

结合基因芯片表达谱研究miRNAs在食管鳞癌中的作用

吴耀松, 陈玉龙, 尹素改, 周发祥

吴耀松, 陈玉龙, 尹素改, 周发祥, 河南中医学院 河南省郑州市 450008

吴耀松, 讲师, 硕士研究生, 主要从事肿瘤分子生物学的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81173177

河南省教育厅自然科学基金资助项目, No. 2010B360004

河南中医学院科技创新人才基金资助项目, No. 2010XCXR C02

作者贡献分布: 吴耀松与陈玉龙所作贡献均等; 课题由陈玉龙设计; 资料收集和数据分析由吴耀松、尹素改及周发祥完成; 论文撰写由陈玉龙与吴耀松完成。

通讯作者: 陈玉龙, 副教授, 450008, 河南省郑州市金水路1号, 河南中医学院分子生物实验中心。cyl72621@163.com

收稿日期: 2011-08-31 修回日期: 2011-10-18

接受日期: 2011-12-18 在线出版日期: 2011-12-28

Identification of differentially expressed miRNAs and mRNAs in esophageal squamous cell cancer by gene microarray

Yao-Song Wu, Yu-Long Chen, Su-Gai Yin, Fa-Xiang Zhou

Yao-Song Wu, Yu-Long Chen, Su-Gai Yin, Fa-Xiang Zhou, Laboratory of Molecular Biology, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, Henan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81173177; the Natural Science Foundation of the Education Department of Henan Province, No. 2010B3600 04; and the Science and Technology Innovation Talent Foundation of Henan University of Traditional Chinese Medicine, No. 2010XCXRC02

Correspondence to: Yu-Long Chen, Associate Professor, Laboratory of Molecular Biology, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, Henan Province, China. cyl72621@163.com

Received: 2011-08-31 Revised: 2011-10-18

Accepted: 2011-12-18 Published online: 2011-12-28

Abstract

AIM: To identify differentially expressed microRNAs (miRNAs) and mRNAs in esophageal squamous cell cancer (ESCC).

METHODS: Differentially expressed miRNAs and mRNAs between ESCC and normal esophageal mucosal tissue were identified by gene microarray. To study the functions of differentially expressed miRNAs, their target genes and genes regulated by these target genes were analyzed using online bioinformatic tools.

RESULTS: Eight differentially expressed miR-

NAs and 1 178 mRNAs were identified. Eight miRNAs had 142 target genes, and 117 genes were regulated by miRNA target genes. Of them, 53 genes relate to KEGG pathway and 14 genes are involved in BioCarta pathways; 137 genes were found to be closely interacted with each other, constituting 433 interaction nodes.

CONCLUSION: Dysregulation of miRNAs can cause abnormal gene expression, which relates to the pathogenesis of ESCC. The eight miRNAs identified in this study and the genes regulated by them or their target gene may play important roles in the pathogenesis of ESCC.

Key Words: Esophageal squamous cell cancer; Microarray; MicroRNAs

Wu YS, Chen YL, Yin SG, Zhou FX. Identification of differentially expressed miRNAs and mRNAs in esophageal squamous cell cancer in esophageal squamous cell cancer by gene microarray. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2011; 19(36): 3687-3691

摘要

目的: 探讨食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell cancer, ESCC)中miRNAs的作用。

方法: 利用基因芯片来分析ESCC和正常组织间的miRNAs和mRNA的表达差异; 为了研究差异miRNA功能, 参考基因mRNA表达数据来分析miRNA靶基因和调节基因。

结果: 得到了8个差异的miRNA和1 178个差异的mRNA。8个miRNA具有142个靶基因, 137个基因被miRNA具有转录因子活性的靶基因调节。其中, 53个基因参与KEGG信号通路, 14个基因与BioCarta通路相关, 137个基因发生相互作用, 构成433边的相互作用网络。

结论: miRNA的调节功能异常可能是导致ESCC基因表达失常的原因, 8个miRNA和受他们调节的基因组成一个相互调节网络, 并在ESCC中发挥重要作用。

关键词: 食管鳞癌; 芯片; miRNA

■背景资料

已有应用基因芯片技术研究miRNA和食管鳞癌的关系报道。由于高通量技术很容易发生假阳性, 且miRNA靶基因预测是研究其功能的关键, 但目前对食管癌miRNA靶基因研究的文献较少。

■同行评议者

高国全, 教授, 中山大学中山医学院生物化学教研室

■研发前沿

miRNA的调控作用及与肿瘤的关系是近年来研究的热点,已有少量miRNA和ESCC关系的研究报道,但是尚未见参考基因表达谱芯片对食管癌相关miRNA的功能进行整体研究的报道。亟待通过实验证实miRNA及其靶基因在ESCC发生发展中的作用。

吴耀松, 陈玉龙, 尹素改, 周发祥. 结合基因芯片表达谱研究miRNAs在食管鳞癌中的作用. 世界华人消化杂志 2011; 19(36): 3687-3691

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3687.asp>

0 引言

食管癌是一种最常见的恶性肿瘤之一。研究显示,食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell cancer, ESCC)占食管癌的95%,这些患者主要分布在亚洲国家,尤其在河南省发病率较高。食管癌患者中,5年生存率仍在30%以下^[1]。对肿瘤产生和发展分子机制的研究有助于肿瘤的预防与治疗。miRNA是一种细胞内高保守性的非基因编码的20-22 nt的小RNA,他们在翻译前水平上,通过结合mRNA的3'端的UTR来行使调节功能,使mRNA降解或阻止其翻译^[2]。miRNA参与了细胞的分化、增殖、凋亡、代谢等生理病理过程,这些miRNA可以起到致癌基因或抑癌基因作用。同时,作为高度组织特异性的生物标记物,对判断肿瘤分类和起因具有潜在的临床参考价值^[3]。寡聚核苷酸miRNA芯片和定量PCR广泛应用于miRNA的研究,已有应用基因芯片技术研究miRNA和食管鳞癌的关系的报道^[4,5],但是高通量的技术很容易发生假阳性。目前,只有很少几个与食管癌相关的差异miRNA通过定量PCR确认其重复性,miRNA靶基因也往往通过网络数据库进行预测,但是对这些靶基因很少进行检测^[4-7]。本文主要应用网络资源,通过挖掘不同研究组数据发现与ESCC相关的miRNA,并参考基因表达谱通过分析其靶基因和调节基因来研究其功能。

1 材料和方法

1.1 材料 GSE6188、GSE13937、GSE20347数据集从GEO数据库中下载, GSE6188和GSE13937包括了ESCC组织和配对正常组织中miRNA的表达数据。GSE6188包含了108个样品,芯片数据中有435人的miRNA(包括122个预测的miRNA序列)。GSE13937包括88个样品,芯片数据中有329个人的miRNA。GSE20347包含了34个ESCC组织和正常组织配对样品,为Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array平台,该平台包含47 000多个转录子和变异体,涵盖了38 500个已经定性清楚的人类基因。

1.2 方法 本研究主要应用BRB-ArrayTools 4.0软件进行数据挖掘。首先排除相对表达基因中

位数任一方向(高于、低于)大于1.5倍不到整个芯片数20%的基因数据,或缺失值超过50%的基因数据。肿瘤和正常组织间的差异miRNA必须满足以下3个条件: (1) $P < 0.01$; (2) $P < 0.01$ 且 $FDR < 0.05$; (3)正常组织和肿瘤组织表达的比率在1.5与0.67之间。正常/肿瘤组织 < 1 被认为是上调,正常/肿瘤组织 > 1 被认为是下调。差异miRNA在GSE6188和GSE13937数据集中的交集认为是ESCC中特异miRNA。

差异miRNA必须满足3个统计条件: (1) $P < 0.001$; (2) $P < 0.001$ 且 $FDR < 0.005$; (3)正常/肿瘤组织在0.5-2之间。

公共数据库TARGETSCAN用来预测miRNA的靶基因,由于miRNA主要能降解mRNA和阻滞翻译,所以miRNA的表达与靶基因应该呈负相关关系,利用TARGETSCAN预测的靶基因和具有相反表达方向的差异表达mRNA的交集,被认为是最有意义的miRNA靶基因。

应用<http://david.abcc.ncifcrf.gov/>在线分析靶基因的本体功能和信号途径;用STRING和PSTING对靶基因进行相互作用分析<http://string.embl.de>, http://pstiing.licr.org/search/a_start_batch.jsp;用BRB-ArrayTools 4.0软件分析转录因子。

2 结果

2.1 正常组织和ESCC之间差异miRNA的数量和上下调趋势 在GSE6188中有50个差异的miRNA,其中24个上调,26个下调;在GSE13937中有26个不同的miRNA,其中13个上调,13个下调。这2个数据库中同时表达的差异miRNA有8个(ESCC特异miRNA),其中6个下调,分别是: hsa-miR-100, hsa-miR-1, hsa-miR-133a, hsa-miR-375, hsa-miR-203, hsa-miR-125b; 2个上调,分别是hsa-miR-181a, hsa-miR-146b。

2.2 正常组织和ESCC之间差异mRNA的数量和上下调趋势 满足条件的有1 547转录子,代表1 178个基因,其中536个上调,642个下调。上调基因参与了以下一些生物过程,如细胞周期、新陈代谢、翻译调控、DNA转录、细胞粘连、DNA降解的启动、细胞增殖、氧化损伤以及细胞骨架的形成。下调基因参与的生物过程包括氧化损伤、信号转导、脂类代谢、角质细胞的分化、氨基酸的磷酸化、蛋白质水解、炎症反应、离子转换、表皮生长和凋亡。

2.3 差异表达的miRNA的靶基因和最有意义靶

■相关报道

Guo等报道了利用miRNA表达谱研究了miRNA与食管鳞癌患者生存关系;Athe等报道了miRNA表达与食管癌鳞癌和腺癌的关系;Zhang等通过观察了食管癌鳞癌血清miRNA表达谱发现miRNA表达谱可以作为ESCC诊断的指纹图谱。

表 1 预测靶基因、最有意义靶基因、转录因子和被调节基因数目

miRNA	预测靶基因	最有意义靶基因	转录因子	被调节基因数目
miR-100	40	2	0	0
miR-1	584	31	ETS1, TAL1, ARB, SMAD4	82
miR-133a	502	27	RARB, sp1, sp3, sox4, HLF	84
miR-375	141	7	sp1	55
miR-203	558	25	sp1, ETS2, ESR1, SMAD3	69
miR-125b	604	24	ETS1, SMAD4, stat3, E2F2	47
miR-181a	892	57	ETS1, PPARA, ESR1, FLT1, CREB1, FOS, CEBPA, EGR1	36
miR-146b	114	4	ESR1	4

■ 创新盘点

通过生物信息学方法, 结合miRNA芯片和基因表达谱芯片数据, 挖掘ESCC相关miRNA及其靶基因和调节基因, 探讨了miRNA在ESCC中作用。

基因 预测到了3 435个靶基因和142个最有意义的靶基因(表1)。

2.4 靶基因中转录因子及调控基因 利用BRB-ArrayTools4.0软件分析差异mRNA的转录因子。只有既是差异基因转录因子又是miRNA预测靶基因才被考虑。被这些转录因子调节的基因可认为被差异miRNA间接调节的基因。有19个转录子和137个基因, 其中, 20个基因也是最有意义的靶基因, 结果见表1。

2.5 差异miRNA调控的基因本体和信号通路 通过DAVID工具在线分析受差异miRNA调控的142条最有意义靶基因和137个间接调控基因(20条相互重复)的本体功能和信号通路。生物过程主要有: 对损伤的反应、细胞增殖、组织缺氧、细胞运动、凋亡、翻译和生物合成过程。细胞组织主要包括: 细胞外基质、细胞膜围成的腔、细胞表面和细胞核。细胞功能主要包括: DNA连接、细胞外基质连接、酶抑制活性、转录子活性、结合生长因子、细胞骨架蛋白连接和钙离子联系。有53个基因参与KEGG通路中, 其中, 14个基因参与了ECM受体的相互作用, 25个基因参与肿瘤通路, 18个基因参与表面黏附, 9个基因与胞吞有关, 5个基因参与p53信号通路, 9个基因调控肌动蛋白骨架, 6个基因参与黏着连接, 5个基因和白细胞的穿血管转移有关, 5个基因参与TGF信号通路, 14个基因与凋亡信号通路相关, 14个基因参与了金属蛋白酶的固定, 6个基因通过过氧化物酶体与PPARa参与基因的调控, 3个基因参与纤维蛋白溶解途径。

2.6 不同基因相互作用的分析 在<http://string.embl.de>网站上输入了此259个基因, 选择物种为人类, 信任度大于0.70。发现137个基因相互作用密切, 构成433边的相互作用网络。其中24条基因参与了肿瘤信号通路, 14条基因参与了基质

受体相互作用, 18条基因参与了表面黏附, 5条基因参与了参与p53信号通路; 他们参与的生物过程主要为对氧化、激素的反应, 细胞迁移、黏附、基因转录等。

3 讨论

miRNA与肿瘤的发生、发展有密切关系, 他们在正常组织和癌组织之间存在差异表达。一些研究已经发现多个与ESCC相关的miRNA。Feber等^[8]研究表明miRNA-203和205在食管鳞癌和腺癌中的表达比在正常组织中低2-10倍。为了研究ESCC相关miRNA, 我们利用GEO网络数据库, 下载了与ESCC相关miRNA表达的GSE6188和GSE13937数据集, 挖掘出了正常组织和ESCC差异表达miRNA, 发现了8个不同的miRNA, 大部分(其中有6个)是下调的, 这与他人的研究结果一致, 如Lu等^[9]发现miRNA在癌组织中的表达比在正常组织中低, 这个结果表明大多数的miRNA可能作为抑癌基因。

已有研究发现, 这8条miRNA与肿瘤密切相关。在基因组处于同一簇中的miR-1和miR-133a在肿瘤中常常是共表达和下调, 可认为是抑癌基因^[10]。在OSCC组织和细胞株中, miR-100和miR-125b呈下调, 用外源性的miR-125b和miR-100细胞共转染可明显减少细胞增殖^[11]。在鼻咽癌和卵巢癌中, miR-100也被发现下调^[12]。有意思的是, 在ESCC血清样品中, miR-133a和miR-100发现也是下调的, 表明这2个miRNA可能成为ESCC中非创伤性的分子标记物^[13]。miR-203也是抑癌基因, 常常以肿瘤特有的方式高度甲基化而表现沉默^[14]。在胃癌和ESCC中, 发现miR-203低表达。在体内、外的研究中, miR-375的过表达明显地抑制了胃癌细胞的增值, 降低JAK2蛋白水平的表达^[15,16]。作为

■应用要点

所挖掘出的ESCC相关miRNA及其靶基因和调节基因,通过实验进一步验证后有望成为ESCC分子标志物,其功能对探讨ESCC分子机制有重要意义。

miR-181家族中的一员,miR-181a在不同的肿瘤中都是下调,但在我们关于ESCC的研究中高表达。除此之外,其他成员如miR-181b、miR-181c以及miR181d也显示表达有一定的增高(没有超过1.5倍)。通过和非肿瘤组织对比,在肾癌和甲状腺乳头癌中,miR-146b的表达水平也是增高的。同时,许多的研究表明,在体外试验中miRNA-146b能够减少神经胶质瘤的转移和浸润^[17,18]。这些研究表明miRNA-146b表达水平的降低和癌变有关。

尽管miRNA广泛在生长、平衡、各种疾病状态下发挥功能,但miRNA怎样调控这些特有的生物通路还不清楚^[19]。因为miRNA的生物作用主要通过他对目标蛋白表达的调控来实现,因此,对任何miRNA功能的研究来说,准确地预测miRNA的靶基因是非常必要的。很多的方法用来预测目标基因,如TargetScan、PITA、MiRecords、TarBase和PicTar等。但由于转录后调节的背景依赖性,这些方法不能确定在特有组织中的靶基因表达。综合分析miRNA和基因表达谱数据有助于提高对miRNA-mRNA的相互关系的功能阐释^[20]。因为如果miRNA序列和靶基因序列能够完美互补,则主要表现靶基因转录本的降解,因此miRNA的表达和靶基因的转录本之间的关系应该是负相关的。通过分析GSE20347数据集,我们发现在正常组织和ESCC之间有1 178个不同的mRNA, 142个差异miRNA最有意义的靶mRNA。这些基因主要参与了翻译调控、细胞粘连、凋亡和抗凋亡、免疫反应和信号转导。其中, 8个基因参与了集中粘连信号通路;在ECM受体通路中5个基因相互作用; 6个基因参与微管形成骨架的调控。

在本文中,我们发现许多miRNA的靶基因具有转录因子的作用。miRNA也能够通过他们的靶基因来调控癌基因的转录。为了研究在ESCC中差异miRNA靶基因转录调控作用,我们首先分析了不同mRNA的转录因子,然后寻找这些转录因子和不同的miRNA靶基因的交集部分,只有被交集中转录因子调节且和miRNA表达上下调趋势相反的基因才被考虑。我们发现19个转录因子和137个被调节基因。这137个被调控基因和142个最有意义靶基因通过不同的miRNA受到调节,他们参与许多很重要的生物过程。在这些基因中,发现137个基因之间相互作用非常紧密,这些基因相应蛋白分子,彼此之间要么物理结合、要么相互催化或抑制、要么相

互修饰,比如TIMP1受到转录因子STAT3和SP1的转录调节,同时TIMP1和MMP9、MMP2、MMP13、MMP3相互接触并抑制其活性^[21,22]。从他们参与信号通路和生物过程说明这些基因与肿瘤发生、发展密切相关,特别是和肿瘤的浸润、转移有关。非常有趣的是,其中有18条基因和激素(7条与雌激素)刺激反应有关,已有研究表明食管癌发生及预后和性激素密切相关^[23],这说明miRNA和其调控的基因参与了此过程。

总之,我们的研究表明, 8个miRNA和其所调控基因组成了一个相互调节网络,在ESCC中起着非常重要的作用。本研究从一个全新的角度理解ESCC的分子机制,有助于寻找新的药物治疗靶点。

4 参考文献

- 1 Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2241-2252
- 2 Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 2009; 136: 215-233
- 3 Ono K, Tako M, Hamaguchi K, Ogino K, Isoda Y. [A case report of aorto-carotid bypass with use of saphenous vein in advanced stage of aortitis syndrome (author's transl)]. *Kokyu To Junkan* 1975; 23: 1015-1019
- 4 Guo Y, Chen Z, Zhang L, Zhou F, Shi S, Feng X, Li B, Meng X, Ma X, Luo M, Shao K, Li N, Qiu B, Mitchelson K, Cheng J, He J. Distinctive microRNA profiles relating to patient survival in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2008; 68: 26-33
- 5 Mathé EA, Nguyen GH, Bowman ED, Zhao Y, Budhu A, Schetter AJ, Braun R, Reimers M, Kumamoto K, Hughes D, Altorki NK, Casson AG, Liu CG, Wang XW, Yanaihara N, Hagiwara N, Dannenberg AJ, Miyashita M, Croce CM, Harris CC. MicroRNA expression in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus: associations with survival. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 6192-6200
- 6 Lin RJ, Xiao DW, Liao LD, Chen T, Xie ZF, Huang WZ, Wang WS, Jiang TF, Wu BL, Li EM, Xu LY. MiR-142-3p as a potential prognostic biomarker for esophageal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol* 2011 Aug 22 [Epub ahead of print]
- 7 Wu BL, Xu LY, Du ZP, Liao LD, Zhang HF, Huang Q, Fang GQ, Li EM. MiRNA profile in esophageal squamous cell carcinoma: downregulation of miR-143 and miR-145. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 79-88
- 8 Feber A, Xi L, Luketich JD, Pennathur A, Landreneau RJ, Wu M, Swanson SJ, Godfrey TE, Little VR. MicroRNA expression profiles of esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 255-260; discussion 260
- 9 Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D, Sweet-Cordero A, Ebert BL, Mak RH, Ferrando AA, Downing JR, Jacks T, Horvitz HR, Golub TR. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 2005; 435: 834-838
- 10 Yoshino H, Chiyomaru T, Enokida H, Kawakami K, Tatarano S, Nishiyama K, Nohata N, Seki N, Nakagawa M. The tumour-suppressive function of

- miR-1 and miR-133a targeting TAGLN2 in bladder cancer. *Br J Cancer* 2011; 104: 808-818
- 11 Shi W, Alajez NM, Bastianutto C, Hui AB, Mocanu JD, Ito E, Busson P, Lo KW, Ng R, Waldron J, O'Sullivan B, Liu FF. Significance of Plk1 regulation by miR-100 in human nasopharyngeal cancer. *Int J Cancer* 2010; 126: 2036-2048
 - 12 Zhang C, Wang C, Chen X, Yang C, Li K, Wang J, Dai J, Hu Z, Zhou X, Chen L, Zhang Y, Li Y, Qiu H, Xing J, Liang Z, Ren B, Yang C, Zen K, Zhang CY. Expression profile of microRNAs in serum: a fingerprint for esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Chem* 2010; 56: 1871-1879
 - 13 Chim CS, Wong KY, Leung CY, Chung LP, Hui PK, Chan SY, Yu L. Epigenetic inactivation of the hsa-miR-203 in haematological malignancies. *J Cell Mol Med* 2011; 15: 2760-2767
 - 14 Matsushima K, Isomoto H, Kohno S, Nakao K. MicroRNAs and esophageal squamous cell carcinoma. *Digestion* 2010; 82: 138-144
 - 15 Zhang X, Yan Z, Zhang J, Gong L, Li W, Cui J, Liu Y, Gao Z, Li J, Shen L, Lu Y. Combination of hsa-miR-375 and hsa-miR-142-5p as a predictor for recurrence risk in gastric cancer patients following surgical resection. *Ann Oncol* 2011; 22: 2257-2266
 - 16 Shin KH, Bae SD, Hong HS, Kim RH, Kang MK, Park NH. miR-181a shows tumor suppressive effect against oral squamous cell carcinoma cells by downregulating K-ras. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 404: 896-902
 - 17 Chou CK, Chen RF, Chou FF, Chang HW, Chen YJ, Lee YF, Yang KD, Cheng JT, Huang CC, Liu RT. miR-146b is highly expressed in adult papillary thyroid carcinomas with high risk features including extrathyroidal invasion and the BRAF(V600E) mutation. *Thyroid* 2010; 20: 489-494
 - 18 Xia H, Qi Y, Ng SS, Chen X, Li D, Chen S, Ge R, Jiang S, Li G, Chen Y, He ML, Kung HF, Lai L, Lin MC. microRNA-146b inhibits glioma cell migration and invasion by targeting MMPs. *Brain Res* 2009; 1269: 158-165
 - 19 Nam S, Li M, Choi K, Balch C, Kim S, Nephew KP. MicroRNA and mRNA integrated analysis (MMIA): a web tool for examining biological functions of microRNA expression. *Nucleic Acids Res* 2009; 37: W356-W362
 - 20 Identification of common microRNA-mRNA regulatory biomodules in human epithelial cancers. *Chin Sci Bull* 2010; 55: 3576-3589
 - 21 Roderfeld M, Graf J, Giese B, Salguero-Palacios R, Tschuschner A, Müller-Newen G, Roeb E. Latent MMP-9 is bound to TIMP-1 before secretion. *Biol Chem* 2007; 388: 1227-1234
 - 22 Nagase H, Meng Q, Malinovsky V, Huang W, Chung L, Bode W, Maskos K, Brew K. Engineering of selective TIMPs. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 878: 1-11
 - 23 Rashid F, Khan RN, Iftikhar SY. Probing the link between oestrogen receptors and oesophageal cancer. *World J Surg Oncol* 2010; 8: 9

■同行评价

本研究设计合理, 结果可靠, 具有一定的参考价值.

编辑 曹丽鸥 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》入选北京大学图书馆 2008年版《中文核心期刊要目总览》

本刊讯 《中文核心期刊要目总览》(2008年版)采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、获国家奖或被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达80余种, 统计文献量达32 400余万篇次(2003-2005年), 涉及期刊12 400余种. 本版还加大了专家评审力度, 5 500多位学科专家参加了核心期刊评审工作. 经过定量评价和定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1 980余种核心期刊, 分属七大编73个学科类目. 《世界华人消化杂志》入选本版核心期刊库(见R5内科学类核心期刊表, 第66页). (编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)