

β2糖蛋白I与乙型肝炎表面抗原的结合作用

何川, 高普均, 荆雪, 吴扬

何川, 吴扬, 吉林大学第一医院急诊内科 吉林省长春市 130000

高普均, 吉林大学第一医院肝胆胰内科 吉林省长春市 130000

荆雪, 青岛大学医学院附属医院消化内科 山东省青岛市 266000

何川, 医师, 主要从事肝脏疾病方面的研究.

吉林省科技计划项目基金资助项目, No. 200705106

作者贡献分布: 何川与高普均对此文所作贡献均等; 此课题由高普均设计; 研究过程由何川操作完成; 研究样本收集由荆雪与吴扬完成; 本论文写作由何川与高普均完成.

通讯作者: 高普均, 教授, 博士生导师, 130000, 吉林省长春市新民大街71号, 吉林大学第一医院肝胆胰内科. pujun-gao@163.com
电话: 0431-88781558

收稿日期: 2010-12-07 修回日期: 2011-03-05

接受日期: 2011-03-16 在线出版日期: 2011-03-28

Factors affecting binding of beta 2-glycoprotein I to hepatitis B surface antigen in the serum of patients with chronic hepatitis B

Chuan He, Pu-Jun Gao, Xue Jing, Yang Wu

Chuan He, Yang Wu, Department of Emergency Medicine, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130000, Jilin Province, China

Pu-Jun Gao, Department of Hepatology, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130000, Jilin Province, China

Xue Jing, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Medical College of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Supported by: the Science Foundation of Jilin Province, No. 200705106

Correspondence to: Professor Pu-Jun Gao, Department of Hepatology, the First Hospital of Jilin University, 71 Xinmin Avenue, Changchun 130000, Jilin Province, China. pujun-gao@163.com

Received: 2010-12-07 Revised: 2011-03-05

Accepted: 2011-03-16 Published online: 2011-03-28

Abstract

AIM: To investigate factors affecting binding of beta 2-glycoprotein I (β2-GPI) to hepatitis B surface antigen (HBsAg) in the serum of patients with chronic hepatitis B (CHB).

METHODS: Recombinant HBsAg (rHBsAg) was radiolabeled with Na ¹²⁵I and used to measure the affinity constant (K_a) of serum β2-GPI or recombinant β2-GPI with HBsAg. Serum

samples were collected from 9 HBeAg-positive, 9 HBeAg-negative CHB patients and 5 normal controls to measure the binding rate of ¹²⁵I-β2-GPI with serum HBsAg.

RESULTS: There was no statistically significant difference between the affinity constants of serum β2-GPI and recombinant β2-GPI with HBsAg [(2.795 ± 1.846) × 10⁸ L/mol vs (3.001 ± 1.049) × 10⁸ L/mol]. A significant difference was noted in the binding rate of I-β2-GPI with HBsAg between HBeAg-positive and -negative patients (33.200% ± 11.960% vs 54.540% ± 9.990%, *P* < 0.05) and between HBeAg-positive patients with different ALT levels (42.392% ± 6.860% vs 21.720% ± 1.442%, *P* < 0.05).

CONCLUSION: The binding affinity of β2-GPI to serum HBsAg is strong in CHB patients, which is not affected by the glycosylation of β2-GPI. HBeAg and ALT levels affect the binding of HBsAg to β2-GPI in the serum of CHB patients.

Key Words: Beta 2-glycoprotein I; Hepatitis B surface antigen; Protein binding

He C, Gao PJ, Jing X, Wu Y. Factors affecting binding of beta 2-glycoprotein I to hepatitis B surface antigen in the serum of patients with chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(9): 887-891

摘要

目的: 探讨慢性乙型肝炎(CHB)患者血清与β2糖蛋白I(β2-GPI)结合的影响因素.

方法: 利用¹²⁵I标记rHBsAg和β2-GPI, 通过液相放射免疫法分别测定血浆中β2-GPI、大肠杆菌M15表达的rβ2-GPI与¹²⁵I-HBsAg的结合常数(K_a). 选取23例血清, 其中CHB HBeAg阳性组9例, CHB HBeAg阴性组9例, 正常对照组5例, 测定其与¹²⁵I-β2-GPI的结合率.

结果: 血浆β2-GPI组和rβ2-GPI组的K_a值分别为(2.795 ± 1.846) × 10⁸ L/mol、(3.001 ± 1.049) × 10⁸ L/mol. 利用嵌套实验设计分析, 两组来源不同的β2-GPI的结合常数(K_{a1}、K_{a2})无统

■背景资料

β2糖蛋白I(β2-GPI)是多种脂蛋白的组成成分, 是抗磷脂综合征(APS)的一种自身抗原, 近年研究表明其可能在HBV嗜肝过程中起到关键受体或中介分子的作用.

■同行评议者

范小玲, 主任医师, 北京地坛医院综合科

■ 研发前沿

近年来, β 2-GPI与乙型病毒性肝炎及肝癌的相关性研究成为新热点。

计学差异. HBeAg阳性组与阴性组的结合率具有统计学差异($33.200\% \pm 11.960\%$ vs $54.540\% \pm 9.990\%$, $P < 0.05$). 并发现HBeAg阳性组内的不同水平ALT的结合率有差异($42.392\% \pm 6.860\%$ vs $21.720\% \pm 1.442\%$, $P < 0.05$).

结论: 血浆中HBsAg与 β 2-GPI可能有较强的亲和力, β 2-GPI的糖基化结构对二者结合作用无影响. HBeAg、ALT影响HBsAg与 β 2-GPI的结合.

关键词: β 2糖蛋白I; 乙型肝炎表面抗原; 蛋白结合

何川, 高普均, 荆雪, 吴扬. β 2糖蛋白I与乙型肝炎表面抗原的结合作用. 世界华人消化杂志 2011; 19(9): 887-891

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/887.asp>

0 引言

HBV感染具有多种临床转归, 包括最初隐匿感染到终末期肝病和肝细胞癌, 自然病程持续数十年. 在自限性感染中, 最关键的是早期HBsAg的清除和HBsAb的产生, 但若HBV持续存在, 将发展为慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)或CHB携带者. 虽然每年近0.5%-1.0%的乙型肝炎携带者能够实现HBsAg转阴, 并且大多数可以产生HBsAb^[1]. 但HBsAg持续存在将增加患者发展为肝细胞癌的危险度. 研究已明确这种进行性疾病与一些危险因素有关, 包括年龄、男性、HBV基因C型、HBV DNA高复制水平以及长期饮酒史^[2]. 针对HBV这种嗜肝性人们进行广泛的研究. β 2糖蛋白I(β 2-glycoprotein I, β 2-GPI)是血浆中一种较丰富的蛋白, 是多种脂蛋白的组成成分. 研究表明, β 2-GPI可与重组乙型肝炎病毒表面抗原(recombinant hepatitis B surface antigen, rHBsAg)特异性结合^[3], 推断 β 2-GPI可能参与HBV嗜肝过程. 本研究组已鉴定出 β 2-GPI在肝细胞膜上的结合蛋白-膜联蛋白II(Annexin II), 并提出 β 2-GPI可能作为HBsAg的中介分子参与HBV的感染^[4]. 本研究利用放射性免疫分析法(radioimmunoassay, RIA)进一步测定二者的结合常数(K_a), 并通过测定CHB患者血清与 β 2-GPI的结合率, 初步探讨 β 2-GPI与HBsAg结合的影响因素, 以期对HBV嗜肝机制研究提供实验基础.

1 材料和方法

1.1 材料 碘化钠- ^{125}I 购自成都中核高通同位素股份有限公司; HBsAg阳性血清标准品, 购自中国药品生物制品检定所; 人血浆中提取的 β 2-GPI,

由江苏大学基础医学院惠赠; 重组菌pQE30-h β 2-GPI由吉林大学白求恩第一医院中心实验室提供; 人rHBsAg由吉林省长春生物制品研究所惠赠; 镍离子亲和层析柱(Ni^{2+} -NTA)购自Qia-gen公司; DNase I酶购自美国Pharmacia公司.

1.2 方法

1.2.1 ^{125}I 标记rHBsAg和 β 2-GPI: 采用氯胺-T法. 将218 mg/L的HBsAg用20 mmol/L pH7.5 PBS溶液稀释为10 mg/L, 共标记3组. 在反应试管内, 依次加入HBsAg 0.5 g/L, $\text{Na } ^{125}\text{I } 3.7 \times 10^{12}$ Bq/L, 氯胺-T 10 g/L, 混匀, 反应约2 min. 再加入10 g/L偏重亚硫酸钠, 混匀, 终止反应. 经Sephadex-G-25柱纯化, 每组15管. 通过上述同样方法标记 β 2-GPI. 每管样品均经放射免疫 γ -测量仪测量每分钟计数率(cpm). 计算标记 ^{125}I -HBsAg、 ^{125}I - β 2-GPI的比活性.

1.2.2 重组 β 2-GPI的表达: 对大肠杆菌M15(h β 2-GPI cDNA/pQE30)进行筛选, 对最佳诱导时间和浓度进行优化. 包涵体选取Ni-NTA凝胶亲和层析, 稀释法和透析法对目的蛋白进行复性, BCA法测定r β 2-GPI的含量.

1.2.3 测定 β 2-GPI与rHBsAg结合的结合常数: 实验分为两组, 一组为人血浆中提取的 β 2-GPI, 另一组为大肠杆菌M15表达的r β 2-GPI. 采用竞争结合法, 取梯度反应浓度的 β 2-GPI、r β 2-GPI, 总反应体积100 μL . 根据最佳结合温度37 $^{\circ}\text{C}$, 最佳结合时间为4 h, 均采用双管重复反应. HBsAg阳性血清为标准品, 分离结合部分. 使用放射免疫 γ -测量仪测量沉淀物的放射计数. 利用Logit-Log坐标轴上绘制RIA标准曲线, 求得 K_a .

1.2.4 测定 ^{125}I - β 2-GPI与CHB患者血清的结合率: 共收集23份血清, 包括9份HBeAg阳性、9份HBeAg阴性的CHB患者血清和5份正常对照血清. CHB患者血清相关因素包括HBsAg定量、DNA定量、ALT水平(以于正常上限2倍为界), HBsAg标准品0.5 mL加入PBS 0.5 mL进行倍比稀释, 分别与23份血清结合, 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴, 反应4 h. 取109.4 mg/L ^{125}I - β 2-GPI加入上述样本中, 反应2 h, 加入分离剂, 离心, 弃上清, 使用放射免疫 γ -测量仪测量沉淀物的放射计数.

统计学处理 实验数据以mean \pm SD表示, 两组 β 2-GPI与rHBsAg的 K_a 用浓度(10^8 mol/L)表示, 采用嵌套实验设计. β 2-GPI与患者血清的结合率用百分率(%)表示, 组间采用秩和检验. 以上均以 $P < 0.05$ 具有统计学差异.

2 结果

2.1 ^{125}I 标记rHBsAg、 β 2-GPI 绘制经Seph-

表 1 两组 $\beta 2$ -GPI与HBsAg结合的 K_a (mean \pm SD)

	人血浆中 $\beta 2$ -GPI				<i>E. coli</i> 表达的r $\beta 2$ -GPI			
蛋白浓度($\mu\text{g/L}$)	1 240	300	75	18	1 300	325	80	20
$K_a(10^8 \text{ L/mol})$	2.075 ± 0.049	2.250 ± 0.099	5.500 ± 0.665	1.355 ± 0.064	2.055 ± 0.106	2.220 ± 0.028	3.485 ± 0.050	4.245 ± 0.134

$F = 0.04, P = 0.8522$.

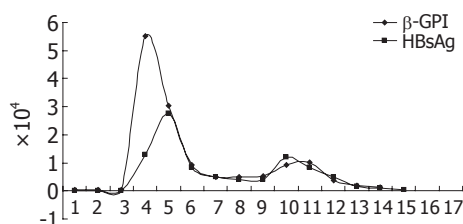


图 1 SephadexG-25分离标志物洗脱曲线. 第1峰: 标记蛋白峰约在4-6 mL处, 即分别为 ^{125}I 标记rHBsAg、 $\beta 2$ -GPI; 第2峰: 游离 ^{125}I 约在9-11 mL处.

dexG-25层析柱分离标记的rHBsAg、 $\beta 2$ -GPI和游离碘的洗脱曲线(图1). 计算 ^{125}I 标记rHBsAg、 $\beta 2$ -GPI的比活度: ^{125}I -rHBsAg的比活度 = $(2.6-2.8) \times 10^6 \text{ Bq}/\mu\text{g}$; ^{125}I - $\beta 2$ -GPI的比活度 = $(5.8-6.0) \times 10^6 \text{ Bq}/\mu\text{g}$.

2.2 重组 $\beta 2$ -GPI的表达 以 $75 \mu\text{g/L}$ 的 $\beta 2$ -GPI为代表, 筛选最佳反应温度和浓度(图2). 可知在 37°C 和4 h的条件下, 两者呈梯度线性且结合较稳定.

2.3 r $\beta 2$ -GPI的含量 BCA法测得r $\beta 2$ -GPI的含量约为 $260 \mu\text{g/L}$ (图3).

2.4 两组来源不同的 $\beta 2$ -GPI与rHBsAg的 K_a 值 人血浆 $\beta 2$ -GPI组: $K_{a1} = (2.795 \pm 1.846) \times 10^8 \text{ L/mol}$; r $\beta 2$ -GPI组: $K_{a2} = (3.001 \pm 1.049) \times 10^8 \text{ L/mol}$ (表1).

2.5 23份血清与 $\beta 2$ -GPI的结合率 经统计学分析, HBeAg阳性组与阴性组的结合率有显著统计学差异($33.200\% \pm 11.960\%$ vs $54.540\% \pm 9.990\%$, $P < 0.05$), 且HBeAg阳性组内的结合率有统计学差异($P < 0.05$, 表2).

3 讨论

$\beta 2$ -GPI又称为载脂蛋白H(ApoH), 是一种相对分子质量约为 $46\ 000 \text{ Da}$ 的高度糖基化的血浆蛋白. 具有强亲脂特性, 血浆中约有30%左右的 $\beta 2$ -GPI与脂类化合物结合. 他是乳糜微粒(chylomicron, CM)、极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)及高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)的组成成分. 多年来关于HBV

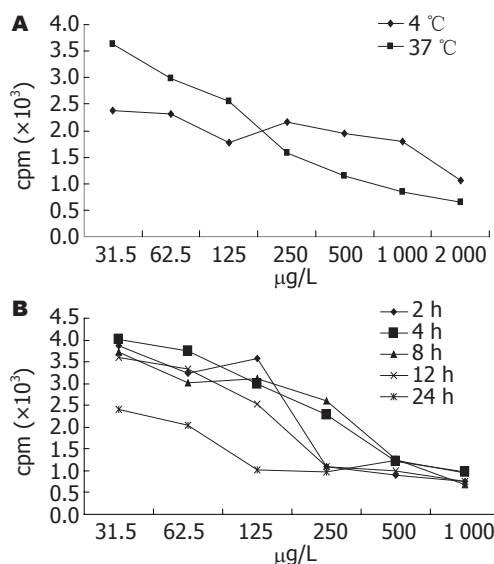


图 2 $\beta 2$ -GPI与rHBsAg结合的最佳反应温度与时间曲线图. A: 温度; B: 时间. 梯度浓度的 $\beta 2$ -GPI与 ^{125}I -rHBsAg结合, 分别在 4°C 和 37°C 发生结合反应, 选择时间为2、4、8、12、24 h.

入肝的关键膜受体或中介分子尚未确定. Neurath等^[5]鉴定了与HBV表面的脂质结合的多种受体, 后Mehdi等^[3]证实了介导rHBsAg与肝细胞膜表面结合的蛋白是 $\beta 2$ -GPI, 故推断作为脂蛋白组分的 $\beta 2$ -GPI可能与HBV结合后发生变构, 随着CM和HDL入肝. 这种结合具有饱和性, 可被过量的rHBsAg、HBsAb、抗 $\beta 2$ -GPI抗体所阻断^[6]. 在HCV感染相关研究中也发现有脂蛋白的参与^[7]. 本课题组利用肝癌细胞株SMMC-7721鉴定出与人 $\beta 2$ -GPI特异结合的蛋白, 即Annexin II^[4], 推断 $\beta 2$ -GPI作为HBsAg的桥接分子与Annexin II组成复合物以某种方式入肝. 研究表明, 这种复合物可激活NF- κB 信号转导通路, 可能促进乙型肝炎慢性化和肝细胞癌的发生发展^[8]. 同时, 也有研究提示 $\beta 2$ -GPI的基因多态性可能是HBV感染肝细胞的原因之一^[9]. 本研究通过测定人 $\beta 2$ -GPI与rHBsAg的 K_a , 说明二者结合力较强, 进而推断二者在血浆中较易形成复合物. 这种复合物很可能与肝细胞表面的Annexin II或其他膜蛋白结合, 参与CHB的发生与发展.

蛋白质糖基化是蛋白质翻译后的一种加工

■ 相关报道

$\beta 2$ -GPI作为HBsAg的桥接分子可激活核因子- κB (NF- κB)信号转导通路, 可能促进乙肝慢性化和肝细胞癌的发生发展.

■创新盘点

本研究利用放射性免疫法检测 $\beta 2$ 糖蛋白I与HBsAg的结合常数,并探讨慢性乙型肝炎患者血清与 $\beta 2$ -GPI结合的影响因素,迄今尚无文献报道。

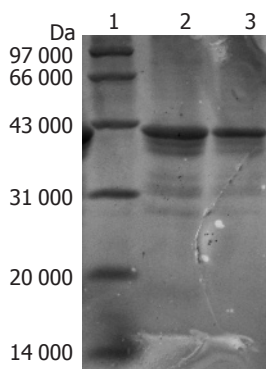


图3 重组 $\beta 2$ -GPI的表达。
1: 标准蛋白Marker; 2, 3:
 $\beta 2$ -GPI。

过程,在肽链合成的同时或合成后,在酶的催化下,糖链被接到肽链上的特定糖基化位点。有研究发现,部分蛋白质的糖基化对免疫功能的影响很大^[10],但此方面研究尚不深入。 $\beta 2$ -GPI是由326个氨基酸残基组成高度糖基化的单链亲水蛋白,根据 $\beta 2$ -GPI基因克隆和氨基酸序列分析结果,其结构中可能有4个N端-糖苷键^[11]。学者常用Sf9细胞系统和杆状病毒表达人r $\beta 2$ -GPI^[12],也有人利用*E.coli*表达的重组蛋白进行研究^[13]。有研究认为, $\beta 2$ -GPI的第V区和第I区能与带负电荷磷脂稳定结合,其糖基化与磷脂的结合能力无关^[14]。在APS研究中发现, $\beta 2$ -GPI与aPL结合后表面结构发生变化,失去其原有的抗凝作用,使机体易形成血栓^[15],参与APS的疾病。另有研究表明,原核系统表达的r $\beta 2$ -GPI无糖基化并不影响其免疫活性,仍被APS自身抗体识别并攻击^[13],糖基化与否并不影响 $\beta 2$ -GPI的免疫活性,即其抗原性不变。本研究利用原核系统表达蛋白无糖基化的“缺点”,测定无糖基化的r $\beta 2$ -GPI与HBsAg的 K_a ,并与人血浆中 $\beta 2$ -GPI的 K_a 进行比较。发现两组来源不同的 $\beta 2$ -GPI的 K_a 无差异,即 $\beta 2$ -GPI的糖基化结构并不影响其与HBsAg的结合。分析上述可能的原因是, $\beta 2$ -GPI是依赖于特定的一级结构上的氨基酸残基肽段与rHBsAg结合,而与糖基化结构关系不大。

HBeAg是HBV的一种保护性抗原,他在HBV感染和复制的过程中所起的作用尚不明确。本研究通过比较3组不同患者血清与 $\beta 2$ -GPI的结合率,得出HBeAg阳性组的 $\beta 2$ -GPI结合率与HBeAg阴性组、正常对照组均有差异,并且ALT的水平也影响结合率。我们初探到HBeAg、ALT在 $\beta 2$ -GPI与HBsAg结合中起到一定的作用,而具体作用仍需进一步研究。因此,将扩大样本量进一步观察HBeAg在HBV感染过程中所起的作用。

总之, $\beta 2$ -GPI作为HBV感染肝细胞的中介分子,在血浆中与HBsAg结合较强,且其糖基化

表2 HBeAg阳性组与 $\beta 2$ -GPI的结合率

分组	n	结合率(%)
ALT = N	5	42.392 ± 6.860 ^a
ALT ≥ 2N	4	21.720 ± 1.442

^a $P < 0.05$ vs ALT ≥ 2N. N: ALT正常值。

结构对二者结合作用无影响。HBeAg、ALT在血清中的作用可能影响HBV的生命周期,此方面需进一步深入研究。

4 参考文献

- 1 Chu CM, Liaw YF. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: appreciably high rates during a long-term follow-up. *Hepatology* 2007; 45: 1187-1192
- 2 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539
- 3 Mehdi H, Kaplan MJ, Anlar FY, Yang X, Bayer R, Sutherland K, Peeples ME. Hepatitis B virus surface antigen binds to apolipoprotein H. *J Virol* 1994; 68: 2415-2424
- 4 时阳, 刘雅文, 高普均, 高沿航, 谭岩. 肝细胞膜上 $\beta 2$ 糖蛋白I受体的鉴定. *中华医学杂志* 2007; 87: 2429-2431
- 5 Neurath AR, Strick N. The putative cell receptors for hepatitis B virus (HBV), annexin V, and apolipoprotein H, bind to lipid components of HBV. *Virology* 1994; 204: 475-477
- 6 Mehdi H, Yang X, Peeples ME. An altered form of apolipoprotein H binds hepatitis B virus surface antigen most efficiently. *Virology* 1996; 217: 58-66
- 7 Pumeechockchai W, Bevitt D, Agarwal K, Petropoulou T, Langer BC, Belohradsky B, Bassendine MF, Toms GL. Hepatitis C virus particles of different density in the blood of chronically infected immunocompetent and immunodeficient patients: Implications for virus clearance by antibody. *J Med Virol* 2002; 68: 335-342
- 8 Jing X, Piao YF, Liu Y, Gao PJ. Beta2-GPI: a novel factor in the development of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 1671-1680
- 9 Toniutto P, Fattovich G, Fabris C, Minisini R, Burlone M, Pravadelelli C, Peraro L, Falletti E, Caldera F, Bitetto D, Pirisi M. Genetic polymorphism at the apolipoprotein E locus affects the outcome of chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2010; 82: 224-231
- 10 Gabius HJ, André S, Kaltner H, Siebert HC. The sugar code: functional lectinomics. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1572: 165-177
- 11 Mehdi H, Nunn M, Steel DM, Whitehead AS, Perez M, Walker L, Peeples ME. Nucleotide sequence and expression of the human gene encoding apolipoprotein H (beta 2-glycoprotein I). *Gene* 1991; 108: 293-298
- 12 Igarashi M, Matsuura E, Igarashi Y, Nagae H, Ichikawa K, Triplett DA, Koike T. Human beta2-glycoprotein I as an antiscardiophilin cofactor determined using mutants expressed by a baculovirus system. *Blood* 1996; 87: 3262-3270
- 13 Ioannou Y, Pericleous C, Giles I, Latchman DS, Isenberg DA, Rahman A. Binding of antiphospholipid antibodies to discontinuous epitopes on domain I of hu-

- man beta(2)-glycoprotein I: mutation studies including residues R39 to R43. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 280-290
- 14 Alarcon-Segovia D. Clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 1778-1781
- 15 Wang HH, Chiang AN. Cloning and characterization of the human beta2-glycoprotein I (beta2-GPI) gene promoter: roles of the atypical TATA box and hepatic nuclear factor-1alpha in regulating beta2-GPI promoter activity. *Biochem J* 2004; 380: 455-463

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

■同行评价

本文从病毒进入细胞途径方面进一步探讨了慢性乙型肝炎发病机制, 并与临床联系, 有较好的研究前景和实际意义。

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》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与世界华人消化杂志的合法权益, 本刊对修回稿要求如下。

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部。

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见寄回给作者修改, 而作者必须于15 d内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料寄回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回的, 作重新投稿处理。

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有。编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录。