

脂联素基因多态性和血清脂联素水平与非酒精性脂肪肝的相关性

石胜利, 聂玉强, 李瑜元, 周永健

■背景资料

脂联素作为一种新发现的由脂肪细胞分泌的激素, 具有降低血脂、降低血糖、改善胰岛素敏感性以及拮抗动脉粥样硬化的作用, 目前还不清楚脂联素基因是否与非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 相关。

石胜利, 南方医科大学附属小榄医院消化内科 广东省中山市 528415

聂玉强, 李瑜元, 周永健, 广州医学院附属广州市第一人民医院消化内科 广东省广州市 510180

石胜利, 副主任医师, 主要从事肝病诊治的研究。

作者贡献分布: 此课题由聂玉强与李瑜元设计; 研究过程由石胜利与周永健操作完成; 数据分析由石胜利与周永健完成; 本论文写作由石胜利完成。

通讯作者: 聂玉强, 主任医师, 510180, 广东省广州市盘福路1号, 广州医学院附属广州市第一人民医院消化内科。

nieyq@medmail.com.cn

电话: 020-81045106

收稿日期: 2012-03-27 修回日期: 2012-07-10

接受日期: 2012-07-20 在线出版日期: 2012-07-28

Association of single nucleotide polymorphisms of the adiponectin gene and plasma levels of adiponectin with risk of nonalcoholic fatty liver disease

Sheng-Li Shi, Yu-Qiang Nie, Yu-Yuan Li, Yong-Jian Zhou

Sheng-Li Shi, Department of Gastroenterology, Xiaolan Hospital Nanfang Medical University, Zhongshan 528415, Guangdong Province, China

Yu-Qiang Nie, Yu-Yuan Li, Yong-Jian Zhou, Department of Gastroenterology, Guangzhou First Municipal People's Hospital, Guangzhou Medical College, Guangzhou 510180, Guangdong Province, China

Correspondence to: Yu-Qiang Nie, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Guangzhou First Municipal People's Hospital, Guangzhou Medical College, Guangzhou 510180, Guangdong Province, China. nieyq@medmail.com.cn

Received: 2012-03-27 Revised: 2012-07-10

Accepted: 2012-07-20 Published online: 2012-07-28

Abstract

AIM: To investigate the relationship among the adiponectin gene polymorphisms, plasma levels of adiponectin, and risk of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in Cantonese Han people.

METHODS: We measured the adiponectin gene polymorphisms and plasma adiponectin levels in 106 NAFLD patients and 106 controls with comparable age, sex and body-mass index (BMI) and analyzed their correlation with anthropometric, biochemical, hormonal and metabolic parameters.

RESULTS: The T/T, T/G and G/G genotypes of the SNP 45 locus were found in 64.2%, 23.6% and 12.2% of NAFLD patients, and in 54.7%, 38.7% and 1.6% of controls, respectively. The frequency of GG genotyp in NAFLD patients was higher than that in controls ($\chi^2 = 6.47$, $P < 0.05$). The allelic frequency between two groups showed no significant difference ($\chi^2 = 0.20$, $P > 0.05$). The G/G, T/G and T/T genotypes of the SNP 276 locus were found in 64.2%, 27.3% and 8.5% of NAFLD patients, and in 47.2%, 36.8% and 16% of controls, respectively. The frequency of T/T genotype in NAFLD patients was higher than that in controls ($\chi^2 = 6.68$, $P < 0.05$). There was a significant difference in the allelic frequency between the two groups ($\chi^2 = 7.86$, $P < 0.05$). Plasma adiponectin levels were significantly lower in NAFLD patients than in controls ($3.75 \text{ mg/L} \pm 3.94 \text{ mg/L}$ vs $6.18 \text{ mg/L} \pm 4.12 \text{ mg/L}$, $P < 0.05$). Moreover, NAFLD patients had more significant insulin resistance (2.19 ± 1.35 vs 1.33 ± 0.93 , $P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that BMI, waist to hip ratio (WHR), HOMA-IR, adiponectin were main risk factors for NAFLD.

CONCLUSION: The SNP 45G/G and SNP 276T/T of the adiponectin gene are associated with risk of NAFLD. High BMI, high WHR, elevated HOMA-IR, and hypoadiponectin are main risk factors for NAFLD.

Key Words: Adiponectin; Nonalcoholic fatty liver disease; Gene polymorphism; Insulin resistance

Shi SL, Nie YQ, Li YY, Zhou YJ. Association of single nucleotide polymorphisms of the adiponectin gene and plasma levels of adiponectin with risk of nonalcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(21): 1982-1986

摘要

目的: 探讨脂联素基因单核苷酸多态性及血清脂联素水平与汉族人非酒精性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 的关系。

方法: 根据性别、年龄和体质量指数 (body-

■同行评议者

黄恒青, 主任医师, 福建省第二人民医院消化内科

mass index, BMI)配对入选NAFLD患者和对照组,各106例。测定基因多态性和血清脂联素水平,分析其与人体测量参数、生化、激素和代谢的关系。

结果:在NAFLD和对照者中, SNP+45位点T/T、T/G和G/G基因型分别为64.2%、54.7%和23.6%、38.7%和12.2%、6.6%, NAFLD组G/G基因型频率比对照组高($\chi^2 = 6.47$, $P < 0.05$), 但两组等位基因型频率($\chi^2 = 0.64$, $P > 0.05$)差异无显著性; SNP+276位点中G/G、T/G和T/T基因型分别为4.2%、47.2%和27.3%、36.8%和8.5%、16.0%, NAFLD组T/T基因型频率高于对照组($\chi^2 = 6.68$, $P < 0.05$), 两组等位基因频率差异有显著性($\chi^2 = 7.86$, $P < 0.05$)。NAFLD组的血清脂联素水平较对照组显著降低($3.75 \text{ mg/L} \pm 3.94 \text{ mg/L}$ vs $6.18 \text{ mg/L} \pm 4.12 \text{ mg/L}$), 而且有更高的胰岛素抵抗(2.19 ± 1.35 vs 1.33 ± 0.93)。Logistic回归分析显示: BMI、WHR、HOMA-IR、脂联素是NAFLD的主要危险因素。

结论:SNP45G/G和SNP276T/T基因型可能是中国汉族人NAFLD的易感基因, 高BMI、WHR、HOMA-IR、低脂联素血症是NAFLD的主要危险因素。

关键词:脂联素; 非酒精性脂肪肝; 基因多态性; 胰岛素抵抗

石胜利, 聂玉强, 李瑜元, 周永健. 脂联素基因多态性和血清脂联素水平与非酒精性脂肪肝的相关性. 世界华人消化杂志 2012; 20(21): 1982-1986
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/1982.asp>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是遗传-环境-代谢应激相关性疾病, 包括单纯性脂肪肝以及由其演变的脂肪性肝炎和脂肪性肝硬化3种类型。NAFLD是一种与肥胖、高胰岛素血症、2型糖尿病密切相关的临床病理综合征^[1]。脂联素作为一种新发现的由脂肪细胞分泌的激素, 具有许多生理功能: 降低血脂、降低血糖、改善胰岛素敏感性以及拮抗动脉粥样硬化的作用, 其与肥胖、2型糖尿病和胰岛素抵抗密切相关, 本文探讨脂联素基因45和276两个位点基因多态性与NAFLD的相关性。

1 材料和方法

1.1 材料 所有研究对象均来自2005-04/07广州市两个社区筛检的汉族人群, 参照中华医学会肝

表 1 脂肪肝组和对照组临床资料比较 (mean \pm SD)

	NAFLD组	对照组	P值
男/女	53/53	53/53	
年龄(岁)	57 \pm 12	56 \pm 13	0.307
体质量(kg)	60.3 \pm 8.5	57.8 \pm 9.3	0.002
BMI(kg/m ²)	26.0 \pm 3.4	22.5 \pm 2.8	<0.001
身高(m)	1.59 \pm 0.09	1.60 \pm 0.10	0.290
腰臀比	0.90 \pm 0.06	0.85 \pm 0.08	<0.001
收缩压(mmHg)	133.3 \pm 20.0	124.6 \pm 18.3	<0.001
舒张压(mmHg)	84.3 \pm 10.3	79.6 \pm 9.8	0.002

脏病学分会制定的诊断标准^[2], 根据性别、年龄和体质量指数配对入选NAFLD和对照组各106例, 临床资料见表1, 两组均排除病毒性肝炎, B超检查无肝胆系统疾病且每周摄入乙醇量<40 g, 为排除高脂血症、糖尿病、高血压对试验的影响, 对照者与NAFLD组在高脂血症、糖尿病、高血压病的构成比一致。所有对象均履行知情同意。

1.2 方法 所有对象均进行人体测量, 包括身高、体质量、腰围、臀围, 计算体质量指数(body mass index, BMI), 腰臀比。禁食12 h, 次日采集空腹静脉血用于血糖、肝功能、血脂检测, 用酶联免疫吸附法检测空腹胰岛素(FINs)、脂联素(试剂盒购自美国R&D公司), 胰岛素抵抗采用稳态模式评估法的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。用NAFLD和对照组外周血白细胞, 提取基因组DNA, 置于-20 $^{\circ}\text{C}$ 长期保存, 脂联素基因T45G扩增: 以基因组DNA为模板在30 μL 反应体系内进行PCR, 所用上下游引物分别为5'GAAG-TAGACTCTGCTGAGATGG3', 5'TATCAGTG-TAGGAGGTCTGTGATG3', 在PCR仪中反应条件为: 95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性5 min后按以下设置循环30次: 94 $^{\circ}\text{C}$ 变性30 s, 58 $^{\circ}\text{C}$ 退火30 s, 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸1 min, 最后72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸10 min。2%琼脂糖电泳鉴定PCR产物, 以100-600 bp的DNA Marker为参照。用限制性内切酶Sma I进行酶切, 含G等位基因的片段被酶切为156 bp和216 bp的两个片段, 脂联素基因SNP276扩增: 以基因组DNA为模板在50 μL 反应体系内进行PCR, 所用上下游引物分别为5'GGCCTCTTTTCATCACAGACC3', 5'AGATG-CAGCAAAGCCAAAGT3', 在PCR仪中反应条件为: 94 $^{\circ}\text{C}$ 预变性4 min后按以下设置循环30次: 94 $^{\circ}\text{C}$ 变性45s, 58 $^{\circ}\text{C}$ 退火45 s, 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸45 s, 最后72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸5 min。取8 μL PCR产物, 加限制性内切酶(Sma I), 含G等位基因的片段被酶切为

■ 相关报道

研究表明70%的糖尿病患者肝功能异常是由于并发NAFLD所致, 肝活检显示75%以上的肥胖者患有NAFLD。脂联素作为一种新发现的脂肪激素, 与肥胖、糖尿病、NAFLD有关, 但其作用机制尚不明确。

■创新盘点

本研究不但分析高BMI、WHR、HOMA-IR和低脂联素血症是NAFLD的主要危险因素,而且分析脂联素基因45和276位点单核苷酸多态性与汉族人NAFLD相关。

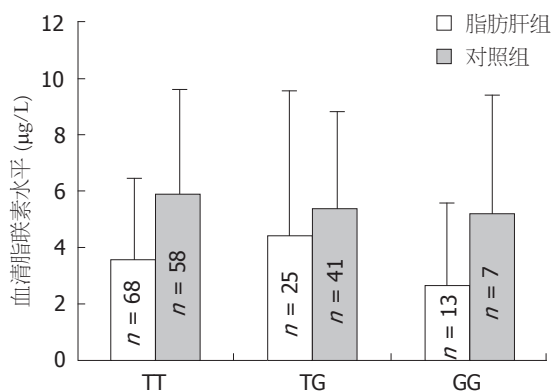


图1 脂肪肝组和对照组SNP45位点3种基因型血清脂联素水平比较。

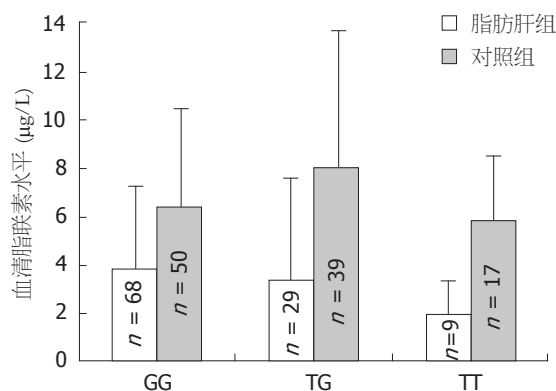


图2 脂肪肝组和对照组SNP276位点3种基因型血清脂联素水平比较。

表2 脂肪肝组和对照组脂联素基因和等位基因分布

基因多态性	基因类型n(%)			P值	等位基因n(%)		P值
45	T/T	T/G	G/G	0.04	T	G	0.65
NAFLD组	68(64.2)	25(23.6)	13(12.2)		161(75.9)	51(24.1)	
对照组	58(54.7)	41(38.7)	7(6.6)		157(74.1)	55(25.9)	
276	G/G	G/T	T/T	0.035	G	T	0.005
NAFLD组	68(64.2)	29(27.3)	9(8.5)		165(77.8)	47(22.2)	
对照组	50(47.2)	39(36.8)	17(16)		139(65.6)	73(34.4)	

196 bp片断。

统计学处理 计量资料用mean±SD表示,基因型及等位基因的频率比较用 χ^2 检验,NAFLD组和对照组之间的比较用配对设计t检验,脂联素与各参数的关系用spearman等级相关分析,NAFLD的危险因素用多因素非条件Logistic回归分析,所有数据用SPSS13.0软件处理。

2 结果

2.1 脂联素基因SNP45和SNP276基因型和等位基因分布 SNP45两组间基因型频率差异有显著性,NAFLD组GG基因型频率显著高于对照组($\chi^2 = 6.47, P < 0.05$),但等位基因频率差异无显著性($\chi^2 = 0.20, P > 0.05$),SNP276两组间基因型频率差异有显著性,NAFLD组TT基因型频率显著高于对照组($\chi^2 = 6.68, P < 0.05$),等位基因频率差异有显著性($\chi^2 = 7.86, P < 0.05$),NAFLD组SNP45和SNP276基因型血清脂联素水平明显低于对照组(表2,图1,2)。

2.2 NAFLD组和对照组临床生物化学指标的比较 NAFLD组血糖(FBG)、FINS、ALT、WHR、BMI、甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、HOMA-IR、舒张压(DBP)和收缩压(SBP)明显高于对照组($P < 0.01$),血清脂联素水平

显著低于对照组($P < 0.01$),年龄、高密度脂蛋白(LDL)、身高在两组间差异无统计学意义(表3)。

2.3 血清脂联素水平与临床各指标之间的相关性 血清脂联素与TC呈正相关($r = 0.147, P = 0.003$);与年龄、WHR、BMI、AST、ALT、HDL、LDL、TG、FINS、FBG和HOMA-IR呈负相关(均 $P < 0.05$,表4)。

2.4 NAFLD的危险因素分析 在所研究对象中,以是否患脂肪肝为应变变量,以WHR、BMI、SBP、DBP、TC、HDL、LDL、TG、ALT、FBG、FINS、HOMA-IR和脂联素作为自变量进行Logistic回归分析,结果显示BMI、WHR、HOMA-IR和脂联素是脂肪肝形成的主要危险因素(表5)。

3 讨论

脂联素基因位于人体第3号染色体3q27区,该区域与代谢综合征和2型糖尿病密切相关。迄今为止,在不同的人群中均发现该基因存在10个以上位点的单核苷酸多态性,其中脂联素基因+45位点(外显子2)存在T-G转换(Gly15Gly),该多态性最为常见,关于脂联素基因45和276位点SNP的研究主要集中在2型糖尿病和代谢综合征方面,多项研究显示该位点基因多态性与2型糖尿

表 3 脂肪肝组和对照组的生化指标比较

	NAFLD组	对照组	P值
FBG (mmol/L)	5.44 ± 1.09	4.94 ± 0.74	<0.001
FINS (mU/L)	8.97 ± 4.95	6.16 ± 4.69	<0.001
TC (mmol/L)	5.69 ± 2.55	5.01 ± 1.10	0.018
HDL (mmol/L)	2.04 ± 0.98	2.02 ± 0.91	0.845
LDL (mmol/L)	3.60 ± 0.88	3.24 ± 0.68	0.002
TG (mmol/L)	3.38 ± 2.79	2.09 ± 1.44	<0.001
HOMA-IR	2.19 ± 1.35	1.33 ± 0.93	<0.001
AST (U/L)	24.2 ± 14.8	20.7 ± 7.5	0.04
ALT (U/L)	30.1 ± 19.4	24.0 ± 17.5	0.019
γ-GT (U/L)	38.7 ± 23.6	25.9 ± 17.5	<0.001
脂联素(mg/L)	3.75 ± 3.94	6.18 ± 4.12	<0.001

表 4 脂肪肝组血清脂联素水平和临床参数相关分析

	r值	P值
年龄	-0.272	<0.001
BMI	-0.425	<0.001
腰臀比	-0.141	<0.001
收缩压	-0.182	0.061
舒张压	-0.170	0.081
AST	-0.143	0.04
ALT	-0.156	0.002
TC	0.147	0.003
HDL	-0.328	<0.001
LDL	-0.331	<0.001
TG	-0.174	0.001
FPG	-0.189	<0.001
FINS	-0.211	<0.001
HOMA-IR	-0.233	<0.001

病和代谢综合征密切相关. 脂联素基因单核苷酸多态性可影响脂联素基因表达从而影响脂联素水平^[3], 2型糖尿病和NAFLD作为代谢综合征的重要组成部分, 我们推测该位点基因多态性可增加NAFLD易感性, 我们的研究证实这一结论. Musso等^[4]证实NASH人群中脂联素单核苷酸多态性(SNP)45TT与276GT基因型明显多于一般人群, 这两种基因型与肝病的严重程度相关, 本研究结果还证实SNP45G和SNP276T等位基因有更低的脂联素水平, 脂联素基因变化与血脂联素水平之间的关系还不清楚, 可能该位点基因多态性影响脂联素基因的转录活性, 降低血浆脂联素的浓度.

我们的研究发现NAFLD比对照组有更高的胰岛素抵抗, 这与以前的研究一致^[5,6]. 与对照组相比, NAFLD的血糖、胰岛素、腰臀比、体质

表 5 脂肪肝危险因素的Logistic回归分析

	回归系数	SE	P值	OR	95% CI
截距	-20.76	3.66	<0.01		
BMI	0.39	0.07	<0.01	1.47	1.29-1.69
HOMA-IR	0.70	0.17	<0.01	1.53	1.43-1.89
腰臀比	1.23	0.36	<0.01	2.17	1.81-2.59
脂联素	-0.14	0.05	<0.01	0.87	0.78-0.96

量指数、甘油三酯、胆固醇、收缩压和舒张压增加更高, 这些生化参数支持NAFLD是代谢综合征在肝中的表现形式, 胰岛素抵抗是肥胖、糖尿病、高血压和NAFLD共同因素.

Vuppalachchi等^[7]通过对21例NAFLD和19名配对者研究发现: NAFLD患者血清脂联素明显低于对照组(4.9 g/L ± 2.7 g/L vs 7.3 g/L ± 3.5 g/L, $P = 0.02$), 且患者肝脏中脂联素受体2的mRNA表达比正常肝脏组织高, 故建议脂联素作为非酒精性脂肪性肝炎的候选基因做进一步研究. Pagano等^[8]测量了17例NAFLD患者及20例年龄、BMI和性别相匹配的正常志愿者的血清脂联素含量, 发现前者明显低于后者. Targher等^[9]的研究结果显示, NAFLD患者不仅脂联素水平显著低于正常组, 且低水平的脂联素与肝脏脂肪变性和炎症坏死程度相关, 但与纤维化程度无关. 本研究结果也显示NAFLD组血清脂联素水平明显低于对照组, 这与石光英等^[10]研究一致. 在维吾尔族NAFLD脂联素水平降低, 亦是其独立危险因素.

血浆脂联素浓度与体质指数、空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数、甘油三酯呈显著负相关. Xu等^[11]发现给脂肪性肝病小鼠饲以脂联素, 2 wk后可以明显改善其胰岛素抵抗现象. 脂联素改善胰岛素抵抗的作用可能源于他使参与骨骼肌脂肪酸摄取和氧化能量代谢分子, 如CD36、乙酰CoA氧化酶、解偶联蛋白-2、3以及脂肪酸转运蛋白1的表达量增加, 从而增加骨骼肌脂肪酸氧化, 降低骨骼肌内甘油三酯含量. 相关分析显示脂联素与胰岛素抵抗、血糖、腰臀比、体质指数呈负相关, 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白介素-6等炎性因子是脂联素分泌拮抗剂, 能抑制脂联素的表达^[12], NAFLD时肝脏能分泌大量的炎性因子, 这些炎性因子的增加也成为脂联素进一步减少的重要因素.

在校正了性别、年龄、SBP、DBP、HDL、

应用要点

脂联素基因的研究对NAFLD发病机制有重要临意义. 高BMI、WHR、HOMA-IR和低脂联素血症是NAFLD的主要危险因素, 血清脂联素水平升高能促进脂肪酸的氧化从而预防肝脏脂肪病变. 对脂联素的研究为脂肪肝的防治提供新的思路和方法.

■同行评价

脂联素具有增强胰岛素敏感性、改善肝细胞脂肪变和减轻炎症反应等作用,具有良好的应用前景。

LDL、TC、TG、HDL、FBG、PBG、FINS和PINS影响的情况下, Logistic回归分析结果提示BMI、IR、WHR和脂联素水平降低是NAFLD的独立危险因素。脂联素的发现为NAFLD的发病机制增加了另一种可能, TNF- α 在胰岛素抵抗的形成中起着非常重要的作用, 而且是参与“二次打击”的重要炎症因子, 研究发现脂联素与TNF- α 的结构十分相似, 他们能分别与对方的受体结合, 而且共享一个信号同道, 但发挥的生物学效应却完全相反。体内外实验显示脂联素与TNF- α 互相抑制对方的产生并互相拮抗对方的功能^[1]。

总之, 脂联素与NAFLD有着密切的联系。增强胰岛素敏感性、改善肝细胞脂肪变和减轻炎症反应等作用, 具有良好的应用前景, 脂联素可能成为临床上用于治疗NAFLD的有效药物, 将成为胰岛素抵抗和NAFLD防治的新靶点。

4 参考文献

- 1 丁效蕙, 赵景民. 非酒精性脂肪性肝炎的发病机制及治疗的研究进展. 世界华人消化杂志 2005; 13: 371-375
- 2 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 161-163
- 3 兰彩莲, 玉西珍. 脂联素基因多态性与2型糖尿病. 中外医疗 2009; 28: 8-9
- 4 Musso G, Gambino R, De Micheli F, Durazzo M, Pagano G, Cassader M. Adiponectin gene polymorphisms modulate acute adiponectin response

to dietary fat: Possible pathogenetic role in NASH. *Hepatology* 2008; 47: 1167-1177

- 5 Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, Karim R, Lin R, Samarasinghe D, Liddle C, Weltman M, George J. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35: 373-379
- 6 Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Häkkinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijärvi A, Halavaara J, Yki-Järvinen H. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3023-3028
- 7 Vuppalanchi R, Marri S, Kolwankar D, Considine RV, Chalasani N. Is adiponectin involved in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis? A preliminary human study. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 237-242
- 8 Pagano C, Soardo G, Esposito W, Fallo F, Basan L, Donnini D, Federspil G, Sechi LA, Vettor R. Plasma adiponectin is decreased in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 113-118
- 9 Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Scala L, Zenari L, Falezza G. Associations between plasma adiponectin concentrations and liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 679-683
- 10 石光英, 郭新文, 王隼, 冯慧, 许爱云, 何方平. 脂联素与维吾尔族非酒精性脂肪肝病的关系. 世界华人消化杂志 2009; 17: 672-676
- 11 Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 2003; 112: 91-100
- 12 孙伟, 姜政, 王丕龙. 脂联素及其在非酒精性脂肪性肝病中的作用研究进展. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 952-954

编辑 曹丽鸥 电编 鲁亚静

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……, 潘伯荣等^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和*World Journal of Gastroenterology*(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者), 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。