

三七总皂甙对肝癌细胞株、甲胎蛋白异质体及高尔基体糖蛋白-73表达的影响

裴旭东, 翟玉峰, 张怀宏

裴旭东, 翟玉峰, 张怀宏, 南阳市中心医院感染肝病科 河南省南阳市 473009
裴旭东, 副主任医师, 主要从事感染性疾病和肝病的研究。
作者贡献分布: 裴旭东参与课题实施、数据分析、结果总结; 张怀宏参与课题具体实施; 翟玉峰为课题设计者。
通讯作者: 翟玉峰, 主任医师, 硕士生导师, 473009, 河南省南阳市工农路312号, 南阳市中心医院感染肝病科。
pxd_xiang@126.com
电话: 0377-61660521
收稿日期: 2014-05-31 修回日期: 2014-06-20
接受日期: 2014-07-05 在线出版日期: 2014-08-28

Influence of panax notoginsenosides on AFP-L3 and GP-73 expression in hepatoma cell lines

Xu-Dong Pei, Yu-Feng Zhai, Huai-Hong Zhang

Xu-Dong Pei, Yu-Feng Zhai, Huai-Hong Zhang, Department of Infectious Diseases, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473009, Henan Province, China
Correspondence to: Yu-Feng Zhai, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Nanyang Central Hospital, 312 Gongnong Road, Nanyang 473009, Henan Province, China. pxd_xiang@126.com
Received: 2014-05-31 Revised: 2014-06-20
Accepted: 2014-07-05 Published online: 2014-08-28

Abstract

AIM: To study the effect of panax notoginsenosides (PNS) on the expression of alpha-fetoprotein-L3 (AFP-L3) and Golgi glucoprotein 73 (GP-73) in hepatoma cell lines.

METHODS: Hepatoma cell lines SMMC-7721 and Bel-7402 were used. The cells were divided into different groups and treated with 5-fluorouracil (5-Fu) or different concentrations of PNS (10-400 $\mu\text{g}/\text{mL}$) for 120 h. Untreated cells were used as controls. MTT assay was used to detect cell activity, and enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect AFP-L3 and GP-73 levels.

RESULTS: PNS at concentrations $> 200 \mu\text{g}/\text{mL}$ showed a significant inhibitory effect on hepatoma cell growth. PNS at a concentration of

400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ had comparable inhibitory effect to 5-Fu at 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$. PNS at concentrations of both 200 and 400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ significantly inhibited GP-73 activity in hepatoma cells, and the inhibitory effect of PNS at 400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ was significantly higher than that of 5-Fu at 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ($P < 0.05$). PNS at 400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ could significantly suppress AFP-L3 in hepatoma cells compared with controls ($P < 0.01$), and the effect was similar to that of 5-Fu.

CONCLUSION: PNS can inhibit hepatoma cell proliferation and suppress AFP-L3 and GP-73 activity.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatoma cell line; Alpha-fetoprotein-L3; Golgi glucoprotein 73; Panax notoginsenosides

Pei XD, Zhai YF, Zhang HH. Influence of panax notoginsenosides on AFP-L3 and GP-73 expression in hepatoma cell lines. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(24): 3619-3624 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3619.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i24.3619>

摘要

目的: 研究三七总皂甙(panax notoginsenosides, PNS)对不同肝癌细胞株、甲胎蛋白异质体(alpha-fetoprotein-L3, AFP-L3)分泌及高尔基体糖蛋白-73(Golgi glucoprotein 73, GP-73)的影响。

方法: 以肝癌细胞HepG2两种细胞株SMMC-7721和Bel-7402作为研究对象, 分为空白对照组、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)组和不同浓度梯度(10-400 $\mu\text{g}/\text{mL}$)的PNS组, 共培养120 h, 利用MTT比色测定法检测细胞活性, ELISA及细胞分化法检测AFP-L3及GP-73活性。

结果: PNS在 $>200 \mu\text{g}/\text{mL}$ 时可表现出对两种肝

背景资料

三七总皂甙(panax notoginsenosides, PNS)是从五加科人参属草本植物三七中提取的有效成分, 是多系统靶向药物, PNS不但具有良好的止血、活血化瘀双向药理作用, 还具有明显促进肝细胞增殖再生, 减轻肝细胞炎症, 抑制肝细胞纤维化。近年研究表明, PNS能够调控人体肝脏卵圆细胞代谢, 降低肝癌细胞活化基因的表达, 从而能够有效抑制肝癌细胞的生长。还有学者用小鼠移植性肿瘤模型对肝癌实体型HepG2进行了研究, 认为PNS对HepG2有良好的抗癌作用。

同行评议者

何向辉, 教授, 天津医科大学总医院普通外科

■ 研究前沿

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的早期诊断仍是目前肝癌诊治研究的热点之一。传统上甲胎蛋白异质体(alpha-fetoprotein-L3, AFP-L3)是诊断原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的主要方式之一,虽然在疾病的临床诊断中具有一定的应用价值,然而特异性和敏感性不强,可能出现的漏诊的现象。

癌细胞株增殖的抑制,高浓度PNS(400 $\mu\text{g}/\text{mL}$)对细胞活性影响较大,抑制率与5-Fu(40 $\mu\text{g}/\text{mL}$)的作用相似。PNS组200、400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 剂量均明显抑制肝癌两种细胞株GP-73活性,且剂量400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的抑制作用与5-Fu组比较有显著差异($P<0.05$)。PNS组剂量达400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时才能有效抑制肝癌两种细胞株AFP-L3活性,与对照组比较差异显著($P<0.01$);且400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 剂量的抑制作用与5-Fu组没有显著差异。

结论: PNS具有抑制肝癌细胞株的生长,降低AFP-L3与GP-73活性,肝癌细胞基因分化,诱导其在体外向正常肝细胞分化,且效果与剂量-时间呈正相关。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝癌细胞株; 甲胎蛋白异质体; 高尔基体糖蛋白-73; 三七总皂甙

核心提示: 本研究发现,三七总皂甙(panax notoginsenosides, PNS)能够抑制人肝癌细胞SMMC-7721增殖、诱导细胞凋亡或坏死,并且随着药物浓度的增加而增强;同时抑制甲胎蛋白异质体(lectin-reactive alpha-fetoprotein)、高尔基体糖蛋白-73(Golgi protein-73)的分泌,通过作用于一系列的分子信号通路发挥抗肝癌细胞生长作用。但就PNS对肝癌细胞株抑制和一系列作用的机制尚未完全明确,需作进一步研究。

裴旭东, 翟玉峰, 张怀宏. 三七总皂甙对肝癌细胞株、甲胎蛋白异质体及高尔基体糖蛋白-73表达的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(24): 3619-3624 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3619.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i24.3619>

0 引言

三七总皂甙(panax notoginsenosides, PNS)是从五加科人参属草本植物三七中提取的有效成分,是多系统靶向药物, PNS不但具有良好的止血、活血化痰双向药理作用,还具有明显促进肝细胞增殖再生,减轻肝细胞炎症,抑制肝细胞纤维化。近年研究表明^[1] PNS能够调控人体肝脏卵圆细胞代谢,降低肝癌细胞活化基因的表达,从而能够有效抑制肝癌细胞的生长^[2]。还有学者用小鼠移植性肿瘤模型对肝癌实体型HepG2进行了研究,认为PNS对HepG2有良好的抗癌作用^[3]。本研究选择两种人肝癌细胞株(SMMC-7721, Bel-7402),观察PNS对体外培养肝癌细胞株生长、甲胎蛋白异质体(lectin-

reactive alpha-fetoprotein, AFP-L3)及高尔基体糖蛋白-73(Golgi protein 73, GP-73)分泌的影响。现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 人肝癌SMMC-7721细胞株和人肝癌Bel-7402细胞株细胞来源于新乡医学院免疫学教研室。三七总皂甙注射液(250 mg/支,昆明制药集团股份有限公司,纯度为95%)。5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)注射液(250 g/10 mL,上海旭东海普药业有限公司)。细胞培养基含10%FBS的DMEM培养基由Gibco公司提供。GP-73蛋白酶联免疫吸附检测试剂盒由北京热景生物技术有限公司提供。噻唑蓝(margaret blue, MTT Sigma公司)。AFP-L3检测Roche全自动化学发光定量分析,使用同型配套试剂; 96孔培养板(Corning公司); BH-2型酶标仪(美国Bio-rad公司)。免疫组织化学试剂主要包括: GP-73免疫组织化学染色法试剂盒(深圳联科公司); DAB显色剂(福州迈新生物技术开发有限公司); FACS Canto II型流式细胞仪(美国BD公司); 酶联免疫检测仪(型酶联免疫仪(美国Sigma公司); 751分光光度计(上海分析仪器厂)。

1.2 方法

1.2.1 细胞株培养: 肝癌细胞HepG2细胞的两种细胞株BEL-7402、SMMC-7721用含有10%胎牛血清的DMEM培养基,在37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 浓度的孵箱中培养,不表达乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg),观察并记录微孔板中细胞生长情况,并对细胞密度进行检测。按照1:2的比例更换培养液,提高细胞的存活率。取对数生长期的细胞,用胰酶消化洗脱,进行细胞计数。调整好细胞浓度后,均匀地接种于96孔培养板,每孔种植约10000个细胞,每孔培养基体积100 μL ,取空白孔不接种细胞为系统空白孔,置于37 $^{\circ}\text{C}$ 温度,浓度为5%的 CO_2 空气中保存24 h,使细胞展开贴壁。

1.2.2 细胞增殖抑制试验(MTT法): HepG2细胞分别接种于含10%胎牛血清的DMEM培养基和RPMI 1640培养基中,37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 、饱和湿度的培养箱中培养,每3天换液传代1次。将HepG2细胞调整为 $1.0 \times 10^4/\text{mL}$ 接种到96孔细胞培养板中,每孔0.1 mL,4 h后加入PNS,终浓度分别为10、50、100、200、400 $\mu\text{g}/\text{mL}$,并设阳性对照药5-Fu(40 $\mu\text{g}/\text{mL}$)组和溶媒对照组,每个浓度均设6个复孔。分别培养24、48、

表 1 PNS体外对人肝癌HepG2 SMMC-7721和Bel-7402细胞生长的影响 (n = 3, mean ± SD)

分组	药物剂量 (μg/mL)	SMMC-7721		Bel-7402		肝癌HepG2
		A ₅₇₀	抑制率(%)	A ₅₇₀	抑制率(%)	A ₅₇₀
对照组	0	0.449 ± 0.055	0	0.517 ± 0.014	0	0.430 ± 0.068
5-Fu	40	0.268 ± 0.023	67.5	0.204 ± 0.013	60.4	0.216 ± 0.102
PNS	10	0.421 ± 0.028 ^a	36.6	0.408 ± 0.027 ^a	20.8	0.469 ± 0.034
	50	0.409 ± 0.011 ^b	38.8	0.353 ± 0.028 ^b	31.5	0.475 ± 0.048
	100	0.378 ± 0.002 ^b	40.3	0.231 ± 0.031 ^b	55.2	0.447 ± 0.055
	200	0.289 ± 0.016 ^b	47.4	0.221 ± 0.032 ^b	57.1	0.452 ± 0.218
	400	0.254 ± 0.009	64.8	0.202 ± 0.032	60.3	0.452 ± 0.287

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 对照组. 5-Fu: 5-氟尿嘧啶; PNS: 三七总皂甙.

72、96、120 h后, 取出培养板, 每孔加入20 μL MTT(5 g/L)继续培养4 h, 经洗涤离心弃去上清, 并将其置入培养液中, 将血清与培养液搅拌均匀, 10 min后, 抽取上清液检测FP-L3和GP-73, 再利用MTT比色法^[4]测量A₅₇₀值, 根据相关计算公式计算肝癌细胞增殖的抑制率, 实验重复6次. HepG2细胞的生长抑制率: 抑制率(%) = (1 - A_{PNS组} / A_{5-Fu组}) × 100%.

1.2.3 AFP-L3和GP-73含量的测定: AFP-L3浓度测定采用ELISA双抗体夹心法, AFP-L3浓度结果以ng/mL表示, >35 ng/mL作为临界值. GP-73测定采用双抗体夹心法(ADL Biotech Dev Co, USA)测定GP-73含量: 取GP-73抗体置于微孔板中, 制成固相载体. 取血清标准置入微孔板中, 促使GP-73抗体与血清中的GP-73充分结合, 清洗微孔板, 取生物素化GP-73抗体置入微孔板中, 待其充分结合后, 再使用清水冲洗微孔板. 滴入HRP亲和素, 洗净微孔板后, 滴入TMB待其变成蓝色后, 滴入稀硫酸, 使其终止反应, 终止反应后的颜色为黄色. 记录TMB颜色的深浅, 并利用酶标仪570 nm处检测其A值, 浓度为6.25 μg/mL并依次在最终值上递增1倍, 最后递增值为200 μg/mL. 建立坐标轴, 其中吸光度为纵向坐标, S1-S6浓度为横向坐标, 制作log-log双对数曲线. 根据曲线表达方式确定计算标准, 根据样品中的GP-73浓度与A值成正比, 计算标本GP-73浓度(μg/mL).

统计学处理 各组实验数据均重复3次以上. 计量资料用mean ± SD表示, 各组间数据的比较, 多组间比较采用方差分析, 两样本均数的比较采用t检验, 数据统计采用SPSS17.0统计软件处理. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 PNS和5-Fu对不同体外人肝癌细胞生长的影响 MTT实验显示, 不同浓度PNS和5-Fu均能明显抑制SMMC-7721细胞增殖, 具有浓度依赖性, 随着浓度增加对两种人肝癌SMMC-7721和Bel-7402细胞抑制率得到增强. 其中低浓度PNS(10、50 μg/mL)对SMMC-7721和Bel-7402细胞活性影响较小, 高浓度PNS(400 μg/mL)对细胞活性影响较大, 抑制率与5-Fu(40 μg/mL)的作用相似(分别为67.5%、64.8%和60.4%、60.3%), 与对照组比较差异有统计学意义. 其中PNS(400 μg/mL)对Bel-7402细胞株的抑制作用亦与5-Fu组的作用相似, 较SMMC-7721细胞株的抑制率较高, 但无统计学差异(表1). PNS组对正常小鼠肝细胞无明显的影响, 而5-Fu组则抑制正常小鼠肝细胞的增殖.

2.2 不同浓度PNS各时间段对不同体外人肝癌细胞生长的影响 从图1可以看出: 6个浓度组处理HepG2细胞24-120 h, 绘制生长曲线, 对人肝癌SMMC-7721细胞株和Bel-7402细胞株的抑制, 随浓度增加抑制率递增, 均在400 μg/mL时达到最大抑制率, 同时随着作用时间的增加而增强. 但对正常的细胞增殖和抑制均不明显, 在第120 h后SMMC-7721细胞株的抑制率和Bel-7402细胞株的抑制率与HepG2的比较均有显著差异(均P<0.01), 且对SMMC-7721细胞株的抑制率优于对Bel-7402细胞株的抑制率, 并随时间延长而增强.

2.3 PNS对人肝癌HepG2细胞AFP-L3和GP-73含量的影响 结果表明, PNS组对SMMC-7721细胞株和Bel-7402细胞株的抑制呈剂量依赖性, 200、400 μg/mL剂量均明显抑制肝癌两种细胞株GP-73活性, 且剂量400 μg/mL的抑制作

■ 相关报道
Ohashi等发现机体正常情况下, 高尔基体糖蛋白-73(Golgi glucoprotein 73, GP-73)是高尔基体顺面膜囊上的一种整合膜蛋白, 是一种与病毒性肝炎感染及肝细胞恶性转化密切相关的糖蛋白, 肝细胞癌变呈过表达状态, 在肝癌组织及外周血中明显增高, 其可以作为肝癌标志物, GP-73阳性细胞灶可以被认为是肝细胞癌前病变.

同行评价

本研究选题科学, 结果可信, 结论客观, 具有一定的学术价值.

表 2 PNS 对人肝癌HepG2细胞GP-73含量和AFP-L3含量的影响 (mean ± SD, n = 2, g/mL)

分组	药物剂量 (μg/mL)	GP-73		AFP-L3	
		SMMC-7721	Bel-7402	SMMC-7721	Bel-7402
对照组	0	95.81 ± 59.60	96.80 ± 61.30	42.09 ± 8.17	51.62 ± 7.99
5-Fu	20	52.23 ± 56.84	51.46 ± 36.25	22.32 ± 5.54	23.65 ± 6.01
PNS	10	96.02 ± 55.33	95.30 ± 52.33	42.33 ± 7.86	44.52 ± 5.69
	50	90.54 ± 49.32	92.37 ± 48.68	40.52 ± 8.02	40.36 ± 6.53
	100	88.31 ± 47.03	86.53 ± 54.88	35.98 ± 7.82	36.53 ± 7.21
	200	60.03 ± 39.88 ^a	64.28 ± 38.53 ^a	30.53 ± 6.59 ^a	31.55 ± 6.24 ^a
	400	34.03 ± 25.44 ^{bc}	40.55 ± 24.62 ^{bc}	20.71 ± 8.67 ^b	22.33 ± 5.91 ^b

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 对照组; ^cP<0.05 vs 5-Fu. 5-Fu: 5-氟尿嘧啶; PNS: 三七总皂甙; AFP-L3: 甲胎蛋白异质体; GP-73: 高尔基体糖蛋白-73.

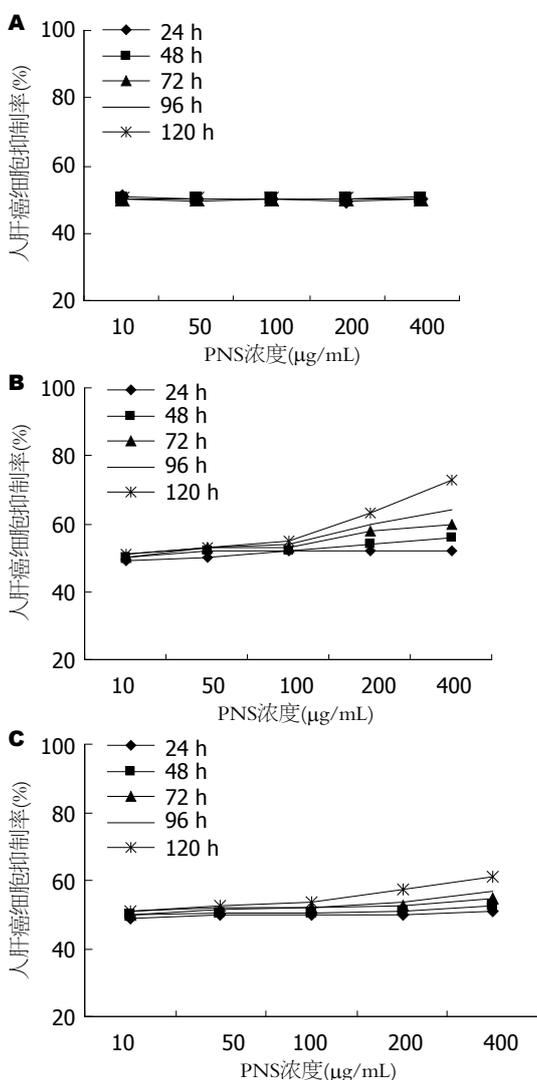


图 1 不同浓度PNS对人肝癌各细胞株的抑制率. A: 不同浓度PNS对人肝癌HepG2的抑制率; B: 不同浓度PNS对人肝癌SMMC-7721细胞株的抑制率; C: 不同浓度PNS对人肝癌Bel-7402细胞株的抑制率. PNS: 三七总皂甙.

用与5-Fu组比较差异有统计学意义(P<0.05); 同

时对SMMC-7721细胞株GP-73活性抑制率好于Bel-7402细胞株(P<0.05). PNS剂量400 μg/mL时才能有效抑制肝癌两种细胞株AFP-L3活性; 且400 μg/mL剂量的抑制作用与5-Fu组差异无统计学意义, 同时对SMMC-7721细胞株AFP-L3活性抑制率与Bel-7402细胞株相比较, 差异无统计学意义(表2).

3 讨论

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的早期诊断仍是目前肝癌诊治研究的热点之一. 传统上AFP是诊断HCC的主要方式之一, 虽然在疾病的临床诊断中具有一定的应用价值, 然而特异性和敏感性不强, 可能出现的漏诊的现象. 对此, 临床开始探求更加有效的诊断方式. 随着学者对HCC的深入研究, 发现GP-73和AFP-L3是能够清楚反应患者血清值的变化情况^[5].

AFP-L3主要在肝癌细胞中的检出率相对较高, 他不会破坏肝细胞免疫功能结构, 还能增强肝癌细胞活性, 具有较高的敏感性, 能够应用于肝癌早期的诊断中^[6]. AFP-L3阳性的肝癌细胞分离速度相对较快, 会造成患者病情呈严重化发展. 此外, AFP-L3阳性还可能造成肝癌细胞转移, 累及其他肾脏组织. AFP-L3阳性与AFP无明显关系, 但是与肿瘤直径呈正相关. 对此, 有学者认为AFP可能与肝癌的发生发展存在直接关系^[7]. 有研究报道, PNS不仅能够降低肿瘤细胞活性, 其中人参皂苷Rb1也可达到抗肝癌的目的. Yamamoto等^[8]学者观察GP-1对小鼠肝癌的治疗效果, 利用GP-1灌胃给药治疗, 了解该药物对Heps的抑制作用, 研究结果显示, 对

Heps的抑制率可高达62%^[9]。本文结果表明, 不仅能够降低人肝癌细胞株的活性, 还能够减少SMMC-7721对细胞的分泌量, 能够有效控制疾病的发展。临床研究表明, 取浓度 $\geq 200 \mu\text{g/mL}$ 的PNS用于肝癌的治疗中时, 发现该药物能够有效HepG2、BEL-7402等增殖、转移等, 且持续取高浓度PNS治疗, 对肝癌细胞的抑制作用越强。

Ohashi等^[10]发现机体正常情况下, GP-73是高尔基体顺面膜囊上的一种整合膜蛋白, 是一种与病毒性肝炎感染及肝细胞恶性转化密切相关的糖蛋白, 肝细胞癌呈过表达状态, 在肝癌组织及外周血中明显增高, 其可以作为肝癌标志物, GP-73阳性细胞灶可以被认为是肝细胞癌前病变^[11]。三七的主要活性成分是人参皂苷Rb1、Rg1、Rg3、Rh2以及三七皂苷R1等。毛一雷等^[12]也发现GP-73在肝癌患者中的水平最高, 肝癌患者中的敏感性达到76.9%, 特异性达到92.8%; 而AFP的敏感性仅为48.6%。人参皂苷Rb1具有抑制肿瘤增殖、增加化疗药物的敏感性、逆转肿瘤细胞耐药等作用。人参皂苷Rg1可通过调节癌基因和抑癌基因表达而抑制骨肉瘤细胞的增殖^[13], 本研究发现PNS可明显降低SMMC-7721细胞恶性程度指标AFP-L3浓度和GP-73活力, 且在一定范围内呈显著量效关系, 通过阻断癌细胞基因分化, 使基因表达的表型向正常方向逆。本实验还发现PNS组对SMMC-7721细胞株GP-73和AFP-L3活性抑制率要优于度Bel-7402细胞株的抑制, 对SMMC-7721细胞株GP-73活性抑制率优于5-Fu组。文玲玲等^[14]发现人参皂苷能够通过降低SMMC-7721细胞活性, 减少其对机体细胞结构的破坏, 还能够降低淋巴细胞、SMMC-7721等的黏附作用, 不仅能够提高手术治疗效果, 降低病情复发率, 还能够有效抑制肝癌细胞的转移, 避免累积其他肾脏组织等, 本实验研究结果与其相符。针对上述研究成果, 本文认为, 可加大对PNS的研发, 达到提高肝癌患者预后生存质量的目的。

目前, 尽管活血化瘀药被大量运用于肿瘤防治, 但该类药物的双向调节机制在临床上尚有争议的问题, 但本研究发现, PNS能够抑制人肝癌细胞SMMC-7721增殖、诱导细胞凋亡或坏死, 并且随着药物浓度的增加而增强; 同时抑制AFP-L3、GP-73的分泌^[15], 通过作用于一系列的

分子信号通路发挥抗肝癌细胞生长作用。但就PNS对肝癌细胞株抑制和一系列作用的机制尚未完全明确, 需作进一步研究。

4 参考文献

- 1 Shanbhogue AK, Karnad AB, Prasad SR. Tumor response evaluation in oncology: current update. *J Comput Assist Tomogr* 2010; 34: 479-484 [PMID: 20657213 DOI: 10.1097/RCT.0b013e3181db2670]
- 2 李元青, 马成杰, 陈信. 活性成分抗肿瘤作用及其免疫学机制初探. *北京中医药大学学报(中医临床版)* 2008; 15: 17-19
- 3 Stefaniuk P, Cianciara J, Wiercinska-Drapalo A. Present and future possibilities for early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 418-424 [PMID: 20101765]
- 4 方福德, 周吕, 丁廉. 现代医学实验技巧全书. 第4版. 北京: 北京医科大学, 中国协和医科大学联合出版社, 2012: 312-334
- 5 张丹, 李远, 徐泽强. 外周血肝癌标志物在肝癌诊断中的价值. *中华实用诊断与治疗杂志* 2011; 25: 742-744
- 6 徐万菊, 韩玉刚, 张芋甲. 胎蛋白异质体与高尔基体蛋白73在甲胎蛋白低浓度肝细胞癌诊断中的意义. *中华检验医学杂志* 2012; 35: 174-176
- 7 Leibowitz B, Yu J. Mitochondrial signaling in cell death via the Bcl-2 family. *Cancer Biol Ther* 2010; 9: 417-422 [PMID: 20190564]
- 8 Yamamoto K, Imamura H, Matsuyama Y, Kume Y, Ikeda H, Norman GL, Shums Z, Aoki T, Hasegawa K, Beck Y, Sugawara Y, Kokudo N. AFP, AFP-L3, DCP, and GP73 as markers for monitoring treatment response and recurrence and as surrogate markers of clinicopathological variables of HCC. *J Gastroenterol* 2010; 45: 1272-1282 [PMID: 20625772 DOI: 10.1007/s00535-010-0278-5]
- 9 Yamamoto K, Imamura H, Matsuyama Y, Hasegawa K, Beck Y, Sugawara Y, Makuuchi M, Kokudo N. Significance of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2795-2804 [PMID: 19669841 DOI: 10.1245/s10434-009-0618-y]
- 10 Ohashi Y, Iijima H, Yamaotsu N, Yamazaki K, Sato S, Okamura M, Sugimoto K, Dan S, Hirono S, Yamori T. AMF-26, a novel inhibitor of the Golgi system, targeting ADP-ribosylation factor 1 (Arf1) with potential for cancer therapy. *J Biol Chem* 2012; 287: 3885-3897 [PMID: 22158626 DOI: 10.1074/jbc.M111.316125]
- 11 王寿明, 高蕾, 于乐成. 甲胎蛋白异质体对肝癌诊断及疗效评估价值研究进展. *实用肝脏病杂志* 2011; 14: 479-481
- 12 毛一雷, 杨华瑜, 徐海峰. 新的肝癌血清标记物GP73在肝癌诊断中的初步研究. *中华医学杂志* 2008; 88: 948-951
- 13 Amabeoku GJ, Bamuamba K. Evaluation of the effects of *Olea europaea* L. subsp. *africana* (Mill.) P.S. Green (Oleaceae) leaf methanol extract against castor oil-induced diarrhoea in mice. *J Pharm Pharmacol* 2010; 62: 368-373 [PMID: 20487221 DOI: 10.1211/jpp.62.03.0012]
- 14 文玲玲, 肖斌, 周辉. 三七总皂苷对三种不同人肝癌细胞株增殖的影响. *肿瘤药理学* 2013; 2: 100-125
- 15 dos Santos DA, de C Braga PA, da Silva MF, Fer-

nandes JB, Vieira PC, Magalhães AF, Magalhães EG, Marsaioli AJ, de S Moraes VR, Rattray L, Croft SL. Anti-African trypanocidal and antimalarial activity

of natural flavonoids, dibenzoylmethanes and synthetic analogues. *J Pharm Pharmacol* 2009; 61: 257-266 [PMID: 19178775 DOI: 10.1211/jpp/61.02.0017]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》出版流程

本刊讯 《世界华人消化杂志》[ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊,每月8、18、28号按时出版.具体出版流程介绍如下:

第一步 作者提交稿件: 作者在线提交稿件(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 提交稿件中出现问题可以发送E-mail至submission@wjgnet.com咨询, 编务将在1个工作日内回复.

第二步 审稿: 送审编辑对所有来稿进行课题查新, 并进行学术不端检测, 对不能通过预审的稿件直接退稿, 通过预审的稿件送交同行评议专家进行评议. 编辑部主任每周组织定稿会, 评估审稿人意见, 对评审意见较高, 文章达到本刊发表要求的稿件送交总编辑签发拟接受, 对不能达到本刊发表要求的稿件退稿.

第三步 编辑、修改稿件: 科学编辑严格根据编辑规范要求编辑文章, 包括全文格式、题目、摘要、图表科学性和参考文献; 同时给出退修意见送作者修改. 作者修改稿件中遇到问题可以发送E-mail至责任科学编辑, 责任科学编辑在1个工作日内回复. 为保证文章审稿意见公平公正, 本刊对每一篇文章均增加该篇文章的同行评议者和同行评论, 同时配有背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点和名词解释, 供非专业人士阅读了解该领域的最新科研成果.

第四步 录用稿件: 作者将稿件修回后, 编辑部主任组织第2次定稿会, 评估作者修回稿件质量. 对修改不合格的稿件通知作者重修或退稿, 对修改合格的稿件送总编辑终审, 合格后发正式录用通知. 稿件正式录用后, 编务通知作者缴纳出版费, 出版费缴纳后编辑部安排生产, 并挂号将缴费发票寄出.

第五步 排版制作: 电子编辑对稿件基本情况进行审核, 核对无误后, 进行稿件排版及校对、图片制作及参考文献核对. 彩色图片保证放大400%依然清晰; 中文参考文献查找全文, 核对作者、题目、期刊名、卷期及页码, 英文参考文献根据本杂志社自主研发的“参考文献检测系统”进行检测, 确保作者、题目、期刊名、卷期及页码准确无误. 排版完成后, 电子编辑进行黑马校对, 消灭错别字及语句错误.

第六步 组版: 本期责任电子编辑负责组版, 对每篇稿件图片校对及进行质量控制, 校对封面、目次、正文页码和书眉, 修改作者的意见, 电子编辑进行三校. 责任科学编辑制作整期中英文摘要, 并将英文摘要送交英文编辑进一步润色. 责任电子编辑再将整期进行二次黑马校对. 责任科学编辑审读本期的内容包括封面、目次、正文、表格和图片, 并负责核对作者、语言编辑和语言审校编辑的清样, 负责本期科学新闻稿的编辑.

第七步 印刷、发行: 编辑部主任和主编审核清样, 责任电子编辑通知胶片厂制作胶片, 责任科学编辑、电子编辑核对胶片无误送交印刷厂进行印刷. 责任电子编辑制作ASP、PDF、XML等文件. 编务配合档案管理员邮寄杂志.

第八步 入库: 责任电子编辑入库, 责任科学编辑审核, 包括原始文章、原始清样、制作文件等.

《世界华人消化杂志》从收稿到发行每一步都经过严格审查, 保证每篇文章高质量出版, 是消化病学专业人士发表学术论文首选的学术期刊之一. 为保证作者研究成果及时公布, 《世界华人消化杂志》保证每篇文章四月内完成. (《世界华人消化杂志》编辑部)



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

