

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 10 月 28 日 第 26 卷 第 30 期 (Volume 26 Number 30)



30 / 2018

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



述评

- 1735 Oddi括约肌功能障碍诊断治疗的现状与困惑

杨迎, 王凯, 王长森

基础研究

- 1742 胃腺癌中SIX1和CD147的表达及意义

邱雷, 胡奕, 邓中民

- 1748 miR-128-3p靶向Lin28B增加肝癌细胞对奥沙利铂的敏感性

夏如冰, 王红英, 戴丹, 董陶明, 汪和平, 邹思璐, 张健

临床研究

- 1758 胃癌术前化疗疗效预测因素的初步分析

陈春燕, 吴丹, 郭庆渠, 王浩

- 1765 慢性乙型肝炎患者丙氨酸氨基转移酶正常值上限下调必要性初步探讨

涂文辉, 朱伟君, 钱峰, 张继明, 朱传武

文献综述

- 1772 病因相关肠易激综合征动物模型研究进展

张方, 翁志军, 吴璐一, 包春辉, 杨玲, 赵敏, 吴焕淦, 刘慧荣, 周次利

临床实践

- 1778 乌司他丁联合治疗重症胰腺炎患者的疗效及对临床症状、血清学指标和安全性的影响

杨金芬, 陈盛, 夏武政

- 1784 两种联合麻醉方案对行胃肠镜检查老年患者生命体征、苏醒时间及不良反应的影响

王春玉, 龙方

消 息

- 1747 《世界华人消化杂志》正文要求
1757 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1764 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1771 《世界华人消化杂志》栏目设置
1788 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

席惠君, 海军军医大学第一附属医院, 副主任护师, 硕士研究生导师, 主攻护理教育和内镜的感染控制方向, 近5年来, 以第一作者或通讯作者共发表学术论文19篇, 其中中文核心期刊13篇, SCI收录6篇, 累计IF = 18.745, 单篇最高IF = 4.16. 主编副主编著作9部, 获批专利10项, 并获得军队医疗成果三等奖及学校教学成果二等奖. 2016年获评上海市“左英”护理奖, 并当选“左英”联合会副主任委员.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-10-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 30 Oct 28, 2018

EDITORIAL

- 1735 Current situation and problems in diagnosis and treatment of sphincter of Oddi dysfunction

Yang Y, Wang K, Wang CM

BASIC RESEARCH

- 1742 Significance of expression of SIX1 and CD147 in gastric adenocarcinoma

Qiu L, Hu Y, Deng ZM

- 1748 MiR-128-3p increases sensitivity of hepatoma cells to oxaliplatin by targeting Lin28B

Xia RB, Wang HY, Dai D, Dong TM, Wang HP, Zou SL, Zhang J

CLINICAL RESEARCH

- 1758 Predictive factors for curative effect of preoperative chemotherapy in gastric cancer

Chen CY, Wu D, Guo QQ, Wang H

- 1765 Necessity of lowering the upper limit of normal of alanine aminotransferase in patients with chronic hepatitis B

Tu WH, Zhu WJ, Qian F, Zhang JM, Zhu CW

REVIEW

- 1772 Etiology related irritable bowel syndrome animal models

Zhang F, Weng ZJ, Wu LY, Bao CH, Yang L, Zhao M, Wu HZ, Liu HR, Zhou CL

CLINICAL PRACTICE

- 1778 Efficacy of ulinastatin combined with octreotide for patients with severe pancreatitis: Effect on clinical symptoms, serological markers and safety

Yang JF, Chen S, Xia HW

- 1784 Effect of anesthesia with etomidate plus remifentanyl on life signs, time to wake-up and adverse reactions in elderly patients undergoing gastrointestinal endoscopy.

Wang CY, Long F

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 30 Oct 28, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Hui-Jun Xi, Deputy Chief Nurse, The First Affiliated Hospital, Naval Medical University, 168 Changhai Road, Shanghai 200433, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date October 28, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

miR-128-3p靶向Lin28B增加肝癌细胞对奥沙利铂的敏感性

夏如冰, 王红英, 戴丹, 董陶明, 汪和平, 邹思璐, 张健

夏如冰, 王红英, 戴丹, 邹思璐, 张健, 江西省景德镇市第二人民医院药剂科 江西省景德镇市 333000

董陶明, 江西省景德镇市第二人民医院肿瘤科 江西省景德镇市 333000

汪和平, 江西省景德镇市第二人民医院放疗中心 江西省景德镇市 333000

夏如冰, 副主任药师, 研究方向为医院药学.

作者贡献分布: 由夏如冰、王红英、戴丹及董陶明设计; 研究过程由戴丹、董陶明、汪和平、邹思璐及张健操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由汪和平提供; 数据分析由汪和平、邹思璐及张健完成; 本论文写作由夏如冰、董陶明、汪和平及邹思璐完成.

通讯作者: 夏如冰, 副主任药师, 333000, 江西省景德镇市珠山区广场北路35号, 江西省景德镇市第二人民医院药剂科. dc112018@163.com
电话: 0798-8203074

收稿日期: 2018-08-21

修回日期: 2018-09-12

接受日期: 2018-09-26

在线出版日期: 2018-10-28

MiR-128-3p increases sensitivity of hepatoma cells to oxaliplatin by targeting Lin28B

Ru-Bing Xia, Hong-Ying Wang, Dan Dai, Tao-Ming Dong, He-Ping Wang, Si-Lu Zou, Jian Zhang

Ru-Bing Xia, Hong-Ying Wang, Dan Dai, Si-Lu Zou, Jian Zhang, Department of Pharmacy, the Second People's Hospital of Jingdezhen, Jingdezhen 333000, Jiangxi Province, China

Tao-Ming Dong, Department of Oncology, the Second People's Hospital of Jingdezhen, Jingdezhen 333000, Jiangxi Province, China

He-Ping Wang, Radiation Therapy Center, the Second People's Hospital of Jingdezhen, Jingdezhen 333000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Ru-Bing Xia, Associate Chief Pharmacist,

Department of Pharmacy, the Second People's Hospital of Jingdezhen, 35 North Guangchang Road, Zhushan District, Jingdezhen 333000, Jiangxi Province, China. dc112018@163.com

Received: 2018-08-21

Revised: 2018-09-12

Accepted: 2018-09-26

Published online: 2018-10-28

Abstract

AIM

To investigate the effect of miR-128-3p on the sensitivity of hepatocellular carcinoma (HCC) cells to oxaliplatin, and explore the underlying mechanism.

METHODS

qRT-PCR was used to detect the expression of miR-128-3p and Lin28B in human liver cells (HL-7702) and human HCC cells (BEL-7402 and Hep-3B). BEL-7402 and Hep-3B cells as well as oxaliplatin resistant BEL-7402 and Hep-3B cells in logarithmic growth phase were randomly divided into a miR-128-3p mimic group (transfected with miR-128-3p mimics), a miR-NC group (untransfected cells), a Lin28B-3' UTR WT group (psiCHECK2-Lin28B-3' UTR WT and miR-128-3p co-transfection), a Lin28B-3' -UTR MUT (psiCHECK2-Lin28B-3' UTR MUT and miR-NC co-transfection), a miR-128-3p + Lin28B group (miR-128-3p and Lin28B co-transfection), a si-Lin28B group (transfected with si-Lin28B) and a si-NC (transfected with silencing control). All cells were transfected via liposomes. The survival rate and viability of each group were detected by MTT assay, and the protein expression was detected by Western blot.

RESULTS

Compared with human hepatocytes, the expression of miR-128-3p in HCC cells (BEL-7402 and Hep-3B) was

significantly decreased, and the expression of Lin28B was significantly increased. Overexpression of miR-128-3p or silencing Lin28B increased the sensitivity of HCC cells to oxaliplatin. Lin28B is a target of miR-128-3p, and overexpression of Lin28B could reverse the effect of miR-128-3p in increasing the sensitivity of HCC cells to oxaliplatin.

CONCLUSION

MiR-128-3p can increase the sensitivity of HCC cells to oxaliplatin possibly via a mechanism related to targeting Lin28B, suggesting that miR-128-3p could be used as a potential target for treatment of oxaliplatin resistance.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: miR-128-3p; Lin28B; Oxaliplatin; Hepatocellular carcinoma

Xia RB, Wang HY, Dai D, Dong TM, Wang HP, Zou SL, Zhang J. MiR-128-3p increases sensitivity of hepatoma cells to oxaliplatin by targeting Lin28B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(30): 1748-1757 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1748.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i30.1748>

摘要

目的

研究miR-128-3p与肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)细胞对奥沙利铂敏感性的影响,并探讨其作用机制。

方法

采用qRT-PCR法检测人正常肝细胞HL-7702、HCC细胞BEL-7402和Hep-3B中miR-128-3p、Lin28B的表达;将对数生长期的HCC细胞BEL-7402、Hep-3B随机分成miR-128-3p mimics组(转染miR-128-3p mimics)、miR-NC组(未转染细胞)、Lin28B-3'UTR WT组(载体psiCHECK2-Lin28B-3'UTR WT和miR-128-3p共转染)、Lin28B-3'UTR MUT组(载体psiCHECK2-Lin28B-3'UTR MUT和miR-NC共转染)和miR-128-3p+Lin28B组(miR-128-3p和Lin28B共转染)、si-Lin28B组(转染si-Lin28B)和si-NC组(转染沉默对照),均以脂质体转染。采用MTT法检测各组细胞的存活率和活力;Western Blot检测各组细胞的蛋白表达。

结果

与人正常肝细胞相比, HCC细胞BEL-7402和Hep-3B中miR-128-3p的表达较显著降低($P<0.01$), Lin28B的表达较显著升高($P<0.01$), 且过表达miR-128-3p、沉默Lin28B均可抑制HCC细胞增殖, 促进凋亡, 增加HCC细胞对奥沙利铂的敏感性。Lin28B为miR-128-3p

的靶标, 且回补Lin28B可逆转miR-128-3p增加HCC细胞对奥沙利铂敏感性的作用。

结论

miR-128-3p可增加HCC细胞对奥沙利铂的敏感性, 其作用机制可能与靶向Lin28B有关, 提示miR-128-3p可作为抗奥沙利铂耐药性的潜在靶点。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: miR-128-3p; Lin28B; 奥沙利铂; 肝癌细胞

核心提要: miR-128-3p联合奥沙利铂可抑制肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)细胞的增殖, 促进凋亡, 增加对奥沙利铂的敏感性, 其机制可能是通过靶向作用于Lin28B. miR-128-3p有望成为治疗耐药HCC细胞的新靶点。

夏如冰, 王红英, 戴丹, 董陶明, 汪和平, 邹思璐, 张健. miR-128-3p靶向Lin28B增加肝癌细胞对奥沙利铂的敏感性. *世界华人消化杂志* 2018; 26(30): 1748-1757 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1748.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i30.1748>

0 引言

肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率在恶性肿瘤中位居第五, 致死率位居第三, 且其复发率极高^[1]. 目前临床上常用手术、化疗、放疗的方式治疗患者, 虽在一定程度上延长HCC患者的生存期, 但也存在缺乏特效药和耐药的问题。

奥沙利铂是治疗原发性HCC的一种化学治疗药物, 在术后辅助化疗的预后得到临床医生的普遍认可, 但其耐药性仍是影响化疗的主要因素^[2]. 有报道称可通过miRNAs调节抑癌基因/促癌基因的表达增加HCC细胞对药物的敏感性^[3,4]. miRNA是一种小的非编码RNA, 长度约为20-25个核苷酸, 近年来发现其在表观调控领域具有重大作用. miRNAs可结合到靶基因的3'非编码区域, 以完全互补或不完全互补的方式降解靶基因或抑制靶基因翻译, 以至靶基因沉默^[5]. miR-128-3p对HCC细胞的功能也已有报道, 其在HCC组织中低表达, 调节PIK3R1表达, 诱导G1期细胞阻滞和迁移, 从而抑制HCC细胞增殖^[6,7], 也可通过靶向CYP2C9 mRNA抑制肿瘤发生^[8]. 但miR-128-3p对耐奥沙利铂的HCC细胞的作用及机制仍不甚清楚。

Lin28B在原发性人类肿瘤及肿瘤细胞中均高表达, 促进肿瘤的自我更新和增殖, 以利于肿瘤的形成、生长^[9]. 据相关报道, 66%的肿瘤中存在较高水平的Lin28B, 如其在膀胱癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、肺

癌和HCC中均高表达^[10-16]. Lin28B可作为miR-125b的靶基因调控HCC细胞的增殖和侵袭^[10]. 但miR-128-3p和Lin28B在HCC细胞中的关系仍尚未阐明.

本研究将通过检测miR-128-3p和Lin28B在HCC细胞中的表达, 观察过表达miR-128-3p和沉默LIN28B对耐奥沙利铂的HCC细胞的存活率、活力和凋亡率的影响, 阐明miR-128-3p增加HCC细胞对奥沙利铂耐药性的机制, 为临床的靶向治疗提供理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 人正常肝细胞株HL-7702、HCC细胞株BEL-7402和Hep-3B均购于中国科学院细胞库; si-Lin28B、miR-128-3p、miR-NC和si-NC均购于广州锐博生物公司; BCA蛋白定量试剂盒、脂质体LipofectamineTM2000、逆转录试剂盒购于大连Takara公司; PVDF膜购于德国罗氏诊断有限公司; SDS-PAGE试剂盒、ECL发光液和RIPA蛋白裂解液均购于碧云天生物技术公司; 双荧光素酶报告基因检测试剂盒购于美国Promega公司; Transwell小室购于美国Coming公司; 凝胶成像分析仪购于柯达公司; 半干转膜仪购于美国BIO-RAD公司; 流式细胞仪购于美国FACS CALIBAR BD公司; ABI 7500型实时荧光定量PCR系统购于美国ABI公司; 紫外分光光度计购于美国Thermo公司; 细胞培养箱购于美国Forma Scientific公司; PCR仪购于美国BIO-RAD公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 人正常肝细胞株HL-7702、HCC细胞株BEL-7402和Hep-3B均用含10%胎牛血清的RPMI1640培养基培养, 将细胞置于37℃, 5%CO₂培养箱中培养. 细胞融合度达到80%时, 用胰蛋白酶消化, 适当比例进行传代. 将对数生长期的HCC细胞株BEL-7402和Hep-3B分别0.5 μg/mL、1.0 μg/mL、1.5 μg/mL和2.0 μg/mL的奥沙利铂连续给药培养, 培养条件与未给药培养条件一样.

1.2.2 细胞转染: 将对数生长期的BEL-7402和Hep-3B细胞及2.0 μg/mL的奥沙利铂处理的BEL-7402和Hep-3B细胞, 分别随机分成miR-128-3p组(转染miR-128-3p mimics)、miR-NC组(未转染细胞)、Lin28B-3'UTR WT(载体psiCHECK2-Lin28B-3'UTR WT和miR-128-3p共转染)、Lin28B-3'UTR MUT(载体psiCHECK2-Lin28B-3'UTR MUT和miR-NC共转染)和miR-128-3p+Lin28B组(miR-128-3p和Lin28B共转染), si-Lin28B组(转染si-Lin28B)和si-NC组(转染沉默对照)均按照LipofectamineTM2000试剂说明书进行脂质体转染, 用

qRT-PCR检测转染效果. 转染成功后, 用MTT法检测各组细胞的生存率和活力, Western blot检测各组细胞的蛋白表达, 流式细胞术检测各组细胞的凋亡率, 双荧光素酶报告基因检测实验检测各组细胞的活性.

1.2.3 Quantitative Real-time RT-PCR: 取适量对数生长期1.2.2各组细胞, 用Trizol液裂解细胞后, 按照RNA抽提试剂盒技术手册操作提取RNA, 定量后, 立即用逆转录试剂盒按照说明书操作合成cDNA. 按照qRT-PCR试剂盒说明书操作进行miR-128-3p和Lin28B的检测. 用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算miR-128-3p和Lin28B的相对表达水平, 每个样品重复检测3次.

1.2.4 MTT实验: 取适量对数生长期1.0 μg/mL的奥沙利铂处理的各组细胞, 培养至第24 h、48 h和72 h时各加入20 μL 5 g/L的MTT溶液, 继续培养4 h, 取出后吸去上清, 每孔加入150 μL DMSO, 在酶标仪上震荡, 使结晶充分溶解, 在490 nm波长下检测细胞吸光度(A); 另将细胞用0.5 μg/mL、1.0 μg/mL、1.5 μg/mL和2.0 μg/mL的奥沙利铂处理后用同样的方法测定490 nm波长下检测细胞吸光度(A). 每组设5个重复孔, 实验重复3次.

1.2.5 Western blot实验: 取适量1.0 μg/mL的奥沙利铂处理的各组细胞, RIPA裂解后, 提取总蛋白, BCA法蛋白定量后变性, 然后进行SDS蛋白电泳, 之后进行PVDF转膜, 脱脂奶粉封闭2 h, 然后用I抗, 4℃孵育过夜. 第二天, 洗膜后用辣根过氧化物酶标记的II抗37℃孵育2 h. 结束后加入显影混合液, 显影曝光. 以GADPH为内参, 以目的条带灰度值与GADPH灰度值的比值表示目的蛋白的表达情况.

1.2.6 双荧光素酶报告基因检测实验: 取适量对数生长期的1.2.2各组细胞, Trizol细胞裂解液裂解, 取5 μL细胞裂解液与萤火虫荧光素酶缓冲液和5 μL底物, 混匀测荧光强度. 然后加入海肾荧光素酶缓冲液和5 μL腔肠素底物, 混匀, 再次测得海肾荧光素酶活性. psiCHECK2载体以萤火虫荧光素酶活性为内参, psiCHECK2-Lin28B-3'UTR WT和psiCHECK2-Lin28B-3'UTR MUT的表达为对照, 观察miR-128-3p对LIN28B表达的影响.

1.2.7 Annexin V-FITC/PI双染色法检测细胞凋亡: 取适量1.0 μg/mL的奥沙利铂处理的各组细胞, 用预冷的PBS洗涤2次. 用结合缓冲液500 μL悬浮细胞, 分别加入5 μL Annexin V-FITC和5 μL 20 mg/mL的PI, 混匀, 室温避光静置15 min. 每个样品重复3次. 细胞凋亡率采用流式细胞仪分析测定. 细胞的总凋亡率(%)为早期凋亡率(Annexin V⁺/PI⁻)与晚期凋亡率(Annexin V⁺/PI⁺)的和.

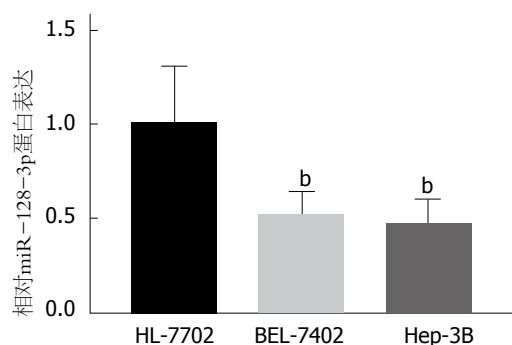


图1 miR-128-3p在肝癌细胞系中低表达。^b $P<0.01$, 与对照组相比。

统计学处理 实验数据采用SPSS 13.0软件进行分析。计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 多组间数据比较采用单因素方差分析, 两组间数据比较采用 t 检验, 以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-128-3p在HCC细胞中低表达 运用qRT-PCR检测正常肝细胞株HL-7702、HCC细胞株BEL-7402和Hep-3B中miR-128-3p的表达, 结果如图1所示, HCC细胞株BEL-7402和Hep-3B中miR-128-3p的表达较于正常肝细胞株HL-7702显著降低, 差异具有统计学意义($P<0.01$)。

2.2 过表达miR-128-3p增加HCC细胞对奥沙利铂的敏感性 如图2A所示, HCC细胞株BEL-7402和Hep-3B中miR-128-3p的表达, 与miR-NC组相比, miR-128-3p mimics组miR-128-3p的表达均显著升高。MTT法检测不同浓度奥沙利铂处理下HCC细胞的存活率, 结果如图2B所示, miR-128-3p mimics组细胞存活率于miR-NC组均降低, 且最佳浓度为 $1.0 \mu\text{g/mL}$ 。检测 $1.0 \mu\text{g/mL}$ 奥沙利铂处理的BEL-7402和Hep-3B细胞活力, 结果如图2C所示, miR-128-3p mimics组细胞活力于miR-NC组均显著降低; 流式细胞术检测 $1.0 \mu\text{g/mL}$ 奥沙利铂处理的HCC细胞凋亡率, 结果如图2D所示, miR-128-3p mimics组细胞凋亡率于miR-NC组均显著升高, 差异均具有统计学意义($P<0.01$, $P<0.05$)。可见, 过表达miR-128-3p抑制奥沙利铂处理的HCC细胞增殖并促进其凋亡, 以增加其对奥沙利铂的敏感性。

2.3 miR-128-3p的靶基因为高表达因子Lin28B 如图3A所示, 与正常肝细胞株HL-7702相比, HCC细胞株BEL-7402和Hep-3B中Lin28B的表达较显著升高。通过TargetScan预测miR-128-3p与Lin28B的结合位点, 结果如图3B所示, miR-128-3p与Lin28B 3'UTR存在结合位点。双荧光素酶活性检测实验, 结果如图3C、D所示, 与NC组相比, miR-128-3p组均较显著抑制Lin28B-3'UTR

WT的荧光素酶活性, 均不影响Lin28B-3'UTR MUT的荧光素酶活性。qRT-PCR检测BEL-7402和Hep-3B细胞中Lin28B的表达, 结果如图3E所示, miR-128-3p组Lin28B的表达较显著低于miR-NC组, 提示miR-128-3p抑制Lin28B的表达。用western blot检测蛋白表达, 结果如图3F所示, miR-128-3p组Lin28B的蛋白表达低于miR-NC组, 差异均具有统计学意义($P<0.01$)。可见, 高表达因子Lin28B为miR-128-3p的靶基因。

2.4 沉默LIN28B增加HCC细胞对奥沙利铂的敏感性 运用Western Blot检测HCC细胞株BEL-7402和Hep-3B中Lin28B的蛋白表达, 结果如图4A所示, si-Lin28B组细胞Lin28B蛋白表达于si-NC组显著低。如图4B所示, 检测不同浓度奥沙利铂处理的HCC细胞存活率, si-Lin28B组细胞存活率于si-NC组降低, 且最佳浓度为 $1.0 \mu\text{g/mL}$; 如图4C所示, $1.0 \mu\text{g/mL}$ 奥沙利铂处理的HCC细胞OD值于si-NC组均显著降低。流式细胞术检测 $1.0 \mu\text{g/mL}$ 奥沙利铂处理的BEL-7402和Hep-3B细胞的凋亡率, 结果如图4D所示, si-Lin28B组细胞的凋亡率于si-NC组均显著升高, 差异均具有统计学意义($P<0.01$)。可见, 沉默LIN28B可抑制奥沙利铂处理的HCC细胞增殖并促进凋亡, 即可增加HCC细胞对奥沙利铂的敏感性。

2.5 Lin28B逆转了miR-128-3p增加HCC细胞对奥沙利铂敏感性的作用 如图5A所示, 不同浓度奥沙利铂处理的HCC细胞株BEL-7402和Hep-3B的活力, miR-128-3p+Lin28B组细胞生存率均明显高于miR-128-3p+NC组, 且最佳浓度为 $1.0 \mu\text{g/mL}$ 。如图5B所示, $1.0 \mu\text{g/mL}$ 奥沙利铂处理的HCC细胞株BEL-7402和Hep-3B的OD值, 在第24小时、48小时、72小时, miR-128-3p+Lin28B组细胞OD值显著高于miR-128-3p+NC组。流式细胞术检测 $1.0 \mu\text{g/mL}$ 奥沙利铂处理的HCC细胞凋亡率, 结果如图5C所示, miR-128-3p+Lin28B组细胞凋亡率均较显著低于miR-128-3p+NC组, 差异均具有统计学意义($P<0.01$)。可见, Lin28B逆转了miR-128-3p增加HCC细胞对奥沙利铂敏感性的作用。

3 讨论

奥沙利铂为第三代铂类化合物, 化学名为左旋反式二氨基环己烷草酸铂, 分子式为 $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{Pt}$, 其药理学特性与其它铂类相似均为以DNA为靶点, 铂原子与DNA链形成交联, 以阻断其复制和转录^[17]。奥沙利铂治疗多种消化道肿瘤的预后已得到证实^[18]。陈超庭等^[19]对奥沙利铂在HCC中的预后也给予肯定。但奥沙利铂与其他化疗药物一样, 也会产生耐药性。郑美玲等^[20]报道, 尽管奥沙利铂可显著的延长HCC晚期患者的生存期, 但其临床疗效十分有限, 治疗失败与HCC患者产生

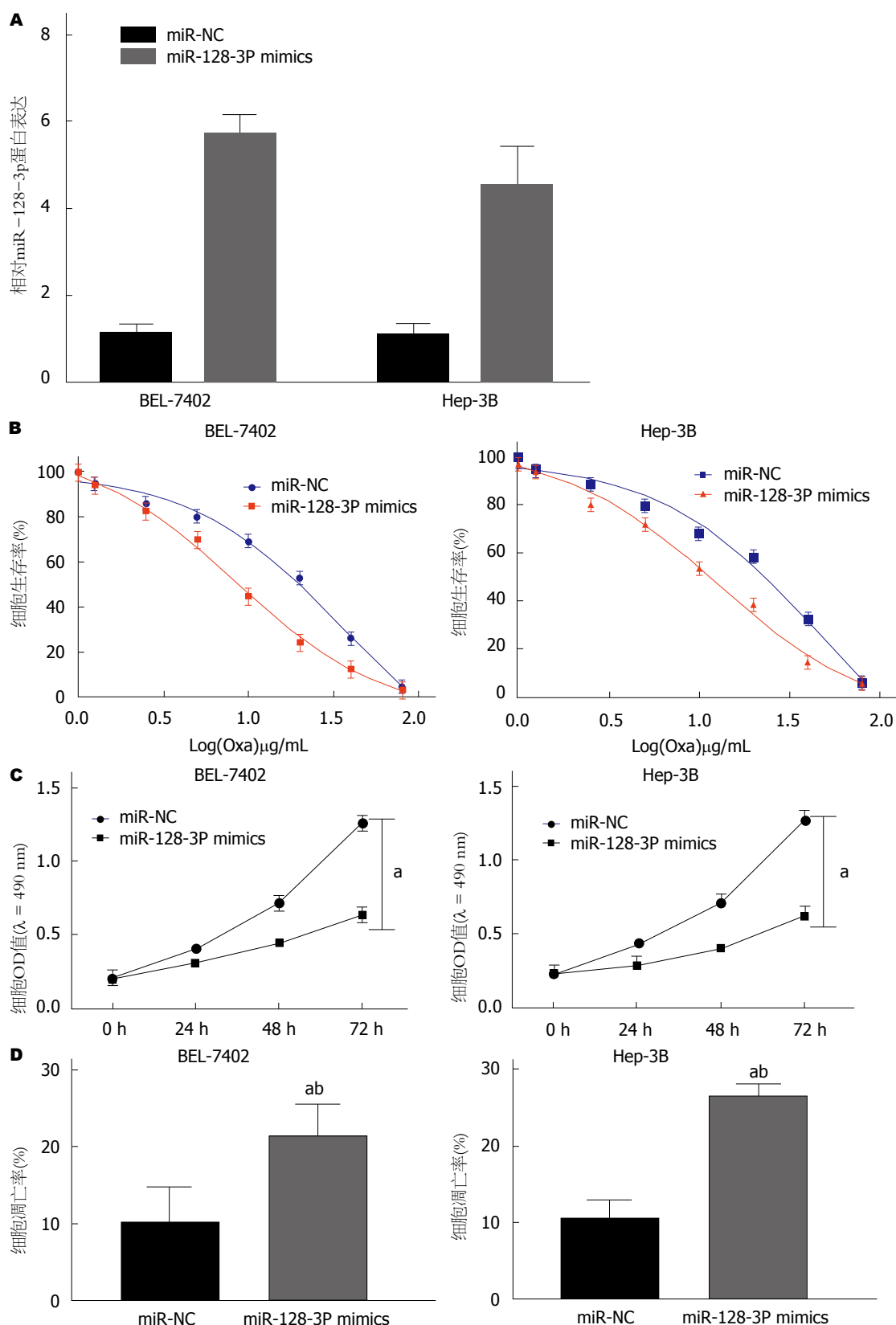


图 2 过表达miR-128-3p抑制肝癌细胞增殖和凋亡增加细胞对奥沙利铂的敏感性. A: 过表达miR-128-3p对肝癌细胞中miR-128-3p蛋白表达的影响; B: 过表达miR-128-3p对不同浓度奥沙利铂处理的肝癌细胞生存率的影响; C: 过表达miR-128-3p对1.0 μg/mL奥沙利铂处理的肝癌细胞OD值的影响; D: 过表达miR-128-3p对1.0 μg/mL奥沙利铂处理的肝癌细胞凋亡率的影响. ^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01, 与对照组相比.

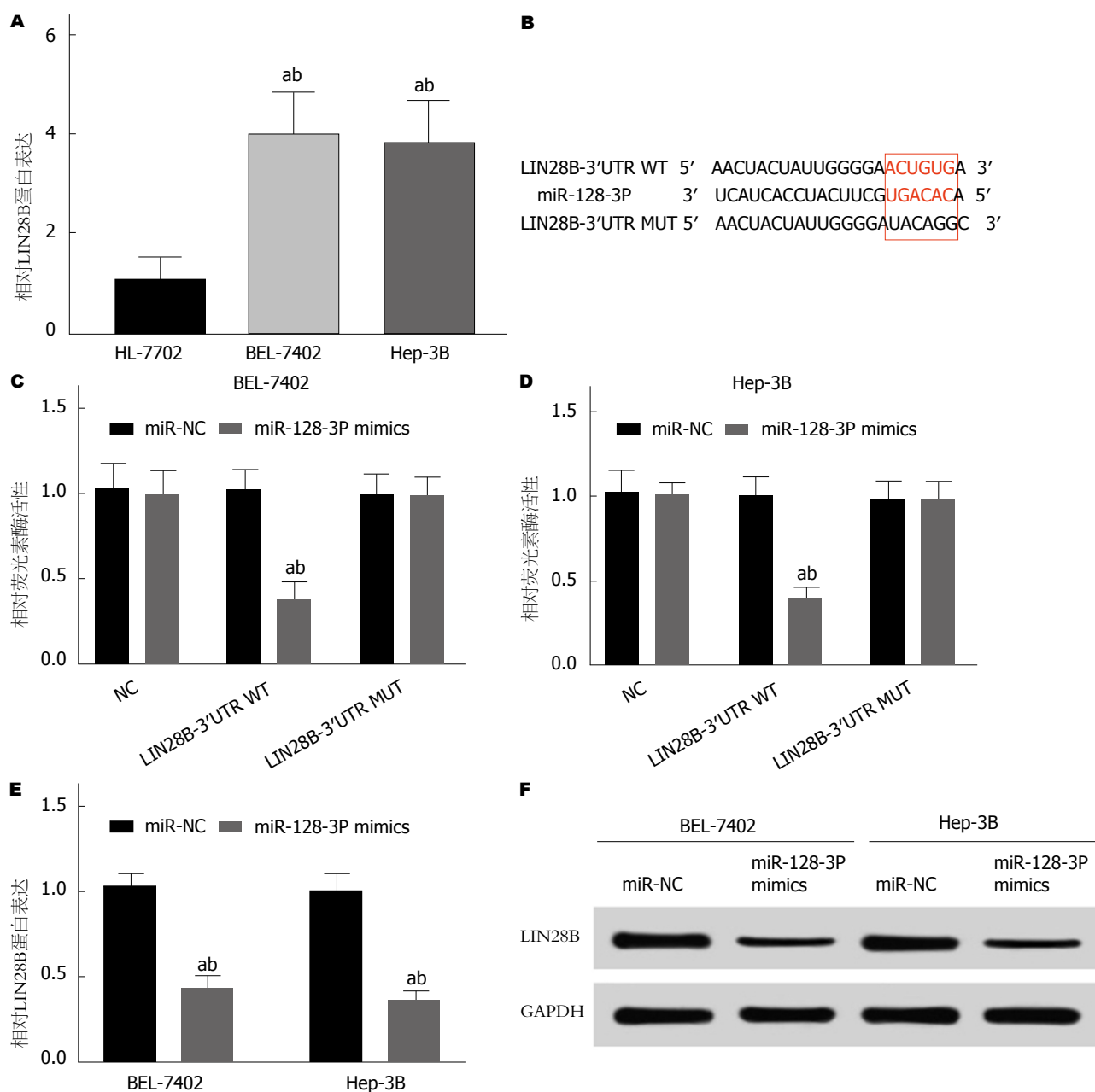


图 3 miR-128-3p靶向LIN28B 3'UTR区域. A: Lin28B在肝癌细胞中地表达; B: 为互补序列; C和D: miR-128-3p对Lin28B 3'UTR WT组和Lin28B 3'UTR MUT组肝癌细胞的荧光素酶活性的影响; E: 过表达miR-128-3p对Lin28B表达的影响; F: 过表达miR-128-3p对Lin28B蛋白表达的影响. ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$, 与对照组相比.

耐药性密切相关.

有研究通过比较不同肿瘤耐药细胞株与其相应敏感细胞株中miRNA分子的表达, 证实miRNA的表达确实存在显著的差异^[21]. Kovalchuk等^[22]2008年已证实miR-451通过靶向多药耐药相关基因mdr1参与乳腺癌细胞对阿奇霉素的耐药. 最近杨涛等^[23]通过建立耐奥沙利铂的HCC细胞系BEL-7402和Hep-3B, 利用miRNA芯片和qRT-PCR筛选出miR-93, 进一步运用MTT实验、双荧光素酶报告基因载体实验和Western Blot实验, 验证miR-93通过靶向抑癌基因PTEN增加HCC细胞对奥沙利

铂的耐药性. 本研究通过MTT法检测miR-128-3p对不同浓度奥沙利铂处理的HCC细胞生存率和流式细胞术检测HCC细胞的凋亡率, 分析得到miR-128-3p可增加HCC细胞对奥沙利铂的敏感性.

Lin28B是哺乳动物Lin28的同源基因, 其通过结合let-7家族的前体RNA的终末环, 抑制let-7的成熟, 而发生调控肿瘤细胞的作用^[24]. 李建华等^[18]通过检测HCC组织和癌旁正常组织中miR-125b和Lin28B的表达, 运用双荧光素酶实验分析293U细胞中miR-125b和Lin28B之间的靶向关系, 又用MTT法和Transwell法验证miR-

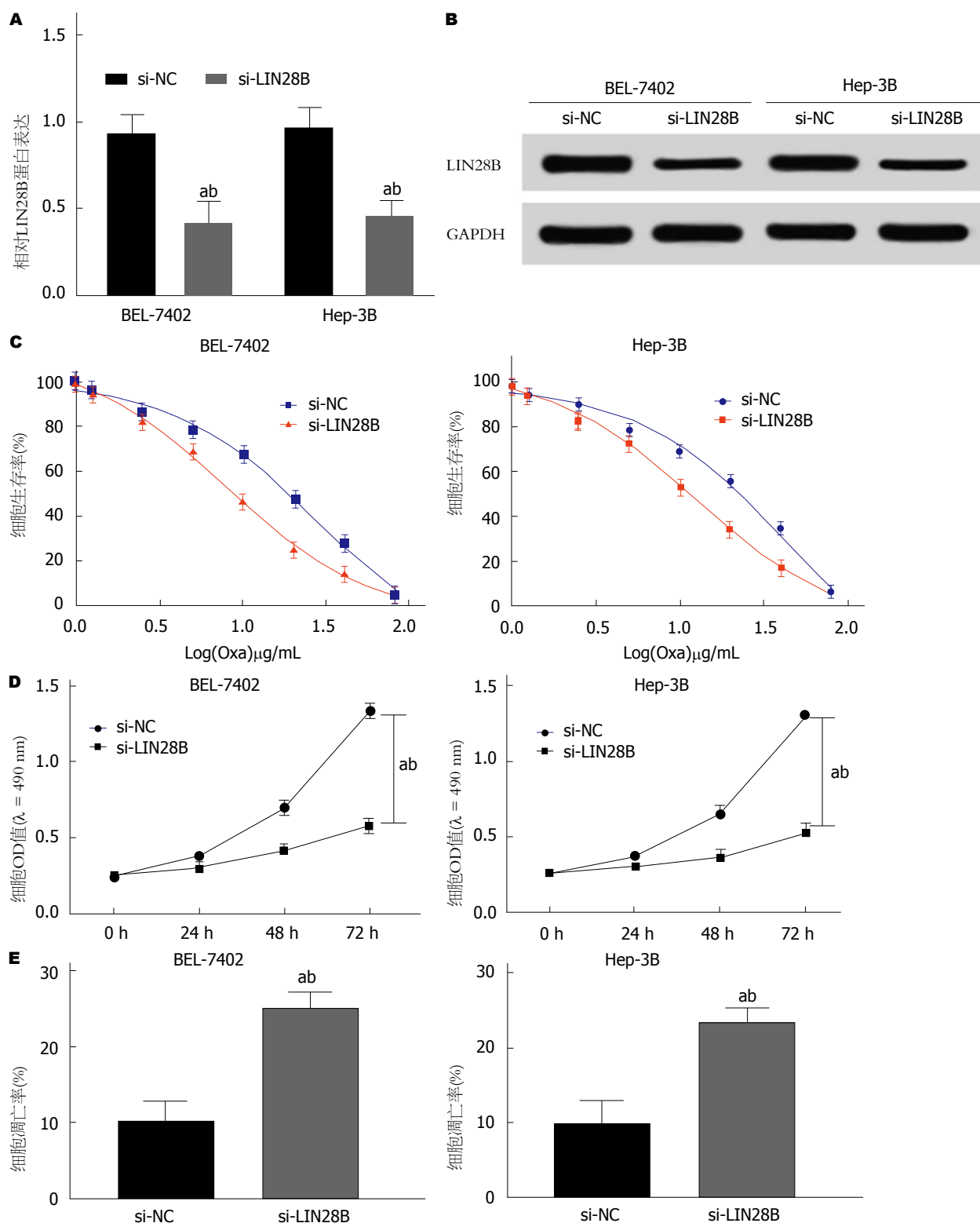


图 4 沉默Lin28B加强肝癌细胞耐奥沙利铂的敏感性. A: 沉默Lin28B的肝癌细胞; B和C: 沉默Lin28B对不同浓度奥沙利铂处理的肝癌细胞存活率和活力的影响; D: 沉默Lin28B对肝癌细胞凋亡率的影响. ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$, 与对照组相比.

125b靶向Lin28B对HCC细胞HepG2增殖和侵袭的抑制作用, 得出miR-125b在HCC发生和发展过程中的抑制作用可能与靶向Lin28B有关. 本研究通过TargetScan预测miR-128-3p和Lin28B之间存在结合位点, 运用双荧

光素酶基因报告实验验证这一预测. 又对Lin28B进行沉默和过表达, 分别用MTT法和流式细胞术检测其对不同浓度奥沙利铂处理的HCC细胞的活力和凋亡发现, miR-128-3p可靶向Lin28B增加奥沙利铂对HCC细胞的

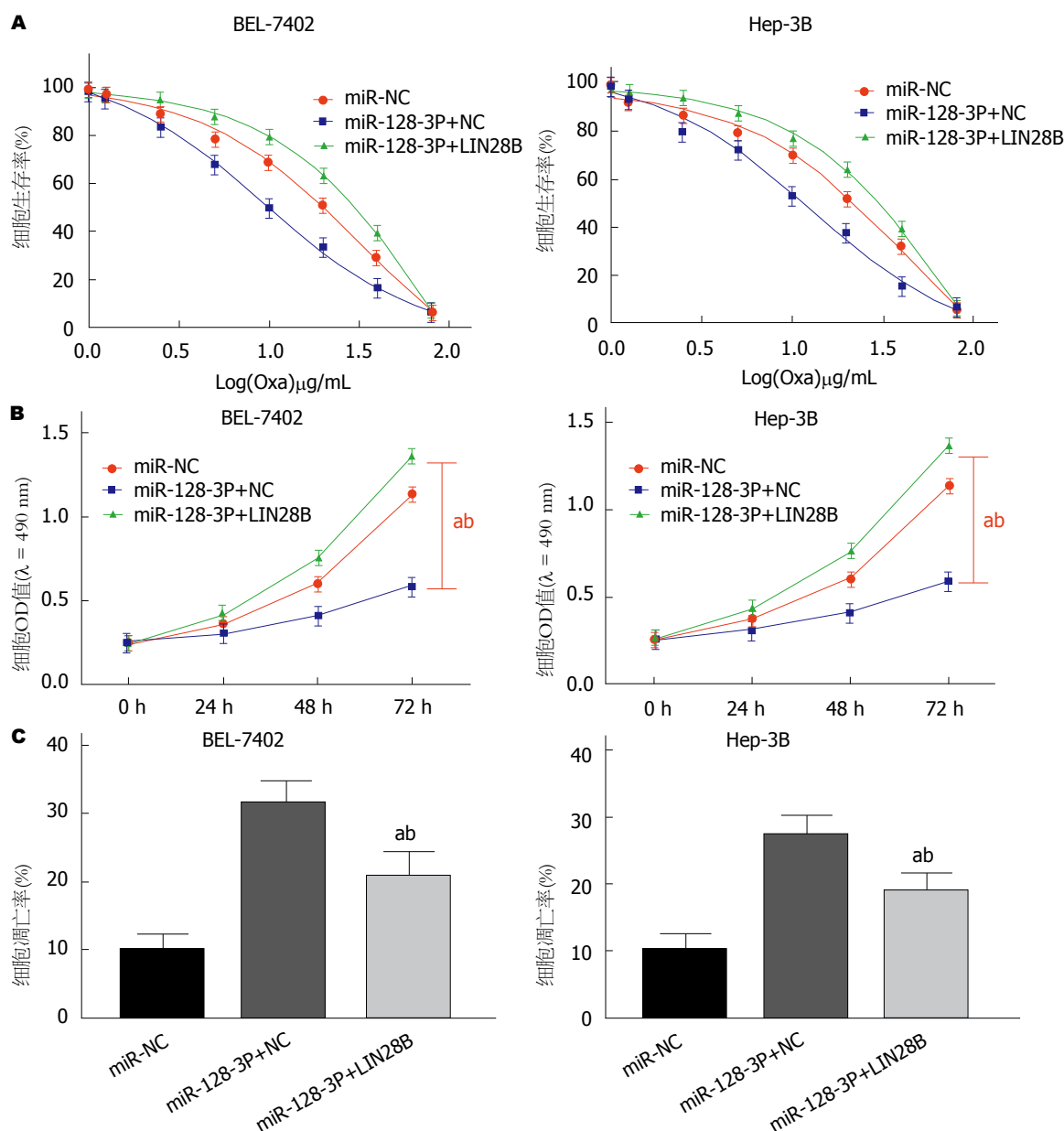


图 5 回补Lin28B逆转了miR-128-3p增加肝癌细胞对奥沙利铂敏感性的作用。A: miR-128-3p+LIN28B组和miR-128-3p+NC组不同浓度奥沙利铂处理的肝癌细胞活力的变化; B: miR-128-3p+LIN28B组和miR-128-3p+NC组1.0 $\mu\text{g/mL}$ 奥沙利铂处理的肝癌细胞活力的变化; C: miR-128-3p+LIN28B组和miR-128-3p+NC组1.0 $\mu\text{g/mL}$ 奥沙利铂处理的肝癌细胞凋亡率的变化。^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$, 与对照组相比。

敏感性。

总之, miR-128-3p可增加HCC细胞对奥沙利铂的敏感性, 可能与其靶向Lin28B有关, 这些发现将为临床靶向治疗HCC提供新的研究方向。

文章亮点

实验背景

近期miRNA通过靶向下游因子, 增强奥沙利铂对肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 细胞的耐药性, 增强对多药耐的乳腺癌的药物耐药性。但miR-128-3p增加HCC细

胞耐药性的作用机制国内外尚未有人研究。

实验动机

本研究旨在研究miR-128-3p联合奥沙利铂对HCC细胞增殖、凋亡的影响, 并探讨其分子作用机制, 以期为解决HCC治疗过程中的耐药问题提供线索。

实验目标

探讨miR-128-3p联合奥沙利铂抑制HCC细胞增殖, 促进凋亡的作用, 及其机制, 以期HCC的治疗提供新方向。

实验方法

将用2.0 μg/mL的奥沙利铂处理的BEL-7402和Hep-3B细胞, 分别随机分成miR-128-3p组、Lin28B-3'UTR WT、Lin28B-3'UTR MUT、miR-128-3p+Lin28B组、si-Lin28B组, 用MTT法、流式细胞术分析HCC细胞对奥沙利铂的敏感性, Western blot检测HCC细胞中Lin28B蛋白表达, 双荧光素酶报告基因检测实验验证miR-128-3p与Lin28B的靶向关系。

实验结果

本研究成功构建过表达miR-128-3p和沉默Lin28B的奥沙利铂处理HCC细胞发现, HCC细胞增殖能力减弱, 凋亡能力增强, 同时, miR-128-3p靶向调控Lin28B, 且回复Lin28B又能反向调控miR-128-3p。

实验结论

miR-128-3p可增加HCC细胞对奥沙利铂的敏感性, 其可能与靶向Lin28B有关, 提示miR-128-3p可作为HCC细胞增加奥沙利铂敏感性的潜在靶点。

展望前景

本研究仅在体外研究miR-128-3p增加HCC细胞对奥沙利铂的敏感性, 后期还需增加miR-128-3p与奥沙利铂对HCC细胞的增殖、凋亡的对比实验, 以更清晰的展示miR-128-3p对HCC细胞的治疗价值, 也为miR-128-3p的靶向治疗提供更充分的理论依据。

4 参考文献

- 1 王丹, 张涛. miRNA在肝癌中的价值. 西南军医 2017; 19: 158-160 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-7193.2017.02.021]
- 2 Jiang J, Zheng X, Xu X, Zhou Q, Yan H, Zhang X, Lu B, Wu C, Ju J. Prognostic significance of miR-181b and miR-21 in gastric cancer patients treated with S-1/Oxaliplatin or Doxifluridine/Oxaliplatin. *PLoS One* 2011; 6: e23271 [PMID: 21876743 DOI: 10.1371/journal.pone.0023271]
- 3 Kurokawa K, Tanahashi T, Iima T, Yamamoto Y, Akaike Y, Nishida K, Masuda K, Kuwano Y, Murakami Y, Fukushima M, Rokutan K. Role of miR-19b and its target mRNAs in 5-fluorouracil resistance in colon cancer cells. *J Gastroenterol* 2012; 47: 883-895 [PMID: 22382630 DOI: 10.1007/s00535-012-0547-6]
- 4 崔秀英, 郭云杰, 姚和瑞. 耐药乳腺癌细胞株MCF-7/ADR中microRNA的分析. 南方医科大学学报 2008; 28: 1813-1815 [DOI: 10.3321/j.issn:1673-4254.2008.10.014]
- 5 吕丽霞, 薛静. miRNA作为肿瘤治疗靶点的研究进展. 山东医药 2014; 54: 105-108 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2014.40.046]
- 6 Huang CY, Huang XP, Zhu JY, Chen ZG, Li XJ, Zhang XH, Huang S, He JB, Lian F, Zhao YN, Wu GB. miR-128-3p suppresses hepatocellular carcinoma proliferation by regulating PIK3R1 and is correlated with the prognosis of HCC patients. *Oncol Rep* 2015; 33: 2889-2898 [PMID: 25962360 DOI: 10.3892/or.2015.3936]
- 7 Liang L, Wong CM, Ying Q, Fan DN, Huang S, Ding J, Yao J, Yan M, Li J, Yao M, Ng IO, He X. MicroRNA-

- 125b suppressed human liver cancer cell proliferation and metastasis by directly targeting oncogene LIN28B2. *Hepatology* 2010; 52: 1731-1740 [PMID: 20827722 DOI: 10.1002/hep.23904]
- 8 Yu D, Green B, Marrone A, Guo Y, Kadlubar S, Lin D, Fuscoe J, Pogribny I, Ning B. Suppression of CYP2C9 by microRNA hsa-miR-128-3p in human liver cells and association with hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* 2015; 5: 8534 [PMID: 25704921 DOI: 10.1038/srep08534]
- 9 韩子午, 周明杰, 范春雷, 田男. Lin28与肝癌细胞紫杉醇耐药关系的研究. 浙江中医药大学学报 2014; 38: 885-888 [DOI: 10.16466/j.issn1005-5509.2014.07.030]
- 10 Panella M, Mosca N, Di Palo A, Potenza N, Russo A. Mutual suppression of miR-125a and Lin28b in human hepatocellular carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 500: 824-827 [PMID: 29689270 DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.04.167]
- 11 Viswanathan SR, Powers JT, Einhorn W, Hoshida Y, Ng TL, Toffanin S, O'Sullivan M, Lu J, Phillips LA, Lockhart VL, Shah SP, Tanwar PS, Mermel CH, Beroukhi R, Azam M, Teixeira J, Meyerson M, Hughes TP, Llovet JM, Radich J, Mullighan CG, Golub TR, Sorensen PH, Daley GQ. Lin28 promotes transformation and is associated with advanced human malignancies. *Nat Genet* 2009; 41: 843-848 [PMID: 19483683 DOI: 10.1038/ng.392]
- 12 Ma L, Zhao Q, Chen W, Zhang Y. Oncogene Lin28B increases chemosensitivity of colon cancer cells in a let-7-independent manner. *Oncol Lett* 2018; 15: 6975-6981 [PMID: 29725425 DOI: 10.3892/ol.2018.8250]
- 13 冯宇鹏, 朱俊峰, 黄薇, 沈艳, 叶向东, 杨毅. Lin28B的高表达与膀胱癌的恶性程度及预后相关. 河南外科学杂志 2016; 22: 23-25 [DOI: 10.16193/j.cnki.hnwk.2016.03.012]
- 14 Wang X, Hu H, Liu H. RNA binding protein Lin28B confers gastric cancer cells stemness via directly binding to NRP-1. *Biomed Pharmacother* 2018; 104: 383-389 [PMID: 29787985 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.05.064]
- 15 Ren J, Fu J, Ma T, Yan B, Gao R, An Z, Wang D. LncRNA H19-elevated LIN28B promotes lung cancer progression through sequestering miR-196b. *Cell Cycle* 2018; 17: 1372-1380 [PMID: 29950144 DOI: 10.1080/15384101.2018.1482137]
- 16 Zhang X, Liang W, Liu J, Zang X, Gu J, Pan L, Shi H, Fu M, Huang Z, Zhang Y, Qian H, Jiang P, Xu W. Long non-coding RNA UFC1 promotes gastric cancer progression by regulating miR-498/Lin28b. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 134 [PMID: 29970131 DOI: 10.1186/s13046-018-0803-6]
- 17 林万隆, 陈强. 奥沙利铂的药理作用及临床应用. 中国肿瘤临床 2000; 27: 872-874 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2000.11.034]
- 18 李建华, 韩玲, 杨志良. miR-125b通过靶向致癌基因LIN28B调控肝细胞癌细胞的增殖和侵袭行为. 实用肿瘤杂志 2018; 33: 128-132 [DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2018.02.007]
- 19 陈超庭, 沈永奇, 黄汉生, 斯韬, 王志祥, 谢华东, 孔祥应, 林海永. 奥沙利铂单药治疗Child-Pugh B级中晚期肝癌的临床研究. 中国热带医学 2018; 18: 489-492; 499 [DOI: 10.13604/j.cnki.46-1064/r.2018.05.19]
- 20 郑美玲, 华海清. 奥沙利铂治疗肝细胞癌耐药的相关机制研究进展. 临床肿瘤学杂志 2018; 22: 369-374 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2017.04.016]
- 21 王作鹏, 李凯. miRNA与肿瘤耐药性及逆转耐药策略. 中华小儿外科杂志 2013; 34: 140-142 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2013.02.016]
- 22 Kovalchuk O, Filkowski J, Meservy J, Ilnytsky Y, Tryndyak VP, Chekhun VF, Pogribny IP. Involvement of microRNA-451 in resistance of the MCF-7 breast cancer cells to chemotherapeutic drug doxorubicin. *Mol Cancer Ther* 2008; 7: 2152-2159 [PMID: 18645025 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0021]
- 23 杨涛, 郑志敏, 张献波, 李振符, 张国栓. miR-93通过靶定

PTEN基因增加肝癌细胞对奥沙利铂的耐药性. 中国生物化学与分子生物学报 2012; 28: 926-934 [DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2012.10.007]

24 伍刚. Lin28B介导肝癌细胞中HBx相关Let-7沉默. 现代肿瘤医学 2017; 25: 2211-2215 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2017.14.006]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 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、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 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, 须经征得《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》等国外相关文摘与检索系统收录.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, 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

