

CDH1基因对小鼠胃类器官生长和E-cadherin表达的作用机制

邵伟, 余友杰, 夏海娜, 郑优优, 孙展杭, 严皓哲

邵伟, 郑优优, 严皓哲, 舟山市普陀区人民医院消化内科 浙江省舟山市 316100

余友杰, 舟山市普陀区人民医院血液肿瘤科 浙江省舟山市 316100

夏海娜, 舟山市普陀区人民医院病理科 浙江省舟山市 316100

孙展杭, 舟山市普陀区人民医院浙江舟山消化病防治研究所 浙江省舟山市 316100

邵伟, 硕士, 研究方向为消化病学.

基金项目: 2021年度舟山市市级公益类计划项目, No. 2021C31081.

作者贡献分布: 实验设计为邵伟和余友杰; 实验实施为邵伟和余友杰与夏海娜; 郑优优、孙展杭进行实验评估; 邵伟执笔; 严皓哲审核.

通讯作者: 余友杰, 副高级, 316100, 浙江舟山普陀区东港文康街19号, 舟山市普陀区人民医院血液肿瘤科. 13515809725@163.com

收稿日期: 2023-11-16

修回日期: 2023-12-19

接受日期: 2024-01-26

在线出版日期: 2024-02-28

Mechanism of action of CDH1 gene on gastric organoid growth and E-cadherin expression in mice

Wei Shao, You-Jie Yu, Hai-Na Xia, You-You Zheng, Zhan-Hang Sun, Hao-Zhe Yan

Wei Shao, You-You Zheng, Hao-Zhe Yan, Department of Gastroenterology, Putuo District People's Hospital, Zhoushan 316100, Zhejiang Province, China

You-Jie Yu, Department of Hematology and Oncology, Putuo District People's Hospital, Zhoushan 316100, Zhejiang Province, China

Hai-Na Xia, Department of Pathology, Putuo District People's Hospital, Zhoushan 316100, Zhejiang Province, China

Zhan-Hang Sun, Institute of Digestive Disease Prevention and

Treatment, Putuo District People's Hospital, Zhoushan 316100, Zhejiang Province, China

Supported by: 2021 Zhoushan Municipal Public Welfare Program Project, No. 2021C31081.

Corresponding author: You-Jie Yu, Deputy Senior, Department of Hematology and Oncology, Putuo District People's Hospital, No. 19 Wenkang Street, Donggang, Putuo District, Zhoushan 316100, Zhejiang Province, China. 13515809725@163.com

Received: 2023-11-16

Revised: 2023-12-19

Accepted: 2024-01-26

Published online: 2024-02-28

Abstract BACKGROUND

The E-cadherin protein encoded by the CDH1 gene plays an important role in maintaining epithelial tissue integrity. Understanding the mechanism of the CDH1 gene on gastric organoid growth and E-cadherin expression is crucial for revealing the molecular basis of organ development. Therefore, it was assumed that the CDH1 gene participates in regulating the development and growth of gastric organoids by regulating the expression of E-cadherin.

AIM

To investigate the mechanism of CDH1 gene on the growth of gastric organoids and E-cadherin expression in mice.

METHODS

CRISPR/Cas9 gene knockout technique was used to obtain 10 CDH1^{-/-} C57BL/6 mice, and 10 wild-type (WT) C57BL/6 mice were used as controls. Mouse gastric tissue was separated and cultured to obtain gastric organoids to observe the expression of E-cadherin in gastric organoids using immunofluorescence staining, compare the number and diameter of gastric organoids in mice, detect the cell

viability in gastric organoids using MTT, and detect the expression of E-cadherin protein and mRNA in gastric organs using Western blot and RT-PCR methods, respectively.

RESULTS

Under the light microscope, it was observed that the gastric pylorus tissue of mice continued to grow and divide in the culture medium, forming a cystic structure within 24 h from day 0, and then undergoing a rapid growth. Organ like cells expanded into large three-dimensional spherical structures, and after the 5th day, they gradually sprouted and began to form stomach like organs, preliminarily indicating that gastric organoids were obtained. Immunofluorescence staining showed that E-cadherin was positively expressed in the gastric organs of WT C57BL/6 mice, further indicating the successful construction of gastric organoids. Compared with WT C57BL/6 mice, CDH1^{-/-} C57BL/6 mice showed a significant decrease in the number, diameter, absorbance value, and relative expression of E-cadherin protein and mRNA in gastric organoids ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Knockout of the CDH1 gene can inhibit the growth and formation of gastric organoids and the expression of E-cadherin.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: CDH1; Gastric organs; Growth; E-Cadherin

Citation: Shao W, Yu YJ, Xia HN, Zheng YY, Sun ZH, Yan HZ. Mechanism of action of CDH1 gene on gastric organoid growth and E-cadherin expression in mice. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2024; 32(2): 141-147

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i2/141.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i2.141>

摘要

背景

CDH1基因编码的蛋白质E-cadherin在维持上皮组织完整性中发挥重要作用,了解CDH1基因对胃类器官生长和E-cadherin表达的作用机制对于揭示器官发育的分子基础至关重要。因此假设CDH1基因通过调控E-cadherin的表达参与调控胃类器官的发育和生长过程。

目的

探究钙黏蛋白1(cadherin-1, CDH1)基因对小鼠胃类器官生长和E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达的作用机制。

方法

采用CRISPR/Cas9基因敲除技术获得CDH1^{-/-}C57BL/6品系小鼠10只,及野生型(WT)C57BL/6品系小鼠10

只作为实验对照组。分离小鼠胃组织并培养胃类器官,免疫荧光染色观察胃类器官中E-cadherin表达,比较小鼠胃类器官数量和直径,MTT检测胃类器官细胞活力,蛋白质印迹法和RT-PCR法检测胃类器官中E-cadherin蛋白和mRNA表达。

结果

在光学显微镜下可见小鼠胃组织在培养基中不断生长与分裂,从第0 d开始组织在24 h内形成囊性结构,然后经历快速生长阶段。器官样细胞扩展为大的3D球形结构,到第5 d后逐渐出芽并开始形成胃类器官,提示胃类器官初步构建。免疫荧光染色结果显示,WT C57BL/6小鼠胃类器官中E-cadherin呈阳性表达,进一步提示胃类器官成功构建。和WT C57BL/6小鼠相比,CDH1^{-/-}C57BL/6小鼠胃类器官数量、胃类器官直径、吸光度值及胃类器官中E-cadherin蛋白和E-cadherin mRNA相对表达量均明显减少($P < 0.05$)。

结论

CDH1基因敲除可抑制胃类器官生长形成及E-cadherin表达。

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: CDH1; 胃类器官; 生长; E-cadherin

核心提要: 钙黏蛋白1(cadherin-1, CDH1)基因敲除抑制了小鼠胃类器官的生长形成,并降低了E-钙黏蛋白的表达水平。这一发现揭示了CDH1基因在胃类器官发育过程中的重要作用,为了解器官发育的分子机制提供了重要线索。

文献来源: 邵伟, 余友杰, 夏海娜, 郑优优, 孙展杭, 严皓哲. CDH1基因对小鼠胃类器官生长和E-cadherin表达的作用机制. 世界华人消化杂志 2024; 32(2): 141-147

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i2/141.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i2.141>

0 引言

类器官是近年来新开发的三维细胞培养系统,由原代组织的成体干细胞或胚胎干细胞/诱导多能干细胞组成,细胞嵌入富含层黏连蛋白的细胞外基质中,可模仿天然的细胞外微环境^[1]。类器官培养不仅比动物模型的操作简便,而且研究人员可直接进行动态监测并进行研究^[2]。胃类器官是消化系统中一种重要的组成部分,因其能对胃干细胞驱动上皮细胞增殖和分化过程准确的表现出来,在癌症领域的研究中有重要的意义。过去研究发现^[3],胃类器官的生长和发育受到多种因素的调控。钙黏蛋白1(cadherin-1, CDH1)是依赖性钙离子的细胞黏附分子之

一,也是编码E-钙黏蛋白(E-cadherin)的重要基因,在维持细胞间粘附和上皮细胞架构方面起重要作用^[4]。有学者研究发现^[5],CDH1基因突变可能介导弥漫性胃癌的发生发展,可能是导致慢性胃癌的主要危险因素之一,而CDH1对胃类器官生长的作用机制尚不清楚。E-cadherin作为肿瘤抑制基因,沉默突变和E-cadherin表达下调可导致细胞显示出低分化、强侵袭性、丧失极性和间充质表型^[6]。研究发现^[7],E-cadherin基因突变可介导弥漫性胃癌发生发展,且和患者生存预后密切相关。除此之外,在胃类器官中E-cadherin可作为一种形成标志。但CDH1对胃类器官生长和胃类器官中E-cadherin表达的作用尚未见相关报道。因此,本研究旨在探究CDH1对小鼠胃类器官生长和E-cadherin表达的机制。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物:采用CRISPR/Cas9基因敲除技术获得CDH1^{-/-}C57BL/6品系小鼠10只(赛业生物科技有限公司),经PCR验证CDH1^{-/-}小鼠基因型,选择6 wk-8 wk龄,体重20 g-22 g的野生型(WT)C57BL/6品系小鼠10只作为实验对照组。野生型C57BL/6购自北京华阜康生物科技有限公司,许可证号SCXK(京)2020-0004。将所有小鼠统一饲养在特定病原体(SPF)、且具有独立通气设备系统的小鼠笼中,维持室温恒定22℃-26℃,相对湿度40%-70%,光照12 h/黑暗12 h,自由饮食。此研究已通过伦理委员会批准(2021002KY)。

1.1.2 试剂和仪器:Advanced DMEM/F12(美国Corning公司);胃泌素1(Gastrin1,上海MedChemExpress公司);N2、B27、青链霉素(美国ThermoFisher公司);小鼠E-cadherin抗体(美国R&D公司);HRP标记的山羊抗兔IgG(北京百奥博莱科技有限公司);MTT检测试剂盒(上海泽叶科技有限公司);蛋白质印迹配胶试剂盒、蛋白提取试剂盒(杭州开泰生物技术有限公司);离心机(型号:Centra 3C,美国国际设备公司);il60型CO₂培养箱(上海一恒科学仪器有限公司);CKX-41型倒置显微镜(上海光学仪器六厂)。

1.2 方法

1.2.1 小鼠胃类器官培养:小鼠均禁食24 h后处死,解剖后获取全胃,使用剪刀将其与胃肠道的其余部分分离,后将胃放入10 cm的培养皿的盖子中,使用镊子轻轻按压胃组织,排出所有凝结的乳汁。使用一个新的无菌镊子,在4个分开的30 mm的细胞培养皿中洗涤胃组织4次,每个培养皿中含有100 L的PBS和庆大霉素50 g/mL,后将洗涤过的胃放入1.5 mL的Eppendorf管中,管中含有100 L的PBS和50 g/mL的龙胆紫。使用一把新的无菌剪刀,将

胃组织在Eppendorf管中剪碎成1 mm左右的组织块。将得到的组织块用5 mmol/L的EDTA冰上温和消化20 min-30 min,离心并弃掉上清液,用Matrigel包裹并重悬胃组织,接种于24孔板中。按照200个/孔的密度接种组织于24孔板中,其中Matrigel体积25 μL/孔。将24孔板置于5%CO₂、37℃培养箱中,20 min待Matrigel胶完全凝固后,将完全培养基加入到24孔板中,750 μL/孔,再次将孔板置于5%CO₂、37℃培养箱中培养,每天统一时间观察细胞的状态,2-3 d换液1次。当观察到小鼠的胃类器官的体积有明显变大时,且小鼠的胃类器官直径明显大于400 μm时,对小鼠的胃类器官进行传代。将胶原酶IV加入到孔板的每孔中,孵育孔板于37℃环境中,10 min吹打细胞一次,并观察类器官形态变化,当发现多数的细胞均分散开,并形成5-10个细胞组成的粘连形成时消化细胞,离心机细胞后收集上清液,用Matrigel包裹胃组织并重悬,将组织接种于24孔板中,加入750 μL完全培养基/孔,将孔板置于5%CO₂、37℃的培养箱中继续培养。

1.2.2 免疫荧光染色:将小鼠的胃类器官置于4%甲醛溶液中固定,将流水冲洗组织后用乙醇脱水,用石蜡包埋组织,后用石蜡切片机切成组织薄片,厚度为4 μm,将组织切片用二甲苯脱蜡3次,10 min/次,将组织置于乙醇中水化,脱掉二甲苯后乙醇梯度脱水,将组织切片用高温高压抗原修复,后用3% H₂O₂冷却组织切片10 min,用PBS洗涤切片1次,在室温的环境中孵育一抗E-cadherin(1:200)2 h,后置于4℃环境中,孵育切片过夜;加入荧光标记的二抗(1:200),在37℃环境中孵育二抗30 min,核用DAPI染色,封片后将组织切片置于荧光显微镜下,观察组织中E-cadherin表达。

1.2.3 MTT检测细胞活力:将胃类器官溶解消化成单细胞,用Matrigel包裹细胞,以2000个细胞/孔的密度接种细胞于24孔板中,将500 μg/mL的MTT溶液加入到24孔板中,10 μL/孔,孵育孔板4 h;后将甲醛晶体置于100 μL DMSO中溶解,于490 nm处测定吸光度A₄₉₀,计算胃类器官细胞活力。根据MTT试剂盒检查操作,分别于生长的第1 d、3 d、7 d时检测。

1.2.4 蛋白质印迹法检测细胞中E-cadherin蛋白表达:将胃类器官消化并制成单细胞悬液,用RIPA裂解细胞,并用BCA法测定细胞中总蛋白浓度。热水煮沸蛋白样品(终浓度为2 μg·mL⁻¹)10 min,后于-20℃冰箱中保存蛋白样品。去50 μg的蛋白样品,加入上样缓冲液混匀,于沸水中变性。将蛋白样品用SDS-PAGE分离后转移到PVDF膜上,用脱脂牛奶(5%)封闭1 h;用含1 mL/吐温的Tris缓冲盐溶液(TBST)洗膜,将膜与一抗(1:1000)在4℃下孵育过夜,然后用清洗剂冲洗干净PVDF膜。将二抗(1:1000)加入膜中,在室温的环境中孵育二抗2 h。将ECL发光液加入

到细胞中显影曝光, 用Image Lab软件分析E-cadherin蛋白条带的灰度值。

1.2.5 RT-PCR检测细胞中E-cadherin mRNA表达: 将胃类器官消化并制成单细胞悬液, 将TRIzol裂解液加入到细胞中裂解, 按照试剂盒说明书提物组织或细胞中总RNA, 将组织或细胞中总RNA逆转录为cDNA。根据PCR试剂盒说明书操作, 配制10 μ L的反应体系(2 $\times$ SYBR mix 5 μ L、cDNA 0.4 μ L、上下游引物各0.4 μ L、参比染料罗丹明X0.4 μ L、DEPC水3.4 μ L)。实时荧光定量PCR反应程序为: 95 $^{\circ}$ C预变性30 s, (变性95 $^{\circ}$ C 5 s, 延伸60 $^{\circ}$ C 30 s) $\times$ 40个循环, 采用 β -actin为内参, 用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算基因表达量水平。E-cadherin引物序列, 上游引物: 5'-TCACATCCTACACTGCCAG-3', R: 5'-AGTGTCCCTGTTCCAGTAGC-3'; GAPDH引物序列, 上游引物: 5'-TCAAGAAGGTGGTGAAGCAGG-3', R: 5'-TCAAAGGTGGAGGAGTGGGT-3'。

统计学处理 实验数据采用Graphpad priam 8.0软件进行统计学分析。数据以均值 $\pm$ 标准差(mean $\pm$ SD)表示。不同组间数据采用重复测量方差和单因素方差(one-way ANOVA)分析, 各组间两两比较采用LSD-*t*检验, 实验结果以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠胃类器官构建 在光学显微镜下可见, 培养基中小鼠胃部组织不断的进行生长与分裂, 从第0 d开始组织在24 h内形成囊性结构, 然后经历快速生长阶段。器官样细胞扩展为大的3D球形结构, 到第5 d后开始出芽并逐渐形成胃类器官(图1), 由此可见, 胃类器官初步构建。

2.2 小鼠胃类器官特征 免疫荧光染色检测E-cadherin阳性表达结果显示, CDH1^{-/-}C57BL/6小鼠胃类器官结构中E-cadherin蛋白被完全染色, 而WT C57BL/6小鼠胃类器官中E-cadherin阳性表达增多(图2), E-cadherin可作为胃类器官成功构建的标志, 提示胃类器官成功构建。

2.3 CDH1对小鼠类器官生长的影响 和WT C57BL/6小鼠相比, CDH1^{-/-}C57BL/6小鼠胃类器官数量、胃类器官直径均由明显减少($P<0.05$); CDH1^{-/-}C57BL/6小鼠胃类器官吸光度值低于WT C57BL/6小鼠, CDH1^{-/-}C57BL/6小鼠细胞活性降低($P<0.05$), 提示CDH1基因敲除可以抑制胃类器官生长(图3)。

2.4 CDH1对小鼠胃类器官中E-cadherin表达的影响 和WT C57BL/6小鼠相比, CDH1^{-/-}C57BL/6小鼠胃类器官中E-cadherin蛋白和E-cadherin mRNA相对表达量明显减少($P<0.05$), 提示CDH1基因敲除能抑制胃类器官中E-cadherin表达(图4)。

3 讨论

胃癌和消化性溃疡病是胃部常见疾病, 主要由慢性幽门

螺旋杆菌感染所致, 影响全世界约10%的人口生命健康^[8]。胃是一个肌肉器官, 由贲门、胃底、胃体和胃窦四部分组成, 在食物储存和消化过程中起重要作用^[9]。胃体是胃酸分泌和消化酶的主要部位, 胃窦在激素和粘液分泌中发挥重要作用^[10]。胃是在长期接触营养物质、毒素和细菌-RIA共同产生的一个有毒的环境, 为了确保胃黏膜的完整和功能性, 上皮细胞需要持续的自我更新。

随着类器官培养技术的发现, 为研究胃干细胞和胃上皮细胞损伤以及再生的模型提供了更理想的选择^[11]。类器官是近年来新开发的一种从原代组织的成体干细胞(AdSCs)或胚胎干细胞(ESCs)/诱导多能干细胞(iPSCs)中获得的单位细胞培养系统, 由于细胞被嵌入在一个富含层黏连蛋白的细胞外基质中, 可模仿一个天然的细胞外微环境^[12]。类器官不仅可表现出衍生器官的生理功能, 其培养物中的干细胞还具有出自自我更新和无限的增长能力, 因此在多种情况下能构成一个接近生理的细胞培养模型。目前类器官被广泛应用于模拟器官发生、感染、恶性肿瘤等研究^[13]。尽管胃类器官的研究近年来取得了快速发展, 但国内对该领域的研究相对较少。因此, 研究CDH1在胃癌和癌前病变中的作用和机制, 利用胃类器官为研究对象, 是一个具有潜力的研究方向。

CDH1基因是位于染色体16q22.1上, 其与胃类器官疾病有密切的关联。研究发现^[14], CDH1基因的突变与家族性弥漫性胃癌的发生密切相关。CDH1基因的多态性和表达水平的变化也与其他胃类器官疾病, 如胃溃疡和胃息肉的发生和发展有关。研究发现^[15], CDH1基因通过调节信号通路的激活和抑制, 如Wnt和Src信号通路, 来调控细胞增殖和分化, 从而影响胃类器官的发育和生长。本研究结果显示, CDH1基因缺失可抑制胃类器官的生长。E-cadherin是依赖性粘附的钙黏蛋白家族成员之一, E-cadherin蛋白在上皮细胞中广泛存在, 具有多种生物学作用, 如维持细胞骨架、增加细胞流动性、参与细胞间质表型等。有研究表明, 侵袭和转移是E-cadherin在恶性肿瘤中最显著的生物学特征^[16]。低表达E-cadherin可对肿瘤的侵袭、转移及对上皮间质转化发挥促进作用, 还能通过影响多种信号通路从而促进肿瘤细胞的增殖和转移。Tang等^[17]研究表明, E-cadherin对维持Lgr5胃窦干细胞稳态方面起关键作用, 当E-cadherin的缺失时, Lgr5干细胞池会减少, 导致胃窦上皮的稳态受损以及以内胃类器官的生长受到限制。相关研究表明^[18], CDH1基因通过转录因子和调节子的结合, 直接或间接地调控E-cadherin的转录和翻译过程, 其对E-cadherin的表达也起着重要的调控作用。CDH1基因突变会导致E-cadherin的表达丧失, 进一步促进肿瘤的侵袭和转移。研究发现^[19], CDH1基因的突变或表达水平的异常会导致E-cadherin的表达下调, 从

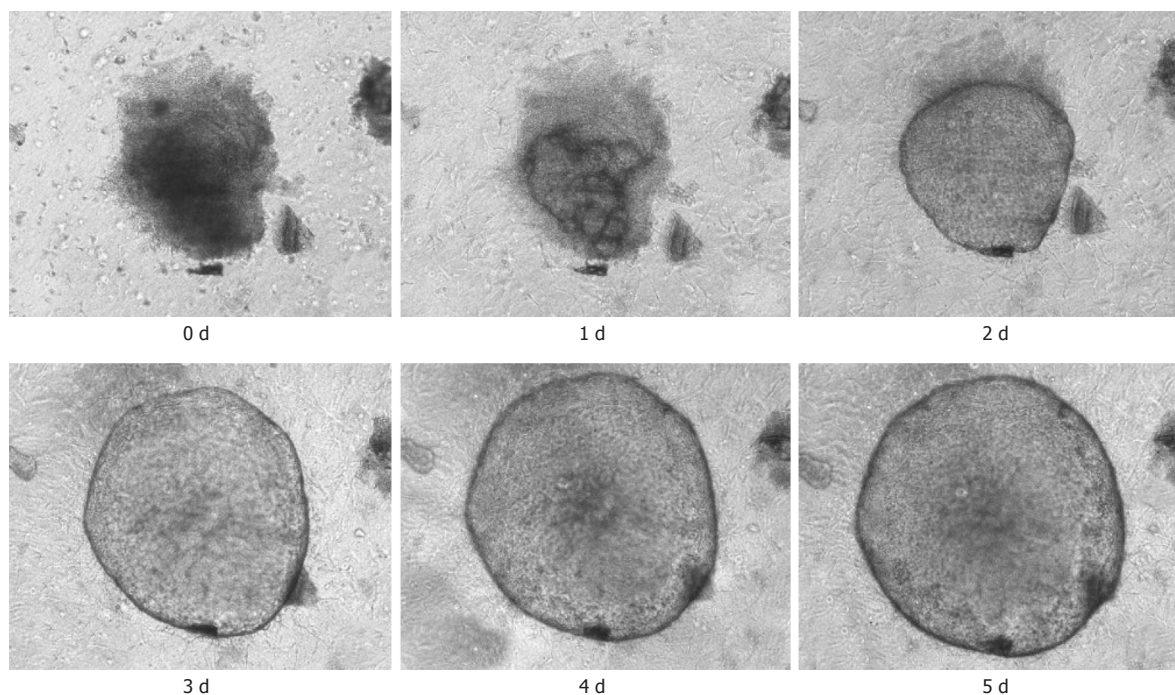


图 1 小鼠0 d-5 d胃类器官的生长情况.

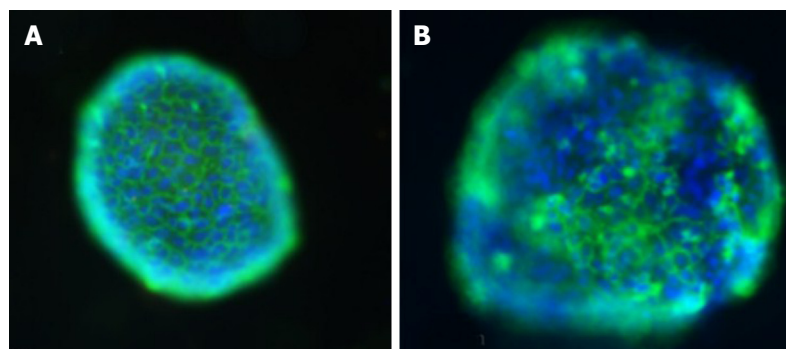


图 2 免疫荧光检测胃类器官中E-cadherin表达. A: CDH1^{-/-}C57BL/6小鼠; B: WT C57BL/6小鼠. DAPI蓝色染色, E-cadherin绿色染色.

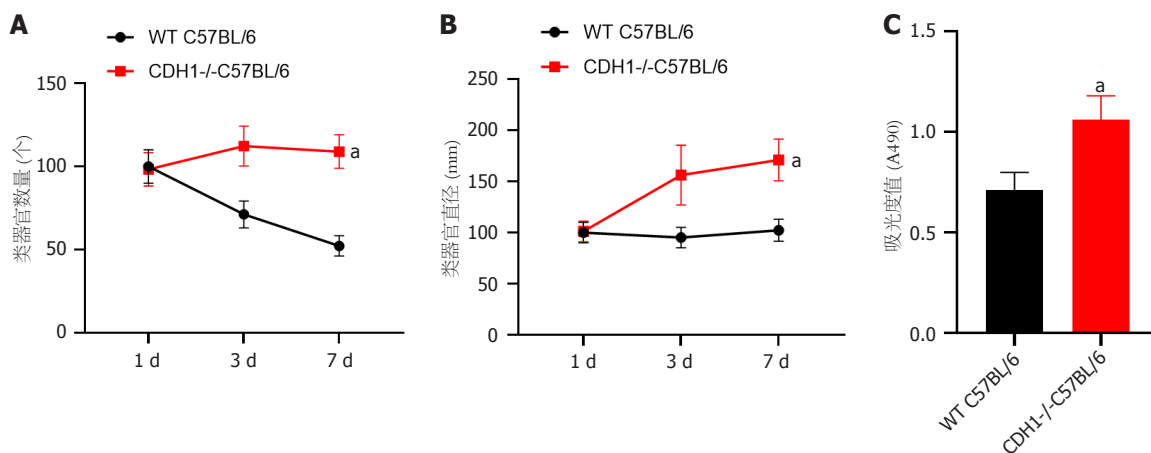


图 3 CDH1对小鼠类器官生长的影响. A: 小鼠胃类器官数量比较; B: 小鼠胃类器官直径比较; C: 胃类器官的吸光度值比较. CDH1: 钙黏蛋白1; E-cadherin: E-钙黏蛋白. 和WT C57BL/6相比, ^a $P < 0.05$.

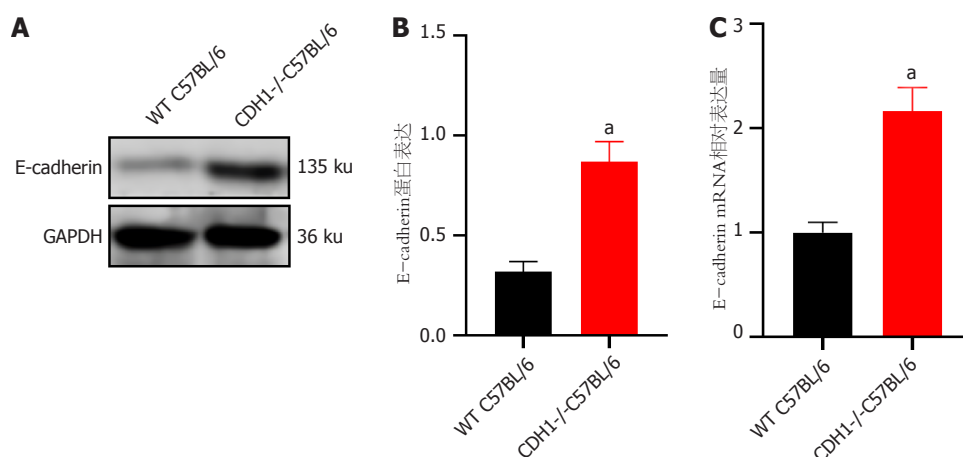


图 4 CDH1对小鼠胃类器官中E-cadherin表达的影响. A: 小鼠胃类器官中E-cadherin蛋白条带图; B: 小鼠胃类器官中E-cadherin蛋白表达比较; C: 小鼠胃类器官中E-cadherin mRNA相对量比较. CDH1: 钙黏蛋白1; E-cadherin: E-钙黏蛋白. 和WT C57BL/6相比, $P < 0.05$.

而影响胃类器官的形态和功能. 研究发现^[20], CDH1基因的缺失会导致小鼠除了胚胎期脐带等细胞外结构外, 几乎所有组织中E-cadherin的表达丧失, 这进一步导致上皮细胞分离、迁移和增殖的障碍, 从而影响胃类器官的正常发育和生长. 本研究结果显示, CDH1基因敲除小鼠胃类器官中E-cadherin表达明显受到抑制, 因此猜测, CDH1基因敲除抑制胃类器官生长可能和抑制E-cadherin表达有关, 但具体的作用机制还需进一步的探究.

4 结论

综上所述, CDH1基因敲除可对胃类器官生长形成及E-cadherin表达发挥抑制作用. 但由于时间和成本等因素, 本研究仅得出结论可能和调控E-cadherin表达有关, 但具体的作用机制尚未完全明确, 使研究结果可能存在一定的局限性, 在今后的研究中会增加相关的实验研究, 探究CDH1对胃类器官生长的具体作用.

文章亮点

实验背景

钙黏蛋白1(cadherin-1, CDH1)基因是一个编码E-钙黏蛋白(E-cadherin)的基因, 在细胞间黏附和维持组织形态中起着重要作用. CDH1基因突变与多种癌症相关, 其中包括胃癌. 了解CDH1基因在胃类器官发育和胃肿瘤形成中的作用机制对于深入了解胃类器官发育和肿瘤生物学, 并且为相关治疗策略的研究提供理论依据.

实验动机

本篇论文的主题是探究CDH1基因敲除对胃类器官生长和形成的影响, 特别是E-cadherin的表达变化. 通过研究CDH1基因的功能, 在解决胃类器官发育和肿瘤形成的

关键问题上有重要意义, 并且对于进一步推动该领域的研究具有重要贡献.

实验目标

本文目标是通过CDH1基因敲除模型, 探究CDH1基因对胃类器官发育的调控机制, 通过实验结果, 提出新的理论和见解, 为胃类器官发育和肿瘤研究提供新的思路 and 方向.

实验方法

本篇论文采用基因敲除技术来模拟CDH1基因的缺失状态. 通过使用动物模型等实验手段, 观察CDH1基因敲除对胃类器官生长和形成的影响, 并通过蛋白质印迹等方法来分析E-cadherin的表达的变化. 这些研究方法具有特色和独创性, 可以为CDH1基因在胃类器官中的功能提供深入了解.

实验结果

通过CDH1基因敲除实验, 发现CDH1基因敲除能够抑制胃类器官的生长和形成, 并导致E-cadherin的表达显著降低. 这为探究胃类器官发育和肿瘤形成提供了新的线索和理论基础.

实验结论

本研究的新发现包括CDH1基因敲除能够抑制胃类器官生长和形成, 以及E-cadherin表达降低等. 通过对CDH1基因的功能研究, 我们提出了新的理论, 恰当归纳了相关知识, 并提出了独到的见解. 此外, 本研究还提出了一些假设和新的研究方法, 通过实验发现了一些新的现象, 并验证了相应的假设. 最后, 本研究对临床实践可能产生影响, 为胃肿瘤的治疗策略提供了新的方向和思路.

展望前景

本研究需要进一步探究CDH1基因调控胃类器官发育的详细机制, 并加强与其他信号通路的相互关系研究. 未来需探索CDH1基因的潜在调控机制、开发新的治疗策略以及进一步研究胃类器官发育和肿瘤形成的相关问题. 最佳的研究方法为使用更多的动物模型、组织工程技术和细胞培养实验等以获取更详尽的数据和更准确的结果.

5 参考文献

- 1 Tang XY, Wu S, Wang D, Chu C, Hong Y, Tao M, Hu H, Xu M, Guo X, Liu Y. Human organoids in basic research and clinical applications. *Signal Transduct Target Ther* 2022; 7: 168 [PMID: 35610212 DOI: 10.1038/s41392-022-01024-9]
- 2 LeSavage BL, Suhar RA, Broguiere N, Lutolf MP, Heilshorn SC. Next-generation cancer organoids. *Nat Mater* 2022; 21: 143-159 [PMID: 34385685 DOI: 10.1038/s41563-021-01057-5]
- 3 de Jongh D, Massey EK; VANGUARD consortium, Bunnik EM. Organoids: a systematic review of ethical issues. *Stem Cell Res Ther* 2022; 13: 337 [PMID: 35870991 DOI: 10.1186/s13287-022-02950-9]
- 4 Gamble LA, Heller T, Davis JL. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome and the Role of CDH1: A Review. *JAMA Surg* 2021; 156: 387-392 [PMID: 33404644 DOI: 10.1001/jamasurg.2020.6155]
- 5 Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, Woo M, Senz J, Pinheiro H, Schrader KA, Schaeffer DF, Shumansky K, Zogopoulos G, Santos TA, Claro I, Carvalho J, Nielsen C, Padilla S, Lum A, Talhouk A, Baker-Lange K, Richardson S, Lewis I, Lindor NM, Pennell E, MacMillan A, Fernandez B, Keller G, Lynch H, Shah SP, Guilford P, Gallinger S, Corso G, Roviello F, Caldas C, Oliveira C, Pharoah PD, Huntsman DG. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol* 2015; 1: 23-32 [PMID: 26182300 DOI: 10.1001/jamaoncol.2014.168]
- 6 Minikes AM, Song Y, Feng Y, Yoon C, Yoon SS, Jiang X. E-cadherin is a biomarker for ferroptosis sensitivity in diffuse gastric cancer. *Oncogene* 2023; 42: 848-857 [PMID: 36717701 DOI: 10.1038/s41388-023-02599-5]
- 7 Wang Q, Qi C, Min P, Wang Y, Ye F, Xia T, Zhang Y, Du J. MICAL2 contributes to gastric cancer cell migration via Cdc42-dependent activation of E-cadherin/ β -catenin signaling pathway. *Cell Commun Signal* 2022; 20: 136 [PMID: 36064550 DOI: 10.1186/s12964-022-00952-x]
- 8 Hunt RH, Camilleri M, Crowe SE, El-Omar EM, Fox JG, Kuipers EJ, Malfertheiner P, McColl KE, Pritchard DM, Ruge M, Sonnenberg A, Sugano K, Tack J. The stomach in health and disease. *Gut* 2015; 64: 1650-1668 [PMID: 26342014 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307595]
- 9 Jiang H, Yu D, Yang P, Guo R, Kong M, Gao Y, Yu X, Lu X, Fan X. Revealing the transcriptional heterogeneity of organ-specific metastasis in human gastric cancer using single-cell RNA Sequencing. *Clin Transl Med* 2022; 12: e730 [PMID: 35184420 DOI: 10.1002/ctm2.730]
- 10 Lee M, Cho HJ, Park KS, Jung HY. ELK3 Controls Gastric Cancer Cell Migration and Invasion by Regulating ECM Remodeling-Related Genes. *Int J Mol Sci* 2022; 23 [PMID: 35409069 DOI: 10.3390/ijms23073709]
- 11 Xu H, Jiao D, Liu A, Wu K. Tumor organoids: applications in cancer modeling and potentials in precision medicine. *J Hematol Oncol* 2022; 15: 58 [PMID: 35551634 DOI: 10.1186/s13045-022-01278-4]
- 12 Dekkers JF, van Vliet EJ, Sachs N, Rosenbluth JM, Kopper O, Rebel HG, Wehrens EJ, Piani C, Visvader JE, Verissimo CS, Boj SF, Brugge JS, Clevers H, Rios AC. Long-term culture, genetic manipulation and xenotransplantation of human normal and breast cancer organoids. *Nat Protoc* 2021; 16: 1936-1965 [PMID: 33692550 DOI: 10.1038/s41596-020-00474-1]
- 13 Hendriks D, Artegiani B, Hu H, Chuva de Sousa Lopes S, Clevers H. Establishment of human fetal hepatocyte organoids and CRISPR-Cas9-based gene knockin and knockout in organoid cultures from human liver. *Nat Protoc* 2021; 16: 182-217 [PMID: 33247284 DOI: 10.1038/s41596-020-00411-2]
- 14 Blair VR, McLeod M, Carneiro F, Coit DG, D'Addario JL, van Dieren JM, Harris KL, Hoogerbrugge N, Oliveira C, van der Post RS, Arnold J, Benusiglio PR, Bisseling TM, Boussioutas A, Cats A, Charlton A, Schreiber KEC, Davis JL, Pietro MD, Fitzgerald RC, Ford JM, Gamet K, Gullo I, Hardwick RH, Huntsman DG, Kaurah P, Kupfer SS, Latchford A, Mansfield PF, Nakajima T, Parry S, Rossaak J, Sugimura H, Svrcek M, Tischkowitz M, Ushijima T, Yamada H, Yang HK, Claydon A, Figueiredo J, Paringatai K, Seruca R, Bougen-Zhukov N, Brew T, Busija S, Carneiro P, DeGregorio L, Fisher H, Gardner E, Godwin TD, Holm KN, Humar B, Lintott CJ, Monroe EC, Muller MD, Norero E, Nouri Y, Paredes J, Sanches JM, Schulpen E, Ribeiro AS, Sporle A, Whitworth J, Zhang L, Reeve AE, Guilford P. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol* 2020; 21: e386-e397 [PMID: 32758476 DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30219-9]
- 15 Seidlitz T, Merker SR, Rothe A, Zakrzewski F, von Neubeck C, Grützmann K, Sommer U, Schweitzer C, Schölch S, Uhlemann H, Gaebler AM, Werner K, Krause M, Baretton GB, Welsch T, Koo BK, Aust DE, Klink B, Weitz J, Stange DE. Human gastric cancer modelling using organoids. *Gut* 2019; 68: 207-217 [PMID: 29703791 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314549]
- 16 Venhuizen JH, Jacobs FJC, Span PN, Zegers MM. P120 and E-cadherin: Double-edged swords in tumor metastasis. *Semin Cancer Biol* 2020; 60: 107-120 [PMID: 31369816 DOI: 10.1016/j.semcancer]
- 17 Tang Y, Yang G, Zhang J, Li X, Zhang C, Wang Y, Xu J, Chen Y, Teng Y, Yang X. E-cadherin is Required for the Homeostasis of Lgr5(+) Gastric Antral Stem Cells. *Int J Biol Sci* 2019; 15: 34-43 [PMID: 30662345 DOI: 10.7150/ijbs.28879]
- 18 Biswas P, Karim SN, Hossain AI, Roy S, Hossain SA, Saleh AF. E-cadherin Gene (CDH1) Expression in Low Grade Astrocytoma. *Mymensingh Med J* 2021; 30: 315-322 [PMID: 33830108]
- 19 Matheson J, Bühnenmann C, Carter EJ, Barnes D, Hoppe HJ, Hughes J, Cobbold S, Harper J, Morreau H, Surakhay M, Hassan AB. Epithelial-mesenchymal transition and nuclear β -catenin induced by conditional intestinal disruption of Cdh1 with Apc is E-cadherin EC1 domain dependent. *Oncotarget* 2016; 7: 69883-69902 [PMID: 27566565 DOI: 10.18632/oncotarget]
- 20 Gregory SN, Davis JL. CDH1 and hereditary diffuse gastric cancer: a narrative review. *Chin Clin Oncol* 2023; 12: 25 [PMID: 37303221 DOI: 10.21037/cco-23-36]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 月刊, 每月28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病领域多学科的前沿进展和原创文章, 促进胃肠病学和肝病事业的事业发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

1.3 范围 《世界华人消化杂志》的范围涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学.

1.4 栏目 《世界华人消化杂志》的栏目包括述评、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

1.5 收录 本刊被国际检索系统《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、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》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》在Scopus数据库的2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-3991568

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:

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: 010-5908-0035

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

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: 010-5908-0035

E-mail: j.l.wang@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

1.9 编委 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员具体名单见: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>.

1.10 审稿 同行评议过程需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或手稿修改后再送同行评议.

1.11 投稿 《世界华人消化杂志》在线投稿网址见: <https://www.baishideng.com/>.

1.12 主页 《世界华人消化杂志》主页网站见: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm>.

1.13 稿酬 文章在《世界华人消化杂志》出版后, 作者可获得高质量的PDF和样刊两份作为稿酬. PDF包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底.

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

2.1 总体标准 手稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则以及GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求, 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals), 具体见: Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 手稿应标准化, 前后统一. 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准; 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准; 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 通常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T, Vmax不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang (命名者勿划横线); 常

数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), *l*-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, °C), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), *ρ* (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml 应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位 IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO₂应为50 mL/L CO₂; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写*v*; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^a*P*<0.05或^b*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^c*P*<0.05和^d*P*<0.01; 第三套为^e*P*<0.05和^f*P*<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密密度, 例如6347意指6000分之一的精密密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23

时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

2.8 医学伦理问题及知情同意 (1)以人为研究对象的伦理、知情同意陈述: 当论文的主体是以人为研究对象时, 作者应说明其遵循的程序是否符合负责人体试验委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准, 以及是否获得了研究对象或其监护人的知情同意. 请提供伦理委员会批准文件(批准文号著录于手稿中)和知情同意书的PDF版本; (2)以动物为研究对象的伦理陈述: 所有研究人员需提倡人道地进行动物实验, 必须严格遵守动物实验的各项伦理条例. 请提供伦理委员会批准文件(批准文号著录于手稿中)的PDF版本. 注意: 以上两个伦理批准文件上必须有机构公章和签发日期.

2.9 关于图片或者表的引用 手稿中所有图片或者表的引用必须严格遵照BPG出版物引用图片或者表的政策. BPG出版物引用图与表的政策如下: (1)获取许可. 如果作者提交的手稿中引用了一张或者多张已发表的图片或者表, 或者拥有版权的图片和表, 作者必须提供之前的出版商或者版权拥有者出具的图片或者表可被再次发表的许可文件; (2)正确标注引用文献来源和版权. 举例如: Figure 1 Histopathological examination by hematoxylin-eosin staining (200×). A: Control group; B: Model group; C: Pioglitazone hydrochloride group; D: Chinese herbal medicine group. Citation: Yang JM, Sun Y, Wang M, Zhang XL, Zhang SJ, Gao YS, Chen L, Wu MY,

Zhou L, Zhou YM, Wang Y, Zheng FJ, Li YH. Regulatory effect of a Chinese herbal medicine formula on non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 5105-5119. Copyright ©The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. 如果作者未按照上述要求对已发表或受版权保护的图片或表格进行合理引用, 则将面临被BPG撤稿, 甚至被追究法律责任。

3 手稿全文中文格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 应鲜明而有特色, 不宜以阿拉伯数字开头, 不用副题名, 一般20个字。避免用“的研究”或“的观察”等非特定词。

3.2 作者 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿。作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中。作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格)。《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者。

3.3 单位 作者后写单位的全称, 空1格后再写省市及邮政编码, 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师。主要从事消化系统疾病的病理研究。

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成。

3.6 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801。

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字。摘要包括背景、目的、方法、结果和结论。背景应简要阐述研究的基本原理和设想。目的应阐明研究所

要达到的预期效果。方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究。结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写 P 后应写出相应显著性检验值)。结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值。

3.9 关键词 作者应在关键词列表中提供3-10个关键词, 来反映论文中的核心内容。请尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版Index Medicus中医学主题词表(MeSH)内所列的词。必要时可采用惯用的自由词。每个关键词之间用“;”分隔。格式如: 肠道菌群; 急性胰腺炎; 慢性胰腺炎; 自身免疫性胰腺炎。每个英文关键词第一个字母大写。每个关键词之间用“;”分隔。

3.10 正文标题层次 举例: 基础和临床研究文章书写格式包括0 引言; 1 材料和方法 (1.1 材料, 1.2 方法); 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3), 以下逐条陈述。

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法

应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注

解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。
A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用^a $P<0.05$ 或^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P<0.05$ 和^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$ 和^f $P<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献

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……, 研究^[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。期刊引用格式为: 序号, 作者(列出全体作者), 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍引用格式为: 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。

4 手稿英文摘要书写要求

4.1 题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

4.3 单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码, 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

4.4 基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801.

4.5 通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

4.6 摘要 英文摘要包括背景、目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致。

4.7 关键词 作者应在关键词列表中提供3-10个关键词, 来反映论文中的核心内容。每个关键词之间用“;”分隔。格式如: 肠道菌群; 急性胰腺炎; 慢性胰腺炎; 自身免疫性胰腺炎。每个英文关键词第一个字母大写。每个关键词之间用“;”分隔。

5 手稿写作格式实例

5.1 病例报告写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224>

5.2 基础研究写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225>

5.3 临床实践写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227>

5.4 临床研究写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228>

5.5 述评写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229>

5.6 文献综述写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230>

5.7 研究快报写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231>