

GnRH类似物诱导肝癌细胞凋亡的体外研究

刘庆元, 窦科峰, 张金山, 孙 岚, 黄鲁豫, 张远强

刘庆元, 窦科峰, 中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆外科
陕西省西安市 710033
张金山, 孙岚, 张远强, 中国人民解放军第四军医大学基础部组织学与
胚胎学教研室 陕西省西安市 710033
黄鲁豫, 中国人民解放军第四军医大学西京医院全军创伤骨科研究所
陕西省西安市 710033
刘庆元, 男, 1966-08-15 生, 青海省西宁市人, 汉族, 主治医师。
国家自然科学基金资助课题, No. 39900142
项目负责人: 张金山, 710033, 陕西省西安市长乐西路 169 号, 中国人民解
放军第四军医大学基础部组织学与胚胎学教研室. jszhang@fmmu.edu.cn
电话: 029-3374511 传真: 029-3374512
收稿日期: 2003-04-15 接受日期: 2003-06-02

Gonadotropin hormone-releasing hormone analog induces apoptosis in human hepatocarcinoma cell *in vitro*

Qing-Yuan Liu, Ke-Feng Dou, Jin-Shan Zhang, Lan Sun,
Lu-Yu Huang, Yuan-Qiang Zhang

Qing-Yuan Liu, Ke-Feng Dou, Department of Hepato-Biliary Surgery
of Xijing hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710033,
Shaanxi Province, China
Jin-Shan Zhang, Lan Sun, Yuan-Qiang Zhang, Teaching and Research
Section of Histology and Embryology, Fourth Military Medical
University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China
Lu-Yu Huang, Institute of Orthopaedics of Chinese PLA, Xijing Hospital,
Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China
Supported by the National Natural Science Foundation of China, No.
39900142
Correspondence to: Jin-Shan Zhang, Teaching and Research Section
of Histology and Embryology, Fourth Military Medical University, 169
Changle West Road, Xi'an 710032, China. jszhang@fmmu.edu.cn
Received: 2003-04-15 Accepted: 2003-06-02

Abstract

AIM: To induce apoptosis of human cultured hepatocellular carcinoma (HCC) cell line SMMC-7721 by GnRH-analog alarelin, and to provide the experimental evidence for GnRH-A in endocrinotherapy of HCC.

METHODS: MTT assay, transmission electron microscopy and DNA end labeling method were used to identify apoptosis of cultured human hepatocellular carcinoma cells treated by alarelin.

RESULTS: SMMC-7721 cell line was induced by alarelin in 10^{-9} mol/L concentration. The induction of apoptosis was dose-effect dependent. Under electron microscopy we could identify the earlier and later stage of apoptotic cells, and chromatin condensation, as well as apoptosis body formation. DNA end labeling method showed that alarelin could induce apoptosis of HCC cells (0.29 ± 0.06 vs 0.11 ± 0.03), and their apoptosis body formations were observed. Compared with control group, the TUNEL index was increased significantly

in alarelin treated groups ($P < 0.05$).

CONCLUSION: GnRH-analog alarelin can induce apoptosis of cultured human HCC cell line SMMC-7721, and it plays a potential role in the treatment of human HCC.

Liu QY, Dou KF, Zhang JS, Sun L, Huang LY, Zhang YQ. Gonadotropin hormone-releasing hormone analog induces apoptosis in human hepatocarcinoma cell *in vitro*. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2003;11(9):1329-1332

摘要

目的: 研究GnRH类似物阿拉瑞林诱导体外培养的人肝癌细胞株 SMMC-7721 发生凋亡的作用, 为 GnRH 类似物用于肝癌的内分泌治疗提供实验资料。

方法: 采用 MTT 法、形态学透射电镜观察和末端脱氧核苷酸标记法观察被阿拉瑞林处理后的 SMMC-7721 细胞的形态学和生化等指标的变化。

结果: MTT 法研究结果表明阿拉瑞林在 10^{-9} mol/L 浓度时即可诱导 7721 细胞凋亡, 并呈量-效效应。透射电镜下可观察到早期凋亡细胞和晚期凋亡细胞以及核染色质浓缩并见凋亡小体。末端脱氧核苷酸转移标记法进一步证实阿拉瑞林可以诱导肝癌细胞凋亡并可见凋亡小体; 与对照组相比, 阿拉瑞林处理后 TUNEL 凋亡指数显著增加 (0.29 ± 0.06 vs 0.11 ± 0.03 , $P < 0.05$)。

结论: GnRH 类似物可诱导体外培养的肝癌细胞株 SMMC-7721 发生凋亡, 从而提示 GnRH 类似物对人肝细胞性肝癌具有潜在的治疗作用。

刘庆元, 窦科峰, 张金山, 孙岚, 黄鲁豫, 张远强. GnRH 类似物诱导肝癌细胞凋亡的体外研究. *世界华人消化杂志* 2003;11(9):1329-1332
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1329.asp>

0 引言

促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing-hormone-analog, GnRH)对垂体外多种外周组织的生理功能均有调节作用^[1-3]。已有研究表明, 乳腺、前列腺、卵巢、垂体和胰腺发生的肿瘤细胞上有 GnRH 结合点, 促性腺激素释放激素类似物(GnRH-A)可抑制这些肿瘤的生长。实验研究和临床观察均提示肝癌可能是一种性激素依赖性肿瘤, 有文献报道体外培养的人肝癌细胞上有 GnRH 受体, GnRH 对该细胞系有生长抑制作用, 肝癌的发生、发展过程与细胞凋亡有十分密切的关系^[4-17]。为探讨 GnRH-A 对肝癌细胞生长抑制作用的机制, 我们采用

体外细胞培养技术,用MTT试验、电镜观察和TUNEL技术研究GnRH类似物-阿拉瑞林对肝癌细胞SMMC-7721增生和凋亡的影响,以期为深入研究GnRH在肝癌细胞增生调控的作用机制和将GnRH类似物用于肝癌的内分泌治疗提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 人肝癌细胞株SMMC-7721由本校细胞工程中心提供。培养于含100mL/L小牛血清(华美公司)的RPMI1640(Gibco公司)培养液中,37℃,50mL/L CO₂饱和湿度的培养箱中培养。阿拉瑞林为白色粉末,上海丽珠东风生物技术有限公司产品,使用前用RPMI1640培养液配制成所需浓度。

1.2 方法

1.2.1 细胞毒性MTT实验 将对数生长期的SMMC-7721细胞记数后调整细胞浓度为 1×10^4 接种到96孔培养板,100 μL/孔,每组3孔,细胞贴壁后,每孔分别加入 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} 及 10^{-10} mol/L不同浓度的阿拉瑞林继续培养48 h,以培养液为生存对照组,每孔加5 mg/L MTT (Sigma公司) 50 μL,再培养4 h,然后加入DMSO 150/孔,振荡5 min后用酶标仪(490 nm)测定各孔的A值,求出肿瘤细胞生长抑制率 $= (1 - \text{加药组A值} / \text{生存对照组A值}) \times 100\%$ 。

1.2.2 末端脱氧核苷酸转移标记TUNEL法 分别将浓度为 10^{-10} 和 10^{-5} mol/L阿拉瑞林处理SMMC-7721细胞48 h后,消化并制成细胞悬液移入6孔培养板中,放入盖玻片,培养至细胞贴壁,玻片经40 g/L多聚甲醛固定30 min,0.01 mol/L PBS漂洗3次,按细胞凋亡检测试剂盒(博士德公司)说明书操作。细胞核中有棕黄色颗粒者为阳性细胞,即凋亡细胞,可见胞核裂解,并可见凋亡小体。光镜下观察,计算TUNEL指数(阳性细胞数/总细胞数)。

1.2.3 凋亡形态学观察 收集经阿拉瑞林处理后细胞,离心沉淀,常规固定,透射电镜观察,照相。

统计学处理 用精确 χ^2 检验分析实验数据, $P < 0.05$ 为有显著差异。

2 结果

2.1 MTT法检测 随着阿拉瑞林浓度的升高,对7721细胞的抑制率也增大,呈剂量依赖型(表1)。

2.2 TUNEL法检测 光镜下观察,可见肝癌部分细胞呈TUNEL阳性反应,阳性物质呈棕黄色颗粒主要位于胞核内,且多有胞核形态改变,体积变小、呈肾形(图1)。对照组、 10^{-10} mol/L和 10^{-5} mol/L阿拉瑞林处理组SMMC-7721细胞的TUNEL指数分别为 0.11 ± 0.03 ; 0.29 ± 0.06 和 0.26 ± 0.04 。两经阿拉瑞林处理组与对照组之间均具有显著性差异($P < 0.05$); 10^{-10} mol/L和 10^{-5} mol/L阿拉瑞林处理组间未见明显差异($P > 0.05$)。

2.3 透射电镜观察 电镜下可见部分细胞体积缩小,核

固缩,染色体密集于核膜下。部分细胞表现为核膜消失,染色体断裂,核分裂成碎片,在胞质中与退变的细胞器等成分一起,形成凋亡小体(图2)。

表1 阿拉瑞林对SMMC-7721肝癌细胞增生活性影响的MTT试验结果($\bar{x} \pm s$)

GnRH-A浓度(mol/L)	A值	抑制率(%)
1.0×10^{-5}	0.19 ± 0.13	69.96 ± 1.15
1.0×10^{-6}	0.25 ± 0.14	58.22 ± 0.78
1.0×10^{-7}	0.38 ± 0.13	51.65 ± 0.53
1.0×10^{-8}	0.35 ± 0.10	45.13 ± 2.47
1.0×10^{-9}	0.48 ± 0.11	28.59 ± 1.72
1.0×10^{-10}	0.54 ± 0.12	15.78 ± 3.58
0.0(对照)	0.62 ± 0.15	-

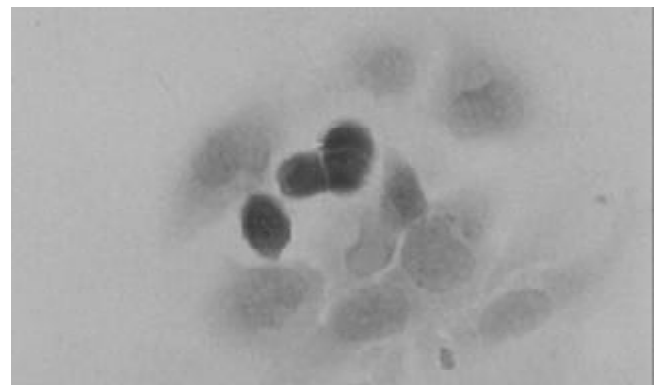


图1 肝癌细胞TUNEL染色阳性 $\times 400$ 。

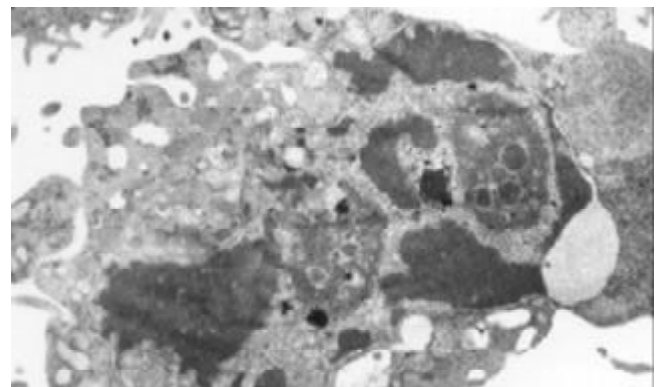


图2 肝癌细胞中凋亡小体 $\times 8700$ 。

3 讨论

目前肝癌仍是严重威胁人类生命的主要疾病之一,手术切除癌肿仍为肝癌众多治疗方案中首选,但许多肝癌患者在确诊时已属于中晚期,从而丧失了手术机会,作为保守治疗的化疗和放疗的效果不佳、毒副作用大^[18-21]。近年来肿瘤的内分泌治疗作为一种高效低毒的治疗方法,正引起肿瘤病理学家和临床医师的重视。已有的研究表明,乳腺、肺、结肠、子宫、肾脏和胰腺等组织发生的肿瘤细胞上均有GnRH结合位点,GnRH类似物(GnRH-A)可抑制这些肿瘤细胞的生长^[22-24]。传统观点认

为, GnRH类似物对促性腺激素的降调节作用以及其所引起的垂体激素水平下降是GnRH-A被引入激素依赖性肿瘤治疗的理论基础;然而最近的研究发现, GnRH-A对多种恶性肿瘤细胞的生长可能具有直接的抑制作用^[25]. GnRH类似物包括GnRH激动剂及拮抗剂, 阿拉瑞林为人工合成的促性腺激素释放激素的九肽类似物, 为GnRH激动剂, 一些研究资料已经表明阿拉瑞林对多种肿瘤有一定的治疗作用, 但其作用机制尚不十分清楚. 我们的研究已经证明人肝癌组织细胞上有GnRH受体^[26]. 我们用体外细胞培养技术观察了LHRH-A对人肝癌细胞系SMMC-7721生长的影响, MTT细胞毒性实验结果表明, GnRH-A对SMMC-7721细胞活性的抑制作用呈剂量依赖性, 将不同浓度的阿拉瑞林(10^{-10} - 10^{-5} mol/L)作用于SSMC-7721细胞株培养48 h, 在低浓度 10^{-9} mol/L时即对细胞有抑制作用, 且随着浓度的增高, 抑制作用增强, 表明阿拉瑞林对体外培养SSMC-7721人肝癌细胞株有直接抑制作用, 且呈剂量依赖效应. 根据这一实验结果, 我们观察了 10^{-10} 和 10^{-5} mol/L两种不同浓度GnRH-A对肝癌细胞凋亡指标的影响. 应用形态学观察和末端脱氧核苷酸转移标记法证实, 阿拉瑞林作用后SSMC-7721细胞出现了细胞凋亡的典型生化和形态学特征.

迄今已有大量探讨肝癌细胞增生与凋亡机制的研究报道^[27-32]. GnRH与性激素依赖性肿瘤细胞的增生调控有关, GnRH类似物已用于这些肿瘤的临床治疗. Yin et al^[22]利用RT-PCR技术和Southern杂交法证明, 在人卵巢癌、肝癌(Hep G2)及绒毛膜癌(JEG-3)等细胞中均有GnRH基因的表达. 另外Pati et al^[33]也证实人肝癌细胞系HepG2和HuH7中有GnRH受体存在, 并且不同分子类型的GnRH对这两种细胞系的生长有抑制作用. 我们先前的研究表明^[34], GnRH-A具有显著的体内抗肝癌细胞增生活性, 瘤内注射LHRH-A治疗使瘤体明显缩小, 治疗3 wk后, 抑瘤率可达57.7%, 并且治疗组裸鼠的平均生存期明显延长; GnRH-A可使体外培养的hHCC和FSK-7902肝癌细胞Bax蛋白表达增加, 说明LHRH-A对肝癌细胞增生的调控与Bax有关. Westphalen et al^[35]比较了阿霉素和AN-152(LHRH类似物与阿霉素的连接体)对人卵巢癌细胞生长的抑制效应, 发现AN-152对LHRH受体阳性卵巢癌细胞(EFO-21, EFO-27)生长的抑制效应显著高于阿霉素, 并且过量的LHRH受体激动剂可阻断AN-152的作用; 激光扫描显微镜观察到AN-152和阿霉素在癌细胞内的积聚; 而在LHRH受体阴性卵巢癌细胞(SKOV-3), AN-152的效应则不及阿霉素, 并且癌细胞内也未发现有AN-152积聚, 这说明AN-152对卵巢癌细胞增生的抑制作用是由LHRH受体介导的. 综合本研究结果及已有资料, 我们推测GnRH-A抑制肝癌细胞增生的效应可能是由其受体介导的, 当GnRH-A与肝癌细胞上的特异性受体结合后, 启动受体介导的信号传递系统, 促使凋亡基因

开放和表达, 从而使癌细胞周期分布改变, 引发细胞凋亡.

4 参考文献

- Casan EM, Raga F, Bonilla-Musoles F, Polan ML. Human oviductal gonadotropin-releasing hormone: possible implications in fertilization, early embryonic development, and implantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1377-1381
- Kikkawa F, Kajiyama H, Ino K, Watanabe Y, Ito M, Nomura S, Itakura A, Tsujimoto M, Mizutani S. Possible involvement of placental peptidases that degrade gonadotropin-releasing hormone (GnRH) in the dynamic pattern of placental hCG secretion via GnRH degradation. *Placenta* 2002;23:483-489
- Terasawa E, Busser BW, Luchansky LL, Sherwood NM, Jennes L, Millar RP, Glucksman MJ, Roberts JL. Presence of luteinizing hormone-releasing hormone fragments in the rhesus monkey forebrain. *J Comp Neurol* 2001;439:491-504
- Yager JD, Zurlo J, Ni N. Sex hormone and tumor promotion in liver. *Prog Soc Exp Bio Med* 1991;198:667-674
- Matsumoto T, Takagi H, Mori M. Androgen dependency of hepatocarcinogenesis in TGFalpha transgenic mice. *Liver* 2000;20:228-233
- Guo XZ, Shao XD, Xu JH, Zhao JJ, Li HY, Wang D. Expression of bcl-xL mRNA in hepatocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2002;10:530-532
- Zheng JY, Li KZ, Wang WZ. Impact of the expression of p27^{KIP1} on apoptosis and progression of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2002;10:883-886
- Hu ZY, Hu XQ, Zhu SN, Gu YH. Expression of smad2/3 in experimental rat hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2002;10:283-286
- Hu PZ, Zhang CS, Ma FC, Yang SJ, Wang WL. Expressions of cyclin-dependent kinase inhibitor P21^{WAF1/CIP1} and PCNA in human hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2002;10:145-148
- Qian J, Truebenbach J, Graepler F, Pereira P, Huppert P, Eul T, Wiemann G, Claussen C. Application of poly-lactide-co-glycolide-microspheres in the transarterial chemoembolization in an animal model of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003;9:94-98
- Liao C, Zhao MJ, Zhao J, Song H, Pineau P, Marchio A, Dejean A, Tiollais P, Wang HY, Li TP. Mutation analysis of novel human liver-related putative tumor suppressor gene in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003;9:89-93
- Huang JZ, Xia SS, Ye QF, Jiang HY, Chen ZH. Effects of p16 gene on biological behaviour in hepatocellular carcinoma cells. *World J Gastroenterol* 2003;9:84-88
- Ou-Yang GL, Li QF, Peng XX, Liu QR, Hong SG. Effects of tachyplesin on proliferation and differentiation of human hepatocellular carcinoma SMMC-7721 cells. *World J Gastroenterol* 2002;8:1053-1058
- Liao C, Zhao MJ, Zhao J, Jia D, Song H, Li ZP. Over-expression of LPTS-L in hepatocellular carcinoma cell line SMMC-7721 induces crisis. *World J Gastroenterol* 2002;8:1050-1052
- Wang X, Liu FK, Li X, Li JS, Xu GX. Retrovirus-mediated gene transfer of human endostatin inhibits growth of human liver carcinoma cells SMMC7721 in nude mice. *World J Gastroenterol* 2002;8:1045-1049
- Zeng WJ, Liu GY, Xu J, Zhou XD, Zhang YE, Zhang N. Pathological characteristics, PCNA labeling index and DNA index in prognostic evaluation of patients with moderately differentiated hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2002;8:1040-1044
- Jin J, Huang M, Wei HL, Liu GT. Mechanism of 5-fluorouracil required resistance in human hepatocellular carcinoma cell line Bel(7402). *World J Gastroenterol* 2002;8:1029-1034
- Chen Q, Yang GW, An LG. Apoptosis of hepatoma cells SMMC-7721 induced by Ginkgo biloba seed polysaccharide. *World J Gastroenterol* 2002;8:832-836

- 19 Zhang RG, Guo LX, Wang XW, Xie H. Telomerase inhibition and telomere loss in BEL-7404 human hepatoma cells treated with doxorubicin. *World J Gastroenterol* 2002;8:827-831
- 20 Niu ZS, Li BK, Wang M. Expression of p53 and C-myc genes and its clinical relevance in the hepatocellular carcinomatous and pericarcinomatous tissues. *World J Gastroenterol* 2002;8:822-826
- 21 Jiang HC, Liu LX, Piao DX, Xu J, Zheng M, Zhu AL, Qi SY, Zhang WH, Wu LF. Clinical short-term results of radiofrequency ablation in liver cancers. *World J Gastroenterol* 2002;8:624-630
- 22 Yin H, Cheng KW, Hwa HL, Peng C, Auersperg N, Leung PC. Expression of the messenger RNA for gonadotropin-releasing hormone and its receptor in human cancer cell lines. *Life Sci* 1998;62:2015-2023
- 23 Nechushtan A, Yarkoni S, Marianovsky I, Lorberboum-Galski H. Adenocarcinoma cell are targeted by the new GnRH-PE₆₆ chimeric toxin through specific gonadotropin-releasing hormone binding sites. *J Biol Chem* 1997; 272:11597-11603
- 24 Mittan D, Lee S, Miller E, Perez RC, Basler JW, Bruder JM. Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3656-3661
- 25 Yang WH, Wiczorock M, Allen MC, Nett TM. Cytotoxic activity of gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-pokeweed antiviral protein conjugates in cell lines expressing GnRH receptors. *Endocrinology* 2003;144:1456-1463
- 26 Zhang J, Huang G, Huang W. Gonadotropin releasing hormone and its receptor in the tissue of human hepatocellular carcinoma. *Zhonghua Yixue Zazhi* 1998;78:343-346
- 27 Tian G, Yu JP, Luo HS, Yu BP, Yue H, Li JY, Mei Q. Effect of nimesulide on proliferation and apoptosis of human hepatoma SMMC-7721 cells. *World J Gastroenterol* 2002;8:483-487
- 28 Li MS, Li PF, He SP, Du GG, Li G. The promoting molecular mechanism of alpha-fetoprotein on the growth of human hepatoma Bel7402 cell line. *World J Gastroenterol* 2002;8:469-475
- 29 Liu LX, Jiang HC, Piao DX. Radiofrequency ablation of liver cancers. *World J Gastroenterol* 2002;8:393-389
- 30 Wang FS, Liu MX, Zhang B, Shi M, Lei ZY, Sun WB, Du QY, Chen JM. Antitumor activities of human autologous cytokine-induced killer (CIK) cells against hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo. *World J Gastroenterol* 2002;8:464-468
- 31 Yang JY, Luo HY, Lin QY, Liu ZM, Yan LN, Lin P, Zhang J, Lei S. Subcellular daunorubicin distribution and its relation to multidrug resistance phenotype in drug-resistant cell line SMMC-7721/R. *World J Gastroenterol* 2002;8:644-649
- 32 Huang J, Cai MY, Wei DP. HLA class I expression in primary hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2002;8:654-657
- 33 Pati D, Habibi HR. Inhibition of human hepatocarcinoma cell proliferation by mammalian and fish gonadotropin-releasing hormones. *Endocrinology* 1995;136:75-84
- 34 Zhang JS, Wang H, Huang WQ, Sun L, Huang GS, Zhang YQ. Growth inhibition of luteinizing hormone-releasing hormone analog on hHCC hepatocarcinoma cell xenografts in nude mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2002;10:759-764
- 35 Westphalen S, Kotulla G, Kaiser F, Krauss W, Werning G, Elsasser HP, Nagy A, Schulz KD, Grundker C, Schally AV, Emons G. Receptor mediated antiproliferative effects of the cytotoxic LHRH agonist AN-152 in human ovarian and endometrial cancer cell lines. *Int J Oncol* 2000;17:1063-1069

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2003 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

欢迎订阅 2004 年度 World Journal of Gastroenterology®

本刊讯 美国科学情报研究所 (ISI), 2001 年《期刊引用报告》(Journal Citation Reports, JCR®) 报道我国科技期刊 59 种, 其中包括医学领域 3 种, 分别为 WJG® 影响因子 1.445, 中国药理学报英文版影响因子 0.631, 中华医学杂志英文版影响因子 0.108. Science Citation Index- Expanded (SCI-E®) 收录世界领先的胃肠病学和肝病学杂志 44 种, 其中包括 WJG®. Current Contents/Clinical Medicine® (即时目次 / 临床医学) 收录世界领先的 1130 种期刊和书所登载的文章, 社论, 会议摘要, 评论及其他重要信息的完整的书刊目次信息. 其中收录世界领先的胃肠病学和肝病学杂志 36 种, 其中包括 WJG®. Clinical Medicine Citation Index® 收录世界领先的胃肠病学和肝病学杂志 43 种, 其中包括 WJG®. WJG® 由 122 位胃肠病学者组成的编委会, 分布在 65 个国家和地区, 其中包括 53 个国家的胃肠病学会主席. 53 个国家和地区胃肠病学会为 WJG® 的合作伙伴. WJG® 被美国《医学索引》(Index Medicus / MEDLINE)、美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库 / 医学文摘》(EMBASE/Excerpta Medica, EM) 和俄罗斯《文摘杂志》(Abstract Journal, AJ) 收录. 国内被中国科学引文索引, 中国科技论文统计与分析, 世界消化学网数据库, 国家级火炬计划项目中国学术期刊综合评价数据库来源期刊. WJG®, 1999 年度, 2000 年度, 2001 年度被评为山西省一级期刊. 中华人民共和国科学技术部, 国科发财字[2001]340 号文件 2001-09-10 关于公布科技期刊方阵名单的通知. 按照期刊方阵入选要求和比例, 经部门推荐、专家评审, 最终从推荐名单中选出科技期刊 716 种进入中国期刊方阵, 其中“双高”期刊 40 种, “双奖”期刊 58 种, “双百”期刊 122 种, “双效”期刊 496 种. WJG® 在众多消化类期刊中唯一进入双百期刊行列. 中国科技信息研究所信息分析研究中心期刊检索报告: 2001 年 WJG® 总被引频次 1844, 影响因子 2.92, 即年指标 0.694, 他引总引比 0.52, 地区分布数 20, 基金和资助论文比例 0.549, 海外作者论文数 0.353, 指标综合加权评分 57.268. WJG® 2004 年月刊, 大 16 开, 256 页 / 期, 定价 50.00 元 / 期, 邮发代号 82-261. E-mail: wjg@wjgnet.com http://www.wjgnet.com

(世界胃肠病学杂志社 2002-10-18)