

# 大鼠肝部分切除术后肝窦内皮细胞对肝细胞增生的影响

董晓灵, 陈平, 朱瑾, 熊燕

董晓灵, 陈平, 朱瑾, 熊燕, 中国人民解放军第三军医大学西南医院全军肝胆外科研究所 重庆市 400038

董晓灵, 男, 1969-09-13, 湖北省武穴市人, 汉族, 医学硕士, 主治医师。主要从事肝胆外科临床及肝再生方面的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 300700746

项目负责人: 陈平, 400038, 重庆市沙坪坝区高滩岩街 30 号, 中国人民解放军第三军医大学西南医院全军肝胆外科研究所。chenping@263.com

电话: 023-68765301

收稿日期: 2004-02-23 接受日期: 2004-04-13

## Effects of liver sinusoidal endothelial cells on proliferation of hepatocytes after partial hepatectomy in rats

Xiao-Ling Dong, Pin Chen, Jin Zhu, Yan Xiong

Xiao-Ling Dong, Pin Chen, Jin Zhu, Yan Xiong, Institute of Hepato-Biliary Surgery, Southwestern Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400038, China

Supported by the National Natural Science Foundation of China, No. 300700746

Correspondence to: Ping Chen, Institute of Hepato-Biliary Surgery, Southwestern Hospital, the Third Military Medical University, Gaotaoyan Jie, Chongqing, 400038, China. chenping@263.com

Received: 2004-02-23 Accepted: 2004-04-13

### Abstract

**AIM:** To explore the effects of liver sinusoidal endothelial cells on the proliferation of the regenerative hepatocytes after partial hepatectomy in normal rats.

**METHODS:** A method to separate and culture hepatocytes and liver sinusoidal endothelial cells (LSEC) was established and the hepatocytes and sinusoidal endothelial cells of regenerative liver were separated and cultured at different time points after partial hepatectomy in normal rats. The experiment was divided into two groups: operation group (OP) and sham operation group (SO). The cultivation of hepatocytes was divided into two groups: group A (hepatocytes) and group B (hepatocytes + supernatant of LSEC). The expression index of PCNA in hepatocytes was assayed by immunohistochemistry, and the level of synthesis of DNA in regenerative hepatocytes was assayed by radio-immunity.

**RESULTS:** The expression index of PCNA in hepatocytes cultured in group B increased more significantly than that in group A after partial hepatectomy in 6h and 24 h ( $5.9 \pm 0.1$  vs  $8.9 \pm 0.1$   $P < 0.05$ ;  $38.6 \pm 2.6$  vs  $58.0 \pm 3.9$   $P < 0.01$ ), and so did the level of synthesis of DNA in regenerating hepatocytes cultured in group B than that in group A after partial hepatectomy in 6h and 24 h ( $226 \pm 18$  vs  $8.9 \pm 0.1$   $P < 0.05$ ;  $38.6 \pm 2.6$  vs  $58.0 \pm 3.9$   $P < 0.01$ ).

**CONCLUSION:** The proliferating ability and the synthesis

of DNA in hepatocytes after partial hepatectomy are enhanced by the supernatant from LSEC *in vitro*.

Dong XL, Chen P, Zhu J, Xiong Y. Effects of liver sinusoidal endothelial cells on proliferation of hepatocytes after partial hepatectomy in rat. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2004;12(8):1861-1864

### 摘要

**目的:** 探讨大鼠肝部分切除术后肝窦血管内皮细胞(LSEC)对再生肝细胞增生的影响。

**方法:** 建立Wistar大鼠70%的肝切除模型和肝窦血管内皮细胞、肝细胞分离与培养方法,在术后不同的时相点分离残肝的肝细胞和肝窦血管内皮细胞,进行培养。实验分组:肝部分切除组(PO)和假手术组(SO);肝细胞培养分两组:A组(肝细胞)、B组(肝细胞+LSEC上清液),利用放射免疫法测定肝细胞DNA合成率、免疫组化方法测定肝细胞PCNA表达指数的变化。

**结果:** 在术后的6、24 h, B组的肝细胞的PCNA表达指数较A组显著升高( $5.9 \pm 0.1$  vs  $8.9 \pm 0.1$   $P < 0.05$ ;  $38.6 \pm 2.6$  vs  $58.0 \pm 3.9$   $P < 0.01$ )。而且B组肝细胞的DNA合成量较A组显著升高( $226 \pm 18$  vs  $8.9 \pm 0.1$   $P < 0.05$ ;  $38.6 \pm 2.6$  vs  $58.0 \pm 3.9$   $P < 0.01$ )。

**结论:** 体外实验证实肝部分切除术后肝窦内皮细胞上清可以促进肝细胞的增生,促进肝细胞的DNA合成,增强再生肝细胞增生活性。

董晓灵, 陈平, 朱瑾, 熊燕. 大鼠肝部分切除术后肝窦内皮细胞对肝细胞增生的影响. *世界华人消化杂志* 2004;12(8):1861-1864

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1861.asp>

### 0 引言

肝再生是肝叶部分切除术后最基本的病理过程,非实质性细胞发挥了重要作用,肝窦内皮细胞(LSEC)在肝再生中的作用是近年来越来越受到人们重视,增生细胞核抗原(PCNA)表达可以反应出肝细胞内DNA的合成及肝细胞增生的活性。我们通过复制大鼠肝部分切除手术模型,建立稳定的肝细胞、肝窦内皮细胞的分离与培养方法,通过细胞培养,试图观察肝窦内皮细胞对再生肝肝细胞增生的影响,进一步探讨LSEC肝再生过程中的作用。

### 1 材料和方法

1.1 材料 ♂ Wistar 大鼠,质量250-300 g,购自本

校实验动物中心. Percoll 购自Pharmaica Fine Chemica; IV 型胶原酶、Dnase、GBSS 均为 Sigma 公司产品; DMEM, D-Hanks, RPMI 1640 均为 Gibco 公司产品; PCNA 检测试剂盒为博士德产品; 小牛血清购自上海生物制品有限公司;  $^3\text{H}$ -胸腺嘧啶核苷( $^3\text{H}$ -TDR)购自中科院原子能研究所. 大鼠肝部分切除术动物模型的建立, 采用 Higgins and Aderson 创建的经典大鼠肝部分切除术模型 (*Arch Pathol* 1931;12:186): 即分别于肝左叶、中叶根部结扎切除, 本实验采用 80 只 Wistar  $\delta$  大鼠, 随机分到肝部分切除手术组(PH)和假手术组(SO)的 5 个时相点, 即 0、6、24、48、72 h, 每个时相点 8 只, 保证每组每个时相点成活 6 只以上, 另外取 10 只用来做肝切除率测定, 得出平均切除率为  $69 \pm 1.5\%$ .

1.2 方法 我们在采用 BREAT 法 (*Lab Invest* 1994;70:944) 的基础上稍作了改进, 简言之, 打开大鼠腹腔, 腹腔静脉肝素钠注射, 门静脉插管, 输液泵匀速前灌液原位灌注, 待肝脏血液冲洗干净后, 用 0.5 g/L 的胶原酶以 8-10 mL/min 的速度循环灌注肝脏 10 min, 抖动肝脏分离肝细胞和非实质性细胞, 200 目滤网过滤, Beckman 低温离心机 500 r/min 离心 8 min, 沉淀肝细胞 (用作细胞培养), 上清以  $\times 100\text{g}$  离心 10 min, 进一步除去肝细胞, 得到肝非实质性细胞悬液, 以  $\times 400\text{g}$  离心 10 min, 得到非实质性细胞, 非实质性细胞用 PBS 洗涤  $\times 400\text{g}$  离心 10 min, PBS 重悬, 进行 50% Percoll, 25% Percoll 密度梯度离心, 调整细胞浓度为  $1 \times 10^7/\text{L}$ , 100 mL/L 小牛血清 RPMI 640 培养, 肝细胞 PBS 洗涤 500 r/min  $\times 3$  次, 调整细胞密度为  $1 \times 10^7/\text{L}$ , 100 mL/L 小牛血清 RPMI 1640 培养, 台盼蓝拒染实验检查细胞活性. 大鼠内皮细胞单抗免疫荧光染色, 倒置荧光显微镜下测定 LSEC 纯度. 将重悬的肝细胞调至浓度为  $1 \times 10^9/\text{L}$ , 置于 6 孔板 (内置多聚赖氨酸处理的细胞爬片), 和 96 孔板 100 mL/L 小牛血清 RPMI 1640 培养 8 h 后, 分 A、B 两组, 6 孔板上一排 3 孔为 A 组, 下一排 3 孔为 B 组, 96 孔板选 10 复孔, 1-5 孔为 A 组, 6-10 孔为 B 组; A 组: 肝细胞; B 组: 肝细胞 + SEC 培养的上清液. SEC 培养: 将重悬的细胞调整细胞浓度为  $1 \times 10^{10}/\text{L}$ , 100 mL/L 小牛血清 RM1640 培养瓶中培养, 肝细胞培养 8 h 后, 换培养液, 取 LSEC 的上清液 1 mL 加入到 6 孔板 B 组的每孔中, 往 96 孔板的 B 组每孔加入 LSEC 上清 40  $\mu\text{L}$ , 6 孔板继续培养 16 h, 收集肝细胞爬片, 40 g/L 的多聚甲醛固定备用. 96 孔板继续培养 8 h, 每孔加入 37 kbq  $^3\text{H}$ -TDR, 培养 8 h 后行 DNA 合成率测定.

1.2.1 肝细胞 PCNA 表达指数的测定 采用 ABC 法, 按试剂盒方法步骤进行操作, 加入临时配制的 DAB 显色液, 显微镜下观察显色, 苏木素复染后, 树脂封片.

实验结果判定: PCNA 阳性染色呈棕黄色颗粒, 主要分布在肝细胞核内, 在显微镜下随机观测 10 个视野/张爬片, 80-100 个细胞/视野, 按下列公式计算

PCNA 的指数:  $\text{PCNA 阳性肝细胞数} \div \text{观察的肝细胞总数} \times 100\%$ .

1.2.2 大鼠肝细胞 DNA 合成率的测定 用多头细胞收集仪收集 96 孔板每孔细胞于玻璃纤维膜上, 先后用生理盐水, 50 g/L 三氯醋酸洗涤去除游离  $^3\text{H}$ -TDR, 无水乙醇脱水, 烤干冷却后放入 5  $\mu\text{L}$  闪烁液中, 于 LKB-1217 型闪烁仪上测 CPM 值. 以  $\text{CPM}/10^5\text{cells}$  表示 DNA 的合成率.

统计学处理 资料表达采用  $\text{mean} \pm \text{SD}$ , 用 Microsoft excel、Spss 10.0 软件在微机上进行单因素方差分析,  $t$  检验.

## 2 结果

LSEC 细胞得率都在  $1.0 \times 10^{10}/\text{L}$  以上, Percoll 密度梯度离心法分离的 LSEC 细胞活性较细胞淘洗法明显增高 ( $0.94 \pm 0.02$  vs  $0.87 \pm 0.03$ ,  $P < 0.01$ ), 在统计学上有非常显著差异, LSEC 细胞纯度也较细胞淘洗法高 ( $0.91 \pm 0.02$  vs  $0.86 \pm 0.03$ ,  $P < 0.05$ ), 在统计学上有显著差异.

表 1 大鼠肝部分切除术后 LSEC 上清对肝细胞 PCNA 表达指数的影响

	0 h (n=8)	6 h (n=8)	24 h (n=7)	48 h (n=8)	72 h (n=6)
SO:A 组	$3.88 \pm 1.25$	$5.2 \pm 1.1$	$6.1 \pm 0.8$	$7.2 \pm 1.1$	$7.5 \pm 1.4$
SO:B 组	$4.38 \pm 1.2$	$6.4 \pm 1.2$	$7.8 \pm 0.9$	$8.4 \pm 1.3$	$8.7 \pm 0.9$
PH:A 组	$3.88 \pm 1.25$	$6.9 \pm 0.8^a$	$38.6 \pm 2.6^b$	$46.8 \pm 4.0$	$55.9 \pm 2.6$
PH:B 组	$4.38 \pm 1.2$	$8.3 \pm 1.0^a$	$58 \pm 3.0^b$	$50.9 \pm 3.9$	$58.6 \pm 1.6$

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs SO: A, B.

2.1 肝细胞 PCNA 表达指数 在假手术组中 A 组与 B 组的肝细胞 PCNA 的表达指数在统计学上没有显著差异 ( $P > 0.05$ ), 在肝部分切除 (PH) 组 6、24、48、72 h 各个时相点 B 组的 PCNA 表达指数均较 A 组增高 (表 1), 其中在 6 h 点  $P < 0.05$ , 24 h 点  $P < 0.01$  在统计学上有显著意义.

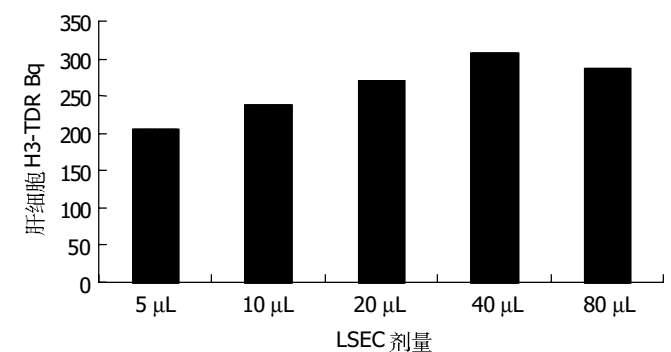


图 1 LSEC 上清对肝细胞  $^3\text{H}$ -TDR Bq 的影响.

2.2 肝细胞 DNA 合成率 在术后 6、24、48、72 h 各个时相点 B 组肝细胞的 DNA 合成率均较 A 组升高,

在6 h 两组间比较( $242 \pm 17$  vs  $85 \pm 2.4$   $\mu\text{Bq}/\text{cell}$   $P < 0.05$ ), 在24 h 两组间比较( $310 \pm 26$  vs  $139 \pm 17$ ,  $\mu\text{Bq}/\text{cell}$   $P < 0.01$ ), 48、72 h 点两组间比较( $P > 0.05$ ).

2.3 LSEC上清对肝细胞 $^3\text{H}$ -TDR 表 Bq的影响 在术后24 h  $^3\text{H}$ -TDR Bq 与加入的LSEC 量呈线性关系, 在96孔板每孔加入40  $\mu\text{L}$ 时达到高峰(图1).

### 3 讨论

肝再生的研究对肝功能衰竭的预防、肝功能的恢复及指导外科肝切除术具有非常重要的意义. 肝再生过程和肝再生机制非常复杂, 如再生如何启动又如何终止? 目前仍不清楚. 肝再生虽然以研究肝细胞的增生为主, 但肝非实质细胞发挥的作用越来越受到人们的关注. 肝窦内皮细胞, 在所有非实质性细胞中所占的比例最大, 约50%, 与肝脏微循环、内环境的稳定、肝脏血脂代谢、内分泌代谢、肝再生、肝纤维化、肝癌的发生与转移, 肝移植等均有密切关系<sup>[1-7]</sup>. 在肝再生中研究表明: 肝部分切除术后最为明显、最先出现肝脏血流的改变, 单位重量的肝组织内血流急剧升高数倍或十多倍, 认为这种变化可能是肝再生启动的始发因素<sup>[8-12]</sup>.

肝窦内皮细胞(LSEC)是肝细胞增生的“感受器”由于位置特殊, 即肝窦, 能最先感受血流的急剧变化而导致剪切力的改变, 从而激活分泌肝细胞生长因子(HGF)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ ), 血管内皮生长因子(VEGF)、内皮素、白介素-6(IL-6)、一氧化氮合酶等<sup>[13-18]</sup>. 正是由于这些细胞生长因子和细胞因子在肝再生中发挥了重要的作用, 因此肝窦内皮细胞在肝再生中的作用越来越受到人们的关注. 目前HGF作为一种肝细胞丝裂原物质能促进肝细胞的分裂与增生, 在肝再生的研究中研究最多, 在体内、体外的实验均证实这种作用<sup>[19-21]</sup>. LSEC作为潜在的肝细胞增生的调节器, 更为重要的是在肝切除术后早期LSEC中TNF- $\alpha$ 表达的明显增加, 而TNF- $\alpha$ 、IL-6是肝细胞再生启动的细胞因子, TNF通过与TNFR-1结合激活NF $\kappa$ B, IL-6激活STAT3, 活化肝细胞, 使之突破G1S的制约点, 使其对生长因子具有充分的反应性<sup>[22-25]</sup>. Cressman *et al* 研究表明肝部分切除术后IL-6主要来源于肝脏非实质性细胞和肠道, IL-6在肝细胞增生启动方面发挥了重要作用, IL-6及TNF- $\alpha$ 在正常大鼠肝部分切除术后血中浓度均升高, 并且单纯注射IL-6能够纠正TNFR-1基因敲除的大鼠肝再生受阻及STAT3活化障碍, Cressman *et al* 研究表明在IL-6基因敲除的小鼠, 肝再生及STAT3活化明显损害, 给予IL-6能纠正该现象. 研究表明IL-6+受体结合  $\rightarrow$  活化NF- $\kappa$ B  $\rightarrow$  活化STAT3  $\rightarrow$  促进即刻早期基因的表达  $\rightarrow$  启动和促进肝再生<sup>[22, 26-29]</sup>.

本实验中, 我们采用同一性别即 $\delta$  Wistar 大鼠是为了避免由于不同性别的性激素的差异对肝细胞增生的影响, 通过免疫组化法测定肝切除后肝细胞的

PCNA表达指数和放射免疫法测定 $^3\text{H}$ -TDR掺入率来测定肝细胞DNA合成, 结果都显示在术后6 h, LSEC上清能促进肝细胞DNA合成, 在24 h达到高峰, 并且发现这种促进作用与加入的LSEC的上清的量呈线性关系, 而且这种促进作用与手术后时间有关, 在术后早期即6、24 h表现明显, 在48 h后这种促进作用减退, 同时LSEC上清对肝细胞的DNA合成促进作用也与肝切除术有关, 在假手术组LSEC上清对肝细胞的DNA合成没有显著地促进作用, 初步表明大鼠肝部分切除术后LSEC通过旁分泌作用明显促进肝细胞DNA的合成, 增加再生肝细胞的增生活性.

我们分析可能是肝部分切除术, 导致肝内微环境的急剧变化, 通过某种方式激活LSEC, 通过分泌产生一种循环物质, 这种物质能够在早期促进肝细胞的DNA合成, 促进肝细胞分裂. 这种物质可能与LSEC产生的HGF、IL-6、TNF- $\alpha$ 等有关, 至于LSEC如何启动肝细胞及是否通过分泌HGF及其他的细胞因子来促进肝细胞DNA的合成, 有待于进一步研究.

### 4 参考文献

- Xu B, Broome U, Uzunel M, Nava S, Ge X, Kumagai-Braesch M, Hultenby K, Christensson B, Ericzon BG, Holgersson J, Sumitran-Holgersson S. Capillarization of hepatic sinusoid by liver endothelial cell-reactive autoantibodies in patients with cirrhosis and chronic hepatitis. *Am J Pathol* 2003;163:1275-1289
- LeCouter J, Moritz DR, Li B, Phillips GL, Liang XH, Gerber HP, Hillan KJ, Ferrara N. Angiogenesis-independent endothelial protection of liver: role of VEGFR-1. *Science* 2003;299:890-893
- Nedredal GI, Elvevold KH, Ytrebo LM, Olsen R, Revhaug A, Smedsrod B. Liver sinusoidal endothelial cells represents an important blood clearance system in pigs. *Comp Hepatol* 2003;2:1
- Limmer A, Knolle PA. Liver sinusoidal endothelial cells: a new type of organ-resident antigen-presenting cell. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2001;49(Suppl 1):S7-11
- Limmer A, Ohl J, Kurts K, Ljunggren HG, Reiss Y, Groettrup M, Momburg F, Arnold B, Knolle PA. Efficient presentation of exogenous antigen by liver endothelial cells to CD8+ T cells results in antigen-specific T-cell tolerance. *Nat Med* 2000;6:1348-1354
- Mendoza L, Vidal-Vanaclocha F. Inflammatory response of tumor-activated hepatic sinusoidal endothelium as a target for the screening of metastasis chemopreventive drugs. *Methods Mol Med* 2003;85:107-115
- Mendoza L, Carrascal T, De Luca M, Fuentes AM, Salado C, Blanco J, Vidal-Vanaclocha F. Hydrogen peroxide mediates vascular cell adhesion molecule-1 expression from interleukin-18-activated hepatic sinusoidal endothelium: implications for circulating cancer cell arrest in the murine liver. *Hepatology* 2001;34:298-310
- Ito T, Matsuda Y, Oguchi Y, Ito T, Matsuda H. Evaluation of portal vascular resistance using an intraoperative Doppler ultrasound. *Hepatogastroenterology* 2002;49:501-503
- Kaneko T, Sugimoto H, Inoue S, Tezel E, Ando H, Nakao A. Doppler ultrasonography for postoperative hepatofugal portal blood flow of the intrahepatic portal vein. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1825-1829
- Kahn D, van Hoorn-Hickman R, Terblanche J. Liver blood flow after partial hepatectomy in the pig. *J Surg Res* 1984;37:290-294
- Schoen JM, Wang HH, Minuk GY, Lantt WW. Shear stress-induced nitric oxide release triggers the liver regeneration cascade. *Nitric Oxide* 2001;5:453-464

- 12 Sato Y, Tsukada K, Hatakeyama K. Role of shear stress and immune responses in liver regeneration after a partial hepatectomy. *Surg Today* 1999;29:1-9
- 13 Malik R, Selden C, Hodgson H. The role of non-parenchymal cells in liver growth. *Semin Cell Dev Biol* 2002;13:425-431
- 14 Hasmall SC, West DA, Olsen K, Roberts RA. Role of hepatic non-parenchymal cells in the response of rat hepatocytes to the peroxisome proliferator nafenopin in vitro. *Carcinogenesis* 2000;21:2159-2165
- 15 Hasmall S, James N, Hedley K, Olsen K, Roberts R. Mouse hepatocyte response to peroxisome proliferators: dependency on hepatic nonparenchymal cells and peroxisome proliferator activated receptor alpha (PPARalpha). *Arch Toxicol* 2001;75:357-361
- 16 Taniguchi E, Sakisaka S, Matsuo K, Tanikawa K, Sata M. Expression and role of vascular endothelial growth factor in liver regeneration after partial hepatectomy in rats. *J Histochem Cytochem* 2001;49:121-130
- 17 Mochida S, Ishikawa K, Toshima K, Inao M, Ikeda H, Matsui A, Shibuya M, Fujiwara K. The mechanisms of hepatic sinusoidal endothelial cell regeneration: a possible communication system associated with vascular endothelial growth factor in liver cells. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13(Suppl):S1-5
- 18 Sato T, El-Assal ON, Ono T, Yamanoi A, Dhar DK, Nagasue N. Sinusoidal endothelial cell proliferation and expression of angiopoietin/Tie family in regenerating rat liver. *J Hepatol* 2001;34:690-698
- 19 Michalopoulos G. Hepatocyte growth factor in liver growth and differentiation. *J Biol Chem* 1995; In: Strain AJ, Diehl AM, editors. *Liver Growth and Repair*. London: Chapman & Hall: 1998: p. 219-239
- 20 Daveau M, Scotte M, Francois A, Coulouarn C, Ros G, Tallet Y, Hiron M, Hellot MF, Salier JP. Hepatocyte growth factor, transforming growth factor alpha, and their receptors as combined markers of prognosis in hepatocellular carcinoma. *Mol Carcinog* 2003;36:130-141
- 21 Suzuki A, Iwama A, Miyashita H, Nakauchi H, Taniguchi H. Role for growth factors and extracellular matrix in controlling differentiation of prospectively isolated hepatic stem cells. *Development* 2003;130:2513-2524
- 22 Koniaris LG, McKillop IH, Schwartz SI, Zimmers TA. Liver regeneration. *J Am Coll Surg* 2003;197:634-659
- 23 Kirillova I, Chaisson M, Fausto N. Tumor necrosis factor induces DNA replication in hepatic cells through nuclear factor kappaB activation. *Cell Growth Differ* 1999;10:819-828
- 24 Iocca HA, Isom HC. Tumor necrosis factor-alpha acts as a complete mitogen for primary rat hepatocytes. *Am J Pathol* 2003;163:465-476
- 25 Chen G, Cao P, Goeddel DV. TNF-induced recruitment and activation of the IKK complex require Cdc37 and Hsp90. *Mol Cell* 2002;9:401-410
- 26 Li W, Liang X, Kellendonk C, Poli V, Taub R. STAT3 contributes to the mitogenic response of hepatocytes during liver regeneration. *J Biol Chem* 2002;277:28411-28417
- 27 Cressman DE, Greenbaum LE, DeAngelis RA, Ciliberto G, Furth EE, Poli V, Taub R. Liver failure and defective hepatocyte regeneration in interleukin-6-deficient mice. *Science* 1996;274:1379-1383
- 28 Peters M, Blinn G, Jostock T, Schirmacher P, Meyer zum Buschenfelde KH, Galle PR, Rose-John S. Combined interleukin 6 and soluble interleukin 6 receptor accelerates murine liver regeneration. *Gastroenterology* 2000;119:1663-1671
- 29 Debonera F, Aldeguer X, Shen X, Gelman AE, Gao F, Que X, Greenbaum LE, Furth EE, Taub R, Olthoff KM. Activation of interleukin-6/STAT3 and liver regeneration following transplantation. *J Surg Res* 2001;96:289-295

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

### *World Journal of Gastroenterology* 稿件来源及论文资助情况

随着我国科学研究整体水平的提高, 质量较高的论文逐年增加, 来自名牌大学、科研院所, 特别是具有良好科学记录的实验室、课题组和科学家的论文增长幅度较大。2003-04-01/2003-10-01 以来《*World Journal of Gastroenterology*, WJG》共收到论文 618 篇, 其中国内论文 501 篇(81.06%), 国际论文 117 篇(18.93%)。WJG 2003 年 1-10 期共发表论文 521 篇, 其中文献综述 21 篇, 食管癌 27 篇, 胃癌 54 篇, 肝癌 65 篇, 大肠癌 39 篇, 病毒性肝炎 46 篇, 幽门螺杆菌 20 篇, 基础研究 115 篇, 临床研究 62 篇, 研究快报 62 篇, 病例报告 8 篇, 读者来信 2 篇。发表国内论文 450 篇(86.37%), 发表国际论文 71 篇(13.62%)。作者共 2949 人, 国际作者占 14.41%, 国内作者占 85.90%。发表论文分布 34 个国家和地区, 包括阿根廷、澳大利亚、巴基斯坦、巴西、比利时、波兰、丹麦、德国、法国、芬兰、韩国、荷兰、加拿大、克罗地亚、美国、南非、南斯拉夫、日本、瑞典、瑞士、沙特阿拉伯、泰国、土耳其、西班牙、希腊、新加坡、匈牙利、伊朗、意大利、印度、英国、中国、中国台湾、中国香港。基金资助论文 292 篇(56.04%), 各项目基金论文共 440 篇(84.45%), 其中国际基金论文 25 篇(4.79%), 国家 973、863、国家自然科学基金资助论文 180 篇(34.54%), 部、省级基金资助论文 235 篇(45.10%)。WJG 2002 年共发表论文 226 篇, 分布为 26 个地区, 国内论文占 93.36%, 国际论文占 6.63%, 基金论文占 60.61%。WJG 2001 年共发表论文 173 篇, 分布 20 个地区, 112 个机构, 国际论文占 35%, 基金论文占 55%。WJG 2000 年共发表论文 205 篇, 基金论文占 50%。WJG 1999 年共发表论文 144 篇, 分布 20 个地区, 100 个机构, 国际论文占 23%, 基金论文占 50%。WJG 1998 年共发表论文 183 篇, 11 个地区分布, 国际论文占 9.84%, 基金论文占 59.56%。