

拉米夫定治疗儿童乙型肝炎

黄燕萍, 成军, 杨 媛, 白桂芹, 杨艳杰, 张树林

黄燕萍, 成军, 杨媛, 白桂芹, 杨艳杰, 张树林, 中国人民解放军第 302 医院传染病研究所基因治疗研究中心, 全军病毒性肝炎防治研究重点实验室 北京市 100039
张树林, 西安交通大学第一医院传染科 陕西省西安市 710061
国家自然科学基金攻关项目, No. C03011402, No. C30070689
军队“九、五”科技攻关项目, No. 98D063
军队回国留学人员启动基金项目, No. 98H038
军队“十、五”科技攻关青年基金项目, No. 01Q138
军队“十、五”科技攻关面上项目, No. 01MB135
项目负责人: 成军, 100039, 北京市西四环中路 100 号, 中国人民解放军第 302 医院传染病研究所基因治疗研究中心, 全军病毒性肝炎防治研究重点实验室. cj@genetherapy.com.cn
电话: 010-66933391 传真: 010-63801283
收稿日期: 2004-02-14 接受日期: 2004-05-11

摘要

慢性HBV感染可引起小儿慢性肝损害甚至发生肝细胞癌,严重影响小儿身体健康.拉米夫定是治疗成人HBV感染的有效药物之一,在儿童乙型肝炎中应用较少,本文讨论了拉米夫定的药理学作用和治疗儿童HBV感染的依据,并重点探讨了儿童HBV感染后应用拉米夫定在不同剂量、不同疗程、与干扰素不同联合等治疗方法中,他们的安全性和疗效,并分析了影响拉米夫定疗效的可能因素.

黄燕萍, 成军, 杨媛, 白桂芹, 杨艳杰, 张树林. 拉米夫定治疗儿童乙型肝炎. 世界华人消化杂志 2004;12(7):1678-1681

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1678.asp>

0 引言

儿童较成人和青少年更易感染慢性HBV,围产期HBV感染的婴儿有90%发展为慢性HBV感染的危险^[1],儿童期感染HBV后,易成为慢性带毒状态或致慢性肝损害或肝细胞癌(HCC)^[2-3],治疗困难.针对慢性乙型肝炎两种主要的治疗是免疫调节剂和抗病毒药物.基因工程IFN α 是公认的治疗慢性HBV感染的有效药物之一,但因其有效适应证少,远期有效率低和有一定的不良反应,而无法成为治疗HBV感染的主要药物.拉米夫定是目前惟一可用的口服治疗并且安全、高效、直接抗HBV感染的药物,已在我国用于慢性HBV感染的治疗,在成人HBV感染中取得了很好的临床效果,但在小儿慢性HBV感染的患者中应用较少,正处于研究中.

1 拉米夫定的药理学作用和治疗儿童慢性乙型肝炎的依据

拉米夫定全称 2', 3' - 双脱氧 - 3 - 硫代胞嘧啶核苷,简称 3TC,是一种新一代的核苷类抗病毒药物^[4].其抑制HBV复制的作用主要是药物在细胞内经磷酸化后,与脱氧胞嘧啶核苷竞争,进入合成中的病毒DNA

链,使其不能继续延伸而终止复制,拉米夫定可明显降低病毒和抗原的数量,同时能恢复长期处于对HBV低反应状态的T细胞功能,加强了机体对HBV的清除作用,终止HBV在肝内循环感染过程.靶抗原的合成和表达减少,使肝脏内的炎症坏死反应日趋好转,肝组织损害得以改善.拉米夫定在治疗剂量下,对正常的细胞分裂无影响,对线粒体DNA合成无抑制作用,因而具有极好的安全性和耐受性,由于其无明显毒副反应,以及服用方便等优势使该药在抗HBV治疗中占领了重要的一席之地.拉米夫定的作用机制是抑制HBV复制,而不是杀灭HBV,对整合于肝细胞中的HBV DNA却无效,停药后病毒复制仍可恢复.

拉米夫定治疗成人慢性乙型肝炎的疗效已得到证明,但对于小儿慢性乙型肝炎的报道较少.国内“拉米夫定临床应用指导意见”未将小儿列入治疗对象或研究观察对象.HBV感染后的病毒清除最常发生于青年人, Lee et al^[5]发现儿童HBsAg携带者,通常大于7岁.一般8岁以前早期感染的慢性乙型肝炎病毒患者,尚无HBV DNA整合进入宿主DNA,在理论上为可治愈期^[6].对于HBV感染不久的儿童慢性乙型肝炎患者,能在发生基因整合之前,尤其是已发生病毒清除反应(肝炎活动)者中,给予及时、有效的抗病毒治疗,可能会收到事半功倍的效果.美国FDA已批准拉米夫定治疗儿童慢性乙型肝炎.拉米夫定治疗的目标是:(1)临床症状体征改善;(2)病毒学标志改善,HBV DNA和HBeAg的阴转以及HBeAg/抗-HBe的血清转换;(3)肝脏生化功能指标明显(ALT、胆红素、白蛋白和凝血酶原时间等)恢复正常;(4)肝脏组织病理学改善;(5)提高患者生活质量及改善远期预后,降低肝硬化和原发性肝癌的发生率.

2 用药方法及疗效

儿童HBV感染应用的两种抗病毒药物已经得到美国FDA的认可:IFN α , 6 MU/m², 3次/wk, sc, 共6 mo;拉米夫定每天3 mg/kg,口服,共12 mo.用拉米夫定治疗的儿童中,有50-65%的儿童在治疗12 mo后,清除了HBV DNA,但复发率不明确^[7].拉米夫定的临床药代动力学研究^[8]显示,在成人和儿童其绝对生物利用度分别约为82%和68%,儿童低于成人. Keam et al^[9]对剂量范围研究明确了口服拉米夫定为每天3 mg/kg到最大剂量100 mg/d,有最佳效果,及对慢性HBV感染和有效病毒复制(慢性乙型肝炎)的、年龄为2-12岁儿童和13-17岁青少年的血清HBV DNA水平最大程度降低

有较好的耐受性,证实了部分患者有病毒学反应(血清HBeAg消失和检测不到HBV DNA水平).拉米夫定治疗的儿童及青少年中有19%酪氨酸-蛋氨酸-天冬氨酸-天冬氨酸(YMDD)变异的HBV出现,但这些患者血清谷丙转氨酶(ALT)和HBV DNA水平保持在基线以下.大多数慢性乙型肝炎的儿童及青少年对口服拉米夫定有较好的耐受性.

Jonas et al^[10]对403例慢性乙型肝炎儿童进行筛选后按2:1比例随机分组,191例接受口服拉米夫定(3 mg/kg,最大100 mg),97例接受安慰剂,1次/d,治疗52 wk.治疗结束时,接受拉米夫定的儿童病毒学反应率高于接受安慰剂者(23%和13%, $P=0.04$).拉米夫定治疗有较好的耐受性及与HBeAg到抗-HBe的血清转化率、ALT水平正常化和HBV DNA的抑制相关.结果提示用拉米夫定52 wk的治疗比安慰剂有更高的病毒学反应率.Sokal et al^[11]认为拉米夫定对转氨酶较高的乙型肝炎患者最有效,而对静止期的患者无效.对失代偿的患者,拉米夫定能稳定和改善肝功能,使患者能安全、且有机会等待移植.结合乙型肝炎免疫球蛋白,拉米夫定可大大降低移植后移植物再感染风险,他对慢性HBeAg阴性的肝炎患者、IFN α 效果不佳的患者也有一定的疗效.但拉米夫定可引起YMDD变异的出现,阻碍药物进一步的疗效,可导致肝炎的突发.Sokal et al^[12]针对儿童及青少年慢性乙型肝炎研究了拉米夫定药代动力学、安全性、疗效与剂量的相关性.对53例有病毒复制的慢性乙型肝炎儿童进行了拉米夫定4 wk治疗和停药12 wk的观察研究.年龄为2-12岁的儿童随机接受拉米夫定口服0.35, 1.5或4 mg/kg, 2次/d,或3 mg/kg 1次/d的治疗,年龄为青少年3-17岁每日接受拉米夫定100 mg(片剂)的治疗.治疗后1 d和28 d采血进行拉米夫定药代动力学分析,结果显示拉米夫定口服后迅速被吸收,于30 min-1 h可获得最大血清浓度.年龄越小口服后清除率越高,青少年与成人相似.各种剂量均可降低血清HBV DNA水平,治疗4 wk后HBV DNA下降的中位数>99.5%.通过Chiron Quantiplex方法进行抗HBV DNA作用的血清药物浓度-时间曲线下(AUC)区域测量分析,显示了每天3 mg/kg有最大抗病毒的效果,无论给予药物4 mg/kg, 2次/d,还是1次/d,效果无明显增加.HBV DNA水平下降,青少年组与儿童组相似.研究结果表明慢性乙型肝炎的儿童和青少年用拉米夫定治疗时对各种剂量均有较好的耐受性,没有显著的不良作用或实验室数据的变化.在药代动力学和药效学数据的基础上,2-12岁的慢性乙型肝炎儿童每天3 mg/kg剂量可达到与成人100 mg/d相似的血清浓度和疗效.

Zollner et al^[13]对43例慢性乙型肝炎患者拉米夫定治疗HBV亚型依赖反应12 mo纵向调查.结果发现HBV亚型ayw较HBV亚型adw单用拉米夫定治疗出现更好地反应($P=0.005$).在随访中发现HBV亚型ayw感染的患者有较低的拉米夫定耐药株的发生.Kocak et al^[14]报告了对

IFN α 无效的55例儿童慢性乙型肝炎患者用拉米夫定治疗6 mo的研究结果及报告了^[15]54例儿童慢性乙型肝炎患者应用拉米夫定治疗52 wk的结果,患儿的HBV DNA阴转率分别为56.4%和64.8%,HBeAg阴转分别为12.7%和7.5%,抗-HBe血清转化分别为12.7%和5.5%.治疗前ALT异常的患儿疗效优于ALT正常的患儿.研究结果显示拉米夫定对儿童HBV DNA和HBeAg的疗效无年龄和性别的差异,与成人的结果相似,拉米夫定对儿童患者长期应用较为安全.Hartman et al^[16]用拉米夫定治疗对IFN α 治疗无效的儿童慢性乙型肝炎感染,选择了20名年龄8.5-19岁的儿童和青少年,经IFN α 2-5 a治疗的儿童慢性乙型肝炎,给予拉米夫定每天3 mg/kg(最大量100 mg/d),52 wk.1 a治疗结束后,95%的患者HBV DNA降低,44%的患者通过杂交方法始终未测到HBV DNA,ALT中位数从正常值上限 $\times 1.5$,降至 $\times 0.9$,1例儿童HBeAg为阴性,但17例儿童中有11(65%)例测到YMDD变异.没有观察到副作用.研究结果提示对IFN α 耐药的慢性乙型肝炎儿童,用拉米夫定治疗能降低HBV复制和ALT,且较安全,但拉米夫定可导致较高的耐药变异率和较低的血清转化率.Broderick et al^[17]认为拉米夫定和IFN α 对儿童慢性乙型肝炎治疗是有用的,但其对儿童慢性HBV感染的最佳治疗方案还正在研究中,将更好地了解血化指标的变化、药物应用时间及疗效、治疗的不良作用等.

Dikici et al^[17]对儿童慢性乙型肝炎感染用IFN α 治疗与拉米夫定和IFN α 联合治疗进行比较.第1组27例患者给予 α -2b干扰素,10 MU/m², 3 d/wk, sc,同时拉米夫定每天4 mg/kg(最大量100 mg),共12 mo;第2组13例患者仅接受相同剂量的 α -2b干扰素治疗,在治疗结束时,组1所有的患者及组2中有6例HBV DNA清除($P<0.001$).HBeAg清除率和HBeAb血清转化率在组1分别是59%和37%,在组2分别是46%和30.7%($P>0.05$).组1中ALT从初始的平均值 121 ± 66 nkat/L降低至 27.8 ± 11.5 nkat/L,组2中ALT从初始的平均值 129 ± 46 nkat/L降低至 60 ± 6 nkat/L($P<0.05$).研究结果提示IFN α 和拉米夫定联合治疗其ALT正常化和HBV DNA清除效果较IFN α 单项治疗更好.Lagget et al^[18]也证实拉米夫定和IFN α 联合治疗效果优于单用拉米夫定或单用IFN α 治疗效果.Dikici et al^[19]又对IFN α 和拉米夫定不同联合方案治疗进行了比较,第1组患者接受IFN α 10 MU/m²和拉米夫定4 mg/kg(max 100 mg)同时用6 mo,继之单用拉米夫定6 mo;第2组初始单用拉米夫定2 mo后,加用IFN α 6 mo,停用IFN α 后再单用拉米夫定4 mo.两组的拉米夫定和IFN α 用量相同.研究结果表明两种不同的联合治疗的比较显示在ALT正常化、HBeAg和HBV DNA清除、抗-HBe血清转化率相似.但Lacaille et al^[20]认为许多感染HBV的儿童并无明显临床症状,是否积极选择药物治疗还有争议.拉米夫定实现

HBeAg血清转换率并不理想,且拉米夫定对儿童与成人均有相似的高耐药率,有学者研究结果显示,拉米夫定治疗1a后,在14-32%患者中检测到拉米夫定相关耐药的HBV株^[21-24],而治疗2,3,4a后则有38%,57%和66%患者中检测到拉米夫定相关耐药的HBV株^[25-27],故长期治疗的效果及安全性尚待进一步研究。

总之,拉米夫定儿童治疗剂量为每天3 mg/kg(最大量100 mg/d),疗程1a,被认为是安全、有效的;拉米夫定对ALT异常的患者疗效优于ALT正常的患者;拉米夫定与IFN α 联合治疗优于单用IFN α 疗效;拉米夫定对IFN α 治疗无效的慢性乙型肝炎患者仍有效,为此类患儿提供了希望。

3 影响拉米夫定疗效的因素

HBV产生耐药机制是因其多聚酶的酶活性区发生YMDD的变异.长期应用拉米夫定可诱导HBV变异而产生耐药性,使血清中已经阴转的HBV DNA重新阳转及水平升高,甚至病情复发.Zhou et al^[28]的研究结果显示HBV YMDD耐药的出现与一定的HBV基因型相关.拉米夫定的作用机制是抑制HBV而不是杀灭HBV,肝细胞内的HBV能否彻底清除主要取决于机体的免疫力,故停药后受到拉米夫定抑制的病毒又重新活动起来,恢复病毒复制,导致肝炎复发.未严格掌握适应证:拉米夫定适用于HBV复制的慢性乙型肝炎.拉米夫定对转氨酶较高的乙型肝炎患者有效,而对静止期的患者无效.HBeAg的清除可能与HBV基因型有关,与B基因型相比,C基因型有更高的HBeAg阳性率,分别为16%与53%.B基因型较C基因型对拉米夫定有更好的病毒学反应^[29],但Chan et al^[30]进行了拉米夫定治疗后HBV基因型与HBeAg血清转化相关性研究,结果表明HBV基因型B和C患者的HBeAg血清转化率分别为28%和18%($P=0.30$),故而认为拉米夫定治疗后HBeAg血清转化不受HBV基因型影响.Hagmann et al^[31]对16例HBV感染的儿童用拉米夫定治疗后回顾性研究发现,HBeAg清除与治疗前高ALT水平、低血清HBV DNA载量、病毒抑制水平及初治时的年龄相关.Chien et al^[32]研究结果也显示HBV基因型、年龄、附加治疗因素主要决定着对拉米夫定治疗的HBeAg持续反应。

总之,拉米夫定对慢性乙型肝炎的治疗是一种突破,用于儿童慢性乙型肝炎安全有效,使失代偿期肝硬化患者肝功能、肝组织学得到改善,对出现YMDD变异者继续服用拉米夫定仍有效,仍能获得HBeAg血清转换、继续抑制野生型HBV.医生要正确掌握拉米夫定治疗的时期,决定患儿是否应该使用拉米夫定治疗,是否结合免疫调节剂的应用.对长期服药的患儿,应进行随访和检测,观察远期疗效、免疫功能恢复情况等,减少病毒的变异和耐药的发生.提高和改善慢性乙型肝炎患者生活质量,对患者、家庭和社会均有益处。

4 参考文献

- 1 Broderick AL, Jonas MM. Hepatitis B in children. *Semin Liver Dis* 2003;23:59-68
- 2 Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:351-366
- 3 Hsieh CC, Tzonou A, Zavitsanos X, Kaklamani E, Lan SJ, Trichopoulos D. Age at first establishment of chronic hepatitis B virus infection and hwpato cellular carcinoma risk: a birth order study. *Am J Epidemiol* 1992;136:1115-1121
- 4 Doong SL, Tsai CH, Schinazi RF, Liotta DC, Cheng YC. Inhibition of the replication of hepatitis B virus in viro by 2' 3' dideoxy 3' thicacytidine and related analogues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:8495-8499
- 5 Lee PI, Chang MH, Lee CY, Hsu HY, Chen JS, Chen PJ, Chen DS. Changes of serum hepatitis B virus DNA and aminotransferase levels during the course of chronic hepatitis B virus infection in children. *Hepatology* 1990;12:657-660
- 6 姚桢著. 分子乙型肝炎病毒相关病学. 第1版. 北京: 中国医药科技出版社, 1998:40-46
- 7 Schwarz KB. Pediatric issues in new therapies for hepatitis B and C. *Curr Gastroenterol Rep* 2003;5:233-239
- 8 Johnson MA, Moore KH, Yuen GJ, Bye A, Pakes GE. Clinical pharmacokinetics of lamivudine. *Clin Pharmacokinet* 1999;36:41-66
- 9 Keam SJ, Scott LJ. Lamivudine: in children and adolescents with chronic hepatitis B virus infection. *Paediatr Drugs* 2002;4:687-696
- 10 Jonas MM, Kelley DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, Little NR, Greensmith MJ, Gardner SD, Bell MS, Sokal EM. International Pediatric Lamivudine Investigator Group. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002;346:1706-1713
- 11 Sokal E. Lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:329-339
- 12 Sokal EM, Roberts EA, Mieli-Vergani G, McPhillips P, Johnson M, Barber J, Dallow N, Boxall E, Kelly D. A dose ranging study of the pharmacokinetics, safety, and preliminary efficacy of lamivudine in children and adolescents with chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:590-597
- 13 Zollner B, Petersen J, Schafer P, Schroter M, Laufs R, Sterneck M, Feucht HH. Subtype-dependent response of hepatitis B virus during the early phase of lamivudine treatment. *Clin Infect Dis* 2002;34:1273-1277
- 14 Kocak N, Ozen H, Saltik IN, Gurakan F, Yuca A. Lamivudine for children with chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2989-2990
- 15 Kocak N, Saltik IN, Ozen H, Yuca, Gurakan F. Lamivudine treatment for children with interferon refractory chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;31:545
- 16 Hartman C, Berkowitz D, Shouval D, Eshach-Adiv O, Hino B, Rimon N, Satinger I, Kra-Oz T, Daudi N, Shamir R. Lamivudine treatment for chronic hepatitis B infection in children unresponsive to interferon. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:224-229
- 17 Dikici B, Bosnak M, Bosnak V, Dagli A, Davutoglu M, Yagci RV, Haspolat K. Comparison of treatments of chronic hepatitis B in children with lamivudine and alpha-interferon combination and alpha-interferon alone. *Pediatr Int* 2002;44:517-521
- 18 Lagget M, Rizzetto M. Current pharmacotherapy for the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:1821-1827
- 19 Dikici B, Bosnak M, Bosnak V, Dagli A, Ece A, Yagci RV, Haspolat K. Combination therapy for children with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:1087-1091
- 20 Lacaille F. Lamivudine treatment for children with interferon refractory chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;32:1180-1180
- 21 Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, Wu PC, Dent JC, Barber J, Stephenson SL, Gray DF. A

- one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1998;339:61-68
- 22 Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, Crowther L, Condreay LD, Woessner M, Rubin M, Brown NA. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. The US Lamivudine Investigator Group. *N Engl J Med* 1999;341:1256-1263
- 23 Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, Farrell G, Sherman M, Willems B, Dhillon A, Moorat A, Barber J, Gray DF. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patient with chronic hepatitis B infection: a randomized trial. *Gut* 2000;46:562-568
- 24 Lau DT, Khokhar MF, Doo E, Ghany MG, Herion D, Park Y, Kleiner DE, Schmid P, Condreay LD, Gauthier J, Kuhns MC, Liang TJ, Hoofnagle JH. Long-term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine. *Hepatology* 2000;32:828-834
- 25 Liaw YF, Leung NW, Chang TT. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000;119:172-180
- 26 Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, Lim SG, Wu PC, Dent JC, Edmundson S, Condreay LD, Chien RN. On behalf of the asia hepatitis lamivudine study group. Extended lamivudine treatment in patient with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: result after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001;33:1527-1532
- 27 Wong VW, Chan HL, Wong ML, Tam JS, Leung NW. Clinical course after stopping lamivudine in chronic hepatitis B patients with lamivudine-resistant mutants. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:323-329
- 28 Zhou DY, Lin LY, Wang H, Huang JS. The relationship between HBV lamivudine resistance and HBV genotypes or basic core promoter mutations. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003;2:85-89
- 29 Kao JH. Hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Intervirology* 2003;46:400-407
- 30 Chan HLY, Wong ML, Hui AY, Chim AML, Tse AML, Hung LCT, Chan FKL, Sung JY. Hepatitis B virus genotype has no impact on hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine treatment. *World J Gastroenterol* 2003;9:2695-2697
- 31 Hagmann S, Chung M, Rochford G, Jani M, Trinh-Shevrin C, Sitnitskaya Y, Neumann AU, Pollack H. Response to lamivudine treatment in children with chronic hepatitis B virus infection. *Clin Infect Dis* 2003;37:1434-1440
- 32 Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM, Liaw YF. Determinants for sustained HBeAg response to lamivudine therapy. *Hepatology* 2003;38:1267-1273

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 2005 年将改为周刊

《World Journal of Gastroenterology, WJG》是我国消化病学领域中惟一以全英文发表原创性论文的国际性学术期刊。WJG 创刊于 1995 年,原名《China National Journal of New Gastroenterology》,1998 年更名为 WJG,由世界胃肠病学杂志社出版。WJG 国际标准刊号 ISSN 1007-9327,国内统一刊号 CN 14-1219/R,月刊,大 16 开,256 页,邮发代号 82-261,北京报刊发行局发行。为适应我国消化病学专业基础与临床研究的快速发展,以及日益增多的国际科技交流的需要,从 2005 年开始,WJG 将由半月刊改为周刊,大 16 开,160 页,每月 7、14、21、28 日出版。

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 审稿要点

《World Journal of Gastroenterology, WJG》根据编委的审稿意见,来稿分为优先发表、可以发表、修改后发表、修改后再审等项处理。WJG 为了确保其出版的每篇论文的学术质量,特制定了以下评审要点。(1)题名:是否准确反映了研究工作的科学问题,内容是否简明而有特色。若不符,请提出具体修改意见。(2)摘要:是否明确指出了研究的背景与目的、材料和方法、结果(包括重要数据)和结论,创新点和重点科学问题是否与目的、材料和方法、结果(包括重要数据)和结论相符。(3)引言:是否包括该研究的目的是与其他相关研究的关系。(4)材料和方法:有无特色,如大样本、安全性和有效性的随机、双盲双模拟、多中心平行对照临床试验、特殊病例、细胞或组织样品;研究方法和技术的创新性、系统性或特色。改进和创新方法的描述是否达到了他人可以重复或验证的要求,实验对照的设计是否合理可靠,统计学处理方法的使用是否恰当。(5)结果:是否能得出较明确的科学结论,实验证据是否充足。临床研究重点应看其样本大小和统计学分析结果。(6)讨论:是否条理分明,有无系统的理论分析和有价值的科学结论。(7)参考文献:文献引用是否恰当和充分,特别是最新文献的引用情况。(8)综合评价:论文的科学性、创新性和可读性是否能较好地反映我国或国际胃肠病学临床和基础研究的先进水平。