

大肠癌组织微卫星不稳与hMLH1和hMSH2基因启动子区甲基化状态

房殿春,杨仕明,杨建民,刘海峰,彭贵勇,肖天利,汪荣泉,刘为纹

房殿春,杨仕明,杨建民,刘海峰,彭贵勇,肖天利,汪荣泉,刘为纹,中国人民解放军第三军医大学西南医院全军消化专科中心 重庆市 400038
房殿春,男,1951年生,吉林省长春市人,汉族,1989年第三军医大学博士研究生毕业.现为第三军医大学西南医院全军消化科中心主任.教授、主任医师、博士生导师、中华医学会消化病学分会常委,中华医学会消化内镜学会常委.
项目负责人:房殿春,400038,重庆市,中国人民解放军第三军医大学西南医院全军消化专科中心. fangdianchun@hotmail.com
电话:023-6875424 传真:023-8754124
收稿日期:2002-07-31 接受日期:2002-08-16

Methylation of hMLH1 and hMSH2 promoter in colorectal cancer with microsatellite instability

Dian-Chun Fang, Shi-Ming Yang, Jian-Min Yang, Hai-Feng Liu, Gui-Yong Peng, Tian-Li Xiao, Rong-Quan Wang, Wei-Wen Liu

Dian-Chun Fang, Shi-Ming Yang, Jian-Min Yang, Hai-Feng Liu, Gui-Yong Peng, Tian-Li Xiao, Rong-Quan Wang, Wei-Wen Liu, Department of Gastroenterology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China
Correspondence to: Dian-Chun Fang, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China. fangdianchun@hotmail.com
Received: 2002-07-31 Accepted: 2002-08-16

Abstract

AIM: To explore methylation of hMLH1 and hMSH2 promoter with microsatellite instability (MSI) in colorectal carcinomas.

METHODS: Methylation of hMLH1 and hMSH2 promoter was measured with methylation-specific PCR; MSI was analyzed by PCR-based methods.

RESULTS: No methylation of hMLH1 and hMSH2 promoter was found in 10 normal colorectal mucosae. Seventy-six cases of sporadic colorectal carcinoma were studied for methylation of hMLH1 and hMSH2 promoter and MSI. Methylation of hMLH1 promoter was detected in 8 (10.5%) colorectal carcinomas and none in hMSH2. Frequency of hMLH1 methylation on right-sided colorectal cancer (23.1%) was significantly higher than that on left one (4.0%, $P < 0.05$). MSI was detected in at least one locus in 26.3% (20/76) of the tumors analyzed with five microsatellite markers. Frequency of hMLH1 methylation in gastric cancer with MSI-H (80.0%) was significantly higher than that in gastric cancer with MSI-L (20.0%, $P < 0.01$) and with MSS (10.7%, $P < 0.001$).

CONCLUSION: Methylation of hMLH1 promoter is related to right-sided colorectal cancer and involved in the MSI pathway.

Fang DC, Yang SM, Yang JM, Liu HF, Peng GY, Xiao TL, Wang RQ, Liu WW. Methylation of hMLH1 and hMSH2 promoter in colorectal cancer with microsatellite instability. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2003;11(3):302-305

摘要

目的: 探讨大肠癌组织微卫星 DNA 不稳与 hMLH1 和

hMSH2 基因启动子区甲基化状态的关系。

方法: 采用 PCR 为基础的方法检测微卫星 DNA 不稳; 采用甲基化特异性 PCR 方法检测 hMLH1 和 hMSH2 基因启动子区的甲基化状态。

结果: 正常大肠黏膜未见 hMLH1 和 hMSH2 基因启动子区的高甲基化。76 例大肠癌中检出 hMLH1 高甲基化 8 例, 占 10.5%, 而且均为去甲基化和高甲基化并存, 未见有 hMSH2 高甲基化者。检出 MSI 20 例, 检出率为 26.3%。将 MSI 分为高频率 MSI (MSI-H, 2 个位点) 10 例、低频率 MSI (MSI-L), 仅为 1 个位点 10 例和 MSI 阴性 (MSS) 56 例三组, 结果右侧大肠癌 hMLH1 高甲基化检出率 (23.1%) 显著高于左侧大肠癌 (4.0%, $P < 0.05$)。MSI-H 组 hMLH1 高甲基化的检出率 (8/10) 显著高于 MSI-L (2/10) 和 MSS 组 (6/56, $P < 0.01-0.001$)。

结论: hMLH1 高甲基化与右侧大肠癌的发生有关, 可能参与了 MSI 病理途径, 而 hMSH2 甲基化状态可能与 MSI 途径无关。

房殿春,杨仕明,杨建民,刘海峰,彭贵勇,肖天利,汪荣泉,刘为纹. 大肠癌组织微卫星不稳与hMLH1和hMSH2基因启动子区甲基化状态. 世界华人消化杂志 2003;11(3):302-305

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/302.htm>

0 引言

基因不稳在肿瘤的发生中起重要作用。这种基因不稳可以表现为两种不同的形式, 亦即染色体不稳和微卫星不稳 (MSI)^[1-8]。微卫星不稳是错配修复基因缺陷 (MMR) 的重要标记, 研究发现 90% 以上的遗传性非息肉性直结肠癌 (HNPCC) 可检出 MSI, 且多伴有错配修复基因 hMLH1 和 hMSH2 基因的种系突变, 而少有其他错配修复基因的突变^[9-15]。业已发现, 大肠癌发生过程中导致错配修复基因失活的另一方式为 DNA 甲基化的改变, 这种改变常伴有错配修复基因表达的丢失^[16-18]。为探讨大肠癌组织甲基化改变与微卫星不稳的关系, 我们进一步检测了大肠癌组织 hMLH1 和 hMSH2 基因启动子区的甲基化状态。

1 材料和方法

1.1 材料 76 例大肠癌及相应正常组织均为外科手术切

除标本, 标本切除后立即置 -80℃ 冻存备用. 每例组织进行冰冻切片 HE 染色, 以确定肿瘤细胞的丰度. DNA 提取采用蛋白酶 K 消化, 酚 / 氯仿提取法. 76 例大肠癌中, 男 48 例, 女 28 例, 年龄 32-88(平均 58.6)岁. 所有患者均无肿瘤家族史, 亦未接受过放疗和化疗.

1.2 方法

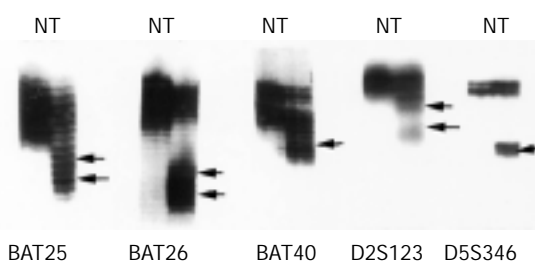
1.2.1 甲基化特异 PCR(MSP) hMLH1 和 hMSH2 基因 CpG 岛 DNA 甲基化类型参照文献采用甲基化特异性 PCR (MSP)方法进行检测^[19]. 用于 hMLH1 去甲基化反应的引物序列为 5' -TTTTGA TG TAGATGTTTATTAG GGTTGT-3' (正义), 5' -ACCA CCTCATCATAACTA CCCACA-3' (反义); 用于甲基化反应所用引物序列为 5' -ACGTAG ACGTTTTATTAGGGTCGC-3' (正义); 5' -CCTCATCGTAACTACCCGCG-3' (反义); 用于 hMSH2 去甲基化反应的引物序列为 5' -GGTTGTTGTGGTTGGATGTT GTTT -3' (正义), 5' -CAACTACAACATCTCCTTCA ACTACACCA-3' (反义); 用于甲基化反应所用的引物序列为 5' -TCGTGGTTCGGACGTCG TTC-3' (正义), CAACGTCCTTCGACTACACCG-3' (反义). MSP 的检测步骤、PCR 的反应条件和电泳方法见文献^[8].

1.2.2 微卫星不稳(MSI)的检测 包括 5 个微卫星位点: BAT25, BAT26, BAT40, D2S123, 和 D5S346. 检测方法、步骤见前文^[1]. 与正常组织相比, 若肿瘤组织出现泳动的条带即判断为 MSI. 根据每例肿瘤组织突变型微卫星位点的多少, 将其分为高频率 MSI(MSI-H, 2 个位点)、低频率 MSI(MSI-L, 仅为 1 个位点)和 MSI 阴性(MSS)3 组(图 1).

统计学处理 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为有显著差别.

2 结果

2.1 大肠癌 hMLH1 甲基化状态 为检测 hMLH1 和 hMSH2 基因启动子区甲基化状态, 我们采用甲基化特异性 PCR 检测了 hMLH1 和 hMSH2 基因 5' CpG 甲基化状态. 所扩增的 hMLH1 区域为 CpG 岛最密集区域^[19]. 正常大肠黏膜未见 hMLH1 和 hMSH2 启动子区甲基化现象, 76 例大肠癌中发现高甲基化 8 例, 占 10.5%, 而且均为去甲基化和高甲基化并存(图 1). 68 例大肠癌均有 hMSH2 基因 5' CpG 岛去甲基化, 未发现有甲基化现象. hMLH1 甲基化与临床病理参数的关系见表 1. 由表 1 可见, 右侧大肠癌甲基化的检出率显著高于左侧大肠癌($P < 0.05$). 76 例大肠癌中至少有 1 个位点检出 MSI 者 20 例(26.3%), 右侧大肠癌 MSI 的检出率显著高于左侧大肠癌($P < 0.05$, 表 1).



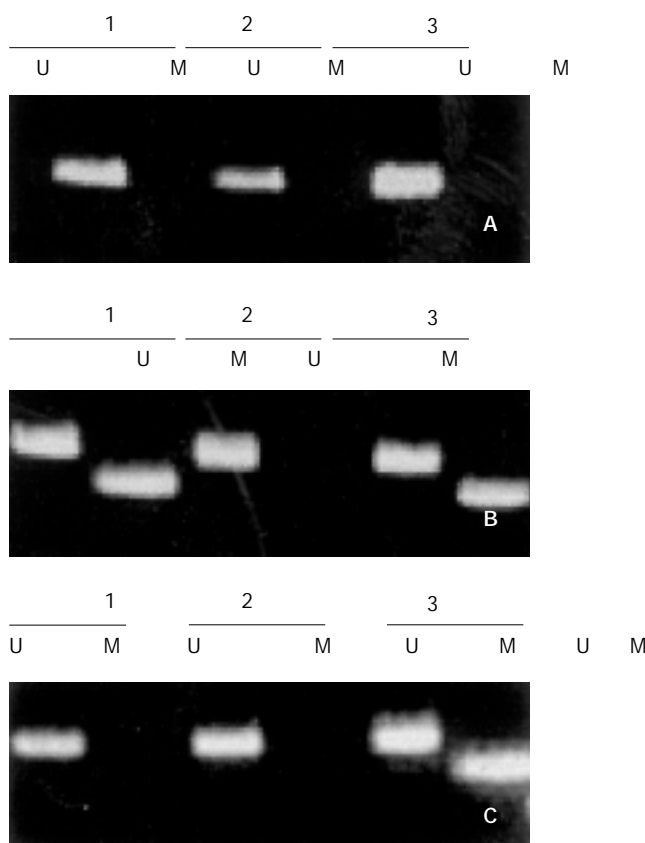
N:正常组织;T:肿瘤组织
图 1 大肠癌微卫星不稳定性检测结果.

表 1 hMLH1 突变和 MSI 与临床病理参数的关系

病理参数	n	MLH1 甲基化(%)	MSI(%)	
肿瘤大小	<5 cm	48	5(10.4)	12(25.0)
	>5 cm	28	3(10.7)	8(28.6)
肿瘤部位	右侧	26	6(23.1) ^a	11(42.3) ^a
	左侧	50	2(4.0)	9(18.0)
分化程度	高	22	2(9.1)	6(27.3)
	中	34	4(11.8)	8(23.5)
	低	12	1(8.3)	4(33.3)
黏液腺癌	8	1(12.5)	2(25.0)	
浆膜浸润	无	42	4(9.5)	12(28.6)
	有	34	4(11.8)	8(23.5)
淋巴结转移	无	43	5(11.7)	11(25.6)
	有	33	3(9.1)	9(27.3)
临床分期	Ⅰ、Ⅱ期	46	4(8.7)	12(26.1)
	Ⅲ、Ⅳ期	38	4(10.5)	8(17.4)

^a $P < 0.05$, vs 左侧大肠癌.

2.2 hMLH1 甲基化与 MSI 状态的关系 根据 MSI 检出位点的多少, 将 76 例大肠癌中分为 MSI-H 10 例(13.2%)、MSI-L 10 例(13.2%)、MSS 56 例(73.7%). 10 例 MSI-H 组中有 8 例为 hMLH1 启动子区高甲基化, 与 MSI-L 组(2/10)和 MSS 组(6/56)相比差别非常显著($P < 0.01-0.001$), 而 MSI-L 与 MSS 组相比差别则无显著意义($P > 0.05$).



A:正常大肠黏膜未见高甲基化; B:MSI-H 大肠癌 hMLH1 甲基化状态, 例 1、3 表现高甲基化和去甲基化并存; C:MSI-L 大肠癌 hMLH1 甲基化状态, 例 3 表现为高甲基化和去甲基化并存; U:意指未甲基化; M 意指甲基化
图 2 大肠癌 hMLH1 和 hMSH2 甲基化检测结果.

3 讨论

我们采用甲基化特异PCR检测了大肠癌组织 hMLH1 和 hMSH2 的甲基化状态, 76 例大肠癌检出 hMLH1 高甲基化 10 例, 检出率为 10.5%, hMSH2 未发现高甲基化者, 此结果与文献[20-22]报告的检测结果相一致。文献报告 MSI-H 胃癌与 hMLH1 启动子区高甲基化有关, 而与 hMLH1 基因突变无关^[23]; 还有文献报告, MSI-L 胃癌虽然在临床表型方面与 MSI-H 胃癌有明显不同, 但在 hMLH1 甲基化改变方面具有与 MSI-H 胃癌相似的特点^[24]。从本文大肠癌资料来看, 10 例 MSI-H 大肠癌中有 8 例(80.0%)表现为 hMLH1 启动子区的高甲基化, 提示 hMLH1 启动子区高甲基化与 MSI-H 大肠癌密切相关。但 MSI-H 大肠癌高甲基化的检出率显著高于 MSI-L 和 MSS 大肠癌, 而 MSI-L 大肠癌 hMLH1 启动子区高甲基化的检出率与 MSS 大肠癌相比无显著差异, 提示 MSI-H 大肠癌在 hMLH1 启动子区高甲基化方面与 MSI-L 和 MSS 大肠癌有明显不同, 而 MSI-L 大肠癌可能涉及到一条与 MSS 大肠癌相似的分子途径, 此与我们对不同 MSI 状态胃癌发生分子途径的研究结果相一致^[25-28]。

现已明确大肠癌可分为高频率 MSI(MSI-H), 低频率 MSI(MSI-L)和无 MSI(MSS)3 种类型, 不同 MSI 类型大肠癌临床病理特点也不尽相同。Hawkins et al^[21]检测 426 例散发性大肠癌 CpG 岛甲基化状态, 发现 CpG 岛甲基化与右侧大肠癌、女性、老年患者、高分化或黏液性肿瘤、肿瘤组织有较多淋巴细胞浸润、野生型 p53 和 K-ras 突变、微卫星不稳有关, 预后较好。本研究发现呈高甲基化状态大肠癌多以右侧多见, 与文献[29-31]报告的结果一致。但未发现 hMLH1 基因甲基化状态与组织学类型、肿瘤浸润深度、有无淋巴结转移和临床病理分期有明确相关关系, 提示大肠癌 hMLH1 甲基化状态对预测患者预后的价值有限。有作者检测 MSI⁺大肠癌细胞株 hMLH1 的甲基化状态发现, 肿瘤细胞均表现为高甲基化类型, 而无去甲基化现象^[32], 而本文原发 MSI⁺大肠癌却表现为 hMLH1 启动子区的甲基化和去甲基化并存现象。肿瘤组织中的非甲基化部分可能与原发肿瘤中存在非肿瘤细胞成分, 如间质细胞、炎细胞和血管细胞等有关, 这些细胞普遍存在原发肿瘤中, 而不存在于培养的细胞株中, 由此导致了肿瘤细胞株仅表现为高甲基化, 而大肠癌组织中却表现为高甲基化和去甲基化共存现象。

基因不稳在大肠癌的发生中起重要作用。这种基因不稳可以分为二种不同的形式, 即染色体不稳和微卫星不稳。前者包括 MSS 和 MSI-L 组的大多数大肠癌, APC/MCC、DCC 和 p53 抑癌基因的丢失在其发生发展中起重要作用; 而后者包括少数 MSI-H 大肠癌, 由于错配修复基因突变导致了广泛的 MSI。我们进一步分析了 hMLH1 和 hMSH2 启动子区甲基化与两条病理途径的关系, 发现 hMLH1 启动子高甲基化通常发生在 MSI-H 大肠癌, 提示 hMLH1 启动子高甲基化与微卫星不稳

途径有关。文献报告 hMLH1 启动子区甲基化与 hMLH1 基因 mRNA 和蛋白表达的减少有关, 而 hMLH1 启动子去甲基化可以导致肿瘤细胞 hMLH1 蛋白的再表达, 进而恢复 MMR 活性。由于 DNA 甲基化状态可被逆转, 因此针对基因甲基化的靶向治疗已引起人们的重视。通过恢复未发生突变或丢失, 而仅仅被抑制的生长调控基因的表达而恢复细胞正常生长调控功能, 从而可达到治疗的目的。

4 参考文献

- Fang DC, Jass JR, Wang DX, Zhou XD, Luo YH, Young J. Infrequent loss of heterozygosity of APC/MCC and DCC genes in gastric cancer showing DNA microsatellite instability. *J Clin Pathol* 1999;52:504-508
- Fang DC, Yang SM, Zhou XD, Wang DX, Luo YH. Telomere erosion is independent of microsatellite instability but related to loss of heterozygosity in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2001;7:522-526
- Martins C, Kedda MA, Kew MC. Characterization of six tumor suppressor genes and microsatellite instability in hepatocellular carcinoma in southern African blacks. *World J Gastroenterol* 1999;5:470-476
- Wu BP, Zhang YL, Zhou DY, Gao CF, Lai ZS. Microsatellite instability, MMR gene expression and proliferation kinetics in colorectal cancer with familial predisposition. *World J Gastroenterol* 2000;6:902-905
- 房殿春, 周晓东, 罗元辉, 王东旭, 鲁荣, 杨仕明, 刘为纹. 胃癌微卫星不稳定性与抑癌基因杂合缺失. *世界华人消化杂志* 1999;7:479-481
- Fang DC, Luo YH, Liu R, Lu WW. Study on the relationship between the point mutation of ras oncogenes and the prognosis of patient with gastric cancer. *World J Gastroenterol* 1997;3:19-21
- 张立力, 张振书, 张亚历, 吴保平, 郭文, 刘晓霞, 周殿元. 多原发大肠癌微卫星不稳定性研究. *世界华人消化杂志* 1999;7:397-399
- 纪小龙. 微卫星不稳定性: 基因研究的新热点. *世界华人消化杂志* 1999;7:372-374
- Wahlberg SS, Schmeits J, Thomas G, Loda M, Garber J, Syngal S, Kolodner RD, Fox E. Evaluation of microsatellite instability and immunohistochemistry for the prediction of germ-line MSH2 and MLH1 mutations in hereditary nonpolyposis colon cancer families. *Cancer Res* 2002;62:3485-3492
- Terdiman JP, Gum JR Jr, Conrad PG, Miller GA, Weinberg V, Crawley SC, Levin TR, Reeves C, Schmitt A, Hepburn M, Sleisenger MH, Kim YS. Efficient detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer gene carriers by screening for tumor microsatellite instability before germline genetic testing. *Gastroenterology* 2001;120:21-30
- Kruger S, Plaschke J, Pistorius S, Jeske B, Haas S, Kramer H, Hinterseher I, Bier A, Kreuz FR, Theissig F, Saeger HD, Schackert HK. Seven novel MLH1 and MSH2 germline mutations in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Hum Mutat* 2002;19:82
- Loukola A, Eklin K, Laiho P, Salovaara R, Kristo P, Jarvinen H, Mecklin JP, Launonen V, Aaltonen LA. Microsatellite marker analysis in screening for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC). *Cancer Res* 2001;61:4545-4549
- Caldes T, Godino J, de la Hoya M, Garcia Carbonero I, Perez Segura P, Eng C, Benito M, Diaz-Rubio E. Prevalence of germline mutations of MLH1 and MSH2 in hereditary nonpolyposis colorectal cancer families from Spain. *Int J Cancer* 2002;98:774-779
- Berends MJ, Hollema H, Wu Y, van Der Sluis T, Mensink RG, ten Hoor KA, Sijmons RH, de Vries EG, Pras E, Mourits MJ, Hofstra RM, Buys CH, Kleibeuker JH, van Der Zee AG. MLH1 and MSH2 protein expression as a pre-screening marker in hereditary and non-hereditary endometrial hyperplasia and cancer. *Int J Cancer* 2001;92:398-403
- Zhao B, Wang ZJ, Xu YF, Wan YL, Li P, Huang YT. Report of 16 kindreds and one kindred with hMLH1 germline mutation. *World J Gastroenterol* 2002;8:263-266
- Deng G, Peng E, Gum J, Terdiman J, Sleisenger M, Kim YS. Methylation of hMLH1 promoter correlates with the gene silenc-

- ing with a region-specific manner in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2002;86:574-579
- 17 Hawkins N, Norrie M, Cheong K, Mokany E, Ku SL, Meagher A, et al. CpG island methylation in sporadic colorectal cancers and its relationship to microsatellite instability. *Gastroenterology* 2002; 122:1376-1387
- 18 Kane MF, Loda M, Gaida GM, Lipman J, Mishra R, Goldman H. Methylation of the hMLH1 promoter correlates with lack of expression of hMLH1 in sporadic colon tumors and mismatch repair-defective human tumor cell lines. *Cancer Research* 1997;57: 808-811
- 19 Herman JG, Graff JR, Myohanen S, Nelkin BD, Baylin SB. Methylation-specific PCR: A novel PCR assay for methylation status of CpG islands. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:9821-9826
- 20 Norrie MW, Hawkins NJ, Todd AV, Meagher AP, O'Connor TW, Ward RL. The role of hMLH1 methylation in the development of synchronous sporadic colorectal carcinomas. *Dis Colon Rectum* 2002;45:674-680
- 21 Hawkins N, Norrie M, Cheong K, Mokany E, Ku SL, Meagher A, O'Connor T, Ward R. CpG island methylation in sporadic colorectal cancers and its relationship to microsatellite instability. *Gastroenterology* 2002;122:1376-1387
- 22 Miyakura Y, Sugano K, Konishi F, Ichikawa A, Maekawa M, Shitoh K, Igarashi S, Kotake K, Koyama Y, Nagai H. Extensive methylation of hMLH1 promoter region predominates in proximal colon cancer with microsatellite instability. *Gastroenterology* 2001;121:1300-1309
- 23 Bevilacqua RA, Simpson AJ. Methylation of the hMLH1 promoter but no hMLH1 mutations in sporadic gastric carcinomas with high-level microsatellite instability. *Int J Cancer* 2000;87:200-203
- 24 Pinto M, Oliveira C, Machado JC, Cirnes L, Tavares J, Carneiro F. MSI-L gastric carcinomas share the hMLH1 methylation status of MSI-H carcinomas but not their clinicopathological profile. *Lab Invest* 2000;80:1915-1923
- 25 周晓东,房殿春. 胃癌D17S261和D17S799位点二核苷酸重复序列不稳定性意义. *世界华人消化杂志* 1998;6:318-320
- 26 房殿春,周晓东. 胃肠道肿瘤微卫星 DNA 不稳定性研究进展. *世界华人消化杂志* 1998;6(特刊):66-68
- 27 房殿春,罗元辉,杨仕明,刘为纹. 胃癌微卫星不稳定性相关突变研究. *中华医学杂志* 1999;79:920-922
- 28 Fang DC, Luo YH, Yang SM, Li XA, Ling XL, Fang L. Mutation analysis of APC gene in gastric cancer with microsatellite instability. *World J Gastroenterol* 2002;8:787-791
- 29 Esteller M. CpG island hypermethylation and tumor suppressor genes: a booming present, a brighter future. *Oncogene* 2002;21:5427-5440
- 30 Iacopetta B. Are there two sides to colorectal cancer? *Int J Cancer* 2002;101:403-408
- 31 Jass JR, Whitehall VL, Young J, Leggett BA. Emerging concepts in colorectal neoplasia. *Gastroenterology* 2002;123:862-876
- 32 Herman JG, Umar A, Polyak K. Incidence and functional consequences of hMLH1 promoter hypermethylation in colorectal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:6870-6875

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

• 消息 •

中国科技期刊走向世界的步伐正在加快

截止到2002年7月,中国被著名检索系统SCI收录的科技期刊数从63种增加到了67种.从制作SCI的美国ISI(美国科学情报所)发布的JCR(期刊引证报告)上的数据看,有指标数据的59种我国科技期刊中,80%以上的期刊影响因子呈上升趋势;约90%的总被引频次都提高了.

在2001年的JCR中,总被引频次超过1000次的中国科技期刊有4个,他们是《高等学校化学学报》(中文版)(1959次),《科学通报》(1628次),《物理学报》(中文版)(1227次),《中国物理快报》(1215次)首次有两个中国科技期刊的影响因子超过1,他们是《细胞研究》(2.102)和《世界胃肠病学杂志》(1.445),这两种期刊均为中国英文版科技期刊.

从期刊影响因子在本学科的排位看,进入SCIE的我国科技期刊,有8个期刊排在本学科的中上水平,他们是《力学学报》,《高等学校化学学报》(中文版),《中国物理》,《中国物理快报》,《科学通报》,《中国科学B》,《中国科学E》,《中国有色金属学报》.

在本学科国际期刊中,我国有10个期刊被引频次位于中上水平的.他们是:《科学通报》,《高等学校化学学报》(中文版),《中国科学A》,《物理学报》(中文版),《中华医学杂志》,《化学学报》(中文版),《中国物理快报》,《中国有色金属学报》(英文版),《中国科学B》,《中国药理学报》.

在SCI网络版收录的中国科技期刊中,有25个期刊是由中国科学出版社出版的,其中在JCR中有指标的期刊有18个.

另外,除SCI系统外,中国科技期刊被其他几个重要国际检索系统收录的数量也呈上升趋势.例如,在反映工程技术论文的历史超百年的检索系统(EI)(工程索引)中,中国被收录的科技期刊从最少时的40种,增加到了2000年的104种.这也直接反映了我国科技期刊被国际认可的程度.

国家科技部中国科技信息研究所,每年对我国科技期刊在国内的情况做出统计分析,定期出版《中国科技期刊引证报告》.以2000年数据看,我国科技期刊的平均影响因子由上一年的0.208上升到0.240,其中影响因子超过1的有20个;总被引频次的平均值达到了192.2次,总被引频次超过1000次的期刊有25个,其中《科学通报》的总被引频次达到了2979次.

目前,我国科技期刊数量已达到4600余种,已经形成了一定的规模,而且门类相对齐全,为我国基础研究的发展和科研成果转化为生产力做出了重要的贡献,但我们承认中国的科技期刊发展水平与世界发达国家之间存在较大的差距.随着中国加入WTO,对于中国的科技期刊,既是机遇又是挑战.我们相信,通过我国学术界和编辑部门的共同努力,一定会在不远的将来产生一批具有国际水准的科技期刊.

(2002-11-08)