

遗传性血色病基因突变与肝脏疾病相关性的研究进展

施文娟, 成 军

施文娟, 甘肃省兰州电机有限责任公司医院肝病诊疗中心
甘肃省兰州市 730050
成军, 北京地坛医院传染病研究所 北京市 100011
通讯作者: 成军, 100011, 北京市东城区安外大街地坛公园 13 号, 北京地坛
医院传染病研究所. cj@qenetherapy.com.cn
电话: 010-64481639 传真: 010-64281540
收稿日期: 2005-01-10 接受日期: 2005-01-20

摘要

遗传性血色病是一种是常见的先天性铁代谢异常性疾病. 分子生物学研究表明, 遗传性血色病主要与 6 号染色体上的一种基因, 即 HFE 基因的突变有关. HFE 基因的突变造成体内铁代谢路径的改变, 造成肝脏等多器官的损害. 近年来的研究表明, HFE 基因的突变与病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)、肝纤维化 / 肝硬化、肝细胞癌 (HCC) 的发生发展密切相关, 因而具有十分重要的意义. 这提示体内铁代谢的异常, 参与各种不同类型的肝脏疾病的发病过程, 研究 HFE 基因的突变不仅有利于阐明遗传性血色病的发病机理, 而且有助于其他类型肝脏疾病的防治研究.

施文娟, 成军. 遗传性血色病基因突变与肝脏疾病相关性的研究进展. 世界华人消化杂志 2005;13(9):1123-1126
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1123.asp>

0 引言

20 世纪 90 年代中期, Feder *et al* 利用基因克隆技术发现 6 号染色体上存在一种人白细胞抗原 (HLA) 基因, 他是常见的先天性铁代谢异常性疾病——遗传性血色病的主要基因^[1], 后将其命名为 HFE 基因. HFE 基因表达于人体整个消化道上皮细胞, 以极化形式分布于胃和结肠上皮细胞基底侧表面, 以非极化形式存在于食管上皮细胞和黏膜下白细胞整个细胞膜表面及胞质中, 在十二指肠腺窝细胞中分布最多^[2]. 该基因编码一种类似于主要组织相容性复合体 I (MHC-I) 类分子的蛋白, HFE 蛋白有 3 个细胞外结构域 ($\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$)、一个跨膜区和一个较短的细胞内肽段, 他与 $\beta 2$ 微球蛋白相结合, 维持并稳定其结构与功能. 一般认为 HFE 蛋白并不参与抗原呈递过程, 而是与转铁蛋白受体 (transferring receptor, TFR)、 $\beta 2$ 微球蛋白相互作用, 影响细胞对铁的摄取、调控铁转运及维持细胞内铁稳态.

HFE 基因突变常引起肝脏、心脏、胰腺及其他内分泌器官的铁沉积过多, 导致肝硬化、心功能不全、心肌病及糖尿病等. HFE 基因突变主要包括 C282Y、H63D 两种错义突变, C282Y 是 HFE 基因最主要的突变, 其 282 位半胱氨酸由酪氨酸所取代, 研究证实 C282Y 突变阻止

HFE 蛋白与 $\beta 2$ 微球蛋白结合, 从而影响 HFE 蛋白在分子表面的正常表达. 另一种较重要的 HFE 基因突变是 H63D (天门冬氨酸置换 63 位的组氨酸), 一般情况下他对机体储存铁的影响较小.

铁导致肝损伤的机制尚未完全阐明, 目前认为可通过数种机制直接造成肝细胞损伤. 铁可增加活性氧中间体的生成, 后者可导致脂质过氧化, 并通过氧化损伤蛋白质和核酸; 铁亦可通过减少 T 细胞的生成和降低自然杀伤细胞及 T 辅助细胞的功能, 影响抗原特异性细胞反应; 铁亦可影响免疫介导的窦状隙枯否细胞对丙型肝炎病毒 (HCV) 和乙型肝炎病毒 (HBV) 的清除; 最近证明, 铁还可降低枯否细胞促炎细胞因子的生成量. Cable *et al*^[3] 研究发现, 体外培养的肝细胞中加入非转铁蛋白结合铁, 可使肝细胞形态发生变化. 随着铁浓度的增加, 肝细胞核形态受到进一步破坏. Ishida *et al* 研究了慢性肝损伤患者体内铁的分布情况, 发现大量的铁沉积于肝小叶外周区, 在铁沉积区可见肝细胞核空泡变、脂褐素及金属硫蛋白沉积. 此种病理改变可能是由于铁促进了超氧化物产生, 而造成细胞核的损伤. Iancu *et al* 研究了 20 例血色素沉着症患者, 发现随着肝铁浓度和铁指数的增加, 肝细胞损伤愈重. 上述研究提示, 铁作为一种强有力催化剂, 促进氧自由基的产生, 导致肝细胞亚细胞膜磷脂过氧化损伤, 特别是在线粒体和微粒体膜的损伤, 通过干扰电子转移而导致能量减少, 最终使细胞死亡而继发肝纤维化形成.

1 与非酒精性脂肪性肝病相关性的研究

在非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的发病机制中, 肝脏脂肪变性后, 各种因素激发的氧应激、脂质过氧化最终可导致肝细胞损伤, 产生炎症、坏死、纤维化, 促成疾病进展. 目前认为自由基介导的脂质过氧化是铁引起细胞毒性的基础. 铁是参与自由基产生的化学反应中的一种催化剂, 过多的铁沉积可以引起活性氧簇的产生, 攻击细胞膜多不饱和脂肪酸, 导致细胞膜脂质过氧化, 使细胞溶酶体脆性增加、线粒体功能障碍及细胞内钙稳态改变, 诱导肝细胞损伤, 并通过激活核因子- κB (NF- κB), 刺激肝脏 Kupffer 细胞的肿瘤坏死因子 α (TNF α) 基因表达, 释放与细胞损伤有关的活性产物, 激活肝星状细胞, 使 I 型胶原及其他细胞外基质增加, 介导肝脏纤维化、肝硬化的发生及发展. 通常情况下, 肝纤维化、肝硬化仅发生于铁过负荷存在时间较长并且肝脏铁含量明显增加.

大量研究证实,胰岛素抵抗是NAFLD的一个特征,是其发展的最重要的病因学因素.与胰岛素抵抗相关的代谢异常性疾病如糖尿病、高甘油三酯血症、高血压、肥胖等,常出现NAFLD^[4-6].有研究将NAFLD划入“胰岛素抵抗相关代谢综合征”的一个组成部分中^[7-8].也有研究发现在高脂血症、脂肪肝、高血糖患者中,存在血清铁蛋白、肝脏铁浓度、HFE基因突变率的增加.虽然胰岛素抵抗在铁代谢中的作用机制不明,但胰岛素抵抗在血清铁蛋白升高、肝脏铁过负荷、脂肪变性的过程中具有一定作用,铁过负荷与胰岛素抵抗综合征密切相关^[9].Fargion *et al*^[10]对胰岛素抵抗进行定量研究,发现血清铁蛋白升高的患者中均可见肝脏铁浓度增加,72%存在代谢异常.多元分析显示:非酒精性脂肪性肝炎(NASH)发生的可能性随血清铁蛋白及肝脏铁浓度增加而增加,NASH与多种代谢改变有关,认为铁代谢、糖代谢及脂代谢异常大多数源于胰岛素抵抗.胰岛素抵抗、铁过负荷是诱导NASH发生的因素.

目前研究认为,铁过负荷、HFE基因突变的NAFLD患者肝脏铁过多沉积参与肝脏损伤,该过程极有可能由胰岛素抵抗所激发,研究显示微粒体膜集中存在有转铁蛋白受体、胰岛素调控的葡萄糖转运体,胰岛素刺激葡萄糖转运的同时可能偶联转铁蛋白受体,介导细胞外铁进入细胞内,促进肝细胞的铁沉积.在胰岛素抵抗综合征中炎症因子大量激活,增加巨噬细胞中血清铁蛋白mRNA转录,转运血清铁蛋白进入肝脏.另外,肝脏脂肪变性、炎症改变、铁过负荷影响肝脏对胰岛素的降解,使胰岛素受体及胰岛素活性下降,加剧外周高胰岛素血症.铁过度积累、胰岛素抵抗以及肝脏损伤间的恶性循环,使原有的疾病进一步恶化,导致肝脏纤维化、肝硬化、甚至肝癌的发生.

然而,有部分学者发现^[11-12],NAFLD并不存在铁过负荷,肝脏铁沉积与NAFLD临床、病理表现、病变严重程度以及疾病进展均无关系.NAFLD发生发展是多因素作用的结果,其中包括铁过负荷的作用,但与其他因素如胰岛素抵抗、游离脂肪酸增加、细胞色素P450、线粒体结构功能障碍、细胞因子(如TNF α)的作用相比,铁过负荷可能是NAFLD疾病进展的一个辅助因素.

2 与病毒性肝炎相关性的研究

铁与肝炎病毒具有协同毒性作用.Fargion *et al*研究了212例遗传性血色病,发现慢性乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒感染分别是9%和24%,提示肝炎病毒可能协同铁加速肝损害.Dimitrijevi *et al*^[13]对126例HBV感染者肝活检,发现3例肝细胞中有含铁血黄素和铁蛋白沉积,但免疫组化染色无肝细胞特征性的毛玻璃样改变,提示HBV的感染的发病机制可能与铁代谢有关.国内曹治宸 *et al*观察了103例乙型肝炎患者铁代谢血清学指标,发现血清铁蛋白、血清铁随肝损伤加重而增加,转铁蛋白、总铁结合力随肝损伤加重而减少.提示铁负荷过重可

能协助HBV加重肝损伤.

Farinati *et al*^[14]研究发现慢性丙型肝炎患者血清铁蛋白和肝组织铁含量(HIC)比乙型肝炎患者高,并且发现HCV感染者丙二醛含量增高,提示铁可能协同HCV触发自由基产生,从而干扰线粒体的功能,导致肝损伤.目前认为铁会影响慢性肝炎患者对干扰素 α (IFN α)的应答.肝脏铁浓度高影响干扰素 α 疗效的根本原因是铁本身,还是与铁负荷增高影响了疗效的其他因素(如病毒基因型、组织学损伤程度、病毒负荷)有关尚无定论.关于排铁对干扰素 α 疗效的影响,最近2项前瞻性研究在干扰素 α 治疗无效患者和从未用过干扰素 α 的患者中,观察了排铁对干扰素 α 疗效的影响.Fontana *et al*证明,排铁不仅可改善肝脏组织学,还可降低HCV RNA水平.Cozzolongo *et al*^[15]对83例慢性丙型肝炎患者,分为去铁组和非去铁组,两组对IFN α 的应答分别为31%和14%,说明放血疗法对减轻肝组织炎症有益.

Boucher *et al*^[16]对55例慢性丙型肝炎给予IFN α 治疗,观察治疗前和治疗后肝脏铁浓度和铁在肝脏的分布情况,结果铁含量随着IFN α 的治疗而减少,提示IFN α 促进了间质细胞对铁的清除.以上研究提示,治疗前铁代谢指标的改变有助于预示HCV对IFN α 的应答.

Meyron-Holtz *et al*^[17]发现36%的慢性丙型肝炎患者血清铁增高.炎症亦可使某些血清铁指标(如铁蛋白)升高,较精确的铁负荷增加指标是HIC(用原子吸收分光光度测定法测定).Van-Thiel *et al*对病理学不同的各种慢性病毒性肝炎患者的HIC进行了回顾分析.结果发现,治疗有效患者的HIC比无效患者低.这在丙型肝炎患者也得到了证实.Olynyk *et al*^[18]提出, HIC>1 100 $\mu\text{g/g}$ 的患者,几乎90%治疗无效.但Boucher *et al*^[16]发现,干扰素 α 治疗有效和无效患者的HIC无显著差异,并发现不论临床有无疗效,干扰素 α 治疗后患者的HIC都有所降低.Griffiths *et al*^[19]对有关文献进行综述后得出结论,铁可能是慢性丙型肝炎肝损伤的辅助因素,并与疾病严重性相关.HIC是铁负荷增加的精确指标.HIC增高的患者,干扰素疗效差.

3 与肝纤维化、肝硬化相关性的研究

肝脏铁过负荷可以引起肝纤维化和肝硬化.Geoger *et al*^[20]认为,肝脏储存铁的Perls染色与肝纤维化呈正相关,肝脏铁过负荷是肝纤维化的一个重要因素.因C282Y基因突变可以引起肝脏储存铁及其他有关铁指标的升高,进一步研究C282Y突变与肝纤维化的关系,发现C282Y基因突变仅是NASH肝纤维化发生的间接因素,而对NASH肝纤维化起重要作用的是肝脏储存铁的过度沉积.Bugianesi *et al*^[12]发现40例血清铁蛋白升高的患者中,77%病例存在NASH的肝脏病理学改变具有肝脏大泡性脂肪变性、小叶炎症的特点,25例表现为肝脏纤维化,肝脏铁沉积>2级约占90%,表明铁过负荷在NAFLD中肝纤维化的作用.

4 与肝癌相关性的研究

肝细胞癌 (hepaticellular carcinoma, HCC) 是肝脏疾病的严重后果, 铁负荷过度造成的慢性肝脏疾病, 常发展成为肝细胞癌。近年来, 国外学者就 HFE 基因突变与 HCC 的关系作了很多研究。Cauza *et al*^[21] 研究发现, HFE 基因突变 C282Y 纯合子与原发性肝癌明显相关。一组 30 例纯合子相关的不依赖其亲属关系而影响的 17 例血色病患者, 肝铁水平 >22 000 $\mu\text{g/g}$ 干重 (等于 4 500 $\mu\text{g/g}$ 湿重), 肝活检证实有纤维化或肝硬化。肝硬化两个主要的死亡原因是肝性脑病和肝癌, 死亡发生在铁完全耗空之前。肝癌发生率比一般人群高 200 倍, 发生率 15%, 在肝硬化基础上发生, 80% 为肝细胞癌, 仅 20% 为肝内胆管癌^[22]。

Blanc *et al*^[23] 报道了 35 例无肝硬化肝癌患者, 19 例 (54%) 肝组织铁负荷过量 (I+) 患者有 8 例发现 HFE 基因突变: 2 例 C282Y/C282Y, 3 例 C282Y/WT, 2 例 C282Y/H63D 和 1 例 H63D/H63D。16 例 (46%) 肝组织铁负荷正常 (I-) 患者无 1 例发现 HFE 基因突变。在铁负荷过量 (I+) 患者中 C282Y 基因突变频率明显增高 (36. 8%) 与铁负荷正常 (I-) 患者相比较有统计学意义。

Lauret *et al*^[24] 对 179 例酒精性肝硬化 (其中 43 例肝癌) 患者, 98 例肝炎肝硬化 (其中 34 例肝癌) 患者, 159 例健康人进行研究发现: 3 组间基因突变频率无显著性差异, 然而在 43 例酒精性肝硬化肝癌患者中有 9 例 (20. 9%) C282Y 纯合子基因突变, 与 136 例酒精性肝硬化无肝癌患者仅有 6 例 (4. 4%) 比较有显著性差异, 这种差异在肝炎肝硬化、肝癌患者与肝炎肝硬化非肝癌患者或 H63D 基因突变中未发现。

然而, Willis *et al*^[25] 报道, 215 例肝癌患者 HFE 基因突变较为罕见, C282Y 纯合子为 2. 5%, C282Y/H63D 杂和子为 1%。Racchi *et al*^[26] 认为, 与血色病相关的 HFE 基因突变未增加罹患肝癌的风险, 携带 HFE 突变基因在 HCC 病理过程中并未起到重要的作用, 在慢性肝脏疾病中有未知的基因改变决定肝癌的发生。故 HFE 基因突变与肝细胞癌的相关性有待进一步研究。

遗传性血色病系 HFE 基因突变导致铁过量从肠黏膜细胞转移入门脉循环, 以致过量的铁质在肝内沉积, 从而导致肝纤维化、肝硬化、肝癌发生。此外, 铁与肝炎病毒具有协同毒性作用, 铁会影响慢性肝炎患者对干扰素的应答, 铁和高胰岛素血症在非酒精性脂肪肝的发病机制中亦具有协同作用。因此, 铁代谢异常对慢性肝损伤的影响日益为人们所关注, 一方面肝细胞内铁引起脂质过氧化物 (LPO), 导致微粒体、线粒体和溶酶体等细胞器膜稳定性降低, 释出水解酶至胞质进而促发肝细胞损伤和死亡, 另一方面 Kupffer 细胞在吞噬受损的含铁肝细胞后被激活, 产生成纤维细胞生长因子 (FGF)、转化生长因子 β (TGF β) 刺激星形细胞活化, 产生大量胶原, 而铁又是胶原合成中脯氨酸羟化酶的重要辅助因子, 导致病理性纤维化、肝

硬化。但只要早期治疗, 可以有效防止多余铁沉积, 预防并发症, 尤其是在肝硬化发生前治疗可防止肝癌发生。

5 参考文献

- Bacon BR, Powell LM, Adams PC, Kresina TF, Hoofnagle JH. Molecular medicine and hemochromatosis: at the crossroads. *Gastroenterology* 1999;116:193-207
- Parkkila S, Waheed A, Britton RS, Feder JN, Tsuchihashi Z, Schatzman RC, Bacon BR, Sly WS. Immunohistochemistry of HLA-H, the protein defective in patients with hereditary hemochromatosis, reveals unique pattern of expression in gastrointestinal tract. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:2534-2539
- Cable EE, Connor JR, Isom HC. Accumulation of iron by primary rat hepatocytes in long-term culture: changes in nuclear shape mediated by non-transferrin-bound forms of iron. *Am J Pathol* 1998;152:781-792
- Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001;21:17-26
- Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Clore JN. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120:1183-1192
- Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, McCullough AJ, Natale S, Forlani G, Melchionda N. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-1850
- Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, Karim R, Lin R, Samarasinghe D, Liddle C, Weltman M, George J. NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002;35:373-379
- Turlin B, Mandler MN, Moirand R, Guyader D, Guillygomarc'h A, Deugnier Y. Histologic features of the liver in insulin resistance associated iron overload. A study of 139 patients. *Am J Clin Pathol* 2001;116:263-270
- Fargion S, Mattioli M, Fracanzani AL, Sampietro M, Tavazzi D, Fociani P, Taioli E, Valenti L, Fiorelli G. Hyperferritinemia iron overload, and multiple metabolic alterations identify patients at risk for nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2448-2455
- Washington K, Wright K, Shyr Y, Hunter EB, Olson S, Raiford DS. Hepatic stellate cell activation in nonalcoholic steatohepatitis and fatty liver. *Hum Pathol* 2000;31:822-828
- Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, Musso A, De Paolis P, Capussotti L, Salizzoni M, Rizzetto M. Expanding natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002;123:134-140
- Dimitrijevic J, Bojanic N, Skaro-Milic A, Mijuskovic P, Ilic S, Nozic D. Morphologic characteristics of HBV markers and products of iron metabolism in liver tissue in patients with hepatitis B virus. *Vojnosanit Pregl* 2002;49:477-483
- Farinati F, Cardin R, De Maria N, Della Libera G, Marafin C, Lecis E, Burra P, Floreani A, Cecchetto A, Naccarato R. Iron storage, lipid peroxidation and glutathione turnover in chronic anti-HCV positive hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:449-456
- Cozzolongo R, Cuppone R, Manghisi OG. The treatment of chronic hepatitis C not responding to interferon. *Curr Pharm Des* 2002;8:967-975
- Boucher E, Bourienne A, Adams P, Turlin B, Brissot P, Deugnier Y. Liver iron concentration and distribution in chronic hepatitis C before and after interferon treatment. *Gut* 1997;41:115-120

- 17 Meyron-Holtz EG, Ghosh MC, Rouault TA. Mammalian tissue oxygen levels modulate iron-regulatory protein activities in vivo. *Science* 2004;306:2087-2090
- 18 Olynyk JK, Reddy KR, Di-Bisceglie AM, Jeffers LJ, Parker TI, Radick JL, Schiff ER, Bacon BR. Hepatic iron concentration as a predictor of response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2001;108:1104-1109
- 19 Griffiths A, Olynyk JK. Iron and the response to treatment of hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002;97:788-790
- 20 Kochman F, Ducrocq F, Parquet PJ. Cyclic oro-alimentary disorders. *Rev Prat* 1997;47:1913-1916
- 21 Cauza E, Peck-Radosavljevic M, Ulrich-Pur H, Datz C, Gschwantler M, Schoniger-Hekele M, Hackl F, Polli C, Rasoul-Rockenschaub S, Muller C, Wrba F, Gangl A, Ferenci P. Mutations of the HFE gene in patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2003;98:442-447
- 22 池肇春. 遗传性血色病性肝硬化进展. 临床肝胆病杂志 2000;16:81-83
- 23 Blanc JF, De Ledinghen V, Bernard PH, de Verneuil H, Winnock M, Le Bail B, Carles J, Saric J, Balabaud C, Bioulac-Sage P. Increased incidence of HFE C282Y mutations in patients with iron overload and hepatocellular carcinoma developed in non-cirrhotic liver. *J Hepatol* 2000;32:805-811
- 24 Lauret E, Rodriguez M, Gonzalez S, Linares A, Lopez-Vazquez A, Martinez-Borra J, Rodrigo L, Lopez-Larrea C. HFE gene mutations in alcoholic and virus-related cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1016-1021
- 25 Willis G, Wimperis JZ, Lonsdale R, Fellows IW, Watson MA, Skipper LM, Jennings BA. Incidence of liver disease in people with HFE mutations. *Gut* 2000;46:401-404
- 26 Racchi O, Mangerini R, Rapezzi D, Gaetani GF, Nobile MT, Picciotto A, Ferraris AM. Mutations of the HFE gene and the risk of hepatocellular carcinoma. *Blood Cells Mol Dis* 1999;25:350-353

编辑 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

第六届全国胃肠动力学术研讨会征文通知

本刊讯 为提高国内胃肠动力障碍性疾病临床和基础研究水平, 吸取国外最新研究成果, 加强对外交流与合作, 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组定于2005-11 上旬在武汉召开全国第六届胃肠动力学术会议, 届时将邀请国内外胃肠动力学专家就本学科的基础和临床研究进展作专题演讲, 并进行广泛的学术交流. 现将征文有关事项通知如下:

1 征文内容

(1)胃肠动力障碍性疾病的基础和临床研究;(2)胃肠功能性疾病的基础和临床研究;(3)胃肠神经系统功能与胃肠动力学基础研究;(4)胃肠动力学检测方法的临床应用.

2 征文要求

(1)论文摘要不得超过800 字, 电脑打印(附软盘), 格式为: 题目, 作者, 单位, 邮编, 目的, 方法, 结果和结论, 附联系电话及E-mail 地址;(2)已在全国公开发表的论文不予受理.

3 投稿地址

武汉市解放大道1277 号协和医院消化科 刘劲松 收(邮编: 430022), 电话: 027-85726381; 2 武汉市丁字桥路100 号湖北省医学会 林勇 胡丽萍收(邮编: 430064), 电话: 027-87893467.

4 截稿日期

2005-07-30

5 会议具体地点

另行通知.会议信息, 论文投稿, 表格下载请登陆网站:<http://hubeiyiyuan.go.nease.net>.

中华医学会消化病学分会

消化病学分会胃肠动力学组