

EGF中介的 NF- κ B 及细胞外基质降解酶与胆管癌细胞侵袭相关性

孔凡民, 刘小方, 李航宇, 隋春阳, 李昱骥, 张浩, 郭仁宣

孔凡民, 李航宇, 李昱骥, 张浩, 郭仁宣, 中国医科大学附属第一医院普外科 辽宁省沈阳市 110001
刘小方, 青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院肝胆外科 山东省烟台市 264000
孔凡民, 1990年中国医科大学学士, 2001年博士, 副教授, 主要从事肝胆方面研究。
辽宁省教育厅高等学校科学研究项目 No. 05L510
通讯作者: 孔凡民, 110001, 辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属第一医院普外科, kong_fanmin@yahoo.com.cn
电话: 024-83283336
收稿日期: 2006-01-10 接受日期: 2006-02-08

Correlations of epidermal growth factor-mediated nuclear factor-kappa B and matrix proteinase activity with invasions of cholangiocarcinoma cells

Fan-Min Kong, Xiao-Fang Liu, Hang-Yu Li, Chun-Yang Sui, Yu-Ji Li, Hao Zhang, Ren-Xuan Guo

Fan-Min Kong, Hang-Yu Li, Chun-Yang Sui, Yu-Ji Li, Hao Zhang, Ren-Xuan Guo, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China
Xiao-fang Liu, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital of Qingdao University Medical College, Yantai 264000, Shandong Province, China

Supported by Scientific Research Project for higher education of Liaoning Province, No. 05L510

Correspondence to: Dr. Fan-Min Kong, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China. kong_fanmin@yahoo.com.cn

Received: 2006-01-10 Accepted: 2006-02-08

Abstract

AIM: To explore the mechanism of epidermal growth factor (EGF) in the promotion of human cholangiocarcinoma cell invasion.

METHODS: Invasion assay and cell proliferation assay were performed in human cholangiocarcinoma cell line HuCCT1 treated with different concentrations of EGF. Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) and Western blot were used to detect the expression of ma-

trix metalloproteinases (MMPs), urokinase type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in HuCCT1 cells. The activity of nuclear factor-kappa B (NF- κ B) was determined by electrophoretic mobility shift assay (EMSA). After pretreatment with pyrrolidine dithiocarbamate or ibuprofen, the invasion of HuCCT1 cells was observed.

RESULTS: EGF treatment resulted in increased invasions of HuCCT1 cells in a dose-dependent manner (cell number as EGF at 10, 100 μ g/L vs 0 μ g/L: 35.4 ± 6.2 , 57.2 ± 7.6 vs 16.3 ± 3.1 ; $t = 4.77$, $P = 0.009$; $t = 8.63$, $P = 0.001$, respectively). However, EGF did not affect the proliferation in HuCCT1 cells. RT-PCR and Western blot showed that EGF dramatically increased the expression of MMP-9, uPA and PAI-1 mRNA and protein in HuCCT1 cells, but it did not change the expression of MMP-2. The activity of NF- κ B was significantly increased after EGF treatment, while EGF-induced invasion of HuCCT1 cells was markedly inhibited by pretreatment with PDTC or ibuprofen (cell number: 46.6 ± 4.6 vs 62.3 ± 5.2 , $t = 3.168$, $P = 0.037$; 35.3 ± 5.4 vs 62.3 ± 5.2 , $t = 6.30$, $P = 0.003$).

CONCLUSION: EGF promotes the invasion of human cholangiocarcinoma cells, and the up-regulation of MMP-9, uPA, PAI-1 and NF- κ B activity is involved in this process.

Key Words: Epidermal growth factor; Matrix metalloproteinases; Urokinase type plasminogen activator; Plasminogen activator inhibitor; Nuclear factor-kappa B; Cholangiocarcinoma; Invasion

Kong FM, Liu XF, Li HY, Sui CY, Li YJ, Zhang H, Guo RX. Correlations of epidermal growth factor-mediated nuclear factor-kappa B and matrix proteinase activity with invasions of cholangiocarcinoma cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(10):947-952

摘要

目的: 探讨表皮生长因子(EGF)诱导胆管癌细胞侵袭力的相关机制。

■创新盘点

EGF诱导胆管癌细胞侵袭力的机制不明, 相关报道甚少。本文首次证明EGF能够通过促进NF- κ B活性信号传导路径, 激活MMP-9, uPA和PAI-1等蛋白水解酶而增强胆管癌细胞的侵袭力。

■应用要点

本文结果表明NF- κ B抑制剂能够抑制EGF所诱导的胆管癌细胞侵袭力,具有临床应用价值。

方法: 检测胆管癌细胞株HuCCT1在EGF不同浓度下的细胞侵袭力及细胞增殖情况;采用RT-PCR及Western blot分析方法,检测基质金属蛋白酶(MMPs)、尿激酶型纤溶酶原激活剂(uPA)、纤溶酶原激活物抑制剂(PAI-1)在不同EGF浓度下的基因和蛋白表达;采用凝胶电泳迁移率试验(EMSA)检测核转录因子(nuclear factor kappa B, NF- κ B)在不同EGF浓度下的活性;并用NF- κ B的抑制剂PDTC和布洛芬(ibuprofen)预先处理HuCCT1胆管癌细胞后,检测其对HuCCT1胆管癌细胞侵袭力的影响。

结果: 随着EGF浓度的增加,胆管癌细胞株HuCCT1侵袭细胞数也随之增加,具有明显的浓度依赖性(EGF 10, 100 μ g/L vs 0 μ g/L: 35.4 ± 6.2 vs 16.3 ± 3.1 , $t = 4.77$, $P = 0.009$; 57.2 ± 7.6 vs 16.3 ± 3.1 , $t = 8.63$, $P = 0.001$),而EGF浓度的变化对HuCCT1细胞的增殖无明显影响。EGF明显上调HuCCT1细胞中MMP-9、uPA和PAI-1的mRNA和蛋白表达水平, MMP-2不受影响。随着EGF浓度的增加, NF- κ B的活化明显增强; PDTC和布洛芬明显抑制EGF诱导的HuCCT1细胞侵袭力(46.6 ± 4.6 vs 62.3 ± 5.2 , $t = 3.168$, $P = 0.037$; 35.3 ± 5.4 vs 62.3 ± 5.2 , $t = 6.30$, $P = 0.003$)。

结论: EGF能够增强胆管癌细胞的侵袭力,其增强的侵袭力可能是通过NF- κ B信号传导途径,激活MMP-9, uPA和PAI-1等蛋白水解酶而实现的。

关键词: 表皮生长因子; 基质金属蛋白酶; 尿激酶型纤溶酶原激活剂; 纤溶酶原激活物抑制剂; 核转录因子- κ B; 胆管癌; 侵袭

孔凡民, 刘小方, 李航宇, 隋春阳, 李昱曦, 张浩, 郭仁宣. EGF中介的NF- κ B及细胞外基质降解酶与胆管癌细胞侵袭的相关性. 世界华人消化杂志 2006;14(10):947-952
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/947.asp>

0 引言

胆管癌是以浸润性生长为其病理学特征,其早期向邻近组织侵袭和转移是导致手术难以切除、预后差的主要原因。表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)和EGF受体(EGF receptor)在胆管癌组织中高表达,并且与胆管癌发展相关^[1-3],暗示EGF可能刺激胆管癌细胞的侵袭,促进其发展。但是,EGF促进胆管癌细胞侵袭的分子机制还不十分清楚。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)、

尿激酶型纤溶酶原激活剂(urokinase type plasminogen activator, uPA)和纤溶酶原激活物抑制剂(plasminogen activator inhibitor, PAI-1)能够降解基底膜及细胞外基质(ECM),而使肿瘤细胞穿过基底膜保护,侵入周边组织,其在肿瘤细胞侵袭过程中起决定作用。核转录因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)是转录调节蛋白质家族的一员,能够激活、调节MMPs、uPA和PAI-1的转录,促进细胞侵袭和转移^[4-7]。我们在人胆管癌HuCCT1细胞株中,研究EGF对HuCCT1细胞侵袭力、NF- κ B活性、MMP-2、MMP-9、uPA及PAI-1蛋白表达的调节,探讨EGF促进胆管癌细胞侵袭增强的相关机制。

1 材料和方法

1.1 材料 HuCCT1细胞株由日本佐贺大学医学部外科教研室惠赠。细胞用含100 mL/L胎牛血清的RPMI 1640培养基,置于50 mL/L CO₂, 37℃条件下培养传代。血清与RPMI 1640培养基均为美国GIBCO公司产品。EGF购于Biomedical Technologies Inc. (Stoughton, MA)。

1.2 方法 体外侵袭力检测在细胞培养器中进行,培养器中含有过滤器,孔径大小为8.0 μ m,其表面覆盖一层基膜,浓度为250 μ g/cm²,室温下过夜干燥。HuCCT1细胞经不同浓度EGF处理24 h后,用PBS溶液冲洗2次,加到培养器的上层,细胞数为 1×10^{10} /L。DMEM作为诱导剂加入下层。经过16 h孵育后,取出过滤器,用甲醛固定,然后用棉签把上层细胞完全擦掉, Gimza染色。最后,在光镜下计数从上层移到下层的肿瘤细胞数。将5个视野的平均细胞数定义为肿瘤细胞的侵袭力。HuCCT1细胞在EGF作用下的生长由WST-1增殖检测试剂盒测定(Takara, Kyoto, Japan),方法参照说明书。另用组织裂解液(Pierce公司)裂解细胞,然后用蛋白分析试剂盒(Bio-Rad, Hercules, CA)进行蛋白定量。SDS-PAGE胶分离蛋白质,于4℃转移到硝酸纤维膜上。经TBS浸泡10 min后,用50 g/L脱脂奶粉TBS封闭1 h; TBS漂洗,加入一抗室温孵育1 h后TBS 5 min漂洗3次,加入二抗室温孵育1 h后TBS洗膜后ECL显色压片。细胞总RNA的提取采用Trizol总RNA提取试剂盒(invitrogen公司)。电泳鉴定RNA质量并在260 nm测其吸光度值。所有引物均经GenBank查询为目前已知基因特异性引物序列。MMP-2: Sense 5'-ATGGCAAGGAG-TACAACAGC-3', Antisense 5'-GCTGGTG-

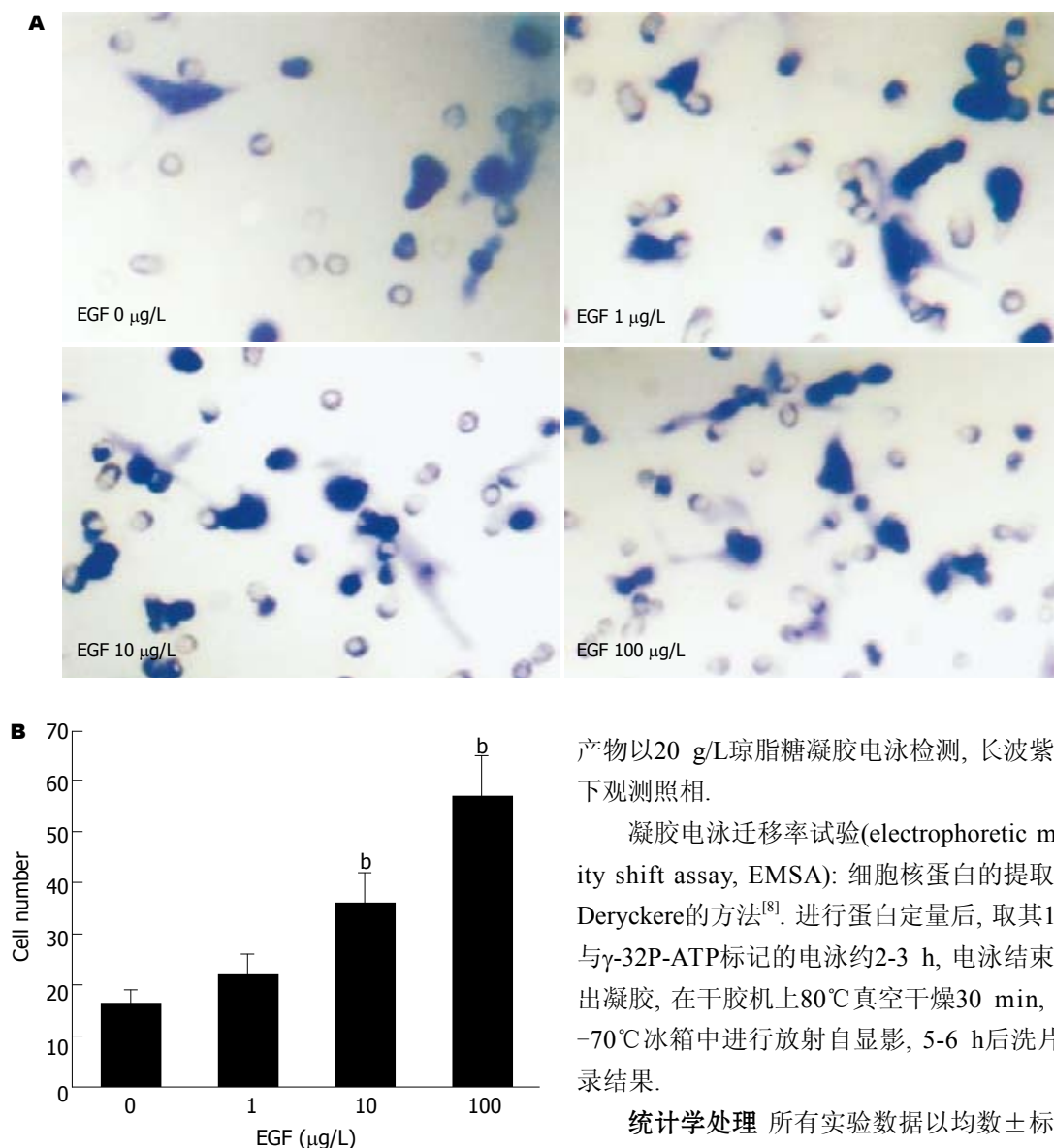


图1 EGF对HuCCT1细胞侵袭力的影响. A: 染色细胞为穿过孔眼的侵袭细胞, 随着EGF浓度的增加, 侵袭的细胞渐多; B: 5个视野的平均侵袭细胞数, ^b $P < 0.01$.

CAGCTCTCATATT-3', 377 bp; MMP-9: Sense 5'-TGGGCTACGTGACCTATGACAT-3', Antisense 5'-GCC CAGCCACCTCCACTCCTC-3', 172 bp; uPA: Sense 5'-AGAATTCACCACCATCGAGA-3', Antisense 5'-ATCAGCTTCACAACAGTCAT-3', 474 bp; PAI-1: Sense 5'-ATGGGATTCAA-GATTGATGA-3', Antisense 5'-TCAGTATAGTT-GAACTTGTT-3', 452 bp; GAPDH: Sense 5'-CCACCCATGGCAAATTCCATGGCA-3', Antisense 5'-TCTAGACGGCAGGTCAGGTC-CACC-3', 593 bp. 按第1链合成试剂盒说明进行逆转录. PCR扩增条件: 变性95℃ 1 min, 退火55℃ 1 min, 延伸72℃ 1 min, 循环25-30次. PCR

产物以20 g/L琼脂糖凝胶电泳检测, 长波紫外灯下观测照相.

凝胶电泳迁移率试验(electrophoretic mobility shift assay, EMSA): 细胞核蛋白的提取参照Deryckere的方法^[8]. 进行蛋白定量后, 取其10 μ g与 γ -32P-ATP标记的电泳约2-3 h, 电泳结束后取出凝胶, 在干胶机上80℃真空干燥30 min, 置于-70℃冰箱中进行放射自显影, 5-6 h后洗片, 记录结果.

统计学处理 所有实验数据以均数 \pm 标准差表示, 组间比较采用 t 检验.

2 结果

随着EGF浓度的增加, HuCCT1侵袭细胞数也随之增加, 具有明显的浓度依赖性(图1). 然而, EGF浓度的变化对HuCCT1细胞的增殖无明显影响, 表明EGF能够促进HuCCT1细胞的侵袭能力. EGF明显上调MMP-9、uPA和PAI-1 mRNA和蛋白表达水平(图2), 而MMP-2未见受影响. 随着EGF浓度的增加, NF- κ B的活化明显增强(图3), 表明NF- κ B的活化很可能参与EGF诱导的HuCCT1细胞侵袭. 我们预先用NF- κ B抑制物PDTC(pyrrolidine dithiocarbamate)和ibuprofen分别处理HuCCT1细胞2 h. 结果显示, PDTC和ibuprofen明显抑制EGF诱导的HuCCT1细胞侵袭力(图4), 表明NF- κ B与EGF诱导HuCCT1细胞侵袭密切相关.

■同行评价

本研究为胆管癌细胞体外侵袭力及机制的探讨性研究, 显示了EGF浓度增加与HuCCT1侵袭力增强相关, 但细胞增殖情况无改变, 而EGF能显著提高胆管癌细胞中MMPa, MMP-9, uPA和PAI-1的表达, 并提高NF- κ B的活性, 在用NF- κ B抑制物预处理后, EGF导致的细胞侵袭力未被完全抑制, 从而得出EGF可增强胆管癌细胞的侵袭力, 其部分可能是通过NF- κ B信号传导途径激活MMP-9, uPA和PAI等蛋白水解酶实现的结论. 本研究内容与结论有新意, 为深入研究提供了依据.

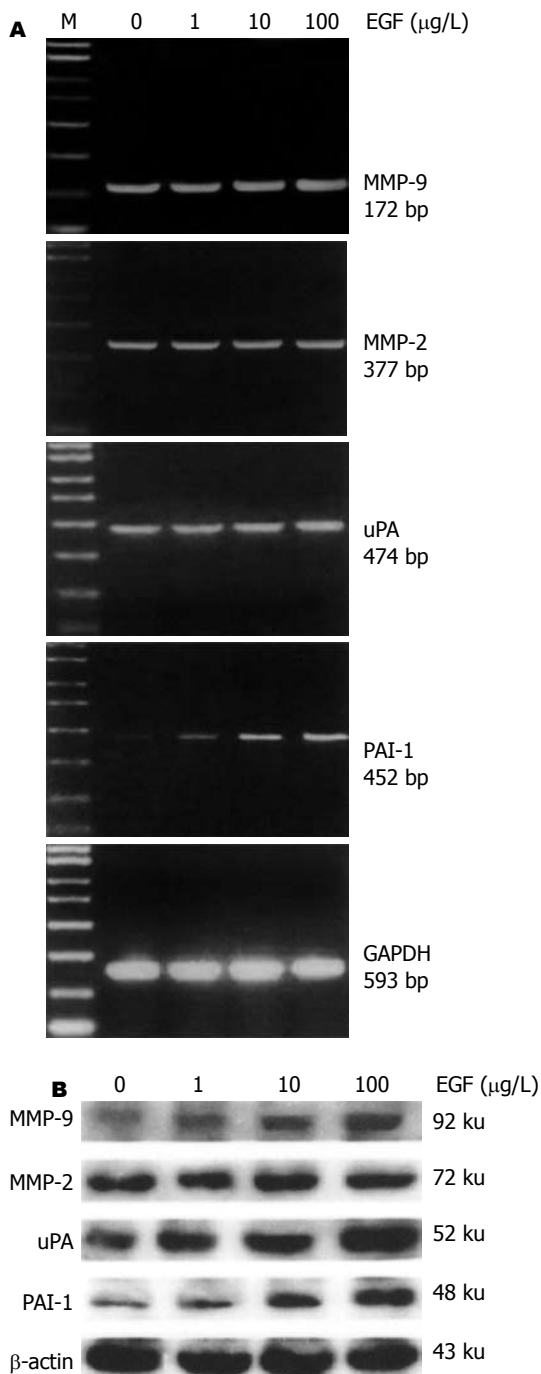


图 2 EGF对HuCCT1细胞MMP-9, MMP-2, uPA和PAI-1表达的影响. A: RT-PCR; B: Western blot.

3 讨论

肿瘤侵袭是一个多阶段过程, 包括细胞增殖、吸附、运动及不同阶段酶的分泌^[9]. 在这个侵袭过程中, 细胞外基质酶解起关键作用. 许多蛋白水解酶, 包括基质金属蛋白酶MMPs, uPA、纤溶酶原激活物抑制剂(plasminogen activator inhibitor, PAI-1), 参与这个过程. MMP家族, 特别是MMP-2和MMP-9, 不仅能降解基底膜, 并且也能降解细胞外基质, 而使肿瘤细胞穿过基

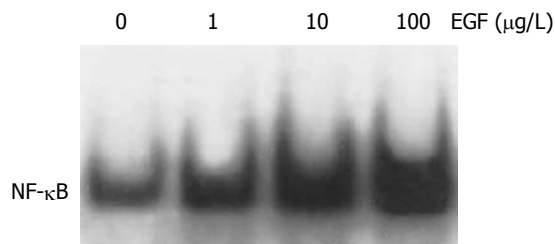


图 3 EGF对NF-κB活性的影响.

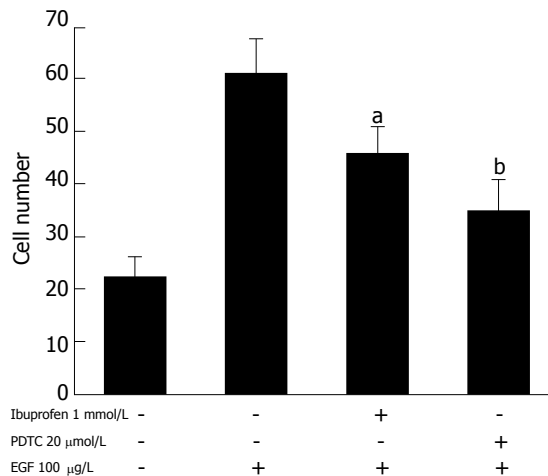


图 4 NF-κB抑制物对EGF诱导的HuCCT1细胞侵袭力的影响. ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$.

底膜保护, 侵入周边组织, 其在肿瘤细胞侵袭过程中起重要作用^[10-14]. uPA催化纤维蛋白溶酶原转化为纤维蛋白溶酶, 直接降解细胞外基质蛋白, 同时激活MMP-2和MMP-9, 促进肿瘤细胞的侵袭和转移^[15]. PAI-1是uPA的一种抑制剂, 一方面他与uPA/uPAR形成复合物, 从而抑制纤溶酶系统的活性. 另一方面, 细胞对这种复合物产生内吞效应, 使uPA在溶酶体内降解, uPAR再循环到细胞表面, 这不但调节uPA的活性, 而且也调节uPAR在细胞表面位置的变化, 适应细胞移出过程中细胞表面uPA介导的蛋白溶解活动浓度集中和活性区域变化的需要, 从而促进肿瘤细胞的侵袭和转移^[16-21]. 我们的结果显示, 随着EGF浓度的增加, HuCCT1的侵袭细胞数逐渐增加, 而增殖情况无明显改变. 可见, EGF能够增强HuCCT1细胞的侵袭力, 并且EGF促进胆管癌细胞侵袭不是由细胞增殖引起的. 而单独肿瘤细胞运动的改变不能引起有效的邻近组织侵袭, 所以, EGF促进胆管癌细胞侵袭一定存在其他机制, 其可能是由细胞外基质酶解引起的. 我们将不同浓度的EGF加入HuCCT1细胞培养基中, 从mRNA和蛋白两个水平检测EGF不同浓度下HuCCT1细胞中MMP2, MMP-9, uPA和PAI-1

的表达情况,发现EGF显著提高HuCCT1细胞中MMP-9, uPA和PAI-1的表达,而MMP2未受影响.表明EGF增强HuCCT1细胞的侵袭力是通过提高MMP-9、uPA和PAI-1的表达实现的.

NF- κ B是调节转录因子.正常情况下, NF- κ B存在于细胞质中,与抑制蛋白单体 I κ B结合而无活性.当受到细胞外刺激作用, NF- κ B与 I κ B分离, NF- κ B复合体进入细胞核,与特定包含 κ B的靶基因结合,调节与细胞应答相关的基因表达,包括肿瘤细胞侵袭和转移,如MMP-9, MMP-2, uPA和PAI-1^[22-23].许多研究表明, NF- κ B信号传导通路在肿瘤的浸润转移过程中发挥重要的作用,特别是它能够调控MMP-9, uPA和PAI-1蛋白的表达^[24-27].本结果显示, EGF可以提高NF- κ B的活性.提示EGF激活MMP-9, uPA和PAI-1,增强HuCCT1细胞的侵袭力可能是通过NF- κ B信号传导通路实现的.为了进一步证实由EGF引起的肿瘤侵袭上调可能是通过增加NF- κ B的活性实现的,我们用NF- κ B抑制剂做细胞侵袭力检测,发现用NF- κ B的抑制物PDTC和ibuprofen预处理HuCCT1细胞后, EGF导致的细胞侵袭力明显受到抑制,但EGF导致的细胞侵袭力没有完全被抑制.这说明EGF对细胞侵袭的刺激效应与NF- κ B活性有关, EGF激活MMP-9, uPA和PAI-1,增强HuCCT1细胞的侵袭力可能一部分是通过NF- κ B信号传导通路实现的.通过本实验研究,明确了EGF促进胆管癌细胞侵袭的分子机制,为胆管癌侵袭、转移的预防、治疗提供理论依据.

4 参考文献

- Han C, Wu T. Cyclooxygenase-2-derived prostaglandin E2 promotes human cholangiocarcinoma cell growth and invasion through EP1 receptor-mediated activation of the epidermal growth factor receptor and Akt. *J Biol Chem* 2005; 280: 24053-24063
- Yoon JH, Gwak GY, Lee HS, Bronk SF, Werneburg NW, Gores GJ. Enhanced epidermal growth factor receptor activation in human cholangiocarcinoma cells. *J Hepatol* 2004; 41: 808-814
- Werneburg NW, Yoon JH, Higuchi H, Gores GJ. Bile acids activate EGF receptor via a TGF- α -dependent mechanism in human cholangiocyte cell lines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285: G31-G36
- Sato H, Seiki M. Regulatory mechanism of 92 kDa type IV collagenase gene expression which is associated with invasiveness of tumor cells. *Oncogene* 1993; 8: 395-405
- Reuning U, Wilhelm O, Nishiguchi T, Guerrini L, Blasi F, Graeff H, Schmitt M. Inhibition of NF- κ B-Rel A expression by antisense oligodeoxynucleotides suppresses synthesis of urokinase-type plasminogen activator (uPA) but not its inhibitor PAI-1. *Nucleic Acids Res* 1995; 23: 3887-3893
- Huang S, Robinson JB, Deguzman A, Bucana CD, Fidler IJ. Blockade of nuclear factor- κ B signaling inhibits angiogenesis and tumorigenicity of human ovarian cancer cells by suppressing expression of vascular endothelial growth factor and interleukin 8. *Cancer Res* 2000; 60: 5334-5339
- 陈贵, 于颖彦, 谢岳林, 尹浩然, 朱正纲. NF- κ B上调VEGF表达影响胃癌预后. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 1275-1277
- Slomiany BA, Kelly MM, Kurtz DT. Extraction of nuclear proteins with increased DNA binding activity. *Biotechniques* 2000; 28: 938-942
- Price JT, Bonovich MT, Kohn EC. The biochemistry of cancer dissemination. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 1997; 32: 175-253
- Westermarck J, Kahari VM. Regulation of matrix metalloproteinase expression in tumor invasion. *FASEB J* 1999; 13: 781-792
- Leeman MF, Curran S, Murray GI. New insights into the roles of matrix metalloproteinases in colorectal cancer development and progression. *J Pathol* 2003; 201: 528-534
- Zeng ZS, Cohen AM, Guillem JG. Loss of basement membrane type IV collagen is associated with increased expression of metalloproteinases 2 and 9 (MMP-2 and MMP-9) during human colorectal tumorigenesis. *Carcinogenesis* 1999; 20: 749-755
- Mysliwiec AG, Ornstein DL. Matrix metalloproteinases in colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2002; 1: 208-219
- Jo Chae K, Rha SY, Oh BK, Koo JS, Kim YJ, Choi J, Park C, Park YN. Expression of matrix metalloproteinase-2 and -9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and -2 in intraductal and nonintraductal growth type of cholangiocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 68-75
- 张诚. uPA/uPAR研究进展. *国外医学·生理、病理科学与临床分册* 2004; 24: 352-354
- Czekay RP, Loskutoff DJ. Unexpected role of plasminogen activator inhibitor 1 in cell adhesion and detachment. *Exp Biol Med(Maywood)* 2004; 229: 1090-1096
- Andreasen PA, Egelund R, Petersen HH. The plasminogen activation system in tumor growth, invasion, and metastasis. *Cell Mol Life Sci* 2000; 57: 25-40
- 秦蓉, 盛霞, 吴继锋, 王道斌. 胃癌组织中uPA系统及VEGF表达与侵袭转移的关系. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 706-710
- 杨雁灵, 窦科峰, 李开宗. 肝细胞肝癌UPAR和VEGF表达与浸润转移的关系. *世界华人消化杂志* 2002; 10: 381-383
- Li P, Gao Y, Ji Z, Zhang X, Xu Q, Li G, Guo Z, Zheng B, Guo X. Role of urokinase plasminogen activator and its receptor in metastasis and invasion of neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 1512-1519
- Konno H, Abe J, Kaneko T, Baba M, Shoji A, Sunayama K, Kamiya K, Tanaka T, Suzuki S, Nakamura S, Urano T. Urokinase receptor and vascular endothelial growth factor are synergistically associated with the liver metastasis of colorectal cancer. *Jpn J Cancer Res* 2001; 92: 516-523
- Ghosh S, Karin M. Missing pieces in the NF- κ B puzzle. *Cell* 2002; 109: S81-S96
- Zandi E, Karin M. Bridging the gap: composition,

- regulation, and physiological function of the IkappaB kinase complex. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 4547-4551
- 24 Yoo HG, Shin BA, Park JS, Lee KH, Chay KO, Yang SY, Ahn BW, Jung YD. IL-1beta induces MMP-9 via reactive oxygen species and NF-kappaB in murine macrophage RAW 264.7 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 298: 251-256
- 25 Okamoto T, Valacchi G, Gohil K, Akaike T, van der Vliet A. S-nitrosothiols inhibit cytokine-mediated induction of matrix metalloproteinase-9 in airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 27: 463-473
- 26 Sanceau J, Boyd DD, Seiki M, Bauvois B. Interferons inhibit tumor necrosis factor-alpha-mediated matrix metalloproteinase-9 activation via interferon regulatory factor-1 binding competition with NF-kappa B. *J Biol Chem* 2002; 277: 35766-35775
- 27 Hozumi A, Nishimura Y, Nishiuma T, Kotani Y, Yokoyama M. Induction of MMP-9 in normal human bronchial epithelial cells by TNF-alpha via NF-kappa B-mediated pathway. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 281: L1444-L1452

电编 李琪 编辑 潘伯荣

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

•消息•

国际肝胆胰协会中国分会第二届全国学术研讨会 暨第三届全国普通外科主任论坛通知

本刊讯 第二届国际肝胆胰协会中国分会学术会议将于2006-10在武汉举行。

在各方面的大力支持下,国际肝胆胰协会中国分会第一届学术研讨会已于2004-12在武汉成功举办,与会代表一千余人,中国人大副委员长吴阶平院士、国际肝胆胰前主席刘允怡教授、Jim Tooli教授,国际肝胆胰协会候任主席Büechler教授和欧洲肝胆胰协会主席Broelsch教授等亲自到会。会议受到国内外专家及到会代表的一致赞赏,并受到国际肝胆胰协会的通报好评,会议取得巨大成功。

第二届会议将邀请国外和国内著名专家做专题讲座,针对国际国内肝胆胰外科进展及近年来的热点、难点问题进行讨论;并交流诊治经验,推广新理论、新技术、新方法,了解国内外肝胆胰疾病诊断、治疗发展趋势;同时放映手术录像。大会热烈欢迎全国各地肝胆胰领域的内科、外科、影像科各级医师以及科研人员积极投稿和报名参加。

会议同时召开第三届全国普外科主任论坛,因此也欢迎从事医疗卫生管理的各级医院正、副院长及正、副主任积极投稿和报名参加。

本次会议已列入2006年国家继续医学教育项目,参会代表均授予国家级继续医学教育学分10分。

来稿要求:寄全文及500-800字论文摘要,同时寄论文的软盘一份或发电子邮件。以附件的形式发送至 chenxp@medmail.com.cn,也可将稿件打印后寄至:武汉市解放大道1095号,武汉华中科技大学附属同济医院肝胆胰外科研究所张志伟、黄志勇副教授(收),邮编:430030;联系电话:027-83662599。