

胰岛素样生长因子 I 与肝纤维化

吕国良, 刘德许

吕国良, 嘉兴学院医学院诊断教研室 浙江嘉兴 314001
刘德许, 嘉兴学院医学院微生物免疫教研室 浙江嘉兴 314001

通讯作者: 吕国良, 314001, 浙江省嘉兴市, 嘉兴学院医学院诊断教研室. lgliang3756@hotmail.com
电话: 0573-3643840

收稿日期: 2006-03-06 接受日期: 2006-04-20

摘要

胰岛素样生长因子 I (IGF- I) 是体内普遍存在的多肽, 循环系统中 IGF- I 主要来源于肝脏。在垂体生长激素的调控下, IGF- I 对多种细胞如成纤维细胞、成骨细胞、平滑肌细胞等的有丝分裂均有调节作用。目前观点认为肝星状细胞(HSC)活化后可分泌大量胶原纤维, 是肝纤维化时细胞外基质的主要来源。实验表明 IGF- I 能够促进体外培养HSC增殖、活化并抑制其凋亡。而体内研究发现, 肝硬化患者血清 IGF- I 浓度显著下降, 外源性小剂量 IGF- I 注射能够改善肝功能, 为肝纤维化的治疗提供了新的理念。

关键词: 胰岛素样生长因子 I; 肝纤维化; 肝星状细胞

吕国良, 刘德许. 胰岛素样生长因子 I 与肝纤维化. 世界华人消化杂志 2006;14(16):1617-1620

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/1617.asp>

0 引言

IGF家族是一个复杂的体系, 包括胰岛素样生长因子 I, 胰岛素样生长因子 II (IGF- II), 胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBP)1-6, 1, 2型IGF受体(IGFR)及IGFBP蛋白酶。编码人类 IGF- I 的基因位于第12号染色体, 由6个外显子和多个内含子构成, 成熟 IGF- I 为70个氨基酸的单链多肽, 由3个二硫键相连, M_r 7600。IGF- I 在体内普遍存在, 多数组织均能合成, 而循环血液中的 IGF- I 主要来源于肝脏, 且大部分与IGFBP结合, 只有少数处于游离状态。在垂体生长激素的调控下, IGF- I 对多种细胞如成纤维细胞、成骨细胞、平滑肌细胞等的有丝分裂均有调节作用^[1-4]。肝纤维化是指各种原因引起的肝细胞外基质(ECM)特

别是胶原纤维的过度沉积, 继续发展则演变为肝硬化甚至肝细胞癌, 多种细胞因子参与此病理过程^[5-10]。

1 基础研究

肝星状细胞(HSC)位于肝窦周Disse腔内, 占肝脏所有细胞的13%。静止状态的HSC主要参与视黄醇的代谢调节, 活化后能够合成大量胶原纤维, 是肝纤维化时细胞外基质的主要来源。因此, HSC在肝纤维化病变过程中至关重要^[11-16]。早年研究发现IGF- I 能够促进体外培养大鼠HSC增殖, 并提高其肝细胞生长因子(HGF)的基因表达, 而后者具有促肝细胞再生功能^[17]; Svegliati *et al*^[18]的研究进一步表明, IGF- I 亦可能经PI3-K及ERK途径促进体外培养的HSC增殖, 并提高细胞培养液中1型胶原的基因表达。近期的研究发现IGFBP1在急性肝脏损伤和修复过程中大量表达, 并可提高IGF- I 对有丝分裂信号的敏感性, 协同促进体外培养大鼠HSC的增殖^[19]。此外, 正如HSC的激活是肝纤维化的关键, 其凋亡亦是肝纤维化恢复的主要调控机制^[20-21]。Issa *et al*^[22]在实验中利用去血清诱导体外培养大鼠HSC凋亡, 发现当培养液中加入10 μ g/L及100 μ g/L浓度的IGF- I 后, HSC的凋亡均能显著被抑制, 尽管Fas/FasL与凋亡关系密切, 但该试验中并未发现IGF- I 对FasLmRNA有何影响, 故其具体抗凋亡机制有待于进一步研究。综合体外研究结果, IGF- I 能够促进HSC增殖、活化并抑制其凋亡, 提示有加速肝纤维化疾病进展的可能。然而体内研究与体外培养HSC的实验结果却并不一致。在肝硬化大鼠循环血液中IGF- I, IGFBP3含量较正常大鼠明显下降, 局部肝组织中IGFBP3分布亦发生改变^[23]。万荣 *et al*^[24]利用四氯化碳 sc 制备大鼠肝纤维化模型, 发现外源性小剂量IGF- I sc 能够减轻肝细胞变性坏死, 具有抗大鼠肝纤维化的作用, 这可能与改善肝功能、抑制HSC活化等有关。此外, IGF- I 抗纤维化、降低肝损的作用在其他试验中亦被证实^[25-26]。但IGF- I 体内实验中的这种具体护肝机制并不十分清楚, 有实

■背景资料

肝星状细胞(HSC)与肝纤维化的发病关系密切。胰岛素样生长因子 I (IGF- I) 主要来源于肝脏。近年来各种体内、外研究发现检测血清 IGF- I 对判断肝纤维化病变的程度、疾病的预后有一定提示意义。外源性小剂量 IGF- I 注射能够改善肝功能, 延缓纤维化进展, 为临床肝纤维化疾病提供了新的治疗理念。

■研发前沿

首先在肝纤维化的发病机制方面,目前认为HSC的活化起主要作用,因此对于HSC增殖、活化及凋亡的研究较受关注。其次,多种细胞因子参与肝纤维化的病理过程,其中转化生长因子 β (TGF- β)、胰岛素样生长因子(IGF)、结缔组织生长因子(CTGF)、干扰素(IFN)、白细胞介素-10(IL-10)等研究较多。IGF-I主要来源于肝脏,在肝纤维化病变前后循环系统中及肝组织局部的改变还需进一步实验研究。

研究发现,在外源性小剂量IGF-I注射后,纤维化肝脏已发生变化的基因表达部分得以恢复,生长激素敏感性上调,整体基因组DNA出现甲基化^[27]。Sanz *et al*^[28]利用转基因小鼠(SMP8-IGF-I TG)特异性在体内高表达HSC源性IGF-I,发现在四氯化碳肝纤维化造模后72 h,与野生型相比SMP8-IGF-I转基因小鼠血液中转氨酶及肝组织中 α SMA均显著下降;而且细胞外胶原、纤维连接蛋白基因表达亦明显降低,同时发现转基因小鼠肝细胞生长因子基因表达增加及转化生长因子表达下降,部分解释了IGF-I的护肝机制。此外,尚有研究表明外源性IGF-I注射能够降低肝硬化大鼠门脉压力,改善肠道微观形态,提高肠道屏障功能,抑制氧化性肝损伤^[29-33],为临床试验提供了理论依据。

2 临床试验

通过对急性肝炎、慢性肝炎、肝硬化代偿期、肝硬化失代偿期及肝癌患者血清IGF-I, IGFBP3检测发现,与正常对照组相比急性、慢性轻中度肝炎患者血清中IGF-I显著升高,而重度肝炎则无显著差异;肝硬化代偿、失代偿阶段及肝癌患者血清中IGF-I, IGFBP3明显降低。提示在肝病发展过程中检测血清IGF-I可作为一种判断肝细胞损伤的指标^[34-39],而不同病因所致肝硬化对血清IGF-I浓度并无明显影响^[40]。在一项前瞻性队列研究中发现,丙肝后肝硬化患者癌变时伴随着血清IGF-I浓度明显下降,且这种血清学变化早于肝组织学的改变,提示IGF-I对肝硬化癌变亦有早期提示意义^[41]。此外,研究发现对照肝血管瘤患者,肝硬化肝癌病人肝组织中IGF-I, IGFBP3基因表达均明显下降,而这种IGF-I, IGFBP3的表达失衡有可能参与肝硬化癌变及肿瘤的进展过程^[42]。Wu *et al*^[43]通过测定肝炎后肝硬化患者血清IGF-I, IGF-II, IGFBP3含量并与健康者对比,发现血清中IGF-I, IGF-II, IGFBP3浓度与肝功能有明显相关性,并随着肝功能的减退而进行性降低;在该研究中,IGF-I浓度 $<30 \mu\text{g/L}$, IGF-II $<200 \mu\text{g/L}$, IGFBP3 $<6 \mu\text{g/L}$ 的6例患者中,5例在半年内因肝衰竭或出血死亡,提示联合检测IGF-I, IGF-II, IGFBP3对疾病的预后评估作用,但仍需长期随访后再作评论。在Conchillo *et al*^[44]设计的一个随机双盲安慰剂对照临床试验中,将18例肝硬化患者随机分为治疗组和安慰剂组;其中治疗组酒精性肝硬化7例,原发性胆汁性肝硬化2例;安慰剂组酒精性

肝硬化8例,原发性胆汁性肝硬化1例;分别给予IGF-I每天 $20 \mu\text{g/kg}$ (按比例增加至 $50-100 \mu\text{g/kg}$)或安慰剂sc, 4 mo后:IGF-I治疗组患者血液中IGF-I含量及IGF-I/IGFBP3比率均升高,但仍低于正常值;与对照组相比IGF-I治疗后血白蛋白水平明显升高,且与IGF1/IGFBP3比率呈正相关。尽管该试验样本量小,但为进一步的大规模临床试验奠定了基础。总之,肝纤维化是各种慢性肝病的共同病理过程, HSC的活化与肝纤维化启动、进展关系密切^[45-49],促进活化的HSC凋亡则有抑制肝脏纤维化作用^[50]。IGF-I促进体外培养HSC增生、活化及细胞外基质分泌,抑制其凋亡。然而大量动物实验表明外源性IGF-I注射能够抑制肝纤维化,减低氧化性肝损伤,纠正营养失衡,改善肝功能。导致这种体内、外实验结果相悖的原因尚不十分清楚,在体外细胞培养环境中,影响因素较为单一,而IGF-I在体内的生物学活性受IGFR, IGFBP及各种细胞因子的多因素调节。此外,亦有肝硬化大鼠局部肝组织IGF-I表达增加及IGF-I对体外培养大鼠HSC与肌成纤维细胞(MF)的作用相异的报道^[51-52]。因此,对于IGF-I促HSC增殖的机制及体内研究中的具体护肝机制仍需进一步研究阐明。尽管如此,检测血清IGF-I对判断肝纤维化病变的程度、疾病的预后仍有一定提示意义,且为临床肝纤维化疾病提供了新的治疗理念。

3 参考文献

- 1 范海健, 王勇, 吴效科. 胰岛素样生长因子系统的研究进展. 医学研究生学报 2005; 18: 746-750
- 2 Jehle PM, Schulten K, Schulz W, Jehle DR, Stracke S, Manfras B, Boehm BO, Baylink DJ, Mohan S. Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein (IGFBP)-1 to-6 and their relationship to bone metabolism in osteoporosis patients. *Eur J Intern Med* 2003; 14: 32-38
- 3 Hwa V, Oh Y, Rosenfeld RG. The insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP) superfamily. *Endocr Rev* 1999; 20: 761-787
- 4 Kelley KM, Schmidt KE, Berg L, Sak K, Galima MM, Gillespie C, Balogh L, Hawayek A, Reyes JA, Jamison M. Comparative endocrinology of the insulin-like growth factor-binding protein. *J Endocrinol* 2002; 175: 3-18
- 5 聂青和. 肝纤维化的逆转策略及研究现状. 世界华人消化杂志 2005; 13: 1165-1174
- 6 张斌. 肝纤维化的发病机制研究进展. 现代诊断与治疗 2004; 15: 354-359
- 7 蔺咏梅. 肝纤维化诊断和治疗新进展. 航空航天医药 2005; 16: 55-56
- 8 Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209-218
- 9 Diehl AM, Li ZP, Lin HZ, Yang SQ. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis.

■创新盘点

对于IGF-I与肝病的综述亦有类似的报道。本文主要从基础研究和临床试验两个方面出发,就近年来IGF-I在肝纤维化中的研究情况作一综述。

- Gut* 2005; 54: 303-306
- 10 McClain CJ, Song Z, Barve SS, Hill DB, Deaciuc I. Recent advances in alcoholic liver disease. IV. Dysregulated cytokine metabolism in alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G497-G502
 - 11 曾军, 杨镇. 肝星状细胞、相关因子与肝纤维化关系的研究进展. *中华肝胆外科杂志* 2005; 11: 426-429
 - 12 Par A, Par G. Liver fibrosis: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Oro Hetil* 2005; 146: 3-13
 - 13 Sato M, Suzuki S, Senoo H. Hepatic stellate cells: unique characteristics in cell biology and phenotype. *Cell Struct Funct* 2003; 28: 105-112
 - 14 Mann DA, Smart DE. Transcriptional regulation of hepatic stellate cell activation. *Gut* 2002; 50: 891-896
 - 15 程明亮, 耿小霞. 从肝星状细胞激活过程中的信号转导途径谈肝纤维化的干预措施. *中华医学杂志* 2005; 85: 719-780
 - 16 杨伟峰, 陈厚昌, 张绪福. 细胞因子与肝星状细胞的活化. *医学综述* 2003; 9: 651-653
 - 17 Skrtic S, Wallenius V, Ekberg S, Brenzel A, Gressner AM, Jansson JO. Insulin-like growth factors stimulate expression of hepatocyte growth factor but not transforming growth factor beta1 in cultured hepatic stellate cells. *Endocrinology* 1997; 138: 4683-4689
 - 18 Svegliati-Baroni G, Ridolfi F, Di Sario A, Casini A, Marucci L, Gaggiotti G, Orlandoni P, Macarri G, Perego L, Benedetti A, Folli F. Insulin and insulin-like growth factor-1 stimulate proliferation and type I collagen accumulation by human hepatic stellate cells: differential effects on signal transduction pathways. *Hepatology* 1999; 29: 1743-1751
 - 19 Scharf JG, Dombrowski F, Novosyadlyy R, Eisenbach C, Demori I, Kubler B, Braulke T. Insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-1 is highly induced during acute carbon tetrachloride liver injury and potentiates the IGF-I-stimulated activation of rat hepatic stellate cells. *Endocrinology* 2004; 145: 3463-3472
 - 20 廖祈祈. 肝星状细胞凋亡研究进展. *中日友好医院学报* 2005; 19: 107-110
 - 21 Elsharkawy AM, Oakley F, Mann DA. The role and regulation of hepatic stellate cell apoptosis in reversal of liver fibrosis. *Apoptosis* 2005; 10: 927-939
 - 22 Issa R, Williams E, Trim N, Kendall T, Arthur MJ, Reichen J, Benyon RC, Iredale JP. Apoptosis of hepatic stellate cells: involvement in resolution of biliary fibrosis and regulation by soluble growth factors. *Gut* 2001; 48: 548-557
 - 23 Novosyadlyy R, Dargel R, Scharf JG. Expression of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding proteins during thioacetamide-induced liver cirrhosis in rats. *Growth Horm IGF Res* 2005; 15: 313-323
 - 24 万荣, 吴云林, 乔敏敏, 章永平, 付爱芬, 辛美珍, 孔雷, 张奕, 刘炳亚. 胰岛素样生长因子-1对大鼠肝纤维化形成的影响. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 211-213
 - 25 Canturk NZ, Canturk Z, Ozden M, Dalcik H, Yardimoglu M, Tulubas F. Protective effect of IGF-1 on experimental liver cirrhosis-induced common bile duct ligation. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 2061-2066
 - 26 Muguerza B, Castilla-Cortazar I, Garcia M, Quiroga J, Santidrian S, Prieto J. Antifibrogenic effect *in vivo* of low doses of insulin-like growth factor-I in cirrhotic rats. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1536: 185-195
 - 27 Mirpuri E, Garcia-Trevijano ER, Castilla-Cortazar I, Berasain C, Quiroga J, Rodriguez-Ortigosa C, Mato JM, Prieto J, Avila MA. Altered liver gene expression in CCl4-cirrhotic rats is partially normalized by insulin-like growth factor-I. *Int J Biochem Cell Biol* 2002; 34: 242-252
 - 28 Sanz S, Pucilowska JB, Liu S, Rodriguez-Ortigosa CM, Lund PK, Brenner DA, Fuller CR, Simmons JG, Pardo A, Martinez-Chantar ML, Fagin JA, Prieto J. Expression of insulin-like growth factor I by activated hepatic stellate cells reduces fibrogenesis and enhances regeneration after liver injury. *Gut* 2005; 54: 134-141
 - 29 Lorenzo-Zuniga V, Rodriguez-Ortigosa CM, Bartoli R, Martinez-Chantar ML, Martinez-Peralta L, Pardo A, Ojanguren I, Quiroga J, Planas R, Prieto J. Insulin-like growth factor-I improves intestinal barrier function in cirrhotic rats. *Gut* 2006;
 - 30 Castilla-Cortazar I, Pascual M, Urdaneta E, Pardo J, Puche JE, Vivas B, Diaz-Casares A, Garcia M, Diaz-Sanchez M, Varela-Nieto I, Castilla A, Gonzalez-Baron S. Jejunal microvilli atrophy and reduced nutrient transport in rats with advanced liver cirrhosis: improvement by Insulin-like Growth Factor I. *BMC Gastroenterol* 2004; 4: 12
 - 31 Garcia-Fernandez M, Castilla-Cortazar I, Diaz-Sanchez M, Navarro I, Puche JE, Castilla A, Casares AD, Clavijo E, Gonzalez-Baron S. Antioxidant effects of insulin-like growth factor-I (IGF-I) in rats with advanced liver cirrhosis. *BMC Gastroenterol* 2005; 5: 7
 - 32 Pascual M, Castilla-Cortazar I, Urdaneta E, Quiroga J, Garcia M, Picardi A, Prieto J. Altered intestinal transport of amino acids in cirrhotic rats: the effect of insulin-like growth factor-I. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: G319-G324
 - 33 Nunez M, Urdaneta E, Santidrian S. Effect of insulin-like growth factor-I on nitrogen balance and intestinal galactose transport in rats with moderate liver cirrhosis. *Br J Nutr* 2003; 90: 929-937
 - 34 文启明. 肝病患者胰岛素样生长因子 I 水平观察. *武汉科技大学学报(自然科学版)* 2003; 26: 91-92
 - 35 Elsammak MY, Amin GM, Khalil GM, Ragab WS, Abaza MM. Possible contribution of serum activin A and IGF-1 in the development of hepatocellular carcinoma in Egyptian patients suffering from combined hepatitis C virus infection and hepatic schistosomiasis. *Clin Biochem* 2006;
 - 36 Mattera D, Capuano G, Colao A, Pivonello R, Manguso F, Puzziello A, D'Agostino L. Increased IGF-I : IGFBP-3 ratio in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 699-706
 - 37 Yoshida S, Nio M, Hayashi Y, Ohi R, Kawamura I, Goto T. Serum insulinlike growth factor-I in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 211-215
 - 38 Donaghy AJ, Delhanty PJ, Ho KK, Williams R, Baxter RC. Regulation of the growth hormone receptor/binding protein, insulin-like growth factor ternary complex system in human cirrhosis. *J Hepatol* 2002; 36: 751-758
 - 39 Lou M, Song N, Jin X, Luo SQ, Wang JJ. Detection of serum free insulin-like growth factor 1 in patients with chronic viral hepatitis. *Zhonghua ShiYan He LinChuang BingDuXue ZaZhi* 2001; 15: 291-292
 - 40 Vyzantiadis T, Theodoridou S, Gioulema O, Har-soulis P, Evgenidis N, Vyzantiadis A. Serum concentrations of insulin-like growth factor-I (IGF-I) in patients with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology*

■应用要点

本文就近年来 IGF- I 在肝纤维化中的研究进展情况进行了综述。总结了目前 IGF- I 在体外培养 HSC 中的研究近况及仍存在的问题, 指出了动物实验及临床试验中的相悖之处, 为开展进一步的基础和临床实验研究提供了思路。

■同行评价

本文作者对有关 IGF- I 与肝纤维化关系的国内外文献进行了综述, 指出 IGF- I 在体外实验具有刺激 HSC 介导肝纤维化作用, 而在体内实验性肝纤维化模型具有加速肝脏再生、抑制肝纤维化作用, 同时就 IGF- I 与各种慢性肝脏疾病呈正相关, IGF- I 的水平可作为慢性肝病预后判断的一个指标做了论述。因而本文无论在基础研究还是临床实际工作具有实际指导意义。

- 2003; 50: 814-816
- 41 Mazziotti G, Sorvillo F, Morisco F, Carbone A, Rotondi M, Stornaiuolo G, Precone DF, Cioffi M, Gaeta GB, Caporaso N, Carella C. Serum insulin-like growth factor I evaluation as a useful tool for predicting the risk of developing hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis: a prospective study. *Cancer* 2002; 95: 2539-2545
- 42 Luo SM, Tan WM, Deng WX, Zhuang SM, Luo JW. Expression of albumin, IGF-1, IGFBP-3 in tumor tissues and adjacent non-tumor tissues of hepatocellular carcinoma patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4272-4276
- 43 Wu YL, Ye J, Zhang S, Zhong J, Xi RP. Clinical significance of serum IGF-I, IGF-II and IGFBP-3 in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2740-2743
- 44 Conchillo M, de Knecht RJ, Payeras M, Quiroga J, Sangro B, Herrero JL, Castilla-Cortazar I, Frystyk J, Flyvbjerg A, Yoshizawa C, Jansen PL, Scharschmidt B, Prieto J. Insulin-like growth factor I (IGF-I) replacement therapy increases albumin concentration in liver cirrhosis: results of a pilot randomized controlled clinical trial. *J Hepatol* 2005; 43: 630-636
- 45 Tsukada S, Parsons CJ, Rippe RA. Mechanisms of liver fibrosis. *Clin Chim Acta* 2006; 364: 33-60
- 46 Purohit V, Brenner DA. Mechanisms of alcohol-induced hepatic fibrosis: a summary of the Ron Thurman Symposium. *Hepatology* 2006; 43: 872-878
- 47 Marra F, Aleffi S, Bertolani C, Petrai I, Vizzutti F. Adipokines and liver fibrosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005; 9: 279-284
- 48 Chuang JH, Wang PW, Tai MH. An adipocentric view of liver fibrosis and cirrhosis. *Chang Gung Med J* 2004; 27: 855-868
- 49 Beljaars L, Meijer DK, Poelstra K. Targeting hepatic stellate cells for cell-specific treatment of liver fibrosis. *Front Biosci* 2002; 7: e214-e222
- 50 Melhem A, Muhanna N, Bishara A, Alvarez CE, Ilan Y, Bishara T, Horani A, Nassar M, Friedman SL, Safadi R. Anti-fibrotic activity of NK cells in experimental liver injury through killing of activated HSC. *J Hepatol* 2006;
- 51 Wang XZ, Chen ZX, Zhang LJ, Chen YX, Li D, Chen FL, Huang YH. Expression of insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor 1 receptor and its intervention by interleukin-10 in experimental hepatic fibrosis. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1287-1291
- 52 Saile B, DiRocco P, Dudas J, El-Armouche H, Sebb H, Eisenbach C, Neubauer K, Ramadori G. IGF-I induces DNA synthesis and apoptosis in rat liver hepatic stellate cells (HSC) but DNA synthesis and proliferation in rat liver myofibroblasts (rMF). *Lab Invest* 2004; 84: 1037-1049

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 •

第二次全国中晚期消化肿瘤学术会议

本刊讯 第二次全国中晚期消化肿瘤学术会议将于2006-08在哈尔滨举行, 现将征文通知公布如下:

1 稿件要求及截稿日期

全文3 000字及摘要800字各1份, 电脑打印(附软盘), 2006-06-15截稿。

2 联系方式

哈尔滨市哈尔滨医科大学二院消化内科 刘冰熔 教授, 电话: 13313695959, E-mail: liubingrong@medmail.com.cn.