

氧化应激与非酒精性脂肪性肝病研究进展

杨丽丽, 柳涛, 王淼, 邢练军, 季光, 郑培永

■背景资料

非酒精性脂肪肝病是一种遗传-环境-代谢应激相关性疾病, 其发病机制尚未完全明确, 多种因素与其发生发展相关, 其中氧化应激对于非酒精性脂肪性肝病的发生发展起着关键作用。

杨丽丽, 柳涛, 王淼, 邢练军, 季光, 郑培永, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科 上海中医药大学脾胃病研究所 上海市 200032

国家自然科学基金资助项目, No. 30772802

上海市教委重点学科基金资助项目, No. J50305

作者贡献分布: 本文文献检索, 资料分析及撰写由杨丽丽完成, 柳涛及王淼协助; 选题、指导、审校由邢练军、季光及郑培永完成。

通讯作者: 郑培永, 200032, 上海市宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科, 上海中医药大学脾胃病研究所. zpychina@sina.com

电话: 021-64385700-1316 传真: 021-64286261

收稿日期: 2009-01-23 修回日期: 2009-02-24

接受日期: 2009-03-02 在线出版日期: 2009-03-28

Progress in research of oxidative stress and non-alcoholic fatty liver disease

Li-Li Yang, Tao Liu, Miao Wang, Lian-Jun Xing, Guang Ji, Pei-Yong Zheng

Li-Li Yang, Tao Liu, Miao Wang, Lian-Jun Xing, Guang Ji, Pei-Yong Zheng, Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30772802, and the Shanghai Leading Academic Discipline Project, No. J50305

Correspondence to: Pei-Yong Zheng, Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China. zpychina@sina.com

Received: 2009-01-23 Revised: 2009-02-24

Accepted: 2009-03-02 Published online: 2009-03-28

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a genetic-environmental-metabolic stress related disease, with its pathogenesis not completely elucidated, whereas oxidative stress plays a major role in the occurrence and development of NAFLD. This article provides a brief review on the role of oxidative stress in NAFLD and its related factors such as the mitochondria, microsomes, lipid peroxidation and uncoupling protein -2.

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; Oxidative stress; Reactive oxygen species

Yang LL, Liu T, Wang M, Xing LJ, Ji G, Zheng PY. Progress in research of oxidative stress and non-alcoholic

fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(9): 896-900

摘要

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种遗传-环境-代谢应激相关性疾病, 其发病机制尚未完全明确, 其中氧化应激对于NAFLD的发生发展起着关键作用。本文对NAFLD与氧化应激及其相关影响因素(如线粒体、微粒体、脂质过氧化、解偶联蛋白-2)作一综述。

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 氧化应激; 活性氧

杨丽丽, 柳涛, 王淼, 邢练军, 季光, 郑培永. 氧化应激与非酒精性脂肪性肝病研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17(9): 896-900

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/896.asp>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除外酒精和其他明确的损肝因素所致的, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征, 包括单纯性脂肪肝以及由其演变的脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)和肝硬化^[1]。目前, NAFLD是导致无症状性转氨酶升高的首要病因, 而且有部分患者会进展至终末期肝病, 有些与肝肿瘤有关而危及生命^[2]。NAFLD是一种遗传-环境-代谢应激相关性疾病, 其发病机制尚未完全明确, 多种因素与其发生发展相关, 其中氧化应激对于NAFLD的发生发展起着关键作用。近年来对NAFLD的观察也表明, 氧化应激在其早期可能已存在致病作用^[3]。

1 氧化应激

细胞呼吸利用氧产生能形成ATP时, 氧衍生的自由基或活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生及其作用超过对其防御或去毒的能力, 这种细胞氧化还原失调造成组织、细胞损伤的状态称为氧化应激^[3]。ROS包括羟基(OH·)、超氧阴离子

■同行评议者

张国梁, 主任医师, 天津市第一中心医院消化内科

基(O^2)、过氧化氢(H_2O_2)等在需氧代谢过程中氧还原产生的主要由氧组成的、氧化性强的物质,其分子外层表面带有1个或数个不成对的电子,具有反应活性很高,作用范围有限,弥散能力低的特点。

在生理状况下ROS的产生量很少,可维持在有利无害的极低水平,履行其生理功能。例如参与生物氧化还原过程的电子传递;介导吞噬细胞杀灭、清除病原微生物;参与细胞内外的信号转导;通过多种机制杀伤肿瘤细胞;有助于清除有毒化合物等。但病理水平下ROS的产生增多,超过抗氧化系统的清除能力出现相对或绝对过剩,其攻击邻近组织、细胞,通过传递1或2个电子氧化大分子物质,引起DNA、蛋白质和脂质等的氧化或再氧化损害,破坏细胞结构和功能的完整性^[4],产生氧化应激。

肝实质细胞中有3个部位可产生ROS: 线粒体、微粒体和过氧化物酶体。NAFLD时氧化应激主要来自增加的氧化反应,包括线粒体脂肪酸的氧化和过氧化反应、以及细胞色素P450 2E1(cytochrome P450 2E1, CYP2E1)和细胞色素P450 4A(cytochrome P450 4A, CYP4A)对长链和超长链脂肪酸的 ω -氧化,当耗尽了有效的抗氧化物质时,便会导致ROS的蓄积,产生氧化应激,加速NAFLD的进展。

2 线粒体与氧化应激

线粒体是肝细胞最重要的细胞器之一,是脂肪酸进行 β -氧化和三羧酸循环、ATP合成和ROS形成的主要场所^[5]。脂肪酸进入细胞后,首先在线粒体外或胞质中被活化,在脂酰CoA合成酶催化下,由ATP提供能量,将脂肪酸转变成脂酰CoA,然后进入线粒体进行氧化。脂酰CoA在 β -氧化过程中使氧化型辅酶(NAD和FAD)转变为还原型(NADH和FADH₂),NADH和FADH₂在线粒体呼吸链电子传递中重新氧化。在正常呼吸状态下,NADH和FADH₂将他的电子传递给呼吸链中的复合物,在这一过程中,这些电子中的绝大多数电子将沿着呼吸链最终传递至细胞色素c氧化酶,与氧和质子结合形成水,但一小部分可漏溢而直接与氧反应形成超氧阴离子自由基和其他ROS^[6]。

线粒体电子传递系统可消耗细胞90%的氧,是氧化应激和ROS形成的主要部位。正常情况下,能量供应充足,线粒体电子转运速度和物质氧化速度可以适应能量需求,氧化还原生成的

能量以ATP形式贮存起来,同时,生成的ROS可被体内的抗氧化剂清除,不对机体产生损伤;但NAFLD时,脂质贮积使血清脂肪酸增多,肝脏对游离脂肪酸摄取的增加使线粒体 β -氧化速度代偿性增加,进而增加ROS的产出,当超过抗氧化物质的清除能力而导致ROS蓄积时,ROS又可把线粒体作为首要的打击靶子,直接损害线粒体膜DNA(mitochondrial DNA, mtDNA),引起其超微结构异常,使线粒体DNA碱基对缺失突变,从而导致肝细胞脂肪代谢失调和ROS的过量产出^[7],形成一恶性循环。ROS还可直接损害线粒体膜呼吸链复合物,而呼吸链复合物的任何一个位点如果电子流受到阻碍,可导致电子直接与氧反应生成 O^2 ,诱致ROS产生并减少ATP生成。

早期脂肪变性的肝脏往往表现为线粒体超微结构损伤^[8],呼吸链复合物含量及活性下降,合成ATP功能障碍。Pérez-Carreras *et al*^[9]研究中测得NAFLD患者呼吸链复合物活性比对照组降低了30%-50%,且线粒体有不规则肿胀,内嵴排列紊乱、溶解、断裂。在低胆碱饮食诱导的NAFLD动物模型中, H_2O_2 的产生显著增加,线粒体呼吸链复合物I活性降低了35%^[10]。Hayashi *et al*^[11]研究发现NAFLD患者线粒体的超微结构异常,线粒体呼吸链活性下降和氧化磷酸化缺陷,导致电子在呼吸链流动中阻断而被传递到分子氧,产生超氧化离子和过氧化氢,最终导致线粒体肿胀、破裂。

3 微粒体与氧化应激

微粒体是ROS产生的另一个重要场所。在肝脏摄取脂肪酸过多或线粒体氧化系统活性受抑制时,线粒体外脂肪酸氧化系统如微粒体氧化系统等起非常重要的作用。细胞色素氧化酶P450(CYP2E1, CYP4A)是微粒体氧化体系的关键酶,其中CYP2E1的表达受瘦素诱导而被胰岛素负调控,CYP4A则被过氧化物酶体增殖激活受体诱导。CYP4A能催化长链脂肪酸和极长链脂肪酸生成具毒性的二羟基脂肪酸及其他生物活性的 ω -羟基化代谢物、超氧化物和 H_2O_2 。其中二羟基脂肪酸被过氧化物酶降解,产生短链酰基CoA和酰基CoA,而酰基CoA可作为肝内脂肪酸氧化系统某些酶的配体^[12],具有控制基因诱导的作用,增加肝细胞对“二次打击”的易感性。 H_2O_2 等ROS类通过蓄积对机体造成各种损伤,产生氧化应激。

■ 研发前沿

氧化应激对非酒精性脂肪性肝病发生发展起着重要的作用,其具体作用机制错综复杂,如何有效阻断氧化应激对非酒精性脂肪性肝病的进一步损伤是当前面临的严峻挑战。

■创新盘点

本文对氧化应激的相关影响因素如线粒体、微粒体、脂质过氧化、解偶联蛋白-2及其这些相关因素在非酒精性脂肪性肝病发生发展中的作用进行了逐一说明。

CYP2E1是细胞色素氧化酶P450的2E1亚型,其在氧化应激和脂质过氧化过程中起重要的作用,NAFLD中肝脏的CYP2E1活性增强^[13]。人的CYP2E1的分子质量为56.9 kDa,主要分布在成人肝脏,并且富集于肝小叶中心区域,其参与脂肪酸在微粒体的 ω -氧化,能降低分子氧含量,产生过氧化物如 H_2O_2 、OH-等ROS类,此作用如果不被有效的抗氧化剂阻断,就可产生氧化应激^[14]。NASH患者普遍存在CYP2E1的过表达,这可能与胰岛素抵抗使肝细胞膜对胰岛素敏感性降低有关^[15]。在离体培养的肝细胞也观察到CYP2E1的过表达减少了胰岛素受体底物-1和胰岛素受体底物-2的酪氨酸磷酸化而增加其丝氨酸磷酸化^[16]。游离脂肪酸是CYP2E1的基质也是其诱导剂,其通过使CYP2E1表达增加,导致大量ROS释放^[11]。CYP2E1的过表达可造成肝毒性和线粒体的损伤,同时由CYP2E1产生的ROS通过扩散作用,激活肝星状细胞形成肝纤维化^[17]。

CYP2E1抑制剂可以对抗由于乙醇、游离脂肪酸等诱导的CYP2E1过表达而致的氧化应激和脂质过氧化^[18]对细胞起保护作用,补充抗氧化剂亦可提供保护作用。而且在人肝脏实验性NASH模型中,CYP2E1分布在小静脉周边区域,与肝细胞损伤最严重的部位相一致^[19],证明微粒体中的氧化应激可引起细胞损伤。

4 氧化应激与脂质过氧化

氧化应激可增加脂质过氧化产物和细胞因子的释放,介导NAFLD的发生发展^[20]。由各种原因导致的ROS生成过多而蓄积时将导致ROS与多聚不饱和脂肪酸(poly-unsaturated fatty acids, PUFAs)作用启动细胞内脂质过氧化反应,此时ROS与生物膜的磷脂、酶和膜受体相关PUFAs的侧链及核酸等大分子物质反应形成脂质过氧化产物,从而使细胞膜的流动性和通透性、细胞的结构和功能发生改变。ROS可与线粒体的PUFAs发生脂质过氧化反应,减弱线粒体呼吸链活性,从而增加细胞氧化应激,产生更多的ROS而加重脂质过氧化反应。脂质过氧化产物可进一步损害线粒体呼吸链复合物,直接或间接的损伤mtDNA,这会导致更多的ROS产生而陷入一个恶性循环^[21]。PUFAs过氧化还可促进动物模型ApoB在内质网后、分泌前的蛋白溶解,而减少极低密度脂蛋白的分泌,加重甘油三酯在肝脏内的积聚。脂质过氧化反应可诱致中性白

细胞对脂质的趋化产生炎性浸润使肝脏发生炎症、坏死和还可激活库普弗细胞和星状细胞促进肝纤维化^[22-23]。脂质过氧化反应还可消耗细胞内的抗氧化物,导致谷胱甘肽和维生素E缺乏,使ROS的灭活发生障碍而增多。

丙二醛(malonyl-dialdehyde, MDA)和壬烯(4-hydroxynonenal, HNE)是两个强毒力的脂质过氧化产物,他们的半寿期较ROS长,且能弥散到细胞内、外其他靶位,扩大氧化应激的损害。二者均是双功能因子,可直接或通过与蛋白质结合形成交链导致免疫应答,还可使包括细胞骨架蛋白在内的蛋白质发生交联,形成Mallory小体,进而诱发自身免疫反应。MDA和HNE又可激活库普弗细胞和星状细胞,促进胶原纤维合成,形成纤维化甚至肝硬化^[24]。另外HNE还具有中性粒细胞趋化作用,能导致肝小叶内中性粒细胞浸润^[25]。Yesilova *et al*^[26]证实,NAFLD患者MDA含量增高,而且与肝组织炎症、坏死及纤维化呈显著正相关。因此,氧化应激、脂质过氧化在NAFLD发病机制中的作用不容忽视。

5 解偶联蛋白-2与氧化应激

解偶联蛋白-2(uncoupling protein-2, UCP-2)是一种位于线粒体内膜上的载体蛋白,介导质子漏,使ATP合成解偶联^[27],对ROS产生起负性调节作用,其基因位于人类11号染色体,鼠类7号染色体上,该基因区与肥胖有关^[28]。ROS和脂质过氧化产物生成增加到一定数量时,肝脏发生氧化应激,启动适应机制,使线粒体UCP-2表达上升,抑制ROS生成,促进脂质氧化,减少脂质过氧化产物的生成,调节机体能量代谢使脂肪酸氧化,以热量的形式释放出去。正常肝组织中只有库普弗细胞表达UCP-2,但Horimoto *et al*^[29]研究发现库普弗细胞并不是肝组织中惟一表达UCP-2的细胞,肝细胞和胆管上皮细胞也有表达。UCP-2可以调节线粒体内膜上的质子跨膜转运,增加线粒体内膜的质子漏过率,进一步影响ATP合成。线粒体内经三羧酸循环产生的还原当量沿呼吸链传递时释放出的能量,可将 H^+ 跨线粒体内膜从基质转移至膜间隙,形成一个跨膜电化学梯度,UCP-2介导质子的跨膜内流,使ATP合成酶催化ADP磷酸化为ATP所需的电化学梯度降低,ADP磷酸化合成ATP效率下降,氧化与磷酸化解偶联^[30]。Yang *et al*^[31]进行的实验也发现,脂肪变性的肝细胞中UCP-2表达增多,其线粒体ATP含量较对照组下降15%。NAFLD时线粒体

中UCP-2表达上升为一种适应性反应, 因为甘油三酯的合成需供给ATP, UCP-2使ATP的合成解偶联, 故有助于抑制脂质合成, 限制脂质在肝细胞内沉积, 从而阻止NAFLD的发生和发展, 而且ATP合成解偶联, 可降低线粒体4期呼吸的氧化还原压力, 限制ROS的产生, 减少脂质氧化。

但是, 在肝脏环境急剧变化时, 却可能因为UCP-2使ATP合成受抑制, 导致肝细胞内ATP降低甚至耗竭, 而ATP有助于维持细胞的紧密性和活力, 在短暂缺血、能量需求急剧增加、应激等情况下ATP供不应求, 则肝细胞对坏死更加敏感。因此, 非酒精性脂肪性肝病中UCP-2表达增加是一把“双刃剑”。Fülöp *et al*^[32]报道尽管脂肪肝线粒体中UCP-2表达增多可使Fas介导的损伤加剧, 但UCP-2的减少将使脂肪肝处于持续的氧化应激状态。

6 结论

随着“二次打击”学说的提出, 氧化应激在非酒精性脂肪性肝病发病机制中的作用日益受到重视。其作用机制非常复杂, 各种影响因素之间存在着潜在的联系且相互作用, 互为因果。目前, 国内外众多学者在治疗由ROS蓄积造成的氧化应激损伤上, 大多从单一的作用途径着手, 如给予抗氧化的药物、改善线粒体功能的药物、降低CYP2E1含量的药物, 这些药物均能在一定程度上降低氧化应激损伤, 改善NAFLD的病理生理指标, 但其并不能消除氧化应激。因此找到一种能多基因、多靶点完全有效阻断NAFLD氧化应激的药物, 是我们近阶段将要面临的挑战。

7 参考文献

- 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 161-163
- Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: pathologic features and differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 2005; 22: 330-338
- 曾民德. 脂肪性肝病的氧化应激及其治疗对策. 国外医学·消化系疾病分册 2005; 25: 263-266
- 范建高, 曾民德. 脂肪性肝病. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2005; 489
- Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 57-69
- McKenzie M, Liolitsa D, Hanna MG. Mitochondrial disease: mutations and mechanisms. *Neurochem Res* 2004; 29: 589-600
- Serviddio G, Sastre J, Bellanti F, Viña J, Vendemiale G, Altomare E. Mitochondrial involvement in non-alcoholic steatohepatitis. *Mol Aspects Med* 2008; 29: 22-35
- Kojima H, Sakurai S, Uemura M, Fukui H,

- Morimoto H, Tamagawa Y. Mitochondrial abnormality and oxidative stress in nonalcoholic steatohepatitis. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31: S61-S66
- Pérez-Carreras M, Del Hoyo P, Martín MA, Rubio JC, Martín A, Castellano G, Colina F, Arenas J, Solis-Herruzo JA. Defective hepatic mitochondrial respiratory chain in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003; 38: 999-1007
- Petrosillo G, Portincasa P, Grattagliano I, Casanova G, Matera M, Ruggiero FM, Ferri D, Paradies G. Mitochondrial dysfunction in rat with nonalcoholic fatty liver Involvement of complex I, reactive oxygen species and cardiolipin. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1767: 1260-1267
- Hayashi S, Yasui H, Sakurai H. Essential role of singlet oxygen species in cytochrome P450-dependent substrate oxygenation by rat liver microsomes. *Drug Metab Pharmacokinet* 2005; 20: 14-23
- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-1231
- Promptila N, Wittayalerpanya S, Komolmit P. Hepatic cytochrome P450 2E1 activity in nonalcoholic fatty liver disease. *J Med Assoc Thai* 2008; 91: 733-738
- Robertson G, Leclercq I, Farrell GC. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. II. Cytochrome P-450 enzymes and oxidative stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: G1135-G1139
- Woodcroft KJ, Hafner MS, Novak RF. Insulin signaling in the transcriptional and posttranscriptional regulation of CYP2E1 expression. *Hepatology* 2002; 35: 263-273
- Schattenberg JM, Wang Y, Singh R, Rigoli RM, Czaja MJ. Hepatocyte CYP2E1 overexpression and steatohepatitis lead to impaired hepatic insulin signaling. *J Biol Chem* 2005; 280: 9887-9894
- Wu D, Cederbaum AI. Oxidative stress mediated toxicity exerted by ethanol-inducible CYP2E1. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 207: 70-76
- Gonzalez FJ. Role of cytochromes P450 in chemical toxicity and oxidative stress: studies with CYP2E1. *Mutat Res* 2005; 569: 101-110
- Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2467-2474
- Pessayre D. Role of mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22 Suppl 1: S20-S27
- Begrache K, Igoudjil A, Pessayre D, Fromenty B. Mitochondrial dysfunction in NASH: causes, consequences and possible means to prevent it. *Mitochondrion* 2006; 6: 1-28
- Lieber CS. Alcoholic fatty liver: its pathogenesis and mechanism of progression to inflammation and fibrosis. *Alcohol* 2004; 34: 9-19
- Haufroid V, Ligoeka D, Buysschaert M, Horsmans Y, Lison D. Cytochrome P4502E1 (CYP2E1) expression in peripheral blood lymphocytes: evaluation in hepatitis C and diabetes. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 29-33
- Niemelä O, Parkkila S, Juvonen RO, Viitala K, Gelboin HV, Pasanen M. Cytochromes P450 2A6, 2E1, and 3A and production of protein-aldehyde adducts in the liver of patients with alcoholic and non-alcoholic liver

■名词解释

氧化应激: 细胞呼吸利用氧产生能形成ATP时, 氧衍生的自由基或活性氧的产生及其作用超过对其防御或去毒的能力, 这种细胞氧化还原失调造成组织、细胞损伤的状态称为氧化应激。

■同行评价

本综述选题较好,论述全面,对临床医生的研究工作有很好指导作用.

- diseases. *J Hepatol* 2000; 33: 893-901
- 25 Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1467-1476
- 26 Yesilova Z, Yaman H, Oktenli C, Ozcan A, Uygun A, Cakir E, Sanisoglu SY, Erdil A, Ates Y, Aslan M, Musabak U, Erbil MK, Karaeren N, Dagalp K. Systemic markers of lipid peroxidation and antioxidants in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 850-855
- 27 Serviddio G, Bellanti F, Tamborra R, Rollo T, Capitanio N, Romano AD, Sastre J, Vendemiale G, Altomare E. Uncoupling protein-2 (UCP2) induces mitochondrial proton leak and increases susceptibility of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) liver to ischaemia-reperfusion injury. *Gut* 2008; 57: 957-965
- 28 Saleh MC, Wheeler MB, Chan CB. Uncoupling protein-2: evidence for its function as a metabolic regulator. *Diabetologia* 2002; 45: 174-187
- 29 Horimoto M, Fülöp P, Derdák Z, Wands JR, Baffy G. Uncoupling protein-2 deficiency promotes oxidant stress and delays liver regeneration in mice. *Hepatology* 2004; 39: 386-392
- 30 Chan CB, Saleh MC, Koshkin V, Wheeler MB. Uncoupling protein 2 and islet function. *Diabetes* 2004; 53 Suppl 1: S136-S142
- 31 Yang S, Zhu H, Li Y, Lin H, Gabrielson K, Trush MA, Diehl AM. Mitochondrial adaptations to obesity-related oxidant stress. *Arch Biochem Biophys* 2000; 378: 259-268
- 32 Fülöp P, Derdák Z, Sheets A, Sabo E, Berthiaume EP, Resnick MB, Wands JR, Paragh G, Baffy G. Lack of UCP2 reduces Fas-mediated liver injury in ob/ob mice and reveals importance of cell-specific UCP2 expression. *Hepatology* 2006; 44: 592-601

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

第九次全国消化系统疾病学术会议征文通知

本刊讯 中华医学会消化病学分会定于2009-12-04/06在广州市召开第九次全国消化系统疾病学术会议. 现将会议的征文内容及有关事项通知如下:

1 征文内容

与消化系统疾病有关的流行病学、基础及临床研究. (1)功能性胃肠疾病及动力障碍性胃肠病(包括胃食管反流病); (2)幽门螺杆菌及其相关疾病; (3)胰腺疾病; (4)肝胆疾病; (5)胃肠道肿瘤; (6)炎症性肠病; (7)胃肠激素; (8)消化疾病介入治疗; (9)青年委员会专场(全部用英文交流).

2 征文要求

(1)报送的论文要求800字左右的中文摘要一份, 摘要内容包括: 目的、方法、结果、结论, 注明作者姓名、单位及邮编, 论文文责自负. 投青年会专场的论文必须附相应的英文摘要, 第一作者年龄须在45周岁以下(1964-11后出生). (2)凡已在全国性学术会议或全国公开发行的刊物上发表过的论文不予受理. (3)通过本次会议专用网站报送电子文稿及报名注册, 会议不接受书面投稿. 要求作者本人通过会议网站上传稿件并留下联系方式, 会议网址: <http://www.csge.org.cn>. (4)截稿日期: 2009-09-15.

希望各地委员积极、认真组织所在地区医生踊跃投稿并参会.