

熊去氧胆酸减弱日本血吸虫诱导的肝纤维化

王学国, 黎东明, 赵红岩, 林师佈, 黄小龙, 杨青壮, 李旺, 杨彦

背景资料

虽然血吸虫病在我国已很少流行, 但是在长江流域等地区仍有血吸虫的存在, 而且血吸虫病也是世界上第3大流行性寄生虫病。日本血吸虫的感染是导致肝纤维化、门静脉高压和静脉曲张出血的主要因素。虽然抗寄生虫的治疗可以杀灭血吸虫, 但是门静脉的高压、肝脏中沉积的虫卵和他的不良反应仍然存在, 因此迫切的需要一种新的治疗血吸虫肝纤维化的药物。

王学国, 黎东明, 赵红岩, 海南医学院第二附属医院肝胆外科 海南省海口市 570311

林师佈, 黄小龙, 杨青壮, 李旺, 杨彦, 海南医学院第一附属医院肝胆胰外科 海南省海口市 570102

王学国, 主治医师, 主要从事肝纤维化与肝癌方向的研究。

基金项目: 海南省自然科学基金资助项目, No. 20168299.

作者贡献分布: 此课题由王学国与杨彦设计; 研究过程由王学国、黎东明、赵红岩、林师佈完成; 数据分析由黄小龙、杨青壮及李旺完成; 论文写作由王学国与杨彦完成; 试剂提供由杨彦完成。

通讯作者: 杨彦, 副主任医师, 570102, 海南省海口市龙华区龙华路31号, 海南医学院第一附属医院肝脏外科。hkyangyan7503@163.com

收稿日期: 2017-08-02

修回日期: 2017-08-24

接受日期: 2017-09-07

在线出版日期: 2017-10-08

Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, 31 Longhua Road, Longhua District, Haikou 570102, Hainan Province, China. hkyangyan7503@163.com

Received: 2017-08-02

Revised: 2017-08-24

Accepted: 2017-09-07

Published online: 2017-10-08

Abstract

AIM

To evaluate the therapeutic effect of ursodeoxycholic acid (UDCA) on liver fibrosis induced by *Schistosoma japonicum*.

METHODS

Sixty-seven 6-8-week-old female C57BL/6J mice were randomly divided into a control group, an infection group, and three UDCA treatment groups ($n = 13$ or 14 each). Liver fibrosis was induced in mice of all groups except the control group by abdominal infection with *Schistosoma japonicum*. UDCA at 50, 90 and 140 mg/(kg·d) was intragastrically given to the three UDCA treatment groups. Eight weeks after treatment, serum aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), hyaluronic acid (HA), and laminin (LN) were measured; collagen fiber was stained by Masson's trichromatic staining to detect the change in collagen fiber area; and the expression of type I collagen (COL1) and α -smooth muscle actin (α -SMA) in liver tissues was detected by immunohistochemical method.

RESULTS

After UDCA treatment, serum levels of AST, ALT, HA, and LN were significantly

Ursodeoxycholic acid alleviates *Schistosoma japonicum* induced liver fibrosis in mice

Xue-Guo Wang, Dong-Ming Li, Hong-Yan Zhao, Shi-Bu Lin, Xiao-Long Huang, Qing-Zhuang Yang, Wang Li, Yan Yang

Xue-Guo Wang, Dong-Ming Li, Hong-Yan Zhao, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570311, Hainan Province, China

Shi-Bu Lin, Xiao-Long Huang, Qing-Zhuang Yang, Wang Li, Yan Yang, Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, Hainan Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Hainan Province, No. 20168299.

Correspondence to: Yan Yang, Associate Chief Physician,

同行评议者

金博, 主任医师, 解放军第309医院(总参谋部总医院)消化内科; 张明辉, 教授, 主任医师, 唐山市人民医院感染性疾病科; 赵铁建, 教授, 广西中医药大学基础医学院生理学教研室

reduced; liver fibrous septa became thinner or disappeared; and the number of diffuse cirrhosis nodules and the area of collagen became significantly lower ($P < 0.05$). Immunohistochemical staining showed that COL1 and α -SMA expression was significantly decreased ($P < 0.05$), in a concentration dependent manner.

CONCLUSION

UDCA alleviates schistosomiasis liver fibrosis, mainly by protecting the liver and reducing liver damage and extracellular matrix synthesis.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ursodeoxycholic acid; Schistosomiasis liver fibrosis; Therapeutic effect

Wang XG, Li DM, Zhao HY, Lin SB, Huang XL, Yang QZ, Li W, Yang Y. Ursodeoxycholic acid alleviates *Schistosoma japonicum* induced liver fibrosis in mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(28): 2544-2550 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i28/2544.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i28.2544>

摘要

目的

研究熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)对血吸虫肝纤维化的治疗作用。

方法

正常6-8周龄♀C57BL/6J小鼠67只, 随机分为正常组、感染组、感染组+UDCA1、感染组+UDCA2、感染组+UDCA3, 每组13-14只。小鼠经腹部感染构建肝纤维化模型。各组给予相应浓度UDCA溶液, 灌胃8 wk后, 检测血清损伤指标天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、纤维化指标透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层黏蛋白(laminin, LN), 胶原纤维染色(Masson三色染色)观察各组胶原纤维面积比变化; 免疫组织化学法检测Col1及 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)在小鼠肝组织中的表达。

结果

8 wk后, UDCA处理后, 血清AST、ALT、HA和LN有明显降低($P < 0.05$); 肝组织纤维间隔变细或消失, 形成弥漫性肝硬化结节减少, 胶原面积比降低($P < 0.05$); 免疫组织化学结果显示, 用药后Col1及 α -SMA阳性表达减少,

图像软件半定量分析结果显示差异有显著性($P < 0.05$), 且这种结果有浓度依赖性。

结论

UDCA对血吸虫肝纤维化有明显的改善作用, 主要是通过保护肝脏、减轻肝损伤, 降低细胞外基质合成等途径减弱肝纤维化的进程。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 熊去氧胆酸; 血吸虫肝纤维化; 治疗作用

核心提要: 熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)对血吸虫肝纤维化有明显的改善作用, UDCA处理后, 血清谷草转氨酶、谷丙转氨酶、明质酸和层黏连蛋白有明显降低; 肝组织纤维间隔变细或消失, 形成弥漫性肝硬化结节减少, 胶原面积比降低; 用药后肝脏中Col1及平滑肌肌动蛋白阳性表达减少, 图像软件半定量分析结果显示差异有显著性主要是通过保护肝脏、减轻肝损伤, 降低细胞外基质合成等途径减弱肝纤维化的进程。

王学国, 黎东明, 赵红岩, 林师佑, 黄小龙, 杨青壮, 李旺, 杨彦. 熊去氧胆酸减弱日本血吸虫诱导的肝纤维化. *世界华人消化杂志* 2017; 25(28): 2544-2550 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i28/2544.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i28.2544>

0 引言

肝纤维化是一种慢性肝脏疾病, 其实质是细胞外基质的过度积累和疤痕的形成。引起肝纤维化的因素很多包括乙型肝炎、丙型肝炎、酒精、药物和寄生虫感染等^[1]。肝纤维化如不经过治疗可发展成肝硬化、肝细胞癌, 肝硬化是一种不可逆过程而肝纤维化是一种可逆过程, 因此在肝纤维化时进行干预、逆转和阻断是治疗肝硬化的有效方法。作为细胞外基质的主要来源, 纤维母细胞的增殖和活化是极其重要的^[2]。这些细胞外基质产生的纤维母细胞只有在肝脏损伤时产生而在正常的生理状态下不会产生。消除活化的肝星状细胞可以明显减弱四氯化碳(CCl_4)和胆管结扎诱导的肝纤维化。虽然肝星状细胞是在纤维发生过程中极其重要, 但是他不是纤维母细胞的唯一来源, 静脉纤维母细胞和骨髓来源的胶原产生细胞也可以分化为纤维母细胞并作为细胞外基质的主要

研究前沿

本文首次研究了熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)对血吸虫肝纤维化的作用。但是深层机制需要进一步探究。

■ 相关报道

UDCA广泛应用于原发性胆硬化和原发性硬化性胆管炎患者的治疗, 并具有良好的安全性。此外临床荟萃分析也说明UDCA可以明显治疗脂肪性肝病。此外, 也有研究表明, UDCA降低了肝移植后的胆管硬化。

表 1 各组血清中ALT、AST、HA和LN的含量

分组	ALT(U/L)	AST(U/L)	HA(ng/mL)	LN(ng/mL)
正常组	28.16 ± 5.18	46.24 ± 5.32	163.45 ± 12.61	100.43 ± 8.85
感染组	81.24 ± 10.43 ^a	86.79 ± 10.01 ^a	285.39 ± 23.31 ^a	250.27 ± 24.42 ^a
感染组+UDCA1	65.19 ± 7.27 ^c	72.15 ± 7.37 ^{ac}	246.73 ± 18.47 ^c	214.69 ± 18.41 ^c
感染组+UDCA2	42.53 ± 6.52 ^e	60.11 ± 6.08 ^e	215.28 ± 15.46 ^e	166.85 ± 15.56 ^e
感染组+UDCA3	30.72 ± 5.01 ^g	49.23 ± 5.16 ^g	180.61 ± 9.39 ^g	119.76 ± 10.13 ^g

^a*P*<0.05 vs 正常组; ^c*P*<0.05 vs 感染组; ^a*P*<0.05 vs 感染组+UDCA1; ^g*P*<0.05 vs 感染组+UDCA2. UDCA: 熊去氧胆酸; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; HA: 透明质酸; LN: 层粘连蛋白。

来源^[3]。虽然血吸虫病在我国已很少流行, 但是在长江流域等地区仍有血吸虫的存在, 而且血吸虫病也是世界上第3大流行性寄生虫病。据世界卫生组织显示, 全球共有200万人感染血吸虫病, 60%患者有临床症状, 10%的患者已出现严重症状^[4]。日本血吸虫的感染是导致肝纤维化、门静脉高压和静脉曲张出血的主要因素, 虽然抗寄生虫的治疗可以杀灭血吸虫, 但是门静脉的高压、肝脏中沉积的虫卵和其不良反应仍然存在, 因此需要一种新的治疗血吸虫肝纤维化的药物^[5]。虽然治疗肝纤维化的药物很多, 但针对血吸虫引起的肝纤维化还没有标准的治疗方案。熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)是一种结合型天然胆汁酸, 广泛存在于人和动物的胆汁中, 具有保护肝细胞, 拮抗疏水性胆汁酸的细胞毒作用, 促进胆汁酸转运和分泌, 以及抗细胞凋亡作用^[6]。已有研究^[7]显示, UDCA可以降低机体毒性胆汁酸的浓度并抑制胆汁酸在肠道重吸收来治疗原发性胆汁性肝硬化患者。黄黎黎等^[8]选取慢性乙型肝炎肝硬化患者, 用UDCA给药, 研究发现UDCA可改善乙型肝炎肝硬化肝功能, 改善病情。总之, UDCA可以治疗各种肝病疾病, 但是其治疗肝纤维化的机制尚不清楚。

1 材料和方法

1.1 材料 实验动物与分组: 健康6-8周龄♀ C57BL/6J小鼠若干只, 体质量18-20 g, 购自湖北省疾病预防控制中心, 每组13-14只。随机分为5组: 正常组(12只)、感染组(13只, 经腹部感染小鼠25条±2条)、感染组+UDCA1[14只, 经腹部感染小鼠25条±2条, 每周灌注2次UDCA 50 mg/(kg·d)]、感染组+UDCA2[14只, 经腹部感染小鼠25条±2条, 每周灌注2次UDCA 90 mg/(kg·d)]、感染组+UDCA3[14只, 经腹

部感染小鼠25条±2条, 每周灌注2次UDCA 140 mg/(kg·d)]。α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA)和Col1的组化抗体Abcam公司; 血清肝纤维化指标检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所; UDCA由海南医学院第一附属医院药剂科提供。

1.2 方法

1.2.1 造模及给药: 用于造日本血吸虫肝纤维化造模的日本血吸虫是由阳性钉螺(购自江西省血防所)逸出, 血吸虫逸出后肉眼观察到尾蚴在游动, 活性较好。用传统方法感染血吸虫, 在感染的同时各给药组给予不同浓度的药物灌胃, 正常组和模型组给予等量蒸馏水。各组小鼠自由饮水、摄食。在无特定病原菌条件下饲养。

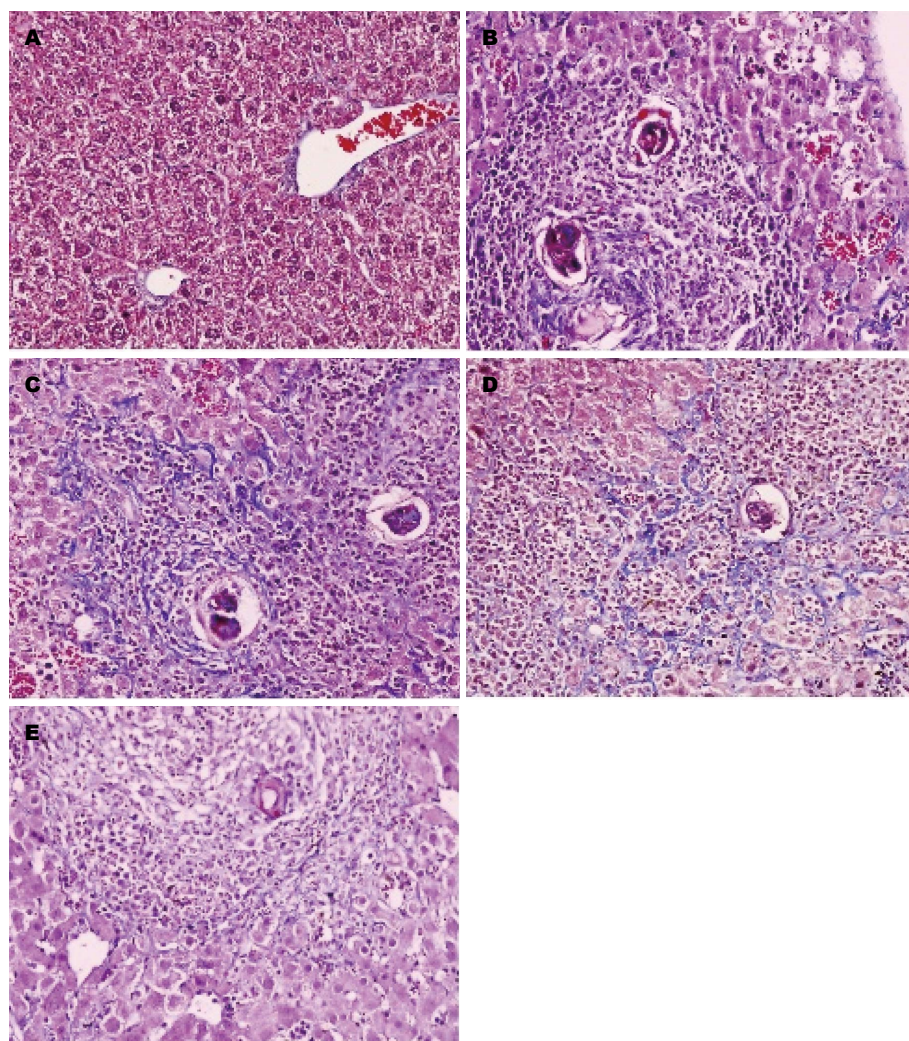
1.2.2 取材: 56 d后取血清和肝脏测定相关指标。血清分装后在-20 ℃冰箱内保存, 肝脏标本取右叶相同的部分, 用4%多聚甲醛固定, 石蜡包埋后制作病理切片, 统计分析。

1.2.3 检测指标: 肝脏损伤: 丙氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, AST), 采用酶标仪测吸光度, 最后换算出ALT和AST的含量; 血清肝纤维化标志: 透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层粘连蛋白(laminin, LN), 用试剂盒检测各组小鼠中HA和LN的含量, 统计分析。

统计学处理 所有数据均用SPSS19.0统计软件处理, 结果用mean±SD表示。2组计量资料进行比较采用*t*检验, 2组计数资料进行比较采用χ²检验, 计数资料以率(%)表示。 *P*<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 UDCA对血吸虫肝纤维化小鼠血清ALT、AST、HA和LN水平的影响 由表1可见, 与正常组相比, 感染组小鼠血清中ALT、AST、HA和



创新点

本研究发现肝脏损伤和肝纤维化的指标均降低,表明UDCA可以明显改善血吸虫感染小鼠的肝损伤和纤维化程度. UDCA可能作为一种治疗血吸虫肝纤维化的方案在临床推广,需要更多的实验证明其结果并研究其深入的作用机制.

图 1 各组小鼠肝脏Masson染色图片($\times 40$). A: 正常组; B: 感染组; C: 感染组+UDCA1; D: 感染组+UDCA2; E: 感染组+UDCA3. UDCA: 熊去氧胆酸.

表 2 各组肝脏纤维化情况

分组	0期	1期	2期	3期	4期	纤维化面积统计值(%)
正常组	10	2	0	0	0	0.56 ± 0.63
感染组	0	0	4	4	5	12.45 ± 1.82^a
感染组+UDCA1	0	3	4	4	3	10.31 ± 1.59^c
感染组+UDCA2	1	4	5	3	1	7.26 ± 1.03^e
感染组+UDCA3	2	5	5	2	0	4.02 ± 1.14^g

^a $P < 0.05$ vs 正常组; ^c $P < 0.05$ vs 感染组; ^e $P < 0.05$ vs 感染组+UDCA1; ^g $P < 0.05$ vs 感染组+UDCA2. UDCA: 熊去氧胆酸.

LN的水平明显升高. 与感染组比较, 各给药组小鼠血清中ALT、AST、HA和LN的水平均显著降低, 提示UDCA有减弱肝脏损伤、改善肝纤维化的作用, 且这种改善作用有浓度依赖性.

2.2 UDCA对血吸虫肝纤维化小鼠肝纤维化形态学的影响

由图1, 表2可知, 正常组肝小

叶、汇管区结构正常, 发现肝细胞未见明显变性、坏死, 无淤胆, 无急慢性炎细胞浸润及纤维间隔形成等病理改变. 感染8 wk后, 病理组织学检查结果均可见明显的纤维增生, 提示肝纤维化模型已形成. 连续给药8 wk后, 感染组+UDCA1组肝脏均可见肝纤维化, 但较感染组

应用要点
本文为治疗血吸虫肝纤维化提供了新思路和治疗靶点.

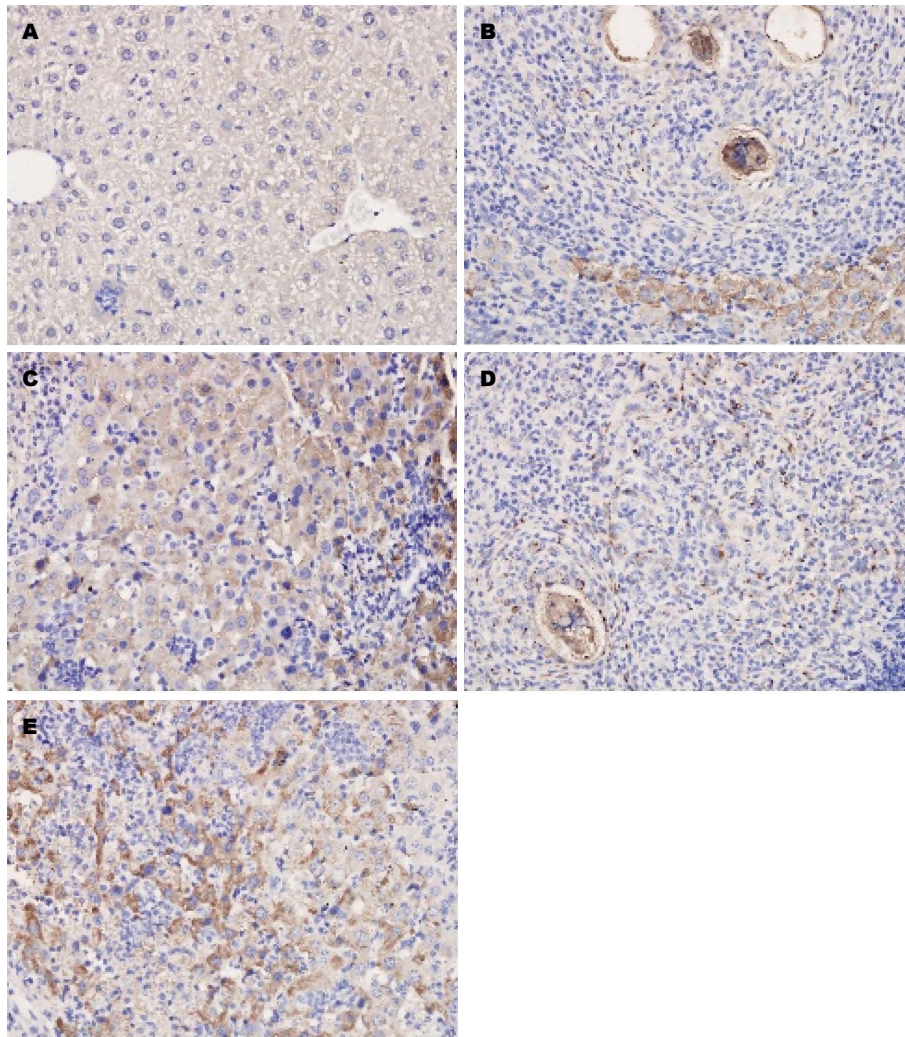


图 2 各组小鼠肝脏Col1免疫组织化学染色图片($\times 40$). A: 正常组; B: 感染组; C: 感染组+UDCA1; D: 感染组+UDCA2; E: 感染组+UDCA3. UDCA: 熊去氧胆酸.

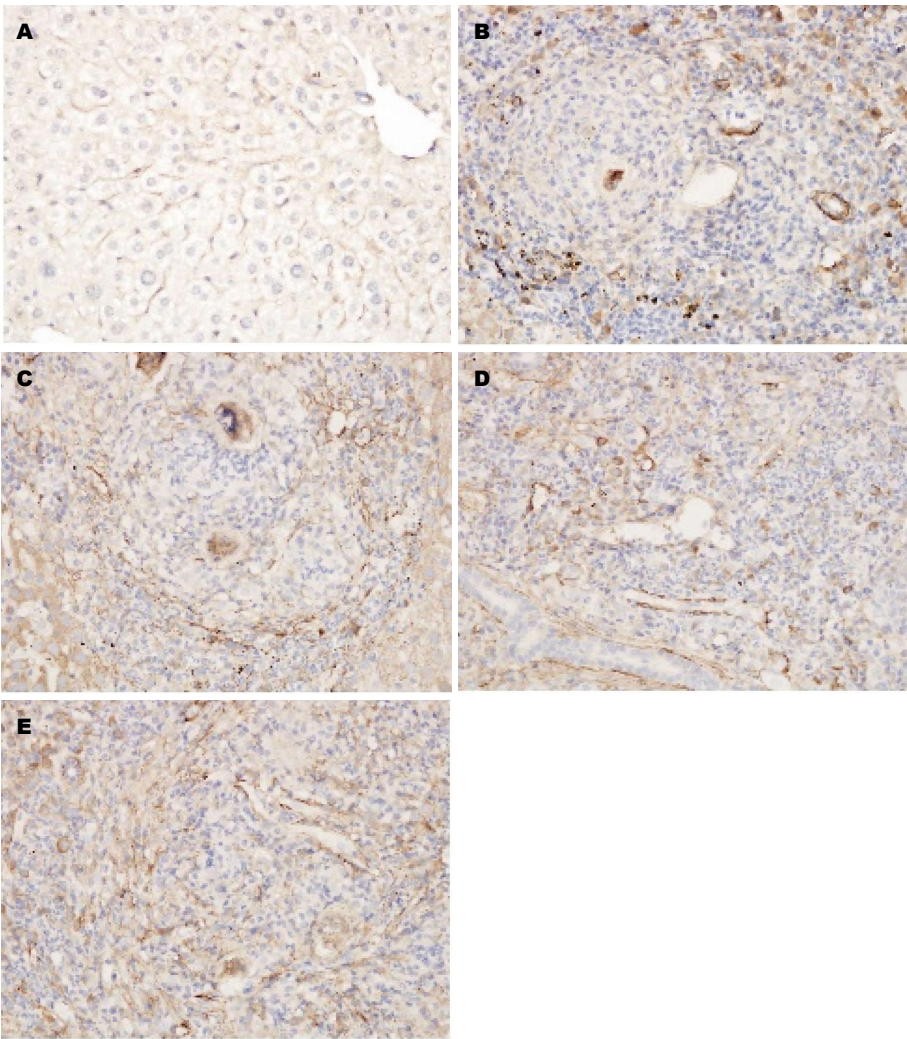
减弱. 感染组+UDCA2组肝脏中度纤维化, 较感染组+UDCA1组减弱. 感染组+UDCA 3组小鼠肝脏内只有轻微纤维组织增生. 综合上述结果, UDCA对小鼠肝组织肝脏纤维化形态学变化有改善作用(图2, 3). 感染血吸虫后, 感染组较对照组胶原面积比、 α -SMA、Col1的表达均明显增高. 治疗后各项指标均较感染组明显降低, 且有浓度依赖性, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表3).

3 讨论

肝纤维化是一种严重的公众健康问题需要一种有效的治疗手段, 逆转纤维化为治疗纤维化提供了潜在的新策略. 肝纤维化是一种多细胞对纤维化应答的结果. 其中肝星状细胞在其中起着关键的作用. 在肝纤维化过程中肝星状细胞由静止状态转变为活化状态, 胶原蛋白分泌

增多, α -SMA合成增多. 肝脏损伤也可以引起多细胞的应答, 包括常驻细胞和免疫细胞的浸润, 这些细胞间的相互作用要么促进了肝脏的损失要么促进肝纤维化^[9]. 希望未来的研究集中在逆转不同细胞类型和分子之间的相互作用来产生新的治疗纤维化的策略.

UDCA表现出广泛的细胞作用, 包括抗细胞凋亡和抗炎作用, 但这些以前仅在肝细胞中描述. 有趣的是, 以前的研究^[10]发现UDCA增加NO的产生并抑制人血管内皮素-1的产生, 这表明UDCA可能会对这些细胞产生细胞保护作用. UDCA广泛应用于原发性硬化性胆管炎患者的治疗, 并具有良好的安全性. 此外临床荟萃分析^[11]也说明UDCA可以明显治疗脂肪性肝病. 此外, 也有研究^[12]表明, UDCA降低了肝移植后的胆管硬化. UDCA的临床特性包括抗凋亡作用、降低血清肿瘤坏死因子- α 浓度、减少内质



同行评价
本研究首次说明了UDCA对血吸虫肝病的潜在治疗效果, 为临床治疗血吸虫提供实验依据.

图 3 各组小鼠肝脏α-SMA免疫组织化学染色图片(×40). A: 正常组; B: 感染组; C: 感染组+UDCA1; D: 感染组+UDCA2; E: 感染组+UDCA3. UDCA: 熊去氧胆酸; α-SMA: α-平滑肌肌动蛋白.

表 3 各组肝脏中胶原面积、α-SMA和Col1表达

分组	胶原面积比(%)	α-SMA(阳性密度)	Col1(阳性密度)
正常组	1.64 ± 0.27	2.03 ± 0.37	5.32 ± 1.21
感染组	9.82 ± 1.38 ^a	31.25 ± 2.46 ^a	41.28 ± 3.36 ^a
感染组+UDCA1	7.45 ± 1.04 ^c	20.19 ± 2.05 ^c	30.39 ± 2.94 ^c
感染组+UDCA2	4.63 ± 0.97 ^e	11.57 ± 1.85 ^e	21.54 ± 2.48 ^e
感染组+UDCA3	2.02 ± 0.43 ^g	3.21 ± 0.92 ^g	12.67 ± 1.37 ^g

^a*P*<0.05 vs 正常组, ^c*P*<0.05 vs 感染组, ^e*P*<0.05 vs 感染组+UDCA1, ^g*P*<0.05 vs 感染组+UDCA2. UDCA: 熊去氧胆酸; α-SMA: α-平滑肌肌动蛋白.

网压力和改善肝胰岛素敏感性. 研究^[13]也表明了UDCA可以减弱CCl₄诱导的大鼠肝纤维化, 但是其在血吸虫肝纤维化中的作用尚不清楚.

总之, 本课题用血吸虫构建小鼠纤维化模型, 用不同浓度的UDCA处理小鼠, 发现肝脏

损伤和肝纤维化的指标均降低, 表明UDCA可以明显改善血吸虫感染小鼠的肝损伤和纤维化程度. UDCA可能在治疗血吸虫肝纤维化的临床应用中推广, 需要更多的实验证明其结果并研究其深入的作用机制.

4 参考文献

- 1 张梦然, 成军. 肝纤维化研究进展. 国际消化病杂志 2014; 34: 374-379
- 2 陈宵瑜, 杨长青. 肝纤维化发生机制研究新进展. 实用肝脏病杂志 2016; 19: 121-124
- 3 夏海珊, 陈少茹, 钟月春, 吕思敏, 陈丽思. 肝纤维化的发病机制和药物治疗现状. 中国医药导报 2014; 11: 162-168
- 4 Fernandes CJ, Jardim CV, Hovnanian A, Hoette S, Morinaga LK, Souza R. Schistosomiasis and pulmonary hypertension. *Expert Rev Respir Med* 2011; 5: 675-681 [PMID: 21955237 DOI: 10.1586/ers.11.58]
- 5 宋兰桂, 吴忠道. 日本血吸虫病肝纤维化的病理学及发病机制研究进展. 中国血吸虫病防治杂志 2015; 27: 213-220
- 6 刘妮妮, 沈锡中. 熊去氧胆酸临床应用进展. 世界临床药物 2003; 24: 213-216
- 7 袁晓艳, 姜敏. 熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化患者30例肝功酶谱变化观察. 国际消化病杂志 2012; 32: 383-384
- 8 黄黎黎, 刘佐忠, 田文广, 袁喆. 熊去氧胆酸对慢性乙型肝炎肝硬化患者肝功能的影响. 检验医学与临床 2017; 14: 972-975
- 9 Sinkala E, Kapulu MC, Besa E, Zyambo K, Chisoso NJ, Foster GR, Kelly P. Hepatosplenic schistosomiasis is characterised by high blood markers of translocation, inflammation and fibrosis. *Liver Int* 2016; 36: 145-150 [PMID: 26058680 DOI: 10.1111/liv.12891]
- 10 Chung J, An SH, Kang SW, Kwon K. Ursodeoxycholic Acid (UDCA) Exerts Anti-Atherogenic Effects by Inhibiting RAGE Signaling in Diabetic Atherosclerosis. *PLoS One* 2016; 11: e0147839 [PMID: 26807573 DOI: 10.1371/journal.pone.0147839]
- 11 朱卫民, 唐小红. 熊去氧胆酸治疗脂肪性肝病疗效的Meta分析. 肝脏 2014; 19: 736-740
- 12 Bosch A, Dumortier J, Maucourt-Boulch D, Scoazec JY, Wendum D, Conti F, Morard I, Rubbia-Brandt L, Terris B, Radenne S, Abenavoli L, Poupon R, Chazouillères O, Calmus Y, Boillot O, Giostra E, Corpechot C. Preventive administration of UDCA after liver transplantation for primary biliary cirrhosis is associated with a lower risk of disease recurrence. *J Hepatol* 2015; 63: 1449-1458 [PMID: 26282232 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.07.038]
- 13 尤梅桂, 苏梅, 陈同, 季晖. 复方熊去氧胆酸口服液对大鼠肝纤维化的防治作用. 药学与临床研究 2016; 24: 293-296

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

