

肝星状细胞的生物学特性及活化调控机制

饶慧瑛, 魏来

饶慧瑛, 北京大学人民医院、北京大学肝病研究所 北京市 100044
项目负责人: 饶慧瑛, 100044, 北京市, 北京大学人民医院、北京大学肝病研究所. raohuiying@163.com
电话: 010-68314422-5725
收稿日期: 2004-12-31 接受日期: 2005-01-20

摘要

激活的肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)是肝纤维化发生发展过程中的关键环节.正常情况下HSC参与Vit A的代谢和贮存,参与细胞外基质的合成和降解,表达细胞因子及受体.肝脏损伤后,HSC发生激活.HSC的激活是多种细胞因子的旁分泌和自分泌协同作用的结果.其中PDGF以及TGF- β 是两个最重要的因子.PDGF能促使HSC大量分裂增生并向肝损伤部位迁徙,TGF- β 能促进HSC合成 α -SMA以及合成胶原、纤维连接蛋白和蛋白多糖等细胞外基质.ET-1的收缩功能是HSC的重要生物学特性之一.肝损伤过程中,细胞与细胞间,基质与HSC间存在多种细胞因子及非肽类递质构成的复杂HSC激活调节网络.

饶慧瑛, 魏来. 肝星状细胞的生物学特性及活化调控机制. 世界华人消化杂志 2005;13(5):671-674
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/671.asp>

0 引言

现已明确,激活的HSC是肝纤维化发生发展过程中的关键环节.目前关于HSC的生物学特性及与肝纤维化关系的研究已经成为肝硬化研究的热点.本文就HSC的研究历史、活化通路进行了总结.

1 肝星状细胞的研究历史和生物学特性

关于肝星状细胞的研究已经有100多年的历史.早在1876年,Kupffer使用氯化金染色法发现肝脏中有一种呈星状形态的细胞,命名为星状细胞(stellate cells).1898年,Kupffer向兔肝内灌注印度墨水,观察到能吞噬墨水颗粒的、同样为星状形态的肝巨噬细胞(人们后来将肝巨噬细胞命名为Kupffer细胞).然而,他混淆了肝巨噬细胞和星状细胞,他误认为星状细胞位于肝窦中,星状细胞就是肝巨噬细胞.当时Kupffer的观点得到了广泛的认同.1951年,Ito发现肝窦外有一种富含脂肪的细胞,称之为伊东细胞(Ito cells)或贮脂细胞(fat-storing cells).1958年,Suzuki用银染法确定Kupffer用氯化金染色法发现的星状细胞是位于肝窦外的肝间质中,并不是肝巨噬细胞(Kupffer细胞),因此,把他重命名为间质细胞(interstitial cells).1966年,Bronfenmajer证实了伊东细胞的发现,又给该细胞起个新名叫脂细胞

(lipocytes)^[1].1971年,Wake^[2]同时用氯化金染色法和苏丹红染色法发现Ito所描述的伊东细胞和Kupffer所发现的星状细胞原来是同一类型的细胞.100多年来,许多研究者对这种细胞进行了研究,同时也给他起了多个不同的名字.为了避免名称上的混乱,同时也为了纪念Kupffer的发现,1996年国际上将该细胞统一命名为HSC^[3].

HSC位于Disse间隙,紧贴着肝窦内皮细胞(sinusoidal endothelial cells, SEC)和肝细胞,并伸出大量星状分布的长胞突包绕着肝血窦.此外,HSC还伸出胞突与肝细胞、邻近的星状细胞相接触.正常肝脏中HSC的数目很少,只占肝细胞总体数目的5-8%,但HSC的立体分布和伸展足以覆盖整个肝窦微循环^[4].

正常情况下HSC表现为富含Vit A脂滴的静止型,其功能有:(1)参与Vit A的代谢和贮存:肝脏在Vit A的代谢和贮存方面起着重要的作用.视黄醛在小肠内酯化后由乳糜微粒经过淋巴管运输到肝脏.肝细胞可以摄取乳糜微粒的视黄醛酯,与特异的视黄醛结合蛋白结合后,转运到邻近的HSC.在这过程中,视黄醛的摄取、储存和转运受到细胞内视黄醛结合蛋白含量的调节^[5-6].(2)参与细胞外基质的合成和降解:在正常的肝脏中,细胞外基质(extracellular matrix, ECM)约占肝脏总体重量的5%^[7].目前的研究认为,HSC是正常及纤维化肝脏中ECM的主要来源细胞.正常肝脏中HSC合成的胶原以IV型为主,I型和III型较少.HSC还能合成板层素(LM)、纤维连接蛋白(FN)、层连蛋白(LN)、腱蛋白(tenascin)、nidogen和粗纤维调理素(undulin)等糖蛋白成分,以及硫酸皮素、硫酸软骨素和透明质酸等蛋白多糖^[8].正常情况下,肝脏ECM的合成和分解是处在一个动态平衡中.HSC能分泌多种胶原酶和基质降解蛋白酶如基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-1、MMP-2等以降解各种细胞外基质,同时分泌组织金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP-1)防止胶原过度降解.(3)表达细胞因子及受体.正常情况下,HSC可以分泌一些细胞因子.在正常大鼠,HSC能表达肝细胞生长因子(HGF),参与肝细胞再生的调控^[9].此外,HSC还能表达很少量的转化生长因子(transforming growth factor- β , TGF- β)、血小板衍生的生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)和胰岛素样生长因子(IGF)等,同时HSC能表达TGF- β_1 的II、III型受体和PDGF受体的 α 亚单位等.(4)参与肝窦血流调节:HSC具有收缩功能.从正常肝脏中分离出来的HSC可以在多种血管活性物质的作用下产生反应.HSC伸出胞突包

绕着肝窦,因而他的舒缩可以直接调节肝血窦的微循环,从而影响着肝脏的血流分布和门静脉压力。

肝脏损伤后,星状细胞则激活成为肌成纤维样细胞(myofibroblast-like cell)-活化型^[10]。此时HSC大量增生、胞体增大、Vit A脂滴消失、胶原纤维等细胞外基质分泌增多、表达具有收缩功能的 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA),其中 α -SMA的表达为HSC激活的标志^[11]。研究表明,HSC的持续激活是肝纤维化发生发展过程中的关键环节。激活的HSC一方面通过增生和分泌细胞外基质参与肝纤维化的形成和肝内结构的重建,另一方面通过细胞收缩使肝窦内压升高,这两类变化最终奠定了肝纤维化、门静脉高压症发病的病理学基础。HSC的激活过程十分复杂,是枯否氏细胞(Kupffer Cells, KC)、肝细胞、肝窦内皮细胞以及HSC自身分泌的多种细胞因子的旁分泌和自分泌协同作用的结果。在众多的细胞因子中,TGF- β 和PDGF起着关键性的作用。

肝脏损伤后,HSC发生激活。激活的HSC特点为:(1)胞体增大,胞突伸展,星状外观。胞质中脂滴消失,VitA含量减少。胞质内粗面内织网、高尔基体发达,具有旺盛的蛋白质合成能力。(2)细胞大量增生,并且向肝损伤部位迁徙。(3)表达 α -SMA,成为肌纤维样母细胞,为活化型HSC的标志。(4)具有收缩功能。(5)细胞外基质产生增多。(6)分泌多种细胞因子,表达多种受体:如TGF- β_1 及其I型受体;PDGF及其受体 β 亚单位;内皮素(ET)及其受体;IGF-1;FGF等。

现已明确,激活的HSC在肝硬化、门静脉高压症的发生发展中起了关键性的作用。HSC的激活分三个阶段:(1)前炎症阶段:肝细胞损伤,分泌多种细胞因子,促使HSC大量增生。(2)炎症阶段:Kupffer细胞、窦内皮细胞、炎症细胞和血小板等,分泌多种细胞因子,尤其是PDGF和TGF- β ,促使HSC活化。(3)后炎症阶段:活化的HSC分泌细胞因子PDGF和TGF- β ,以自分泌和旁分泌方式,促使HSC进一步活化。

2 肝星状细胞的活化通路

HSC的激活过程十分复杂,是与KC、肝细胞、肝窦内皮细胞相互作用的结果。HSC和这些细胞间的相互作用对HSC的激活过程和肝纤维化的发生发展具有决定性的作用,而KC作为一种炎症细胞在其中扮演了重要的角色。在实验型肝纤维化模型中,KC的浸润总是先于HSC的激活;无论从正常大鼠还是从肝纤维化大鼠中分离出来的KC的条件培养液,都能促进HSC的激活。HSC与KC的相互作用是通过一些体液递质实现的,包括趋化因子、细胞因子、细胞间黏附分子(intracellular adhesion molecule, ICAM)等^[12]。KC可以产生细胞因子、氧化反应产物以及花生四烯酸影响HSC的增生,细胞外基质的生成,和收缩等功能。如KC产生的PDGF能促使HSC大量分裂增生并向肝损伤部位迁徙,TGF- β 能促进HSC合成 α -SMA以及合成胶原、纤维连接蛋白和蛋白多糖等细胞外基质。正如

KC对HSC的功能具有重要的影响一样,HSC也对KC的生物学活性产生影响。HSC可以产生趋化因子巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)和ICAM,促进KC等炎症细胞的浸润^[13]。此外,HSC还可产生细胞因子PDGF、TGF- β 等促进KC的激活以及自分泌和旁分泌作用促进自身的进一步激活^[7]。

HSC的激活是多种细胞因子的旁分泌和自分泌协同作用的结果。

2.1 PDGF PDGF是一种重要的促有丝分裂因子。肝脏损伤时,PDGF能刺激HSC大量分裂增生并聚集于炎症受损区,他是已知最强大的促进HSC分裂和增生的细胞因子。PDGF由A、B两条肽链组成,有PDGF-AA、AB、BB三种异构体。PDGF受体由 α 、 β 两亚单位组成,有 $\alpha\alpha$ 、 $\alpha\beta$ 、 $\beta\beta$ 三种。PDGF的B链可与 α 、 β 两种亚单位结合,而A链只能与 α 亚单位结合。静止的HSC只表达 α 亚单位,激活的HSC才表达 β 亚单位^[14-15]。在肝纤维化时,HSC表面的PDGF受体以 β 受体为主, β 受体与PDGF-BB具有较强的亲和力,因此认为PDGF-BB以及PDGF的 β 受体在肝纤维化过程中的作用尤为突出。PDGF受体含src同源二聚体-2(SH-2)和磷酸化酪氨酸结合(phosphotyrosine-binding, PTB)两个结构域,与接头蛋白Grb2结合后可聚集交换因子mSOS,从而激活Ras,进一步促使细胞外信号调节的激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)、Raf-1激活,在转录因子E1K-1和SAP磷酸化作用下ERK转位至细胞核,使C-fos表达增加,启动HSC的增生。干扰ERK的激活可以阻断PDGF引起的HSC活化。另外PDGF与受体结合后还可引起磷脂酰肌醇-3激酶(PI-3K)聚集,使酪氨酸磷酸化,这一通路足以传递PDGF的有丝分裂信号,且在产生趋化作用中是不可少的,转录信号传递激活因子(signal transducers and activators of transcription, STAT)与PDGF受体SH-2结构域结合后,通过蛋白酪氨酸磷酸激酶JAK或酪氨酸激酶受体介导而磷酸化,发生核转位,对细胞因子启动的有丝分裂起调节作用。cAMP激活STAT后可抑制DNA的合成。细胞外Ca⁺⁺经T型通道内流,Na⁺/H⁺交换泵对细胞内pH的调节亦是PDGF作用通路的必要环节。PDGF的三种异构体均可激活PI-3K,以-BB作用最强,-BB可促进HSC增生和移行,-AA只能促进增生,这可能是由于PDGF受体 α 、 β 两亚单位的信号传导途径存在某些差异。此外,PDGF还能诱导HSC合成TGF- β 等细胞因子促进HSC分泌细胞外基质和表达 α -SMA。因此,PDGF在HSC激活中起着重要的作用。正常的肝组织仅表达很少量的PDGF,肝损伤后可以观察到PDGF及其受体的表达升高。肝损伤是触发PDGF表达的因素。同TGF- β 一样,PDGF也以正反馈的方式作用于HSC,形成放大效应,进一步促进HSC的激活。

2.2 TGF- β TGF- β 为一种高二聚体多肽,在细胞生长负调节中起核心作用,他存在于体内多种细胞,在肝内除了HSC可以分泌TGF- β 外,KC、肝窦内皮细胞以及肝

纤维化附近的炎性细胞均可分泌. TGF- β 是目前已知最强大的促进 HSC 激活和分泌细胞外基质的细胞因子, 他能促进 HSC 合成 α -SMA 以及合成胶原、纤维连接蛋白和蛋白多糖等细胞外基质, 同时抑制 MMPs 合成、促进 TIMPs 合成, 使细胞外基质的降解减少. 此外, TGF- β 还间接通过增强 PDGF 的作用促进 HSC 的增生. 将 TGF- β 基因转移入小鼠, 使其在肝中过表达, 即可诱发肝纤维化^[16]. TGF- β 有 3 种亚型, 即 TGF- β_1 、TGF- β_2 、TGF- β_3 , 其中 TGF- β_1 与肝纤维化关系最密切. TGF- β 通过细胞膜上的受体发挥作用, 其受体也有 I、II、III 型, 静止的 HSC 只表达 II、III 型受体, 激活的 HSC 三型受体均表达^[17-18]. TGF- β 信息传递是通过其受体依次结合、磷酸化而实现的. TGF- β 与 II 型 TGF- β 受体 (T β R-II) 结合并使之磷酸化而具有激酶活性, 后者再结合 I 型 TGF- β 受体 (T β R-I) 并使之磷酸化具有激酶活性, 而 III 型受体即穿膜蛋白聚糖无信号传导功能. Smad 家族中 Smad2、Smad3 能结合上述 TGF- β 受体复合物中的 T β R-I 并发生磷酸化, 继而与 Smad4 形成异源寡糖聚合物, 并且向细胞核内转移, 随后发生转录反应, 靶细胞出现生物应答效应. TGF- β 受体 I 亦经 Ras/ERK 通路促进胶原合成, 而 TGF- β 受体 II 的激活则抑制增生. Smad7 却抑制 TGF- β_1 的信息传递, 从而阻断 TGF- β_1 所诱导的合成 ECM 以及阻断 HSC 的激活^[19]. 正常肝脏中, TGF- β 的表达很少. TGF- β 的大量合成和分泌是在肝损伤后触发的. 肝内多种细胞包括 HSC、KC、肝窦内皮细胞和肝细胞都可以合成 TGF- β . 而 HSC 则既是这两种细胞因子的主要分泌细胞之一, 又是他们作用的主要靶细胞. 更引人注目的是, HSC 分泌的 TGF- β 能以正反馈的方式促进自身及周围的 HSC 合成和分泌更多的 TGF- β , 从而形成放大效应, 促进了 HSC 的进一步激活.

2.3 ET-1 ET-1 在 HSC 激活早期与 ET 受体 A (ET-RA) 结合经 Ras/ERK 通路促使 C-fos 表达产生增生效应, 活化后 ET-RB 表达占优势, 使前列腺素水平增加, 导致 cAMP 增加, 使 ERK、c-Jun 氨基末端蛋白激酶 (c-Jun NH₂-terminal protein kinase, JNK) 受到抑制, 从而使增生受抑. TNF- α 则通过 NF κ B、Ap-1、c-Jun 激酶等转录因子的调节激活 HSC. 另外, c-myc 可介导脂质过氧化反应产物对 HSC 的激活, 灶黏附激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 则为整合素信号传递的中心环节. 收缩功能是 HSC 的重要生物学特性之一. 激活的 HSC 不但表达 α -SMA 和 desmin 等收缩性蛋白, 而且还表达多种血管活性物质的受体, 并能对 ET-1、一氧化氮 (nitric oxide, NO) 等多种血管活性物质产生收缩和舒张反应^[20]. 位于 Disse 间隙的 HSC 紧贴着肝窦内皮细胞, 伸出大量长胞突, 包绕着肝血窦. 因此, HSC 的舒缩可以直接调节肝血窦的微循环, 从而影响着肝脏的血流分布和门静脉压力. 此外, HSC 活化增生后合成大量的细胞外基质沉积于门脉周围、肝小叶内和 Disse 腔内, 形成“肝窦毛细血管化”, 导致门脉循环压力不可逆升高.

激活的 HSC 收缩的机制为: (1) 细胞膜上 Ca⁺⁺ 通道表达增加, 同时 Ca⁺⁺ 通道大量开放, 细胞内 Ca⁺⁺ 浓度增加, 导致细胞收缩. (2) 细胞中出现了大量的参与收缩的结构改变, 如表达 α -SMA、desmin 等, 这些细胞骨架蛋白能直接引起细胞收缩. (3) 近年来研究发现, Rho 激酶 (属于 ras 家族的一种 GTP 结合蛋白) 也参与 HSC 的收缩. HSC 的收缩状态受到肝窦微循环中的血管活性物质的调节. 目前认为与 HSC 的关系最为密切的血管活性物质是 ET-1 和 NO^[21]. 但是 Goto *et al*^[22] 研究发现在门静脉高压的早期, 由于门脉血流增多星状细胞机械拉伸引起 MMP-1 生成增多以及 TIMP-1 和 TIMP-2 生成减少.

肝损伤过程中, 细胞与细胞间如激活的 KC、损伤的肝细胞、内皮细胞、血小板等与 HSC 之间; 基质与 HSC 间存在多种细胞因子及非肽类递质如活性氧、二十烷、乙醛等构成的复杂 HSC 激活调节网络. 例如, 活性氧激活 KC, 使之分泌 TGF- β_1 、PDGF 等细胞因子, 通过旁分泌激活 HSC; 而 HSC 激活后转化为肌成纤维样细胞, 也可分泌 TGF- β_1 等细胞因子通过自分泌进一步维持自身的活化状态并激活邻近 HSC. 在肝损伤过程中肝细胞可吞饮潜在型的 TGF- β_1 入胞, 在胞内活化, 随损伤时膜通透性增加而释放, 以旁分泌方式激活 HSC. 细胞因子间也可发生相互作用, 或协同或拮抗, 一种生长因子可促进另一种生长因子或其受体的表达, 亦可促进自身表达的增加. 如 TGF- β_1 除直接作用于 HSC 外, 还可诱导 PDGF 受体的表达. 肝内的实际情况则涉及更加复杂的多细胞、多因子的参与.

肝纤维化是继发于肝脏炎症或损伤后修复过程中的炎症反应, 以 ECM 在肝内过量沉积为病理特征, 最终可以导致肝硬化和肝功能衰竭. HSC 作为肝硬化发病的关键环节正在受到广泛的关注. 深入开展 HSC 生物学特性以及信号转导通路的研究, 将有助于阐明肝硬化的发病机制, 并为临床治疗提供新思路和新方法.

3 参考文献

- 1 Geerts A. History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001;21:311-335
- 2 Wake K. "Sternzellen" in the liver: perisinusoidal cells with special reference to storage of vitamin A. *Am J Anat* 1971; 132:429-462
- 3 Ahern M, Hall P, Halliday J. Hepatic stellate cells nomenclature (letter). *Hepatology* 1996;23:193
- 4 Wake K. Perisinusoidal Stellate cells (fat-storing cells interstitial cells, Lipocytes), their related structure in and around the liver sinusoids, and vitamin A-storing cells in extrahepatic organs. *Int Rev Cytol* 1980;66:303-353
- 5 Bronfenmajer S, Schaffner F, Popper H. Fat-storing cells (lipocytes) in human liver. *Arch Pathol* 1966;82:447-453
- 6 Neubauer K, Knittel T, Aurisch S, Fellmer P, Ramadori G. Glial fibrillary acidic protein—a cell type specific marker for Ito cells in vivo and in vitro. *J Hepatol* 1996;24:719-730
- 7 Niki T, De Bleser PJ, Xu G, Van Den Berg K, Wisse E, Geerts A. Comparison of glial fibrillary acidic protein and desmin staining in normal and CCl₄-induced fibrotic rat livers. *Hepatology* 1996;23:1538-1545
- 8 Iredale JP, Murphy G, Hembry RM, Friedman SL, Arthur MJ. Human hepatic lipocytes synthesize tissue inhibitor of

- metalloproteinases-1. Implications for regulation of matrix degradation in liver. *J Clin Invest* 1992;90:282-287
- 9 Pinzani M, Marra F, Carloni V. Signal transduction in hepatic stellate cells. *Liver* 1998;18:2-13
- 10 Faouzi S, Le Bail B, Neaud V, Boussarie L, Saric J, Bioulac-Sage P, Balabaud C, Rosenbaum J. Myofibroblasts are responsible for collagen synthesis in the stroma of human hepatocellular carcinoma: an in vivo and in vitro study. *J Hepatol* 1999;30:275-284
- 11 Ballardini G, Groff P, Badiati de Giorgi L, Schuppan D, Bianchi FB. Ito cell heterogeneity: desmin-negative Ito cells in normal rat liver. *Hepatology* 1994;19:440-446
- 12 Nagy NE, Holven KB, Roos N, Senoo H, Kojima N, Norum KR, Blomhoff R. Storage of vitamin A in extrahepatic stellate cells in normal rats. *J Lipid Res* 1997;38:645-658
- 13 Zou Z, Ekataksin W, Wake K. Zonal and regional differences identified from precision mapping of vitamin A-storing lipid droplets of the hepatic stellate cells in pig liver: a novel concept of addressing the intralobular area of heterogeneity. *Hepatology* 1998;27:1098-1108
- 14 Friedman SL, Arthur MJ. Activatin of cultured rat hepatic lipocytes by Kupffer cell conditioned medium. Direct enhancement of matrix synthesis and stimulation of cell proliferation via induction of platelet-derived growth factor receptors. *J Clin Invest* 1989;84:1780-1785
- 15 Davis BH, Coll D, Beno DW. Retinoic acid suppresses the response to platelet-derived growth factor in human hepatic Ito-cell-like myofibroblasts: a post-receptor mechanism independent of raf/fos/jun/egr activation. *Biochem J* 1993;294:785-791
- 16 Nakamura T, Sakata R, Ueno T, Sata M, Ueno H. Inhibition of transforming growth factor beta prevents progression of liver fibrosis and enhances hepatocyte regeneration in dimethylnitrosamine-treated rats. *Hepatology* 2000;32:247-255
- 17 Pinzani M, Marra F. Cytokine receptors and signaling in hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001;21:397-416
- 18 Sanderson N, Factor V, Nagy P, Kopp J, Kondaiah P, Wakefield L, Roberts AB, Sporn MB, Thorgeirsson SS. Hepatic expression of mature transforming growth factor β 1 in transgenic mice results in multiple tissue lesions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:2572-2576
- 19 Stopa M, Benes V, Ansorge W, Gressner AM, Dooley S. Genomic locus and promoter region of rat Smad7, an important antagonist of TGFbeta signaling. *Mamm Genome* 2000;11:169-176
- 20 Thimman MS, Yee HF Jr. Quantitation of rat hepatic stellate cell contraction: stellate cells contribution to sinusoidal resistance. *Am J Physiol* 1999;277(1 Pt 1):G137-143
- 21 Gupta TK, Toruner M, Chung MK, Groszmann RJ. Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology* 1998;28:926-931
- 22 Goto T, Mikami KI, Miura K, Ohshima S, Yoneyama K, Nakane K, Watanabe D, Otaka M, Watanabe S. Mechanical stretch induces matrix metalloproteinase 1 production in human hepatic stellate cells. *Pathophysiology* 2004;11:153-158

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 •

2005年全国胃病诊治研讨会征文通知

本刊讯 为了推动消化内镜及相关专业对各种胃病的诊断与治疗研究进展,中华医学会消化内镜学分会定于2005-06在大连召开全国胃病诊治研讨会.会议将安排专题报告,论文交流,图像演示及自由讨论等内容.现将征文内容及有关事宜通知如下:

1 征文内容

(1)各种胃病的内镜,病理诊断及分类;分型;(2)各种胃病与 *H pylori*;(3)各种胃病与胃肠激素;(4)各种胃病与胃肠动力学;(5)放大内镜对胃良性病变,癌前病变及早期胃癌的诊断应用;超声内镜对胃良性,恶性疾病的诊断应用;(6)各种胃病的药物治疗(胃黏膜保护剂,药物根除 *H pylori*,各种抗酸,抑酸剂,改善胃动力失常药剂及抗凝剂等);(7)内镜下对某些胃炎,溃疡病,早期胃癌的治疗;对各种胃病的诊断与治疗以及其他临床研究与基础研究.

2 稿件要求

全文及摘要(摘要800-1000字),均用中文打印(要求有光盘);截稿日期为2005年3月20日.

3 投稿地址及联系方式

地址:辽宁省沈阳市和平区砂阳路252号,中华医学会辽宁分会学术会务部(邮编:110015)

联系人:刘敏杰 电话:024-23391410,传真:024-23391410(稿件注明:“全国胃病学术会”)

主办:中华医学会消化内镜学分会

承办:中华医学会辽宁分会