

# NRP-1在大鼠肝纤维化组织中的表达及其与细胞外基质成分的相关性

魏海艳, 潘亮, 黄华, 肖明兵, 陆翠华

魏海艳, 江苏省阜宁县人民医院消化内科 江苏省盐城市 224400

潘亮, 黄华, 肖明兵, 陆翠华, 南通大学附属医院消化内科 江苏省南通市 226001

魏海艳, 主治医师, 主要从事肝纤维化的研究。

**作者贡献分布:** 此课题由陆翠华与魏海艳设计; 研究过程由魏海艳完成; 免疫组织化学及RT-PCR部分由魏海艳在潘亮与黄华指导下完成; 数据处理由魏海艳与肖明兵完成; 论文写作由魏海艳与陆翠华完成。

**通讯作者:** 陆翠华, 副教授, 主任医师, 硕士生导师, 226001, 江苏省南通市西寺路20号, 南通大学附属医院消化内科。  
lch670608@sina.com

收稿日期: 2013-01-28 修回日期: 2013-02-17

接受日期: 2013-03-01 在线出版日期: 2013-03-18

## Correlation between expression of neuropilin-1 and that of extracellular matrix components in liver fibrosis in rats

Hai-Yan Wei, Liang Pan, Hua Huang, Ming-Bing Xiao, Cui-Hua Lu

Hai-Yan Wei, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Funing City, Yancheng 224400, Jiangsu Province, China

Liang Pan, Hua Huang, Ming-Bing Xiao, Cui-Hua Lu, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Cui-Hua Lu, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Nantong University, 20 Xisi Road, Nantong 226001, Jiangsu Province, China. lch670608@sina.com

Received: 2013-01-28 Revised: 2013-02-17

Accepted: 2013-03-01 Published online: 2013-03-18

## Abstract

**AIM:** To investigate the expression of neuropilin-1 (NRP-1) in liver fibrosis in rats and to analyze its correlation with the expression of extracellular matrix components.

**METHODS:** Hepatic fibrosis was induced in rats using carbon tetrachloride. The mRNA and protein expression of NRP-1, collagen I, collagen III and  $\alpha$  smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) in hepatic tissue of the rats was examined by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-

PCR) and immunohistochemistry, respectively. Correlation between the expression of NRP-1 and that of collagen I, collagen III and  $\alpha$ -SMA was analyzed.

**RESULTS:** The expression of NRP-1,  $\alpha$ -SMA, collagen I, and collagen III proteins was low in the liver tissue of normal rats. In rats with experimental liver fibrosis, the expression of NRP-1,  $\alpha$ -SMA, collagen I, and collagen III proteins increased with the progression of hepatic fibrosis. At weeks 4 and 6, the expression of the above four proteins were significantly higher in liver fibrosis than in normal hepatic tissue (all  $P < 0.05$ ). NRP-1 mRNA expression in fibrotic liver tissue was significantly higher than that in normal hepatic tissue ( $P < 0.05$ ). Expression of  $\alpha$ -SMA, collagen I, and collagen III mRNAs was low in normal liver tissue but was significantly increased at weeks 2, 4, and 6 after injection of carbon tetrachloride. The expression of NRP-1,  $\alpha$ -SMA, collagen I, and collagen III mRNAs was gradually increased with the progression of hepatic fibrosis. NRP-1 expression had no apparent correlation with collagen I and collagen III expression at week 2, but showed a significant correlation at weeks 4 ( $r = 0.645, 0.530$ ) and 6 ( $r = 0.834, 0.613$ ). NRP-1 expression had a significant correlation with  $\alpha$ -SMA expression during the whole process of hepatic fibrosis ( $r = 0.621, 0.690, 0.820$ , all  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** NRP-1 is overexpressed in hepatic fibrosis, which correlates with the expression of collagen I and collagen III.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

**Key Words:** Hepatic fibrosis; Neuropilin-1; Hepatic stellate cell

Wei HY, Pan L, Huang H, Xiao MB, Lu CH. Correlation between expression of neuropilin-1 and that of extracellular matrix components in liver fibrosis in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(8): 685-689 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/685.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i8.685>

## ■背景资料

肝纤维化是各种慢性肝损伤后组织修复过程中的代偿反应, 以细胞外基质(ECM)的大量沉积为主要病理特征, 是各种慢性肝病的共同病理过程。肝星状细胞(HSC)的活化与增殖在肝纤维化的发生发展中起主导作用,  $\alpha$ -平滑肌收缩蛋白( $\alpha$ -SMA)是HSC活化的标志。

## ■同行评议者

吴俊华, 副教授, 南京大学医学院; 钱林学, 主任医师, 首都医科大学附属北京友谊医院

## ■研究前沿

近年来随着细胞和分子生物学技术的发展,已经证实肝纤维化的发生发展是一个涉及多种细胞和细胞因子的复杂过程,HSC在肝纤维化形成中起关键作用。

## 摘要

**目的:** 研究神经纤毛蛋白1(neuropilin-1, NRP-1)在肝纤维化组织中的动态表达及其与细胞外基质成分的相关性。

**方法:** 将动物分为正常对照组和模型组,用CCl<sub>4</sub>复制肝纤维化模型,采用RT-PCR和免疫组织化学方法联合检测NRP-1、I、III型胶原和 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$  smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)在肝纤维化组织中的表达并进行统计学分析。

**结果:** 随着肝纤维化程度的加重,NRP-1、 $\alpha$ -SMA和I、III型胶原的表达均逐步增加。在2 wk时NRP-1与I、III型胶原的相关性不明显,但与 $\alpha$ -SMA呈显著相关,其相关系数为0.621;在4 wk时与I、III型胶原和 $\alpha$ -SMA的相关系数分别为0.645、0.530和0.690;在6 wk时与I、III型胶原和 $\alpha$ -SMA的相关系数分别为0.834、0.613和0.820。

**结论:** NRP-1在肝纤维化的发生发展中起重要作用。

© 2013年版权归Baishideng所有。

**关键词:** 肝纤维化; 神经纤毛蛋白1; 肝星状细胞

魏海艳, 潘亮, 黄华, 肖明兵, 陆翠华. NRP-1在大鼠肝纤维化组织中的表达及其与细胞外基质成分的相关性. 世界华人消化杂志 2013; 21(8): 685-689 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/685.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i8.685>

## 0 引言

肝纤维化是各种慢性肝损伤后组织修复过程中的代偿反应,以细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的大量沉积为主要病理特征,是各种慢性肝病的共同病理过程<sup>[1]</sup>。肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)的活化与增殖在肝纤维化发生发展中起主导作用<sup>[2,3]</sup>, $\alpha$ -平滑肌收缩蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)是HSC活化的标志<sup>[4]</sup>。Cao首次发现在体外培养的人和大鼠活化的HSC中,神经纤毛蛋白(neuropilin-1, NRP-1)呈明显高表达。为了进一步研究NRP-1在肝纤维化发生中的作用,本研究在大鼠肝纤维化模型上,检测NRP-1与 $\alpha$ -SMA及I、III型胶原在肝纤维化组织中的动态表达,以进一步探讨NRP-1在肝纤维化发生发展中的作用及其与细胞外基质的关系。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** ♂ SD大鼠40只,体质量150-180 g,由南通大学动物实验中心提供;兔抗大鼠 $\alpha$ -SMA、I、III型胶原均购自武汉博士得生物工程公司;兔抗大鼠NRP-1购自上海晶天生物工程公司。

### 1.2 方法

**1.2.1 分组:** 随机分成正常对照组(8只)和模型组(32只)。肝纤维化制备:用橄榄油配成60%CCl<sub>4</sub>溶液,每100 g体质量0.3 mL大鼠皮下注射,2次/wk,共6 wk。正常对照组用同样方法皮下注射橄榄油。模型组动物第5周和第6周各死亡1只,其余无死亡。剩余大鼠在第2、4、6周末分批处死,动物处死时距离末次CCl<sub>4</sub>注射时间为72 h,动物被处死后取出肝组织,一部分采用液氮快速冻存,另一部分用40 g/L甲醛固定,用于免疫组织化学检测及纤维化组织病理学观察。

**1.2.2 免疫组织化学方法检测NRP-1、 $\alpha$ -SMA及I、III型胶原的表达:** 所需肝组织由40 g/L甲醛固定,脱水,石蜡切片,脱蜡至水,自动免疫组织化学染色仪染色,苏木素复染,0.1% HCl分化,自来水冲洗,蓝化,切片经梯度乙醇脱水干燥,二甲苯透明,中性树胶封固。显微镜观察以出现明显棕黄色或褐色为阳性。在高倍镜下,每张切片随机观察5个高倍视野,每个视野计数至少200个细胞,结果判定标准:阴性(-):阳性细胞数<5%;弱阳性(+):阳性细胞数5%-25%;中等阳性(++):阳性细胞数25%-50%;强阳性(+++):阳性细胞数>50%。同时设PBS为阴性对照。

**1.2.3 RT-PCR检测NRP-1与 $\alpha$ -SMA、I、III型胶原基因的表达:** TRIzol法提取肝组织总RNA,每样本取RNA 5  $\mu$ g为逆转录模板,NRP-1、 $\alpha$ -SMA、I、III型胶原的引物各1对,其序列分别为:NRP-1:上游引物:5'-CCGCTCTGGCTGTCCCGTCC-3',下游引物:5'-AAGGCCCGCAGGGTCTCTGT-3',片段大小423 bp; $\alpha$ -SMA上游引物:5'-CAGCGATAAACCAACAACA-3',下游引物:5'-ATAGGGACCTCAGCACAAA-3',片段大小570 bp;I型胶原:上游引物:5'-GGCAAGACAGTCATCGAATACA-3',下游引物:5'-GATTGGGATGGAGGGAGTTTA-3',片段大小147 bp;III型胶原上游引物:5'-CCACCCTGAAGTCAAGAGC-3',下游引物:5'-TGAAGTGAAGCCACCATT-3',片段大小212 bp;内参GAPDH上游引物:5'-AACGACCCCTTCATTGAC-3',下游引物:5'-TCCACGACATACTCAGCAC-3',片段大小191 bp。按两步法RT-PCR试

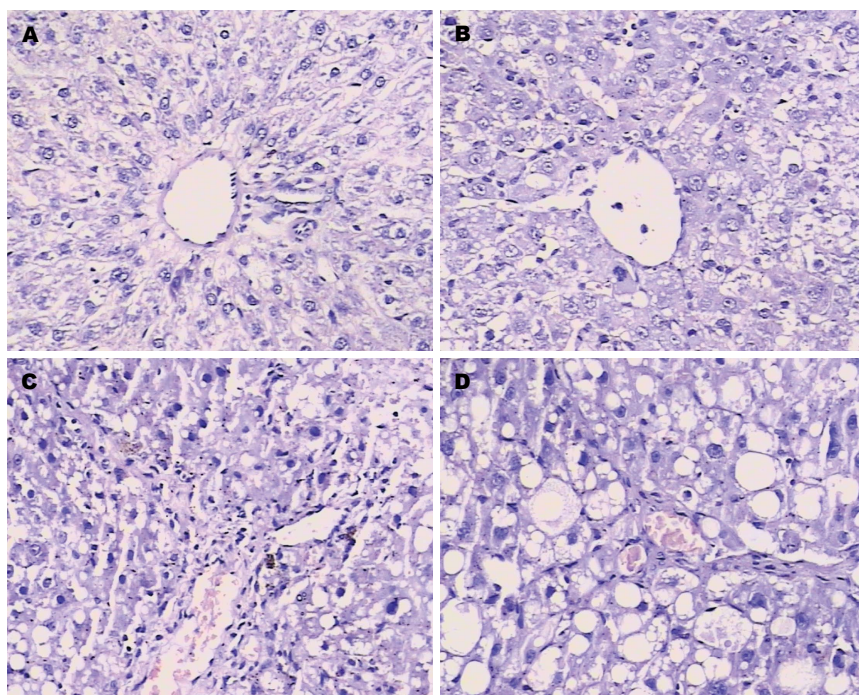


图1 肝脏病理HE染色( $\times 100$ ). A: 对照组; B: 2 wk组; C: 4 wk组; D: 6 wk组.

■应用要点  
NRP-1有望成为肝纤维化治疗的新靶点.

剂盒(美国GENMED公司产品)操作说明逆转录cDNA, 并进行PCR扩增, 反应条件:  $95^{\circ}\text{C}$  2 min;  $95^{\circ}\text{C}$  退火30 s,  $55^{\circ}\text{C}$  变性1 min,  $70^{\circ}\text{C}$  延伸30 s, 共35个循环;  $70^{\circ}\text{C}$  5 min. PCR产物经1.7%琼脂糖电泳采用灰度扫描经与内参照比较分析后计算NRP-1与 $\alpha$ -SMA、I、III型胶原mRNA的表达水平.

**统计学处理** 所有数据由SPSS13.0统计软件进行分析. 免疫组织化学资料采用秩和检验分析统计. 计量数据以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用 $t$ 检验、方差分析进行统计学处理, 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 光镜下HE染色形态学变化** 模型组随着 $\text{CCl}_4$ 注射时间的延长, HE染色显示大鼠肝细胞出现明显的脂肪变性坏死及炎细胞浸润, 逐渐出现汇管区扩大, 汇管区胶原纤维沉积, 结缔组织增生明显并自汇管区呈放射状扩展, 向小叶周围延伸(图1).

**2.2 免疫组织化学观察NRP-1、 $\alpha$ -SMA和I、III型胶原蛋白的表达** NRP-1与I、III型胶原在正常对照组均微量表达, 主要分布于门静脉、汇管区及中央静脉周围, 而 $\alpha$ -SMA表达阴性. 至2 wk末, 上述4种蛋白表达开始增加, 并随着 $\text{CCl}_4$ 注射时间的延长, 肝纤维化程度的加重, 其表达亦逐渐增加, 至第6周时, 表达达高峰.

**2.3 半定量RT-PCR检测NRP-1、 $\alpha$ -SMA及I、**

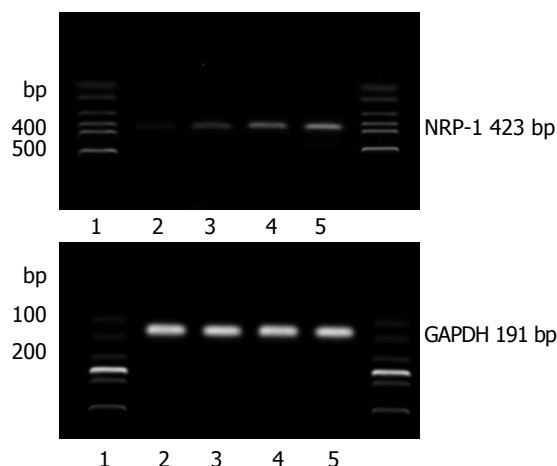


图2 NRP-1 mRNA在各组中的表达. 1: DNA Marker; 2: 正常对照组; 3: 2 wk模型组; 4: 4 wk模型组; 5: 6 wk模型组.

**III型胶原的表达** 在正常对照组和各肝纤维化模型组, 均扩增出NRP-1 mRNA片段, NRP-1 mRNA在第2、4、6周表达逐渐增强. 经灰度扫描和与内参照比较分析, NRP-1 mRNA在正常组、2 wk、4 wk和6 wk各组中的相对含量分别为 $0.199 \pm 0.38$ 、 $0.529 \pm 0.13$ 、 $1.045 \pm 0.13$ 和 $2.018 \pm 0.42$ , 模型第2、4、6周NRP-1 mRNA的表达与正常对照组相比较差异有显著性,  $P < 0.05$ . 模型组各组间的比较差异均有显著性,  $P < 0.05$ (图2).

**2.4 半定量RT-PCR检测 $\alpha$ -SMA、I、III型胶原mRNA的表达** 在正常组和各肝纤维化模型组, 均分别扩增出 $\alpha$ -SMA、I、III型胶原mRNA的条带, 其大小分别为570、147和212 bp, 内参照GAPDH扩增片段为191 bp. 上述3种mRNA在第



## ■同行评价

本文内容很好,具有一定指导意义。

2、4、6周表达逐渐增强。经灰度扫描和与内参照比较分析,其mRNA表达与正常对照组相比较均有显著差异,  $P < 0.05$ 。模型各组间的两两比较差异均有显著性,  $P < 0.05$ 。

2.5 半定量RT-PCR分析及相关性比较 随着CCL<sub>4</sub>注射时间的延长, NRP-1表达的增加,  $\alpha$ -SMA、I、III型胶原mRNA的表达逐渐增加,到第6周时上述4种mRNA的表达达高峰,第2周时NRP-1与I、III型胶原的相关性不明显,但与 $\alpha$ -SMA明显相关,其相关系数为0.621;第4周时其与I、III型胶原、 $\alpha$ -SMA的相关系数分别为0.645、0.530和0.690;第6周时其与I、III型胶原、 $\alpha$ -SMA的相关系数分别为0.834、0.613和0.820,上述相关均有显著性,  $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

近年来随着细胞和分子生物学技术的发展,已经证实肝纤维化的发生发展是一个涉及多种细胞和细胞因子的复杂过程<sup>[5]</sup>, HSC是肝纤维化形成中起关键作用的细胞。正常情况下HSC处于静止状态,  $\alpha$ -SMA表达阴性,在慢性损伤及炎症刺激下, HSC的表型发生转化,由一般状况时的静止状态激活并向纤维母细胞转化,  $\alpha$ -SMA开始表达<sup>[6-8]</sup>, 他的激活和增殖引起肝脏ECM合成增加、降解减少,还分泌层黏蛋白、蛋白多糖等其他ECM,构成肝纤维化发生、发展的基础,是整个肝纤维化发生发展的中心环节。在这一过程中转化生长因子 $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)以及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )发挥着重要调控作用<sup>[9-12]</sup>。目前临床研究仍致力于抑制HSC的活性、控制其增殖和减少其胶原蛋白的分泌,达到抗肝纤维化的作用。

NRP-1是1995年Satoda等<sup>[13]</sup>首次报道的相对分子质量为 $1.3 \times 10^5$ 的一种跨膜糖蛋白,他最初被发现于形成中的神经纤维轴突上,是信号素3A(Sema3A)和血管内皮生长因子165(VEGF<sub>165</sub>)的受体,他主要表达于神经系统、心血管系统及骨骼系统,目前他与肿瘤的相关性研究很多,但国内外关于NRP-1与肝纤维化关系的研究尚少。

本实验中分别采用RT-PCR法和免疫组织化学法联合检测NRP-1、 $\alpha$ -SMA及I、III型胶原肝纤维化发展过程中的表达情况,结合统计学分析显示,随着肝纤维化程度的加重, NRP-1与

$\alpha$ -SMA在肝组织中的表达均同步增加,两者呈动态显著相关。提示NRP-1可能与HSC的活化有关。Cao等<sup>[14]</sup>的研究表明,在丙肝和脂肪肝引起的两种大鼠肝纤维化模型中, NRP-1高表达于肝纤维化组织中,且与TGF- $\beta$ 1的高表达相伴,结合本研究我们推测NRP-1可能通过上调TGF- $\beta$ 1而促进HSC的活化,促进肝纤维化的发生。本研究还发现,在2 wk时NRP-1与I、III型胶原的相关性不明显,表明在早期I、III型胶原尚存在着不同程度地降解,4、6 wk时 NRP-1与I、III型胶原的相关系数分别为0.645、0.530及0.834、0.613,进一步说明了NRP-1在肝纤维化发生发展中的作用。有研究表明, NRP-1可以通过选择性地作用于小GTP蛋白的Rac-1,促进PDGF受体 $\beta$ 亚单位与HSC的结合,促进PDGF在HSC内的信号转导,增强Rac-1通路下游PDGF受体 $\beta$ 亚单位的磷酸化作用,发挥刺激HSC增殖和迁移的作用<sup>[13]</sup>。因此我们推测, NRP-1一方面能增强TGF- $\beta$ 1的表达,促进HSC的活化,另外尚增强PDGF在HSC内的信号转导,增强了HSC增殖活性。因此, NRP-1有望为肝纤维化的治疗提供新的靶点。

### 4 参考文献

- 1 Tsukada S, Parson CJ, Ripple RA. Mechanisms of liver fibrosis. *Clin Clin Acta* 2006; 364: 33-60 [DOI: 10.1016/j.cca.2005.06.014]
- 2 Safadi R, Friedman SL. Hepatic fibrosis--role of hepatic stellate cell activation. *MedGenMed* 2002; 4: 27 [PMID: 12466770]
- 3 Gäbele E, Brenner DA, Rippe RA. Liver fibrosis: signals leading to the amplification of the fibrogenic hepatic stellate cell. *Front Biosci* 2003; 8: d69-d77 [PMID: 12456323 DOI: 10.2741/887]
- 4 李志刚, 杨晋翔, 张伟. 甘心宁对大鼠肝纤维化 $\alpha$ -SMA、MMP-13及TIMP-1蛋白表达的影响. *北京中医药* 2009; 28: 56-558
- 5 Liu Y, Wang Z, Wang J, Lam W, Kwong S, Li F, Friedman SL, Zhou S, Ren Q, Xu Z, Wang X, Ji L, Tang S, Zhang H, Lui EL, Ye T. A histone deacetylase inhibitor, largazole, decreases liver fibrosis and angiogenesis by inhibiting transforming growth factor- $\beta$  and vascular endothelial growth factor signalling. *Liver Int* 2012 Oct 30. [Epub ahead of print] [PMID: 23279742]
- 6 Qi Z, Atsuchi N, Ooshima A, Takeshita A, Ueno H. Blockade of type beta transforming growth factor signaling prevents liver fibrosis and dysfunction in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 2345-2349 [PMID: 10051644 DOI: 10.1073/pnas.96.5.2345]
- 7 武稀润, 吕敏和, 王绮, 师水生, 郭文栋.  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白表达及血浆转化生长因子 $\beta$ 1变化在肝纤维化发生发展中的作用. *中华肝脏病杂志* 2004; 12: 400-402
- 8 王欣欣, 郎振为, 孟忻, 孙琳, 王泰龄, 赵景民, 张世杰.  $\alpha$ -SMA在慢性乙型病毒性肝炎肝组织中的表达. *临床肝胆病杂志* 2005; 21: 76-78
- 9 Flisiak R, Maxwell P, Prokopowicz D, Timms PM,

- Panasiuk A. Plasma tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and transforming growth factor beta 1--possible non-invasive biomarkers of hepatic fibrosis in patients with chronic B and C hepatitis. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1369-1372 [PMID: 12239944]
- 10 Campbell JS, Hughes SD, Gilbertson DG, Palmer TE, Holdren MS, Haran AC, Odell MM, Bauer RL, Ren HP, Haugen HS, Yeh MM, Fausto N. Platelet-derived growth factor C induces liver fibrosis, steatosis, and hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 3389-3394 [PMID: 15728360 DOI: 10.1073/pnas.0409722102]
- 11 Friedman SL, Arthur MJ. Activation 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 [PMID: 2556445 DOI: 10.1172/JCI114362]
- 12 Wong L, Yamasaki G, Johnson RJ, Friedman SL. Induction of beta-platelet-derived growth factor receptor in rat hepatic lipocytes during cellular activation in vivo and in culture. *J Clin Invest* 1994; 94: 1563-1569 [PMID: 7929832 DOI: 10.1172/JCI117497]
- 13 Satoda M, Takagi S, Ohta K, Hirata T, Fujisawa H. Differential expression of two cell surface proteins, neuropilin and plexin, in *Xenopus* olfactory axon subclasses. *J Neurosci* 1995; 15: 942-955 [PMID: 7823191]
- 14 Cao S, Yaqoob U, Das A, Shergill U, Jagavelu K, Huebert RC, Routray C, Abdelmoneim S, Vasdev M, Leof E, Charlton M, Watts RJ, Mukhopadhyay D, Shah VH. Neuropilin-1 promotes cirrhosis of the rodent and human liver by enhancing PDGF/TGF-beta signaling in hepatic stellate cells. *J Clin Invest* 2010; 120: 2379-2394 [PMID: 20577048 DOI: 10.1172/JCI41203]

编辑 田滢 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》修回稿须知

**本刊讯** 为了保证作者来稿及时发表,同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益,本刊对修回稿要求如下。

### 1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表,所有作者均符合作者条件,所有作者均同意该文代表其真实研究成果,保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系,修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信,保证无泄密,如果是几个单位合作的论文,则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部。

### 2 稿件修改

来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删除时,本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期发回的,作重新投稿处理。

### 3 版权

本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期);起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布;作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录。



百世登  
**Baishideng**®

Published by **Baishideng Publishing Group Co., Limited**

Flat C, 23/F., Lucky Plaza,

315-321 Lockhart Road, Wan Chai, Hong Kong, China

Fax: +852-3177-9906

Telephone: +852-6555-7188

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

