

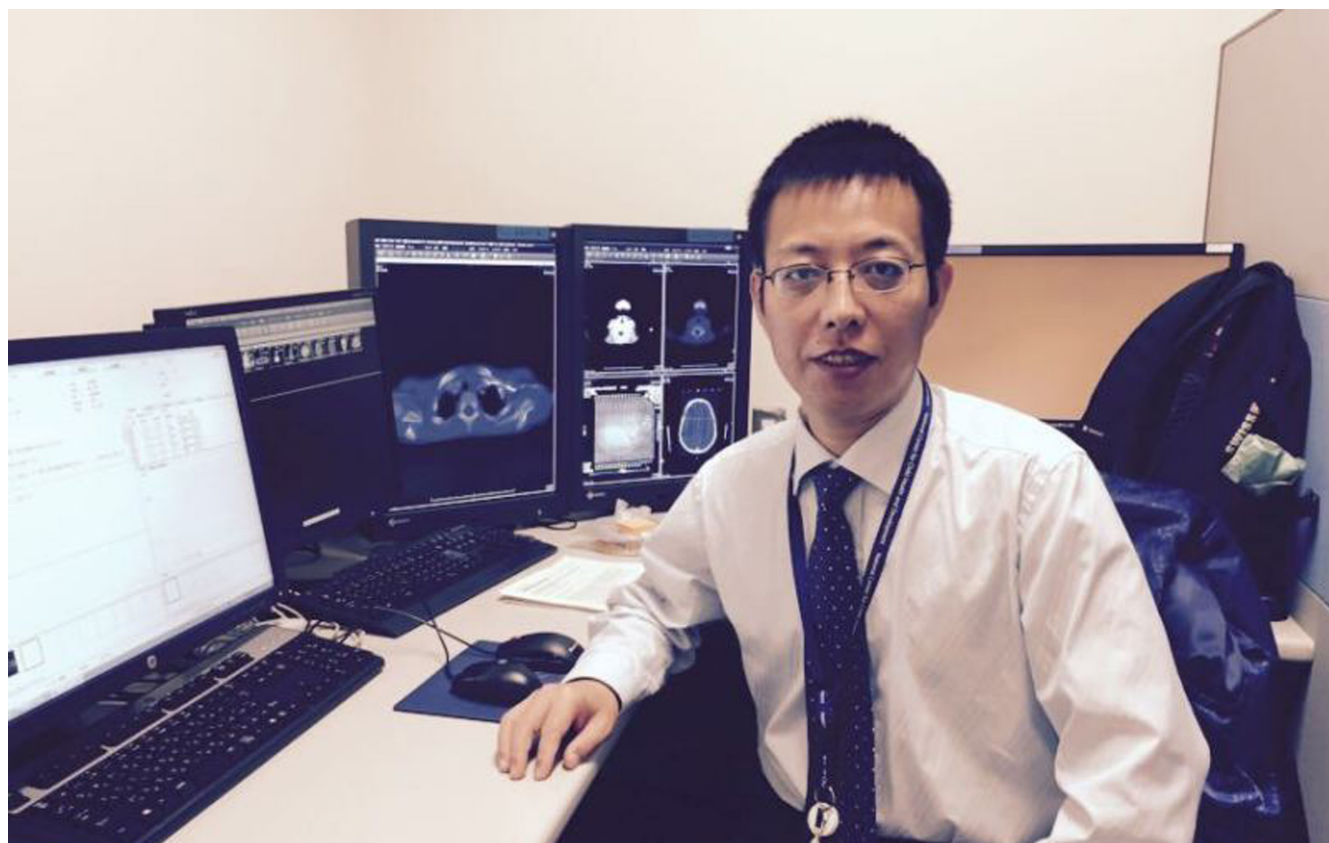
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2022 年 6 月 28 日 第 30 卷 第 12 期 (Volume 30 Number 12)



12 / 2022

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 511 雌激素-肠道菌群相互作用与肠易激综合征
蒋凤茹, 杭露, 周盐, 冯雅, 袁建业

临床研究

- 521 红外线局部照射联合皮肤再生医疗技术治疗开腹胃肠外科术后切口感染效果及对IL-4/IL-13/STAT6信号通路影响
马柏英, 傅旭堂, 陈芑芑, 李肃
- 529 一家肿瘤专科医院胃肠外科非计划再次手术78例回顾性分析
金博, 赵为民, 孟涛, 王海江

文献综述

- 535 酒精性肝病的研究进展
曾赏, 李三强, 李前辉
- 541 妊娠期急性胰腺炎研究进展
张国福, 于先强, 胡悦朋, 杨琦, 李维勤
- 547 创伤失血性休克肠屏障功能损伤机制及防治的研究进展
陈方, 储诚南, 丁威威

消 息

- 520 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
534 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
540 《世界华人消化杂志》正文要求
554 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

郭万亮, 主任医师, 教授, 医学博士, 博士生导师, 苏州大学附属儿童医院影像科副主任, 从事胰胆管合流异常临床与基础研究, 包括胰胆管合流异常的MRCP成像技术、MSCT胰胆管成像技术、MR动态增强胰胆管成像技术、一站式MR技术、深度学习技术及影像组学研究. 主持国家自然科学基金面上项目1项和多项省市级科研项目, 发表40余篇SCI论文.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 郭旭; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2022-06-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编

党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381901

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



EDITORIAL

- 511 Estrogen-gut microbiota interactions and irritable bowel syndrome
Jiang FR, Hang L, Zhou Y, Feng Y, Yuan JY

CLINICAL RESEARCH

- 521 Local infrared radiation combined with skin regenerative medical technology for treatment of incision infection after open gastrointestinal surgery: Efficacy and influence on IL-4/IL-13/STAT6 signaling pathway
Ma BY, Fu XT, Chen PP, Li S
- 529 Retrospective analysis of 78 cases of unplanned reoperation after gastrointestinal surgery in an oncology hospital
Jin B, Zhao WM, Meng T, Wang HJ

REVIEW

- 535 Progress in research of alcoholic liver disease
Zeng S, Li SQ, Li QH
- 541 Progress in research of acute pancreatitis in pregnancy
Zhang GF, Yu XQ, Hu YP, Yang Q, Li WQ
- 547 Mechanisms and prevention of intestinal barrier function damage in traumatic hemorrhagic shock
Chen F, Chu CN, Ding WW

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 30 Number 12 June 28, 2022

COVER

Editor-in-Chief of *World Chinese Journal of Digestology*, Wan-Liang Guo, Chief Physician, Professor, Ph.D, Ph.D Supervisor, Department of Radiology, Children's Hospital of Soochow University, No. 92 Zhongnan Street, Suzhou Industrial Park, Suzhou 215025, Jiangsu Province, China. gw1333333@163.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xu Guo*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date June 28, 2022

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

CO-EDITORS-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

100021, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

酒精性肝病的研究进展

曾 赏, 李三强, 李前辉

曾赏, 李三强, 河南科技大学基础医学院肝脏损伤与修复分子医学重点实验室, 河南省肝病防治工程技术研究中心 河南省洛阳市 471003

李前辉, 河南科技大学第一附属医院 河南省洛阳市 471003

曾赏, 主要从事肝脏损伤与分子修复研究.

基金项目: 洛阳市科技计划项目, No. 2101030A.

作者贡献分布: 相关文献资料的收集和分析及论文的撰写、修改由曾赏完成; 文献资料的分析、整理由李三强、李前辉完成; 项目的构思和写作由李三强指导和审核.

通讯作者: 李三强, 教授, 471003, 河南省洛阳市洛龙区开元大道263号, 河南科技大学基础医学院肝脏损伤与修复分子医学重点实验室. sanqiangli2001@163.com

收稿日期: 2022-03-28

修回日期: 2022-04-21

接受日期: 2022-05-03

在线出版日期: 2022-06-28

Progress in research of alcoholic liver disease

Shang Zeng, San-Qiang Li, Qian-Hui Li

Shang Zeng, San-Qiang Li, Molecular Medicine Key Laboratory of Liver Injury and Repair Medical College, Henan University of Science and Technology, Henan Center for Engineering and Technology Research on Prevention and Treatment of Liver Diseases, Luoyang 471003, Henan Province, China

Qian-Hui Li, The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, Henan Province, China

Supported by: Luoyang Science and Technology Planning Project, No. 2101030A.

Corresponding author: San-Qiang Li, Professor, Key Laboratory of Molecular Medicine of Liver Injury and Repair, School of Basic Medicine & Henan University of Science and Technology, No. 263 Kaiyuan Avenue, Luolong District, Luoyang 471003, Henan Province, China. sanqiangli2001@163.com

Received: 2022-03-28

Revised: 2022-04-21

Accepted: 2022-05-03

Published online: 2022-06-28

Abstract

Alcoholic liver disease (ALD) refers to the damage to the liver and its functions that result from excessive drinking, including alcoholic fatty liver/steatosis, alcoholic hepatitis, alcoholic liver fibrosis or cirrhosis, and even hepatocellular carcinoma. However, the pathogenesis of ALD is particularly complex due to the involvement of the toxic effects of alcohol and its metabolites, immune reaction, oxidative stress, autophagy, intestinal microbes, genetic factors, non-coding RNAs, etc. This paper reviews the new progress in the understanding of the pathogenesis and molecular mechanism of ALD, and provides perspectives on its clinical treatment.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Alcoholic liver disease; Pathogenesis; Therapeutics

Citation: Zeng S, Li SQ, Li QH. Progress in research of alcoholic liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(12): 535-540

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i12/535.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i12.535>

摘要

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是指因过度饮酒而对肝脏及其功能造成的损伤, 它包括酒精性脂肪肝/脂肪变性、酒精性肝炎、酒精性肝纤维化或肝硬化, 甚至是肝细胞癌. 然而, 由于酒精及其代谢产物的毒性作用、免疫反应、氧化应激、细胞自噬、肠道微生物、遗传因素和非编码RNA等的参与, 酒精性肝病的发病机制尤为复杂. 因此, 本文就近年来对ALD

发病机制新进展进行综述, 以进一步了解ALD的分子机制, 并对其临床治疗提出展望。

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 酒精性肝病; 发病机制; 治疗学

核心提要: 酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)发病机制较为复杂, 大量研究已证实: ALD发生与酒精及其代谢产物诱发的免疫损伤、氧化应激、细胞自噬、肠道微生物生态失调以及遗传因素和非编码RNA密切相关, 具有因果关系。本文对ALD发病机制的最新研究作一综述。

文献来源: 曾赏, 李三强, 李前辉. 酒精性肝病的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(12): 535-540

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i12/535.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i12.535>

0 引言

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是一组由于酒精使用障碍(酒精滥用和酒精依赖)导致的慢性肝病。疾病初期表现为酒精性脂肪肝, 继而发展成酒精性肝炎、肝纤维化和肝硬化, 甚至是广泛的肝细胞坏死导致肝衰竭^[1]。

1 ALD概况及流行病学

随着经济水平的提高和饮酒人群比例的增多, 酒精性肝病逐渐发展人类慢性疾病之一, 影响着人们的健康。根据全球疾病负担项目的报告可知, 2016年约有125.69万人死于肝硬化和慢性肝病; 其中, 约334900人(27%)归因于酒精^[2]。此外, 约有24.5万人的死于酒精诱导的肝癌, 占所有肝癌死亡的30%^[3]。近年来我国流行病学调查显示, 浙江和辽宁部分城市ALD患病率为4.34%-6.1%, 且呈现逐年增高的趋势^[4,5]。可见, 酒精使用障碍已成为国内外一个重大的公共卫生问题, ALD患病率逐渐上升, 酒精已成为肝脏疾病的重要危险因素。本文就目前ALD发病机制、治疗靶点的研究进展作一总结。

2 ALD发病机制

2.1 酒精及其代谢产物致肝损伤 酒精主要经肝脏代谢。在肝细胞中, 乙醇代谢的主要机制是乙醇脱氢酶产生乙醛。由于醛具有高度的活性, 它可以形成各种类型的蛋白质和脱氧核糖核酸DNA加合物, 影响蛋白质的功能和DNA损伤修复, 最终导致细胞损伤和癌变。乙醛脱氢酶2的耗竭会导致乙醛积累。此外, 乙醇代谢的次要途径包含微粒体酶氧化系统, 并进一步产生多种活性氧, 导致脂质过氧化、线粒体中谷胱甘肽和s-腺苷蛋氨酸的消

耗^[6]。

2.2 免疫损伤

2.2.1 库普弗细胞: 库普弗细胞(Kupffer cell)是肝脏免疫系统的主要细胞, 参与炎症反应、受损细胞的清除和肝脏炎症的发展。长期大量摄入酒精会损害肠道的粘膜屏障, 肠道微生物的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和细菌DNA会易位至肝脏, 它们分别作用于Toll样受体-4和Toll样受体-9, 并通过NF- κ B通路在库普弗细胞等固有免疫细胞中产生肿瘤坏死因子和白细胞介素-1 β 等促炎因子, 对肝脏造成了损伤^[7]。Han等^[8]最新研究显示肠源性HDL以HDL3亚种形式与LPS结合蛋白(lipopolysaccharide binding protein, LBP)复合物穿过门静脉, 阻止LPS与肝巨噬细胞TLR4的结合和炎症激活, 使得LPS在细胞外失活。因此, 在酒精和非酒精环境下, 肠道高密度脂蛋白可能是保护肝脏免受肠源性LPS泄漏的合适药理学靶点。Luo等^[9]的研究发现表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)是一种抗ALD的新型肝保护剂, 库普弗细胞特异性TLR2和TLR3直接接收EGCG信号, 差异调控下游MAPK/NF- κ B激活和白细胞介素-10的产生, 可能通过信号转导与转录激活子3激活, 可以有效且安全地改善ALD小鼠模型中的酒精性肝损伤。此外, 库普弗细胞中的TLR2和TLR3在EGCG介导的保护中发挥相反的作用。因此, 天然产物(如EGCG)抑制TLR2和激活TLR3可能是ALD的一种新的治疗策略。这些研究证实了库普弗细胞在ALD发病机制中起着举足轻重的作用。

2.2.2 细胞因子: 酒精相关肝病是一种代谢性肝病, 其病理进展主要由炎症反应驱动。在ALD的发生发展过程中, 细胞因子水平紊乱, 引起促炎-抗炎失衡, 加重肝细胞的损伤。ALD患者体内各种趋化因子和细胞因子水平均显著增高^[10], 通过各种信号通路介导肝细胞的损伤、坏死、凋亡和纤维化。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)作为成纤维细胞因子, 在肝脏中由多个细胞群以潜伏形式释放。TGF- β 首先作用于II型受体, 然后与I型受体结合形成受体复合物, 导致I型受体结构域的磷酸化, 从而通过激活下游信号分子(Smad2和Smad3), 介导HSC活化过程中的促进I型和III型胶原的转录; 也可激活丝裂原活化蛋白激酶等, 促进HSC的激活^[11]。酒精也能激活补体系统(C3, C4)。补体和Kupffer细胞之间的相互作用导致促炎细胞因子TNF- α 的释放, 以及肝保护因子白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和细胞保护因子白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)也参与了补体和Kupffer细胞之间的相互作用。热休克蛋白Gp96是内质网驻留应激伴侣, 参与肝巨噬细胞活化和炎症反应。本课题组

研究首次表明^[12], NF- κ B通过上调Gp96的表达, 抑制 α -SMA和TGF- β 1的表达, 从而抑制HSC-T6的活化来减轻肝纤维化的进展. 这提示Gp96是ALD的保护因子, 为ALD的治疗提供了一种有前景的方法.

2.3 氧化应激 氧化应激贯穿酒精性肝病的始终, 在酒精性肝病的发生、发展中起着至关重要的作用. CYP2E1介导或乙醇诱导的炎症性氧化应激引起细胞内活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)生成(如超氧化物、羟基自由基), 可与蛋白质结合并导致结构或功能改变^[13]. 在炎症性氧化应激反应(通过NADPH氧化酶、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)或环氧合酶2(cyclooxygenase 2)或CYP2E1介导的乙醇氧化作用下, ROS还可产生氧化性DNA损伤, 如8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-2-deoxy Guanosine, 8-OHdG)和主要的LPO产物, 如4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE)和丙二醛(malondialdehyde, MDA). 它们可以与致癌外环DNA加合物结合, 当MDA形成外环丙烷鸟嘌呤加合物时, 4-HNE产生乙烯基DNA加合物(ϵ dA), 其中 ϵ dA可介导HSC的激活增强, 形成纤维化^[14].

在慢性酒精滥用中, ROS自由基的激增引起脂质过氧化失调. 因此, 导致ALD中以重要的抗氧化调节核因子E2相关因子2(nuclear factor E2-related factor2, Nrf2)为靶点的抗氧化系统动态失衡^[15]. 最新研究发现^[16], 与Nrf2-LoxP对照组相比, 乙醇喂养的使用肝脏特异性Nrf2基因敲除Nrf2(L)-KO的小鼠肝脏中凋亡细胞的比例增加. 从机理上讲, Nrf2介导乙醇解毒酶的表达, 如乙醇脱氢酶1和乙醛脱氢酶1A1, 可能有助于提高对乙醇毒性的敏感性. 所以, Nrf2/ARE通路可能是减少乙醇诱导的氧化应激和肝损伤的有用靶点.

2.4 细胞自噬 自噬是真核生物进化保守的一种溶酶体降解过程, 在ALD的发生发展中发挥重要调控作用. 为了应对细胞应激, 例如乙醇代谢过程中高活性乙醛、ROS、脂肪酸乙酯和磷脂酰乙醇的增加, 肝细胞诱导多选择性的自噬, 以清除细胞中多余的脂滴和损伤的线粒体以及积累的蛋白质聚合物等.

有趣的是, 自噬受到急性和慢性乙醇暴露的不同调控. 对于急性酒精性脂肪肝来说, 自噬通过吞噬损伤的线粒体和脂滴降低肝细胞凋亡和脂肪变性来发挥保护作用. 有研究发现乙醇抑制mTORC1复合物, 导致ULK1活化, 并增加FoxO3a的核转位, 从而提高许多自噬相关基因的转录. 同时, 急性乙醇暴露会增加TFEB的核水平, 从而增加溶酶体生物发生和自噬^[17]. 然而, 长期酒精暴露后, 自噬通过多种机制被抑制. 首先, 慢性乙醇暴露会抑制mTOR的激活, 从而抑制自噬的启动; 其次, 慢性乙

醇增加溶酶体pH值, 损害溶酶体酶的运输; 慢性乙醇还可抑制TFEB的表达, TFEB是溶酶体生物发生和自噬所需的转录因子^[18]. 这些变化共同抑制了肝细胞中的自噬体-溶酶体融合, 加剧酒精性肝损伤. 此外, 慢性酒精暴露还可导致溶酶体流动性降低, 小的三磷酸鸟苷Rab7、Src激酶和发动蛋白2(一种参与细胞膜分裂和微管束形成的GTPase)活性受损, 导致溶酶体耗尽和肝细胞脂质吞噬抑制^[19]. 总的来说, 目前的数据似乎支持自噬在急性酒精性肝损伤中的临时作用. 急性酒精暴露可诱导适应性保护性自噬, 而慢性酒精暴露可损害自噬过程.

2.5 肠道微生态 ALD和肠道微生态失调有着密切的联系, 过量酒精会造成肠道菌群数量的改变、肠道屏障完整性的破坏和细菌及其LPS位移, 最终激活机体免疫应答, 促进肝脏炎症, 因此肠道微生态紊乱在酒精性肝病进展中有着重要的作用. 有研究发现^[20], 与健康人相比, ALD患者肠道内肠道菌种和双歧杆菌数量显著减少, 而大肠埃希菌和粪肠球菌数量有所增加. 芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)是一类配体激活的转录因子, 可被饮食、微生物、代谢产物、污染物中的小分子激活, 从而调控基因表达, 参与体内各种反应. Qian等^[21]研究证实长期摄入酒精可导致较低的肠道上皮细胞AhR表达, 而酒精喂养的AhR缺陷小鼠肠道中螺杆菌过度生长, 同时上调了代谢产物吲哚乙酸水平, 均加重酒精性肝损伤. 这项研究表明芳香烃受体AhR也许可作为干预酒精相关肝病的靶点.

除了肠道细菌组成的变化外, 酒精还会影响肠道真菌的组成. Yang等^[22]研究发现, 长期饮酒会增加小鼠的真菌菌群数量, 且会造成真菌的 β -1,3-葡聚糖转移到体循环中. 酒精组患者肠道真菌多样性降低和念珠菌过度生长, 应用抗真菌药物可减少肠道真菌过度生长造成的菌群紊乱, 从而减少 β -1,3-葡聚糖的释放和改善ALD. 此外, Chu等^[23]研究发现念珠菌素在不依赖 β -葡聚糖受体CLEC7A的情况下增强乙醇诱导的小鼠肝脏疾病, 且不改变肠道屏障功能. 假丝酵母菌溶血素增加了小鼠在乙醇给药后肝脏中Il1b、Cxcl1和Cxcl2 mRNAs的水平. 这些促炎细胞因子可能进一步招募免疫细胞和肝细胞损伤. 这可能有助于念珠菌溶血素直接诱导肝细胞死亡, 且念珠菌溶血素与酒精性肝炎患者的肝病严重程度和死亡率相关. 所以, 真菌菌群对酒精引起的“肠-肝轴”紊乱的确有影响, 调节肠道真菌菌群可能成为ALD的治疗手段.

2.6 遗传因素 个体对慢性酒精摄入后是否出现ALD受遗传因素影响. 在一项中国南方客家人ALDH2与酒精性肝硬化的关系的研究中^[24], Logistic回归分析显示ALDH2 SNP rs671 G/A + A/A基因型(OR = 2.030, 95%CI = 1.109-

3.715, $P = 0.022$)是酒精性肝硬化的危险因素, 增加了我国南方客家人酒精性肝硬化的发病风险. 此外, 一项韩国基因组和流行病学研究健康检查(KoGES_HEXA)队列研究显示^[25], 在HNF1同源框A(HNF1A)的单核苷酸多态性(SNPs)的小等位基因中, rs1183910与轻度饮酒者ALD的保护作用相关最强. 然而, 这种联系在重度饮酒者中没有被观察到. 包括HNF1A rs1183910小等位基因在内的SNPs是最有希望的预防ALD的遗传候选基因, 影响ALD发展的基因表达可能会因饮酒量而改变. 近年来细胞因子的基因多态性与ALD易感性关系的研究在国内外也越来越多. Feng等^[26]研究发现, 肝癌和酒精性肝硬化患者IL-17-197A/G位点AA基因型分布频率显著高于酒精性脂肪肝和酒精性肝炎患者, 提示外周血IL-17-197A/G位点AA基因型是ALD发生的易感基因, 可能会增加患酒精性肝硬化甚至肝癌的风险.

越来越多的研究发现, 饮酒广泛地调节肝脏表观遗传学, 从而促进了ALD的进展. 肝脏中酒精诱导的表观遗传修饰包括组蛋白修饰、miRNA诱导的遗传调节、DNA甲基化和酒精诱发的改变基因表达的细胞信号传导. 最新研究发现^[27], 肝窦内皮细胞内的酒精代谢能增加Hsp90乙酰化, 降低其与内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的相互作用, 从而减少一氧化氮(NO)的产生. 组蛋白去乙酰化酶6(histone deacetylase 6, HDAC6)通过腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)介导的基因传递在肝ECs中特异过表达, 使Hsp90去乙酰化, 恢复Hsp90与eNOS的相互作用, 改善小鼠酒精性肝损伤. Li等^[28]研究发现在乙醇和脂多糖暴露下, 小鼠肝脏巨噬细胞中锌指结构域SWI2/SNF2和含有3的MuDR(SWIM)结构域(ZSWIM3)显著下调, 其可能与DNA的甲基化有关. DNMT3b的ADD-PWWP结构域可以与ZSWIM3 DNA启动子结合, 使得DNMT3b和ZSWIM3均沉默, 导致酒精诱导的巨噬细胞产生的IL-1 β 和TNF- α 减少. 该研究表明ZSWIM3的高甲基化可调控巨噬细胞的炎症反应和ALD的发展.

2.7 非编码RNA 在非编码RNA中, microRNA(miRNA)、长链非编码RNA(lncRNA)和环状RNA(circRNA)是研究最深入的非编码RNA, 它们通过调控靶蛋白的转录参与ALD中的氧化应激、炎症反应、脂肪代谢和造血干细胞的激活等. 在酒精性肝病的发展过程中, miRNA-155、miRNA-132、miRNA-182的表达水平显著上调, 而miRNA-148a、miRNA-203和miRNA-122等被下调^[29]. 研究发现酒精性肝炎患者和酒精喂养的小鼠肝脏中miR-148a显著降低, 其机理为酒精通过叉头框蛋白O1(FoxO1)降低肝细胞中miR-148a的表达, 促进硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)过表达和NLRP3炎症小体激活, 诱导肝细

胞焦亡^[30]. 此外, 小鼠和细胞实验证实^[31], ALD中miR-182-5p显著高于正常肝脏, 而FOXO1的表达在酒精摄入后显著降低. 研究发现miRNA-182-5p直接靶向FOXO1 3'UTR的结合位点, 并抑制其mRNA和蛋白质表达从而促进肝脂质积累; 抑制miRNA-182-5p/FOXO1轴, 可显著诱导FASN和SREBP-1c基因的表达, 并增加SIRT1的表达, 从而改善ALD细胞中过度的脂质积聚.

本课题组研究表明miR-21通过激活TGF- β 1/Smad3信号通路来促进HSC的增殖和活化, 同时发现长链非编码RNA CASC2作为一种竞争性内源性RNA可能通过miR-21/PTEN信号发挥抑制肝癌作用^[32,33]. miR-122是ALD的抑制因子, 被circRNA_1639吞噬. circRNA_1639是在CCl₄诱导肝纤维化的原代Kupffer细胞中发现的促炎因子, 它能通过circRNA_1639/miR-122/TNFRSF13C轴激活NF- κ B信号通路诱导ALD^[34]. 在其他酒精诱导动物模型的研究中, mm9_circ_018725和mou_circ_1657分别通过释放促炎细胞因子和通过与miR-96-5p相互作用激活造血干细胞参与ALD^[35,36]. 这些研究为ALD提供新的科学见解和潜在的治疗靶点.

3 结论

ALD发病机制较为复杂, 目前医学界尚未达成共识, 但大量研究已证实: ALD发生与酒精及其代谢产物诱发的免疫损伤、氧化应激、细胞自噬、肠道微生态失调以及遗传因素和非编码RNA密切相关, 具有因果关系. 随着现代医学及科学技术的快速发展以及人们的普遍关注, 对ALD发病机制的研究已经逐渐深入到分子遗传学水平. 酒精性肝病不仅危害人们身体健康, 还造成严重的家庭、社会经济负担, 已经成为重大的公共卫生问题, 进一步明确ALD具体的发病机制, 对ALD的发生和发展的预防和治疗具有重要意义.

4 参考文献

- 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 酒精性肝病防治指南(2018年更新版). 实用肝脏病杂志 2018; 21: 170-176 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2018.02.006]
- GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390: 1151-1210 [PMID: 28919116 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32152-9]
- Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, Allen C, Al-Raddadi R, Alvis-Guzman N, Amoako Y, Artaman A, Ayele TA, Barac A, Bensenor I, Berhane A, Bhutta Z, Castillo-Rivas J, Chitheer A, Choi JY, Cowie B, Dandona L, Dandona R, Dey S, Dicker D, Phuc H, Ekwueme DU, Zaki MS, Fischer F, Fürst T, Hancock J, Hay SI, Hotez P, Jee SH, Kasaeian A, Khader Y, Khang YH, Kumar A, Kutz M, Larson H, Lopez A, Lunevicius R, Malekzadeh R, McAlinden C, Meier T, Mendoza

- W, Mokdad A, Moradi-Lakeh M, Nagel G, Nguyen Q, Nguyen G, Ogbo F, Patton G, Pereira DM, Pourmalek F, Qorbani M, Radfar A, Roshandel G, Salomon JA, Sanabria J, Sartorius B, Satpathy M, Sawhney M, Sepanlou S, Shackelford K, Shore H, Sun J, Mengistu DT, Topór-Madry R, Tran B, Ukwaja KN, Vlassov V, Vollset SE, Vos T, Wakayo T, Weiderpass E, Werdecker A, Yonemoto N, Younis M, Yu C, Zaidi Z, Zhu L, Murray CJL, Naghavi M, Fitzmaurice C. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: results from the global burden of disease study 2015. *JAMA Oncol* 2017; 3: 1683-1691 [PMID: 28983565 DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3055]
- 4 厉有名, 陈卫星, 虞朝辉, 乐敏, 刘有恃, 徐根云, 季峰, 李舒丹. 浙江省酒精性肝病流行病学调查概况. *中华肝脏病杂志* 2003; 11: 647-649 [DOI: 10.3760/j.issn:1007-3418.2003.11.002]
 - 5 陈士林, 孟晓丹, 王炳元, 向国卿. 辽宁省部分城市酒精性肝病流行现状调查. *实用肝脏病杂志* 2010; 13: 428-430 [DOI: 10.3760/j.issn:1007-3418.2003.11.002]
 - 6 Namachivayam A, Valsala Gopalakrishnan A. A review on molecular mechanism of alcoholic liver disease. *Life Sci* 2021; 274: 119328 [PMID: 33711388 DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119328]
 - 7 Shim YR, Jeong WI. Recent advances of sterile inflammation and inter-organ cross-talk in alcoholic liver disease. *Exp Mol Med* 2020; 52: 772-780 [PMID: 32457490 DOI: 10.1038/s12276-020-0438-5]
 - 8 Han YH, Onufer EJ, Huang LH, Sprung RW, Davidson WS, Czepielewski RS, Wohltmann M, Sorci-Thomas MG, Warner BW, Randolph GJ. Enterically derived high-density lipoprotein restrains liver injury through the portal vein. *Science* 2021; 373 [PMID: 34437091 DOI: 10.1126/science.abe6729]
 - 9 Luo P, Wang F, Wong NK, Lv Y, Li X, Li M, Tipoe GL, So KF, Xu A, Chen S, Xiao J, Wang H. Divergent Roles of Kupffer Cell TLR2/3 Signaling in Alcoholic Liver Disease and the Protective Role of EGCG. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2020; 9: 145-160 [PMID: 31562937 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2019.09.002]
 - 10 延喜胜, 李伟, 王剑. 酒精性肝病患者血清细胞因子水平和肠道菌群分布变化研究. *实用肝脏病杂志* 2019; 22: 518-521 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2019.04.017]
 - 11 Tsuchida T, Friedman SL. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 397-411 [PMID: 28487545 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.38]
 - 12 朱文枫, 李三强, 宋晓改, 郭威, 杨欢, 张兵兵, 王玉东, 代新华, 袁旭静, 朱永基. 利用CRISPR/Cas9技术抑制Gp96的表达对小鼠酒精性肝纤维化过程中 α -SMA和TGF- β 1表达的影响. *胃肠病学和肝病杂志* 2020; 29: 1279-1282, 1286 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2020.11.016]
 - 13 Tan HK, Yates E, Lilly K, Dhanda AD. Oxidative stress in alcohol-related liver disease. *World J Hepatol* 2020; 12: 332-349 [PMID: 32821333 DOI: 10.4254/wj.h.v12.i7.332]
 - 14 Mueller S, Peccerella T, Qin H, Glassen K, Waldherr R, Flechtenmacher C, Straub BK, Millionig G, Stickel F, Bruckner T, Bartsch H, Seitz HK. Carcinogenic Etheno DNA Adducts in Alcoholic Liver Disease: Correlation with Cytochrome P-4502E1 and Fibrosis. *Alcohol Clin Exp Res* 2018; 42: 252-259 [PMID: 29120493 DOI: 10.1111/acer.13546]
 - 15 Zhao N, Guo FF, Xie KQ, Zeng T. Targeting Nrf-2 is a promising intervention approach for the prevention of ethanol-induced liver disease. *Cell Mol Life Sci* 2018; 75: 3143-3157 [PMID: 29947925 DOI: 10.1007/s00018-018-2852-6]
 - 16 Sun J, Hong Z, Shao S, Li L, Yang B, Hou Y, Wang H, Xu Y, Zhang Q, Pi J, Fu J. Liver-specific Nrf2 deficiency accelerates ethanol-induced lethality and hepatic injury in vivo. *Toxicol Appl Pharmacol* 2021; 426: 115617 [PMID: 34116071 DOI: 10.1016/j.taap.2021.115617]
 - 17 Qian H, Chao X, Williams J, Fulte S, Li T, Yang L, Ding WX. Autophagy in liver diseases: A review. *Mol Aspects Med* 2021; 82: 100973 [PMID: 34120768 DOI: 10.1016/j.mam.2021.100973]
 - 18 Miyata T, Nagy LE. Programmed cell death in alcohol-associated liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2020; 26: 618-625 [PMID: 32951412 DOI: 10.3350/cmh.2020.0142]
 - 19 Li Y, Ding WX. Impaired Rab7 and Dynamin2 Block Fat Turnover by Autophagy in Alcoholic Fatty Livers. *Hepatology* 2017; 1: 473-476 [PMID: 29124250 DOI: 10.1002/hep4.1067]
 - 20 栗红江, 何福亮, 陈来印. 酒精性肝病患者血清LP、LPO、NOS水平和肠道菌群分布变化分析. *实用肝脏病杂志* 2020; 23: 536-539 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2020.04.021]
 - 21 Qian M, Liu J, Zhao D, Cai P, Pan C, Jia W, Gao Y, Zhang Y, Zhang N, Zhang Y, Zhang Q, Wu D, Shan C, Zhang M, Schnabl B, Yang S, Shen X, Wang L. Aryl Hydrocarbon Receptor Deficiency in Intestinal Epithelial Cells Aggravates Alcohol-Related Liver Disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2022; 13: 233-256 [PMID: 34454169 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2021.08.014]
 - 22 Yang AM, Inamine T, Hochrath K, Chen P, Wang L, Llorente C, Bluemel S, Hartmann P, Xu J, Koyama Y, Kisseleva T, Torralba MG, Moncera K, Beeri K, Chen CS, Freese K, Hellerbrand C, Lee SM, Hoffman HM, Mehal WZ, Garcia-Tsao G, Mutlu EA, Keshavarzian A, Brown GD, Ho SB, Bataller R, Stärkel P, Fouts DE, Schnabl B. Intestinal fungi contribute to development of alcoholic liver disease. *J Clin Invest* 2017; 127: 2829-2841 [PMID: 28530644 DOI: 10.1172/JCI90562]
 - 23 Chu H, Duan Y, Lang S, Jiang L, Wang Y, Llorente C, Liu J, Mogavero S, Bosques-Padilla F, Abalde JG, Vargas V, Tu XM, Yang L, Hou X, Hube B, Stärkel P, Schnabl B. The Candida albicans exotoxin candidalysin promotes alcohol-associated liver disease. *J Hepatol* 2020; 72: 391-400 [PMID: 31606552 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.09.029]
 - 24 Zeng D, Huang Q, Yu Z, Wu H. Association between aldehyde dehydrogenase 2 gene rs671 G>A polymorphism and alcoholic liver cirrhosis in southern Chinese Hakka population. *J Clin Lab Anal* 2021; 35: e23855 [PMID: 34033144 DOI: 10.1002/jcla.23855]
 - 25 Kim KY, Kim JO, Kim YS, Choi JE, Park JM, Han K, Park DH, Park YC, Kim BT, Hong KW. Genome-wide association of individual vulnerability with alcohol-associated liver disease: A Korean genome and epidemiology study. *Hepatology* 2022; 75: 391-402 [PMID: 34387878 DOI: 10.1002/hep.32115]
 - 26 冯宇, 杜振元, 李艳彬, 刘红. 酒精性肝病患者血清IL-17水平及其基因-197A/G位点单核苷酸多态性分析. *实用肝脏病杂志* 2022; 25: 58-61 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2022.01.015]
 - 27 Kim Y, Sangwung P, Kondo R, Jung Y, McConnell MJ, Jeong J, Utsumi T, Sessa WC, Iwakiri Y. Alcohol-induced Hsp90 acetylation is a novel driver of liver sinusoidal endothelial dysfunction and alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2021; 75: 377-386 [PMID: 33675874 DOI: 10.1016/j.jhep.2021.02.028]
 - 28 Li HD, Chen X, Xu JJ, Du XS, Yang Y, Li JJ, Yang XJ, Huang HM, Li XF, Wu MF, Zhang C, Zhang C, Li Z, Wang H, Meng XM, Huang C, Li J. DNMT3b-mediated methylation of JZWIM3 enhances inflammation in alcohol-induced liver injury via regulating TRAF2-mediated NF- κ B pathway. *Clin Sci (Lond)* 2020; 134: 1935-1956 [PMID: 32639005 DOI: https://doi.org/10.1042/CS20200031]
 - 29 Kong LZ, Chandimali N, Han YH, Lee DH, Kim JS, Kim SU, Kim TD, Jeong DK, Sun HN, Lee DS, Kwon T. Pathogenesis, Early Diagnosis, and Therapeutic Management of Alcoholic Liver Disease. *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 31159489 DOI: 10.3390/ijms20112712]
 - 30 Heo MJ, Kim TH, You JS, Blaya D, Sancho-Bru P, Kim SG. Alcohol dysregulates miR-148a in hepatocytes through FoxO1, facilitating pyroptosis via TXNIP overexpression. *Gut* 2019; 68: 708-720 [PMID: 29475852 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315123]
 - 31 Zuo Z, Li Y, Zeng C, Xi Y, Tao H, Guo Y. Integrated Analyses Identify Key Molecules and Reveal the Potential Mechanism

- of miR-182-5p/FOXO1 Axis in Alcoholic Liver Disease. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 767584 [PMID: 34950682 DOI: 10.3389/fmed.2021.767584]
- 32 杨欢, 李三强, 程维刚, 郭威, 张兵兵, 洪晓敏. miR-21对肝星状细胞的增殖和成纤维化的影响. *胃肠病学和肝病杂志* 2022; 31: 75-78 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2022.01.014]
- 33 何行昌, 朱素华, 李三强. 长链非编码RNA CASC2通过miR-21/PTEN信号轴抑制肝细胞癌. *中国老年学杂志* 2019; 39: 2467-2471 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2019.10.053]
- 34 Lu X, Liu Y, Xuan W, Ye J, Yao H, Huang C, Li J. Circ_1639 induces cells inflammation responses by sponging miR-122 and regulating TNFRSF13C expression in alcoholic liver disease. *Toxicol Lett* 2019; 314: 89-97 [PMID: 31325635 DOI: 10.1016/j.toxlet.2019.07.021]
- 35 Meng H, Wang L, You H, Huang C, Li J. Circular RNA expression profile of liver tissues in an EtOH-induced mouse model of alcoholic hepatitis. *Eur J Pharmacol* 2019; 862: 172642 [PMID: 31493407 DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172642]
- 36 Dou X, Feng L, Ying N, Ding Q, Song Q, Jiang F, Wang C, Li S. RNA Sequencing Reveals a Comprehensive Circular RNA Expression Profile in a Mouse Model of Alcoholic Liver Disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2020; 44: 415-422 [PMID: 31840820 DOI: 10.1111/acer.14265]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文. 以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$; 第 3 套为^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P < 0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

