

L-[1-¹³C]苯丙氨酸呼气试验与肝脏苯丙氨酸羟化酶活性

严惟力, 蒋义斌, 林祥通, 孙旭, 戎兰, 梁棋, 孙大裕

严惟力, 蒋义斌, 孙旭, 戎兰, 梁棋, 孙大裕, 复旦大学附属华山医院消化内科 上海市 200040

严惟力, 林祥通, 复旦大学附属华山医院核医学科 上海市 200040

严惟力, 男, 1967-06-06 生, 浙江省宁波市人, 医学博士, 2004 年上海第二医科大学附属仁济医院核医学博士后, 副主任医师, 主要从事同位素基础和临床应用研究。

项目负责人: 孙大裕, 200040, 上海市乌鲁木齐中路 12 号, 复旦大学附属华山医院消化内科。sdy385@yahoo.com.cn

电话: 021-62489999-6330

收稿日期: 2004-12-07 接受日期: 2005-01-05

Correlation between L-[1-¹³C] phenylalanine breath test and activity of phenylalanine hydroxylase

Wei-Li Yan, Yi-Bin Jiang, Xiang-Tong Lin, Xu Sun, Lan Rong, Qi Liang, Da-Yu Sun

Wei-Li Yan, Yi-Bin Jiang, Xu Sun, Lan Rong, Qi Liang, Da-Yu Sun, Department of Gastroenterology, Affiliated Huashan Hospital of Fudan University, Shanghai 200040, China

Wei-Li Yan, Xiang-Tong Lin, Department of Nuclear Medicine, Affiliated Huashan Hospital of Fudan University, Shanghai 200040, China

Correspondence to: Da-Yu Sun, Department of Gastroenterology, Affiliated Huashan Hospital of Fudan University, 12 Center Wurumuqi Middle Road, Shanghai 200040, China. sdy385@yahoo.com.cn

Received: 2004-12-07 Accepted: 2005-01-05

Abstract

AIM: To investigate the correlation between the result of L-[1-¹³C]phenylalanine breath test (PheBT) and the phenylalanine hydroxylase(PAH)activity of the liver in rats.

METHODS: PheBT was performed in Prague-Dawley (SD) rats with acute tetrachloride (CCl₄) hepatitis ($n = 10$) and control SD rats ($n = 10$). 20mg/kg body weight L-[1-¹³C] phenylalanine (¹³C-phe) was administered via tail vein, and breath samples were taken before administration and at different time within 60 minutes after administration. ¹³CO₂ abundance was measured with isotope ratio mass spectrometer, and ¹³C excretion rate constant (PheBT-k) was calculated. The PAH activity in the liver tissues was determined by enzyme-coupled assay.

RESULTS: After the intravenous administration of ¹³C-phe, ¹³C excretion reached the peak in two minutes in most acute hepatitis rats (8/10) and control rats (9/10). The time-course of ¹³C excretion had two phases: fast phase and slow phase. PheBT-k of CCl₄ hepatitis rats was significantly

less than that of normal control rats [(2.45±0.25)×10⁻²/min vs (2.98±0.19)×10⁻²/min, $P < 0.01$]. There was no significant difference for ¹³C fast phase disposition constant between the two groups [(9.46±3.27)×10⁻²/min vs (10.17±2.10)×10⁻²/min, $P > 0.05$]. However, the peak value of ¹³C excretion of acute hepatitis rats was significantly higher than that of controls [(204.33±35.80)% vs (170.65±22.85)% ($P < 0.05$)]. The PAH activity of whole liver of hepatitis rats was significantly lower than that of control rats ($P < 0.01$). PheBT-k was highly correlated to the PAH activity of the whole liver ($r = 0.92$, $P < 0.01$) in all rats.

CONCLUSION: It is strongly indicated that decreased activity of PAH of the whole liver is the most direct reason for decreased ¹³C excretion rate in acute CCl₄ hepatitis rats, and the PheBT-k can be used to quantify the degree of liver injury.

Key Words: Phenylalanine; Breath test; Phenylalanine hydroxylase

Yan WL, Jiang YB, Lin XT, Sun X, Rong L, Liang Q, Sun DY. Correlation between L-[1-¹³C] phenylalanine breath test and activity of phenylalanine hydroxylase. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2005;13(4):516-520

摘要

目的: 研究L-[1-¹³C]苯丙氨酸呼气试验(PheBT)结果与大鼠肝脏苯丙氨酸羟化酶(PAH)活性的关系。

方法: CCl₄诱导急性肝损伤SD大鼠10只, 正常对照组10只;尾静脉给予¹³C标记L-苯丙氨酸(¹³C-phe)20 mg/kg, 收集给药前和给药后60 min内间断时间点的气样;采用气体同位素比值质谱仪测量气样中¹³CO₂丰度;计算呼气中¹³C清除速率常数;采用酶偶联法测量肝脏组织中PAH活性。

结果: 绝大部分正常(9/10)和CCl₄急性肝损伤(8/10)大鼠尾静脉给予¹³C-phe以后, 呼出气中¹³C排除在2 min达到峰值;呼出气中¹³C排除分为快、慢两个时相;CCl₄肝损伤大鼠PheBT参数¹³C排除速率常数PheBT-k显著小于正常对照组($P = 0.00$, $P < 0.01$), 其值分别为(2.45±0.25)×10⁻²/min和(2.98±0.19)×10⁻²/min而快时相¹³C处置常数在肝损伤和正常组大鼠之间没有差异($P > 0.05$), 其值分别为(9.46±3.27)×10⁻²/min和(10.17±2.10)×10⁻²/min; CCl₄急性肝损伤大鼠呼出气中¹³C丰度峰值(204.33±

35.80)%却显著高于正常对照组(170.65±22.85)%($P=0.04$, $P<0.05$);急性肝损伤大鼠全肝脏苯丙氨酸羟化酶活性显著低于正常对照组($P=0.00$, $P<0.01$);大鼠呼气试验参数PheBT-k与大鼠全肝苯丙氨酸羟化酶总活度高度相关($r=0.92$, $P=0.00$, $P<0.001$).

结论: PheBT时全肝PAH总活度降低是急性肝损伤大鼠呼出气中¹³C排除速率下降的最直接原因;呼气试验参数PheBT-k可以定量评价肝脏损伤程度.

关键词: 苯丙氨酸; 呼气试验; 苯丙氨酸羟化酶

严性力, 蒋义斌, 林祥通, 孙旭, 戎兰, 梁棋, 孙大裕. L-[1-¹³C]苯丙氨酸呼气试验与肝脏苯丙氨酸羟化酶活性. 世界华人消化杂志 2005;13(4):516-520 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/516.asp>

0 引言

¹³C 呼气试验已被应用于营养学、药理学、药物代谢学特别是包括胰腺外分泌功能和肝脏功能不全在内的消化系统疾病诊断研究. L-[1-¹³C]苯丙氨酸呼气试验(PheBT)可检测终末期肝病患者肝脏功能^[1-2]. 我们的临床研究结果也证实了PheBT的应用价值^[3]. 近年来, 动物实验也证实PheBT结果能够反映肝段切除大鼠肝脏组织学的改变^[4]. 由于此前有文献报道肝病患者血浆中苯丙氨酸的清除能力下降, 所以研究者们均假设引起PheBT ¹³CO₂排除减少的原因是由于肝脏对苯丙氨酸氧化能力的下降, 但是此假设缺乏更直接的实验证据. 我们采用传统的CCl₄急性肝损伤大鼠模型和自行设计的动物呼气试验模型以及酶—偶联技术测定大鼠肝脏中苯丙氨酸代谢限速酶—苯丙氨酸羟化酶(PAH)的活性, 研究PheBT参数与全肝PAH活性的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 健康清洁级(SPF)SD种大鼠, ♂, 体重在220-230 g, 由复旦大学实验动物中心提供. 观察1 wk后, 选取体质量在280-290 g左右的大鼠20只, 随机分为两组, 每组10只. 肝损伤模型复制完成后急性肝损伤组大鼠体质量(270.0±4.9)g, 正常对照组大鼠体质量为(271.7±5.2)g; L-[1-¹³C]苯丙氨酸(L-[1-¹³C]phenylalanine, ¹³C-phe)粉剂, 由ISOTEC公司生产提供(Miamisburg)化学纯度大于99%, ¹³C丰度为99%;电热恒温鼠兔两用解剖台由张家港市生物医学仪器厂生产;哈佛683型小动物呼气机由美国Harvard Apparatus Inc制造;AP2003气体同位素比值质谱仪由英国Analytical Precision制造;特制10 mL气体收集瓶由Labco公司生产;Suprafuge 22型高速低温离心机(Heraeus Instruments, German);FA1004型精密电子天平由上海精密科学仪器有限公司天平仪器

厂生产;PT 3100型组织匀浆机由瑞典Kine Matic AG公司生产;PHS-3TC型PH计由上海天达仪器有限公司生产;JY-92II型超声细胞破碎机由宁波新艺科器研究所生产;WFZ-MV-2000型紫外可见分光光度计由上海合利仪器有限公司生产;CS150 GX型超速离心机由日立生产. L-苯丙氨酸(Sigma);6-甲四氢蝶呤、还原型辅酶II(NADH)、二氢蝶呤还原酶和过氧化氢酶均由Sigma公司生产;二巯苏糖醇(DTT)和硫酸镁均购自上海化学试剂公司;Lowry法蛋白测定试剂盒购自申能博彩生物科技公司.

1.2 方法 SD大鼠禁食8 h后, 第1次给药, 肝损伤组给予600 mL/L CCl₄, 经口染毒, 灌胃量为2 mL/kg体重, 正常给水, 4 h后第2次给相同剂量的CCl₄, 正常对照组每次均给予等量的橄榄油. 各组动物再隔夜禁食14 h, 称量体质量后进行呼气试验;大鼠称量体重, 麻醉采用腹腔给予50 g/L戊巴比妥钠, 剂量为50 mg/kg. 将麻醉的大鼠仰卧位固定在电热恒温小动物解剖台上, 颈正中切口, 游离气管, 在游离段上剪一T型小口, 插入套管针套管, 用尼龙线结扎固定, 手术面用生理盐水浸湿的纱布覆盖. 使实验过程中内脏温度保持在37.5±0.5℃. 采用小动物呼气机, 进行机械通气, 给予210 mL/L氧气含量的空气, 出气口通过软管直接通室内大气. 机械通气潮气量为2.5 mL, 通气频率52次/min, 呼-吸时间比1:1. 通气15 min后用专用气样收集瓶采集呼出气体20 s, 作为本底. 尾静脉弹丸给予16 g/L ¹³C-phe生理盐水溶液, ¹³C-phe剂量为20 mg/kg体重. 即刻开始收集呼出气样和注射完成后1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 min时的28次气样, 气样收集时间每次均为20 s. 应用气体同位素比值质谱仪测定样品中¹³C丰度得到各时相的 $\delta^{13}\text{C}$ 值(%), $\delta^{13}\text{C}(\%) = [({}^{13}\text{C atom}\% / {}^{13}\text{C atom}\%_{\text{std}}) - 1] \times 1000$, 其中¹³C atom%为样品中¹³C atom/¹²C atom×100%, ¹³C atom%_{std}为国际标准品PDB(Pee dee Belemnite)中¹³C atom/¹²C atom×100%为0.0112372. 各时相的 $\delta^{13}\text{C}$ 值减去0时相(本底) $\delta^{13}\text{C}$ 值得到该时相¹³C丰度的变化即 $\Delta\delta^{13}\text{C}$, $\Delta\delta^{13}\text{C}(\%) = [({}^{13}\text{C atom}\%_{\text{t min}} - {}^{13}\text{C atom}\%_{\text{0 min}}) / {}^{13}\text{C atom}\%_{\text{std}}] \times 1000$, PheBT呼气试验参数¹³C排除速率常数PheBT-k采用Wensing *et al* (Hepatology 1990;12:13-19)方法求得. 呼气试验结束, 游离颈内动脉主干一段, 结扎远端, 在游离段上切口, 插管放血处死. 血样室温下静置30 min, 1500 r/min离心15 min, 留取血清, 检测ALT、AST、TBA、AKP和TBIL. 放血后立即摘除大鼠肝脏, 用冰冻过的生理盐水冲洗干净, 称量肝脏湿质

量,取肝脏相同部位组织一块,经40 g/L中性甲醛固定,蜡块包埋切片,常规HE染色,光学树脂胶封片.剩余肝脏组织做好标记保存于液氮中备用.

从液氮中取出冻存SD大鼠肝脏,精确称取2 g剪碎,加冻过的3 mmol/L的Tris KCL(0.15 mol/L KCl, pH为7.2)缓冲液10 mL,用组织破碎机匀浆机破碎匀浆,15 000 g冷冻离心10 min,去沉渣,水相再用超声细胞破碎机破碎细胞(破碎时间为10 s,间隔10 s,共10次),15 000 g冷冻离心10 min,水相用滤纸滤去脂肪,超速离心机200 000 g离心30 min,水相分管置-20℃贮存.酶活性测定用WFZ-μV-2000型紫外可见分光光度计,波长340 nm,比色杯光径为1 cm,空白管调零,读取0 min和5 min时的吸光度,计算其吸光度的下降度, $A = 5 \text{ min吸光度} - 0 \text{ min吸光度}$.样品液50 μL,蒸馏水421.3 μL,10 mmol/L硫酸酶1.7 μL,5 mmol/L L-苯丙氨酸5 μL,50 g/L过氧化氢酶10 μL,二氢蝶呤还原酶原液5 μL.28℃摇匀温育5 min使酶激活,再加入2.5 mmol/L 6-甲四氢蝶呤3.5 μL,5 mmol/L NADH 3.5 μL,使总体积至500 μL.空白管各种液体的上样量与测定管等同,以蒸馏水50 μL替代样品液.总蛋白测定按试剂盒使用说明采用Lowry法进行测量.

统计学处理 结果用均数±标准差(mean±SD)表示.采用SPSS11.0软件进行两样本均数差别的 t 检验和相关性分析.比较呼气试验实验参数和各血液生化检查结果在正常对照组和急性肝损伤模型组间的差异以及呼气实验参数与大鼠肝脏总PAH活性间的相关性. $P < 0.05$ 被认为有统计学意义.

2 结果

急性肝损伤组大鼠肝脏的脏器指数(全肝湿质量/体质量%)(3.28 ± 0.26)%非常显著大于正常组(4.76 ± 0.34)%($P < 0.001$).

光学显微镜下组织形态学观察:正常大鼠肝脏小叶结构完整清晰,肝脏细胞呈条索状延中央静脉放射排列(图1A);急性肝损伤大鼠肝脏小叶结构破坏,肝小叶呈中央性变性(浊肿、胞质疏松、气球样变)和坏死,变性坏死肝脏细胞延中央静脉呈片状分布在III区(图1B)和带状向外延伸至II(图1C),严重者坏死细胞呈弥漫性分布(达I区)(图1D).

2.1 肝功能血液生化指标 正常对照组大鼠ALT $46.60 \pm 13.95(26-67)$ U/L, AST $96.20 \pm 25.38(68-146)$ U/L, TBA $6.64 \pm 4.47(1-15)$ μmol/L, AKP $117.50 \pm 29.76(72-156)$ U/L, TBIL $1.65 \pm 0.18(1-2.2)$ μmol/L;急性肝损伤大鼠血清中ALT、AST、TBA、AKP含量均

明显高于正常对照组($P = 0.00$, $P < 0.01$),急性肝损伤大鼠血清ALT $604.30 \pm 216.00(363-1004)$ U/L, AST $196.60 \pm 88.63(95-387)$ U/L, TBA $132.50 \pm 102.09(23-368)$ μmol/L, AKP $216.10 \pm 57.35(129-318)$ U/L, TBIL $10.66 \pm 6.90(4.6-25.4)$ μmol/L.

2.2 ^{13}C 排除时相曲线 正常和肝损伤大鼠尾静脉弹丸给予 ^{13}C -Phe后30 s内就能在动物呼气机排气口收集到代谢后产生的 $^{13}\text{CO}_2$,其浓度很快升高,绝大多数大鼠(正常组为9/10,肝损伤组为8/10)在注射后2 min时呼出气中 ^{13}C 达到峰值,随后缓慢下降,所有大鼠60 min内的 ^{13}C 排除时相曲线呈尖锐平滑的单峰,正常对照组大鼠 ^{13}C 排除峰值为(170.65 ± 22.85)%,急性肝损伤组为(204.33 ± 35.80)%,二者之间差异有显著性($P = 0.04$, $P < 0.05$,图2),急性肝损伤组峰值大于正常对照组(表1).

2.3 PheBT试验参数 正常和急性肝损伤大鼠 ^{13}C 排除时相曲线显示,静脉给予20 mg/kg L-[1- ^{13}C]苯丙氨酸, ^{13}C 排除均分为快、慢两个时相,正常对照组大鼠快处置常数为(10.17 ± 2.10) $\times 10^{-2}$ /min,慢处置常数(即文献报道之 ^{13}C 排除速率常数)为(2.98 ± 0.19) $\times 10^{-2}$ /min;急性肝损伤组大鼠快(时相)处置常数为(9.46 ± 3.27) $\times 10^{-2}$ /min, ^{13}C 排除速率常数PheBT-k为(2.45 ± 0.25) $\times 10^{-2}$ /min.两组之间 ^{13}C 快处置常数差异无显著性($P > 0.05$),PheBT-k差异非常显著($P = 0.00$, $P < 0.01$,表1).

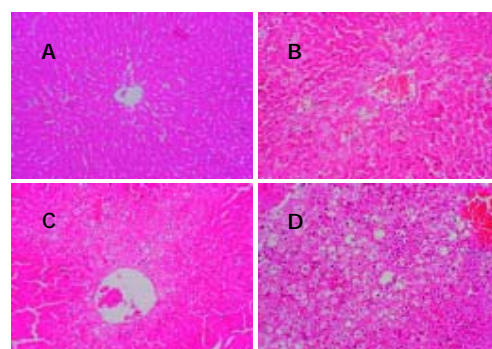


图1 大鼠肝脏组织HE染色结果($\times 200$). A: 正常; B-D:急性肝损伤.

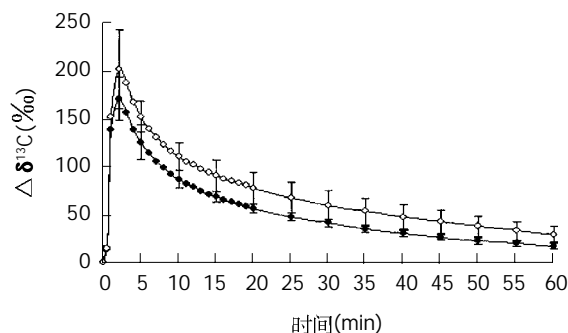
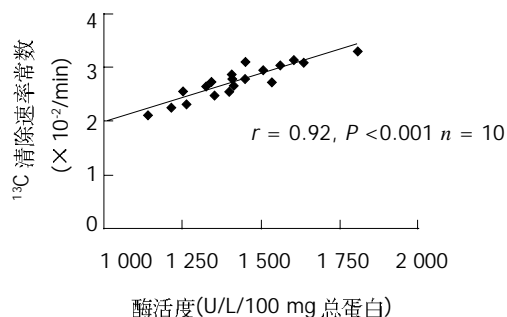


图2 PheBT ^{13}C 排除时相曲线. ● - 正常对照组 $n = 10$; ○ - CCl_4 急性肝损伤组 $n = 10$.

表1 CCl₄急性肝损伤大鼠和正常对照组各项检测指标的对比(mean±SD)

指标	急性肝损伤组(<i>n</i> = 10)	正常对照组(<i>n</i> = 10)	<i>P</i> 值
¹³ C 排除峰值 (%)	204.33 ± 35.80 (133.27–265.19)	170.65 ± 22.85 (135.02–207.32)	<0.05
¹³ C 快处置常数 (× 10 ⁻² /min)	9.46 ± 3.27 (2.26–13.15)	10.17 ± 2.10 (7.74–13.10)	>0.05
¹³ C 排除速率常数 PheBT- <i>k</i> (× 10 ⁻² /min)	2.45 ± 0.25 (2.03–2.79)	2.98 ± 0.19 (2.74–3.29)	<0.01
全肝 PAH 总活度 (U/L/100 mg 总蛋白)	1281.59 ± 131.22 (1025.49–1447.75)	1523.21 ± 136.28 (1339.00–1805.50)	<0.01

图3 全肝苯丙氨酸羟化酶总活度与¹³C排除速率常数Phe-*k*的相关性

2.4 PheBT参数PheBT-*k*与全肝脏PAH总活度的关系 急性肝损伤组大鼠全肝PAH总活度(1281.59 ± 131.22) U/L/100 mg总蛋白非常显著地低于正常组(1523.21 ± 136.28) U/L/100 mg总蛋白($P = 0.00 < 0.01$, 表1), 呈($r = 0.92$, $P = 0.00 < 0.01$, 图3)

3 讨论

肝脏在氨基酸代谢和蛋白质合成中起到重要的调节作用, 血浆氨基酸清除与肝脏能量产生和肝性脑病患者生存率相关, 氨基酸血浆清除率能够反映肝细胞功能以及肝脏功能储备, 预测外科手术干预的预后, 但是该项检查实验室操作复杂耗时, 没有得到广泛的临床应用。

苯丙氨酸是人体8种必需氨基酸之一, 摄入后主要在肝脏代谢分解. 采用口服PheBT检测慢性肝病患者肝细胞质功能和全肝脏功能储备, 结果发现, 呼气试验参数降低, 其降低程度与部分血液肝功能生化指标以及ICG检查结果存在不同程度的相关性, 故此认为慢性肝病患者苯丙氨酸氧化分解能力减低^[1, 5-6]. 最近, Ishii *et al*发现^[7], PheBT能够反映肝病患者肝脏的病理学改变; 动物实验也证实, PheBT参数能反映肝段切除术后大鼠肝脏组织病理和形态学改变^[4], 由此, 研究者们认为, 肝病患者¹³C-PheBT参数的改变是源自于肝脏苯丙氨酸氧化功能的降低, 但是此结论缺乏进一步的直接实验证据. 2001年Ito *et al*^[8]采用氨基半乳糖急性肝衰竭大鼠模型证实PheBT三项参数与大鼠全肝苯丙氨酸羟化酶总活度相关, 即给药后2 min $\Delta\delta^{13}\text{C}$ 值($r = 0.917$)、3 min $\Delta\delta^{13}\text{C}$ ($r = 0.831$)以及给药后10 min内 $\Delta\delta^{13}\text{C}$ 的AUC

值($r = 0.824$). 由于上述实验采用的是大鼠急性肝功能衰竭模型, 造成动物肝脏细胞大量坏死而致肝功能衰竭, 但是此模型并不对大部分的临床轻度肝功能损伤病例具有普遍的指导意义, 所以, 我们采用CCl₄急性肝损伤大鼠模型来研究肝脏PAH活性的改变与¹³C-PheBT参数的关系。

在PheBT后, 我们采用酶偶联法测量每只大鼠肝脏组织匀浆中PAH活性发现, CCl₄急性肝损伤大鼠肝脏PAH活度显著低于正常对照组($P = 0.00 < 0.01$), 并且, 试验参数PheBT-*k*与全肝PAH总活度高度正相关($r = 0.92$, $P = 0.00 < 0.01$), 这一结果揭示, 对于CCl₄急性肝损伤动物, 呼气试验¹³C排除速率下降是由于肝脏苯丙氨酸氧化能力的下降。

在L-[1-¹³C]苯丙氨酸氧化分解最终产生¹³CO₂过程中除了PAH参与外, 还有酪氨酸转氨酶和4-羟苯丙酮酸氧化酶参与反应, 不可否认这两个酶的活力的改变可能也会影响呼气试验时¹³CO₂产出, 但是由于全肝PAH活度与PheBT-*k*高度相关, 因此我们认为肝脏PAH总活度降低是影响PheBT时¹³CO₂产出的最为重要的原因. 当然, 其他原因如血液中内源性的苯丙氨酸浓度也可能影响PheBT的结果, 肝病患者血浆中苯丙氨酸浓度增加, 然而, 在急性肝损伤动物模型中并未发现血浆苯丙氨酸浓度改变^[8].

分析正常对照和CCl₄急性肝损伤大鼠PheBT呼气试验参数显示, ¹³C排除峰值在二者之间存在显著差异, 急性肝损伤大鼠峰值显著高于正常大鼠, 这与Ito *et al*^[8]的观察结果不同, 我们认为这应该反映出急性肝损伤后, 大鼠血流动力学的改变. 根据药物代谢动力学原理快处置常数主要由分布过程来决定, 慢处置常数主要由消除过程来决定, 药物的半衰期由慢处置常数(清除速率常数)决定. 终末期肝病患者和GalN急性肝功能衰竭模型动物呼气试验¹³C排除减少, 我们的动物实验结果虽然没有发现模型大鼠呼出气中¹³C排除减少(甚至发现可能是由于血流动力学改变的影响, 在实验观察60 min期间内大鼠排除¹³C略有增加), 但¹³C排除速率却较正常大鼠显著降低, 并且¹³C排除速率常数PheBT-*k*与大鼠全肝PAH总活度高度相关. 这说明, PheBT不仅对严重肝病后的肝脏功能损害具有诊断价值, 而且选择适当的试验参数也能从

酶分子学水平上反映轻度肝损害时的功能状况;同时研究结果还显示,我们自行设计的以呼气机为基本辅助设备的动物呼气试验模型具有安全、方便、有效可靠的特点,经过适当方式调整后可以在今后应用于其他呼气试验基础和临床研究.

4 参考文献

- 1 Burke PA, Stack JA, Wagner D, Lewis DW, Jenkins RL, Forse RA. L-[1-¹³C] Phenylalanine oxidation as a measure of hepatocyte functional capacity in end-stage liver disease. *Am J Surg* 1997;173:270-273
- 2 Ishii Y, Suzuki S, Kohno T, Aoki M, Goto I, Kohno T, Ito A, Asai S. Patients with severe liver cirrhosis followed up by L-[1-¹³C] phenylalanine breath test. *J Gastroenterol* 2003;38:1086-1090
- 3 严惟力, 孙大裕, 林祥通, 蒋义斌, 孙旭, 卢洪洲, 刘兴党, 林海. L-[1-¹³C]苯丙氨酸呼气试验定量检测肝功能研究. *核技术* 2003; 26:362-366
- 4 Ishii Y, Asai S, Kohno T, Ito A, Iwai S, Ishikawa K. Recovery of liver function in two-third partial hepatectomized rats evaluated by L-[1-¹³C]phenylalanine breath test. *Surgery* 2002;132:849-856
- 5 Kobayashi T, Kubota K, Imamura H, Hasegawa K, Inoue Y, Takayama T, Makuuchi M. Hepatic phenylalanine metabolism measured by the [¹³C]phenylalanine breath test. *Eur J Clin Invest* 2001;31:356-361
- 6 Ishii T, Furube M, Hirano S, Takatori K, Iida K, Kajiwara M. Evaluation of ¹³C-phenylalanine and ¹³C-tyrosine breath tests for the measurement of hepatocyte functional capacity in patients with liver cirrhosis. *Chem Pharm Bull(Tokyo)* 2001; 49:1507-1511
- 7 Ishii Y, Suzuki S, Kohno T, Aoki M, Kohno T, Ito A, Takayama T, Asai S. L-[1-¹³C] phenylalanine breath test reflects histological changes in the liver. *J Surg Res* 2003;114:120-125
- 8 Ito A, Kohno T, Hosoi I, Ohshima J, Ishii Y, Asai S, Ishikawa K, Shibata K. High correlation between results of the [1-¹³C]-phenylalanine breath test and phenylalanine hydroxylase(EC 1. 14. 16. 1)activity of the liver in rats. *Digestion* 2001;63:130-138

编辑 潘伯荣 审读 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 •

世界华人消化杂志获得2003年度百种中国杰出学术期刊

本刊讯 期刊的学术质量是一个综合指标,1999年中国科技信息所研制了中国科技期刊综合指标评价体系,该指标体系已应用于中国科协一年一度的期刊择优资助工作中。综合指标评价体系是根据期刊的多项重要指标,如被引总频次、影响因子、即年指标、基金论文比、他引总引比、扩散因子等,对期刊分学科进行综合打分。通过对中国科技论文与引文数据库收录的科技期刊进行综合评定,今年中国科学技术信息研究所评出了第三届中国百种杰出学术期刊。世界华人消化杂志 荣获2003年度百种中国杰出学术期刊称号。(世界胃肠病学杂志 2005-02-17)

中国科技信息研究所信息分析研究中心期刊检索报告:2003年度 世界华人消化杂志 影响因子2.924, WJG 影响因子2.633

本刊讯 中国科技信息研究所信息分析研究中心期刊检索报告:2003年度世界华人消化杂志总被引频次5249,影响因子2.924,即年指标0.529,他引总引比0.37,引用刊数260,扩散因子5.0,被引半衰期3.06,国际论文比0.01,地区分布数25,机构分布数191,基金和资助论文比例0.31。

2003年度 *World Journal of Gastroenterology* (WJG) 总被引频次1908,影响因子2.633,即年指标0.276,他引总引比0.02,引用刊数26,扩散因子1.5,被引半衰期2.36,地区分布数22,机构分布数279,基金和资助论文比例0.53,国际论文比0.13。(世界胃肠病学杂志 2005-02-17)