

氧化应激与肝脏损伤

吴娜, 蔡光明, 何群

■背景资料

人体内95%的自由基属于氧自由基, 他往往是由其他自由基产生的起因。过量的氧自由基容易引起细胞的损伤和死亡, 与多种疾病有密切的关系, 如衰老、肿瘤及冠心病等。

吴娜, 湖南中医药大学 湖南省长沙市 410208

吴娜, 蔡光明, 中国人民解放军302医院中药研究所 北京市 100039

何群, 湖南中医药大学药剂教研室 湖南省长沙市 410208
作者贡献分布: 本文选题, 参考文献检索及撰写由吴娜完成; 论文修改由蔡光明与何群完成。

通讯作者: 蔡光明, 100039, 北京市, 中国人民解放军302医院中药研究所。cgm1004@vip.sina.com

电话: 010-66933323

收稿日期: 2008-08-14 修回日期: 2008-09-21

接受日期: 2008-09-22 在线出版日期: 2008-10-18

Oxidative stress and hepatic injury

Na Wu, Guang-Ming Cai, Qun He

Na Wu, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Na Wu, Guang-Ming Cai, Institute of Chinese Materia Medica, the 302th Hospital of Chinese PLA, Beijing 100039, China

Qun He, Pharmaceutical Division, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Correspondence to: Guang-Ming Cai, Institute of Chinese Materia Medica, the 302th Hospital of Chinese PLA, Beijing 100039, China. cgm1004@vip.sina.com

Received: 2008-08-14 Revised: 2008-09-21

Accepted: 2008-09-22 Published online: 2008-10-18

Abstract

Oxidative stress, initiated by reactive oxygen species, is the collective pathophysiological mechanism of many hepatopathies. Oxidative stress results in hepatic injury mainly by priming lipid peroxidation to change the function of biological membrane, covalent immobilization of biomacromolecules and destroying the enzyme activity considering cytokine (TNF- α and NF- κ B) interaction. The role of oxidative stress in many hepatopathies such as fatty liver disease, viral hepatitis, hepatic fibrosis is innegligible.

Key Words: Oxidative stress; Reactive oxygen species; Hepatic injury; Lipid peroxidation; Cytokine

Wu N, Cai GM, He Q. Oxidative stress and hepatic injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(29): 3310-3315

摘要

活性氧自由基引发的氧化应激是多种肝病发

病的共同病理生理基础。氧化应激主要通过启动膜脂质过氧化改变生物膜功能、与生物大分子共价结合及破坏酶的活性等在细胞因子(如TNF- α 、NF- κ B)的共同作用下引起不同程度的肝损伤。氧化应激在脂肪肝、病毒性肝炎、肝纤维化等肝病中可产生不容忽视的作用。

关键词: 氧化应激; 活性氧; 肝损伤; 脂质过氧化; 细胞因子

吴娜, 蔡光明, 何群. 氧化应激与肝脏损伤. 世界华人消化杂志 2008; 16(29): 3310-3315

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3310.asp>

0 引言

生物体内的能量代谢将氧气作为有氧代谢过程中的电子接受体, 不可避免地产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)自由基。ROS具有双重效应, 与某些生理活性物质的调控和炎症免疫过程密切相关, 但是过量的ROS容易导致氧化应激(oxidative stress, OS)状态^[1]。线粒体呼吸链复合体利用电子传递生产ATP, 是ROS的主要来源^[2], 肝脏含有丰富的线粒体, 因此也是ROS攻击的主要器官。OS可能是肝病的共同发病机制。因此, 本文就近年来关于OS在不同肝损伤机制中的作用进行综述。

1 氧化应激与脂肪性肝病

脂肪性肝病指脂肪在肝细胞中的异常沉积, 可分为非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)和酒精性脂肪肝病(alcoholic fatty liver disease, AFLD)。在复杂的脂肪肝发病机制中OS起关键作用, 目前对脂肪肝发病机制广泛接受的理论是1998年Day *et al*^[3]提出的“二次打击”学说。第一次打击主要是胰岛素抵抗和脂肪代谢的失衡导致的脂肪在肝细胞中的沉积, 尤其是脂肪酸和甘油三酯, 最终引起单纯性脂肪肝变性; 第二次打击为环境应激物(如饮食成分)及代谢应激物(如高血糖)主要通过对肝细胞线粒体的损伤产生OS, 在细胞因子等共同作

■同行评议者

王蒙, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝外综合治疗一科; 谭学瑞, 教授, 汕头医学院第一附属医院院长室

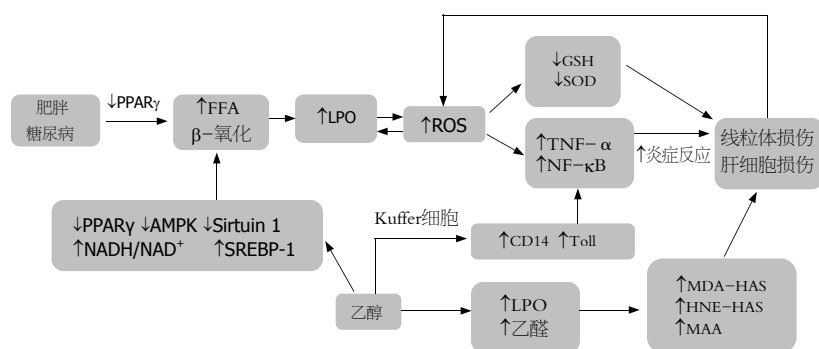


图1 氧化应激在NAFLD/AFLD中的损伤机制。

■ 研究前沿

肝病的发病机制十分复杂, 氧自由基引起的氧化性损伤是其中一个十分重要的原因。目前研究的热点是天然抗氧化性药物及其作用机制。

用下, 引起脂肪性肝炎, 进一步形成脂肪性肝纤维化和脂肪性肝硬化。

1.1 氧化应激与NAFLD 随着肥胖及II型糖尿病患病率的增加, NAFLD已成为当今医学领域的一个难题。NAFLD包含两种组织学损伤: 单纯性非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver, NAFL)及非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)。NAFLD的发病机制较复杂, 迄今尚未完全阐明, 过量的ROS使肝内抗氧化系统遭到严重破坏。谷胱甘肽(glutathione, GSH)是细胞内重要的肽类抗氧化剂, 是诸多ROS清除酶的还原底物, 反应后生成具有潜在高细胞毒素的氧化型谷胱甘肽(oxidative glutathione, GSSG)。Nobili *et al*^[4]以GSSG/GSH的比值评估体内OS时发现NASH患者血液中GSSG增长了1.5倍, 导致GSSG/GSH发生显著性变化。此外, 肝内其他重要的抗氧化物质, 如辅酶Q10, CuZn-SOD及过氧化氢酶(CAT)等的不断衰竭在NAFLD患者中也得到了证实^[5]。

NASH患者的肝细胞以异常的线粒体为特征, 线粒体损伤是肝细胞损伤的重要原因之一, 而线粒体中过量游离脂肪酸(FFA)的氧化是导致线粒体损伤的重要原因: 一方面, FFA的 β -氧化过程产生的ROS使线粒体膜发生脂质过氧化(lipid peroxidation, LPO), 导致进一步的解偶联作用, 即抑制氧化磷酸化的作用, 同时也增强了线粒体的OS^[6]。ROS的增多促使肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)的生成, 使其通过干预线粒体呼吸链并形成超氧阴离子(O_2^-)而加剧线粒体损伤, 并增加了线粒体膜的通透性^[7]。另一方面, ROS能导致mtDNA碱基的氧化, Seki *et al*^[8]研究发现在17例NASH患者中, 有11例患者(64.7%)的肝细胞中表达了8-羟基鸟苷酸(8-OHdG)(mtDNA损伤的一种标志)。

ROS还能启动多种细胞因子, 如生长转化因子 β (transforming growth factor β , TGF β)、

白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、NF- κ B等。NF- κ B、TGF- β 、IL-8和LPO产物4-OH壬烯酮(4-hydroxynonenal, HNE)在一定程度上还可以导致中性粒细胞的浸润, 使促炎症反应加强, 最终导致肝细胞凋亡。

OS与主要存在于肝实质细胞中的过氧化物酶体增殖物启动受体- α (peroxisome proliferator activated receptor alpha, PPAR α)有关^[9], PPAR α 主要对肝内脂肪酸氧化相关基因表达进行调控, 如脂酰辅酶A氧化酶(acyl-CoA oxidase, AOX)等^[10]。

1.2 氧化应激与AFLD 在AFLD的发病机制中OS同样受到格外关注。细胞色素P450 2E1(CYP2E1)和NADPH氧化酶是乙醇代谢过程中产生ROS的重要酶体系^[11]。乙醇的代谢产物在CYP2E1及Fe³⁺参与下的氧化作用, 会产生大量的OS产物, 如OH \cdot 、O₂ \cdot^- 、H₂O₂等。

ROS的增多将会引起细胞内ATP衰竭, 使线粒体氧化容量受损, 进一步影响乙醛的氧化, 使乙醛在肝脏中不断蓄积, 并可能通过抑制AMP激活的蛋白激酶AMPK和sirtuin 1蛋白活化肝脏的固醇调节组件结合蛋白-1(sterol regulatory element binding protein-1, SREBP-1)增加生脂酶基因的表达, 加速脂肪酸的合成^[12]; 乙醇的代谢受阻, 更易导致肠黏膜通透性增加, 肠源性内毒素可通过增强Kupffer细胞内毒素受体CD14和Toll样受体4的表达, 诱导Kupffer细胞中产生大量的以TNF- α 为主的细胞因子, 加剧炎症反应, 进一步引起肝细胞的坏死、凋亡^[13]。

在乙醇介导的肝损伤中LPO产物衍生的抗原类引起的免疫反应可能起重要作用。丙二醛(MDA), HNE可与人血清白蛋白结合(HSA), 分别形成MDA-HSA和HNE-HSA, 引起免疫反应^[14]。此外, MDA还能与乙醛生成加合物MAA, 同样具有很强的致免疫特性^[15]。

另外, PPAR α 也参与了乙醇介导的肝损伤过程, 是其发病机制的重要原因之一, PPAR α 基

■应用要点

本文综合阐述了氧化应激在多种肝病发病机制中的损伤机制,为临床肝病的治疗中筛选高效的抗氧化活性药物提供了一定的理论依据。

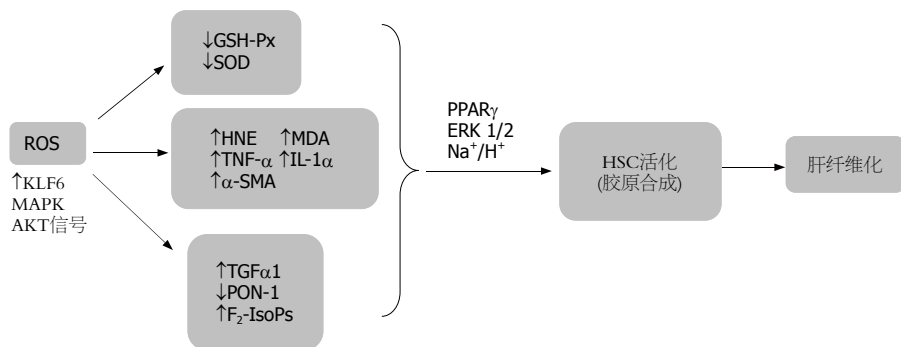


图 2 氧化应激在肝纤维化中的损伤机制。

因的失活将导致肝脏大量的脂质聚集,使脂质代谢机制紊乱^[16]。

2 氧化应激与药物性肝病

随着临床药物和非处方药种类的增多及联合用药的广泛应用,药源性肝损害的发生率逐年增高。根据2007年美国疾控中心的最新调查数据显示每年大约有由药物引起的1600例急性肝功能衰竭的案例^[17]。引起肝损害的常见药物有对乙酰氨基酚(解热镇痛抗炎药)、阿莫西林(青霉素类抗生素)、胺碘酮(抗心律失常药)、他莫西芬(抗癌药)、司他夫定(抗病毒药)等^[18]。

药物代谢反应与众多酶系有关,不仅包括CYP450,还包括含黄素单氧化酶(flavin-containing monooxygenase, FMO),环氧化物水解酶(epoxide hydrolase, EH),其中CYP450起重要作用,如CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2E1等。Gonzalez^[19]研究发现在不同剂量的乙酰氨基酚(acetaminophen, AP)产生肝毒性条件下,缺失CYP2E1的小鼠存活率明显高于野生型小鼠,缺失CYP2E1及CYP1A2的小鼠在最高剂量的AP(1200 mg/kg)条件下,存活率仍约为90%。

药物代谢可以通过多种途径引起的不同程度的肝损伤。如AP经CYP450(主要为CYP2E1)代谢产生的活性中间体N-乙酰-对苯醌亚胺(NAPQI),与肝细胞大分子结合导致肝毒性及GSH的耗竭^[20],加剧LPO;司他夫定,通过抑制DNA pol-γ(多聚酶中唯一能复制mtDNA的酶类),最终导致乳酸性酸中毒^[21];曲格列酮能明显改变70种线粒体蛋白质,并检测出Lon蛋白酶、CAT等含量增加^[22]。

药物代谢过程中CYP2E1激活产生的ROS可能通过表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGRF)/c-Raf的信号增强细胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK 1/2)的磷酸化导致细胞凋亡和坏

死基因的激活或改变^[23]。

3 氧化应激与病毒性肝炎

病毒性肝炎(viral hepatitis, VP)的发病机制至今尚未完全阐明,越来越多的研究表明OS是重要的影响因素。VP患者的肝脏中促氧化/抗氧化系统处于严重失衡状态^[24]。

目前,研究肝炎病毒与OS的关系多集中在HBV(hepatitis B virus)、HCV(hepatitis C virus)。Levent *et al*^[25-26]发现HBV、HCV患者血清中抗氧化酶CuZn-SOD、GSX-Px及GSH、β-胡萝卜素(抑制单线氧活性)明显低于健康者。HBV、HCV蛋白的表达可以通过Ca²⁺信号产生OS^[27-28],OS能导致GSH-Px(一种极少见的硒依赖酶)的耗竭使硒含量(主要以硒代半胱氨酸的型式存在)减少,使免疫反应受到抑制,并能促进病毒的复制^[29]。HBV、HCV患者血清中MDA、共轭二烯(CD)含量也明显升高,在丙肝患者表现得尤为突出,这不仅与直接引起细胞溶解的病毒有关,还与O₂引发的细胞膜损伤有关^[30]。另外,ROS还能激活NF-κB及转录信号转导子与激活子-3(Signal Transducer and Activator of Transcription-3, STAT-3),ROS在NF-κB介导下可进一步激活环氧化酶-2(Cox-2),Cox-2与STAT-3在细胞增殖、分化、肿瘤形成中起重要作用^[31-32]。

4 氧化应激与肝纤维化

现代医学认为减少胶原纤维的生成和增强其降解,肝纤维化是可以逆转的。肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)的激活转化为肌纤维母细胞,并大量分泌细胞外基质^[33](extracellular matrix, ECM)是肝纤维化发生和发展的核心病理环节,发病机制复杂,OS引发的LPO是HSC活化、增殖、及胶原合成的重要原因。

Wang *et al*^[34]在研究褪黑素对四氯化碳(CCl₄)导致肝纤维化的保护作用时发现6个星

期后, CCl₄模型组大鼠的羟脯氨酸(胶原代谢的生化指标)、MDA、促炎症因子TNF- α 及IL-1 β 显著性升高, 而抗氧化酶GSH-Px及SOD的活性显著性降低。另外, 平滑肌肌动蛋白(alpha-smooth muscle actin, α -SMA)、8-OHdG、转化生长因子 β 1(TGF β 1)mRNA、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP-2)水平在肝纤维化模型中也明显升高^[35-36]。

TGF β 1是目前研究发现的促纤维增生的最重要的细胞因子之一, ROS能促进HSC通过上调核转录因子KLF6(Kruppel-like factor 6, KLF6)分泌TGF β 1^[37], 并激活HSC转化为肌纤维母细胞^[38]。TGF β 1的激活与丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)和Akt信号有关^[35]。TGF β 1还能释放F₂-异前列腺烷(F₂-isoprostanes, F₂-IsoPs), F₂-IsoPs是肝细胞中LOP反应生成的一类前列腺素F₂样产物, 被认为是反应LPO水平最可靠的标志^[39], 能介导HSC的分化和促进胶原的过度形成^[40]。

对氧磷酶-1(paraoxonase-1, PON-1)对OS的调节和肝纤维化的形成起重要作用, PON-1是一类钙离子依赖性高密度脂蛋白(high-density lipoproteins, HDL)的酯酶, 在脂类代谢中具有重要的抗氧化活性。Ferre *et al*^[41]发现在肝硬化患者的血清和肝脏中PON-1表达显著性增加, 但其活性显著性降低。原因可能是PON-1在水解脂质过氧化物后活性降低或HDL的结构发生变化导致PON-1活性降低。

另外, 过氧化物酶体增殖物启动受体- γ (peroxisome proliferator activated receptor gamma, PPAR γ)活性^[42]、ERK 1/2信号及Na⁺/H⁺交换^[43]在激活HSC和胶原的合成中都起作用。

5 氧化应激与肝癌

OS在肝癌细胞增殖、凋亡机制中的作用也是不容忽视的。ROS在特定细胞内氧化还原环境下可通过激活蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)途径传递信号, 促使激活蛋白-1(activator protein, AP-1)转录因子组成成员c-fos/c-jun基因的mRNA表达, 最终促进肝癌细胞生长^[44]。肝癌细胞凋亡与线粒体突变是密不可分的。李国平 *et al*^[45]研究了OS诱导HepG2肝癌细胞凋亡及其机制时发现HepG2暴露于2 mmol/L的H₂O₂可以产生OS, OS作用后4 h, 细胞线粒体膜电位明显下降; 作用8、12 h后细胞凋亡蛋白3、9(Caspase-3、Caspase-9)分别升高6.7和3.6倍; 作

用12 h后细胞开始凋亡, 提示OS诱导HepG2肝癌细胞的凋亡与线粒体通路及Caspase启动有关。OS引起的mtDNA突变也是肝癌细胞凋亡的一个重要原因。张国强 *et al*^[46]用溴化乙锭诱导建立mtDNA缺失肝癌细胞(p⁰SK-Hep1)模型, 探讨ROS及线粒体跨膜电位在p⁰SK-Hep1肝癌细胞中的改变时发现mtDNA缺失后, 细胞内ROS荧光强度明显增强, 细胞膜电位下降, ROS的增加进一步加重线粒体膜的损伤。

另外, 端粒酶的启动可能是细胞癌变的一个共同通路。端粒酶的激活是原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的早期事件, Liu *et al*^[47]发现端粒酶的活性与MDA的含量成正相关, OS对端粒还能引起端粒的损伤或缩短加速^[48]。

6 结论

作为细胞信号系统中第二信使角色的ROS, 具有独特的生理作用, 但过量的ROS通过多种途径在细胞因子等共同作用下引起不同程度的肝损伤。了解氧化应激在不同肝病中的损伤机制, 对今后肝病的预防和治疗工作、开发和利用高效低毒的抗氧化活性物质具有重要意义。

7 参考文献

- 1 张庆柱. 分子药理学. 第1版. 北京: 高等教育出版社, 2007: 190
- 2 光吉博则, 谷仁辉. 氧化应激的病理生理作用. 日本医学介绍 2007; 28: 150-152
- 3 Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845
- 4 Nobili V, Pastore A, Gaeta LM, Tozzi G, Comparcola D, Sartorelli MR, Marcellini M, Bertini E, Piemonte F. Glutathione metabolism and antioxidant enzymes in patients affected by nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Chim Acta* 2005; 355: 105-111
- 5 Yesilova Z, Yaman H, Oktenli C, Ozcan A, Uygun A, Cakir E, Sanisoglu SY, Erdil A, Ates Y, Aslan M, Musabak U, Erbil MK, Karaeren N, Dagalp K. Systemic markers of lipid peroxidation and antioxidants in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 850-855
- 6 Lancaster JR Jr, Laster SM, Gooding LR. Inhibition of target cell mitochondrial electron transfer by tumor necrosis factor. *FEBS Lett* 1989; 248: 169-174
- 7 Sanchez-Alcazar JA, Schneider E, Martinez MA, Carmona P, Hernandez-Munoz I, Siles E, De La Torre P, Ruiz-Cabello J, Garcia I, Solis-Herruzo JA. Tumor necrosis factor-alpha increases the steady-state reduction of cytochrome b of the mitochondrial respiratory chain in metabolically inhibited L929 cells. *J Biol Chem* 2000; 275: 13353-13361
- 8 Seki S, Kitada T, Yamada T, Sakaguchi H, Nakatani K, Wakasa K. In situ detection of lipid peroxidation and oxidative DNA damage in non-alcoholic fatty

■同行评价

本文主题明确, 重点突出, 层次分明, 逻辑性强, 是一篇较高学术价值的综述。

- liver diseases. *J Hepatol* 2002; 37: 56-62
- 9 Inoue I, Goto S, Matsunaga T, Nakajima T, Awata T, Hokari S, Komoda T, Katayama S. The ligands/activators for peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) and PPARgamma increase Cu²⁺/Zn²⁺-superoxide dismutase and decrease p22phox message expressions in primary endothelial cells. *Metabolism* 2001; 50: 3-11
 - 10 Akter MH, Razzaque MA, Yang L, Fumoto T, Motojima K, Yamaguchi T, Hirose F, Osumi T. Identification of a Gene Sharing a Promoter and Peroxisome Proliferator-Response Elements With Acyl-CoA Oxidase Gene. *PPAR Res* 2006; 2006: 71916
 - 11 周俊英, 赵彩彦, 甄真. 酒精性肝病发病过程中氧化应激指标的变化. *中国组织化学与细胞化学杂志* 2006; 15: 644-648
 - 12 Ajmo JM, Liang X, Rogers CQ, Pennock B, You M. Resveratrol Alleviates Alcoholic Fatty Liver in Mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008 Aug 28. [Epub ahead of print]
 - 13 Nagata K, Suzuki H, Sakaguchi S. Common pathogenic mechanism in development progression of liver injury caused by non-alcoholic or alcoholic steatohepatitis. *J Toxicol Sci* 2007; 32: 453-468
 - 14 Mottaran E, Stewart SF, Rolla R, Vay D, Cipriani V, Moretti M, Vidali M, Sartori M, Rigamonti C, Day CP, Albano E. Lipid peroxidation contributes to immune reactions associated with alcoholic liver disease. *Free Radic Biol Med* 2002; 32: 38-45
 - 15 Willis MS, Klassen LW, Tuma DJ, Thiele GM. Malondialdehyde-acetaldehyde-haptenated protein induces cell death by induction of necrosis and apoptosis in immune cells. *Int Immunopharmacol* 2002; 2: 519-535
 - 16 Reddy JK, Rao MS. Lipid metabolism and liver inflammation. II. Fatty liver disease and fatty acid oxidation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G852-G888
 - 17 Norris W, Paredes AH, Lewis JH. Drug-induced liver injury in 2007. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 287-297
 - 18 Bjornsson E, Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 33-38
 - 19 Gonzalez FJ. Role of cytochromes P450 in chemical toxicity and oxidative stress: studies with CYP2E1. *Mutat Res* 2005; 569: 101-110
 - 20 Madsen KG, Olsen J, Skonberg C, Hansen SH, Jurva U. Development and evaluation of an electrochemical method for studying reactive phase-I metabolites: correlation to in vitro drug metabolism. *Chem Res Toxicol* 2007; 20: 821-831
 - 21 Velsor LW, Kovacevic M, Goldstein M, Leitner HM, Lewis W, Day BJ. Mitochondrial oxidative stress in human hepatoma cells exposed to stavudine. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 199: 10-19
 - 22 Lee YH, Chung MC, Lin Q, Boelsterli UA. Troglitazone-induced hepatic mitochondrial proteome expression dynamics in heterozygous Sod2(+/-) mice: two-stage oxidative injury. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008; 231: 43-51
 - 23 Schattenberg JM, Wang Y, Rigoli RM, Koop DR, Czaja MJ. CYP2E1 overexpression alters hepatocyte death from menadione and fatty acids by activation of ERK1/2 signaling. *Hepatology* 2004; 39: 444-455
 - 24 Irshad M, Chaudhuri PS, Joshi YK. Superoxide dismutase and total anti-oxidant levels in various forms of liver diseases. *Hepatol Res* 2002; 23: 178-184
 - 25 Levent G, Ali A, Ahmet A, Polat EC, Aytac C, Ayse E, Ahmet S. Oxidative stress and antioxidant defense in patients with chronic hepatitis C patients before and after pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin therapy. *J Transl Med* 2006; 4: 25
 - 26 Dikici I, Mehmetoglu I, Dikici N, Bitirgen M, Kurban S. Investigation of oxidative stress and some antioxidants in patients with acute and chronic viral hepatitis B and the effect of interferon-alpha treatment. *Clin Biochem* 2005; 38: 1141-1144
 - 27 Piccoli C, Scrima R, Quarato G, D'Aprile A, Ripoli M, Lecce L, Boffoli D, Moradpour D, Capitano N. Hepatitis C virus protein expression causes calcium-mediated mitochondrial bioenergetic dysfunction and nitro-oxidative stress. *Hepatology* 2007; 46: 58-65
 - 28 McClain SL, Clippinger AJ, Lizzano R, Bouchard MJ. Hepatitis B virus replication is associated with an HBx-dependent mitochondrion-regulated increase in cytosolic calcium levels. *J Virol* 2007; 81: 12061-12065
 - 29 Zhang W, Cox AG, Taylor EW. Hepatitis C virus encodes a selenium-dependent glutathione peroxidase gene. Implications for oxidative stress as a risk factor in progression to hepatocellular carcinoma. *Med Klin (Munich)* 1999; 94 Suppl 3: 2-6
 - 30 Tkachev VD, Nilova TV, Shustova SG, Petrakov AV, Sil'vestrova Slu, Drozdov VN. [Interconnection in activity of lipid peroxidation reactions and functional status of the liver in patients with chronic hepatitis of viral etiology] *Eksp Klin Gastroenterol* 2002; 35-37, 112
 - 31 Waris G, Huh KW, Siddiqui A. Mitochondrially associated hepatitis B virus X protein constitutively activates transcription factors STAT-3 and NF-kappa B via oxidative stress. *Mol Cell Biol* 2001; 21: 7721-7730
 - 32 Yu J, Hui AY, Chu ES, Cheng AS, Go MY, Chan HL, Leung WK, Cheung KF, Ching AK, Chui YL, Chan KK, Sung JJ. Expression of a cyclo-oxygenase-2 transgene in murine liver causes hepatitis. *Gut* 2007; 56: 991-999
 - 33 Ramadori G, Knittel T, Saile B. Fibrosis and altered matrix synthesis. *Digestion* 1998; 59: 372-375
 - 34 Wang H, Wei W, Wang NP, Gui SY, Wu L, Sun WY, Xu SY. Melatonin ameliorates carbon tetrachloride-induced hepatic fibrogenesis in rats via inhibition of oxidative stress. *Life Sci* 2005; 77: 1902-1915
 - 35 Miyazaki T, Karube M, Matsuzaki Y, Ikegami T, Doy M, Tanaka N, Bouscarel B. Taurine inhibits oxidative damage and prevents fibrosis in carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis. *J Hepatol* 2005; 43: 117-125
 - 36 Zhen MC, Wang Q, Huang XH, Cao LQ, Chen XL, Sun K, Liu YJ, Li W, Zhang LJ. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate inhibits oxidative damage and preventive effects on carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis. *J Nutr Biochem* 2007; 18: 795-805
 - 37 Starkel P, Sempoux C, Leclercq I, Herin M, Deby C, Desager JP, Horsmans Y. Oxidative stress, KLF6 and transforming growth factor-beta up-regulation differentiate non-alcoholic steatohepatitis progressing to fibrosis from uncomplicated steatosis in rats. *J Hepatol* 2003; 39: 538-546
 - 38 Isono M, Soda M, Inoue A, Akiyoshi H, Sato K. Reverse transformation of hepatic myofibroblast-

- like cells by TGF β 1/LAP. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 311: 959-965
- 39 Zhang L, Wei W, Xu J, Min F, Wang L, Wang X, Cao S, Tan DX, Qi W, Reiter RJ. Inhibitory effect of melatonin on diquat-induced lipid peroxidation in vivo as assessed by the measurement of F2-isoprostanes. *J Pineal Res* 2006; 40: 326-331
- 40 Comporti M, Arezzini B, Signorini C, Sgherri C, Monaco B, Gardi C. F2-isoprostanes stimulate collagen synthesis in activated hepatic stellate cells: a link with liver fibrosis? *Lab Invest* 2005; 85: 1381-1391
- 41 Ferre N, Marsillach J, Camps J, Mackness B, Mackness M, Riu F, Coll B, Tous M, Joven J. Paraoxonase-1 is associated with oxidative stress, fibrosis and FAS expression in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2006; 45: 51-59
- 42 Ghosh AK, Wei J, Wu M, Varga J. Constitutive Smad signaling and Smad-dependent collagen gene expression in mouse embryonic fibroblasts lacking peroxisome proliferator-activated receptor- γ . *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 374: 231-236
- 43 Bendia E, Benedetti A, Baroni GS, Candelaresi C, Macarri G, Trozzi L, Di Sario A. Effect of cyanidin 3-O-beta-glucopyranoside on hepatic stellate cell proliferation and collagen synthesis induced by oxidative stress. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 342-348
- 44 刘珊林, 刘冠中, 程建, 施冬云, 陈惠黎, 张亚东. 蛋白激酶对活性氧调节7721人肝癌细胞生长的影响. *生物化学与生物物理学报* 2002; 34: 67-72
- 45 李国平, 吴灵飞, 蒲泽锦. 氧化应激诱导HepG2肝癌细胞凋亡的研究. *中国病理生理杂志* 2008; 24: 105-111
- 46 张国强, 林贤龙, 陈正堂. 线粒体DNA缺失肝癌细胞内活性氧、线粒体膜电位变化实验研究. *第三军医大学学报* 2007; 29: 711-713
- 47 Liu DY, Peng ZH, Qiu GQ, Zhou CZ. Expression of telomerase activity and oxidative stress in human hepatocellular carcinoma with cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1859-1862
- 48 Sekoguchi S, Nakajima T, Moriguchi M, Jo M, Nishikawa T, Katagishi T, Kimura H, Minami M, Itoh Y, Kagawa K, Tani Y, Okanoue T. Role of cell-cycle turnover and oxidative stress in telomere shortening and cellular senescence in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 182-190

编辑 李军亮 电编 郭海丽

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志数字用法标准

本刊讯 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 本刊论文中数字作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 \pm 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean \pm SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 \pm 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 \pm 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 \leq 100, 百分数到个位; 101 \leq 分母 \leq 1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿位伯数字不移行! (常务副总编辑: 张海宁 2008-10-18)