

肝靶向胆酸-脂肪酸偶合物的研究进展

靳雪源, 王惠芬

靳雪源, 王惠芬, 中国人民解放军第302医院十二科 北京市 100039

自然科学基金资助项目, No. 30572220

国家高技术研究发展计划资助项目, No. 8632006AA02A4C6

作者贡献分布: 本文由靳雪源综述, 王惠芬校。

通讯作者: 靳雪源, 100039, 北京市丰台区西四环中路100号, 中国人民解放军第302医院十二科. xueyuanjin@yahoo.com
电话: 010-66933432

收稿日期: 2008-09-18 修回日期: 2008-10-22

接受日期: 2008-10-27 在线出版日期: 2008-11-28

Research progress in liver targeted fatty acid bile acid conjugates

Xue-Yuan Jin, Hui-Fen Wang

Xue-Yuan Jin, Hui-Fen Wang, the 12th Department of the 302th Hospital of Chinese PLA, Beijing 100039, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30572220, and the National High Technology Research and Development (863) Project, No. 8632006AA02A4C6

Correspondence to: Xue-Yuan Jin, the 12th Department of the 302th Hospital of Chinese PLA, 100 Xisihuan Middle Road, Fengtai District, Beijing 100039, China. xueyuanjin@yahoo.com

Received: 2008-09-18 Revised: 2008-10-22

Accepted: 2008-10-27 Published online: 2008-11-28

Abstract

Fatty acid bile acid conjugates (FABACs) are synthetic lipid molecules designed to solubilize biliary cholesterol. FABACs were shown to delay, reduce, or prevent cholesterol crystallization in vitro and ex vivo in model bile solutions and in human bile. FABACs have also been shown to prevent the formation of cholesterol gallstones and to dissolve preexisting gallstones in experimental animal models. In addition to the beneficial effect on gallstone disease, FABACs have been demonstrated to be able to prevent diet-induced fatty liver, reduce atherosclerosis in C57Bl6 mice and increase faecal bile salt and neutral sterol secretion.

Key Words: Fatty acid; Bile acid; Conjugate; Gallstone; Fatty liver; Atherosclerosis

Jin XY, Wang HF. Research progress in liver targeted fatty acid bile acid conjugates. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(33): 3769-3774

摘要

脂肪酸-胆酸结合物(FABACs)是由脂肪酸与胆酸通过酰胺键偶联形成的一类化合物。FABACs在体外能够增加胆汁中胆固醇的溶解度, 抑制人工胆汁和天然胆汁中胆固醇的结晶; 仓鼠和小鼠 po 给药后, FABACs能够预防由高脂饮食所致的胆结石, 并且对已形成的胆固醇结石有溶解作用; 在Wister大鼠、仓鼠和多种小鼠模型上, FABACs口服给药后能够预防由高脂饮食所致的脂肪肝; 进一步的研究表明FABACs还能够预防高脂饮食所致的动脉粥样硬化; 作用机制研究结果表明, FABACs对肝脏中的胆固醇合成有抑制作用, 对HMGCoA活性有一定的降低作用, 对CYP7A1活性有增强作用, 这些作用抑制了胆固醇的合成, 促进了胆固醇的代谢和排出。

关键词: 脂肪酸; 胆酸; 偶合物; 胆结石; 脂肪肝; 动脉硬化

靳雪源, 王惠芬. 肝靶向胆酸-脂肪酸偶合物的研究进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16(33): 3769-3774

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3769.asp>

0 引言

脂类物质在人体新陈代谢及细胞信号传递中具有多种重要作用。脂类代谢紊乱将导致胆固醇结石、脂肪肝、肥胖、高脂血症、糖尿病及动脉粥样硬化等病变。肝脏是脂类代谢的中心, 对调控脂质合成与脂蛋白分泌平衡起关键作用。

将饱和脂肪酸与胆酸交联形成的偶合物(fatty acid bile acid conjugates, FABACs)能够利用胆汁酸的转运能力将饱和脂肪酸转运进入胆汁, 参与肝肠循环, 产生一系列药理作用。体外实验结果表明, FABACs能够增加胆汁中胆固醇的溶解度, 防止人工胆汁及天然胆汁中胆固醇的结晶; 动物实验结果表明, po 给药后, FABACs从肠道吸收, 被肝特异性摄取, 分泌进入胆汁; 不但能够预防胆结石的形成, 而且对已形成的胆固醇结石有溶解作用; 进一步的研究表明FABACs能够防止动脉硬化, 预防由饮食引起的脂肪肝, 还具有降血脂作用; 作用机制研究结果

■背景资料

脂肪酸-胆酸偶合物是一类新的化合物, 能够通过调节脂代谢预防胆结石的形成, 溶解已形成的胆结石; 防止动脉硬化, 预防由饮食引起的脂肪肝, 还具有降血脂作用, 有可能成为胆结石、脂肪肝及动脉粥样硬化的新的治疗药物。

■同行评议者

陈耀凯, 副教授, 中国人民解放军第三军医大学西南医院全军感染病研究所

■研发前沿

研发高效安全的胆结石、脂肪肝、动脉硬化治疗药物是创新药物研究的重要方向。

表明, FABACs能够抑制胆固醇的合成, 促进了胆固醇的代谢和排出; 一般药理学研究没有发现FABACs的毒性。因此, FABACs有可能成为胆结石、脂肪肝及动脉粥样硬化的新的治疗药物^[1-3]。现将有关研究进展综述如下。

1 肝靶向性

通过肝靶向给药技术将化学治疗药物选择性的投放于肝脏, 能够减轻或避免其全身的毒副作用。如将药物与含有半乳糖残基的糖蛋白或寡肽偶联, 利用肝实质细胞上去唾液酸糖蛋白受体对半乳糖残基特异性的识别和结合作用, 可以将药物选择性投放于肝细胞。但是, 以乳糖化白蛋白或乳糖化多聚赖氨酸等大分子为载体的肝靶向偶合物易被网状内皮系统清除, 载药量小, 化学组成复杂, 需注射给药。

胆酸是内源性的肝细胞特异性的天然配基, 胆酸 po 后通过主动转运途径由肠道吸收进入肝脏, 具有高度的器官特异性和较高的转运能力; 因此, 以胆酸为靶向载体, 不但能够实现药物的肝靶向性, 减少毒副作用, 而且能够提高药物的 po 生物利用度; 作为内源性的天然配基, 胆酸具有较好的生物兼容性好^[4-5]。如顺铂与胆酸偶联形成的偶合物主要分布于肝脏, 在肾脏、心脏、骨髓等其他组织中的分布很少, 而原型药物在肾脏的浓度大大高于胆酸偶合物; 在等效治疗剂量下, 顺铂治疗可引起神经毒性、肾毒性和骨髓毒性, 而靶向偶合物不产生这些毒性^[6-7]。将熊去氧胆酸与一氧化氮供体偶联形成的偶合物NCX-1000, 能够有效抑制白介素、肿瘤坏死因子等多种炎症因子, 对各种原因引起的肝损伤及炎症、肝纤维化、肝硬化及门静脉高压均具有较好的治疗作用^[8-9]。将糖皮质激素受体拮抗剂与胆酸偶联形成的靶向偶合物能够选择性作用于肝脏, 产生特异性的降糖作用, 而没有其他副作用^[10-11]。

同样, FABACs在动物体内也具有较高的肝及胆汁靶向性。仓鼠灌胃口服30 mg C-16及C-20脂肪酸的FABACs后, 心脏血、门静脉血及胆汁中均可检测到FABACs, 而以胆汁中浓度最高; 胆汁中C-16脂肪酸偶合物的浓度在给药后2 h即可达峰值, C-20脂肪酸偶合物在4 h达到峰值; 给药后24-48 h, 胆汁中仍可检测到FABACs, 表明存在一定程度的肠肝循环^[12]。

2 对胆结石预防和治疗作用

胆结石症是最常见的代谢性疾病之一, 发病率高达15%; 从化学组成来看, 胆结石大多数为以

胆固醇为主要成分的胆固醇结石^[13-14]。在临床上, 胆结石的治疗方法主要分为手术疗法和非手术疗法。手术疗法即胆囊切除, 可以永久性去除结石; 但是手术疗法使胆囊的功能丧失, 会对患者机体造成损害, 且术后容易出现各种并发症^[13, 15]。非手术疗法包括 po 溶石药物、物理性排石、震波碎石以及各种途径的取石术, 其中较为理想也是最易被患者所接受的是 po 溶石药物。但是, 目前已知的胆结石溶解药物疗效欠佳。

研究结果表明, 胆汁中的磷脂物质是促进胆固醇溶解的主要成分^[16-17]。增加胆汁中的磷脂浓度可以延长胆固醇的成核时间, 增加胆汁中磷脂的比例或调节磷脂的组成可以防止胆固醇结晶^[17-18]; 组成磷脂分子的脂肪酸也具有抑制胆固醇结晶的活性^[17-19]。但是饱和脂肪酸直接给药很难到达胆囊。FABACs能够利用胆汁酸的转运能力将饱和脂肪酸转运进入胆汁, 促进溶石作用。

在体外, FABACs能够延长模型胆汁中胆固醇结晶时间, 减少胆固醇结晶量。不同碳链长度的脂肪酸组成的偶合物对胆固醇结晶的抑制作用不同, 14-碳饱和脂肪酸的胆酸偶合物没有显著抑制作用; 与对照组相比, C20-FABAC可以使结晶时间延长400%; 加入15 mmol/L FABAC孵育14 d后, C18-FABAC可使胆固醇结晶量降至对照组的14%。在人胆汁加入浓缩脂溶液形成的过饱和胆汁溶液中, 加入5 mmol/L FABAC孵育22 d, 从16碳到20碳的FABAC均能显著减少胆固醇结晶量, 而相同摩尔浓度的胆酸没有作用。在新鲜的人胆汁中, 加入5 mmol/L C20-或C22-FABAC, 孵育21 d, 可分别使胆固醇结晶的量减少至对照组的1.9%和5.7%^[12]。

FABAC还能够溶解已形成的胆固醇结晶。将饱和的人胆汁在37℃孵育21 d, 从第8天起即观察到结晶的形成, 并随时间延长逐渐增加, 达到平台。在第21天, 加入30 mmol/L的C20-FABAC, 观察结晶的变化; 加入FABAC后第10天, 已观察不到胆固醇结晶的存在, 表明FABAC对胆固醇结晶有溶解作用^[12]。

在动物体内, FABAC能够预防高脂饮食所致的胆结石。将18只仓鼠分组, 其中12只仓鼠以成石性饮食喂养, 6只以常规饮食喂养; 在第5.5周, 6只成石性饮食组动物和3只常规饮食组动物 po 给与15 mg/d的C20-FABAC。在第10周处死所有动物, 检测胆汁中的胆固醇结晶。常规饮食组动物胆汁中无一例发现胆固醇结晶, 给与FA-

BAC的所有成石性饮食组动物也均未见胆固醇结晶, 而未给与FABAC的所有成石性饮食组动物均可见胆固醇结晶^[12].

胆结石易感性的纯系C57J/L小鼠给与成石性饮食喂养2 mo, 然后部分给与正常饮食, 另一部分ig给与C20-FABAC, 剂量为每只0.5或3 mg/d. 成石性饮食喂养2 mo后, 所有动物产生胆固醇结石; 继续喂以常规饮食后2 mo, 3/4的动物仍然有胆结石, 而3 mg/d FABAC的动物无一有胆结石($P = 0.033$); 另一组实验中, 36只小鼠高脂饮食喂养; 2 mo后, 取13只动物处死, 检测所有动物均有结石; 剩余动物改以常规饮食喂养, 同时分别ig给与0.5 mg/d、3 mg/d的FABAC, 或给与蒸馏水作为对照组. 2 mo后, 处死所有动物, 检测胆结石. 结果表明, 对照组100%有胆结石, 而0.5 mg/d FABAC剂量组28%动物有结石($P = 0.007$), 3 mg/d组12%的动物产生结石($P = 0.001$). 在摩尔水平上, 0.5 mg剂量的FABAC相当于14 mg/(kg·d)的胆酸, 与临床溶石治疗中所用的胆酸量相当^[20-21].

以上结果表明, FABAC不仅能够预防高脂饮食所致的胆结石, 而且对已形成的胆结石有溶解作用.

3 预防饮食引起的脂肪肝

脂肪肝(fatty liver)是由多种原因引起的肝细胞内脂肪蓄积过多的肝脏疾病. 正常肝组织中脂类总量约占肝湿质量的4%-5%; 当肝组织中脂类含量超过肝湿质量的10%-15%时, 或在组织学标本上超过50%时, 即为脂肪肝^[22-23].

食物引起的非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver, NAFL)是发达国家或地区的常见肝脏疾病, 估计高达24%的人口患有NAFL^[23]. 随着人民生活水平的提高, 我国非酒精性脂肪肝的发病率也逐年增高, 严重影响我国人民健康.

尽管非酒精性脂肪肝大多数表现为无症状, 但是约20%的患者可能发展为肝硬化. 非酒精性脂肪肝通常与胰岛素抵抗、高血脂及其他代谢异常相关^[23-28].

长期和持续地减少能量的摄取, 可以减轻NAFL, 但是这一点很少有人能够做到.

在评价FABACs对小鼠体内胆结石形成作用的实验中, 发现FABACs能够减少高脂饮食组动物的肝脏脂肪沉积. 因此进一步考察了FABACs对不同种属动物的脂肪肝预防作用. 这些动物包括Wister大鼠、仓鼠和ICR系小鼠、

C57BL/6系小鼠、胆结石易感性的C57L/J6系小鼠及C57BL/6系小鼠等4种小鼠. 所有动物以高脂饮食喂养, 实验组动物ig给与150 mg/(kg·d)剂量的FABAC, 对照组动物给与生理盐水.

首先通过光显微镜观察, 测定实验动物肝脏组织切片的脂肪浸润程度. 根据脂肪浸润程度打分: 无脂肪浸润为0分, 脂肪浸润细胞数小于5%为1分, 脂肪浸润细胞数介于5%-25%为2分; 脂肪浸润细胞数介于25%-50%为3分; 脂肪浸润细胞数超过50%为4分. C20-FABAC给药4 wk后, C57L/J6小鼠的组织学脂肪肝分数为0.4分, 而对照组为1.5分; 类似地, 仓鼠给药10 wk后, 组织学脂肪肝分数为0.3分, 而对照组所有动物(7只)的脂肪肝分数均高达4分^[29].

FABAC能够显著降低肝组织中脂肪的重量比. 大鼠高脂饮食饲养14 d, 对照组脂肪/蛋白比值为 1.3 ± 0.44 ; FABAC治疗组为 0.66 ± 0.04 ($P = 0.001$); 对照组肝组织中脂肪的浓度 296 ± 41 mg/g肝组织, FABAC治疗组为 255 ± 30 mg/g肝组织; 仓鼠高脂饮食饲养21 d, 对照组脂肪/蛋白比值为 1.41 ± 0.27 ; FABAC治疗组为 1.11 ± 0.20 ; 对照组肝组织中脂肪的浓度 119 ± 30 mg/g肝组织, FABAC治疗组为 57 ± 12 mg/g肝组织($P = 0.009$). ICR小鼠高脂饮食饲养24 d, 对照组脂肪/蛋白比值为 0.34 ± 0.13 ; FABAC治疗组为 0.17 ± 0.07 ; 对照组肝组织中脂肪的浓度 73 ± 23 , FABAC治疗组为 37 ± 5 ($P = 0.034$); ♀ C57BL/6小鼠, 以Western饮食喂养16 wk, 对照组脂肪/蛋白比值为 0.24 ± 0.04 , FABAC治疗组为 0.16 ± 0.02 ($P = 0.001$); 对照组肝组织中脂肪的浓度 134 ± 19 mg/g肝组织, FABAC治疗组为 115 ± 17 mg/g肝组织($P = 0.003$); ♂ C57BL/6小鼠, 以高脂饮食喂养22 wk, 对照组脂肪/蛋白比值为 0.48 ± 0.1 , FABAC治疗组为 0.27 ± 0.02 ($P = 0.001$); 对照组肝组织中脂肪的浓度 67 ± 19 mg/g肝组织, FABAC治疗组为 51 ± 16 mg/g肝组织($P = 0.014$)^[29].

肝脏中脂含量的降低主要表现为甘油三酯水平的降低. 对于仓鼠, 对照组甘油三酯浓度为 47.3 ± 6.9 mg/g肝组织, FABAC治疗组为 11.8 ± 2.5 mg/g肝组织; 在C57BL/6小鼠, 对照组甘油三酯浓度为 24.2 ± 2.7 mg/g肝组织, FABAC治疗组为 8.4 ± 1.5 mg/g肝组织; FABAC治疗也能降低两种动物肝脏中的磷脂和胆固醇浓度, 而对脂肪酸、甘油二酯和胆固醇脂的影响不大^[29].

脂肪酸-胆酸偶合物中, 脂肪酸的碳链长度不同, 对肝脏中脂肪含量的影响不同; C57L/J高

■相关报道

Gilat *et al*研究组通过一系列研究, 发现脂肪酸-胆酸偶合物能够预防胆结石形成, 溶解已形成的胆结石; 防止动脉硬化, 预防由饮食引起的脂肪肝.

■应用要点

脂肪酸-胆酸偶合物能够通过调节脂代谢, 为胆结石、脂肪肝及动脉粥样硬化的治疗提供新的手段。

脂饲养5 wk, 分别同时给与C16-FABAC、C20-FABAC、C22-FABAC或生理盐水。与对照组相比, 3种FABAC均能降低肝脏的脂肪含量, 肝组织中蛋白脂肪的含量比分别为 0.11 ± 0.06 ($P = 0.001$), 0.25 ± 0.10 ($P = 0.005$)和 0.34 ± 0.16 (无显著性), 对照组为 0.70 ± 0.25 ^[29]。

对常规饮食的动物, FABACs对肝脏所脂肪浓度及脂肪/蛋白比没有显著影响。FABAC在所有的动物模型中均可以预防或减少饮食引起的脂肪肝。FABACs可能会作为治疗饮食或其他原因引起的人体脂肪肝疾病的一种手段^[29]。

4 预防动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是威胁人类健康的重大疾病, 以血浆低密度脂蛋白和极低密度脂蛋白水平升高为特征的高胆固醇血症是动脉粥样硬化的主要致病因子。

C57BL/6♀小鼠以致粥样化饮食喂养, 实验组动物同时 po C20-脂肪酸-胆酸偶合物, 每天 po 150 mg/kg, 15 wk后测定主动脉窦部分的动脉粥样硬化样脂肪斑块损伤面积。结果表明, FABACs能够显著降低动脉粥样硬化样脂肪斑块损伤面积 ($P = 0.019$)。对照组和FABACs给药组之间动物的体质量没有显著差异; 所有实验组动物的血总胆固醇水平显著升高, 实验开始前、实验8 wk及实验结束后, 对照组和FABACs给药组之间动物的血胆固醇及甘油三酯水平没有显著差异; FABACs给药组之间动物的血胆固醇水平有降低的趋势; 肝脏中的胆固醇及胆固醇酯的水平也没有差异。通过凝胶过滤色谱对血浆中脂蛋白进行了分析, VLDL胆固醇和LDL胆固醇没有差异, FABAC组HDL胆固醇有中等程度的降低。VLDL、LDL和HDL组分中均含有FABAC; HDL中FABAC的水平显著高于VLDL和LDL中的^[30]。

5 FABACs的安全性

仓鼠、大鼠和小鼠分别 ig 给与C20-FABAC, 测定给药后血液和胆汁的生化指标, 考察器官的组织学、动物行为及存活情况。150 mg/(kg·d) FABAC对所有实验动物没有任何不良反应; 肝、肾、心、大肠及小肠的组织学检查结果显示, 只有在成石性饮食组动物的肝中有脂肪沉积。FABAC对小鼠胆汁中胆固醇、磷脂和胆盐浓度没有影响; 对仓鼠胆汁的胆固醇浓度略有降低, 但是对磷脂和胆盐没有明显的影响。对部分种系的小鼠, 转氨酶略有升高; 对仓鼠和大鼠,

转氨酶没有影响, 甚至略有下降。血浆碱性磷酸酶、肌苷、白蛋白及葡萄糖水平没有改变。所有动物的器官均未见组织学改变^[12,31]。

6 作用机制

对FABACs的作用机制进行了研究。首先考察了C20-FABAC的脂类物质排泄的影响。实验动物为大鼠, 常规饲料喂养12 d后, 再 po 给与150 mg/(kg·d)剂量的FABAC, 12 d。C20-FABAC给药后, 4 d内粪便中天然甾醇的排出量, 由 7.58 ± 0.76 mg增加到 10.50 ± 2.33 mg ($P < 0.004$); 胆盐的排出量由 16.38 ± 9.11 mg增加到 35.23 ± 10.85 mg ($P < 0.002$); 总的粪便甾醇排出量由 23.96 ± 8.68 mg增加到 45.74 ± 12.96 mg ($P < 0.001$)。给与C20-FABAC前后, 胆汁流量没有改变, 胆汁中胆固醇、胆盐及磷脂的排出量也没有显著区别^[32]。

动脉粥样硬化的病因学的一个重要因素是反向胆固醇转运的过程, 即过量胆固醇从外周细胞向肝脏的转运, 然后向胆汁分泌。已知肝脏中ATP-结合转运子A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)的活性是控制此过程的重要因素, 肝脏的ABCA1将载脂蛋白A-I磷酸化或胆固醇酯化, 形成前- β -高密度脂蛋白, 前- β -高密度脂蛋白通过ABCA1能够从外周摄取胆固醇。

2 mg/L的C20-FABAC能够促进胆固醇从人成胶原细胞流出, 流出量与孵育时间成正比。胆酸、C16脂肪酸、C20脂肪酸及C22脂肪酸对胆固醇的流出没有影响。C16-FABAC、C20-FABAC以及C22-FABAC对胆固醇的流出均有促进作用, 但以C20-FABAC最有效。但是, 对ABCA1缺失的人成胶原细胞, FABAC不能引起胆固醇流出, 说明FABAC所致的胆固醇流出是ABCA1依赖性的^[33]。

在结石易感性的C57L/J小鼠, C20-FABAC能够显著降低高脂饲料所致的血浆胆固醇的升高, 降幅高达50% ($P < 0.001$)。FABAC降低肝脏中胆固醇的合成, 增加胆固醇7 α -羟基酶CYP7A1的活性和表达, 促进胆固醇代谢和排泄。粪便中胆汁酸/中性甾醇的比例增高, 总粪便胆固醇排出增加。这种降脂作用首先与肝脏胆固醇合成的降低有关, 其次与HMGCoA活性的降低, 促进胆固醇向胆酸的代谢有关; 也可能与CYP7A1活性的增加有关。这些作用增加了粪便中胆固醇的排出^[3,33]。

7 结论

随着生活水平的提高, 胆结石、脂肪肝及动脉

粥样硬化等发病率越来越高, 目前尚无有效治疗药物。脂肪酸-胆酸偶合物是一种具有全新结构的化合物。在体外能够增加胆固醇的溶解度, 抑制胆固醇结晶; 进入体内后能够选择性进入胆汁, 促进胆结石溶解。脂肪酸-胆酸偶合物还能够抑制胆固醇的合成, 促进胆固醇的代谢和排出, 通过调节脂类代谢产生预防脂肪肝、防止动脉硬化和降血脂的作用, 而且无明显的毒性, 显示了较好的应用前景。但是, 这些结果尚有待临床验证。通过对该类化合物进行进一步的作用机理研究, 设计合成活性更高的衍生物是今后的研究方向。

8 参考文献

- Doggrell SA. New targets in and potential treatments for cholesterol gallstone disease. *Curr Opin Investig Drugs* 2006; 7: 344-348
- Konikoff FM, Gilat T. Effects of fatty acid bile acid conjugates (FABACs) on biliary lithogenesis: potential consequences for non-surgical treatment of gallstones. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2005; 5: 171-175
- Leikin-Frenkel A, Parini P, Konikoff FM, Benthin L, Leikin-Gobbi D, Goldiner I, Einarsson C, Gilat T. Hypocholesterolemic effects of fatty acid bile acid conjugates (FABACs) in mice. *Arch Biochem Biophys* 2008; 471: 63-71
- Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. *Physiol Rev* 2003; 83: 633-671
- Enhnen A, Kramer W, Wess G. Bile acids in drug discovery. *Drug Discovery Today* 1998; 3: 409-418
- Dominguez MF, Macias RI, Izco-Basurko I, de La Fuente A, Pascual MJ, Criado JM, Monte MJ, Yajeya J, Marin JJ. Low in vivo toxicity of a novel cisplatin-ursodeoxycholic derivative (Bamet-UD2) with enhanced cytostatic activity versus liver tumors. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 297: 1106-1112
- Paschke R, Kalbitz J, Paetz C, Luckner M, Mueller T, Schmoll HJ, Mueller H, Sorkau E, Sinn E. Cholic acid-carboplatin compounds (CarboChAPt) as models for specific drug delivery: synthesis of novel carboplatin analogous derivatives and comparison of the cytotoxic properties with corresponding cisplatin compounds. *J Inorg Biochem* 2003; 94: 335-342
- Fiorucci S, Antonelli E, Tocchetti P, Morelli A. Treatment of portal hypertension with NCX-1000, a liver-specific NO donor. A review of its current status. *Cardiovasc Drug Rev* 2004; 22: 135-146
- Fiorucci S, Antonelli E, Morelli O, Mencarelli A, Casini A, Mello T, Palazzetti B, Tallet D, del Soldato P, Morelli A. NCX-1000, a NO-releasing derivative of ursodeoxycholic acid, selectively delivers NO to the liver and protects against development of portal hypertension. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 8897-8902
- Jacobson PB, von Geldern TW, Ohman L, Osterlund M, Wang J, Zinker B, Wilcox D, Nguyen PT, Mika A, Fung S, Fey T, Goos-Nilsson A, Grynfarb M, Barkhem T, Marsh K, Beno DW, Nga-Nguyen B, Kym PR, Link JT, Tu N, Edgerton DS, Cherrington A, Efendic S, Lane BC, Opgenorth TJ. Hepatic glucocorticoid receptor antagonism is sufficient to reduce elevated hepatic glucose output and improve glucose control in animal models of type 2 diabetes. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 314: 191-200
- von Geldern TW, Tu N, Kym PR, Link JT, Jae HS, Lai C, Apelqvist T, Rhonnstad P, Hagberg L, Koehler K, Grynfarb M, Goos-Nilsson A, Sandberg J, Osterlund M, Barkhem T, Hoglund M, Wang J, Fung S, Wilcox D, Nguyen P, Jakob C, Hutchins C, Farnegardh M, Kauppi B, Ohman L, Jacobson PB. Liver-selective glucocorticoid antagonists: a novel treatment for type 2 diabetes. *J Med Chem* 2004; 47: 4213-4230
- Gilat T, Somjen GJ, Mazur Y, Leikin-Frenkel A, Rosenberg R, Halpern Z, Konikoff F. Fatty acid bile acid conjugates (FABACs)-new molecules for the prevention of cholesterol crystallisation in bile. *Gut* 2001; 48: 75-79
- Lammert F, Miquel JF. Gallstone disease: from genes to evidence-based therapy. *J Hepatol* 2008; 48 Suppl 1: S124-S135
- 杜鹏辉, 邓长生. 肝硬化并胆囊结石的临床特点与成因分析. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 2456-2459
- Venneman NG, van Erpecum KJ. Gallstone disease: Primary and secondary prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 1063-1073
- Jungst D, Lang T, Huber P, Lange V, Paumgartner G. Effect of phospholipids and bile acids on cholesterol nucleation time and vesicular/micellar cholesterol in gallbladder bile of patients with cholesterol stones. *J Lipid Res* 1993; 34: 1457-1464
- Halpern Z, Moshkowitz M, Laufer H, Peled Y, Gilat T. Effect of phospholipids and their molecular species on cholesterol solubility and nucleation in human and model biles. *Gut* 1993; 34: 110-115
- Ringel Y, Somjen GJ, Konikoff FM, Rosenberg R, Michowitz M, Gilat T. The effects of phospholipid molecular species on cholesterol crystallization in model biles: the influence of phospholipid head groups. *J Hepatol* 1998; 28: 1008-1014
- Schone A, Jungst D, Meyer G, Hernandez-Richter T, Fischer S. Effects of phospholipase A2, free fatty acids and 2-lysocleithin on the crystallization of cholesterol in gallbladder bile. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 715-721
- Gilat T, Leikin-Frenkel A, Goldiner L, Laufer H, Halpern Z, Konikoff FM. Arachidyl amido cholanoic acid (Aramchol) is a cholesterol solubilizer and prevents the formation of cholesterol gallstones in inbred mice. *Lipids* 2001; 36: 1135-1140
- Gilat T, Leikin-Frenkel A, Goldiner I, Halpern Z, Konikoff FM. Dissolution of cholesterol gallstones in mice by the oral administration of a fatty acid bile acid conjugate. *Hepatology* 2002; 35: 597-600
- Neuschwander-Tetri BA. Fatty liver and the metabolic syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 193-198
- Greenfield V, Cheung O, Sanyal AJ. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 320-327
- Adiels M, Taskinen MR, Boren J. Fatty liver, insulin resistance, and dyslipidemia. *Curr Diab Rep* 2008; 8: 60-64
- 钱林, 胡小宣. 非酒精性脂肪肝分子发病机制的研究进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 2848-2852
- 窦爱霞, 陆伦根. 胰岛素抵抗和非酒精性脂肪性肝病研究进展. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 1197-1202
- 陈其奎, 陈海英, 王凌云, 陈为宪, 黄志清. 高脂血症

■同行评价

本文参考文献引用恰当, 文笔流畅, 内容具有前沿性, 学术价值较好。

- 表型与脂肪肝的关系. 世界华人消化杂志 2004; 12: 914-916
- 28 鄧敏, 陈旻湖, 陈洁, 陈文激, 郎江明. 罗格列酮对高脂饮食诱导非酒精性脂肪肝大鼠胰岛素抵抗及脂联素的影响. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2869-2874
- 29 Gilat T, Leikin-Frenkel A, Goldiner I, Juhel C, Lafont H, Gobbi D, Konikoff FM. Prevention of diet-induced fatty liver in experimental animals by the oral administration of a fatty acid bile acid conjugate (FABAC). *Hepatology* 2003; 38: 436-442
- 30 Gonen A, Shaish A, Leikin-Frenkel A, Gilat T, Harats D. Fatty acid bile acid conjugates inhibit atherosclerosis in the C57BL/6 mouse model. *Pathobiology* 2002; 70: 215-218
- 31 Konikoff FM, Leikin-Frenkel A, Goldiner I, Michowitz M, Brezowski E, Harats D, Gilat T. Biliary and systemic effects of fatty acid bile acid conjugates. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 649-655
- 32 Leikin-Frenkel A, Weinbroum AA, Leikin-Gobbi D, Krupitzky L, Goldiner I, Shafat L, Gilat T, Konikoff FM. Faecal sterol output is increased by arachidyl amido cholanoic acid (Aramchol) in rats. *Biochem Soc Trans* 2004; 32: 131-133
- 33 Goldiner I, van der Velde AE, Vandenberghe KE, van Wijland MA, Halpern Z, Gilat T, Konikoff FM, Veldman RJ, Groen AK. ABCA1-dependent but apoA-I-independent cholesterol efflux mediated by fatty acid-bile acid conjugates (FABACs). *Biochem J* 2006; 396: 529-536

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. (常务副总编辑: 张海宁 2008-11-28)