

S-腺苷蛋氨酸临床研究进展

谢雯, 赵红, 成军

谢雯, 赵红, 成军, 首都医科大学传染病研究所(地坛医院) 北京市 100015

首都医学发展基金重点支持项目, No. 2007-2044

作者贡献分布: 谢雯综述; 赵红校正; 成军选题并审阅。

通讯作者: 成军, 教授, 100015, 北京市, 首都医科大学传染病研究所(地坛医院). jun.cheng.ditan@gmail.com

收稿日期: 2010-09-20 修回日期: 2010-10-22

接受日期: 2010-10-26 在线出版日期: 2010-11-28

Advances in clinical application of S-adenosyl-L-methionine

Wen Xie, Hong Zhao, Jun Cheng

Wen Xie, Hong Zhao, Jun Cheng, Infectious Disease Institute, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Supported by: the Capital Foundation for Development of Medicine, No. 2007-2044

Correspondence to: Professor Jun Cheng, Infectious Disease Institute, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China. jun.cheng.ditan@gmail.com
Received: 2010-09-20 Revised: 2010-10-22

Accepted: 2010-10-26 Published online: 2010-11-28

Abstract

The liver is an important metabolic and detoxification organ. As liver cells are extremely vulnerable to chemical substances, accumulation of metabolites, and viral infection, liver cell injury, which may induce cirrhosis and liver cancer, is often caused. S-adenosyl-L-methionine (SAME), a natural substance present in various organisms, plays an important role in the regeneration and differentiation of liver cells and in regulating the sensitivity of liver cells to various types of injuries. Previously, SAME had been widely used in the treatment of cholestatic liver disease. Recent studies have shown that SAME as a methyl donor, can induce gene hypermethylation and reverse the overall low methylation, inhibit oncogene expression, reduce tumor invasiveness, and slow tumor metastasis. These findings open up new applications for SAME in cancer prevention and treatment.

Key Words: Adenosylmethionine; Cholestatic liver disease; Malignant tumor; Transmethylation

Xie W, Zhao H, Cheng J. Advances in clinical application

of S-adenosyl-L-methionine. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(33): 3553-3558

摘要

肝脏是非常重要的代谢和解毒器官, 肝细胞极易受到化学物质、积聚的代谢产物以及病毒感染等的侵害, 从而导致肝细胞损伤, 进而进展为肝硬化、肝癌。S-腺苷蛋氨酸(S-adenosyl-L-methionine, SAME)是存在于各种生物体内的天然物质, 对于肝细胞再生、分化以及调节肝细胞对于各种损伤的敏感程度均起着重要作用。既往多在胆汁淤积性肝病等治疗领域发挥作用。近来研究显示 SAME 作为甲基基团供体, 可通过诱导基因高甲基化和逆转整体低甲基化, 抑制癌基因表达, 降低肿瘤侵袭性及减缓肿瘤的远处转移的作用, 开拓了 SAME 在肿瘤防治领域的可能应用前景。

关键词: 腺苷蛋氨酸; 胆汁淤积性肝病; 恶性肿瘤; 转甲基作用

谢雯, 赵红, 成军. S-腺苷蛋氨酸临床研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18(33): 3553-3558

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3553.asp>

0 引言

S-腺苷蛋氨酸(S-adenosyl-L-methionine, SAME)是存在于各种生物体内的天然物质, 对于肝细胞再生、分化以及调节肝细胞对于各种损伤的敏感程度均起着重要作用。近年来随着研究深入, SAME 在改善肿瘤细胞低甲基化及保护内毒素诱导 Kupffer 细胞所致肝脏细胞损害保护机制方面的研究也在逐步深入展开。本文将对 SAME 在治疗领域里的应用现状及将来应用前景进行综述。

1 SAME 治疗胆汁淤积性肝病

1.1 SAME 治疗妊娠期肝内胆汁淤积症 肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是一种严重威胁围产儿生命和健康的妊娠合并症, 其特点为妊娠中晚期出现的全身皮肤瘙

■背景资料

S-腺苷蛋氨酸(SAME)是存在于各种生物体内的天然物质, 对于肝细胞再生、分化以及调节肝细胞对于各种损伤的敏感程度均起着重要作用, 在胆汁淤积性肝病等治疗领域发挥着重要作用。

■同行评议者

汤华, 研究员, 重庆医科大学感染性疾病分子生物学教育部重点实验室; 王钦红, 副教授, 美国杜克大学医学院肿瘤生物学系

■相关报道

朱世珠等在观察腺苷蛋氨酸治疗儿童急性药物性肝病淤胆型和混合型的疗效及安全性研究中发现, 治疗组在茵栀黄和复方甘草酸的基础上加用腺苷蛋氨酸250-1 000 mg静脉滴注治疗28 d, 观察患儿瘙痒、生化指标及不良反应, 与对照组相比较治疗组患儿在生化指标改善方面有显著性差异, 瘙痒症状明显减轻, 未观察到明显不良反应, 提示腺苷蛋氨酸治疗儿童药物性肝病的肝内胆汁淤积值得进一步研究。

痒、肝功能异常或不伴有黄疸。一般而言, 患该症的孕妇产后可完全恢复, 预后良好, 但对围产儿则易引发胎儿宫内窘迫、早产、新生儿窒息及围产儿死亡, 文献报道大约有一半以上不明原因的胎儿死亡是由ICP引起的^[1-3]。ICP病因尚不清楚, 其发病机制可能是雌激素、遗传及环境等因素使肝脏对雌激素及其代谢产物产生过强反应, 导致肝脏窦状隙脂质膜流动性减少, $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性降低而产生胆汁淤积^[4-11]。因此, 早期诊断和治疗ICP是改善母婴预后的根本保证。

SAMe通过转硫基反应促使胆汁酸经硫酸化的途径转化, 改善胆汁酸代谢系统的解毒功能。还可以防止或减轻毒物和胆汁酸的氧自由基对肝细胞的损害, 刺激膜的磷脂合成, 从而达到退黄、降酶、促进肝细胞再生、防止雌激素引起的胆汁淤积的作用^[12,13]。SAMe可以逆转肝细胞毒性物质引起的磷脂甲基化作用的减弱, 从而恢复正常肝细胞膜的流动性和 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的活性, 防止雌激素引起的胆汁淤积, 促进胆汁排泄, 降低血中胆汁酸水平, 减少胆汁酸对皮下神经末梢的刺激而缓解瘙痒症状; 增加了胎盘绒毛间隙, 使胎盘循环血流增加, 降低胎儿窘迫的发生率, 从而减少新生儿窒息的发生。血中胆汁酸水平的降低可以减少其对子宫平滑肌的刺激, 延长孕周^[12,13]。

SAMe治疗ICP的研究报道较多, 提示SAMe对ICP瘙痒症状有明显缓解作用, 同时降低谷丙转氨酶和血清总胆汁酸(total bile acid, TBA)水平, 疗效与使用药物的剂量和持续时间有关^[12,13]。有学者比较了熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)、SAMe及UDCA+SAMe治疗妊娠期ICP的疗效, 结果提示各组患者治疗后瘙痒评分、TBA、AST、ALT均明显下降, 以联合用药组下降最显著^[14-19]。由于妊娠妇女是一个特殊群体, 药物选择受到很大限制。SAMe以其良好的安全性现正被SFDA批准用于妊娠期肝内胆汁淤积症的治疗。

1.2 SAMe治疗肝内胆汁淤积 肝内胆汁淤积可见于各类急慢性肝病、药物、外科手术、休克、全身感染、妊娠等, 可以造成机体多器官损伤, 包括心脏、肝脏、肾脏等, 除胆红素毒性作用外, 内毒素、自由基也参与了对脏器的损伤。因此, 肝内胆汁淤积的早期诊断和治疗非常重要。除了针对病因进行治疗外, 早期、快速、持久降低胆红素水平, 改善肝细胞功能是治疗的关键。

SAMe通过转甲基作用生成磷脂酰胆碱和甲基化磷脂, 改善细胞膜的流动性, 同时通过转硫基作用参与生成谷胱甘肽, 促进肝细胞摄取胆汁酸和分泌胆汁^[20-22]。此外, 研究还发现SAMe能调节单核细胞中IL-10的产生^[23]、增加脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)刺激后的单核细胞和肝脏库普弗细胞内IL-6的合成^[24,25], 其代谢产物5-甲硫腺苷对肝细胞的炎症反应同样具有重要的免疫调节作用^[26-28]。多方面协同作用共同阻止肝细胞损伤、坏死。研究证实SAMe可有效地治疗肝硬化前期的肝内胆汁淤积。对急、慢性肝炎亦有良好治疗作用。

2 SAMe治疗其他肝病

2.1 SAMe与酒精性肝病 酒精可以改变肠道菌群, 引起内毒素血症。内毒素血症可激活库普弗细胞释放TNF- α 、TGF- β 、IL-1、IL-6、IL-8等炎症细胞因子^[29-31]; 使具有保护作用的IL-10水平下调。TGF- β 通过诱导细胞外基质的形成, 抑制细胞外基质降解, 导致酒精性肝纤维化的形成, 最终由于反复炎症和肝纤维化导致酒精性肝硬化的发生。研究表明, SAMe能降低血清TNF- α 含量^[30], 可能是其保护酒精性肝损伤的作用机制之一; SAMe治疗组可使升高的TGF- β 含量下降, 提示SAMe具有抗肝纤维化的作用^[29]。此外, CYP2E1参与的脂质过氧化反应是酒精性肝损伤的重要机制之一, CYP2E1的活化使反应性氧中间产物和脂质过氧化终产物形成增多^[31,32]。SAMe是CYP2E1的弱抑制剂, 因此补充外源性SAMe可以抑制CYP2E1的活化而减轻肝细胞损伤^[31,32]。

SAMe作为甲基供体和生理性硫基化合物的前体参与体内重要的代谢反应, 通过促进SAMe依赖性膜磷脂的形成而恢复生物膜的流动性, 使胆汁分泌和生物膜的流动增强; 还通过促进内源性硫基的合成, 生成谷胱甘肽、胱氨酸等活性物质, 增强肝脏的解毒能力, 改善酒精所引起的肝损伤。临床对SAMe治疗酒精性肝病的研究较多, 较多的数据显示SAMe治疗酒精性肝炎患者能显著改善纳差、恶心、呕吐、乏力、腹胀、皮肤瘙痒等症状, 降低血清胆红素以及改善肝功能, 长期应用SAMe可提高酒精性肝硬化患者的生存率, 延迟肝移植时间^[28-33]。但随机双盲前瞻性对照临床研究证据尚不充分。

2.2 SAMe与药物性肝炎 近年来, 药物性肝炎的发病率呈不断上升趋势, 目前尚无特效的治疗

方法,一般遵循的治疗原则是停用相关或可疑药物、促进药物清除、保护肝细胞和免疫抑制剂的应用。目前临床应用SAdMe治疗药物性肝病、肝内胆汁淤积取得了一定的效果^[34,35]。史振山等^[36,37]对SAdMe在肝癌经导管肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE),围手术期治疗中的研究提示,腺苷蛋氨酸组患者的肝功能较甘草酸对照组有明显改善($P<0.05$),腺苷蛋氨酸组患者碱性磷酸酶、总胆红素、谷丙转氨酶升高幅度均小于对照组,其中总胆红素、碱性磷酸酶指标控制效果明显,提示SAdMe在TACE围术期的治疗中,保护肝功能效果明显,尤其对合并胆红素升高的患者有更好疗效。朱世殊等^[38]在观察腺苷蛋氨酸治疗儿童急性药物性肝病淤胆型和混合型的疗效及安全性研究中发现,治疗组在茵栀黄和复方甘草酸的基础上加用腺苷蛋氨酸250-1 000 mg静脉滴注治疗28 d,观察患儿瘙痒、生化指标及不良反应,与对照组相比较治疗组患儿在生化指标改善方面有显著性差异,瘙痒症状明显减轻,未观察到明显不良反应,提示腺苷蛋氨酸治疗儿童药物性肝病的肝内胆汁淤积值得进一步研究。SAdMe作为解毒剂和防治肝损伤药物是2007年急性药物性肝损伤临床诊治建议(草案)中的治疗用药^[39]。

2.3 SAdMe治疗肝纤维化 研究显示SAdMe可提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性,抑制肝星状细胞的TGF- β 1表达,有效抑制肝星状细胞增殖,对延缓肝脏纤维化具有积极意义。加入SAdMe可以使活化的肝星状细胞趋于静止,故SAdMe能抑制肝星状细胞的活化,从而防治肝纤维化的发生^[40]。另外有研究认为,在脱氧过氧化和CCl₄所致的肝纤维化疾病中尽早、足够使用SAdMe,可以恢复谷胱甘肽水平,防止肝纤维化的进程^[41,42],证实了SAdMe具有抗纤维化作用,因此临床应用更加广泛,为各类慢性肝病导致的肝纤维化、肝硬化的治疗提供了新的方向。

2.4 SAdMe与肝移植 SAdMe作为腺苷的载体,可减轻肝脏缺血再灌注损伤,对热缺血供肝有保护作用。可改善热缺血供肝微循环,减轻缺血再灌注损伤,并减轻肝细胞热缺血损伤,有利于热缺血移植肝功能的恢复,对缩短高胆红素血症的时间十分重要^[43]。一项对乙型肝炎肝硬化合并高胆红素血症行原位肝移植患者的研究显示:甘利欣对照组与甘利欣联合SAdMe治疗组第3、7天通过T管胆汁引流量治疗组明显高于对照组,

血清TBIL、ALT、AST和 γ -GT比较,治疗组明显低于对照组,说明SAdMe可以促进肝移植术后胆汁分泌,缩短高胆红素血症时间,保护移植肝脏的功能^[44]。

3 SAdMe治疗抑郁症

SAdMe制剂从20世纪70年代末开始用于治疗抑郁症^[45-48]。SAdMe可与叶酸耦联,共同参与中枢神经递质的合成。转甲基作用在脑组织和细胞的生理活动中起重要作用,SAdMe作为甲基供体,可影响各种神经递质的合成与代谢^[49-54],临床研究证实了SAdMe的抗抑郁作用。

慢性病毒性肝炎及肝硬化患者常伴有抑郁等负性情绪出现。肝病合并抑郁症的原因很多,包括:(1)长期的疾病和治疗带来的痛苦、性功能的减退和对配偶的愧疚、对疾病进展和肝癌的担心以及担心传染给家人朋友等;(2)社会和经济的压力引起的抑郁,包括:学习、工作等问题上的门槛限制、社会歧视、昂贵的治疗费用成为家庭的累赘等;(3)药物治疗引起的抑郁:IFN是治疗病毒性肝病的常用药,但IFN治疗时也易导致患者出现抑郁症状^[55]。当肝病患者合并抑郁症时,可影响患者的病情进展、药物疗效、生活质量等。因此在肝病的治疗过程中,不应忽视对抑郁症状的治疗。SAdMe不受其他抗抑郁药物的限制可以考虑在临床中使用。

4 SAdMe的抗肿瘤作用

研究发现甲基化状态的改变是引起肿瘤的一个重要因素,低甲基化的缺陷在恶性肿瘤中广泛存在。SAdMe是甲硫氨酸的活性形式,在动植物体内广泛存在,是体内最重要的甲基供体,在DNA甲基转移酶催化下发生DNA甲基化反应。近年来国内外文献报道了SAdMe对乳腺癌、结肠癌、胃癌及肝癌细胞有促进凋亡和抑制生长的作用^[56-65]。SAdMe的产生是由甲硫氨酸腺苷转移酶(methionine adenosyl transferase, MAT)催化蛋氨酸与ATP形成的。在动物组织中,MAT基因主要存在两种不同的同工酶:分别由MAT1A基因和MAT2A基因组成。MAT1A仅仅在成人的肝组织中表达,具有肝脏特异性,其主要功能是促进SAdMe合成。MAT2A在所有非肝组织中均存在表达,其主要功能是抑制SAdMe合成。在肝癌组织中,MAT表达由MAT1A转变成MAT2A,这种转变在肝癌发病机制中起重要作用,并为肝癌细胞生长提供有利条件,MAT2A有望成为

■应用要点

SAdMe不仅对肝内胆汁淤积具有良好疗效,而且在其他类型肝脏疾病患者中也具有良好的治疗作用。随着对SAdMe作用机制及治疗研究的不断扩展,其在临床中的应用也将更加广泛。

■同行评价

本文可读性较强,对进一步有效地应用S-腺苷蛋氨酸有借鉴作用。

肝癌基因治疗的一个新靶点^[66-69]。赵晔等^[70]报道了通过使用SAmE对体外培养的胃癌细胞系SGC-7901和BGC-823进行干预,观察其对这两种细胞的凋亡、周期及侵袭力的影响,并研究其对这两种细胞中癌基因*c-myc*和转移相关基因尿激酶型纤溶酶原激活剂的甲基化状态及表达的影响,从而探讨SAmE可能的抗肿瘤机制。

5 结论

SAmE不仅对肝内胆汁淤积具有良好疗效,而且在其他类型肝脏疾病患者中也具有良好的治疗作用。随着对SAmE作用机制及治疗研究的不断扩展,其在临床中的应用也将更加广泛。

6 参考文献

- 王涛, 刘淑芸, 许良智, 邢爱耘, 刘关键. S-腺苷蛋氨酸改善妊娠肝内胆汁淤积症患者妊娠结局的评价. 中国循证医学杂志 2005; 5: 130-135
- Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000; 33: 1012-1021
- Nichols AA. Cholestasis of pregnancy: a review of the evidence. *J Perinat Neonatal Nurs* 2005; 19: 217-225
- Vallejo M, Briz O, Serrano MA, Monte MJ, Marin JJ. Potential role of trans-inhibition of the bile salt export pump by progesterone metabolites in the etiopathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 2006; 44: 1150-1157
- Oude Elferink RP, Paulusma CC, Groen AK. Hepatocanalicular transport defects: pathophysiologic mechanisms of rare diseases. *Gastroenterology* 2006; 130: 908-925
- Painter JN, Savander M, Ropponen A, Nupponen N, Riikonen S, Ylikorkala O, Lehesjoki AE, Aittomäki K. Sequence variation in the ATP8B1 gene and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 435-439
- Lang T, Haberl M, Jung D, Drescher A, Schlagenhauser R, Keil A, Mornhinweg E, Stieger B, Kullak-Ublick GA, Kerb R. Genetic variability, haplotype structures, and ethnic diversity of hepatic transporters MDR3 (ABCB4) and bile salt export pump (ABCB11). *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 1582-1599
- Pauli-Magnus C, Lang T, Meier Y, Zodan-Marin T, Jung D, Breyman C, Zimmermann R, Kenngott S, Beuers U, Reichel C, Kerb R, Penger A, Meier PJ, Kullak-Ublick GA. Sequence analysis of bile salt export pump (ABCB11) and multidrug resistance p-glycoprotein 3 (ABCB4, MDR3) in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Pharmacogenetics* 2004; 14: 91-102
- Keitel V, Vogt C, Häussinger D, Kubitz R. Combined mutations of canalicular transporter proteins cause severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2006; 131: 624-629
- Macias RI, Pascual MJ, Bravo A, Alcalde MP, Larrea MG, St-Pierre MV, Serrano MA, Marin JJ. Effect of maternal cholestasis on bile acid transfer across the rat placenta-maternal liver tandem. *Hepatology* 2000; 31: 975-983
- Arrese M, Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a past and present riddle. *Ann Hepatol* 2006; 5: 202-205
- Nicastrì PL, Diaferia A, Tartagni M, Loizzi P, Fanelli M. A randomised placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 1205-1207
- Lu SC. S-Adenosylmethionine. *Int J Biochem Cell Biol* 2000; 32: 391-395
- Zapata R, Sandoval L, Palma J, Hernández I, Ribalta J, Reyes H, Sedano M, Tohá D, Silva JJ. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12-year experience. *Liver Int* 2005; 25: 548-554
- Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 318-328
- Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005; 42: 1399-1405
- Sun Z, Klein AS, Radaeva S, Hong F, El-Assal O, Pan HN, Jaruga B, Batkai S, Hoshino S, Tian Z, Kunos G, Diehl AM, Gao B. In vitro interleukin-6 treatment prevents mortality associated with fatty liver transplants in rats. *Gastroenterology* 2003; 125: 202-215
- Streetz KL, Tacke F, Leifeld L, Wüstefeld T, Graw A, Klein C, Kamino K, Spengler U, Kreipe H, Kubicka S, Müller W, Manns MP, Trautwein C. Interleukin 6/gp130-dependent pathways are protective during chronic liver diseases. *Hepatology* 2003; 38: 218-229
- 唐荣国, 周亚龙. 腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸治疗妊娠淤胆型肝炎疗效观察. 中国优生与遗传杂志 2006; 14: 74
- Song Z, Barve S, Chen T, Nelson W, Uriarte S, Hill D, McClain C. S-adenosylmethionine (AdoMet) modulates endotoxin stimulated interleukin-10 production in monocytes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284: G949-G955
- Bailey SM, Robinson G, Pinner A, Chamlee L, Ulasova E, Pompilius M, Page GP, Chhieng D, Jhala N, Landar A, Kharbanda KK, Ballinger S, Darley-Usmar V. S-adenosylmethionine prevents chronic alcohol-induced mitochondrial dysfunction in the rat liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G857-G867
- Lieber CS. S-Adenosyl-L-methionine and alcoholic liver disease in animal models: implications for early intervention in human beings. *Alcohol* 2002; 27: 173-177
- Agrimi G, Di Noia MA, Marobbio CM, Fiermonte G, Lasorsa FM, Palmieri F. Identification of the human mitochondrial S-adenosylmethionine transporter: bacterial expression, reconstitution, functional characterization and tissue distribution. *Biochem J* 2004; 379: 183-190
- Dey A, Caro AA, Cederbaum AI. S-adenosyl methionine protects ob/ob mice from CYP2E1-mediated liver injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G91-G103
- Song Z, Zhou Z, Chen T, Hill D, Kang J, Barve S, McClain C. S-adenosylmethionine (SAmE) protects against acute alcohol induced hepatotoxicity in mice small star, filled. *J Nutr Biochem* 2003; 14: 591-597
- Sykora P, Kharbanda KK, Crumm SE, Cahill A.

- S-adenosyl-L-methionine co-administration prevents the ethanol-elicited dissociation of hepatic mitochondrial ribosomes in male rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33: 1-9
- 27 Song Z, Chen T, Deaciuc IV, Uriarte S, Hill D, Barve S, McClain CJ. Modulation of endotoxin stimulated interleukin-6 production in monocytes and Kupffer cells by S-adenosylmethionine (SAME). *Cytokine* 2004; 28: 214-223
- 28 McClain CJ, Hill DB, Song Z, Chawla R, Watson WH, Chen T, Barve S. S-Adenosylmethionine, cytokines, and alcoholic liver disease. *Alcohol* 2002; 27: 185-192
- 29 Rambaldi A, Gluud C. S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD002235
- 30 Song Z, Zhou Z, Song M, Uriarte S, Chen T, Deaciuc I, McClain CJ. Alcohol-induced S-adenosylhomocysteine accumulation in the liver sensitizes to TNF hepatotoxicity: possible involvement of mitochondrial S-adenosylmethionine transport. *Biochem Pharmacol* 2007; 74: 521-531
- 31 张频, 黄砚青, 王雪芬, 龚作炯. 腺苷蛋氨酸对酒精性肝损伤大鼠甲硫氨酸代谢和脂质过氧化的影响. *临床肝胆病杂志* 2007; 23: 31-33
- 32 Caro AA, Cederbaum AI. Inhibition of CYP2E1 catalytic activity in vitro by S-adenosyl-L-methionine. *Biochem Pharmacol* 2005; 69: 1081-1093
- 33 奚志峰, 夏强, 张建军. 思美泰在肝移植中的应用. *中华肝胆外科杂志* 2008; 14: 56
- 34 郝崇利. 腺苷蛋氨酸治疗胃癌化疗致药物性肝损害临床观察. *辽宁医学杂志* 2008; 22: 129-130
- 35 Santini D, Vincenzi B, Massacesi C, Picardi A, Gentilucci UV, Esposito V, Liuzzi G, La Cesa A, Rocci L, Marcucci F, Montesarchio V, Groeger AM, Bonsignori M, Tonini G. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury. *Anticancer Res* 2003; 23: 5173-5179
- 36 史震山, 陈自谦, 杨熙章, 张鸿文, 董其龙, 杨永岩, 庄茜, 雷娟. 原发性肝癌患者TACE后S-腺苷蛋氨酸的护肝作用. *介入放射学杂志* 2008; 17: 790-792
- 37 腺苷蛋氨酸在肝癌TACE围手术期治疗中的疗效. *中国医疗前沿(上半月)* 2009; 4: 56-57
- 38 朱世殊, 董漪, 甘雨, 唐红梅, 徐志强, 陈大为, 贾文峥, 王丽敏, 张鸿飞. 腺苷蛋氨酸治疗儿童药物性肝病的疗效及安全性的临床研究. *中华实验和临床病毒学杂志* 2010; 24: 136-138
- 39 陈芳源, 达万明, 李冠军, 刘立根, 刘霆, 邵宗鸿, 沈志祥, 施光峰, 谢毅. “血液病患者药物性肝损伤的预防和规范治疗”会议纪要. *内科理论与实践* 2009; 4: 441-442
- 40 刘梅, 陆伦根, 窦爱霞, 陈尉华, 郑瑞丹, 茅益民, 曾民德, 房静远. S-腺苷蛋氨酸对人肝星状细胞增殖和氧应激及转化生长因子 $\beta 1$ 表达的影响. *肝脏* 2007; 12: 99-102
- 41 Gillessen S, Carvajal D, Ling P, Podlaski FJ, Stremlo DL, Familletti PC, Gubler U, Presky DH, Stern AS, Gately MK. Mouse interleukin-12 (IL-12) p40 homodimer: a potent IL-12 antagonist. *Eur J Immunol* 1995; 25: 200-206
- 42 Simile MM, Banni S, Angioni E, Carta G, De Miglio MR, Muroli MR, Calvisi DF, Carru A, Pascale RM, Feo F. 5'-Methylthioadenosine administration prevents lipid peroxidation and fibrogenesis induced in rat liver by carbon-tetrachloride intoxication. *J Hepatol* 2001; 34: 386-394
- 43 许亦, 陈规划, 李智宇, 陆敏强, 杨杨, 蔡常洁, 李华, 易述红, 汪根树, 易慧敏. 肝移植术中应用S-腺苷-L-蛋氨酸对供肝热缺血损伤的影响. *中华实验外科杂志* 2005; 22: 1341-1343
- 44 曹经琳, 窦剑, 高庆军, 任贵军, 曾强, 王洋. 思美泰在原位肝移植术后早期对移植肝的保护作用. *中国现代医学杂志* 2006; 16: 3755-3757
- 45 Bottiglieri T. Ademetionine (S-adenosylmethionine) neuropharmacology: implications for drug therapies in psychiatric and neurological disorders. *Expert Opin Investig Drugs* 1997; 6: 417-426
- 46 Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkins DR, Delbanco TL. Unconventional medicine in the United States. Prevalence, costs, and patterns of use. *N Engl J Med* 1993; 328: 246-252
- 47 Clinical practice guidelines in complementary and alternative medicine. An analysis of opportunities and obstacles. Practice and Policy Guidelines Panel, National Institutes of Health Office of Alternative Medicine. *Arch Fam Med* 1997; 6: 149-154
- 48 Nelson JC. S-adenosyl methionine (SAME) augmentation in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 889-891
- 49 Bottiglieri T, Godfrey P, Flynn T, Carney MW, Toone BK, Reynolds EH. Cerebrospinal fluid S-adenosylmethionine in depression and dementia: effects of treatment with parenteral and oral S-adenosylmethionine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 1096-1098
- 50 Bell KM, Potkin SG, Carreon D, Plon L. S-adenosylmethionine blood levels in major depression: changes with drug treatment. *Acta Neurol Scand Suppl* 1994; 154: 15-18
- 51 Küfferle B, Grünberger J. Early clinical double-blind study with S-adenosyl-L-methionine: a new potential antidepressant. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1982; 32: 175-180
- 52 Bell KM, Plon L, Bunney WE Jr, Potkin SG. S-adenosylmethionine treatment of depression: a controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1110-1114
- 53 Fava M, Giannelli A, Rapisarda V, Patralla A, Guaraldi GP. Rapidity of onset of the antidepressant effect of parenteral S-adenosyl-L-methionine. *Psychiatry Res* 1995; 56: 295-297
- 54 Carney MW, Martin R, Bottiglieri T, Reynolds EH, Nissenbaum H, Toone BK, Sheffield BN. Switch mechanism in affective illness and S-adenosylmethionine. *Lancet* 1983; 1: 820-821
- 55 Alpert JE, Papakostas G, Mischoulon D, Worthington JJ 3rd, Petersen T, Mahal Y, Burns A, Bottiglieri T, Nierenberg AA, Fava M. S-adenosyl-L-methionine (SAME) as an adjunct for resistant major depressive disorder: an open trial following partial or nonresponse to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 661-664
- 56 Chen H, Xia M, Lin M, Yang H, Kuhlenkamp J, Li T, Sodir NM, Chen YH, Josef-Lenz H, Laird PW, Clarke S, Mato JM, Lu SC. Role of methionine adenosyltransferase 2A and S-adenosylmethionine in mitogen-induced growth of human colon cancer cells. *Gastroenterology* 2007; 133: 207-218
- 57 Rodríguez JL, Boukaba A, Sandoval J, Georgieva EI, Latasa MU, García-Trevijano ER, Serviddio G, Nakamura T, Avila MA, Sastre J, Torres L, Mato JM, López-Rodas G. Transcription of the MAT2A gene, coding for methionine adenosyltransferase, is up-regulated by E2F and Sp1 at a chromatin level during proliferation of liver cells. *Int J Biochem Cell*

- Biol* 2007; 39: 842-850
- 58 邱伟华, Bingsen Zhou, 陈皓, 杨卫平, 施敏敏, 沈柏用, 彭承宏, 李宏为. S-腺苷蛋氨酸对肝癌细胞中GADD45 β 基因的表达诱导及其机制研究. *中华肝胆外科杂志* 2008; 14: 872-876
 - 59 赵晔, 李建生, 郭明洲, 冯百岁, 陈香宇, 张金平. S-腺苷蛋氨酸对人胃癌细胞系增殖及c-myc、uPA基因甲基化的影响. *中华消化杂志* 2010; 30: 322-326
 - 60 Lu SC, Ramani K, Ou X, Lin M, Yu V, Ko K, Park R, Bottiglieri T, Tsukamoto H, Kanel G, French SW, Mato JM, Moats R, Grant E. S-adenosylmethionine in the chemoprevention and treatment of hepatocellular carcinoma in a rat model. *Hepatology* 2009; 50: 462-471
 - 61 Liotta LA, Kohn EC. The microenvironment of the tumour-host interface. *Nature* 2001; 411: 375-379
 - 62 杨卫平, 覃胜灵, 姚永良, 衣琳, 施敏敏, 陈皓, 邱伟华. p53对肝癌细胞中GADD45 β 表达诱导的影响及其调控机制. *中华实验外科杂志* 2010; 27: 156-158
 - 63 Guruswamy S, Swamy MV, Choi CI, Steele VE, Rao CV. S-adenosyl L-methionine inhibits azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in F344 rats and suppresses human colon cancer Caco-2 cell growth in 3D culture. *Int J Cancer* 2008; 122: 25-30
 - 64 Huang ZZ, Mao Z, Cai J, Lu SC. Changes in methionine adenosyltransferase during liver regeneration in the rat. *Am J Physiol* 1998; 275: G14-G21
 - 65 Liu QY, Liu ZS, Wu KL, Zhu Y. [RNA interference-mediated silencing of MAT 2A gene attenuates growth and induces apoptosis of hepatoma cells] *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2005; 13: 335-338
 - 66 Martínez-Chantar ML, Latasa MU, Varela-Rey M, Lu SC, García-Trevijano ER, Mato JM, Avila MA. L-methionine availability regulates expression of the methionine adenosyltransferase 2A gene in human hepatocarcinoma cells: role of S-adenosylmethionine. *J Biol Chem* 2003; 278: 19885-19890
 - 67 Lu SC, Mato JM. Role of methionine adenosyltransferase and S-adenosylmethionine in alcohol-associated liver cancer. *Alcohol* 2005; 35: 227-234
 - 68 Atta M, Mulliez E, Arragain S, Forouhar F, Hunt JF, Fontecave M. S-Adenosylmethionine-dependent radical-based modification of biological macromolecules. *Curr Opin Struct Biol* 2010 Oct 14. [Epub ahead of print]
 - 69 Marsh EN, Patwardhan A, Huhta MS. S-adenosylmethionine radical enzymes. *Bioorg Chem* 2004; 32: 326-340
 - 70 赵晔, 李建生, 郭明洲, 冯百岁, 张金平, 陈香宇. S-腺苷蛋氨酸对人胃癌细胞系SGC-7901和BGC-823的影响. *中华医学杂志* 2010; 90: 1559-1564

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), 国内统一刊号CN 14-1260/R, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内23个省、市、自治区、特别行政区的496位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。