

转运体在肝脏中的作用

孟强, 刘克辛

孟强, 刘克辛, 大连医科大学药学院临床药理教研室 辽宁省大连市 116044

刘克辛, 教授, 博士生导师, 主要从事肝脏转运体与肝病药物治疗方面的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81072694; No. 30873118; No. 30672498

国家高技术研究发展计划(863计划)基金资助项目, No. 2006AA020605

作者贡献分布: 本文综述由孟强完成; 刘克辛审校。

通讯作者: 刘克辛, 教授, 116044, 辽宁省大连市旅顺口区旅顺南路西段9号, 大连医科大学药学院临床药理教研室。

kexinliu@dlmedu.edu.cn

电话: 0411-86110407

收稿日期: 2011-01-21 修回日期: 2011-02-08

接受日期: 2011-03-08 在线出版日期: 2011-03-28

Role of transporters in the pathogenesis of liver disease

Qiang Meng, Ke-Xin Liu

Qiang Meng, Ke-Xin Liu, Department of Clinical Pharmacology, College of Pharmacy, Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81072694, 30873118, 30672498; and the National High Technology Research and Development Program of China (863 Program), No. 2006AA020605

Correspondence to: Professor Ke-Xin Liu, Department of Clinical Pharmacology, College of Pharmacy, Dalian Medical University, 9 West Section, South Lvshun Road, Lvshunkou District, Dalian 116044, Liaoning Province, China. kexinliu@dlmedu.edu.cn

Received: 2011-01-21 Revised: 2011-02-08

Accepted: 2011-03-08 Published online: 2011-03-28

Abstract

Hepatic transporters are a class of proteins located on the membrane of hepatocytes. They are responsible for uptake of endogenous substances, nutrients and exogenous substances into hepatocytes and excretion of their metabolic products into bile. Recent studies have provided clear evidence that decline or loss of function of transporters caused by gene mutations is related with development of a variety of liver diseases. In recent years, transporter functions and the relevance of transporters to liver diseases and liver-targeted therapy have become hot topics of research. In this paper, we summarize the classification of hepatic transporters and the relation of hepatic transporters to liver diseases and liver-targeted therapy.

Key Words: Hepatic transporters; Liver disease; Liver-targeted therapy

Meng Q, Liu KX. Role of transporters in the pathogenesis of liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(9): 881-886

摘要

肝脏转运体是一类近20年发现的位于肝细胞膜上的蛋白质, 其生理功能是将大多数内源性物质、营养物质和外源性物质等摄取进入肝脏, 经过一定的代谢转化, 最终将其从肝脏排入胆汁。最近已有明确的证据表明, 转运体基因发生突变引起的功能下降或缺失与肝脏多种疾病的发生休戚相关, 其表达水平受到多种因素的调节。近年来, 转运体的功能及其与疾病、药物靶向治疗的相关性已成为研究热点。本文就肝脏转运体的分类、与肝脏疾病发生的关系及药物肝靶向治疗作一综述。

关键词: 肝脏转运体; 肝病; 肝靶向药物治疗

孟强, 刘克辛. 转运体在肝脏中的作用. 世界华人消化杂志 2011; 19(9): 881-886

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/881.asp>

0 引言

肝脏转运体是一类近20年发现的位于肝细胞膜上的蛋白质, 通常由12个跨膜多肽链组成, 膜外有糖基化区域。肝脏转运体可识别大多数内源性物质(胆汁酸、胆盐和胆红素等)、营养物质和外源性物质(药物等), 将他们摄取进入肝脏, 经过一定的代谢转化, 最终将其从肝脏排入胆汁^[1]。近年研究发现, 转运体基因发生突变引起的功能下降或缺失与肝脏多种疾病的发生休戚相关。肝细胞窦状隙膜和胆管侧膜上的转运体功能下降是许多肝脏疾病包括原发性胆汁性肝硬化、进行性家族性肝内胆汁淤积、Dubin-Johnson综合征和肝囊性纤维化等发病的关键因素^[2-4]。此外, 转运体的表达水平还受多种因素调节, 如机体的病理状态、激素、药物和环境等^[5,6], 这些因素使得转运体介导的药物转运在不同状态下呈

■背景资料

随着膜分子生物学和遗传基因学突飞猛进的发展, 研究者在机体的各组织器官中发现了许多与物质转运相关的转运体。肝脏是人体最重要的代谢和解毒器官, 肝脏转运体的功能和表达与多种肝病的发生发展休戚相关, 如部分肝脏转运体的基因缺陷是导致原发性胆汁性肝硬化、进行性家族性肝内胆汁淤积、Dubin-Johnson综合征和肝囊性纤维化等的关键因素。许多内外在因素可影响转运体的功能表达, 致使转运体介导的药物转运在不同状态下呈现出较大的个体间差异。

■同行评议者

汪思应, 教授, 安徽医科大学实验动物中心

■研究前沿

目前,肝脏转运体的功能及表达与疾病、药物靶向性的相关性成为研究热点之一。

现出较大的个体间差异,同一转运体在不同个体的表达也表现很大差别,同一药物在不同个体的体内过程差异显著,因此,目前非常重视转运体的功能及与疾病、药物安全性的相关性研究.对肝脏转运体进行研究,必将加深对多种肝病发病机制的理解和认识,也有助于发现肝病治疗的新靶点,进而利用转运体的功能选择性提高药物靶向部位的分布,避免分布到不良反应发生的非靶部位,调控药物的体内过程,从而提高肝病药物治疗的安全性和有效性.本文就肝脏转运体的分类、与肝脏疾病发生的关系及药物肝靶向治疗作一综述.

1 肝脏转运体的种类及功能

人的肝脏约由25亿个肝细胞组成,肝细胞为多角形,肝细胞表面可分为窦状隙膜面、肝细胞面和胆管侧膜面3种.肝细胞的窦状隙膜面和胆管侧膜面上分别存在着许多与内源性物质和外源性物质转运相关的转运体.人类基因组术语委员会(the human genome term committee, HGNC)根据转运体的转运特点将转运体分为两类,分别是易化扩散型或继发性主动转运体(可溶性载体, solute carrier, SLC)和原发性主动转运体(ATP-结合盒),目前已经确认约300个SLC转运体基因和56个ATP-结合盒转运体基因^[7].肝脏转运体根据转运功能又可分为5类:葡萄糖转运体、氨基酸转运体、一元羧酸转运体、有机离子转运体和ATP-结合盒转运体,前4种属于SLC转运体.目前,肝脏转运体常根据转运方向的不同进行分类,分为摄取性和外排性转运体.位于肝细胞窦状隙膜面上的转运体负责将内、外源性物质从肝血流中摄取入肝细胞,进入肝细胞内的物质经过一定的代谢,然后经肝细胞胆管侧膜面的转运体排泄到胆汁中,最后经胆汁排入肠道.目前研究已揭示的人的肝脏丰富表达的转运体,包括位于肝细胞窦状隙膜上的摄取性转运体,分别为 Na^+ -牛磺胆酸共转运多肽(Na^+ /taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)^[8],有机阳离子转运体(organic cation transporter, OCT),有机阴离子转运体(organic anion transporter, OAT),有机阴离子转运多肽(organic anion transporting polypeptide, OATP)^[9],有机可溶性转运体(organic solute transporter, OST)及外排性转运体多药耐药相关蛋白-3, 4(multidrug resistance-associated protein 3, 4, MRP3、MRP4);位于胆管侧膜上的外排性转运体为P-糖蛋白

(P-glycoprotein, P-gp),多药耐药相关蛋白2(multidrug resistance-associated protein 2, MRP2)^[10],胆酸盐外排泵(bile salt export pump, BSEP)和乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP).

2 转运体与肝脏疾病发生的关系

2.1 肝脏转运体基因突变与肝内胆汁淤积 肝细胞窦状隙膜和胆管侧膜上的转运体是胆盐和胆红素的载体,在肝摄取和胆汁分泌过程中发挥着至关重要的作用^[11].人体内的内源性物质如结合型和未结合型胆酸、胆红素经由肝细胞窦状隙膜上NTCP, OATP-A(或称作OATP1、OATP1A2)、OATP-C(或称作OATP2、OATP1B1)和OATP8(或称作OATP1B3)摄取进入肝细胞,一价胆汁酸经由肝细胞胆管侧膜上的BSEP排入胆汁,二价胆汁酸及结合型胆红素等通过MRP2、BCRP或P-gp等转运进入胆汁中,因此,如果转运体表达减少或功能下降,便可引起胆汁淤积的发生.肝内胆汁淤积常见于原发性胆汁性肝硬化、病毒性肝炎、家族性胆汁淤积、妊娠、药物(如氯丙嗪、硫脲嘧啶、红霉素、口服避孕药、保泰松、异烟肼等)及全身感染等.最近研究表明,肝内胆汁淤积的发病原因主要是由于肝细胞窦状隙膜或胆管侧膜上的转运体表达减少,导致肝细胞对胆酸摄取障碍或从肝细胞排泄到胆汁过程障碍,致使胆汁成分如胆盐和胆红素等在血液中滞留,血清中胆盐和胆红素含量过高,患者表现出黄疸症状^[12].对肝细胞表面转运体的功能变化进行研究,可为更透彻地阐明胆汁淤积发生机制以及临床更有针对性地治疗胆汁淤积疾病提供新思路和新亮点.

2.1.1 BSEP基因缺陷与进行性家族性肝内胆汁淤积2: 研究发现, BSEP功能缺陷可导致进行性家族性肝内胆汁淤积2(progressive familial intrahepatic cholestasis 2, PFIC2)^[13].由于BSEP参与肝细胞胆管侧膜的胆酸盐的分泌,若编码BSEP转运体的ABCB11基因发生突变,便会引起常染色体隐性遗传胆汁淤积症,组织形态学上表现为肝门纤维化和胆管增生. BSEP失去转运结合胆盐(牛磺鹅去氧胆酸、牛磺胆酸、牛磺熊去氧胆酸和甘氨酸胆酸)的能力,表现为胆汁分泌障碍,胆汁中胆酸含量降低.婴儿期持续胆汁淤积会引发肝硬化,最终导致肝功衰竭.

2.1.2 MDR3基因缺陷与进行性家族性肝内胆汁淤积3: MDR3表达于肝细胞的胆管侧膜上,是

磷脂酰胆碱的最重要转运体, 由基因ABCB4编码。MDR3基因缺陷, 可导致原始胆汁成分失衡, 胆汁中磷脂酰胆碱含量不足、胆酸盐相对过剩, 由此引起胆小管的损伤, 引发进行性家族性肝内胆汁淤积3(PFIC3), 肝组织表现出肝纤维化转向肝硬化。常见于婴幼儿和妊娠妇女, 女性在妊娠期间出现MDR3基因突变, 表现出肝内胆汁淤积症状, 从而引起胎儿窘迫、自发性早产及原因不明的妊娠晚期胎死宫内或分娩出的婴儿先天MDR3缺陷^[14]。

2.2 MRP2基因缺陷与Dubin-Johnson综合征 Dubin-Johnson综合征, 又称为慢性特发性黄疸, 为遗传性结合胆红素增高 I 型, 1954年Dubin等首先报道。其临床表现特点为长期性或间歇性的轻中度黄疸、尿色加深; 右上腹不适或隐痛、乏力、食欲不振、恶心、呕吐; 肝脾轻度肿大或轻微压痛。常见于青年人, 世界各地均有病例报道。研究发现, Dubin-Johnson综合征的发生原因是患者肝细胞胆管侧膜上MRP2转运体表达先天缺陷, 是常染色体隐性遗传病, 结合胆红素从肝细胞排泄入胆汁过程发生障碍, 致使结合胆红素反流入血, 表现为慢性或间歇性结合性血胆红素过多症, 诱发黄疸^[15]。Dubin-Johnson综合征的发病机制有别于肝内胆汁淤积, 前者是结合型胆红素分泌障碍引起, 后者是由于胆汁分泌障碍导致。Wakusawa等^[16]对Dubin-Johnson综合征患者的MRP2基因进行了突变分析, 发现外显子16中的2026G-->C发生突变, 致使位于MRP2蛋白的第一核苷酸结合区Walket A模体的676位的甘氨酸到精氨酸出现转录障碍, 引起MRP2应有的外排结合型胆红素等物质入胆汁的功能缺陷, 导致大量未结合和结合型胆红素反流入血, 血中胆红素含量急剧增多, 患者表现出黄疸症状。后来, Machida等^[17]又发现外显子17的2125T>C纯合子发生突变, 致使其编码的709色氨酸到精氨酸出现转录故障, 引发MRP2功能缺陷。

2.3 转运体基因缺陷与肝癌 胆汁分泌对于维持肝脏的正常生理代谢功能至关重要, 若胆汁形成或分泌出现问题, 将对肝脏造成炎症性的损伤。ATP-结合盒转运体如P-gp和MRP2等, 是人体内负责将胆酸盐和胆红素等成分排泄入胆汁的载体, 具有保护肝细胞及避免因胆汁累积引起的肝毒性的作用。BSEP是胆酸盐的主要转运体; MDR3编码的P-gp和BCRP蛋白分别负责转运磷脂酰胆碱和胆固醇。这些转运体的功能

下降或缺失将导致炎症肝损伤甚至肝癌。Wang等^[18]用基因敲除的小鼠来考察转运体与肝癌发生的关系, 将编码Bsep转运体的基因从小鼠体内敲除, 使小鼠体内缺乏Bsep蛋白的表达, 制成Bsep-/-小鼠, 发现这种小鼠肝癌的发病率极低, 推测原因可能与Mdr1、Mrp3和Mrp4代偿性增多有关。此外, BSEP功能缺陷可显著提高肝脏恶性肿瘤的发病率, 有研究表明, 15%的BSEP功能缺陷患者可发展为肝癌或胆管上皮癌^[19,20]。

2.4 转运体表达变化与非酒精性脂肪性肝病 非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), 又称为非酒精性脂肪性肝病, 是一种肝组织学改变与酒精性肝病相类似, 但无过量饮酒史的临床病理综合征。其病理变化随病程的进展而表现有单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎、脂肪性肝纤维化和肝硬化。近年来NAFLD的发病率呈明显的上升趋势, 已成为发达国家第一大慢性肝病及肝功能异常的首要病因, 普通成年人NAFLD患病率为17%-33%。Fisher等^[21]为观察NAFLD病理状态下, 肝细胞窦状隙上转运体的表达情况, 采取给予大鼠高脂饮食和低甲硫氨酸-胆碱饮食8 wk, 分别制成大鼠单纯性脂肪肝和脂肪性肝炎模型, 然后考察肝细胞窦状隙上转运体的表达情况与对照组相比, 是否出现变化。研究结果发现, 高脂饮食和低甲硫氨酸-胆碱饮食的大鼠与正常饮食组相比, 肝窦状隙膜上的Ntcp、Oatp1a1、Oatp1a4、Oatp1b2、Oatp2b、Oat2和Oat3的mRNA表达明显减少。此外, 脂肪性肝炎患者肝细胞胆管侧膜上的BCRP的表达减少^[22]。Lickterg等^[23,24]发现低甲硫氨酸-胆碱饮食的大鼠体内, Mrp2、Mrp3、Mrp4和Bcrp表达都增加, 其中Mrp3和Mrp4将肝细胞内的某些内源性和外源性物质排回至肝血流中。

3 肝脏转运体在药物临床应用中的研究

3.1 利用转运体提高药物肝靶向性 肝脏多种疾病如原发性胆汁性肝硬化、病毒性肝炎、家族性胆汁淤积等的治疗, 主要采取药物疗法。药物向肝脏的转运受药物的脂溶性、分子量以及其他理化因素的影响。由于转运体的存在决定了某些药物向靶部位及非靶部位的分布程度, 因此, 可利用肝脏转运体的转运能力来增强药物向肝内的分布, 避免向非靶部位分布, 从而提高药物的药理活性, 降低药物的不良反应。鉴于肝细胞窦状隙膜上丰富表达着OATP, 可有效利用其作为靶点来提高药物的肝内分布。文献中报

■相关报道

Wendy等提出ATP8B1、BSEP和MDR3的基因缺陷可分别引发进行性家族性肝内胆汁淤积(PFIC)1、2和3型, 并从弥补转运体基因缺陷角度, 阐述了如何更有针对性、更有效地进行PFIC治疗的观点。

■创新盘点

本文总结了近年来肝脏转运体与部分肝脏疾病发生的关系,并在此基础上进一步阐述了肝脏转运体在临床肝脏治疗中的应用,对发现肝病治疗的新靶点,进而利用转运体的功能选择性提高药物靶向部位的分布有重要的指导意义。

道最多的是普伐他汀,一种高效的降血脂药物,其靶器官为肝脏,在肝内可抑制HMG-CoA及胆固醇合成。普伐他汀脂溶性弱,不易透过生物膜进入到肝细胞内,但由于他是OATP1B1的底物,可被OATP1B1转运至细胞内,发挥其药理作用,再经胆管侧膜上的MRP2和BSEP排入胆汁,然后排至十二指肠,被重吸收形成肠肝循环,提高了其生物利用度和药理作用^[25,26]。近来有明确的证据表明,肝脏转运体的表达受到肝细胞核受体的调控。肝细胞核受体包括视黄醇类X受体、孕烷X受体和构型雄甾烷受体等。疾病、激素和药物等在影响肝细胞核受体表达的同时,也调节了转运体的表达。肝脏常见疾病原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、妊娠性肝内胆汁淤积、进行性家族性肝内胆汁淤积、肝囊性纤维化和药物引起的胆汁淤积等常伴有胆汁淤积症状。肝细胞表面参与胆汁酸摄取和胆汁分泌的转运体的表达减少、转运功能下降是胆汁淤积产生的关键因素,因此,临床上可选用某些可以影响转运体表达水平的药物,增加摄取性和外排性转运体的表达,从而诱导胆汁分泌和抑制肝纤维化来缓解胆汁淤积症状^[27]。

3.2 转运体在肝癌治疗中的应用 肝癌细胞产生耐药性的主要原因之一是癌细胞的细胞膜上大量表达着药物外排性转运体,其中最主要的是P-gp。P-gp是一种能量依赖性药物排出泵,通过ATP提供能量,将抗癌药物从肿瘤细胞内泵出到细胞外,使抗癌药物在细胞内浓度不断下降,并使其细胞毒作用减弱直至消失,致使肿瘤细胞得以存活并产生多药耐药性。近几年,研究者为解决肿瘤耐药性问题,提出了一系列方法,其中大多数方法集中在采用P-gp抑制剂。第一代P-gp抑制剂,如维拉帕米、环孢菌素A,这些药物在临床上常常与抗肿瘤药物联合应用,但是仍存在治疗特异性不强、效果不理想且常常产生较大细胞毒性作用的问题。第二、三代抑制剂如PSC833、VX-710、GF120918、LY335979,因化疗药物和P-gp抑制剂间的药物代谢相互作用而使临床应用受到限制,其失败的原因可能与药物未能抑制其他ATP-结合盒转运体有关。虽然目前为止还未发现确实可行的ATP-结合盒转运体的抑制剂进行抗肿瘤的辅助治疗,但这为更有针对性地治疗肿瘤提供了新的思路和出发点。

顺铂是一种广谱的抗肿瘤药物,临床上常用于治疗各种实体肿瘤,是癌症患者化学治疗的常用药物。日本学者Korita等^[28]对临床49位肝

癌患者进行了研究,其中16位患者采取以顺铂为基础的新辅助化疗方法,然后行肝癌切除手术,其余33位患者未进行新辅助化疗方法,直接进行肝癌切除手术,通过免疫组织化学染色和Western blot技术检测了被切除组织中MRP2的表达。结果发现,52%肝癌患者被切除的癌组织中MRP2转运体表达增多,且MRP2丰富表达的肿瘤细胞的坏死程度要远低于MRP2正常表达者。进一步研究发现,给予顺铂为基础的新辅助化疗方法患者的肝癌组织,MRP2表达远多于未进行新辅助化疗方法的患者,切除部分的肿瘤坏死程度远低于未进行新辅助化疗方法的患者,可见,顺铂可增加肝癌组织的MRP2表达,降低肿瘤坏死程度。此外,NTCP也被广泛用于肝细胞癌化疗药物的靶向给药系统研究。抗肿瘤药物苯丁酸氮芥(瘤可宁)与牛磺胆酸共价结合后,易于被肝癌细胞表面的NTCP摄取进入肝癌细胞,使抗癌药物丰富集中于靶组织,从而达到提高抗癌药物的疗效,减少其不良反应的目的^[29]。

4 结论

随着对肝脏转运体更进一步的认识,转运体与肝脏疾病的关系将进一步被阐明,如何更好地以转运体为靶点,有效地治疗肝脏疾病是一个亟待解决的问题。目前已经证实许多药物都是肝脏转运体的底物,通过摄取性转运体被摄入肝脏,然后经外排转运体排至胆汁中,最终进入肠道,这为药物的靶向设计开拓了新的研究领域。药学工作者可通过制药学等研究将药物设计成某转运体的底物,或在联合用药时,充分利用以转运体为基础的药物协同或拮抗,从而提高该药物的靶向分布,进而提高其生物利用度及临床疗效,降低不良反应。虽然离应用于临床治疗还有一定的距离,但这为肝病治疗以及肝癌的治疗带来了新的希望。肝脏转运体与肝病的关系以及药物治疗的靶向性的深入研究,将引领本世纪肝病治疗新趋势,必将具有药物应用的划时代意义。相信在不久的将来,随着肝脏转运体与肝病、肝癌发病关系的不断阐明,转运体与生理指标、病理状态数据库建设的进一步壮大充实,各器官转运体的研究必将掀起新一轮的研究热潮,进而发挥对临床疾病诊断、治疗的指导意义,造福于更多患者。

5 参考文献

- 1 Shitara Y, Horie T, Sugiyama Y. Transporters as a determinant of drug clearance and tissue distribu-

- tion. *Eur J Pharm Sci* 2006; 27: 425-446
- 2 Zollner G, Fickert P, Silbert D, Fuchsbichler A, Marschall HU, Zatloukal K, Denk H, Trauner M. Adaptive changes in hepatobiliary transporter expression in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2003; 38: 717-727
- 3 Kanda D, Takagi H, Kawahara Y, Yata Y, Takakusagi T, Hatanaka T, Yoshinaga T, Iesaki K, Kashiwabara K, Higuchi T, Mori M, Hirota T, Higuchi S, Ieiri I. Novel large-scale deletion (whole exon 7) in the ABCB2 gene in a patient with the Dubin-Johnson syndrome. *Drug Metab Pharmacokinet* 2009; 24: 464-468
- 4 Jones PM, George AM. The ABC transporter structure and mechanism: perspectives on recent research. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 682-699
- 5 Alrefai WA, Gill RK. Bile acid transporters: structure, function, regulation and pathophysiological implications. *Pharm Res* 2007; 24: 1803-1823
- 6 Jigorel E, Le Vee M, Boursier-Neyret C, Parmentier Y, Fardel O. Differential regulation of sinusoidal and canalicular hepatic drug transporter expression by xenobiotics activating drug-sensing receptors in primary human hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 1756-1763
- 7 Sai Y, Tsuji A. Transporter-mediated drug delivery: recent progress and experimental approaches. *Drug Discov Today* 2004; 9: 712-720
- 8 Kouzuki H, Suzuki H, Stieger B, Meier PJ, Sugiyama Y. Characterization of the transport properties of organic anion transporting polypeptide 1 (oatp1) and Na(+)/taurocholate cotransporting polypeptide (Ntcp): comparative studies on the inhibitory effect of their possible substrates in hepatocytes and cDNA-transfected COS-7 cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 292: 505-511
- 9 Leonhardt M, Keiser M, Oswald S, Kühn J, Jia J, Grube M, Kroemer HK, Siegmund W, Weitschies W. Hepatic uptake of the magnetic resonance imaging contrast agent Gd-EOB-DTPA: role of human organic anion transporters. *Drug Metab Dispos* 2010; 38: 1024-1028
- 10 Agarwal S, Pal D, Mitra AK. Both P-gp and MRP2 mediate transport of Lopinavir, a protease inhibitor. *Int J Pharm* 2007; 339: 139-147
- 11 Zollner G, Trauner M. Mechanisms of cholestasis. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 1-26, vii
- 12 Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4: 1
- 13 Davit-Spraul A, Fabre M, Branchereau S, Baussan C, Gonzales E, Stieger B, Bernard O, Jacquemin E. ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history. *Hepatology* 2010; 51: 1645-1655
- 14 Maisonnere F, Abita T, Barriere E, Pichon N, Vincensini JF, Descottes B. [The MDR3 gene mutation: a rare cause of progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC)]. *Ann Chir* 2005; 130: 581-583
- 15 Tsujii H, König J, Rost D, Stöckel B, Leuschner U, Keppler D. Exon-intron organization of the human multidrug-resistance protein 2 (MRP2) gene mutated in Dubin-Johnson syndrome. *Gastroenterology* 1999; 117: 653-660
- 16 Wakusawa S, Machida I, Suzuki S, Hayashi H, Yano M, Yoshioka K. Identification of a novel 2026G->C mutation of the MRP2 gene in a Japanese patient with Dubin-Johnson syndrome. *J Hum Genet* 2003; 48: 425-429
- 17 Machida I, Inagaki Y, Suzuki S, Hayashi H, Wakusawa S. Mutation analysis of the multidrug resistance protein 2 (MRP2) gene in a Japanese patient with Dubin-Johnson syndrome. *Hepatol Res* 2004; 30: 86-90
- 18 Wang R, Chen HL, Liu L, Sheps JA, Phillips MJ, Ling V. Compensatory role of P-glycoproteins in knockout mice lacking the bile salt export pump. *Hepatology* 2009; 50: 948-956
- 19 Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I, Czubkowski P, Emerick K, Antoniou A, Wanty C, Fischler B, Jacquemin E, Wali S, Blanchard S, Nielsen IM, Bourke B, McQuaid S, Lacaille F, Byrne JA, van Eerde AM, Kolho KL, Klomp L, Houwen R, Bacchetti P, Lobritto S, Hupertz V, McClean P, Mieli-Vergani G, Shneider B, Nemeth A, Sokal E, Freimer NB, Knisely AS, Rosenthal P, Whittington PF, Pawlowska J, Thompson RJ, Bull LN. Differences in presentation and progression between severe FIC1 and BSEP deficiencies. *J Hepatol* 2010; 53: 170-178
- 20 Strautnieks SS, Byrne JA, Pawlikowska L, Cebecauerová D, Rayner A, Dutton L, Meier Y, Antoniou A, Stieger B, Arnell H, Ozçay F, Al-Hussaini HF, Bassas AF, Verkade HJ, Fischler B, Németh A, Kotalová R, Shneider BL, Cielecka-Kuszyk J, McClean P, Whittington PF, Sokal E, Jirsa M, Wali SH, Jankowska I, Pawlowska J, Mieli-Vergani G, Knisely AS, Bull LN, Thompson RJ. Severe bile salt export pump deficiency: 82 different ABCB11 mutations in 109 families. *Gastroenterology* 2008; 134: 1203-1214
- 21 Fisher CD, Lickteig AJ, Augustine LM, Oude Elferink RP, Besselsen DG, Erickson RP, Cherrington NJ. Experimental non-alcoholic fatty liver disease results in decreased hepatic uptake transporter expression and function in rats. *Eur J Pharmacol* 2009; 613: 119-127
- 22 Vander Borgh T, Libbrecht L, Katoonizadeh A, van Pelt J, Cassiman D, Nevens F, Van Lommel A, Petersen BE, Fevery J, Jansen PL, Roskams TA. Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) is expressed by progenitor cells/reactive ductules and hepatocytes and its expression pattern is influenced by disease etiology and species type: possible functional consequences. *J Histochem Cytochem* 2006; 54: 1051-1059
- 23 Lickteig AJ, Fisher CD, Augustine LM, Aleksunes LM, Besselsen DG, Slitt AL, Manautou JE, Cherrington NJ. Efflux transporter expression and acetaminophen metabolite excretion are altered in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease. *Drug Metab Dispos* 2007; 35: 1970-1978
- 24 Lickteig AJ, Fisher CD, Augustine LM, Cherrington NJ. Genes of the antioxidant response undergo up-regulation in a rodent model of nonalcoholic steatohepatitis. *J Biochem Mol Toxicol* 2007; 21: 216-220
- 25 Watanabe T, Kusuhara H, Maeda K, Shitara Y, Sugiyama Y. Physiologically based pharmacokinetic modeling to predict transporter-mediated clearance and distribution of pravastatin in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 328: 652-662
- 26 Hirano M, Maeda K, Hayashi H, Kusuhara H, Sugiyama Y. Bile salt export pump (BSEP/ABCB11) can transport a nonbile acid substrate, pravastatin. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 314: 876-882
- 27 Paumgartner G, Pusch T. Medical treatment of cholestatic liver disease. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 53-80, viii

同行评价

本文选题较好, 内容全面, 有助于读者对肝脏中转运体作用的了解。

- 28 Korita PV, Wakai T, Shirai Y, Matsuda Y, Sakata J, Takamura M, Yano M, Sanpei A, Aoyagi Y, Hatakeyama K, Ajioka Y. Multidrug resistance-associated protein 2 determines the efficacy of cisplatin in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2010; 23: 965-972
- 29 Kullak-Ublick GA, Glasa J, Böker C, Oswald M, Grützner U, Hagenbuch B, Stieger B, Meier PJ, Beuers U, Kramer W, Wess G, Paumgartner G. Chlorambucil-taurocholate is transported by bile acid carriers expressed in human hepatocellular carcinomas. *Gastroenterology* 1997; 113: 1295-1305

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》出版流程

本刊讯 《世界华人消化杂志》[ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), CN 14-1260/R]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊, 每月8、18、28号按时出版. 具体出版流程介绍如下:

第一步 作者提交稿件: 作者在线提交稿件(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 提交稿件中出现问题可以发送E-mail至submission@wjgnet.com咨询, 编务将在1个工作日内回复.

第二步 审稿: 送审编辑对所有来稿进行课题查新, 并进行学术不端检测, 对不能通过预审的稿件直接退稿, 通过预审的稿件送交同行评议专家进行评议. 编辑部主任每周一组织定稿会, 评估审稿人意见, 对评审意见较高, 文章达到本刊发表要求的稿件送交总编辑签发拟接受, 对不能达到本刊发表要求的稿件退稿.

第三步 编辑、修改稿件: 科学编辑严格根据编辑规范要求编辑文章, 包括全文格式、题目、摘要、图表科学性和参考文献; 同时给出退修意见送作者修改. 作者修改稿件中遇到问题可以发送E-mail至责任科学编辑, 责任科学编辑在1个工作日内回复. 为保证文章审稿意见公平公正, 本刊对每一篇文章均增加该篇文章的同行评议者和同行评论, 同时配有背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点和名词解释, 供非专业人士阅读了解该领域的最新科研成果.

第四步 录用稿件: 作者将稿件修回后, 编辑部主任组织第2次定稿会, 评估作者修回稿件质量. 对修改不合格的稿件通知作者重修或退稿, 对修改合格的稿件送总编辑终审, 合格后发正式录用通知. 稿件正式录用后, 编务通知作者缴纳出版费, 出版费缴纳后编辑部安排生产, 并挂号将缴费发票寄出.

第五步 排版制作: 电子编辑对稿件基本情况进行核对, 核对无误后, 进行稿件排版及校对、图片制作及参考文献核对. 彩色图片保证放大400%依然清晰; 中文参考文献查找全文, 核对作者、题目、期刊名、卷期及页码, 英文参考文献根据本杂志社自主研发的“参考文献检测系统”进行检测, 确保作者、题目、期刊名、卷期及页码准确无误. 排版完成后, 电子编辑进行黑马校对, 消灭错别字及语句错误.

第六步 组版: 本期责任电子编辑负责组版, 对每篇稿件图片校对及进行质量控制, 校对封面、目次、正文页码和书眉, 修改作者的意见, 电子编辑进行三校. 责任科学编辑制作整期中英文摘要, 并将英文摘要送交英文编辑进一步润色. 责任电子编辑再将整期进行二次黑马校对. 责任科学编辑审读本期的内容包括封面、目次、正文、表格和图片, 并负责核对作者、语言编辑和语言审校编辑的清样, 负责本期科学新闻稿的编辑.

第七步 印刷、发行: 编辑部主任和主编审核清样, 责任电子编辑通知胶片厂制作胶片, 责任科学编辑、电子编辑核对胶片无误送交印刷厂进行印刷. 责任电子编辑制作ASP、PDF、XML等文件. 编务配合档案管理员邮寄杂志.

第八步 入库: 责任电子编辑入库, 责任科学编辑审核, 包括原始文章、原始清样、制作文件等.

《世界华人消化杂志》从收稿到发行每一步都经过严格审查, 保证每篇文章高质量出版, 是消化病学专业人士发表学术论文首选的学术期刊之一. 为保证作者研究成果及时公布, 《世界华人消化杂志》保证每篇文章16 wk内完成. (编辑部主任: 李军亮 2010-01-18)