

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 2 月 18 日 第 24 卷 第 5 期 (Volume 24 Number 5)



5/2016

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘 (Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘 (EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志 (Abstract Journal, AJ)》数据库收录。

目次

2016年2月18日 第24卷 第5期 (总第517期)

述评

- 657 胰十二指肠切除术中血管损伤的原因及防治措施
管小青, 郑向欣, 吴骥, 顾书成, 吴际生
- 664 肠道乳糖酶在小儿腹泻诊疗中的意义
邓艳玲, 舒兰, 刘又嘉, 谭周进

基础研究

- 670 人参皂苷Rg3联合索拉非尼对裸鼠肝癌移植瘤生长和血管生成的调控作用
郑侠, 高舒, 华海清, 杨爱珍, 秦叔逵
- 678 肠道碱性磷酸酶对结肠炎小鼠Muc2、Stat4及P-Stat4表达的影响
马娜, 赵美华, 李林静, 李展, 周力为, 冯百岁

临床研究

- 686 上皮细胞间质化预测胰腺癌预后的价值
马睿锐, 贡海兵, 龚健, 徐彬

文献综述

- 692 非酒精性脂肪肝机制及其与慢性应激相关性的研究进展
穆杰, 王庆国, 王雪茜, 程发峰, 李长香, 连雅君
- 699 原发性胆汁性肝硬化与天然免疫的研究进展
韦进香, 唐映梅
- 706 食物主要成分与动物肠道微生物组成及其代谢的关系
刘艺端, 余凯凡, 朱伟云
- 714 精准放射治疗技术在直肠癌的临床应用
赵文斌, 丘敏敏, 文碧秀
- 722 消化道癌脂类、氨基酸类及糖类代谢的分析及机制
杨方秀, 汪玉馨, 陆益红, 杨冬芝, 汤道权, 樊夏雷

研究快报

- 731 胶原纤维在小鼠酒精性肝损伤过程中的表达变化
姜雅坤, 李三强, 卢华杰, 尚付梅, 李倩倩, 侯松林, 白晓洁, 潘勇阳

- 737 肝癌细胞外泌体的分离与鉴定

陈加贵, 邓敬桓, 何敏

临床经验

- 744 腹腔镜治疗食管裂孔疝术后吞咽困难的比较

赵凯, 李朝霞, 陈震, 孙向宇

- 749 食管胃前壁吻合联合幽门成形在早期贲门癌术中的临床体会

聂蓬, 马海涛, 王吉红, 苏发德

- 754 幽门螺杆菌感染对血清及胃组织核组蛋白2/nesfatin-1表达的影响

张帅庆, 田宇彬, 孙桂荣, 丁雪丽, 宋文, 刘思良

- 759 阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床疗效及预后

王博, 宋丽杰, 牛鹏云, 李晚露, 刘清存, 樊青霞

- 765 上消化道黏膜下肿瘤的诊治和随访

常琳琳, 张开光, 张明黎, 宋继中, 王业涛, 王巧民, 解丽, 吴正祥

- 775 非酒精性脂肪肝患者Hcy水平与C-IMT预测心血管病风险的相关性

王仁萍, 郭佳佳, 王伟, 刘洁, 张媛媛

- 782 肝脏Wilson病的临床病理特征

延永琴, 郑智勇, 曾德华, 刘庆宏, 朱育连, 郑巧灵, 曲利娟

- 790 失代偿期肝硬化患者SAAG、PA、PTA水平与肝功能分期及预后的关系

黄雪, 刘传苗, 赵守松, 赵久法, 高春明, 徐葵花

- 796 内镜治疗与药物治疗黏附血凝块的消化性溃疡出血的疗效对比

吴汉周, 袁海峰, 黄适, 雷力民, 赖远全

- 801 早期结直肠癌局部切除与根治性术后生存比较

曹益晟, 葛海燕

- 808 依据药物敏感试验根除幽门螺杆菌的临床疗效随访

韩丰, 冀子中, 金夏, 万里, 蔡陈效, 陈一鹏, 陈红亚, 陈敏芳, 杨宁敏

- 815 针灸治疗1330例单纯性肥胖病并发高脂血症的疗效

王鸣, 刘志成, 徐斌

病例报告

- 821 以间断发热伴发育迟缓为首表现的儿童克罗恩病1例报告及文献复习

张阳, 李伟华, 吕宜光

附录

I-V 《世界华人消化杂志》投稿须知

I 2016年国内国际会议预告

志谢

I-II 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 705 《世界华人消化杂志》外文字符标准
721 《世界华人消化杂志》参考文献要求
743 《世界华人消化杂志》修回稿须知
753 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
764 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
781 《世界华人消化杂志》栏目设置
789 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
795 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 管小青, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 223800, 江苏省宿迁市宿城区黄河南路138号, 南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院(徐州医科大学附属宿迁医院)普通外科. 江苏省重点学科带头人, 主攻胃肠外科疾病的诊治, 且颇有建树. 2006年以来, 获得江苏省科技厅自然科学基金课题、江苏省卫生厅资助课题、宿迁市科技局社会发展支撑课题共6项; 共在中华级、国家级及省级专业杂志上发表论文100余篇; 获得江苏省新技术引进奖一等奖1项、二等奖1项, 江苏省宿迁市人民政府科技进步奖一、二、三等奖12项, 江苏省有突出贡献中青年专家.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 都珍珍, 闫晋利; 组版编辑 都珍珍; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 于明茜; 形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2016-02-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑部

郭鹏, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035

手机: 13901166126

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton,

CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

Contents

Volume 24 Number 5 February 18, 2016

EDITORIAL

- 657 Reasons and preventive measures for vascular damage in pancreaticoduodenectomy

Guan XQ, Zheng XX, Wu J, Gu SC, Wu JS

- 664 Signification of intestinal lactase in diagnosis and treatment of infantile diarrhea

Deng YL, Shu L, Liu YJ, Tan ZJ

BASIC RESEARCH

- 670 Effect of ginsenoside Rg3 combined with sorafenib in inhibiting tumor growth and neovascularization in nude mice with *in situ* transplanted human hepatocellular carcinoma

Zheng X, Gao S, Hua HQ, Yang AZ, Qin SK

- 678 Effect of intestinal alkaline phosphatase on expression of Muc2, Stat4 and P-Stat4 in colitis in mice

Ma N, Zhao MH, Li LJ, Li Z, Zhou LW, Feng BS

CLINICAL RESEARCH

- 686 Relationship between epithelial to mesenchymal transition and prognosis in pancreatic cancer

Ma RR, Gong HB, Gong J, Xu B

REVIEW

- 692 Mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease and its correlation with chronic stress

Mu J, Wang QG, Wang XQ, Cheng FF, Li CX, Lian YJ

- 699 Primary biliary cirrhosis and natural immunity

Wei JX, Tang YM

- 706 Impact of macronutrients on gut microbiota

Liu YD, Yu KF, Zhu WY

- 714 Clinical application of precise radiotherapy in rectal cancer

Zhao WB, Qiu MM, Wen BX

- 722 Metabolic analysis and mechanism of lipids, amino acids and carbohydrates in gastrointestinal cancer

Yang FX, Wang YX, Lu YH, Yang DZ, Tang DQ, Fan XL

RAPID COMMUNICATION

- 731 Changes of collagen fibers in development of alcoholic liver injury

Jiang YK, Li SQ, Lu HJ, Shang FM, Li QQ, Hou SL, Bai XJ, Pan YY

- 737 Isolation and identification of exosomes of hepatocellular carcinoma cells

Chen JG, Deng JH, He M

CLINICAL PRACTICE

- 744 Comparison of dysphagia incidence after laparoscopic Nissen and Toupet fundoplication for hiatal hernia repair

Zhao K, Li ZX, Chen Z, Sun XY

- 749 Esophagogastric anterior wall anastomosis combined with pyloroplasty after surgery for early cardia cancer

Nie P, Ma HT, Wang JH, Su FD

- 754 Impact of *Helicobacter pylori* infection on serum and gastric tissue nucleobindin 2/nesfatin-1 levels

Zhang SQ, Tian ZB, Sun GR, Ding XL, Song W, Liu SL

- 759 Clinical efficacy of Apatinib in treatment of advanced gastric cancer

Wang B, Song LJ, Niu PY, Li WL, Liu QC, Fan QX

- 765 Therapy and follow-up of upper gastrointestinal subepithelial lesions

Chang LL, Zhang KG, Zhang ML, Song JZ, Wang YT, Wang QM, Xie L, Wu ZX

- 775 Correlation between homocysteine level and carotid artery intima-media thickness in patients with nonalcoholic steatohepatitis

Wang RP, Guo JJ, Wang W, Liu J, Zhang YY

- 782 Clinicopathologic features of Wilson disease of the liver

Yan YQ, Zheng ZY, Zeng DH, Liu QH, Zhu YL, Zheng QL, Qu LJ

- 790 Relationship between levels of serum-ascites albumin gradient, serum prealbumin and prothrombin activity and grade of liver function and prognosis in patients with decompensated liver cirrhosis

Huang X, Liu CM, Zhao SS, Zhao JF, Gao CM, Xu KH

- 796 Efficacy of endoscopic therapy vs drug therapy in peptic ulcer bleeding with an adherent blood clot

Wu HZ, Yuan HF, Huang S, Lei LM, Lai YQ

- 801 Survival after local excision or radical resection for early-stage colorectal cancer

Cao YS, Ge HY

- 808 Antimicrobial susceptibility testing for *Helicobacter pylori* treatment: A follow-up study on clinical effects

Han F, Ji ZZ, Jin X, Wan L, Cai CX, Chen YP, Chen HY, Chen MF, Yang NM

- 815 Efficacy of acupuncture for simple obesity complicated with hyperlipidaemia: Analysis of 1330 cases

Wang M, Liu ZC, Xu B

CASE REPORT

- 821 Intermittent fever and developmental retardation as initial manifestations in a pediatric Crohn's disease patient: A case report and literature review

Zhang Y, Li WH, Lv YG

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 5 February 18, 2016

APPENDIX

I – V Instructions to authors
I Calendar of meetings and events in 2016

ACKNOWLEDGMENT

I – II Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xiao-Qing Guan, Chief Physician, Department of General Surgery, Suqian People's Hospital of Nanjing Drum-tower Hospital Group (Suqian Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University), 138 Huanghe South Road, Suqian 223800, Jiangsu Province, China

Indexed/Abstracted by

Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Zhen-Zhen Du, Jin-Li Yan* Electronic Editor: *Zhen-Zhen Du*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ming-Xi Yu* Proof Editor: *Peng Guo* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date February 18, 2016

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL OFFICE

Peng Guo, Director
World Chinese Journal of Digestology
Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-59080035 13901166126
Fax: +86-10-85381893
E-mail: wjcd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp. If you do not have web access, please contact the editorial office.

非酒精性脂肪肝机制及其与慢性应激相关性的研究进展

穆杰, 王庆国, 王雪茜, 程发峰, 李长香, 连雅君

■背景资料

结合社会、临床、科学研究, 以慢性应激(chronic stress, CS)与非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的机制相关阐释临床中NAFLD发病率与年龄、范围分布的扩大。以CS引起下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)亢进形成的皮质激素高水平状态、NAFLD发病机制“二次打击”学说为基点, 通过皮质激素与胰岛素抵抗、氧化应激的机制相关性阐释CS与NAFLD的联系, 并以此为临床中预防与治疗NAFLD提供新的思路。

穆杰, 王庆国, 王雪茜, 程发峰, 李长香, 连雅君, 北京中医药大学基础医学院中医临床基础伤寒论教研室 北京中医药大学“经典方剂的应用基础研究”创新团队 北京市100029

穆杰, 主要从事中医辨证论治理论体系、经方治疗常见病疑难病、经方配伍规律与作用机制及临床中西医结合治疗消化系统疾病的研究。

国家重点基础研究发展计划(973计划)基金资助项目, No. 2011CB505100

作者贡献分布: 文献整理与论文写作由穆杰完成; 总体思路与论文设计指导由王庆国、王雪茜及程发峰完成; 文献收集由李长香与连雅君完成。

通讯作者: 程发峰, 副研究员, 100029, 北京市朝阳区北三环东路11号, 北京中医药大学基础医学院中医临床基础伤寒论教研室, 北京中医药大学“经典方剂的应用基础研究”创新团队. ch5328373@sohu.com
电话: 010-64287073

收稿日期: 2015-12-08
修回日期: 2016-01-05
接受日期: 2016-01-11
在线出版日期: 2016-02-18

Mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease and its correlation with chronic stress

Jie Mu, Qing-Guo Wang, Xue-Qian Wang, Fa-Feng Cheng, Chang-Xiang Li, Ya-Jun Lian

Jie Mu, Qing-Guo Wang, Xue-Qian Wang, Fa-Feng Cheng, Chang-Xiang Li, Ya-Jun Lian, Department of Clinical Basis of Chinese Medicine for Typhoid, Basic Medical College, Beijing University of Traditional Chinese Medicine; "Classical Prescription Application Basic Research Innovation Team" of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Supported by: National Key Basic Research Program of China (973 Program), No. 2011CB505100

Correspondence to: Fa-Feng Cheng, Associate Researcher, Department of Clinical Basis of Chinese Medicine for Typhoid, Basic Medical College, Beijing University of Traditional Chinese Medicine; "Classical Prescription Application Basic Research Innovation Team" of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 11 North Third Ring Road, Chaoyang District, Beijing 100029, China. ch5328373@sohu.com

Received: 2015-12-08

Revised: 2016-01-05

Accepted: 2016-01-11

Published online: 2016-02-18

Abstract

With the increase in the incidence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), the distributions of area and age have gradually expanded, and it has become a hot topic in the field of medical and scientific research. Previous studies often attributed the reason of NAFLD to unhealthy diet and lifestyle. However, recent studies have shown that chronic stress is one of the main factors for the development of NAFLD. In this paper, we present the latest research achievements on the mechanism of NAFLD caused by chronic stress, with an aim to provide a theoretical basis for the prevention and treatment of NAFLD.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; Chronic stress; Mechanism

Mu J, Wang QG, Wang XQ, Cheng FF, Li CX, Lian YJ. Mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease and its correlation with chronic stress. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(5): 692-698 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/692.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i5.692>

■同行评议者

李树德, 副教授, 昆明医科大学基础医学院生物化学与分子生物学系; 刘旭东, 副主任医师, 广西中医学院附属瑞康医院肝病科

摘要

随着非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)发病率的逐年升高, 发病人群与年龄分布逐渐扩大, 使其成为当今医学与科学研究的又一主题. 在之前研究中对于NAFLD的发病原因仅限于不健康饮食及生活习惯等, 而随着研究的逐渐展开, 提出慢性应激也是脂肪肝发病的主要因素之一. 本文通过查阅文献的方法, 探讨慢性应激对NAFLD发病的机制, 为进一步研究防治NAFLD提供理论依据.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 非酒精性脂肪肝; 慢性应激; 机制

核心提示: 基于现代社会高压力状态的普遍存在, 这种慢性心理应激状态导致非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的高发病率的临床现象. 综合国内外社会、临床、科学研究文献论述以下丘脑-垂体-肾上腺轴亢进状态为核心的慢性应激导致NAFLD发病的相关机制, 为临床预防与治疗NAFLD提供新的思路.

穆杰, 王庆国, 王雪茜, 程发峰, 李长香, 连雅君. 非酒精性脂肪肝机制及其与慢性应激相关性的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(5): 692-698 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/692.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i5.692>

0 引言

在当今社会, 由于人们的学习、工作压力逐渐增大, 不良的饮食及生活习惯、焦虑及抑郁情绪等的作用, 非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率呈逐渐上升趋势^[1,2]. 已有研究^[1]表明NAFLD的发生确与饮食及不良的生活习惯相关, 而其发病与慢性应激的相关性在近年来逐渐成为科研的焦点. 在NAFLD的研究中, 围绕的焦点主要包括经典“二次打击”学说^[3]、神经内分泌系统^[4]、细胞凋亡^[5]等方面. 在国内外学者的共同努力下, 关于NAFLD形成的机制、慢性应激导致NAFLD的机制等理论已经基本建立. 本文针对国内外对动物NAFLD的机制及其与慢性应激相关机制作综述如下.

1 NAFLD的机制研究

1.1 以胰岛素抵抗为核心的“一次打击”

1.1.1 胰岛素抵抗: Day提出的“二次打击”学说是现今较为认可的关于脂NAFLD及其病程进展机制的理论. 其中由健康机体导致NAFLD发生的核心问题以“一次打击”为主, 而“一次打击”的核心问题以胰岛素抵抗为主^[6]. 胰岛素抵抗是指各种原因使胰岛素促进葡萄糖摄取和利用的效率下降, 机体代偿性的分泌过多胰岛素产生高胰岛素血症, 以维持血糖的稳定. 有研究指出促使胰岛素抵抗形成的原因主要包括了瘦素抵抗^[7]、脂联素及视黄醇结合蛋白水平及其活性的异常^[8,9]、甘油三酯与胆固醇的增多等.

胰岛素抵抗可以导致体内游离脂肪酸的增多(free fatty acids, FFA), 而FFA的增多是“一次打击”的中心环节. 胰岛素作为人体内最重要的抗脂解激素之一, 胰岛素的活性下降使体内脂解激素的活性相对亢进, 一方面促进了甘油三酯水解为脂肪酸和甘油, 另一方面抑制甘油三酯水解的功能活动下降, 导致体内FFA的迅速增高^[10].

1.1.2 线粒体 β 氧化: 人体脂质代谢的主要场所即为肝脏, 所以由胰岛素抵抗形成的大量FFA在转运蛋白的协助下进入肝脏并在肝脏内进行代谢^[11]. 进入肝脏的FFA进行分解的主要过程即为线粒体的 β 氧化^[12], 其次还包括 α 氧化以及内质网 ω 氧化等^[13]. 在 β 氧化中, FFA在线粒体外膜通过酯酰辅酶A合成酶的作用下形成焦磷酸与脂酰辅酶A, 并与肉碱酰基转化酶 I 合成为酯酰肉碱, 在酯酰肉碱-肉碱转运体的帮助下进入线粒体内膜, 进入内膜后的酯酰肉碱在肉碱酰基转化酶 II 的作用下形成脂酰辅酶A, 进入线粒体内的酯酰辅酶A降解为乙酰辅酶A并形成酮体或进入三羧酸循环^[14]. 在此过程中, 瘦素、脂联素、视黄醇结合蛋白等通过调节过氧化物酶体增殖因子活化受体以调控 β 氧化过程中的酶类的蛋白表达从而实现线粒体 β 氧化的调控^[15]. 由于FFA入肝量持续的扩大, 线粒体 β 氧化过程进入超负荷阶段, FFA不再转运入线粒体内, 多余的FFA在肝脏细胞内堆积并促使肝脏细胞脂肪变性^[16].

1.1.3 “一次打击”的结局: 肝脏虽作为人体脂质代谢核心场所, 但并非脂质储存场所^[16], 所以大量入肝而无法经线粒体 β 氧化代谢的FFA

■ 研究前沿

以CS致HPA轴亢进引起的高水平皮质激素通过多条通路如PKC、MAPK等诱发胰岛素抵抗与氧化应激为研究热点. 全面系统阐释CS引起NAFLD的机制尚未建立, 而临床中治疗NAFLD药物也尚在研究中.

■ 相关报道

虽然CS引起NAFLD高发现象存在, 但CS引起的NAFLD机制研究尚处于探索阶段, 其研究多处于分段性研究。

转化的甘油三酯并不能长时间堆积在肝脏细胞内, 所形成的大量甘油三酯通过载脂蛋白和血浆脂蛋白作用转运入血^[17]。当载脂蛋白和血浆脂蛋白处于饱和状态时, 多余的甘油三酯不能正常在肝脏转运、代谢, 导致脂质在肝脏内堆积形成脂肪肝^[16]。

1.2 以氧化应激为核心的“二次打击”

1.2.1 氧化应激: 氧化应激是指是指体内氧化与抗氧化作用失衡, 倾向于氧化, 即游离原子团的产生与清除处于失衡的一种状态, 并且产生大量的氧化产物^[18]。氧化应激所引起的损害实质上是由氧化应激产生的活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)、活性氮自由基(reactive nitrogen free radicals, RNS)对细胞与机体造成的损害为主^[19]。细胞呼吸利用氧产生腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP), 并衍生ROS, ROS的大量产生与FFA进入线粒体进行超负荷的 β 氧化相关, 一方面FFA进入线粒体内膜过程与 β 氧化过程消耗ATP并形成大量的二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP), ADP的浓度增加直接促进氧化磷酸化的进行, 加速了氧自由基的形成^[20]; 另一方面线粒体内 β 氧化过程, 及其产生的乙酰辅酶A进入三羧循环彻底氧化过程同样产生大量氧自由基^[21]。此外还有研究^[19]表明ROS的大量产生与FFA水平增高后超氧化物歧化酶及氧化应激反应基因的表达有一定关系。

这些过量的ROS通过各种途径对机体造成的着相当的伤害, 其实质可总结为凡是能促进细胞呼吸、氧化磷酸化过程等的相关物质均可增加ROS的产生, 当ROS大量形成不能被清除时便为氧化应激的过程。

1.2.2 活性氧自由基: ROS主要包括羟基、超氧阴离子基、过氧化氢等。ROS实质为“二次打击”的关键物质, 在脂肪肝发展为脂肪性肝炎、肝纤维化进程中, ROS可以直接作用于线粒体, 开放线粒体膜通透转换孔(mitochondrial per meability transition pore, MPTP)引起线粒体膜的通透性异常^[22]; ROS还可以与生物膜上的不饱和脂肪酸通过链式过氧化反应形成脂质过氧化物^[7]; ROS可以通过激活Fas系统, 募集下游家族成员以促进蛋白酶促级联反应^[23]。

线粒体在细胞凋亡中的作用逐渐受到人们的重视, ROS通过开放MPTP增强线粒体膜通透

性, 使线粒体双膜间细胞色素C(cytochrome C, CytC)和凋亡诱导因子释放入胞浆中, 凋亡诱导因子直接诱导细胞凋亡, CytC通过与凋亡蛋白酶活化因子-1、Caspase9结合为凋亡小体, 在脱氧三磷酸腺苷(deoxyadenosine triphosphate, dATP)的辅助下激活Capase9, 并通过蛋白酶促级联反应激活脱氧核糖核酸酶, 水解细胞骨架与核酸以促使细胞凋亡, 凋亡的细胞可以使炎性细胞聚集并释放炎性细胞因子^[22]。

有研究^[24]表明, ROS与Toll样受体(Toll-like receptors, TLR), 磷酸氨基末端激酶(Jun N-terminal kinase, JNK)之间存在着密切关系。三者以相互间循环作用在完全独立的受体家族、血管紧张素、瘦素、血小板衍生生长因子等作用下直接介导肝纤维化的形成。ROS、TLR、JNK还可以通过促进肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)内活性氮自由基的增多激活Kupffer并形成恶性循环^[24]。

ROS与生物膜上的不饱和脂肪酸通过链式过氧化反应产生脂质过氧化物。脂质过氧化物一方面可以直接导致抗氧化物减少, 抑制抗氧化物活性, 促进内源ROS的形成并增强其毒性^[7]; 另一方面脂质过氧化物结合细胞骨架蛋白形成Mallory小体, Mallory小体可以直接介导免疫反应, 还可以通过激活Kupffer细胞和肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)促使肝炎与肝纤维化形成^[25]。

近年来还有关于对ROS与基因、蛋白表达层面上的研究, 包括改变基因的表达、促进细胞凋亡、增加基因组不稳定性等方面, 其中p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)作为凋亡启动、细胞周期静止的酶物质, p38 MAPK及p38 MAPK信号通路与ROS关系日益受到重视^[26]。

2 慢性应激

2.1 慢性应激与下丘脑-垂体-肾上腺轴 慢性应激(chronic stress, CS)包括损伤性应激和非损伤性应激即心理应激。长期高压、抑郁、焦虑等属于心理应激, 而心里应激对人体的影响主要体现于神经与内分泌网络的异常。有文献表明^[27]下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)在慢性应激过程中起主要调节作用。

当机体处于CS时, 应激状态信息通过神经

传递给大脑,再传递给中枢神经系统的下丘脑室周核,刺激下丘脑并释放下丘脑调节肽,使HPA轴处于亢奋状态以建立机体对抗CS的防御状态,肾上腺皮质大量分泌盐皮质激素和糖皮质激素,而HPA轴的一系列变化引起皮质激素升高的调节作用又与和下丘脑关系密切的海马体相关^[27]。

海马体对HPA轴在CS反应中的状态具有调节作用,有研究指出损伤大鼠海马体,会使HPA轴对CS的敏感性增强,血中糖皮质激素明显升高,可见海马体对CS状态下亢进的HPA轴有抑制作用,使CS状态下的HPA恢复到基础水平^[28]。海马体中存在大量敏感易损的皮质激素受体,CS状态导致HPA轴功能严重失调、糖皮质激素慢性增高可导致海马CA3区神经元死亡和功能障碍、神经生长因子(NGF, TrkA)的mRNA水平明显下降,二者互为因果^[29],损伤的海马体不能再实现对HPA轴的抑制性调控作用,使HPA轴处于持续的亢奋状态导致体内皮质激素等大量分泌^[30]。

一方面高水平的皮质酮能诱导肝脏产生色氨酸吡咯化酶,降解血液中的色氨酸,色氨酸是5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)的前体,其降低可导致5-HT合成不足,从而引起抑郁症状^[31];皮质醇升高也能诱导肝脏酪氨酸氨基转移酶,降解血液中的酪氨酸,酪氨酸是去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)的前体,其降低可减少NE的合成,引发抑郁症状^[32];此外皮质醇升高可提高多巴胺能神经的活动,而多巴胺能增加与精神病症状相关联^[33],从而加剧抑郁等心理疾病状态形成恶性循环。另一方面高水平的皮质激素可以影响机体脂质代谢形成NAFLD、动脉粥样硬化^[34]、代谢综合征^[35]等,而肝脏作为人体脂质代谢的主要场所^[7],NAFLD的“二次打击”与CS引起的高水平皮质酮便存在一定的相关性机制。

2.2 CS与“一次打击” “一次打击”的核心即为胰岛素抵抗,中心为FFA的增加。在研究中发现,CS过程对“一次打击”的形成存在一定的相关性。在CS状态下,亢进的HPA轴不断促进肾上腺皮质的激素分泌,使皮质激素处于高水平状态。

一方面盐皮质激素、糖皮质激素与胰岛素抵抗存在着直接相关性^[36],有研究发现随着皮质激素水平的增加,胰岛素抵抗程度逐渐

增加^[29],糖皮质激素可以通过MAPK通路增强p38 MAPK和c-JNK的磷酸化诱导胰岛B细胞凋亡并可破坏其与葡萄糖的敏感性^[37],其间接产物神经酰胺、甘油二酯可以通过PKC、PI3K通路直接影响胰岛素信号传导引起胰岛素抵抗^[38],此外盐皮质激素可导致胰岛素基因转录减少并使胰岛素受体信使RNA水平降低导致胰岛素抵抗的发生^[39]。在人体内,二者又是在应激状态下HPA轴亢进产生的主要激素,因此在激素水平上CS与胰岛素抵抗存在着相关性。

另一方面,糖皮质激素、盐皮质激素作为脂解激素促进骨骼肌中甘油三酯水解为脂肪酸和甘油,间接导致FFA的增多,FFA增多作为胰岛素抵抗形成“一次打击”的中间环节,是脂肪肝形成的重要因素。有研究表明,皮质激素作为甾体激素可直接作用于核受体增加激素敏感性脂肪酶、脂肪甘油三酯脂肪酶的mRNA表达促使周围脂肪分解^[40],糖皮质激素还可以通过上调肝内乙酰辅酶A羧化酶的表达、增加低密度脂蛋白的装备促进肝内脂肪堆积直接导致NAFLD发生^[41]。此外皮质激素为脂解激素,功能上抑制作为抗脂解激素的胰岛素的作用,间接加剧胰岛素抵抗的水平。

2.3 CS与“二次打击” “二次打击”的中心环节即为氧化应激,而氧化应激又以ROS、RNS的明显增多为核心。有文献表明,CS过程的神经、内分泌系统的紊乱所导致的激素紊乱状态对于氧化应激的加剧、ROS与RNS的持续增高存在着直接或间接的相关性^[42],且体内高水平的ROS、RNS还可以通过作用于胰岛素受体底物IRS1、IRS2从而阻滞胰岛素信号通路加剧胰岛素抵抗程度^[43]。

CS所产生的大量盐皮质激素、糖皮质激素一方面可以直接导致FFA的大量增多,FFA的增多引起的细胞超负荷直接加剧氧化应激过程^[13];另一方面糖皮质激素、盐皮质激素的明显升高可以直接加剧氧化应激过程^[44]。有研究表明,醛固酮可以通过多种途径促进并激活HSC^[45],HSC可以诱发自身免疫、促进ROS的产生并引起机体抗氧化力下降,是“二次打击”中的关键因素之一^[46]。此外,醛固酮还可以通过肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活HSC^[47],而HSC促使生成的ROS又可以反作用于肾素-血管紧张素-醛固酮系统形

■ 创新盘点

将过往CS-HPA-皮质激素-胰岛素抵抗、氧化应激-NAFLD的分段性研究模式进行整合,通过结合不同分段研究的内容阐释CS导致NAFLD的机制过程与结局。

■应用要点

通过阐释CS与NAFLD的机制相关性解释临床中社会高压力心理状态普遍性与NAFLD高发率与分布范围的正相关, 为临床中预防与治疗NAFLD提供新思路。

成恶性循环。

CS过程中所产生的皮质激素可直接加剧氧化过程导致ROS、RNS的增多。此外有研究发现生理浓度的糖皮质激素可以降低体内RNS的水平, 而高浓度的糖皮质激素会使RNS显著增加^[48,49], 且高剂量的糖皮质激素会导致总抗氧化能力(T-AOC)耗尽^[50]、ROS总体水平的明显增加^[51], 又由于在CS状态下, 体内皮质激素明显升高而非处于生理浓度, 即CS通过激素间接导致了体内ROS、RNS水平的增高。

3 结论

现代人由于高强度学习、工作压力, 不健康的饮食及生活习惯, 这些各样的环境因素和心理因素被视为对机体的一种CS过程。在社会普遍性长期CS状态下, 导致临床中NAFLD发病率与年龄、范围分布的扩大, 探讨CS状态下导致NAFLD的可能相关机制, 为临床预防与治疗NAFLD具有一定的支持。

在CS过程中, 神经、内分泌系统的异常引起的激素异常是导致NAFLD“二次打击”过程形成与加剧的主要因素。CS状态下, HPA轴异常导致皮质激素过量分泌, 长期处于应激状态而致皮质激素持续处于高水平状态, 这种激素高水平状态破坏高位中枢海马体而导致皮质激素的无限制高水平分泌。皮质激素在“一次打击”与“二次打击”过程中均起到了一定的作用, 在相关诸多研究中可以确定皮质激素的异常升高与NAFLD的形成存在着关联性, 而CS直接导致的结果便是皮质激素的亢进性分泌。综合诸多研究结果暂可以通过CS引发NAFLD机制说明临床中抑郁症、焦虑等心理状态的患者多发NAFLD的原因, 而这种CS引发的NAFLD的机制有待进一步研究与发掘以为临床解决相关问题提供与拓展新的思路。

4 参考文献

- Ashtari S, Pourhoseingholi MA, Zali MR. Non-alcohol fatty liver disease in Asia: Prevention and planning. *World J Hepatol* 2015; 7: 1788-1796 [PMID: 26167252 DOI: 10.4254/wj.h.v7.i13.1788]
- 潘慧英. 高职院校学生脂肪肝发病率情况调查. 临床医药文献杂志 2015; 2: 568-570
- Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845 [PMID: 9547102]
- Xia LP, Shen L, Kou H, Zhang BJ, Zhang L, Wu Y, Li XJ, Xiong J, Yu Y, Wang H. Prenatal ethanol exposure enhances the susceptibility to metabolic

- syndrome in offspring rats by HPA axis-associated neuroendocrine metabolic programming. *Toxicol Lett* 2014; 226: 98-105 [PMID: 24472613 DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.01.023]
- Drapkina OM, Deeva TA, Ivashkin VT. [Evaluation of endothelial function and estimation of the degree of apoptosis in patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease]. *Ter Arkh* 2015; 87: 76-83 [PMID: 26155623]
- Wolfs MG, Gruben N, Rensen SS, Verdam FJ, Greve JW, Driessen A, Wijmenga C, Buurman WA, Franke L, Scheja L, Koonen DP, Shiri-Sverdlov R, van Haften TW, Hofker MH, Fu J. Determining the association between adipokine expression in multiple tissues and phenotypic features of non-alcoholic fatty liver disease in obesity. *Nutr Diabetes* 2015; 5: e146 [PMID: 25664838 DOI: 10.1038/nutd.2014.43]
- Rodríguez A, Moreno NR, Balaguer I, Méndez-Giménez L, Becerril S, Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Portincasa P, Calamita G, Soveral G, Malagón MM, Frühbeck G. Leptin administration restores the altered adipose and hepatic expression of aquaglyceroporins improving the non-alcoholic fatty liver of ob/ob mice. *Sci Rep* 2015; 5: 12067 [PMID: 26159457 DOI: 10.1038/srep12067]
- Fitzpatrick E, Dhawan A. Noninvasive biomarkers in non-alcoholic fatty liver disease: current status and a glimpse of the future. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10851-10863 [PMID: 25152587 DOI: 10.3748/wjg.v20.i31.10851]
- Jialal I, Adams-Huet B, Duong F, Smith G. Relationship between retinol-binding protein-4/adiponectin and leptin/adiponectin ratios with insulin resistance and inflammation. *Metab Syndr Relat Disord* 2014; 12: 227-230 [PMID: 24593134 DOI: 10.1089/met.2014.0013]
- Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology* 2014; 59: 713-723 [PMID: 23929732 DOI: 10.1002/hep.26672]
- Guo R, Liong EC, So KF, Fung ML, Tipoe GL. Beneficial mechanisms of aerobic exercise on hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2015; 14: 139-144 [PMID: 25865685]
- Speijer D. How the mitochondrion was shaped by radical differences in substrates: what carnitine shuttles and uncoupling tell us about mitochondrial evolution in response to ROS. *Bioessays* 2014; 36: 634-643 [PMID: 24848875 DOI: 10.1002/bies.201400033]
- Yang KM, Kim BM, Park JB. ω-Hydroxyundec-9-enoic acid induces apoptosis through ROS-mediated endoplasmic reticulum stress in non-small cell lung cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 448: 267-273 [PMID: 24796672 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.04.111]
- Li F, He X, Ye D, Lin Y, Yu H, Yao C, Huang L, Zhang J, Wang F, Xu S, Wu X, Liu L, Yang C, Shi J, He X, Liu J, Qu Y, Guo F, Zhao J, Xu W, Zhao S. NADP(+)-IDH Mutations Promote Hypersuccinylation that Impairs Mitochondria Respiration and Induces Apoptosis Resistance. *Mol Cell* 2015; 60: 661-675 [PMID: 26585387 DOI:

- 10.1016/j.molcel.2015.10.017]
- 15 Souza-Mello V. Peroxisome proliferator-activated receptors as targets to treat non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2015; 7: 1012-1019 [PMID: 26052390 DOI: 10.4254/wjh.v7.i8.1012]
- 16 Neuman MG, French SW, French BA, Seitz HK, Cohen LB, Mueller S, Osna NA, Kharbanda KK, Seth D, Bautista A, Thompson KJ, McKillop IH, Kirpich IA, McClain CJ, Bataller R, Nanau RM, Voiculescu M, Opris M, Shen H, Tillman B, Li J, Liu H, Thomes PG, Ganesan M, Malnick S. Alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. *Exp Mol Pathol* 2014; 97: 492-510 [PMID: 25217800 DOI: 10.1016/j.yexmp.2014.09.005]
- 17 Lim JW, Dillon J, Miller M. Proteomic and genomic studies of non-alcoholic fatty liver disease--clues in the pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8325-8340 [PMID: 25024592 DOI: 10.3748/wjg.v20.i26.8325]
- 18 Apak R, Özyürek M, Guclu K, Capanoglu E. Antioxidant activity/capacity measurement: III. Reactive oxygen and nitrogen species (ROS/RNS) scavenging assays, oxidative stress biomarkers, and chromatographic/chemometric assays. *J Agric Food Chem* 2015 Dec 21. [Epub ahead of print] [PMID: 26689748]
- 19 Daugherty EK, Balmus G, Al Saei A, Moore ES, Abi Abdullah D, Rogers AB, Weiss RS, Maurer KJ. The DNA damage checkpoint protein ATM promotes hepatocellular apoptosis and fibrosis in a mouse model of non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Cycle* 2012; 11: 1918-1928 [PMID: 22544329 DOI: 10.4161/cc.20259]
- 20 Smith BK, Perry CG, Herbst EA, Ritchie IR, Beaudoin MS, Smith JC, Neuffer PD, Wright DC, Holloway GP. Submaximal ADP-stimulated respiration is impaired in ZDF rats and recovered by resveratrol. *J Physiol* 2013; 591: 6089-6101 [PMID: 24081154 DOI: 10.1113/jphysiol.2013.259226]
- 21 Bonomini F, Rodella LF, Rezzani R. Metabolic syndrome, aging and involvement of oxidative stress. *Aging Dis* 2015; 6: 109-120 [PMID: 25821639 DOI: 10.14336/AD.2014.0305]
- 22 Choe JY, Park KY, Kim SK. Oxidative stress by monosodium urate crystals promotes renal cell apoptosis through mitochondrial caspase-dependent pathway in human embryonic kidney 293 cells: mechanism for urate-induced nephropathy. *Apoptosis* 2015; 20: 38-49 [PMID: 25398539 DOI: 10.1007/s10495-014-1057-1]
- 23 Provinciali M, Pierpaoli E, Bartozzi B, Bernardini G. Zinc Induces Apoptosis of Human Melanoma Cells, Increasing Reactive Oxygen Species, p53 and FAS Ligand. *Anticancer Res* 2015; 35: 5309-5316 [PMID: 26408691]
- 24 Shi H, Dong L, Dang X, Liu Y, Jiang J, Wang Y, Lu X, Guo X. Effect of chlorogenic acid on LPS-induced proinflammatory signaling in hepatic stellate cells. *Inflamm Res* 2013; 62: 581-587 [PMID: 23483217 DOI: 10.1007/s00011-013-0610-7]
- 25 Lieber CS. Alcoholic fatty liver: its pathogenesis and mechanism of progression to inflammation and fibrosis. *Alcohol* 2004; 34: 9-19 [PMID: 15670660]
- 26 Sakurai T, Kudo M, Umemura A, He G, Elsharkawy AM, Seki E, Karin M. p38 α inhibits liver fibrogenesis and consequent hepatocarcinogenesis by curtailing accumulation of reactive oxygen species. *Cancer Res* 2013; 73: 215-224 [PMID: 23271722 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1602]
- 27 Jiang P, Zhang L, Zhu W, Li H, Dang R, Tang M. Chronic stress causes neuroendocrine-immune disturbances without affecting renal vitamin D metabolism in rats. *J Endocrinol Invest* 2014; 37: 1109-1116 [PMID: 25319470 DOI: 10.1007/s40618-014-0191-5]
- 28 Zhu LJ, Liu MY, Li H, Liu X, Chen C, Han Z, Wu HY, Jing X, Zhou HH, Suh H, Zhu DY, Zhou QG. The different roles of glucocorticoids in the hippocampus and hypothalamus in chronic stress-induced HPA axis hyperactivity. *PLoS One* 2014; 9: e97689 [PMID: 24831808 DOI: 10.1371/journal.pone.0097689]
- 29 Sakamoto Y, Ogawa T, Ogawa M, Matsuo Y, Hashikawa N, Hashikawa N. [Effects of 15-day chronic stress on behavior and neurological changes in the hippocampus of ICR mice]. *Yakugaku Zasshi* 2015; 135: 151-158 [PMID: 25743912 DOI: 10.1248/yakushi.14-00180]
- 30 Kim SH, Moon IS, Park IS. Unique hippocampal changes and allodynia in a model of chronic stress. *J Korean Med Sci* 2013; 28: 946-950 [PMID: 23772163 DOI: 10.3346/jkms.2013.28.6.946]
- 31 Zhang WQ, Smolik CM, Barba-Escobedo PA, Gamez M, Sanchez JJ, Javors MA, Daws LC, Gould GG. Acute dietary tryptophan manipulation differentially alters social behavior, brain serotonin and plasma corticosterone in three inbred mouse strains. *Neuropharmacology* 2015; 90: 1-8 [PMID: 25445490 DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.10.024]
- 32 Lieberman HR, Thompson LA, Caruso CM, Niro PJ, Mahoney CR, McClung JP, Caron GR. The catecholamine neurotransmitter precursor tyrosine increases anger during exposure to severe psychological stress. *Psychopharmacology (Berl)* 2015; 232: 943-951 [PMID: 25220844 DOI: 10.1007/s00213-014-3727-7]
- 33 Kool MM, Galac S, van der Helm N, Spandauw CG, Kooistra HS, Mol JA. Expression of somatostatin, dopamine, progesterone and growth hormone receptor mRNA in canine cortisol-secreting adrenocortical tumours. *Vet J* 2015; 206: 108-110 [PMID: 26143682 DOI: 10.1016/j.tvjl.2015.05.014]
- 34 Zhao J, An Q, Goldberg J, Quyyumi AA, Vaccarino V. Promoter methylation of glucocorticoid receptor gene is associated with subclinical atherosclerosis: A monozygotic twin study. *Atherosclerosis* 2015; 242: 71-76 [PMID: 26186654 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.007]
- 35 Takeshita Y, Watanabe S, Hattori T, Nagasawa K, Matsuura N, Takahashi K, Murohara T, Nagata K. Blockade of glucocorticoid receptors with RU486 attenuates cardiac damage and adipose tissue inflammation in a rat model of metabolic syndrome. *Hypertens Res* 2015; 38: 741-750 [PMID: 26155752 DOI: 10.1038/hr.2015.77]
- 36 Geer EB, Islam J, Buettner C. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: focus on adipose tissue function and lipid metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014; 43: 75-102 [PMID: 24582093 DOI: 10.1016/j.ecl.2013.10.005]

同行评价

本文阐述NAFLD发生的常见的分子机制以及CS的相关性,具有一定的科学依据。在论文的撰写过程中语言表达比较流畅,观点较为清晰。

- 37 Solas M, Gerenu G, Gil-Bea FJ, Ramírez MJ. Mineralocorticoid receptor activation induces insulin resistance through c-Jun N-terminal kinases in response to chronic corticosterone: cognitive implications. *J Neuroendocrinol* 2013; 25: 350-356 [PMID: 23181759 DOI: 10.1111/jne.12006]
- 38 Fransson L, Rosengren V, Saha TK, Grankvist N, Islam T, Honkanen RE, Sjöholm Å, Ortsäter H. Mitogen-activated protein kinases and protein phosphatase 5 mediate glucocorticoid-induced cytotoxicity in pancreatic islets and β -cells. *Mol Cell Endocrinol* 2014; 383: 126-136 [PMID: 24361515 DOI: 10.1016/j.mce.2013.12.010]
- 39 Chakraborty C, Doss CG, Bhatia R, Agoramoorthy G. Profiling of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) proteins in insulin signaling pathway. *Appl Biochem Biotechnol* 2015; 175: 3431-3446 [PMID: 25637510 DOI: 10.1007/s12010-015-1515-4]
- 40 Bruder-Nascimento T, da Silva MA, Tostes RC. The involvement of aldosterone on vascular insulin resistance: implications in obesity and type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2014; 6: 90 [PMID: 25352918 DOI: 10.1186/1758-5996-6-90]
- 41 van der Sluis RJ, Van Eck M, Hoekstra M. Adrenocortical LDL receptor function negatively influences glucocorticoid output. *J Endocrinol* 2015; 226: 145-154 [PMID: 26136384 DOI: 10.1530/JOE-15-0023]
- 42 Gupta D, Radhakrishnan M, Kurhe Y. Effect of a novel 5-HT₃ receptor antagonist 4i, in corticosterone-induced depression-like behavior and oxidative stress in mice. *Steroids* 2015; 96: 95-102 [PMID: 25668613 DOI: 10.1016/j.steroids.2015.01.021]
- 43 Maurya CK, Arha D, Rai AK, Kant Kumar S, Pandey J, Avisetti DR, Kalivendi SV, Klip A, Tamrakar AK. NOD2 activation induces oxidative stress contributing to mitochondrial dysfunction and insulin resistance in skeletal muscle cells. *Free Radic Biol Med* 2015; 89: 158-169 [PMID: 26404168 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.07.154]
- 44 van den Beukel JC, Boon MR, Steenbergen J, Rensen PC, Meijer OC, Themmen AP, Grefhorst A. Cold Exposure Partially Corrects Disturbances in Lipid Metabolism in a Male Mouse Model of Glucocorticoid Excess. *Endocrinology* 2015; 156: 4115-4128 [PMID: 26372178 DOI: 10.1210/en.2015-1092]
- 45 Minas JN, Thorwald MA, Conte D, Vázquez-Medina JP, Nishiyama A, Ortiz RM. Angiotensin and mineralocorticoid receptor antagonism attenuates cardiac oxidative stress in angiotensin II-infused rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2015; 42: 1178-1188 [PMID: 26234762 DOI: 10.1111/1440-1681.12473]
- 46 Wang S, Zhang Z, Zhu X, Wu H, Gao H, Yang C. Effect of aldosterone and its antagonist on the expression of PAI-1 and TGF- β 1 in rat hepatic stellate cells. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 4677-4685 [PMID: 25663965]
- 47 Cheng J, Wang M, Ma H, Li H, Ren J, Wang R. [Adiponectin inhibits oxidative stress and modulates TGF- β 1 and COL-1 expression via the AMPK pathway in HSC-T6 cells]. *Zhonghua Gan zangbing Zazhi* 2015; 23: 69-72 [PMID: 25751391 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.01.016]
- 48 Huang H, Zhou J, Cui Z, Wang B, Hu Y. Angiotensin II type 1 receptor-associated protein plays a role in regulating the local renin-angiotensin system in HSC-T6 cells. *Mol Med Rep* 2015; 12: 3763-3768 [PMID: 26018598 DOI: 10.3892/mmr.2015.3849]
- 49 Chen HJ, Spiers JG, Sernia C, Anderson ST, Lavidis NA. Reactive nitrogen species contribute to the rapid onset of redox changes induced by acute immobilization stress in rats. *Stress* 2014; 17: 520-527 [PMID: 25238022 DOI: 10.3109/10253890.2014.966264]
- 50 Ferrelli F, Pastore D, Capuani B, Lombardo MF, Blot-Chabaud M, Coppola A, Basello K, Galli A, Donadel G, Romano M, Caratelli S, Pacifici F, Arriga R, Di Daniele N, Sbraccia P, Sconocchia G, Bellia A, Tesaro M, Federici M, Della-Morte D, Lauro D. Serum glucocorticoid inducible kinase (SGK)-1 protects endothelial cells against oxidative stress and apoptosis induced by hyperglycaemia. *Acta Diabetol* 2015; 52: 55-64 [PMID: 24961472 DOI: 10.1007/s00592-014-0600-4]
- 51 Feng YL, Tang XL. Effect of glucocorticoid-induced oxidative stress on the expression of Cbfa1. *Chem Biol Interact* 2014; 207: 26-31 [PMID: 24239970 DOI: 10.1016/j.cbi.2013.11.004]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

