

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 2 月 28 日 第 24 卷 第 6 期 (Volume 24 Number 6)



6/2016

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28日 第24卷 第6期 (总第518期)

述评

- 827 胶质细胞源性神经营养因子在肠道炎性疾病中作用的研究进展

吴志平, 张德奎

- 833 超声内镜在消化系统疾病介入诊断和治疗研究的新进展

沈妍华, 刘爱群

基础研究

- 842 蓝莓对非酒精性脂肪性肝病大鼠Bcl-2、Bax表达的影响

禹萍, 任婷婷, 程明亮, 赵旦博

- 851 丁酸钠在大鼠肠缺血/再灌注小肠损伤中的作用

唐富波, 张文华, 李雨梦, 胡森, 白晓东

- 858 叶黄素介导Nrf-2/ARE信号途径抑制人结肠癌HT29细胞增殖的作用机制

刘志方, 吴凤秀, 王丽平, 王明臣, 付蕾

临床研究

- 866 miR-409-3b通过下调表皮生长因子蛋白7抑制胃癌侵袭和转移的分子机制

计钰亮, 朱建华, 杨君寅

文献综述

- 873 非生物型人工肝治疗重型肝炎的常见问题及护理对策

罗玲, 张运芝, 袁春兰, 蒋祖利

- 879 胆石症诊疗的荟萃分析进展

邹怡新, 余德才

- 886 功能性消化不良平滑肌舒缩障碍中G蛋白偶联信号转导机制的研究进展

尹晓岚, 唐旭东, 王凤云, 陈婷, 吕林, 马祥雪, 田亚欣

- 894 炎症性肠病肠外临床表现及对应治疗策略的研究进展

张夏璐, 李冶夫, 周平

- 902 粪便标志物在炎症性肠病中的应用进展

朱秀丽, 王巧民

研究快报

- 909 去甲肾上腺素各受体亚型在非酒精性脂肪肝大鼠肝组织的表达

刘娜, 穆华, 郑吉敏, 梁传栋

- 915 利用微阵列芯片技术探究基因
- $FOXQ1$
- 与大肠癌的关系

郑极, 唐慧, 白璇, 岳柯琳, 郭强

临床经验

- 923 放疗在 I E/II E期胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤中的预后价值评价

张廷友, 牛绍青, 张玉晶

- 928 miR-638在胃癌中的表达及其临床意义

黄诗良, 叶桦, 唐有为, 邬丽娜, 郭雯莹, 沈晓伶, 董显文, 张谢

- 933 肝硬化门静脉高压患者B超与胃镜特点相关性分析76例

马琳, 梁陶媛, 张晓

- 938 血管加压素V2受体拮抗剂托伐普坦治疗肝硬化并低钠血症和肝性水肿的系统评价

郭皓, 吴利娟, 金哲, 李小珍, 金建军

- 947 胃液回输对住院ICU患者肠内营养支持效果的影响

王红玉, 晏东波, 刘威威, 段美玲

- 952 广西基层医生功能性胃肠病知识的知晓情况

何宛蓉, 张法灿, 梁列新, 吴柏瑶, 李任富

- 957 结肠息肉临床病理特点分析313例

何洁瑶, 胡以恒, 胡梦成, 洪嘉雯, 张军

- 962 粪便中钙卫蛋白水平对溃疡性结肠炎患者疾病严重程度和复发的评估价值

林松挺

- 967 细致化护理在老年消化系统肿瘤护理中的应用

夏华琴, 章建芳, 沈彩芳

- 972 微创外科疾病谱规律

刘成远, 张豫峰

- 978 国内外肛瘘诊疗现状的对比与启示

陈豪, 冷强, 金黑鹰, 章蓓

病例报告

- 983 胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤1例

谢俏, 魏晟, 董丽凤, 蔡辉

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

- 841 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 850 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 865 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 872 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 885 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 951 《世界华人消化杂志》正文要求
- 971 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
- 982 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 张德奎, 教授, 主任医师, 博士生导师, 730030, 甘肃省兰州市城关区萃英门82号, 兰州大学第二医院消化二科. 现任消化二科与食道胃病亚科主任、科技处副处长等多项职务, 为甘肃省卫生厅领军人才, 国家自然科学基金函评专家, 科技部专家库专家. 主要研究方向为肠神经系统在炎症性肠病中作用及机制、消化系统肿瘤侵袭转移的分子机制及消化疾病微创治疗. 其中, 对肠神经系统与炎症性肠病关系的研究在国内处于领先地位, 集中在肠神经胶质细胞(EGC)对肠黏膜屏障作用, EGC对UC相关结肠癌作用, EGC中GDNF自分泌环路作用等研究. 现为《中国现代医学杂志》等国内多种期刊的编委及审稿专家. 主持国家及省自然科学基金面上项目共4项, 省卫生行业基金1项, 参与国家科技惠民项目1项, 共计课题10余项, 在*J path*等国内外刊物发表文章40余篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 都珍珍; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 郭鹏; 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 2016-02-28

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/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 6 February 28, 2016

EDITORIAL

- 827 Role of glial cell line-derived neurotrophic factor in intestinal inflammatory diseases
Wu ZP, Zhang DK
- 833 Endoscopic ultrasonography in interventional diagnosis and treatment of digestive diseases
Shen YH, Liu AQ

BASIC RESEARCH

- 842 Effect of blueberry on expression of Bcl-2 and Bax in non-alcoholic fatty liver disease in mice
Yu P, Ren TT, Cheng ML, Zhao DB
- 851 Effect of sodium butyrate on small intestinal injury following intestinal ischemia-reperfusion in rats
Tang FB, Zhang WH, Li YM, Hu S, Bai XD
- 858 Lutein suppresses cell proliferation in human colon cancer cell line HT29 via Nrf-2/ARE signal transduction pathway
Liu ZF, Wu FX, Wang LP, Wang MC, Fu L

CLINICAL RESEARCH

- 866 miR-409-3b inhibits invasion and metastasis of gastric cancer by downregulating EGFL7 protein expression
Ji YL, Zhu JH, Yang JY

REVIEW

- 873 Non-bioartificial liver support system for treating patients with severe hepatitis: Common problems and nursing countermeasures
Luo L, Zhang YZ, Yuan CL, Jiang ZL
- 879 Diagnosis and treatment of cholelithiasis: A review based on meta-analyses
Zou YX, Yu DC
- 886 G protein coupled signal transduction mechanisms in malfunction of smooth muscle relaxation and contraction in functional dyspepsia
Yin XL, Tang XD, Wang FY, Chen T, Lv L, Ma XX, Tian YX
- 894 Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease and their treatment strategies
Zhang XL, Li YF, Zhou P
- 902 Application of fecal markers in inflammatory bowel disease
Zhu XL, Wang QM

RAPID COMMUNICATION

- 909 Expression of α -adrenergic receptor (AR), β_1 -AR and β_2 -AR in liver tissue of nonalcoholic fatty liver disease rats
Liu N, Mu H, Zheng JM, Liang CD
- 915 Exploring relationship between *FOXQ1* gene and colorectal cancer using microarray technology
Zheng J, Tang H, Bai X, Yue KL, Guo Q

CLINICAL PRACTICE

- 923 Effect of radiotherapy on prognosis of stage I E/II E gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma
Zhang TY, Niu SQ, Zhang YJ
- 928 Clinical significance of expression of miR-638 in gastric carcinoma
Huang SL, Ye H, Tang YW, Wu LN, Guo WY, Shen XL, Dong XW, Zhang X
- 933 Correlations between ultrasonographic and gastroscopic findings of portal hypertension in patients with liver cirrhosis
Ma L, Liang TY, Zhang X
- 938 Vasopressin V2-receptor antagonist tolvaptan for treating cirrhotic patients with hyponatremia and hepatic edema: A systemic review
Guo H, Wu LJ, Jin Z, Li XZ, Jin JJ
- 947 Influence of gastric fluid reinfusion on enteral nutrition support in intensive care unit patients
Wang HY, Yan DB, Liu WW, Duan ML
- 952 Awareness of functional gastrointestinal disorders among primary hospital doctors in Guangxi
He WR, Zhang FC, Liang LX, Wu BY, Li RF
- 957 Clinical and pathologic features of colorectal polyps: Analysis of 313 cases
He JY, Hu YH, Hu MC, Hong JW, Zhang J
- 962 Role of fecal calprotectin in evaluation of disease activity and recurrence of ulcerative colitis
Lin ST
- 967 Application of meticulous nursing care in elderly patients with gastrointestinal tumors
Xia HQ, Zhang JF, Shen CF
- 972 Spectrum of diseases encountered in minimally invasive surgery department
Liu CY, Zhang YF
- 978 Current situation of diagnosis and treatment of anal fistula: Comparison between China and other countries
Chen H, Leng Q, Jin HY, Zhang B

CASE REPORT

- 983 Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: A case report
Xie Q, Wei S, Dong LF, Cai H

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 6 February 28, 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*, De-Kui Zhang, Professor, Chief Physician, Second Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Lanzhou University, 82 Cuiyingmen, Chengguan District, Lanzhou 730030, Gansu 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: *Jin-Li Yan, Zhen-Zhen Du* Electronic Editor: *Jin-Li Yan*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Peng Guo* 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 28, 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.

去甲肾上腺素各受体亚型在非酒精性脂肪肝大鼠肝组织的表达

刘娜, 穆华, 郑吉敏, 梁传栋

刘娜, 穆华, 郑吉敏, 河北省人民医院消化内科 河北省石家庄市 050051

梁传栋, 河北省人民医院功能神经外科 河北省石家庄市 050051

刘娜, 主治医师, 主要从事慢性肝病的研究。

河北省卫生厅基金资助项目, No. ZL20140250

作者贡献分布: 课题设计以及论文撰写由刘娜完成; 动物培养与购买试剂由穆华完成; Western blot、Real-time PCR实验由刘娜与梁传栋完成; 数据分析与统计由郑吉敏完成。

通讯作者: 刘娜, 主治医师, 050051, 河北省石家庄市和平西路348号, 河北省人民医院消化内科。1093961170@qq.com
电话: 0311-85989910

收稿日期: 2015-12-21

修回日期: 2016-01-07

接受日期: 2016-01-19

在线出版日期: 2016-02-28

Expression of α -adrenergic receptor (AR), β_1 -AR and β_2 -AR in liver tissue of nonalcoholic fatty liver disease rats

Na Liu, Hua Mu, Ji-Min Zheng, Chuan-Dong Liang

Na Liu, Hua Mu, Ji-Min Zheng, Department of Gastroenterology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China

Chuan-Dong Liang, Department of Functional Neurosurgery, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China

Supported by: Hebei Provincial Health Department Foundation, No. ZL20140250

Correspondence to: Na Liu, Attending Physician,

Department of Gastroenterology, Hebei General Hospital, 348 Heping West Road, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China. 1093961170@qq.com

Received: 2015-12-21

Revised: 2016-01-07

Accepted: 2016-01-19

Published online: 2016-02-28

Abstract

AIM: To investigate the expression of α -adrenergic receptor (α -AR), β_1 -AR and β_2 -AR in liver tissue of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) rats.

METHODS: An NAFLD model was developed by feeding a high-fat diet. HE staining was used to determine hepatic morphological changes. Western blot and real-time Q-PCR were used to measure the dynamic changes of α -AR, β_1 -AR, and β_2 -AR protein and mRNA expression, respectively, during the development process of NAFLD.

RESULTS: HE staining showed that NAFLD was induced successfully in rats. Western blot analysis showed that the protein expression of α -AR, β_1 -AR and β_2 -AR increased with the progression of NAFLD ($P < 0.05$). Real-time Q-PCR analysis showed that the α -AR, β_1 -AR and β_2 -AR mRNA expression increased with the progression of NAFLD, too ($P < 0.01$).

CONCLUSION: The expression of α -AR, β_1 -AR, and β_2 -AR increases at both protein and mRNA levels during the developmental process of NAFLD.

背景资料

非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一类以肝实质细胞脂肪变性和脂肪沉积为特征的临床病理综合征。研究证实, 肝硬化患者交感神经系统活性升高、循环儿茶酚胺含量增加。但是, 随着疾病进展交感神经递质去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)各受体亚型的表达情况仍然未知。

同行评议者

张炜, 副教授, 主任医师, 江苏大学附属医院消化科

■ 研发前沿

交感神经系统参与了肝纤维化的发生和发展, 交感神经系统的激活以及循环儿茶酚胺含量的提高可以加重肝脏的损伤, 促进肝纤维化的进程。但是, 交感神经递质NE各受体亚型在NAFLD进展过程的表达情况仍不明确。

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Norepinephrine; Adrenergic receptor; Sympathetic nervous system

Liu N, Mu H, Zheng JM, Liang CD. Expression of α -adrenergic receptor (AR), β_1 -AR and β_2 -AR in liver tissue of nonalcoholic fatty liver disease rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(6): 909-914 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/909.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i6.909>

摘要

目的: 研究去甲肾上腺素各受体亚型在非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)大鼠肝组织的表达情况。

方法: 应用高脂饮食建立大鼠NAFLD模型, HE染色观察肝脏病理形态学变化, Western blot和Real-time Q-PCR检测 α -AR、 β_1 -AR、 β_2 -AR蛋白和mRNA的表达。

结果: HE染色显示: 大鼠NAFLD模型成功建立, 随着造模时间延长肝脏脂肪变程度逐渐加重。Western blot检测结果显示, 造模2-12 wk大鼠肝组织 α -肾上腺素能受体(α -adrenergic receptor, α -AR)、 β_1 -AR、 β_2 -AR蛋白表达量均明显升高($P<0.05$)。Real-time Q-PCR结果证实, 随着NAFLD病的发展, α -AR、 β_1 -AR、 β_2 -AR mRNA表达均逐渐上调($P<0.01$)。

结论: 高脂饮食法成功建立大鼠NAFLD模型, 随着肝病进展, α -AR、 β_1 -AR、 β_2 -AR蛋白及mRNA含量明显增加。

© 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; 去甲肾上腺素; 肾上腺素能受体; 交感神经系统

核心提示: 本研究首次检测了去甲肾上腺素各受体亚型在非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)大鼠肝组织的表达。结果证实随着疾病发展, α -AR、 β_1 -AR、 β_2 -AR蛋白及mRNA表达均明显增高, 提示交感神经递质确实参与了NAFLD的疾病进展。

刘娜, 穆华, 郑吉敏, 梁传栋. 去甲肾上腺素各受体亚型在非酒精性脂肪肝大鼠肝组织的表达. *世界华人消化杂志* 2016; 24(6): 909-914 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/909.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i6.909>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一类以肝实质细胞脂肪变性和脂肪贮积为特征的临床病理综合征, 目前尚缺乏防治NAFLD的有效措施^[1,2]。已有研究^[3,4]结果证实, 肝硬化患者交感神经系统活性升高、循环儿茶酚胺含量增加。但是, 关于NAFLD形成过程中, 交感神经递质去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)各受体亚型的表达情况仍然未知。因此, 我们应用高脂饮食建立大鼠NAFLD动物模型, 检测NE各受体亚型的表达与NAFLD发展的关系, 旨在阐明交感神经系统在NAFLD发生发展中的作用及其机制, 从而寻求有效的预防和治疗NAFLD的新策略^[5]。

1 材料和方法

1.1 材料 健康♂SD大鼠50只, 清洁级, 体质量180-200 g, 由河北医科大学实验动物中心提供(医动字第04057号); 高脂饲料(88%基础饲料+2%胆固醇+10%猪油)购自河北医科大学实验动物中心。 α -肾上腺素能受体(α -adrenergic receptor, α -AR)、 β_1 -AR、 β_2 -AR兔多克隆抗体和 β -actin山羊多克隆抗体(美国Santa cruz公司); 逆转录反应体系、SYBR Green Real Master Mix、TRIzol试剂盒(北京天根公司)。

1.2 方法

1.2.1 动物模型制作及分组: 实验大鼠随机分为5组: 正常对照组10只、模型组40只。按清洁级大鼠的要求饲养, 自由进食水。对照组给予基础饲料喂养; 造模组给予高脂饲料喂养^[6]。第2、4、8、12周处死大鼠做肝脏病理HE染色, 肝组织均取自肝左叶的相同部位。采用HE染色确定模型建立情况。

1.2.2 肝组织病理学染色检查: 肝组织以4%多聚甲醛溶液固定, 石蜡包埋做成5 μ m连续切片, 常规HE染色后在光学显微镜下观察肝脂肪变性和炎症程度。肝细胞脂肪变性程度判断标准参照Diehl法^[7], 炎症活动度计分标准参考Knodel提出的慢性肝炎组织学活动指数(histological activity index, HAI)。

1.2.3 肝组织蛋白提取液的制备及Western blot检测: 取100 mg肝组织提取组织蛋白, 考马斯亮蓝比色法测定蛋白含量。以8%的SDS-PAGE凝胶作为分离胶电泳, 转膜, 封闭, 分别以兔抗 α -AR、 β_1 -AR、 β_2 -AR多克隆抗体(1:200)

■ 相关报道

NAFLD患者血液循环中NE浓度增高, 活化的HSC表达功能性 α/β 肾上腺素受体增加。NAFLD小鼠肝细胞可以表达 α -AR和 β -AR; α_1 -AR阻滞剂哌唑嗪可以减轻NAFLD小鼠的肝损伤; 而 β -AR阻滞剂普萘洛尔可以使NAFLD小鼠的转氨酶升高, 从而加重肝脏的损伤。

表 1 各组大鼠肝脏病理分级比较 ($n = 10$, mean \pm SD, 分)

分组	脂肪变	病理炎症
对照组	0	0
模型组2 wk	2.07 \pm 0.45 ^a	0.64 \pm 0.52 ^a
模型组4 wk	2.34 \pm 0.53 ^a	0.75 \pm 0.47 ^a
模型组8 wk	2.71 \pm 0.41 ^a	1.36 \pm 0.31 ^a
模型组12 wk	3.10 \pm 0.57 ^a	1.82 \pm 0.43 ^a

^a $P < 0.05$ vs 对照组.

和山羊抗 β -actin多克隆抗体(1:200)作为第一抗体反应;辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG(1:5000)或兔抗山羊IgG(1:5000)作为第二抗体反应.采用ECL发光剂,当条带充分显色后压X光片,进一步显影、定影,结果以目的蛋白与 β -actin的积分光密度值的比值表示.密度扫描分析采用美国Kodak公司ID数码成像分析系统软件对Western印迹结果进行定量分析,灰度值以积分光密度值(OD)表示.

1.2.4 肝组织mRNA的提取以及实时荧光定量PCR技术:采用TRIzol试剂盒,按说明一步法提取肝组织总RNA,电泳鉴定RNA并定量,逆转录合成cDNA; α -AR、 β_1 -AR及 β_2 -AR及内参照甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde phosphate dehydrogenase, GAPDH)引物参照Genbank基因序列自行设计,由北京赛百盛基因有限公司合成.引物设计与合成如下: α -AR(正义:5'-ATCGTGGCCAAGAGGACC-3',反义:5'-TTTGGCTGCTTTCTTTTC-3',扩增产物大小为201 bp). β_1 -AR(正义:5'-ATGGGACTGCTGGTGGTGCC-3',反义:5'-GAAGGAGACGACGGACGAGG-3',扩增产物大小为381 bp). β_2 -AR(正义:5'-TATCGCTTCCTCTATCGTATCTTT-3',反义:5'-AGTTCATTTTCTTTCTCTCTGCCCC-3',扩增产物大小为543 bp).GAPDH(正义:5'-TCCCTCAAGATTGTCAGCAA-3',反义:5'-AGATCCACAACGGATACATT-3',扩增产物大小为259 bp).在PE5700实时荧光定量PCR仪(美国ABI公司)上进行实时定量扩增. SYBR反应体系25 μ L.反应条件:93 $^{\circ}$ C 5 min, 1个循环;93 $^{\circ}$ C 45 s, 55 $^{\circ}$ C 1 min, 10个循环;93 $^{\circ}$ C 30 s, 55 $^{\circ}$ C 45 s, 30个循环.利用实时荧光定量PCR仪自带软件进行分析,获得产物的Ct值.采用相对定量 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法比较 α -AR、 β_1 -AR及 β_2 -AR在对照组及造模不同时间NAFLD大鼠肝组织中的表达情况.

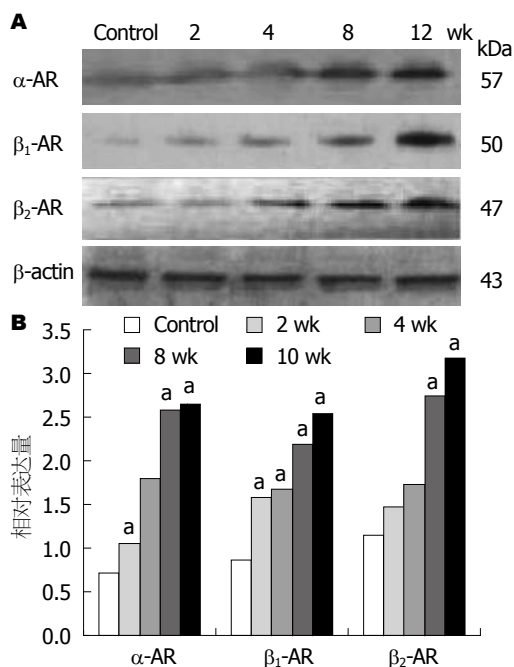


图 1 Western blot检测肝组织 α -AR、 β_1 -AR、 β_2 -AR蛋白的表达. A: Western blot结果; B: 蛋白的相对表达量. ^a $P < 0.05$ vs 对照组.

统计学处理

计量资料数据均以mean \pm SD表示,用SPSS13.0软件进行统计分析.多组间均数差异性比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),组间比较采用 q 检验. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 大鼠纤维化肝组织的组织学变化 对照组肝脏肉眼观察呈鲜红色,边缘锐利,表面光滑.模型组肉眼见肝脏体积增大,边缘变钝,切面油腻状.正常对照组大鼠肝组织切片HE染色未见明显异常.模型组大鼠肝组织切片可见弥漫性肝细胞脂肪变性,主要为大泡性脂肪变性,也有部分小泡性脂肪变性,同时肝小叶内和汇管区有以大量单个核细胞为主的炎性细胞浸润,以小叶内炎症为主,部分大鼠肝组织小叶内坏死灶融合成片,与对照型组相比有统计学意义($P < 0.05$,表1).

2.2 NAFLD大鼠肝组织中 α -AR、 β_1 -AR、 β_2 -AR蛋白的表达 Western blot分析显示,分别在大约57、50、47 kDa位置出现 α -AR、 β_1 -AR、 β_2 -AR特异性条带,在43 kDa位置可见 β -actin条带.对照组有少量蛋白表达,随着NAFLD疾病进展其表达逐渐增加,造模2-12 wk大鼠肝组织 α -AR、 β_1 -AR、 β_2 -AR蛋白含量逐渐升高($P < 0.05$)(图1).

创新点

本研究首次证实NAFLD大鼠肝组织中NE各受体的表达均呈增高趋势,并且具有时间依赖性,充分说明了交感神经系统在NAFLD疾病进展过程中发挥了重要作用.

应用要点

本研究发现, NAFLD的发展过程中, 肝组织各受体表达均增加, 说明交感神经系统在肝病进展中发挥了重要作用. 从而为寻求有效的预防和治疗NAFLD提供新的理论根据.

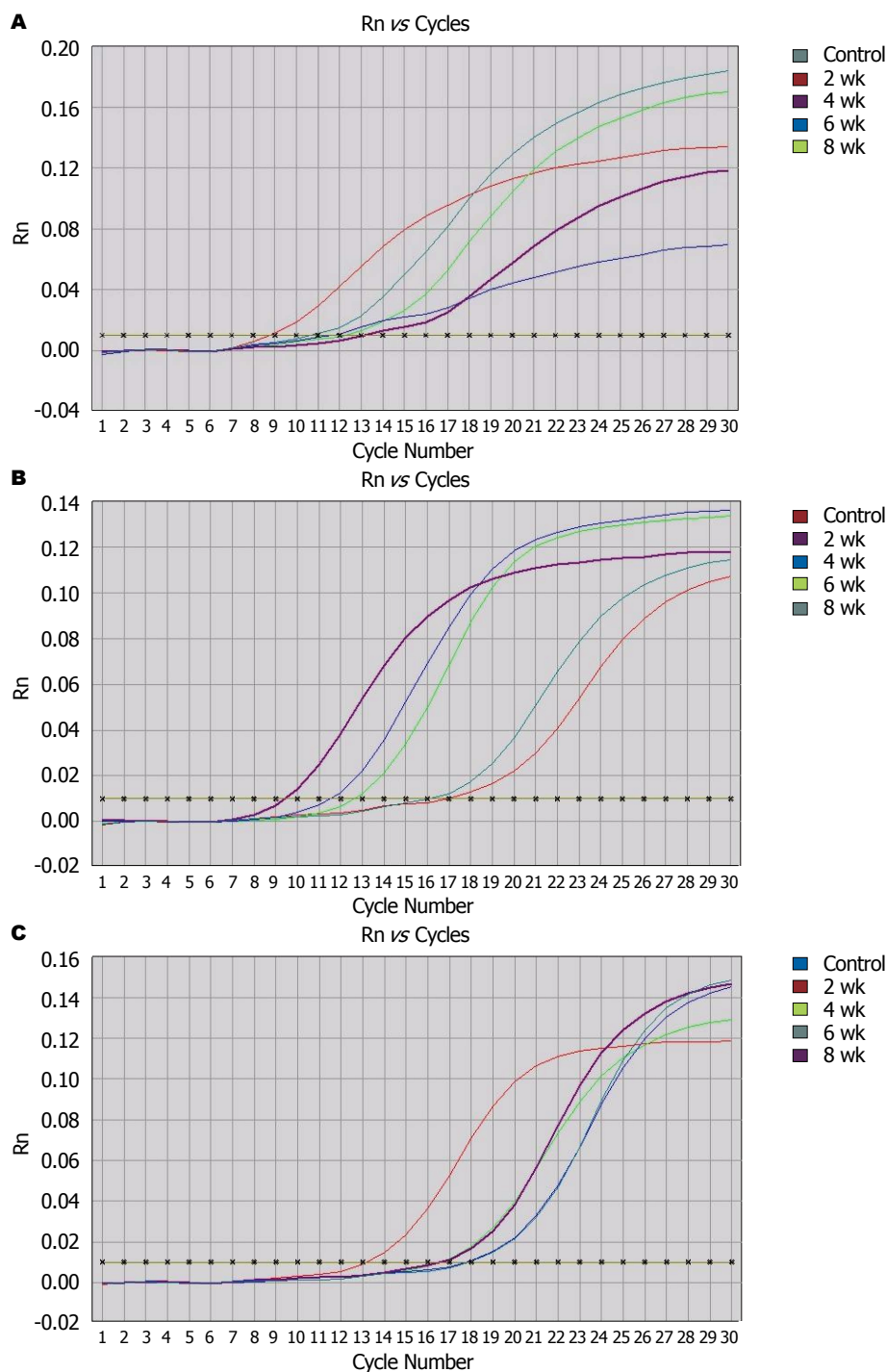


图 2 Real-time Q-PCR检测肝组织 α -AR、 β_1 -AR、 β_2 -AR mRNA的表达. A: α -AR; B: β_1 -AR; C: β_2 -AR. AR: 肾上腺素能受体.

2.3 NAFLD大鼠肝组织中 α -AR、 β_1 -AR、 β_2 -AR mRNA的表达 在实时荧光定量PCR过程中, 以荧光值和循环数作图, 自动得到mRNA水平扩增曲线, 可见各样品的重复性好, 扩增效率基本一致. 应用相对定量 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法比较 α -AR、 β_1 -AR、 β_2 -AR基因在各组大鼠肝组织中的表达. 结果证实, 随着NAFLD的疾病发展 α -AR、 β_1 -AR、 β_2 -AR mRNA表达逐渐上调

($P < 0.01$)(表2, 图2).

3 讨论

NAFLD是指除外酒精和其他明确的损肝因素所致的, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征^[8,9]. 近年来, 随着人民生活水平的提高, 饮食结构的改变, NAFLD的发病率呈明显上升趋势, 已经逐渐成为慢性肝

表 2 Real-time Q-PCR检测肝组织 α -AR、 β_1 -AR、 β_2 -AR mRNA的表达

分组	α -AR	β_1 -AR	β_2 -AR
对照组	1.00 ± 0.08	1.00 ± 0.11	1.00 ± 0.09
模型组2 wk	1.32 ± 0.08	1.08 ± 0.10	1.43 ± 0.24 ^a
模型组4 wk	2.52 ± 0.09 ^a	2.27 ± 0.09 ^a	2.47 ± 0.14 ^a
模型组8 wk	3.41 ± 0.11 ^b	2.68 ± 0.18 ^b	3.31 ± 0.18 ^b
模型组12 wk	3.51 ± 0.14 ^b	2.72 ± 0.16 ^b	4.17 ± 0.14 ^b

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 对照组. AR: 肾上腺素能受体.

病最主要的病因^[10,11]. 大量研究^[12-14]显示交感神经系统参与了肝纤维化的发生和发展, 交感神经系统的激活以及循环儿茶酚胺含量的提高可以加重肝脏的损伤, 促进肝纤维化的进程. 同时, 交感神经系统的活化也通过NE、肾上腺素(epinephrine, EPI)、神经肽Y等神经递质对肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)生物学行为的调节促进了NAFLD的发生和发展过程^[15,16]. 已有研究发现, NAFLD患者血液循环中NE、EPI、神经肽Y浓度均增高, 活化的HSC表达功能性 α/β 肾上腺素受体以及神经肽Y受体明显增加. 体外培养的HSC可以合成和释放NE、EPI, 而外源性NE、EPI主要通过p38、PI3K和MEK信号通路对HSC具有促增殖作用, 并呈剂量依赖性. 肾上腺素受体阻滞剂可以抑制HSC的活化, 从而为NAFLD的治疗提供新的方法^[17]. 段瑞娟等^[18]研究发现, 血吸虫病肝纤维化小鼠肝组织 α_1 A-AR和 β_2 -AR表达增高, 同时, 血浆中交感神经递质NE及其前体物质多巴胺的含量明显升高, 提示交感神经递质及其受体表达的上调可能是血吸虫肝纤维化发展的作用机制之一. McKee等^[19]研究发现, NAFLD小鼠肝细胞可以表达 α -AR和 β -AR, α_1 -AR阻滞剂哌唑嗪可以减轻非酒精性脂肪性肝炎小鼠的肝损伤, 可能为NAFLD的治疗提供新的途径; 而 β -AR阻滞剂普萘洛尔可以使非酒精性脂肪性肝炎小鼠的转氨酶升高, 肝脏坏死评分增加, 导致肝细胞释放乳酸脱氢酶、乙型跨膜糖蛋白以及TNF- α 增加, 上调Fas受体以及Caspase8蛋白, 激活肝细胞凋亡通路, 从而加重肝脏的损伤.

在本实验中我们发现, NAFLD大鼠肝组织中NE各受体的表达均呈增高趋势, α -AR、 β_1 -AR、 β_2 -AR蛋白及mRNA含量明显增加, 这与我们前期研究肝纤维化过程中去甲肾上腺

素各受体亚型的表达升高相一致^[20]. NAFLD的发展过程中, 肝组织各受体表达均增加, 并且具有时间依赖性, 充分说明了交感神经系统在NAFLD疾病进展过程中发挥了重要作用. 但是, 交感神经系统的活化, 交感神经递质的释放以及受体表达的增加具体的机制以及相互作用仍然需要进一步的探讨, 从而为寻求有效的预防和治疗NAFLD提供新的理论根据^[21].

4 参考文献

- Haas JT, Francque S, Staels B. Pathophysiology and mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. *Annu Rev Physiol* 2015 Nov 30. [Epub ahead of print] [PMID: 26667070]
- Haga Y, Kanda T, Sasaki R, Nakamura M, Nakamoto S, Yokosuka O. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatic cirrhosis: Comparison with viral hepatitis-associated steatosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 12989-12995 [PMID: 26675364 DOI: 10.3748/wjg.v21.i46.12989]
- Sigala B, McKee C, Soeda J, Paziienza V, Morgan M, Lin CI, Selden C, Vander Borgh S, Mazzocchi G, Roskams T, Vinciguerra M, Oben JA. Sympathetic nervous system catecholamines and neuropeptide Y neurotransmitters are upregulated in human NAFLD and modulate the fibrogenic function of hepatic stellate cells. *PLoS One* 2013; 8: e72928 [PMID: 24019886 DOI: 10.1371/journal.pone.0072928]
- 刘娜, 张晓岚, 姚冬梅, 田晓鹏. 去甲肾上腺素对体外肝星状细胞系凋亡的影响. *基础医学与临床* 2008; 28: 64-69
- Yuan L, Bambha K. Bile acid receptors and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2015; 7: 2811-2818 [PMID: 26668692 DOI: 10.4254/wjh.v7.i28.2811]
- 宣自华, 戴敏. 高脂诱导非酒精性脂肪肝动物模型及其病理机制研究进展. *安徽医药* 2009; 13: 233-235
- Diehl AM. Fatty liver, hypertension, and the metabolic syndrome. *Gut* 2004; 53: 923-924 [PMID: 15194635]
- Stål P. Liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease - diagnostic challenge with prognostic significance. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11077-11087 [PMID: 26494963 DOI: 10.3748/wjg.v21.i39.11077]
- Liu H, Lu HY. Nonalcoholic fatty liver disease

■名词解释

去甲肾上腺素: 既是一种神经递质, 主要由交感节后神经元和脑内肾上腺素能神经末梢合成和分泌; 也是一种激素, 由肾上腺髓质合成和分泌; 肾上腺素能受体: 是介导儿茶酚胺作用的一类组织受体, 皮肤、肾、胃肠的血管平滑肌以 α 受体为主, 骨骼肌、肝脏的血管平滑肌以及心脏以 β 受体为主.

同行评价

本文研究方向具有创新性、研究方法和结论科学、文章撰写具有可读性, 能较好地反映我国NAFLD基础研究的先进水平。

- and cardiovascular disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8407-8415 [PMID: 25024598 DOI: 10.3748/wjg.v20.i26.8407]
- 10 Neuman MG, Cohen LB, Nanau RM. Biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28: 607-618 [PMID: 25575111]
- 11 Karim MF, Al-Mahtab M, Rahman S, Debnath CR. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) - A review. *Mymensingh Med J* 2015; 24: 873-880 [PMID: 26620035]
- 12 Oben JA, Diehl AM. Sympathetic nervous system regulation of liver repair. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2004; 280: 874-883 [PMID: 15382023]
- 13 Newton JL, Pairman J, Wilton K, Jones DE, Day C. Fatigue and autonomic dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Auton Res* 2009; 19: 319-326 [PMID: 19768633 DOI: 10.1007/s10286-009-0031-4]
- 14 刘娜, 张晓岚. 交感神经系统与肝纤维化. *临床肝胆病杂志* 2007; 23: 389-391
- 15 Newton JL. Systemic symptoms in non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2010; 28: 214-219 [PMID: 20460914 DOI: 10.1159/000282089]
- 16 Armstrong MJ, Hazlehurst JM, Hull D, Guo K, Borrows S, Yu J, Gough SC, Newsome PN, Tomlinson JW. Abdominal subcutaneous adipose tissue insulin resistance and lipolysis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 651-660 [PMID: 24962805 DOI: 10.1111/dom.12272]
- 17 Sancho-Bru P, Bataller R, Colmenero J, Gasull X, Moreno M, Arroyo V, Brenner DA, Ginès P. Norepinephrine induces calcium spikes and proinflammatory actions in human hepatic stellate cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G877-G884 [PMID: 16782692]
- 18 段瑞娴, 唐望先, 吴翠环, 刘红艳, 高啸, 郭燕, 程勇卫, 杨玉珍. 交感神经递质在小鼠血吸虫肝纤维化中的作用. *中华肝脏病杂志* 2008; 16: 352-354
- 19 McKee C, Soeda J, Asilmaz E, Sigalla B, Morgan M, Sinelli N, Roskams T, Oben JA. Propranolol, a β -adrenoceptor antagonist, worsens liver injury in a model of non-alcoholic steatohepatitis. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 437: 597-602 [PMID: 23850676 DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.07.005]
- 20 刘娜, 张晓岚, 梁传栋, 姚冬梅, 刘蕾, 赵东强, 田晓鹏. 肝纤维化过程中去甲肾上腺素各受体亚型表达的动态变化. *中华肝脏病杂志* 2009; 17: 653-656
- 21 刘娜, 张晓岚. 肝纤维化的基因治疗. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 284-288

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利





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

