

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 10 月 28 日 第 25 卷 第 30 期 (Volume 25 Number 30)



30 / 2017

ISSN 1009-3079



《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.



述评

2665 ABO血型不合肝移植的现状和最新进展

朱世凯, 许甜

2672 慢性乙型肝炎病毒母婴阻断的研究现状与争议

李舫婷, 林潮双

2681 肝脏损伤新的血清学标志物的研究进展

宋华峰, 胥萍

2689 中药相关性肝损伤的临床研究进展

赵凤娥, 石振东

2695 单纯性肥胖与肠道菌群相关性研究现状

闫鸣, 于兆鹏, 白日星

基础研究

2702 高原地区不同海拔下大鼠SAP相关肾损伤变化的研究

贺贝贝, 郭亚民, 朱海宏, 杨效, 白云燕

临床研究

2708 不同新辅助化疗方案对进展期胃癌患者近期疗效、根治切除率及生存时间的影响

蒋先明, 文强, 叶瑞智, 刘丽丹

文献综述

2714 间充质干细胞移植治疗胰腺炎的研究进展

金相任, 徐铂然, 侯国方, 孙备, 白雪巍

临床实践

2721 食管异物临床特点及规范化诊疗

史文松, 苏争艳, 魏创业, 陈小放, 刘帅帅, 付校, 刘东雷, 崔广晖

2731 重度脂肪肝患者胆囊结石超声诊断结果及其影响因素260例分析

张含君

2735 老年人早期胃癌及高级别上皮内瘤变ESD治疗的疗效评价

李世华, 吴正奇, 张志镒, 卢林芝, 赵光源

2741 前列地尔联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎临床疗效及其对患者炎症因子的影响

陆丽娜, 汤志娟, 蒋国法, 黄伟, 於敏

附录

- 《世界华人消化杂志》投稿须知
- 2017年国内国际会议预告

志谢

- 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 2671 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 2680 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 2688 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 2694 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 2713 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
- 2720 《世界华人消化杂志》外文字符标准
- 2730 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 2740 《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, 朱世凯, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 610072, 四川省成都市青羊区一环路西二段32号, 电子科技大学附属医院·四川省人民医院肝胆胰脾外科·器官移植中心. 主要致力于胰腺癌发病机制的研究, 尤为擅长lncRNA对胰腺癌发生发展调控机制的研究. 现担任四川省医学会器官移植专委会委员、四川省医师协会器官移植医师分会委员、四川省科技青年联合会理事、四川省卫计委学术技术带头人后备人选. 主持或参与4项国家自然科学基金项目, 1项博士后科学基金和4项四川省卫计委科研课题, 发表SCI论文10余篇及中文核心期刊论文20余篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 李瑞芳; 组版编辑 杜冉冉; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 闫晋利; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 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 2017-10-28

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

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[http://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, 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(Cheical 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(<https://www.baishideng.com>), 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

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 25 Number 30 October 28, 2017

EDITORIAL

2665 Recent advances in ABO incompatible liver transplantation

Zhu SK, Xu T

2672 Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Research progress and controversy

Li YT, Lin CS

2681 New serological markers for liver damage

Song HF, Xu P

2689 Advances in clinical research of traditional Chinese medicine-related liver injury

Zhao FE, Shi ZD

2695 Intestinal flora and obesity

Yan M, Yu ZP, Bai RX

BASIC RESEARCH

2702 Severe acute pancreatitis-related renal injury in rats at different altitudes

He BB, Guo YM, Zhu HH, Yang X, Bai YY

CLINICAL RESEARCH

2708 Effect of two neoadjuvant chemotherapy regimens on short-term curative effect, radical resection rate and survival time of patients with advanced gastric cancer

Jiang XM, Wen Q, Ye RZ, Liu LD

REVIEW

2714 Mesenchymal stem cell transplantation for treatment of pancreatitis

Jin XR, Xu BR, Hou GF, Sun B, Bai XW

CLINICAL PRACTICE

- 2721 Clinical features and standardized diagnosis and treatment of esophageal foreign bodies

Shi WS, Su ZY, Wei CY, Chen XF, Liu SS, Fu X, Liu DL, Cui GH

- 2731 Gallbladder stones in patients with severe fatty liver: Ultrasound diagnosis and influencing factors

Zhang HJ

- 2735 Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection vs surgery for treatment of early gastric cancer and high-grade intraepithelial neoplasia in elderly patients

Li SH, Wu ZQ, Zhang ZY, Lu LZ, Zhao GY

- 2741 Alprostadil combined with somatostatin for treatment of severe acute pancreatitis: Clinical efficacy and impact on inflammatory factors

Lu LN, Tang ZJ, Jiang GF, Huang W, Yu M

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 30 October 28, 2017

APPENDIX

- Instructions to authors
- Calendar of meetings and events in 2017

ACKNOWLEDGMENT

- Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Shi-Kai Zhu, Associate Professor, Associate Chief Physician, Organ Transplant Center; Department of Hepatobiliary Surgery, Sichuan Provincial People's Hospital, 32 Yihuan Road, Qingyang District, Chengdu 610072, Sichuan 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*, *Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Ran-Ran Du*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date October 28, 2017

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 BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wjgd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, 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

© 2017 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 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

肝脏损伤新的血清学标志物的研究进展

宋华峰, 胥萍

宋华峰, 胥萍, 苏州市第五人民医院检验中心 江苏省苏州市 215007

胥萍, 苏州市第五人民医院结核病防治重点实验室 江苏省苏州市 215007

胥萍, 主任技师, 硕士生导师, 主要从事感染性疾病免疫机制的研究.

基金项目: 江苏省自然科学基金资助项目, No. BK20161230; 江苏省卫生计生委基金资助项目, No. H201652; 苏州市科技局应用基础研究计划基金资助项目, No. SYS201433.

作者贡献分布: 本文由宋华峰撰写; 胥萍负责审校.

通讯作者: 胥萍, 主任技师, 硕士生导师, 215007, 江苏省苏州市西二路1号, 苏州市第五人民医院检验中心, 苏州市第五人民医院结核病防治重点实验室. 573311485@qq.com
电话: 0512-65721635

收稿日期: 2017-05-08

修回日期: 2017-08-10

接受日期: 2017-08-23

在线出版日期: 2017-10-28

New serological markers for liver damage

Hua-Feng Song, Ping Xu

Hua-Feng Song, Ping Xu, Central Laboratory, the Fifth People's Hospital of Suzhou, Suzhou 215007, Jiangsu Province, China

Ping Xu, Suzhou Key Laboratory of Tuberculosis Prevention and Control, Suzhou 215007, Jiangsu Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Jiangsu Province, No. BK20161230; Jiangsu Provincial Health and Family Planning Commission, No. H201652; Applied and Basic Research Plan of Suzhou Science and Technology Bureau, No. SYS201433.

Correspondence to: Ping Xu, Chief Technician, Central Laboratory, the Fifth People's Hospital of Suzhou, Suzhou Key Laboratory of Tuberculosis Prevention and Control,

1 Xier Road, Suzhou 215007, Jiangsu Province, China. 573311485@qq.com

Received: 2017-05-08

Revised: 2017-08-10

Accepted: 2017-08-23

Published online: 2017-10-28

Abstract

The liver is the most important detoxification organ in the human body, and the damage to the liver will seriously affect the health of the body. Alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) are the most widely used clinical biochemical markers for liver injury. However, elevated serum ALT and AST levels can also occur in other diseases, which reduces their diagnostic value in liver injury. In order to diagnose liver damage more accurately, we need to find serum markers for liver injury.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver damage; Alanine transaminase; Aspartate transaminase; Serological

Song HF, Xu P. New serological markers for liver damage. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(30): 2681-2688 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i30/2681.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i30.2681>

摘要

肝脏是人体内最为重要的解毒器官, 当其损伤后会严重影响人体的健康状况. 目前临床上普遍用来诊断肝损伤的血清标志物为谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)和谷草

背景资料

目前由于临床上用来诊断肝损伤的主要血清学指标特异性不高, 这些传统指标含量的升高可能来源于其他病理性损伤而非肝损伤. 所以, 需要寻找新的标准物来弥补这一缺点. 近年来研究发现血清中存在其他一些新的标志物, 对于反应肝细胞损伤具有很好的相关性. 主要包括: miR-122、角蛋白18(keratin 18, K-18)、高迁移率族蛋白1(high-mobility group box 1, HMGB1)以及高尔基体跨膜糖蛋白73(golgi membrane protein 73, GP73)等. 随着研究不断深入, 可为临床诊断肝细胞损伤提供新的方向.

同行评议者

霍介格, 主任中医师, 江苏省中医药研究院肿瘤科; 王从俊, 副教授, 主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院分院消化外科

□ 研发前沿

虽然这些新的血清标志物是诊断肝细胞损伤的潜在生物学标志, 然而其用于临床诊断仍还有一段距离. 一方面需要将来更多的实验来进一步深入探究这些标志物与肝损伤的关系, 另一方面, 对于这些标志物的检测目前临床上还缺少标准化的实验方法.

转氨酶(aspartate transaminase, AST), 由于其他疾病也能够导致其含量增加, 所以其降低了其临床诊断价值. 为了更精确的诊断肝损伤, 我们需要寻找新的潜在血清标志物来完善ALT、AST所提供的信息, 从而使患者能够得到及时的治疗.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝损伤; 谷丙转氨酶; 谷草转氨酶; 血清学

核心提要: 肝脏损伤的血清学标志物检测目前主要是谷丙转氨酶、谷草转氨酶, 但是缺乏特异性. 因此, 寻找新的血清标志物来提高对肝脏损伤诊断的敏感性和特异性迫在眉睫.

宋华峰, 胥萍. 肝脏损伤新的血清学标志物的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(30): 2681-2688 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i30/2681.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i30.2681>

0 引言

肝脏作为人体最大的内脏器官, 其担负了包括血浆蛋白合成、物质消化、营养储存和转化等一系列的重要生理功能. 肝脏也是人体内最大的解毒器官, 在机体的生命活动中占有重要地位. 当肝脏感染了外界病原微生物, 过度饮酒导致酒精中毒以及服用某些对肝脏有伤害药物, 能够导致持续的炎症反应和细胞坏死, 从而引起肝细胞功能的紊乱^[1,2]. 目前, 临床上最常用的生物学标志物来评价肝细胞损伤的程度是通过检测外周血中谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)和谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST). 然而, 这两种生物学标志物在临床应用中不一定一直与肝脏组织损伤有关系, ALT或者AST表达含量在血清中的升高还有可能来自于其他临床疾病, 从而降低了他们的临床诊断价值^[3,4]. 所以临床上仍然急需寻找一些具有高敏感性和特异性的标志物来反应肝脏的损伤程度, 或者能够完善ALT、AST所提供的信息.

1 目前诊断肝脏损伤的主要指标及存在问题

目前临床上用来诊断肝损伤的主要血清学指标主要包含ALT、AST、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)以及谷酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)等, 这些标志物都

具有特异性较差的特点. 在这些诊断肝损伤的标志物中, ALT是临床上所认可的金标准. ALT主要存在于肝细胞的胞浆内, 由于其在胞内浓度比血清中的含量高达1000-3000倍, 所以具有较高的敏感性. 但ALT除了在肝脏细胞中存在外, 其也存在于肌肉、肠、脂肪、心脏及脑等组织中. 当患有肌肉疾病, 或腹腔疾病时, 患者血清中的ALT水平也会出现升高现象^[4,5]. 所以ALT的特异性差. 肝细胞内的AST主要存在于肝细胞的线粒体内, 当肝细胞损伤严重并导致线粒体受损时, AST就会升高, 并经由损伤的肝细胞膜漏出, 进入到外周血中. AST除了在肝细胞中存在外, 也还分布在肌肉组织和红细胞内^[3,6]. ALP不仅存在于人的肝脏, 在骨骼、肠、肾脏和胎盘等组织中也广泛存在, 所以ALP的特异性差. 研究^[7,8]表明一些与骨相关的疾病或者是甲状腺亢进等疾病的发生, 也会导致血清中ALP含量的升高. GGT广泛存在于肾、胰腺、肝、脾、肠、脑、肺、骨骼肌和心肌等组织中, 在肝内主要存在于肝细胞浆和肝内胆管上皮中. 除了肝病外, 其他的疾病如心肌梗塞, 急性胰腺炎及某些药物也可使GGT升高^[9]. 上述标志物除了表达位置多样化, 在一些情况下其含量的改变有时并不能够反映肝细胞受到损伤. Harrill等^[10]研究发现, 在向健康人皮下注射肝素后, 实验组血清中的ALT、AST的表达水平出现了升高, 但是这种升高并不会反映肝脏的损伤, 因为升高的这两种酶与反映肝脏功能损伤的胆红素没有关联. 所以某些情况下ALT、AST含量增加并不能够很精确的反映肝损伤. 所以目前这些诊断肝损伤的标志物还存在很多缺点, 需要寻找新的血清标志物来提高对肝脏损伤诊断的敏感性和特异性.

2 新型血清学标志物与肝损伤

目前, 临床上最常见用来评价肝细胞损伤程度的生物学标志物普遍存在特异性差的缺点, 导致在临床应用中不一定能够准确及时的反映肝脏组织损伤程度. 所以需寻找一些具有高敏感性和特异性的新型标志物来反应肝脏的损伤程度, 让患者得到及时有效的精准治疗. 通过近几年的研究发现, 血清中的一些新型生物学标志物在评价肝细胞损伤方面具有很好的潜在应用价值.

2.1 微小RNA与肝脏损伤 微小RNA(microRNA, miRNA)是一类新发现的内源性单链非编码

RNA, 其表达具有组织特异性. miRNA通过与其靶基因mRNA的3'端非翻译区结合抑制靶基因翻译或调控靶基因mRNA的降解, 从而在转录后水平调控真核生物的基因表达^[11]. 研究^[12,13]发现他们至少调节60%的人类基因的表达, 与细胞的发展、分化、增殖及凋亡、DNA甲基化、DNA修复和产生抗炎因子有关. 随着研究的不断深入, 很多研究^[14-16]都表明了miRNA与肝脏疾病之间存在关系, 并且能够在将来作为诊断肝脏损伤的一个很好的潜在标志物.

Ward等^[17]研究发现, 在对乙酰氨基酚(acetamino-phen, APAP)摄入过量导致的肝损伤患者中, 其外周血的血清中miR-122-5p、miR-27b-3p、miR-21-5p、miR-125b-5p、miR-194-5p、miR-193a-5p以及miR-1290的表达量出现了明显的增加, 并且这些标志物开始升高的时间要早于ALT. 还有研究^[18]发现, 与健康对照组相比较, 在对乙酰氨基酚中毒的患者中, 外周血中的miR-122和miR-192的表达水平出现了明显的增加. 而在慢性肾病的患者体内miR-122和miR-192的表达水平只是轻微的升高. 在对乙酰氨基酚中毒患者的血清中miR-122的表达水平与ALT达到峰值水平呈现正相关性, 而与凝血酶时间无关.

这些miRNA中目前研究发现作为肝损伤诊断的较好的指标为miR-122. 有研究^[19]采用小鼠模型研究发现, 在肝损伤时实验组血清中miR-122的表达出现明显增高, ALT和AST的表达也出现了增高. 并且, miR-122升高的倍数是对照的15倍, 而AST/ALT只是对照的4倍左右. 说明了miR-122具有很好的敏感性. Sharapova等^[20]通过动物模型研究发现, 在肝损伤后血清中的miR-122的表达量与肝脏中的酶具有很好的相关性. 如: ALT、AST、谷氨酸脱氢酶(glutamate dehydrogenase, GLDH). 在作为反映肝脏损伤的标志物时, miR-122的作用要优于ALT、AST以及GLDH. 将miR-122联合ALT、AST以及GLDH指标进行分析时发现, 能够将检测肝损伤的精确度提升4%. 总的来说, 血清miR-122在急性或者亚急性老鼠损伤动物模型中, 能够比较好的反映肝损伤, 其效果能够替代, 甚至要优于传统的反映肝损伤的酶类指标. 除此之外, 在临床患者的血清中的研究也取得了很多成果. 研究^[21-23]发现在病毒感染的慢性肝病患者以及肝癌患者和肝硬化患者血

清中, miR-122的表达量要显著高于健康对照组, 并且与ALT具有很好正相关性. 有研究^[24]发现, 在非酒精性脂肪性肝病的患者中, 血清中miR-122的表达含量会出现明显的下调. 并且, 血清中miR-122的表达水平与反映肝脏功能的临床参数具有很显著的相关性, 包括: ALT、AST和GGT等. 血清中miR-122的含量与肝脏的组织病理学之间具有很好的相关性. 并且通过一些肌肉损伤患者标本研究^[25]发现与对照组相比时, miR-122的表达没有改变, 但是ALT却在实验组中明显增高了. 这就说明了miR-122作为肝脏损伤标志比ALT具有更好的特异性. 这些结果都表明了miRNA在诊断肝损伤方面具有很好的应用前景.

2.2 角蛋白18与肝脏损伤 角蛋白18(keratin 18, K-18)是构成肝细胞骨架的主要中间丝蛋白之一, 在肝细胞中的主要作用是保护肝细胞免受外来的各种机械性或非机械性损伤. 此外, 还具有调节细胞周期、细胞凋亡的重要作用^[26,27]. 当肝细胞凋亡时, 角蛋白被半氨酸天冬酶切割成不同片段, 一种是M30片段, 他是肝细胞凋亡标志物. 而另外一种M65片段, 是肝细胞坏死时释放的完整K-18蛋白以及角蛋白复合体. 凡能引起肝细胞膜完整性改变的任何细胞损伤都可以引起释放到外周血的K-18及其片段可被测定, 通过测定其含量可以了解肝细胞的损伤程度及死亡模式, 是一种非侵入性的检测手段^[28].

Schutte等^[29]研究发现, 当肝细胞损伤后成为碎片的K-18和全长的K-18能够被释放到血清中并被检测到, 并且与组织学细胞死亡的时间密切相关, 并且要比ALT的敏感性更好. Bantel等^[30]研究发现, 在慢性丙型肝炎病毒感染的患者中, 血清中的K-18在肝脏损伤的早期阶段就能够被检测到, 其敏感性要优于ALT. 此外, 也有研究采用动物模型对K-18与肝脏损伤之间的关系进行了探究. 他们将小鼠用过量的APAP进行处理, 然后采用液相色谱-质谱联用仪对K-18的水平进行检测. 结果显示在不做任何处理的对照组中, 成为碎片的K-18和全长的K-18都不能被检测到, 然而在实验组中, 血清中这两种形式的K-18都能够被检测到. 通过更进一步的研究^[31]发现, 全长的K-18含量的增加与损伤的肝细胞数量密切相关. 此外他们还发现在患者血清中K-18的两种存在形式, 都能够

□ 相关报道

Jiri Aubrecht等也对反应肝脏损伤的标志物的研究进展和临床应用进行了较为全面的综述. 除了血清中的标志物外, 还包括了一些个体基因研究. 比如: 有基因组相关性研究发现, 拥有HLA-B*5701, HLA-A*0201以及HLA-DQB1*0602基因的个体, 更容易受到阿莫西林、克拉维酸等药物导致的肝损伤.

应用要点

对于血清中的miR-122、K18、HMGB1及GP73等标志物的检测,能够很好地反应肝细胞损伤程度,并且具有较高的特异性,弥补了目前肝损伤标志物谷丙转氨酶和谷草转氨酶特异性差的缺点,相信随着研究的不断深入,这些新的标志物对于肝损伤的诊断具有很好的应用前景.

观察到与ALT和凝血酶原时间有很好的相关性^[32]. 通过对药物诱导的肝损伤患者进行研究,发现,在APAP中毒的患者中,血清中K-18的表达含量出现了显著的增加,并且其出现增加的时间点要在ALT出现增加之前. 除了增加时间早外,其表达的峰值也要显著高于ALT. 此外通过对运动导致的肾损伤人群的测定发现,相比较ALT也会升高外, K-18仍然会维持在比较稳定的水平,说明了其具有很好的特异性^[33].

2.3 高迁移率族蛋白1与肝脏损伤 高迁移率族蛋白1(high-mobility group box 1, HMGB1)是一种高度保守、分布广泛的非组蛋白DNA结合蛋白,有稳定核酸结构、调节转录和基因表达等多种生物学功能. 在机体受到不同因素刺激时, HMGB1可通过活化的免疫细胞主动释放或由坏死、受损的细胞被动释放到细胞外环境中,与其受体结合后而促发炎症反应,引起组织损伤^[34].

有研究^[35,36]发现,在受到乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染后, HMGB1会从细胞核内转移到胞质内,最后随着细胞的坏死而释放到细胞外. 释放到细胞外的HMGB1能够促发抗病毒应答反应主要依赖于TLR-4的信号途径. 并且在HBV慢性感染的患者外周血清中, HMGB1的含量要明显高于健康对照组,并且其含量与肝脏的炎症程度和纤维化程度密切相关. 此外,也有研究^[37]发现HMGB1在非酒精性脂肪肝患者的早期阶段具有重要的作用. 其在早期阶段发挥作用依靠的是HMGB1-TLR4-MyD88信号途径. 在小鼠模型中,敲除TLR4和衔接蛋白质MyD88,能够降低血清中HMGB1的含量,从而有效抑制高脂肪饮食导致的肝脏功能紊乱. 对照组血清中逐步积累的HMGB1能加强炎症反应和肝脏损伤. 采用抗HMGB1的抗体进行处理后,能够有效的抑制肿瘤坏死因子、白介素-6等炎症因子的产生. 这些研究暗示了HMGB1与局部肝脏损伤以及全身的炎症反应方面具有密切的联系. Antoine等^[32]研究发现,在APAP过量导致的肝功能紊乱的患者组中,分别测定了作为肝脏细胞损伤的金标准标志物ALT的表达水平,以及HMGB1的含量,研究结果表明血清中HMGB1的表达水平与ALT表现出很好的正相关性. 此外,他们的表达水平还与凝血酶原时间有很好的相关性. 该研究还发现,随着肝损伤严重程

度的增加,血清中HMGB1的表达量也呈现出增加的趋势. 肾衰竭也是对于APAP过量的患者的存活情况的重要影响因素之一. 然而在本研究发现,ALT、HMGB1的表达量与反映肾脏完整性的标志物血清肌酐之间并没有相关性. 这一结果表明了HMGB1在反映肝细胞损伤方面具有较好的特异性.

2.4 高尔基体跨膜糖蛋白73与肝脏损伤 高尔基体跨膜糖蛋白73(golgi membrane protein 73, GP73)是在2000年发现的一种新的高尔基膜蛋白,其对应的基因位于第9号染色体,长度约为3042 bp^[38]. GP73也是一个糖蛋白,具有3个潜在的N型糖苷键和两个O型糖苷键. 全长的GP73能够被前蛋白转化酶切割,从高尔基体释放,最终由细胞分泌出来进入到外周血的血清中^[39]. 在正常的肝细胞中GP73几乎不表达,但在各种原因导致的肝脏疾病中,几乎所有的肝细胞内都会表达GP73,并且在患者血清中也能够检测到GP73的表达,特别是肝癌患者^[40].

目前关于GP73与肝脏疾病的研究有很多,有研究^[41]发现,在失代偿的肝硬化患者中肝细胞中的GP73会高表达. 此外,GP73在宿主细胞抗病毒的过程中起到重要作用,能够限制病毒的毒性和复制^[42]. 随着研究不断深入,发现GP73能够作为诊断肝癌的新标志物, Gao等^[43]发现HBV导致的肝癌患者,血清中的GP73出现了高表达. 对于诊断HBV相关的原发性肝癌,GP73的敏感性和特异性为65.5%和66.3%. 而甲胎蛋白的敏感性和特异性为64.4%和76.5%. 如果两者联合诊断,特异性能够提高到85.5%. 另外Sai等^[44]也通过研究取得了一致的结果. 这些结果说明外周血中GP73的异常表达能够作为诊断肝癌的新标志物.

GP73除了作为肝癌诊断标志物外,有新的研究发现GP73是一种新兴的具有潜力的肝损伤标志物. ALT是最常用来反映肝损伤的标志物,但是在一些慢性HBV感染的患者体内,当存在肝损伤时ALT的水平还处在正常状态,从而无法及时的为临床诊断提供依据. Xu等^[45]研究发现血清中的GP73含量与HBV导致的肝炎的严重程度具有正相关性. 在一些ALT的表达水平正常患者中,具有显著的肝脏炎症损伤以及肝纤维化患者中,其GP73的表达水平要明显高于那些没有肝损伤以及纤维化的患者组. 对于ALT水平正常的患者组,在采用恩替卡韦

抗病毒治疗1年后, 血清中GP73的表达水平恢复了正常. 该研究还发现, 血清中GP73的含量与白蛋白的含量成负相关, 但是却与胆红素、ALT、AST的含量成正相关. 研究^[46]还发现, 在HBV慢性病毒感染的患者中, 血清中GP73的含量与肝脏疾病的进程密切相关. 血清中GP73的含量在乙型肝炎e抗原阳性组与阴性组之间没有差别, 与病毒载量没有相关性, 而与肝脏病理学的等级和分期呈正相关性. 所以, 血清中GP73含量的改变与肝脏损伤的严重程度密切相关. 能够作为诊断肝损伤的标志物, 特别是对于那些处在HBV慢性感染但是ALT的水平表达正常的患者, 对于监测肝损伤更具有价值.

3 其他诊断肝脏损伤的潜在标志物

除了上述标志物外, 还有一些分子也具有诊断肝脏损伤的潜在功能. Hu等^[47]采用蛋白质组学技术探究了5种肝脏特异性的血蛋白作为诊断APAP诱导的肝脏损伤的新的标志物. 实验组中的甜菜碱高半胱氨酸甲基转移酶、二氢嘧啶酶、延胡索酰乙酐乙酸水解酶以及果糖-1,6-二磷酸酶1的表达水平都出现了上调, 并且要比金标准的ALT的增加量还有显著. 所以, 这一结果暗示这些标志物在预测肝脏损伤方面具有潜在价值. 在药物过量导致的肝脏中毒时, 能够引起线粒体的损伤. 主要是因为线粒体不能够产生谷胱甘肽, 所以像APAP这类药物主要攻击线粒体^[48]. 另外一种潜在的新的标志物是线粒体蛋白, 氨甲酰磷酸合成酶1(carbamyl phosphate synthetase 1, CPS1). 研究^[47,49]发现, 当肝脏细胞受到Fas配体或APAP毒性以及低渗透压作用导致细胞损伤时, 血清中的CPS1能够被检测到. 在患者受到APAP注射1-3 h内, CPS1含量增加的速度要明显快于ALT或AST. 这暗示了肝脏细胞中的线粒体受到损伤的速度要早于细胞内的其他成分. 通过对APAP导致的急性肝功能衰竭(acuteliverfailure, ALF)、威尔森氏病, 或者是局部缺血患者的血清研究, 发现在这些标本中很容易检测到CPS1. 然而, 在一些慢性病毒导致的肝脏疾病以及正常人中却无法检测到. 有趣的是, 他们还发现, 在一些APAP导致的ALF最终无法恢复的患者中, 其CPS1的水平会最终迅速下降而导致无法检测出. 然而, 此时,

ALT的表达水平仍然在增加. 由于各种因素导致的肝脏细胞凋亡和坏死时, CPS1的表达能够比较容易的被检测到, 再加上与ALT相比较, 其含量丰富以及血清中的半衰期短, 所以其能够作为很好的诊断肝脏损伤时指标^[50].

人羧酸酯酶(human carboxylesterase, HCEs)是丝氨酸水解酶多基因家族的重要成员之一, 属于B族酯酶. 主要包括人羧酸酯酶1(human carboxylesterase 1, HCE1)和人羧酸酯酶2(human carboxylesterase 2, HCE2), 肝脏中的主要为HCE1, 近年来的研究发现HCE1在肝癌的早期诊断中发挥重要作用. 有研究^[51,52]发现当肝细胞损伤时, 其在肝硬化患者的血清中表达显著升高, 提示其在诊断肝损伤方面具有潜在应用价值, 但具体还有待于进一步研究. 还有研究^[53]探究了GLDH、苹果酸脱氢酶(malic dehydrogenase, MDH)、嘌呤核苷磷酸化酶(purine nucleoside phosphorylase, PNP)和对氧磷酶(paraoxonase-1, PON-1)在肝损伤患者外周血中的诊断效果. 研究发现GLDH和MDH的表达水平与ALT具有很好的正相关性. 而PNP和PON-1的表达水平与ALT没有关联. 由于GLDH与ALT表现出很好的关联, 进一步通过受试者工作特征曲线分析, 发现GLDH在预测肝损伤方面具有很好的诊断效果. Thulin等^[33]通过动物模型研究发现, 肝损伤组血清中的GLDH增加的时间要明显早于ALT. 由于GLDH在肌肉组织中的含量不丰富, 并且与其他的疾病和损伤没有直接关联, 所以GLDH的增加被认为是反映肝脏疾病的一个很好的临床参考指标, 且比ALT更加具有特异性. 虽然MDH与ALT具有很好的关联性, 但是其血清中的含量能够受到其他组织器官疾病和损伤的影响, 所以将其用在肝损伤方面的诊断还有待于更进一步的研究^[53].

4 结论

在各种因素导致的肝脏损伤后, 如何尽早的检测到肝损伤, 对于患者的治疗以及预后都具有十分重要的意义. 越来越多的潜在新型标志物已经被提议将来用在诊断肝脏损伤方面, 目前最有希望的就是那些损伤的肝脏细胞释放出来的物质, 主要包括miR-122、HMGB1以及K-18等. 尽管目前这些标志物还没有应用到临床检测中, 但是相信随着研究的不断深入, 在将来他们一定可以应用到肝损伤的诊断中去,

■名词解释

miR-122: 最早于1989年被发现, 是具有肝组织特异性、在肝脏组织高表达的miRNA, 大约占肝脏内所表达miRNAs总量的70%左右, 其编码基因位于第18号染色体的18q21.31位点, 成熟的miR-122的核苷酸序列为UGGAGUGUGA CAAUGGUGUUG, 在肝脏生理和病理等过程中发挥重要作用.

□ 同行评价

本文首先总结传统肝损中血清学变化的不足, 同时阐述了部分近来肝损伤后一些血清学标志物的变化. 整体文章逻辑性尚可, 具有一定的价值.

从而使患者得到更加精确的诊治.

5 参考文献

- Akamatsu N, Sugawara Y. Acute liver failure and living donor liver transplantation. *Hepatol Res* 2008; 38 Suppl 1: S60-S71 [PMID: 19125955 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2008.00429.x]
- Germani G, Theocharidou E, Adam R, Karam V, Wendon J, O'Grady J, Burra P, Senzolo M, Mirza D, Castaing D, Klempnauer J, Pollard S, Paul A, Belghiti J, Tsochatzis E, Burroughs AK. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database. *J Hepatol* 2012; 57: 288-296 [PMID: 22521347 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.03.017]
- Giboney PT. Mildly elevated liver transaminase levels in the asymptomatic patient. *Am Fam Physician* 2005; 71: 1105-1110 [PMID: 15791889]
- Yuan X, Waterworth D, Perry JR, Lim N, Song K, Chambers JC, Zhang W, Vollenweider P, Stirnadel H, Johnson T, Bergmann S, Beckmann ND, Li Y, Ferrucci L, Melzer D, Hernandez D, Singleton A, Scott J, Elliott P, Waeber G, Cardon L, Frayling TM, Kooner JS, Mooser V. Population-based genome-wide association studies reveal six loci influencing plasma levels of liver enzymes. *Am J Hum Genet* 2008; 83: 520-528 [PMID: 18940312 DOI: 10.1016/j.ajhg.2008.09.012]
- Harrill AH, Eaddy JS, Rose K, Cullen JM, Ramanathan L, Wanaski S, Collins S, Ho Y, Watkins PB, Lecluyse EL. Liver biomarker and in vitro assessment confirm the hepatic origin of aminotransferase elevations lacking histopathological correlate in beagle dogs treated with GABAA receptor antagonist NP260. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014; 277: 131-137 [PMID: 24699182 DOI: 10.1016/j.taap.2014.03.015]
- Zyoud SH, Awang R, Sulaiman SA. Reliability of the reported ingested dose of acetaminophen for predicting the risk of toxicity in acetaminophen overdose patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 207-213 [PMID: 21812068 DOI: 10.1002/pds.2218]
- Ozer J, Ratner M, Shaw M, Bailey W, Schomaker S. The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity. *Toxicology* 2008; 245: 194-205 [PMID: 18291570 DOI: 10.1016/j.tox.2007.11.021]
- Liu XQ, Hu XJ, Xu HX, Zeng XY. Xiaochaihu Decoction attenuates the vicious circle between the oxidative stress and the ALP inactivation through LPS-catecholamines interactions in gut, liver and brain during CCl4+ethanol-induced mouse HCC. *BMC Complement Altern Med* 2013; 13: 375 [PMID: 24373196 DOI: 10.1186/1472-6882-13-375]
- Ramaiah SK. A toxicologist guide to the diagnostic interpretation of hepatic biochemical parameters. *Food Chem Toxicol* 2007; 45: 1551-1557 [PMID: 17658209 DOI: 10.1016/j.fct.2007.06.007]
- Harrill AH, Roach J, Fier I, Eaddy JS, Kurtz CL, Antoine DJ, Spencer DM, Kishimoto TK, Pisetsky DS, Park BK, Watkins PB. The effects of heparins on the liver: application of mechanistic serum biomarkers in a randomized study in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92: 214-220 [PMID: 22739141 DOI: 10.1038/clpt.2012.40]
- Winter J, Jung S, Keller S, Gregory RL, Diederichs S. Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 228-234 [PMID: 19255566 DOI: 10.1038/ncb0309-228]
- Belver L, de Yébenes VG, Ramiro AR. MicroRNAs prevent the generation of autoreactive antibodies. *Immunity* 2010; 33: 713-722 [PMID: 21093320 DOI: 10.1016/j.immuni.2010.11.010]
- Small EM, Olson EN. Pervasive roles of microRNAs in cardiovascular biology. *Nature* 2011; 469: 336-342 [PMID: 21248840 DOI: 10.1038/nature09783]
- Szabo G, Bala S. MicroRNAs in liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 542-552 [PMID: 23689081 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.87]
- Appourchaux K, Dokmak S, Resche-Rigon M, Treton X, Lapalus M, Gattolliat CH, Porchet E, Martinot-Peignoux M, Boyer N, Vidaud M, Bedossa P, Marcellin P, Bièche I, Estrabaud E, Asselah T. MicroRNA-based diagnostic tools for advanced fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis B and C. *Sci Rep* 2016; 6: 34935 [PMID: 27731343 DOI: 10.1038/srep34935]
- Jin BX, Zhang YH, Jin WJ, Sun XY, Qiao GF, Wei YY, Sun LB, Zhang WH, Li N. MicroRNA panels as disease biomarkers distinguishing hepatitis B virus infection caused hepatitis and liver cirrhosis. *Sci Rep* 2015; 5: 15026 [PMID: 26456479 DOI: 10.1038/srep15026]
- Ward J, Kanchagar C, Veksler-Lublinsky I, Lee RC, McGill MR, Jaeschke H, Curry SC, Ambros VR. Circulating microRNA profiles in human patients with acetaminophen hepatotoxicity or ischemic hepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 12169-12174 [PMID: 25092309 DOI: 10.1073/pnas.1412608111]
- Starkey Lewis PJ, Dear J, Platt V, Simpson KJ, Craig DG, Antoine DJ, French NS, Dhaun N, Webb DJ, Costello EM, Neoptolemos JP, Moggs J, Goldring CE, Park BK. Circulating microRNAs as potential markers of human drug-induced liver injury. *Hepatology* 2011; 54: 1767-1776 [PMID: 22045675 DOI: 10.1002/hep.24538]
- Nagano T, Higashisaka K, Kunieda A, Iwahara Y, Tanaka K, Nagano K, Abe Y, Kamada H, Tsunoda S, Nabeshi H, Yoshikawa T, Yoshioka Y, Tsutsumi Y. Liver-specific microRNAs as biomarkers of nanomaterial-induced liver damage. *Nanotechnology* 2013; 24: 405102 [PMID: 24029385 DOI: 10.1088/0957-4484/24/40/405102]
- Sharapova T, Devanarayan V, LeRoy B, Liguori MJ, Blomme E, Buck W, Maher J. Evaluation of miR-122 as a Serum Biomarker for Hepatotoxicity in Investigative Rat Toxicology Studies. *Vet Pathol* 2016; 53: 211-221 [PMID: 26123229 DOI: 10.1177/0300985815591076]
- Wang JH, Jiang D, Rao HY, Zhao JM, Wang Y, Wei L. Absolute quantification of serum microRNA-122 and its correlation with liver inflammation grade and serum alanine aminotransferase in chronic hepatitis C patients. *Int J Infect Dis* 2015; 30: 52-56 [PMID: 25461662 DOI: 10.1016/j.ijid.2014.09.020]
- Köberle V, Waidmann O, Kronenberger B, Andrei A, Susser S, Füller C, Perner D, Zeuzem S, Sarrazin C, Piiper A. Serum microRNA-122 kinetics in patients with chronic hepatitis C virus

- infection during antiviral therapy. *J Viral Hepat* 2013; 20: 530-535 [PMID: 23808991 DOI: 10.1111/jvh.12075]
- 23 Köberle V, Kronenberger B, Pleli T, Trojan J, Imelmann E, Peveling-Oberhag J, Welker MW, Elhendawy M, Zeuzem S, Piiper A, Waidmann O. Serum microRNA-1 and microRNA-122 are prognostic markers in patients with hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3442-3449 [PMID: 23810247 DOI: 10.1016/j.ejca.2013.06.002]
 - 24 Akuta N, Kawamura Y, Suzuki F, Saitoh S, Arase Y, Fujiyama S, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Suzuki Y, Kobayashi M, Ikeda K, Kumada H. Analysis of association between circulating miR-122 and histopathological features of nonalcoholic fatty liver disease in patients free of hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 141 [PMID: 27955628 DOI: 10.1186/s12876-016-0557-6]
 - 25 Zhang Y, Jia Y, Zheng R, Guo Y, Wang Y, Guo H, Fei M, Sun S. Plasma microRNA-122 as a biomarker for viral-, alcohol-, and chemical-related hepatic diseases. *Clin Chem* 2010; 56: 1830-1838 [PMID: 20930130 DOI: 10.1373/clinchem.2010.147850]
 - 26 Gan QR, Jiang XY, Zhang X, Chen MS, Pan C. [Prognostic value of a logistic regression model based on keratin 18 in patients with HBV-related liver failure]. *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2016; 24: 518-522 [PMID: 27784430 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418]
 - 27 Vuppalanchi R, Jain AK, Deppe R, Yates K, Comerford M, Masuoka HC, Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Brunt EM, Kleiner DE, Molleston JP, Schwimmer JB, Lavine JE, Tonascia J, Chalasani N. Relationship between changes in serum levels of keratin 18 and changes in liver histology in children and adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 2121-30.e1-2 [PMID: 24846279 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.05.010]
 - 28 Bilici A, Ustaalioglu BB, Ercan S, Seker M, Yilmaz BE, Orcun A, Gumus M. The prognostic significance of the increase in the serum M30 and M65 values after chemotherapy and relationship between these values and clinicopathological factors in patients with advanced gastric cancer. *Tumour Biol* 2012; 33: 2201-2208 [PMID: 22890829 DOI: 10.1007/s13277-012-0481-5]
 - 29 Schutte B, Henfling M, Kölgen W, Bouman M, Meex S, Leers MP, Nap M, Björklund V, Björklund P, Björklund B, Lane EB, Omary MB, Jörnvall H, Ramaekers FC. Keratin 8/18 breakdown and reorganization during apoptosis. *Exp Cell Res* 2004; 297: 11-26 [PMID: 15194421 DOI: 10.1016/j.yexcr.2004.02.019]
 - 30 Bantel H, Lügering A, Heidemann J, Volkmann X, Poremba C, Strassburg CP, Manns MP, Schulze-Osthoff K. Detection of apoptotic caspase activation in sera from patients with chronic HCV infection is associated with fibrotic liver injury. *Hepatology* 2004; 40: 1078-1087 [PMID: 15486927 DOI: 10.1002/hep.20411]
 - 31 Antoine DJ, Williams DP, Kipar A, Jenkins RE, Regan SL, Sathish JG, Kitteringham NR, Park BK. High-mobility group box-1 protein and keratin-18, circulating serum proteins informative of acetaminophen-induced necrosis and apoptosis in vivo. *Toxicol Sci* 2009; 112: 521-531 [PMID: 19783637 DOI: 10.1093/toxsci/kfp235]
 - 32 Antoine DJ, Jenkins RE, Dear JW, Williams DP, McGill MR, Sharpe MR, Craig DG, Simpson KJ, Jaeschke H, Park BK. Molecular forms of HMGB1 and keratin-18 as mechanistic biomarkers for mode of cell death and prognosis during clinical acetaminophen hepatotoxicity. *J Hepatol* 2012; 56: 1070-1079 [PMID: 22266604 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.019]
 - 33 Thulin P, Nordahl G, Gry M, Yimer G, Aklillu E, Makonnen E, Aderaye G, Lindquist L, Mattsson CM, Ekblom B, Antoine DJ, Park BK, Linder S, Harrill AH, Watkins PB, Glinghammar B, Schuppe-Koistinen I. Keratin-18 and microRNA-122 complement alanine aminotransferase as novel safety biomarkers for drug-induced liver injury in two human cohorts. *Liver Int* 2014; 34: 367-378 [PMID: 24118944 DOI: 10.1111/liv.12322]
 - 34 Anggayasti WL, Mancera RL, Bottomley S, Helmerhorst E. The self-association of HMGB1 and its possible role in the binding to DNA and cell membrane receptors. *FEBS Lett* 2017; 591: 282-294 [PMID: 28027393 DOI: 10.1002/1873-3468.12545]
 - 35 Zhou RR, Zhao SS, Zou MX, Zhang P, Zhang BX, Dai XH, Li N, Liu HB, Wang H, Fan XG. HMGB1 cytoplasmic translocation in patients with acute liver failure. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 21 [PMID: 21406085 DOI: 10.1186/1471-230X-11-21]
 - 36 Kang R, Chen R, Zhang Q, Hou W, Wu S, Cao L, Huang J, Yu Y, Fan XG, Yan Z, Sun X, Wang H, Wang Q, Tsung A, Billiar TR, Zeh HJ 3rd, Lotze MT, Tang D. HMGB1 in health and disease. *Mol Aspects Med* 2014; 40: 1-116 [PMID: 25010388 DOI: 10.1016/j.mam.2014.05.001]
 - 37 Li L, Chen L, Hu L, Liu Y, Sun HY, Tang J, Hou YJ, Chang YX, Tu QQ, Feng GS, Shen F, Wu MC, Wang HY. Nuclear factor high-mobility group box1 mediating the activation of Toll-like receptor 4 signaling in hepatocytes in the early stage of nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Hepatology* 2011; 54: 1620-1630 [PMID: 21809356 DOI: 10.1002/hep.24552]
 - 38 Kladney RD, Bulla GA, Guo L, Mason AL, Tollefson AE, Simon DJ, Koutoubi Z, Fimmel CJ. GP73, a novel Golgi-localized protein upregulated by viral infection. *Gene* 2000; 249: 53-65 [PMID: 10831838]
 - 39 Hu L, Li L, Xie H, Gu Y, Peng T. The Golgi localization of GOLPH2 (GP73/GOLM1) is determined by the transmembrane and cytoplasmic sequences. *PLoS One* 2011; 6: e28207 [PMID: 22140547 DOI: 10.1371/journal.pone.0028207]
 - 40 Jiang K, Li W, Shang S, Sun L, Guo K, Zhang S, Liu Y. Aberrant expression of Golgi protein 73 is indicative of a poor outcome in hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2016; 35: 2141-2150 [PMID: 26820712 DOI: 10.3892/or.2016.4601]
 - 41 Iftikhar R, Kladney RD, Havlioglu N, Schmitt-Gräff A, Gusmirovic I, Solomon H, Luxon BA, Bacon BR, Fimmel CJ. Disease- and cell-specific expression of GP73 in human liver disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1087-1095 [PMID: 15180730 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.30572.x]
 - 42 Wright LM, Huster D, Lutsenko S, Wrba F, Ferenci

- P, Fimmel CJ. Hepatocyte GP73 expression in Wilson disease. *J Hepatol* 2009; 51: 557-564 [PMID: 19596473 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.05.029]
- 43 Gao G, Dong F, Xu X, Hu A, Hu Y. Diagnostic value of serum Golgi protein 73 for HBV-related primary hepatic carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 11379-11385 [PMID: 26617863]
- 44 Sai W, Wang L, Zheng W, Yang J, Pan L, Cai Y, Qiu L, Zhang H, Wu W, Yao D. Abnormal Expression of Golgi Protein 73 in Clinical Values and Their Role in HBV-Related Hepatocellular Carcinoma Diagnosis and Prognosis. *Hepat Mon* 2015; 15: e32918 [PMID: 26977166 DOI: 10.5812/hepatmon.32918]
- 45 Xu Z, Liu L, Pan X, Wei K, Wei M, Liu L, Yang H, Liu Q. Serum Golgi protein 73 (GP73) is a diagnostic and prognostic marker of chronic HBV liver disease. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e659 [PMID: 25816035 DOI: 10.1097/MD.0000000000000659]
- 46 Xu Z, Pan X, Wei K, Ding H, Wei M, Yang H, Liu Q. Serum Golgi protein 73 levels and liver pathological grading in cases of chronic hepatitis B. *Mol Med Rep* 2015; 11: 2644-2652 [PMID: 25524053 DOI: 10.3892/mmr.2014.3114]
- 47 Hu Z, Lausted C, Yoo H, Yan X, Brightman A, Chen J, Wang W, Bu X, Hood L. Quantitative liver-specific protein fingerprint in blood: a signature for hepatotoxicity. *Theranostics* 2014; 4: 215-228 [PMID: 24465277 DOI: 10.7150/thno.7868]
- 48 Shi Q, Yang X, Mattes WB, Mendrick DL, Harrill AH, Beger RD. Circulating mitochondrial biomarkers for drug-induced liver injury. *Biomark Med* 2015; 9: 1215-1223 [PMID: 26507261 DOI: 10.2217/bmm.15.59]
- 49 Siemionow K, Teul J, Dragowski P, Palka J, Miltlyk W. New potential biomarkers of acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Adv Med Sci* 2016; 61: 325-330 [PMID: 27471017 DOI: 10.1016/j.advms.2016.05.001]
- 50 Weerasinghe SV, Jang YJ, Fontana RJ, Omary MB. Carbamoyl phosphate synthetase-1 is a rapid turnover biomarker in mouse and human acute liver injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 307: G355-G364 [PMID: 24924744 DOI: 10.1152/ajpgi.00303.2013]
- 51 Na K, Lee EY, Lee HJ, Kim KY, Lee H, Jeong SK, Jeong AS, Cho SY, Kim SA, Song SY, Kim KS, Cho SW, Kim H, Paik YK. Human plasma carboxylesterase 1, a novel serologic biomarker candidate for hepatocellular carcinoma. *Proteomics* 2009; 9: 3989-3999 [PMID: 19658107 DOI: 10.1002/pmic.200900105]
- 52 Na K, Jeong SK, Lee MJ, Cho SY, Kim SA, Lee MJ, Song SY, Kim H, Kim KS, Lee HW, Paik YK. Human liver carboxylesterase 1 outperforms alpha-fetoprotein as biomarker to discriminate hepatocellular carcinoma from other liver diseases in Korean patients. *Int J Cancer* 2013; 133: 408-415 [PMID: 23319432 DOI: 10.1002/ijc.28020]
- 53 Schomaker S, Warner R, Bock J, Johnson K, Potter D, Van Winkle J, Aubrecht J. Assessment of emerging biomarkers of liver injury in human subjects. *Toxicol Sci* 2013; 132: 276-283 [PMID: 23339181 DOI: 10.1093/toxsci/kft009]

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, 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

