

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 11 月 28 日 第 25 卷 第 33 期 (Volume 25 Number 33)



33 / 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

2921 难治性胃食管反流病: 现状与进展

郭梦舟, 孟立娜

2929 代谢在肝内胆管癌发病机制及临床诊治中的研究进展

魏妙艳, 汤朝晖, 全志伟

2938 炎症性肠病的诱导缓解策略

张爱芬, 缪应雷

2945 直肠肿瘤经肛全直肠系膜切除术的合理性和局限性

马晓龙, 郭晓波, 靖昌庆

2950 儿童功能性便秘的研究现状

吴学东

基础研究

2956 人脐带间充质干细胞治疗环磷酰胺导致的大鼠药物性肝损伤

王晓媛, 李栋, 周盼盼, 金敏, 鞠秀丽

临床研究

2967 不同分化程度食管鳞癌的能谱CT参数特征及其诊断效能

傅昭昭, 蔡志奇, 周志明, 龚如林, 陶敏敏

2973 比较药物性肝损伤的不同临床分型方法

邢敏丹, 李嘉, 李谦, 高敏, 文君

文献综述

2981 乙醛脱氢酶2基因多态性与肝脏疾病

邵爽, 刘春燕, 孙晶, 董洪静, 李艳清, 高沿航

临床实践

2987 综合护理干预对腹腔镜胃癌手术患者术后高凝状态影响的效果观察

姜午娟

2992 环状RNAs作为肿瘤标志物的系统综述

沈艺, 郭旭东, 丁元杰, 魏文强, 刘芬

病例报告

3000 升血小板胶囊致重型缺血性结肠炎1例并文献复习

武军, 田宇彬, 徐永红, 丁雪丽, 王小玮, 任琳琳

附录

I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知
I 2017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

- 2937 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 2944 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 2949 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
- 2972 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 2980 《世界华人消化杂志》正文要求
- 2991 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 2999 《世界华人消化杂志》外文字符标准
- 3004 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 吴学东, 教授, 硕士生导师, 671000, 云南省大理市嘉士伯大道32号, 大理大学第一附属医院小儿外科. 主要从事小儿外科基础与临床研究. 现任国家科技专家库、教育部学位与研究生教育评估专家库和高教研究中心专家库专家, 中华医学会医学伦理学分会委员、云南省医学会小儿外科学和全科医学分会副主任委员, 为云南省教学名师, 云南省中青年学术和技术带头人. 主持过国家自然科学基金等科研项目10项, 发表论文100余篇, 参编专著7部.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 李瑞芳; 组版编辑 李瑞芳; 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 2017-11-28

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
王峻平, 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>

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(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(<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.



EDITORIAL

- 2921 Refractory gastroesophageal reflux disease: Current status and perspectives

Guo MZ, Meng LN

- 2929 Intrahepatic cholangiocarcinoma: Role of metabolism in pathogenesis, clinical diagnosis, and treatment

Wei MY, Tang ZH, Quan ZW

- 2938 Strategies for remission induction of inflammatory bowel disease

Zhang AF, Miao YL

- 2945 Rationale and limitations of transanal total mesorectal excision for rectal tumors

Ma XL, Guo XB, Jing CQ

- 2950 Progress in research of functional constipation in children

Wu XD

BASIC RESEARCH

- 2956 Human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate cyclophosphamide-induced liver injury in rats

Wang XY, Li D, Zhou PP, Jin M, Ju XL

CLINICAL RESEARCH

- 2967 Energy spectral CT imaging of esophageal squamous cell carcinoma with different levels of differentiation:

Parameter characteristics and diagnostic efficacy

Fu ZZ, Cai ZQ, Zhou ZM, Gong RL, Tao MM

- 2973 Comparative analysis of different clinical typing methods for drug-induced liver injury

Xing MD, Li J, Li Q, Gao M, Wen J

REVIEW

- 2981 Aldehyde dehydrogenase 2 gene polymorphisms and liver diseases

Shao S, Liu CY, Sun J, Dong HJ, Li YQ, Gao YH

CLINICAL PRACTICE

- 2987 Effect of comprehensive nursing intervention on postoperative hypercoagulation in patients after laparoscopic surgery for gastric cancer

Jiang WJ

- 2992 Systematic review of circular RNAs as tumor biomarkers for tumor detection

Shen Y, Guo XD, Ding YJ, Wei WQ, Liu F

CASE REPORT

- 3000 Severe ischemic colitis induced by Sheng Xuexiaoban Capsules: A case report and literature review

Wu J, Tian ZB, Xu YH, Ding XL, Wang XW, Ren LL

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 33 November 28, 2017

APPENDIX

I – V Instructions to authors
I Calendar of meetings and events in 2017

ACKNOWLEDGMENT

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

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xue-Dong Wu, Professor, Department of Pediatric Surgery, the First Affiliated Hospital and Clinical Medical Research Center of Dali University, 32 Jiashibo Avenue, Dali 671000, Yunnan 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: *Rui-Fang Li*
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 November 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: wjcd@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.

比较药物性肝损伤的不同临床分型方法

邢敏丹, 李嘉, 李谦, 高敏, 文君

邢敏丹, 天津医科大学研究生院 天津市 300070

邢敏丹, 李嘉, 李谦, 高敏, 文君, 天津市第二人民医院 天津市肝病医学研究所 天津市 300192

邢敏丹, 在读研究生, 主要从事各种原因引起的肝病的诊断和治疗.

基金项目: 天津市卫生计生委科技基金资助项目, No. 2015KZ011.

作者贡献分布: 课题设计、论文写作与修改由李嘉与邢敏丹完成; 数据收集由邢敏丹、高敏及文君完成; 数据分析由李谦与邢敏丹完成.

通讯作者: 李嘉, 主任医师, 300192, 天津市南开区苏堤南路7号, 天津市第二人民医院; 天津市肝病医学研究所. 18622663700@163.com
电话: 022-27468230

收稿日期: 2017-09-11

修回日期: 2017-10-19

接受日期: 2017-10-28

在线出版日期: 2017-11-28

Comparative analysis of different clinical typing methods for drug-induced liver injury

Min-Dan Xing, Jia Li, Qian Li, Min Gao, Jun Wen

Min-Dan Xing, Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Min-Dan Xing, Jia Li, Qian Li, Min Gao, Jun Wen, Tianjin Second People's Hospital, Tianjin Institute of Hepatology, Tianjin 300192, China

Supported by: Science and Technology Fund of Tianjin Health and Family Planning Commission, No. 2015KZ011.

Correspondence to: Jia Li, Chief Physician, Tianjin Second People's Hospital, Tianjin Institute of Hepatology, 7 Sudi South Road, Nankai District, Tianjin 300192, China. 18622663700@163.com

Received: 2017-09-11

Revised: 2017-10-19

Accepted: 2017-10-28

Published online: 2017-11-28

Abstract

AIM

To compare the clinical classification of drug-induced liver injury (DILI) by different methods and analyze their relationship with the pathological features of the liver.

METHODS

In this study, 133 patients who were clinically diagnosed with DILI and underwent liver pathological examination were enrolled. We adopted the criteria established and updated by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS classification standard) and the guidelines developed by the European Association for the Study of the Liver in 2009 (EASL diagnostic criteria) for DILI clinical classification. The classification results were compared with liver pathological damage types to analyze the relationship between different classification standards and liver pathology.

RESULTS

The results of classification using "R value" were consistent to those using "R' value". The differences among the results of classification using the CIOMS classification standard, EASL diagnostic criteria, and liver pathology were statistically significant ($P < 0.01$). The percentage of cases with hepatocellular type and the overall percentage of cases with cholestatic type and mixed type diagnosed by the three methods were as follows: (CIOMS: 79.70% vs 20.30%; EASL: 54.89% vs 45.11%; liver pathology: 37.59% vs 62.41%). Based on liver pathology, the diagnostic accordance rates of "R value", "R' value", and EASL diagnostic criteria were 41.35%, 41.35%, and 51.13%, respectively. During the one-year follow-up period, 24 (18.05%) cases developed chronic DILI, including 15 (62.50%) cases with cholestasis in liver pathology.

CONCLUSION

The biochemical method based on the CIOMS classification standard and the EASL diagnostic criteria cannot objectively reflect the pathological manifestations in the liver.

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

Key Words: Drug-induced liver injury; Cholestasis; Clinical injury classification; Pathology; Histology

Xing MD, Li J, Li Q, Gao M, Wen J. Comparative analysis of different clinical typing methods for drug-induced liver injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(33): 2973-2980 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i33/2973.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i33.2973>

摘要

目的

分析不同方法对药物性肝损伤(drug induced liver injury, DILI)进行临床分型的区别、关系。

方法

对133例DILI患者采用医学科学国际组委员会(Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS)提出、修改更新的DILI标准(入院R值、峰值R'值)、欧洲肝病学会(European Association for the Study of the Liver, EASL)胆汁淤积性肝病指南、肝脏病理进行分型, 分析其区别、关系。

结果

R和R'分型结果一致, 其余两者差异均有统计学意义($P < 0.01$)。肝细胞损伤型与胆汁淤积和混合型在不同分型标准中所占比例分别为: R和R'(79.70% vs 20.30%), EASL(54.89% vs 45.11%), 肝脏病理(37.59% vs 62.41%)。以病理为准, R、R'、EASL标准符合率为41.35%、41.35%、51.13%。以肝脏病理表现为标准, R值、R'值、EASL标准的分型结果与肝脏病理的诊断符合率分别为41.35%、41.35%、51.13%。随访1年, 有24例(18.05%)患者发展为慢性DILI, 其中15例(62.50%)肝脏病理有胆汁淤积的表现。

结论

以生化指标为分型依据的CIOMS、EASL标准不能客观反映肝脏病理, 需进一步研究。

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

关键词: 药物性肝损伤; 胆汁淤积; 临床损伤分型; 病理学; 组织学

核心提要: 本研究采用CIOMS分型标准、EASL胆汁淤积性肝病实践指南和肝脏病理对133例药物性肝损伤患者进行临床分型, 结果显示采用以生化指标为基础的CIOMS分型标准和EASL胆汁淤积性肝病实践指南相对于肝脏病理, 低估了胆汁淤积的发生。

邢敏丹, 李嘉, 李谦, 高敏, 文君. 比较药物性肝损伤的不同临床分型方法. *世界华人消化杂志* 2017; 25(33): 2973-2980 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i33/2973.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i33.2973>

0 引言

药物性肝损伤(drug induced liver injury, DILI)是指在应用药物过程中由药物或其代谢产物引起的肝脏疾病^[1], 是导致近年来肝脏疾病死亡率和发病率升高的一个重要原因^[2,3]。DILI的诊断主要依赖排除法, 临床最常用的是Roussel Uclaf因果关系评估法(Roussel Uclaf causality assessment method, RUCAM)^[4,5]量表。DILI病理损伤的靶细胞包括肝细胞、胆管上皮细胞及肝窦和肝内静脉系统的血管内皮细胞, 其中以肝细胞和胆管损伤最为多见。但临床中对DILI损伤类型的判断并非依据肝脏病理表现, 而是采用国际医学科学组织委员会(Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS)提出并修改更新的DILI分型标准^[6-9], 通过血清中肝脏的生化指标谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)进行计算R值并推断, 该标准是否能客观反应肝脏真实的病理损伤情况尚有争议^[10,11], 需要进一步的研究。另外, 大多数研究中所用的CIOMS分型纳入的是入院后首次获得的肝脏生化指标^[2], 但相关指标会随疾病变化和进展发生变化, 仅依靠入院时指标是否能准确判断临床损伤类型尚不清楚。最后, 各种原因导致的肝损伤多可出现胆汁淤积, 对于是否存在胆汁淤积可以根据“2009年欧洲肝病学会(European Association for the Study of the Liver, EASL)的胆汁淤积性肝病的处理临床实践指南(EASL诊断标准)^[12,13]”进行判断, 也可以根据肝脏病理是否存在胆汁淤积的表现判断, 那么对于DILI患者根据EASL指南判断胆汁淤积情况是否与肝脏病理表现相符尚不清楚。综上所述, 本研究分别采用CIOMS分型(包括入院首次计算的R值、病程中ALT和ALP峰值计算的R'值)、EASL诊断标准对DILI患者的临床肝损伤类型进行分类, 并与肝脏病理表现进行相关性分析, 探讨更准确的临床肝损伤类型诊断标准。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2015-01/2017-01于天津市第二人民医院住院的DILI患者205例。DILI的诊断标准采纳CIOMS推出的RUCAM量表^[5], 评估标准为: >8分为非常可能(或确定), 6-8分为很可能, 3-5分为可能, 1-2分为不可能, ≤0分为可除外。将RUCAM评分≥6分并同时进行肝脏病理检查的患者纳入本研究。排除标准包括: 合并巨细胞病毒、EB(Epstein-barr)病毒、柯萨奇病毒感染, 各型病毒性肝炎, 自身免疫性肝病, 酒精性肝病, 遗传性肝病及胆道梗阻性疾病。最终共133例纳入本研究。所有研究对象皆签署知情同意书, 本研究获医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 生化指标: 入院后24 h内及入院后每周空腹抽血2 mL, 检测ALT、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)、ALP、谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)、总胆红素(serumtotal bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、总胆汁酸(total bile acid, TBA), 均有全自动生化分析仪(日立-7180)测定, 试剂购自日本和光与中生北控。取入院24 h内以及住院期间ALT和ALP的峰值进行计算及相关统计学分析。

1.2.2 肝脏病理检查: 入院1 wk内完成肝脏病理检查。在B超引导下进行肝穿刺检查, 用Bard肝穿刺枪(16G)肝穿针穿刺, 获取长约1.5-2.5 cm的肝组织。包含至少4个汇管区。肝组织经10%甲醛液固定, 石蜡包埋, 连续5 μm切片后, 常规进行HE、Masson染色, 显微镜下观察炎症, 纤维化程度及病变特点; 普鲁士蓝染色观察肝细胞铁沉积情况。链霉亲和素-生物素复合物(strept avidin-biotin complex, SABC)法检测肝组织原位乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、乙型肝炎核心抗原(hepatitis B core antigen, HBcAg)表达情况; 免疫组织化学染色(streptavidin-peroxidase, SP法)检测cytokeratin 19(CK19)表达用于观察胆管增生情况。

1.2.3 DILI临床损伤分型参考标准: 根据不同的诊断标准对DILI患者肝损伤类型进行分型, 采纳的诊断标准包括: (1)参考CIOMS建立, 修改并更新的以R值[$R = (\text{ALT实测值}/\text{ALT正常值上限}(\text{upper limit of normal, ULN})) / (\text{ALP实测值}/\text{ALP ULN})$]为标准的DILI临床分型^[6](其中ALT、ALP均为入院24 h内首次获得的肝功能): (a)肝细胞损伤型: $\text{ALT} \geq 3 \text{ ULN}$, 且 $R \geq 5$; (b)胆汁淤积型: $\text{ALP} \geq 2 \text{ ULN}$, 且 $R \leq 2$; (c)混合型: $\text{ALT} \geq 3 \text{ ULN}$, $\text{ALP} \geq 2 \text{ ULN}$, 且 $2 < R < 5$ 。(2)以住院期间ALT和ALP峰值计算R'值[$R' = (\text{ALT峰值}/\text{ALT ULN}) / (\text{ALP峰值}/\text{ALP ULN})$]。肝细胞损伤型为: $\text{ALT} \geq 3 \text{ ULN}$, 且 $R' \geq$

5; 胆汁淤积型: $\text{ALP} \geq 2 \text{ ULN}$, 且 $R' \leq 2$; 混合型: $\text{ALT} \geq 3 \text{ ULN}$, $\text{ALP} \geq 2 \text{ ULN}$, 且 $2 < R' < 5$ 。(3)根据2009年EASL诊断标准^[12]当 $\text{ALP} > 1.5 \text{ ULN}$ 且 $\text{GGT} > 3 \text{ ULN}$, 即考虑存在胆汁淤积(包括单纯胆汁淤积以及混合型)。(4)肝脏病理分型: 胆汁淤积型的病理表现包括: 肝细胞内胆汁淤积, 肝细胞呈羽毛状变性, 伴毛细胆管扩张, 胆栓形成, 胆汁淤积严重时以扩张含胆栓的毛细胆管为中心, 肝细胞呈腺泡样排列, 形成胆汁花环, 肝窦内增生肥大的Kupffer细胞吞噬胆汁, 门管区小叶间胆管胆汁淤积伴胆栓形成^[13-15]。肝细胞损伤型主要表现为: 点灶状坏死、融合坏死、桥接坏死或多小叶坏死, 小叶内及汇管区的炎症主要为混合性炎细胞浸润, 其中包括单核细胞及嗜酸性粒细胞, 还可见肝细胞再生修复现象^[11,16]。同时具有胆汁淤积和肝细胞损伤特点的患者为混合型。所有肝穿标本除由天津市第二人民医院病理专家阅片外, 均送北京王泰龄或上海胡锡琪教授进行病理会诊。

1.2.4 随访: 患者出院后每1-3 mo随访1次。随访达1年者共133例。

1.2.5 预后评价: 按照DILI诊治指南^[6]慢性DILI定义为在DILI发生6 mo后, 血清ALT、AST、ALP、TBIL仍持续异常, 或者存在门静脉高压或慢性肝损伤的影像学和组织学证据。部分学者^[17]提出以1年为界定义慢性DILI。

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件包处理数据, 计量资料应用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用 t 检验、单因素方差分析, 计数资料应用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著统计学意义。同时计算每种分型及肝脏病理分型的诊断符合率: $(a+d)/(a+b+c+d) \times 100\%$ 。

2 结果

2.1 一般资料情况 133例DILI患者中, 男性51例(38.35%), 女性82例(61.65%), 年龄为9-74岁, 平均年龄 46.42 ± 12.45 岁。经计算发现, 无论采用哪种临床损伤分型标准, 所得单纯胆汁淤积型例数均较少, 故本研究将其与同样存在胆汁淤积的混合型组合并一起进行统计^[10,18]。按不同分型标准进行分型, 相同损伤类型中性别比例和平均年龄相近, 差异无统计学意义(表1, 2)。

2.2 DILI患者肝脏病理表现 133例DILI患者的肝脏病理表现包括肝细胞损伤和胆汁淤积等。肝细胞损伤的表现中以肝细胞肿胀最为常见; 胆汁淤积的表现以肝细胞淤胆最为常见。结果显示, 所有患者都存在不同程度的肝细胞损伤, 不存在单纯的胆汁淤积, 其中单纯肝细胞损伤有50例(37.59%), 既有肝细胞损伤又有胆汁淤积的有83例(62.41%)。不同病理损伤的发生情况如表3。

表 1 不同标准相同损伤类型的性别构成比较 *n* (%)

分型标准	肝细胞损伤型			胆汁淤积型和混合型		
	例数	男	女	例数	男	女
R值	106 (79.70)	41 (38.68)	65 (61.32)	27 (20.30)	10 (37.04)	17 (62.96)
R'值	106 (79.70)	41 (38.68)	65 (61.32)	27 (20.30)	10 (37.04)	17 (62.96)
EASL标准	73 (54.89)	32 (43.84)	41 (56.16)	60 (45.11)	19 (31.67)	41 (68.33)
病理	50 (37.59)	20 (40.00)	30 (60.00)	83 (62.41)	31 (37.35)	52 (62.65)
χ^2 值		0.602			0.564	
<i>P</i> 值		0.896			0.905	

表 2 不同标准相同损伤类型年龄比较 (mean ± SD)

分型标准	肝细胞损伤型	胆汁淤积型和混合型
R值	46.42 ± 12.45	48.70 ± 11.86
R'值	46.03 ± 12.25	50.30 ± 12.28
EASL诊断标准	45.23 ± 11.60	48.90 ± 12.96
病理	47.98 ± 12.11	46.23 ± 12.47
<i>F</i> 值	0.527	0.987
<i>P</i> 值	0.664	0.400

2.3 采用不同标准判断DILI患者临床损伤类型 对133例DILI患者分别采用CIOMS分型^[6](包括R值和R'值)、EASL诊断标准^[7]、肝脏病理表现进行临床分型。其中以R值和R'值为依据进行分型的结果一致, 均为肝细胞损伤型106例(79.70%), 胆汁淤积型和混合型27例(20.30%); 以EASL标准分型结果为肝细胞损伤型73例(54.89%), 混合型和胆汁淤积型60例(45.11%); 肝脏病理损伤分型结果为肝细胞损伤型50例(37.59%), 混合型和胆汁淤积型83例(62.41%)。两两比较结果显示: R值与R'值分型结果完全一致(0.00、1.000); 与R值和R'值相比, 按EASL分型所得肝细胞损伤型比例下降(54.89% *vs* 79.70%), 而胆汁淤积型和混合型明显升高(45.11% *vs* 20.30%), 差异有统计学意义($\chi^2 = 18.6$, $P < 0.001$); 同样与R值和R'值比较, 以肝脏病理分型所得肝细胞损伤型比例进一步下降(37.59% *vs* 79.70%), 而胆汁淤积型和混合型所占比例明显升高(62.41% *vs* 20.30%), 差异有统计学意义($\chi^2 = 48.61$, $P < 0.001$); 与EASL分型结果比较, 肝脏病理分型所得胆汁淤积型和混合型比例升高(62.41% *vs* 45.11%), 差异有统计学意义($\chi^2 = 8.00$, $P = 0.005$)(表4)。此外, 以肝脏病理分型情况为标准, 计算不同分型标准与之诊断符合率, 结果显示R值和R'值的诊断符合率均为41.35%, EASL标准诊断符合率为51.13%(表5)。

2.4 预后分析 133例DILI患者随访均达到1年, 按照DILI诊治指南^[6](以6 mo为界)发展为慢性DILI的24例

表 3 133例DILI患者肝脏病理表现

病理改变	<i>n</i> (%)
肝细胞损伤	
嗜酸性变	129 (96.99)
肝细胞肿胀	133 (100.00)
脂肪变	73 (54.89)
点灶状坏死	130 (97.74)
桥接坏死	11 (8.27)
凋亡小体	66 (49.62)
混合炎细胞浸润	85 (63.91)
界面炎	89 (66.92)
中央静脉炎	29 (21.80)
胆汁淤积	
肝细胞淤胆	82 (61.65)
胆栓	51 (38.35)
胆管反应	70 (52.63)
胆管增生	71 (53.38)
纤维化	100 (75.19)
蜡质样沉积	51 (38.35)
褐色素沉积	18 (13.53)

DILI: 药物性肝损伤。

(18.05%)。24例DILI患者的肝脏病理损伤类型以胆汁淤积型和混合型为主(15/24, 62.50%)。若按照部分学者意见以1年为界定义慢性DILI^[17], 则9例(6.77%)发展为慢性, 其中7例(7/6, 77.78%)肝脏病理有胆汁淤积的表现。

3 讨论

近年来, 随着药物、草药及膳食补充剂的种类和应用人群不断扩大, DILI的发生不断增加^[10,19-21]。但迄今为止, DILI的诊断、临床分型及治疗仍面临很多挑战。现阶段DILI的诊断标准国内外多采用设计相对合理、要素相对全面、操作方便, 诊断准确率相对较高的RUCAM量表^[22]。而药物造成的肝脏损伤类型临床多采用CIOMS分型标准, 即根据血清ALT和ALP两个指

表 4 不同诊断标准判断DILI患者的临床损伤类型n (%)

分型标准	肝细胞损伤型	胆汁淤积和混合型
R值	106 (79.70)	27 (20.30)
R'值	106 (79.70)	27 (20.30)
EASL诊断标准	73 (54.89)	60 (45.11)
肝脏病理	50 (37.59)	83 (62.41)
χ^2/P 值	$\chi^2 = 72.38, P < 0.001$	

以上分型标准4组之间比较的检验水准 $\alpha = 0.05$. DILI: 药物性肝损伤.

表 5 不同分型标准判断的临床损伤类型与肝脏病理的符合率

分型标准	临床损伤类型	肝脏病理		符合率
		肝细胞损伤型	胆汁淤积和混合型	
R值	肝细胞损伤型	39	67	41.35%
	胆汁淤积和混合型	11	16	
R'值	肝细胞损伤型	39	67	41.35%
	胆汁淤积和混合型	11	16	
EASL标准	肝细胞损伤型	29	44	51.13%
	胆汁淤积和混合型	21	39	

标计算R值, 并将DILI的肝脏损伤类型分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型以及混合型. 理论上讲, 肝脏病理观察对于判断是否存在肝细胞损伤、胆汁淤积或混合型损伤更为准确、全面, 应看作相对的“金标准”. 但CIOMS的DILI临床损伤分型标准并非依据病理表现, 大多数情况是采用入院后首次血清生化指标进行评判, 故难免会存在一定缺陷和局限性, 可能造成临床分型的误判. 而正确判断临床损伤类型意义重大, 不仅有助于了解不同药物造成肝损伤的机制, 还可以预测预后并指导治疗.

本研究选取根据RUCAM评分确定为DILI的患者共133例, 然后分别根据CIOMS分型标准(包括入院首次的R值以及入院后峰值的R'值)、EASL胆汁淤积诊断标准以及肝脏病理表现对其肝脏损伤类型进行分型. 结果显示依据不同标准所判断的肝脏损伤分型结果存在一定差异. 首先, CIOMS分型标准中R值在整个疾病过程中的计算时间点是一个重要的问题, 尽管标准中没有明确规定, 但多数研究^[2]多是以入院时首次获得的ALT和ALP为依据计算R值, 并没有纳入同样与肝细胞损伤有关的AST水平以及与胆汁淤积有关的GGT水平, 另外也没有考虑在肝病进展过程中相关指标的变化情况, 这些因素均有可能造成临床损伤类型的误判. 因此我们的研究中, 同时以病程中ALT和ALP的峰值计算了R'值, 并依此进行临床分型, 结果显示二者的分型结果一致, 均以肝细胞损伤型(79.70%)为主.

虽然采用了ALT和ALP的峰值进行计算, 但在肝损伤中ALT升高的幅度通常要远远高于ALP, 不足以引起R'值的明显变化, 这可能是通过R值或R'值计算出的临床分型结果一致的原因.

CIOMS分型标准中将 $ALP \geq 2$ ULN, 且 $R \leq 2$ 判断为胆汁淤积型DILI, 而EASL对胆汁淤积性肝病也有相应的诊断标准. 因此本研究对133例DILI患者又按照EASL标准进行了临床分型, 判断存在胆汁淤积的情况. 结果显示存在胆汁淤积患者的比例高于CIOMS标准(45.11% vs 20.30%), 但仍以肝细胞损伤(54.89%)为主, 与CIOMS分型结果差异有统计学意义. EASL标准中是通过ALP的水平来评判胆汁淤积的发生情况, CIOMS分型标准是以ALT和ALP比值进行判断, 而ALT水平的变化幅度通常远远大于ALP, 因此按CIOMS标准进行判断有可能降低了ALP对胆汁淤积判断的效能, 从而低估DILI患者胆汁淤积的发生.

DILI的病理损伤特点为损伤靶点多、无明显特异性, 但以肝细胞及胆管上皮变性、坏死、炎细胞浸润、肝细胞淤胆、胆栓等表现为主. 其中所有患者均存在不同程度的肝细胞损伤, 没有任何患者只表现为单独的胆汁淤积, 根据病理表现单纯只有肝细胞损伤的比例仅37.59%, 而既有肝细胞损伤又有胆汁淤积的混合型患者比例高达62.41%, 远远高于按照CIOMS标准诊断的胆汁淤积型. 肝脏病理检查通常被认为是相对“金标准”, 尽管是有创检查, 也存在一些缺陷, 但

在显微镜直视下观察到的病理损伤情况更直接、准确^[23]。本研究病理检查发现无论是肝细胞损伤还是胆汁淤积的发生情况都高于CIOMS标准的判断, 尤其是超过一半的患者都存在胆汁淤积, 而如果按照CIOMS标准则会导致大大低估胆汁淤积的发生情况, 也因此CIOMS分型标准与肝脏病理的诊断符合率较低。CIOMS分型标准纳入了ALT和ALP两个指标并进行比值计算, 而临床中ALT变化幅度通常较大, 因而有可能降低了ALP对胆汁淤积的诊断效能, 掩盖了胆汁淤积的发生情况。EASL标准只根据ALP的水平进行判断, 不受ALT水平的影响, 与肝脏病理的诊断符合率更高一些, 但也仅达到51.13%。上述情况提示仅仅依赖ALT和/或ALP指标进行临床分型存在缺陷, 有必要探索更准确的无创指标及模式来判断DILI的临床损伤分型。

重视DILI临床分型的意义一方面在于可以了解不同药物造成肝损伤的机制, 另外还可以预测预后。既往研究^[24-26]显示, 在以CIOMS为分型标准时胆汁淤积型DILI更容易慢性化, 尤其是药物相关的胆管消失综合征预后较差^[27]。本研究的随访结果显示, 如果按照DILI诊治指南^[6]以6 mo为界有18.05%患者发展为慢性, 这与既往研究结果一致^[6,28-30]。其中62.50%(15/24)进展为慢性DILI的患者, 其肝脏病理表现为胆汁淤积型和混合型。也有部分学者^[17]提出以1年为界定义慢性DILI, 如果以1年为界, 有9例(6.77%)患者发展为慢性DILI, 其中7例(7/9, 77.78%)存在胆汁淤积的表现。同样证明伴有胆汁淤积的DILI预后较差。而本研究又发现CIOMS分型标准会低估胆汁淤积的存在, 这就会影响对DILI预后的正确判断, 并可能贻误治疗时机。

总之, CIOMS分型标准不仅低估了DILI患者胆汁淤积的存在, 也无法准确反映肝细胞损伤的情况, 而伴有胆汁淤积的DILI更容易慢性化^[24]。肝脏病理检查可以更准确判断DILI的损伤类型, 并有助于了解DILI的机制及鉴别诊断, 在现阶段应该重视DILI患者的病理检查。此外, 有研究^[31]显示TBIL、TBA、ALP可以独立的预测DILI预后, 在未来我们将进一步探讨这些指标跟肝脏病理的关系, 同时探讨更加准确的判断DILI损伤靶点的无创诊断指标及模型也是今后的研究方向。

文章亮点

背景资料

随着药物滥用的发生, 药物性肝损伤(drug induced liver injury, DILI)的发生逐渐增加。而DILI的诊断最常采用的Roussel Uclaf因果关系评估法评分标准, 临床损伤类型也仅以生化指标为依据, 均并未将肝脏病理纳入评分标

准。近期许多肝病专家逐渐发现某些肝组织学改变的组合可能具有一定的DILI特异性。所以无论对于诊断DILI还是DILI的临床损伤分型, 肝脏病理都非常重要。

研发前沿

DILI的诊断、治疗、临床损伤分型、预后都是此领域的研究热点和重点, 亟待研究的问题是除了采用排除法外, 可以诊断DILI的特异性方法, 以及DILI肝脏病理的损伤特点。

相关报道

Andrade团队、Verma团队、叶丽红等的研究证明了存在胆汁淤积的DILI更加容易慢性化。刘丽娜等的研究采用Logistic回归分析了影响DILI预后的因素, 为DILI的进一步研究提供了理论基础。这些研究均为进一步探索准确判断DILI临床损伤类型的方法提供了依据。

创新盘点

本研究除采用医学科学国际组委员会(Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS)临床分型方法外, 还采用EASL胆汁淤积性肝病实践指南对DILI进行临床分型, 同时与肝脏病理进行比较。此外还采用入院时R值和谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)达峰值时的R'值进行临床分型, 探讨在疾病变化过程中R值对临床分型的影响。

应用要点

本文为探讨DILI临床损伤分型更准确的判断方法提供了理论依据, 同时提示了肝脏病理在DILI诊断中的重大意义, 有助于DILI诊断方法的改进。

名词解释

R值: 采用入院首次获得的ALT、ALP计算所得;

R'值: 采用住院期间ALT峰值、ALP峰值计算所得;

EASL诊断标准: 2009年欧洲肝病学会的胆汁淤积性肝病的处理临床实践指南;

CIOMS分型标准: 国际医学科学组织委员会提出并修改更新的DILI分型标准。

同行评价

本文通过对比DILI指南推荐的R值、EASL指南推荐的胆汁淤积诊断标准、临床实例的肝脏病理组织学改变特点, 指出了单纯依靠ALT、ALP和R值判断DILI临床类型的不足, 为今后DILI临床分型的改进提供了很好的参数, 对肝病医生的临床实践具有现实的指导意义。

同行评议者

于乐成, 教授, 主任医师, 南京中医药大学附属八一医院; 张明辉, 教授, 主任医师, 河北省唐山市人民医院感染性疾病科

志谢

感谢天津市第二人民医院病理科对该研究的支持与帮助, 感谢周莉与马莹主任对本研究数据收集的帮助。

4 参考文献

- 1 任美欣, 孟庆华. 药物性肝损伤. 临床荟萃 2016; 31: 713-716 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2016.07.005]
- 2 Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, Björnsson E, Day CP, Serrano J, Hoofnagle JH. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2010; 52: 730-742 [PMID: 20564754 DOI: 10.1002/hep.23696]
- 3 Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, McCashland TM, Shakil AO, Hay JE, Hynan L, Crippin JS, Blei AT, Samuel G, Reisch J, Lee WM; U.S. Acute Liver Failure Study Group. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 137: 947-954 [PMID: 12484709 DOI: 10.7326/0003-4819-137-12-200212170-00007]
- 4 于乐成, 范晔. RUCAM诊断药物性肝损伤的进展及其与结构化专家观点评估法的比较. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 1706-1713 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.09.014]
- 5 Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1323-1330 [PMID: 8229110 DOI: 10.1016/0895-4356(93)90101-6]
- 6 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1752-1769 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.11.002]
- 7 Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 950-966; quiz 967 [PMID: 24935270 DOI: 10.1038/ajg.2014.131]
- 8 Hayashi PH, Fontana RJ. Clinical features, diagnosis, and natural history of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 134-144 [PMID: 24879979 DOI: 10.1055/s-0034-1375955]
- 9 Robles-Diaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, Stephens C, Medina-Cáliz I, González-Jiménez A, Ulzurrun E, Gonzalez AF, Fernandez MC, Romero-Gómez M, Jimenez-Perez M, Bruguera M, Prieto M, Bessone F, Hernandez N, Arrese M, Andrade RJ; Spanish DILI Registry; SLatinDILI Network; Safer and Faster Evidence-based Translation Consortium. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 2014; 147: 109-118. e5 [PMID: 24704526 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.050]
- 10 何卫平, 许彪, 王慧芬, 胡瑾华. 药物性肝病临床分型和病理相关性分析. 肝脏 2010; 15: 241-243 [DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2010.04.030]
- 11 Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Hayashi PH, Davern TJ, Navarro V, Reddy R, Talwalkar JA, Stolz A, Gu J, Barnhart H, Hoofnagle JH, Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology* 2014; 59: 661-670 [PMID: 24037963 DOI: 10.1002/hep.26709]
- 12 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237-267 [PMID: 19501929 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.009]
- 13 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 胆汁淤积性肝病诊断和治疗共识(2015). 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1989-1999 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2016.01.009]
- 14 Burt A, Portmann B, Ferrell L. MacSween's pathology of the liver. 6th ed. Elsevier Churchill Livingstone, 2012: 503-562
- 15 Geller S, Petovic LM. Evaluation of cholestasis. In: Bopsy interpretation of the liver. 2nd ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2009: 404-416
- 16 Eugene R, Willis C, Michel F. SCHIFF'S diseases of the liver. 11th ed. Beijing: Peking University Medical Press, 2014: 148-170
- 17 Medina-Caliz I, Robles-Diaz M, Garcia-Muñoz B, Stephens C, Ortega-Alonso A, Garcia-Cortes M, González-Jimenez A, Sanabria-Cabrera JA, Moreno I, Fernandez MC, Romero-Gomez M, Navarro JM, Barriocanal AM, Montane E, Hallal H, Blanco S, Soriano G, Roman EM, Gómez-Domínguez E, Castiella A, Zapata EM, Jimenez-Perez M, Moreno JM, Aldea-Perona A, Hernández-Guerra M, Prieto M, Zoubek ME, Kaplowitz N, Lucena MI, Andrade RJ; Spanish DILI registry. Definition and risk factors for chronicity following acute idiosyncratic drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2016; 65: 532-542 [PMID: 27184533 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.003]
- 18 江智龙, 李萍, 王俊岭, 杨秋辉, 刘勇刚, 石瑞芳, 宓余强. 药物性肝损伤与自身免疫性肝炎患者的血清学和病理学特征分析. 中华肝脏病杂志 2016; 24: 810-816 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.11.004]
- 19 Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, Lenoir C, Lemoine A, Hillon P. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002; 36: 451-455 [PMID: 12143055 DOI: 10.1053/jhep.2002.34857]
- 20 Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Pelaez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, García-Muñoz B, González-Grande R, Pizarro A, Durán JA, Jiménez M, Rodrigo L, Romero-Gomez M, Navarro JM, Planas R, Costa J, Borrás A, Soler A, Salmerón J, Martín-Vivaldi R; Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005; 129: 512-521 [PMID: 16083708 DOI: 10.1016/j.gastro.2005.05.006]
- 21 Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology* 2013; 144: 1419-1425, 1425.e1-e3; quiz e19-e20 [PMID: 23419359 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.006]
- 22 陈成伟. 认真回顾研究史重视RICAM量表在药物性肝损伤诊断中的应用. 中华肝脏病杂志 2016; 24: 801-803 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.11.001]
- 23 徐曾丽, 高敏, 郭春霞, 邢敏丹, 李嘉. 药物性肝损伤临床分型特点及肝组织学改变的关系. 临床肝胆病杂志 2017; 33: 924-927 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.05.027]

- 24 Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, García-Muñoz B, Borraz Y, Pachkoria K, García-Cortés M, Fernández MC, Pelaez G, Rodrigo L, Durán JA, Costa J, Planas R, Barriocanal A, Guarner C, Romero-Gomez M, Muñoz-Yagüe T, Salmerón J, Hidalgo R. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: Long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology* 2006; 44: 1581-1588 [PMID: 17133470 DOI: 10.1002/hep.21424]
- 25 Verma S, Kaplowitz N. Diagnosis, management and prevention of drug-induced liver injury. *Gut* 2009; 58: 1555-1564 [PMID: 19834119 DOI: 10.1136/gut.2008.163675]
- 26 Devarbhavi H. An Update on Drug-induced Liver Injury. *J Clin Exp Hepatol* 2012; 2: 247-259 [PMID: 25755441 DOI: 10.1016/j.jceh.2012.05.002]
- 27 叶立红, 王翀奎, 张海丛, 刘志权, 郑欢伟. 药物相关性胆管消失综合征的临床病理特征. *中华肝脏病杂志* 2017; 25: 317-320 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.04.019]
- 28 Fontana RJ, Hayashi PH, Gu J, Reddy KR, Barnhart H, Watkins PB, Serrano J, Lee WM, Chalasani N, Stolz A, Davern T, Talwaker JA; DILIN Network. Idiosyncratic drug-induced liver injury is associated with substantial morbidity and mortality within 6 months from onset. *Gastroenterology* 2014; 147: 96-108.e4 [PMID: 24681128 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.045]
- 29 Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, Yang H, Rochon J; Drug Induced Liver Injury Network (DILIN). Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008; 135: 1924-1934, 1934.e1-e4 [PMID: 18955056 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.09.011]
- 30 Hou FQ, Zeng Z, Wang GQ. Hospital admissions for drug-induced liver injury: clinical features, therapy, and outcomes. *Cell Biochem Biophys* 2012; 64: 77-83 [PMID: 22806342 DOI: 10.1007/s12013-012-9373-y]
- 31 刘丽娜, 赵建学, 陆玮婷, 陈广梅, 陈婉. 138例药物性肝损伤患者影响预后的因素分析. *实用肝脏病杂志* 2015; 18: 160-163 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2015.02.013]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



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》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文. 以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$; 第 3 套为^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P < 0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.



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

