

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

2019 年 11 月 8 日 第 27 卷 第 21 期 (Volume 27 Number 21)



21 / 2019

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. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



述评

1295 药物性胆汁淤积发生机制与防治研究进展

厉文, 袁芳, 王来友

基础研究

1304 长链非编码RNA SNHG14通过靶向miR-144-3p调控胃癌细胞增殖和凋亡的体外实验研究

李昊天, 裴效瑞, 李洪涛, 郝明利

临床研究

1313 表浅食管癌内镜黏膜下剥离术后局部单次注射曲安奈德预防狭窄疗效观察

阮荣蔚, 俞江平, 陶亚利, 刘永军, 朱舒文, 王实

1320 LncRNA-ATB在胆汁淤积性肝病患者血清中的表达及意义

张向华, 李进英, 高金生

文献综述

1326 重视标准D2胃癌根治术中No. 8淋巴结清扫

高军, 高品

1330 细胞信号转导通路与肝癌相关性的研究进展

陈椿, 杨哲, 黄赞松

研究快报

1339 某三级医院老年胃食管反流病患者夜间反流与睡眠障碍关系分析

盛雪芬

1344 某三级医院老年慢性功能性便秘患者抑郁与应对方式相关性分析

章肖平

消 息

- 1303 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 1319 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 1343 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
- 1348 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

吴德全, 教授, 主任医师, 博导. 哈尔滨医科大学附属二院肝脏外科主任, 普通外科主任, 外科教研室主任, 省级重点学科带头人, 省级领军人才梯队带头人, 国家重点(培育)学科带头人, 国家临床重点专科建设项目带头人. 先后赴比利时和美国留学及研修. 先后任黑龙江省医学会普通外科分会主委、名誉主委, 省外科医师分会主委, 中华医学会外科学分会委员及手术学组委员, 中国外科医师分会委员及胆道外科医师委员会副主委, 《中华外科杂志》等10余种核心期刊编委. 从医三十余年, 专注于普外科临床与基础研究, 主持完成黑龙江省首例胰肾联合移植术及国际首例甲状腺甲状旁腺胸腺联合移植术. 黑龙江省首批龙江名医.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 王禹乔; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇; 形式规范审核编辑部主任 李香; 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

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2019-11-08

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:

<https://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: wjgd@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

<https://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. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》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136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 27 Number 21 Nov 8, 2019

EDITORIAL

1295 Mechanism, prevention, and treatment of drug-induced cholestasis

Li W, Yuan F, Wang LY

BASIC RESEARCH

1304 Long-chain non-coding RNA SNHG14 regulates proliferation and apoptosis of gastric cancer cells by targeting miR-144-3p

Li HT, Pei XR, Li HT, Hao ML

CLINICAL RESEARCH

1313 Efficacy of single local triamcinolone injection for prevention of stenosis after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal carcinoma

Ruan RW, Yu JP, Tao YL, Liu YJ, Zhu SW, Wang S

1320 Significance of expression of lncRNA-ATB in serum of patients with cholestatic liver disease

Zhang XH, Li JY, Gao JS

REVIEW

1326 Importance of No. 8 lymph node dissection in standard D2 radical gastrectomy for gastric cancer

Gao J, Gao P

1330 Progress in research on association between cell signal transduction pathways and hepatocellular carcinoma

Chen C, Yang Z, Huang ZS

RAPID COMMUNICATION

1339 Relationship between night reflux and sleep disturbance in elderly patients with gastroesophageal reflux disease in a tertiary hospital

Sheng XF

1344 Correlation between depression and coping styles in elderly patients with chronic functional constipation in a tertiary hospital

Zhang XP

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 21 Nov 8, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, WU De-Quan, Professor, Chief Surgen, Tutor of Ph.D, Department of General Surgery, The 2nd Affiliated Hospital of Harbin Medical University. No. 246 Xuefu Road, Nangang District, Haerbin 150086, Heilongjiang Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang* Review Editor: *Yu-Qiao Wang* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Proof Editor: *Xiang Li* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date November 8, 2019

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 <https://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

<https://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

<https://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 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2019 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 <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

药物性胆汁淤积发生机制与防治研究进展

厉文, 袁芳, 王来友

厉文, 袁芳, 王来友, 广东药科大学药学院 广东省广州市 510006

厉文, 在读硕士研究生, 研究方向为药物性胆汁淤积发生机制.

基金项目: 国家自然科学基金面上项目, No. 81673689.

作者贡献分布: 厉文根据导师的指导完成论文的初稿与综述; 袁芳进行了修改补充; 王来友进行了最后的审校与完善.

通讯作者: 王来友, 教授, 510006, 广东省广州市大学城外环东路280号, 广东药科大学药学院. wanglaiyou@gdpu.edu.cn
电话: 020-39352123

收稿日期: 2019-04-29

修回日期: 2019-05-29

接受日期: 2019-08-02

在线出版日期: 2019-11-08

Mechanism, prevention, and treatment of drug-induced cholestasis

Wen Li, Fang Yuan, Lai-You Wang

Wen Li, Fang Yuan, Lai-You Wang, School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation Project, No. 81673689.

Corresponding author: Lai-You Wang, Professor, School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, 280 East Huandong Road, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China

Received: 2019-04-29

Revised: 2019-05-29

Accepted: 2019-08-02

Published online: 2019-11-08

Abstract

Drug-induced cholestasis (DIC) refers to the accumulation of bile acid in the liver or systemic circulation due to the

obstruction of intrahepatic and extrahepatic bile flow caused by various prescription or non-prescription chemicals, biological agents, traditional Chinese medicines, natural drugs, and their metabolites. In recent years, the incidence of DIC, a common manifestation of drug-induced liver injury (DILI), has been increasing with the aging of the population, the increase of the variety of clinical medications, and the more common use of combined drugs. Therefore, DIC has attracted wide attention from medical professionals, including clinical pharmacists. Hepatic injury induced by DIC is a complex process, which is triggered by two types of biological reactions: the deteriorative response, caused by bile acid accumulation, and the adaptive response aiming at removing the accumulated bile acids. Current studies have shown that several factors can trigger DIC, including changes of functions or microstructures of membrane transporters, hepatocytes, and bile ducts. There is still a lack of specific effective treatment for DIC. Timely withdrawal of suspected liver-injuring drugs is the most important strategy for DIC, and appropriate drugs should be then chosen to relieve the condition based on the clinical type of DIC and symptoms such as itching. For very few patients with severe liver failure, liver transplantation should be considered to save their lives. As such, in-depth knowledge of the mechanism of DIC can help to optimize the prediction and pharmacovigilance model of DILI *in vivo* during drug development and afterwards marketing, and promote the improvement of prevention and treatment strategies and the development of related interventions. This article reviews the progress in the understanding of the pathogenesis, prevention, and treatment of DIC, with an aim to provide reference for further studies.

Key Words: Drug-induced cholestasis; Pathological mechanism; Prevention and treatment

Li W, Yuan F, Wang LY. Mechanism, prevention, and treatment of drug-induced cholestasis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(21): 1295-1303
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i21/1295.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i21.1295>

摘要

药物性胆汁淤积(drug-induced cholestasis, DIC)是指由各类处方或非处方的化学药物, 生物制剂, 传统中药, 天然药及其代谢产物等所引发的胆汁分泌或排泄障碍而导致胆酸在肝组织或循环系统内的蓄积。近年来, 随着人口老龄化与临床用药种类及联合用药的比例增加, 作为药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)常见表现形式的DIC的发病率逐年上升, 已引起包括临床药师在内的医务工作者的广泛关注。DIC所致的肝损伤是一个复杂的过程, 主要被两类生物反应所触发: 胆酸蓄积所导致的损害性反应, 以及机体旨在清除蓄积胆酸的适应性反应。DIC涉及的机制涉及转运蛋白, 肝细胞, 胆小管等功能或微观结构的改变。DIC目前仍然缺乏特效的治疗方法, 发现可疑导致DIC药物时, 及时停用, 根据DIC的临床症状选用合适的药物缓解, 极少数进展至肝衰竭的重症患者者可考虑肝移植以挽救生命。对DIC发生机制的准确理解有助于新药开发与上市后体内DILI预测与预警模型的优化, 推动防治方案的完善与相关干预药物的研发。本文综述DIC的病理发生机制与防治研究进展, 以期对DIC后续的深入研究提供参考。

关键词: 药物性胆汁淤积; 病理机制; 防治

核心提要: 药物性胆汁淤积(drug-induced cholestasis, DIC)是药物性肝损伤常见表现形式, 发病率逐年上升。DIC涉及的机制涉及转运蛋白, 肝细胞, 胆小管等功能或微观结构的改变。针对其发生机制, 研究, 探索或开发DIC有效防治策略与药物至关重要。

厉文, 袁芳, 王来友. 药物性胆汁淤积发生机制与防治研究进展. *世界华人消化杂志* 2019; 27(21): 1295-1303

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i21/1295.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i21.1295>

0 引言

肝脏是对药物, 异源物和环境毒素进行选择性的摄取, 代谢和排泄的中枢器官。这一特征使肝脏易遭受药物毒性的侵扰, 药物肝毒性也是新药开发被迫终止的主要原因。药物毒性是临床上急性暴发性肝衰竭最常见的原因, 约占全部病例数的50%以上。而胆汁淤积和肝细胞损伤及其混合型是药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)最常见的表现形式, 在最近发布的一项

旨在确定中国大陆DILI发生率和原因的回顾性研究中, 发现在收集的中国大陆共25927例确诊DILI的病例中, 胆汁淤积, 肝细胞损伤及混合型三者比例分别为20.31%, 51.39%, 28.30%, 中国大陆DILI年总发生率约为23.80/100万, 高于欧洲人群^[1,2]。胆汁淤积是指肝内外各种原因造成胆汁分泌和排泄障碍, 胆汁不能正常流入十二指肠而导致在肝组织蓄积或反流入血液循环的病理状态。近年来随着人口老龄化与临床用药种类及联合用药的比例增加, 包括药物性胆汁淤积在内(drug-induced cholestasis, DIC)的DILI发病率逐年上升, 已引起包括临床药师在内的医务工作者的广泛关注^[3,4]。

1 临床表型

胆汁淤积临床可表现为瘙痒, 乏力, 尿色加深和黄疸等, 早期常无症状仅表现为血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和γ谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transferase, GGT)水平升高, 病情进展后可出现高胆红素血症, 严重者可导致肝衰竭甚至死亡。

药物可导致几种不同类型的胆汁淤积性肝损伤, 这些损伤可能以急性或者慢性肝病的形式出现。急性肝病可能伴有黄疸, 通常随着停药而迅速消退。然而, 实质性肝损伤可能引发非特异性症状, 如恶心, 不适, 肛门排气和疲劳。少数药物引起的胆汁淤积症可能会出现腹痛或不适, 例如阿莫西林-克拉维酸盐或红霉素引起的胆汁淤积症。症状可能在开始治疗后几周或几个月出现。而药物引起的慢性胆汁淤积则可出现黄色瘤, 瘙痒和黑色素瘤等症状。瘙痒症通常是患者寻求医疗护理的主要原因。药物引起的慢性胆汁淤积通常也会在停药后消退, 但在某些情况下, 如果有小叶间胆管明显损失(vanishing bile duct syndrome, VBDS), DIC会导致慢性肝病, 并可能发展为肝功能衰竭。很少有药物能诱发胆石症或模拟大管硬化性胆管炎, 导致肝外梗阻。某些情况下, 药物毒性的肝外表现可能为诊断提供线索, 比如: 阿莫西林-克拉维酸盐引发肝损伤的同时, 常伴随急性间质性肾炎和急性泪腺炎。类似的, 1981年发生在西班牙的食吃受污染的菜籽油中毒人群同时呈现DIC和肺部毒性^[5-7]。

DIC临床表型按发生部位, 急慢性以及病理特征可分为几类(表1和表2)。无肝炎的急性DIC。此类疾病很少发生, 并且引起很少或没有肝实质受累。这种药物引起的胆汁淤积在组织学上表现为单纯的小管胆汁淤积, 典型地由雌激素或合成代谢类固醇产生。

1.1 急性DIC伴肝炎 胆汁淤积症合并肝炎的特征是门静脉炎症和不同程度的肝细胞损伤和坏死。

1.2 急性DIC伴胆管损伤 此类疾病表现为胆管损伤, 实

表 1 药物性胆汁淤积综合征的分类

肝内药物引起的胆汁淤积
急性
无肝炎的胆汁淤积(纯胆汁淤积, 单纯性胆汁淤积, 小管胆汁淤积或轻度胆汁淤积)
胆汁淤积伴肝炎(肝细胞性肝炎或混合型淤胆型肝炎)
胆汁淤积伴胆管损伤(胆管, 胆管或胆管溶解性胆汁淤积)
慢性(胆管疾病)
轻度非特异性胆管损伤
VBDS
PSC样
肝外药物性胆汁淤积
胆石症
PSC样

VBDS: 胆管缺失综合征; PSC: 原发性硬化性胆管炎.

表 2 药物性胆汁淤积的临床症状

症状	病理学	临床特征	生化特征
肝内			
急性			
无肝炎胆汁淤积症	小管扩张, 充满少量胆汁, 尤其是小叶中心区(腺泡区3). 炎症或坏死很少或没有	流感样先兆症状(恶心, 厌食症, 不适)	高胆红素血症, <3倍的AP升高, 1-8倍的AST/ALT升高
胆汁淤积伴肝炎	早期门静脉炎症-伴或不伴嗜酸性粒细胞, 肝细胞坏死	流感样先兆症状, 过敏症状, 右上腹痛(可模拟急性胆管炎或胆囊炎)	高胆红素血症, AP升高3倍以上, AST/ALT升高2-10倍
胆汁淤积伴胆管损伤	充满大量胆汁的胆管, 分散性脂肪变性, 最小肝细胞损伤或无损伤.	嗜酸性粒细胞增多, 肾衰竭, 史提芬强生症候群病, 长期黄疸(>6 mo), 可能发展到VBDS	高胆红素血症, AP>3倍, GGT升高, AST/ALT升高2-10倍
长期的			
轻度非特异性胆管损伤	微小胆管上皮紊乱	无临床症状的	门脉三联征患者胆道上皮内或周围偶见AP或GGT轻度升高
VBDS	50%以上的小叶间或间隔胆管在门静脉内丧失或完全消失, 门静脉导管炎症, 纤维化, 肝细胞坏死, 明显的导管破坏	肝脾肿大, 高脂血症, 吸收不良, 黄疸, 黄疸会导致肝硬化	高胆红素血症, 抗线粒体抗体缺失, AP升高3倍以上, AST/ALT升高2-10倍, GGT初始升高, 高胆固醇血症
PSC样	可能与PSC相似的非特异性发现, 明显的导管破坏, 肝细胞坏死	黄疸在给药后3-6 mo内发生	高胆红素血症, AP>3倍, AST/ALT升高2-10倍, 高胆固醇血症
肝外			
胆石病		胆绞痛, 胆源性胰腺炎, 胆总管扩张	高胆红素血症, AP升高
PSC样	肝外导管的PSC样病理	黄疸在给药后3-6 mo内就会发展	高胆红素血症, AP>3倍, AST/LT升高2-10倍, 高胆固醇血症

VBDS: 胆管缺失综合征; PSC: 原发性硬化性胆管炎; AP: 碱性磷酸酶; AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; GGT: 谷氨酰转肽酶.

质肝细胞损伤最小.

1.3 慢性药物性胆管疾病 药物诱导的这类胆汁淤积性疾病不同于具有AP或GGT单独升高的无症状患者. 尽管一些关于无症状的成人特发性胆管扩张症的报告未能确定病因, 但其他报告表明, 这些病例可能源于被忽视的药物诱导的胆管损伤. 引起各种DIC综合征的常见

药物列于表3^[3-7].

2 DIC的病理机制

肝细胞是高度极化的细胞, 药物进入肝细胞的方式除了易化扩散转运之外, 大多数需要转运体的介入(0相代谢), 药物被肝细胞摄取与结合胞质蛋白后, 会继续

表 3 引起各种药物性胆汁淤积综合征的常见药物

无肝炎胆汁淤积症
合成代谢类固醇, 雌激素, 他莫昔芬, 硫唑嘌呤, 环孢菌素, 奈韦拉平, 格列美脲, 美托拉宗, 英夫利昔单抗, 西替利嗪
胆汁淤积症伴肝炎
异烟肼, 氟烷, 甲基多巴, 大环内酯类抗生素, 三环类抗抑郁药, 阿莫西林-克拉维酸盐, 硫唑嘌呤, 氧化青霉素, NSAIDs, 氯丙嗪, 曲格列酮, 塞来昔布, 卡马西平, 瑞格列奈, 特比萘芬, 头孢氨苄, 非诺贝特, 氢氯噻嗪, 噻氯匹定, 吡硫醇, 甲巯咪唑, 二甲双胍, 吉西他滨, 奥利司他, 塞来昔布, 加巴喷丁, 普罗帕酮, 阿维A, 异氟烷, 安非他酮
胆汁淤积伴胆管损伤
卡莫司汀, 毒素(百草枯, 亚甲基二苯胺), 氟考西林, 右旋苯氧酚, 替诺昔康, 黄金疗法, 吡格列酮, 阿莫西林克拉维酸盐
消失型胆管综合征(胆管减少症)
乙酰异丙嗪, 阿义马林, 安咪奈丁, 阿米替林, 阿莫西林-克拉维酸, 氨苄西林, 硫唑嘌呤, 巴比妥酸盐, 卡马西平, 卡布他胺, 氯噻嗪, 氯丙嗪, 西咪替丁, 环丙沙星, 克林霉素, 复方新诺明, 色甘酸钠, 氟美嗪, 丙酸环己酯, 赛庚啶, D-青霉胺, 地西泮, 红霉素, 雌二醇, 氟羧西林, 格列苯脲, 甘草甜素, 氟哌啶醇, 布洛芬, 丙咪嗪, 甲基睾酮, 去甲雄酮, 保泰松
硬化性胆管炎样胆汁淤积
氟尿苷, 内在致损药剂(高渗盐水, 碘溶液, 甲醛, 无水酒精, 硝酸银)

NSAIDs: 非甾体抗炎药。

I 相和 II 相代谢反应进行生物转化, 产生更多水溶性代谢物。I 相代谢反应包括氧化, 羟基化和细胞色素 P450(cytochrome P, CYP)系统介导的其他反应。CYP 系统的活性在个体之间差异很大, 它们的转录可受到外源物感受器如孕烷X受体PXR和组成型雄甾烷受体CAR的调节; II 相代谢反应包括与硫酸盐, 葡萄糖醛酸, 氨基酸或谷胱甘肽等形成结合物的酯化反应。一般情况下, 药物代谢反应会增加水溶性, 降低药理活性, 从而增强其解毒作用。然而, 同样的过程也会导致有毒中间体的产生, 特别是在药物浓度增加, 酶或转运蛋白表达发生遗传改变和/或抗氧化剂如谷胱甘肽在肝内的浓度降低的情况下, DIC发生的风险会增加。这些DIC一般认为是药物或其代谢物对肝脏不同细胞类型的直接毒性作用, 干预肝细胞膜转运蛋白的功能活性, 微循环障碍或通过免疫介导的过程引起的^[8,9]。

目前鉴定出的诸多调节胆汁酸和药物跨膜转运的膜蛋白(表4), 极大地增进了我们对DIC的理解^[10]。亲脂性药物及其代谢物排泄到胆汁的过程限制了它们全身清除的速度, 这一过程由腺苷三磷酸依赖的小管转运蛋白调节, 包括胆盐外排泵(bile salt export pump, BSEP), 以及多重耐药相关蛋白2(multidrug resistance-associated protein 2, MRP2)。转运有机阳离子(通常为叔胺或季胺)的多重耐药蛋白1(multidrug resistance protein 1, MDR1), 转运有机阴离子的乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)和多药耐药蛋白3(multidrug resistance protein 3, MDR3)。已知这些转运体的许多药物底物会导致DIC(表4)。这些母药或其代谢产物可以破坏肝细胞的转运系统, 导致潜在的毒性胆酸对肝脏的损害或者增加肝细胞摄入外源性物质, 而后者又会激活对肝细胞的损

伤, 最终导致DIC^[11]。

肝细胞转运子, 位于基底外侧膜, 主要负责运输胆酸和药物, 从窦状间隙摄取化学物质。而胆小管的转运子功能则是通过负责清理和分泌药物, 胆酸和其他胆汁成分, 使之穿过肝细胞的胆管膜汇入胆汁^[11]。

影响肝脏内胆酸转运子的表达, 功能抑制和异常的药物均可能引起胆汁淤积^[11]。药物对转运子系统的影响可能会导致胆酸蓄积或增加对潜在有害的外源性物质的摄取。

2.1 转运子改变 BSEP表达于肝脏胆小管膜上, 是一个外排转运子, 负责清除外源性物质, 使药物与胆酸经过肝细胞的跨膜转运进入胆汁。负责胆酸的分泌和降低细胞内有害胆酸水平药物对BSEP功能的干扰尤其是抑制被认为是波生坦, 环孢霉素, 利福平, 曲格列酮等药物导致的DILI主要机制, 但是由于种属差异, 目前仍缺乏合适的具有很好的预测功能的临床前动物模型^[12,13]。

同样表达于肝脏胆小管膜上的MDR3是三磷酸腺苷酸依赖的磷脂翻转酶, 其主要功能是将细胞内的磷脂酰胆碱从肝小叶的小管膜内侧转运到外侧, 而在胆酸微团和胆固醇的形成中, 磷脂发挥了保护胆管和肝细胞的顶端膜免受胆酸的毒性作用。因而一些对MDR3的功能有抑制作用的药物如伊曲康唑, 氯丙嗪等常会导致药源性胆汁淤积。除此之外, 阴离子外排泵MRP2被药物抑制后, 也可以引起黄疸发生^[14]。另外, 诸多研究表明基底膜转运子MRP3^[4]和MRP4, 摄入转运子牛磺胆酸辅助转运子和有机阴离子转运多肽1B1, 1B3和2B1(OATP1B1, 1B3和2B1)^[15,16]都参与了胆汁淤积的发病过程。有研究表明, BSEP等转运子基因的常见变异也会导致胆汁淤积的易感性大幅度提高^[11]。

表 4 主要肝细胞膜药物转运体及其已知药物底物的命名、定位和功能

名称	缩写	位置	功能	临床相关多态性
牛磺胆酸钠共转运体	NTCP (<i>SLC10A1</i>)	基底外侧膜	从门脉血中摄取结合胆盐的主要载体, 但可转运雌酮-3-硫酸盐和罗舒伐他汀	
有机阴离子转运多肽	OATPs (<i>SLCO</i> , <i>1B1</i> , <i>1B3</i> , <i>2B1</i>)	基底外侧膜	有机阴离子广泛的底物载体和其他来自门静脉的两亲性有机溶质, 包括广泛的药物以及不依赖钠摄取胆盐	OATP 1 15 变异体(1628 T>G), 与他汀诱发的肌病有关
有机阳离子转运体1	OCT1 (<i>SLC22A1</i>)	基底外侧膜	运输有机阳离子, 例如西咪替丁, 甲福明二甲双胍, 阿昔洛韦和齐多夫定	
有机阳离子转运体	OAT2 (<i>SLC22A7</i>)	基底外侧膜	运输诸如对氨基马尿酸盐, 水杨酸盐和前列腺素E2的有机阴离子药物	
浓缩平衡核苷转运蛋白	CNT1 CNT2 (<i>SLC28A1</i> 和 <i>SLC28A2</i>) ENT1 和 ENT2 (<i>SLC29A1</i> , <i>SLC29A2</i>)	基底外侧膜	NTS转运核苷和核苷类似物, 如腺苷, 尿苷, 二羟肌苷, 氟尿苷, 5-氟尿嘧啶, 利比韦林等	
多重耐药-1P糖蛋白	MDR1 (<i>ABCB1</i>)	小管膜	ATP依赖性地将各种有机阳离子, 异种药物和细胞毒素排泄到胆汁中, 包括环孢菌素, 维拉帕米, 红霉素, 氯丙嗪, 伊维菌素以及柔红霉素和长春新碱等抗癌药物, 心脏糖苷, 人体免疫缺陷病毒蛋白酶抑制剂	
多重耐药蛋白-3 ¹	MDR3 (<i>ABCB4</i>)	小管膜	介导ATP依赖的磷脂酰胆碱排泄到胆汁(一种翻转酶, 而不是药物转运体); 多态性易导致药物引起的胆汁淤积	杂合子p.1764L突变与利培定肝细胞胆汁淤积症相关. 进行性家族性肝内胆汁淤积症突变与口服避孕药引起的胆汁淤积症
多重耐药相关蛋白(小管多特异性有机阴离子转运体) ¹	MRP2 (<i>ABCC2</i>)	小管膜	介导ATP依赖的多特异性有机阴离子结合物流入胆汁(如头孢曲松双氯芬酸, 合成雌激素, 普伐他汀, 甲氨蝶呤以及胆红素二葡萄糖醛酸); 通过谷胱甘肽转运促进胆汁不依赖盐的胆汁流动	
小管胆盐排泵 ¹	BSEP (<i>ABCB11</i>)	小管膜	ATP依赖的胆盐转运到胆汁中; 刺激胆汁盐依赖的胆汁流动, 但也能转运紫杉醇和普伐他汀	pV444A单核苷酸多态性与药物性胆汁淤积症的关系更为频繁. 服用氟伐他汀的肝细胞胆汁淤积症患者P.D676Y杂合子突变
乳腺癌耐药蛋白 ¹	BCRP (<i>ABCG2</i>)	小管膜	ATP依赖的抗癌药物(蒽环类, 拓扑替康), 雌激素, 罗伐他汀, 咪唑妥因排入胆汁	
多药毒素挤压转运体	MATE1 (<i>SLC47A1</i>)	小管膜	质子梯度介导的阳离子药物如西咪替丁, 普鲁卡因胺的外排	
浓缩核苷转运体和平衡核苷转运体	CNT1 and CNT2 (<i>SLC28A1</i> 和 <i>SLC28A2</i>); ENT1 (<i>SLC29A1</i>)	小管膜	CNTs从胆汁转运至肝细胞; ENTs是双向的. NTS转运核苷和核苷类似物, 如腺苷, 尿苷, 二羟肌苷, 氟尿苷, 5-氟尿嘧啶, 利比韦林等	
多重耐药相关蛋白-3 ¹	MRP3 (<i>ABCC3</i>)	肝细胞基底膜	ATP依赖的药物葡萄糖苷的外排, 如吗啡葡萄糖苷. 胆汁淤积症引起的表达	
多重耐药相关蛋白-4 ¹	MRP4 (<i>ABCC4</i>)	肝细胞基底膜	ATP依赖的硫酸和胆汁酸流出泵. 胆汁淤积症表达上调	

¹这些转运蛋白是三磷酸腺苷结合盒家族的成员. 可以产生胆汁淤积的药物转运体用斜体表示.

2.2 肝细胞的改变 细胞骨架包括三个主要成分: 微管, 微丝和中间丝. 微管协助了极化膜域的蛋白嵌入, 微丝支持胆管的网络形成, 调节紧密结合的通透性; 中间丝是细胞骨架主要成分, 药物可以通过作用于微管或者细胞角蛋白中间丝来干扰肝细胞的极性^[13]. 大鼠胆管结

扎导致的胆汁淤积模型中, 会发现微管的重排, 并干扰Ca²⁺, Mg²⁺-ATP酶依赖的小囊泡转运^[17]. 另外, 利福平和雌二醇等可导致胆汁淤积的药物, 能影响肝细胞去极化, 并且能够通过破坏细胞之间的紧密结合导致肝细胞的改变^[14].

肝细胞紧密结合的重要性还体现在可以限制胆汁成分从胆小管向窦状隙扩散的过程. 破坏这种紧密结构会干扰胆酸到血浆的梯度渗透和顶端到基底膜的扩散屏障^[18]. 后者会导致胆汁的流动变化, 比如: 胆汁入血增加, 或者胆汁进入细胞间隙. α -异硫氰酸萘酯(α -naphthyl isothiocyanate, ANIT)正是通过破坏这种紧密连接增加通透性而导致胆汁淤积^[19].

导致胆汁淤积的药物对肝细胞的另外一个影响是改变胆小管膜上脂质的含量, 从而影响细胞膜的流动性. 细胞膜的流动性是指对于膜内的脂质的自由运动. 胆固醇和鞘磷脂都是决定膜流动性的主要决定因素. 降低鞘磷脂浓度会降低膜的流动性^[20]. 在环孢素A和雌二醇诱导的胆汁淤积中, 膜上游离胆固醇和胆固醇酯的浓度明显增加^[21].

2.3 胆小管的改变 胆汁的流动需要肌球蛋白轻链2的磷酸化和去磷酸化过程引起胆管有节律地收缩. 肌球蛋白轻链2的磷酸化和去磷酸化通过蛋白激酶(protein kinase, ROCK), 肌球蛋白轻链激酶和肌球蛋白通路等调节子控制. 引发胆汁淤积的药物可以在早期干扰胆管动力学, 甚至早于转运子的抑制发生之前, 比如环孢素A和氯丙嗪二者可通过干扰肌球蛋白轻链的磷酸化和去磷酸化和ROCK活性导致胆小管收缩, 而且会继发引起细胞死亡. 另外, 有报道氟氯西林可激活蛋白激酶C/p38, 导致热休克蛋白27的磷酸化从而诱导胆小管的扩张, 激发可逆的细胞毒性^[22]. 其它的化学物质, 比如波生坦和ANIT, 也可以通过抑制肌球蛋白轻链激酶和减少肌球蛋白轻链磷酸化来诱导胆小管扩张^[3].

2.4 两类生物反应 针对上述改变, 肝脏细胞会继发胆酸蓄积所导致的损害性反应, 以及机体旨在清除蓄积胆酸的适应性反应. 损害性反应会导致线粒体的损伤, 在慢性药源性胆汁淤积中, 膜损伤和呼吸链活性的降低都会导致线粒体功能损伤. 鹅脱氧甘胆酸盐的蓄积可以诱导线粒体的碎裂, 增加细胞的死亡率^[23]. 内质网担负着各种应激的传感和信号功能, 尤其在是折叠和翻译后修饰的蛋白分泌旁路中发挥重要作用. 除此之外, 内质网还有助于为细胞提供一个钙离子富集和氧化的环境. 如果在特殊情况下, 比如缺氧应激, 会导致蛋白质的错误折叠, 这被称之为内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS). 环孢素A可以增加ER的应激性表达. 研究显示左旋氧氟沙星, 氟喹诺酮, 红霉素, 氯唑西林和耐酶的青霉素类抗生素等能导致胆汁淤积的药物都会增加ERS^[24]. 除此之外, 药物通过氧化应激, 炎症和细胞死亡等机制也均可导致药源性胆汁淤积的发生.

肝细胞除了胆酸蓄积的损害性反应外, 还存在适应性应激反应. 在这一过程中核受体发挥着重要作用. 胆

汁淤积性肝损伤伴随着明显的肝细胞保护机制, 目的在于抵消胆酸对内稳态的干扰. 大量的转录调节机制可以被胆酸激活, 引起细胞摄入胆酸的减少, 并且增加外排, 通过I相和II相代谢过程促进改善胆酸的羟基化和共轭结合促进从尿液的排出. 这一转录调节过程依赖于核受体的激活. 核受体作为配体依赖的转录因子, 可上调相关靶基因的表达^[25]. 法尼醇X受体FXR, 孕烷X受体PXR, 组成型雄甾烷受体CAR, 维生素D受体等与维持胆汁分泌和胆管的内稳态关系密切. 我们前期通过人源化PXR小鼠模型的研究表明, PXR可介导利福平和异烟肼联用所引起的内源性肝脏毒性物质原卟啉IV的蓄积, 引起DIC. 这也是国际上首次报道抗结核药物联用所致胆汁淤积的防治靶点^[25].

2.5 遗传因素 越来越多的研究表明基因遗传因素会影响个体对DIC的易感性. 对转运子, 核受体与药物代谢酶单核苷酸多态性及其功能的研究也是DIC的一个热点领域. 现已发现OATP1b1, OATP1b2, MRP2, BSEP, UGT2B7和CYP2C8的SNP与基因变异与药源性胆汁淤积关系密切^[26-30]. 详细的综述可参见已发表的综述^[31]. 这些研究提醒我们, 对于DIC患者中调节药物代谢和转运的核受体和代谢酶的遗传因素, 仍需要我们去深入研究.

3 DIC的防治

DIC目前尚无特效治疗方法, 大多数药物引起的胆汁淤积会随着药物的停用而得到解决, 不会发展成慢性肝病; 同时应避免再次使用导致DIC的药物. 除了停用可疑药物外, 对已经或随后产生的症状应积极处理. 对DIC及其相关症状的治疗国内外学者进行了诸多的探索^[32-36]. 目前, 一般认为轻度瘙痒通常可以通过非特异性措施来控制, 如润肤剂和温水浴或H₁受体阻断剂羟嗪和苯海拉明, 胆酸结合树脂如考来烯胺和考来替泊是治疗DIC中重度瘙痒证的常用药物. 糖皮质激素仅用于超敏或自身免疫征象明显, 且停用肝损伤药物后生化指标改善不明显或继续恶化的患者, 且需充分权衡治疗收益或可能的不良反应.

熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)是目前应用最广泛的治疗DIC的药物, 多数胆汁淤积性肝病可以通过服用UDCA达到治疗目标. UDCA可以促进内源性胆酸排泄, 改变BA的组成, 增加亲水性胆酸的比例, 保护肝细胞和胆管细胞免受毒性胆酸的侵害. 一般服用至胆红素, ALP和GGT基本复常后可考虑停药. UDCA疗效不佳者加用贝特类降脂药物有可能改善对胆汁淤积的疗效. 病情较重者可同时加用S-腺苷蛋氨酸(S-adenosylmethionine, SAMe). 瘙痒明显时可酌用考来烯胺, 但为避免抑制其吸收需与UDCA等药物错开服用.

UDCA也是PXR的强激动剂,可上调CYP3A4。对大鼠的实验研究表明,UDCA可明显改善由鬼笔环肽,17 β -雌二醇葡萄糖醛酸苷和内毒素诱导的胆汁淤积。UDCA还可增加BSEP和其他有机阴离子转运子如MRP2的表达,促进胆汁分泌。UDCA还能刺激MDR1靶位于小管膜,从而防止环孢菌素引起的胆汁淤积^[37]。

SAMe参与磷脂酰胆碱合成,是主要的谷胱甘肽前体和甲基供体,可增加疏水性胆汁酸的溶解性,减少活性氧含量,减轻肝细胞毒性作用。动物实验表明SAMe可以改善DILI时氧化应激状态,线粒体功能障碍,改善酒精中毒性CYP的活性失调,促进肝脏功能恢复,因而SAMe也常用于DIC的治疗^[38,39]。

N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine)可以减轻多种自由基的含量,于2004年被批准用于治疗对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP)导致的DILI和非APAP药物导致的急性肝衰竭。另外,在病程较长的胆汁淤积患者中,肠胃外给药途径的脂溶性维生素(维生素A,维生素D和维生素K)也可以考虑^[2]。

利福平是核受体PXR的强激活剂,诱导CYP相关亚型的表达,这些亚型能够减轻疏水性胆汁盐的毒性。利福平(150-300 mg,一天两次)对不能耐受结合树脂的DIC患者可能有效^[4,22]。但利福平本身也会导致肝毒性,其它类似的药物尚有苯巴比妥。其它可以考虑的药物有阿片受体拮抗剂纳洛酮和纳曲酮^[2-4]。

另外,使用分子吸附剂再循环系统的侵入性手术(包括血浆置换和体外白蛋白透析),可以缓解严重瘙痒,但这两种方法都可能需要住院治疗和肾透析人员的大量投入。DIC导致的严重瘙痒可引起睡眠剥夺和心理异常,甚至可以作为DIC肝移植的指征^[2-5]。有发展为胆汁性肝硬化和肝衰竭风险的患者应考虑转移至肝移植中心。Russo等^[40]报道了1990/2002年270例急性药物性肝功能衰竭患者行肝移植治疗,1年生存率可达到70%以上,证实了肝移植治疗有效。

在我国肝病界,中医药的使用是相当广泛的,有独特的疗效,减轻了肝病患者的病痛,延长了生命期。尽管CLD的防治难度很大,中药治疗也没有绝对的把握。但若充分发挥“辨证论治”的特点和优势,不失为对DIC防治的有益补充。比如甘草类药物具有稳定肝细胞膜,解毒及调节免疫等功能,有研究表明应用甘草类药物或苦参类药物治疗药物性肝损害患者可有效改善其肝功能^[41]。今后,对DIC患者的精准辨证,个体化中药复方或许是一个有效途径^[42,43]。

在未来,基因表达谱信息,毒理基因组学和蛋白质组学可有助于更好地理解药物引起的胆汁淤积症的发病机制,基于循证医学与整合药学的理念,开发特异

的DIC的防治药物或中药复方或许不再遥遥无期,比如选择性的PXR拮抗剂用于防治抗结核药物联用所致的DIC^[25]。

4 结论

DIC症发病机制复杂,不同药物引起胆汁淤积的机制可能存在异同。深入了解DIC的发病机制,对开展DIC预警,预防及优化治疗具有重要的意义,对新药研发过程中肝毒性的评估也具有潜在指导价值。发生胆汁淤积时,迅速识别和撤回涉及的药物是治疗DIC症的主要手段。严重时可采用UDCA等药物和血液净化乃至肝移植等治疗,采取药物治疗时应尽可能避免处方级联的现象,增加患者的负担。

由于我国国情等原因,导致DILI的药物种类繁多,特别是中(成)药占据主要地位;而大多中药成分不明,一定程度上增加了包括DIC在内的诊断和治疗难度;我国人口众多,部分地区人们甚至医务工作者对DILI的认识和重视不足,因此全民科普包括DIC在内的DILI的相关常识至关重要,这一方面临床药师及相关的工作人员应承担更多的职责。另外,充分利用好美国的LiverTox网站(<http://livertox.nlm.nih.gov>)和我国的HepaTox网站(<http://www.hepa-tox.org>)以及国家、省不良反应中心的信息,建立完善的药物警戒系统也是一个重要方向。DILI临床表现缺乏特异性,早期诊断困难,因此发现客观的血清学标志物,是建立预测模型,早期明确诊断的重要策略。此外,DIC最重要的还是预防。加强DIC相关药物的研究,深入DIC发病机制,预后因素和精准治疗的研究,对已有明确靶点的DIC防治药物开发加大投入,减少药物性肝衰竭的发生,意义重大。

5 参考文献

- Shen T, Liu Y, Shang J, Xie Q, Li J, Yan M, Xu J, Niu J, Liu J, Watkins PB, Aithal GP, Andrade RJ, Dou X, Yao L, Lv F, Wang Q, Li Y, Zhou X, Zhang Y, Zong P, Wan B, Zou Z, Yang D, Nie Y, Li D, Wang Y, Han X, Zhuang H, Mao Y, Chen C. Incidence and Etiology of Drug-Induced Liver Injury in Mainland China. *Gastroenterology* 2019; 156: 2230-2241.e11 [PMID: 30742832 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.02.002]
- Padda MS, Sanchez M, Akhtar AJ, Boyer JL. Drug-induced cholestasis. *Hepatology* 2011; 53: 1377-1387 [PMID: 21480339 DOI: 10.1002/hep.24229]
- Kolarić TO, Ninčević V, Smolić R, Smolić M, Wu GY. Mechanisms of Hepatic Cholestatic Drug Injury. *J Clin Transl Hepatol* 2019; 7: 86-92 [PMID: 30944824 DOI: 10.14218/JCTH.2018.00042]
- Sundaram V, Björnsson ES. Drug-induced cholestasis. *Hepatol Commun* 2017; 1: 726-735 [PMID: 29404489 DOI: 10.1002/hep4.1088]
- Fernández-Murga ML, Petrov PD, Conde I, Castell JV, Gómez-Lechón MJ, Jover R. Advances in drug-induced cholestasis: Clinical perspectives, potential mechanisms and in vitro systems. *Food Chem Toxicol* 2018; 120: 196-212 [PMID: 29990576]

- DOI: 10.1016/j.fct.2018.07.017]
- 6 Yang J, Yu YL, Jin Y, Zhang Y, Zheng CQ. Clinical characteristics of drug-induced liver injury and primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 7579-7586 [PMID: 27672278 DOI: 10.3748/wjg.v22.i33.7579]
- 7 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). *中华肝脏病杂志* 2015; 23: 924-933 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.12.004]
- 8 Yang T, Mei H, Xu D, Zhou W, Zhu X, Sun L, Huang X, Wang X, Shu T, Liu J, Ding J, Hassan HM, Zhang L, Jiang Z. Early indications of ANIT-induced cholestatic liver injury: Alteration of hepatocyte polarization and bile acid homeostasis. *Food Chem Toxicol* 2017; 110: 1-12 [PMID: 28986171 DOI: 10.1016/j.fct.2017.09.051]
- 9 Ito Y, Bethea NW, Baker GL, McCuskey MK, Urbaschek R, McCuskey RS. Hepatic microcirculatory dysfunction during cholestatic liver injury in rats. *Microcirculation* 2003; 10: 421-432 [PMID: 14557825 DOI: 10.1038/sj.mn.7800208]
- 10 Pauli-Magnus C, Meier PJ. Hepatobiliary transporters and drug-induced cholestasis. *Hepatology* 2006; 44: 778-787 [PMID: 17006912 DOI: 10.1002/hep.21359]
- 11 Zollner G, Trauner M. Mechanisms of cholestasis. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 1-26, vii [PMID: 18242495 DOI: 10.1016/j.cld.2007.11.010]
- 12 Morgan RE, Trauner M, van Staden CJ, Lee PH, Ramachandran B, Eschenberg M, Afshari CA, Qualls CW Jr, Lightfoot-Dunn R, Hamadeh HK. Interference with bile salt export pump function is a susceptibility factor for human liver injury in drug development. *Toxicol Sci* 2010; 118: 485-500 [PMID: 20829430 DOI: 10.1093/toxsci/kfq269]
- 13 Stieger B, Geier A. Genetic variations of bile salt transporters as predisposing factors for drug-induced cholestasis, intrahepatic cholestasis of pregnancy and therapeutic response of viral hepatitis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7: 411-425 [PMID: 21320040 DOI: 10.1517/17425255.2011.557067]
- 14 Mottino AD, Hoffman T, Crocenzi FA, Sánchez Pozzi EJ, Roma MG, Vore M. Disruption of function and localization of tight junctional structures and Mrp2 in sustained estradiol-17beta-D-glucuronide-induced cholestasis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G391-G402 [PMID: 17463180 DOI: 10.1152/ajpgi.00496.2006]
- 15 Tirona RG, Leake BF, Merino G, Kim RB. Polymorphisms in OATP-C: identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European- and African-Americans. *J Biol Chem* 2001; 276: 35669-35675 [PMID: 11477075 DOI: 10.1074/jbc.M103792200]
- 16 Zhang Y, Csanaky IL, Cheng X, Lehman-McKeeman LD, Klaassen CD. Organic anion transporting polypeptide 1a1 null mice are sensitive to cholestatic liver injury. *Toxicol Sci* 2012; 127: 451-462 [PMID: 22461449 DOI: 10.1093/toxsci/kfs123]
- 17 Song JY, Van Noorden CJ, Frederiks WM. The involvement of altered vesicle transport in redistribution of Ca²⁺, Mg²⁺-ATPase in cholestatic rat liver. *Histochem J* 1998; 30: 909-916 [PMID: 10100733]
- 18 Chen X, Zhang C, Wang H, Xu J, Duan ZH, Zhang Y, Yu T, Wei W, Xu DX, Xu JM. Altered integrity and decreased expression of hepatocyte tight junctions in rifampicin-induced cholestasis in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009; 240: 26-36 [PMID: 19577586 DOI: 10.1016/j.taap.2009.06.022]
- 19 Hyogo H, Tazuma S, Kajiyama G. Transcytotic vesicle fusion is reduced in cholestatic rats: redistribution of phospholipids in the canalicular membrane. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1662-1668 [PMID: 10492150]
- 20 Yasumiba S, Tazuma S, Ochi H, Chayama K, Kajiyama G. Cyclosporin A reduces canalicular membrane fluidity and regulates transporter function in rats. *Biochem J* 2001; 354: 591-596 [PMID: 11237863]
- 21 Burban A, Sharanek A, Hüe R, Gay M, Routier S, Guillouzo A, Guguen-Guillouzo C. Penicillinase-resistant antibiotics induce non-immune-mediated cholestasis through HSP27 activation associated with PKC/P38 and PI3K/AKT signaling pathways. *Sci Rep* 2017; 7: 1815 [PMID: 28500348 DOI: 10.1038/s41598-017-01171-y]
- 22 Yu T, Wang L, Lee H, O'Brien DK, Bronk SF, Gores GJ, Yoon Y. Decreasing mitochondrial fission prevents cholestatic liver injury. *J Biol Chem* 2014; 289: 34074-34088 [PMID: 25342755 DOI: 10.1074/jbc.M114.588616]
- 23 Burban A, Sharanek A, Guguen-Guillouzo C, Guillouzo A. Endoplasmic reticulum stress precedes oxidative stress in antibiotic-induced cholestasis and cytotoxicity in human hepatocytes. *Free Radic Biol Med* 2018; 115: 166-178 [PMID: 29191461 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.017]
- 24 Cuperus FJ, Claudel T, Gautherot J, Halilbasic E, Trauner M. The role of canalicular ABC transporters in cholestasis. *Drug Metab Dispos* 2014; 42: 546-560 [PMID: 24474736 DOI: 10.1124/dmd.113.056358]
- 25 Li F, Lu J, Cheng J, Wang L, Matsubara T, Csanaky IL, Klaassen CD, Gonzalez FJ, Ma X. Human PXR modulates hepatotoxicity associated with rifampicin and isoniazid co-therapy. *Nat Med* 2013; 19: 418-420 [PMID: 23475203 DOI: 10.1038/nm.3104]
- 26 Ostapenko YN, Brusin KM, Zobnin YV, Shchupak AY, Vishnevetskiy MK, Sentsov VG, Novikova OV, Alekseenko SA, Lebed'ko OA, Puchkov YB. Acute cholestatic liver injury caused by polyhexamethyleneguanidine hydrochloride admixed to ethyl alcohol. *Clin Toxicol (Phila)* 2011; 49: 471-477 [PMID: 21761961 DOI: 10.3109/15563650.2011.592837]
- 27 Desmet VJ. Vanishing bile duct syndrome in drug-induced liver disease. *J Hepatol* 1997; 26 Suppl 1: 31-35 [PMID: 9138126]
- 28 Yu YC, Mao YM, Chen CW, Chen JJ, Chen J, Cong WM, Ding Y, Duan ZP, Fu QC, Guo XY, Hu P, Hu XQ, Jia JD, Lai RT, Li DL, Liu YX, Lu LG, Ma SW, Ma X, Nan YM, Ren H, Shen T, Wang H, Wang JY, Wang TL, Wang XJ, Wei L, Xie Q, Xie W, Yang CQ, Yang DL, Yu YY, Zeng MD, Zhang L, Zhao XY, Zhuang H; Drug-induced Liver Injury (DILI) Study Group; Chinese Society of Hepatology (CSH); Chinese Medical Association (CMA). CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatol Int* 2017; 11: 221-241 [PMID: 28405790 DOI: 10.1007/s12072-017-9793-2]
- 29 Nguyen K, D'Mello C, Le T, Urbanski S, Swain MG. Regulatory T cells suppress sickness behaviour development without altering liver injury in cholestatic mice. *J Hepatol* 2012; 56: 626-631 [PMID: 22027577 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.09.014]
- 30 Durchschein F, Kronen E, Pollheimer MJ, Zollner G, Wagner M, Raufman JP, Fickert P. Genetic loss of the muscarinic M3 receptor markedly alters bile formation and cholestatic liver injury in mice. *Hepatol Res* 2018; 48: E68-E77 [PMID: 28635176 DOI: 10.1111/hepr.12928]
- 31 Sticova E, Jirsa M, Pawłowska J. New Insights in Genetic Cholestasis: From Molecular Mechanisms to Clinical Implications. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018; 2018: 2313675 [PMID: 30148122 DOI: 10.1155/2018/2313675]
- 32 Ohta Y, Kongo M, Kishikawa T. Melatonin exerts a therapeutic effect on cholestatic liver injury in rats with bile duct ligation. *J Pineal Res* 2003; 34: 119-126 [PMID: 12562503]
- 33 Santamaria E, Rodríguez-Ortígoza CM, Uriarte I, Latasa MU, Urtasun R, Alvarez-Sola G, Bárcena-Varela M, Colyn L, Arcelus S, Jiménez M, Deutschmann K, Peleteiro-Vigil A, Gómez-Cambronero J, Milkiewicz M, Milkiewicz P, Sangro B, Keitel V, Monte MJ, Marin JGG, Fernández-Barrena MG, Ávila MA, Berasain C. The Epidermal Growth Factor Receptor Ligand Amphiregulin Protects From Cholestatic Liver Injury

- and Regulates Bile Acids Synthesis. *Hepatology* 2019; 69: 1632-1647 [PMID: 30411380 DOI: 10.1002/hep.30348]
- 34 Qu J, Yuan Z, Wang G, Wang X, Li K. The selective NLRP3 inflammasome inhibitor MCC950 alleviates cholestatic liver injury and fibrosis in mice. *Int Immunopharmacol* 2019; 70: 147-155 [PMID: 30802677 DOI: 10.1016/j.intimp.2019.02.016]
 - 35 Yuan Z, Wang G, Qu J, Wang X, Li K. 9-cis-retinoic acid elevates MRP3 expression by inhibiting sumoylation of RXR α to alleviate cholestatic liver injury. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 503: 188-194 [PMID: 29885283 DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.06.001]
 - 36 果佳霖, 马丽杰, 陈阳, 谭福勇. 胆汁淤积性肝损伤治疗靶点与药物治疗进展. *生命的化学* 2018; 38: 445-451 [DOI: 10.13488/j.smhx.20180316]
 - 37 兰贺燕, 汤湧, 阎姝. 靶向FXR治疗胆汁淤积性肝病的研究进展. *中国新药杂志* 2018; 27: 2775-2780
 - 38 熊敏. 熊去氧胆酸联合腺苷蛋氨酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的临床效果观察. *中国现代药物应用* 2018; 12: 79-80 [DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2018.24.044]
 - 39 Vincenzi B, Russo A, Terenzio A, Galvano A, Santini D, Vorini F, Antonelli-Incalzi R, Vespasiani-Gentilucci U, Tonini G. The use of SAME in chemotherapy-induced liver injury. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 130: 70-77 [PMID: 30196914 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.06.019]
 - 40 Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, Fried MW, Watkins P. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl* 2004; 10: 1018-1023 [PMID: 15390328 DOI: 10.1002/lt.20204]
 - 41 阳丽梅, 黄旭慧, 曹娃, 林南新. 苦参碱对 α -萘异硫氰酸酯诱导的大鼠胆汁淤积性肝损伤的作用. *中国药理学杂志* 2018; 53: 783-787 [DOI: 10.11669/cpj.2018.10.005]
 - 42 Tang X, Yang Q, Yang F, Gong J, Han H, Yang L, Wang Z. Target profiling analyses of bile acids in the evaluation of hepatoprotective effect of gentiopicroside on ANIT-induced cholestatic liver injury in mice. *J Ethnopharmacol* 2016; 194: 63-71 [PMID: 27582267 DOI: 10.1016/j.jep.2016.08.049]
 - 43 Yang Q, Yang F, Tang X, Ding L, Xu Y, Xiong Y, Wang Z, Yang L. Chlorpromazine-induced perturbations of bile acids and free fatty acids in cholestatic liver injury prevented by the Chinese herbal compound Yin-Chen-Hao-Tang. *BMC Complement Altern Med* 2015; 15: 122 [PMID: 25887351 DOI: 10.1186/s12906-015-0627-2]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同角的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊:序号,作者(列出全体作者)。文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8242
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

