

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

2020 年 11 月 8 日 第 28 卷 第 21 期 (Volume 28 Number 21)



21 / 2020

《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。

ISSN 1009-3079



9 771009 307056



述评

- 1053 胆汁酸膜受体Gpbar1在梗阻性黄疸发病机制中的意义与研究进展

刘嘉悦, 陈海洋, 张桂信

- 1059 针对新发传染病生物安全实验室的管理与展望

贾延芳, 郑健, 高英堂

临床研究

- 1068 大肠息肉内镜下形态学特点、病理分型与中医证型的相关性

赵红波, 吴晓晶, 杨云, 葛志明, 王宏伟

文献综述

- 1076 细胞因子信号转导蛋白抑制因子1, 3与乙型肝炎病毒感染

赵寅洲, 游晶, 刘怀鄂

- 1084 cGAS-STING信号通路在结肠癌中的作用机制研究

王斯炜, 苏文豪, 贾雪梅, 蒋昊天, 黄冰露, 董卫国

- 1090 析述泄泻的“同病异治”

李玉丽, 吴仪, 袁振仪, 谭周进

临床实践

- 1096 CT严重指数、Ransons评分及超声造影严重指数评估急性胰腺炎病情

沈伟芬, 徐洪高, 张心荣

病例报告

- 1102 内镜治疗食管胃底静脉曲张合并直肠静脉曲张破裂大出血2例

马海文, 张锦华, 丁向萍, 于国伟, 马万军, 杨杰, 马伟林

消 息

- 1075 《肠道微生物与消化系统疾病》书讯
1083 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1101 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
1106 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

许建新, 福建省莆田市第一医院胸心外科副主任医师, 福建医科大学硕士生导师, 莆田学院副教授, 福建省抗癌协会肺癌专业委员会青年委员, 福建省医学会胸外科分会食管学组委员, 福建省中西医结合学会胸外科分会委员, 福建省胸外科内镜质量控制中心委员, 福建省海医会胸部肿瘤分会理事. 2014年北京大学访问学者, 赴北京大学人民医院胸外科访问进修一年, 师从王俊院士. 主持福建省卫生厅及莆田市科技计划项目课题, 任《世界华人消化杂志》编委, 在《中华胸心血管外科杂志》等国内核心期刊杂志上发表论文10余篇.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 张砚梁; 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 2020-11-08

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

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

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: +86-10-85381892

《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

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 28 Number 21 November 8, 2020

EDITORIAL

- 1053 Role and significance of bile acid membrane receptor GPBAR1 in pathogenesis of obstructive jaundice
Liu JY, Chen HY, Zhang GX.
- 1059 Current status and future prospect of management of biosafety laboratories for emerging infectious diseases
Jia YF, Jian Z, Gao YT

CLINICAL RESEARCH

- 1068 Correlation of endoscopic morphological characteristics and pathological types with TCM syndrome types of colorectal polyps
Zhao HB, Wu XJ, Yang Y, Ge ZM, Wang HW

REVIEW

- 1076 Suppressor of cytokine signaling proteins 1 and 3 and hepatitis B virus infection
Zhao YZ, You J, Liu HE
- 1084 Role of cGAS-STING signaling pathway in colon cancer
Wang SW, Su WH, Jiang HT, Huang BL, Dong WG
- 1090 Analysis of "treating the same disease with different therapies" in patients with diarrhea
Li YL, Wu Y, Yuan ZY, Tan ZJ

CLINICAL PRACTICE

- 1096 Contrast-enhanced ultrasound severity index vs CTSI and Ranson's score for evaluation of severity of acute pancreatitis
Shen WF, Xu HG, Zhang XR

CASE REPORT

- 1102 Endoscopic treatment of esophagogastric variceal bleeding with rectal variceal bleeding: Report of two cases
Ma HW, Zhang JH, Ding XP, Yu GW, Ma WJ, Yang J, Ma WL

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 21 November 8, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jian-Xin Xu, Associate Chief Physician, Department of Cardiothoracic Surgery, The First Hospital of Putian, Teaching Hospital, Fujian Medical University. No. 449 Nanmenxi Street, Chengxiang District, Putian 351100, Fujian 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: *Han Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang* 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, 2020

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

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

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2020 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.

胆汁酸膜受体Gpbar1在梗阻性黄疸发病机制中的意义与研究进展

刘嘉悦, 陈海洋, 张桂信

刘嘉悦, 陈海洋, 张桂信, 大连医科大学中西医结合临床重点学科实验室 辽宁省大连市 116044

张桂信, 大连医科学附属第一医院普外三科 辽宁省大连市 116011

张桂信, 主任医师, 主要从事腹部急症外科疾病的研究。

基金项目: 辽宁省中医药临床重点学科能力提升建设项目, No. LNZYXZK201903; 辽宁省重点研发指导计划项目, No. 2019JH 8/10300028.

作者贡献分布: 本文由刘嘉悦、陈海洋在张桂信教授的指导下完成; 刘嘉悦负责资料整理与文章撰写; 陈海洋负责资料收集; 张桂信教授负责论文框架构思与修订工作。

通讯作者: 张桂信, 博士, 教授, 主任医师, 116011, 辽宁省大连市中山路222号, 大连医科学附属第一医院普外三科. zgxm0109@126.com

收稿日期: 2020-05-18

修回日期: 2020-07-31

接受日期: 2020-08-31

在线出版日期: 2020-11-08

Role and significance of bile acid membrane receptor GPBAR1 in pathogenesis of obstructive jaundice

Jia-Yue Liu, Hai-Yang Chen, Gui-Xin Zhang

Jia-Yue Liu, Hai-Yang Chen, Gui-Xin Zhang, Laboratory of Clinical Key Disciplines of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine of Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China

Gui-Xin Zhang, Department of Acute Abdominal Surgery, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Supported by: The Key Discipline of Liaoning Traditional Chinese Medicine Clinical Ability Promote Construction Project, No. LNZYXZK201903; Development Guidance Plan Projects in Liaoning Province, No. 2019JH 8/10300028.

Corresponding author: Gui-Xin Zhang, PhD, Professor, Chief

Physician, Department of Acute Abdominal Surgery, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, No. 222 Zhongshan Road, Dalian 116011, Liaoning Province, China. zgxm0109@126.com

Received: 2020-05-18

Revised: 2020-07-31

Accepted: 2020-08-31

Published online: 2020-11-08

Abstract

GPBAR1 is the first confirmed G protein coupled bile acid membrane receptor, which is widely expressed in the liver, gallbladder, kidney, intestine, and the nervous and cardiovascular systems. During the development of obstructive jaundice (OJ), GPBAR1 is activated by bile acid signal and mediates different signal transduction pathways, thus playing a corresponding role in the pathogenesis of OJ. GPBAR1 may be a potential therapeutic target for the treatment of OJ by controlling inflammation, regulating the function of bile duct epithelial barrier, inhibiting renal oxidative stress, and regulating intestinal mucosal barrier and intestinal flora, pruritus and sensory disturbance, and cardiovascular function. This article reviews the role and significance of GPBAR1 in the pathogenesis of OJ.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bile acid; Membrane receptor; GPBAR1; TGR5; M-BAR; Obstructive jaundice

Citation: Liu JY, Chen HY, Zhang GX. Role and significance of bile acid membrane receptor GPBAR1 in pathogenesis of obstructive jaundice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(21): 1053-1058

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1053.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i21.1053>

摘要

Gpbar1是第一个被证实的G蛋白偶联胆汁酸膜受体, 其广泛表达于体内肝、胆、肾、肠、神经与心血管系统等. 梗阻性黄疸发生时, Gpbar1被胆汁酸信号激活, 介导不同的信号转导通路, 从而在梗阻性黄疸的发病过程中发挥着相应的病理生理功能. Gpbar1通过控制炎症、调节胆管上皮屏障功能、抑制肾脏氧化应激、调节肠粘膜屏障与肠道菌群、调控瘙痒与感觉障碍、调控心血管功能等, 可能是梗阻性黄疸的潜在治疗靶点. 本文对Gpbar1在梗阻性黄疸发病机制中的意义与研究进展进行了综述.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胆汁酸; 膜受体; Gpbar1; TGR5; M-BAR; 梗阻性黄疸

核心提要: 胆汁酸膜受体Gpbar1被胆汁酸激活后, 通过介导不同的信号转导通路, 在梗阻性黄疸(obstructive jaundice, OJ)的发生发展过程中发挥着控制炎症、调节胆管上皮屏障功能、抑制肾脏氧化应激、调节肠粘膜屏障与肠道菌群、调控瘙痒与感觉障碍和调控心血管功能等作用. 深入研究其调控机制, 有望为OJ的治疗提供新的靶点.

文献来源: 刘嘉悦, 陈海洋, 张桂信. 胆汁酸膜受体Gpbar1在梗阻性黄疸发病机制中的意义与研究进展. 世界华人消化杂志. 2020; 28(21): 1053-1058

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1053.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i21.1053>

0 引言

梗阻性黄疸(obstructive jaundice, OJ)是一种常见的临床症状, 常表明可能有一个重要的潜在疾病的过程^[1]. 它可由炎症、结石、肿瘤等多种原因引起, 在其发生、发展的过程中, 亦常伴有全身各个系统器官的生理病理改变, 如在围手术期易发生感染、败血症、多器官功能障碍综合征等多种并发症, 严重影响患者的预后. 尤其是在恶性OJ发生时, 如未进行及时的临床干预, 患者的平均生存期不会超过3 mo^[2]. 近些年, 重要的胆汁酸信号机制及其在OJ中作用的发现, 增加了人们对胆汁酸(bile acid, BA)及胆汁酸受体研究的兴趣.

胆汁酸是胆固醇的最终代谢产物, 也是一种信号分子, 它可以激活胆汁酸受体, 具有调节胆汁酸、葡萄糖、脂质稳态和能量消耗的作用. 已经发现了两种主要的胆汁酸受体: 胆汁酸核受体—法尼酯衍生物X受体和胆汁酸膜受体—Gpbar1^[3]. Gpbar1是G蛋白偶联受体

(G protein-coupled receptor, GPCR)超家族的成员, 也被称为GPCR19或TGR5, 于2002年发现并首次报道. 当BA信号与Gpbar1结合时, 他能诱导cAMP的产生, 将信号传至胞内. 已证实, GPCR家族通过激活多种效应途径将细胞外信号转导至胞内并激活下游级联反应, 因此很多新的药物均将它作为潜在的治疗靶点^[4]. Gpbar1在机体内几乎无处不在, 并已在人类和啮齿动物肝脏的不同非实质细胞中检测到. Gpbar1的mRNA和蛋白质还在多种组织中被检测到, 包括肝脏、胆囊、胰腺、肠道和脂肪组织, 以及中枢、外周神经系统和肾脏等^[5-8]. Gpbar1在不同器官细胞的表达不同, 引起不同的临床症状. 本文就Gpbar1在OJ的发病机制中的意义及研究进展进行综述.

1 Gpbar1抑制OJ引起的炎症反应, 发挥免疫调节的作用

胆汁酸介导的受体信号转导激活与炎症的控制密切相关. OJ发生时, 常伴随着对细菌感染的高度敏感性. 报道显示, 单核细胞和巨噬细胞会抑制吞噬活性并抑制炎性细胞因子的产生, 这表明BA通过Gpbar1发挥免疫调节作用^[9,10]. 在胆汁淤积条件下, 胆汁酸通过Gpbar1介导巨噬细胞向调节性巨噬细胞转化, 是机体自我保护反馈回路的一部分, 它保护肝脏组织在炎症反应过程中免受巨噬细胞的过度活化^[11]. Kupffer细胞是位于肝窦内的巨噬细胞, 它作为抗原呈递细胞, 产生许多内毒素相关的炎症介质, 在OJ的发病机制中发挥重要作用. 当胆道处于梗阻状态时, 肠粘膜屏障功能受损, 肠道细菌移位, Kupffer细胞吞噬和清除能力降低, 导致内毒素又名脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)大量产生. 在关于胆汁酸对NLRP3炎性小体的相关研究^[12]中表明, 与野生型小鼠相比, 经过LPS处理的Gpbar1^{+/+}和NLRP3^{+/+}的小鼠, 使用Gpbar1激动剂INT-777后显著降低了小鼠血清的IL-1 β 和IL-18, 而对Gpbar1^{-/-}和NLRP3^{-/-}小鼠几乎无作用, 说明BA可通过Gpbar1信号减轻全身炎症反应并促进NLRP3的磷酸化和泛素化. 该实验证明了胆汁酸通过Gpbar1-cAMP-PKA信号轴抑制NLRP3炎性体的活化, 减轻炎症反应. Kawamata等^[13]的研究也发现, 胆汁酸可由Gpbar1介导增加cAMP产量, 从而抑制巨噬细胞的功能和LPS刺激的细胞因子的产生. 此外, Gpbar1还是核因子 κ B(nuclear factor-kappaB, NF- κ B)介导的炎症的负调节剂. Gpbar1的激活可抑制I κ B α 的磷酸化、p65的易位、NF- κ B DNA结合活性及其转录活性^[14]. 也有研究显示, Gpbar1通过JNK依赖性途径介导了BA诱导的小鼠Kupffer细胞中炎性细胞因子表达改变^[15].

Gpbar1可能通过cAMP-PKA、NF- κ B与JNK信号转导通路, 参与OJ生理病理中的炎症调节反应, 抑制细胞因子的过量产生, 从而减轻肝损伤^[16].

2 Gpbar1调节OJ胆管上皮屏障功能, 介导胆管细胞的增殖与抗凋亡的作用

Gpbar1在肝脏细胞中表达很低, 但是在胆管细胞中高度富集^[17]. 其分别在胆管细胞的纤毛、质膜、细胞内空间、囊泡和内质网等亚细胞定位中被检测到, 具有控制氯化物分泌、胆管细胞增殖与胆囊充盈的作用. 这就决定了胆管细胞对胆汁酸受体Gpbar1介导的信号通路具有功能性反应^[18]. 在胆总管结扎小鼠模型中, Gpbar1通过调节胆管细胞旁通透性, 保护肝实质免受胆汁对胆管上皮的渗透, 以此来减轻胆汁淤积对肝实质细胞的损伤^[19]. Merlen等^[20]分别通过体内和体外研究表明: BA通过Gpbar1介导的信号途径影响结合粘附分子A(junctional adhesion molecule A, JAMA-A)的表达和磷酸化, 保护肝脏免受实验性OJ造成的胆汁的渗漏. 这说明JAMA-A是Gpbar1依赖的BA信号通路的下游效应因子, Gpbar1通过靶向调控胆管细胞的紧密连接的表达, 调节胆管上皮的屏障功能.

胆管细胞增殖是OJ发生时的一个重要标志. Reich等^[21]的研究显示: BA喂养对野生型小鼠的胆管细胞增殖有诱导作用, 而对Gpbar1^{-/-}小鼠(Gpbar1敲除小鼠)无诱导作用. 在结扎胆总管后, 与Gpbar1^{-/-}小鼠相比, 野生型小鼠的胆管细胞具有更明显的增殖反应. 这可能与Gpbar1介导cAMP水平升高和蛋白激酶A-Src-MEK-ERK1/2信号级联激活有关^[21]. 而牛磺胆酸和牛磺胆酸作为有效的Gpbar1激动剂, 均可促进胆管细胞的增殖^[22]. 进一步证明了Gpbar1是BA诱导的体内和体外胆管细胞增殖的重要介质. 这些机制可以在胆汁淤积条件下保护胆管细胞免受BA毒性的影响.

此外, Gpbar1还具有控制胆囊平滑肌收缩和胆囊充盈的功能. 当胆囊平滑肌功能障碍, 胆囊扩张, 胆汁淤积, 导致了胆结石的形成与发展, 而胆结石可加重胆道的梗阻状态, 进一步加剧OJ的发展. 疏水性胆盐可激活胆囊平滑肌上的Gpbar1, 从而激活cAMP/PKA通路, 打开K(ATP)通道, 使膜发生超极化, 从而降低胆囊平滑肌的活性^[23]. 李婷婷等^[24]的实验表明: Gpbar1^{-/-}小鼠与野生型小鼠相比, 胆汁流动减少; 而在静脉、腹腔或口服Gpbar1激动剂INT-777时, 胆汁流量明显增加. 这在一定程度上也说明了Gpbar1还发挥着调节胆汁分泌的作用.

3 Gpbar1抑制线粒体氧化应激, 减轻OJ肾脏损伤

肾脏损伤是OJ的主要并发症, 严重者可引起肾功能衰竭和慢性肾病. 张洋等^[25]的实验结果证实: 大鼠在胆总管结扎14 d后会致肾脏损伤的发生, Gpbar1在肾脏的表达明显减少. 说明胆汁酸受体Gpbar1在OJ大鼠肾脏中的表达变化与OJ导致的肾脏损伤程度呈负相关^[25]. 近

年来, 线粒体的损伤与功能障碍被认为急性肾损伤发病机制的中心环节, 可引起肾脏细胞的损伤、凋亡甚至坏死. Yang等^[26]的研究结果显示: Gpbar1可明显减轻线粒体的氧化应激, 减轻肾脏的炎症和纤维化. 当使用中药茵陈蒿汤与清热利胆汤进行干预后, 促进了Gpbar1在OJ大鼠中的表达, 抑制了肾脏线粒体氧化应激, 减弱了肾脏的损伤程度^[27]. 总之, 从胆汁酸受体Gpbar1角度出发, 可为OJ肾损伤的治疗和预防提供潜在的治疗策略与靶点.

4 Gpbar1减轻OJ肠粘膜屏障损伤, 调节肠道菌群变化

OJ发生时, 肠腔内胆汁减少或消失. 肠粘膜屏障受损, 肠通透性增强, 肠内细菌和内毒素转位进入血液, 引起严重的细菌血症和内毒素血症. 这是导致OJ的主要死亡原因. 这与肠上皮细胞增殖受损、凋亡增加、氧化应激增强和紧密连接损伤密切相关. 体内研究表明, 与野生型大鼠相比, Gpbar1^{-/-}大鼠在肠内皮中紧密连接蛋白封闭蛋白的表达降低, ZO-1的定位发生改变, 从而导致肠道通透性增加, 肠屏障功能受损^[28]. 而肠上皮细胞在牛磺胆酸盐(Gpbar1激动剂)的生理浓度下生长的肠上皮细胞在体外表现出增加的增殖活性^[29]. Ji等^[30]的研究进一步证实了这一点. 通过建立胆管结扎(bile duct ligation, BDL)大鼠动物模型和LPS诱导的细胞模型, 并使用鹅去氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA)喂养, CDCA可减轻BDL大鼠的肠道损伤, 上调Gpbar1在BDL大鼠的表达, 减弱LPS诱导的增殖抑制, 而当Gpbar1缺失时则相反. 这一发现说明CDCA可通过上调OJ中Gpbar1的表达来促进肠上皮细胞增殖并减少粘膜损伤. 因此, 肠腔中胆汁的存在有利于正常的肠道粘膜屏障功能. Gpbar1作为胆汁酸的膜受体, 可促进肠道细胞的增殖, 在OJ引起的肠粘膜损伤的恢复中起作用, 可将其作为新的治疗靶点.

很多研究证实肠道菌群平衡在OJ的重要作用. 当胆道处于梗阻状态, 胆汁无法进入肠道, 肠道致病菌繁殖, 菌群失调, 肠粘膜屏障功能受损, 继而引发多种生理功能障碍. 相关研究已证明, 通过肠内输送的胆汁酸对肠道菌群进行外源调节后, 肝脏和肠道病理学会有所改善. 当使用牛黄去氧胆酸治疗BDL大鼠发生的细菌移位, 有利于保护肠粘膜的完整性. 说明胆汁酸对肠道菌群具有抗菌和调节作用^[31]. Jain等^[32]的研究显示: 齐墩果酸(Gpbar1激动剂)可通过调节肠道Gpbar1受体并调节肠道生物的多样性. Cipriani等^[28]通过的研究也进一步证明了Gpbar1通过调节宿主的免疫系统, 以此来改变肠道菌群的结构. 总之, 通过靶向调节Gpbar1信号, 调节肠道微生物群的稳态, 为纠正OJ时的肠道病理损伤提供了新

的思路。

5 Gpbar1调节OJ引起的瘙痒和感觉功能障碍

部分OJ病人还伴有瘙痒和痛觉改变的临床表现, 一般认为是胆汁中的胆汁酸的浓度过高进入循环和组织造成的。研究发现, Gpbar1介导了BA诱导瘙痒和痛觉缺失。Gpbar1由传递瘙痒和疼痛的感觉神经元表达, 它通过增强神经元兴奋性, 刺激背部神经节和脊髓的肽能神经元释放胃泌素释放肽和亮氨酸脑啡肽, 痒和疼痛的调节剂。在Gpbar1功能丧失的小鼠中, BA诱导的瘙痒和镇痛反应减弱或缺失, 而在Gpbar1功能恢复的小鼠中, 抓痒反应加剧^[33,34]。因此, BA可激活感觉神经上的Gpbar1, 从而刺激脊髓中传递痒和痛觉缺失的神经肽释放。进一步的研究^[35]发现, Gpbar1与瞬时受体电位离子通道蛋白1(transient receptor potential ankyrin 1, TRPA1)在皮肤的初级传入神经元群体中共表达, Gpbar1可通过Gβγ和蛋白激酶C介导的机制激活HEK293细胞中的TRPA1, TRPA1对于BA诱发脊髓中的致敏神经肽释放, 激活脊髓神经元和抓挠行为是必需的。该研究^[36]还报道了, 在胆汁淤积小鼠模型中, 当胆汁酸与Gpbar1结合, 其以阿片样物质依赖性的方式引起由Gpbar1受体介导的抓挠行为。这可能是Gpbar1介导的瘙痒行为的又一潜在机制。此外, Robering等^[37]的研究还表明, Gpbar1和溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA)受体的双重表达可能允许胆汁盐调节LPA反应。LPA水平及其形成酶自分泌运动蛋白水平升高, 与瘙痒严重程度和治疗反应相关。它可激活神经胶质细胞, 调节神经元反应性和瘙痒和疼痛等感觉。为了进一步减轻这种临床表现, Hussain等^[38]还通过使用紫外线光疗的方法, 增加胆盐的尿排泄水平, 改变胆盐的分布, 降低总血清胆盐水平, 减少对Gpbar1的活化, 从而减少瘙痒症状。这些研究成果均揭示了Gpbar1在介导小鼠BA诱导的瘙痒和感觉功能障碍中的新作用。

6 Gpbar1调节OJ时的心血管功能

近年来, BA对心血管功能的调节作用已被相关学者报道。BA可通过调节窦房和心室心肌细胞的通道电导和钙动力学来降低心率, 并通过内皮依赖性和非依赖性机制调节血管紧张度。一般认为, 当OJ发生时, 血清BA升高, 改变了血管动力学, 这是导致心血管疾病发展的又一原因。在妊娠肝内胆淤积症中, BA引起的心律不齐引起了胎儿发病和子宫内猝死。当使用胆汁酸牛黄胆酸盐刺激大鼠心肌细胞后, 可以急剧改变心肌细胞收缩的速率和节律并引起异常的单个细胞Ca²⁺动态的变化^[39]。最近的研究^[40]显示, 心肌细胞特异性Gpbar1缺失的小鼠

在横断主动脉缩窄后损害了运动耐力, 并增加了死亡率和收缩衰竭。此外, BA对Gpbar1的激活还参与了心肌细胞中从脂肪酸到葡萄糖氧化的新陈代谢转换^[41]。Ibrahim等^[42]的研究结果显示: 虽然升高的未结合胆汁酸浓度会导致Gpbar1介导的cAMP在心肌细胞中释放, 但这与收缩速率的改变无关。因此, Gpbar1可能参与胆汁淤积状态下在心肌细胞的表达与调控, 但是其确切机制尚待进一步研究。

7 结论

Gpbar1作为重要的胆汁酸膜受体, 广泛表达于全身各个组织与器官中, 具有重要作用与意义。近年来, 关于Gpbar1在OJ中的研究逐渐增多, 其在OJ发病过程中不同组织与器官中的表达, 引起相应的生理病理变化。Gpbar1通过对各种初级与次级胆汁酸的应答, 介导不同的信号转导通路, 从而在OJ的发病过程中发挥着不同的生理功能。在肝巨噬细胞中, 它具有抗炎作用, 导致趋化因子和细胞因子表达减少, 发挥免疫调节的作用; 在胆道与胆囊中, 它通过调节胆道上皮的屏障功能, 促进胆管细胞的增殖与抗凋亡的作用, 并具有调节控制胆囊平滑肌的收缩与胆囊的充盈功能; 在肾脏中, 它通过抑制线粒体氧化应激, 减轻肾脏损伤并发症的发生; 在肠道中, 具有调节肠粘膜屏障和肠道菌群的功能, 减轻肠道病理性损伤; 此外, 其还同诱发瘙痒、调节感觉功能障碍等有关。总之, Gpbar1在OJ发病机制和病理改变中发挥重要作用, 深入研究其调控机制, 有望为疾病的治疗提供新靶点。

8 参考文献

- Roy SK, Lambert A. Obstructive jaundice: a clinical review for the UK armed forces. *J R Nav Med Serv Spring*; 103: 44-48 [PMID: 30088740]
- 金龙, 邹英华. 梗阻性黄疸经皮肝穿引流及支架植入术专家共识(2018). *临床肝胆病杂志*; 2019; 35: 504-508 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.03.010]
- Herman-Edelstein M, Weinstein T, Levi M. Bile acid receptors and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2018; 27: 56-62 [PMID: 29045336 DOI: 10.1097/MNH.0000000000000374]
- 高雅卿, 石亚男, 刘巍. TGR5基本性质及其功能研究进展. *新医学* 2018; 49: 150-154 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2018.03.002]
- Zhang X, Sui Z, Kauffman J, Hou C, Chen C, Du F, Kirchner T, Liang Y, Johnson D, Murray WV, Demarest K. Evaluation of anti-diabetic effect and gall bladder function with 2-thio-5-thiomethyl substituted imidazoles as TGR5 receptor agonists. *Bioorg Med Chem Lett* 2017; 27: 1760-1764 [PMID: 28285911 DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.02.069]
- Chiang JY, Pathak P, Liu H, Donepudi A, Ferrell J, Boehme S. Intestinal Farnesoid X Receptor and Takeda G Protein Couple Receptor 5 Signaling in Metabolic Regulation. *Dig Dis* 2017; 35: 241-245 [PMID: 28249273 DOI: 10.1159/000450981]
- Chen X, Lou G, Meng Z, Huang W. TGR5: a novel target for weight maintenance and glucose metabolism. *Exp Diabetes Res* 2011; 2011: 853501 [PMID: 21754919 DOI:

- 10.1155/2011/853501]
- 8 Yanguas-Casás N, Barreda-Manso MA, Nieto-Sampedro M, Romero-Ramírez L. TUDCA: An Agonist of the Bile Acid Receptor GPBAR1/TGR5 With Anti-Inflammatory Effects in Microglial Cells. *J Cell Physiol* 2017; 232: 2231-2245 [PMID: 27987324 DOI: 10.1002/jcp.25742]
- 9 Haselow K, Bode JG, Wammers M, Ehlting C, Keitel V, Kleinebrecht L, Schupp AK, Häussinger D, Graf D. Bile acids PKA-dependently induce a switch of the IL-10/IL-12 ratio and reduce proinflammatory capability of human macrophages. *J Leukoc Biol* 2013; 94: 1253-1264 [PMID: 23990628 DOI: 10.1189/jlb.0812396]
- 10 Perino A, Pols TW, Nomura M, Stein S, Pellicciari R, Schoonjans K. TGR5 reduces macrophage migration through mTOR-induced C/EBP β differential translation. *J Clin Invest* 2014; 124: 5424-5436 [PMID: 25365223 DOI: 10.1172/JCI76289]
- 11 Haselow K, Bode JG, Wammers M, Ehlting C, Keitel V, Kleinebrecht L, Schupp AK, Häussinger D, Graf D. Bile acids PKA-dependently induce a switch of the IL-10/IL-12 ratio and reduce proinflammatory capability of human macrophages. *J Leukoc Biol* 2013; 94: 1253-1264 [PMID: 23990628 DOI: 10.1189/jlb.0812396]
- 12 Guo C, Xie S, Chi Z, Zhang J, Liu Y, Zhang L, Zheng M, Zhang X, Xia D, Ke Y, Lu L, Wang D. Bile Acids Control Inflammation and Metabolic Disorder through Inhibition of NLRP3 Inflammasome. *Immunity* 2016; 45: 944 [PMID: 27760343 DOI: 10.1016/j.immuni.2016.10.009]
- 13 Kawamata Y, Fujii R, Hosoya M, Harada M, Yoshida H, Miwa M, Fukusumi S, Habata Y, Itoh T, Shintani Y, Hinuma S, Fujisawa Y, Fujino M. A G protein-coupled receptor responsive to bile acids. *J Biol Chem* 2003; 278: 9435-9440 [PMID: 12524422 DOI: 10.1074/jbc.m209706200]
- 14 Wang YD, Chen WD, Yu D, Forman BM, Huang W. The G-protein-coupled bile acid receptor, Gpbar1 (TGR5), negatively regulates hepatic inflammatory response through antagonizing nuclear factor κ light-chain enhancer of activated B cells (NF- κ B) in mice. *Hepatology* 2011; 54: 1421-1432 [PMID: 21735468 DOI: 10.1002/hep.24525]
- 15 Lou G, Ma X, Fu X, Meng Z, Zhang W, Wang YD, Van Ness C, Yu D, Xu R, Huang W. GPBAR1/TGR5 mediates bile acid-induced cytokine expression in murine Kupffer cells. *PLoS One* 2014; 9: e93567 [PMID: 24755711 DOI: 10.1371/journal.pone.0093567]
- 16 Keitel V, Donner M, Winandy S, Kubitz R, Häussinger D. Expression and function of the bile acid receptor TGR5 in Kupffer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 372: 78-84 [PMID: 18468513 DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.04.171]
- 17 Reich M, Klindt C, Deutschmann K, Spomer L, Häussinger D, Keitel V. Role of the G Protein-Coupled Bile Acid Receptor TGR5 in Liver Damage. *Dig Dis* 2017; 35: 235-240 [PMID: 28249265 DOI: 10.1159/000450917]
- 18 Masyuk AI, Huang BQ, Radtke BN, Gajdos GB, Splinter PL, Masyuk TV, Gradilone SA, LaRusso NF. Ciliary subcellular localization of TGR5 determines the cholangiocyte functional response to bile acid signaling. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G1013-G1024 [PMID: 23578785 DOI: 10.1152/ajpgi.00383.2012]
- 19 Péan N, Doignon I, Garcin I, Besnard A, Julien B, Liu B, Branchereau S, Spraul A, Guettier C, Humbert L, Schoonjans K, Rainteau D, Tordjmann T. The receptor TGR5 protects the liver from bile acid overload during liver regeneration in mice. *Hepatology* 2013; 58: 1451-1460 [PMID: 23686672 DOI: 10.1002/hep.26463]
- 20 Merlen G, Kahale N, Ursic-Bedoya J, Bidault-Jourdainne V, Simerabet H, Doignon I, Tanfin Z, Garcin I, Péan N, Gautherot J, Davit-Spraul A, Guettier C, Humbert L, Rainteau D, Ebnet K, Ullmer C, Cassio D, Tordjmann T. TGR5-dependent hepatoprotection through the regulation of biliary epithelium barrier function. *Gut* 2020; 69: 146-157 [PMID: 30723104 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316975]
- 21 Reich M, Deutschmann K, Sommerfeld A, Klindt C, Kluge S, Kubitz R, Ullmer C, Knoefel WT, Herebian D, Mayatepek E, Häussinger D, Keitel V. TGR5 is essential for bile acid-dependent cholangiocyte proliferation in vivo and in vitro. *Gut* 2016; 65: 487-501 [PMID: 26420419 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309458]
- 22 Keitel V, Häussinger D. TGR5 in the biliary tree. *Dig Dis* 2011; 29: 45-47 [PMID: 21691103 DOI: 10.1159/000324127]
- 23 Lavoie B, Balemba OB, Godfrey C, Watson CA, Vassileva G, Corvera CU, Nelson MT, Mawe GM. Hydrophobic bile salts inhibit gallbladder smooth muscle function via stimulation of GPBAR1 receptors and activation of KATP channels. *J Physiol* 2010; 588: 3295-3305 [PMID: 20624794 DOI: 10.1113/jphysiol.2010.192146]
- 24 Li T, Holmstrom SR, Kir S, Umetani M, Schmidt DR, Klierer SA, Mangelsdorf DJ. The G protein-coupled bile acid receptor, TGR5, stimulates gallbladder filling. *Mol Endocrinol* 2011; 25: 1066-1071 [PMID: 21454404 DOI: 10.1210/me.2010-0460]
- 25 张洋, 张桂信, 汪凯, 谭用, 詹晨. FXR和TGR5在梗阻性黄疸大鼠肾脏中的表达变化. *世界华人消化杂志* 2018; 26: 1234-1240 [DOI: 10.11569/wcjd.v26.i20.1234]
- 26 Yang Z, Xiong F, Wang Y, Gong W, Huang J, Chen C, Liu P, Huang H. TGR5 activation suppressed SIP/SIP2 signaling and resisted high glucose-induced fibrosis in glomerular mesangial cells. *Pharmacol Res* 2016; 111: 226-236 [PMID: 27317945 DOI: 10.1016/j.phrs.2016.05.035]
- 27 张洋, 赵金龙, 李诗洁, 张桂信. FXR、Gpbar1在梗阻性黄疸大鼠肾脏中的表达及清热利湿中药干预作用. 第三十一届全国中西医结合消化系统疾病学术会议. 中国山东济南, 2019. p. 2 [DOI: 10.26914/c.cnkihy.2019.016554]
- 28 Cipriani S, Mencarelli A, Chini MG, Distrutti E, Renga B, Bifulco G, Baldelli F, Donini A, Fiorucci S. The bile acid receptor GPBAR-1 (TGR5) modulates integrity of intestinal barrier and immune response to experimental colitis. *PLoS One* 2011; 6: e25637 [PMID: 22046243 DOI: 10.1371/journal.pone.0025637]
- 29 Yamaguchi J, Toledo A, Bass BL, Celeste FA, Rao JN, Wang JY, Strauch ED. Taurodeoxycholate increases intestinal epithelial cell proliferation through c-myc expression. *Surgery* 2004; 135: 215-221 [PMID: 14739857 DOI: 10.1016/j.surg.2003.08.025]
- 30 Ji CG, Xie XL, Yin J, Qi W, Chen L, Bai Y, Wang N, Zhao DQ, Jiang XY, Jiang HQ. Bile acid receptor TGR5 overexpression is associated with decreased intestinal mucosal injury and epithelial cell proliferation in obstructive jaundice. *Transl Res* 2017; 182: 88-102 [PMID: 28034761 DOI: 10.1016/j.trsl.2016.12.001]
- 31 Hatipoğlu AR, Oğuz S, Gürçan S, Yalta T, Albayrak D, Erenoglu C, Sağiroğlu T, Sezer YA. Combined effects of tauroursodeoxycholic Acid and glutamine on bacterial translocation in obstructive jaundiced rats. *Balkan Med J* 2013; 30: 362-368 [PMID: 25207142 DOI: 10.5152/balkanmedj.2013.7785]
- 32 Jain AK, Sharma A, Arora S, Blumenkamp K, Jun IC, Luong R, Westrich DJ, Mittal A, Buchanan PM, Guzman MA, Long J, Neuschwander-Tetri BA, Teckman J. Preserved Gut Microbial Diversity Accompanies Upregulation of TGR5 and Hepatobiliary Transporters in Bile Acid-Treated Animals Receiving Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2017; 41: 198-207 [PMID: 27503935 DOI: 10.1177/0148607116661838]

- 33 Alemi F, Kwon E, Poole DP, Lieu T, Lyo V, Cattaruzza F, Cevikbas F, Steinhoff M, Nassini R, Materazzi S, Guerrero-Alba R, Valdez-Morales E, Cottrell GS, Schoonjans K, Geppetti P, Vanner SJ, Bunnett NW, Corvera CU. The TGR5 receptor mediates bile acid-induced itch and analgesia. *J Clin Invest* 2013; 123: 1513-1530 [PMID: 23524965 DOI: 10.1172/JCI64551]
- 34 Cipriani S, Renga B, D'Amore C, Simonetti M, De Tursi AA, Carino A, Monti MC, Sepe V, Zampella A, Fiorucci S. Impaired Itching Perception in Murine Models of Cholestasis Is Supported by Dysregulation of GPBAR1 Signaling. *PLoS One* 2015; 10: e0129866 [PMID: 26177448 DOI: 10.1371/journal.pone.0129866]
- 35 Lieu T, Jayaweera G, Zhao P, Poole DP, Jensen D, Grace M, McIntyre P, Bron R, Wilson YM, Krappitz M, Haerteis S, Korbmacher C, Steinhoff MS, Nassini R, Materazzi S, Geppetti P, Corvera CU, Bunnett NW. The bile acid receptor TGR5 activates the TRPA1 channel to induce itch in mice. *Gastroenterology* 2014; 147: 1417-1428 [PMID: 25194674 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.042]
- 36 Bergasa NV. The pruritus of cholestasis: From bile acids to opiate agonists: Relevant after all these years. *Med Hypotheses* 2018; 110: 86-89 [PMID: 29317077 DOI: 10.1016/j.mehy.2017.11.002]
- 37 Robering JW, Gebhardt L, Wolf K, Kühn H, Kremer AE, Fischer MJM. Lysophosphatidic acid activates satellite glia cells and Schwann cells. *Glia* 2019; 67: 999-1012 [PMID: 30637823 DOI: 10.1002/glia.23585]
- 38 Hussain AB, Samuel R, Hegade VS, Jones DE, Reynolds NJ. Pruritus secondary to primary biliary cholangitis: a review of the pathophysiology and management with phototherapy. *Br J Dermatol* 2019; 181: 1138-1145 [PMID: 30920648 DOI: 10.1111/bjd.17933]
- 39 Gorelik J, Harding SE, Shevchuk AI, Koralage D, Lab M, de Swiet M, Korchev Y, Williamson C. Taurocholate induces changes in rat cardiomyocyte contraction and calcium dynamics. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103: 191-200 [PMID: 12149111 DOI: 10.1042/cs1030191]
- 40 Desai Moreswar S, Eblimit Z, Karpen Saul J, Moore David D, Penny Daniel J. Abstract 18219: TGR5 - a Novel Membrane Receptor for Bile Acids Regulates Myocardial Response to Exercise, Catecholamine and Pressure Overload Induced Stress. *Circulation* 2014; 130: A18219-A18219 [DOI: 10.1161/circ.130.suppl_2.18219]
- 41 Watanabe M, Houten SM, Matak C, Christoffolete MA, Kim BW, Sato H, Messaddeq N, Harney JW, Ezaki O, Kodama T, Schoonjans K, Bianco AC, Auwerx J. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature* 2006; 439: 484-489 [PMID: 16400329 DOI: 10.1038/nature04330]
- 42 Ibrahim E, Diakonov I, Arunthavarajah D, Swift T, Goodwin M, McIlvrde S, Nikolova V, Williamson C, Gorelik J. Bile acids and their respective conjugates elicit different responses in neonatal cardiomyocytes: role of Gi protein, muscarinic receptors and TGR5. *Sci Rep* 2018; 8: 7110 [PMID: 29740092 DOI: 10.1038/s41598-018-25569-4]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

