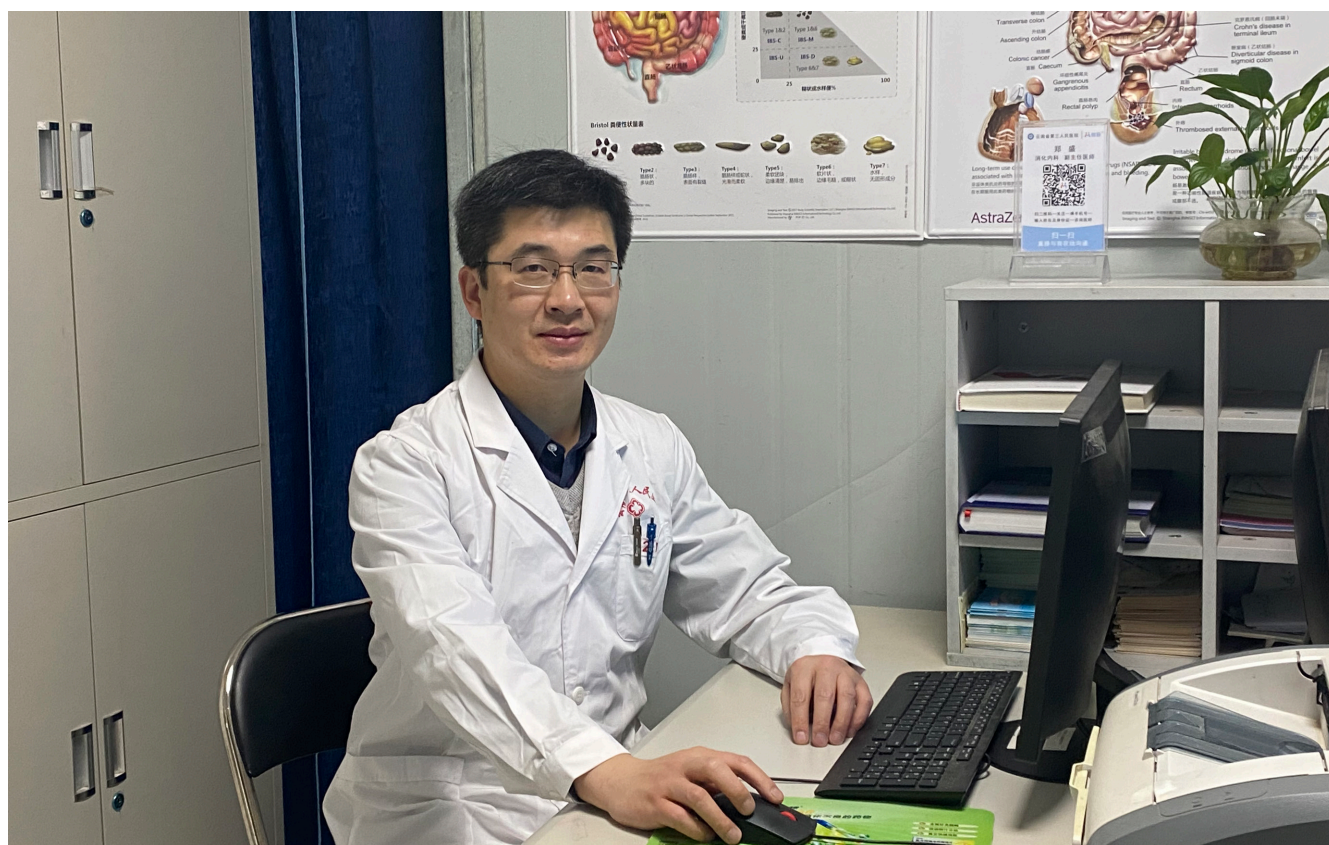


世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 7 月 8 日 第 29 卷 第 13 期 (Volume 29 Number 13)



13 / 2021

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《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

- 677 射频消融治疗肝细胞癌的预后因素及研究新进展
白秀梅, 杨薇
- 684 人工智能与炎症性肠病
陈垒, 李德春

基础研究

- 690 LINC00963通过miR-146a-5p/NFE2L1轴调控胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的机制研究
徐万苏, 柯飞, 许怡, 郑艺
- 701 木犀草素对吡哌美辛所致大鼠胃溃疡的防护作用
王煦, 张娜, 王婷

临床研究

- 707 早期肠内结合肠外营养支持对重症心脏瓣膜病患者术后营养参数、炎症免疫及预后情况的干预作用
贾义安, 黄小英, 朱锦江, 王烁
- 715 结肠镜检查治疗后肠穿孔高危因素及治疗方案对比分析
杨帆, 徐继宗, 张弦

文献综述

- 720 m⁶A甲基化修饰在肝癌中的研究进展
金松, 朱小年, 谭盛葵
- 726 药物性肝损伤发病机制及诊断标志物研究进展
杨晨茜, 姚冬梅

临床实践

- 733 冷内镜黏膜切除术比较常规内镜黏膜切除术治疗5-10 mm结直肠无蒂腺瘤的疗效分析
朱晓佳, 吴璋莹, 戴华梅, 冷芳, 叶长根, 杨力
- 741 经骶前间隙双套管持续负压冲洗法在60岁以上老年腹腔镜超低位直肠癌根治保肛术后吻合口瘘中的应用
任慧, 顾立强, 陈晶晶

消 息

- 683 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
- 725 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 732 《世界华人消化杂志》正文要求
- 740 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

郑盛, 医学硕士, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 云南省第三人民医院消化内科行政副主任, 云南省医学高层次后备人才培养对象。长期从事消化内科临床工作, 研究方向为干细胞治疗终末期肝病、炎症性肠病的基础和临床研究; 消化内镜技术的临床应用。发表科研论文30余篇, 其中SCI收录7篇; 获国家实用新型专利5项; 主持、参与多项省、厅级科研项目; 2018年获云南省科技进步特等奖1项。

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 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 2021-07-08

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

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, 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

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, 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

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 29 Number 13 July 8, 2021

EDITORIAL

- 677 Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Prognostic factors and recent advances
Bai XM, Yang W
- 684 Artificial intelligence and inflammatory bowel disease
Chen L, Li DC

BASIC RESEARCH

- 690 LINC00963 regulates gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion through miR-146a-5p/NFE2L1 axis
Xu WS, Ke F, Xu Y, Zheng Y
- 701 Protective effect of luteolin on indomethacin-induced gastric ulcer in rats
Wang X, Zhang N, Wang T

CLINICAL RESEARCH

- 707 Effect of early combined enteral and parenteral nutrition support on postoperative nutritional parameters, inflammatory immunity, and prognosis in patients with severe heart valvular disease
Jia YA, Huang XY, Zhu JJ, Wang S
- 715 Comparison of risk factors and treatments for intestinal perforation after colonoscopic treatment
Yang F, Xu JZ, Zhang X

REVIEW

- 720 Advances in research of m⁶A methylation in hepatocellular carcinoma
Jin S, Zhu XN, Tan SK
- 726 Research advances in pathogenesis and diagnostic markers of drug-induced liver injury
Yang CX, Yao DM

CLINICAL PRACTICE

- 733 Efficacy of cold endoscopic mucosal resection vs conventional endoscopic mucosal resection in treatment of nonpedunculated colorectal polyps sized 5-10 mm
Zhu XJ, Wu ZX, Dai HM, Leng F, Ye CG, Yang L
- 741 Continuous negative pressure irrigation with double cannula through the anterior sacral space for treatment of anastomotic fistula after anus-preserving laparoscopic radical resection for ultra-low rectal cancer in elderly patients
Ren H, Gu LQ, Chen JJ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 13 July 8, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Sheng Zheng, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Third People's Hospital of Yunnan Province, No. 292 Beijing Road, Guandu District, Kunming 650011, Yunnan Province, China. zheng_sheng523@163.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang 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 July 8, 2021

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

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

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>

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

© 2021 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.

药物性肝损伤发病机制及诊断标志物研究进展

杨晨茜, 姚冬梅

杨晨茜, 姚冬梅, 河北医科大学第二医院消化内科 河北省石家庄市 050000

杨晨茜, 在读硕士研究生, 主要从事消化系统疾病的研究。

基金项目: 河北省科技支撑计划项目, NO.132077122D.

作者贡献分布: 本文综述由杨晨茜完成; 姚冬梅负责审核。

通讯作者: 姚冬梅, 副教授, 硕士生导师, 050000, 河北省石家庄市新华区和平西路215号, 河北医科大学第二医院消化内科. ydm8080@126.com

收稿日期: 2021-01-27

修回日期: 2021-03-16

接受日期: 2021-05-25

在线出版日期: 2021-07-08

Research advances in pathogenesis and diagnostic markers of drug-induced liver injury

Chen-Xi Yang, Dong-Mei Yao

Chen-Xi Yang, Dong-Mei Yao, Department of Gastroenterology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Supported by: Hebei Science and Technology Support Plan Project, No. 132077122D.

Corresponding author: Dong-Mei Yao, Associate Professor, Master Supervisor, Department of Gastroenterology, The Second Hospital of Hebei Medical University, No. 215 Heping West Road, Xinhua District, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. ydm8080@126.com

Received: 2021-01-27

Revised: 2021-03-16

Accepted: 2021-05-25

Published online: 2021-07-08

Abstract

The pathogenesis of drug-induced liver injury (DILI) is

complex, involving a variety of factors; so far, it has not been very clear yet. In recent years, scholars have carried out many studies on the pathogenesis of DILI. The diversity of clinical manifestations and the lack of specific and unified diagnostic criteria for DILI increase the complexity of diagnosis and treatment of DILI. In order to strengthen the understanding of DILI, this paper summarizes the recent research progress on the pathogenesis and diagnostic markers of DILI.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Drug-induced liver injury; Pathogenesis; Biomarker

Citation: Yang CX, Yao DM. Research advances in pathogenesis and diagnostic markers of drug-induced liver injury. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(13): 726-732

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/726.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i13.726>

摘要

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)的发病机制复杂, 涉及多种因素, 迄今尚不十分明确, 近年来学者们开展了许多关于DILI发病机制的相关研究。由于DILI其临床表现多样性且没有具体统一的诊断标准, 因而增加了DILI诊断及治疗的复杂性。为加强对DILI的认识, 本文总结了DILI的发病机制及诊断标志物的最近研究进展。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 药物性肝损伤; 发病机制; 生物标志物

核心提要: 药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)作为最常见和最严重的药物不良反应之一, 其发病机制

复杂, 迄今尚不十分明确. 为加强对DILI发病机制的认识, 本文对DILI的发病机制及诊断标志物的最近研究进展进行了综述.

文献来源: 杨晨茜, 姚冬梅. 药物性肝损伤发病机制及诊断标志物研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(13): 726-732

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/726.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i13.726>

0 引言

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)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、保健品、膳食补充剂及其代谢产物乃至辅料等所诱发的肝损伤^[1]. DILI作为最常见和最严重的药物不良反应之一^[2], 相关流行病学显示DILI占药物不良反应的10%-15%^[3], 近些年研究表明其发病率更高. 冰岛的一项基于人群的前瞻性研究显示冰岛年发病率每100000个案例中为19.1^[4]. 法国DILI的年发病率为每10万人中有13.9例, 住院率为12%, 死亡率为6%. 根据美国DILI网络的统计, 抗生素为导致DILI最多的药物, 约占DILI病例的46%^[5]. 一项关于中国大陆普通人群的回顾性研究显示DILI的年发病率为23.80/100000, 此结果高于西方国家. 传统中药(traditional Chinese medicine, TCM)、草药和膳食补充剂(herbal and dietary supplements, HDS)和抗结核药是中国大陆导致DILI的主要原因^[6]. TCM是指在我国中医等传统民族医学理论指导下生产和使用的各种草药和非草药类的中药材、饮片和中成药. HDS一词来指代广泛的补品, 包括维生素、矿物质、饮食元素、食品成分、天然草药、草药制剂以及用于补充饮食并可能诱发肝脏受伤的合成化合物^[7]. 抗结核药物主要包括异烟肼, 利福平, 吡嗪酰胺和乙胺丁醇^[8,9].

DILI的临床症状个体差异较明显, 轻者可无明显临床表现, 大多数患者表现为肝功能指标异常和不同程度的皮肤黏膜黄染、尿黄、食欲减退、乏力、恶心、呕吐等, 严重时可进展为急性肝衰竭. 少数患者可有发热、皮疹、嗜酸性粒细胞增多等特异质反应. DILI依据R值 $R = (ALT_{实测值}/ALT_{ULN})/(ALP_{实测值}/ALP_{ULN})$ 可分为: (1)肝细胞损伤型: $ALT \geq 3 \times ULN$, 且 $R \geq 5$; (2)胆汁淤积型: $ALP \geq 2 \times ULN$, 且 $R \leq 2$; (3)混合型: $ALT \geq 3 \times ULN$, $ALP \geq 2 \times ULN$, 且 $2 < R < 5$. 基于病程分为急性DILI: 酶活性升高持续 ≤ 6 mo. 慢性DILI: DILI发病6 mo. 后肝酶或胆红素未能恢复至发生前的基线水平, 和/或其他进展性肝病的症状或体征, 如腹水、肝性脑病、门静脉高压、凝血功能异常等^[1].

美国药物性肝损伤网络(DILIN)中强调了关于DILI几个目前正在进行的热点研究领域^[10], 多数工作集中在阐明DILI的病理生理及发病机制方面. 本文就DILI的发病机制及诊断标志物的最近研究进展情况进行论述.

1 发病机制

DILI的发病机制复杂, 涉及多种因素共同作用, 迄今尚不十分明确. 近年来, 学者们越来越重视与DILI发病机制相关的动物及细胞学等相关研究, 目前在细胞毒性、线粒体失活、氧化应激、免疫机制、胆汁淤积、基因学等方面的研究都取得了不同程度的进展^[11]. 大量研究证明发病机制涉及直接肝毒性、免疫反应、线粒体功能障碍、胆汁淤积和遗传易感性等多个方面, 本文将从以下几个方面阐述DILI发病机制的研究进展.

1.1 直接肝毒性 目前, 对于DILI直接肝毒性的研究比较明确的药物是对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP). 一般如果在临床前研究中发现药物具有直接肝毒性则会被禁止进入临床, 但APAP是例外. 其在治疗剂量之内是安全的, 一旦APAP超出治疗剂量则可能会导致肝损伤甚至急性肝衰竭. 在欧美等发达国家APAP的过量服用是导致急性肝衰竭的主要原因^[12]. 药物进入机体后在肝脏中代谢需进行两步反应, 分别为I相、II相反应. I相反应通过将药物进行氧化、水解、还原, 而后产生代谢产物. I相反应中主要的代谢酶是细胞色素P450(cytochrome P450, CYP)、CYP1A2、CYP2A6、CYP2D6及CYP2E1等, 这些都是和DILI相关的关键性氧化酶^[13]. APAP在肝脏经肝微粒体酶CYP2E1代谢产生N-乙酰-对苯醌亚胺(N-acetylene-P-Benzedrine mine, NAPQI), 谷胱甘肽与之结合, 在APAP过量的情况下会使NAPQI耗尽了体内储存的谷胱甘肽, 几小时内则可引起氧化应激和广泛的肝细胞坏死. 作为谷胱甘肽前体的N-乙酰半胱氨酸, 其作用可促进谷胱甘肽的再生, 是治疗APAP过量的主要方法^[14,15]. 药物在体内经过I相代谢反应后代谢为水溶性极低的化合物, 此化合物作为II相代谢反应的底物, 该底物可以经葡萄糖醛酸化或者硫酸化代谢^[16]. II相反应中的尿苷5-二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶、磺基转移酶、谷胱甘肽S-转移酶等药物代谢酶的作用是促进药物排泄. 人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)基因在代谢酶的合成过程中起重要作用^[17]. 有研究表明^[18], 在编码涉及药物代谢物排泄的药物代谢酶和转运蛋白的基因中, 其单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)与DILI的易感性增加有关^[19].

1.2 免疫反应 特异质型药物性肝损伤(idiosyncratic DILI, IDILI)具有不可预测性, 其发生常常与药物剂量无相关

性, 个体差异显著且临床表现多样化使其机制研究更加困难。近年来, 有研究证实机体先天免疫系统参与了IDILI的发病过程, 但具体机制尚有争议。主要假设是新抗原刺激巨噬细胞的Toll样受体, 清道夫受体和甘露糖受体, 从而刺激先天免疫系统的细胞并引起炎症损伤^[20]。当IDILI患者再次服用可能导致DILI的药物后, 肝损伤迅速复发, 此现象反映了适应性免疫可能参与了其过程。在某些条件下, 肝脏中诱发免疫耐受的机制被破坏或发生损伤, 便会产生自身免疫耐受丧失, 从而导致疾病的发生^[21]。目前研究DILI发病机理的各种模型中为防止免疫耐受丧失的进展, Uetrecht-Pohl模型^[22]采用了各种方法来减少对适应性免疫系统的调节, 尽管该模型表明免疫耐受的丧失可能是IDILI机制的重要组成部分, 但其具体机制还不十分明确。

一直以来存在的“半抗原假说”也是阐述DILI发病的重要免疫学机制。药物进入机体后, 药物或者药物的活性代谢产物与肝细胞内有特异性蛋白质结合形成蛋白半抗原。在正常情况下仅是半抗原不足以激活免疫反应, 需要其他细胞或组织协助激活适应性免疫系统, 因此提出“危险信号假说”, 即在易感人群中, 某些事件如感染和炎症导致危险信号的释放, 从而激活先天免疫细胞^[23]。通常认为免疫应答的开始是需要通过诸如“危险相关的分子模式”来激活抗原提呈细胞后, 被CD4+T细胞进行识别激活CD8+T细胞, 进而促进了炎症介质的释放导致肝损伤^[24]。基于药物代谢产物这一机制最近国外有研究人员提出了基于药物及药物代谢产物结构的DILI预测模型, 但是此预测模型应用条件有限^[25]。

由某些药物引起的IDILI与人类特定的HLA基因型相关的事实, 也表明IDILI由适应性免疫系统介导^[26]。一些不需要药物代谢酶作用的药物可直接或间接与HLA分子和T细胞受体结合, 直接触发T细胞的激活和增殖导致肝损伤。临床中常用的抗生素氟氯西林引起的肝损伤被归为特异性肝损伤, 因为DILI的发生取决于个体的药敏性、不可预测性和剂量依赖性。有报道HLA-B*5701基因阳性的患者接受氟氯西林治疗后有诱导进展为中度/重度药物的肝损伤的可能性^[27]。

干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)是在先天性和获得性免疫反应中产生的, IFN- γ 可能通过促进TNF- α 等细胞因子的产生, 促进肝细胞死亡和/或抑制肝细胞的增殖修复从而参与IDILI的发病。在基于人肝细胞与已知肝毒药物氟氯西林、阿莫西林和异烟肼的模型中观察到DILI上调了细胞因子, 特别是IFN- γ 和TNF- α 。基于这些体外研究推测IFN- γ 可能诱导TNF- α 的形成导致一连串的细胞损伤, 最终导致细胞死亡。同时结果表明, 有可能是一种或多

种具有生物活性的细胞因子与药物直接协同作用而导致IDILI, 但需要更多的研究来阐明体内细胞因子与药物相互作用的具体机制^[28]。

1.3 线粒体功能障碍和氧化应激 线粒体失活也是DILI中导致肝细胞坏死的重要原因。近年来研究表明线粒体参与细胞死亡途径的调控, 这种调控与膜通透性的转换有关。一些药物可导致细胞线粒体膜通透性转换(mitochondrial permeability transition, MPT)的发生, 从而使线粒体ATP的产生逐渐耗竭最后导致肝细胞坏死^[29]。临床前药物开发过程中, 使用常规动物研究无法轻易检测到药物诱发的肝损伤。在一项确定革兰阴性菌细胞壁的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的缺血对肝脏线粒体功能和下游毒理学反应的影响研究中, LPS诱导的短暂性缺血会破坏呼吸链复合物的活动而增加活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生, 尤其是在线粒体中, LPS显著提高了线粒体膜通透性转换孔开放的敏感性^[30]。有文章指出DILI的发病过程中氧化应激也参与其中, ROS是有氧代谢的副产物, 在细胞信号传导和体内平衡中起作用。当机体内的ROS产生过多, 氧化程度超出氧化物的清除, 氧化系统和抗氧化系统失衡, 从而引起氧化应激反应导致组织损伤。一些引起DILI的药物可以通过多种机制增加ROS的积累进而破坏体内氧化还原稳态导致细胞成分受损进而引起细胞死亡^[31,32]。Goda及McEuen等学者的研究证实^[33,34], 药物亲脂性的增加与DILI有关。脂类药物在体内分布广泛, 亲脂性药物更有可能形成有毒的反应性代谢物, 此反应代谢物可以通过线粒体和随后的炎症免疫反应引起氧化应激, 进而导致组织损伤。McEuen等的结果显示^[34], 药物亲脂性的程度与DILI风险之间在统计学上具有显著意义, 但两者的关联性较弱, 具体机制有待进一步研究。

1.4 胆汁淤积 有研究表明胆汁淤积也是产生DILI的机制。肝脏可以将胆汁盐从血液转运到胆汁中, 引起DILI的药物通过抑制胆汁盐输出蛋白降低胆汁酸外流致使胆汁淤积从而产生肝损伤^[35]。胆汁盐输出泵(bile salt export pumps, BSEP)是胆汁酸从肝细胞分泌到胆汁中这一过程的主要转运蛋白, 对BSEP的抑制是胆汁淤积性DILI发生的已知危险因素。但是, 单独的BSEP抑制不能很好地预测化合物引起DILI的作用, 抑制其他代偿性胆汁酸外排转运蛋白如多药耐药相关蛋白(multidrug-resistance-associated protein, MRP)可以提高DILI预测。多药耐药相关蛋白3(MRP3)是一种特殊类型的胆盐输出泵^[36]。Ali等学者^[37]开发了一种针对胆汁淤积的预测性模型可以识别潜在的转运蛋白抑制剂, 他们通过该模型应用三种MRP3抑制剂在细胞水平上证实了非达索米星、苏拉明和屈尼达酮对MRP3的抑制作用。

1.5 遗传易感性 HLA基因的特定等位基因与DILI有显著关联. 研究已经证明 $HLA-DRB1*15:01$ 与阿莫西林/克拉维酸 DILI的风险增加有关. $HLA-B*35:02$ 等位基因与米诺环素DILI有关联^[38,39]. 一项对照性研究表明^[40], 携带 $HLA-C*03:02$ 等位基因的个体罹患甲基咪唑诱导的DILI的风险增加. 抗真菌药特比萘芬致DILI患者最常见的表现为混合性或胆汁淤积性肝损伤, 在高加索人中证实了 $HLA-A*33:01$ 与特比萘芬药物诱发的肝损伤之间有很强的遗传联系^[41]. 据报道 $HLA-B*35:01$ 是何首乌诱导的DILI(polygona multiflorum-induced liver injury, PM-DILI)的潜在生物标志物. 最新的一项关于单核苷酸多态性和PM-DILI之间的关系的系统性研究^[42], 招募了来自四家独立医院的382名参与者, 其中包括73名PM-DILI患者, 118名其他药物性肝损伤患者和191名健康对照者. 结果显示HLA-A基因中的 $rs111686806$, HLA-B基因中的 $rs1055348$ 和HLA-DRB1基因中的 $rs202047044$ 与PM-DILI相关, 其中 $rs1055348$ 特定于PM-DILI. 作为 $HLA-B*35:01$ 的标签, $rs1055348$ 可能成为PM-DILI的替代性预测生物标记. 虽然宿主的遗传因素目前想要改变很难, 但通过基因检测可以提前发现DILI的易感人群, 减少和避免DILI的发生.

2 诊断标志物

2.1 传统标志物 谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和总胆红素(total bilirubin, TBIL)为检测肝损伤最常见血清生物标志物^[43]. 然而, 这些指标并不是DILI的特异性指标. ALT和TBIL水平通常分别用于评估肝细胞的功能. 血清ALT升高对肝细胞损伤高度敏感, 如果伴有TBIL升高则对肝脏有很强的特异性, 为评估DILI的可靠生物标志物. ALP升高通常表明胆汁淤积损害, 孤立升高的GGT不足以作为肝损伤的标志物, 因为它不仅仅提示肝脏的损害, GGT检测如果升高则需提供ALP升高源于肝脏的证据^[44]. 在有关临床试验中使用这些生物标记物可能会使研究对象处于药物诱发肝损伤的风险中, 或者导致对风险的过高估计, 这可能会阻止安全药物的研发. 此外, 当小型试验的结果尚无定论时, 越来越需要制药公司进行大型且昂贵的临床试验, 以“捍卫”新药的安全性. 现在正采用创新方法和一些新颖的生物标记物来最大化传统生化测试的价值^[45]. 数据驱动的数学建模结合了传统生物标志物的释放和清除动力学, 改进了它们在预测新药候选药物的肝脏安全风险方面的应用. 国外开发了一款计算机模型DILIsym^[46], 开发该模型目的是更好地预测新候选药物的肝脏安全性. DILIsym模型利

用连续的血清丙氨酸氨基转移酶值以及凋亡与坏死的血清生物标志物, 来估计由于总体肝功能丧失而导致的肝细胞损失百分比和总胆红素升高. 临床试验中越来越多地采用此方法以更精确地评估肝细胞损伤的程度及其功能影响, 该方法有望在小规模的临床试验中更准确地定义DILI风险.

2.2 新型生物标志物 寻找新的生物标志物为目前DILI的研究热点^[47]. 新的生物标志物对于DILI的早期预测和诊断有重要价值, 谷氨酸脱氢酶(glutamate dehydrogenase, GLDH)、苹果酸脱氢酶、对氧磷酶-1、嘌呤核苷磷酸化酶是最有潜力的能够反映早期DILI的新型血清学生物标志物^[48,49].

目前研究最多的细胞因子生物标志物有细胞角蛋白18(cytokeratin 18, CK18)、高迁移率族蛋白(high mobility group box 1 protein, HMGB1)、细胞角蛋白18与全长细胞角蛋白18的血清比值、穿透素-3等^[9,50]. HMGB1是一种核蛋白, 在大多数细胞坏死过程中会释放出来, 可以作为一种损伤相关分子模式来激活天然免疫细胞^[51].

DILI的其他潜在生物标志物包括免疫反应的标志物, 巨噬细胞集落刺激因子受体(macrophage colony stimulating factor receptor, MCSFR)是巨噬细胞和单核细胞上发现的集落刺激因子受体, 集落刺激因子是一种控制巨噬细胞增殖、分化和功能的细胞因子. 血液中MCSFR的水平可以反映先天免疫细胞的激活(如炎症), 但其作为DILI的标记物仍有待进一步研究^[52].

MicroRNA-122(miR-122)和GLDH都已被FDA批准作为肝脏特异性生物标志物值得在临床上进一步研究. 基因组学的生物标志物miR-122为肝细胞特异性miRNA, 在APAP过量摄入的患者血浆中数小时内可升高^[53]. 肝脏中大约70%的miRNA含量是miR-122. 尽管miR-122水平比ALT或AST水平对肝损伤更具特异性, 但据报道, 健康成年人的循环水平存在显著的个体间差异和个体内变异^[54, 55]. 然而, 尚不清楚这种变异与使用miRNA作为DILI生物标志物的相关性^[56]. GLDH是一种线粒体蛋白, 在一项对健康志愿者的大型研究中发现GLDH的个体间和个体内变异比miR-122低.

2.3 关于DILI预后预测的生物标记物 确定有关预测患者预后的生物标记物如肝功能衰竭或慢性DILI是目前关于DILI诊断标记物研究中学者非常感兴趣的领域. 尽管国际标准化比率(international normalized ratio, INR)是预测肝功能衰竭的最佳单一生物标志物, 但在最近的研究表明几种生物标志物如骨桥蛋白(osteopontin, OPN), CK18和MCSFR有望作为DILI死亡/移植的预后生物标志物. OPN在炎症细胞向肝脏的迁移和浸润中起作用,

被认为是DILI的候选生物标志物,且在预测肝功能衰竭方面表现最好。与恢复的DILI患者相比,在发生肝功能衰竭的患者中观察到高水平的OPN^[57]。而在之前的观察肝功能衰竭与OPN水平的相关性研究中显示,与康复患者相比死亡/接受移植的急性肝功能衰竭患者血浆OPN水平降低。两项研究之间的差异可能与样本收集的时间有关^[58]。

目前尚无可靠的生物标志物来预测DILI慢性化。然而,对DILI患者的大量分析表明与未进展为慢性DILI的患者相比,发生慢性DILI的患者在发病时ALP和TBIL水平升高^[59]。最近发表的一篇探讨DILI候选生物标志物在预测DILI慢性化作用的文章中,发现在DILI患者发病6个月后康复的患者和未恢复的患者之间候选生物标志物水平的无显著差异^[45,57]。

3 结论

总之, DILI的发病机制十分复杂,目前对于DILI发病机制的研究只是冰山一角。虽然在优化传统生物标记物的使用和新型生物标记物方面取得了明显进展,对于DILI的诊断具有重大意义,但在临床应用中仍需要更多前瞻性研究。

4 参考文献

- 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1752-1769
- Miguel A, Azevedo LF, Araújo M, Pereira AC. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 1139-1154 [PMID: 22761169 DOI: 10.1002/pds.3309.Epub]
- Björnsson E, Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 33-38 [PMID: 16054882 DOI: 10.1016/j.dld.2005.06.004.Epub]
- 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.e1-3; quiz e19-20 [PMID: 23419359 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.006.Epub]
- Licata A, Minissale MG, Calvaruso V, Craxì A. A focus on epidemiology of drug-induced liver injury: analysis of a prospective cohort. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21: 112-121 [PMID: 28379588]
- 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.Epub]
- Navarro VJ, Khan I, Björnsson E, Seeff LB, Serrano J, Hoofnagle JH. Liver injury from herbal and dietary supplements. *Hepatology* 2017; 65: 363-373 [PMID: 27677775 DOI: 10.1002/hep.28813]
- de Boer YS, Sherker AH. Herbal and Dietary Supplement-Induced Liver Injury. *Clin Liver Dis* 2017; 21: 135-149 [PMID: 27842768 DOI: 10.1016/j.cld.2016.08.010.Epub]
- Grewal P, Ahmad J. Severe liver injury due to herbal and dietary supplements and the role of liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 6704-6712 [PMID: 31857773 DOI: 10.3748/wjg.v25.i46.6704]
- Real M, Barnhill MS, Higley C, Rosenberg J, Lewis JH. Drug-Induced Liver Injury: Highlights of the Recent Literature. *Drug Saf* 2019; 42: 365-387 [PMID: 30343418 DOI: 10.1007/s40264-018-0743-2]
- Garcia-Cortes M, Robles-Diaz M, Stephens C, Ortega-Alonso A, Lucena MI, Andrade RJ. Drug induced liver injury: an update. *Arch Toxicol* 2020; 94: 3381-3407 [PMID: 32852569 DOI: 10.1007/s00204-020-02885-1.Epub]
- 沈弢, 黄昕, 王誉雅, 庄辉. 我国药物性肝损伤流行病学研究现状. 临床肝胆病杂志 2018; 34: 1152-1155
- 王海珍, 李秀惠. 药物性肝损伤发病机制研究进展. 临床肝胆病杂志 2018; 34: 883-887
- 袁苏榆, 丁洋. 生物标志物在对乙酰氨基酚致肝损伤治疗中的应用. 肝脏 2019; 24: 124-125 [DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2019.02.006]
- 余鹏飞, 吴桥, 段钟平, 陈煜. 对乙酰氨基酚致药物性肝损伤的机制研究进展. 临床肝胆病杂志 2019; 35: 2108-2112
- 于歆, 李晓冰, 何晓静, 管凌燕. 药物性肝损伤的机制. 中国医院药学杂志 2017; 37: 895-899 [DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosp-pharmacy.2017.10.01]
- 耿文静, 刘晖, 丁惠国. 药物性肝损伤的潜在机制、病理特点及生物标志物. 临床肝胆病杂志 2019; 35: 925-929
- Kaliyaperumal K, Grove JI, Delahay RM, Griffiths WJH, Duckworth A, Aithal GP. Pharmacogenomics of drug-induced liver injury (DILI): Molecular biology to clinical applications. *J Hepatol* 2018; 69: 948-957 [PMID: 29792895 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.05.013.Epub]
- Lazarska KE, Dekker SJ, Vermeulen NPE, Commandeur JNM. Effect of UGT2B7*2 and CYP2C8*4 polymorphisms on diclofenac metabolism. *Toxicol Lett* 2018; 284: 70-78 [PMID: 29203276 DOI: 10.1016/j.toxlet.2017.11.038]
- Ye H, Nelson LJ, Gómez Del Moral M, Martínez-Naves E, Cubero FJ. Dissecting the molecular pathophysiology of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 1373-1385 [PMID: 29632419 DOI: 10.3748/wjg.v24.i13.1373. PMID:29632419]
- Utrecht J. Mechanistic Studies of Idiosyncratic DILI: Clinical Implications. *Front Pharmacol* 2019; 10: 837 [PMID: 31402866 DOI: 10.3389/fphar.2019.00837]
- McGill MR, Jaeschke H. Animal models of drug-induced liver injury. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2019; 1865: 1031-1039 [PMID: 31007174 DOI: 10.1016/j.bbdis.2018.08.037.Epub]
- Jiang J, Mathijs K, Timmermans L, Claessen SM, Hecka A, Weusten J, Peters R, van Delft JH, Kleinjans JCS, Jennen DGJ, de Kok TM. Omics-based identification of the combined effects of idiosyncratic drugs and inflammatory cytokines on the development of drug-induced liver injury. *Toxicol Appl Pharmacol* 2017; 332: 100-108 [PMID: 28733206 DOI: 10.1016/j.taap.2017.07.014.Epub]
- Martin-Murphy BV, Holt MP, Ju C. The role of damage associated molecular pattern molecules in acetaminophen-induced liver injury in mice. *Toxicol Lett* 2010; 192: 387-394 [PMID: 19931603 DOI: 10.1016/j.toxlet.2009.11.016.Epub2009]
- Shin HK, Kang MG, Park D, Park T, Yoon S. Development of Prediction Models for Drug-Induced Cholestasis, Cirrhosis, Hepatitis, and Steatosis Based on Drug and Drug Metabolite Structures. *Front Pharmacol* 2020; 11: 67 [PMID: 32116729 DOI: 10.3389/fphar.2020.00067]
- Andrade RJ, Chalasani N, Björnsson ES, Suzuki A, Kullak-Ublick GA, Watkins PB, Devarbhavi H, Merz M, Lucena MI, Kaplowitz N, Aithal GP. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5: 58 [PMID: 31439850 DOI: 10.1038/s41572-019-0105-0]
- Teixeira M, Macedo S, Batista T, Martins S, Correia A, Matos

- LC. Flucloxacillin-Induced Hepatotoxicity - Association with HLA-B*5701. *Rev Assoc Med Bras* 2020; 66: 12-17 [PMID: 32130375 DOI: 10.1590/1806-9282.66.1.12]
- 28 Roth RA, Maiuri AR, Ganey PE. Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury: Is Drug-Cytokine Interaction the Linchpin? *J Pharmacol Exp Ther* 2017; 360: 461-470 [PMID: 28104833 DOI: 10.1124/jpet.116.237578]
- 29 孟敏, 庄彦华, 宋传芳, 周志坚, 施颖超, 徐远红. 药物性肝损害发病机制的研究进展. *世界最新医学信息文摘* 2017; 17: 66-68 [DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2017.68.028]
- 30 Arakawa K, Ikeyama Y, Sato T, Segawa M, Sekine S, Ito K. Functional modulation of liver mitochondria in lipopolysaccharide/drug co-treated rat liver injury model. *J Toxicol Sci* 2019; 44: 833-843 [PMID: 31813902 DOI: 10.2131/jts.44.833]
- 31 Mosedale M, Watkins PB. Drug-induced liver injury: Advances in mechanistic understanding that will inform risk management. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 101: 469-480 [PMID: 27861792 DOI: 10.1002/cpt.564.Epub]
- 32 Zhang C, Wang N, Xu Y, Tan HY, Li S, Feng Y. Molecular Mechanisms Involved in Oxidative Stress-Associated Liver Injury Induced by Chinese Herbal Medicine: An Experimental Evidence-Based Literature Review and Network Pharmacology Study. *Int J Mol Sci* 2018; 19 [PMID: 30217028 DOI: 10.3390/ijms19092745]
- 33 Goda K, Kobayashi A, Takahashi A, Takahashi T, Saito K, Maekawa K, Saito Y, Sugai S. Evaluation of the Potential Risk of Drugs to Induce Hepatotoxicity in Human-Relationships between Hepatic Steatosis Observed in Non-Clinical Toxicity Study and Hepatotoxicity in Humans. *Int J Mol Sci* 2017; 18 [PMID: 28417920 DOI: 10.3390/ijms18040810]
- 34 McEuen K, Borlak J, Tong W, Chen M. Associations of Drug Lipophilicity and Extent of Metabolism with Drug-Induced Liver Injury. *Int J Mol Sci* 2017; 18 [PMID: 28640208 DOI: 10.3390/ijms18071335]
- 35 Morgan RE, van Staden CJ, Chen Y, Kalyanaraman N, Kalanzi J, Dunn RT 2nd, Afshari CA, Hamadeh HK. A multifactorial approach to hepatobiliary transporter assessment enables improved therapeutic compound development. *Toxicol Sci* 2013; 136: 216-241 [PMID: 23956101 DOI: 10.1093/toxsci/kft176]
- 36 Stieger B, Mahdi ZM. Model Systems for Studying the Role of Canalicular Efflux Transporters in Drug-Induced Cholestatic Liver Disease. *J Pharm Sci* 2017; 106: 2295-2301 [PMID: 28385542 DOI: 10.1016/j.xphs.2017.03.023.Epub]
- 37 Ali I, Welch MA, Lu Y, Swaan PW, Brouwer KLR. Identification of novel MRP3 inhibitors based on computational models and validation using an in vitro membrane vesicle assay. *Eur J Pharm Sci* 2017; 103: 52-59 [PMID: 28238947 DOI: 10.1016/j.ejps.2017.02.011.Epub]
- 38 Clare KE, Miller MH, Dillon JF. Genetic Factors Influencing Drug-Induced Liver Injury: Do They Have a Role in Prevention and Diagnosis? *Curr Hepatol Rep* 2017; 16: 258-264 [PMID: 28856081 DOI: 10.1007/s11901-017-0363-9.Epub]
- 39 Fan WL, Shiao MS, Hui RC, Su SC, Wang CW, Chang YC, Chung WH. HLA Association with Drug-Induced Adverse Reactions. *J Immunol Res* 2017; 2017: 3186328 [PMID: 29333460 DOI: 10.1155/2017/3186328.Epub]
- 40 Li X, Jin S, Fan Y, Fan X, Tang Z, Cai W, Yang J, Xiang X. Association of HLA-C*03:02 with methimazole-induced liver injury in Graves' disease patients. *Biomed Pharmacother* 2019; 117: 109095 [PMID: 31202168 DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109095. Epub]
- 41 Fontana RJ, Cirulli ET, Gu J, Kleiner D, Ostrov D, Phillips E, Schutte R, Barnhart H, Chalasani N, Watkins PB, Hoofnagle JH. The role of HLA-A*33:01 in patients with cholestatic hepatitis attributed to terbinafine. *J Hepatol* 2018; 69: 1317-1325 [PMID: 30138689 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.08.004.Epub]
- 42 Yang WN, Pang LL, Zhou JY, Qiu YW, Miao L, Wang SY, Liu XZ, Tan KA, Shi WW, Wang GQ, Hou FQ. Single-nucleotide polymorphisms of HLA and Polygonum multiflorum-induced liver injury in the Han Chinese population. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 1329-1339 [PMID: 32256020 DOI: 10.3748/wjg.v26.i12.1329]
- 43 Neuman MG. Biomarkers of Drug-Induced Liver Toxicity. *Ther Drug Monit* 2019; 41: 227-234 [PMID: 30883515 DOI: 10.1097/FID.0000000000000610]
- 44 European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guideline Panel: Chair; Panel members; EASL Governing Board representative. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019; 70: 1222-1261 [PMID: 30926241 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.Epub]
- 45 Church RJ, Watkins PB. Serum biomarkers of drug-induced liver injury: Current status and future directions. *J Dig Dis* 2019; 20: 2-10 [PMID: 30378260 DOI: 10.1111/1751-2980.12684.Epub]
- 46 Church RJ, Watkins PB. In silico modeling to optimize interpretation of liver safety biomarkers in clinical trials. *Exp Biol Med (Maywood)* 2018; 243: 300-307 [PMID: 29096561 DOI: 10.1177/1535370217740853.Epub]
- 47 Church RJ, Watkins PB. The transformation in biomarker detection and management of drug-induced liver injury. *Liver Int* 2017; 37: 1582-1590 [PMID: 28386997 DOI: 10.1111/liv.13441]
- 48 严婉妮, 程虹. 生物标志物在药物性肝损伤中应用的研究进展. *药物流行病学杂志* 2019; 28: 413-418
- 49 Hassan A, Fontana RJ. The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Liver Int* 2019; 39: 31-41 [PMID: 30003672 DOI: 10.1111/liv.13931.Epub]
- 50 McGill MR, Jaeschke H. Biomarkers of drug-induced liver injury. *Adv Pharmacol* 2019; 85: 221-239 [PMID: 31307588 DOI: 10.1016/bs.apha.2019.02.001.Epub]
- 51 McGill MR, Jaeschke H. Biomarkers of drug-induced liver injury: progress and utility in research, medicine, and regulation. *Expert Rev Mol Diagn* 2018; 18: 797-807 [PMID: 30080986 DOI: 10.1080/14737159.2018.1508998.Epub]
- 52 Dear JW. New biomarkers for drug-induced liver injury. *Hepatology* 2018; 67: 2480-2481 [PMID: 29500900 DOI: 10.1002/hep.29865.Epub]
- 53 Wang X, He Y, Mackowiak B, Gao B. MicroRNAs as regulators, biomarkers and therapeutic targets in liver diseases. *Gut* 2021; 70: 784-795 [PMID: 33127832 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322526]
- 54 Rivkin M, Simerzin A, Zorde-Khvaleyevsky E, Chai C, Yuval JB, Rosenberg N, Harari-Steinfeld R, Schneider R, Amir G, Condiotti R, Heikenwalder M, Weber A, Schramm C, Wege H, Kluwe J, Galun E, Giladi H. Inflammation-Induced Expression and Secretion of MicroRNA 122 Leads to Reduced Blood Levels of Kidney-Derived Erythropoietin and Anemia. *Gastroenterology* 2016; 151: 999-1010.e3 [PMID: 27477940 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.07.031]
- 55 Chai C, Rivkin M, Berkovits L, Simerzin A, Zorde-Khvaleyevsky E, Rosenberg N, Klein S, Yaish D, Durst R, Shpitzen S, Udi S, Tam J, Heeren J, Worthmann A, Schramm C, Kluwe J, Ravid R, Hornstein E, Giladi H, Galun E. Metabolic Circuit Involving Free Fatty Acids, microRNA 122, and Triglyceride Synthesis in Liver and Muscle Tissues. *Gastroenterology* 2017; 153: 1404-1415 [PMID: 28802563 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.08.013.Epub]
- 56 Church RJ, Watkins PB. Reply. *Hepatology* 2018; 67: 2481-2482 [PMID: 29506324 DOI: 10.1002/hep.29863.Epub]
- 57 Church RJ, Kullak-Ublick GA, Aubrecht J, Bonkovsky HL, Chalasani N, Fontana RJ, Goepfert JC, Hackman F, King NMP, Kirby S, Kirby P, Marcink J, Ormarsdottir S, Schomaker SJ, Schuppe-Koistinen I, Wolenski F, Arber N, Merz M, Sauer JM, Andrade RJ, van Bömmel F, Poynard T, Watkins PB. Candidate biomarkers for the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury: An international collaborative effort. *Hepatology* 2019; 69: 760-773 [PMID: 29357190 DOI: 10.1002/hep.29802.

- Epub]
- 58 Srungaram P, Rule JA, Yuan HJ, Reimold A, Dahl B, Sanders C, Lee WM; Acute Liver Failure Study Group. Plasma osteopontin in acute liver failure. *Cytokine* 2015; 73: 270-276 [PMID: 25802196 DOI: 10.1016/j.cyto.2015.02.021.Epub]
- 59 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.Epub]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 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 , $\text{c}/(\text{mol/L})$, 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) 志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。



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

