

TM6SF2 rs58542926 T/C 基因多态性与显著肝纤维化相关性的 Meta 分析

梅婷婷 汤 珊 张 晶 于海滨

摘 要 **目的** 探讨 TM6SF2 E167K 基因多态性与显著肝纤维化的关系。**方法** 计算机检索 Central、Embase、Medline、PubMed 数据库,检索时间范围为建库到 2020 年 9 月。按纳入、排除标准选择 TM6SF2 E167K 基因多态性与显著肝纤维化关系的病例对照研究。应用 Stata 12.0 软件对纳入的研究进行定量分析。**结果** 共纳入 7 组病例对照研究,Meta 分析结果显示, TM6SF2 rs58542926 T/C 基因多态性与显著肝纤维化有明显的关联性(T vs C, OR = 1.292, 95% CI:1.035 ~ 1.611, $P=0.023$; TT vs CT + CC, OR = 2.829, 95% CI:1.101 ~ 7.267, $P=0.031$)。未发现明显的发表偏倚。**结论** Meta 分析发现 TM6SF2 E167K 基因多态性可能与显著性肝纤维化易感性相关,T 等位基因、TT 基因型可能为显著性肝纤维化发病的易感因素。

关键词 显著肝纤维化 TM6SF2 基因多态性 Meta 分析

中图分类号 R575.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.04.008

Association between TM6SF2 rs58542926 T/C Gene Polymorphism and Significant Liver Fibrosis: A Meta - analysis. Mei Tingting, Tang Shan, Zhang Jing, et al. Unit 3 of Liver Disease Center, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Abstract **Objective** To further explore the association between Transmembrane 6 superfamily member 2 (TM6SF2) rs58542926 T/C gene polymorphism and hepatic fibrosis. **Methods** In this study, the MEDLINE, PubMed, EMBASE, and CENTRAL databases were queried from inception to September, 2020. According to inclusion and exclusion criteria, case - control studies assessing the relationship between TM6SF2 rs58542926 T/C gene polymorphism and significant liver fibrosis were selected. NOS scale was used to evaluate the included literature. Stata 12.0 software was used for data analysis. **Results** In this meta - analysis, a total of 7 articles were included. Statistical analysis showed that the TM6SF2 gene polymorphism was associated with significant liver fibrosis (T vs C, OR = 1.292, 95% CI:1.035 - 1.611, $P=0.023$; TT vs CT + CC, OR = 2.829, 95% CI:1.101 - 7.267, $P=0.031$). No significant publication bias was found after Egger's test. **Conclusion** The present findings suggest that TM6SF2 E167K gene polymorphism may be associated with susceptibility to significant hepatic fibrosis. T allele and TT genotype may be the susceptibility factors of significant hepatic fibrosis.

Key words Significant hepatic fibrosis; TM6SF2; Gene polymorphism; Meta - analysis

肝纤维化是由多种致病因素引起的肝脏结缔组织的异常增生。未经治疗的肝纤维化最终会导致肝硬化,并增加发生肝细胞癌(HCC)的风险^[1,2]。肝纤维化最常见的原因是病毒性乙型肝炎或丙型肝炎、酗酒、血吸虫病和非酒精性脂肪肝(NAFLD)^[3]。遗传易感性在肝纤维化的形成和发展起到不可或缺的作用。

TM6SF2 基因位于人体内 19 号染色体上,编码一段由 351 个氨基酸残基组成的蛋白质,其基因多态性在肝纤维形成所起到的作用,目前的研究结果并不一致^[4]。Liu 等^[5]研究发现, TM6SF2 基因与组织学

上定义的 NAFLD 相关,是一种强大的肝纤维化调节剂,影响 NAFLD 患者的肝纤维化进展。Liu 等^[6]最近进行的一项 Meta 分析发现, TM6SF2 rs58542926 T/C 基因多态性与丙型肝炎病毒(HCV)相关肝纤维化的遗传易感性相关。然而, Wong 等^[7]研究认为, TM6SF2 rs58542926 T/C 基因变异可能不会引起 NAFLD 患者严重的肝损伤。为了进一步阐明 TM6SF2 rs58542926 T/C 基因多态性与显著肝纤维化的关系,笔者进行了本 Meta 分析。

资料与方法

1. 检索策略:本次 Meta 分析遵循 PRISMA 指南^[8]。检索策略、纳入及排除标准在 PROSPERO 上进行了注册(PROSPERO CRD42019128492)。对 Central、Embase、Medline、PubMed 等数据库,按照以下检索策略进行检索;英文文献的检索式为“Cirrho-

基金项目:国家科技重大专项基金资助项目(2017ZX10203202 - 002 - 006)

作者单位:100069 首都医科大学附属北京佑安医院肝病中心三科

通讯作者:于海滨,电子邮箱:dryuhaibin@ccmu.edu.cn

sis Liver OR Cirrheses Liver OR Hepatic Cirrhosis OR Cirrheses Hepatic OR Fibrosis Liver OR Fibroses Liver” and“TM6SF2 protein or Transmembrane 6 superfamily member 2”并在摘要和(或)全文中限定 58542926 或 E167K 位点,结合文献追溯,检索建库至 2020 年 9 月所有关于 TM6SF2 rs58542926 T/C 基因多态性与显著肝纤维化相关性的文章。

2. 文献的纳入与排除标准:纳入标准:①研究对象为显著肝纤维化患者和对照个体的 TM6SF2 E167K 基因多态性;②有明确的肝纤维化分期标准或肝硬化诊断标准;③所入选的研究为病例对照研究,对照组为正常人或非显著肝纤维化人群;④对于重复性研究报道,通读全文,选择数据最完整的一篇进行合并分析;⑤文献中有完整的 TM6SF2 各个基因型在研究人群中的频数分布。排除标准:①文献中入组病例来源模糊或者无对照组;②所纳入的文献没有明确的肝纤维化分期标准或肝硬化诊断标准;③无基因型频数分布的文献;④非病例对照研究;⑤动物研究实验。

3. 数据提取:预先制定合适的信息提取表格,逐一阅读纳入文献,从文献中提取第一作者姓名、文献发表年份、病因、各组 TM6SF2 基因型及等位基因分

布、病例组及对照组肝硬化或肝纤维化情况。

4. 统计学方法:采用 Stata 12.0 统计学软件对数据进行统计分析,结果应用 OR 值和相应 95% 的可信区间(CI)来衡量评价关联强度。异质性的检验方法包括异质性 Q 检验和 I^2 统计检验。若各研究间无异质性($P>0.10$ 且 $I^2<50$),则采用固定效应模型计算 OR 值,否则采用随机效应模型。合并后 OR 值的检验应用 Z 统计量,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。所有纳入研究的群体均进行 *Hardy – Weinberg* 平衡检验, $PH – W>0.05$ 说明群体基因遗传平衡,数据来自同一孟德尔群体。敏感度分析采用逐一剔除单个研究的方法进行。采用 *Egger* 线性回归法对发表偏倚进行评估。若 $P<0.1$ 则认为存在发表偏倚,需要进一步扩大检索范围避免遗漏文章,如无文章遗漏,应进一步应用剪补法评价发表偏倚对结果的影响。若 $P>0.1$ 则认为不存在发表偏倚。

结 果

1. 纳入研究的基本特征:共纳入显著肝纤维化患者(病例组)719 例,无显著肝纤维化患者(对照组)1567 例。所纳入研究的 TM6SF2 基因多态性分布详见表 1。

表 1 肝纤维化的诊断、分级及患者 TM6SF2 基因型分布

第一作者	发表年份 (年)	病因	组别	样本量	基因型			等位基因		肝硬化或肝 纤维化分级
					CC	CT	TT	C	T	
Krawczyk ^[9]	2017	NAFLD	对照组	205	164	38	3	366	44	0 ~ 1
			病例组	90	68	20	2	156	24	2 ~ 3
Akuta ^[10]	2016	NAFLD	对照组	84	63	20	1	146	22	0 ~ 2
			病例组	55	41	13	1	95	15	3 ~ 4
Kruk ^[11]	2018	PSC	对照组	123	107	16	0	230	16	非肝硬化
			病例组	55	50	5	0	105	5	肝硬化
Manchiero ^[12]	2017	CHC	对照组	232	215	17	0	447	17	0 ~ 2
			病例组	58	46	12	0	104	12	3 ~ 4
Vespasiani – Gentilucci ^[13]	2018	NAFLD	对照组	51	42	9	0	93	9	0 ~ 1
			病例组	42	32	8	2	72	12	2 ~ 3
Basyte – Bacevice ^[14]	2019	健康人	对照组	550	471	77	2	1019	81	非肝硬化
		CHB/CHC/other	病例组	334	279	53	2	611	57	肝硬化
Mancina ^[15]	2019	ALD	对照组	322	277	44	1	598	46	非肝硬化
			病例组	85	71	11	3	153	17	肝硬化

2. Meta 分析结果:纳入 Meta 分析的 7 篇文献均描述了 TM6SF2 E167K 基因多态性与显著肝纤维化的相关性。以 T 等位基因为暴露基因,对该 7 篇文献中 TM6SF2 E167K 基因多态性的显性基因模型、等位基因模型、隐性模型、超显性模型分别进行了分析。显性基因模型、等位基因模型、隐性基因模型各研究

间异质性小,采用固定效应模型来对 OR 值进行合并。超显性基因模型各研究间异质性较大,采用随机效应模型来对 OR 值进行合并。结果显示, TM6SF2 E167K 基因多态性可能与显著性肝纤维化易感性相关, T 等位基因、TT 基因型可能为显著性肝纤维化发病的易感因素。TM6SF2 E167K 显性基因模型(CT +

TT vs CC): 病例组 TT + CT 基因型 132 例, CC 基因型 587 例; 对照组 TT + CT 基因型 228 例, CC 基因型 1399 例。结果显示, TT 和 CT 基因型合并后, 其患显著肝纤维化的风险与 CC 基因型比较, 差异无统计学意义 (CT + TT vs CC, OR = 1.257, 95% CI: 0.990 ~ 1.595, $P = 0.060$, 图 1)。TM6SF2 E167K 等位基因模型 (T vs C): 病例组 T 等位基因 142 例, C 等位基因 1296 例; 对照组 T 等位基因 235 例, C 等位基因 2899 例。结果显示, TM6SF2 E167K 基因多态性与显著肝纤维化有显著相关性 (T vs C, OR = 1.292, 95% CI: 1.035 ~ 1.611, $P = 0.023$, 图 2)。TM6SF2 E167K 隐性基因模型 (TT vs CT + CC): 病例组 TT 基因型 10 例, CC + CT 基因型 709 例; 对照组 TT 基因型 7 例, CC + CT 基因型 1560 例。结果显示, TT 基因型患者患显著肝纤维化的风险高于 CC + CT 基因型 (TT vs CT + CC, OR = 2.829, 95% CI: 1.101 ~ 7.267, $P = 0.031$, 图 3)。但由于纳入研究的各组人群中携带的 TT 基因型数量较少, 这可能需要大样本研究来进一步证实该结论。TM6SF2 E167K 超显性模型 (CC +

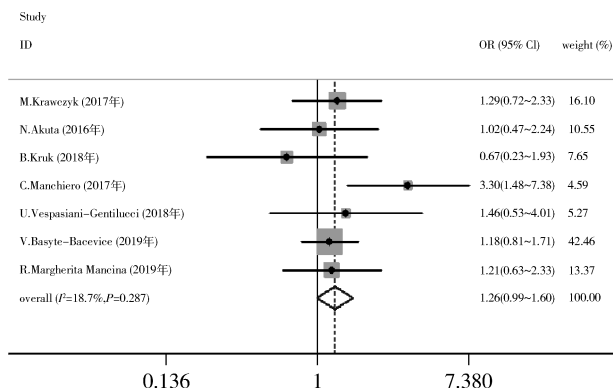


图 1 显性基因模型下 TM6SF2 E167K 基因多态性与显著肝纤维化关系的森林图

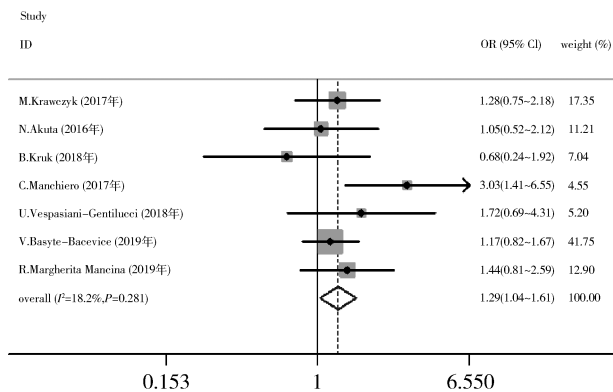


图 2 等位基因模型下 TM6SF2 E167K 基因多态性与显著肝纤维化关系的森林图

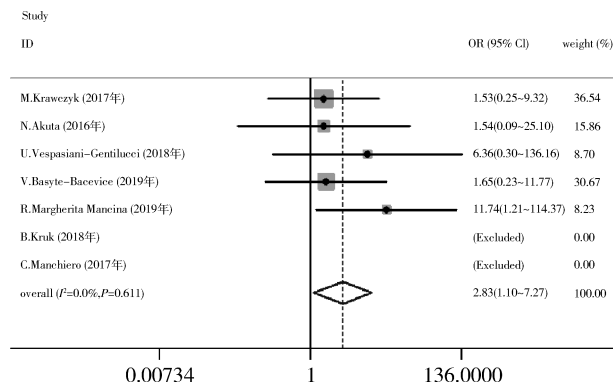


图 3 隐性基因模型下 TM6SF2 E167K 基因多态性与显著肝纤维化关系的森林图

TT vs TC): 病例组 TT + CC 基因型 597 例, CT 基因型 122 例; 对照组 TT + CC 基因型 1302 例, CT 基因型 265 例。结果显示, TT + CC 基因型患显著肝纤维化的风险与 CT 基因型比较, 差异无统计学意义 (CC + TT vs TC, OR = 1.163, 95% CI: 0.569 ~ 2.379, $P = 0.678$, 图 4)。

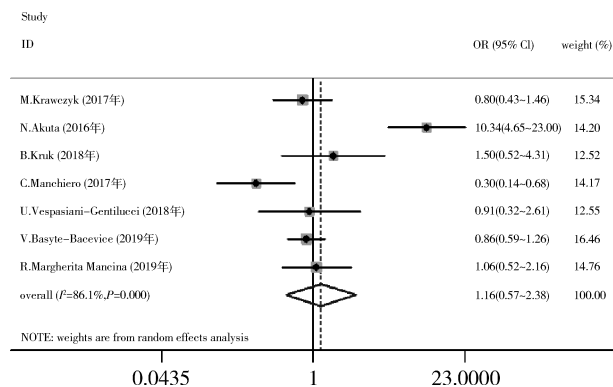


图 4 超显性基因模型下 TM6SF2 E167K 基因多态性与显著肝纤维化关系的森林图

3. 敏感度分析: 应用逐一剔除单个研究的方法对 TM6SF2 E167K 基因多态性与显著肝纤维化相关性 Meta 分析的 4 种基因模型进行了敏感度分析, 结果发现在 4 种基因模型中 OR 值在剔除单个研究前后变化均不大, 说明本研究结果稳健。

4. 发表偏倚: 4 种基因模型 Meta 分析 Egger 线性回归结果提示无发表偏倚存在 (CT + TT vs CC, $P = 0.802$; T vs C, $P = 0.666$; TT vs CT + CC, $P = 0.468$; CC + TT vs TC, $P = 0.623$)。

讨 论

TM6SF2 基因主要在内质网 - 高尔基体中间体中表达, TM6SF2 基因具有多态性, TM6SF2 rs58542926 基因多态性是指该基因第 499 位核苷酸

中胸腺嘧啶 T 代替了正常的胞嘧啶 C,从而导致第 167 位谷氨酸 (glutamic acid, Glu) 被赖氨酸 (lysine, Lys) 替代^[4]。TM6SF2 E167K 的这种氨基酸取代 (谷氨酸带负电荷而赖氨酸带正电荷) 产生了不稳定的蛋白,这种不稳定蛋白减少了极低密度脂蛋白介导的中性脂肪 (TGs 和胆固醇酯) 从肝细胞的分泌,从而导致肝细胞脂滴积累增多, TG 水平升高,肝脏发生脂肪变性,并可能逐渐发展为严重肝纤维化或肝硬化^[16, 17]。肝硬化可以导致腹腔积液、食管胃底静脉曲张、肝性脑病等多种并发症,严重危害人体健康^[18-20]。对引起肝纤维化、肝硬化易感因素的早期发现尤为重要。

通过对 TM6SF2 E167K 基因多态性与显著肝纤维相关性的 4 种基因模型进行 Meta 分析,结果发现, TM6SF2 E167K 基因多态性的 TT 基因型及 T 基因与显著肝纤维化的易感性相关。这与 2017 年 Liu 等^[6]对 TM6SF2 E167K 基因多态性对慢性丙型肝炎患者肝脂肪变性和纤维化的影响进行的 Meta 分析结果一致。他们发现, TM6SF2 E167K 基因多态性与丙型肝炎相关肝纤维化遗传易感性有关联, T 等位基因可能是慢性丙型肝炎患者肝纤维化的危险因素。但 Liu 等^[6]仅进行了该基因多态性与丙型肝炎相关肝纤维化关系的研究,对其他原因肝纤维化与该基因多态性的关系未进行说明,且他们仅对隐性基因模型进行了分析。与 Liu 等^[6]的研究比较,本次 Meta 分析在探讨 TM6SF2 rs58542926 T/C 基因多态性与显著肝纤维化的关系时,不仅纳入了包括 HCV 等引起显著肝纤维化的多种原因,并且对隐性基因、显性基因、等位基因、超显性基因模型等 4 种基因模型均进行了分析,这就减少了不同病因对合并结果带来的影响,补充了不同基因模型下基因多态性对显著肝纤维化影响的结果,使最终得到的结论更具有代表性。

当然本研究也存在一定的局限性:①肝纤维化、肝硬化的发生、发展是一个较复杂的过程,它的易感性不仅受遗传因素的影响,环境因素对其也起着重要作用。本次 Meta 分析未对遗传与环境因素的交互作用进行进一步的探究。且与肝纤维化、肝硬化易感性相关的可能基因有很多,但本研究仅涉及 TM6SF2 一种基因,未考虑多基因连锁交互作用的影响;②由于纳入文章数量有限,本次的 Meta 分析未能按患者病因及 BMI 进行亚组分析;③本研究纳入文献肝纤维化的分级标准不同,对显著肝纤维化定义时可能会稍有差异;④所纳入文献主要研究欧洲人群 TM6SF2

E167K 基因多态性与显著肝纤维化、肝硬化的关系,关于其他国家、种族的研究相对较少。因此,本 Meta 分析不能推广到所有地区或种族。该分析也使得我们无法比较这种基因多态性对不同种族人群显著肝纤维化易感性影响的差异。

参考文献

- Pinzani M. Pathophysiology of liver fibrosis[J]. Dig Dis, 2015, 33 (4): 492 - 497
- Schuppan D. Liver fibrosis: common mechanisms and antifibrotic therapies[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2015, 39 Suppl 1: S51 - S59
- Battaller R, Brenner DA. Liver fibrosis[J]. J Clin Invest, 2005, 115(2): 209 - 218
- Carim - Todd L, Escarceller M, Estivill X, et al. Cloning of the novel gene TM6SF1 reveals conservation of clusters of paralogous genes between human chromosomes 15q24→q26 and 19p13.3→p12[J]. Cytogenet Cell Genet, 2000, 90(3-4): 255 - 260
- Liu YL, Reeves HL, Burt AD, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non - alcoholic fatty liver disease[J]. Nat Commun, 2014, 5: 4309
- Liu Z, Que S, Zhou L, et al. The effect of the TM6SF2 E167K variant on liver steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a Meta - analysis[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 9273
- Wong VW, Wong GL, Tse C, et al. Prevalence of the TM6SF2 variant and non - alcoholic fatty liver disease in Chinese[J]. J Hepatol, 2014, 61(3): 708 - 709
- Welch V, Petticrew M, Petkovic J, et al. Extending the PRISMA statement to equity - focused systematic reviews (PRISMA - E 2012): explanation and elaboration[J]. Int J Equity Health, 2015, 14: 92
- Krawczyk M, Rau M, Schattenberg JM, et al. Combined effects of the PNPLA3 rs738409, TM6SF2 rs58542926, and MBOAT7 rs641738 variants on NAFLD severity: a multicenter biopsy - based study[J]. J Lipid Res, 2017, 58(1): 247 - 255
- Akuta N, Kawamura Y, Arase Y, et al. Relationships between genetic variations of PNPLA3, TM6SF2 and histological features of nonalcoholic fatty liver disease in Japan[J]. Gut Liver, 2016, 10(3): 437 - 445
- Kruk B, Liebe R, Milkiewicz M, et al. PNPLA3 p. H48M and TM6SF2 p. E167K variants do not predispose to liver injury in cholestatic liver diseases: a prospective analysis of 178 patients with PSC[J]. PLoS One, 2018, 13(8): e202942
- Manchiero C, Nunes A, Magri MC, et al. The rs738409 polymorphism of the PNPLA3 gene is associated with hepatic steatosis and fibrosis in Brazilian patients with chronic hepatitis C[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 780
- Vespasiani - Gentilucci U, Dell'Unto C, De Vincentis A, et al. Combining genetic variants to improve risk prediction for NAFLD and its progression to cirrhosis: a proof of concept study[J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2018, 2018: 7564835
- Basyte - Bacevice V, Skieceviciene J, Valantiene I, et al. TM6SF2 and MBOAT7 gene variants in liver fibrosis and cirrhosis[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(6), doi: 10. 3390/ijms 20061277

(下转第 73 页)

线粒体膜电位是膜两侧离子浓度不同而产生的跨膜电位差,是反映线粒体功能状态的重要指标^[17]。细胞凋亡的早期通常伴随线粒体膜电位下降^[18]。本研究选择的荧光探针 JC-1 在细胞线粒体膜电位较高时,会形成聚合物,发出红色荧光,而膜电位较低时,则为单体,发出绿色荧光,因此观察 JC-1 荧光颜色的变化可以确定线粒体膜电位的变化。本研究中,不同浓度的蟾酥注射液分别作用于 7721 细胞 48h 后,激光共聚焦显微镜观察到随药物浓度的增加,绿色荧光越来越强,而红色荧光越来越弱,可见,给药组线粒体膜电位随药物浓度增加而下降,7721 细胞线粒体损伤程度随药物浓度增加而越来越严重,这种变化与蟾酥注射液引起的 ROS 水平变化呈一定相关性,提示蟾酥注射液引起的 7721 细胞线粒体损伤,可能与线粒体受到高浓度 ROS 的氧化攻击有关。本研究通过检测 7721 细胞总凋亡率进一步证实蟾酥注射液浓度越高,细胞总凋亡率越大,可以推测蟾酥注射液可损伤线粒体,使线粒体膜电位下降,诱导 7721 细胞凋亡。

综上所述,本研究验证了蟾酥注射液可以抑制人肝癌 SMMC-7721 细胞增殖,并诱导 7721 细胞凋亡,该凋亡可能与蟾酥注射液引起 7721 细胞 ROS 含量增加、进而导致线粒体损伤、膜电位下降有关。本研究为蟾酥注射液对肝癌的临床治疗奠定了一定的实验基础,但相关研究结论并未通过体内实验予以证实,所以还有待于开展深入研究。

参考文献

- 1 赵威. 蟾酥清热解毒作用研究进展[J]. 临床军医杂志, 2016, 44(1): 105-107
- 2 Li ZY, Qu T, Wang PF, *et al.* Advance on quality control of toad venom and its key influence factors[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2017, 42(5): 863-869
- 3 Yin PH, Liu X, Qiu YY, *et al.* Anti-tumor activity and apoptosis-regulation mechanisms of bufalin in various cancers; new hope for cancer patients[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(11): 5339-5343

(上接第 31 页)

- 15 Mancina RM, Ferri F, Farcomeni A, *et al.* A two gene-based risk score predicts alcoholic cirrhosis development in males with at-risk alcohol consumption[J]. Appl Clin Genet, 2019, 12: 1-10
- 16 Kozlitina J, Smagris E, Stender S, *et al.* Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease[J]. Nat Genet, 2014, 46(4): 352-356
- 17 Liu Y, Reeves HL, Burt AD, *et al.* TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver

- 4 Wei WL, Hou JJ, Wang X, *et al.* Venenumbufonis; an overview of its traditional use, natural product chemistry, pharmacology, pharmacokinetics and toxicology[J]. J Ethnopharmacol, 2019, 12(237): 215-235
- 5 王志美, 徐忠伟, 王佳宝, 等. 蟾酥活性成分协调索拉非尼通过下调 Akt/NF- κ B 信号途径抑制肝癌 HepG2 细胞生长[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(11): 1510-1516
- 6 张鲁权, 姜浩, 郭二亮, 等. 蟾酥注射液对肺癌术后抗感染的效果观察[J]. 转化医学杂志, 2016, 5(5): 283-284
- 7 杨善忠, 吴文健, 严明, 等. 蟾酥注射液质量标准的初步研究[J]. 广西畜牧兽医, 2015, 31(4): 173-175
- 8 曲金荣, 王青山, 王书行, 等. 康艾、参芪扶正、蟾酥注射液与介入联合治疗原发性中晚期肝癌的近期疗效观察[J]. 河北医药, 2013, 35(11): 130-131
- 9 曲金荣, 王青山, 代婧, 等. 蟾酥注射液对原发性肝癌介入术后不良反应的防治作用[J]. 疑难病杂志, 2012, 11(4): 294-295
- 10 吴孟超, 汤钊猷, 刘允怡, 等. 原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2020, 19(1): 1-20
- 11 王鹤, 董家鸿, 卢实春, 等. 手术切除与射频消融治疗原发性肝癌患者预后比较[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(3): 337-340
- 12 林泳欣, 王昌俊. 以毒攻毒法治疗原发性肝癌[J]. 医学争鸣, 2018, 9(3): 33-35
- 13 曹建明, 郝东杰, 陈华乐, 等. D-半乳糖诱导细胞衰老模型的线粒体能量代谢功能研究[J]. 中华老年医学杂志, 2017, 36(2): 199-203
- 14 韩学超, 徐森, 徐菁蔓. MPTP 在心肌线粒体氧化应激损伤诱导细胞凋亡的研究进展[J]. 中国医学创新, 2018, 15(2): 130-134
- 15 Holze C, Michaudel C, Mackowiak C, *et al.* Oxeiptosis, a ROS-induced caspase-independent apoptosis-like cell-death pathway[J]. Nat Immunol, 2018, 19(2): 130-140
- 16 Wang X, Lu X, Zhu R, *et al.* Betulinic acid induces apoptosis in differentiated PC12 cells via ROS-mediated mitochondrial pathway[J]. Neurochem Res, 2017, 42(4): 1130-1140
- 17 魏利敏. PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬在纳米氧化钨致 BV-2 细胞毒性中的作用研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2017
- 18 Zhang J, Liu X, Liang X, *et al.* A novel ADOA-associated OPA1 mutation alters the mitochondrial function, membrane potential, ROS production and apoptosis[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 5704-5704

(收稿日期: 2020-10-13)

(修回日期: 2020-12-01)

disease[J]. Nat Commun, 2014, 5(1): 4309

- 18 付汉林, 王燕. 肝硬化腹水及其相关并发症治疗新进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(14): 2733-2734
- 19 肖勇, 于红刚, 陈明锴. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的内镜诊治策略[J]. 中华消化内镜杂志, 2018, 35(2): 84-88
- 20 中华医学会肝病学分会. 肝硬化肝性脑病诊疗指南(2018 年, 北京)[J]. 中华胃肠内镜电子杂志, 2018, 5(3): 97-113

(收稿日期: 2020-12-04)

(修回日期: 2020-12-15)