

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2020.01.015

IgG4 相关性硬化性胆管炎诊疗进展

高天宇 综述 李建军[△] 审校

(济宁医学院临床医学院, 济宁 272013; 济宁医学院, 济宁 272067)

摘要 IgG4 相关性硬化性胆管炎(IgG4-SC)是由 IgG4 阳性浆细胞、淋巴细胞浸润和胆管壁纤维化所导致的胆管进行性狭窄和破坏的一种疾病,主要表现为:胆汁淤积酶水平持续升高;血清 IgG4 水平显著升高;肝内外胆管弥漫性或节段性狭窄;组织学中淋巴浆细胞和 IgG4 阳性浆细胞浸润;IgG4 相关的并存疾病,特别是自身免疫性胰腺炎;对类固醇有较好的疗效。IgG4-SC 发病率低,临床对其认识不足,IgG4-SC 影像学表现与肝门部胆管癌或原发性硬化性胆管炎(PSC)相似,临床误诊时有发生,部分 IgG4-SC 病例因怀疑胆管癌而行手术切除。本文将对 IgG4-SC 的流行病学、发病机制、诊断、临床治疗的研究进展作一综述。

关键词 免疫球蛋白 G;硬化性胆管炎;胆管癌

中图分类号:R604 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2020)02-063-05

Progress in the diagnosis and treatment of IgG-4 related sclerosing cholangitis

GAO Tianyu, LI Jianjun

(School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272013, China;

Jining Medical University, Jining 272067, China)

Abstract: IgG4-related sclerosing cholangitis (IgG4-SC) is a disease of progressive narrowing and destruction of the bile ducts caused by IgG4-positive plasma cells, lymphocyte infiltration, and bile duct wall fibrosis. Its typical clinical characteristics are: chronic elevation of cholestatic enzyme levels; significant elevation of serum IgG4 levels; diffuse or segmental stenosis of the intrahepatic or extrahepatic bile ducts; marked lymphoplasmacytic and IgG4-positive plasma cell infiltration; presence of IgG4-RD in other organs, mainly involving autoimmune pancreatitis; excellent response to corticosteroids. However, the cholangiographic findings of IgG4-SC were similar to those of hilar cholangiocarcinoma or (PSC), and some cases of IgG4-SC underwent surgical resection because of suspected cholangiocarcinoma. Therefore, this article reviews the epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and clinical treatment of IgG4-SC.

Keywords: Immunoglobulin G; Sclerosing cholangitis; Cholangiocarcinoma

IgG4 相关性硬化性胆管炎(IgG4-SC)是以血清 IgG4 浓度升高、慢性进行性梗阻性黄疸、组织中大量的 IgG4 阳性浆细胞和淋巴细胞浸润、胆管壁纤维化、闭塞性静脉炎为特征的一种特殊类型的胆管炎。IgG4-SC 与其他胆道疾病,如胆管癌、原发性硬化性胆管炎(PSC)等在临床和影像学表现上有相似之处,常引起漏诊、误诊甚至误治。本文将对其发病机制、诊断等方面研究进展作一综述,以提高对 IgG4-SC 的认识。

1 IgG4-SC 发展及流行病学特征

自 1996 年以来,国内外许多病例中都报道了“非典型性硬化性胆管炎”患者,这些患者本身既符合 PSC 的诊断标准,同时对类固醇激素治疗反应良好,且发病通常与自身免疫性胰腺炎(AIP)有关,故将这类疾病称为“伴自身免疫性胰腺炎的硬化性胆管炎”^[1]。2003 年 Kamisawa 等^[2]首次提出 IgG4 相关性疾病(IgG4-RD)概念,即所谓的自身免疫性胰腺炎不再是单纯的胰腺炎,而是多灶性纤维化全身性病变,包括胰腺及胰腺周围组织、肝外胆管、泪腺、唾液腺、腹膜后、肾中大量 IgG4 阳性浆细胞和淋巴细胞浸润。2007 年 Björnsson 等^[3]提议将 IgG4-RD 中的胆管损伤正式命名为 IgG4 相关性

[△][通信作者]李建军, E-mail:lixv16@sohu.com

硬化性胆管炎(IgG4-SC)。

目前,国内尚未报道 IgG4-SC 的流行病学研究。根据 2011 年日本的一项流行病学研究^[4] 估计 AIP 总体患病率为 4.6/10 万人,发病率为 1.4/10 万人;由于在 39% 的 AIP 患者中合并 IgG4-SC,因此 AIP 患者中 IgG4-SC 的患病率为 1.8/10 万人,发病率为 0.5/10 万人。此外,2015 年日本对 IgG4-SC 全国性调查^[5] 显示,在所有 IgG4-SC 病例中,大约 90% 患者同时患有 IgG4-SC 和 AIP;IgG4-SC 的总患病率约为 2.0/10 万人。目前 IgG4-SC 的发病主要以男性为主,约占有所有患者的 80%,平均发病年龄为 60~70 岁。

2 发病机制

2.1 自身免疫反应

有研究者在 IgG4-RD 患者的外周血和组织中发现多种 Th2 型细胞因子,如 IL-4、IL-5 和 IL-13 等,刺激 B 细胞增殖并产生 IgG1 和 IgE 抗体。同时,调节性 T 淋巴细胞(Treg 细胞)也在受累组织聚集,并通过分泌 IL-10 诱导 IgE 向 IgG4 转换,导致组织中大量 IgG4 阳性浆细胞浸润;其中分泌的 TGF- β 则可促进组织纤维化^[6]。在 IgG4-RD 患者的组织中可发现 CD4⁺ 细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL),这类细胞可通过表达 SLAMF7、穿孔素、颗粒酶 A 和 B、IL-1 β 、TGF β 1 和干扰素 γ ,导致 IgG4-RD 慢性炎症和显著纤维化^[7]。

尽管血清 IgG4 水平的明显升高是 IgG4-RD 的标志,但 IgG4 抗体在 IgG4-RD 中的作用尚不清楚。IgG4 抗体具有抗炎特性。由于对免疫细胞上 C1q 和 Fc- γ 受体的亲和力有限,IgG4 抗体具有较低的诱导补体激活和介导促炎性免疫反应的能力。此外,IgG4 独特的分子结构,使其处于活跃的“Fab 臂交换”过程,这种半分子交换(一条重链和附着于其上的一条轻链)使得 IgG4 具有两个不对称的抗原结合位点,不能交联抗原,因此,失去了交联抗原并形成免疫复合物的能力。此外,Shiokawa 等^[8] 研究发现来自 IgG4-RD 患者的 IgG1 和 IgG4 均具有与靶组织结合的致病能力,但同时向动物体内注射 IgG1 和 IgG4 引起的胰腺损伤,较单独使用 IgG1 引起的损伤较轻,即 IgG4 在发挥作用同时可具有潜在抑制 IgG1 的致病活性。

2.2 基因易感性

目前从已知的 AIP 患者体内发现的 HLA 单倍

型 DRB1 $\times$ 0405 以及 DQB1 $\times$ 0401 频率明显升高,DQB1 序列 57 位点天冬氨酸被其他氨基酸替代与自身免疫性胰腺炎患者病情复发有关,提示 IgG4-RD 相关性疾病的发生与基因易感性有关。

3 IgG4-SC 的诊断

3.1 临床表现

IgG4-SC 的典型临床表现为梗阻性黄疸,且疾病早期常有腹部不适、脂肪泻、体重下降、新发糖尿病等非特异性症状。根据国外的一份报告显示,其中约 70% 以上的患者可表现为梗阻性黄疸,但仍有部分患者可无明显临床症状^[3]。

3.2 疾病共存

IgG4-SC 是一种与 AIP 密切相关的特殊类型的胆管炎。在所有病例中,90% 的 IgG4-SC 患者合并 AIP,此关联有助于 IgG4-SC 的诊断^[9]。此外,IgG4-SC 还与其他系统性 IgG4 相关疾病相关,如 IgG4 相关性泪腺炎、唾液腺炎、IgG4 相关性腹膜后纤维化和 IgG4 相关性肾病,这些关联疾病也有助于 IgG4-SC 的诊断^[10]。

3.3 组织学表现

IgG4-SC 主要累及肝内外胆管,以淋巴浆细胞浸润和纤维化为特征,导致管壁增厚,其中层状纤维化和闭塞性静脉炎是诊断 IgG4-SC 的重要组织学表现。根据 2012 年的 IgG4-SC 临床诊断标准^[11],如果确定以下 4 种情况中的 3 种,则可根据组织学结果确定诊断:1) 淋巴浆细胞浸润;2) HPF > 10 IgG4 阳性浆细胞;3) 层状纤维化;4) 闭塞性静脉炎。

3.4 血清学

IgG4-SC 患者血清 IgG4 升高,有助于 IgG4-SC 的诊断。大量 IgG4 阳性细胞浸润是 IgG4-SC 的特征,但不具特异性。特别是在 PSC 和一些恶性胆管胰脏疾病(如胰腺癌和胆管癌)中,血清 IgG4 升高(90% 的 IgG4-SC 患者血清 IgG4 升高;8%~14% 的胆管癌患者血清 IgG4 有升高;9%~22% 的 PSC 患者血清 IgG4 升高)^[12]。此外,在特应性皮炎、天疱疮和哮喘等情况下,血清 IgG4 也升高,故血清 IgG4 升高并不是诊断 IgG4-SC 的特异指标。Boonstra 等^[13] 发现 IgG4-SC 中的 IgG4/IgG1 比值明显高于 PSC,当 IgG4/IgG1 临界值为 0.24 时,其灵敏度为 80%,特异性为 74%,这表明 IgG4/IgG1 比值可用于区分 PSC 和 IgG4-SC。

3.5 影像学检查

3.5.1 胆系造影 在临床实践中,MRCP、ERCP 被推荐为诊断 IgG4-SC 最常用的影像学检查。Tanaka^[12]根据胆系造影将 IgG4-SC 分为 4 型,1 型 IgG4-SC 仅累及下胆管狭窄;2 型 IgG4-SC 狭窄分布于肝内、肝外胆管,并进一步分为两种亚型:2a 型,以肝内胆管狭窄为特征,并伴有狭窄前扩张;2b 型肝内胆管狭窄,无狭窄前扩张,胆管分支减少;3 型 IgG4-SC 以肝门部病变狭窄和下胆管狭窄为特征;4 型 IgG4-SC 仅在肝门部病变处表现为胆管狭窄。2015 年日本进行的一项全国调查^[5]报告,IgG4-SC 的发生率分别为 64% (1 型)、5% (2a 型)、8% (2b 型)、10% (3 型) 和 10% (4 型)。IgG4-SC 的特征性胆管造影主要表现为胆管狭窄和汇合性狭窄后扩张。此外,胆管造影不能有效鉴别 3 型、4 型 IgG4-SC 与肝门部胆管癌,但可以通过内镜检查,如 IDUS、Vater 壶腹活检与胆管癌鉴别。

3.5.2 IDUS 胆管腔内超声 IgG4-SC IDUS 主要表现为胆管非狭窄处环状对称壁增厚,内外缘光滑,胆管狭窄内回声均匀;相比之下,胆管癌的非狭窄部位由于没有癌变浸润而未见胆管壁增厚。PSC 的典型 IDUS 表现为不规则的内缘、憩室样外袋和三层消失^[15-17]。这些结果与 IgG4-SC 的结果不同,故建议将 IDUS 用于胆管癌、PSC 鉴别诊断。而且 IDUS 应在胆管引流前进行,因为胆管引流通常会引起胆管的机械性炎症。

3.6 内镜下 Vater 壶腹活检

根据国际公认诊断标准,内镜下从壶腹部收取标本的组织学检查可有助于 AIP 的诊断。虽然在 IgG4-RD 中 Vater 壶腹尚无一致的诊断标准,但如果典型的内镜表现,如 Vater 壶腹肿胀并伴有帽状隆起和活检病理结果提示大量 IgG4 阳性浆细胞浸润,则可作为诊断依据^[18]。而且有研究发现^[19]在与 AIP 相关的 IgG4-SC 患者中,40% ~ 80% 的患者内窥镜检查提示 Vater 壶腹肿胀和 IgG4 阳性浆细胞浸润丰富。因此,壶腹活检是有参考价值的。

3.7 类固醇试验诊断

根据日本的一项全国性调查,约 88% 的 IgG4-SC 患者接受了类固醇治疗,其有效率约为 90%,故类固醇治疗被推荐为 IgG4-RD 的标准治疗^[20]。因此,可通过类固醇试验来诊断 IgG4-SC,即在注射 0.4 ~ 0.6mg/kg 类固醇 1 ~ 2 周后,通过获得的

血清资料及 ERCP、MRCP 胆管图像来评估诊断。在缺乏改善的情况下,则建议重新评估,包括切除疑似癌症的病例。

3.8 临床诊断标准

根据 2012 年日本 IgG4-SC 的临床诊断标准,在满足以下条件的情况下即可诊断为 IgG4-SC,1) 胆道影像学特征性表现;2) 血清 IgG4 水平升高;3) 除胆道疾病外,其他与 IgG4 相关的疾病并存;4) 具有特征性的组织病理学特征。但由于有时难以从 IgG4-SC 患者获得足够的活检标本,因此,评价类固醇治疗的疗效是诊断 IgG4-SC 的一个额外标准。但类固醇治疗的效果应该谨慎评估,因为一些恶性病变在服用类固醇后症状会有所改善,如果临床上无法排除类固醇治疗后的肿瘤,应进行重新评估以排除恶性胆管胰脏疾病。

4 治疗

4.1 激素治疗

根据日本的一项全国性调查,约 88% 的 IgG4-SC 患者接受了类固醇治疗,其有效率约为 90%,故类固醇治疗被推荐为 IgG4-RD 的标准治疗^[21]。日本 AIP 临床指南标准^[22]建议口服强的松龙 0.6mg/kg/d (30 ~ 40mg/d) 用于初次缓解,诱导治疗 2 ~ 4 周;并建议在诱导缓解后每 1 ~ 2 周将强的松龙的剂量减少 5mg。逐渐减小至 5mg/d,并维持 2 ~ 3 个月。通过实验室检测和影像学检查(如超声、CT 或 MRCP)评估类固醇的疗效。然而,考虑到激素的副作用,在短期内停止类固醇治疗是国内的普遍做法。Karlsen 等^[23]对 49 例 AIP 的患者进行了一项随机对照试验,比较了维持治疗组(5 ~ 7.5mg/d)与 26 周内停止治疗组,结果发现 3 年内前者复发率为 23.3%,后者为 57.9%,长期维持治疗组复发率明显降低,且无严重类固醇相关不良事件发生。根据这些研究结果,建议长期维持治疗应超过 3 年,并可在类固醇激素缓解期维持 3 年后,通过监测症状和体征、生化指标、IgG4 水平和影像学表现(如超声、CT、MRCP、ERCP)的基础上,停止激素使用。

4.2 胆道支架引流

根据国际共识指导声明,近端胆道狭窄及相关症状性 IgG4-RD,在类固醇激素应用的基础上可联合胆道支架引流^[24-25]。但 2016 年 Bi 等^[26]在对 15 名 AIP 患者的研究中发现,在没有胆道支架引流的

情况下,仅用类固醇治疗梗阻性黄疸是安全有效的,即在开始服用类固醇后平均第 4 天(1~14d)患者的血清肝功各项指标迅速下降。因此,建议在肝胆外科的专家严密监测下,对诊断明确的梗阻性黄疸的 AIP 患者可单独使用类固醇治疗,从而避免 ERCP 及其潜在的并发症,如胰腺炎。但考虑到该研究的样本数量较小,且存在一定误差可能,建议应进行更大样本的数据分析。

4.3 复发治疗

对于 IgG4-SC 的复发,再次给药和增加类固醇的剂量都被证明是治疗复发患者的有效方法。在欧美国家,除了重新使用类固醇外,免疫调节药物如硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、霉酚酸酯和甲氨蝶呤也被作为保留药物,用于治疗 IgG4-SC 患者的复发^[27]。然而,附加免疫调节剂在缩短复发时间方面的效果尚不确定,而且这些药物具有一定的副作用,使用时应谨慎。此外,利妥昔单抗也用于 IgG4-SC 患者的复发,其主要针对的是 CD20 阳性 B 细胞的单克隆抗体,通过耗竭产生 IgG4 的 B 细胞发挥作用,主要用于对糖皮质激素、免疫抑制剂不耐受或症状不缓解的患者^[28]。

5 展望

近几年,对 IgG4-SC 的临床表现、影像学特征及组织病理特点的研究已取得很大进展,国际达成共识并已提出了最新诊断标准,这对其诊断的规范和完善具有重要意义。然而 IgG4-SC 的病因和发病机制尚未明确,且我国针对 IgG4-SC 的研究和报道相对较少,缺乏可靠的大样本试验数据研究,对 IgG4-SC 疾病存在认识不足,临床易误诊,因此仍需要进行深入的研究,从而提高对该病的诊断及治疗水平。

参考文献:

- [1] Ito T, Nakano I, Koyanagi S, et al. Autoimmune pancreatitis as a new clinical entity. Three cases of autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy [J]. Dig Dis Sci, 1997, 42 (7) : 1458 - 1468. DOI: 10. 1023/a: 1018862626221.
- [2] Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis [J]. Gut, 2003, 52 (5) : 683-687. DOI: 10. 1136/gut. 52. 5. 683.
- [3] Björnsson E, Chari ST, Smyrk TC. Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of the literature [J]. Hepatology, 2007, 45 (6) : 1547-1554. DOI: 10. 1002/hep. 21685.
- [4] Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, et al. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis [J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2019, 26 (1) : 9-42. DOI: 10. 1002/jhbp. 596.
- [5] Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, et al. Clinical Features, Response to treatment, and outcomes of IgG4-related sclerosing cholangitis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017, 15 (6) : 920 - 926. e3. DOI: 10. 1016/j. cgh. 2016. 12. 038.
- [6] Tanaka A, Moriyama M, Nakashima H, et al. Th2 and regulatory immune reactions contribute to IgG4 production and the initiation of Mikulicz disease [J]. Arthritis Rheum, 2012, 64 (1) : 254-263. DOI: 10. 1002/art. 33320.
- [7] Kamisawa T, Zen Y, Nakazawa T. Advances in IgG4-related pancreaticobiliary diseases [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018, 3 (8) : 575-585. DOI: 10. 1016/S2468-1253(18)30121-3.
- [8] Shiokawa M, Kodama Y, Kuriyama K, et al. Pathogenicity of IgG in patients with IgG4-related disease [J]. Gut, 2016, 65 (8) : 1322-1332. DOI: 10. 1136/gutjnl-2015-310336.
- [9] Sureka B. Differential diagnosis of an inflammatory pseudotumor of the urinary bladder [J]. AJR Am J Roentgenol, 2016, 207 (6) : W138. DOI: 10. 2214/AJR. 16. 16850.
- [10] Sheng RF, Zhai CW, Ji Y, et al. Role of MR in the differentiation of IgG4-related from non-IgG4-related hepatic inflammatory pseudotumor [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2017, 16 (6) : 631-637. DOI: 10. 1016/S1499-3872(17)60062-6.
- [11] Yamamoto M, Takahashi H. IgG4-related disease in organs other than the hepatobiliary-pancreatic system [J]. Semin Liver Dis, 2016, 36 (3) : 274-282. DOI: 10. 1055/s-0036-1584317.
- [12] Chen JH, Deshpande V. IgG4-related Disease and the Liver [J]. Gastroenterol Clin North Am, 2017, 46 (2) : 195-216. DOI: 10. 1016/j. gtc. 2017. 01. 001.
- [13] Boonstra K, Culver EL, de Buy Wenniger LM, et al. Serum immunoglobulin G4 and immunoglobulin G1 for distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from primary sclerosing cholangitis [J]. Hepatology, 2014, 59 (5) : 1954-1963. DOI: 10. 1002/hep. 26977.
- [14] Tanaka A. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis [J]. J Dig Dis, 2019, 20 (7) : 357-362. DOI: 10. 1111/1751-2980. 12789.
- [15] Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary sclerosing cholangitis

- tis[J]. N Engl J Med, 2016, 375(12):1161-1170. DOI: 10.1056/NEJMra1506330.
- [16] 洪珊, 贾继东. 继发性硬化性胆管炎的诊断和治疗进展[J]. 济宁医学院学报, 2012, 35(1):2-4, 13.
- [17] Doherty B, Nambudiri VE. Update on the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2017, 19(1):2. DOI:10.1007/s11894-017-0542-4.
- [18] Sandrasegaran K, Menias CO. Imaging in autoimmune pancreatitis and Immunoglobulin G4-related disease of the Abdomen[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2018, 47(3):603-619. DOI:10.1016/j.gtc.2018.04.007.
- [19] Yata M, Suzuki K, Furuhashi N, et al. Comparison of the multidetector-row computed tomography findings of IgG4-related sclerosing cholangitis and extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Clin Radiol, 2016, 71(3):203-210. DOI:10.1016/j.crad.2015.10.024.
- [20] Goodchild G, Pereira SP. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis[J]. Korean J Intern Med, 2018, 33(5):841-850. DOI:10.3904/kjim.2018.018.
- [21] Yeh MJ, Kim SY, Jhaveri KS, et al. Imaging of autoimmune biliary disease[J]. Abdom Radiol (NY), 2017, 42(1):3-18. DOI:10.1007/s00261-016-0903-8.
- [22] Madhani K, Farrell JJ. Management of autoimmune pancreatitis[J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2018, 28(4):493-519. DOI:10.1016/j.giec.2018.05.002.
- [23] Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D. Primary sclerosing cholangitis-a comprehensive review [J]. J Hepatol, 2017, 67(6):1298-1323. DOI:10.1016/j.jhep.2017.07.022.
- [24] Okazaki K. Current perspectives on autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease[J]. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2018, 94(10):412-427. DOI:10.2183/pjab.94.027.
- [25] Kamisawa T, Okazaki K. Diagnosis and treatment of IgG4-Related disease [J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2017, 401:19-33. DOI:10.1007/82_2016_36.
- [26] Bi Y, Hart PA, Law R, et al. Obstructive jaundice in autoimmune pancreatitis can be safely treated with corticosteroids alone without biliary stenting[J]. Pancreatol, 2016, 16(3):391-396. DOI:10.1016/j.pan.2016.03.017.
- [27] Goyal J, Barkin JA, Barkin JS. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis[J]. Gut, 2018, 67(3):591. DOI:10.1136/gutjnl-2017-314460.
- [28] Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease[J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(7):1688-1699. DOI:10.1002/art.39132.
- (收稿日期 2020-01-09)
(本文编辑:石俊强)

(上接第 062 页)

- [20] Lanaspá MA, Sanchez-lozada LG, Choi YJ, et al. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and-independent fatty liver[J]. J Biol Chem, 2012, 287(48):40732-40744. DOI:10.1074/jbc.M112.399899.
- [21] Nishikawa T, Nagata N, Shimakami T, et al. Xanthine oxidase inhibition attenuates insulin resistance and diet-induced steatohepatitis in mice [J]. Sci Rep, 2020, 10(1):815. DOI:10.1038/s41598-020-57784-3.
- [22] Kang DH, Ha SK. Uric Acid Puzzle: Dual Role as Anti-oxidant and Pro-oxidant [J]. Electrolyte Blood Press, 2014, 12(1):1-6. DOI:10.5049/EBP.2014.12.1.1.
- [23] Wan X, Xu C, Lin Y, et al. Uric acid regulates hepatic steatosis and insulin resistance through the NLRP3 inflammasome-dependent mechanism [J]. J Hepatol, 2016, 64(4):925-932. DOI:10.1016/j.jhep.2015.11.022.
- [24] Billet L, Doaty S, Katz JD, et al. Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome[J]. ISRN Rheumatol, 2014, 2014:852954. DOI:10.1155/2014/852954.
- [25] Bergheim I, Weber S, Vos M, et al. Antibiotics protect against fructose-induced hepatic lipid accumulation in mice: role of endotoxin [J]. J Hepatol, 2008, 48(6):983-992. DOI:10.1016/j.jhep.2008.01.035.
- [26] Lattanzi S, Provinciali L. Acute-Onset Sleepiness and Decrease in Consciousness [J]. JAMA Neurol, 2016, 73(1):117-118. DOI:10.1001/jamaneurol.2015.2823.
- [27] Toyoki D, Shibata S, Kuribayashi-okuma E, et al. Insulin stimulates uric acid reabsorption via regulating urate transporter 1 and ATP-binding cassette subfamily G member 2 [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2017, 313(3):F826-F834. DOI:10.1152/ajprenal.00012.2017.
- [28] Xie Y, Wang M, Zhang Y, et al. Serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in non-diabetic Chinese men [J]. PLoS One, 2013, 8(7):e67152. DOI:10.1371/journal.pone.0067152.
- (收稿日期 2020-01-14)
(本文编辑:石俊强)