

跨膜6超家族成员2 E167K基因多态性与肝脏疾病的相关性

李昌飞^{1,2}, 杜水仙^{1,2}, 谷九莲^{1,2}, 苗英霞^{1,2}, 辛永宁² (1.青岛大学医学院, 山东 青岛 266021; 2.青岛市市立医院 消化内二科, 山东 青岛 266011)

摘要: 随着全基因组关联分析技术的发展, 国内外大量研究发现, 跨膜6超家族成员2 (transmembrane 6 superfamily member 2, TM6SF2) 基因在肝脏脂质代谢中具有潜在作用。目前有研究表明, TM6SF2 E167K基因多态性与NAFLD, 酒精性肝病以及CHC相关肝脏炎症、肝硬化甚至肝细胞癌的发生有关。本文就TM6SF2在人体内的表达及其基因多态性在肝脏疾病中的研究现况进行综述。

关键词: 跨膜6超家族成员2; 基因多态性; 脂肪肝, 非酒精性; 肝病, 酒精性; 肝炎, 丙型, 慢性

Relationship between transmembrane 6 superfamily member 2 E167K gene polymorphism and liver diseases

LI Chang-fei^{1,2}, DU Shui-xian^{1,2}, GU Jiu-liang^{1,2}, MIAO Ying-xia^{1,2}, XIN Yong-ning² (1.Qingdao University Medical College, Qingdao 266021, Shandong Province, China; 2.Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China)

Abstract: With the development of genome-wide association analysis technology, it has been widely found that transmembrane 6 superfamily member 2 (TM6SF2) gene plays a potential role in lipid metabolism of liver. Recently, some studies showed that gene polymorphism of TM6SF2 E167K was associated with the occurrence and development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and also associated with the liver inflammation, cirrhosis and even hepatocellular carcinoma (HCC) related to alcoholic liver disease (ALD) and chronic hepatitis C (CHC). This article described the expression of TM6SF2 in human tissues and reviewed recent progress in understanding the role of TM6SF2 gene polymorphism in the pathogenesis of the above three liver diseases.

Key words: Transmembrane 6 superfamily member 2; Gene polymorphism; Fatty liver disease, nonalcoholic; Liver disease, alcoholic; Hepatitis C, chronic

慢性肝病的死亡率居全世界第12位。随着年龄的增长, 肝脏疾病的病死率显著增加^[1]。我国的肝脏疾病发病率居世界首位, 其中非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)、酒精性肝病 (alcoholic liver disease, ALD) 和慢性丙型肝炎 (chronic hepatitis C, CHC) 的发病率分别为15% (6.3%~27%)、4.5% (2.3%~6.1%) 和3.2%^[2]。研究发现TM6SF2基因在调节胆固醇代谢方面有潜在作用, TM6SF2 E167K变异因可降低血脂水平而对心血管疾病的发生起保护作用^[3,4], 同时

其还可减少心肌梗死的发生^[3,5]。TM6SF2 E167K基因多态性与NAFLD的发生有关, 但是否与NAFLD的疾病进展及是否与ALD和CHC的发生及其疾病进展相关尚未明确。本文就现阶段了解的TM6SF2分子的特征、作用特点及E167K基因多态性与临床肝病的关系进行综述。

1 TM6SF2 的分子特征

TM6SF2基因首次于2000年在基因图谱EUROIMAGE共同测序项目中被分离鉴定。其位于19号染色体 (19p13.11), 因与位于15号染色体的TM6SF1在基因水平及蛋白质水平分别有68%和52%的相似性而被命名为TM6SF2^[6]。TM6SF2编码一段由351个氨基酸残基构成的蛋白质, 据估计其蛋白结构是由7个跨膜功能域组成, 但均与目前已

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2017.03.003

基金项目: 山东省重点研发计划项目 (2016GSF201217); 山东省医药卫生科技发展计划项目 (2015WS0321); 市南区科技发展资金项目 (2015-6-014-YY)

通讯作者: 辛永宁 Email: xinyongning@163.com

发现的具有功能的功能域不同^[7]。

TM6SF2主要在脑组织、肾脏、肝脏及小肠中表达,肝脏和小肠的表达量最高^[8]。共聚焦显微镜下发现, TM6SF2位于内质网(endoplasmic reticulum, ER)和内质网高尔基间隔中^[9]。TM6SF2 rs58542926 E167K基因多态性是指第499位核苷酸中胞嘧啶(C)替换为胸腺嘧啶(T),从而导致第167位谷氨酸(glutamic acid, Glu)被赖氨酸(lysine, Lys)替代^[7]。基因变异影响了TM6SF2的表型,从而影响了蛋白质的功能,导致脂质代谢的紊乱,引起疾病的发生。欧洲人群TM6SF2 Glu167Lys的携带率为7.2%,高于西班牙人(4.7%)及非裔美国人(3.4%)^[10]。中国香港人群中携带率为7.0%^[11],与中国内地人群的携带率(6.6%)相当^[12,13]。

2 TM6SF2 E167K 基因多态性对组织代谢和肝脏酶学的影响

TM6SF2的作用机制复杂,研究发现TM6SF2参与调节血脂和胆固醇的代谢, TM6SF2 Glu167Lys变异会引起血浆低密度脂蛋白-胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平降低,丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)水平升高^[7]。但其具体作用机制尚未明确,需进一步的研究与探讨。

Mahdessian等^[9]对206例人类肝组织活检标本进行基因表达分析,发现19号染色体的所有基因均在肝脏中表达,但TM6SF2的表达水平最高。肝脏TM6SF2 mRNA的表达水平与血浆甘油三酯(triglyceride, TG)浓度存在显著的正相关关系($P = 0.0010$),但TM6SF2 mRNA的表达与血浆中低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)水平无相关性。在队列研究中,研究人员确定了一个与TM6SF2外显子6表现出近乎完全相同的等位基因的变异rs58542926 ($R^2 > 0.99$)。Holmen等^[5]也发现虽然TM6SF2基因变异与神经蛋白聚糖(neurocan, NCAN)基因rs2228603 c.274 C>T存在强烈的连锁不平衡,但TM6SF2 p.Glu167Lys变异在影响血脂水平中起主要作用($r^2 = 0.97$)。

Kozlitina等^[7]进行了一项与肝脏脂肪含量有关的外显子关联研究,通过调整年龄、性别、种族和体重指数(body mass index, BMI)发现patatin样磷脂酶结构域蛋白3(patatin-like phospholipase domain-containing protein 3, PNPLA3)的两个序列变异

rs738409和rs2281135有最低的 P 值(分别为 4.0×10^{-16} 和 6.9×10^{-12}),其次是TM6SF2 rs58542926变异($P = 5.7 \times 10^{-8}$),这表明PNPLA3 rs738409、rs2281135和TM6SF2 rs58542926基因变异与肝脏脂肪含量有显著相关性,而其他基因变异与肝脏脂肪含量无明显关联。Kozlitina等^[7]还进行了两组队列研究,发现Glu167Lys变异与较低的血浆TG、LDL-C和ALP的活性以及较高的血浆ALT和AST水平相关,而与血浆中的胆红素和 γ -谷氨酰转肽酶水平无特定基因型差异。Sookoian等^[14]通过Meta分析也发现NAFLD患者TM6SF2 rs58542926多态性与ALT($P = 3.2 \times 10^{-6}$, $n = 94\,414$)和AST($P = 0.007$, $n = 93\,809$)水平显著相关。这些发现更加支持了TM6SF2 Glu167Lys变异与NAFLD有关且可对肝脏完整性造成损害的结论。

3 TM6SF2 E167K 基因多态性与临床肝病

3.1 TM6SF2 E167K基因多态性与NAFLD NAFLD是一种无过量饮酒史、排除病毒感染和其他明确的肝脏损伤因素,以肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征的临床病理综合征,其疾病谱包括单纯性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver, SFL)、脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)及相关的肝纤维化和肝硬化^[15]。国内外研究普遍认为TM6SF2 E167K变异与NAFLD的遗传易感性密切相关,但此变异是否影响SFL向NASH及其相关肝纤维化进展仍需进一步研究。

3.1.1 TM6SF2 E167K基因多态性与成人NAFLD的关系 Pirola等^[16]通过Meta分析发现TM6SF2 rs58542926 E167K与NAFLD的发生相关,且Liu等^[17]发现TM6SF2 E167K等位基因的携带数量与NAFLD的发病率相关($P = 0.0008$)。与Kozlitina等^[7]报道的TM6SF2 rs58542926与脂肪变性程度无显著相关性($P = 0.296$)不同, Liu等^[17]认为TM6SF2 rs58542926 C>T变异增加了脂肪变性($P = 0.037$),并且与脂肪性肝炎的严重程度($P = 0.039$)和肝纤维化阶段($P = 5.57 \times 10^{-5}$)具有相关性。Sookoian等^[18]也发现TM6SF2 E167K基因多态性与NAFLD的发病相关($P = 0.038$),且与疾病的严重性($P = 0.027$)及疾病的进展($P = 0.021$)有关。

石明巧等^[19]对包含96594例患者的23个研究进行了Meta分析,发现TM6SF2基因变异与不同人群脂质形成及代谢密切相关,突变型个体血脂水平较低,发生严重肝纤维化及肝损伤的风险更大。Wang等^[12]研究了中国不同种族PNPLA3、NCAN、葡萄糖激酶调节蛋白(glucokinase

regulatory protein, GCKR)、溶血磷脂酶样蛋白1 (lysophospholipase-like 1, LYPLAL1)、TM6SF2及其附近基因变异与NAFLD的关系,发现在调整年龄、性别和BMI后,PNPLA3 rs738409和TM6SF2 rs58542926与NAFLD独立相关(P 值分别为0.00087、0.0016)。Wong等^[11]通过核磁氢质子波谱技术及瞬时弹性成像对922例随机选取的汉族人进行研究,发现4例TM6SF2变异,变异个体的总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平较低,而肝脏脂肪含量较高,其中2例变异个体发生NAFLD,其肝脏脂肪含量分别为13.9%和21.1%,而瞬时弹性成像则未发现TM6SF2变异个体肝纤维化或肝硬化发生增加。由此推测汉族人群中TM6SF2的变异率较小,并且可能不会引起NAFLD患者的严重肝损伤。

日本的一项研究也认为TM6SF2 E167K变异与NAFLD的进展无关。Akuta等^[20]选取211例经肝组织活检确诊为NAFLD的日本人,对PNPLA3 rs738409或TM6SF2 rs58542926的遗传变异和组织学特征间的关系进行了分析。研究者发现在这些NAFLD患者中,PNPLA3基因变异可能影响了部分组织学特征(包括肝脏脂肪变、小叶炎症和气球样变),甚至可以影响肝脏纤维化阶段,但是TM6SF2基因变异不会影响生物学特征。

3.1.2 TM6SF2 E167K基因多态性与儿童NAFLD的关系 Pietiainen等^[21]对1010例肥胖儿童TM6SF2 E167K和PNPLA3 I148M的多态性进行了研究,发现167K基因与肝脂肪变性($P < 0.0001$)、较高的ALT水平($P < 0.001$)、较低的血浆总胆固醇(total cholesterol, TC)水平($P < 0.00001$)、较低的LDL-C水平($P < 0.0001$)以及较低的TG水平($P = 0.02$)有关。Viitasalo等^[22]使用人类外显子基因芯片对6~9岁的462例白人儿童进行了横断面研究也发现了这一现象。

Goffredo等^[23]进行了957例肥胖儿童和青少年的多种族队列研究,包括42%的白种人、28%非洲裔美国人和30%拉美裔人。其中454例进行了磁共振成像以评估肝脏的脂肪含量,11例进行了肝组织活检以评估疾病的严重程度。该研究发现rs58542926单核苷酸多态性与白种人和非洲裔美国人的高肝脏脂肪含量有关(P 均 < 0.05),与拉美裔高ALT水平有关($P < 0.05$)。肝组织活检显示,与常见的纯合子相比,携带这种突变基因的个体有较高的肝纤维化发病率($P = 0.04$)和NAFLD活动评分($P = 0.05$)。

3.2 TM6SF2 E167K基因多态性与ALD ALD是长期

大量饮酒引起的肝脏疾病。疾病谱包括脂肪肝、酒精性肝炎及肝纤维化、肝硬化。目前尚无TM6SF2基因多态性与ALD发生有关的证据,只有极少量研究发现TM6SF2多态性与酒精相关的肝硬化及肝癌有关。

Way等^[24,25]对英国及爱尔兰人进行了研究,该研究中317例经肝组织活检确诊为酒精相关肝硬化的患者为病例组,330例戒酒15年且肝组织活检提示无肝损伤的研究对象为对照组。研究发现TM6SF2 rs58542926多态性与肝硬化的发生具有相关性($P = 0.0026$, $OR = 1.86$),但在病例组和对照组均过量饮酒的另一项同种族人群的重叠研究中未得到这一结论($P = 0.27$, $OR = 1.16$)。Buch等^[26]对欧洲血统的712例酒精相关肝硬化患者和1426例滥用酒精但无肝硬化者进行了酒精相关的肝硬化全基因组分析,研究证实PNPLA3 rs738409是酒精相关肝硬化发生的重要危险因素($P = 1.54 \times 10^{-48}$),并发现膜结合O-酰基转移酶结构域7(membrane bound O-acyltransferase domain containing 7, MBOAT7)和TM6SF2是酒精相关肝硬化发生的新危险因素(P 值分别为 1.03×10^{-9} 、 7.89×10^{-10}),他们随后对欧洲另外1148例酒精相关肝硬化患者和922例对照组患者进行的相同研究也验证了上述结论。

3.3 TM6SF2 E167K基因多态性与CHC Coppola等^[27]首次发现TM6SF2 E167K变异与CHC的脂肪变性独立相关。该研究分析了148例经肝组织活检证实抗-HCV或HCV RNA阳性的慢性肝炎初治患者的TM6SF2 E167K和PNPLA3 I148M变异,发现与130例TM6SF2 167E患者相比,18例TM6SF2 E167K变异患者肝脏脂肪变性评分较高($P = 0.02$),并且评分 ≥ 3 的比率分别为12.3%和33.3%。研究人员还发现两组患者坏死性炎症或纤维化评分无差异,TM6SF2 E167K、PNPLA3 I148M变异和腰围可分别独立预测脂肪肝(P 值分别为0.0376、0.0069、0.0273)。

Milano等^[28]对815例意大利CHC初治患者进行了横断面研究,其中69例(9%)有E167K变异,与更严重的脂肪变性独立相关($P = 0.038$)。这种独立相关性仅在非基因3型HCV感染的患者中出现($P = 0.031$),基因3型HCV感染的患者中未出现此相关性($P = 0.58$)。E167K变异还与丙型肝炎炎症的严重程度相关(Ishak评分;调整后 $P = 0.037$),与丙型肝炎纤维化的严重程度近似相关(Ishak评分;调整后 $P = 0.058$)。而在考虑脂肪变性和坏死性炎症的进一步研究中,他们发现E167K变异与肝硬化

相关 ($OR = 3.15$; $P < 0.001$)。因此, 研究人员认为CHC患者中TM6SF2 E167K变异与其肝脏脂肪变的严重程度、肝脏损伤和肝纤维化的发生有关。Sagnelli等^[29]对167例HIV/HCV混合感染且经肝组织活检确诊为慢性感染的患者进行了研究, 发现17例TM6SF2 E167K变异患者的AST ($P = 0.02$)、ALT ($P = 0.02$) 和纤维化评分均显著升高 ($P = 0.05$)。Sagnelli等^[29]也发现, HIV/HCV混合感染患者的TM6SF2 E167K变异是严重纤维化的独立预测因子, 且仅3型HCV基因与严重脂肪变性独立相关。

3.4 TM6SF2 E167K基因多态性与HCC 目前关于TM6SF2基因多态性与HCC的研究较少。Liu等^[17]研究了99例北欧白人NAFLD相关HCC患者, 发现TM6SF2 rs58542926可增加NAFLD相关HCC的风险 ($OR = 1.922$, 95% CI : 1.31~2.81, $P < 0.001$); 但在多因素分析中(包括年龄、性别、BMI、2型糖尿病及肝硬化状态), TM6SF2 E167K基因与HCC的显著关联消失 ($P = 0.42$)。

Falleti等^[30]对511例肝硬化患者(44%为酒精相关肝硬化, 56%为病毒相关肝硬化, 57.5%的患者进行了肝移植) HCC的发生进行了前瞻性研究, 发现PNPLA3 rs734809 G/G基因型(41/150 vs 60/361, $P = 0.009$) 或TM6SF2 rs58542926 C/T-T/T (27/150 vs 41/361, $P = 0.044$) 更易发生HCC。PNPLA3 G/G或TM6SF2*/T是HCC的高危基因型, 与HCC显著相关(64/150 vs 93/361, $P = 0.0002$), 这种联系存在于酒精性肝硬化患者中 ($P = 0.0007$), 但在病毒性肝硬化患者中不存在。

4 总结与展望

TM6SF2在人体内的生物学功能仍未被阐明, 但普遍观点认为该基因突变会导致肝脏脂肪含量增加, 血浆胆固醇含量降低, 进而影响脂质代谢, 导致疾病的发生^[5,7,9,13]。但TM6SF2 E167K基因多态性与NAFLD、ALD、CHC、肝硬化和HCC的发生是否相关, 是否影响NAFLD在成人及儿童疾病谱的进展目前尚无定论, 还需不同种族的大样本进一步验证。对TM6SF2 E167K基因多态性与常见肝脏疾病的关系及其作用机制的研究将有助于筛选肝脏疾病的高危人群, 并有利于进行积极的干预与治疗。

参考文献

- [1] Brady CW. Liver disease in menopause[J]. World J Gastroenterol, 2015,21(25): 7613-7620.
- [2] Fan JG. Epidemiology of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease in China[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013,28 Suppl 1:11-17.

- [3] Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease[J]. Hepatology, 2015,61(2):506-514.
- [4] Kahali B, Liu YL, Daly AK, et al. TM6SF2: catch-22 in the fight against nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease?[J]. Gastroenterology, 2015,148(4):679-684.
- [5] Holmen OL, Zhang H, Fan Y, et al. Systematic evaluation of coding variation identifies a candidate causal variant in TM6SF2 influencing total cholesterol and myocardial infarction risk[J]. Nat Genet, 2014,46(4):345-351.
- [6] 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.
- [7] Kozlitina J, Smagris E, Stender S, et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease[J]. Nat Genet, 2014,46(4):352-356.
- [8] Severson TJ, Besur S, Bonkovsky HL. Genetic factors that affect nonalcoholic fatty liver disease: A systematic clinical review[J]. World J Gastroenterol, 2016,22(29):6742-6756.
- [9] Mahdessian H, Taxiarchis A, Popov S, et al. TM6SF2 is a regulator of liver fat metabolism influencing triglyceride secretion and hepatic lipid droplet content[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014,111(24):8913-8918.
- [10] Roh YS, Loomba R, Seki E. The TM6SF2 variants, novel genetic predictors for nonalcoholic steatohepatitis[J]. Gastroenterology, 2015,148(1):252-254.
- [11] Wong VW, Wong GL, Tse CH, et al. Prevalence of the TM6SF2 variant and non-alcoholic fatty liver disease in Chinese[J]. J Hepatol, 2014,61(3):708-709.
- [12] Wang X, Liu Z, Wang K, et al. Additive Effects of the Risk Alleles of PNPLA3 and TM6SF2 on Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in a Chinese Population[J]. Front Genet, 2016,7:140.
- [13] 张爽, 李异玲. TM6SF2 rs58542926 E167K单核苷酸多态性与非酒精性脂肪性肝病易感性的关系[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2016,25(4):367-370.
- [14] Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of TM6SF2 E167K variant on plasma concentration of aminotransferases across different populations and diverse liver phenotypes[J]. Sci Rep, 2016,6:27718.
- [15] Kahali B, Halligan B, Speliotes EK. Insights from Genome-Wide Association Analyses of Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. Semin Liver Dis, 2015,35(4):375-391.
- [16] Pirola CJ, Sookoian S. The dual and opposite role of the TM6SF2-rs58542926 variant in protecting against cardiovascular disease and conferring risk for nonalcoholic fatty liver: A meta-analysis[J]. Hepatology, 2015,62(6):1742-1756.
- [17] 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.
- [18] Sookoian S, Castano GO, Scian R, et al. Genetic variation in transmembrane 6 superfamily member 2 and the risk of nonalcoholic fatty liver disease and histological disease severity[J]. Hepatology, 2015,61(2):515-525.
- [19] 石明巧, 陈捷, 王兰兰, 等. TM6SF2基因rs58542926多态性与肝细胞损伤和肝纤维化严重程度相关性的Meta分析[J]. 中国循证医学杂志

- 志,2016,16(6):655-662.
- [20] 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.
- [21] Pietiainen V, Lindgren CM, Stefansson K, et al. TM6SF2 Glu167Lys polymorphism is associated with low levels of LDL-cholesterol and increased liver injury in obese children[J]. Nat Genet,2016,11(2):115-119.
- [22] Viitasalo A, Pihlajamäki J, Paananen J, et al. Associations of TM6SF2 167K allele with liver enzymes and lipid profile in children: the PANIC Study[J]. Pediatr Res,2016,79(5):684-688.
- [23] Goffredo M, Caprio S, Feldstein AE, et al. Role of TM6SF2 rs58542926 in the pathogenesis of nonalcoholic pediatric fatty liver disease: A multiethnic study[J]. Nat Genet,2016,63(1):117-125.
- [24] Anstee QM, Daly AK, Day CP. Genetics of Alcoholic Liver Disease[J]. Semin Liver Dis,2015,35(4):361-374.
- [25] Way MJ, Atkinson S, Mcquillin A, et al. P1123: A functional variant in TM6SF2 associates with alcohol-related cirrhosis risk in a British and Irish population[J]. J Hepatol,2015,62:S772.
- [26] Buch S, Stickel F, Trepo E. A genome-wide association study confirms PNPLA3 and identifies TM6SF2 and MBOAT7 as risk loci for alcohol-related cirrhosis[J]. 2015,47(12):1443-1448.
- [27] Coppola N, Rosa Z, Cirillo G, et al. TM6SF2 E167K variant is associated with severe steatosis in chronic hepatitis C, regardless of PNPLA3 polymorphism[J]. Liver Int,2015,35(8):1959-1963.
- [28] Milano M, Aghemo A, Mancina RM, et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene E167K variant impacts on steatosis and liver damage in chronic hepatitis C patients[J]. Hepatology,2015,62(1):111-117.
- [29] Sagnelli C, Merli M, Uberti-Foppa C, et al. TM6SF2 E167K variant predicts severe liver fibrosis for human immunodeficiency/hepatitis C virus co-infected patients, and severe steatosis only for a non-3 hepatitis C virus genotype[J]. World J Gastroenterol, 2016,22(38):8509-8518.
- [30] Falletti E, Cussigh A, Cmet S, et al. PNPLA3 rs738409 and TM6SF2 rs58542926 variants increase the risk of hepatocellular carcinoma in alcoholic cirrhosis[J]. Dig Liver Dis,2016,48(1):69-75.

收稿日期: 2017-02-21

李昌飞, 杜水仙, 谷九莲, 等. 跨膜6超家族成员2 E167K基因多态性与肝脏疾病的相关性[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2017,9(3):13-17.

· 消息 ·

《中国肝脏病杂志(电子版)》征稿启事

《中国肝脏病杂志(电子版)》为国家卫生和计划生育委员会主管、人民卫生出版社主办的肝病病学专业学术电子期刊,是一本在载体形式上与纸媒体相互补充的多媒体光盘期刊(CD-ROM)。本刊以电子期刊特有的表现形式,运用影视语言和多媒体技术登载有关肝脏病的专业论著、专家讲坛、临床病理讨论及学术会议等,图文声像并茂,是广大肝脏病工作者了解当前学科前沿、掌握最新技术的有效工具。本刊内容主要包括各种肝脏病的病原学、流行病学、免疫学、临床诊断及预防的实践经验和研究成果,以及本领域新技术、新方法的重要进展。本刊常设的主要栏目有述评、专家讲座、论著、指南、继续医学教育、经验交流、短篇报道、综述、临床病理讨论、设备技术介绍、国内外学术动态等。

本刊特色栏目:

(1)继续医学教育(视频);

(2)临床病理讨论(病例分析、典型图像分析、专家点评)。

本刊的办刊宗旨是:

贯彻党和国家的卫生工作方针政策,贯彻理论与实践、普及与提高相结合的办刊方针,紧跟国际医学发展趋势,及时反映我国肝病临床和科研工作的重大进展,促进国内外肝病病学学术交流。

本杂志为季刊,逢季末月20日出版。每期定价20元,全年定价80元。

本刊为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)收录。

通讯地址:北京市朝阳区京顺东街8号《中国肝脏病杂志(电子版)》编辑部

邮编:100015

电话:010-84322058

传真:010-84322059

网址:www.j-ditan.com

Email:editordt@126.com