

高迁移率族蛋白-1在药物性肝损伤中的研究进展

王世伟, 谢雯 (首都医科大学附属北京地坛医院 肝病中心, 北京 100015)

摘要: 高迁移率族蛋白-1 (high mobility group protein box 1, HMGB1) 是一个广泛存在于各种真核细胞的核非组蛋白, 其结合在染色体上, 可保证染色体结构的稳定。HMGB1也可因细胞炎症或坏死释放到细胞外, 此时其可介导激活自身免疫应答 (包括炎症趋化和细胞因子的释放)。近年来关于HMGB1在药物性肝损伤致病机制和临床价值方面的作用也越来越引起重视。本文就HMGB1在药物性肝损伤中的作用机制以及在动物模型和临床研究中的进展进行综述。

关键词: 高迁移率族蛋白-1; 肝功能损伤, 药物性; 机制; 临床价值

Research progress on high mobility group protein box 1 in drug induced liver injury

WANG Shi-wei, XIE Wen (Department of Liver Centre, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: High mobility group protein box 1 (HMGB1) is a ubiquitous nuclear non-histone protein binding on the chromosome to ensure the stability of its structure in almost all eukaryotic cells. However, HMGB1 can be extracellularly released because of cell inflammation or necrosis, where it mediates activation of innate immune responses, including chemotaxis and cytokine release. In recent years, more and more attention has been paid to the role of HMGB1 in the mechanism and clinical value of drug-induced liver injury. This article reviews the mechanism of HMGB1 in the drug induced liver injury, as well as some progress in animal models and clinical studies.

Key words: High mobility group protein box 1; Liver injury, drug induced; Mechanism; Clinical value

药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是指由各类处方或非处方化学药物、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功能损伤。DILI是最常见和最严重的药物不良反应之一^[1]。在美国和欧洲DILI也是引起急性肝衰竭最常见的原因^[2]。DILI的发病机制尚未明确, 仍缺乏简便、客观、特异的诊断指标和特效治疗手段, 目前其临床诊断主要依靠排除法, 依靠专家观点以及医师的个人经验加以综合判断, 因此, 诊断的客观标志物显得尤为重要。目前发现的一些可能与DILI有关的标志物包括高迁移率族蛋白-1 (high mobility group protein box 1, HMGB1)、miR-122、角蛋白18 (keratin 18, K18)、K18半胱天冬酶裂解片段 (caspase cleaved K18, ccK18)^[3]和钙黏着蛋白 (cadherin 5, CDH5)^[4]等。其中, 有关HMGB1与药物性肝损伤的发病机制及临床价值的研究越来越多, 尤其在对

乙酰氨基酚所致DILI中的作用机制和临床价值方面已取得一定进展。本文就近年来HMGB1在DILI中的相关研究进行综述。

1 HMGB1 概述

HMGB1最初被认为是一个存在于细胞核内直接与DNA结合的核非组蛋白, 具有促进DNA折叠和保持染色体稳定等作用。后来发现其不仅存在于细胞核中, 还存在于细胞质和细胞外, 并因位置不同而发挥不同的生物学功能。1999年第1次发现HMGB1在细胞外炎症中发挥重要作用^[5]。后来研究证实当HMGB1被分泌或释放到细胞外时, 是典型的警报素 (alarmin) 和损伤相关分子模式 (damaged-associated molecular pattern, DAMP) 分子。在细菌和非细菌性炎症时其在启动和持续免疫应答方面发挥重要作用 (包括趋化作用和刺激细胞因子释放作用)^[6]。HMGB1在外周循环中出现是细胞炎症和坏死的指标^[7]。HMGB1主要通过2种方式分泌或释放到细胞外, 即细胞坏死时的被动释放 (凋亡时不释放) 和免疫细胞活化时的主动分泌^[8]。这两种方式分泌或释放的HMGB1

均可以在机体发挥重要生理学作用。细胞外的HMGB1主要通过细胞表面的受体结合开启信号通路而发挥作用,受体包括晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)、Toll样受体-2(Toll-like receptor-2, TLR2)、TLR4、TLR9、cck-18、巨细胞抗原-1(macrophage antigen-1, Mac-1)、多配体蛋白聚糖3(syndecan-3, SDC3)、趋化因子受体4(C-X-C chemokine receptor 4, CXCR4)、T细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3(T cell Ig mucin-3, Tim-3)等^[5,9-11]。

1.1 HMGB1的被动释放 细胞坏死(necrosis)后细胞膜快速破裂,细胞质及细胞核等释放到细胞外, HMGB1从染色体解离进入细胞外,从而引起炎症^[12]。此时释放到细胞外的HMGB1为非高度乙酰化的HMGB1^[13]。

1.2 HMGB1的主动分泌 免疫细胞激活时可主动释放HMGB1,此时为高度乙酰化的HMGB1^[14,15]。活化的免疫细胞主动分泌HMGB1的过程分为2步: HMGB1先由JAK/STAT1调节,使位于HMGB1核定位序列上的赖氨酸残基乙酰化,然后转运至细胞浆^[16];然后位于胞浆的乙酰化HMGB1通过非经典囊泡介导的方式主动分泌至细胞外^[17]。当免疫相关细胞(T淋巴细胞、巨噬细胞等、单核细胞、自然杀伤细胞等)暴露于微生物相关分子模式(microbe-associated molecular patterns, MAMPs),病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)以及内源性炎症介质[如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素-1(interleukin, IL-1)和 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)等]时即会主动分泌HMGB1^[18]。

1.3 HMGB1活性的氧化还原调节 HMGB1肽链上包含3个保守的对氧化还原反应敏感的半胱氨酸残基(C23、C45和C106),对这3个半胱氨酸残基的翻译后修饰(氧化还原)决定了细胞外HMGB1受体的利用和HMGB1的生物活性。首先, HMGB1的细胞因子激活需要C23和C45间为二硫键,同时要求C106为巯基化还原状态。这种分子构象可使HMGB1结合TLR4/髓样分化因子2(myeloid differentiation factor-2, MD-2)复合体并传递信号,刺激巨噬细胞释放细胞因子。其次, HMGB1的趋化活性作用要求3个半胱氨酸均为还原状态。这种全巯基化的HMGB1通过与CXC趋化因子配体12(C-X-C motif chemokine ligand 12, CXCL12)形成具有趋化活性的复合物来发挥趋化

作用,引发炎症。这种复合物仅与CXCR4受体结合来引发趋化活性。最后,3个半胱氨酸残基均在氧化状态时阻止HMGB1与CXCR4或TLR4的结合。目前还未发现这种分子构象时的HMGB1生物学功能。HMGB1的这种翻译后修饰是可逆的,可使HMGB1在趋化作用和激发细胞因子活性作用间转换。这种氧化还原调节主要取决于损伤微环境的理化性质^[6,13,19,20]。

2 HMGB1在DILI发病机制中的作用探索

DILI发病机制复杂,是多种机制先后或共同作用的结果,迄今尚未充分阐明^[1]。2005年Kaplowitz根据对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP)导致肝损伤的发病机制提出了DILI发病机制的“上游”事件和“下游”事件假说^[21],这也是目前较为公认的假说。该假说认为HMGB1是药物性肝损伤“下游”事件中的一员。Kaplowitz认为无论固有型肝损伤还是特异质型DILI均会导致肝细胞的炎症和死亡^[22]。van Zoelen等通过小鼠模型发现, HMGB1通过与RAGE、TLR2和TLR4受体结合激活细胞内信号通路,促进免疫细胞释放TNF、IL-6和IL-10等来发挥促炎作用^[23]。HMGB1与RAGE结合可趋化中性粒细胞向炎症方向聚集,从而扩大炎症反应^[24]。Lei等在研究六味五灵片保护APAP导致的DILI小鼠机制时发现,六味五灵片主要通过降低血液中HMGB1和TNF- α 等促进肝脏的恢复^[25]。

Antoine等通过对乙酰氨基酚导致CD-1小鼠肝损伤的损伤模型发现, HMGB1和细胞死亡的病理过程密切相关,且能够比ALT更加敏感地反映肝细胞损伤^[7]。Huebener等研究发现,通过特殊方法低表达小鼠肝脏特异的HMGB1后,这些小鼠在对乙酰氨基酚导致的严重急性肝损伤(APAP induced acute liver injury, APAP-ALI)中的成活率为100%,显著高于对照组(无低表达肝脏特异的HMGB1小鼠)^[24]。Yang等对APAP过量导致肝毒性小鼠模型的研究发现HMGB1升高不利于肝功能损伤的恢复,用HMGB1抗体中和升高的HMGB1后,小鼠的存活率及肝组织恢复情况显著优于对照组^[26]。基于HMGB1是对乙酰氨基酚导致肝损伤的重要炎症因子^[27],Lundbäck等首次获得人源化抗-HMGB-1抗体(m2G7),使用m2G7中和APAP-ALI动物模型中升高的HMGB1,发现m2G7可降低APAP-ALI中ALT、miR-122及一些其他炎症因子;在治疗上,与治疗APAP-ALI的传统药物N-乙酰半胱氨酸相比, m2G7可延长DILI的治疗窗口期^[28],这对将来临床应用针对降低外周循环中

HMGB1含量而治疗APAP-ALI是一个重要进展。Yamamoto等总结了近年来发表的在动物模型上通过调控HMGB1治疗肝损伤的文章,其认为虽然针对HMGB1的治疗还未用于任何临床试验,但就目前动物实验来看, HMGB1将来应用于临床的价值和意义值得关注^[29]。

3 HMGB1 在 DILI 的临床研究

Antoine等通过对84例APAP过量患者和31例健康志愿者的临床试验发现,与无肝损伤的APAP过量患者和健康志愿者相比,存在肝损伤的APAP过量患者血清中总HMGB1和乙酰化的HMGB1均升高; HMGB1与ALT的活性和凝血酶原时间相关;与药物性肝损伤暂时生存的患者相比,升高的总HMGB1和乙酰化HMGB1与不良预后相关(病死和肝移植);乙酰化的HMGB1比其他标志物可更好地预测细胞死亡^[30]。Antoine等通过多中心入组129例明确APAP服用过量住院的患者,收集其入院时的血液样本,其中98例入院时无明显肝损伤,这98例中有15例在住院期间发展为急性肝损伤,83例未发展为肝损伤。通过比较这15例和83例患者入院时血液样本中HMGB1浓度发现,后来发展为急性肝损伤的15例患者血液中HMGB1浓度显著高于未发展为急性肝损伤的患者($P < 0.0001$)。入组的129例患者中,63例为APAP过量8小时内入院,其中11例发展为急性肝损伤,53例未发展为急性肝损伤,这两组患者入院时血液中HMGB1浓度也存在显著差异($P < 0.001$)。同时,对HMGB1特异性和敏感性的ROC曲线分析发现, HMGB1预测APAP导致肝损伤的敏感度和特异度均高于ALT,这对提高临床决策速度非常重要^[31]。

美国药物性肝损伤网络(Drug Induced Liver Injury Network, DILIN)和更安全、更快的以证据为基础的联盟(Safer And Faster Evidence-based Translation, SAFE-T)也进行了相关临床研究,旨在获得评价药物性肝损伤的安全有价值的生物学标志物。SAFE-T研究共纳入128例患者,结果表明乙酰化HMGB1水平可准确判断预后,可区分恢复良好、发展为慢性和预后不良3种情况^[32]。

Dear等通过2个前瞻队列研究(MAPP队列和BIOPAR队列)共入组1187例需住院治疗的APAP过量患者,研究发现联合检测miR-122, HMGB1和K-18比单独应用ALT预测急性肝功能损伤的敏感性和特异性更高;此外还发现HMGB1能够预测肝脏的合成功能。因此,其建议可联合使用这些生物标志物对APAP过量患者是否发展为急性肝损伤进行

危险分层以便预防治疗^[33]。然而Basta等回顾性研究了60例典型的APAP导致的急性肝衰竭病例(其中30例存活,30例病死或进行了肝移植)和30例健康人群发现,肝衰竭组患者HMGB1含量显著高于正常对照组($P < 0.0001$),而在肝衰竭暂时存活组和病死或行肝移植组间无统计学差异^[34]。Craig等通过临床试验发现, HMGB1等反映细胞炎症和坏死的生物标志物对判断APAP导致肝损伤的预后作用非常有限^[35]。

HMGB1无肝脏特异性,故可将HMGB1与有肝脏特异性的生物标志物(如miR-122等)联合检测以提高对DILI的诊断^[13]。有研究人员通过将生物学标志物与其他检查方法结合来弥补对DILI诊断的限制,如Brillant等结合无创动态影像监测、肝毒性生物学标志物(如HMGB1和miR-122)和传统的组织病理学建立了一个评估肝毒性和治疗恢复情况的新方法^[36]。来自DILI患者的单核细胞来源的肝细胞样细胞(monocyte-derived hepatocyte-like cells, MH细胞)在诊断和排除特异质DILI的敏感性较高,同时MH细胞在诊断复合制剂导致的DILI效果优于RUCAM因果关系评分量表^[37], MH cells和HMGB1联合应用可能对DILI的诊断、预后及治疗的评估更佳^[38]。

4 展望

综上所述, HMGB1在药物性肝损伤发病机制中发挥重要作用,且已经获得一定的临床数据。但目前的研究大多是描述HMGB1和APAP-ALI间的关系,这主要是因为明确证据表明APAP-ALI的主要特点是肝细胞大量坏死和炎症^[39,40];同时在英美等国家APAP的肝毒性是一个主要的药物问题,约50%急性肝衰竭与其有关^[41,42],故选择APAP-ALI病例相对容易,且能建立理想的队列。基于发病机制, DILI可分为固有型DILI和特异质型DILI(idiosyncratic drug-induced liver injury, IDILI)^[39]。一般认为APAP引起的肝损伤为固有型,那么, HMGB1能否应用于特异质药物性肝损伤?目前,自身免疫反应在特异质药物性肝损伤中的作用已越来越受到关注^[43]。有学者认为释放于免疫细胞的高度乙酰化的HMGB1可作为免疫激活的标志物,因HMGB1在特异质药物性肝损伤中的免疫激活作用,其也在IMI SAFE-T支持的研究中被作为IDILI的临床标志物^[44-46]。

Antoine等认为, HMGB1等新型生物标志物在实际应用于临床前还需更大的多中心前瞻性临床试验,并在健康志愿者和有肝脏疾病背景的志愿者间有稳定可靠的参考区间^[47]。Bernal认为,即使将来

HMGB1等新型生物标志应用于临床,其测量工作也十分繁重,成本效益也很难确保。但即使将来不应用于临床, HMGB1在新药开发早期阶段的肝毒性检测和分析中也可带来巨大收益^[48]。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(11): 810-820.
- [2] Lee WM. Drug-induced acute liver failure[J]. Clin Liver Dis, 2013, 17(4): 575-586, viii.
- [3] Church RJ, Kullak-Ublick GA, Aubrecht J, et al. Candidate biomarkers for the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury: An international collaborative effort[J]. Hepatology, 2018, doi: 10.1002/hep.29802. [Epub ahead of print].
- [4] Mikus M, Drobin K, Gry M, et al. Elevated levels of circulating CDH5 and FABP1 in association with human drug-induced liver injury[J]. Liver Int, 2017, 37(1): 132-140.
- [5] VanPatten S, Al-Abed Y. High mobility group box-1 (HMGB1): current wisdom and advancement as a potential drug target[J]. J Med Chem, 2018, doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b01136. [Epub ahead of print].
- [6] Yang H, Wang H, Chavan SS, et al. High mobility group box protein 1 (HMGB1): the prototypical endogenous danger molecule[J]. Mol Med, 2015, 21 Suppl 1: S6-S12.
- [7] Antoine DJ, Williams DP, Kipar A, et al. High-mobility group box-1 protein and keratin-18, circulating serum proteins informative of acetaminophen-induced necrosis and apoptosis in vivo[J]. Toxicol Sci, 2009, 112(2): 521-531.
- [8] Yang H, Wang H, Levine YA, et al. Identification of CD163 as an antiinflammatory receptor for HMGB1-haptoglobin complexes[J]. JCI Insight, 2016, 1(7): pii: e85375.
- [9] Horiuchi T, Sakata N, Narumi Y, et al. Metformin directly binds the alarmin HMGB1 and inhibits its proinflammatory activity[J]. J Biol Chem, 2017, 292(20): 8436-8446.
- [10] Patra MC, Choi S. Recent progress in the development of Toll-like receptor (TLR) antagonists[J]. Expert Opin Ther Pat, 2016, 26(6): 719-730.
- [11] Hudson BI, Lippman ME. Targeting RAGE signaling in inflammatory disease[J]. Annu Rev Med, 2018, 69: 349-364.
- [12] Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation[J]. Nature, 2002, 418(6894): 191-195.
- [13] Lea JD, Clarke JI, McGuire N, et al. Redox-dependent HMGB1 isoforms as pivotal co-ordinators of drug-induced liver injury: mechanistic biomarkers and therapeutic targets[J]. Antioxid Redox Signal, 2016, 24(12): 652-665.
- [14] Evankovich J, Cho SW, Zhang R, et al. High mobility group box 1 release from hepatocytes during ischemia and reperfusion injury is mediated by decreased histone deacetylase activity[J]. J Biol Chem, 2010, 285(51): 39888-39897.
- [15] Lu B, Nakamura T, Inouye K, et al. Novel role of PKR in inflammasome activation and HMGB1 release[J]. Nature, 2012, 488(7413): 670-674.
- [16] Yang H, Antoine DJ, Andersson U, et al. The many faces of HMGB1: molecular structure-functional activity in inflammation, apoptosis, and chemotaxis[J]. J Leukoc Biol, 2013, 93(6): 865-873.
- [17] Yang R, Zou X, Tenhunen J, et al. HMGB1 and extracellular hHistones significantly contribute to systemic inflammation and multiple organ failure in acute liver failure[J]. Mediators Inflamm, 2017, 2017: 5928078.
- [18] Andersson U, Tracey KJ. HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection[J]. Annu Rev Immunol, 2011, 29: 139-162.
- [19] Tang D, Billiar TR, Lotze MT. A Janus tale of two active high mobility group box 1 (HMGB1) redox states[J]. Mol Med, 2012, 18: 1360-1362.
- [20] Church RJ, Watkins PB. The transformation in biomarker detection and management of drug-induced liver injury[J]. Liver Int, 2017, 37(11): 1582-1590.
- [21] Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity[J]. Nat Rev Drug Discov, 2005, 4(6): 489-499.
- [22] Iorga A, Dara L, Kaplowitz N. Drug-induced liver injury: cascade of events leading to cell death, apoptosis or necrosis[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(5): 1018.
- [23] van Zoelen MA, Yang H, Florquin S, et al. Role of toll-like receptors 2 and 4, and the receptor for advanced glycation end products in high-mobility group box 1-induced inflammation in vivo[J]. Shock, 2009, 31(3): 280-284.
- [24] Huebener P, Pradere JP, Hernandez C, et al. The HMGB1/RAGE axis triggers neutrophil-mediated injury amplification following necrosis[J]. J Clin Invest, 2015, 125(2): 539-550.
- [25] Lei YC, Li W, Luo P. Liuweiwuling tablets attenuate acetaminophen-induced acute liver injury and promote liver regeneration in mice[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(26): 8089-8095.
- [26] Yang R, Zhang S, Cotoia A, et al. High mobility group B1 impairs hepatocyte regeneration in acetaminophen hepatotoxicity[J]. BMC Gastroenterol, 2012, 12: 45.
- [27] Watkins PB, Merz M, Avigan MI, et al. The clinical liver safety assessment best practices workshop: rationale, goals, accomplishments and the future[J]. Drug Saf, 2014, 37 Suppl 1: S1-S7.
- [28] Lundbäck P, Lea JD, Sowinska A, et al. A novel high mobility group box 1 neutralizing chimeric antibody attenuates drug-induced liver injury and postinjury inflammation in mice[J]. Hepatology, 2016, 64(5): 1699-1710.
- [29] Yamamoto T, Tajima Y. HMGB1 is a promising therapeutic target for acute liver failure[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 11(7): 673-682.
- [30] Antoine DJ, Jenkins RE, Dear JW, et al. Molecular forms of HMGB1 and keratin-18 as mechanistic biomarkers for mode of cell death and prognosis during clinical acetaminophen hepatotoxicity[J]. J Hepatol, 2012, 56(5): 1070-1079.
- [31] Antoine DJ, Dear JW, Lewis PS, et al. Mechanistic biomarkers provide early and sensitive detection of acetaminophen-induced acute liver injury at first presentation to hospital[J]. Hepatology, 2013, 58(2): 777-787.
- [32] 谢雯, 赵红, 蔡大川, 等. DILI研究领域热点: 新研究和临床突破[J]. 肝脏, 2016, 21(5): 394-395.
- [33] Dear JW, Clarke JI, Francis B, et al. Risk stratification after paracetamol overdose using mechanistic biomarkers: results from two prospective cohort studies[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018, 3(2): 104-113.
- [34] Basta G, Del TS, Navarra T, et al. Circulating levels of soluble receptor for advanced glycation end products and ligands of the receptor for advanced glycation end products in patients with acute liver failure[J]. Liver Transpl, 2015, 21(6): 847-854.

- [35] Craig DG, Lee P, Pryde EA, et al. Circulating apoptotic and necrotic cell death markers in patients with acute liver injury[J]. Liver Int, 2011, 31(8):1127-1136.
- [36] Brilliant N, Elmasry M, Burton NC, et al. Dynamic and accurate assessment of acetaminophen-induced hepatotoxicity by integrated photoacoustic imaging and mechanistic biomarkers in vivo[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2017, 332:64-74.
- [37] Benesic A, Leidl A, Gerbes AL. Monocyte-derived hepatocyte-like cells for causality assessment of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. Gut, 2016, 65(9):1555-1563.
- [38] Antoine DJ, Dear JW. Transformative biomarkers for drug-induced liver injury: are we there yet[J]. Biomark Med, 2017, 11(2):103-106.
- [39] Yuan L, Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver injury[J]. Clin Liver Dis, 2013, 17(4):507-518, vii.
- [40] Jaeschke H. Acetaminophen: dose-dependent drug hepatotoxicity and acute liver failure in patients[J]. Dig Dis, 2015, 33(4):464-471.
- [41] Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study[J]. Gastroenterology, 2015, 148(7):1340-1352.e7.
- [42] Licata A, Minissale MG, Calvaruso V, et al. A focus on epidemiology of drug-induced liver injury: analysis of a prospective cohort[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(1 Suppl):112-121.
- [43] Mosedale M, Watkins PB. Drug-induced liver injury: Advances in mechanistic understanding that will inform risk management[J]. Clin Pharmacol Ther, 2017, 101(4):469-480.
- [44] Kullak-Ublick GA, Andrade RJ, Merz M, et al. Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment[J]. Gut, 2017, 66(6):1154-1164.
- [45] Kim SH, Naisbitt DJ. Update on Advances in research on idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2016, 8(1):3-11.
- [46] Roth AD, Lee MY. Idiosyncratic drug-induced liver injury (IDILI): potential mechanisms and predictive assays[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017:9176937.
- [47] Antoine DJ, Dear JW. How to treat paracetamol overdose and when to do it[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2016, 9(5):633-635.
- [48] Bernal W. Biomarkers for risk assessment in paracetamol hepatotoxicity[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018, 3(2):76-77.

收稿日期: 2018-01-23

王世伟, 谢雯. 高迁移率族蛋白-1在药物性肝损伤中的研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018, 10(2):1-5.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊来稿有关著作权事项

《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、人民卫生出版社有限公司主办的国家级医学期刊。为了保护作者和杂志的合法权益, 避免引起著作权纠纷, 根据《中华人民共和国著作权法》和相关法律法规, 遵照人民卫生出版社有限公司相关规定, 在本刊刊登文章的作者(著作权人)必须在文章刊登前签署《人民卫生出版社系列杂志论文著作权转让协议书》, 否则不能采用。特此声明。

本刊《人民卫生出版社系列杂志论文著作权转让协议书》, 请见 <http://zggbzz.j-ditan.com/Articles/Show.aspx?Mid=1012101108558051257&ID=2248> 下载专区栏目。

作者对来稿的真实性及科学性负责。依照《中华人民共和国著作权法》有关规定, 本刊可对来稿做文字修改、删节。凡有涉及原意的修改, 则提请作者考虑。修改稿逾期2个月不寄回者, 视作自动撤稿。

来稿一经接受刊登, 由作者亲笔签署《人民卫生出版社系列杂志论文著作权转让协议书》, 专有使用权即归人民卫生出版社有限公司所有; 人民卫生出版社有限公司有权以电子期刊等方式出版刊登该论文, 未经人民卫生出版社有限公司同意, 该论文的任何部分不得转载他处。

本刊编辑部