

志, 2014, 19(1): 10-14.
 [25] 张建江, 史佩佩, 贺晓, 等. 儿童胡桃夹现象并肾脏疾病 24 例[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(17): 1322-1324.
 [26] AVGERINOS E D, MCENANEY R, CHAER R A. Surgical and

endovascular interventions for nutcracker syndrome [J]. Semin Vasc Surg, 2013, 26(4): 170-177.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2015-04-15 修回日期:2015-04-27)

doi:10.13407/j.cnki.jpj.1672-108X.2016.12.021

· 综述 ·

奥美拉唑在儿科的临床应用及研究进展

陈勇, 叶扬, 冯韬 (成都市龙泉驿区妇幼保健院, 四川成都 610100)

[中图分类号] R975

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)12-0059-04

Clinical Application and Research Progress of Omeprazole in Pediatric

Chen Yong, Ye Yang, Feng Tao (Longquanyi District Child Health Hospital of Chengdu, Sichuan Chengdu 610100, China)

质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI) 是治疗食管反流 (gastroesophageal reflux)、胃十二指肠溃疡 (gastroduodenal ulcer) 和其他消化道疾病的一线药物^[1-2]。PPI 相对于 H₂ 受体拮抗剂具有明显的优势, 因为 PPI 的半衰期较长, 作用于壁细胞胃酸分泌终末步骤中的关键酶 H⁺/K⁺-ATP 酶, 使其不可逆失活, 不产生耐受性^[3-4]。一项 Meta 分析显示, PPI 比 H₂ 受体拮抗剂能更有效地减少胃肠道出血的发病率^[5]。目前临床使用的 PPI 有 5 种, 包括奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑和埃索美拉唑。由于它们的分子结构不同而存在一定的药代动力学差异。奥美拉唑是第一个广泛使用的 PPI, 已超过 20 年^[6], 具有良好的安全性, 可应用于儿童^[7]。奥美拉唑儿科临床通常是口服给药, 但是对于严重消化道出血的危重患者常通过静脉途径给药^[8-9]。因此, 本文就奥美拉唑在儿科病人中的特点及应用进行综述。

1 PPI 的特点与作用机制

各类 PPI 均是苯并咪唑衍生物, 其主要的不同在于侧链的取代基不同。PPI 的 pKa 一般在 4.0 左右 (雷贝拉唑 pKa=5.0)。当溶剂的 pH 低于 PPI 的 pKa 时, PPI 就被活性激活。它们活性形式的转换率是与 pKa 成反比^[10, 11]。因此, 雷贝拉唑转换率最高, 其次是奥美拉唑、兰索拉唑和泮托拉唑。

口服后, 奥美拉唑在小肠吸收, 进入胃壁细胞, 然后进入胃壁细胞外层部份。在胃壁细胞的酸性介质中, 转化为活性形式, 选择性地和不可逆地结合 H⁺/K⁺-ATP 酶。ATP 酶是人体内唯一能够产生大于 1:1 000 000 的质子梯度比的酶, 俗称质子泵, 从而实现壁细胞小管的 pH 为 0.8 ~ 1.0。ATP 酶在细胞质中处于失活状态。在

饭后胃部受到刺激, 泵易位至细胞膜的小管附近并激活。ATP 酶 α 亚基的胱氨酸残基与 PPI 之间形成二硫桥键, 并由此可抑制胃酸分泌长达 36 h^[12-13]。一般而言, 奥美拉唑必须达到足够的血药浓度才能有效地抑制胃酸的分泌。然而, 由于奥美拉唑的清除率和肝脏代谢较慢, 其作用持续时间不依赖于药物的峰浓度, 而是依赖于其血浆浓度-时间曲线下面积 (AUC)^[14-15]。因此, 采用增加剂量或减少给药时间间隔的用药策略能显著增强奥美拉唑抑制胃酸分泌的效果。

2 奥美拉唑代谢酶的基因多态性

和其他 PPI 一样, 奥美拉唑是由肝脏细胞色素 P450 代谢。参与其代谢的肝药酶包括主要代谢酶 CYP2C19 和次要代谢酶 CYP3A4。奥美拉唑的代谢产物分别为 5-羟奥美拉唑和奥美拉唑砒, 80% 最终通过尿液排出体外。另外, 最近一系列研究均表明, CYP2C19 基因的遗传多态性直接影响奥美拉唑和其他 PPI 的药代动力学^[16-18]。根据 CYP2C19 基因多态性, 患者可分为三组, 包括显性纯合子、杂合子、隐性纯合子。显性纯合子组患者奥美拉唑药代动力学的代谢曲线下面积较小, 因此需要更高的奥美拉唑剂量才能充分抑制胃酸分泌。CYP2C19 表型和奥美拉唑的药代动力学相关联^[19-21], 其中奥美拉唑在不同的 CYP2C19 基因型个体中表现出不同的药物动力学特征, CYP2C19 弱代谢个体的平均奥美拉唑血药浓度显著高于 CYP2C19 强代谢个体 ($P < 0.01$), 相应的奥美拉唑羟基化比例为 5.6 vs 0.3, 其比值超过 18 倍。另外, 最近被发现的 CYP2C19 基因的一个突变型, 即等位基因 CYP2C19 * 17, 它会影响 PPI 的代谢, 即加速代谢, 其在伊朗人群中的研究显示 CYP2C19 * 1 纯合子人群的奥美拉唑羟基化比率是

CYP2C19 * 17 纯合子人群的 2.16 倍; 同样, 具有 CYP2C19 * 1 * 17 基因型人群的奥美拉唑羟基化比率是 CYP2C19 * 17 * 17 纯合子的 1.98 倍。并且, 这种变异具有种族差异, 瑞士和埃塞俄比亚 18% 的人口为等位基因 CYP2C19 * 17, 而中国人只有 4%^[22]。

3 儿童奥美拉唑的口服用药特点

儿科奥美拉唑的药代动力学的研究主要集中在 2 岁以上的儿童, 幼儿的数据仍然不足^[23-24]。一项在不同年龄组的儿童(1~16 岁)进行口服奥美拉唑的多中心研究显示, 虽然 1~6 岁组有较高的代谢活动, 但是药代动力学参数主要是在成人的范围。目前对婴幼儿的研究主要集中在对胃酸 pH 的抑制率和探索奥美拉唑的适宜剂量, 如有研究结果显示, 1.0 mg/kg 比 0.5 mg/kg 的奥美拉唑剂量更适宜于重症患儿。进一步研究显示, 静脉注射奥美拉唑新生儿比婴儿半衰期更长, 其中新生儿的奥美拉唑半衰期高达 3~10 h, 而婴儿的半衰期通常为 1 h 左右, 这可能是由于新生儿体内 CYP2C19 和 CYP3A4 的活性低引起的^[25]。以上研究表明, 药物代谢随着年龄的增长而变化, 奥美拉唑的剂量也应根据不同的年龄而分组调整。

儿童和成人相比, 各器官系统的不成熟导致 PPI 的药代动力学与疗效差异。胃的胚胎发育在妊娠 14~15 周完成。负责胃酸分泌壁细胞的质量随着体质量和胎龄增加而增加。H⁺/K⁺-ATP 酶在妊娠 25 周出现, 其表达随着年龄的增长而增加。因此, 妊娠 24 周后出生的早产儿能够维持胃内 pH<4。虽然新生儿胃液 pH 比成人高, 但是它们的最大胃酸分泌量类似。胃排空和肠道蠕动随着年龄变化, 并影响药物吸收率。新生儿胃排空慢, 肠蠕动低, 从而导致药物在新生儿的年龄范围的吸收更多^[26]。另外, 儿童与成人类似, 具有一个显著的药代动力学个体差异, 包括奥美拉唑的血浆清除率、半衰期和表现分布容积等方面, 其中部分原因是 CYP2C19 基因多态性。CYP2C19 弱代谢表型最常见的变种, 即 CYP2C19 * 2 和 CYP2C19 * 3 可导致酶活性下降, 并可能导致血药峰浓度和 AUC 的增加。Kearns G L 等^[22]研究还指出, 奥美拉唑在儿科患者的有效剂量存在个体差异。因此, 他们建议在 GERD 儿童的剂量应以公斤体质量计算, 同时没有其他的调整的有必要。

儿童体内 PPI 的分布, 可以随着年龄的变化、血流速度、血浆蛋白浓度的不同而不同。新生儿含水的比例更高, 体内脂肪量较小, 表现分布容积(V_d)增加。在儿科患者中进行的研究发现, 单剂量奥美拉唑治疗后, 儿童奥美拉唑的 V_d 高于成人, 但经重复给药后在两个年龄组的 V_{dss}/F 类似, 分别为 2.14 L/kg 和 2.60 L/kg (P>0.05)。另外, 肝肾功能随着年龄的增长也各不相同, 从而影响药物代谢和消除^[27]。出生时, CYP2C19 和 CYP3A4 活性较低, 在幼儿期才达到成人的活性水平。还有, 在早产儿和新生儿的代谢产物清除率较低, 临床用药时应考虑其特点。

4 儿童注射用奥美拉唑的特点

儿童静脉注射奥美拉唑的药代动力学研究极少, 病例数也极小。第一项研究是由 Jacqz-aigrain E 等^[28]在 1994 年对 13 例不同年龄和疾病的人群中进行的。口服给药药代动力学参数与成人类似, 其中平均年龄 36.8 岁的健康成年人和平均年龄 6.1 岁的儿童相比, 奥美拉唑口服清除率分别为(0.62±0.27) L/(h·kg) 和(0.51±0.34) L/(9 h·kg), 两者之间差异无统计学意义 (P>0.05), 个体间的变异性相对于肝、肾功能及联合用药的影响是次要。5~17 个月年龄段儿童新陈代谢的速度与成人类似。

Faure C 等^[29]在小于 30 月龄的 9 例患儿静脉注射奥美拉唑药代动力学研究中证实, 20 mg/1.73 m² 剂量组和 40 mg/1.73 m² 剂量组中只有后者才可以保持 24 h 内胃内的 pH 值高于 4。基于以上这些原因, 目前儿童是难以估计最佳剂量和最佳给药间隔时间的。在不同年龄组 and 不同条件下静脉注射奥美拉唑的药代动力学需要进一步研究。

5 奥美拉唑在儿科的应用

奥美拉唑广泛应用于婴儿、儿童和青少年群体。大量的儿童临床试验结果显示, 奥美拉唑的口服有效剂量为 0.2~3.5 mg/(kg·d)。在 1~16 岁儿童中, 奥美拉唑主要用于食管炎的治疗, 其主要的治疗剂量按体质量和年龄进行调整, 小于 1 岁的儿童和新生儿通常按体表面积给药。就儿童的药代动力学特点而言, 通常儿科患者的奥美拉唑剂量高于成人, 这主要是基于奥美拉唑在药代动力学方面存在与年龄相关的差异。但是迄今为止, 奥美拉唑在新生儿、婴幼儿和青少年三个群体中, 无论是药物半衰期和药物清除率方面, 均未得出与年龄相关明显的线性关系。因此, 目前 CYP2C19 基因型的基因多态性作为一个对奥美拉唑药代动力学结果有影响的独立因素在儿童人群中仍旧缺乏细致的研究。

6 奥美拉唑在儿科中应用的安全性

奥美拉唑具有广泛的安全性, 大部分不良反应轻微, 唯一可能发生的严重不良反应是过敏。虽然奥美拉唑在肝脏代谢不会造成直接的毒性, 但是肝功能不全的患者需慎用^[30]。关于儿童的奥美拉唑不良反应相关报道较少, 但也不容忽视。对来自世界各地的 3 096 例患者开展的多中心临床试验研究结果显示, 奥美拉唑应用中最常见的不良反应(发病率 ≥ 2%) 包括头痛(6.9%)、腹痛(5.2%)、恶心(4.0%)、腹泻(3.7%)、呕吐(3.2%) 和肠胃胀气(2.7%)。奥美拉唑在儿科患者临床试验的安全性大部分与成年患者相似, 但是儿科人群的不良反应也有其特点, 如呼吸系统相关的不良反应是儿童最常见的现象, 报告中 1~2 岁和 2~16 岁两个年龄组中呼吸系统不良反应的发生率分别为 75.0% 和 18.5%。另外, 儿童在使用奥美拉唑后发烧也是常见

的不良反应,在 1 ~ 2 岁年龄组,其发生率占 33.0%^[31-32]。

7 奥美拉唑与药物及食物的相互作用

奥美拉唑可延缓经肝脏代谢药物如地西洋、苯妥英钠、华法令、硝苯啶等的代谢,当奥美拉唑和这些药物联用时,应减少后者的用量。目前,已有关于奥美拉唑和华法林同时使用后增加患者凝血酶原时间的相关报道,因此,二者联用时应进行血药浓度监测以确定是否有必要调整华法林的剂量。奥美拉唑可以持久地抑制胃酸分泌,可能干扰药物的吸收,尤其是需要利用胃酸来促进吸收的药物,如酮康唑、氨苄西林酯和铁盐。奥美拉唑可以降低阿扎那韦的血浆水平,与他克莫司同时服用也可能会增加他克莫司的血清水平。奥美拉唑和伏立康唑(CYP2C19 和 CYP3A4 的组合抑制剂)同时服用,可以导致奥美拉唑增加至少 1 倍的血药浓度^[33-34]。

奥美拉唑口服在人体内主要经小肠迅速吸收,临床常用为奥美拉唑的肠溶制剂。由于小肠吸收面积较大,奥美拉唑吸收迅速,因此,虽然大部分食物可延迟其吸收,但并不影响奥美拉唑的吸收总量^[34]。对于食物而言,奥美拉唑抑制胃酸分泌的过程,可能导致食物消化减慢。因此,奥美拉唑口服制剂在临床应用中应避免辛辣酸冷、过热过硬、咖啡、浓茶等对胃刺激的食物或饮料,避免暴饮暴食,尽量做到规律饮食。

8 结语

PPI 已在临床中广泛应用于儿科患者,但其相关的安全性仍有待进一步研究。虽然用于危重患儿胃肠出血的预防和治疗经验不足,但奥美拉唑已经是在儿科人群最广泛使用的药物,目前需要进行更多的研究以确定静脉注射 PPI 用于儿童患者最合适的剂量和用药时间间隔。

参考文献:

[1] MOLINA-INFANTE J, KATZKA D A, GISBERT J P. Review article: proton pump inhibitor therapy for suspected eosinophilic oesophagitis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 37 (12): 1157-1164.

[2] SCHROEDER S, CAPOCELLI K E, MASTERSON J C, et al. Effect of proton pump inhibitor on esophageal eosinophilia [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013, 56(2): 166-172.

[3] SAKURADA T, KAWASHIMA J, ARIYAMA S, et al. Comparison of adjuvant therapies by an H₂-receptor antagonist and a proton pump inhibitor after endoscopic treatment in hemostatic management of bleeding gastroduodenal ulcers [J]. *Dig Endosc*, 2012, 24(2): 93-99.

[4] SUPERCEANU B, VELDHUYZEN VAN ZANTEN S, SKEDGEL C, et al. The rate of prescribing gastrointestinal prophylaxis with either a proton pump inhibitor or an H₂-receptor antagonist in Nova Scotia seniors starting nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy [J]. *Can J Gastroenterol*, 2010, 24(8): 481-488.

[5] GRAHAM DY, HAMMOUD F, EL-ZIMAITY H M, et al. *Meta-*

analysis: proton pump inhibitor or H₂-receptor antagonist for *Helicobacter pylori* eradication [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17(10): 1229-1236.

[6] ZIMMERMANN A E, WALTERS J K, KATONA B G, et al. A review of omeprazole use in the treatment of acid-related disorders in children [J]. *Clin Ther*, 2001, 23(5): 660-79, discussion 645.

[7] 陈凤, 刘文莉, 耿岚岚, 等. L-谷氨酰胺呱仑酸钠颗粒联合奥美拉唑治疗儿童消化性溃疡病的临床研究及安全性观察 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29(7): 493-497.

[8] MCBRIDE A, ANTONIA S J, HAURA E B, et al. Suspected methotrexate toxicity from omeprazole: a case review of carboxypeptidase G2 use in a methotrexate-experienced patient with methotrexate toxicity and a review of the literature [J]. *J Pharm Pract*, 2012, 25(4): 477-485.

[9] MONZANI A, ODERDA G. Delayed-release oral suspension of omeprazole for the treatment of erosive esophagitis and gastroesophageal reflux disease in pediatric patients: a review [J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2010, 3: 17-25.

[10] NISHIZAWA T, SUZUKI H, KANAI T, et al. Proton pump inhibitor alone vs proton pump inhibitor plus mucosal protective agents for endoscopic submucosal dissection-induced ulcer: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2015, 56(2): 85-90.

[11] SACHAR H, VAIDYA K, LAINE L. Intermittent vs continuous proton pump inhibitor therapy for high-risk bleeding ulcers: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Intern Med*, 2014, 174(11): 1755-1762.

[12] MEGWALU U C. A systematic review of proton-pump inhibitor therapy for laryngopharyngeal reflux [J]. *Ear Nose Throat J*, 2013, 92(8): 364-371.

[13] LODRUP A B, REIMER C, BYTZER P. Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2013, 48(5): 515-522.

[14] VESTERGAARD P. Systematic review of observational studies finds increased risk of fracture among older adults taking a proton pump inhibitor [J]. *Evid Based Med*, 2012, 17(2): 39-40.

[15] TLEYJEH I M, BIN ABDULHAK A A, RIAZ M, et al. Association between proton pump inhibitor therapy and clostridium difficile infection: a contemporary systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e50836.

[16] FENG S, CLEARY Y, PARROTT N, et al. Evaluating a physiologically based pharmacokinetic model for prediction of omeprazole clearance and assessing ethnic sensitivity in CYP2C19 metabolic pathway [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015, 71(5): 617-624.

[17] SEZGIN O, BARLAS I O, UCBILEK E, et al. Modified sequential *Helicobacter pylori* eradication therapy using high dose omeprazole and amoxicillin in the initial phase in the extensive metaboliser Turkish patients for CYP2C19 polymorphism is ineffective [J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2014, 77(1): 3-7.

[18] ROMAN M, OCHOA D, SANCHEZ-ROJAS S D, et al. Evaluation of the relationship between polymorphisms in CYP2C19 and the pharmacokinetics of omeprazole, pantoprazole and rabeprazole [J]. *Pharmacogenomics*, 2014, 15(15): 1893-1901.

[19] PAYAN M, ROUINI M R, TAJIK N, et al. Hydroxylation index of omeprazole in relation to CYP2C19 polymorphism and sex in a

healthy Iranian population [J]. *Daru*, 2014, 22: 81. doi: 10.1186/s40199-014-0081-6.

[20] MICHAUD V, KREUTZ Y, SKAAR T, et al. Efavirenz-mediated induction of omeprazole metabolism is CYP2C19 genotype dependent [J]. *Pharmacogenomics J*, 2014, 14(2): 151-159.

[21] YAMADA S, SHIOHIRA H, YASUI-FURUKORI N, et al. The (R)-omeprazole hydroxylation index reflects CYP2C19 activity in healthy Japanese volunteers [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 69(7): 1423-1428.

[22] KEARNS G L, LEEDER J S, GAEDIGK A. Impact of the CYP2C19 *17 allele on the pharmacokinetics of omeprazole and pantoprazole in children: evidence for a differential effect [J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(6): 894-897.

[23] SOLANA M J, LOPEZ-HERCE J, SANCHEZ A, et al. 0.5 mg/kg versus 1 mg/kg of intravenous omeprazole for the prophylaxis of gastrointestinal bleeding in critically ill children: a randomized study [J]. *J Pediatr*, 2013, 162(4): 776-782, e1.

[24] HEGAR B, HUTAPEA EI, ADVANI N, et al. A double-blind placebo-controlled randomized trial on probiotics in small bowel bacterial overgrowth in children treated with omeprazole [J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2013, 89(4): 381-387.

[25] FURR M, COHEN N D, AXON J E, et al. Treatment with histamine-type 2 receptor antagonists and omeprazole increase the risk of diarrhoea in neonatal foals treated in intensive care units [J]. *Equine Vet J Suppl*, 2012, 41: 80-86.

[26] KAKEI N, ICHINOSE M, TSUKADA S, et al. Effects of omeprazole, a proton pump inhibitor, on pepsinogen-producing cells, with special reference to neonatal development [J]. *Adv Exp Med Biol*, 1995, 362: 115-123.

[27] CADIR F O, BICAKCI U, TANDER B, et al. Protective effects of vitamin E and omeprazole on the hypoxia/reoxygenation induced intestinal injury in newborn rats [J]. *Pediatr Surg Int*, 2008, 24(7): 809-813.

[28] JACQZ-AIGRAIN E, BELLAICH M, FAURE C, et al. Pharmacokinetics of intravenous omeprazole in children [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1994, 47(2): 181-185.

[29] FAURE C, MICHAUD L, SHAGHAGHI E K, et al. Intravenous omeprazole in children: pharmacokinetics and effect on 24-hour intragastric pH [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2001, 33(2): 144-148.

[30] QI Q, WANG R, LIU L, et al. Comparative effectiveness and tolerability of esomeprazole and omeprazole in gastro-esophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2015, 53(10): 803-810.

[31] AKINSEYE O A, ALFISHAWY M, RADPARVAR F, et al. Trazodone and omeprazole interaction causing frequent second-degree Mobitz type I atrioventricular (AV) block (Wenckebach phenomenon) and syncope: a case report and literature review [J]. *Am J Case Rep*, 2015, 16: 319-321.

[32] LLOYD M. Evergreening by whom? A review of secondary patents for omeprazole [J]. *Pharm Pat Anal*, 2013, 2(6): 737-743.

[33] XIA XM, WANG H. Gastroesophageal Reflux Disease relief in patients treated with rabeprazole 20 mg versus omeprazole 20 mg: a meta-analysis [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2013, 2013: 327571. doi: 10.1155/2013/327571.

[34] LI W, ZENG S, YU L S, et al. Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2013, 9: 259-271. doi: 10.2147/TCRM.S43151.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2015-04-04 修回日期:2015-05-20)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.12.022

• 综述 •

希特林蛋白缺陷病的诊断及治疗进展

林渝 综述,詹学 审校 (重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014)

[中图分类号]R725.9

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2016)12-0062-04

Treatment and Diagnosis of Citrin Deficiency

Lin Yu, Zhan Xue (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China*)

希特林蛋白缺陷病(Citrin deficiency, CD)是一种因位于染色体7q21.3上的SLC25A13基因突变,引起肝细胞线粒体内的希特林蛋白功能不足,机体代谢紊乱,最终导致复杂多样临床表现的常染色体隐性疾病。根据起病年龄及临床表现,目前主要分为两大类,分别是

Citrin缺乏所致新生儿肝内胆汁淤积症(neonatal intrahepatic cholestasis caused by Citrin deficiency, NICCD)和成年发作Ⅱ型瓜氨酸血症(adult onset type Ⅱ citrullinemia, CTLN2)。希特林蛋白是由SLC25A13基因编码的主要表达在肝细胞线粒体的钙结合性载体蛋

作者简介:林渝(1989~),女,硕士,住院医师,主要从事儿童消化系统肝病研究,E-mail: linyudoctor@163.com。