

蓝玉簪颗粒对大鼠肝纤维化的治疗作用

房志鑫, 李旭波, 刘菁菁, 耿铮, 田琼

房志鑫, 李旭波, 刘菁菁, 耿铮, 田琼, 中国人民解放军第四军医大学药理学教研室 陕西省西安市 710032

房志鑫, 硕士, 主要从事分子药理学研究。

作者贡献分布: 此课题由房志鑫设计; 研究过程由房志鑫, 李旭波, 耿铮及刘婧婧操作完成; 研究用新试剂及分析工具由田琼提供; 数据分析由房志鑫完成; 本论文写作由房志鑫完成。

通讯作者: 田琼, 710032, 陕西省西安市长乐西路17号, 中国人民解放军第四军医大学药理学教研室。tqiong@fmmu.edu.cn 电话: 029-84773701

收稿日期: 2008-10-20 修回日期: 2008-11-18

接受日期: 2008-11-24 在线出版日期: 2009-01-08

Therapeutic effects of Lanyuzan granules on hepatic fibrosis in rats

Zhi-Xin Fang, Xu-Bo Li, Jing-Jing Liu, Zheng Geng, Qiong Tian

Zhi-Xin Fang, Xu-Bo Li, Jing-Jing Liu, Zheng Geng, Qiong Tian, Department of Pharmacology, the Fourth Military Medical University of Chinese PLA, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Qiong Tian, Department of Pharmacology, the Fourth Military Medical University of Chinese PLA, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China. tqiong@fmmu.edu.cn

Received: 2008-10-20 Revised: 2008-11-18

Accepted: 2008-11-24 Published online: 2009-01-08

Abstract

AIM: To explore the curative effects of Lanyuzan granules on hepatic fibrosis in dimethylnitrosamine (DMN)-induced SD rat model and its mechanism.

METHODS: Forty-five female SD rats were randomly divided into six groups: a control group ($n = 5$), a model group ($n = 8$), three treatment groups with different dosage of Lanyuzan granules ($n = 8$), and a positive control group ($n = 8$). In the following 30 days, an intraperitoneal injection of dimethylnitrosamine (DMN) 10 mg/kg was performed in five groups every three days, except in the control group. On the thirty-first day, the five indexes of hepatic function, serum concentrations of ALT, AST and ALB, the expressions of α -smooth muscle actin (α -SMA) and matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) were measured. Moreover, pathological changes were observed on liver tissue with HE staining.

RESULTS: In liver fibrosis model group, serum concentrations of ALT and AST were significantly higher and concentration of ALB was significantly lower ($P < 0.05$), while significant increase in α -SMA expression and significant decrease in MMP-2 expression were observed compared with the normal group (182.042 ± 0.658 vs 60.879 ± 0.987 ; 145.612 ± 4.66 vs 74.824 ± 9.004 ; 16.078 ± 0.633 vs 28.971 ± 0.443 ; 161.667 ± 26.766 vs 80.167 ± 10.135 ; 5.994 ± 1.360 vs 8.270 ± 0.289 , all $P < 0.05$). Decreased ALT and AST serum concentrations, significantly increased ALB concentration, lowered α -SMA expression and elevated MMP-2 expression in liver tissue, were observed in Lanyuzan granules treatment group compared with model control group (87.856 ± 8.526 , 106.69 ± 0.987 , 136.11 ± 0.329 vs 182.042 ± 0.658 ; 94.208 ± 2.017 , 107.602 ± 20.014 , 118.847 ± 5.486 vs 145.612 ± 4.66 ; 23.412 ± 0.775 , 19.653 ± 0.775 , 18.635 ± 0.221 vs 16.078 ± 0.633 ; 109.958 ± 3.607 , 117.833 ± 6.600 , 119.833 ± 6.167 vs 161.667 ± 26.766 ; 11.610 ± 0.523 , 10.367 ± 0.714 vs 5.994 ± 1.360 , all $P < 0.05$). No notable difference was observed between low dosage group and model control group. The pathological observation showed hepatic fibrosis was alleviated markedly.

CONCLUSION: Lanyuzan granules may play a part in the alleviation of inflammation and the protection of liver by markedly relieving and inhibiting the formation of hepatic fibrosis induced by dimethylnitrosamine.

Key Words: Lanyuzan; Dimethylnitrosamine; Hepatic fibrosis

Fang ZX, Li XB, Liu JJ, Geng Z, Tian Q. Therapeutic effects of Lanyuzan granules on hepatic fibrosis in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(1): 11-16

摘要

目的: 探讨蓝玉簪颗粒对实验性二甲基亚硝胺(dimethylnitrosamine, DMN)诱导的SD大鼠肝纤维化模型的治疗作用机制。

方法: SD大鼠45只随机分为正常组, 模型组, 蓝玉簪颗粒高、中、低治疗组, γ -干扰素阳

背景资料

肝纤维化是发展到肝硬化的必经阶段, 是所有慢性肝病晚期并发症(门脉高压, 腹水, 肝性脑病等)的共同病理基础, 并与肝癌有关。目前最积极有效的抗肝纤维化的治疗措施是去除病因与治疗相结合, 预防肝纤维化的发生, 抑制肝纤维化进展与促进肝纤维化的降解。

同行评议者

陈国凤, 主任医师, 中国人民解放军第302医院感染七科

■ 研究前沿

到目前为止,国内 外学者在HF防治 药物方面的研究 已经在实验动物 模型上取得了重 要的进展,研究思 路和药物靶点也 比较明确,但是从 临床治疗来评估, HF防治药物研究 并未取得重大的 突破性进展。

性对照组。除正常组外,其余各组大鼠均给予 10 mg/kg的剂量腹腔注射DMN,隔天注射1次,连续30 d。第31天,检测各组大鼠血清中丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(ALB)含量;肝组织匀浆中 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)的含量。应用HE染色观察各组大鼠肝组织病理学变化。

结果:模型组大鼠血清中ALT、AST明显升高,ALB明显降低;肝组织匀浆中 α -SMA明显增加、MMP-2降低,与正常组比较有显著性差异(182.042 ± 0.658 vs 60.879 ± 0.987 ; 145.612 ± 4.66 vs 74.824 ± 9.004 ; 16.078 ± 0.633 vs 28.971 ± 0.443 ; 161.667 ± 26.766 vs 80.167 ± 10.135 ; 5.994 ± 1.360 vs 8.270 ± 0.289 , 均 $P < 0.05$);蓝玉簪颗粒治疗组与模型组比较,血清ALT、AST降低,ALB增加; α -SMA降低,肝组织中MMP-2水平升高(87.856 ± 8.526 , 106.69 ± 0.987 , 136.11 ± 0.329 vs 182.042 ± 0.658 ; 94.208 ± 2.017 , 107.602 ± 20.014 , 118.847 ± 5.486 vs 145.612 ± 4.66 ; 23.412 ± 0.775 , 19.653 ± 0.775 , 18.635 ± 0.221 vs 16.078 ± 0.633 ; 109.958 ± 3.607 , 117.833 ± 6.600 , 119.833 ± 6.167 vs 161.667 ± 26.766 ; 11.610 ± 0.523 , 10.367 ± 0.714 vs 5.994 ± 1.360 , 均 $P < 0.05$),小剂量组与模型组MMP-2水平比较,差异无统计学意义。HE染色观察肝组织纤维化分级和积分明显改善。

结论:蓝玉簪颗粒可减轻肝脏炎症,保护肝脏功能,减轻或抑制DMN诱导的肝纤维化的形成。

关键词: 蓝玉簪颗粒; 二甲基亚硝胺; 肝纤维化

房志鑫, 李旭波, 刘菁菁, 耿铮, 田琼. 蓝玉簪颗粒对大鼠肝纤维化的治疗作用. 世界华人消化杂志 2009; 17(1): 11-16
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/11.asp>

0 引言

肝纤维化是肝脏内纤维结缔组织异常增生,细胞外基质过度沉积的病理过程,是慢性肝损伤向肝硬化甚至原发性肝癌发展的中间环节^[1]。近年来随着对肝纤维化形成、发生机制的不断深入研究,发现肝纤维化是可以逆转的^[2-5]。蓝玉簪颗粒是由蓝玉簪、三七总苷等多种成分组成的抗肝纤维化中药复方。本研究通过建立二甲基亚硝胺(dimethylnitrosamine, DMN)诱导的大鼠肝纤维化动物模型,对大鼠血清中丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(ALB)的含量;大鼠肝组织匀浆中 α -平滑肌

肌动蛋白(alpha-smooth muscle actin, α -SMA)、基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)的含量进行测定,以及观察肝纤维化大鼠的肝组织病理切片的变化,从减轻肝内炎症、抑制肝星状细胞(hepatic star cell, HSC)激活和促进胶原的降解方面探讨蓝玉簪颗粒在慢性肝损伤、肝纤维化中的防治作用及作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料 ♀SD大鼠45只,体质量180-200 g,由中国人民解放军第四军医大学实验动物中心提供,二级动物。蓝玉簪颗粒为中国人民解放军第四军医大学研制;蓝玉簪颗粒大、中、小剂量组分别为4、2、1 g/kg。 γ -干扰素由中国人民解放军第四军医大学生物技术中心赠送。二甲基亚硝胺为天津市化学试剂研究所产品。ALT、AST、ALB试剂盒为南京建成生物制品公司产品。 α -SMA、MMP-2抗体为美国Adlitteram Diagnostic Laboratories, Inc公司产品。

1.2 方法

1.2.1 实验动物处理:将45只SD大鼠随机分为6组,除正常组5只外,其余各组均为8只。正常组:予ip生理盐水。DMN模型组:DMN 2 mL/(kg·d)ip,隔天注射1次,连续30 d。每天称质量1次,根据体质量调整DMN用量^[6]。蓝玉簪颗粒治疗组(大、中、小剂量组)和阳性对照组(γ -干扰素治疗组):同模型组方法造模。造模之日起,同时给予蓝玉簪颗粒ig,蓝玉簪颗粒治疗组(大、中、小剂量组)分别为生药4、2和1 g/kg,阳性 γ -干扰素15万单位/kg肌肉注射,观察动物的一般情况及死亡情况。30 d后于末次给药24 h断颈处死各组大鼠,腹主动脉取血,离心取血清和肝脏组织备用。

1.2.2 血清学测定:血清肝功能的检测采用752C型紫外分光光度计完成,ALT、AST及ALB测定按照试剂盒说明书操作。

1.2.3 肝脏病理学检查:取右叶肝脏,以100 g/L甲醛固定,常规脱水,石蜡包埋、切片,HE染色做组织学检查。HE染色后按慢性肝炎分期分级标准判定肝纤维化程度,肝纤维化程度(S)0-4级。现在最常用的肝纤维化分期、分级标准参考,F0期:无纤维化;F1期:汇管区纤维增多,中央区及小叶内局限性纤维化;F2期:汇管区周围纤维化,纤维间隔少量形成,但小叶结构完整;F3期:纤维间隔形成伴有小叶结构紊乱,无肝硬化;F4期:早期肝硬化^[7]。

1.2.4 肝组织 α -SMA、MMP-2用ELISA法测定:

表 1 各组大鼠肝功能结果的比较 (mean ± SD)

分组	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALB(g/L)
正常组	5	60.879 ± 0.987	74.824 ± 9.004	28.971 ± 0.443
模型组	6	182.042 ± 0.658 ^a	145.612 ± 4.66 ^a	16.078 ± 0.633 ^a
蓝玉簪颗粒治疗组				
大剂量组	8	87.856 ± 8.526 ^{ac}	94.208 ± 2.017 ^{ac}	23.412 ± 0.775 ^{ac}
中剂量组	8	106.69 ± 0.987 ^{ac}	107.602 ± 20.014 ^{ac}	19.653 ± 0.775 ^{ac}
小剂量组	7	136.11 ± 0.329 ^{ac}	118.847 ± 5.486 ^{ac}	18.635 ± 0.221 ^{ac}
阳性对照组	7	90.879 ± 0.987 ^{ac}	97.114 ± 11.357 ^{ac}	20.984 ± 0.313 ^{ac}

^aP<0.05 vs 正常组; ^cP<0.05 vs 模型组.

取肝在冰水中制成100 g/L匀浆, 按照试剂盒说明书操作, 用酶标仪测定结果.

统计学处理 采用SPSS12.0统计软件进行数据分析. 计量资料用mean ± SD表示, 经方差齐性检验后用方差分析, 组间均数比较用*t*检验. 计数资料用秩和检验.

2 结果

2.1 一般状况 ip DMN第2周动物出现乏力、反应迟钝、嗜睡、皮毛皱而不洁、进食减少、腹泻、尿黄、个别大鼠趾甲易出血, 造模结束时5只大鼠出现腹水. 模型组死亡2只; 蓝玉簪颗粒治疗组有所改善, 大鼠活动好, 毛色有光泽, 小剂量组死亡1只; 阳性对照组死亡1只.

2.2 血清学指标的改变 与正常组比较, 模型组血清ALT和AST均明显增高, ALB明显降低, 差异有显著性(*P*<0.05); 蓝玉簪颗粒能降低ALT、AST, 增加ALB含量, 与模型组比较差异有显著性(*P*<0.05, 表1).

2.3 肝脏病理形态改变 肉眼观察, 模型组与蓝玉簪颗粒治疗组(小剂量组)颜色灰白, 质较硬. HE染色后光镜下观察, 正常组大鼠HE染色肝细胞结构清楚多成单核, 无细胞变性、坏死; 肝板条索状以肝小叶中央静脉为中心成放射样排列, 肝板间有少许极为纤细的网状纤维包绕肝窦, 门脉区少有纤维分布. 模型组大鼠HE染色见肝组织结构部分破坏、肝细胞普遍变性、水样变性甚至气球样变性, 还可见程度、范围不等的肝细胞坏死; 肝板排列紊乱, 部分肝小叶失去正常结构; 汇管区大量胶原沉积, 可见相互连接的纤维分隔重新分割肝小叶; 有较明显纤维组织增生, 甚至有部分区域有早期肝硬化表现. 蓝玉簪颗粒治疗组(大、中剂量组)在汇管区有胶原沉积, 胶原染色显示结缔组织增生程度较模型组减轻, 脂肪变性轻微; 蓝玉簪颗粒治疗组(小剂

表 2 各组大鼠肝纤维化程度分级比较

分组	n	肝纤维化分级(n)				
		S0	S1	S2	S3	S4
正常组	5	5	0	0	0	0
模型组 ^a	6	0	0	1	2	3
蓝玉簪颗粒治疗组						
大剂量组 ^d	8	0	4	2	1	1
中剂量组 ^d	8	0	3	3	1	1
小剂量组 ^d	7	0	3	2	1	1
阳性对照组 ^d	7	0	4	2	1	0

^aP<0.05 vs 正常组; ^dP<0.01 vs 模型组.

表 3 各组肝匀浆α-SMA和MMP-2的检测结果 (mean ± SD)

分组	n	α-SMA(ng/mL)	MMP-2(ng/mL)
正常组	5	80.167 ± 10.135	8.270 ± 0.289
模型组	6	161.667 ± 26.766 ^a	5.994 ± 1.360 ^a
蓝玉簪颗粒治疗组			
大剂量组	8	109.958 ± 3.607 ^{ac}	11.610 ± 0.523 ^{ac}
中剂量组	8	117.833 ± 6.600 ^{ac}	10.367 ± 0.714 ^{ac}
小剂量组	7	119.833 ± 6.167 ^{ac}	6.603 ± 0.334 ^a
阳性对照组	7	104.917 ± 9.546 ^{ac}	13.501 ± 0.361 ^{ac}

^aP<0.05 vs 正常组; ^cP<0.05 vs 模型组.

量组)肝组织灶性破坏, 肝细胞变性、肝纤维化较模型组稍微. 阳性对照组肝组织灶性破坏, 肝细胞变性、肝纤维化较模型组稍微(表2).

2.4 肝组织α-SMA与MMP-2表达情况 ELISA分析结果: 正常组α-SMA和MMP-2的阳性表达很少, 甚至是阴性; 与其比较, 模型组的α-SMA阳性表达明显增高(*P*<0.05), MMP-2表达很少(*P*<0.05). 与模型组比较, 蓝玉簪颗粒治疗组的α-SMA的表达量减少(*P*<0.05), MMP-2的表达量增加(*P*<0.05, 表3).

■创新盘点

本研究中新发现: 蓝玉簪和三七总苷联合应用, 可减轻肝脏炎症, 保护肝脏功能, 减轻或抑制DMN诱导的肝纤维化的形成.

■应用要点

本研究运用二甲基亚硝胺诱导大鼠肝纤维化,对大鼠肝组织中的 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)的含量进行测定有助于进一步研究肝纤维化的形成和降解机制,同时也有助于阐明补蓝玉簪颗粒抗肝纤维化的机制。

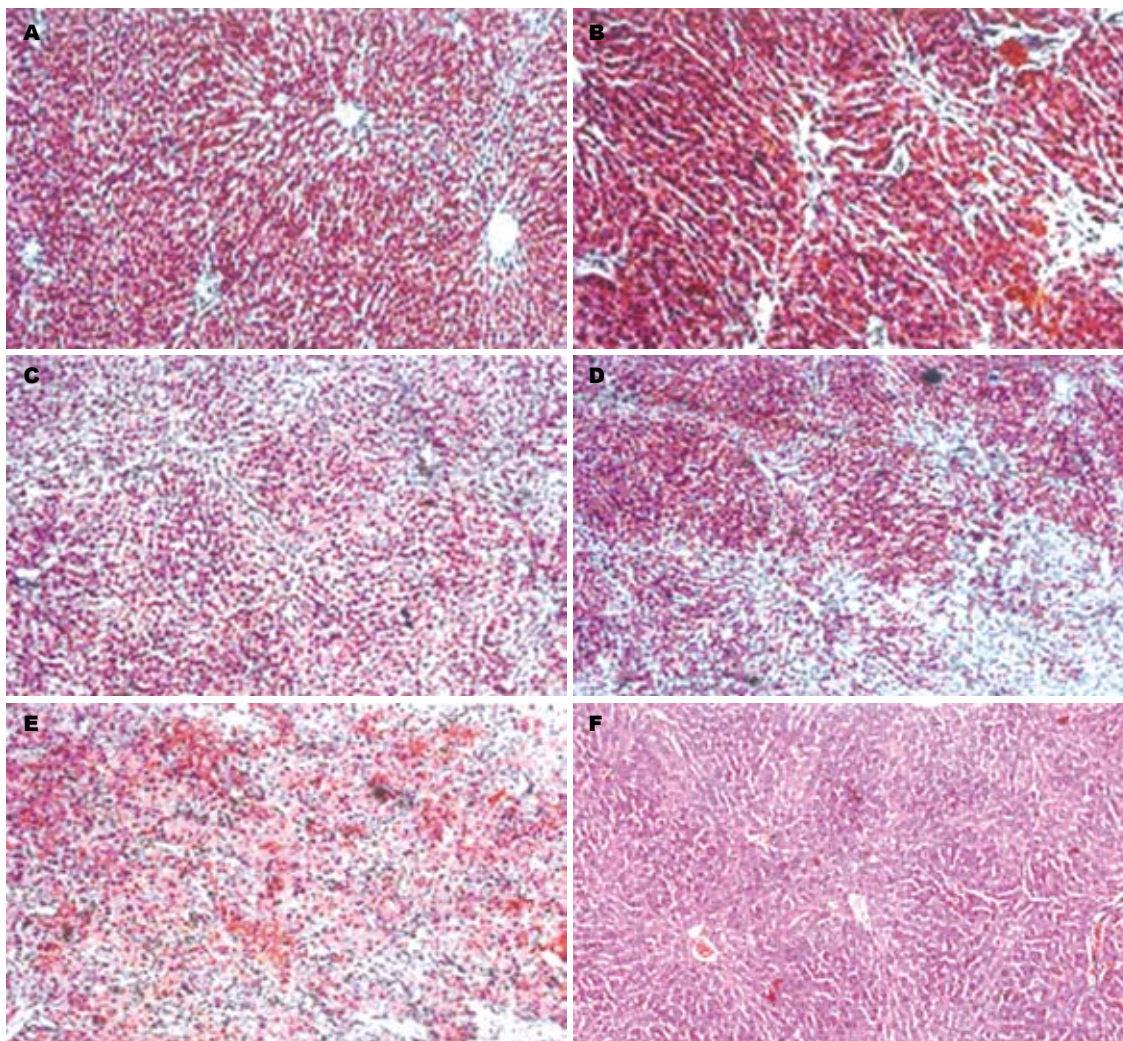


图1 各组动物肝组织切片HE染色结果。A: 正常组; B: 模型组; C: 蓝玉簪颗粒治疗组(大剂量组); D: 蓝玉簪颗粒治疗组(中剂量组); E: 蓝玉簪颗粒治疗组(小剂量组); F: 阳性对照组。

3 讨论

据流行病学调查:我国是病毒性肝炎高发区,仅乙型肝炎病毒携带者就达1.3亿,其中约有3000万以上慢性肝炎患者,每年还有50-100万的新发病例,其中肝纤维化发生的年增长率为13.3%,25%-40%肝纤维化患者可进展为肝硬化,有的最终形成肝癌^[8]。肝纤维化形成机制复杂,影响因素多,因此研制和开发安全、有效的抗肝纤维化的药物成为迫在眉睫的任务。目前疗效确切、不良反应少的抗纤维化的西药很少。近年来的研究表明,中药在抗肝纤维化的治疗中具有明显的优势,我们通过前期的实验研究发现,中药复方蓝玉簪颗粒可减轻肝组织中脂质过氧化反应,清除氧自由基并抑制其生成,并削弱炎症反应,减少炎症细胞的渗出,在肝纤维化形成的早期起到预防、治疗作用。

DMN具有较强的肝毒性,通过腹腔内向大鼠体内注射DMN,很快致肝细胞损伤,使肝组织

发生明显的出血性坏死并伴有剧烈的炎症反应,可激发HSC的活化,产生包括大量胶原成分在内的细胞外基质,长期反复注射会导致进行性的肝纤维化乃至肝硬化,伴有慢性肝功能障碍。DMN诱导的大鼠肝纤维化模型,其病变具有进展性、短期内不易自发恢复的特点,是观察抗肝纤维化药物治疗效果的最佳模型^[9]。因此,我们建立了DMN肝纤维化模型,以观察蓝玉簪颗粒防治肝纤维化的疗效并初步探讨其发生机制。

现代研究认为,肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)是肝纤维化细胞机制的重要环节。活化的HSC是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分主要的细胞来源^[10-15]。正常时HSC处于静止状态,其代谢和功能不活跃。但在病理情况下,HSC不仅发生形态改变,而且表现出明显增殖、分泌细胞因子、合成大量ECM和产生蛋白降解酶等功能变化,这一系列变化被称为活化^[16-19]。活化的HSC产生ECM,细胞发生功能和

表型改变, 转变为表达 α -SMA的肌成纤维细胞(myofibroblast, MFB), 后者合成ECM的能力显著提高. α -SMA是公认的HSC活化标志^[20-23]. 实验研究显示, DMN致肝损伤后, 血清ALT水平明显升高, AST水平有升高的趋势, 明显高于正常, HE染色观察到肝组织胶原大量沉积, 结果显示肝纤维化明显, α -SMA有高表达, 大量分布在中央静脉、汇管区和纤维间隔, 提示DMN有促进HSC激活并迅速转型表达细胞因子和产生ECM的作用. 给予蓝玉簪颗粒治疗后, 肝组织纤维化程度明显减轻, α -SMA表达减弱, 表明蓝玉簪颗粒能够抑制HSC激活和增殖, 减少胶原合成与沉积, 达到抗纤维化的作用.

肝脏内胶原是肝纤维组织的基本成分, 在肝纤维化形成过程中细胞外基质合成大量增加, 而分解代谢相对低下, 是造成其沉积的重要原因^[19,24-26]. 改善分解代谢障碍, 促进胶原降解, 可能是蓝玉簪颗粒抗肝纤维化的作用机制之一. 近年来的研究发现, 细胞外基质的胶原可被多种蛋白酶分解, MMP-2是其中一种已知的蛋白酶. MMP-2又叫IV型胶原酶或明胶酶, 主要在造血肝细胞、Kupffer细胞和窦内皮细胞中合成, 并以无活性的酶原形式分泌, 随后通过其氨基端被机体内有机泵裂解后而激活. 活化的IV型胶原酶当降解明胶^[27-29]. 实验结果显示: 模型组大鼠MMP-2活性明显低于正常对照组, 病理观察结果也证实模型组纤维增生严重. 给药4 wk后, 蓝玉簪颗粒治疗组MMP-2活性上升, 提示蓝玉簪颗粒可能有提高酶活性, 这有利于肝纤维化时过多IV胶原的降解, 从而促进IV型胶原降解的功能.

本研究结果显示: 蓝玉簪颗粒治疗组的大鼠血清中ALT和AST水平较模型组明显降低, ALB水平有所提高, 肝组织匀浆中 α -SMA表达减弱. 模型组大鼠MMP-2活性明显低于正常对照组, 病理观察结果也证实模型组纤维增生严重; 蓝玉簪颗粒治疗组MMP-2活性明显上升. 表明蓝玉簪颗粒具有较好的减轻肝内炎症, 保护肝细胞功能; 抑制HSC激活和增殖, 减少胶原合成与沉积; 提高酶活性, 利于肝纤维化时过多IV胶原的降解, 促进损伤肝细胞修复的作用, 而达到预防及治疗肝纤维化的作用, 但是其抗肝纤维化的机制需要进一步研究.

4 参考文献

1 Manning DS, Afdhal NH. Diagnosis and quantitation of fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 134:

- 1670-1681
- 2 Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1655-1669
- 3 Tsukada S, Parsons CJ, Rippe RA. Mechanisms of liver fibrosis. *Clin Chim Acta* 2006; 364: 33-60
- 4 Rovida E, Navari N, Caligiuri A, Dello Sbarba P, Marra F. ERK5 differentially regulates PDGF-induced proliferation and migration of hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2008; 48: 107-115
- 5 Bennett RG, Dalton SR, Mahan KJ, Gentry-Nielsen MJ, Hamel FG, Tuma DJ. Relaxin receptors in hepatic stellate cells and cirrhotic liver. *Biochem Pharmacol* 2007; 73: 1033-1040
- 6 Zhang B, Wang LT. Upregulation of TNF- α mRNA in hepatic fibrosis rats induced by dimethylnitrosamine. *J Med Coll PLA* 2007; 22: 279-282
- 7 毕文杰, 陈克敏, 刘林祥. MR在肝纤维化诊断的应用进展. *泰山医学院学报* 2007; 28: 478-480
- 8 张彬彬, 蔡卫民. 近年来肝纤维化研究若干进展. *国外医学·流行病学染病学分册* 2004; 31: 151-154
- 9 李生财, 李彤. 肝纤维化动物模型的造模原理及应用. *中华中医药学刊* 2006; 24: 2267-2269
- 10 Shyu MH, Kao TC, Yen GC. Hsian-tsao (*Mesona procumbens* Heml.) prevents against rat liver fibrosis induced by CCl₄ via inhibition of hepatic stellate cells activation. *Food Chem Toxicol* 2008; 46: 3707-3713
- 11 Olsen AL, Wells RG. Cellular fibronectin enhances hepatic stellate cell migration. *Matrix Biol (American Society for Matrix Biology Biennial Meeting)* 2008; 27 Suppl 1: 46
- 12 Fang HL, Lin WC. Lipid peroxidation products do not activate hepatic stellate cells. *Toxicology* 2008; 253: 36-45
- 13 Gäbele E, Mühlbauer M, Dorn C, Weiss TS, Froh M, Schnabl B, Wiest R, Schölmerich J, Obermeier F, Hellerbrand C. Role of TLR9 in hepatic stellate cells and experimental liver fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 376: 271-276
- 14 Fang HL, Lai JT, Lin WC. Inhibitory effect of olive oil on fibrosis induced by carbon tetrachloride in rat liver. *Clin Nutr* 2008; 27: 900-907
- 15 Holt AP, Salmon M, Buckley CD, Adams DH. Immune interactions in hepatic fibrosis. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 861-882, x
- 16 Roskams T. Relationships among stellate cell activation, progenitor cells, and hepatic regeneration. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 853-860, ix
- 17 Gieling RG, Burt AD, Mann DA. Fibrosis and cirrhosis reversibility - molecular mechanisms. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 915-937, xi
- 18 Taura K, De Minicis S, Seki E, Hatano E, Iwaisako K, Osterreicher CH, Kodama Y, Miura K, Ikai I, Uemoto S, Brenner DA. Hepatic stellate cells secrete angiopoietin 1 that induces angiogenesis in liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 135: 1729-1738
- 19 Iwaisako K, Hatano E, Taura K, Nakajima A, Tada M, Seo S, Tamaki N, Sato F, Ikai I, Uemoto S, Kinoshita M. Loss of Sept4 exacerbates liver fibrosis through the dysregulation of hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2008; 49: 768-778
- 20 Day E, Waters B, Spiegel K, Alnadaf T, Manley PW, Buchdunger E, Walker C, Jarai G. Inhibition of collagen-induced discoidin domain receptor 1 and 2 activation by imatinib, nilotinib and dasatinib. *Eur J Pharmacol* 2008; 599: 44-53
- 21 Weber S, Gressner OA, Hall R, Grünhage F, Lammert F. Genetic determinants in hepatic fibrosis: from

■同行评价

本文条理清晰, 结果可信, 有一定实际应用价值.

- experimental models to fibrogenic gene signatures in humans. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 747-757, vii
- 22 van der Poorten D, George J. Disease-specific mechanisms of fibrosis: hepatitis C virus and nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 805-824, ix
- 23 Varela-Rey M, Fontán-Gabás L, Blanco P, López-Zabalza MJ, Iraburu MJ. Glutathione depletion is involved in the inhibition of procollagen alpha1(I) mRNA levels caused by TNF-alpha on hepatic stellate cells. *Cytokine* 2007; 37: 212-217
- 24 Wells RG. Cellular sources of extracellular matrix in hepatic fibrosis. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 759-768, viii
- 25 Moreno M, Bataller R. Cytokines and renin-angiotensin system signaling in hepatic fibrosis. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 825-852, ix
- 26 Debret R, Brassart-Pasco S, Lorin J, Martoriati A, Deshorgue A, Maquart FX, Hornebeck W, Rahman I, Antonicelli F. Ceramide inhibition of MMP-2 expression and human cancer bronchial cell invasiveness involve decreased histone acetylation. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1783: 1718-1727
- 27 Hu QW, Liu GT. Effects of bicyclol on dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis in mice and its mechanism of action. *Life Sci* 2006; 79: 606-612
- 28 Oakley F, Meso M, Iredale JP, Green K, Marek CJ, Zhou X, May MJ, Millward-Sadler H, Wright MC, Mann DA. Inhibition of inhibitor of kappaB kinases stimulates hepatic stellate cell apoptosis and accelerated recovery from rat liver fibrosis. *Gastroenterology* 2005; 128: 108-120
- 29 徐光福, 张凤朝. DMN诱发大鼠肝硬化模型MMP-2活性的动态变化. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 902-905

编辑 史景红 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

第二十一次全国中西医结合消化学术会议征文通知

本刊讯 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会决定于2009-06下旬在南宁市召开第二十一次全国中西医结合消化系统疾病学术会议,并同时举办全国中西医结合消化疾病(重点为功能性胃肠病、炎症性肠病和消化内镜新技术临床应用演示)新技术新理论继续教育学习班.学习班招收对象:中西医结合、中医或西医的消化专业医师、科研人员、研究生等.参加学习班者授予国家级1类继续教育学分;大会论文报告者另授继续教育学分6分.

1 征稿内容

功能性胃肠病、炎症性肠病中西医结合基础与临床治疗研究;幽门螺杆菌相关疾病的中西医结合基础与治疗研究;脂肪肝、慢性肝炎与肝硬化等常见肝病的中西医结合基础与临床研究;消化系肿瘤中西医结合诊疗;脾胃学说及其临床应用;其他消化系统疾病(包括食管、胃、肝、胆、胰腺等疾病)的基础研究、临床研究与实践等.

2 征稿要求

请注明作者姓名、单位、详细通讯地址、邮编.稿件请附800字论文摘要,尽可能以电子信件的形式将稿件传送,截稿日期:2009-05-30.

3 联系方式

袁海锋,朱永苹,530011,广西壮族自治区南宁市华东路10号,广西中医学院瑞康医院,电话:0771-2188107;13597004049;13077766271,传真:0771-2411156, rkxhnc@sina.com或czs.xiaohua@163.com.(常务副总编辑:张海宁 2009-01-08)