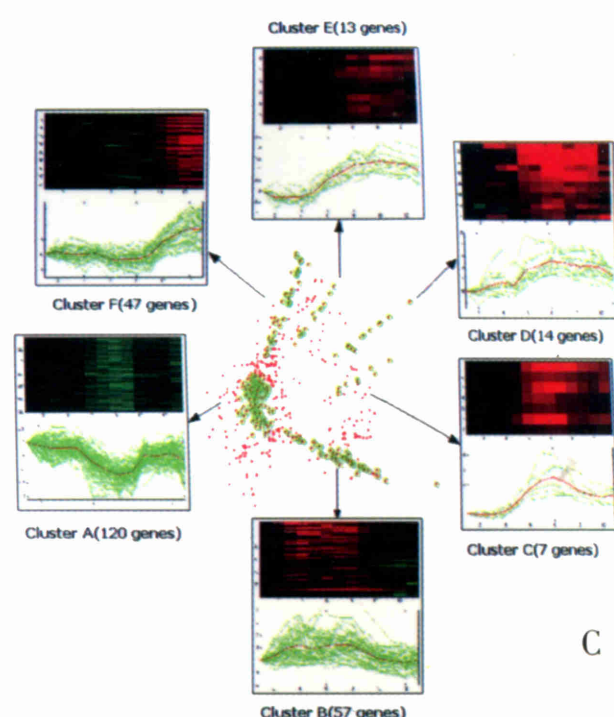


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 10 月 15 日 第 11 卷 第 10 期 (Volume 11 Number 10)



10/2003

ISSN 1009-3079



名誉总编辑
潘伯荣
总编辑
马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert®, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports®, Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●		2003 年 10 月 15 日 第 11 卷 第 10 期 (总第 114 期)
述 评	1465 复杂性疾病生物信息学研究的策略与方法 李梢, 张学工, 季梁, 李衍达	
幽门螺杆菌	1470 幽门螺杆菌黏附素基因 babA ₂ 的克隆、序列测定及其生物信息学分析 白杨, 黄文, 王继德, 张兆山, 周殿元, 张亚历 1475 幽门螺杆菌 HspA 与大肠杆菌 LTB 基因融合及表达 郭红, 邹全明, 赵晓晏, 吴超 1480 人幽门螺杆菌热休克蛋白 A 编码基因的克隆、表达及抗原性研究 姜政, 蒲丹, 黄爱龙, 陶小红, 王丕龙 1485 幽门螺杆菌对克拉霉素耐药的分子基础 郝庆, 李岩, 高红, 张显忠	
基础研究	1488 氧化苦参碱对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化 I, III, IV 型胶原表达的影响 陆伦根, 曾民德, 茅益民, 李继强, 邱德凯, 杨文卓, 贾一韬, 曹爱平 1492 粉防己碱、大黄与潘生丁抗肝纤维化作用比较 王如涛, 陈颖伟, 卫新革, 徐芹芳, 李定国 1497 珍珠梅水提物对大鼠肝损伤的保护作用 张学武, 朴龙, 刘超, 孙权, 金海玲, 尹宗柱 1500 乙型肝炎病毒 S 基因系列单突变克隆人工构建 余祖江, 杨东亮, 张俊, 郝友华, 王宝菊, 郝连杰 1505 急性胰腺炎大鼠肝脏 NF-κB 对 ICAM-1 表达的调控及其意义 石力, 田伏洲, 黄大熔, 李旭, 赵碧, 顾大勇, 唐旭东, 王雨 1508 丁酸钠对结肠癌细胞株 HT-29 组织蛋白酶 D 表达水平的影响 李曦, 罗和生, 李凡 1511 国人青年结直肠癌解剖部位分布及临床病理特点 谢正勇, 卿三华 1515 慢性乙型肝炎病毒清除自杀基因平衡制约载体系统的构建 阙全程, 余祖江, 雷延昌, 杨东亮, 郝连杰 1520 人工构建含丙型肝炎病毒核糖体插入位点的双顺反子表达载体 阙全程, 余祖江, 雷延昌, 杨东亮, 郝连杰 1524 溃疡性结肠炎患者肠黏膜 Th1/Th2 类细胞因子 m-RNA 的表达 崔海宏, 陈村龙, 杨玉捷, 张祚建, 张耀东, 崔耀升	
临床研究	1528 自膨胀金属支架治疗晚期食管癌吞咽困难 26 例 张朋彬, 赵晓晏, 李宜辉, 达四平 1531 胃癌组织 CD ₄₄ v9 和 MMP-2 基因的表达 张翠萍, 田宇彬, 赵清喜, 武军, 梁永信 1535 奥沙利铂综合治疗胃癌的疗效及机制 林万隆, 李定国, 陈强, 陆汉民, 马小明, 孙培龙 1540 聚合酶链反应检测 SEN 病毒 D 型和 H 型方法的建立及初步应用 唐蔚, 彭晓谋, 张瑛, 王辉, 蒋晓玲, 周伯平 1544 肝病患者血清 IGF-I 和 IGF-II 的变化 邵静鸣, 俞丽芬, 张曙, 吴云林 1547 ERCP 对儿童胰腺炎的诊断与治疗价值 李兆申, 许国铭, 施新岗, 邹晓平, 金震东, 孙振兴 1550 急性胆源性胰腺炎内镜诊治疗效及安全性 王东, 李兆申, 张文俊, 潘雪, 孙振兴, 邹晓平 1554 胰腺癌组织 ChAT, GAD65 和 PKC 酶活性的表达 杨竹林, 王群伟, 邓星辉, 李代强, 吕芳, 李永国 1558 国人胆囊结石的形态结构特征 吴杰, 杨海珉, 李静仪, 宋一德, 刘刚 1563 结核性腹膜炎与恶性腹水端粒酶活性 赵金满, 李福才, 于继红, 崔巍, 傅宝玉, 沙文阁	
科研方法	1566 山莨菪碱联用地塞米松治疗腹部外科疾病并发 MODS 临床研究的操作方案 岳茂兴	
文献综述	1569 门脉高压性肠病 尹朝晖, 刘浔阳 1572 肝纤维化治疗研究进展 叶方鹏, 肖冰, 张万岱 1576 现代肝脏局部解剖在活体部分肝移植应用的研究进展 方驰华, 朱新勇 1581 生长抑素类似物治疗肝细胞肝癌的抗肿瘤作用及其机制 冒海蕾, 黄介飞 1588 胰头部解剖在扩大胰十二指肠切除术中的应用 方驰华, 马俊勋, 钟世镇 1593 p53 基因在肿瘤基因治疗中的研究进展 张艳, 何凤田 1597 血管抑素的研究进展 陈建发, 黄宗海 1601 TGF β-Smad 信号转导通路与肝纤维化 吴晓玲, 曾维政, 王丕龙 1606 消化管发育中上皮细胞凋亡研究进展 李均, 汪维伟 1609 生物芯片技术及其在消化系统疾病研究中的应用 蒋业贵, 李兆申	

文献综述	1614 Wilson病的诊断和治疗 林连捷, 郑长青 1618 E- 钙粘蛋白与食管癌侵袭转移的关系 吴静, 薛群基, 刘维民, 王爱勤, 寇伟 1621 胰腺癌的光动力学治疗 丁新民, 顾瑛, 刘凡光 1624 Ets 转录因子家族在发育和肿瘤发生中作用的研究进展 张健, 高福禄, 刘芝华 1628 核因子-κB 与细胞凋亡关系的研究进展 於亮亮, 于皆平, 罗和生, 于红刚
研究快报	1632 paxillin 在胃腺癌中的表达及临床意义 田素芳, 熊永炎, 余少平, 汪必成 1634 丹参对 TGF-β1 刺激的 NIH/3T3 细胞 <i>c-fos</i> mRNA 表达和 AP1 蛋白结合活性的影响 胡旭东, 王晓玲, 童普德, 吴小江, 刘平 1636 左旋精氨酸对大鼠肝脏缺血再灌注损伤的保护作用 郝悦, 周新民 1638 端粒酶在大肠癌细胞中的活性表达及临床意义 鲁明良, 林富林, 郑国宝, 姜朝晖 1640 多种因子在门脉高压大鼠结肠黏膜中的表达 尹朝晖, 刘浚阳, 黄飞舟, 黄穰浪, 任树平 1642 黄连素对 HT-29 人结肠癌细胞系 Ca ²⁺ 的抑制作用 台卫平, 罗和生 1645 DPC4 蛋白在不同病理分期的结肠肿瘤中的表达 唐朝晖, 邹声泉, 杨想平, 陈启奇 1646 Genistein 和 PD98059 对 aFGF 及 bFGF 诱导的 CCL229 细胞增生的抑制作用 尚海, 张颐, 单吉贤 1649 CO ₂ 气腹对肠道菌群生物学特性影响的实验研究 周丁华, 卫冰, 李宁, 黎介寿 1652 CO ₂ 气腹对大鼠胃肠肌电作用的实验研究 周丁华, 卫冰, 李宁, 黎介寿 1654 CO ₂ 气腹对胃黏膜血管活性肠肽及 P 物质含量的影响 周丁华, 卫冰, 李宁, 黎介寿
临床经验	1656 腹腔严重感染致多器官功能障碍的临床救治新对策 岳茂兴 1657 解毒固本冲剂治疗腹腔感染合并全身炎性反应综合征的临床研究 姜玉峰, 岳茂兴 1659 TIPSS 和 EVS 治疗食管静脉曲张破裂出血的临床分析 诸葛宇征, 王英德, 刘丽娜, 宫爱霞, 赵钢
消 息	1504 中国科技期刊走向世界的步伐正在加快 1568 欢迎订阅 2004 年度世界华人消化杂志 1571 欢迎订阅 2004 年度 World Journal of Gastroenterology® 1580 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊 1613 WJG 搭建我国消化学基础和临床研究惟一国际交流的平台 1655 世界胃肠病学杂志英文版获得 2003-2004 年国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助
封面故事	1553 清华大学生物信息学研究所、生物信息学教育部重点实验室

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名
(月刊)

创刊 1993-01-15
改刊 1998-01-25
出版 2003-10-15
原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀
黄象谦
黄志强
黎介寿
刘耕陶
裘法祖
汤钊猷
王宝恩
危北海
吴孟超
吴咸中

社长总编辑 马连生
中文编辑 潘伯荣
王瑾晖
英文编辑 朱丽虹
排版 李少华
校对 李天华

张金哲
张学庸
赵东海
周殿元

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
030001, 山西省太原市双塔西街 77 号
E-mail: wcjd@wjgnet.com

出版 世界胃肠病学杂志社
100023, 北京市 2345 信箱
E-mail: wcjd @ wjgnet.com
http://www.wjgnet.com
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

印刷 北京科信印刷厂

发行 国内: 北京报刊发行局
国外: 中国国际图书贸易总公司
(100044, 北京 399 信箱)

订购 全国各地邮电局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部
(100023, 北京市 2345 信箱)
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893
2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外检索系统收录

美国《化学文摘(CA)》
荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》
俄罗斯《文摘杂志(PЖ)》
中国科技论文统计与分析
中国学术期刊文摘
中国中医药信息服务网
中国生物医学文献光盘数据库
《中文科技资料目录(医药卫生)》
中国生物医学期刊目次数据库
中国医学文摘外科学分册(英文版)
中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

ISSN 1009-3079	邮发代号	国外代号	国内定价	广告经营许可证
CN 14-1260/R	82-262	M 4481	每期 24.00 元 全年 288.00 元	1401004000050

www.wjgnet.com

氧化苦参碱对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化 I, III, IV 型胶原表达的影响

陆伦根, 曾民德, 茅益民, 李继强, 邱德凯, 杨文卓, 贾一韬, 曹爱平

陆伦根, 曾民德, 茅益民, 李继强, 邱德凯, 杨文卓, 贾一韬, 曹爱平, 上海第二医科大学附属仁济医院 上海市消化疾病研究所 上海市 200001
陆伦根, 男, 1965-11-09, 江苏省扬州市人, 博士, 副教授, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病尤其是肝脏疾病的基础和临床研究. 发表论文 50 篇, 主编专著 2 部, 参编专著近 20 篇, 获上海市和教育部科技成果奖 3 项.
上海市医学发展基金重点研究项目, No.99ZDI001
1999 年中华肝病学会中青年肝病科研基金.
项目负责人: 陆伦根, 200001, 上海市, 上海第二医科大学附属仁济医院上海市消化疾病研究所. lulungen@online.sh.cn
电话: 021-63364118 传真: 021-63364118
收稿日期: 2003-03-08 接受日期: 2003-03-25

Effect of oxymatrine on expressions of type I, III, IV collagen in CCl₄ induced liver fibrosis in rats

Lun-Gen Lu, Min-De Zeng, Yi-Min Mao, Ji-Qing Li, De-Kai Qiu, Wen-Zhuo Yang, Yi-Tao Jia, Ai-Ping Cao

Lun-Gen Lu, Min-De Zeng, Yi-Min Mao, Ji-Qing Li, De-Kai Qiu, Wen-Zhuo Yang, Yi-Tao Jia, Ai-Ping Cao, Shanghai Institute of Digestive Disease, Renji Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai 200001, China.
Supported by the key project of Shanghai Medical Development Foundation, No. 99ZDI001 and grants from 1999 Liver Diseases Research Fund for Young Scholars of Chinese Liver Diseases Association
Correspondence to: Lun-Gen Lu, Shanghai Institute of Digestive Disease, Renji Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai 200001, China. lulungen@online.sh.cn
Received: 2003-03-08 Accepted: 2003-03-25

Abstract

AIM: To study the effect of oral oxymatrine on expressions of type I, III, IV collagen in rat liver fibrosis induced by CCl₄.

METHODS: 140 male Wistar rats were randomly divided into normal control group ($n=20$), CCl₄ group ($n=30$), and oxymatrine-treated group including low-dose subgroup ($n=30$), median-dose subgroup ($n=30$), and high-dose subgroup ($n=30$). Low, median, and high-dose oxymatrine subgroups were given 30, 60 and 100 mg/kg oxymatrine by daily gastrogavage for 12 wk, respectively. Inflammation and fibrosis degree of liver tissues were examined by hematoxylin-eosin staining. Expressions of type I, III, IV collagen were detected by immunohistochemistry, and ultra-structural changes were observed by electron microscopy.

RESULTS: Liver histologic examination showed that the degree of liver inflammation and fibrosis were more serious in control group than in oxymatrine-treated groups. In control group, the amounts of collagen type I, III, IV deposits were observed, and type III and IV collagen deposits were the main constituents of hepatic sinusoid capillarization. But in oxymatrine-treated groups, type I, III, IV collagen deposits were less, hepatic sinusoid capillarization was

not obviously found. Electron microscopy showed that the degree of hepatocyte injury was more serious in control group than in oxymatrine-treated groups.

CONCLUSION: Oral oxymatrine might decrease expression of type I, III, IV collagen in rat liver fibrosis model induced by carbon tetrachloride, suggesting oral oxymatrine might have anti-fibrogenic effect.

Lu LG, Zeng MD, Mao YM, Li JQ, Qiu DK, Yang WZ, Jia YT, Cao AP. Effect of oxymatrine on expressions of type I, III, IV collagen in CCl₄ induced liver fibrosis in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2003;11(10):1488-1491

摘要

目的: 研究口服氧化苦参碱对 CCl₄ 诱导的大鼠肝纤维化组织 I, III, IV 型胶原表达的影响.

方法: ♂ Wistar 大鼠 140 只随机分为正常对照组($n=20$)、CCl₄ 模型组($n=30$)、氧化苦参碱预防低剂量组($n=30$)、中剂量组($n=30$)和高剂量组($n=30$). 氧化苦参碱低、中、高剂量组大鼠氧化苦参碱的用量分别为 30, 60, 100 mg/kg, 每日灌胃 1 次, 共 12 wk. 肝组织学检查观察肝组织炎症和纤维化程度, 免疫组化观察肝组织中 I, III 和 IV 型胶原的表达, 电镜观察肝组织的超微结构变化.

结果: 组织学检查结果表明对照组肝脏炎症和纤维化程度明显高于氧化苦参碱预防组; 免疫组化检测表明预防对照组大鼠肝内有大量 I, III 和 IV 型胶原沉积, 其中 III 型和 IV 型胶原的沉积形成肝窦毛细血管瘤, 而氧化苦参碱预防组肝内胶原沉积较少, 无明显的肝窦毛细血管瘤形成; 电镜学检查证明氧化苦参碱预防组肝细胞损伤程度较对照组显著减轻.

结论: 口服氧化苦参碱可减少 CCl₄ 诱导的大鼠肝纤维化组织中胶原的表达, 对肝纤维化有预防作用.

陆伦根, 曾民德, 茅益民, 李继强, 邱德凯, 杨文卓, 贾一韬, 曹爱平. 氧化苦参碱对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化 I, III, IV 型胶原表达的影响. *世界华人消化杂志* 2003;11(10):1488-1491

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1488.asp>

0 引言

氧化苦参碱是从中药苦参和苦豆子中提取的一种生物碱, 近年来人们在研究中发现其有效成分氧化苦参碱具有保护肝细胞、抗乙型和丙型肝炎病毒和抗肝纤维化等作用^[1-15]. 我们观察了氧化苦参碱对肝纤维化动物模

型肝组织中 I, III, IV 型胶原的表达变化, 为临床应用氧化苦参碱治疗肝纤维化提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 氧化苦参碱纯品由宁夏药物研究所提供, 批号: 971201。使用前用 0.01 mol/L PBS 配成为 100 g/L 的母液, 分装后 -70 °C 冰箱保存备用。多克隆兔抗大鼠 I、III 和 IV 型胶原抗体为 Sigma 公司产品。链霉菌抗生物素蛋白 - 过氧化酶免疫组化染色超敏试剂盒(UltraSensitive™ S-P Kit)购于福州迈新试剂公司。♂ Wistar 大鼠 140 只, 清洁级, 体质量 120-140 g, 购于中科院上海实验动物中心。动物自由进食与饮水, 在整个实验过程中房间定期消毒。

1.2 方法 将动物随机分为正常对照组 20 只, 不加处理, 自由进食与饮水; CCl₄ 模型组 30 只, CCl₄ 用花生油配成 400 ml/L, 初次剂量为 5 ml/kg, 以后为 2 ml/kg 皮下注射, 2 次 /wk, 共进行 12 wk。本组用于观察造模过程中, 肝组织纤维化进展情况。在 4, 6, 8, 12 wk 时, 分批处死, 每次随机 3 只, 观察肝组织学病理变化; 氧化苦参碱预防组 90 只, 低剂量组 30 只, 中剂量组 30 只, 高剂量组 30 只, 在注射 CCl₄ 的同时口服氧化苦参碱, 分别为 30, 60 和 100 mg/kg, 1 次 /d, 共进行 12 wk。灌胃给药容积为 10 ml/kg。动物处死后取右叶肝组织, 用 40 g/L 中性甲醛溶液固定, 经系列乙醇脱水、二甲苯透明后, 石蜡包埋。切成 5 μm 厚切片。HE 染色后, 光镜下观察肝纤维化程度。肝炎症活动度和纤维化程度按 1995 年全国诊断标准进行。免疫组织化学根据 S-P 免疫组化试剂盒说明进行。检测肝组织内 I, III 和 IV 型胶原表达。光镜下观察, 棕褐色为表达阳性。着色面积(1/3 为+), 1/3 -2/3 为(++), 2/3 为(+++)。40 ml/L

戊二醛固定后的肝组织, 经锇酸后固定, 包埋后, 制成 70 nm 厚超薄切片, 铅铂双染色后, 透射电镜检查。

统计学处理 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。统计分析采用 SAS 软件包进行, 组间比较采用方差分析, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

氧化苦参碱预防各剂量组未见腹水发生, 死亡情况分别为: 低剂量组 1 只, 中剂量组 3 只, 高剂量组 2 只, 预防对照组 7 只。大鼠 CCl₄ 注射后短期出现兴奋症状, 表现为活动增加, 奔跑等, 而后为抑制症状, 表现为活动减少、团缩, 全身被毛稀疏无光泽。从症状程度来看, 预防组明显轻于对照组。预防对照组大鼠体质量获得较氧化苦参碱预防低、中和高剂量组显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。肝质量 / 体质量比值显著升高, 而氧化苦参碱预防组显著降低($P < 0.01$), 并随氧化苦参碱剂量增大有降低趋势(表 1)。

2.1 组织学检查 氧化苦参碱预防组较对照组肝纤维化程度显著改善, 氧化苦参碱中、高剂量组肝纤维化程度轻于氧化苦参碱低剂量组。氧化苦参碱正常对照组肝脏无明显改变。氧化苦参碱预防组肝纤维化程度较对照组明显减轻($P < 0.01$), 中和高剂量组略好于低剂量组($P > 0.05$)。

免疫组织化学检查氧化苦参碱对照组 I, III, IV 型胶原表达均显著增加, 明显高于氧化苦参碱预防各剂量组($P < 0.01$)(表 2)。预防对照组 I 型胶原主要分布在纤维隔, III 和 IV 型胶原在 Disse 间隙也非常明显, 形成肝窦基底膜, 显示典型的肝窦毛细血管瘤化。III 和 IV 型胶原在预防低剂量组大鼠肝窦内沉积较少, 未见典型的肝窦毛细血管瘤化形成。中、高剂量组 I、III 和 IV 型胶原沉积显著低于低剂量组(图 1, 2)。电镜下见氧化苦参

表 1 各组动物的一般情况

组分	n	体质量增加值(g)	肝质量 / 体质量	肝纤维化分期				
				S0	S1	S2	S3	S4
正常对照	20	230±15	0.033±0.001	20				
预防对照	23	78±26 ^b	0.048±0.002 ^a	0	0	2	7	14
预防低剂量	29	133±18 ^a	0.039±0.002 ^b	0	2	6	14	7
预防中剂量	27	156±27 ^b	0.038±0.002 ^b	0	4	10	9	4
预防高剂量	28	151±29 ^b	0.037±0.001 ^b	1	5	12	8	2

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$, vs 预防组。

表 2. 氧化苦参碱对 I, III 和 IV 型胶原表达的影响

组分	n	I				II				III			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++
对照组	23	0	2	5	16	0	0	5	18	0	1	6	16
低剂量	29	2	6	13	8	1	4	18	6	3	7	14	5
中剂量	27	1	8	14	4	3	10	11	3	3	8	11	5
高剂量	28	2	10	13	3	3	12	9	4	2	11	12	3

碱预防对照组肝细胞胞质疏松, 并有胶原纤维形成, 肝血窦纤维化及闭塞, 血窦壁下可见基底膜样物质, 而氧化苦参碱预防组病变程度较对照组显著减轻(图3, 4).

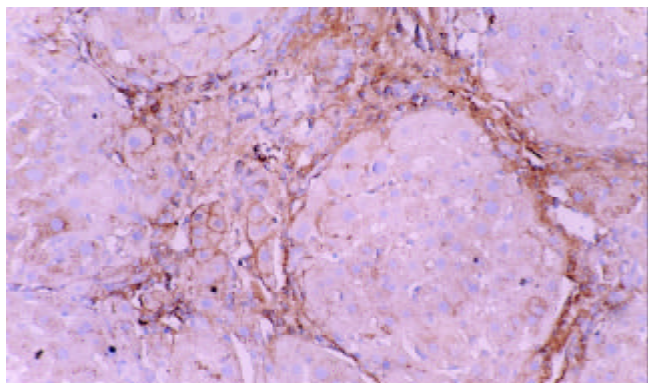


图1 对照组肝脏I型胶原免疫组化染色 $\times 200$.

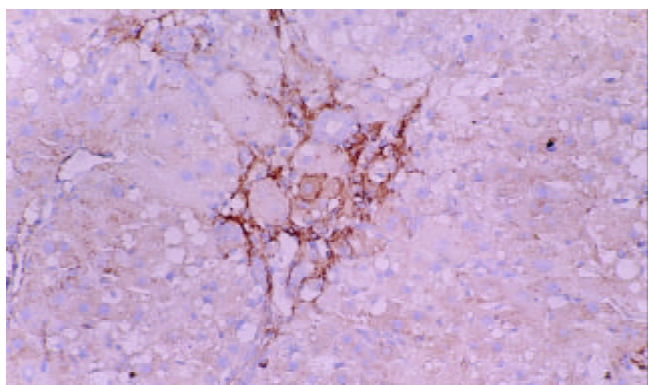


图2 氧化苦参碱中剂量组肝组织I型胶原免疫组化染色 $\times 200$.



图3 对照组肝细胞胞质疏松, 并有胶原纤维形成 EM $\times 8\ 000$.

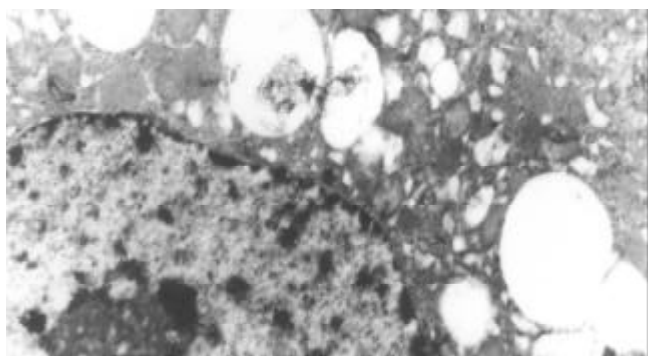


图4 氧化苦参碱中剂量组肝细胞胞质疏松, 无胶原纤维形成 EM $\times 21\ 000$.

3 讨论

苦参类生物碱有抗肝纤维化作用^[1-5], 在抗肝损伤方面具有良好的药理活性日益引起人们对苦参类生物碱的重视和兴趣. 肝纤维化是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)在肝内大量沉积造成的, 他是各种慢性肝损伤向肝硬化发展的必经阶段, 一旦发生很难逆转, 现阶段对肝纤维化的防治尚缺乏有效措施, 如何寻找有效的抗肝纤维化药物已成为目前亟待解决的问题^[16-21]. ECM的沉积增加及降解减少是肝纤维化形成的基础, 肝内ECM成分主要包括以下三类: 胶原、非胶原性糖蛋白及蛋白多糖, 而胶原是最主要的成分. 在肝脏内发现的胶原至少有近十种, 其中以I、III型为主, 约各占正常肝脏胶原的40%和50%. I型和III型胶原主要分布于肝包膜、汇管区、血管壁. 肝纤维化时, 胶原含量增加47倍, 早期以III型胶原为主, 晚期则以I型为主; IV型胶原为基底膜胶原, 过多沉积引起肝窦毛细血管化, 影响肝内外物质交换, 加重肝功能损害^[22-25]. 本文组织学检查结果发现对照组肝脏炎症和纤维化程度明显高于氧化苦参碱预防组, 免疫组织化学检测显示预防对照组大鼠肝内有大量I、III和IV型胶原沉积, 其中III型和IV型胶原的沉积形成肝窦毛细血管化, 而氧化苦参碱预防组肝内胶原沉积较少, 无明显的肝窦毛细血管化形成; 此外, 电镜学检查显示氧化苦参碱预防组肝细胞损伤程度亦较对照组显著减轻. 这些结果说明口服氧化苦参碱可减少CCl₄诱导的大鼠肝纤维化组织中胶原纤维的表达, 同时有保护肝细胞的作用, 对肝纤维化的发生有预防作用. 肝星状细胞是肝纤维化发生的主要效应细胞, 其激活和增生是肝纤维化发生的基础, 因此抑制肝星状细胞的活化和增生是治疗肝纤维化的方向^[17, 18, 21, 26-32]. 我们既往的研究亦证明了氧化苦参碱可抑制肝星状细胞的增生及产生ECM的作用, 在临床上有研究报道氧化苦参碱可用于治疗慢性病毒性肝炎肝纤维化^[1, 2], 组织病理学也证明其有减轻肝纤维化的作用, 已应用于临床. 尽管目前有不少报道氧化苦参碱有抗肝纤维化作用, 但其确切机制尚待进一步研究.

4 参考文献

- 1 陆伦根, 曾民德, 茅益民, 李继强, 万谟彬, 李成忠, 陈成伟, 傅青春, 王吉耀, 余为民, 蔡雄, 叶军, 周霞秋, 王晖, 巫善明, 唐美芳, 朱金水, 陈维雄, 张惠泉. 氧化苦参碱胶囊治疗慢性乙型病毒性肝炎的随机、双盲、安慰剂对照多中心临床研究(I). 肝脏 2002; 7:218-221
- 2 茅益民, 曾民德, 陆伦根, 李继强, 万谟彬, 李成忠, 陈成伟, 傅青春, 王吉耀, 余为民, 蔡雄, 叶军, 周霞秋, 王晖, 巫善明, 唐美芳, 朱金水, 陈维雄, 张惠泉. 氧化苦参碱胶囊治疗慢性病毒性肝炎肝纤维化的随机、双盲、安慰剂对照的多中心临床研究(II). 肝脏 2002; 7:222-225
- 3 杨文卓, 曾民德, 范竹萍, 茅益民, 宋育林, 贾一韬, 陆伦根, 陈成伟, 彭延申, 朱红音. 氧化苦参碱防治半乳糖胺诱导大鼠肝纤维化的实验研究. 中华肝脏病杂志 2002; 10:193-196
- 4 陈紫喧, 李继强, 曾民德, 陆伦根, 邱德凯, 茅益民, 范竹萍, 华静. 氧化苦参碱抗丙型肝炎病毒的体外实验研究. 中华肝脏病杂志 2001; 9(增刊):12-14
- 5 李继强, 陈紫喧, 曾民德, 陆伦根, 邱德凯, 茅益民, 范竹萍, 华静.

- 氧化苦参碱抗乙型肝炎病毒的体外实验研究. *中华消化杂志* 2001;21:550-552
- 6 Liu J, Manheimer E, Tsutani K, Gluud C. Medicinal herbs for hepatitis C virus infection: a Cochrane hepatobiliary systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2003;98:538-544
 - 7 Chen YX, Mao BY, Jiang JH. Relationship between serum load of HBV-DNA and therapeutic effect of oxymatrine in patients with chronic hepatitis B. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 2002;22:335-336
 - 8 Wang ML, Zhou QL, Wang BX. Studies on metabolism of oxymatrine by human intestinal bacteria. *Zhongguo Zhongyao Zazhi* 2001;26:272-274
 - 9 Dong Y, Xi H, Yu Y, Wang Q, Jiang K, Li L. Effects of oxymatrine on the serum levels of T helper cell 1 and 2 cytokines and the expression of the S gene in hepatitis B virus S gene transgenic mice: a study on the anti-hepatitis B virus mechanism of oxymatrine. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:1299-1306
 - 10 Yu YY, Wang QH, Zhu LM, Zhang QB, Xu DZ, Guo YB, Wang CQ, Guo SH, Zhou XQ, Zhang LX. A clinical research on oxymatrine for the treatment of chronic hepatitis B. *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2002;10:280-281
 - 11 Xiang X, Wang G, Cai X, Li Y. Effect of oxymatrine on murine fulminant hepatitis and hepatocyte apoptosis. *Chin Med J* 2002;115:593-596
 - 12 Chen XS, Wang GJ, Cai X, Yu HY, Hu YP. Inhibition of hepatitis B virus by oxymatrine in vivo. *World J Gastroenterol* 2001;7:49-52
 - 13 Wang BE. Treatment of chronic liver diseases with traditional Chinese medicine. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;(15 Suppl):E67-70
 - 14 Li C, Luo J, Li L, Cheng M, Huang N, Liu J, Waalkes MP. The collagenolytic effects of the traditional Chinese medicine preparation, Han-Dan-Gan-Le, contribute to reversal of chemical-induced liver fibrosis in rats. *Life Sci* 2003;72:1563-1571
 - 15 Shi JJ, Miao F, Liu FL. Therapeutic effect of medicinal herbs and western drugs on hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 1998;4(Suppl 2):61-62
 - 16 Cheng ML, Wu YY, Huang KF, Luo TY, Ding YS, Lu YY, Liu RC, Wu J. Clinical study on the treatment of liver fibrosis due to hepatitis B by IFN α -1 and traditional medicine preparation. *World J Gastroenterol* 1999;5:267-269
 - 17 Lu LG, Zeng MD, Li JQ, Hua J, Fan JG, Fan ZP, Qiu DK. Study on the role of lipid in proliferation and activation of rat hepatic stellate cells. *World J Gastroenterol* 1998;4:497-499
 - 18 Lu LG, Zeng MD, Li JQ, Hua J, Fan JG, Fan ZP, Qiu DK. Study on the role of (II) free fatty acids in proliferation of rat hepatic stellate cells. *World J Gastroenterol* 1998;4:500-502
 - 19 姜慧卿, 张晓岚. 肝纤维化的发生机制. *世界华人消化杂志* 2000;8:687-689
 - 20 白文元, 姚希贤, 冯丽英. 肝纤维化的研究现状. *世界华人消化杂志* 2000;8:1267-1268
 - 21 Iredale JP. Hepatic stellate cell behavior during resolution of liver injury. *Semin Liver Dis* 2001;21:427-436
 - 22 Benyon RC, Arthur MJ. Extracellular matrix degradation and the role of hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001;21:373-384
 - 23 Kang HC, Nan JX, Park PH, Kim JY, Lee SH, Woo SW, Zhao YZ, Park EJ, Sohn DH. Curcumin inhibits collagen synthesis and hepatic stellate cell activation in-vivo and in-vitro. *J Pharm Pharmacol* 2002;54:119-126
 - 24 Gaca MD, Zhou X, Benyon RC. Regulation of hepatic stellate cell proliferation and collagen synthesis by proteinase-activated receptors. *J Hepatol* 2002;36:362-369
 - 25 Williams EJ, Gaca MD, Brigstock DR, Arthur MJ, Benyon RC. Increased expression of connective tissue growth factor in fibrotic human liver and in activated hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2000;32:754-761
 - 26 Gaca MD, Pickering JA, Arthur MJ, Benyon RC. Human and rat hepatic stellate cells produce stem cell factor: a possible mechanism for mast cell recruitment in liver fibrosis. *J Hepatol* 1999;30:850-858
 - 27 Williams EJ, Benyon RC, Trim N, Hadwin R, Grove BH, Arthur MJ, Unemori EN, Iredale JP. Relaxin inhibits effective collagen deposition by cultured hepatic stellate cells and decreases rat liver fibrosis in vivo. *Gut* 2001;49:577-583
 - 28 Shen H, Huang GJ, Gong YW. Effect of transforming growth factor beta and bone morphogenetic proteins on rat hepatic stellate cell proliferation and trans-differentiation. *World J Gastroenterol* 2003;9:784-787
 - 29 Bridle KR, Crawford DH, Ramm GA. Identification and characterization of the hepatic stellate cell transferrin receptor. *Am J Pathol* 2003;162:1661-1667
 - 30 Shen H, Zhang M, Minuk GY, Gong Y. Different effects of rat interferon alpha, beta and gamma on rat hepatic stellate cell proliferation and activation. *BMC Cell Biol* 2002;3:9
 - 31 Lang A, Schoonhoven R, Tuvia S, Brenner DA, Rippe RA. Nuclear factor kappaB in proliferation, activation, and apoptosis in rat hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2000;33:49-58
 - 32 Washington K, Wright K, Shyr Y, Hunter EB, Olson S, Raiford DS. Hepatic stellate cell activation in nonalcoholic steatohepatitis and fatty liver. *Hum Pathol* 2000;31:822-828



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

