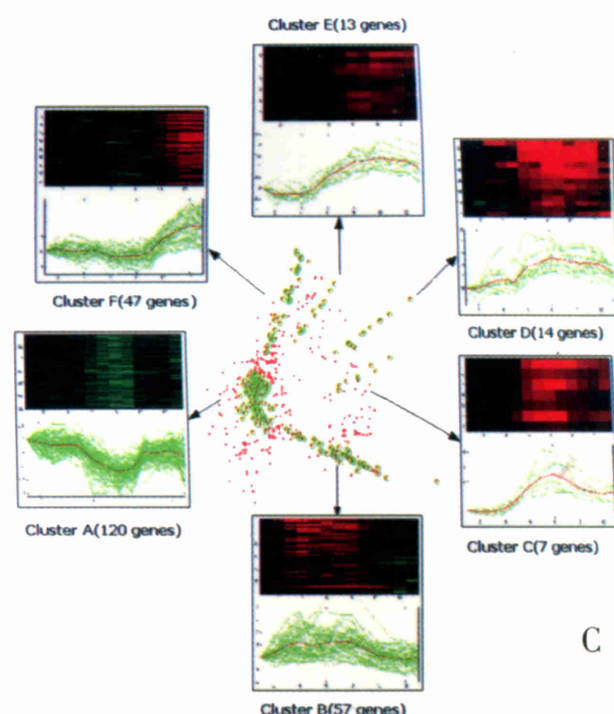
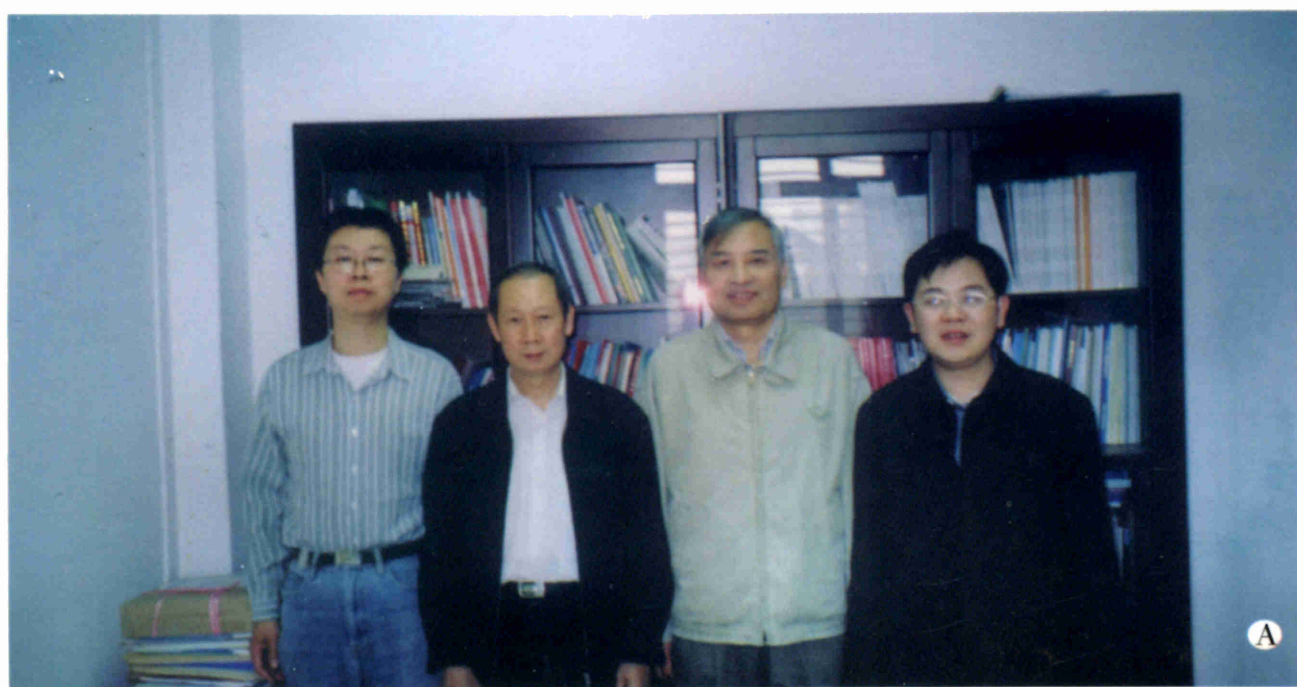


世界华人消化杂志®

**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

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

王如涛, 陈颖伟, 卫新革, 徐芹芳, 李定国, 上海第二医科大学附属新华医院消化内科 上海市 200092

王如涛, 男, 1949-11-07 生, 上海市人, 汉族, 1982年毕业于上海第二医科大学, 1982年至今在上海第二医科大学附属新华医院消化内科工作, 副主任医师, 长期从事肝纤维化的临床和基础研究。

项目负责人: 李定国, 200092, 上海市控江路 1665 号, 上海第二医科大学附属新华医院消化内科。 dingguo_li@hotmail.com

电话: 021-65790000-4036 传真: 021-55571294

收稿日期: 2002-08-17 接受日期: 2002-09-05

Comparative study of anti-hepatofibrotic effect of tetrandrine, rhubarb and dipyrindamole

Ru-Tao Wang, Ying-Wei Chen, Xin-Ge Wei, Qin-Fang Xu, Ding-Guo Li

Ru-Tao Wang, Ying-Wei Chen, Xin-Ge Wei, Qin-Fang Xu, Ding-Guo Li, Department of Gastroenterology, Xinhua Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai, 200092, China

Correspondence to: Dr. Ding-Guo Li, Department of Gastroenterology, Xinhua Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai, 200092, China. dingguo_li@hotmail.com

Received: 2002-08-17 Accepted: 2002-09-05

Abstract

AIM: To study the antihepatofibrotic mechanism of tetrandrine, rhubarb and dipyrindamole.

METHODS: The experimental hepatic fibrosis was induced by subcutaneous injection of CCl₄. The three drugs were administered to male Sprague-Dawley rats by intragastric infusion respectively. Liver function test was performed by enzyme kinetics and the extracellular matrix (ECM) contents were determined by radioimmunoassay. Pathological changes of liver tissues were detected by HE and VG staining, meanwhile, ultra micro-structure changes were observed by electron microscope in randomly selected samples.

RESULTS: All of the three drugs could improve the liver function in liver fibrosis, reduce the contents of ECM and the degree of liver fibrosis. There was no significant difference among the three drugs.

CONCLUSION: Tetrandrine, rhubarb and dipyrindamole could protect hepatocytes, inhibit the synthesis of ECM, and thereby could prevent the development of liver fibrosis and cirrhosis in the experimental animal models.

Wang RT, Chen YW, Wei XG, Xu QF, Li DG. Comparative study of anti-hepatofibrotic effect of tetrandrine, rhubarb and dipyrindamole. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2003;11(10):1492-1496

摘要

目的: 观察并比较粉防己碱(tetrandrine, tet)、大黄与潘生

丁对实验性肝纤维化的影响, 探讨其可能的作用机制。

方法: 四氯化碳皮下注射法制备大鼠肝纤维化模型, 分别给予不同剂量的药物灌胃, 酶动力法测定肝功能指标, 放免法测定细胞外基质(extracellular matrix, ECM)水平, HE、VG 染色和电镜检测病理形态学改变。

结果: 三种药物可不同程度地改善肝纤维化时的肝功能状态, 降低ECM 含量, 降低肝纤维化程度, 以小剂量Tet、大剂量大黄和小剂量潘生丁效果最显著。药物间比较无显著差异。

结论: Tet、大黄和潘生丁均可保护肝细胞, 抑制ECM 合成, 具有防治实验性肝纤维化和肝硬化的作用。

王如涛, 陈颖伟, 卫新革, 徐芹芳, 李定国. 粉防己碱、大黄与潘生丁抗肝纤维化作用比较. 世界华人消化杂志 2003;11(10):1492-1496
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1492.asp>

0 引言

肝纤维化与肝硬化的治疗一直是医学界的难题。近年来, 我们曾就粉防己碱(tetrandrine, tet)对肝纤维化的防治作用进行了一系列的研究。研究表明: Tet 能保护肝细胞及各种细胞器, 降低血清透明质酸(hyaluronic acid, HA)、Ⅲ型前胶原(procollagen, PC Ⅲ)水平, 阻遏肝脏贮脂细胞的增生转化, 并能在转录水平上抑制胶原合成, 减少胶原沉积, 从而具有良好的抗肝纤维化作用^[1]。然而, 大剂量的Tet 毒性较强, 且其中毒剂量与治疗剂量相当接近, 因而限制了Tet 在临床的推广应用。因此, 寻找更安全有效的抗肝纤维化药物是现今治疗肝纤维化的当务之急。文献报道, 大黄和潘生丁均能保护肝细胞, 并具有明显的抗脂质过氧化作用^[2, 3]。本研究中, 我们分别观察和比较Tet、大黄与潘生丁对实验性肝纤维化的影响, 并探讨其可能的作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料 动物: ♂ SD 大鼠, 体重 250 g 左右, 购自中国科学院上海实验动物中心。药物和试剂: Tet、潘生丁: 浙江金华第三制药厂产品; 生大黄粉: 上海童涵春堂国药号; 羟脯氨酸(hydroxyproline, HYP): 中国科学院上海生物化学研究所产品; HA、层粘连蛋白(laminin, LN)和PC Ⅲ放免测定试剂盒: 海军上海医学研究所产品。主要仪器: 自动生化分析仪: 日本岛津公司产品; MJ-182 型放射免疫计数器: 中国科学院上海原子核研究所四环

仪器厂产品; UV-Vis7530 型分光光度计: 上海分析仪器厂产品; 普通光学显微镜: 日本OLYMPUS公司产品; H-500 透射电镜: 日本 HITACHI 公司产品。

1.2 方法 实验分组及处理: 110 只 ♂ SD 大鼠, 随机分为 I 组: 正常对照组; II 组: 模型对照组; III 组: Tet 治疗组(大剂量组: 40 mg/kg; 中剂量组: 20 mg/kg; 小剂量组: 10 mg/kg); IV 组: 大黄治疗组(大剂量组: 1 000 mg/kg; 中剂量组: 500 mg/kg; 小剂量组: 250 mg/kg); V 组: 潘生丁治疗组(大剂量组: 12 mg/kg; 中剂量组: 6 mg/kg; 小剂量组: 3 mg/kg)。共 11 个实验组, 每组 10 只大鼠。模型建立采用经 SD 大鼠的皮下注射 40% CCl₄, 剂量为 0.3 ml/kg (首剂加倍), 3d/次, 共 15 次; 正常对照组则以同样方法注射等量的精制橄榄油。造模结束后第 2 d 起, 给予模型治疗组不同剂量的 Tet、大黄或潘生丁混悬剂分别灌胃, 1 次/d, 共 42 次; 模型对照组则予以等量的 0.5% 羧甲基纤维素混悬剂按同样要求灌胃。治疗结束后, 处死动物, 分别取血清和肝组织进行各项测定。肝功能系列测定采用酶试剂法, 自动生化分析仪检测。细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的检测: (1)肝组织 HYP 含量测定: 参照郑少雄法^[4]; (2)血清 HA、LN 及 PCIII 含量测定: 采用放免法, 按 HA、LN 及 PCIII 放免分析测定试剂盒说明书操作。病理形态学检测采用 HE 常规染色、VG 胶原染色, 并进行肝纤维化分级^[5, 6]; 透射电镜下观察比较各组大鼠超

微结构变化。

统计学处理 计量资料采用方差分析; 计数资料采用 Ridit 检验。

2 结果

2.1 Tet、大黄与潘生丁对肝纤维化大鼠肝功能的影响与正常对照组相比, 模型对照组大鼠血清 ALT、AST 及 ALP 水平都明显升高($P < 0.01$); 血清 ALB 及 TBIL 水平则无明显变化($P > 0.05$)。三种药物各剂量治疗组的血清 ALT、ALP 水平均显著下降($P < 0.01-0.05$); 大黄各剂量组间比较无统计学差异, Tet 和潘生丁则均以小剂量效果最优; 血清 AST 水平在 Tet 大、小剂量组及潘生丁各剂量组中亦明显降低。三种药物比较, 血清 ALT 下降程度以小剂量 Tet 和小剂量潘生丁为优, 而血清 ALP 下降程度在三种药物九个剂量组均无统计学差异, 表 1-3。

2.2 Tet、大黄与潘生丁对肝纤维化大鼠 ECM 的影响与正常对照组相比, 肝纤维化模型组肝组织 HYP 含量及血清 HA、LN 及 PCIII 含量均显著升高($P < 0.01$); Tet、大黄与潘生丁各剂量组能不同程度地降低这四种指标水平, 分别以 Tet 小剂量、大黄大剂量和潘生丁小剂量最为有效($P < 0.05-0.01$)。此三者相比, HYP 下降以小剂量潘生丁最明显, 而对血清 HA、LN 及 PCIII 的影响则以小剂量 Tet 最有效, 表 4-9。

表 1 Tet 对肝纤维化大鼠肝功能的影响

	ALT(μ l)	AST(μ l)	AKP(μ l)	γ -GT(μ l)	A1b(g/l)	TBIL(μ mmol/l)
正常对照组	59 \pm 13	282 \pm 47	165 \pm 77	0.83 \pm 0.7	40 \pm 2.7	18.5 \pm 12.0
模型对照组	148 \pm 54 ^b	367 \pm 43 ^b	480 \pm 195 ^b	3.67 \pm 2.7	46.7 \pm 7.0	18.3 \pm 4.6
模型治疗组						
大剂量	89 \pm 9 ^d	287 \pm 34 ^d	227 \pm 70 ^d	6.0 \pm 3.0	39.7 \pm 4.1	16.8 \pm 6.0
中剂量	79 \pm 22 ^d	312 \pm 72	170 \pm 54 ^d	2.0 \pm 2.3	41.5 \pm 3.6	17.2 \pm 5.8
小剂量	62 \pm 16 ^d	306 \pm 34 ^a	205 \pm 45 ^d	1.5 \pm 0.9	44.7 \pm 5.3	10.3 \pm 2.3

^b $P < 0.01$ vs 正常对照组, ^a $P < 0.05$ vs 模型对照组, ^d $P < 0.01$ vs 模型对照组。

表 2 大黄对肝纤维化大鼠肝功能的影响

	ALT(μ l)	AST(μ l)	AKP(μ l)	γ -GT(μ l)	A1b(g/l)	TBIL(μ mmol/l)
正常对照组	59 \pm 13	282 \pm 47	165 \pm 77	0.83 \pm 0.7	46 \pm 2.7	18.5 \pm 12.0
模型对照组	148 \pm 54 ^b	367 \pm 43 ^b	480 \pm 195 ^b	3.67 \pm 2.7	46.7 \pm 7.0	18.3 \pm 4.6
模型治疗组						
大剂量	87 \pm 11 ^d	382 \pm 55	201 \pm 36 ^d	2.0 \pm 0.8	45.6 \pm 6.5	18.1 \pm 3.1
中剂量	92 \pm 24 ^a	329 \pm 80	193 \pm 38 ^d	2.25 \pm 0.5	40 \pm 4.7	17.9 \pm 4.2
小剂量	97 \pm 20 ^a	398 \pm 102	189 \pm 41 ^a	2.78 \pm 0.7	39.5 \pm 3.5	17.7 \pm 8.4

^b $P < 0.01$ vs 正常对照组, ^a $P < 0.05$ vs 模型对照组, ^d $P < 0.01$ vs 模型对照组。

表 3 潘生丁对肝纤维化大鼠肝功能的影响

	ALT(μ l)	AST(μ l)	AKP(μ l)	γ -GT(μ l)	A1b(g/l)	TBIL(μ mmol/l)
正常对照组	59 \pm 13	282 \pm 47	165 \pm 77	0.83 \pm 0.7	40 \pm 2.7	18.5 \pm 12.0
模型对照组	148 \pm 54 ^b	367 \pm 43 ^b	480 \pm 195 ^b	3.67 \pm 2.7	46.7 \pm 7.0	18.3 \pm 4.6
模型治疗组						
大剂量	101 \pm 36 ^d	304 \pm 56 ^a	196 \pm 41 ^d	6.0 \pm 3.0	43.2 \pm 1.8	11.8 \pm 2.8
中剂量	74 \pm 37 ^d	303 \pm 61	170 \pm 15 ^d	2.0 \pm 2.3	45 \pm 5.2	10.1 \pm 2.1
小剂量	62 \pm 19 ^d	308 \pm 42 ^a	152 \pm 21 ^d	1.5 \pm 0.9	45.3 \pm 5.7	12.6 \pm 3.9

^b $P < 0.01$ vs 正常对照组, ^a $P < 0.05$ vs 模型对照组, ^d $P < 0.01$ vs 模型对照组。

表4 Tet 对大鼠 ECM 的影响

	HYP($\mu\text{g/g}$)	PC III ($\mu\text{g/l}$)	HA($\mu\text{g/l}$)	LN($\mu\text{g/l}$)
正常对照组	709 \pm 195	15 \pm 3	36 \pm 9	31 \pm 11
模型对照组	1 765 \pm 509 ^b	35 \pm 8 ^b	119 \pm 23 ^b	77 \pm 17 ^b
模型治疗组				
大剂量	1 298 \pm 234 ^a	33 \pm 12	103 \pm 19	48 \pm 19 ^d
中剂量	1 062 \pm 203 ^d	28 \pm 8	43 \pm 19 ^d	42 \pm 16 ^d
小剂量	914 \pm 169 ^d	20 \pm 6 ^d	39 \pm 18 ^d	44 \pm 14 ^d

^bP < 0.01 vs 正常对照组, ^aP < 0.05 vs 模型对照组, ^dP < 0.01 vs 模型对照组.

表5 大黄对大鼠 ECM 的影响

	HYP($\mu\text{g/g}$)	PC III ($\mu\text{g/l}$)	HA($\mu\text{g/l}$)	LN($\mu\text{g/l}$)
正常对照组	709 \pm 195	15 \pm 3	36 \pm 9	31 \pm 11
模型对照组	1 765 \pm 509 ^b	35 \pm 8 ^b	119 \pm 23 ^b	77 \pm 17 ^b
模型治疗组				
大剂量	966 \pm 162 ^d	22 \pm 6 ^d	72 \pm 14 ^d	49 \pm 14 ^d
中剂量	1 109 \pm 195 ^d	28 \pm 8	86 \pm 16 ^d	61 \pm 16 ^a
小剂量	1 297 \pm 251 ^a	32 \pm 7	105 \pm 22	68 \pm 16

^bP < 0.01 vs 正常对照组, ^aP < 0.05 vs 模型对照组, ^dP < 0.01 vs 模型对照组.

表6 潘生丁对大鼠 ECM 的影响

	HYP($\mu\text{g/g}$)	PC III ($\mu\text{g/l}$)	HA($\mu\text{g/l}$)	LN($\mu\text{g/l}$)
正常对照组	709 \pm 195	15 \pm 3	36 \pm 9	31 \pm 11
模型对照组	1765 \pm 509 ^b	35 \pm 8 ^b	119 \pm 23 ^b	77 \pm 17 ^b
模型治疗组				
大剂量	1 067 \pm 323 ^d	31 \pm 8	81 \pm 16 ^d	68 \pm 11
中剂量	926 \pm 120 ^d	27 \pm 8 ^a	94 \pm 21 ^d	65 \pm 9
小剂量	882 \pm 161 ^a	24 \pm 9 ^d	98 \pm 16 ^d	60 \pm 11 ^a

^bP < 0.01 vs 正常对照组, ^aP < 0.05 vs 模型对照组, ^dP < 0.01 vs 模型对照组.

表7 Tet 对大鼠肝纤维化程度的影响

	<i>n</i>	0	I	II	III	IV	U 值
正常对照组	10	10	0	0	0	0	-
模型对照组	10	0	1	1	3	5	-
模型治疗组							
大剂量	10	0	1	1	5	3	0.62
中剂量	10	0	4	3	1	2	1.70
小剂量	10	0	5	3	1	1	2.48 ^a

^aP < 0.05 vs 模型组.

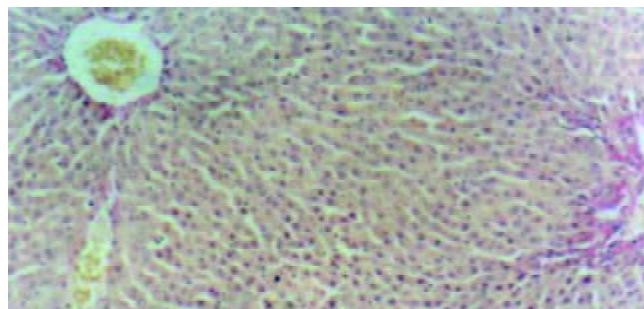
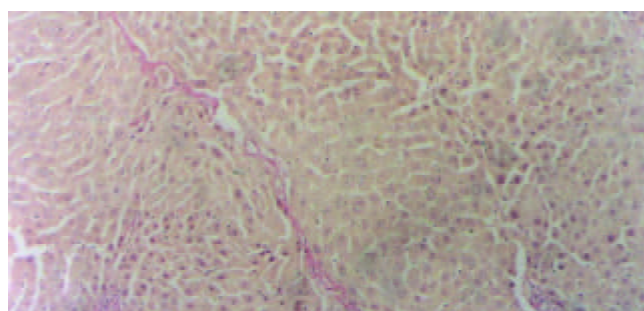
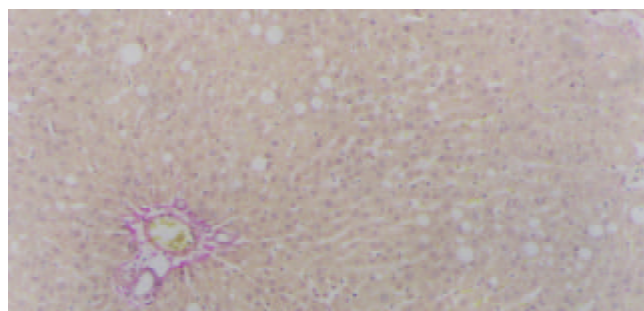
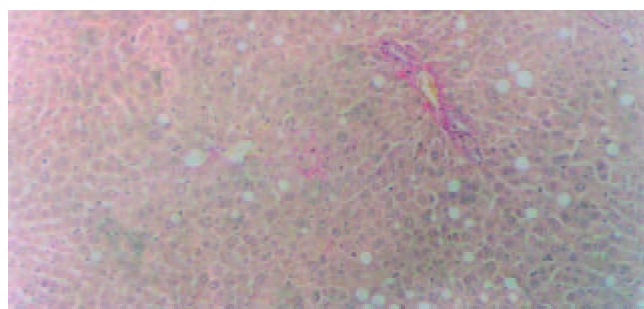
表8 大黄对大鼠肝纤维化程度的影响

	<i>n</i>	0	I	II	III	IV	U 值
正常对照组	10	10	0	0	0	0	-
模型对照组	10	0	1	1	3	5	-
模型治疗组							
大剂量	10	0	5	2	2	1	2.32 ^a
中剂量	10	0	5	2	1	2	2.01 ^a
小剂量	10	0	2	2	3	3	1.01

^aP < 0.05 vs 模型组.

表9 潘生丁对大鼠肝纤维化程度的影响

	<i>n</i>	0	I	II	III	IV	U 值
正常对照组	10	10	0	0	0	0	-
模型对照组	10	0	1	1	3	5	-
模型治疗组							
大剂量	10	0	2	2	2	4	0.70
中剂量	10	0	4	2	2	2	1.78
小剂量	10	0	5	2	2	1	2.32 ^a

^aP < 0.05 vs 模型组.图1 正常对照组大鼠肝组织 VG 染色($\times 100$).图2 模型对照组大鼠肝组织 VG 染色($\times 100$).图3 小剂量潘生丁治疗组大鼠肝组织 VG 染色($\times 100$).图4 小剂量 Tel 治疗组大鼠肝组织 VG 染色($\times 100$).

2.3 Tet、大黄与潘生丁对肝纤维化大鼠病理形态学的影响。
2.3.1 光镜观察(图 1-4) 肝组织切片 HE 常规染色和 VG 胶原染色显示, 肝纤维化模型对照组大鼠肝组织中可见肝细胞脂肪变性, 坏死, 炎细胞浸润; 汇管区内胶原纤维沉积, Henny's 管增生; 纤维结缔组织明显增生, 纤维间隔增粗, 并有典型假小叶形成。模型治疗组大鼠肝组织纤维结缔组织增生程度减轻, 纤维间隔变细, 假小叶形成不明显, 尤以小剂量 Tet、大、中剂量的大黄和小剂量潘生丁为明显, 与模型对照组比较有显著性差异($P < 0.05$)。

2.3.2 电镜观察(图 5-8) 正常对照组大鼠肝细胞间紧密相连, 细胞内各种细胞器分布规律, 结构典型。血窦排列整齐, Disse 腔内可见肝贮脂细胞, 胞质内有脂滴。模型对照组大鼠肝组织中则出现典型的肝细胞损伤结构, 相邻肝细胞间隙增宽, 肝细胞变性坏死, 核固缩, 胞质内出现大小不等、分布不规则的脂滴。线粒体增生、肿胀及肥大, 内质网扩张, 出现脂褐素体和髓鞘样结构; 此外, 肝组织中还存在轻重不等的纤维化病变。内质网明显扩张, 内质网池有絮状和丝状蛋白样结构, 内皮细胞窗孔明显减少, 内皮侧有基底膜形成, 形成“裙边”样切面。肝窦毛细血管化, Disse 腔内可见较多成纤维细胞(活化的肝贮脂细胞), 且周围有大量胶原纤维沉积。汇管区内可出现大量的胶原纤维。

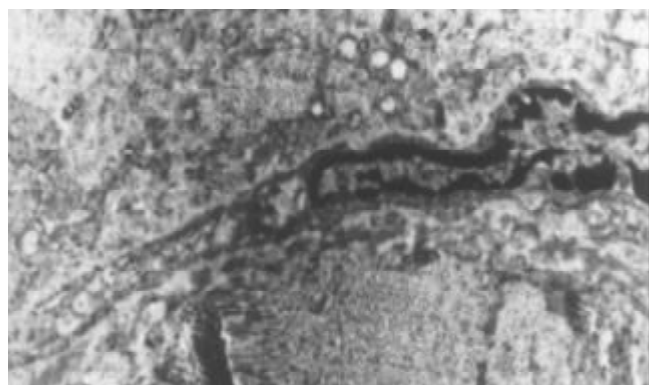


图5 模型对照组大鼠肝组织透射电镜($\times 5\ 000$)。

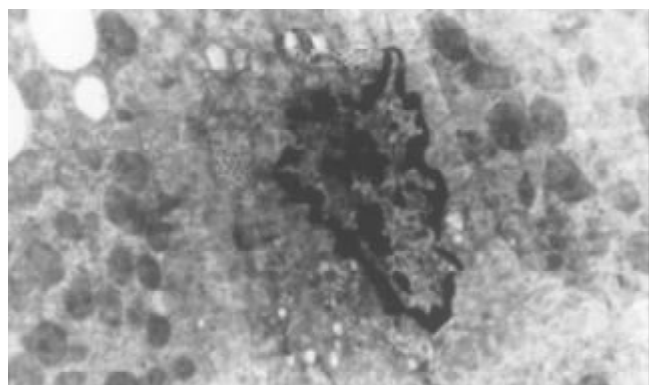


图6 大剂量大黄对照组大鼠肝组织透射电镜($\times 5\ 000$)。

Tet、大黄和潘生丁治疗组中, 肝细胞的损伤程度有不同程度的减轻, 肝细胞间隙较紧密, 胞质内脂肪小

滴减少, 细胞内结构趋向正常。肝纤维化病变不明显, 肝血窦和 Disse 腔内胶原纤维沉积及成纤维样细胞数量减少。

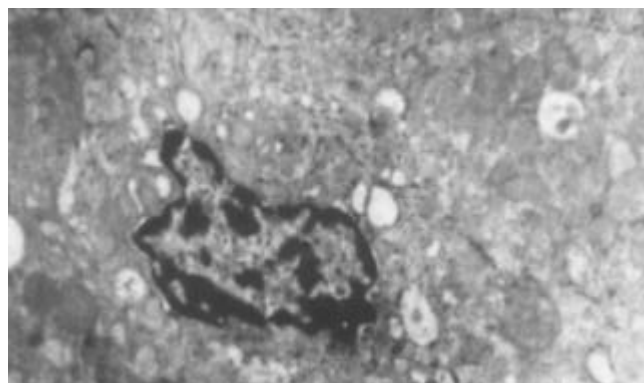


图7 小剂量 Tet 治疗组大鼠肝组织透射电镜($\times 5\ 000$)。

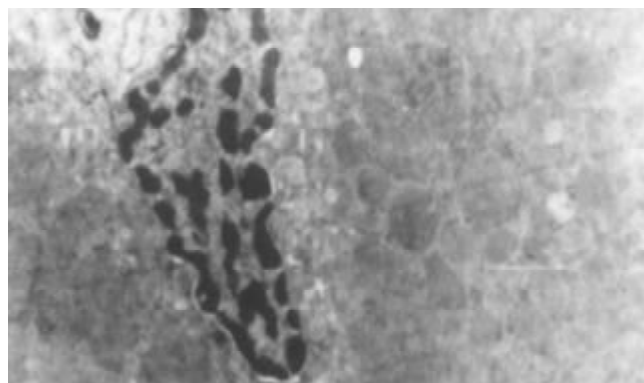


图8 小剂量潘生丁治疗组大鼠肝组织透射电镜($\times 5\ 000$)。

3 讨论

肝纤维化系多种慢性肝损伤的异常修复过程, 主要为细胞外胶原和其他基质成分的合成和降解失衡, 造成 ECM 在肝内过量生成和沉积。由于肝脏过度或异常的纤维结缔组织增生, 故使小叶结构发生紊乱, 肝内微循环障碍, 造成肝细胞功能进一步降低。因此, 抗肝纤维化的主要任务是减少慢性肝损伤过程中 ECM 在肝内的沉积量^[7]。

ECM 包括胶原、非胶原性糖蛋白及蛋白多糖三种主要成分。HYP 是胶原蛋白的主要成分, 约占胶原氨基酸总量的 13 %。肝组织内 HYP 含量的测定是衡量肝脏胶原组织代谢和判定抗肝纤维化疗效的重要指标^[8]。PC III 是 III 型胶原的前体, 其在血清中的水平可反映 III 型胶原的合成状态, 并与肝纤维化程度呈密切正相关^[9]。HA 是 ECM 中重要的蛋白多糖, 主要由肝贮脂细胞合成, 在窦状隙内皮细胞内降解。血清 HA 水平与肝纤维化的病理改变之间存在着良好的一致性^[10, 11], 对反映肝纤维化程度和肝内皮细胞功能具有较高的敏感性和准确性^[12]。LN 是 ECM 中的糖蛋白, 在肝纤维化时沉积于 Disse 腔, 参与肝窦毛细血管的形成^[13], 其血清含量变化在肝纤维化诊断和预后评估中均具有重要价值^[14]。本实验中发现, 三种药物各剂量治疗组中不仅有各项肝功能指标的改善, 而且肝组织 HYP 含量和血清 HA、

LN及PCⅢ含量均有不同程度的降低,以小剂量Tet、大剂量大黄和小剂量潘生丁最为有效.结果提示,这三种药物能对抗CCl₄所致的肝细胞损伤,减少肝纤维化时ECM的沉积,从而具有抗肝纤维化的作用.

本研究中HE常规染色显示,模型对照组大鼠肝组织中可见肝细胞脂肪变性坏死,炎细胞浸润,汇管区扩大,Henny's管增生;VG胶原染色则显示,汇管区内红色的胶原纤维明显增生,纤维间隔增粗,并有典型假小叶形成.模型治疗组大鼠肝组织纤维结缔组织增生程度减轻,纤维间隔变细,假小叶形成不明显,尤以小剂量Tet、大、中剂量大黄和小剂量潘生丁模型治疗组为明显,与模型对照组比较有显著性差异($P < 0.05$),但这四者之间的变化则无统计学意义($P > 0.05$).实验结果进一步证实了Tet、大黄和潘生丁的抗大鼠肝纤维化作用.

业已证实,肝脏贮脂细胞是肝脏发生纤维化的关键细胞.在正常状态下,其主要功能为储存和代谢维生素A,仅合成与分泌少量的ECM及有一定的产生胶原酶的能力.在肝损伤时,贮脂细胞大量增生并发生表型改变,转化为肌成纤维母细胞,产生除V型胶原以外几乎所有的ECM成分^[15].贮脂细胞的增生转化受多种因素调节,其中,血小板源生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)是最重要的细胞因子之一^[16, 17].体外研究发现, Tet能明显抑制肝贮脂细胞的增生与转化;阻断PDGF对肝贮脂细胞的激活作用;可呈浓度和时间依赖性地抑制成纤维细胞地生长和增生^[18-21].有文献报道,肝脏Kupper's细胞的活化可刺激肝贮脂细胞的增生和转化,而大黄可剂量依赖性地抑制肝脏Kupper's细胞的活化^[22];近年来国外研究认为,潘生丁在肝损伤时能抑制血小板的聚集,减少PDGF的释放,从而影响PDGF对贮脂细胞的激活.因此,我们推测,这三种药物抗肝纤维化作用可能与他们在不同环节抑制肝贮脂细胞增生转化有关.

本实验中,三种药物之间的疗效无显著差异.我们设想,药物的联合应用是否可以提高疗效?而联合应用时各种药物的剂量又该如何设定?这些问题均有待于进一步研究.

4 参考文献

- 1 李定国, 陆汉明, 陈颖伟. 汉防己甲素抗肝纤维化研究进展. 世界华人消化杂志 1999;7:171-172
- 2 吴英良, 曹颖林, 时向群, 史逸达. 大黄对小鼠肝脏脂质过氧化的抑制作用. 中国中药杂志 1996;21:240-242
- 3 Perez-Alvarez V, Bobadilla-Lugo RA, Muriel P, Favari L, Villanueva-Lopez C. Effects of leukotriene synthesis inhibition on acute liver damage induced by carbon tetrachloride. *Pharmacology* 1993;47:330-336
- 4 郑少雄, 蔡文仪, 邱明才, 苏学良. 血尿羟脯氨酸测定的方法改进. 中华医学检验杂志 1983;6:133-136
- 5 Schvarcz R, Glaumann H, Weiland O. Survival and histological resolution of fibrosis in patients with autoimmune chronic active hepatitis. *J Hepatol* 1993;18:15-23
- 6 翟为溶, 王泰龄, 周晓军, 张泰和. 慢性肝炎的诊断、分级和分期. 中华消化杂志 1996;16:277-280
- 7 程明亮, 刘三都. 肝纤维化的基础研究及临床. 第1版. 北京:人民卫生出版社, 1996:1-10
- 8 车建途, 陆汉明, 李定国, 王秀玲, 陈强. 硝苯啶对大鼠肝纤维化肝透明质酸、羟脯氨酸及氨基葡萄糖苷酶的影响. 中国医学科学院学报 1994;16:35-38
- 9 叶红军. 血清Ⅲ型前胶原对肝纤维化的诊断价值. 临床肝胆病杂志 1993;9:90-92
- 10 张鲁榕, 孔宪涛, 张国治, 李石, 谢映华, 耿培兰, 许绍辉, 薛利华. 血清透明质酸在诊断肝纤维化中的价值. 中华消化杂志 1991;11:67-68
- 11 Nyberg A, Engstrom-Laurent A, Loof L. Serum hyaluronate in primary biliary cirrhosis-a biochemical marker for progressive liver damage. *Hepatology* 1988;8:142-146
- 12 Wu J, Danielsson A. Detection of hepatic fibrogenesis: a review of available techniques. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:817-825
- 13 王杰军, 孔宪涛, 李石, 陈士葆. 血清层粘连蛋白检测在慢性肝病诊断中的价值. 中华消化杂志 1992;12:30-31
- 14 Schuppan D, Stölzel U, Oesterling C, Somasundaram R. Serum assays for liver fibrosis. *J Hepatol* 1995;22(2 Suppl):82-88
- 15 Ramadori G. The stellate cell (Ito-cell, fat-storing cell, lipocyte, perisinusoidal cell of the liver: new insights into pathophysiology of an intriguing cell. *Virchows Archiv B Cell Pathol* 1991;61:147-158
- 16 Peterson TC. Pentoxifylline prevents fibrosis in an animal model and inhibits platelet-derived growth factor driven proliferation of fibroblasts. *Hepatology* 1993;17:486-493
- 17 Marra F, Chouhury GG, Pinzani M, Abboud HE. Regulation of platelet-derived growth factor secretion and gene expression in human liver fat-storing cells. *Gastroenterology* 1994;107:1110-1117
- 18 刘玉兰, 李定国, 陆汉明, 徐芹芳. 四种钙拮抗剂对3T6成纤维细胞的调控. 北京医学 1996;18:26-29
- 19 刘学松, 李定国, 陆汉明, 徐芹芳. 汉防己甲素及维拉帕米对成纤维细胞生长增生的影响. 新消化病杂志 1997;5:82-83
- 20 刘玉兰, 李定国, 陆汉明. 汉防己甲素对RBL肝细胞及3T6成纤维细胞的影响. 中西医结合肝病杂志 1994;4:21-23
- 21 范列英, 孔宪涛, 高峰, 高春芳, 侯健. 汉防己甲素对成纤维细胞、人胎肝细胞DNA及胶原合成的影响. 临床肝胆病杂志 1995;11:25-26
- 22 许锋, 陆伯刚, 姚智, 鲁焕章, 吴咸中. 大黄、大黄素对内毒素刺激下大鼠肝巨噬细胞分泌细胞因子影响的动态观察. 中国实验临床免疫学杂志 1996;8:41-43



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

