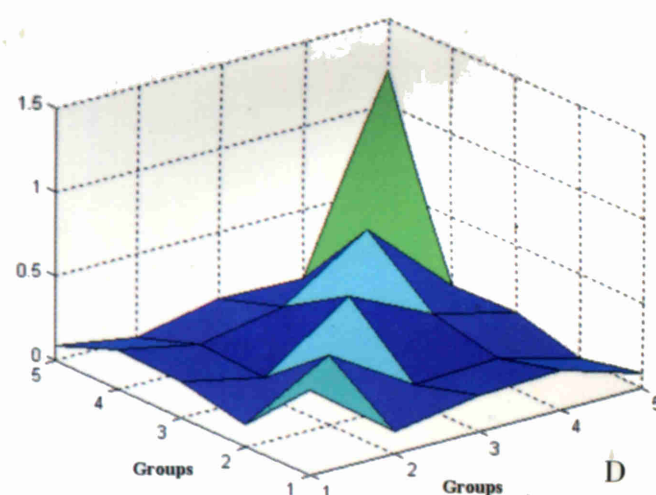
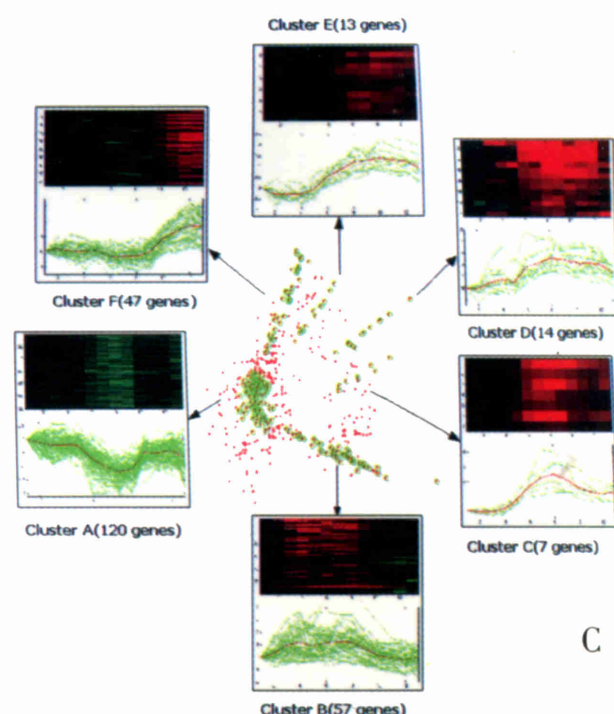


世界华人消化杂志®

**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- κ B 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

肝纤维化治疗研究进展

叶方鹏, 肖冰, 张万岱

叶方鹏, 肖冰, 张万岱, 中国人民解放军第一军医大学南方医院全军消化研究所 广东省广州市 510515
项目负责人: 肖冰, 510515, 广东省广州市, 中国人民解放军第一军医大学南方医院全军消化研究所. xiaobing@fimmu.com
电话: 020-61641545 传真: 020-61641541
收稿日期: 2002-12-28 接受日期: 2003-02-18

摘要

肝纤维化是近年学术界研究的热点,现一致认为肝纤维化是肝脏对不同的病因(如病毒、乙醇、寄生虫等)所致的慢性损害共有的应答反应,表现为肝脏细胞外基质各成分的过度沉积及分布异常,是纤维增生和纤维降解不平衡的结果.如纤维化进一步发展,则引起肝小叶改建,假小叶和结节形成,进入肝硬化阶段.近年来随着细胞生物学和生物化学的深入研究,对肝纤维化的发生机制有了更深的认识,并逐渐改变了传统肝纤维化不可逆转的观点,明确提出了肝纤维化完全有可能逆转的观点.因此阻断肝纤维化的形成和发展对于防治肝硬化具有重要意义.本文主要综述近年来抗肝纤维化在药物治疗、中药有效成分及基因治疗三个方面的研究进展.

叶方鹏, 肖冰, 张万岱. 肝纤维化治疗研究进展. 世界华人消化杂志 2003;11(10):1572-1575

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1572.asp>

0 引言

肝纤维化是各种病因所致的慢性肝病共同病理过程是向肝硬化发展的主要中心环节^[1].近年来随着细胞生物学,生物化学的深入研究,认为肝纤维化是慢性肝损伤过程中多种细胞密切联系,并通过多种细胞因子,细胞外基质蛋白等相互作用,相互影响组成的网络来调控.其中肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的激活是核心事件^[2,3].并逐渐改变了传统肝纤维化不可逆转的观点,明确提出了肝纤维化完全有可能逆转的观点^[4].所以阻断肝纤维化的形成和发展对于防治肝硬化具有重要意义.本文主要综述近年来抗肝纤维化在药物治疗、中药有效成分及基因治疗三个方面的研究进展.

1 药物治疗

目前临床上用于治疗肝纤维化的药物主要有秋水仙碱^[5],糖皮质激素^[6]等,虽然这些药物在一定程度上具有抗纤维化的作用,但由于其严重的不良反应及其作用机制的不清,因此在临床应用上受到限制.近年来,肝纤维化药物治疗取得了长足的进步,并且大多从分子机制得到了阐明.

1.1 γ -干扰素(Interferon- γ , IFN- γ) IFN- γ 是一种免疫调节剂,主要用于自身免疫性疾病^[7,8],病毒性疾病^[9,10]和肿瘤^[11,12]的治疗. IFN- γ 现被认为是一种很强的抗肝纤维化因子^[13].贺永文 et al^[14]运用 IFN- γ 治疗血吸虫病小鼠肝纤维化,发现 IFN- γ 能够抗虫卵肉芽肿的炎症反应,减少 ECM 的分泌和沉积,从而抑制肝纤维化形成的作用.蔡卫民 et al^[15]用 IFN- γ 治疗 20 例慢性肝炎肝纤维化患者,与对照组相比, IFN- γ 治疗组白蛋白升高,透明质酸(hyaluronic acid, HA), III 型前胶原(PC III), IV 型胶原(IV C), 层黏连蛋白(laminin, LN)等显著下降.现认为 IFN- γ 抗纤维化的主要机制^[16,17]为抑制 HSC 的激活,抗病毒及抗炎作用,抑制胶原基因 mRNA 表达,主要是 I、III 型胶原 mRNA 的表达,刺激其他细胞因子如前列腺素 E 释放,是一个较有前途的抗肝纤维化药物.

1.2 前列腺素 E1(prostaglandin E1, PGE1) 肝脏的枯否细胞、HSC、窦状内皮细胞等能产生 PGE1, PGE1 作为局部激素作用于肝细胞具有保护肝细胞,阻止肝细胞坏死,抑制肝纤维化,改善局部微循环,调节免疫病理反应等多种作用^[18,19].何文革 et al^[20]将 100 例患者随机分为两组.结果治疗组血清 HA, IV C, LN 水平明显降低,且脾脏缩小,提示其具有一定抗纤维化作用.

1.3 己酮可可碱(Pentoxifylline) 己酮可可碱是甲基黄嘌呤可可碱的衍生物,在临床上已广泛用于治疗外周血管疾病^[21].最近,经动物实验和细胞培养研究发现他具有一定的抗纤维化作用,其机制^[22,23]主要是抑制肝 HSC 的增生, α 平滑肌收缩蛋白(α -SMA)的表达减少,从而降低 ECM 成分.另外,他还可抑制血小板源性生长因子(PDGF)介导的肝 HSC 增生,并阻止大鼠肝 HSC 转化为激活状态^[24,25].Raetsch et al^[26]采用胆管结扎制作肝纤维化大鼠模型,并用不同剂量的己酮可可碱灌胃治疗,结果发现,治疗组能够显著降低 I 型胶原 mRNA 的含量,并抑制致纤维化因子转化生长因子(TGF- β 1)的分泌,下降约 60-70%,但发现组织基质金属蛋白酶抑制剂(TIMP-1)mRNA 上升了 2 倍,结果导致肝组织胶原合成及 III 型前胶原肽含量只是呈中等程度的降低,并指出如果能与 TIMP-1 抑制剂合用,能成为一个较有希望的抗肝纤维化药物.

1.4 安体舒通 安体舒通是醛固酮的拮抗剂,而醛固酮现被认为有致纤维化作用,而安体舒通有一定的抗纤维化作用^[27,28].Yang et al^[29]发现,在 HSC 激活过程中,其醛固酮合成酶基因表达增强,醛固酮合成增加,运

用安体舒通治疗四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl₄)所致的大鼠肝纤维化模型, 发现安体舒通治疗组早期肝纤维化分级, 胶原面积均低于模型组, 但后期作用不明显, 故认为安体舒通对早期肝纤维化有一定的治疗作用。

1.5 匹格列酮(Pioglitazone) 匹格列酮为一种过氧化物酶体增生物激活受体 γ 的配体, 用于糖尿病的治疗^[30]. Kon et al^[31]用匹格列酮预防CCl₄所引起的大鼠肝损伤及纤维化(1 mg/kg, 2/wk), 发现能使I型胶原的mRNA下降约2/3, 并且能够阻止CCl₄所诱导的肝细胞炎症和坏死. 并且在原代培养的HSC中, 匹格列酮能够抑制HSC的 α -平滑肌收缩蛋白(α -SMA)的表达和I型胶原的合成, 并呈剂量依赖关系. 提示匹格列酮有良好的抗纤维化作用^[32].

1.6 卤夫酮(Halofuginone) 卤夫酮是一个特异性的I型前胶原表达的抑制剂^[33], 对许多细胞如人成纤维细胞均可起作用, 在肝、肺、皮肤、子宫等实验性纤维化模型中均可抑制I型胶原的表达合成^[34-36]. Bruck et al^[37]用卤夫酮治疗硫代乙酰胺所致的大鼠肝纤维化模型, 结果胶原的含量、胶原I的基因表达、TIMP的含量、 α -SMA的表达均显著降低, 并且能抑制其他致纤维化的细胞的增生. 由于卤夫酮是特异性的在胶原(I型)转录水平发挥作用, 因此是一个较有前景抗肝纤维药物^[38].

2 中药有效成分

近10 a来, 中医药抗肝纤维化治疗研究取得较大进展, 其中中药有效成分抗肝纤维化的研究取得了一些可喜的成绩, 甘草甜素、苦参碱等已试用于临床, 效果较为满意. 这些有效成分大多具有减少肝脏胶原沉积, 促进肝脏胶原降解, 减轻肝脏炎症及促进肝细胞再生等功能。

2.1 甘草甜素 甘草甜素是从中药甘草中提取的有效成分. 该药治疗慢性肝炎的机制^[39, 40]在于能减少纤维化动物I型胶原含量、抑制培养细胞I、III型前胶原mRNA的表达. 他的另一个可能的作用机制在于可以诱导产生干扰素的免疫调节活性. 王吉耀et al^[41]应用甘草甜素治疗大鼠肝纤维化模型, 能使血清转氨酶下降, 肝脏脂肪变性和纤维化程度降低, 并抑制肝脏内核因子(NF- κ B)活性.

2.2 氧化苦参碱 氧化苦参碱是从中药苦豆子或苦参根中提取的有效成分, 具有抗炎、免疫调节等作用. 氧化苦参碱目前已经广泛应用于临床慢性病毒性肝炎的治疗并且取得良好的疗效^[42, 43]. 成扬 et al^[44]用氧化苦参碱干预刀豆蛋白A致敏的肝纤维化小鼠模型, 可显著减轻小鼠肝脏组织内炎症活动度和抑制肝内胶原纤维组织增生, 而且呈现剂量依赖性. 认为其机制为抑制HSC的增生及III型胶原mRNA的表达, 阻断小鼠肝细胞凋亡, 抑制炎症细胞因子的分泌.

2.3 汉防己甲素 汉防己甲素是从防己科植物粉防己等根中提取的一种属异喹啉化合物的生物碱, 后被证明

为钙通道阻滞剂, 其作用于钙离子通道, 影响钙离子的跨膜转运以及在细胞内的分布利用. 现发现汉防己甲素有抗纤维化作用^[45, 46]. 李定国 et al^[47]报道汉防己甲素防治CCl₄引起的肝纤维化大鼠模型, 结果显示各期治疗组大鼠HA含量, 血清AST活性均低于对照组, 肝细胞变性、坏死及炎细胞浸润程度均低于对照组, 纤维组织增生减轻, 认为汉防己甲素能显著改善肝功能, 抑制HSC的增生转化, ECM合成减少, 并认为其作用与阻断Ca²⁺内流无关.

2.4 大黄素 大黄素属单萜核类1, 8二羟基萜衍生物, 是大黄、虎杖、何首乌等多种中药的有效成分之一. 具有抗病毒、抑菌、利尿等多种作用^[48, 49]. 展玉涛 et al^[50]等用不同剂量的大黄素干预CCl₄所致的大鼠肝纤维化模型, 结果大黄组肝功能明显改善, HA及LN显著降低, 肝组织胶原蛋白含量明显减少, α -SMA表达减少, 并呈剂量依赖关系. 现认为大黄素抗肝纤维化的机制为保护肝细胞并抑制肝星状细胞的激活^[51].

2.5 牛磺酸 牛磺酸是从中药牛黄中提取的有效成分, 它具有维持细胞内外渗透压平衡、稳定细胞膜、调节细胞内钙稳态及抗脂质过氧化损伤等多种生物学效应^[52, 53]. 陈岳祥 et al^[54]用不同剂量的牛磺酸治疗CCl₄所引起的肝纤维化大鼠模型, 发现牛磺酸可显著减轻肝纤维化程度, 能明显降低肝羟脯氨酸和I、III型前胶原mRNA含量, 降低血清HA和LN水平, 改善肝功能, 提高细胞内cAMP含量, 组织学检查亦显示具有抗肝纤维化作用. 可望用于肝纤维化的防治.

2.6 丹参单体IH764-3及丹酚酸A 二者均是丹参的有效成分. 陈岳祥 et al^[55]研究发现丹参单体IH764-3可减轻大鼠CCl₄所致肝纤维化程度, 能降低肝I、III型前胶原mRNA含量, 具有抗肝纤维化作用. 丹酚酸A具有良好的抗氧化作用. 王晓玲 et al^[56]观察了丹酚酸A对成纤维细胞增生及胶原合成的影响, 结果表明丹酚酸A能抑制细胞增生, 抑制细胞内胶原合成率, 但对细胞外胶原的分泌无明显影响.

3 基因治疗

随着对肝纤维化形成机制认识的深入及现代分子生物学技术的提高, 使基因治疗肝纤维化成为可能^[57-60], 并日益引起学者们的重视. 目前基因治疗主要集中于调控肝纤维化相关细胞因子的表达, 报告较多的有生长转化因子 β (TGF- β), 肝细胞生长因子(HGF)及 γ -干扰素(IFN- γ)等.

3.1 TGF- β TGF- β 被认为是肝纤维化过程中关键的因子^[61-63], 因此阻断TGF- β 的信号通路成为肝纤维化治疗的理想选择. Qi et al^[64]构建了表达TGF- β_2 受体细胞外区域的复制缺陷型腺病毒载体, 通过门静脉注射实现其在肝脏的局部表达. 结果表明注射后大鼠肝脏I型胶原、FN、羟脯氨酸含量、 α -SMA、单核/巨噬细胞等与对照组相比均显著减少. HSC及枯否细胞的活

化被抑制,显示出良好的抑制肝纤维化进展的作用.而且能使血清 ALT、AST 水平显著下降. Ueno et al^[65]构建表达人类 TGF- β_2 可溶性受体的腺病毒载体,并将其注入大鼠肌肉,可在血中测到 TGF- β_2 可溶性受体,并且显现出良好抗纤维化作用.因此以腺病毒为载体将阻断 TGF- β 表达的基因转导至体内是治疗肝纤维化非常有潜力的方法.

3.2 HGF HGF 是一种多功能细胞因子,能刺激多种类型细胞分化、增生、再生,对肝再生具有强大的促进作用^[66,67]. Ueki et al^[68]将人 HGF-cDNA 质粒包裹后反复注射至肝纤维化大鼠肌肉中,能在血液中测出高水平表达的人 HGF 及相应升高的内源性鼠 HGF. 注射组中,肝细胞表面的 HGF 特异性受体 c-met 蛋白表达量显著增加,免疫组化证实 α -SMA 于注射后明显减少,提示 HGF 在体内可抑制 HSC 活化,减少 I 型胶原、TGF- β 合成.

3.3 IFN- γ IFN- γ 是一种较强的抗肝纤维化因子, Zhang et al^[69]将重组 IFN- γ 腺病毒转染的肝细胞经脾移植给血吸虫感染 16 wk 的小鼠,结果发现 IFN- γ 基因治疗能显著降低 I、III 型胶原的合成与沉积,减轻肝纤维化程度. Song et al^[70]把表达 IFN- γ 的腺病毒载体转染 CCl₄ 致模的大鼠肝细胞,能显著减少胶原的合成,降低血清羟脯氨酸和 III 型前胶原肽的水平.

总之,目前抗纤维化治疗有了长足的进步,但大多数尚处于动物实验阶段.药物尤其是中药将会是今后肝纤维化治疗的最主要措施.但这些中药含有抗纤维化作用的单体成分及其确切机制不是很清楚.提取这些中药的单体成分,从细胞、分子水平研究这些单体抗纤维化作用的确切机制,将是以后抗肝纤维化研究的主要方向.

4 参考文献

- Lamireau T, Desmouliere A, Bioulac-Sage P, Rosenbaum J. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Arch Pediatr* 2002;9:392-405
- Mann DA, Smart DE. Transcriptional regulation of hepatic stellate cell activation. *Gut* 2002;50:891-896
- Lewindon PJ, Pereira TN, Hoskins C, Bridle KR, Williamson RM, Shepherd RW, Ramm GA. The role of hepatic stellate cells and transforming growth factor-beta(1) in cystic fibrosis liver disease. *Am J Pathol* 2002;160:1705-1715
- Okazaki I, Watanabe T, Hozawa S, Niioka M, Arai M, Maruyama K. Reversibility of hepatic fibrosis: from the first report of collagenase in the liver to the possibility of gene therapy for recovery. *Keio J Med* 2001;50:58-65
- Montasser MF, Younis TA, Fahmy IA, Sabry NM, el-Monayerhy MS, Rashad MS. Histopathological evidences for the antifibrogenic effect of colchicine in schistosomiasis mansoni in mice. *J Egypt Soc Parasitol* 1994;24:155-165
- Leuschner M, Maier KP, Schlichting J, Strahl S, Herrmann G, Dahm HH, Ackermann H, Happ J, Leuschner U. Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial. *Gastroenterology* 1999;117:918-925
- Rosloniec EF, Latham K, Guedez YB. Paradoxical roles of IFN-gamma in models of Th1-mediated autoimmunity. *Arthritis Res* 2002;4:333-336
- Theofilopoulos AN, Koundouris S, Kono DH, Lawson BR. The role of IFN-gamma in systemic lupus erythematosus: a challenge to the Th1/Th2 paradigm in autoimmunity. *Arthritis Res* 2001;3:136-141
- Johnsen CK, Botner A, Kamstrup S, Lind P, Nielsen J. Cytokine mRNA profiles in bronchoalveolar cells of piglets experimentally infected in utero with porcine reproductive and respiratory syndrome virus: association of sustained expression of IFN-gamma and IL-10 after viral clearance. *Viral Immunol* 2002;15:549-556
- Boaz MJ, Waters A, Murad S, Easterbrook PJ, Vyakarnam A. Presence of HIV-1 Gag-specific IFN-gamma+IL-2+ and CD28+IL-2+CD4 T cell responses is associated with nonprogression in HIV-1 infection. *J Immunol* 2002;169:6376-6385
- Li G, Kawakami S, Kageyama Y, Yan C, Saito K, Kihara K. IFN gamma-induced up-regulation of PD-ECGF/TP enhances the cytotoxicity of 5-fluorouracil and 5'-deoxy-5-fluorouridine in bladder cancer cells. *Anticancer Res* 2002;22:2607-2612
- Gattacceca F, Pilatte Y, Billard C, Monnet I, Moritz S, Le Carrou J, Eloit M, Jaurand MC. Ad-IFN gamma induces antiproliferative and antitumoral responses in malignant mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2002;8:3298-3304
- Weng HL, Cai WM, Liu RH. Animal experiment and clinical study of effect of gamma-interferon on hepatic fibrosis. *World J Gastroenterol* 2001;7:42-48
- 贺永文, 刘薇, 曾令兰, 罗端德. γ 干扰素对血吸虫病小鼠肝纤维化的影响. *中华医学杂志* 1996;76:371-374
- 蔡卫民, 陈智, 陈峰, 翁红雷, 刘荣华. γ -干扰素抗肝纤维化临床疗效的初步观察. *临床肝胆病杂志* 1998;14:21-22
- Du X, Weng H, Cai W. Histological changes in 20 hepatic fibrosis patients with chronic hepatitis B after recombinant human interferon-gamma treatment. *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2001;9:273-275
- Henri S, Chevillard C, Mergani A, Paris P, Gaudart J, Camilla C, Dessein H, Montero F, Elwali NE, Saeed OK, Magzoub M, Dessein AJ. Cytokine regulation of periportal fibrosis in humans infected with *Schistosoma mansoni*: IFN-gamma is associated with protection against fibrosis and TNF-alpha with aggravation of disease. *J Immunol* 2002;169:929-936
- Akamatsu K, Yamasaki Y, Nishikawa M, Takakura Y, Hashida M. Synthesis and pharmacological activity of a novel water-soluble hepatocyte-specific polymeric prodrug of prostaglandin E(1) using lactosylated poly(L-glutamic hydrazide) as a carrier. *Biochem Pharmacol* 2001;62:1531-1536
- Akamatsu K, Yamasaki Y, Nishikawa M, Takakura Y, Hashida M. Development of a hepatocyte-specific prostaglandin E(1) polymeric prodrug and its potential for preventing carbon tetrachloride-induced fulminant hepatitis in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;290:1242-1249
- 何文革, 刘泽富, 魏芳, 周永兴, 白雪帆. 前列腺素 E₁ 抗肝纤维化的临床疗效观察. *临床内科杂志* 2001;18:110-111
- Nikolovska S, Pavlova L, Petrova N, Gocev G, Ivanovski M. Pentoxifylline-efficient in the treatment of venous ulcers in the absence of compression? *Acta Dermatovenereol Croat* 2002;10:9-13
- Desmouliere A, Xu G, Costa AM, Yousef IM, Gabbiani G, Tuchweber B. Effect of pentoxifylline on early proliferation and phenotypic modulation of fibrogenic cells in two rat models of liver fibrosis and on cultured hepatic stellate cells. *J Hepatol* 1999;30:621-631
- 伍严安, 孔宪涛. 己酮可可碱的抗肝纤维化作用. *世界华人消化杂志* 1999;7:265-266
- Chen YM, Wu KD, Tsai TJ, Hsieh BS. Pentoxifylline inhibits PDGF-induced proliferation of and TGF-beta-stimulated collagen synthesis by vascular smooth muscle cells. *J Mol Cell Cardiol* 1999;31:773-783
- Isbrucker RA, Peterson TC. Platelet-derived growth factor and pentoxifylline modulation of collagen synthesis in myofibroblasts. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998;149:120-126
- Raetsch C, Jia JD, Boigk G, Bauer M, Hahn EG, Riecken EO, Schuppan D. Pentoxifylline downregulates profibrogenic cytokines and procollagen I expression in rat secondary biliary fibrosis. *Gut* 2002;50:241-247

- 27 Silvestre JS, Heymes C, Oubenaissa A, Robert V, Aupetit-Faisant B, Carayon A, Swynghedauw B, Delcayre C. Activation of cardiac aldosterone production in rat myocardial infarction: effect of angiotensin II receptor blockade and role in cardiac fibrosis. *Circulation* 1999;99:2694-2701
- 28 Miric G, Dallemagne C, Endre Z, Margolin S, Taylor SM, Brown L. Reversal of cardiac and renal fibrosis by pirfenidone and spironolactone in streptozotocin-diabetic rats. *Br J Pharmacol* 2001;133:687-694
- 29 Yang X, Li X, Wu P, Meng Y, Li S, Lai W. CYP11B2 expression in rat liver and the effect of spironolactone on hepatic fibrogenesis. *Horm Res* 2000;53:288-293
- 30 Nakamura T, Ushiyama C, Osada S, Hara M, Shimada N, Koide H. Pioglitazone reduces urinary podocyte excretion in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. *Metabolism* 2001;50:1193-1196
- 31 Kon K, Ikejima K, Hirose M, Yoshikawa M, Enomoto N, Kitamura T, Takei Y, Sato N. Pioglitazone prevents early-phase hepatic fibrogenesis caused by carbon tetrachloride. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;291:55-61
- 32 Galli A, Crabb DW, Ceni E, Salzano R, Mello T, Svegliati-Baroni G, Ridolfi F, Trozzi L, Surrenti C, Casini A. Antidiabetic thiazolidinediones inhibit collagen synthesis and hepatic stellate cell activation in vivo and in vitro. *Gastroenterology* 2002;122:1924-1940
- 33 Abramovitch R, Dafni H, Neeman M, Nagler A, Pines M. Inhibition of neovascularization and tumor growth, and facilitation of wound repair, by halofuginone, an inhibitor of collagen type I synthesis. *Neoplasia* 1999;1:321-329
- 34 Nagler A, Genina O, Lavelin I, Ohana M, Pines M. Halofuginone, an inhibitor of collagen type I synthesis, prevents postoperative adhesion formation in the rat uterine horn model. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:558-563
- 35 Elkin M, Ariel I, Miao HQ, Nagler A, Pines M, de Groot N, Hochberg A, Vlodavsky I. Inhibition of bladder carcinoma angiogenesis, stromal support, and tumor growth by halofuginone. *Cancer Res* 1999;59:4111-4118
- 36 Nagler A, Gofrit O, Ohana M, Pode D, Genina O, Pines M. The effect of halofuginone, an inhibitor of collagen type I synthesis, on urethral stricture formation: in vivo and in vitro study in a rat model. *J Urol* 2000;164:1776-1780
- 37 Bruck R, Genina O, Aeed H, Alexiev R, Nagler A, Avni Y, Pines M. Halofuginone to prevent and treat thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. *Hepatology* 2001;33:379-386
- 38 McGaha TL, Phelps RG, Spiera H, Bona C. Halofuginone, an inhibitor of type-I collagen synthesis and skin sclerosis, blocks transforming-growth-factor-beta-mediated Smad3 activation in fibroblasts. *J Invest Dermatol* 2002;118:461-470
- 39 贾道全, 张正, 罗成福, 黄雨彬. 甘草甜素逆转肝纤维化及早期肝硬化的作用探讨. *中华消化杂志* 2001;21:754-756
- 40 宋方闻, 李学俊, 江元森. 复方甘草甜素(SNMC)对肝病病理改变观察. *中国现代医学杂志* 2001;11:24-25
- 41 王吉耀, 郭津生, 刘淑玲, Mark AZ. 甘草甜素对肝硬化动物模型肝脏内 NF- κ B 结合活性的抑制作用. *中华肝脏病杂志* 1999;7:42-43
- 42 李继强, 陆伦根, 华静, 吴亚云, 曾民德. 氧化苦参碱对大鼠肝星状细胞增生的影响. *上海医学* 1999;22:598-599
- 43 甘乐文, 王国俊, 李玉莉. 氧化苦参碱对大鼠肝纤维化的影响. *第二军医大学学报* 1999;20:445-448
- 44 成扬, 张旻, 李华, 郭祥惠, 张清波. 氧化苦参碱对小鼠免疫性肝纤维化作用机制的研究. *现代实用医学* 2001;13:14-16
- 45 卫新革, 陈颖伟, 展玉涛, 沈礼勇, 李定国, 陆汉明. 大黄素、汉防己甲素对成纤维细胞增生的影响. *世界华人消化杂志* 2000;8:230-231
- 46 范列英, 孔宪涛, 高春芳. 汉防己甲素对大鼠肝细胞、贮脂细胞 DNA 及胶原合成的影响. *中华消化杂志* 1994;14:281-283
- 47 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;7:71-72
- 48 展玉涛, 卫新革, 陈颖伟, 潘勤, 徐芹芳, 李定国. 大黄素对肝纤维化大鼠血清透明质酸的影响. *中西医结合肝病杂志* 1999;9:27
- 49 展玉涛, 魏红山, 王志荣, 黄新, 陈颖伟, 徐芹芳, 李定国. 大黄素对鼠肝纤维化肝功能、层粘连蛋白及透明质酸的影响. *中国中医药信息杂志* 2000;7:35
- 50 展玉涛, 魏红山, 王志荣, 黄新, 徐芹芳, 李定国, 陆汉明. 大黄素抗肝纤维化作用的实验研究. *中华肝病杂志* 2001;9:235-239
- 51 Zhan Y, Li D, Wei H. Effect of emodin on development of hepatic fibrosis in rats. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 2000;20:276-278
- 52 Suzuki T, Suzuki T, Wada T, Saigo K, Watanabe K. Taurine as a constituent of mitochondrial tRNAs: new insights into the functions of taurine and human mitochondrial diseases. *EMBO J* 2002;21:6581-6589
- 53 汪朝晖, 张贤康, 缪明永, 王学敏. 牛磺酸对大鼠肝线粒体氧自由基损伤的保护作用. *安徽医科大学学报* 2000;35:111-113
- 54 陈岳祥, 李石, 张兴荣, 张忠夏, 孔宪涛. 牛磺酸对四氯化碳诱导大鼠肝纤维化的抑制作用. *中华消化杂志* 1999;19:185-187
- 55 陈岳祥, 李石, 张兴荣, 张忠兵, 谢谓芬. 丹参伍用牛磺酸对大鼠 CCl₄ 中毒性肝纤维化的防治作用. *中华肝脏病杂志* 2002;10:148-149
- 56 王晓玲, 刘平, 刘成海, 徐列明, 刘成, 胡义杨. 丹酚酸 A 对成纤维细胞活力、增生及胶原合成的影响. *中西医结合肝病杂志* 2000;10:24-25
- 57 Garcia-Banuelos J, Siller-Lopez F, Miranda A, Aguilar LK, Aguilar-Cordova E, Armendariz-Borunda J. Cirrhotic rat livers with extensive fibrosis can be safely transduced with clinical-grade adenoviral vectors. Evidence of cirrhosis reversion. *Gene Ther* 2002;9:127-134
- 58 Dai WJ, Jiang HC. Advances in gene therapy of liver cirrhosis: a review. *World J Gastroenterol* 2001;7:1-8
- 59 Gressner AM, Weiskirchen R, Breitkopf K, Dooley S. Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis. *Front Biosci* 2002;1:793-807
- 60 Nie QH, Cheng YQ, Xie YM, Zhou YX, Cao YZ. Inhibiting effect of antisense oligonucleotides phosphorothioate on gene expression of TIMP-1 in rat liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2001;7:363-369
- 61 Okazaki I, Watanabe T, Hozawa S, Niioka M, Arai M, Maruyama K. Reversibility of hepatic fibrosis: from the first report of collagenase in the liver to the possibility of gene therapy for recovery. *Keio J Med* 2001;50:58-65
- 62 De Bleser PJ, Niki T, Rogiers V, Geerts A. Transforming growth factor-beta gene expression in normal and fibrotic rat liver. *J Hepatol* 1997;26:886-893
- 63 Knittel T, Mehde M, Kobold D, Saile B, Dinter C, Ramadori G. Expression patterns of matrix metalloproteinases and their inhibitors in parenchymal and non-parenchymal cells of rat liver: regulation by TNF-alpha and TGF-beta1. *J Hepatol* 1999;30:48-60
- 64 Qi Z, Atsuchi N, Ooshima A, Takeshita A, Ueno H. Blockade of type beta transforming growth factor signaling prevents liver fibrosis and dysfunction in the rat. *Proc Natl Acad Sci* 1999;96:2345-2349
- 65 Ueno H, Sakamoto T, Nakamura T, Qi Z, Atsuchi N, Takeshita A, Shimizu K, Ohashi H. A soluble transforming growth factor beta receptor expressed in muscle prevents liver fibrogenesis and dysfunction in rats. *Hum Gene Ther* 2000;11:33-42
- 66 Gohda E. Function and regulation of production of hepatocyte growth factor (HGF). *Nippon Yakurigaku Zasshi* 2002;119:287-294
- 67 Yu SL, Yang FH. Molecular biological progress of hepatocyte growth factor (HGF). *Shengwu Gongcheng Xuebao* 2002;18:1-4
- 68 Ueki T, Kaneda Y, Tsutsui H, Nakanishi K, Sawa Y, Morishita R, Matsumoto K, Nakamura T, Takahashi H, Okamoto E, Fujimoto J. Hepatocyte growth factor gene therapy of liver cirrhosis in rats. *Nat Med* 1999;5:226-230
- 69 Zhang L, Mi J, Yu Y, Yao H, Chen H, Li M, Cao X. IFN-gamma gene therapy by intrasplenic hepatocyte transplantation: a novel strategy for reversing hepatic fibrosis in Schistosoma japonicum-infected mice. *Parasite Immunol* 2001;23:11-17
- 70 Song E, Chen J, Wang K, Zhang H, Su F, Wang M, Heemann U. Intrasplenic transplantation of syngenic hepatocytes modified by IFN-gamma gene ameliorates hepatic fibrosis in rats. *Transpl Int* 2002;15:472-478



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

