

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

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



**11/2003**

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 11 月 15 日 第 11 卷 第 11 期 (总第 115 期)

|      |   |
|------|---|
| 述 评  | <p>1661 创办具有中国特色的国际先进水平的 WJG: 2004 年由月刊改为半月刊 马连生, 潘伯荣, 马景云, 徐家祚, 应协中, 王先林, 陆汉明, 夏华向, 张建中, 苏勤, 任师颜, 朱立, 朱丽虹, 吕有勇</p> <p>1665 细胞分化与食管鳞状细胞癌 孔建平, 刘芝华, 吴昊</p> <p>1670 轮状病毒致病机制研究进展 王大燕, 王健伟, 于修平, 洪涛</p>  |
| 肝 癌  | <p>1674 小鼠甲胎蛋白基因的克隆真核表达载体构建及表达鉴定 田耕, 马继林</p> <p>1677 原发性肝细胞癌中 PITG 和 c-myc 基因表达的研究 金中元, 程瑞雪, 郑长黎, 郑晖</p> <p>1682 肝细胞癌变过程中 cyclin D1 的异常表达与端粒酶活性的相关分析及意义 李宝杰, 王新红, 曲波</p> <p>1686 HCC 合并阻塞性黄疸 ERCP164 例 樊彪, 潘亚敏, 沈丽, 胡冰, 吴萍, 王书智, 周岱云</p>  |
| 基础研究 | <p>1690 巨噬细胞 Smad4 反义基因转移及对细胞外基质合成的抑制作用 徐新保, 冷希圣, 何振平, 梁志清</p> <p>1694 冷冻保存再灌注期间离体肝组织内氧自由基及 <math>[Ca^{2+}]_i</math> 对 p38MAPK 激活的影响 王丽, 田伏洲, 汤礼军, 张晓璋</p> <p>1699 大黄素对大鼠结肠环行平滑肌细胞 <math>[Ca^{2+}]_i</math> 的影响 马涛, 齐清会, 简序, 费乃昕</p> <p>1703 大肠癌细胞可产生趋化因子 IP-10 杨春康, 陈道达, 田源, 张景辉</p> <p>1706 干扰素对野生型 p53 转染的结肠癌细胞株 SW480 的影响 张桂英, 徐美华, 谢兆霞, 何春梅</p> <p>1711 大鼠胃黏膜损伤修复时早期应答基因 c-Jun 及 c-met 的表达 姚永莉, 徐波, 宋子刚, 张万岱</p>   |
| 临床研究 | <p>1715 功能性消化不良患者症状分型、胃排空功能、胃肠激素水平的相关性 唐红卫, 黄裕新, 徐海峰, 高巍, 周润锁, 尚磊, 王庆莉, 高峰, 安晓丽</p> <p>1720 肝硬化患者血清和腹水 CA125 升高 肖文斌, 刘玉兰</p> <p>1723 <math>\alpha</math>-2b 干扰素治疗慢性乙型肝炎的前瞻性研究 熊锦华, 胡大荣, 张成平, 范公愚, 刘勇, 闻炜</p>  |
| 焦点论坛 | <p>1727 胃干细胞 王天德, 展玉涛</p> <p>1730 肠道干细胞 姜佳丽, 王虹, 展玉涛</p> <p>1732 胃肠道间质瘤干细胞 王虹, 展玉涛</p> <p>1735 肝性干细胞 展玉涛, 任继萍</p> <p>1738 肝脏干细胞 展玉涛, 毕泰山</p> <p>1740 胰腺干细胞 姜佳丽, 万小平, 张敏, 展玉涛</p>  |
| 文献综述 | <p>1743 乙型肝炎病毒 e 抗原阴性慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗 董青, 成军</p> <p>1749 HGF/SF、c-met 基因信号异常与胃肠道恶性肿瘤 李宏武, 单吉贤</p> <p>1752 幽门螺杆菌对胃激素的影响 郭玉, 郭霞, 姚希贤</p> <p>1755 胃癌组织生长抑素及其受体的表达与 EGF、VEGF 的影响 李秋萍, 徐军全, 李红梅, 张利华</p> <p>1760 结、直肠癌临床病理分期系统及其临床意义 卿三华</p> <p>1764 铂佐剂机制及其纳米化前景 何萍, 吕凤林, 任建敏, 何凤慈</p> <p>1769 RNA 干扰的抗病毒效应 李中, 范学工</p> <p>1773 Peutz-Jeghers 综合征 赵喜荣, 康进春, 吕有勇</p> <p>1777 食管癌中的等位基因缺失 李洁, 刘芝华</p> <p>1782 溃疡性结肠炎发病机制及其研究进展 周琦, 林平, 潘慧, 梅林</p> <p>1787 蛋白酶激活受体-2 与胃癌疾病的研究进展 朱雄伟, 王强, 温光保, 李兆申</p> |
| 研究快报 | <p>1793 轮状病毒胃肠炎与表皮生长因子关系初步研究 吴建春, 姚英民</p> <p>1794 尿毒症患者透析前后胃肌电活动的研究 武立群, 王虹, 顾清, 张悦, 李松扬</p> <p>1796 消炎痛和幽门螺杆菌在胃溃疡致病中的相互作用研究 迟晶, 赵金满, 于继红, 傅宝玉</p> <p>1797 原发性肝癌乙型肝炎病毒 mRNA 的表达及其意义 陈晓晓, 刘颖斌, 时开同, 彭淑娟, 彭承宏, 史留斌, 沈宏伟</p> <p>1800 MDM2 基因扩增和蛋白表达与胃癌相关性的研究 孙利平, 李岩, 张宁, 姜乃佳, 付伟, 薛一雷</p> <p>1802 HBsAg 疫苗对非溶细胞性和溶细胞性细胞免疫应答的影响 熊一力, 贾彦征, 施理, 张宜俊</p>  |

## 研究快报

- 1804 P27kip1、CyclinE 和 CyclinA 在胃癌中的表达及意义 金顺花, 朴熙雄, 金海峰, 朴凤顺, 许强  
1807 血管紧张素 II 对大鼠 HSC 合成 PAI-I 的影响及 NO 的干预作用 张磊, 李定国, 尤汉宇, 刘清华, 宗喜华, 陆汉明

## 临床经验

- 1809 TTF1 在正常及损伤胃黏膜中的表达改变 任建林, 卢维正, 王琳, 陈建民, 施华芳, 叶震世, 吴艳环, 钟燕, 林进广, 林琛, 潘金水, 罗金燕  
1811 肝性脊髓病 8 例 王春平, 冯永毅, 苏淑慧, 李迎新, 彭晓君  
1812 直肠癌前哨淋巴结检测 102 例 魏寿江, 王树树, 赵国刚, 侯华芳  
1814 功能性消化不良患者胃排空障碍与胃肠激素的关系 何美蓉, 宋子刚, 何春容  
1816 上消化道流行病学研究 黄中平  
1818 胃液抗 Hp IgA 测定对 Hp 根除治疗效果的判断 谢勇, 吕农华, 黄德强, 陈江, 徐泽, 王崇文  
1820 原发性十二指肠癌 16 例 谢磊, 刘之武, 王志川  
1822 丙型肝炎病毒母婴传播及羊水、乳汁和唾液的作用 王占英, 牛美智, 曹学强, 李颖, 乔光彦  
1824 十二指肠癌 120 例 吴江, 邓长生  
1825 乙肝病毒感染相关原发性肝癌 320 例 苏淑慧, 王春平, 李迎新, 冯永毅  
1827 胆管癌组织 p53 和血管内皮生长因子表达与血管生成的相关性研究 陈勇军, 俞亚红, 丁志强  
1830 奥曲肽治疗肠梗阻 25 例 张长青, 张荣珍, 吴伟岗, 黄贵毅  
1832 理学检查慢性胃十二指肠炎 280 例 谭允熙, 李增芬, 谭汇泉  
1835 艾滋病患者中 HCV、HBV 及 HGV 的感染状况 骆嘉社, 桂希恩, 庄柯  
1837 胆心反射及胆心综合征的诊治 卫洪波, 汪壮流, 杨柳, 李文胜, 陈勇, 唐秋林  
1839 陕西部分农村 0-18 月婴幼儿肠道内微生物菌群状况研究 孙晓魁, 刘黎明, 郝炳华, 杨文方, 贾梅, Acheson K  
1841 糖尿病患者胆囊排空功能与胃肠激素的关系 王艳军, 徐永泉, 林艳, 李士星  
1843 慢性小肠性腹泻中的 IBS 吴杰, 邓昊, 贾贵贵, 陈时  
1844 矿区居民幽门螺杆菌感染状况及危险因素分析 雷静静, 周力, 谭玉洁, 杨斌, 刘星峰, 杜纪恩  
1848 直视微创胆道手术 52 例 姜伟青, 周建明, 陆军

## 病例报告

- 1851 分体联合手术治疗小儿原发性肝静脉海绵样变 1 例 方艳华, 朱新勇, 方石岗  
1852 马内非青霉素 1 例 尹雯, 汪光强, 郑晓平, 彭国林  
1853 胰性胸膈 8 例 王平, 崔彦, 古敏, 刘子沛, 李锐鸣  
1855 胃移植术后回肠结肠并出血、梗阻 1 例报告 金红旭, 张雪峰, 王正强

## 读者来信

- 1698 徐新保  
1705 Ferenc SZALAY

## 封面故事

- 1664 复方健脾益胃胶囊 II 期临床研究方案讨论会在福州举行

## 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 2003-11-15  
原名 新消化病学杂志

- 总编辑 陈可冀  
黄家骝  
黄志强  
廖介寿  
刘耕陶  
袁法强  
汤树敏  
王宝恩  
危北海  
关益超  
关成中

- 社长兼编辑 马进荣  
中文编辑 潘柏松  
王理晖  
英文编辑 朱丽红  
排版 廖少华  
校对 李天华

## 编辑 世界华人消化杂志编辑委员会

030001, 山西省太原市迎泽西大街 77 号  
E-mail: wjcd@wjgnet.com

## 出版 世界胃肠病学杂志社

100023, 北京市 2345 信箱  
E-mail: wjcd@wjgnet.com  
http://www.wjgnet.com  
电话 (010)85381892  
传真 (010)85381893

## 印刷 北京科德印刷厂

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

## 订购 全国各地邮局

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/医学文摘(EM)》  
俄罗斯《文摘杂志(PJ)》  
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录数据库  
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

本刊刊登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, 本刊如有印刷质量问题, 请向本刊编辑部联系。

ISSN 1009-3079  
CN 14-1260/R

邮发代号 82-262  
国外代号 M 4481

国内定价 每册 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证 1401004000

# 血管紧张素II对大鼠HSC合成PAI-I的影响及NO的干预作用

张 晶, 李定国, 尤汉宁, 刘清华, 宗春华, 陆汉明

张晶, 李定国, 尤汉宁, 刘清华, 宗春华, 陆汉明, 上海第二医科大学附属新华医院消化内科 上海市 200092

项目负责人: 张晶, 200092, 上海市, 上海第二医科大学附属新华医院消化内科. 电话: 021-65790000-5316 传真: 021-55571294

收稿日期: 2002-12-28 接受日期: 2003-03-21

## 摘要

目的: 明确血管紧张素II (AngII)对大鼠肝星形细胞(HSC)细胞外基质降解的影响以及一氧化氮(NO)对其的干预作用.

方法: 采用原位酶灌注法分离培养HSC, 发色底物法测定纤溶酶原激活物抑制物-I (PAI-I)活性, 硝酸还原酶法测定NO浓度; 采用半定量RT-PCR法检测PAI-I mRNA的表达.

结果: AngII能剂量依赖性地促进HSC合成和释放PAI-I, NO、依那普利和氯沙坦均能减弱这种作用.

结论: AngII能通过I型受体抑制细胞外基质降解, NO可以拮抗这种作用. 促进细胞外基质代谢是依那普利和氯沙坦抑制肝纤维化的机制之一.

张晶, 李定国, 尤汉宁, 刘清华, 宗春华, 陆汉明. 血管紧张素II对大鼠HSC合成PAI-I的影响及NO的干预作用. 世界华人消化杂志 2003;11(11):1807-1808

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1807.asp>

## 0 引言

近年来研究证实, 肝纤维化的关键细胞 - 肝星形细胞 (hepatic stellate cell, HSC)能表达血管紧张素II (angiotensin II, Ang II)的I型受体(AngII receptor type I, AT1R), 并且外源性AngII能促进其分裂增生和合成细胞外基质(extracellular matrix, ECM)<sup>[1]</sup>. 为进一步明确AngII与ECM代谢的关系, 本实验对AngII与纤溶酶原激活物抑制物-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-I, 为肝纤维化过程中抑制ECM代谢的主要物质之一)之间的关系进行了初步研究, 并观察了依那普利 (enalapril, Ena, 为血管紧张素转换酶抑制剂)和氯沙坦 (losartan, Los, 为AT1R拮抗剂)及一氧化氮(nitric oxide, NO)对AngII功能的影响.

## 1 材料和方法

1.1 材料 从成年SD大鼠肝脏中采用原位酶灌注法分离HSC, 以 $2 \times 10^5/\text{cm}^2$ 接种于培养瓶中, 于5% CO<sub>2</sub> 37℃恒温孵育箱中培养.

1.2 方法 将传代的HSC以 $2 \times 10^5/\text{ml}$ 接种于24孔培养板, 待细胞接近长满时, 换用无血清培养基. 24 h后分别加入不同浓度的药物进行干预(详见结果部分), 孵育24 h后采集上清液冻存备用. 每个条件设3复孔,

取平均值. 采用发色底物法测定PAI-I活性, 采用硝酸还原酶法测定NO含量. 采用RT-PCR法检测PAI-I mRNA表达.

统计学处理 采用SAS软件包进行统计学分析, 多组间均数比较采用方差分析.

## 2 结果

2.1 AngII对HSC上清液中PAI-I活性影响及药物干预的作用 AngII以剂量依赖的方式促进PAI-I合成和分泌, 这种作用可被Ena减弱, 也可被 $10^{-6}\text{mol/L}$  Los完全阻断, 说明AngII通过AT1R影响PAI-I合成(图1).

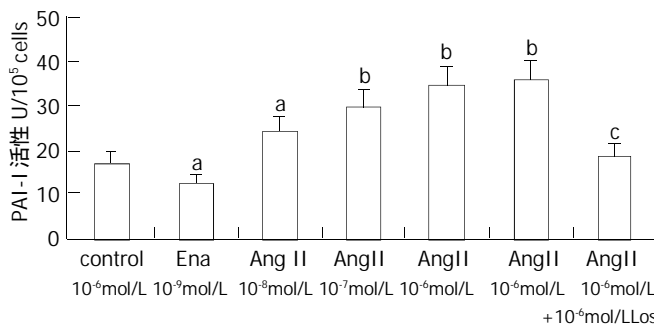


图1 AngII对HSC上清液中PAI-I活性影响及药物的干预作用. <sup>a</sup>P<0.05, <sup>b</sup>P<0.01, vs 对照组; <sup>c</sup>P<0.01 vs 应用Los前.

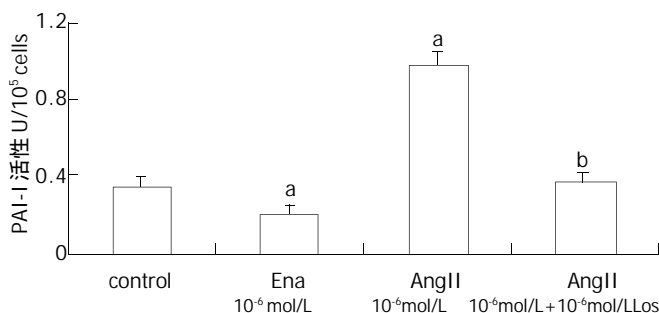


图2 AngII对HSC表达PAI-I mRNA的影响及药物干预作用. <sup>a</sup>P<0.05, <sup>b</sup>P<0.01, vs 对照组; <sup>c</sup>P<0.01 vs 应用Los前.

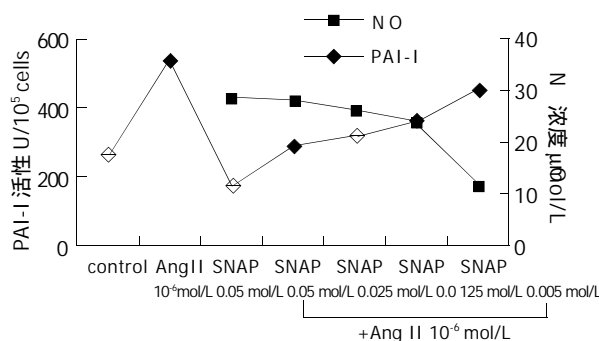


图3 不同浓度NO对AngII促进PAI-I合成的影响. <sup>a</sup>P<0.01, vs 对照组; <sup>b</sup>P<0.01, vs 应用Los前.

2.2 AngII对HSC表达PAI-I mRNA的影响及药物干预作用 在正常HSC中可检测到PAI-I mRNA表达。 $10^{-6}$  mol/L AngII可显著增加PAI-I mRNA表达( $P < 0.01$ )，Ena和Los可减弱或阻断这种作用(图2)。

2.3 不同浓度NO对AngII促进PAI-I合成的影响 对照孔上清液中未检测到NO。SNAP能剂量依赖性地诱导上清液中NO生成。NO能剂量依赖性地减弱AngII促进PAI-I合成的作用(图3)。

### 3 讨论

由组织和细胞合成的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS),称为局部RAAS<sup>[2]</sup>,参与多种组织纤维化过程,应用RAAS抑制剂能延缓纤维化发生<sup>[3]</sup>。已经证实,肝纤维化的关键细胞HSC能表达AT1R,外源性AngII能促进HSC分裂增生和合成ECM<sup>[1]</sup>。肝纤维化时肝内AngII升高<sup>[4]</sup>。多种RAAS抑制剂如依那普利、氯沙坦等具有预防或逆转肝纤维化的作用<sup>[5]</sup>,说明肝纤维化与局部RAAS密切相关。

PAI-I在HSC表达很强<sup>[6]</sup>,具有抑制ECM降解,促进肝纤维化发生的作用。本实验结果显示,HSC可合成PAI-I并释放至上清液中,AngII能剂量依赖性地上调PAI-I活性, $10^{-6}$  mol/L AngII使PAI-I活性上调2.06倍、PAI-I mRNA上调2.8倍。由于PAI-I具有抑制ECM降解的作用,肝纤维化时AngII升高势必增强这种作用,从而使ECM沉积多于降解,加速纤维化发生。Ena能够抑制血管紧张素转换酶活性,抑制HSC合成AngII;Los阻断AngII与AT1R结合,从而促进ECM降解,起到抑制肝纤维化的作用。

NO是强烈的抗肝纤维化因子<sup>[7]</sup>,并且总是与AngII作用相反。因此,我们观察了在HSC中,NO对AngII作用的影响。由于诱生型NO合成酶在HSC表达极低,

因此我们采用NO供体-SNAP诱导NO合成。从图3可以看出, $10^{-6}$  mol/L AngII能显著增加PAI-I活性( $P < 0.01$ ),NO使这种促进作用被明显抑制,SNAP浓度越高,NO越多,则抑制作用越强。这说明,在肝纤维化进展中,AngII与NO仍然是作用相反的一对,促进NO合成有助于延缓AngII引起的肝纤维化,而抑制NO则促进肝纤维化发展。这与在自发性高血压大鼠心肌的研究结果相同<sup>[8]</sup>。

总之,本实验结果表明,AngII能通过I型受体,以剂量依赖的方式促进HSC合成和分泌PAI-I,抑制ECM降解,促进肝纤维化进展,NO能剂量依赖地抑制AngII对PAI-I合成和分泌的促进作用。促进ECM降解是Ena和Los抗肝纤维化的机制之一。

### 4 参考文献:

- 1 Bataller R, Gines P, Nicolas JM, Gorbis MN, Garcia-Ramallo E, Gasull X, Bosch J, Arroyo V, Rodes J. Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000;118: 1149-1156
- 2 Sadoshima J. Cytokine actions of angiotensin II. *Circ Res* 2000; 86:1187-1189
- 3 Brilla CG. Renin-angiotensin-aldosterone system and myocardial fibrosis. *Cardiovasc Res* 2000;47:1-3
- 4 张晶,宗春华,李定国,周仁建,杜学亮,周馨,徐芹芳,陆汉明. 肝内肾素-血管紧张素-醛固酮系统与大鼠肝纤维化的关系. *世界华人消化杂志* 2002;10:397-400
- 5 Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Nakatani T, Tsujinoue H, Fukui H. Angiotensin-II type 1 receptor interaction is a major regulator for liver fibrosis development in rats. *Hepatology* 2001;34:745-750
- 6 Knittel T, Fellmer P, Ramadori G. Gene expression and regulation of plasminogen activator inhibitor type I in hepatic stellate cells of rat liver. *Gastroenterology* 1996;111:745-754
- 7 Rockey DC, Chung JJ. Inducible nitric oxide synthase in rat hepatic lipocyte and the effect on lipocyte contractility. *J Clin Invest* 1995;95:1199-1206
- 8 Hou J, Kato H, Cohen RA, Chobanian AV, Brecher P. Angiotensin II-induced cardiac fibrosis in the rat is increased by chronic inhibition of nitric oxide synthase. *J Clin Invest* 1995; 96:2469-2477



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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

