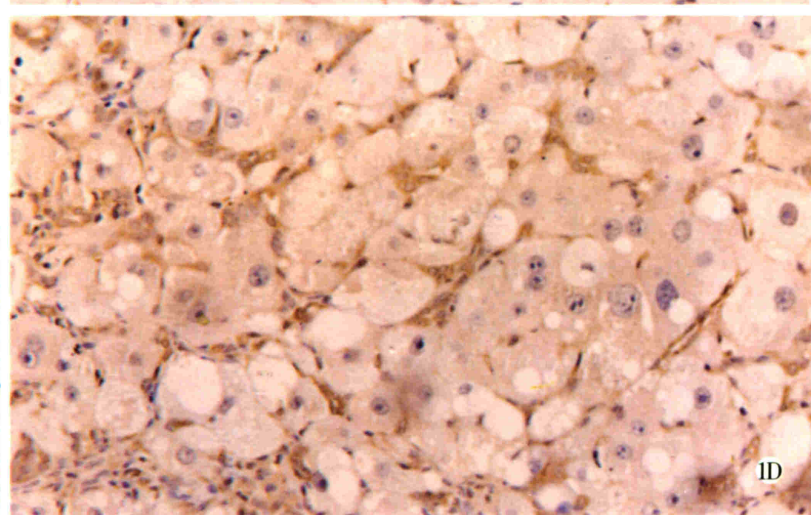
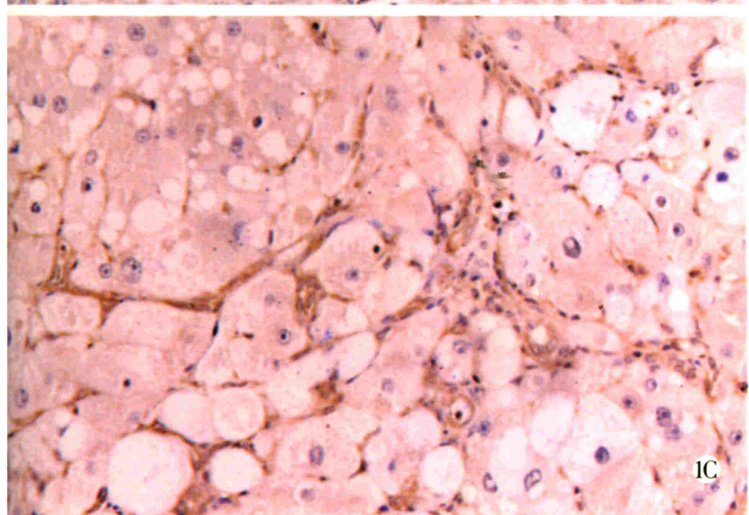
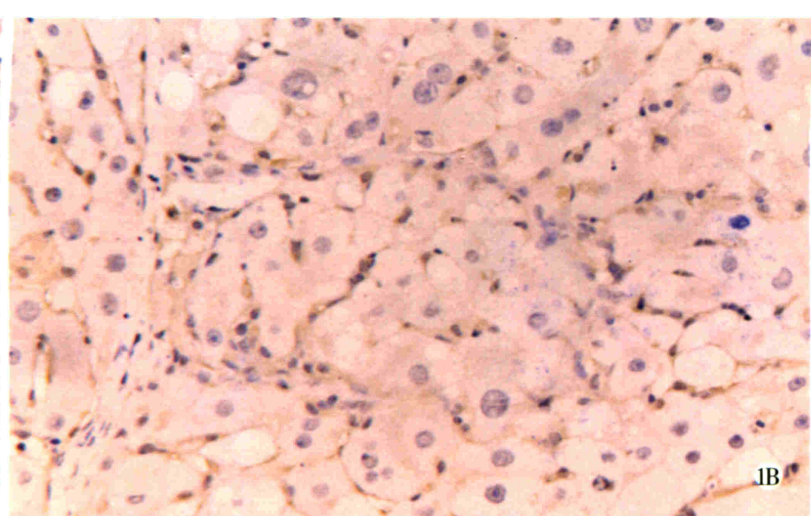
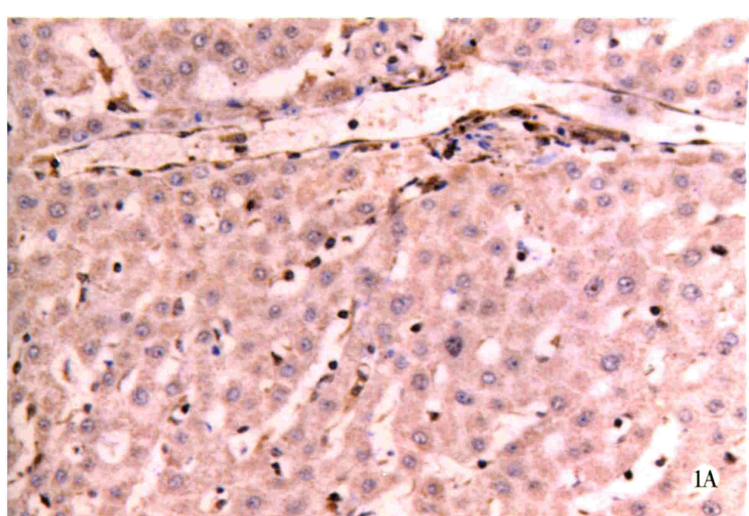


# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 6 月 15 日 第 11 卷 第 6 期 (Volume 11 Number 6)



**6/2003**

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. 2001 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 1.445. 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 6 月 15 日 第 11 卷 第 6 期 (总第 110 期)

### 述 评

689 肝脏胶原蛋白检测进展与评析 刘成海

### 病毒性肝炎

693 甲型肝炎减毒活疫苗(LA-1 株)大规模免疫长期效果观察 龚健,李荣成,徐志一,江世平,罗东,杨进业,李艳萍,陈修荣,黄贵彪,凌文武,韦光武,汪莹怡

697 HCV-Fc 融合基因疫苗真核表达载体的构建及表达 冯志华,王全楚,周永兴,郝春秋,聂青和

701 胸腺肽  $\alpha 1$  对慢性乙型肝炎患者免疫系统的影响 段国荣,聂青和,周永兴,王全楚,田长印,刘拉羊,薛红安

705 蛋白激酶 C 对肾小球前小动脉平滑肌细胞 I 型  $IP_3$  受体表达影响 王静艳,刘沛,韩峰

### 肝 癌

708 抗肝癌单链免疫毒素基因修饰的 PBMCs 在动物体内的抑瘤作用 程虹,刘彦仿,张惠中,沈万安,张菊,张静

712 经皮穿刺氩氦刀冷冻治疗肝癌 31 例 钱国军,陈汉,吴孟超

716 大鼠肝细胞癌形成过程中 MMP-2mRNA 的表达及应用 BB-94 的影响 张志,方石岗,高毅,蒋泽生,孙尔维

### 基 础 研 究

719 西安酒精性肝病流行病学 鲁晓岚,陶明,罗金燕,耿燕,赵平,赵红莉

723 蛋白激酶 C 在肝细胞缺氧预处理中的作用 单毓强,高毅,王瑜,潘明新

726 肝硬化不同病期 ET-1, NO 对离体肝脏血流动力学的调节作用 姚冬梅,姚希贤,杨川杰,冯志杰,房红梅,高军萍

730 大鼠肝纤维化中细胞外信号调节激酶的作用 梁增文,张国,王天才

733 环氧合酶-2 反义核酸对人胆管癌细胞增生的影响 吴高松,武小勇,邹声泉,裘法祖

737 ONO-3403 对胆囊收缩素刺激的大鼠胰腺外分泌的影响 陈少夫,刘维新,山本光胜,大槻真

741 内皮抑素-可溶性血管内皮细胞生长抑制因子融合基因重组腺病毒的包装与鉴定 李喆,潘欣,潘卫,曹贵松,闻兆章,方国恩,戚中田,毕建威,华积德

745 激活素 A 对肝星状细胞细胞外基质合成的影响 刘清华,李定国,黄新,尤汉宁,潘勤,徐雷鸣,徐芹芳,陆汉明

749 脾静脉结扎诱导继发性脾功能亢进犬动物模型的评价 刘全达,马宽生,何振平,丁钧,董家鸿

753 IL-6 与整合素家族细胞黏附分子在大鼠急性坏死性胰腺炎合并多器官损伤模型中的表达 孙威,张俊东,赵滢,赵宇,王强

### 临 床 研 究

756 老年消化道多原发癌的早期诊断及综合治疗 蔡昌豪,吴本伊,吴道宏,邵勇,王孟薇

### 焦 点 论 坛

760 进一步深化慢性乙型肝炎诊断治疗的实用性研究 李梦东,聂青和

762 慢性乙型肝炎临床分度、诊断的一些问题 周永兴

766 慢性乙型肝炎的鉴别诊断及常见并发症 聂青和

768 特殊人群乙型肝炎的临床特点及处理 罗新栋,聂青和

772 病理学检测在慢性乙型肝炎诊断治疗中的价值 郎振为

775 经皮肝脏活体穿刺活检技巧及研究进展 滕光菊,聂青和

776 乙型肝炎的实验检查及其临床意义 郝春秋,聂青和

780 慢性乙型肝炎的抗病毒治疗 程明亮,吴亚云

783 慢性乙型肝炎的免疫治疗 施光峰

785 慢性乙型肝炎的中医药治疗 申德林,王全楚,焦栓林

787 乙型肝炎病毒携带者的诊断与治疗 江家骥,朱琪

789 慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断与治疗 蔡卫民,张彬彬

791 乙型肝炎病毒慢性感染和肝癌发生 苏勤

795 治疗性疫苗-慢性乙型肝炎患者的希望 王全楚,聂青和

### 文 献 综 述

799 抗乙型肝炎病毒肝靶向药物制剂的研究进展 王九平,白雪帆

803 腺病毒载体的特点及其在 HCV 研究中的应用 郝春秋,冯志华,聂青和

806 HCVC 区 DNA 疫苗的研究现状 孙利,周永兴

810 病毒性肝炎基因治疗的研究和面临的挑战 贾战生,冯志华,周永兴



文献综述	815 抗 HCV 树突状细胞疫苗的制备及功能研究 王全楚,冯志华,周永兴 819 疫苗新概念及新型疫苗的研制 冯志华,王全楚 823 特殊状态下的逆行胰胆管造影检查术 智发朝 824 胃肠道出血的内镜诊治 陈村龙,宋于刚,周殿元 827 介入内镜学在胆胰疾病中的应用 刘思德 829 老年期消化性溃疡与恶性肿瘤溃疡、应激性溃疡的鉴别 吴保平,肖冰 831 老年人消化道急症 黄纯炽
研究快报	834 肠癌细胞 BAI1 基因表达的检测及其抗肿瘤作用 王志华,康熙雄,张智清,申宝忠,李莹 836 三氧化二砷对鸡胚移植胆管癌生长的抑制作用 喻智勇,王曙光,郑秀海,李昆 838 小鼠实验性肝损伤中 NO 的动态检测及意义 陈会松,柳利明,黄华,杨晋辉
临床经验	841 结肠黑变病 25 例 孙军,李岩 842 保留胰腺的脾动脉干及脾切除术在胃癌根治术中的意义 陈志新,胡建昆,张波,陈佳平,周总光 844 萎缩性胃炎临床证型分类研究 朱方石,姒健敏,王良静 846 叶酸对胃癌前细胞凋亡的影响 曹大中,刘顺英,赵建学 848 短肠综合征的远期并发症 4 例 周伟,江志伟,姜军,朱维铭,张佃良,李宁,黎介寿 851 幽门螺杆菌感染与慢性肝病的临床关系 焦建中,聂青和,赵春林,吴永胜,文绍先,吴群 853 内支架术与腔内近距离放射治疗联合应用治疗晚期食管癌 8 例 申宝忠,于友涛 855 组织黏合剂 Histoacryl 治疗胃静脉曲张活动性出血的疗效 曾黎明,陈村龙,智发朝 856 肝病患者血清肿瘤坏死因子 $\alpha$ 水平变化 徐学刚,张美稀,董惠芳,杨协珍,金树根,陈建杰,王灵台 859 尼美舒利引起肝脏损害 14 例 关英,徐峰,胡莲,周甘平 861 脾脏体积、脾静脉血流及血细胞计数在门静脉高压症分期中的意义 王秀艳,游晚功,施宝民,穆庆岭,吴泰璜 863 大连地区糖尿病患者与健康成年人肠内菌群的比较 孙艳,刘波,赵静玫,王海岩,徐和利,李雪松 865 影像学检查对肝门部胆管癌进展范围评价的临床价值 张国梁,韦斌,朱春兰,任旭 867 分离培养在 Hp 感染诊断中的重要地位 史济经,闵海阳,王青,杨慧芳,王洪涛,张振华 870 HBV 感染者 HBV DNA 与抗原抗体标志物的关系 陈雪娟,李刚,刘淑芳,陈文思,李桂侠 871 乙型肝炎肝组织中细胞间黏附分子-1 及 Fas 的表达及意义 张闯峰,郑瑞丹,孟家榕,郭以河,林福地 873 轮状病毒全身感染对肝胆胰的影响 姚英氏,李宁,欧巧群 877 良性肝病患者血清 AFP 升高的临床意义 程天霞 875 胆源性胰腺炎手术治疗 58 例 黄建勇,马清涌,马建新 879 经皮肝穿刺胆道引流治疗外伤后胆瘘 汪邵平,霍枫,张玉新,裴世强
病例报告	840 以肠梗阻为首表现的原发性小肠肿瘤 4 例 赵永玲,魏芳
编委来信	707 711 江学良
投稿细则	附 1-4 世界华人消化杂志投稿细则
封面故事	730 大鼠肝纤维化中细胞外信号调节激酶的作用 梁增文,张国,王天才

# 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 2003-06-15  
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

张金哲  
张学庸  
赵东海  
周殿元  
社长总编辑 马连生  
中文编辑 潘伯荣  
王瑾晖  
英文编辑 张建中  
排版 李少华  
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(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  
CN 14-1260/R

邮发代号 82-262  
国外代号 M 4481

国内定价 每期 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证  
1401004000050

# 大鼠肝纤维化中细胞外信号调节激酶的作用

梁增文, 张国, 王天才

梁增文, 张国, 广西壮族自治区人民医院消化内科  
广西壮族自治区南宁市 530021  
王天才, 华中科技大学同济医学院附属同济医院肝病研究所  
湖北省武汉市 430030  
梁增文, 男, 1968-06-06 生, 广西壮族自治区天等县人, 壮族. 1992 年广西医科大学本科毕业, 2000 年广西医科大学硕士研究生毕业, 主治医师. 主要从事肝纤维化的研究.  
广西壮族自治区自然科学基金资助项目, No.0135035  
项目负责人: 张国, 530021, 广西壮族自治区南宁市桃源路 6 号, 广西壮族自治区人民医院消化内科. phdoctorzhang@163.net  
电话: 771-2808513-2627  
收稿日期: 2002-10-07 接受日期: 2002-10-22

## Extracellular signal-regulated kinase in liver fibrogenesis of rat

Zeng-Wen Liang, Guo Zhang, Tian-Cai Wang

Zeng-Wen Liang, Guo Zhang, Department of Digestive Diseases, People's Hospital, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Nationality Autonomous Region, China  
Tian-Cai Wang, Hepatic Institute, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China  
Supported by the Natural Scientific Foundation of Guangxi Zhuang Nationality Autonomous Region, No.0135035  
Correspondence to: Dr. Guo Zhang, Department of Digestive Diseases, People's Hospital, 6 Taoyuan Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Nationality Autonomous Region, China. phdoctorzhang@163.net  
Received: 2002-10-07 Accepted: 2002-10-22

## Abstract

**AIM:** To explore the role of ERK signal transduction pathway in the pathogenesis of liver fibrosis via investigating the expression and distribution of ERK1 in rats with liver fibrosis.

**METHODS:** Liver fibrosis model of rats were made by subcutaneously injecting with CCl<sub>4</sub>. Thirty-two male SD rats (weight 250-300 g) were randomly scarified at 1, 4 and 8 weeks after injection of CCl<sub>4</sub> respectively, and their liver were used to detect ERK1 expression by immunohistochemical staining.

**RESULTS:** The expression of ERK1 in rats after injection with CCl<sub>4</sub> were found chiefly in hepatic stellate cells (HSC) and all significantly higher than those in normal rats ( $P < 0.05$ ). Moreover, it presented with a progressive tendency for the expression of ERK1 in rats respectively at 1st, 4th and 8th week after injection with CCl<sub>4</sub> ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** The activation of ERK signal transduction pathway enhances HSC proliferation, and it may play an important role in liver fibrogenesis in rat.

Liang ZW, Zhang G, Wang TC. Extracellular signal-regulated kinase in liver fibrogenesis of rat. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2003;11(6):730-732

## 摘要

**目的:** 通过研究大鼠肝纤维化模型肝组织中细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)的表达和分布规律, 初步探讨 ERK 信号传导通路在肝纤维化发病机制中的作用.

**方法:** ♂ SD 大鼠 32 只, 质量 250-300 g, 皮下注射 CCl<sub>4</sub> 制备大鼠肝纤维化模型, 分别于注射 CCl<sub>4</sub> 后 1, 4, 8 wk 处理动物, 采用免疫组织化学方法检测肝组织中 ERK1 的表达及分布.

**结果:** ERK1 主要表达于肝星状细胞中. CCl<sub>4</sub> 注射诱导后, 大鼠肝组织中 ERK1 的表达较正常对照明显增强 ( $P < 0.05$ ). 且 CCl<sub>4</sub> 注射 1, 4, 8 wk 组肝组织中 ERK1 的表达强度呈明显的逐级递增的趋势 ( $P < 0.05$ ).

**结论:** ERK 信号传导通路的激活促进肝星状细胞的活化增生, 可能与大鼠肝纤维化的发生发展有关.

梁增文, 张国, 王天才. 大鼠肝纤维化中细胞外信号调节激酶的作用. *世界华人消化杂志* 2003;11(6):730-732

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/730.asp>

## 0 引言

细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)可能与器官纤维化的发生有关<sup>[1-4]</sup>. 但 ERK 通路是否参与肝纤维化过程尚无明确报道. 我们应用免疫组织化学方法对 CCl<sub>4</sub> 诱导的肝纤维化大鼠肝组织进行检测, 初步探讨该信号转导通路在肝纤维化发生中的作用如下.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 健康 ♂ SD 大鼠(由华中科技大学实验动物中心提供)32 只, 质量 200-300 g, 随机均分为 1, 4, 8 wk 及正常对照 4 组. 主要试剂: 兔抗人 ERK1 抗体和 ABC 二抗试剂盒购自北京中山生物技术有限公司, 内源性生物素封闭液(ABB 液)购自武汉博士德公司.

**1.2 方法** 肝纤维化模型制备及标本处理: 按 0.3 ml/100 g 体重的剂量, 皮下注射 40 ml/L CCl<sub>4</sub> 油剂, 2 次/wk. 分别在注射 CCl<sub>4</sub> 第 1, 4, 8 周分批处死动物, 留取肝脏组织, PBS(PH7.4)清洗后 100 ml/L 甲醛固定, 常规石蜡包埋, 连续 5 μm 切片. 免疫组织化学染色: 采用 SABC 法, 石蜡切片常规脱蜡, 30 ml/L H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 甲醇溶液室温孵育 15 min, PBS 洗涤 5 min × 2 遍后, 用

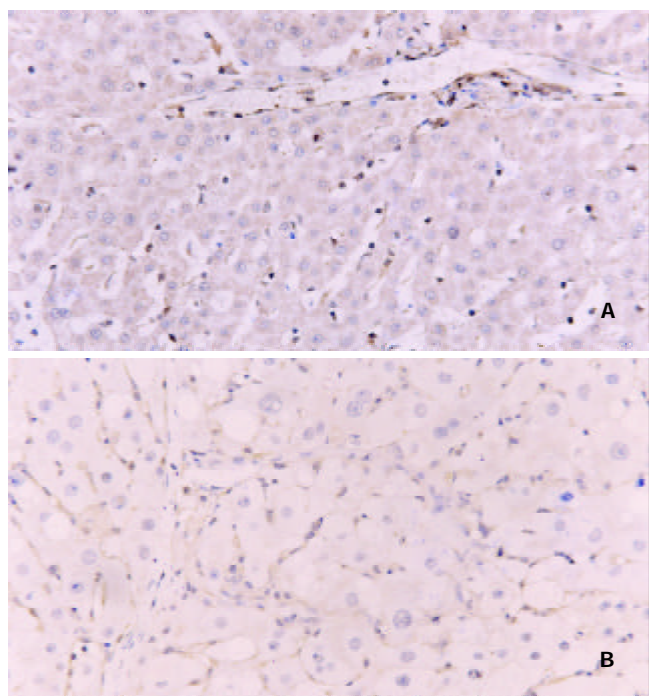


0.01 mol/L 的柠檬酸缓冲液(pH6.0)加热至 92-96 °C 修复抗原 15 min, 冷却后依次滴加 ABB 液和正常兔血清封闭各 10 min, 而后用 ERK1 一抗 4 °C 孵育过夜; 次日取出切片以 PBS 冲洗后, 再依次滴加生物素化羊抗兔二抗、链酶卵白素; 最后 DAB 显色, 苏木素复染. 常规乙醇脱水、二甲苯透明、中性树胶封片保存. 光镜下观察并分析 ERK1 表达情况. ERK1 抗体稀释度为 1:200. 用 PBS 代替一抗作阴性对照. 图像分析和数据统计: 用 HPIAS-1000 型全自动医学图像彩色分析系统(由华中科技大学同济医学院病理教研室提纲)进行图像半定量分析, 每张切片随机选取 5 个视野, 测定肝组织中 ERK1 的棕黄色阳性表达颗粒的平均吸光度 A 值.

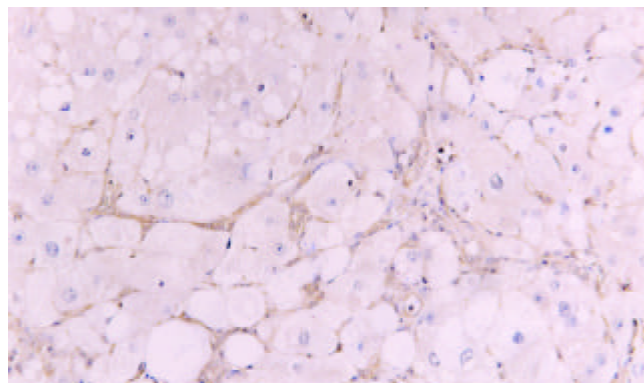
统计学处理 应用 SPSS 统计软件对四组数据进行 ANOVA 检验, 结果以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,  $P < 0.05$  为有显著性差异.

## 2 结果

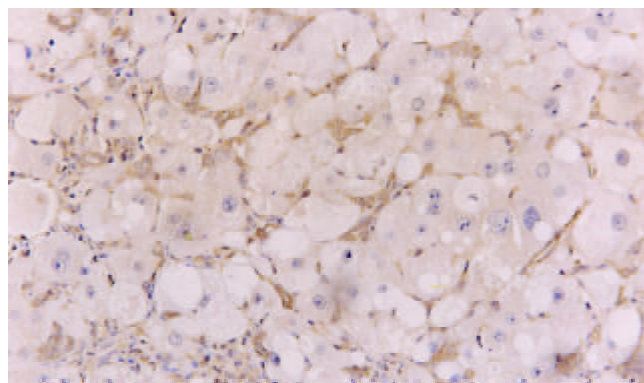
在正常肝组织中, ERK1 呈针尖状棕黄色弱阳性表达, 主要见于汇管区、小叶中央静脉周围及肝索 Disse 腔间隙中. 高倍镜下, ERK1 分布于 Disse 间隙的 HSC 胞质中, 肝细胞未见表达(图 1A). 在 CCl<sub>4</sub> 注射 1, 4, 8 wk 组肝组织中, ERK1 的表达明显增多、增强, 低倍镜下可见小叶中央静脉周围、汇管区以及肝小叶内均有大量条索状、星芒状的 ERK1 阳性表达. 高倍镜下, ERK1 阳性表达主要分布于 HSC 胞质、胞核中. 在 8 wk 组肝纤维化组织中, 除 HSC 表达外, 亦有零星肝细胞胞质、胞核呈 ERK1 阳性(图 1B, C, D). 随 CCl<sub>4</sub> 诱导时间的延长, ERK1 在正常对照组及 CCl<sub>4</sub> 注射 1, 4, 8 wk 组肝组织中的表达强度呈明显的逐级递增的趋势( $0.3597 \pm 0.0140$ ,  $0.3849 \pm 0.0199$ ,  $0.7876 \pm 0.0316$ ,  $0.9125 \pm 0.0158$ ,  $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ).



A: 正常.  
B: CCl<sub>4</sub> 注射 1 wk.



C: CCl<sub>4</sub> 注射 4 wk.



D: CCl<sub>4</sub> 注射 8 wk.  
图 1 大鼠肝组织中 ERK1 的表达 SABC  $\times 200$ .

## 3 讨论

肝纤维化是大多数慢性肝病向肝硬化发展的共同病理过程<sup>[5-7]</sup>. 研究证实, 肝星状细胞(haptic stellate cell, HSC)增生、活化及分泌细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是肝纤维化形成的重要机制<sup>[8-12]</sup>. 近年资料表明, 肝慢性损伤及炎症反应时, HSC 最强的促分裂剂血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)及其受体的表达明显增强<sup>[13-16]</sup>. 而 PDGF 活化信号可能是通过 Ras/raf/ERK 级联通路进行转导的<sup>[17-20]</sup>. 为此, 我们对 ERK1 在大鼠肝纤维化发生、发展中的表达及分布进行了研究, 结果显示: CCl<sub>4</sub> 注射诱导后, 大鼠肝组织中 ERK1 的表达较正常对照明显增多、增强; 在正常大鼠肝组织中, ERK1 呈肝间质细胞胞质分布, 正常肝细胞内则未见表达; 在 CCl<sub>4</sub> 诱导各阶段, ERK1 在 HSC 胞质、胞核均有表达, 呈核浆型分布; 随着 CCl<sub>4</sub> 注射诱导时间的延长, 肝组织 ERK1 表达呈逐渐增强趋势.

Ras/raf/ERK 信号通路是 MAPK 众多途径中不可缺少的组成之一, 能将多种细胞外信号通过磷酸化的活化方式逐级传递至细胞核, 激活多种转录因子, 参与细胞增生、分化以及细胞恶性转化等多种生理、病理过程<sup>[21-23]</sup>. ERK(包括 ERK1、ERK2 两种亚型)即是此通路中极为关键的一员, 负责将胞质内的活化信号传递入胞核内<sup>[24-26]</sup>. ERK 为丝氨酸/苏氨酸激酶, 激活后可催化 c-jun、c-fos、c-myc 以及核糖体 S6 蛋白激酶

(RSK)的磷酸化,后者诱导靶基因的转录,促使细胞由G0期进入到G1期,继而调节细胞增生<sup>[27-30]</sup>.我们的结果显示,在各肝纤维化组中,ERK1的表达强度随着肝纤维化程度的加重而明显增强,而且由单纯性胞质分布转变为核质型分布,提示ERK携带信号的核转入明显增多,与HSC的增生密切相关.而HSC作为肝纤维化形成过程中起关键作用的细胞,他的激活是整个事件发生的开端,由此推测,ERK介导的信号通路促进肝星状细胞的增生、活化,参与了肝纤维化发生、发展过程.

#### 4 参考文献

- Jaster R, Sparmann G, Emmrich J, Liebe S. Extracellular signal regulated kinases are key mediators of mitogenic signals in rat pancreatic stellate cells. *Gut* 2002;51:579-584
- Chess PR, Toia L, Finkelstein JN. Mechanical strain-induced proliferation and signaling in pulmonary epithelial H441 cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;279:L43-51
- Ihn H, Tamaki K. Oncostatin M stimulates the growth of dermal fibroblasts via a mitogen-activated protein kinase-dependent pathway. *J Immunol* 2000;165:2149-2155
- Hannken T, Schroeder R, Zahner G, Stahl RA, Wolf G. Reactive oxygen species stimulate p44/p42 mitogen-activated protein kinase and induce p27(Kip1): role in angiotensin II-mediated hypertrophy of proximal tubular cells. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1387-1397
- Benyon RC, Iredale JP. Is liver fibrosis reversible? *Gut* 2000;46:443-446
- Pinzani M, Marra F, Carloni V. Signal transduction in hepatic stellate cells. *Liver* 1998;18:2-13
- 秦建平,蒋明德. 肝星状细胞的表型及调控与肝纤维化. *世界华人消化杂志* 2001;9:801-804
- Bataller R, Brenner DA. Hepatic stellate cells as a target for the treatment of liver fibrosis. *Semin Liver Dis* 2001;21:437-451
- 黄光存,张锦生. 肝星状细胞激活的细胞内信号转导. *世界华人消化杂志* 2001;9:1056-1060
- 刘涛,胡晋红,蔡溱,计一平. 贮脂细胞内的信号传导分子. *世界华人消化杂志* 2001;9: 805-807
- Wu J, Zern MA. Hepatic stellate cells: a target for the treatment of liver fibrosis. *J Gastroenterol* 2000;35:665-672
- 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
- Reeves HL, Friedman SL. Activation of hepatic stellate cells-a key issue in liver fibrosis. *Front Biosci* 2002;7:d808-826
- 刘学松,张锦生,张月娥. 血小板源生长因子对肝星状细胞增生和胶原及血小板源生长因子表达的影响. *中华病理学杂志* 2000;29:27-29
- Friedman SL. Cytokines and fibrogenesis. *Semin Liver Dis* 1999;19:129-140
- 辛绍杰,赵景民,王林杰,王松山. 血小板衍生生长因子及其受体与病毒性肝炎肝纤维化的关系. *中华实验和临床病毒学杂志* 1998;12:51-53
- Iwamoto H, Nakamuta M, Tada S, Sugimoto R, Enjoji M, Nawata H. Platelet-derived growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor AG1295 attenuates rat hepatic stellate cell growth. *J Lab Clin Med* 2000;135:406-412
- Marra F, Arrighi MC, Fazi M, Caligiuri A, Pinzani M, Romanelli RG, Efsen E, Laffi G, Gentilini P. Extracellular signal-regulated kinase activation differentially regulates platelet-derived growth factors actions in hepatic stellate cells, and is induced by in vivo liver injury in the rat. *Hepatology* 1999;30:951-958
- Carloni V, Pinzani M, Giusti S, Romanelli RG, Parola M, Bellomo G, Failli P, Hamilton AD, Sebt SM, Laffi G, Gentilini P. Tyrosine phosphorylation of focal adhesion kinase by PDGF is dependent on ras in human hepatic stellate cells. *Hepatology* 2000;31:131-140
- Mallat A, Gallois C, Tao J, Habib A, Macclouf J, Mavrier P, Preaux AM, Lotersztajn S. Platelet-derived growth factor-BB and thrombin generate positive and negative signals for human hepatic stellate cell proliferation. Role of a prostaglandin/cyclic AMP pathway and cross-talk with endothelin receptors. *J Biol Chem* 1998;273:27300-27305
- Widmann C, Gibson S, Jarpe MB, Johnson GL. Mitogen-activated protein kinase: conservation of a three-kinase module from yeast to human. *Physiol Rev* 1999;79:143-180
- Toyoda M, Hashimoto N, Tokita K, Goldstein BJ, Yokosuka O, Kanatsuka A, Suzuki Y, Saito Y. Increased activity and expression of MAP kinase in HCC model rats induced by 3'-methyl-4-dimethylamino-azobenzene. *J Hepatol* 1999;31: 725-733
- Schnaper HW. Cell signal transduction through the mitogen-activated protein kinase pathway. *Pediatr Nephrol* 1998;12: 790-795
- 陈黎明,习羽,王陆军. 细胞因子对细胞外基质在肝内沉积的影响. *世界华人消化杂志* 2002;10:59-60
- 周志琦,刘强. 真核生物的 MAPK 级联信号传递途径. *生物化学与生物物理进展* 1998;25:496-503
- Reeves HL, Thompson MG, Dack CL, Burt AD, Day CP. The role of phosphatidic acid in platelet-derived growth factor-induced proliferation of rat hepatic stellate cells. *Hepatology* 2000;31:95-100
- Ito Y, Sasaki Y, Horimoto M, Wada S, Tanaka Y, Kasahara A, Ueki T, Hirano T, Yamamoto H, Fujimoto J, Okamoto E, Hayashi N, Hori M. Activation of mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998;27:951-958
- Nguyen DH, Catling AD, Webb DJ, Sankovic M, Walker LA, Somlyo AV, Weber MJ, Gonias SL. Myosin light chain kinase functions downstream of Ras/ERK to promote migration of urokinase-type plasminogen activator-stimulated cells in an integrin-selective manner. *J Cell Biol* 1999;146:149-164
- Feng DY, Zheng H, Tan Y, Cheng RX. Effect of phosphorylation of MAPK and Stat3 and expression of c-fos and c-jun proteins on hepatocarcinogenesis and their clinical significance. *World J Gastroenterol* 2001;7:33-36
- He KL, Gai LY, Huang DX, Liu NK, Tang CS. Inhibition of ERK1/2 activity and c-fos mRNA after coronary artery balloon injury by intracoronary radiation in swine. *Shengli Xuebao* 2000;52:301-304



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

