

# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE

## JOURNAL OF DIGESTOLOGY

## Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003年7月15日 第11卷 第7期

(Volume 11 Number 7)



### 7/2003

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 7 月 15 日 第 11 卷 第 7 期 (总第 111 期)

### 述 评

- 881 一种新型传染病: 严重急性呼吸综合征 聂青和, 罗新栋, 惠武利  
888 病毒性肝炎发病机制中的反式调节机制 成军  
897 老年消化系疾病的中西医结合治疗 张万岱

### 肝 癌

- 900 经动脉灌注蜂毒素-聚乳酸/羟乙酸微球治疗大鼠肝肿瘤 凌昌全, 李琦, 刘晓华, 陈庆华, 彭永海, 罗若茵, 黄雪强  
904 大鼠肝癌形成过程中癌基因表达变化的意义 薛玲, 廖冰, 赵国强, 胡瑞德, 车丽洪, 董郡  
908 参白胶囊诱导肝癌 SMMC-7721 细胞凋亡 吴苏冬, 刘长利, 王慧川, 鲍德虎  
912 肝细胞癌肝动脉化疗栓塞后 PCNA 和 nm23-H1/NDPK 的研究 冯勇, 赵玲, 张爱华, 刘康达, 刘来村, 王彦辉, 尹进强, 杨秉辉  
916 TDI-FP 法分析肝细胞癌组织中 HBV 核心启动子双突变 吕贯廷, 卢冰, 白玉杰, 张剑, 阎小君

### 病毒性肝炎

- 920 基因表达谱芯片技术筛选乙型肝炎病毒 X 蛋白反式调节基因 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩  
925 乙型肝炎病毒 X 蛋白反式激活基因 10 的克隆化研究 成军, 刘妍, 洪源, 王琳, 钟彦伟, 董菁, 王刚  
930 基因表达谱芯片技术筛选丙型肝炎病毒非结构蛋白 3 反式调节靶基因 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩  
935 丙型肝炎病毒非结构蛋白 5A 反式激活基因 10 的克隆化研究 成军, 刘妍, 洪源, 王琳, 钟彦伟, 董菁, 王刚  
939 应用表达谱芯片技术对丙型肝炎病毒非结构蛋白 5A 反式调节基因的研究 洪源, 刘妍, 成军, 杨倩, 王建军  
943 应用表达谱芯片技术对截短型乙型肝炎病毒表面抗原中蛋白反式调节基因的研究 洪源, 刘妍, 成军, 杨倩, 王建军  
947 丙型肝炎病毒核心蛋白上调细胞周期调节蛋白 Wee1 基因表达研究 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 杨艳杰  
951 丙型肝炎病毒核心蛋白上调 NIP3 基因表达研究 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 杨艳杰  
955 丙型肝炎病毒核心蛋白上调层粘蛋白 B1 链基因启动子表达活性的研究 杨倩, 刘妍, 成军, 王建军, 杨艳杰, 张树林  
959 丙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白 6 上调新生多肽相关复合物  $\alpha$  多肽基因的表达 杨倩, 刘妍, 成军, 李克, 王建军, 洪源, 张树林  
963 乙型肝炎肝纤维化及癌变时脾脏超声影像, HBV e 系统及 APF 水平 柯伟民, 林国莉, 叶一农, 赖菁, 李建国  
966 乙型肝炎病毒核壳蛋白变异株在 HepG<sub>2</sub> 细胞的 HLA-I 表达 陈伟红, 何海棠, 张明霞, 刘志华, 周永兴

### 基础 研究

- 970 联合应用粉防己碱与甘草酸抑制肝纤维化大鼠细胞外基质表达 王志荣, 陈锡美, 李定国, 魏红山, 黄新, 展玉涛, 陆汉明  
975 复方红景天干预肝纤维化大鼠胶原代谢 曾维政, 吴晓玲, 蒋明德, 邓桂英, 陈晓斌, 张勇, 秦建平, 徐辉  
979 选择性环氧合酶-2 抑制剂 Celebrex 对胰腺癌 PGE<sub>2</sub> 和血管内皮因子表达的影响 谢传高, 王兴鹏, 董育玮, 杜勤, 蔡建庭, 钱可大  
982 早期肠道营养减轻烧伤后肠黏膜损伤的机制研究 彭毅志, 袁志强, 肖光夏  
986 胃肠道平滑肌细胞作为 eNOS 基因转移靶细胞的研究 宁守斌, 张忠兵, 沈茜, 谢渭芬, 杨秀疆, 赵新, 信栓力  
990 内皮素-1 特异性抗体对应激性胃黏膜损伤的保护作用 段义民, 李兆申, 湛先保, 龚燕芳, 许国铭  
994 肠三叶因子在胃黏膜应激性损伤中的修复作用 李兆申, 聂时南, 湛先保, 龚燕芳, 屠振兴, 许国铭  
997 p<sup>53</sup> 突变与 VEGF 在大鼠胃癌中的表达及中药胃康宁的防治作用 李庆明, 余谦, 闵存云

### 焦 点 论 坛

- 1001 乙型和丙型肝炎病毒蛋白反式激活作用机制及其意义的研究进展 成军  
1002 乙型肝炎病毒表面抗原基因启动子 I 结构及调节研究 李强, 成军, 程明亮, 钟彦伟  
1004 乙肝病毒表面抗原基因启动子 II 的结构及调节研究 梁耀东, 成军, 陆荫英, 吴君, 程明亮  
1006 乙型肝炎病毒核心启动子的结构及调节研究 杨艳杰, 成军, 陈东风, 刘妍, 杨倩, 王建军  
1008 乙型肝炎病毒增强子的结构和调控研究 王建军, 成军, 刘妍, 张忠东, 杨倩, 杨艳杰  
1011 丙型肝炎病毒核心蛋白反式激活作用的研究 杨艳杰, 成军, 陈东风, 钟彦伟, 张忠东, 李强



<div> <div>焦点论坛</div> <div>课堂讨论</div> <div>文献综述</div> </div>	<div> <div> 1014 丙型肝炎病毒复制子的研究 纪冬, 成军, 王建军</div> <div>1018 丙型肝炎病毒 NS5A 蛋白的反式激活作用研究 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 杨艳杰</div> <div>1020 丙型肝炎病毒 5' - 非翻译区的结构与功能研究 杨倩, 成军, 刘妍, 王建军, 张树林</div> <div>1023 乙型和丙型肝炎病毒蛋白对 14-3-3 蛋白信号转导的影响 成军</div> <div>1027 乙型和丙型肝炎病毒蛋白对蛋白酪氨酸激酶信号转导的影响 张忠东, 成军, 钟彦伟, 张树林</div> </div> <div> <div>1031 北京大学医学部研究生分子肿瘤学课堂讨论及学术论坛纪要 吕有勇, 许小青</div> </div> <div> <div>1035 骨髓源性肝干细胞的研究进展 杨明智, 彭志海</div> <div>1037 ERK 信号传导通路与肝星状细胞周期调控 蒋明德, 马洪德, 解方为</div> <div>1040 趋化因子与肝病的研究进展 胡迎宾, 田德安, 刘南植</div> <div>1043 游离脂肪酸、胰岛素抵抗与非酒精性脂肪性肝炎 高志强, 陆付耳</div> <div>1046 KAI1 基因在胰腺癌中抗转移作用的研究 任丽楠, 刘民培, 郭晓钟, 徐建华, 安天义</div> <div>1050 结直肠癌发病率及解剖部位变化趋势 谢正勇, 卿三华</div> <div>1054 微阵列技术及其在消化系疾病研究中的应用进展 李新华, 张万岱, 肖冰, 张振书</div> <div>1059 NO 和 VIP 与胃肠电 - 机械活动的关系 章敏, 曲瑞瑶</div> <div>1064 TK 基因治疗胃肠道肿瘤的研究进展 刘占奎, 张超</div> <div>1068 自由基损伤在幽门螺杆菌相关胃病中的作用 陶惠, 朱道银, 邹全明, 毛旭虎</div> </div>
<div>消 息</div>	<div> <div>907 欢迎订阅 2003 年度世界华人消化杂志</div> <div>915 欢迎订阅 2003 年度 World Journal of Gastroenterology®</div> <div>946 世界华人消化杂志和 WJG 获得商标注册</div> <div>950 中国科技期刊走向世界的步伐正在加快</div> <div>954 世界华人消化杂志和 World J Gastroenterol 电子版目次</div> <div>985 美国国立医学图书馆 2002 年度收录中国医学期刊名单</div> <div>993 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</div> <div>1030 世界胃肠病学杂志英文版获得第二届国家期刊奖百种重点期刊</div> <div>1053 WJG 搭建我国消化学基础和临床研究惟一国际交流的平台</div> <div>1058 提供您使用世界华人消化杂志和 World J Gastroenterol 电子版</div> <div>1063 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊</div> <div>附 1 Journal Citation Reports 2002-China</div> <div>附 2 Journal Citation Reports 2002-GASTROENTEROLOGY &amp; HEPATOLOGY</div> <div>附 3 2003 年 Index Medicus 收录中国期刊</div> <div>附 4 2003 年 ISI 收录中国科技期刊</div> </div>
<div>封面故事</div>	<div> <div>970 联合应用粉防己碱与甘草酸抑制肝纤维化大鼠细胞外基质表达 王志荣, 陈锡美, 李定国, 魏红山, 黄新, 展玉涛, 陆汉明</div> </div>

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

创 刊

1993-01-15

改 刊

1998-01-25

出 版

2003-07-15

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(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.



# ERK信号传导通路与肝星状细胞周期调控

蒋明德, 马洪德, 解方为

蒋明德, 马洪德, 解方为, 中国人民解放军成都军区总医院消化内科  
四川省成都市天回镇 610083  
项目负责人: 蒋明德, 610083, 四川省成都市天回镇, 中国人民解放军成都军区  
总医院消化内科. jiang.md@china.com  
电话: 028-86570346  
收稿日期: 2002-10-08 接受日期: 2002-10-22

## 摘要

慢性肝病的重要病理基础是肝纤维化, 慢性肝病通过纤维化的发展走向肝硬化. 现公认肝星状细胞(HSC)的活化与增生是肝纤维化进展的中心环节, HSC的增生有赖于一系列细胞内信息分子的调控, 近年研究证实了ERK信号传导通路通过调控细胞周期相关周期蛋白的表达而调控细胞增生. 因此本文对ERK信号传导通路调控HSC周期的研究概况作一扼要综述.

蒋明德, 马洪德, 解方为. ERK信号传导通路与肝星状细胞周期调控. 世界华人消化杂志 2003;11(7):1037-1039  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1037.asp>

## 0 引言

肝纤维化是各种慢性肝病向肝硬化转归的中转站<sup>[1-5]</sup>, 其发生机制较复杂, 近年来取得了一系列进展, 目前认为HSC是形成肝纤维化的主要细胞, HSC的活化与增生是肝纤维化进展的中心环节<sup>[6-10]</sup>, 细胞外信号激活肝星状细胞(HSC), 促进以胶原为主的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)各成分合成增多, 降解减少或代偿不足, 从而使ECM在肝脏内异常沉积引起肝纤维化<sup>[11-21]</sup>. 因此HSC的信号传导通路一直是近年来肝纤维化发病机制的研究热点.

## 1 HSC活化的细胞内信号转导通路

参与HSC活化过程的因素主要有ECM成分、生长因子、细胞因子、炎症因子、氧化应激等<sup>[22-26]</sup>, 他们与相应HSC膜受体结合后, 激活细胞内信号传递结构和分子, 最终导致基因表达的变化, 这是多条细胞信号传导通路等一系列细胞信息分子控制的结果<sup>[27-29]</sup>. 这些信号分子之间存在交互作用(cross talk)而非独立, 构成了复杂的信号网络系统. 涉及的信号分子至少包括: 三磷酸肌醇激酶(PI3-k)、钙通道、信号转导及转录活化蛋白(STATs)、丝裂原激活蛋白激酶(Mitogen activated protein kinase, MAPK)、c-AMP、NF- $\kappa$ B、磷酸酶C- $\gamma$ 1(PLC- $\gamma$ 1)、钠-氢(Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>)交换、粘着斑激酶等<sup>[30,31]</sup>.

## 2 ERK信号传导通路

MAPK是最近人们发现的一类特殊细胞信号传导蛋白, 经上游激酶作用后发生苏氨酸、丝氨酸双位点磷酸化而激活<sup>[32,33]</sup>, 是信号从细胞表面传导到细胞核内部的重要传递者<sup>[34,35]</sup>. 细胞外信号调节的激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)是MAPK的重要成员. ERK信号传导途径是脊椎动物中克隆的第一个MAPK途径<sup>[36]</sup>, 也是目前研究最为彻底的MAPK通路<sup>[37]</sup>. 此通路的核心是由三种蛋白激酶(MAPKKK, MAPKK, MAPK)构成的蛋白激酶反应链, 不同生长因子受体的信号通过ras/ERK这一共同通路, 汇集至c-fos和其他辅助调节基因启动子的主要调节元件-血清反应元件, 调控细胞生长、发育和细胞间的功能同步等多种生理及病理过程<sup>[38-41]</sup>. 受体酪氨酸激酶、Ca<sup>2+</sup>、蛋白激酶C均可激活ERK通路<sup>[42-45]</sup>, ERK一旦被激活, 可以磷酸化一系列的胞质蛋白, 包括S6激酶p90rsk、细胞磷脂酶A2及EGF受体的近膜区域; 或者激活后移位到细胞核, 磷酸化许多转录因子, 包括Elk-1、SAP-1a、c-myc和信号转导与激活剂(STAT)等. 激活的转录因子随种类、数量及锚着位点的不同会导致不同的基因表达, 启动细胞增生.

## 3 细胞周期的分子调控

细胞增生是通过细胞周期的运转来实现的, 细胞周期包括G1、S、G2、M四期, 近年来对细胞周期的研究表明: 细胞周期调控是在各期的控制点上进行的, 细胞周期中存在两个重要的调控点: G1/S和G2/M期调控点, 只要G1期内的正调节因子累积达到一定程度, 周期越过G1/S交界点, 以后细胞就不再依赖于细胞外促生长因子而顺序完成整个细胞周期, 因而G1/S调控点是影响细胞周期的关键, G2/M期调控点在染色体分开和细胞分裂前保证染色体均分的精确性. 目前发现的细胞周期调控因子可分为三类: 细胞周期蛋白(Cyclins)和细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)与细胞周期蛋白依赖性激酶抑制物(CKI)<sup>[46-50]</sup>. CDK是细胞周期调控的中心环节, Cyclins是CDK的正调节因子, 能激活CDK活性; CKI是CDK的负调节因子<sup>[51]</sup>. 通过G1/S期需要CDK2、CDK4、CDK6激活, CDK4和CDK6与CyclinD(D1, D2, D3)结合后激活, CDK2与CyclinE结合后激活. CKI可分为两类: 一是INK家族, 包括p16INK4a、p15INK4b、p18、p19, 能特异性抑制CyclinD/CDK2和CyclinD/CDK4复合物; 另一类是Cip/Kip家族, 能广泛抑制Cyclin/

CDK 复合物的活性, 包括 p21WAF/CIP1, p27KIP1, p57KIP2 等<sup>[52]</sup>. 研究表明: CDK4 和 CDK6 与 CyclinD1 在 G1 早期升高, 并控制 G1 晚期 CDK2 与 CyclinE 的合成<sup>[53-55]</sup>, G1 期 CDK 的次序活化使 Rb 蛋白磷酸化<sup>[56-58]</sup>, 释放核转录因子 E2F, 失去抑制 E2F 的启动 DNA 合成作用, 促进细胞由 G1 向 S 期转化.

#### 4 ERK 信号传导通路 with HSC 周期调控

围绕肿瘤等细胞领域的研究已表明: ERK 信号通路是多数生长因子、细胞因子、调控靶细胞增生重要途径<sup>[59]</sup>. CyclinD1 的转录依赖于 ERK 的持续激活和核内的滞留<sup>[60,61]</sup>, Hoshino et al<sup>[62]</sup> 用 Erk 阻断剂, 抑制人类 RPMI-SE 和 HT-1080 肿瘤细胞 ERK 信号传导通路, 可诱导其停止在 G1 期. 近期资料证实 ERK 阻断剂 U-0126 可阻断胶质母细胞瘤细胞的增生与 ERK 活化, 并抑制 CyclinD1 表达<sup>[63]</sup>; Kortylewski et al<sup>[64]</sup> 观察到使用另一 ERK 阻断剂 P98059 阻断人类 A375 和 WM239 黑色素瘤细胞的 ERK 通路后, P27 表达增加, CDK2 表达减少, 细胞停滞在 G1 期, 提示 ERK 通路参与细胞周期的调节.

目前关于 ERK 信号传导通路的激活与肝纤维化发生机制的研究甚少, ERK 信号传导通路是否调控 HSC 的增生? 近来资料表明血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)等细胞生长因子可激活 ERK 信号传导途径, 刺激 c-fos 的表达, 促进 HSC 增生, 但这种作用可被 PD98059 所抑制<sup>[65-67]</sup>; 己酮可可碱(Pentoxifylline)是一种磷酸二酯酶抑制剂, 其抑制 HSC 增生作用也被证实与抑制 ERK 活性相关<sup>[68,69]</sup>; 多稀磷脂酰胆碱可阻断 PDGF 激活通路中 ERK 活化及与 AP-1 结合, 抑制 PDGF 增生效应; 特异性 PDGF 受体阻断剂 AG1295 能使 PLC、ERK 活性下降并显著抑制 HSC 增生<sup>[70]</sup>. 证实 ERK 信号传导通路在调控 HSC 增生中起重要作用. ERK 对 HSC 增生调控本质上是通过影响细胞周期的运行来实现的, 王宝恩<sup>[71]</sup> 观察到中药复方 861 可抑制 PDGF 诱导的肝星状细胞增生, 同时 861 对 PDGF 诱发的 CyclinD 水平、CDK4 及 Erk 活性亦有抑制作用. 最近, Kim et al<sup>[6]</sup> 报道 N-乙酰-L-半胱氨酸持续活化 ERK 通路, 导致周期素依赖性蛋白激酶抑制 p21(Cip1/WAF1) 表达增加, 生成 Sp1 使 HSC 周期运行停滞于 G1 期, 我们初步应用 P98059 及中药提取物-红景天甙阻断 HSC 内 ERK 活性后发现 G1→S 期转化明显抑制, CyclinD1, CyclinE 表达减少, 表明了 ERK 在 HSC 细胞周期运行中的意义.

细胞周期调控的机制相当复杂, 目前对 ERK 调控 HSC 周期的研究刚刚起步, 其确切机制, 如对 G2/M 期及其他周期蛋白调控尚不清楚, 深入研究 ERK 对 HSC 周期调节因子的影响, 将有助于进一步了解 ERK 调控 HSC 增生的分子机制, 并为抗肝纤维化治疗提供新的思路.

总之, 近 10 a 来, 越来越多的证据表明肝纤维化

可逆转, 但迄今尚缺乏确切有效的治疗手段. 通过抑制信号传导通路如 ERK 通路, 观察对 HSC 周期的调控作用及对 HSC 增生的影响, 从而开辟一条治疗肝纤维化的新路, 这为肝纤维化的逆转, 和对肝硬化的预防有重大意义.

#### 5 参考文献

- 周馨, 李宣海, 李定国. 库普弗细胞与肝纤维化. 世界华人消化杂志 2002;10:65-68
- Wang JY, Zhang QS, Guo JS, Hu MY. Effects of glycyrrhetic acid on collagen metabolism of hepatic stellate cells at different stages of liver fibrosis in rats. *World J Gastroenterol* 2001; 7:115-119
- 李丹, 王小众. 肝纤维化与 TNF- $\alpha$ , L-6 及 IL-10. 世界华人消化杂志 2001;9:808-810
- 李兵顺, 王继, 甄彦君, 王鑫国, 孙彦辉, 王淑琴, 吴中秋. 中药抑肝纤和促肝细胞生长素对大鼠免疫性肝纤维化的阻断作用. 世界华人消化杂志 1998;6:786-788
- 刘芳, 刘金星. 转化生长因子  $\beta$ 1 在肝纤维化中的作用. 世界华人消化杂志 2000;8:86-88
- Kim KY, Rhim TY, Choi IC, Kim SS. N-Acetylcysteine induces cell cycle arrest in hepatic stellate cells through its reducing activity. *J Biol Chem* 2001;276:40591-40598
- Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000; 275:2247-2250
- Burt AD. Cellular and molecular aspects of hepatic fibrosis. *J Pathol* 1993;170:105-114
- Gressner AM. Cytokines and cellular crosstalk involved in the activation of fat-storing cells. *J Hepatol* 1995;22:28-36
- Pinzani M, Milani S, De Franco R, Grappone C, Caligiuri A, Gentilini A, Tosti-Guerra C, Maggi M, Failli P, Ruocco C, Gentilini P. Endothelin 1 is over expressed in human cirrhotic liver and exerts multiple effects on activated hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 1996;110:534-548
- Trotter JF, Brenner DA. Current and prospective therapies for hepatic fibrosis. *Comprther* 1995;21:3039-3073
- 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
- Nieto N, Friedman SL, Greenwel P, Cederbaum AI. CYP2E1-Mediated oxidative stress induces collagen type I expression in rat hepatic stellate cells. *Hepatology* 1999;30:987-996
- 高毅, 王宇, 杨继震, 黄宇琦. 实验性肝纤维化过程中明胶酶 A 基因表达的动态变化. 世界华人消化杂志 1999;7:1003-1004
- 李兵顺, 王继, 甄彦君, 刘金星, 魏梅新, 孙树强, 王淑琴. 血清纤维化指标与肝组织病理和肝组织纤维定量关系的实验研究. 世界华人消化杂志 1999;7:1031-1034
- 王宇, 高毅, 俞金龙, 黄宇琦, 蒋晓青. IFN- $\alpha$  对大鼠肝纤维化间质胶原酶基因表达的调控. 世界华人消化杂志 2001;9:20-23
- 林红, 吕森, 张义侠, 王炳元, 傅宝玉. 酒精性肝病大鼠模型的建立. 世界华人消化杂志 2001;9:24-28
- 吕晓辉, 谢艳华, 傅宝玉, 刘春荣, 王炳元, 傅宝玉. 基质金属蛋白酶抑制剂-1 在实验性酒精性肝病中的动态表达. 世界华人消化杂志 2001;9:29-33
- 谢玉梅, 聂青和, 周永兴, 程勇前, 康文臻. 地高辛素标记探针原位杂交技术检测肝硬变组织中 TIMPsmRNA. 世界华人消化杂志 2001;9:251-254
- 赵东强, 张晓岚, 姜慧卿. TNF- $\alpha$  与肝星状细胞. 世界华人消化杂志 2001;9:947-948
- 刘文滨, 王吉耀. NF- $\kappa$ B 与肝星状细胞凋亡. 世界华人消化杂志 2001;9:1054-1055
- Benyon RC, Iredale JP. Is liver fibrosis reversible? *Gut* 2000; 46:443-446
- Gressner A. The cell biology of liver fibrogenesis-an imbalance of proliferation, growth arrest and apoptosis of myofibroblasts. *Cell Tissue Res* 1998;292:447-452
- Pinzani M, Marra F, Carloni V. Signal transduction in hepatic stellate cells. *Liver* 1998;18:2-13
- 陈平圣, 翟为溶, 张月娥, 张锦生. 缺氧对肝星状细胞产生胶原及胶原降解酶影响. 世界华人消化杂志 2000;8:586-587

- 26 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
- 27 Svegliati-Baroni G, Ridolfi F, Di Sario Benedetti A, Saccomanno S, Bendia A, Greenwel P. Intracellular signaling pathways involved in acetaldehyde-induced collagen and fibronectin gene expression in human hepatic stellate cells. *Hepatology* 2001;33:1130-1140
- 28 Schnabl B, Kweon YO, Frederick JP, Wang XF, Rippe RA, Brenner DA. The role of Smad3 in mediating mouse hepatic stellate cell activation. *Hepatology* 2001;34:89-100
- 29 Alcolado R, Arthur MJ, Iredale JP. Pathogenesis of liver fibrosis. *Clin Sci* 1997;92:103-112
- 30 甘新宇, 蒋明德. PDGF与HSC中信号传导关系的研究进展. 西南国防医药 2000;10:246
- 31 Robino G, Parola M, Marra F, Caligiuri A, De Franco RM, Zamara E, Bellomo G, Gentilini P, Pinzani M, Dianzani MU. Interaction between 4-hydroxy-2, 3-alkenals and the platelet-derived growth factor-beta receptor. Reduced tyrosine phosphorylation and downstream signaling in hepatic stellate cells. *J Biol Chem* 2000;275:40561-40567
- 32 Shimohashi N, Nakamura M, Uchimura K, Sugimoto R, Iwamoto H, Enjoji M, Nawata H. Selenoorganic compound, ebselen, inhibits nitric oxide and tumor necrosis factor-alpha production by the modulation of jun-N-terminal kinase and the NF-kappaB signaling pathway in rat Kupffer cells. *J Cell Biochem* 2000;78:595-606
- 33 Cano E, Mahadevan LC. Parallel signal processing among mammalian MAPKs. *TIBS* 1995;20:117-122
- 34 Seger R, Krebs EG. The MAPK signaling cascade. *FASEB J* 1995;9:726
- 35 Shapiro PS, Ahn NG. Feedback regulation of raf-1 and mitogen-activated protein kinase (MAP) kinase kinases 1 and 2 by MAP kinase phosphatase-1 (MKP-1). *J Bio Chem* 1998;273:1788-1793
- 36 Davis RJ. The mitogen-activated protein kinase signal transduction pathway. *J Biol Chem* 1993;268:14553-14556
- 37 Page G, Guerin S, Grall D, Bonino F, Smith A, Anjuere F, Auburger P, Pouyssegur J. Defective thymocyte maturation in P44 MAP kinase (Erk1) knock out mice. *Science* 1999;286:1374-1377
- 38 New L, Jiang Y, Zhao M, Liu K, Zhu W, Flood LJ, Kato Y, Parry GC, Han J. PRAK, a novel protein kinase regulated by the p38 MAP kinase. *EMBO J* 1998;17:3372-3384
- 39 刘景生. 细胞信息与调控. 第1版. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1998:272
- 40 Tanoue T, Moriguchi T, Nishida E. Molecular cloning and characterization of a novel dual specificity phosphatase, MKP-5. *J Biol Chem* 1999;274:19949-19956
- 41 Friedman SL. The cellular basis of hepatic fibrosis-mechanisms and treatment strategies. *N Engl J Med* 1993;328:1828-1835
- 42 Aronheim A, Engelberg D, Li N, al-Alawi N, Schllessinger J, Karin M. Membrane targeting of the nucleotide exchange factor sos is sufficient for activating the ras signaling pathway. *Cell* 1994;78:949-961
- 43 Rosen LB, Greenberg ME. Stimulation of growth factor receptor signal transduction by activation of voltage-sensitive calcium channels. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:1113-1118
- 44 Farnsworth CL, Freshney NW, Rosen LB, Ghosh A, Greenberg ME, Feig LA. Calcium activation of ras mediated by neuronal exchange factor ras-GRF. *Nature* 1995;376:525-527
- 45 Berra E, Diaz-Meco MT, Lozano J, Frutos S, Municio MM, Sanchez P, Sanz L, Moscat J. Evidence for a role of MEK and MAPK during signal transduction by protein kinase C zeta. *EMBO J* 1995;14:6157-6163
- 46 韦伟, 龚建平, 袁法祖. 细胞周期调控与肿瘤的发生发展. 癌症 1999;18:95-97
- 47 卢斌, 戴益民. 肝癌发生中细胞周期调控的异常. 世界华人消化杂志 2001;9:205-207
- 48 Kamb A. Cell-cycle regulators and cancer. *Trends Genet* 1995;11:136-140
- 49 Morgan DO. Principles of CDK regulation. *Nature* 1995;374:131-134
- 50 Hartwell LH, Kastan MB. Cell cycle control and cancer. *Science* 1994;266:1821-1828
- 51 赵炬才, 张广泉. 细胞周期调控与骨肉瘤. 中华骨科杂志 2000;20:44-47
- 52 帅晓明, 王国斌. G1/S期调控元件异常与胃癌研究进展. 国外医学·生理、病理科学与临床分册 2001;21:261
- 53 Ohtani K, DeGregori J, Nevins JR. Regulation of the cyclin E gene by transcription factor E2F1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:12146-12150
- 54 Geng Y, Eaton EN, Picon M, Roberts JM, Lundberg AS, Gifford A, Sardet C, Weinberg RA. Regulation of cyclin E transcription by E2Fs and retinoblastoma protein. *Oncogene* 1996;12:1173-1180
- 55 Botz J, Zerfass-Thome K, Spitkovsky D, Delius H, Vogt B, Eilers M, Hatzigeorgiou A, Jansen-Durr P. Cell cycle regulation of the murine cyclin E gene depends on an E2F binding site in the promoter. *Mol Cell Biol* 1996;16:3401-3409
- 56 Lundberg AS, Weinberg RA. Functional inactivation of the retinoblastoma protein requires sequential modification by at least two distinct cyclin-cdk complexes. *Mol Cell Biol* 1998;18:753-761
- 57 Hatakeyama M, Brill JA, Fink GR, Weinberg RA. Collaboration of G1 cyclins in the functional inactivation of the retinoblastoma protein. *Genes Dev* 1994;8:1759-1771
- 58 Ezhevsky SA, Nagahara H, Vocero-Akbani AM, Gius DR, Wei MC, Dowdy SF. Hypo-phosphorylation of the retinoblastoma protein (pRb) by cyclin D:Cdk4/6 complexes results in active pRb. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:10699-10704
- 59 Marshall CJ. MAP kinase kinase kinase, MAP kinase kinase and MAP kinase. *Curr Opin Genet Dev* 1994;4:82-89
- 60 Lavoie JN, L'Allemand G, Brunet A, Muller R, Pouyssegur J. Cyclin D1 expression is regulated positively by the p42/p44MAPK and negatively by the p38/HOGMAPK pathway. *J Biol Chem* 1996;271:20608-20616
- 61 Ravenhall C, Guida E, Harris T, Koutsoubos V, Stewart A. The importance of ERK activity in the regulation of cyclin D1 levels and DNAsynthesis in human cultured airway smooth muscle. *Br J Pharmacol* 2000;131:17-28
- 62 Hoshino R, Tanimura S, Watanabe K, Kataoka T, Kohno M. Blockade of the extracellular signal-regulated kinase pathway induces marked G1 cell cycle arrest and apoptosis in tumor cells cycle in which the pathway is constitutively activated: up-regulation of p27(kip1). *Biol Chem* 2001;276:2686-2692
- 63 Favata MF, Horiuchi KY, Manos EJ, Daulerio AJ, Stradley DA, Feeser WS, Van Dyk DE, Pitts WJ, Earl RA, Hobbs F, Copeland RA, Magolda RL, Scherle PA, Trzaskos JM. Identification of a novel inhibitor of mitogen-activated protein kinase kinase. *Biol Chem* 1998;273:18623-18632
- 64 Kortylewski M, Heinrich PC, Kauffmann ME, Bohm M, MacKiewicz A, Behrmann I. Mitogen-activated protein kinases control P27 kip1 expression and growth of human melanoma cells. *J Biochem* 2001;357(Pt 1):297-303
- 65 Pinzani M, Gesualdo L, Sabbah GM, Abboud HE. Effects of platelet derived growth factor and other polypeptide mitogens on DNA synthesis and growth of cultured rat liver fat-storing cells. *J Clin Invest* 1989;84:1786-1793
- 66 Pinzani M, Marra F, Caligiuri A, DeFranco R, Gentilini A, Failli P, Gentilini P. Inhibition by pentoxifylline of extracellular signal-regulated kinase activation by platelet-derived growth factor in hepatic stellate cells. *Br J Pharmacol* 1996;119:1117-1124
- 67 Reimann T, Hempel U, Krautwald S, Axmann A, Scheibe R, Eidel D, Wenzel KW. Transforming growth factor-beta1 induces activation of Ras, raf-1 MEK and MAPK in rat hepatic stellate cells. *FEBS Lett* 1997;403:57-60
- 68 Lee KS, Cottam HB, Houghlum K, Wasson DB, Carson D, Chojkier M. Pentoxifylline blocks hepatic stellate cell activation independently of phosphodiesterase inhibitory activity. *J Physiol* 1997;273:1094-1100
- 69 Iwamoto H, Nakamura 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
- 70 Wang YQ, Ikeda K, Ikebe T, Hirakawa K, Sowa M, Nakatani K, Kawada N, Kaneda K. Inhibition of hepatic stellate cell proliferation and activation by the semisynthetic analogue of fumagillin TNP-470 in rats. *Hepatology* 2000;32:983-989
- 71 王宝恩. 肝星状细胞与肝纤维化. 中华肝脏病杂志 2000;8:197-199



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

