

ISSN 1009-3079

CN 14-1260/R

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE

JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 9 月 15 日 第 11 卷 第 9 期

(Volume 11 Number 9)



9/2003

ISSN 1009-3079



9 771009 307001

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 9 月 15 日 第 11 卷

第 9 期 (总第 113 期)

述 评

- 1269 胃肠道肿瘤的影像诊断和介入治疗 程英升, 尚克中
1273 胃食管反流病的内镜缝合治疗 杨云生, 令狐恩强

胃 癌

- 1275 α -连接素表达与胃癌生物学行为的关系 徐采朴, 周永宁, 陈渝
1279 老年人胃癌前黏膜癌变的胃镜随访 王孟薇, 杨少波, 张子其, 祝庆孚, 王刚石, 李晖, 姚晨, 吴本俨, 尤纬缔
1282 内皮抑素-血管内皮细胞抑制因子重组腺病毒对荷胃癌裸鼠的治疗 潘欣, 李喆, 张珉, 王泳, 潘卫, 戚中田
1286 PKC β 1 和 PKC β 2 在早期胃癌中的表达 冯瑞娥, 陈杰, 崔全才, 詹阳, 王振宇
1290 二烯丙基二硫对人胃癌 MGC803 细胞生长的影响 张良运, 凌晖, 苏琦, 宋颖, 梁晓秋
1294 胃黏膜癌变过程中 PTEN 基因编码产物的表达及意义 李异玲, 何向民, 郑华川, 吴东璘, 杨雪飞, 辛彦, 傅宝玉
1297 进展期胃癌病理和预后影响因素的关系 黄海力, 吴本俨, 尤纬缔, 申明识
1302 雌激素诱导基因 PS2/TFF1 在胃癌及癌前病变中的表达 李俊美, 罗和生, 姚宏昌
1306 GSTM1, GSTT1 基因多态与胃腺癌及幽门螺杆菌感染的关联 张友才, 邓长生, 周燕, 朱尤庆
1310 基质金属蛋白酶-7 表达与胃癌临床病理生物学行为的关系 孙晋民, 郑华川, 杨雪飞, 辛彦, 张荫昌
1314 毒物代谢酶基因多态与胃癌的关联 叶梅, 刘君炎, 邓长生
1318 胃癌中医证型相关基因的表达谱 刘莺, 李俊军, 朱文锋, 刘平

肝 癌

- 1322 MUC1 基因免疫抑制 H22 肝癌生长的实验研究 袁时芳, 王岭, 李开宗, 颜真, 韩苇, 张英起
1326 纺锤体组装关卡基因 hsMAD2 在人肝细胞肝癌中的表达及其意义 李擒龙, 王文亮, 张晓晖, 晏伟
1329 GnRH 类似物诱导肝癌细胞凋亡的体外研究 刘庆元, 窦科峰, 张金山, 孙岚, 黄鲁豫, 张远强
1333 bFGF 对人肝癌细胞系 Bel-7402 的生长调控 于卉影, 孙利平, 孙黎光, 丁晓慧
1337 经肝动脉注射 5-FU 白苕微球治疗兔 VX₂ 移植性肝癌 李欣, 冯敦生, 郑传胜, 柳曦, 孔健
1341 KAI1 正反义基因对 MHCC97-H 肝癌细胞 KAI1 蛋白表达的影响 司遂海, 杨建民, 罗元辉, 房殿春, 周平
1345 中药复方胃肠安血清诱导肝癌 SMMC-7721 细胞分化 赵海磊, 刘成, 赵爱光
1349 肝癌患者乙型肝炎病毒 X 基因变异的研究 代志琰, 徐启桓, 李刚, 马会慧, 汤正好, 舒欣, 姚集鲁
1353 复方中药 99-克星超声介入治疗肝癌裸鼠移植瘤凋亡与增生 林晓东, 林礼务, 何以教, 高上达, 杨发端, 薛恩生
1357 羟基磷灰石纳米粒子诱导人肝癌细胞凋亡模型的构建 刘志苏, 唐胜利, 艾中立, 孙权, 钱群, 何跃明, 朱忠超
1362 β -catenin 和 Cyclin D1 在肝癌肝内转移中的作用 苏小康, 赵先明, 李锦清, 崔学教, 谢晓华, 杨海燕, 徐发彬, 石明
1365 DC 负载凋亡肝癌细胞后的免疫应答 郭建巍, 秦力维, 蔡美英, 吕同德
1369 TRAIL 诱导肝癌细胞系 SMMC-7721 的凋亡作用 李小安, 房殿春, 司佩任, 张汝刚, 杨柳芹, 秦建平

大 肠 癌

- 1372 大肠肿瘤组织线粒体形态结构定量研究 吴正蓉, 申洪
1375 IL-4 增强 IL-2 活化的 A-NK 细胞对人直肠癌 CC95 的抗肿瘤作用 王志华, 申宝忠, 史历
1378 人源性大肠癌抗原基因的 SEREX 筛选 刘宇虎, 张振书, 钟东, 武金宝, 但汉雷, 赖卓胜, 王亚东, 张亚历, 肖冰
1382 直肠癌组织 CD44v6, DNA 含量的联合检测及临床意义 丁志杰, 单吉贤, 都姝妍
1385 胃泌素拮抗剂增加 CD 自杀基因对结直肠癌细胞的杀伤作用 王小军, 马庆久, 赖大年, 黎成金, 李金茂, 武永忠, 王青
1389 aFGF 和 genistein 对大肠癌细胞株 CCL229 PKC 及 ERK 活性的影响 尚海, 张颐, 单吉贤

基础 研究

- 1392 牛磺酸对 CCl₄ 诱导的太鼠肝纤维化的保护作用及其机制的研究 梁健, 杨光业, 张锡流, 庞玉生, 袁海锋, 梁劲松, 黄仁彬, 韦新, 韦明
1396 胰腺移植 ICAM-1 的表达及信号转导的因素 梁健, 王凤山, 刘永锋, 刘利民, 刘树荣, 崔宏, 邵春泉, 何三光

临床研究	1399 聚乙二醇 4 000 治疗老年人功能性便秘 85 例 张长青, 张国伟, 张葵玲, 付奕其
焦点论坛	1402 胃肠道肿瘤的影像诊断和介入治疗 程英升 1402 胃肠道肿瘤的 X 线诊断 尚克中, 程英升, 吴春根 1404 胃肠道肿瘤 CT 诊断 吴春根, 程英升, 尚克中 1406 胃肠道肿瘤 MRI 诊断 吴春根, 程英升, 尚克中 1408 胃肠道肿瘤超声诊断 胡兵, 周进祝 1410 胃肠道肿瘤核素诊断 陆汉魁 1413 胃肠道肿瘤血管和非血管双介入治疗 程英升, 尚克中
治疗指南	1416 肝细胞癌的诊断和治疗 陆嵘, 房静远
文献综述	1420 DNA 高甲基化与抑癌基因 刘仲敏, 刘芝华, 吴旻 1425 胃癌供血及其动脉介入化疗的研究进展 沈波, 朱金水 1429 腹膜粘连的分子机制及药物防治 曾健, 李晓辉 1433 肿瘤多药耐药和进展期大肠癌耐药细胞株建立研究进展 姚学清, 林锋 1436 肽转运载体的分子特征 韩飞, 施用晖, 乐国伟, 王立宽 1443 肝星状细胞与肝纤维化的研究进展 蒋业贵, 李兆申 1447 环氧化酶-2 与结直肠癌 姚红兵, 吴爱国, 朱卉娟 1451 幽门螺杆菌疫苗的研究进展 姜政, 黄爱龙, 陶小红, 王丕龙 1457 脂肪酸结合蛋白研究进展 冯爱娟, 陈东风 1460 肝移植后乙型肝炎病毒再感染相关因素的研究进展 王永刚, 王宇明
读者来信	1352 陈祖林 1368 汤伟
消息	1301 欢迎订阅 2004 年度世界华人消化杂志 1332 欢迎订阅 2004 年度 World Journal of Gastroenterology® 1424 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊 1450 WJG 搭建我国消化基础 and 临床研究惟一国际交流的平台 1464 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	巴松湖又名错宗湖, 在藏文里又是绿色湖水的意思, 位于西藏林芝地区工布江达县境内, 该湖湖面海拔 3464 m, 是川藏东部最大的淡水堰塞湖之一。湖水清澈见底, 四周雪山倒映其中, 湖周原始森林密布, 群山环绕, 景美如画。湖中央飘着一座秀丽的湖心小岛, 湖心岛上有一座错宗寺, 建于唐代末年。(马俐 马娜 摄影)。

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 2003-09-15

原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀

黄象谦

黎介寿

刘耕陶

裘法祖

汤钊猷

王宝恩

危北海

吴孟超

吴成中

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 王先林

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: 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

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

www.wjgnet.com

牛磺酸对 CCl₄ 诱导的大鼠肝纤维化的保护作用及其机制的研究

梁 健, 杨光业, 张锡流, 庞玉生, 袁海锋, 梁劲松, 黄仁彬, 韦 新, 韦 明

梁健, 袁海锋, 广西中医学院附属瑞康医院 广西壮族自治区
南宁市 530011
张锡流, 韦新, 梁劲松, 广西中医学院第一附属医院 广西壮族自治区
南宁市 530023
杨光业, 广西医学情报研究所 广西壮族自治区南宁市 530023
庞玉生, 黄仁彬, 广西医科大学 广西壮族自治区南宁市 530021
韦明, 广西中医学院卫生统计教研室 广西壮族自治区南宁市 530011
梁健, 男, 1963-10-10 生, 广西平南人, 汉族. 1987 年广西医科大学本科毕业, 副主任医师, 中华医学会广西分会消化专业常委, 广西中西医结合消化专业主任委员, 主要从事消化系统疾病的临床与研究.
广西壮族自治区自然科学基金项目, No.0144016
项目负责人: 梁健, 530011, 广西壮族自治区南宁市, 南宁市华东路 10 号, 广西中医学院附属瑞康医院. I-j588@tom.com
电话: 0771-2188398 传真: 0771-2411156
收稿日期: 2003-05-18 接受日期: 2003-06-06

Inhibitory mechanism of taurine against CCl₄ induced hepatic fibrosis in rats

Jian Liang, Guang-Ye Yang, Xi-Liu Zhang, Yu-Sheng Pang,
Hai-Feng Yuan, Jing-Song Liang, Ren-Bin Huang, Xin Wei,
Ming Wei

Jian Liang, Hai-Feng Yuan, Affiliated Ruikang Hospital, Guangxi Traditional Chinese Medical College, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Xi-Liu Zhang, Xin Wei, Jing-Song Liang, First Affiliated Hospital, Guangxi Traditional Chinese Medical College, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Guang-Ye Yang, Guangxi Medical Information Institute, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Yu-Sheng Pang, Ren-Bin Huang, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Ming Wei, Department of Health Statistics, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Supported by the Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No.0144016
Correspondence to: Jian Liang, Affiliated Ruikang Hospital, Guangxi Traditional Chinese Medical College, 10 Huadong Road, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. I-j588@tom.com
Received: 2003-05-18 Accepted: 2003-06-06

Abstract

AIM: To study the protective effect of taurine on hepatic fibrosis induced by carbon tetrachloride (CCl₄) in rats and its mechanisms.

METHODS: CCl₄-induced rat hepatic fibrosis was treated by taurine (400 and 800 mg/kg per day for 12 weeks), and serum alanine aminotransferase (ALT), plasma protein, hyaluronic acid (HA) and procollagen III (PC III), and hepatic hydroxyproline (HYP), hepatic microsomal drug-metabolizing enzyme and anti-transforming growth factor β_1 (TGF- β_1) were measured. In addition, pathological changes of liver tissue were observed by light microscope.

RESULTS: The hepatic fibrosis, activity of serum ALT ($2\ 601 \pm 300 \rightarrow 1367 \pm 317$ nkat/L, $P < 0.01$), and contents of serum HA ($324 \pm 95 \rightarrow 219 \pm 79$ μ g/L, $P < 0.01$), PC III ($33 \pm 14 \rightarrow 19 \pm 8$ mg/L, $P < 0.01$) and hepatic HYP ($1\ 282 \pm 523 \rightarrow 381 \pm 147$ μ g/L, $P < 0.01$) were markedly reduced by the treatment with taurine (32.57 ± 13.73 vs 19.20 ± 8.25 ng/ml, $P < 0.01$ and 1.282 ± 0.523 vs 0.463 ± 0.159 μ g/ml, $P < 0.05$). The contents of plasma albumin ($23 \pm 3 \rightarrow 31 \pm 4$ g/L, $P < 0.05$) and hepatic cytochrome P450 (Cyt.P450) ($211 \pm 27 \rightarrow 811 \pm 136$ nmol/g, $P < 0.01$) and cytochrome b₅ (Cyt.b₅) ($256 \pm 69 \rightarrow 761 \pm 131$ nmol/g, $P < 0.01$) were increased by the same treatment (0.211 ± 0.027 vs 0.765 ± 0.106 nmol/mg protein, $P < 0.01$ and 0.256 ± 0.069 vs 0.697 ± 0.120 nmol/mg protein, $P < 0.01$). In addition, taurine could also significantly inhibit the expression of TGF- β_1 ($33 \pm 13 \rightarrow 20 \pm 6$, $P < 0.01$).

CONCLUSION: CCl₄-induced hepatic fibrosis is markedly relieved by the treatment of taurine, and its protective mechanisms are related to the decrease in liver injury and expression of TGF- β_1 .

Liang J, Yang GY, Zhang XL, Pang YS, Yuan HF, Liang JS, Huang RB, Wei X, Wei M. Inhibitory mechanism of taurine against CCl₄ induced hepatic fibrosis in rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2003;11(9):1392-1395

摘要

目的: 观察牛磺酸对四氯化碳(CCl₄)诱导大鼠肝纤维化的保护作用及其机制。

方法: 采用 CCl₄ 诱导的大鼠肝纤维化模型, 研究牛磺酸 (400 and 800 mg/kg per day for 12 weeks) 对血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血浆蛋白、透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(PC III)及肝组织羟脯氨酸(HYP)、肝药酶和抗转化生长因子 β_1 (TGF- β_1) 的影响, 并观察肝组织病理学变化。

结果: 牛磺酸能明显减轻纤维化程度, 降低 ALT ($2\ 601 \pm 300 \rightarrow 1367 \pm 317$ nkat/L, $P < 0.01$), HA ($324 \pm 95 \rightarrow 219 \pm 79$ μ g/L, $P < 0.01$), PC III ($33 \pm 14 \rightarrow 19 \pm 8$ μ g/L, $P < 0.01$) 和 HYP ($1\ 282 \pm 523 \rightarrow 381 \pm 147$ μ g/L, $P < 0.01$) 水平, 提高肝细胞色素 P450 (Cyt.P450) ($211 \pm 27 \rightarrow 811 \pm 136$ nmol/g, $P < 0.01$), 细胞色素 b₅ (Cyt.b₅) ($256 \pm 69 \rightarrow 761 \pm 131$ nmol/g, $P < 0.01$) 和血清白蛋白含量 ($23 \pm 3 \rightarrow 31 \pm 4$ g/L, $P < 0.05$), 并明显减少 TGF- β_1 的表达 ($33 \pm 13 \rightarrow 20 \pm 6$, $P < 0.01$)。

结论: 牛磺酸具有显著的抗 CCl₄ 诱导的大鼠肝纤维化作用, 其作用机制可能与减轻肝细胞损伤和抑制 TGF- β_1 的

表达有关.

梁健, 杨光业, 张锡流, 庞玉生, 袁海峰, 梁劲松, 黄仁彬, 韦新, 韦明. 牛磺酸对 CCl₄ 诱导的大鼠肝纤维化的保护作用及其机制的研究. 世界华人消化杂志 2003;11(9):1392-1395
http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1392.asp

0 引言

肝纤维化是以细胞外基质(ECM)^[1-10]合成增多, 降解相对不足, 过多沉积在肝内引起,是可逆病变, 因此, 减轻纤维化反应十分重要^[11-16]. 牛磺酸是体内含量最丰富的氨基酸, 参与膜主要成分磷脂代谢, 保护膜磷脂免受降解, 具有直接膜稳定作用^[2]. 此外, 还具有清除自由基和抗脂质过氧化^[3,4]等广泛的生物学作用. 我们建立实验性大鼠 CCl₄ 肝纤维化模型, 探讨牛磺酸对肝纤维化的防治作用及其可能的机制.

1 材料和方法

1.1 材料 Wistar 大鼠, SPF 级, ♂, 体质量 230 ± 20 g, 由广西医科大学实验动物中心提供; 牛磺酸为湖州市生物化学试剂厂产品; CCl₄ 为上海试剂三厂产品; HA、PC III 放射免疫分析测定盒, 均为上海海军医学研究所生物技术中心产品; HYP 试剂盒为南京建成生物工程公司研究所产品, 批号分别 20020108; TGF-β₁ mAb 及 SABC 免疫组化染色试剂盒, 由武汉博士德生物工程有限公司提供; 彩色病理图纹分析系统, 型号 HPIAAS-1000, (JVCKY-F30B3-CCD 摄像头, 日本 Olympus 研究型显微镜, 华海公司生产的全自动图像分析系统) 为中国华海电子有限公司产品; 紫外-可见分光光度计比色, 型号 DU-640, 为美国 Beckman 公司产品; 自动生化分析仪, 型号 TBA-120FR, 为日本东芝公司产品.

1.2 方法 将实验动物分为正常对照组, 模型组, 牛磺酸大剂量组和小剂量组, 每组 20 只. 给予大鼠皮下注射 400 mL/L CCl₄ 橄榄油溶液, 首剂量按质量计算为 5 mL/kg, 以后 2 次/wk, 每次剂量为 3 mL/kg, 连续注射 12 wk, 并在实验过程自由饮用 100 mL/L 乙醇作为饮水. 牛磺酸小剂量组在造模的同时给予牛磺酸 400 mg/kg, 牛磺酸大剂量组给予牛磺酸 800 mg/kg, ig, 1 次/d, 并予正常饮食. 正常对照组 ig 等容积的生理盐水. 实验动物在最后 1 次注射 CCl₄ 隔夜禁食 16 h 后, 取血用作生化、HA 和 PC III 含量测定, 取部分肝组织匀浆用作测定肝药酶和 HYP, 肝组织用 40 g/L 甲醛溶液常规固定、石蜡切片, 用作病理组织学检查和免疫组化实验. 用自动生化分析仪测定血清 TP, ALB 和 ALT, 用放射免疫法测定血清 HA, PC III 含量. 按 Omura and Sato 方法测定肝组织 Cyt. P450 含量(J Biol Chem 1964;239:2370-2385), 唐跃年 et al^[9]方法测定 Cyt.b₅ 含量, 周少春 et al^[10]方法测定 HYP. 用免疫组化法测定肝组织 TGF-β₁ 的表达. 肝组织分别用 HE 染色和 Masson 法胶原纤维染色, 在光学显微镜下观察, 按肝组织病理诊断标准做出肝组织

病理分期诊断, 分级方法参见曾民德 et al^[11]方法. 胶原纤维定量测定: 采用肝组织胶原纤维染色标本, 放大 400 倍, 于标本四角和中央位置选取 5 个视野, 测定每一视野中胶原纤维含量, 以纤维占视野面积的百分比表示, 取其平均值.

统计学处理 用 SPSS10.0 软件统计, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间均数比较用 t 检验, 各组大鼠纤维增生程度的比较用秩和检验.

2 结果

2.1 肝组织病理学变化 模型组可见多数肝小叶结构紊乱, 肝细胞脂肪变性广泛, 部分有坏死, 门管区及肝小叶内有较多炎性细胞浸润, 纤维组织增生显著, 包绕肝小叶(图 1, 2). 牛磺酸治疗组肝组织结构有较明显改善, 肝细胞脂肪变性显著减轻, 炎性细胞浸润和纤维组织增生减少(图 3, 4)(表 1).

表 1 各组大鼠肝纤维化程度的比较

分组	n	肝纤维化分期				
		S0	S1	S2	S3	S4
正常对照组 ^a	20	20	0	0	0	0
模型组	20	0	3	3	10	4
牛磺酸小剂量 ^a	20	0	12	5	3	0
牛磺酸大剂量 ^a	20	0	14	4	2	0

^aP < 0.05, vs 模型组.

表 2 牛磺酸对肝纤维化大鼠血清学的影响($\bar{x} \pm s$, n = 20)

分组	ALT (nkat/L)	TP(g/L)	ALB(g/L)	Cyt.P450 (nmol/g)	Cyt.b ₅ (nmol/g)
正常对照组	783±133 ^b	67±13 ^a	38±6 ^b	506±39 ^b	804±142 ^b
模型组	2 601±300	58±16	23±3	211±27	256±69
牛磺酸小剂量	1 633±283 ^b	62±15 ^a	28±7 ^b	765±106 ^b	697±120 ^b
牛磺酸大剂量	1 367±317 ^b	64±11 ^a	31±4 ^b	811±136 ^b	761±131 ^b

^aP < 0.05, ^bP < 0.01 vs 模型组.

表 3 牛磺酸对纤维化大鼠血清 HA、PC III 和肝脏 HYP、TGF-β₁ 水平的影响($\bar{x} \pm s$, n = 20)

分组	HA(μg/L)	HYP(μg/L)	PC III(μg/L)	TGF-β ₁
正常对照组	146±51 ^b	221±144 ^b	9±4 ^b	15±5 ^b
模型组	324±95	1 282±523	33±14	33±13
牛磺酸小剂量	262±92 ^b	463±159 ^b	19±8 ^b	20±6 ^b
牛磺酸大剂量	219±79 ^b	381±147 ^b	19±8 ^b	20±6 ^b

^bP < 0.01, vs 模型组.

2.2 血清学变化 模型组肝纤维化大鼠血清中 ALT 活性升高, 总蛋白和白蛋白水平降低, HA 和 PC III 水平显著升高. 肝组织的 Cyt.P450 和 Cyt.b₅ 含量降低, HYP 含

量提高. 而牛磺酸治疗组 ALT, HA, PC III 和 HYP 水平比模型组明显降低($P < 0.01$), Cyt.P450 和白蛋白水平较模型组明显升高($P < 0.01$). 此外, 牛磺酸治疗组的 TGF- β_1 的表达也较模型组显著减少($P < 0.01$). (表 2, 3).

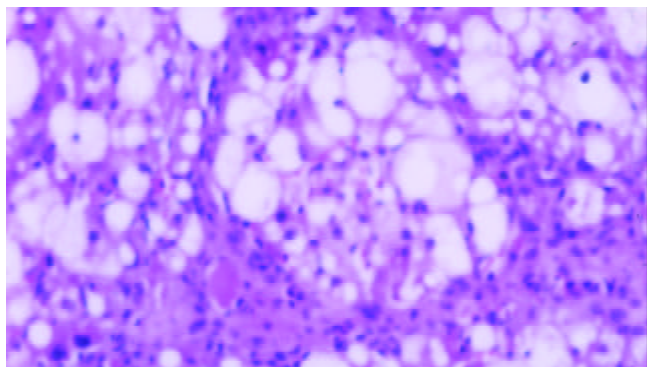


图1 模型组 HE 染色切片($\times 100$).

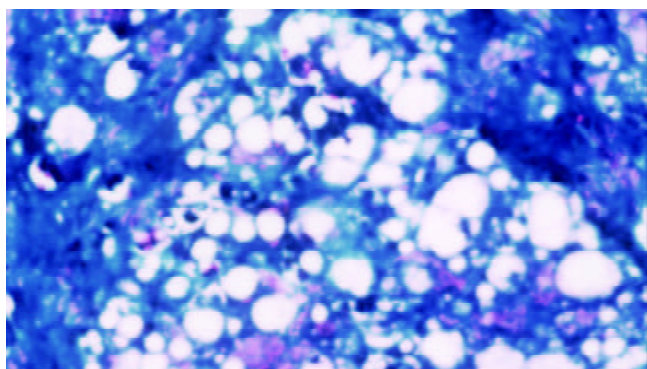


图2 模型组 Masson 染色($\times 200$).

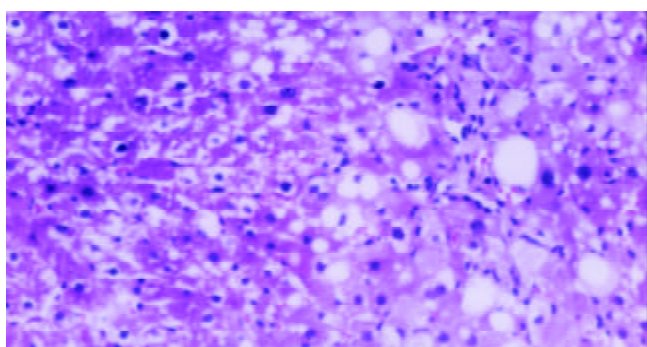


图3 牛磺酸治疗组 HE 染色切片($\times 100$).

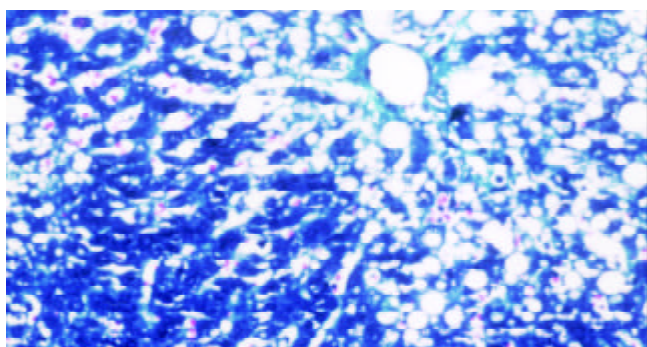


图4 牛磺酸治疗组 Masson 染色切片($\times 200$).

3 讨论

肝纤维化常伴炎症, 可发展为肝硬化^[11, 12]. 血清 HA, PC III 水平和肝组织 HYP 含量与肝组织纤维含量有良好的相关性, 可以作为反映肝纤维化程度的指标^[13-15]. 而 HA 在目前所有肝纤维化血清学指标中是诊断价值最高的一个^[16]. TGF- β_1 是作用最强的致肝纤维化细胞因子, TGF- β_1 的活化是大量细胞外间质合成的主要来源^[17]. 为了准确的反映纤维化程度, 我们采用肝组织病理学检查和反映细胞外间质成分的 HA, PC III, HYP 以及反映纤维化形成的相关因子 TGF- β_1 进行联合检测.

CCl₄ 引起肝损害的作用机制主要是 CCl₄ 经肝微粒体内依赖于 Cyt.P450 的混合功能酶的激活, 产生了自由基 CCl₃ 及 Cl, 这些自由基可与肝细胞内大分子发生共价结合, 使肝细胞损伤. 此外, 二者均可导致微粒体钙泵活性降低, 使胞质 Ca²⁺ 升高, 细胞内 Ca²⁺ 稳态遭到破坏, 从而引起细胞代谢紊乱甚至死亡^[18-22]. 坏死物质及其继发的炎症细胞浸润产生肝纤维化刺激因子, 后者促进贮脂细胞 - 肌成纤维细胞 - 成纤维细胞增生, 产生大量胶原纤维, 形成肝纤维化^[23, 24]. 因而, 抑制炎症的发生, 可阻止肝纤维化的进展. 肝组织的慢性炎症损伤和纤维化使肝功能障碍, 血浆总蛋白、白蛋白水平降低. 研究结果显示, 牛磺酸治疗组能显著提高血浆白蛋白水平, 降低 CCl₄ 导致的肝纤维化大鼠血清 ALT, HA, PC III 和肝组织 HYP 水平, 说明牛磺酸可减轻肝脏的炎症反应, 促进肝组织损伤的修复和改善功能, 同时抑制胶原蛋白及蛋白多糖的合成^[4, 5, 25]. 本结果还显示, 经牛磺酸治疗后, 肝组织 TGF- β_1 表达显著下降, 与模型对照组比较差异有显著性, 说明牛磺酸可抑制 TGF- β_1 的活性, 拮抗 TGF- β_1 在肝纤维化形成中的作用. Cyt.P450 系统是位于滑面内质网上的一组混合功能氧化酶系, 他参与内源性物质和外源性物质代谢, 能够反映肝脏的解毒功能^[26]. 本实验表明, 模型组大鼠 Cyt.P450 和 Cyt.b₅ 含量明显低于其他各组, 说明大鼠在形成肝纤维化时肝脏解毒功能明显下降, 而经牛磺酸干预后, 大鼠肝脏 Cyt.P450 和 Cyt.b₅ 含量明显增加, 解毒功能明显增强.

总之, 牛磺酸具有显著的防治实验性大鼠肝纤维化的作用. 其机制可能是通过拮抗 CCl₄ 的肝毒性作用, 抑制炎症, 保护肝细胞, 以及抑制 TGF- β_1 的活性有关.

4 参考文献

- 1 王吉耀. 关于肝纤维化研究的一些现状及展望. 中华消化杂志 1998;18:323
- 2 Lee HS, Huang GT, Chen CH, Chiou LL, Lee CC, Yang PM, Chen DS, Sheu JC. Less reversal of liver fibrosis after prolonged carbon tetrachloride injection. *Hepatogastroenterology* 2001;48:1312-1315
- 3 Huxtable RJ. Physiological actions of taurine. *Physiol Rev* 1992; 77:101-163
- 4 Birdsall TC. Therapeutic applications of taurine. *Altern Med Rev* 1998;3:128-136
- 5 Balkan J, Dogru-Abbasoglu S, Kanbagli O, Cevikbas U, Aykac-

- Toker G, Uysal M. Taurine has a protective effect against thioacetamide-induced liver cirrhosis by decreasing oxidative stress. *Hum Exp Toxicol* 2001;20:251-254
- 6 Koyman I, Nakamura T, Ogasawara M, Nemoto M, Yoshida T. The protective effect of taurine on the biomembrane against damage produced by the oxygen radical. *Adv Exp Med Biol* 1992; 315:335-339
- 7 Du G, Mouothys-Mickalad A, Sluse FE. Generation of superoxide anion by mitochondria and impairment of their functions during anoxia and reoxygenation in vitro. *Free Radic Biol Med* 1998;25:1066-1074
- 8 Omura T, Sato R. The carbon monoxide binding pigment of liver microsomes. *J Biol Chem* 1964;239:2370-2385
- 9 唐跃年, 张顺国, 李岚. 肝细胞微粒体的制备和细胞色素 P450 氧化酶活性测定. *中国医院药学杂志* 1998;18:535-536
- 10 周少春, 车建图, 李定国. 大鼠肝组织羟脯氨酸的测定. *上海第二医科大学学报* 1997;17:458-460
- 11 曾民德, 王泰龄, 王宝恩. 肝纤维化诊断和疗效评估共识. *诊断学理论与实践* 2002;1:191-192
- 12 陈岳祥, 李石. 肝纤维化药物治疗研究现状. *国外医学·消化系统疾病分册* 1996;16:7-10
- 13 谢仕斌, 姚集鲁, 郑树森, 姚春谰, 郑荣琴. 血清肝纤维化指标水平与肝组织纤维图像分析的关系. *中华肝脏病杂志* 2000;8:203
- 14 高春芳, 叶伟民, 徐玲玲, 薛昌, 屠晓卿, 范烈英, 孔宪涛. 血清标志在慢性肝病肝纤维化诊断中的应用研究. *肝脏* 2000;5:203
- 15 Huang Z, Li Q, Wang Z. Observation on dynamic changes of serum procollagen III, hyaluronic acid and laminin in rats with hepatic fibrosis treated with Hujin pill. *Zhongguo Zhong Xiyi Jiehe Zazhi* 2000;20:447-449
- 16 Housset C, Guechot J. Hepatic fibrosis: physiopathology and biological diagnosis. *Pathol Biol* 1999;47:886-894
- 17 Potter JJ, Rennie-Tankesley L, Mezey E. Influence of leptin in the development of hepatic fibrosis produced in mice by *Schistosoma mansoni* infection and by chronic carbon tetrachloride administration. *J Hepatol* 2003;38:281-288
- 18 沈杰. 几种常用肝毒剂致肝损伤机制的研究现状. *生理科学进展* 1990;21:70-72
- 19 Rechnagel RO, Glende EH Jr. Carbon tetrachloride hepatotoxicity: an example of lethal cleavage. *CRC Crit Rev Toxicol* 1973;2: 263-297
- 20 Huang R, Okuno H, Takasu M, Shiozaki Y, Inoue K. Protective effect of rifampicin against acute liver injury induced by Carbon tetrachloride in mice. *Jpn J Pharmacol* 1995;69:325-334
- 21 Chae HB, Jang LC, Park SM, Son BR, Sung R, Choi JW. An experimental model of hepatic fibrosis induced by alcohol and CCl₄: can the lipopolysaccharide prevent liver injury induced by alcohol and CCl₄? *Taehan Kan Hakhoe Chi* 2002;8: 173-178
- 22 Zim MC, Silveira TR, Schwartzmann G, Cerski T, Motta A. Potentiation of carbon tetrachloride hepatotoxicity by pentosan polysulfate in rats. *Braz J Med Biol Res* 2002;35:1339-1346
- 23 黄自平, 艾莉, 袁顺玉, 梁扩寰. 当归对 CCl₄ 所致肝损伤大鼠的抗肝纤维化作用. *中国病理生理杂志* 1996;12:152-154
- 24 Jeong WI, Lee CS, Park SJ, Chung JY, Jeong KS. Kinetics of macrophages, myofibroblasts and mast cells in carbon tetrachloride-induced rat liver cirrhosis. *Anticancer Res* 2002;22:869-877
- 25 Chen Y, Li S, Zhang X. Taurine inhibits deposition of extracellular matrix in experimental liver fibrosis in rats. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 1999;7:165-167
- 26 Hung DY, Chang P, Cheung K, McWhinney B, Masci PP, Weiss M, Roberts MS. Cationic drug pharmacokinetics in diseased livers determined by fibrosis index, hepatic protein content, microsomal activity, and nature of drug. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;301:1079-1087



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

