

中药干预肝纤维化的分子机制

吴晓玲, 曾维政, 王丕龙

吴晓玲, 王丕龙, 重庆医科大学附属第一医院消化内科 重庆市 400016
曾维政, 成都军区总医院消化内科 四川省成都市 610083
项目负责人: 曾维政, 610083, 四川省成都市, 成都军区总医院消化内科.
zengweizheng@163.com
电话: 028-83577558
收稿日期: 2004-10-21 接受日期: 2004-11-04

摘要

肝纤维化(hepatic fibrosis)的防治研究是国内外的热点和重点课题, 主要的研究方向有细胞因子、小分子物质、基因干预、信号转导调节剂、中医中药等, 而中药抗肝纤维化研究是我国的特色和优势. 近年来报道的很多单方、复方中药在细胞、动物及临床实验中都观察到一定的抗肝纤维化疗效, 有些中药制剂的研究已深入到分子水平进行了较详尽的抗肝纤维化机制探讨, 取得了初步令人满意的结果. 本文综述中药抗肝纤维化的分子机制研究进展.

吴晓玲, 曾维政, 王丕龙. 中药干预肝纤维化的分子机制. 世界华人消化杂志 2004;12(12):2849-2852
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2849.asp>

0 引言

肝纤维化是一种可逆性的病变, 及时地干预肝纤维化的病程能够减少肝硬化及其致命并发症的发生. 中药防治肝纤维化的研究在我国取得了比较满意的结果, 近年有关中药防治肝纤维化的研究报道颇多^[1-19], 其中不少研究深入到分子水平作用机制的探讨^[20-21], 通过中药制剂作用于肝纤维化的一个或多个发病环节, 达到抑制肝纤维化的目的.

1 对肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)的影响

1.1 抑制 HSC 活化、增生并减少胶原合成 HSC 在肝纤维化发病中具有关键地位^[22-23]. 当肝脏受到致病因子攻击, HSC 被激活而大量增生, 细胞内脂滴减少, 内质网增多, 转变成肌样成纤维细胞(myofibroblast, MFB), 最后成为成纤维细胞, 合成过量的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积于肝脏. 因此, 抑制 HSC 的活化和增生对肝纤维化防治具有举足轻重的意义^[24-26].

氧化苦参碱(苦参素, Oxymatrine)是苦参及其同属植物苦豆子等的主要有效成分, 具有保护肝细胞、抗乙肝病毒、调节免疫等多种功效. 卢清 *et al*^[27]以氧化苦参碱干预体外培养的大鼠急性肝损伤 Kupffer 细胞, 收集其培养液添加于 HSC 培养体系中, 结果显示损伤肝脏的 Kupffer 细胞培养液能促进 HSC 增生, 而氧化苦

参碱干预处理的培养液则可通过旁分泌途径抑制 HSC 的活化与增生. 沈镭 *et al*^[28]将氧化苦参碱给予四氯化碳诱导的肝纤维化大鼠, 结果大鼠肝脏胶原沉积减少, 其机制与氧化苦参碱抑制 HSC 增生有关. 焦建中 *et al*^[29]进行的临床实验显示苦参碱具有良好的保护肝细胞、减轻肝纤维化作用, 其机制可能与抑制 HSC 活化, 促进氧自由基清除等有关. 小柴胡汤(Sho-saiko-to)^[30-31]是我国传统药方, 日本学者将其应用于慢性肝病的临床防治, 并对其进行了大量的组织、细胞及分子水平研究, 发现其有效的抗肝纤维化成分主要是黄芩甙(baicalin)和黄芩甙元(baicalein), 具有保护肝细胞, 抑制 HSC 活化、增生作用, 可能是通过激活 HSC 的 MAPK 信号转导通路, 使 HSC 增加 MMP-2、减少 TIMP-1 基因表达实现的. 此外, 甘草提取物^[32]、抗纤复方^[33-34]、复方 861^[35]、丹参及其单体^[36-39]、抗纤软肝颗粒^[40]等也都具有抑制 HSC 增生、活化及其胶原基因表达的作用.

1.2 对 HSC 凋亡的影响 细胞凋亡是机体维持自身稳定的一种基本的生理机制. 细胞凋亡主要通过死亡受体介导和线粒体介导两种途径进行, 受体介导的死亡信号转导通路主要有 Fas-FasL 系统, TRAIL-DRs 系统和 TNF α -TNFR1 系统; NF κ B 分子即位于 TNF α -TNFR1 系统的下游途径, 由 TNF α 结合 TNFR1 后经 TRADD (TNFR1-associated protein with DD)传递凋亡信号至胞内, 释放出活性的 NF κ B, 并串联多种下游接头分子进入多条凋亡途径.

在急性肝损伤的早期, HSC 活化、增生, 但未见凋亡现象; 至修复期则 HSC 凋亡增加, 肝脏内 HSC 的总数减少. 因此, 凋亡是机体终止活化 HSC 增生的重要机制. 活化的 HSC 可表达 Fas 和 FasL, 而抗凋亡基因 *bcl-2* 和 *bcl-X* 的表达则明显减少, 转化为 MFB 后对 FasL 诱导的凋亡敏感性增加; 另外, HSC 还可表达神经生长因子受体(p75), 该受体是 TNFR 超家族成员, 与死亡域相连, 可诱发细胞凋亡. 肝损伤时 HSC 表达 Fas 和 p75 两种受体与凋亡有关. 对四氯化碳中毒性肝纤维化大鼠的研究表明, 在肝纤维化病变的自发消退过程中, 活化 HSC 的数目减少了 12 倍, 且大量 HSC 凋亡, 因而合成胶原的细胞数量减少, 进而肝纤维化逆转. 因此, MFB 和活化的 HSC 的凋亡可能是机体肝纤维化病变自发逆转的一个机制^[41]. 研究显示, 复方 861 能够诱导活化 HSC 凋亡, 临床治疗病例肝穿刺标本也可见治疗后 HSC 凋亡明显增加, 可能与中药制剂抑制 NF κ B 的作用有关, 诱导活化的 HSC 凋亡可能是中药抗肝纤维化的

一个有效途径。

1.3 对 iNOS 表达及 NO 合成的影响 一氧化氮(nitric oxide, NO)是由 NO 合酶(NOS)催化 L-精氨酸生成. NOS 包括三种同工酶:即神经型(cNOS)、内皮型(eNOS)与诱导型(iNOS), iNOS 由内毒素及某些细胞因子诱导产生. NO 与肝硬化时外周动脉扩张、高动力循环状态有关. 肝硬化患者体内 eNOS 和 iNOS 活性均明显增高, 呼出气体中 NO 浓度增加, 证实 NO 的增加参与了肝硬化门脉高压高动力循环的产生. 用猪血清攻击注射复制大鼠肝纤维化, 给予复方中药汉丹肝乐干预性治疗能显著降低大鼠血清 NO 含量, 降低肝脏和食管下段 NOS 的活性, 说明汉丹肝乐防治大鼠免疫性肝纤维化的作用机制可能与抑制 NOS 的活性、减少 NO 合成有关^[42].

2 干扰肝纤维化的主要信号转导通路

TGF β -Smad 是肝纤维化时主要的信号转导通路^[43-48]. Smad 分子为与线虫 Sma 和果蝇 Mad 蛋白同源的蛋白家族, 可将来自 TGF β 的信号由胞膜受体传导入胞核内, 调节核内靶基因的转录从而发挥 TGF β 的生物效应. TGF β -Smad 信号通路中 Smads 分子之间精密协调, 共同完成生理及病理状态下 TGF β 的生物学效应^[49-56]. 因此, 干扰 TGF β -Smad 信号转导通路可能是抗肝纤维化的重要途径^[57-60].

同济医院肝病研究所^[61]采用活血软坚方的成药制剂—和络舒肝含药血清作用于培养的肝星状细胞 HSC-T6 细胞株, 以 RT-PCR 法检测 Smad3、Smad7 和前胶原 $\alpha 2$ I 基因表达的变化, 结果和络舒肝含药血清可下调 HSC-T6 细胞株 Smad3、前胶原 $\alpha 2$ I mRNA 表达以及 Smad3 蛋白表达水平, 前胶原 $\alpha 2$ I mRNA 表达水平呈现血药浓度依赖性变化, 且 $\alpha 2$ I 表达水平的变化与 Smad3 蛋白表达的改变趋势一致. 表明活血软坚方和络舒肝的抗肝纤维化作用可能是通过非特异性地作用于 TGF β -Smad 信号转导通路, 干扰关键的 Smad 信息分子的基因表达, 抑制前胶原 $\alpha 2$ I mRNA 转录, 从而减少胶原的生成.

3 对基质金属蛋白酶的影响

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)是降解 ECM 的主要酶类, 现已发现 20 种, 分别降解不同的基质成分. 肝纤维化时胶原酶的变化规律及其调控机制尚未完全明确. 研究揭示肝损伤时产生过多的 TGF β 1 可抑制间质性胶原酶的表达及活性, 胶原降解减少而大量沉积^[62]. 日本的研究表明, 四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化早期有 MMP-13 mRNA 轻度升高, 肝硬化形成后其表达明显降低, 肝硬化病变发生自发逆转时则 MMP-13 mRNA 水平又增高. 因此, MMP 表达降低可能与肝纤维化进展有关, 其表达增高则可能使肝纤维化进程缓解或者逆转; 调节 MMP/TIMP 表达水平可能达到抑制肝纤维化的目的^[63].

武汉大学人民医院^[64]采用 0.2 mg/kg 浓度的银杏叶提取物(Ginkgo biloba extract, Gb E)给四氯化碳诱导的肝纤维化大鼠每日灌胃处理, 以 RT-PCR 法检测表明 Gb E 能促进 MMP1 基因表达, 抑制 TIMP-1 mRNA 表达, 同时, 大鼠肝组织 TGF β 1 mRNA 表达水平下降, 胶原合成、沉积减少, 肝纤维化缓解.

4 对基质金属蛋白酶组织抑制物的影响

基质金属蛋白酶组织抑制物(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP)是激活状态的 MMP 主要的抑制因子, 现已发现 4 种, 每种 TIMP 都可与所有种类 MMP 的催化部位直接结合而抑制其活性. 肝纤维化过程中可见 TIMP-1 mRNA 表达持续上调, 其血清水平与肝纤维化程度具有较高的相关性, 反映肝脏 ECM 降解活性低下, 胶原降解明显抑制^[65]. 如果能够通过药物抑制 TIMP-1 mRNA 表达, 则不失为一个良好的抗肝纤维化途径.

目前报道的许多中药都具有抑制 TIMP-1 基因表达的作用, 例如氧化苦参碱^[66]、复方 861^[67]、软肝缩脾丸等. 将复方中药双甲五灵冲剂^[68]以灌胃法作用于四氯化碳诱导的肝纤维化大鼠, 原位杂交和免疫组化方法测定显示肝纤维化模型大鼠肝组织 TIMP-1、TIMP-2 mRNA 及蛋白水平均明显高于治疗组, 表明肝纤维化的形成伴有 TIMP-1、TIMP-2 基因表达的明显增高; 而双甲五灵干预治疗则能有效地降低其表达水平, 使活性 MMP 明显增加, 发挥降解 ECM 的作用, 且该作用优于秋水仙碱对照组. 这些研究表明, 通过抑制 TIMP 的基因表达从而减弱其对 MMPs 的抑制, 进而促进胶原蛋白的降解, 可能是中药治疗肝纤维化的又一个重要分子机制.

5 对关键细胞因子的影响

肝纤维化是一个有众多细胞因子参与的复杂的全身性病理过程^[69]. 这些细胞因子根据其生物效应分为两大类: 促纤维化因子和抗纤维化因子. 前者主要有 TGF- β 1、血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、内皮素-1(endothelins-1, ET-1)等, 后者主要有 IL-10 等. 调节细胞因子的含量或其活性能够在细胞水平干预肝纤维化的进展, 其途径包括使用受体阻滞剂或细胞因子抗体; 阻止细胞因子的产生或抑制其活性; 使用特定的抗纤维化细胞因子以促进 ECM 降解吸收等. 其中, TGF- β 1 是主要的促纤维化因子,

因此, 减少 TGF- β 1 的基因表达水平及其产量或抑制其活性, 可能拮抗肝纤维化进程. 复方红景天是以红景天、苦参等药为主的复方中药制剂, 给予四氯化碳诱导的肝纤维化大鼠口服复方红景天颗粒进行干预性治疗, 则大鼠肝组织 TGF- β 1 mRNA、胶原 $\alpha 1$ I mRNA 表达水平明显降低, 肝组织病理学变化改善显著, 提示复方红景天可能通过抑制 TGF- β 1、 $\alpha 1$ I mRNA 的表达而减少胶原合成等机制干预大鼠肝纤维化^[70]. 还有芪

术颗粒、虫草多糖、抗纤软肝冲剂等中药,都能够不同程度地抑制 TGF- β 1mRNA 表达,减少其生物合成,从而有效地控制肝纤维化.另外,肝细胞生长因子(hepatic growth factor, HGF)具有促进肝细胞增生的作用,能够抑制纤维增生和肝细胞凋亡,有利于肝纤维化时肝脏病变的修复,有些中药可能通过提高 HGF 的基因表达发挥抗肝纤维化作用.

除此之外,还有丹参通过抑制线粒体脂质过氧化而抗肝纤维化,复方利肝冲剂通过抑制 HSC 的 NF- κ B 活性从而阻止 HSC 的活化,以及虫草菌丝促进肝细胞增生从而延缓大鼠肝纤维化进程等报道,为深入研究中药制剂的抗肝纤维化分子机制提供了新的方向.

总之,中药抗肝纤维化的研究在我国方兴未艾,近年正逐步摆脱原有的局限于简单临床观察和粗糙动物实验的局面,越来越多的中药进行了比较深入细致的分子水平研究^[71],为更好地开发中药宝库防治慢性肝病向肝纤维化进展提供了光明的前景.中药抗肝纤维化的分子机制总结起来主要是促进或抑制某些关键基因的表达;或者在蛋白质水平对关键的酶分子、细胞因子进行修饰,改变其生物活性,抑制肝纤维化病变的种种异常生物效应,延缓或阻止肝纤维化的发生发展.但是,中药成分往往复杂多变,同一种药物其主要成分具有地域、品系差别,复方中药制剂的成分就更加复杂,在整体实验中往往是多种药物作用的共同结果,其配方中有起协同作用的成分,也可能相互拮抗、减弱生物效应,肝纤维化防治研究中发挥主要的抗肝纤维化作用的究竟是哪种成分、作用于机体的哪个靶点,都有待进一步研究阐明.某些中药制剂虽然具有明显的抗纤维化作用,但其发挥作用的靶器官往往不限于肝脏,对其他组织也可能有不良影响,长期应用于动物安全性未定.还有一些研究的中药制剂仅在动物实验早期有预防肝纤维化的作用,对已形成的肝纤维化疗效不明显;同时,部分中药制剂对肝功能会造成潜在的损害^[72],这些都是进行中药抗肝纤维化研究所必须重视的问题.在浩如烟海的抗肝纤维化中药制剂中,如何筛选开发出疗效可靠、经济实用、安全无毒的抗肝纤维化中药,以最终使用于临床慢性肝病的防治,是值得广大肝病研究者认真探索的课题.

6 参考文献

- 吴定中,刘平. 中医药抗肝纤维化研究进展. 长春中医学院学报 2004;20:53-57
- 陈艳华. 中医药抗肝纤维实验化研究进展. 福建中医学院学报 2004;14:62-64
- 伍建业,郭传勇. 肝纤维化药物治疗进展. 同济大学学报(医学版) 2004;25:165-167
- 陈建刚. 抗肝纤维化药物机制研究. 内蒙古医学杂志 2004;36:127-128
- 丁里玉,李春香. 抗肝纤维化的中药提取物研究近况及机制. 河北中医学院学报 2004;19:36-39
- 李佳川,黄国均. 中医药防治肝纤维化的实验与临床研究概况. 甘肃中医 2003;17:40-44
- 姜红梅. 中药有效单体抗肝纤维化的临床与实验研究态势. 中医药学刊 2004;22:284-285
- 杨敏,梁鹤,洪素兰. 中医药抗肝纤维化的实验研究进展. 河南中医 2004;24:85-86
- 杨荣,高静. 肝纤维化基因治疗的进展. 生理科学进展 2004;35:30-34
- He YT, Liu DW, Ding LY, Li Q, Xiao YH. Therapeutic effects and molecular mechanisms of anti-fibrosis herbs and selenium on rats with hepatic fibrosis. *World J Gastroenterol* 2004;10:703-706
- 徐海东. 中医药治疗慢性乙型肝炎及肝纤维化述评. 中医药学刊 2004;22:178-179
- 苏全武,李道本. 中西药抗四氯化碳实验性大鼠肝纤维化研究. 中国中西医结合消化杂志 2004;12:187-189
- 邓欣,张玲. 中医药防治肝纤维化用药规律分析. 中国中西医结合消化杂志 2004;12:48-49
- 瞿佐发. 肝纤维化的中药治疗综述. 甘肃中医 2003;17:40-42
- 郝瑞春. 中医药治疗慢性肝炎后肝纤维化临床研究进展. 山西中医学院学报 2004;5:60-62
- 彭勃,张金生. 肝纤维化治疗研究方向的思考. 中医药学刊 2004;22:773-775
- 丁里玉,李春香,林玉龙,邓国兴. 中药复方抗肝纤维化研究近况. 临床荟萃 2004;19:592-594
- 姚斌,栾昌海. 肝纤维化的研究现状与进展. 日本医学介绍 2000;24:88-91
- 贾继东. 肝纤维化发生机制及诊断和治疗研究的几个问题. 中华肝脏病杂志 2004;12:257-258
- 陈皓洁,陈旭军. 肝纤维化发生机制研究进展. 现代中西医结合杂志 2003;12:1223-1225
- 李岩,王垂杰. 肝纤维化发病机制研究述要. 中医药学刊 2003;21:422-425
- 卢法传,高希海. 肝星状细胞激活、增生、游走、粘着机制及其临床意义. 医学综述 2003;9:715-717
- 杨伟峰,陈厚昌,蒋毅萍. 影响肝星状细胞活化的因素. 中华肝脏病杂志 2004;12:121-123
- 张绪富,吕志平,刘晓燕. 以肝星状细胞为靶标的抗肝纤维化治疗进展. 中国药理学通报 2003;19:622-626
- 周斌,姚乃礼. 肝星状细胞中药血清药理学实验研究概况. 中国中西医结合杂志 2004;24:376-377
- 王宝恩. 肝星状细胞与中医中药. 2002 年国际肝脏疾病学术研讨会论文集 2002:204-212
- 卢清,张清波,张继明,尹有宽,郭祥惠. 氧化苦参碱对大鼠肝星状细胞分泌活化途径的抑制作用. 肝脏 2004;9:31-33
- 沈镭,陆伦根,曾民德,李继强,茅益民,贾一韬,杨文卓. 氧化苦参碱注射液对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化治疗作用. 肝脏 2003;8:35-36
- 焦建中,聂青和,邱英锋,赵夏夏. 苦参碱抗肝纤维化的临床研究. 中华肝脏病杂志 2004;9:54-55
- 王淑娟,艾群. 小柴胡汤抑制肝纤维化及肝癌的作用机制. 日本医学介绍 2004;25:42-44
- Shimizu I. Sho-saiko-to: Japanese herbal medicine for protection against hepatic fibrosis and carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(Suppl):84-90
- 张其胜,袁如华,张健,田庚元. 甘草次酸靶向肝星状细胞治疗肝纤维化的初步研究. 中华肝脏病杂志 2004;12:512
- Wang LT, Zhang B, Chen JJ. Effect of anti-fibrosis compound on collagen expression of hepatic cells in experimental liver fibrosis of rats. *World J Gastroenterol* 2000;6:877-880
- 赵钢,王灵台,陈建杰,张斌. 抗纤复方药物血清对 HSC-LI190 细胞 I 型、IV 型前胶原和基质金属蛋白酶及其组织抑制因子-1 基因表达的影响. 中国中西医结合杂志 2004;24:47-49
- Wang L, Wang J, Wang BE, Xiao PG, Qiao YJ, Tan XH. Effects of herbal compound 861 on human hepatic stellate cell proliferation and activation. *World J Gastroenterol* 2004;10:2831-2835
- 薛冬英,洪嘉禾,徐列明. 丹参酚酸 B 对大鼠肝星状细胞中丝裂原激活的蛋白激酶通路的抑制作用. 中华肝脏病杂志 2004;12:471-474
- Liu P, Hu YY, Liu C, Zhu DY, Xue HM, Xu ZQ, Xu LM, Liu CH, Gu HT, Zhang ZQ. Clinical observation of salvianolic acid B in treatment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2002;8:679-685
- 王占魁,姜慧卿,刘丽,张晓岚. 丹参单体 IH764-3 抗肝纤维化作用研究. 中国中西医结合消化杂志 2004;12:140-143
- 谈博,张奉学,刘妮,郭兴伯. 丹参含药血清对肝星状细胞增生的

- 抑制作用. 世界华人消化杂志 2004;12:1357-1360
- 40 杨玲, 张赤志, 朱清静, 明安萍. 抗纤软肝颗粒对血小板源生长因子诱导的肝星状细胞增生的影响. 中国中西医结合消化杂志 2004;12:80-83
- 41 李东, 李兵顺. 肝纤维化逆转研究近况. 实用肝脏病杂志 2003;6:53-55
- 42 李玲, 李诚秀, 黄能慧, 张慧娜, 程明亮. 汉丹肝乐对免疫性肝纤维化大鼠一氧化氮的影响. 贵阳医学院学报 2001;26:294-296
- 43 郭顺根, 戴敏, 张玮, 谢艳爽. 肝纤维化发生发展与信号转导途径. 中国组织化学与细胞化学杂志 2003;12:106-111
- 44 宋仕玲, 龚作炯, 张全荣. TGF β 及 Smad 与肝纤维化. 国外医学消化系疾病分册 2003;23:206-209
- 45 王连升, 陈颖伟, 李定国. TGF- β 1 激活与肝纤维化. 国外医学消化系疾病分册 2003;23:222-225
- 46 高玉洁, 杨志才, 王玉芳, 岳志军. 转化生长因子和肿瘤坏死因子在肝纤维化中的表达. 肝脏 2004;9:111-112
- 47 武希润, 吕敏和, 王琦, 师水生, 郭文栋. α -平滑肌肌动蛋白表达及血浆转化生长因子 β 1 变化在肝纤维化发生发展中的作用. 中华肝脏病杂志 2004;12:400-413
- 48 吴晓玲, 曾维政, 王丕龙. TGF β -Smad 信号转导通路与肝纤维化. 世界华人消化杂志 2003;11:1601-1605
- 49 张国, 王天才, 唐望先, 王颖, 李勤, 梁扩寰. Smad3、Smad 7 基因表达与肝纤维化发病关系研究. 中华消化杂志 2002;22:647-650
- 50 Ten Dijke P, Hill CS. New insights into TGF-beta-Smad signalling. *Trends Biochem Sci* 2004;29:265-273
- 51 Flanders KC. Smad3 as a mediator of the fibrotic response. *Int J Exp Pathol* 2004;85:47-64
- 52 Luo K, Ski and SnoN: negative regulators of TGF-beta signaling. *Curr Opin Genet Dev* 2004;14:65-70
- 53 吴建新, 孟祥军, 陈源文, 程计林, 李定国, 陆汉明. Smad7 与转化生长因子 β 1 受体后信息调控. 中华肝脏病杂志 2003;11:315-317
- 54 史永军, 田字彬, 赵清喜. Smads 蛋白家族的研究现状. 中华腹部疾病杂志 2002;2:497-500
- 55 梁增文, 张国, 王天才. 实验性大鼠肝纤维化中 Smad3 蛋白和细胞外信号调节激酶 1 的表达. 中华肝脏病杂志 2004;12:230
- 56 Bissell DM, Roulot D, George J. Transforming growth factor β and the liver. *Hepatology* 2001;34:859-867
- 57 蒋伟, 王吉耀, 杨长青, 刘文滨, 王逸青, 贺伯明. 反义转化生长因子 β II 型受体表达质粒对实验性肝纤维化的影响. 中华肝脏病杂志 2004;12:137-140
- 58 Xu XB, Leng XS, He ZP, Liang ZQ, Lin K, Yu X, Wei YH. Effects of anti-sense Smad 4 gene on the biological characteristics of the fat-storing cell line CFSC. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2004;84:587-591
- 59 Jiang W, Yang CQ, Liu WB, Wang YQ, He BM, Wang JY. Blockage of transforming growth factor β receptors prevents progression of pig serum-induced rat liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2004;10:1634-1638
- 60 徐新保, 何振平, 梁志清, 林凯, 魏玉华, 于鑫, 冷希圣. 腺病毒介导反义 Smad 4 基因大鼠体内转移对实验性肝纤维化的治疗作用. 中华消化杂志 2004;24:370-371
- 61 张国, 张法灿, 王天才, 梁扩寰. 活血软坚方对肝星状细胞 Smad 信号的影响及意义. 中华肝脏病杂志 2004;12:213
- 62 崔红燕, 刘成, 刘成海. 基质金属蛋白酶与肝纤维化的研究进展. 国外医学·消化系疾病分册 2003;23:37-40
- 63 梁志清, 徐新宝, 何振平. 反义 Smad4 对大鼠纤维化肝脏金属蛋白酶及其抑制剂的调节. 重庆医学 2004;33:716-717
- 64 罗燕军, 于皆平, 罗和生, 刘诗权, 涂希平. 银杏叶提取物对四氯化碳诱发大鼠肝纤维化的预防作用. 中华消化杂志 2004;24:307-308
- 65 徐斌, 张振华, 黄祝青. 血清基质金属蛋白酶及其组织抑制因子与肝纤维化. 实用肝脏病杂志 2004;7:56-58
- 66 施光峰, 李谦, 翁心华, 邬祥惠. 苦参素对大鼠纤维化肝脏金属蛋白酶-1 和 α -平滑肌肌动蛋白表达的影响. 中华肝脏病杂志 2004;12:56
- 67 尹珊珊, 王宝恩, 王泰龄, 贾继东, 钱林学. 复方 861 治疗慢性乙型肝炎肝纤维化与早期肝硬化的临床研究. 中华肝脏病杂志 2004;12:467-469
- 68 谢玉梅, 袁青和, 周永兴, 黄长彤, 康文臻, 张岩, 郝春秋, 王九平, 朱晓慧. 中药双甲五灵冲剂对免疫性肝纤维化大鼠肝组织中 TIMPs 蛋白及基因表达的影响. 世界华人消化杂志 2003;11:199-203
- 69 王勇, 席军生, 谢世平. 肝纤维化相关细胞因子研究集析. 中医药学刊 2003;27:725-728
- 70 Wu XL, Zeng WZ, Wang PL, Lei CT, Jiang MD, Chen XB, Zhang Y, Xu H, Wang Z. Effect of compound Rhodiola Sachalinensis A Bor in CCl₄-induced liver fibrosis in rats and its probable molecular mechanisms. *World J Gastroenterol* 2003;9:1559-1562
- 71 王伟芹, 尹常健. 中药抗肝纤维化作用机制研究近况. 山东中医药大学学报 2003;27:75-78
- 72 刘平. 中草药的肝损伤问题. 中华肝脏病杂志 2004;12:243

World Journal of Gastroenterology 点击和下载次数

《World Journal of Gastroenterology, WJG》从 2003 年第 4-9 期电子版, 实现了动态网页制做, 记录每篇论文的点击和下载次数. 4-9 期共发表论文 322 篇, 其中 265 篇有点击和下载次数的记录, 占 82.29 %, 无点击和下载次数记录的为 57 篇(17.70 %). 2003-04-15/2003-10-13, 265 篇论文的点击次数为 35745, 平均每篇论文点击次数为 134.89, 最高点击次数为 1 918, 最低点击次数为 11. 其中每篇论文点击次数 100 次以上为 131 篇(49.43 %); 30-99 次为 123 篇(46.41 %); 11-29 次为 11 篇(4.15 %). 最高下载次数 1 087, 最低下载次数 10. 例如, 2003 年第 8 期刊出的第四军医大学唐都医院感染科王全楚等撰写的“RNA interference: Antiviral weapon and beyond. *World J Gastroenterol* 2003;9(8):1657-1661”一文的点击次数为 1 918, 下载次数为 1 087.