

非酒精性脂肪肝病中环氧化酶-2和基质金属蛋白酶的作用

刘晓君, 杜雅菊, 沈 滨, 潘林娜

刘晓君, 杜雅菊, 哈尔滨医科大学附属第二临床医院消化内科
黑龙江省哈尔滨市 150086
沈滨, 哈尔滨医科大学附属第二临床医院普外二科
黑龙江省哈尔滨市 150086
潘林娜, 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院 黑龙江省哈尔滨市 150086
通讯作者: 杜雅菊, 150086, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第二
临床医院消化内科, duyaju@hotmail.com
电话: 0451-89576751
收稿日期: 2005-05-31 接受日期: 2005-06-13

摘要

由于人们饮食结构的改变以及预防保健措施的相对滞后, 非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率逐年上升. NAFLD的发病过程及其相关因素的研究越来越受到重视. 研究表明 NAFLD 的发生、发展伴随着物质代谢紊乱及肝细胞坏死、炎变和纤维化的形成. 大量实验证实环氧化酶-2(COX-2)和基质金属蛋白酶(MMPs)参与了这一过程.

刘晓君, 杜雅菊, 沈滨, 潘林娜. 非酒精性脂肪肝病中环氧化酶-2和基质金属蛋白酶的作用. 世界华人消化杂志 2005;13(16):2016-2020
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2016.asp>

0 引言

NAFLD 是发生于非嗜酒者的一系列肝病, 病理上以肝细胞大泡性脂肪变为主要病变, 疾病谱包括单纯性脂肪肝(NAFL)、脂肪性肝炎(NASH)和脂肪性肝硬化, 并可发展为肝细胞癌. 目前NAFLD已愈来愈被认识到是导致肝脏相关致残和死亡的重要原因. 1998年Day *et al*^[1]提出“二次打击学说”, 用以解释 NAFLD 的发病机制. 而 Wanless *et al*^[2]通过实例证明: 二次打击学说概况了NASH中导致肝细胞坏死的重要早期代谢过程, 并提出了包括导致肝硬化晚期的NAFLD的四阶段模型: 第一阶段: 胰岛素抵抗促进脂肪变性; 第二阶段: 肝细胞内的脂质毒性或脂质过氧化导致肝细胞坏死; 第三阶段: 肝细胞内大量脂质释放至间质, 导致肝各级静脉的直接损伤和炎性损伤; 第四阶段: 继发塌陷导致静脉闭塞, 最终导致肝纤维化和肝硬化. 由此可见, NAFLD的发生、发展伴随着物质代谢紊乱及肝细胞的坏死、炎变和纤维化的形成. 大量研究表明 COX-2 和 MMPs 参与了这一过程.

1 环氧化酶-2的作用

1.1 COX-2的结构和表达调节机制 环氧化酶(cyclooxygenase, COX)是合成前列腺素(prostaglandins, PGs)的关键酶. COX 有两种同工酶, 即结构型酶COX-1和诱导型酶COX-2. 普遍认为 COX-1 在大多数组织中(胃、

肾、血小板和内皮细胞)表达, 参与合成正常细胞活动所需的PGs; 而COX-2是经刺激迅速产生的诱导酶, 其催化合成的PGs 参与炎症反应, 表达在单核、巨噬细胞、滑膜细胞、软骨细胞、成纤维细胞和内皮细胞等. 虽然两种酶的结构、分布和调节均不同, 但二者有60-65%的氨基酸序列同源性. COX-2基因包含许多调节位点, 如环腺苷酸(cAMP)反应元件、白介素-6(IL-6)反应元件、CCAAT/增强子结合蛋白(CCAAT enhancer-binding proteins, CCAAT/EBPs)、激活蛋白-2(AP-2)、核因子- κ B(NF- κ B)、Sp-1、转录因子GATA-1和糖皮质激素反应元件. COX-2的表达调控主要在转录水平上, 即细胞受到刺激后经过一系列信号传导并作用于5'端转录, 诱导其表达. 生理情况下, COX-2在大多数组织和细胞中检测不到; 离体情况下, 许多刺激物如生长因子(GF)、细胞因子(IL-1、IL-2、IL-6、TNF- α 、细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、人绒毛膜促性腺激素(HCG)、肿瘤诱导剂等可刺激细胞的COX-2表达, 而抗炎细胞因子如IL-4、IL-10、IL-13及糖皮质激素则可抑制COX-2产生; 内源性调节因素如5-羟色胺(5-HT)、花生四烯酸(AA)、血小板激活因子(PAF)、甲状腺激素(TH)等也可诱导COX-2的局部表达增加^[3-6].

1.2 COX-2在肝脏疾病中的表达情况 正常情况下, COX-2在多数组织不表达或低表达. 在肝脏中不同种属表达COX-2的情况有所不同. Okamoto *et al*^[7]通过RT-PCR检测组织中COX的表达情况得出COX-2 mRNA在正常大鼠肝脏不表达, 而在小鼠正常肝组织中有低表达. 在急慢性肝损伤、酒精性脂肪肝(ALD)中, 肝脏COX-2表达明显增高. 表达的细胞主要有枯否细胞、肝细胞、贮脂细胞等, 而枯否细胞为肝脏COX-2高表达的主要细胞来源^[8].

1.2.1 急性肝损伤 田耕 *et al*^[9]通过CCl₄诱导急性肝损伤大鼠模型, 观察到急性肝损伤后, 血清内毒素水平增高, 肝组织COX-2表达较正常组明显增高, 在小叶中央静脉周围有脂肪变性的细胞呈强阳性. 而使用COX-2抑制剂塞米昔布后肝损伤较对照组加重, 肝组织COX-2表达显著增高, COX-2蛋白堆积的机制可能涉及抑制剂引起酶稳定性和前列腺素缺乏导致的酶上调^[10]. 临床上也有使用选择性COX-2抑制剂造成肝损伤的报道^[11]. 但最近一项研究^[12]却证实, 在氯仿诱导的大鼠肝损伤模型中使用COX-2抑制剂后可以降低丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平, 减轻肝脏炎症细胞浸润及坏死程度. 并且认为应用COX-2抑制剂能够治疗药物所致的肝脏损害. Tsukada *et al*^[13]

研究发现 COX-2 在出血性休克导致急性损伤的肝、结肠组织中亦高表达。

1.2.2 酒精性肝病 (alcoholic liver disease, ALD) 目前, COX-2 和 ALD 的关系国内外研究较多, 并且有着相似的结论, 即 COX-2 在 ALD 中高表达。Mathurin *et al*^[14] 证明酒精性肝炎 (alcoholic hepatitis, AH) 时 COX-2 的表达与肝脏的炎症程度呈明显正相关。我国作者通过建立大鼠 AH 模型, 发现模型组大鼠血浆 LPS、ALT 和天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 升高, 同时伴有肝组织丙二醛 (malondialdehyde, MDA)、COX-2 高表达^[15]。Nanji *et al*^[8] 研究表明, LPS 和 MDA 均能作用于枯否细胞和/或肝细胞而诱导 COX-2 的表达。周华丽 *et al*^[16] 在实验中观测到 75% ALD 大鼠的肝组织内 COX-2 阳性, 多见于肝小叶中央静脉周围的肝细胞和汇管区增生肥大的枯否细胞, 并且证明 COX-2 的表达与 NF- κ B 的活化显著相关。Nanji *et al*^[17] 用棕榈油抑制 NF- κ B 的活化后, COX-2 的表达下降, 即使在继续饮用酒精的情况下, 也可以有效逆转酒精所致的肝组织炎症、坏死和纤维化。易辉 *et al*^[18] 应用 COX-2 抑制剂塞米昔布处理 ALD 大鼠模型, 肝组织 COX-2 表达下降, 肝损伤改善。这可能与塞米昔布减轻 ALD 时的氧应激, 使活性氧产物减少, 降低他们对 COX-2 活性和表达的影响有关。

1.2.3 慢性肝病 邵建国 *et al*^[19] 研究表明: COX-2 在慢性乙型肝炎中随着肝脏炎症活动程度的加重而表达相应增加。肝硬化时 COX-2 表达与其临床分型密切相关, 活动性肝硬化显著高于静止性肝硬化; 而与肝硬化分期无明显关系。因此, 作者认为同样在肝硬化基础上, COX-2 的表达仍然与肝脏炎症活动程度有关^[20]。而 Cheng *et al*^[21] 按新标准将肝纤维化分为 5 级 (F₀-F₄), 以了解 COX-2 在肝纤维化中的表达情况, 发现纤维化程度的加重, 伴随着 COX-2 的表达增强。

1.2.4 原发性肝癌 大量研究证实 COX-2 与肝细胞癌的分化有关, 并在肝癌发生的早期阶段发挥作用^[22-23]。还有学者^[24] 认为 COX-2 的表达强弱与肝癌术后复发有关。COX-2 可以抑制肿瘤细胞凋亡, 抑制免疫应答, 使肿瘤细胞逃避免疫监视, 促进肿瘤血管生成^[25]。总之, COX-2 以多种途径参与肝细胞癌的形成、发展和复发转移^[26]。

1.3 COX-2 在 NAFLD 中的作用机制 虽然, 有关 COX-2 在 NAFLD 中作用的直接证据鲜见报道, 但我们知道 NAFLD 与 ALD 有着相似的肝组织学改变, 并且认为二次打击学说可能为他们共同的发病机制。酒精、肥胖、糖尿病等作为初次打击, 通过引起肝细胞内甘油三酯合成与排泄之间失衡导致脂肪堆积形成单纯性脂肪肝; 第二次打击是指氧应激相关的脂质过氧化及炎症细胞因子的作用, 导致脂肪变的肝细胞发生炎症、坏死和纤维化^[27]。由此, 我们推测 COX-2 有可能通过以下几方面在 NAFLD 中发挥作用。

1.3.1 参与肝细胞脂肪代谢 Enomoto *et al*^[28] 证明 COX-2 产物 PGE₂ 与肝细胞膜上 EP2/EP4 受体结合后, 可活化腺

苷酸环化酶, 使肝细胞中 cAMP 增多, 引起甘油三酯 (TG) 在肝细胞中堆积。这已在 ALD 中得到验证, 被激活的枯否细胞表达 COX-2 增高, 其产物 PGE₂ 水平升高; 灭活枯否细胞后, PGE₂ 水平下降, 可以减轻乙醇诱导的肝脂肪变性。也有研究^[29-30] 认为过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ) 表达上调参与肝细胞中的脂肪蓄积过程, 而 PGs 作为其配体可能发挥一定作用。

1.3.2 COX-2 与氧应激的关系 研究显示从脂肪肝到脂肪性肝炎的进展过程是前炎症因子与抗炎因子不平衡触发氧应激和脂质过氧化反应的结果^[31]。胰岛素抵抗与腹内型肥胖可使血清游离脂肪酸增多, 肝脏对游离脂肪酸摄取的增加使线粒体 β 氧化速度代偿性增加, 进而增加反应性氧产物的产出^[32]。反应氧与膜磷脂的不饱和脂肪酸反应形成脂质过氧化物, 引起线粒体 DNA 损伤、前炎症因子释放、肝内抗氧化酶不断消耗等, 并形成恶性循环。脂质过氧化物可以诱导 COX-2 基因表达, 反应性氧中间递质可参与炎症因子刺激引起的 COX-2 表达的诱导。Tokyay *et al*^[33] 报道, 内毒素诱导的肝脏氧应激可能是通过氧依赖的 COX 途径所介导, 使用 COX 抑制剂可以减轻氧应激所致肝损害。急性肝损伤后, COX-2 和一氧化氮 (NO) 水平增高, 伴随氧化应激反应加剧肝细胞的损伤^[34]。乙醇在肝脏代谢过程中产生的大量活性氧与肝细胞膜性结构磷脂中的非饱和脂肪酸反应会生成以 MDA 为主的脂质过氧化产物。MDA 通过 G 蛋白以及丝裂原激活的蛋白激酶 (MAPK) 介导的信号通路激活 I κ B α 激酶 (IKK), 后者特异性磷酸化 I κ B α 中 ser32/36, 磷酸化的 I κ B α 与转录因子 NF- κ B 进入细胞核。COX-2 基因含有转录因子 NF- κ B 的结合位点, NF- κ B 与其位点结合后诱导 COX-2 mRNA 的表达增加。此外, 氧应激还可以激活磷脂酶 A₂ (PLA₂), 使细胞内游离花生四烯酸 (AA) 增多, 大量 AA 在高表达 COX-2 的作用下产生 PGs 等炎症递质及活性氧, 导致肝损伤进一步加重。在胡迎宾^[35] 复制的大鼠酒精性肝炎模型中证实了这一过程。也有实验^[36] 证实, 选择性 COX-2 抑制剂可通过减少抗氧化酶活性的损害和降低过氧化产物而对酒精诱导的肝损伤起保护作用。

1.3.3 COX-2 在肝细胞炎症、坏死中的作用 有作者^[37] 提出在 NASH 患者中, 内毒素或内源性酒精使枯否细胞被激活而产生大量中间产物, 如前列腺素、反应氧、细胞因子、NO 及各种蛋白酶, 诱导一系列类似酒精性肝病的表现。我们知道这些物质可以诱导 COX-2 的表达升高, 并进而引起炎症递质和血管活性物质花生四烯酸 (主要是 TXB₂) 的形成增加, 从而产生肝脏的损害。Ganey *et al*^[38] 报道, 使用非损伤剂量的脂多糖 (LPS) 和乙醇处理大鼠, 在 ALT 和 AST 升高的同时, COX-2 表达明显升高, PGD₂ 升高; 而 COX-2 抑制剂 NS-398 可以降低血浆 PGD₂ 浓度, 使 ALT 和 AST 水平下降。Mathurin *et al*^[14] 证实, COX-2 的下调能够使肝脏炎症减轻。

1.3.4 COX-2 与肝纤维化有关 肝星状细胞 (hepatic

stellate cells, HSC)的持续激活是肝纤维化发生、发展过程中的关键环节. 激活的HSC一方面通过增生和分泌细胞外基质参与肝纤维化的形成和肝内结构的重建, 另一方面通过细胞收缩使肝窦内压力升高, 这两类变化最终奠定了肝纤维化和门静脉高压症发病的病理学基础. HSC的激活过程十分复杂, 是枯否细胞、肝细胞、肝窦内皮细胞以及HSC自身分泌的多种细胞因子的旁分泌和自分泌协同作用的结果^[39]. 体外实验^[40-41]证实, COX-2可以正调节血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF), 而PDGF是已知最强大的促进HSC分裂和增生的细胞因子. COX-2及其产物PGE₂、PGI₂相互作用, 刺激HSC增生, 在肝纤维化中发挥作用. 应用选择性COX-2抑制剂SC-236, 可以增加HSC凋亡, 诱导PPAR- γ 的表达和激活, 并从组织学分析方面证实肝纤维化的改善^[42].

2 基质金属蛋白酶在 NAFLD 中的作用

MMPs是参与细胞外基质(ECM)降解的主要酶家族, 目前已发现23个成员. MMPs以酶原形式分泌, 其活性依赖钙离子和锌离子. 按作用底物不同分为四类: (1)胶原酶(collagenases), 包括MMP-1、MMP-8、MMP-13, 主要降解I、II、III型间质胶原. (2)明胶酶类(gelatinases), 主要有明胶酶A(MMP-2)和明胶酶B(MMP-9), 降解IV型胶原及明胶. (3)基质分解素(stromelysin), 如MMP-3、7、10、11, 其底物包括蛋白多糖、层粘连蛋白、纤维连接蛋白、IV型胶原和明胶等. (4)膜型MMPs(membrane type matrix metalloproteinase, MT-MMP), 如MMP-14、15、16、17等, 除能降解ECM外, 也能活化其他MMPs, 主要是MMP-2酶原^[43].

MMPs的合成代谢受到下列因素的调节: (1)细胞因子、生长因子和激素的调节. 肿瘤坏死因子(TNF- α)、PDGF、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)和IL-1对MMPs的表达具有上调作用, 而转化生长因子(transforming growth factor- β , TGF- β)、IL-4可以下调其表达. (2)原癌基因C-jun和C-fos能够与MMP-1和MMP-3基因的启动子区活化蛋白结合位点结合, 增强MMPs基因转录. (3)与基质结合的整合素也参与调节MMPs的合成, 且ECM通过此途径还能达到自身平衡. (4)基质蛋白降解产物或他们合成的类似物也可通过与细胞膜受体的相互作用来刺激MMPs的表达. (5)巨噬细胞对MMPs合成的调节由不同机制介导. 内毒素刺激巨噬细胞活化并合成MMPs, 这种作用可以被皮质类固醇、前列腺素合成抑制剂所抑制; γ -干扰素(INF- γ)抑制巨噬细胞合成MMPs. NF- κ B、AP-1等可刺激MMP基因表达.

细胞分泌无活性MMPs, 通过激活因子作用后, 形成具有活性的酶. 现认为主要活化系统是纤溶酶活化系统. 抑制MMPs活性的因素有以下几方面: (1)金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)是一类重要的调节细胞外MMPs活性的酶家族, 目前已知TIMPs家族具有四个成员, 在肝脏中仅发现

有TIMP-1和TIMP-2表达. 枯否细胞、HSC及肌成纤维细胞是肝脏产生TIMPs的主要细胞, 以活化的HSC表达最强. TIMP既可抑制MMPs活性, 也可保持MMPs的稳定性, 防止其酶原活化. (2) α_2 巨球蛋白是一种高分子量的血浆糖蛋白, 通过与间质胶原酶和基质分解素结合发挥抑制作用. (3)纤溶酶原激活抑制因子-1(PAI-1), 通过抑制纤溶酶的生成而抑制MMPs的活化.

近年来, NAFLD有不断上升趋势, 而NASH是隐匿性肝硬化的一个重要原因^[44]. 非酒精性脂肪肝纤维化是I, III型胶原为主的ECM成分过度沉积而导致的病理改变, 与胶原生成过多及降解受阻有关. MMPs是肝内参与ECM降解的主要水解蛋白酶. MMP-1, MMP-2, MT₁-MMP和MT₂-MMP在NASH患者肝组织表达显著升高, 主要集中表达于纤维间隔、汇管区成纤维细胞和肌成纤维细胞以及血管壁、胆管壁周围的间质细胞和肝窦壁细胞, 并认为他们参与了NASH的肝纤维化和肝硬化的病理过程^[45]. 张洁 *et al*^[46]通过高脂饮食建立NASH大鼠模型, 发现肝MMP-13 mRNA的表达在NASH初期很高, 这可能是机体的一种保护机制, 随着脂肪肝变性程度的加剧, 由活化的HSC或肝细胞表达TIMP-1增高, MMP-13 mRNA表达水平急剧下降, 其活性被抑制, 肝内ECM沉积大于降解, 最终导致肝纤维化, 甚至肝硬化. 通过以上分析, 可见MMPs及TIMPs在肝纤维化发生、发展中共同发挥作用, 相互制约, 相互协调, 使ECM处于不断合成与降解的代谢过程中, 当肝脏受慢性损害, MMPs和TIMPs失衡时则导致ECM合成增多, 肝纤维化形成^[47].

3 COX-2 与 MMPs 的相互作用

在胃癌^[48]浸润转移的研究中发现, COX-2和MMPs的表达明显相关, 流行病学调查显示, COX-2抑制剂(非甾体类抗炎药, NSAID)可使胃肠道肿瘤的发生率和死亡率下降40%. Nagatsuka *et al*^[49]应用选择性COX-2抑制剂(JIE-522)作用于具有高度转移性的结肠癌细胞株LH-H₃, 发现JIE-522可抑制该细胞株MMP-2分泌. Callejas *et al*^[50]报道, 用前炎性递质细胞因子、内毒素和肝细胞生长因子处理原代培养的胎肝细胞, 在促进COX-2表达和大量合成PGs的同时, MMP-2、9的活性形式可以释放到细胞外, 而使用COX-2抑制剂则可以抑制这一过程. Nunez *et al*^[51]经过大量实验得出结论: 在丙型肝炎患者肝组织中, 存在COX-2和MMP-2、9的过表达, 他们的相互作用促进丙型肝炎发展成肝纤维化的进程. 虽然以上事例都表明, COX和MMPs的表达存在相关性, 但他们之间相关联的确切分子机制还有待进一步研究.

随着研究的深入, 人们越来越认识到NAFLD的危害. 大量实验证实, COX-2在NAFLD的发展变化过程中可能起到促进作用. COX-2可以通过各种途径刺激细胞外基质的合成、MMPs的表达以及MMPs和TIMPs的失衡, 从而促进肝纤维化、肝硬化、甚至肝细胞癌的发生. 那

么,选择性COX-2抑制剂的应用,将为NAFLD的临床治疗提供新思路及理论依据。

4 参考文献

- Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998;114:842-845
- Wanless IR, Shiota K. The pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis and other fatty liver diseases: a four-step model including the role of lipid release and hepatic venular obstruction in the progression to cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2004;24:99-106
- 朱辉,杨增明. 环氧化酶的研究进展. *生理科学进展* 2004;35:81-83
- Eschwege P, de Ledinghen V, Camilli T, Kulkarni S, Dalbagni G, Droupy S, Jardin A, Benoit G, Weksler BB. Arachidonic acid and prostaglandins, inflammation and oncology. *Presse Med* 2001;30:508-510
- 陈美琪,梁宪,周克元. 环氧化酶-2研究的新进展. *国外医学·生理·病理科学与临床分册* 2003;23:528-531
- Gilroy DW, Colville-Nash PR. New insights into the role of COX 2 in inflammation. *J Mol Med* 2000;78:121-129
- Okamoto T, Hino O. Expression of cyclooxygenase-1 and-2 mRNA in rat tissues: tissue-specific difference in the expression of the basal level of mRNA. *Int J Mol Med* 2000;6:455-457
- Nanji AA, Miao L, Thomas P, Rahemtulla A, Khwaja S, Zhao S, Peters D, Tahan SR, Dannenberg AJ. Enhanced cyclooxygenase-2 gene expression in alcoholic liver disease in the rat. *Gastroenterology* 1997;112:943-951
- 田耕,丁皆平,罗和生,余保平,李建英. 环氧化酶-2在急性肝损害中的作用机制. *世界华人消化杂志* 2002;10:24-27
- Callejas NA, Castrillo A, Bosca L, Martin-Sanz P. Inhibition of prostaglandin synthesis up-regulates cyclooxygenase-2 induced by lipopolysaccharide and peroxisomal proliferators. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288:1235-1241
- McCormick PA, Kennedy F, Curry M, Traynor O. COX 2 inhibitor and fulminant hepatic failure. *Lancet* 1999;353:40-41
- Begay CK, Gandolfi AJ. Late administration of COX-2 inhibitors minimize hepatic necrosis in chloroform induced liver injury. *Toxicology* 2003;185:79-87
- Tsukada K, Hasegawa T, Tsutsumi S, Kuwano H. Roles of cyclooxygenase-2 in tissue injury during hemorrhagic shock. *Shock* 2000;13:392-396
- Mathurin P, Deng QG, Keshavarzian A, Choudhary S, Holmes EW, Tsukamoto H. Exacerbation of alcoholic liver injury by enteral endotoxin in rats. *Hepatology* 2000;32:1008-1017
- 胡迎宾. 环氧化酶-2在实验性酒精性肝炎中的表达及作用机制. *中国现代医学杂志* 2004;14:77-80
- 周华丽,虞朝晖,陈韶华,陈卫星,王丽君,应李雄,厉有名,核因子-κB和环氧化酶-2在酒精性肝病大鼠模型中的表达. *中华肝脏病杂志* 2004;12:568-569
- Nanji AA, Jokelainen K, Tipoe GL, Rahemtulla A, Dannenberg AJ. Dietary saturated fatty acids reverse inflammatory and fibrotic changes in rat liver despite continued ethanol administration. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;299:638-644
- 易辉,王新,苗继延,杜静平,潘阳林,刘娜,张宇梅,樊代明. 选择性环氧化酶-2抑制剂对大鼠酒精性肝损伤的保护作用. *中华肝脏病杂志* 2003;11:663-666
- 邵建国,谢辛尔,姚建国,屈利红,顾春燕,包蕾. 环氧化酶2在慢性乙型肝炎肝组织中的表达. *第二军医大学学报* 2004;25:1383-1384
- 邵建国,谢辛尔,姚建国,黄松平. 环氧化酶-2在慢性肝病组织中的表达及临床意义. *南通医学院学报* 2004;24:387-388
- Cheng J, Imanishi H, Iijima H, Shimomura S, Yamamoto T, Amuro Y, Kubota A, Hada T. Expression of cyclooxygenase 2 and cytosolic phospholipase A (2) in the liver tissue of patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2002;23:185-195
- 邱德凯,马雄,彭延伸,陈晓宇. 原发性肝细胞癌及癌旁组织中环氧化酶-2的表达及其意义. *中华消化杂志* 2001;21:142-144
- 韩少良,唐槐静,林东昕,邵永孚. 肝细胞癌组织内COX-2表达的临床意义. *中华肝胆外科杂志* 2002;8:307-308
- Kondo M, Yamamoto H, Nagano H, Okami J, Ito Y, Shimizu J, Eguchi H, Miyamoto A, Dono K, Umeshita K, Matsuura N, Wakasa K, Nakamori S, Sakon M, Monden M. Increased expression of COX-2 in nontumor liver tissue is associated with shorter disease-free survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999;5:4005-4012
- 王昆,邢宝才,张青云,徐光炜. 环氧化酶-2在肝癌细胞系中的表达研究. *中华普通外科杂志* 2003;18:107-108
- 左朝晖,湛忠友,莫胜川. 环氧化酶-2与肝细胞癌的关系. *中国肿瘤* 2005;14:115-118
- 范建高. 酒精性与非酒精性脂肪性肝病. *中华肝脏病杂志* 2003;11:692
- Enomoto N, Ikejima K, Yamashina S, Enomoto A, Nishiura T, Nishimura T, Brenner DA, Schemmer P, Bradford BU, Rivera CA, Zhong Z, Thurman RG. Kupffer cell-derived prostaglandin E (2) is involved in alcohol-induced fat accumulation in rat liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279:100-106
- Yu S, Matsusue K, Kashireddy P, Cao WQ, Yeldandi V, Yeldandi AV, Rao MS, Gonzalez FJ, Reddy JK. Adipocyte-specific gene expression and adipogenic steatosis in the mouse liver due to peroxisome proliferator-activated receptor gamma1 (PPARgamma1) overexpression. *J Biol Chem* 2003;278:498-505
- 范建高,丁晓东,王国良,徐正斌,田丽艳,郑晓英. 高脂饮食性非酒精性脂肪性肝病大鼠肝脏PPAR-γ表达增强. *肝脏* 2004;9:225-228
- Bugianesi E, Zannoni C, Vanni E, Marzocchi R, Marchesini G. Non-alcoholic fatty liver and insulin resistance: a cause-effect relationship? *Dig Liver Dis* 2004;36:165-173
- Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Clore JN. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120:1183-1192
- Tokyay R, Kaya E, Gur ES, Tuncel P, Ozbek R, Ozturk E. Prostaglandin synthetase inhibition reduces peritonitis-induced early liver oxidant stress. *Surg Today* 1999;29:42-46
- 田耕,丁皆平,罗和生,余保平,李建英. 环氧化酶-2与氧化应激在急性肝损伤中的作用. *医学研究生学报* 2002;15:130-132
- 胡迎宾,田德安,王家骥,刘南植. 环氧化酶-2在大鼠酒精性肝炎中的表达及作用机制. *胃肠病学和肝病杂志* 2004;13:105-107
- 易辉,王新,苗继延,樊代明. 环氧化酶-2对酒精性肝损伤大鼠氧化/抗氧化的作用. *世界华人消化杂志* 2004;12:1934-1936
- 丁效惠,赵景民. 非酒精性脂肪性肝炎的发病机制及治疗的研究进展. *世界华人消化杂志* 2005;13:371-375
- Ganey PE, Barton YW, Kinser S, Sneed RA, Barton CC, Roth RA. Involvement of cyclooxygenase-2 in the potentiation of allyl alcohol-induced liver injury by bacterial lipopolysaccharide. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001;174:113-121
- 饶慧英,魏来. 肝星状细胞的生物学特性及活化调控机制. *世界华人消化杂志* 2005;13:671-674
- Hui AY, Cheng AS, Chan HL, Go MY, Chan FK, Sakata R, Ueno T, Sata M, Sung JJ. Effect of prostaglandin E2 and prostaglandin I2 on PDGF-induced proliferation of LI90, a human hepatic stellate cell line. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004;71:329-333
- Hui AY, Dannenberg AJ, Sung JJ, Subbaramaiah K, Du B, Olinga P, Friedman SL. Prostaglandin E2 inhibits transforming growth factor beta 1-mediated induction of collagen alpha 1 (I) in hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2004;41:251-258
- Planaguma A, Claria J, Miquel R, Lopez-Parra M, Titos E, Masferrer JL, Arroyo V, Rodes J. The selective cyclooxygenase-2 inhibitor SC-236 reduces liver fibrosis by mechanisms involving non-parenchymal cell apoptosis and PPARgamma activation. *FASEB J* 2005;4:[Epub ahead of print]
- 郑伟达,王小众. 基质金属蛋白酶及其抑制剂与实验性肝纤维化. *世界华人消化杂志* 2004;12:428-431
- Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2004;24:3-20
- 孟二红,赵景民,王松山,刘旺霞,刘平,周光德,张泰和. 基质金属蛋白酶在非酒精性脂肪性肝炎患者肝组织中的表达. *世界华人消*

- 化杂志 2002;10:1257-1260
- 46 张洁, 陈晓宇, 彭延申, 李继强. 大鼠非酒精性脂肪性肝炎肝组织 MMP-13 及 TIMP-1 表达变化与肝纤维化的关系. 世界华人消化杂志 2005;13:512-515
- 47 李佩森, 游绍莉, 赵志海, 辛绍杰, 赵景民, 王松山. 实验性肝纤维化形成过程中几种基质金属蛋白酶表达的研究. 世界华人消化杂志 2003;11:483-485
- 48 饶芳, 杨玉珍, 刘南植. COX-2 与 MMP-2 蛋白在胃癌组织中的表达及意义. 胃肠病学和肝病杂志 2004;13:147-150
- 49 Nagatsuka I, Yamada N, Shimizu S, Ohira M, Nishino H, Seki S, Hirakawa K. Inhibitory effect of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor on liver metastasis of colon cancer. *Int J Cancer* 2002;100:515-519
- 50 Callejas NA, Casado M, Diaz-Guerra MJ, Bosca L, Martin-Sanz P. Expression of cyclooxygenase-2 promotes the release of matrix metalloproteinase-2 and-9 in fetal rat hepatocytes. *Hepatology* 2001;33:860-867
- 51 Nunez O, Fernandez-Martinez A, Majano PL, Apolinario A, Gomez-Gonzalo M, Benedicto I, Lopez-Cabrera M, Bosca L, Clemente G, Garcia-Monzon C, Martin-Sanz P. Increased intrahepatic cyclooxygenase 2, matrix metalloproteinase 2, and matrix metalloproteinase 9 expression is associated with progressive liver disease in chronic hepatitis C virus infection: role of viral core and NS5A proteins. *Gut* 2004;53:1665-1672

编辑 王谨晖 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

WJG 和世界华人消化杂志全文网站免费开通

本刊讯 *World Journal of Gastroenterology* (WJG) 和世界华人消化杂志出版的电子版全文已上传, 于 2003-04-15 开通. WJG 包括: 1995-2005 年 1-48 期及特刊. 世界华人消化杂志包括: 1993-2005 年第 1-24 期及特刊.

1 本系统的功能

电子杂志: 关键词搜索, 高级搜索(期刊全名、ISSN、年度、单位、题名、摘要、作者). 高影响力论文排序: 点击次数, 下载次数, 引用次数. 高影响力论文即特别受同行关注, 影响范围广, 被点击次数、下载次数、引用次数多的论文. 一篇论文如果能进入高影响力论文行列, 其研究成果一般多有创新性, 学术水平较高, 学术价值较大, 因而影响力大. 投稿须知包括: 投稿细则, 述评, 研究原著, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告等要求及书写格式.

2 网址

WJG (<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.asp>)

世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.asp>)

3 论文摘要格式

中国首次载人航天航天员主着陆场区医疗保障及救护

岳茂兴, 邹德威, 闵庆旺, 牛恩喜, 杨善芝, 张坚, 刘志国, 崔少杰, 方伟武, 周雪峰, 高铁山, 化楠.

100101, 北京市, 中国人民解放军第 306 医院载人航天主着陆场医疗救护队. yuenx@ns.cetin.net.cn

目的: 探讨中国首次载人航天主着陆场区航天员医疗保障及救护的经验体会. 方法: 结合我们参加中国首次载人航天航天员医疗保障及救护的体会, 8 次在直升机上的医疗救护演练经验, 2 次突发意外事故乘直升机远距离实施医疗救护的体会, 多次在载人航天医疗救护车上的医疗救护演练体会. 并参考国内外相关资料, 对载人航天航天员意外伤害提出有效的防治预案. 结果: 主要针对首飞载人航天航天员可能发生意外伤害的原因, 创新地把一个高质量的 ICU 全天候前移至草原上、沙漠里, 载体是载人航天医疗救护直升机及医疗救护车, 可以确保意外情况下航天员的安全. 创造了反应速度第一; 技术装备第一. 使救治规则、卫勤保障原则更趋于合理, 抢救成功率更高. 载人航天医疗保障系统在装备、方案、试验等方面能满足安全性的要求. 航天员主着陆场的医疗卫勤保障工作能够体现急救医学“快速反应, 立体救护”的理念. 载人航天医疗救护直升机在航天员的医疗保障及救护中起着十分重要的作用, 他有机动性强、速度快、飞行高度较低的优点, 在草原及沙漠地区都可着陆实施救护. 结论: 返回着陆场区的航天员实施快速医疗救护, 能保障航天员安全, 圆满完成载人航天任务.

岳茂兴, 邹德威, 闵庆旺, 牛恩喜, 杨善芝, 张坚, 刘志国, 崔少杰, 方伟武, 周雪峰, 高铁山, 化楠. 中国首次载人航天航天员主着陆场区医疗保障及救护. 世界华人消化杂志 2004 年 5;12(5):1009-1014

论文日次

日次网页包括: 岳茂兴, 邹德威, 闵庆旺, 牛恩喜, 杨善芝, 张坚, 刘志国, 崔少杰, 方伟武, 周雪峰, 高铁山, 化楠. 中国首次载人航天航天员主着陆场区医疗保障及救护. 世界华人消化杂志 2004 年 5;12(5):1009-1014. 功能日次包括: 点击率: 71, 下载率: 9, 引用率: 0, 摘要, 相关文章, 被引用次数, HTML, PDF.

4 全文

全文网页包括: 投稿, 摘要, PDF, 被引用, 点击率: 72, 下载率: 9, 相关文章, 相关评论, 图片及参考文献外链接.

5 投稿查询

投稿查询网页包括: 编号, 刊名, 题目, 作者, E-mail, 收稿, 送审, 审回, 退稿, 接受, 审稿费, 出版费, 彩色图制作费, 黑白图制作费, 英文摘要加工费, 英文全文加工费, 加急费, 其他, 发票编号, 送修, 修回, 重修, 编辑, 入库, 卷号, 期号, 起止页. (世界胃肠病学杂志 2004-06-15)