

转化生长因子 β_1 和结缔组织生长因子在肝纤维化中的表达

丁宁, 李岩

丁宁, 李岩, 中国医科大学附属二院消化内科 辽宁省沈阳市 110001

通讯作者: 李岩, 110004, 辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属二院消化内科. yanli0227@126.com

电话: 024-83955189 传真: 024-31290392

收稿日期: 2006-05-20 接受日期: 2006-06-30

Expression of transforming growth factor- β_1 and connective tissue growth factor in hepatic fibrosis

Ning Ding, Yan Li

Ning Ding, Yan Li, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Correspondence to: Yan Li, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. yanli0227@126.com

Received: 2006-05-20 Accepted: 2006-06-30

Abstract

AIM: To detect the expression of transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) and connective tissue growth factor (CTGF) as well as their correlations in the different stages of hepatic fibrosis.

METHODS: Liver puncture was performed on 41 patients with chronic viral hepatitis. The expression of TGF- β_1 and CTGF were detected by immunohistochemistry and other serum fibrosis markers were examined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Subsequently, the images of TGF- β_1 and CTGF were analyzed for semi-quantification by multimedia color image analyzer.

RESULTS: The expression of TGF- β_1 and CTGF were increased with the elevation of fibrosis stage ($F = 49.56, 23.01$, both $P < 0.05$) except S_1 and S_2 stage. TGF- β_1 expression was not significantly different among patients of G_1, G_2, G_3 and G_4 stage. CTGF expression of G_4 stage was distinctly different from that of G_1, G_2 and G_3 stage, while no difference was observed among patients of G_1, G_2 and G_3 stage. There was closely

positive correlation between the levels of TGF- β_1 and CTGF in hepatic tissue ($r = 0.855, P < 0.05$). The tissue levels of TGF- β_1 and CTGF were positively correlated with serum levels of PCIII, LN, HA, and IVC (TGF- β_1 : $r = 0.744, 0.815, 0.756$ and $0.741, P < 0.05$; CTGF: $r = 0.663, 0.690, 0.686$ and $0.640, P < 0.05$).

CONCLUSION: The expression of TGF- β_1 and CTGF are closely correlated with the degree of hepatic fibrosis, and the expression of CTGF is more reliable, especially in the early stage.

Key Words: Transforming growth factor- β_1 ; Connective tissue growth factor; Hepatic fibrosis

Ding N, Li Y. Expression of transforming growth factor- β_1 and connective tissue growth factor in hepatic fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(25):2521-2526

摘要

目的: 观察肝纤维化不同阶段转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)和结缔组织生长因子(CTGF)在肝组织内表达的相关性。

方法: 41例行肝组织活检慢性病毒性肝炎患者, 免疫组织化学检测TGF- β_1 和CTGF, 并用多媒体彩色图像分析仪对上述二指标进行图像分析定量。

结果: 按肝纤维化分组, 除 S_1, S_2 期无统计学差别意义外, TGF- β_1 和CTGF均随纤维化分期加重而表达增加($F = 49.56, 23.01, P < 0.05$)。按炎症活动度分组 G_1, G_2, G_3, G_4 组间TGF- β_1 两两比较无显著性差异。 G_1, G_2, G_3 组CTGF两两比较无显著性差异, 而 G_4 组则有统计学意义。肝组织中TGF- β_1 与CTGF呈正相关($r = 0.855, P < 0.05$)。TGF- β_1 和CTGF与血清PC III, LN, HA, IVC均呈正相关(TGF- β_1 : $r = 0.744, 0.815, 0.756, 0.741, P < 0.05$; $r = 0.663, 0.690, 0.686, 0.640, P < 0.05$)。

结论: 肝脏TGF- β_1 和CTGF表达水平与肝组织纤维化程度密切相关, 在早期肝硬化阶段CTGF表达更可靠。

■背景资料

肝纤维化是继发于肝脏炎症或损伤后组织修复的代偿反应, 是许多慢性肝病发展的普遍结果, 进一步发展则形成肝硬化, 是一种严重威胁人类健康的疾病。

■应用要点

在正常状态下, CTGF表达水平很低, 而且主要在间质细胞中表达, 其作用也局限于结缔组织, 因此阻断CTGF的表达或抑制其生物活性有可能成为特异、有效的治疗纤维化的手段。

关键词: 转化生长因子 β_1 ; 结缔组织生长因子; 肝纤维化

丁宁, 李岩. 转化生长因子 β_1 和结缔组织生长因子在肝纤维化中的表达. 世界华人消化杂志 2006;14(25):2521-2526

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2521.asp>

0 引言

肝纤维化是继发于肝脏炎症或损伤后组织修复的代偿反应, 是许多慢性肝病发展的普遍结果, 进一步发展则形成肝硬化, 是一种严重威胁人类健康的疾病. 研究肝纤维化发展过程及发病机制以及客观评价肝纤维化程度有重要的意义. 我们以慢性病毒性肝炎患者为研究对象, 观察肝纤维化不同阶段转化生长因子 β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)和结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF)在肝组织内表达情况, 探讨TGF- β_1 和CTGF与肝纤维化发生、发展及炎症损伤的关系. 同时评价TGF- β_1 和CTGF及其他常用血清纤维化标志物与肝纤维化的相关性, 从而为临床提供更为可靠的反应肝纤维化的指标.

1 材料和方法

1.1 材料 2005-03/10住院41例慢性病毒性肝炎患者, 男28例, 女13例; 年龄15-60岁(平均36岁). 符合2000年《病毒性肝炎防治方案》的诊疗标准, 其中: 轻度29例, 中度6例, 重度6例. 病原学诊断: 乙型肝炎38例, 丙型肝炎3例. 上述病例经血清学检查均排除甲、丁、戊型肝炎病毒感染及其他系统疾病, 无肝穿刺活检禁忌症. 各组间性别和年龄分布差异无显著性($P>0.05$). 所有病例均在B超引导下进行肝穿刺活检, 穿刺针采用德国进口16#针, 经皮负压抽吸肝穿法. 肝穿刺标本长度应超过1 cm(即镜下超过6个肝小叶范围). 活检组织用40 g/L中性甲醛溶液固定24 h, 石蜡包埋保存. 肝穿刺前抽取空腹不抗凝静脉血3 mL, 待血块收缩后以3000 r/min速度离心10 min, 取血清置于-20℃冰箱保存待检. 一抗、二抗、DAB显色剂等均购自武汉博士德生物技术有限公司.

1.2 方法 血清肝纤维化指标透明质酸(HA)、III型前胶原(PCIII)、层黏连蛋白(LN)、IV型胶原(IVC)检测均采用酶联免疫法. 血清乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、抗HBs、乙型肝炎e抗原(HBeAg)、抗HBe、抗HBc、抗HBcIgM、抗HCV采用酶联免疫法; HBV DNA, HCV RNA采

用PCR法; 抗HDV, 抗HEV, 抗HEVIgM采用酶联免疫法. 活检组织用40 g/L中性甲醛溶液固定, 石蜡包埋, 连续切片, 进行HE, Mallory染色, 常规显微镜观察. 按照2000年全国诊断标准由病理专科医师对肝脏炎症活动度和纤维化程度分别进行分级、分期做出组织学诊断. TGF- β_1 检测: 利用石蜡切片按常规ABC法进行. 40 g/L中性甲醛固定肝组织24 h, 石蜡包埋, 制成4 μ m厚的连续切片, 常规脱蜡至水; 30 g/L过氧化氢37℃孵育10 min; 枸橼酸盐缓冲液微波修复抗原10 min. 其后每片滴加50 μ L BSA封闭液温箱孵育20 min后, 滴加稀释一抗(兔IgG)37℃温箱孵育1 h后, 滴加二抗(生物素羊抗兔)温箱孵育20 min, SABC温箱孵育20 min后DAB显色, 苏木精衬染, 1 mL/L盐酸酒精分化, 梯度乙醇脱水, 二甲苯透明, 中性树胶封片. 阳性组织呈棕色, 阴性组织呈蓝色. CTGF指标检测: 将石蜡切片常规脱蜡至水后, 每片滴加胃蛋白酶50 μ L孵育20 min后, 滴加50 g/L BSA 50 μ L封闭液温箱孵育20 min后, 滴加稀释一抗(兔IgG)37℃温箱孵育1 h后, 滴加二抗(生物素羊抗兔)温箱孵育20 min, SABC温箱孵育20 min后DAB显色, 苏木精衬染, 1 mL/L盐酸酒精分化, 梯度乙醇脱水, 二甲苯透明, 中性树胶封片. 阳性组织呈棕色, 阴性组织呈蓝色. PBS缓冲液代替一抗做阴性对照. 肝组织TGF- β_1 和CTGF免疫组织化学染色. 肝组织TGF- β_1 和CTGF表达图像分析定量方法: 于40倍物镜下用Olympus C3040-ADU彩色图像摄录输入仪将图像输入Meta Morph/DPI0/BX41彩色图像分析仪, 每张切片选取四周及中央5个区域, 均取该区域阳性反应最多的视野, 测阳性反应面积比(阳性面积/肝组织面积 \times 100%), 即吸光度值, 再取平均值.

统计学处理 计量资料用均数 \pm 标准差表示, 统计学处理全过程采用SPSS 11.5版本统计软件, 采用方差分析. 分析前行方差齐性检验, 方差齐时用SNK法(q 检验), 若方差不齐时用Tamhane's法(q' 检验), 各指标间相关分析采用直线相关分析, $P<0.05$ 时认为有统计学意义.

2 结果

2.1 肝组织TGF- β_1 和CTGF表达 TGF- β_1 染色阳性物质呈棕黄色. S_0 期末见明显阳性物质; S_1 , S_2 期主要分布于汇管区、窦壁及窦内皮细胞; S_3 期主要表达纤维间隔、炎症坏死灶与纤维化发生活跃部位的肝细胞也有表达; S_4 期肝细胞内可见大

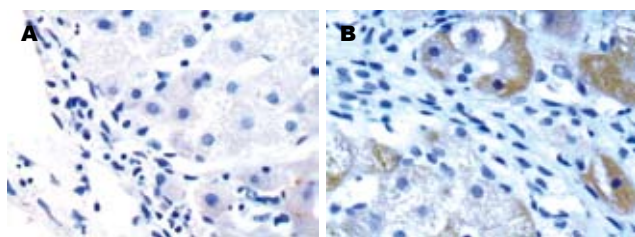


图1 慢性乙型肝炎肝组织TGF- β_1 表达 (SABC \times 400). A: S₀期; B: S₄期.

■同行评价

TGF- β_1 , CTGF与肝纤维化发生之间的关系国内外已有不少研究, 本文用免疫组织化学方法研究了人病毒性慢性肝炎组织中TGF- β_1 , CTGF的表达与肝纤维化程度之间的关系, 类似报道较少, 研究有一定意义.

表1 肝脏纤维化分期与TGF- β_1 , CTGF和PC III, LN, HA, IVC的关系(mean \pm SD)

纤维化	n	TGF- β_1 (A)	CTGF (A)	PC III (μ g/L)	LN (ng/L)	HA (μ g/L)	IVC (μ g/L)
S ₀	9	0.07 \pm 0.01 ^a	0.11 \pm 0.15 ^a	80.89 \pm 15.99 ^a	111.38 \pm 11.30	57.63 \pm 14.01	43.73 \pm 9.36
S ₁	9	0.15 \pm 0.01	0.12 \pm 0.01	101.12 \pm 29.46 ^a	117.77 \pm 17.70	79.39 \pm 13.00	46.29 \pm 10.30
S ₂	11	0.25 \pm 0.05	0.21 \pm 0.04	100.93 \pm 13.89	160.83 \pm 21.35	95.32 \pm 25.55 ^a	52.76 \pm 11.61
S ₃	7	0.44 \pm 0.35 ^a	0.36 \pm 0.03 ^a	149.57 \pm 48.58 ^a	172.03 \pm 24.40	116.69 \pm 16.59 ^a	62.42 \pm 8.17 ^a
S ₄	5	0.48 \pm 0.01 ^a	0.41 \pm 0.02 ^a	257.84 \pm 26.37 ^a	202.37 \pm 4.17 ^a	292.62 \pm 4.84 ^a	111.74 \pm 4.87 ^a
F值		49.56	23.01	39.22	31.29	38.76	47.58

^a $P < 0.05$, 两两比较.

量染色阳性物质(图1). CTGF染色阳性物质呈棕黄色. S₀期末见明显阳性物质, 偶在Disse间隙、汇管区基质及间质细胞内可见少量表达; S₁, S₂期主要分布于窦内皮细胞、成纤维细胞、星状细胞及汇管区, 胆管上皮细胞有时也呈阳性反应; S₃, S₄期在炎症反应较明显区域的肝细胞及近汇管区的肝细胞偶见阳性着色(图2).

2.2 肝TGF- β_1 和CTGF与肝组织炎症活动度的关系(表1) 按炎症活动度分组G₁, G₂, G₃, G₄组间TGF- β_1 两两比较无显著性差异. G₁, G₂, G₃组CTGF两两比较无显著性差异, 而G₄组则有统计学意义.

2.3 肝TGF- β_1 和CTGF与血清纤维化指标的关系(表2) 肝组织中TGF- β_1 与CTGF指标呈正相关($r = 0.855$, $P = 0.001$), 肝组织TGF- β_1 水平与血清PCIII, LN, HA, IVC均呈正相关($r = 0.744, 0.815, 0.756, 0.741$, P 值均为0.001). 肝组织CTGF水平与血清PCIII, LN, HA, IVC均呈正相关($r = 0.663, 0.690, 0.686, 0.640$, P 值均为0.001).

3 讨论

肝纤维化是许多慢性肝病发展的普遍后果, 近年来研究发现, TGF- β_1 , CTGF与肝纤维化关系密切. 国内外关于TGF- β_1 和CTGF的基础研究大多为细胞培养和动物实验, 临床研究有关人体肝组织内TGF- β_1 和CTGF的分布及其临床意义的研究较少. 我们探讨慢性肝炎患者肝脏病理组织中TGF- β_1 , CTGF的分布与肝纤维化的关系, 并应用数字彩色图像分析技术加以定量分

表2 肝组织TGF- β_1 和CTGF表达水平与肝组织炎症活动度的关系 (mean \pm SD, A)

炎症活动度	n	TGF- β_1	CTGF
G ₀	4	0.09 \pm 0.04	0.07 \pm 0.03
G ₁	4	0.13 \pm 0.03 ^a	0.11 \pm 0.02 ^a
G ₂	15	0.17 \pm 0.10 ^a	0.17 \pm 0.12 ^a
G ₃	12	0.33 \pm 0.14 ^a	0.27 \pm 0.12 ^a
G ₄	6	0.46 \pm 0.03 ^a	0.38 \pm 0.03
F值		12.91	7.59

^a $P < 0.05$ vs G₀组.

析, 更好地评估肝脏纤维化程度, 对指导临床工作有极其重要的意义. 肝纤维化是以胶原为主的细胞外基质(ECM)合成增多, 而降解相对减少, 两者失去动态平衡, 故过多ECM沉积于肝内而引起肝纤维化, 是各种慢性肝病向肝硬化发展所共有的病理改变和必经途径. 而TGF- β_1 是调控肝纤维化发生、发展的核心物质^[1]. TGF- β_1 是一组具有多种生物学功能的蛋白多肽, 对细胞的生长、分化和多种生理、病理过程起重要的调节作用. 他参与细胞周期的调控, 血管及胚胎的形成, 诱导细胞凋亡以及免疫调节等过程. 肝脏中多种细胞均可产生TGF- β ^[2], 如肝星状细胞、枯否细胞、内皮细胞、来自血液的T淋巴细胞以及血小板等, 至少有6种亚型^[3], 在哺乳动物中只发现了3种亚型, 即TGF- β_{1-3} . 其中在肝脏中含量最高、功能最重要的是TGF- β_1 . 在正常肝脏, TGF- β_1 绝大部分分布于枯否细胞, 其次为

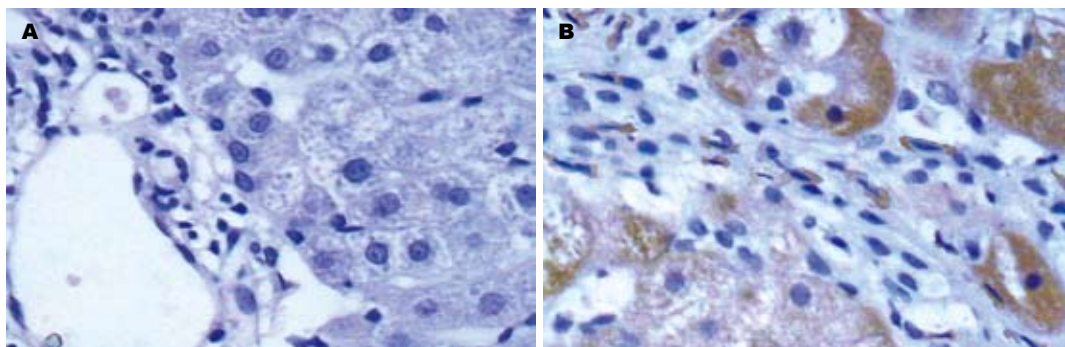


图2 慢性乙型肝炎肝组织CTGF表达(SABC×400). A: S₀期; B: S₄期.

肝星状细胞, 而肝窦内皮细胞和肝细胞则无表达. 研究表明TGF- β_1 活化后生物学作用是由细胞膜上的特异受体与TGF- β 特异结合, 亲和力很高, 分别是I, II, III型受体, 3型受体在大多数情况下共存于细胞膜上. TGF- β_1 活化后与细胞膜表面受体结合, 激活Smads蛋白并形成复合物, 由此转入核内与各种转录因子相结合, 从而调控基因转录^[4-5]. TGF- β_1 在所有类型的细胞中均以无活性形式合成和分泌, 在体内通过二硫键结合而活化, 活化后可与受体结合并表现出生物活性^[6].

肝纤维化的形成机制为细胞外基质(ECM)的合成和降解失调. 病理特征为胶原纤维生成及大量细胞外基质在Disse间隙沉积. 而ECM的合成和降解过程很大程度由TGF- β_1 控制^[7]. 他既能促进基质合成, 又可抑制其降解, 同时又抑制肝细胞再生、促其凋亡, 从而使肝脏内肝实质细胞与间质成分比例失调, 使肝脏外基质代谢紊乱, 在Disse间隙过度沉积, 继之肝窦毛细血管瘤化. 国内外的研究证实, TGF- β_1 与纤维化关系极为密切, 但在肝纤维化的不同阶段其来源和分布尚有不同看法. 多数学者认为, 肝纤维化时肝内TGF- β_1 主要由肝间质细胞合成, 而肝细胞是否为TGF- β_1 的来源一直存在争议. 本实验发现在不同纤维化肝组织中, TGF- β_1 染色阳性物质其分布及表达浓度有一定差异. S₀期末未见明显阳性物质; S₁, S₂期主要分布于汇管区、窦壁及窦内皮细胞, 肝实质细胞内未出现; S₃期主要分布于纤维间隔、炎症坏死灶与纤维化发生活跃部位的肝细胞也有表达; S₄期在肝细胞内可见大量染色阳性物质, 这与张敏 *et al*^[8]研究一致, 实验提示肝纤维化早期TGF- β_1 表达增加主要来源于肝间质细胞, 发展至后期肝细胞亦成为重要来源. 有报道大鼠退变肝细胞中原位杂交TGF- β_1 mRNA阳性^[9], 也有用RT-PCR法检测培养人肝

细胞TGF- β_1 mRNA表达^[10]. 通过肝组织病理切片TGF- β_1 免疫组化定量分析可以得出, 在肝纤维化早期TGF- β_1 的表达就有升高. 除S₁, S₂期无统计学差别意义外, 其余各组间有明显差异($P<0.05$). 而对于其他血清肝纤维化指标, 除PC III之外, 其余各项在纤维化S₁期与S₀期比较均无明显差异, 显示TGF- β_1 与PC III在反映轻度纤维化或早期纤维化方面比其他各项指标更敏感. 这与Czaja *et al*^[11]通过肝纤维动物模型得出结果相符. 实验发现肝纤维化分级与TGF- β_1 之间呈正相关, 因此临床可以通过定量检测TGF- β_1 观察病理变化及判断抗纤维化药物治疗作用.

CTGF属即刻早期基因, 最初是从人脐静脉血管内皮细胞培养上清液中分离得到, 分子量38 kDa, 富含半胱氨酸的肝磷脂多肽, 是一种新近发现的致纤维化生长因子, 实验研究认为, 星状细胞(HSC)是其主要来源, 而CTGF表达上调, 也是星状细胞活化的中心通道. CTGF在TGF- β_1 下游起作用, 介导TGF- β_1 促ECM聚集和组织器官纤维化的效应, 而TGF- β_1 对CTGF基因转录有明显调控作用. 人和动物的研究资料表明, 在器官纤维化时CTGF表达增加是一共同现象. CTGF长期过度表达能明显促进纤维化的发生、发展. 如果与TGF- β_1 共同注入小鼠皮下, 前者诱导纤维化形成, 而CTGF则促进皮下纤维化的持久延续. CTGF能被数种因子转录激活, 其中以TGF- β 最引人注目, 另外, PDGF, EGF, FGF也被证实可以引起CTGF的表达, 但是其作用微弱和短暂. CTGF的主要作用是: (1)促进细胞有丝分裂和成纤维细胞增殖, 合成胶原; (2)介导细胞黏附和趋化作用; (3)诱导细胞凋亡; (4)促进血管形成. 在肝、肾、肺、胰腺、血管及皮肤等许多器官组织纤维化病变中, CTGF与TGF- β 大多协同表达增加, 以提升促纤维化效应^[12-14]. 临床及实验研究均发现CTGF表达增高, 与器官纤

维化程度积分呈显著正相关, 而应用药物或反义核苷酸阻断CTGF表达, 可显著减少 I, III, IV 型胶原及纤维连接蛋白间表达, 显著减轻器官纤维化病理改变. Tamatani *et al*^[15]用ELISA在胆道闭锁患者血清中检测出的CTGF的含量明显高于正常人. 此外组织学研究也显示在纤维化模型大鼠和人纤维化的肝组织中CTGF mRNA的水平均明显高于正常对照组, 且CTGF水平的增高与肝纤维化进展程度相平行, 证实了CTGF自始至终参与了纤维化的过程, 与肝纤维化的发生、发展密切相关^[16-17]. Hayashi *et al*^[18]对正常人、肝硬化及肝癌患者活检标本进行了研究, 发现在肝硬化结节纤维化区域, CTGF大量表达, 而肝细胞甚至肝癌细胞无CTGF表达, 正常肝组织无或极少表达CTGF. 提示CTGF基因表达与肝纤维化病变具有直接相关性.

我们经免疫组化检测发现, CTGF在S₀期仅见于汇管区少量梭状间质细胞内, 表达水平很低, 随肝纤维化程度的增加表达呈增加趋势. 可见于小叶周围扩大的纤维组织内的成纤维细胞、窦内皮细胞、胆管上皮细胞也可表达CTGF, 但不起主导作用. 提示肝脏损伤后, 以TGF- β 等多种细胞因子分泌增多, 特异性的诱导CTGF表达增加, 促进ECM合成与积聚. 结果与宋仕玲 *et al*^[19]应用肝纤维化大鼠实验结果相似. 研究表明, CTGF与TGF- β_1 有良好的相关性, 相关系数为0.855 ($P < 0.05$), 但比较起来与血清肝纤维化指标相关程度来看TGF- β_1 似乎更密切一些. 虽然TGF- β_1 是诱导胶原沉积致纤维化最重要的因子, 阻断潜在TGF- β_1 的活化, 抑制配体和受体间的相互作用以及抑制信号向上传导, 是有效的治疗手段; 但由于他还有抗增殖和抗炎作用, 长期直接干预TGF- β_1 及其下游分子可出现严重副作用. 例如去除TGF- β_1 基因的小鼠因失去对炎症过程的抑制, 而在出生后很快死于全身性炎症^[20]. 而CTGF对结缔组织细胞起作用, 能维持成纤维细胞表型, 在正常状态下CTGF表达水平很低, 而且主要在间质细胞中表达, 其作用亦限于结缔组织, 是一个更具特异性的靶位, 故阻断他可能逆转纤维化, 开创治疗纤维化疾病的新纪元.

从肝组织炎症活动度分级来看, G₁, G₂, G₃, G₄的肝组织内TGF- β_1 和CTGF表达水平均比G₀显著增高, 但炎症分级处于G₁, G₂, G₃, G₄的肝组织之间相互比较TGF- β_1 水平却无显著性差异, 提示肝组织炎症的存在是促使TGF- β_1 表达的必

要条件, 而与肝组织炎症活动度之间无必然联系. 而G₁, G₂, G₃期CTGF的表达无显著性差异, G₄期则有统计学意义, 这说明CTGF的表达与肝细胞炎症活动在一定程度上存在相关性, 肝纤维化程度越高, CTGF表达越强烈. 而在早期肝硬化阶段检测CTGF则有明确诊疗意义, 因而推测他可作为一个更为可靠的反映肝纤维化的检测指标.

4 参考文献

- 1 Roberts AB, Piek E, Bottinger EP, Ashcroft G, Mitchell JB, Flanders KC. Is Smad3 a major player in signal transduction pathways leading to fibrogenesis? *Chest* 2001; 120: 43S-47S
- 2 Derynck R, Jarrett JA, Chen EY, Eaton DH, Bell JR, Assoian RK, Roberts AB, Sporn MB, Goeddel DV. Human transforming growth factor-beta complementary DNA sequence and expression in normal and transformed cells. *Nature* 1985; 316: 701-705
- 3 Boesen CC, Radaev S, Motyka SA, Patamawenu A, Sun PD. The 1.1 A crystal structure of human TGF-beta type II receptor ligand binding domain. *Structure* 2002; 10: 913-919
- 4 赵俊芳, 刘成, 刘成海. 转化生长因子 β 胞内信号转导与Smads蛋白. *中国病理生理杂志* 2002; 18: 321-325
- 5 梁志清, 何振平. 贮脂细胞TGF β_1 反义基因转移及对细胞外基质合成的抑制作用. *中国医学杂志* 1998; 78: 850-852
- 6 Massague J. TGF-beta signal transduction. *Annu Rev Biochem* 1998; 67: 753-791
- 7 Akiyoshi S, Ishii M, Nemoto N, Kawabata M, Aburatani H, Miyazono K. Targets of transcriptional regulation by transforming growth factor-beta: expression profile analysis using oligonucleotide arrays. *Jpn J Cancer Res* 2001; 92: 257-268
- 8 张敏, 张玲霞, 辛绍杰, 赵景民, 王松山, 王林杰. 转化生长因子 β_1 与病毒性肝炎肝纤维化的关系. *临床肝胆病杂志* 2000; 16: 32-33
- 9 Oberhammer F, Nagy P, Tiefenbacher R, Froschl G, Bouzazhah B, Thorgeirsson SS, Carr B. The antiandrogen cyproterone acetate induces synthesis of transforming growth factor beta 1 in the parenchymal cells of the liver accompanied by an enhanced sensitivity to undergo apoptosis and necrosis without inflammation. *Hepatology* 1996; 23: 329-337
- 10 Gao C, Gressner G, Zoremba M, Gressner AM. Transforming growth factor beta (TGF-beta) expression in isolated and cultured rat hepatocytes. *J Cell Physiol* 1996; 167: 394-405
- 11 Czaja MJ, Weiner FR, Flanders KC, Giambrone MA, Wind R, Biempica L, Zern MA. *In vitro* and *in vivo* association of transforming growth factor-beta 1 with hepatic fibrosis. *J Cell Biol* 1989; 108: 2477-2482
- 12 Rachfal AW, Brigstock DR. Connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) in hepatic fibrosis. *Hepatol Res* 2003; 26: 1-9
- 13 Paradis V, Dargere D, Bonvoust F, Vidaud M, Segarini P, Bedossa P. Effects and regulation of connective tissue growth factor on hepatic stellate cells. *Lab Invest* 2002; 82: 767-774
- 14 Tsuneyama K, Kouda W, Nakanuma Y. Portal and parenchymal alterations of the liver in idiopathic portal hypertension: a histological and

- immunochemical study. *Pathol Res Pract* 2002; 198: 597-603
- 15 Tamatani T, Kobayashi H, Tezuka K, Sakamoto S, Suzuki K, Nakanishi T, Takigawa M, Miyano T. Establishment of the enzyme-linked immunosorbent assay for connective tissue growth factor (CTGF) and its detection in the sera of biliary atresia. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251: 748-752
- 16 Paradis V, Dargere D, Vidaud M, De Gouville AC, Huet S, Martinez V, Gauthier JM, Ba N, Sobesky R, Ratzu V, Bedossa P. Expression of connective tissue growth factor in experimental rat and human liver fibrosis. *Hepatology* 1999; 30: 968-976
- 17 Sedlaczek N, Jia JD, Bauer M, Herbst H, Ruehl M, Hahn EG, Schuppan D. Proliferating bile duct epithelial cells are a major source of connective tissue growth factor in rat biliary fibrosis. *Am J Pathol* 2001; 158: 1239-1244
- 18 Hayashi N, Kakimura T, Soma Y, Grotendorst GR, Tamaki K, Harada M, Igarashi A. Connective tissue growth factor is directly related to liver fibrosis. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 133-135
- 19 宋仕玲, 龚作炯, 张全荣. 实验性肝纤维化大鼠 TGF- β 1、Smad3、Smad7、CTGF的表达及其意义. *陕西医学杂志* 2004; 33: 486-490
- 20 Letterio JJ, Bottinger EP. TGF-beta knockout and dominant-negative receptor transgenic mice. *Miner Electrolyte Metab* 1998; 24: 161-167

电编 张敏 编辑 潘伯荣

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

国际肝胆胰协会中国分会第二届全国学术研讨会 暨第三届全国普通外科主任论坛通知

本刊讯 第二届国际肝胆胰协会中国分会学术会议将于2006-10在武汉举行。

在各方面的大力支持下, 国际肝胆胰协会中国分会第一届学术研讨会已于2004-12在武汉成功举办, 与会代表一千余人, 中国人大副委员长吴阶平院士、国际肝胆胰前主席刘允怡教授、Jim Tooli教授, 国际肝胆胰协会候任主席Büechler教授和欧洲肝胆胰协会主席Broelsch教授等亲自到会。会议受到国内外专家及到会代表的一致赞赏, 并受到国际肝胆胰协会的通报好评, 会议取得巨大成功。

第二届会议将邀请国内外著名专家做专题讲座, 针对国际国内肝胆胰外科进展及近年来的热点、难点问题进行讨论; 并交流诊治经验, 推广新理论、新技术、新方法, 了解国内外肝胆胰疾病诊断、治疗发展趋势; 同时放映手术录像。大会热烈欢迎全国各地肝胆胰领域的内科、外科、影像科各级医师以及科研人员积极投稿和报名参加。

会议同时召开第三届全国普外科主任论坛, 因此也欢迎从事医疗卫生管理的各级医院正、副院长及正、副主任积极投稿和报名参加。

本次会议已列入2006年国家级继续医学教育项目, 参会代表均授予国家级继续医学教育学分10分。

来稿要求: 寄全文及500-800字论文摘要, 同时寄论文的软盘一份或发电子邮件。以附件的形式发送至 chenxp@medmail.com.cn, 也可将稿件打印后寄至: 武汉市解放大道1095号, 武汉华中科技大学附属同济医院肝胆胰外科研究所张志伟、黄志勇副教授(收), 邮编: 430030; 联系电话: 027-83662599。