

砷暴露与大鼠肝脏损伤及激活素A, 转化生长因子-β1的相关性

刘芙蓉, 吴君, 闫超, 张莉莎

刘芙蓉, 吴君, 闫超, 张莉莎, 贵阳医学院附属医院感染科 贵州省贵阳市 550004

刘芙蓉, 在读硕士, 主要从事感染病学研究.

国家自然科学基金资助项目, No. 30471592

中国肝炎防治基金会“王宝恩肝纤维化研究基金”资助项目, No. 20070013

作者贡献分布: 此课题总设计、分析工具、实验指导由吴君提供; 刘芙蓉参与本子课题设计; 研究过程由刘芙蓉与闫超操作完成; 数据分析由刘芙蓉完成; 张莉莎对操作给予指导性支持; 本论文写作由刘芙蓉完成.

通讯作者: 吴君, 550004, 贵州省贵阳市, 贵阳医学院附属医院感染科. wuwuj@21cn.com

电话: 0851-6774146 传真: 0851-6750569

收稿日期: 2009-01-07 修回日期: 2009-02-01

接受日期: 2009-02-09 在线出版日期: 2009-03-18

Relationship of arsenic-exposure to liver injury, activin A and transforming growth factor-β1 in rats

Fu-Rong Liu, Jun Wu, Chao Yan, Li-Sha Zhang

Fu-Rong Liu, Jun Wu, Chao Yan, Li-Sha Zhang, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Guiyang Medical Colleges, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30471592; and the China Foundation of Hepatitis Prevention and Cure, Liver Fibrosis Foundation of Wang Baoren, No. 20070013

Correspondence to: Jun Wu, Department of Infectious Disease, the Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou Province, China. wuwuj@21cn.com

Received: 2009-01-07 Revised: 2009-02-01

Accepted: 2009-02-09 Published online: 2009-03-18

Abstract

AIM: To investigate the relationship of arsenic-exposure to liver injury in rats, and to understand the effects of activin A (ACTA) and transforming growth factor-β1 (TGF-β1) on liver injury.

METHODS: One hundred and ten rats were randomly divided into control group, model group (NaAsO₂ 100 mg/L) and spontaneous recovery group. Ten rats in control group and model group were sacrificed at the end of 1st, 2nd, 3rd and 4th months. Spontaneous recovery group was given sodium arsenite solution for the first

month. Ten rats in spontaneous recovery group were randomly chosen and given tap water, then were sacrificed one month later and the rest were still given sodium arsenite solution after the first month. Then, another 10 rats of the rest were given tap water and then sacrificed one month later. The last 10 rats were sacrificed at the end of the fourth month. The rats were sacrificed for the liver function and pathologic examination of hepatic tissue. Real-time RT-PCR was used to examine the expression of ACTA and TGF-β1 mRNA in hepatic tissue of rats.

RESULTS: Liver injury in this spontaneous recovery at the end of the one-month arsenic-exposure was significantly relieved. Serum ALT and AST were significantly higher in model group than in control group ($P < 0.05$). Serum ALT in spontaneous recovery one month at the end of the one, two, three-month arsenic-exposed group was lower than that of the one, two, three-month arsenic-exposed group (49.33 ± 13.51 U/L vs 62.68 ± 23.57 U/L, 62.75 ± 14.40 U/L vs 64.36 ± 18.24 U/L, 65.74 ± 11.85 U/L vs 69.36 ± 15.7 U/L, all $P < 0.05$). ACTA mRNA expression was significantly higher in 3, 4-model groups than those of control group (64.83 ± 28.29 vs 28.33 ± 18.70 , 98.67 ± 26.80 vs 28.33 ± 18.70 , both $P < 0.05$). Compared with model group, TGF-β expressions in one, two, three-month arsenic-exposed groups had statistically significant difference. (46.27 ± 18.39 vs 33.64 ± 20.17 , 67.06 ± 20.79 vs 33.64 ± 20.17 , 88.33 ± 23.42 vs 33.64 ± 20.17 , 110.57 ± 24.23 vs 33.64 ± 20.17 , all $P < 0.05$). The expression of TGF-β1 mRNA was lower in this spontaneous recovery one month at the end of the one, two, three-arsenic-exposed groups compared with those in the one, two, three-arsenic-exposed groups (35.36 ± 16.48 vs 46.27 ± 18.39 , 52.04 ± 21.37 vs 67.06 ± 20.79 , 70.69 ± 35.27 vs 88.33 ± 23.42 , all $P < 0.05$).

CONCLUSION: Liver tissue injury is aggravated greatly with the extension of arsenic-exposed by this experiment in a time-dependent manner. ACTA and TGF-β1 are correlated to arsenic-

■背景资料

砷可引起不同程度的肝损伤、肝纤维化、肝硬化及肝癌。目前研究主要集中在甲基化过程、脂质过氧化、影响脂代谢、直接损伤肝细胞等几种途径。而细胞因子在砷中毒致肝损伤肝纤维化中作用的研究已经成为热点。

■同行评议者

丁惠国, 主任医师, 首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化科

■研究前沿

尚未完全阐明的慢性砷中毒肝损伤发病机制的研究已成为研究重点。ACTA, TGF- β 1在慢性砷暴露肝损伤过程中所发挥作用正在被认识中。

exposed hepatic injury.

Key Words: Arsenic; Liver; Activin A; Transforming growth factor- β 1

Liu FR, Wu J, Yan C, Zhang LS. Relationship of arsenic-exposure to liver injury, activin A and transforming growth factor- β 1 in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(8): 747-752

摘要

目的: 探讨水砷暴露与大鼠肝脏损伤的关系, 了解激活素A(ACTA), 转化生长因子- β 1(TGF- β 1)在肝脏损伤中的作用。

方法: 大鼠110只随机分成对照组、模型组(浓度100 mg/L的亚砷酸钠溶液)、自然恢复组。对照组和模型组分别予第1、2、3、4月末各处死10只, 自然恢复组第1月给予砷溶液, 月末随机取出10只改为自来水, 其余仍给予砷溶液。第2月末处死上月分出的10只, 并在此取出10只改为自来水, 1 mo后处死, 依次类推, 第4月末将最后10只停用砷溶液的大鼠处死。股动脉取血进行血清肝功能和肝组织病理学检查以观察其肝脏损伤的动态变化, 取大鼠肝组织采用实时荧光定量PCR法检测ACTA、TGF- β 1的基因表达水平。

结果: 砷暴露1 mo后脱离自然恢复1 mo可见炎症细胞浸润明显减轻。ALT、AST模型组中增高, 第3、4月造模, ALT升高差异有统计学意义($P < 0.05$); 造模1、2、3 mo后分别自然恢复1 mo, ALT降低有统计学意义(49.33 ± 13.51 U/L vs 62.68 ± 23.57 U/L, 62.75 ± 14.40 U/L vs 64.36 ± 18.24 U/L, 65.74 ± 11.85 U/L vs 69.36 ± 15.7 U/L, 均 $P < 0.05$)。ACTA mRNA第3、4月造模与对照组比较有统计学意义(64.83 ± 28.29 vs 28.33 ± 18.70 , 98.67 ± 26.80 vs 28.33 ± 18.70 , 均 $P < 0.05$)。TGF- β 1 mRNA 1、2、3、4 mo造模与对照组比较均有统计学意义(46.27 ± 18.39 vs 33.64 ± 20.17 , 67.06 ± 20.79 vs 33.64 ± 20.17 , 88.33 ± 23.42 vs 33.64 ± 20.17 , 110.57 ± 24.23 vs 33.64 ± 20.17 , 均 $P < 0.05$); 造模1、2、3 mo后分别自然恢复1 mo, TGF- β 1 mRNA降低有统计学意义(35.36 ± 16.48 vs 46.27 ± 18.39 , 52.04 ± 21.37 vs 67.06 ± 20.79 , 70.69 ± 35.27 vs 88.33 ± 23.42 , 均 $P < 0.05$)。

结论: 砷暴露所引起的肝脏损伤随暴露时间的延长而加重, 越早脱离暴露其损伤的肝细胞修复越快; 促炎症因子ACTA、TGF- β 1与砷暴露肝损伤的发生相关。

关键词: 砷; 肝脏; 激活素A; 转化生长因子- β 1

刘芙蓉, 吴君, 闫超, 张莉莎. 砷暴露与大鼠肝脏损伤及激活素A, 转化生长因子- β 1的相关性. *世界华人消化杂志* 2009; 17(8): 747-752

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/747.asp>

0 引言

近年来动物实验和人群流行病学调查均表明砷进入机体后, 主要分布于肝脏^[1], 他可引起不同程度的肝损伤, 肝纤维化, 肝硬化及肝癌^[2-5]。激活素(activin A, ACT)和转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)同属于一类结构相关的多肽类调控蛋白大家族, 研究表明ACTA与TGF- β 1在抑制肝细胞生长、诱导其凋亡、肝脏损伤、肝纤维化形成中发挥重要作用^[6-8]。我们希望通过肝组织病理学、血清学指标来初步探讨水砷暴露大鼠致其肝脏损伤的关系, 并结合炎症因子ACTA、TGF- β 1基因表达产物的检测了解其在肝脏损伤中的作用。目前用于病区慢性砷中毒及其脏器损伤的药物治疗大多疗效尚不明确, 重点在于预防干预, 如宣传教育、改变环境、加强个人防护等, 力求最大限度的避免或减少砷暴露。本实验设立了自然恢复组, 观察脱离砷暴露后肝脏损伤的自然恢复情况。

1 材料和方法

1.1 材料 选择健康清洁级SD大鼠110只, 雌雄各半, 体质量180-200 g, 购自贵阳医学院实验动物中心, 在清洁级动物饲养室进行饲养。721型紫外分光光度仪(德国Eppendorf公司), 7300型荧光定量PCR仪(美国Applied Biosystems公司), Ultrospec2100型核酸蛋白分析仪(美国Amersham Biosciences公司), 5810R型台式冷冻离心机(德国Eppendorf公司)。AEROSET2000型全自动生化分析仪。亚砷酸钠(NaAsO₂, 美国Sigma chemical公司), 批号76H0240。ACTA、TGF- β 1引物委托上海生工生物工程有限公司合成。TRIzol试剂、内参(β -actin)引物、逆转录cDNA第一链合成试剂盒。POWER SYBR GREEN PCR MASTER MIX均由美国国立卫生研究院(NHI)癌症-环境卫生研究所刘杰博士惠赠。

1.2 方法 将实验大鼠随机分成3组: 对照组、模型组、自然恢复组, 各组均给予普通饲料。对照组40只给予自来水自由饮用, 模型组40只给予100 mg/L的亚砷酸钠溶液自由饮用。在实验前, 我们用不同浓度亚砷酸钠溶液(100、200、

300、400 mg/L)让大鼠自由饮用, 摸索模型复制的浓度. 根据实验目的和大鼠的耐受情况, 选定100 mg/L作为实验砷溶液浓度. 对照组和模型组分别于第1、2、3、4月末各处死10只. 自然恢复组30只, 给予普通饲料. 第1月给予砷溶液(100 mg/L), 月末随机取出10只改为自来水, 其余仍给予砷溶液. 第2月末处死上月分出的10只, 并再次取出10只改为自来水, 1 mo后处死, 依次类推, 第4月末将最后10只停用砷溶液的大鼠处死. 股动脉放血后脱颈处死大鼠. 检测血清样本中谷丙转氨酶(ALT), 谷草转氨酶(AST)的含量, 并取肝组织100 mg, 迅速加入1 mL的TRIzol试剂中, 立即提取肝组织总RNA. 其余肝组织放入40 g/L中性甲醛溶液中送病理科作苏木素-伊红(HE)染色.

1.2.1 血清生化指标的检测: 血清ALT、AST的含量由贵阳医学院附属医院生化实验室采用2000型全自动生化分析仪(美国Abbott公司)进行检测.

1.2.2 肝组织的病理检测: 肝组织石蜡包埋、切片、HE染色染色由贵阳医学院附属医院病理科采用光学显微镜检查完成.

1.2.3 RT-PCR检测ACTA: 按参考文献设计并在GenBank进行核对, 委托上海生工合成. 上游引物为5'-CAGTCGTGGACGGTGCAGAAGT-3', 下游引物为5'-GCCTGCGGTGAGGATGGTCTT-3'; TGF-β1: 按参考文献设计并在GenBank进行核对, 委托上海生工合成. 上游引物为5'-TCGACATGGAGCTGGTGA-3', 下游引物为5'-CTGGCGAGCCTTAGTTTGA-3'. β-actin: 引物由美国国立卫生研究院(NHI)癌症-环境卫生研究所刘杰博士惠赠. 上游引物为5'-ACCACATGTACCCAGGCAT-3', 下游引物为5'-CCG GACTCATCGTACTCCTG-3'. 采用标准TRIzol-酚-氯仿一步法提取总RNA, 采用紫外分光光度法测定RNA在波长为260 nm和280 nm时的吸光度值(A_{260} 、 A_{280}), 以 A_{260}/A_{280} 的比值鉴定RNA的纯度. 逆转录, 实时荧光RT-PCR检测取10 μL总RNA, 经MMLV逆转录酶催化合成cDNA第1链, 以此为模板进行实时荧光定量PCR扩增, 得出各样本末的初始拷贝数. 实验过程中严格设立内参β-actin, 以作为逆转录酶和荧光RT-PCR的质控措施. 逆转录反应体系(20 μL): 包括总RNA 10 μL、10聚合酶链反应缓冲液(10×RT Buffer)2 μL、25×dNTP MIX(10 Mm)0.8 μL、10×RT Random Primers 2 μL、MultiScribe™ Reverse

Transcriptase 1 μL、Nuclease-free H₂O 4.2 μL. 循环参数设置: 25℃保持10 min, 升温至37℃保持120 min, 升温至85℃, 保持5 s, 4℃保存, 置于-20℃备用. PCR反应体系(20 μL)包括逆转录产物(cDNA)4 μL、SYBR Green 10 μL、上下游引物各0.5 μL, 余量用RNase-free-H₂O 5 μL补足. PCR扩增条件: 50℃, 2 min; 95℃, 10 min; 95℃, 15 s; 60℃, 1 min, 40个循环.

统计学处理 计量资料用mean±SD表示, 组间比较采用t检验; $P<0.05$ 为有统计学意义. 计数资料采用Ridit检验, 应用SPSS11.5统计学软件处理数据.

2 结果

2.1 一般情况 对造组大鼠状态良好, 毛发光泽; 模型组大鼠毛发粗糙, 皮肤溃烂, 精神萎靡, 动作迟钝, 易激惹, 进食、进水量明显减少.

2.2 肝组织病理检查结果

2.2.1 HE染色光镜下观察 对照组大鼠肝细胞以中央静脉为中心, 呈放射状排列, 无肝细胞变性、坏死及炎症细胞浸润, 小叶结构完整(图1A). 砷暴露1、2 mo模型组大鼠肝脏细胞见大片水样变性及脂肪变性, 可见气球样变性, 汇管区及肝小叶内见炎细胞浸润, 部分肝细胞坏死, 肝小叶结构尚完整(图1B). 砷暴露3、4 mo模型组大鼠比1、2 mo模型组肝脏细胞损伤加重, 除了以上改变外肝纤维组织增生, 肝纤维化加重(图1C). 砷暴露1 mo后自然恢复1 mo可见肝细胞轻度水样变性, 未见脂肪变性及气球样变性, 汇管区及肝小叶内可见少量炎细胞浸润, 肝细胞坏死少, 肝小叶结构完整(图1D). 砷暴露2、3 mo后自然恢复1 mo与砷暴露2、3 mo比较病理改变的变化不明显.

2.2.2 肝组织炎症分级: 肝组织炎症分级参照王泰龄 *et al*^[9]炎症活动度分级标准. 造模1、2、3、4 mo大鼠肝组织与对照组比较差异均有统计学意义($P<0.05$), 随着砷暴露时间的延长, 肝组织损伤程度加重. 仅造模1 mo后自然恢复1 mo与造模1 mo比较差异有统计学意义($P<0.05$, 表1).

2.3 对照组和模型组大鼠血清中ALT、AST的含量 造模1、2、3、4 mo大鼠血清ALT、AST的含量比对照组有所增加, 3、4 mo ALT升高差异有统计学意义($P<0.05$). AST升高无统计学意义($P>0.05$). 造模1、2、3 mo后分别自然恢复1 mo比造模1、2、3 mo ALT、AST均有所减少, 仅

■ 相关报道

李达圣 *et al*报道, 砷中毒患者死于癌症的患者中, 肝癌死亡占30.89%; Santra *et al*给低浓度砷水造模15 mo见少许肝纤维化; 李定国 *et al*报道ACTA参与调节胚胎发育, 骨形成, 红细胞分化, 肝实质细胞分化, 神经细胞存活等多种生理过程, 与肝损伤及肝纤维化的形成有着密切关系; 邓家刚 *et al*报道TGF-β1在肝纤维化的作用是激活HSC, 促使细胞外基质产生增加, 抑制胶原酶及基质金属蛋白酶胶原降解减少, 促进肝纤维化的形成及加重.

■创新盘点

本研究成功阐明了砷暴露所引起的肝脏损伤随暴露时间的延长而逐渐加重,但越早脱离暴露,其损伤的肝细胞修复越快,促炎症因子ACTA、TGF- β 1与砷暴露肝损伤的发生相关。

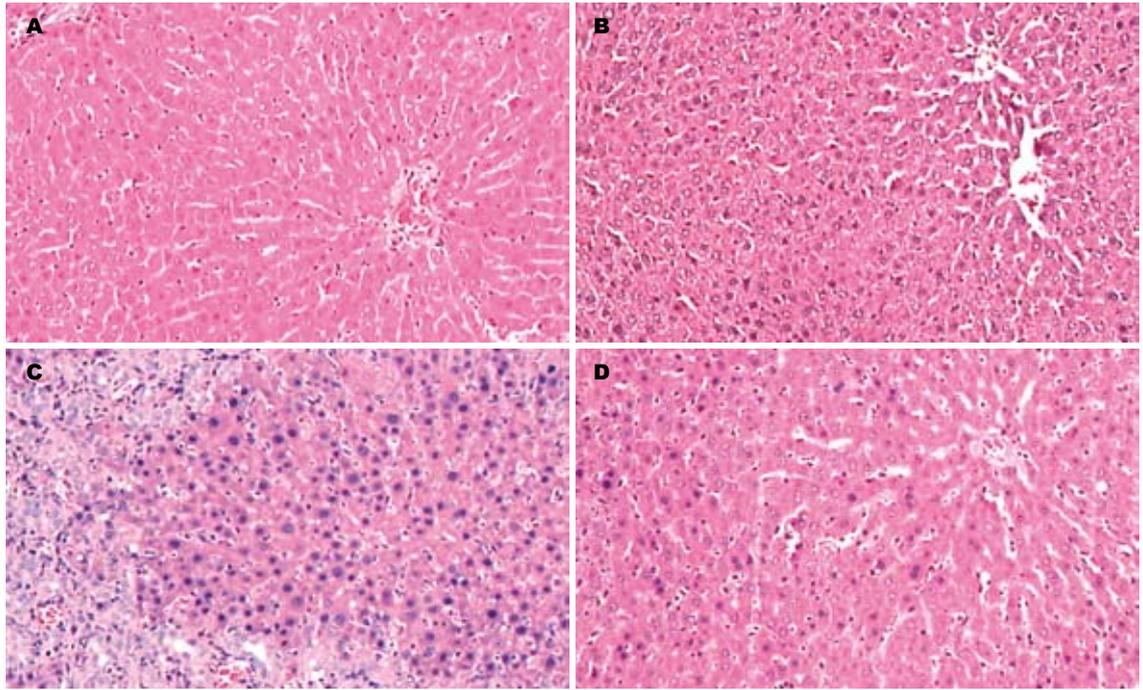


图1 大鼠肝细胞光镜观(H&E, 768 × 576)。A: 对照组; B: 2 mo; C: 4 mo; D: 砷暴露1 mo后自然恢复1 mo。

表1 大鼠肝组织炎症活动度 ($n = 10$)

分组	肝组织炎症活动度分级					平均R值
	0	I	II	III	IV	
对照组	10	0	0	0	0	0.0938
模型组						
1 mo	2	0	5	3	0	0.4994 ^a
2 mo	0	2	4	4	0	0.5613 ^a
3 mo	0	0	5	5	0	0.6469 ^a
4 mo	0	0	3	6	1	0.7369 ^a
恢复组						
1 mo	2	2	4	2	0	0.4138 ^c
2 mo	0	1	6	3	0	0.5488
3 mo	0	0	7	3	0	0.5731

^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^c $P < 0.05$ vs 同月模型组。

ALT降低有统计学意义($P < 0.05$), AST差异无统计学意义($P > 0.05$, 表2)。

2.4 对造组和模型组大鼠肝组织中ACTA、TGF- β 1的mRNA的含量 模型组大鼠肝组织中ACTA、TGF- β 1的mRNA表达均高于对照组。与对照组相比,造模1、2 mo的ACTA mRNA无统计学意义($P > 0.05$),第3、4个月有统计学意义($P < 0.05$)。TGF- β 1 mRNA 1、2、3、4 mo均有统计学意义($P < 0.05$)。造模1、2、3 mo后分别自然恢复1 mo大鼠肝组织中ACTA、TGF- β 1的mRNA表达均低于造模1、2、3 mo。仅TGF- β 1 mRNA降低有统计学意义($P < 0.05$), ACTA mRNA

差异无统计学意义($P > 0.05$, 表3)。

3 讨论

近年来,砷中毒致肝损伤肝纤维化的研究已经成为国内外研究热点。目前的人群流行病学调查报道均表明砷可以引起不同程度的肝损伤、肝纤维化、肝硬化及肝癌。Santra *et al*^[10]248例饮水型砷中毒患者调查发现190例有肝脏肿大(76.6%),其中69例患者做了肝组织病理检查,91.3%显示有非硬化性汇管区纤维化的改变。安冬 *et al*调查显示砷中毒患者死亡前46%的人感到右上腹疼痛,38%的人有腹水,23%的人存在

表 2 对照组、模型组和自然恢复组大鼠血清中ALT、AST的含量 ($n = 10$, mean \pm SD)

分组	ALT	AST
对照组	50.68 \pm 4.31	194.50 \pm 27.59
模型组		
1 mo	62.68 \pm 23.57	193.09 \pm 55.79
2 mo	64.36 \pm 18.24	218.53 \pm 33.30
3 mo	69.36 \pm 15.70 ^a	238.53 \pm 86.30
4 mo	104.49 \pm 16.86 ^a	275.01 \pm 74.21
恢复组		
1 mo	49.33 \pm 13.51 ^c	164.81 \pm 58.24
2 mo	62.75 \pm 14.40 ^c	190.38 \pm 35.42
3 mo	65.74 \pm 11.85 ^c	176.68 \pm 30.81

^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^c $P < 0.05$ vs 同月模型组.

表 3 对照组、模型组和自然恢复组大鼠肝组织中ACTA、TGF-β1的mRNA的含量 ($n = 10$, mean \pm SD)

分组	ACTA	TGF-β1
对照组	28.33 \pm 18.70	33.64 \pm 20.17
模型组		
1 mo	42.83 \pm 20.41	46.27 \pm 18.39 ^a
2 mo	56.50 \pm 38.70	67.06 \pm 20.79 ^a
3 mo	64.83 \pm 28.29 ^a	88.33 \pm 23.42 ^a
4 mo	98.67 \pm 26.80 ^a	110.57 \pm 24.23 ^a
恢复组		
1 mo	39.67 \pm 16.40	35.36 \pm 16.48 ^b
2 mo	44.67 \pm 15.80	52.04 \pm 21.37 ^b
3 mo	57.50 \pm 11.55	70.69 \pm 35.27 ^b

^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^b $P < 0.05$ vs 同月模型组.

上消化系出血. 李达圣 *et al*^[11]报道, 砷中毒患者死于癌症的患者中, 肝癌死亡占30.89%. 但是, 砷中毒引起肝损伤肝纤维化的机制尚未完全明确, 目前得研究主要集中在甲基化过程、脂质过氧化、影响脂代谢、直接损伤肝细胞等几种途径^[12-14]. 而细胞因子在砷中毒致肝损伤肝纤维化中作用的研究已经成为热点^[15-16].

实验中我们发现, 砷暴露1、2 mo大鼠可见明显肝组织损伤, 砷暴露3、4 mo肝脏组织损伤继续加重, 并有纤维组织增生. 砷暴露1 mo后自然恢复1 mo仅可见肝细胞轻度损伤, 而砷暴露2、3 mo后自然恢复1个月与砷暴露2、3 mo比较肝组织病理损伤减轻不明显. 砷暴露1、2、3、4 mo大鼠血清ALT、AST的含量比对照组有所增加, 砷暴露1、2、3 mo后分别自然恢复1 mo比造模1、2、3 mo ALT、AST均有所减少, 这与肝组织病理检查结果一致, 说明砷可以引起明显肝组织损伤, 并且其作用具有蓄积性, 随着砷暴露时间的延长, 肝损伤逐渐加重且有肝纤维化的形成. 而越早脱离砷暴露环境, 肝组织损伤就越容易修复逆转, 但在砷暴露过长后再脱离砷暴露环境, 由于砷已经在体内大量蓄积, 砷及代谢产物等对肝组织的损伤过重, 使修复较慢甚至较难逆转. 这为砷中毒的防治提供了理论依据.

ACTA是一种多功能的细胞因子, 广泛存在于人和大鼠等动物的多个组织和器官中, 参与调节胚胎发育, 骨形成, 红细胞分化, 肝实质细胞分化, 神经细胞存活等多种生理过程, 与肝损伤及肝纤维化的形成有着密切关系^[17]. TGF-β1是肝纤维化形成过程中一个重要的调控因子, 其在肝纤维化中的主要作用是激活HSC, 促使细

胞外基质产生增加, 抑制胶原酶及基质金属蛋白酶胶原降解减少, 及间接促星状细胞增殖作用, 促进肝纤维化的形成及加重^[18]. 研究表明, 随着TGF-β1的分泌增加, TGF-β1促进ACTA合成及ACTA自身正反馈调节作用而使其表达显著增高, 这说明TGF-β1和ACTA都具有致肝细胞损伤, 凋亡, 肝纤维化的作用, 并且二者具有一定的协同效应^[19-20]. 实验中我们发现, 砷暴露组大鼠肝组织中ACTA、TGF-β1的mRNA表达均高于对照组, 且随着暴露时间的延长, 其表达也逐渐增高, 说明ACTA及TGF-β1在砷暴露致肝损伤、肝纤维化的形成过程中有着重要作用. 砷暴露1、2、3 mo后分别自然恢复1 mo大鼠肝组织中ACTA、TGF-β1的mRNA表达均低于暴露1、2、3 mo组, 提示脱离砷暴露环境后, ACTA及TGF-β1在肝组织损伤的修复过程中起着重要作用, 而停止水砷暴露与肝损伤恢复的相关性有待于进一步研究.

4 参考文献

- 1 吴君. 砷对肝脏毒性的研究进展. 中国药物与临床 2005; 5: 645-647
- 2 杨瑞瑛, 李子浩, 林勤, 王生玲, 张玲, 马品江, 朱殿志, 王连方. 砷中毒大鼠体内各脏器、组织中砷的分布. 中国地方病防治杂志 2005; 20: 260-261
- 3 Xie Y, Trouba KJ, Liu J, Waalkes MP, Germolec DR. Biokinetics and subchronic toxic effects of oral arsenite, arsenate, monomethylarsonic acid, and dimethylarsinic acid in v-Ha-ras transgenic (Tg.AC) mice. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 1255-1263
- 4 罗天永, 梁耀东, 吴君. 砷与肝损伤. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2328-2329
- 5 Brown KG, Ross GL. Arsenic, drinking water, and health: a position paper of the American Council on Science and Health. *Regul Toxicol Pharmacol* 2002; 36: 162-174
- 6 黄新, 周璐, 李定国, 徐芹芳, 陆汉明. 肝硬化患者血清

■应用要点

本课题组希望通过初步探讨水砷暴露大鼠致其肝脏损伤的关系, 并结合炎症因子ACTA、TGF-β1基因表达产物的检测, 了解其在肝脏损伤中的作用.

■同行评价

本研究内容有一定的新颖性,设计合理,方法可靠,结论可信,对环境因素对肝脏疾病,特别是肝癌的发生有一定的参考价值。

- 7 激活素A的变化. 胃肠病学和肝病杂志 2003; 12: 5
 7 覃后继. 转化生长因子 β 在肝纤维化发病和治疗中的意义. 右江民族医学院学报 2008; 30: 473-474
 8 杨清, 白晶, 柳忠辉. 激活素A与肝纤维化的关系. 山西医科大学学报 2006; 37: 620-622
 9 王泰龄, 刘霞, 周元平, 何静雯, 张晶, 李宁章, 段钟平, 王宝恩. 慢性肝炎炎症活动度及纤维化程度计分方案. 中华肝脏病杂志 1998; 6: 195-197
 10 Santra A, Maiti A, Das S, Lahiri S, Charkaborty SK, Mazumder DN. Hepatic damage caused by chronic arsenic toxicity in experimental animals. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38: 395-405
 11 李达圣, 安冬, 曾正, 朱爱华, 张锐智. 贵州燃煤型砷中毒患者患恶性肿瘤死亡观察. 中国地方病学杂志 2004; 23: 42-45
 12 蒋玲, 李玲, 吴君, 欧兵, 张韵, 李诚秀, 程明亮, 杨勤. 氧化应激致慢性砷暴露小鼠肝损伤的作用. 中国公共卫生 2008; 24: 593-595
 13 熊传龙, 张秀丽, 蔡生花, 王菊, 党洪祥, 潘爱玉, 王虎. 高砷水对机体氧化与抗氧化能力的影响. 中国地方病学杂志 2004; 23: 365-366
 14 杨瑾, 李金有, 孙天佑, 刘志艳. 亚慢性砷中毒大鼠血脂谱变化特征及机理研究. 中国地方病学杂志 2003; 22: 107-110
 15 Waalkes MP, Keefer LK, Diwan BA. Induction of proliferative lesions of the uterus, testes, and liver in swiss mice given repeated injections of sodium arsenate: possible estrogenic mode of action. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000; 166: 24-35
 16 张韵, 欧兵, 吴君. 砷致肝细胞的炎症反应及凋亡. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2332-2333
 17 李定国, 陆汉明. 肝硬化患者血清和腹水激活素A的测定. 临床内科杂志 2004; 21: 400-402
 18 邓家刚, 郑作文, 王勤, 杨柯, 秦华珍, 李学坚, 王春玲. 八个中药复方对2215细胞HBsAg和HBeAg分泌的影响. 广西中医药 2004; 27: 43-47
 19 杨清, 王永香, 张红军. ACTA、TGF- β 1、SOD、MDA与肝纤维化的相关性研究. 中国现代实用医学杂志 2006; 5: 11-12
 20 黄新, 李定国, 陆汉明, 魏红山, 王志荣, 程计林, 周欣, 徐芹芳. 激活素A、TGF- β 1在实验性肝纤维化中的表达比较. 中华肝脏病杂志 2001; 9: 368

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

第九次全国消化系统疾病学术会议征文通知

本刊讯 中华医学会消化病学分会定于2009-12-04/06在广州市召开第九次全国消化系统疾病学术会议. 现将会议的征文内容及有关事项通知如下:

1 征文内容

与消化系统疾病有关的流行病学、基础及临床研究. (1)功能性胃肠疾病及动力障碍性胃肠病(包括胃食管反流病); (2)幽门螺杆菌及其相关疾病; (3)胰腺疾病; (4)肝胆疾病; (5)胃肠道肿瘤; (6)炎症性肠病; (7)胃肠激素; (8)消化疾病介入治疗; (9)青年委员会专场(全部用英文交流).

2 征文要求

(1)报送的论文要求800字左右的中文摘要一份,摘要内容包括:目的、方法、结果、结论,注明作者姓名、单位及邮编,论文文责自负. 投青年会专场的论文必须附相应的英文摘要,第一作者年龄须在45周岁以下(1964-11后出生). (2)凡已在全国性学术会议或全国公开发行的刊物上发表过的论文不予受理. (3)通过本次会议专用网站报送电子文稿及报名注册,会议不接受书面投稿. 要求作者本人通过会议网站上传稿件并留下联系方式,会议网址: <http://www.csgd.org.cn>. (4)截稿日期: 2009-09-15.

希望各地委员积极、认真组织所在地区医生踊跃投稿并参会.