

# 硝普钠诱导肝星状细胞HSC-T6凋亡及其机制

张明明, 杨 帅, 高福禄, 马洪骏, 邵克江, 崔东来, 张振科

张明明, 崔东来, 张振科, 河北医科大学第二医院消化内科  
河北省石家庄市 050000

杨帅, 承德医学院附属医院肿瘤外科 河北省承德市 067000

高福禄, 河北师范大学 河北省石家庄市 050017

马洪骏, 邵克江, 河北医科大学 河北省石家庄市 050017

张明明, 河北医科大学硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

**作者贡献分布:** 本课题由崔东来与张明明设计; 数据分析由张明明与杨帅共同完成; 研究过程操作由张明明完成; 论文撰写由张明明完成; 修改由崔东来与张振科完成; 研究所用新试剂, 新设备及分析工具由高福禄、马洪骏及邵克江提供; 研究过程由高福禄、马洪骏、邵克江及张振科指导。

**通讯作者:** 崔东来, 主任医师, 050000, 河北省石家庄市和平西路215号, 河北医科大学第二医院消化内科。liver369@126.com  
电话: 0314-66002951

收稿日期: 2009-12-13 修回日期: 2010-01-26

接受日期: 2010-02-01 在线出版日期: 2010-03-18

## Apoptosis of hepatic stellate cells (HSC-T6) induced by sodium nitroprusside and mechanisms involved

Ming-Ming Zhang, Shuai Yang, Fu-Lu Gao,  
Hong-Jun Ma, Ke-Jiang Pi, Dong-Lai Cui,  
Zhen-Ke Zhang

Ming-Ming Zhang, Dong-Lai Cui, Zhen-Ke Zhang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Shuai Yang, Department of Surgical Oncology, the Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

Fu-Lu Gao, Hebei Normal University, Shijiazhuang 050017, Hebei Province, China

Hong-Jun Ma, Ke-Jiang Pi, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei Province, China

**Correspondence to:** Dong-Lai Cui, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. liver369@126.com

Received: 2009-12-13 Revised: 2010-01-26

Accepted: 2010-02-01 Published online: 2010-03-18

## Abstract

**AIM:** To investigate whether nitric oxide (NO) donor sodium nitroprusside (SNP) can induce the apoptosis of hepatic stellate cells (HSC-T6) and to explore potential mechanisms involved.

**METHODS:** The apoptosis of HSC-T6 cells was determined by flow cytometry and Hoechst staining. The nuclear translocation of nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) p65 was detected by laser

scanning confocal microscopy. The expression of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1), type I procollagen (procollagen I), and growth arrest and DNA damage-inducible protein (GADD45 $\beta$ ) mRNAs was detected by real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR).

**RESULTS:** The apoptosis rate was significantly higher in HSC-T6 cells treated with SNP than in control cells (20.78%  $\pm$  5.91% *vs* 3.25%  $\pm$  1.26%, *P* = 0.031). Apoptotic HSC-T6 cells showed dense nuclear staining or granular fluorescence after Hoechst staining. Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )-mediated nuclear translocation of NF- $\kappa$ B p65 was inhibited by SNP treatment. With the increase in SNP dose, the expression levels of TIMP-1, procollagen I and GADD45 $\beta$  mRNAs were reduced (all *P* < 0.05).

**CONCLUSION:** SNP can induce the apoptosis of HSC-T6 cells and reduce the expression of TIMP-1 and procollagen I mRNAs perhaps by inhibiting NF- $\kappa$ B activity and reducing GADD45 $\beta$  mRNA expression.

**Key Words:** Sodium nitroprusside; Nuclear factor- $\kappa$ B; Hepatic fibrosis

Zhang MM, Yang S, Gao FL, Ma HJ, Pi KJ, Cui DL, Zhang ZK. Apoptosis of hepatic stellate cells (HSC-T6) induced by sodium nitroprusside and mechanisms involved. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(8): 761-766

## 摘要

**目的:** 探讨一氧化氮(nitric oxide, NO)供体硝普钠(sodium nitroprusside, SNP)在诱导肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC-T6)凋亡中的作用及其机制。

**方法:** 应用流式细胞仪和Hoechst 33258染色法检测HSC凋亡; 激光扫描共聚焦显微镜检测荧光标记NF- $\kappa$ B p65的核转位; Real-time PCR方法检测基质金属蛋白酶抑制因子-1(tissue inhibitors of matrix metalloproteinase-1, TIMP-1)、I型前胶原(Procollagen I)、抗凋

## ■背景资料

HSC的活化、增殖是肝纤维化形成的中心环节, 抑制其活化或诱导其凋亡是逆转肝纤维化的有效策略, 而核因子- $\kappa$ B参与细胞凋亡的调控, 能抑制多种类型的细胞凋亡, 抑制NF- $\kappa$ B活性可以诱导HSC凋亡, 近年来, NO对NF- $\kappa$ B活性的调控作用是该研究领域中的热点。本实验通过NF- $\kappa$ B通路研究NO供体SNP诱导HSC凋亡作用的机制, 从而为临床应用该药物抗肝纤维化治疗提供了新的理论基础。

## ■同行评议者

范建高, 教授, 上海交通大学医学院附属新华医院消化内科

## ■研究前沿

国外有人报道NO可诱导HSC凋亡,其机制是通过线粒体膜通路,而NO是否可通过NF- $\kappa$ B通路诱导HSC凋亡,目前尚未见人报道。

亡蛋白基因(growth arrest and DNA damage-inducible protein, GADD45 $\beta$ ) mRNA表达。

**结果:** SNP组HSC凋亡率较对照组显著增加( $20.78\% \pm 5.91\%$  vs  $3.25\% \pm 1.26\%$ ,  $P = 0.031$ ), Hoechst 33258染色法显示SNP组HSC细胞核呈致密浓染块状或颗粒状的荧光,提示细胞出现凋亡; SNP抑制TNF介导活化的HSC NF- $\kappa$ B p65核转位; 随着其剂量不断增加, TIMP-1, Procollagen I, GADD45 $\beta$  mRNA表达随之减少( $P < 0.05$ )。

**结论:** SNP能诱导HSC凋亡,减少TIMP-1, Procollagen I mRNA表达,其机制可能与通过抑制NF- $\kappa$ B活性,减少抗凋亡蛋白基因GADD45 $\beta$  mRNA表达有关。

**关键词:** 硝普钠; 核因子- $\kappa$ B; 肝纤维化

张明明, 杨帅, 高福祿, 马洪骏, 邵克江, 崔东来, 张振科. 硝普钠诱导肝星状细胞HSC-T6凋亡及其机制. 世界华人消化杂志 2010; 18(8): 761-766

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/761.asp>

## 0 引言

近年来研究认为核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)通路在诱导肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)凋亡, 逆转肝纤维化(hepatic fibrosis)中有重要作用<sup>[1]</sup>. 文献报道一氧化氮(nitric oxide, NO)可调控NF- $\kappa$ B活性<sup>[2]</sup>, 并可通过线粒体膜通路诱导HSC凋亡<sup>[3]</sup>, 而NO通过NF- $\kappa$ B通路诱导HSC凋亡作用的机制尚未见人报道. 本实验研究NO供体硝普钠(sodium nitroprusside, SNP)通过NF- $\kappa$ B通路诱导HSC凋亡的作用, 从而为临床应用该药物抗肝纤维化治疗提供了新的希望和理论基础。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 肝星状细胞系HSC-T6系上海中医药大学徐列明教授惠赠, 其表型为活化的HSC. 小鼠抗NF- $\kappa$ B p65抗体(美国Santa Cruz公司); SYBR Green Real-time PCR Master Mix(北京天根生化科技有限公司); TRIzol(北京赛百盛基因技术有限公司); PI染色剂、人型TNF- $\alpha$ (上海Sigma公司); NO供体硝普钠(SNP)、免疫荧光染色试剂盒-抗小鼠CY3、Hoechst染色试剂盒(江苏省海门市碧云天生物技术研究). 应用Real-time PCR测定mRNA表达: 引物由北京赛百盛基因技术有限公司合成, 引物序列为: GAPDH上游5'-

TCCCTCAAGATTGTCAGCAA-3', 下游5'-AGATCCACAACGGATACATT-3'. 扩增产物: 286 bp. GADD45 $\beta$ 上游5'-GCTCTAGACCCTCATCCCCCAGAACAATC-3', 下游5'-CGGAATTCGCCCTCCGCTGACTTATG-3', 扩增产物: 332 bp. I型前胶原上游5'-TTCACCTACAGCACGCTTGTG-3', 下游5'-GATGACTGTCTTGCCCCAAGTT-3', 扩增产物: 67 bp. TIMP-1上游5'-GTGTTTCCCTGTTCAGCCAT-3'. 下游5'-TATTGCCAGGTGCAAAATC-3', 扩增产物: 375 bp.

### 1.2 方法

**1.2.1 HSCs的培养及分组:** 复苏HSC-T6后, 接种于含80 mL/L胎牛血清、100 IU/mL青霉素、100 mg/L链霉素及1 mol/L HEPES的DMEM培养液中, 37 °C、50 mL/L CO<sub>2</sub>条件下培养至对数生长期, 用2.5 g/L胰蛋白酶消化终止反应, 吹打制成单细胞悬液, 细胞计数板准确计数. 实验分组: 分别设立对照组: 仅以含80 mL/L胎牛血清的DMEM细胞培养液培养细胞; SNP处理组: 加入浓度分别为1、5、10 mmol/L SNP; TNF- $\alpha$ 刺激组: 浓度为100  $\mu$ g/L; SNP+TNF- $\alpha$ 组: 先加10 mmol/L SNP 1 h后再加100  $\mu$ g/L的TNF- $\alpha$ 刺激1 h.

**1.2.2 应用Real-time PCR测定mRNA表达:** 采用TRIzol试剂盒, 按说明一步法提取细胞总RNA, 测定RNA纯度及定量并完整性鉴定, 逆转录cDNA第一链合成后行PCR; 利用基因设计软件Primer 5.0进行引物对设计. 在PE5700实时荧光定量PCR仪上进行实时定量扩增. SYBR反应体系: 25  $\mu$ L. 反应条件为: 93 °C 5 min, 1个循环; 93 °C 45 s, 55 °C 1 min, 10个循环; 93 °C 30 s, 55 °C 45 s, 30个循环. 设空白对照, PCR反应前3-15个循环的荧光信号作为荧光本底信号, 调节基线至适宜处, 各荧光曲线与基线交叉点的循环数即为Ct值. 扩增产物经20 g/L琼脂糖凝胶电泳证实, 照相. Real-time PCR方法结果使用比较阈值法进行定量分析: 目的基因定量拷贝数 =  $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 公式比较<sup>[4,5]</sup>, Ct值是热循环仪中荧光达到荧光阈值(Threshold)的循环数,  $\Delta Ct$ 值 = 目的基因Ct值-内参照基因Ct值,  $\Delta\Delta Ct$  = 实验组 $\Delta Ct$ 值-对照组 $\Delta Ct$ . 对每一标本计算目的基因的拷贝数. 以对照组基因表达量为1,  $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值即为实验组较对照组基因表达的倍数。

**1.2.3 免疫荧光染色法-抗小鼠Cy3检测NF- $\kappa$ B的活性:** 将计数 $5 \times 10^4$ /mL细胞接种于六孔板内, 设立TNF- $\alpha$ 组、SNP+TNF- $\alpha$ 组作用HSC 2 h后, 吸尽培养液, 加入固定液固定, 固定10 min或更

长时间(可4℃固定过夜);用封闭液封闭60 min;用稀释的特定一抗(1:300)作用60 min,为增强与一抗的结合,可以4℃作用过夜;加入1 mL稀释好的荧光标记的二抗(1:500)作用60 min,回收荧光标记的二抗(注避光);以上每步间均用洗涤液洗3次,每次5 min,也可以在摇床上轻轻摇动;滴一滴本试剂盒提供的抗荧光淬灭封片液于载玻片上,使细胞接触封片液切勿弄反;如果一抗选用适当,在荧光显微镜下可以观察到红色的荧光。

**1.2.4 流式细胞仪-碘化丙啶(PI)染色法检测HSC凋亡:**设立对照组、SNP组(10 mmol/L SNP),每组设立3份标本重复培养24 h后,收集各组细胞 $2 \times 10^6$  mL, 500-1 000 r/min离心5 min,弃去上清,3 mL PBS洗涤2次,离心后弃去,700 mL/L乙醇4℃固定过夜,用1 g/L的RNA酶37℃处理30 min,加0.5 g/L碘化丙啶染色,避光30 min,用流式细胞仪进行测定作凋亡分析。

**1.2.5 Hoechst 33258染色法观察凋亡细胞的形态学改变:**将计数 $5 \times 10^4$ /mL细胞接种于六孔板内,设立对照组、SNP组(10 mmol/L SNP)作用HSC 24 h后,吸尽培养液,加入0.5 mL固定液,固定10 min或更长时间(可4℃过夜);去固定液,用PBS或0.9% NaCl洗2遍,每次3 min,吸尽液体,加入0.5 mL Hoechst 33258染色液,染色5 min;去染色液,用PBS或0.9% NaCl洗2遍,每次3 min,吸尽液体,滴一滴抗荧光淬灭封片液于载玻片上,盖上贴有细胞的盖玻片,让细胞接触封片液,荧光显微镜可检测到呈蓝色的细胞核。

**统计学处理** 数据均用mean±SD表示,用SPSS15.0软件进行统计分析.两组间应用两样本均数比较的*t*检验,多组间均数差异性比较采用单因素方差分析及SNK-*q*检验进行两两比较, $P < 0.05$ 即认为有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 SNP对HSCs凋亡的影响** 流式细胞仪-碘化丙啶(PI)染色法显示SNP组HSC凋亡率较对照组显著增加( $20.78\% \pm 5.91\%$  vs  $3.25\% \pm 1.26\%$ ,  $P = 0.031 < 0.05$ ,图1)。Hoechst 33258荧光染色显示对照组HSC细胞核呈弥散均匀的荧光;SNP组部分HSC的细胞核出现浓染致密的块状或颗粒状荧光,提示细胞核浓缩、染色质凝集、DNA片段化,细胞出现凋亡(图2)。

**2.2 SNP对NF-κB p65的活性的影响** 静息状态下NF-κB存在于细胞质,激活后转移到细胞核内,

表1 SNP对TIMP-1, Procollagen I, GADD45β mRNA的表达影响 ( $n = 3$ , mean ± SD)

分组	TIMP-1	Procollagen I	GADD45β
对照组	1.00	1.00	1.00
SNP(mmol/L)			
1	$0.67 \pm 0.35^a$	$0.80 \pm 0.17^a$	$0.43 \pm 0.20^a$
5	$0.50 \pm 0.28^a$	$0.56 \pm 0.16^a$	$0.36 \pm 0.18^a$
10	$0.37 \pm 0.27^a$	$0.43 \pm 0.15^a$	$0.26 \pm 0.07^a$

<sup>a</sup> $P = 0.003$ ,  $P = 0.004$ ,  $P = 0.001$  vs 对照组。

结果显示TNF-α组激活HSC-T6 p65, SNP组抑制TNF-α介导活化的HSC-T6 p65从细胞质转移到细胞核(图3)。

**2.3 SNP对TIMP-1, Procollagen I, GADD45β mRNA的表达影响** 应用Real-time PCR测定TIMP-1, Procollagen I, GADD45β mRNA表达,结果表明SNP组较对照组明显减少( $P = 0.003$ ,  $P = 0.004$ ,  $P = 0.001$ )并呈剂量相关性,提示SNP抑制TIMP-1, Procollagen I, GADD45β mRNA表达见表1。

## 3 讨论

HSC的活化、增殖是肝纤维化形成的中心环节,在肝纤维化过程中扮演重要角色<sup>[6-8]</sup>,活化的HSC分泌大量I型前胶原(Procollagen I)、基质金属蛋白酶抑制因子-1(tissue inhibitors of matrix metalloproteinase-1, TIMP-1)<sup>[9]</sup>,抑制其活性或诱导其凋亡是抗肝纤维化研究的热点<sup>[10,11]</sup>。文献报道NF-κB能抑制多种类型的细胞凋亡<sup>[12]</sup>,故抑制NF-κB活性可以诱导HSC凋亡。

NO对基因表达的调节作用是近年来发现的NO的一种新的生物学效应<sup>[2]</sup>,其中NO对NF-κB活性的调控作用是该研究领域中的热点。近年来,NO发展趋势已从单纯的基础研究逐渐向应用方面转化,NO供体型药物研究取得了重大进展<sup>[13-17]</sup>。

NF-κB是1986年由Sen和Baltimore在小鼠B淋巴细胞中发现的一种能与免疫球蛋白κ轻链基因增强子B位点特异结合的核蛋白因子<sup>[18]</sup>,具有代表性的是由p65和p50组成的异源二聚体。在非激活条件下,与其NF-κB抑制蛋白(inhibitor of κB, IκB)组合成无活性的三聚体形式,存在于细胞质中。作为可诱发的转录调节因子,NF-κB结合位点可接受免疫刺激如肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,

## ■ 相关报道

文献报道NO可通过线粒体膜通路诱导HSC凋亡,这为临床应用NO供体型药物治疗慢性肝病提供新的理论依据;张宁等研究发现中高浓度SNP抑制NF-κB活性的机制与其通过NO减少IκBα降解、促进IκBα再合成有关;李异玲等证明NO不但参与了化学性肝纤维化过程,并在此过程中起到抑制纤维化发展的作用。

# ■创新盘点

本文通过NO供体SNP抑制NF- $\kappa$ B活性,减少抗凋亡蛋白基因GADD45 $\beta$  mRNA表达研究SNP诱导HSC凋亡作用的机制,为肝纤维化治疗揭示新的可能靶点。

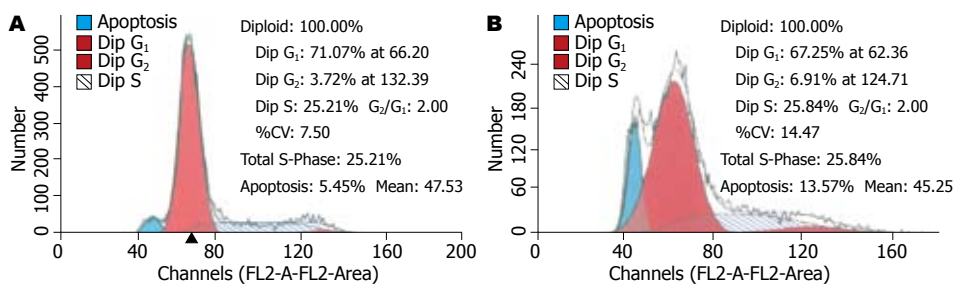


图1 流式细胞仪检测SNP对HSC-T6凋亡的作用. A: 对照组; B: SNP组.

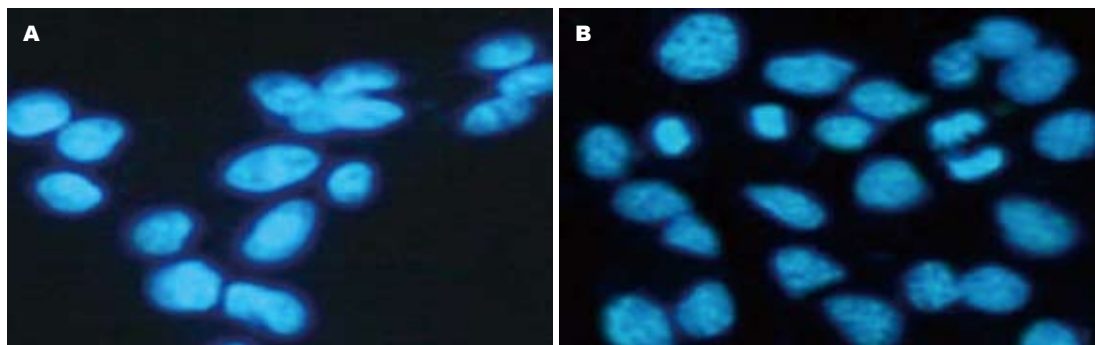


图2 Hoechst 33258荧光染色法检测SNP对HSC-T6凋亡的作用. A: 对照组; B: SNP组.

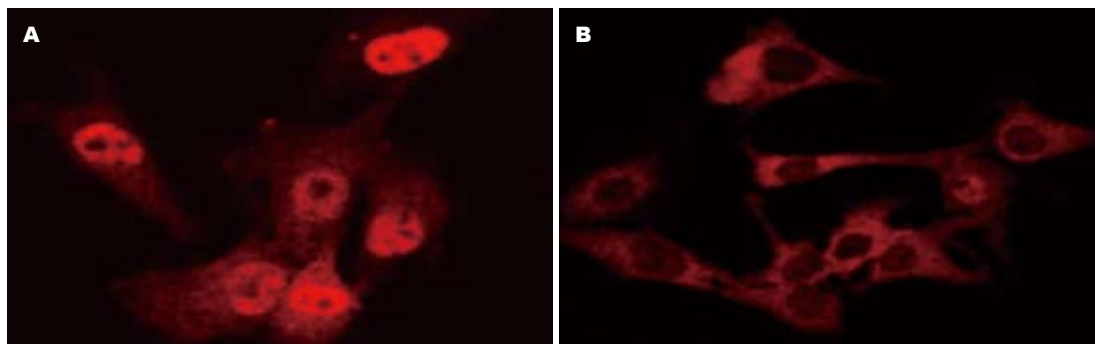


图3 激光扫描共聚焦显微镜检测荧光标记NF- $\kappa$ B p65的核转位( $\times 400$ ). A: TNF- $\alpha$ 组; B: SNP+TNF- $\alpha$ 组.

TNF- $\alpha$ )、白介素-1(interleukin-1, IL-1)、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)或T细胞激活剂,此外紫外线照射、电离辐射、炎症性细胞因子生长因子,以及细菌或病毒感染等均可激活NF- $\kappa$ B.活化的NF- $\kappa$ B被释放出来,并移位入核中,与特异性的 $\kappa$ B位点结合,通过启动炎症因子的基因转录而使炎症反应放大,从而参与了肝脏的炎症损伤过程<sup>[19-22]</sup>.张宁等<sup>[23]</sup>研究发现中高浓度SNP抑制NF- $\kappa$ B活性的机制与其通过NO减少I $\kappa$ B $\alpha$ 降解、促进I $\kappa$ B $\alpha$ 再合成有关,本实验研究与上述报道的结果一致,通过激光扫描共聚焦显微镜形态学的观察证实了TNF- $\alpha$ 激活HSC的NF- $\kappa$ B p65活性,SNP阻断了TNF- $\alpha$ 介导活化HSC的核转位,抑制了NF- $\kappa$ B p65活性,进而诱导

HSC的凋亡.本实验也通过流式细胞仪和Hoechst染色法结果证实SNP可诱导HSC-T6凋亡.

肝纤维化特征是以胶原为主的细胞外间质(extracellular matrix, ECM)在肝内过多沉积<sup>[24,25]</sup>,其中I型胶原是ECM的主要成分.基质金属蛋白酶抑制因子(TIMPS)通过阻止ECM降解,从而形成或促进肝纤维化,邹海峰等<sup>[26]</sup>研究表明TIMP-1参与肝纤维化的形成过程,并与肝纤维化的程度成正相关.本实验通过Real-time PCR方法检测TIMP-1, Procollagen I mRNA表达,结果显示随着SNP浓度不断增加, TIMP-1, Procollagen I mRNA表达随之减少( $P = 0.003, 0.004$ ),提示SNP可以减少TIMP-1, Procollagen I mRNA表达,故我们认为SNP可以减少TIMP-1,



Procollagen I 从而抑制肝纤维化, 李异玲等<sup>[27]</sup>证明NO不但参与了化学性肝纤维化过程, 并在此过程中起到抑制纤维化发展的作用. 我们的研究与其报道的结果一致.

GADD45(growth arrest and DNA damage-inducible protein, GADD45)是抑制细胞生长及DNA损伤诱导表达的蛋白, 其基因家族参与细胞周期进程及细胞凋亡的调控<sup>[28]</sup>, GADD45 $\beta$ 是GADD45家族中的一员, 属于核内蛋白, 是个抑制细胞凋亡的基因, 受NF- $\kappa$ B调控, GADD45 $\beta$ 的表达需要NF- $\kappa$ B的诱导, 细胞核因子NF- $\kappa$ B是GADD45 $\beta$ 的上游调节因子<sup>[29-31]</sup>. 本实验通过Real-time PCR方法检测GADD45 $\beta$  mRNA表达, 结果显示随着SNP浓度不断增加, GADD45 $\beta$  mRNA表达随之减少( $P = 0.001$ ), 提示SNP可以下调抗凋亡蛋白基因GADD45 $\beta$ 表达. 因此, 我们认为SNP诱导HSC凋亡的可能机制为SNP通过抑制NF- $\kappa$ B活性, 阻断下游靶基因GADD45 $\beta$ 表达, 从而诱导HSC凋亡.

总之, 我们认为SNP能诱导HSC凋亡, 减少TIMP-1, Procollagen I mRNA表达, 其机制可能与通过抑制NF- $\kappa$ B活性, 减少抗凋亡蛋白基因GADD45 $\beta$  mRNA表达有关. 本实验通过NF- $\kappa$ B通路研究SNP诱导HSC凋亡作用的机制, 从而为肝纤维化形成的分子机制研究提供新的理论依据, 也为肝纤维化治疗揭示新的可能靶点.

#### 4 参考文献

- Lang A, Schoonhoven R, Tuvia S, Brenner DA, Rippe RA. Nuclear factor kappaB in proliferation, activation, and apoptosis in rat hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2000; 33: 49-58
- Bogdan C. Nitric oxide and the regulation of gene expression. *Trends Cell Biol* 2001; 11: 66-75
- Langer DA, Das A, Semela D, Kang-Decker N, Hendrickson H, Bronk SF, Katusic ZS, Gores GJ, Shah VH. Nitric oxide promotes caspase-independent hepatic stellate cell apoptosis through the generation of reactive oxygen species. *Hepatology* 2008; 47: 1983-1993
- Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods* 2001; 25: 402-408
- Arocho A, Chen B, Ladanyi M, Pan Q. Validation of the 2-DeltaDeltaCt calculation as an alternate method of data analysis for quantitative PCR of BCR-ABL P210 transcripts. *Diagn Mol Pathol* 2006; 15: 56-61
- 姜慧卿, 姚希贤. 肝星状细胞的活化与肝纤维化. *胃肠病学和肝病学杂志* 2007; 16: 86-89
- Geerts A. History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 311-335
- Su GL. Lipopolysaccharides in liver injury: molecular mechanisms of Kupffer cell activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: G256-G265
- Benyon RC, Arthur MJ. Extracellular matrix degradation and the role of hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 373-384
- 武晓茜, 汪晖, 廖长秀. 吡啶-3-原醇对乙酰醛所致精密肝切片中星状细胞活化的影响. *中国药理学通报* 2007; 23: 441-445
- Arthur MJ. Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 122: 1525-1528
- Elsharkawy AM, Mann DA. Nuclear factor-kappaB and the hepatic inflammation-fibrosis-cancer axis. *Hepatology* 2007; 46: 590-597
- Megson IL, Webb DJ. Nitric oxide donor drugs: current status and future trends. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 587-601
- Scatena R, Bottoni P, Martorana GE, Giardina B. Nitric oxide donor drugs: an update on pathophysiology and therapeutic potential. *Expert Opin Investig Drugs* 2005; 14: 835-846
- Hou YC, Janczuk A, Wang PG. Current trends in the development of nitric oxide donors. *Curr Pharm Des* 1999; 5: 417-441
- Wang PG, Xian M, Tang X, Wu X, Wen Z, Cai T, Janczuk AJ. Nitric oxide donors: chemical activities and biological applications. *Chem Rev* 2002; 102: 1091-1134
- Cirino G. Nitric oxide releasing drugs: from bench to bedside. *Dig Liver Dis* 2003; 35 Suppl 2: S2-S8
- Sen R, Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences. *Cell* 1986; 46: 705-716. *J Immunol* 2006; 177: 7485-7496
- Christman JW, Lancaster LH, Blackwell TS. Nuclear factor kappa B: a pivotal role in the systemic inflammatory response syndrome and new target for therapy. *Intensive Care Med* 1998; 24: 1131-1138
- Driessler F, Venstrom K, Sabat R, Asadullah K, Schottelius AJ. Molecular mechanisms of interleukin-10-mediated inhibition of NF-kappaB activity: a role for p50. *Clin Exp Immunol* 2004; 135: 64-73
- Karin M, Greten FR. NF-kappaB: linking inflammation and immunity to cancer development and progression. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 749-759
- Inoue J, Gohda J, Akiyama T, Semba K. NF-kappaB activation in development and progression of cancer. *Cancer Sci* 2007; 98: 268-274
- 张宁, 徐永健, 张珍祥. 硝普钠对核因子 $\kappa$ B活性影响的初步研究. *中国病理生理杂志* 2004; 20: 1013-1016
- Williams EJ, Benyon RC, Trim N, Hadwin R, Grove BH, Arthur MJ, Unemori EN, Iredale JP. Relaxin inhibits effective collagen deposition by cultured hepatic stellate cells and decreases rat liver fibrosis in vivo. *Gut* 2001; 49: 577-583
- Iredale JP, Benyon RC, Pickering J, McCullen M, Northrop M, Pawley S, Hovell C, Arthur MJ. Mechanisms of spontaneous resolution of rat liver fibrosis. Hepatic stellate cell apoptosis and reduced hepatic expression of metalloproteinase inhibitors. *J Clin Invest* 1998; 102: 538-549
- 邹海峰, 刘洋, 徐华锋, 林平, 王立峰, 于晓光. TIMP-1在肝纤维化形成过程中的作用. *哈尔滨医科大学学报* 2005; 39: 25-28
- 李异玲, 王天骄, 傅宝玉. 一氧化氮在实验化学性肝纤维化中作用的探讨. *中国医科大学学报* 2000; 29:

#### ■应用要点

本文通过NF- $\kappa$ B通路研究SNP诱导HSC凋亡作用的机制, 从而为临床应用NO供体型药物治疗肝纤维化提供新的理论依据.

## ■同行评价

本研究选题有一定新意,设计合理,统计学处理恰当,结论可靠,有一定的学术价值.

- 51-52
- 28 Zhang W, Bae I, Krishnaraju K, Azam N, Fan W, Smith K, Hoffman B, Liebermann DA. CR6: A third member in the MyD118 and Gadd45 gene family which functions in negative growth control. *Oncogene* 1999; 18: 4899-4907
- 29 Papa S, Monti SM, Vitale RM, Bubici C, Jayawardena S, Alvarez K, De Smaele E, Dathan N, Pedone C, Ruvo M, Franzoso G. Insights into the structural basis of the GADD45beta-mediated inactivation of the JNK kinase, MKK7/JNKK2. *J Biol Chem* 2007; 282: 19029-19041
- 30 De Smaele E, Zazzeroni F, Papa S, Nguyen DU, Jin R, Jones J, Cong R, Franzoso G. Induction of gadd45beta by NF-kappaB downregulates pro-apoptotic JNK signalling. *Nature* 2001; 414: 308-313
- 31 Papa S, Zazzeroni F, Bubici C, Jayawardena S, Alvarez K, Matsuda S, Nguyen DU, Pham CG, Nelsbach AH, Melis T, De Smaele E, Tang WJ, D'Adamio L, Franzoso G. Gadd45 beta mediates the NF-kappa B suppression of JNK signalling by targeting MKK7/JNKK2. *Nat Cell Biol* 2004; 6: 146-153

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

## WJG 成功通过评审被 PMC 收录

本刊讯 PubMed Central(PMC)是由美国国家医学图书馆(NLM)下属国家生物技术信息中心(NCBI)创立的开放存取(Open Access)的生物医学和生命科学全文数据库. 此数据库只收录采取国际同行评审制度评议的期刊, 并对收录期刊有较高的科学、编辑及数据文件质量要求.

截至目前, 我国只有两本期刊被PMC收录. 《浙江大学学报B》(英文版)(*Journal of Zhejiang University Science B*)是我国第一本通过PMC评审并于2006-03-15被收录的期刊. 《世界胃肠病学杂志》(英文版)(*World Journal of Gastroenterology*, WJG)第二本通过PMC评审并于2009-03-26被收录, 全文免费向公众开放, 见: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/tocrender.fcgi?journal=818&action=archive> (WJG编辑部主任: 程剑侠 2009-03-26)