

转化生长因子 $\beta 1$ II型受体在大鼠慢性胰腺炎中的表达及氧化苦参碱对其的影响

苏丽婷, 夏时海, 郑永青

苏丽婷, 武警河南总队医院消化内科 河南省郑州市 450000
夏时海, 郑永青, 武警医学院附属医院肝胆胰脾内科 天津市 300162

苏丽婷, 硕士, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的研究与临床工作。
武警总部自然科学基金资助项目, No. WKH2006-9

作者贡献分布: 此课题由夏时海主持设计; 研究过程由苏丽婷与郑永青操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由夏时海提供; 数据分析及论文写作由苏丽婷完成。

通讯作者: 夏时海, 副教授, 300162, 天津市河东区程林庄路, 武警医学院附属医院肝胆胰脾内科。xshhcx@sina.com

电话: 022-60578765

收稿日期: 2010-09-10 修回日期: 2010-11-04

接受日期: 2010-11-10 在线出版日期: 2011-01-18

Treatment with oxymatrine down-regulates TGF β RII expression in chronic pancreatitis in rats

Li-Ting Su, Shi-Hai Xia, Yong-Qing Zheng

Li-Ting Su, Department of Gastroenterology, Henan Corps Hospital of Chinese People's Armed Police Force, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Shi-Hai Xia, Yong-Qing Zheng, Department of Hepatopancreatobiliary and Splenic Medicine, the Affiliated Hospital of Medical College of Chinese People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Chinese People's Armed Police Force, No. WKH2006-9

Correspondence to: Associate Professor Shi-Hai Xia, Department of Hepatopancreatobiliary and Splenic Medicine, the Affiliated Hospital of Medical College of Chinese People's Armed Police Force, Chenglinzhuang Road, Hedong District, Tianjin 300162, China. xshhcx@sina.com

Received: 2010-09-10 Revised: 2010-11-04

Accepted: 2010-11-10 Published online: 2011-01-18

Abstract

AIM: To investigate the effect of treatment with oxymatrine on the expression of transforming growth factor $\beta 1$ type II receptor (TGF β RII) in chronic pancreatitis (CP) in rats and to explore the potential anti-fibrotic mechanism of oxymatrine.

METHODS: Forty male Wistar rats were randomly and equally assigned to four groups: negative control group (NC), CP group, oxymatrine treatment group (OT), and oxymatrine prevention group (OP). Each group was further divided into two subgroups for detection at different

time points. Except the NC group, pancreatic fibrosis was induced in rats of the other groups by intraperitoneal injections of diethyldithiocarbamate (DDC 700 mg/kg). Preventive and therapeutic oxymatrine (100 mg/kg) was given to rats of the OT and OP group, respectively. Pancreatic tissue samples were taken for HE and Masson staining to evaluate histological alterations. The expression of TGF β RII in pancreatic tissue was detected by Western blot.

RESULTS: The contents of collagen fibers in the CP group were significantly higher than those in the other groups (day 20: $22.54\% \pm 4.45\%$ vs $13.16\% \pm 1.84\%$, $19.58\% \pm 2.78\%$, $2.45\% \pm 0.24\%$; day 40: $35.14\% \pm 3.27\%$ vs $25.14\% \pm 3.67\%$, $28.68\% \pm 2.55\%$, $3.0\% \pm 0.32\%$; all $P < 0.05$), and the percentages of collagen area in the OP and OT groups on day 40 were significantly higher than those on day 20 ($25.14\% \pm 3.67\%$ vs $13.16\% \pm 1.84\%$; $28.68\% \pm 2.55\%$ vs $19.58\% \pm 2.78\%$; all $P < 0.05$) The expression level of TGF β RII in the CP group was significantly higher than those in the other groups (day 20: 0.74 ± 0.05 vs 0.47 ± 0.03 , 0.61 ± 0.03 , 0.21 ± 0.02 ; day 40: 1.01 ± 0.14 vs 0.64 ± 0.08 , 0.75 ± 0.04 , 0.23 ± 0.03 ; all $P < 0.05$). The expression levels of TGF β RII in the OP and OT groups on day 40 were significantly higher than those on day 20 (0.64 ± 0.08 vs 0.47 ± 0.03 ; 0.75 ± 0.04 vs 0.61 ± 0.03 ; all $P < 0.05$).

CONCLUSION: Treatment with oxymatrine exerts beneficial effects against CP possibly by inhibiting TGF β RII signaling.

Key Words: Transforming growth factor $\beta 1$ type II receptor; Chronic pancreatitis; Oxymatrine; Fibrosis

Su LT, Xia SH, Zheng YQ. Treatment with oxymatrine down-regulates TGF β RII expression in chronic pancreatitis in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(2): 121-125

摘要

目的: 探讨转化生长因子 $\beta 1$ II型受体(T β R II)在慢性胰腺炎(CP)纤维化病理进程中的作用, 研

■背景资料

慢性胰腺炎临床表现反复或持续性的腹痛、体质量减轻、脂肪泻和糖尿病等, 可发生胰腺假性囊肿、上消化道出血、脾静脉血栓等并发症, 约5%可发展至胰腺癌。典型病理表现为胰腺纤维化, 流行病学调查结果显示在我国其发病率大幅增长, 目前临床上尚无特异的诊断方法和有效的治疗措施, 导致慢性胰腺炎仍是医学界的一类难题。OM已广泛应用于治疗肝炎肝硬化方面的疾病。

■同行评议者

刘改芳, 主任医师, 河北医科大学第三医院消化内科

■ 研发前沿

通过对T β R II的调控, 消除胰腺纤维化发展过程中产生的过多TGF- β 1, 以TGF- β 1为治疗的靶目标, 预防或阻断纤维化的发展, 已成为胰腺纤维化防治研究的新热点。

究氧化苦参碱(OM)对胰腺纤维化的作用机制。

方法: 40只Wistar δ 大鼠随机分为4组, 即阴性对照组(NC组, $n = 10$), CP模型组(CP组, $n = 10$), OM干预组(OP组, $n = 10$)和OM治疗组(OT组, $n = 10$)。NC组隔日给予腹腔注射生理盐水300 mg/kg; 其他每组均隔日腹腔注射二乙基硫代氨基甲酸盐(DDC)700 mg/kg, 30 d停止。另外OP组于注射DDC同日开始每日腹腔注射OM 100 mg/kg, OT组于注射DDC 1 wk后开始每日腹腔注射OM 100 mg/kg, 分别于注射DDC 20 d、40 d后处死动物。胰腺组织行HE染色和Masson胶原染色并进行病理学评分, Western blot检测胰腺组织T β R II的表达。

结果: Masson染色测定结果显示, 在20 d、40 d时CP组胶原纤维含量显著高于其余各组(20 d: $22.54\% \pm 4.45\%$ vs $13.16\% \pm 1.84\%$, $19.58\% \pm 2.78\%$, $2.45 \pm 0.24\%$; 40 d: $35.14\% \pm 3.27\%$ vs $25.14\% \pm 3.67\%$, $28.68\% \pm 2.55\%$, $3.0\% \pm 0.32\%$; 均 $P < 0.05$), OP组和OT组在40 d时的胶原纤维面积百分比均比同组20 d时增高($25.14\% \pm 3.67\%$ vs $13.16\% \pm 1.84\%$; $28.68\% \pm 2.55\%$ vs $19.58\% \pm 2.78\%$; 均 $P < 0.05$)。Western blot结果显示, 在20 d、40 d时, CP组胰腺组织T β R II表达显著高于其余各组(20 d: 0.74 ± 0.05 vs 0.47 ± 0.03 , 0.61 ± 0.03 , 0.21 ± 0.02 ; 40 d: 1.01 ± 0.14 vs 0.64 ± 0.08 , 0.75 ± 0.04 , 0.23 ± 0.03 ; 均 $P < 0.05$), OP组和OT组在40 d时胰腺组织T β R II的表达均比20 d时明显增高(0.64 ± 0.08 vs 0.47 ± 0.03 ; 0.75 ± 0.04 vs 0.61 ± 0.03 ; 均 $P < 0.05$)。

结论: 腹腔注射DDC建立大鼠胰腺纤维化模型, 方法有效。OM有显著的抗胰腺纤维化作用, 可能与其降低T β R II含量, 抑制TGF- β 信号转导通路有关。

关键词: 转化生长因子 β 1 II型受体; 慢性胰腺炎; 氧化苦参碱; 纤维化

苏丽婷, 夏时海, 郑永青. 转化生长因子 β 1 II型受体在大鼠慢性胰腺炎中的表达及氧化苦参碱对其的影响. 世界华人消化杂志 2011; 19(2): 121-125

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/121.asp>

0 引言

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)最主要的病理改变是胰腺实质的纤维化, 目前公认转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)是致组织纤维化的最关键因子之一^[1], 在其信号转导的受体传递过程中, 首先与TGF- β 1 II型受

体(transforming growth factor- β 1 type II receptor, T β R II)结合^[2]。近年来, 大量证据表明氧化苦参碱(oxymatrine, OM)对肝、肾等器官纤维化有较好的治疗作用, 由于胰腺纤维化与肝纤维化病理发展过程相似, 因此本文通过研究T β R II在CP病程中的表达变化, 探讨其在胰腺纤维化病理进程中的作用, 并研究OM对胰腺纤维化的干预作用, 为其临床应用提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 清洁级远交群Wistar δ 大鼠40只, 购自中国军事医学科学院动物实验中心, 7-8 wk龄, 体质量220-250 g。二乙基硫代氨基甲酸盐(diethyldithiocarbamate, DDC)购自上海国药集团化学试剂公司, OM由江苏正大天晴药业股份有限公司惠赠, 抗T β R II蛋白抗体购自美国Santa Cruz公司, 预染蛋白质标准购自北京天为时代科技有限公司, 蛋白相对分子质量标准购自宝生物工程(大连)有限公司, 辣根过氧化物酶标记山羊抗兔IgG(H+L)购自武汉博士德生物技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 分组: Wistar δ 大鼠40只随机分为阴性对照组(NC组, $n = 10$)、CP模型组(CP组, $n = 10$)、OM干预组(OP组, $n = 10$)和OM治疗组(OT组, $n = 10$), 每组根据时间点不同, 再随机分为20和40 d两个小组, 每小组5只。

1.2.2 模型制备与取材: 参照Matsumura等^[3]造模方法并改进, 采用腹腔注射DDC的方法建立大鼠CP模型。CP、OP、OT各组均隔日腹腔注射DDC 700 mg/kg, 30 d停止; NC组以隔日腹腔注射生理盐水300 mg/kg; OP组于注射DDC同日开始每日腹腔注射OM 100 mg/kg, OT组于注射DDC 1 wk后开始每日腹腔注射OM 100 mg/kg, 根据实验分组, 分别于实验开始后20 d、40 d处死动物, 取血及胰腺组织。

1.2.3 观测指标与检测方法: (1)胰腺病理学检查: 胰腺组织常规石蜡包埋, 5 μ m切片, 分别行HE染色和Masson染色: 参考有关文献, 制定病理评分标准^[4,5](表1), 每张切片任选5个低倍镜视野进行评分, 5次分数之和为该片的组织病理学分值。Masson染色判定: 高倍镜下选取5个视野, 测定每一视野中胶原纤维占视野面积的百分比, Image Pro Plus 5.0专业彩色图像分析软件进行分析, 取其平均值; (2)Western blot检测T β R II蛋白含量: 将提取的蛋白样品用BCA蛋白浓度测定试剂盒测定总蛋白浓度, 稀释蛋白浓度为5 g/L,

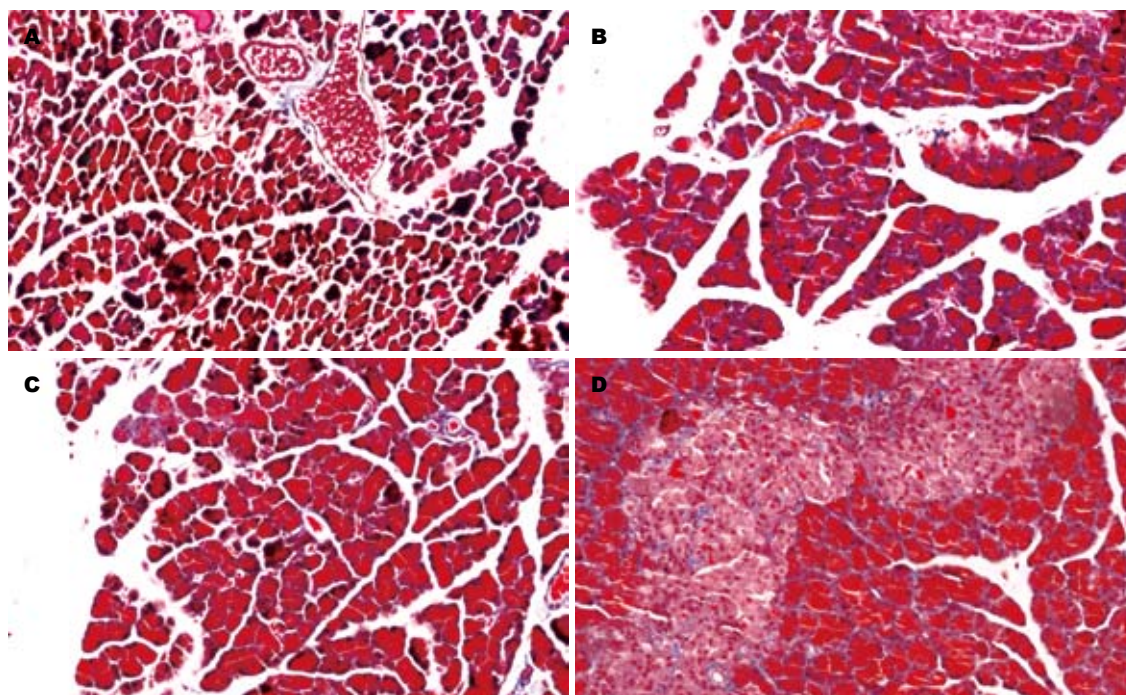


图 1 大鼠胰腺组织学改变(masson $\times 200$). A: NC组; B: CP组; C: OP组; D: OT组.

■ 相关报道

Yamada等发现利用转染可溶性转化生长因子II型受体(sTGF- β R II)可有效阻滞TGF- β 信号传导通路,从而拮抗肺组织纤维化进程.

表 1 胰腺组织病理改变评分标准

评分	病理改变
0分	胰管周围及小叶内无炎症改变, 胰管无扩张
1分	胰管周围及小叶内炎症改变($\leq 50\%$), 胰管扩张, 周围组织纤维化改变
2分	胰管周围及小叶内较广泛炎症改变($> 50\%$)和灶状坏死, 小叶纤维化改变
3分	上述改变广泛存在于小叶间和小叶内, 小叶结构破坏, 出现萎缩

表 2 胶原纤维面积百分比 (mean \pm SD, %, $n = 5$)

分组	20 d	40 d
CP组	22.54 \pm 4.45	35.14 \pm 3.27 ^c
OP组	13.16 \pm 1.84 ^{ab}	25.14 \pm 3.67 ^{abc}
OT组	19.58 \pm 2.78 ^a	28.68 \pm 2.55 ^{abc}
NC组	2.45 \pm 0.24 ^a	3.00 \pm 0.32 ^a

^a $P < 0.05$ vs NC组; ^b $P < 0.05$ vs 20 d; ^c $P < 0.05$ vs CP组.

用聚丙烯酰胺凝胶电泳法分离, 积层胶电压80 V, 持续30 min, 分离胶电压120 V, 持续150 min; 湿法转印, PVDF膜用5%脱脂奶粉PBS液封闭; 抗T β R II蛋白兔抗鼠多克隆抗体(1:200稀释), 4 $^{\circ}$ C孵育过夜, 二抗为辣根过氧化物酶标记山羊抗兔IgG (1:3 000稀释); ECL化学发光显色, 暗室中拍片. 以 β -actin作为内参, 将结果扫描成电子图像, 以Image Pro Plus 5.0图像分析软件分析, 计算出积分吸光度(I4), 以同一张膜上T β R II与 β -actin吸光度值的比值作为目的蛋白相对表达量.

统计学处理 用SPSS12.0软件统计, 计量数据以用mean \pm SD表示, 计数资料采用 χ^2 检验, 组间差异采用方差分析, LSD法两两比较, $P < 0.05$ 有统计学意义.

2 结果

2.1 胰腺组织病理学改变 NC组大鼠胰腺组织无

明显病理改变, 胰腺小叶轮廓清晰, 个别大鼠的胰腺有轻微充血. CP组胰腺部分腺泡萎缩变形, 炎细胞浸润, 小叶内和小叶间纤维组织增生, 部分小叶间结构消失. OP组和OT组胰腺小部分腺泡细胞浸润、部分小叶间纤维组织增生, 小叶结构尚完整. 胰腺病理评分: NC组为0.52 \pm 0.35、CP组为6.87 \pm 2.24、OT组为5.31 \pm 1.82、OP组为4.49 \pm 1.76, 统计学结果显示: OP组病理学评分较CP组明显降低($P < 0.05$), 但仍显著高于NC组($P < 0.05$). Masson染色胶原纤维含量测定结果显示: OP、OT以及CP组与NC组比较, 其胶原纤维含量均显著增高, 有统计学意义($P < 0.05$), 而OP组的胶原纤维含量比CP组明显减少, 有统计学意义($P < 0.05$, 表2, 图1).

2.2 T β R II 的表达 胰腺组织中T β R II的表达在CP、OT和OP组均较NC组明显升高, 而OP和OT组在不同时间点(20、40 d)均较CP组有明显的减少($P < 0.05$), 并且OP组在20、40 d均较OT组有

■应用要点

OM可能降低T β R II的表达量,阻滞TGF- β 1信号通路的转导,使CP胰腺纤维化的进程减缓,为OM在抗纤维化的应用方面提供依据。

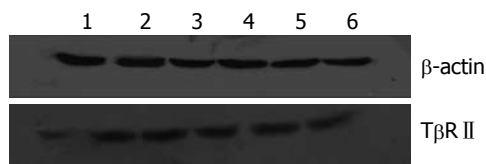


图2 Western blot示 β -actin和T β R II的表达. 1: NC组; 2: CP组; 3, 4: OT组; 5, 6: OP组。

显著性减少($P < 0.05$, 表3, 图2)。

3 讨论

CP病因复杂,发病机制尚未完全阐明,其主要病理表现为胰腺纤维化^[6],实质是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的合成与沉积增加,降解减少,两者失去了平衡所致^[7]。目前胰腺组织纤维化的发病机制研究表明,胰腺星状细胞(pancreatic stellate cell, PSC)的活化在胰腺纤维化过程中发挥核心作用,是ECM的主要来源细胞^[8]。PSC分为静息型和激活型两种状态。在正常胰腺组织中, PSC处于静止状态,当其受到氧化应激时, PSC被激活转化为成肌纤维细胞,合成和分泌多种ECM成分如I型、III型胶原和纤维连接蛋白等^[9]。而TGF- β 1可以刺激I、III、IV、V等多型胶原表达^[10],并抑制基质金属蛋白酶和促进蛋白酶抑制因子的分泌^[11],促进ECM的合成和减少降解。作为促使PSC发生转化激活的最重要细胞因子, TGF- β 1成为公认的治疗器官纤维化的靶标^[12,13],而如何消除纤维化过程中产生的过多的TGF- β 1,成为治疗组织纤维化的研究热点^[14,15]。

TGF- β 1是指调节细胞增殖、分化及细胞间基质产生和凋亡的一类多功能细胞生长因子,是目前已知的与纤维化关系最密切、最具有代表性的生长因子^[16,17]。TGF- β 1的信号转导通过I、II型受体传递^[2,18]。TGF- β 1首先与T β R II结合,形成复合物,此时TGF- β 1构象发生改变,从而可被T β R I识别并结合,形成T β R II-TGF- β 1-T β R I异源四聚体复合物,启动下游转导信号Smad蛋白,发挥调节细胞生长增殖、分化等一系列生物学作用^[19,20]。在T β R II不存在的情况下, T β R I无法单独与TGF- β 1结合,不能启动信号的传导。本研究选取T β R II作为研究目的蛋白,初步证实了OM具有抗胰腺纤维化作用。

在TGF- β 1信号传导过程中, T β R II的启动作用不容忽视。在TGF- β 1信号通路研究中表明,可溶性T β R II能抑制TGF- β 1信号传导^[21-23]。有研究证实,给动物活体内注入不含胞内激酶区的T β R

表3 大鼠胰腺组织T β R II的表达(mean \pm SD, $n = 5$)

分组	20 d	40 d
CP组	0.74 \pm 0.05	1.01 \pm 0.14 ^c
OP组	0.47 \pm 0.03 ^{ab}	0.64 \pm 0.08 ^{abc}
OT组	0.61 \pm 0.03 ^{ab}	0.75 \pm 0.04 ^{abc}
NC组	0.21 \pm 0.02 ^e	0.23 \pm 0.03 ^e

^a $P < 0.05$ vs NC组; ^c $P < 0.05$ vs 20 d; ^e $P < 0.05$ vs CP组。

II,可致TGF- β 1作用在受体水平阻断,信号不能下传,在肝纤维化形成早期可以预防肝纤维化的形成^[24]。Petersen等^[25]发现下调T β R II含量,降低其目的基因的表达,可有效抑制肾脏纤维化的进展。Inagaki等^[26]发现抑制T β R II的表达,可抑制星状细胞的激活及肝纤维化的进展。本实验结果显示, CP组的T β R II表达在发病晚期(40 d)时候较发病初期(20 d)含量增多,提示T β R II参与了胰腺纤维化的发展过程。实验显示, OP组的胶原纤维面积含量较同时期的CP组明显减少($P < 0.05$),其T β R II表达与CP组比较亦有明显较少,有统计学意义($P < 0.05$)。以上表明,下调T β R II含量可能成为今后治疗组织纤维化的一个方向。

OM是苦参的有效生物成分,有研究表明苦参碱可有效减少胶原纤维在肝组织中的沉积^[27],减轻肝组织损伤^[28],能有效抑制单纯培养激活的肝星状细胞向肌成纤维母细胞转化^[29],抑制肝纤维化的形成^[30]。在本研究中, OM对CP的治疗效果值得探讨,在治疗时间开始较早的OP组,其胶原面积百分比较CP和OT组均有明显减少($P < 0.05$), T β R II的含量亦较CP组和OT组有明显降低($P < 0.05$);这说明OM对CP有治疗作用,与其调节T β R II含量降低有关。而在OM在介入治疗时间较晚的情况下(OT组),在20 d时间点上,其胶原面积百分比上与CP组比较并无显著性差异($P > 0.05$);而T β R II定量分析的结果显示, T β R II表达量较CP组降低有统计学意义($P < 0.05$),虽然T β R II的表达量在不同的时间点(20, 40 d)上均较CP组同期降低有统计学意义($P < 0.05$),但是随着病情的发展,这种作用明显不及较早介入的效果(OP组)。实验表明OM对CP有一定的治疗作用,可能机制是OM下调T β R II表达量,阻滞TGF- β 1信号通路的转导,使CP胰腺纤维化的进程减缓。同时实验结果显示, OM治疗CP的作用目前只能延缓进程,不能逆转,这可能与CP本身发病机制和病理机制的复杂性有关,提示我们

在临床上治疗应及时联合用药。

4 参考文献

- 1 Verrecchia F, Mauviel A. Transforming growth factor-beta and fibrosis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3056-3062
- 2 Chen C, Wang XF, Sun L. Expression of transforming growth factor beta (TGFbeta) type III receptor restores autocrine TGFbeta1 activity in human breast cancer MCF-7 cells. *J Biol Chem* 1997; 272: 12862-12867
- 3 Matsumura N, Ochi K, Ichimura M, Mizushima T, Harada H, Harada M. Study on free radicals and pancreatic fibrosis--pancreatic fibrosis induced by repeated injections of superoxide dismutase inhibitor. *Pancreas* 2001; 22: 53-57
- 4 王兴鹏, 龚自华, 吴凯, 张汝玲. 三硝基苯磺酸诱导大鼠慢性胰腺炎模型的建立. *中华病理学杂志* 2003; 32: 267-269
- 5 任洪波, 孙自勤, 李延青, 阎明先, 孟敏, 寇毅, 王志宇. 苦参碱抗大鼠胰腺纤维化作用及机制研究. *胰腺病学* 2007; 7: 90-93
- 6 Yadav D, Hawes RH, Brand RE, Anderson MA, Money ME, Banks PA, Bishop MD, Baillie J, Sherman S, DiSario J, Burton FR, Gardner TB, Amann ST, Gelrud A, Lawrence C, Elinoff B, Greer JB, O'Connell M, Barmada MM, Slivka A, Whitcomb DC. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1035-1045
- 7 Witt H, Apte MV, Keim V, Wilson JS. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology* 2007; 132: 1557-1573
- 8 Ellenrieder V, Schneiderhan W, Bachem M, Adler G. Fibrogenesis in the pancreas. *Rocz Akad Med Bi-olymst* 2004; 49: 40-46
- 9 Marastoni S, Ligresti G, Lorenzon E, Colombatti A, Mongiat M. Extracellular matrix: a matter of life and death. *Connect Tissue Res* 2008; 49: 203-206
- 10 安彩萍, 马晓凡, 吴焕淦, 刘慧荣, 施征. TGF- β /CTGF 在肠纤维化机制中的作用. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 2137-2143
- 11 Talukdar R, Tandon RK. Pancreatic stellate cells: new target in the treatment of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 34-41
- 12 Vogelmann R, Ruf D, Wagner M, Adler G, Menke A. Effects of fibrogenic mediators on the development of pancreatic fibrosis in a TGF-beta1 transgenic mouse model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G164-G172
- 13 Zion O, Genin O, Kawada N, Yoshizato K, Roffe S, Nagler A, Iovanna JL, Halevy O, Pines M. Inhibition of transforming growth factor beta signaling by halofuginone as a modality for pancreas fibrosis prevention. *Pancreas* 2009; 38: 427-435
- 14 Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008; 214: 199-210
- 15 Gressner OA, Rizk MS, Kovalenko E, Weiskirchen R, Gressner AM. Changing the pathogenetic roadmap of liver fibrosis? Where did it start; where will it go? *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1024-1035
- 16 党双锁, 李亚萍. TGF- $\beta 1$ 在肝纤维化研究中的新进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1631-1636
- 17 Huang SS, Huang JS. TGF-beta control of cell proliferation. *J Cell Biochem* 2005; 96: 447-462
- 18 Chen YG. Endocytic regulation of TGF-beta signaling. *Cell Res* 2009; 19: 58-70
- 19 Gordon KJ, Blobel GC. Role of transforming growth factor-beta superfamily signaling pathways in human disease. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1782: 197-228
- 20 Itoh S, ten Dijke P. Negative regulation of TGF-beta receptor/Smad signal transduction. *Curr Opin Cell Biol* 2007; 19: 176-184
- 21 Rowland-Goldsmith MA, Maruyama H, Kusama T, Ralli S, Korc M. Soluble type II transforming growth factor-beta (TGF-beta) receptor inhibits TGF-beta signaling in COLO-357 pancreatic cancer cells in vitro and attenuates tumor formation. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2931-2940
- 22 Rowland-Goldsmith MA, Maruyama H, Matsuda K, Idezawa T, Ralli M, Ralli S, Korc M. Soluble type II transforming growth factor-beta receptor attenuates expression of metastasis-associated genes and suppresses pancreatic cancer cell metastasis. *Mol Cancer Ther* 2002; 1: 161-167
- 23 Yamada M, Kuwano K, Maeyama T, Yoshimi M, Hamada N, Fukumoto J, Egashira K, Hiasa K, Takayama K, Nakanishi Y. Gene transfer of soluble transforming growth factor type II receptor by in vivo electroporation attenuates lung injury and fibrosis. *J Clin Pathol* 2007; 60: 916-920
- 24 汪玲, 胡国龄, 谭德明, 刘双虎. TGF- $\beta 1$ II 型受体部分基因表达质粒对实验性大鼠肝纤维化的影响. *中华传染病杂志* 2002; 20: 168-171
- 25 Petersen M, Thorikay M, Deckers M, van Dinther M, Grygielko ET, Gellibert F, de Gouville AC, Huet S, ten Dijke P, Laping NJ. Oral administration of GW788388, an inhibitor of TGF-beta type I and II receptor kinases, decreases renal fibrosis. *Kidney Int* 2008; 73: 705-715
- 26 Inagaki Y, Okazaki I. Emerging insights into Transforming growth factor beta Smad signal in hepatic fibrogenesis. *Gut* 2007; 56: 284-292
- 27 Wu XL, Zeng WZ, Jiang MD, Qin JP, Xu H. Effect of Oxymatrine on the TGFbeta-Smad signaling pathway in rats with CCl4-induced hepatic fibrosis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2100-2105
- 28 马宁芳, 黄宏森, 张超, 郭晓珍, 李叶莉, 郭晓才. 苦参碱对四氯化碳所致小鼠慢性肝纤维化肝组织一氧化氮合酶表达的干预及意义. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 3367-3371
- 29 陈源文, 李定国, 吴建新, 陈颖伟, 陆汉明. 氧化苦参碱对转化生长因子- $\beta 1$ 促肝星状细胞活化及跨膜信号转导影响. *胃肠病学和肝病杂志* 2005; 14: 31-35
- 30 Shi GF, Li Q. Effects of oxymatrine on experimental hepatic fibrosis and its mechanism in vivo. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 268-271

■同行评价

本研究选题有一定的创新性, 方法科学, 学术价值较好。

编辑 李薇 电编 何基才