

骨桥蛋白在肝纤维化组织中的表达及其与肝星状细胞活化的关系

戴文玲, 黄海峰, 陆翠华

戴文玲, 盐城市第一人民医院重症监护 江苏省盐城市 224000

黄海峰, 盐城市振阳医院检验科 江苏省盐城市 224000

陆翠华, 南通大学附属医院消化内科 江苏省南通市 226000

戴文玲, 主治医师, 主要从事肝纤维化的研究.

作者贡献分布: 陆翠华主要参加课题的设计, 在研究过程中给予指导; 戴文玲主要是完成实验、数据分析、论文的写作修改; 黄海峰主要参与各检测方法的指导及协助完成实验.

通讯作者: 陆翠华, 主任医师, 226001, 江苏省南通市崇川区西寺路20号, 南通大学附属医院消化内科. lch670608@sina.com
电话: 0513-81161826

收稿日期: 2013-11-06 修回日期: 2013-12-03

接受日期: 2013-12-05 在线出版日期: 2013-12-28

Correlation between expression of osteopontin and activation of hepatic stellate cells in hepatic fibrosis

Wen-Ling Dai, Hai-Feng Huang, Cui-Hua Lu

Wen-Ling Dai, Department of Intensive Care Unit, the First People's Hospital of Yancheng City, Yancheng 224000, Jiangsu Province, China

Hai-Feng Huang, Department of Laboratory Medicine, Zhenyang Hospital of Yancheng City, Yancheng 224000, Jiangsu Province, China

Cui-Hua Lu, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Cui-Hua Lu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China. lch670608@sina.com

Received: 2013-11-06 Revised: 2013-12-03

Accepted: 2013-12-05 Published online: 2013-12-28

Abstract

AIM: To investigate the expression of osteopontin (OPN) in hepatic fibrosis and explore its correlation with the expression of alpha-smooth muscle actin (α -SMA) and transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) as well as the activation of hepatic stellate cells (HSCs).

METHODS: Forty healthy male SD rats were randomly divided into a normal control group and a carbon tetrachloride treatment group. The rats in the treatment group were given a subcutaneous injection of carbon tetrachloride, and

sacrificed at weeks 2, 4 and 6 after injection. The mRNA and protein expression of OPN, α -SMA and TGF- β 1 was assayed by reverse transcription-polymerase chain reaction, Western blot and immunohistochemistry.

RESULTS: PN, α -SMA and TGF- β 1 were slightly expressed in normal liver tissues. After injection of carbon tetrachloride, the expression of OPN, α -SMA and TGF- β 1 began to increase at week 2 and was significantly higher at weeks 4 and 6 ($P < 0.05$), showing a gradually rising trend. The expression of OPN was positively correlated with that of α -SMA and TGF- β 1 ($r = 0.625, 0.587$, both $P < 0.05$).

CONCLUSION: The expression of OPN, α -SMA and TGF- β 1 increases with the development of hepatic fibrosis. OPN probably participates in the activation of HSCs and the synthesis of extracellular matrix (ECM) in the development of hepatic fibrosis.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Hepatic fibrosis; Osteopontin; Hepatic stellate cells; α -smooth muscle actin; Transforming growth factor- β 1

Dai WL, Huang HF, Lu CH. Correlation between expression of osteopontin and activation of hepatic stellate cells in hepatic fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(36): 4121-4126 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/4121.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i36.4121>

摘要

目的: 探讨骨桥蛋白(osteopontin, OPN)在肝纤维化组织中的表达及其与 α 平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)转化生长因子(transforming growth factor beta 1, TGF- β 1)的相关性, 了解OPN与肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)活化的关系.

方法: 健康♂SD大鼠40只, 随机分成正常对照

■背景资料

肝纤维化是各种原因引起的慢性肝损伤所共有的病理改变, 也是进一步向肝硬化发展的中间环节. 目前已明确肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)的激活和增殖是肝纤维化发生、发展的中心环节. HSC是肝纤维化形成中起关键作用的细胞. 肝纤维化时HSCs可在多种细胞因子及活性氧自由基的作用下激活并转化为肌成纤维细胞, 产生大量以I、III型胶原为主的细胞外基质, 并分泌转化生长因子(transforming growth factor beta 1, TGF- β 1)、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)等各种促纤维化因子, 促进肝纤维化的发生和发展.

■同行评议者

刘绍能, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院消化科

■相关报道

既往研究显示OPN与肿瘤发生和转移有很大的关系,近期发现OPN与细胞外基质的分泌和纤维化有关,研究还证实OPN参与皮肤肌纤维母细胞的分化和激活,并能促进伤口愈合,在急性心肌炎病理过程中,OPN的表达水平与心肌纤维化程度相关,这些研究都提示OPN与纤维化发生发展密切相关。

组和四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl_4)诱导的肝纤维化模型组。于造模2、4、6 wk末分批处死动物,分别采用RT-PCR和Western blot、免疫组织化学方法联合检测OPN、 α -SMA及TGF- β 1在肝纤维化组织中的表达。

结果:正常对照组肝脏组织中OPN、 α -SMA及TGF- β 1均有极少量表达, CCl_4 注射2 wk后,OPN、 α -SMA、TGF- β 1表达开始增强,2、4、6 wk肝组织中的表达强度呈明显递增趋势($P < 0.05$),OPN与 α -SMA及TGF- β 1表达均呈显著相关($r = 0.625$ 、 0.587 , $P < 0.05$)。

结论:OPN的阳性表达随着肝纤维化程度的加重而增强,在肝纤维化过程中OPN可能参与了HSC活化以及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词:肝纤维化;骨桥蛋白;肝星状细胞; α -平滑肌肌动蛋白;转化生长因子 β 1

核心提示:本结果表明,正常肝组织 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)微量表达,而随着 CCl_4 注射时间的延长,肝纤维化程度的加重, α -SMA、OPN的表达均逐步增强,至6 wk时达到高峰。统计学结果表明,OPN与 α -SMA在肝组织中的表达均同步增加,两者呈显著动态相关。 α -SMA被认为是HSC激活的标志,提示OPN可能与HSC的活化有关。

戴文玲, 黄海峰, 陆翠华. 骨桥蛋白在肝纤维化组织中的表达及其与肝星状细胞活化的关系. 世界华人消化杂志 2013; 21(36): 4121-4126 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/4121>. asp DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i36.4121>

0 引言

肝纤维化是肝脏对各种慢性肝损伤的代偿反应,导致细胞外基质(extracellular matrix, ECM)、细胞群和细胞因子的复杂改变^[1],其特征是以胶原为主的ECM各成分因合成增多、降解相对不足而在肝内过量沉积。骨桥蛋白(osteopontin, OPN)是一种分泌性磷酸化糖蛋白,广泛分布于各种组织中,结构上与多种细胞外基质蛋白相似,功能上具有细胞因子的特点,在多种疾病的发生发展中起着重要作用。既往研究显示OPN与肿瘤发生和转移有很大的关系,近期发现OPN与细胞外基质的分泌和纤维化有关^[2,3],研究还证实OPN参与皮肤肌纤维母细胞的分化和

激活,并能促进伤口愈合^[4],在急性心肌炎病理过程中,OPN的表达水平与心肌纤维化程度相关^[5],这些研究都提示OPN与纤维化发生发展密切相关。研究证实OPN在肺纤维化和肾纤维化的发生发展中发挥着重要作用。在肝纤维化的进展过程中可以检测到OPN,并且其表达与肝纤维化的进程具有相关性。本研究采用四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl_4)皮下注射制备肝纤维化模型,分别用免疫组织化学、RT-PCR和Western blot联合检测OPN及与肝纤维化密切相关的 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)A及转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)在肝纤维组织中的动态表达,在进一步了解OPN在肝纤维化发生发展中的意义。

1 材料和方法

1.1 材料 δ Sprague-Dawley大鼠40只,体质量150 g \pm 20 g,由南通大学动物实验中心提供;T-PCR两步法试剂盒购自大连宝生物有限公司产品;PCR扩增用引物由上海生工生物工程技术服务有限公司设计并合成;一抗兔抗大鼠OPN与TGF- β 1、 α -SMA、二抗均购自武汉博士德生物工程有限公司。

1.2 方法

1.2.1 分组及给药:用随机抽签法把SD大鼠分为正常对照组和模型组。正常对照组($n = 8$)给予橄榄油溶液3 mL/kg皮下注射,2次/wk,共6 wk;模型组($n = 32$)分2、4、6 wk组,给予600 mL/L CCl_4 (精制橄榄油配置)3 mL/kg皮下注射,2次/wk,每周称体质量1次,根据体质量调整药物用量。

1.2.2 标本处理:于造模2、4、6 wk末分批处死大鼠,大鼠处死时距离 CCl_4 注射时间为72 h。第2、4周末分别处死模型组大鼠8只,正常对照组2只;第6周末处死模型组大鼠14只(死亡2只),正常对照组4只。大鼠处死后,取出肝脏,取200 g冷生理盐水灌注冲洗残血后采用液氮快速冷冻并置-80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存待测;另一部分于40 g/L甲醛固定,用于免疫组织化学及纤维化组织病理学观察。

1.2.3 RT-PCR检测OPN与 α -SMA、TGF- β 1 mRNA的表达:从GenBank查取OPN与 α -SMA、TGF- β 1基因序列,以Primer5软件设计引物各一对,OPN: 5'-ACTACAACCATGAGACTGGCAGTGGTTTGC-3', 5'-GAACTCTCTAATTCATGAGAAATGCGGAATTTCA-

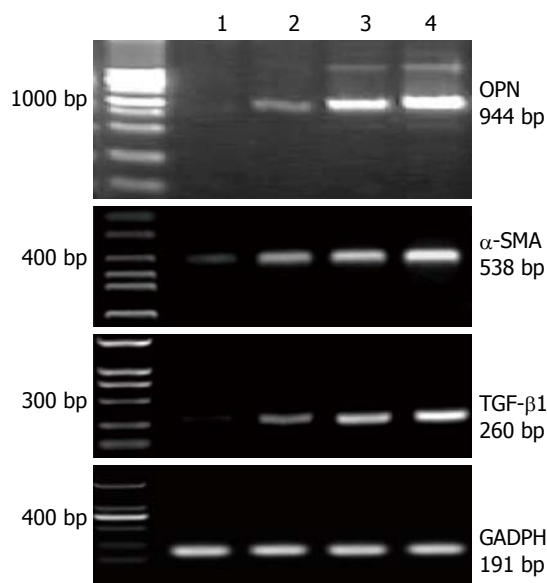


图1 OPN、 α -SMA、TGF- β 1 mRNA在各组中的表达。1: 正常对照组; 2: 2 wk模型组; 3: 4 wk模型组; 4: 6 wk模型组。OPN: 骨桥蛋白; α -SMA: α -平滑肌肌动蛋白; TGF- β 1: 转化生长因子。

GATAC-3', 片段大小944 bp; α -SMA: 5'-CAGCCAGTCGCCATCAGGAACCT-3', 5'-GGCACGTTGTGAGTCACGCCA-3', 片段大小538 bp; TGF- β : 5'-GCTGCCCGAGGCGGTGCTC-3', 5'-TCTGCAGGCGCAGCTCTGCA-3', 片段大小260 bp; 内参照GAPDH: 5'-AACGACCCCTTCATTGAC-3', 5'-TCCACGACATACTCAGCAC-3', 片段大小191 bp。上述引物均由上海生工生物技术有限公司合成。采用TRIzol法提取肝组织总RNA, 对样本的定量与纯度分析, cDNA合成, PCR扩增, 产物经20 g/L琼脂糖凝胶电泳, 观察扩增条带。

1.2.4 Western blot检测OPN与 α -SMA、TGF- β 1蛋白的表达: 取100 mg肝组织匀浆, 裂解液裂解后蛋白定量, 然后通过SDS-PAGE电泳分离, 硝酸纤维素膜转膜后封闭2 h, 分别加入OPN与 α -SMA、TGF- β 1和 β -actin一抗孵育过夜, 加OPN与 α -SMA、TGF- β 1和 β -actin二抗孵育1 h后, 化学发光法显示蛋白条带, 胶片显影、定影。

1.2.5 免疫组织化学检测OPN与 α -SMA、TGF- β 1的表达: 在高倍镜下, 每张切片随机观察5个高倍视野, 根据细胞着色深度及阳性细胞数分别记分为0-3分, 着色深度以多数细胞呈棕色程度为准。凡细胞质或腺腔内黏液着浅棕色者为1分、棕色者2分、深棕色者为3分、不着色为0分; 整块切片中阳性细胞占有细胞中的比例<30%为1分、30%-70%为2分、>70%为3分、

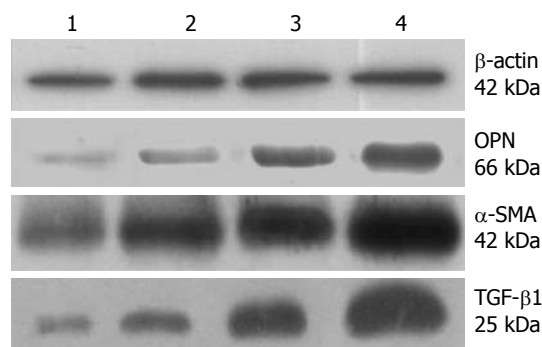


图2 OPN、 α -SMA、TGF- β 1蛋白在各组中的表达。1: 正常对照组; 2: 2 wk模型组; 3: 4 wk模型组; 4: 6 wk模型组。OPN: 骨桥蛋白; α -SMA: α -平滑肌肌动蛋白; TGF- β 1: 转化生长因子。

无细胞着色为0分。根据上述2项指标相加的总分为4级, 0分为阴性(-)、2-3分为弱阳性(+), 4分为阳性(++), 5-6分为强阳性(+++), 4分以上为过表达, 同时设定阴性对照。

统计学处理 所有数据由Stata7.0统计软件进行分析。免疫组织化学资料采用秩变换方差分析统计和处理。RT-PCR资料采用捷达801分析软件中的凝胶分析软件对条带进行分析, 以各样本的平均积分吸光度值(LA)/各自GAPDH平均积分吸光度值(LA)来表示各目的基因的相对表达强度, 从而对各目的基因表达的强度作半定量分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 OPN与 α -SMA、TGF- β 1 mRNA的表达 在肝纤维化模型组, 均扩增出944 bp大小的OPN片段, 正常对照组仅微量表达, OPN mRNA在2、4、6 wk表达逐渐增强, 内参照GAPDH片段大小为191 bp。经灰度扫描和与内参照比较分析发现, 随着CCl₄注射时间的延长, 肝纤维化程度的加重, OPN mRNA的表达逐渐增强, 到第6周时达到高峰。 α -SMA及TGF- β 1 mRNA在肝组织中的表达及变化趋势同OPN, 扩增的 α -SMA、TGF- β 1 mRNA的片段大小分别为538、260 bp, 上述3种mRNA的表达在各模型组与正常对照组表达差异有统计学意义($P<0.05$, 图1)。将RT-PCR半定量结果分析后发现, 随着CCl₄注射时间的延长, 肝纤维化程度的加重, 以上3种mRNA的表达逐渐增强, OPN与 α -SMA及TGF- β 1均有相关性有统计学意义($r = 0.625, 0.587, P<0.05$)。

2.2 Western blot检测OPN与 α -SMA及TGF- β 1蛋白的表达 OPN蛋白的相对分子质量为66 kDa,

■创新盘点

本研究采用CCl₄皮下注射制备肝纤维化模型, 分别用免疫组织化学、RT-PCR和Western blot联合检测OPN及与肝纤维化密切相关的 α -SMA及TGF- β 1在肝纤维组织中的动态表达, 在进一步了解OPN在肝纤维化发生发展中的意义。

■应用要点

各种肝损伤因素促发HSC活化并大量表达OPN,其后OPN上调TGF- β 1的水平,并在其介导下进一步诱导HSC的活化和增殖,加速肝纤维化的进程.所以抑制OPN的表达,有望能抑制HSC的活化,从而减轻肝纤维化.

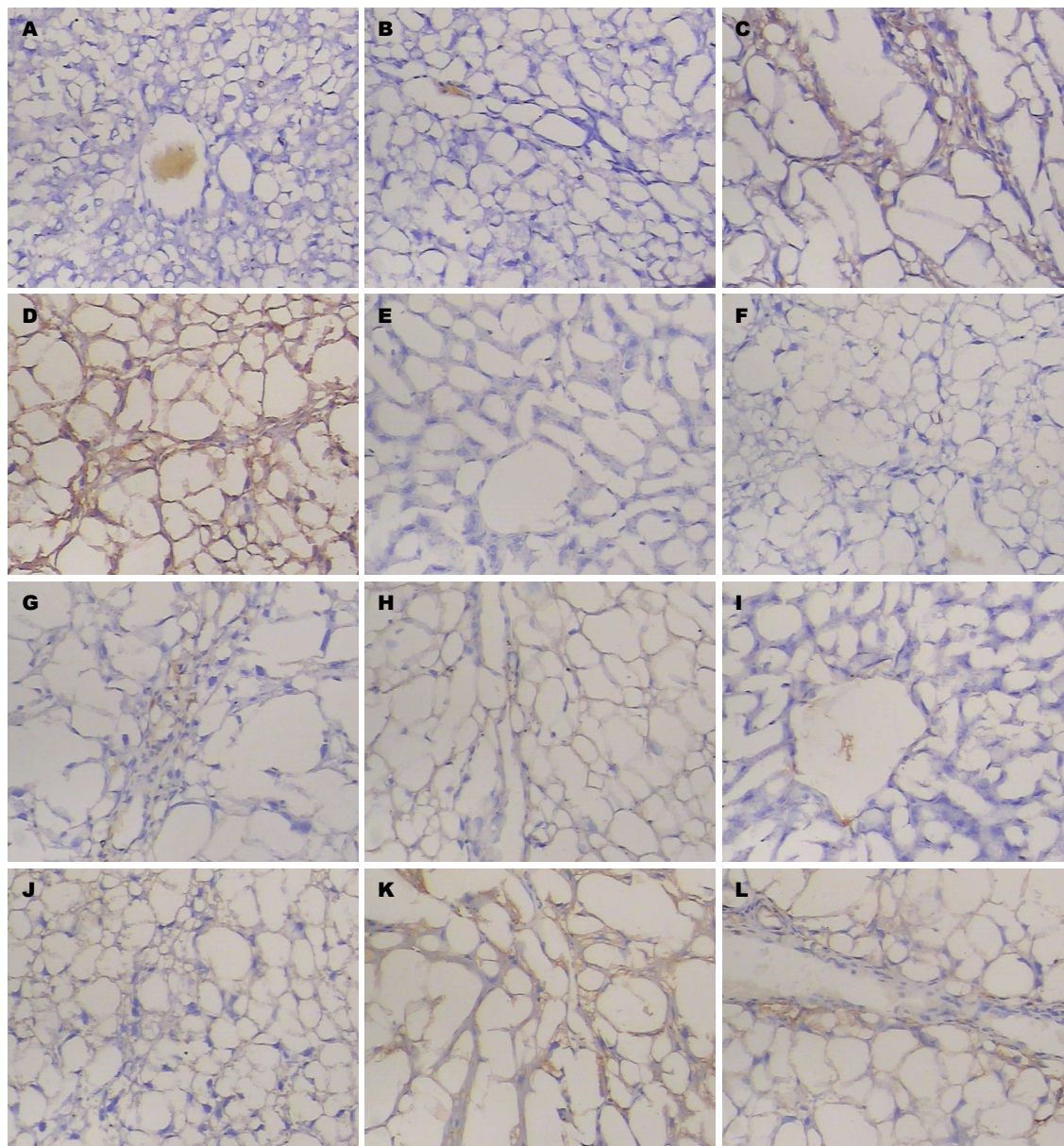


图3 免疫组织化学检测随肝纤维化加重, OPN、 α -SMA、TGF- β 1的变化($\times 200$). A-D: OPN的表达; E-H: α -SMA的表达; I-L: TGF- β 1的表达. OPN: 骨桥蛋白; α -SMA: α -平滑肌肌动蛋白; TGF- β 1: 转化生长因子.

在正常对照组微量表达,随着CCl₄注射时间的延长,表达逐渐增强, α -SMA及TGF- β 1的分子量分别为42和25 kDa,表达趋势同OPN蛋白.经统计学分析,OPN与 α -SMA及TGF- β 1在各组间的表达差异有统计学意义($P < 0.05$),在6 wk组的表达显著高于正常对照组($P < 0.05$,图2).

2.3 免疫组织化学检测OPN与 α -SMA及TGF- β 1的表达 所需组织经由40 g/L甲醛固定,脱水,石蜡切片,脱蜡至水,自动免疫组织化学染色仪染色,苏木素复染,自来水冲洗,蓝化,切片经梯度酒精脱水干燥,二甲苯透明,中性树脂封固.正常肝脏组织OPN有微量表达, α -SMA及TGF- β 1表达弱阳性.CCl₄注射2 wk后, α -SMA及TGF- β 1

开始表达,OPN表达增多,主要分布在中央静脉及窦周细胞;随着CCl₄注射时间的延长,以上三者的表达逐渐增强,主要分布在门静脉、汇管区等纤维增生区域;到第6周时,上述3种蛋白质的表达最强.三者的表达部位相同(图3).

3 讨论

肝纤维化是各种原因引起的慢性肝损伤所共有的病理改变,也是进一步向肝硬化发展的中间环节.目前已明确HSC的激活和增殖是肝纤维化发生、发展的中心环节^[6].HSC是肝纤维化形成中起关键作用的细胞^[7].肝纤维化时HSCs可在多种细胞因子及活性氧自由基的作用下激

活并转化为肌成纤维细胞, 产生大量以 I、III 型胶原为主的细胞外基质, 并分泌 TGF- β 1、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)等各种促纤维化因子, 促进肝纤维化的发生和发展. 从本研究结果看, OPN 在正常对照组仅微量表达, 而随着 CCl₄ 注射时间的延长, 伴随肝纤维化程度的加重, OPN 的表达逐步增强, 提示 OPN 可能参与了大鼠肝纤维化的形成过程, 其表达水平的上调与肝纤维化的发生和发展有关.

Lenga 等^[4]研究发现 OPN 在 CCl₄ 诱导的肝纤维化模型及培养的活化 HSC 中都高表达; 通过 cDNA 芯片检测发现, OPN 随着 HSC 活化的进展, 表达逐渐升高, 可能 OPN 的上调表达是 HSC 活化的一个关键通路^[8]. 陈宏辉等^[9]在酒精性肝纤维化大鼠模型中, 发现模型组从第 4 周开始中央静脉和邻近肝窦内皮细胞中 OPN 的表达即显著上调, 并与胶原纤维面积明显呈正相关. 有研究在博来霉素诱导 OPN 缺失的小鼠肺纤维化中发现了 OPN 缺失的小鼠肺纤维化组织中 I 型胶原、TGF- β 1、MMP-2 表达减少^[10].

本结果表明, 正常肝组织 α -SMA、OPN 微量表达, 而随着 CCl₄ 注射时间的延长, 肝纤维化程度的加重, α -SMA、OPN 的表达均逐步增强, 至 6 wk 时达到高峰. 统计学结果表明, OPN 与 α -SMA 在肝组织中的表达均同步增加, 两者呈显著动态相关. α -SMA 被认为是 HSC 激活的标志, 提示 OPN 可能与 HSC 的活化有关. Lee 等^[11]的一项体外研究证实 OPN 可诱导大鼠肝星状细胞迁移、增殖以及 TIMP-2 和 MT1-MMP 的表达, 增加 MMP-2 的活性, 激活 HSC.

肝纤维化时, TGF- β 1 通过刺激 HSC 活化而在 ECM 的合成及纤维结构的重塑中发挥重要作用^[12], TGF- β 1 是公认的 HSC 活化最强烈的刺激因子^[13,14], 可通过 TGF- β 1/smad 信号传导通路直接激活 HSC 而形成肝纤维化. 本实验结果也证实, 在大鼠纤维化肝组织中, TGF- β 1 的表达较对照组明显增加, 随着 CCl₄ 注射时间的延长, 表达逐渐增强. 有研究^[11]显示了重组体 OPN 促进转化生长因子受体 TGF β R II 的表达, OPN 在 HSCs 中可通过促进 TGF β R II 的表达而诱导 HSC 分泌胶原. 另有研究显示 OPN 能直接诱导 TGF- β 1 mRNA 上调而引起肝纤维化^[15]. 本研究相关性分析表明, 随着肝纤维化程度的加重, TGF- β 1 与 OPN 的表达呈显著正相关, 结合本实验研究结果, 我们推测, 各种肝损伤因素促发 HSC 活化并

大量表达 OPN, 其后 OPN 上调 TGF- β 1 的水平, 并在其介导下进一步诱导 HSC 的活化和增殖, 加速肝纤维化的进程. 所以抑制 OPN 的表达, 有望能抑制 HSC 的活化, 从而减轻肝纤维化.

4 参考文献

- 1 Tsukada S, Parsons CJ, Rippe RA. Mechanisms of liver fibrosis. *Clin Chim Acta* 2006; 364: 33-60 [PMID: 16139830 DOI: 10.1016/j.cca.2005.06.014]
- 2 Zahradka P. Novel role for osteopontin in cardiac fibrosis. *Circ Res* 2008; 102: 270-272 [PMID: 18276921 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.170555]
- 3 Philip S, Bulbule A, Kundu GC. Matrix metalloproteinase-2: mechanism and regulation of NF-kappaB-mediated activation and its role in cell motility and ECM-invasion. *Glycoconj J* 2004; 21: 429-441 [PMID: 15750784 DOI: 10.1007/s10719-004-5533-7]
- 4 Lenga Y, Koh A, Perera AS, McCulloch CA, Sodek J, Zohar R. Osteopontin expression is required for myofibroblast differentiation. *Circ Res* 2008; 102: 319-327 [PMID: 18079410 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.160408]
- 5 Szalay G, Sauter M, Haberland M, Zuegel U, Steinmeyer A, Kandolf R, Klingel K. Osteopontin: a fibrosis-related marker molecule in cardiac remodeling of enterovirus myocarditis in the susceptible host. *Circ Res* 2009; 104: 851-859 [PMID: 19246678 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.193805]
- 6 Mattioli B, Straface E, Quaranta MG, Giordani L, Viora M. Leptin promotes differentiation and survival of human dendritic cells and licenses them for Th1 priming. *J Immunol* 2005; 174: 6820-6828 [PMID: 15905523]
- 7 Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004; 5: 836-847 [PMID: 15459664 DOI: 10.1038/nrm1489]
- 8 Tokairin T, Nishikawa Y, Watanabe H, Doi Y, Omori Y, Yoshioka T, Yamamoto Y, Yoshida M, Nishimura T, Li Q, Arai H, Ishida A, Takada G, Enomoto K. Osteopontin expression in the liver with severe perisinusoidal fibrosis: autopsy case of Down syndrome with transient myeloproliferative disorder. *Pathol Int* 2008; 58: 64-68 [PMID: 18067644 DOI: 10.1111/j.1440-1827.2007.02191.x]
- 9 陈宏辉, 张明亮, 阳学风, 封英娟, 严悦卿. 骨调素在酒精性肝纤维化中的表达. *胃肠病学和肝病杂志* 2005; 14: 45-48
- 10 Berman JS, Serlin D, Li X, Whitley G, Hayes J, Rishikof DC, Ricupero DA, Liaw L, Goetschkes M, O'Regan AW. Altered bleomycin-induced lung fibrosis in osteopontin-deficient mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 286: L1311-L1318 [PMID: 14977630 DOI: 10.1152/ajplung.00394.2003]
- 11 Lee SH, Seo GS, Park YN, Yoo TM, Sohn DH. Effects and regulation of osteopontin in rat hepatic stellate cells. *Biochem Pharmacol* 2004; 68: 2367-2378 [PMID: 15548383 DOI: 10.1016/j.bcp.2004.08.022]
- 12 Sato M, Shegogue D, Gore EA, Smith EA, McDermott PJ, Trojanowska M. Role of p38 MAPK in transforming growth factor beta stimulation of collagen production by scleroderma and healthy dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 704-711 [PMID: 11918720 DOI: 10.1046/j.1523-1747.2002.01719.x]
- 13 Saxena NK, Ikeda K, Rockey DC, Friedman SL,

■同行评价

本研究设计合理, 结果可靠, 讨论比较丰富, 具有一定的学术价值.

- Anania FA. Leptin in hepatic fibrosis: evidence for increased collagen production in stellate cells and lean littermates of ob/ob mice. *Hepatology* 2002; 35: 762-771 [PMID: 11915021 DOI: 10.1053/jhep.2002.32029]
- 14 Dooley S, Delvoux B, Lahme B, Mangasser-Stephan K, Gressner AM. Modulation of transforming growth factor beta response and signaling during transdifferentiation of rat hepatic stellate cells to myofibroblasts. *Hepatology* 2000; 31: 1094-1106 [PMID: 10796885 DOI: 10.1053/he.2000.6126]
- 15 Kawashima R, Mochida S, Matsui A, YouLuTuZ Y, Ishikawa K, Toshima K, Yamanobe F, Inao M, Ikeda H, Ohno A, Nagoshi S, Uede T, Fujiwara K. Expression of osteopontin in Kupffer cells and hepatic macrophages and Stellate cells in rat liver after carbon tetrachloride intoxication: a possible factor for macrophage migration into hepatic necrotic areas. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 256: 527-531 [PMID: 10080931 DOI: 10.1006/bbrc.1999.0372]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》 影响因子 0.775

本刊讯 一年一度的中国科技论文统计结果2012-12-07由中国科技信息研究所(简称中信所)在北京发布。《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 2011年《世界华人消化杂志》总被引频次3871次, 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学类52种期刊的第5位、第7位、第5位, 分别位居1998种中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)的第65位、第238位、第138位; 其他指标: 即年指标0.081, 他引率0.82, 引用刊数526种, 扩散因子13.59, 权威因子1260.02, 被引半衰期4.3, 来源文献量642, 文献选出率0.93, 地区分布数29, 机构分布数302, 基金论文比0.45, 海外论文比0.01。

经过多项学术指标综合评定及同行专家评议推荐,《世界华人消化杂志》再度被收录为“中国科技核心期刊”(《世界华人消化杂志》编辑部)。