

参枝颗粒含药血清对HSC增殖及 α -SMA表达的抑制效应

段妍君, 殷妮娜, 高清华, 万莹, 马维平, 张昌文, 吕文亮

■背景资料

肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)是肝纤维化时细胞外基质合成的主要细胞, HSC持续激活是肝纤维化发生发展过程中的关键环节。研究报道, 活血化瘀类中药复方具有较好的抗肝纤维化作用, 机制与抑制HSC的活化增殖有关。

段妍君, 殷妮娜, 高清华, 湖北中医药大学基础医学院 湖北省武汉市 430065

万莹, 武汉市第一医院 湖北省武汉市 430022

马维平, 张昌文, 吕文亮, 湖北中医药高等专科学校中医药系 湖北省荆州市 434020

段妍君, 副教授, 主要从事中医临床基础的相关研究。

湖北省卫生厅中西医结合重点基金资助项目, No. 2010Z-Y07

作者贡献分布: 本课题由吕文亮、马维平及段妍君共同设计; 研究过程由段妍君、殷妮娜及高清华完成; 数据分析由张昌文与万莹完成; 论文撰写由段妍君与殷妮娜完成。

通讯作者: 吕文亮, 教授, 湖北中医药大学博士生导师, 434020, 湖北省荆州市荆州区学苑路87号, 湖北中医药高等专科学校中医药系。lvwenliang66@126.com

电话: 0716-8023501

收稿日期: 2014-01-18 修回日期: 2014-02-25

接受日期: 2014-03-12 在线出版日期: 2014-04-08

Shenzhang granules inhibit cell proliferation and reduce α -SMA expression in hepatic stellate cells

Yan-Jun Duan, Ni-Na Yin, Qing-Hua Gao, Ying Wan, Wei-Ping Ma, Chang-Wen Zhang, Wen-Liang Lv

Yan-Jun Duan, Ni-Na Yin, Qing-Hua Gao, College of Basic Medical Sciences, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, Hubei Province, China

Ying Wan, Wuhan No.1 Hospital, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Wei-Ping Ma, Chang-Wen Zhang, Wen-Liang Lv, Department of Traditional Chinese Medicine, Hubei College of Chinese Medicine, Jingzhou 434020, Hubei Province, China

Supported by: the 2010 Project of Combining Traditional Chinese and Western Medicine, Health Department of Hubei Province, No. 2010Z-Y07

Correspondence to: Wen-Liang Lv, Professor, Department of Traditional Chinese Medicine, Hubei College of Chinese Medicine, 87 Xueyuan Road, Jingzhou District, Jingzhou 434020, Hubei Province, China. lvwenliang66@126.com

Received: 2014-01-18 Revised: 2014-02-25

Accepted: 2014-03-12 Published online: 2014-04-08

Abstract

AIM: To assess the effects of different concentrations of Shenzhang granules on cell proliferation and the expression of alpha smooth muscle actin (α -SMA) in hepatic stellate cells (HSCs).

METHODS: After HSCs were cultured with different concentrations of serum containing Shenzhang granules, α -SMA mRNA and protein

expression was detected by RT-PCR and Western blot, respectively, cell cycle progression was assessed using flow cytometry, and cell migration was assessed using cell scratch assay.

RESULTS: After treatment with serum containing Shenzhang granules, the expression of α -SMA mRNA and protein was significantly reduced, cell cycle was arrested in G₂ phase, and cell proliferation and migration were inhibited.

CONCLUSION: Treatment with Shenzhang granules can reduce α -SMA expression and inhibit cell proliferation in HSCs.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Hepatic stellate cells; α -smooth muscle-actin; Shenzhang granules; Proliferation; Migration

Duan YJ, Yin NN, Gao QH, Wan Y, Ma WP, Zhang CW, Lv WL. Shenzhang granules inhibit cell proliferation and reduce α -SMA expression in hepatic stellate cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(10): 1396-1401 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1396.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i10.1396>

摘要

目的: 研究参枝颗粒对 α -平滑肌肌动蛋白(alpha smooth muscle actin, α -SMA)表达的影响, 探讨该方影响肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)迁移和增殖的调节机制。

方法: 将HSC分别培养于不同浓度的参枝颗粒含药血清中, 采用Western blot测定 α -SMA的表达量; RT-PCR检测 α -SMA mRNA表达量; 流式细胞仪检测不同浓度的含药血清对HSC周期的影响; 细胞划痕实验检测不同浓度的含药血清对HSC迁移的影响。

结果: Western blot实验结果显示10倍浓度的参枝颗粒含药血清对HSC的 α -SMA的表达有明显减少; 同时RT-PCR结果显示 α -SMA的mRNA水平在10倍浓度血清处理的HSC中最低; 细胞周期检测结果显示细胞明显被阻滞

■同行评议者

赵铁建, 教授, 广西中医药大学基础医学院人体机能学系

于G₂期, 以10倍浓度组抑制增殖效果最明显; 划痕实验显示10倍浓度血清处理的HSC迁移能力明显被抑制。

结论: 参枝颗粒对HSC的 α -SMA的表达有明显抑制作用, 并明显阻止HSC的迁移和增殖。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝星状细胞; α -平滑肌肌动蛋白; 参枝颗粒; 增殖; 迁移

核心提示: 参枝颗粒含药血清中剂量组对肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)活化具有最好的抑制效应, 对HSC增殖、迁移及 α -平滑肌肌动蛋白(alpha smooth muscle actin)表达的抑制是其抗纤维化作用的作用机制之一。

段妍君, 殷妮娜, 高清华, 万莹, 马维平, 张昌文, 吕文亮. 参枝颗粒含药血清对HSC增殖及 α -SMA表达的抑制效应. 世界华人消化杂志 2014; 22(10): 1396-1401 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1396.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i10.1396>

0 引言

肝纤维化是肝脏细胞外基质(extracellular matrix, ECM)异常生成和积累的结果^[1]。当肝脏受到各种损伤时, 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)被活化并向肌纤维母细胞转化, 主要表现为细胞增殖、游动、收缩能力增强及细胞因子和ECM的大量合成, 并导致肝窦毛细血管瘤化, HSC的活化增殖和收缩功能在此过程中起中心作用^[2,3]。当HSC转化为肌成纤维细胞时, 能特征性地表达 α -平滑肌肌动蛋白(alpha smooth muscle actin, α -SMA), 使得肝脏内 α -SMA含量增加^[4]。中药复方抗肝纤维化实验研究表明: 中药复方能抑制和减少HSC中 α -SMA的表达, 从而抑制HSC的激活和肝纤维化^[5]。因此 α -SMA的变化被看成HSC活化与否的标志, 成为肝纤维化的一个重要的评价指标^[6]。

1 材料和方法

1.1 材料 250-350 g δ Wistar大鼠, 购自湖北中医药大学实验动物中心。实验所用细胞及生物试剂均购自武汉科瑞生物技术有限公司, 包括: 大鼠HSC-T6, 编号: zx1006; α -SMA抗体(Santa Cruz, sc-324317); 高糖DMEM培养基(Hyclone); 胰蛋白酶(Sigma, 批号: HY27250); 胎牛血清(Gibco)。参枝颗粒由江阴天江药业有限公司生

产, 处方: 丹参2 g(生产批号: 1207025)、虎杖1 g(生产批号: 1207073)、黄芪1.5 g(生产批号: 1209111)、鳖甲0.5 g(生产批号: 1206058)、苦参1 g(生产批号: 1207011)。

1.2 方法

1.2.1 制备含药血清: 取体质量250-350 g的 δ Wistar大鼠40只(清洁级), 分为4组(正常对照组A组、5倍浓度组B组、10倍浓度组C组、20倍浓度组D组)。正常饲养, 给药组连续7 d, 每日7:00 am定时灌胃一次(颗粒药物浓度为5.25 g/mL, 依据: 根据公式换算给予大鼠与人的等效剂量为0.525 g/100 g, 10倍浓度为5.25 g/100 g, 而大鼠灌胃剂量通常在1-2 mL/100 g), 剂量分别相当于65 kg体质量的成人每日每公斤用药量的5倍、10倍及20倍, 对照组按1 mL/100 g灌以生理盐水。末次给药后2 h, 每只大鼠断头取血5-10 mL于无菌试管(不加抗凝剂), 室温静置2 h后, 1500 r/min离心10 min, 取上清液即为各浓度含药血清和对照血清, 微孔滤膜除菌后分装于1 mL冻存管, 标记后置于-80 °C冰箱备用。

1.2.2 细胞培养: 将HSC-T6置于10%胎牛血清的高糖DMEM培养基中, 37 °C, 5%CO₂条件下培养, 隔天换液, 当细胞融合度达80%时, 用0.25%胰蛋白酶消化, 以1:3比例传代, 24 h后换液, 72 h再次传代, 所有实验用细胞均处于对数增长期。

1.2.3 细胞分组及处理: 将处于生长对数期的HSC细胞以 5×10^5 /mL密度接种于6孔板中, 将细胞进行相应分组及处理, 正常对照组(control): 正常培养基培养; 5倍含药血清组(5 \times group): 用5%胎牛血清稀释含药血清处理HSC 24 h后进行相应实验; 10倍含药血清组(10 \times group): 处理步骤同5倍含药血清组; 20倍含药血清组(20 \times group): 处理步骤同5倍含药血清组。

1.2.4 免疫荧光检测各组细胞: 各组细胞用预热的4%的多聚甲醛固定细胞30 min; 固定后, 用预热D-PBS清洗; 用0.1%Triton破膜3 min; 用预热D-PBS清洗; 10%山羊血清封闭30 min; 用预热D-PBS清洗细胞; 孵育一抗(α -SMA 1:50), 室温2 h; 用预热D-PBS清洗细胞; 孵育二抗(anti-rabbit FITC, 1:50), 室温1 h; 用预热D-PBS清洗细胞, 90%甘油封片; 观察摄片。

1.2.5 Western blot检测 α -SMA的表达: 收集各组细胞, 加适量预冷150 mmol/L Lysis buffer(Cocktail)裂解液, 提取总蛋白。按照30 μ L体系、2 \times leam-nli buffer制样, 按实验设计顺序加样, 电泳(95 V), 95 V转膜75 min。取出PVDF膜, 做标记后, 用5%

■ 研发前沿

参枝颗粒是导师课题组治疗慢性肝病、肝纤维化的科研协定处方, 在前期研究中发现, 参枝颗粒不但能防治实验性大鼠肝纤维化, 还能改善肝脏微循环, 抑制HSC活化增殖, 促进HSC凋亡, 其具体作用机制尚待深入研究。

■相关报道

Lin等的研究认为: 大黄提取物能抑制HSC的迁移, 同时抑制转化生长因子 β 1、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)以及胶原的表达, 抑制效应与提取物的浓度呈浓度依耐性。

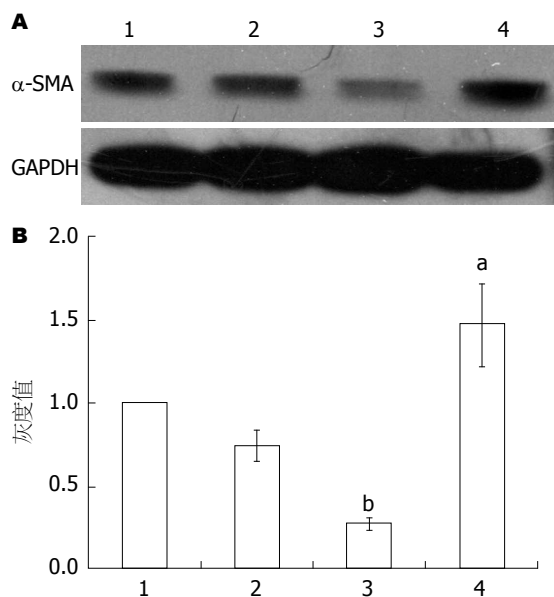


图1 不同浓度的参茸颗粒含药血清对HSC中 α -SMA的表达的影响差异. A: Western blot结果; B: 灰度值分析结果. 1: 正常对照组; 2: 5倍含药血清组; 3: 10倍含药血清组; 4: 20倍含药血清组. ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 1组. α -SMA: α -平滑肌肌动蛋白.

脱脂牛奶封闭液封闭30 min. 倒掉封闭液后, 加入一抗兔抗小鼠多克隆抗体(α -SMA, 1:1000), 摇床上4 °C过夜, 用1×TBST洗膜, 加入用1×TBST稀释的二抗室温孵育1 h, ECL显影并用蛋白灰度值用Image J软件进行分析.

1.2.6 RT-PCR检测 α -SMA mRNA的表达: 细胞培养达到80%-90%融合后, 弃去陈旧培养液, 用适量灭菌的预热PBS洗两次去除残余培养液, 按TRIzol试剂盒步骤说明进行操作提取总RNA并用核酸测定仪测定总RNA含量和纯度; 取cDNA 5 μ g, 利用逆转录试剂盒合成cDNA. 根据Genbank查找基因序列并设计引物, 以GAPDH为内参, α -SMA引物序列: F: 5'-TGGTATTGTGCTGGACTCTG-3'; R: 5'-CCATCAGGCAGTTCGTAG-3', 产物长度288 bp; GAPDH: F: 5'-TATCGGACGCCTGGT-TAC-3', R: 5'-CTCGCTCCTGGAAGATGG-3', 产物长度203 bp. 反应条件: 95 °C预变性, 5 min; 95 °C变性, 30 s; 58 °C退火, 30 s; 68 °C延伸, 10 min; 4 °C, 终止. PCR产物经浓度为2%的琼脂糖凝胶电泳, 用凝胶成像分析系统进行扫描拍照, 灰度值用Image J软件进行分析.

1.2.7 流式细胞术检测细胞周期: 根据细胞周期检测试剂盒说明的步骤, 同时设立阴性对照组, 并收集细胞 10^6 个; 用1 mL PBS重新悬浮细胞, 2000 r/min, 离心5 min, 小心移去上清液; 加入0.5

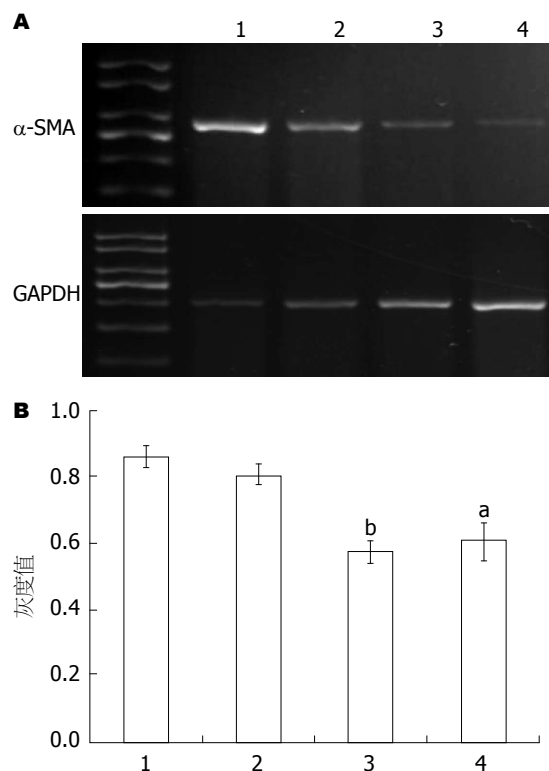


图2 不同浓度的参茸颗粒含药血清对HSC中 α -SMA mRNA表达的差异. A: RT-PCR检测结果; B: 各组 α -SMA mRNA表达水平的分析结果. 1: 正常对照组; 2: 5倍含药血清组; 3: 10倍含药血清组; 4: 20倍含药血清组. ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 1组. α -SMA: α -平滑肌肌动蛋白.

mL Solution Buffer轻轻悬浮细胞(自此步骤起, 操作中均不能剧烈振荡), 2000 r/min, 离心5 min, 小心移去上清液; 再加入0.5 mL Solution Buffer轻轻悬浮细胞, 2000 r/min, 离心5 min, 小心移去上清液; 加入250 μ L Solution A, 轻轻悬浮细胞, 25 °C孵育10 min; 溶液中加入200 μ L Solution B, 轻轻悬浮细胞, 25 °C孵育10 min; 最后加入200 μ L Solution C, 轻轻悬浮细胞, 4 °C避光10 min; 应用莱卡流式细胞仪检测并分析.

1.2.8 细胞划痕实验: 先用marker笔在6孔板背后, 用直尺比着, 均匀得划横线, 大约每隔0.5 cm一道, 横穿过孔, 每孔至少穿过5条线. 在孔中加入约 5×10^5 个细胞. 第2天用10 μ L枪头比着直尺, 尽量垂至于背后的横线划痕, 枪头要垂直, 不能倾斜. 用预热的PBS洗细胞3次, 去处划下的细胞, 加入无血清培养基, 放入培养箱培养, 24 h后取样, 拍照.

统计学处理 实验数据以mean \pm SD表示, 采用SPSS13.0统计分析软件, 对组间数据进行单因素方差分析, 并进行两两比较, 若组间方差不齐则用非参数秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

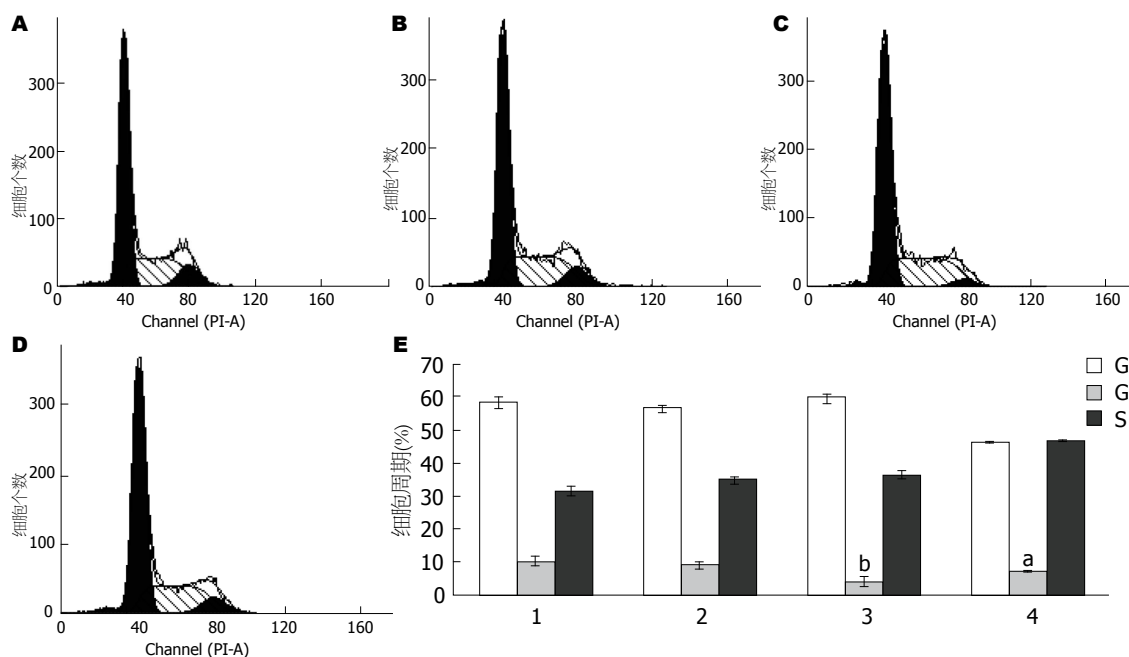


图3 流式细胞术检测不同浓度的参枝颗粒含药血清对HSC细胞周期的影响差异. A: 正常对照组; B: 5倍含药血清组; C: 10倍含药血清组; D: 20倍含药血清组; E: 检测分析结果. ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 1组.

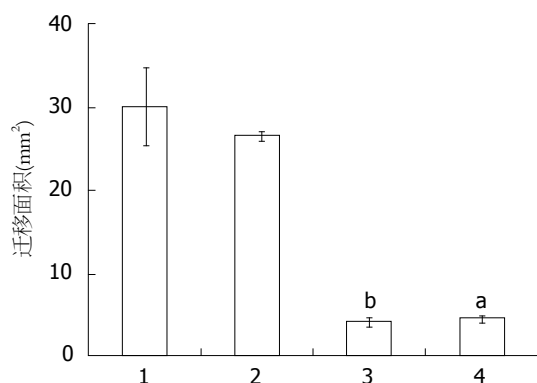


图4 不同浓度的参枝颗粒含药血清对HSC的迁移面积的影响差异. 1: 正常对照组; 2: 5倍含药血清组; 3: 10倍含药血清组; 4: 20倍含药血清组. ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 1组.

2 结果

2.1 不同浓度参枝颗粒含药血清处理的HSC α -SMA的表达 如图1A所示, Western blot在43 kDa的位置上出现的阳性杂交带为 α -SMA蛋白表达, 与正常对照组相比, 参枝颗粒血清处理各组对 α -SMA蛋白表达均具有抑制效应; 其中20倍组具有明显差异($P < 0.05$), 10倍组具有非常明显差异($P < 0.01$)(图1B).

2.2 不同浓度参枝颗粒含药血清处理的HSC α -SMA mRNA的表达 如图2A所示, 各组在288 bp处出现了 α -SMA基因的特异性条带, 203 bp处出现了内参照GAPDH的条带. 如图2B所示, 通过对电泳条带光密度扫描分析, 正常对照组有

较强的 α -SMA基因表达($86.34\% \pm 3.31\%$); 与正常对照组比较, 不同浓度参枝颗粒血清处理的HSC细胞中, α -SMA基因表达均有下调; 5倍、10倍、20倍血清处理组 α -SMA基因表达分别为 $80.74\% \pm 2.76\%$ 、 $57.26\% \pm 3.21\%$ 、 $70.36\% \pm 2.32\%$, 其中20倍组具有明显差异($P < 0.05$), 10倍组具有非常明显差异($P < 0.01$).

2.3 不同浓度参枝颗粒含药血清处理的HSC周期的变化 如图3所示, 流式细胞仪检测细胞周期结果显示, 正常对照组HSC G₁期细胞比例为 $58.35\% \pm 1.28\%$, G₂期为 $10.16\% \pm 1.11\%$, S期为 $31.49\% \pm 1.25\%$; 参枝颗粒血清处理组24 h后, G₁期细胞数量增加, 而G₂期细胞显著减少, 细胞明显被阻滞于G₂期. 且以10倍组抑制效果最佳($P < 0.01$); 20倍组作用次之($P < 0.05$); 5倍组基本无抑制作用(图3E).

2.4 不同浓度参枝颗粒含药血清处理的HSC迁移情况 细胞划痕实验结果表明: 参枝颗粒血清处理的HSC细胞与正常对照细胞相比, 细胞的迁移面积均有减少, 其中10倍组迁移面积减少最显著($P < 0.01$), 提示参枝颗粒血清处理后HSC细胞的迁移能力明显下降(图4).

3 讨论

参枝颗粒是导师课题组治疗慢性肝病、肝纤维化的科研协定处方. 依据温病“伏气学说”之

■ 创新盘点

参枝颗粒可以抑制HSC活化增殖的具体机制未见报道, 本实验运用参枝颗粒含药血清培养HSC, 观察HSC的增殖、迁移及 α -SMA表达, 探索该方抗肝纤维化的机制.

■应用要点

探索参枝颗粒含药血清用于抑制HSC活化的适宜浓度,探索参枝颗粒肝纤维化的机制,为进一步研究打下基础。

“毒伏肝络”理论,肝纤维化是“毒邪内伏肝络日久”之结果^[7]。参枝颗粒即以此而立法组方,包括丹参、虎杖、黄芪、鳖甲、苦参,功效健脾补肾,清热化湿解毒、活血通络^[8,9]。黄芪的主要有效成分为皂苷、多糖、黄酮等,而黄芪皂苷是黄芪中具有代表性的活性成分,在临床以及实验研究中都证实有较明确的抗纤维化作用^[10,11]。丹参辛、苦、温,具活血化淤、清热宁神作用,其有效成分包括丹参酮、丹参素等,现代药理研究显示丹参具有调节机体免疫功能、抗肿瘤、诱导肿瘤细胞凋亡、促进微循环、抑制微动脉收缩等作用^[12]。虎杖苦寒,清热化湿解毒,其有效成分为白藜芦醇、大黄素,广泛用于抗病毒,抗肿瘤及慢性肝病的治疗中^[13]。鳖甲辛咸,滋阴软坚散结,多家报道其在抑制肝纤维增生,改善肝功能方面有治疗作用^[14]。本课题组在前期研究中发现,参枝颗粒不但能防治实验性大鼠肝纤维化,还能改善肝脏微循环,抑制HSC活化增殖,促进HSC凋亡,抑制HSC细胞内外的胶原生成率及TGF- β 1 mRNA的表达^[15]。

HSC在肝纤维化过程中发挥了关键性作用,在致病因子刺激下,HSC被激活,转化为肌纤维样细胞,并高表达 α -SMA,继而使肝脏ECM生成增加而降解减少,最终导致肝脏胶原沉积与纤维化^[16]。随着肝纤维化细胞分子生物学机制的进一步明确,以HSC为靶标的治疗措施逐渐成为抗肝纤维化的重要途径,如抑制HSC活化和增殖,调节基质合成和降解等^[17]。因此 α -SMA的表达已被认为是HSC激活的显著特征之一,成为肝纤维化的一个重要的评价指标。

本实验结果表明,在参枝颗粒中剂量组作用24 h后,HSC细胞中 α -SMA mRNA水平明显降低($P<0.01$)。这说明该药可明显抑制HSC α -SMA基因和 α -SMA蛋白的表达,提示参枝颗粒抗肝纤维化的机制可能与其抑制HSC的活化有关:一方面,直接抑制HSC的增殖,减少HSC细胞数量,进而减少细胞外基质的形成;另一方面,通过抑制HSC的活化,包括降低 α -SMA的分泌量及表达水平、抑制活化HSC收缩迁移,从而降低肝脏的纤维化程度。因此,根据以上结果,说明 α -SMA抗肝纤维化作用机制之一是从mRNA水平和蛋白水平抑制 α -SMA表达,抑制HSC增殖和迁移,从而发挥抗肝纤维化作用。

4 参考文献

- Diao Y, Zhao XF, Lin JS, Wang QZ, Xu RA. Protec-

tion of the liver against CCl₄-induced injury by intramuscular electrotransfer of a kallistatin-encoding plasmid. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 111-117 [PMID: 21218091 DOI: 10.3748/wjg.v17.i1.111]

- Sato M, Suzuki S, Senoo H. Hepatic stellate cells: unique characteristics in cell biology and phenotype. *Cell Struct Funct* 2003; 28: 105-112 [PMID: 12808230 DOI: 10.1247/csf.28.105]
- Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev* 2008; 88: 125-172 [PMID: 18195085 DOI: 10.1152/physrev.00013.2007]
- De Minicis S, Seki E, Uchinami H, Kluwe J, Zhang Y, Brenner DA, Schwabe RF. Gene expression profiles during hepatic stellate cell activation in culture and in vivo. *Gastroenterology* 2007; 132: 1937-1946 [PMID: 17484886 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.02.033]
- 杨鹤梅, 李素婷, 梅立新, 马春虎. 黄芩茎叶总黄酮对纤维化大鼠肝星形细胞活化的影响. *中国中医基础医学杂志* 2006; 12: 42-44
- Failli P, DeFRANCO RM, Caligiuri A, Gentilini A, Romanelli RG, Marra F, Batignani G, Guerra CT, Laffi G, Gentilini P, Pinzani M. Nitrovasodilators inhibit platelet-derived growth factor-induced proliferation and migration of activated human hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000; 119: 479-492 [PMID: 10930383 DOI: 10.1053/gast.2000.9354]
- 陈超. 吴门医派络病学说在慢性肝病中的应用. *上海中医药杂志* 2010; 44: 31-32
- Chor SY, Hui AY, To KF, Chan KK, Go YY, Chan HL, Leung WK, Sung JJ. Anti-proliferative and pro-apoptotic effects of herbal medicine on hepatic stellate cell. *J Ethnopharmacol* 2005; 100: 180-186 [PMID: 15950418 DOI: 10.1016/j.jep.2005.02.036]
- Luk JM, Wang X, Liu P, Wong KF, Chan KL, Tong Y, Hui CK, Lau GK, Fan ST. Traditional Chinese herbal medicines for treatment of liver fibrosis and cancer: from laboratory discovery to clinical evaluation. *Liver Int* 2007; 27: 879-890 [PMID: 17696925 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2007.01527.x]
- Stickel F, Schuppan D. Herbal medicine in the treatment of liver diseases. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 293-304 [PMID: 17331820 DOI: 10.1016/j.dld.2006.11.004]
- Lin YL, Wu CF, Huang YT. Effects of rhubarb on migration of rat hepatic stellate cells. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 453-461 [PMID: 19175832 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05573.x]
- 刘兆凤, 胡金芳, 马洁, 刘静, 王晶晶, 申秀萍. 丹参滴丸对CCl₄诱导的大鼠肝纤维化的影响及其作用机制. *中草药* 2012; 43: 1991-1996
- 兰天, 勾红菊, 吴腾, 吴平香, 王丽京. 虎杖苷抑制肝星状细胞活化研究. *亚太传统医药* 2013; 9: 39-40
- 高建蓉, 陶君, 张赤志, 刘焱文, 邵志华, 蔡卫民, 许汉林, 吴和珍, 陈进文, 胡祖良, 姚航平, 何再安, 张洪球, 邓志凤. 鳖甲防治肝纤维化实验研究. *中华中医药学刊* 2008; 26: 2462-2471
- 吕文亮, 周燕萍, 刘林. 中药参枝颗粒抑制PDGF诱导的肝星状细胞MEK-1、c-fos表达. *中国中西医结合脾胃杂志* 2005; 12: 347-350
- Parekkadan B, van Poll D, Megeed Z, Kobayashi N, Tilles AW, Berthiaume F, Yarmush ML. Immunomodulation of activated hepatic stellate cells by mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 363: 247-252 [PMID: 17869217 DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.05.150]
- Yang C, Zeisberg M, Mosterman B, Sudhakar A, Yerramalla U, Holthaus K, Xu L, Eng F, Afdhal N, Kal-

Iuri R. Liver fibrosis: insights into migration of hepatic stellate cells in response to extracellular matrix and

growth factors. *Gastroenterology* 2003; 124: 147-159 [PMID: 12512039 DOI: 10.1053/gast.2003.50012]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静

■同行评价

本文创新性较好, 对于治疗肝纤维化具有一定的临床应用价值.



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》于 2012-12-26 获得 RCCSE 中国权威学术期刊 (A+) 称号

本刊讯 《世界华人消化杂志》在第三届中国学术期刊评价中被武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)评为“RCCSE中国权威学术期刊(A+)”。本次共有6 448种中文学术期刊参与评价, 计算出各刊的最终得分, 并将期刊最终得分按照从高到低依次排列, 按照期刊在学科领域中的得分划分到A+、A、A-、B+、B、C级6个排名等级范围. 其中A+(权威期刊)取前5%; A(核心期刊)取前5%-20%; A-(扩展核心期刊)取前20%-30%; B+(准核心期刊)取前30%-50%; B(一般期刊)取前50%-80%; C(较差期刊)为80%-100%.