

四逆散加味对肝纤维化大鼠肝组织中 TGF- β_1 及其受体基因和蛋白表达的影响

王剑锋¹, 王付^{2*}, 苗小玲², 尚立芝²

(1. 南京中医药大学基础医学院, 南京 210023; 2. 河南中医学院基础医学院, 郑州 450008)

[摘要] 目的:探讨四逆散加味治疗肝纤维化的疗效及其作用机制。方法:将 80 只 Wister 大鼠随机分为正常组,模型组,四逆散组(4.0 g·kg⁻¹),四逆散加味高、中、低剂量组(依次为 14,7,3.5 g·kg⁻¹),四逆散加味预防组(7 g·kg⁻¹),秋水仙碱组(0.2 mg·kg⁻¹),除正常组外,其余各组均采用猪血清 ip 诱发肝纤维化每周 2 次,每次 0.5 mL/只,连续 10 周。采用反转录-聚合酶反应(RT-PCR)和链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连接法(S-P)检测肝组织转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)及其受体基因和蛋白表达。结果:与正常组比较,模型组大鼠肝组织中 TGF- β_1 及其受体基因和蛋白大量表达($P < 0.01$);经四逆散加味治疗后与模型组比较,大鼠肝组织中 TGF- β_1 及其受体基因和蛋白表达量显著下调($P < 0.01$);与秋水仙碱组比较,四逆散加味中剂量组、四逆散加味预防组 TGF- β_1 及其受体基因和蛋白表达下调更为显著($P < 0.01$)。结论:四逆散加味治疗肝纤维化的可能作用机制是通过减少肝组织中 TGF- β_1 的产生及下调转化生长因子受体(TGFR)表达而减少肝星状细胞活化,减少肝组织中细胞外基质(ECM)的生成,而起到抗肝纤维化和保护肝细胞损伤的作用。

[关键词] 四逆散加味;肝纤维化;转化生长因子

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)20-0176-05

[收稿日期] 20130530(012)

[基金项目] 河南省科学技术厅科技攻关项目(0424420047);郑州市科技领军人才项目(112PLJRC360)

[第一作者] 王剑锋,博士,讲师,从事方剂配伍规律与临床疗效相关性研究, E-mail:jf@hactcm.edu.cn

[通讯作者] *王付,教授,从事经方配伍及临床应用研究, E-mail:wfwf2088@yahoo.cn

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:化学工业出版社, 2010:241.
- [2] 田友清,丁平. 香附挥发油的研究进展及其开发前景[J]. 中国药业,2010,19(3):1.
- [3] 田友清,丁平. 香附油滴丸的制备工艺研究[J]. 内蒙古中医药,2009,28(22):26.
- [4] 邓琪,黄美景,郭丽冰,等. 三丫苦抗炎镇痛作用及机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(4):135.
- [5] 林国彪,苏姜羽,杨秀芬,等. 桂郁金提取物的抗炎镇痛作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(16):181.
- [6] Whittle B A. The use of changes in capillary permeability in mice to distinguish between narcotic and nonnarcotic analgesics [J]. Br J Pharmacol Chemother, 1964,22(2):246.
- [7] 曹亮,李娜,雅琼,等. 胆木叶提取部位群的抗炎镇痛作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011,17(24):134.
- [8] 田友清,尚靖,何婷,等. 基于中药血清化学及血清药理学方法探讨香青兰保护心肌细胞缺氧/复氧损伤物质基础[J]. 中国中药杂志,2012,37(5):620.
- [9] Mannix L K. Menstrual-related pain conditions: dysmenorrhea and migraine [J]. J Womens Health (Larchmt), 2008,17(5):879.
- [10] 郑雪凌. 痛经研究进展[J]. 食品与药品,2008,8(10A):62.
- [11] 刘弘,赵红,王清. 以非甾体类消炎药为对照的口服中药治疗原发性痛经的系统评价[J]. 中国中医急症, 2008,17(12):95.
- [12] 黄华,孙玉华,林红洲,等. 雪莲花口服液的活血镇痛和抗炎作用研究[J]. 中药药理与临床,2002,18(1):14.
- [13] 周秋仁,郑小清. 痛经舒胶囊抗炎镇痛的实验研究[J]. 国际医药卫生导报, 2005, 11(10):99.
- [14] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京:人民卫生出版社,1993:1068.
- [15] 刘国卿,王秋娟,谢卓丘. 香附挥发油药理研究[J]. 中国药科大学学报,1989,20(1):48.
- [16] 陈运,赵韵宇,王晓轶,等. 鲜香附挥发油镇痛活性及其 GC-MS 分析[J]. 中药材,2011, 34(8):1225.
- [17] 邓远辉,刘瑜彬,罗淑文,等. α -香附酮的分离及其解热镇痛作用研究[J]. 中药新药与临床药理,2012,23(6):28.

[责任编辑 聂淑琴]

[doi] 10.11653/syfy2013200176

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20130808.1525.008.html>

[网络出版时间] 2013-08-08 15:25

Effect of SiniSan Jiawei on TGF- β_1 and its Receptor Gene and Protein Expression in Liver Tissue of Rats with Hepatic Fibrosis

WANG Jian-feng¹, WANG Fu^{2*}, MIAO Xiao-ling², SHANG Li-zhi²

(1. School of Basic Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China;

2. School of Basic Medicine, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the curative effect and action mechanism of Sinisan Jiawei flavored in treatment of hepatic fibrosis. **Method:** Eighty Wistar rats were randomly divided into eight groups: normal group; model group; Sinisan group (4.0 g·kg⁻¹); high dose group, mediate dose group and low dose group (14, 7, 3.5 g·kg⁻¹) and prevention group (7 g·kg⁻¹) of supplemental Sinisan; colchicine group (0.2 mg·kg⁻¹). Except the normal groups, all the other groups were given pig serum to induce liver fibrosis twice a week, 0.5 mL/per rat for 10 weeks. By RT-PCR and immunohistochemical S-P method were used to monitor liver tissue transforming growth factor β_1 (TGF- β_1) and its receptor gene and protein expression. **Result:** After treatment of Sinisan Jiawei flavored the rats liver tissue TGF beta 1 and its receptor gene and protein expression significantly lower ($P < 0.01$) compared with the model group compared. Compared with colchicine group, the TGF- β_1 and its receptor gene and protein expression lowered more significantly ($P < 0.01$). **Conclusion:** The action mechanism of Sinisan Jiawei flavored in treatment of hepatic fibrosis may reduce liver tissue TGF- β_1 and TGF β_1 expression.

[Key words] Sini San Jiawei; hepatic fibrosis; TGF- β_1

肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)是肝脏对各种原因所致慢性肝损伤的一种持续的损伤修复反应^[1-2],现代医学认为,肝纤维化是可以抑制甚至逆转的^[3]。我们前期实验研究结果显示^[4]:四逆散加味能显著提高肝纤维化患者和动物模型的肝功能、降低肝纤维化指标、改善肝组织结构,但其具体作用机制不明。鉴于转化生长因子 β_1 (transforming growth factor beta1, TGF- β_1) 是肝损伤后促进肝全面纤维化的一个关键细胞因子^[4]。本研究用猪血清建立免疫损伤性肝纤维化大鼠模型,用四逆散加味方干预,通过观察四逆散加味方对肝组织中 TGF- β_1 及其受体 mRNA 和蛋白表达影响,来探索四逆散加味对肝纤维化的防治作用及其疗效机制。

1 材料

1.1 动物 清洁级 Wistar 大鼠 80 只,雌雄各半,体重(300 ± 20) g,由郑州大学河南医学院实验动物中心提供[合格证号 SCXK(豫)2010-0002]。清洁级动物实验室(河南中医学院动物实验中心)饲养。

1.2 药物 四逆散加味药物组成:柴胡 10 g,枳实 10

g,白芍 10 g,炙甘草 10 g,人参 10 g,白术 10 g,茯苓 10 g,鳖甲 10 g,穿山甲 5 g;四逆散组成:柴胡 10 g,枳实 10 g,白芍 10 g,炙甘草 10 g。上述中药均购自河南中医学院三附院,并经中药教研室鉴定。一煎加冷水浸泡 0.5 h,煎药壶加热,水沸后以小火煎 30 min,过滤;第二煎同一煎,合并 2 次滤液并浓缩为含生药 3.75 g·mL⁻¹ 的药液,4 ℃ 冰箱保存备用。

1.3 试剂 猪血清(郑州益康生物工程有限公司,批号 0404060,分装置低温冰箱备用);山羊抗大鼠多克隆抗体一抗浓缩型(北京博奥森生物技术有限公司,批号 120513);秋水仙碱(西双版纳药业有限责任公司,批号 110727);TRNzol 总 RNA 提取试剂盒(购自天根生物有限公司,批号 R6934-01);PCR 扩增 KIT, DNA MARKER(大连 TAKARA 宝生物公司,批号 TQ2601-01);BCA 总蛋白提取试剂盒(北京鼎国生物技术责任有限公司,批号 WB0411);羊抗大鼠 SMAD3/SMAD7 抗体、二抗为 HRP 兔抗羊多克隆抗体(购自美国 SANTA CRUZ 公司,批号 HY-0566R);羊抗大鼠 TGF- β_1 及其受体抗体、生物

素标记兔抗羊 IgG (购自武汉博士德公司,批号 KT015); 反转录引物及引物的合成,由上海 Invitrogen 公司合成提供。

1.4 仪器 大龙 Dragonlab 3 L 旭旭煎药壶(宜兴市紫云商贸有限公司), CX40 生物显微镜(日本奥林巴斯公司), zf-258 型全自动凝胶成像分析系统(上海嘉鹏科技有限公司)。

2 方法

2.1 动物分组 将 80 只 Wistar 大鼠随机分为 8 组:正常组,模型组,四逆散组($4.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),四逆散加味高、中、低剂量组(依次为 $14, 7, 3.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),四逆散加味预防组($7 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),秋水仙碱组($0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$),给药剂量按照人和大鼠体型系数折算。每组 10 只。

2.2 模型制备与给药 参考文献[5]实验用猪血清诱导免疫损伤性大鼠肝纤维化模型,除正常组外,其余各组 ip 未灭活猪血清,每周 2 次,每次 0.5 mL /只,连续 10 周,5 周后即可形成肝纤维化大鼠模型。四逆散加味预防组(给药剂量为 $7 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)于造模期间同时给药,每天下午 6:00 灌胃 1 次,连续 10 周。各治疗组于造模第 6 周给药,每天下午 6:00 灌胃 1 次。模型组给予等量的生理盐水灌胃,至第 10 周结束。

2.3 取材 将大鼠乙醚麻醉后仰卧位于手术台上,打开腹腔,暴露肝脏,钳夹入肝和出肝血管,取下肝脏,在无菌生理盐水中轻轻漂洗,将血液漂洗干净后,将肝组织放入事先配置好的 10% 甲醛中固定,浸泡 4 h 后换新鲜 4% 甲醛中固定,用于检测肝组织中 $\text{TGF-}\beta_1$ 及其受体蛋白定位表达。

2.4 肝组织中 $\text{TGF-}\beta_1$ 及其受体蛋白表达 采用免疫组化 S-P 法检测,具体操作步骤如下:肝组织经石蜡包埋、切片、二甲苯脱蜡、乙醇水化;PBS 液洗 5 min;共 3 次;3% H_2O_2 室温孵育 30 min;PBS 液洗 3 次,5 min/次;加抗 $\text{TGF-}\beta_1$, TGFR 抗体,湿盒内置 37°C 孵箱内 2 h;PBS 液洗 3 次,5 min/次;加二抗, 37°C 孵箱内置 1 h;PBS 液洗 3 次,5 min/次;DAB 显色 10 min;流水终止反应 3 min;苏木素复染 3 min;流水洗 1 min;1% 盐酸乙醇分化;流水蓝化 10 min;梯度乙醇脱水 5 min;中性树胶封片。检测 $\text{TGF-}\beta_1$, TGFR 蛋白表达的半定量方法:用彩色病理图文报告分析系统在低倍镜($40\times$)下计算每视野棕黄色阳性面积占视野总面积比。

2.5 各组大鼠肝组织中 $\text{TGF-}\beta_1$ 及其受体 mRNA 表达的检测 采用 RT-PCR 法,操作步骤如下:肝组

织总 RNA 的提取按 Trizol 试剂盒操作说明进行: $\text{TGF-}\beta_1$, TGFR 的引物序列:大鼠 $\text{TGF-}\beta_1$ 扩增引物序列:上游引物: $5'-\text{TGAGTGGCTGTCTTTT-GACG-}3'$,下游引物: $5'-\text{ACTTCCAACCCAGGTCC TTC-}3'$,扩增片段为 350 bp; β -actin 内参扩增引物序列:上游: $5'-\text{CCTTCCTGGGCATGGAGTCCTG-}3'$,下游: $5'-\text{GGAGCAATGATCTTCATCTTC-}3'$,扩增片段为 205 bp; TGFR 扩增引物序列如下:上游引物 $5'-\text{ATCCCTCACTAGATCGCCCT-}3'$,下游引物 $5'-\text{ATGTGAAGATGGGCAAGACC-}3'$,扩增片段为 428 bp; β -actin 内参扩增引物序列:上游引物 $5'-\text{AGCCATGTACGTAGCCATCC-}3'$,下游引物 $5'-\text{CTCTCAGCTGTGGTGGTGAA-}3'$,扩增片段为 228 bp。反应分两步进行,取总 RNA 5 μg ,在 M-MLV 逆转录酶作用下逆转录为 cDNA,以此为模板,按以下条件进行 PCR 反应,扩增条件为: 94°C 3 min; 94°C 30 s; 58°C 30 s; 72°C 45 s; 共 30 cycles; 72°C 10 min。取 5 μL 扩增产物与上样缓冲液混合后加入琼脂糖凝胶的加样孔中,进行电泳。电泳条件为 2% 琼脂糖凝胶,电压 4 ~ 10 V/cm。用 D-140 图像记录分析系统进行分析,目的基因 $\text{TGF-}\beta_1$, TGFR mRNA 的表达量以 $\text{TGF-}\beta_1$, TGFR 的 DNA 条带和 β -actin 的 DNA 条带灰度值比值计算。

2.6 统计方法 数值变量采用进行统计描述,其组间均数差异的比较采用单因素方差分析,以 SPSS 16.0 软件包进行统计, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 大鼠一般情况 模型对照组大鼠疲软、不喜活动、饮食减少、皮毛杂乱、便溏、明显消瘦、舌质紫暗、3 只出现腹水;秋水仙碱组精神状态及活动情况一般,有 1 只大鼠出现腹水;四逆散加味高、中、低剂量组精神状态相对较好,皮毛有光泽,无腹水。肝脏质地:模型对照组肝脏颜色灰暗,质硬,肿胀,呈颗粒状,各治疗组情况较好,肝脏质地较软,边缘规则,颜色较前红润,无颗粒状改变。实验结束时,模型组体重下降或略有增加,死亡 1 只。四逆散加味高、中、低剂量组、四逆散加味预防组、秋水仙碱组大鼠体重增加,中剂量组死亡 2 只,高剂量组死亡 1 只,秋水仙碱组死亡 2 只,四逆散加味预防组死亡 1 只。

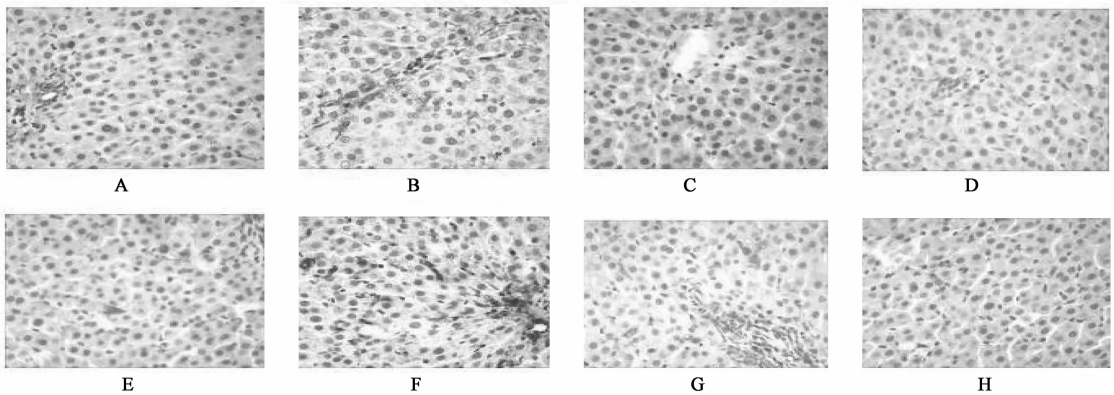
3.2 肝组织中 $\text{TGF-}\beta_1$, TGFR 及其受体蛋白定位表达 免疫组化 S-P 法结果显示, $\text{TGF-}\beta_1$, TGFR 阳性细胞主要表达于肝小叶中央静脉及肝窦周围 Kupffer 细胞浆。其中模型组可见广泛和弥漫表达;各治疗组可见 $\text{TGF-}\beta_1$, TGFR 阳性细胞少量或局部

表达;与模型组比较,四逆散加味中、高剂量组、秋水仙碱组、四逆散加味预防组 TGF-β₁,TGFR 阳性细胞表达明显减少($P < 0.01$)。见表 1,图 1~2。

表 1 各组大鼠肝组织中 TGF-β₁,TGFR 蛋白表达阳性细胞总面积比($\bar{x} \pm s$)

分组	n	剂量/g·kg ⁻¹	TGF-β ₁ /A	TGFR/%
正常	10	-	90.74 ± 1.38 ^{2,3)}	72.85 ± 1.31 ²⁾
模型	9	-	111.75 ± 1.56 ^{1,3)}	93.38 ± 1.42 ^{1,3)}
四逆散加味	10	3.5	109.17 ± 0.66 ^{2,3)}	92.09 ± 1.33 ³⁾
	8	7	94.54 ± 1.15 ^{2,3)}	76.34 ± 0.87 ^{2,3)}
	9	14	99.78 ± 0.82 ^{2,3)}	82.19 ± 0.77 ^{2,3)}
秋水仙碱	8	2 × 10 ⁻⁴	104.15 ± 1.19 ²⁾	87.17 ± 1.29 ²⁾
四逆散加味预防	9	7	92.93 ± 1.45 ^{2,3)}	76.92 ± 1.64 ^{2,3)}
四逆散	10	4.0	110.32 ± 1.17 ³⁾	91.40 ± 1.20 ^{2,3)}

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.01$;与秋水仙碱组比较³⁾ $P < 0.01$ (表 2 同)。



A. 正常组;B. 模型组;C. 四逆散加味 3.5 g·kg⁻¹;D. 四逆散加味 7 g·kg⁻¹组;E. 四逆散加味 14 g·kg⁻¹组;
F. 秋水仙碱 2 × 10⁻⁴ g·kg⁻¹组;G. 四逆散加味预防 7 g·kg⁻¹组;H. 四逆散 4.0 g·kg⁻¹组(图 2 同)

图 1 四逆散加味对肝纤维化大鼠肝组织中 TGF-β₁ 蛋白表达的影响(免疫组化, ×40)

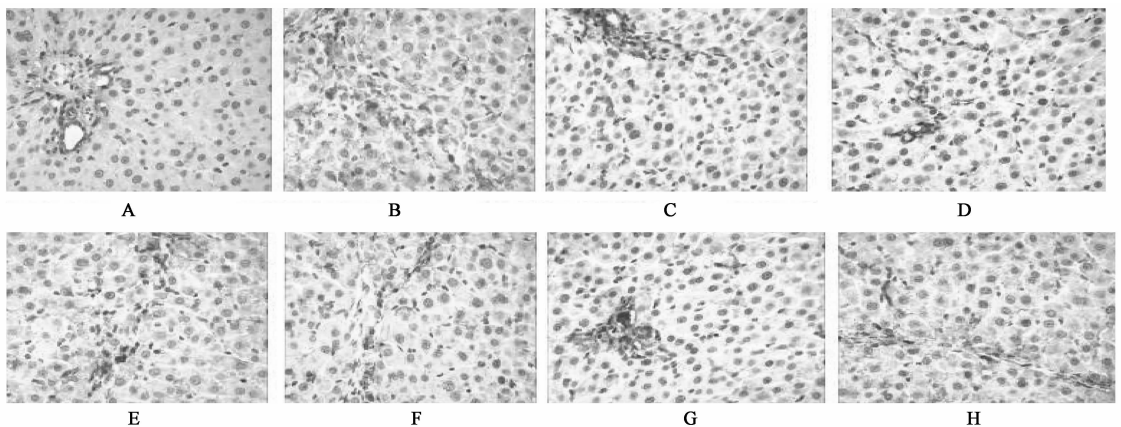


图 2 四逆散加味对肝纤维化大鼠肝组织中 TGFR 蛋白表达的影响(免疫组化, ×40)

3.3 肝组织中 TGF-β₁ mRNA, TGFRmRNA 的表达

RT-PCR 结果显示,与正常组比较模型组大鼠肝组织中 TGF-β₁,TGFR mRNA 大量表达($P < 0.01$);经四逆散加味治疗后与模型组比较,大鼠肝组织中 TGF-β₁,TGFR mRNA 表达量显著下调($P < 0.01$);

与秋水仙碱组比较,四逆散加味中剂量组、四逆散加味预防组下调更为显著($P < 0.01$)。见表 2。

4 讨论

肝纤维化是对各种原因所致的慢性肝损伤的一种修复反应,以细胞外基质(ECM)的合成大于降

表 2 四逆散加味对肝纤维化大鼠肝组织中 TGF- β_1 , TGFR mRNA 的相对表达量的影响 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	剂量/g·kg ⁻¹	TGF- β_1 / β -actin	TGFR/ β -actin
正常	10	-	0.70 ± 0.07 ^{2, 3)}	0.28 ± 0.04 ^{2, 3)}
模型	9	-	1.45 ± 0.06 ^{1, 3)}	1.03 ± 0.06 ^{1, 3)}
四逆散加味	10	3.5	1.33 ± 0.07 ^{1, 2)}	0.91 ± 0.05 ^{1, 2)}
	8	7	1.02 ± 0.04 ^{1, 2, 3)}	0.60 ± 0.04 ^{1, 2, 3)}
	9	14	1.08 ± 0.04 ^{1, 2, 3)}	0.66 ± 0.03 ^{1, 2, 3)}
秋水仙碱	8	2 × 10 ⁻⁴	1.29 ± 0.04 ^{1, 2)}	0.87 ± 0.04 ^{1, 2)}
四逆散加味预防	9	7	0.88 ± 0.04 ^{1, 2, 3)}	0.46 ± 0.04 ^{1, 2, 3)}
四逆散	10	4.0	1.38 ± 0.05 ^{1, 2, 3)}	0.96 ± 0.05 ^{1, 2, 3)}

注:与正常组比较¹⁾P < 0.01;与模型组比较²⁾P < 0.01;与秋水仙碱组比较³⁾P < 0.01。

解,导致 ECM 的过度沉积为病理特征。在肝纤维化进程中,多种细胞因子及多条细胞信号通路参与了这一病变过程。细胞因子在肝纤维化发展过程中起着不可缺少的重要作用,最为重要的细胞因子有 TGF- β_1 , PDGF, TNF- α 等^[6]。其中 TGF- β_1 是一类调节细胞生长和分化的多肽,是目前公认的最强的致肝纤维化的细胞因子之一^[7-8]。TGF- β_1 作用广泛,可以通过对 HSC、肝实质细胞、肝窦内皮细胞等细胞,与纤维化有关的其他生长因子以及调节基质代谢的各种酶学施加广泛影响而导致肝纤维化作用^[9]。

TGF- β 受体(T β R)是 TGF- β 在细胞膜表面高亲和力和结合蛋白,依照电泳迁移率鉴定并命名了 3 种 T β R 的亚型:T β RI, T β RII, T β RIII。起信号转导作用的是 I 型和 II 型受体。一般认为 T β RI 决定了 TGF- β 反应特异性,这也决定了它的多种生物功能。与 T β RI 相反,因 T β RII 能单独结合 TGF- β ,且在异种复合体中与 T β RI 相互作用时,T β RII 常是配体结合特异性的主要决定者^[8-10]。TGF- β_1 的作用发挥,需要依赖细胞内信号转导分子 Smads 的表达,TGF- β_1 与 T β R 结合后导致下游 Smads 的变化而发挥作用。

四逆散加味方药由四逆散(柴胡、枳实、白芍、炙甘草)加人参、白术、茯苓、鳖甲、穿山甲而成。方药功效疏肝理气,健脾益气,软坚散结。本方依据“气行则血行,气滞则血瘀”,“正气存内,邪不可干”等理论,在肝纤维化治疗方面主要体现“活血化瘀、疏肝解郁”的功效。本次实验结果表明,TGF β_1 、TGFR 阳性细胞主要表达于肝小叶中央静脉及肝窦周围 Kupffer 细胞浆,汇管区的纤维组织亦有 TGF β_1 阳性细胞表达;其中模型组大鼠组肝组织中 TGF β_1 、TGFRmRNA 和蛋白大量表达(P < 0.01);经四逆散

加味方治疗后大鼠组肝组织中 TGF β_1 、TGFRmRNA 和蛋白表达量显著下调(P < 0.01);与秋水仙碱组比较,四逆散加味中剂量组、四逆散加味预防组下调更为显著(P < 0.01)。四逆散加味方抗肝纤维化的机制可能通过多种途径,减少 TGF- β_1 产生及 TGFR 表达以减少肝星状细胞活化,减少 ECM 的生成,而起到抗肝纤维化和保护肝细胞损伤的作用。

[参考文献]

[1] 党双锁,李亚萍. TGF β_1 在肝纤维化研究中的新进展[J]. 世界华人消化杂志,2010,18(16):1631.

[2] 欧阳雁,陈凤丽,狄鹏超. TGF β_1 与肝纤维化关系的研究[J]. 现代检验医学杂志,2008,23(3):104.

[3] 宋仕玲,龚作炯,张全荣. TGF β_1 及 Smad 与肝纤维化[J]. 国外医学:消化系疾病分册,2003,23(4):206.

[4] 尚立芝,王付,苗小玲,等. 四逆散加味抗大鼠肝纤维化作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(8):194.

[5] 都广礼,刘平,王磊,等. 猪血清肝纤维化大鼠肝组织基质金属蛋白-9/13 和基质金属蛋白酶组织抑制因子-1/2 表达的动态变化及下瘀血汤对其影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(11):48.

[6] 徐新保,冷希圣,杨晓,等. 阻断 TGF β_1 信号传导在减缓四氯化碳/乙醇诱导的小鼠肝细胞癌发展中的作用[J]. 中华医学杂志,2004,84(13):1122.

[7] 汪玲,胡国龄,谭德明,等. TGF β_1 I 型受体部分基因表达质粒对实验性大鼠肝纤维化的影响[J]. 中华传染病杂志,2002,20(3):168.

[8] 王连升. TGF β_1 激活与肝纤维化[J]. 国外医学:消化系疾病分册,2003,23(4):222.

[9] 阮艺华,刘海林. Sma7 与肝纤维化[J]. 国际消化病杂志,2007,27(3):208.

[10] 王华,魏伟. 肝纤维化与细胞因子的关系[J]. 中国药理学通报,2002,18(2):132.

[责任编辑 聂淑琴]