

五田保肝液对酒精性肝纤维化大鼠肝脏过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 表达的影响

苏金玲¹, 毕业东², 于建江², 姜希娟¹, 宋星星¹, 范英昌^{1*}

(1. 天津中医药大学病理教研室, 天津 300193; 2. 天津市汉沽区中医医院, 天津 300480)

[摘要] 目的: 探讨五田保肝液对大鼠酒精性肝纤维化的干预作用及对酒精性肝纤维化大鼠肝脏过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 表达的影响。方法: 将 100 只 Wistar 大鼠随机分成 6 组: 正常组 10 只、模型组、五田保肝液低、中、高剂量组、易善复组各 18 只, 采用白酒辅以吡啶、玉米油的混合食料 ig 的方法建立大鼠酒精性肝纤维化模型, 12 周末处死大鼠, HE 染色观察肝组织形态学改变; Masson 染色观察肝纤维化情况; 酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测大鼠血清层粘连蛋白 (LN), III 型前胶原 (P III P) 的水平变化; 免疫组化法检测大鼠肝组织 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 蛋白的表达; 实时定量 RT-PCR 法检测肝组织 PPAR γ mRNA 的表达。结果: 与模型组相比, 五田保肝液和易善复可减轻大鼠肝脏胶原纤维的增生, 减少 α -SMA 蛋白的表达, 使大鼠血清 LN 和 P III P 水平下降, 肝组织 PPAR γ mRNA 的表达升高, 且以五田保肝液中、高剂量效果更显著。PPAR γ mRNA 的表达与 α -SMA 蛋白表达呈负相关。结论: 五田保肝液对酒精性肝纤维化大鼠肝组织 PPAR γ 表达具有促进作用, 这可能是五田保肝液抑制大鼠酒精性肝纤维化发生发展的机制之一。

[关键词] 五田保肝液; 酒精性肝纤维化; 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2010)11-0139-05

Effects of Wutian Baogan Ye on Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ Expression for Alcohol Hepatic Fibrosis in Rats

SU Jin-ling¹, BI Ye-dong², YU Jian-jiang², JIANG Xi-juan¹,
SONG Xing-xing¹, FAN Ying-chang^{1*}

(1. Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;

2. Tianjin Hangu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300480, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate effects of Wutian Baogan Ye on alcohol hepatic fibrosis in rats. **Method:** One hundred Wistar rats were divided randomly into six groups: a normal group (10), a model control group (18), Wutian Baogan Ye low dose group (18), middle dose group (18), high dose group (18), and Yishanfu group (18). Rat model of alcohol hepatic fibrosis was induced by perfusing stomach with the mixture of alcohol, pyrazol and corn oil. After 12 weeks intervention, the indexes of hepatic fiborsis and expression of α -SMA, PPAR γ mRNA in liver tissue were investigated for rats in different groups. **Result:** Compared with model rats, Wutian Baogan Ye (especially the middle and the high dose) and Yishanfu could suppress the development of fibrosis, the levels of P III P, LN in serum and the expression of α -SMA, and increase the expression of PPAR- γ mRNA. The expression of α -SMA and PPAR γ was negatively correlated. **Conclusion:** Wutian Baogan Ye has an active effect on inhibition of alcohol hepatic fibrosis in rats, with a possible mechanism of promoting the expression of PPAR γ .

[Key words] Wutian Baogan Ye; alcohol hepatic fibrosis; peroxisome proliferator-activated receptor γ

[收稿日期] 20100205(001)

[基金项目] 天津市汉沽区科技计划项目 (HK2008FA017)

[通讯作者] * 范英昌, Tel: 022-23051259, E-mail: iamcloud@yahoo.cn

长期大量饮酒,会导致酒精性肝纤维化(Alcoholic hepatic fibrosis, AHF)的发生,由于此病理过程尚可逆转,因此对其有效治疗是阻断或延缓酒精性肝硬化这一不可逆病理过程发生发展的关键^[1]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (Peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR γ)属于核受体超家族中过氧化物酶体增殖物激活受体家族成员,为配体依赖性转录因子^[2]。最近发现 PPAR γ 可调控某些组织器官的纤维化过程。本实验通过检测 AHF 大鼠肝组织 PPAR γ mRNA 的表达,探讨有确切防治酒精性肝病疗效“五田保肝液”(专利号 CN02158170.3)对大鼠 AHF 的治疗效果及对 PPAR γ 表达的影响,从而进一步揭示 AHF 的发病机制。

1 材料

1.1 动物 Wistar 雄性大鼠 100 只,中国医学科学院实验动物研究所提供(许可证号 SCXK9(京)2005-0013),体重 200g 左右。

1.2 试剂 五田保肝液:由深圳市三九现代中药有限公司提供(由田基黄、垂盆草、败酱草、丹参、五味子、山楂、草决明、泽泻、柴胡、生甘草水煎煮,浓缩、干燥、制成单味中药配方颗粒,以质量按 6:6:4:4:3:3:3:2:2:1 的比例配成水溶液;质量标准 GAP);易善复(多烯磷脂酰胆碱胶囊):赛诺菲安万特(北京)制药有限公司生产;62 度牛栏山二锅头:由北京顺鑫农业股份有限公司生产;吡啶:购自上海晶纯试剂有限公司;Masson 三色染色试剂盒:购于福州迈新生物技术开发有限公司;小鼠抗大鼠 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)单克隆抗体购于武汉博士德公司;P III P, LN 酶联免疫吸附试剂盒购自美国 RB 公司;RNA 提取试剂盒 RNA-Solv Reagent 购自 Omega 公司;SYBR PrimeScript TM RT-PCR Kit 试剂盒购自 TaKaRa 公司。

2 方法

2.1 分组和模型制备 大鼠适应性饲养 1 周,分为正常组(N 组)10 只、模型组(M 组)、五田保肝液低剂量组(W I 组)、中剂量组(W II 组)、高剂量组(W III 组)、易善复组(Y 组)各 18 只。M 组、W I 组、W II 组、W III 组、Y 组大鼠均以 62 度牛栏山二锅头酒($10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)、玉米油($2 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)、吡啶($25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)混合物 ig, 2 次/d,早晚各 1 次。W I 组、W II 组、W III 组大鼠于 2 次 ig 之间分别给予 0.51, 1.02(成人等剂量), $2.04 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的

五田保肝液 ig; Y 组和 M 组大鼠于早晚 2 次 ig 之间分别给予相当于成人等剂量的易善复($0.12 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)水溶液和相应剂量的生理盐水 ig, N 组则每日 3 次以生理盐水 ig。各组大鼠实验期间均予全价营养颗粒饲料喂养,自由进食饮水。造模时间为 12 周。

2.2 取材 于第 12 周末,所有大鼠禁食 12 h,乙醚麻醉后,内眦静脉取血,留取血清备用。颈椎脱臼处死大鼠后迅速剖腹取出肝脏,冰生理盐水冲洗,然后取肝右叶部分组织置于冻存管后迅速投入液氮中冷冻保存,以备检测分子生物学指标之用,取肝左叶部分组织投入 10% 中性福尔马林溶液固定,切片,以备检测肝组织形态学指标。

2.3 指标观察和检测

2.3.1 HE 染色 观察肝组织形态学改变。

2.3.2 Masson 染色 观察肝组织纤维化的情况,按照试剂盒说明书严格操作。胶原纤维面积百分比的测定方法:每张切片选取四周及中央 5 个区域,均选取该区域胶原纤维含量最多的视野,应用 Image-Pro Plus 6.0 专业图像分析系统进行图像分析,10 倍物镜下测定胶原纤维面积百分比(胶原纤维面积/肝组织面积 $\times 100\%$),取平均值。

2.3.3 免疫组化法检测肝组织 α -SMA 蛋白的表达

采用 SP 法进行染色,阳性部位定位于细胞浆。结果判定:每张切片于光镜高倍视野下随机选取 5 个互不重叠视野,应用 Image-Pro Plus 6.0 专业图像分析系统进行图像分析,测定每个视野的阳性细胞面积,取其平均值作为每张切片的结果。阳性细胞面积大小反映了应用免疫组化方法所检测 α -SMA 蛋白表达量的多少。

2.3.4 ELISA 法检测大鼠血清 LN, P III P 水平的变化 按试剂盒说明严格操作。

2.3.5 实时定量 RT-PCR 检测 PPAR γ 的 mRNA 的表达 按照 RNA 提取试剂盒说明书提取大鼠肝组织总 RNA,紫外分析及琼脂糖电泳检测总 RNA 的纯度、浓度及完整性。按照逆转录试剂盒说明书以 Random 6 mers 和 Oligo Dt Primer 为引物将总 RNA (500ng)反转录为 cDNA ($10 \mu\text{L}$ 体系)。PPAR γ 的引物序列: forward: 5'-TGTGGACCTCTCTGTGATGG-3'; reverse: 5'-CATGGGTGCTCAGCTCTTGTGA-3'; 以 GAPDH 为内参,其引物序列为: forward: 5'-CCCCAATGTATCCGTTGTG-3'; reverse: 5'-TAGC-

CCAGGATGCCCTTTAGT-3'。PCR 反应条件如下:第一步是预变性,95 ℃,30 s(1 个循环)。第二步是 PCR 反应,95 ℃,5 s;60 ℃,31 s(40 个循环)。反应结束后,使用 7 300 system SDS software 软件分析 PCR 过程中样本的 CT(Threshold cycle) 值,每个标本设 3 个复孔,计算平均 CT 值,每一次反应均设定阴性对照。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 计算各目的基因相对反应起始拷贝数。

2.4 统计方法 用 SPSS 17.0 统计软件包进行统计学分析,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组数据比较采用 one-way ANOVA 方法检验,相关分析采用 Person 法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 各组大鼠一般情况观察 正常组大鼠健康状况良好,整个实验过程动物无死亡。模型组大鼠精神萎靡,毛发干枯蓬乱,部分大鼠出现脱毛现象,食量减少,大便稀,小便黄,至造模结束,体重增长不明显,至 12 周末,因乙醇误入气管死亡 3 只,因急慢性酒精中毒死亡 7 只。各给药组大鼠情况好于模型组,精神较活跃,体重增加较模型组快。其中五田保肝液低、中、高剂量组和易善复组因乙醇误入气管分别死亡 4,5,5,5 只,因急慢性乙醇中毒分别死亡 4,4,3,4 只。

3.2 HE 染色观察肝组织形态学变化 光镜下正常组大鼠肝细胞以中央静脉为中心,呈放射状排列,未见各种明显病变,无纤维组织增生;模型组大鼠肝细胞内明显的脂滴存在,肝细胞呈灶状坏死,可见较多增生的纤维结缔组织;五田保肝液各组及易善复组大鼠肝组织病变较轻,可见轻微的肝细胞脂肪变性,仅在汇管区及中央静脉区周围可见少量增生的纤维结缔组织,其中,五田保肝液低剂量组病变要重于其他各用药组。

3.3 Masson 染色观察肝组织纤维化情况 胶原纤维被染为蓝色,正常组大鼠肝组织中仅有少量胶原表达,主要位于汇管区、中央静脉周围;模型组大鼠肝组织胶原纤维增生较明显,尤其是中央静脉周围和汇管区部位,已经有少量胶原从汇管区部分向肝小叶内穿插,而五田保肝液各组及易善复组胶原纤维增生不明显,没有向肝小叶内穿插的现象。结果见表 1。

3.4 肝组织 α -SMA 蛋白的表达情况 实验结果显示:模型组与正常组比较, α -SMA 的蛋白表达明显增

表 1 五田保肝液对 AHF 大鼠肝组织胶原纤维面积的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	n	胶原纤维面积 /%
正常	-	10	0.47 ± 0.12
模型	-	8	5.50 ± 0.68 ²⁾
五田保肝液	0.51	10	2.37 ± 0.40 ^{2,3)}
	1.02	9	1.47 ± 0.47 ^{2,3)}
	2.04	10	1.60 ± 0.21 ^{2,3)}
易善复	0.12	9	1.64 ± 0.17 ^{2,3)}

注:与正常组比较 ¹⁾ $P < 0.01$, ²⁾ $P < 0.05$;与模型组比较 ³⁾ $P < 0.01$, ⁴⁾ $P < 0.05$ (表 2~4 同)。

高($P < 0.01$),其它各组 α -SMA 的蛋白表达与模型组比较有所下降($P < 0.01$),但与正常组比较,表达有所升高($P < 0.01$)。结果见表 2。

表 2 五田保肝液对 AHF 大鼠肝组织 α -SMA 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	n	α -SMA 阳性 面积(area)
正常	-	10	3 413.30 ± 1446.53
模型	-	8	3 8316.25 ± 9 887.21 ²⁾
五田保肝液	0.51	10	24 705.70 ± 7 182.78 ^{2,3)}
	1.02	9	10 250.22 ± 1 989.69 ^{2,3)}
	2.04	10	10 527.30 ± 4 093.35 ^{2,3)}
易善复	0.12	9	11 650.89 ± 2 665.61 ^{2,3)}

3.5 对大鼠血清 LN, PⅢP 水平的影响 模型组大鼠血清 LN 和 PⅢP 水平较正常组显著升高($P < 0.01$),其他各组大鼠血清 LN 和 PⅢP 水平较之模型组降低明显($P < 0.01$),五田保肝液中、高剂量组 LN, PⅢP 血清水平和正常组对比无显著性差异,而五田保肝液低剂量组和易善复组大鼠血清 LN, PⅢP 水平较正常组升高,差异有显著性($P < 0.01$)。结果见表 3。

3.6 对大鼠肝组织 PPAR γ mRNA 表达的影响 结果见表 4。模型组 PPAR γ mRNA 的表达比正常组显著降低($P < 0.01$),五田保肝液中、高剂量组和易善复组 PPAR γ mRNA 的表达与模型组相比有所升高,差异有显著性($P < 0.01$),而五田保肝液低剂量组 PPAR γ mRNA 的表达与模型组相比,差异不具有显著性,与正常组比,表达有所降低($P < 0.05$)。

表 3 五田保肝液对 AHF 大鼠血清 LN 和 PⅢP 水平的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	n	LN/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	PⅢP/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
正常	-	10	32.31 ± 3.30	3.61 ± 0.71
模型	-	8	62.99 ± 3.10 ²⁾	10.51 ± 0.55 ²⁾
五田保肝液	0.51	10	43.89 ± 3.35 ^{2,3)}	6.99 ± 1.49 ^{2,3)}
	1.02	9	34.79 ± 4.66 ³⁾	3.78 ± 0.46 ³⁾
	2.04	10	35.07 ± 3.28 ³⁾	3.74 ± 0.42 ³⁾
易善复	0.12	9	4.34 ± 1.45 ^{2,3)}	5.53 ± 1.02 ^{2,3)}

表 4 五田保肝液对 AHF 大鼠肝组织 PPAR γ mRNA 表达的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	n	PPAR γ
正常	-	10	1.02 ± 0.22
模型	-	8	0.54 ± 0.15 ²⁾
五田保肝液	0.51	10	0.77 ± 0.13 ¹⁾
	1.02	9	1.21 ± 0.46 ³⁾
	2.04	10	1.08 ± 0.27 ³⁾
易善复	0.12	9	1.20 ± 0.36 ³⁾

3.7 大鼠肝组织 PPAR γ mRNA 表达与肝组织 α -SMA 蛋白表达的相关性分析 PPAR γ mRNA 的表达与 α -SMA 蛋白表达呈负相关($r = -0.743, P < 0.01$)。

4 讨论

肝纤维化为肝组织内的基质蓄积状态,表现为以胶原为主要成分的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)增多,肝脏发生组分的改变或重构。目前对于 AHF 的发生机制有多种学说,但达成共识的是,肝星形细胞(HSC)增殖、活化后转变为肌成纤维细胞(MFB)并分泌 ECM 是肝纤维化发生、发展的核心环节^[3]。HSC 的活化可伴有 c-myb 基因表达的增强,而 c-myb 蛋白可结合 α -SMA 基因调控区^[4],促使 HSC 表达大量 α -SMA,所以 α -SMA 作为 HSC 活化的主要标志物,与 HSC 活化的程度及数量呈正相关。

PPAR γ 属 II 型核受体超家族成员,参与调节脂质代谢、糖代谢、细胞分化与凋亡等多种生理反应^[5]。最近研究发现 PPAR γ 可通过抑制 HSC 增殖和活化的多条信号通路,如 TGF- β 信号通路^[6]、PDGF 相关信号通路^[7]、MAPK 相关信号通路^[8] 等发挥抗肝纤维化的功效,并可通过抑制 NF- κ B 信号通路促进 HSC 凋亡^[9]。另有研究使用 PPAR γ 的激动剂,刺激已活化的 HSC 中 PPAR γ 的表达,发现可抑制细胞增殖及 ECM 基因表达,并促进 HSC 的凋亡,

阻断 PPAR γ 的表达则这一效应消失,进一步说明了 PPAR γ 与 HSC 在肝纤维化形成过程中的密切关系^[10]。

本研究发现,模型组大鼠肝组织 α -SMA 蛋白表达明显高于正常组,而 PPAR γ mRNA 的表达与 α -SMA 蛋白的表达呈负相关,说明乙醇及其代谢产物通过各种机制抑制 PPAR γ 的表达从而促进 HSC 的增殖与活化,抑制其凋亡也是 AHF 发生发展的机制之一。

中医把 AHF 归为“酒癖”范畴,认为饮酒能够助湿生热,长期过量饮酒则湿热酒毒内蕴,这是其主要病机所在。天津市汉沽区中医医院经过多年研究,研制的现代中药“五田保肝液”由田基黄、垂盆草、败酱草、丹参等 10 味中药组成,具有清肝利湿,活血化瘀,分解毒的强大功效。经过多年的临床实践,证实对酒精性肝病具有明确疗效。

AHF 过程中基质的代谢产物与相关的酶入血,可导致相应的血清学指标发生异常,研究报道,Ⅲ型前胶原(PⅢP)、层黏连蛋白(LN)是比较敏感的筛选肝纤维化的血清学指标,它们的升高与肝纤维化程度呈正相关。实验结果显示,模型组肝组织胶原纤维增生明显,PⅢP, LN 的血清浓度较之正常组明显升高,而五田保肝液各组 and 易善复组胶原纤维增生不明显,PⅢP, LN 的血清浓度较之模型组有所降低,说明五田保肝液具有防治 AHF 的一定功效。而五田保肝液低剂量组和易善复组的 PⅢP, LN 的血清浓度虽然较之模型组下降,但是与正常组相比还是有所升高,说明中、高剂量五田保肝液的抗大鼠 AHF 的效果要优于低剂量五田保肝液和易善复。

本实验研究另外发现,模型组 PPAR γ 的表达低于正常组,而五田保肝液中、高剂量组和易善复组 PPAR γ 的表达则和正常组差别不大,说明五田保肝液抗 AHF 的机制,可能是通过上调 PPAR γ 的表达,抑制了 HSC 的增殖和活化,促进其凋亡有关。

[参考文献]

[1] 李素婷,杨鹤梅,齐洁敏,等. 胡皂苷-d 对酒精性肝纤维化大鼠星形细胞活化的影响[J]. 时珍国医国药,2009,19(8):1897.

[2] Youssef J, Badr M. Role of peroxisome proliferator-activated receptors in inflammation control [J]. J Biomed Biotechnol,2004,3:156.

(下转第 144 页)

2 结果

2.1 桂郁金醇提物对小鼠凝血时间的影响 结果见表 1。

从表 1 中可以看出给小鼠 1 日 1 次,连续 ig 5 d,桂郁金醇提物各剂量组与生理盐水组比较凝血时间差异均无统计学显著性,但有一定缩短的趋势。

表 1 桂郁金醇提物连续 5 次给药对小鼠凝血

时间的影响($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	玻片法	毛细管法
生理盐水	-	198.84 ± 47.41	169.27 ± 41.67
云南白药	2	155.26 ± 49.65 ¹⁾	134.85 ± 37.52 ¹⁾
桂郁金	8	173.65 ± 43.22	145.73 ± 51.34
	16	177.15 ± 55.51	150.88 ± 82.07
	32	178.24 ± 68.42	139.29 ± 56.27

注:与生理盐水组比较 ¹⁾P < 0.05, ²⁾P < 0.01(表 2 同)。

2.2 桂郁金醇提物对小鼠出血时间的影响 从表 2 中可以看出一次性 ig 给予桂郁金醇提物,或连续给小鼠 ig 桂郁金醇提物 5 d,除 1 次给药桂郁金高剂量组外,与生理盐水组比较,出血时间均明显缩短。

表 2 桂郁金醇提物对小鼠出血时间的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	ig 1 次	ig 5 d
生理盐水	-	475.96 ± 113.61	537.82 ± 144.58
云南白药	2	248.58 ± 11.57 ²⁾	138.63 ± 58.69 ²⁾
桂郁金	8	373.00 ± 89.57 ¹⁾	239.64 ± 91.82 ²⁾
	16	299.05 ± 162.58 ²⁾	154.89 ± 52.31 ²⁾
	32	384.68 ± 155.15	134.44 ± 48.20 ²⁾

3 讨论

凝血时间是指将静脉血放入玻璃试管中或玻片上等,自采血开始到血液凝固所需的时间。主要反

映自凝血因子 FXII 被异物表面(玻璃)激活至纤维蛋白形成所需的时间^[6]。实验发现桂郁金醇提物 3 个剂量组与生理盐水组比较小鼠凝血时间均无显著性差异,说明桂郁金醇提物可能不影响小鼠通过内源性凝血途径产生的凝血作用。

出血时间是指穿破毛细血管,自出血到自然止血所需的时间为出血时间。出血时间的长短与组织因子、血小板的数量与功能、纤溶系统、毛细血管功能及组织收缩力有关^[6]。我们的实验结果表明:桂郁金醇提物明显缩短小鼠的出血时间,提示桂郁金醇提物有良好的止血作用。止血作用是一个复杂的生理过程,影响止血的因素很多,因此桂郁金醇提物的止血作用机制有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] 中国药典.一部[S].2010;193.
- [2] 兰凤英.郁金的药理作用及临床应用[J].长春中医药大学学报,2009,25(1):27.
- [3] 何红,车庆明,孙启时.地龙提取物的抗凝血作用[J].中草药,2007,38(5):733.
- [4] 曲香芝,崔弘,陈正爱.不同炮制法的淫羊藿提取物对小鼠出血和凝血时间的影响[J].时珍国医国药,2007,18(4):118.
- [5] 高英,李卫民,荣向路,等.防风超临界提取物的止血作用[J].中草药,2005,36(2):254.
- [6] 王鸿利.止血与凝血机制研究进展[J].继续医学教育,2006,20(26):13.

[责任编辑 聂淑琴]

(上接第 142 页)

- [3] Wu J,Zern M A. Patic stellate cells;a target for the treatment of liver fibrosis[J].J Gastroenterol, 2000, 35(9):665.
- [4] 张健,王炳元,鞠晓华,等.抗纤复方 I 号对酒精性肝病大鼠的影响[J].中国医科大学学报,2006,35(2):149.
- [5] Rosen E D,Spiegelman B M. PPARgamma;a nuclear regulator of metabolism, differentiation,and cell growth[J].J Biol Chem,2001,276(41):37731.
- [6] Verrecchia F, MauvielA. Transforming growth factor-β and fibrosis[J]. World J Gastroenterol,2007, 13(22):3056.
- [7] Zhou Y J, Zheng S Z, Lin J G, et al. The interruption of the PDGF and EGF signaling pathways by curcumin stimulates gene expression of PPAR gamma in ractivated he-

patic stellate cell *in vitro* [J]. Lab Invest, 2007, 87(5): 488.

- [8] Brozovic A, Osmak M. Activation of mitogen-activated protein kinases by cisplatin and their role in cisplatin-resistance[J]. Cancer Lett,2007,251(1):1.
- [9] Elsharkawy A M, Mann D A. Nuclear factor-kB and the hepatic inflammation- fibrosis-cancer axis [J]. Hepatology,2007,46(2):590.
- [10] Zheng S Z, Chen A P. Activation of PPARγ is required for curcumin to induce apoptosis and to inhibit the expression of extra-cellular matrix genes in hepatic stellate cells *in vitro* [J]. Biochem J,2004,384(pt1):149.

[责任编辑 聂淑琴]