

扶正化瘀胶囊对鼠血吸虫肝纤维化的作用及机制探讨

王 培¹ 彭忠田^{1,2△} 欧阳兵¹ 谭 思¹ 赵美芬¹ 刘 京¹ 陈川铁¹

(1 南华大学附属第一医院感染科 湖南 衡阳 421001 2 南华大学附属第一医院肝病研究中心 湖南 衡阳 421001)

摘要 目的:研究扶正化瘀胶囊对实验性血吸虫病肝纤维化的影响,探讨其相关作用机制。方法:70只昆明小鼠分为正常对照组(A)、模型组(B)、吡喹酮组(C)、INF- γ 组(D)、扶正化瘀胶囊低剂量组(E)、中剂量组(F)、高剂量组(G),采用日本血吸虫尾蚴30条/只攻击感染小鼠建立血吸虫性肝纤维化模型。第6周用吡喹酮驱虫治疗后予扶正化瘀胶囊干预,第14周末观察血清透明质酸、层粘连蛋白、III型前胶原、IV型胶原水平,HE染色观察肝脏病理改变及虫卵结节变化,免疫组化检测PDGF-BB和I、III型胶原的表达。结果:扶正化瘀胶囊各剂量组肝脏病理损伤减轻,虫卵肉芽肿面积和数量明显减小,血清HA、LN、PC-III、C-IV水平显著下降($P<0.05$),肝组织I、III型胶原和PDGF-BB表达明显低于模型组($P<0.05$)。结论:扶正化瘀胶囊具有抗血吸虫性肝纤维化作用,降低肝组织PDGF-BB的表达可能是其抗纤维化作用机制之一。

关键词: 扶正化瘀胶囊;日本血吸虫;肝纤维化;血小板衍生生长因子-BB

中图分类号: Q95-3 R575.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2012)08-1443-06

Therapeutical Effects and Mechanisms of Fuzhenghuayu Capsule in Murine Schistosomiasis Liver Fibrosis

WANG Pei¹, PENG Zhong-tian^{1,2△}, OU YANG-bing¹, TAN Si¹, ZHAO Mei-fen¹, LIU Jing¹, CHEN Chuan-tie¹

(1 Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang 421001, Hu nan Province, China; 2 Liver Research Center, the First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang 421001, Hu nan Province, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the therapeutic efficacy and the mechanism of Fuzhenghuayu Capsule on murine schistosomiasis liver fibrosis. **Methods:** Seventy Kunming mice were randomly divided into norma- l control group (A), model control group(B), Praziquantel group(C), positive control by INF- γ group(D), Fuzhenghuayu Capsule low dose group(E), Fuzhenghuayu Capsule middle dose group(F) and Fuzhenghuayu Capsule high dose group(G). The models of hepatic fibrosis induced by S.japonicum were established by exposure of mice percutaneously through the tail to cercariae of S.japonicum. On 6 weeks after the infection were orally introduced with praziquantel. Then treatment with Fuzhenghuayu Capsule. Fourteen weeks after being infected assayed the serum levels of Hyaluronic acid (HA), Laminin (LN), Procollagen Type III (PCIII) and Collagen Type IV (C-IV). HE staining and Immunohistochemical techniques were used to detected the histopathological changes and the expressions of PDGF-BB and type I,III collagen. **Results :**The histopathological changes and the areas of egg granuloma in Fuzhenghuayu Capsule groups were relieved significantly, The level of serum HA, LN, PC-III, C-IV were significantly decreased ($P<0.05$), the expressions of PDGF-BB, type I and III collagen were significantly lower than those in the model group B ($P<0.05$). **Conclusion :** The Fuzhenghuayu Capsule have obviously inhibitory effect on the hepatic fibrosis induced by Schistosoma japonicum infection. The mechanisms may be reduced the expression of PDGF-BB.

Key words: Fuzhenghuayu Capsule; Schistosoma japonicum; Hepatic fibrosis; PDGF-BB

Chinese Library Classification(CLC): Q95-3, R575.2 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)08-1443-06

前言

日本血吸虫病是一种严重威胁人类生命健康的寄生虫病,目前我国仍有12省有新发血吸虫病病例报道,全国共有血吸虫病患者约50万人^[1]。血吸虫病对人体的危害主要表现在由虫卵肉芽肿继发肝纤维化,最后导致不可逆的肝硬化。扶正化瘀胶囊是针对乙型肝炎肝纤维化“正虚血瘀”的基本病机组方研

制而成的^[2],目前该药在临床上已广泛应用于慢性乙型肝炎肝纤维化的治疗并有较好疗效^[3]。而目前国内外尚无理想的抗血吸虫肝纤维化药物。本研究初步探讨扶正化瘀胶囊对实验性血吸虫病肝纤维化的影响及可能的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验药物及试剂

扶正化瘀胶囊由上海黄海制药有限责任公司提供,吡喹酮片购自南京制药有限公司, γ -干扰素购自上海克隆生物高技术有限公司,HA、LN、PC-III、C-IV放射免疫分析试剂盒购自上海海岩医学生物技术中心,兔抗小鼠PDGF-BB、兔抗小鼠I型及III型胶原抗体购自北京博奥森生物有限公司。

1.2 实验动物及钉螺

作者简介:王培(1985-)男,硕士研究生,电话:15211478377
E-mail: wp6598106@126.com
△通讯作者:彭忠田(1971-)男,医学博士,感染科及肝病研究中心主任,主要从事肝脏疾病的研究,电话:13873488377
E-mail: hncspzt@yahoo.com.cn
(收稿日期:2011-11-23 接受日期:2011-12-18)

清洁级雄性昆明小鼠 70 只 20-25g,6~8 周龄,购自南华大学实验动物中心,将动物置于室温 25℃ 环境下,饲养笼饲养,自由饮水,以标准颗粒饲料喂养。感染中国大陆株日本血吸虫尾蚴的阳性钉螺 购自湖南省血吸虫病防治所。

1.3 感染及分组

随机选 10 只昆明小鼠作为未感染正常对照组(A),其余小鼠经腹部皮肤感染日本血吸虫尾蚴 30 条 / 只,然后随机将感染日本血吸虫尾蚴昆明小鼠分成 B~G 6 组,每组 10 只。模型组(B)、吡喹酮组(C)、 γ -干扰素组(D)、扶正化瘀胶囊低剂量组[150mg/(kg.d)(E)]、中剂量组[300 mg/(kg.d)](F)、高剂量组[600 mg/(kg.d)](G)。感染后第 6W ,C、D、E、F、G 组均给予吡喹酮灌胃治疗 500 mg/ (kg.d) 2 日疗法 ,A、B 组以生理盐水灌胃对照。吡喹酮治疗后 D 组予 IFN- γ 10 万 U/kg 隔日 im,共 8W ; E、F、G 组分别灌胃扶正化瘀胶囊 150mg/(kg.d)、300mg/(kg.d)、600 mg/(kg.d)共 8W ,A、B、C 组均以生理盐水灌胃。

1.4 血清肝纤维化指标检测

末次给药后,禁食不禁水过夜 24 h 后摘眼球取血,分离血清,HA、LN、PC-III、C-IV 检测按照试剂盒说明书加样,智能放免 Y 测量仪自动检测计算结果。

1.5 肝组织病理学检查

末次给药后,处死小鼠取肝脏右叶同一部位,用甲醛固定,

石蜡包埋,切片,苏木素 - 伊红(HE)染色,观察肝组织的病理学变化。

1.6 PDGF-BB、I 型和 III 型胶原免疫组化染色

采用免疫组化法[链酶亲和素 - 生物素 - 过氧化物酶复合物法(SABC 法)]检测,操作步骤按试剂盒说明进行。PDGF-BB、I 型和 III 型胶原染色呈棕黄色,在物镜 20 倍视野下,每张切片随机选择 10 个视野,采用专业显微彩色图像分析软件计算每个视野下阳性部位面积的百分比,然后取其平均值作为该张切片的阳性表达面积。

1.7 统计学分析

使用 SPSS13.0 统计软件统计分析,数据采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{X} \pm S$)表示,多组数据间的比较采用单因素方差分析。

2 结果

2.1 肝纤维化指标(HA, LN, PC-III、C-IV)检测结果

模型组与正常对照组比较,肝纤维化指标明显升高 ($P < 0.01$) 扶正化瘀胶囊低、中、高剂量组与模型组比较,肝纤指标明显降低($P < 0.05$),三剂量组间差异有统计学意义($P < 0.05$),有剂量相关性。 γ -干扰素组与模型组比较($P < 0.05$) γ -干扰素组、扶正化瘀各剂量组与吡喹酮组比较($P < 0.05$) 扶正化瘀胶囊高剂量组与 INF- γ 组相比较($P > 0.05$)(结果见表 1)。

表 1 扶正化瘀胶囊对血吸虫肝纤维化小鼠血清 HA、LN、PC-III、C-IV 含量的影响($\bar{X} \pm S$)

Table 1 Effect of Fuzhenghuayu Capsule on serum HA,LN, PC-III and C-IV levels in murine schistosomiasis liver fibrosis($\bar{X} \pm S$)

Group	N	HA(ng/ml)	LN(ng/ml)	PC-III(ng/ml)	C-IV(ng/ml)
Normal(A)	10	58.3 $\pm$ 6.2	30.2 $\pm$ 4.0	10.2 $\pm$ 1.9	42.3 $\pm$ 4.2
Model(B)	10	387.0 $\pm$ 30.2 ^a	80.4 $\pm$ 6.6 ^a	52.1 $\pm$ 5.0 ^a	112.3 $\pm$ 17.3 ^a
Praziquantel(C)	10	288.2 $\pm$ 26.7 ^b	66.3 $\pm$ 4.9 ^b	40.9 $\pm$ 4.3 ^b	89.4 $\pm$ 16.8 ^b
IFN- γ (D)	10	150.9 $\pm$ 14.0 ^{bc}	40.2 $\pm$ 4.5 ^{bc}	21.2 $\pm$ 3.8 ^{bc}	49.6 $\pm$ 8.0 ^{bc}
Low dose(E)	10	200.2 $\pm$ 19.3 ^{bc}	52.7 $\pm$ 4.5 ^{bc}	29.4 $\pm$ 3.2 ^{bc}	66.3 $\pm$ 9.4 ^{bc}
Middle dose(F)	10	167.3 $\pm$ 15.6 ^{bcd}	46.4 $\pm$ 4.3 ^{bcd}	25.8 $\pm$ 3.0 ^{bcd}	56.8 $\pm$ 5.7 ^{bcd}
High dose(G)	10	135.4 $\pm$ 12.5 ^{bcef}	42.7 $\pm$ 3.5 ^{bcef}	19.4 $\pm$ 2.6 ^{bcef}	48.2 $\pm$ 6.1 ^{bcef}

注:与正常组比较,^a $P < 0.01$;与模型组比较,^b $P < 0.05$;与吡喹酮组比较,^c $P < 0.05$;与低剂量组相比,^d $P < 0.05$;与中剂量相,^e $P < 0.05$;与干扰素组比较,^f $P > 0.05$

Note: ^a $P < 0.01$,compared with normal group;^b $P < 0.05$,compared with model group;^c $P < 0.05$,compared with Praziquantel group;

^d $P < 0.05$,compared with low dose group;^e $P < 0.05$,compared with middle dose group;^f $P > 0.05$,compared with high dose group

2.2 肝脏组织病理变化

在光镜下,正常对照组见肝小叶结构完整,肝细胞沿肝小叶呈放射状分布,无炎性细胞浸润及纤维化病灶。模型组镜下见大量虫卵肉芽肿,汇管区及虫卵肉芽肿周围纤维组织增生明显,大部分虫卵肉芽肿内可见坏死病灶及纤维化。吡喹酮治疗组小鼠肝脏虫卵肉芽肿面积和数量较模型组减少,汇管区及肉芽肿内少量纤维组织增生,可见炎性细胞浸润。 γ -干扰素组及扶正化瘀胶囊各剂量组镜下虫卵肉芽肿面积和数量明显减小,少量炎性细胞浸润,肝脏汇管区及肉芽肿内纤维组织增生不明显。(图 1)。

2.3 肝组织中 I、III 型胶原含量的变化

镜下见正常对照组肝内无明显胶原着色,模型组、吡喹酮组肝内 I、III 型胶原呈棕黄色,密集片状,主要分布在虫卵肉芽肿内及汇管区,虫卵肉芽肿附近的间隔处亦有明显胶原着色,呈条索状。模型组与正常对照组相比 ($P < 0.01$),各治疗组肝内虫卵肉芽肿普遍较小,与模型组相比,I、III 型胶原含量下降 ($P < 0.05$),扶正化瘀胶囊各剂量组、 γ -干扰素对照组与吡喹酮组相比,其含量下降 ($P < 0.05$),扶正化瘀胶囊各剂量组之间也有显著性差异 ($P < 0.05$),且高剂量组与 γ -干扰素对照组比较无显著差异($P > 0.05$) 结果变化见表 2 及图 2、3。

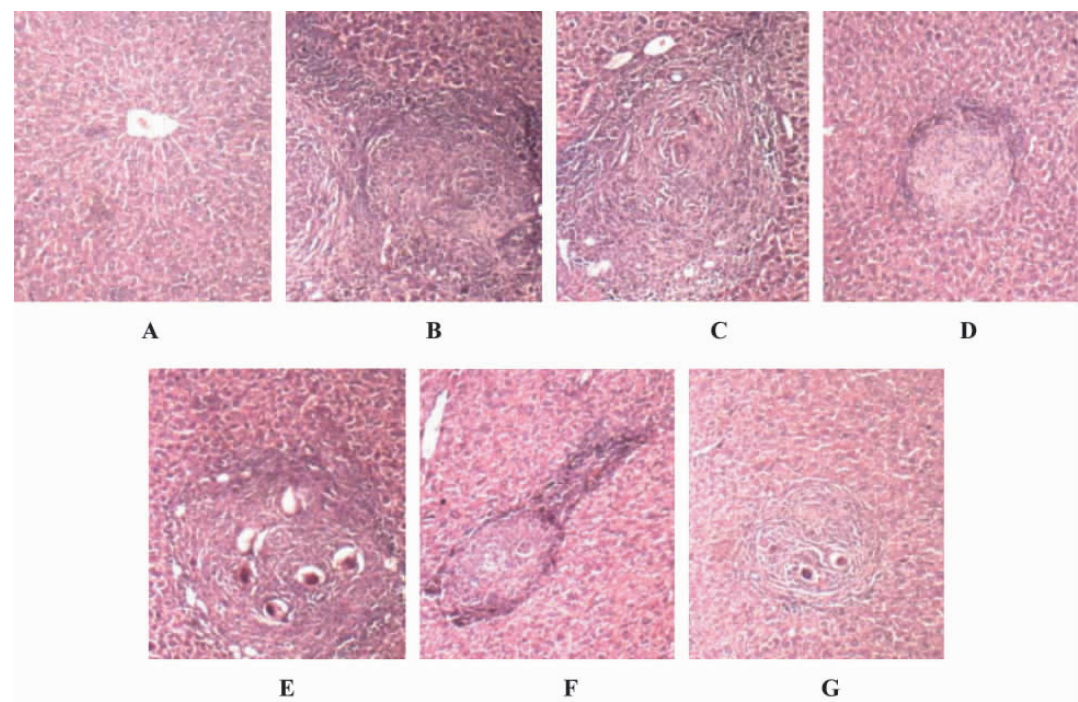


图 1 各组小鼠肝组织 HE 染色切片(HE×100) :A 空白对照组 ,B 模型组 ,C 吡喹酮组 ,D γ - 干扰素组 ,E 扶正化瘀胶囊低剂量组 ,F 扶正化瘀胶囊中剂量组 ,G 扶正化瘀胶囊高剂量组

Fig.1 HE staining of liver tissue of each group(HE ×100) :Normal group(A), model group(B), Praziquantel group(C), INF- γ group(D), Fuzhenghuayu Capsule low dose group(E),Fuzhenghuayu Capsule middle dose group(F) , Fuzhenghuayu Capsule high dose group(G)

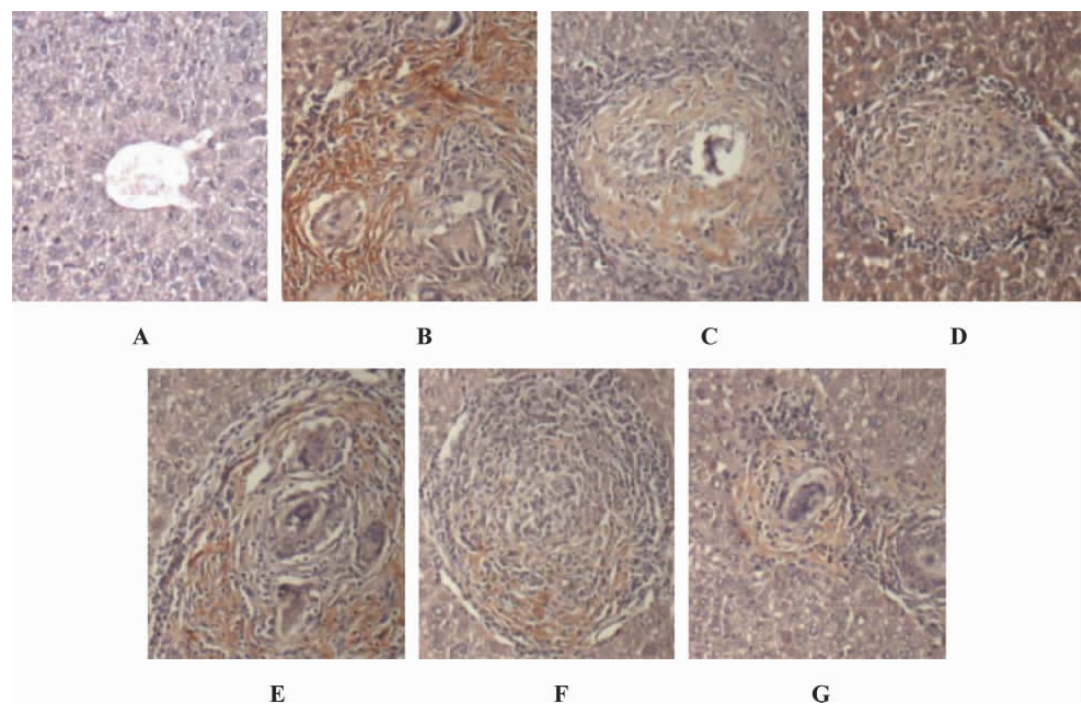


图 2 各组小鼠肝组织中 I 型胶原的表达(SABC×200) :A 空白对照组 ,B 模型组 ,C 吡喹酮组 ,D γ - 干扰素组 ,E 扶正化瘀胶囊低剂量组 ,F 扶正化瘀胶囊中剂量组 ,G 扶正化瘀胶囊高剂量组

Fig.2 Expression of collagea I in liver tissue of each group(SABC×200) Normal group(A), model group(B), Praziquantel group(C), INF- γ group(D), Fuzhenghuayu Capsule low dose group(E), Fuzhenghuayu Capsule middle dose group(F) , Fuzhenghuayu Capsule high dose group(G)

2.4 肝组织中 PDGF-BB 表达的变化

正常对照组 PDGF-BB 主要在动静脉血管内呈轻微表达, 弱表达于汇管区基质及间质细胞。模型组 PDGF-BB 的阳性颗粒明显增多,在汇管区肉芽肿内炎症细胞、梭形细胞、部分窦旁细胞胞浆内均有表达。其余各组中 PDGF-BB 表达明显减少, 主要见于血窦旁、汇管区。免疫组化统计结果表明,与正常对照组

比较,模型组表达明显增多($P < 0.01$),扶正化瘀胶囊各组可明显降低小鼠肝组织内 PDGF-BB 的表达,与模型组比较 ($P < 0.05$),各剂量组之间也有显著性差异($P < 0.05$),且高剂量组与

γ -干扰素对照组比较无显著差异 ($P > 0.05$),吡喹酮组肝组织中PDGF-BB 含量和模型组相比显著下降($P < 0.05$),扶正化瘀胶囊各组与吡喹酮组比较($P < 0.05$) 结果见表 2 及图 4。

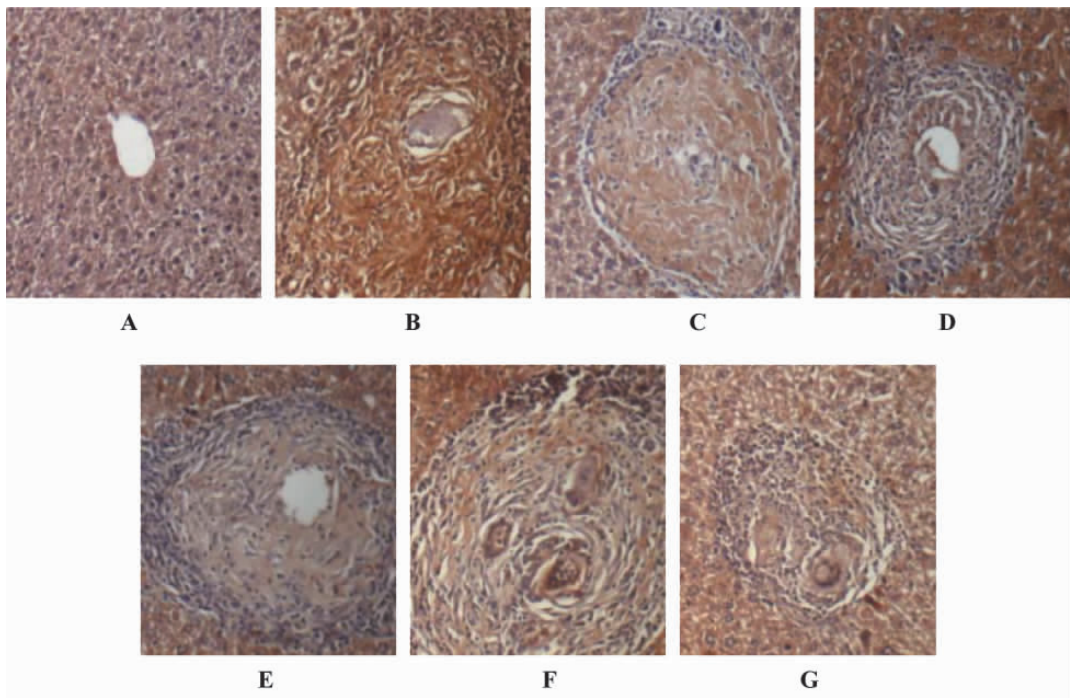


图 3 各组小鼠肝组织中 III 型胶原的表达(SABC×200) :A 空白对照组 ,B 模型组 ,C 吡喹酮组 ,D γ -干扰素组 ,E 扶正化瘀胶囊低剂量组 ,F 扶正化瘀胶囊中剂量组 ,G 扶正化瘀胶囊高剂量组。

Fig.3 Expression of collagea III in liver tissue of each group(SABC×200):Normal group(A), model group(B), Praziquantel group(C), INF- γ group(D), Fuzhenghuayu Capsule low dose group(E),Fuzhenghuayu Capsule middle dose group(F) , Fuzhenghuayu Capsule high dose group(G)

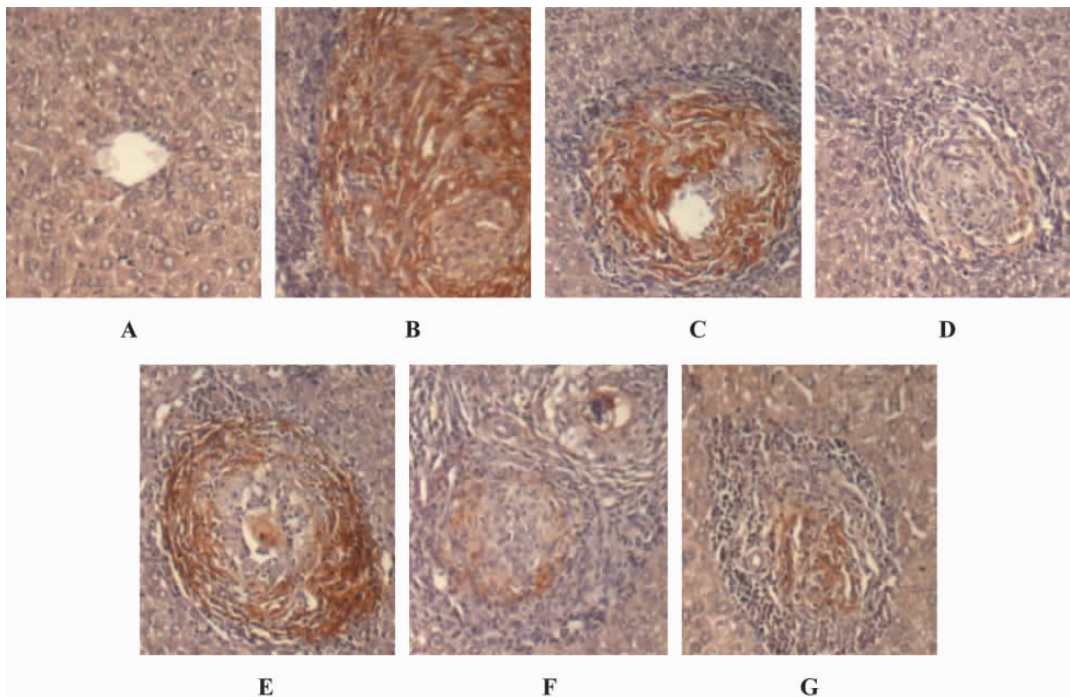


图 4 各组小鼠肝组织中 PDGF-BB 的表达(SABC×200):A 空白对照组 ,B 模型组 ,C 吡喹酮组 ,D γ -干扰素组 ,E 扶正化瘀胶囊低剂量组 ,F 扶正化瘀胶囊中剂量组 ,G 扶正化瘀胶囊高剂量组。

Fig.4 Expression of collagea PDGF-BB in liver tissue of each group(SABC×200):Normal group(A), model group(B), Praziquantel group(C), INF- γ group(D), Fuzhenghuayu Capsule low dose group(E),Fuzhenghuayu Capsule middle dose group(F) , Fuzhenghuayu Capsule high dose group(G)

表 2 各组小鼠肝组织中 I、III 型胶原和 PDGF-BB 的表达($\bar{X} \pm S$ 显色指数)
Table 2 Expression of PDGF- BB, types I and III collagen in mice livers of each group($\bar{X} \pm S$ CRI)

Group	Area of collagen I(%)	Area of collagen III(%)	Area of PDGF-BB(%)
Normal(A)	0.047±0.009	0.039±0.007	0.022±0.005
Model(B)	4.939±0.636 ^a	5.032±0.730 ^a	5.256±0.834 ^a
Praziquantel(C)	3.036±0.487 ^b	3.429±0.498 ^b	3.356±0.464 ^b
IFN-γ(D)	1.143±0.301 ^{bc}	1.156±0.288 ^{bc}	1.024±0.143 ^{bc}
Low dose(E)	1.765±0.338 ^{bc}	1.843±0.269 ^{bc}	1.923±0.232 ^{bc}
Middle dose(F)	1.323±0.241 ^{bcd}	1.401±0.238 ^{bcd}	1.463±0.202 ^{bcd}
High dose(G)	0.987±0.187 ^{bcef}	0.894±0.209 ^{bcef}	1.072±0.193 ^{bcef}

注 :与正常组比较 ,^a $P<0.01$;与模型组比较 ,^b $P<0.05$;与吡喹酮组比较 ,^c $P<0.05$;与低剂量组相比 ,^d $P<0.05$;与中剂量相 ,^e $P<0.05$;与干扰素组比较 ,^f $P>0.05$
Note: ^a $P<0.01$,compared with normal group;^b $P<0.05$,compared with model group;^c $P<0.05$,compared with Praziquantel group;^d $P<0.05$,compared with low dose group;^e $P<0.05$,compared with middle dose group;^f $P>0.05$,compared with high dose group

3 讨论

肝纤维化是一个极为复杂的病理过程,其形成的关键环节是(HSC)的活化,进而合成、分泌大量 ECM,导致 ECM 代谢失衡^[4-8]。转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)^[9-13]、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等在肝纤维化发生发展过程中起非常重要的作用。近年来 PDGF 对肝纤维化的作用受到越来越多的重视。PDGF 可由肝脏的非实质细胞如库普弗细胞、肝窦内皮细胞分泌,当肝脏受损时,巨噬细胞、浸润的炎细胞、血小板、受损的内皮细胞及激活的 HSC 均可合成 PDGF,并以自分泌、旁分泌的方式发挥其作用^[14]。PDGF 被认为是刺激 HSC 增殖和相关信号传导最为有效的有丝分裂因子^[15,16],对 HSC 的活化、分裂、增殖及其合成胶原等均有极明显的促进作用,PDGF 分为 AA、BB 和 AB 三个亚型,其中 PDGF-BB 在肝纤维化过程中的作用尤为重要^[17-18]。血吸虫肝纤维化的核心机制是在可溶性虫卵抗原刺激下,淋巴细胞与巨噬细胞产生 PDGF、TGF- $\beta 1$ 等各种细胞因子刺激 HSC 活化、增殖、转化成肌成纤维细胞,并大量合成以 I、III 型胶原为主的 ECM。

扶正化瘀胶囊是临床常用的抗肝纤维化复方中药^[19],研究证实,该药可通过抗脂质过氧化与内皮损伤、抑制肝星状细胞活化、促进基质金属蛋白酶活性与病理沉积胶原的降解等机制发挥抗纤维化的作用^[2,3,20]。目前临床上广泛应用于慢性乙型肝炎肝纤维化的治疗,但对血吸虫病肝纤维化的疗效尚不清楚。本实验显示扶正化瘀胶囊能明显降低血吸虫病肝纤维化小鼠血清肝纤指标,显著减轻肝脏纤维组织增生,减少虫卵肉芽肿面积和数量,降低 I、III 型胶原表达,改善肝脏病理,其效果优于单纯的吡喹酮杀虫治疗。本研究发现扶正化瘀胶囊可显著降低血吸虫病肝纤维化小鼠 PDGF-BB 的表达,降低胶原的沉积,逆转肝脏的病理改变。有报道日本血吸虫患者杀虫治疗后肝纤维化仍可继续进展,因此吡喹酮杀虫治疗后的抗肝纤维化治疗是很有必要的。本研究显示扶正化瘀胶囊具有抗日本血吸虫病肝纤维化作用,抑制 PDGF-BB 的表达可能是其抗血吸虫肝纤维化作用机制之一。

参考文献(References)

[1] 郝阳,吴晓华,郑浩,等. 2007 年全国血吸虫病疫情通报[J].中国血吸虫病防治杂志, 2008, 20(8) :401- 405
He Yang, Wu Xiao-hua, Zheng Hao, et al. Schistosomiasis situation in People, s Republic of china in 2007[J]. Chin J Schisto Control,2008,20 (8) :401-405
[2] 刘成海,刘平,胡义扬,等. 中医药抗肝纤维化临床与基础研究进展 [J]. 世界科学技术·中医药现代化, 2007, 9(2): 112-119
Liu Cheng-hai, Liu Ping, Hu Yi-yang, et al. Progress of clinical and research on Liver Fibrosis with Traditional Chinese Medicine[J]. World Science and Technology-Modernization of Traditional Chinese Medicine, 2007, 9(2): 112-119
[3] 李丽,何清,杨大国,等. 扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化有效性和安全性的系统评价[J].中国循证医学杂志, 2008, 8(10): 892-897
Li Li, He Qing, Yang Da-guo, et al. Effectiveness and Safety of Fuzheng Huayu Capsule for Liver Fibrosis of Chronic Hepatitis B: A Systematic Review[J]. Chin J Evid-based Med, 2008, 8(10): 892-897
[4] Wells RG. The role of matrix stiffness in hepatic stellate cell activation and liver fibrosis [J]. J Clin Gastroenterol, 2005, 39 (4):158-161
[5] Friedman SL. Hepatic stellate cells protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver[J].Physiol Rev, 2008, 88:125-172
[6] Kisseleva T, Brenner D A. Mechanisms of fibrogenesis [J]. Exp Biol Med(Maywood), 2008, 233: 109-221
[7] Friedman S L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis[J]. Gastroenterology, 2008, 134: 1655-2769
[8] Friedman S L.Hepatic fibrosis-Overview [J]. Toxicology,2008, 254: 120-129
[9] 黄顺玲,谭德明,彭忠田,等. 联合应用 TGF- β 、TGF- β R siRNA 对小鼠急性肝损伤 TGF- β /Smad 信号传导通路相关基因表达的抑制[J].世界华人消化杂志, 2009(24) :2444-2450
Huang Shun-ling, Tan De-ming, Peng Zhong-tian, et al. Combined use of siRNAs specific for TGF- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$ RI and TGF- $\beta 1$ RII synergistically inhibits the TGF- β /Smad signaling pathway in rats with acute liver injury [J]. World Chinese Journal of Digestology,2009 (24): 2444-2450

- [10] 彭忠田, 李佳, 王培, 等. 异甘草酸镁对纤维化大鼠肝脏 TGF- β 1 及 Smad 蛋白表达的影响[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(2):240-243
Peng Zhong-tian¹, Li Jia, Wang Pei, et al. Effects of magnesium isoglycyrrhizinate on hepatic TGF- β 1 and Smad protein expression in rats with experimental hepatic fibrosis[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2011, 11(2):240-243
- [11] Peng ZT, Long SJ, Liu YX, Li J, Wang P. Effects of Magnesium Isoglycyrrhizinate on TGF- β /Smad signal Expression in Hepatic Stellate Cell in Rats [J]. Hepatol Int, 2011, 5:296-300
- [12] Paradis H, Liu CY, Saika S, et al. Tubedown-I in remodeling of the developing vitreal vasculature in vivo and regulation of capillary outgrowth in vitro[J]. Dev Biol, 2002,249(1):140-155
- [13] 付荣泉, 谭德明, 彭忠田. TGF- β 1 si RNA 对肝星状细胞 Smad3、Smad7 mRNA 表达的影响 [J]. 医学临床研究, 2006 23(6) 875-877
Fu Rong-quan, Tan De-ming, Peng Zhong-tian. The Effect of TGF β 1 siRNA on Smad3, Smad7 mRNA Expression in the Hepatic Stellate cells [J]. CIN Res, 2006, 23(6) 875- 877
- [14] 曾虎, 聂晚频, 刘海宁. 脾切除对肝纤维化大鼠肝脏 PDGF-B 表达及血清 PDGF-BB 水平的影响 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2011, 17(4): 305-308
Zeng Hu, Nie Wan-pin, Liu Hai-ning. Effects of splenectomy on the expression of PDGF-B in the live and the serum level of PDGF-BB of the rats with hepatic fibrosis [J]. Chin J Hepatobiliary Surg, 2011, 17(4):305-308
- [15] Li L, Yang DL. The role of platelet-derived growth factor(PDGF) in the development of liver fibrosis. Journal of Clinical Hepatology, 2007, 10 348-353 (In Chinese)
- [16] Breitkopf K, Roeyen C, Sawitza I, et al. Expression patterns of PDGF-A, -B, -C and -D and the PDGF-receptors α and β in activated rat hepatic stellate cells(HSC)[J]. Cytochrome, 2005, 31:349-357
- [17] Seifert RA, Hart CE, Phillips PE, et al. Two different subunits associated to create isoform-specific platelet-derived growth factor receptors [J]. J Biol Chem, 1989, 264:8771-8774
- [18] Kelly JD, Haldeman BA, Grant FJ, et al. Platelet-derived growth factor(PDGF) stimulates PDGF receptor subunit dimerization and intersubunit trans-phosphorylation[J]. J Biol Chem, 1991, 266:8987
- [19] 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(11) 866-870
Liver Disease Committee, Chinese Association of Integrative Medicine. Guidelines for the diagnosis and treatment of liver fibrosis in integrative medicine practice[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2006, 14(11) 866-870 (In Chinese)
- [20] 周滔, 闫秀川, 陈倩, 等. 扶正化瘀方及其治法拆方对肝损伤小鼠肝细胞凋亡的干预作用[J]. 中西医结合学报, 2011, 9(1) 57-63
Zhou Tao, Yan Xiu-chuan, Chen Qian, et al. Effects of Chinese herbal medicine Fuzheng Huayu recipe and its components against hepatocyte apoptosis in mice with hepatic injury [J]. J Chin Integr Med, 2011, 9(1):57-63

(上接第 1470 页)

- [12] Haider W, Coraim F, Duma I, et al. Effect of insulin on cardiac output after open heart surgery[J]. Anaesthesist, 1981, 30(7):350-354
- [13] Rowe JW, Young JB, Minaker KL, et al. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man[J]. Diabetes, 1981, 30(3):219
- [14] Braden H, Cheema- Dbadlis, Mazerc D, et al. Hyperglycemia during normothermic cardiopulmonary bypass[J]. Ann Thorac Surg, 1998, 65(6):1588
- [15] van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients [J]. N Engl J Med, 2001, 345(19): 1359-1367
- [16] Lorenz RA, Lorenz RM, Codd JE. Perioperative blood glucose control during adult coronary artery bypass surgery [J]. AORN J, 2005, 81(1): 147-150
- [17] Gale SC, Sicoutris C, Reilly PM, et al. Poor glycemic control is associated with increased mortality in critically ill trauma patients[J]. Am Surg, 2007, 73(5) 454-460
- [18] Suematsu Y, Sato H, Ohtsuka T, et al. Predictive risk factors for delayed extubation in patients undergoing coronary artery bypass grafting [J]. Heart Vessels, 2000, 5(5):214-220
- [19] Gao F, Gao E, Yue TL, et al. Nitric oxide mediates the antiapoptotic effect of insulin in myocardial ischemia-reperfusion: the roles of PI3-kinase, Akt, and endothelial nitric oxide synthase phosphorylation[J]. Circulation, 2002, 105: 1497-1502
- [20] Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, et al. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor[J]. Annu Rev Immunol, 2001, 19: 683-765
- [21] Konno S, Maemura T, Gotoh K, et al. Adrenomedullary epinephrine excretion and myocardial norepinephrine release during cardiopulmonary bypass [J]. Nihon Kyobu Geka Gakkai Zasshi, 1989, 37:1451-1458