

肝细胞生长因子抗肝纤维化作用及对 MMP-1, TIMP-1 表达的影响

宋刘来, 罗和生, 余保平

宋刘来, 罗和生, 余保平, 武汉大学人民医院消化内科 湖北省武汉市 430060
宋刘来, 男, 1972-10-22 生, 安徽省安庆市人, 汉族. 1996 年安徽蚌埠医学院本科毕业, 现为武汉大学人民医院硕士研究生, 研究方向为消化系统疾病的诊治.
项目负责人: 罗和生, 430060, 湖北省武汉市, 武汉大学人民医院消化内科.
luotang@public.wh.hb.cn
收稿日期: 2002-07-12 接受日期: 2002-07-29

Effects of hepatocyte growth factor on fibrosis and hepatic expression of MMP-1 and TIMP-1

Liu-Lai Song, He-Sheng Luo, Bao-Ping Yu

Liu-Lai Song, He-Sheng Luo, Bao-Ping Yu, The Division of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China
Correspondence to: He-Sheng Luo, The Division of gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China. luotang@public.wh.hb.cn
Received: 2002-07-12 Accepted: 2002-07-29

Abstract

AIM: To investigate the effect of hepatocyte growth factor (HGF) on severity of liver fibrosis and hepatic expressions of MMP-1, TIMP-1 and to explore the mechanism of HGF in preventing liver fibrosis in rats.

METHODS: Eighty male Wistar rats were randomly divided into normal control group (Group A, 16 rats), liver fibrosis model group (Group B, 54 rats) and HGF therapy group (Group C, 10 rats). The liver fibrosis model was induced by administration CCl₄ intraperitoneally. Rats in Group C had been administered HGF for six weeks and were sacrificed afterwards. Eight rats from each of group A and B were randomly sacrificed on week 6 simultaneously as that in group C. The remaining rats in-group B were randomly further subdivided into liver fibrosis model group (Group D, 12 rats) and HGF therapy group (Group E, 10 rats). HGF was administered to rats in group E on week 7. All rats in group D and E were sacrificed on week 10. Liver function and levels of serum hyaluronic acid (HA), mucin (LN), collagen type IV (CIV), procollagen III (PCIII) were tested; the expression of MMP-1 and TIMP-1 were determined by immunohistochemical staining and analyzed by computer.

RESULTS: Compared with Group B, the serum levels of ALT, AST, HA, LN, CIV, PCIII in Group C were significantly reduced ($P < 0.01$), MMP-1 activity was slightly increased (0.25 ± 0.02 , vs 0.22 ± 0.05 , $P < 0.05$), TIMP-1 activity was markedly reduced (0.34 ± 0.05 , vs 0.45 ± 0.05 , $P < 0.01$). TIMP-1 activity in Group E (0.31 ± 0.07) was also markedly reduced in comparison with Group D (0.42 ± 0.06) ($P < 0.01$).

CONCLUSIONS: HGF has obvious effect in preventing development of liver fibrosis; it might facilitate degradation of hepatic fibrotic tissue via increasing the MMP-1 activity and or inhibiting TIMP-1 activity.

Song LL, Luo HS, Yu BP. Effects of hepatocyte growth factor on fibrosis and hepatic expression of MMP-1 and TIMP-1. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2003;11(2):209-213

摘要

目的: 研究肝细胞生长因子对实验性大鼠肝纤维化的防治作用, 及其对大鼠肝脏基质金属蛋白酶 1 (MMP-1) 抑制因子 1 (TIMP-1) 表达的影响, 探讨 HGF 抗肝纤维化作用的可能机制。

方法: 将 Wistar 大鼠 80 只随机分为正常对照组 (A 组, 16 只), 肝纤维化模型组 I (B 组, 54 只), HGF 治疗组 I (C 组, 10 只), 采用 CCl₄ 复合因素造模, 治疗组于造模同时予 HGF 0.5 μg/Kg, ip, qd, 6 wk 未造模成功处死 C 组大鼠, 同时随机处死 A 组及 B 组大鼠各 6 只; 对 B 组剩下大鼠行二次随机分组为模型对照组 II (D 组, 12 只), HGF 治疗组 II (E 组, 10 只), E 组于第 7 周开始给予 HGF 治疗, 10 wk 末处死大鼠。检测大鼠肝功能, 血清透明质酸 (HA), 层粘蛋白 (LN), III 型前胶原 (PcIII), IV 型胶原 (CIV); 免疫组化法检测肝组织 MMP-1, TIMP-1 的表达。

结果: C 组与 B 组比较, ALT, AST, HA, LN, CIV, PcIII 均显著降低 ($P < 0.01$), MMP-1 活性升高 (0.25 ± 0.02 , vs 0.22 ± 0.05 , $P < 0.05$), TIMP-1 活性明显降低 (0.34 ± 0.05 , vs 0.45 ± 0.05 , $P < 0.01$) E 组与 D 组相较, MMP-1 活性变化无显著性, TIMP-1 活性有明显降低 (0.31 ± 0.07 , vs 0.42 ± 0.06 , $P < 0.01$)。

结论: 肝细胞生长因子对肝纤维化有明显的防治作用, 并可能通过促进 MMP-1 的活性或抑制 TIMP-1 活性而促进肝纤维化降解。

宋刘来, 罗和生, 余保平. 肝细胞生长因子抗肝纤维化作用及对 MMP-1, TIMP-1 表达的影响. *世界华人消化杂志* 2003;11(2):209-213
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/209.htm>

0 引言

肝纤维化是慢性肝病发展到肝硬化的必经病理过程. 肝

纤维化进程是可以控制,甚至可以逆转的^[1-13].肝纤维化发展的机制和抗肝纤维化治疗一直是国内外研究的热点.近年来肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)抗肝纤维化作用引起关注.国外有文献[14-19]报道应用HGF基因治疗已形成肝纤维化的大鼠模型,可使肝纤维化消散.但关于HGF抗肝纤维化作用的具体机制,尤其是HGF对肝纤维化降解系统的影响尚未见相关报道.我们通过预防性和治疗性给予HGF研究其对实验性大鼠肝纤维化的防治作用,及对肝组织中MMP-1和TIMP-1表达的影响,旨在进一步揭示HGF抗肝纤维化作用的机制.

1 材料和方法

1.1 材料 Wistar 大鼠 80 只, 体质量 120-140 g, 由湖北省动物实验协会提供; HGF 制剂获赠于威海赛洛金药业有限公司, 批号: 国药准字 20 010 003, 国家一类新药; MMP-1, TIMP-1 一抗和二抗均购自北京中山生物技术公司, 为美国山道士公司产品; 透明质酸(HA), 层粘蛋白(LN), III型前胶原(PCIII), IV型胶原(CIV)放免试剂盒购自南京建成生物公司; CCl₄分析纯, 郑州试剂二厂生产.

1.2 方法 将实验大鼠随机分为正常对照组(A组, 16只), 肝纤维化模型组 I(B组, 54只), HGF 治疗组 I(C组, 10只), 模型制备方法参照文献[20], B组及C组用 1 ml 注射器 ip 0.025 ml CCl₄+0.15 ml 花生油, 3次/wk; A组以 0.025 ml NS+0.15 ml 花生油 ip, 3次/wk, 所有大鼠均自由饮水, 进食条杆状动物饲料. C组于造模同时予 HGF 0.5 μg/Kg, 0.5 ml, ip, qd. 每周给各组大鼠称重以调整用药量. 2, 4 wk 末 B 组随机处死 2-3 只大鼠作病理检查以确定造模情况及了解肝纤维化分期. 6 wk 末造模成功处死 C 组大鼠, 同时随机处死 A, B 组大鼠各 8 只. 对剩下的 B 组大鼠行二次随机分组为模型组 II(D组, 12只), HGF 治疗组 II(E组, 10只), E组大鼠于 7 wk 予 HGF 治疗, 剂量同前, D组则注射等量生理盐水, 10 wk 末处死所有大鼠. (1) 血清学检测: 将大鼠血清即时送武汉大学人民医院检验科检验肝功能指标. 血清 HA, LN, CIV, PCIII 用 SN-628 放射免疫计数器测定. (2) 免疫组化检测: 肝组织经中性甲

醛固定, 石蜡包埋, 连续切片厚度 4-6 μm, 作 HE 染色, 光镜下作病理学检查, 肝纤维化分期采用 Scheuer 法. 免疫组织化学法测定肝组织 MMP1 和 TIMP1 的表达, 采用链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶染色法(即 S-P 法)染色, DAB 显色, 操作按试剂盒说明进行. 染色结果以棕黄色为阳性, 应用高清晰彩色病理图像免疫组化测量系统(HPLAS-100)进行图像分析, 经标准灰度校正后, 随机取 5 个视野, 测定 MMP1, TIMP1 的平均积分光密度值(IDP).

统计学处理 计量资料用 t 检验, 计数资料 Ridit 检验, P < 0.05 为差异有显著性. (实验中途死亡大鼠均不列入统计)

2 结果

实验中 B 组先后有 7 只大鼠死亡, D 组死亡 3 只, E 组死亡 2 只, 其余均存活. 病理学检查, A 组: 肝小叶结构完整, 中央静脉窦周围肝细胞索放射状排列, 肝细胞未见坏死, 汇管区清晰可辨, 无明显炎性细胞浸润. B 组: 可见多个坏死区, 纤维组织明显增生, 肝小叶结构破坏, 有假小叶形成(图 1). C 组: 肝小叶结构基本完整, 偶见小的坏死灶, 纤维间隔略有增宽, 汇管区有轻度炎细胞浸润. D 组所见基本同 B 组, E 组纤维化情况较 D 为轻. Scheuer 分期(见表 1)可见 C 组肝纤维化程度明显低于 B 组, E 组肝纤维化轻于 D 组.

表 1 各组大鼠肝组织肝纤维化 Scheuer 分期

| 分组 | n | S0 | S1 | S2 | S3 | S4 |
|----------------|----|----|----|----|----|----|
| A | 8 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| B | 8 | 0 | 0 | 1 | 2 | 5 |
| C ^b | 10 | 0 | 4 | 5 | 1 | 0 |
| D | 9 | 0 | 0 | 0 | 6 | 3 |
| E ^a | 8 | 0 | 0 | 3 | 4 | 1 |

^aP < 0.05, vs D; ^bP < 0.01, vs B.

2.1 肝功能及肝纤维化指标检测 经 HGF 治疗的 C, E 组 ALT, AST 值较相应的 B, D 组明显降低(P < 0.01). C, E 组肝纤维化 4 项指标较相应模型对照组有显著降低(P < 0.01)(表 2).

2.2 免疫组化检查结果 MMP1 和 TIMP1 在 A 组(正常对照组)仅有微弱表达, 其余各组表达比 A 组均有不同程

表 2 各组大鼠肝功能肝纤维化指标变化及肝组织 MMP-1, TIMP-1 的表达($\bar{x} \pm s$)

| 分组 | n | 肝功能指标 | | | | 肝纤维化指标(μg/L) | | | | 免疫组化检测(IDP) | |
|----|----|-----------------------|----------------------|----------|----------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------------|------------------------|
| | | AST(nkat/L) | ALT(nkat/L) | ALb(g/L) | TP(g/L) | HA | LN | PCIII | CIV | MMP-1 | TIMP-1 |
| A | 8 | 1380±256 | 693±167 | 29.3±1.6 | 57.9±2.7 | 83±21 | 103±18 | 96±14 | 42±11 | 0.07±0.03 | 0.13±0.04 |
| B | 8 | 3220±674 | 1869±179 | 27.4±0.9 | 57.1±1.1 | 332±47 | 167±11 | 279±32 | 138±20 | 0.22±0.05 | 0.45±0.05 ^a |
| C | 10 | 1396±174 ^b | 920±203 ^b | 27.8±1.3 | 57.4±1.8 | 125±31 ^b | 109±23 ^b | 144±24 ^b | 56±18 ^b | 0.25±0.02 ^b | 0.34±0.05 |
| D | 9 | 2942±542 | 1235±110 | 26.9±1.2 | 57.2±0.7 | 362±58 | 171±18 | 275±43 | 153±29 | 0.18±0.03 | 0.42±0.06 |
| E | 8 | 1963±398 ^b | 977±193 ^b | 27.2±2.4 | 57.6±2.3 | 289±37 ^b | 135±20 ^b | 177±30 ^b | 98±23 ^b | 0.18±0.04 | 0.31±0.07 ^b |

^aP < 0.05, vs B; ^bP < 0.01, C vs B, E vs D.

度增强(图2-7).HPLAS-1 000图像分析结果(表2)示C组 MMP1 较 B 组升高($P < 0.05$), E 组与 D 组差异无显著性;TIMP1 活性 C 组明显低于 B 组, E 组明显低于 D 组 ($P < 0.01$).

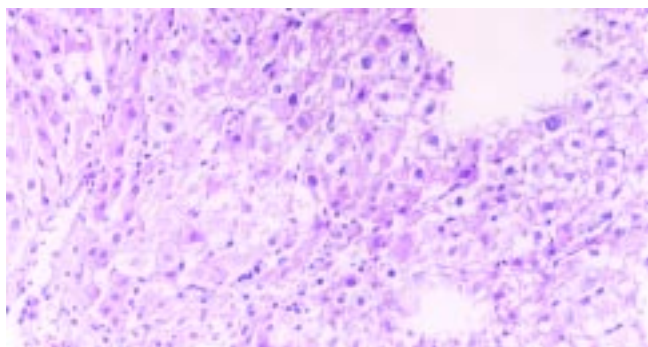


图1 肝纤维化模型组(B组)HE切片:可见若干肝细胞坏死区;小叶间隔增宽,有假小叶形成.

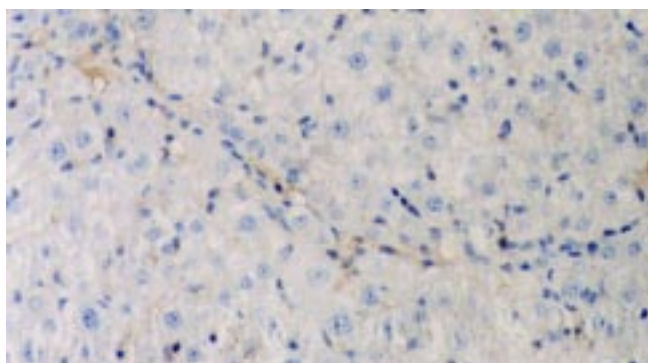


图2 正常肝组织(A组)TIMP-1 表达活性很微弱.

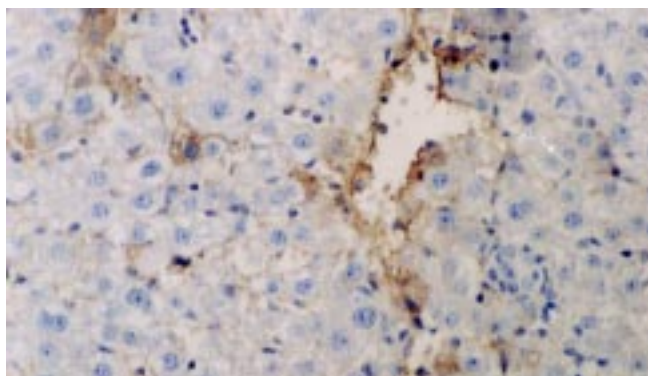


图3 B组 MMP-1 表达,经 HPLAS 分析,其活性略低于 C 组($P < 0.05$)

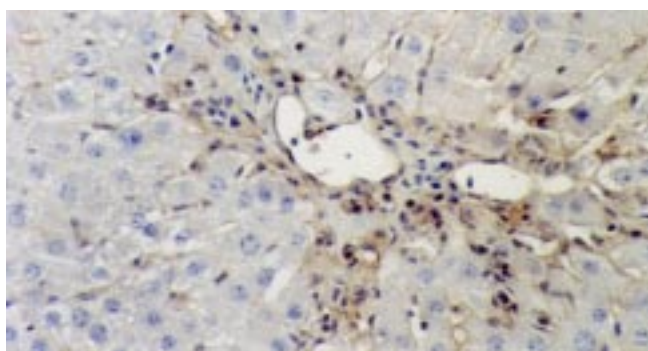


图4 C组 MMP-1 表达.

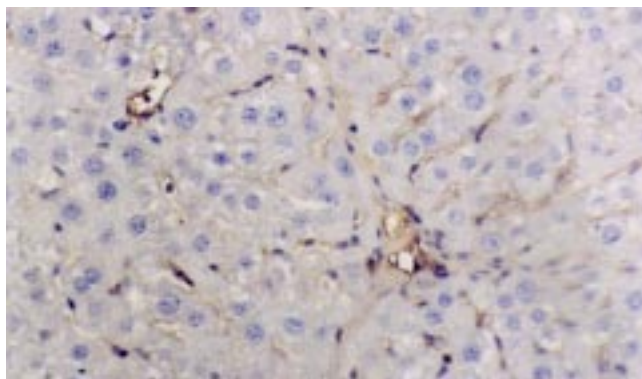


图5 C组 TIMP-1 表达经分析其活性低于 B 组 ($P < 0.01$)

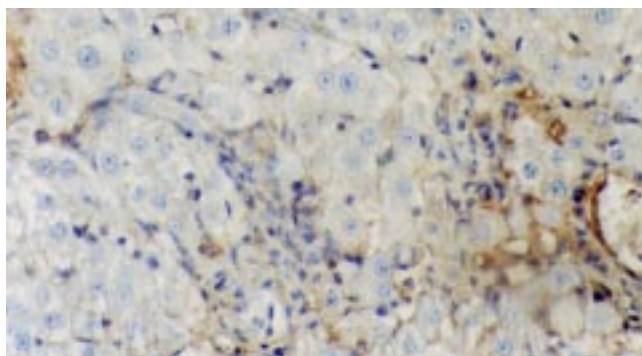


图6 D组 TIMP-1 表达,经分析其活性明显高于 E 组($P < 0.01$).

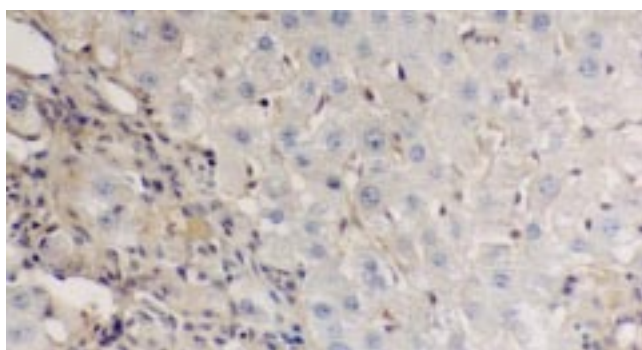


图7 E组 TIMP-1 表达.以上切片均为 $\times 200$.

3 讨论

肝细胞生长因子 (HGF) 最初是从血浆和血小板中分离纯化出来并被认为是具有刺激肝细胞再生活性的物质. 以后的研究发现 HGF 是具有多种生物学活性的细胞因子. HGF 有刺激肝细胞增生的活性, 并可抑制受损肝细胞的凋亡, 故有一定的抗肝损伤和预防肝纤维化作用. 但 HGF 抗肝纤维化作用可能是多环节的. 沈敏 et al [21] 报道 HGF 能显著抑制从大鼠肝脏星状细胞建株的肌成纤维样细胞增生及细胞外基质 (ECM) 的产生. Ueki et al [14, 16] 应用 HGF 基因治疗用二甲基亚硝胺制造的肝纤维化大鼠, 发现他可使已形成的肝纤维化完全消散, 提示 HGF 抗肝纤维化作用可能还与促进细胞外基质的降解有关. 我们的研究表明 HGF 预防性给药组 (C 组) 和治疗性给药组 (E 组), 肝功能及肝纤维化指标较相应对照组均有明显改善 (见表 1, 2). 此外从实验结果还可以看出,

HGF可能促进MMP1的活性,并明显抑制TIMP1活性(表2)。MMP1,TIMP1在ECM的降解中起重要作用^[22-33],TIMP-1活性的超常表达或MMP-1活性受抑制被认为是肝纤维化进展的重要因素,因此HGF对MMP-1和TIMP-1的作用可能是其抗肝纤维化的机制之一。总之HGF抗肝纤维化的作用可能有以下几方面:促进肝细胞再生,减少肝细胞凋亡,从而减少肝细胞的坏死与损伤,减轻炎性刺激;抑制肝星状细胞(HSC)的活化与增生,抑制细胞外基质的产生;通过促进基质蛋白酶活性或降低其抑制因子活性表达而促进细胞外基质的降解。

肝纤维化是慢性肝病的共同病理基础,他持续发展的中心环节在于肝细胞损伤或坏死引起的炎性反应不断刺激肝组织非实质细胞(主要是HSC)^[34-39],导致细胞外基质大量合成与沉积,并超过其降解速度。由于肝纤维化是肝硬变的必经病理过程,多年来一直是研究的热点。目前对肝纤维化机制的研究已由病理组织学发展到细胞学,分子学乃至基因水平。从理论上说,任何可以作用于肝纤维化发生发展的某一环节的药物都可能有抗肝纤维化作用。但迄今为止,人们尚未发现理想的抗肝纤维化药物。已报道的多种抗肝纤维化药物或由于疗效不佳,或由于毒副作用大,其临床应用效果均不甚满意。

HGF有着较为肯定的抗肝纤维化作用,对肝功能有一定保护作用,在实验或临床应用中,尚未发现有明显的毒副反应,因此进一步探讨其抗肝纤维化作用机制,研究新的疗法(如基因治疗),仍具有潜在的科研和临床价值。

4 参考文献

- 1 张盈涛,裴新明,李欣,李恒力. 螺内酯对纤维化大鼠I/III型胶原蛋白表达的影响. *世界华人消化杂志* 2001;9:1120-1124
- 2 姚希贤,唐有为,姚冬梅,修贺明. 益肝煎剂对实验性肝纤维化大鼠I,III型胶原蛋白表达的影响. *世界华人消化杂志* 2001;9:263-267
- 3 王宇,高毅,俞金龙,黄宇琦,蒋晓青. IFN- α 对大鼠纤维化间质胶原酶基因表达的调控. *世界华人消化杂志* 2001;9:20-23
- 4 伍严安,高春芳,王伟东,王皓,孔宪涛. 全反式视黄酸对人(I)前胶原启动子活性的作用. *世界华人消化杂志* 2001;9:47-49
- 5 黄新,李定国,王志荣,魏红山,程计林,展玉涛,徐芹芳,陆汉明. 卵泡抑素对肝纤维化大鼠细胞增生及激活素A的影响. *世界华人消化杂志* 2000;8:993-997
- 6 王全楚,申德林,张成道,许丽芝,聂青和,谢玉梅,周永兴. 中药软肝缩脾丸对肝纤维化大鼠TIMP-1/2蛋白表达的影响. *世界华人消化杂志* 2001;9:379-382
- 7 Liu W, Zhao W, Lu X. Clinical pathological study of treatment of chronic hepatitis with hyperbaric oxygenation. *Chin Med J (Engl)* 2002;115:1153-1157
- 8 Liu P, Hu YY, Liu C, Zhu DY, Xue HM, Xu ZQ, Xu LM, Liu CH, Gu HT, Zhang ZQ. Clinical observation of salvianolic acid B in treatment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2002;8:679-685
- 9 Guo MZ, Li XS, Xu HR, Mei ZC, Shen W, Ye XF. Rhein inhibits liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. *Acta Pharmacol Sin* 2002;23:739-744
- 10 Yao XX, Tang YW, Yao DM, Xiu HM. Effects of Yigan on proliferation and apoptosis of hepatic stellate cells. *World J Gastroenterol* 2002;8:511-514
- 11 Wojcik JP, Speechley MR, Kertesz AE, Chakrabarti S, Adams PC. Natural history of C282Y homozygotes for hemochromatosis. *Can J Gastroenterol* 2002;16:297-302
- 12 Kang KW, Choi SH, Ha JR, Kim CW, Kim SG. Inhibition of

- dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis by [5-(2-pyrazinyl)-4-methyl-1,2-dithiol-3-thione] (oltipraz) in rats: suppression of transforming growth factor-beta1 and tumor necrosis factor-alpha expression. *Chem Biol Interact* 2002;139:61-77
- 13 Sansoe G, Ferrari A, Castellana CN, Bonardi L, Villa E, Manenti F. Cimetidine administration and tubular creatinine secretion in patients with compensated cirrhosis. *Clin Sci (Lond)* 2002;102:91-98
- 14 Ueki T, Kaneda Y, Tsutsui H, Nakanishi K, Sawa Y, Morishita R, Matsumoto K, Nakamura T, Takahashi H, Okamoto E, Fujimoto J. Hepatocyte growth factor gene therapy of liver cirrhosis in rats. *Nat Med* 1999;5:226-230
- 15 Ozaki I, Zhao G, Mizuta T, Ogawa Y, Hara T, Kajihara S, Hisatomi A, Sakai T, Yamamoto K. Hepatocyte growth factor induces collagenase (matrix metalloproteinase-1) via the transcription factor Ets-1 in human hepatic stellate cell line. *J Hepatol* 2002;36:169-178
- 16 Ueki T, Okamoto E, Takeuchi M, Fujimoto J. Perspectives on postgenome medicine: Gene therapy for liver cirrhosis. *Nippon Rinsho* 2001;59:152-156
- 17 Fujimoto J. Gene therapy for liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(Suppl):D33-36
- 18 Yamashita K, Matsuoaka H, Ochiai T, Matsushita R, Kubuki Y, Suzuki M, Tsubouchi H. Hepatocyte growth factor/scatter factor enhances the thombopoietin mRNA expression in rat hepatocytes and cirrhotic rat livers. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:83-90
- 19 Sato M, Kakubari M, Kawamura M, Sugimoto J, Matsumoto K, Ishii T. The decrease in total collagen fibers in the liver by hepatocyte growth factor after formation of cirrhosis induced by thioacetamide. *Biochem Pharmacol* 2000;59:681-690
- 20 吕鹏,罗和生,余保平. 大鼠肝纤维化模型中肝细胞凋亡及其调控基因的表达. *世界华人消化杂志* 2001;9:165-169
- 21 沈敏,邱德凯,陈颖,熊伍军. 重组肝细胞再生增强因子丹参苦参对大鼠纤维细胞的作用. *世界华人消化杂志* 2001;9:1129-1133
- 22 Kobayashi H, Li ZX, Yamataka A, Lane GJ, Miyano T. Clinical evaluation of serum levels of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases as predictors of progressive fibrosis in postoperative biliary atresia patients. *J Pediatr Surg* 2002;37:1030-1033
- 23 Cao Q, Mak KM, Lieber CS. Dilinoleoylphosphatidylcholine prevents transforming growth factor-beta1-mediated collagen accumulation in cultured rat hepatic stellate cells. *J Lab Clin Med* 2002;139:202-210
- 24 Ponomarenko Y, Leo MA, Kroll W, Liebers CS. Effects of alcohol consumption on eight circulating markers of liver fibrosis. *Alcohol* 2002;37:252-255
- 25 Nie QH, Cheng YQ, Xie YM, Zhou YX, Cao YZ. Inhibiting effect of antisense oligonucleotides phosphorothioate on gene expression of TIMP-1 in rat liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2001;7:363-369
- 26 Nie QH, Zhou YN, Xie YM. Expression and significance of tissue inhibitors of metalloproteinase-1 and -2 in serum and liver tissue of patients with liver cirrhosis. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2001;81:805-807
- 27 Murphy FR, Issa R, Zhou X, Ratnarajah S, Nagase H, Arthur MJ, Benyon C, Iredale JP. Inhibition of apoptosis of activated hepatic stellate cells by tissue inhibitor of metalloproteinase-1 is mediated via effects on matrix metalloproteinase inhibition: implications for reversibility of liver fibrosis. *J Biol Chem* 2002;277:11069-11076
- 28 Raetsch C, Jia JD, Boigk G, Bauer M, Hahn EG, Riecken EO, Schuppan D. Pentoxifylline downregulates profibrogenic cytokines and procollagen I expression in rat secondary biliary fibrosis. *Gut* 2002;50:241-247
- 29 Boeker KH, Haberkorn CI, Michels D, Flemming P, Manns MP, Lichtinghagen R. Diagnostic potential of circulating TIMP-1 and MMP-2 as markers for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chim Acta* 2002;316:71-81
- 30 Gagliano N, Arosio B, Grizzi F, Masson S, Tagliabue J, Dioguardi N, Vergani C, Annoni G. Reduced collagenolytic activity of matrix metalloproteinases and development of liver fibrosis in the aging rat. *Mech Ageing Dev* 2002;123:413-425
- 31 Vaillant B, Chiaramonte MG, Cheever AW, Soloway PD, Wynn TA. Regulation of hepatic fibrosis and extracellular matrix genes by the thresponse: new insight into the role of tissue inhibitors of matrix metalloproteinase. *J Immunol* 2001;167:7017-7026
- 32 Jia JD, Bauer M, Cho JJ, Ruehl M, Milani S, Boigk G, Riecken EQ,

- Schuppan D. Antifibrotic effect of silymarin in rat secondary biliary fibrosis is mediated by downregulation of procollagen alpha (I) and TIMP-1. *J Hepatol* 2001;35:392-398
- 33 Benyon RC, Arthur MJ. Extracellular matrix degradation and the role of hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001;21:373-384
- 34 王晓玲, 刘平, 刘成海, 刘成. 拆方扶正化痰方对肝细胞及肝星状细胞功能的影响. *世界华人消化杂志* 1999;7:663-665
- 35 Liu P, Liu CH, Wang HN, Hu YY, Liu C. Effect of salvianolic acid B on collagen production and mitogen-activated protein kinase activity in rat hepatic stellate cells. *Acta Pharmacol Sin* 2002;23:733-738
- 36 Cheng ML, Wu J, Wang HQ, Xue LM, Tan YZ, Ping L, Li CX, Huang NH, Yao YM, Ren LZ, Ye L, Li L, Jia ML. Effect of Maotai liquor in inducing metallothioneins and on hepatic stellate cells. *World J Gastroenterol* 2002;8:520-523
- 37 Zhang XL, Liu L, Jiang HQ. Salvia miltiorrhiza monomer IH764-3 induces hepatic stellate cell apoptosis via caspase-3 activation. *World J Gastroenterol* 2002;8:515-519
- 38 Yao XX, Tang YW, Yao DM, Xiu HM. Effects of Yigan Decoction on proliferation and apoptosis of hepatic stellate cells. *World J Gastroenterol* 2002;8:511-514
- 39 Levy MT, McCaughan GW, Marinos G, Gorrell MD. Intrahepatic expression of the hepatic stellate cell marker fibroblast activation protein correlates with the degree of fibrosis in hepatitis C virus infection. *Liver* 2002;22:93-101

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2003 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

中国科技期刊走向世界的步伐正在加快

截止到2002年7月,中国被著名检索系统SCI收录的科技期刊数从63种增加到了67种.从制作SCI的美国ISI(美国科学情报所)发布的JCR(期刊引证报告)上的数据看,有指标数据的59种我国科技期刊中,80%以上的期刊影响因子呈上升趋势;约90%的总被引频次都提高了.

在2001年的JCR中,总被引频次超过1000次的中国科技期刊有4个,他们是《高等学校化学学报》(中文版)(1959次),《科学通报》(1628次),《物理学报》(中文版)(1227次),《中国物理快报》(1215次).首次有两个中国科技期刊的影响因子超过1,他们是《细胞研究》(2.102)和《世界胃肠病学杂志》(1.445),这两种期刊均为中国英文版科技期刊.

从期刊影响因子在本学科的排位看,进入SCIE的我国科技期刊,有8个期刊排在本学科的中上水平,他们是《力学学报》,《高等学校化学学报》(中文版),《中国物理》,《中国物理快报》,《科学通报》,《中国科学B》,《中国科学E》,《中国有色金属学报》.

在本学科国际期刊中,我国有10个期刊被引频次位于中上水平的.他们是:《科学通报》,《高等学校化学学报》(中文版),《中国科学A》,《物理学报》(中文版),《中华医学杂志》,《化学学报》(中文版),《中国物理快报》,《中国有色金属学报》(英文版),《中国科学B》,《中国药理学报》.

在SCI网络版收录的中国科技期刊中,有25个期刊是由中国科学出版社出版的,其中在JCR中有指标的期刊有18个.

另外,除SCI系统外,中国科技期刊被其他几个重要国际检索系统收录的数量也呈上升趋势.例如,在反映工程技术论文的历史超百年的检索系统《EI》(工程索引)中,中国被收录的科技期刊从最少时的40种,增加到了2000年的104种.这也直接反映了我国科技期刊被国际认可的程度.

国家科技部中国科技信息研究所,每年对我国科技期刊在国内的情况做出统计分析,定期出版《中国科技期刊引证报告》.以2000年数据看,我国科技期刊的平均影响因子由上一年的0.208上升到0.240,其中影响因子超过1的有20个;总被引频次的平均值达到了192.2次,总被引频次超过1000次的期刊有25个,其中《科学通报》的总被引频次达到了2979次.

目前,我国科技期刊数量已达到4600余种,已经形成了一定的规模,而且门类相对齐全,为我国基础研究的发展和科研成果转化为生产力做出了重要的贡献,但我们承认中国的科技期刊发展水平与世界发达国家之间存在较大的差距.随着中国加入WTO,对于中国的科技期刊,既是机遇又是挑战.我们相信,通过我国学术界和编辑部门的共同努力,一定会在不远的将来产生一批具有国际水准的科技期刊.

(2002-11-08)