

# 抗纤复方 I 号对肝星状细胞细胞外基质及其降解酶表达的影响

林红, 张义侠, 李异玲, 崔巍, 王炳元, 傅宝玉

林红, 张义侠, 李异玲, 崔巍, 王炳元, 傅宝玉, 中国医科大学附属第一医院消化内科 辽宁省沈阳市 110001  
 项目负责人: 傅宝玉, 110001, 辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属第一医院消化内科. linhong69@hotmail.com  
 电话: 024-23266384  
 收稿日期: 2004-07-20 接受日期: 2004-08-25

## 摘要

**目的:**研究乙醛对肝星状细胞(HSC)细胞外基质(ECM)及其降解酶表达的影响及中药抗纤复方 I 号(KXI)的干预作用。

**方法:**大鼠 HSC 体外原代及传代培养, 大鼠灌以 KXI 制备药物血清, 用乙醛及药物血清处理 HSC. 以放射免疫分析法及 RT-PCR 分别检测培养上清中层粘连蛋白(LN)及 HSC 中  $\alpha 1(I)$ ,  $\alpha 1(IV)$  型胶原及基质金属蛋白酶-1, 2(MMP-1, 2) mRNA 的表达。

**结果:**培养上清中 LN 含量在 100  $\mu\text{mol/L}$  乙醛处理 24 h 后显著增加 ( $52.0 \pm 12.1$  vs  $10.0 \pm 0.3$ ,  $P < 0.01$ ), 100 mL/L 药物血清起抑制作用 ( $19.2 \pm 7.8$  vs  $52.0 \pm 12.1$ ,  $P < 0.01$ ); 100  $\mu\text{mol/L}$  乙醛刺激 HSC  $\alpha 1(I)$  型胶原及 MMP-2 mRNA 的表达明显增强, 100 mL/L 药物血清抑制其作用; 100  $\mu\text{mol/L}$  乙醛减弱 HSC  $\alpha 1(IV)$  型胶原及 MMP-1 mRNA 的表达, 100 mL/L 药物血清则使二者表达有所增强。

**结论:**KXI 能抑制乙醛刺激的 HSC 中 LN 的分泌,  $\alpha 1(I)$  型胶原及 MMP-2 mRNA 的表达; 而增强乙醛所抑制的 HSC 中  $\alpha 1(IV)$  型胶原及 MMP-1 mRNA 的表达。

林红, 张义侠, 李异玲, 崔巍, 王炳元, 傅宝玉. 抗纤复方 I 号对肝星状细胞细胞外基质及其降解酶表达的影响. 世界华人消化杂志 2004;12(10):2472-2475  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2472.asp>

## 0 引言

在酒精性肝纤维化和肝硬化形成过程中, 肝星状细胞(HSC)起重要作用, 中药复方的多途径、多层次、多靶点的综合药理作用在抗肝纤维化治疗中显示出独特的优势. 我们观察了抗纤复方 I 号(KXI)对乙醛刺激的大鼠 HSC 分泌 LN,  $\alpha 1(I)$ ,  $\alpha 1(IV)$  型胶原及合成 MMP-1, 2 的影响, 以期阐述 KXI 抗酒精性肝纤维化的部分作用机制, 为临床酒精性肝病 (ALD) 的中药治疗提供更多的理论依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 中药 KXI(由丹参、黄芪、红花、汉防己、葛根、桃仁、甘草等 10 味药物组成)购于省医药公司; 大鼠肝脏原位灌流消化所需的链霉菌蛋白酶、IV 型胶原

酶及密度梯度递质 Nycodenz 均为 Sigma 产品; Desmin 抗体、免疫细胞化学试剂盒购自华美公司; LN 放射免疫测定试剂盒购于上海海军医学研究所; RT-PCR 试剂盒购于大连宝生物工程有限公司;  $\alpha 1(I)$ 、 $\alpha 1(IV)$  型胶原、MMP-1、2 及  $\beta$ -actin 引物均由北京奥科公司合成. 用 2.7 kg/L KXI 生药 11 mL/kg 给大鼠灌服, 每天 1 次, 持续给药 1 wk, 末次给药后 1 h 无菌条件下由下腔静脉取血, 取血清, 56  $^{\circ}\text{C}$  灭活 30 min, 分装 -20  $^{\circ}\text{C}$  冻存. 另选正常大鼠喂以等量生理盐水, 以同样方法制备正常血清作对照用. 肝星状细胞分离、培养及鉴定参照宋少刚 *et al*<sup>[1]</sup> 报道的大鼠肝脏原位灌流消化的方法分离 HSC. 细胞得率约为  $1 \times 10^7$ /肝, 经台盼蓝染色细胞存活率 90% 以上. 将细胞爬片用兔抗人 Desmin 抗体、SP 法作免疫细胞化学染色以鉴定 HSC, 胞质阳染者为 HSC, 传代的 HSC 纯度 >98%. 本次实验采用传 2-4 代 HSC.

**1.2 方法** 放免法测定 LN 含量以  $1 \times 10^6$ /瓶浓度接种在培养瓶(25  $\text{cm}^2$ ) 中的传代的 HSC 长满单层后, 分为正常血清对照组、正常血清 + 乙醛组及药物血清 + 乙醛组. 正常血清及药物血清加入无血清 DMEM 培养液中, 制成浓度为 100 mL/L 的正常血清及药物血清孵育液, 乙醛组加入乙醛后使终浓度为 100  $\mu\text{mol/L}$ , 培养瓶均用封口膜封严, 培养 24 h 后收集培养上清, 严格按说明操作. JC-1200 放射免疫  $\gamma$  计数仪上直接测定 LN 含量 ( $\mu\text{g/L}$ ), 取均值. HSC 处理后, 提取 6 h 和 24 h 的总 RNA 并逆转录成 cDNA. 引物序列及扩增产物片段(见表 1). 总体积 25  $\mu\text{L}$ ,  $\alpha 1(I)$ 、 $\alpha 1(IV)$  型胶原反应条件: 94  $^{\circ}\text{C}$  3 min 变性  $\rightarrow$  94  $^{\circ}\text{C}$  40 s  $\rightarrow$   $\alpha 1(I)$  62  $^{\circ}\text{C}$  1 min ( $\alpha 1(IV)$  65  $^{\circ}\text{C}$  1 min)  $\rightarrow$  72  $^{\circ}\text{C}$  1 min, 共 35 个循环, 72  $^{\circ}\text{C}$  7 min 终止反应; MMP-1

表 1 PCR 引物序列

引物名称	引物序列	PCR 产物位置
MMP-1-F	5' -TGGAGCCCTGATGTTTCCCATCTA -3'	753 bp
MMP-1-R	5' -CGTAACCCTAATAGTCTTTGTCCATA -3'	
MMP-2-F	5' -TCAACGGTCGGGAATACA -3'	307 bp
MMP-2-R	5' -CCCACAGTGGACATAGCG -3'	
$\alpha 1(I)$ -F	5' -CCGTGGTGACAAGGTTGAGACAG -3'	471 bp
$\alpha 1(I)$ -R	5' -TCAGGGCTGCGGATGTTCTCA -3'	
$\alpha 1(IV)$ -F	5' -CAGGTCTCTGCTCAGAGCCACCG -3'	222 bp
$\alpha 1(IV)$ -R	5' -CGGCTGCGCTCCTCGTGG -3'	
$\beta$ -actin-F	5' -GATTGCCTCAGGACATTTCTG -3'	690 bp
$\beta$ -actin-R	5' -GATTGCTCAGGACATTTCTG -3'	

反应条件: 94 °C 3 min 变性→94 °C 30 s→55 °C 1 min→72 °C 2 min, 共 35 个循环, 72 °C 5 min 终止反应; MMP-2 反应条件: 94 °C 3 min 变性→94 °C 45 s→52 °C 1 min→72 °C 1 min, 共 35 个循环, 72 °C 7 min 终止反应. PCR 产物经 20 g/L 琼脂糖凝胶电泳、摄影、密度扫描(1D Kodak 成像分析系统), 然后用其表达量与对应的  $\beta$ -actin 表达量进行比较.

**统计学处理** 各组数据以均值  $\pm$  标准差(mean  $\pm$  SD) 表示, 两两均数的比较用 *t* 检验.

## 2 结果

**2.1 药物血清对 HSC 分泌 LN 的影响** 100  $\mu$ mol/L 乙醛及 100 mL/L 药物血清对 HSC 形态和生长无影响. 正常血清对照组 LN 分泌量为(10.0  $\pm$  0.3  $\mu$ g/L), 正常血清+乙醛组为(52.0  $\pm$  12.1  $\mu$ g/L)(与对照组比  $P < 0.01$ ,  $t = 4.53$ ),

药物血清+乙醛组为(19.2  $\pm$  7.8  $\mu$ g/L)(与正常血清+乙醛组比  $P < 0.01$ ,  $t = 4.61$ ).

**2.2 药物血清对 HSC  $\alpha 1(I)$ 、 $\alpha 1(IV)$  型胶原 mRNA 表达的影响** RT-PCR 结果显示, 乙醛浓度为 100  $\mu$ mol/L 时, 刺激 HSC 6 h  $\alpha 1(I)$  型胶原 mRNA 表达显著增加, 至 24 h 仍有较强的信号, 100 mL/L 药物血清能明显抑制  $\alpha 1(I)$  型胶原 mRNA 表达(图 1); 而乙醛刺激 HSC 6 h 后,  $\alpha 1(IV)$  型胶原 mRNA 表达明显减弱, 100 mL/L 药物血清则使其表达有所增强(图 2).

**2.3 药物血清对 HSC MMP-1 及 MMP-2 mRNA 表达的影响** MMP-1 在对照组 HSC 中有弱表达, 乙醛处理 6 h 后表达明显减弱, 而 100 mL/L 药物血清使其表达信号有所增强(图 3); HSC 中 MMP-2 mRNA 信号在乙醛刺激 6 h 后显著增高, 持续至 24 h, 药物血清能明显抑制其表达的增高(图 4).

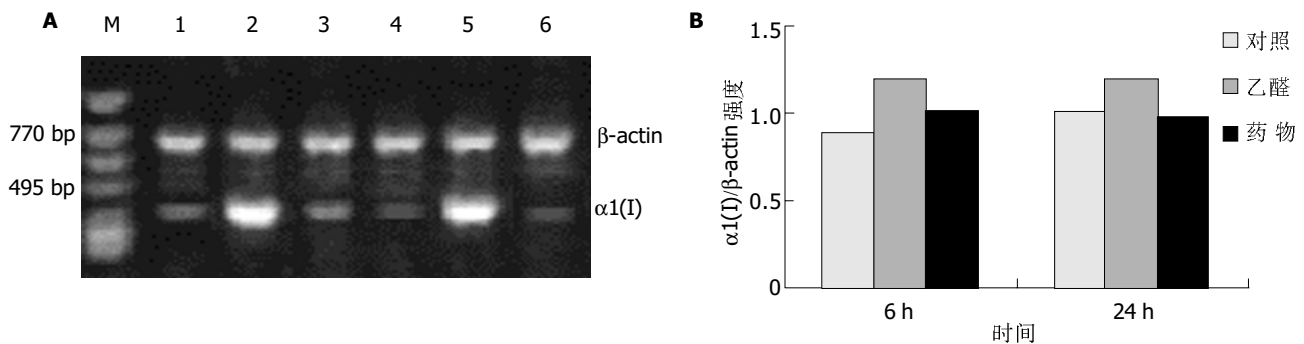


图 1 HSC 中  $\alpha 1(I)$  型胶原 mRNA 表达. A: M 为 Marker, 1、2、3 分别为 6 h 时对照组, 乙醛组和药物+乙醛组, 4、5、6 分别为 24 h 时对照组, 乙醛组和药物+乙醛组; B:  $\alpha 1(I)$  型胶原及  $\beta$ -actin PCR 产物经 20 g/L 琼脂糖凝胶电泳、密度扫描后的强度比.

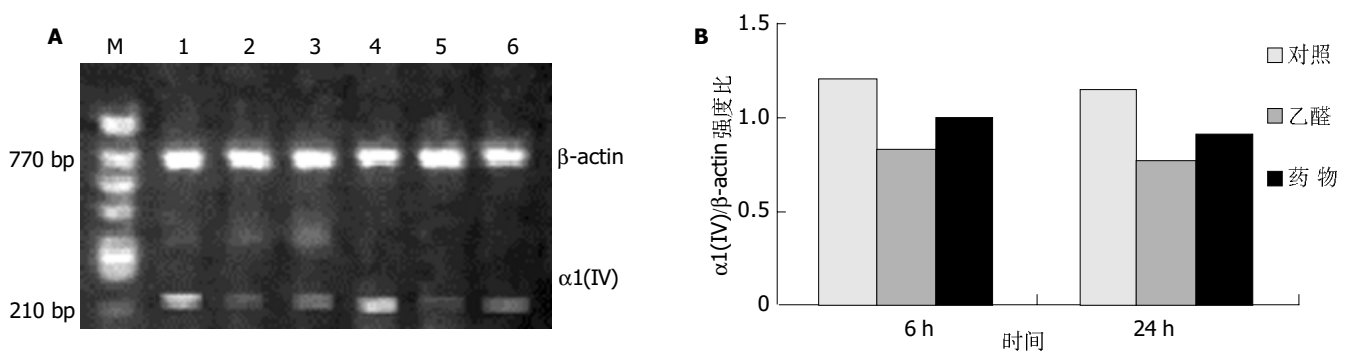


图 2 HSC 中  $\alpha 1(IV)$  型胶原 mRNA 表达. A: M 为 Marker, 1、2、3 分别为 6 h 时对照组, 乙醛组和药物+乙醛组, 4、5、6 分别为 24 h 时对照组, 乙醛组和药物+乙醛组; B:  $\alpha 1(IV)$  型胶原及  $\beta$ -actin PCR 产物经 20 g/L 琼脂糖凝胶电泳、密度扫描后的强度比.

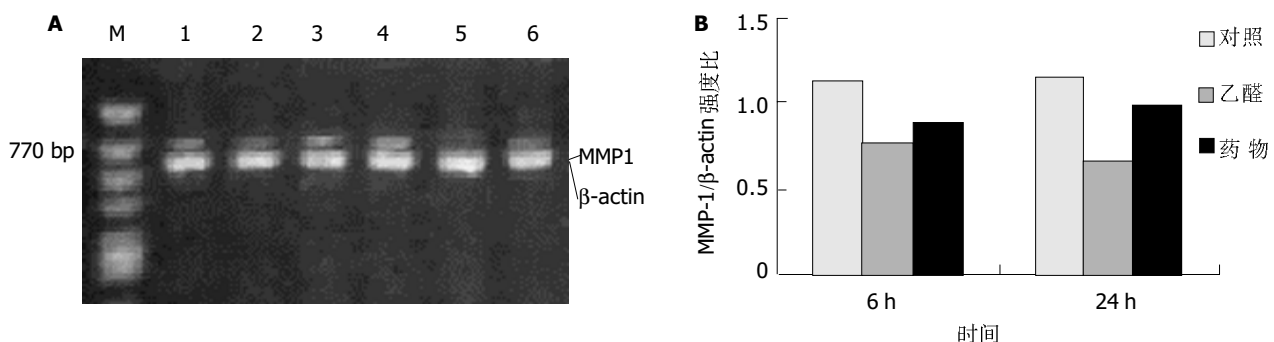


图 3 HSC 中 MMP-1 mRNA 表达. A: M 为 Marker, 1、2、3 分别为 6 h 时对照组, 乙醛组和药物+乙醛组, 4、5、6 分别为 24 h 时对照组, 乙醛组和药物+乙醛组; B: MMP-1 及  $\beta$ -actin PCR 产物经 20 g/L 琼脂糖凝胶电泳、密度扫描后的强度比.

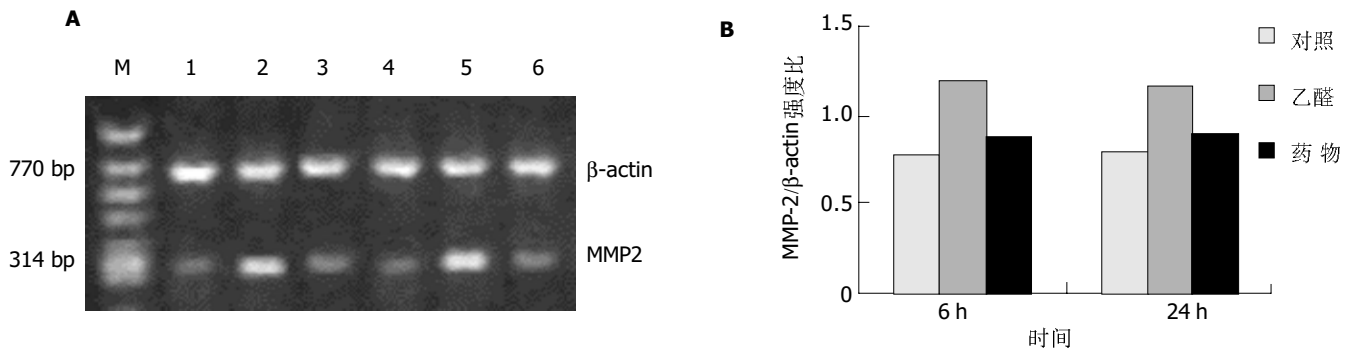


图4 HSC中MMP-2mRNA表达. A: M为Marker, 1、2、3分别为6h时对照组, 乙醇组和药物+乙醇组, 4、5、6分别为24h时对照组, 乙醇组和药物+乙醇组; B: MMP-2及 $\beta$ -actin PCR产物经20 g/L琼脂糖凝胶电泳、密度扫描后的强度比.

### 3 讨论

ECM合成增加、降解减少导致肝纤维化的发生和发展<sup>[2-3]</sup>. ECM包括胶原、非胶原糖蛋白及蛋白多糖等, 胶原是ECM的主要成分. HSC的活化是肝纤维化发生的中心环节, 是分泌合成胶原的主要细胞<sup>[4]</sup>. LN为非胶原蛋白, 与IV型胶原相连接构成非连续性的功能性基底膜. 对维持肝脏正常结构、微循环及肝脏细胞功能有重要作用, 亦使HSC处于静止状态. DMN诱导的大鼠肝纤维化<sup>[5]</sup>, LN和I型胶原明显增加; ALD者I型胶原表达增加<sup>[6-7]</sup>, PIIINP, HA及LN表达亦增加<sup>[8-12]</sup>, 戒酒后LN明显下降<sup>[13]</sup>. 尽管也有相反的报道<sup>[14-15]</sup>. MMPs是体内生理或病理条件下降解ECM的主要酶系, 其在肝纤维化发生和发展中起重要的作用<sup>[16-17]</sup>. MMPs可分成间质胶原酶(MMP-1)、明胶酶又称IV型胶原酶(包括MMP-2和MMP-9)及基质分解素三大类, MMP-1主要降解I、III型胶原, IV型胶原酶主要降解IV型胶原. 目前已发现有三种MMPs可以降解正常内皮下基质: MMP-2, MMP-9和MMP-3, 若他们活性增高, 同时MMP-1活性下降, 可引起胶原纤维沉积于Disse腔, 导致肝窦“毛细血管化”, 血液交换发生障碍, 肝细胞功能受损, 并活化HSC, 产生大量ECM, 引起肝纤维化. 研究表明, 肝硬化患者MMP-2, 9及胶原表达明显增加<sup>[18-20]</sup>, 有人提出PIIINP及MMP-1, 2可作为评价肝硬化轻重的指标<sup>[21]</sup>. ALD者肝窦周出现纤维化, 肝窦毛细血管化<sup>[22]</sup>, 肝脏MMP-2, 9表达增加<sup>[23]</sup>.

在ALD发病机制中, 乙醇在肝细胞内代谢产生的毒性代谢产物乙醛、乙醛蛋白加合物及引起的代谢紊乱是导致酒精性肝损伤的主要原因<sup>[24]</sup>. 应用ALD动物模型<sup>[25]</sup>研究发现, 随着ALD的进展, MMP-2及MMP-9水平呈进行性增加<sup>[26]</sup>, TIMP-1表达亦随病变进展而逐渐增加<sup>[27]</sup>; 乙醛能刺激HSC增生, PCIII分泌明显增加<sup>[28]</sup>; 随着给大鼠乙醇灌胃时间的延长, 肝窦内皮细胞窗孔数减少, 直径减小, 进而消失, 成为肝窦毛细血管化的基础<sup>[29]</sup>. 本结果表明, MMP-1在对照组HSC中表达较弱, 而MMP-2则表达相对较强, 100  $\mu$ mol/L乙醛能上调MMP-2 mRNA表达, 抑制MMP-1 mRNA表达; 与之相反, 经乙醛刺激后 $\alpha$ 1(IV)型胶原 mRNA表达减弱,  $\alpha$ 1(I)型胶原 mRNA表达增强, 这与国外研究结

果基本一致<sup>[30]</sup>; 同时乙醛能增加LN的分泌. 由此提示乙醛通过增加HSC中MMP-2表达, 减少MMP-1表达, 促进ECM中I型胶原积聚、LN的分泌及Disse腔中IV型胶原的降解, 破坏正常基底膜, 加速肝窦“毛细血管化”及肝纤维化的发生. 而活血化瘀类中药在酒精性肝病动物模型及人肝硬化防治中表现出一定作用, Zhu *et al*<sup>[31]</sup>报道861合剂能抑制实验鼠肝纤维化中MMP-2mRNA表达, 但其活性增高; 另有研究表明<sup>[32]</sup>, 中药能通过减少HSC中TIMP表达而提高MMP-2及IV型胶原的表达. 我们的研究显示<sup>[33-34]</sup>, 由活血化瘀类药物组成的KXI有良好的抗大鼠ALD的作用, 他能抑制血清中HA的增高, 减少肝组织中丙二醛的产生, 并保持超氧化物歧化酶高水平不降, 抑制HSC结构的破坏及肝脏纤维条索的形成. 我们发现KXI可能通过上调MMP-1表达, 下调MMP-2表达, 从而减少I型胶原积聚、LN的分泌及IV型胶原的降解, 从而减缓或抑制ECM的积聚、肝窦“毛细血管化”及ALD的发生和发展.

### 4 参考文献

- 1 宋少刚, 杨雁, 陈敏珠. 大鼠肝贮脂细胞、枯否细胞的同时分离和培养. *中国临床药理学与治疗学* 2000;5:351-353
- 2 Benyon RC, Arthur MJ. Extracellular matrix degradation and the role of hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001;21:373-384
- 3 Schuppan D, Ruehl M, Somasundaram R, Hahn EG. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis* 2001;21:351-372
- 4 Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000;275:2247-2250
- 5 Wang XB, Liu P, Tang ZP, Lu X, Liu CH, Hu YY, Xu LM, Gu HT, Liu C. The role of changes of MMP-2, 9 activity in the development of liver fibrosis in rats. *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2004;12:267-270
- 6 Nieto N, Greenwel P, Friedman SL, Zhang F, Dannenberg AJ, Cederbaum AI. Ethanol and arachidonic acid increase alpha 2(I) collagen expression in rat hepatic stellate cells overexpressing cytochrome P450 2E1. Role of H2O2 and cyclooxygenase-2. *J Biol Chem* 2000;275:20136-20145
- 7 Lieber CS, Leo MA, Cao Q, Ren C, DeCarli LM. Silymarin retards the progression of alcohol-induced hepatic fibrosis in baboons. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:336-339
- 8 Castera L, Hartmann DJ, Chapel F, Guettier C, Mall F, Lons T, Richardet JP, Grimbert S, Morassi O, Beaugrand M, Trinchet JC. Serum laminin and type IV collagen are accurate markers of histologically severe alcoholic hepatitis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2000;32:412-418

- 9 Kato J, Sato Y, Inui N, Nakano Y, Takimoto R, Takada K, Kobune M, Kuroiwa G, Miyake S, Kohgo Y, Niitsu Y. Ethanol induces transforming growth factor- $\alpha$  expression in hepatocytes, leading to stimulation of collagen synthesis by hepatic stellate cells. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27(8 Suppl):58S-63S
- 10 Nojgaard C, Johansen JS, Christensen E, Skovgaard LT, Price PA, Becker U; EMALD Group. Serum levels of YKL-40 and PIIINP as prognostic markers in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2003;39:179-186
- 11 Gutierrez-Ruiz MC, Bucio L, Correa A, Souza V, Hernandez E, Gomez-Quiroz LE, Kershenovich D. Metadoxine prevents damage produced by ethanol and acetaldehyde in hepatocyte and hepatic stellate cells in culture. *Pharmacol Res* 2001; 44:431-436
- 12 Stickel F, Urbaschek R, Schuppan D, Poeschl G, Oesterling C, Conradt C, McCuskey RS, Simanowski UA, Seitz HK. Serum collagen type VI and XIV and hyaluronic acid as early indicators for altered connective tissue turnover in alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 2001;46:2025-2033
- 13 Ponomarenko Y, Leo MA, Kroll W, Lieber CS. Effects of alcohol consumption on eight circulating markers of liver fibrosis. *Alcohol Alcohol* 2002;37:252-255
- 14 Cheng ML, Wu J, Zhang WS, Wang HQ, Li CX, Huang NH, Yao YM, Ren LG, Ye L, Li L. Effect of Maotai liquor on the liver: an experimental study. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004;3:93-98
- 15 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
- 16 Arthur MJ. Fibrogenesis II. Metalloproteinases and their inhibitors in liver fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279:G245-249
- 17 Okazaki I, Watanabe T, Hozawa S, Arai M, Maruyama K. Molecular mechanism of the reversibility of hepatic fibrosis: with special reference to the role of matrix metalloproteinases. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(Suppl):D26-32
- 18 Kuyvenhoven JP, Verspaget HW, Gao Q, Ringers J, Smit VT, Lamers CB, van Hoek B. Assessment of serum matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 after human liver transplantation: increased serum MMP-9 level in acute rejection. *Transplantation* 2004;77:1646-1652
- 19 Kuyvenhoven JP, van Hoek B, Blom E, van Duijn W, Hanemaaijer R, Verheijen JH, Lamers CB, Verspaget HW. Assessment of the clinical significance of serum matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 in patients with various chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma. *Thromb Haemost* 2003;89:718-725
- 20 Knittel T, Mehde M, Grundmann A, Saile B, Scharf JG, Ramadori G. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors during hepatic tissue repair in the rat. *Histochem Cell Biol* 2000;113:443-453
- 21 Leroy V, Monier F, Bottari S, Trocme C, Sturm N, Hilleret MN, Morel F, Zarski JP. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid. *Am J Gastroenterol* 2004;99:271-279
- 22 Xu GF, Wang XY, Ge GL, Li PT, Jia X, Tian DL, Jiang LD, Yang JX. Dynamic changes of capillarization and peri-sinusoid fibrosis in alcoholic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2004; 10:238-243
- 23 Kwon OS, Lim do Y, Kwon KA, Chung MG, Park DK, Kim SS, Kim YS, Kwon SY, Koo YS, Kim YK, Choi DJ, Kim JH, Hwang YJ, Byun KS, Lee CH. Clinical usefulness of plasma activities of gelatinase (matrix metalloproteinase-2 and 9) in chronic liver disease. *Taehan Kan Hakhoe Chi* 2003;9:222-230
- 24 Li CJ, Nanji AA, Siakotos AN, Lin RC. Acetaldehyde-modified and 4-hydroxynonenal-modified proteins in the livers of rats with alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997;26:650-657
- 25 林红, 吕淼, 张义侠, 王炳元, 傅宝玉. 酒精性肝病大鼠模型的建立. *世界华人消化杂志* 2001;9:24-28
- 26 Lu X, Wang B, Xie Y, Liu C, Fu B. Dynamic change and expression of matrix metalloproteinase-2, -9 in alcoholic liver disease in rats. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2001;9:268-270
- 27 吕晓辉, 谢艳华, 傅宝玉, 刘春荣, 王炳元. 基质金属蛋白酶抑制剂-1 在实验性酒精性肝病中的动态表达. *世界华人消化杂志* 2001;9:29-33
- 28 林红, 傅宝玉, 王炳元, 傅炜昕, 李异玲, 崔巍. 抗纤复方 I 号对乙酰刺激肝星状细胞增生、胶原合成的干预. *中华肝脏病杂志* 2003;11:693-694
- 29 王炳元, 傅宝玉, 张健, 鞠晓华, 曹艳雪. 乙醇对大鼠肝窦内皮细胞窗孔的影响. *中华肝脏病杂志* 2004;12:479-481
- 30 Casini A, Ceni E, Salzano R, Milani S, Schuppan D, Surrenti C. Acetaldehyde regulates the gene expression of matrix metalloproteinase-1 and -2 human fat-storing cells. *Life Science* 1994;55:1311-1316
- 31 Zhu Y, Yin C, Ma X, Ma H, Jia J, Wang B. The effect of herbal compound 861 on mRNA levels of MMP-2 and its activities in experimental rats liver fibrosis. *Zhonghua Shiyan He Linchuangbingduxue Zazhi* 2002;16:348-350
- 32 Sakaida I, Hironaka K, Kimura T, Terai S, Yamasaki T, Okita K. Herbal medicine Sho-saiko-to (TJ-9) increases expression matrix metalloproteinases (MMPs) with reduced expression of tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs) in rat stellate cell. *Life Sci* 2004;74:2251-2263
- 33 崔巍, 李芳久, 王炳元, 曹艳雪, 傅宝玉. 抗纤复方 I 号对实验性酒精性肝病大鼠 HA、IV-C 的影响. *中国医科大学学报* 2001;30(增刊):64-65
- 34 崔巍, 苏晓林, 傅宝玉. 抗纤复方 I 号抗酒精性肝病的实验研究. *世界华人消化杂志* 2002;10:1245-1249

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 研究快报 •

## 5- 氟尿嘧啶联合 L- 精氨酸治疗裸鼠人肝癌移植瘤及其机制

尹晓燕, 姜军梅, 朱菊人

尹晓燕, 姜军梅, 朱菊人, 山东大学山东省立医院消化内科  
山东省济南市 250021  
山东省优秀青年科学家奖励基金资助项目, No. 2000BB2DBA1  
项目负责人: 姜军梅, 250021, 山东省济南市, 山东大学山东省立医院消化内科. jiangjunm@hotmail.com  
电话: 0531-7938911-2355  
收稿日期: 2004-08-16 接受日期: 2004-09-19

### 摘要

目的: 观察 5-FU 联合 L-Arg 对裸鼠人肝癌移植瘤的作用并探讨其作用机制。

方法: 采用 BEL-7402 细胞株建立裸鼠人肝癌移植瘤模型, 分