

LX-2细胞中PPAR γ 对iNOS的影响及其抗肝纤维化作用

黄津, 张一 (南昌大学第一附属医院 感染科, 南昌 330006)

摘要: 目的 研究LX-2细胞中PPAR γ 和iNOS的动态变化及关系, 探讨PPAR γ 抗肝纤维化机制。方法 体外培养LX-2细胞, 实验分4组: PPAR γ 激动剂组; PPAR γ 拮抗剂组; 联合干预组; 空白对照组。分别加入干预药物培养48小时, 采用MTT法检测细胞增殖率; RT-PCR法测各组PPAR γ 、iNOS mRNA表达; 硝酸还原酶法测NO含量; ELISA法测上清液的I型胶原、 α SMA的含量。结果 ①MTT结果示: 激动剂组的LX-2增殖抑制作用明显, 与联合干预组、抑制剂组及空白对照组相比, 具有显著性差异 ($^aP=0.000$, $^bP=0.007$, $^cP=0.003$)。②RT-PCR结果示: 激动剂组PPAR γ mRNA的表达较其他3组明显升高 ($^dP=0.005$, $^eP=0.004$, $^fP=0.008$); 激动剂组iNOS mRNA的表达较其他3组明显降低 ($^aP=0.001$, $^bP=0.003$, $^cP=0.000$); 且PPAR γ 与iNOS mRNA表达呈负相关 (相关指数为 $r=-0.8870$, $P=0.0080$)。③硝酸还原酶结果示: 激动剂组NO含量 (44.89 ± 13.01) $\mu\text{mol/L}$ 明显低于其他3组, 具有显著性差异 ($^aP=0.001$, $^bP=0.000$, $^cP=0.003$)。④ELISA检测结果示: 激动剂组I型胶原含量 (31.807 ± 1.680) ng/ml、 α -SMA的表达量 (23.351 ± 2.801) ng/ml与其他3组相比, 具有显著性差异 ($^aP=0.007$, $^bP=0.009$, $^cP=0.005$, $^dP=0.004$, $^eP=0.003$, $^fP=0.003$)。结论 PPAR γ 激动剂可以上调PPAR γ 的表达, 抑制LX-2增殖, 下调iNOS mRNA表达, 减少NO产生, 降低I型胶原及 α -SMA分泌, 发挥抗纤维化作用; 并发现PPAR γ 与iNOS mRNA的表达具有负相关关系。

关键词: LX-2; PPAR γ ; iNOS; 罗格列酮

The impact of PPAR γ on iNOS and its anti-fibrotic effect in LX-2 cells

HUANG Jin, ZHANG Yi (Department of Infectious Diseases, the first Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

Abstract: Objective To study the relationship and dynamic changes between PPAR γ and iNOS in LX-2 cells, and the anti-fibrosis mechanism of PPAR γ . **Methods** Human hepatic stellate cells were cultured and divided into four groups: the control group, stimulated by rosiglitazone group, blocked by GW9662 group and joint experimental group. The four groups were cultured for 48 hours with adding the drug intervention. MTT, RT-PCR, nitrate reductase and ELISA were used to detect the cell proliferation inhibition, PPAR γ and iNOS mRNA expressions, the content of NO and the content of type I collagen and α -SMA respectively. **Results** (1) results of MTT: the agonist group was significantly inhibited in the proliferation of LX-2 cells (0.610 ± 0.063), and had significant difference compared with the other three groups ($^aP=0.000$, $^bP=0.007$, $^cP=0.003$). (2) results of RT-PCR: the expression of PPAR γ mRNA in the group stimulated by rosiglitazone was significantly higher than the other three groups ($^dP=0.005$, $^eP=0.004$, $^fP=0.008$), while the expression of iNOS mRNA was significantly reduced ($^aP=0.001$, $^bP=0.003$, $^cP=0.000$); the expressions of iNOS and PPAR γ mRNA were significantly negative correlated ($r=-0.8870$, $P=0.0080$, $P<0.01$). (3) results of nitrate reductase: the content of NO [$(44.89 \pm 13.01) \mu\text{mol/L}$] was lower than the other three groups, which was of significantly different ($^aP=0.001$, $^bP=0.000$, $^cP=0.003$). (4) results of ELISA: the expressions of type I collagen and α -SMA were significantly different from the other three groups ($^aP=0.007$, $^bP=0.009$, $^cP=0.005$, $^dP=0.004$, $^eP=0.003$, $^fP=0.003$). **Conclusions** PPAR γ agonists may increase PPAR γ expression and inhibit iNOS mRNA expression to reduce NO produced by LX-2 cells. Rosiglitazone reduces the

expressions of type I collagen and α -SMA, and has the effect of anti-fibrosis. Meanwhile, the expressions of iNOS mRNA and PPAR γ have a significantly negative correlation.

Key words: LX-2; PPAR- γ ; iNOS; Rosiglitazone

肝纤维化(liver fibrosis, LF)是慢性肝病进展为肝硬化的必经途径,是对各种慢性肝损伤产生后的一种修复反应,细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的沉积是肝纤维化形成的特点。LF是可逆的,而肝硬化则不易逆转。目前对肝纤维化发病机制的认识还不清楚,特别是LF病理过程中所涉及的炎性介质、免疫传导通路及多种细胞因子间相互影响等问题。本实验应用PPAR γ 激动剂和抑制剂干预人肝星状细胞,目的是观察LX-2细胞中PPAR γ 对iNOS的影响及其抗肝纤维化的作用。笔者设想HSC中PPAR γ 激动剂可以通过抑制iNOS的表达和降低iNOS的活性,降低NO的合成,减少HSC活化和增殖过程中炎症因子的释放,达到抗肝纤维化目的。因为NO在纤维化的发生、发展过程中起重要作用,所以,一定程度上的NO浓度可提示肝硬化程度。以期为临床抗肝纤维化治疗及阻止向肝硬化发展提供前期实验研究。

1 资料与方法

1.1 细胞和药物 人肝星状细胞(LX-2)购于中南大学湘雅中心实验室,罗格列酮(瑞士Alexis公司),GW9662(美国Sigma公司)。

1.2 主要试剂 胎牛血清(Gibco公司),引物合成(上海生工生物工程技术有限公司),Trizol试剂(康为世纪公司),NO测定试剂盒(南京建成生物),RT-PCR试剂盒(北京全式金公司),人I型胶原ELISA试剂盒(上海森雄科技公司),人抗平滑肌抗体ELISA试剂盒(上海信裕生物科技有限公司)。

1.3 主要仪器和设备 PE9600型PCR扩增仪(美国PERKIN ELMER公司),652-酶标仪(芬兰Labststems公司),ECP3000型多用高压电泳仪(北京六一仪器厂),凝胶图像分析系统(上海培清科技有限公司),HH-W21-600电热恒温水浴箱(上海医用恒温设备厂)。

1.4 方法

1.4.1 细胞培养 用含10%胎牛血清及浓度为100 U/ml双抗的高糖DMEM培养液培养细胞,放于37℃,5% CO₂及饱和湿度孵箱中培养,每天观察细胞生长情况,隔天换液,待细胞生长至80%~90%密度时传代,实验分为四组:罗格列酮激动剂组

(25 μ mol/L)、GW9662抑制剂组(1 μ mol/L)、罗格列酮+拮抗剂组(25 μ mol/L罗格列酮+1 μ mol/L GW9662)、空白对照组(单纯用含10% FBS的高糖DMEM培养液培养细胞)。

1.4.2 MTT法检测LX-2细胞增殖抑制率 取对数生长期细胞,用0.25%胰酶消化单层培养细胞,用含10% FBS的高糖DMEM培养液配成单个细胞悬液,以每孔10⁴个细胞接种至无菌96孔板内,每孔体积200 μ l,置于37℃,5% CO₂培养箱中培养。培养24小时后,96孔板内细胞贴壁生长,吸去原培养液,加入不含胎牛血清的DMEM培养液培养细胞,使细胞经血清饥饿同步化处理24小时,然后弃净培养液。按照实验分组分别加入干预药物,每组设5个复孔。采用492 nm波长,在酶标仪上测定各孔光吸收值(A值),抑制率=[(对照组A值-实验组A值)/对照组A值]×100%。

1.4.3 RT-PCR法检测iNOS mRNA和PPAR γ mRNA表达 每组取1 ml的细胞悬液,加入200 μ l的Trizol裂解液中,先提取总RNA,并逆转录为cDNA,根据GenBank序列设计引物如表1。

扩增PCR反应体系, iNOS基因半定量PCR反应条件: 94℃预变性1 min 30 s; 94℃变性30 s, 57℃退火30 s, 72℃延伸30 s, 循环30次; 最后72℃延伸5 min。PPAR γ 、 β -actin基因半定量PCR反应条件: 94℃预变性5 min; 94℃变性30 s, 55℃退火30 s, 72℃延伸40 s, 循环30次; 最后72℃延伸5 min。2%琼脂糖凝胶电泳,用全自动凝胶成像分析系统对电泳条带的光密度进行分析,以PPAR γ 、iNOS与 β -actin的比值为各自mRNA的相对表达水平,实验重复3次。

1.4.4 NO检测试剂盒检测NO含量 严格按照一氧化氮测定试剂盒说明书操作, 计算公式: NO含量(μ mol/L) = (测定A值-空白管A值) / (标准A值-空白A值) × 标准品浓度(100 μ mol/L) × 样品测试前稀释倍数。

表1 iNOS 和PPAR γ RT-PCR引物

引物	序列	扩增片段
iNOS	上游5' TTTCCAAGACACACTTCACCA 3'	234 bp
	下游5' ATCTCCTTTGTTACCGCTTCC 3'	
PPAR γ	上游5' GCTGTGCAGGAGATCACAGA 3'	225 bp
	下游5' GGGCTCCATAAAGTCACCAA 3'	
β -actin	上游5' AGAGCTACGAGCTGCCTGAC 3'	184 bp
	下游5' AGCACTGTGTTGGCGTACAG 3'	

1.4.5 ELISA法检测 I 型胶原和 α -SMA 根据人 I 型胶原ELISA试剂盒、人抗平滑肌抗体ELISA试剂盒说明书操作,以 A 值为纵坐标,以标准品 A 值为横坐标,绘制标准曲线。根据各孔测定的 A 值在标准曲线得出 I 型胶原和 α -SMA的含量。

1.5 统计学处理 应用SPSS 17.0统计软件分析,计量资料数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;干预后的各项指标采用 t 检验进行两两比较和方差齐性检验,分别分析激动剂干预后和四组中PPAR γ 与iNOS mRNA表达情况是否具有相关性,采用Pearson相关分析法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, $P < 0.01$ 为差异具有显著性。

2 结果

2.1 MTT结果 25 μ mol/L激动剂作用于LX-2细胞后,其增殖抑制率较明显。抑制剂组、联合干预组及空白对照组的 A 值分别为 0.780 ± 0.039 、 0.729 ± 0.033 、 0.818 ± 0.034 ,均较激动剂组 0.610 ± 0.063 明显升高,差异具有显著性($P < 0.01$,表2)。

2.2 ELISA检测结果 ①激动剂组 I 型胶原的表达较抑制剂组、联合干预组及空白对照组明显下降,差异有统计学意义($P < 0.01$)。②激动剂组 α -SMA

含量较抑制剂组、联合干预组、空白对照组明显下降,差异有统计学意义($P < 0.01$)。③抑制剂组、联合干预组及空白对照组 I 型胶原、 α -SMA的表达量无明显差异($P > 0.05$),见表3。

2.3 RT-PCR检测iNOS mRNA和PPAR γ mRNA表达 ①激动剂组iNOS mRNA相对表达量为与抑制剂组、联合干预组、空白对照组相比明显降低,具有显著性差异($P < 0.01$)。②激动剂组PPAR γ mRNA相对表达量较抑制剂组、联合干预组、空白对照组明显升高,差异具有显著性($P < 0.01$)。③通过分析3次激动剂干预组所得数据,比较两者结果发现iNOS和PPAR γ mRNA表达存在负相关关系(相关指数为 $r = -0.8870$, $P = 0.0080$);同时分析四组干预后的结果发现iNOS和PPAR γ mRNA表达也是呈负相关关系(相关指数为 $r = -0.672$, $P = 0.0170$),见表4、表5、表6,图1和图2。

2.4 硝酸还原酶法检测NO含量 激动剂组NO含量为(44.89 ± 13.01) μ mol/L,比较抑制剂组、联合干预组、空白对照组[(111.14 ± 19.12) μ mol/L、(79.22 ± 12.34) μ mol/L、(394.365 ± 21.29) μ mol/L]明显降低,差异具有统计学意义(t 值分别为5.715、

表2 PPAR γ 激动剂对LX-2细胞增殖的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	吸光度 (A 值)	抑制率 (%)	t
激动剂组	8	0.610 ± 0.063	25.43	-
联合干预组	8	0.729 ± 0.033^a	10.88	21.975
抑制剂组	8	0.780 ± 0.039^b	4.60	16.331
空白对照组	8	0.818 ± 0.034^c	0.00	19.500

注:与激动剂组比较,^a $P = 0.000$,^b $P = 0.007$,^c $P = 0.003$

表3 ELISA检测LX-2细胞 I 型胶原和 α -SMA含量的变化 ($\bar{x} \pm s$) (ng/ml)

组别	例数	I 型胶原	α -SMA
激动剂组	6	31.807 ± 1.680	23.351 ± 2.801
抑制剂组	6	84.249 ± 7.200^a	65.332 ± 1.811^d
联合组	6	79.076 ± 13.429^b	49.158 ± 3.885^e
空白组	6	116.161 ± 16.256^c	76.396 ± 4.987^f
F		9.657	11.823

注:与激动剂组比较,^a $P = 0.007$,^b $P = 0.009$,^c $P = 0.005$,^d $P = 0.004$,^e $P = 0.003$,^f $P = 0.003$

表4 RT-PCR检测LX-2细胞iNOS和PPAR γ mRNA表达的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	iNOS/ β -actin	PPAR γ / β -actin
激动剂组	3	0.377 ± 0.022	1.227 ± 0.010
抑制剂组	3	1.302 ± 0.012^a	0.324 ± 0.038^d
联合干预组	3	1.219 ± 0.063^b	0.459 ± 0.026^e
空白对照组	3	1.637 ± 0.029^c	0.509 ± 0.016^f
F		11.230	7.089

注:与激动剂组比较,^a $P = 0.001$,^b $P = 0.003$,^c $P = 0.000$,^d $P = 0.005$,^e $P = 0.004$,^f $P = 0.008$

表5 PPAR γ 激动剂干预48h后iNOS和PPAR γ mRNA表达的相关性分析

指标	相关性	
	R	P
iNOS mRNA PPAR γ mRNA	-0.887	0.008
n	3	3

注: iNOS、PPAR γ mRNA表达负相关关系, $R = -0.887$, $P < 0.01$

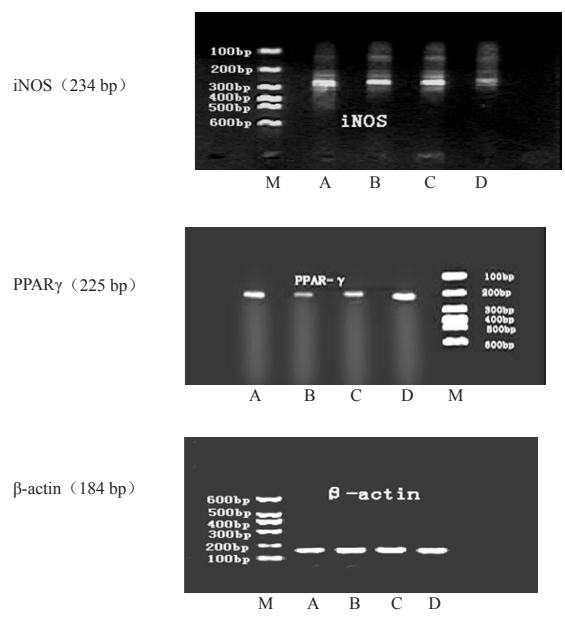


图1 RT-PCR检测LX-2细胞iNOS、PPAR γ mRNA表达的影响
注：M：相对分子质量标准；A：空白对照组；B：抑制剂组；C：联合干预组；D：激动剂组。

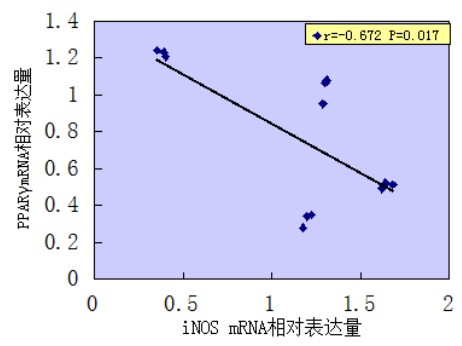


图2 四组iNOS、PPAR γ mRNA相对表达的散点图

9.763、7.557, $P < 0.01$), 见表7。

3 讨论

本研究发现, 在LX-2细胞中应用PPAR γ 配体(即罗格列酮)干预后, 促进PPAR γ mRNA表达, 抑制iNOS mRNA的表达, 维持NO低浓度水平。结果表明, 活化的LX-2细胞中可以表达iNOS, 生成浓度较高的NO可能参与肝纤维化的发生发展过程。Isseemann等^[1]在1990年首先发现PPAR γ 是一类依赖特异性配体的多效核转录因子, 可与视黄酸X受体(RXR)结合成二聚体, 进而参与目的基因的转录。PPAR γ 通过多种途径参与机体的糖脂代谢, 脂肪细胞分化, 降低血脂, 维持能量平衡; 抗动脉粥样硬化, 控制血压水平, 有利于心室重构和改善心脏功能; 抑制肿瘤细胞增生; 促进排卵; 促进中性粒细胞分化成熟、抗炎作用等多种生物过程有关^[2]。研究发现^[3]在肝脏内的HSC也有PPAR γ 表达, 且PPAR γ 的表达可以维持HSC静态表型, PPAR γ 的减少与肝星状细胞的活化关系密切, 有可能成为抗纤维化的新靶点。Mende等^[4]发现在肝损伤过程中, PPAR γ 的表达量降低和功能异常导致炎症介质释放和纤维化的进展。Marra等^[5]通过体外培养人肝星状细胞实验发现HSC转变成活化形态后, 表达的PPAR γ 明显减少, 然而使用PPAR γ 激动剂干预后发现PPAR γ 激动剂不但刺激PPAR γ 表达, 还可以抑制PDGF诱导HSC的增殖, 且呈剂量依赖性。Zheng等^[6]研究发现姜黄素可促进活化的HSC表达PPAR γ mRNA, 减少细胞ECM分泌。他们从基因水平领域进一步研究发现, PPAR γ 基因启动子内包含两个Smad结合反应元件, 即姜黄素的反应元件, 具有负性调节启动子活性。本实验应用PPAR γ 激动剂(罗格列酮)和PPAR γ 抑制剂(GW9662)干预LX-2细胞, 结果发现, 激动剂组与其他三组比较, 对LX-2细胞增殖有明显抑制作用, 平滑肌肌动蛋白

表6 四组iNOS、PPAR γ mRNA表达的相关性分析

指标	相关性	
	R	P
iNOS mRNA PPAR γ mRNA	-0.672	0.017
n	12	12

注: iNOS、PPAR γ mRNA表达负相关关系 $R = -0.672$, $P < 0.05$

表7 硝酸还原酶检测LX-2细胞NO含量 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NO ($\mu\text{mol/L}$)	t
激动剂组	8	44.89 \pm 13.01	-
抑制剂组	8	111.14 \pm 19.12 ^a	5.715
联合干预组	8	79.22 \pm 12.34 ^b	9.763
空白对照组	8	394.36 \pm 21.29 ^c	7.557

注: 与激动剂组比较, ^a $P = 0.001$, ^b $P = 0.000$, ^c $P = 0.003$

表达降低, I型胶原分泌较少, 说明PPAR γ 在肝星状细胞内具有调控纤维化的效应。这与文献报道一致^[7]。

诱导型一氧化氮合酶(iNOS或NOS2), 又称II型NOS, 在除神经元外多种细胞中均有表达, 如: 角质化细胞、成纤维细胞、活化的肝星状细胞和血管平滑肌细胞等^[8], 催化生成NO速度慢, 但分泌量较多, 持续时间较长, 主要导致组织细胞损伤。NO是一种多生物活性物质, 广泛参与炎症、免疫、器官损害、动脉硬化等病理生理过程^[9]。NO浓度在一定范围内对组织器官起保护作用, 而iNOS主要存在于血管平滑肌细胞、肝细胞、HSC等, 生理状态不表达, 它只是在细胞受到刺激而被激活后才表达^[10], 包括细胞因子、血红素、IFN- γ 、TNF- α 等多种刺激因素的调节^[11], 此酶通过钙调蛋白结合了几几乎所有的钙离子, 从而引起大量NO的产生^[12], 这与自身免疫、肿瘤、炎症、退行性变等许多疾病有关。

已有文献报道, 肝损伤及肝纤维化过程中NO水平升高与iNOS活性升高有关, 当肝细胞受损后, 进一步激活库普弗细胞、肝窦内皮细胞及其他肝内非实质细胞, 使之分泌TNF- α 、IL-1、 γ 干扰素等细胞因子, 促进iNOS基因表达, 提高iNOS活性^[13], 同时, 病理性Ca²⁺浓度升高是肝细胞不可逆损伤的共同通路, 从而大量合成NO参与各种病理过程。一些研究结果显示, 活化的HSCs合成分泌NO可能代偿性增加^[14], 一定范围内的NO和(或)其代谢产物均可引起HSC生物学行为改变, 并使HSC回到静止状态。在HSC中维持低浓度的NO还可减低I型胶原基因合成和蛋白表达^[15]、抑制HSC增生移行和促进程序性细胞凋亡^[16]并下调HSC内 α -SMA蛋白的表达^[17]。本研究通过RT-PCR检测PPAR γ 、iNOS mRNA的表达, 结果显示: 激动剂组干预后PPAR γ 表达量上调, iNOS mRNA的水平则降低; 使用PPAR γ 抑制剂干预组发现PPAR γ 表达情况受抑制, 而iNOS水平升高, 这说明PPAR γ 与iNOS在肝星状细胞中呈负相关关系。

大量研究表明, PPAR γ 在肝星状细胞中存在多种信号途径发挥作用, 形成错综复杂的信号调节网络。Uchimura等通过应用PPAR γ 激活剂作用于LPS诱导Kupffer细胞后, 抑制NO和TNF- α 产生, 虽然没有在iNOS基因启动子区域发现PPAR γ 反应元件, 但PPAR γ 可能是通过与NF- κ B发生相互作用, 然后参与转录水平调控炎症介质^[18]。其中胡志伟等^[8]研究显示PPAR γ 激动剂能抑制凝血酶刺激的人脐静脉

内皮细胞iNOS的表达, 减少NO的合成。李巧荣等^[19]在COPD患者支气管黏膜上皮细胞中发现iNOS mRNA的表达与PPAR γ 的表达呈一定负相关关系。耿登峰等^[20]研究结果显示PPAR γ 配体可降低缺血再灌注心肌细胞iNOS的活性, 认为其机制可能与PPAR γ -NF- κ B途径有关。

本实验发现, PPAR γ 激动剂通过干预LX-2细胞后, 使iNOS的表达和降低iNOS的活性, 降低NO的合成, 减少HSC活化和增殖过程中炎症因子的释放, 从这个角度看有一定的抗肝纤维化作用。NO在纤维化的发生、发展过程中起重要作用, 一定程度上NO的浓度可提示肝硬化程度^[21]。本研究通过体外培养活化的LX-2细胞, 采用酶联免疫吸附试验检测人 α -SMA和I型胶原, 空白对照组 α -SMA、I型胶原表达水平明显高于实验组。业已证明, 人 α -SMA水平升高是肝纤维化形成的标志, 其次LX-2细胞中过多的纤维胶原的沉积, 其主要成分是I型胶原。

综上所述, 实验结果提示PPAR γ 配体通过影响iNOS介导的NO的产生, 降低组织细胞氧自由基的损伤。PPAR γ 对于肝纤维化过程中iNOS的表达影响研究较少, 对于PPAR γ 与NO的关系研究也甚少, PPAR γ 对NO浓度的调节机制尚未阐明。依据本实验, 提出两种可能机制: ①PPAR γ 配体可能直接作用于活化的LX-2细胞, 促进LX-2的凋亡或维持于静止型, 静止型的LX-2产生iNOS的水平减弱; ②第二种途径可能是PPAR γ 激动剂直接作用于iNOS, 直接抑制其表达, 阻止其通过自分泌或者旁分泌途径作用于其他细胞。初步提示在LX-2细胞中PPAR γ 与iNOS存在一定的相关性, 如需明确其具体机制尚待进一步研究。

参考文献

- [1] Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators[J]. *Nature*, 1990, 347: 645-650.
- [2] Heikkinen S, Auwerx J, Argmann CA, et al. PPARgamma in human and mouse physiology[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1771: 999-1013.
- [3] Galli A, Crabb D, Ceni E, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor transcriptional regulation is involved in platelet derived growth factor-induced proliferation in human hepatic stellate cells[J]. *Hepatology*, 2000, 31: 101-108.
- [4] Mendez M, LaPointe MC. PPAR γ inhibition of cyclooxygenase-2 PGE2 synthase and inducible nitric oxide synthase in cardiac myocytes[J]. *Hypertension*, 2003, 42: 844-850.
- [5] Marra F, Efsen E, Romanelli RG, et al. Ligands of peroxisome proliferator activated receptor gamma modulate profibrogenic

- and proinflammatory actions in hepatic stellate cells[J]. *Gastroenterology*,2000,119:466-478.
- [6] Zheng S, Chen A. Disruption of transforming growth factor-beta signaling by curcumin induces gene expression of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in rat hepatic stellate cells[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*,2007,292:113-123.
- [7] 钟朝晖, 郭晏同, 周迈, 等. 过氧化物酶体增殖物活化的受体 γ 对肝星状细胞作用机制的研究[J]. *中华普通外科杂志*,2006,21:776-779.
- [8] Panaro MA, Brandonisio O, Acquafredda A, et al. Evidences for iNOS expression and nitric oxide production in the human macrophages[J]. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*,2003,3:210-221.
- [9] Nijveldt RJ, Teerlink T, Siroen MP, et al. The liver is an important organ in the metabolism of asymmetrical dimethylarginine (ADMA) [J]. *Clin Nutr*,2003,22:17-22.
- [10] Marsden PA, Heng HH, Duff CL, et al. Localization of the human gene for inducible nitric oxide synthase(NOS2) to chromosome17q11.2~q12[J]. *Genomics*,1994,19:183-185.
- [11] Kröncke KD, Fehsel K, Kolb-Bachofen V. Nitric oxide:cytotoxicity versus cytoprotection, how,why,when,where?[J]. *N Biol Chem*,1997,1:107-120.
- [12] Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway[J]. *N Engl J Med*,1993,329:2002-2012.
- [13] 边城, 李定国, 蒋祖明, 等. 肝纤维化过程中一氧化氮, 一氧化氮合酶水平的动态变化[J]. *肝脏*,2001,6:247-249.
- [14] 姚冬梅, 房澍名, 杨川杰, 等. 丹参对肝星状细胞一氧化氮合成酶表达的影响[J]. *世界华人消化杂志*,2008,16:819-822.
- [15] Deleve LD, Wang X, Guo Y. Sinusoidal endothelial cells prevent rat stellate cell activation and promote reversion to quiescence[J]. *Hepatology*,2008,48:920-930.
- [16] 胡志伟, 陈澍, 张凯伦, 等. 曲格列酮对凝血酶诱导的内皮细胞诱导型一氧化氮合酶和黏附分子表达的抑制作用[J]. *中国循环杂志*,2007,22:142-145.
- [17] Kawada N, Kuroki T, Uoya M, et al. Smooth muscle alpha-actin expression in rat hepatic stellate cell is regulated by nitric oxide and cGMP production[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,1996,229:238-242.
- [18] Uchimura K, Nakamura M, Enjoji M, et al. Activation of retinoic X receptor and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma inhibits nitric oxide and tumor necrosis factor-alpha production in rat Kupffer cells[J]. *Hepatology*,2001,33:91-99.
- [19] 李巧荣, 吴大玮, 杨蕾, 等. 慢性阻塞性肺病患者支气管黏膜PPAR γ 、MMP-9和iNOS的表达[J]. *山东大学学报(医学版)*,2009,12:91-94.
- [20] 耿登峰, 伍卫, 金冬梅, 等. PPAR γ 配体对缺血再灌注心肌一氧化氮合酶的影响[J]. *中山大学学报(医学科学版)*,2005,26:132-134.
- [21] Huang HC, Wang SS, Lee FY, et al. Simvastatin for rats with thioacetamide-induced liver failure and encephalopathy[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2008,23:236-242.

收稿日期: 2014-11-03

• 消息 •

《Infection International (Electronic Edition)》征稿启事

《Infection International (Electronic Edition)》于2012年1月创刊,由解放军总后勤部卫生部主管、人民军医出版社主办、北京亚太肝病诊疗技术联盟承办的期刊创刊。本刊为季刊,国内统一刊号:CN 11-9314/R,国际标准刊号:ISSN 2095-2244。该刊物为国内第一本感染病学英文电子期刊,旨在反映国内外感染病领域基础科研与临床诊治成果,为从事感染病工作的医务人员和实验室科研人员提供学术交流平台。该刊共有89位感染病学专家担任该刊编委,其中19人为国际和港澳台地区的知名专家,70人为国内知名专家。

该刊物面向国内外接收感染病学相关的英文学术文章,以Editorial, Original Article (Basic or Clinical), Review article, Brief Report, Case Report, Viewpoint等形式发表,并接收相关的多媒体材料,以更形象直观地理解相关学术信息。

投稿网址: <http://infection.j-ditan.com>

联系电话: 86-010-84322058

Email: editordt@126.com