

纤溶酶原激活物抑制剂-1 在大鼠肝纤维化模型及自发逆转肝组织中的动态变化及意义

朱颖炜¹, 龚 镭¹, 吴高珏¹, 王要军², 林 勇², 谢渭芬^{2*}

(¹南京医科大学附属无锡第二人民医院消化内科, 江苏 无锡 214002; ²第二军医大学长征医院消化内科, 上海 200003)

[摘要] 目的:探讨纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)在肝纤维化发生、发展及消退过程中的表达变化及意义。方法:采用皮下注射四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl₄)方法制备大鼠肝纤维化模型,在注射及停止注射后不同时间,取组织标本,HE 和 Van Gieson 氏(简称 VG)染色。明确纤维化分期后,利用免疫组化及 RT-PCR 方法,观察 PAI-1 在肝纤维化进程及逆转中表达变化情况。结果:在正常大鼠肝脏中,PAI-1 仅在汇管区细胞浆有少量表达;在纤维化肝脏,PAI-1 主要分布于肝血窦壁及细胞浆。随着纤维化的进展,PAI-1 表达量进行性增加(正常对照组为 0.142 ± 0.030 ,模型组注射 CCl₄ 2、6 和 8 周组分别为 0.361 ± 0.048 、 0.757 ± 0.068 和 0.838 ± 0.048);肝纤维化自然消退过程中又逐渐减弱(自发逆转 2、4 和 6 周组分别为 0.613 ± 0.054 、 0.524 ± 0.060 和 0.210 ± 0.044)。RT-PCR 检测,模型组注射 CCl₄ 2、6 和 8 周后,PAI-1 mRNA 在肝脏组织中的表达分别是正常肝组织的(6.83 ± 2.60)倍、(12.43 ± 2.65)倍和(26.32 ± 5.17)倍,停止注射 CCl₄ 后,在自发逆转 2、4 和 6 周时,PAI-1 mRNA 在肝脏组织中的表达只是正常肝组织中的(17.86 ± 4.60)倍、(14.62 ± 5.99)倍和(11.21 ± 1.98)倍。结论:PAI-1 在肝纤维化进程中持续上调,在肝纤维化逆转过程中表达下调,可能在肝纤维化发生发展中起重要作用。

[关键词] 纤溶酶原激活物抑制剂-1;纤溶系统;肝纤维化;肝硬化

[中图分类号] R575.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2015)03-357-06

doi:10.7655/NYDXBNS20150312

Dynamic changes and significance of plasminogen activator inhibitor-1 in hepatic fibrosis in rats

Zhu Yingwei¹, Gong Lei¹, Wu Gaojue¹, Wang Yaojun², Lin Yong², Xie Weifen^{2*}

(¹Department of Gastroenterology, the No.2 People's Hospital Affiliated to NJMU, Wuxi 214002; ²Department of Gastroenterology, Changzheng Hospital Affiliated to Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the role of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in the development and spontaneous regression of liver fibrosis. **Methods:** Rat liver fibrosis models were induced by subcutaneous injection of carbon tetrachloride (CCl₄) and tissue samples were obtained for study at various times. The different stages of fibrosis were confirmed with HE and VG staining, and then the expression of PAI-1 in these tissue samples was detected by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) and immunohistochemistry. **Results:** There was only weak expression of PAI-1 detected in endochylema located in portal area of normal liver, and the expression of PAI-1 was mainly located within the area of hepatic sinusoid and endochylema in fibrotic liver. The PAI-1 expression increased accordingly with the development and progression of fibrosis while decreased in spontaneous regression. Semiquantitative analysis showed that the expression of PAI-1 for normal control and 2, 4, 6 weeks after CCl₄ administration were 0.142 ± 0.030 , 0.361 ± 0.048 , 0.757 ± 0.068 and 0.838 ± 0.048 , the expression of PAI-1 for 2, 4, 6 weeks after resolution of fibrosis were 0.613 ± 0.054 , 0.524 ± 0.060 and 0.210 ± 0.044 . Semiquantitative analysis by RT-PCR showed that the mRNA expression of PAI-1 in the model group treated with CCl₄ for 2, 6, 8 weeks was higher than that in normal control, increasing to 6.83 ± 2.60 , 12.43 ± 2.65 and 26.32 ± 5.17 fold. Nevertheless, the mRNA expression of PAI-1 decreased with the resolution of fibrosis after stopping CCl₄ induction. The mRNA expression of PAI-1 for 2, 4, 6 weeks after resolution of fibrosis was 17.86 ± 4.6 , 14.62 ± 5.99 and 11.21 ± 1.98 times, respectively, compared with normal control. **Conclusion:** PAI-1 was up-regulated in liver fibrosis

[基金项目] 无锡市医管中心联合公关项目(YGZX1202)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: weifenxie@medmail.com.cn

development while down-regulated in spontaneous regression, which indicated that it may play an important role in the development and progression of hepatic fibrosis.

[Key words] plasminogen activator inhibitor-1; plasmin system; hepatic fibrosis; liver cirrhosis

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(03):357-362]

纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1), 是一种单链糖蛋白, 分子量为 52 000, 由 379 个氨基酸残基组成, 属于丝氨酸蛋白酶家族, 通过与纤溶酶原激活物(plasminogen activator, PA) 丝氨酸活性中心结合, 使其活化作用丧失。在组织创伤愈合、动脉粥样硬化、代谢紊乱、肿瘤血管生成、胰岛素抵抗、纤维化骨的再建等过程中起作用^[1]。随着肝纤维化分子生物学研究的进展, 发现 PAI-1 与肝纤维化发生关系密切。本研究利用半定量 RT-PCR 及免疫组化方法, 从转录和翻译水平, 研究 PAI-1 在肝纤维化发生发展及消退中的表达变化, 为明确和完善肝纤维化发生的机制提供依据, 亦为肝纤维化发病机制的研究和治疗提供新的靶点。

1 材料和方法

1.1 材料

肝纤维化动物模型的制备: SD 雄性大鼠 105 只, 重量 250~300 g(第二军医大学实验动物中心)。

1.2 方法

1.2.1 模型制备和分组

大鼠随机分为正常对照组(15 只)、四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl₄, 上海长江化工厂)致肝纤维化模型 2 周组(15 只)、6 周组(15 只)、8 周组(15 只)和停止注射 CCl₄ 后自发逆转的 2 周组(15 只)、4 周组(15 只)、6 周组(15 只)。正常对照组皮下注射生理盐水, 余各组皮下注射 40% CCl₄ 3 ml/kg(CCl₄ 与橄榄油按 2:3 比例混合), 每 3 d 1 次, 首剂加倍, 最长持续 8 周; 分别于 CCl₄ 注射后的第 2、6、8 周和停止注射 CCl₄ 后自发逆转的 2、4 和 6 周(即第 10、12 和 14 周)末处死全部各组大鼠, 均取肝脏左叶相同部位组织, 一部分用 10% 福尔马林固定, 石蜡包埋, 组织切片, HE 和 Van Gieson 氏(简称 VG)染色, 明确肝纤维化分期后, 进一步行 PAI-1 免疫组织化学染色; 另一部分于 30 min 内行 RNA 抽提, 核酸定量及 1.2% 甲醛变性琼脂糖凝胶电泳以检测抽提的 RNA。

1.2.2 RT-PCR 分析

按 TRIzol(Invitrogen 公司, 美国)说明书抽提组织总 RNA, 每组样本溶于 50 μl DEPC 水, 每组样本取 1 μl, 行 1.2% 甲醛变性琼脂糖凝胶电泳, 并用紫

外分光光度仪(Beckman 公司, 美国)测定 D(260 nm)/D(280 nm)值, 计算 RNA 得率, 调整 RNA 浓度。根据完整的大鼠 PAI-1 基因序列设计引物, 并由上海博亚生物技术有限公司合成, 序列为: 正链 5'-CCTTCCAGAGTCCCATACA-3'; 反链 5'-CTGGCTCTTCCACCTCT-3'; β-肌动蛋白(β-actin)引物(上海博亚生物技术有限公司合成): 正链 5'-ACCCACACTGTGCCCATCTATG-3'; 反链 5'-AGAGTACTTGGCTCAGGAGGA-3'。按日本 TaKaRa 公司一步法试剂盒说明书操作, 取 0.08 μg 模板进行反应。反应条件: 94℃ 5 min; 94℃ 30 s, 50℃ 40 s, 72℃ 40 s, 72℃ 5 min。35 个循环。在同一条件下, 每次以 β-actin 为内参照, PCR 产物经 1.5% 琼脂糖凝胶电泳, 凝胶成像仪扫描成像, 计算机灰度扫描, 表达丰度以特异基因条带亮度与内参照的比值表示。

1.2.2 HE 及 VG 染色

石蜡块 4~5 μm 厚连续切片, 常规 HE 及 VG 染色。由资深病理科医师对 HE 及 VG 染色片进行阅片, 光镜下根据纤维结缔组织增生程度判定肝纤维化程度。按肝纤维结缔组织增生程度分为 0~4 级。0 级: 无肝纤维化; 1 级: 纤维结缔组织增生仅局限于汇管区或向汇管区扩大, 有向小叶发展倾向; 2 级: 纤维组织增生进入肝小叶 2/3 及有 1 级同样的改变; 3 级: 纤维组织进入肝小叶中央静脉周围; 4 级: 纤维组织在全小叶呈多处弥漫性增生, 有假小叶形成, 并有 3 级同样改变。

1.2.3 免疫组化

石蜡切片脱蜡至水, 3% H₂O₂ 消除内源性过氧化氢酶, 微波热修复抗原, 室温封闭 20 min, 兔抗大鼠 PAI-1 抗体(Santa Cruz 公司, 美国), 生物素化鼠抗兔抗体(上海华美生物工程有限公司)37℃ 孵育 20 min, SABC 试剂(武汉博士德生物工程有限公司)37℃ 孵育 20 min, DAB(武汉博士德生物工程有限公司)显色, 苏木精轻度衬染, 1% 盐酸分化, 树脂封片。结果判定: 均用彩色病理图像分析仪分析: 阳性产物位于胞浆, 阳性判断标准为该位置出现棕黄色颗粒。阳性反应面积比(%) = 阳性面积/肝组织面积 × 100%, 每张切片选取四周及中央 5 个区域, 均取该区域中阳性反应最多的视野, 取平均值。并用 Image

Pro Plus(IPP)软件图像半定量分析技术分析。

1.3 统计学方法

所有数据均以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用统计软件 SPSS10.0 进行方差齐性检验,并在此基础上进行方差分析,纤维化积分行多个样本比较的 Kruskal-Wallis H 检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

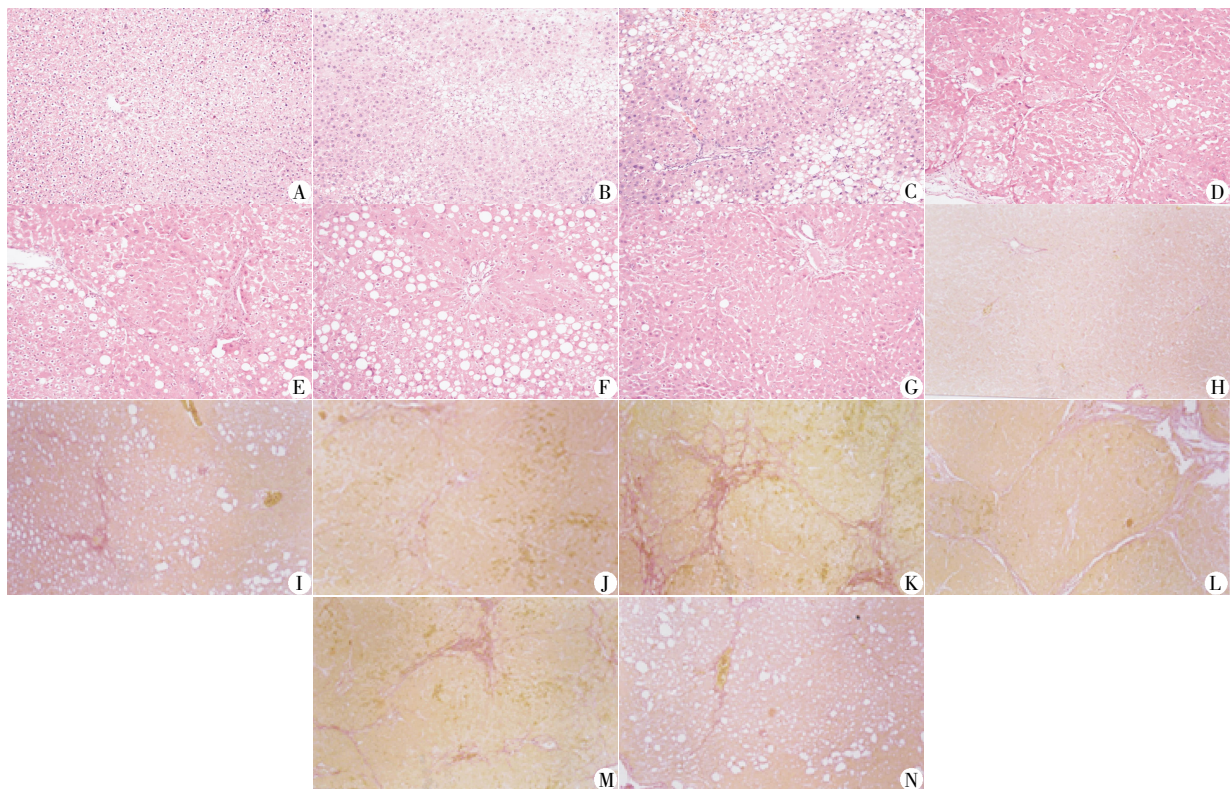
2 结果

2.1 肝组织病理学变化

正常大鼠肝小叶结构清晰,无炎症坏死及纤维化。 CCl_4 皮下注射 2 周,大鼠肝组织呈明显脂肪变性、少量碎屑状坏死伴明显炎症细胞浸润,汇管区扩大,有少量纤维结缔组织增生,未桥接; CCl_4 皮下注射 6 周,大鼠肝组织呈大片状、显著脂肪变性、中重度碎屑状坏死伴明显炎症细胞浸润,大量纤维结缔组织增生,广泛纤维间隔形成伴小叶结构紊乱,无明

显假小叶形成和肝硬化改变; CCl_4 注射 8 周,大鼠肝组织假小叶形成。自发逆转 2 周,大鼠肝组织显著脂肪变性,重度碎屑片状坏死伴明显炎症细胞浸润,纤维结缔组织增生,假小叶形成不明显;自发逆转 4 周,汇管区扩大,纤维结缔组织增生明显并自汇管区呈放射状扩展,向小叶周围延伸;自发逆转 6 周,少量肝细胞脂肪变性、坏死及炎症细胞浸润。VG 染色显示随着 CCl_4 注射时间的延长,纤维染色面积逐渐扩大,交织成网状, CCl_4 停止注射后纤维染色面积又逐渐缩小(图 1)。按纤维化分级标准,把 0~4 级分别对应 0~4 分,采用完全随机设计多个样本比较的 H 检验,各实验组与正常对照组比较,平均纤维化积分均增高,且 8 周组纤维化积分最高,各组间的纤维化程度有差别($HC = 1\ 230.31, P < 0.005$,图 2)。

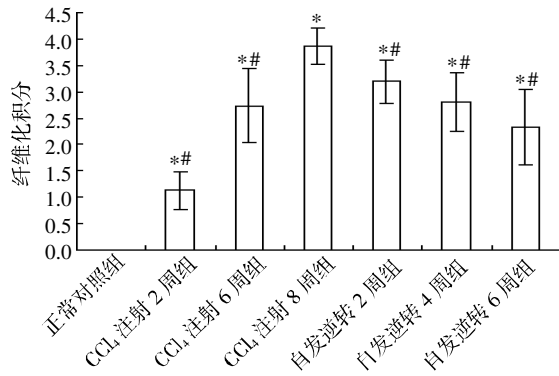
2.2 免疫组化观察 PAI-1 在自发逆转肝纤维化组织中的表达



A: 正常对照,肝组织结构完整,肝细胞呈条索状排列(HE 染色,×200);B: CCl_4 注射 2 周,肝细胞变性坏死,炎症细胞浸润(HE 染色,×200);C: CCl_4 注射 6 周,肝细胞显著变性坏死,纤维组织增生(HE 染色,×200);D: CCl_4 注射 8 周,纤维组织穿插,分隔肝小叶(HE 染色,×200);E: 自发逆转 2 周,汇管区及小叶间纤维增生(HE 染色,×200);F: 自发逆转 4 周,肝细胞显著变性坏死,炎症细胞浸润(HE 染色,×200);G: 自发逆转 6 周,少量肝细胞气球样变性(HE 染色,×200);H: 正常对照,中央静脉及汇管区可见少量纤维染色(VG 染色,×100);I: CCl_4 注射 2 周,汇管区少量纤维组织(VG 染色,×100);J: CCl_4 注射 6 周,纤维组织增加(VG 染色,×100);K: CCl_4 注射 8 周,纤维染色范围扩大,交织成网状(VG 染色,×100);L: 自发逆转 2 周,纤维组织包绕肝小叶间(VG 染色,×100);M: 自发逆转 4 周,纤维组织沿肝小叶分布(VG 染色,×200);N: 自发逆转 6 周,纤维组织增生(VG 染色,×200)。

图 1 肝纤维化组织病理学变化

Figure 1 Pathological changes of hepatic fibrosis

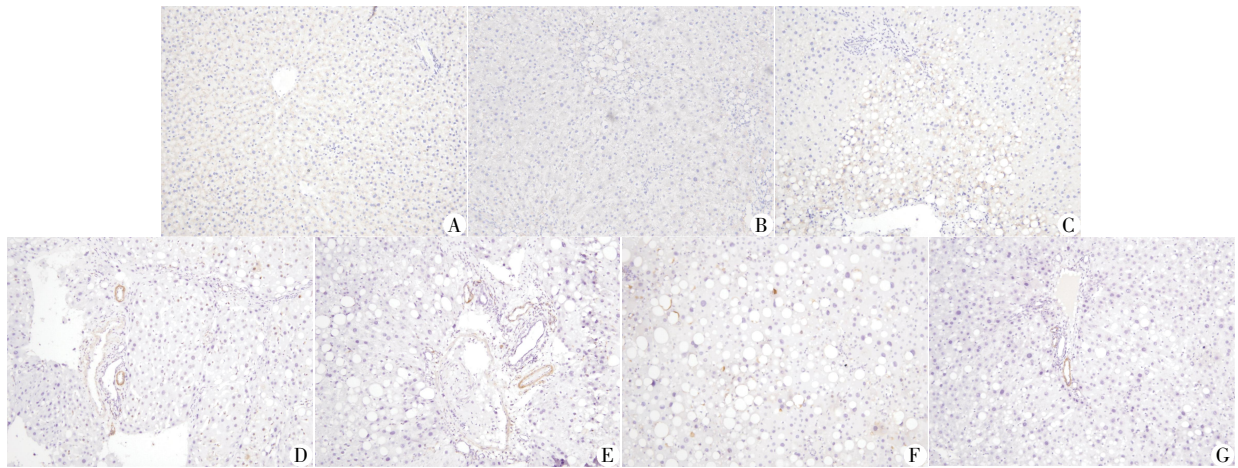


与正常对照组比较, * $P < 0.05$; 与 CCl₄ 注射 8 周组比较, [#] $P < 0.05$ 。

图 2 各组大鼠肝纤维化组织学评估

Figure 2 Assessment of liver fibrosis tissues of each group rats

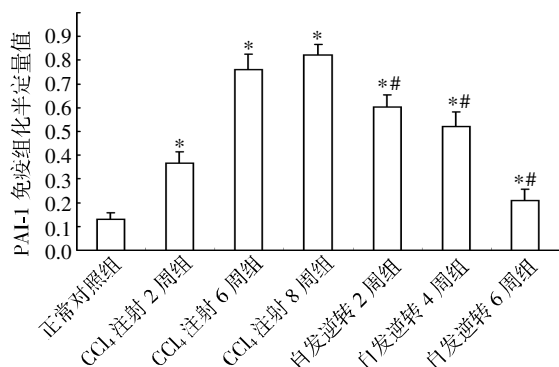
正常大鼠肝组织 PAI-1 染色弱阳性, 主要分布于肝细胞血窦壁, 胞浆着色, 注射 CCl₄ 2 周后 PAI-1 染色明显增强, 并主要分布于肝细胞变性区域, 随着 CCl₄ 注射时间的延长, 肝细胞 PAI-1 染色逐渐加强且以胞浆明显, 胞核亦有着色, 分布于汇管区, 停止注射 CCl₄ 后 PAI-1 染色又渐减弱(图 3)。采用方差分析后发现, 随着 CCl₄ 注射时间的延长, PAI-1 的表达逐渐增加, 且在各时间组与正常组比均有统计学意义 ($F = 207.95, P < 0.01$); 肝纤维化消退过程中, PAI-1 的表达逐渐减弱, 自发逆转各组与 CCl₄ 注射 8 周组比均有统计学意义 ($F = 351.06, P < 0.01$, 图 4)。



A: 正常肝组织 PAI-1 染色, 分布于肝血窦壁; B: CCl₄ 注射 2 周, 肝组织 PAI-1 染色; C: 注射 CCl₄ 6 周 PAI-1 染色, 分布于细胞变性区域; D: 注射 CCl₄ 8 周 PAI-1 染色, 分布于汇管区; E: 自发逆转 2 周 PAI-1 染色, 分布于汇管区; F: 自发逆转 4 周 PAI-1 染色, 分布于肝血窦壁, 染色减弱; G: 自发逆转 6 周 PAI-1 染色。

图 3 PAI-1 在肝纤维化组织的动态变化(SABC, ×200)

Figure 3 Dynamic changes of PAI-1 in hepatic fibrosis (SABC, ×200)



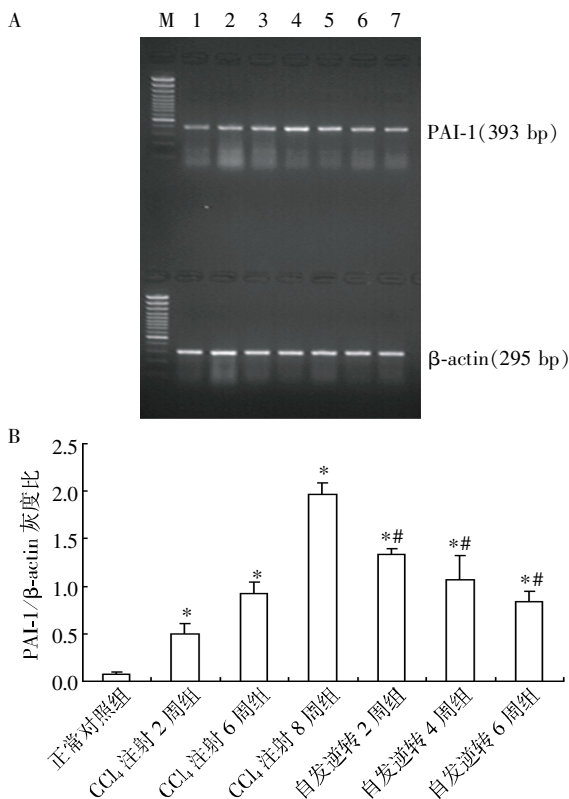
与正常对照组比较, * $P < 0.01$; 与 CCl₄ 注射 8 周组比较, [#] $P < 0.01$ 。

图 4 肝纤维化组织中 PAI-1 免疫组化的半定量值

Figure 4 Semi-quantitative PAI-1 immunohistochemistry in liver fibrosis

RT-PCR 检测结果显示: PAI-1 在正常肝脏组织中低表达, CCl₄ 注射 2 周后, PAI-1 在肝脏组织中的表达增强, 在注射 CCl₄ 8 周时, PAI-1 的表达量达到顶峰, 停止注射 CCl₄ 后, PAI-1 的表达又逐渐减弱。注射 CCl₄ 2、6 和 8 周后, PAI-1 mRNA 在肝脏组织中的表达分别是正常肝组织中的 (6.83 ± 2.60) 倍、(12.43 ± 2.65) 倍和 (26.32 ± 5.17) 倍, 停止注射 CCl₄ 后, 在自发逆转 2、4 和 6 周时, PAI-1 mRNA 在肝脏组织中的表达只是正常肝组织中的 (17.86 ± 4.60) 倍、(14.62 ± 5.99) 倍和 (11.21 ± 1.98) 倍(图 5)。采用方差分析后发现, 各时间组与正常组比均有统计学意义 ($F = 104.93, P < 0.05$); 肝纤维化消退过程中, PAI-1 的表达逐渐减弱, 自发逆转各组与 CCl₄ 注射 8 周组比均有统计学意义 ($F = 251.56, P < 0.05$)。

2.3 RT-PCR 检测 PAI-1 mRNA 在肝纤维化不同阶段组织中的表达



A: RT-PCR 电泳结果。M: marker (100 bp); 1: 正常组; 2: CCl₄ 注射 2 周组; 3: CCl₄ 注射 6 周组; 4: CCl₄ 注射 8 周组; 5: 自发逆转 2 周组; 6: 自发逆转 4 周组; 7: 自发逆转 6 周组。B: 各组 PAI-1 mRNA 半定量分析结果。与正常对照组比较, * $P < 0.05$; 与 CCl₄ 注射 8 周组比较, ** $P < 0.05$ 。

图 5 PAI-1 mRNA 在肝纤维化不同阶段组织中的表达
Figure 5 The expression of PAI-1 mRNA in different stages of liver fibrosis

3 讨论

大鼠的肝纤维化模型因经济方便、来源充足、造模时间相对短,在研究中建立的模型种类相对较多,实验方法相对成熟。CCl₄ 诱导的大鼠肝纤维化是经典的研究肝纤维化的模型^[2]。该模型具有简便、易行、价廉及病变典型的优点,同时停止给药后,有一定自然恢复的特点^[3-4]。该方法适用于以引起肝细胞损伤为始动机制的肝纤维化发生、发展以及逆转的动态过程研究和抗肝纤维化药物的筛选和评价。根据上述肝纤维化模型的特点,本研究先采用 CCl₄ 皮下注射的方法制备大鼠肝纤维化模型。结果表明,HE 和 VG 染色证实肝纤维化模型病理改变较典型,个体间纤维化程度差异较小,肝纤维化模型与 CCl₄ 注射时间长短直接相关,停止注射 CCl₄ 后,模型的肝纤维化能自发逆转。

纤溶系统是指纤溶酶原经特异性激活物作用转

化为纤溶酶,导致体内纤维蛋白不断溶解的反应体系,该系统主要包括纤溶酶原、纤溶酶、纤溶酶原活化剂和纤溶抑制物。PA 调控纤溶酶原向纤溶酶转化,开始蛋白水解的级联反应,这与肝脏再生、纤维化有关的组织重构密切相关。纤溶酶不仅能直接降解纤维连接蛋白、层粘连蛋白和蛋白多糖的基质成分,而且能激活基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)活性以降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)。纤溶酶阻止间质胶原酶和基质降解酶结合,使其活化以降解 ECM^[5]。因此纤溶酶原向纤溶酶的转化是蛋白降解中最重要的步骤。尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase type plasminogen activator, uPA)受体通过和 uPA 在细胞膜表面结合,可加强纤溶酶的效能和蛋白水解活性。PAI-1 通过调控 uPA 和组织型纤溶酶原活化剂(tissue-type plasminogen activator, tPA)的活性来阻止蛋白水解^[6]。目前研究已证实,在 CCl₄ 诱导的肝纤维化大鼠,PAI-1、uPA 受体和 tPA mRNA 均高表达,而在正常肝脏表达很少。uPA 和 uPA 受体在早期肝纤维化中表达增强,随纤维化的进展,uPA 和 tPA mRNA 表达同时上调^[7]。有报道表明,纤溶酶原活化导致 ECM 降解,与细胞膜表面的 uPA 受体有关。uPA 和 uPA 受体在肝纤维化早期的高表达,可导致 ECM 的降解,但因 ECM 的沉积依赖于其合成和降解的平衡^[8],尽管降解加强了,但随纤维化的进展,PAI-1 表达增强,导致纤溶系统活性抑制,阻滞 MMPs 活性,加速肝纤维化的发展^[9]。而最新一项研究表明,PAI-1 对 CCl₄ 诱导的肝纤维化可能具有双重影响,PAI-1 也可通过维持肝脏损伤修复过程中肝细胞的正常分裂增殖对受损肝脏发挥一定的保护作用^[7]。

本研究采用 RT-PCR 和免疫组化的方法,从转录和翻译水平分别验证 PAI-1 在肝纤维化发生、发展和消退中的表达变化及其与胶原变化的相关性。RT-PCR 结果表明,PAI-1 在正常肝组织中存在基础表达,在肝纤维化的进展中表达上调,肝纤维化自然消退过程中表达下调。免疫组化染色结果提示,肝纤维化组织中,PAI-1 阳性染色主要位于肝血窦壁及细胞浆中,随着纤维化的发展,PAI-1 表达量逐步增加;肝纤维化自然消退过程中又逐渐减弱。免疫组化图像半定量资料经统计学分析表明,肝纤维化进程及消退中 PAI-1 动态表达变化有统计学意义。PAI-1 在肝纤维化进展及消退过程中,随纤维化程度不同表达上调和下调,表明 PAI-1 和肝纤维化程度密切相关。

肝纤维化的特征是以胶原为主的 ECM 在肝内过多沉积。ECM 的病理性沉积反映了基质蛋白生成与降解之间的失衡。ECM 主要成分是 I、III 型胶原,课题组先期验证了 PAI-1 和 I、III 型胶原呈显著的相关性,进一步表明在大鼠肝纤维化中,PAI-1 可能参与调节胶原形成,与肝纤维化的发生发展关系密切^[10]。

因此,PAI-1 在肝纤维化中的作用值得进一步研究。本实验为明确和完善 PAI-1 与肝纤维化发生、发展的关系提供了实验依据,也为进一步研究 PAI-1 基因在肝纤维化发生、发展中的作用奠定了实验基础。

[参考文献]

[1] Vassalli JD, Sappino AP, Belin D. The plasminogen activator/plasmin system[J]. J Clin Invest, 1991, 88(4): 1067-1072

[2] Ohara F, Nii A, Sakryama Y, et al. Pathophysiological characteristics of dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis in acute and chronic injury models; a possible contribution of KLF5 to fibrogenic responses[J]. Dig Dis Sci, 2008, 53(8): 2222-2232

[3] Issa R, Zhou X, Constandinou CM, et al. Spontaneous recovery from micronodular cirrhosis; evidence for incomplete resolution associated with matrix cross-linking[J]. Gastroenterology, 2004, 126(7): 1795-1808

[4] Tang X, Yang J, Li J. Accelerative effect of in fluremide

on recovery from hepatic fibrosis involves TRAIL-mediated hepatic stellate cell apoptosis[J]. Life Sci, 2009, 84(15-16): 552-557

[5] Huang Y, Haraguchi M, Lawrence DA, et al. A mutant, noninhibitory plasminogen activator inhibitor type 1 decreases matrix accumulation in experimental glomerulonephritis[J]. J Clin Invest, 2003, 112(3): 379-388

[6] Mim AK, Kim MK, Seo HY, et al. Alpha-lipoic acid inhibits hepatic PAI-1 expression and fibrosis by inhibiting the TGF-beta signaling pathway[J]. Biochem Biophys Res Commu, 2010, 293(3): 536-541

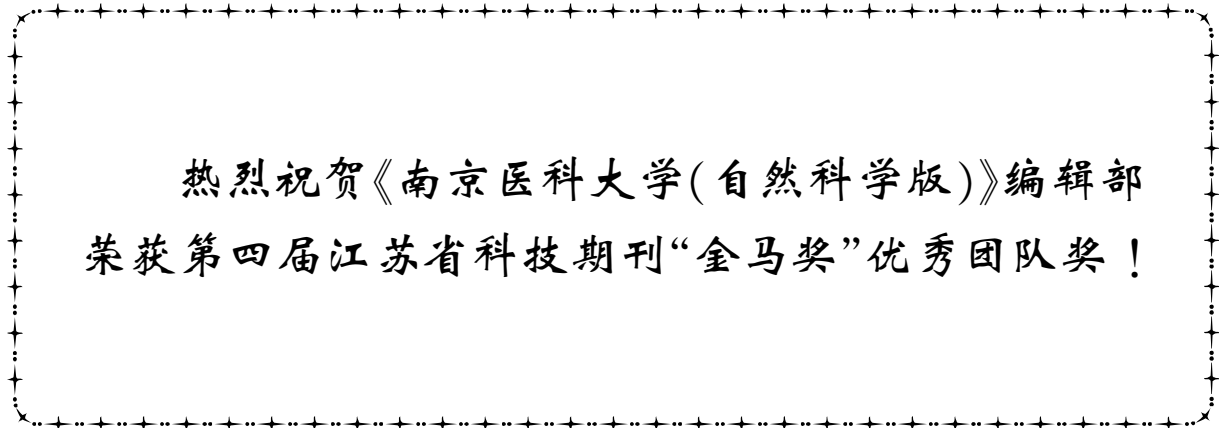
[7] von Montfort C, Beier JI, Kaiser JP, et al. PAI-1 plays a protective role in CCl₄-induced hepatic fibrosis in mice: role of hepatocyte division[J]. Am J Physiol Gastrointest Physiol, 2010, 298(5): G657-66

[8] Beier JI, Arteel GE. Alcoholic liver disease and the potential role of plasminogen activator inhibitor-1 and fibrin metabolism[J]. Exp Biol Med, 2012, 237(1): 1-9

[9] Iredale JP, Benyon RC, Arthur MJ, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 messenger RNA expression is enhanced relative to interstitial collagenase messenger RNA in experimental liver injury and fibrosis[J]. Hepatology, 1996, 24(5): 176-184

[10] 朱颖炜, 曾欣, 谢渭芬, 等. 纤溶酶原激活物抑制剂-1 在大鼠肝纤维化中的表达及其与 I、III 型胶原的相关性分析[J]. 肝脏, 2006, 11(1): 18-20

[收稿日期] 2013-11-03



热烈祝贺《南京医科大学(自然科学版)》编辑部
荣获第四届江苏省科技期刊“金马奖”优秀团队奖!