

- [J]. Clin Cancer Res. 2006,15(20):6270-6273
- 2 Voskaridou E, Christoulas D, Xirakia C, *et al.* Serum Dickkopf-1 is increased and correlates with reduced bone mineral density in patients with thalassemia - induced osteoporosis. Reduction post - zoledronic acid administration[J]. Haematologica, 2009, 94(5):725-728
 - 3 Tian BS, Fenghuang, PhD, *et al.* The role of the wnt - signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma [J]. The New England Journal of Medicine, 2003, 349(26):2483-2494
 - 4 胡倩, 俞康. 多发性骨髓瘤细胞株 RPMI8226 上清液抑制成骨祖细胞早期分化[J]. 温州医学院学报, 2008, (03):213-217
 - 5 Pearse RN, Sordillo EM, Yaccoby S, *et al.* Multiple myeloma disrupts the TRANCE/osteoprotegerin cytokine axis to trigger bone destruction and promote tumor progression[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(20):11581-11586
 - 6 Silvestris F, Lonbardi L, De Matteo M, *et al.* Myeloma bone disease: pathogenetic mechanisms and clinical assessment [J]. Leuk Res, 2007, 31(2):129-138
 - 7 Garderet L, Mazurier C, Chapela, *et al.* Mesenchymal stem cell abnormalities in patients with multiple myeloma [J]. Leuk Lymphoma, 2007, 48(10):2032-2041
 - 8 Duncan AW, Rattis FM, DiMascio LN, *et al.* Integration of Notch and Wnt Signaling in hematopoietic stem cell maintenance [J]. Nat Immunol, 2005, 6:314-322
 - 9 Haber J, Abildgaard N, Knudsen M, *et al.* Myeloma cell expression of 10 candidate genes for osteolytic bone disease. Only overexpression of DKK1 correlates with clinical bone involvement at diagnosis [J]. Br J Haematol, 2008, 140(1):25-35
 - 10 Gunn WG, Conley A, Deininger L, *et al.* A crosstalk between myeloma cells and marrow stromal cells stimulates production of DKK1 and Interleukin-6: a potential role in the development of lytic bone disease and tumor progression in multiple myeloma [J]. Stem cells, 2006, 24:986-991
 - 11 Hu Z, Peel SA, Ho SK, *et al.* Role of bovine bone morphogenetic proteins in bone matrix protein and osteoblast-related gene expression during rat bone marrow stromal cell differentiation [J]. Craniofac Surg, 2005, 16(6):1006-1014
 - 12 Pan K, Yan S, Ge S, *et al.* Effects of core binding factor alpha1 or bone morphogenetic protein-2 overexpression on osteoblast/cementoblast-related gene expressions in NIH3T3 mouse cells and dental follicle cells [J]. Cell Prolif, 2009, 42(3):364-372
 - 13 章瑜, 俞康. 慢病毒介导的 RNAi 对人多发性骨髓瘤 DKK1 基因表达的抑制作用 [J]. 医学研究杂志, 2010, 39(6):85-87

(收稿日期:2012-03-27)

(修回日期:2012-05-04)

子宫动脉栓塞术治疗子宫肌瘤的血流变化与远期疗效

陶萍萍 张玲玲 郑伟平 孙爱静 王运根 单江静 王玲欢

摘要 目的 评价子宫动脉栓塞术(UAE)治疗子宫肌瘤的远期临床疗效及术后生命质量变化,观察术后子宫动脉血流变化。**方法** 选择2000年5月~2006年5月期间在笔者医院接受UAE治疗的43例子宫肌瘤患者,B超检测术前术后子宫动脉血流指标Vm、PI、RI,子宫及肌瘤体积;采用子宫肌瘤临床指标调查表及生命质量(SF-36)调查问卷,分析术后3~9年生命质量变化,并分析UAE与生命质量变化间的关系。**结果** UAE术后1、3个月各血流指标均较术前明显下降($P<0.01$)。Vm术后6个月升高到术前50%,术后6、12、18个月变化不大。术后3、5、9年与术前相比均降低($P<0.05$);PI、RI术后6个月起逐渐升高,至术后12~18个月恢复至术前水平,多数患者术后3、5、9年RI、PI均较术前升高。大部分患者术后肌瘤内无明显血流信号。术后多数患者的子宫及肌瘤体积较术前明显缩小,临床症状改善。生命质量各因子评分除术后9年活力与术前无明显差别外,其余各组均较术前明显提高,术后各组各因子分数之间两两比较,除术后5年与9年的情感因素限制有差异外,其余差异均无显著性。**结论** UAE后1~3个月子宫动脉血流动力学指标显著下降,6~18个月部分指标逐渐恢复,3~9年多数指标相对恒定。术后瘤体内无血流信号的患者术后子宫及肌瘤体积相对稳定,患者临床症状明显改善,生命质量提高。术后早期(1~18个月)瘤体内有血流信号的患者远期疗效均不肯定。

关键词 子宫肌瘤 子宫动脉栓塞术 血流动力学 远期临床疗效 生命质量

Hemodynamic, Long-term (3-9 years) Clinical Effects and Quality of Life for Uterine Myoma after Uterine Arter Embolization. Tao Pingping, Zhang Lingling, Zheng Weiping, Sun Aijing, Wang Yungen, Shan Jiangjing, Wang Linghuan. Department of Obstetrics and Gynecology, Shaoxing People's Hospital, Zhejiang 312000, China

作者单位:312000 浙江省绍兴市人民医院妇科

通讯作者:王运根,电子邮箱: tpp001@sina.com

Abstract Objective To evaluate the long-term clinical effect and quality of life of patients with uterine myoma and to investigate the index of uterine artery blood flow after UAE (uterine artery embolization). **Methods** Totally 43 patients with uterine myoma received the UAE from May 2000 to May 2006. The hemodynamic index (V_m , PI, RI) of pre- and post-embolization were calculated by color Doppler. Effects were evaluated by clinical symptom questionnaire and SF-36 questionnaire of different time. **Results** The indexes of uterine artery blood flow decreased significantly 1~3 months postoperative compared with that before surgery ($P < 0.05$). V_m re-raised to 50% of that preoperative six months after surgery, and had little changes in 6, 12, 18 months later. There was no significant difference among postoperative 3 year, 5 year and 9 year. PI, RI began to re-raise 6 months after surgery, and reached the level of preoperative 12~18 months later. Most patients had an higher index in the points of 3 year, 5 year, 9 year after surgery, ($P < 0.05$). But there was no significant difference among 3 groups. Most of the patients have no blood flow detected by color Doppler in the myomas in different time after surgery. Most of the patients who detected blood flow by color Doppler in 12 month after surgery received hysterectomy because of relapse. The volume of most uterine and myoma reduced obviously ($P < 0.001$), and clinical symptom had been improved. The scores of quality of life obviously improved in ($P < 0.001$) preoperative and postoperative except the activity in 9 year, but no significant difference was seen among 3 groups except the emotion factor. **Conclusion** The indexes of uterine artery blood flow decreased significantly 1~3 months postoperative. Some indexes recovered in 6~18 months after surgery, and retained relative stabilization between 3~9 years after surgery. UAE could effectively reduce uterine and fibroid volume, improve the clinical symptoms, improve the quality of life of patients if there is no blood flow detected by color Doppler in the myomas in early time after surgery, otherwise it's more possible for relapse.

Key words Uterine myoma; Uterine artery embolization; Hemodynamic; Long-term clinical effects; Quality of life

目前,国内外关于子宫动脉栓塞术(uterine artery embolization, UAE)治疗子宫肌瘤的报道日益增多, UAE 治疗技术不断成熟,近期疗效肯定。但是有关 UAE 术后子宫局部血流动力学变化的研究较少^[1]。本研究通过对 UAE 术后血流动力学变化的研究,术后 3~9 年临床指标及生命质量的调查,评价 UAE 后远期临床疗效及生命质量,探讨血流变化与疗效及生命质量的相关性。

材料与方法

1. 材料来源:选择 2000 年 5 月~2006 年 5 月间,在浙江省绍兴市人民医院接受 UAE 治疗的子宫肌壁间肌瘤患者 43 例。年龄 30~51 岁,平均年龄 39.4 ± 2.4 岁。其中单发子宫肌瘤 34 例,多发子宫肌瘤 9 例。出现月经改变者 19 例(经期延长 12 例,经量增多 17 例);出现尿路压迫症状者 2 例,直肠压迫症状者 1 例;伴腰骶痛者 3 例;合并贫血者 7 例;有痛经者 7 例,合并子宫腺肌症者 3 例。其中疑有内膜病变患者术前均经诊断性刮宫排除,所有患者术前未接受过任何针对子宫肌瘤的治疗,术后对患者连续随访。

2. 研究方法:(1) UAE 材料与方法:局部麻醉,股动脉穿刺,在 DSA 下行双侧子宫动脉插管,PVA 颗粒(COOK 公司与 BOSTON 公司生产,直径 300~700 μ m)栓塞子宫动脉,必要时 4 号丝线或明胶海绵颗粒补充栓塞子宫动脉主干,造影显示子宫动脉完全栓塞后拔管。(2) 术前后 B 超检查:①子宫动脉血流动力学指标:用彩色多普勒(西门子 Sequoia 512 型,腹部探头频率 3.5MHz,阴超探头型号 EV-8C4,频率 7MHz)分别于术前及术后 1、3、6、12、18 个月,第 3 年、第 5 年及第 9 年经腹与经阴道联合检查,在宫颈与宫体交界处显示子宫动脉,取样并进行脉冲多普勒(PW)频谱测定,自动包络

计算子宫动脉的各项参数:平均血流速度(V_m)、搏动指数(PI)、阻力指数(RI),再用能量图观察子宫肌层和肌瘤的血供情况;②子宫及肌瘤体积变化:用彩色多普勒(GE Logic-7 型,阴超探头型号 E8C,频率 7MHz)分别于 UAE 术前及术后第 3 年、第 5 年及第 9 年测量子宫及肌瘤大小,体积 $V = (0.523 \times a \times b \times c) \text{ cm}^3$ ^[2], a、b、c 分别为肌瘤长径、厚径、横径的径线值,多发肌瘤,体积相加。(3) 临床症状及生命质量调查:用临床症状调查表及 SF-36 健康问卷,采用直接访问方式,调查患者术前和术后 3、5、9 年的临床症状及生命质量。临床症状调查表包括:月经情况(经期、经量、痛经等)、压迫症状、术后有无生育。SF-36 健康问卷由生理功能、生理角色限制、躯体疼痛、总体健康、活力、社会功能、情感角色限制、精神健康等因子组成^[3]。

3. 统计学方法:用统计软件包 SPSS 12.0 进行数据处理。UAE 术前术后子宫动脉血流动力学指标、子宫体积及肌瘤体积、生命质量调查表各因子分数等数据用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。术前与术后 3、5、9 年各组之间的比较采用单因素方差(ANOVA)分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 子宫动脉血流动力学变化:(1) 术后 1~18 个月子宫动脉血流变化:UAE 后 1~18 个月血流变化均数见表 1。术后 1、3 个月各指标均较术前明显下降。 V_m 术后各时点与术前相比较,差别均有显著性(P 均 < 0.01)。 V_m 于术后 6 个月升高到术前 50%,术后 6、12、18 个月变化不大。PI、RI 术后 1、3、6 个月与术前比较,差别有显著性(P 均 < 0.01),术后 6 个月起逐渐升高,至术后 12~18 个月基本达到术前水平,与术前比较差异无显著性(P 均 > 0.05)。

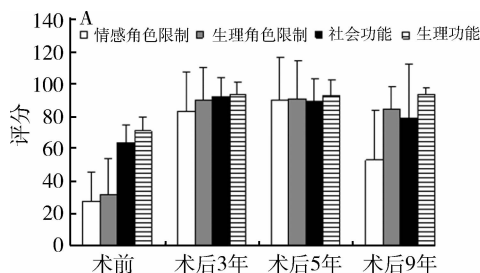
能量图(CDE)示UAE后1个月子宫肌层内血流稀少,术后6个月子宫肌层内血流基本恢复,表现为间断、短条状、棒状彩色血流信号,术后12个月子宫肌层血流丰富。而瘤体内情况不同,UAE后1个月瘤体周边环状、半环状血流信号消失,瘤体内无血流信号。6个月瘤体周边可见少许短条状静脉型血流信号,91%病例瘤体内无血流信号,2例子宫颈峡部肌瘤,瘤体内可见慢血流信号。术后12个月37例瘤体内无血流信号,6例瘤体内可见血流信号。(2)术后3~9年子宫动脉血流变化:患者术后3、5、9年情况见表2。多数RI、PI术后均较术前升高,差异有显著性($P < 0.05$);Vm术后均较术前降低,差异有显著性($P < 0.05$);大部分患者术后各时肌瘤内无明显血流信号,子宫肌层均见稀疏星点状血流。术后12个月瘤体内可见血流信号的病例中,3例随访至术后5年血流信号丰富,B超显示合并子宫腺肌症,均行子宫切除术。

表1 UAE前后(1~18个月)子宫动脉血流动力学测量值($\bar{x} \pm s$)

时间	Vm (cm/s)	RI	PI
术前	55.21 ± 11.90	0.719 ± 0.053	1.524 ± 0.242
术后1个月	14.81 ± 5.40	0.503 ± 0.056	0.985 ± 0.176
术后3个月	15.92 ± 7.06	0.511 ± 0.045	1.003 ± 0.238
术后6个月	23.71 ± 7.85	0.592 ± 0.051	1.140 ± 0.187
术后12个月	26.22 ± 8.24	0.681 ± 0.060	1.441 ± 0.244
术后18个月	33.78 ± 13.29	0.740 ± 0.053	1.700 ± 0.224

表2 术后3~9年血流动力学变化

项目	RI	PI	Vm
术前	0.72 ± 0.05	1.52 ± 0.24	55.21 ± 11.90
术后3年	0.77 ± 0.15	1.87 ± 0.49	28.34 ± 9.39
术后5年	0.77 ± 0.18	1.93 ± 0.73	33.40 ± 11.00
术后9年	0.77 ± 0.16	1.91 ± 0.71	33.43 ± 12.21



2. 远期临床症状及体征变化:(1)症状变化:至术后3年,经量增多者82.4% (14/17)恢复正常;经期延长者83.3% (10/12)恢复正常;有痛经者28.6% (2/7)消失,57.1% (4/7)减轻。上述情况在以后的随访中基本不变。有压迫症状者50%减轻。术后8例患者自然受孕,其中6例自愿行人工流产,2例顺利分娩,目前母儿均健康。(2)子宫及肌瘤体积变化:治疗前后子宫及肌瘤体积变化见图1。治疗前与治疗术后各组间差异均有显著性($P < 0.01$),术后3、5、9年肌瘤及子宫体积均有持续缩小趋势,但两两比较,差异无显著性($P > 0.05$)。大部分患者从术前低回声转为术后等回声或高回声,且几乎所有患者均出现钙化环或钙化斑。

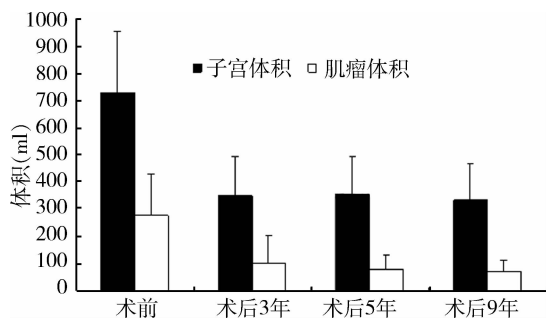


图1 术前术后子宫及肌瘤体积变化

3. 生命质量各因子变化:生命质量各因子术前和术后各组变化分数见图2。除术后9年活力与术前无明显差别外,其他因子评分均升高,差异有显著性($P < 0.05$)。术后3、5、9年3组各因子分数之间两两比较,除术后5年与9年的情感角色限制有差异外($P < 0.05$),其余差异均无显著性($P > 0.05$)。

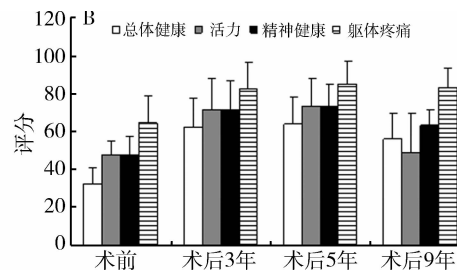


图2 术前与术后各组生命质量因子评分比较

讨 论

1. UAE的远期疗效:UAE治疗子宫肌瘤近期疗效肯定。据国内外大量文献报道,UAE控制月经量过多,有效率可达81%~91%,改善肌瘤压迫症状,

包括下腹部坠胀、尿频等有效率达64%~96%,闭经率约1%~2%^[4-6]。

但目前国内外有关UAE中远期疗效的文献较少。国外最长随访时间为84个月,国内为60个

月^[6,7]。本研究最长随访时间 120 个月,随访至术后 3 年,经量增多者 82.4% (14/17) 恢复正常,经期延长者 83.3% (10/12) 恢复正常,有压迫症状者 50% 减轻。术后 3 年内子宫及肌瘤体积大部分明显缩小,大部分患者术后 3~9 年间肌瘤体积变化无明显差异。因子宫肌瘤的血供与血管床均被永久性阻塞,从而使肌瘤体积缩小。UAE 术后子宫血供减少,子宫内膜处于缺血性收缩状态,肌瘤缩小,宫腔及内膜面积恢复正常,使得月经相关症状明显改善。彩色多普勒超声显示大部分患者术后肌瘤回声从术前低回声变为术后等回声或高回声,且几乎所有患者均出现钙化环或者钙化斑,表明 UAE 术后临床疗效持久。

谭伟等^[5]报道 632 例子宫肌瘤接受 UAE 治疗的患者中 16 例术后自然受孕,其中 9 例已经生产。本研究中术后 8 例患者自然受孕,其中 6 例自愿行人工流产,2 例顺利分娩。国外 Goldberg^[8] 研究发现 555 例子宫肌瘤患者 UAE 术后 21 例自然受孕,其中 18 例足月分娩。由此可见,UAE 治疗对生育能力及妊娠结局可能无不良影响,但仍需长时间的临床观察。

有研究发现,在接受 UAE 子宫腺肌症患者中,75.7% 的患者主要症状如疼痛、出血、肿块相关症状得到改善^[9]。本研究中有 3 例患者接受 UAE,但最终仍需要手术治疗,这 3 例患者非单纯子宫腺肌症,可能有所不同。对子宫腺肌症合并子宫肌瘤的患者接受 UAE 治疗的长期随访还需大样本长期随访研究。

2. 血流变化与远期疗效:本研究观察了 UAE 术前及术后不同时间彩色多普勒超声下子宫动脉血流动力学变化情况,结果显示:栓塞后 1、3、6 个月 Vm、BFV、RI、PI 均下降,提示 UAE 可直接减少子宫及肌瘤血供;12、18 个月时 Vm 仍降低,而 RI、PI 与治疗前无明显差别,提示子宫动脉血流逐渐恢复,血管弹性改善;术后 3、5、9 年的 Vm 与术前比较均有下降,说明子宫动脉血供未恢复到术前水平,可能与肿瘤细胞因缺血缺氧被灭活、子宫血供减少有关;PI 及 RI 较术前有所升高,可能与栓塞造成终末支血管床减少有关;上述指标术后 3、5、9 年 3 组之间无明显差异,说明 3 年后子宫血流稳定。能量图上显示栓塞前瘤体周缘有环状半环状血流信号,瘤体内呈星点状或树枝状信号。栓塞后瘤体内未见血流信号,而子宫肌层可见逐渐恢复的血流。提示栓塞后子宫肌瘤的血供未恢复,而子宫肌层的流血可以恢复。

上述结果可以解释为栓塞前由于子宫肌瘤的存

在,子宫动脉增粗,Vm 加快,BFV 增加。栓塞后由于主要血管闭塞,子宫动脉 Vm 明显减慢,缺血缺氧造成血管壁损害,使血管壁弹性下降,近期内 PI 和 RI 明显下降。随着时间的推移和侧支循环的建立,子宫肌层的血供逐渐恢复,子宫肌层主要供血血管的弹性也逐渐恢复,PI 和 RI 逐渐回升。

3. 远期生命质量:UAE 由于引入了介入治疗的方法,无需开腹或在腹腔镜下手术、无需全身麻醉,保留了子宫、也无需切除肌瘤,将创伤降低到了最低限度。一定程度上改善了患者术后短期的生命质量,而 UAE 术后肌瘤的缩小、临床症状的改善又从不同程度上改善了患者近期的生命质量^[8,10~13]。

目前国内外对于 UAE 患者术后远期生命质量的研究不多,意见尚不统一。黄明声等^[14] 研究发现 UAE 能改善患者远期生命质量,且术后 3 年较术后 6 个月的生命质量有所下降。Rareleff 等^[15] 对 34 例患者随访 3 年,发现 3 年期间患者的症状没有不良变化,患者的生活质量满意度比较高。本研究调查了 UAE 患者术后 3~9 年的生命质量,结果显示栓塞后各组生活质量均较术前明显好转,9 年活力、社会功能、情感角色限制较术后 3 年及 5 年下降,其原因可能与部分患者的年龄增长和(或)更年期到来等因素有关。

参考文献

- 1 张国荣,赵振华,王肖琴,等. 子宫动脉栓塞治疗子宫肌瘤的临床疗效与血流动力学变化观察[J]. 浙江医学, 2002, 24 (6): 321 - 324
- 2 Smeets AJ, Nijenhuis RJ, van Rooij WJ, *et al.* Uterine artery embolization in patients with a large fibroid burden: long-term clinical and MR follow-up[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2010, 33 (5): 943 - 948
- 3 van der Kooij SM, Hehenkamp WJ, Volkers NA, *et al.* Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 5-year outcome from the randomized EMMY trial[J]. Am J Obstet Gynecol, 2010, 203 (2): 105, e1 - e13
- 4 J Lohle PN, Voogt MJ, De Vries J, *et al.* Long-term outcome of uterine artery embolization for symptomatic uterine leiomyomas[J]. J Vasc Interv Radiol, 2008, 19 (3): 319 - 326
- 5 谭伟,柯要军,姜玲,等. 子宫动脉栓塞治疗子宫肌瘤的中远期随访研究[J]. 中华放射学杂志, 2003, 37 (7): 648 - 653
- 6 陈春林. 子宫动脉栓塞治疗子宫肌瘤的适应症及临床疗效[J]. 实用妇产科杂志, 2007, 33 (12): 714 - 716
- 7 Walker W, Barton-Smith P. Long-term follow up uterine artery embolisation - an effective alternative in the treatment of fibroids[J]. BJOG, 2006, 113 (4): 464 - 468
- 8 Goldberg J. Pregnancy after uterine artery embolization for leiomyomata: the Ontario Multicenter Trial[J]. Obstet Gynecol, 2005, 106

- (1):195-196
- 9 Popovic M, Puchner S, Berzaczky D, *et al.* Uterine artery embolization for the treatment of adenomyosis: a review[J]. J Vasc Interv Radiol, 2011, 22(7):901-909
 - 10 Spies JB, Warren EH, Mathias SD, *et al.* Uterine fibroid embolization: measurement of health-related quality of life before and after therapy [J]. J Vasc Interv Radiol, 1999, 10(10): 1293-1303
 - 11 黄明声, 单鸿, 姜在波, 等. 子宫动脉栓塞治疗子宫肌瘤的生命质量评价[J]. 中华放射学杂志, 2002, 36(10):877-880
 - 12 刘兆玉, 单明, 卢再鸣, 等. 子宫动脉栓塞术治疗子宫肌瘤的生命质量观察[J]. 介入放射学杂志, 2007, 16(4):240-242
 - 13 Smith WJ, Upton E, Shuster EJ, *et al.* Patient satisfaction and disease quality of life after uterine artery embolization[J]. Obstet Gynecol, 2004, 190(6):1697-1706
 - 14 黄明声, 单鸿, 朱康顺, 等. 子宫动脉栓塞治疗子宫肌瘤的远期生命质量评价[J]. 介入放射学杂志, 2006, 15(8): 497-499
 - 15 Radeleff BA, Satzl S, Eiers M, *et al.* Clinical 3-year follow of uterine fibroid[J]. Rofo, 2007, 179(6):593-600
- (收稿日期:2012-04-25)
(修回日期:2012-06-04)

甲基莲心碱对肝星状细胞抑制增殖及促凋亡作用

王雅琴 陈少隆 阳 韬 陈永平 林 蜀

摘 要 **目的** 观察甲基莲心碱对肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)的抑制增殖及促凋亡作用,探索甲基莲心碱抗肝纤维化的分子机制。**方法** 体外培养 HSC-T6 细胞,用不同浓度甲基莲心碱作用于 HSC-T6, CCK-8 试剂盒(cell counting Kit-8)法检测细胞增殖抑制率,半定量反转录聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)检测与凋亡相关蛋白 Bax、Bcl-2 mRNA 的表达。**结果** 甲基莲心碱不同浓度处理组对 HSC-T6 抑制增殖率均有显著统计学差异($P < 0.001$),呈剂量依赖性, IC_{50} 为 $6.820 \pm 0.415 \mu\text{mol/L}$ 。甲基莲心碱不同浓度处理组 Bax mRNA 表达上调, Bcl-2 mRNA 表达下调,与空白对照组比较有统计学差异($P < 0.005$)。**结论** 甲基莲心碱可抑制肝星状细胞增殖、上调 Bax 和下调 Bcl-2 的 mRNA 表达,通过线粒体凋亡途径促其凋亡,是一种有效作用肝星状细胞的药物,为其改善肝纤维化提供理论依据。

关键词 甲基莲心碱 Bax Bcl-2 肝纤维化

Effects of Neferine on Proliferation and Apoptosis in Hepatic Stellate Cells. Wang Yaqin, Chen Shaolong, Yang Tao, Chen Yongping, Lin Zhuo. Department of Infectious Disease, Wenzhou Medical College, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To observe the effects of neferine on the proliferation and apoptosis in hepatic stellate cells in vitro, and to clarify the possible molecular mechanism of anti-hepatic fibrosis. **Methods** HSC-T6 cell proliferation was measured by Cell Counting Kit-8, and reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) was used to evaluate expressions of apoptosis related proteins Bax, Bcl-2 mRNA expression with different concentration of neferine in proper order. **Results** The growth rates of HSC-T6 were dose-dependently reduced by neferine ($P < 0.001$). IC_{50} was $6.820 \pm 0.415 \mu\text{mol/L}$. RT-PCR demonstrated that neferine could increase the expression of Bax mRNA, but the expression of Bcl-2 mRNA was the opposite ($P < 0.005$). **Conclusion** Neferine inhibits the proliferation of HSC-T6 probably, up-regulates the expression of Bax mRNA and down-regulates the expression of Bcl-2 mRNA to promote apoptosis via mitochondria. It is an effective drug in the inhibition of hepatic stellate cell proliferation. Our study provides a possible theoretical basis on anti-hepatic fibrosis.

Key words Neferine; Bax; Bcl-2; Hepatic fibrosis

肝纤维化是由各种致病因子引起的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)如 α -平滑肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、胶原蛋白 I (collagen I, Col I) 等的合成与降解失衡,是肝内细胞外基质

可逆性过度沉淀的病理过程。若无及时有效干预,肝纤维化将最终发展为肝硬化,严重危害人类健康。目前公认肝星状细胞的活化与激活是肝纤维化发生发展的中心环节^[1]。因此,有效抑制肝星状细胞增殖和(或)促进其凋亡以阻断肝纤维化具有极为重要的临床意义。本实验以体外培养的大鼠肝星状细胞(HSC-T6)为实验模型,着重观察甲基莲心碱(neferine, Nef)对 HSC-T6 增殖活化及凋亡的影响,进一

作者单位:325000 温州医学院附属第一医院感染内科/温州医学院肝病研究所

通讯作者:陈永平,电子信箱:ypchen106@yahoo.com.cn