

# 木犀草素对肝纤维化进程中肝细胞上皮间质转化的抑制作用<sup>△</sup>

李星霞<sup>1\*</sup>, 李 婕<sup>1</sup>, 王绍展<sup>2</sup>, 郭 澄<sup>1#a</sup>, 张俊平<sup>2#b</sup> (1. 上海交通大学附属第六人民医院药剂科, 上海 200233; 2. 第二军医大学药学院生化药学教研室, 上海 200433)

中图分类号 R285; R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)19-1729-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.19.01

**摘要** 目的: 研究木犀草素抑制肝纤维化进程中肝细胞上皮间质转化的作用。方法: 大鼠腹腔注射50% CCl<sub>4</sub>橄榄油溶液(1 ml/kg), 每周2次, 连续12周以复制大鼠肝纤维化模型。30只SD大鼠随机均分为正常对照(等容含5% CMC-Na溶液)组、模型(等容含5% CMC-Na溶液)组、木犀草素(100 mg/kg)组。第1次腹腔注射CCl<sub>4</sub>后灌胃给药, 每天1次, 连续12周。HE和VG染色检测大鼠肝组织病理学变化, 免疫组化法检测肝组织 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)、转化生长因子(TGF)- $\beta$ <sub>1</sub>、波形蛋白(Vimentin)、上皮型E-钙黏蛋白(E-cadherin)的表达。采用门静脉插管IV型胶原酶原位灌注法分离大鼠原代肝细胞。实验随机均分为空白对照(等容含10% FBS的DMEM溶液)组、模型(等容含10% FBS的DMEM溶液)组与木犀草素高、中、低浓度(40、20、10 mmol/L)组。采用实时荧光定量聚合酶链反应法检测 $\alpha$ -SMA、I型胶原(Collagen I)、III型胶原(Collagen III)、E-cadherin、转录因子Snail、白蛋白(ALB)、糖原合成酶(GS)mRNA的表达; Western blot法检测 $\alpha$ -SMA、Vimentin、E-cadherin蛋白的表达。结果: 与模型组比较, 木犀草素组大鼠肝组织 $\alpha$ -SMA、TGF- $\beta$ <sub>1</sub>、Vimentin表达减弱, E-cadherin表达增强, 肝脏病理学程度减轻; 木犀草素高、中、低浓度组大鼠肝组织细胞 $\alpha$ -SMA、Collagen I、Collagen III、Snail mRNA表达减弱, 木犀草素高、中浓度组大鼠肝组织细胞E-cadherin、ALB、GS mRNA表达增强; 木犀草素高、中、低浓度组大鼠肝组织细胞 $\alpha$ -SMA、Vimentin蛋白表达减弱, E-cadherin蛋白表达增强。结论: 木犀草素具有明显抗肝纤维化的作用, 其机制可能与木犀草素抑制肝细胞上皮间质转化作用有关。

**关键词** 木犀草素; 肝纤维化; 上皮间质转化

## Inhibitory Effect of Luteolin on Epithelial-mesenchymal Transition of Hepatocytes in Hepatic Fibrosis Process

LI Xing-xia<sup>1</sup>, LI Jie<sup>1</sup>, WANG Shao-zhan<sup>2</sup>, GUO Cheng<sup>1</sup>, ZHANG Jun-ping<sup>2</sup> (1. Dept. of Pharmacy, The Affiliated Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China; 2. Dept. of Biochemical Pharmacy, Collage of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study inhibitory effect of luteolin on epithelial-mesenchymal transition (EMT) of hepatocytes in rats with hepatic fibrosis. METHODS: Rat liver fibrosis model was induced by subcutaneous injection of 50% CCl<sub>4</sub> 1 ml/kg sc twice a week for consecutive 12 weeks. Luteolin was administered intragastrically with daily dose of 100 mg/kg once a day for consecutive 12 weeks after the first injection of CCl<sub>4</sub>. 30 SD rats were randomly divided into solvent control group (5% CMC-Na), model group (5% CMC-Na) and luteolin group (100 mg/kg). The pathological changes of liver tissue were observed by HE and VG staining. The expressions of  $\alpha$ -SMA, TGF- $\beta$ <sub>1</sub>, vimentin and E-cadherin in liver tissues were detected with immunohistochemistry. In vitro, rat primary hepatocytes were isolated by portal vein intubation and type IV collagenase in situ perfusion method. They were divided into normal control group (blank culture solution), model group (blank culture solution) and luteolin high-dose, medium-dose and low-dose groups (40, 20, 10 mmol/L). The expressions of  $\alpha$ -SMA, Collagen I, Collagen III, E-cadherin, Snail, ALB, GS gene were detected by real-time RT-PCR.  $\alpha$ -SMA, vimentin and E-cadherin protein were detected by western blot. RESULTS: Compared with model group, the expressions of  $\alpha$ -SMA, TGF- $\beta$ <sub>1</sub> and vimentin in liver tissue were decreased in luteolin group, while the expression of E-cadherin was increased; pathological changes of liver tissue were relieved. Compared with model group, the expressions of  $\alpha$ -SMA, Collagen I, Collagen III and Snail gene in liver tissue were decreased in luteolin high-dose, medium-dose and low-dose groups, while the expression of E-cadherin, ALB, GS mRNA was increased gene in luteolin high-concentration, medium-concentration groups. the expressions of  $\alpha$ -SMA, Vimentin protein in liver tissue were decreased in luteolin high-dose, medium-dose and low-dose groups, while E-cadherin protein was increased. CONCLUSIONS: Luteolin significantly attenuate hepatic fibrosis induced by CCl<sub>4</sub> in rats, and the mechanism may be related to the inhibition of hepatocyte EMT.

**KEYWORDS** Luteolin; Hepatic fibrosis; Epithelial-mesenchymal transition

<sup>△</sup> 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81072687); 上海交通大学附属第六人民医院科研基金资助项目(No.院内-1347)

\* 药师, 硕士。研究方向: 抗肝纤维化药物。E-mail: chraysan@126.com

#a 通信作者: 主任药师, 博士研究生导师。研究方向: 抗肝纤维化药物。电话: 021-24058098。E-mail: gboss@126.com

#b 通信作者: 教授, 博士研究生导师。研究方向: 抗肝纤维化药物。电话: 021-81871328。E-mail: jpzhang08@hotmail.com

肝纤维化是指肝脏在损伤修复过程中出现肝组织细胞外基质(ECM)异常增多和过度沉积的病理过程, 是各种慢性肝病向肝硬化、肝功能衰竭发展的共同通路<sup>[1]</sup>。现已证实肝纤维化是可以逆转的<sup>[2]</sup>, 早期防治肝纤维化可避免慢性肝病发展为肝硬化或终末期肝病, 具有重要的临床意义。

肝纤维化的发生发展涉及多种细胞和分子病理机制<sup>[3]</sup>。ECM除了来自活化的肝星状细胞(HSC), 肝细胞上皮间质转化(EMT)也是产生ECM的重要来源。转化生长因子(TGF)- $\beta$ ,

是一个重要的纤维化因子,能诱导小鼠成熟的肝细胞发生EMT,明显上调I型胶原(Collagen I)mRNA和蛋白表达<sup>[4]</sup>。木犀草素是一种天然四羟基黄酮化合物,具有多种药理活性,如抗炎、抗肿瘤、抗过敏、抗菌、抗病毒等<sup>[5]</sup>。多项报道木犀草素对CCl<sub>4</sub>所致的肝毒性及肝纤维化具有保护作用,其机制可能与其灭活肝星状细胞,增加肝组织基质金属蛋白酶(MMP)-9和金属硫蛋白I/II表达有关<sup>[6-7]</sup>。研究报道木犀草素还有抑制多种肿瘤细胞的上皮间质转化作用<sup>[8-10]</sup>,而其对肝纤维化中肝细胞EMT的作用尚未见相关报道。笔者同样发现木犀草素有明显抑制CCl<sub>4</sub>致大鼠肝纤维化的作用,现就木犀草素对肝纤维化中肝细胞EMT的作用作进一步研究。

## 1 材料

### 1.1 仪器

BTS-370型全自动生化分析仪(西班牙BioSystems公司);BME型光学显微镜、Qwin彩色图像分析系统(德国Leica公司);TU-1901型紫外-可见分光光度仪(北京普析通用仪器有限责任公司);MDF-U32V型超低温冰箱(日本Sanyo公司);电泳仪(上海复日科技有限公司);TP800型荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)仪[宝生物工程(大连)有限公司];Odyssey红外荧光成像系统(美国Li-Cor公司)。

### 1.2 药品与试剂

木犀草素(中国食品药品检定研究院,批号:111520-200201);重组人TGF- $\beta_1$ (美国Peprotech公司);小鼠抗 $\alpha$ 平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)单克隆抗体(武汉博士德生物工程有限公司);小鼠抗波形蛋白(Vimentin)单克隆抗体(法国Dako公司);小鼠抗E钙黏蛋白(E-cadherin)单克隆抗体(美国Becton Dickinson公司);兔抗TGF- $\beta_1$ 单克隆抗体、IV型胶原酶(美国Santa Cruz公司);二步法抗兔/鼠通用型免疫组化检测试剂盒(上海基因科技有限公司);小鼠抗GAPDH(上海康成生物工程公司);IRDye680标记的抗兔或抗鼠二抗(美国Rockland公司);RT-PCR试剂盒、SYBR Green PCR试剂盒[宝生物工程(大连)有限公司]; $\alpha$ -SMA、Collagen I、III型胶原(Collagen III)、转录因子Snail、E-cadherin、白蛋白(ALB)、糖原合成酶(GS)及内参 $\beta$ -actin引物均由上海基因科技有限公司合成(见表1)。

表1 引物碱基序列

Tab 1 Primer base sequence

| 目的/内参基因        | 正向引物(5'-3')            | 反向引物(5'-3')            | 扩增片段, bp |
|----------------|------------------------|------------------------|----------|
| $\beta$ -actin | ACCGTGAAAAGATGACCCAGAT | AACCTCATAGATGGGCACAGT  | 162      |
| GS             | AAGAGGGCATAGCCAGACT    | TTGGAAGCTTCGTGGTCTT    | 199      |
| ALB            | TGCAGGCTTGCTGTGATAAG   | AGTAATCGGGGTGCCCTCTT   | 201      |
| E-cadherin     | GGGTTGTCTCAGCCAATGTT   | CACCAACACACCCAGCATAG   | 185      |
| Snail          | GTTACCTTCCAGCAGCCCTAC  | TCCTCATCGGACAGAGAAGTCA | 201      |
| $\alpha$ -SMA  | CCGAGATCTCACCAGTACC    | TCCAGAGCGACATAGCACAG   | 120      |
| Collagen I     | AGCTGCATACACAATGGCTTAA | CCTATGACTTCTGGCTGTGGT  | 209      |
| Collagen III   | CCTGAAGTCAAGAGCGGAGAAT | CAGGATTGCCATAGCTGAAGT  | 229      |

### 1.3 动物

清洁级SD大鼠,  $\delta$ , 体质量130~150 g,购自上海斯莱克实验动物有限责任公司[实验动物使用许可证号:SCXK(沪)2003-0003]。动物房室温:15~25  $^{\circ}$ C,自然采光。动物自由摄食、饮水。

## 2 方法

### 2.1 模型的复制与分组、给药

ip 50% CCl<sub>4</sub>橄榄油溶液1 ml/kg,每周2次,连续12周以复制大鼠肝纤维化模型。30只SD大鼠随机均分为3组,即正常对照[等容含5%羧甲基纤维素钠(CMC-Na)溶液]组、模型(等容含5%CMC-Na溶液)组、木犀草素(100 mg/kg)组。ig给药,每天1次,连续12周。

### 2.2 病理学及免疫组化检测

末次给药大鼠禁食不禁水12 h, ip 10%水合氯醛(3 ml/kg)麻醉大鼠。分离切除其肝脏,预冷的生理盐水洗净血污后,迅速取最大叶相同部位肝脏固定于10%中性甲醛中,常规石蜡包埋,切片。分别进行HE和VG染色,观察病理学变化。应用即用型两步法检测系统,检测肝组织 $\alpha$ -SMA、TGF- $\beta_1$ 、E-cadherin、Vimentin的表达。20%山羊血清PBS稀释相应一抗并作为阴性对照,辣根过氧化物酶标记山羊抗小鼠IgG为二抗,DAB显色,苏木素复染。染色结果以细胞膜或细胞质出现黄色或棕色颗粒为阳性。应用光学显微镜检测并拍摄照片。

### 2.3 大鼠原代肝细胞的分离和培养

采用门静脉插管IV型胶原酶原位灌注法分离正常大鼠的原代肝细胞,将细胞培养于含10%胎牛血清(FBS)的DMEM培养基中,以 $5 \times 10^5$  ml<sup>-1</sup>接种于6孔板中培养48 h后更换培养基。细胞分为空白对照(等容含10%FBS的DMEM培养基)组、模型(等容含10%FBS的DMEM培养基)组与木犀草素高、中、低浓度(40、20、10 mmol/L)组。除空白对照组外,其余各组细胞给予含2 ng/ml TGF- $\beta_1$ 的10%FBS DMEM培养,同时分别给予相应药物培养48 h。

### 2.4 RT-PCR法检测基因表达

细胞培养结束后,应用Trizol试剂抽提原代肝细胞总RNA,紫外吸收法测定其浓度及纯度。取1  $\mu$ g总RNA,应用RT-PCR反应试剂盒37 $^{\circ}$ C逆转录15 min,进行cDNA的合成,应用SYBR Green PCR Kit和已合成的引物序列进行PCR反应,反应条件为94 $^{\circ}$ C预变性30 s;94 $^{\circ}$ C变性10 s,60 $^{\circ}$ C退火30 s,72 $^{\circ}$ C延伸3 min,40个循环;最后72 $^{\circ}$ C终延伸10 min。 $\beta$ -actin作为内参照。对溶解曲线进行分析,计算目的基因的相对含量。

### 2.5 Western blot法检测蛋白表达

细胞培养结束后,进行总蛋白抽提,采用BCA法进行蛋白含量测定,采用十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)进行电泳分离,然后转至聚偏二氟乙烯膜(PVDF)膜,分别进行抗原抗体反应,应用Odyssey红外荧光成像系统进行检测分析。GAPDH作为内参。

### 2.6 统计学方法

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS13.0软件处理分析实验数据。多组间单因素比较先用单因素分析其正态分布,后以LSD法进行统计。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 木犀草素对模型大鼠肝组织病理学的影响

正常对照组大鼠肝脏肝小叶结构清晰,肝细胞索以肝小叶中央静脉为中心呈放射状排列,肝细胞无变性、坏死,汇管区无炎细胞浸润,未见显微组织增生;模型组大鼠肝脏胶原纤维明显增生,自中央静脉及汇管区向肝小叶内延伸、分割、包绕肝小叶,形成明显纤维隔,大部分肝小叶失去正常结构,肝细胞排列紊乱,形成假小叶;与模型组比较,木犀草素组大鼠肝脏胶原纤维隔数量明显减少、变细,假小叶数量减少。大鼠肝组织病理学变化见图1。

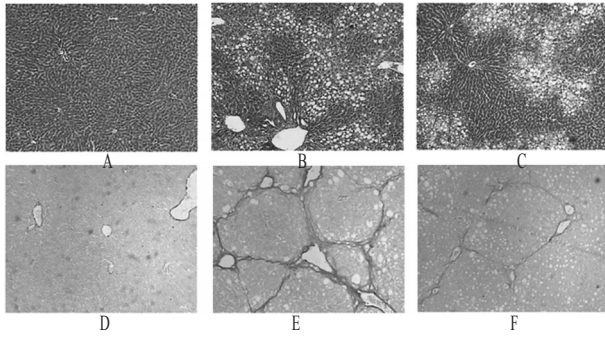


图1 大鼠肝组织病理学变化(40×)

A.正常对照组(HE);B.模型组(HE);C.木犀草素组(HE);D.正常对照组(VG);E.模型组(VG);F.木犀草素组(VG)

Fig 1 The pathological changes of liver tissue in model rats (40×)

A.normal control group (HE); B.model group (HE); C. luteolin group (HE); D. normal control group (VG); E. model group (VG); F. luteolin group (VG)

### 3.2 木犀草素对模型大鼠肝组织 $\alpha$ -SMA、TGF- $\beta$ <sub>1</sub>、Vimentin、E-cadherin表达的影响

正常对照组大鼠肝组织 $\alpha$ -SMA、TGF- $\beta$ <sub>1</sub>、Vimentin较少表达,仅在汇管区血管内皮细胞或肝组织间质细胞有少量表达,而E-cadherin在正常肝细胞膜大量分布;模型组大鼠肝组织可见 $\alpha$ -SMA、TGF- $\beta$ <sub>1</sub>、Vimentin阳性细胞及表达量明显增多,广泛分布于汇管区、纤维间隔、肝窦壁及炎症细胞胞浆,同时E-cadherin阳性细胞数及表达量明显减少,表明肝纤维化过程中间质细胞表型基因表达增强,而上皮细胞表型基因表达下降,可能存在EMT变化;与模型组比较,木犀草素组大鼠肝组织 $\alpha$ -SMA、TGF- $\beta$ <sub>1</sub>、Vimentin表达减弱,E-cadherin表达增强,表现出抑制EMT的作用。大鼠肝组织 $\alpha$ -SMA、TGF- $\beta$ <sub>1</sub>、Vimentin、E-cadherin的表达见图2。

### 3.3 木犀草素对模型细胞EMT相关基因mRNA表达的影响

与空白对照组比较,模型组大鼠原代肝细胞 $\alpha$ -SMA、Collagen I、Collagen III、Snail mRNA表达增强,E-cadherin、ALB、GS mRNA表达减弱,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),表明TGF- $\beta$ <sub>1</sub>可诱导大鼠原代肝细胞发生EMT转变;与模型组比较,木犀草素高、中、低浓度组大鼠原代肝细胞 $\alpha$ -SMA、Collagen I、Collagen III、Snail mRNA表达减弱,木犀草素高、中浓度组大鼠原代肝细胞E-cadherin、ALB、GS mRNA表达增强,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。大鼠肝组织细胞EMT相关基因的表达见图3。

### 3.4 木犀草素对模型细胞 $\alpha$ -SMA、Vimentin和E-cadherin蛋白表达的影响

TGF- $\beta$ <sub>1</sub>刺激大鼠原代肝细胞后, $\alpha$ -SMA、Vimentin蛋白表达明显增强,E-cadherin蛋白表达明显减弱;而木犀草素干预可明显抑制上述变化,表明木犀草素对TGF- $\beta$ <sub>1</sub>诱导的肝细胞EMT具有抑制作用。大鼠肝组织细胞 $\alpha$ -SMA、Vimentin、E-cadherin蛋白的表达见图4。

## 4 讨论

本研究结果表明,木犀草素可明显减轻肝纤维化大鼠肝

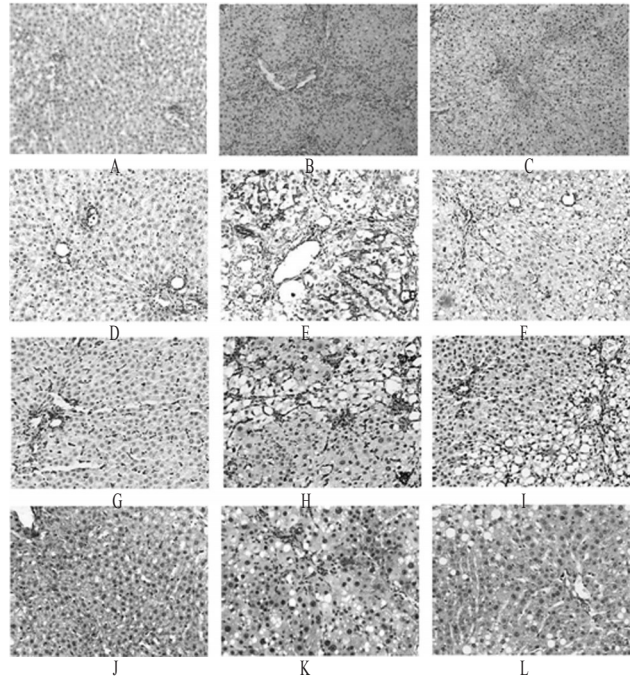


图2 大鼠肝组织 $\alpha$ -SMA、TGF- $\beta$ <sub>1</sub>、Vimentin、E-cadherin的表达

A.正常对照组 $\alpha$ -SMA;B.模型组 $\alpha$ -SMA;C.木犀草素组 $\alpha$ -SMA;D.正常对照组TGF- $\beta$ <sub>1</sub>;E.模型组TGF- $\beta$ <sub>1</sub>;F.木犀草素组TGF- $\beta$ <sub>1</sub>;G.正常对照组Vimentin;H.模型组Vimentin;I.木犀草素组Vimentin;J.正常对照组E-cadherin;K.模型组E-cadherin;L.木犀草素组E-cadherin

Fig 2 The expressions of  $\alpha$ -SMA, TGF- $\beta$ <sub>1</sub>, Vimentin and E-cadherin in liver tissue of model rats

A.normal control group  $\alpha$ -SMA; B.model group  $\alpha$ -SMA; C. luteolin group  $\alpha$ -SMA; D. normal control group TGF- $\beta$ <sub>1</sub>; E.model group TGF- $\beta$ <sub>1</sub>; F. luteolin group TGF- $\beta$ <sub>1</sub>; G.normal control group Vimentin; H.model group Vimentin; I.luteolin group Vimentin; J.normal control group E-cadherin; K.model group E-cadherin; L.luteolin group E-cadherin

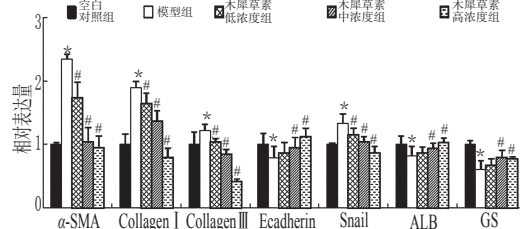


图3 大鼠肝组织细胞EMT相关基因的表达

与空白对照组比较: \* $P < 0.05$ ;与模型组比较: # $P < 0.05$

Fig 3 The expressions of EMT related gene in hepatocyte of model rats induced by TGF- $\beta$ <sub>1</sub>

blank control group: \* $P < 0.05$ ; vs.model group: # $P < 0.05$

组织的病理学改变,具有明显抗CCl<sub>4</sub>致大鼠肝纤维化的作用,与文献报道一致<sup>[11]</sup>。同时,研究结果表明其作用机制可能与木犀草素抑制EMT作用有关。

肝纤维化发生机制十分复杂,而EMT是否参与肝纤维化的发生发展是存在争议的,目前认为,不同研究结果的获得主要与研究方法局限及标志物缺乏特异性等相关<sup>[12-13]</sup>。EMT是指上皮细胞在特定的生理和病理情况下向间充质细胞转分化的现象。发生EMT的细胞基因表达发生改变,包括细胞黏附

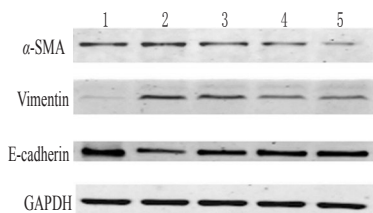


图4 大鼠肝组织细胞 $\alpha$ -SMA、Vimentin、E-cadherin蛋白的表达

1.空白对照组;2.模型组;3.木犀草素低浓度组;4.木犀草素中浓度组;5.木犀草素高浓度组

Fig 4 The expressions of  $\alpha$ -SMA, TGF- $\beta_1$ , Vimentin and E-cadherin protein in liver tissue of model rats

1.blank control group; 2.model group; 3.luteolin low-concentration group; 4. luteolin medium-concentration group; 5. luteolin high-concentration group

相关蛋白E-cadherin表达减少,而间质标志如Vimentin、 $\alpha$ -SMA等表达增多,并可生成纤维结缔组织<sup>[14]</sup>。TGF- $\beta_1$ 是肝纤维化过程中重要的细胞因子,也是诱导EMT发生的关键细胞因子<sup>[15]</sup>。本研究发现,肝纤维化大鼠相比正常大鼠肝组织TGF- $\beta_1$ 、 $\alpha$ -SMA、Vimentin表达明显增强,而E-cadherin表达明显减弱,表明EMT现象可能存在于CCl<sub>4</sub>致大鼠肝纤维化过程中,而木犀草素干预可明显抑制上述变化。体外研究显示,TGF- $\beta_1$ 能诱导大鼠原代肝细胞 $\alpha$ -SMA、Vimentin蛋白表达明显上调,E-cadherin蛋白表达明显下调,表明TGF- $\beta_1$ 可能诱导大鼠原代肝细胞发生EMT,而木犀草素能剂量依赖性抑制肝细胞EMT的变化。因此,推测木犀草素抗肝纤维化的作用可能与其抑制肝细胞EMT的作用相关,而更明确的作用机制有待进一步深入研究。

### 参考文献

- [1] Jiao J, Friedman SL, Aloman C. Hepatic fibrosis[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2009, 25(3): 223.
- [2] Friedman SL, Bansal MB. Reversal of hepatic fibrosis-fact or fantasy? [J]. *Hepatology*, 2006, 43(2 Suppl 1): S82.
- [3] Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(6): 1 655.
- [4] Kaimori A, Potter J, Kaimori JY, et al. Transforming growth factor-beta1 induces an epithelial-to-mesenchymal transition state in mouse hepatocytes in vitro[J]. *J Biol*

*Chem*, 2007, 282(30): 22 089.

- [5] 李星霞,郭澄.木犀草素的药理活性研究[J]. *中国药房*, 2007, 18(18): 1 421.
- [6] Domitrović R, Jakovac H, Milin C, et al. Dose- and time-dependent effects of luteolin on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice[J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2009, 61(6): 581.
- [7] 李婕,李星霞,郭澄.木犀草素对肝星状细胞迁移的影响与作用机制[J]. *中国药房*, 2014, 25(7): 580.
- [8] Chen KC, Chen CY, Lin CJ, et al. Luteolin attenuates TGF- $\beta_1$ -induced epithelial-mesenchymal transition of lung cancer cells by interfering in the PI3K/Akt-NF- $\kappa$ B-Snail pathway[J]. *Life Sci*, 2013, 93(24): 924.
- [9] Ruan J, Zhang L, Yan L, et al. Inhibition of hypoxia-induced epithelial mesenchymal transition by luteolin in non-small cell lung cancer cells[J]. *Mol Med Rep*, 2012, 6(1): 232.
- [10] Lin YS, Tsai PH, Kandaswami CC, et al. Effects of dietary flavonoids, luteolin, and quercetin on the reversal of epithelial-mesenchymal transition in A431 epidermal cancer cells[J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(10): 1 829.
- [11] 张硕,洪波,王庆林,等.4种黄酮类化合物对CCl<sub>4</sub>致小鼠肝纤维化的防治作用[J]. *华西药学杂志*, 2012, 27(2): 141.
- [12] 佟小非,杨爱婷,王萍,等.肝纤维化的过程中是否有上皮-间质转化的存在[J]. *中华肝脏病杂志*, 2012, 20(7): 555.
- [13] 苏育豪,叶波平.上皮间质转化在肝纤维化中的作用及相关信号通路研究进展[J]. *药学进展*, 2013, 37(11): 580.
- [14] 成志云,彭俊纯,吕颖慧.上皮-间充质转化对肝纤维化作用的研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2013, 18(8): 928.
- [15] Xu J, Lamouille S, Derynck R. TGF-beta-induced epithelial to mesenchymal transition[J]. *Cell Res*, 2009, 19(2): 156.

(收稿日期:2014-02-09 修回日期:2014-03-19)

## 国家卫生和计划生育委员会派员慰问贾永青医生并指导医疗救治

本刊讯 近日,媒体连续报道河北定州市人民医院贾永青医生先进事迹,中共中央政治局委员、国务院副总理刘延东十分关心,专门致电国家卫生和计划生育委员会主任李斌,对贾永青医生表示慰问,要求做好医疗救治等相关工作。李斌主任也批示指出,贾永青医生是医疗战线新涌现的一位先进典型,她的事迹感人至深,充分体现了医务工作者重德敬业的职业精神,是践行社会主义核心价值观的优秀代表,是广大医务工作者学习的榜样。

受刘延东副总理委托,李斌主任委派,国家卫生和计划生

育委员会相关司局负责同志专程赶赴定州看望贾永青医生,转达刘延东副总理和李斌主任的慰问,研究了下一步治疗工作的组织落实。2014年4月14日,国家级临床专家组已经到达定州市人民医院,与当地专家一起,完善治疗方案,指导临床救治。

贾永青医生的先进事迹引起社会特别是卫生计生系统的强烈反响,纷纷以召开座谈会、报告会等形式,开展宣传学习活动。卫生计生战线广大干部职工表示,要以贾永青医生为榜样,弘扬医疗卫生职业精神,全心全意为人民健康服务,争当新时期心系群众、爱岗敬业的“健康卫士”。