

前列环素 E1 对肝动脉碘化油栓塞术后肝纤维化家兔的影响

李 磊¹, 李向利², 胡惠敏³

(苏州市相城人民医院 1. 肝胆外科, 2. 普外科, 3. 病理科, 苏州 215131)

[摘要] 目的 探究前列环素 E1(prostacyclin E1, PGE1)对肝动脉碘化油栓塞术后肝纤维化家兔 Smad2 和 Smad4 mRNA 表达水平的影响。方法 选取成年家兔 36 只, 采用随机数字表法分为假手术组、模型组和给药组。饲养 1 周后 3 组兔均在麻醉下行气管插管, 并模拟行肝动脉碘化油栓塞术, 然后假手术组经肝右动脉注入生理盐水 1 mL, 给药组经肝右动脉注入碘化油 1 mL+0.2 mL PGE1, 模型组经肝右动脉注入碘化油 1 mL。术后 2、4、6 和 8 d 分别用酶联免疫吸附试验检测各组兔血清学指标, 术后 8 d 解剖兔并取其肝组织作病理学检查, 并且采用 RT-PCR 法检测各组兔肝组织中 Smad2 和 Smad4 mRNA 水平。结果 假手术组兔术后 2、4、6 和 8 d 的血清学指标无明显改变。与假手术组相比, 给药组和模型组各时间点的血清学指标随时间增加而明显升高($P < 0.05$); 给药组各时间点血清学指标较模型组明显下降($P < 0.05$)。假手术组兔术后 8 d 肝病理学检查无明显纤维化发生; 而给药组和模型组兔病理学标本均发生不同程度的肝纤维化, 且给药组较模型组肝纤维化明显($P < 0.05$)。给药组和模型组较假手术组兔肝组织中 Smad2 和 Smad4 mRNA 的表达水平明显升高($P < 0.05$), 且给药组较模型组肝组织中 Smad2 和 Smad4 mRNA 表达水平明显降低($P < 0.05$)。结论 PGE1 应用于肝动脉碘化油栓塞术, 能改善术后肝纤维化情况, 并降低肝组织中 Smad2 和 Smad4 mRNA 表达水平, 从而对肝损伤保护有一定的积极作用。

[关键词] 前列环素 E1; 肝动脉; 碘化油栓塞术; 肝纤维化; Smad2; Smad4

[中图分类号] Q95-33; R730.53 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2020)03-0212-06

近年来, 原发性肝癌发病率和病死率均呈上升趋势^[1-2]。随着介入治疗快速发展, 临床研究发现肝动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)能有效缓解患者临床症状, 并延长生存期。除完全门静脉癌栓阻塞和严重肝硬化门静脉高压是禁忌外, 多数患者都适用 TACE 治疗;

TACE 的适应证较广, 创伤小, 恢复快, 费用低, 已广泛应用于肝癌患者的治疗^[3]。然而在 TACE 操作过程中, 化疗药物容易渗入非病灶处血管, 造成肝损伤, 引起肝纤维化及肝硬化的发生, 严重者会导致患者急性肝衰竭^[4-6]。Smad(small mothers against decapentaplegic)蛋白在将转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)信号从细胞表面受体转导至细胞核的过程中起到关键性作用, 且不同的 Smad 介导不同 TGF- β 家族成员的信号转导。既往研究发现, 肝硬化组织中 Smad2 和 Smad4 mRNA 表达水平显著升高, 这可能与 Smad/TGF- β 1 通路在器官纤维化过程中被激活有关: 在器官纤维化过程中 TGF- β 1 高表达作用于

[收稿日期] 2019-09-11

[基金项目] 苏州市科技计划项目(SYS201658)

[作者简介] 李 磊(1982—), 男, 副主任医师, 硕士, 从事肿瘤微创治疗。E-mail: dashi147@126.com

[通信作者] 李向利(1962—), 男, 主任医师, 本科, 从事消化道肿瘤及肝硬化的综合治疗。

E-mail: xhl1981@126.com

Smad 基因, 导致 *Smad* mRNA 高表达, 从而诱导成纤维细胞向肌成纤维细胞分化, 导致纤维化发生^[7-8]。前列环素 E1(*prostacyclin* E1, PGE1)是具有广泛调节功能的内生物物质。近年来研究发现, PGE1 能通过调节机体抗氧化系统应激反应, 减少脂质过氧化发生, 从而减少受损组织纤维化的发生^[9-10]。本文拟探究 PGE1 对肝动脉碘化油栓塞术后肝纤维化家兔 *Smad2* 和 *Smad4* mRNA 水平的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物

普通级成年新西兰白兔 36 只, 其中雄兔 24 只, 雌兔 12 只; 18~22 周龄, 体质量 2.0~2.1 kg。实验兔购自苏州高新区镇湖实验动物科技有限公司[SCXK(苏)2013-0002], 饲养于苏州大学实验动物中心实验动物楼[SYXK(苏)2014-0029]。动物实验经苏州市相城人民医院生物医学研究福利伦理委员会批准[(2016)伦审批第(010)号]。

1.2 主要仪器和试剂

酶联免疫吸附法(ELISA)检测试剂盒购自美国 R&D 公司, 具体操作按说明书进行; RT-PCR 试剂盒购自杭州碧云天生物技术有限公司; 戊巴比妥钠购自武汉东康源科技有限公司; 气管导管、微导丝及导管均购自泰州科创医用制品有限公司; 数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)仪购自北京华贺技术有限公司; 碘化油购自上海万代制药公司; PGE1 购自上海浩然生物技术有限公司; TRIzol 试剂和莫洛尼小鼠白血病病毒(M-MLV)反转录酶购自上海泰乐生物科技有限公司。

1.3 兔肝纤维化模型建立及干预

采用随机数字表法分组, 将 36 只新西兰兔分为模型组、给药组与假手术组。所有实验兔选择入组后均在苏州大学实验动物中心的动物饲养房中饲养 1 周, 于手术前 1 d 禁食禁水。手术过程: 取实验兔, 从耳缘静脉完成静脉置管后, 予以戊巴比妥钠 30 mg/kg 缓慢推注, 直至兔疼痛反射消失; 将实验兔置于操作架上, 经口插入气管导管, 调整呼吸机参数, 维持呼吸频率 20~

30 次/分; 将实验兔固定于 DSA 操作台, 腹股沟区备皮、消毒、铺巾后, 切开皮肤及肌肉组织以暴露股动脉, 使用动脉穿刺针穿刺股动脉, 并置入 26F 微导丝及导管; 于实验兔肝区附近行 DSA, 引导微导管经肝胃动脉进入肝右动脉; DSA 引导下, 分别推注碘化油 1 mL(模型组)、碘化油 1 mL+0.2 mL PGE1(给药组)或生理盐水(即 0.9% 氯化钠溶液)1 mL(假手术组); 推注完成后复行 DSA 造影, 见推注区阴影扩散, 可认为建模成功, 于是退出微导丝导管, 逐层缝合、消毒后完成手术。

1.4 观察指标

1.4.1 血清学相关指标测定 分别于术后 2、4、6 和 8 d 经兔耳缘静脉抽取静脉血 2 mL, 静置后取上清液, 采用 ELISA 试剂盒测定血清中透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层黏连蛋白(laminin, LN)、III型前胶原(procollagen type III, PC III)和IV型胶原(type IV collagen, IV-C)含量。

1.4.2 肝组织纤维化程度的病理评分 术后 8 d 处死实验兔, 取其肝组织, 置于 40 g/L 甲醛溶液中固定标本。取 1.5 cm × 1.5 cm × 0.5 cm 组织块, 脱水后石蜡包裹, 切片, 行 HE 染色。光学显微镜下观察肝组织纤维化程度, 判断分期标准^[11]如下: S0, 肝组织正常, 镜下未见胶原纤维; S1, 镜下可见中央静脉周围汇管区有轻度胶原纤维延伸; S2, 镜下可见中央静脉周围汇管区有明显的胶原纤维延伸, 但未相互连接; S3, 镜下可见中央静脉周围汇管区有明显的胶原纤维延伸, 且已连接包裹分割肝小叶; S4, 镜下可见肝小叶生成, 形态以方形为主; S5, 肝小叶结构不完整, 形成假小叶, 小叶间纤维粗大; S6, 肝内布满圆形假小叶。

1.4.3 肝组织中 *Smad2* 和 *Smad4* mRNA 表达水平检测 取处死后实验兔的肝组织, 研磨后加入蛋白裂解液, 3 000 r/min 离心 10 min, 取上清液, 根据 TRIzol 试剂说明书进行操作, 采用异硫氰酸胍一步法提取组织中 RNA。用 1% 的琼脂糖凝胶电泳确定总 RNA 的完整性, 用紫外分光光度计检测 RNA 的含量和纯度。然后分别取 3 μg 总 RNA, 再加入 Oligo(dT)和 M-MLV 反转录酶后, 以 25 μL 体系在 42 °C 下反应 1 h 合成第一链 cDNA, 之后

加热至 94 °C 3 min 以灭活反转录酶。以 RNA 反转录后得到的 cDNA 为模板进行 PCR 扩增, 以检测组织中 Smad2 和 Smad4 mRNA 表达水平。Smad2 基因的上游引物序列为 5'-ATACCCACT-CCATTCAG-3', 下游引物序列为 5'-CACTA-TCACTTAGGCACTCG-3'; Smad4 基因的上游引物序列为 5'-ACCTTTACTTCCAACTGC-3', 下游引物序列为 5'-AACTTCCCCAACATTCCT-3'; β -actin 作为内参, 上游引物序列为 5'-ACTG-CCGCATCCTCTTCCTC-3', 下游引物序列为 5'-ACTCCTGCTTGCTGATCCACAT-3'。PCR 条件: 首先, 95 °C 预变性 5 min; 然后, 95 °C 15 s, 60 °C 1 min, 72 °C 60 s, 32 个循环; 最后, 72 °C 保温 5 min。扩增产物加入 1.2% 琼脂糖凝胶中进行电泳, 紫外灯下拍摄, 用紫外分光光度分析仪进行定量分析。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法分析靶基因的相对表达水平。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据处理及分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较方差齐时用单因素方差分析, 组内两两比较采用 LSD- t 检验; 计数资料用 $n(\%)$ 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。设 $\alpha = 0.05$ 为检验标准, 以 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清学指标

ELISA 检测结果(表 1)显示, 假手术组实验兔术后 2、4、6 和 8 d 时, 血清 HA、LN、PC III 和 IV -C 水平无明显改变($P > 0.05$); 给药组和模型组各时间点的血清学指标均较假手术组明显升高, 且随着时间增加, 上升程度更明显(均 $P < 0.05$); 而且给药组各时间点的血清学指标均较模型组明显下降(均 $P < 0.05$)。

2.2 肝组织纤维化程度

HE 染色结果(图 1)显示, 假手术组实验兔在术后 8 d 时肝病理学检查未发现明显纤维化。给药组和模型组兔的病理学标本均发生了不同程度的肝纤维化, 其中给药组的 S1~S6 期兔分别为 0、1、2、3、6、6 和 0 只, 而模型组分别有 0、0、0、5、6 和 1 只。给药组较模型组的纤维化程度明显降低, 组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 肝组织中 Smad2 和 Smad4 mRNA 表达水平

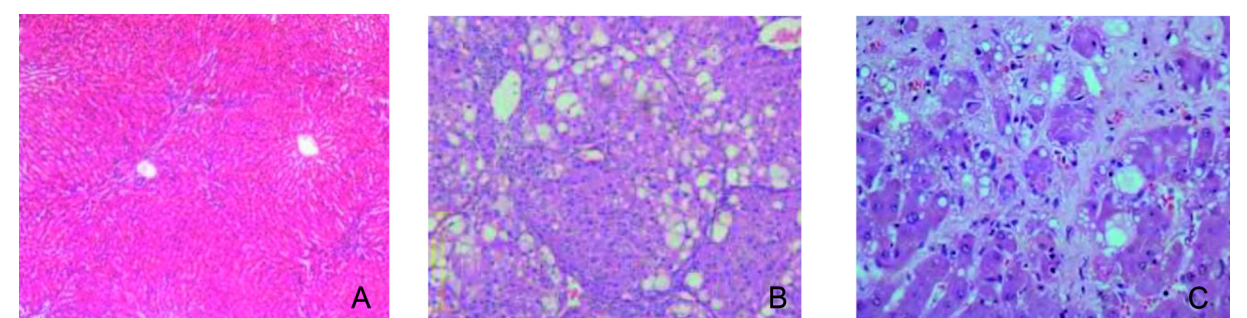
RT-PCR 结果(图 2)显示, 给药组和模型组较假手术组的兔肝组织中 Smad2 和 Smad4 mRNA 表达水平均明显升高, 且给药组较模型组的兔肝组织中 Smad2 和 Smad4 mRNA 表达水平明显下降, 差异均有统计学意义($P < 0.001$, 表 2)。

表 1 三组实验兔术后不同时间点的血清学指标

Table 1 Serological indices of the three groups of experimental rabbits at different time points after operation

($\bar{x} \pm s$, $n=12$)					
组 别	术后时间/d	HA ρ /(ng $\cdot$ mL $^{-1}$)	LN ρ /(ng $\cdot$ mL $^{-1}$)	PC III ρ /(ng $\cdot$ mL $^{-1}$)	IV -C ρ /(ng $\cdot$ mL $^{-1}$)
假手术组	2	30.15 $\pm$ 2.45	57.24 $\pm$ 8.18	0.25 $\pm$ 0.15	25.26 $\pm$ 3.62
	4	30.68 $\pm$ 1.84	58.85 $\pm$ 7.94	0.26 $\pm$ 0.02	25.84 $\pm$ 2.58
	6	31.84 $\pm$ 4.25	58.31 $\pm$ 7.14	0.26 $\pm$ 0.04	26.85 $\pm$ 0.75
	8	31.68 $\pm$ 2.47	58.17 $\pm$ 5.19	0.24 $\pm$ 0.05	25.66 $\pm$ 0.84
模型组	2	47.95 $\pm$ 4.81*	150.93 $\pm$ 5.11*	1.24 $\pm$ 0.18*	46.26 $\pm$ 5.09*
	4	48.16 $\pm$ 6.15*	156.93 $\pm$ 3.12*	1.85 $\pm$ 0.94*	51.15 $\pm$ 5.11*
	6	50.22 $\pm$ 6.64*	168.94 $\pm$ 3.28*	2.31 $\pm$ 0.14*	58.12 $\pm$ 5.03*
	8	53.21 $\pm$ 5.17*	179.69 $\pm$ 3.58*	2.71 $\pm$ 0.19*	63.81 $\pm$ 4.79*
给药组	2	42.89 $\pm$ 1.76*#	143.90 $\pm$ 4.12*#	1.26 $\pm$ 0.74*#	40.89 $\pm$ 5.17*#
	4	44.21 $\pm$ 0.43*#	152.91 $\pm$ 5.11*#	1.44 $\pm$ 0.12*#	45.64 $\pm$ 5.03*#
	6	45.74 $\pm$ 0.52*#	156.91 $\pm$ 1.18*#	1.69 $\pm$ 0.04*#	47.18 $\pm$ 5.02*#
	8	46.54 $\pm$ 2.58*#	168.68 $\pm$ 2.94*#	2.12 $\pm$ 0.78*#	52.82 $\pm$ 4.21*#

注: 与同一时间点的假手术组比较, * $P < 0.05$; 与同一时间点的模型组比较, # $P < 0.05$ 。



A: 假手术组, 肝细胞大小正常, 小叶结构正常(× 100); B: 给药组, 肝细胞水肿、空泡样变性伴少量点状坏死(× 100); C: 模型组, 肝细胞变性坏死明显, 排列紊乱, 肝小叶结构明显破坏(× 100)。

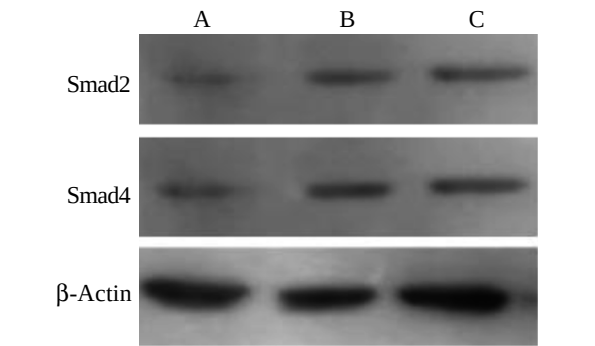
图 1 HE 染色后观察兔肝组织纤维化

Figure 1 Observation of hepatic fibrosis in rabbits after HE staining

表 2 三组兔术后 8 d 肝组织中 Smad2 和 Smad4 mRNA 表达水平
Table 2 Expressions of Smad2 and Smad4 mRNA in the liver tissues of rabbits in the three groups on the 8th day after operation

组 别	例数	Smad2 表达	Smad4 表达
假手术组	12	0.10 ± 0.09	0.11 ± 0.08
模型组	12	0.53 ± 0.71*	0.52 ± 0.44*
给药组	12	0.35 ± 0.62**	0.33 ± 1.17**
F	—	0.256	0.278
P 值	—	<0.001	<0.001

注: 与假手术组比较, *P<0.05; 与模型组比较, #P<0.05。



A: 假手术组; B: 给药组; C: 模型组。

图 2 蛋白质印迹法检测各组实验兔肝组织中 Smad2 和 Smad4 mRNA 表达情况

Figure 2 The expressions of Smad2 and Smad4 mRNA in the liver tissues of the experimental rabbits in each group were detected by Western blotting

3 讨论

TACE 能有效缓解患者临床症状, 并延长生存期, 适应证较广, 创伤小, 恢复快, 费用低, 已广泛使用于肝癌患者的治疗^[13]。但一些学者^[14]

认为, TACE 在治疗肝癌的过程中仍存在诸多弊端, 例如在化疗栓塞过程中, 部分化疗药物渗入非病灶区域, 会造成非病灶区域的肝组织坏死, 形成纤维化, 严重时可导致急性肝衰竭发生, 甚至患者在短期内死亡。

PGE1 是一种内生炎症反应活性物质, 是花生四烯酸在环氧化合酶作用下生成的小脂质分子, 广泛参与炎症反应发生及其调节过程^[15]。研究表明, 在器官纤维化过程中 PGE1 可作用于前列腺素 4 受体, 抑制病灶中巨噬细胞的聚集, 起到抗纤维化的作用^[16]。Sajiki 等^[17]研究发现, PGE1 还能与前列腺素 2 受体结合, 该过程生成的环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)能抑制 TGF-β1 生成, 而且纤维化组织中 TGF-β1 高表达时, cAMP 表达水平也同步升高, 这提示 PGE1 能负反馈抑制 TGF-β 生成, 起到抗纤维化作用。

本研究在兔模型中探讨 PGE1 对肝纤维化的拮抗作用。实验结果显示: 给药组和模型组兔各时间点的血清学指标均明显升高, 但模型组较给药组的指标升高更明显, 其中 HA、LN、PC III 和 IV -C 等因子均与肝纤维化过程高度相关; 该结果表明 PGE1 对肝纤维化过程起到一定的抑制作用。分析其原因, 这可能与 PGE1 通过碘化油扩散至病灶中, 病灶内 PGE1 保持高浓度时, 能通过作用于前列腺素 1 受体激活抗氧化应激防御系统, 减少脂质过氧化发生, 从而降低过氧化对肝组织的损伤程度相关; 另外, PGE1 还能下调系膜细胞增殖及细胞外基质的合成功能, 减少病灶内胶原纤维数量, 起到肝纤维化保护的作用。本研

究进一步对病理标本观察发现, 模型组兔肝脏病理学标本的纤维化程度明显高于给药组, 这也证实了 PGE1 能起到抗纤维化作用。

肝纤维化发生时, 肝组织内成纤维细胞增殖, 产生胶原纤维等分子, 替代坏死肝细胞。有关肝纤维化分子机制的研究是近年来的研究热点, 通常认为 TGF- β /Smad 通路与该过程高度相关^[18]。TGF- β 1 可与细胞膜上 TGF- β 型受体(T β R)结合, 激活肝星状细胞。肝星状细胞激活后能上调 Smad 蛋白表达和分泌, 后者可调节细胞外基质的产生过程^[19]。既往动物实验研究发现, 抑制 Smad 蛋白表达可以有效抑制胶原纤维, 特别是对 I 型胶原沉积过程有明显的抑制作用, 故认为 Smad 蛋白的分泌和肝纤维化有直接联系^[20]。

本研究进一步探究了 PGE1 在改善家兔肝纤维化过程中是否对 Smad2 和 Smad4 mRNA 表达水平有影响, 结果显示: 给药组和模型组家兔的 Smad2 和 Smad4 mRNA 表达水平明显升高, 而且给药组较模型组兔的肝组织中 Smad2 和 Smad4 mRNA 表达水平明显降低; 这证实了 Smad2 和 Smad4 mRNA 与肝纤维化过程有关联。上述结果表明, PGE1 抗肝纤维化作用与 Smad2 和 Smad4 mRNA 表达水平改变相关联, 推测其可能的机制有: PGE1 是一种炎症反应因子, 具有抑制细胞免疫反应的作用, 在 TACE 过程中能减少肝细胞损伤, 抑制肝细胞变性及水肿发生, 同时可改善局部病灶微循环功能, 起到保护肝功能的作用, 从而抗纤维化发生; 已知 TGF- β 1/Smad 通路是纤维化发生的重要通路, PGE1 通过作用细胞外受体产生 cAMP 信号分子, 在 TGF- β 1 高表达时 cAMP 能抑制 TGF- β 1 表达, 故 PGE1 抑制了炎症因子 TGF- β 1 的表达, 进而抑制了 TGF- β 1/Smad 通路, 下调 Smad2 和 Smad4 表达, 起到了肝硬化保护的作用。

综上所述, PGE1 应用于肝动脉碘化油栓塞术, 能改善术后肝纤维化情况, 降低肝组织内 Smad2 和 Smad4 mRNA 表达水平, 对肝损伤保护有一定的积极作用。

参考文献:

[1] 蒋世海, 李万浪, 吕永昌, 等. 恩替卡韦联合肝动脉化疗栓塞术对肝癌合并乙肝患者的疗效及乙肝病毒再激活

的影响[J]. 肿瘤药学, 2018, 8(2):93-96.

- [2] 高大志, 许健, 史东宏, 等. 重组人血管内皮抑制素联合肝动脉化疗栓塞治疗肝癌患者的疗效及对 VEGF 和 HIF-1 α 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(33): 6478-6482.
- [3] 刘辉, 张曦, 肖森林, 等. 肝硬化肝癌患者手术切除预后影响因素的回顾性研究[J]. 第三军医大学学报, 2017, 5 (20):62-69.
- [4] 王斐斐, 柳仲秋, 贺启华, 等. 84例原发性肝癌患者肝动脉化疗栓塞术后预后的影响因素分析[J]. 癌症进展, 2017, 15(1):85-93.
- [5] 刘磊, 韩文豪, 陈涛, 等. 晚期肝癌患者血清转化生长因子 β 1 在肝动脉化疗栓塞术前变化及对预后的意义 [J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(1):94-100.
- [6] Galle PR, Tovoli F, Foerster F, et al. The treatment of intermediate stage tumour beyond TACE: from surgery to systemic therapy[J]. J Hepatol, 2017, 67(1):173-183.
- [7] Zhang G, Kang Y, Zhou C, et al. Amelioratory effects of testosterone propionate on age-related renal fibrosis via suppression of TGF- β 1/Smad signaling and activation of Nrf2-ARE signaling[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):10726-10737.
- [8] Wang Y, Shen RW, Han B, et al. Notch signaling mediated by TGF- β /Smad pathway in concanavalin A-induced liver fibrosis in rats[J]. World J Gastroenterol, 2017, 12(13):76-82.
- [9] 葵晓雯. 前列腺素 E2 及其受体对肾脏纤维化作用研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(8):825-828.
- [10] 王丽, 王鹏, 尚娟. 失代偿期肝硬化患者血清降钙素原和前列腺素 E2 水平变化与感染的关系研究[J]. 实用预防医学, 2017, 24(11):1388-1390.
- [11] 郑春素. 加味茵芍散对肝纤维化家兔 TGF- β 1、Smad2、Smad4 mRNA 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2012(9): 2462-2464.
- [12] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(7):635-647.
- [13] Wang Y, Ma L, Sheng S, et al. Combination therapy of TACE and CT-guided partial hepatic segment ablation for liver cancer[J]. Minim Invasive Ther Allied Technol, 2018, 27(6):355-364.
- [14] 罗红兰, 刘凯, 朱晓东, 等. 肝动脉灌注化疗栓塞术治疗原发性肝癌 120 例肝功能损伤分析[J]. 安徽医药, 2018, 22(7):1366-1368.
- [15] 邱岳, 刘金民, 唐磊, 等. 右归饮对肺纤维化大鼠前列腺素及其受体的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18 (6):561-565.
- [16] Araki Y, Suganami A, Endo S, et al. PGE 1 and E3 show lower efficacies than E2 to β -catenin-mediated activity as

- biased ligands of EP4 prostanoid receptors[J]. *FEBS Lett*, 2017, 591(22):3771-3780.
- [17] Sajiki Y, Konnai S, Okagawa T, et al. Prostaglandin E2 induction suppresses the Th1 immune responses in cattle with Johne's disease[J]. *Infect Immun*, 2018, 86(5):e00910-e00917.
- [18] 谢激扬. 四逆散加减对酒精性肝纤维化患者 TGF- β 、肝纤维化指标及肝功能指标的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 12(3):238-241.
- [19] Kim JY, An HJ, Kim WH, et al. Anti-fibrotic effects of synthetic oligodeoxynucleotide for TGF- β 1 and Smad in an animal model of liver cirrhosis[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, 8(2):250-263.
- [20] Choi JH, Jin SW, Choi CY, et al. Capsaicin inhibits dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis by inhibiting the TGF- β 1/Smad pathway via peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation[J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(2):317-326.

Effect of Prostacyclin E1 on Hepatic Fiber in Rabbits after Embolization with Lipiodol

LI Lei¹, LI Xiangli², HU Huimin³

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, 2. Department of General Surgery, 3. Department of Pathology, Suzhou Xiangcheng People's Hospital, Suzhou 215131, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of prostacyclin E1 (PGE1) on the expressions of Smad2 and Smad4 mRNA in rabbits with hepatic fibrosis after embolization with lipiodol. **Methods** Thirty-six adult rabbits were randomly divided into sham operation group, model group and administration group. After one week acclimation, all the rabbits in the three groups were intubated under anesthesia, and hepatic artery embolization with iodized oil was simulated. Then, 1 mL normal saline was injected into the right hepatic artery in the sham operation group, 1 mL iodized oil and 0.2 mL PGE1 were injected into the right hepatic artery in the administration group, and 1 mL iodized oil was injected through the right hepatic artery in the model group. On the 2nd, 4th, 6th and 8th day after the operation, the serum indices of each group were detected by ELISA. On the 8th day after the operation, all the rabbits were euthanized, and their liver tissues were taken out for pathological examination. The mRNA levels of Smad2 and Smad4 in the liver tissues of each group were detected by RT-PCR. **Results** There was no significant change in the serological indices of the rabbits in the sham operation group on the 2nd, 4th, 6th and 8th day after operation. Compared with the sham operation group, the serological indices of the administration group and the model group increased significantly with time ($P < 0.05$). Compared with the model group, the serological indices of each time point in the administration group decreased significantly ($P < 0.05$). On the 8th day after operation, there was no obvious fibrosis in the sham operation group, while there were different degrees of fibrosis in the pathological specimens of the administration group and the model group, and the fibrosis in the administration group was more obvious than that in the model group ($P < 0.05$). The expression levels of Smad2 and Smad4 mRNA in the liver tissues of rabbits in the administration group and the model group were significantly higher than those in the sham operation group ($P < 0.05$). The expressions of Smad2 and Smad4 mRNA in the liver tissues of the administration group were significantly lower than those of the model group ($P < 0.05$). **Conclusion** PGE1 can improve the liver fibrosis and decrease the expressions of Smad2 and Smad4 mRNA in liver tissues, which has a positive effect on the protection of liver injury.

[Key words] Prostacyclin E1; Hepatic artery; Lipiodol embolization; Fibrosis; Smad2; Smad4