

# 肝损伤修复机制的研究进展

张文娟, 郭昱

张文娟, 郭昱, 河北医科大学第二医院消化内科 河北省石家庄市 050000

张文娟, 河北医科大学在读硕士, 主要从事肝病的基础与临床的研究。

河北省自然科学基金资助项目, No. C2009001123

作者贡献分布: 本文综述由张文娟完成; 由郭昱审核

通讯作者: 郭昱, 副教授, 主任医师, 050000, 河北省石家庄市和平路215号, 河北医科大学第二医院消化内科。

guoyu123123@sina.com

电话: 0311-66002958

收稿日期: 2013-09-04 修回日期: 2013-10-04

接受日期: 2013-10-15 在线出版日期: 2013-11-08

## Mechanisms of liver repair following injury

Wen-Juan Zhang, Yu Guo

Wen-Juan Zhang, Yu Guo, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Hebei Province, No. C2009001123

Correspondence to: Yu Guo, Professor, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, 215 Heping Road, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. guoyu123123@sina.com

Received: 2013-09-04 Revised: 2013-10-04

Accepted: 2013-10-15 Published online: 2013-11-08

## Abstract

Liver injury caused by a variety of physical or chemical factors is a common disease, and severe or persistent liver injury can ultimately lead to acute liver failure. Its treatment is still a formidable challenge to clinicians. Elucidation of mechanisms underlying liver repair following injury is the cornerstone of treatment of hepatic diseases. Despite many research efforts over the past decades, the mechanisms behind liver repair following injury are still not clear. Recent studies have demonstrated that oval cells and bone marrow stem cells are involved in this complex process. A variety of cells and factors may play a role in different stages of this process. In this paper, we will review mechanisms of liver repair following injury.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Liver injury; Repair; Mechanism

Zhang WJ, Guo Y. Mechanisms of liver repair following injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(31): 3369-3375  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3369.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3369>

## 摘要

肝损伤是临床上的常见病, 各种物理和化学因素均可导致急、慢性肝损伤, 严重或持续的肝损伤最终可导致急性肝功能衰竭, 危及患者生命。肝损伤及其修复一直是肝脏疾病研究的前沿热点问题。认识肝损伤修复机制是治疗肝病的基础。肝损伤的修复是个复杂的过程, 近年来大量研究发现卵圆细胞、骨髓干细胞等可能参与损伤修复, 为临床治疗肝病提供新的途径。不同程度的肝损伤其修复方式有所不同, 各种细胞和因子可能在不同阶段起作用, 本文将从参与肝损伤的四种不同类型细胞和调控其增殖分化的信号通路方面, 对其修复机制作一综述。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝损伤; 修复; 机制

**核心提示:** 肝损伤的修复是个复杂的过程, 有多种细胞及因子的参与, 然而各种细胞在什么情况下参与及其受什么样的信号通路调节呢, 本文将分别从4种细胞的作用方面做一介绍。

张文娟, 郭昱. 肝损伤修复机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21(31): 3369-3375 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3369.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i31.3369>

## 0 引言

肝脏是营养和药物新陈代谢的主要器官, 产生消化所必须的化学物质, 具有强大的再生和修复能力。各种物理和化学因素均可导致急、慢性肝损伤, 可人为地分为化学性损伤和免疫性损伤。肝损伤及其修复一直是肝脏疾病研究的前沿热点问题, 了解肝损伤修复过程及分子机

## ■背景资料

据统计显示, 我国每年因为重症肝功能衰竭导致死亡的人数为30.5万, 肝损伤后的高死亡率和预后差一直是医学界的难题, 因此肝损伤及其修复一直是肝脏疾病研究的前沿热点问题, 更好的认识肝损伤修复机制是治疗肝病的基础。

## ■同行评议者

张进祥, 副教授, 华中科技大学同济医学院附属协和医院

## ■ 研发前沿

卵圆细胞、骨髓干细胞等是否参与肝损伤修复及调控其的信号通路是研究的热点。如何通过调节各种因子及信号通路,诱导卵圆细胞和骨髓干细胞定向分化为肝细胞,防止其过度增殖转化为癌细胞,是亟待研究的问题。

制,将为肝损伤的治疗提供理论依据。不同程度的肝损伤其修复方式有所不同。急性肝损伤之后,肝脏经历创伤修复的过程,恢复组织构架和维护体内平衡<sup>[1]</sup>,一般认为,在修复损伤的肝组织的过程中涉及到3种来源的细胞,轻度肝损伤,肝细胞的缺失由成熟肝细胞的增殖来代替;更严重的肝损伤,诱导定植于肝内胆道树分支终端的卵圆细胞的激活,他可以分化为肝细胞和胆管上皮细胞;第3个层次的替代细胞来源于骨髓<sup>[2]</sup>。另外还有肝非实质细胞的参与。肝损伤的修复过程是多种因素的综合作用,组织整体性的恢复要求不同细胞(例如:肝细胞、胆管上皮细胞、内皮细胞、星状细胞、淋巴细胞和巨噬细胞)平衡的重建和肝脏基质提供框架<sup>[3]</sup>及多种细胞因子的参与。

### 1 肝损伤后成熟肝细胞的增殖

轻度的肝细胞损伤或局部切除后,由周围成熟肝细胞分裂增殖,恢复原有的体积和功能,并不涉及干细胞。虽然经过了几十年的研究,成熟肝细胞的最终的增值能力仍然不清楚。在健康肝脏中大多数成熟肝细胞合成DNA不活跃,大多数成熟肝细胞已经退出细胞周期的增殖相,多数处于G<sub>0</sub>期。但70%肝切除或各种肝毒素导致肝损伤后,成熟肝细胞中DNA合成和有丝分裂显著增加,所以被认为在肝损伤后成熟肝细胞重新进入细胞周期进行增殖<sup>[4]</sup>。这已通过成熟肝细胞的分离及原代培养得到证实,然而体外实验中原代细胞复制能力有限,同时各种肝脏细胞群之间的精确的协调反应对于肝脏再生也是非常必要的。

**1.1 增殖的启动(G<sub>0</sub>期到G<sub>1</sub>期)** 肝损伤后损伤相关因子,例如:肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )及其细胞产物活性氧,触发了存活肝细胞的增殖反应,同时细胞周期相关基因和关键转录因子例如细胞周期蛋白D1(Cyclin D1)、信号转导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、核转录因子- $\kappa$ B(nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B)被激活<sup>[5]</sup>,从而推动静止期肝细胞(G<sub>0</sub>期)进入增殖前期(G<sub>1</sub>期)。有趣的是,这些“起始因子”同时也可以介导细胞死亡。在一些动物实验中首先给予TNF- $\alpha$ 的中和抗体预处理,或通过基因操作使其不表达TNF- $\alpha$  I类受体,部分肝切除(partial hepatectomy, PH)后不再有活性氧产生,结果没有肝脏再生发生,而破坏TNF- $\alpha$  II类受体,则肝

脏再生不受影响<sup>[6]</sup>。TNF即能诱导肝细胞再生又能诱导其凋亡,而在NF- $\kappa$ B缺乏的小鼠中导致肝细胞大量凋亡<sup>[7]</sup>。因此推测诱生的NF- $\kappa$ B可通过激活一定数量的细胞保护性基因的转录而保护肝细胞,如诱导型一氧化氮合成酶<sup>[8]</sup>、猛超氧化物歧化酶等,从而避免了细胞凋亡,保证肝细胞增殖。TNF/NF- $\kappa$ B信号通路诱导肝细胞进入有丝分裂的细胞周期<sup>[9]</sup>。

**1.2 遗传物质的复制(S期)** 处于细胞周期中复制前期的细胞并非总是可以进入到DNA复制期,一些机制的存在使收到严重氧化损伤的细胞停留于G<sub>1</sub>期及S期之间<sup>[10]</sup>。生长休止特定蛋白1抗体(growth arrest specific gene 1, Gas1)<sup>[11]</sup>、cyclin D/A2和细胞周期依赖性激酶2(cyclin-dependent kinase-2, CDK2)<sup>[12]</sup>,促进G<sub>1</sub>期进入S期。并已经从PH后动物血清中分离出促使G<sub>1</sub>期肝细胞进入S期的细胞因子,包括刺激DNA合成的完全的有丝分裂原,如表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、TNF- $\alpha$ 、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)等,还有可以增加有丝分裂原诱导DNA合成的辅有丝分裂原,如胰岛素、胰高血糖素、去甲肾上腺素、肝生长刺激物等。其他一些因子,如转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ )超家族成员,可抑制培养液中有丝分裂原诱导的肝细胞DNA合成<sup>[13]</sup>。最近研究证明PH后,肝细胞快速增殖与腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)磷酸化增加相关,敲除AMPK $\alpha$ 1通过影响G<sub>1</sub>期向S期转化而延迟肝再生<sup>[14]</sup>。

**1.3 细胞分裂(G<sub>2</sub>到M期)** 完成S期的肝细胞,含有额外的DNA拷贝,可以称之为多倍体。PH后虽然大部分肝细胞都经历S期,但不是所有的都会有细胞分裂,而是增加多倍体肝细胞的数目<sup>[15,16]</sup>。应用错配修复基因Msh2失活的小鼠纤维母细胞的实验结果提示,DNA碱基剪切修复机制可以调节多倍性<sup>[17]</sup>。当细胞内的DNA被复制后,需要激活其他机制以确保细胞可以分裂成两个子细胞。M期促进因子cyclin B和CDK1,可以调节细胞进入M期<sup>[18,19]</sup>。

**1.4 增殖反应的终止** 最后肝脏是如何“获知”增殖已经完成并返回平常的低增殖状态尚须解决,无论是在PH前或后,转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )和其他因子抑制细胞增殖已经得到确认<sup>[20]</sup>,在再生肝脏中TGF- $\beta$ 的表达出现一过性的增加,提示其可提供

重要的生长抑制信号. 然而, 过度表达TGF- $\beta$ 的转基因小鼠行PH后, 发现其肝脏仍可再生<sup>[21]</sup>. 因此, 必然有其他机制参与PH后终止肝脏的增殖反应, 目前尚不十分清楚.

## 2 肝卵圆细胞对肝损伤修复的作用

肝细胞的增殖在肝损伤后的肝再生中起着基本的作用, 然而, 当肝细胞的增殖受到损害和延迟时, 卵圆细胞将增殖和侵入到邻近的肝实质内, 分化为肝细胞和胆管细胞<sup>[22-24]</sup>.

**2.1 卵圆细胞的特点及作用** 肝卵圆细胞被认为是肝脏的祖细胞, 具有形态小、核质比率高的特点. 在多个独立研究中发现卵圆细胞和其他细胞表达共同的分子标志物, 例如成熟肝细胞标志物: 细胞角蛋白7、19(cytokeratin 7, 19, CK7, 19), 卵圆细胞标志物OV-6; 胎肝细胞标志物甲胎蛋白(alpha fetal protein, AFP); 造血干细胞标志物Thy-1、Sca-1、c-kit等<sup>[25]</sup>. 尽管过去表明卵圆细胞存在于Herring管, 但是这些细胞的精确起源尚不清楚. Li等<sup>[26]</sup>成功建立2-AAF/PH(2-乙酰氨基芴灌胃+2/3肝切除)模型后, 在门静脉周围和小叶间胆管发现了成簇或分散的卵圆细胞, 并通过免疫染色和细胞计数分析, 分离卵圆细胞, 之后进行卵圆细胞移植, 结果与对照组相比, 明显延长大鼠的中位生存期和改善肝功能. 实验证明急性肝损伤后, 卵圆细胞被激活, 增殖分化为肝细胞和胆管上皮细胞, 在肝脏的再生中起作用.

**2.2 影响卵圆细胞增殖分化的因素** 卵圆细胞的增殖分化受多种因素的影响, 生长因子(例如TGF- $\alpha$ 、EGF、HGF)和干细胞因子激活卵圆细胞, 卵圆细胞自身也能产生一些细胞因子<sup>[27]</sup>. 有实验证明, 增殖的卵原细胞与星状细胞密切联系, 表明非实质细胞通过分泌生长因子、细胞因子和直接的细胞间相互作用促进卵原细胞的生长和分化<sup>[28]</sup>. 卵圆细胞和肝细胞的细胞生长有相似的方面, 地塞米松处理后抑制白介素-6(interleukin-6, IL-6)和TNF的产生, 不仅抑制肝细胞复制, 同时也抑制卵圆细胞增殖<sup>[29]</sup>. 在无胆碱乙硫氨酸饲料(CDE饮食)诱导的卵圆细胞增殖模型小鼠中, 过表达TNF、IL-6、抑癌蛋白M和其他与卵圆细胞快速增殖相关的因子, 而TNF基因敲除小鼠在用CDE饮食喂养一小段时间, 卵圆细胞的增殖、分化和癌变也受到严重的抑制<sup>[30]</sup>. TNF相似的凋亡诱导分子(TNF-like weak inducer of apoptosis, TWEAK)也可以通过结合其受体成

纤维细胞生长因子诱导早期反应蛋白14(fibroblast growth factor-inducible 14, FN-14)激活老鼠本身的肝干/祖细胞(卵圆细胞), 影响肝脏修复, TWEAK表达于胆管上皮细胞表面, 不诱导成熟肝细胞和胆管上皮细胞的增殖<sup>[31,32]</sup>. 有研究证明甲状腺激素促进卵圆细胞的增殖分化为肝细胞<sup>[33]</sup>. 另外, 细胞外基质成分也影响卵圆细胞的增殖分化, matrilin-2是由肝卵圆细胞在肝脏再生过程中产生的细胞外基质蛋白, 促进肝卵圆细胞的分化, 是肝卵圆细胞分化的重要标志<sup>[34]</sup>. 缝隙连接蛋白(connexin, CX)介导的缝隙连接细胞间通讯(gap junctional intercellular communication, GJIC)是细胞间最重要的信息交流形式, 调节组织的损伤及修复过程. 已有研究证明CX/GJIC可以调节体内卵圆细胞的增殖、分化过程<sup>[35]</sup>. 虽然有大量的研究结果描述肝细胞和卵原细胞促进肝再生过程, 但我们仍缺乏决定哪种细胞开始增殖的分子机制. 正如前面提到的, 因为肝细胞和卵原细胞应答相似的细胞因子和生长因子, 应用高度敏感的毒性药物抑制肝细胞应答可能触发卵原细胞补偿性的应答反应.

一些研究开始阐明肝脏中干细胞或祖细胞激活过程中涉及到信号通路. 了解肝干细胞的调控机制非常重要, 因为他是理解干细胞驱动肝再生和其潜在应用价值的首要条件. 在这些通路中, 基质细胞衍生因子1 $\alpha$ (stromal derived factor alpha, SDF-1 $\alpha$ )通过与其特异受体结合激活卵圆细胞<sup>[36]</sup>. 分子通路涉及到细胞因子被证明促进卵圆细胞的有丝分裂. 经典Wnt信号通路和Notch信号通路的激活可促进卵圆细胞的增殖和自我更新, 在成熟肝干细胞的活化和增殖过程中发挥重要作用<sup>[37-39]</sup>. Kirillova等<sup>[40]</sup>证明TNF能刺激体外卵圆细胞系增殖, 此作用与NF- $\kappa$ B和STAT3相关. Sánchez等<sup>[41]</sup>进一步验证了在体内肝再生过程中, 卵圆细胞的激活、增殖和分化与NF- $\kappa$ B和STAT3有关. 多种因子和信号通路均可影响到卵圆细胞的增殖分化, 近年已做了大量的研究, 但其促进肝损伤修复的具体分子机制仍有待于进一步的研究.

## 3 骨髓干细胞在肝损伤修复中的作用

骨髓干细胞是存在于骨髓中的多能干细胞. 包括造血干细胞和间充质干细胞两类. 健康成人肝脏干细胞很少增殖, 曾被认为相当少的祖细胞存在于肝脏, 然而有资料表明骨髓干细胞可能是肝干细胞的来源<sup>[42]</sup>. 在一般情况下骨髓内的

### ■ 相关报道

TNF/NF- $\kappa$ B是诱导肝细胞进入有丝分裂的细胞周期的主要信号通路. 当肝细胞的增殖受到损害和延迟时, 卵圆细胞和骨髓干细胞被激活并参与肝损伤的修复, 在修复过程中, 肝星状细胞和枯否细胞等也起重要作用.

### ■创新盘点

本文首次从细胞方面阐述了不同程度的肝损伤时各细胞对其修复的贡献,并总结了近年来研究调节这些细胞促进损伤修复的主要因子及信号通路的作用,使人们更好地从细胞这个角度认识肝损伤的修复机制。

造血干细胞对于肝细胞的更新作用很小,但在严重创伤的情况下他对肝细胞的再生和功能恢复的作用却是非常重要的,他被称为肝外源性肝干细胞,在肝内可以转分化为肝卵圆细胞、肝细胞、胆管细胞<sup>[43]</sup>. 补充部分肝实质细胞。

在对四氯化碳介导的肝损伤的动物模型进行人骨髓间充质干细胞(human bone marrow mesenchymal stem cells, hBMMSCs)移植中,发现hBMMSCs能有效地促进化学性肝损伤的恢复,可能通过两种机制的联合作用:移植的hBMMSCs分化为肝细胞能恢复正常的肝功能;移植的hBMMSCs表达基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)与肝纤维化的修复有关<sup>[44]</sup>. 以前的多个研究中已经证明,在急性瞬变的条件下干细胞被动员<sup>[45-48]</sup>. 但是在肝损伤的修复中骨髓源性造血干细胞参与的潜能仍然有争议. 尽管证明在骨髓移植的研究中,肝细胞再生和纤维重建有所改善,目前没有证据证明移植骨髓干细胞带来的肝细胞再生有一个稳定的或长期的移植存活率. 最近有动物实验对肝损伤大鼠进行骨髓干细胞移植,没有发现临床受益<sup>[49]</sup>. 另外,在不同程度的慢性肝病患者中,骨髓造血干细胞既没有动员到循环系统,也不迁移至肝组织,恢复的过程可能依赖内源性肝祖细胞(卵圆细胞)的增殖<sup>[2]</sup>. 一些学者解释这种有争议的结果,认为骨髓造血干细胞可能支持肝脏修复仅仅是通过传输生长因子促进肝再生、纤维重建和新生血管的重建. 也有人认为这种现象可以被解释为造血缺陷,这通常在慢性病中存在;或者是因为在损伤的肝脏微环境释放多种修正的液体因子. 与此假说相一致的研究显示,在恶性肿瘤肝切除后, SDF、MMP、HGF和IL-8下调减少骨髓造血干细胞的动员<sup>[50]</sup>. 推测肝脏微环境可能在干细胞的征募中扮演两个不同的角色,在慢性损伤中作为抑制剂,在急性条件下作为诱导剂. 为证实这种相反作用的内在机制,有待于进一步更精确的研究关于肝脏释放的不同因子。

### 4 肝非实质细胞在肝损伤修复中的作用

肝非实质细胞在肝损伤修复过程中起重要作用,主要有肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)和枯否细胞(kupffer cell, KC). HSC在调节肝脏对损伤的应答中起关键作用,在正常健康的肝脏中, HSC是静止的状态;在应答肝损伤时, 肝脏修复过程中, Notch和Hedgehog信号通路相互作用刺激HSC分化为成纤维细胞,成纤维细胞变为

多能干细胞再生成肝细胞、胆管细胞和HSC, 调控肝脏的重塑<sup>[51,52]</sup>. 同时活化的HSC肌纤维上调促纤维因子TGF-1 $\beta$ 、细胞外基质蛋白 I 型和III型胶原、细胞外基质重构酶、基质金属蛋白酶和基质金属蛋白酶的抑制剂的表达和分泌. HSC分泌的瘢痕样基质抑制肝细胞增殖和肝再生<sup>[53]</sup>. 而HSC表达的p75神经生长因子受体,能与神经生长因子(nerve growth factor, NGF)特异性结合,在肝损伤修复过程中能提高HGF的表达,促进受损肝细胞的再生和肝组织结构的恢复,并能调节HSC的激活,而在肝损伤的晚期,随着再生肝细胞和活化的HSC增多, NGF与p75神经生长因子受体结合能促进活化的HSC凋亡和肝纤维化逆转<sup>[54,55]</sup>.

枯否细胞具有吞噬和防御的功能,通过分泌多种细胞因子调控肝脏损伤和修复,如能分泌TNF- $\alpha$ 、IL-6、TGF- $\beta$ 等<sup>[56]</sup>. 枯否细胞的缺乏导致肝脏修复的明显延迟<sup>[57]</sup>. 有文献报道, KC释放的TNF- $\alpha$ 能提高IL-6的表达<sup>[58]</sup>,诱导肝细胞由G<sub>0</sub>期进入G<sub>1</sub>期,启动肝细胞增殖,但是TGF- $\beta$ 1则是肝再生的终止因子,目前KC在肝损伤和修复中的作用尚有争议<sup>[59]</sup>,其分泌因子对肝再生的调控机制仍不十分清楚,可能在肝再生中起双重作用。

### 5 结论

众所周知,肝脏具有强大的再生修复能力,损伤因子导致肝损伤后,剩余的肝脏启动修复过程. 肝损伤修复是一个复杂的过程,肝成熟细胞、卵圆细胞、骨髓干细胞等可能分别在不同程度的损伤中起作用,有Wnt、Notch、Hedgehog、NF- $\kappa$ B等信号通路和TNF- $\alpha$ 、IL-6、TGF- $\beta$ 、STAT3、MMP、HGF、TWEAK等因子共同参与. 虽然过去已对肝损伤修复过程中的肝细胞增殖、卵圆细胞和干细胞的激活及其信号通路等方面做了大量研究,取得巨大进步,但是仍存在以下问题: (1)干细胞的过度增殖有可能诱发癌变,而调节卵圆细胞和骨髓干细胞定向分化的机制尚不明确; (2)不同修复阶段信号通路不同,多种信号通路重叠起作用,难以明确其具体机制;各种细胞、细胞因子及肝脏微环境之间精确的调控机制尚需进一步研究; (3)不同程度的肝损伤,何种细胞首先开始启动增殖及其终止的调节尚不明确. 这些都有待于进一步深入研究. 如果能明确不同肝损伤修复中各种细胞的作用及调控其增殖分化的具体信号传导通路,将极大地促进临床肝病的细胞治疗。

## 6 参考文献

- 1 Batailler R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209-218 [PMID: 15690074]
- 2 Ghanem LY, Nosseir MM, Lotfi AA, Mohamed AS, Ibrahim RA, Hassanein MH, Mansour E, Makhoul MM, Fouad YM, El-Khayat HR. Hematopoietic stem cell mobilization into the peripheral circulation in patients with chronic liver diseases. *J Dig Dis* 2012; 13: 571-578 [PMID: 23107444 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2012.00634.x]
- 3 Diehl AM. Liver regeneration. *Front Biosci* 2002; 7: e301-e314 [PMID: 12086922 DOI: 10.2741/diehl]
- 4 Michalopoulos GK, DeFrances MC. Liver regeneration. *Science* 1997; 276: 60-66 [PMID: 9082986 DOI: 10.1126/science.276.5309.60]
- 5 Michalopoulos GK. Liver regeneration after partial hepatectomy: critical analysis of mechanistic dilemmas. *Am J Pathol* 2010; 176: 2-13 [PMID: 20019184 DOI: 10.2353/ajpath.2010.090675]
- 6 Yamada Y, Webber EM, Kirillova I, Peschon JJ, Fausto N. Analysis of liver regeneration in mice lacking type 1 or type 2 tumor necrosis factor receptor: requirement for type 1 but not type 2 receptor. *Hepatology* 1998; 28: 959-970 [PMID: 9755232 DOI: 10.1002/hep.510280410]
- 7 Wullaert A, van Loo G, Heyninx K, Beyaert R. Hepatic tumor necrosis factor signaling and nuclear factor-kappaB: effects on liver homeostasis and beyond. *Endocr Rev* 2007; 28: 365-386 [PMID: 17431229 DOI: 10.1210/er.2006-0031]
- 8 Obolenskaya M, Schulze-Specking A, Plaumann B, Frenzer K, Freudenberg N, Decker K. Nitric oxide production by cells isolated from regenerating rat liver. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 204: 1305-1311 [PMID: 7980609 DOI: 10.1006/bbrc.1994.2605]
- 9 Pinna F, Sahle S, Beuke K, Bissinger M, Tuncay S, D'Alessandro LA, Gauges R, Raue A, Timmer J, Klingmüller U, Schirmacher P, Kummer U, Breuhahn K. A systems biology study on NFκB signaling in primary mouse hepatocytes. *Front Physiol* 2012; 3: 466 [PMID: 23293603 DOI: 10.3389/fphys.2012.00466]
- 10 Kastan MB. Cell cycle. Checking two steps. *Nature* 2001; 410: 766-767 [PMID: 11298430 DOI: 10.1038/35071218]
- 11 Sacilotto N, Espert A, Castillo J, Franco L, López-Rodas G. Epigenetic transcriptional regulation of the growth arrest-specific gene 1 (Gas1) in hepatic cell proliferation at mononucleosomal resolution. *PLoS One* 2011; 6: e23318 [PMID: 21858068 DOI: 10.1371/journal.pone.0023318]
- 12 Lee HO, Davidson JM, Duronio RJ. Endoreplication: polyploidy with purpose. *Genes Dev* 2009; 23: 2461-2477 [PMID: 19884253 DOI: 10.1101/gad.1829209]
- 13 Michalopoulos GK. Liver regeneration: molecular mechanisms of growth control. *FASEB J* 1990; 4: 176-187 [PMID: 2404819]
- 14 Merlen G, Gentric G, Celton-Morizur S, Foretz M, Guidotti JE, Fauveau V, Leclerc J, Viollet B, Desdouets C. AMPKα1 controls hepatocyte proliferation independently of energy balance by regulating Cyclin A2 expression. *J Hepatol* 2013 Sep 5. [Epub ahead of print] [PMID: 24012615 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.08.025]
- 15 Miyaoka Y, Miyajima A. To divide or not to divide: revisiting liver regeneration. *Cell Div* 2013; 8: 8 [PMID: 23786799 DOI: 10.1186/1747-1028-8-8]
- 16 Gentric G, Celton-Morizur S, Desdouets C. Polyploidy and liver proliferation. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: 29-34 [PMID: 21778131 DOI: 10.1016/j.clinre.2011.05.011]
- 17 Strathdee G, Sansom OJ, Sim A, Clarke AR, Brown R. A role for mismatch repair in control of DNA ploidy following DNA damage. *Oncogene* 2001; 20: 1923-1927 [PMID: 11313940 DOI: 10.1038/sj.onc.1204276]
- 18 Enserink JM, Kolodner RD. An overview of Cdk1-controlled targets and processes. *Cell Div* 2010; 5: 11 [PMID: 20465793 DOI: 10.1186/1747-1028-5-11]
- 19 Bloom J, Cross FR. Multiple levels of cyclin specificity in cell-cycle control. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8: 149-160 [PMID: 17245415 DOI: 10.1038/nrm2105]
- 20 Bissell DM, Wang SS, Jarnagin WR, Roll FJ. Cell-specific expression of transforming growth factor-beta in rat liver. Evidence for autocrine regulation of hepatocyte proliferation. *J Clin Invest* 1995; 96: 447-455 [PMID: 7615817 DOI: 10.1172/JCI118055]
- 21 Chang H, Lau AL, Matzuk MM. Studying TGF-beta superfamily signaling by knockouts and knockins. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 180: 39-46 [PMID: 11451570 DOI: 10.1016/S0303-7207(01)00513-5]
- 22 Alison MR, Islam S, Lim S. Stem cells in liver regeneration, fibrosis and cancer: the good, the bad and the ugly. *J Pathol* 2009; 217: 282-298 [PMID: 18991329 DOI: 10.1002/path.2453]
- 23 Zaret KS, Grompe M. Generation and regeneration of cells of the liver and pancreas. *Science* 2008; 322: 1490-1494 [PMID: 19056973 DOI: 10.1126/science.1161431]
- 24 Tanaka M, Itoh T, Tanimizu N, Miyajima A. Liver stem/progenitor cells: their characteristics and regulatory mechanisms. *J Biochem* 2011; 149: 231-239 [PMID: 21217146 DOI: 10.1093/jb/mvr001]
- 25 Cantz T, Manns MP, Ott M. Stem cells in liver regeneration and therapy. *Cell Tissue Res* 2008; 331: 271-282 [PMID: 17901986 DOI: 10.1007/s00441-007-0483-6]
- 26 Li Z, Chen J, Li L, Ran JH, Liu J, Gao TX, Guo BY, Li XH, Liu ZH, Liu GJ, Gao YC, Zhang XL. In vitro proliferation and differentiation of hepatic oval cells and their potential capacity for intrahepatic transplantation. *Braz J Med Biol Res* 2013; 46: 681-688 [PMID: 23903688 DOI: 10.1590/1414-431X20132620]
- 27 Fausto N, Campbell JS. The role of hepatocytes and oval cells in liver regeneration and repopulation. *Mech Dev* 2003; 120: 117-130 [PMID: 12490302 DOI: 10.1016/S0925-4773(02)00338-6]
- 28 Paku S, Schnur J, Nagy P, Thorgerirsson SS. Origin and structural evolution of the early proliferating oval cells in rat liver. *Am J Pathol* 2001; 158: 1313-1323 [PMID: 11290549 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64082-5]
- 29 Nagy P, Kiss A, Schnur J, Thorgerirsson SS. Dexamethasone inhibits the proliferation of hepatocytes and oval cells but not bile duct cells in rat liver. *Hepatology* 1998; 28: 423-429 [PMID: 9696007 DOI: 10.1002/hep.510280220]
- 30 Knight B, Yeoh GC, Husk KL, Ly T, Abraham LJ, Yu C, Rhim JA, Fausto N. Impaired preneoplastic changes and liver tumor formation in tumor necrosis factor receptor type 1 knockout mice. *J Exp Med* 2000; 192: 1809-1818 [PMID: 11120777 DOI: 10.1084/jem.192.11.1809]

## ■应用要点

纵观这些年对肝损伤修复机制的研究进展,进一步的理解肝细胞、卵圆细胞、骨髓干细胞对肝损伤修复的分子机制,为临床肝病的治疗提供新的思路。同时也发现在精细调节中不足,促使发现新的问题,进一步的解决问题,推动研究的进展。

## ■同行评价

本文有一定可读性,从各种细胞方面对肝损伤修复的贡献及机制做出了论述,具有一定的意义和概括能力。

- 10.1084/jem.192.12.1809]
- 31 Jakubowski A, Ambrose C, Parr M, Lincecum JM, Wang MZ, Zheng TS, Browning B, Michaelson JS, Baetscher M, Wang B, Bissell DM, Burkly LC. TWEAK induces liver progenitor cell proliferation. *J Clin Invest* 2005; 115: 2330-2340 [PMID: 16110324 DOI: 10.1172/JCI23486]
- 32 Tirnitz-Parker JE, Olynyk JK, Ramm GA. Role of TWEAK in co-regulating liver progenitor cell and fibrogenic responses. *Hepatology* 2013 Aug 26. [Epub ahead of print] [PMID: 24038142 DOI: 10.1002/hep.26701]
- 33 László V, Dezso K, Baghy K, Papp V, Kovalszky I, Sáfrány G, Thorgerirsson SS, Nagy P, Paku S. Triiodothyronine accelerates differentiation of rat liver progenitor cells into hepatocytes. *Histochem Cell Biol* 2008; 130: 1005-1014 [PMID: 18663461 DOI: 10.1007/s00418-008-0482-z]
- 34 陈中, 晏建军, 黄亮, 严以群. 大鼠肝卵圆细胞中matrilin-2的表达及其意义. *中国普通外科杂志* 2010; 19: 61-64
- 35 傅华群, 李学东, 王开阳, 蒋星星, 巢映辉. 连接蛋白/缝隙连接细胞间通讯对大鼠肝卵圆细胞增殖调控作用. *中国组织工程研究与临床康复* 2011; 15: 5072-5075
- 36 Hatch HM, Zheng D, Jorgensen ML, Petersen BE. SDF-1alpha/CXCR4: a mechanism for hepatic oval cell activation and bone marrow stem cell recruitment to the injured liver of rats. *Cloning Stem Cells* 2002; 4: 339-351 [PMID: 12626097 DOI: 10.1089/153623002321025014]
- 37 Zhang Y, Li XM, Zhang FK, Wang BE. Activation of canonical Wnt signaling pathway promotes proliferation and self-renewal of rat hepatic oval cell line WB-F344 in vitro. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6673-6680 [PMID: 19034970 DOI: 10.3748/wjg.14.6673]
- 38 Apte U, Thompson MD, Cui S, Liu B, Cieply B, Monga SP. Wnt/beta-catenin signaling mediates oval cell response in rodents. *Hepatology* 2008; 47: 288-295 [PMID: 17929301]
- 39 姚树坤, 杨志云, 常丽丽. 卵圆细胞对肝损伤的修复作用及机制. *基础医学与临床* 2008; 28: 61-65
- 40 Kirillova I, Chaisson M, Fausto N. Tumor necrosis factor induces DNA replication in hepatic cells through nuclear factor kappaB activation. *Cell Growth Differ* 1999; 10: 819-828 [PMID: 10616907]
- 41 Sánchez A, Factor VM, Schroeder IS, Nagy P, Thorgerirsson SS. Activation of NF-kappaB and STAT3 in rat oval cells during 2-acetylaminofluorene/partial hepatectomy-induced liver regeneration. *Hepatology* 2004; 39: 376-385 [PMID: 14767990 DOI: 10.1002/hep.20040]
- 42 Oh SH, Hatch HM, Petersen BE. Hepatic oval 'stem' cell in liver regeneration. *Semin Cell Dev Biol* 2002; 13: 405-409 [PMID: 12468240 DOI: 10.1016/S1084952102001271]
- 43 Li T, Zhu J, Ma K, Liu N, Feng K, Li X, Wang S, Bie P. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation promotes liver regeneration after portal vein embolization in cirrhotic rats. *J Surg Res* 2013; 184: 1161-1173 [PMID: 23809154 DOI: 10.1016/j.jss.2013.04.054]
- 44 Chang YJ, Liu JW, Lin PC, Sun LY, Peng CW, Luo GH, Chen TM, Lee RP, Lin SZ, Harn HJ, Chiou TW. Mesenchymal stem cells facilitate recovery from chemically induced liver damage and decrease liver fibrosis. *Life Sci* 2009; 85: 517-525 [PMID: 19686763 DOI: 10.1016/j.lfs.2009.08.003]
- 45 De Silvestro G, Vicarioto M, Donadel C, Menegazzo M, Marson P, Corsini A. Mobilization of peripheral blood hematopoietic stem cells following liver resection surgery. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 805-810 [PMID: 15143921]
- 46 Gehling UM, Willems M, Dandri M, Petersen J, Berna M, Thill M, Wulf T, Müller L, Pollok JM, Schlagner K, Faltz C, Hossfeld DK, Rogiers X. Partial hepatectomy induces mobilization of a unique population of haematopoietic progenitor cells in human healthy liver donors. *J Hepatol* 2005; 43: 845-853 [PMID: 16139387 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.05.022]
- 47 Lemoli RM, Catani L, Talarico S, Loggi E, Gramenzi A, Baccarani U, Fogli M, Grazi GL, Aluigi M, Marzocchi G, Bernardi M, Pinna A, Bresadola F, Baccarani M, Andreone P. Mobilization of bone marrow-derived hematopoietic and endothelial stem cells after orthotopic liver transplantation and liver resection. *Stem Cells* 2006; 24: 2817-2825 [PMID: 16931769 DOI: 10.1634/stemcells.2006-0333]
- 48 Liu F, Pan XB, Chen GD, Jiang D, Cong X, Fei R, Chen HS, Wei L. Hematopoietic stem cell mobilization after rat partial orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2006; 38: 1603-1609 [PMID: 16797365 DOI: 10.1016/j.transproceed.2006.02.121]
- 49 Boeykens N, Ponsaerts P, Van der Linden A, Berne-man Z, Ysebaert D, De Greef K. Injury-dependent retention of intraportally administered mesenchymal stromal cells following partial hepatectomy of steatotic liver does not lead to improved liver recovery. *PLoS One* 2013; 8: e69092 [PMID: 23874878 DOI: 10.1371/journal.pone.0069092]
- 50 Menegazzo M, Bagatella P, Marson P, Donadel C, De Silvestro G, Corsini A. Reduced mobilisation of hematopoietic stem cells after hepatic resection for malignant liver disease. *Pathol Oncol Res* 2008; 14: 381-385 [PMID: 18752047 DOI: 10.1007/s12253-008-9091-3]
- 51 Xie G, Karaca G, Swiderska-Syn M, Michelotti GA, Krüger L, Chen Y, Premont RT, Choi SS, Diehl AM. Cross-talk between Notch and Hedgehog regulates hepatic stellate cell fate in mice. *Hepatology* 2013 May 23. [Epub ahead of print] [PMID: 23703657 DOI: 10.1002/hep.26511]
- 52 Wang S, Lee Y, Kim J, Hyun J, Lee K, Kim Y, Jung Y. Potential role of hedgehog pathway in liver response to radiation. *PLoS One* 2013; 8: e74141 [PMID: 24066108 DOI: 10.1371/journal.pone.0074141]
- 53 Schachtrup C, Le Moan N, Passino MA, Akassoglou K. Hepatic stellate cells and astrocytes: Stars of scar formation and tissue repair. *Cell Cycle* 2011; 10: 1764-1771 [PMID: 21555919 DOI: 10.4161/cc.10.11.15828]
- 54 Passino MA, Adams RA, Sikorski SL, Akassoglou K. Regulation of hepatic stellate cell differentiation by the neurotrophin receptor p75NTR. *Science* 2007; 315: 1853-1856 [PMID: 17395831 DOI: 10.1126/science.1137603]
- 55 Geerts A. The simple truth is seldom true and never simple: dual role for p75(NTR) in transdifferentiation and cell death of hepatic stellate cells. *Hepatology* 2007; 46: 600-601 [PMID: 17661415 DOI: 10.1002/hep.21861]
- 56 Ramadori G, Armbrust T. Cytokines in the liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 777-784 [PMID:

- 11474306 DOI: 10.1097/00042737-200107000-00004]
- 57 You Q, Holt M, Yin H, Li G, Hu CJ, Ju C. Role of hepatic resident and infiltrating macrophages in liver repair after acute injury. *Biochem Pharmacol* 2013; 86: 836-843 [PMID: 23876342 DOI: 10.1016/j.bcp.2013.07.006]
- 58 Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ. Liver regeneration. *J Hepatol* 2012; 57: 692-694 [PMID: 22613006 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.016]
- 59 Dixon LJ, Barnes M, Tang H, Pritchard MT, Nagy LE. Kupffer cells in the liver. *Compr Physiol* 2013; 3: 785-797 [PMID: 23720329 DOI: 10.1002/cphy.c120026]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

## • 消息 •

### 中国科技信息研究所发布《世界胃肠病学杂志(英文版)》 影响因子 0.873

**本刊讯** 一年一度的中国科技论文统计结果2012-12-07由中国科技信息研究所(简称中信所)在北京发布。《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 2011年《世界胃肠病学杂志(英文版)》总被引频次6 979次, 影响因子0.873, 综合评价总分88.5分, 分别位居内科学类52种期刊的第1位、第3位、第1位, 分别位居1998种中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)的第11位、第156位、第18位; 其他指标: 即年指标0.219, 他引率0.89, 引用刊数619种, 扩散因子8.84, 权威因子2 144.57, 被引半衰期4.7, 来源文献量758, 文献选出率0.94, 地区分布数26, 机构分布数1, 基金论文比0.45, 海外论文比0.71。

经过多项学术指标综合评定及同行专家评议推荐,《世界胃肠病学杂志(英文版)》再度被收录为“中国科技核心期刊”(中国科技论文统计源期刊)。根据2011年度中国科技论文与引文数据库(CSTPCD 2011)统计结果,《世界胃肠病学杂志(英文版)》荣获2011年“百种中国杰出学术期刊”称号。