

调控肝再生的研究进展及展望

李瀚旻

李瀚旻, 湖北中医药大学附属医院肝病研究所 国家中医药科研细胞分子生物学三级实验室 国家中医药管理局慢性肝病肝肾论治重点研究室 湖北省武汉市 430061
李瀚旻, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事中医药调控肝再生防治肝病的基础与临床应用研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81373513, 81102531, 90709041, 30672590, 30271562

国家中医临床研究基地(湖北)重点病种研究基金资助项目, No. JDZX2012054

湖北省自然科学基金重点资助项目, No. 2011CDB463

高等学校博士学科点专项科研基金资助项目,

No. 20124230110001

武汉市科技局科技攻关武汉市重大科技产业化专项基金资助项目, No. 201260523199

作者贡献分布: 本文由李瀚旻独立完成。

通讯作者: 李瀚旻, 教授, 主任医师, 430061, 湖北省武汉市武昌区胭脂路花园山4号, 湖北中医药大学附属医院肝病研究所, 国家中医药科研细胞分子生物学三级实验室, 国家中医药管理局慢性肝病肝肾论治重点研究室。
lihanmin69@126.com

电话: 027-88929180

收稿日期: 2015-04-08 修回日期: 2015-04-24

接受日期: 2015-05-07 在线出版日期: 2015-07-28

Doctoral Programs in Institution of Higher Education, No. 20124230110001; Key Subject of Department of Science and Technology of Wuhan City, No. 201260523199

Correspondence to: Han-Min Li, Professor, Chief Physician, Institute of Liver Diseases, Affiliated Hospital of Hubei University of Chinese Medicine; National Level-3 Laboratory of Cellular and Molecular Biology Research of Traditional Chinese Medicine; Key Laboratory of Treatment of Chronic Liver and Kidney Diseases of the State Administration of Traditional Chinese Medicine, 4 Huayuanshan Yanzhi Road, Wuchang District, Wuhan 430061, Hubei Province, China. lihanmin69@126.com

Received: 2015-04-08 Revised: 2015-04-24

Accepted: 2015-05-07 Published online: 2015-07-28

背景资料

肝再生调控机制的研究已近一个世纪, 近些年来进展迅速, 但调控肝再生的手段与方法的研究进展相对缓慢。

Abstract

This paper aims to review the progress and problems in research of liver regeneration regulation in recent years and to explore the solutions to these problems by performing a systematic literature review combined with the author's work. In recent years, great progress has been made in preventing and treating liver diseases by regulating liver regeneration, for example, the coordination of promotion and inhibition, the reverse inhibition and positive induction, slight adjustment and preconditioning, and overall dynamic control. Current key scientific problems in this field include distinguishing between abnormal and normal liver regeneration, mechanisms underlying their mutual transformation, objective criteria for clinical application, and quantitative indicators for judging the efficacy. The regulation of liver regeneration for preventing and treating liver diseases has become a hot research topic, and the clinical translation and application of studies remain to be promoted on the basis of further in-depth research.

同行评议者

郑素军, 副教授, 主任医师, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心

Regulation of liver regeneration: Research progress and prospect

Han-Min Li

Han-Min Li, Institute of Liver Diseases, Affiliated Hospital of Hubei University of Chinese Medicine; National Level-3 Laboratory of Cellular and Molecular Biology Research of Traditional Chinese Medicine; Key Laboratory of Treatment of Chronic Liver and Kidney Diseases of the State Administration of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81373513, 81102531, 90709041, 30672590, and 30271562; Key Disease Research Project of National Traditional Chinese Medicine (Hepatopathy) Clinical Research Center (Hubei Province), No. JDZX2012054; Key Project of Natural Science Foundation of Hubei Province, No. 2011CDB463; Specialized Research Fund for the

■ 研发前沿

调控肝再生防治肝脏病证的研究已成为热点,影响肝干细胞及其组织微环境是其重点研究方向之一。调控肝再生防治肝脏病证的临床应用有待在深入研究的基础上重点推进。

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Regulation of liver regeneration; Liver failure; Liver cirrhosis; Liver cancer

Li HM. Regulation of liver regeneration: Research progress and prospect. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(21): 3337-3343 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3337.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i21.3337>

摘要

为分析总结近些年来调控肝再生的研究进展和存在的问题,探讨解决问题的途径与方法,推动该领域的深入研究,通过查阅近些年来有关调控肝再生的相关重要文献,结合作者的工作进行系统分析总结。结果发现,近些年来,采用调控肝再生防治肝脏病证在促进与抑制协调,反向抑制与正向诱导,注重微调与预调,整体动态调控等诸多方面取得很大进展。目前急需解决正常肝再生与异常肝再生的区分及其相互转化的机制,临床应用的客观量化指标和疗效判断标准等关键科学问题。调控肝再生防治肝脏病证的研究已成为热点,深入研究的基础上在临床转化应用有待推进。

© 2015 年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 调控肝再生; 肝衰竭; 肝硬化; 肝癌

核心提示: 采用促进与抑制协调,反向抑制与正向诱导,注重微调与预调,整体动态调控肝再生是前景广阔的防治肝脏病的策略与方法。谁能真正调控肝再生,谁就能有效防治大多数肝脏病证。

李瀚旻. 调控肝再生的研究进展及展望. *世界华人消化杂志* 2015; 23(21): 3337-3343 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3337.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i21.3337>

0 引言

调控肝再生是指维持或促进正常肝再生,改善或逆转异常肝再生防治肝脏病证的策略与方法。目前学术界时常将“肝再生调控”与“调控肝再生”混用,但细究起来,二者应有所区别。“肝再生调控”是指机体自身自然存在的肝再生调控机制,不以人的意志为转

移,属生物学的自然规律,而“调控肝再生”是干预肝再生过程和机制的策略与方法,体现人为的良好愿望,属医学的防治手段。揭示肝再生调控的生物学自然规律,重要目的之一就是如何利用肝再生调控机制防治肝脏病的发生发展。经过近一个世纪的努力,目前对肝再生调控机制的研究进展迅速,但调控肝再生的手段与方法的研究进展相对缓慢。通常调控肝再生的策略与方法有两大方面,一是将肝再生调控机制研究中发现的内源性重要物质通过提取或合成为外源性产品再应用于临床以干预肝再生过程防治相关疾病;二是直接利用外源性物质在充分研究基础上成为干预肝再生过程防治相关疾病的技术与方法。尽管目前有高级别循证医学证据的调控肝再生的具体技术与方法十分有限,但近些年来有关调控肝再生策略与方法的认识有了很大提高。

1 促进与抑制协调

由于肝再生是肝损伤后必然的修复机制,故过去一直注重研究如何促进肝再生的调控策略与方法。随着研究的深入,人们逐渐认识到,肝再生紊乱不仅表现为不足的一面,而且大量存在肝再生过亢的紊乱机制。“不足”与“过亢”同样导致无法完全再生而使肝脏组织结构和功能得不到应有的修复,故调控肝再生必须做到促进与抑制协调。有研究^[1]表明,爆发性肝衰竭患者的死亡往往并非由于缺乏肝脏再生或肝细胞增殖不足,而是由于短期内大量急剧出现相对未分化的、尚不完全具备特异性肝脏功能的肝脏祖细胞影响了残存成熟肝细胞的功能发挥。对于爆发性肝衰竭患者采用调控肝再生的策略与方法应该是适当抑制过度无用的增殖反应,使之不妨碍残存成熟肝细胞的功能发挥和保持适当数量新生肝细胞的成熟和功能发挥,以增加存活机会。有学者^[2]采用一种胆固醇生物合成抑制剂东弗泰丁(lovastatin)治疗大鼠行90%的肝切除术所形成爆发性肝衰竭,可以提高残存肝细胞的功能发挥。慢性肝衰竭患者同样不缺乏肝再生,但由于其组织结构的“不可逆性”破坏,往往是无效再生(再生的肝细胞无法发挥其功能)。通过研究左归丸调控肝再生的机制,结果发现,左归丸下调与上调肝再生的相关基因及

其信号通路同等重要^[3-6]。甚至发现,左归丸影响左旋谷氨酸单钠(monosodium *L*-glutamate, MSG)-肝再生-大鼠再生肝基因表达谱的变化,下调表达基因(272条)多于上调表达基因(20条)^[7-10]。采用“补肾生髓成肝”(左归丸合地五养肝方为基础辩证加减)联合西医治疗慢性乙型肝炎肝衰竭,结果发现能显著降低其病死率,通过影响肝干细胞促进肝脏再生修复可能是其主要疗效机制^[11]。

在肝衰竭的治疗中,调控肝再生的研究着眼点是如何促进肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)/c-Met信号通路的生物学效应,这是因为多个*c-Met*基因敲除的试验研究结果在基因水平上证实*c-Met*对肝脏再生过程中起着关键的作用,而破坏*c-Met*基因则会影响肝细胞的生存、再生,进而引起肝组织重构障碍^[12]。但在肝癌的防治中,调控肝再生的着眼点则正好相反,是研究如何抑制HGF/c-Met信号通路的生物学效应。尽管HGF/c-Met信号通路在肝癌的发生过程中所起的作用一直存在争论,但关于HGF促进癌细胞(包括肝癌)增殖和侵袭的作用已受到足够重视^[13]。手术切除一直是治疗早期肝癌的有效方法,但即使完全手术切除肿瘤及转移区域(R0切除),5年转移复发率仍高达38%-65%,5年生存率仅50%^[14]。复旦大学肝癌研究所的资料^[15]显示,住院肝癌患者的5年生存率由1958-1967年2.8%增高至1998-2009年的44.0%,主要归因于小肝癌切除比例由0.9%增高至50.9%。甚至有学者^[16-19]发现,手术切除后有促进肝癌复发和转移的作用,推测与外科切除后形成的肝再生微环境诱导残癌包括剩余肝脏中的肝内微小转移灶(micrometastasis)和原发潜伏癌灶(*de novo* cancer)的播散、复燃有关。肝脏切除后,大量生成的HGF促进c-Met(HGF受体)表达,增强残余肝癌增殖,上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)促进肿瘤血管生成^[8]。在HGF转基因小鼠模型中,HGF自分泌途径促进VEGF表达,肿瘤微血管明显增多;HGF还直接促进癌细胞增殖、浸润及血管生成,特别是肝切除术后肝癌组织中c-Met蛋白过量表达为HGF提供了受体,术后肝癌发生几率显著增加^[20]。同时,HGF也增加残余肝癌的转移能力^[21]。HGF受体由原癌基因*c-Met*编

码,在上皮细胞膜上表达,可以抑制肿瘤细胞凋亡、促其增殖、运动及血管生成^[22]。正常肝细胞通过降低HGF受体表达来调控对HGF的反应,而肝脏切除后HGF过度表达,并导致残余肝癌细胞上HGF受体也持续过度表达,致使肝癌细胞大量增殖。RT-PCR分析证实HGF/c-Met过度表达时,HGF通过渗透作用进入肝细胞基质中,大大增加肝癌细胞的增殖侵袭能力,与HGF调节转录因子Ets1诱导基质金属蛋白酶1(matrix metalloproteinases 1, MMP1)、MMP3、MMP7促进肝癌侵袭性有关^[23]。HGF/c-Met过表达还可引起MMP2、MMP9分泌增加,加快基底膜降解,促进肝癌侵袭转移。目前,HGF/Met信号通路已经成为开发抗癌药物的热点^[24]。采用活性小分子、核酶、小分子干扰RNA、中和单克隆抗体、可溶性Met受体等抑制HGF-Met通路防治癌症的生物学效应已经被证明^[25,26],有的研究成果已用于临床。

2 反向抑制与正向诱导

异常的肝再生过程必须适当反向抑制,而正常的肝再生过程亦须正向诱导。反向抑制异常的肝再生过程有利于正常的肝再生过程,正向诱导正常的肝再生过程有利于防治异常肝再生过程,二者相得益彰,形成良性循环以促进肝脏病的康复。长期以来,对于肝纤维化这一异常肝再生过程主要强调采用反向抑制的策略与方法。由于肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的增殖与活化是肝纤维化发生发展的关键环节,抗肝纤维化就一味关注如何抑制HSC的增殖与活化。但近年来的研究发现,HSC的增殖与活化不仅与肝纤维化的发生发展有关,而且是肝再生修复不可或缺的机制之一^[27-31]。其中上皮-间质转型(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的机制促进肝纤维化的发生发展,而间质-上皮转型(mesenchymal-epithelial transition, MET)机制则促进肝再生修复^[27-29,32]。从调控肝再生制定抗肝纤维化的策略与方法就不必过分强调抑制HSC的增殖与活化,而是在控制EMT机制以反向抑制肝纤维化发生发展的同时,促进MET机制以正向诱导肝再生修复,可以更全面、更有效的抗纤维化^[33]。Shen等^[34]采用地五养肝胶囊(鄂药制字: Z20113160)通过下

■ 相关报道

长期以来,对于肝纤维化这一异常肝再生过程主要强调采用反向抑制的策略与方法。由于肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的增殖与活化是肝纤维化发生发展的关键环节,抗肝纤维化就一味关注如何抑制HSC的增殖与活化。但在调控肝再生制定抗肝纤维化的策略与方法就不必过分强调抑制HSC的增殖与活化,而是在控制EMT机制以反向抑制肝纤维化发生发展的同时,促进MET机制以正向诱导肝再生修复,可以更全面、更有效的抗纤维化。

■ 创新盘点

作者提出采用促进与抑制协调, 反向抑制与正向诱导, 注重微调与预调, 整体动态调控肝再生防治肝脏病证的研究策略. 通过神经-内分泌-免疫-肝再生调控网络是实现整体上调控肝再生的重要途径与方法.

调四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl_4)诱导的大鼠肝纤维化模型肝组织中的Vimentin、转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)的表达, 从而抑制EMT, 上调E-cadherin、骨形态发生蛋白-7(bone morphogenetic protein-7, BMP-7)的表达以促进MET, 通过适当抑制Hedgehog(Hh)信号通路在促进MET的同时抑制EMT, 其结果是延缓或减轻了肝纤维化的异常肝再生过程, 促进了肝再生修复.

3 注重微调与预调

目前已认识到, 肝脏病在其发生发展过程中存在正常肝再生与异常肝再生的失衡机制. 当正常肝再生占主导地位时, 疾病趋向好转和康复; 当异常肝再生占主导地位时, 疾病趋向恶化和进展. 正常肝再生与异常肝再生在一定条件下可以相互转化, 故调控肝再生不可以将某一或某些肝再生机制完全“调死”, 否则不仅“阻死”了一条再生的通路, 而且还会导致其他再生通路的异常. 如采用二乙酰氨基苄(2-acetamidofluorene, 2-AAF)抑制了肝细胞的再生通路就导致了卵圆细胞的过度增殖而诱发癌变. 将一些与肝再生相关的基因敲除就能复制出肝再生紊乱的病理模型, 其病程进展呈现不可逆性^[12]. 故调控肝再生采用“微调”无疑是一种明智的策略, “过调”不仅“过犹不及”, 并且“过而有害”. 正常与异常肝再生时常存在难以掌握的确切界限, 且二者之间在一定条件下还可以相互转化, 关键是要通过“微调”以趋利避害, 以形成有利于疾病康复的趋势.

调控肝再生的另一重要策略是“预调”, 肝再生机制一旦启动往往呈“瀑布式”进展, 晚调不仅难调, 甚至调而无用. 当异常肝再生破坏的组织结构“定形”后, 正常肝再生的效能将大打折扣. 如异常肝再生处于肝纤维化的可逆阶段, 调之有效, 如进入肝硬化的晚期阶段则调之罔效. 做到“早调”必须把握一些关键节点, 如在肝细胞周期中有两个主要调控点: 一个调控点处于 G_1 /S限制点(restriction point), 控制从静止期(G_1 期)进入DNA合成期(S期); 另一个调控点处于 G_2 /M期限制点, 决定细胞分裂^[35]. 又如防治肝癌手术后肝再生微环境紊乱影响肝癌的复发和转移

就应强调“预调”, 因为肝切除术后4-36 h是肝细胞DNA分裂逐步达到高峰, 48 h后DNA合成基本结束, 故干预应在术后24-48 h内(甚至更早)即开始实施, 以阻止异常肝再生微环境促进残余肝癌的增殖、侵袭^[36]. Zhao等^[37]研究发现, 地五养肝胶囊具有提高2-AAF/PH模型大鼠存活率, 降低肝脏的癌前病变, 恢复肝脏组织结构和功能, 其作用机制可能是早期(肝切除术后8-14 d), 地五养肝胶囊促进骨髓干细胞和肝内卵圆细胞增殖和分化, 有利于肝脏再生修复; 晚期(肝切除术后17-22 d), 地五养肝胶囊抑制肝卵圆细胞的过度增殖和异常分化, 有利于防治肝细胞癌变. 通过调控肝再生改善肝再生微环境被证实是防治肝癌发生发展的有效途径与方法^[38].

4 整体动态调控

目前已认识到肝再生调控不仅是肝脏局部的作用, 而是人体内动态变化的整体综合效应, 故采用调控肝再生的手段与方法防治肝脏病证必须坚持整体动态调控的理念, 孤立片面的治疗方法往往无法满足多方面和千变万化肝再生调控的需要^[39-41]. 目前发现肝再生与神经-内分泌-免疫密切相关, 存在神经-内分泌-免疫-肝再生调控网络, 通过该网络有助于从整体上调控肝再生^[42]. 近些年来, 随着系统生物学的技术与方法在肝再生调控研究中的广泛应用, 各种组学(基因组、转录组、蛋白质组、代谢组等)的研究进展与成果极大地推进了调控肝再生防治肝脏病证的研究^[43-52].

5 问题与展望

调控肝再生防治肝脏病证的临床应用存在诸多亟待解决的问题, 目前急需解决的问题是: 正常肝再生与异常肝再生在临床上如何区分界定? 正常肝再生与异常肝再生相互转化的机制和条件是什么? 能否建立适合临床应用的评估正常或异常肝再生客观量化的指标体系? 能否提供机制明确、切实可行、安全有效和有一定循证医学证据的调控肝再生防治肝脏病证的具体技术与方法? 飞速发展、不断完善的系统生物学、转化医学、循证医学的先进理念和技术方法将会极大地推进上述问题的解决. 比如, 我们可以将目前研究较为深入的实验研究成果尽快转化到临床运用, 采用系统生

物学的技术方法建立能反映肝再生状态的指标体系, 结合循证医学的终点指标(肝衰竭、肝硬化、肝癌发生率、病死率等)评价调控肝再生后的临床疗效, 不断推进调控肝再生防治肝脏病证的研究及临床应用, 提高肝脏病证的防治能力和水平。

6 结论

肝再生修复机制是决定肝脏病证趋向康复或恶化的关键环节, 调控肝再生是前景广阔的防治肝脏病证的策略与方法。谁能真正调控肝再生, 谁就能有效防治大多数肝脏病证。调控肝再生防治肝脏病证的研究已成为热点, 影响肝干细胞及其组织微环境是其重点研究方向之一。调控肝再生防治肝脏病证的临床应用有待在深入研究的基础上重点推进。

7 参考文献

- 黄志强. 希夫肝脏病学. 第1版. 北京: 化学工业出版社, 2006: 45-60
- Cai SR, Motoyama K, Shen KJ, Kennedy SC, Flye MW, Ponder KP. Lovastatin decreases mortality and improves liver functions in fulminant hepatic failure from 90% partial hepatectomy in rats. *J Hepatol* 2000; 32: 67-77 [PMID: 10673069 DOI: 10.1016/S0168-8278(00)80191-9]
- 李瀚旻, 高翔, 周密思. MSG-肝再生-大鼠再生肝组织基因表达谱分析. 世界华人消化杂志 2005; 13: 448-451
- 李瀚旻, 张六通, 梅家俊, 邱幸凡, 王平. “MSG-肝再生-大鼠”模型的建立. 世界华人消化杂志 2000; 8: 824-826
- 李瀚旻, 杨木兰, 梅家俊, 张六通, 邱幸凡. 左归丸对大鼠转化生长因子- α 、 β 及其受体表达的影响. 中华肝脏病杂志 2004; 12: 307-308
- Li HM, Gao X, Yang ML, Mei JJ, Zhang LT, Qiu XF. Effects of Zuogui Wan on neurocyte apoptosis and down-regulation of TGF- β 1 expression in nuclei of arcuate hypothalamus of monosodium glutamate-liver regeneration rats. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2823-2826 [PMID: 15334678]
- 李瀚旻, 高翔, 周密思. 左归丸对MSG-肝再生-大鼠再生肝组织基因表达谱的影响. 中华中医药杂志 2006; 21: 104-106
- 李瀚旻, 高翔, 周密思. 左归丸针对性调节MSG-肝再生-大鼠再生肝组织基因表达. 中国中医基础医学杂志 2005; 11: 595-598
- 李瀚旻, 高翔, 晏雪生, 明安萍, 彭亚琴. 左归丸促进骨髓形成肝细胞的分子机制研究. 中医杂志 2006; 47: 778-780
- 李瀚旻, 桂文甲, 李晶津, 高翔, 晏雪生, 程湧. 左归丸对同种异性骨髓移植小鼠肝再生相关基因信号通路的影响. 中国组织工程研究与临床康复 2008; 12: 6069-6073
- Li HM, Ye ZH, Zhang J, Gao X, Chen YM, Yao X, Gu JX, Zhan L, Ji Y, Xu JL, Zeng YH, Yang F, Xiao L, Sheng GG, Xin W, Long Q, Zhu QJ, Shi ZH, Ruan LG, Yang JY, Li CC, Wu HB, Chen SD, Luo XL. Clinical trial with traditional Chinese medicine intervention "tonifying the kidney to promote liver regeneration and repair by affecting stem cells and their microenvironment" for chronic hepatitis B-associated liver failure. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 18458-18465 [PMID: 25561817 DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18458]
- Huh CG, Factor VM, Sánchez A, Uchida K, Conner EA, Thorgerirsson SS. Hepatocyte growth factor/c-met signaling pathway is required for efficient liver regeneration and repair. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 4477-4482 [PMID: 15070743 DOI: 10.1073/pnas.0306068101]
- Matsumoto K, Nakamura T. Hepatocyte growth factor and the Met system as a mediator of tumor-stromal interactions. *Int J Cancer* 2006; 119: 477-483 [PMID: 16453287]
- Tang ZY, Ye SL, Liu YK, Qin LX, Sun HC, Ye QH, Wang L, Zhou J, Qiu SJ, Li Y, Ji XN, Liu H, Xia JL, Wu ZQ, Fan J, Ma ZC, Zhou XD, Lin ZY, Liu KD. A decade's studies on metastasis of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 187-196 [PMID: 14685850 DOI: 10.1007/s00432-003-0511-1]
- 汤钊猷. 肝癌研究的变迁与趋势. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 193-195
- Suh SW, Lee KW, Lee JM, You T, Choi Y, Kim H, Lee HW, Lee JM, Yi NJ, Suh KS. Prediction of aggressiveness in early-stage hepatocellular carcinoma for selection of surgical resection. *J Hepatol* 2014; 60: 1219-1224 [PMID: 24548529 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01.027]
- Ding T, Xu J, Zhang Y, Guo RP, Wu WC, Zhang SD, Qian CN, Zheng L. Endothelium-coated tumor clusters are associated with poor prognosis and micrometastasis of hepatocellular carcinoma after resection. *Cancer* 2011; 117: 4878-4889 [PMID: 21480209 DOI: 10.1002/cncr.26137]
- Zhong C, Wei W, Su XK, Li HD, Xu FB, Guo RP. Serum and tissue vascular endothelial growth factor predicts prognosis in hepatocellular carcinoma patients after partial liver resection. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 93-97 [PMID: 22251524 DOI: 10.5754/hge10638]
- Shi JH, Liu SZ, Wierød L, Scholz H, Anmarkrud JA, Huitfeldt HS, Zhang SJ, Line PD. RAF-targeted therapy for hepatocellular carcinoma in the regenerating liver. *J Surg Oncol* 2013; 107: 393-401 [PMID: 22927239 DOI: 10.1002/jso.23224]
- Scarpino S, D'Alena FC, Di Napoli A, Ballarini F, Prat M, Ruco LP. Papillary carcinoma of the thyroid: evidence for a role for hepatocyte growth factor (HGF) in promoting tumour angiogenesis. *J Pathol* 2003; 199: 243-250 [PMID: 12533838 DOI: 10.1002/path.1278]
- Takeda S, Liu H, Sasagawa S, Dong Y, Trainor PA, Cheng EH, Hsieh JJ. HGF-MET signals via the MLL-ETS2 complex in hepatocellular carcinoma. *J Clin Invest* 2013; 123: 3154-3165 [PMID: 23934123 DOI: 10.1172/JCI65566]
- Giordano S, Columbano A. Met as a therapeutic

应用要点

肝再生修复机制是决定肝脏病证趋向康复或恶化的关键环节, 调控肝再生是前景广阔的防治肝脏病的策略与方法, 具有重要的应用价值。

■ 名词解释

肝再生调控: 指机体自身自然存在的肝再生调控机制, 不以人的意志为转移, 属生物学的自然规律, 而“调控肝再生”是干预肝再生过程和机制的策略与方法, 体现人为的良好愿望, 属医学的防治手段。

- target in HCC: facts and hopes. *J Hepatol* 2014; 60: 442-452 [PMID: 24045150 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.09.009]
- 23 Ozaki I, Mizuta T, Zhao G, Zhang H, Yoshimura T, Kawazoe S, Eguchi Y, Yasutake T, Hisatomi A, Sakai T, Yamamoto K. Induction of multiple matrix metalloproteinase genes in human hepatocellular carcinoma by hepatocyte growth factor via a transcription factor Ets-1. *Hepatol Res* 2003; 27: 289-301 [PMID: 14662117 DOI: 10.1016/S1386-6346(03)00268-7]
- 24 Sattler M, Salgia R. The MET axis as a therapeutic target. *Update Cancer Ther* 2009; 3: 109-118 [PMID: 20368753]
- 25 Nakamura T, Sakai K, Nakamura T, Matsumoto K. Hepatocyte growth factor twenty years on: Much more than a growth factor. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 1: 188-202 [PMID: 21199531 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06549.x]
- 26 张红卫, 黄超有, 林树文, 吴昶皓. 索拉非尼对肝癌术后早期肝再生的影响. *中华普通外科学文献(电子版)* 2013; 7: 472-476
- 27 Sicklick JK, Choi SS, Bustamante M, McCall SJ, Pérez EH, Huang J, Li YX, Rojkind M, Diehl AM. Evidence for epithelial-mesenchymal transitions in adult liver cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G575-G583 [PMID: 16710052]
- 28 Yang L, Jung Y, Omenetti A, Witek RP, Choi S, Vandongen HM, Huang J, Alpini GD, Diehl AM. Fate-mapping evidence that hepatic stellate cells are epithelial progenitors in adult mouse livers. *Stem Cells* 2008; 26: 2104-2113 [PMID: 18511600 DOI: 10.1634/stemcells.2008-0115]
- 29 Swiderska-Syn M, Syn WK, Xie G, Krüger L, Machado MV, Karaca G, Michelotti GA, Choi SS, Premont RT, Diehl AM. Myofibroblastic cells function as progenitors to regenerate murine livers after partial hepatectomy. *Gut* 2014; 63: 1333-1344 [PMID: 24173292 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305962]
- 30 Yue HY, Yin C, Hou JL, Zeng X, Chen YX, Zhong W, Hu PF, Deng X, Tan YX, Zhang JP, Ning BF, Shi J, Zhang X, Wang HY, Lin Y, Xie WF. Hepatocyte nuclear factor 4alpha attenuates hepatic fibrosis in rats. *Gut* 2010; 59: 236-246 [PMID: 19671543 DOI: 10.1136/gut.2008.174904]
- 31 李瀚旻. 上皮-间质转型/间质-上皮转型失衡与髓失生肝. *中西医结合肝病杂志* 2012; 22: 1-4
- 32 Choi SS, Omenetti A, Witek RP, Moylan CA, Syn WK, Jung Y, Yang L, Sudan DL, Sicklick JK, Michelotti GA, Rojkind M, Diehl AM. Hedgehog pathway activation and epithelial-to-mesenchymal transitions during myofibroblastic transformation of rat hepatic cells in culture and cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 297: G1093-G1106 [PMID: 19815628 DOI: 10.1152/ajpgi.00292.2009]
- 33 李瀚旻. 从调控肝再生探讨肝纤维化的防治. *临床肝胆病杂志* 2015; 31: 992-994
- 34 Shen X, Cheng S, Peng Y, Song H, Li H. Attenuation of early liver fibrosis by herbal compound "Diwu Yanggan" through modulating the balance between epithelial-to-mesenchymal transition and mesenchymal-to-epithelial transition. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14: 418 [PMID: 25345787 DOI: 10.1186/1472-6882-14-418]
- 35 赵莹莹, 杨长青. 肝再生调节的研究进展. *国际消化病杂志* 2013; 33: 78-81
- 36 Koniaris LG, McKillop IH, Schwartz SI, Zimmers TA. Liver regeneration. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 634-659 [PMID: 14522336 DOI: 10.1016/S1072-7515(03)00374-0]
- 37 Zhao BB, Li HM, Gao X, Ye ZH, Cheng SS. The herbal compound "diwu yanggan" modulates liver regeneration by affecting the hepatic stem cell microenvironment in 2-acetylaminofluorene/partial hepatectomy rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 468303 [PMID: 25628749 DOI: 10.1155/2015/468303]
- 38 李瀚旻, 赵宾宾, 高翔, 沈昕, 吴雨, 张金荣, 宋红丽, 叶之华, 程思思. “补肾生髓成肝”改善肝再生微环境防治肝癌的作用及机制. *湖北中医药大学学报* 2015; 17: 5-8
- 39 解景东, 杨宝山. 肝再生机制研究现况. *肝脏* 2014; 19: 979-982
- 40 李瀚旻. “补肾生髓成肝”治疗肝脏病的基础及临床应用. *世界科学技术-中医药现代化* 2013; 15: 1425-1428
- 41 李瀚旻. 全面系统深入地研究中医药调控肝再生(专论). *中西医结合肝病杂志* 2007; 17: 129-132
- 42 李瀚旻. 神经-内分泌-免疫-肝再生调控网络. *中西医结合肝病杂志* 2014; 24: 193-196
- 43 秦志华, 丁博, 王改平, 樊晋宇, 杨军英, 徐存拴. 大鼠肝硬化与肝再生的基因表达谱的比较分析. *解剖学报* 2012; 43: 458-467
- 44 徐存拴, 张守兵, 杨志利, 崔胜男, 张明. 蛋白质代谢、折叠、运输、定位、装配相关基因在大鼠肝再生中表达变化. *分子细胞生物学报* 2008; 41: 107-119
- 45 周东勋, 谈治雄, 胡和平, 王红阳, 吴孟超. 蛋白质组学技术筛选大鼠肝脏大部切除后肝再生相关差异表达蛋白. *第二军医大学学报* 2008; 29: 30-35
- 46 成军. 蛋白质组学与肝脏疾病研究. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 2276-2279
- 47 张一甫, 秦兆宇, 刘晓慧, 林成招, 贺福初. 应用8标iTRAQ技术结合2D LC-MS/MS分析大鼠再生肝的差异蛋白质组. *分析测试学报* 2010; 29: 421-429
- 48 冯灿, 李江林, 曹锐, 陈平. 大鼠2/3肝切除72h后再生肝脏质膜比较蛋白质组学研究. *中国生物化学与分子生物学报* 2012; 28: 751-760
- 49 Xu D, Yang F, Yuan JH, Zhang L, Bi HS, Zhou CC, Liu F, Wang F, Sun SH. Long noncoding RNAs associated with liver regeneration 1 accelerates hepatocyte proliferation during liver regeneration by activating Wnt/ β -catenin signaling. *Hepatology* 2013; 58: 739-751 [PMID: 23483581 DOI: 10.1002/hep.26361]
- 50 Wang G, Li B, Hao Y, Zhi J, He C, Xu C. Correlation analysis between gene expression profile of high-fat emulsion-induced non-alcoholic fatty liver and liver regeneration in rat. *Cell Biol Int* 2013; 37: 917-928 [PMID: 23619824 DOI: 10.1002/cbin.10118]
- 51 Samino S, Revuelta-Cervantes J, Vinaixa M, Rodríguez MÁ, Valverde AM, Correig X. A (1)H NMR metabolic profiling to the assessment of protein tyrosine phosphatase 1B role in liver

regeneration after partial hepatectomy. *Biochimie* 2013; 95: 808-816 [PMID: 23246914 DOI: 10.1016/j.biochi.2012.11.015]

- 52 Bollard ME, Contel NR, Ebbels TM, Smith L, Beckonert O, Cantor GH, Lehman-McKeeman

L, Holmes EC, Lindon JC, Nicholson JK, Keun HC. NMR-based metabolic profiling identifies biomarkers of liver regeneration following partial hepatectomy in the rat. *J Proteome Res* 2010; 9: 59-69 [PMID: 19445528 DOI: 10.1021/pr900200v]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



■同行评价

本文作者提出了调控肝再生防治肝脏病证应注意促进与抑制协调, 反向抑制与正向诱导, 注重微调与预调, 整体动态调控等先进的研究思想, 为临床研究肝再生提供有力的依据。

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T, V_{max}不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn. var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学学中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylethanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.