

肝大部切除后肝脏再生的研究进展

杨璐璐, 罗燕

杨璐璐, 罗燕, 四川大学华西医院超声科 四川省成都市 610041

杨璐璐, 主要从事腹部超声的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81071163

作者贡献分布: 本综述由杨璐璐完成; 罗燕审校。

通讯作者: 罗燕, 教授, 主任医师, 610041, 四川省成都市国学巷37号, 四川大学华西医院超声科. luoyan77@vip.sina.com
电话: 028-85423192

收稿日期: 2015-09-20

修回日期: 2015-11-24

接受日期: 2015-11-30

在线出版日期: 2016-01-08

Liver regeneration after partial hepatectomy

Lu-Lu Yang, Yan Luo

Lu-Lu Yang, Yan Luo, Department of Ultrasound, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81071163

Correspondence to: Yan Luo, Professor, Chief Physician, Department of Ultrasound, West China Hospital of Sichuan University, 37 Guoxue Lane, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. luoyan77@vip.sina.com

Received: 2015-09-20

Revised: 2015-11-24

Accepted: 2015-11-30

Published online: 2016-01-08

Abstract

Liver regeneration after partial hepatectomy is an extremely complicated pathophysiologic process, which involves the up-regulation of

many proliferation associated proteins and genes. The molecular mechanisms responsible for initiating, maintaining, and terminating this process are still under active investigation and remain one of the research focuses in the field of regenerative medicine. Studies of the mechanism of liver regeneration can provide a theoretical foundation for regeneration promotion and hepatic failure prevention, which is extremely important in clinical practice. This review aims to elucidate the molecular mechanism responsible for the initiation, proliferation and termination of liver regeneration.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Partial hepatectomy; Liver regeneration; Molecular mechanism

Yang LL, Luo Y. Liver regeneration after partial hepatectomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(1): 67-74 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/67.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i1.67>

摘要

肝部分切除后肝脏的再生是一个极其复杂的病理生理过程, 涉及多种与细胞增殖有关蛋白基因的上调和转录因子的激活。目前, 有关启动、维持及终止肝再生分子机制的研究仍较活跃, 是再生医学领域的研究热点之一。研究肝细胞的再生机制可为临床上促进肝脏再生、防治肝衰竭奠定理论基础, 具有十分重要临床的意义。本文就部分肝切除后肝细胞再生的启动、增殖和终止的分子

背景资料

肝脏的再生涉及多种与细胞增殖有关蛋白基因的上调和转录因子的激活, 是一个极其复杂的病理生理过程。研究肝细胞的再生机制可为临床上促进肝脏再生、防治肝衰竭奠定理论基础, 具有十分重要的临床及科研意义。

同行评议者

程树群, 教授, 第二军医大学东方肝胆外科医院综合治疗六科

■ 研发前沿

本文对近年来新发现的调节肝再生的一些因子如miR-376b等进行报道, 让读者对肝再生领域新的研究进展有了一定的认识, 为进一步指导临床和科研奠定了较好的理论基础。

机制作一综述。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 部分肝切除; 肝脏再生; 分子机制

核心提示: 本文就肝大部切除后肝细胞再生的启动、增殖和终止的分子机制作了详细综述, 并对一些近年来关于肝再生机制新的发现和研究成果进行了报道, 对临床和科研都有一定的借鉴作用。

杨路璐, 罗燕. 肝大部切除后肝脏再生的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(1): 67-74 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/67.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i1.67>

0 引言

肝脏具有强大的代谢功能和再生能力, 但在正常生理状态下, 绝大部分肝细胞处于静息状态, 在受到感染、中毒等肝损伤, 或者大部肝切除(partial hepatectomy, PH)等刺激后, 肝细胞会迅速开始分裂, 表现出惊人的再生能力和功能代偿能力, 这使得活体肝移植(living donor liver transplantation, LDLT)术后肝脏的结构和功能恢复到正常水平成为可能^[1-4]。然而, 肝脏再生是一个由肝脏细胞(包括肝细胞、肝星状细胞、肝窦内皮细胞、Kupffer细胞等)和各种肝外器官(包括胰腺、肾上腺、甲状腺、十二指肠等)共同参与的极其复杂的病理生理过程, 涉及多种与细胞增殖有关蛋白基因的上调和转录因子的激活^[5-9]。有关肝再生的启动、维持及终止机制仍是再生医学领域最为活跃的研究热点之一。受伦理学和人类肝脏疾病病因多样性的限制, 对肝再生的研究多采用动物模型^[10], 其中, 由Higgins等^[11]在1931年建立的大鼠70%肝切除是肝脏再生的经典模型, 因该模型具有操作简单、可控性强、重复性好等优点已被广泛用于与肝再生相关的基础实验研究^[10,12-14]。本文就70%肝切除后对肝脏再生的机制及其影响因素的主要研究进展综述如下。

1 70% PH后肝脏再生研究的细胞学基础

70% PH模型之所以能广泛用于肝再生的实验研究主要因其具有两方面的优势: 首先, 大鼠肝脏各叶均有其独立的Glisson系统和肝静脉

系统, 切除部分肝叶不会影响其余肝叶的正常功能, 且只要能保证肝叶的“干净”切除, 就不会引起明显的坏死^[15]。这与毒性损伤引起肝再生涉及的组织坏死和急性炎症反应的多因素干扰不同, 其再生启动的诱发及干扰因素相对单一, 相对简化了对肝再生过程的研究。其次, 70% PH模型的建立能在几分钟内完成, 加上干扰因素较少, 肝切除后肝脏再生能迅速启动。因此, 我们能把“肝切除”设为细胞再生启动的“零点”, 这样剩余肝细胞能同时受到刺激接收增殖信息, 保证了良好的均一性^[3,16]。

肝脏的再生首先依赖于成熟的肝细胞重新活化, 获得增殖信息后启动DNA复制, 并完成细胞分裂和增殖。而在DNA合成前期(G₁期)的后期还存在一个具有选择分化机能的限制点(R点), 他可决定细胞继续进入S期或逆转返回G₀期。肝细胞一旦通过R点将进入细胞周期, 依次通过S期、G₂期及M期。从肝切除后5 min直到7-14 d, 肝切除诱发残留肝细胞进入细胞周期, 此期间各细胞开始有序增殖, 以完成肝脏结构和功能的重建。PH后首先开始DNA合成进入细胞周期的是肝实质细胞。其DNA合成于术后10-12 h开始, 第一个高峰出现在24 h, 而对于小鼠来说, 第一个合成高峰出现在36 h^[17]。肝细胞增殖动力学模型认为, 70% PH后约有95%的肝细胞会进入增殖周期, 大部分肝细胞能完成一次分裂, 少数可能出现第二个合成小峰, 但此小峰个体差异大, 且峰值偏小。肝细胞的增生首先开始于周边汇管区, 36-48 h向中央区扩展^[18]。其余肝脏非实质细胞的增殖相对较晚, 胆管上皮细胞、Kupffer细胞及肝窦内皮细胞的增殖高峰分别出现在术后48、72、96 h^[19]。术后3-4 d, 再生的小的肝细胞围绕于毛细血管周围集聚成团, 随后肝星状细胞开始分泌层黏蛋白, 将呈团状分布的肝细胞分隔成典型的肝板结构, 同时毛细血管逐渐演化成肝窦^[20], 逐渐形成新的肝小叶结构。值得提出的是, PH后肝脏的再生并不是重新长出失去的肝叶, 而是残存的成熟肝细胞及其他非实质细胞发生代偿性增生, 以保证肝脏恢复到术前细胞总量, 仅表现为残肝长大, 肝脏无法恢复到术前的形态。正常大鼠在术后第7-14天可恢复正常肝质量, 此时, 肝小叶较术前明显增大, 而肝板结构也

由术前的单层变为双层^[3]。

2 肝脏再生启动阶段的分子调控

目前, 关于肝脏再生阶段的划分有很多种, 我们通常人为将其划分为: 启动阶段、增殖阶段和终止阶段。而PH后4 h内大鼠肝细胞由G₀期进入G₁期为启动期的引发期, 此期有70多种早期基因的表达式, 包括转录因子基因、应激及炎症反应相关基因、细胞周期调控基因; 术后4-12 h为启动期的进展期, 此期有很多延迟早期基因表达的上调和一部分细胞周期基因的表达式。

此期参与的细胞因子主要为肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白介素-6(interleukin-6, IL-6), 他们在促进细胞周期从G₀向G₁期的转变中起着重要的作用。TNF- α 是一种由单核巨噬细胞系统分泌的多效应分子, 能作用于多种细胞和组织。TNF- α 对肝再生的作用具有两面性: 他既能作为肝脏再生的起始因子促进肝脏的再生, 当其浓度过高时又能阻止和延迟肝脏的再生。一些研究表明, 当TNF- α 与其受体(tumor necrosis factor receptor 1, TNFR-1)结合后, 能促进IL-6的释放, 从而激活信号传导及转录激活因子3(signal transducers and activators of transcription 3, STAT3), STAT3参与的IL-6依赖的途径启动肝脏再生。Akerman等^[21]用TNF抗体处理大鼠后行PH, 发现其肝细胞DNA的合成明显下降, Yamada等^[22]建立TNFR-1基因剔除模型也观察到TNFR-1基因缺陷的小鼠肝脏存在严重再生障碍。目前已确定的有诱导型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS), 其产物NO可抑制TNF依赖性凋亡酶的激活, 从而保护肝细胞免于TNF介导的细胞凋亡。由于TNF- α 不是肝细胞的直接丝裂原, 因此尚不能认为他是肝脏再生的“启动因子”。而目前关于PH早期TNF- α 表达上调的原因也尚无定论, 部分学者认为其激活源于手术中肠道细菌产生的内毒素, 而部分认为其表达的增加是由补体成分C3、C5的激活^[23]。但可以肯定的是, 他能增强一些直接丝裂原如肝细胞生长因子(hepatic growth factor, HGF)的丝裂效应^[24,25], 并与众多肝脏再生细胞外再生信号协同精确调控早期肝脏的再生。

IL-6是PH后TNF所启动的增殖反应中最重要的效应分子, 在PH后1 h立即升高, 随后与细胞表面的gp130受体结合, 活化转录因子STAT3, 形成二聚体的STAT3转移到细胞核激活目的基因的转录^[26]。除此之外, IL-6还能通过细胞因子信号转导抑制因子(suppressor of cytokine signaling, SOCS) 对此活化信号进行负调节, 即活化的STAT3能引起SOCS的增加, 反过来下调IL-6对STAT3的激活。可见, SOCS能通过“负反馈”来调节IL-6介导的STAT3活化信号通路, 从而精确调控肝脏再生^[27]。此外, 有研究^[28,29]表明, 剔除小鼠IL-6基因后, PH引起的DNA合成显著减少, 而外源性的TNF- α 补充并不能改善这种肝细胞再生障碍。Lu等^[30]在体外实验研究中发现高水平的IL-6会抑制miR-376b的表达式, 后者能抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡, 而miR-376b表达的下调又会通过STAT3等促进IL-6的表达式, 由此推测IL-6与miR-376b之间的回路调节可能与肝脏再生的启动有关。IL-6既不是肝细胞再生的直接丝裂原, 也不能增强其他生长因子的有丝分裂效应。但他作为胆管细胞的直接丝裂原, 在肝内胆管结构重塑的调节上扮演着极其重要的角色^[31]。因此, IL-6很可能是肝脏再生初始阶段的最佳优化因子而不是再生过程的始动因子。

在TNF- α 、IL-6被激活的同时, 抗凋亡转录因子中的核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)也会被激活。他不仅能促进细胞保护性基因的转录而保护肝细胞, 还能促进肝脏非实质细胞产生TNF- α 及IL-6从而促进肝细胞再生。但这一结论目前仍存在争议, 有研究^[32]认为NF- κ B中的亚基RelA/p65在肝脏的再生中不起作用。另外, 自然杀伤细胞(natural killer, NK)和自然杀伤性T(natural killer T, NKT)细胞能够通过免疫应答上调TNF- α 及IL-6/STAT3, 并通过与HGF的协同作用促进肝脏再生^[33]。由肝细胞分泌的肝再生增强因子(augmenter of liver regeneration, ALR)是近年来研究较多的新型促肝细胞生长因子, 有研究^[34]发现, ALR可以通过G蛋白偶联系统激活Kupffer细胞合成TNF- α 、IL-6及NO等促进切除后肝脏的再生, 而血清中变形的ALR(15 kDa)甚至比转化生长因子- α (transforming growth factor- α , TGF- α)和HGF能更有效地促进肝细胞的有丝

■ 相关报道

目前, 有关肝再生机制的研究较多, Lu等发现的IL-6与miR-376b间的回路调节可能参与肝再生的启动是近年来较新的研究成果之一。而Rychtmoc等发现在肝再生终止阶段有359个基因发生了改变, 其中有5条通路值得进一步研究。

■ 创新盘点

本文对肝细胞再生的启动、增殖及终止的分子机制进行了详细综述, 不仅对既往肝细胞再生的经典机制进行了总结, 还对一些近年来关于肝再生机制新的发现和研究成果进行了总结分析, 内容全面, 层次清楚。

分裂, 有望在将来用于诊断肝损伤或者肝脏疾病。Furuya等^[35]研究发现, *IL-17*基因敲除小鼠脾脏中成熟CD4⁺ T淋巴细胞分泌的IL-17也是PH后肝脏再生的重要启动因子之一。

此外, 除之前提到的SOCS外, 体内还存在一些抑制肝脏再生启动的细胞因子。Kwon等^[36]通过实验发现维生素D₃正向调节蛋白1(vitamin D₃ up-regulated protein 1, *VDUP1*)基因敲除小鼠能够更早更广泛地激活NF-κB和STAT3, 说明VDUP1能抑制肝脏的再生。IL-10主要通过减轻PH术后的炎症反应及降低STAT3活性来抑制肝再生^[37]。而IL-18则是通过抑制Kupffer细胞释放细胞因子而起到抑制性调节作用的^[38]。

3 肝脏再生增殖的分子调控

当肝细胞完成了多种与再生相关基因表达表达的上调后, 细胞开始由G₁向S期转变, 涉及多种细胞周期基因的表达和相关蛋白的合成。与再生的启动阶段一样, 增殖阶段也受多个因素的调控, 两阶段没有明显的分界点, 且在启动阶段发挥效应的细胞因子仍会继续作用于整个细胞周期。

细胞周期素D1(cyclin D1, CD1)是肝细胞进入细胞周期的主要标志物, CD1的表达活化是肝细胞增殖阶段的一个重要调控位点。STAT3通过调节*CD1*及*p21*^[39]基因的表达来调控细胞周期, 并通过抗氧化蛋白和抗凋亡蛋白保护肝细胞。此外, 细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent protein kinases, CDKs)通过与周期蛋白的结合, 在细胞周期调控中起着不可替代的作用。不同的CDK-周期蛋白质复合物能使特异的靶蛋白磷酸化而激发细胞周期各期的进行。例如, 处于S期的细胞进入下一周期必须有细胞周期素依赖激酶复合物E-CDK2和A-CDK2的调控。而Cyclin B和CDK1的结合主要促使细胞周期由G₂期向M期转换。

HGF-cMet信号通路的激活是PH后肝细胞进入细胞周期的必备条件之一。HGF主要由肝星状细胞、Kupffer细胞核肝窦内皮细胞等非实质细胞产生, 多在PH后3 h开始合成, 迅速增加10-20倍, 通过旁分泌作用于靶细胞。c-Met是一种酪氨酸激酶受体, 与HGF结合后发生磷酸化, 进而引起多种底物的酪氨酸磷酸化, 调控

与细胞分裂密切相关的ERK、PI3K、AKT及S6激酶等^[40]。c-Met除能介导HGF的效应外, 还能与凋亡受体Fas结合产生抗凋亡效应^[41], 在PH后对肝细胞保护避免细胞凋亡中起着重要的作用。研究^[36,40]表明, 基因敲除小鼠HGF或其受体c-Met后, 肝细胞DNA合成明显下降, 而HGF和c-Met的同源缺失会导致小鼠在胚胎发育期肝脏发育停止并死亡。

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)及其配体共同构成了一个复杂的参与肝再生的分子信号系统, 其配体除表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)外还有肝细胞分泌的TGF-α, 他们都对肝细胞有极强的直接丝裂原作用^[42]。对于成年雄性小鼠, EGF主要来源于Brunner's腺和唾液腺, 通过门脉循环到达肝脏^[43]。研究^[44]表明, PH后血液中的EGF并没有增加, 但EGFR会在PH后30-60 min后发生磷酸化, 其增强时间与c-Met激活时间相似, 这可能是由不同受体间发生的交叉反应引起的^[45]。EGF对肝细胞的强烈丝裂原效应和血清中迅速增加的EGFR都提示其在PH后能为肝细胞提供较强的促有丝分裂信号^[46-48]。TGF-α在PH后2-3 h升高, 至术后48 h仍维持在较高水平, 其活化主要通过TACE调控的蛋白质裂解完成^[49]。过度表达*TGF-α*基因会引起小鼠肝脏的过度长大甚至是肝癌, 而向正常大鼠体内注入TGF-α也会诱发肝细胞DNA的合成^[24,50]。可见TGF-α在肝脏的再生中扮演着十分重要的角色。但有研究^[51]表明, 单纯剔除*TGF-α*基因后仍能检测到大量的TGF-α mRNA的表达, 而实际能检测到的蛋白质很少, 肝脏的再生也没有受到明显的影响。这表明当*TGF-α*基因缺失时, EGFR的其他配体可能起到“替补”作用, 确保了PH后肝细胞的增殖^[52]。因此, TGF-α在肝脏的再生中可能并非必不可少。

近来研究^[42]还发现, 三磷酸肌醇激酶/丙酮酸脱氢酶激酶同工酶1/蛋白激酶(PI3K/PDK1/Akt)通路在肝脏再生增殖阶段能被TNF-α、IL-6、HGF、TGF-α、EGF等信号分子介导的G蛋白偶联系统或受体酪氨酸激酶系统激活, 继而激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR), 然后通过下游效应器调控蛋白合成、细胞大小及周期进程、新生细胞的存活等。

以上提到的HGF、EGF以及TGF- α 均为肝细胞再生的直接丝裂原,然而在体内还存在很多辅助有丝分裂原作用的因子,主要包括:胰岛素、胰岛素样生长因子、肾上腺素、去甲肾上腺素、甲状腺素及瘦素等,其中对胰岛素和去甲肾上腺素的研究最多,他们的促分裂效应也较明显.胰岛素主要通过门脉循环到达肝脏,当我们通过门体分流术让胰岛素绕过门脉循环直接进入体循环,肝脏缩小至术前的1/3.而关闭门腔分流通路后,可逆转肝脏的萎缩,同时伴随着肝细胞的快速增殖^[53].体外实验也表明去胰岛素培养基内肝细胞丝裂原作用效应会减低^[51].可见,胰岛素在肝再生的过程中是重要的调节因子之一.既往在体外细胞培养中发现去甲肾上腺素能增强EGF和HGF的促肝细胞分裂效应、减弱TGF- β 1对细胞分裂的抑制效应^[54,55].当给予均衡浓度的EGF和TGF- β 1,肝细胞DNA不合成,处于平衡状态,而加入去甲肾上腺素后会促发肝细胞DNA的大量合成.PH后30 min可观察到去甲肾上腺素水平的迅速升高,不仅刺激了成纤维细胞中HGF的合成,还能增加Brunner's腺EGF的生成^[56,57].这些证据均说明去甲肾上腺素除能增强EGF、HGF等丝裂原效应外,还能刺激他们的产生,具有潜在的促进肝再生的作用.

4 肝脏再生终止的分子调控

我们发现PH后,当肝脏的体积和重量恢复到术前或略超过术前水平时,肝细胞会停止生长,同时清除“多余”的细胞,以适应最佳的肝质量/体质量^[58].我们好奇的是肝细胞获得的是何种信息,使细胞增殖终止或转为凋亡的.当多数研究着重于对肝脏再生启动机制的研究时,对再生终止机制的认识还很不清楚.TGF- β 1是目前研究最多的再生抑制信号分子,PH后早期HGF和EGF的增加促进肝细胞增生的同时也增加了TGF- β 1的表达,他通过与TGF- β R2的结合磷酸化TGF- β R1,从而激活丝氨酸激酶,磷酸化下游靶分子Smad家族蛋白,抵消其他生长因子的促增殖效应,从而抑制再生信号的转导^[59].有研究^[60]认为,在肝再生的过程中,TGF- β 1还可通过与阴离子依赖的甘露糖6-磷酸盐受体作用发挥负向调节功能.另一方面,TGF- β 1会促进肝星状细胞的

活化并分泌新的细胞外基质,基质继而与HGF结合阻止其被尿激酶活化^[61],在再生过程中抑制肝细胞的过度增殖,使其重新转为G₀期.但Nygård等^[62]通过对终止阶段基因调控的研究证实,半胱天冬酶合成域包含蛋白11(caspase recruitment domain-containing protein 11, CARD11)、锌指蛋白490基因(zinc finger protein, ZNF490)和血管抑制蛋白2(vasohibin 2, VASH2)等在肝脏再生终止阶段均有不同程度的表达,而TGF- β 1基本不表达,因此,TGF- β 1在肝脏再生终止阶段的作用仍不清楚,须继续研究.肝脏再生时会产生神经生长因子(nerve growth factor, NGF),他通过与神经营养因子受体P75(P75NTR)结合能促进肝星状细胞的凋亡,继而促进肝脏再生的终止^[63].还有研究认为,细胞外基质可以通过整合素调节肝脏再生的终止.Rychtrmoc等^[64]发现,在肝脏再生终止阶段有359个基因发生了改变,通过基因富集分析和人工微阵列数据复查发现有5条通路值得进一步研究,包括细胞外基质重组和异质生物转化信号通路、补体凝聚和纤溶蛋白酶系统信号通路、脂类代谢信号通路以及过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)信号通路等.可见,肝脏再生的终止机制极其复杂,仍有待于进一步研究.

5 结论

肝脏强大的再生能力是临床上施行部分肝切除和肝移植的病理生理基础.研究肝细胞的再生机制可为临床上促进肝脏再生、防治肝衰竭奠定理论基础,具有十分重要的临床意义.肝脏再生的机制极其复杂,但在正常状态下,机体总能对再生过程进行巧妙精细的调控,近几十年来,我们已对肝脏的再生做了大量研究,但对再生的机制,尤其是终止信号的调控仍未完全明了,因此,与肝再生相关的研究会是一个艰巨而漫长的过程.

6 参考文献

- 1 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]
- 2 Koniaris LG, McKillop IH, Schwartz SI, Zimmers TA. Liver regeneration. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 634-659 [PMID: 14522336 DOI: 10.1016/

应用要点

研究肝细胞的再生机制可为临床上促进肝脏再生、防治肝衰竭奠定理论基础,具有十分重要的临床及科研意义.

■ 同行评价

本文对肝大部分切除后肝细胞再生的分子机制进行了详细综述, 并让读者对近年来有关肝再生机制新的发现和研究成果有了一定的了解, 对临床和科研都有一定的借鉴作用。

- 3 S1072-7515(03)00374-0]
- 3 Michalopoulos GK, DeFrances MC. Liver regeneration. *Science* 1997; 276: 60-66 [PMID: 9082986 DOI: 10.1126/science.276.5309.60]
- 4 Fausto N. Liver regeneration. *J Hepatol* 2000; 32: 19-31 [PMID: 10728791 DOI: 10.1016/S0168-8278(00)80412-2]
- 5 Mars WM, Liu ML, Kitson RP, Goldfarb RH, Gabauer MK, Michalopoulos GK. Immediate early detection of urokinase receptor after partial hepatectomy and its implications for initiation of liver regeneration. *Hepatology* 1995; 21: 1695-1701 [PMID: 7768515 DOI: 10.1016/0270-9139(95)90477-8]
- 6 Cherian MG, Kang YJ. Metallothionein and liver cell regeneration. *Exp Biol Med* (Maywood) 2006; 231: 138-144 [PMID: 16446489]
- 7 Locker J, Tian J, Carver R, Concas D, Cossu C, Ledda-Columbano GM, Columbano A. A common set of immediate-early response genes in liver regeneration and hyperplasia. *Hepatology* 2003; 38: 314-325 [PMID: 12883475 DOI: 10.1053/jhep.2003.50299]
- 8 Hohmann N, Weiwei W, Dahmen U, Dirsch O, Deutsch A, Voss-Böhme A. How does a single cell know when the liver has reached its correct size? *PLoS One* 2014; 9: e93207 [PMID: 24690888 DOI: 10.1371/journal.pone.0093207]
- 9 Huang W, Ma K, Zhang J, Qatanani M, Cuvillier J, Liu J, Dong B, Huang X, Moore DD. Nuclear receptor-dependent bile acid signaling is required for normal liver regeneration. *Science* 2006; 312: 233-236 [PMID: 16614213 DOI: 10.1126/science.1121435]
- 10 Palmes D, Spiegel HU. Animal models of liver regeneration. *Biomaterials* 2004; 25: 1601-1611 [PMID: 14697862 DOI: 10.1016/S0142-9612(03)00508-8]
- 11 Higgins GM, Anderson RM. Experimental Pathology of the liver; restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. *Arch Pathol* 1931; 12: 186-202
- 12 Zhang JJ, Niu JX, Dong CX, Meng XK. Portal vein arterialization used in partial hepatectomy maintains liver regeneration. *Scientific Research and Essays* 2011; 6: 6325-6330 [DOI: 10.5897/SRE11.1405]
- 13 Mortensen KE, Conley LN, Nygaard I, Sorensen P, Mortensen E, Bendixen C, Revhaug A. Increased sinusoidal flow is not the primary stimulus to liver regeneration. *Comp Hepatol* 2010; 9: 2 [PMID: 20148099 DOI: 10.1186/1476-5926-9-2]
- 14 Furrer K, Tian Y, Pfammatter T, Jochum W, El-Badry AM, Graf R, Clavien PA. Selective portal vein embolization and ligation trigger different regenerative responses in the rat liver. *Hepatology* 2008; 47: 1615-1623 [PMID: 18395841 DOI: 10.1002/hep.22164]
- 15 Madrahimov N, Dirsch O, Broelsch C, Dahmen U. Marginal hepatectomy in the rat: from anatomy to surgery. *Ann Surg* 2006; 244: 89-98 [PMID: 16794393 DOI: 10.1097/01.sla.0000218093.12408.0f]
- 16 Michalopoulos GK. Liver regeneration. *J Cell Physiol* 2007; 213: 286-300 [PMID: 17559071 DOI: 10.1002/jcp.21172]
- 17 Michalopoulos GK, DeFrances M. Liver regeneration. *Adv Biochem Eng Biotechnol* 2005; 93: 101-134 [PMID: 15791946 DOI: 10.1007/b99968]
- 18 Gebhardt R, Baldysiak-Figiel A, Krügel V, Ueberham E, Gaunitz F. Hepatocellular expression of glutamine synthetase: an indicator of morphogen actions as master regulators of zonation in adult liver. *Prog Histochem Cytochem* 2007; 41: 201-266 [PMID: 17368308 DOI: 10.1016/j.proghi.2006.12.001]
- 19 Zimmermann A. Liver regeneration: the emergence of new pathways. *Med Sci Monit* 2002; 8: RA53-RA63 [PMID: 11887042]
- 20 Martinez-Hernandez A, Amenta PS. The extracellular matrix in hepatic regeneration. *FASEB J* 1995; 9: 1401-1410 [PMID: 7589981]
- 21 Akerman P, Cote P, Yang SQ, McClain C, Nelson S, Bagby GJ, Diehl AM. Antibodies to tumor necrosis factor- α inhibit liver regeneration after partial hepatectomy. *Am J Physiol* 1992; 263: G579-G585 [PMID: 1415718]
- 22 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]
- 23 DeAngelis RA, Markiewski MM, Lambris JD. Liver regeneration: a link to inflammation through complement. *Adv Exp Med Biol* 2006; 586: 17-34 [PMID: 16893062 DOI: 10.1007/0-387-34134-X_2]
- 24 Webber EM, Bruix J, Pierce RH, Fausto N. Tumor necrosis factor primes hepatocytes for DNA replication in the rat. *Hepatology* 1998; 28: 1226-1234 [PMID: 9794905 DOI: 10.1002/hep.510280509]
- 25 Yamada Y, Kirillova I, Peschon JJ, Fausto N. Initiation of liver growth by tumor necrosis factor: deficient liver regeneration in mice lacking type I tumor necrosis factor receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 1441-1446 [PMID: 9037072 DOI: 10.1073/pnas.94.4.1441]
- 26 Huh CG, Factor VM, Sánchez A, Uchida K, Conner EA, Thorgeirsson 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]
- 27 Campbell JS, Prichard L, Schaper F, Schmitz J, Stephenson-Famy A, Rosenfeld ME, Argast GM, Heinrich PC, Fausto N. Expression of suppressors of cytokine signaling during liver regeneration. *J Clin Invest* 2001; 107: 1285-1292 [PMID: 11375418 DOI: 10.1172/JCI11867]
- 28 McMahan RS, Riehle KJ, Fausto N, Campbell JS. A disintegrin and metalloproteinase 17 regulates TNF and TNFR1 levels in inflammation and liver regeneration in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305: G25-G34 [PMID: 23639813 DOI: 10.1152/ajpgi.00326.2012]
- 29 Cressman DE, Greenbaum LE, DeAngelis RA, Ciliberto G, Furth EE, Poli V, Taub R. Liver failure and defective hepatocyte regeneration in interleukin-6-deficient mice. *Science* 1996;

- 274: 1379-1383 [PMID: 8910279 DOI: 10.1126/science.274.5291.1379]
- 30 Lu S, Jiao H, Xu J, Zheng Y, Sun Y, Chen H. Downregulation of IL6 Targeted MiR-376b May Contribute to a Positive IL6 Feedback Loop During Early Liver Regeneration in Mice. *Cell Physiol Biochem* 2015; 37: 233-242 [PMID: 26302774 DOI: 10.1159/000430348]
- 31 Demetris AJ, Lunz JG, Specht S, Nozaki I. Biliary wound healing, ductular reactions, and IL-6/gp130 signaling in the development of liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3512-3522 [PMID: 16773708 DOI: 10.3748/wjg.v12.i22.3512]
- 32 Ringelhan M, Schmid RM, Geisler F. The NF- κ B subunit RelA/p65 is dispensable for successful liver regeneration after partial hepatectomy in mice. *PLoS One* 2012; 7: e46469 [PMID: 23049704 DOI: 10.1371/journal.pone.0046469]
- 33 Hosoya S, Ikejima K, Takeda K, Arai K, Ishikawa S, Yamagata H, Aoyama T, Kon K, Yamashina S, Watanabe S. Innate immune responses involving natural killer and natural killer T cells promote liver regeneration after partial hepatectomy in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G293-G299 [PMID: 23086918 DOI: 10.1152/ajpgi.00083.2012]
- 34 Gandhi CR. Augmenter of liver regeneration. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2012; 5: 10 [PMID: 22776437 DOI: 10.1186/1755-1536-5-10]
- 35 Furuya S, Kono H, Hara M, Hirayama K, Tsuchiya M, Fujii H. Interleukin-17A plays a pivotal role after partial hepatectomy in mice. *J Surg Res* 2013; 184: 838-846 [PMID: 23590864 DOI: 10.1016/j.jss.2013.03.033]
- 36 Kwon HJ, Hong SK, Yoon WK, Nam KH, Choi IP, Kim DY, Kim HC, Won YS. Vitamin D3 up-regulated protein 1 controls the priming phase of liver regeneration. *J Vet Sci* 2013; 14: 257-262 [PMID: 23820201 DOI: 10.4142/jvs.2013.14.3.257]
- 37 Yin S, Wang H, Park O, Wei W, Shen J, Gao B. Enhanced liver regeneration in IL-10-deficient mice after partial hepatectomy via stimulating inflammatory response and activating hepatocyte STAT3. *Am J Pathol* 2011; 178: 1614-1621 [PMID: 21435447 DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.01.001]
- 38 Xu CS, Jiang Y, Zhang LX, Chang CF, Wang GP, Shi RJ, Yang YJ. The role of Kupffer cells in rat liver regeneration revealed by cell-specific microarray analysis. *J Cell Biochem* 2012; 113: 229-237 [PMID: 21898544 DOI: 10.1002/jcb.23348]
- 39 Weymann A, Hartman E, Gazit V, Wang C, Glauber M, Turmelle Y, Rudnick DA. p21 is required for dextrose-mediated inhibition of mouse liver regeneration. *Hepatology* 2009; 50: 207-215 [PMID: 19441104 DOI: 10.1002/hep.22979]
- 40 Borowiak M, Garratt AN, Wüstefeld T, Strehle M, Trautwein C, Birchmeier C. Met provides essential signals for liver regeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 10608-10613 [PMID: 15249655 DOI: 10.1073/pnas.0403412101]
- 41 Wang X, DeFrances MC, Dai Y, Padiaditakis P, Johnson C, Bell A, Michalopoulos GK, Zarnegar R. A mechanism of cell survival: sequestration of Fas by the HGF receptor Met. *Mol Cell* 2002; 9: 411-421 [PMID: 11864613 DOI: 10.1016/S1097-2765(02)00439-2]
- 42 Hay N, Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev* 2004; 18: 1926-1945 [PMID: 15314020 DOI: 10.1101/gad.1212704]
- 43 Jones DE, Tran-Patterson R, Cui DM, Davin D, Estell KP, Miller DM. Epidermal growth factor secreted from the salivary gland is necessary for liver regeneration. *Am J Physiol* 1995; 268: G872-G878 [PMID: 7762671]
- 44 Stolz DB, Mars WM, Petersen BE, Kim TH, Michalopoulos GK. Growth factor signal transduction immediately after two-thirds partial hepatectomy in the rat. *Cancer Res* 1999; 59: 3954-3960 [PMID: 10463591]
- 45 Jo M, Stolz DB, Esplen JE, Dorko K, Michalopoulos GK, Strom SC. Cross-talk between epidermal growth factor receptor and c-Met signal pathways in transformed cells. *J Biol Chem* 2000; 275: 8806-8811 [PMID: 10722725 DOI: 10.1074/jbc.275.12.8806]
- 46 Chen S, Chen Y, Chen B, Cai YJ, Zou ZL, Wang JG, Lin Z, Wang XD, Fu LY, Hu YR, Chen YP, Chen DZ. Plumbagin Ameliorates CCl₄-Induced Hepatic Fibrosis in Rats via the Epidermal Growth Factor Receptor Signaling Pathway. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 645727 [PMID: 26550019 DOI: 10.1155/2015/645727]
- 47 Deming L, Ziwei L, Xueqiang G, Cunshuan X. Restoration of CpG methylation in the Egf promoter region during rat liver regeneration. *Cell J* 2015; 17: 576-581 [PMID: 26464832]
- 48 Zhou B, Fan Y, Rao J, Xu Z, Liu Y, Lu L, Li G. Matrix metalloproteinases-9 deficiency impairs liver regeneration through epidermal growth factor receptor signaling in partial hepatectomy mice. *J Surg Res* 2015; 197: 201-209 [PMID: 25956184 DOI: 10.1016/j.jss.2015.03.081]
- 49 Lee DC, Sunnarborg SW, Hinkle CL, Myers TJ, Stevenson MY, Russell WE, Castner BJ, Gerhart MJ, Paxton RJ, Black RA, Chang A, Jackson LF. TACE/ADAM17 processing of EGFR ligands indicates a role as a physiological convertase. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 995: 22-38 [PMID: 12814936 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb03207.x]
- 50 Jochem AS, Holmes KE, Stein TJ. c-Myc and transforming growth factor α enhance the development of hepatic lesions due to mutant β -catenin in transgenic mice. *Comp Med* 2014; 64: 351-359 [PMID: 25402175]
- 51 Russell WE, Kaufmann WK, Sitaric S, Luetke NC, Lee DC. Liver regeneration and hepatocarcinogenesis in transforming growth factor- α -targeted mice. *Mol Carcinog* 1996; 15: 183-189 [PMID: 8597531]
- 52 Liu S, Wierød L, Skarpen E, Grøsvik H, Duan G, Huitfeldt HS. EGF activates autocrine TGF α to induce prolonged egf receptor signaling and hepatocyte proliferation. *Cell Physiol Biochem* 2013; 32: 511-522 [PMID: 24008581 DOI: 10.1159/000354454]

- 53 Moreau F, Seyfritz E, Toti F, Sigrist S, Bietigier W, Pinget M, Kessler L. Early effects of liver regeneration on endocrine pancreas: in vivo change in islet morphology and in vitro assessment of systemic effects on β -cell function and viability in the rat model of two-thirds hepatectomy. *Horm Metab Res* 2014; 46: 921-926 [PMID: 25376550 DOI: 10.1055/s-0034-1389995]
- 54 Ohtake Y, Kobayashi T, Maruko A, Oh-Ishi N, Yamamoto F, Katoh S, Ohkubo Y. Norepinephrine modulates the zonally different hepatocyte proliferation through the regulation of transglutaminase activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 299: G106-G114 [PMID: 20448147 DOI: 10.1152/ajpgi.00365.2009]
- 55 Knopp J, Macho L, Ficková M, Zórad S, Kvetnanský R, Jaroscáková I. Insulin and catecholamines act at different stages of rat liver regeneration. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 827: 489-493 [PMID: 9329779]
- 56 Broten J, Michalopoulos G, Petersen B, Cruise J. Adrenergic stimulation of hepatocyte growth factor expression. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 262: 76-79 [PMID: 10448071 DOI: 10.1006/bbrc.1999.1183]
- 57 Montaner B, Pérez-Tomás R. Epidermal growth factor receptor (EGF-R) localization in the apical membrane of the enterocytes of rat duodenum. *Cell Biol Int* 1999; 23: 475-479 [PMID: 10728784 DOI: 10.1006/cbir.1999.0383]
- 58 Sakamoto T, Liu Z, Murase N, Ezure T, Yokomuro S, Poli V, Demetris AJ. Mitosis and apoptosis in the liver of interleukin-6-deficient mice after partial hepatectomy. *Hepatology* 1999; 29: 403-411 [PMID: 9918916 DOI: 10.1002/hep.510290244]
- 59 Thenappan A, Li Y, Kitisin K, Rashid A, Shetty K, Johnson L, Mishra L. Role of transforming growth factor beta signaling and expansion of progenitor cells in regenerating liver. *Hepatology* 2010; 51: 1373-1382 [PMID: 20131405 DOI: 10.1002/hep.23449]
- 60 Villevalois-Cam L, Rescan C, Gilot D, Ezan F, Loyer P, Desbuquois B, Guguen-Guillouzo C, Baffet G. The hepatocyte is a direct target for transforming-growth factor beta activation via the insulin-like growth factor II/mannose 6-phosphate receptor. *J Hepatol* 2003; 38: 156-163 [PMID: 12547403 DOI: 10.1016/S0168-8278(02)00378-1]
- 61 Rana B, Mischoulon D, Xie Y, Bucher NL, Farmer SR. Cell-extracellular matrix interactions can regulate the switch between growth and differentiation in rat hepatocytes: reciprocal expression of C/EBP alpha and immediate-early growth response transcription factors. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 5858-5869 [PMID: 8065319 DOI: 10.1128/MCB.14.9.5858]
- 62 Nygård IE, Mortensen KE, Hedegaard J, Conley LN, Kalstad T, Bendixen C, Revhaug A. The genetic regulation of the terminating phase of liver regeneration. *Comp Hepatol* 2012; 11: 3 [PMID: 23164283 DOI: 10.1186/1476-5926-11-3]
- 63 Asai K, Tamakawa S, Yamamoto M, Yoshie M, Tokusashi Y, Yaginuma Y, Kasai S, Ogawa K. Activated hepatic stellate cells overexpress p75NTR after partial hepatectomy and undergo apoptosis on nerve growth factor stimulation. *Liver Int* 2006; 26: 595-603 [PMID: 16762005 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01267.x]
- 64 Rychtrmoc D, Hubáľková L, Víšková A, Libra A, Bunčėk M, Červinková Z. Transcriptome temporal and functional analysis of liver regeneration termination. *Physiol Res* 2012; 61 Suppl 2: S77-S92 [PMID: 23130906]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

