

肝再生研究的相关进展和现状

马 铎, 喻智勇

马铎, 喻智勇, 昆明医科大学第四附属医院普通外科二科
云南省昆明市 650021

马铎, 在读硕士, 主要从事肝胆疾病方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81060041; 云南省科技厅 - 昆明医科大学联合基金资助项目, No. 2014FB073.

作者贡献分布: 本综述由马铎进行文献查阅与论文书写; 喻智勇对主要内容进行修改与审校.

通讯作者: 喻智勇, 副教授, 副主任医师, 650021, 云南省昆明市青年路176号, 昆明医科大学第四附属医院普通外科二科.
rsyby@139.com

收稿日期: 2016-08-09

修回日期: 2016-08-30

接受日期: 2016-09-05

在线出版日期: 2016-10-28

Current status of research on liver regeneration

Duo Ma, Zhi-Yong Yu

Duo Ma, Zhi-Yong Yu, Second Department of General Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650021, Yunnan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81060041; Yunnan Provincial Science and Technology Department-Kunming Medical University Joint Fund, No. 2014FB073.

Correspondence to: Zhi-Yong Yu, Associate Professor, Associate Chief Physician, Second Department of General Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 176 Qingnian Road, Kunming 650021, Yunnan Province, China. rsyby@139.com

Received: 2016-08-09

Revised: 2016-08-30

Accepted: 2016-09-05

Published online: 2016-10-28

Abstract

The liver has a strong regenerative potential, and liver regeneration shows different ways according to the degree of liver injury. The current research on liver regeneration has achieved some promising results, and the cellular and molecular mechanism of liver regeneration has been deeply studied. Recently, the role of biomechanical factors in liver regeneration is gradually attracting attention. In addition to the proliferation of liver cells, liver regeneration also involves the proliferation and differentiation of hepatic stem cells. However, the exact mechanism of liver regeneration is not fully clear. This review will summarize the relevant studies on liver regeneration to discuss the current research status of liver regeneration, with regard to the liver regeneration model, cellular and molecular mechanism of liver regeneration, the effects of mechanical factors on regeneration, and the role of stem cells in liver regeneration. A better understanding of liver regeneration will provide a new avenue for the clinical diagnosis and treatment of liver related diseases.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver regeneration; Partial hepatectomy; Cellular and molecular biology; Stem cells; Biomechanical phenomenon

Ma D, Yu ZY. Current status of research on liver regeneration. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(30): 4193-4199 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4193.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4193>

背景资料

肝脏是人体重要的器官, 当肝脏受到损伤时, 表现出强大的再生能力. 根据损伤的程度和原因不同, 呈现不同的再生方式. 对肝再生机制的研究一直都是比较热门的话题, 但是确切的机制尚未完全清楚.

同行评议者

杨长青, 教授, 主任医师, 博士生导师, 同济大学附属同济医院大内科; 张达矜, 副研究员, 海军总医院基础医学中心

■ 研究前沿

肝再生机制研究中, 分子调控机制的研究已经相对深入; 最近血流动力学因素对肝再生的影响逐渐受到重视, 非肝源性肝细胞也被用于临床研究和治疗。但是, 肝再生过程由多种细胞和生化因素共同作用, 目前对肝再生机制的认识仍未完全清楚, 还需要进一步研究。

org/10.11569/wcjd.v24.i30.4193

摘要

肝脏具有强大的再生潜能, 根据肝脏损伤的程度不同, 肝脏表现出不同的再生方式。目前对肝再生的研究取得了一定的成果, 对于肝再生的细胞分子生物学机制的研究已经比较深入。最近生物力学因素在肝再生中的作用逐渐受到人们的重视。肝再生过程除了肝细胞本身的增殖外, 还涉及到肝脏干细胞的增殖和分化。但是确切的肝再生机制还未完全清楚。这篇综述将从肝再生的模式、肝再生的细胞分子生物学机制、力学因素对再生的影响以及干细胞在肝再生中的作用这4个方面对肝再生的相关研究进行总结回顾, 了解肝再生的相关研究进展, 对肝再生认识的不断深入, 也为临床上肝脏相关疾病的诊治提供新的思路。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝再生; 部分肝切除术; 细胞分子生物学; 干细胞; 生物力学

核心提要: 本文从肝再生的分子调控、肝干细胞与非肝源性细胞的作用、血流动力学的影响等方面介绍肝再生的研究现状。对肝再生机制的探索有助于阐明肝脏疾病的发生机制, 为肝脏疾病的内外科治疗提供理论依据, 具有重要的意义。

马铎, 喻智勇. 肝再生研究的相关进展和现状. 世界华人消化杂志 2016; 24(30): 4193-4199 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4193.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4193>

0 引言

肝脏是人体内重要的实质器官, 担负着复杂的生理功能, 如分泌胆汁、代谢功能、凝血功能、解毒作用、吞噬和免疫作用等^[1]。当受到病毒、药物、外伤等损害时, 肝脏表现出强大的再生能力。肝再生一直都是比较热门的研究课题, 到目前为止对于肝再生的研究已经取得了一些成果, 但是肝再生的确切机制仍未完全清楚。本文通过对肝再生机制不同方面的研究成果进行总结回顾, 了解肝再生的最新研究进展。这对于我们认识和诊断相关肝脏疾病有非

常重要的意义, 也为临床工作的开展提供新的思路。

1 肝再生模式

根据损伤程度的不同, 肝脏有不同的再生机制。有两种肝再生模式目前已经明确^[2-4]: 一种是通过肝细胞自身增殖、代偿性增生维持肝脏自身平衡; 另一种是通过肝脏干细胞增殖、分化为成熟肝细胞和胆管上皮细胞来修复损伤肝脏。

1.1 通过肝细胞增殖的肝再生 正常情况下, 成熟肝细胞的平均寿命为200-300 d^[4,5], 肝细胞更新和肝再生表现不明显。当肝脏受损伤时, 肝脏表现出明显的再生能力。通过肝细胞自身代偿性增生的典型模型是部分肝切除术(partial hepatectomy, PHx)模型。在1931年, Higgins首先建立了经典的大鼠2/3肝切除模型^[2,6], 描述了包括左叶和右叶在内的70%肝切除的大鼠在大约3 d时间内恢复到原有的肝重。在这个肝再生模型中, 剩余肝脏和其他的肝细胞没有损伤, 通常认为再生过程是由剩余细胞通过简单增殖完成, 不同细胞表现出不同的增殖动力学^[2]。PHx后, 肝细胞首先进入细胞周期, 并且在大鼠中肝细胞DNA增殖高峰大约在20-24 h, 其他类型细胞增殖稍延迟, 例如肝内胆管的再生是通过剩余胆管上皮细胞产生, 他们的DNA合成高峰大约在40-48 h^[2,7]。Matsuo等^[8]也证实, 在PHx后的小鼠中, 即使手术切除是在不同的时间进行, 由G₂期转变为有丝分裂的过程发生在1 d内相同的时间, 然而无论白天、晚上进行, DNA的合成在手术干预后约36 h达到峰值^[6]。

增殖和肥大的肝细胞有助于肝再生。在70%肝切除术后, 肝细胞最初的反应是细胞体积增大, 随后进入细胞周期。只有大约一半的细胞完成分裂来增加细胞数量; 而在30%肝切除术后, 肝细胞体积增加, 但不进入细胞周期, 增生的肝细胞足以恢复肝体积^[9]。因此, 肝细胞增生是PHx后主要的代偿方式, 并且依据缺失肝体积的大小决定是否进入细胞周期^[2]。肝细胞体积增加是短暂的, 峰值大约在术后24 h, 之后逐渐下降, 肝细胞增生未能在大鼠肝切除术后5 d^[10]或28 d^[11]观察到。尽管肝切除术后3 d肝脏质量恢复, 但是此时的肝脏组织结构与正常肝脏有很大区别, 表现为约12-15个无窦状隙且胞外基质很少的肝细胞群, 然后星状细胞开

始迁移进入细胞群, 新的窦状脉管系统开始形成, 直到手术后7-10 d, 肝脏的正常组织结构才能重新建立^[4].

1.2 通过干细胞增殖、分化的肝再生 当肝脏受损比较严重或慢性肝损伤时, 肝细胞增殖受抑制, 肝再生通过干细胞激活、增殖、分化来完成. 在病理条件下, 比如慢性病毒性肝炎、酒精性肝病以及非酒精性脂肪肝, 具有多向分化潜能的不成熟的上皮细胞出现并扩增, 这种现象从组织学改变的观点被称为胆管反应^[5,12]. 这些细胞扩增的程度和胆管反应的水平与肝脏疾病的严重程度相一致^[13].

卵圆细胞在1956年首先被Farber^[14]在大鼠2-乙酰氨基芴(2-acetylaminofluorene, 2-AAF)/PHx致癌模型中所描述, 是最先被观察到的肝脏干细胞, 该模型中肝细胞增殖被2-AAF抑制. 卵圆细胞以他们的细胞核形态命名, 是小的干细胞, 细胞核与细胞基质的比例高, 有研究^[15,16]已经证明卵圆细胞具有双向分化的潜能, 可分化为肝细胞和胆管上皮细胞. 然而由于大鼠卵圆细胞缺少特异性的标志物妨碍这种理论的进一步证实. 但是这个模型不适合在小鼠中诱导卵圆细胞. 小鼠中最常使用诱导卵圆细胞模型是3,5-二乙酰-1,4-二乙氧基-三甲基吡啶(3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidine, DDC)诱导损伤模型^[17]或胆碱酯酶缺乏、乙硫氨酸酸充足(choline-deficient, ethionine-supplemented, CDE)诱导损伤模型^[18]. 小鼠模型病理学变化与2-AAF/PHx大鼠模型不同. DDC模型损伤机制主要作用于胆管间隙, 可作为硬化性胆管炎和胆汁性纤维化的模型^[19]. 而CDE模型诱导脂肪肝, 有时也作为非酒精性脂肪肝的诱导模型. 在大鼠和小鼠诱导肝干细胞模型中, 两者使用“卵圆细胞”一词的含义不完全相同. 因此有文献建议用“肝祖细胞(liver progenitor cells, LPCs)”一词来描述肝脏中观察到的不同损伤诱导模型产生的干/祖细胞系^[20].

2 肝再生的细胞分子机制

2.1 肝再生起始阶段 肝再生由先天的免疫系统和生长因子释放启动, 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、核因子- κ B及白介素-6(interleukin-6, IL-6)是重要的调控者^[21,22]. 在大鼠PHx后动物模型中增加抗TNF抗体可抑制IL-6的产生和DNA的复制^[23]. 许多有缺陷的小

鼠研究^[24]表明IL-6对正常肝脏再生是必需的, 但是IL-6不是肝脏再生起始阶段唯一的细胞因子, 因为IL-6缺失只是延迟肝再生的过程. IL-6在肝再生过程中起多种作用, 包括急性反应阶段的作用, 保护肝脏以及诱导有丝分裂发生^[25]. 自身免疫系统在细胞因子级联效应起始阶段起作用, 脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)、补体(C3a、C5a)都是组成自身免疫系统的成分, 与Kupffer细胞上相应的受体结合诱发肝再生^[6]. LPS在启动IL-6激活中起作用, C3a、C5a通过增加IL-6和TNF的释放, 抑制上皮来源增殖细胞的凋亡调节肝再生^[21].

2.2 肝再生过程 上皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)受体配体家族和肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)是肝再生过程中重要的生长因子^[21,26]. HGF由肝细胞产生, 通过旁分泌和内分泌的方式作用于肝细胞, 是肝再生过程必需的. 辅助细胞有丝分裂原包括TNF、IL-6、去甲肾上腺素、补体和配体、血管内皮生长因子、胰岛素、胆汁酸、5-羟色胺、补体、瘦素、雌激素、纤维原细胞生长因子1和2等^[27]. 这些有丝分裂原缺失的动物模型中肝再生过程将延迟, 但未完全终止. 生长因子和细胞因子调节通路存在相互交叉. IL-6、HGF、EGF受体配体被证实促进蛋白激酶1和2(extracellular regulated protein kinases1/2, ERK1/2)的表达, ERK1/2激活导致体内、体外DNA复制和增殖^[6,28].

新陈代谢过程对肝再生也有一定的影响, 氨基酸调控肝细胞增殖通过调节细胞周期素D1表达^[29]. 在大鼠研究中表明给予氨基酸可引起肝细胞复制, 而限制蛋白质可阻碍再生过程^[6]. mRNAs代表一类相关新的基因表达调控^[30,31], Song等^[32]的研究表明在肝细胞再生过程中mRNAs在调节肝细胞增殖中起重要作用.

2.3 肝再生终止阶段 肝再生终止的机制目前尚不清楚. 有文献提到终止过程涉及转化因子- β 、细胞因子和生长刺激通路反馈抑制^[21,33]. 肝再生终止理论目前主要是肝部分切除术后细胞外基质的恢复, 当细胞外基质恢复后, 他限制HGF, 阻止其激活并使肝实质细胞恢复静止状态^[33].

任何肝再生过程都与炎症反应和免疫系统激活息息相关, 微环境中细胞与细胞相互作用可能对肝再生起重要作用^[4,34], 这些作用都

□ 相关报道

目前对于肝再生的研究文献较多, 多数文献对肝再生过程不同阶段涉及的细胞因子进行了详细的论述. 最近血流力学因素在部分肝切除术后肝再生中的作用逐渐受到人们的重视, 并进行了实验和临床的相关研究; 对肝脏干细胞认识及其来源也出现了新的观点和争议. 这些都值得大家进一步深入研究.

创新点

本文主要对肝再生的不同模式进行了详细描述, 同时还包括再生过程中涉及到的细胞分子调控、血流力学因素对肝再生影响以及对肝干细胞认识的最新进展等相关内容, 为临床上肝脏相关疾病的诊治提供新的思路。

有待于在将来的研究中进一步阐明。

3 干细胞对肝再生的影响

肝脏干细胞应该具有2个基本特性, 即具有自我更新的能力以及分化为肝细胞或者胆管上皮细胞的能力; LPCs为相对分化的肝前体细胞^[4]。在胚胎发育阶段, 肝母细胞出现在前肠内胚层并产生肝细胞和胆管上皮细胞, 由于他们具有双向分化的潜能, 肝母细胞被认为是胚胎干细胞^[35]。目前来说肝脏干细胞的来源和部位尚未完全清楚, 有多种肝脏干细胞已经被认识。肝细胞和胆管上皮细胞在肝组织中不对称的排列形成拓扑链接, 这种结构被称为Hering管。根据对大鼠卵圆细胞组织学分析, 现普遍认为Hering管是LPCs起源^[5,36]。

成人血细胞极少具有增殖能力, 与造血系统不同的是肝细胞自身具有强大的再生能力。有研究^[37]发现大的、双核肝细胞约占70%肝细胞介导大部分肝再生; 融合来源的肝细胞(至少是四倍体)移植后可以连续细胞分裂30次不丧失功能。一些研究^[38]表明肝细胞具有双向分化的潜能, 在体内和体外移植实验表明肝细胞能够分化为胆管上皮细胞。所有的肝再生反应, 包括卵圆细胞反应都依赖于肝细胞, 这些结果似乎否认成人肝脏中干细胞的存在^[16,39]。

然而也有数据^[16]表明非肝源性的细胞在肝再生中起作用, 并具有肝细胞样细胞分化能力, 例如胚胎干细胞、卵圆细胞、胰腺LPCs、间充质干细胞和骨髓来源的造血干细胞等。在胚胎发育过程中, 胚芽含有肝母细胞, 这些细胞表达AFP、肝细胞(白蛋白)和胆管细胞(CK19)的标志物, 能够代表胚胎肝脏干细胞, 具有分化为肝细胞和胆管细胞的能力^[40,41]。

细胞培养实验已经证实卵圆细胞可分化为成熟的肝细胞和胆管上皮细胞。从大鼠肝脏增殖诱导的卵圆细胞移植后可分化为成熟的肝细胞^[16]。在胚胎形成中, 前体细胞主要是从共同的前场内胚层发育而来, 包括胆管、腺泡细胞和内分泌细胞 α 、 β 和 δ 细胞^[16,20]。肝细胞和胆管上皮细胞也被认为起源于前肠内胚层相同的区域^[42]。在胚胎发育中, 肝脏和胰腺的这种紧密联系增加了这种可能性, 即共同的胰腺LPCs可能存在于成人肝脏和胰腺中, 但是还需要进一步的研究证实这种理论的准确性^[16]。最近研究证实间充质干细胞可促进肝脏损伤

时的修复。通过移植从人类脐带、脂肪组织、骨髓分离出的间充质干细胞可以提高急性肝损伤时啮齿类动物的肝功能^[43-45]。注射间充质干细胞分化而来的肝细胞样细胞也可以提高急性损伤时的肝功能^[43,46]。间充质干细胞对肝再生的作用可以用以下两种主要机制来解释^[16,45,46]:(1)间充质肝细胞可以产生一些细胞起正常肝细胞的作用;(2)间充质干细胞可分泌一些可溶性的因子间接促进急性损伤时的肝脏修复。成人骨髓提供一个微环境维持干细胞或祖细胞向不同方向分化的潜能, 包括造血干细胞和间充质干细胞。在啮齿动物中, 移植骨髓到基因不同的大鼠中能够产生骨髓来源的卵圆细胞亚群^[47]。在人类相关研究中也发现性别不同的骨髓移植可以出现捐赠者来源的肝脏上皮细胞^[48,49]。但是在正常情况下, 骨髓来源的肝细胞对肝脏的作用极小^[50]。

4 血流动力学对肝再生的影响

随着研究的不断深入, 肝血流力学变化对肝再生的影响逐渐受到人们的重视。小肝综合征导致肝移植后肝脏无法再生, 其临床特点是延迟性胆汁淤积、难治性腹水、凝血功能障碍和肝性脑病, 这些表现在部分肝切除移植后3-5 d出现, 因为小部分肝移植无功能, 不能满足新陈代谢的需要^[51,52]。其主要原因为肝实质细胞体积不足、门静脉过度灌注、肝动脉灌注不足和静脉病理学改变的综合因素^[53]。最近外科手术包括脾动脉结扎、脾切除、门腔分流术和门静脉栓塞术已经被应用于临床和实验研究中, 用来描述过度门静脉血流变化对肝再生的影响^[54-56]。

“肝细胞流动学说”^[5,57]认为肝细胞首先在门静脉周围产生, 并且沿着肝索向周围区域不断补充肝细胞, 这种现象可能与门静脉压力有关。有研究已经证实门静脉压力变化与肝再生的程度有一定的关系^[55,56,58], 并且在一定压力范围内, 随着肝血流力学增加, 肝再生程度增加^[59,60]。但是其具体的作用机制尚不清楚, 还需要进一步的研究。

5 结论

肝脏是人体重要的器官, 在正常生命维持中起重要作用。当肝脏受损时, 肝脏表现出强大的再生能力, 根据损伤类型和程度的不同, 肝脏

表现出不同的再生模式. 肝再生过程受多种因素的影响和调控. 对于晚期肝病肝移植是唯一有效的治疗手段, 然而由于供体肝脏的缺乏, 大部分晚期肝病患者等不到合适的供体. 近年来, 体外诱导肝干细胞移植已经被认为是替代全肝移植来治疗一些肝病的重要策略. 随着对肝再生机制认识的加深, 将为我们在肝脏相关疾病的诊治方面提供新的思路. 但是目前来说肝再生的机制尚未完全清楚, 还需要进一步深入研究.

6 参考文献

- 1 陈孝平, 汪建平. 外科学. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 425-427
- 2 Itoh T, Miyajima A. Liver regeneration by stem/progenitor cells. *Hepatology* 2014; 59: 1617-1626 [PMID: 24115180 DOI: 10.1002/hep.26753]
- 3 Itoh T. Stem/progenitor cells in liver regeneration. *Hepatology* 2016; 64: 663-668 [PMID: 27227904 DOI: 10.1002/hep.28661]
- 4 田志刚. 肝脏疾病的前沿研究. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2012: 90-126
- 5 冯仁鑫, 邓星, 张新, 谢渭芬. 肝再生研究进展. *胃肠病学* 2015; 20: 169-173
- 6 Mao SA, Glorioso JM, Nyberg SL. Liver regeneration. *Transl Res* 2014; 163: 352-362 [PMID: 24495569 DOI: 10.1016/j.trsl.2014.01.005]
- 7 Polimeno L, Azzarone A, Zeng QH, Panella C, Subbotin V, Carr B, Bouzahzah B, Francavilla A, Starzl TE. Cell proliferation and oncogene expression after bile duct ligation in the rat: evidence of a specific growth effect on bile duct cells. *Hepatology* 1995; 21: 1070-1078 [PMID: 7705781]
- 8 Matsuo T, Yamaguchi S, Mitsui S, Emi A, Shimoda F, Okamura H. Control mechanism of the circadian clock for timing of cell division in vivo. *Science* 2003; 302: 255-259 [PMID: 12934012 DOI: 10.1126/science.1086271]
- 9 Miyaoka Y, Ebato K, Kato H, Arakawa S, Shimizu S, Miyajima A. Hypertrophy and unconventional cell division of hepatocytes underlie liver regeneration. *Curr Biol* 2012; 22: 1166-1175 [PMID: 22658593 DOI: 10.1016/j.cub.2012.05.016]
- 10 Nagy P, Teramoto T, Factor VM, Sanchez A, Schnur J, Paku S, Thorgeirsson SS. Reconstitution of liver mass via cellular hypertrophy in the rat. *Hepatology* 2001; 33: 339-345 [PMID: 11172335 DOI: 10.1053/jhep.2001.21326]
- 11 Papp V, Dezsö K, László V, Nagy P, Paku S. Architectural changes during regenerative and ontogenic liver growth in the rat. *Liver Transpl* 2009; 15: 177-183 [PMID: 19177433 DOI: 10.1002/lt.21665]
- 12 Turányi E, Dezsö K, Csomor J, Schaff Z, Paku S, Nagy P. Immunohistochemical classification of ductular reactions in human liver. *Histopathology* 2010; 57: 607-614 [PMID: 20875072 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03668.x]
- 13 Lowes KN, Brennan BA, Yeoh GC, Olynyk JK. Oval cell numbers in human chronic liver diseases are directly related to disease severity. *Am J Pathol* 1999; 154: 537-541 [PMID: 10027411 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65299-6]
- 14 Farber E. Similarities in the sequence of early histological changes induced in the liver of the rat by ethionine, 2-acetylaminofluorene, and 3'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene. *Cancer Res* 1956; 16: 142-148 [PMID: 13293655]
- 15 李宗帅, 王磊, 张海蓉. 肝卵圆细胞在肝脏疾病中的研究现状. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 3867-3873
- 16 Duncan AW, Dorrell C, Grompe M. Stem cells and liver regeneration. *Gastroenterology* 2009; 137: 466-481 [PMID: 19470389 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.05.044]
- 17 Preisegger KH, Factor VM, Fuchsbichler A, Stumptner C, Denk H, Thorgeirsson SS. Atypical ductular proliferation and its inhibition by transforming growth factor beta1 in the 3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidine mouse model for chronic alcoholic liver disease. *Lab Invest* 1999; 79: 103-109 [PMID: 10068199]
- 18 Akhurst B, Croager EJ, Farley-Roche CA, Ong JK, Dumble ML, Knight B, Yeoh GC. A modified choline-deficient, ethionine-supplemented diet protocol effectively induces oval cells in mouse liver. *Hepatology* 2001; 34: 519-522 [PMID: 11526537 DOI: 10.1053/jhep.2001.]
- 19 Fickert P, Stöger U, Fuchsbichler A, Moustafa T, Marschall HU, Weiglein AH, Tsybrovskyy O, Jaeschke H, Zatloukal K, Denk H, Trauner M. A new xenobiotic-induced mouse model of sclerosing cholangitis and biliary fibrosis. *Am J Pathol* 2007; 171: 525-536 [PMID: 17600122 DOI: 10.2353/ajpath.2007.061133]
- 20 Miyajima A, Tanaka M, Itoh T. Stem/progenitor cells in liver development, homeostasis, regeneration, and reprogramming. *Cell Stem Cell* 2014; 14: 561-574 [PMID: 24792114 DOI: 10.1016/j.stem.2014.04.010]
- 21 解景东, 杨宝山. 肝再生机制研究现状. *肝脏* 2014; 19: 979-982
- 22 吴雄伟, 郑永霞, 蔺红梅, 陈宇婷, 黄兴望, 黄珍婷, 徐琴, 林敏, 肖燕萍. 肝再生机制的研究进展. *四川生理科学杂志* 2016; 38: 100-103
- 23 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]
- 24 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]
- 25 Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004; 5: 836-847 [PMID: 15459664 DOI: 10.1038/nrm1489]
- 26 Arai M, Yokosuka O, Chiba T, Imazeki F, Kato M, Hashida J, Ueda Y, Sugano S, Hashimoto K, Saisho H, Takiguchi M, Seki N. Gene expression profiling reveals the mechanism and pathophysiology of mouse liver regeneration. *J Biol Chem* 2003; 278: 29813-29818 [PMID: 12782638 DOI: 10.1074/jbc.M21264]
- 27 Michalopoulos GK. Liver regeneration after partial hepatectomy: critical analysis of mechanistic dilemmas. *Am J Pathol* 2010; 176: 2-13 [PMID: 20027411]

应用要点
对肝再生机制的探索有助于阐明肝脏疾病的发生发展机制, 例如肝癌、肝切除术后肝再生、重度肝损伤患者的肝脏修复等, 这为肝脏疾病的内外科治疗提供理论依据。

■名词解释

胆管反应: 肝细胞增殖能力明显受限和/或肝细胞需求明显增加时, 具有多向分化潜能的不成熟上皮细胞出现并扩增, 可向肝细胞分化, 这种现象被称为胆管反应;

肝细胞流动假说: 在正常肝脏更新过程中, 新产生的肝细胞在门静脉周围产生, 并沿着肝索逐渐向中央静脉区迁移并不断成熟来补充肝细胞;

小肝综合征: 指活体肝移植后或扩大肝叶切除后出现的临床综合征, 表现为术后肝脏功能障碍、延迟性胆汁淤积、难治性腹水、凝血功能障碍和肝性脑病, 或是在活体肝移植前提下, 活体供肝的肝脏体积没有到达肝脏需求的比例要求, 从而导致活体肝移植后出现的临床综合征。

- 28 Chen XG, Xu CS, Liu YM. Involvement of ERK1/2 signaling in proliferation of eight liver cell types during hepatic regeneration in rats. *Genet Mol Res* 2013; 12: 665-677 [PMID: 23546948 DOI: 10.4238/2013.March.11.14]
- 29 Nelsen CJ, Rickheim DG, Timchenko NA, Stanley MW, Albrecht JH. Transient expression of cyclin D1 is sufficient to promote hepatocyte replication and liver growth in vivo. *Cancer Res* 2001; 61: 8564-8568 [PMID: 11731443]
- 30 Geng X, Chang C, Zang X, Sun J, Li P, Guo J, Xu C. Integrative proteomic and microRNA analysis of the priming phase during rat liver regeneration. *Gene* 2016; 575: 224-232 [PMID: 26341052 DOI: 10.1016/j.gene.2015.08.066]
- 31 Chen X, Zhao Y, Wang F, Bei Y, Xiao J, Yang C. MicroRNAs in Liver Regeneration. *Cell Physiol Biochem* 2015; 37: 615-628 [PMID: 26344368 DOI: 10.1159/000430381]
- 32 Song G, Sharma AD, Roll GR, Ng R, Lee AY, Blueloch RH, Frandsen NM, Willenbring H. MicroRNAs control hepatocyte proliferation during liver regeneration. *Hepatology* 2010; 51: 1735-1743 [PMID: 20432256 DOI: 10.1002/hep.23547]
- 33 陆克, 薛斌. 肝再生终止阶段的研究进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 837-845
- 34 Sadri AR, Jeschke MG, Amini-Nik S. Advances in Liver Regeneration: Revisiting Hepatic Stem/Progenitor Cells and Their Origin. *Stem Cells Int* 2016; 2016: 7920897 [PMID: 26798363 DOI: 10.1155/2016/7920897]
- 35 邢谦哲, 杜智. 胚胎干细胞/诱导多能干细胞向肝细胞诱导分化的研究进展. *医学综述* 2016; 22: 1682-1686
- 36 Paku S, Schnur J, Nagy P, Thorgeirsson 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]
- 37 Wang X, Willenbring H, Akkari Y, Torimaru Y, Foster M, Al-Dhalimy M, Lagasse E, Finegold M, Olson S, Grompe M. Cell fusion is the principal source of bone-marrow-derived hepatocytes. *Nature* 2003; 422: 897-901 [PMID: 12665832 DOI: 10.1038/nature01531]
- 38 Limaye PB, Bowen WC, Orr AV, Luo J, Tseng GC, Michalopoulos GK. Mechanisms of hepatocyte growth factor-mediated and epidermal growth factor-mediated signaling in transdifferentiation of rat hepatocytes to biliary epithelium. *Hepatology* 2008; 47: 1702-1713 [PMID: 18398918 DOI: 10.1002/hep.22221]
- 39 Grompe M. Liver stem cells, where art thou? *Cell Stem Cell* 2014; 15: 257-258 [PMID: 25192457 DOI: 10.1016/j.stem.2014.08.004]
- 40 周阳, 陈嘉勇. 肝干细胞的研究进展. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 64-70
- 41 Oertel M, Menthen A, Chen YQ, Teisner B, Jensen CH, Shafritz DA. Purification of fetal liver stem/progenitor cells containing all the repopulation potential for normal adult rat liver. *Gastroenterology* 2008; 134: 823-832 [PMID: 18262526 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.007]
- 42 Kamiya A, Inagaki Y. Stem and progenitor cell systems in liver development and regeneration. *Hepatol Res* 2015; 45: 29-37 [PMID: 24773763 DOI: 10.1111/hepr.12349]
- 43 Fikry H, Gawad SA, Baher W. Therapeutic Potential of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells on Experimental Liver Injury Induced by *Schistosoma mansoni*: A Histological Study. *Int J Stem Cells* 2016; 9: 96-106 [PMID: 27426091 DOI: 10.15283/ijsc.2016.9.1.96]
- 44 Saidi R, Rajeshkumar R, Shariftabrizi A, Zimmerman A, Walter O. Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Promote Liver Regeneration. *J Invest Surg* 2015; 28: 303-308 [PMID: 26204360 DOI: 10.3109/08941939.2015.1006379]
- 45 张志恒, 李俊生, 施晓雷. 间充质干细胞治疗急性肝功能障碍的机制及进展. *中国肝病杂志(电子版)* 2016; 8: 9-13
- 46 张亚东, 史光军. 脂肪间充质干细胞对肝衰竭治疗作用机制的研究进展. *山东医药* 2016; 56: 102-104
- 47 Petersen BE, Bowen WC, Patrene KD, Mars WM, Sullivan AK, Murase N, Boggs SS, Greenberger JS, Goff JP. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science* 1999; 284: 1168-1170 [PMID: 10325227]
- 48 Alison MR, Poulsom R, Jeffery R, Dhillon AP, Quaglia A, Jacob J, Novelli M, Prentice G, Williamson J, Wright NA. Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells. *Nature* 2000; 406: 257 [PMID: 10917519 DOI: 10.1038/35018642]
- 49 Theise ND, Nimmakayalu M, Gardner R, Illei PB, Morgan G, Teperman L, Henegariu O, Krause DS. Liver from bone marrow in humans. *Hepatology* 2000; 32: 11-16 [PMID: 10869283 DOI: 10.1053/jhep.2000.9124]
- 50 Wagers AJ, Sherwood RI, Christensen JL, Weissman IL. Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells. *Science* 2002; 297: 2256-2259 [PMID: 12215650 DOI: 10.1126/science.1074807]
- 51 Tucker ON, Heaton N. The 'small for size' liver syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 150-155 [PMID: 15758596]
- 52 Darnis B, Mohkam K, Schmitt Z, Ledochowski S, Vial JP, Duperret S, Vogt C, Demian H, Golse N, Mezoughi S, Ducerf C, Mabrut JY. Subtotal hepatectomy in swine for studying small-for-size syndrome and portal inflow modulation: is it reliable? *HPB (Oxford)* 2015; 17: 881-888 [PMID: 26227804 DOI: 10.1111/hpb.12434]
- 53 Gruttadauria S, Pagano D, Luca A, Gridelli B. Small-for-size syndrome in adult-to-adult living-related liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5011-5015 [PMID: 20976835]
- 54 Yagi S, Uemoto S. Small-for-size syndrome in living donor liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012; 11: 570-576 [PMID: 23232627]
- 55 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]
- 56 Tranchart H, Koffi GM, Gaillard M, Lainas P, Poüs C, Gonin P, Nguyen TH, Dubart-Kupperschmitt A, Dagher I. Liver regeneration

- following repeated reversible portal vein embolization in an experimental model. *Br J Surg* 2016; 103: 1209-1219 [PMID: 27256140 DOI: 10.1002/bjs.10153]
- 57 Fellous TG, Islam S, Tadrous PJ, Elia G, Kocher HM, Bhattacharya S, Mears L, Turnbull DM, Taylor RW, Greaves LC, Chinnery PF, Taylor G, McDonald SA, Wright NA, Alison MR. Locating the stem cell niche and tracing hepatocyte lineages in human liver. *Hepatology* 2009; 49: 1655-1663 [PMID: 19309719 DOI: 10.1002/hep.22791]
- 58 李翠翠, 叶敬发. 血流动力学改变与肝脏重塑. *武汉大学学报(医学版)* 2016; 37: 651-654, 658
- 59 马心逸, 喻智勇, 马铎, 刘巧云, 邓奕, 高则海, 支春平, 蔡强. 大鼠部分肝切除术后门静脉压力变化可激活黏着斑激酶促进肝再生. *中华肝胆外科杂志* 2015; 21: 840-843
- 60 杨璐璐, 马琳, 王红, 陈克罪, 卢强, 凌文武, 罗燕. 大鼠70%肝切除后门静脉血流动力学变化及其与肝再生关系初探. *四川大学学报(医学版)* 2016; 47: 326-330

□ 同行评价
本文从肝再生中的分子调控、肝脏干细胞与非肝源性细胞的作用、血流动力学的影响等角度较全面地介绍了肝再生研究现状, 有一定的可读性。

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文。以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。(2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。(3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。(4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$; 第 3 套为^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P < 0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴。(5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

