

剪切力对肝脏切除术后肝窦内皮细胞的作用

佟立权, 李子一

背景资料

肝切除术是治疗肝脏疾病尤其是肝脏肿瘤的主要手段之一,但是术中损伤和术后并发症一直是影响患者预后的重要因素。明确肝脏切除术后剪切力的变化在肝细胞再生和肝组织恢复过程中的作用,对提高手术疗效、改善患者预后具有重要的意义。

佟立权, 李子一, 大庆市人民医院普外科 黑龙江省大庆市 163316

佟立权, 教授, 主要从事肝脏疾病的研究。

基金项目: 黑龙江省自然科学基金资助项目, No. C201310

作者贡献分布: 佟立权负责论文立题及审校; 李子一负责查阅文献及撰写。

通讯作者: 佟立权, 教授, 163316, 黑龙江省大庆市开发区建设路241号, 大庆市人民医院普外科。tlq777666@163.com

收稿日期: 2017-02-15

修回日期: 2017-03-13

接受日期: 2017-03-20

在线出版日期: 2017-04-28

tumors. After hepatectomy, changes in hepatic hemodynamics may occur. Hepatic sinusoidal endothelial cells, a special group of endothelial cells in sinusoidal capillaries, are very sensitive to changes in blood flow. The present study summarizes the effect of shear stress generated by blood flow after hepatectomy on hepatic sinusoidal endothelial cells with regard to the regulation of hepatocyte regeneration and recovery of hepatic tissue, as well as the underlying mechanisms.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Effect of shear stress on hepatic sinusoidal endothelial cells after hepatectomy

Li-Quan Tong, Zi-Yi Li

Li-Quan Tong, Zi-Yi Li, Department of General Surgery, People's Hospital of Daqing, Daqing 163316, Heilongjiang Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Heilongjiang Province, No. C201310.

Correspondence to: Li-Quan Tong, Professor, Department of General Surgery, People's Hospital of Daqing, 241 Jianshe Road, Development District, Daqing 163316, Heilongjiang Province, China. tlq777666@163.com

Received: 2017-02-15

Revised: 2017-03-13

Accepted: 2017-03-20

Published online: 2017-04-28

Abstract

Hepatectomy is an important therapeutic means for hepatic diseases, especially hepatic

Key Words: Shear stress; Hepatectomy; Hepatic sinusoidal endothelial cells; Liver regeneration

Tong LQ, Li ZY. Effect of shear stress on hepatic sinusoidal endothelial cells after hepatectomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(12): 1050-1055 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1050.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1050>

摘要

肝切除术是肝脏疾病尤其是肝脏肿瘤的重要治疗手段,并且在肝切除术后会出现肝脏血流动力学的改变。肝窦内皮细胞是肝窦毛细血管内一类特殊的内皮细胞,对血流变化十分敏感。本文就肝脏切除术后血流产生的剪切力作用于肝窦内皮细胞,从而调节肝细胞再生和肝组织恢复的作用及机制作一综述。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 剪切力; 肝切除术; 肝窦内皮细胞; 肝再生

同行评议者

石毓君, 副研究员, 四川大学华西医院移植工程与移植免疫实验室; 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

核心提要: 肝脏切除术后肝内血流产生的剪切力作用于肝窦内皮细胞, 使其产生一系列的病理生理变化, 从而调节肝细胞的再生和肝组织的恢复。

佟立权, 李子一. 剪切力对肝脏切除术后肝窦内皮细胞的作用. 世界华人消化杂志 2017; 25(12): 1050-1055 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1050.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i12.1050>

0 引言

肝切除术是治疗肝脏疾病尤其是肝脏肿瘤的主要手段之一, 但是术中出血、感染、胆漏、腹腔镜下肝切除术导致的气体栓塞、肝脏缺血再灌注损伤等手术并发症^[1,2]一直是影响患者预后的重要因素。随着外科手术技术的不断发展、对肝脏解剖的逐渐精细化^[3], 以及肝脏手术技术的不断进步, 避免了剩余肝组织的缺血再灌注损伤^[4,5], 因此最大限度地保护了剩余肝组织, 促进术后残肝功能的恢复以及减少术后并发症。由于肝脏的特殊结构和丰富血供, 在肝切除术后会出现血流动力学改变^[6]。剩余的肝组织接收原有的入肝血流量, 并且肝窦血管床面积减少, 因此在肝切除术后会使肝脏血流增加, 门静脉和肝窦腔内压力升高。肝窦内皮细胞是在肝窦毛细血管壁上的一种特殊的内皮细胞, 肝窦内皮细胞在调节肝脏微循环、吸收营养物质、清除有毒物质、介导肝细胞的损伤和恢复等过程中发挥重要作用。肝切除术后, 门脉压力增高形成的高剪切力作用于肝窦内皮细胞, 使其发生一系列的病理生理变化, 影响肝组织的恢复和肝细胞再生。本文详尽介绍剪切力在肝脏切除术后对肝窦内皮细胞的作用及其作用机制。

1 肝窦内皮细胞与肝脏微循环之间的关系

1.1 肝窦内皮细胞的生理功能 肝血窦是肝脏内一类特殊的毛细血管网, 接收门静脉和肝动脉的血液并将其输送到肝小叶中央静脉, 是血液与肝细胞进行物质交换的主要场所。肝窦内皮细胞无论在形态和功能上都是一类特殊的内皮细胞, 肝窦内皮细胞数量约占所有肝细胞总数的15%-20%, 但是体积仅占肝体积的3%^[7]。肝窦内皮细胞主要的生理功能为: (1)屏障功能; (2)吸收及分泌功能; (3)保持肝星状细胞的

静止状态; (4)介导肝脏损伤的自我恢复^[8]。

1.2 肝窦内皮细胞的屏障功能 肝窦内皮细胞在电镜下呈筛孔状, 胞质不连续, 具有窗孔结构, 并且没有隔膜^[9,10]。肝窦内皮细胞组成了肝脏实质细胞与血液之间的半渗透屏障。其中窗孔是肝窦内皮细胞特有的标志, 可以调节血液和肝实质细胞的物质转运。肝窦内皮细胞的窗孔直径在50-200 nm之间^[11], 可以使乳糜微粒、脂蛋白、激素、生长因子和蛋白酶等自由通过。窗孔可以调节肝窦内皮细胞的渗透性, 有助于肝窦内皮细胞从血液中摄取营养物质和排出细胞代谢产物。同时肝窦内皮细胞具有吞噬作用, 是血液循环中胶体、白蛋白、乙酰化低密度脂蛋白、抗原以及可溶性大分子物质的有效清除剂^[12,13]。

1.3 肝窦内皮细胞的分泌功能 肝窦内皮细胞参与肝脏的代谢、免疫以及生长因子和细胞因子的分泌和调节, 在肝脏的各种病理生理过程中扮演着重要的角色^[14]。肝窦内皮细胞可以分泌血管内皮细胞生长因子、胰岛素样生长因子-1、血小板衍生生长因子等促进血管生成; 分泌内皮素-1(endothelin-1, ET-1)、NO等调节微循环血流; 同时也可以分泌IV型胶原、基底膜多糖等参与基底膜的形成^[15]。

1.4 肝窦内皮细胞与肝星状细胞 肝星状细胞的激活可以分泌大量的细胞外基质(extracellular matrix, ECM), ECM在肝内沉积是导致肝脏纤维化的主要原因之一^[16]。正常分化的肝窦内皮细胞可以预防肝星状细胞的活化, 并且可以使活化的肝星状细胞回到静止状态, 以阻止肝脏纤维化的进程。但是有学者认为^[17], 当肝脏出现肝窦毛细血管化时, 肝窦内皮细胞会失去这一功能并且可能促进肝星状细胞的活化。因此肝窦内皮细胞与肝星状细胞之间的关系有待进一步研究。

1.5 肝窦内皮细胞与肝脏损伤 肝窦内皮细胞具有使肝窦毛细血管化、血管再生、调节血管收缩和舒张等功能^[18]。肝窦内皮细胞的损伤会导致肝窦内纤维蛋白原沉积和红细胞淤滞, 破坏正常的肝组织结构, 导致小叶中心坏死^[19]。肝窦内皮细胞损伤后同样会导致内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的活性降低和NO的合成减少, 使肝窦血管收缩, 同时氧自由基的形成、白细胞流速降低引起的白细胞淤滞和血小板聚集等因素会导致肝脏微

■ 研究前沿

肝脏切除术后伴随着肝内血流动力学的改变, 血流产生的剪切力对肝窦内皮细胞的作用亟待深入探讨。

■ 相关报道

张燕等使用旋转锥形圆盘剪切力系统对内皮细胞分别加载不同梯度的剪切力, 研究流体剪切力对内皮细胞的microRNAs表达的影响, 对深入了解剪切力诱导血管内皮依赖性舒缩功能改变, 阐明动脉粥样硬化发生发展机制具有重要意义。

■ 创新盘点

本文系统阐述了在肝脏切除术后肝内血流动力学的变化, 以及血流产生的剪切力对肝窦内皮细胞的作用及机制。

循环障碍和炎性细胞渗入肝实质^[20-22], 造成肝组织的损伤。

2 剪切力对内皮细胞的作用及作用机制

2.1 剪切力概述 剪切力是指血流作用于血管内皮细胞的黏性阻力, 与血流速度和血流量有关, 与血管壁的半径负相关。血流作用于内皮细胞的剪切力会产生一系列复杂的细胞内反应, 如影响内皮祖细胞分化、调控内皮细胞增殖和凋亡、影响细胞内活性氧含量、调节白细胞与内皮细胞的黏连、调节基因表达和分泌生物分子等^[23-27]。

2.2 剪切力对内皮细胞的作用 剪切力可以调节内皮细胞的基因表达, 与血管重建和血管疾病等过程密切相关^[28]。剪切力作用于内皮细胞表面的G蛋白可以触发内皮细胞内一系列磷酸化的过程, 调控内皮细胞内信号转导通路, 进而调节内皮细胞内生长因子、黏附因子、血管活性物质、凝血因子和趋化因子等基因的表达^[29,30]。剪切力可以影响幼稚细胞的分化, 也可使内皮祖细胞、胚胎干细胞的动脉内皮标志物EphrinB2的表达增加, 提示剪切力具有调节内皮细胞动静脉分化的能力^[31]。有学者认为^[24], 剪切力可以抑制肿瘤坏死因子引起的内皮细胞凋亡, 也可以增加Caspase-3、7的活性和死亡相关蛋白激酶(death-associated protein kinase, DAPK)的表达来促进内皮细胞的凋亡。提示剪切力与内皮细胞的凋亡密切相关。

2.3 剪切力调控内皮细胞的分子机制及通路 剪切力调控内皮细胞功能的分子机制十分复杂, 目前尚不完全清楚。内皮细胞表面的许多结构, 如酪氨酸激酶受体、离子通道、小窝蛋白等, 具有感知剪切力信号的能力, 可将细胞外机械性刺激信号通过细胞骨架成分或桥接蛋白等传入到细胞内, 激活一系列激酶信号级联反应^[32,33]。

内皮细胞传导剪切力的信号通路主要包括: (1)蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)信号通路。PKC属于肌醇磷脂依赖性丝/苏氨酸激酶家族, 由受体、G蛋白和效应物组成。剪切力可以通过PKC磷酸化, 使内皮细胞形态发生改变, 还可以介导内皮细胞与单核细胞之间的黏附以及调节内皮细胞表面单核细胞趋化蛋白的表达^[34]; (2)MAPK通路。MAPK通路属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 在细胞凋亡、增殖、分

化过程中起重要作用。低剪切力通过MAPK通路使活性氧增多, 同时降低超氧化物歧化酶的活性, 引起血管氧化损伤, 并且可以抑制eNOS的活性, 减少NO的释放^[35]; (3)PI3K/Akt通路。剪切力可通过调节内皮细胞内的PI3K/Akt通路调节微循环血流。剪切力激活Akt途径促进eNOS的表达和NO的生成增多, 而低剪切力则通过Akt信号通路导致内皮细胞凋亡^[36]; (4)核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)通路。NF-κB参与调控细胞内免疫和炎症反应的基因表达, 剪切力可以使NF-κB激活进入到细胞核内, 结合于靶基因的启动子或增强子上, 诱导靶基因mRNA的合成^[37]。在内皮细胞接受剪切力刺激后, 通过以上通路把机械信号转化为化学信号, 从而引起细胞内发生一系列反应。

2.4 剪切力与微循环 剪切力可以促进内皮细胞内eNOS的活性增加, 使血管舒张物质NO的生成增多^[38], 同时剪切力可以降低血管收缩物质如ET-1的生成。因此剪切力在调节组织微循环的过程中具有重要作用。但是过多的剪切力会损伤内皮细胞, 引起组织微循环障碍。

3 剪切力在肝切除术中的作用

3.1 剪切力对肝窦内皮细胞的作用 在肝组织中, 肝窦内皮细胞因为其独特的解剖结构, 使其一直暴露在血流产生的剪切力下, 并且剪切力改变对肝窦内皮细胞的影响要早于体液因子, 在数分钟内就会表现出来^[39]。剪切力增加可以使肝窦内皮细胞内eNOS的表达上升, eNOS可以促进内皮细胞释放NO, 局部增高的NO能使小血管扩张, 增加肝脏微循环灌注, 增加肝组织的氧供, 促进肝细胞的再生。也可以在急性肝损伤时降低肝脏的酶活性, 抑制肝细胞的有氧代谢以及血小板聚集, 与超氧化物结合, 减轻氧自由基对肝细胞的损伤。有学者在给予肝窦内皮细胞层流剪切力(10 dynes/cm²/15 min)处理后, 血管内皮生长因子受体1(vascular endothelial growth factor receptor-1, VEGF-R1)、VEGF-R2和神经毡蛋白-1的表达明显上升^[40]。提示剪切力可以促进肝窦血管再生。

3.2 剪切力与肝细胞的再生 血流动力学改变是在肝脏切除术后出现的明显的变化, 并且会持续数天, 直到肝细胞团恢复。肝切除术后剩余的肝组织接收原有的入肝血流量, 肝窦血管床面积减少, 因此肝切除术后会立即出现有别于

肝硬化的门脉高压. 因此肝细胞、肝窦内皮细胞和Kupffer细胞等都暴露与过多的血流剪切力下.

肝切除术后立即升高的剪切力可以促进肝细胞内ATP的释放^[41]. 有学者在对猪肝切除术后有关基因表达的分析中发现, 调节肝细胞再生的基因表达与切除的肝体积的大小和升高的门静脉压力有关^[42]. 增加的剪切力会使肝窦内皮细胞的eNOS的活性增加和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)表达上调, 促进NO释放^[39]. NO可以使血管扩张, 降低升高的门静脉压力, 改善剩余肝组织的功能^[43], 同时也可以使肝细胞对肝细胞生长因子的敏感性增加^[44]. 在肝脏切除术后, 剪切力可以促进肝窦内皮细胞内在核周和胞质中分布的VEGFR-1和神经毡蛋白-1向细胞质膜迁移, 与黏附分子共同组成复合体; 同时可以促进肝窦内皮细胞中的c-fos、c-myc、c-jun、TGF- β 、EGF和NOS等mRNA的表达; 同时也可以增加Kupffer细胞和肝星状细胞中IL-6和HGF的表达, 这些机制相互作用, 共同促进肝细胞的再生^[40,45,46]. 但是有学者研究^[47]发现, 通过主动脉-门脉分流术增加肝窦内血流, 发现在只增加肝窦血流的情况下, 无论在短期或长期的情况下, 并没有出现与肝切除后剩余肝脏相同的基因表达以及宏观和微观的影响, 认为增加肝窦血流对肝脏再生可能不是一种足够的刺激.

3.3 剪切力对肝组织的损伤 虽然在肝脏手术后门脉高压产生的剪切力可以促进肝细胞的再生, 但是如果肝脏切除范围过大, 那么过多的剪切力会损伤肝窦内皮细胞, 引起出血性坏死, 导致剩余肝组织非常严重的损伤^[44,48]. 有研究^[49]表明, 90%以上的肝切除术后门脉压力升高过大, 对肝脏再生起到负面作用. 同样有学者认为^[50], 在肝脏切除或肝移植过程中, 适当的剪切力可以促进肝功能的恢复和肝细胞的再生, 但是过少和过多的剪切力都会破坏肝组织的正常结构, 对手术后的肝组织造成损伤. 由此可知, 适当的剪切力可以促进肝细胞的再生和保护肝组织, 但是过多的剪切力则会对肝组织造成损伤.

4 结论

剪切力因具有影响内皮祖细胞分化、调控内

皮细胞增殖和凋亡、影响细胞内活性氧含量、调节白细胞与内皮细胞的黏连、调节组织微循环等作用, 在动脉粥样硬化等疾病中被研究较为广泛. 肝脏具有独特解剖结构和丰富的血供, 因此在肝脏疾病和手术过程中都伴随着血流动力学的变化. 在肝切除术后, 适当的剪切力可以促进肝细胞再生和肝组织的恢复, 但是过多的剪切力则会对肝组织造成损伤. 剪切力同样被报道于肝脏的其他疾病中. 在肝移植后的小肝综合征中, 产生的持续性的门脉高压会产生血管收缩物质如ET-1等, 使肝窦血管收缩, 并且损伤肝窦内皮细胞, 应用生长抑素减轻门脉压力以及剪切力, 会促进肝功能恢复^[51]. 同样有学者^[52,53]研究表明, 在门脉高压症中, 低剪切力可以促进肝窦内皮细胞产生NO及促进外周血管内皮产生血管舒张因子, 促进血管重建和减轻肝组织的损伤. 因此, 进一步研究剪切力在肝脏疾病中的作用及其作用机制, 对临床上提高患者的疗效, 改善患者的预后具有非常重要的意义. 肝脏血流动力学发生变化后肝窦内皮细胞对剪切力的改变最为敏感, 但是目前有关剪切力作用于肝窦内皮细胞的分子机制不是十分清楚, 在今后的研究中可以此为出发点, 进行深入探讨.

5 参考文献

- 1 关晓岗, 折占飞, 王怀明, 王亮. 腹腔镜肝脏切除术的临床研究进展. 中华普通外科手术学杂志(电子版) 2016; 10: 444-446
- 2 许戈良, 英卫东. 肝切除术中肝脏功能的影响因素及其评估. 世界华人消化杂志 2010; 18: 3721-3723
- 3 Hori T, Uemoto S, Chen F, Ann-Baine MT, Gardner LB, Hata T, Kuribayashi K, Kato T, Saito K, Wang L, Torii M, Endo K, Jobara K, Sulistiono B, Nguyen JH. Effect of cold ischemia/reperfusion injury and/or shear stress with portal hypertension on the expression of matrix metalloproteinase-9. *Ann Gastroenterol* 2012; 25: 345-351 [PMID: 24714252]
- 4 陈士德, 李向国, 余再斌, 汪晓峰. 无血流阻断全腹腔镜下解剖性肝切除的临床应用体会. 中华腔镜外科杂志(电子版) 2016; 9: 297-300
- 5 李振华, 侯元凯, 张东. 精准肝切除治疗原发性肝癌临床疗效的系统评价. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1664-1669
- 6 董晓灵, 陈平, 朱瑾, 熊燕. 大鼠肝部分切除术后肝窦内皮细胞对肝细胞增生的影响. 世界华人消化杂志 2004; 12: 1861-1864
- 7 Overton TL, Phillips JL, Moore BJ, Campbell-Furtick MB, Gandhi RR, Shafi S. The Hispanic paradox: does it exist in the injured? *Am J Surg* 2015; 210: 827-832 [PMID: 26321296 DOI: 10.1016/j.pharep.2015.04.010]
- 8 劳远翔, 贺福初, 姜颖. 肝窦内皮细胞生理功能及病

应用要点

明确剪切力在肝脏切除术中的作用, 对临床上提高手术疗效、改善患者预后具有潜在的应用前景.

■名词解释

剪切力: 指血流作用于血管壁单位面积的力, 与血流量正相关, 而与血管直径负相关。由于血液具有黏性, 因此血液流动对血管内壁的剪切力的方向平行于血管长轴, 与血流方向相反。由于剪切力主要来源于血液的黏滞性, 故也有人称为黏滞应力。

- 理过程的分子机制. 中国生物化学与分子生物学报 2012; 28: 609-616
- 9 Addo L, Tanaka H, Yamamoto M, Toki Y, Ito S, Ikuta K, Sasaki K, Ohtake T, Torimoto Y, Fujiya M, Kohgo Y. Hepatic nerve growth factor induced by iron overload triggers defenestration in liver sinusoidal endothelial cells. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852: 175-183 [PMID: 25460199 DOI: 10.1016/j.bbdis.2014.11.014]
- 10 Shetty S, Weston CJ, Adams DH, Lalor PF. A flow adhesion assay to study leucocyte recruitment to human hepatic sinusoidal endothelium under conditions of shear stress. *J Vis Exp* 2014 Mar 21. [PMID: 24686418 DOI: 10.3791/51330]
- 11 黎贵玉, 王玉珏, 赵铁建, 彭岳. 基于肝窦内皮细胞信号传导的肝纤维化研究概况. 世界华人消化杂志 2016; 24: 3933-3939
- 12 Meyer J, Gonelle-Gispert C, Morel P, Bühler L. Methods for Isolation and Purification of Murine Liver Sinusoidal Endothelial Cells: A Systematic Review. *PLoS One* 2016; 11: e0151945 [PMID: 26992171 DOI: 10.1371/journal.pone.0151945]
- 13 DeLeve LD. Liver sinusoidal endothelial cells and liver regeneration. *J Clin Invest* 2013; 123: 1861-1866 [PMID: 23635783 DOI: 10.1172/JCI66025]
- 14 彭岳, 李树民, 黎桂玉, 马静, 赵铁建. 肝窦内皮细胞分离、培养与鉴定的研究概况. 世界华人消化杂志 2015; 23: 728-734
- 15 李树民, 黎桂玉, 彭岳, 赵铁建. 肝窦内皮细胞对肝纤维化影响及其调控机制的研究进展. 重庆医科大学学报 2016; 41: 624-627
- 16 Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371: 838-851 [PMID: 18328931 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60383-9]
- 17 DeLeve LD. Liver sinusoidal endothelial cells in hepatic fibrosis. *Hepatology* 2015; 61: 1740-1746 [PMID: 25131509 DOI: 10.1002/hep.27376]
- 18 Poisson J, Lemoine S, Boulanger C, Durand F, Moreau R, Valla D, Rautou PE. Liver sinusoidal endothelial cells: Physiology and role in liver diseases. *J Hepatol* 2017; 66: 212-227 [PMID: 27423426 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.07.009]
- 19 Miyashita T, Nakanuma S, Ahmed AK, Makino I, Hayashi H, Oyama K, Nakagawara H, Tajima H, Takamura H, Ninomiya I, Fushida S, Harmon JW, Ohta T. Ischemia reperfusion-facilitated sinusoidal endothelial cell injury in liver transplantation and the resulting impact of extravasated platelet aggregation. *Eur Surg J* 2016; 48: 92-98 [PMID: 27110233 DOI: 10.1007/s10353-015-0363-3]
- 20 Peralta C, Jiménez-Castro MB, Gracia-Sancho J. Hepatic ischemia and reperfusion injury: effects on the liver sinusoidal milieu. *J Hepatol* 2013; 59: 1094-1106 [PMID: 23811302 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.06.017]
- 21 Serracino-Inglott F, Habib NA, Mathie RT. Hepatic ischemia-reperfusion injury. *Am J Surg* 2001; 181: 160-166 [PMID: 11425059 DOI: 10.1016/S0002-9610(00)00573-0]
- 22 Selzner N, Liu H, Boehnert MU, Adeyi OA, Shalev I, Bartczak AM, Xue-Zhong M, Manuel J, Rotstein OD, McGilvray ID, Grant DR, Phillips MJ, Levy GA, Selzner M. FGL2/fibroleukin mediates hepatic reperfusion injury by induction of sinusoidal endothelial cell and hepatocyte apoptosis in mice. *J Hepatol* 2012; 56: 153-159 [PMID: 21756857 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.05.033]
- 23 Van Steenkiste C, Trachet B, Casteleyn C, van Loo D, Van Hoorebeke L, Segers P, Geerts A, Van Vlierberghe H, Colle I. Vascular corrosion casting: analyzing wall shear stress in the portal vein and vascular abnormalities in portal hypertensive and cirrhotic rodents. *Lab Invest* 2010; 90: 1558-1572 [PMID: 20714322 DOI: 10.1038/labinvest.2010.138]
- 24 Rennie K, Ji JY. Effect of shear stress and substrate on endothelial DAPK expression, caspase activity, and apoptosis. *BMC Res Notes* 2013; 6: 10 [PMID: 23305096 DOI: 10.1186/1756-0500-6-10]
- 25 Wang X, Fang X, Zhou J, Chen Z, Zhao B, Xiao L, Liu A, Li YS, Shyy JY, Guan Y, Chien S, Wang N. Shear stress activation of nuclear receptor PXR in endothelial detoxification. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 13174-13179 [PMID: 23878263 DOI: 10.1073/pnas.1312065110]
- 26 Ueda A, Koga M, Ikeda M, Kudo S, Tanishita K. Effect of shear stress on microvessel network formation of endothelial cells with in vitro three-dimensional model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H994-1002 [PMID: 15130887 DOI: 10.1152/aipheart.00400.2003]
- 27 Masumura T, Yamamoto K, Shimizu N, Obi S, Ando J. Shear stress increases expression of the arterial endothelial marker ephrinB2 in murine ES cells via the VEGF-Notch signaling pathways. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 2125-2131 [PMID: 19797707 DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.193185]
- 28 Shi ZD, Abraham G, Tarbell JM. Shear stress modulation of smooth muscle cell marker genes in 2-D and 3-D depends on mechanotransduction by heparan sulfate proteoglycans and ERK1/2. *PLoS One* 2010; 5: e12196 [PMID: 20808940 DOI: 10.1371/journal.pone.0012196]
- 29 张莹莹, 曾焱, 刘静霞, 闫志平, 刘肖珩. 流体剪切力调节血管内皮细胞自噬的研究进展. 生物医学工程研究 2016; 35: 60-64
- 30 Piva A, Zampieri F, Di Pascoli M, Gatta A, Sacerdoti D, Bolognesi M. Mesenteric arteries responsiveness to acute variations of wall shear stress is impaired in rats with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 1003-1013 [PMID: 22774919 DOI: 10.3109/00365521.2012.703231]
- 31 曹雪飞, 董国, 杨树森. 剪切力对血管内皮功能影响及机制研究进展. 中华实用诊断与治疗杂志 2016; 30: 956-958
- 32 Zaragoza C, Márquez S, Saura M. Endothelial mechanosensors of shear stress as regulators of atherogenesis. *Curr Opin Lipidol* 2012; 23: 446-452 [PMID: 22964993 DOI: 10.1097/MOL.0b013e328357e837]
- 33 Chen LJ, Wei SY, Chiu JJ. Mechanical regulation of epigenetics in vascular biology and pathobiology. *J Cell Mol Med* 2013; 17: 437-448 [PMID: 23551392 DOI: 10.1111/jcmm.12031]
- 34 陈金贺, 安毅, 李丹. 支架术后血流剪切力在内皮细胞信号转导的研究进展. 医学综述 2016; 22: 1924-1927
- 35 王志梅, 张俊霞, 李冰, 毛文星, 陈绍良. MAPK信号

- 通路介导低剪切力诱导的人脐静脉内皮细胞氧化应激性损伤. 南方医科大学学报 2014; 34: 603-608
- 36 张俊霞, 王志梅, 左广峰, 李冰, 张俊杰, 田乃亮, 陈绍良. 低剪切力通过激活Akt信号和增加活性氧簇诱导人血管内皮细胞凋亡. 南方医科大学学报 2013; 33: 313-317
 - 37 陈满军, 洪文娟, 洪志鹏. 血液剪切力诱导的血管内皮细胞形态学变化和信号通路. 山东医药 2014; 54: 99-102
 - 38 Balligand JL, Feron O, Dessy C. eNOS activation by physical forces: from short-term regulation of contraction to chronic remodeling of cardiovascular tissues. *Physiol Rev* 2009; 89: 481-534 [PMID: 19342613 DOI: 10.1152/physrev.00042.2007]
 - 39 Abshagen K, Eipel C, Vollmar B. A critical appraisal of the hemodynamic signal driving liver regeneration. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397: 579-590 [PMID: 22311102 DOI: 10.1007/s00423-012-0913-0]
 - 40 Braet F, Shleper M, Paizi M, Brodsky S, Kopeiko N, Resnick N, Spira G. Liver sinusoidal endothelial cell modulation upon resection and shear stress in vitro. *Comp Hepatol* 2004; 3: 7 [PMID: 15341660 DOI: 10.1186/1476-5926-3-7]
 - 41 Gonzales E, Julien B, Serrière-Lanneau V, Nicou A, Doignon I, Lagoudakis L, Garcin I, Azoulay D, Duclos-Vallée JC, Castaing D, Samuel D, Hernandez-Garcia A, Awad SS, Combettes L, Thevananther S, Tordjmann T. ATP release after partial hepatectomy regulates liver regeneration in the rat. *J Hepatol* 2010; 52: 54-62 [PMID: 19914731 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.10.005]
 - 42 Mortensen KE, Conley LN, Hedegaard J, Kalstad T, Sorensen P, Bendixen C, Revhaug A. Regenerative response in the pig liver remnant varies with the degree of resection and rise in portal pressure. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G819-G830 [PMID: 18187521 DOI: 10.1152/aipgi.00179.2007]
 - 43 Cantré D, Schuett H, Hildebrandt A, Dold S, Menger MD, Vollmar B, Eipel C. Nitric oxide reduces organ injury and enhances regeneration of reduced-size livers by increasing hepatic arterial flow. *Br J Surg* 2008; 95: 785-792 [PMID: 18412296 DOI: 10.1002/bjs.6139]
 - 44 Golse N, Bucur PO, Adam R, Castaing D, Sa Cunha A, Vibert E. New paradigms in post-hepatectomy liver failure. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 593-605 [PMID: 23161285 DOI: 10.1007/s11605-012-2048-6]
 - 45 Schoen JM, Wang HH, Minuk GY, Lauth WW. Shear stress-induced nitric oxide release triggers the liver regeneration cascade. *Nitric Oxide* 2001; 5: 453-464 [PMID: 11587560 DOI: 10.1006/niox.2001.0373]
 - 46 Oyama T, Sadamori H, Matsukawa H, Murata H, Umeda Y, Watanabe Y, Ozaki M, Iwagaki H, Tanaka N, Yagi T. Small liver graft regenerates through immediate increase of HGF and IL-6--possible involvement of sinusoidal tensile/shear stress in small liver graft. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 2078-2083 [PMID: 18251163]
 - 47 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]
 - 48 Hori T, Uemoto S, Hata T, Gardner LB, Chen F, Baine AM, Nguyen JH. Matrix metalloproteinase-9 after the cold ischemia/reperfusion injury and/or shear stress with portal hypertension: an overview. *Surg Today* 2014; 44: 201-203 [PMID: 23525637 DOI: 10.1007/s00595-013-0554-0]
 - 49 Eipel C, Abshagen K, Ritter J, Cantré D, Menger MD, Vollmar B. Splenectomy improves survival by increasing arterial blood supply in a rat model of reduced-size liver. *Transpl Int* 2010; 23: 998-1007 [PMID: 20302595 DOI: 10.1111/j.1432-2277.2010.01079.x]
 - 50 Torii T, Miyazawa M, Koyama I. Effect of continuous application of shear stress on liver tissue: continuous application of appropriate shear stress has advantage in protection of liver tissue. *Transplant Proc* 2005; 37: 4575-4578 [PMID: 16387174 DOI: 10.1016/j.transproceed.2005.10.118]
 - 51 Xu X, Man K, Zheng SS, Liang TB, Lee TK, Ng KT, Fan ST, Lo CM. Attenuation of acute phase shear stress by somatostatin improves small-for-size liver graft survival. *Liver Transpl* 2006; 12: 621-627 [PMID: 16555322 DOI: 10.1002/lt.20630]
 - 52 Yamanaka K, Hatano E, Narita M, Kitamura K, Yanagida A, Asechi H, Nagata H, Taura K, Nitta T, Uemoto S. Olprinone attenuates excessive shear stress through up-regulation of endothelial nitric oxide synthase in a rat excessive hepatectomy model. *Liver Transpl* 2011; 17: 60-69 [PMID: 21254346 DOI: 10.1002/lt.22189]
 - 53 Wen B, Liang J, Deng X, Chen R, Peng P. Effect of fluid shear stress on portal vein remodeling in a rat model of portal hypertension. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 545018 [PMID: 25892988 DOI: 10.1155/2015/545018]

同行评价

本文语言浅显易懂, 条理清晰, 逐层推进, 并对国内外研究进展进行了总结. 作者在结论部分提到剪切力在其他疾病中对肝窦内皮细胞的作用, 提示剪切力的研究对肝脏疾病研究的意义.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, 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

