基础研究 文章编号:0253-3626(2009)10-1366-05

极限门静脉结扎后增生肝脏组织中 NF-κB 和 IL-6 表达变化的实验研究

代雪梅[1],李可洲[2],姚豫桐[2],杨淑霞[3],张 晓[4]

(1. 成都军区总医院麻醉科;2. 成都军区总医院肝胆科;3. 成都医学院科研实验中心;4. 成都医学院实验技术教研室,成都 610083)

【摘 要】目的:探讨核转录因子(Nuclear factor-kappa B,NF-κB)和白介素-6(Interleukin 6,IL-6)在 90%极限门静脉分支结扎大鼠增生肝脏组织中的表达及其与肝再生的关系。方法:96 只 Sprague-Dawley(SD)雄性大鼠随机分成假手术对照组和门静脉结扎实验组。观察术后 0.5、1、3、5、7、14、21 和 28 d 保留侧肝脏重量变化,光学显微镜下观察保留侧肝细胞的形态变化,用免疫组化方法检测保留侧肝细胞的增殖细胞核抗原(Proliferating cell nuclear antigen,PCNA)及 NF-κB 和 IL-6 的表达,并进行统计分析。结果:①90%极限门静脉分支结扎后,结扎侧肝叶呈进行性萎缩变小,保留侧肝叶占总肝质重的比例与假手术对照组比较 1~5 d 升高,7 d 达"平台期";②PCNA 阳性细胞计数与假手术对照组比较,0.5~7 d 表达增强($P<0.05$),以后逐渐恢复正常;③保留侧肝叶 NF-κB 和 IL-6 的表达量与假手术对照组比较 0.5 ~5 d 表达增强,术后 7~28 d 差异无统计学意义($P>0.05$);保留侧肝叶 IL-6 的表达量 0.5 d 开始呈显著增加,并迅速达到高峰,随后 1~5 d 表达逐渐下降,但仍高于正常水平,术后 7~28 d 与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。④大鼠肝脏 PCNA 的表达在术后 0.5、1、14、21、28 d 组与肝内 NF-κB 表达呈正相关,在术后 1、14、21 d 组与肝内 IL-6 表达呈正相关,NF-κB 的表达在术后 1、7、21、28d 组与肝脏 IL-6 表达呈正相关。结论:NF-κB 和 IL-6 蛋白在 90%极限门静脉分支结扎后大鼠肝脏再生过程中发挥重要作用。

【关键词】肝再生;门静脉;结扎;核转录因子;白介素-6

【中国图书分类法分类号】R657.3 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-6-09

A study on expression of nuclear factory-kappa B and IL-6 after 90% portal vein ligation in rats

DAI Xue-mei, et al

(*Department of Anesthesiology, General Hospital, Chengdu Military Command*)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the expression of NF-κB and IL-6 and its relationship with liver regeneration after 90% portal branch ligation in rats. *Methods*: Ninety-six SD rats were randomly divided into Sham-PBL group and portal vein branches ligation group. The weight of both ligated and unligated lobes of liver were

作者介绍:代雪梅(1971-),女,主治医师,第三军医大学在读硕士,研究方向:肝损伤与保护。

通讯作者:张 晓,男,教授,E-mail:zhangxiao1985007@yahoo.com.cn。

成结石,以及三聚氰胺(酸)在成年鼠肾毒性损害大于新生鼠都有待进一步研究。

参 考 文 献

[1] Roy L. M. Dobson, Safa Motlagh, Mike Quijano, et al. Identification and Characterization of Toxicity of Contaminants in Pet Food Leading to an Outbreak of Renal Toxicity in Cats and Dogs[J]. Toxicological Sciences, 2008, 106(1): 251 - 262.

[2] Melnick R L, Boorman G A, Haseman J K, et al. Urolithiasis and bladder carcinogenicity of melamine in rodents[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1984, 72 (2): 292-303.

[3] Mast R W, Jeffcoat A R, Sadler B M, et al. Metabolism, disposition and excretion of [14C] melamine in male Fischer 344 rats [J]. Food Chem Toxicol, 1983, 21 (6): s807- 810.

[4] Lam C W, Lan L, Che X, Tam S, et al. Diagnosis and spectrum of melamine-related renal disease: Plausible mechanism of stone formation in humans[J]. Clin Chim Acta, 2009, 402(1-2): 150-155.

[5] Hammond B G, Barbee S J, Inoue T, et al. A review of toxicology studies on cyanurate and its chlorinated derivatives [J]. Environ Health Perspect, 1986, 69(10): 287-292.

[6] Brown C A, Jeong K S, Poppenga R H, et al. Outbreaks of renal failure associated with melamine and cyanuric acid in dogs and cats in 2004 and 2007[J]. J Vet Diagn sInvest., 2007, 19(5): 525-531.

[7] SAleksandrian A V. Toxicity and sanitay standardization of melamine cyanurate (experimental data) [J]. Gig Tr Prof Zabol, 1986, 1(1): 44-45.

(责任编辑:关蕴良)

measured at POD 0.5, 1, 3, 5, 7, 14, 21 and 28. The morphological changes of the non-ligated liver lobes were observed by microscope. The expression of PCNA, NF-κB and IL-6 of the non-ligated liver lobes were studied with immunohistochemistry. The results were analyzed by medical statistics methods. *Results*: ①Hepatic lobe at the ligated side diminished progressively after 90% portal branch ligation. The ratio of non-ligated lobes weight to the whole liver increased at POD1-5 period, and got "the plateau stage" at POD7; ②PCNA index were increased at POD 0.5-7 ($P<0.05$), then gradually return to normal lately; ③The expression of NF-κB and IL-6 of the non-ligated liver lobes were increased at POD0.5-5, then gradually return to normal in POD7-28; ④The PCNA and NF-κB in liver had a positive correlation at POD0.5, 1, 14, 21, 28. The expressions of PCNA and IL-6 had a positive correlation at POD1, 14, 21. The expressions of NF-κB and IL-6 had a positive correlation at POD1, 7, 21, 28. *Conclusion*: The expression of NF-κB and IL-6 may has played a pivotal role in liver regeneration after 90% portal branch ligation in rats.

【Key words】Liver regeneration; Portal; Ligation; NF-κB; IL-6

核转录因子(Nuclear factor-kappa B, NF-κB)是多种信号转导途径的汇聚点,其诱导产生的白介素-6(Interleukin, IL-6)在各种各样的基因调节的炎症、增殖反应中起关键作用[1]。近年来国内外有关学者已对 NF-κB 和 IL-6 在大鼠 PH 模型中作为启动肝再生的细胞因子做了大量研究[2]。本试验以大鼠 90%极限门静脉分支结扎(Portal branch ligation, PBL)模型为基础,动态观察术后不同时间点(0.5、1、3、5、7、14、21 d 和 28 d)肝脏组织中 NF-κB 和 IL-6 的表达和肝脏形态变化,探讨 NF-κB 和 IL-6 在 90%极限门静脉分支结扎大鼠中的表达变化及其与肝再生的关系。

1 材料和方法

1.1 动物分组及模型的制备

健康雄性 Sprague-Dawley(SD)大鼠 96 只,体质量(220±20) g,由四川大学华西医学实验动物中心提供。动物在控制温度、湿度及 12 h 照明与 12 h 黑暗交替的环境中喂养,并允许随时自由食用固定标准饲料饮食和清水。实验大鼠随机分为 2 组:①假手术对照组(Sham-PBL group):48 只。②90%极限门静脉分支结扎组(PBL group):48 只。每个实验组又随机分为 8 个亚组,每组 6 只,分别为 0.5 d 组、1 d 组、3 d 组、5 d 组、7 d 组、14 d 组、21 d 组和 28 d 组。采用 1.5%戊巴比妥钠 40 mg/kg 体重,腹腔注射麻醉。参照文献[3]方法,由正中纵切口入腹腔,在手术显微镜下仔细分离出供应肝右叶及尾叶的门静脉右支和供应左外叶及中叶的门静脉支,分别用 4-0 丝线结扎。只留下一细小的通向二乳突叶的门静脉支未结扎,肝动脉及胆管保持完整。被结扎侧肝脏约占全肝重量的 90%。假手术组仅游离出门静脉分支,不结扎即关腹。所有手术均为清洁手术,均在上午 8:00~12:00 完成。术后分别定时观察两组动物的生存情况。

1.2 主要试剂

兔抗大鼠 NF-kappa B p65 多克隆抗体购自美国 Santa Cruz 公司,兔抗大鼠 IL-6 多克隆抗体、小鼠抗大鼠增殖细胞核抗原(Proliferative cell nuclear antigen, PCNA)单克隆抗体购自武汉博士德生物工程有限公司,链霉素抗生物素蛋白-过氧化物酶(S-P)免疫组化超敏试剂盒及 DAB 显色剂购自福州迈新生物技术开发有限公司。

1.3 检测方法

1.3.1 肝脏大体结构观察 将取出的完整肝脏以滤纸吸干血液。观察肝脏的色泽和质地,用电子天平分别测量各组大鼠的总肝重和乳突叶(保留侧肝叶)重量(精确到 0.01 g),计算保留侧肝叶所占百分比。

1.3.2 光学显微镜观察 取各时相点肝保留侧肝叶的肝脏组织,用 10%甲醛固定,常规石蜡包埋切片,HE 染色观察肝脏病理结构的改变。

1.3.3 肝细胞增殖的检测 采用免疫组化 S-P 法对保留侧肝叶肝细胞增殖进行检测分析,S-P 免疫组化染色按试剂盒说明书进行。PCNA 工作浓度为 1:100,所有切片均采用微波修复抗原,一抗 4 ℃冰箱湿盒内过夜,DAB 显色。以 PBS 缓冲液代替一抗作阴性对照。PCNA 免疫组化阳性结果判定标准:以细胞核呈界限清楚的棕黄色-黄色反应为阳性。每张切片随机选择相邻 5 个高倍视野,每个视野计数 100 个肝细胞,然后计算其平均阳性率。

1.3.4 肝组织 NF-κB、IL-6 表达的检测 采用免疫组化 S-P 法对保留侧大鼠肝叶肝脏组织中 NF-κB 和 IL-6 进行检测。S-P 免疫组化染色按试剂盒说明书进行。NF-κB 工作浓度为 1:50, IL-6 工作浓度为 1:100。所有切片均采用微波修复抗原,一抗 4 ℃冰箱湿盒内过夜,DAB 显色。以 PBS 缓冲液代替一抗作阴性对照。NF-κB 以胞质和(或)胞核呈棕黄色为阳性细胞,IL-6 以细胞质出现清晰的颗粒状棕黄色物质为阳性细胞。每张切片随机选择相邻 5 个高倍视野采图后分析,采图过程中将数码相机采集显微照相系统的光源亮度、光圈大小、对比度、锐度等参数均改为手动调节且固定。用 Image-Pro Plus5.0 医学图像分析软件分别检测每张切片的 5 张图片中阳性染色部位的累积光密度值(IOD),并取平均值用来表示 NF-κB 和 IL-6 相对表达量。

1.4 统计学处理

所有实验数据用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,用 SPSS11.5 统计软件进行 t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$。相关性采用 Pearson 相关分析,$P\leq0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 90%PBL 术后大鼠存活率及肝脏重量的变化

48 只 90%PBL 实验组大鼠中 46 只存活(21 d 组和 28 d 组各死亡 1 只)，总存活率为 95.8%。结扎侧肝叶肝脏颜色变暗，逐渐开始萎缩，保留侧肝叶占总肝质重的比例随时间推移而增加，0.5 d 内增加较缓慢，而 24 h~5 d 则增加速度明显加快，5 d 以后呈缓慢增加，7 d 达“平台期”，重量比例增加进一步变缓。全肝总质量仅在术后第 1~3 d 略低于对照组，其余时间点则与对照组接近，差异无统计学意义(表 1)。

2.2 肝脏组织的病理变化

对照组大鼠肝脏显示以中央静脉为中心肝细胞呈放射状排列。PBL 组术后保留侧肝脏显示：术后 0.5 d 肝细胞轻度肿胀，汇管区、小叶间血管、胆管界限清楚；术后第 1 d 肝细胞即开始明显的增殖。有较多的分裂相存在，伴有核增大，汇管区、小叶间血管扩张充血；术后 3~5 d 肝细胞核分裂活跃，汇管区见炎细胞浸润；术后第 7~14 d 亦可见较多的分裂相，肝细胞核增大；术后第 21~28 d 可见间质少量炎细胞浸润。小胆管增生，肝索结构清楚，肝窦清楚(图 1、2、3)。

2.3 再生肝脏肝细胞增殖的检测结果

PCNA 染色核呈棕黄色。对照组大鼠的肝组织中有少量 PCNA 表达。PBL 组术后保留侧肝组织 0.5 d 开始 PCNA 的表达量呈显著增加($P<0.01$)，可见较多 PCNA 阳性细胞；至术后 5d 达高峰($P<0.01$)，可见大量 PCNA 阳性细胞；自 7~14 d 逐渐下降，但仍高于正常水平($P<0.05$)，术后 21 d 恢复至术前水平($P>0.05$)，仅见少量 PCNA 阳性细胞(图 4、5，表 2)。

2.4 肝组织 NF-κB、IL-6 蛋白表达的变化

对照组肝细胞胞质可见少量 NF-κB 表达，极少见核表达，PBL 组保留侧肝叶 0.5 d 开始 NF-κB 的表达量呈显著增加，并可见核阳性表达细胞，至术后 1 d 达高峰，核阳性表达细胞也明显增多，3 ~5 d 表达逐渐下降，但仍高于正常水平，核阳性表达细胞也逐渐减少，术后 7 ~28 d 恢复至术前水平($P>0.05$)，仅见少量肝细胞胞质表达。对照组肝细胞胞质可见少量 IL-6 表达，PBL 组保留侧肝叶 0.5 d 开始胞质中 IL-6 的表达量呈显著增加，并迅速达到高峰，随后 1~5 d 表达逐渐下降，但仍高于正常水平，术后 7~28 d 恢复至术前水平($P>0.05$)，仅见少量肝细胞胞质表达(图 6~9，表 2)。

表 1 90%门静脉分支结扎大鼠不同时间点乳突叶(保留侧肝叶)质量和总肝质量变化及所占百分比变化($\bar{x}\pm s$)

组别	90%极限门静脉分支结扎组				假手术对照组			
	n	保留侧肝叶质量(g)	总肝质量(g)	保留侧肝叶所占比例(%)	n	保留侧肝叶质量(g)	总肝质量(g)	保留侧肝叶所占比例(%)
POD 0.5	6	0.98±0.36	9.12±0.53	10.75	6	0.82±0.23	9.33±0.35	8.79
POD 1	6	1.45±0.42[b]	8.83±0.31[a]	16.42	6	0.93±0.36	9.38±0.39	9.91
POD 3	6	1.95±0.31[b]	8.81±0.36[a]	22.13	6	0.86±0.17	9.24±0.47	9.31
POD 5	6	2.47±0.95[b]	8.96±0.63	27.57	6	0.95±0.13	9.37±0.36	10.14
POD 7	6	2.54±0.74[b]	9.08±0.52	27.97	6	0.96±0.32	9.28±0.21	10.34
POD 14	6	2.73±0.64[b]	9.35±0.31	29.20	6	0.72±0.27	9.39±0.32	7.67
POD 21	5	2.83±0.38[b]	9.26±0.44	30.56	6	0.89±0.46	9.16±0.27	9.72
POD 28	5	3.12±0.51[b]	9.64±0.52	32.37	6	0.97±0.33	9.35±0.38	10.37

注：与假手术对照组比较：[a] $P<0.05$，[b] $P<0.01$

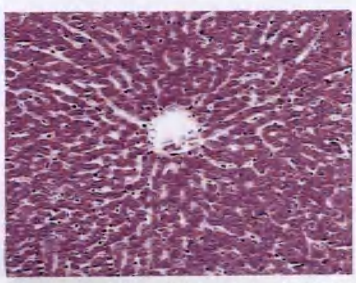


图 1 假结扎术后 1 d 组大鼠肝脏组织学形态(HE×100)

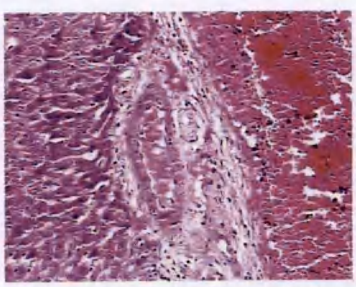


图 2 PBL 组术后 1 d 非结扎侧肝脏组织学形态(HE×100)

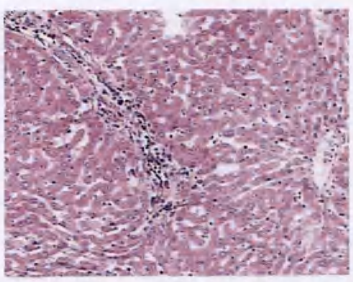


图 3 PBL 组术后 7 d 非结扎侧肝脏组织学形态(HE×100)

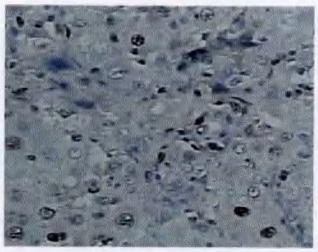


图 4 假手术对照 5 d 组肝组织 PCNA 表达(×400)

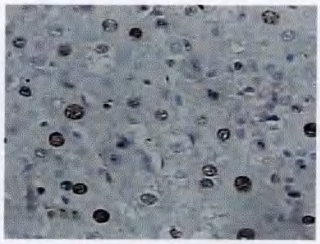


图 5 PBL 组术后 5 d 肝组织 PCNA 表达(×400)

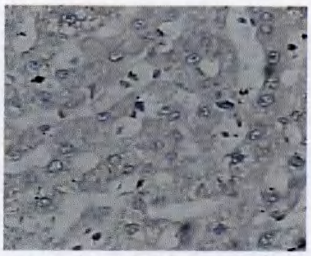


图 6 假手术对照 1 d 组肝组织 NF-κB 蛋白表达(×400)

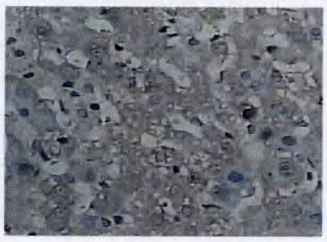


图 7 PBL 组术后 1 d 肝组织 NF-κB 蛋白表达(×400)



图 8 假手术对照 0.5 d 组肝组织 IL-6 蛋白表达(×400)

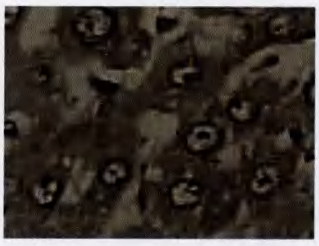


图 9 PBL 组术后 0.5 d 肝组织 IL-6 蛋白表达(×400)

表 2 大鼠 90%门静脉分支结扎不同时间点肝组织 NF-κB 和 IL-6 表达及肝细胞增殖的变化($\bar{x}\pm s$)

组别	90%极限门静脉分支结扎组				假手术对照组			
	n	NF-κB(IOD)	IL-6(IOD)	PCNA	n	NF-κB(IOD)	IL-6(IOD)	PCNA
POD 0.5	6	6 498.48±288.38[b]	1 336.47±82.82[b]	13.86±4.73[b]	6	2 695.48±138.84	589.36±63.64	7.33±2.63
POD 1	6	8 375.37±329.83[b]	1 038.53±93.16[b]	17.45±4.38[b]	6	2 503.92±169.35	573.72±42.72	9.24±4.82
POD 3	6	6 385.37±263.49[b]	889.64±72.17[b]	21.33±5.59[b]	6	2 810.33±262.62	618.61±62.62	8.13±2.37
POD 5	6	3 986.54±93.85[b]	831.73±69.63[b]	25.70±6.80[b]	6	2 405.63±183.48	576.18±71.27	6.37±3.38
POD 7	6	2 848.39±176.29[b]	653.93±77.90	20.34±4.78[b]	6	2 389.24±157.19	582.82±77.05	8.63±2.23
POD 14	6	2 378.47±377.83	587.72±73.38	9.42±3.98[a]	6	2 774.28±95.78	570.37±59.83	6.24±5.38
POD 21	5	2 696.45±247.57	592.38±47.72	7.92±3.12	6	2 481.78±183.18	604.94±55.61	8.16±1.26
POD 28	5	2 738.63±188.63	628.29±72.20	8.20±3.33	6	2 502.83±175.59	583.01±61.94	8.26±2.73

注:与假手术对照组比较:[a]$P<0.05$, [b]$P<0.01$

2.5 大鼠肝脏 PCNA、NF-κB 和 IL-6 蛋白表达相关性分析

大鼠肝脏 PCNA 的表达在术后 0.5、1、14、21、28 d 组与肝内 NF-κB 表达呈正相关，相关系数 r 分别为 0.913、0.936、0.878、0.859、0.884 ($P<0.05$)；在其他各时间点两者表达无相关性；大鼠肝脏 PCNA 的表达在术后 1、14、21 d 组与肝内 IL-6 表达呈正相关，相关系数 r 分别为 0.794、0.825、0.932($P<0.05$)，在其他各时间点两者表达无相关性。

大鼠肝脏 NF-κB 的表达在术后 1、7、21、28 d 组与肝脏 IL-6 表达呈正相关，相关系数 r 分别为 0.837、0.929、0.892、0.916($P<0.05$)；在其他各时间点两者表达无相关性。

3 讨 论

既往研究表明大鼠能很好地耐受 70%门静脉分支结扎或栓塞[4,5]。门静脉分支结扎或栓塞预处理后行二期肝切除术在肝癌临床患者的治疗上也取得了较好的疗效[6]。而本实验发现，90%极限门静脉分支结扎后，大鼠总存活率为 95%。结扎侧肝叶呈进行性萎缩变小，保留侧肝叶术后即开始增殖；全肝总质量仅在术后第 1~3 d 低于术前，5 d 后与术前相比无显著性差异。这说明 90%极限门静脉分支结扎是可行的，也为对晚期特大肝癌和广泛肝内胆管结石患者手术前预先进行预处理而避免肝衰竭的发生提供了实验依据。

PCNA 是与细胞增殖密切相关的核内酸性蛋白质，其分子量在 33~36 kD 之间，由 261 个氨基酸组成。PCNA 存在并合成于核内，静止细胞中 PCNA 含

量很少,增殖细胞和转化细胞中其含量发生明显变化,大部分 G_0~G_1 期细胞无明显的 PCNA 表达,G_1 晚期其表达度增加,S 期达到高峰,G_2~M 期下降,其含量和表达强弱的变化与 DNA 合成及 DNA 复制的活跃程度一致。因此,PCNA 是评价肝脏再生的一个重要指标。本研究结果表明,90%门静脉分支结扎后,肝组织从 0.5 d 开始 PCNA 的表达量呈显著增加($P<0.01$),可见较多 PCNA 阳性细胞;至术后 5 d 达高峰($P<0.01$),可见大量 PCNA 阳性细胞;自 7 d 至 14 d 逐渐下降,但仍高于正常($P<0.05$),术后 21 d 恢复至术前水平($P>0.05$),仅见少量 PCNA 阳性细胞。这与经典的 PH 模型所得出的结论基本相同,也说明 90%极限门静脉分支结扎术也可作为一种理想的研究肝脏再生动物模型。

NF-κB 是一种多向性、多功能的核转录因子,在细胞凋亡和增殖的多种基因的表达调控中起关键作用。在大多数细胞中,核转录因子 NF-B kappa 家族成员通常以同源二聚体或异源二聚体的形式与其抑制蛋白 I κB 直接结合形成三聚体复合物,以无活性形式存在于多种不同类型细胞的胞浆内。当细胞受到外源性信号刺激时,NF-κB 活化进入核内发挥其功能。NF- κB 是属于 Rel 蛋白家族的二聚体蛋白分子,包含着 P65(RelA),P50 /105c- Rel,P52 /100 及 Rel B 等亚单位结构,而 P65 的表达最为广泛且生物活性最强[7]。IL-6 是一种参与肝再生的急性反应蛋白,有文献表明:IL-6 主要来自肝内非实质细胞,主要是 Kupffer 细胞,其浓度在部分肝切除术后迅速增加,并于术后 24 h 达高峰[8]。IL-6 与其受体 IL-6R 结合,IL-6R 又与两个亚单位的 gp130 结合,从而激活 JAK 的酪氨酸激酶活性;激活的JAK 通过磷酸化激活 STAT3,活化的 STAT3 和其他的转录因子(如 C/EBP-β,AP-1)大大增强了某些与细胞增殖有关因子的表达,如 c-myc,c-fos,协同生长因子(如 HGF 和 EGF 等)共同促进肝细胞增殖[9]。目前对于 IL-6 是否可直接促进肝细胞有丝分裂尚未肯定,但大多数学者认为 IL-6 不能视为肝再生的直接启动因子,只能看作是一个参与肝再生早期反应的重要转录因子[7]。

本实验结果发现,在 90%极限门静脉分支结扎后 0.5 d 开始 NF-κB 的表达量呈显著增加,并可见核阳性表达细胞,至术后 1 d 达高峰,核阳性表达细胞也明显增多,3 ~5d 表达逐渐下降,但仍高于正常水平,核阳性表达细胞也逐渐减少;术后 7 d 至 28 d 恢复至术前水平($P>0.05$),仅见少量肝细胞胞质表达。而 IL-6 在 0.5 d 开始胞质中的表达量呈显著增加,并迅速达到高峰,随后 1 d 至 5 d 表达逐渐下降,但仍高于正常水平,术后 7 d 至 28 d 恢复至术前水平($P>0.05$),仅见少量肝细胞胞质表达。大鼠肝脏 PCNA 的表达在术后 0.5、1、14、21、28 d 组与肝内 NF-κB 表达呈正相关,在术后 1、14、21 d 组与肝内 IL-6 表达呈正相关,NF-κB 的表达在术后 1、7、21、28 d 组与肝脏 IL-6 表达呈正相关。由此可以推测 NF-κB、IL-6 蛋白与肝再生密切相关,肝再生的早期可能是肿瘤坏死因子-α(TNF-α)与 TNFR-1 结合后,通过 NF-κB 的信号途径激活 IL-6 的分泌最终促进了与细胞增殖有关因子的表达[10]。

总之,通过 90%极限门静脉分支结扎大鼠模型可发现:NF-κB 和 IL-6 蛋白与肝再生的启动和增殖过程密切相关。对此深入研究,对于指导肝脏外科对肝切除术后残肝的再生修复及肝移植的临床治疗具有极其重要的意义。

参 考 文 献

[1] Chen F, Castranova V, Shi X. New insights into the role of nuclear factor-kappaB in cell growth regulation[J]. Am J Pathol, 2001, 159(2): 387-397.

[2] Michalopoulos G K. Liver regeneration[J]. J Cell Physiol, 2007, 213(2): 286-300.

[3] Gaub J, Iversen J. Rat liver regeneration after 90% partial hepatectomy[J]. Hepatology, 1984, 4(5): 902-904.

[4] Furrer K, Tian Y, Pfammatter T, et al. Selective portal vein embolization and ligation trigger different regenerative responses in the rat liver[J]. Hepatology, 2008, 47(5): 1615-1623.

[5] Kucuktulu U, Alhan E, Tekelioglu Y, et al. The effects of pentoxifylline on liver regeneration after portal vein ligation in rats[J]. Liver Int, 2007, 27(2): 274-279.

[6] Hatsuno T, Kaneko T, Inoue S, et al. Changes in hepatic lobe volume in hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial and percutaneous transhepatic portal embolization[J]. Hepatogastroenterology, 2004, 51(60): 1820-1824.

[7] Chadwick C C, Chippari S, Matelan E, et al. Identification of pathway-selective estrogen receptor ligands that inhibit NF-kappaB transcriptional activity [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(7): 2543-2548.

[8] Michalopoulos G K. Liver regeneration[J]. J Cell Physiol, 2007, 213(2): 286-300.

[9] Mangnall D, Bird D, Majeed A W, et al. The molecular physiology of liver regeneration following patial hepatectomy[J]. Liver International, 2003, 23(2): 124-138.

[10] Yamada Y, Kirillova I, Peschon J J, et al. Initiation of liver growth by tumor necrosis factor: deficient liver regeneracion in mice lacking type I tumor necrosis factor recepcor[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1997, 94(4): 1441-1446.

(责任编辑:冉明会)