(2): 289—317.
[2] Riffo-Vasquez Y, Spina D. Role of cytokines and chemokines in bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation[J]. Pharmacol Ther, 2002, 94(3): 185—211.
[3] Yokomura I, Iwasaki Y, Nagata K, *et al*. Role of intercellular adhesion molecule 1 in acute lung injury induced by candidemia[J]. Exp Lung Res, 2001, 27(5): 417—431.
[4] Rizzo M, SivaSai K S, Smith M A, *et al*. Increased expression of inflammatory cytokines and adhesion molecules by alveolar macrophages of human lung allograft recipients with acute rejection: decline with resolution of rejection[J]. J Heart Lung Transplant, 2000, 19(9): 858—865.
[5] Lappas M, Permezel M, Georgiou H M, *et al*. Nuclear factor kappa B regulation of proinflammatory cytokines in human gestational tissues *in vitro*[J]. Biol Reprod, 2002, 67(2): 668—673.
[6] Dehne M G, Sablotzki A, Hoffmann A, *et al*. Alterations of acute phase reaction and cytokine production in patients following severe burn injury[J]. Burns, 2002, 28(6): 535—542.
[7] Hattar K, Fink L, Fietzner K, *et al*. Cell density regulates neutrophil IL-8 synthesis: role of IL-1 receptor antagonist and soluble TNF receptors[J]. J Immunol, 2001, 166(10): 6287—6293.
[8] Miller P R, Croce M A, Kilgo P D, *et al*. Acute respiratory distress syndrome in blunt trauma: identification of independent risk factors[J]. Am Surg, 2002, 68(10): 845—850.
[9] Beck G Ch, Yard B A, Schulte J, *et al*. Inhibition of LPS-induced chemokine production in human lung endothelial cells by lipid conjugates anchored to the membrane[J]. Br J Pharmacol, 2002, 135(7): 1665—1674.
[10] Sasaki J, Fujishima S, Iwamura H, *et al*. Prior burn insult induces lethal acute lung injury in endotoxemic mice: effects of cytokine inhibition[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2003, 284(2): L270—278.
[11] Kentner R, Rollwagen F M, Prueckner S, *et al*. Effects of mild hypothermia on survival and serum cytokines in uncontrolled hemorrhagic shock in rats[J]. Shock, 2002, 17(6): 521—526.
[12] Tamura-Douglas Y, Moore-Ernest E, Partrick-David A, *et al*. Acute hypoxemia in humans enhances the neutrophil inflammatory response[J]. Shock, 2002, 17(4): 269—273.
[13] Muller A M, Cronen C, Muller K M, *et al*. Heterogeneous expression of cell adhesion molecules by endothelial cells in ARDS[J]. J Pathol, 2002, 198(2): 270—275.
[14] Wyman T H, Bjornsen A J, Elzi D J, *et al*. A two-insult *in vitro* model of PMN-mediated pulmonary endothelial damage: requirements for adherence and chemokine release[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2002, 283(6): C1592—603.
[15] Gonzalez R J, Moore E E, Ciesla D J, *et al*. Hyperosmolarity abrogates neutrophil cytotoxicity provoked by post-shock mesenteric lymph[J]. Shock, 2002, 18(1): 29—32.
[16] Oda J, Ivatury R R, Blocher C R, *et al*. Amplified cytokine response and lung injury by sequential hemorrhagic shock and abdominal compartment syndrome in a laboratory model of ischemia-reperfusion[J]. J Trauma, 2002, 52(4): 625—631, discussion 632.
[17] Cuzzocrea S, Mazzon E, Dugo L, *et al*. Absence of endogenous interleukin-10 enhances the evolution of acute lung injury[J]. Eur Cytokine Netw, 2002, 13(3): 285—297.
[18] Johnston C J, Oberdorster G, Gelein R, *et al*. Endotoxin potentiates ozone-induced pulmonary chemokine and inflammatory responses[J]. Exp Lung Res, 2002, 28(6): 419—433.
[19] Lang J D, McArdle P J, O'Reilly P J, *et al*. Oxidant-antioxidant balance in acute lung injury[J]. Chest, 2002, 122(6 Suppl): 314S—320S.
[20] Barazzone-Argiroffo C, Pagano A, Juge C, *et al*. Glucocorticoids aggravate hyperoxia-induced lung injury through decreased nuclear factor-kappa B activity[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2003, 284(1): L197—204.

(编辑 薛国文)

综述

文章编号: 1000-5404(2003)12-1115-03

肝部分切除术后肝细胞再生机制的探讨

Mechanisms of liver regeneration after partial hepatectomy

陈 平 综述, 韩本立 审校 (第三军医大学附属西南医院全军肝胆外科研究所、西南肝胆外科医院, 重庆 400038)

肝细胞再生的机制非常复杂, 影响因素众多, 目前对其机制还不完全清楚。肝细胞增殖有两种情况: 一种是代偿性肝细胞再生, 一种是肝细胞直接增生。前者常常由于外科手术引起肝组织的缺失, 或是化学物质引起的肝细胞坏死造成肝细胞代谢超载而诱发。后者常常是由于某种因素直接刺激肝细胞增殖, 造成肝细胞过量, 通过细胞凋亡而恢复细胞正常的功能。大量的研究均为前者, 即以肝部分切除术或化学药物损伤为模型进行研究。但是肝细胞再生是如何启动的, 又是如何中止, 肝细胞再生过程主要受何种因素的影响等等众多问题, 尚无很好的答案。现就肝部分切除术后肝细胞再生的有关问题进行综述。

1 研究肝再生的动物模型

目前对肝细胞再生的研究多采用肝部分切除造成肝脏部分缺失引起的肝脏损伤动物模型, 这种肝切除模型是1931年Higgins[1]和Anderson首先建立, 成为研究肝再生经典模型。即切除大鼠的左叶和中叶, 切除容量约占总肝容量的60%~70%。由于大鼠肝脏自然分叶, 因此切除大鼠肝脏非常容易,

作者简介: 陈 平(1964—), 男, 四川省眉山市人, 博士, 副主任医师, 副教授, 主要从事肝胆外科临床、腹腔镜外科及肝再生实验方面的研究。电话: (023)65318301-73083

收稿日期: 2003-01-23; 修回日期: 2003-04-10

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

且当切除大鼠的左肝和中肝时(占全肝容量的 60%～70%),最易诱发肝再生,如切除量大,则很可能出现肝功能衰竭,动物死亡率高,如切除量小,则肝细胞再生不明显,难于比较研究。由于肝脏无断面,肝脏不易发生感染,动物手术后生存率高,手术简单易行,大鼠对手术的耐受较好,手术死亡率低,且能很好的诱导肝细胞再生,是目前研究肝细胞再生理想的动物模型,被广泛采用[2]。

2 肝再生启动机制

与其他器官不同,肝脏具有强大再生能力[3,4]。细胞因子被认为在肝再生启动和再生终止时发挥关键作用。事实上在刺激肝细胞 DNA 合成前,胞内信号系统先被活化如 STAT3、NF-KB 等[5],这些物质通过 IL-6 和 TNF-α 活化,表现为两者的血清水平在肝切除术后迅速升高。肝切除后 NF-κB 被活化,TNF-α 能刺激肝细胞 DNA 合成[6]。在 TNF-α 受体 1 缺陷鼠阻断 TNF-α 的信号引起 NF-κB 和 STAT3 活化的强力抑制作用。这些鼠显示血清中 IL-6 轻微升高,提示 IL-6 主要被 TNF-α 诱导。这些动物给与外源性 IL-6 显示 STAT3 抑制。而且 IL-6 基因缺陷鼠在肝切除术后可能肝衰[7]。由于 TNF-α 对肝细胞没有促进有丝分裂的作用,提示 TNF-α 主要作用于肝细胞[8] 对生长因子如 HGF[9],TGF-α 和 EGF[10] 等的应答。可以看出,细胞因子能活化细胞信号系统,生长因子能刺激肝细胞 DNA 合成。细胞因子与生长因子的共同作用,促使肝再生启动。

3 肝细胞再生的基本特点

肝细胞是高度分化的细胞,在成年动物或成人肝细胞很少再分化。在幼龄大鼠,肝脏生长迅速,大鼠鼠龄为 1～4 周,肝脏增大 10 倍,大鼠肝脏增长与体质量增加一致。对 2 周龄大鼠,肝脏质量/体质量为 3%,到 28 d 时其比值增加为 5%。但 DNA 复制随年龄增长而减速[11],采用^{3}H-胸腺嘧啶掺入法观察大鼠 DNA 合成情况,1 周和 2 周龄大鼠其 DNA 复制能力最强,到大鼠 3、4 周龄时,其^{3}H-胸腺嘧啶掺入率明显下降,分别为 3.6%和 2.6%,说明肝细胞增殖已明显下降,此时大鼠已接近成年大鼠肝脏再生状态。在成年大鼠,肝细胞处于休眠期,但当肝细胞受损或肝脏切除后,肝细胞又能很快进入分化状态,启动肝细胞再生,以代偿肝细胞功能。肝细胞受损后,在肝功能超负荷时肝再生被启动,再生的速度与肝脏功能超负荷的大小成比例。

生长的信号主要来源于循环在血液中的某些物质[12],由激素、生长因子和某些营养物组成。细胞的代谢状态影响细胞应答的能力,生长的信号对肝脏来说可以是特异性的,如肝部分切除术,只刺激肝细胞生长,而不刺激其他器官。由于信号复杂性和来源的多样性造成细胞再生启动研究困难。但正是由于这种复杂性导致弱信号也能明显的放大,促进肝再生。这些信号多样,可以是促进的,也可是抑制的,也可是调节的,各种复杂的信号通过细胞周期发挥作用,影响细胞的生长。生长的调节可能来源于阳性和阴性信号的平衡。

4 肝细胞再生过程

DNA 合成是反映肝细胞再生功能状态的一个重要指标。Fausto 等[13,14] 在大鼠肝部分切除术后 12～14 h,肝细胞 DNA 合成无明显变化,但在术后 24 h,其 DNA 合成出现一个高峰。以后逐渐下降,到术后 7～10 d,其 DNA 合成的峰值恢复正常。肝脏质量的变化与其肝细胞 DNA 合成的变化是一致的,肝叶部分切除术后大约 7～10 d 可恢复到术前水平。

大鼠肝部分切除术后,其肝细胞 DNA 合成曲线可分为细胞复制前期(术后 0～12 h 或 14 h)和细胞复制期(术后 14～36 h)。虽然这种细胞增殖分期没有严格的界线,但在术后 12 h 内,肝细胞处于相对静止状态,即 G_0 期,向 G_1 期(DNA 合成期)运行。随后,肝细胞 DNA 大量复制,促使细胞有丝分裂,细胞增殖。虽说这种实验多在大鼠上进行,但其规律在其它种属的动物也能见到,如小鼠、兔、狗和人类。在健康人或年轻人其肝细胞再生的速率之快,令人吃惊。在右半肝切除后,肝块的大小在术后 2～3 周内可基本恢复,在术后 6 个月肝块可完全恢复。

5 促进肝细胞再生的因素

影响肝细胞再生的因素很多,如循环中的激素、营养物质和肝源性的细胞因子等,但研究的重点集中在肝源性的细胞因子上,因为肝源性的细胞生长因子作用直接、强大,主要来源于肝细胞、Kupffer 细胞、血管内皮细胞和储脂细胞等,其种类繁多,功能复杂,通过多种途径促进、抑制肝细胞再生[12]。其中 TGF-α、EGF 和 HGF 等功能强大,在肝细胞再生过程中发挥重要作用。

转化生长因子 α(TGF-α)是一个 50 氨基酸的多肽,具有强有力地促进肝细胞生长的作用[15,16]。主要存在于胎肝和未成年人肝和成年人行肝部分切除术后,提示在活体内起重要的刺激肝细胞生长的作用,肝脏 TGF-α 的表达与肝细胞再生密切相关。TGF-α 刺激肝细胞生长的机制目前仍不清楚,TGF-α 来自肝细胞本身和非实质肝细胞,如 Kupffer 细胞,它不像 HGF 和 EGF 通过内分泌机制发挥作用。在外界的刺激下,TGF-α 通过肝细胞自身分泌、自身调节,作用于肝细胞膜上的 EGF 受体。有趣的是肝切除术后 TGF-α 水平升高与 DNA 合成一致,但 TGF-α 基因剔除动物具有正常肝再生特点,提示在活体 TGF-α 的作用可能被 EGF 替代。但最近的研究表明,Kupffer 细胞和储脂细胞才是调节肝细胞生长最关键的细胞[17]。在急性肝损伤时,肝干细胞被活化,有高水平 TGF-α mRNA 表达。因此 TGF-α 通过自身、旁路两者共有机制促进肝细胞再生。

大多数的内皮细胞都可产生内皮细胞生长因子(EGF),事实上 EGF 是最先被发现的具有明显促进肝细胞 DNA 合成的多肽生长因子[18]。EGF 在不同种属促进肝细胞再生的作用大小不一样,在小鼠的作用明显强于大鼠。在体外实验中,EGF 能提高^{3}H-胸腺嘧啶标记指数的 60%～80%,当用 EGF 刺激肝细胞 DNA 合成时,可减少脯胺酸的用量的 5%,其原因目前仍不清楚。体外实验表明,EGF 刺激肝细胞再生,其 DNA 合成的高峰是细胞培养 48～72 h,而与肝细胞再生过程有所差异,在 60%～70%的肝切除动物模型时,正常肝细胞再生启动一般发生在术后 12～16 h,高峰为术后 24～48 h,这种差异被认为 EGF 在促进肝细胞生长过程中发挥重要作用[19],但在肝细胞再生启动中意义不大。TGF-α 和 EGF 具有共同的受体,共同促进肝细

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

胞再生, 但 TGF-α 促细胞生长能力明显强于 EGF。

肝细胞生长因子(HGF)一直认为是促进肝细胞再生最重要的物质, 也是最早被认识到在肝再生过程中起重要作用的细胞生长因子之一[20~22]。这主要是得到了以下的实验结果的支持:① 在 2/3 肝切除术后 1~2 h 血循环中的 HGF 水平明显增高, 达 15~17 倍。术后 24 h 内下降到较低的水平。② 在 CCl_4 诱导的急性肝损伤模型上, 也可见到相似的实验结果, HGF 在损伤后 24~36 h 明显上升。③用 HGF 直接门静脉灌注可导致狗肝的 DNA 合成增加。因此, Ogura 等[23] 提出肝部分切除术后 HGF 早期明显增高可促进肝细胞有丝分裂, 启动肝再生。但进一步研究发现, 肝部分切除术后血清中 HGF 水平的明显增高先于 HGF mRNA 表达, 这可能是由于血清中增高的 HGF 来自其他位点, 不是来自肝细胞; 另一种可能的解释是 HGF 通过肝脏清除, 而大块肝组织的突然切除, 使 HGF 不能及时清除, 从而血循环中出现高水平的 HGF, 去甲肾上腺素也有相似的变化结果。如果后一种推论成立, 则 HGF 在肝细胞再生启动上将不是主要原因。Tilg 等[24] 进一步研究了细胞生长因子 EGF、TGF-α 和 HGF 对肝细胞再生的影响, 他们通过门静脉灌注这 3 种细胞因子, 以观察其对活体肝细胞 DNA 合成的诱导作用(在体外细胞培养实验中, 这 3 种细胞因子能刺激肝细胞 DNA 的合成)结果表明, 在活体 TGF-α 和 HGF 对肝细胞 DNA 合成的诱导不起主开关作用可能通过其他的机制如转录因子的参与、基因的活化机制或受体的活化等不同途径促使处于休免状态的肝细胞向 G_1 期转化, 因此他认为细胞因子可能作为诱导 DNA 合成的基本刺激信号, 但细胞的增殖过程并不一定依赖他的存在。Mead 和 Fausto 等研究认为在鼠肝原代培养时 TGF-α 刺激 DNA 合成, 且肝部分切除术后肝细胞 TGF-α 的表达明显增高。

在肝细胞再生过程中, 细胞因子之间不是单独发挥作用, 而是相互依赖, 相互作用。在 1/3 肝切除术时, HGF 能诱导 TGF-α mRNA 的表达, HGF 的灌注对未切肝组也产生相似的作用。把 HGF 加入原代肝细胞培养能诱导 TGF-α 的产生[25]。

TNF-α: 在肝损伤模型上, TNF 引起肝细胞坏死, 阻断 TNF 可以减轻肝细胞的损伤, 很明显在肝损伤模型上需要 TNF 存在。但 Akerman 等[26] 有趣的实验结果表明, TNF 促进肝细胞再生。在肝部分切除术前 1 h 用抗 TNF 抗体将抑制肝细胞和非实质肝细胞 DNA 合成 72 h。其原因可能是因为抗 TNF 抗体抑制了 Jun 核酶的诱导。TNF 可诱导 IL-6 表达在肝部分切除术后 3 h 明显增加, 继之血液中 IL-6 浓度增高[27]。同时伴随 IL-6 基因表达和转录因子 C/EBPβ 增高[28]。在 70% 肝切除术后, 应用现在的生化技术还不能检测到循环中的 TNF 含量, 这提示肝部分切除术后 TNF 的产生主要在肝脏[29]。Cornell 在术前应用大量口服抗生素, 抑制肠道细菌的生长, 术后肝再生功能受到损伤, 这提示肠源性的细菌产物如内毒素(LPS)在调节肝再生应答中有重要作用[30]。由于 LPS 能刺激 Kupffer 细胞分泌 TNF, 因此可以推论, 在肝部分切除术后入肝的门静脉血流内残存的 LPS 刺激残肝 Kupffer 细胞分泌 TNF, 促进残肝细胞再生。TNF-α 是一个多功能的细胞因子[31], 被认为是正常肝再生所必需的, TNF-α 抗体明显抑制肝再生[32], TNF-α 受体-1 基因被剔除则肝再生不能启动[29]。

肝细胞再生机制是一个复杂的生物学课题, 肝细胞功能的超载可诱导肝再生的链式反应过程, 细胞生长因子如 TGF-α、EGF、HGF 等在这个过程中发挥重要作用。关于肝细胞再生的启动有两种观点: ①刺激肝细胞再生的信号来源肝细胞外, 支持这种观点的理由来自刺激肝细胞生长的信号是去甲肾上腺素和 HGF。在 2/3 肝切除术后动物出现经典的 α1 中介的应答, 如细胞膜的超极化, 糖原分解等; 在 α1 受体阻断后, 肝细胞 DNA 合成的高峰推迟了 24 h; 在肝细胞培养基中加入正肾上腺素可明显促进肝细心对 EGF 的应答和改变 EGF 受体减少的情况; 在再生的肝细胞中加入去甲肾上腺素能增强 TGFβ 的抑制作用; 在 α1 受体受影响时, 再生的肝细胞对去甲肾上腺素敏感; 2/3 肝切除术后血浆中的去甲肾上腺素明显升高。但有人认为去甲肾上腺素不能直接刺激肝细胞生长, 仅仅作为一种应激反应而出现的。因此更多的人认为刺激肝细胞再生的信号可能来自肝细胞内。②刺激肝细胞再生的信号来源肝细胞内。在 2/3 肝切除术后 6~8 h, 肝细胞开始产生 TGF-α 和 HGF 的 mRNA, 这些细胞生长因子产生的高峰与肝细胞 DNA 合成一致, 这些因子具有强有力刺激肝细胞生长的作用。因此可以这样认为, 在 2/3 肝切除术后, 循环中内环境的变化可以改变肝细胞营养状况和生物化学环境, 诱导细胞因子如 TGF-α 和 HGF 等的 mRNA 合成, 促进肝细胞由 G_0-G_1 的变化。肝细胞再生的启动将促进肝细胞生成刺激细胞生长的物质, 在这共同作用下, 促使肝细胞从 G_1-S 期转变。

关键词: 肝再生; 部分肝切除术; 细胞因子
中图法分类号: R333.4; R657.3　　文献标识码: A

参考文献:

[1] Higgins G M, Anderson R M. Experimental pathology of the liver: restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal[J]. Arch Pathol, 1931, 12(2): 186—222.
[2] 陈　平, 李　昆, 董家鸿. 肝硬变大鼠肝部分切除术动物模型制作及评价[J]. 第三军医大学学报, 2002, 24(4): 488—490.
[3] Fausto N. Liver regeneration[J]. J Hepatol, 2000, 32(Suppl): 19—31.
[4] Strain A J, Diehl A M. Liver Growth and Repair[M]. London: Chapman and Hall, 2000. 113—1152.
[5] Taub R. Transcriptional control of liver regeneration[J]. FASEB J, 1996, 10(4): 413—427.
[6] Plumpe J, Malek N P, Bock C T, *et al*. NF-[kappa] B determines between apoptosis and proliferation in hepatocytes during liver regeneration[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2000, 278(1): G173—183.
[7] Cressman D E, Greenbaum L E, DeAngelis R A, *et al*. Liver failure and defective hepatocyte regeneration in interleukin-6-deficient mice[J]. Science, 1996, 274(5291): 1379—1383.
[8] Webber E M, Bruix J, Pierce R H, *et al*. Tumor necrosis factor primes hepatocytes for DNA replication in the rat[J]. Hepatology, 1998, 28(5): 1226—1234.
[9] Phaneuf D, Chen S J, Wilson J M. Intravenous injection of an adenovirus encoding hepatocyte growth factor results in liver growth and has a protective effect against apoptosis[J]. Mol Med, 2000, 6(2): 96—103.
[10] Fausto N, Laird A D, Webber E M. Role of growth factors and cytokines in hepatic regeneration[J]. FASEB J, 1995, 9(15): 1527—1536.
[11] Michalopoulos G K, DeFrances M C. Liver regeneration[J]. Science, 1997, 276(5309): 60—66.

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

[12] Court F G, Wemyss-Holden S A, Dennison A R, *et al*. The mystery of liver regeneration[J]. Br J Surg, 2002, 89(9): 1089—1095.
[13] Fausto N. Liver regeneration[J]. J Hepatol, 2000, 32(Suppl): 19—31.
[14] 陈 平, 韩本立, 李 昆, 等. Kupffer 细胞在肝硬变大鼠肝叶部分切除术后肝细胞再生过程中的双相调节作用[J]. 中华实验外科杂志, 1998, 15(4): 347—349.
[15] Tomiya T, Ogata I, Fujiwara K. Transforming growth factor alpha levels in liver and blood correlate better than hepatocyte growth factor with hepatocyte proliferation during liver regeneration[J]. Am J Pathol, 1998, 153(3): 955—961.
[16] Date M, Matsuzaki K, Matsushita M, *et al*. Differential expression of transforming growth factor-beta and its receptors in hepatocytes and non-parenchymal cells of rat liver after CCl4 administration[J]. J Hepatol, 1998, 28(4): 572—581.
[17] Takeishi T, Hirano K, Kobayashi T, *et al*. The role of Kupffer cells in liver regeneration[J]. Arch Histol Cytol, 1999, 62(5): 413—422
[18] Kountouras J, Boura P, Lygidakis N J. Liver regeneration after hepatectomy[J]. Hepatogastroentero, 2001, 48(39): 556—562.
[19] Hashimoto M, Kothary P C, Eckhauser F E, *et al*. Treatment of cirrhotic rats with epidermal growth factor and insulin accelerates liver DNA synthesis after partial hepatectomy[J]. J Gastroenterol Hepatol, 1998, 13(12): 1259—1265.
[20] Wang X, DeFrances M C, Dai Y, *et al*. A mechanism of cell survival: sequestration of Fas by the HGF receptor Met[J]. Mol Cell, 2002, 9(2): 411—421.
[21] Tsubouchi H. Hepatocyte growth factor for liver disease[J]. Hepatol, 1999, 30(1): 333—334.
[22] Zarnegar R, Michalopoulos G K. The many faces of hepatocyte growth factor: from hepatopoiesis to hematopoiesis[J]. J Cell Biol, 1995, 129(5): 1177—1180.
[23] Ogura Y, Hamanoue M, Tanabe G, *et al*. Hepatocyte growth factor promotes liver regeneration and protein synthesis after hepatectomy in cirrhotic rats[J]. Hepatogastroenterol, 2001, 48(38): 545—549.
[24] Tilg H. Cytokines and liver diseases[J]. Can J Gastroenterol, 2001, 15(10): 661—668.
[25] Enami Y, Kato H, Murakami M, *et al*. Anti-transforming growth factor-beta1 antibody transiently enhances DNA synthesis during liver regeneration after partial hepatectomy in rats[J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2001, 8(3): 250—258.
[26] Akerman P A, Cote P, Yang S Q, *et al*. Antibodies to tumor necrosis factor α inhibit liver regeneration after partial hepatectomy[J]. Am J Physiol, 1992, 263(4): G579—585.
[27] Diehl A M, Yang S Q, Yin M, *et al*. Tumor necrosis factor α modules C/EBP DNA binding activities and promotes hepatocyte-specific gene expression during liver regeneration[J]. Hepatol, 1995, 22(1): 252—261.
[28] Panis Y, Ascher N L, Emond J C, *et al*. Liver failure after massive hepatectomy in rats is associated with progressive necrosis and altered cytokine expression[J]. Hepatol, 1994, 20(Suppl): 216A.
[29] Cornell B P. Restriction of gut derived endotoxin impairs DNA synthesis for liver regeneration[J]. Am J Physiol, 1985, 249(8): R563—569.
[30] Beutler B A. The role of tumor necrosis factor in health and disease[J]. J Rheumatol, 1999, 26 (Suppl 57): 16—21.
[31] Akerman P, Cote P, Yang S Q, *et al*. Antibodies to tumor necrosis factor-[alpha] inhibit liver regeneration after partial hepatectomy[J]. Am J Physiol, 1992, 263(4): G579—585.
[32] Yamada Y, Kirillova I, Peschon J J, *et al*. Initiation of liver growth by TNF-[alpha]: deficient regeneration in mice lacking type I TNF receptor [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1997, 94(4): 1441—1446.

（编辑 张大春）

（上接 1112 页）

3 讨论

及早确定诊断是抢救治疗的基础，对血压不稳定的危重病例尤其重要；我们对心脏刀刺伤及严重休克病例根据体检确定诊断，立即开始抢救及手术治疗。对于休克经抢救血压平稳的病例，由医生陪同直接到 CT 室检查，从 CT 荧光屏直接观察结果，立即回科抢救，以免等待 CT 报告及 X 线片结果影响抢救。文献[1]报道 90%胸部创伤是通过病史询问及物理检查得出初步诊断，本组病例大部分经胸片确诊。胸片检查也可作为动态检诊措施，发现迟发性血胸。其优点是设备简单，可多次重复，对复合伤昏迷的病人，依据胸片结合临床做出正确处理，避免漏诊。胸外伤病人宜动态观察。肋骨骨折但无血气胸表现者应留院观察。本组有 2 例为迟发性血胸，在受伤后 24～48 h 发生，初诊为多发性肋骨骨折，后入院监测生命体征，多次胸腔穿刺、复查胸片，使患者得到及时的救治。

对确诊病例，选择手术及其他有效措施尽快治疗。结合文献资料，我们认为重度胸外伤，应在积极抗休克的同意及时作出判断，进行手术治疗。下列情况为剖胸探查指征：①心脏大血管损伤；②气胸经胸腔闭式引流后仍持续漏气，呼吸困难；③怀疑支气管断裂；④血胸行闭式引流术，出血量＞200 ml/h，持续 3 h 无明显减少，经输血等处理，血压仍不稳定，应考虑胸腔内活动性出血[2]；⑤胸腹联合伤，心包填塞，穿刺证实有积血，穿刺后症状加重；⑥心肺或大血管异物存留。对于心脏大血管损伤等危重病例不应进行复杂检查等待检查结果，应通过简单检查立即开始抢救，争取抢救时机。胸腔闭式引流仍然是治疗血气胸的主要措施。早期胸腔闭式引流可以解除呼吸困难，有利于肺的及时膨胀，防止凝固性血胸的形成及减少感染机会。本组 249 例患者采用单纯胸腔闭式引流治疗后均获痊愈。文献[3]报道胸外伤需剖胸探查者一般为 10%～15%，本组为 16.4%，可能和本地区的高层建筑较多和高速公路交通事故较多有关。

总之，胸部创伤病因明确，病情轻重不一，变化发展迅速，不宜作过多辅助检查及留院观察，把握抢救时机，处理要简单、快速、有效。

关键词：胸部创伤；救治；急诊
中图法分类号：R655 文献标识码：B

参考文献：

[1] 将耀光. 胸部创伤救治情况[J]. 中华创伤杂志, 1993, 14(2): 144
[2] 高颈谋. 胸部创伤的诊断和早期治疗[J]. 创伤外科杂志, 2002, 2(3): 191
[3] 吴阶平, 裘发祖. 外科学[M]. 第 5 版, 北京: 人民卫生出版社, 1995. 1549.

（编辑 张 宁）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net