

肝脏再生的最新研究综述

刘津铭¹ 王海久^{2*}

1 青海大学临床医学院 2 青海大学附属医院普通外科

DOI:10.12238/bmtr.v7i2.13404

[摘要] 本综述聚焦于肝脏再生领域,明确了肝脏再生的定义与范畴,探讨了肝脏再生的细胞基础,并介绍了肝再生的影像学方法。通过整合近年来的研究成果,为该领域的进一步研究提供参考。

[关键词] 肝脏再生; 细胞基础; 影像学方法; 研究意义

中图分类号: R333.4 **文献标识码:** A

A review of the latest research on liver regeneration

Jinming Liu¹ Haijiu Wang^{2*}

1 College of Clinical Medicine, Qinghai University

2 Department of General Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University

[Abstract] This review focuses on the field of liver regeneration, describes its research significance, clarifies the definition and scope of liver regeneration, explores the cellular basis of liver regeneration, and introduces the imaging methods of liver regeneration. By integrating the research results in recent years, it provides a reference for further research in this field.

[Key words] liver regeneration; cellular basis; imaging methods; research implications

引言

肝脏作为人体最大的实质性器官,不仅承担着物质代谢、解毒、蛋白质合成及储存等多种生理功能,还具备强大的再生能力^[1]。这种再生能力对于维持肝脏功能、应对各种损伤及疾病至关重要。然而,在慢性肝病、肝损伤及肝切除等情况下,肝脏的再生能力可能受到严重影响,导致肝功能衰竭甚至死亡^[5]。因此,深入研究肝脏再生的机制,探索促进肝再生的有效策略,对于提高肝病患者的治疗效果、改善预后具有重要意义^[10]。

近年来,随着分子生物学、细胞生物学及影像学技术的飞速发展,肝脏再生领域的研究取得了显著进展。这些研究不仅揭示了肝脏再生的复杂机制^{[3][4][13]},还为开发新的治疗方法提供了理论依据和实验基础^{[7][12]}。本文将从肝再生的定义与范畴、细胞基础及影像学方法等方面,对当前肝脏再生的最新研究进行综述。

1 肝脏再生的定义与范畴

肝脏再生是指肝脏在部分切除或受到损伤后,通过剩余肝细胞的增殖和分化,恢复原有肝脏体积和功能的过程^{[1][2]}。这一过程涉及多个分子和细胞机制,包括细胞增殖、细胞外基质重塑、血管生成及免疫调节等^{[3][6]}。

肝脏再生的研究范畴广泛,不仅包括正常生理条件下的肝脏再生,还涵盖病理条件下的肝脏再生反应^{[5][11]}。在正常生理条件下,肝脏的再生能力相对较强,能够在短时间内恢复原有体积

和功能^[4]。然而,在慢性肝病、肝损伤及肝切除等病理条件下,肝脏的再生能力可能受到抑制,导致肝功能恢复延迟或不完整^{[5][9]}。

此外,肝脏再生还涉及不同类型的肝细胞和非实质细胞的参与。肝细胞是肝脏再生的主要细胞类型,能够通过增殖和分化恢复肝脏功能^{[14][17]}。非实质细胞如肝星状细胞、库普弗细胞及肝窦内皮细胞等也在肝脏再生过程中发挥重要作用^{[8][18]}。这些细胞通过分泌生长因子、细胞因子及趋化因子等,调节肝细胞的增殖和分化,促进肝脏再生的进程^{[3][6]}。

2 肝脏再生的细胞基础

2.1 肝细胞增殖与分化

肝细胞是肝脏再生的主要细胞类型。在正常生理条件下,肝细胞处于静息状态,增殖能力有限。然而,在肝脏部分切除或受到损伤后,肝细胞能够迅速进入增殖周期,通过有丝分裂增加细胞数量,恢复肝脏体积和功能^{[1][14]}。

肝细胞增殖的过程受到多种生长因子的调控,如表皮生长因子(EGF)、转化生长因子- α (TGF- α)及肝细胞生长因子(HGF)等^{[3][15]}。这些生长因子通过激活肝细胞表面的受体,触发细胞内信号转导途径,促进肝细胞的增殖和分化^{[13][17]}。

近年来,关于肝细胞增殖机制的研究取得了显著进展。例如,有研究表明,Wnt信号通路在肝细胞增殖过程中发挥重要作用^[15]。Wnt信号通路的激活能够上调肝细胞中 β -catenin的

表达水平,促进肝细胞的增殖和分化。此外,Hippo信号通路也参与调控肝细胞的增殖过程^[13]。Hippo信号通路的抑制能够激活肝细胞中的YAP/TAZ转录因子,促进肝细胞的增殖和肝脏再生^{[13][19]}。

2.2非实质细胞的参与

除了肝细胞外,非实质细胞如肝星状细胞、库普弗细胞及肝窦内皮细胞等也在肝脏再生过程中发挥重要作用^{[8][18]}。这些细胞通过分泌生长因子、细胞因子及趋化因子等,调节肝细胞的增殖和分化,促进肝脏再生的进程^{[3][6]}。

肝星状细胞是肝脏中的主要间质细胞类型,能够在肝脏损伤后转化为肌成纤维细胞,分泌大量的细胞外基质成分^{[5][18]}。这些细胞外基质成分不仅为肝细胞的增殖提供支架结构,还能够通过激活肝细胞表面的整合素受体等机制,促进肝细胞的增殖和分化^[8]。

库普弗细胞是肝脏中的驻留巨噬细胞类型,能够在肝脏损伤后迅速激活并分泌多种细胞因子和趋化因子^{[6][8]}。这些细胞因子和趋化因子能够招募其他免疫细胞进入肝脏损伤部位,清除坏死细胞和细胞碎片,为肝细胞的增殖和分化提供有利的微环境^{[8][12]}。

肝窦内皮细胞是肝脏中的特殊内皮细胞类型,位于肝窦内表面并与肝细胞直接接触^[18]。肝窦内皮细胞能够通过分泌一氧化氮(NO)等血管活性物质调节肝内的血流分布和血管张力^[2]。此外,肝窦内皮细胞还能够分泌多种生长因子和细胞因子如VEGF、HGF等,促进肝细胞的增殖和分化以及血管生成过程^{[2][18]}。

2.3细胞外基质与血管生成

细胞外基质是肝脏再生过程中的重要组成部分之一^{[5][18]}。在肝脏损伤后,肝星状细胞等间质细胞能够分泌大量的细胞外基质成分如胶原蛋白、纤维连接蛋白及层粘连蛋白等^[18]。这些细胞外基质成分不仅为肝细胞的增殖提供支架结构支持细胞黏附和迁移过程;还能够通过激活肝细胞表面的整合素受体等机制促进肝细胞的增殖和分化过程^{[8][15]}。

血管生成是肝脏再生过程中的另一个重要环节^{[2][16]}。在肝脏损伤后,新生的血管能够为肝细胞的增殖提供充足的氧气和营养物质支持其代谢活动和增殖过程^[2];同时还能够带走代谢产物和废物维持微环境的稳态^[16]。肝窦内皮细胞在血管生成过程中发挥关键作用,通过分泌VEGF等血管生成因子促进新生血管的形成和发展过程^{[2][18]}。

3 肝再生的影像学方法

随着影像学技术的不断发展,各种无创性影像学方法在肝脏再生评估中的应用日益广泛。这些方法不仅能够实时监测肝脏再生的进程和效果;还能够为临床决策提供重要的参考依据。以下是几种常用的肝再生影像学方法:

3.1磁共振成像(MRI)

MRI是一种高分辨率、无创性的影像学方法,在肝脏再生评估中具有重要应用价值^[16]。通过静脉注射钆塞酸二钠(Gd-EOB-DTPA)等对比剂后,MRI能够清晰地显示肝脏的解剖结构和功能

状态^[16]。特别是Gd-EOB-DTPA作为一种肝细胞特异性对比剂,能够被正常肝细胞摄取并通过胆道系统排泄;因此可以用于评估肝脏的储备功能和再生能力^{[16][19]}。

近年来,关于MRI在肝脏再生评估中的应用研究取得了显著进展。例如,有研究表明,通过动态增强MRI监测Gd-EOB-DTPA在肝脏中的摄取和排泄过程;可以实时评估肝脏的再生进程和效果。此外,MRI还可以结合其他影像学技术如扩散加权成像(DWI)等;进一步提高肝脏再生评估的准确性和可靠性。

3.2计算机断层扫描(CT)

CT是一种常用的无创性影像学方法,在肝脏再生评估中也具有一定应用价值^{[16][19]}。通过静脉注射碘对比剂后,CT能够清晰地显示肝脏的解剖结构和血管分布情况^[16]。特别是多层螺旋CT等新型CT设备的应用;使得肝脏再生的三维重建和定量分析成为可能。

然而,与MRI相比,CT在肝脏再生评估中的应用存在一定的局限性。例如,碘对比剂在肝脏中的分布和排泄过程相对复杂;容易受到多种因素的影响而产生伪影和干扰信号。因此,在进行肝脏再生评估时,需要结合其他影像学方法进行综合分析和判断。

3.3正电子发射断层扫描(PET)

PET是一种高分辨率、高灵敏度的无创性影像学方法,在肝脏再生评估中具有重要潜力。通过静脉注射氟代脱氧葡萄糖(18F-FDG)等正电子示踪剂后,PET能够实时监测肝脏的代谢活性和增殖情况^{[16][19]}。特别是18F-FDG作为一种葡萄糖类似物;能够被增殖活跃的细胞摄取并利用;因此可以用于评估肝细胞的增殖能力和再生效果。

然而,与MRI和CT相比,PET在肝脏再生评估中的应用相对较少。这主要是由于PET设备的成本较高且操作复杂;同时正电子示踪剂的成本也相对较高且存在一定的辐射风险。因此,在进行肝脏再生评估时;需要根据具体情况选择合适的影像学方法进行综合分析和判断。

3.4超声成像(US)

超声成像是一种简便易行、无创性的影像学方法,在肝脏再生评估中也具有一定应用价值。通过实时观察肝脏的形态结构和血流分布情况;超声成像可以初步判断肝脏的再生进程和效果^{[16][19]}。特别是彩色多普勒超声等新型超声设备的应用;使得肝脏血流动力学的实时监测成为可能。

然而,与MRI、CT和PET相比;超声成像在肝脏再生评估中的应用存在一定的局限性。例如,超声成像的分辨率和穿透力相对较低;容易受到肠道气体和肋骨等干扰因素的影响而产生伪影和干扰信号。因此,在进行肝脏再生评估时;需要结合其他影像学方法进行综合分析和判断以提高评估的准确性和可靠性。

4 结论与展望

肝脏再生是一个复杂而重要的生理过程,其研究对于肝脏疾病的治疗和肝脏健康的维护具有重要意义。近年来,在肝再生研究的意义、定义与范畴、细胞基础和影像学方法等方面取得

了诸多重要进展。然而,目前仍存在一些问题和挑战。例如,对于肝脏干细胞/祖细胞的来源、分化和调控机制尚不完全清楚;肝脏再生过程中的信号通路网络复杂,尚未完全阐明;影像学方法虽然可以提供肝脏再生的形态和功能信息,但在早期诊断和定量评估方面仍存在一定的局限性。

未来的研究应进一步深入探讨肝脏再生机制,加强对肝脏干细胞/祖细胞的研究,明确其在肝脏再生中的作用和调控机制。同时,应加强多学科交叉合作,整合分子生物学、细胞生物学、影像学等多方面的技术手段,深入研究肝脏再生过程中的信号通路网络,寻找新的治疗靶点。此外,应进一步优化影像学方法,提高肝脏再生早期诊断和定量评估的准确性,为肝脏再生的研究和临床应用提供更有效的工具。相信随着研究的不断深入,肝脏再生领域将取得更多的突破,为肝脏疾病的治疗带来新的希望。

[参考文献]

[1] Jeong H, Lee C, Lee M J, et al. Strategies for successful liver regeneration after liver resection[J]. *Experimental Biology and Medicine*, 2023, 248(8): 1191–1199.

[2] Große-Segerath L, Lammert E. Role of vasodilation in liver regeneration and health[J]. *Histology and Histopathology*, 2021, 36(6): 557–566.

[3] Shu W, Yang M, Yang J, et al. Cellular crosstalk during liver regeneration: unity in diversity[J]. *Cell Communication and Signaling*, 2022, 20(1): 1–20.

[4] Zhu Y, Wang X, Zhang J, et al. Fasting-mimicking diet promotes NAFLD regression and liver regeneration through metabolic and microbiota reprogramming[J]. *Nature Communications*, 2024, 15(1): 1–16.

[5] Rodimova S, Mozherov A, Elagin V, et al. Effect of hepatic pathology on liver regeneration: The main metabolic mechanisms causing impaired hepatic regeneration[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(18): 9112.

[6] Xu Z, Jiang N, Xiao Y, et al. The role of gut microbiota in liver regeneration[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 1003376.

[7] Kim M, Park Y, Kim Y S, et al. Cellular plasticity in gut and liver regeneration[J]. *Gut and Liver*, 2024, 18(6): 949–962.

[8] Qian Y, Shang Z, Gao Y, et al. Liver regeneration in chron-

ic liver injuries: Basic and clinical applications focusing on macrophages and natural killer cells[J]. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 2024, 14(5): 1055–1077.

[9] Meng J, Zhao Z, Xi Z, et al. Liver-specific Mett13 ablation delays liver regeneration in mice[J]. *Journal of Hepatology*, 2024, 71(5): 954–966.

[10] Zwirner S, Abu Rmilah A, Klotz S, et al. First-in-class MKK4 inhibitors enhance liver regeneration and prevent liver failure[J]. *Cell*, 2024, 187(3): 1666–1684.

[11] Yin Y, Kong D, He K, et al. Regeneration and activation of liver progenitor cells in liver cirrhosis[J]. *Genes & Diseases*, 2021, 8(5): 623–628.

[12] Ferreira-Gonzalez S, Rodrigo-Torres D, Gadd V L, et al. Senescence in liver disease and regeneration[J]. *Seminars in Liver Disease*, 2021, 41(1–2): 50–66.

[13] Nguyen-Lefebvre A T, Selznér N, Wrana J L, et al. The Hippo pathway: A master regulator of liver metabolism, regeneration, and disease[J]. *The FASEB Journal*, 2021, 35(1): e21157.

[14] 乔亚琴, 沈海涛, 董萍, 等. TLR4调节炎症反应和自噬影响对乙酰氨基酚肝损伤后的肝细胞再生[J]. *安徽医科大学学报*, 2024, 59(10): 1689–1695.

[15] 林玉培, 刘晓萍, 罗银冰, 等. Wnt信号通路与肝再生的关系及其在肝脏疾病中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(5): 1050–1056.

[16] 王旭阳, 谢双双, 沈文. 磁共振成像在肝再生评估中的研究[J]. *放射学实践*, 2024, 39(10): 1286–1290.

[17] Cai X, Li Y, Xie L, et al. Molecular pathogenesis and therapeutic strategies of acetaminophen-induced liver injury[J]. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B (Biomedicine & Biotechnology)*, 2022, 23(4): 265–285.

[18] 姜婷婷, 胡媛, 曹建平. 肝窦内皮细胞在肝损伤中的功能研究进展[J]. *中国血吸虫病防治杂志*, 2023, 35(1): 91–97.

[19] 肖鸣, 向灿宏. 肝门部胆管癌术前预留肝叶储备功能的评估与改善[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(12): 1955–1963.

作者简介:

刘津铭(1998--), 男, 汉族, 辽宁阜新人, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 肝脏再生。