



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.011
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.011
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(7):975-982.

· 基础研究 ·

胆汁酸在梗阻性黄疸小鼠肝部分切除术后肝再生中作用的研究

胡亿龙¹, 周毅¹, 袁晟光²

(1. 桂林医学院, 广西 桂林 541001; 2. 桂林医学院附属医院肝胆胰外科, 广西 桂林 541001)

摘要

目的: 探讨胆汁酸(CA)在梗阻性黄疸(OJ)小鼠肝部分切除术后肝再生中的作用及机制。

方法: 180只健康雄性小鼠随机均分为6组, 分别行假手术(对照组)、胆总管结扎(OJ组)、胆总管结扎并于7d加行外引流(ED组)、胆总管结扎+0.2%CA灌胃并7d后加行外引流(ED+0.2%CA组)、胆总管结扎+1%CA灌胃并于7d后加行外引流(ED+1%CA组)、胆总管结扎并于7d后加行内引流(ID组), 各组分别于实验第14天行70%肝切除, 且各外引流组改行内引流。检测各组肝切除术后不同时间点肝再生率与肝组织增殖细胞核抗原Ki-67表达、叉状头盒M1b基因(Foxm1b)mRNA相对表达、成纤维细胞生长因子受体4(FGFR4)蛋白表达, 并观察部分组肝细胞原位凋亡情况。

结果: 除对照组外, 肝再生率、肝组织Ki-67阳性表达率、Foxm1b mRNA及FGFR4蛋白表达在其余各组均由高到低依次为: ID组>ED+0.2%CA组>ED组>OJ组>ED+1%CA组, 组间差异均有统计学意义(均 $P<0.05$); ID组与对照组间各指标差异均无统计学意义(均 $P>0.05$); 肝细胞凋亡率由高到低依次为: ED+1%CA组>ED组>ED+0.2%CA组>对照组, 组间差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。

结论: 内引流通过减少内源性CA的丢失有利于肝切除后肝再生; 外源性低浓度CA可以恢复外引流引起的肝再生障碍, 可能与其上调Foxm1b与FGFR4的表达从而促进肝再生有关。

关键词

肝切除术; 胆汁酸; 肝再生; 黄疸, 阻塞性; 引流术
中图分类号: R657.3

Function of cholic acid in liver regeneration of obstructive jaundice following partial hepatectomy in mice

HU Yilong¹, ZHOU Yi¹, YUAN Shengguang²

(1. Guilin Medical College, Guilin, Guangxi 541001, China; 2. Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Affiliated Hospital, Guilin Medical College, Guilin, Guangxi 541001, China)

Abstract

Objective: To investigate the function of cholic acid (CA) in liver regeneration of obstructive jaundice (OJ) following partial hepatectomy in mice and the mechanism.

Methods: One hundred and eighty healthy male mice were equally randomized into 6 groups, and underwent sham operation (control group), common bile duct ligation (OJ group), common bile duct ligation followed by

基金项目: 广西自然科学基金资助项目(2013GXNSFAA019196); 广西医学科学实验中心开放基金资助项目(KFJJ2011-08)。

收稿日期: 2014-11-20; **修订日期:** 2015-02-06。

作者简介: 胡亿龙, 桂林医学院硕士研究生, 主要从事肝再生基础与临床方面的研究。

通信作者: 袁晟光, Email: ysg518@qq.com

external drainage (ED) 7 d later (ED group), common bile duct ligation plus 0.2%CA gavage followed by ED 7 d later (ED+0.2%CA group), common bile duct ligation plus 1%CA gavage followed by ED 7 d later (ED+1%CA group), and common bile duct ligation followed by internal drainage (ID) 7 d later (ID group), respectively. In the 14th day of experiment, partial (70%) liver resection was performed in each group of mice, and ID conversion was made in each group of mice with ED treatment. On different time points after hepatectomy, the liver regeneration rate and expression of proliferation-associated nuclear antigen Ki-67, mRNA expression of forkhead box M1b (Foxm1b), and protein expression of fibroblast growth factor receptor 4 (FGFR4) in the liver tissue were determined, and in situ apoptosis of hepatic cells was also observed in some of the groups.

Results: Excluding the control group, the liver regeneration rate, Ki-67 positive expression rate, and Foxm1b mRNA as well as FGFR4 protein expression levels in the remaining groups were all presented in a decreasing order as follows: ID group>ED+0.2%CA group>ED group>OJ group>ED+1%CA group, and all inter-group differences had statistical significance (all $P<0.05$); there was no significant difference in any of the above parameters between ID group and control group (all $P>0.05$). The apoptosis rate of hepatic cells showed a decreasing order as follows: ED+1%CA group>ED group>ED+0.2%CA group>control group, and all inter-group differences had statistical significance (all $P<0.05$).

Conclusion: ID is beneficial to liver regeneration after liver resection through reducing endogenous CA loss; low concentration of exogenous CA supplement can improve the liver regeneration retardation caused by ED, which may be associated with its up-regulating Foxm1b and FGFR4 expressions, and thereby promote liver regeneration.

Key words

Hepatectomy; Cholic Acid; Liver Regeneration; Jaundice, Obstructive; Drainage

CLC number: R657.3

各种原因引起的梗阻性黄疸比较常见^[1], 由于肝脏储备功能较差, 临床上常常对此类患者进行肝部分切除前的胆道引流^[2]。在小鼠肝再生过程中, 肝脏叉状头盒M1b基因 (forkhead box M1b, Foxm1b) 及成纤维细胞生长因子受体4 (fibroblast growth factor receptor 4, FGFR4) 起着关键作用^[3-4]。内外引流的差异主要在于胆汁酸能否进入肠道^[5-6], 本研究通过比较不同引流方式及外源性胆汁酸干预下小鼠肝组织Foxm1b及FGFR4的表达情况, 探讨外源性胆汁酸在小鼠肝再生中的作用及其机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物与材料

健康雄性B/C小鼠180只, 体质量18~20 g, 由桂林医学院SPF级实验动物中心提供; 胆汁酸购自Sigma公司 (编号1001700885); 小鼠抗Ki-67抗体购自SAB公司 (编号#29002-1); 总RNA提取试剂盒 (Tiangen公司, DP419); Quant cDNA第一链合成试剂盒 (Tiangen公司, KR103); Taq PCR Mastermix (Tiangen公司, KT201); FGFR4一抗购自Sigma公司 (产品编号SAB4300637);

TUNEL原位凋亡试剂盒 (Roche公司, 编号11684795910)。

1.2 动物分组与处理

将小鼠随机分为6组, 即梗阻性黄疸无引流肝切除组 (OJ组)、梗阻性黄疸外引流肝切除组 (ED组)、梗阻性黄疸外引流+0.2%胆汁酸灌胃后肝切除组 (ED+0.2%CA组)、梗阻性黄疸外引流+1%胆汁酸灌胃后肝切除组 (ED+1%CA组)、梗阻性黄疸内引流肝切除组 (ID组) 和对照组, 每组30只。

OJ组: 开腹分离胆总管, 结扎并切断, 制成梗阻性黄疸模型; 7 d后行肝中、左叶切除 (约70%肝体积), 同时行内引流术。ED组: 胆总管结扎7 d后, 于扩张胆总管置管, 导管另一端从腹腔引出走行皮下于小鼠后颈部皮肤引出固定。ED+0.2%CA组: ED模型建成后, 每天给予0.2%胆汁酸灌胃。ED+1%CA组: ED模型建成后, 每天给予1%胆汁酸灌胃。ID组: 胆总管结扎7 d后, 于扩张胆管和十二指肠间架管引流。ED、ED+0.2%CA、ED+1%CA、ID组引流7 d后, 行70%肝切除术, ED、ED+0.2%CA、ED+1%CA组同时改行内引流。对照组开腹分离胆总管但不结扎, 7 d后开腹分离胆总管但不引流, 再7 d后行

70%肝切除。

1.3 标本留取

6组小鼠分别于肝切除后0、4、12、24、48、72 h处死,每个时间点5只。血液离心后取上清于-80℃保存;部分肝组织称重后于福尔马林固定,24 h内行石蜡包埋;部分肝组织经液氮速冻后放置-80℃保存。

1.4 指标检测

1.4.1 测定肝再生率 肝再生率(%)=100×[C-(A-B)]/(A-B),其中A为术前肝重量(A=B/肝切除率),B为切除肝重,C为最后取下的再生肝重。

1.4.2 小鼠肝组织 Ki-67 表达检测 免疫组化 SP 法检测 Ki-67 表达,统计 Ki-67 阳性细胞(细胞核染色成棕黄色为阳性)所占的百分比。

1.4.3 小鼠肝组织 Foxm1b mRNA 表达检测 肝组织经液氮研磨后,提取肝脏总 RNA,随后进行逆转录,逆转录产物进行 PCR 扩增。反应条件为:94℃ 5 min,94℃ 30 s,58℃ 30 s,72℃ 40 s,共 35 个循环,最后 72℃ 5 min 延伸;β-actin 的反应条件为:94℃ 5 min,然后 94℃ 30 s,57℃ 30 s,72℃ 40 s,共 28 个循环,最后 72℃ 5 min 延伸。所得产物经过琼脂糖凝胶电泳后,紫外灯下拍照,Quantity One 分析软件测定目的条带的吸光度(A)值,目的条带的 A 值与内参 A 值的比值即相对表达量。实验重复 3 次。实验所需引物均由上海生工生物技术公司合成。小鼠 Foxm1b 上游引物:5'-CAG AAA CGA CCC AAT CCT-3',下游引物:5'-GCA GTA TCG TTC GCT CAG-3'(228 bp);β-actin 上游引物:5'-GAG GGA AAT CGT GCG TGA C-3',下游引物:5'-CTG GAA GGT GGA CAG TGA G-3'(445 bp)。

1.4.4 小鼠肝组织 FGFR4 蛋白检测 组织细胞裂解液提取肝脏蛋白,二喹啉甲酸法定量蛋白浓度。取蛋白 50 μg 与等体积上样缓冲液混匀,8%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳电泳分离,然后转膜、封闭,加入一抗(1:1 000)4℃室温孵育 1 h,

PBST 缓冲液洗涤后加入二抗(1:2 000),室温孵育 1 h。最后滴加增强化学发光液,暗室显影定影后拍照记录,Quantity One 分析软件测定目的条带的 A 值。实验重复 3 次。

1.4.5 TUNEL 法检测肝细胞凋亡 小鼠肝脏组织经福尔马林固定、蜡块包埋及切片之后,严格按照凋亡试剂盒说明书操作,再分别经过脱蜡、水化以及蛋白酶处理,PBS 冲洗后,将各切片置于 37℃ 孵箱中,用 TUNEL 反应混合物孵育 1 h。孵育完毕用抗荧光淬灭剂封片。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计软件分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK-q 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝再生率及 Ki-67 阳性表达率

除对照组外,肝再生率及肝组织 Ki-67 阳性两项指标在其余各组由高到低依次均表现为:ID 组 > ED+0.2%CA 组 > ED 组 > OJ 组 > ED+1%CA 组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。ID 组与对照组间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$) (表 1-2) (图 1)。

2.2 肝组织 Foxm1b mRNA 表达与 FGFR4 蛋白表达

除对照组外,其余各组肝组织 Foxm1b mRNA 峰值由高到底依次为:ID 组 > ED+0.2%CA 组 > ED 组 > OJ 组 > ED+1%CA 组,组间差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),但 ID 组与对照组峰值差异无统计学意义(均 $P > 0.05$) (图 2A) (表 3); 各组肝组织 FGFR4 蛋白表达峰值由高到底依次为:ID 组 > ED+0.2%CA 组 > ED 组 > OJ 组 > ED+1%CA 组,组间差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),但 ID 组与对照组峰值差异无统计学意义(均 $P > 0.05$) (图 2B) (表 4)。

表 1 各组各时间点肝再生率 ($n=5$, %, $\bar{x} \pm s$)

Table 1 Liver regeneration rates of each group at different time points groups ($n=5$, %, $\bar{x} \pm s$)

组别	0 h	4 h	12 h	24 h	48 h	72 h
OJ 组	0	2.45 ± 0.24	3.55 ± 0.52	15.66 ± 2.35	25.04 ± 3.09	45.84 ± 5.39
ED 组	0	2.90 ± 0.35	5.02 ± 0.59	17.31 ± 2.60	37.07 ± 5.50	61.90 ± 8.23
ED+0.2%CA 组	0	2.85 ± 0.25	6.58 ± 0.33	23.56 ± 3.45	48.58 ± 5.35	70.76 ± 6.72
ED+1%CA 组	0	2.01 ± 0.33	2.98 ± 0.45	8.67 ± 3.24	13.08 ± 4.56	14.58 ± 3.32
ID 组	0	1.03 ± 0.12	7.84 ± 0.98	27.25 ± 3.27	69.10 ± 7.90	95.20 ± 12.55
对照组	0	1.95 ± 0.37	8.55 ± 0.99	35.22 ± 2.55	74.10 ± 6.21	99.33 ± 8.15

表 2 各组各时间点肝组织 Ki-67 阳性表达 (n=5, %, $\bar{x} \pm s$)Table 2 Positive expression rate of Ki-67 at different time points in each group (n=5, %, $\bar{x} \pm s$)

组别	0 h	4 h	12 h	24 h	48 h	72 h
OJ 组	31.21 ± 2.55	36.87 ± 4.97	42.56 ± 4.78	46.19 ± 6.78	57.53 ± 3.54	55.54 ± 6.54
ED 组	26.92 ± 1.88	32.30 ± 3.88	48.32 ± 5.98	57.45 ± 8.43	71.54 ± 4.53	61.34 ± 5.43
ED+0.2%CA 组	25.43 ± 3.42	33.43 ± 4.62	50.43 ± 3.64	58.67 ± 5.64	78.43 ± 5.14	63.54 ± 4.65
ED+1%CA 组	15.34 ± 4.78	23.43 ± 6.78	35.23 ± 4.87	41.73 ± 5.32	42.32 ± 4.83	39.73 ± 4.32
ID 组	23.23 ± 2.78	34.29 ± 3.45	71.45 ± 8.54	74.43 ± 4.74	89.22 ± 8.35	65.54 ± 5.43
对照组	22.63 ± 3.21	39.21 ± 4.12	58.45 ± 5.67	83.89 ± 5.78	91.54 ± 7.43	76.32 ± 4.65

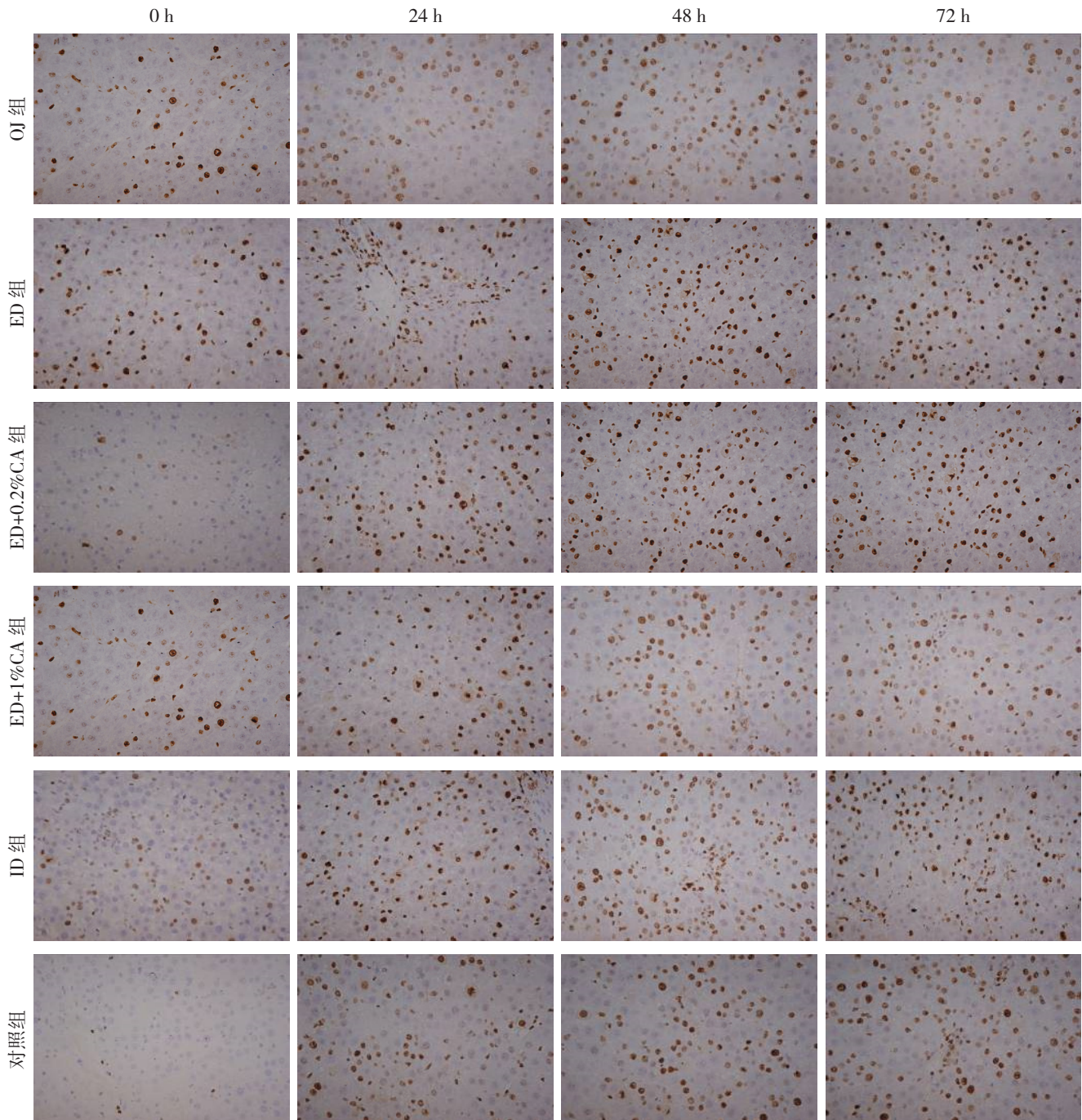


图 1 免疫组化检测脏组织 Ki-67 表达情况 (×400)

Figure 1 Immunohistochemical staining for Ki-67 of expression in liver tissue (×400)

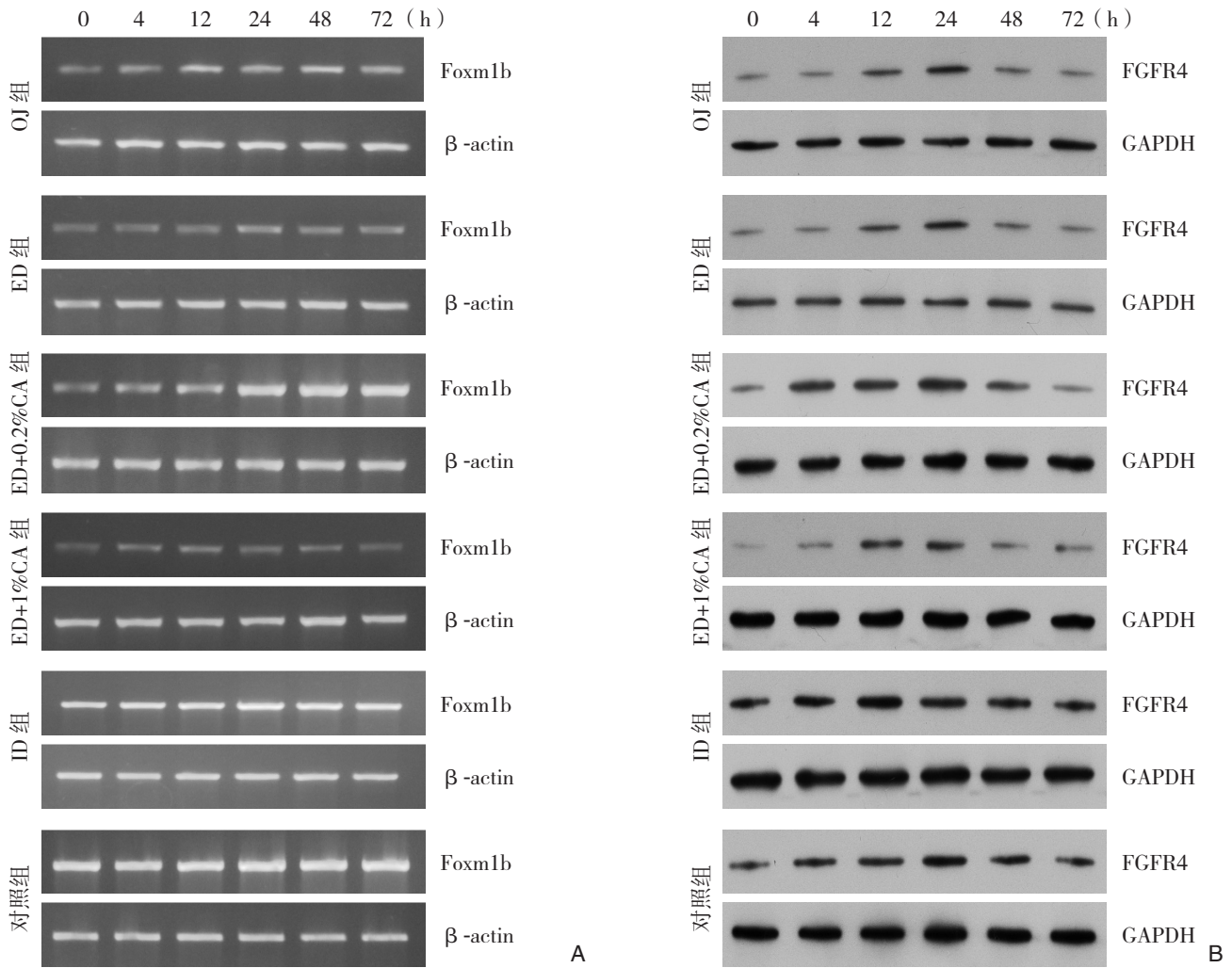


图 2 RT-PCR 与 Western blot 结果 A: Foxm1b mRNA 表达; B: FGFR4 蛋白表达
 Figure 2 Results of RT-PCR Western blot A: Foxm1b mRNA expression; B: FGFR4 protein expression

表 3 各组各时间点肝组织 Foxm1b mRNA 相对表达量 (n=5, %, $\bar{x} \pm s$)

Table 3 Relative expression levels of Foxm1b mRNA at different time points in liver tissue of each group (n=5, %, $\bar{x} \pm s$)

组别	0 h	4 h	12 h	24 h	48 h	72 h
OJ 组	0.29 ± 0.17	0.41 ± 0.16	0.52 ± 0.09	0.63 ± 0.15	0.59 ± 0.18	0.56 ± 0.18
ED 组	0.26 ± 0.11	0.31 ± 0.14	0.38 ± 0.12	0.49 ± 0.13	0.51 ± 0.15	0.39 ± 0.12
ED+0.2%CA 组	0.38 ± 0.13	0.45 ± 0.09	0.72 ± 0.13	1.23 ± 0.21	1.63 ± 0.12	1.34 ± 0.11
ED+1%CA 组	0.28 ± 0.10	0.39 ± 0.14	0.42 ± 0.12	0.38 ± 0.11	0.33 ± 0.14	0.27 ± 0.13
ID 组	1.50 ± 0.15	1.76 ± 0.13	1.84 ± 0.10	2.51 ± 0.11	2.32 ± 0.17	2.01 ± 0.18
对照组	1.76 ± 0.18	1.89 ± 0.17	2.23 ± 0.19	2.57 ± 0.21	2.89 ± 0.19	2.41 ± 0.12

表 4 各组各时间点肝组织 FGFR4 蛋白相对表达量 (n=5, %, $\bar{x} \pm s$)

Table 4 Relative expression of FGFR4 protein at different time points in liver tissue of each group (n=5, %, $\bar{x} \pm s$)

组别	0 h	4 h	12 h	24 h	48 h	72 h
OJ 组	0.38 ± 0.08	0.42 ± 0.09	0.52 ± 0.08	0.56 ± 0.05	0.43 ± 0.06	0.43 ± 0.10
ED 组	0.26 ± 0.07	0.36 ± 0.08	0.46 ± 0.07	0.49 ± 0.06	0.40 ± 0.07	0.35 ± 0.06
ED+0.2%CA 组	0.51 ± 0.09#	0.59 ± 0.08	0.67 ± 0.11	0.58 ± 0.10	0.52 ± 0.06	0.48 ± 0.07
ED+1%CA 组	0.30 ± 0.09	0.35 ± 0.07	0.39 ± 0.09	0.41 ± 0.10	0.35 ± 0.06	0.31 ± 0.06
ID 组	0.64 ± 0.09	0.76 ± 0.10	0.80 ± 0.07	0.77 ± 0.09	0.71 ± 0.11	0.69 ± 0.09
对照组	0.68 ± 0.06	0.81 ± 0.08	0.81 ± 0.07	0.84 ± 0.11	0.79 ± 0.12	0.72 ± 0.11

2.3 TUNEL 法分析肝细胞凋亡

各组肝细胞凋亡率由高到低依次为：

ED+1%CA组>ED组>ED+0.2%CA组>对照组，组

间差异均有统计学意义（均 $P<0.05$ ）对照组维持在正常水平（图3）（表5）。

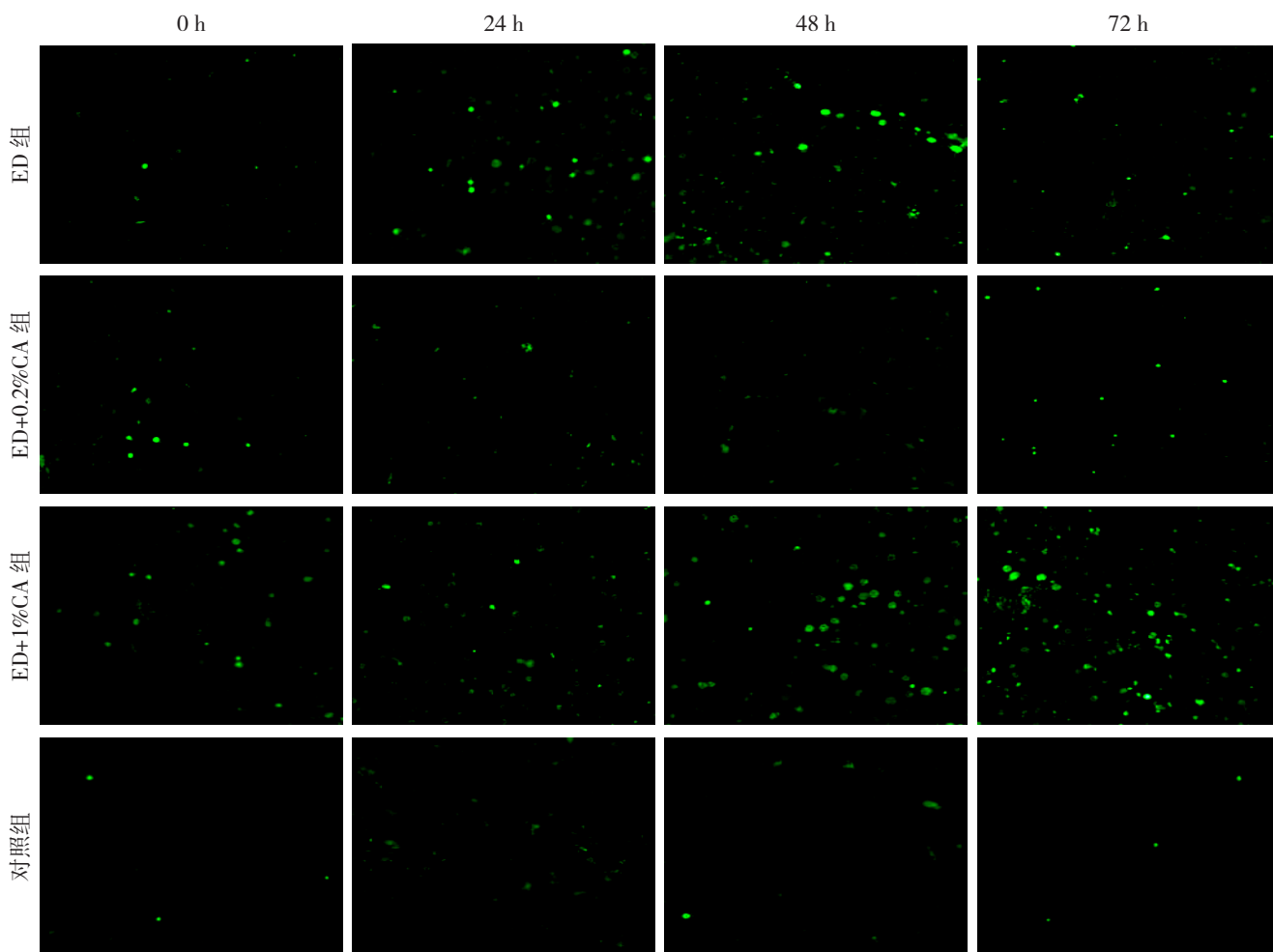


图3 TUNEL 法检测肝细胞凋亡（ $\times 400$ ）

Figure 3 Apoptosis of hepatic cells detected by TUNEL assay ($\times 400$)

表5 各组肝细胞凋亡率（ $n=5$ ，%， $\bar{x} \pm s$ ）

Table 5 Apoptosis rate of hepatic cells in each group ($n=5$ ，%， $\bar{x} \pm s$)

组别	0 h	4 h	12 h	24 h	48 h	72 h
ED 组	15.32 \pm 3.43	22.87 \pm 2.98	34.74 \pm 5.32	54.87 \pm 5.32	49.43 \pm 7.43	39.43 \pm 4.87
ED+0.2%CA 组	6.39 \pm 0.87	13.43 \pm 1.43	17.43 \pm 3.43	30.43 \pm 0.98	38.43 \pm 1.43	15.43 \pm 0.53
ED+1%CA 组	20.43 \pm 2.43	30.43 \pm 3.22	50.43 \pm 4.32	63.76 \pm 6.33	72.43 \pm 4.89	76.43 \pm 6.76
对照组	4.32 \pm 0.93	6.34 \pm 1.33	9.43 \pm 2.43	8.43 \pm 1.43	8.15 \pm 2.35	6.43 \pm 1.87

3 讨 论

Foxm1b属于forkhead box家族的一个特异性的增殖转录因子，是首个被发现的可以参与细胞周期调节的肝脏法尼酯衍生物x受体（farnesoid X receptor, FXR）直接靶基因^[7-8]。在肝细胞的再生过程中，Foxm1b可介导细胞进入DNA合成和有

丝分裂^[9]，调节细胞周期蛋白并促进肝细胞从G₁期过渡到S期^[3]。本研究结果显示，ID组及对照组Foxm1b的表达高于OJ组及ED组，ED+0.2%CA组Foxm1b的表达较ED组高。OJ组小鼠由于术后胆汁酸负荷较大^[10-11]，术后0 h起Foxm1b即维持在较低水平，笔者之前研究^[12]表明OJ大鼠肝切除术后0 h FXR表达较低，与本次研究相一致；ED组阻

断了胆汁酸的肠肝循环,导致FXR表达下调,进一步影响了Foxm1b的表达。当以0.2%胆汁酸灌胃后,恢复了部分胆汁酸的刺激,使得Foxm1b的表达增高,肝再生率也较单纯外引流组高,TUNEL原位凋亡显示ED+0.2%CA组肝细胞凋亡率较ED组低,但是高于对照组,说明0.2%的胆汁酸灌胃一定程度上促进了肝再生。当以1%的胆汁酸灌胃后却发现Foxm1b的表达低于OJ组,TUNEL结果提示ED+1%CA组肝细胞凋亡率显著高于其他几组。亦有研究^[13]报道给予大鼠1%的胆汁酸饲养4 d,行70%肝切后全部死亡。说明过高浓度的胆汁酸毒性作用明显。

最新的研究结果^[14-15]显示胆汁酸通过激活小鼠肠道FXR促进肝再生,肠道FXR激活成纤维细胞生长因子15(fibroblast growth factor15,FGF15),后者通过门静脉入肝,FGFR4则是FGF15在肝细胞膜上的主要受体^[16-17]。FGFR4通过促进JNK/ERK的磷酸化来抑制胆汁酸合成的限速酶^[18-19],即胆固醇7 α -羟化酶(cholesterol 7-alpha hydroxylase,CYP7a1),从而减轻过量胆汁酸对肝脏的损伤,促进肝再生。OJ组及ED组由于打破了胆汁酸的肠肝循环,肠道失去了胆汁酸的刺激,肠道FXR及FGF15表达都降低,进一步导致FGFR4表达明显受抑,同样导致CYP7a1活性增强,肝内胆汁酸池含量增高,损害肝再生。ED+0.2%CA组通过恢复肠道胆汁酸刺激来提高FGFR4蛋白的相对高表达,一定程度上抑制了CYP7a1的活性,减轻了肝脏的胆汁酸负荷,促进肝再生。ED+1%CA组FGFR4表达明显低于其他各组,说明过高浓度胆汁酸浓度灌胃后,肠道胆汁酸FXR-FGF15-FGFR4信号通路启动较差,研究^[20]显示1%胆汁酸灌胃后小鼠肝酶显著增高,FGFR4的低表达是否与肝功能损害加重及肝细胞凋亡的增加有关?值得进一步研究。

本研究结果证实,内引流较外引流更有利于小鼠肝切除术后肝再生;外源性低浓度胆汁酸可以恢复外引流引起的小鼠肝再生障碍,这种作用很可能是分别通过激活肝脏及肠道FXR受体实现的。

参考文献

- [1] 高德明,鲁建国. 外科梗阻性黄疸的诊断进展[J]. 中国普通外科杂志, 2008, 17(2):109-110.
- [2] 陈孝平,汪建平. 外科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013:685-686.
- [3] Wang X, Kiyokawa H, Dennewitz MB, et al. The Forkhead Box m1b transcription factor is essential for hepatocyte DNA replication and mitosis during mouse liver regeneration[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99(26):16881-16886.
- [4] Kong B, Huang J, Zhu Y, et al. Fibroblast growth factor 15 deficiency impairs liver regeneration in mice [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2014, 306(10):G893-902.
- [5] 骆小江,张培建,蒋永军,等. 胆汁内引流对梗阻性黄疸大鼠胃黏膜的保护作用及机制[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(2):198-201.
- [6] 朱建平,林响,沈子威,等. 胆道内、外引流术对梗阻性黄疸患者红细胞膜脂变化的影响[J]. 中国普通外科杂志, 2000, 9(2):166-167.
- [7] Chen WD, Wang YD, Zhang L, et al. Farnesoid X receptor alleviates age-related proliferation defects in regenerating mouse livers by activating forkhead box m1b transcription[J]. Hepatology, 2010, 51 (3):953-962.
- [8] Huang W, Ma K, Zhang J, et al. Nuclear receptor-dependent bile acid signaling is required for normal liver regeneration[J]. Science, 2006, 312(5771):233-236.
- [9] Fu Z, Malureanu L, Huang J, et al. Plk1-dependent phosphorylation of FoxM1 regulates a transcriptional programme required for mitotic progression[J]. Nat Cell Biol, 2008, 10(9):1076-1082.
- [10] 袁晟光,梁科伟,刘杰,等. 不同引流方式对梗阻性黄疸大鼠部分肝切除术后肝再生的影响[J]. 中华消化外科杂志, 2013, 12(12):956-962.
- [11] 袁晟光,梁科伟,刘杰,等. 术前不同引流方式减黄对梗阻性黄疸大鼠部分肝切除术后肝功能和肝再生的影响[J]. 山东医药, 2012, 52(48):42-45.
- [12] 鲁育民,袁晟光,梁科伟,等. 法尼酯衍生物X受体与不同引流方式下梗阻性黄疸大鼠部分肝切除术后肝再生的关系[J]. 中华实验外科杂志, 2014, 31(2):304-307.
- [13] Zhang L, Huang X, Meng Z, et al. Significance and mechanism of CYP7a1 gene regulation during the acute phase of liver regeneration[J]. Mol Endocrinol, 2009, 23(2):137-145.
- [14] Zhang L, Wang YD, Chen WD, et al. Promotion of liver regeneration/repair by farnesoid X receptor in both liver and intestine in mice[J]. Hepatology, 2012, 56(6):2336-2343.
- [15] Borude P, Edwards G, Walesky C, et al. Hepatocyte-specific deletion of farnesoid X receptor delays but does not inhibit liver regeneration after partial hepatectomy in mice[J]. Hepatology, 2012, 56(6):2344-2352.
- [16] Li S, Ni A, Feng G. Bridging cell surface receptor with nuclear receptors in control of bile acid homeostasis[J]. Acta Pharmacol Sin, 2015, 36(1):113-118.
- [17] Tucker JA, Klein T, Breed J, et al. Structural Insights into FGFR Kinase Isoform Selectivity: Diverse Binding Modes of AZD4547

and Ponatinib in Complex with FGFR1 and FGFR4[J]. Structure, 2014, 22(12):1764-1774.

[18] Song KH, Li T, Owsley E, et al. Bile acids activate fibroblast growth factor 19 signaling in human hepatocytes to inhibit cholesterol 7 α -hydroxylase gene expression[J]. Hepatology, 2009, 49(1):297-305.

[19] Wang C, Yang C, Chang JY, et al. Hepatocyte FRS2 α is essential for the endocrine fibroblast growth factor to limit the amplitude of bile acid production induced by prandial activity[J]. Curr Mol Med, 2014, 14(6):703-711.

[20] Ik Uriarte I, Fernandez-Barrena MG, Monte MJ, et al. Identification of fibroblast growth factor 15 as a novel mediator of liver

regeneration and its application in the prevention of post-resection liver failure in mice[J]. Gut, 2013, 62(6):899-910.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式：胡亿龙, 周毅, 袁晟光. 胆汁酸在梗阻性黄疸小鼠肝部分切除术后肝再生中作用的研究[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(7):975-982. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.011

Cite this article as: HU YL, ZHOU Y, YUAN SG. Function of cholic acid in liver regeneration of obstructive jaundice following partial hepatectomy in mice[J]. Chin J Gen Surg, 2015, 24(7):975-982. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.011

本刊常用词汇英文缩写表

C-反应蛋白	CRP	甲型肝炎病毒	HAV	心电图	ECG
Toll 样受体	TLRs	碱性成纤维细胞转化生长因子	bFGF	心脏监护病房	CCU
氨基末端激酶	JNK	聚合酶链反应	PCR	血管紧张素 II	AngII
白细胞	WBC	抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	ABC 法	血管内皮生长因子	VEGF
白细胞介素	IL	辣根过氧化物酶	HRP	血管性血友病因子	vWF
半数抑制浓度	IC ₅₀	链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	SABC 法	血红蛋白	Hb
变异系数	CV	磷酸盐缓冲液	PBS	血肌酐	SCr
标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法	SP 法	绿色荧光蛋白	GFP	血尿素氮	BUN
表皮生长因子	EGF	酶联免疫吸附测定	ELISA	血小板	PLT
丙氨酸转氨酶	ALT	美国食品药品监督管理局	FDA	血压	BP
丙二醛	MDA	脑电图	EEG	血氧饱和度	SO ₂
丙型肝炎病毒	HCV	内毒素 / 脂多糖	LPS	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	NADPH
超氧化物歧化酶	SOD	内皮型一氧化氮合酶	eNOS	严重急性呼吸综合征	SARS
磁共振成像	MRI	内生肌酐清除率	CCr	一氧化氮	NO
极低密度脂蛋白胆固醇	VLDL-C	尿素氮	BUN	一氧化氮合酶	NOS
低密度脂蛋白胆固醇	LDL-C	凝血酶时间	TT	乙二胺四乙酸	EDTA
动脉血二氧化碳分压	PaCO ₂	凝血酶原时间	PT	乙酰胆碱	ACh
动脉血氧分压	PaO ₂	牛血清白蛋白	BSA	乙型肝炎病毒	HBV
二甲亚砜	DMSO	热休克蛋白	HSP	乙型肝炎病毒 e 抗体	HBeAb
反转录-聚合酶链反应	RT-PCR	人类免疫缺陷病毒	HIV	乙型肝炎病毒 e 抗原	HBeAg
辅助性 T 细胞	Th	人绒毛膜促性腺激素	HCG	乙型肝炎病毒表面抗体	HBsAb
肝细胞生长因子	HGF	三磷酸腺苷	ATP	乙型肝炎病毒表面抗原	HBsAg
干扰素	IFN	三酰甘油	TG	乙型肝炎病毒核心抗体	HBeAb
高密度脂蛋白胆固醇	HDL-C	生理氯化钠溶液	NS	乙型肝炎病毒核心抗原	HBeAg
谷胱甘肽	GSH	世界卫生组织	WHO	异硫氰酸荧光素	FLTC
固相 pH 梯度	IPG	双蒸水	ddH ₂ O	诱导型一氧化氮合酶	iNOS
核糖核酸	RNA	丝裂原活化蛋白激酶	MAPK	原位末端标记法	TUNEL
核因子- κ B	NF- κ B	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	MTT	杂合性缺失	LOH
红细胞	RBC	苏木精-伊红染色	HE	增强化学发光法	ECL
红细胞沉降率	ESR	胎牛血清	FBS	肿瘤坏死因子	TNF
环氧酶-2	COX-2	体质量指数	BMI	重症监护病房	ICU
活化部分凝血活酶时间	APTT	天冬氨酸氨基转移酶	AST	转化生长因子	TGF
活性氧	ROS	脱氧核糖核酸	DNA	自然杀伤细胞	NK 细胞
获得性免疫缺陷综合征	AIDS	细胞间黏附分子	ICAM	直接胆红素	DBIL
肌酐	Cr	细胞外基质	ECM	总胆固醇	TC
基质金属蛋白酶	MMP	细胞外调节蛋白激酶	ERK	总胆红素	TBIL
计算机 X 线断层照相技术	CT	纤连蛋白	FN		