



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.07.020  
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3963.shtml

· 文献综述 ·

## 梗阻性黄疸致肝细胞凋亡的研究进展

李达民<sup>1</sup> 综述 关养时<sup>2</sup> 审校

(1. 广东医学院附属医院 肝胆外科, 广东 湛江 524000; 2. 广东省深圳市罗湖区人民医院 普通外科, 广东 深圳 518001)

### 摘要

梗阻性黄疸可以启动肝细胞的凋亡程序,且有多种因素参与了梗阻性黄疸时肝细胞凋亡的发生过程,研究其机制对于梗阻性黄疸肝损伤的防治有着重要的意义,笔者就梗阻性黄疸时肝细胞凋亡的发生机制作一综述。 [中国普通外科杂志, 2014, 23(7):967-971]

### 关键词

肝细胞; 黄疸, 阻塞性; 细胞凋亡; 综述文献  
中图分类号: R657.3

## Hepatic cell apoptosis in obstructive jaundice

LI Damin<sup>1</sup>, GUAN Yangshi<sup>2</sup>

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital, Guangdong Medical College, Zhanjiang, Guangdong 524000, China;

2. Department of General Surgery, Shenzhen Luohu District People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 51800, China)

Corresponding author: GUAN Yangshi, Email: gyshi999@sina.com

### ABSTRACT

Obstructive jaundice can trigger an apoptosis program in hepatic cells and many factors are involved in the process of the occurrence of hepatic cell apoptosis during obstructive jaundice, and research into the mechanism may have great importance in prevention and treatment of the liver injury in obstructive jaundice. In this paper, the authors address the mechanism responsible for the occurrence of hepatic cell apoptosis during obstructive jaundice.

[Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(7):967-971]

### KEYWORDS

Hepatocytes; Jaundice, Obstructive; Apoptosis; Review

CLC number: R657.3

梗阻性黄疸是指排泄胆汁的胆道系统因机械性的阻塞,致使胆汁无法顺利排泄到肠道所引起的黄疸,它可造成肝脏以及全身多器官、多系统发生一系列病理和生理改变,其中最主要是肝脏损伤,也就是其它并发症的重要诱因。随着梗阻时间延长,肝脏最终萎缩、肝细胞最终消亡。细胞死亡有两种不同途径,一种为细胞坏死,另一

种为细胞凋亡,传统观点只认识细胞坏死的存在,而忽视细胞凋亡这一现象。早在1972年Kerr等<sup>[1]</sup>就描述了形态上不同于坏死性细胞死亡的另一种细胞死亡形式,称之为凋亡性细胞死亡,但直至最近才认识到人类许多疾病和病理生理现象都与细胞凋亡的紊乱有关<sup>[2]</sup>,其中凋亡异常增加被认为是肝胆疾病的重要发病机制。人们发现肝胆系统发生的病理状态是由肝胆系统中肝细胞凋亡的异常减少或者增加所引起,认为在维持肝胆系统内环境稳态和正常的生理功能中,肝细胞凋亡发挥重要作用。大量的动物及临床实验已经显示,梗阻性黄疸发生时引起肝细胞损害的重要物质基础是肝脏分泌的

收稿日期: 2014-02-21; 修订日期: 2014-05-04。

作者简介: 李达民, 广东医学院附属医院硕士研究生, 主要从事胆道梗阻方面的研究。

通信作者: 关养时, Email: gyshi999@sina.com

胆汁排出受阻以及继发的内毒素血症<sup>[3]</sup>，随着病情的发展，由此形成的胆汁淤积、活性氧自由基和某些细胞因子、线粒体功能障碍等均可成为引起肝细胞凋亡的因素。

## 1 胆盐诱发肝细胞凋亡

梗阻性黄疸发生后，胆汁排出受阻，积累在肝内胆酸可造成肝损伤，而积累的胆汁酸可启动线粒体通路、死亡受体通路以及内质网通路这 3 条凋亡通路<sup>[4]</sup>诱发肝细胞凋亡被认为是造成肝损伤的原因之一。体外研究<sup>[5]</sup>显示胆汁酸能够引起肝细胞凋亡，有学者研究也发现随着甘氨酸鹅脱氧胆酸盐 (glychochenodeoxycholate, GCDC) 浓度的增加和作用时间的延长，培养肝细胞中的凋亡细胞比例亦随着增加。

胆盐诱发肝细胞凋亡机制有：(1) 死亡受体途径。目前研究发现死亡相关的受体有 6 种，它们为肿瘤坏死因子或者神经生长因子受体的超家族。在肝脏胆盐通过死亡受体途径诱发肝细胞凋亡的过程中，一方面肝细胞中肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 1 (TRAIL-R1) 和肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 2 (TRAIL-R2)、肿瘤坏死因子受体 1 以及 Fas 可大量表达；另一方面肝细胞内存在死亡受体信号，胆盐通过靶细胞表面死亡受体而启动死亡受体途径<sup>[6-7]</sup>，胆汁酸细胞毒性正是通过这些死亡受体发生作用。通过 Fas 配体非依赖机制微摩尔浓度的牛磺鹅去氧 (taurocholic chenodeoxycholic acid, TCDC) 便可诱导 Fas 在细胞膜的聚集，Fas 被动的进出细胞膜是由高尔基体、微管、PKC 以及 JNK 通过小泡转运实现的。最后通过一系列过程，利用配体非依赖机制启动死亡信号途径。同时肝细胞对 Fas 诱导的细胞凋亡的敏感性也会随细胞表面 Fas 量的增加而增加。另外，在 Fas 缺乏的细胞株内，用毒性胆汁酸处理后，可观察到 TRAIL-R2/DR5 表达的增加和寡聚化，这也提示胆汁酸细胞毒性作用还可通过 TRAIL-R2/DR5 死亡受体发生。虽然，目前对在健康状态下 TRAIL 介导的凋亡作用目前尚有争议，但研究<sup>[8-9]</sup>认为 TRAIL 在胆汁淤积中还是有肝脏毒性的。(2) 线粒体途径。线粒体介导的细胞凋亡途径涉及线粒体跨膜电位消失，膜通透性改变，细胞色素 C 释放，活化 caspase-9，在 dATP 存在时，引起下游

caspase-3、-6、-7 的活化，介导细胞凋亡<sup>[10-14]</sup>。胆汁酸度的增加，可使琥珀酸盐过多所致的线粒体跨膜电位降低。这些化合物可通过影响线粒体对质子的通透性，从而产生一定的刺激作用，而这些刺激作用可增强或降低呼吸作用状态，而线粒体通透性的改变是在胆汁酸通过质子层作用或破坏膜序列作用下发生的。这些改变会使质子，尤其是钙离子稳定作用遭到破坏，致使  $[Ca^{2+}]_i$  增加、钙依赖蛋白水解作用增强，最后导致肝细胞死亡<sup>[15]</sup>。(3) 内质网应激凋亡途径。当严重或长时间的内质网应激 (ERS) 损伤了内质网 (ER) 的功能时，就会发生细胞凋亡，以去除受损伤的细胞。由内质网应激诱发的凋亡有 3 种途径：CHOP/GADD153 基因的激活转录；JNK 的激活通路以及内质网特有的 caspase-12 的激活。在内质网应激介导凋亡途径中 caspase-12 是其关键蛋白酶，该关键酶一般情况下 procaspase-12 蛋白酶原的形式存在。内质网应激时，procaspase-12 蛋白酶原通过水解肽链去除原域，成为有活性的 caspase-12 蛋白酶，其水解位点位于天冬氨酸残基的羧基端。然后依次通过激活 caspase-9、caspase-3 引起细胞凋亡。caspase-9/caspase-3 在 ERS 介导的细胞凋亡所起的关键作用能被 Masud 等<sup>[16]</sup>研究所证实。另外，在内质网应激的过程中，内质网的功能也会受影响，合成蛋白能力短暂地减弱，接着，内质网可激活负责编码 ER 蛋白翻译、折叠、输出、降解的基因，将错误折叠或未折叠蛋白质的处理。最后若应激过强，则诱导细胞发生凋亡<sup>[17-19]</sup>。

## 2 线粒体功能障碍和肝脏能荷的消耗

线粒体是肝细胞产生能量的主要细胞器，线粒体氧化磷酸化作用及氧化还原状态对能量的产生起决定性作用，另外，线粒体呼吸的抑制作用、 $\beta$ -脂肪酸化的强弱和线粒体 DNA 的损伤都与能量强弱有关。以上机制发生病理改变时，肝细胞能量就会受到相应的变化<sup>[20]</sup>。

肝脏供血、供氧情况可直接影响线粒体的通透性，当阻塞性黄疸发生时，肝脏发生缺血、缺氧，线粒体通透性改变<sup>[21-24]</sup>、线粒体内膜电位下降，能量合成水平显著降低。线粒体的结构随之发生病理损害，释放出一些可以激活酶促级联反应的物质，如凋亡诱导因子、细胞色素 C 等，使氧化磷酸化

生障碍,最后导致肝细胞凋亡或坏死。如果肝细胞仍可以提供 ATP 则走向凋亡,否则走向坏死<sup>[25-26]</sup>。

### 3 氧自由基

梗阻性黄疸时,可产生大量氧自由基。一方面由于肝细胞处于严重缺氧状态,三磷酸腺苷生成减少,次黄嘌呤生成过多,超氧化物歧化酶(SOD)等内源性抗氧化剂失活或者缺乏,在黄嘌呤氧化酶在作用下产生氧自由基。另一方面,库普弗细胞等在梗阻性黄疸时也释放大量氧自由基。

氧自由基对肝脏的损害主要是脂质过氧化作用。其中这种作用主要是通过脂质过氧化物(LPO)所引起,机体中产生氧自由基越多,LPO生成就越多,同时LPO也是一种活性很强的脂质自由基。Ito等<sup>[27-29]</sup>研究发现梗阻性黄疸时肝脏脂质过氧化作用活跃,自由基清除系统下降。

SOD是人体最重要的超氧阴离子清除剂,其主要由肝细胞产生,存在于肝细胞胞浆和线粒体中。正常情况下起着减缓、抵御自由基损害,保护细胞的作用<sup>[30]</sup>。相关研究<sup>[31-32]</sup>表明,在胆道梗阻发生后,由于肝内的缺氧状态造成肝细胞内的氧自由基生成增多,同时由于肝细胞的损伤使得细胞膜的通透性增加,大量氧自由基渗漏,使得SOD、GSH等抗氧化物大量被消耗,导致氧自由基的破坏作用进一步加重,最终导致肝细胞死亡。

有学者认为胆红素、胆汁酸和活性氧水平均为促进凋亡因素,其中,活性氧水平促凋亡作用最为明显,而谷胱甘肽过氧化物酶活性则表现出显著的凋亡拮抗作用。氧自由基通过以下途径诱导细胞凋亡:(1)通过影响碱基、DNA链或者DNA模版构象等,使DNA损伤破坏,引起细胞凋亡;(2)一些蛋白质,特别是具有酶活性的蛋白质受到氧自由基攻击,导致其功能丧失,引发细胞凋亡;(3)一些相关的核转录因子被激活,加速凋亡相关基因的表达;(4)造成细胞膜发生脂质过氧化反应,造成细胞膜损伤、相关信号传导系统异常,导致细胞凋亡。

### 4 钙超载

在细胞凋亡的研究中,Kaiser和Edelman很早以前就发现凋亡的过程中有Ca<sup>2+</sup>内流增强的现

象<sup>[33]</sup>。随后的大量研究,如敖琳等<sup>[34]</sup>研究表明,细胞内钙离子内流在细胞凋亡初期存在,并随之引起一系列病理变化:核酸内切酶被激活,DNA被降解,最后发生细胞死亡。Tennel等<sup>[35]</sup>发现细胞凋亡中,钙离子内流以及线粒体跨膜电位降低处于caspase级联反应的上游。另外,用钙离子对细胞内的钙离子浓度进行人为干预,使细胞内钙离子浓度升高,结果发现许多细胞凋亡。反过来,人为用药物降低细胞内钙离子浓度能抑制细胞凋亡,如细胞外钙离子整合剂和细胞内钙离子缓冲剂。

梗阻性黄疸时肝细胞由于缺氧、底物供应缺乏及利用障碍,导致ATP生成减少,不足以维持细胞内外跨膜离子的运输,导致细胞内外Na<sup>+</sup>、Ca<sup>2+</sup>、K<sup>+</sup>交换障碍及酶的失活,最终引起细胞质及线粒体内钙离子滞留,引起细胞凋亡。目前发现钙超载引起细胞凋亡的机制有:激活脱氧核糖核酸酶,染色体、DNA被破坏,引起细胞凋亡;催化细胞内肽链间酰胺转移的谷氨酰胺转移酶被激活,引起蛋白广泛交联,形成凋亡小体;凋亡相关基因的转录由于核转录因子激活而加速;在ATP的配合下,钙离子使DNA舒展,位于核小体之间连接区的酶切位点得以暴露;激活钙离子敏感的蛋白酶。

### 5 细胞因子因素

在机体正常的生理状态下,细胞因子对机体有着重要的作用,如调节免疫、增强抵抗力等。但是,病理状态下,机体产生过量的细胞因子,则对机体产生毒性作用。梗阻性黄疸时,机体产生大量的内毒素,在内毒素的刺激下,库普弗细胞被激活,其可产生大量的细胞因子,如TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1、IL-6、IL-8等,这些细胞因子可引起肝细胞损害。其中TNF- $\alpha$ 发挥关键的作用。TNF- $\alpha$ 是一种炎性细胞因子,既能直接损伤肝细胞,又能参与肝脏炎症、肝细胞再生等。

TNF- $\alpha$ 在体内引发的炎症反应主要是通过2条信号转导途径:第一条是酪氨酸激酶2信号转导途径;第二条是通过蛋白激酶C信号转导途径。第一条途径可使富含脯氨酸的酪氨酸激酶2磷酸化,使细胞骨架结构被破坏,诱发肝细胞凋亡;第二条途径可使核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)被激活。机体在这两条信号通路的影响下产生大量的血小

板活化因子 (PAF)、IL-1、IL-6、CSF 等炎症因子<sup>[35]</sup>。这此致炎因子通过本身或者相互的途径促进机体的炎症反应,活化细胞毒性 T 细胞,使肝细胞遭受攻击或者破坏,大量肝细胞发生凋亡或坏死,严重者造成肝衰竭。

研究<sup>[36]</sup>发现,适量表达的 TNF- $\alpha$  可激活 NF- $\kappa$ B 启动肝细胞增殖,如大量持续表达,则会引起细胞凋亡,延缓肝细胞再生<sup>[37-38]</sup>。Takei 等<sup>[39-40]</sup>研究证实, TNF- $\alpha$  抗体可阻止半乳糖胺引起的肝细胞凋亡,防止爆发性肝衰竭发生,在某些毒性因子致敏后, TNF- $\alpha$  则对肝细胞产生毒性作用,肝细胞 DNA 被激活的核酸内切酶切割成片段,从而激活凋亡信号途径。凋亡相关的 caspase-3 表达上调,而与细胞增殖相关的 MAPK、PI3K<sup>[41]</sup> 信号途径中关键分子 Erk 和 Akt 的磷酸化水平下调,导致细胞增殖阻滞,发生凋亡。另外, TNF- $\alpha$  还可以激活 NF- $\kappa$ B<sup>[42]</sup>,这是一种在调控细胞的生存和凋亡中起关键作用的调控因子,持续活化的 NF- $\kappa$ B 可能促进细胞凋亡<sup>[43]</sup>。

综上所述,临床上梗阻性黄疸发生一定时间后则会导致肝脏萎缩、肝细胞减少、纤维组织增生,梗阻性黄疸时肝细胞减少主要通过凋亡而逐渐减少。近年来,围绕梗阻性黄疸时肝细胞凋亡机制的研究已取得很大的进展,梗阻性黄疸时肝细胞凋亡是由多因素参与的复杂过程,探讨肝细胞凋亡的各种机制有利于从微观水平来研究护肝机制,并为以后改善梗阻性黄疸肝细胞凋亡药物研究和临床应用提供广阔的前景。

## 参考文献

- [1] Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide ranging implications in tissues kinetics[J]. Br J Cancer, 1972, 26(4):239-257.
- [2] Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease[J]. Science, 1995, 267(5203):1456-1462.
- [3] 吴涌宏,关养时. 内毒素血症在梗阻性黄疸发生发展中作用的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2010, 19(8): 912-915.
- [4] 罗琪,黄正接. 阻塞性黄疸内毒素血症对肝组织血流和肝能量代谢的影响[J]. 重庆医学, 2001, 30(2):111-113.
- [5] Maillette de Buy Wenniger L, Beuers U. Bile salts and cholestasis[J]. Dig Liver Dis, 2010, 42(6):409-418.
- [6] Reinehr R, Graf D, Häussinger D. Bile salt-induced hepatocyte apoptosis involves epidermal growth factor receptor-dependent CD95 tyrosine phosphorylation[J]. Gastroenterology, 2003, 125(3):839-853.
- [7] Reinehr R, Becker S, Keitel V, et al. Bile salt-induced apoptosis involves NADPH oxidase isoform activation[J]. Gastroenterology, 2005, 129(6):2009-2031.
- [8] Rust C, Wild N, Bernt C, et al. Bile acid-induced apoptosis in hepatocytes is caspase-6-dependent[J]. J Bio Chem, 2009, 284(5):2908-2916.
- [9] Schoemaker MH, Conde de la Rosa L, Buist-Homan M, et al. Tauroursodeoxycholic acid protects rat hepatocytes from bile acid-induced apoptosis via activation of survival pathways[J]. Hepatology, 2004, 39(6):1563-1573.
- [10] Lemasters JJ. The mitochondrial permeability transition: from biochemical curiosity to pathophysiological mechanism[J]. Gastroenterology, 1998, 115(3):783-786.
- [11] Lemasters JJ, Nieminen AL, Qian T, et al. The mitochondrial permeability transition in cell death: a common mechanism in necrosis, apoptosis and autophagy[J]. Biochim Biophys Acta, 1998, 1366(1/2): 177-196.
- [12] Lemasters JJ, Theruvath TP, Zhong Z, et al. Mitochondrial calcium and the permeability transition in cell death[J]. Biochim Biophys Acta, 2009, 1787(11):1395-1401.
- [13] Sokol RJ, Dahl R, Devereaux MW, et al. Human hepatic mitochondria generate reactive oxygen species and undergo the permeability transition in response to hydrophobic bile acids[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2005, 41(2):235-243.
- [14] Rolo AP, Palmeira CM, Wallace KB. Mitochondrially mediated synergistic cell killing by bile acids[J]. Biochim Biophys Acta, 2003, 1637(1):127-132.
- [15] 付笑非,朱振东,蔡委. 胆汁酸稳态失调对肝脏的损伤[J]. 中国中医药咨讯, 2010, 2(16):65.
- [16] Masud A, Mohapatra A, Lakhani SA, et al. Endoplasmic reticulum stress-induced death of mouse embryonic fibroblasts requires the intrinsic pathway of apoptosis[J]. J Biol Chem, 2007, 282(19):14132-14139.
- [17] Kim I, Xu W, Reed JC. Cell death and endoplasmic reticulum stress: disease relevance and therapeutic opportunities[J]. Nat Rev Drug Discov, 2008, 7(12):1013-1030.
- [18] 俞雅萍,晏春根. 糖尿病发病与内质网应激[J]. 中国临床康复, 2005, 9(27):139-141.
- [19] Kaplowitz N, Than TA, Shinohara M, et al. Endoplasmic reticulum stress and liver injury[J]. Semin Liver Dis, 2007, 27(4):367-377.
- [20] 武飞,关养时. 阻塞性黄疸与肝细胞能量变化[J]. 中国普通外科杂志, 2008, 17(5):491-493.
- [21] Sokol RJ, Devereaux M, Khandwala R, et al. Altered hepatic mitochondrial electron transport in copper overloaded rats[J]. Hepatology, 1991, 14(4 Part 2):162a.
- [22] Schaffner F, Bacchin PG, Hutterer F, et al. Mechanism of cholestasis.

4. Structural and biochemical changes in the liver and serum in rats after bile duct ligation[J]. *Gastroenterology*, 1971, 60(5):888-897.
- [23] Krähenbühl S, Stucki J, Reichen J. Reduced activity of the electron transport chain in liver mitochondria isolated from rats with secondary biliary cirrhosis[J]. *Hepatology*, 1992, 15(6):1160-1166.
- [24] Rolo AP, Oliveira PJ, Moreno AJ, et al. Bile acids affect liver mitochondrial bioenergetics: possible relevance for cholestasis therapy[J]. *Toxicol Sci*, 2000, 57(1):177-185.
- [25] Petit PX, Lecoecur H, Zorn E, et al. Alterations in mitochondrial structure and function are early events of dexamethasone-induced thymocyte apoptosis[J]. *J Cell Biol*, 1995, 130(1):157-167.
- [26] Starkov AA, Wallace KB. Structural determinants of fluorochemical-induced mitochondrial dysfunction[J]. *Toxicol Sci*, 2002, 66(2):244-252.
- [27] Ito H, Asahi H, Horiuchi S. Role of oxygen radicals in the pathogenesis of acute gastric mucosal lesion under obstructive jaundice[J]. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*, 1993, 94(3):225-233.
- [28] Ohshio G, Miyachi Y, Kudo H, et al. Effect of sera from patients with obstructive jaundice of oxygen intermediates by normal polymorphonuclear leukocytes[J]. *Liver*, 1998, 8(6):366-371.
- [29] Singh S, Shackleton G, Ah-Sing E, et al. Antioxidant defenses in the bile duct-ligated rat[J]. *Gastroenterology*, 1992, 103(5):1652-1659.
- [30] Shao P, Yuan X, Liu R, et al. Effects of nitrobenzene on liver antioxidant defense system of carassius auratus[J]. *Chem Res Chinese U*, 2010, 26(2):204-209.
- [31] 李铁刚, 张嵘. 血必净治疗百草枯中毒的病例分析 [J]. *实用药物与临床*, 2007, 10(3):159-160.
- [32] 易杰明, 关养时. 胆道梗阻后炎症反应发生的过程及机制 [J]. *中国普通外科杂志*, 2012, 21(5):607-610.
- [33] Kidderis GL. Biochemical basis of hepatocellular injury[J]. *Toxicol Pathol*, 1996, 24(1):77-83.
- [34] 敖琳. 细胞凋亡中  $Ca^{2+}$  稳态失调机制的研究进展 [J]. *医学分子生物学杂志*, 2001, 23(2):106-109.
- [35] Tennesi L, D'Emilia DM, Troy CM, et al. Role of caspases in N-methyl-D-aspartate-induced apoptosis in cerebrocortical neurons[J]. *J Neurochem*, 1998, 71(3):946-959.
- [36] Watanabe T, Jono H, Han J, et al. Synergistic activation of NF-kappaB by nontypeable Haemophilus influenzae and tumor necrosis factor alpha[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(10):3563-3568.
- [37] 孙明珠, 党双锁. 细胞因子与慢性肝脏疾病的研究进展 [J]. *世界华人消化杂志*, 2009, 17(21):2121-2126.
- [38] 游晶, 庄林, 马永良, 等. 慢性乙型肝炎的 Th 细胞亚群及相关细胞因子网络失衡 [J]. *世界华人消化杂志*, 2007, 15(8):791-799.
- [39] Takei Y, Okumura S, Nagai H. TNF- $\alpha$  induced apoptosis of hepatocyte precedes massive hepatic necrosis during the cause hepatitis failure[J]. *Hepatology*, 1995, 22:380-390.
- [40] Menon KV, Stadheim L, Kamath PS, et al. A pilot study of the safety and tolerability of etanercept in patients with alcoholic hepatitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99(2): 255-260.
- [41] Qiao L, Yacoub A, Studer E, et al. Inhibition of the MAPK and PI3K pathways enhances UDCA-induced apoptosis in primary rodent hepatocytes[J]. *Hepatology*, 2002, 35(4): 779-789.
- [42] Basak S, Hoffmann A. Crosstalk via the NF-kappaB signaling system[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2008, 19(3/4):187-197.
- [43] 余科科, 汪思应. TNF- $\alpha$  诱导肝干细胞凋亡及信号转导途径的改变 [J]. *世界华人杂志*, 2010, 18(7):707-710.

( 本文编辑 姜晖 )

本文引用格式: 李达民, 关养时. 梗阻性黄疸致肝细胞凋亡的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(7):967-971. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.07.020

Cite this article as: LI DM, GUAN YS. Hepatic cell apoptosis in obstructive jaundice[J]. *Chin J Gen Surg*, 2014, 23(7):967-971. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.07.020