

肝脏切除后肝脏再生的研究进展

刘洪亮¹, 江竹筠², 隋笑捷³, 孙传东^{1*}

¹青岛大学附属医院, 肝胆胰外科, 山东 青岛

²青岛大学附属医院, 胸外科, 山东 青岛

³青岛大学附属医院, 手术室, 山东 青岛

收稿日期: 2023年5月25日; 录用日期: 2023年6月20日; 发布日期: 2023年6月27日

摘要

在肝胆外科领域中, 对肝脏的切除是治疗肝脏良恶性疾病的有效手段。过大范围的肝脏切除也增加了肝衰竭的风险, 近些年来, 大量体内体外实验研究了促进肝脏术后再生以预防小肝综合征和肝衰竭发生的方法, 但与此同时, 有研究表明, 肝脏切除术后肝脏的再生也会促进肿瘤的生长从而激活隐匿病灶的复发, 因此, 如何权衡肝脏术后再生以及抑制肿瘤复发两者之间的关系, 成为目前肝胆外科一个亟待解决的问题。本文就从肝再生的典型模型、肝脏再生的机制、肝再生与肿瘤复发的关系三个方面对肝再生的研究进展做一综述。

关键词

肝脏切除, 肝再生, 肿瘤复发, 综述

Research Progress in Liver Regeneration after Liver Resection

Hongliang Liu¹, Zhuyun Jiang², Xiaojie Sui³, Chuandong Sun^{1*}

¹Hepatobiliary and Pancreatic Surgery Department of Qingdao University Affiliated Hospital, Qingdao Shandong

²Thoracic Surgery Department, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

³Operating Room of Qingdao University Affiliated Hospital, Qingdao Shandong

Received: May 25th, 2023; accepted: Jun. 20th, 2023; published: Jun. 27th, 2023

Abstract

In the field of hepatobiliary surgery, liver resection is an effective method for treating benign and

*通讯作者。

malignant liver diseases. Excessive liver resection also increases the risk of liver failure. In recent years, a large number of *in vitro* and *in vivo* experiments have studied methods to promote liver regeneration after surgery to prevent small liver syndrome and liver failure. However, at the same time, research results have shown that liver regeneration after liver resection also promotes tumor growth and activates the recurrence of hidden lesions. Therefore, How to balance the relationship between postoperative liver regeneration and tumor recurrence inhibition has become an urgent problem to be solved in liver and gallbladder surgery. This article reviews the research progress of liver regeneration from three aspects: typical models of liver regeneration, mechanisms of liver regeneration, and the relationship between liver regeneration and tumor recurrence.

Keywords

Hepatectomy, Liver Regeneration, Tumor Recurrence, Review

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

原发性肝细胞肝癌作为常见的恶性肿瘤为我们熟知，其发病率和死亡率居高不下。近些年来，现代医学迅猛发展，随之各类药物，如靶向类药物以及免疫类药物越来越多地用于临床。但就目前而言，针对病灶的完整手术切除以及肝脏移植仍然是我们面对肝细胞肝癌时的首选。但是我们也都知道，不仅目前肝源是有限的，而且在肝脏移植后，其在受体内的增殖生长也是有限的，这也使得肝移植的效果有一定的局限。这次我们针对肝脏切除后的肝脏再生的研究进展写一综述。

2. 肝脏切除后肝再生的典型动物模型

要想充分的研究肝脏再生机制，必须要需要建立合适的实验模型。目前我们应用最为广泛的就是小鼠 70%肝脏切除模型[1]，这类动物模型是 1931 年 Higgins 和 Anderson 为研究肝切除后肝再生所建立，其已经被国际广泛认可。小鼠这类生物在经历了肝脏切除术后，剩余部分肝脏可在 1 周的时间可以迅速再生，恢复至原有的重量[2]，肝功能也可恢复如初，这是其最大的优势。另外，小鼠的肝脏具有十分独特的分叶，这也使得我们对于实验切除肝脏的把量变的更为精准，也便于将手术等外在干预对残肝的影响降至最低，因而这也是成为良好模型[3]的一重要原因。另外，诸如肝脏切除简单易行、实验反复性好、人为可控性强等诸多优点也更使得这一类动物模型更为经典。在实验过程中，我们通过此类模型，我们还可以观察到在经历了肝脏切除术后各类信号传导通路中的分子以及各类调节因子的变化等，种种优点使得该类模型沿用至今。

3. 肝脏切除术后的肝脏再生机制

我们在对肝脏进行了部分切除以后，肝脏体积和重量急剧下降，肝细胞的总数量迅速减少，这时肝脏切除这一刺激便作为信号被反馈至残存的肝脏细胞，因此剩余肝细胞(处于 GO 期的)便在信号刺激下进入增殖阶段，由静止状态进入快速生长状态，努力驱使残存肝脏快速恢复其原有体积和重量，也促使肝脏功能快速恢复，这一过程，我们便称之为肝脏再生(liver regeneration, LR) [4]。肝脏再生是一个相当复杂的过程，主要包括肝脏实质细胞的再生增殖以及肝脏组织结构的再塑与重建，这其中便涉

及到肝细胞、肝星状细胞(stimulates hepatic stellate cells, HSCs)、肝干细胞、肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSECs)等各类肝细胞的参与, 也有各种肝脏外部器官, 如胰腺、甲状腺、自主神经系统等的参与调节等, 并同时受到各类生长因子、细胞因子以及多种信号传导通路的机制调控[4]。我们现在将其大体划分为三个阶段, 即肝细胞的启动阶段、增殖阶段、终止阶段。下面我们对肝再生各个阶段加以详述。

3.1. 肝再生的启动阶段

正常情况下, 肝脏细胞的自我更新几乎微乎其微, 绝大多数的肝脏细胞处于静止状态。而在肝脏切除术后的 4 小时内, 残存肝细胞即从 G₀ 期跨入 G₁ 期, 开始了肝脏的再生过程。关于肝再生的启动机制学说, 我们在生理学上认为, 由于肝脏的切除, 门静脉压力的瞬间改变, 导致了肝脏再生的直接启动。原有的门脉血流流入残存肝脏中, 使得门脉压力瞬间增高, 也就使得单位体积下的肝脏受到的血流压力以及流经的血流量急剧升高, 肝血窦压力上升, 肝血窦内皮细胞作为刺激的直接感受器, 在该类刺激影响下, 肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6)、一氧化氮(nitric oxide, NO)、一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)等一系列因子被分泌。在该过程中, 门脉压力的瞬间升高不仅仅使得肝脏细胞再生, 同时也使得肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSECs)在这种剪切应力下增殖再生并进一步促进肝再生的进程[5] [6] [7]。与此同时, 肝脏切除术后继而发生的各类炎症反应和免疫反应以及各类细胞分泌的因子导致的全身反应共同触发了肝再生。参与肝脏再生过程的细胞因子主要有 TNF、HGF、IL-6、NO, 它们主要是由肝脏库普弗细胞(kupffer cells)和 SEC 所分泌。LSECs (liver sinusoidal endothelial cells, LSECs)即肝窦内皮细胞, 在肝再生的过程中, 不断释放一氧化氮(NO)、白细胞介素-6 等细胞因子, 在这些因子的刺激下, 肝脏细胞对于 HGF 的敏感程度大大增加, 与此同时, 这些因子反过来会刺激肝星状细胞(stimulates hepatic stellate cells, HSCs), 使得 HGF 以及 VEGF 释放增加, 进一步推进了肝脏再生的进程, 加速肝细胞的分裂与增殖[8] [9]。另外, 在肝脏切除术后, 炎症不仅仅作为机体的首在表现, 而且在肝再生这一层面上来讲, 也成为肝脏再生过程的首发启动因素。当我们完成肝脏切除术后, 肝脏会分泌一系列炎症细胞因子, 这些炎症细胞因子在加速肝脏增殖以及减缓肝细胞衰老凋亡等方面发挥着相当重要的作用, 其中就包括了 TNF- α 、IL-6 等[10]。TNF- α 以及 IL-6 在肝脏再生的启动过程中发挥着十分重要的作用, 在启动过程中, 它们促使着处于 G₀ 期的肝脏细胞向 G₁ 期转变。在肝脏再生过程中, TNF- α 通过与 TNF-R1 结合而作用于 IL-6, 这时 IL-6 在上述作用下被激活, 进而与肝细胞表面的受体蛋白发生结合, 从而产生了一系列信号转导过程, 在这个过程中, 转录激活因子 3 也受其影响而被磷酸化, 并在进一步聚合后活化, 这时其便可进入细胞核内发挥作用, 进一步作用于细胞核内多个基因, 在其影响下多个基因得以表达, DNA 的合成增加。并且, IL-6 这类分子可作为配体与 IL-6R 结合, 进而形成了免疫复合体, 进一步激活下游蛋白 gp130, 从而使得 JAK/STAT, MAPK 和 PI3K/AKT 等信号通路活化, 上述通路活化后, 肝切除术后炎症进入急性期并引发一系列反应, 加速了肝脏的增殖[10] [11]。此外, 很多激素和蛋白酶也参与调节着肝细胞的再生, 这些研究还在进行中。

3.2. 肝再生的增殖阶段

我们所说的肝脏再生的增殖阶段, 理论上指的是肝脏细胞由有丝分裂的 G₁ 期向着 S 期转变的过程, 这一过程也受到了诸多因子的调控, 这些因子不仅仅包含增殖阶段生成的, 而且在肝再生启动阶段中的部分细胞因子仍在发挥着重要的作用。首先我们来说, 细胞周期蛋白 D1 即 CD1 是肝细胞进入增殖期的一个重要标志, 其也是细胞增殖期内的一个重要调控点。另外, 影响肝脏细胞周期的因子还有 HGF 及其受体 c-Met、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)及其配体 EGF、转化生长因子- α

(transforming growth factor- α , TGF- α)以及辅有丝分裂原, 即 VEGF 及其受体等。关于肝脏 HGF 及其受体 c-Met 的激活过程被认为是肝切除术后肝再生调增值阶段的必备一步[12]。HGF 即肝细胞生长因子, 其主要是由 LSCs、HSCs 等细胞所产生的, 它的成分实际上是一类糖蛋白, 结构与凝血因子十分类似。一般情况下, 其主要分布于肝脏细胞的胞外基质内, 存在形式通常以蛋白前体的形式存在, 其发挥作用主要凭借 uPA 将其蛋白水解进而将其变构活化[13]。c-Met, 作为 HGF 的受体, 其具有酪氨酸激酶的活性, 并且与 HGF 属同源受体。HGF 与膜上的 c-Met 相结合后, 进一步激活下游蛋白 MAPK, 激发一系列胞内反应, 此时, 细胞胞内转录因子(AP-1)被调节活化, 继而使得肝脏 DNA 的合成与复制进程加快[14]。关于 EGFR 及其家族配体, 其作用位点主要集中于 HGF/c-Met 途径中的环节, 通过增强该途径的作用来达到加速肝再生的目的。肝细胞会生成一种蛋白 TGF- α , 它也被证明是 EGFR 的一类配体, 在加速肝细胞增殖与分裂的进程中发挥着十分重要的作用[15]。经过测定, 在我们完成肝脏切除术后的短短 2 个小时, 其水平开始升高, 并一直延续至术后两天。也有研究发现, 当我们在小鼠实验体内促使该基因过度表达后, 小鼠的肝脏就会出现过度增殖的现象, 部分小鼠体内甚至出现了恶性细胞[16]。用另一种方式, 我们将 TGF- α 以药剂的方式注入小鼠实验体内, 经过观察, 我们发现小鼠的肝脏细胞也会加快增殖[17]。通过上述实验结论, 我们不难发现 TGF- α 在加速肝脏细胞增殖与分裂, 促进肝再生的方面发挥着重要作用。VEGF, 即血管内皮生长因子, 它也被证明是肝脏再生中发挥重要作用、不可或缺的重要因子, 它的作用主要体现在加速血管内皮细胞增殖与分裂, 促使血管重塑再生等方面[18]。有实验研究证实, 我们完成肝脏切除术后, 血管内皮生长因子被大量分泌, 作用于血管内皮细胞, 加速内皮细胞的增殖分裂, 刺激肝脏血管的重塑重建[19], 由此可见, VEGF 在肝细胞再生的增殖阶段确实发挥着重要作用。

3.3. 肝再生的终止阶段

现在我们来讨论肝脏再生的终止阶段, 当切除的肝脏增生至足以满足人体正常所需时, 肝脏再生即可停止。在肝脏再生终止的时候, 肝脏的质量/体重比应为最佳。但是到目前为止, 适时地肝再生终止的机制还没有被完全阐述清楚。在当前的研究中, 转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF- β), 是目前被研究最广泛的一个肝再生抑制因素。终止肝脏再生的过程, 是通过 TGF- β 与其相应受体结合, 进而抑制肝细胞的分裂与增殖而实现的[20]。详细来讲, TGF- β 首先与其受体 2 相结合而被磷酸化, 经过自身的磷酸化变构, 丝氨酸激酶被进一步激活, 继而 smad 蛋白家族也会发生磷酸化, 与其他类发挥促进肝再生的细胞因子发挥拮抗的作用, 阻止肝再生增殖信号的向下传导, 从而发挥其终止肝再生的作用[21]。除此之外, TGF- β 还可以作用于 HSCs, 后者在其影响下, 细胞外基质被大量分泌, 随着细胞外基质的大量分泌, 大量的 HGF 在其影响下便会失去被尿激酶激活的机会, 造成 HGF 不能发挥其正常的促增殖作用, 便达到了抑制肝再生的目的[22]。另外, 在肝脏再生过程中, TGF- β 可以作用于 CD1 或者细胞周期蛋白 E, 来进一步影响抑制肝细胞增殖信号的传递, 从而达到抑制肝再生的目的[23]。在 Lee 等[24]人的实验研究中发现, 通过对脾脏的研究, 他们测定 TGF- β 及其受体的水平明显是高的, 而 HGF 及其受体 c-Met 悄悄相反, 表现为低水平, 在这种情况下, 肝细胞的分裂与增殖是受到抑制的, 这就给了一个启发: 脾脏对 TGF- β 与其相应受体的高度表达可能会参与并影响肝再生的终止阶段。此外, 大量研究发现, 肝细胞核因子(Hepatocyte Nuclear Factor4 Alpha, HNF4 α)也参与调控肝部分切除术后再生的终止过程[25]。对于其他调控因子, 如神经生长因子(NGF), 它是在肝再生的增殖阶段产生的, 在终止阶段中, 它可以与神经营养因子受体 P75 (P75NTR)相结合, 加速了肝星状细胞的凋亡衰老, 进而达到终止肝再生的目的[26]。也有研究表明, 细胞胞外基质通过整合素这一途径也可以在肝再生的终止过程内发挥作

用。因此,综合来看,肝再生的终止机制十分复杂,仍需我们进一步深入探讨。

4. 肝术后再生与肿瘤复发的关系

对于肝细胞癌的复发来讲,有研究已经显示,绝大多数复发的肝癌病灶来源于微小转移瘤的复燃[27],也可称之为是与原发恶性肿瘤的肿瘤克隆。众所周知,肝脏切除术虽然是帮助患者切除了原有肿瘤组织,但是也使得患者正面临急性的肝损伤状态,在这种状态下,人体为了保护机体所需便会启动肝脏再生机制。正如我们在上面所讲,肝脏在急性损伤的状况下会经历肝再生的启动、增殖与终止阶段。在这些阶段中,诸多的细胞因子被参与其中,机制复杂,但也使得肝再生的进程在严密的调控下进行着。但与此同时,随着研究的不断进展,医学界内对肝再生也提出了一些质疑,譬如这些参与肝再生的细胞因子似乎也肝癌术后的复发有密切的联系,肝切除术后这些因子的变化有没有导致原癌基因和抑癌基因的突变等,这一系列问题正越来越引发医学界的关注。在韩俊峰[28]等人的研究中,他们借助小鼠实验模型,证明肝脏切除术后肝脏再生水平与肿瘤复发有明显的相关性,并且他们在分子水平层面也验证了术后实验体内 c-met、VEGFR-2 等分子水平的升高与复发肿瘤的体积以及肿瘤的侵袭性也是显著相关的。有实验证实,在肝脏切除术后的短短半小时内,HGF 的表达水平迅速上升,大约可上升至正常水平的 30 倍,与此同时,c-met 也会被大量激活[29]。HGF 绝大多数是由肝脏的肌成纤维细胞(MF)所分泌产生的,当其来到细胞外基质中,可以使得肿瘤细胞产生散射,这也增加了肿瘤的侵袭性,与此同时,通过对该类细胞的体外培养,也证实了 HGF 可以通过受体作用于恶性肿瘤细胞从而增强肿瘤的侵袭性[27],正常细胞内,HGF 受体表达水平是偏低的,而在肿瘤组织内,它的表达水平恰恰是升高的,而且是处于过度表达状态,这一点也提示我们肿瘤快速增殖的原因。对于 VEGFR,即血管内皮生长因子,是目前已知效力很强的一类促血管生成因子。有研究表明,通过肿瘤组织与正常组织之间的对比,发现在肿瘤组织内其表达丰度明显要高于正常组织,而它的受体 VEGFR-2 已经被证实其对于肿瘤的侵袭以及转移有十分密切的关系,因此针对该类机理所诞生出来的抗 VEGFR 以及抗 VEGFR 抗体药物已经广泛应用与临床[30]。另外一个研究较为广泛,且与肿瘤复发明显相关的就是 TGF- β ,关于对其的研究,被认为是肝脏再生终止阶段的重要参与因子。在肿瘤复发方面,有研究者提出,在肝再生过程中随着 TGF- β 的产生,虽然使得肝再生机制获得终止,但是同时也抑制了免疫细胞的分裂与增殖,造成机体免疫状态的改变,反过来为肿瘤的生长提供了有益的内在环境[31]。研究发现,TGF- β 在肿瘤组织内存在过度表达的现象,但是其相应受体在肿瘤组织内却是低水平状态。相应受体表达的缺陷,便使得通过 TGF- β 来调控细胞增殖的自分泌内环路受到影响。当然,在旁分泌环路来讲,肿瘤细胞因为该途径的阻断以及正常肝脏细胞对于该类途径的正常运转,使得癌周正常肝细胞处于不断凋亡中,这就使得肿瘤细胞不断获取生存空间,造成了肿瘤原位体积的增大,也就造成了肿瘤的复发。而上述两种途径,都是通过对于 TGF- β 的影响来实现的[32]。另外,对于转移性肿瘤的复发来说,也有实验证明了小鼠在进行了肝脏切除术后产生的促炎症反应因子促进了转移瘤术后复发[33],转移瘤的复发主要依赖于血液中存在有的恶性肿瘤细胞或者是处于休眠状态的微转移灶[34],肝脏切除术后继发的肝再生过程激活了肿瘤细胞或者打破了微转移瘤的休眠状态,具体来说,即打破了肿瘤细胞在增殖与凋亡两个过程之间的平衡,术后肝再生均可以引发一系列细胞因子和生长因子的改变进而使得肝内或者循环血液里的恶性肿瘤得以增殖与转移,最终导致复发结局的出现。

5. 总结

关于我们本文中所重点讲述的肝术后肝再生的情况,我们可以认识到肝再生的过程以及机制十分复杂,目前医学界对其研究仍处于不断的探索阶段。但我们也能看出,肝再生过程不再仅仅是常规意义上

的肝体积以及肝脏质量的恢复,更是肝脏切除术后机体全身炎症因子以及其他细胞因子参与的应激过程[35]。随着我们研究的不断深入,我们旨在面对肝切除术后的患者获得更好的肝再生,以降低术后并发症的发生概率以及肝衰率,死亡率,获得更好的生活质量,为广大手术人群造福。这也就驱使越来越多的研究者不断为促进肝脏术后再生而努力。与此同时,在面对肝脏术后再生与肿瘤复发的关系这一问题上,医学界也有了研究与进展。肝癌术后肿瘤复发作为我们医学界所面临的另一大难题,术后肝再生不仅仅驱使着肝功能逐步恢复,但也在某些方面为肿瘤的复发提供了合适的环境。目前对于微转移瘤学说大家都比较认可,但临床上对于转移瘤的准确检测仍不能实现,这也是为我们临床上检验检测技术提出了巨大的挑战。另一方面,既然肝再生的过程我们无法阻止,也不可能阻止,那么我们对于肝再生过程中与肿瘤复发密切相关的分子或许可以采取一定的措施,即对术后复发的高危人群使用一些抗分子药或者抑制剂,这也为临床用药提供了一定的借鉴和指导。结合本文综合来看,肝再生的过程给我们或许带来了矛盾的两个方面,即一方面促进肝功能的恢复,另一方面可能又导致了肿瘤的复发。这也给我们医学工作者提出了更大的挑战,希望我们能对肝再生的详细分子机制有进一步深刻的认识与探究,为医学上提高患者生存质量,延长患者生命而做出贡献,同时为研究其他器官或者其他领域提供借鉴与指导。

参考文献

- [1] Miyaoka, Y. and Miyajima, A. (2013) To Divide or Not to Divide: Revisiting Liver Regeneration. *Cell Division*, **8**, Article Number: 8. <https://doi.org/10.1186/1747-1028-8-8>
- [2] Nishiyama, K., Nakashima, H., Ikarashi, M., *et al.* (2015) Mouse CD11b⁺ Kupffer Cells Recruited from Bone Marrow Accelerate Liver Regeneration after Partial Hepatectomy. *PLOS ONE*, **10**, e0136774. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136774>
- [3] Michalopoulos, G.K. (2010) Liver Regeneration after Partial Hepatectomy: Critical Analysis of Mechanistic Dilemmas. *The American Journal of Pathology*, **176**, 2-13. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090675>
- [4] 赵晓彪, 明玉玲, 陈平. 肝切除术后肝脏再生的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2014, 39(1): 70-74.
- [5] 丁纪明, 陈平, 张林, 朱瑾, 熊燕, 等. 切应力对大鼠肝窦内皮细胞分泌功能的影响[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2005, 12(5): 455-458+468.
- [6] Sato, Y., Tsukada, K. and Hatakeyama, K. (1999) Role of Shear Stress and Immune Responses in Liver Regeneration after a Partial Hepatectomy. *Surgery Today*, **29**, 1-9. <https://doi.org/10.1007/BF02482962>
- [7] Sato, Y., Koyama, S., Tsukada, K. and Hatakeyama, K. (1997) Acute Portal Hypertension Reflecting Shear Stress as a Trigger of Liver Regeneration Following Partial Hepatectomy. *Surgery Today*, **27**, 518-526. <https://doi.org/10.1007/BF02385805>
- [8] De Rudder, M., Dili, A., Stärkel, P. and Leclercq, I.A. (2021) Critical Role of LSEC in Post-Hepatectomy Liver Regeneration and Failure. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 8053. <https://doi.org/10.3390/ijms22158053>
- [9] Hou, C.-T., Chen, Y.-L., Lin, C.-C., *et al.* (2018) Portal Venous Velocity Affects Liver Regeneration after Right Lobe Living Donor Hepatectomy. *PLOS ONE*, **13**, e0204163. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204163>
- [10] Naseem, S., Hussain, T. and Manzoor, S. (2018) Interleukin-6: A Promising Cytokine to Support Liver Regeneration and Adaptive Immunity in Liver Pathologies. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **39**, 36-45. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.01.002>
- [11] Schmidt-Arras, D. and Rose-John, S. (2016) IL-6 Pathway in the Liver: From Physiopathology to Therapy. *Journal of Hepatology*, **64**, 1403-1415. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.02.004>
- [12] 欧阳高雄, 肖燕燕, 任远, 刘剑勇, 张志明. 肝切除术后肝脏再生临床应用研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(2): 296-301+306.
- [13] Hoffmann, K., Nagel, A.J., Tanabe, K., *et al.* (2020) Markers of Liver Regeneration—The Role of Growth Factors and Cytokines: A Systematic Review. *BMC Surgery*, **20**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1186/s12893-019-0664-8>
- [14] Borowiak, M., Garratt, A.N., Wüstefeld, T., *et al.* (2004) Met Provides Essential Signals for Liver Regeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **101**, 10608-10613. <https://doi.org/10.1073/pnas.0403412101>

- [15] Kornasiewicz, O., Grat, M., Dudek, K., *et al.* (2015) Serum Levels of HGF, IL-6, and TGF- α after Benign Liver Tumor Resection. *Advances in Medical Sciences*, **60**, 173-177. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2015.01.008>
- [16] Jochem, A.S., Holmes, K.E. and Stein, T.J. (2014) C-Myc and Transforming Growth Factor α Enhance the Development of Hepatic Lesions due to Mutant β -Catenin in Transgenic Mice. *Comparative Medicine*, **64**, 351-359.
- [17] Kimura, M., Moteki, H. and Ogihara, M. (2014) Involvement of Endogenous Transforming Growth Factor- α in Signal Transduction Pathway for Interleukin-1 β -Induced Hepatocyte Proliferation. *European Journal of Pharmacology*, **745**, 223-233. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.10.047>
- [18] Aryal, B., Shimizu, T., Kadono, J., *et al.* (2016) A Switch in the Dynamics of Intra-Platelet VEGF-A from Cancer to the Later Phase of Liver Regeneration after Partial Hepatectomy in Humans. *PLOS ONE*, **11**, e0150446. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150446>
- [19] Adas, G., Koc, B., Adas, M., *et al.* (2016) Effects of Mesenchymal Stem Cells and VEGF on Liver Regeneration Following Major Resection. *Langenbeck's Archives of Surgery*, **401**, 725-740. <https://doi.org/10.1007/s00423-016-1380-9>
- [20] Tao, Y., Wang, M., Chen, E. and Tang, H. (2017) Liver Regeneration: Analysis of the Main Relevant Signaling Molecules. *Mediators of Inflammation*, **2017**, Article ID: 4256352. <https://doi.org/10.1155/2017/4256352>
- [21] Fang, D., He, Y. and Luan, Z. (2017) Simvastatin Augments Activation of Liver Regeneration through Attenuating Transforming Growth Factor- β 1 Induced-Apoptosis in Obstructive Jaundice Rats. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **149**, 4839-4845. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5156>
- [22] Ge, J., Chang, N., Zhao, Z., *et al.* (2016) Essential Roles of RNA-Binding Protein HuR in Activation of Hepatic Stellate Cells Induced by Transforming Growth Factor- β 1. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 22141. <https://doi.org/10.1038/srep22141>
- [23] Miwa, Y., Harrison, P.M., Farzaneh, F., *et al.* (1997) Plasma Levels and Hepatic mRNA Expression of Transforming Growth Factor- β 1 in Patients with Fulminant Hepatic Failure. *Journal of Hepatology*, **27**, 780-788. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(97\)80313-3](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(97)80313-3)
- [24] Lee, S.C., Jeong, H.J., Choi, B.J., *et al.* (2015) Role of the Spleen in Liver Regeneration in Relation to Transforming Growth Factor- β 1 and Hepatocyte Growth Factor. *Journal of Surgical Research*, **196**, 270-277. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.02.025>
- [25] Huck, I., Gunewardena, S., Espanol-Suner, R., Willenbring, H. and Apte, U. (2019) Hepatocyte Nuclear Factor 4 Alpha Activation Is Essential for Termination of Liver Regeneration in Mice. *Hepatology*, **70**, 666-681. <https://doi.org/10.1002/hep.30405>
- [26] Asai, K., Tamakawa, S., Yamamoto, M., *et al.* (2006) Activated Hepatic Stellate Cells Overexpress P75NTR after Partial Hepatectomy and Undergo Apoptosis on Nerve Growth Factor Stimulation. *Liver International*, **26**, 595-603. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2006.01267.x>
- [27] 李国强, 孙跃明. 肝癌根治术后肿瘤复发相关因素的研究进展[J]. 肝胆外科杂志, 1999, 7(3): 238-240.
- [28] 韩俊峰, 沈中阳, 高伟, 田彦璋, 付西峰. 肝脏切除术后肝再生对肿瘤复发影响的实验研究[J]. 实用器官移植电子杂志, 2022, 10(5): 413-417.
- [29] Stolz, D.B., Mars, W.M., Petersen, B.E., Kim, T.H. and Michalopoulos, G.K. (1999) Growth Factor Signal Transduction Immediately after Two-Thirds Partial Hepatectomy in the Rat. *Cancer Research*, **59**, 3954-3960.
- [30] Morse, M.A., Sun, W., Kim, R., *et al.* (2019) The Role of Angiogenesis in Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, **25**, 912-920. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1254>
- [31] 孙建华, 伊藤寿记, 张平, 松田晖. 肝部分切除术促进肿瘤细胞生长的机制研究[J]. 中华外科杂志, 1995, 34(11): 685.
- [32] Gressner, A.M., Lahme, B., Mannherz, H.-G. and Polzar, B. (1997) TGF- β -Mediated Hepatocellular Apoptosis by Rat and Human Hepatoma Cells and Primary Rat Hepatocytes. *Journal of Hepatology*, **26**, 1079-1092. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(97\)80117-1](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(97)80117-1)
- [33] Hugo, H.J., Kokkinos, M.I., Blick, T., *et al.* (2011) Defining the E-Cadherin Repressor Interactome in Epithelial Mesenchymal Transition: The PMC42 Model as a Case Study. *Cells Tissues Organs*, **193**, 23-40. <https://doi.org/10.1159/000320174>
- [34] 曹卫刚, 邱宝安. 肝再生与肝转移肿瘤术后复发关系研究的现状[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(17): 1352-1356. <https://doi.org/10.16073/j.cnki.cjpt.2012.17.015>
- [35] 龚慧宾, 沈中阳, 宋红丽, 等. 骨髓间充质干细胞促进大鼠 80%肝切除后残肝再生及修复作用的研究[J]. 天津医药, 2011, 39(2): 149-152.