

京尼平对 ob/ob 小鼠肝部分切除术后肝再生的影响

毕杨辉^{1#}, 崔晓萌^{2#}, 於海天¹, 周子琪¹, 尚宏伟¹, 王 稳¹, 路 欣¹, 丁娇娇¹,
江 瑛^{1*}

(1. 首都医科大学, 北京 100069; 2. 北京汇文中学, 北京 100061)

【摘要】 目的 探讨瘦素基因遗传缺陷 ob/ob 小鼠肝部分切除术后肝再生功能的变化以及京尼平对其肝再生的影响。**方法** 20 只 ob/ob 小鼠按处理方式不同随机分为京尼平组 (obG) 和溶媒组 (obP), 再依据肝切除术后时间的不同随机分为肝切除术 (partial hepatectomy, PH) 后 2 d 组和 10 d 组。C57BL/6J 小鼠作为同期对照组。收集血清和肝脏标本。计算肝脏再生率; 用免疫组织化学染色法检测增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 阳性表达率; 用 Feulgen 染色法检测肝细胞 DNA 含量; 用 Western Blot 法检测信号转导和转录活化因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 的表达; 血清生化检测肝功能指标。**结果** 与 C57BL/6J 小鼠比较, ob/ob 小鼠肝细胞内充满大小不等的脂滴、肝细胞气球样变及小灶性坏死; 肝脏再生率 ($P < 0.05$)、PCNA 阳性细胞数 ($P < 0.01$) 和肝细胞 DNA 含量 ($P < 0.01$) 显著降低。与溶媒组比较, 京尼平组肝细胞病变减轻、双核肝细胞明显增多; 肝脏再生率 ($P < 0.05$)、PCNA 阳性细胞数 ($P < 0.01$) 和肝细胞 DNA 含量 ($P < 0.01$) 增高; 血清 ALT、AST、LDH 水平降低 ($P < 0.05$); p-STAT3 表达增加 ($P < 0.05$)。**结论** 脂肪肝 ob/ob 小鼠肝部分切除术后肝再生延迟; 京尼平可促进 ob/ob 小鼠的肝再生、改善肝功能。

【关键词】 脂肪肝; 肝再生; 肝切除术; 京尼平

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2018) 08-0026-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2018.08.006

Effects of genipin on liver regeneration after partial hepatectomy in ob/ob mice

BI Yanghui^{1#}, CUI Xiaomeng^{2#}, YU Haitian¹, ZHOU Ziqi¹, SHANG Hongwei¹, WANG Wen¹, LU Xin¹,
DING Jiaojiao¹, JIANG Ying^{1*}

(1. Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2. Beijing Huiwen Middle School, Beijing 100061)

【Abstract】 Objective To investigate the changes of liver regeneration capacity after partial hepatectomy in ob/ob mice with leptin gene defect and the effects of genipin on their liver regeneration. **Methods** Twenty ob/ob mice were randomly divided into two groups: genipin (obG) and PBS groups (obP). They were randomly divided into 2- and 10-d groups according to the time elapsed after hepatectomy. C57BL/6J mice served as a control group. Serum and liver samples were collected from the mice. The rate of liver regeneration was calculated, the rate of positivity for proliferating cell nuclear antigen (PCNA) was determined by immunohistochemical staining, and the DNA content of hepatocytes was determined by Feulgen staining. Moreover, the expression of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3)

【基金项目】 国家自然科学基金资助项目 (81070319); 北京市教委面上项目 (KM20160025004)。

【作者简介】 毕杨辉 (1992—), 女, 硕士研究生, 专业: 病理学与病理生理学。E-mail: 17801168531@163.com。

崔晓萌 (2001—), 女, 高中生。E-mail: 414758057@qq.com。 #共同第一作者

【通信作者】 江瑛 (1964—), 女, 教授, 博士, 研究方向: 病理学与病理生理学。E-mail: jiangying278@126.com

was determined by Western blotting and liver function indicators were tested by serum biochemical method. **Results** Compared with those in C57BL/6J mice, the liver cells were filled with lipid droplets of varying sizes, and exhibited ballooning degeneration and focal necrosis in ob/ob mice; the liver regeneration rate ($P < 0.05$), number of PCNA-positive cells ($P < 0.01$), and hepatocyte DNA content ($P < 0.01$) decreased significantly in the latter mice. Compared with the levels in the solvent group, the degree of hepatocytic lesions was reduced and the number of binucleated hepatocytes was significantly increased in the genipin group. In addition, the liver regeneration rate ($P < 0.05$), number of PCNA-positive cells ($P < 0.01$), and DNA content of hepatocytes ($P < 0.01$) in the genipin group were higher than those in the PBS group. The levels of ALT, AST, and LDH in the genipin group were lower than in the PBS group ($P < 0.05$), while the expression of p-STAT3 in the genipin group was increased ($P < 0.05$). **Conclusions** Fatty liver ob/ob mice exhibit delayed liver regeneration after partial hepatectomy. Genipin promotes liver regeneration and improves liver function in ob/ob mice.

【Keywords】 steatosis; liver regeneration; partial hepatectomy; genipin

由于全球范围内的供体肝短缺的问题,致使脂肪肝等所谓“边缘”器官作为供体肝在肝移植中的应用日益增多。但临床研究发现部分脂肪肝患者会发生肝再生延迟甚至肝功能衰竭,脂肪肝再生功能的不良,使肝切除术和肝移植术常面临失败的风险,其术后并发症和死亡率均显著增加^[1-3]。关于脂肪肝的肝再生延迟机制目前尚不十分清楚,肝脂肪的过度沉积、肝窦血流量的下降、肝能量代谢障碍^[4]及肝再生信号转导的异常均可能影响脂肪肝的肝再生功能。因此,探究脂肪肝影响肝再生的机制及其干预措施,对于降低脂肪肝的肝切除术和肝移植术并发症和死亡率具有重要的临床意义。

京尼平 (genipin, $C_{11}H_{14}O_5$) 是具有环烯醚萜结构的栀子苷水解产物,具有抗氧化、抗炎、抗凋亡、抗血栓、保肝利胆等药理作用^[5-6]。研究证实京尼平可预防大鼠的肝功能衰竭^[7],可对抗 CCl_4 ^[8]、酒精及对乙酰氨基酚等引起的肝损伤。但是京尼平对脂肪肝的肝再生延迟是否有保护作用,至今尚不清楚。本研究试图探讨京尼平对 ob/ob 小鼠肝部分切除术后肝再生的作用,旨在为临床如何防止脂肪肝的肝再生延迟和降低肝切除术和肝移植术并发症和死亡率提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级雄性瘦素基因遗传缺陷 ob/ob 小鼠 20 只,30~40 g,6 周龄;同系野生型雄性 C57BL/6J 小鼠 20 只,18~23 g,6 周龄,购自北京华阜康生物科技股份有限公司[SCXK(京)2014-0004],饲养于首都医科大学实验动物部[SYXK(京)2013-0004]。动物福利伦理审查批准号 AEEI-2017-050。动物室温度 20℃~25℃,湿度 65%~75%,每日 12 h 光照维持昼

夜循环,自由饮食。

1.2 主要试剂与仪器

京尼平购自 Med Chem Express 公司,用 PBS 溶解制备成浓度为 5 mg/mL 的储存液;兔抗鼠 p-STAT3 多克隆抗体、PCNA 多克隆抗体、 β -actin 多克隆抗体均购自 Cell Signaling Technology 公司;全自动生化分析仪(日本 Olympus 2700)。

1.3 实验方法

1.3.1 动物模型的建立及分组

实验动物适应性喂养 1 周后,20 只 ob/ob 小鼠按处理方式不同随机分为京尼平组(obG)和溶媒组(obP)。依据操作时间点的不同再随机分为肝切除术后 2 d 组和 10 d 组,即 2 d obG 组、10 d obG 组、2 d obP 组、10 d obP 组,每组 5 只。前期的预实验结果显示,采用改良的 Higgins 和 Anderson 法进行 70% 肝切除术 ob/ob 小鼠死亡率较高,故依据文献^[9]采用 55% 肝切除术。C57BL/6J 小鼠的分组同 ob/ob 小鼠,即 2 d C57G 组、10 d C57G 组、2 d C57P 组、10 d C57P 组,C57BL/6J 采用传统的 70% 肝切除术。京尼平组分别在肝切除术前 24 h、术后 1 h、术后每 48 h,给予腹腔注射京尼平 50 mg/kg(剂量依据来自参考文献^[10]和前期的预实验结果),分别持续 2 d 和 10 d。空腹收集血清和肝脏标本。溶媒组小鼠处理方式同上,腹腔注射等量 PBS 作为对照。

1.3.2 肝脏相关指标检测

(1)称取肝湿重,计算肝再生率:再生率 = $[C - (A - B)] / A \times 100\%$,其中 A 为估计的全肝质量(如 ob/ob 小鼠的全肝质量通过 $B/0.55$ 计算),B 为切除肝脏湿重,C 为相应时间点再生后的残肝湿重。(2)HE 和 Fuelgen 染色:取肝组织,浸泡于 4% 多聚甲醛中固定、脱水、石蜡包埋、切片,进行 HE 和

Fuelgen 染色,光镜下观察肝病变化情况。(3)免疫组织化学染色:石蜡切片脱蜡至水;滴加 3% H_2O_2 ,室温 15 min 阻断内源性过氧化物酶;滴加 10% 正常山羊血清封闭液,室温 20 min;滴加一抗(PCNA 稀释浓度为 1:10000),4℃ 过夜;滴加二抗,37℃ 温箱内孵育 30 min;DAB 显色;自来水冲洗,复染、脱水透明、封片。以 PBS 代替一抗作为阴性对照,胞浆内出现棕黄色为阳性反应。观察 10 个连续高倍镜视野 (HPF),计数阳性细胞数,并以阳性细胞数/HPF 给出结果。

1.3.3 Western bolt 检测 p-STAT3 蛋白表达

采用全蛋白提取试剂盒提取冰冻肝脏组织总蛋白,BCA 法测蛋白浓度。按每孔 75 μ g 蛋白量加样 SDS-PAGE 电泳。电泳结束后将凝胶取出,根据 marker 切胶、转膜。5% 脱脂奶粉的 TBST 室温封闭 1 h, TBST 漂洗 3 次,每次 10 min,兔抗 p-STAT3 (1:1000)、 β -actin (1:1000) 抗体孵育,4℃ 摇床过夜, TBST 洗 3 次,每次 10 min。羊抗兔 (1:8000) 二抗室温孵育 1 h, TBST 洗 3 次,每次 10 min 后使用 ECL 发光法暗室显影,扫描分析。以 β -actin 作为内参照,分析 p-STAT3 条带灰度变化。

1.3.4 生化检测

小鼠摘眼球取血、分离血清,利用全自动生化分析仪检测血清天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 和 乳 酸 脱 氢 酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 的含量。

1.4 统计学方法

以 SPSS 17.0 统计软件进行分析,检测数据以平均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组比较采用 *t* 检验,

以 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

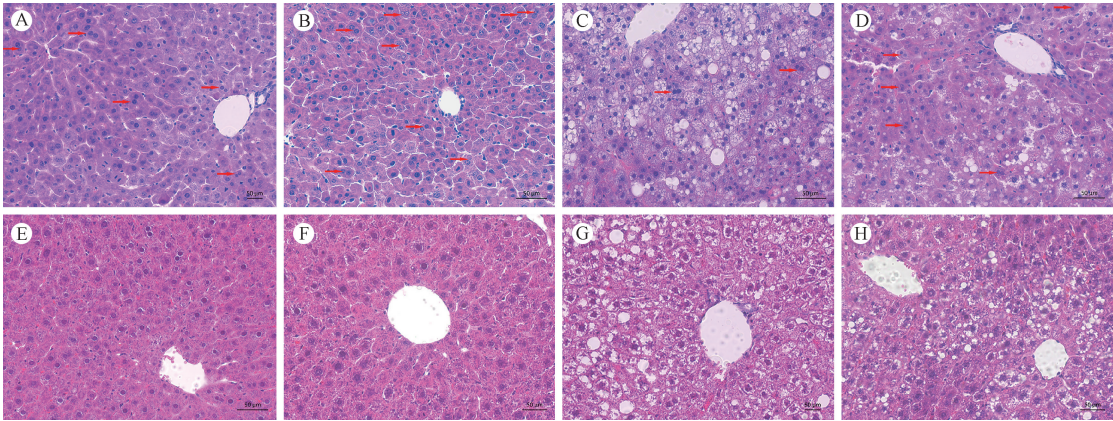
2 结果

2.1 京尼平减轻肝部分切除术后小鼠的肝损伤

光镜下,ob/ob 小鼠肝细胞排列紊乱,肝细胞内充满大小不等的大量脂滴,可见核被挤向细胞一侧;肝细胞发生水样变性甚至气球样变,细胞常呈蜂窝状或网状排列;可见点状坏死和小灶性坏死。与 2 d C57P 组比较,2 d C57G 组肝细胞变性明显减轻,双核肝细胞 (红色箭头) 明显较多;10 d 组的组间比较差异无显著性。2 d obG 组与 2 d obP 组比较,10 d obG 组与 10 d obP 组比较,可见 obG 组除了肝细胞脂肪变性还存在外,肝细胞水样变性和小灶性坏死明显减轻,双核肝细胞增多 (图 1),表明京尼平可减轻 ob/ob 小鼠肝部分切除术后的肝损伤,对肝再生有益。

2.2 京尼平对肝部分切除术后小鼠肝脏再生率的影响

C57BL/6J 小鼠在肝大部切除术后,肝脏重量逐日增加,术后第 10 天几乎恢复到术前水平;2 d obP 组与 2 d C57P 组比较,可见 ob/ob 小鼠 2 d 时的肝脏再生情况低于 C57BL/6J 小鼠 ($P < 0.05$),说明 ob/ob 小鼠出现明显的肝再生延迟。2 d C57G 组与 2 d C57P 组比较,2 d obG 组与 2 d obP 组比较,京尼平组肝再生情况均好于溶媒组 ($P < 0.05$)。表明京尼平不仅可促进普通小鼠肝再生,而且可改善 ob/ob 小鼠的肝再生。由于 10 d 时小鼠肝再生率差异无显著性,所以后续 PCNA 的表达、肝细胞 DNA 含量以及 p-STAT3 的表达指标未列出 10 d 组的结果。(表 1)



注:(A)2 d C57P;(B)2 d C57G;(C)2 d obP;(D)2 d obG;(E)10 d C57P;(F)10 d C57G;(G)10 d obP;(H)10 d obG。

图 1 肝部分切除术后小鼠肝脏病理变化 (Bar = 50 μ m)

Figure. 1 Hepatic pathological changes in partial hepatectomy mice

表 1 肝部分切除术后小鼠肝脏再生率的变化(%)
Table. 1 Changes of liver regeneration rate after partial hepatectomy in mice

分组 Groups	C57P	C57G	ObP	ObG
2 d	0.50 ± 0.12	0.65 ± 0.04 *	0.30 ± 0.07 *	0.41 ± 0.02 #
10 d	0.89 ± 0.01	0.91 ± 0.12	0.54 ± 0.10	0.51 ± 0.14

注:与 2 d C57P 相比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与 2 d obP 相比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。下同。
Note: Compared with the 2 d C57P, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. Compared with the 2 d obP, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$. The same below.

2.3 京尼平对肝部分切除术后小鼠肝组织 PCNA 表达的影响

由图 2 和表 2 可知,C57BL/6J 小鼠较 ob/ob 小鼠的 PCNA 表达在肝切除术后急剧增加 ($P < 0.01$),表明 ob/ob 小鼠的肝再生较 C57BL/6J 小鼠延迟;2 d C57G 组与 2 d C57P 组比较,2 d obG 组与 2 d obP 组比较,京尼平组 PCNA 表达更高 ($P < 0.01$),表明京尼平对 ob/ob 小鼠和 C57BL/6J 小鼠的肝再生有益。

2.4 京尼平对肝部分切除术后小鼠肝细胞 DNA 含量的影响(Feulgen 染色)

2 d obP 组细胞核数量显著少于 2 d C57P 组 ($P < 0.01$),表明 2 d ob/ob 组小鼠的肝细胞 DNA 含量减少,肝再生不良。2 d C57G 组和 2 d obG 组的细胞核数量分别多于 2 d C57P 组和 2 d obP 组 ($P < 0.01$),表明京尼平不仅促进普通小鼠肝再生,而且可改善 ob/ob 小鼠的肝再生延迟(见图 3,表 3)。

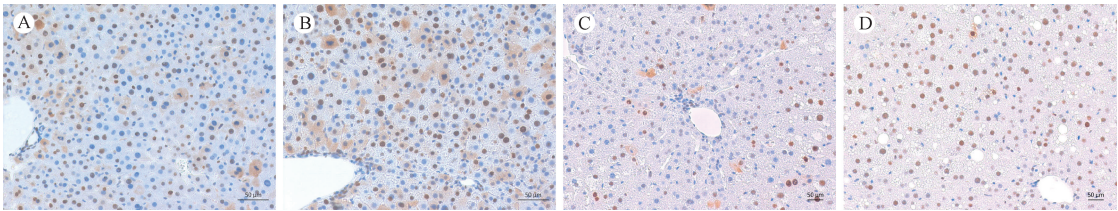
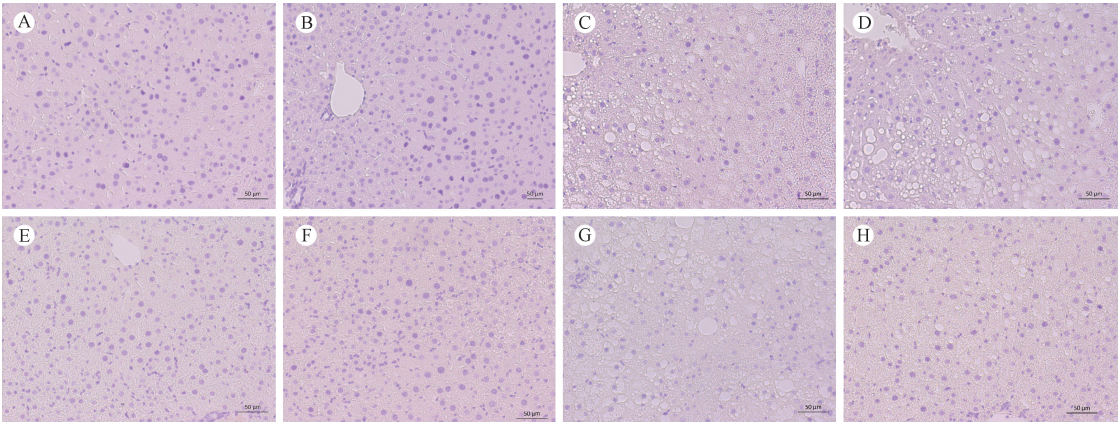


图 2 肝大部分切除术后小鼠肝组织 PCNA 表达水平(Bar = 50 μm)
Figure. 2 The expression of PCNA in the liver of mice after partial hepatectomy

表 2 肝部分切除术后小鼠肝组织 PCNA 表达水平(n/HPF)
Table. 2 The expression of PCNA in liver of mice after partial hepatectomy

分组 Groups	2 d C57P	2 d C57G	2 d ObP	2 d ObG
PCNA 表达水平 PCNA expression level	103.00 ± 5.00	115.60 ± 3.78 **	20.40 ± 4.34 **	58.60 ± 4.62 ##



注:(A)2 d C57P;(B)2 d C57G;(C)2 d obP;(D)2 d obG;(E)10 d C57P;(F)10 d C57G;(G)10 d obP;(H)10 d obG。

图 3 肝大部分切除术后小鼠肝细胞 DNA 含量(Bar = 50 μm)
Figure. 3 Hepatocyte DNA content in partial hepatectomy mice

表 3 肝部分切除术后小鼠肝细胞 DNA 含量(n/HPF)
Table. 3 Hepatocyte DNA content in partial hepatectomy mice

分组 Groups	2 d C57P	2 d C57G	2 d ObP	2 d ObG
DNA 含量	145.40 ± 5.00	185.00 ± 5.00 **	74.83 ± 6.00 **	111.20 ± 5.00 ##
DNA content				

2.5 京尼平对肝部分切除术后小鼠肝组织 p-STAT3 表达的影响

2 d C57G 组和 2 d obG 组的 p-STAT3 表达水平分别高于 2 d C57P 组和 2 d obP 组($P < 0.01$),表明京尼平可促进普通小鼠及 ob/ob 小鼠的 STAT3 的活化(图 4)。

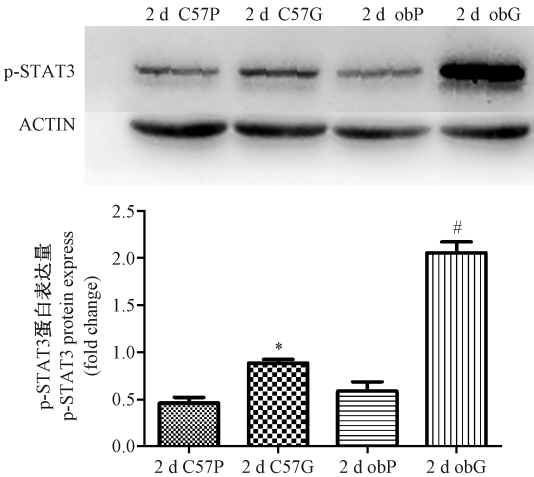


图 4 肝部分切除术后小鼠肝组织 p-STAT3 的表达水平
Figure. 4 The expression level of p-STAT3 in the liver of mice after partial hepatectomy

2.6 京尼平对 ob/ob 小鼠肝部分切除术后肝脏的保护功能

2 d obG 组的 ALT、AST、LDH 含量低于 2 d obP 组($P < 0.05$),10 d obG 组的 ALT 含量低于 10 d obP 组($P < 0.05$),AST、LDH 没有明显降低,表明京尼平对 ob/ob 小鼠肝部分切除术后肝脏功能有一定的保护作用。(图 5)

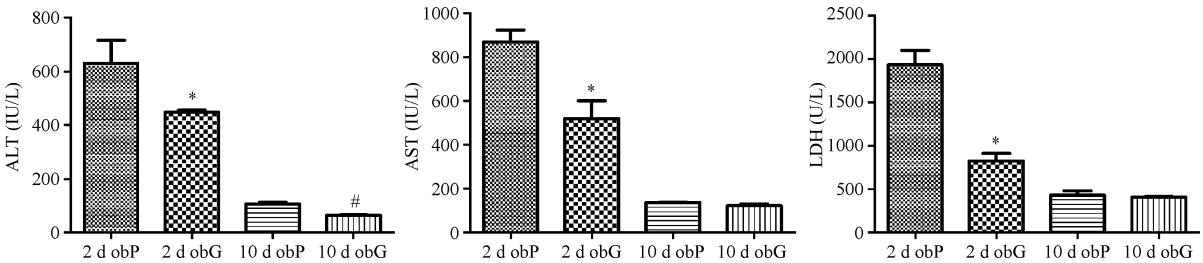


图 5 肝部分切除术后小鼠血清生化指标
Figure. 5 Serum biochemical indexes of mice after partial hepatectomy

3 讨论

随着人们生活水平的提高和饮食结构的改变,脂肪肝的发病率逐年升高^[11]。而由于肝移植术的供体肝短缺问题,导致脂肪肝成为潜在供肝的可能性越来越大,脂肪肝作为边缘性供肝,与术后原发性移植肝无功能、早期移植肝功能不全、围手术期死亡率、移植术后长期生存率低密切相关,直接影响了肝移植效果^[12-13]。此外,脂肪肝的存在也增加了肝切除手术的难度和风险,提高术后并发症的发生率甚至死亡率。而肝切除术和肝移植术后能否顺利恢复则与肝的再生能力密切相关。

脂肪肝的肝再生延迟机制至今尚不十分清楚,有研究报道信号转导和转录活化因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)在脂肪肝的肝再生功能不良中可能占有十分重要的地位。STAT3 是细胞因子和生长因子受体信号通路下游的转录因子,位于胞质酪氨酸激酶 JAK 的下游,JAK-STAT3 通路在细胞增殖、分化、迁移和凋亡中发挥重要作用。研究证实被白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 等细胞因子激活的 STAT3 可通过诱导肝细胞 CyclinD1 及 Cyclin E 的表达,调控细胞周期,促进肝细胞增殖,在肝再生启动阶段发挥重要作用^[14-15]。IL-6/STAT3 途径的激活还可促进肝损伤后肝细胞的增殖、诱导细胞生长停滞/分化和抑制细胞凋亡^[16-17]。本研究利用自发性脂肪肝的瘦素基因遗传缺陷 ob/ob 小鼠进行肝部分切除术,结果显示,ob/ob 小鼠肝部分切除术后的肝再生率、肝细胞的 PCNA 表达水平、细胞核 DNA 含量显著低于 C57BL/6J 小鼠,表明脂肪肝的小鼠肝再生

功能明显降低,这与 Abshagen 等^[18]的研究相一致。

研究证实京尼平具有保肝利胆、抗凋亡、抗炎、抗氧化^[5-8]及促进软骨细胞和胰腺 β 细胞的增殖等功能^[19-20]。京尼平可通过抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 依赖的信号转导通路而发挥抗凋亡作用以减轻肝衰竭^[21]; Ogasawara 等^[7]研究发现京尼平可促进大鼠的肝再生和预防肝功能衰竭;还可削弱应激诱导的肝脏过度炎症反应^[22],通过上调谷胱甘肽 (glutathione, GSH)、血红素氧合酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1) 等抗氧化酶发挥其肝脏的抗氧化作用^[23]。本研究发现,京尼平可提高 ob/ob 小鼠肝切除术后肝再生率、PCNA 阳性细胞数和肝细胞 DNA 含量及 STAT3 的活化水平,表明京尼平可激活 STAT3 促进 ob/ob 小鼠肝切除术后肝细胞的增殖,以加快 ob/ob 小鼠的肝再生进程。这可能与 STAT3 通过诱导肝细胞 CyclinD1 及 Cyclin E 的表达,调控细胞周期,促进肝细胞增殖有关,具体机制还需要进一步研究。京尼平可降低 ob/ob 小鼠肝切除术后 ALT、AST、LDH 水平,对 ob/ob 小鼠肝切除术后肝功能有一定的保护作用。其机制可能与京尼平的抗炎、抗氧化机制有关。

参考文献:

- [1] Behrns KE, Tsiotos GG, DeSouza NF, et al. Hepatic steatosis as a potential risk factor for major hepatic resection[J]. J Gastrointest Surg, 1998, 2(3): 292-298.
- [2] Crowley H, Lewis WD, Gordon F, et al. Steatosis in donor and transplant liver biopsies[J]. Hum Pathol, 2000, 31(10): 1209-1213.
- [3] Selzner M, Clavien PA. Failure of regeneration of the steatotic rat liver: disruption at two different levels in the regeneration pathway[J]. Hepatology, 2000, 31(1): 35-42.
- [4] Yang SQ, Lin HZ, Mandal AK, et al. Disrupted signaling and inhibited regeneration in obese mice with fatty livers: implications for nonalcoholic fatty liver disease pathophysiology [J]. Hepatology, 2001, 34(4): 694-706.
- [5] Mikami M, Takikawa H. Effect of genipin on the biliary excretion of cholephilic compounds in rats[J]. Hepatol Res, 2008, 38(6): 614-621.
- [6] Kawai K, Yokoyama Y, Kokuryo T, et al. Inchinkoto, an herbal medicine, exerts beneficial effects in the rat liver under stress with hepatic ischemia-reperfusion and subsequent hepatectomy [J]. Ann Surg, 2010, 251: 692-700.
- [7] Ogasawara T, Morine Y, Ikemoto T, et al. Beneficial effects of Kam-po medicine Inchin-ko-to on liver function and regeneration after hepatectomy in rats[J]. Hepatol Res, 2008, 38(8): 818-824.
- [8] Inao M, Mochida S, Matsui A, et al. Japanese herbal medicine Inchin-ko-to as a therapeutic drug for liver fibrosis[J]. J Hepatol, 2004, 41(4): 584-591.

- [9] Leclercq IA, Vansteenbergh M, Lebrun VB, et al. Defective hepatic regeneration after partial hepatectomy in leptin-deficient mice is not rescued by exogenous leptin[J]. Lab Invest, 2006, 86(11): 1161-1171.
- [10] Seo MJ, Hong JM, Kim SJ, et al. Genipin protects D-galactosamine and lipopolysaccharide-induced hepatic injury through suppression of the necroptosis-mediated inflammasome signaling [J]. Eur J Pharmacol, 2017, 812: 128-137.
- [11] Lou Q, Shi QJ, Guo HG, et al. The dynamic observation of lipid metabolism and pathological changes in non-alcoholic fatty liver rats[J]. Chin J Comp Med, 2012, 22(3): 5-11.
- [12] Doyle A, Adeyi O, Khalili K, et al. Treatment with Optifast reduces hepatic steatosis and increases candidacy rates for living donor liver transplantation[J]. Liver Transpl, 2016, 22(9): 1295-1300.
- [13] Frongillo F, Avolio AW, Nure E, et al. Quantification of degree of steatosis in extended criteria donor grafts with standardized histologic techniques: implications for graft survival[J]. Transplant Proc, 2009, 41(4): 1268-1272.
- [14] Schwabe RF, Bradham CA, Uehara T, et al. c-Jun-N-terminal kinase drives cyclin D1 expression and proliferation during liver regeneration[J]. Hepatology, 2003, 37(4): 37: 824-832
- [15] Cressman DE, Greenbaum LE, DeAngelis RA, et al. Liver failure and defective hepatocyte regeneration in interleukin-6-deficient mice[J]. Science, 1996, 274(5291): 1379-1383.
- [16] Torbenson M, Yang SQ, Liu HZ, et al. STAT-3 overexpression and p21 up regulation accompany impaired regeneration of fatty livers[J]. Am J Pathol, 2002, 161(1): 155-161.
- [17] Li W, Liang X, Kellendonk C, et al. STAT3 contributes to the mitogenic response of hepatocytes during liver regeneration. [J]. J Biol Chem, 2002, 277(32): 28411-28417.
- [18] Abshagen K, Mertens F, Eipel C, et al. Limited therapeutic efficacy of thrombopoietin on the regeneration of steatotic livers[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 6(9): 1759-1769.
- [19] 谭玉林, 鲍同柱, 柳琴, 等. 京尼平苷对大鼠软骨细胞增殖的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(41): 7619-7622.
- [20] Liu ZX, Xiao H, Liu JH, et al. Effect of geniposide on proliferation of pancreatic β cells and its mechanisms[J]. Mil Med Sci, 2014, 38(8): 626-629.
- [21] Takeuchi S, Goto T, Mikami K, et al. Genipin prevents fulminant hepatic failure resulting in reduction of lethality through the suppression of TNF- α production[J]. Hepatol Res, 2005, 33(4): 298-305.
- [22] Takahashi Y, Soejima Y, Kumagai A, et al. Inhibitory effects of Japanese herbal medicines sho-saiko-to and juzen-taiho-to on nonalcoholic steatohepatitis in mice [J]. PLoS One, 2014, 9(1): e87279.
- [23] Okada K, Shoda J, Kano M, et al. Inchinkoto, a herbal medicine, and its ingredients dually exert Mrp2/MRP2-mediated choleresis and Nr1h2-mediated antioxidative action in rat livers [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2007, 292(5): G1450-G1463.