

# 小鼠部分肝切除术的现状与应用

李一, 胡建军, 韩伟, 俞雁

李一, 俞雁, 上海交通大学农业与生物学院兽医生物技术上海市重点实验室 上海市 200240

胡建军, 上海交通大学医学院附属上海市第六人民医院感染科 上海市 200233

韩伟, 上海交通大学药学院再生医学实验室 上海市 200240

作者贡献分布: 本综述由李一与胡建军完成; 韩伟与俞雁审校。

通讯作者: 俞雁, 教授, 博士生导师, 200240, 上海市闵行区东川路800号, 上海交通大学农业与生物学院兽医生物技术上海市重点实验室. yanyu@sytu.edu.cn

电话: 021-34205769

收稿日期: 2010-11-12 修回日期: 2010-12-18

接受日期: 2010-12-29 在线出版日期: 2011-01-28

## Partial hepatectomy in mice: current status of research and implications for clinical practice

Yi Li, Jian-Jun Hu, Wei Han, Yan Yu

Yi Li, Yan Yu, Shanghai Municipality Key Laboratory for Veterinary Biotechnology, School of Agriculture and Biology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China  
Jian-Jun Hu, Department of Infectious Diseases, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

Wei Han, Laboratory for Regenerative Medicine, School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China

Correspondence to: Professor Yan Yu, Shanghai Municipality Key Laboratory for Veterinary Biotechnology, School of Agriculture and Biology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China. yanyu@sytu.edu.cn

Received: 2010-11-12 Revised: 2010-12-18

Accepted: 2010-12-29 Published online: 2011-01-28

## Abstract

The classic model of partial hepatectomy was first established in the 1930s and played a key role in the research of liver regeneration and liver disease in mammals. Rats and mice are the most commonly used animals for research, but surgery is usually performed in rats. Considering many differences between rats and mice, this paper aims to summarize the crucial points in the surgical procedure for mice and the principles and methods of partial hepatectomy.

**Key Words:** Partial Hepatectomy; Liver regeneration; Mouse

Li Y, Hu JJ, Han W, Yu Y. Partial hepatectomy in mice: current status of research and implications for clinical practice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(3): 275-280

cal practice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(3): 275-280

## 摘要

部分肝切除术创建于20世纪30年代, 他为哺乳动物的肝再生和肝疾病等研究提供了重要的实验工具, 现有的手术方法主要以大鼠和小鼠为对象. 小鼠的部分肝切除手术与大鼠的手术方法有较大的相似性, 但因其体质差异不能完全复制大鼠的手术方法. 本文结合文献报道和实践操作的经验, 除了对部分肝切除术的原理和主要方法进行介绍外, 也对小鼠部分肝切除手术流程及其关键控制点进行了总结.

**关键词:** 肝部分切除术; 肝再生; 小鼠

李一, 胡建军, 韩伟, 俞雁. 小鼠部分肝切除术的现状与应用. *世界华人消化杂志* 2011; 19(3): 275-280

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/275.asp>

## 0 引言

早在1931年, Higgins和Anderson建立了大鼠部分肝切除(partial hepatectomy, PH)模型<sup>[1]</sup>. 几十年来, 哺乳动物的肝切除手术已经广泛应用于肝再生、肝肿瘤和急慢性肝衰竭等模型<sup>[2-10]</sup>. 鼠类肝的分叶结构比较明显, 每叶各具有肝蒂及肝门静脉分支, 且占总肝质量的比例各不相同, 因此可根据不同的实验要求进行不同程度的肝切除. 对大鼠进行肝切除手术仅需要具备基本的外科手术技能, 可重复性高且死亡率低<sup>[1,6,10-14]</sup>. 但是当今基于基因组学的模式动物肝再生研究中, 小鼠肝切除模型的地位也越来越重要; 通过对基因敲除小鼠施行部分肝切除术已经成为研究特定基因对肝再生影响的一个经典策略<sup>[15-25]</sup>. 然而, 小鼠对手术的耐受性不及大鼠, 实际手术过程的复杂性和细致性也相对较高, 因此不能完全复制大鼠的肝切手术方法. 下文对大鼠和小鼠PH模型(主要是小鼠模型)的研究进展进行了综述并根据实践经验对小鼠部分肝切除术进行了总结.

## ■背景资料

肝脏是机体中最大的消化器官, 也是体内新陈代谢的重要场所, 具有强大再生能力. 而临床上大量肝衰竭、肝硬化等肝再生不足的病例, 使得肝再生机制研究及治疗肝再生障碍类疾病的药物研发成为一个热点, 而哺乳动物的部分肝切除术是公认的研究肝再生最经典的模型.

## ■同行评议者

李华, 副教授, 中山大学附属第三医院肝脏外科

## ■ 研发前沿

肝再生一直以来是医学领域研究的热点. 部分肝切除术是目前肝再生机制研究及治疗肝再生障碍类疾病研发工作中最重要的动物模型, 然而该模型相比临床真实病例中的肝状况还有一定差距, 如何进一步建立复杂病理基础上的肝切除模型(如肝硬化基础上的肝癌切除术)是亟待解决的问题.

## 1 PH后肝再生模型

肝再生一直以来是医学领域研究的热点. 临床上大量患者因肝再生不足(如肝衰竭)等病症急需药物治疗, 而目前对肝再生的机制还没有完全阐明, 能直接促进肝再生的药物研发也尚处在实验室阶段.

肝脏在受到损伤后就立即开始了再生过程. 在对大鼠进行肝切除后的16 h内, DNA复制开始, 在70%肝切除的经典模型中, 肝脏的剩余部分在切除后24 h代偿性增生至原肝质量的45%, 72 h后达到70%, 7-14 d达到93%, 并在大约20 d时基本恢复至原肝质量<sup>[1]</sup>. 同样, 人类的肝再生也非常迅速, 在活体肝脏移植中, 捐助者的剩余肝脏在7 d内增生了1倍, 而受助者接受移植的肝叶后, 达到同样的增生结果也仅仅需要14 d, 两者都在手术后1 mo左右分别恢复到各自的原始肝质量<sup>[26,27]</sup>.

肝再生的速度和肝被切除的比例呈现一定正相关, 切除比例越大, 肝再生速度越快. 但是肝切除的比例过大(>85%)或者过小(<30%)都会导致肝细胞再生减缓<sup>[28]</sup>. 同时有研究表明, 肝脏各独立肝叶的再生能力也有显著差异<sup>[29]</sup>.

哺乳动物肝再生的过程和人类相似, 从动物模型中获得的某些结论也能很好地应用到人类肝脏的研究中<sup>[28]</sup>. 目前, PH是研究肝再生机制及药物研发过程中最常用的实验手段, 大鼠和小鼠肝切除模型是研究较为广泛和深入的肝再生模型<sup>[1,11,30,31]</sup>.

## 2 小鼠PH模型的研究现状

**2.1 小鼠肝解剖示意** 小鼠和大鼠在肝组成方面的一个显著区别是小鼠含有胆囊, 而大鼠没有胆囊. 此外, 他们在肝体积和各自分叶比重等方面也有所不同. 基本上, 小鼠和大鼠在基本的肝脏分叶结构, 肝静脉和门静脉的分支, 以及胆道系统等方面都是类似的<sup>[32]</sup>.

小鼠的肝主要由4个部分组成: 中叶(median lobe, ML)、左外叶(left lateral lobe, LLL)、右叶(right liver lobe, RLL)和尾叶(caudate lobe, CL). 各叶间的叶间裂明晰, 层次突出. 中叶又分为左中叶(left median lobe, LML)和右中叶(right median lobe, RML), 左中叶覆盖于左外叶之上. 右叶又分为右上叶(superior right lobe, SRL)和右下叶(inferior right lobe, IRL), 右上叶被覆于右中叶之下, 右下叶毗邻右肾. 尾叶根据与下腔静脉的关系又分前尾叶(anterior caudate lobe, AC)和后

尾叶(posterior caudate lobe, PC), 尾状突(caudate process, CP)贴合下腔静脉, 一般很少出现.

**2.2 根据肝脏各叶的比重选择肝切除模型** 总体而言, 大鼠肝脏各叶所占肝总质量的比例分别是: ML 38%(LML 13%+RML 25%)、LLL 30%、RLL 22%(SRL 12%+IRL 10%)、CL 10%(AC 4%+PC 4%+CP 2%)<sup>[12,14]</sup>. 在1931年, Higgins和Anderson通过对大鼠中叶和左外叶共同肝蒂处的结扎, 切除肝脏的中叶和左外叶, 成功实施了70%肝切除手术. 此后, 这个经典模型得到广泛运用和研究, 并且手术时间也大幅缩短<sup>[1,11]</sup>. 而在其他一些模型中(如急性肝衰竭等), 肝组织被切除的比例则常常达到90%以上<sup>[13,33]</sup>. 大鼠90%的肝切除的对象包括中叶、右叶和左外叶这三部分肝叶; 若进行95%肝切除, 则还需增加前尾叶; 而在97%模型中, 除了腔静脉部分保留之外, 几乎所有肝叶均被切除.

汤朝晖等<sup>[34]</sup>通过对C57/B6 ♂小鼠进行简单的分叶顺次肝切除, 得到各肝叶占总肝质量的比例分别为: LLL 37.12%、LML 9.46%、RML 19.40%、SRL 13.46%、IRL 11.48%、CL 7.30%. 而更先进的核磁共振成像技术表明<sup>[35]</sup>, 中叶占40%, 而左外叶占约30%(各叶的比例分别是: LLL 30.8±1.3%、ML 39.9±8.0%、SRL 16.2±1.7%、IRL 12.3±1.4%、CL 8.8±1.4%), 可见由于区位因素和饲养条件的差异, 即便是同品系同性别的小鼠, 肝脏各叶的比例依然存在显著差异. 因此在建立肝切除模型之前, 应首先进行预实验, 确定样本小鼠肝脏各叶的比重, 才能对切除率进行较为准确的控制.

在测量获取肝脏各叶分别占总肝质量的比重后, 即可根据模型要求, 选择切除单个或多个肝叶. 一般在30%肝切除模型中, 考虑到存在胆管阻塞、胆源性肝损等并发症的风险, 不建议单独切除中叶或者左外叶<sup>[32]</sup>. 常见的肝叶组合如表1.

**2.3 常见的肝切除技术手段** 随着医疗技术的发展, 肝切除手术也越来越精细化. 迄今为止的各种研究中, 已报导的有以下4种技术手段.

**2.3.1 传统大部结扎法:** 这种方法是在肝门部进行整体的结扎. 尽管最为经典和常用, 但是风险较高, 尤其当中叶和左外叶一并结扎时, 可能导致下腔静脉狭窄和肝脏充血. 而针对大鼠, 还可借助腹腔镜实施<sup>[36]</sup>, 但手术时间长, 且对技术的要求比较高.

**2.3.2 止血夹法:** 止血夹法是在传统结扎法基础

表 1 不同比例肝切除所推荐的肝叶组合

切除比例(%)	切除肝叶	保留肝叶
10	CL	ML, LLL, RLLs
20	CL, SRL	ML, LLL, IRL
30	CL, RLLs	ML, LLL
40	LLL, IRL	ML, SRL, CL
50	ML, SRL	LLL, IRL, CL
60	RLLs, ML	LLL, CL
70	ML, LLL	RLLs, CL
80	ML, LLL, IRL	SRL, CL
90	ML, LLL, RLLs	CL

上的改进, 最早见于Schaeffer等<sup>[37]</sup>在1994年的报导. 传统结扎中所使用的丝线被替换为钛金属止血夹. 手术时间大幅缩短, 但和传统结扎法一样存在可能发生较多并发症的风险; 同时也存在一些疑虑, 如金属止血夹置于体内是否影响肝再生<sup>[30,37]</sup>. Nikfarjam等<sup>[30]</sup>报道, 利用改进的止血夹法对小鼠进行2/3肝切除, 通过统计手术前后小鼠的肝脏质量变化, 发现体内即使放置了止血夹, 宏观上小鼠肝脏的再生过程也并未受到显著影响.

**2.3.3 基于血管定位的肝实质保留法:** 该技术无需对肝门进行结扎<sup>[13]</sup>, 而是根据血管定位; 先行使用蚊式止血钳夹住所切肝叶靠近根部的位置, 再对止血钳以上的部分进行切除, 止血钳以下的肝实质部分则用丝线进行结扎. 这种方法留下来的坏死组织切面平整, 不易感染剩余的肝叶. 但由于血管并非单独呈现, 且多分支, 止血钳可能对血管的其他分支造成损伤, 因此不建议在切除左中叶或者右中叶时使用这种方法.

**2.3.4 基于血管定位的显微手术法:** 显微手术法比上述方法在操作上更为细致. 在肝叶切除之前, 需要对肝脏的门静脉和动脉的相应分支进行结扎<sup>[38]</sup>. 在肝叶实质切除时, 再对相应的肝静脉进行结扎, 方法和上述肝实质保留法类似. 显微手术法的优点在于降低了因结扎导致的下腔静脉阻塞的风险, 准确的脉管结扎也更符合临床的肝段切除术; 左中叶和右中叶也可以依此法结扎, 分别进行切除. 这种手术方法的缺点在于需要专用的设备和专门的技术, 手术耗时较长. 专业性强但不易推广.

### 3 小鼠PH技术的应用

**3.1 小鼠PH流程** 本手术需要两名人员参与(一名主刀, 一名助手), 两人对面而坐协同进行. (1)

麻醉: 按体质量10 mg/kg腹腔注射利多卡因, 也可选择戊巴比妥等麻醉药物; (2)消毒: 待小鼠麻醉后, 四肢远端以手术线打成活结牵引, 背靠鼠板, 以头部朝向助手, 尾部朝向主刀的位置固定, 使用碘伏消毒腹部手术部位(上至腋窝连线水平, 下至腹股沟上缘连线水平); (3)开腹: 选择肋弓下缘连线为手术口; 剪开皮毛, 术口长约1.5-2 cm左右; 在与腹白线交界处先剪开一约0.5 cm的小切口, 在助手以止血钳夹住两侧的腹壁动脉后, 继续向两侧延伸切口宽度至合适长度(1.5-2 cm); (4)游离、结扎及切除: 先将左外叶与尾叶、胃、膈肌之间的系膜及肝胃韧带等剪去, 令各肝叶完全游离, 以手术线结扎需要切除的肝叶的肝门部, 在其颜色变深后, 剪去该叶; (5)缝合: 在清除完腹腔残留血液后(注意检查有无继续渗血或者损伤周围组织器官), 逐层缝合腹壁肌层及皮毛层; (6)补液: 术毕在小鼠背部皮下注射生理盐水0.5 mL以给予支持治疗; (7)温室复苏及恢复: 将小鼠置于37 °C通风保温箱复苏, 在12-24 h后若小鼠行为活跃, 可逐步将小鼠环境温度降至室温; 注意观察小鼠活动及进食变化, 必要时延长温室恢复时间.

**3.2 小鼠PH的注意事项** 小鼠死亡原因分析及体会: (1)手术操作失误: 因结扎部位不恰当(结扎在肝叶部位时, 手术线匝绕等效于切割肝脏, 残肝结扎部位在关闭腹腔后仍不断渗血, 最后因失血性休克导致小鼠死亡); 手术器械误伤周围器官等. 结扎肝叶时, 止血夹和丝线都比较常用. 我们采用丝线结扎法, 主要是考虑到丝线占用小鼠体内的空间较小, 具有一定韧性, 且没有止血夹的金属刚性, 在小鼠正常生理活动时, 不会误伤体内其他脏器. 此外, 丝线的材质一般为尼龙、真丝等高分子材料, 相比止血夹使用重金属钛, 对动物安全性较高, 且价格低廉. 最后, 用丝线结扎对于操作人员的技术要求不高, 方法更容易普及; (2)复苏温度不适: 我们发现, 在室温下进行术后恢复小鼠死亡率很高, 而给予一个合适的温室环境可以显著提高小鼠的术后生存率. 我们推荐一种经过实践研究总结出来的“梯度式温控复苏”方法: 在术后的6-12 h, 将小鼠置于35 °C-37 °C环境; 12-24 h, 置于32 °C-35 °C环境; 24 h以后可以置于30 °C以下或者室温环境中; 根据小鼠恢复状况(活动、进食等)可适当延长或缩短各个阶段的时间. 在手术过程中, 小鼠因失血导致体温下降, 可通过设置加热毯或加热灯来保持体温<sup>[30,31]</sup>; (3)伤口感染: 手术

### ■ 相关报道

Higgins和Anderson首次建立大鼠的部分肝切除模型, Greene和Nikfarjam等各自报道了与小鼠部分肝切除相关的技术要点与方法.

### ■ 创新盘点

本文在总结部分肝切除术的解剖基础、原理、方法、应用范围与前景的基础上,并结合实践首次详细地阐述了小鼠部分肝切除术的实施流程和注意事项。

最好在负压空间进行以减少感染可能性; 注意手术过程中术口消毒, 术后恢复过程中要防止饮用水污染伤口; (4) 术口的选择: 腹腔手术较多使用纵行切口开腹, 这样可以减少腹壁肌肉的离断, 但可能会延长肝叶结扎所需时间并增加小鼠的手术消耗; 我们通过实践证明, 横行切口开腹也可以具有相对较轻的手术损伤和较好的术后恢复表现, 而且横行切口更有利于肝叶的游离和结扎; (5) 麻醉不当: 小鼠个体对麻醉剂的敏感程度具有一定的差异性, 同时身体各部位对麻醉剂的吸收速度也有差别, 应确认麻醉剂的注射和起效部位在腹腔而不是皮下. 设计和应用合理的麻醉方案, 是满足手术需要和保证实验动物安全的前提. 常用的全身麻醉剂乙醚因其挥发性过高, 麻醉深度不容易掌握, 且麻醉后恢复相对过快, 并不适用于本手术. Greene等<sup>[31]</sup>认为通过腹腔或静脉注射的麻醉剂都具有肝毒性, 因此他们采用“吸入式麻醉法”, 即通过给小鼠套上一种带有汽化喷雾装置的面具, 通入异氟烷和氧气的液气混合物, 从而达到麻醉目的. Nikfarjam等<sup>[30]</sup>则采用了“混合式麻醉法”, 通过腹腔注射氯胺酮和赛拉嗪的混合麻醉剂, 同时辅以皮下注射卡洛芬起止痛作用. 而有文献证实三溴乙醇和氯胺酮/赛拉嗪混合剂, 在早期对淋巴细胞、肝脏Kupffer细胞以及内皮细胞有损伤作用, 因而并不推荐在涉及肝脏组织的实验中使用<sup>[39]</sup>. 因小鼠性别、周龄、品系等的差异可能导致个体对麻醉药的敏感度差别较大, 因此需要在术前摸索一个合适的给药剂量. 中等麻醉深度有助于缩短小鼠术后的苏醒时间并提高存活率; (6) 术后支持、对症治疗不足: 手术过程中小鼠会有较多的体液流失, 术毕可以皮下注射或腹腔灌填生理盐水, 以补充体液. 针对术后疼痛, 可每隔8 h注射叔丁啡等止痛剂<sup>[31]</sup>.

**3.3 小鼠PH模型的实验应用** 小鼠的PH模型是研究肝再生相关细胞因子和信号通路的主要模型<sup>[17-20,23,24,40]</sup>. Jin等<sup>[41]</sup>对小鼠注射人IL-6非重组蛋白后, 进行87%肝切除, 研究IL-6在抑制肝氧化损伤和坏死方面的作用; Cataldegirmen等<sup>[42]</sup>对小鼠分别进行70%和85%肝切除, 对比发现阻断糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)可以提高85%肝切小鼠的存活率, 并论证RAGE可以通过调控抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )的表达来削弱损伤后肝的再生能力; 此外, 通过对患有血小板增多症的小鼠进行90%肝切除, 发现血小

板在维持肝脏功能, 预防急性肝衰竭等方面也有着一定作用<sup>[43]</sup>.

## 4 结论

鼠类PH实验模型常被用作为研究人类肝再生机制及治疗相关疾病药物研发的平台. 但是, 由于进行肝再生基础研究的科研人员缺乏相应的临床知识, 导致该模型的普遍采用受到了一定的限制(尤其是小鼠模型). 事实上, 如果能控制好手术过程中的各个关键环节, 仅需要基本的外科手术技巧即可建立这种动物模型; 而且, 手术可重复性高, 动物死亡率低. 因此, 对PH动物模型进行细致描述具有重要的意义. 虽然小鼠PH模型在手术流程和术后护理等方面, 与大鼠相比较显得更加繁杂, 但考虑到小鼠作为最常用的实验动物, 其饲养成本低、繁殖周期短、全基因组序列清楚、品系纯, 使其作为研究平台更有优势.

当然, 这一模型与人类正常的解剖生理及病理等方面还存在较大的差别. 比如, 人类肝脏与鼠类肝脏的脉管系统也存在着显著差异, 人类肝脏的各划分区与鼠类肝脏的各分叶之间的对应性也仍有待进一步研究<sup>[44]</sup>. 哺乳动物的肝再生动力学因物种不同呈现的机制也不同, 人类肝脏所能接受部分切除的最大比例是70-80%<sup>[45,46]</sup>, 而鼠类却几乎能耐受95%的肝切除<sup>[13]</sup>, 可见动物模型的结果不能完全转化到人类肝脏的研究中. 此外, 常见的急性肝衰竭模型仅是通过PH, 通过肝质量减少来模拟, 这与临床上更为常见的因病毒引起的肝组织损伤与坏死存在相当的差距, 因此在肝切除后, 还需对剩余肝组织进行局部缺血, 甚至添加肝毒性物才能达到与临床接近的效果. 而临床肝衰竭的患者小范围还常患有精神方面的并发症, 如肝性脑病, 这些更是动物模型中无法反映出的. 其他的一些局限还表现在, 动物肝切除之后, 常规的肝功能指标和人类肝脏指标的变化不一致<sup>[47]</sup>.

不可否认部分肝切除术动物模型还存在某些局限性, 但是考虑到这一经典模型对肝再生过程具有独特的、可控性的呈现方式, 因此他已经成为肝再生领域研究一个重要的平台. 而且随着基因操作技术的逐渐成熟, 转基因小鼠与基因敲除小鼠越来越多地应用到肝再生障碍相关病的研究中, 小鼠PH模型必将得到更为深入的发展.

## 5 参考文献

1 Higgins G, Anderson R. Experimental pathology of

- the liver. I. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. *Arch Pathol* 1931; 12: 186-202
- 2 Slotta JE, Laschke MW, Schilling MK, Menger MD, Jeppsson B, Thorlacius H. Simvastatin attenuates hepatic sensitization to lipopolysaccharide after partial hepatectomy. *J Surg Res* 2010; 162: 184-192
  - 3 Arab JP, Pizarro M, Solis N, Sun H, Thevananther S, Arrese M. Mild hypothermia does not affect liver regeneration after partial hepatectomy in mice. *Liver Int* 2009; 29: 344-348
  - 4 Shimizu T, Togo S, Kumamoto T, Makino H, Morita T, Tanaka K, Kubota T, Ichikawa Y, Nagasima Y, Okazaki Y, Hayashizaki Y, Shimada H. Gene expression during liver regeneration after partial hepatectomy in mice lacking type 1 tumor necrosis factor receptor. *J Surg Res* 2009; 152: 178-188
  - 5 Ding BS, Nolan DJ, Butler JM, James D, Babazadeh AO, Rosenwaks Z, Mittal V, Kobayashi H, Shido K, Lyden D, Sato TN, Rabbany SY, Rafii S. Inductive angiocrine signals from sinusoidal endothelium are required for liver regeneration. *Nature* 2010; 468: 310-315
  - 6 Fausto N, Riehle KJ. Mechanisms of liver regeneration and their clinical implications. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005; 12: 181-189
  - 7 Lin PW. Hemodynamic changes after hepatectomy in rats studied with radioactive microspheres. *J Formos Med Assoc* 1990; 89: 177-181
  - 8 de Jong KP, Brouwers MA, Huls GA, Dam A, Bun JC, Wubbena AS, Nieuwenhuis P, Slooff MJ. Liver cell proliferation after partial hepatectomy in rats with liver metastases. *Anal Quant Cytol Histol* 1998; 20: 59-68
  - 9 de Jong KP, Lont HE, Bijma AM, Brouwers MA, de Vries EG, van Veen ML, Marquet RL, Slooff MJ, Terpstra OT. The effect of partial hepatectomy on tumor growth in rats: in vivo and in vitro studies. *Hepatology* 1995; 22: 1263-1272
  - 10 Weinbren K, Taghizadeh A. The mitotic response after subtotal hepatectomy in the rat. *Br J Exp Pathol* 1965; 46: 413-417
  - 11 Rodríguez G, Lorente L, Durán HJ, Aller MA, Arias J. A 70% hepatectomy in the rat using a microsurgical technique. *Int Surg* 1999; 84: 135-138
  - 12 Martins PN, Neuhaus P. Surgical anatomy of the liver, hepatic vasculature and bile ducts in the rat. *Liver Int* 2007; 27: 384-392
  - 13 Madrahimov N, Dirsch O, Broelsch C, Dahmen U. Marginal hepatectomy in the rat: from anatomy to surgery. *Ann Surg* 2006; 244: 89-98
  - 14 Lorente L, Aller M, Rodríguez G, Duran M, Duran H, Alonso S, Arias J. Surgical anatomy of the liver in Wistar rats. *Surg Res Comm* 1995; 17: 113
  - 15 Ledda-Columbano GM, Curto M, Piga R, Zedda AI, Menegazzi M, Sartori C, Shinozuka H, Bluethmann H, Poli V, Ciliberto G, Columbano A. In vivo hepatocyte proliferation is inducible through a TNF and IL-6-independent pathway. *Oncogene* 1998; 17: 1039-1044
  - 16 Lu SC, Mato JM. S-Adenosylmethionine in cell growth, apoptosis and liver cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23 Suppl 1: S73-S77
  - 17 Yuan H, Zhang H, Wu X, Zhang Z, Du D, Zhou W, Zhou S, Brakebusch C, Chen Z. Hepatocyte-specific deletion of Cdc42 results in delayed liver regeneration after partial hepatectomy in mice. *Hepatology* 2009; 49: 240-249
  - 18 Blanc V, Sessa KJ, Kennedy S, Luo J, Davidson NO. Apobec-1 complementation factor modulates liver regeneration by post-transcriptional regulation of interleukin-6 mRNA stability. *J Biol Chem* 2010; 285: 19184-19192
  - 19 Fumagalli S, Di Cara A, Neb-Gulati A, Natt F, Schwemberger S, Hall J, Babcock GF, Bernardi R, Pandolfi PP, Thomas G. Absence of nucleolar disruption after impairment of 40S ribosome biogenesis reveals an rpL11-translation-dependent mechanism of p53 induction. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 501-508
  - 20 Natarajan A, Wagner B, Sibilica M. The EGF receptor is required for efficient liver regeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 17081-17086
  - 21 Ho KJ, Bass CE, Kroemer AH, Ma C, Terwilliger E, Karp SJ. Optimized adeno-associated virus 8 produces hepatocyte-specific Cre-mediated recombination without toxicity or affecting liver regeneration. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295: G412-G419
  - 22 Haga S, Ozaki M, Inoue H, Okamoto Y, Ogawa W, Takeda K, Akira S, Todo S. The survival pathways phosphatidylinositol-3 kinase (PI3-K)/phosphoinositide-dependent protein kinase 1 (PDK1)/Akt modulate liver regeneration through hepatocyte size rather than proliferation. *Hepatology* 2009; 49: 204-214
  - 23 Wang X, Kiyokawa H, Dennewitz MB, Costa RH. The Forkhead Box m1b transcription factor is essential for hepatocyte DNA replication and mitosis during mouse liver regeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 16881-16886
  - 24 Behrens A, Sibilica M, David JP, Möhle-Steinlein U, Tronche F, Schütz G, Wagner EF. Impaired postnatal hepatocyte proliferation and liver regeneration in mice lacking c-jun in the liver. *EMBO J* 2002; 21: 1782-1790
  - 25 Lazzarini Denchi E, Celli G, de Lange T. Hepatocytes with extensive telomere deprotection and fusion remain viable and regenerate liver mass through endoreduplication. *Genes Dev* 2006; 20: 2648-2653
  - 26 Marcos A, Fisher RA, Ham JM, Shiffman ML, Sanyal AJ, Luketic VA, Sterling RK, Fulcher AS, Posner MP. Liver regeneration and function in donor and recipient after right lobe adult to adult living donor liver transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 1375-1379
  - 27 Nishizaki T, Ikegami T, Hiroshige S, Hashimoto K, Uchiyama H, Yoshizumi T, Kishikawa K, Shimada M, Sugimachi K. Small graft for living donor liver transplantation. *Ann Surg* 2001; 233: 575-580
  - 28 Fausto N. Liver regeneration: from laboratory to clinic. *Liver Transpl* 2001; 7: 835-844
  - 29 Inderbitzin D, Studer P, Sidler D, Beldi G, Djonov V, Keogh A, Candinas D. Regenerative capacity of individual liver lobes in the microsurgical mouse model. *Microsurgery* 2006; 26: 465-469
  - 30 Nikfarjam M, Malcontenti-Wilson C, Fanartzis M, Daruwalla J, Christophi C. A model of partial hepatectomy in mice. *J Invest Surg* 2004; 17: 291-294
  - 31 Greene AK, Puder M. Partial hepatectomy in the mouse: technique and perioperative management. *J Invest Surg* 2003; 16: 99-102
  - 32 Martins PN, Theruvath TP, Neuhaus P. Rodent models of partial hepatectomies. *Liver Int* 2008; 28:

#### ■应用要点

本文对此前小鼠部分肝切除模型相关文献报道进行了深入具体的总结和阐述, 其中结合自身实践的体会对于非临床专业研究人员具有一定的借鉴意义。

### ■同行评价

本文综述较全面, 具有较高的学术价值。

- 33 Gaub J, Iversen J. Rat liver regeneration after 90% partial hepatectomy. *Hepatology* 1984; 4: 902-904
- 34 汤朝晖, 周露婷, 谢志芳, 胡以平, 杨甲梅, 章卫平, 吴孟超. 利用分叶顺次肝切除术建立小鼠肝脏大部切除后再生模型. *第二军医大学学报* 2009; 30: 524-526
- 35 Inderbitzin D, Gass M, Beldi G, Ayouni E, Nordin A, Sidler D, Gloor B, Candinas D, Stoupis C. Magnetic resonance imaging provides accurate and precise volume determination of the regenerating mouse liver. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 806-811
- 36 Krähenbühl L, Feodorovici M, Renzulli P, Schäfer M, Abou-Shady M, Baer HU. Laparoscopic partial hepatectomy in the rat: a new resectional technique. *Dig Surg* 1998; 15: 140-144
- 37 Schaeffer DO, Hosgood G, Oakes MG, St Amant LG, Koon CE. An alternative technique for partial hepatectomy in mice. *Lab Anim Sci* 1994; 44: 189-190
- 38 Kubota T, Takabe K, Yang M, Sekido H, Endo I, Ichikawa Y, Togo S, Shimada H. Minimum sizes for remnant and transplanted livers in rats. *J Hepa Pancr Surg* 1997; 4: 398-404
- 39 Thompson JS, Brown SA, Khurdayan V, Zeynalzadedan A, Sullivan PG, Scheff SW. Early effects of tribromoethanol, ketamine/xylazine, pentobarbital, and isoflurane anesthesia on hepatic and lymphoid tissue in ICR mice. *Comp Med* 2002; 52: 63-67
- 40 Desbarats J, Newell MK. Fas engagement accelerates liver regeneration after partial hepatectomy. *Nat Med* 2000; 6: 920-923
- 41 Jin X, Zhang Z, Beer-Stolz D, Zimmers TA, Koniaris LG. Interleukin-6 inhibits oxidative injury and necrosis after extreme liver resection. *Hepatology* 2007; 46: 802-812
- 42 Cataldegirmen G, Zeng S, Feirt N, Ippagunta N, Dun H, Qu W, Lu Y, Rong LL, Hofmann MA, Kislinger T, Pachydaki SI, Jenkins DG, Weinberg A, Lefkowitz J, Rogiers X, Yan SF, Schmidt AM, Emond JC. RAGE limits regeneration after massive liver injury by coordinated suppression of TNF-alpha and NF-kappaB. *J Exp Med* 2005; 201: 473-484
- 43 Myronovych A, Murata S, Chiba M, Matsuo R, Ikeda O, Watanabe M, Hisakura K, Nakano Y, Kohno K, Kawasaki T, Hashimoto I, Shibasaki Y, Yasue H, Ohkohchi N. Role of platelets on liver regeneration after 90% hepatectomy in mice. *J Hepatol* 2008; 49: 363-372
- 44 Kogure K, Ishizaki M, Nemoto M, Kuwano H, Makuuchi M. A comparative study of the anatomy of rat and human livers. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999; 6: 171-175
- 45 Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KC, Garden OJ, Wigmore SJ. The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut* 2005; 54: 289-296
- 46 Zou Y, Brandacher G, Margreiter R, Steurer W. Cervical heterotopic arterIALIZED liver transplantation in the mouse. *J Surg Res* 2000; 93: 97-100
- 47 Rahman TM, Hodgson HJ. Animal models of acute hepatic failure. *Int J Exp Pathol* 2000; 81: 145-157

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

### • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》入选北京大学图书馆 2008年版《中文核心期刊要目总览》

本刊讯 《中文核心期刊要目总览》(2008年版)采用了被索量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、获国家奖或被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达80余种, 统计文献量达32400余万篇次(2003-2005年), 涉及期刊12400余种。本版还加大了专家评审力度, 5500多位学科专家参加了核心期刊评审工作。经过定量评价和定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1980余种核心期刊, 分属七大编73个学科类目。《世界华人消化杂志》入选本版核心期刊(见R5内科学类核心期刊表, 第66页)。(编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)