·综述·

DOI：10.12449/JCH240929

肝再生在对乙酰氨基酚诱导的肝损伤修复中的作用

莫胤康，范子豪，任 锋

首都医科大学附属北京佑安医院，北京肝病研究所，北京 100069

通信作者：任锋，renfeng7512@ccmu.edu.cn（ORCID：0000-0001-7736-8637）

摘要：肝再生在对乙酰氨基酚（APAP）诱导的肝损伤后恢复中有着至关重要的作用。APAP过量服用后，通常是肝损伤程度越大，再生的程度就越大，从而导致肝损伤的消退和大多数情况下的自发恢复。然而，严重APAP过量会导致肝再生受损和无法控制的肝损伤，导致无法恢复，甚至死亡。在APAP肝损伤后，肝脏中细胞之间的相互作用对再生反应非常重要。肝再生由多种增殖信号通路共同调控，这些通路涉及激酶、核受体、转录因子、转录共激活因子。严重的APAP过量后会抑制增殖信号通路的激活，导致细胞周期停滞和肝再生受损。虽然肝再生在APAP肝损伤后的修复过程中发挥关键作用，但目前其发挥作用的潜在机制尚不明确。本文就已有的相关研究对肝再生在APAP诱导的肝损伤中的作用进行综述，为进一步的基础研究提供参考。

关键词：化学性与药物性肝损伤；对乙酰氨基酚；信号传导；修复

基金项目：国家自然科学基金（81770611，82002243）；北京自然科学基金和北京市教委联合资助重点项目（KZ202010025035）；首都卫生发展科研专项重点攻关项目（SF2020-1-1151）；北京市科技计划“首都临床诊疗技术研究及示范应用”专项课题（Z191100006619096，Z191100006619097）；北京市医院管理中心“青苗”计划专项经费资助项目（QML20201702）；北京市医管局“登峰”人才计划（DFL20221503）；高层次公共卫生技术人才建设项目（学科带头人-02-13）；2023年度北京市自然科学基金-昌平创新联合基金拟资助项目（L234046）

Role of liver regeneration in the repair of liver injury induced by N-acetyl-p-aminophenol

MO Yinkang，FAN Zihao，REN Feng.（*Beijing Institute of Hepatology，Beijing YouAn Hospital，Capital Medical University，Beijing 100069，China*）

Corresponding author：REN Feng，renfeng7512@ccmu.edu.cn（ORCID：0000-0001-7736-8637）

Abstract：Liver regeneration plays a crucial role in the recovery after liver injury induced by N-acetyl-p-aminophenol（APAP）. After APAP overdose，the degree of regeneration increases with the extent of liver injury，leading to the resolution of liver injury and spontaneous recovery in most cases. However，severe APAP overdose can impair liver regeneration and result in uncontrolled liver injury，even failure to recover or death in severe cases. Following APAP-induced liver injury，interactions between cells in the liver are essential for regenerative response. Liver regeneration is jointly regulated by multiple proliferative signaling pathways，involving various kinases，nuclear receptors，transcription factors，and coactivators. Severe APAP overdose can inhibit the activation of proliferative signaling pathways，thereby causing cell cycle arrest and impairing liver regeneration. Although liver regeneration plays a critical role in the repair of APAP-induced liver injury，the underlying mechanisms remain unclear. This article reviews the research advances in the role of liver regeneration in APAP-induced liver injury，in order to provide a reference for further basic research in this area.

Key words：Chemical and Drug Induced Liver Injury；Acetaminophen；Signal Transduction；Repair

Research funding：National Natural Science Foundation of China（81770611，82002243）；Key Projects of the Beijing Municipal Education Commission’s Science and Technology Plan（KZ202010025035）；Special Key Research Project of Capital Health

Development Scientific Research（SF2020-1-1151）；Capital Clinical Characteristic Diagnosis and Treatment Technology Research and Transformation Application（Z191100006619096，Z191100006619097）；Beijing Hospitals Authority Youth Programme（QML20201702）；Talent Cultivation Plan of "Climbing the peak" of Beijing Municipal Hospital Administration（DFL20221503）；High-level Public Health Technical Personnel Construction Project（Subject leaders-02-13）；Proposed Funding Project for the 2023 Beijing Natural Science Foundation Changping Innovation Joint Fund（L234046）

对乙酰氨基酚（acetaminophen，APAP）是最常用的非处方解热镇痛类药物之一，在治疗窗口内被认为相对安全。然而，APAP过量服用会导致急性肝损伤，包括肝细胞死亡和中央叶坏死。进而，在严重情况下会导致急性肝衰竭（acute liver failure，ALF），甚至死亡。事实上，在肝损伤的发展过程中普遍伴随着肝再生过程。肝再生是指肝脏在受到损伤后肝细胞进行增殖，从而恢复正常肝脏功能的过程。肝脏中的多种细胞类型都可以发挥增殖的功能并最终使肝脏恢复到原有的质量和功能，其中包括肝细胞、胆管细胞、肝星状细胞和内皮细胞。APAP诱导肝损伤后肝再生过程所涉及的机制极其复杂，包括氧化应激、线粒体相关功能障碍、内质网应激、自噬等多个过程。因此，探究肝再生在APAP诱导肝损伤修复中的作用机制对临床治疗ALF患者具有重要意义。

1 APAP肝损伤与肝再生

APAP诱导的肝细胞死亡和中央叶坏死是由其有毒代谢物N-乙酰对苯醌亚胺（N-acetyl-p-benzoquinone imine，NAPQI）引起的。正常情况下，NAPQI与细胞谷胱甘肽（glutathione，GSH）结合后排泄，但APAP过量后积累的NAPQI耗尽了细胞GSH储备，并与细胞蛋白质（主要是线粒体蛋白质）形成APAP加合物，最终导致线粒体损伤、线粒体释放细胞死亡介质和坏死[1-3]。然而，由于强烈的代偿性肝再生反应，大多数APAP过量服用的患者可自发恢复。在这种代偿性再生反应中，死亡的肝细胞被坏死区周围新形成的细胞所替代，从而恢复正常的肝脏质量和功能。许多研究已经将强烈的肝再生与APAP诱导ALF患者的良好预后相关联[4]。因此，及时启动肝再生是治疗APAP诱导的ALF的潜在治疗方法，了解肝再生的机制对于开发潜在的治疗靶点非常重要。

在过去，大多数的相关研究都利用部分肝切除模型来研究肝再生的潜在机制。然而，APAP诱导的肝损伤后的肝脏再生机制因受到大规模细胞死亡和随后持续性炎症的影响而变得复杂。在APAP肝损伤后，这些过程及其相关的信号介质会复杂地调控肝再生。近期研究[5]表明，与健康肝脏相比，在APAP毒性环境下肝再生的启动及其基本机制存在很大差异。此外，其他潜在的病理条件，如酒精性或非酒精性脂肪性肝病，也可能影响肝再生过程。与正常肝脏部分切除后的肝再生反应不同的是，在APAP肝损伤的情况下，存在与损伤相关的因素可以阻碍细胞增殖[6]。因此，在APAP诱导的肝损伤模型中研究肝再生机制是近年来的研究重点和热点之一。

2 APAP肝损伤后肝再生过程中剂量依赖的特点

肝脏暴露于有害化学毒物后会产生一种补偿性反应，称为代偿性肝细胞增殖或肝再生[7]。这些毒物能导致肝脏不同区域、不同程度的受损，包括中央小叶肝毒物（如四氯化碳、硫代乙酰胺和APAP）以及周围小叶肝毒物（如丙烯醇）[6-9]。正常生理状态下肝脏大小的调节，特别是在代偿性再生过程中的这种现象被称为肝稳态。对肝再生的剂量-反应特性研究[6,9]表明，在达到阈值剂量之前随着毒物剂量的增加，肝再生与肝损伤呈比例增加，但是肝再生反应的起始也会逐渐延迟。然而，逐渐增加的肝再生反应最终会抵消再生反应的延迟，从而使肝损伤消退和康复。但超过这个阈值剂量后，随着剂量的进一步增加，肝再生反应急剧下降和延迟，导致肝脏出现不可逆转的损伤，最终导致康复失败和死亡[6-7]。在小鼠中，中等毒性剂量的APAP（300 mg/kg）会导致广泛的肝损伤，同时也会引发强烈的补偿性肝再生，最终导致损伤的消退和康复；严重的APAP过量（600 mg/kg）会导致小鼠中相似的初始肝损伤，但后续的肝再生则受到严重的阻碍和延迟，导致损伤不受控制和康复失败[7]。因此，分别使用中等毒性和严重毒性剂量的APAP模型来同时研究肝损伤与肝再生机制显得尤为重要。

3 APAP肝损伤后的肝再生涉及多种信号分子和再生通路

3.1 *细胞因子与丝裂原* APAP肝损伤之后的肝再生反应是在两种关键丝裂原和多种细胞因子的复杂调控中进行的[10]。生长因子如肝细胞生长因子（hepatocyte growth factor，HGF）和表皮生长因子（epidermal growth

factor,EGF)被认为是肝脏的主要丝裂原,可以单独在无血清的培养基中诱导肝细胞的增殖。细胞因子则被认为是肝脏的辅助丝裂原,单独在体内或体外不能诱导肝细胞增殖。此外,EGF受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和HGF受体(hepatocyte growth factor receptor,HGFR/c-MET)是已知能促进肝再生的细胞膜受体,在部分肝切除后敲除这些关键信号分子将完全抑制肝再生反应[10-12]。氯原酸能激活EGR1的转录,从而促进APAP肝损伤后的肝再生与修复[13]。抑制其他上游信号通路只会导致部分肝切除后发生肝再生反应的延迟,但最终肝脏会再生以恢复肝功能平衡。肝细胞核因子4α(hepatocyte nuclear factor 4 alpha, HNF4α)对于肝脏维持正常的发育和分化表型至关重要。Kotulkar等[14]发现HNF4α可与核因子类胡萝卜素2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Nrf2)相互作用,促进GSH补充,进而有助于APAP诱导的肝损伤恢复。

在小鼠过量注入APAP后,c-MET和EGFR都会被大量激活,并呈现APAP剂量依赖性[7]。注入APAP后30 min内,EGFR就会被激活,并持续激活长达96 h[7,15]。晚期给予EGFR抑制剂不仅会损害肝再生,有的小鼠在中等毒性剂量的APAP(300 mg/kg)损伤下会出现康复延迟和显著死亡的情况,这预示着康复期间的EGFR激活可能对于加速再生反应至关重要。相反,在损伤起始阶段(在损伤发展之前)给予EGFR抑制剂可显著减轻小鼠APAP过量后的肝损伤[15]。c-MET在小鼠APAP过量后也会在早期(在3 h内)被激活,但其在APAP诱导的ALF模型中对肝再生的因果作用尚未被探讨[7]。

鉴于HGF和EGF分子在APAP过量服用后的病理条件下对肝再生的及时启动起至关重要的作用,笔者猜想,基于HGF和EGF分子的化学类似物、嵌合物以及分子-受体结合物,有望在临床上为APAP过量摄入引发的急性肝损伤患者提供新的治疗策略。

3.2 细胞因子通路 在APAP模型中,细胞因子信号通路(TNF-α/NF-κB和IL-6/STAT3)的作用在基因敲除小鼠中已有广泛研究。在过量APAP处理后,小鼠肝脏中的TNF-α和IL-6表达水平都会增加[7,16]。小鼠中肿瘤坏死因子受体1(tumour necrosis factor receptor 1,TNFR1)和IL-6的缺失将导致APAP肝损伤后肝再生的受损,在IL-6敲除小鼠中重新给予IL-6会导致肝再生反应的恢复[17]。小鼠在中等毒性剂量的APAP处理后,TNF-α/NF-κB信号通路被激活、NF-κB的下游分子核内转位增加以及其与核心细胞周期基因(如控制进入细胞周期的Cyclin D1)的启动子结合更高,进而引起强烈的肝再生反应。严重的APAP过量处理后,TNF-α/NF-κB信号通路的激活明显受到抑制,导致肝再生的受损[7]。在IL-6/STAT3通路中,IL-6首先通过与其受体复合物结合发出信号,该受体复合体由IL-6受体和信号亚基糖蛋白130(Glycoprotein 130,gp130)组成。随后Janus激酶1将gp130细胞质尾部的酪氨酸残基进行磷酸化,向其募集信号转导子和转录激活子3(signal transducer and activator of transcription 3,STAT3)。STAT3磷酸化后易位到细胞核中并调节各种促有丝分裂基因的表达。在APAP过量的小鼠中,IL-6/STAT-3信号通路的激活呈剂量依赖性增高[7]。然而,在严重过量的APAP小鼠中,即使该通路过度激活也未能导致强烈的肝再生反应,提示仅凭单一的IL-6/STAT-3信号通路可能并不足以启动强烈的肝再生[7]。值得注意的是,TNFR1敲除小鼠在APAP过量处理后肝再生反应受损,这可能与STAT-3磷酸化延迟有关。这表明APAP肝损伤后的肝再生过程中TNF-α/NF-κB和IL-6/STAT-3信号通路存在相互作用[18]。

3.3 其他关键信号通路 除了生长因子和细胞因子信号通路外,Wnt/β-连环蛋白信号在肝细胞增殖和肝再生过程中同样发挥重要作用[10]。与TNF-α/NF-κB信号通路类似,在低剂量APAP过量小鼠模型中,β-连环蛋白信号通路被高度激活,但在高剂量下该过程被显著抑制[7]。β-连环蛋白信号通路的激活与ALF患者更高的肝再生和生存率相关[4]。通过敲除β-连环蛋白来研究其在APAP损伤后肝再生中发挥的作用一直未能成功,因为这些敲除小鼠中的细胞色素P45D 2E1(cytochrome P450 family 2 subfamily E member 1,CYP2E1)表达非常低,而CYP2E1是参与APAP代谢活化的主要酶。因此,与野生型(wild type,WT)小鼠相比,β-连环蛋白敲除小鼠表现出较轻的肝损伤[4]。然而,在上述2种小鼠中使用不同剂量的APAP以实现相等的肝损伤(即等毒剂量策略)时,肝脏中的β-连环蛋白被敲除后会导致肝再生受损,而过表达β-连环蛋白则会显著刺激肝再生[4,7]。糖原合成酶激酶3(glycogen synthase kinase 3,GSK3)是β-连环蛋白的上游抑制剂。GSK3抑制剂已经被用于开发治疗APAP诱导的ALF。严重的APAP过量后,通过抑制GSK3来激活β-连环蛋白信号通路只会在早期出现再生反应,但不会显著影响再生反应的峰值或整体生存结局[19]。

近年来Hippo/YAP信号通路也被认为是肝细胞增殖和肝脏大小的关键调控因子[10]。在APAP肝损伤中，YAP似乎产生了相反的效应，肝细胞特异性YAP缺失导致小鼠在APAP肝损伤后肝细胞增殖更快，康复迅速[20]。mTOR信号传导通路同样是参与肝再生的重要途径之一。蛋白激酶B（protein kinase B，PKB/AKT）被认为是mTOR复合物2（mTOR complex 2，mTORC2）的主要底物，mTORC2一旦激活就在S473或S474位置磷酸化AKT。PI3K/AKT/mTOR通路在部分肝切除术后被显著激活[21]。根据部分肝切除模型的研究，一些内源性物质如胆汁酸和激素也有可能调控APAP肝损伤后的肝再生[22-23]。

4 抑制APAP肝损伤后肝再生过程的通路机制

研究[7]发现，在小鼠接受严重过量的APAP后，尽管许多关键的再生信号通路仍然保持高度激活，但肝再生仍然严重受损。例如，由HGF/c-MET和EGF/EGFR信号通路介导的主要丝裂原信号在严重APAP过量后更活跃，但此时肝再生反应并未相应的激活[7,14]。可能的解释是，在小鼠严重APAP过量后，肝细胞未能对这些增殖信号作出反应[7]。这表明可能存在抑制细胞周期的介质，在严重APAP过量情况下使得细胞周期停滞，最终导致肝再生受损。尽管抑制细胞周期的激活对于平衡再生反应和DNA修复非常重要，但在严重APAP过量后，这些通路的过度激活可能导致肝再生受损。已有研究显示，在小鼠严重APAP过量后，关键细胞周期抑制因子如p21和p53会发生显著激活[7,24]，而p21和p53的敲除会导致小鼠在APAP过量后的肝再生反应变得更强或更快[25-26]。另外，在坏死区域周围过多的双链DNA损伤和有限的DNA修复通路激活可能是严重APAP过量后细胞周期停滞信号激活的原因之一[23]。临床相关性研究[25,27]显示，在APAP诱导的ALF患者中，肝DNA损伤、p21等细胞周期抑制因子的表达增加与肝再生反应受损之间存在关联。转化生长因子β（transforming growth factor beta，TGF-β）是p21重要的上游信号通路之一，严重APAP过量后能在坏死区域中诱导p21。在小鼠中敲除TGF-β1基因或使用TGF-β受体1抑制剂可以降低p21的表达并改善肝再生/存活。在上述研究中，巨噬细胞被发现是TGF-β的重要来源，激活了抗增殖效应[25]，因此，TGF-β1抑制剂可能是在APAP过量后刺激再生的潜在治疗选择。整合素相关激酶（integrin-linked kinase，ILK）的细胞外基质信号转导对肝细胞的抗增殖效应、维持静止状态以及终止部分肝切除后的肝再生反应非常重要[28]。在APAP过量损伤模型中，ILK对肝细胞增殖和肝再生产生抑制作用，而肝特异性ILK敲除可导致肝细胞增殖显著增加[29]。

5 APAP肝损伤后的肝再生涉及复杂的肝实质细胞和非实质细胞之间的相互作用

在肝再生过程中，肝脏内不同细胞类型之间的相互作用对APAP肝损伤后的有效再生至关重要[10,30]。HGF是肝细胞的一个主要初级丝裂原，主要来自肝星状细胞的合成。在小鼠APAP肝损伤中，耗竭星状细胞或用星状细胞来源的特制培养基处理肝细胞分别产生了抑制或改善肝细胞增殖/肝再生的两种相反效果[31-32]。血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）也可以刺激内皮细胞合成HGF。使用VEGF抑制剂或在小鼠中敲除VEGF受体1（vascular endothelial growth factor receptor 1，VEGFR-1）会导致APAP肝损伤后肝细胞的增殖受损，而使用重组VEGF则会导致增殖增加[6,33-34]。另外，肝脏内的驻留巨噬细胞可以通过诱导趋化因子受体2来促进肝细胞的增殖[5]。最近的一项研究[35]进一步表明巨噬细胞具有促进肝细胞增殖和治疗APAP诱导的肝损伤的潜在作用。单细胞RNA测序研究全面揭示了各种肝脏细胞类型之间的协调和分区响应在APAP肝损伤后的肝再生和维持基本肝功能方面的重要性[36]。

6 结语

综上所述，及时并有效的肝再生是APAP肝损伤后最终康复的决定因素。肝再生反应的程度取决于最初的肝损伤程度，任何改变最初肝损伤的干预措施都可能间接影响肝再生。APAP过量后的肝再生是由多种细胞因子、生长因子和各种信号通路的激活来共同协调的。此外，肝实质细胞和非实质细胞之间的联系对再生反应也至关重要。APAP肝毒性后肝再生和恢复过程的总结如图1所示。APAP过量后的肝再生是一种剂量依赖性的代偿性反应，剂量越高肝再生反应越迅速且强烈。调节肝再生的机制在不同的APAP剂量下差异很大，严重的APAP过量后会出现抗增殖信号通路的过度激活。因此，使用APAP模型进行肝再生研究时，考虑肝再生的剂量-反应特性非常重要。另外，即使再严重的肝损伤也可以启动肝再生，所以再生疗法对于晚期APAP诱导的ALF患者尤为重要。

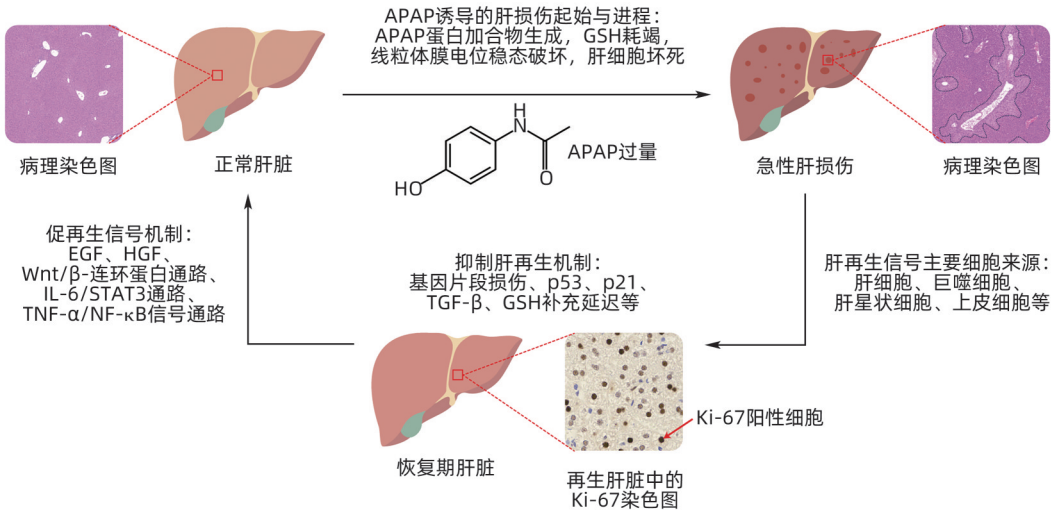

图1　APAP诱导肝毒性后肝再生过程的机制图

Figure 1　Mechanism diagram of liver regeneration following APAP -hepatotoxicity

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：莫胤康负责设计论文框架，起草论文；范子豪、莫胤康负责论文修改；任锋负责拟定写作思路，指导撰写文章并最后定稿。

参考文献：

[1] XU Y, XIA Y, LIU QH, et al. Glutaredoxin-1 alleviates acetaminophen-induced liver injury by decreasing its toxic metabolites[J]. J Pharm Anal, 2023, 13(12): 1548-1561. DOI: 10.1016/j.jpha.2023.08.004.

[2] JAESCHKE H, RAMACHANDRAN A. Acetaminophen hepatotoxicity: Paradigm for understanding mechanisms of drug-induced liver injury[J]. Annu Rev Pathol, 2024, 19: 453-478. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-051122-094016.

[3] RAMACHANDRAN A, AKAKPO JY, CURRY SC, et al. Clinically relevant therapeutic approaches against acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure[J]. Biochem Pharmacol, 2024: 116056. DOI: 10.1016/j.bcp.2024.116056.

[4] APTE U, SINGH S, ZENG G, et al. Beta-catenin activation promotes liver regeneration after acetaminophen-induced injury[J]. Am J Pathol, 2009, 175(3): 1056-1065. DOI: 10.2353/ajpath.2009.080976.

[5] NGUYEN NT, UMBAUGH DS, SANCHEZ-GUERRERO G, et al. Kupffer cells regulate liver recovery through induction of chemokine receptor CXCR2 on hepatocytes after acetaminophen overdose in mice[J]. Arch Toxicol, 2022, 96(1): 305-320. DOI: 10.1007/s00204-021-03183-0.

[6] DONAHOWER B, MCCULLOUGH SS, KURTEN R, et al. Vascular endothelial growth factor and hepatocyte regeneration in acetaminophen toxicity[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2006, 291(1): G102-G109. DOI: 10.1152/ajpgi.00575.2005.

[7] BHUSHAN B, WALESKY C, MANLEY M, et al. Pro-regenerative signaling after acetaminophen-induced acute liver injury in mice identified using a novel incremental dose model[J]. Am J Pathol, 2014, 184(11): 3013-3025. DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.07.019.

[8] LUO TT, YANG SZ, ZHAO TM, et al. Hepatocyte DDX3X protects against drug-induced acute liver injury via controlling stress granule formation and oxidative stress[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(7): 400. DOI: 10.1038/s41419-023-05913-x.

[9] MANGIPUDY RS, CHANDA S, MEHENDALE HM. Tissue repair response as a function of dose in thioacetamide hepatotoxicity[J]. Environ Health Perspect, 1995, 103(3): 260-267. DOI: 10.1289/ehp.95103260.

[10] MICHALOPOULOS GK, BHUSHAN B. Liver regeneration: Biological and pathological mechanisms and implications[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(1): 40-55. DOI: 10.1038/s41575-020-0342-4.

[11] KOMPOSCH K, SIBILIA M. EGFR signaling in liver diseases[J]. Int J Mol Sci, 2015, 17(1): 30. DOI: 10.3390/ijms17010030.

[12] BHUSHAN B, KORAL K, STOOPS JW, et al. Hepatic deletion of MET aggravates acetaminophen hepatotoxicity and impairs liver regeneration in mice[J]. FASEB J, 2020, 34(S1): 1. DOI: 10.1096/fasebj.2020.34.s1.05879.

[13] WEI MJ, GU XN, LI H, et al. EGR1 is crucial for the chlorogenic acid-provided promotion on liver regeneration and repair after APAP-induced liver injury[J]. Cell Biol Toxicol, 2023, 39(6): 2685-2707. DOI: 10.1007/s10565-023-09795-9.

[14] KOTULKAR M, PAINE-CABRERA D, ABERNATHY S, et al. Role of HNF4alpha-cMyc interaction in liver regeneration and recovery after acetaminophen-induced acute liver injury[J]. Hepatology, 2023, 78(4): 1106-1117. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000367.

[15] BHUSHAN B, CHAVAN H, BORUDE P, et al. Dual role of epidermal growth factor receptor in liver injury and regeneration after acetaminophen overdose in mice[J]. Toxicol Sci, 2017, 155(2): 363-378. DOI: 10.1093/toxsci/kfw213.

[16] ZHANG ZZ, YAO TT, ZHAO N, et al. Disruption of peroxisome proliferator-activated receptor α in hepatocytes protects against acetaminophen-induced liver injury by activating the IL-6/STAT3 pathway[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(6): 2317-2328. DOI: 10.7150/ijbs.69609.

[17] SCHMIDT-ARRAS D, ROSE-JOHN S. IL-6 pathway in the liver: From physiopathology to therapy[J]. J Hepatol, 2016, 64(6): 1403-1415. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.02.004.

[18] CHIU H, GARDNER CR, DAMBACH DM, et al. Role of tumor necrosis factor receptor 1 (p55) in hepatocyte proliferation during acetaminophen-induced toxicity in mice[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2003, 193(2): 218-227. DOI: 10.1016/j.taap.2003.07.003.

[19] BHUSHAN B, POUDEL S, MANLEY MW Jr, et al. Inhibition of glycogen synthase kinase 3 accelerated liver regeneration after acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice[J]. Am J Pathol, 2017, 187(3): 543-552. DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.11.014.

[20] POUDEL S, CABRERA DP, BHUSHAN B, et al. Hepatocyte-specific deletion of yes-associated protein improves recovery from acetaminophen-

induced acute liver injury[J]. Toxicol Sci, 2021, 184(2): 276-285. DOI: 10.1093/toxsci/kfab115.
[21] XU M, WANG HC, WANG JX, et al. mTORC2 signaling is necessary for timely liver regeneration after partial hepatectomy[J]. Am J Pathol, 2020, 190(4): 817-829. DOI: 10.1016/j.ajpath.2019.12.010.
[22] MIREAULT M, PRINVILLE V, OHLUND L, et al. Semi-targeted profiling of bile acids by high-resolution mass spectrometry in a rat model of drug-induced liver injury[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3): 2489. DOI: 10.3390/ijms24032489.
[23] EVERTON E, DEL RIO-MORENO M, VILLACORTA-MARTIN C, et al. Growth hormone accelerates recovery from acetaminophen-induced murine liver injury[J]. BioRxiv, 2023: 2023. 04. 17. 537197. DOI: 10.1101/2023.04.17.537197.
[24] BORUDE P, BHUSHAN B, APTE U. DNA damage response regulates initiation of liver regeneration following acetaminophen overdose[J]. Gene Expr, 2018, 18(2): 115-123. DOI: 10.3727/105221618X15205260749346.
[25] BIRD TG, MÜLLER M, BOULTER L, et al. TGFβ inhibition restores a regenerative response in acute liver injury by suppressing paracrine senescence[J]. Sci Transl Med, 2018, 10(454): eaan1230. DOI: 10.1126/scitranslmed.aan1230.
[26] XU PF, XI Y, WANG PC, et al. Inhibition of p53 sulfoconjugation prevents oxidative hepatotoxicity and acute liver failure[J]. Gastroenterology, 2022, 162(4): 1226-1241. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.12.260.
[27] VISWANATHAN P, SHARMA Y, GUPTA P, et al. Replicative stress and alterations in cell cycle checkpoint controls following acetaminophen hepatotoxicity restrict liver regeneration[J]. Cell Prolif, 2018, 51(3): e12445. DOI: 10.1111/cpr.12445.
[28] MARTUCCI N, MICHALOPOULOS GK, MARS WM. Integrin linked kinase (ILK) and its role in liver pathobiology[J]. Gene Expr, 2021, 20(3): 201-207. DOI: 10.3727/105221621X16113475275710.
[29] BHUSHAN B, EDWARDS G, DESAI A, et al. Liver-specific deletion of integrin-linked kinase in mice attenuates hepatotoxicity and improves liver regeneration after acetaminophen overdose[J]. Gene Expr, 2016, 17(1): 35-45. DOI: 10.3727/105221616X691578.
[30] HU CX, ZHAO LF, WU ZW, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells and their derivatives effectively promotes liver regeneration to attenuate acetaminophen-induced liver injury[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 88. DOI: 10.1186/s13287-020-01596-9.
[31] CHANG WJ, SONG LJ, CHANG XJ, et al. Early activated hepatic stellate cell-derived paracrine molecules modulate acute liver injury and regeneration[J]. Lab Invest, 2017, 97(3): 318-328. DOI: 10.1038/labinvest.2016.130.
[32] SHEN KT, CHANG WJ, GAO XD, et al. Depletion of activated hepatic stellate cell correlates with severe liver damage and abnormal liver regeneration in acetaminophen-induced liver injury[J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2011, 43(4): 307-315. DOI: 10.1093/abbs/gmr005.
[33] DONAHOWER BC, MCCULLOUGH SS, HENNINGS L, et al. Human recombinant vascular endothelial growth factor reduces necrosis and enhances hepatocyte regeneration in a mouse model of acetaminophen toxicity[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2010, 334(1): 33-43. DOI: 10.1124/jpet.109.163840.
[34] KATO T, ITO Y, HOSONO K, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-1 signaling promotes liver repair through restoration of liver microvasculature after acetaminophen hepatotoxicity[J]. Toxicol Sci, 2011, 120(1): 218-229. DOI: 10.1093/toxsci/kfq366.
[35] STARKEY LEWIS P, CAMPANA L, ALEKSIEVA N, et al. Alternatively activated macrophages promote resolution of necrosis following acute liver injury[J]. J Hepatol, 2020, 73(2): 349-360. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.02.031.
[36] BEN-MOSHE S, VEG T, MANCO R, et al. The spatiotemporal program of zonal liver regeneration following acute injury[J]. Cell Stem Cell, 2022, 29(6): 973-989. e10. DOI: 10.1016/j.stem.2022.04.008.

收稿日期：2023-12-28；**录用日期**：2024-04-22
本文编辑：刘晓红

引证本文：MO YK, FAN ZH, REN F. Role of liver regeneration in the repair of liver injury induced by N-acetyl-p-aminophenol[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(9): 1902-1907.
莫胤康, 范子豪, 任锋. 肝再生在对乙酰氨基酚诱导的肝损伤修复中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(9): 1902-1907.

读者·作者·编者

《临床肝胆病杂志》对形态学图片的质量和制作要求

形态学图片是医学研究论文结果部分的重要内容,是论证研究成果最直观的论据。常见的形态学图片包括:大体标本、显微结构、超微结构、免疫荧光显色、免疫组化观察等。本刊作者投稿所提供的形态学图片须符合以下要求:

(1)图像须清晰、完整且具有代表性,颜色无误。必要时可添加相关提示或特指符号(如箭头等)。

(2)须配有简洁、直观的图注作形态学描述。显微镜图像应注明染色方法和实际放大倍数。

(3)大体标本图片中应有标尺。数码照片的放大率应有比例尺标注。

(4)图像文件分辨率应在300 dpi以上,文件格式为tif。