

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.07.016

## 大鼠肝脏再生终止阶段差异基因表达的生物信息学分析

刘一鸣,袁方超,王孟皓<sup>△</sup>

重庆医科大学附属第二医院肝胆外科,重庆 400010

**摘要:**目的 通过生物信息学方法分析参与肝脏再生(LR)终止阶段调控的相关基因,以探讨该阶段精确调控肝脏大小所涉及的相关分子机制。**方法** 从美国国立生物技术信息中心(NCBI)的高通量基因表达数据库(GEO)下载大鼠部分肝脏切除(PH)术后肝组织基因表达数据集(GSE63742),选取 LR 终止阶段样本(PH 术后 7 d)并使用 R 语言筛选出该阶段所有差异表达基因(DEGs)。利用在线功能富集数据库 DAVID 对 DEGs 进行富集分析。利用线上蛋白质相互作用检索数据库(String 数据库)构建 DEGs 的蛋白质-蛋白质相互作用网络(PPI 网络)并使用 Cytoscape 软件筛选该网络中的关键节点及关键基因。**结果** 共筛选出 136 个有统计学意义的 DEGs,其中包括 70 个上调基因及 66 个下调基因。京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析提示 DEGs 主要与类固醇激素合成、维生素 A 代谢、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )通路等密切相关。基因本体富集表明 DEGs 主要与 Notch 信号通路负向调控、环氧酶 P450 通路、细胞外区域、外泌体、芳香酶活性以及类固醇羟化酶活性等过程、组分以及功能相关。STRING 数据库和 Cytoscape 软件分析发现 Cyp2c13、ste2、Mup5、LOC259244、Rup2、Hsd3b5、UST4r、Btg2、Cyp2c11、Myc 为调控 LR 终止阶段的关键基因。**结论** 采用生物信息学方法筛选出 LR 终止阶段 DEGs 中包含 ste2、Btg2 等关键基因,上述基因可能参与大鼠 LR 终止阶段调控,其调控机制与 MAPK、TGF- $\beta$  等通路相关。

关键词:肝脏再生; 差异表达基因; 富集分析; 蛋白质相互作用网络

中图分类号:R656

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)07-0921-06

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



## Bioinformatics analysis of differential gene expression of termination phase of liver regeneration in rats

LIU Yiming, YUAN Fangchao, WANG Menghao<sup>△</sup>

Department of Hepatobiliary Surgery, Second Affiliated Hospital of Chongqing

Medical University, Chongqing 400010, China

**Abstract: Objective** To reveal the underlying molecular mechanisms involved in the regulation of liver size during the termination phase of liver regeneration (LR) by bioinformatics methods and relative genes were analyzed. **Methods** Gene datasets (GSE63742) of rat liver tissue after partial hepatectomy (PH) was downloaded from the Gene Expression Omnibus (GEO) of the National Center for Biotechnology Information (NCBI), and samples of late stage LR (7 days after PH) were selected and screened by R language to identify differentially expressed genes (DEGs). An online database for annotation visualization and integrated discovery (DAVID) were then used to conduct enrichment analysis. Protein-protein interaction (PPI) networks of DEGs were constructed by the Search Tool for the Retrieval of Interacting proteins (STRING) database and hub nodes and genes were predicted by Cytoscape software. **Results** A total of 136 statistically significant DEGs were screened including 70 up-regulated and 66 down-regulated genes. Kyoto Encyclopedia of genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis suggested that DEGs mainly related to pathways including steroid hormone synthesis, retinol metabolism, mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling and transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). GO enrichment indicated that DEGs were mainly involved in negative regulation of Notch signaling pathway, cyclooxygenase P450 pathway, extracellular domain, exosomes, aromatase activity, and steroid hydroxylase activity. The STRING database and Cytoscape software analysis found that Cyp2c13, ste2, Mup5, LOC259244, Rup2, Hsd3b5, UST4r, Btg2, Cyp2c11 and Myc were hub genes in the termination phase of LR. **Conclusion** DEGs including ste2 and Btg2 are screened by bioinformatics methods. These genes may be involved in regulating the termination phase of LR in rats, and the underlying mechanisms may contain MAPK and TGF- $\beta$  signaling pathways.

Key words: liver regeneration; differentially expressed genes; enrichment analysis; protein-protein

## interaction networks

当肝脏发生损伤时,一系列信号通路被激活从而启动肝脏再生(LR),通过剩余肝组织的迅速扩张来满足机体代谢需求。HIGGINS 等<sup>[1]</sup>利用动物实验得出结果,大鼠约 70% 的肝脏被切除后剩余肝脏可在 5~7 d 内基本恢复至术前的质量、体积及功能,随后细胞又重新恢复静止。有研究认为,整个 LR 过程包括 3 个阶段:启动、增殖和终止<sup>[2]</sup>。在启动阶段,包括肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  及白细胞介素(IL)-6 在内的一系列细胞因子作用于肝细胞,增强其对生长因子的敏感性。多种生长因子的刺激使肝细胞重新进入 G1 期从而进入增殖阶段,当肝组织功能足以维持机体正常的代谢需求后,肝细胞则重新进入 G0 期停止增殖<sup>[3]</sup>。目前针对 LR 研究大多数集中于再生早期的启动信号,而再生晚期所涉及的终止信号尚不完全明确。因此,本研究探讨了 LR 晚期的负性调控信号及其所涉及的关键基因,旨在加深对 LR 过程、肝细胞肝癌(HCC)生长调控机制的阐释以及潜在治疗靶点筛选的认识。近年来,伴随高通量测序及计算机科学技术的迅猛发展,综合利用生命科学、计算机及信息技术来解析海量而复杂生物数据背后的潜在意义成为可能。本研究通过生物信息学分析,选取 LR 终止阶段相关基因芯片,挖掘、筛选出具有统计学意义的差异表达基因(DEGs)并进行分析以寻找出在该过程中发挥重要作用的关键基因及通路。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 利用美国国立生物技术信息中心(NCBI)的高通量基因表达数据库(GEO)为工具,以“liver regeneration”为关键词,选取并下载大鼠肝脏切除(PH)术后肝组织基因表达数据集(GSE63742),该数据集共包含 PH 术后 9 个时间点共 57 个样本,本研究选取 PH 术后 7 d 共 6 个样本(假手术组 3 个,PH 组 3 个)作为大鼠 LR 终止阶段基因表达的原始数据。

### 1.2 方法

**1.2.1 基因芯片质量验证** 在 R 语言(<https://www.r-project.org/>)中调用“affyPLM”软件包对原始数据回归计算进行质量验证,结果采用相对对数表达(RLE)箱线图、相对标准差(NUSE)箱线图以及 RNA 降解图进行评估和展示<sup>[4]</sup>。

**1.2.2 芯片数据处理及 DEGs 筛选** 利用 R 语言中“affy”“limma”软件包<sup>[5-6]</sup>对芯片原始数据做如下处理:(1)背景校正及分位数均一化;(2)筛选 DEGs,条件为  $\log_2$ [倍数变化(FC)]绝对值  $> 1.5$  同时校正  $P < 0.001$ ;(3)通过芯片平台文件将探针 ID 转为基因名称。分析结果利用 R 语言“ggplot2”软件包进行可视化。

**1.2.3 京都基因与基因组百科全书(KEGG)和基因本体(GO)富集分析** 用在线工具 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>)<sup>[7]</sup>对所得

DEGs 进行 KEGG 通路以及 GO 富集分析<sup>[8-9]</sup>。GO 富集分析包括生物学过程、细胞组分以及分子功能共 3 个部分。分析结果利用 R 语言“ggplot2”软件包进行可视化。

**1.2.4 蛋白质相互作用网络构建及关键基因筛选** 将上述步骤所得 DEGs 输入线上蛋白相互作用检索 (STRING)数据库(<https://string-db.org/>),以中度相互作用可信度为条件构建蛋白质相互作用网络(PPI 网络)。下载 PPI 网络信息并导入 Cytoscape 软件中利用 cytoHubba 插件分析预测该网络中的关键节点及关键基因<sup>[10-11]</sup>。

**1.3 统计学处理** GSE63742 原始数据利用 R 语言“affyPLM”及“affy”包对背景进行校正及标准化处理,通过“limma”包进行  $t$  检验并根据设定阈值筛选具有统计学差异的 DEGs。KEGG 及 GO 富集分析采用 DAVID 数据库在线统计学工具进行分析。Cytoscape 软件中利用 cytoHubba 插件进行最大团中心性(MCC)的统计分析<sup>[11]</sup>。

## 2 结果

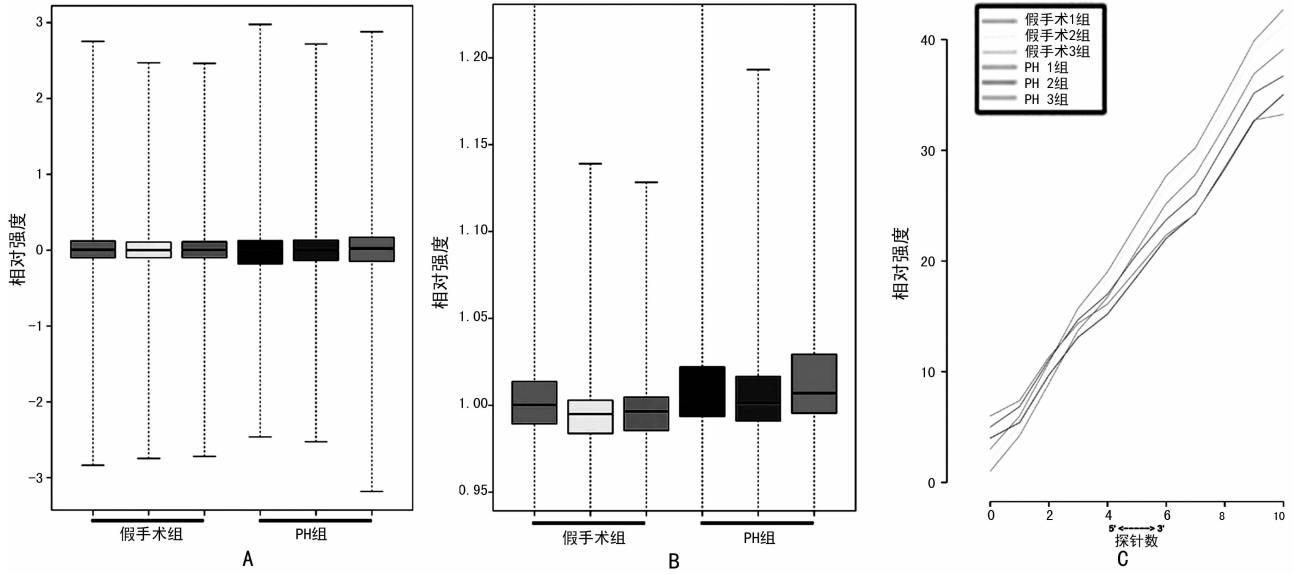
**2.1 芯片质量验证** 稳定的芯片质量是保证后续分析可靠的基础,RLE 和 NUES 箱线图可反映平行实验的一致性,RNA 降解图可反映芯片质量,若某个芯片的箱线图或者降解图出现较大偏差则表明该芯片存在问题。结果表明纳入芯片的 REL 及 NUSE 箱线图结果相对稳定,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见图 1A、1B。RNA 降解是影响芯片质量的重要因素,因其从 5' 开始降解,所以 5' 的荧光强度要低于 3',利用 RNA 降解曲线观察各个芯片 RNA 降解趋势是否存在一致性。图 1C 显示纳入分析芯片的 5' 端较 3' 端降解明显,各组之间趋势相对平行,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。上述分析均表明纳入本研究的芯片质量优秀,检测结果稳定,可为后续分析提供可靠数据。

**2.2 DEGs 筛选** 对芯片样本进行主成分分析(PCA),结果提示两组差异较大具备明显特异性,见图 2A。对 DEGs 进行聚类分析提示组内差异较小可重复性良好,PH 组基因表达模式与假手术组有明显区别,见图 2B。将芯片数据归一化处理后共筛选出上调基因 70 个,下调基因 66 个,共计 136 个 DEGs,结果用火山图进行展示,见图 2C,上调和下调最显著的前 10 个 DEGs 具体信息见表 1。

**2.3 DEGs 的 KEGG 和 GO 富集分析** DEGs 的 KEGG 可视化分析结果表明,LR 终止阶段大量 DEGs 与类固醇激素合成、维生素 A 代谢、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )等共 7 条信号及代谢通路密切相关。GO 富集分析结果表明,在生物学过程中,DEGs 主要与 Notch 信号通路负向调控、环氧酶 P450 通路以及 IL-8 分泌正向调控等过程相关;在细胞组分层面上,主要与

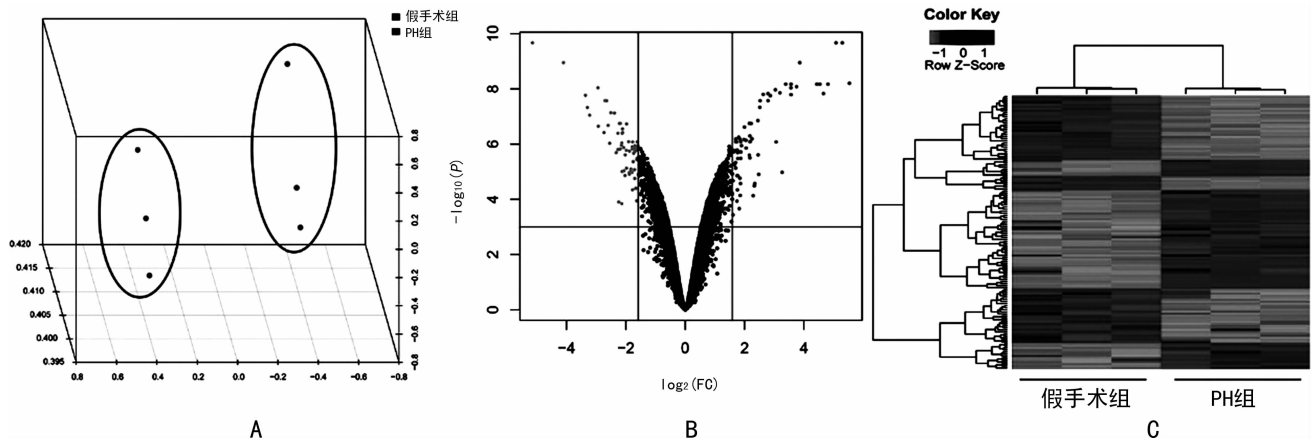
细胞外区域、基底外侧膜、外泌体以及细胞器膜等结构相关;在分子功能上主要和芳香酶活性、小分子结

合、花生四烯酸环氧酶活性以及类固醇羟化酶活性等分子功能相关。见图 3。



注:A为RLE箱线图;B为NEUS箱线图;C为RNA降解图。

图1 基因芯片质量验证



注:A为假手术组与PH组的PCA分析;B为火山图,黑色代表非DEGs,红色代表上调DEGs,绿色代表下调DEGs;C为DEGs聚类热图。

图2 PH组与假手术组的PCA分析及DEGs筛选

表1 PH组与假手术组DEGs上调和下调最显著的前10个基因详细信息

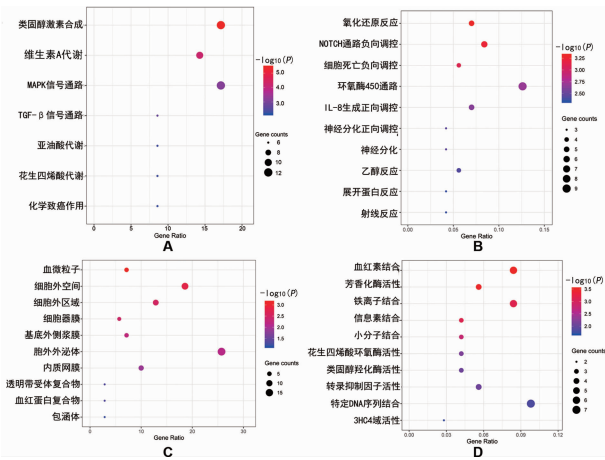
基因ID	基因名称	log <sub>2</sub> (FC)	P	校正P
1387328_at	Cyp2c11	5.530 707 101	1.21E-12	6.27E-09
1370593_at	Cyp3a2	5.293 431 903	2.06E-14	2.13E-10
1386695_at	Ly75	4.659 520 09	8.08E-12	1.48E-08
1387193_a_at	Spink3	4.536 668 351	2.39E-12	6.75E-09
1369450_at	Ust5r	4.433 514 323	2.27E-12	6.75E-09
1370495_s_at	Cyp2c13	3.858 968 712	1.80E-13	1.12E-09
1369424_at	Cyp2a2	3.564 942 643	1.98E-12	6.75E-09
1387985_a_at	Obp3	3.561 797 317	4.04E-12	9.11E-09
1369465_at	Hsd3b5	3.384 578 434	1.96E-12	6.75E-09
1393237_at	Eif2s3y	3.267 626 642	7.08E-08	1.05E-05
1369509_a_at	A1bg	-5.146 533 537	1.91E-14	2.13E-10
1390622_at	Cux2	-4.102 278 009	1.59E-13	1.12E-09
1368247_at	Hspa1b	-3.296 990 658	4.41E-11	4.73E-08
1368569_at	Akr1b7	-2.940 874 057	4.10E-12	9.11E-09

续表1 PH组与假手术组DEGs上调和下调最显著的前10个基因详细信息

基因ID	基因名称	log <sub>2</sub> (FC)	P	校正P
1395957_at	Lifr	-2.928 922 219	2.90E-10	2.26E-07
1379888_at	LOC100912602	-2.736 278 842	5.40E-10	3.82E-07
1377208_at	LOC102549504	-2.651 137 295	2.05E-11	2.67E-08
1373777_at	Rgs16	-2.596 154 839	2.63E-10	2.10E-07
1390662_at	Trim24	-2.505 714 976	7.07E-11	7.33E-08
1370912_at	Hspa1a	-2.385 849 949	7.47E-11	7.50E-08

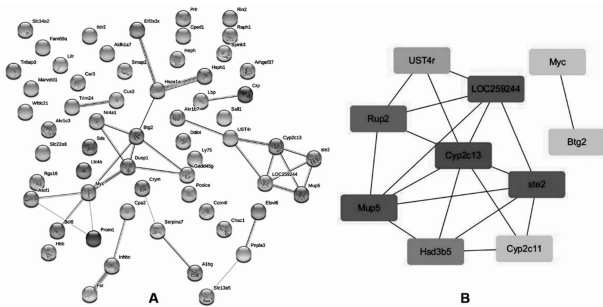
2.4 PPI网络构建及分析 通过STRING数据库构建PPI网络以及Cytoscape软件分析可进一步明确DEGs所涉及的蛋白相互作用及其中参与调控的关键基因。结果显示,该PPI网络中包括67个节点蛋白的46种关系,其中多数蛋白间都存在相互作用关系。

采用 cytoHubba 插件在该 PPI 网络中共筛选关键节点和基因,排名前 10 位的关键基因依次为 Cyp2c13、ste2、Mup5、LOC259244、Rup2、Hsd3b5、UST4r、Btg2、Cyp2c11、Myc。见图 4。



注:A 为 KEGG;B 为生物学过程;C 为细胞组分;D 为分子功能。

图 3 DEGs 的 KEGG 及 GO 富集分析



注:A 为 PPI 网络;B 为排位前 10 的关键基因。

图 4 PPI 网络构建及关键基因筛选

### 3 讨论

在增殖阶段,LR 与肝脏肿瘤都表现为肝细胞强大的增殖能力。但由于肿瘤细胞缺乏终止的负向调控机制,其细胞可以进行无限分裂。而 LR 是一个受多因素调节复杂而精密的过程,当再生程度能够满足机体代谢需求时,会触发终止信号停止细胞增殖。本研究选取 LR 终止阶段的大鼠肝脏基因芯片共筛选 136 个 DEGs 并对其进行 KEGG 和 GO 富集分析试图揭示上述基因在 LR 终止阶段所发挥的作用。在 KEGG 分析所筛选出的 7 条通路中,MAPK 和 TGF-β 信号通路最值得关注。MAPK 家族是一组能被多种细胞外刺激活化的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶,主要参与细胞生长、分化、应激以及炎症反应等多种重要的生理/病理过程。而 CAMPBELL 等<sup>[14]</sup> 研究报道了 p38 作为 MAPK 亚族在增殖中发挥作用与肝细胞所处的病理生理环境密切相关,该研究表明 p38α 是肝细胞增殖的负向调控因子,在肝细胞特异性敲除 p38α 的小鼠 PH 术后 LR 模型中,LR 早期表现为增殖活性增强,其机制可能与 p38α 拮抗 JNK-c-Jun 通路活性有关。在慢性胆汁性肝硬化模型中,特异性敲除肝细胞 p38α 会导致有丝分裂阻滞以及细胞质分裂失败,从而减少肝细胞增殖最终降低了小鼠寿命<sup>[15]</sup>。FOR-

TIER 等<sup>[16]</sup> 通过 CCl<sub>4</sub> 碳诱导的急性肝损伤模型表明,特异性敲除肝细胞 p38α 改变了损伤后免疫微环境使炎症细胞浸润增强,通过 CCl<sub>2</sub>/CCl<sub>5</sub> 细胞因子的趋化作用有利于肝组织修复的免疫微环境形成。有研究表明,TGF-β 信号通路是抑制肝细胞增殖的重要信号,因此其与肝星状细胞(HSCs)活化密切相关<sup>[13]</sup>。HSCs 作为肝脏微环境中最重要的非实质细胞,当分化为成肌纤维细胞(MFs)后参与了肝纤维化、HCC 以及 LR 等病理生理过程,抑制 TGF-β 通路干扰了 LR 过程中 HSCs 的上皮-间质转化,减少了 β-catenin 核聚集以及细胞色素 P450 表达,最终导致增殖延迟,而该通路活化可直接促进肝纤维化<sup>[17-18]</sup>。一项关于 HCC 转录组分析表明,40% 样本存在 TGF-β 信号通路基因突变,该通路上调会促进炎症和纤维化,下调则会降低肿瘤抑制活性,显著缩短患者生存时间<sup>[19]</sup>。Notch 信号通路具有促进肝细胞增殖的作用,过表达 Notch-1 可以上调 cyclin A1、D1、E 等细胞周期蛋白表达<sup>[20]</sup>;肝母细胞中 Notch 通路活化在肝稳态、代谢、再生、血管生理以及胆道形态成形方面发挥了作用<sup>[21]</sup>;PH 术后肝脏 Notch 通路明显活化,抑制该通路可导致细胞周期及其相关蛋白失调,所涉及机制可能与 NICD/Akt/HIF-1α 通路有关<sup>[22]</sup>。肝细胞来源的外泌体可在再生过程中促进细胞间通讯,骨髓间充质干细胞来源的外泌体可经 Wnt/β-catenin 通路抑制 HSCs 活化从而减轻 CCl<sub>4</sub> 诱导的肝纤维化<sup>[23-24]</sup>。而在 LR 终止阶段,DEGs 的分子功能为激活包括芳香化酶、类固醇羟化酶在内的多种代谢相关酶活性,也预示着肝脏最重要的代谢功能已经恢复。

在 PPI 网络中筛选出前 10 位与 LR 终止阶段相关的关键基因较假手术组均表达上调。Cyp2c11 及 Cyp2c13 是编码大鼠细胞色素 P450 酶系统的基因,该系统在哺乳动物细胞中主要存在于线粒体和微粒体,与大量内源性物质及外源性物质的代谢密切相关<sup>[25]</sup>。上述基因分别与人 Cyp2c9 及 Cyp2c19 基因具有高度相似性,而后者是体外培养肝细胞及人工肝组织构建产生生理功能的标记<sup>[25-26]</sup>。LOC259244 是编码大鼠 α<sub>2u</sub>-球蛋白的基因,该蛋白仅在雄性大鼠的肝脏中合成<sup>[27]</sup>。因此有理由推断 Cyp2c11、Cyp2c13 以及 LOC259244 基因表达上调是 LR 晚期肝脏代谢功能恢复的标志,但目前关于上述基因在 LR 中的作用少有文献报道,其如何参与 LR 终止阶段的调控更有待进一步探讨。ste2 基因编码雌激素磺基转移酶 2,后者通过磺化和灭活雌激素来维持雌激素稳态。研究证实,雌激素可经过 G 蛋白耦联雌激素受体 1 (GPER1)经 Akt-mTOR 通路促进斑马鱼及人类肝细胞增殖<sup>[28]</sup>,因此,该基因在 LR 终止阶段上调可能是通过加强雌激素灭活从而间接下调 Akt-mTOR 通路活性来发挥负向调控作用。Hsd3b5 基因在所有类固醇激素的生物合成中都发挥至关重要的作用。ZHAO 等<sup>[29]</sup> 研究表明,肝脏发育早期阶段的肿瘤样

生长受到  $\alpha 2u$ -球蛋白(细胞外区域)、ppp2r2a-pik3c3 (MAPK 信号通路)、Hsd3b5(代谢通路)三者的正负协调作用。值得关注的是作为促癌基因的 *Myc* 在 LR 终止阶段表达水平仍然上调,当肝细胞核因子  $4\alpha$  (HNF $4\alpha$ ) 缺失引起的 *c-Myc* 持续过表达最终会导致 PH 术后肝脏无功能的持续增殖<sup>[30]</sup>。这也间接证实了在该阶段必然存在一系列对抗其促增殖作用的负调节信号。在肝细胞中 *Btg2* 作为细胞周期抑制剂可阻止 *FoxM1* 活化来抑制 DNA 合成<sup>[31]</sup>。*MiR-6875-3p* 可直接抑制 *Btg2* 表达来上调 *FAK/Akt* 通路活性从而促进 HCC 浸润与转移<sup>[32]</sup>。*PRMT5* 可通过 *ERK* 通路介导 *Btg2* 表达下调来促进肿瘤增殖<sup>[33]</sup>。上述研究结果证实了部分关键基因在 LR 终止阶段的正向及负向作用,但关于 *Mup5*、*Rup2* 以及 *UST4r* 基因在 LR 及 HCC 中作用的相关报道较少,有待进一步探讨。

综上所述,LR 是受多因素调控的复杂生物学过程,在终止阶段能根据机体需求停止增殖并产生有功能的肝细胞是其区别于肝脏肿瘤增殖的主要特点。本文成功筛选出大鼠 LR 终止阶段肝组织 DEGs 并对其进行分析,初步了解其涉及的相关功能以及信号通路。同时还分析出 *ste2*、*Btg2*、*Hsd3b5* 等具有负向调控作用的 hub 基因,为肝脏肿瘤研究靶点的筛选以及病理机制的探讨提供了新的思路。

参考文献

[1] HIGGINS G M, ANDERSON R M. Experimental pathology of the liver; restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal[J]. Arch Pathol Lab Med, 1931, 12: 186-202.

[2] FORBES S J, NEWSOME P N. Liver regeneration-mechanisms and models to clinical application[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 13(8): 473-485.

[3] MAO S A, GLORIOSO J M, NYBERG S L. Liver regeneration[J]. Transl Res, 2014, 163(4): 352-362.

[4] BRETTSCHEIDER J, COLLIN F, BOLSTAD B M, et al. Quality assessment for short oligonucleotide microarray data[J]. Technometrics, 2008, 50(3): 241-264.

[5] RITCHIE M E, PHIPSON B, WU D, et al. Limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies[J]. Nucleic Acids Res, 2015, 43(7): e47.

[6] GAUTIER L, COPE L, BOLSTAD B M, et al. Affy-analysis of Affymetrix GeneChip data at the probe level[J]. Bioinformatics, 2004, 20(3): 307-315.

[7] HUANG DA W, SHERMAN B T, LEMPICKI R A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources[J]. Nat Protoc, 2009, 4(1): 44-57.

[8] KANEHISA M, GOTO S. KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes[J]. Nucleic Acids Res, 2000, 28(1): 27-30.

[9] ASHBURNER M, BALL C A, BLAKE J A, et al. Gene

ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium[J]. Nat Genet, 2000, 25(1): 25-29.

[10] SHANNON P, MARKIEL A, OZIER O, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks [J]. Genome Res, 2003, 13(11): 2498-2504.

[11] VELLA D, ZOPPIS I, MAURI G, et al. From protein-protein interactions to protein co-expression networks: a new perspective to evaluate large-scale proteomic data [J]. EURASIP J Bioinform Syst Biol, 2017, 2017(1): 6.

[12] FASOLD M, BINDER H. Estimating RNA-quality using GeneChip microarrays[J]. BMC Genomics, 2012, 13: 186.

[13] GANDOLFO L C, SPEED T P. RLE plots: Visualizing unwanted variation in high dimensional data [J]. PLoS One, 2018, 13(2): e0191629.

[14] CAMPBELL J S, ARGAST G M, YUEN S Y, et al. Inactivation of p38 MAPK during liver regeneration[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2011, 43(2): 180-188.

[15] TORMOS A M, ARDUINI A, TALENS-VISCONTI R, et al. Liver-specific p38alpha deficiency causes reduced cell growth and cytokinesis failure during chronic biliary cirrhosis in mice [J]. Hepatology, 2013, 57(5): 1950-1961.

[16] FORTIER M, CADOUX M, BOUSSETTA N, et al. Hepatospecific ablation of p38alpha MAPK governs liver regeneration through modulation of inflammatory response to CCl $_4$ -induced acute injury [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 14614.

[17] CHEN Z, WAN L, JIN X, et al. Transforming growth factor-beta signaling confers hepatic stellate cells progenitor features after partial hepatectomy [J]. J Cell Physiol, 2019, 235(3): 2655-2667.

[18] MEHTA K J, COOMBES J D, BRIONES-ORTA M, et al. Iron Enhances Hepatic Fibrogenesis and Activates Transforming Growth Factor-beta Signaling in Murine Hepatic Stellate Cells [J]. Am J Med Sci, 2018, 355(2): 183-190.

[19] CHEN J, ZAIDI S, RAO S, et al. Analysis of Genomes and Transcriptomes of Hepatocellular Carcinomas Identifies Mutations and Gene Expression Changes in the Transforming Growth Factor-beta Pathway [J]. Gastroenterology, 2018, 154(1): 195-210.

[20] WANG C, QI R, LI N, et al. Notch1 signaling sensitizes tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells by inhibiting Akt/Hdm2-mediated p53 degradation and up-regulating p53-dependent DR5 expression [J]. J Biol Chem, 2009, 284(24): 16183-16190.

[21] MORELL C M, STRAZZABOSCO M. Notch signaling and new therapeutic options in liver disease [J]. J Hepatol, 2014, 60(4): 885-890.

[22] ZHANG F, ZHANG J, LI X, et al. Notch signaling pathway regulates cell cycle in proliferating hepatocytes involved in liver regeneration [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2018, 33(8): 1538-1547.

乳喂养自信心<sup>[15]</sup>。与对照组相比, 研究组患者产后并发症发生率更低, 两组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 究其原因, 可能为心理护理临床路径改善患者的心理状态, 提高了临床治疗配合度从而减少了术后并发症的发生风险。研究组患者泌乳始动时间显著缩短, 产后随访 1 个月, 研究组患者纯母乳喂养率显著高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 进一步说明了心理护理临床路径通过改善患者的心理状态, 患者能够尽快适应母亲的角色, 促进乳汁分泌, 提高母乳喂养率。与对照组相比, 研究组患者护理总满意度更高, 提示心理护理临床路径可使患者充分感受到来自医护人员的关怀, 提高了患者的身心舒适度。

综上所述, 心理护理临床路径可有效改善患者的心理状态, 提高治疗依从性及母乳喂养自信心, 促进乳汁分泌, 减少产后并发症, 对提高纯母乳喂养率、促进母婴健康具有积极意义。

### 参考文献

[1] 符福娇, 万玲, 陈素琴. 妊娠高血压疾病孕产妇妊娠期和围生期综合性护理对比分析[J]. 西北国防医学杂志, 2016, 37(7): 482-483.

[2] KOENIG J M, CHEGINI N. Enhanced expression of Fas-associated proteins in decidual and trophoblastic tissues in pregnancy-induced hypertension[J]. Am J Reprod Immunol, 2015, 44(6): 347-349.

[3] 王蕊. 全程心理干预在高原地区妊娠期高血压疾病中的应用效果[J]. 中国生育健康杂志, 2016, 27(3): 259-261.

[4] 回玉杰. 妊娠期高血压疾病合并产后抑郁的心理护理[J]. 蚌埠医学院学报, 2015, 40(7): 967-969.

[5] 杨孜, 张为远. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2015, 31(10): 886-893.

[6] 陈清燕, 戴红燕, 郑雅琴. 强化护理干预模式对 GDM 母婴并发症及母婴结局的影响[J]. 中国医学伦理学, 2016, 29(3): 416-418.

[7] 赵娜, 王晶. 自我效能干预对妊娠期高血压产妇产后应对方式及负性情绪的影响[J]. 西部医学, 2016, 28(3): 418-420.

[8] 赖冬梅, 冯敏. 强化护理对妊娠高血压产妇产后并发症及生存质量的影响[J]. 四川医学, 2018, 39(6): 119-122.

[9] 赵秀芳, 张金霞, 王翠荣. 系统化护理干预对妊娠期高血压疾病患者负性情绪及妊娠结局的影响[J]. 中国药物与临床, 2017, 17(2): 304-306.

[10] DEL G V, GIGANTI M G, ZENOBI R, et al. The immunosuppressive cytokines influence the fetal survival in patients with pregnancy-induced hypertension[J]. Am J Reprod Immunol, 2015, 44(4): 214-221.

[11] 张宇. 优质护理在妊娠高血压产妇产后出血护理中的应用分析[J]. 中国实用医药, 2015, 10(10): 237-238.

[12] 赵磊, 李丹凤, 蒋名丽, 等. 早产儿出院后母乳喂养开始时间及影响因素分析[J]. 中华现代护理杂志, 2019, 25(8): 967-970.

[13] 刘亚玲, 靳宝兰, 鱼海, 等. 心理护理对自然分娩产妇产后抑郁症状、功能恢复及母乳喂养的效果[J]. 国际精神病学杂志, 2018, 45(1): 176-178.

[14] 张粤滨. 行为干预和心理疏导对剖宫产术后母乳喂养和抑郁情绪影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(6): 220-222.

[15] 王巧云, 王晓丽. 妊娠高血压疾病心理护理临床路径的效果观察[J]. 河北医药, 2014, 36(2): 300-301.

(收稿日期: 2019-07-29 修回日期: 2019-12-01)

(上接第 925 页)

[23] BALAPHAS A, MEYER J, SADOUL R, et al. Extracellular vesicles: future diagnostic and therapeutic tools for liver disease and regeneration [J]. Liver Int, 2019, 39(10): 1801-1817.

[24] RONG X, LIU J, YAO X, et al. Human bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes alleviate liver fibrosis through the Wnt/beta-catenin pathway[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 98.

[25] MA Y L, ZHAO F, YIN J T, et al. Two Approaches for Evaluating the Effects of Galangin on the Activities and mRNA Expression of Seven CYP450 [J]. Molecules, 2019, 24(6): 1171.

[26] ZHONG C, XIE H Y, ZHOU L, et al. Human hepatocytes loaded in 3D bioprinting generate mini-liver [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2016, 15(5): 512-518.

[27] HARD G C. Mechanisms of Rodent Renal Carcinogenesis Revisited[J]. Toxicol Pathol, 2018, 46(8): 956-969.

[28] CHATURANTABUT S, SHWARTZ A, EVASON K J, et al. Estrogen Activation of G protein-coupled Estrogen Receptor 1 Regulates Phosphoinositide 3-kinase and mTOR Signaling to Promote Liver Growth in Zebrafish

and Proliferation of Human Hepatocytes[J]. Gastroenterology, 2019, 156(6): 1788-1804.

[29] ZHAO X J, ZHUO H. ECR-MAPK regulation in liver early development [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 850802.

[30] HUCK I, GUNewardena S, ESPANOL-SUNER R, et al. Hepatocyte Nuclear Factor 4 Alpha Activation Is Essential for Termination of Liver Regeneration in Mice [J]. Hepatology, 2019, 70(2): 666-681.

[31] SONG G, SHARMA A D, ROLL G R, et al. MicroRNAs control hepatocyte proliferation during liver regeneration [J]. Hepatology, 2010, 51(5): 1735-1743.

[32] XIE Y, DU J, LIU Z, et al. MiR-6875-3p promotes the proliferation, invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma via BTG2/FAK/Akt pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 7.

[33] JIANG H, ZHU Y, ZHOU Z, et al. PRMT5 promotes cell proliferation by inhibiting BTG2 expression via the ERK signaling pathway in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Med, 2018, 7(3): 869-882.

(收稿日期: 2019-08-20 修回日期: 2019-12-17)