

小鼠肝部分切除模型

罗志新 赵 刚

(东南大学附属中大医院普外科 江苏 南京 210009)

摘要 小鼠肝部分切除模型是在经典的大鼠模型基础上发展起来的。随着显微外科技术的发展和小鼠腹部手术围手术期管理的完善,快速、可靠、重复性高的小鼠模型得以建立。因为成本较低,且存在大量为研究肝切除后肝再生的转基因小鼠,小鼠已经成为研究肝再生的重要动物模型。肝再生的调控相当复杂,且不是由单一因素控制的,因此需要多种类的转基因小鼠进行肝切除后肝再生研究来明确各因子在肝再生过程中的确切作用与机制。通过小鼠肝切除后肝再生的研究,目前已证实的参与调控肝再生的细胞因子和生长因子有:肝再生增强因子(ALR)、肿瘤坏死因子 α (TNF α)、白介素6(IL-6)、白介素1(IL-1)、肝细胞生长因子(HGF)、去甲肾上腺素(NE)、卵泡抑素(FS)、转化生长因子 α (TGF- α)、转化生长因子 β -1(TGF- β -1)等。

关键词 小鼠 肝部分切除 转基因 肝再生

中图分类号 Q95-3, R322.47 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)15-2994-04

Models of Partial Hepatectomy in Mice

LUO Zhi-xin, ZHAO Gang

(General surgery department of zhongda hospital, affiliated southeast university, Nanjing, 210009)

ABSTRACT: Partial hepatectomy model in mice is developed on the base of the classic rat model. With the development of microsurgical technique and perioperative management of abdominal surgery in mice, fast, reliable, highly repetitive mouse models have been established. Because of lower cost, there is large varieties of genetically modified mice for the study of liver regeneration after hepatectomy, mice have become an important animal models in the research of liver regeneration. Regulation of liver regeneration is quite complex, and is not controlled by a single factor, therefore studies of liver regeneration after liver resection in a wide array of transgenic mice are needed to clarify the exact role and mechanism of each factor in liver regeneration. Through the study of liver regeneration in mouse liver after resection of cytokines and growth factors involved in the regulation of liver regeneration has been confirmed: Augmenter of liver regeneration (ALR), tumor necrosis factor alpha (TNF α), interleukin 6 (IL-6), interleukin 1 (IL-1), hepatocyte growth factor (HGF), norepinephrine (NE), follistatin (FS), transforming growth factor alpha (TGF- α), transforming growth factor β -1 (TGF- β -1).

Key words: Mice; Partial hepatectomy; Genetically modified; Liver regeneration

Chinese Library Classification(CLC): Q95-3, R322.47 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)15-2994-04

肝脏部分切除 (partial hepatectomy, PH) 是研究肝再生、急性肝损伤、肝脏代谢、肝功能和肝移植等的常用模型^[1,2]。目前应用最为广泛的肝脏部分切除模型是大鼠和小鼠模型。它们拥有可操作性强、操作时间短、重复性好、对人体无害、动物存活率高等优点,而小鼠模型相对于大鼠模型,最大的一个优势是成本较低。虽然从传统的切除技术上来说,小鼠肝部分切除的操作难度比大鼠要大,但是近年来显微外科的发展已使得小鼠肝切除术在操作性上与大鼠无明显差距。因此,小鼠模型在肝脏外科研究中的应用越来越广泛。本文就小鼠肝部分切除模型的发展现状作一综述。

1 小鼠的肝脏解剖

小鼠肝脏解剖与大鼠类似^[3,4],二者的下腔静脉都走行于肝内,不同的是小鼠有胆囊,而大鼠没有胆囊^[1]。小鼠肝叶划分在

名称和数量上存在不同的说法,但是它们没有本质上的区别。Inderbitzin等^[5]的研究认为成年雄性 BALB/c 小鼠有 5 个肝叶,其重量比例分别为:左叶 34.4% $\pm$ 2.0%;中叶 =26.2% $\pm$ 1.9%;右上叶 =16.6 $\pm$ 1.4%;右下叶 =14.7% $\pm$ 1.4%;尾叶 =8.1% $\pm$ 1.0%。我国学者汤朝晖等^[6]根据人类肝脏解剖分叶的特点和命名习惯,把小鼠肝脏分为左外叶、左中叶、右中叶、右上叶、右下叶和尾状叶六叶,其中尾状叶又分为尾状突、前尾状叶和后尾状叶,尾状突一般很少出现。左外叶 37.12%,左中叶 9.46%,右中叶 19.40%,右上叶 13.46%,右下叶 11.48%,尾状叶 7.3%。Nikfarjam等^[7]把小鼠肝划为七叶。左叶最大,占 37%总肝质量。有两个较小的中叶,右中叶和左中叶分别占 22%和 12%总肝质量。另有四个较小的叶,右前叶,右后叶,和两个网膜叶。这几种命名方法的区别仅仅在于两点:是否将左中叶和右中叶一起命名为中叶;是否将尾叶称为所谓网膜叶。

2 小鼠肝切除模型的建立

肝部分切除的动物模型以 1931 年 Higgins 和 Anderson 的大鼠肝部分切除实验为基础。该实验将大鼠麻醉后于剑突下方

作者简介: 罗志新 (1986-),男,硕士研究生,

E-mail:luo11ssluo@sina.com

△通讯作者 赵刚, E-mail:zhao_gang7@hotmail.com

(收稿日期 2011-11-18 接受日期 2011-12-15)

取长 1-2cm 的切口,找到肝左叶和右叶(约占肝总重的 70%),结扎肝蒂,沿结扎线上缘切除肝叶,从而造成了一个 70%肝部分切除模型。大鼠肝脏由几个肝叶组成,每一肝叶都有一套独立的分支门静脉、肝动脉和胆管系统,切除部分肝叶后几乎不会影响残余肝叶的功能,该模型利用肝脏的自然分叶,并结扎切除,成为大鼠肝部分切除的经典模型。该模型技术要求不高,操作简单、快速,可重复性强,使大鼠肝切除术被广泛应用于肝再生、急性肝衰竭、肝脏代谢、肝功能、小尺寸肝移植以及肝脏对损伤的代谢反应等领域^[8,9,10]。而最早的比较成熟的小鼠肝部分切除模型来自 1952 年 Yokoyama 和 Wilson 的实验,该实验基本采用了经典大鼠模型的技术手法,结扎并切除了小鼠肝脏的左外侧叶和中叶,达到了约 65%的肝叶切除。该实验在术后测定小鼠体重和肝重的变化,并从形态学、组织学和生物化学的角度监测术后肝再生的情况,并证实小鼠肝重和体重分别在术后第 8 天和第 21 天恢复到术前水平^[11]。

由于小鼠体积小,成本低,更适合于做大样本的研究,加上近几十年来基因重组技术使得转基因小鼠的品种越来越多,为了更有利于研究各种基因对肝切除后肝再生的影响,越来越多的研究人员着手改进小鼠肝部分切除模型,力图建立一个重复性强、操作性好的标准化模型。2003 年,Greene 和 Puder 报导了一个快速、安全的小鼠模型,该模型利用光学显微镜对小鼠行 2/3 肝切除术,成功率达 96%,并对围手术期的处理和注意事项做了详细的介绍,比如术后补充体液、加温复苏等^[12]。2004 年,Nikfarjam 等^[13]使用止血夹技术,制造了一个小鼠 70%肝切除模型,该模型手术时间短,小鼠术后生存率达 96%,虽然该实验称止血夹的应用并未促使炎症反应加重,但某些学者认为止血夹存在于腹腔中会影响肝脏的再生功能^[14]。Inderbitzin 等 2006 年在实验中对小鼠分别行 26%、60%、75%和 83%肝切除术,证实了 75%左右的肝切除后肝再生效果最佳,并指出各肝叶的再生能力可能不同^[5]。2008 年,Mitchell 和 Willenbring 建立了一个重复性好、易于操作的小鼠 70%切除模型,该实验基本采取 2003 年 Greene 和 Puder 的手术手法和围手术期处理方法,唯一不同的是没有应用光学显微镜,但其术中和术后死亡率为零^[15]。至此,小鼠模型基本上达到了标准化和统一化。我国学者汤朝晖等也于 2009 年利用小鼠肝脏分叶顺次切除成功建立小鼠肝脏 68%切除模型,并测算了各肝叶占肝总重的比例^[6]。总的来说,近年来小鼠肝切除模型的建立技术正逐渐成熟。

3 小鼠肝切除的技术要求

3.1 动物的选取

对于性别,虽然有些报道称性别在野生型动物中对再生功能无明显影响^[16,17],但是为避免某个基因的修改会引起性别依赖而造成对结果的影响,应该在模型中使用同一性别的小鼠。对于年龄的选择,年幼的小鼠(4-6 周)肝脏修复速度比成年小鼠快^[16]。反之,过老的小鼠(大于 10 个月)肝再生又相对滞后^[16,18]。所以应该选取 8-14 周龄的成年小鼠。

3.2 麻醉剂的选择

因为一些常用腹腔内和静脉注射麻醉剂如戊巴比妥、三溴乙醇(阿佛丁)和氯胺酮/甲苯噻嗪等具有不同程度的肝毒性^[19],故麻醉剂的选择对小鼠 PH 的结果有着深远的影响。而吸入麻醉剂异氟烷无肝毒性,且复苏时间短,是目前最受推荐的麻

醉剂。但吸入麻醉剂需要使用麻醉蒸发器和面罩以维持麻醉和减少实验人员对麻醉剂的吸入量,大大提高了实验成本,甚至超出了某些研究机构的设备水平,在这种情况下可以使用价格低廉且操作简便的氯胺酮/甲苯噻嗪或戊巴比妥腹腔麻醉剂代替。

3.3 手术过程

由于小鼠体积小,组织脆嫩,肝脏组织也很容易在手术中受到损伤,故要求动作轻柔。腹部消毒后,取剑突下腹部正中竖切口或横切口,长度 1.5cm-3cm^[12,15,20],开腹时注意不要损伤腹腔器官组织,然后利用一些小的器具如湿棉签、回形针等,充分暴露肝脏,特别是所需切除的肝叶,结扎时要靠近肝叶基底,尽量减少肝叶的残留和对血管的损伤,结扎时动作要轻柔,避免撕扯到肝下的血管。但值得注意的是,结扎中叶时线结的位置一定不能太靠近肝上的腔静脉,否则会导致静脉闭塞或狭窄,阻碍残留的右叶和尾叶的血液回流,从而导致肝组织的坏死和再生的失败。因此,线结的位置应该超过胆囊,但与上腔静脉的距离应不小于 2mm^[15]。肝叶结扎成功后,数秒钟内肝叶颜色将变暗。结扎、切除完所需肝叶后,无菌盐水冲洗腹腔以减少污染,无菌纱布轻柔地蘸干残余冲洗液。腹腔冲洗完毕后,即可关腹。注意应该分层缝合。先用丝线或 PDS 线连续缝合腹膜,注意不宜过松,以免腹腔液体漏出,造成切口愈合差,影响小鼠术后生存率。再用丝线连续缝合皮肤。关腹后再次消毒切口。

3.4 术后处理

手术完毕之后的处理同样关键。为补充术中蒸发、出血以及液体转移导致的液体丢失,关腹后在小鼠背部给予皮下注射约 5 ml 生理盐水^[12],也有研究者在关腹前向腹腔内注射生理盐水^[7]。为预防感染,可在小鼠后肢肌注射青霉素。另外,为防止术后低体温的发生,必须将小鼠置于一个较温暖的恒温环境中,可以使用烤灯或者温垫^[7,12,15]。这样,小鼠将在术后数分钟麻醉复苏。监测动物术后对疼痛的反应(声音、驼背的姿势),当需要止痛时,可以每 8 小时使用一次丁丙诺啡叔丁啡(0.1 mg/kg)^[12]。并予以自由进食和进水,可以在水中加入葡萄糖溶液以确保术后不发生低血糖。术后开始观察其临床表现,并检测体重,死亡或达到研究要求天数处死后取出肝脏称重,或做成切片、留取组织待检验。

4 小鼠模型的优势

虽然因体型小、组织脆弱而使得其在技术上比大鼠复杂,但小鼠模型也具有其他方面的优势。首先,小鼠比大鼠便宜,且占用空间较小,喂养的成本也较少;其次,广泛用于实验室研究的现有商品化抗体试剂直接针对的是小鼠抗原^[12];最后,存在大量为研究肝切除而培育的转基因小鼠,且基因改造(基因剔除,基因重组)小鼠和单克隆抗体存在巨大的多样性,所以越来越多的相关或特殊问题可以通过此模型找到答案^[2]。

5 小鼠肝切除模型的不足之处

1991 年 Terblanche 和 Hickman 提出一个理想的急性肝损伤动物模型应符合以下 6 个要求:1、可逆性;2、可重复性;3、由肝衰竭导致的死亡。损伤之后的过程必须能代表人类的临床模式,而死亡应该是肝损伤一种直接结果;4、治疗窗(治疗时机)。时间选择应该在损伤和死亡之间,使得我们能够对治疗手段行

效进行评价^[5]、大动物模型。大动物模型跟人的相关性更高,而且其研究成果应用于人类时间问题更少^[6]、对实验人员危害最少^[21]。

对照以上标准,小鼠肝切除模型的可重复性较好,有很好的治疗窗,对实验人员危害也很少,且具有成本低、操作简便以及存在大量转基因小鼠等优势,但仍存在以下不足之处。

第一,鼠类模型体积过小,且我们对其肝脏解剖的认识尚有局限性^[22,23]。相比人类,鼠类的肝脏血管和胆道系统的解剖有很大的差异,而我们对两者之间关系的认识也还不够深入^[23]。

第二,令鼠类可存活所需要的肝脏残余体积比人类少,人类最多能够在切除肝脏原体积 70%-80%的情况下存活,而鼠类甚至可以在 90%-95%肝切除后存活^[24]。

第三,只以肝切除为基础的急性肝衰竭模型即使是可逆的,也必然与临床上一般由毒性和病毒引起的急性肝衰竭的肝组织损伤和坏死水平不同。为了解决这个问题,可以在肝切除之后增加肝脏的应激,如使得肝组织缺血或应用有毒物质。另外有人提出了以肝大部分切除术联合肝细胞移植的途径来恢复肝功能的可能性^[25]。

第四,啮齿类急性肝衰竭的外科模型并没有准确地再现患者的临床事实。首先在只有少数肝大部切除模型中可以观察到肝性脑病,颅内压增高和嗜睡等神经系统并发症。另外,鼠类肝大部分切除术后,其肝功能试验、低血糖和肝功能受损指标(谷草转氨酶和谷丙转氨酶)的变化趋势与人类不同^[2]。

近期的研究表明急性肝损伤综合征具有人种多样性和个体遗传的多态性。个体中 P450 途径的酶的效能、动力学和诱导作用的不同决定了生物转化的速率和性质的不同。如果将这些因素转移到动物模型身上,必然会存在由种内和种间的差异导致的可重复性差的问题^[2]。由此我们可以看出,目前并没有一个完美的肝脏外科动物模型,所以即使小鼠模型仍存在不少缺陷,但其仍是动物模型中较为合适的,其在肝脏领域的研究也将越来越广泛。

6 小鼠部分肝切除模型在肝再生研究中的应用

区域性病变肝脏切除是目前治疗早、中期肝癌的主要手段,在肝脏部分切除甚至大部分切除之后能否有效激发再生肝细胞的潜能是术后病人存活的关键,因此研究肝再生机理对肝脏外科有着十分重要的临床意义。正常情况下,绝大多数的肝细胞处于静止状态,2×10⁶个细胞中只有一个细胞发生有丝分裂,当肝脏受到部分切除或毒性物质损害等损伤后,能迅速启动肝再生机制,处于静息期的肝细胞就能同步进入细胞周期,开始通过有丝分裂进行增殖^[26]。早年研究人员应用大鼠 PH 实验最早证明了在急性肝损伤后肝再生主要是由肝实质细胞完成的^[27],但肝卵圆形细胞也有参与^[28]。急性肝损伤时肝细胞会很快进入细胞周期进行分裂,并在基本恢复原肝脏重量后自行停止^[29]。此再生过程的触发、调控和停止涉及细胞周期蛋白、细胞因子及多条信号通路,目前已证实的参与调控肝再生的细胞因子和生长因子有:肝再生增强因子(ALR)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素 6(IL-6)、白介素 1(IL-1)、肝细胞生长因子(HGF)、去甲肾上腺素(NE)、卵泡抑素(FS)、转化生长因子 α (TGF- α)、转化生长因子 β -1(TGF- β -1)等^[29,30]。近年来,虽然对于 IL-6 是否可直接促进肝细胞有丝分裂尚未肯定,且大多数学者认为 IL-6 不能被视为肝再生的直接启动因子,但大量研究也

证实了 IL-6 在肝再生启动触发中起重要作用^[31]。正常小鼠部分肝切除后,TNF- α 升高并与其受体 TNFR1 结合,通过 NF- κ B 信号途径激活了 IL-6 的表达,继而激活 STAT3,最终触发肝细胞进入细胞周期,实现肝细胞增殖和肝再生^[32]。而 IL-6 基因敲除小鼠,在肝切除后肝脏再生能力严重受损,病死率明显增高,肝细胞 G 期异常,DNA 合成受抑制,同时 STAT3、AP-1、myc 基因表达蛋白及 cyclin D1 等的活化表达降低,而在肝切除前注射 IL-6 则不会出现上述异常,在肝切除后注射 IL-6 也能恢复 STAT3 的活化水平,防止肝衰的发生^[33,34]。

此外,目前尚未证实任何一个因子的相关基因的缺失能够完全阻断肝再生过程,而只起到一定的延缓作用^[29]。可以看出肝再生的调控相当复杂,且不是由单一因素控制的。尚需要更多的转基因小鼠肝切除的研究来明确各因子在肝再生过程中的确切作用与机制。

参考文献(References)

- [1] Paulo N. A. Martins, Tom P. Theruvath, Peter Neuhaus. Rodent models of partial hepatectomies [J]. Liver International, 2007, 28 (1): 1478-3223
- [2] Rahman TM, Hodgsonx HJ. Animal models of acute hepatic failure[J]. Blackwell Science, 2000, 81(2): 145-157
- [3] Carol J. Bult, Janan T. Eppig, James A. Kadin, et al. The Mouse Genome Database (MGD): mouse biology and model systems [J]. Nucleic Acids Research, 2008, 36(1): 724-728
- [4] Peter Studer, Daniel Sidler, Beat Gloor, et al. M1852 Basics of Mouse Liver Anatomy from a Microsurgical Point of View [J]. Gastroenterology, 2008, 134(4): 875-876
- [5] Inderbitzin D, Studer P, Sidler D, et al. Regenerative capacity of individual liver lobes in the microsurgical mouse model [J]. Wiley InterScience, 2006, 26(6): 465-469
- [6] 汤朝晖, 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[J]. 第二军医大学学报, 2009, 30(5): 524-526
Tang Chao-hui, Wu Meng-chao. Establishment of mouse liver regeneration model by consecutive partial hepatectomy [J]. Academic Journal of Second Military Medical University, 2009, 30(5): 524-526 (In Chinese)
- [7] Nikfarjam M, Malcontenti-Wilson C, Farantzis M, et al. A model of partial hepatectomy in mice [J]. Invest Surg, 2004, 17(5): 291-294
- [8] Fausto N, Riehe KJ. Mechanisms of liver regeneration and their clinical implications [J]. Hepatobiliary Pancreat Surg, 2005, 12(3): 181-189
- [9] Higgins GM, Anderson RM. Experimental pathology of the liver. I. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal [J]. Arch Pathol Lab Med, 1931, 12(1): 186-202
- [10] 马克学, 席兴宇. 动物肝再生模型研究进展 [J]. 安徽农业科学, 2009, 37(13): 6021-6022
Ma Ke-xue, Xi Xin-yu. Progress in Models of Animal Liver Regeneration [J]. Anhui Agricultural Sciences, 2009, 37(13): 6021-6022 (In Chinese)
- [11] Hisako O. Yokoyama, Margaret E. Wilson, Kenneth K. Tsuboi, et al. Regeneration of mouse liver after partial hepatectomy [J]. Cancer Research, 1953, 13(1): 80-85
- [12] Greene AK, Puder M. Partial hepatectomy in the mouse: technique and perioperative management [J]. Invest Surg, 2003, 16(2): 99-102
- [13] Nelson Fausto, Jean S. Campbell, Kimberly J. Riehle. Liver regeneration [J]. Hepatology, 2006, 43(2): 45-53

- [14] Constantino Fondevila, Amelia J. Hessheimer, Eduardo Flores, et al. Step-by-Step Guide for a Simplified Model of Porcine Orthotopic Liver Transplant[J]. Journal of Surgical Research, 2011, 167(1):39-45
- [15] Claudia Mitchell, Holger Willenbring. A reproducible and well-tolerated method for 2/3 partial hepatectomy in mice [J]. Nature Protocols, 2008, 3(7):1167-1170
- [16] Rebecca Taub. Liver regeneration: from myth to mechanism. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2004, 5(10):836-847
- [17] Naugler W.E. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production [J]. Science, 2007, 317(5834):121-124
- [18] Iakova P, Awad S.S, Timchenko N.A, et al. Aging reduces proliferative capacities of liver by switching pathways of C/EBP α growth arrest[J]. Cell, 2003, 113(4):495-506
- [19] Thompson JS, Brown SA, Khurdayan V, et al. Early effects of tribromoethanol, ketamine/xylazine, pentobarbital, and isoflurane anesthesia on hepatic and lymphoid tissues in ICR mice[J]. Comp Med, 2002, 52(1):63-67
- [20] 马明, 盛哲津, 张梦杰, 等. 肝脏大部分切除实验在小鼠肝再生研究中的应用[J]. 中国细胞生物学学报, 2011, 33(2):112-118
Ma Ming, Sheng Zhe-jing, Zhang Meng-jie, et al. Partial Hepatectomy in the Study of Mouse Liver Regeneration, Chinese Journal of Cell Biology, 2011, 33(2):112-118 (In Chinese)
- [21] Tufi n MJ, Alvarez M, Culebras JM, et al. Animal models of fulminant hepatic failure [J]. Nutricion Hospitalaria, 2007, 22(2):199-209
- [22] Martins PN, Neuhaus P. Surgical anatomy of the liver, hepatic vasculature and bile ducts in the rat[J]. Liver Int, 2007, 27(3):384-392
- [23] Paulo Ney Aguiar Martins, Peter Neuhaus. Surgical anatomy of the liver, hepatic vasculature and bile ducts in the rat [J]. Liver International, 2007, 27(3):384-392
- [24] Madrahimov N, Dirsch O, Broelsch C, et al. Marginal hepatectomy in the rat: from anatomy to surgery[J]. Ann Surg, 2006, 244(1):89-98
- [25] Shinji Togo, Haochuan Chen, Takuji Takahashi, et al. Prostaglandin E1 Improves Survival Rate After 95% Hepatectomy in Rats [J]. Journal of Surgical Research, 2008, 146(1):66-72
- [26] Mangnall D, Bird D, Majeed AW, et al. The molecular physiology of liver regeneration following partial hepatectomy [J]. Liver International, 2003, 23(2):124-138
- [27] Grisham JW. A morphologic study of deoxyribonucleic acid synthesis and cell proliferation in regeneration rat liver: auto-radiography with thymidine-H3[J]. Cancer Research, 1962, 22(1):842-849
- [28] Nelson Fausto, Jean S. Campbell. The role of hepatocytes and oval cells in liver regeneration and repopulation [J]. Mechanisms of Development, 2003, 120(1):117-130
- [29] Michalopoulos GK. Liver regeneration after partial hepatectomy: critical analysis of mechanistic dilemmas [J]. Am J Pathol, 2010, 176(1):2-13
- [30] 黄新立, 王学浩. 调控因子与肝脏再生[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2010, 17(6):633-638
Huang Xin-li, Wang Xue-hao. Liver Regeneration and Its Regulators [J]. Chinese Journal of Bases and Clinics In General Surgery, 2010, 17(6):633-638 (In Chinese)
- [31] Fujita J, Marino MW, Wada H, et al. Effect of TNF gene depletion on liver regeneration after partial hepatectomy in mice[J]. Surgery, 2001, 129(1):48-54
- [32] Arthur Zimmermann. Liver regeneration: the emergence of new pathways[J]. Med Sci Monit, 2002, 8(3):53-63
- [33] Fausto N. Live regeneration[J]. Hepatology, 2000, 32(11):19-31
- [34] Galun E, Zeira E, Pappo O, et al. Liver regeneration induced by a designer human IL-6/sIL-6R fusion protein reverses severe hepatocellular injury[J]. Faseb, 2001, 4(13):1979-1987

(上接第 2967 页)

- [12] Marco Masseroli, Giorgio Ghisalbetti, Stefano Ceri. Bio Search Computing: Bioinformatics web service integration for data-driven answering of complex Life Science questions [J]. Procedia Computer Science, 2011, 4:1082-1091
- [13] Fotis E. Psomopoulos, Pericles A. Mitkas. Bioinformatics algorithm development for Grid environments[J]. Journal of Systems and Software, 2010, 83(7):1249-1257
- [14] 罗军辉, 冯平, 哈力旦·A, 等. MATLAB 7.0 在图像处理中的应用[M]. 北京: 机械工业出版社, 2005
Luo Jun-hui, Feng Ping, HARIDE·A, et al. Application of MATLAB 7.0 at image processing [M]. Beijing: China Machine Press, 2005
- [15] Chen Jin-ling, Zhu Dan-dan, Shen Pei. Bioinformatics analysis on ORF1 protein of Torquetenovirus (SANBAN isolate)[J]. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, 2011, 4(11):850-856
- [16] 郑军, 郝如玉, 翟霄翔. 嵌入式图形用户界面的研究和移植[J]. 电子测量技术, 2006, 29(2): 43-44
Zheng Jun, Hao Jiu-yu, Zhai Xiao-xiang. Investigation and transplantation of the embedded GUI[J]. Electronic Measurement Technology, 2006, 29(2): 43-44
- [17] 张升, 陶维青. 嵌入式图形用户界面 MiniGUI [J]. 仪器仪表用户, 2004, 11(6): 82-84
Zhang Sheng, Tao Wei-qing. Embedded graphical user interface MiniGUI [J]. Electronics Instrumentation Customer, 2004, 11(6): 82-84
- [18] Ashrafus, Bhuyian, N. A., Takeda, Yoshifumi, et al. Genetic characteristics of Matlab variants of Vibrio cholerae O1 that are hybrids between classical and El Tor biotypes [J]. Journal of Medical Microbiology, 2006, 55(11):1563-1569
- [19] 李巍. 生物信息学导论[M]. 郑州: 郑州大学出版社, 2004
Li Wei. Introduction of Bioinformatics [M]. Zhengzhou: Zhengzhou University Press, 2004
- [20] Jie Liang, Hammad Naveed, David Jimenez-Morales. Computational studies of membrane proteins: Models and predictions for biological understanding [J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes, 2012, 1818(4):927-941
- [21] 刘洋, 朱乃硕. 谈系统发生树建立的分子标准 [J]. 生物信息学, 2004, 2(4): 34-36
Liu Yang, Zhu Nai-Shuo. Molecular markers in constructing phylogenetic tree[J]. Bioinformatics, 2004, 2(4): 34-36