

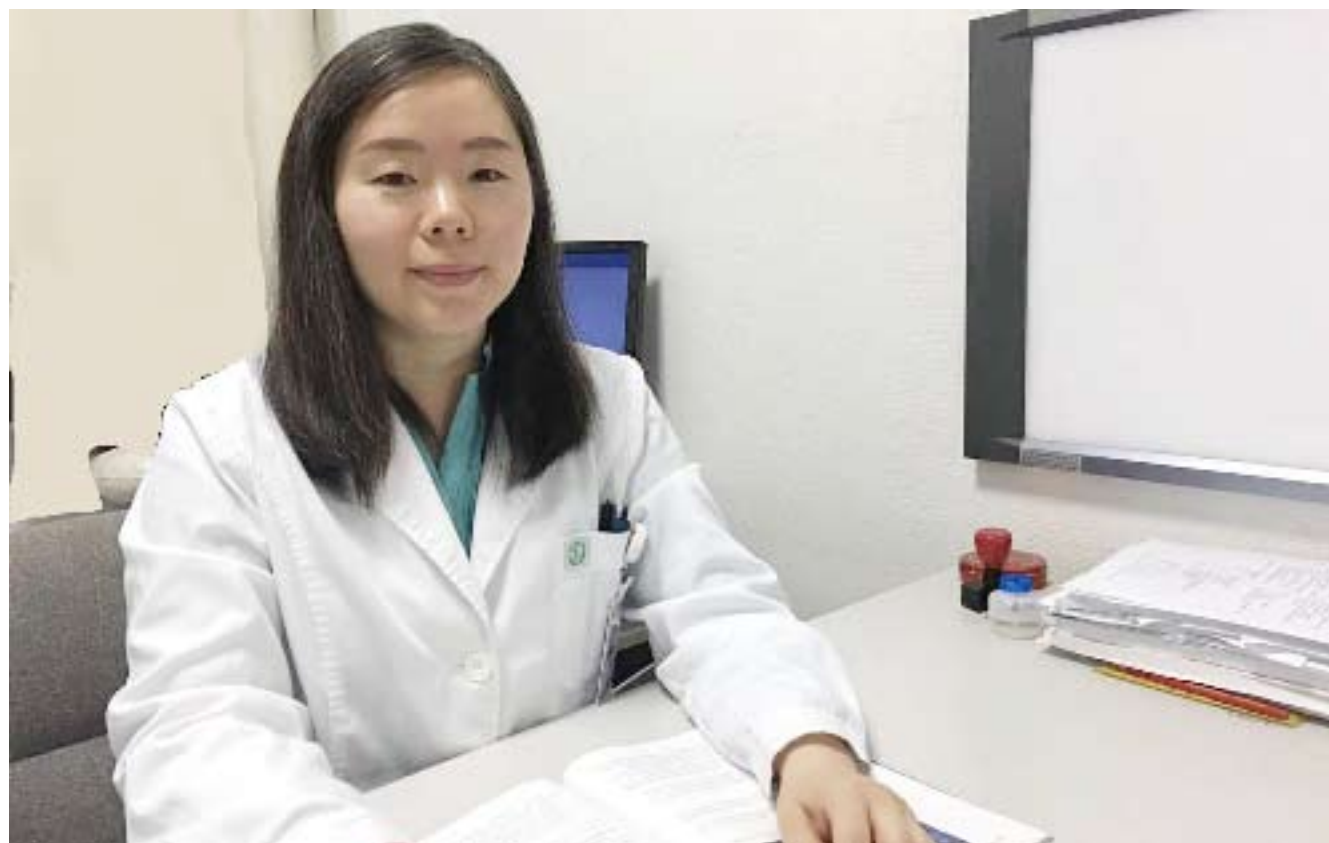
ISSN 1009-3079 (print)  
ISSN 2219-2859 (online)

# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 4 月 28 日      第 27 卷      第 8 期      (Volume 27 Number 8)



## 8/2019

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



## 基础研究

- 477 姜黄素调节miR-133a表达对肝癌细胞迁移和侵袭的影响  
袁洪波, 孟佩盈, 戚柳杰
- 485 不同浓度<sup>131</sup>I-ELP近距离放射治疗兔VX2肝癌模型的实验研究  
李茜, 刘欣培, 王多伟, 申一鸣, 贾强, 刘文天
- 494 miR-181a-5p调控LIF的表达调节胰腺腺泡细胞凋亡的分子机制  
龚倩倩, 陈铁江

## 临床研究

- 503 超声造影在射频消融治疗常规超声不显示原发性肝细胞癌中的临床应用价值  
周华玲, 唐潮浪
- 509 根据*H. pylori*培养药敏治疗*H. pylori*感染无效患者危险因素分析  
朱德斌, 吴金明

## 文献综述

- 515 细胞外囊泡在肝纤维化诊治中的研究进展  
赵佳伟, 王玉刚, 施敏
- 521 肠神经胶质细胞形态学研究方法进展  
许英, 谢明征

## 会议纪要

- 527 2019年第28届亚太肝病研究学会年会纪要  
朱传武

## 临床实践

- 530 动态三维超声造影评估原发性肝细胞癌射频消融后的近期疗效  
张丹, 周华玲, 唐潮浪

## 病例报告

- 535 ERCP处理Caroli's病合并胆道感染: 1例案例报告和文献综述  
梅剑锋, 王征, 张筱凤, 陆磊

## 消 息

- 484 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
402 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
508 《世界华人消化杂志》正文要求  
514 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事  
526 《世界华人消化杂志》外文字符标准

## 封面故事

杨薇, 北京大学肿瘤医院主任医师, 教授. 北京大学医学部博士毕业, 美国哈佛医学院博士后. 以“影像引导射频治疗肝癌的精准治疗方案”为研究主线, 在肝癌的早期诊断, 胸肺肿瘤超声诊断, 射频消融与纳米靶向载药的联合治疗机制及临床转化方面进行系列创新性研究. 发表学术论文145篇, 以第一或责任作者发表SCI论文25篇. 主持国家级及北京市课题9项. 获得北京市科学技术二等奖2项, 北京市高层次创新创业领军人才以及国际学术奖励4项.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2019-04-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科  
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjgd@wjgnet.com](mailto:wjgd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

出版

巴伊世登出版有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路  
62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 27 Number 8 Apr 28, 2019

## BASIC RESEARCH

- 477 Curcumin up-regulates miR-133a expression to inhibit hepatocellular carcinoma cell migration and invasion  
*Yuan HB, Meng PY, Qi LJ*
- 485 Brachytherapy using elastin-like polypeptide with different concentration of  $^{131}\text{I}$  for treatment of VX2 liver tumor in rabbits  
*Li Q, Liu XP, Wang DW, Shen YM, Jia Q, Liu WT*
- 494 MiR-181a-5p down-regulates LIF expression to inhibit apoptosis of pancreatic acinar cells  
*Gong QQ, Chen TJ*

## CLINICAL RESEARCH

- 503 Clinical value of contrast-enhanced ultrasound in radiofrequency ablation for primary hepatocellular carcinoma undetectable by conventional ultrasound  
*Zhou HL, Tang CL*
- 509 Risk factors for treatment ineffectiveness in patients with *H. pylori* infection undergoing eradication treatment according to drug susceptibility testing results  
*Zhu DB, Wu JM*

## REVIEW

- 515 Role of extracellular vesicles in diagnosis and treatment of liver fibrosis.  
*Wang YG, Shi M*
- 521 Advances in morphologic study of enteric glial cells  
*Xu Y, Xie MZ, Liang GG*

## Conference Summary

- 527 Summary of the 28<sup>th</sup> annual conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver  
*Zhu CW*

## CLINICAL PRACTICE

- 530 Evaluation of short-term efficacy of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma by dynamic three-dimensional contrast-enhanced ultrasound  
*Zhang D, Zhou HL, Tang CL*

## CASE REPORT

- 535 ERCP for treatment of Caroli's disease complicated with biliary infection: A case report and review of the literature  
*Mei JF, Wang Z, Zhang XF, Lu L*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 27 Number 8 Apr 28, 2019

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wei Yang, Chief Physician, Professor of Peking University Cancer Hospital, 52 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993  
**Renamed** on January 25, 1998  
**Publication date** April 28, 2019

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Ying-Sheng Cheng, Professor**, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Lian-Xin Liu, Professor**, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bjpgoffice@wjgnet.com](mailto:bjpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
Telephone: +86-10-85381892  
Fax: +86-10-85381893

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue  
RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.



## 细胞外囊泡在肝纤维化诊治中的研究进展

赵佳伟, 王玉刚, 施敏

赵佳伟, 江苏大学医学院 江苏省镇江市 212000

赵佳伟, 王玉刚, 施敏, 上海交通大学医学院附属同仁医院消化内科  
上海市 213300

赵佳伟, 硕士研究生, 主要从事肝纤维化和急性肝衰竭的研究。

基金项目: 国家自然科学基金面上项目, Nos. 81472242, 81570549.

作者贡献分布: 本文综述由赵佳伟完成; 王玉刚与施敏审校。

通讯作者: 施敏, 副主任医师, 213300, 上海市长宁区仙霞路1111号, 上海交通大学医学院附属同仁医院消化内科。  
sm1790@shtrhospital.com

收稿日期: 2018-10-17

修回日期: 2018-11-26

接受日期: 2018-12-30

在线出版日期: 2019-04-28

### Role of extracellular vesicles in diagnosis and treatment of liver fibrosis

Jia-Wei Zhao, Yu-Gang Wang, Min Shi

Jia-Wei Zhao, School of Medicine, Jiangsu University, Zhenjiang  
212000, Jiangsu Province, China

Jia-Wei Zhao, Yu-Gang Wang, Min Shi, Department of  
Gastroenterology, Shanghai Tongren Hospital, Shanghai Jiao Tong  
University School of Medicine, Shanghai 213300, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No.  
81472242 and No. 81570549.

Corresponding author: Min Shi, Associate Chief Physician,  
Department of Gastroenterology, Shanghai Tongren Hospital, Shanghai  
Jiao Tong University School of Medicine, 1111 Xianxia Road,  
Changning District, Shanghai 213300,  
China. sm1790@shtrhospital.com

Received: 2018-10-17

Revised: 2018-11-26

Accepted: 2018-12-30

Published online: 2019-04-28

### Abstract

Extracellular vesicles (EVs) mediate the intercellular communication of substances and are involved in the development of liver fibrosis. The vesicles secreted by hepatic stellate cells (HSCs) and hepatic parenchymal cells carry microRNAs to activate adjacent HSCs and up-regulate TGF- $\beta$  signaling pathway. This results in increased expression of connective tissue growth factor, which eventually leads to the expression of  $\alpha$ -smooth muscle actin and collagen, thereby mediating liver fibrosis. On the other hand, EVs secreted by healthy population and mesenchymal stem cells play a therapeutic role in liver fibrosis. This article reviews the structure, origin, and function of EVs as well as their role in the occurrence, development, diagnosis, and treatment of liver fibrosis.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Extracellular vesicle; Liver fibrosis; MicroRNA; Hepatic stellate cells

Wang YG, Shi M. Role of extracellular vesicles in diagnosis and treatment of liver fibrosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(8): 515-520

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i8/515.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i8.515>

### 摘要

细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)介导细胞间的物质信号交流参与肝纤维化的发生发展, 肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)和肝实质细胞分泌的EVs携带microRNA能激活邻近的HSCs, 上调TGF- $\beta$ 信号通路, 导致结缔组织生长因子表达增加, 最终导致 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白和胶原蛋白分泌增加, 从而介导肝纤维化。另一方面, 健康群体和间充质干细胞分

泌的EVs对于肝纤维化起到一定的治疗作用. 本文就EVs的结构、来源、功能及介导肝纤维化的发生发展与诊治的机制作一综述.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 细胞外囊泡; 肝纤维化; MicroRNA; 肝星状细胞

**核心提要:** 本文简要概述了细胞外囊泡的结构、来源和功能, 着重阐述了细胞外囊泡促进肝纤维化发生发展的机制和细胞外囊泡在肝纤维化中的诊断和治疗价值, 并提出了对未来进一步研究的展望.

赵佳伟, 王玉刚, 施敏. 细胞外囊泡在肝纤维化诊治中的研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(8): 515-520

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i8/515.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i8.515>

## 0 引言

细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)是来源于细胞内多囊泡体的纳米级囊泡, 能够携带核酸、蛋白质等物质, 参与细胞间的信息交流. 自发现以来, EVs已被证实多种生理病理过程中发挥重要作用<sup>[1-4]</sup>. {van Niel, 2018 #52; Tkach, 2016 #49}肝纤维化是一个动态的过程, 其特征是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)或瘢痕的堆积, 是由多种病因导致的慢性肝损伤引起的, 包括慢性病毒感染、酒精性肝病, 非酒精性脂肪肝的进展形式. 其中肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)的激活是肝纤维化的主要原因, HSCs受到多种刺激后被激活, 分泌大量ECM<sup>[5-8]</sup>. EVs包含有多种活性物质, 包括蛋白质、脂质、mRNA和microRNA等, 可以调节受体细胞内的信号通路, 其中之一发挥主要作用的是其携带的microRNA, microRNA是由基因编码的长度约22-23 nt的单链RNA分子, 参与基因的转录后表达调控, 通过与靶基因mRNA的3'非翻译区(un-translated region, UTR)相互作用来调节基因表达<sup>[9-12]</sup>. EVs内携带的microRNA能够对肝纤维化的发生发展起到了重要的调节作用, 但是具体的作用机制还不明了<sup>[13-16]</sup>. 本文综述了EVs对于肝纤维化的主要研究进展其在肝纤维化发生诊治中的作用.

## 1 细胞外囊泡的结构、来源及功能

EVs是膜性纳米级囊泡, 由跨膜蛋白和包围胞浆蛋白和RNA的脂质双层组成, 直径为100-1000 nm, EVs可以从细胞质膜中以萌芽方式形成并释放出来<sup>[17]</sup>. 通过透射电镜观察EVs通常表现为茶托型或一侧凹陷的半球形, Western blot检测EVs中的相关蛋白, 可以发现EVs多表

达CD9、C63、Tsg101和Alix等蛋白. EVs的生物合成过程起始于多囊泡体的内陷形成管腔内囊泡, 接着多囊泡体和质膜融合, 将管腔内囊泡释放到ECM, 这些被释放到细胞外基质的囊泡就被称为EVs. Rab家族蛋白能够调控EVs的分泌, 沉默Rab27a或者Rab27b会抑制多囊泡体与质膜的连接位点<sup>[18]</sup>.

科学家最初是在绵羊网织红细胞的成熟过程中发现了EVs, EVs从细胞中被分泌被认为可能与细胞膜功能丧失有关<sup>[19]</sup>. 多年后, 人们发现EVs是用于排泄细胞内代谢废物和细胞表面的废弃蛋白<sup>[20]</sup>. 之后的几年, EVs被发现具有抗原提呈功能, 参与机体的免疫反应. 近几年来, 有研究表明, EVs可以由多种不同的细胞分泌, 依据其不同的来源, EVs在不同的生理过程中发挥作用. 人类和小鼠的B淋巴细胞都能够分泌EVs, 释放MHC-II类分子诱导T细胞的反应; 树突状细胞也能够分泌EVs, 它们分泌的EVs含有MHC-I和MHC-II类分子, 能够抑制小鼠肿瘤细胞的生长<sup>[21]</sup>; 间质干细胞分泌的EVs能够减少心肌细胞缺血再灌注损伤<sup>[22]</sup>; 人肝干细胞来源的EVs能够预防肾纤维化<sup>[23]</sup>; 除此之外, EVs还在大多数体液如血液、尿液和腹水中发现<sup>[24]</sup>.

较为重要的是有研究表明EVs含有RNA, 包括mRNA和microRNA等核酸内容物, 并且这些核酸内容物可以被转运到其他细胞中, 起到遗传物质交换的作用. 现在, EVs的细胞间信号交流作用越发受到人们的注意, 总之, EVs对于临床疾病的的诊治有着巨大的潜力, 为疾病的诊疗提供了新的方向.

## 2 细胞外囊泡促进肝纤维化的发展

肝纤维化的发生发展受到多因素的影响, 细胞内蛋白和核酸信号调节着以TGF- $\beta$ 为主的与肝纤维化相关的信号通路. 细胞分泌的EVs所携带的蛋白核酸分子对肝纤维化的发展起着重要的作用. 肝脏损伤后, HSCs会被激活变为肌纤维母细胞, 分泌更多的促纤维化的物质如 $\alpha$ -SMA和胶原蛋白, 它们分别通过促进伤口收缩和提供ECM来促进修复. 在慢性损伤期间, 胶原纤维不断地沉积, 损害正常的肝功能. 减少基质产生或干预HSCs降解基质有望成为抗纤维化策略<sup>[25]</sup>.

HSCs分泌的EVs携带有结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF/CCN2)蛋白或者CCN2的mRNA. 研究人员发现在激活态的或者是转染了CCN2-GFP基因的HSCs中CCN2或CCN2 mRNA的含量或升高. 在用染料标记或GFP示踪条件下, 研究人员能够看到这些由HSCs分泌的EVs能够被激活态和静止状态下的HSCs内吞, 导致ECM分泌增多, 继而加速慢性肝病中的纤维化过程. 从而能看出EVs内含有的信号物

质成为了肝纤维化发病的成因之一<sup>[26]</sup>. microRNA是由基因编码的长度约22-23 nt的单链RNA分子, 参与基因的转录后表达调控, 对肝纤维化有着重要的调节作用. EVs中的microRNA依据其种类的不同对肝纤维化有不同的作用. 一部分microRNA能够抑制纤维化的发展, 例如, 在非损伤肝脏或静止状态下的HSCs中可以检测到高水平的microRNA-214, 而在纤维化的肝脏或是激活状态的HSCs中microRNA-214的水平大大降低. 通过诱导肝星形细胞中CCN2的表达, 发现促进纤维化的原因是由于microRNA-214表达的减少, 而microRNA-214能够与CCN2的mRNA的3'UTR结合抑制CCN2及其下游蛋白的表达, microRNA-214表达的下降会促进肝纤维化的进展. 重要的是, microRNA-214存在于肝星形细胞的EVs中, 它可以通过EVs的分泌被运输到邻近的其他HSCs中, 进而调节CCN2相关的纤维化信号通路<sup>[27]</sup>. 深层次地, 研究人员发现microRNA-214是dynamin 3相反链(DNM3os)的产物, 它可以直接抑制CCN2 mRNA的表达. 更进一步地研究表明转录因子Twist1通过促进microRNA-214的转录进而抑制CCN2的表达. Twist1在纤维化肝脏中的HSCs或体外激活状态下的HSCs中的表达均受到抑制. 未激活状态的HSCs分泌的EVs含有高水平的Twist1. EVs中Twist1在邻近的HSCs之间穿梭, 抑制受体细胞microRNA-214的转录、CCN2及其下游效应因子的表达. 此外, HSCs中的microRNA-214也受到肝细胞来源的EVs的调节, 表明EVs Twist1的转移可以发生在不同类型的细胞之间. 最后, 来自肝纤维化小鼠的EVs中Twist1、microRNA-214或CCN2的水平反映了肝纤维化的水平, 突出了这些成分作为新的肝纤维化生物标志物的潜在用途<sup>[28]</sup>.

丙肝病毒(hepatitis C virus, HCV)感染的肝实质细胞能够分泌含有microRNA-19a的EVs, 这些囊泡能被邻近的肝星形细胞内吞激活HSCs, microRNA-19a靶向作用于HSCs中的SOCS-STAT3信号通路, 激活TGF- $\beta$ 信号通路, 增加促纤维化基因的表达. 并且研究人员发现HCV感染的肝纤维化患者血清中的microRNA-19a水平高于健康人群或非HCV感染的肝病患者血清中的水平<sup>[29]</sup>. 在肝损伤中, EVs介导TLR3活化, 继而增强 $\gamma\delta$  T细胞产生IL-17A而加重肝纤维化. 研究人员发现由CCl<sub>4</sub>诱导的早期肝纤维化小鼠相较于TLR3敲除的小鼠, 能够分泌更高水平的白细胞介素17(IL-17). 在体外实验中同样发现, 用CCl<sub>4</sub>处理后的肝细胞分泌的EVs作用于HSCs, IL-17A、IL-1B和IL-23的表达都上升了, 但是这一现象在TLR3敲除的HSCs中却没有出现. 因此, TLR3可能是一个新的用于治疗肝纤维化靶点<sup>[30]</sup>. 棕榈酸(PA, palmitic acid)处理能增强了肝细胞EVs的产生, 并改变了

它们的外显子microRNA谱, 当HSCs与来自PA处理的肝细胞EVs培养时, 与来自对照组处理的肝细胞的EVs相比, PA处理组的纤维化发展有关的基因显著增加. 在从单纯性脂肪变性到非酒精性脂肪性肝炎的过程中, EVs可能在肝细胞和HSCs之间的联系起到重要的作用<sup>[31]</sup>. 有研究人员发现血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)受体 $\alpha$ (PDGFR $\alpha$ )以SHP2依赖的方式富集于PDGF-BB处理的HSCs来源的EVs中, 并且这些PDGFR $\alpha$ 富集的EVs参与肝纤维化的发展. 与健康人相比, 肝纤维化患者血清EVs的PDGFR $\alpha$ 水平升高. 来源于PDGFR $\alpha$ 过表达细胞的EVs促进了体外HSCs迁移和体内肝纤维化. 最后, 对四氯化碳给药的小鼠给予SHP2抑制剂SHP099可抑制血清EVs中PDGFR $\alpha$ 的富集并减少肝纤维化<sup>[32]</sup>.

总的来说, 以肝细胞和HSCs为主多种细胞分泌的EVs, 能够促进HSCs细胞间的信息交流, 激活HSCs分泌ECM等促进肝纤维化的相关蛋白, 引起或加重胶原的成绩, 加重肝纤维化.

### 3 细胞外囊泡在肝纤维化诊断中的作用

基于EVs与肝纤维化之间种种关系的发现, 研究人员认为EVs可以用于肝纤维化的无创性诊断. 相较于肝脏活检或是影像学检查, 利用EVs的液体活检能够减少对病人的创伤并提高准确性.

有研究人员进行了一项病例对照研究, 发现血清中可溶性的CD81与慢性HCV感染的病人血清炎症水平和肝脏纤维化程度相关. 慢性丙肝患者血清可溶性CD81水平明显高于健康组和治愈患者组<sup>[33]</sup>. 还有研究人员将轻度丙型肝炎患者和健康对照组相比, 丙型肝炎患者的血液中T细胞EVs含量升高. 利用质谱、荧光激活细胞分类分析和功能阻断抗体等技术显示出CD147/Emmprin作为CD81 T细胞EVs激活HSCs的候选跨膜分子. 因此, 循环T细胞EVs是肝纤维化新的诊断标志物<sup>[34]</sup>. 慢性乙型和HCV感染与HSCs向的激活有关, 为了降低诊断带来的创伤, 提高诊断的特异性, 研究人员通过收集早期肝纤维化患者的血样本, 构建了肝纤维化病人与活化的小鼠原代HSCs的microRNA表达谱, 发现纤维化患者EVs中microRNA的表达与肝纤维化的病程相关, 这些microRNAs可以用作肝纤维化早期阶段的标志物<sup>[35]</sup>. 除了血液之外, 也有研究人员想要从尿液中的EVs中找到具有差异性的蛋白质来对肝脏疾病作出无创性的诊断. 他们从D-半乳糖胺处理的大鼠的尿样中提取到了细胞外的囊泡, 并进行了蛋白质组学的分析, 鉴定出28种以前未报道于这些囊泡的蛋白质. 最后研究人员提出了一些蛋白质, 如Cd26、Cd81、Slc3A1和Cd10, 这些蛋白



质被发现在尿液囊泡中有不同于某些分析模型的表达, 作为肝损伤的潜在生物标志物<sup>[36]</sup>。

利用血液或尿液中的EVs进行肝纤维化的无创性诊断具有较高的安全性和特异性, 因此EVs在肝纤维化的诊断中起到了重要的作用。

#### 4 细胞外囊泡在肝纤维化治疗中的作用

在肝纤维化的治疗方面, 研究发现EVs有较好的治疗潜力。随着间充质干细胞(embryonic stem cells-derived mesenchymal stem cell, ES-MSC)治疗的不断发展, 其分泌的EVs也受到了研究人员极大的关注。利用ES-MSC的EVs对肝纤维化小鼠或大鼠模型治疗也起到了与干细胞治疗相似的作用。

人脐带间质干细胞(human umbilical cord mesenchymal stem cell-Exosome, hucMSC-Ex)来源的EVs移植入纤维化肝脏中, 可以恢复肝功能, 改善肝纤维化。与对照组相比, hucMSC-Ex产生的EVs处理过后, 肝脏质地变得柔软, I型和III型胶原水平大幅度下降, 降低了血清天冬氨酸转氨酶的水平, 同时血清TGF- $\beta$ 1的水平也显著下降。在体外实验中研究人员发现, 在脐带间质干细胞EVs处理过后, 细胞内与上皮间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)相关的蛋白E-cadherin阳性细胞增加, N-cadherin和vimentin阳性细胞减少, 更有甚者, 脐带间质干细胞能够逆转由人重组TGF- $\beta$ 1造成上皮间质转化相关标志物的表达<sup>[37]</sup>。另一项研究表明绒毛膜CP-MSCs能够在CC14引起大鼠肝纤维化模型中取得很好的疗效, 进一步研究发现, CP-MSCs分泌的EVs携带microRNA-125b, 能够抑制Hh(hedgehog, Hh)信号通路, 从而减轻肝纤维化, 促进肝脏的再生<sup>[38]</sup>。同样的, 脂肪间充质干细胞(adipose-derived mesenchymal stem cells, ADSC)分泌的EVs可以被利用来向HSCs递送microRNAs。ADSC被工程化以过表达microRNA-181-5p, 体外分析证实, microRNA-181-5p ADSC通过分泌EVs来实现microRNA-181-5p的转移, 携带有microRNA-181-5p的EVs能够被运输到大鼠的HSCs, 被该细胞内吞, 接着microRNA-181-5p能够下调Stat3和Bcl-2的信号通路, 并且激活HST-T6细胞的自噬, 继而减少肝星形细胞产生的I型胶原、纤连蛋白、波形蛋白、 $\alpha$ -SMA等致纤维化物质的产生, 减轻肝脏的纤维化。此外, 在TGF- $\beta$ 1诱导的HST-T6细胞中, 加入microRNA-181-5p-ADSC的EVs后, 与对照组相比, 抑制了纤维化基因的表达<sup>[39]</sup>。人胚胎干细胞来源的ES-MSC来源的EVs在硫代乙酰胺(thioacetamide, TAA)诱导的大鼠慢性肝损伤中显示出与亲代细胞相当的免疫调节活性和并能改善肝硬化。基因表达分析还显示, 胶原酶、抗凋亡基因和抗炎细胞因子

表达上调, 主要纤维化因子、促凋亡基因和促炎细胞因子表达下调。因此, ES-MSC EVs可以调节TAA损伤小鼠模型中的促炎和抗炎细胞因子<sup>[40]</sup>。

microR-199a-5p可以抑制野生型小鼠CCN2基因3'端UTR而抑制CCN2的表达, microR-199a-5p主要表达于静止的小鼠HSCs中, 肝纤维化小鼠肝脏或活化的小鼠原代HSCs中CCN2表达上调与microRNA-199a-5p下调有关, 将静止状态下小鼠肝星形细胞中含有microRNA-199a-5p的EVs输送到激活状态下的小鼠肝星形细胞中, 发现CCN2 3'端UTR的活动受到了抑制, 减少了 $\alpha$ -SMA或胶原蛋白的产生。因此, 通过microRNA-199a-5p抑制CCN2可以部分解释静止HSCs中低水平的纤维原性基因表达, 并且在激活HSCs中导致抑制性基因表达。这为肝纤维化的治疗提供了潜在的靶点<sup>[41]</sup>。在小鼠中, microRNA-34c、-151-3p、-483-5p、-532-5p和-687在正常小鼠中的EVs中的表达比肝纤维化小鼠中的EVs高, microRNA的模拟物能够抑制活化了的HSCs中的纤维基因表达。同样, 健康人血清EVs减轻了HSCs的激活表型, 健康人群血清中分离的EVs中的microR-34c、-151-3p、-483-5p或-532-5p均高于肝纤维化患者EVs中的。因此, 来自正常健康个体的血清EVs天生具有抗纤维发生和抗纤维化的特性, 并且含有对活化的HSCs或损伤的肝细胞具有治疗作用的microRNAs<sup>[16]</sup>。

利用EVs治疗肝纤维化的研究主要围绕ES-MSC展开, EVs拥有与其来源细胞相似的功能, ES-MSC来源的EVs能够对纤维化的肝脏起到修复作用, 从而减轻肝纤维化。

#### 5 结论

EVs对肝纤维化的发生发展和诊治可能具有重要的意义。EVs是由细胞分泌的纳米级囊泡, 其内部包含了多种活性物质, 包括蛋白质、脂质、mRNA和microRNA等。EVs通过与靶细胞的融合介导细胞间的相互交流, 并调控受体细胞内的信号通路, 改变细胞的表型与功能。研究人员期望基于此开发出无创诊断方法, 不论是局部组织还是循环血液中囊泡表面标志蛋白的表达量, 或是囊泡内包含microRNA的定量, 都有望成为肝纤维化诊断新标志物。更进一步地, 研究人员能够利用这些特异性的标志物设计出靶向药物, 从而对肝纤维化进行更加精准化的治疗与预防。

然而, 以上所讨论的种种可能还存在着一些挑战, 我们需要更好地理解EVs发挥作用的分子机制。其中一个重要的挑战, 是需要开发体内控制囊泡分泌的技术, 以此来规避致病囊泡的产生, 增加具有治疗作用的囊泡的分泌。另一个主要的挑战是需要我们理解EVs的生理

功能, 精确地确定在体内细胞分泌的囊泡是如何与什么类型的细胞优先相互作用。但不管怎样, 我们越来越多地了解囊泡与肝脏细胞和组织相互作用的机制, 以及它们在各种条件下作为肝纤维化治疗的潜在用途, 为未来的研究提供了令人兴奋的线索。

## 6 参考文献

- Tkach M, Théry C. Communication by Extracellular Vesicles: Where We Are and Where We Need to Go. *Cell* 2016; 164: 1226-1232 [PMID: 26967288 DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.043]
- Colao IL, Corteling R, Bracewell D, Wall I. Manufacturing Exosomes: A Promising Therapeutic Platform. *Trends Mol Med* 2018; 24: 242-256 [PMID: 29449149 DOI: 10.1016/j.molmed.2018.01.006]
- Shao H, Im H, Castro CM, Breakefield X, Weissleder R, Lee H. New Technologies for Analysis of Extracellular Vesicles. *Chem Rev* 2018; 118: 1917-1950 [PMID: 29384376 DOI: 10.1021/acs.chemrev.7b00534]
- van Niel G, D'Angelo G, Raposo G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2018; 19: 213-228 [PMID: 29339798 DOI: 10.1038/nrm.2017.125]
- Ma PF, Gao CC, Yi J, Zhao JL, Liang SQ, Zhao Y, Ye YC, Bai J, Zheng QJ, Dou KF, Han H, Qin HY. Cytotherapy with M1-polarized macrophages ameliorates liver fibrosis by modulating immune microenvironment in mice. *J Hepatol* 2017; 67: 770-779 [PMID: 28596109 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.05.022]
- Zhang K, Han X, Zhang Z, Zheng L, Hu Z, Yao Q, Cui H, Shu G, Si M, Li C, Shi Z, Chen T, Han Y, Chang Y, Yao Z, Han T, Hong W. The liver-enriched lnc-LFAR1 promotes liver fibrosis by activating TGF $\beta$  and Notch pathways. *Nat Commun* 2017; 8: 144 [PMID: 28747678 DOI: 10.1038/s41467-017-00204-4]
- Tsuchida T, Friedman SL. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 397-411 [PMID: 28487545 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.38]
- Hyun J, Wang S, Kim J, Rao KM, Park SY, Chung I, Ha CS, Kim SW, Yun YH, Jung Y. MicroRNA-378 limits activation of hepatic stellate cells and liver fibrosis by suppressing Gli3 expression. *Nat Commun* 2016; 7: 10993 [PMID: 27001906 DOI: 10.1038/ncomms10993]
- Ogawa T, Enomoto M, Fujii H, Sekiya Y, Yoshizato K, Ikeda K, Kawada N. MicroRNA-221/222 upregulation indicates the activation of stellate cells and the progression of liver fibrosis. *Gut* 2012; 61: 1600-1609 [PMID: 22267590 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300717]
- Noetel A, Kwiecinski M, Elfimova N, Huang J, Odenthal M. microRNA are Central Players in Anti- and Profibrotic Gene Regulation during Liver Fibrosis. *Front Physiol* 2012; 3: 49 [PMID: 22457651 DOI: 10.3389/fphys.2012.00049]
- Griffiths-Jones S. The microRNA Registry. *Nucleic Acids Res* 2004; 32: D109-D111 [PMID: 14681370 DOI: 10.1093/nar/gkh023]
- Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 2009; 136: 215-233 [PMID: 19167326 DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.002]
- Borrelli DA, Yankson K, Shukla N, Vilanilam G, Ticer T, Wolfram J. Extracellular vesicle therapeutics for liver disease. *J Control Release* 2018; 273: 86-98 [PMID: 29373816 DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.01.022]
- Szabo G, Momen-Heravi F. Extracellular vesicles in liver disease and potential as biomarkers and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 455-466 [PMID: 28634412 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.71]
- Royo F, Falcon-Perez JM. Liver extracellular vesicles in health and disease. *J Extracell Vesicles* 2012; 1: [PMID: 24009882 DOI: 10.3402/jev.v1i0.18825]
- Chen L, Chen R, Kemper S, Cong M, You H, Brigstock DR. Therapeutic effects of serum extracellular vesicles in liver fibrosis. *J Extracell Vesicles* 2018; 7: 1461505 [PMID: 29696080 DOI: 10.1080/20013078.2018.1461505]
- Théry C, Ostrowski M, Segura E. Membrane vesicles as conveyors of immune responses. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 581-593 [PMID: 19498381 DOI: 10.1038/nri2567]
- Ostrowski M, Carmo NB, Krumeich S, Fanget I, Raposo G, Savina A, Moita CF, Schauer K, Hume AN, Freitas RP, Goud B, Benaroch P, Hacohen N, Fukuda M, Desnos C, Seabra MC, Darchen F, Amigorena S, Moita LF, Thery C. Rab27a and Rab27b control different steps of the exosome secretion pathway. *Nat Cell Biol* 2010; 12: 19-30 [PMID: 19966785 DOI: 10.1038/ncb2000]
- Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, Orr L, Turbide C. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). *J Biol Chem* 1987; 262: 9412-9420 [PMID: 3597417]
- Johnstone RM, Mathew A, Mason AB, Teng K. Exosome formation during maturation of mammalian and avian reticulocytes: evidence that exosome release is a major route for externalization of obsolete membrane proteins. *J Cell Physiol* 1991; 147: 27-36 [PMID: 2037622 DOI: 10.1002/jcp.1041470105]
- Zitvogel L, Regnault A, Lozier A, Wolfers J, Flament C, Tenza D, Ricciardi-Castagnoli P, Raposo G, Amigorena S. Eradication of established murine tumors using a novel cell-free vaccine: dendritic cell-derived exosomes. *Nat Med* 1998; 4: 594-600 [PMID: 9585234]
- Lai RC, Arslan F, Lee MM, Sze NS, Choo A, Chen TS, Salto-Tellez M, Timmers L, Lee CN, El Oakley RM, Pasterkamp G, de Kleijn DP, Lim SK. Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res* 2010; 4: 214-222 [PMID: 20138817 DOI: 10.1016/j.scr.2009.12.003]
- Kholia S, Herrera Sanchez MB, Cedrino M, Papadimitriou E, Tapparo M, Deregibus MC, Brizzi MF, Tetta C, Camussi G. Human Liver Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Prevent Aristolochic Acid-Induced Kidney Fibrosis. *Front Immunol* 2018; 9: 1639 [PMID: 30072992 DOI: 10.3389/fimmu.2018.01639]
- Pisitkun T, Shen RF, Knepper MA. Identification and proteomic profiling of exosomes in human urine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 13368-13373 [PMID: 15326289 DOI: 10.1073/pnas.0403453101]
- Charrier A, Chen R, Chen L, Kemper S, Hattori T, Takigawa M, Brigstock DR. Exosomes mediate intercellular transfer of pro-fibrogenic connective tissue growth factor (CCN2) between hepatic stellate cells, the principal fibrotic cells in the liver. *Surgery* 2014; 156: 548-555 [PMID: 24882759 DOI: 10.1016/j.surg.2014.04.014]
- Chen L, Charrier A, Zhou Y, Chen R, Yu B, Agarwal K, Tsukamoto H, Lee LJ, Paulaitis ME, Brigstock DR. Epigenetic regulation of connective tissue growth factor by MicroRNA-214 delivery in exosomes from mouse or human hepatic stellate cells. *Hepatology* 2014; 59: 1118-1129 [PMID: 24122827 DOI: 10.1002/hep.26768]
- Chen L, Brigstock DR. Cellular or Exosomal microRNAs Associated with CCN Gene Expression in Liver Fibrosis. *Methods Mol Biol* 2017; 1489: 465-480 [PMID: 27734397 DOI: 10.1007/978-1-4939-6430-7\_38]
- Chen L, Chen R, Kemper S, Charrier A, Brigstock DR. Suppression of fibrogenic signaling in hepatic stellate cells by Twist1-dependent microRNA-214 expression: Role of exosomes in horizontal transfer of Twist1. *Am J Physiol*

- Gastrointest Liver Physiol* 2015; 309: G491-G499 [PMID: 26229009 DOI: 10.1152/ajpgi.00140.2015]
- 29 Devhare PB, Sasaki R, Shrivastava S, Di Bisceglie AM, Ray R, Ray RB. Exosome-Mediated Interacellular Communication between Hepatitis C Virus-Infected Hepatocytes and Hepatic Stellate Cells. *J Virol* 2017; 91 [PMID: 28077652 DOI: 10.1128/JVI.02225-16]
  - 30 Seo W, Eun HS, Kim SY, Yi HS, Lee YS, Park SH, Jang MJ, Jo E, Kim SC, Han YM, Park KG, Jeong WI. Exosome-mediated activation of toll-like receptor 3 in stellate cells stimulates interleukin-17 production by  $\gamma\delta$  T cells in liver fibrosis. *Hepatology* 2016; 64: 616-631 [PMID: 27178735 DOI: 10.1002/hep.28644]
  - 31 Lee YS, Kim SY, Ko E, Lee JH, Yi HS, Yoo YJ, Je J, Suh SJ, Jung YK, Kim JH, Seo YS, Yim HJ, Jeong WI, Yeon JE, Um SH, Byun KS. Exosomes derived from palmitic acid-treated hepatocytes induce fibrotic activation of hepatic stellate cells. *Sci Rep* 2017; 7: 3710 [PMID: 28623272 DOI: 10.1038/s41598-017-03389-2]
  - 32 Kostallari E, Hirsova P, Prasnicka A, Verma VK, Yaqoob U, Wongjarupong N, Roberts LR, Shah VH. Hepatic stellate cell-derived platelet-derived growth factor receptor- $\alpha$ -enriched extracellular vesicles promote liver fibrosis in mice through SHP2. *Hepatology* 2018; 68: 333-348 [PMID: 29360139 DOI: 10.1002/hep.29803]
  - 33 Welker MW, Reichert D, Susser S, Sarrazin C, Martinez Y, Herrmann E, Zeuzem S, Piiper A, Kronenberger B. Soluble serum CD81 is elevated in patients with chronic hepatitis C and correlates with alanine aminotransferase serum activity. *PLoS One* 2012; 7: e30796 [PMID: 22355327 DOI: 10.1371/journal.pone.0030796]
  - 34 Kornek M, Popov Y, Libermann TA, Afdhal NH, Schuppan D. Human T cell microparticles circulate in blood of hepatitis patients and induce fibrolytic activation of hepatic stellate cells. *Hepatology* 2011; 53: 230-242 [PMID: 20979056 DOI: 10.1002/hep.23999]
  - 35 Lambrecht J, Jan Poortmans P, Verhulst S, Reynaert H, Mannaerts I, van Grunsven LA. Circulating ECV-Associated miRNAs as Potential Clinical Biomarkers in Early Stage HBV and HCV Induced Liver Fibrosis. *Front Pharmacol* 2017; 8: 56 [PMID: 28232800 DOI: 10.3389/fphar.2017.00056]
  - 36 Conde-Vancells J, Rodriguez-Suarez E, Gonzalez E, Berisa A, Gil D, Embade N, Valle M, Luka Z, Elortza F, Wagner C, Lu SC, Mato JM, Falcon-Perez M. Candidate biomarkers in exosome-like vesicles purified from rat and mouse urine samples. *Proteomics Clin Appl* 2010; 4: 416-425 [PMID: 20535238 DOI: 10.1002/prca.200900103]
  - 37 Li T, Yan Y, Wang B, Qian H, Zhang X, Shen L, Wang M, Zhou Y, Zhu W, Li W, Xu W. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate liver fibrosis. *Stem Cells Dev* 2013; 22: 845-854 [PMID: 23002959 DOI: 10.1089/scd.2012.0395]
  - 38 Hyun J, Wang S, Kim J, Kim GJ, Jung Y. MicroRNA125b-mediated Hedgehog signaling influences liver regeneration by chorionic plate-derived mesenchymal stem cells. *Sci Rep* 2015; 5: 14135 [PMID: 26370741 DOI: 10.1038/srep14135]
  - 39 Qu Y, Zhang Q, Cai X, Li F, Ma Z, Xu M, Lu L. Exosomes derived from miR-181-5p-modified adipose-derived mesenchymal stem cells prevent liver fibrosis via autophagy activation. *J Cell Mol Med* 2017; 21: 2491-2502 [PMID: 28382720 DOI: 10.1111/jcmm.13170]
  - 40 Mardpour S, Hassani SN, Mardpour S, Sayahpour F, Vosough M, Ai J, Aghdami N, Hamidieh AA, Baharvand H. Extracellular vesicles derived from human embryonic stem cell-MSCs ameliorate cirrhosis in thioacetamide-induced chronic liver injury. *J Cell Physiol* 2018; 233: 9330-9344 [PMID: 29266258 DOI: 10.1002/jcp.26413]
  - 41 Chen L, Chen R, Velazquez VM, Brigstock DR. Fibrogenic Signaling Is Suppressed in Hepatic Stellate Cells through Targeting of Connective Tissue Growth Factor (CCN2) by Cellular or Exosomal MicroRNA-199a-5p. *Am J Pathol* 2016; 186: 2921-2933 [PMID: 27662798 DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.07.011]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

