

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 11 月 15 日 第 11 卷 第 11 期 (Volume 11 Number 11)



**11/2003**

ISSN 1009-3079



9 771009 307001

名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

World Journal of Gastroenterology 被 SCI®-E, Research Alert®, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports® Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录。2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532。世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录。2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920。

# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ● 2003 年 11 月 15 日 第 11 卷 第 11 期 (总第 115 期)

述 评	<p>1661 创办具有中国特色的国际先进水平的 WJG: 2004 年由月刊改为半月刊 马连生, 潘伯荣, 马景云, 徐家祚, 应协中, 王先林, 陆汉明, 夏华向, 张建中, 苏勤, 任师颜, 朱立, 朱丽虹, 吕有勇</p> <p>1665 细胞分化与食管鳞状细胞癌 孔建平, 刘芝华, 吴昊</p> <p>1670 轮状病毒致病机制研究进展 王大燕, 王健伟, 于修平, 洪涛</p>
肝 癌	<p>1674 小鼠甲胎蛋白基因的克隆真核表达载体构建及表达鉴定 田耕, 马继林</p> <p>1677 原发性肝细胞癌中 PITG 和 c-myc 基因表达的研究 金中元, 程瑞雪, 郑长黎, 郑晖</p> <p>1682 肝细胞癌变过程中 cyclin D1 的异常表达与端粒酶活性的相关分析及意义 李宝杰, 王新红, 曲波</p> <p>1686 HCC 合并阻塞性黄疸 ERCP164 例 樊彪, 潘亚敏, 沈丽, 胡冰, 吴萍, 王书智, 周岱云</p>
基础研究	<p>1690 巨噬细胞 Smad4 反义基因转移及对细胞外基质合成的抑制作用 徐新保, 冷希圣, 何振平, 梁志清</p> <p>1694 冷冻保存再灌注期间离体肝组织内氧自由基及 <math>[Ca^{2+}]_i</math> 对 p38MAPK 激活的影响 王西, 田伏洲, 汤礼军, 张晓璋</p> <p>1699 大黄素对大鼠结肠环行平滑肌细胞 <math>[Ca^{2+}]_i</math> 的影响 马涛, 齐清会, 简序, 费乃昕</p> <p>1703 大肠癌细胞可产生趋化因子 IP-10 杨春康, 陈道达, 田源, 张景辉</p> <p>1706 干扰素对野生型 p53 转染的结肠癌细胞株 SW480 的影响 张桂英, 徐美华, 谢兆霞, 何春梅</p> <p>1711 大鼠胃黏膜损伤修复时早期应答基因 c-Jun 及 c-met 的表达 姚永莉, 徐波, 宋子刚, 张万岱</p>
临床研究	<p>1715 功能性消化不良患者症状分型、胃排空功能、胃肠激素水平的相关性 唐虹卫, 黄裕新, 徐海峰, 高巍, 周润锁, 尚磊, 王庆莉, 高峰, 安晓丽</p> <p>1720 肝硬化患者血清和腹水 CA125 升高 肖文斌, 刘玉兰</p> <p>1723 <math>\alpha</math>-2b 干扰素治疗慢性乙型肝炎的前瞻性研究 熊锦华, 胡大荣, 张成平, 范公愚, 刘勇, 闻炜</p>
焦点论坛	<p>1727 胃干细胞 王天德, 展玉涛</p> <p>1730 肠道干细胞 姜佳丽, 王虹, 展玉涛</p> <p>1732 胃肠道间质瘤干细胞 王虹, 展玉涛</p> <p>1735 肝性干细胞 展玉涛, 任继萍</p> <p>1738 肝脏干细胞 展玉涛, 毕泰山</p> <p>1740 胰腺干细胞 姜佳丽, 万小平, 张敏, 展玉涛</p>
文献综述	<p>1743 乙型肝炎病毒 e 抗原阴性慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗 董青, 成军</p> <p>1749 HGF/SF、c-met 基因信号异常与胃肠道恶性肿瘤 李宏武, 单吉贤</p> <p>1752 幽门螺杆菌对胃激素的影响 郭玉, 郭霞, 姚希贤</p> <p>1755 胃癌组织生长抑素及其受体的表达与 EGF、VEGF 的影响 李秋萍, 徐军全, 李红梅, 张利华</p> <p>1760 结、直肠癌临床病理分期系统及其临床意义 卿三华</p> <p>1764 铂佐剂机制及其纳米化前景 何萍, 吕凤林, 任建敏, 何凤慈</p> <p>1769 RNA 干扰的抗病毒效应 李中, 范学工</p> <p>1773 Peutz-Jeghers 综合征 赵喜荣, 康进春, 吕有勇</p> <p>1777 食管癌中的等位基因缺失 李洁, 刘芝华</p> <p>1782 溃疡性结肠炎发病机制及其研究进展 周琦, 林平, 潘慧, 梅林</p> <p>1787 蛋白酶激活受体-2 与胃癌疾病的研究进展 朱雄伟, 王强, 温光保, 李兆申</p>
研究快报	<p>1793 轮状病毒胃肠炎与表皮生长因子关系初步研究 吴建春, 姚英民</p> <p>1794 尿毒症患者透析前后胃肌电活动的研究 武立群, 王虹, 顾清, 张悦, 李松扬</p> <p>1796 消炎痛和幽门螺杆菌在胃溃疡致病中的相互作用研究 迟晶, 赵金满, 于继红, 傅宝玉</p> <p>1797 原发性肝癌乙型肝炎病毒 mRNA 的表达及其意义 陈晓晓, 刘颖斌, 时开同, 彭淑娟, 彭承宏, 史留斌, 沈宏伟</p> <p>1800 MDM2 基因扩增和蛋白表达与胃癌相关性的研究 孙利平, 李岩, 张宁, 姜乃佳, 付伟, 薛一雷</p> <p>1802 HBsAg 疫苗对非溶细胞性和溶细胞性细胞免疫应答的影响 熊一力, 贾彦征, 施理, 张宜俊</p>

## 研究快报

- 1804 P27kip1、CyclinE 和 CyclinA 在胃癌中的表达及意义 金顺花, 朴熙雄, 金海峰, 朴凤顺, 许强  
1807 血管紧张素 II 对大鼠 HSC 合成 PAI-I 的影响及 NO 的干预作用 张磊, 李定国, 尤汉宇, 刘清华, 宗喜华, 陆汉明

## 临床经验

- 1809 TTF1 在正常及损伤胃黏膜中的表达改变 任建林, 卢维正, 王琳, 陈建民, 施华芳, 叶震世, 吴艳环, 钟燕, 林进江, 林琛, 潘金水, 罗金燕  
1811 肝性脊髓病 8 例 王春平, 冯永毅, 苏淑慧, 李迎新, 彭晓君  
1812 直肠癌前哨淋巴结检测 102 例 魏寿江, 王树树, 赵国刚, 侯华芳  
1814 功能性消化不良患者胃排空障碍与胃肠激素的关系 何美蓉, 宋子刚, 何春容  
1816 上消化道流行病学研究 黄中华  
1818 胃液抗 Hp IgA 测定对 Hp 根除治疗效果的判断 谢勇, 吕农华, 黄德强, 陈江, 徐泽, 王崇文  
1820 原发性十二指肠癌 16 例 谢磊, 刘之武, 王志川  
1822 丙型肝炎病毒母婴传播及羊水、乳汁和唾液的作用 王占英, 牛美智, 曹学强, 李颖, 乔光彦  
1824 十二指肠癌 120 例 吴江, 邓长生  
1825 乙肝病毒感染相关原发性肝癌 320 例 苏淑慧, 王春平, 李迎新, 冯永毅  
1827 胆管癌组织 p53 和血管内皮生长因子表达与血管生成的相关性研究 陈勇军, 俞亚红, 丁志强  
1830 奥曲肽治疗肠梗阻 25 例 张长青, 张荣珍, 吴伟岗, 黄贵毅  
1832 理学检查慢性胃十二指肠炎 280 例 谭允熙, 李增芬, 谭汇泉  
1835 艾滋病患者中 HCV、HBV 及 HGV 的感染状况 骆嘉社, 桂希恩, 庄柯  
1837 胆心反射及胆心综合征的诊治 卫洪波, 汪壮流, 杨柳, 李文胜, 陈勇, 唐秋林  
1839 陕西部分农村 0-18 月婴幼儿肠道内微生物菌群状况研究 孙晓魁, 刘黎明, 郝炳华, 杨文方, 贾梅, Acheson K  
1841 糖尿病患者胆囊排空功能与胃肠激素的关系 王艳军, 徐永泉, 林艳, 李士星  
1843 慢性小肠性腹泻中的 IBS 吴杰, 邓昊, 贾贵贵, 陈时  
1844 矿区居民幽门螺杆菌感染状况及危险因素分析 雷静静, 周力, 谭玉洁, 杨斌, 刘星峰, 杜纪恩  
1848 直视微创胆道手术 52 例 姜伟青, 周建明, 陆军

## 病例报告

- 1851 分流联合断流治疗小儿原发性门静脉海绵样变 1 例 方艳华, 朱新勇, 方石岗  
1852 马内非青霉素 1 例 尹雯, 汪光强, 郑晓平, 彭国林  
1853 胰性胸膈 8 例 王平, 崔彦, 古敏, 刘子沛, 李锐鸣  
1855 胃移植术后回肠结肠并出血、梗阻 1 例报告 金红旭, 张雪峰, 王正强

## 读者来信

- 1698 徐新保  
1705 Ferenc SZALAY

## 封面故事

- 1664 复方健脾胃胃胶囊 II 期临床研究方案讨论会在福州举行

## 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  
(月刊)  
创刊 1993-01-15  
改刊 1998-01-25  
出版 2003-11-15  
原名 新消化病学杂志

- 总编辑 陈可冀  
黄家骝  
黄志强  
廖介寿  
刘耕陶  
袁法强  
汤树敏  
王宝恩  
危北海  
关益超  
关成中

- 社长兼编辑 马进荣  
中文编辑 潘柏松  
王理晖  
英文编辑 朱丽红  
排版 廖少华  
校对 李天华

## 编辑 世界华人消化杂志编辑委员会

030001, 山西省太原市迎泽西大街 77 号  
E-mail: wjcd@wjgnet.com

## 出版 世界胃肠病学杂志社

100023, 北京市 2345 信箱  
E-mail: wjcd@wjgnet.com  
http://www.wjgnet.com  
电话 010185381892  
传真 010185381893

## 印刷 北京科德印刷厂

发行 国内 北京报刊发行局  
国外 中国图书贸易总公司  
(100044, 北京 399 信箱)

## 订购 全国各地邮局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部  
(100023, 北京市 2345 信箱)

电话: 010185381892

传真: 010185381893

2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

## 本刊已被国内外

## 检索系统收录

- 美国《化学文摘(CA)》  
荷兰《医学文摘/医学文摘(EM)》  
俄罗斯《文摘杂志(PJ)》  
中国科技论文统计与分析  
中国学术期刊文摘  
中国中医药信息资源网  
中国生物医学文献光盘数据库  
《中文科技资料目录(医药卫生)》  
中国生物医学期刊目录数据库  
中国医学文摘外科学分册(英文版)  
中国医学文摘内科学分册(英文版)

## 特别声明

本刊刊登的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印刷质量问题, 请向本刊编辑部联系。

ISSN 1009-3079  
CN 14-1260/R

邮发代号 82-262  
国外代号 M 4481

国内定价 每册 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证  
1401004000

www.wjgnet.com

- 10 Mckaig BC, Makh SS, Hawkey CJ, Podolsky DK, Mahida YR. Normal human colonic subepithelial myofibroblasts enhance epithelial migration (restitution) via TGF- $\beta$  3. *Am J Physiol* 1999;276(5 Pt 1):G1087-G1093
- 11 Park K, Kim SJ, Bang YJ, Park JG, Kim NK, Roberts AB, Sprn MB. Genetic changes in the transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) type II receptor gene in human gastric cancer cells: Correlation with sensitivity to growth inhibition by TGF- $\beta$ . *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:8772-8776
- 12 Shattuck-Brandt RL, Varilek GW, Radhika A, Yang F, Washington MK, DuBois RN. Cyclooxygenase 2 expression is increased in the stroma of colon carcinomas from IL-10(-/-) mice. *Gastroenterology* 2000;118:337-345
- 13 Adegboye PA, Mifflin RC, Di Mari JF, Saada JJ, Powell DW. Immunohistochemical study of myofibroblasts in normal colonic mucosa, hyperplastic polyps, and adenomatous colorectal polyps. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:829-836
- 14 Wang L, Vargas H, Prench SW. Cellular origin of gastrointestinal stromal tumors: a study of 27 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1471-1475
- 15 Kluppel M, Huizinga JD, Malysz J, Bernstein A. Developmental origin and Kid-dependent development of the interstitial cells of cajal in the mammalian small intestine. *Dev Dyn* 1998;211:60-71
- 16 Ward SM, Ordog T, Bayguinov JR, Horowitz B, Epperson A, Shen L, Westphal H, Sanders KM. Development of interstitial cells of Cajal and pacemaking in mice lacking enteric nerves. *Gastroenterology* 1999;117:584-594
- 17 Vanderwinden JM, Rumessen JJ, Liu H, Descamps D, De Laet MH, Vanderhaeghen JJ. Interstitial cells of Cajal in human colon and in Hirschsprung's disease. *Gastroenterology* 1996;111:901-910
- 18 Horisawa M, Watanabe Y, Torihashi S. Distribution of c-Kit immunopositive cells in normal human colon and in Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1998;33:1209-1214
- 19 Vanderwinden JM. Role of interstitial cells of cajal and their relationship with the enteric nervous system. *Eur J Morphol* 1999;37:250-256
- 20 周吕, 柯美云. 胃肠动力学. 第1版. 北京: 科学出版社, 1999:62-67
- 21 Wang XY, Sanders KM, Ward SM. Relationship between interstitial cells of Cajal and enteric motor neurons in the murine proximal colon. *Cell Tissue Res* 2000;302:331-342
- 22 Sanders KM. A case for interstitial cells of Cajal as pacemakers and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 1996;111:492-515
- 23 Thomsen L, Robinson TL, Lee JC, Farraway LA, Hughes MJ, Andrews DW, Huizinga JD. Interstitial cells of Cajal generate a rhythmic pacemaker current. *Nat Med* 1998;4:765-767
- 24 Sanders KM, Ordog T, Koh SD, Torihashi S, Ward SM. Development and plasticity of interstitial cells of Cajal. *Neurogastroenterol Motil* 2001;13:109
- 25 Hanani M, Freund HR. Interstitial cells of Cajal-their role in pacing and signal transmission in the digestive system. *Acta Physiol Scand* 2000;170:177-190
- 26 Vanderwinden JM. Role of interstitial cells of Cajal and their relationship with the enteric nervous system. *Eur J Morphol* 1999;37:250-256

仁医院消化科. yutaozhan@263

收稿日期: 2003-03-21 接受日期: 2003-05-29

展玉涛, 任继萍. 肝脏干细胞. 世界华人消化杂志 2003;11(11):1735-1737

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1735.asp>

## 0 引言

近年来干细胞研究已成为世界生命科学领域的热点并取得了较大进展, 目前研究认为, 不仅胚胎组织含有干细胞, 而且成年器官组织中也存在干细胞, 如骨髓、中枢神经系统、皮肤、胰腺、胃肠、肝脏等都具有干细胞, 本文将近年来肝脏干细胞的有关研究进行综述.

## 1 肝脏干细胞的概念

什么是干细胞? 目前尚无精确的定义, 但根据功能进行干细胞定义已成共识, 一般认为干细胞是指具有自我更新能力和向多种细胞分化能力的细胞<sup>[1]</sup>. (1)部分肝切除 1-2 wk 后肝脏迅速再生并能恢复到原来肝脏的大小, 提示肝细胞有较强的再生能力, 早期研究发现肝细胞分裂次数可达 18 次, 而最近 Overturf et al<sup>[2]</sup>应用肝细胞连续移植方法研究发现肝细胞分裂次数可高达 69 次, 提示肝细胞具有强大的更新复制能力, 因此有人认为, 就功能而言肝细胞也可视为肝脏干细胞<sup>[3]</sup>, 但肝细胞没有向多种细胞分化的能力, 至少现在没有证实.故认为肝细胞是肝脏干细胞显然不恰当. (2)在肝脏严重损伤且残存肝细胞分裂增生受阻的情况下, 肝脏中出现细胞核呈卵圆形的细胞称为卵圆细胞, 已经证实, 卵圆细胞能向肝细胞和胆管细胞分化<sup>[4-6]</sup>, 且有资料提示, 卵圆细胞也可分化为肝脏肿瘤细胞<sup>[7]</sup>, 因此, 有人认为卵圆细胞是肝脏的干细胞, 但一般认为, 卵圆细胞是位于肝脏终末胆管(Hering)管干细胞的后代, 且近来研究提示, 卵圆细胞来源于骨髓中的干细胞, 可见卵圆细胞是干细胞的后代, 卵圆细胞是肝脏的祖细胞. (3)最近, 有人<sup>[8, 9]</sup>认为, 肝脏中含有 3 个层次的细胞: (1)成熟的肝细胞; (2)最初原始的决定组织特异性的干细胞, 即成年肝脏 Hering 管细胞; (3)来源于骨髓干细胞的肝脏多潜能干细胞. 除了成熟的肝细胞, 肝脏还有两种起源的组织更新干细胞: 胆管中的内源性干细胞和骨髓来源的外源性干细胞. 根据上述资料我们认为: (1)肝细胞尽管具有强大的自我更新能力, 但不是肝脏的干细胞; (2)卵圆细胞来源于肝脏干细胞, 具有向肝细胞和胆管细胞分化的能力, 是肝脏的祖细胞; (3)来源于血液循环并定居于肝脏的骨髓干细胞是肝脏的外源性干细胞; (4)肝脏内源性干细胞位于 Hering 管.

## 2 肝脏内源性干细胞

由于不明确肝脏干细胞特异性的标志及缺乏可靠的实验方法, 因此, 几十年来, 对肝脏中是否存在干细胞一直存在着争议. 近年来, 随着基础医学科学的发展及

## 肝脏干细胞

展玉涛, 任继萍

展玉涛, 任继萍, 首都医科大学附属同仁医院消化科 北京市 100730  
国家 863 计划资助课题, No. 2001AA216031  
项目负责人: 展玉涛, 100730, 北京市崇内大街 2 号, 首都医科大学附属同

干细胞研究的深入,尤其是证实了骨髓来源细胞能形成肝细胞,目前一般认为肝脏中存在干细胞.1866年Hering将连接肝细胞微管系统与胆树之间的腔性管道命名为Hering,透射电镜研究发现小的未分化上皮细胞衬于Hering内壁,这些细胞的胞膜一面与肝细胞相连,另一面与胆管细胞相连,并且他们共同形成围绕一个胆管样结构,多数动物模型描述的Hering管局限于门脉周围,一般认为,肝脏干细胞位于Hering管.也有人认为,肝脏干细胞位于胆管周围,胆管周围“难以形容”(nondescript)的细胞可能是干细胞<sup>[10]</sup>,但后来研究发现这种“难以形容”的胆管周围细胞不表达角蛋白和甲胎蛋白,无分化表现型和形态学改变征象,并且也未发现这些细胞在分化过程中能穿过基底膜,因此认为这些细胞不具有干细胞性质.应用传统的光学显微镜不能清楚地观察卵圆细胞的形成情况,最近Paku et al<sup>[11]</sup>应用共聚焦显微镜及免疫组化方法研究2-氨基乙酰苄/部分肝切除模型中早期出现的卵圆细胞,发现卵圆细胞位于起源于Hering管中止于肝板末端肝细胞的基底膜内侧,在基底膜外无卵圆细胞存在,该结果支持干细胞位于Hering管的观点.此外,也有资料表明,肝脏干细胞位于胆管系统,包括终末胆管、所有胆上皮细胞及所谓的胆管内的基底细胞<sup>[12-18]</sup>,但这种观点存在着争议.

研究证实,肝脏hering管细胞在胚胎发育期间具有二系前体能力,至少在胚胎发育的一个时期表达肝细胞和胆细胞标志,提示肝脏干细胞可能参与发育期肝细胞和胆管细胞的形成,即参与肝的发育.

成年正常肝脏肝细胞分裂处于“休眠”状态,据估计,肝细胞的更新率为1:20 000-40 000,按此推算,肝脏完全更新一次约需1 a,目前还未证实干细胞参与正常肝组织的更新.

成年肝脏肝组织丧失后的修复一般是由窦周细胞周围的成熟肝细胞分裂、增生完成的,如果肝损伤是广泛的和慢性的,或者肝细胞增生被抑制(如被病毒感染),肝脏干细胞可能通过活化增生参与肝脏的修复<sup>[19]</sup>.

### 3 肝脏外源性干细胞

Petersen et al<sup>[20]</sup>采用3种相互独立的方法追踪移植骨髓细胞在肝脏中的结局:(1)将♂大鼠骨髓移植到放射致死量照射的同基因♀大鼠体内,通过PCR及荧光原位杂交法检测发现♀受体肝细胞含Y染色体;(2)将二肽酶-IV阳性的♂大鼠骨髓移植到二肽酶-IV阴性的♀大鼠体内,发现在♀大鼠肝脏内有二肽酶-IV阳性的肝细胞;(3)将细胞不表达L21-6抗原的Brown Norway大鼠肝脏移植到细胞表达L21-6抗原的Lewis大鼠体内,结果发现Lewis大鼠肝脏L21-6阳性细胞形成了胆管结构,这项研究强烈提示骨髓来源的细胞能产生肝脏细胞.Theise et al<sup>[21]</sup>报道,在接受男性骨髓移植的女性患者肝脏中,一些肝细胞和胆管细胞表达Y染色体.类似

的研究结果也在小鼠中得到了证实<sup>[22]</sup>.这些研究结果提示,骨髓干细胞能移居到肝脏并分化形成肝细胞和胆管细胞<sup>[23]</sup>,具有极为重要的科学意义和潜在的临床应用价值:一是证实了肝细胞的肝外细胞来源途径;二是表明骨髓干细胞很可能将为肝脏疾病提供新的治疗方法.因此,干细胞研究已成为肝脏病学中的研究热点.近年来,骨髓干细胞在治疗肝脏疾病方面取得了一些令人鼓舞的结果,Lagasse et al<sup>[24]</sup>选用延胡索酰已酰乙酸羟化酶基因缺陷小鼠模型,先给予致死剂量放射线照射,再给基因正常小鼠骨髓干细胞移植,移植7 mo后处死小鼠,肝脏组织学检查发现,骨髓移植治疗小鼠肝脏含50-200个直径为0.5-4 mm与众不同的“再生”结节,这些来源于供体细胞的“再生”结节是由形态正常且表达延胡索酰已酰乙酸羟化酶的肝细胞组成,且再生区谷氨酰胺合成酶表达方式正常,提示再生的肝小叶结构正常,肝功能检查结果表明,骨髓干细胞移植治疗的小鼠肝功能明显改善,提示骨髓干细胞可以治疗基因异常性肝脏疾病.日本学者完成了大剂量化疗药物经皮肝灌注结合自体外周血干细胞治疗晚期肝癌的一期临床实验,结果提示大剂量化疗药物经皮肝灌注结合自体外周血干细胞治疗晚期肝癌是安全的<sup>[25]</sup>.肝硬化是重型地中海贫血的并发症之一,他是由铁超载引起,一般认为肝硬化是不可逆的,一项回顾性研究报道,6例重型地中海贫血并发肝硬化患者通过骨髓移植及铁去除治疗后肝硬化发生了逆转<sup>[26]</sup>.

### 4 肝脏干细胞的分离

以前一直认为,在发育早期的肝脏中很可能存在干细胞,但由于尚未发现肝脏干细胞特异性的表面标志,因此尚未建立肝脏干细胞分离的方法,近年来随着干细胞研究的不断深入,根据干细胞表面标志特征应用流式细胞仪从发育肝脏中富集干细胞成为可能.Suzuki et al<sup>[27]</sup>从小鼠胚胎肝脏中分离了CD45<sup>+</sup>、TER119<sup>+</sup>、CD49f<sup>+</sup>CD29<sup>-</sup>、CD49f<sup>+</sup>CD29<sup>-</sup>、CD49f<sup>-</sup>CD29<sup>-</sup>及c-Kit<sup>+</sup>CD49f<sup>+</sup>CD29<sup>+</sup>CD45<sup>-</sup>TER119<sup>-</sup>细胞亚群,发现c-Kit<sup>+</sup>CD49f<sup>+</sup>CD29<sup>+</sup>CD45<sup>-</sup>TER119<sup>-</sup>细胞亚群具有较强的增生能力及形成肝克隆形成单位的能力.Suzuki et al<sup>[28]</sup>做了进一步研究,应用流式细胞仪从小鼠胚胎肝脏中分离出c-Met<sup>+</sup>CD49f<sup>+/low</sup>c-Kit<sup>+</sup>CD45<sup>-</sup>TER119<sup>-</sup>细胞,通过体外亚克隆实验及体内实验证实上述细胞具有自我更新能力,将这种细胞移植到肝脏后能分化为肝细胞和胆管细胞,将其移植到胰腺后能分化为胰腺胆管和腺泡细胞,将其移植到十二指肠后能整合到小肠上皮中,并能分化形成小肠绒毛和隐窝,有些能分化为杯状细胞,提示分离的这些细胞也具有多分化能力.Crosby et al<sup>[29]</sup>从人肝脏中分离出CD34<sup>+</sup>或c-kit<sup>+</sup>细胞发现他们能分化为胆管上皮细胞.Avital et al<sup>[30]</sup>通过两步免疫磁珠方法从大鼠和人骨髓细胞中分离出 $\beta_2m^+$ Thy-1<sup>+</sup>细胞,发现这些细胞表达肝脏特异性基因和功能,将这种细胞经门静脉

移植到大鼠肝脏中, 结果这些骨髓来源的细胞能整合到肝板中并分化为成熟的肝细胞, 体外培养中增加刺激肝脏再生和包含胆固醇的血清,  $\beta_2m\cdot Thy-1^+$  细胞能分化为成熟的肝细胞并能将氨基酸代谢形成尿素, 并认为这种分化依赖于胆固醇血清中尚不明确的激素信号途径, 应用电镜及三维数字重建技术证实了培养  $\beta_2m\cdot Thy-1^+$  细胞的肝细胞超微结构。

## 5 肝脏干细胞研究的意义

肝脏干细胞研究取得了较大进展, 尤其是外源性干细胞的研究具有重要的理论意义和临床应用价值, 很可能将在以下两个方面显示较好的应用前景: (1) 干细胞移植治疗基因异常性肝病 骨髓干细胞通过血流进入肝脏并在肝脏中能分化为肝细胞, 通过将正常基因干细胞移植到基因异常肝脏中, 基因正常的干细胞分化为基因正常的肝细胞, 从而取代基因异常的肝细胞; (2) 为生物型人工肝支持系统提供理想的肝细胞 生物型人工肝支持系统是治疗急性肝功能衰竭的重要手段及进行肝移植的桥梁, 目前生物型人工肝支持系统中应用的细胞为猪肝细胞, 具有一定的免疫排斥反应等缺点, 人骨髓干细胞向肝细胞分化的成功诱导将为生物型人工肝支持系统通过理想的肝细胞, 通过从患者骨髓或外周血中提取干细胞、经体外定向分化诱导产生肝细胞, 应用自体骨髓干细胞来源的肝细胞作为人工肝系统中的肝细胞能克服猪肝细胞引起的免疫排斥反应等缺陷。

无疑干细胞研究为肝病患者提供新的希望, 但距临床应用干细胞治疗肝病还存在很多问题, 如何获得大量高纯度的干细胞, 并使这些干细胞分化为具有完全肝细胞功能的细胞。

## 6 参考文献

- Weissman IL, Baltimore D. Disappearing stem cells, disappearing science. *Science* 2001;292:601
- Overturf K, al-Dhalimy M, Ou CN, Finegold M, Grompe M. Serial transplantation reveals the stem-cell-like regenerative potential of adult mouse hepatocytes. *Am J Pathol* 1997;151:1273-1280
- Alison MR, Poulosom R, Forbes SJ. Update on hepatic stem cells. *Liver* 2001;21:367-373
- Ruch RJ, Trosko JE. The role of oval cells and gap junctional intercellular communication in hepatocarcinogenesis. *Anticancer Res* 1999;19:4831-4838
- Roskams T, De Vos R, Van Eyken P, Myazaki H, Van Damme B, Desmet V. Hepatic OV-6 expression in human liver disease and rat experiments: evidence for hepatic progenitor cells in man. *J Hepatol* 1998;29:455-463
- Hixson DC, Chapman L, McBride A, Faris R, Yang L. Antigenic phenotypes common to rat oval cells, primary hepatocellular carcinomas and developing bile ducts. *Carcinogenesis* 1997;18:1169-1175
- Dumble ML, Croager EJ, Yeoh GC, Quail EA. Generation and characterization of p53 null transformed hepatic progenitor cells: oval cells give rise to hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2002;23:435-445
- Sell S. Heterogeneity and plasticity of hepatocyte lineage cells. *Hepatology* 2001;33:738-750
- Zhang Y, Bai XF, Huang CX. Hepatic stem cells: existence and origin. *World J Gastroenterol* 2003;9:201-204
- Sell S, Osborn K, Leffert HL. Autoradiography of "oval cells" appearing rapidly in the livers of rats fed N-2-fluorenylacacetamide in a choline devoid diet. *Carcinogenesis* 1981;2:7-14
- Paku S, Schnur J, Nagy P, Thorgeirsson SS. Origin and structural evolution of the early proliferating oval cells in rat liver. *Am J Pathol* 2001;158:1313-1323
- Factor VM, Radaeva SA, Thorgeirsson SS. Origin and fate of oval cells in dipin-induced hepatocarcinogenesis in the mouse. *Am J Pathol* 1994;145:409-422
- Novikoff PM, Yam A, Oikawa I. Blast-like cell compartment in carcinogen-induced proliferating bile ductules. *Am J Pathol* 1996;148:1473-1492
- Novikoff PM, Yam A. Stem cells and rat liver carcinogenesis: contributions of confocal and electron microscopy. *J Histochem Cytochem* 1998;46:613-626
- Sirica AE, Mathis GA, Sano N, Elmore LW. Isolation, culture, and transplantation of intrahepatic biliary epithelial cells and oval cells. *Pathobiology* 1990;58:44-64
- Nomoto M, Uchikosi Y, Kajikazawa N, Tanaka Y, Asakura H. Appearance of hepatocytelike cells in the interlobular bile ducts of human liver in various liver disease states. *Hepatology* 1992;16:1199-1205
- Golding M, Sarraf CE, Lalani EN, Anilkumar TV, Edwards RJ, Nagy P, Thorgeirsson SS, Alison MR. Oval cell differentiation into hepatocytes in the acetylaminofluorene-treated regenerating rat liver. *Hepatology* 1995;22:1243-1253
- Alison MR, Golding MH, Sarraf CE. Pluripotential liver stem cells: facultative stem cells located in the biliary tree. *Cell Prolif* 1996;29:373-402
- Vessey CJ, de la Hall PM. Hepatic stem cells: a review. *Pathology* 2001;33:130-141
- Petersen BE, Bowen WC, Patrene KD, Mars WM, Sullivan AK, Murase N, Boggs SS, Greenberger JS, Goff JP. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science* 1999;284:1168-1170
- Theise ND, Nimmakayalu M, Gardner R, Illei PB, Morgan G, Teperman L, Henegariu O, Krause DS. Liver from bone marrow in humans. *Hepatology* 2000;32:11-16
- Theise ND, Badve S, Saxena R, Henegariu O, Sell S, Crawford JM, Krause DS. Derivation of hepatocytes from bone marrow cells in mice after radiation-induced myeloablation. *Hepatology* 2000;31:235-240
- Alison MR, Poulosom R, Jeffery R, Dhillon AP, Quaglia A, Jacob J, Novelli M, Prentice G, Williamson J, Wright NA. Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells. *Nature* 2000;406:257
- Lagasse E, Connors H, Al-Dhalimy M, Reitsma M, Dohse M, Osborne L, Wang X, Finegold M, Weissman IL, Grompe M. Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo. *Nat Med* 2000;6:1229-1234
- Sadahiro S, Ohki S, Yamaguchi S, Takahashi T, Otani Y, Tsukikawa S, Yamamura T, Takemiya S, Nagasaki H, Nishiyama K, Fukushima T, Hiki Y, Yamaguchi S, Kumada K, Shimada H, Mitomi T, Makuuchi H. UFT compliance study group. Optimal dosage of UFT in a weekday-on/weekend-off schedule as a postoperative adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2000;27:2223-2230
- Muretto P, Angelucci E, Lucarelli G. Reversibility of cirrhosis in patients cured of thalassemia by bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 2002;136:667-672
- Suzuki A, Zheng Y, Kondo R, Kusakabe M, Takada Y, Fukao K, Nakauchi H, Taniguchi H. Flow-cytometric separation and enrichment of hepatic progenitor cells in the developing mouse liver. *Hepatology* 2000;32:1230-1239
- Suzuki A, Zheng YW, Kaneko S, Onodera M, Fukao K, Nakauchi H, Taniguchi H. Clonal identification and characterization of self-renewing pluripotent stem cells in the developing liver. *J Cell Biol* 2002;156:173-184
- Crosby HA, Kelly DA, Strain AJ. Human hepatic stem-like cells isolated using c-kit or CD34 can differentiate into biliary epithelium. *Gastroenterology* 2001;120:534-544
- Avital I, Inderbitzin D, Aoki T, Tyan DB, Cohen AH, Ferrareso C, Rozga J, Arnaout WS, Demetriou AA. Isolation, characterization, and transplantation of bone marrow-derived hepatocyte stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;288:156-164



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)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

