

肝脏神经内分泌区室的研究进展

陈谦, 李强

■背景资料

肝脏祖细胞和肝脏星状细胞都具有神经内分泌的特征, 形成了可能受控于中枢神经系统的肝脏神经内分泌区室, 这对于解释再生和瘢痕形成的神经控制机制是非常重要的。

陈谦, 李强, 天津市环湖医院 天津市 300060
通讯作者: 李强, 300060, 天津市, 天津医科大学附属肿瘤医院,
收稿日期: 2006-06-18 接受日期: 2006-09-01

摘要

肝脏的祖细胞和肝脏星状细胞都具有神经内分泌的特征. 祖细胞表达嗜铬粒蛋白-A、神经细胞黏附分子、甲状旁腺素相关肽、S-100蛋白、神经营养因子和其受体, 肝脏星状细胞表达突触素、胶质纤维酸性蛋白、神经细胞黏附分子、nestin、神经营养因子和其受体. 这种表型提示, 这些细胞类型形成了可能受控于中枢神经系统的肝脏神经内分泌区室. 我们证明了副交感神经系统促进了肝脏损伤后的祖细胞伸展, 而去神经的移植肝脏和肝炎肝脏, 其祖细胞数量都较原本的完全神经支配的肝脏为少, 解释再生和瘢痕形成的神经控制机制是非常重要的. 而且, 对于再生机制的深入认识可能具有治疗学上的意义, 甚至可能避免原位肝脏移植的必要.

关键词: 肝脏祖细胞; 肝脏星状细胞; 副交感神经系统; 肌纤维母细胞; 神经内分泌

陈谦, 李强. 肝脏神经内分泌区室的研究进展. 世界华人消化杂志 2006;14(30):2954-2957

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2954.asp>

0 引言

肝脏与胆囊、胰腺及肺等都是前肠衍生的器官, 除肝脏外都具有与肠神经系统的神经元和神经胶质衍生自相同胚胎起源的固有神经丛和神经节, 肝脏则通过副交感神经和交感神经与下丘脑相联系而不具有神经嵴衍生的固有神经元^[1]. 肝脏具有两种发育成熟的上皮细胞区室, 即肝细胞和胆管上皮细胞, 还含有受控于中枢神经系统、在肝脏损伤修复和肿瘤演进中发挥重要作用的神经内分泌区室, 即祖细胞和星状细胞. 中枢神经系统与肝脏神经内分泌区室的联系具有重要的生理功能, 但肝脏移植术后, 移植的肝脏是去神经支配的, 与受体的神经系统没有联系, 相对于非移植的肝脏, 移植的肝脏具有一种

被扰乱的再生潜能.

1 肝脏祖细胞

1.1 祖细胞和祖细胞的激活 肝脏祖细胞的概念主要基于细胞培养、肝癌形成的动物模型和化学损伤后的肝细胞再生^[2-4]. 在这些模型中, 一种门静脉周围小的原始上皮细胞组成的细胞群, 其增殖与肝细胞增殖相关或者在肝细胞增殖之前, 这些细胞根据其形状被称为椭圆形细胞, 这种称谓被广泛用于动物肝脏的祖细胞. 椭圆形细胞表达的表型标记物包括(不成熟的)肝细胞(如甲胎蛋白)和胆管细胞(如胆管型细胞角蛋白). 动物实验证实了骨髓源性干细胞可以发生肝细胞、椭圆形细胞和胆道细胞^[5-8], 类似的情况在人类肝脏也有所描述^[9]. 人类肝脏也存在祖细胞(相当于鼠的椭圆形细胞), 并在多种肝脏疾病中可以被激活, 祖细胞的激活是指祖细胞数量的增加和其向肝细胞和/或胆的细胞谱系的分化. 通过动物模型我们已知, 当肝细胞和/或胆道细胞的损伤或丢失合并成熟细胞类型参与的损伤修复时祖细胞被激活. 祖细胞可以分化成为肝细胞和胆管上皮细胞, 对于患病肝脏这些细胞区室的再生发挥作用^[10]. 人类的肝脏中, 向胆的细胞谱系分化导致反应性小胆道形成, 向肝细胞谱系分化则形成中间型肝胆管细胞. 这种从最不成熟的细胞到小管道和中间型的肝细胞形成了一种具有独特表型的细胞区室, 即祖细胞区室. 事实上每一种急性或慢性人类肝脏疾病都伴随肝细胞和/或胆道细胞这两种主要的肝脏上皮细胞区室的损伤和缺失. 多种诱发因素会导致损伤, 包括病毒、乙醇、毒性物质、代谢异常和其他未知因素. 终末期慢性肝病唯一可能的治疗方法是肝移植. 供体器官的缺乏要求研究出可以替代的治疗策略. 细胞治疗在将来可能成为一种可替代肝移植的疗法. 由于祖细胞具有双向分化的潜能, 可能成为细胞治疗理想的候选者.

1.2 祖细胞区室的神经内分泌特征 肝脏祖细胞区室具有神经内分泌特征, 表达嗜铬粒蛋白-A、神经细胞黏附分子(NCAM)、甲状旁腺素

相关肽、S-100蛋白、神经元特异性磷酸丙酮酸水合酶、神经营养因子(NT)和其受体等。

1.2.1 嗜铬粒蛋白-A 一种在神经内分泌颗粒基质中存在的分子, 其作用一方面是封装和加工激素和神经肽, 另一方面是稳定颗粒内容物。相对于其他分子, 嗜铬粒蛋白-A已经被证实是一种神经内分泌细胞的高度可靠的标记物。

1.2.2 对NCAM的反应性 NCAM在胚胎中是广泛分布的, 但在成人组织中主要局限于神经系的细胞和内分泌细胞。NCAM通过细胞-细胞和细胞-基质方式在发育中发挥重要的调节作用。NCAM可能在调节祖细胞/反应性小胆道在外周基质中的分布范围发挥重要作用, 也可能通过细胞-细胞相互作用, 与已经证实能够表达NCAM的肝脏星状细胞结合。

1.2.3 神经元特异性烯醇酶(NSE) 一种在神经和内分泌细胞中存在的糖酵解酶。常被用作多数神经内分泌细胞和肿瘤反应标记物。反应性胆管管已经被证实表达NSE。

1.2.4 甲状旁腺激素相关肽(PTHrP) 胆道梗阻、亚大片坏死后的再生、原发性胆汁性肝硬化和原发性硬化性胆管炎中, 大部分的反应性胆管管细胞表达PTHrP。正常人类肝脏的胆管管细胞和肝细胞对于PTHrP或者神经内分泌标记物没有免疫反应性。

2 肝脏星状细胞(HSC)和肌纤维母细胞

2.1 HSC和HSC的激活 HSC位于窦状隙周围, 其长突起一直延伸围绕窦周和肝细胞间, 细胞质内可见脂滴。基于表达弹性蛋白、结蛋白和 α -平滑肌肌动蛋白(α SMA), HSC已经被认为是间充质起源。自从Kupffer首次描述HSC, 使用氯化金染色找到神经纤维开始, HSC的神经内分泌指征不断积累。HSC被认为是在所有病理条件(肝炎、纤维化、肝硬化、肝细胞癌等)下激活。HSC激活以丢失脂小滴和获得 α SMA表达为特征。HSC激活后分化为肌纤维母细胞, 在肝脏修复、瘢痕形成及肿瘤演进中发挥重要作用^[11-12]。上皮细胞和间质细胞的联合作用在胚胎发育、创伤修复和肿瘤演进等现象中发挥着重要作用。肝细胞癌等许多上皮性肿瘤具有结缔组织细胞和细胞外基质发生局部聚集的特点, 这种现象被称作间质反应。肌纤维母细胞是间质反应细胞性组分中最重要的一种^[13]。肌纤维母细胞在正常肝脏是不存在的, 其来源于前体细胞的活化, 研究最多的是HSC^[14]。起源于HSC的肌纤维母细胞在肝窦毛

细血管化和肿瘤血管形成中发挥作用, 这利于肿瘤的转移^[15]。HSC表达突触素(SYN)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、NCAM、nestin、NT和其受体。HSC通过分泌肝细胞生长因子(HGF)、干细胞因子(SCF)和脑源性神经营养细胞诱导因子(BDNF)与祖细胞相互作用, 祖细胞表达这些生长因子的受体。SYN是一种小颗粒(30-80 nm), 电子半透明(SET)小囊泡的跨膜糖蛋白。这类小囊泡包括神经细胞内的突触前小囊泡和神经内分泌细胞内的一些较大的突触样微泡(SLMV)。SYN蛋白与细胞外排作用的控制和神经肌肉突触等神经递质的释放有关。SYN的免疫组织化学检测通常使用结合嗜铬粒蛋白-A、NSE和人自然杀伤细胞-7表面的抗原决定簇的方法以决定身体各处的组织和肿瘤的神经内分泌起源和/或分化。已经证实仅仅在神经和神经内分泌细胞表达SYN, 兔的血小板除外。SYN染色是一种临床实践中常用的诊断工具, SYN蛋白的存在与神经/神经内分泌的分化明确相关。NT家族包括神经生长因子(NGF)、BDNF、NT-3和NT-4/5。中枢、周围神经系统以外的器官或组织表达NT被认为是对过度生长物的刺激反应和对周围神经系统的维持^[16]。中枢神经系统损伤后反应性神经胶质细胞增殖的现象与HSC在多种病理条件下的行为表现出了惊人的形态学相似性。HSC和神经胶质细胞都表达nestin, NCAM和GFAP。神经变性疾病的反应性神经胶质细胞表现出明显的ABCRYS向上调节^[17-18]。在肝脏中, ABCRYS的表达不限于HSC, 肝细胞中也有较低的表达。在激活/反应性细胞中ABCRYS的表达和诱导作用是HSC和神经胶质细胞的另一个相似性。祖细胞和HSC/肌纤维母细胞形成了肝脏的神经内分泌区室。HSC和祖细胞被认为是在中枢神经系统控制下工作的修复和再生的效应细胞, 也可能是为病变或再生组织的神经支配恢复创造合适环境所必需的。

3 肝脏的神经支配

肝脏通过副交感神经和交感神经与下丘脑相联系, 这些神经在进入肝实质前沿着门静脉、肝动脉和胆管走行。交感神经发起自胸7-10脊神经, 通过腹腔神经节支配肝脏; 副交感神经通过前后的迷走神经支配肝脏。鼠化学损伤后选择性迷走神经切断术减少了祖细胞的数量, 副交感神经系统刺激则促进了祖细胞伸展。人类去神经的移植肝脏和肝炎发生的肝脏, 祖细胞数

■创新盘点

祖细胞和星状细胞形成了一个具有神经内分泌特征的细胞区室, 交感神经系统和副交感神经系统都对这个细胞区室产生影响, 这对于肝脏疾病的治疗策略是很重要的。

■名词解释

肝脏神经内分泌区室: 由具有神经内分泌特征, 可能受控于中枢神经系统的肝脏祖细胞和星状细胞组成的细胞区室。

量都较完全神经支配的肝脏为少。

3.1 副交感神经系统对肝脏神经内分泌区室的影响 迷走神经肝支切断术抑制了肝部分切除术后的肝再生, 下丘脑腹内侧核损伤后迷走神经的刺激则会促进肝部分切除术后的肝脏再生。HSC表现出与肝脏神经末梢密切的联系并且表达GFAP、NCAM、nestin、SYN和NT及其受体^[19-20]。肌纤维母细胞、肥大细胞和胆碱能的神经末梢的功能上的复合已被证实发生在肝硬化的发生上发挥作用, 在肝硬化的过程中, 肝脏祖细胞也被证实参与其中^[21]。人类肝脏祖细胞表达M3受体。M3受体的表达减少了祖细胞向肝细胞系的分化而保持了向胆系的分化。进一步的实验揭示了迷走神经的肝脏分支分泌乙酰胆碱, 后者以结合到M3受体的方式在正在增殖的胆管细胞中做为营养因子而发挥作用。肝脏的神经是已知的唯一的肝脏内乙酰胆碱的来源, 因为他们含有乙酰胆碱和包装乙酰胆碱的运载体囊泡的产生所必需的胆碱乙酰基转移酶^[22]。肝脏非神经细胞不可能存在其他的乙酰胆碱产生部位, 这已经在其他组织得到证实^[23]。肝脏神经分泌的乙酰胆碱一定具有重要和不可被目前发现的任何一种附加的局部来源代偿的作用。在动物实验中, 迷走神经肝脏分支在再生和典型的小导管反应中的明显的营养性作用已被证实。乙酰胆碱具有通过旁分泌的方式介导其效应的能力。肝细胞产生和分泌胆碱酯酶和乙酰胆碱酯酶的部位在细胞表面。血清胆碱酯酶的浓度精确反应了肝细胞团块大小, 也可用来估计肝硬化患者的预后。在正常和部分切除的肝脏, 每个祖细胞被一定数量的肝细胞包围, 通过产生和分泌胆碱酯酶, 这些肝细胞缺乏乙酰胆碱而不能和祖细胞上M3受体结合。但当肝细胞缺失和损伤性增殖时, 胆碱酯酶活性对应局部和严重的肝细胞缺失而表现出成比例的下降, 而允许乙酰胆碱对肝脏祖细胞发挥其营养效应, 直到肝细胞团块恢复原先大小。肝移植的过程中, 迷走神经的肝脏分支被切断, 仅仅在移植肝脏的肝门部有恢复的神经支配。无论正常或患病的移植肝脏, 乙酰胆碱不能再对肝脏祖细胞发挥其有利效应。通过哌唑嗪这种 α_1 -肾上腺素能的拮抗剂或通过6-羟基多巴胺这种化学性交感神经阻断剂引起的交感神经系统的抑制, 促进了祖细胞的激活也降低了肝脏的损伤^[24]。Oben *et al*^[25]已经证明了星状细胞自身产生去甲肾上腺素并且对去甲肾上腺素应答。祖细胞和孤立的HBC都表达 α -肾上腺素能受体^[26]。

总之, 祖细胞和HBC形成了一个具有神经内分泌特征的细胞区室。交感神经系统和副交感神经系统都对这个细胞区室产生影响, 这对于肝脏疾病的治疗策略是很重要的, 我们要刺激祖细胞激活同时抑制HBC激活, 这种疗法最终将延缓甚至取代肝移植。

4 参考文献

- 1 Delalande JM, Milla PJ, Burns AJ. Hepatic nervous system development. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2004; 280: 848-853
- 2 Zhang Y, Bai XF, Huang CX. Hepatic stem cells: existence and origin. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 201-204
- 3 Qin AL, Zhou XQ, Zhang W, Yu H, Xie Q. Characterization and enrichment of hepatic progenitor cells in adult rat liver. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1480-1486
- 4 He YF, Liu YK, Gao DM, Chen J, Yang PY. An efficient method of sorting liver stem cells by using immuno-magnetic microbeads. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3050-3054
- 5 Lange C, Bassler P, Lioznov MV, Bruns H, Kluth D, Zander AR, Fiegel HC. Liver-specific gene expression in mesenchymal stem cells is induced by liver cells. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4497-4504
- 6 Lange C, Bruns H, Kluth D, Zander AR, Fiegel HC. Hepatocytic differentiation of mesenchymal stem cells in cocultures with fetal liver cells. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2394-2397
- 7 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
- 8 Korbling M, Katz RL, Khanna A, Ruifrok AC, Rondon G, Albitar M, Champlin RE, Estrov Z. Hepatocytes and epithelial cells of donor origin in recipients of peripheral-blood stem cells. *N Engl J Med* 2002; 346: 738-746
- 9 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
- 10 Roskams TA, Libbrecht L, Desmet VJ. Progenitor cells in diseased human liver. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 385-396
- 11 Reeves HL, Friedman SL. Activation of hepatic stellate cells-a key issue in liver fibrosis. *Front Biosci* 2002; 7: d808-d826
- 12 Safadi R, Friedman SL. Hepatic fibrosis-role of hepatic stellate cell activation. *MedGenMed* 2002; 4: 27
- 13 Desmouliere A, Guyot C, Gabbiani G. The stroma reaction myofibroblast: a key player in the control of tumor cell behavior. *Int J Dev Biol* 2004; 48: 509-517
- 14 Reeves HL, Friedman SL. Activation of hepatic stellate cells-a key issue in liver fibrosis. *Front Biosci* 2002; 7: d808-d826
- 15 Olaso E, Salado C, Egilegor E, Gutierrez V, Santisteban A, Sancho-Bru P, Friedman SL, Vidal-Vanaclocha F. Proangiogenic role of tumor-activated hepatic stellate cells in experimental melanoma metastasis. *Hepatology* 2003; 37: 674-685
- 16 Shalizi A, Lehtinen M, Gaudilliere B, Donovan N,

- Han J, Konishi Y, Bonni A. Characterization of a neurotrophin signaling mechanism that mediates neuron survival in a temporally specific pattern. *J Neurosci* 2003; 23: 7326-7336
- 17 Oertel MF, May CA, Bloemendal H, Lutjen-Drecoll E. Alpha-B-crystallin expression in tissues derived from different species in different age groups. *Ophthalmologica* 2000; 214: 13-23
- 18 van Rijk AF, Bloemendal H. Alpha-B-crystallin in neuropathology. *Ophthalmologica* 2000; 214: 7-12
- 19 Cassiman D, Denef C, Desmet VJ, Roskams T. Human and rat hepatic stellate cells express neurotrophins and neurotrophin receptors. *Hepatology* 2001; 33: 148-158
- 20 Cassiman D, Roskams T, van Pelt J, Libbrecht L, Aertsen P, Crabbe T, Vankelecom H, Denef C. Alpha B-crystallin expression in human and rat hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2001; 35: 200-207
- 21 Xiao JC, Jin XL, Ruck P, Adam A, Kaiserling E. Hepatic progenitor cells in human liver cirrhosis: immunohistochemical, electron microscopic and immunofluorescence confocal microscopic findings. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1208-1211
- 22 Xue C, Aspelund G, Sriharan KC, Wang JP, Slezak LA, Andersen DK. Isolated hepatic cholinergic denervation impairs glucose and glycogen metabolism. *J Surg Res* 2000; 90: 19-25
- 23 James DE, Nijkamp FP. Neuroendocrine and immune interactions with airway macrophages. *Inflamm Res* 2000; 49: 254-265
- 24 Oben JA, Roskams T, Yang S, Lin H, Sinelli N, Li Z, Torbenson M, Huang J, Guarino P, Kafrouni M, Diehl AM. Sympathetic nervous system inhibition increases hepatic progenitors and reduces liver injury. *Hepatology* 2003; 38: 664-673
- 25 Oben JA, Roskams T, Yang S, Lin H, Sinelli N, Li Z, Torbenson M, Thomas SA, Diehl AM. Norepinephrine induces hepatic fibrogenesis in leptin deficient ob/ob mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 308: 284-292
- 26 Dubuisson L, Desmouliere A, Decourt B, Evade L, Bedin C, Boussarie L, Barrier L, Vidaud M, Rosenbaum J. Inhibition of rat liver fibrogenesis through noradrenergic antagonism. *Hepatology* 2002; 35: 325-331

■同行评价

本文对祖细胞和肝脏星状细胞形成的具有神经内分泌特征的细胞区室的研究进展进行了综述,介绍了交感神经系统和副交感神经系统对这个细胞区室产生的影响,该文有一定的新意,对肝脏疾病的治疗研究具有指导意义。

电编 李琪 编辑 王晓瑜

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

第三届亚洲大洋洲光生物学大会

本刊讯 由亚洲大洋洲光生物学学会发起,中国生物物理学会光生物学专业委员会负责承办的第三届亚洲大洋洲光生物学大会(<http://www.aosp2006.org.cn/>)定于2006-11-17/20在北京举行。会议将讨论和交流包括光化学、光物理、光技术、光感应、时间/节律生物学、光合作用、生物与化学发光、光医学、环境光生物学和紫外辐射效应在内的光生物学领域的所有重要进展,会议还将为与会的光生物学、光医学各个领域的物理学家、化学家、生物学家和临床医生提供相互交流的极好机会。会议可以办理国家I类继续教育学分10学分。

1 会议安排

会议时间: 2006-11-17报到, 18-20日会议; 会议地点: 北京西郊宾馆(三星级), 有关大会报告及15个分会邀请报告的内容请见会议网页<http://www.aosp2006.org.cn/>; 会议工作语言: 英语; 截止日期: (1)论文摘要: 2006-09-15; (2)会前注册: 2006-09-15。

2 会议联系人

投稿摘要: 魏舜仪, 100101, 北京朝阳区大屯路15号中国生物物理学会(电话: 010-64889894; 传真: 010-64889892; E-mail: wsy@moon.ibp.ac.cn)。注册: 王悦, 100101, 北京朝阳区大屯路15号中国生物物理学会(电话: 010-64889894; 传真: 010-64889892; E-mail: wangyue@sun5.ibp.ac.cn)。