

# 干细胞移植在肝脏损伤修复中作用的研究进展

金世柱, 韩明子, 曲波

**背景资料**  
急性肝损伤病死率高, 其治疗始终是一较为棘手的问题. 干细胞及其“横向分化”特性的发现为各种疾病的治疗提供了一种新的手段. 近年来干细胞移植作为一种治疗肝脏损伤的有效方法正得到日益广泛应用.

金世柱, 韩明子, 曲波, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科 黑龙江省哈尔滨市 150086  
黑龙江省自然科学基金资助项目, No. D200536  
通讯作者: 韩明子, 150086, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科. hanmingzi@medmail.com.cn  
电话: 0451-86605143  
收稿日期: 2007-07-30 修回日期: 2007-10-17

**关键词:** 干细胞; 肝脏损伤

金世柱, 韩明子, 曲波. 干细胞移植在肝脏损伤修复中作用的研究进展. 世界华人消化杂志 2007;15(31):3320-3323  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/3320.asp>

## Advances in stem cell transplantation for liver injury

Shi-Zhu Jin, Ming-Zi Han, Bo Qu

Shi-Zhu Jin, Ming-Zi Han, Bo Qu, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China  
Supported by: National Natural Science Foundation in Heilongjiang Province

Correspondence to: Ming-Zi Han, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. hanmingzi@medmail.com.cn  
Received: 2007-07-30 Revised: 2007-10-17

## Abstract

The treatment of liver injury is very difficult, and the case fatality rate is high. A new approach to treatment is presented by stem cells and their characteristics of transversal differentiation. Recently, stem cell transplantation has been widely used for liver injury. This article reviews the advances in the field of stem cell transplantation.

**Key Words:** Stem cell; Liver injury

Jin SZ, Han MZ, Qu B. Advances in stem cell transplantation for liver injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(31): 3320-3323

## 摘要

急性肝损伤病死率高, 其治疗始终是较为棘手的问题. 干细胞及其“横向分化”特性的发现为各种疾病的治疗提供了一种新的手段. 近年来干细胞移植作为一种治疗肝脏损伤的有效方法正得到日益广泛应用. 本文旨在对干细胞移植治疗急性肝损伤的新进展作一综述.

## 0 引言

干细胞是指一类具有自我更新和分化能力的细胞<sup>[1-2]</sup>, 干细胞的增殖及定向分化具有广泛的应用潜能. 大量研究<sup>[3-5]</sup>表明, 在肝损伤及肝细胞再生过程中, 干细胞起着重要作用. 干细胞在特定的环境下可分化成为肝脏干细胞及肝细胞, 从而参与损伤肝脏的修复和重构. 特别是近年来随着干细胞分离、培养、鉴定及增殖技术的发展和成熟, 将多种来源的干细胞用作干细胞移植的种子细胞已经引起广泛的关注. 目前, 干细胞研究已在医学领域取得了令人瞩目的成就, 也为各种原因导致的急性肝损伤的治疗提供了新的思路.

## 1 干细胞移植的理论基础

干细胞移植修复损伤肝脏的理论基础源于干细胞的自身特性, 即肝脏干细胞的“多源性”和“可塑性”, 是干细胞移植治疗急性肝损伤的理论基础. 近年来, 成年个体多潜能祖细胞(multipotent adult progenitor cells, MAPCs)的发现<sup>[6]</sup>是干细胞研究领域令人鼓舞的发现之一. 肝脏干细胞不仅可以来源于肝脏自身, 同时发现非肝源性干细胞也可以分化成为肝脏干细胞, 甚至分化成有功能的肝细胞. Schwartz *et al*<sup>[7]</sup>发现, 离体的骨髓干细胞在体外可被诱导成肝脏干细胞和肝细胞. 有学者<sup>[8]</sup>也证实, 接受骨髓移植的患者和动物模型肝组织中可以发现带有供体基因标记的肝细胞. 大量的基础及临床研究<sup>[6,9]</sup>均证实, 骨髓造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)及骨髓间充质干细胞(bone marrow stem cells, BMSCs)均可以分化成为肝细胞. 细胞转化最重要的是功能转化, 细胞形态转化及细胞表面标志或基因表达尚不足以证明干

**研发前沿**  
各种原因导致的急性肝损伤中, 如肝脏的基本构架尚存, 利用干细胞无限增殖的特点及其可向肝细胞和胆管细胞分化的潜力, 干细胞移植技术可望应用于临床实践中来救治患者.

细胞真正意义上的转化. 这就需要鉴定分化后的干细胞有无合成白蛋白(albumin, ALB)、甲种胎儿球蛋白(alphafetoprotein, AFP)等肝脏干细胞的特异性标志物. 这一问题在许多文献中均有相关报道<sup>[10-12]</sup>, 认为干细胞不仅发生了形态上的分化, 同时也证实有功能上的分化.

## 2 干细胞移植治疗肝损伤的基础研究

### 2.1 移植干细胞不同来源

**2.1.1 骨髓间充质干细胞:** 有研究<sup>[13]</sup>将健康♀ Wistar大鼠随机分为正常组、对照组和实验组. 对照组和实验组腹腔注射150 mL/kg的四氯化碳石蜡油溶液建立肝硬化模型. 实验组经尾静脉输入用BrdU(Bromodeoxyuridine)标记的健康♂大鼠BMSCs, 分别在不同时间点检测♂性别决定基因SRY、BrdU的表达及血清肝功能、AFP等指标. 结果发现BMSCs可以植入肝脏汇管区、肝细胞索, 植入细胞最早见于移植后约7 d, 植入的BMSCs能够部分代替肝细胞的功能. 与Chen *et al*<sup>[14]</sup>通过实验证实得到的结论相一致. 国内王帅 *et al*<sup>[15]</sup>采集肝硬化患者骨髓应用Ficoll分离液分离培养其骨髓间充质干细胞, 应用人肝细胞生长因子对骨髓间充质干细胞进行定向诱导分化, 通过细胞形态及其白蛋白和角蛋白18的表达等指标确定骨髓间充质干细胞可以向肝样细胞分化.

**2.1.2 血脐带血来源的间充质干细胞:** 近年来发现脐带血来源的间充质干细胞与骨髓来源的间充质干细胞有许多相类似的特性, 例如所含干细胞的增殖与分化力强, 易在体外扩增, 移植后较少发生排斥反应等优点, 从而越来越受到重视. 许多研究<sup>[16-17]</sup>均证实, 可以通过各种不同的方法在体外成功诱导脐血来源的MSC向肝细胞转化. Kakinuma *et al*<sup>[18]</sup>将人的脐带血来源的间充质干细胞体外培养后移植入大鼠, 在移植后6 wk检测到人白蛋白的表达, 并观察到移植细胞的存活. 国内张卫光 *et al*<sup>[19]</sup>将人胚胎脐带血分离的MSCs植入肝硬化的大鼠体内, 发现移植大鼠的体质量明显增加和肝纤维化的程度显著减轻, 认为人胚胎脐带血分离的MSCs可能在肝硬化大鼠体内分化成为具有肝细胞功能的细胞, 进而改善外周血的生化指标和肝脏的组织学结构, 为今后的临床应用提供实验依据.

**2.1.3 造血干细胞:** 近年来研究发现<sup>[9]</sup>, 骨髓或脐血来源的造血干细胞可以向肝系细胞转化, 进一步研究<sup>[20]</sup>表明, CD34<sup>+</sup>造血干细胞亚群具有更

为良好的向肝系细胞定向分化的潜能, 有望成为生物人工肝或干细胞移植新的供体细胞来源. 造血干细胞的可塑性开辟了干细胞移植新方向. Lagasse *et al*<sup>[9]</sup>纯化正常小鼠的HSCs, 经静脉移植给有代谢肝病(酪氨酸血症I型)的小鼠, 发现能改善病鼠的肝功能并延长其寿命. Yang *et al*<sup>[21]</sup>研究显示, 将肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)质粒通过尾静脉快速输入小鼠体内, 在早期HGF水平有较大的提高, 与范焯 *et al*<sup>[22]</sup>的研究结果相一致. 同时范焯 *et al*通过实验发现, HGF可以促进干细胞进一步向肝样细胞系的转化.

**2.1.4 胚胎干细胞:** 胚胎干细胞起源于腹侧前肠内胚层, 并在中胚层与早期横膈信号控制下由早期肝上皮发育而成<sup>[23]</sup>, 特别是在小鼠的肝脏发育过程中显得更为明显. Jones *et al*<sup>[24]</sup>将未分化鼠胚胎干细胞置于无菌培养皿中培养, 5 d后形成胚胎样小体(mbryonic stem, ES)后将EB接种在经甘油处理的24孔板中, 细胞分化后, 在第3天和第7天分别能检测到AFP和ALB, 说明此时胚胎干细胞已向肝细胞分化. Teratani *et al*<sup>[25]</sup>成功地将胚胎干细胞分化为肝细胞, 并且认为这种肝细胞治疗小鼠肝硬化模型效果显著. Hu *et al*<sup>[2]</sup>发现ES能够经过诱导分化形成为有功能的胆管内皮细胞, 认为ES将是肝组织工程中的一种新的细胞来源.

**2.1.5 其他细胞:** 因干细胞自身的特性的缘故, 移植细胞的来源非常广泛, 除常用的胚胎干细胞、外周血干细胞、骨髓间充质干细胞外唾液腺上皮细胞<sup>[26]</sup>、神经干细胞<sup>[27]</sup>、胰腺上皮细胞<sup>[28]</sup>也用于干细胞移植研究.

### 2.2 干细胞植入的不同移植途径

**2.2.1 肝动脉植入:** 姚鹏 *et al*<sup>[29]</sup>在无菌条件下, 从患者自身髂后上棘抽取骨髓30-50 mL, 分离纯化骨髓干细胞, 在局部麻醉下行肝动脉插管, 将分离的骨髓干细胞移植于肝脏. 结果发现自体骨髓干细胞移植治疗后, 患者肝功能和凝血机制明显改善, 生存率提高, 临床症状好转, 表明自体骨髓干细胞移植对肝衰竭患者治疗有效、安全, 不良反应少. 北京军区总院张强 *et al*<sup>[30]</sup>对经肝动脉行自体骨髓干细胞移植进行了一系列探索, 取得可喜成绩. 但这一技术的远期临床效果还有待进一步研究.

**2.2.2 门静脉植入:** 有学者<sup>[31]</sup>研究表明, 经脾穿刺肝细胞移植后, 受体脾脏、肝脏、肺、脑、肾脏均发现DiI标记细胞, 与王平 *et al*<sup>[32]</sup>将MSC经

**相关报道**  
Shu *et al*分离了小鼠的骨髓间充质干细胞, 通过诱导发现骨髓间充质干细胞可分化为肝细胞. Lagasse *et al*将纯化的造血干细胞移植重建了一型酪氨酸血症模型大鼠肝脏的生化功能, 使受体鼠病情得到基本改善.

**创新盘点**  
在干细胞移植过程中, 如何提取、分离干细胞来获得较高纯度的干细胞, 如何选择干细胞的移植途径, 如何促进干细胞的迁移、分化等问题是目前研究的重点。本文重点介绍干细胞的来源、干细胞的移植途径以及近年来临床研究的结果。

门静脉注入大鼠的发现有所差别。即细胞主要分布于受体肝脏, 在肝脏内分布呈现由门静脉小分支逐渐向肝实质内移行的过程, 并与肝细胞紧密结合呈索状排列。在一定程度上提示经过门静脉途径移植细胞可以起到良好的细胞选择性分布的作用, 因为假如有大量的细胞通过肝静脉回流, 那也一定首先在肺内发现。王平 *et al* 认为, MSC在体内横向分化的过程中, 必须有肝脏再生微环境的存在, 而经过介入的选择性血管内细胞移植技术, 可以将MSC直接注入门静脉, 最大限度地使MSC停留在肝脏, 为MSC在体内诱导提供充分保障。但门静脉植入可以导致门静脉压力短暂而明显的升高, 重者导致严重肝损伤和广泛肝坏死。因此这种途径是否为最好的移植途径亟待评估<sup>[33]</sup>。

**2.2.3 鼠尾静脉植入:** 鼠尾静脉植入干细胞是目前动物研究较为常用的干细胞植入方法, 具有损伤小、操作简单、污染机率小等优点。穆丽雅 *et al*<sup>[34]</sup>以红色荧光染料PKH26标记从小鼠骨髓中分离出的干细胞, 分别从小鼠的尾静脉和门静脉注入同种异体的四氯化碳-2-乙酰氨基苄(CCL4-AAF)造成肝损伤的小鼠体内, 移植2 wk后分别取肝组织, 通过荧光显微镜观察两种移植途径对小鼠骨髓干细胞向肝脏迁移的影响。结果发现骨髓干细胞向肝脏迁移的细胞数与移植途径无关。

**2.2.4 肠系膜上静脉植:** 文献报道<sup>[19]</sup>, 经肠系膜上静脉移植MSC, 可明显改善四氯化碳诱导性肝硬化大鼠的肝纤维化程度, 为肝硬化的治疗提供实验依据。此方法创伤大, 感染机率较高, 对移植成功率的影响较大。

### 3 干细胞移植治疗肝损伤的临床研究

实验骨髓间充质干细胞在体内外均可转化为肝细胞样细胞, 且在体内能够部分替代肝细胞的功能。国内姚鹏 *et al*<sup>[29]</sup>已经将骨髓干细胞移植应用于临床。他们用自体骨髓干细胞移植治疗失代偿期肝硬化30例, 在X射线透视下, 经股动脉插管至肝固有动脉, 将分离好的骨髓干细胞注入肝内, 移植后大多数患者临床症状有明显改善, 多数患者血清学检测明显好转, 同时30例患者中均没有发现严重不良反应及并发症。Strom *et al*<sup>[35]</sup>指出, 在肝功能不全时将干细胞移植到肝脏或其他部位例如脾脏, 能够及时地起到支持肝功能的作用。同时他们还指出, 临床上已经应用干细胞移植技术作为整体器官移植的桥梁或

替代治疗。新近Kumar *et al*<sup>[36]</sup>对1例原发性淀粉样变性病患者进行了肝移植, 手术后10-14 mo复发, 并出现肝功能衰竭, 然后对该患者进行干细胞移植, 患者临床症状很快消失而获得治愈。Sokal *et al*<sup>[37]</sup>报道1例患有Reum病的幼儿在接受了干细胞移植后, 血液生化指标得到明显改善, 提示干细胞移植为代谢性肝病的治疗提供了新的方法。

### 4 结论

干细胞移植在基础研究及动物实验方面取得了许多理想的结果, 因此被认为是最具前景的细胞源<sup>[38]</sup>。但干细胞移植真正应用于临床还有一些问题需要解决。如移植细胞的剂量、移植细胞的时间点的选择、如何提高干细胞的转化率、体外培养体系的如何建立、移植后的远期效果观察, 特别是移植后的干细胞是否会分化为肿瘤细胞等方面, 均需要大样本的资料来回答。

### 5 参考文献

- 1 Yao P, Zhan Y, Xu W, Li C, Yue P, Xu C, Hu D, Qu CK, Yang X. Hepatocyte growth factor-induced proliferation of hepatic stem-like cells depends on activation of NF-kappaB. *J Hepatol* 2004; 40: 391-398
- 2 Hu AB, He XS, Cai JY, Zheng QC, Lei TN, Guo ZG. Hepatic differentiation of mouse ES cells into BE cells in vitro. *Cell Biol Int* 2006; 30: 459-465
- 3 Snykers S, De Kock J, Vanhaecke T, Rogiers V. Differentiation of neonatal rat epithelial cells from biliary origin into immature hepatic cells by sequential exposure to hepatogenic cytokines and growth factors reflecting liver development. *Toxicol In Vitro* 2007; 21: 1325-1331
- 4 Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, Fichtner S, Korte T, Hornig B, Messinger D, Arseniev L, Hertenstein B, Ganser A, Drexler H. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2004; 364: 141-148
- 5 Cantz T, Sharma AD, Jochheim-Richter A, Arseniev L, Klein C, Manns MP, Ott M. Reevaluation of bone marrow-derived cells as a source for hepatocyte regeneration. *Cell Transplant* 2004; 13: 659-666
- 6 Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, Schwartz RE, Keene CD, Ortiz-Gonzalez XR, Reyes M, Lenvik T, Lund T, Blackstad M, Du J, Aldrich S, Lisberg A, Low WC, Largaespada DA, Verfaillie CM. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 2002; 418: 41-49
- 7 Schwartz RE, Reyes M, Koodie L, Jiang Y, Blackstad M, Lund T, Lenvik T, Johnson S, Hu WS, Verfaillie CM. Multipotent adult progenitor cells from bone marrow differentiate into functional hepatocyte-like cells. *J Clin Invest* 2002; 109: 1291-1302
- 8 Herzog EL, Chai L, Krause DS. Plasticity of marrow-derived stem cells. *Blood* 2003; 102: 3483-3493
- 9 Lagasse E, Connors H, Al-Dhalimy M, Reitsma M, Dohse M, Osborne L, Wang X, Finegold M,

**名词解释**  
横向分化: 骨髓中的干细胞在特点的环境下可分化为多种无关的组织细胞, 这种跨胚层分化现象称为“横向分化”, 这种“横向分化”潜能也称为干细胞的“可塑性”。

- Weissman IL, Grompe M. Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo. *Nat Med* 2000; 6: 1229-1234
- 10 Sun Y, Xiao D, Zhang RS, Cui GH, Wang XH, Chen XG. Formation of human hepatocyte-like cells with different cellular phenotypes by human umbilical cord blood-derived cells in the human-rat chimeras. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 357: 1160-1165
- 11 Snykers S, Vanhaecke T, De Becker A, Papeleu P, Vinken M, Van Riet I, Rogiers V. Chromatin remodeling agent trichostatin A: a key-factor in the hepatic differentiation of human mesenchymal stem cells derived of adult bone marrow. *BMC Dev Biol* 2007; 7: 24
- 12 Zhao WJ, Chen YJ, Zhao ZG, Liu W, Liu SR, Sun QG, Chen X. A study of AFP and ALB expression in human mesenchymal stem cells induced by hepatopathy patient serum. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2006; 14: 300-301
- 13 王蒙勋, 马军, 段芳龄, 程香普, 梅雪, 唐笑爱, 郑鹏远, 薛乐勋. 骨髓间充质干细胞治疗肝硬化的动物实验研究. *胃肠病学和肝病杂志* 2006; 15: 365-368
- 14 Chen Y, Dong XJ, Zhang GR, Shao JZ, Xiang LX. In vitro differentiation of mouse bone marrow stromal stem cells into hepatocytes induced by conditioned culture medium of hepatocytes. *J Cell Biochem* 2007; 102: 52-63
- 15 王帅, 胡大荣, 姚鹏, 周一鸣, 李杨. 肝硬化患者骨髓间充质干细胞诱导分化为肝样细胞的实验. *中国临床康复* 2006; 10: 1-4
- 16 Hong SH, Gang EJ, Jeong JA, Ahn C, Hwang SH, Yang IH, Park HK, Han H, Kim H. In vitro differentiation of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells into hepatocyte-like cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 330: 1153-1161
- 17 Kang XQ, Zang WJ, Bao LJ, Li DL, Song TS, Xu XL, Yu XJ. Fibroblast growth factor-4 and hepatocyte growth factor induce differentiation of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells into hepatocytes. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7461-7465
- 18 Kakinuma S, Tanaka Y, Chinzei R, Watanabe M, Shimizu-Saito K, Hara Y, Teramoto K, Arii S, Sato C, Takase K, Yasumizu T, Teraoka H. Human umbilical cord blood as a source of transplantable hepatic progenitor cells. *Stem Cells* 2003; 21: 217-227
- 19 张卫光, 俞敏俊, 田琰, 马瑞琼, 张书永, 沈丽. 人间充质干细胞移植改善四氯化碳诱导性肝硬化大鼠的肝纤维化. *解剖学报* 2006; 37: 158-162
- 20 Nava S, Westgren M, Jaksch M, Tibell A, Broome U, Ericzon BG, Sumitran-Holgersson S. Characterization of cells in the developing human liver. *Differentiation* 2005; 73: 249-60
- 21 Yang J, Chen S, Huang L, Michalopoulos GK, Liu Y. Sustained expression of naked plasmid DNA encoding hepatocyte growth factor in mice promotes liver and overall body growth. *Hepatology* 2001; 33: 848-59
- 22 范辉, 王学浩, 张峰, 李湘成, 钱晓峰. HGF质粒体内表达诱导脐血干细胞向肝系细胞分化. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 767-771
- 23 Zaret KS. Regulatory phases of early liver development: paradigms of organogenesis. *Nat Rev Genet* 2002; 3: 499-512
- 24 Jones EA, Tosh D, Wilson DI, Lindsay S, Forrester LM. Hepatic differentiation of murine embryonic stem cells. *Exp Cell Res* 2002; 272: 15-22
- 25 Teratani T, Yamamoto H, Aoyagi K, Sasaki H, Asari A, Quinn G, Sasaki H, Terada M, Ochiya T. Direct hepatic fate specification from mouse embryonic stem cells. *Hepatology* 2005; 41: 836-846
- 26 Hisatomi Y, Okumura K, Nakamura K, Matsumoto S, Satoh A, Nagano K, Yamamoto T, Endo F. Flow cytometric isolation of endodermal progenitors from mouse salivary gland differentiate into hepatic and pancreatic lineages. *Hepatology* 2004; 39: 667-675
- 27 Wang X, Al-Dhalimy M, Lagasse E, Finegold M, Grompe M. Liver repopulation and correction of metabolic liver disease by transplanted adult mouse pancreatic cells. *Am J Pathol* 2001; 158: 571-579
- 28 Dabeva MD, Hwang SG, Vasa SR, Hurston E, Novikoff PM, Hixson DC, Gupta S, Shafritz DA. Differentiation of pancreatic epithelial progenitor cells into hepatocytes following transplantation into rat liver. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 7356-7361
- 29 姚鹏, 胡大荣, 王帅, 闻炜, 周一鸣, 龚丽娟. 自体骨髓干细胞移植治疗慢性肝衰竭研究. *肝脏* 2005; 10: 171-173
- 30 张强, 李京雨, 徐力扬, 刘明, 姚鹏, 王帅. 经肝动脉骨髓干细胞移植治疗肝硬化的初步临床应用. *中国介入影像与治疗学* 2005; 2: 261-263
- 31 周小民, 钱世昆, 高良辉, 张天顺, 刘勇, 张水生, 卢胜祁. SD大鼠脾内肝细胞移植的迁移与生存研究. *中华外科杂志* 2001; 10: 741
- 32 王平, 王建华, 颜志平, 胡美玉, 王艳红, 李文涛, 林根来. 大鼠骨髓基质细胞分离培养和经门静脉途径移植的初步研究. *中华放射学杂志* 2004; 38: 129-132
- 33 Fisher RA, Bu D, Thompson M, Tisnado J, Prasad U, Sterling R, Posner M, Strom S. Defining hepatocellular chimerism in a liver failure patient bridged with hepatocyte infusion. *Transplantation* 2000; 69: 303-307
- 34 穆丽雅, 韩明子, 祁金锋. 门静脉和尾静脉注入小鼠骨髓干细胞向肝脏迁移的比较. *世界华人消化杂志* 2007; 14: 1408-1411
- 35 Strom S, Fisher R. Hepatocyte transplantation: new possibilities for therapy. *Gastroenterology* 2003; 124: 568-571
- 36 Kumar KS, Lefkowitz J, Russo MW, Hesdorffer C, Kinkhabwala M, Kapur S, Emond JC, Brown RS Jr. Successful sequential liver and stem cell transplantation for hepatic failure due to primary AL amyloidosis. *Gastroenterology* 2002; 122: 2026-2031
- 37 Sokal EM, Smets F, Bourgeois A, Van Maldergem L, Buts JP, Reding R, Bernard Otte J, Evrard V, Latinne D, Vincent MF, Moser A, Soriano HE. Hepatocyte transplantation in a 4-year-old girl with peroxisomal biogenesis disease: technique, safety, and metabolic follow-up. *Transplantation* 2003; 76: 735-738
- 38 Fausto N. Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells. *Hepatology* 2004; 39: 1477-1487

同行评价  
本文层次清楚, 语言精炼, 内容较好, 有很好的可读性.

编辑 何燕 电编 李军亮