

# 肝脏祖细胞的表型特征及生物学功能

陈珺明, 季光

## ■背景资料

对于终末期慢性肝病的积极治疗方法是肝移植, 但由于肝脏供源短缺等问题, 使人们不得不寻求可替代的疗法。目前肝脏祖细胞相关治疗很有希望成为替代疗法。

陈珺明, 季光, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科; 上海中医药大学脾胃病研究所; 上海高校中医内科E研究院 上海市 200032

教育部新世纪优秀人才支持计划资助项目, No. NCET07-0563  
上海市教委重点学科资助项目, No. J50305

作者贡献分布: 本文由陈珺明负责撰写, 季光指导。

通讯作者: 季光, 200032, 上海市, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科; 上海中医药大学脾胃病研究所; 上海高校中医内科E研究院. jiliver@vip.sina.com

电话: 021-51322045 传真: 021-51322045

收稿日期: 2008-05-24 修回日期: 2008-06-26

接受日期: 2008-06-30 在线出版日期: 2008-08-08

## Hepatic progenitor cell surface markers and biological function

Jun-Ming Chen, Guang Ji

Jun-Ming Chen, Guang Ji, Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine; Spleen-Stomach Institute, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine; E-institute of Traditional Chinese Medicine Internal Medicine, Shanghai Universities, Shanghai 200032, China

Supported by: the Program for New Century Excellent Talents in University, No. NCET07-0563, and the Leading Academic Discipline Project of Shanghai Municipal Education Commission, No. J50305

Correspondence to: Guang Ji, Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine; Spleen-Stomach Institute, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine; E-institute of Traditional Chinese Medicine Internal Medicine, Shanghai Universities, Shanghai 200032, China. jiliver@vip.sina.com

Received: 2008-05-24 Revised: 2008-06-26

Accepted: 2008-06-30 Published online: 2008-08-08

## Abstract

Hepatic progenitor cells have the bipotential capable of differentiation into mature hepatocytes and biliary epithelial cells when hepatocyte proliferation is inhibited and liver regeneration compromised. This review focuses on the surface markers and biological function of hepatic progenitor cells and the existed questions in this field are also discussed.

Key Words: Hepatic progenitor cell; Phenotype; Biological function

Chen JM, Ji G. Hepatic progenitor cell surface markers

and biological function. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(22): 2482-2486

## 摘要

肝脏祖细胞有双向分化潜能, 在肝细胞严重受损和分裂增生受抑制时可向肝细胞和胆管上皮细胞分化。本文介绍了近年来肝脏祖细胞的表型特征和生物学功能研究进展, 并对存在的问题进行讨论。

关键词: 肝脏祖细胞; 表型特征; 生物学功能

陈珺明, 季光. 肝脏祖细胞的表型特征及生物学功能. *世界华人消化杂志* 2008; 16(22): 2482-2486

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2482.asp>

## 0 引言

肝脏是一个结构与功能相对复杂、再生能力极强的器官, 即使切除2/3的肝组织, 数周之内肝脏可再生并恢复到正常水平<sup>[1-2]</sup>。肝脏的大小和体积也受到严格控制并与个体的大小相适应, 若将体积较小者的肝脏移植到体积较大者体内后, 其大小可长到与受者相适应的体积<sup>[3-4]</sup>。估计正常肝脏可耐受80%-90%肝组织切除, 一个正常肝脏的细胞至少具有再生50个相同大小的肝脏的能力<sup>[5]</sup>。但是, 在临床上常见的肝损伤并不是创伤或肝组织切除, 而是病毒、乙醇、毒性物质、代谢异常和其他未知因素, 导致的大量肝细胞变性、坏死, 随后发展为慢性肝纤维化、肝硬化等, 最终导致肝细胞的再生能力丧失, 病程难以逆转, 对于这类终末期慢性肝病, 药物治疗难以恢复肝脏的结构与功能, 唯一可能的治疗方法是肝移植。由于器官供源短缺、免疫排斥、伦理、治疗费用昂贵等问题, 只有极少数患者接受肝移植<sup>[6]</sup>。这种现状需要可以替代的治疗策略。细胞治疗可能会在未来成为一种可替代肝移植的疗法。由于祖细胞既可分化为肝细胞, 又可分化为胆管细胞, 具有双向分化的潜能<sup>[7]</sup>, 其一般处于静息状态, 不易分化, 分裂缓慢, 只有在环境刺激性因素作用下, 才能快速启

## ■同行评议者

朱传武, 副主任医师, 江苏省苏州市第五人民医院传染科

动, 这些特点使其相对易于调控, 也使其可能成为细胞治疗理想的候选者。

## 1 肝脏祖细胞的生物学功能

肝脏祖细胞(hepatic progenitor cells, HPCs)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<sup>[8-10]</sup>。相似的情况在人类肝脏祖细胞(相当于鼠的椭圆形细胞)也有类似描述<sup>[11]</sup>。HPCs是小上皮细胞, 细胞体积较小, 约为正常肝细胞的1/4至1/2大小, 整个细胞大部分为卵圆形胞核所占据, 核染色质分散而均匀, 以常染色质为主, 核仁小, 细胞质少, 内质网、线粒体和核糖体不发达, 表现为原始幼稚未分化细胞的超微结构特点<sup>[12]</sup>。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修复损伤时祖细胞被激活。正常人肝组织中, 肝脏祖细胞位于门静脉区的胆小管和Hering管内<sup>[13-15]</sup>。这些祖细胞有分化为肝细胞和胆管上皮细胞的双向潜能<sup>[16-17]</sup>。这些细胞区间在肝实质严重受损后可发生增殖、分化为成熟的肝细胞, 替代肝细胞发挥再生功能<sup>[18-19]</sup>。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卵圆细胞<sup>[20-23]</sup>。

## 2 肝脏祖细胞的表型标志

随着对肝脏祖细胞研究的不断深入, 已经确立了一些肝脏祖细胞高度表达的标志物, 可分为以下5类: 受体类、连接蛋白、细胞黏附分子、表面抗原及其他。

**2.1 受体** 内皮素受体A、B(endothelin receptor type A and B, Edna and Ednrb)和胰泌素受体(secretin receptor, Sctr)表达在胆管细胞上, 与胆管分泌功能有关<sup>[24]</sup>。Edna、Ednrb和Sctr在祖细胞中强表达, 有维护上皮细胞的完整性, 极性, 上皮细胞与细胞外基质的黏附作用。 $\gamma$ -氨基酪氨酸A型受体(gamma-aminobutyrate, type A receptor  $\pi$ , Gabrp)是 $\gamma$ -氨基丁酸受体亚群新类型。在多种组织中可检测到这种亚型转录<sup>[25]</sup>。在肝脏相关检查中Gabrp mRNA只在祖细胞中表达, 是一种祖细胞特异性标志<sup>[26]</sup>。盘状结构域受体(discoidin domain receptor family, Ddr)是一类带有盘状结构域的受体型酪氨酸激酶, 这类激酶在哺乳类动物体内有两种, 分别为Ddr1、Ddr2。这类激酶广泛分布, 与某些肿瘤的转移相关, 其中Ddr1表达于肿瘤组织细胞而Ddr2表达于间质细胞, 在大

鼠肝脏内发现了Ddr1在祖细胞和胚肝细胞中表达, 可能与肝脏肿瘤有关。Smo为7次跨膜蛋白, 与G蛋白偶联型受体同源, 是Hedgehog信号级联放大系统中的一个下游片。Smo可在祖细胞, 胚肝细胞和肝细胞瘤细胞中表达, 可作为一些潜在的肝细胞癌的标志<sup>[26-27]</sup>。Mavrier *et al*<sup>[28]</sup>研究了基质细胞衍生因子1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)和其受体CXCR4在卵圆细胞激活中的作用。他们证明卵圆细胞表达CXCR4, 在大块肝损伤中肝细胞上调SDF-1的表达。体外趋化分析证明卵圆细胞沿着SDF-1梯度迁移, SDF-1/CXCR4的相互作用是卵圆细胞被激活的机制之一。SDF-1及其受体CXCR4是通过自分泌/旁分泌途径刺激肝卵圆细胞增殖的。CX3CR1是炎症内皮细胞表达的一种趋化因子Fractalkine的受体, CX3CR1在正常胆管和未完全发育胆管的祖细胞上表达<sup>[29]</sup>, 可能与胆管上皮细胞与细胞外基质黏附作用有关。整合素是异二聚体跨膜细胞表面受体, 由 $\alpha$ 和 $\beta$ 亚单位组成, 这些亚单位的结合依赖于肝细胞种类和他们结合的底物。整合素 $\alpha 4$ 和 $\beta 6$ 一起形成一个二聚体在祖细胞中明显上调。在细胞外基质和细胞基底膜相互作用中有重要作用<sup>[26]</sup>。

**2.2 连接蛋白** 间隙连接蛋白43(connexin-43, CX43)可构成细胞间的通道, 小分子成分可以借此在细胞间扩散。CX43是祖细胞的表面标志。星形细胞、成纤维细胞、平滑肌和肾等组织也有表达CX43。CX43翻译后水平调节和信号转导机制异常可能与肝癌的发生密切相关<sup>[30]</sup>。Claudin-4在肝脏2/3切除后10 d的肝脏、胎肝和成体祖细胞中表现出低活性, 而Claudin-7只在成体祖细胞中表达。用原位杂交确定了Claudin-7是祖细胞的一个特异性标志<sup>[26]</sup>。

**2.3 细胞黏附分子** 在祖细胞和胎肝细胞中有两种钙黏素表达上调。钙黏素3或P钙黏素在胎盘中发现<sup>[31]</sup>。钙黏素22或PB钙黏素在垂体前叶和脑中优先表达<sup>[32]</sup>, 这两种钙黏素均与祖细胞的发育及分化有关。用原位杂交方法证实钙黏素22在卵圆细胞中特异性的表达<sup>[26]</sup>。上皮细胞黏附分子(Ep-CAM)或者肿瘤相关钙信号转导1是一种I型跨膜糖蛋白, 在除少数上皮细胞外的所有细胞中表达<sup>[33]</sup>。在对人肝脏的研究中发现上皮细胞黏附分子不在肝细胞中表达, 而在小胆管细胞和早期胎肝中表达<sup>[33-34]</sup>。Ep-CAM是祖细胞的一种特异性表面标志, 与祖细胞的成熟与分化以及肿瘤的形成有关<sup>[26]</sup>。神经细胞黏附分

### ■研发前沿

虽然肝脏祖细胞有巨大的利用价值, 但目前对其认识距临床应用差距较大, 目前对肝脏祖细胞表型和生物学功能、肝脏祖细胞的调控机制成为研究热点。

### ■相关报道

美国杜克大学研究表明肝脏祖细胞的调控与Hedgehog信号有关, 但这一信号系统只是其调控机制的一部分。

## ■创新盘点

本文比较全面的介绍了目前对于肝脏祖细胞表型特征及生物学功能。

子1(N-CAM1)是人类肝脏祖细胞的标志<sup>[35]</sup>,但在大鼠肝脏的研究中未见表达.说明了人与大鼠的祖细胞中其表型不同,显示了肝祖细胞基因表达中存在种属差异性<sup>[26]</sup>.

**2.4 表面抗原** 据报道, MUC1在人类胎肝大小胆管中表达, 在婴儿期其表达降低<sup>[36]</sup>. MUC1 mRNA在大鼠肝祖细胞中大量表达, 并表现出幼稚的胆管细胞样表型, 可能与肝脏祖细胞向胆管细胞分化有关. 癌蛋白v-ros(Ros1)是一种受体型酪氨酸激酶, 最初在鸟类的UR2肉瘤病毒中发现, 他只在祖细胞中上调, 可作为祖细胞的特异性表面标志<sup>[26]</sup>. CD24是一种表面唾液酸糖蛋白, 依靠糖基磷脂酰肌醇链锚定在细胞膜上, 据报道CD24是包括肝细胞癌的肿瘤细胞上的一个P选择素配基<sup>[37]</sup>, 在祖细胞、胎肝细胞及大鼠肝细胞瘤上CD24高水平表达, 也是祖细胞表面标志之一. CD44是一种多功能跨膜糖蛋白, 其功能包括: 与透明质酸、纤粘连蛋白及胶原结合, 介导细胞与细胞外基质之间的黏附; 参与细胞对透明质酸的摄取及降解; 参与淋巴细胞归巢; 参与T细胞的活化; 促进细胞迁移. CD44在多种肿瘤细胞的表达比相应正常组织为高, 并与肿瘤细胞的成瘤性、侵袭性及淋巴结转移性有关. 也是祖细胞的一种特异性标志<sup>[26]</sup>. CD133抗原是有五个跨膜区的糖蛋白, 被认为是一个造血干细胞的标志<sup>[38]</sup>. 已经证实CD133有两个亚型, 短的一个在胎肝干细胞及骨髓源肝干细胞中表达<sup>[39]</sup>. CD133是一个特异性的大鼠肝脏祖细胞的表面标志, 可用于大鼠成体祖细胞的分离<sup>[26]</sup>. CD34是一个高度糖基化的膜蛋白, 是造血干细胞的一个特异的表面标志. Malcolm *et al*发现, 卵圆细胞表面表达较高水平的CD34分子. 由于细胞的分化程度越高, CD34在细胞膜表面的表达越低<sup>[40]</sup>, 可用于卵圆细胞的分离<sup>[41]</sup>. AFP是一种糖蛋白, 在胚胎肝细胞、肝癌细胞中都有表达, 是肝祖细胞的标志物之一, 是原始化肝细胞的特征性标志<sup>[42]</sup>. OV-6是鉴定大鼠卵圆细胞和人肝脏祖细胞最好的指标<sup>[43]</sup>. 但其并非卵圆细胞特异性, 能与大鼠和人的部分正常胆管上皮细胞反应<sup>[43-44]</sup>, 而另有研究表明人正常胆管上皮不表达OV-6<sup>[45]</sup>.

**2.5 其他** 水通道5(aquaporin 5, AQP5)是七种水通道中的一种, 在胆管细胞中检测到AQP5mRNA表达<sup>[46]</sup>. 在大鼠祖细胞中也诱导出AQP5, 可能与肝脏祖细胞向胆管细胞分化有关. 同样, 电压依赖型钙通道Cacna2d1(alpha2/delta sub-

unit1, Cacna2d1), 在祖细胞和胚肝细胞中过度表达, 可能与祖细胞的分化有关<sup>[26]</sup>. DLK1(delta-like protein/preadipocyte factor1)是表皮生长因子(EGF)家族的成员之一, 其结构特征为蛋白的细胞外区域拥有6串在结构及氨基酸序列上与表皮生长因子高度同源的重复结构. DLK1基因为父系表达的印记基因, 定位于人类染色体14q32, 是真正的祖细胞表面标志<sup>[47-48]</sup>. 黄健 *et al*发现人类印迹基因DLK1在胚胎肝脏高表达, 同时也在肝脏特殊的原始干/祖细胞中表达, DLK1可能是非常有效的肝癌治疗新靶点<sup>[49]</sup>. Thy-1能够刺激细胞内Ca<sup>2+</sup>释放和胞质蛋白质磷酸化, 并参与细胞的识别、黏附和T细胞的激活. Thy-1不在成年肝脏正常表达, 但在胎肝中表达, 而且在被损害肝脏的表达仅限于肝脏中被激活的卵圆细胞, 有人用Thy-1抗体分离到纯度为95%-97%的Thy-1卵圆细胞种群. Thy-1抗体可作为一种鉴别卵圆细胞新的标志物<sup>[50]</sup>. 干细胞因子(stem cell factor, SCF)是祖细胞的表面标志之一<sup>[51]</sup>. SCF和其他细胞因子一起诱导引起祖细胞激活、增生及延长其存活期<sup>[52]</sup>. 角蛋白属中间丝的一种, 特异表达于上皮细胞中. 不同上皮细胞保持其特定的角蛋白组成, 因此角蛋白可作为鉴别分子应用于临床诊断, 包括各种肿瘤的鉴别诊断和早期微小转移灶的检测, 临床病理学分析中也将CK19作为肝细胞癌和肝内胆管细胞癌的鉴别标志分子<sup>[53]</sup>. HBV感染引起的肝炎和肝硬化、液氮局部冻伤及四氯化碳所致的肝损伤情况下, 会出现肝细胞CK19的异常表达<sup>[54]</sup>. 祖细胞可表达CK19, 提示CK19阳性的肝脏祖细胞可能与肝脏癌症的发生有关<sup>[55]</sup>.

肝脏祖细胞近来已被列为细胞移植和基因治疗的靶细胞. 在体外将肝脏祖细胞基因修饰后移植给相应基因缺陷的肝脏, 使其转变为正常的肝细胞, 这可用来治疗肝代谢性疾病和病毒性疾病; 获得大量的肝脏祖细胞可用于肝移植的替代疗法和生物人工肝的细胞来源; 体外培养肝脏祖细胞使其分化为成熟肝细胞, 可进行药物毒理学和药物代谢动力学的评价. 但目前对肝脏祖细胞的研究尚处于基础研究阶段, 应用于临床仍有较大的距离, 对其来源、表型、增殖、调控分化及其与肝疾病的关系仍缺乏明确的了解, 今后有关研究还将集中研究肝脏祖细胞的生物学特征、增生机制以及定向分化的调节机制, 以求阐明肝脏发育及各种病变

的发生机制, 还将寻找特异性更高的表面标志物, 明确他的演化过程, 从而达到体外肝脏祖细胞的大规模扩增、保存、建立细胞系以及定向诱导分化. 肝脏祖细胞的激活、分离、培养、筛选、鉴定等方法还需进一步完善, 以提高细胞产量和纯度.

总之, 肝脏祖细胞的研究具有广阔的前景, 他不仅为终末期肝病以及先天性肝病的治疗提供细胞来源, 更重要的是为体外克隆肝脏打下基础, 解决细胞移植和器官移植供体不足、免疫排斥的问题. 相信随着研究的不断深入, 肝脏祖细胞在肝脏多种生理及病理生理中的作用会逐渐明确, 为进一步的临床应用奠定基础.

### 3 参考文献

- 1 Michalopoulos GK, DeFrances MC. Liver regeneration. *Science* 1997; 276: 60-66
- 2 Fausto N. Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells. *Hepatology* 2004; 39: 1477-1487
- 3 Van Thiel DH, Gavalier JS, Kam I, Francavilla A, Polimeno L, Schade RR, Smith J, Diven W, Penkrot RJ, Starzl TE. Rapid growth of an intact human liver transplanted into a recipient larger than the donor. *Gastroenterology* 1987; 93: 1414-1419
- 4 Mangnall D, Bird NC, Majeed AW. The molecular physiology of liver regeneration following partial hepatectomy. *Liver Int* 2003; 23: 124-138
- 5 Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004; 5: 836-847
- 6 潘兴华, 庞荣清, 张步振. 干细胞与肝脏功能重建的研究现状与展望. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 823-830
- 7 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: 2954-2957
- 8 Zhang Y, Bai XF, Huang CX. Hepatic stem cells: existence and origin. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 201-204
- 9 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
- 10 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
- 11 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
- 12 Libbrecht L, Roskams T. Hepatic progenitor cells in human liver diseases. *Semin Cell Dev Biol* 2002; 13: 389-396
- 13 Santoni-Rugiu E, Jernes P, Thorgeirsson SS, Bisgaard HC. Progenitor cells in liver regeneration: molecular responses controlling their activation and expansion. *APMIS* 2005; 113: 876-902
- 14 Roskams TA, Libbrecht L, Desmet VJ. Progenitor cells in diseased human liver. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 385-396
- 15 Fausto N, Campbell JS. The role of hepatocytes and oval cells in liver regeneration and repopulation. *Mech Dev* 2003; 120: 117-130
- 16 Kuhlmann WD, Peschke P. Hepatic progenitor cells, stem cells, and AFP expression in models of liver injury. *Int J Exp Pathol* 2006; 87: 343-359
- 17 Yovchev MI, Grozdanov PN, Zhou H, Racherla H, Guha C, Dabeva MD. Identification of adult hepatic progenitor cells capable of repopulating injured rat liver. *Hepatology* 2008; 47: 636-647
- 18 Alison M, Sarraf C. Hepatic stem cells. *J Hepatol* 1998; 29: 676-682
- 19 Roskams TA, Libbrecht L, Desmet VJ. Progenitor cells in diseased human liver. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 385-396
- 20 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
- 21 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
- 22 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
- 23 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
- 24 Kanno N, LeSage G, Glaser S, Alvaro D, Alpini G. Functional heterogeneity of the intrahepatic biliary epithelium. *Hepatology* 2000; 31: 555-561
- 25 Hedblom E, Kirkness EF. A novel class of GABAA receptor subunit in tissues of the reproductive system. *J Biol Chem* 1997; 272: 15346-15350
- 26 Yovchev MI, Grozdanov PN, Joseph B, Gupta S, Dabeva MD. Novel hepatic progenitor cell surface markers in the adult rat liver. *Hepatology* 2007; 45: 139-149
- 27 Symmans WF, Fitterman DJ, Anderson SK, Ayers M, Rouzier R, Dunmire V, Stec J, Valero V, Sneige N, Albarracin C, Wu Y, Ross JS, Wagner P, Theriault RL, Arun B, Kuerer H, Hess KR, Zhang W, Hortobagyi GN, Pusztai L. A single-gene biomarker identifies breast cancers associated with immature cell type and short duration of prior breastfeeding. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 1059-1069
- 28 Mavrier P, Martin N, Couchie D, Préaux AM, Laperche Y, Zafrani ES. Expression of stromal cell-derived factor-1 and of its receptor CXCR4 in liver regeneration from oval cells in rat. *Am J Pathol* 2004; 165: 1969-1977
- 29 Buisine MP, Devisme L, Degand P, Dieu MC, Gosselin B, Copin MC, Aubert JP, Porchet N. Developmental mucin gene expression in the gastroduodenal tract and accessory digestive glands. II. Duodenum and liver, gallbladder, and pancreas. *J Histochem Cytochem* 2000; 48: 1667-1676
- 30 马向东, 马兴, 隋延仿, 王文亮. 肝细胞肝癌和正常肝细胞间隙连接蛋白Connexin32, Connexin43蛋白酪氨酸磷酸化分析. *中华肝胆外科杂志* 2002; 8: 491-493
- 31 Nose A, Takeichi M. A novel cadherin cell adhesion molecule: its expression patterns associated with

### ■名词解释

肝脏祖细胞: 人肝脏中与啮齿类动物卵圆细胞相似, 体积小, 卵圆形核, 胞核大、胞质少, 有双向分化潜能的小上皮细胞.

# 同行评价

本文比较全面地综述了肝脏祖细胞的表型特征及其生物学功能,内容新颖,层次清楚,行文流畅,可读性强,具有较高的科学性和实际应用前景。

- implantation and organogenesis of mouse embryos. *J Cell Biol* 1986; 103: 2649-2658
- 32 Sugimoto K, Honda S, Yamamoto T, Ueki T, Monden M, Kaji A, Matsumoto K, Nakamura T. Molecular cloning and characterization of a newly identified member of the cadherin family, PB-cadherin. *J Biol Chem* 1996; 271: 11548-11556
- 33 Schmelzer E, Wauthier E, Reid LM. The phenotypes of pluripotent human hepatic progenitors. *Stem Cells* 2006; 24: 1852-1858
- 34 de Boer CJ, van Krieken JH, Janssen-van Rhijn CM, Litvinov SV. Expression of Ep-CAM in normal, regenerating, metaplastic, and neoplastic liver. *J Pathol* 1999; 188: 201-206
- 35 Van Den Heuvel MC, Slooff MJ, Visser L, Muller M, De Jong KP, Poppema S, Gouw AS. Expression of anti-OV6 antibody and anti-N-CAM antibody along the biliary line of normal and diseased human livers. *Hepatology* 2001; 33: 1387-1393
- 36 Sasaki M, Nakanuma Y, Terada T, Kim YS. Biliary epithelial expression of MUC1, MUC2, MUC3 and MUC5/6 apomucins during intrahepatic bile duct development and maturation. An immunohistochemical study. *Am J Pathol* 1995; 147: 574-579
- 37 Lim SC. CD24 and human carcinoma: tumor biological aspects. *Biomed Pharmacother* 2005; 59 Suppl 2: S351-S354
- 38 Shmelkov SV, St Clair R, Lyden D, Rafii S. AC133/CD133/Prominin-1. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37: 715-719
- 39 Yu Y, Flint A, Dvorin EL, Bischoff J. AC133-2, a novel isoform of human AC133 stem cell antigen. *J Biol Chem* 2002; 277: 20711-20716
- 40 Alison MR, Poulson 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
- 41 Petersen BE, Grossbard B, Hatch H, Pi L, Deng J, Scott EW. Mouse A6-positive hepatic oval cells also express several hematopoietic stem cell markers. *Hepatology* 2003; 37: 632-640
- 42 Shiojiri N, Lemire JM, Fausto N. Cell lineages and oval cell progenitors in rat liver development. *Cancer Res* 1991; 51: 2611-2620
- 43 Strain AJ, Crosby HA, Nijjar S, Kelly DA, Hubscher SG. Human liver-derived stem cells. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 373-384
- 44 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
- 45 Crosby HA, Hubscher SG, Joplin RE, Kelly DA, Strain AJ. Immunolocalization of OV-6, a putative progenitor cell marker in human fetal and diseased pediatric liver. *Hepatology* 1998; 28: 980-985
- 46 Masyuk AI, LaRusso NF. Aquaporins in the hepatobiliary system. *Hepatology* 2006; 43: S75-S81
- 47 Tanimizu N, Tsujimura T, Takahide K, Kodama T, Nakamura K, Miyajima A. Expression of Dlk/Pref-1 defines a subpopulation in the oval cell compartment of rat liver. *Gene Expr Patterns* 2004; 5: 209-218
- 48 Jensen CH, Jauho EI, Santoni-Rugiu E, Holmskov U, Teisner B, Tygstrup N, Bisgaard HC. Transit-amplifying ductular (oval) cells and their hepatocytic progeny are characterized by a novel and distinctive expression of delta-like protein/preadipocyte factor 1/fetal antigen 1. *Am J Pathol* 2004; 164: 1347-1359
- 49 Huang J, Zhang X, Zhang M, Zhu JD, Zhang YL, Lin Y, Wang KS, Qi XF, Zhang Q, Liu GZ, Yu J, Cui Y, Yang PY, Wang ZQ, Han ZG. Up-regulation of DLK1 as an imprinted gene could contribute to human hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2007; 28: 1094-1103
- 50 Yang L, Li S, Hatch H, Ahrens K, Cornelius JG, Petersen BE, Peck AB. In vitro trans-differentiation of adult hepatic stem cells into pancreatic endocrine hormone-producing cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 8078-8083
- 51 Baumann U, Crosby HA, Ramani P, Kelly DA, Strain AJ. Expression of the stem cell factor receptor c-kit in normal and diseased pediatric liver: identification of a human hepatic progenitor cell? *Hepatology* 1999; 30: 112-117
- 52 Olweus J, Terstappen LW, Thompson PA, Lund-Johansen F. Expression and function of receptors for stem cell factor and erythropoietin during lineage commitment of human hematopoietic progenitor cells. *Blood* 1996; 88: 1594-1607
- 53 Coulombe PA, Omary MB. 'Hard' and 'soft' principles defining the structure, function and regulation of keratin intermediate filaments. *Curr Opin Cell Biol* 2002; 14: 110-122
- 54 苏勤, 刘彦仿, 魏正乾. 三种大鼠肝损伤模型中细胞角蛋白异常表达及其机制-免疫组化及免疫电镜研究. *中国组织化学与细胞化学杂志* 1994; 3: 155-160
- 55 Pittenger MF, Martin BJ. Mesenchymal stem cells and their potential as cardiac therapeutics. *Circ Res* 2004; 95: 9-20

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕