

## 骨髓间充质干细胞在肝硬化治疗中的研究进展

王磊, 李宗帅, 张海蓉

### ■背景资料

肝炎、肝硬化是消化科的常见病、多发病,其病情反复迁延,治疗效果不理想,患者承受巨大痛苦及经济负担。肝移植是目前最有效的治疗手段,但临床广泛应用存在困难。骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)具有多向分化潜能、易分离,且易于取材,未涉及伦理问题,遗传背景相对稳定,可在体外大量扩增,体内植入反应较弱,避免了移植的排斥反应。有望通过替代作用、免疫调节、旁分泌等作用来治疗肝硬化,成为肝病治疗的新希望。

王磊, 李宗帅, 张海蓉, 云南省消化疾病研究所 昆明医科大学第一附属医院消化内科 云南省昆明市 650032

王磊, 在读硕士, 主要从事肝病、肝硬化的研究。

作者贡献分布: 本文综述由王磊与李宗帅完成; 张海蓉审核。

通讯作者: 张海蓉, 教授, 主任医师, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 云南省消化疾病研究所, 昆明医科大学第一附属医院消化内科。zhr919@sina.com  
电话: 0871-65316883

收稿日期: 2015-08-14 修回日期: 2015-09-03

接受日期: 2015-09-11 在线出版日期: 2015-10-08

### Bone marrow mesenchymal stem cells for treatment of liver cirrhosis

Lei Wang, Zong-Shuai Li, Hai-Rong Zhang

Lei Wang, Zong-Shuai Li, Hai-Rong Zhang, Yunnan Institute of Digestive Diseases; Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Correspondence to: Hai-Rong Zhang, Professor, Chief Physician, Yunnan Institute of Digestive Diseases; Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. zhr919@sina.com

Received: 2015-08-14 Revised: 2015-09-03

Accepted: 2015-09-11 Published online: 2015-10-08

### Abstract

Liver disease is a frequently occurring disease worldwide. In China, the incidence of hepatitis and liver cirrhosis is high, and has increased year by year. The progression of chronic liver disease can lead to upper gastrointestinal bleeding, liver cancer and other malignant diseases, posing a serious threat to the health and quality of life of patients. Before progression to liver cirrhosis, choosing an effective treatment

method can reverse the disease, improve the prognosis and reduce mortality. Bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) are the most popular seed cells in the development of new methods for treating cirrhosis. They can not only differentiate into hepatocytes *in vivo*, but also reduce the inflammatory response, inhibit cell apoptosis, improve liver function and so on. BMSCs are expected to be a new strategy for the treatment of liver cirrhosis and liver failure.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bone marrow mesenchymal stem cells; Hepatic cirrhosis; Cell transplantation

Wang L, Li ZS, Zhang HR. Bone marrow mesenchymal stem cells for treatment of liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(28): 4522-4528 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4522.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4522>

### 摘要

肝病是全球范围内的多发病。中国是肝炎、肝硬化疾病高发国家,并有逐年增加的趋势。随着慢性肝脏疾病病情进展,可诱发上消化道出血、肝癌等恶性疾患,对患者健康及生存质量造成严重威胁。故在病程转入肝硬化前,选择一种有效的治疗方法,可逆转病情、改善预后、降低病死率。近年来探索了多种治疗肝硬化的新方法,并取得了显著的效果,其中骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells)是目前研究最热门的种子细胞。他既能在体内微环境作用下分化为肝细胞,又能在受损肝组织内分泌细胞

### ■同行评议者

吴江峰, 教授, 三峡大学医学院形态学部

因子减轻炎症反应、抑制细胞凋亡、改善肝功能等,有望成为治疗肝硬化、肝衰竭的新策略。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 骨髓间充质干细胞; 肝硬化; 细胞移植

**核心提示:** 大量实验表明骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)在未来肝硬化临床应用中拥有广阔的前景,目前对BMSCs在肝硬化的治疗方面仍停留在基础研究,但他既能在体内微环境作用下分化为肝细胞,又能在受损肝组织内分泌细胞因子减轻炎症反应、抑制细胞凋亡、改善肝功能等,有望成为治疗肝硬化、肝衰竭的新策略。

王磊, 李宗帅, 张海蓉. 骨髓间充质干细胞在肝硬化治疗中的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(28): 4522-4528  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4522.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4522>

## 0 引言

肝硬化是一种长期、慢性、反复、治疗效果欠佳的慢性疾病,可引起多种机体的损害<sup>[1]</sup>,给患者造成巨大痛苦和经济负担。传统治疗手段难以从根本上修复肝脏的不可逆变化,生物人工肝仅作为一种肝移植过渡手段<sup>[2]</sup>。肝脏原位移植至今仍是治疗各种终末期肝病的最有效方法,但是由于供体来源不足、操作复杂、移植后免疫排斥、治疗费用昂贵等问题,限制了临床肝移植的发展<sup>[3]</sup>。随着细胞移植技术的成熟,干细胞移植有望从根本上治疗肝脏疾病,为治疗慢性肝脏疾病带来希望。其中骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)易分离,遗传背景相对稳定,可在体外大量扩增,体内植入反应较弱,避免了移植的排斥反应,并且由于骨髓来源的间充质干细胞易于取材,未涉及伦理,而被广泛应用于实验研究<sup>[4]</sup>,为临床等待接受肝移植的患者搭建很好的桥梁。本文就BMSCs在肝硬化治疗中的最新临床进展做如下综述。

## 1 BMSCs治疗肝硬化的研究现状

BMSCs由Friedenstein在19世纪60年代首先报道<sup>[5]</sup>。BMSCs是骨髓基质中主要的干细胞,定居在骨髓及其他组织,参与基质微环境的组成和造血功能的调控,其表面抗原具有非专一性,

可表达间质细胞、内皮细胞和表皮细胞的标志分子,其特性稳定,连续传代培养和冷冻保存后仍具有多向分化潜能,体外扩增容易。另外, BMSCs还可以通过分泌多种细胞因子调节机体的免疫功能,这些特性可能使其最先在细胞移植治疗中得以应用<sup>[6-8]</sup>。Lin等<sup>[9]</sup>证明骨髓源性BMSCs在体外可直接诱导分化成肝细胞,并表达肝细胞相关的标志分子,如内源性甲胎蛋白(alpha fetal protein, AFP)、白蛋白(albumin, ALB)、细胞角蛋白18(cytokeratin, CK18)等,还可产生尿素和贮存糖原。随着人们对BMSCs的认识不断加深,发现BMSCs是成骨细胞,软骨细胞、脂肪细胞、骨骼肌和心肌细胞祖细胞的潜在来源。还能够分化成外胚层和内胚层细胞,如神经元细胞、神经胶质细胞、角质形成细胞和肝细胞<sup>[10]</sup>。BMSCs既有强大的自我更新和多向分化潜能,又有取材方便、来源广泛和低免疫原性的特点,因此, BMSCs移植在肝脏疾病治疗领域显示出良好的应用价值。

目前国内外大量临床试验均证实了BMSCs治疗肝硬化确切疗效。王振常等<sup>[11]</sup>对120例失代偿期肝硬化患者实施纯化自体BMSCs移植,发现术后临床症状评分、血清ALB含量、Child A、B级患者手术后PTA均较术前明显改善。苏毅等<sup>[12]</sup>在BMSCs移植治疗乙型肝炎肝硬化的近期疗效中发现, 36例乙型肝炎肝硬化患者在内科治疗基础上,采用自体BMSCs移植。术后定期检测肝功能、肝脏超声及CT检查。结果表明BMSCs移植后腹水消退,肝功能明显改善。Yuan等<sup>[13]</sup>在研究BMSCs移植对急性肝功能衰竭的影响时发现与未经治疗的对照组相比, BMSCs在移植后120、168 h, 试验组谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(alanine aminotransferase, AST)、半胱天冬酶-1(Caspase1)和白介素18(interleukin-18, IL-18)和mRNA水平均显著低于对照组,表明BMSCs移植可改善肝功能,抑制肝细胞凋亡及促进肝衰竭模型大鼠肝细胞增殖。另外Abdel aziz等<sup>[14]</sup>通过流式细胞仪检测BMSCs与肝癌细胞共培养后,发现BMSCs可以增加肝癌细胞的凋亡率,提示BMSCs还可能用于肝脏肿瘤的防治。

## 2 BMSCs治疗肝硬化可能的机制

### 2.1 替代作用 BMSCs可在肝脏受损时定向归

## ■ 研究前沿

目前BMSCs研究热点多集中于移植后BMSCs的追踪及其在体内发挥作用的分子及细胞机制,以及对肝硬化的治疗作用。BMSCs的体外分离、培养、鉴定等技术的标准化,移植方式、部位、最佳时机的选择以及移植细胞的最佳数量尚无确切定论,治疗的安全性仍是目前亟待解决的问题,急需更为深入的基础及临床研究作为技术支撑。

## ■ 相关报道

Kassis等报道了BMSCs可通过各种免疫调节机制来下调T淋巴细胞抑制免疫反应和旁分泌可溶性细胞因子来调节减轻肝纤维化。

巢到已经受损的肝脏组织,并在肝脏内定植,转化为肝细胞。Cho等<sup>[15]</sup>报道,在正常小鼠肝、脾、肺中BMSCs分布无明显差异,但经四氯化碳处理后的肝脏归巢率是未处理对照组的2倍多,明显高于脾、肺归巢率,同时BMSCs可分化为成熟肝细胞和胆管细胞从而发挥部分肝细胞的功能。其中所涉及的机制有转分化和细胞融合。转分化即一种类型的分化细胞转变成另一种类型的分化细胞的现象。Quintana-Bustamante等<sup>[16]</sup>利用绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP)标记的BMSCs进行雌雄小鼠交叉移植,在受体肝脏内鉴定出双核/Y染色体<sup>+</sup>/GFP<sup>+</sup>功能性肝细胞。细胞融合即BMSCs与受损肝细胞发生融合形成过渡状态的嵌合细胞,随之发生减数分裂转化为含有正常数目染色体的肝实质细胞,但这方面的报道较少。

**2.2 免疫调节** BMSCs不仅可以转化为肝脏细胞,并能够分泌多种免疫调节物质。我们知道肝硬化是肝脏对于各种急慢性刺激损伤的修复反应,这些刺激因素包括酒精、病毒感染、药物、毒物、胆汁淤积、寄生虫病和代谢性疾病。肝纤维化是肝脏损伤与慢性炎症进展的必然结果,是发展至肝硬化的必经阶段。任何病因所致的肝脏炎症均以炎性细胞的浸润为特征,浸润或迁移至肝内的免疫细胞除肝脏固有细胞如:枯否细胞和树突状细胞(dendritic cells, DC)<sup>[17]</sup>外,还有单核细胞、巨噬细胞、和淋巴细胞[包括自然杀伤(natural killer cell, NK)细胞、NKT淋巴细胞、T淋巴细胞和B淋巴细胞]。这些细胞与肝实质细胞或肝非实质细胞相互作用,共同参与肝脏的炎症和纤维化形成与调节。Kassis等<sup>[18]</sup>发现BMSCs可通过各种机制来下调T淋巴细胞和B淋巴细胞、自然杀伤细胞和抗原呈递细胞,并通过细胞-细胞相互作用和分泌可溶性因子来抑制免疫反应,减轻肝纤维化。张阳等<sup>[19]</sup>进行了BMSCs的T淋巴细胞抑制试验,计算得T淋巴细胞增殖抑制率约为45%,提示BMSCs可抑制淋巴细胞免疫反应,降低移植植物抗宿主反应。Guo等<sup>[20]</sup>研究发现肝硬化患者BMSCs移植可抑制外周血T淋巴细胞的增殖,上调CD4、CD25表达CD127等调节性T细胞(Treg)表达,并改善Treg/Th17失衡。Roord等<sup>[21]</sup>发现BMSCs可上调CD4<sup>+</sup>、CD25<sup>+</sup>、FoxD3<sup>+</sup>细胞来抑制T细胞增殖,减轻炎症反应。Liu等<sup>[22]</sup>也发现在肝纤维化时,肝内CD4<sup>+</sup>、

CD25<sup>+</sup>、FoxD3等调节性T细胞增加,而NK细胞减少。CD4<sup>+</sup>、CD25<sup>+</sup>、Foxp3<sup>+</sup>细胞是近年来公认的调节性T细胞亚群,是外周免疫耐受的维护者,他还可通过细胞间接触抑制或释放IL-10、TGF- $\beta$ 等细胞因子来抑制效应T细胞增殖,防止机体免疫失控。IL-10基因敲除小鼠较野生型小鼠肝纤维化程度明显加重,也提示IL-10对肝纤维化起抑制作用<sup>[23]</sup>。最近研究<sup>[24]</sup>指出:BMSCs可以直接分泌或者促进肝细胞生长因子、表皮生长因子、基质细胞衍生因子、细胞内皮细胞生长因子、IL-1、IL-10等多种因子分泌而促进受损肝脏的修复,这说明输注的BMSCs可能通过分泌或上调IL-10等细胞因子来参与受者免疫紊乱的调整。杜静杰等<sup>[25]</sup>研究发现BMSCs可以抑制T淋巴细胞活化,并通过减少炎症因子TNF- $\alpha$ 的释放抑制免疫应答。另外, BMSCs可通过自分泌及诱导T调节细胞产生并分泌免疫抑制因子IL-10、TGF- $\beta$ 下调免疫反应,产生免疫耐受。白海等<sup>[26]</sup>发现BMSCs及其上清液能抑制T淋巴细胞增殖反应,他可抑制T淋巴细胞 $\gamma$ -干扰素的分泌,而对IL-4的分泌有一定的促进作用。已知 $\gamma$ -干扰素是免疫正向调节因子,而IL-4则相反。通过改变T细胞自身分泌细胞因子的种类和含量来影响T细胞的增殖,这可能是BMSCs抑制T细胞增殖的机制。

**2.3 旁分泌调节** 肝硬化发生的中心环节是肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)的激活并向肌成纤维样细胞(myofibroblasts, MFs)转化,表达 $\alpha$ -平滑肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)。激活HSCs内多条分子信号通路从基因水平上就可以导致HSCs分子生物学特点发生改变从而诱导肝纤维化发生<sup>[27,28]</sup>。抑制HSCs增殖或促进其凋亡、促进细胞外基质降解,是治愈肝纤维化的关键<sup>[29]</sup>。BMSCs可有效对抗肝纤维化,因为他能抑制HSCs激活和/或促进其凋亡,减少细胞外基质的产生,调节宿主的免疫应答和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)及其抑制剂(matrix metalloproteinase inhibitor, TIMPs)的体内平衡。这可能代表了BMSCs治疗肝脏疾病的一种分子机制。Chen等<sup>[30]</sup>研究提示与单一HSCs培养及BMSCs、HSCs间接共培养相比,在BMSCs与HSCs直接共培养体系中, S期HSCs的数量明显降低,  $\alpha$ -SMA的表达减少。这



表明BMSCs是通过细胞间的直接接触来影响HSCs的活化及增殖功能. Lin等<sup>[31]</sup>建立BMSCs和HSCs体外共培养模型, 表明BMSCs分泌神经生长因子(nerve growth factor, NGF), 后者通过旁分泌途径调节HSCs凋亡. 林楠等<sup>[32]</sup>研究发现BMSCs在体内可诱导HSCs的凋亡, 也与BMSCs旁分泌的NGF等有关. 史立君等<sup>[33]</sup>发现BMSCs能够分泌NGF, 而活化的HSCs能够表达NGF受体p75, NGF与p75结合后促进了HSCs的凋亡, 从而起到抗肝脏纤维化的目的, 此可能为BMSCs抑制肝硬化的机制. BMSCs与HSCs共培养后, BMSCs旁分泌产生肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、肝细胞生长因子激活酶(hepatocyte growth factor activated enzyme, HGFA), HGFA可使无活性的HGF转化为活性的HGF, 有活性的HGF可能通过抑制Rho信号通路从而抑制HSCs, 达到抗肝纤维化的目的<sup>[34,35]</sup>. Pan等<sup>[36]</sup>在最近提出Dlk-1是通过促进HSCs激活而造成肝纤维化的关键靶点. 在肝损伤发生后HSCs激活Dlk-1表达上调, 而BMSCs可以通过下调Dlk-1蛋白表达而抑制肝纤维化的发生. 众所周知Notch在介导的细胞内信号通路在调控多种细胞的生存、增殖和分化方面都起到关键作用. 最近研究<sup>[29]</sup>发现BMSCs和HSCs在体外共培养时显著抑制了HSCs的增殖, 其内在分子机制是BMSCs可通过诱导HSCs表达Notch-1继而通过与PI3K/AKT信号通路对话, 下调AKT磷酸化而抑制HSCs增殖. 而Dlk-1对Notch信号通路有直接抑制作用<sup>[37]</sup>. 当BMSCs作用于HSCs诱导Dlk-1下调, 而Dlk-1下调诱发Notch-1信号通路激活、表达增加从而抑制HSCs的增殖, 逆转肝纤维化的发生. 同时BMSCs分泌的TGF- $\beta$ 、VEGF具有促进HSCs活化及凋亡的功能<sup>[38,39]</sup>, IL-10也能够抑制HSCs增殖, 促进HSCs凋亡<sup>[40]</sup>. Wei等<sup>[41]</sup>给诱导肝硬化大鼠施用的BMSCs后显示具有过表达的MMP-1, 且大鼠体质量、肝质量和血浆白蛋白较前增加, 而血浆丙氨酸转氨酶、总胆红素、透明质酸、层黏连蛋白和前胶原III的水平较前均有显著减少, 提示了BMSCs对肝纤维化的修复能力可以通过表达MMP-1而得到增强. Chang等<sup>[42]</sup>研究表明移植的BMSCs高表达MMP-2、MMP-9, MMP-2能降解明胶和IV、V、VII、X型胶原, 积极参与肝硬化细胞外基质溶解, 控制肝纤维化的进展.

### 3 目前面临的问题

Peng等<sup>[43]</sup>对527例由乙型肝炎引起的肝功能衰竭患者进行相同内科治疗, 其中53例进行自体BMSCs移植, 105例作为对照. BMSCs移植后2-3 wk内, 与对照组相比, 白蛋白、总胆红素、凝血酶原时间及MELD评分得到明显改善, 且无不良反应. 然而, 对BMSCs移植后192 wk的随访发现, 两组患者肝癌患病率或病死率无明显差别, 同时肝硬化患者行BMSCs移植后与无肝硬化患者肝癌患病率或病死率亦无明显差别. 而Baertschiger等<sup>[3]</sup>曾将BMSCs移植到损伤的SD老鼠中发现BMSCs分化为肌成纤维细胞, 能够表达弹性蛋白和 $\alpha$ -SMA, 导致胶原的沉积. 说明在特定的环境下BMSCs有促纤维发生的潜能. 何瑶等<sup>[44]</sup>也发现BMSCs可分化为肌成纤维细胞, 这在肝纤维化形成中起重要促进作用, 可见移植的远期效果和是否抑制肝纤维化进展仍需进一步研究. 虽然多项BMSCs移植治疗肝病患者的临床研究结果鼓舞人心, 但同时有许多相关问题亟需解决, 如: (1)如何进一步完善BMSCs的体外分离、培养、鉴定等技术, 确保其更好的向肝细胞定向分化和扩增; (2)在细胞因子等调控下BMSCs向肝细胞诱导分化的分子机制需进一步研究; (3)BMSCs直接移植和体外分化后移植的适应证及禁忌证; (4)移植方式、部位、最佳时机的选择以及移植细胞的最佳数量, 如何避免血管栓塞的发生等细胞移植问题有待进一步探讨; (5)需要建立一个有效的体内跟踪体系, 以便更好地观察BMSCs在体内的归巢和定位; (6)体内不同疾病状态下的微环境条件对BMSCs的迁移、定居、分化和功能的影响; (7)BMSCs移植的长期疗效和安全性还有待进一步观察. 目前在BMSCs分离方面, 密度梯度离心法纯度高、简便、对细胞活性未构成明显影响, 是使用最为广泛的分离方法. BMSCs移植主要有以下3种途径, 即经肝动脉、门静脉、外周静脉途径. 其中经肝动脉移植治疗效果优于其他两种途径, 并很快达到有效浓度, 且早期移植可较快阻止肝功能恶化, 从而达到较好的治疗效果. Cai等<sup>[45]</sup>发现使用肝动脉移植途径BMSCs在肝脏内含量较之其他实质器官高. 同时进行细胞标记持续追踪有望进一步了解其在体内发挥作用的方式. 并且通过更大的多中心研究来探讨BMSCs的长期疗效等.

### ■ 创新盘点

本文对BMSCs在肝硬化治疗中的研究进展进行了较为真实、清晰的总结, 较为全面、客观地反映了目前BMSCs在肝脏疾病中的应用中存在的问题, 可指导后续的相关动物实验和临床研究.

## 应用要点

BMSCs要较为成熟地用于临床治疗, 还有许多问题亟待解决, 本文对BMSCs在肝硬化治疗中的研究现状、相关机制、现有问题作综述, 可进一步指导动物实验和临床研究方向, 为临床等待接受肝移植的患者搭建很好的桥梁。

这些都需要进一步研究观察。

## 4 结论

BMSCs移植是近年来发现治疗肝硬化的新方法, 它具有: (1)创伤小、操作简单安全; (2)可重复移植, 且干细胞可冻存; (3)干细胞抗原性低于器官移植, 排斥反应弱; (4)植入干细胞能较快的发挥作用等优点。目前对BMSCs的研究仅仅是证实了他的存在、多向分化潜能和强大的增殖能力, 但对分化调控的机制以及分离方法和培养技术的标准化等问题都有待于进一步研究。同时在其他研究中也证实脐血干细胞<sup>[46,47]</sup>、骨髓造血干细胞<sup>[48]</sup>、脂肪间充质干细胞<sup>[49]</sup>、外周血单核干细胞<sup>[50]</sup>等在肝硬化干细胞移植的临床实践中获得良好效益。但他们也都有各自的优缺点, 究竟哪种干细胞更适合于移植治疗, 是否将各种细胞联合起来移植可以达到扬长避短的效果。此外还有一些相反的报道证实其促肝硬化作用。这些都需要我们切实做好基础研究工作。积极探索新方法来协助临床采取最佳治疗方案, 为肝病患者带来福音。

## 5 参考文献

- 1 Wittenburg H, Tennert U, Berg T. [Complications of liver cirrhosis]. *Internist (Berl)* 2011; 52: 1061-1670; quiz 1071-1072 [PMID: 21611819 DOI: 10.1007/s00108-011-2853-0]
- 2 Stadlbauer V, Jalan R. Acute liver failure: liver support therapies. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 215-221 [PMID: 17327745 DOI: 10.1097/MCC.0b013e328052c4cc]
- 3 Baertschiger RM, Serre-Beinier V, Morel P, Bosco D, Peyrou M, Clément S, Sgroi A, Kaelin A, Buhler LH, Gonelle-Gispert C. Fibrogenic potential of human multipotent mesenchymal stromal cells in injured liver. *PLoS One* 2009; 4: e6657 [PMID: 19684854 DOI: 10.1371/journal.pone.0006657]
- 4 Qingqing M, Xin Z, Meizhong S. Bone marrow mesenchymal stem cells altered the immunoregulatory activities of hepatic natural killer cells. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014; 38: 689-698 [PMID: 25241998 DOI: 10.1016/j.clinre.2014.06.001]
- 5 Friedenstein AJ, Chailakhyan RK, Gerasimov UV. Bone marrow osteogenic stem cells: in vitro cultivation and transplantation in diffusion chambers. *Cell Tissue Kinet* 1987; 20: 263-272 [PMID: 3690622]
- 6 Puglisi MA, Tesori V, Lattanzi W, Piscaglia AC, Gasbarrini GB, D'Ugo DM, Gasbarrini A. Therapeutic implications of mesenchymal stem cells in liver injury. *J Biomed Biotechnol* 2011; 2011: 860578 [PMID: 22228987 DOI: 10.1155/2011/860578]
- 7 Pournasr B, Mohamadnejad M, Bagheri M, Aghdami N, Shahsavani M, Malekzadeh R, Baharvand H. In vitro differentiation of human

- bone marrow mesenchymal stem cells into hepatocyte-like cells. *Arch Iran Med* 2011; 14: 244-249 [PMID: 21726099 DOI: 0011144/AIM.004]
- 8 Zhang QZ, Su WR, Shi SH, Wilder-Smith P, Xiang AP, Wong A, Nguyen AL, Kwon CW, Le AD. Human gingiva-derived mesenchymal stem cells elicit polarization of m2 macrophages and enhance cutaneous wound healing. *Stem Cells* 2010; 28: 1856-1868 [PMID: 20734355 DOI: 10.1002/stem.503]
- 9 Lin N, Lin J, Bo L, Weidong P, Chen S, Xu R. Differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells into hepatocyte-like cells in an alginate scaffold. *Cell Prolif* 2010; 43: 427-434 [PMID: 20887549 DOI: 10.1111/j.1365-2184.2010.00692.x]
- 10 Bajek A, Olkowska J, Drewna T. [Mesenchymal stem cells as a therapeutic tool in tissue and organ regeneration]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2011; 65: 124-132 [PMID: 21358000]
- 11 王振常, 黄贵华, 黄晶晶, 吕建林, 藩哲. 纯化自体骨髓干细胞经肝动脉移植的疗效及安全性分析失代偿期肝硬化. *胃肠病学与肝病学杂志* 2014; 23: 497-500
- 12 苏毅, 侯丽, 杨方万, 李传腾, 杨福秀. 自体骨髓干细胞移植治疗乙型肝炎肝硬化36例临床观察. *实用肝病杂志* 2013; 16: 267-268
- 13 Yuan S, Jiang T, Sun L, Zheng R, Ahat N, Zhang Y. The role of bone marrow mesenchymal stem cells in the treatment of acute liver failure. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 251846 [PMID: 24312909 DOI: 10.1155/2013/251846]
- 14 Abdel aziz MT, El Asmar MF, Atta HM, Mahfouz S, Fouad HH, Roshdy NK, Rashed LA, Sabry D, Hassouna AA, Taha FM. Efficacy of mesenchymal stem cells in suppression of hepatocarcinogenesis in rats: possible role of Wnt signaling. *J Exp Clin Cancer Res* 2011; 30: 49 [PMID: 21545718 DOI: 10.1186/1756-9966-30-49]
- 15 Cho KA, Ju SY, Cho SJ, Jung YJ, Woo SY, Seoh JY, Han HS, Ryu KH. Mesenchymal stem cells showed the highest potential for the regeneration of injured liver tissue compared with other subpopulations of the bone marrow. *Cell Biol Int* 2009; 33: 772-777 [PMID: 19427913 DOI: 10.1016/j.cellbi.2009.04.023]
- 16 Quintana-Bustamante O, Alvarez-Barrientos A, Kofman AV, Fabregat I, Bueren JA, Theise ND, Segovia JC. Hematopoietic mobilization in mice increases the presence of bone marrow-derived hepatocytes via in vivo cell fusion. *Hepatology* 2006; 43: 108-116 [PMID: 16374873 DOI: 10.1002/hep.21005]
- 17 Connolly MK, Bedrosian AS, Mallen-St Clair J, Mitchell AP, Ibrahim J, Stroud A, Pachter HL, Bar-Sagi D, Frey AB, Miller G. In liver fibrosis, dendritic cells govern hepatic inflammation in mice via TNF-alpha. *J Clin Invest* 2009; 119: 3213-3225 [PMID: 19855130 DOI: 10.1172/JCI37581]
- 18 Kassis I, Vaknin-Dembinsky A, Karussis D. Bone marrow mesenchymal stem cells: agents of immunomodulation and neuroprotection. *Curr Stem Cell Res Ther* 2011; 6: 63-68 [PMID: 20955154]
- 19 张阳, 彭亮, 谢婵, 林炳亮, 黄仰魁, 谢俊强, 高志良, 罗光汉. 体外培养乙型肝炎患者骨髓间充质干细胞的生物安全性及其质量控制. *中华肝脏杂志* 2011; 19: 445-449
- 20 Guo CH, Han LX, Wan MR, Deng GJ, Gan JH.

- Immunomodulatory effect of bone marrow mesenchymal stem cells on T lymphocytes in patients with decompensated liver cirrhosis. *Genet Mol Res* 2015; 14: 7039-7046 [PMID: 26125913 DOI: 10.4238/2015.June.26.13]
- 21 Roord ST, de Jager W, Boon L, Wulffraat N, Martens A, Prakken B, van Wijk F. Autologous bone marrow transplantation in autoimmune arthritis restores immune homeostasis through CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells. *Blood* 2008; 111: 5233-5241 [PMID: 18256318 DOI: 10.1182/blood-2007-12-128488]
  - 22 Liu X, Lou J, Chen Y, Duan Z. [Changes of regulatory T cells related to CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis in mice]. *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2014; 22: 277-280 [PMID: 25173226 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.04.008]
  - 23 Mentink-Kane MM, Cheever AW, Wilson MS, Madala SK, Beers LM, Ramalingam TR, Wynn TA. Accelerated and progressive and lethal liver fibrosis in mice that lack interleukin (IL)-10, IL-12p40, and IL-13R $\alpha$ 2. *Gastroenterology* 2011; 141: 2200-2209 [PMID: 21864478 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.08.008]
  - 24 Balber AE. Concise review: aldehyde dehydrogenase bright stem and progenitor cell populations from normal tissues: characteristics, activities, and emerging uses in regenerative medicine. *Stem Cells* 2011; 29: 570-575 [PMID: 21308868 DOI: 10.1002/stem.613]
  - 25 杜杰静, 宋红丽, 沈中阳, 郭瑞雪, 吴本娟, 付楠楠. 骨髓间充质干细胞体外诱导免疫调节机制的探讨. *天津医科大学学报* 2012; 18: 289-291
  - 26 白海, 吴冰, 王存邦, 马晓慧, 司志刚. 人骨髓间充质干细胞及条件培养液对异体T淋巴细胞分泌功能的影响. *中国组织工程研究* 2012; 16: 4204-4208
  - 27 Chen YX, Weng ZH, Zhang SL. Notch3 regulates the activation of hepatic stellate cells. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1397-1403 [PMID: 22493555 DOI: 10.3748/wjg.v18.i12.1397]
  - 28 Seki N, Toh U, Kawaguchi K, Ninomiya M, Koketsu M, Watanabe K, Aoki M, Fujii T, Nakamura A, Akagi Y, Kusukawa J, Kage M, Shirouzu K, Yamana H. Tricin inhibits proliferation of human hepatic stellate cells in vitro by blocking tyrosine phosphorylation of PDGF receptor and its signaling pathways. *J Cell Biochem* 2012; 113: 2346-2355 [PMID: 22359269 DOI: 10.1002/jcb.24107]
  - 29 胡昆鹏, 刘波, 姚志成, 林继宗, 邓美海, 潘卫东, 林楠, 陈骋, 许瑞云. 骨髓间充质干细胞与肝星状细胞共培养后凋亡相关基因的改变. *中国组织工程学研究* 2014; 18: 4444-4449
  - 30 Chen S, Xu L, Lin N, Pan W, Hu K, Xu R. Activation of Notch1 signaling by marrow-derived mesenchymal stem cells through cell-cell contact inhibits proliferation of hepatic stellate cells. *Life Sci* 2011; 89: 975-981 [PMID: 22056375 DOI: 10.1016/j.lfs.2011.10.012]
  - 31 Lin N, Hu K, Chen S, Xie S, Tang Z, Lin J, Xu R. Nerve growth factor-mediated paracrine regulation of hepatic stellate cells by multipotent mesenchymal stromal cells. *Life Sci* 2009; 85: 291-295 [PMID: 19559033 DOI: 10.1016/j.lfs.2009.06.007]
  - 32 林楠, 谢树杰, 潘卫东, 胡昆鹏, 陈思, 崇雨田, 项鹏, 许瑞云. 大鼠骨髓间质干细胞体内诱导肝星状细胞的凋亡. *中国组织工程研究与临床康复* 2010; 14: 1759-1774
  - 33 史立军, 王菁华, 徐克达, 曹振远, 孙博, 王广友, 王丹丹, 孔庆飞, 李呼伦. 骨髓基质干细胞对大鼠肝纤维化细胞凋亡的影响. *中国生物制品学杂志* 2008; 21: 929-932
  - 34 Parekkadan B, van Poll D, Megeed Z, Kobayashi N, Tilles AW, Berthiaume F, Yarmush ML. Immunomodulation of activated hepatic stellate cells by mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 363: 247-252 [PMID: 17869217 DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.05.150]
  - 35 韦柳萍, 覃山羽, 姜海行, 沈妍华, 孟云超. 大鼠骨髓间充质干细胞促进肝星状细胞凋亡的机制研究. *中华肝脏病杂志* 2014; 22: 223-227
  - 36 Pan RL, Wang P, Xiang LX, Shao JZ. Delta-like 1 serves as a new target and contributor to liver fibrosis down-regulated by mesenchymal stem cell transplantation. *J Biol Chem* 2011; 286: 12340-12348 [PMID: 21239501 DOI: 10.1074/jbc.M110.194498]
  - 37 Falix FA, Aronson DC, Lamers WH, Gaemers IC. Possible roles of DLK1 in the Notch pathway during development and disease. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822: 988-995 [PMID: 22353464 DOI: 10.1016/j.bbdis.2012.02.003]
  - 38 Liu Y, Wang Z, Wang J, Lam W, Kwong S, Li F, Friedman SL, Zhou S, Ren Q, Xu Z, Wang X, Ji L, Tang S, Zhang H, Lui EL, Ye T. A histone deacetylase inhibitor, largazole, decreases liver fibrosis and angiogenesis by inhibiting transforming growth factor- $\beta$  and vascular endothelial growth factor signalling. *Liver Int* 2013; 33: 504-515 [PMID: 23279742 DOI: 10.1111/liv.12034]
  - 39 Majumder S, Piguet AC, Dufour JF, Chatterjee S. Study of the cellular mechanism of Sunitinib mediated inactivation of activated hepatic stellate cells and its implications in angiogenesis. *Eur J Pharmacol* 2013; 705: 86-95 [PMID: 23454556 DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.02.026]
  - 40 Chen YX, Huang YH, Zheng WD, Chen ZX, Zhang LJ, Wang XZ. Interleukin-10 gene modification attenuates hepatocyte activation of rat hepatic stellate cells in vitro. *Mol Med Rep* 2013; 7: 371-378 [PMID: 23232951 DOI: 10.3892/mmr.2012.1228]
  - 41 Wei X, Jiang M, Zeng W, Zheng S, Tang S, Du C. [Therapeutic effect of BMSCs with over-expressed MMP1 on liver fibrosis]. *Zhongnan Daxue Xuebao Yixueban* 2014; 39: 258-264 [PMID: 24748190 DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2014.03.006]
  - 42 Chang YJ, Liu JW, Lin PC, Sun LY, Peng CW, Luo GH, Chen TM, Lee RP, Lin SZ, Harn HJ, Chiou TW. Mesenchymal stem cells facilitate recovery from chemically induced liver damage and decrease liver fibrosis. *Life Sci* 2009; 85: 517-525 [PMID: 19686763 DOI: 10.1016/j.lfs.2009.08.003]
  - 43 Peng L, Xie DY, Lin BL, Liu J, Zhu HP, Xie C, Zheng YB, Gao ZL. Autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in liver failure patients caused by hepatitis B: short-term and long-term outcomes. *Hepatology* 2011; 54: 820-828 [PMID: 21608000 DOI: 10.1002/hep.24434]
  - 44 何瑶, 熊理守, 黄文生, 杨荣萍, 陈瑜君, 任明. 间充质干细胞在肝纤维化形成中的作用. *中国病理生理杂志* 2010; 26: 1593-1598
  - 45 Cai J, Zhang X, Wang X, Li C, Liu G. In vivo MR

## ■名词解释

骨髓间充质干细胞(BMSCs): 是骨髓基质干细胞, 对骨髓中的造血干细胞不仅有支持作用, 还能分泌多种生长因子来支持造血, 是干细胞家族的重要成员, 具有多向分化潜能、造血支持和促进干细胞植入、免疫调控和自我复制等特点, 体内或体外特定的诱导条件下, 可分化为多种组织细胞用于组织器官损伤修复。



#### ■同行评价

将BMSCs用于肝硬化的治疗具有重要的现实意义. 本文通过研究现状、机制探讨和面临的问题对BMSCs在临床治疗肝硬化的可行性进行了较为系统的分析, 可以为读者提供帮助.

- 46 Zhang Z, Lin H, Shi M, Xu R, Fu J, Lv J, Chen L, Lv S, Li Y, Yu S, Geng H, Jin L, Lau GK, Wang FS. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve liver function and ascites in decompensated liver cirrhosis patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 Suppl 2: 112-120 [PMID: 22320928 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.07024.x]
- 47 Ren H, Zhao Q, Cheng T, Lu S, Chen Z, Meng L, Zhu X, Yang S, Xing W, Xiao Y, Ren Q, Chi Y, Gu D, Yang R, Han ZC. No contribution of umbilical cord mesenchymal stromal cells to capillarization and venularization of hepatic sinusoids accompanied by hepatic differentiation in carbon tetrachloride-induced mouse liver fibrosis. *Cytotherapy* 2010; 12: 371-383 [PMID: 20184502 DOI: 10.3109/146532410.03596661]
- 48 Salama H, Zekri AR, Zern M, Bahnassy A, Loutfy S, Shalaby S, Vigen C, Burke W, Mostafa M, Medhat E, Alfi O, Hutteringer E. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in 48 patients with end-stage chronic liver diseases. *Cell Transplant* 2010; 19: 1475-1486 [PMID: 20587151 DOI: 10.3727/096368910X514314]
- 49 Wang Y, Lian F, Li J, Fan W, Xu H, Yang X, Liang L, Chen W, Yang J. Adipose derived mesenchymal stem cells transplantation via portal vein improves microcirculation and ameliorates liver fibrosis induced by CCl<sub>4</sub> in rats. *J Transl Med* 2012; 10: 133 [PMID: 22735033 DOI: 10.1186/1479-5876-10-133]
- 50 Wang J, Zhou X, Cui L, Yan L, Liang J, Cheng X, Qiao L, Shi Y, Han Z, Cao Y, Han Y, Fan D. The significance of CD14<sup>+</sup> monocytes in peripheral blood stem cells for the treatment of rat liver cirrhosis. *Cytotherapy* 2010; 12: 1022-1034 [PMID: 20849360 DOI: 10.3109/14653249.2010.515578]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》栏目设置

**本刊讯** 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.