

不同来源间充质干细胞在肝病治疗中应用的研究进展

薛红利, 曾维政

■背景资料

肝纤维化及终末期肝脏疾病的治疗缺乏特效药物和手段, 积极探索新的治疗手段是亟待解决的问题, 也是目前肝病领域的热点和难点. 近年来, 干细胞研究在生物医学领域取得丰硕成果, 为肝脏疾病的治疗提供新的契机.

薛红利, 曾维政, 中国人民解放军成都军区总医院消化内科四川省成都市 610083

薛红利, 硕士, 主要从事慢性肝病的诊断与治疗.

作者贡献分布: 本文综述由薛红利完成; 由曾维政审校.

通讯作者: 曾维政, 教授, 主任医师, 610083, 四川省成都市蓉都大道天回路270号, 中国人民解放军成都军区总医院消化内科. zengweizheng@163.com

电话: 028-86571145

收稿日期: 2013-01-16 修回日期: 2013-02-25

接受日期: 2013-03-14 在线出版日期: 2013-04-18

Advances in the use of mesenchymal stem cells derived from different origins for the treatment of liver diseases

Hong-Li Xue, Wei-Zheng Zeng

Hong-Li Xue, Wei-Zheng Zeng, Department of Gastroenterology, Chengdu Military General Hospital, Chengdu 610083, Sichuan Province, China

Correspondence to: Wei-Zheng Zeng, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Chengdu Military General Hospital, Chengdu 610083, Sichuan Province, China. zengweizheng@163.com

Received: 2013-01-16 Revised: 2013-02-25

Accepted: 2013-03-14 Published online: 2013-04-18

Abstract

Liver diseases are common and frequent diseases that seriously affect human health and consume social resources. Both the absolute number of patients with liver diseases and their relative incidence in China are the highest in the world. In recent years, encouraging achievements have been achieved in stem cell therapy of chronic liver diseases both in China and abroad. Mesenchymal stem cells are a kind of pluripotent stem cells derived from the mesoderm. They exist not only in the bone marrow but also in other tissues, such as peripheral blood, umbilical cord blood, spongy bone, adipose tissue, synovium, and umbilical cord. In this article we review recent advances in the use of bone marrow mesenchymal stem cells, umbilical cord blood mesenchymal stem cells and umbilical cord mesenchymal stem cells for the treatment of liver diseases.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Mesenchymal stem cells; Liver diseases; Bone marrow; Umbilical cord blood; Umbilical cord

Xue HL, Zeng WZ. Advances in the use of mesenchymal stem cells derived from different origins for the treatment of liver diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(11): 990-995 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/990.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.990>

摘要

肝脏疾病是临床的常见病、多发病, 在我国无论是相对发病率还是绝对病例数, 肝脏疾病患者均居世界首位, 是严重危害健康和耗费社会资源的主要疾病之一. 近年来, 国内外有关干细胞治疗慢性肝病的研究成果令人鼓舞, 显示了勃勃生机. 间充质干细胞是来源于发育早期中胚层的一类多能干细胞, 研究证明他不仅存在于骨髓中, 也存在于其他一些组织与器官的间质中, 如外周血、脐血、松质骨、脂肪组织、滑膜和脐带等. 本文就骨髓间充质干细胞、脐血间充质干细胞以及脐带间充质干细胞在治疗肝脏疾病方面的研究作一综述.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 间充质干细胞; 肝脏疾病; 骨髓; 脐血; 脐带

核心提示: 间充质干细胞具有向肝细胞分化的潜能, 脐带间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cells, UCMSCs)作为间充质干细胞的新生代表, 具有其他间充质干细胞不可比拟的优势, UCMSCs有望成为肝病治疗领域极具潜力的种子细胞, 拥有广阔的应用前景.

薛红利, 曾维政. 不同来源间充质干细胞在肝病治疗中应用的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21(11): 990-995 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/990.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.990>

0 引言

肝脏疾病是临床的常见病、多发病, 在我国无论是相对发病率还是绝对病例数, 肝脏疾病患

■同行评议者
朱传武, 主任医师, 江苏省苏州市第五人民医院传染科

者均居世界首位, 是严重危害健康和耗费社会资源的主要疾病之一. 内科治疗各种终末期肝病并无有效药物, 主要有肝脏移植、肝细胞移植和干细胞移植等方法, 但都面临着供体来源困难和免疫排斥等问题, 极大限制了临床发展. 原位肝移植(orthotopic liver transplantation, OLT)虽然是有效的治疗手段, 但由于供体不足、风险较高、免疫排斥、耗资巨大等问题难以广泛开展. 因此寻找OLT的替代疗法尤为迫切. 近年来, 国内外有关干细胞治疗慢性肝病的研究成果令人鼓舞, 显示了勃勃生机. 间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是来源于发育早期中胚层的一类多能干细胞, 在1966年首先由Fridenshtein等^[1]从骨髓中发现, 以后的研究证明MSCs不仅存在于骨髓中, 也存在于其他一些组织与器官的间质中^[2-6], 如外周血、脐血、松质骨、脂肪组织、滑膜和脐带等. 本文就目前研究较多的骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)、脐血间充质干细胞(umbilical cord blood mesenchymal stem cells, UCBMSCs)以及脐带间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cells, UCMSCs)在治疗肝病方面的研究作一综述.

1 骨髓间充质干细胞在肝病治疗中研究

1999年, Petersen等^[7]首先开展了骨髓来源的干细胞是否具有肝细胞分化潜能的实验研究. 迄今, 已建立了多个体内外诱导BMSCs分化肝细胞的技术体系, 并且亦有多家医院使用BMSCs治疗肝病.

1.1 实验研究 体外关于BMSCs分化为肝细胞的研究较多, 很多研究通过在培养基中加入不同的细胞因子组合体外培养^[8,9]如肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)和表皮细胞生长因子(epidermal growth factor, EGF), HGF和抑瘤素M(oncostatin M, OSM), 成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)和OSM, FGF-4以及干细胞因子(stem cells factor, SCF)等, 发现BMSCs可向有功能的肝细胞分化, 并具有合成白蛋白、尿素, 储存糖原等的功能. 亦有将基因修饰的BMSCs诱导分化为肝细胞的研究^[10]. 同时, 国内外许多学者建立肝纤维化或肝硬化的动物模型, 通过不同方式将BMSCs细胞移植入动物体内, 证实BMSCs可分化为具有功能的肝细胞, 促进肝脏的再生^[11,12]. Cho等^[13]发现用同种异基因小鼠骨髓中的MSCs, 比用骨髓中其他细

胞(如造血干细胞)具有更大的潜能修复受损的肝组织、改善肝功能. 但更多的研究结果否定了上述观点, 多数实验仅发现极低比例的MSCs转化为少量肝细胞或并未找到MSCs分化的肝细胞, 绝大部分向肝星状细胞和肌成纤维细胞分化, 反而促进肝纤维化的进程^[14]. 也有学者认为, 移植的BMSCs在体内低营养条件下较难存活; 单纯BMSCs移植可因其非特异性的免疫抑制而加重体内炎症反应, 增加机体感染机会, 使得移植失败甚至引发其他免疫疾病. Fang等^[15]发现BMSCs的移植未能有效抑制四氯化碳诱导肝纤维化中晚期小鼠模型的纤维化进展; 周伟等^[16]研究的结果显示BMSCs移植可加重四氯化碳诱导大鼠肝纤维化, BMSCs通过上调TGF- β /Smad信号传导通路的TGF β 1和Smad3的表达促进肝纤维化的进展.

目前BMSCs联合基因治疗成为研究的热点, 在体外对BMSCs导入目的基因后再进行移植, 可使目的基因有效并持久表达, 诱导BMSCs向肝细胞分化, 充分发挥BMSCs改善肝纤维化的有益作用, 避开甚至抑制其加重肝纤维化损害的作用, 比简单的移植BMSCs效果更好^[17].

1.2 临床研究 在临床上, 国内外已有多家医院将BMSCs细胞通过不同的方式移植入肝硬化患者体内. Guo、EI-Ansary、Terai、Nikeghbalian、Sharma等^[18-22]都应用自体骨髓干细胞治疗终末期肝病, 经治疗后患者肝功能有一定的改善. Peng等^[23]经自体BMSCs移植治疗乙型肝炎引起的肝衰竭患者53例, 短期疗效患者肝功能指标有明显改善, 但是长期观察192 wk, 治疗后患者的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生率一级死亡率与对照组并无统计学差异. 目前关于MSCs治疗肝硬化的研究, 大多处于临床前研究阶段, 且缺乏更长时间的随访, 故其改善肝脏纤维化情况不明, 因此需要更大规模的随机研究及更长时间的随访以观察其确切疗效.

2 脐血间充质干细胞在肝病治疗中的研究

早在2000年, Erices等^[24]从脐血中分离获得表达多种间充质祖细胞相关抗原的细胞, 呈成纤维细胞样, PAS(periodic acid-schiff stain)染色阳性, 此类细胞即为UCBMSCs.

2.1 实验研究 目前UCBMSCs向肝细胞的分化研究时间较短, 主要是应用细胞因子进行体外诱导分化^[25-27], 如HGF、FGF、aFGF、SCF、OSM、白血病抑制因子等多种成分诱导分化

■研发前沿
来源不同的间充质干细胞的生物学特性、分化能力等具有一定的差异, 如何选择干细胞使其可以归巢至靶器官并发挥治疗作用成为研究的重点.

■相关报道

Peng等经自体骨髓间充质干细胞移植治疗肝衰竭患者53例;杨宏利等通过脐血干细胞移植治疗失代偿期肝硬化患者86例;Bahk等经UCMSCs治疗终末期肝硬化患者51例。短期疗效均可改善患者肝功能,提高患者生活质量。

为有功能的肝细胞。Jung等^[28]将UCBMSCs移植入四氯化碳所致肝损伤鼠体内,证实UCBMSCs能提高损伤鼠肝脏功能的改善,缓解肝纤维化;Shi等^[29]的研究发现UCBMSCs移植可以显著提高急性重型肝炎大鼠的生存率,其机制可能与UCBMSCs细胞转化为肝细胞样细胞相关。Sharma等^[30]研究提示UCBMSCs移植入裸鼠体内后增殖并分化为肝样细胞的潜能优于BMSCs。

2.2 临床研究 国内关于脐血干细胞用于临床治疗肝硬化的报道较少,而国外并无相关报道。国内杨宏丽等^[31]通过脐血干细胞移植治疗失代偿期肝硬化患者86例,脐血干细胞移植治疗可有效修复肝损伤、改善肝功能,提高患者的生存质量。国内亦有其他医院如兰州军区总医院^[32]使用脐血干细胞移植治疗肝硬化,结果均提示有一定的治疗作用。杜永国等^[33]经肝动脉行脐血干细胞移植治疗重症肝炎10例,结果证实脐血干细胞肝内移植治疗重症肝炎可显著改善患者肝脏合成功能,短期疗效肯定,且较为安全。目前,仍需大量的实验及临床研究来证实脐血干细胞治疗肝病的疗效,下一步的重点应集中在UCBMSCs向肝细胞分化的体内研究,特别是在体内诱导为大量有功能的肝细胞方面,这样才能给肝功能衰竭的患者带来福音。

3 脐带间充质干细胞在肝病治疗中的研究

脐带中富含造血、间充质、神经及内皮等多种干/祖细胞,从华尔通氏胶分离得到的基质细胞即为UCMSCs^[34]。研究证明人UCMSCs体外可以分化为脂肪细胞、软骨细胞、骨细胞、心肌细胞、骨骼肌细胞、神经元/神经胶质前体细胞、多巴胺能神经元、内皮细胞,还能分化为肝细胞^[35,36]。国内外有许多学者对UCMSCs在治疗肝病方面进行了研究。

3.1 实验研究 在体外将UCMSCs分化为肝细胞的研究较多^[37-39],多集中在使用各种细胞因子如HGF、OSM等方面,均证实UCMSCs具有向肝细胞分化的潜能。国内外学者分别通过不同途径将UCMSCs移植入动物体内进行研究,结果均提示人UCMSCs可促进损伤肝脏的修复,对肝脏损伤或肝纤维化有一定的治疗效果^[40-42]。

3.2 临床应用 在临床上,国内有多家医院使用UCMSCs治疗终末期肝硬化,如何晶等^[43]通过肝动脉移植UCMSCs治疗终末期肝硬化患者26例,结果显示UCMSCs移植可改善患者的肝纤维化程度。金旭鹏等^[44]通过静脉推注UCMSCs治疗

失代偿期肝硬化24例,结果提示UCMSCs移植可显著改善失代偿期肝硬化患者肝功能及临床症状,并能促进肝脏修复。而国外仅见一篇文献报道,Bahk等^[45]经UCMSCs治疗终末期肝硬化患者51例,其中46例为Child-Pugh C级、5例为Child-Pugh B级,治疗后患者肝功能有所改善,生活质量有一定提高,而且其中两例患者生存时间已经超过5年。

目前国际上已批准多款干细胞产品上市,美国FDA 2例,韩国KFDA 3例,欧洲EMA、澳洲TGA、加拿大Health Canada各1例,但主要用于骨组织修复、GVHD、Crohn病及心肌梗死的治疗。间充质干细胞能否作为药物或干细胞产品用于肝脏疾病的治疗还有待于进一步研究。而UCMSCs取材方便,来源广泛,易于采集,不受伦理、道德及法律方面的限制,且脐带中的干/祖细胞较成人骨髓中的干/祖细胞更原始,有更强的增殖分化能力,展示了较好的临床应用前景。

4 结论

4.1 组织来源不同的间充质干细胞均有向肝细胞分化的潜能 目前对于骨髓源性的间充质干细胞研究较多,亦有文献对不同来源的MSCs进行比较。从相关研究可以推测组织来源不同的间充质干细胞的特性在不同种属间表现出分化能力、增殖特性等方面的差异^[35,46-49]。虽然分化能力有一定的差异,但相关文献均提示间充质干细胞具有向肝细胞分化的潜能。

4.2 UCMSCs具有诸多优点有望成为肝病治疗中理想的种子细胞 由于BMSCs对患者有创伤且所得细胞数量有限,限制了他的使用;UCBMSCs所获细胞来源于胎儿脐血,涉及伦理学的问题,目前对于他的应用一直是有争议的,且所获细胞数量较少,受时间限制等问题需要考虑;UCMSCs作为一种具有多能干细胞特点,不但能够成为骨髓MSCs等理想替代物,而且具有更大的应用潜能。因为:(1)脐带有更充足的来源,收集容易,对供者无任何损伤,不受任何伦理及法律限制;(2)脐带受胎盘屏障的保护,其成分被病毒、细菌污染的概率低;(3)UCMSCs的免疫源性更低,能耐受更大限度上的HLA配型不符;(4)脐带包含丰富的干细胞;(5)UCMSCs体外倍增时间短,克隆形成率高,扩增能力强;(6)收集的UCMSCs不仅可做异基因移植的供体,而且还可将之低温保存数十年,用于自体移植治疗相关疾病;(7)UCMSCs移植可以治疗急性移植

抗宿主病^[50,51].

因此, UCMSCs作为间充质干细胞的新生代表, 具有其他间充质干细胞不可比拟的优势, 在进一步完善UCMSCs分化研究和应用机制研究的基础上, UCMSCs必将成为肝病治疗中理想的种子细胞之一并会拥有更广阔的应用前景. 我们相信, 随着研究的不断深入, UCMSCs有望成为肝病治疗领域极具潜力的种子细胞.

5 参考文献

- 1 Fridenshtein AIa, Piatetskii-Shapiro II, Petrakova KV. [Osteogenesis in transplants of bone marrow cells]. *Arkh Anat Gistol Embriol* 1969; 56: 3-11 [PMID: 4903779]
- 2 Kern S, Eichler H, Stoeve J, Klüter H, Bieback K. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem Cells* 2006; 24: 1294-1301 [PMID: 16410387]
- 3 Zvaifler NJ, Marinova-Mutafchieva L, Adams G, Edwards CJ, Moss J, Burger JA, Maini RN. Mesenchymal precursor cells in the blood of normal individuals. *Arthritis Res* 2000; 2: 477-488 [PMID: 11056678]
- 4 Nöth U, Osyczka AM, Tuli R, Hickok NJ, Danielson KG, Tuan RS. Multilineage mesenchymal differentiation potential of human trabecular bone-derived cells. *J Orthop Res* 2002; 20: 1060-1069 [PMID: 12382974 DOI: 10.1016/S0736-0266(02)00018-9]
- 5 Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284: 143-147 [PMID: 10102814 DOI: 10.1126/science.284.5411.143]
- 6 Troyer DL, Weiss ML. Wharton's jelly-derived cells are a primitive stromal cell population. *Stem Cells* 2008; 26: 591-599 [PMID: 18065397 DOI: 10.1634/stemcells.2007-0439]
- 7 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 [PMID: 10325227 DOI: 10.1126/science.284.5417.1168]
- 8 Chivu M, Dima SO, Stancu CI, Dobrea C, Uscatescu V, Necula LG, Bleotu C, Tanase C, Albulescu R, Ardeleanu C, Popescu I. In vitro hepatic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells under differential exposure to liver-specific factors. *Transl Res* 2009; 154: 122-132 [PMID: 19665688 DOI: 10.1016/j.trsl.2009.05.007]
- 9 罗伟, 肖恩华, 罗建光, 尚全良, 伍玉枝, 李艳辉, 谭艳. 不同浓度肝细胞生长因子及表皮细胞生长因子体外联合诱导兔骨髓间充质干细胞向肝细胞分化. *中国组织工程研究与临床康复* 2011; 15: 6727-6731
- 10 Tan Y, Xiao EH, Xiao LZ, Yuan YH, Ma C, Shang QL, Bian DJ, Li YH, Chen Z, Chang Q. VEGF(165) expressing bone marrow mesenchymal stem cells differentiate into hepatocytes under HGF and EGF induction in vitro. *Cytotechnology* 2012; 64: 635-647 [PMID: 22476563 DOI: 10.1007/s10616-012-9439-0]
- 11 Dalakas E, Newsome PN, Boyle S, Brown R, Pryde A, McCall S, Hayes PC, Bickmore WA, Harrison DJ, Plevris JN. Bone marrow stem cells contribute to alcohol liver fibrosis in humans. *Stem Cells Dev* 2010; 19: 1417-1425 [PMID: 20025456 DOI: 10.1089/scd.2009.0387]
- 12 Kaibori M, Adachi Y, Shimo T, Ishizaki M, Matsui K, Tanaka Y, Ohishi M, Araki Y, Okumura T, Nishizawa M, Kwon AH. Stimulation of liver regeneration after hepatectomy in mice by injection of bone marrow mesenchymal stem cells via the portal vein. *Transplant Proc* 2012; 44: 1107-1109 [PMID: 22564637 DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.01.088]
- 13 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]
- 14 Baba S, Fujii H, Hirose T, Yasuchika K, Azuma H, Hoppo T, Naito M, Machimoto T, Ikai I. Commitment of bone marrow cells to hepatic stellate cells in mouse. *J Hepatol* 2004; 40: 255-260 [PMID: 14739096]
- 15 Fang B, Shi M, Liao L, Yang S, Liu Y, Zhao RC. Systemic infusion of FLK1(+) mesenchymal stem cells ameliorate carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice. *Transplantation* 2004; 78: 83-88 [PMID: 15257043 DOI: 10.1097/01.TP.0000128326.95294.14]
- 16 周伟, 陈鹏飞, 吴小翎, 姜蓉, 徐艳华. 骨髓间充质干细胞对实验性肝纤维化大鼠的作用及其机制. *中国生物制品学杂志* 2012; 25: 176-180
- 17 Lee TH, Jawan B, Chou WY, Lu CN, Wu CL, Kuo HM, Concejero AM, Wang CH. Alpha-melanocyte-stimulating hormone gene therapy reverses carbon tetrachloride induced liver fibrosis in mice. *J Gene Med* 2006; 8: 764-772 [PMID: 16508911]
- 18 Guo XJ, Lin XY, He YZ, Feng XQ, Li FJ, Yao ZQ. Intrahepatic transplantation of autologous bone marrow mononuclear cells in treatment of liver cirrhosis in decompensatory period. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research* 2011; 15: 4367-4368
- 19 El-Ansary M, Mogawer Sh, Abdel-Aziz I, Abdel-Hamid S. Phase Trial: Mesenchymal Stem Cells Transplantation in End Stage Liver Disease. *Journal of American Science* 2010; 6: 135-144
- 20 Terai S, Ishikawa T, Omori K, Aoyama K, Marumoto Y, Urata Y, Yokoyama Y, Uchida K, Yamasaki T, Fujii Y, Okita K, Sakaida I. Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy. *Stem Cells* 2006; 24: 2292-2298 [PMID: 16778155 DOI: 10.1634/stemcells.2005-0542]
- 21 Nikeghbalian S, Pournasr B, Aghdami N, Rasekhi A, Geramizadeh B, Hosseini Asl SM, Ramzi M, Kakaei F, Namiri M, Malekzadeh R, Vosough Dizaj A, Malek-Hosseini SA, Baharvand H. Autologous transplantation of bone marrow-derived mononuclear and CD133(+) cells in patients with decompensated cirrhosis. *Arch Iran Med* 2011; 14: 12-17 [PMID: 21194255 DOI: 011141/AIM.004]
- 22 Sharma S, Kumar L, Mohanty S, Kumar R, Datta Gupta S, Gupta DK. Bone marrow mononuclear stem cell infusion improves biochemical parameters and scintigraphy in infants with biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 2011; 27: 81-89 [PMID: 20857300 DOI: 10.1007/s00383-010]
- 23 Peng L, Xie DY, Lin BL, Liu J, Zhu HP, Xie C, Zheng YB, Gao ZL. Autologous bone marrow mes-

■创新盘点

关于3种间充质干细胞的研究较多, 但是关于不同来源的间充质干细胞在肝病治疗中的应用比较的报道较少, 本文重点在于通过比较得出脐带间充质干细胞在治疗肝病中的优势和价值.

■应用要点

- 肝纤维化及终末期肝脏疾病的治疗缺乏特效药物和手段,干细胞治疗为慢性肝病患者的带来新的希望。
- 24 Erices A, Conget P, Minguell JJ. Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood. *Br J Haematol* 2000; 109: 235-242 [PMID: 10848804 DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.01986.x]
 - 25 Zhao Q, Ren H, Li X, Chen Z, Zhang X, Gong W, Liu Y, Pang T, Han ZC. Differentiation of human umbilical cord mesenchymal stromal cells into low immunogenic hepatocyte-like cells. *Cytotherapy* 2009; 11: 414-426 [PMID: 19513901 DOI: 10.1080/14653240902849754]
 - 26 韩翠萍, 刘吉勇, 高蕾, 裴庆山, 孙欣欣, 文婷玉. 脐血间充质干细胞的体外扩增及向类肝细胞分化的实验研究. *山东医药* 2010; 50: 3-5
 - 27 Kakinuma S, Tanaka Y, Chinzei R, Watanabe M, Shimizu-Saito K, Hara Y, Teramoto K, Arai 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 [PMID: 12634418]
 - 28 Jung KH, Shin HP, Lee S, Lim YJ, Hwang SH, Han H, Park HK, Chung JH, Yim SV. Effect of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in a cirrhotic rat model. *Liver Int* 2009; 29: 898-909 [PMID: 19422480 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02031.x]
 - 29 Shi LL, Liu FP, Wang DW. Transplantation of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells improves survival rates in a rat model of acute hepatic necrosis. *Am J Med Sci* 2011; 342: 212-217 [PMID: 21642820 DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3182112b90]
 - 30 Sharma AD, Cantz T, Richter R, Eckert K, Henschler R, Wilkens L, Jochheim-Richter A, Arseniev L, Ott M. Human cord blood stem cells generate human cytochrome 18-negative hepatocyte-like cells in injured mouse liver. *Am J Pathol* 2005; 167: 555-564 [PMID: 16049339 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)62997-5]
 - 31 杨宏丽, 于发涛, 李桂杰, 陈自平, 李坤, 徐昌青. 脐血干细胞移植治疗失代偿期肝硬化86例疗效观察. *山东医药* 2010; 50: 16-17
 - 32 王方, 张小岗, 张静, 蔡国芳. 脐带血干细胞治疗失代偿期肝硬化1例. *实用肝脏病杂志* 2010; 13: 454-455
 - 33 杜永国, 何晶, 周云, 周贵忠, 林洪, 何秀清. 脐血干细胞移植治疗重症肝炎10例近期疗效观察. *山东医药* 2010; 50: 70-71
 - 34 Seshareddy K, Troyer D, Weiss ML. Method to isolate mesenchymal-like cells from Wharton's Jelly of umbilical cord. *Methods Cell Biol* 2008; 86: 101-119 [PMID: 18442646 DOI: 10.1016/S0091-679X(08)00006-X]
 - 35 Karahuseyinoglu S, Cinar O, Kilic E, Kara F, Akay GG, Demiralp DO, Tukun A, Uckan D, Can A. Biology of stem cells in human umbilical cord stroma: in situ and in vitro surveys. *Stem Cells* 2007; 25: 319-331 [PMID: 17053211]
 - 36 Weiss ML, Medicetty S, Bledsoe AR, Rachakatla RS, Choi M, Merchav S, Luo Y, Rao MS, Velagaleti G, Troyer D. Human umbilical cord matrix stem cells: preliminary characterization and effect of transplantation in a rodent model of Parkinson's disease. *Stem Cells* 2006; 24: 781-792 [PMID: 16223852 DOI: 10.1634/stemcells.2005-0330]
 - 37 Campard D, Lysy PA, Najimi M, Sokal EM. Native umbilical cord matrix stem cells express hepatic markers and differentiate into hepatocyte-like cells. *Gastroenterology* 2008; 134: 833-848 [PMID: 18243183 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.12.024]
 - 38 任红英, 赵钦军, 刘拥军, 卢士红, 李妍涵, 韩忠朝. 脐带间充质干细胞体外诱导分化为肝细胞样细胞的研究. *山东医药* 2008; 48: 24-26
 - 39 Ren HY, Zhao QJ, Xing W, Yang SG, Lu SH, Ren Q, Zhang L, Han ZC. [Differentiation of human umbilical cord derived mesenchymal stem cells into low immunogenic and functional hepatocyte-like cells in vitro]. *Zhongguo Yixue Kexueyuan Xuebao* 2010; 32: 190-194 [PMID: 20450551 DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2010.02.013]
 - 40 Lin SZ, Chang YJ, Liu JW, Chang LF, Sun LY, Li YS, Luo GH, Liao CH, Chen PH, Chen TM, Lee RP, Yang KL, Harn HJ, Chiou TW. Transplantation of human Wharton's Jelly-derived stem cells alleviates chemically induced liver fibrosis in rats. *Cell Transplant* 2010; 19: 1451-1463 [PMID: 20587139 DOI: 10.3727/096368910X514198]
 - 41 郑学峰, 刘霞. hUCMSCs腹腔移植治疗大鼠急性肝损伤后的病理变化. *解剖科学进展* 2012; 18: 345-348
 - 42 Burra P, Arcidiacono D, Bizzaro D, Chioato T, Di Liddo R, Banerjee A, Cappon A, Bo P, Conconi MT, Parnigotto PP, Mirandola S, Gringeri E, Carraro A, Cillo U, Russo FP. Systemic administration of a novel human umbilical cord mesenchymal stem cells population accelerates the resolution of acute liver injury. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 88 [PMID: 22788801 DOI: 10.1186/1471-230X-12-88]
 - 43 何晶, 杜永国, 周云, 周贵忠, 林洪, 贺东平, 何秀清. 肝动脉移植hUCMSCs短期对终末期肝硬化肝纤维指标的影响. *海南医学* 2010; 21: 26-27
 - 44 金旭鹏, 李晓飞, 郭莲怡. 人脐带间充质干细胞治疗失代偿期肝硬化的疗效观察. *军医进修学院学报* 2012; 33: 757-758
 - 45 Bahk JY, Piao Z, Jung JH, Han H. Treatment of the end Stage Liver Cirrhosis by Human Umbilical Cord Blood Stem Cells: Preliminary Results. *Stem Cells in Clinic and Research* 2011; 469-500
 - 46 Toupadakis CA, Wong A, Genetos DC, Cheung WK, Borjesson DL, Ferraro GL, Galuppo LD, Leach JK, Owens SD, Yellowley CE. Comparison of the osteogenic potential of equine mesenchymal stem cells from bone marrow, adipose tissue, umbilical cord blood, and umbilical cord tissue. *Am J Vet Res* 2010; 71: 1237-1245 [PMID: 20919913 DOI: 10.2460/ajvr.71.10.1237]
 - 47 Vidal MA, Walker NJ, Napoli E, Borjesson DL. Evaluation of senescence in mesenchymal stem cells isolated from equine bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord tissue. *Stem Cells Dev* 2012; 21: 273-283 [PMID: 21410356 DOI: 10.1089/scd.2010.0589]
 - 48 Iacono E, Brunori L, Pirrone A, Pagliaro PP, Ricci F, Tazzari PL, Merlo B. Isolation, characterization and differentiation of mesenchymal stem cells from amniotic fluid, umbilical cord blood and Wharton's jelly in the horse. *Reproduction* 2012; 143: 455-468 [PMID: 22274885 DOI: 10.1530/REP-10-0408]
 - 49 Baksh D, Yao R, Tuan RS. Comparison of proliferative and multilineage differentiation potential of human mesenchymal stem cells derived from umbilical cord and bone marrow. *Stem Cells* 2007; 25: 1384-1392 [PMID: 17332507 DOI: 10.1634/stemcells.2006-0709]
 - 50 Wu KH, Chan CK, Tsai C, Chang YH, Sieber M,

Chiu TH, Ho M, Peng CT, Wu HP, Huang JL. Effective treatment of severe steroid-resistant acute graft-versus-host disease with umbilical cord-derived mesenchymal stem cells. *Transplantation* 2011; 91: 1412-1416 [PMID: 21494176 DOI: 10.1097/

TP.0b013e31821aba18]
51 Stutchfield BM, Forbes SJ, Wigmore SJ. Prospects for stem cell transplantation in the treatment of hepatic disease. *Liver Transpl* 2010; 16: 827-836 [PMID: 20583084 DOI: 10.1002/lt.22083]

编辑 田滢 电编 鲁亚静

■同行评价
本文综述3种来源间充质干细胞在肝病治疗方面的基础与临床研究进展,具有一定的参考意义。



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: 曲线图可按●、○、■、□、▲、顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$, ^f $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t=4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/$ 表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条粘贴在正文内, 不能使用浆糊粘贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.