

基于肝星状细胞的骨髓间充质干细胞治疗肝纤维化的研究现状

胡美迪, 郭贵海

■背景资料

肝纤维化严重威胁人类健康,但目前仍缺乏有效的治疗手段,鉴于骨髓间充质干细胞诸多优势,利用其治疗肝纤维化、肝硬化的研究已逐渐展开。

胡美迪, 郭贵海, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省南昌市 330006

作者贡献分布: 本综述由胡美迪完成, 郭贵海审校。

通讯作者: 郭贵海, 主任医师, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院消化内科. guoguihai@163.com
电话: 0791-8692705

收稿日期: 2010-06-01 修回日期: 2010-07-05

接受日期: 2010-07-21 在线出版日期: 2010-08-28

Advances in hepatic stellate cell-targeted treatment of hepatic fibrosis with bone marrow-derived mesenchymal stem cells

Mei-Di Hu, Gui-Hai Guo

Mei-Di Hu, Gui-Hai Guo, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Gui-Hai Guo, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Avenue, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. guoguihai@163.com

Received: 2010-06-01 Revised: 2010-07-05

Accepted: 2010-07-21 Published online: 2010-08-28

Abstract

Hepatic fibrosis is one of the most serious diseases that pose a great threat to human health. Liver transplantation is currently the most effective treatment for these patients. However, the worldwide shortage of donor livers has greatly limited the use of this treatment. As a result, searching for alternative cell therapy has attracted great interest in preclinical studies. The transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells (BMSCs) holds great promise for treating hepatic fibrosis because experimental and clinical studies have shown that it has beneficial effects on hepatic fibrosis. However, the precise cellular and molecular mechanisms behind such treatment remain to be elucidated. In this article, we will review the advances in treatment of hepatic fibrosis with BMSCs using hepatic stellate cells (HSCs) as a target.

Key Words: Bone marrow-derived mesenchymal

stem cell; Hepatic stellate cell; Hepatic fibrosis

Hu MD, Guo GH. Advances in hepatic stellate cell-targeted treatment of hepatic fibrosis with bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(24): 2558-2562

摘要

肝纤维化(hepatic fibrosis)是严重威胁人类健康的疾病之一,肝移植是目前最行之有效的治疗方法,但世界范围的肝源缺乏,导致学者努力向细胞替代方面加以探索。鉴于骨髓间充质干细胞(bone marrow-derived mesenchymal stem cells, BMSCs)的诸多优势, BMSCs在肝纤维化治疗上的应用价值已受到广泛关注,其优点已通过动物实验和临床研究初步证实,而关于细胞和分子层面的深层次机制,还有待进一步研究。我们结合参与肝纤维化的重要因素-肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs),就 BMSCs治疗肝纤维化的研究现状作一综述。

关键词: 骨髓间充质干细胞; 肝星状细胞; 肝纤维化

胡美迪, 郭贵海. 基于肝星状细胞的骨髓间充质干细胞治疗肝纤维化的研究现状. *世界华人消化杂志* 2010; 18(24): 2558-2562
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2558.asp>

0 引言

肝纤维化是肝脏对慢性炎症坏死或其他损伤的修复反应,肝硬化(hepatic cirrhosis)则是肝纤维化的终末结局^[1]。肝纤维化和硬化的病因种类繁多,在国内,主要是慢性乙型肝炎;在欧美国家,以酒精性肝病和丙型肝炎为主^[2]。肝硬化患者通常因各种并发症死亡,比如食管胃底静脉曲张出血、肝性脑病等。全球每年有1 400万患者死于肝脏疾病,其中,因肝硬化而致死的比例达到55%以上^[3]。肝纤维化、肝硬化严重影响着人类健康,但其治疗仍是尚未完全攻破的难题。目前,肝移植是比较有效的治疗手段之一。但是,受到肝源的缺乏、并发症多、排异反应和价格昂贵等诸多方面因素的影响,使肝移植的开展举

■同行评议者

倪润洲, 教授, 南通大学附属医院消化内科

步维艰^[4-6]. 在少数接受了肝移植的患者中, 3、12、36 mo的生存率约为94%、88%、79%^[3]. 为了与严重影响人类健康的肝纤维化、肝硬化作斗争, 学者们正致力于找到更合适、更有效的治疗手段, 这已成为近二十年来肝硬化研究的一大热点. 随着骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)在临床治疗上的应用价值受到广泛关注, 已有许多学者开始将BMSCs应用于肝纤维化、肝硬化的治疗研究, 并从动物模型和临床患者身上观察到良好的效应, 为众多肝纤维化、肝硬化患者带来了新的福音.

1 肝纤维化的发病机制

肝纤维化发生、发展的直接原因是肝脏受到长期反复刺激^[7], 导致肝纤维化的主要成分-细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成过多, 降解减少, 堆积增加^[4].

目前, 国内外主流观点认为, 肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)是受损肝脏中过多ECM的主要来源^[1,4]. HSCs存在于肝窦周围间隙中^[8], 占肝非实质细胞的5%-10%^[9], 是储存维生素A的主要细胞, 曾被称为储脂细胞^[10]. 当肝实质受到损伤时, HSCs被激活, 并由此始动肝纤维化的中心环节^[11], 此时, HSCs转变成肌成纤维细胞样细胞^[12], 表达 α -平滑肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)^[13], 同时获得新的表型: 增殖性、收缩性、趋化性、纤维增生性和炎症表型^[3,7]. 细胞大量增殖, 凋亡减少, 产生大量的ECM是已被激活的HSCs的主要特点^[14], 同时, 对ECM的降解出现不足, 最终导致纤维化. 鉴于HSCs在肝纤维化形成过程中起到的重要作用, 抑制HSCs活化便成为抗纤维化治疗的一条重要途径.

在全身各组织器官受损后的纤维化修复过程中, 会产生许多抗炎因子, 如, 白介素-6(interleukin-6, IL-6)、白介素-5(interleukin-5, IL-5)、白介素-13(interleukin-13, IL-13)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等^[15], 而因肝脏是IL-6的主要靶器官^[16], 故当发生肝纤维化时, IL-6在血清中的浓度会明显升高^[17].

传统观念认为, 肝纤维化不可逆转, 但近年来的动物实验和临床观察却发现, 肝纤维化有逆转的可能^[11]. 由于肝纤维化主要是由于ECM的堆积增加和降解减少造成的, 因此, 采用减少ECM合成和(或)增加ECM降解的方法都能取得逆转的效果. 如抑制HSCs的激活(即抑制HSCs的增殖和胶原蛋白的产生)及促进活化HSCs的凋亡.

2 关于MSCs的研究近况

MSCs具有多向分化的潜能^[18], 能够向受损组织的病灶、炎症病灶甚至肿瘤病灶迁徙^[19], 因此许多学者都对探究其在各种疾病治疗方面所能发挥的作用抱有极大兴趣. 当组织、器官受损时, 在各种诱导条件下, 利用MSCs的可塑性, 令其分化成所需细胞, 在自分泌、旁分泌及信号通路作用的影响下, 发挥相应的治疗作用. 近年来, MSCs在缺血性心脏病^[20,21]、缺血性脑病^[22-24]等疾病的治疗方面已有较深入的研究, 并已取得了一定的成果. 现在, 国内外众多消化界同仁也开始对MSCs在肝纤维化治疗中的潜在价值投入越来越多的关注, 其中重点放在MSCs抗肝纤维化的机制和效果方面, 且在部分临床试验性实践中, 取得了一些可喜的成绩^[25,26].

体内实验均发现, MSCs能够被诱导分化成表达CK18、CK19、AFP和白蛋白等肝细胞表面标志物的细胞^[27,28], 其向肝细胞横向分化的潜能已得到证实, 在诱导分化的过程中, 有许多影响因素和基因信号通路参与^[29]. 如细胞凋亡信号通路、Focal Adhesion通路、MAPK信号通路等. 目前, 许多科学家正致力于应用这种分化得来的肝细胞治疗肝纤维化, 既利用分化出的类肝细胞直接替代已受损肝细胞发挥功能. 在动物实验中, 学者已针对MSCs不同移植途径(门静脉、肝内、股动脉、脾内、腹腔及尾静脉)的治疗效果进行观察, 总体而言, MSCs可在移植后, 在相关引领归巢的细胞因子影响下^[3], 例如干细胞因子(stem cell factor, SCF)及其受体c-kit、集落刺激因子(colony stimulating factor, CSF)等, 到达受损肝脏, 分化为类肝细胞, 起到一定的保护肝脏和抗纤维化的作用. 当然, 各种移植途径各有优、缺点^[30], 在此基础上, 国内外学者进行的临床试验, 也获得了较满意效果.

3 MSCs对HSCs的影响

目前, 上述直接替代的思路是应用MSCs抗肝纤维化的主要思路, 但随着科研工作的不断推进, 针对HSCs的研究方向已开始崭露头角. 归纳MSCs对HSCs的影响可分为以下两方面.

3.1 MSCs对HSCs的增殖、凋亡和ECM合成产生影响 研究证实, MSCs在肝损伤的动物模型中能起到抗纤维化的作用^[31]. 学者们大胆设想, 这是通过调整ECM的沉积实现的, 是MSCs改善肝纤维化的一大原因. 而HSCs正是导致肝纤维化时ECM过度沉积的重要因素, 当肝脏受到损伤

■研发前沿

为了与严重影响人类健康的肝纤维化、肝硬化作斗争, 学者们正致力于找到更合适、更有效的治疗手段, 这已成为近二十年来肝硬化研究的一大热点.

■相关报道

美国学者Parek-kadan等通过一组实验, 证实HSCs与MSCs间接共培养后, HSCs细胞增殖和胶原蛋白的合成均明显减少, 细胞凋亡明显增加, 这表明MSCs可抑制HSCs的激活, 由此起到延缓肝脏纤维化进程的作用.

■创新盘点

本文重点从MSCs对HSCs作用的角度,通过综合目前国内外的研究成果,总结MSCs在治疗肝纤维化方面的作用。

时, HSCs被激活, 由静息状态的储脂细胞转变成肌成纤维样细胞, 产生大量ECM, 倘若这个过程被阻断, 再加上抑制HSCs的增殖和促使活化的HSCs凋亡, 就能达到较理想的效果. 2007年, 美国学者Parekkadan等^[32]的实验为这一机制提供了理论依据, 通过将活化的人HSCs与人MSCs间接共培养后, HSCs的细胞增殖和胶原蛋白的合成均明显减少, 细胞凋亡明显增加, 这表明MSCs可抑制HSCs的激活, 由此起到延缓肝脏纤维化进程的作用。

3.2 MSCs通过旁分泌机制和信号通路传导发挥重要作用

3.2.1 旁分泌机制: Parekkadan等^[32]通过他们的间接共培养提出, MSCs主要是通过旁分泌某些细胞因子和生长因子影响了HSCs的激活. 由共培养MSCs分泌的IL-10、TNF- α 、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)被认为是参与这一影响过程的最主要因子. 其中, IL-10、TNF- α 与抑制HSCs的细胞增殖和胶原产生有关, HGF则能介导HSCs的凋亡^[33]. 除此之外, 其他学者还提出, 共培养的MSCs能分泌其他细胞因子, 如神经生长因子(nerve growth factor, NGF)^[34], 他可通过与活化的HSCs表达的p75受体结合, 发挥促进HSCs凋亡的作用^[35,36].

3.2.2 信号通路的作用: Mizunuma等^[37]称Rho激酶(Rho-associated coiled-coil forming protein serine/threonine kinase, ROCK)是调控HSCs状态的关键因素, 且抑制ROCK的活性, 可使HSCs活性受抑. 国内学者苏思标等^[38]通过一组细胞间接共培养实验表明, MSCs可通过下调Rho-ROCK信号转导通路活性调控HSCs的细胞周期G₁/S期转换, 抑制HSCs增殖并促进其凋亡. 其他学者研究发现, 还有FAK-ERK信号转导通路、TGF- β 1/T β R/Smads信号转导通路等与HSCs活化调控有关, 但关于在这些通路中MSCs对HSCs进一步的影响。

实际上, MSCs与HSCs间的直接作用和MSCs的旁分泌、信号通路机制是密切相关的. Parekkadan等假设, 活化的HSCs分泌IL-6诱导MSCs产生IL-10等细胞因子, 反过来又会抑制HSCs的活化, 他们通过实验证实了前提假设是正确的, 并由此揭示了MSCs与HSCs间存在一个相互作用的能动效应^[3,32].

总之, 当MSCs归巢至肝脏, 与HSCs存在于同一环境中时, MSCs可通过减少HSCs的增殖, 促进HSCs凋亡, 抑制胶原蛋白产生的方式达到

抑制HSCs活性的目的, 由此, 也能达到抗肝纤维化的目的. 国内学者胡昆鹏等^[39]也通过一组MSCs与HSCs共培养的实验, 证实人MSCs对人HSCs有促进凋亡, 减少胶原蛋白合成的作用. 但是, 这个研究领域尚没有太多学者涉及. 目前, 学者们仅揭示出MSCs可能从相关细胞因子水平及信号通路等方面起到抑制HSCs活性的作用, 并阻止肝纤维化的发展, 但这其中的具体因子、具体信号通路非常复杂, 细胞因子与各通路间又存在复杂联系, 相关内容尚待深入研究。

4 临床应用与前景

目前, 全球肝硬化患者日益增多, 而其他治疗手段尚有诸多弊端, 利用MSCs攻克肝纤维化、肝硬化治疗难关已成为消化界学者抢滩的新大陆. 现阶段, 随着介入技术的不断发展, 临床学者更推崇在X光透视下, 经股动脉插管至肝固有动脉, 将分离好的MSCs注入肝内, 此方法操作简单、创伤小, 临床应用前景广泛. 一些国内外学者业已开始进行相关小规模前瞻性试验^[6,25-27,40], 应用结果表明此方法安全、有效, 患者耐受情况良好^[6].

研究发现, 将肝硬化患者自身来源的MSCs, 经介入技术再注入患者体内, 其肝功能的各项指标、Child分级、生活质量都有明显好转. 2007年, Mohamadnejad等^[27]选取了4位失代偿期肝硬化患者为临床研究对象. 从患者自身提取的MSCs经过一系列处理后, 制备成细胞混悬液, 以 $(1-1.5) \times 10^6$ 个/mL细胞悬液的细胞浓度向患者自身回输20 mL, 在随后的1年里定期随访, 发现患者的血浆白蛋白(albumin, ALB)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、直接胆红素(direct bilirubin)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)等指标均有一定程度好转, 且随访期间无明显不良反应, 并发症也得到控制, 甚至连原已萎缩的肝脏还有所增大, 生活质量和精神状态均得到明显改善. 2008年, 国内学者王迪等^[40]通过40例经肝动脉移植MSCs病例作类似的研究(移植方案: 提取自身来源的骨髓干细胞, 并制成10 mL MSCs细胞悬液, 其CD34⁺干细胞数为 $1 \times 10^6-1 \times 10^9$ /mL, 再将上述10 mL细胞悬液移植到肝脏), 所得结果与Mohamadnejad等很相似. 通过他们及其他学者的研究结论推断, MSCs移植是一种行之有效的、能够控制并缓解肝硬化的治疗手段, 在治疗经费、来源缺乏、排异反

应等方面都优于肝移植. 诸多学者的前驱研究, 为今后临床治疗的借鉴及推广提供了重要参考.

5 结论

MSCs具有多向分化的潜能, 学者们正大力探索其在肝纤维化治疗方面的应用价值. 目前, 相关研究主要包括两个方面: 其一, 利用MSCs分化而来的类肝细胞代替受损肝细胞发挥治疗作用; 其二, 利用MSCs对HSCs的影响, 延缓肝纤维化进程, 达到抗肝纤维化的目的. 虽然, 少数学者开展的小规模临床研究, 已令我们看见了些许曙光. 但是, 关于MSCs的移植方案、治疗机制等还需作进一步研究. 另外, 要获取MSCs移植的长期生存率、长期不良反应等信息, 都有待今后开展大规模临床双盲试验. MSCs移植的成功实现无疑将会造福于千万肝纤维化、肝硬化患者, 这是国内外全体消化界同仁共同努力的一大方向.

6 参考文献

- Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008; 214: 199-210
- 胡品津, 刘新光, 厉有名, 林菊生. 消化内科学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 127
- Dai LJ, Li HY, Guan LX, Ritchie G, Zhou JX. The therapeutic potential of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on hepatic cirrhosis. *Stem Cell Res* 2009; 2: 16-25
- Iredale JP. Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ. *J Clin Invest* 2007; 117: 539-548
- 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
- Yannaki E, Anagnostopoulos A, Kapetanios D, Xagorari A, Iordanidis F, Batsis I, Kaloyannidis P, Athanasiou E, Dourvas G, Kitis G, Fassas A. Lasting amelioration in the clinical course of decompensated alcoholic cirrhosis with boost infusions of mobilized peripheral blood stem cells. *Exp Hematol* 2006; 34: 1583-1587
- Parola M, Marra F, Pinzani M. Myofibroblast - like cells and liver fibrogenesis: Emerging concepts in a rapidly moving scenario. *Mol Aspects Med* 2008; 29: 58-66
- 李定国, 汪保灿. 肝内肌成纤维细胞和星状细胞在肝纤维化中的作用. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2473-2476
- 杨军, 陈曦, 周光文. 肝脏星状细胞与免疫系统. 外科理论与实践 2008; 13: 473-476
- 纪辉, 迟宝荣, 张一宁. 肝纤维化与肝星状细胞. 吉林大学学报(医学版) 2008; 34: 538-542
- Ismail MH, Pinzani M. Reversal of liver fibrosis. *Saudi J Gastroenterol* 2009; 15: 72-79
- Lee JI, Lee KS, Paik YH, Nyun Park Y, Han KH, Chon CY, Moon YM. Apoptosis of hepatic stellate cells in carbon tetrachloride induced acute liver injury of the rat: analysis of isolated hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2003; 39: 960-966
- 陈玮, 陈维雄, 朱金水. 细胞因子与肝纤维化相关的靶向治疗进展. 中国临床医学 2007; 14: 840-842
- 翁山耕, 冷希圣, 魏玉华, 彭吉润, 张佑彬, 吕建锋, 杜如昱. 白细胞介素10抑制枯否细胞诱导的肝星状细胞激活的研究. 中华医学杂志 2002; 82: 104-107
- Wynn TA. Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases. *J Clin Invest* 2007; 117: 524-529
- Tiggelman A, Boers W, Linthorst C, Brand HS, Sala M, Chamuleau R. Interleukin-6 production by human liver (myo)fibroblasts in culture: evidence for a regulatory role of LPS, IL-1 β and TNF α . *J Hepatology* 1995; 23: 295-306
- Ataseven H, Bahcecioğlu IH, Kuzu N, Yalniz M, Celebi S, Erensoy A, Ustundag B. The levels of ghrelin, leptin, TNF- α , and IL-6 in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma due to HBV and HDV infection. *Mediators Inflamm* 2006; 2006: 78380
- Kestendjieva S, Kyurkchiev D, Tsvetkova G, Mehandjiev T, Dimitrov A, Nikolov A, Kyurkchiev S. Characterization of mesenchymal stem cells isolated from the human umbilical cord. *Cell Biol Int* 2008; 32: 724-732
- Chen Y, Shao JZ, Xiang LX, Dong XJ, Zhang GR. Mesenchymal stem cells: a promising candidate in regenerative medicine. *Int J Biochem Cell Biol* 2008; 40: 815-820
- Gao F, He T, Wang H, Yu S, Yi D, Liu W, Cai Z. A promising strategy for the treatment of ischemic heart disease: Mesenchymal stem cell-mediated vascular endothelial growth factor gene transfer in rats. *Can J Cardiol* 2007; 23: 891-898
- Hare JM. Translational development of mesenchymal stem cell therapy for cardiovascular diseases. *Tex Heart Inst J* 2009; 36: 145-147
- Tondreau T, Dejeneffe M, Meuleman N, Stamatoopoulos B, Delforge A, Martiat P, Bron D, Lagneaux L. Gene expression pattern of functional neuronal cells derived from human bone marrow mesenchymal stromal cells. *BMC Genomics* 2008; 9: 166
- Camp DM, Loeffler DA, Farrah DM, Borneman JN, LeWitt PA. Cellular immune response to intrastrially implanted allogeneic bone marrow stromal cells in a rat model of Parkinson's disease. *J Neuroinflammation* 2009; 6: 17
- Yoo SW, Kim SS, Lee SY, Lee HS, Kim HS, Lee YD, Suh-Kim H. Mesenchymal stem cells promote proliferation of endogenous neural stem cells and survival of newborn cells in a rat stroke model. *Exp Mol Med* 2008; 40: 387-397
- 朱康顺, 单鸿, 何可可, 李征然, 关守海, 黄明声, 钱结胜, 庞鹏飞, 姜在波. 自体骨髓干细胞肝内移植治疗失代偿期肝硬化的初步临床观察. 中国医学影像技术 2007; 23: 1863-1865
- 潘兴南, 沈建坤, 庄岳鹏, 陈先礼, 李奕鑫, 陈丽娟, 杨红. 自体骨髓干细胞移植治疗终末期肝病临床研究. 南方医科大学学报 2008; 28: 1207-1209
- Mohamadnejad M, Alimoghaddam K, Mohyeddin-Bonab M, Bagheri M, Bashtar M, Ghanaati H, Baharvand H, Ghavamzadeh A, Malekzadeh R. Phase 1 trial of autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in patients with decompensated liver cirrhosis. *Arch Iran Med* 2007; 10: 459-466
- Luk JM, Wang PP, Lee CK, Wang JH, Fan ST. Hepatic potential of bone marrow stromal cells:

■应用要点

通过本文可以了解到基于HSCs的骨髓间充质干细胞治疗肝纤维化的研究现状, 为广大学者在今后的深入研究上提供参考.

■同行评价

本文阐述了骨髓间充质干细胞对肝纤维化治疗的机制及临床应用前景,有助于读者了解骨髓间充质干细胞治疗肝纤维化的研究现状,有一定的可读性。

- development of in vitro co-culture and intra-portal transplantation models. *J Immunol Methods* 2005; 305: 39-47
- 29 李晶津, 李瀚旻, 高翔, 晏雪生. 移植雄性骨髓的雌性小鼠肝组织肝再生相关基因的信号通路. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 150-155
- 30 穆丽雅, 韩明子. 骨髓干细胞分化为肝细胞的多种移植途径. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 607-610
- 31 Alison MR, Choong C, Lim S. Application of liver stem cells for cell therapy. *Semin Cell Dev Biol* 2007; 18: 819-826
- 32 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
- 33 Matsuda-Hashii Y, Takai K, Ohta H, Fujisaki H, Tokimasa S, Osugi Y, Ozono K, Matsumoto K, Nakamura T, Hara J. Hepatocyte growth factor plays roles in the induction and autocrine maintenance of bone marrow stromal cell IL-11, SDF-1 alpha, and stem cell factor. *Exp Hematol* 2004; 32: 955-961
- 34 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
- 35 Oakley F, Trim N, Constantinou CM, Ye W, Gray AM, Frantz G, Hillan K, Kendall T, Benyon RC, Mann DA, Iredale JP. Hepatocytes express nerve growth factor during liver injury: evidence for paracrine regulation of hepatic stellate cell apoptosis. *Am J Pathol* 2003; 163: 1849-1858
- 36 Trim N, Morgan S, Evans M, Issa R, Fine D, Afford S, Wilkins B, Iredale J. Hepatic stellate cells express the low affinity nerve growth factor receptor p75 and undergo apoptosis in response to nerve growth factor stimulation. *Am J Pathol* 2000; 156: 1235-1243
- 37 Mizunuma K, Ohdan H, Fudaba Y, Tashiro H, Asahara T. ROCK inhibitor, Y-27632, inhibits anoxia-reoxygenation-induced contraction of hepatic stellate cells. *Transplant Proc* 2003; 35: 111-113
- 38 苏思标, 姜海行, 王东旭, 覃山羽, 梁梓宇. 骨髓间充质干细胞调控肝星状细胞RhoA、P27的表达. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 3283-3291
- 39 胡昆鹏, 林楠, 林继宗, 邓美海, 汤照峰, 项鹏, 许瑞云. 人骨髓间质干细胞对肝星状细胞的体外调控. *中国组织工程研究与临床康复* 2009; 13: 5257-5260
- 40 王迪, 郭晓钟, 刘峰, 赵佳军, 邵晓冬, 李宏宇, 崔忠敏. 经肝动脉自体骨髓干细胞移植治疗失代偿期肝硬化40例. *现代消化及介入诊疗* 2008; 13: 258-261

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

WJG 成功通过评审被 PMC 收录

本刊讯 PubMed Central(PMC)是由美国国家医学图书馆(NLM)下属国家生物技术信息中心(NCBI)创立的开放存取(Open Access)的生物医学和生命科学全文数据库。此数据库只收录采取国际同行评审制度评议的期刊,并对收录期刊有较高的科学、编辑及数据文件质量要求。

截至目前,我国只有两本期刊被PMC收录。《浙江大学学报B》(英文版)(*Journal of Zhejiang University Science B*)是我国第一本通过PMC评审并于2006-03-15被收录的期刊。《世界胃肠病学杂志》(英文版)(*World Journal of Gastroenterology*, WJG)第二本通过PMC评审并于2009-03-26被收录,全文免费向公众开放,见: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/tocrender.fcgi?journal=818&action=archive> (WJG编辑部主任:程剑侠 2009-03-26)