

HGF基因修饰骨髓间充质干细胞治疗肝纤维化的研究进展

邹其远, 吕晓丹, 陈 兰, 詹灵凌, 吕小平

邹其远, 陈兰, 吕小平, 广西医科大学第一附属医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

吕晓丹, 詹灵凌, 广西医科大学第一附属医院临床医学实验部 广西壮族自治区南宁市 530021

邹其远, 在读硕士, 主要从事肝硬化的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81460114
广西自然科学基金资助项目, No. 2012GXNSFAA053143
广西科学研究与技术开发计划资助项目, No. 1355005-3-2

作者贡献分布: 本文文献资料由邹其远、吕晓丹、陈兰及詹灵凌搜集、整理; 综述由邹其远完成; 吕小平审校。

通讯作者: 吕小平, 教授, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路6号, 广西医科大学第一附属医院消化内科。
lxxp58@hotmail.com

收稿日期: 2015-10-01
修回日期: 2015-10-22
接受日期: 2015-11-03
在线出版日期: 2015-12-08

HGF gene modified bone marrow mesenchymal stem cells for treatment of hepatic fibrosis

Qi-Yuan Zou, Xiao-Dan Lv, Lan Chen, Ling-Ling Zhan, Xiao-Ping Lv

Qi-Yuan Zou, Lan Chen, Xiao-Ping Lv, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Xiao-Dan Lv, Ling-Ling Zhan, Department of Clinical Experimental Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China,

No. 81460114; the Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 2012GXNSFAA053143; the Scientific Research and Technology Development Project of Guangxi, No. 1355005-3-2

Correspondence to: Xiao-Ping Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 6 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. lxxp58@hotmail.com

Received: 2015-10-01
Revised: 2015-10-22
Accepted: 2015-11-03
Published online: 2015-12-08

Abstract

Hepatic fibrosis is a reversible pathological change caused by liver cell inflammation, necrosis, or abnormal hyperplasia of connective tissue. It has been proved that hepatocyte growth factor (HGF) gene modified bone marrow mesenchymal stem cells can reduce or inhibit liver fibrosis, with better effects than those of unmodified bone marrow mesenchymal stem cells. Thus, HGF gene modified bone marrow mesenchymal stem cells represent a promising method for anti-hepatic fibrosis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocyte growth factor; Bone marrow mesenchymal stem cells; Hepatic fibrosis; Gene modification

Zou QY, Lv XD, Chen L, Zhan LL, Lv XP. HGF gene modified bone marrow mesenchymal stem cells for treatment of hepatic fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua*

■背景资料

自体骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)移植已经被认为可以改善临床慢性肝病患者的肝功能。但移植后容易受到异常分化、增殖缓慢等限制。而肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)基因修饰骨髓间充质干细胞治疗能够有效避免单纯移植治疗的不足, 成为抗纤维化的新思路。

■同行评议者

施光峰, 教授, 复旦大学附属华山医院感染病科

■ 研发前沿

HGF与BMSCs能“协同”发挥抗肝纤维化作用,其效果优于单纯骨髓间充质干细胞的移植,对肝纤维化治疗提供了新的思路,但其具体的作用机制尚未阐明。

Zazhi 2015; 23(34): 5479-5484 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5479.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5479>

摘要

肝纤维化是肝脏慢性损伤导致肝细胞炎症、坏死,肝脏内结缔组织异常增生的一种可逆性的病理变化。越来越多的研究表明,肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, *HGF*)基因修饰骨髓间充质干细胞可减轻或抑制肝纤维化,其效果要好于单纯的骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stromal cells)移植,被认为是一种非常有前景的抗肝纤维化的细胞疗法。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝细胞生长因子; 骨髓间充质干细胞; 肝纤维化; 基因修饰

核心提示: 肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor)基因修饰骨髓间充质干细胞可减轻或抑制肝纤维化,其效果要好于单纯的骨髓间充质干细胞移植,被认为是一种非常有前景的抗肝纤维化的细胞疗法。

邹其远, 吕晓丹, 陈兰, 詹灵凌, 吕小平. *HGF*基因修饰骨髓间充质干细胞治疗肝纤维化的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(34): 5479-5484 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5479.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5479>

0 引言

骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)属于成体多功能干细胞,其来源丰富,取材方便容易。归功于其具有分化为肝细胞的潜能、低免疫原性,骨髓间充质干细胞是目前干细胞抗肝纤维化研究的热点^[1-5]。而单纯的骨髓间充质干细胞移植后容易受到异常分化、增殖缓慢等限制^[6,7]。BMSCs作为良好的基因载体,易于接受肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, *HGF*)基因的导入和表达^[8];在体外传代和体内移植后仍保留多向分化的潜力,且分化后仍可保持*HGF*基因的表达^[9,10]。因此,*HGF*基因修饰骨髓间充质干细胞治疗成为抗纤维化的新思路。下面就目前*HGF*基因修饰骨髓间充质干细胞抗肝纤维化进展作一综述。

1 *HGF*基因移植抗纤维化的作用及机制

1.1 保护肝细胞 抑制肝细胞凋亡, 促肝卵圆细胞再生: Nishino等^[11]发现: 对行部分肝切除术的肝纤维化大鼠,肝细胞生长因子基因移植能够在早期改善大鼠生存,其机制可能通过上调Bcl-xl的表达而抑制肝细胞凋亡有关。Oe等^[12]表明: 对行部分肝切除术的solt-farmer大鼠,*HGF*或血管内皮生长因子基因注射有效地促进肝再生,主要与肝卵圆细胞的增殖增加有关。

1.2 促进活化肝星状细胞的凋亡, 抑制肝星状细胞活化 Shen等^[13]表明: 激活的HGF与其特异性的c-met受体结合后发挥促进HSC凋亡和减少RhoA mRNA和RhoA蛋白表达的作用;当Rho通路被抑制后,激活的HGF未能发挥其作用,说明激活的HGF能够通过Rho通路引起HSC凋亡的增加。Narmada等^[14]表明: 对肝星状细胞靶向递送*HGF*基因,通过逆行胆管内输入肝纤维化大鼠,成功地降低了肝纤维化标志物 α -SMA和胶原蛋白,伴随着在导入的*HGF*基因在纤维化病灶的表达增加。

1.3 调控蛋白酶 调控基质金属蛋白酶抑制剂-1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的活性,降解已形成的胶原纤维。宋刘来等^[15]表明: *HGF*对肝纤维化有明显的防治作用,并可能通过促进MMP-1的活性或抑制TIMP-1活性而促进肝纤维化降解。*HGF*基因移植能够抑制二甲基亚硝胺(DMN)诱导的肝纤维化大鼠转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)的表达^[16];减少前胶原的产生,降解已形成的胶原纤维^[17]。

2 *HGF*修饰骨髓间充质干细胞协同发挥抗纤维化作用

2.1 *HGF*修饰骨髓间充质干细胞能更好发挥抗肝纤维化作用 有研究报道^[18-22]: 自体BMSCs移植可以改善临床慢性肝病患者的肝功能。骨髓间充质干细胞移植治疗能有效改善肝病患者的肝功能,被认为主要是基于以下能力^[23-25]: (1)改善肝脏炎症微环境; (2)抑制肝星状细胞活化或诱导肝星状细胞的凋亡; (3)更换受损的肝细胞; (4)促进残存肝细胞再生。然而,最近研究报告^[26]: 骨髓间充质干细胞通过分化为肝细胞,进而取代受损的肝细胞不足以发挥有效的

■ 相关报道

Yu等提出: *HGF*基因修饰骨髓间充质干细胞移植不仅可以在移植早期参与肝再生的调控以及改善生存,而且在移植后的时期还可以预防肝纤维化;移植后,*HGF*/BMSCs两者协同发挥抗肝纤维化的作用;此外,*HGF*/BMSCs移植能够有效控制肝脏炎症。Shams等发现: 移植预处理HGF和FGF4的骨髓间充质干细胞有助于改善肝功能和降低CCl₄诱导的肝纤维化小鼠肝纤维化。Kim等表明: *HGF*修饰骨髓间充质干细胞能显著改善DMN诱导的肝纤维化大鼠的肝功能,抑制肝纤维化,其治疗效果要优于单纯的BMSCs移植。王莎莎等认为: *HGF*修饰骨髓间充质干细胞通过静脉输注可以定居到损伤肝脏局部,分泌HGF,发挥抗纤维化和促进肝再生的作用。

抗纤维化作用. 随着越来越深入的研究, 在促进组织修复的方面, 骨髓间充质干细胞的旁分泌机制被认为起到更重要的作用^[27-29]. 其中旁分泌的白介素(interleukin, IL)-10、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、HGF被认为是参与调控肝星状细胞活化的最主要因子^[30]. HGF则可以介导肝星状细胞的凋亡^[31]. 而活化的肝星状细胞是参与肝纤维化的关键效应细胞, 国内外学者认为通过调控其活化及介导凋亡等途径, 可能是治疗肝纤维化的有效途径^[32-34]. 此外, 在肝细胞再生方面, di Bonzo等^[35]把BMSCs视为一把“双刃剑”, 因为BMSCs能向肝细胞分化的同时(改善肝功能), 还具有向肌纤维母细胞分化(加重肝纤维化)的潜能. 而HGF修饰骨髓间充质干细胞在受损的肝组织部位形成局部“高浓度”HGF能够与骨髓间充质干细胞发生一系列协同效应. 正是这样, HGF修饰骨髓间充质干细胞疗法被认为具有更广阔的前景: 一方面, 植入的HGF基因能够稳定表达, 发挥一系列抗纤维化作用. 另一方面, HGF与BMSCs之间能够协同发挥作用, 体内外研究表明HGF能够促进BMSCs向肝样细胞分化, 弥补BMSCs移植向肝细胞分化的不足; 而植入的HGF体内通过PI3K通路促进骨髓间充质干细胞的迁移并抑制anoikis诱导的骨髓间充质干细胞凋亡, 加强BMSCs的效应. 值得注意的是: HGF修饰骨髓间充质干细胞能够降解已形成的胶原纤维及无需考虑受体的免疫表形, 具有更好临床前景. 同时, 骨髓间充质干细胞上调HGF的表达^[36], 并通过分泌尿激酶型纤溶酶原激活物, 增加HGF的生物效应, 抑制肝星状细胞的活化^[37]及促进肝星状细胞凋亡^[38]. 总之, 与单纯BMSCs移植相比较, HGF修饰骨髓间充质干细胞移植能够协同地发挥抗肝纤维化作用. 而国内外学者一系列的HGF基因修饰骨髓间充质干细胞治疗肝纤维化的体内研究证实这一观点.

2.2 HGF基因修饰骨髓间充质干细胞治疗肝纤维化的体内研究 Yu等^[39]首次提出: HGF基因修饰骨髓间充质干细胞移植不仅可以在移植早期参与肝再生的调控以及改善生存, 而且在移植后的时期还可以预防肝纤维化; 移植后, HGF/BMSCs两者协同发挥抗肝纤维化的作用; 此外, HGF/BMSCs移植能够有效控制肝脏炎症的控制, 其机制可能在于能够调节HSCs的

凋亡和活化, 提高HGF的表达水平, 并降低活化肝星状细胞的TGF- β 1的分泌. Shams等^[40]发现: 移植预处理HGF和FGF4的骨髓间充质干细胞有助于改善肝功能和降低CCl₄诱导的肝纤维化小鼠肝纤维化. 其机制可能在于HGF和FGF4能够在体内外增强骨髓间充质干细胞向肝细胞样细胞分化的潜能. Kim等^[41]表明: HGF修饰骨髓间充质干细胞能显著改善DMN诱导的肝纤维化大鼠的肝功能, 抑制肝纤维化, 其治疗效果要优于单纯的BMSCs移植. 王莎莎等^[42]认为: HGF修饰骨髓间充质干细胞通过静脉输注可以定居到损伤肝脏局部, 分泌HGF, 发挥抗纤维化和促进肝脏再生的作用.

总之, HGF/BMSCs两者“协同”作用能够增强单纯BMSCs移植的抗纤维化的效果. 而HGF亦被认为在动员骨髓间充质干细胞的迁移和归巢起着至关重要的作用^[43], 表明局部高分泌的HGF使得骨髓间充质干细胞“停留”在受损的肝组织局部, 有效发挥抗纤维化作用. 最近的临床实验证实^[44]: 剂量为0.6 mg/(m²·d)的重组人肝细胞生长因子(rh-HGF)在暴发型肝炎和迟发性肝功能衰竭患者身上耐受良好. 这无疑为HGF基因移植治疗肝纤维化提供更多的临床依据.

3 目前存在的问题及展望

总的来说, HGF基因修饰骨髓间充质干细胞治疗在动物研究被认为是有效的, 能够增强单纯BMSCs移植的抗肝纤维化的作用的, 是一种潜在的抗肝纤维化方案. 该研究尚处于动物研究阶段, 目前没有BMSCs联合基因治疗的相关临床实验报道; 亦存在一些问题: BMSCs联合基因移植的时机、移植的途径及移植的数量缺乏统一的标准; 而多数研究中, 大鼠肝纤维化模型由CCl₄皮下诱导或二甲基亚硝胺腹腔注射诱导; 研究只能说明联合基因治疗抑制了这种模型的肝纤维化的形成, 而临床上的肝纤维化是一种长期慢性的病理过程, 短期的实验无法确定该方案是否确切逆转肝纤维化. 而且这种模型并不适用于研究各种类型的肝纤维化, 例如: 胆汁型肝硬化及自身免疫性肝炎. 在多数研究中, 基因的载体选择为腺病毒或质粒介导, 而载体移植入体内的安全性仍需要考虑. 对于临床的终末期的肝病患者, 自体骨髓取材往往依赖骨髓穿刺术, 穿刺术的安全性亦需要

■ 创新盘点

HGF基因修饰骨髓间充质干细胞治疗能够有效避免单纯基因治疗或者单纯骨髓间充质干细胞移植治疗的不足, 更加有效发挥抗肝纤维化作用.

应用要点

动物实验证实: HGF基因修饰骨髓间充质干细胞治疗可以减轻或抑制肝纤维化, 甚至逆转肝纤维化, 这将为临床应用HGF基因移植治疗肝纤维化提供更多的理论依据。

考虑; 基于这样的考虑, 其他来源的干细胞包括脂肪来源间充质干细胞、人脐带血来源间充质干细胞成为近年的干细胞治疗肝纤维化的研究热点^[45-50]。

4 结论

HGF基因修饰骨髓间充质干细胞治疗肝纤维化的效果要优于单纯的BMSCs的移植, 这种“协同”抗纤维化作用体现在: 不仅仅单纯意义上增加HGF基因的表达, HGF能够发挥自身抗纤维化作用的同时, 进一步协助骨髓间充质干细胞迁移和归巢, 抑制BMSCs的凋亡及增加其向肝样细胞分化的潜能, 使移植的BMSCs更好发挥肝纤维化作用。反过来, 作为工程细胞的BMSCs能够旁分泌HGF, 形成局部“高浓度”HGF; 并能分泌尿激酶型纤溶酶原激活物增强HGF的生物效应。总之, BMSCs联合基因治疗有望成为一种新的或者更加有效的抗肝纤维化的方法。

5 参考文献

- Ahmed SK, Mohammed SA, Khalaf G, Fikry H. Role of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of CCL4 Induced Liver Fibrosis in Albino Rats: A Histological and Immunohistochemical Study. *Int J Stem Cells* 2014; 7: 87-97 [PMID: 25473446 DOI: 10.15283/ijsc.2014.7.2.87]
- Eom YW, Kim G, Baik SK. Mesenchymal stem cell therapy for cirrhosis: Present and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 10253-10261 [PMID: 26420953 DOI: 10.3748/wjg.v21.i36.10253]
- Baligar P, Mukherjee S, Kochat V, Rastogi A, Mukhopadhyay A. Molecular and Cellular Functions Distinguish Superior Therapeutic Efficiency of Bone Marrow CD45 Cells Over Mesenchymal Stem Cells in Liver Cirrhosis. *Stem Cells* 2015 Sep 21. [Epub ahead of print] [PMID: 26389810 DOI: 10.1002/stem.2210]
- Lukashyk SP, Tsytkunov VM, Isaykina YI, Romanova ON, Shymanskiy AT, Aleynikova OV, Kravchuk RI. Mesenchymal Bone Marrow-derived Stem Cells Transplantation in Patients with HCV Related Liver Cirrhosis. *J Clin Transl Hepatol* 2014; 2: 217-221 [PMID: 26356872 DOI: 10.14218/JCTH.2014.00027]
- Jang YO, Jun BG, Baik SK, Kim MY, Kwon SO. Inhibition of hepatic stellate cells by bone marrow-derived mesenchymal stem cells in hepatic fibrosis. *Clin Mol Hepatol* 2015; 21: 141-149 [PMID: 26157751 DOI: 10.3350/cmh.2015.21.2.141]
- Eom YW, Shim KY, Baik SK. Mesenchymal stem cell therapy for liver fibrosis. *Korean J Intern Med* 2015; 30: 580-589 [PMID: 26354051 DOI: 10.3904/kjim.2015.30.5.580]
- 杨鹏飞, 颜炳柱, 杨宝山. 骨髓间充质干细胞治疗急

- 性肝衰竭的研究进展. *肝脏* 2014; 19: 60-63
- 段海峰 吴祖泽, 陆颖, 刘红军, 哈小琴, 吴丹莉, 王立生. 腺病毒介导的人HGF转染大鼠骨髓间充质干细胞及其作用研究. *军事医学科学院院刊* 2003; 27: 246-250
- 哈小琴, 董芳, 吕同德. 肝细胞生长因子基因对BMSCs的修饰及活性观察. *中国修复重建外科杂志* 2010; 24: 613-617
- 朱德星, 宋莉. 肝细胞生长因子基因修饰骨髓间充质干细胞的研究进展. *南昌大学学报(医学版)* 2012; 52: 91-94
- Nishino M, Iimuro Y, Ueki T, Hirano T, Fujimoto J. Hepatocyte growth factor improves survival after partial hepatectomy in cirrhotic rats suppressing apoptosis of hepatocytes. *Surgery* 2008; 144: 374-384 [PMID: 18707036 DOI: 10.1016/j.surg.2008.04.011]
- Oe H, Kaido T, Mori A, Onodera H, Imamura M. Hepatocyte growth factor as well as vascular endothelial growth factor gene induction effectively promotes liver regeneration after hepatectomy in Solt-Farber rats. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 1393-1397 [PMID: 16201081]
- Shen YH, Jiang HX, Qin SY, Wei LP, Meng YC, Luo W. [Activation of hepatocyte growth factor promotes apoptosis of hepatic stellate cells via the Rho pathway]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2014; 22: 136-141 [PMID: 24735597 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.02.013]
- Narmada BC, Kang Y, Venkatraman L, Peng Q, Sakban RB, Nugraha B, Jiang X, Bunte RM, So PT, Tucker-Kellogg L, Mao HQ, Yu H. Hepatic stellate cell-targeted delivery of hepatocyte growth factor transgene via bile duct infusion enhances its expression at fibrotic foci to regress dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis. *Hum Gene Ther* 2013; 24: 508-519 [PMID: 23527815 DOI: 10.1089/hum.2012.158]
- 宋刘来, 罗和生, 余保平. 肝细胞生长因子抗肝纤维化作用及对MMP-1, TIMP-1表达的影响. *世界华人消化杂志* 2003; 11: 209-213
- Kim WH, Matsumoto K, Bessho K, Nakamura T. Growth inhibition and apoptosis in liver myofibroblasts promoted by hepatocyte growth factor leads to resolution from liver cirrhosis. *Am J Pathol* 2005; 166: 1017-1028 [PMID: 15793283 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)62323-1]
- Iimuro Y, Fujimoto J. Strategy of gene therapy for liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003; 10: 45-47 [PMID: 12918455 DOI: 10.1007/s10534-002-0790-z]
- Margini C, Vukotic R, Brodosi L, Bernardi M, Andreone P. Bone marrow derived stem cells for the treatment of end-stage liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9098-9105 [PMID: 25083082 DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.9098]
- AlAhmari LS, AlShenafi JY, AlAnazi RA, Abdo AA. Autologous bone marrow-derived cells in the treatment of liver disease patients. *Saudi J Gastroenterol* 2015; 21: 5-10 [PMID: 25672232 DOI: 10.4103/1319-3767.151211]
- Vainshtein JM, Kabarriti R, Mehta KJ, Roy-Chowdhury J, Guha C. Bone marrow-derived stromal cell therapy in cirrhosis: clinical evidence, cellular mechanisms, and implications for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89: 786-803 [PMID: 24969793 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.02.017]

- 21 Xu L, Gong Y, Wang B, Shi K, Hou Y, Wang L, Lin Z, Han Y, Lu L, Chen D, Lin X, Zeng Q, Feng W, Chen Y. Randomized trial of autologous bone marrow mesenchymal stem cells transplantation for hepatitis B virus cirrhosis: regulation of Treg/Th17 cells. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1620-1628 [PMID: 24942592 DOI: 10.1111/jgh.12653]
- 22 Salama H, Zekri AR, Medhat E, Al Alim SA, Ahmed OS, Bahnassy AA, Lotfy MM, Ahmed R, Musa S. Peripheral vein infusion of autologous mesenchymal stem cells in Egyptian HCV-positive patients with end-stage liver disease. *Stem Cell Res Ther* 2014; 5: 70 [PMID: 24886681 DOI: 10.1186/scrt459]
- 23 Liu WH, Song FQ, Ren LN, Guo WQ, Wang T, Feng YX, Tang LJ, Li K. The multiple functional roles of mesenchymal stem cells in participating in treating liver diseases. *J Cell Mol Med* 2015; 19: 511-520 [PMID: 25534251 DOI: 10.1111/jcmm.12482]
- 24 Hang HL, Xia Q. Role of BMSCs in liver regeneration and metastasis after hepatectomy. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 126-132 [PMID: 24415865 DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.126]
- 25 Lukashik SP, Aleinikova OV, Tsyrukunov VM, Isaikina IaI, Romanova ON, Shimanskiĭ AT, Kravchuk RI. [Mesenchymal stem cells as perspective method of fibrosis/cirrhosis treatment]. *Eksp Klin Gastroenterol* 2013; (12): 3-7 [PMID: 24933982]
- 26 Kantarcioglu M, Demirci H, Avcu F, Karslioglu Y, Babayiğit MA, Karaman B, Öztürk K, Gürel H, Akdoğan Kayhan M, Kaçar S, Kubar A, Öksüzoglu G, Ural AU, Bağcı S. Efficacy of autologous mesenchymal stem cell transplantation in patients with liver cirrhosis. *Türk J Gastroenterol* 2015; 26: 244-250 [PMID: 26006200 DOI: 10.5152/tjg.2015.0074]
- 27 Wu Y, Wang J, Scott PG, Tredget EE. Bone marrow-derived stem cells in wound healing: a review. *Wound Repair Regen* 2007; 15 Suppl 1: S18-S26 [PMID: 17727462 DOI: 10.1111/j.1524-475X.2007.00221.x]
- 28 罗庆, 张晨. 骨髓间充质干细胞旁分泌作用在组织损伤修复中的研究进展. *生物医学工程学杂志* 2013; 29: 999-1001
- 29 Fox JM, Chamberlain G, Ashton BA, Middleton J. Recent advances into the understanding of mesenchymal stem cell trafficking. *Br J Haematol* 2007; 137: 491-502 [PMID: 17539772 DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06610.x]
- 30 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]
- 31 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 [PMID: 15504551 DOI: 10.1016/j.exphem.2004.06.012]
- 32 Mann J, Mann DA. Transcriptional regulation of hepatic stellate cells. *Adv Drug Deliv Rev* 2009; 61: 497-512 [PMID: 19393271 DOI: 10.1016/j.addr.2009.03.011]
- 33 Mormone E, George J, Nieto N. Molecular pathogenesis of hepatic fibrosis and current therapeutic approaches. *Chem Biol Interact* 2011; 193: 225-231 [PMID: 21803030 DOI: 10.1016/j.cbi.2011.07.001]
- 34 柳长柏 张吴. 肝星状细胞的可塑性及其对肝纤维化的意义. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 3415-3419
- 35 di Bonzo LV, Ferrero I, Cravanzola C, Mareschi K, Rustichell D, Novo E, Sanavio F, Cannito S, Zamara E, Bertero M, Davit A, Francica S, Novelli F, Colombatto S, Fagioli F, Parola M. Human mesenchymal stem cells as a two-edged sword in hepatic regenerative medicine: engraftment and hepatocyte differentiation versus profibrogenic potential. *Gut* 2008; 57: 223-231 [PMID: 17639088 DOI: 10.1136/gut.2006.111617]
- 36 Li T, Zhu J, Ma K, Liu N, Feng K, Li X, Wang S, Bie P. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation promotes liver regeneration after portal vein embolization in cirrhotic rats. *J Surg Res* 2013; 184: 1161-1173 [PMID: 23809154 DOI: 10.1016/j.jss.2013.04.054]
- 37 Wang PP, Xie DY, Liang XJ, Peng L, Zhang GL, Ye YN, Xie C, Gao ZL. HGF and direct mesenchymal stem cells contact synergize to inhibit hepatic stellate cells activation through TLR4/NF-kB pathway. *PLoS One* 2012; 7: e43408 [PMID: 22927965 DOI: 10.1371/journal.pone.0043408]
- 38 宁琳, 姜海行, 覃山羽, 张君红, 杨文, 孟云超. 骨髓间充质干细胞调控尿激酶型纤溶酶原激活物表达及其对大鼠肝星状细胞凋亡的影响. *中国组织工程研究* 2012; 16: 3427-3432
- 39 Yu Y, Lu L, Qian X, Chen N, Yao A, Pu L, Zhang F, Li X, Kong L, Sun B, Wang X. Antifibrotic effect of hepatocyte growth factor-expressing mesenchymal stem cells in small-for-size liver transplant rats. *Stem Cells Dev* 2010; 19: 903-914 [PMID: 20025519 DOI: 10.1089/scd.2009.0254]
- 40 Shams S, Mohsin S, Nasir GA, Khan M, Khan SN. Mesenchymal Stem Cells Pretreated with HGF and FGF4 Can Reduce Liver Fibrosis in Mice. *Stem Cells Int* 2015; 2015: 747245 [PMID: 25685159 DOI: 10.1155/2015/747245]
- 41 Kim MD, Kim SS, Cha HY, Jang SH, Chang DY, Kim W, Suh-Kim H, Lee JH. Therapeutic effect of hepatocyte growth factor-secreting mesenchymal stem cells in a rat model of liver fibrosis. *Exp Mol Med* 2014; 46: e110 [PMID: 25145391 DOI: 10.1038/emmm.2014.49]
- 42 王莎莎, 段海峰, 张群伟. 肝细胞生长因子基因修饰骨髓间充质细胞对四氯化碳所致慢性肝损伤的治疗作用. *中华肝脏病杂志* 2005; 13: 934-936
- 43 Forte G, Minieri M, Cossa P, Antenucci D, Sala M, Gnocchi V, Fiaccavento R, Carotenuto F, De Vito P, Baldini PM, Prat M, Di Nardo P. Hepatocyte growth factor effects on mesenchymal stem cells: proliferation, migration, and differentiation. *Stem Cells* 2006; 24: 23-33 [PMID: 16100005 DOI: 10.1634/stemcells.2004-0176]
- 44 Hayakawa M, Morise K, Oka Y, Saito H. [Combination chemotherapy of UFT, etoposide and CDDP in advanced gastric cancer]. *Gan No Rinsho* 1987; 33: 793-798 [PMID: 3112439]
- 45 Wang Y, Lian F, Li J, Fan W, Xu H, Yang X, Liang

■名词解释

肝细胞生长因子 (HGF): 肝细胞生长因子是一种具有多种生物活性的细胞因子, 其在促进肝细胞增殖、抑制肝星状细胞活化等方面有重要作用; 促进骨髓间充质干细胞向肝细胞的分化, 在骨髓间充质干细胞的迁移和归巢方面起着至关重要的作用。

■同行评价

本文就目前*HGF*基因修饰骨髓间充质干细胞抗肝纤维化进展作了综述, 对肝纤维化治疗提供了潜在的新路径, 具有一定参考意义。但目前该研究还处于动物研究阶段, 尚无临床试验报道, 其间还有许多问题需要解决。

- 46 L, Chen W, Yang J. Adipose derived mesenchymal stem cells transplantation via portal vein improves microcirculation and ameliorates liver fibrosis induced by CCl₄ in rats. *J Transl Med* 2012; 10: 133 [PMID: 22735033 DOI: 10.1186/1479-5876-10-133]
- 47 Yu F, Ji S, Su L, Wan L, Zhang S, Dai C, Wang Y, Fu J, Zhang Q. Adipose-derived mesenchymal stem cells inhibit activation of hepatic stellate cells in vitro and ameliorate rat liver fibrosis in vivo. *J Formos Med Assoc* 2015; 114: 130-138 [PMID: 25678175 DOI: 10.1016/j.jfma.2012.12.002]
- 48 Seo KW, Sohn SY, Bhang DH, Nam MJ, Lee HW, Youn HY. Therapeutic effects of hepatocyte growth factor-overexpressing human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells on liver fibrosis in rats. *Cell Biol Int* 2014; 38: 106-116 [PMID: 24115681 DOI: 10.1002/cbin.10186]
- 49 Jung KH, Uhm YK, Lim YJ, Yim SV. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells improve glucose homeostasis in rats with liver cirrhosis. *Int J Oncol* 2011; 39: 137-143 [PMID: 21537835 DOI: 10.3892/ijo.2011.1016]
- 50 Okura H, Soeda M, Morita M, Fujita M, Naba K, Ito C, Ichinose A, Matsuyama A. Therapeutic potential of human adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells in liver fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 456: 860-865 [PMID: 25490388 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.11.122]
- 51 Tang WP, Akahoshi T, Piao JS, Narahara S, Murata M, Kawano T, Hamano N, Ikeda T, Hashizume M. Basic fibroblast growth factor-treated adipose tissue-derived mesenchymal stem cell infusion to ameliorate liver cirrhosis via paracrine hepatocyte growth factor. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1065-1074 [PMID: 25639333 DOI: 10.1111/jgh.12893]

编辑: 于明茜 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》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费。审稿周期及发表周期不变。(《世界华人消化杂志》编辑部)