

# 肝干细胞移植在肝病治疗中的应用\*

徐桂娟<sup>1</sup>, 贾连群<sup>2</sup>, 吴云海<sup>1</sup>, 颜迎春<sup>1</sup>, 陈阳<sup>1</sup>

## Application of hepatic stem cell transplantation to liver disease treatment

Xu Gui-juan<sup>1</sup>, Jia Lian-qun<sup>2</sup>, Wu Yun-hai<sup>1</sup>, Yan Ying-chun<sup>1</sup>, Chen Yang<sup>1</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** At present, the problems such as serious shortage of donor liver organs for transplantation, surgical injury, high incidence of surgical complications, as well as the high costs limit the development of liver transplantation, while the hepatic stem cell (HSC) transplantation provides a new pathway for the treatment of end-stage liver disease.

**OBJECTIVE:** To introduce the source and classification of HSCs, research progress and problems of HSC transplantation for treatment of end-stage liver disease, and the clinical application prospects of HSC transplantation.

**METHODS:** Articles were collected from CNKI and Medline database with the keywords of "hepatic stem cells, liver disease, transplantation" in both Chinese and English from 1999 to 2009. Among 87 articles, 30 were included according to inclusion and exclusion criteria. Following reading titles and abstracts, original articles, and articles closely related to HSC transplantation with reliable argument and evidence and general analysis were included. Articles of repetitive studies and poor quality were excluded.

**RESULTS AND CONCLUSION:** The HSC can be divided into liver-derived stem cells and non-liver-derived stem cells. Liver-derived stem cells include hepatic oval cells, mature liver cells and small hepatocyte-like progenitor cell. Non-liver-derived stem cells were mainly derived from embryonic stem cells, bone marrow hematopoietic stem cells and pancreatic stem cells. Currently, the research for the treatment of liver disease by HSC is still in its early stages. There are many difficult issues to be studied and solved in the discovery, separation, purification, comprehensive identification, cultivation, directed differentiation as well as clinical trials. However, as a new source of seed cells, HSC can not only replace the damaged tissue but can stimulate the receptor in tissue regeneration. Hence, compared with the clinical liver transplantation and bio-artificial liver, there are very bright future for the treatment of liver diseases by transplanting HSC.

<sup>1</sup>Shenyang Municipal Sixth People's Hospital, Shenyang 110006, Liaoning Province, China; <sup>2</sup>Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning Province, China

Xu Gui-juan★, Master, Associate chief physician, Shenyang Municipal Sixth People's Hospital, Shenyang 110006, Liaoning Province, China Xuguijuan123@163.com

Xu GJ, Jia LQ, Wu YH, Yan YC, Chen Y. Application of hepatic stem cell transplantation to liver disease treatment. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(10): 1865-1868. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

Received: 2009-11-24  
Accepted: 2010-01-18

### 摘要

**背景:** 目前, 肝移植存在供体短缺、手术损伤、手术并发症发生率高以及费用高昂等问题, 而肝干细胞移植为终末期肝病的治疗提供了崭新的思路。

**目的:** 介绍肝干细胞的来源与分类、肝干细胞移植治疗终末期肝病的研究现状及面临的问题, 并展望了其临床应用前景。

**方法:** 应用计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI: 1999/2009)和 Medline database 数据库(1999/2009)相关文献, 检索词分别为“肝干细胞, 肝脏疾病, 移植”和“hepatic stem cells, liver disease, transplantation”, 语言分别设定为中文和英文, 共检索到 87 篇文章, 阅读文题和摘要进行筛选, 选择具有原创性, 论点论据可靠且分析全面的与肝干细胞移植临床应用密切相关的文章, 排除重复研究及质量较差的文献, 最后纳入 30 篇进行总结综述。

**结果与结论:** 肝干细胞可分为肝源性和非肝源性。肝源性肝干细胞包括肝卵圆细胞、成熟肝细胞和间充质干细胞等, 非肝源性肝干细胞主要来源于胚胎干细胞、骨髓造血干细胞和胰腺干细胞等。目前肝干细胞治疗肝病的研究尚处在初期阶段, 从肝干细胞的发现到分离、纯化、全面鉴定、体外培养、定向分化及临床试验等, 仍存在许多难题需要研究解决。不过作为一种新兴的种子细胞来源, 肝干细胞不但可替换受损组织, 而且可刺激受体组织再生以达到自身修复的目的, 所以相比现在临床常用的原位肝移植和生物人工肝而言, 肝干细胞在治疗各种原因引起的肝脏疾病中都具有十分广阔的前景。

**关键词:** 肝干细胞; 肝脏疾病; 治疗; 移植; 综述文献

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.10.033

徐桂娟, 贾连群, 吴云海, 颜迎春, 陈阳. 肝干细胞移植在肝病治疗中的应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(10):1865-1868. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

<sup>1</sup> 沈阳市第六人民医院, 辽宁省沈阳市 110006; <sup>2</sup> 辽宁中医药大学, 辽宁省沈阳市 110032

徐桂娟★, 女, 1965年生, 辽宁省人, 汉族, 硕士, 副主任医师, 主要从事干细胞方面的研究。Xuguijuan123@163.com

中图分类号: R394.2  
文献标识码: A  
文章编号: 1673-8225  
(2010)10-01865-04

收稿日期: 2009-11-24  
修回日期: 2010-01-18  
(20091124009/  
ZN-Q)

## 0 引言

肝硬化、肝衰竭和肝癌等肝病的治疗仍是临床难题。目前肝移植已成为治疗终末期肝病的重要手段, 但供体短缺、手术损伤、高手术并发症发生率以及费用高昂等问题阻碍了肝移植技术的发展。肝干细胞是一类具有双向分化(可同时向肝细胞及胆管细胞分化)和增殖、自我更新潜

能的原始细胞, 当肝实质损害尤其是肝大部分切除时, 肝干细胞会发生分化和高效增殖, 参与到肝细胞严重损害后的再生和修复过程中, 为机体细胞的更新提供潜在的无限细胞来源, 且侵入性小、并发症少, 为疾病治疗提供了崭新的思路。

## 1 资料和方法

1.1 资料来源 由第一作者应用计算机进行

检索。以“肝干细胞, 肝脏疾病, 移植”为检索词, 在中国期刊全文数据库(CNKI: 1999/2009)中, 采用电子检索的方式进行文献检索, 语言设定为中文。以“hepatic stem cells, liver disease, transplantation”为检索词, 在Medline database数据库(1999/2009)上采用电子检索的方式进行文献检索, 语言设定为英文。

1.2 入选标准 选择具有原创性, 观点明确, 论点论据可靠, 分析全面的肝干细胞研究进展类文章, 纳入与肝干细胞来源、分类及移植相关的基础研究, 纳入肝干细胞移植临床应用类文章, 无论有无对照组均可纳入, 文献主题内容应与肝干细胞移植研究进展联系紧密。

1.3 质量评估 对每一文献资料统一入选标准, 除外不符合者, 使用原文资料, 除外Meta分析、重复资料、文摘以及资料不全者。

## 2 结果

2.1 纳入文献基本情况 共检索到87篇文献, 按纳入和排除标准共纳入30篇文章, 其中包括中文文献9篇, 英文文献21篇。肝干细胞的来源与分类研究相关文章13篇<sup>[1-13]</sup>, 肝干细胞在肝病治疗中的应用进展类文章9篇<sup>[14-22]</sup>, 肝干细胞治疗面临的问题类文章8篇<sup>[23-30]</sup>。

2.2 肝干细胞的来源与分类 目前认为肝干细胞可分为肝源性和非肝源性。肝源性肝干细胞来源于前肠内胚层, 在胚胎发育过程中以胚胎肝细胞形式存在, 在成年哺乳动物中以胆管源性肝卵圆细胞形式存在, 包括肝卵圆细胞、成熟肝细胞和小肝细胞等。非肝源性肝干细胞主要来源于胚胎干细胞、骨髓造血干细胞和胰腺干细胞等。

### 2.1.1 肝源性肝干细胞

肝卵圆细胞(hepatic oval cell): Farber 1956年将肝内具有分化潜力的细胞描述为卵圆细胞。肝实质细胞严重受损不能再生和(或)肝功能紊乱时, 低分化卵圆细胞被激活, 进一步增殖、分化成肝细胞和胆管细胞, 从而完成肝脏结构和功能的重建<sup>[1]</sup>, 目前普遍认为肝卵圆细胞是肝祖细胞。但对其来源、增殖、调控分化及其与肝脏疾病的关系仍缺乏深入、足够的了解。研究发现卵圆细胞与骨髓干细胞有许多共同的表面标记物, 如Thy-1, Flt-3R, c-Kit, CD34等, 提示卵圆细胞可能为骨髓来源<sup>[2-3]</sup>。目前有针对性的研究重点主要是致力于阐明卵圆细胞的增殖和调控分化的机制, 同时建立一个优化的肝卵圆细胞分离培养系统, 以求在体外进行干预卵圆细胞增殖和分化的实验。

小肝细胞(small hepatocyte-like progenitor cell): 小肝细胞为直径9~12 nm的单个核细胞, 呈铺路石样增殖, 其性质介于肝细胞与胆管上皮细胞之间, 多在肝脏严重受损的情况下出现。由于胚胎发育晚期肝母细胞首先分化为小肝细胞, 然后在细胞外基质及相关因子作用下分化

成熟, 成体肝脏肝卵圆细胞先分化为小肝细胞, 再进一步分化为成熟的肝细胞<sup>[4]</sup>, 因此推测小肝细胞可能是肝细胞的专能祖细胞。

成熟肝细胞: 以往认为成熟肝细胞为终末细胞, 但近年认为它是具有增殖和分化潜能的干细胞。体外培养的成熟肝细胞在一定条件下可表达不同胚层(间叶、神经和造血)前体细胞标志(如CK7, connexin 43, NCAM, AFP, nestin和Thy1), 表明成熟肝细胞巨大的可塑性和分化潜能<sup>[5]</sup>。最近研究表明, 成熟肝细胞可自我复制70次以上, 且具有归巢能力<sup>[6]</sup>。

胎肝干细胞: 哺乳大鼠肝脏应有多分化潜能的肝干细胞演变、分化而来, 这一推断正被越来越多的研究所证实。Malhi等<sup>[7]</sup>从人胎肝中分离出一种上皮祖/干细胞, 它具有很强的集落形成能力, 在培养条件下可增生数月, 且细胞分裂40次以上后仍能保持正常核型, 在联合免疫缺陷小鼠体内可分化为成熟肝细胞。

### 2.1.2 非肝源性肝干细胞

胚胎干细胞(embryonic stem cell): 胚胎干细胞是增殖能力最强的全能干细胞, 是一种高度未分化细胞, 能诱导分化为3个胚层的各种细胞。Takumi等<sup>[8]</sup>将小鼠胚胎干细胞在诱导因子作用下分化为有功能的成熟肝细胞, 并移植到小鼠肝损伤模型体内, 通过荧光示踪剂发现移植细胞广泛分布于损伤的肝脏内, 并大量增殖。

骨髓干细胞: 目前研究发现, 骨髓干细胞至少包括两种类型干细胞: 造血干细胞和间充质干细胞。它们在特定条件下可分化为多功能祖细胞(multipotent adult progenitor cells)进而分化成不同种类的细胞, 如肝细胞、神经细胞、心肌细胞和骨骼肌细胞等<sup>[9]</sup>。虽然现有证据显示骨髓源性的造血干细胞确实参与了肝再生, 但从目前研究看, 造血干细胞不是肝干细胞的主要来源, 其在肝损伤的修复和再生过程中的作用有限<sup>[10]</sup>。而间充质干细胞的主要来源为成体骨髓, 亦可分离自脐血、外周血和其他部位, 其所处微环境对转化起重要作用。王忠琼等<sup>[11]</sup>在体外利用酸性成纤维细胞生长因子与抑瘤素M联合肝细胞生长因子, 成功诱导大鼠骨髓间充质干细胞分化为肝细胞。然而, 骨髓间充质干细胞分化是否仅发生在受损的肝脏内也存在争议, Wagers等<sup>[12]</sup>研究发现移植的骨髓间充质干细胞在正常肝脏内仍可以分化为肝细胞, 只是处于较低的水平。骨髓间充质干细胞来源充足, 可以自体取材, 植入体内无免疫排斥反应, 遗传背景稳定, 增殖能力强, 是一种体内外均有极强分化潜能的干细胞, 易于临床应用。

其他: 包括胰腺上皮细胞、唾液腺祖细胞等。Burke等<sup>[13]</sup>利用地塞米松体外诱导胰岛祖细胞表达肝蛋白, 并转分化为肝细胞, 提示在胚胎发育过程中, 一些原始的多能干细胞以未分化状态滞留在机体组织中。

## 2.2 肝脏干细胞在肝病治疗中的应用

肝干细胞治疗肝功能衰竭: 肝功能衰竭是多种急慢性

肝病导致的临床综合征。急性肝功能衰竭内科治疗病死率仍高达80%，慢性肝功能衰竭的病死率也很高。而供肝缺乏、免疫排斥反应、器官移植费用昂贵这三大瓶颈阻碍着肝移植的广泛开展和应用<sup>[14]</sup>。在基础研究中，王连友等<sup>[15]</sup>将绿色荧光蛋白(green fluorescenc protein, GFP)转基因雄性小鼠骨髓间充质干细胞移植入全肝损伤的雌性小鼠。结果表明，移植后3周小鼠肝内可见GFP阳性细胞，并可见GFP和ALB双阳性细胞。异体骨髓间充质干细胞在小鼠肝内分化为表达ALB的肝细胞，为肝组织的再生和修复提供了新思路，显示了其在肝病治疗中的应用潜力。

目前国内外已有较多自体骨髓移植应用于临床的报道，移植后没有明显的免疫排斥反应，患者的肝功能得到明显的改善。如姚鹏等<sup>[16]</sup>利用自体骨髓干细胞通过肝动脉插管注入30例肝硬化患者的肝脏，在后续的临床试验观察中发现这些患者均取得了一定的疗效。Ivantes等<sup>[17]</sup>报道259例丙型肝炎患者在进行骨髓干细胞移植10年后，91例存活，术后存活率明显提高。

肝干细胞与肝癌的关系：干细胞和肿瘤细胞具有相同的特性即可以无限增殖，这同时也引发一个疑问，那就是肝脏干细胞是否具有癌变的潜能。肝癌作为常见的恶性肿瘤，其细胞起源一直以来都存有争议：一种观点认为由肝干细胞“成熟受阻”异常分化而来；另一种观点认为由成熟肝细胞去分化而来<sup>[18-19]</sup>。新近的几个关于肝癌的研究，也支持肝癌干细胞来源于正常肝干细胞转化的假说。比如：肝卵圆细胞具有分化为肝细胞和胆管细胞的双相潜能，这可能是某些肝癌同时具有肝癌、胆管癌表型的生物学基础。Dumble等<sup>[20]</sup>动物实验模型中诱导卵圆细胞增生，分离培养得到的永生化卵圆细胞在裸鼠中也具有成瘤性，其成瘤倾向提示卵圆细胞可能参与肝癌的发生。Lowes等<sup>[21]</sup>研究发现，在慢性乙型、丙型肝炎、酒精性肝病、肝硬化的肝组织及肝细胞癌组织中均发现卵圆细胞的存在，而且数量随着病情严重程度增多，提示卵圆细胞增殖与慢性肝病癌变有关。因此，加强干细胞诱导分化机制的研究，特别是应该明确干细胞分化为成熟肝细胞和肝癌细胞的分水岭。

肝干细胞在生物人工肝中的作用：目前生物型人工肝的细胞来源为高度分化的人肝细胞、人肝肿瘤细胞株及动物肝细胞。高度分化的人肝细胞来源困难，人肝肿瘤细胞株难于排除病毒感染的致癌隐患，动物肝细胞功能与人体存在种间特异性差异。因此，体外培养肝干细胞为细胞移植和生物人工肝提供了一种新的细胞来源，其强大的增殖能力及多源性的生物学特点为解决用于移植肝细胞的增殖困难及供体缺乏提供了新思路<sup>[22]</sup>。

2.3 肝干细胞治疗面临的问题 目前在基础研究中肝干细胞存在的主要问题是还没有一种完全有效的纯化鉴别卵圆细胞或肝干细胞的方法为人体肝干细胞达到产

生足够的细胞数量来应对临床急需。因此需要建立稳定的干细胞体外诱导平台，包括不影响干细胞活性的富集方法、诱导过程中的监测、诱导分化后的致瘤性等其他生物安全方面的监测以及对功能的影响。这样的平台对于基础和应用研究都是必要的，以保证结果的可比性和质量控制。

肝干细胞分离和培养作为临床应用细胞替代治疗的关键，根据其来源和分布特点有不同的分离和培养方法。目前其分离多以免疫亲和力技术为基础，细胞被抗体标记后用免疫磁性颗粒或流式细胞计数等方法分离；免疫磁珠筛选法是通过细胞被带有抗体的磁珠标记后，利用磁场和未标记的细胞分开，再洗脱磁珠标记的细胞；目前多采用荧光激活细胞筛选法，利用流式技术结合免疫荧光标记单克隆技术来分离，分离效率和细胞纯度也较高，日本的Suzuki等<sup>[24]</sup>利用流式细胞术分离出胚胎肝脏干细胞并成功地建立了原始肝脏干细胞培养体系。Monga等<sup>[25]</sup>则运用微切割技术从小鼠胚肝中分离出肝脏干细胞。而Brill和Tateno则对体外培养肝干细胞的培养液做了有益的尝试。另外，目前很难定义促进肝干细胞扩增而不诱导其分化的关键因素，认为有饲养层、条件培养基和分化抑制因子的分化抑制物会促进肝干细胞扩增，这也是影响肝干细胞临床应用的一个障碍<sup>[26]</sup>。

同时在临床治疗中尚有许多工作和技术难点需要解决。首先，肝干细胞移植的途径，骨髓间充质干细胞移植到肝脏可供选择的移植途径较多，肝脏、脾脏及腹腔均是可供选择的移植部位，且已被报道用于动物模型实验。其中，门静脉内移植骨髓间充质干细胞应用较多，此途径移植也更符合肝脏组织学及生理学特点，与其他途径相比，细胞更易进入肝窦。动物模型已经证实门静脉输注骨髓间充质干细胞在肝脏内有更高的首次通过率。肝动脉介入插管途径也可将细胞直接输注至肝脏，但从肝脏的组织超微结构来看，并不利于细胞向肝窦内迁移。其次，进行肝干细胞移植时，要明确移植细胞的数量，数量太少，可能疗效差；数量太多，则有可能引起输入细胞导致输入血管的栓塞。移植细胞的数量应参照人体肝细胞总数，通常的计算方法是每千克体重大概是 $4 \times 10^9$ 个肝细胞，人体大约需要 $2.5 \times 10^{10}$ 个肝细胞才能维持人体正常肝脏功能。由于肝功能衰竭患者体内尚有部分残存的肝细胞，故移植相当于3%~5%肝细胞总量 $[(3-5) \times 10^9$ 个肝细胞]即可起到较好的支持作用<sup>[27]</sup>。王娟等<sup>[28]</sup>抽取失代偿期肝硬化患者自体骨髓100~200 mL，体外纯化出 $1.0 \times 10^9$ 个干细胞并经肝动脉移植入肝脏，12周后患者身体状况明显改善，且均未发生严重并发症。同时Muraca等<sup>[29]</sup>研究证实门静脉栓塞的发生率与植入的细胞数量呈正相关说明适合人体的治疗剂量仍须经过大型哺乳动物的临床前研究。

另外，关于细胞移植后肝内定位跟踪的问题，目前



最常用的体内移植细胞示踪剂多为荧光物质, 国外也有报道将携带Y染色体的肝干细胞移植到雌性动物肝内, 通过Y染色体示踪<sup>[30]</sup>, 上述方法存在的问题是了解移植细胞体内定居、增殖情况时, 均需取得肝脏活组织做病理切片检查, 但这就不能动态观察移植细胞在宿主体内的连续性变化, 同时不适合未来临床的应用。

### 3 结论

肝干细胞移植的应用前景: 虽然肝干细胞治疗肝病的研究尚处在初期阶段, 但从肝干细胞的发现到分离、纯化、全面鉴定、体外培养、定向分化及临床试验等方面, 研究者对其的认识已经有了长足的进步, 但仍存在许多难题需要研究解决。

针对全球普遍存在的人供体器官严重缺乏问题, 尤其中国还是个肝病大国, 若能解决肝干细胞体外培养与扩增, 利用肝干细胞的强增殖能力, 可以解决细胞和器官移植供体不足、免疫排斥的问题; 并且作为一种新兴的种子细胞来源, 不但可以替换受损组织, 而且可以刺激受体组织再生以达到自身修复的目的。相比现在临床常用的原位肝移植和生物人工肝而言, 肝干细胞在治疗各种原因引起的肝脏疾病中都具有十分广阔的前景, 相信在不久的将来, 随着干细胞的研究不断向深度和广度扩展, 肝干细胞必将在肝病的治疗中发挥重要的作用。

### 4 参考文献

[1] Kristin M, Braun, Thompson AW, et al. Hepatic microenvironment affects oval cell localization in albumin-urokinase-type plasminogen activator transgenic mice. *Am J Pathol.* 2003; 162(1): 195-202.

[2] Lagasse E, Connors H, Al-Dhalimy M, et al. Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo. *Nat Med.* 2000; 6 (11): 1229-1234.

[3] Omori K, Terai S, Ishikawa T, et al. Molecular signature associated with plasticity of bone marrow cell under persistent liver damage by self-organizing-map-based gene expression. *FEBS Lett.* 2004; 578 (1-2): 10-20.

[4] He ZP, TanWQ, Tang YF, et al. Differentiation of putative hepatic stem cells derived from adult rats into mature hepatocytes in the presence of epidermal growth factor and hepatocyte growth factor. *Differentiation.* 2003; 71(4-5): 281-290.

[5] Koenig S, Krause P, Drabent B, et al. The expression of mesenchymal, neural and haematopoietic stem cell markers in adult hepatocytes proliferating in vitro. *J Hepatol.* 2006; 44(6): 1115-1124.

[6] 魏来. 肝相关干细胞研究的现状与展望[J]. *中华肝病杂志.* 2004; 12(12): 705-707.

[7] Malhi H, Irani AN, Gagandeep S, et al. Isolation of human progenitor liver epithelial cells with extensive replication capacity and differentiation into mature hepatocytes. *J Cell Sci.* 2002; 115(13):2679-2688.

[8] Teratani T, Yanamoto H, Aoyagi K, et al. Direct hepatic fate specification from mouse embryonic stem cells. *Hepatology.* 2005; 41(4):836-846.

[9] Kronenwett R, Haas R. Differentiation potential of stem cells from bone marrow. *Med Klin(Munich).* 2006; 101(Suppl1):182-185.

[10] 何文艳. 肝干细胞的基础及应用研究[J]. *热带病与寄生虫学.* 2008; 6(1):53-56.

[11] 王忠琼, 李昌平, 杜光红, 等. 多种细胞因子诱导骨髓间充质干细胞向肝细胞的分化[J]. *中国组织工程研究与临床康复.* 2008; 12(21): 4035-4035.

[12] Wagers AJ, Sherwood RI, Christensen JL, et al. Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells. *Science.* 2002;297(5590):2256-2259.

[13] Burke ZD, Shen CN, Ralphs KL, et al. Characterization of liver function in transdifferentiated hepatocytes. *J Cell Physiol.* 2006; 206(1):147-159.

[14] 陈积圣, 商昌珍. 肝干细胞移植及其应用前景[J]. *新医学.* 2008,39(11): 704-705.

[15] 王连友, 徐辉, 董世武, 等. 骨髓间充质干细胞在小鼠肝脏局部分化为肝细胞的实验研究[J]. *胃肠病学和肝病学杂志.* 2008,17(1): 27-29.

[16] 姚鹏, 王帅, 胡大荣, 等. 肝动脉自体骨髓干细胞移植治疗失代偿期肝硬化30例[J]. *世界华人消化杂志.* 2005,13(13): 1639-1640.

[17] Ivantes CA, Amarante H, Ioshii SO, et al. Hepatitis C virus in long-term bone marrow transplant survivors. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 33(12):1181-1185.

[18] Tovar V, Villanueva A, Llovet JM. Cell biology and genetics in liver cancer. *Gastroenterologia y hepatologia.* 2007; 30(6): 360-369.

[19] Beachy PA, Karhadkar SS, Berman DM. Tissue repair and stem cell renewal in carcinogenesis. *Nature.* 2004;432 (7015) : 324 - 331.

[20] Dumble ML, Croager EJ, Yeoh GC, et al. Generation and characterization of p53 null transformed hepatic progenitor cells: oval cells give rise to hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis.* 2002; 23(3): 435-445.

[21] Lowes KN, Brennen BA, Yeoh GC, et al. Oval cell numbers in human chronic liver diseases are directly related to disease severity. *Am J Pathol.* 1999; 154 (2): 537-541.

[22] Steinberg P, Steinbrecher R, Radaeva S, et al. Oval cell lines OC/CDE 6 and OC/CDE 22 give rise to cholangio-cellular and undifferentiated carcinomas after transformation. *Lab Invest.* 1994; 71(5): 700-709.

[23] 王璐, 刘军. 肝干细胞的分离培养和诱导分化及应用[J]. *中国组织工程研究与临床康复.* 2008; 12(12): 2355-2358.

[24] Suzuki A, Zheng YW, Kaneko S, et al. Clonal identification and characterization of self-renewing pluripotent stem cells in the developing liver. *J Cell Biol.* 2002; 156(1): 173-184.

[25] Monga SP, Tang Y, Candotti F, et al. Expansion of hepatic and hematopoietic stem cells utilizing mouse embryonic liver explants. *Cell Transplant.* 2001; 10(1): 81-89.

[26] 魏来, 刘峰. 肝干细胞在肝病治疗中的应用[J]. *中华肝病杂志.* 2005,13(9): 693-694.

[27] Levicar N, Pai M, Habib NA, et al. Long-term clinical results of autologous infusion of mobilized adult bone marrow derived CD34+ cells in patients with chronic liver disease. *Cell Prolif.* 2008; 41(Suppl 1):115-125.

[28] 王娟, 邵丽春, 郭庆, 等. 自体骨髓干细胞移植治疗失代偿期肝硬化[J]. *中国组织工程研究与临床康复.* 2007,11(46): 9395-9397.

[29] Muraca M, Neri D, Parenti A, et al. Intraportal hepatocyte transplantation in the pig: hemodynamic and histopathological study. *Transplantation.* 2002; 73: 890-896.

[30] Grompe M. The role of bone marrow stem cells in liver regeneration. *Semin Liver Dis.* 2003; 23(4): 363-372.

#### 来自本文课题的更多信息--

**关于作者:** 第一作者构思并设计本综述, 同时分析并解析相关数据, 所有作者共同起草, 第一作者对本文负责。

**利益冲突:** 无利益冲突。

**伦理批准:** 没有与相关伦理道德冲突的内容。

**此问题的已知信息:** 肝干细胞是一类具有双向分化( 同时向肝细胞和胆管细胞分化 ) 和增殖、自我更新潜能的原始细胞。当肝实质损害尤其是肝大部分切除时, 肝干细胞会发生分化和高效增殖, 参与到肝细胞严重损害后的再生和修复过程中, 为机体细胞的更新提供潜在的无限细胞来源。

**本综述增加的新信息:** 目前国内外已有较多自体骨髓干细胞移植应用于临床的报道, 移植后没有明显的免疫排斥反应, 患者的肝功能得到明显的改善。但在临床治疗中尚有许多工作和技术难点需要解决, 比如肝干细胞移植的途径、移植数量的确定等。

**临床应用的意义:** 作为一种新兴的种子细胞来源, 肝干细胞不但可替换受损组织, 而且可刺激受体组织再生以达到自身修复的目的, 所以相比现在临床常用的原位肝移植和生物人工肝而言, 肝干细胞在治疗各种原因引起的肝脏疾病中均具有十分广阔的前景。