

## 不同来源肝干细胞的定向分化潜能☆

魏春山<sup>1</sup>, 唐海鸿<sup>1</sup>, 童光东<sup>1</sup>, 陈孝银<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 广州中医药大学深圳附属医院, 深圳市中医院, 广东省深圳市 518033; <sup>2</sup> 暨南大学医学院, 广东省广州市 510632

魏春山☆, 男, 1975年生, 湖北省长阳县人, 土家族, 广州中医药大学博士, 主治医师, 从事肝胆疾病中西医结合临床与科研工作。  
weichunshan@163.com

通讯作者: 童光东, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 广州中医药大学深圳附属医院, 深圳市中医院, 广东省深圳市 518033  
tgd755@163.com

中图分类号: R318  
文献标识码: B  
文章编号: 2095-4344 (2012)45-08530-05

收稿日期: 2012-01-29  
修回日期: 2012-03-20  
(20111129012W/L · S)

**文章亮点:** 综述不同来源肝干细胞定向分化的潜能, 结果提示不同来源肝干细胞的定向分化受多种因素影响, 其分化方向和程度存在不确定性, 与各种诱导因子密切相关, 也可能受微环境影响。

**关键词:** 肝干细胞; 来源; 定向分化; 诱导因子; 微环境; 干细胞; 综述文献

**缩略语:** 胆碱缺乏乙硫氨酸补充饮食: choline-deficient, methionine-supplemented, CDE

### 摘要

**背景:** 目前, 对不同来源肝干细胞的分化潜能尚未形成一致意见, 在运用中也无统一标准和规范。

**目的:** 综述不同来源肝干细胞定向分化的潜能。

**方法:** 应用计算机检索 1990 年 1 月至 2011 年 11 月 PubMed 数据库相关文章, 检索词为“differentiation, hepatic stem cell, liver stem cell”, 并限定文章语言种类为 English。同时计算机检索 1990 年 1 月至 2011 年 11 月中国知网数据库相关文章, 检索词为“肝干细胞, 分化”, 并限定文章语言种类为中文。最终纳入符合标准的文献 42 篇。

**结果与结论:** 绝大多数肝干细胞的基础研究集中在胚胎来源肝干细胞或卵圆细胞, 而在临床研究中, 脐血、骨髓等来源肝干细胞获得了更多的关注, 业内对各来源肝干细胞的分化潜能尚未形成一致意见。文章综述不同来源肝干细胞分化潜能的差异, 探讨不同诱导因子在其中的决定作用, 从而为进一步筛选稳定可靠的诱导因子, 改善诱导定向分化的稳定性打下基础。同时期待更多符合临床需求的基础研究支持肝干细胞的应用, 在肝干细胞来源和诱导剂上逐步形成一致的共识, 建立统一的干细胞采集标准, 甚至临床操作规范。

### Directed differentiation of hepatic stem cells from different origins

Wei Chun-shan<sup>1</sup>, Tang Hai-hong<sup>1</sup>, Tong Guang-dong<sup>1</sup>, Chen Xiao-yin<sup>2</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** The hepatic stem cells originated from embryo or hepatic oval cells were always studied actively in basic researches. But the other stem cells from umbilical cord blood or bone marrow are paid more attention in clinical study. There is no agreement on differentiation of varied hepatic stem cells.

**OBJECTIVE:** To summarize the potentiality of directed differentiation of hepatic stem cells from different origins.

**METHODS:** PubMed databases and China National Knowledge Infrastructure (CNKI) were retrieved for articles published from January 1990 to October 2011 in English and Chinese respectively with the searching words of differentiation, hepatic stem cell or liver stem cell. Articles in the same research field published in the authoritative journals or recently published (past 3 years) were included. Forty-two articles were included in the final analysis.

**RESULTS AND CONCLUSION:** The majority of basic studies of hepatic stem cells focus on embryo-derived hepatic stem cells or hepatic oval cells; while in the clinical studies, umbilical cord- and bone marrow-derived hepatic stem cells have been paid more attention. There is no agreement on differentiation potential of hepatic stem cells from various origins. This paper summarizes the difference of differentiation potential of hepatic stem cells from different origins and investigates the decisive effect of different inductors so as to provide strong evidence for further screening reliable inductors and improving directed induced differentiation. More basic studies involving hepatic stem cells are expected to meet clinical requirements. This would help to achieve agreement in origins and inductors of hepatic stem cells and establish uniform standards to collect stem cells or uniform clinical operation guideline.

Wei CS, Tang HH, Tong GD, Chen XY. Directed differentiation of hepatic stem cells from different origins. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(45): 8530-8534.

## 0 引言

肝干细胞是指参与肝细胞再生和损伤修复的同时具有干细胞特质的细胞总称, 根据干细胞的发育潜能分为 3 类: 全能干细胞、多能干细胞和单能干细胞。由于干细胞的多向分化潜能和相对于器官移植的易获得性、与受体低排斥性乃至自体移植无排斥性, 以及较低伦理风险等诸多原因, 干细胞研究近年来获得了飞速的发展。但一直以来, 绝大多数肝干细胞的基础研究主要集中在胚胎来源肝干细胞或卵圆细胞<sup>[1]</sup>, 而在临床研究中, 脐血、骨髓等来源肝干细胞获得了更多的关注<sup>[2]</sup>。目前, 对不同来源肝干细胞的分化潜能尚未形成一致意见, 在运用中也无统一标准和规范。文章拟对 1990 年以来, 特别是近 3 年来 PubMed 和中国知网数据库相关文献分析, 探讨不同来源肝干细胞的分化潜能。

## 1 资料和方法

**1.1 资料来源** 由第一、二作者于 2011 年 11 月进行检索。中文以“分化, 肝干细胞”为检索词, 检索中国知网(CNKI)数据库(网址 <http://dlib.edu.cnki.net/>)。英文以“differentiation, hepatic stem cell, liver stem cell”为检索词, 检索 PubMed 数据库(网址 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubMed>)。共检索到文献 397 篇。

**1.2 入选标准** ①纳入标准: 肝干细胞来源、定向分化及潜能、影响因素的机制研究。②排除标准: 肝干细胞移植临床观察, 重复文献。

**1.3 资料提取** 初检得到 397 篇文章, 优先初筛近 3 年(2009 年 1 月至 2011 年 10 月)文献, 其中 PubMed 数据库英文 35 篇, CNKI 数据库中文 60 篇, 按纳入、排除标准筛选后查看其余年份文献, 共保留 42 篇归纳总结。

## 2 结果

**2.1 肝干细胞的种类** 干细胞具有自我复制能力, 通过体外刺激因子、体内利用特定的

微环境等可诱导分化为肝前体细胞和成熟肝细胞, 理论上可以提供丰富的肝细胞来源<sup>[3]</sup>。根据其起源不同, 肝干细胞可分为肝源性和非肝源性干细胞。肝源性干细胞主要包括肝卵圆细胞(肝内胆管系统源性多潜能分化细胞群<sup>[1-4]</sup>, 核大呈卵圆形, 核质比高, 细胞表面高表达 OV6、白蛋白、细胞角蛋白 19 及细胞角蛋白 7 等标志)、小肝细胞(有学者认为其来源于肝卵圆细胞)和胎肝干/祖细胞<sup>[1]</sup>; 又称肝脏母细胞, 来源于前肠内胚层, 后来衍生成为肝细胞和胆管细胞)。非肝源性干细胞主要有胚胎干细胞、骨髓间充质干细胞和胰腺导管上皮细胞、脐带血干细胞、脂肪间充质干细胞等<sup>[5]</sup>。

**2.2 不同来源肝干细胞定向分化的潜能及意义** 人肝干细胞和成熟的肝细胞系再分化潜能具有明显差别, 生物学特性也不相同, 认识成熟的肝细胞系的生物学特性及各种运行机制, 有助于重新理解肝脏生物、病理、新药研究策略及治疗<sup>[6]</sup>。

**2.2.1 肝卵圆细胞** 肝脏卵圆细胞是成体肝脏干细胞, 在严重肝损伤或肝细胞再生受到抑制时被激活, 进而增殖、分化为肝实质细胞。肝卵圆细胞和骨髓干细胞具有部分相同的表面标志, Petersen 等<sup>[7]</sup>据此认为骨髓是肝卵圆细胞的来源之一, 为利用自体骨髓干细胞移植治疗各类肝病提供了理论依据。近年有人采用 2-乙酰氨基苄/四氯化碳方法建模, 胶原酶灌注和流式细胞仪分选纯化卵圆细胞, 结果显示大鼠肝脏组织可见明显的卵圆细胞增生, 成簇分布, 逐渐向肝实质内延伸<sup>[8]</sup>。细胞体外培养后显示肝干细胞特性, 证实大鼠肝卵圆细胞可在体外大量扩增并且保留其干细胞和双向分化潜能特性。Strick-Marchand 等<sup>[9]</sup>研究发现在胆碱缺乏乙硫氨基酪酸补充饮食(choline-deficient, ethionine-supplemented, CDE)诱导的小鼠肝损伤模型, 卵圆细胞增殖伴随着肝内的炎症反应, 表现为 Kupffer、NK、NKT 和 T 细胞的募集, 且认为淋巴细胞产生的促炎因子(肿瘤坏死因子  $\alpha$  和  $\gamma$ -干扰素)可促进卵圆细胞的有丝分裂。

**2.2.2 胚胎干细胞与肝祖细胞** 就定向分化结局而言, 胎肝干/祖细胞可能是更符合肝

<sup>1</sup>Shenzhen Hospital Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shenzhen 518033, Guangdong Province, China; <sup>2</sup>Medical College of Jinan University, Guangzhou 510632, Guangdong Province, China

Wei Chun-shan☆, M.D., Attending physician, Shenzhen Hospital Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shenzhen 518033, Guangdong Province, China  
weichunshan@163.com

Corresponding author: Tong Guang-dong, M.D., Chief physician, Professor, Doctoral supervisor, Shenzhen Hospital Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shenzhen 518033, Guangdong Province, China  
tgd755@163.com

Received: 2012-01-29  
Accepted: 2012-03-20

损害患者细胞移植的干/祖细胞群, 其优点在于: ①移植后的胎肝干/祖细胞增殖不存在选择性压力。②细胞移植后能够长时间持续增殖。③胎肝干/祖细胞能够再生为肝细胞和胆管细胞, 形成完整的新的肝小叶结构, 因而倍受研究者关注<sup>[10]</sup>。

Funakoshi 等<sup>[11]</sup>在用外源性受体基本雄烷受体转换激活一系列解毒基因研究中, 对比人胚胎干细胞和成人肝祖细胞产生肝样细胞, 设计了一种方案, 使人胚胎干细胞分化为肝样细胞。研究资料提示 21 d 后, 肝样细胞具有典型的少于孕 20 周时胚胎干细胞特征, 并具有功能性的糖皮质激素受体通路。延长 4 周分化方案, 未促进细胞进一步成熟。与源于成人肝脏非薄层上层细胞的肝样细胞相比, 由胚胎干细胞分化的肝样细胞高水平表达数种成人和胚胎肝的标志物而显示出更好的分化程度。Viebahn 等<sup>[12]</sup>进一步明确了在 CDE 和免疫介导的小鼠肝损伤模型, 肝干/祖细胞增殖伴随 Kupffer 数量的增加和侵入性巨噬细胞持续大量地分泌肿瘤坏死因子  $\alpha$ , 与 NK 细胞无关, 提示肝脏巨噬细胞是肝干/祖细胞增殖的重要因素, 尤其是侵入性巨噬细胞所释放的促有丝分裂因子肿瘤坏死因子  $\alpha$  发挥了关键作用。日本 Hirata 等<sup>[13]</sup>也通过肝细胞生长因子和制瘤素 M 诱导, 从正常成年大鼠肝脏建立了肝干细胞。关秀文<sup>[14]</sup>通过流式细胞计数和 RT-PCR 技术发现葛根素能促进小鼠 D3 胚胎干细胞分化为平滑肌细胞、心肌细胞、血管内皮细胞和肝细胞等多种细胞类型, 并通过增强转录因子骨形态发生蛋白 4 和骨形态发生蛋白 2 的表达促进肝细胞的定向分化能力。

**2.2.3 骨髓干细胞** 骨髓来源的干细胞又分为骨髓造血干细胞和骨髓间充质干细胞, 它们在特定条件下可分化为多功能祖细胞, 进而被诱导为肝细胞。前者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作用有限。目前对骨髓间充质干细胞的研究是干细胞移植研究领域的一大热点。

陈丽等<sup>[15]</sup>研究发现经携带人促肝细胞生长因子基因的真核表达质粒(pcDNA3.1(+)-人促肝细胞生长因子)转染至人骨髓间充质干细胞中, 人促肝细胞生长因子分子呈高表达, 证实转染 pcDNA3.1(+)-人促肝细胞生长因子可以明显上调人促肝细胞生长因子在人骨髓间充质干细胞中的表达, 明显促进其向肝样细胞分化。陈鹏飞等<sup>[16]</sup>通过探讨肝细胞生长因子和碱性成纤维细胞生长因子诱导大鼠骨髓间充质干细胞分化肝样细胞的研究, 得到了大致相同的结论, 并认为肝细胞生长因子和碱性成纤维细胞生长因子均具

有体外诱导骨髓间充质干细胞向肝样细胞分化的作用。范敬静等<sup>[17]</sup>采用全骨髓贴壁培养法进行分离、扩增大鼠骨髓间充质干细胞, 并用肝细胞生长因子、碱性成纤维细胞生长因子 4 等联合诱导, 经 PAS 糖原染色和免疫细胞荧光法检测, 证实骨髓间充质干细胞在肝细胞生长因子、碱性成纤维细胞生长因子 4 等多种因子诱导作用下, 具有强大的向肝细胞分化能力。冯刚等<sup>[18]</sup>通过目的转染 pCE-GFP 质粒至大鼠的骨髓间充质干细胞, 研究重组骨髓间充质干细胞对 Walker-256 细胞的体外抗肿瘤作用, 重组骨髓间充质干细胞经肝细胞生长因子处理促进分化, 结果发现重组骨髓间充质干细胞培养上清对大鼠 Walker-256 细胞增殖抑制作用较骨髓间充质干细胞强。Pan 等<sup>[19]</sup>通过体外实验进一步证实脂肪分化抑制剂通过促进肝星状细胞活化成为肝纤维化进展的关键因素, 通过骨髓间充质干细胞移植抑制肝纤维化。谢婵等<sup>[20]</sup>采用体外培养骨髓间充质干细胞、肝星状细胞 LX2, 通过细胞和基因组学检测方法, 了解到骨髓间充质干细胞可以通过干预 LPS-TLR4 通路抑制 LX2 的活化, 从而可能抑制肝纤维化的形成。

**2.2.4 脐血造血干细胞** 陈林<sup>[2]</sup>通过从脐血中分离出人 CD34<sup>+</sup>造血干细胞, 分别通过骨髓移植、新生肝移植、宫内移植方法建立人源化造血系统小鼠模型。结果证明 3 种方法均可成功促进人造血细胞在小鼠体内的重建, 且通过骨髓和新生肝移植人造血干细胞方法优于卵黄囊移植及腹腔移植方法, 具有更高的重建率( $P < 0.05$ )。师玲玲等<sup>[21]</sup>通过体外培养人脐血间充质干细胞移植治疗四氯化碳橄榄油溶液腹腔注射致急性肝损伤 SD 大鼠, 结果显示体外培养的人脐血间充质干细胞符合间充质干细胞的一般生物学特性, 且移植治疗组与对照组在肝功能改善、存活率上有显著性差异( $P < 0.05$ )。张永红等<sup>[22]</sup>发现 200 mg/L 质量浓度的黄芪制剂配合肝细胞生长因子在体内外均可促进人脐血干细胞生长并分化为肝细胞, 减轻肝损害, 增强脐血干细胞移植治疗腹腔内注射 D-氨基半乳糖法制备大鼠肝衰竭的效果。

**2.2.5 脂肪间充质干细胞** 佛罗里达大学 Li 等<sup>[23]</sup>成功用 I 型重组腺相关病毒载体转导大鼠脂肪源间充质干细胞并移植入鼠肝, 发现人血清  $\alpha 1$  抗胰蛋白酶持续存在, 而没有检测到人抗  $\alpha 1$  抗胰蛋白酶抗体存在。移植后可促进受体肝脏再生, 且没有诱发免疫反应, 提示脂肪源间充质干细胞可用于多种肝病的治疗, 如  $\alpha 1$  抗胰蛋白酶缺乏等。向贤宏等<sup>[24]</sup>建立了四

氯化碳法诱导 SD 大鼠肝硬化模型, 从肠系膜上静脉分别移植脂肪间充质干细胞及成熟肝细胞悬液, 细胞移植前后不同时期分别检测各组大鼠肝功能, 并切取肝脏组织样本进行检测, 结果显示脂肪间充质干细胞组除具有成熟肝细胞的特性之外, 较肝细胞移植组, 在改善肝纤维化、肝细胞变性坏死、脂肪变及组织病理学评分上均有一定优势。

**2.2.6 诱导多能干细胞** 诱导多能干细胞最初是日本人 Takahashi 和 Yamanaka<sup>[25]</sup>于 2006 年利用病毒载体将 4 个转录因子(Oct4, Sox2, Klf4 和 c-Myc)的组合转入分化的体细胞中, 使其重编程而得到类似胚胎干细胞的一种细胞类型。随后世界各地不同科学家陆续发现其他方法同样也可以制造这种细胞。

Espejel 等<sup>[26]</sup>进行多能干细胞大鼠体内实验结果证实, 诱导多能干细胞可分化为完全成熟肝细胞, 而提供全部肝功能。诱导多能干细胞源肝细胞也具有正常肝细胞的独特增殖能力, 在肝 2/3 切除和肝移植后再生。从而有望克服胚胎干细胞、骨髓间充质干细胞等肝干细胞移植的不足(移植后的排斥反应以及胚胎使用的伦理学问题等)。但诱导多能干细胞的临床应用同样面临畸胎瘤形成、转基因活化等诸多风险。Kasuda 等<sup>[27]</sup>通过 RT-PCR 法分析鼠多能干细胞分化前后凝集相关标志物, 包括纤维蛋白原、因子 II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII 和 VIII $\beta$ 、C 蛋白、S 蛋白、抗凝血酶、血纤溶酶原等的基因表达, 证实可在已分化的肝样多能干细胞中强表达, 也证实纤维蛋白原和白蛋白通过这些分化的细胞转化和释放为适度的中间物质, 表明多能干细胞已成功分化为肝细胞。因而在未来可用于凝集因子缺陷性肝脏疾病<sup>[27]</sup>。

### 3 分析与展望

不同来源肝干细胞定向分化潜能有所差别, 胎肝干/祖细胞具有更好的定向分化结局, 且不存在选择性压力, 但由于胚胎使用存在巨大的伦理学争议<sup>[26]</sup>, 故仅应用于体外和动物实验研究。其他几种来源肝干细胞具有诱导因子依赖性强的特点, 分化潜能多样, 且来源相对丰富, 实验与临床研究均较多, 在临床应用中, 尤以探索骨髓间充质干细胞和脐血干细胞移植定向分化为肝干细胞治疗肝脏疾病最为常见。

包含肝细胞生长因子<sup>[28]</sup>、粒细胞集落刺激因子<sup>[29]</sup>、白细胞介素 2<sup>[30]</sup>、白细胞介素 6<sup>[31]</sup>、白细胞介素 13<sup>[32]</sup>、尿激酶型纤溶酶原激活物基因<sup>[33]</sup>、肿瘤坏死因子  $\alpha$  等

多种免疫因子均可诱导培养骨髓干细胞向肝实质细胞转化<sup>[34-35]</sup>。而内皮生长因子和胎盘生长因子能促进胎肝造血干细胞的髓系分化<sup>[36]</sup>。中药如黄芪、葛根制剂等也可参与体内外肝干细胞的定向诱导。在特定的诱导条件下, 具有多向分化潜能的间充质干细胞可以通过多种途径分化为不同阶段肝细胞或成熟肝细胞<sup>[37]</sup>, 并可根据肝细胞的诸多特性, 如表面标志、合成、代谢功能证明经诱导后的细胞是否为预期的种子细胞<sup>[38]</sup>。从而形成了一套干细胞获取、诱导定向分化、质量控制等的初步流程, 为进一步推广应用奠定了基础。

但由于存在供体来源、质量、数量、诱导因子品种、剂量、环境等多种因素的影响, 目前尚不能精确控制肝干细胞的定向分化, 如 Bonzo 等<sup>[39]</sup>报道骨髓干细胞移植入体内后分化成肝细胞难度大或数量极低, 对于受损大鼠肝功能和肝纤维化指标无明显改善, 甚至加重纤维化。Caja 等<sup>[40]</sup>认为转化生长因子  $\beta$  是把双刃剑, 它能诱导人胎肝细胞中上皮细胞间质细胞化进程, 且这个过程在一定的可控制条件下是可逆的, 可能通过上皮细胞间质细胞化和产生干细胞样表型介导肝肿瘤生长和侵袭。还有人认为定向分化潜能与成功与否同移植微环境有一定相关性<sup>[22, 41-42]</sup>。

总之, 不同来源肝干细胞的定向分化受多种因素影响, 其分化方向和程度存在不确定性, 与各种诱导因子密切相关, 也可能受微环境影响, 它们共同决定了移植治疗的结局。这种结局的不确定性要求研究者在今后的研究中着力于探索便于临床运用推广的合适来源, 并筛选稳定可靠的诱导因子, 在形成基本共识的基础上推动肝干细胞移植的进一步发展。

### 4 参考文献

- [1] 邝郁郁. 肝源性肝干细胞[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2009, 29(6):519-523.
- [2] 陈林. 人脐血造血干细胞小鼠移植模型的建立[D]. 内蒙古大学, 2008.
- [3] 吕刚, 卫立辛, 蒲永东, 等. 不同来源肝干细胞的分选方法[J]. 中国现代普通外科进展, 2010, 13(4):293-295.
- [4] 苏娟. 人肝源性干细胞系的建立及其生物学特性研究[D]. 第二军医大学, 2004.
- [5] 杨柳, 刘海林. 肝脏干细胞与组织工程[J]. 肝脏, 2009, 14(1):51-53.
- [6] Turner R, Lozoya O, Wang Y, et al. Human hepatic stem cell and maturational liver lineage biology. *Hepatology*. 2011;53(3):1035-1045.
- [7] Petersen BE, Bowen WC, Patrene KD, et al. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science*. 1999;284(5417):1168-1170.

- [8] 李影,赵丽娟,李艳香,等.大鼠肝脏卵圆细胞干细胞特性的研究[J].上海交通大学学报:医学版,2011,31(5):561-566.
- [9] Strick-Marchand H, Masse GX, Weiss MC, et al. Lymphocytes support oval cell-dependent liver regeneration. J Immunol. 2008; 181(4):2764-2771.
- [10] Oertel M, Menthena A, Dabeva MD, et al. Cell competition leads to a high level of normal liver reconstitution by transplanted fetal liver stem/progenitor cells. Gastroenterology. 2006;130(2):507-520,590.
- [11] Funakoshi N, Duret C, Pascucci JM, et al. Comparison of Hepatic-like Cell Production from Human Embryonic Stem Cells and Adult Liver Progenitor Cells: CAR Transduction Activates a Battery of Detoxification Genes. Stem Cell Rev. 2011;7(3):518-531.
- [12] Viebahn CS, Benseler V, Holz LE, et al. Invading macrophages play a major role in the liver progenitor cell response to chronic liver injury. J Hepatol. 2010;53(3):500-507.
- [13] Hirata M, Amano K, Miyashita A, et al. Establishment and characterization of hepatic stem-like cell lines from normal adult rat liver. J Biochem. 2009;145(1):51-58.
- [14] 关秀文.葛根素对小鼠D3胚胎干细胞的肝细胞定向分化能力的影响及其机制[D].华中科技大学,2010.
- [15] 陈丽,崔洁,侯军霞,等.上调hHGF促进人骨髓间充质干细胞向肝样细胞分化[J].免疫学杂志,2011,27(1):37-41.
- [16] 陈鹏飞,吴小翎,周伟,等.大鼠骨髓间充质干细胞向肝样细胞的定向诱导分化[J].中国生物制品学杂志,2011,24(1):20-24.
- [17] 范敬静,李东良,何秀华,等.骨髓间充质干细胞向肝样细胞的诱导及分化[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(14):2491-2494.
- [18] 冯刚,张丽娟,罗利琼.转染pCE-GFP的重组骨髓间充质干细胞对Walker-256细胞的体外抗肿瘤作用[J].华中科技大学学报:医学版,2011,40(2):204-208.
- [19] Pan RL, Wang P, Xiang LX, et al. 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(14):12340-12348.
- [20] 谢婵,彭亮,叶一农,等.骨髓间充质干细胞通过调节LPS-TLR4通路抑制肝星形细胞活化的作用机制[J].临床肝胆病杂志,2011,27(5):521-524.
- [21] 师玲玲,刘赴平,王立生.人脐血间充质干细胞移植治疗大鼠急性肝损伤[J].暨南大学学报:自然科学与医学版,2011,32(2):188-193.
- [22] 张永红,曾妍,唐晓鹏.黄芪注射液促进脐血干细胞向肝细胞分化具有增强移植干细胞治疗大鼠肝衰竭的效果[J].中国组织工程研究与临床康复,2010,14(1):103-107.
- [23] Li H, Zhang B, Lu Y, et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cell-based liver gene delivery. J Hepatol. 2011;54(5):930-938.
- [24] 向贤宏,李家平,谭国胜,等.同种异体肝细胞与脂肪间质干细胞移植治疗肝硬化的实验对照研究[J].中华普通外科学文献:电子版,2011,5(1):10-13.
- [25] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell. 2006;126(4):663-676.
- [26] Espejel S, Roll GR, McLaughlin KJ, et al. Induced pluripotent stem cell-derived hepatocytes have the functional and proliferative capabilities needed for liver regeneration in mice. J Clin Invest. 2010;120(9):3120-3126.
- [27] Kasuda S, Tatsumi K, Sakurai Y, et al. Expression of coagulation factors from murine induced pluripotent stem cell-derived liver cells. Blood Coagul Fibrinolysis. 2011;22(4):271-279.
- [28] Pulavendran S, Rose C, Mandal AB. Hepatocyte growth factor incorporated chitosan nanoparticles augment the differentiation of stem cell into hepatocytes for the recovery of liver cirrhosis in mice. J Nanobiotechnology. 2011;9:15.
- [29] 胡宗晶,韩明子,金世柱,等.粒细胞集落刺激因子动员骨髓干细胞治疗肝脏疾病的研究[J].胃肠病学和肝病学杂志,2011,20(1):21-24.
- [30] 郑和鸣,蔡秀军.稳定表达人白细胞介素2肝干细胞系的建立[J].中国免疫学杂志,2010,26(4):341-344.
- [31] 宋丽华,王庸晋,王金胜,等.白细胞介素6体外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,2011,15(14):2495-2499.
- [32] 陈刚,李学成,吴国庆,等.携带IL-13基因肝干细胞对冷缺血大鼠移植肝脏保护作用的研究[J].中国普外基础与临床杂志,2010,17(2):135-141.
- [33] 孙超,李定国,陈源文,等.uPA基因修饰骨髓源性肝干细胞移植对肝纤维化大鼠TGF- $\beta$  -Smads信号通路的影响[J].世界华人消化杂志,2011,19(8):789-793.
- [34] 陆正峰,姜海行,覃山羽,等.肿瘤坏死因子 $\alpha$  刺激骨髓间充质干细胞表达及分泌肝细胞生长因子[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(14):2540-2544.
- [35] Tirnitz-Parker JE, Viebahn CS, Jakubowski A, et al. Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis is a mitogen for liver progenitor cells. Hepatology. 2010;52(1):291-302.
- [36] 肖菲喆,信文君,姜树晶,等.内皮生长因子和胎盘生长因子对小鼠胎肝造血干细胞系分化的作用[J].中山大学学报:医学科学版,2011,32(1):13-17.
- [37] 高植泉,陶开山,李韧,等.体外不同诱导条件下对大鼠胚胎肝干细胞分化影响的实验研究[J].胃肠病学和肝病学杂志,2010,19(6):513-516.
- [38] 李德强,王人颢.干细胞诱导分化为肝细胞的鉴定方法[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(14):2645-2647.
- [39] di Bonzo LV, Ferrero I, Cravanzola C, et al. Human mesenchymal stem cells as a two-edged sword in hepatic regenerative medicine: engraftment and hepatocyte differentiation versus profibrogenic potential. Gut. 2008;57(2):223-231.
- [40] Caja L, Bertran E, Campbell J, et al. The transforming growth factor-beta (TGF-beta) mediates acquisition of a mesenchymal stem cell-like phenotype in human liver cells. J Cell Physiol. 2011;226(5):1214-1223.
- [41] 李治熹,邓小耿,张杰,等.应用淤胆血清“病理微环境”从ESC中筛选肝干细胞的研究[J].实用医学杂志,2011,27(4):558-561.
- [42] 钟晓琳,万居易,王忠琼,等.瘀胆血清体外诱导骨髓间充质干细胞向肝细胞分化的实验研究[J].西南军医,2010,12(1):24-27.

来自本文课题的更多信息一

**作者贡献:** 第一作者和通讯作者构思并设计本综述,经通讯作者审校,第一作者对本文负责。

**作者声明:** 文章为原创作品,数据准确,内容不涉及泄密,无一稿两投,无抄袭,无内容剽窃,无作者署名争议,无与他人课题以及专利技术的争执,内容真实,文责自负。