

间充质干细胞治疗急性肝功能衰竭的机制及进展

张志恒¹, 李俊生², 施晓雷³ (1.东南大学 医学院, 南京 210009; 2.东南大学附属中大医院, 南京 210009; 3.南京大学医学院附属南京鼓楼医院, 南京 210008)

摘要: 急性肝功能衰竭是一种严重的临床病症, 目前尚缺乏有效治疗, 亟待寻找一种新的有效的治疗手段。大量研究表明, 间充质干细胞对急性肝功能衰竭具有治疗作用, 本文将从抗炎、抗凋亡、免疫调节和抗氧化等方面总结近年来间充质干细胞移植治疗急性肝功能衰竭的机制以及提高间充质干细胞疗效的方法。

关键词: 间充质干细胞; 干细胞移植; 肝功能衰竭, 急性

Mechanism and progress of mesenchymal stem cells in treatment of acute liver failure

ZHANG Zhi-heng¹, LI Jun-sheng², SHI Xiao-lei³ (1.School of Medicine, Southeast University, Nanjing 210009, China; 2.Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009, China; 3.Drum Tower Clinical Medical College of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China)

Abstract: Acute liver failure is a severe clinical syndrome which is lack of effective treatment, therefore, it is urgent to seek a new effective therapy. At present, a large numbers of studies have identified that mesenchymal stem cells have a therapeutic effect on acute liver failure. This review summarized the mechanisms of the mesenchymal stem cells in treatment of acute liver failure from the aspect of anti-inflammatory, anti-apoptosis, immune refulation and anti-oxidation in recent years. And it also summarized the methods which were aimed to improve the therapeutic effect of mesenchymal stem cells.

Key words: Mesenchymal stem cell; Stem cell transplantation; Liver failure, acute

1 急性肝功能衰竭的介绍及治疗现状

急性肝功能衰竭 (acute liver failure, ALF) 是一种由多种因素导致的以快速和严重的肝细胞损伤为特征, 伴随肝脏功能的缺失, 从而导致肝性脑病、凝血功能障碍、黄疸及进行性的多器官功能衰竭的临床综合征^[1]。肝炎病毒是导致肝功能衰竭的重要因素, 酒精性和药物性肝炎所占比重也不断上升。ALF进展迅速、预后差、病死率高, 是严重危害人类健康的疾病。由于其预后不良、有效治疗手段匮乏、治疗费用高, 使得肝功能衰竭成为国际性治疗难题。ALF的主要病理表现为肝组织严重破坏出现大块肝坏死、伴有大量的淋巴细胞浸润和脂肪样变。

目前, ALF治疗手段有限, 内科综合治疗病死率仍然高达50%~80%^[1]。肝移植虽然是治疗肝功能衰竭最有效的手段, 但供肝短缺、费用高昂及长期使用免疫抑制剂伴随的并发症等严重影响了患者的预后^[2]。近年来, 人工肝系统得到长足的发展, 但由于缺乏优质的种子细胞等问

题, 限制了其应用^[3]。因此, 寻找一种新的有效的安全治疗方法是ALF研究的重点。目前, 细胞移植治疗ALF已经成为研究热点, 包括肝细胞移植、造血干细胞、间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC)、诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cell, iPS) 等^[4,5]。其中, 间充质干细胞由于其来源充足、取材分离培养相对简单和增殖能力强等优点, 成为研究最广泛的细胞。

2 MSC的来源及特性

MSC由Friedenstein等于1970年从骨髓中发现, 是来源于中胚层的非造血的前体细胞, 该细胞具有贴壁特性^[6]。目前, MSC已经被认为是一种具有贴壁能力, 能够自我更新, 可分化为软骨细胞、骨骼细胞、脂肪细胞、外胚层及内胚层细胞的间充质前体细胞^[7-11]。MSC几乎存在于所有的组织内, 可以高效的从骨髓、脂肪组织、脐带血、牙髓、胎盘、肌肉和肺组织中分离, 并在体外扩增^[12,13]。用于鉴定MSC的表面标记物包括CD73、CD90、CD105阳性, CD14、CD34、CD45、CD79a和HLA-DR阴性^[14-16]。MSC的来源广、易获取, 已被广泛应用于基础和临床研究中。

3 MSC治疗ALF的机制

最初, MSC治疗ALF的机制被认为是向损伤部位趋化

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2016.02.003

基金项目: 江苏省自然科学基金资助项目 (BK20131084); 江苏省普通高校研究生实践创新计划项目 (SJLX15_0078)

通讯作者: 施晓雷 Email: njxsl2000@163.com

定植,并分化为肝样细胞,从而发挥保护作用。但是,越来越多的研究发现,MSC可能主要是通过分泌或细胞间接触发挥作用,而不是通过分化替代肝细胞,因为只有极少量的MSC可以在肝脏内检测到^[17]。MSC在发挥肝脏保护作用中的机制包括以下几个方面。

3.1 抗炎/免疫调节 炎症细胞在ALF的早期阶段发挥着重要作用,巨噬细胞、NK细胞、中性粒细胞和T细胞可以促进ALF的进展。MSC可以通过调节固有和获得性免疫细胞,增强损伤肝脏的抗炎机制。这种调节作用是通过细胞间接触或分泌细胞因子(如肿瘤坏死因子基因-6、前列腺素E₂、IL-10、2/3呋啉双加氧酶)、减少促炎因子(IL-1 β 、TNF- α 等)、上调抗炎因子(IL-10、TGF- β)来实现的^[18-21],这些因子在阻断肝功能损伤中起重要的作用。MSC可以使巨噬细胞/Kupffer细胞由促炎型向抗炎型转化,从而提高这些细胞IL-10的表达水平和吞噬能力,减少TNF- α 、IFN- γ 和MHC II的表达。其中IL-10可以阻断中性粒细胞向肝脏的趋化从而减少进一步的肝损伤^[22]。MSC还可以调节树突状细胞(dendritic cells, DCs)的分化、成熟和功能,使其向调节型转化^[23]。MSC的存在可以使DCs对T细胞的活化能力降低,进而分泌更多的抗炎因子。MSC对自然杀伤细胞(NK细胞)也具有调节作用^[24]。大量研究表明^[25-28],MSC和NK细胞共培养时,NK细胞的细胞毒性作用和分泌能力下调。MSC可以使T细胞从Th1型向Th2型转换,从而抑制T细胞的活性和增殖,Th1细胞相关因子(IFN- γ 、TNF- α 、巨噬炎症蛋白2)上升,Th2细胞相关因子(IL-10)下降;另外,MSC可以诱导幼稚T细胞向调节性T细胞的分化,阻止向Th17细胞分化或将Th17细胞转化为调节性T细胞。综上,MSC在ALF中是通过固有/获得性免疫系统的调节来发挥治疗作用。

3.2 抗凋亡 MSC可以分泌大量抗凋亡因子(VEGF、HGF、TGF- β 、FGF-2),而肝细胞凋亡坏死是ALF的重要特点^[29],因此,MSC的抗凋亡作用是其发挥保护肝功能作用的重要机制。大量动物实验表明,MSC移植后肝细胞凋亡的相关指标下降,并且抗凋亡蛋白出现上调。van Poll等^[30]的研究表明,MSC移植入肝功能衰竭大鼠体内后,TUNEL阳性的细胞水平下降,同时Ki67阳性细胞水平显著上升,肝脏生物化学指标恢复明显。还有研究发现,MSC治疗后抗凋亡蛋白Bcl2在基因水平和蛋白水平均显著上升,促凋亡蛋白Bax水平下降,caspase3蛋白水平及活性均下降,预示着肝功能有所改善^[31-33]。Tan等^[34]发现MSC治疗后肝脏内PCNA阳性的细胞和细胞周期蛋白D1相对于生理盐水治疗组出现上升,同时Bcl-XL水平下降;体外实验也表明使用MSC条件培养基后,细胞凋亡减少,细胞增殖升高。综上,说明MSC可以通过抑制凋亡水平从而使肝功能得到恢复。

3.3 抗氧化 氧化应激是由活性氧和活性氮的增加或抗氧化分子的减少导致的一种失衡状态。这些氧化物可以损伤DNA、促进细胞凋亡/死亡和器官损伤。氧化应激在ALF的早期炎症中具有重要作用,在肝功能衰竭的进展中产生包

括过氧化物离子、氮氧化物、过氧化氢、MDA等物质,进一步造成肝脏损伤^[35-37]。有文献^[37]报道MSC是通过分泌血红素加氧酶-1(HO-1)和GSF来发挥抗氧化作用的;血红素加氧酶是亚铁血红素代谢的限速酶,将亚铁血红素降解为胆绿素、铁离子和一氧化碳,HO-1是血红素加氧酶的一种具有抗氧化、抗凋亡和抗炎作用的分异构体,HO-1基因敲除的MSC相对于野生MSC其分泌SDF-1、VEGF和HGF的能力下降。同样MSC治疗后,与自由离子相关的分子诱导一氧化氮合成酶(iNOS)、内皮一氧化氮合成酶(eNOS)和丙二醛(MDA)出现明显下降,中性粒细胞的氧化爆发水平也出现下降,说明ALF的氧化应激水平受到抑制^[36,37]。MSC在肝脏损伤后可以控制氧化应激水平,从而促进肝功能的恢复。

3.4 抗纤维化 由于ALF中肝细胞大量死亡,伴随而来的是肝内成纤维细胞(肝星状细胞)的大量增殖活化,因此,缓解肝脏的纤维化也是治疗ALF的潜在方向之一。Fang等^[37]在使用MSC治疗CCl₄诱导的肝功能损伤中发现MSC通过表达Flk-1(VEGF受体)减少了胶原蛋白在肝内的沉积,缓解了肝细胞的损伤。这种治疗作用只在CCl₄诱导的初期(肝功能损伤的初期)有效。Parekkadan等^[38]发现在使用MSC治疗CCl₄诱导的肝损伤中,MSC通过分泌神经生长因子(nerve growth factor, NGF)和HGF抑制了肝星状细胞的增值和I型胶原酶的合成。还有研究^[39-42]发现,MSC通过表达基质胶原酶-9(MMP-9)降解了细胞外基质,从而缓解了肝脏的纤维化,但是,有些研究认为MSC可能没有抗纤维化作用甚至会加剧其严重程度,这可能是由于一些MSC分化为类成纤维细胞,促进了损伤肝脏的纤维化进程。因此,对此问题还需要更深入的研究。

3.5 促血管生成 由于肝功能损伤中产生的大量炎症因子和自由离子对新血管内皮的功能损伤严重,导致血栓的形成和血流的中断,并最终加剧肝功能的损伤。充足的血供是肝功能恢复的基础,MSC的促血管生成作用与肝脏损伤组织的恢复相关^[42],MSC来源的因子对于肝脏血液循环的重建具有重要作用。MSC主要通过两种方式促进血管的生成:①血管支持作用;②分泌促血管生成因子,包括VEGF、胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)、HGF和成纤维细胞生长因子2(fibroblast growth factor 2, FGF-2)。在AFL中发现MSC治疗后相对于生理盐水组肝脏内VEGF和HGF的表达水平上升^[29]。Francois等^[43]在放射性肝功能损伤的研究中发现,人来源的MSC主要定位于肝窦血管周围,并且肝内的VEGF-R1/R2表达水平也显著上升,MSC促进了肝切除模型中新生血管的生成^[44-46]。总之,MSC通过分泌大量的促血管因子(VEGF、FGF-2)促进损伤血管的恢复和新生血管的生成,进而维持了肝内的血流,最终使损伤肝脏得到恢复。

3.6 向肝样细胞分化 ALF发生时大量肝细胞坏死,从而导致肝功能失代偿,出现一系列症状,故早期研究认为MSC可以分化为肝样细胞,从而改善肝功能。Sato等^[17]发现MSC移

植后靶向趋化于肝内,发挥肝细胞类似的功能(分泌白蛋白、表达肝细胞标志物),因此认为移植MSC是通过分化为肝细胞发挥治疗作用的。Khun等^[47]在大部肝切除的大鼠中使用人源性MSC治疗后,细胞数量显著升高,且BrdU和ALB双阳性的细胞分布于肝窦周围,说明MSC一部分分化为肝样细胞,同时促进了受体肝内细胞的成熟。但是,越来越多的研究发现MSC移植后只有极少量的细胞分化为肝样细胞,Dai等^[64]发现MSC的移植可以通过诱导MSC转化为肝样细胞来发挥治疗作用;Han等^[65]通过使MSC过表达oct4和sox2,增加其向肝样细胞分化的潜能,具备肝细胞的功能(分泌白蛋白、产生尿素),同时产生低水平甲胎蛋白。Yin等^[66]的研究也验证了以上观点。故目前的研究方向是使用药物增加MSC向肝样细胞分化的能力或在体外诱导MSC为肝样细胞后进行移植治疗。

4 MSC的优化方案

尽管近几年在MSC方面的研究取得了巨大的进展,但MSC在活体内定植率和存活率较低,治疗效果尚未达到令人满意的程度,研究者们开始寻找优化MSC治疗的方法:①使用转基因方法将目标基因转入MSC;②使用预处理的MSC;③将MSC与生物材料结合起来以增加其效果。

基因工程是一种将靶基因转入细胞内,并使其稳定表达目标蛋白的技术,转基因技术可以提高MSC在体内的效力,可以通过分泌因子降低其在低氧和炎症环境中的凋亡,增加其向损伤组织迁移定植率和向特定组织分化的能力。MSC还可以作为载体将具有治疗作用的蛋白靶向运输到损伤组织从而发挥治疗作用。Ma等^[50]发现MSC移植治疗ALF时定植率低,而CXCR4转染的MSC的定植率显著升高,促进了肝细胞的增殖和功能的恢复。对急性肺功能损伤的研究结果与上述研究结论一致^[51]。由于在损伤肝脏中的多种炎症因子和自由离子严重影响了MSC在肝脏的定植,故Zheng等^[52]将白细胞介素-1受体拮抗剂(IL-1Ra,具有抗炎和抗凋亡作用)转染入MSC内,将高表达IL-1Ra的MSC移植入D-Gal诱导的ALF大鼠后,肝脏损伤、炎症因子(IL-1 β 、IL-6)和病死率相对于其他组显著下降,MSC在肝脏的定植率显著上升。Xiao等^[47]使用壳聚糖纳米粒和IL-1Ra制成缓释结构与MSC共同移植入急性肝功能衰竭猪的体内,肝细胞增殖和肝功能得到明显改善。在使用MSC移植治疗的器官损伤中,基因工程显著提高了MSC的疗效^[53,54]。

由于转基因技术会对MSC的特性产生影响,细胞移植前使用药物对MSC进行预处理,可提高MSC在炎症环境中的生存率以及对损伤组织的修复能力。Masaaki等^[55]认为MSC对损伤组织的治疗效果欠佳,当使用匹伐他汀预处理后,MSC的HO-1、VEGF和eNOS表达水平上升,对氧化应激的抵抗力也上升。故他汀类药物可以通过诱导HO-1的表达来提高MSC的效能。Zhang等^[56]使用雷公藤内酯处理MSC后,MSC在活体内的早期存活率得到极大提高,细胞内的Bax/Bcl2下降。血流的剪切力会对进入血液的细胞产生损伤,Lv等^[57]在体外给予MSC一定的流体剪切力处理后

发现,使用梅氏生长因子E肽预处理的MSC可以耐受更强的剪切力,并且MSC的活力更好。其他研究也出现类似的结果^[58]。总而言之,使用药物预处理后MSC的分泌能力提高,对氧化应激和炎症因子的调节能力升高,最终提高了其对损伤组织的治疗作用。

得益于材料学的快速发展,很多生物相容性高的材料相继出现,将MSC与生物材料结合,可利用两者的优势发挥更好的治疗作用。由于MSC在体内的存活率、转化率和定植率低,生物材料首先应能够为MSC在体内提供一个安全的微环境。Li等^[59]将MSC包被于胶原涂层的聚乳酸-羟乙基酸支架中,经过一段时间培养后,支架中能够检测到肝细胞的特异性标志物(白蛋白、甲胎蛋白等),说明支架可以为MSC的分化提供一个更合适的环境。MSC已经被证实对大鼠急性脑损伤有治疗作用,但疗效欠佳,使用胶原支架包被的MSC治疗后神经细胞的生长和功能的恢复相对于其他组都出现了较大的改善,说明胶原支架提高了MSC在损伤组织中的数目,并减少了炎症环境对MSC的杀伤^[60]。Sala等^[61]将MSC移植入大鼠腹腔后发现,MSC自发在腹腔内形成了一个囊状结构,该囊状结构高表达IL-10、HO-1和TSG-6,且腹腔注射相对于血管注射能够更好地缓解炎症,其机制为囊状结构为MSC提供了一个稳定的周环境,使其可以充分发挥作用。综上,在治疗ALF中生物材料的使用仍然较少,但是在治疗脊髓、颅脑、炎症性肠病和心肌梗死等疾病中取得了较好的疗效^[62,63];所以,未来生物材料联合MSC在ALF领域需要投入更多的资源进行研究。

5 总结

虽然近几年在很多疾病模型中对干细胞进行了广泛的研究,但是将其运用于临床仍需更进一步的研究。MSC具有来源丰富、免疫原性低、安全性高和无伦理问题等优势,但是,对MSC的治疗和调节机制仍然缺乏深入的了解,这也限制了MSC的进一步运用。MSC虽有一定的治疗效果,但仍未达到临床要求的水平。另外,对于不同疾病应选择何种来源的MSC、通过何种途径移植才能达到最佳效果以及使用MSC的禁忌证等问题尚未明确,更为重要的是缺乏完整的细胞扩增、安全和治疗评价体系。

最后,虽然MSC存在诸多缺陷,但根据目前的研究,基于MSC的治疗具有极大的临床潜能,需要更多的研究来确保MSC在未来临床应用的安全性。

参考文献

- [1] Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, et al. Acute liver failure[J]. Lancet, 2010, 376: 190-201.
- [2] Takada Y, Kaido T, Asonuma K, et al. Randomized, multicenter trial comparing tacrolimus plus mycophenolate mofetil to tacrolimus plus steroids in hepatitis C virus-positive recipients of living donor liver transplantation[J]. Liver Transpl, 2013, 19: 896-906.
- [3] QIN G, SHAO JG, WANG B, et al. Artificial liver support system improves short- and long-term outcomes of patients with HBV-associated acute-on-chronic liver failure: a single-center experience[J].

- Medicine (Baltimore),2014,93:e338.
- [4] Bianco P, Robey PG, Simmons PJ. Mesenchymal stem cells: revisiting history, concepts, and assays[J]. *Cell Stem Cell*,2008,2:313-319.
 - [5] Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells[J]. *Science*,1999,284:143-157.
 - [6] Friedenstein AJ, Chailakhjan RK, Lalykina KS. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells[J]. *Cell Tissue Kinet*,1970,3:393-403.
 - [7] Bianchi G, Borgonovo G, Pistoia V, et al. Immunosuppressive cells and tumour microenvironment: focus on mesenchymal stem cells and myeloid derived suppressor cells[J]. *Histol Histopathol*,2011,26:941-951.
 - [8] Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues[J]. *Science*,1997,276:71-84.
 - [9] Granero MF, Weis JA, Longobardi L, et al. Role of mesenchymal stem cells in regenerative medicine: application to bone and cartilage repair[J]. *Expert Opin Biol Ther*,2008,8:255-268.
 - [10] Salem HK, Thiemermann C. Mesenchymal stromal cells: current understanding and clinical status[J]. *Stem Cells*,2010,28:585-596.
 - [11] Dezawa M, Ishikawa H, Itokazu Y, et al. Bone marrow stromal cells generate muscle cells and repair muscle degeneration[J]. *Science*,2005,309:314-327.
 - [12] Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells[J]. *Science*,1999,284:143-157.
 - [13] Anjos-Afonso F, Bonnet D. Nonhematopoietic/endothelial SSEA-1+ cells define the most primitive progenitors in the adult murine bone marrow mesenchymal compartment[J]. *Blood*,2007,109:1298-1306.
 - [14] Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement[J]. *Cytotherapy*,2006,8:315-327.
 - [15] Meirelles LDAS, Fontes AM, Covas DT, et al. Mechanisms involved in the herapeutic properties of mesenchymal stem cells[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*,2009,20:419-427.
 - [16] Baraniak P, McDevitt T. Stem cell paracrine actions and tissue regeneration[J]. *Regen Med*,2010,5:121-143.
 - [17] Sato Y, Araki H, Kato J, et al. Human mesenchymal stem cells xenografted directly to rat liver are differentiated into human hepatocytes without fusion[J]. *Blood*,2005,106:756-763.
 - [18] Iannacone M, Sitia G, Isogawa M, et al. Platelets mediate cytotoxic T lymphocyte-induced liver damage[J]. *Nat Med*,2005,11:1167-1169.
 - [19] You Q, Cheng L, Kedl RM, et al. Mechanism of T cell tolerance induction by murine hepatic Kupffer cells[J]. *Hepatology*,2008,48:978-990.
 - [20] LI Y, CAO G, ZHENG X, et al. CRACC-CRACC interaction between Kupffer and NK cells contributes to poly I:C/D-GalN induced hepatitis[J]. *Plos One*,2013,8:e76681.
 - [21] Schuch A, Hoh A, Thimme R. The role of natural killer cells and CD8⁺ T cells in hepatitis B virus infection[J]. *Front Immunol*,2014,5:258-268.
 - [22] ZHANG Y, CAI W, HUANG Q, et al. Mesenchymal stem cells alleviate bacteria-induced liver injury in mice by inducing regulatory dendritic cells[J]. *Hepatology*,2014,59:671-682.
 - [23] LIU D, Yovchev MI, ZHANG J, et al. Identification and characterization of mesenchymal-epithelial progenitor-like cells in normal and injured rat liver[J]. *Am J Pathol*,2015,185:110-128.
 - [24] LIU Z, MENG F, LI C, et al. Human umbilical cord mesenchymal stromal cells rescue mice from acetaminophen-induced acute liver failure[J]. *Cytotherapy*,2014,16:1207-1219.
 - [25] Stock P, Brückner S, Winkler S, et al. Human bone marrow mesenchymal stem cell-derived hepatocytes improve the mouse liver after acute acetaminophen intoxication by preventing progress of injury[J]. *Int J Mol Sci*,2014,22,15:7004-7028.
 - [26] XU L, GONG Y, WANG B, et al. Randomized trial of autologous bone marrow mesenchymal stem cells transplantation for hepatitis B virus cirrhosis: regulation of Treg/Th17 cells[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2014,29:1620-1628.
 - [27] Houlihan DD, Hopkins LJ, Suresh SX, et al. Autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in liver failure patients caused by hepatitis B: short-term and long-term outcomes[J]. *Hepatology*,2011,54:1891-1912.
 - [28] ZHANG J, ZHOU S, ZHOU Y, et al. Hepatocyte growth factor gene-modified adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorate radiation induced liver damage in a rat model[J]. *PLoS One*,2014,9:e114670.
 - [29] Francois S, Mouisseddine M, Allenet-Lepage B, et al. Human mesenchymal stem cells provide protection against radiation-induced liver injury by antioxidative process, vasculature protection, hepatocyte differentiation, and trophic effects[J]. *Biomed Res Int*,2013,2013:151679.
 - [30] van Poll D, Parekkadan B, Cho CH, et al. Mesenchymal stem cell-derived molecules directly modulate hepatocellular death and regeneration in vitro and in vivo[J]. *Hepatology*,2008,47:1634-1643.
 - [31] JIN G, QIU G, WU D, et al. Allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells attenuate hepatic ischemia-reperfusion injury by suppressing oxidative stress and inhibiting apoptosis in rats[J]. *Int J Mol Med*,2013,31:1395-1401.
 - [32] ZHENG YB, ZHANG XH, HUANG ZL, et al. Amniotic-fluid-derived mesenchymal stem cells overexpressing interleukin-1 receptor antagonist improve fulminant hepatic failure[J]. *PLoS One*,2012,7:e41392.
 - [33] ZHU X, HE B, ZHOU X, et al. Effects of transplanted bone-marrow-derived mesenchymal stem cells in animal models of acute hepatitis[J]. *Cell Tissue Res*,2013,351:477-486.
 - [34] Tan CY, Lai RC, Wong W, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote hepatic regeneration in drug-induced liver injury models[J]. *Stem Cell Res Ther*,2014,5:76-90.
 - [35] Ayatollahi M, Hesami Z, Jamshidzadeh A, et al. Antioxidant Effects of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell against Carbon Tetrachloride-Induced Oxidative Damage in Rat Livers[J]. *Int J Organ Transplant Med*,2014,5:166-173.
 - [36] Dimitrios M, Regina JC. Christian J, et al. The impact of inflammatory licensing on heme oxygenase-1-mediated induction of regulatory T cells by human mesenchymal stem cells[J]. *Blood*,2011,117:4826-4835.
 - [37] FANG B, SHI M, LIAO L, et al. Systemic infusion of FLK1(1) mesenchymal stem cells ameliorate carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice[J]. *Transplantation* 2004,78:83-88.
 - [38] Parekkadan B, van Poll D, Megeed Z, et al. Immunomodulation of activated hepatic stellate cells by mesenchymal stem cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2007,363:247-252.
 - [39] LIN N, HU K, CHEN S. Nerve growth factor-mediated paracrine regulation of hepatic stellate cells by multipotent mesenchymal stromal cells[J]. *Life Sci*,2009,85:291-295.
 - [40] Oyagi S, Hirose M, Kojima M, et al. Therapeutic effect of

- transplanting HGF-treated bone marrow mesenchymal cells into CCl₄-injured rats[J]. *J Hepatol* 2006;44:742-748.
- [41] Baertschiger RM, Serre-BV, Morel P, et al. Fibrogenic potential of human multipotent mesenchymal stromal cells in injured liver[J]. *PLoS One*,2009,4:e6657.
- [42] Sanz L, Santos-VP, Alonso-CV, et al. Long-term in vivo imaging of human angiogenesis: critical role of bone marrow derived mesenchymal stem cells for the generation of durable blood vessels[J]. *Microvasc Res* 2008;75:308-314.
- [43] Au P, Tam J, Fukumura D, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells facilitate engineering of long-lasting functional vasculature[J]. *Blood*,2008,111:4551-4568.
- [44] Nasir GA, Mohsin S, Khan M, et al. Mesenchymal stem cells and Interleukin-6 attenuate liver fibrosis in mice [J]. *J Transl Med*,2013,11:78-89.
- [45] HOU H, ZHANG X, TANG T, et al. Enhancement of bone formation by genetically-engineered bone marrow stromal cells expressing BMP-2, VEGF and angiopoietin-1[J]. *Biotechnol Lett*,2009,31:1183-1189.
- [46] YUAN S, JIANG T, SUN L, et al. The role of bone marrow mesenchymal stem cells in the treatment of acute liver failure[J]. *Biomed Res Int*,2013,2013:251846.
- [47] Xiao JQ, SHI XL, MA HC, et al. Administration of IL-1Ra chitosan nanoparticles enhances the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cell transplantation in acute liver failure[J]. *Arch Med Res*,2013,44:370-379.
- [48] Khuu DN, Nyabi O, Maerckx C, et al. Adult human liver mesenchymal stem/progenitor cells participate to mouse liver regeneration after hepatectomy[J]. *Cell Transplant*,2013,22:1369-1380.
- [49] Ochoa B, Syn WK, Delgado I, et al. Hedgehog signaling is critical for normal liver regeneration after partial hepatectomy in mice[J]. *Hepatology*,2010,51:1712-1723.
- [50] MA HC, SHI XL, REN HZ, et al. Targeted migration of mesenchymal stem cells modified with CXCR4 to acute failing liver improves liver regeneration[J]. *World J Gastroenterol*,2014,20:14884-14894.
- [51] YANG JX, ZHANG N, WANG HW, et al. CXCR4 receptor overexpression in mesenchymal stem cells facilitates treatment of acute lung injury in rats[J]. *J Biol Chem*,2015,290:1994-2006.
- [52] ZHENG YB, ZHANG XH, HUANG ZL, et al. Amniotic-fluid-derived mesenchymal stem cells overexpressing interleukin-1 receptor antagonist improve fulminant hepatic failure[J]. *PLoS One*,2012,7:e41392.
- [53] LI J, ZHENG CQ, LI Y, et al. Hepatocyte Growth Factor Gene-Modified Mesenchymal Stem Cells Augment Sinusoidal Wound Healing[J]. *Stem Cells Dev*,2015,[Epub ahead of print].
- [54] MAO Q, LIN C, GAO J, et al. Mesenchymal stem cells overexpressing integrin-linked kinase attenuate left ventricular remodeling and improve cardiac function after myocardial infarction[J]. *Mol Cell Biochem*,2014,397:203-214.
- [55] Masa-aki K, Chiaki N, Toshinari T, et al. Impact of Enhanced Production of Endogenous Heme Oxygenase-1 by Pitavastatin on Survival and Functional Activities of Bone Marrow-derived Mesenchymal Stem Cells[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*,2015,[Epub ahead of print].
- [56] ZHANG C, NONG Y, TONG S, et al. Triptolide improves early survival of mesenchymal stem cells transplanted into rat myocardium[J]. *Cardiology*,2014,128:73-85.
- [57] LV Y, HAO X, SHA Y, et al. Pretreatment with mechano-growth factor E peptide protects bone marrow mesenchymal cells against damage by fluid shear stress[J]. *Biotechnol Lett*,2014,36:2559-2569.
- [58] Burks SR, Nguyen BA, Tebebi PA, et al. Pulsed focused ultrasound pretreatment improves mesenchymal stromal cell efficacy in preventing and rescuing established acute kidney injury in mice[J]. *Stem Cells*,2015,33:1241-1253.
- [59] LI J, TAO R, WU W, et al. 3D PLGA scaffolds improve differentiation and function of bone marrow mesenchymal stem cell-derived hepatocytes[J]. *Stem Cells Dev*,2010,19:1427-1436.
- [60] GUAN J, ZHU Z, ZHAO RC, et al. Transplantation of human mesenchymal stem cells loaded on collagen scaffolds for the treatment of traumatic brain injury in rats[J]. *Biomaterials*,2013,34:5937-5946.
- [61] Sala E, Genua M, Petti L, et al. Mesenchymal Stem Cells Reduce Colitis in Mice via Release of TSG6, Independently of Their Localization to the Intestine[J]. *Gastroenterology*,2015,[Epub ahead of print].
- [62] DING L, LI X, SUN H, et al. Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells on collagen scaffolds for the functional regeneration of injured rat uterus[J]. *Biomaterials*,2014,35:4888-4900.
- [63] Russo V, Young S, Hamilton A, et al. Mesenchymal stem cell delivery strategies to promote cardiac regeneration following ischemic injury[J]. *Biomaterials*,2014,35:3956-3974.
- [64] DAI K, CHEN R, DING Y, et al. Induction of functional hepatocyte-like cells by overexpression of FOXA3 and HNF4 α in rat bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Cells Tissues Organs*,2015,[Epub ahead of print].
- [65] Han SM, Coh YR, Ahn JO, et al. Enhanced hepatogenic transdifferentiation of human adipose tissue mesenchymal stem cells by gene engineering with oct4 and sox2[J]. *PLoS One*,2015,10:e0108874.
- [66] YIN L, ZHU Y, YANG J, et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells differentiated into hepatocyte-like cells in vivo and in vitro[J]. *Mol Med Rep*,2015,11:1722-1732.

收稿日期: 2015-10-10