

干细胞在肝脏疾病中应用的现状与希望

姚鹏

姚鹏, 首都医科大学附属北京朝阳医院感染与肝病科
 北京市 100043

姚鹏, 主任医师, 主要从事肝病学研究、干细胞分化调控及肝病治疗的研究。

作者贡献分布: 本文由姚鹏独立完成。

通讯作者: 姚鹏, 主任医师, 100043, 北京市石景山区京原路5号, 首都医科大学附属北京朝阳医院感染与肝病科。
 pyao1@sohu.com
 电话: 010-51718224

收稿日期: 2016-03-17
 修回日期: 2016-06-23
 接受日期: 2016-07-05
 在线出版日期: 2017-01-08

Stem cell based therapies for liver diseases: Current status and perspectives

Peng Yao

Peng Yao, Department of Liver Disease and Infectious Disease, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100043, China

Correspondence to: Peng Yao, Chief Physician, Department of Liver Disease and Infectious Disease, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, 5 Jingyuan Road, Shijingshan District, Beijing 100043, China. pyao1@sohu.com

Received: 2016-03-17
 Revised: 2016-06-23
 Accepted: 2016-07-05
 Published online: 2017-01-08

Abstract

The clinical applications of stem cells have attracted wide attention for years. Stem cells could be used to treat many diseases, such as

nervous diseases, diabetes mellitus, kidney disease, liver diseases, and cancer. There have been many reports about the applications of stem cells in liver diseases, although there are still many problems. Stem cell based therapies will emerge as a promising option for the treatment of liver diseases.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Stem cells; Liver diseases; Therapy

Yao P. Stem cell based therapies for liver diseases: Current status and perspectives. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(1): 17-22 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/17.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i1.17>

摘要

近年来干细胞研究越来越受到关注, 干细胞可用于许多疾病, 包括神经系统疾病、糖尿病、肾脏、肝脏疾病甚至癌症等的治疗。已有大量干细胞应用于肝病治疗的研究报道, 尽管其中既充满了挑战也有许多困境与难题, 但干细胞再生医学的临床应用仍将充满希望。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 干细胞; 肝脏疾病; 治疗

核心提要: 随着现代干细胞学的迅猛发展, 干细胞独特的再生功能及应用于疑难疾病治疗的潜力, 越来越受到人们的关注。近年来, 已有许多关于干细胞治疗肝脏损伤的研究, 这给终末期

背景资料

现代干细胞学涉及医学的多个领域, 应用前景十分广泛。干细胞的临床应用, 使干细胞或由干细胞所衍生出的组织器官, 替换自身病变的或衰老的组织器官成为可能, 为人类难治性疾病提供了新的希望。而干细胞的应用研究目前还存在许多问题, 需要进一步研究及规范。

同行评议者

徐洪, 副主任医师, 上海复旦大学附属中山医院; 袁周, 副主任医师, 上海交通大学附属第六人民医院; 郑虹, 主任医师, 天津市第一中心医院外科

■ 研究前沿

近年来,诱导全能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)越来越受到关注。这有可能让成熟细胞重新“返回”为干细胞状态,因此具有广阔的再生医学应用前景。然而,iPSCs的研究也面临着许多问题:如效率问题。目前诱导产生iPSCs的率仍然很低,如何提高制备效率仍是重要的问题。另外,安全性问题,通常以逆转录病毒为载体,将几种癌基因转入分化细胞诱导其成为iPSCs,这可能会有安全风险。

肝病的治疗带来了希望。然而,由于干细胞医学刚刚起步,目前现状并不十分令人满意,还有许多问题亟待解决。

姚鹏. 干细胞在肝脏疾病中应用的现状与希望. 世界华人消化杂志 2017; 25(1): 17-22 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i1/17.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i1.17>

0 引言

干细胞研究是近年来生命科学的热点^[1,2],其蓬勃的发展给许多终末期疾病的治疗带来希望。作为一种新的医疗技术,干细胞再生医学越来越受到关注。干细胞技术可能用于许多疾病,包括神经系统疾病、糖尿病、肾脏、肝脏疾病甚至癌症等治疗^[3,4]。此外,还可以结合基因治疗、组织工程等应用于更广泛的领域。已有大量干细胞应用于肝病治疗的研究报道^[5,6],然而,其中既充满了挑战也有许多困境与难题。如何有效地利用干细胞这一利器为人类健康造福,同时避免进入误区,是我们面临的重要课题。

1 肝损伤相关干细胞

目前研究^[7]显示,多种干细胞能够分化为成熟的肝细胞,在肝损伤修复中发挥作用,有可能用于肝脏疾病的治疗。包括胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)、肝干细胞(hepatic stem cells, HSCs)、骨髓干细胞(bone marrow-derived stem cells, BMSCs)等。与肝移植相比,干细胞更易获得,能够在体外扩增保存,移植简便,并可以自体获得以避免免疫排斥。

1.1 ESCs ESCs是最具分化潜能的细胞,几乎能够发育成任何一种组织细胞^[8,9],ESCs在适当的环境中能够向肝细胞分化。在肝损伤动物模型的研究中,也可以发现大量来自ESCs的肝样细胞。ESCs的免疫源性较弱,而增生能力强,移植后细胞数量增加迅速。植入肝损伤模型体内后可以成功分化为成熟肝细胞^[10],因而,为晚期肝病的治疗提供了无限可能。然而,由于ESCs来源尚受到一定法律与伦理学的制约,使其临床应用受到限制。

1.2 HSCs 肝脏中存在一种肝脏干细胞,这是一种小的增殖性细胞,卵圆核,存在于终末小胆管,又称肝卵原细胞^[11,12]。肝卵原细胞具有双

向潜能,能够分化为肝细胞及胆管细胞。HSCs在正常情况下处于静止状态,但在肝再生能力受到毁灭性打击时,可以观察到HSCs的激活、增殖并向肝细胞等分化。在肝受损情况下,肝脏干细胞被激活,维持了肝脏的正常功能,并在肝损害后的再生和修复过程中起重要作用,但是如果肝脏持续受损,HSCs的再生能力即会被抑制和耗竭^[13,14]。HSCs可以应用于肝损伤修复,且没有伦理问题,尤其对于严重肝脏疾病更具意义^[15],然而,如何获得足够量的HSCs目前还是一个难题,体外的诱导扩增体系还需进一步完善及规范。此外,对其分化机制的调控尚需进一步研究。

1.3 BMSCs与肝损伤 肝损伤时肝外干细胞能够迁移至肝脏,在肝再生中起作用,尤其是BMSCs,可以分化为多种细胞,包括肝细胞^[16]。在一般情况下BMSCs对于肝细胞的更新作用较小,但在严重创伤的情况下,他对肝细胞再生和功能修复具有重要的意义^[17,18]。

成人BMSCs包含两种可分化为肝细胞的干细胞,即造血干细胞和间充质干细胞^[19]。研究^[20]证明,在人类,BMSCs可以向肝细胞和胆管细胞分化,在肝脏中能转化为肝细胞,肝损伤及肝细胞生长因子可以促进BMSCs向肝细胞转化。BMSCs采集较方便,并且有多种分化潜能,是一种非常有潜力的干细胞资源。

1.4 脐血干细胞与肝损伤 脐带血也是一种较易获得多能干细胞的来源,脐血干细胞可以大量扩增而不丧失能力,并且在特定的条件下能够分化为肝样细胞而参与肝损伤重建。有研究^[21]认为,脐血干细胞在肝损伤时能分化为成熟的肝细胞和胆管细胞,从而在修复中起作用,脐带血干细胞移植能改善患者肝功能和免疫功能,修复肝损伤,促进肝细胞再生。进一步分析,发现,急性肝损伤后,定植于肝脏的脐带血干细胞能够影响微环境,促进内源性肝再生过程。因此,脐血干细胞可能成为肝损伤细胞移植和生物人工肝(bioartificial liver, BAL)的新细胞来源。

1.5 诱导全能干细胞与肝损伤 最近一种新的干细胞引起人们的注意,诱导全能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)^[22],iPSCs是来源于体细胞经重新编程的多能干细胞,具有极强的分化潜能,可与ESCs相比。理论上,能够从同一患者身上获得iPSCs而用于组织替代或基因治疗,并且可以避免伦理和免疫排斥问

题. iPSCs具有分化肝细胞的潜能, 为肝脏疾病的治疗, 药物研究提供了新希望^[23,24].

2 干细胞治疗肝病临床应用现状

具有肝细胞分化潜能的干细胞, 理论上都可以用于肝细胞再生治疗, 目前用于肝损伤治疗的干细胞有BMSCs(如HSCs、MSC), 脐血干细胞, 外周干细胞等, 大多是通过肝动脉, 门静脉内或肝内注射等移植途径^[25].

2.1 BMSCs BMSCs是较好的细胞来源, 然而用BMSCs移植可能存在组织不相容问题, 故目前多采用自体BMSCs移植或移植组织类型相容的BMSCs. 自体BMSCs通过肝动脉移植进行肝损伤治疗, 创伤较小, 无免疫排斥, 是一种较为简单安全的治疗方法. 但也有些问题限制其临床应用: (1)BMSCs对肝损伤修复是促进微环境改善, 作用是短暂的, 可能需要多重治疗; (2)移植技术问题需要进一步规范, 如用于BMSCs纯化的表面标志, 移植途径, 细胞数量及移植的时机等; (3)移植细胞恶变的风险, 尤其是输入前体外扩增的, 需对其有效性及安全性进行长期评估; (4)需进一步明确BMSCs在肝内分化的过程^[26]及参与机制.

2.2 脐血干细胞移植 随着干细胞研究的深入, 人们已经了解脐带血里含有丰富的多能性干细胞. 脐带血在婴儿出生后多被丢弃, 然而这些血可能成为良好的干细胞来源. 从理论上讲, 干细胞可供人终生受用. 如能贮存人的干细胞, 尤其是贮存出生时的造血性干细胞, 则有可能将来在需要的时候, 用自身的干细胞来治疗疾病.

然而, 脐血干细胞移植尚有许多问题有待解决, 如脐血干细胞的数量, 不能满足成人的需要, 还需体外扩增. 另外移植植物抗白血病反应和移植植物抗宿主反应发生及脐血中母血的污染也是不容忽视的问题. 因此脐血干细胞在肝损伤中的应用还需要进一步评估, 还需要进一步明确其特性及其调控因素^[27,28].

2.3 外周血干细胞 另一种方法是采集外周血干细胞^[29], 外周血中含有大量的多能干细胞, 这些细胞容易采集, 来源丰富, 经粒细胞集落刺激因子刺激后, 收集动员的CD34⁺细胞进行移植, 用于肝损伤治疗^[30,31]. 已有研究^[32]表明, 在肝损伤患者, 肝内移植外周血来源CD34⁺细胞, 可使患者肝功能得以改善. 外周干细胞的应用较安全, 耐受性也较好, 是用于临床治疗的较

为理想的细胞来源.

干细胞在BAL中也有良好的应用前景. BAL支持系统是终末期肝病患者度过危险期的手段之一, 猪或人肝细胞曾作为生物反应器肝细胞源临床应用, 但尚有许多不足. BMSCs具有很强的再生能力及定向分化潜能, 将为BAL应用提供新的细胞来源.

此外, iPSCs来源细胞已经用于肝损伤动物模型的治疗研究^[33,34], 并且结果令人鼓舞, 尽管还有很多不足和未知领域, iPSCs仍是一种非常有前途的细胞, 让人们期待其在肝脏再生医学中的应用^[35-37].

3 干细胞治疗肝病存在的问题

尽管干细胞领域具有巨大的潜在市场及发展前景, 然而, 干细胞真正进入临床应用却还有许多限制. 主要有以下几个方面因素.

3.1 伦理问题 干细胞伦理的讨论一直没有停止, 尤其是针对ESCs^[38]. 有人认为干细胞研究有助于疾病治疗, 是医学发展的必然; 有人则认为, 干细胞研究可能破坏胚胎, 违反伦理. 目前肝损伤的干细胞治疗多用成体干细胞, 并非ESCs, 而且, 如果利用自体干细胞进行移植, 则并不涉及伦理限制. 然而, 随着干细胞科学不断发展深入, ESCs的应用及克隆技术等的应用也将成为可能, 要找到并实现伦理与科学之间的平衡并不容易. 因此, 只有在不断的研究探索中, 通过交流和对话, 在科学和人道之间寻求一定平衡, 使其既不影响干细胞健康发展, 又充分尊重人的权利和尊严, 为干细胞用于疾病的临床治疗开拓新的领域^[39,40].

3.2 干细胞临床疗效评估 干细胞的临床应用目前尚缺乏统一的疗效及安全评价体系. 尽管许多干细胞对肝损伤的疗效已经在动物试验中证实, 但在临床应用中仍然受到很多因素的影响, 如干细胞来源、数量、移植途径、患者的基础情况等原因, 使临床应用结果的评估无法完全客观统一. 因此, 应尽快建立干细胞应用规范的流程及统一的评估体系, 使干细胞的临床研究得以更加健康的发展.

3.3 有关干细胞应用的政策 对于干细胞的应用研究, 许多国家态度谨慎, 政策也并不统一, 尤其是对ESCs的研究, 这使干细胞应用研究的进一步发展受到限制. 2008年国际干细胞研究学会发布了《干细胞临床转化指南》, 一定程度

■ 相关报道

关于干细胞分化的调控机制, 目前仍未能完全了解. 近日美国乔治亚大学的一项研究揭示了干细胞分子信号调控的“开关”, 发现一种称为Wnt的信号分子的作用, 少量Wnt信号可使干细胞维持多能状态, 而大量的Wnt信号则促进干细胞分化. 这能使人们更深入地了解干细胞并更好地调控干细胞分化, 从而应用于临床.

■ 创新盘点

干细胞种类较多, 其特点及分化能力均不尽相同, 在临床应用研究中, 应根据不同情况, 结合基因工程, 细胞生物学, 组织工程学等, 选择适当的干细胞应用于临床, 如干细胞的安全性, 易获得程度以及伦理问题等。

上促进了干细胞应用的研究和发展. 我国对干细胞研究一直十分重视, 对干细胞的基础及应用研究政策不断完善改进, 2015年, 我国颁布了《干细胞临床研究管理办法》, 对干细胞临床研究进一步规范, 为我国干细胞应用研究提供了指导和依据.

4 干细胞在肝病领域的前景

干细胞在肝病中的应用前景是令人期待的, 目前已有干细胞应用于肝病临床的研究^[41-43], 多是采集成体干细胞提纯后直接移植, 成体干细胞可以来自自体, 从而避免伦理争论. 尽管目前干细胞应用只是起步阶段, 但为干细胞在肝病中应用打开了一扇新的大门, 有了一个良好的开端^[44,45]. 随着人们对再生医学的进一步探索及研究, 干细胞的应用将越来越起重要作用, 干细胞的应用将使一些不可治愈性疾病的治疗成为可能, 亦将对肝脏疾病的治疗具有重要意义. 然而, 由于干细胞的来源, 采集及移植途径均影响着其临床疗效, 因此有必要对目前干细胞治疗的流程及标准进行规范, 建立统一的干细胞操作治疗体系和治疗标准, 使干细胞临床应用能够健康持续的发展.

除了干细胞的直接应用, 干细胞与基因工程, 组织工程学的结合更加令人憧憬^[46-48], 也将是干细胞发展的方向. 如目前肝衰竭唯一可能治愈的方法是肝脏移植, 然而肝源的紧缺严重限制其发展, 肝组织工程学的发展是解决这一难题的有效途径. 通过细胞与生物材料的有机结合, 建成有生命力的活体组织, 如人造肝脏. 而干细胞与组织过程学的结合将为终末期肝病的根治提供了可能, 或是运用克隆技术, 使其成为人造器官组织的来源.

此外, 干细胞与基因工程的结合可以改造组织细胞所没有的特性, 配合基因修饰, 提供原有干细胞不具备的功能, 使难治性疾病, 包括肝病, 从基因层面得以治疗.

5 结论

目前, 干细胞在肝脏疾病治疗中的应用还只是一个起始阶段, 还有许多问题有待于进一步解决^[49], 例如我们还不能很好地控制干细胞的分化, 还不能有效解决脏器再生的问题, 也不能真正使终末期肝病完全治愈, 但现代干细胞学的研究给医学发展提供了一个方向, 也给肝脏晚期疾病的治疗提供了一个新的希望. 随着

细胞生物学、基因工程学、组织工程学及干细胞再生医学的不断发展^[50], 使肝衰竭、肝硬化、肝癌等一些严重疾患的治愈成为可能, 干细胞技术彻底治愈或替代损伤肝脏的日子将会到来^[51,52].

6 参考文献

- 1 Maguire G. Therapeutics from Adult Stem Cells and the Hype Curve. *ACS Med Chem Lett* 2016; 7: 441-443 [PMID: 27190588 DOI: 10.1021/acsmchemlett.6b00125]
- 2 Christ B, Brückner S, Winkler S. The Therapeutic Promise of Mesenchymal Stem Cells for Liver Restoration. *Trends Mol Med* 2015; 21: 673-686 [PMID: 26476857 DOI: 10.1016/j.molmed.2015.09.004]
- 3 Kopp JL, Grompe M, Sander M. Stem cells versus plasticity in liver and pancreas regeneration. *Nat Cell Biol* 2016; 18: 238-245 [PMID: 26911907 DOI: 10.1038/ncb3309]
- 4 Larijani B, Esfahani EN, Amini P, Nikbin B, Alimoghaddam K, Amiri S, Malekzadeh R, Yazdi NM, Ghodsi M, Dowlati Y, Sahraian MA, Ghavamzadeh A. Stem cell therapy in treatment of different diseases. *Acta Med Iran* 2012; 50: 79-96 [PMID: 22359076]
- 5 Shevela EY, Starostina NM, Pal'tsev AI, Shipunov MV, Zheltova OI, Meledina IV, Khvan LA, Leplina OY, Ostanin AA, Chernykh ER, Kozlov VA. Efficiency of Cell Therapy in Liver Cirrhosis. *Bull Exp Biol Med* 2016; 160: 542-547 [PMID: 26902361 DOI: 10.1007/s10517-016-3215-7]
- 6 Michalopoulos GK, Khan Z. Liver Stem Cells: Experimental Findings and Implications for Human Liver Disease. *Gastroenterology* 2015; 149: 876-882 [PMID: 26278502 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.004]
- 7 Flomerfelt FA, Gress RE. Bone Marrow and Fetal Liver Radiation Chimeras. *Methods Mol Biol* 2016; 1323: 109-115 [PMID: 26294402 DOI: 10.1007/978-1-4939-2809-5_9]
- 8 Shekari F, Baharvand H, Salekdeh GH. Organellar proteomics of embryonic stem cells. *Adv Protein Chem Struct Biol* 2014; 95: 215-230 [PMID: 24985774 DOI: 10.1016/B978-0-12-800453-1.00007-5]
- 9 Liu T, Zhang S, Xiang D, Wang Y. Induction of hepatocyte-like cells from mouse embryonic stem cells by lentivirus-mediated constitutive expression of Foxa2/Hnf4a. *J Cell Biochem* 2013; 114: 2531-2541 [PMID: 23744720 DOI: 10.1002/jcb.24604]
- 10 Tamai M, Aoki M, Nishimura A, Morishita K, Tagawa Y. In vitro recapitulation of the urea cycle using murine embryonic stem cell-derived in vitro liver model. *Amino Acids* 2013; 45: 1343-1351 [PMID: 24081877 DOI: 10.1007/s00726-013-1594-x]
- 11 Yang S, Koteish A, Lin H, Huang J, Roskams T, Dawson V, Diehl AM. Oval cells compensate for damage and replicative senescence of mature hepatocytes in mice with fatty liver disease. *Hepatology* 2004; 39: 403-411 [PMID: 14767993]
- 12 Wójcik M, Bobowiec R, Martelli F. Effect of carotenoids on in vitro proliferation and

- differentiation of oval cells during neoplastic and non-neoplastic liver injuries in rats. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59 Suppl 2: 203-213 [PMID: 18812639]
- 13 Shiota G, Kunisada T, Oyama K, Udagawa A, Nomi T, Tanaka K, Tsutsumi A, Isono M, Nakamura T, Hamada H, Sakatani T, Sell S, Sato K, Ito H, Kawasaki H. In vivo transfer of hepatocyte growth factor gene accelerates proliferation of hepatic oval cells in a 2-acetylaminofluorene/partial hepatectomy model in rats. *FEBS Lett* 2000; 470: 325-330 [PMID: 10745090]
 - 14 Duncan AW, Dorrell C, Grompe M. Stem cells and liver regeneration. *Gastroenterology* 2009; 137: 466-481 [PMID: 19470389 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.05.044]
 - 15 Sell S. Heterogeneity and plasticity of hepatocyte lineage cells. *Hepatology* 2001; 33: 738-750 [PMID: 11230756]
 - 16 Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell* 2000; 100: 157-168 [PMID: 10647940]
 - 17 Körbling M, Katz RL, Khanna A, Ruifrok AC, Rondon G, Albitar M, Champlin RE, Estrov Z. Hepatocytes and epithelial cells of donor origin in recipients of peripheral-blood stem cells. *N Engl J Med* 2002; 346: 738-746 [PMID: 11882729]
 - 18 Tarnowski M, Sieron AL. Adult stem cells and their ability to differentiate. *Med Sci Monit* 2006; 12: RA154-RA163 [PMID: 16865077]
 - 19 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]
 - 20 King A, Newsome PN. Bone marrow stem cell therapy for liver disease. *Dig Dis* 2014; 32: 494-501 [PMID: 25034281 DOI: 10.1159/000360491]
 - 21 Kern S, Eichler H, Stoeve J, Klüter H, Bieback K. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem Cells* 2006; 24: 1294-1301 [PMID: 16410387]
 - 22 Sun C, Hu JJ, Pan Q, Cao Y, Fan JG, Li GM. Hepatic differentiation of rat induced pluripotent stem cells in vitro. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11118-11126 [PMID: 26494966 DOI: 10.3748/wjg.v21.i39.11118]
 - 23 Yarygin KN, Lupatov AY, Kholodenko IV. Cell-based therapies of liver diseases: age-related challenges. *Clin Interv Aging* 2015; 10: 1909-1924 [PMID: 26664104 DOI: 10.2147/CIA.S97926]
 - 24 Sampaziotis F, Cardoso de Brito M, Madrigal P, Bertero A, Saeb-Parsy K, Soares FA, Schruppf E, Melum E, Karlsen TH, Bradley JA, Gelson WT, Davies S, Baker A, Kaser A, Alexander GJ, Hannan NR, Vallier L. Cholangiocytes derived from human induced pluripotent stem cells for disease modeling and drug validation. *Nat Biotechnol* 2015; 33: 845-852 [PMID: 26167629 DOI: 10.1038/nbt.3275]
 - 25 Mallet VO, Gilgenkrantz H. Mobilizing stem cells to repair liver after surgery: dream or reality? *J Hepatol* 2005; 43: 754-756 [PMID: 16171889]
 - 26 Abdel Aziz M, Atta H, Roshdy N, Rashed L, Sabry D, Hassouna A, Aboul Fotouh G, Hasan N, Younis R, Chowdhury J. Amelioration of Murine Schistosoma mansoni Induced Liver Fibrosis by Mesenchymal Stem Cells. *J Stem Cells Regen Med* 2012; 8: 28-34 [PMID: 24693190]
 - 27 Snykers S, De Kock J, Tamara V, Rogiers V. Hepatic differentiation of mesenchymal stem cells: in vitro strategies. *Methods Mol Biol* 2011; 698: 305-314 [PMID: 21431528 DOI: 10.1007/978-1-60761-999-4_23]
 - 28 Lin H, Zhang Z, Shi M, Xu RN, Fu JL, Geng H, Li YY, Yu SJ, Chen LM, Lv S, Wang FS. [Prospective controlled trial of safety of human umbilical cord derived-mesenchymal stem cell transplantation in patients with decompensated liver cirrhosis]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2012; 20: 487-491 [PMID: 23044231 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2012.07.002]
 - 29 Gaia S, Smedile A, Omedè P, Olivero A, Sanavio F, Balzola F, Ottobre A, Abate ML, Marzano A, Rizzetto M, Tarella C. Feasibility and safety of G-CSF administration to induce bone marrow-derived cells mobilization in patients with end stage liver disease. *J Hepatol* 2006; 45: 13-19 [PMID: 16635534]
 - 30 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 [PMID: 17046578]
 - 31 Gasbarrini A, Rapaccini GL, Rutella S, Zocco MA, Tittoto P, Leone G, Pola P, Gasbarrini G, Di Campli C. Rescue therapy by portal infusion of autologous stem cells in a case of drug-induced hepatitis. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 878-882 [PMID: 16875890]
 - 32 Gordon MY, Levicar N, Pai M, Bachellier P, Dimarakis I, Al-Allaf F, M'Hamdi H, Thalji T, Welsh JP, Marley SB, Davies J, Dazzi F, Marelli-Berg F, Tait P, Playford R, Jiao L, Jensen S, Nicholls JP, Ayav A, Nohandani M, Farzaneh F, Gaken J, Dodge R, Alison M, Apperley JF, Lechler R, Habib NA. Characterization and clinical application of human CD34+ stem/progenitor cell populations mobilized into the blood by granulocyte colony-stimulating factor. *Stem Cells* 2006; 24: 1822-1830 [PMID: 16556705]
 - 33 Roelandt P, Vanhove J, Verfaillie C. Directed differentiation of pluripotent stem cells to functional hepatocytes. *Methods Mol Biol* 2013; 997: 141-147 [PMID: 23546753 DOI: 10.1007/978-1-62703-348-0_11]
 - 34 Fox IJ, Duncan SA. Engineering liver tissue from induced pluripotent stem cells: a first step in generating new organs for transplantation? *Hepatology* 2013; 58: 2198-2201 [PMID: 24114924 DOI: 10.1002/hep.26737]
 - 35 Gerbal-Chaloin S, Funakoshi N, Caillaud A, Gondeau C, Champon B, Si-Tayeb K. Human induced pluripotent stem cells in hepatology: beyond the proof of concept. *Am J Pathol* 2014; 184: 332-347 [PMID: 24269594 DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.09.026]
 - 36 Subba Rao M, Sasikala M, Nageshwar Reddy D.

应用要点

本文对目前干细胞在肝脏疾病中应用的现状,如干细胞类型,方法,效果等进行了分析总结,并对干细胞应用的发展方向及前景提出了展望,对于规范干细胞应用研究具有指导意义。

同行评价

本文选题新颖, 逻辑清楚, 根据目前干细胞研究的基础及肝病治疗临床应用现状展开述评, 阐明了干细胞应用于肝脏疾病的方法、种类及存在的问题, 并为干细胞在肝病治疗应用中的规范及前景提出了要求和希望, 有个人的独到见解。

Thinking outside the liver: induced pluripotent stem cells for hepatic applications. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3385-3396 [PMID: 23801830 DOI: 10.3748/wjg.v19.i22.3385]

37 Tani K. Towards the safer clinical translation of human induced pluripotent stem cell-derived cells to regenerative medicine. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2015; 2: 15032 [PMID: 26509183 DOI: 10.1038/mtm.2015.32]

38 Birnbacher D. Embryonic stem cell research and the argument of complicity. *Reprod Biomed Online* 2009; 18 Suppl 1: 12-16 [PMID: 19281659]

39 Boppart MD, De Lisio M, Witkowski S. Exercise and Stem Cells. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2015; 135: 423-456 [PMID: 26477925 DOI: 10.1016/bs.pmbts.2015.07.005]

40 Movahednia MM, Kidwai FK, Jokhun DS, Squier CA, Toh WS, Cao T. Potential applications of keratinocytes derived from human embryonic stem cells. *Biotechnol J* 2016; 11: 58-70 [PMID: 26663861 DOI: 10.1002/biot.201500099]

41 Sadri AR, Jeschke MG, Amini-Nik S. Advances in Liver Regeneration: Revisiting Hepatic Stem/Progenitor Cells and Their Origin. *Stem Cells Int* 2016; 2016: 7920897 [PMID: 26798363 DOI: 10.1155/2016/7920897]

42 Kim G, Eom YW, Baik SK, Shin Y, Lim YL, Kim MY, Kwon SO, Chang SJ. Therapeutic Effects of Mesenchymal Stem Cells for Patients with Chronic Liver Diseases: Systematic Review and Meta-analysis. *J Korean Med Sci* 2015; 30: 1405-1415 [PMID: 26425036 DOI: 10.3346/jkms.2015.30.10.1405]

43 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]

44 Enosawa S, Horikawa R, Yamamoto A, Sakamoto S, Shigeta T, Nosaka S, Fujimoto J, Nakazawa A, Tanoue A, Nakamura K, Umezawa A, Matsubara Y, Matsui A, Kasahara M. Hepatocyte transplantation using a living donor reduced graft in a baby with ornithine transcarbamylase deficiency: a novel source of hepatocytes. *Liver Transpl* 2014; 20: 391-393 [PMID: 24273015 DOI: 10.1002/lt.23800]

45 Park Y, Chen Y, Ordovas L, Verfaillie CM. Hepatic differentiation of human embryonic stem cells on microcarriers. *J Biotechnol* 2014; 174: 39-48 [PMID: 24480567 DOI: 10.1016/j.jbiotec.2014.01.025]

46 Berthiaume F, Maguire TJ, Yarmush ML. Tissue engineering and regenerative medicine: history, progress, and challenges. *Annu Rev Chem Biomol Eng* 2011; 2: 403-430 [PMID: 22432625 DOI: 10.1146/annurev-chembioeng-061010-114257]

47 Jiang C, Jia S, Xu Y, Bao Q, Dong J, Lian Q. The application of multi-frequency fringe projection profilometry on the measurement of biological tissues. *Biomed Mater Eng* 2015; 26 Suppl 1: S395-S403 [PMID: 26406029 DOI: 10.3233/BME-151328]

48 Mizumoto H, Hayashi S, Matsumoto K, Ikeda K, Kusumi T, Inamori M, Nakazawa K, Ijima H, Funatsu K, Kajiwara T. Evaluation of a hybrid artificial liver module based on a spheroid culture system of embryonic stem cell-derived hepatic cells. *Cell Transplant* 2012; 21: 421-428 [PMID: 22793049 DOI: 10.3727/096368911X605321]

49 Gramignoli R, Tahan V, Dorko K, Skvorak KJ, Hansel MC, Zhao W, Venkataramanan R, Ellis EC, Jorns C, Ericzon BG, Rosenberg S, Kuiper R, Soltys KA, Mazariegos GV, Fox IJ, Wilson EM, Grompe M, Strom SC. New potential cell source for hepatocyte transplantation: discarded livers from metabolic disease liver transplants. *Stem Cell Res* 2013; 11: 563-573 [PMID: 23644508 DOI: 10.1016/j.scr.2013.03.002]

50 Chen Q, Khoury M, Limmon G, Choolani M, Chan JK, Chen J. Human fetal hepatic progenitor cells are distinct from, but closely related to, hematopoietic stem/progenitor cells. *Stem Cells* 2013; 31: 1160-1169 [PMID: 23404852 DOI: 10.1002/stem.1359]

51 Ismail A, Fouad O, Abdelnasser A, Chowdhury A, Selim A. Stem cell therapy improves the outcome of liver resection in cirrhotics. *J Gastrointest Cancer* 2010; 41: 17-23 [PMID: 20012230 DOI: 10.1007/s12029-009-9092-9]

52 Sgodda M, Mobus S, Hoepfner J, Sharma AD, Schambach A, Greber B, Ott M, Cantz T. Improved hepatic differentiation strategies for human induced pluripotent stem cells. *Curr Mol Med* 2013; 13: 842-855 [PMID: 23642065]

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

