

- ty years ago and at present. The role of autonomic disturbances in acute myocardial infarction revisited [J]. *Physiol Res*, 2011, 60(5): 715-728.
- [5] Mehra R. Global public health problem of sudden cardiac death[J]. *J Electrocardiol*, 2007, 40(6): 118-122.
- [6] Francis J. Prevention of sudden cardiac death[J]. *Indian Pacing Electrophysiol J*, 2011, 11(4): 91-92.
- [7] Hua W, Zhang LF, Wu YF, et al. Incidence of sudden cardiac death in China: Analysis of 4 regional populations [J]. *JACC*, 2009, 54(12): 1110-1118.
- [8] MERIF-HF Investigators. Effect of metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIF-HF)[J]. *Lancet*, 1999, 353(9169): 2001-2007.
- [9] Adamson PB, Gilbert EM. Reducing the risk of sudden death in heart failure with beta-blockers [J]. *J Cardiac Fail*, 2006, 12(9): 734-746.
- [10] Bayés de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases[J]. *Am Heart J*, 1989, 117(1): 151-159.
- [11] 蒋文平. 尽力治疗心力衰竭的心律失常[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2009, 23(6): 471-472.
- [12] López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers [J]. *Eur Heart J*, 2004, 25(15): 1341-1362.
- [13] 郭继鸿. β 受体阻滞剂应当成为快速心律失常治疗的基础用药[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2005, 19(5): 331-334.
- [14] Maltsev VA, Sabbab HN, Undrovinas AI. Down-regulation of sodium current in chronic heart failure: effect of long-term therapy with carvedilol[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2002, 59(9): 1561-1568.
- [15] Rials SJ, Wu Y, Ford N, et al. Effect of left ventricular hypertrophy and its regression on ventricular electrophysiology and vulnerability to inducible arrhythmia in the feline heart[J]. *Circulation*, 1995, 91(2): 426-430.
- [16] CIBIS-II Investigators. The cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial [J]. *Lancet*, 1999, 353(9146): 9-13.
- [17] Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study [J]. *Circulation*, 2002, 106(17): 2194-2199.
- [18] Cruickshank JM. Beta-blockers and heart failure [J]. *Indian Heart J*, 2010, 62(2): 101-110.
- [19] Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(17): 2099-2140.
- [20] Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Meroprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial [J]. *Lancet*, 2003, 362(9377): 7-13.
- [21] 李勇, 诸骏仁. β 受体阻滞剂治疗慢性心力衰竭——COMET 研究的意义 [J]. *中华心血管病杂志*, 2004, 32(5): 466-468.
- [22] Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III [J]. *Circulation*, 2005, 112(16): 2426-2435.
- [23] Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure, randomized aldactone evaluation study investigators [J]. *N Eng J Med*, 1999, 341(10): 709-717.
- [24] Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(3): 225-237.
- [25] Saxon LA, Bristow MR, Boehmer J, et al. Predictors of sudden cardiac death and appropriate shock in the comparison of medical therapy, pacing, and defibrillation in heart failure (COMPANION) trial [J]. *Circulation*, 2006, 114(25): 2766-2772.

(收稿日期: 2011-10-08 修回日期: 2011-12-22)

· 综 述 ·

人脐血间充质干细胞治疗终末期肝病的进展

姚 勇¹综述, 曾维政², 戴立里^{1△}审校

(1. 重庆医科大学附属第二医院消化内科 400010; 2. 成都军区总医院消化内科, 成都 610083)

关键词: 脐血间充质干细胞; 终末期肝病; 原位肝移植

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.17.040

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)17-1771-04

目前我国的乙型肝炎病毒携带者超过 1 亿, 是终末期肝病患者的主要来源人群。终末期肝病患者常发生胃底-食管静脉曲张

曲张破裂出血、肝性脑病等严重并发症, 每年死亡人数超过 30 万, 是严重影响健康的社会问题。同种异体肝移植被认为是治

疗终末期肝病的最佳手段,临床肝移植术已经成为一种公认的治疗终末期肝病的常规手术,由于受到供体的限制、手术本身潜在风险以及移植后发生移植物抗宿主病,治疗费用昂贵,其临床应用受到很大限制,因此迫切需要一种替代疗法或过渡疗法。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)具有独特的免疫调节作用、能自我更新、跨胚层多向分化的特点,近年来 MSCs 原位肝移植治疗终末期肝病已成为国内外的研究热点,移植手术风险较小、费用较低。但多数研究均以骨髓及脂肪,尤其骨髓来源的 MSCs 原位肝移植多见^[1],而脐血间充质干细胞(umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells, UCB-MSCs)原位肝移植的研究较少,现将 UCB-MSCs 向肝细胞诱导分化及治疗终末期肝病的相关研究及进展综述如下。

1 UCB-MSCs 概述

MSCs 来源于发育早期的中胚层和外胚层,是干细胞家族的重要成员,可来自骨髓、脐带血、脂肪组织以及胎儿肝脏、肺脏、血、骨髓等。UCB-MSCs 具有和骨髓来源的 MSCs 相似的形态、表型特征和多向分化潜能^[2],可合成多种生长因子和细胞因子,对肝脏内局部微环境产生营养性旁分泌作用^[3]。UCB-MSCs 在体内或体外,可分化为肝、骨、脂肪、肌肉、肌腱、韧带、心肌、神经等多种组织细胞,并且经过连续传代培养和冷冻保存后仍然具有多向分化的潜能,可作为理想的种子细胞用于病变或衰老引起的组织器官损伤的修复^[4]。任红英等^[5]研究证实 UCB-MSCs 在体外能分化为有功能的肝样细胞,能以时间依赖方式产生清蛋白和分泌尿素,能够抑制淋巴细胞增殖,具有低免疫原性的特征。

2 UCB-MSCs 的采集、分离与培养

通常选择健康足月顺产或剖宫产的新生儿的脐血采集 UCB-MSCs,脐血采集后需在 6 h 内进行处理,切除双侧带夹痕及瘀血的部分,可选择植块法、胶原酶消化法或胶原酶联合胰酶消化法等获取细胞,窦慧慧等^[6]认为足月分娩、新鲜脐带、采用组织块平铺法和 Mesencult™ 培养基,对 UCB-MSCs 的采集、分离、培养成功率较高。UCB-MSCs 的分离方法现在仍缺乏统一的方案,获得较多数量且活性高的干细胞仍困难重重。目前采用的分离方法为:(1)密度梯度离心及贴壁细胞分离法^[7]:根据细胞的密度差异从脐血中离心分离出单个核细胞后,利用 UCB-MSCs 具有贴壁生长的特性,用贴壁法将其分离。(2)免疫磁珠分离法:运用表面带有特异抗体标记的免疫磁珠与干细胞相结合,通过永久磁铁的磁性吸附出细胞。(3)流式细胞仪分离法^[8]:流式细胞仪根据细胞表面的不同标记及大小的差异进行分离;(4)单细胞克隆法^[9]。运用较多、较成熟的还是密度梯度离心、贴壁细胞分离法,该法虽然分离所得细胞纯度不高,但简单易行,成本较低,能较好地保持干细胞的活性。

3 UCB-MSCs 的表面标记

UCB-MSCs 是混合的细胞群体,既有间质细胞,又有上皮细胞和内皮细胞的特征,而无真正意义上的特异性标志。流式细胞学检测发现,UCB-MSCs 与骨髓间充质干细胞相似,不表达造血细胞标记 CD45、CD34 等,不表达主要组织相容性复合物 II 类分子及人白细胞抗原识别有关的共刺激分子,也不表达内皮细胞标记(如 vWF、KDR 和 CD31),但整合素和黏附分子 CD95、CD90、CD105、CD44、CD73 等的表达率可达 95% 以上^[10]。研究认为其表面的标记基本可分为 3 类:(1)黏附分子:CD13、CD54、CD44、CD51 等;(2)整合素家族:CD49b(₂-integrin)、CD29(₁-integrin)、CD49d(₄-integrin)、CD51(_v-integrin);(3)其他:ASMA、CD90(Thy1)和 SH2(CD105)、

HLA-ABG 和 SH13(CD166, ALCAM)、SH4(CD73)等^[7,11]。

4 UCB-MSCs 向肝细胞的诱导分化

4.1 体外诱导分化为肝细胞的方法

UCB-MSCs 具有多向分化的潜能,诱导 UCB-MSCs 向肝细胞分化的主要方法包括细胞因子诱导和理化损伤诱导。

4.1.1 细胞因子诱导 研究者运用较多的可诱导 UCB-MSCs 向肝细胞转化的细胞因子主要包括促肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、致瘤因子 M(oncostatin M, OSM)和成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)等。由于 UCB-MSCs 比成体 MSCs 更加幼稚、原始,利用 UCB-MSCs 启动肝细胞的发生信号及传导系统,所需诱导因子的剂量和浓度都较骨髓等来源的 MSCs 高,方法大致分为以下几种:(1)唐晓鹏等^[12]利用 HGF 诱导 UC-MSCs 分化,成功地诱导了肝细胞的产生;(2)何念海等^[13]将 UC-MSCs 培养于 1% 基质胶包被并加有 FGF-4 的肝细胞生长培养基,不仅表达肝细胞标志,更具有与肝细胞合成代谢活性相一致的功能特征;(3)Chivu 等^[14]和 Yoon 等^[15]以 OSM 作为诱导剂成功诱导 UCB-MSCs 转化为肝细胞;(4)熊中华等^[16]联合 HGF 和 FGF4 成功诱导 UC-MSCs 定向分化为类肝细胞;(5)联合 HGF、FGF 及 OSM 为诱导剂,高蕾等^[17]采用阶段诱导法,诱导 UCB-MSCs 向肝细胞转化,结果在 4 周内观察到了所诱导细胞形态的改变,运用 RT-PCR 检测到在形态发生改变的细胞内存在甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)mRNA 的表达。

4.1.2 理化损伤诱导 过去有研究证实, MSCs 在受到理化损伤后可向肝细胞分化,如骨髓 MSCs 经 47 °C 热休克损伤 30 min,再与肝细胞共培养,利于其向肝细胞的分化。Wang 等^[18]的研究发现用物理刺激因素(体外冲击波)可以刺激 UCB-MSCs 的分化、扩增。

4.2 体内诱导分化为肝细胞 Tsai 等^[19]将经荧光原位杂交和免疫组化标志的 UCB-MSCs 通过肝门静脉注射给模型大鼠体内(四氯化碳腹腔内注射制造的肝坏死模型),移植 8 周后从大鼠肝组织内检出了原位杂交和免疫组化阳性标志的人清蛋白 mRNA。张丽欣等^[20]用 UCB-MSCs 移植给失代偿期肝硬化患者,移植后患者的转氨酶、清蛋白等指标明显好转,原因可能与 UCB-MSCs 在慢性肝损伤时在体内分化为成熟的肝细胞有关。目前,UCB-MSCs 在人体内的相关诱导分化研究较少,还待进一步动物实验和临床研究来证实。

4.3 分化为肝细胞的可能机制 多数学者认为 UCB-MSCs 分化为肝细胞的可能机制包括横向分化和细胞融合两种机制。横向分化是指特定的细胞外信号激活启动干细胞分化程序,通过基因重组,使某种已分化的细胞(在未发生细胞分裂的情况下)直接转变成另一种分化的细胞过程。而细胞融合是指在 HGF 及 FGF 等内源性细胞因子刺激诱导下,细胞之间发生细胞质的混合及核基因的重组从而实现干细胞的分化。UCB-MSCs 的分化机制可能与选择的肝损伤的不同模型、实验方法、移植细胞的类型以及分析技术的方法有关。研究者在多数诱导分化实验中未发现细胞融合现象,故多倾向于细胞横向分化的机制可能性更大^[21-22]。

5 UCB-MSCs 原位肝移植治疗终末期肝病

急、慢性肝损伤均有利于骨髓源性及脐血源性干细胞的形成和定植,其中慢性肝损伤对其更有利,提示肝纤维化或肝硬化可能更适于采取 UCB-MSCs 移植方法治疗^[23]。UCB-MSCs 抗纤维化的可能机制:(1)UCB-MSCs 通过直接抑制肝星状细胞的激活或诱导肝星状细胞的凋亡,分泌多种细胞生长因子、抗纤维化物质如 HGF、G-CSF 等,减少细胞外基质的积聚。

(2)UCB-MSCs 通过分化为有功能性的肝样细胞,促进宿主体内内源性肝细胞的增殖。国内外学者^[20,24]通过门静脉或外周静脉、肝动脉途径对终末期肝病患者进行 UCB-MSCs 原位肝移植治疗,术后患者肝功明显好转,无不良反应。

5.1 UCB-MSCs 体内示踪 师玲玲等^[25]将绿色荧光蛋白标记的 UCB-MSCs 经肝脏局部注射移植于肝坏死的大鼠模型,取大鼠肝组织做冰冻切片,荧光显微镜下观察标记的 UCB-MSCs 迁徙途径,移植治疗 48 h 移植细胞定居于汇管区,48 h 后荧光信号向坏死病灶区域迁徙,1 周后一定数量的移植细胞在坏死区域弥散定居,免疫组化显示鼠肝组织中有类人肝细胞特异性 AFP、清蛋白(albumin, ALB)、Hep par I 标记蛋白表达。朱金海和陈燕凌^[26]用二脒基苯基吡啶荧光标记 UCB-MSCs,由门静脉注入大鼠肝移植受体,取肝组织冰冻切片,用荧光显微镜观察 UCB-MSCs 定位于移植肝内。宗兆文等^[27]构建增强型绿色荧光蛋白腺病毒载体,能有效地对大鼠体内的干细胞分布进行示踪和定量分析。Theise 等^[28]将携带 Y 染色体的干细胞移植到雌性动物肝内,通过 Y 染色体成功示踪。上述方法需要取得宿主的肝脏组织进行病理学检查,这就对研究移植后的细胞在宿主体内的动态变化带来了较大的困难。

磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)是目前在活体状态下观察干细胞体内示踪的最常用的成像方法,居胜红等^[29]采用超顺磁性氧化铁标记 UCB-MSCs,通过 MRI 能较满意地对标记后的 UCB-MSCs 在体内的迁移、肝内的定居及存活进行示踪,可以较长时间(至少在移植后 18 周内)进行连续的动态观察。

5.2 UCB-MSCs 的移植途径 目前 UCB-MSCs 移植的途径分为以下两类:(1)经腹腔内注射或经外周静脉内输注,该方式简单、方便易行,但是移植的细胞不易进入肝脏定植,影响治疗效果;(2)经肝动脉或门静脉、脾脏介入途径,方式虽然有一定的创伤性,但移植的干细胞易于进入肝脏定植。张强等^[30]研究表明经肝动脉途径既可以进行干细胞原位肝移植,同时在造影检查时还发现了 CT 等检查不能发现的多例 AFP 阴性的小肝癌。

5.3 影响 UCB-MSCs 移植疗效的因素 (1)UCB-MSCs 的分离、诱导及体外培养条件。随着体外培养时间的延长、传代次数的增加,UCB-MSCs 对趋化因子受体 CXCR4 表达量下降,从而减少基质细胞衍生因子-1 介导的干细胞的迁移数量^[31-32]。(2)移植的干细胞数量(临床有效的移植要求干细胞的数量最好达到 10^9 以上)。(3)移植途径直接影响干细胞在肝内的定植、增殖、分化。(4)干细胞移植的时机。(5)引起肝硬化的不同病因、患者的性别、体质量、年龄。(6)体内细胞因子水平。HGF、IL-3、IL-6、SCF 等促进 UCB-MSCs 细胞内外的 CXCR4 表达,增加 UCB-MSCs 的迁移能力;金属蛋白酶-3 组织抑制剂抑制 UCB-MSCs 的迁移^[33]。(7)受体营养状态。受体血浆清蛋白浓度影响 UCB-MSCs 的迁移,调节血液中清蛋白的浓度,促进干细胞从高浓度部位向低浓度部位迁移^[34]。(8)干细胞移植的次数。(9)其他:患者是否存在严重并发症,如消化道出血、自发性腹膜炎等。

6 存在的问题

理论上讲相对完善的干细胞移植应该具有以下特点:干细胞的来源和获取不受伦理、道德、法律的束缚;分离纯化方法简单、重复性好、效率高;具有能方便识别的特异性细胞表面标记;能被有效冻存且复苏后细胞的活性受影响小;在体外实验中可实现细胞间功能的融合,但不会发生细胞间基因的平行转移或结构的融合;可以被克隆分化,具有能分化为肝细胞或胆

管细胞的生物学特性;在人体内能实现有效的扩增;在肝损伤的实验模型中表现出临床疗效并且没有潜在恶变的倾向^[35]。目前 UCB-MSCs 治疗终末期肝病的研究,尚未能完全具备以上条件。

UCB-MSCs 自身即可表达少量的 AFP 及清蛋白 mRNA。单纯依靠检测 AFP 及清蛋白 mRNA 等来判断所诱导细胞系肝细胞可能出现假阳性^[36],仅仅依靠原有方法判断所研究细胞是否系肝细胞凸显出了不足之处。

大部分关于 UCB-MSCs 对终末期肝病的治疗研究尚停留在体外实验阶段,仅有极少数在人体内治疗的研究报道^[37]。国内外学术界对 UCB-MSCs 在肝病治疗中的作用仍存在较大的争议。

7 UCB-MSCs 在终末期肝病治疗中的展望

虽然 UCB-MSCs 在肝病研究及治疗领域中尚存在较多需要解决的问题,但与其他干细胞相比,具有以下优点:(1)取材方便,易于收集,冷冻保存,不受伦理、道德和法律等方面的限制;(2)人脐带 MSCs 含量丰富并且较为原始,分化能力更强;(3)UCB-MSCs 不表达或低表达免疫排斥相关的标记,不需经过严格配对使用,适宜于不同个体之间的移植,移植无免疫排斥反应或反应较弱,是细胞治疗的理想靶细胞。随着 UCB-MSCs 的提取、分离培养、诱导分化方法的成熟,以及干细胞活体内示踪研究进展,UCB-MSCs 在终末期肝病的细胞移植中仍有着良好的应用前景。

参考文献:

- [1] Rebelatto CK, Aquiar AM, Moretão MP, et al. Dissimilar differentiation of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, and adipose tissue[J]. *Exp Biol Med*, 2008, 233(7):901-913.
- [2] Lu LL, Liu YJ, Yang SG, et al. Isolation and characterization of human umbilical cord mesenchymal stem cells with hematopoiesis supportive function and other potentials[J]. *Haematologica*, 2006, 91(8):10172-10261.
- [3] Zhou P, Hohm S, Olusanya Y, et al. Human progenitor cells with high aldehyde dehydrogenase activity efficiently engraft into damaged liver in a novel model[J]. *Hepatology*, 2009, 49(6):1992-2000.
- [4] Kakinuma S, Nakauchi H, Watanabe M, et al. Hepatic stem/progenitor cells and stem-cell transplantation for the treatment of liver disease[J]. *J Gastroenterol*, 2009, 44(3):167-172.
- [5] 任红英,赵钦军,邢文,等.脐带间充质干细胞体外分化为有功能的低免疫原性肝细胞样细胞[J]. *中国医学科学院学报*, 2010, 32(2):190-194.
- [6] 窦慧慧,郭文君,于丽,等.人脐带间充质干细胞分离培养方法的研究[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2010, 19(2):186-189.
- [7] 黄晓萍.脐血间充质干细胞的研究发展与应用[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12(21):4159-4162.
- [8] Rüster B, Göttig S, Ludwigi RJ, et al. Mesenchymal stem cells display coordinated rolling and adhesion behavior on endothelial cells[J]. *Blood*, 2006, 108(12):3938-3944.
- [9] 段铁盘,乔鑫,税青林,等.脐血间充质干细胞的培养及诱导分化的研究进展[J]. *西南军医*, 2009, 11(5):939-941.
- [10] 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(4): 315-317.

- [11] Tisato V, Naresh K, Girdlestone J, et al. Mesenchymal stem cells of cord blood origin are effective at preventing but not treating graft-versus-host disease[J]. *Leukemia*, 2007, 21(9): 1992-1999.
- [12] 唐晓鹏, 张曼, 陈丽敏, 等. 脐血单个核细胞体外培养分化为肝细胞的实验观察[J]. *中国输血杂志*, 2006, 19(6): 435-443.
- [13] 何念海, 赵文利, 王宇明. 人脐血间充质干细胞体外诱导分化为类肝细胞[J]. *世界华人消化杂志*, 2005, 13(15): 1814-1818.
- [14] Chivu M, Dima SO, Stancu CI, et al. In vitro hepatic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells under differential exposure to liver-specific factors [J]. *Transl Res*, 2009, 154(3): 122-132.
- [15] Yoon HH, Jung BY, Seo YK, et al. In vitro hepatic differentiation of umbilical cord-derived mesenchymal stem cell [J]. *Process Biochem*, 2010, 45(12): 1857-1864.
- [16] 熊中华, 许倩, 陆德云, 等. 冻存人脐血间充质干细胞向类肝细胞的诱导分化[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007, 11(7): 1252-1255.
- [17] 高蕾, 刘吉勇, 裴庆山, 等. 人脐带血间充质干细胞向肝细胞样细胞的分化[J]. *山东大学学报: 医学版*, 2008, 46(12): 1141-1144.
- [18] Wang FS, Yang KD, Wang CJ, et al. Shockwave stimulates oxygen radical mediated osteogenesis of the mesenchymal cells from human umbilical cord blood[J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(6): 973-982.
- [19] Tsai PC, Fu TW, Chen YM, et al. The therapeutic potential of human umbilical mesenchymal stem cells from wharton's jelly in the treatment of rat liver fibrosis[J]. *Liver Transplant*, 2009, 15(5): 484-495.
- [20] 张丽欣, 邢利和, 张丽丽, 等. 脐血干细胞移植治疗失代偿期肝硬化的临床效果研究[J]. *中国全科医学*, 2010, 13(24): 2680-2682.
- [21] Fujino H, Hiramatsu H, Tsuchiy A, et al. Human cord blood CD34+ cells develop into hepatocytes in the livers of NOD/SCID/gamma(c) null mice through cell fusion [J]. *FASEB J*, 2007, 21(13): 3499-3510.
- [22] 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(2): 756-763.
- [23] 林沪, 陈黎明, 王福生, 等. 间充质干细胞在肝脏的分化机制研究进展[J]. *实用肝脏病杂志*, 2010, 6(13): 238-240.
- [24] Kharazih P, Hellström PM, Noorinayer B, et al. Improvement of liver function in liver cirrhosis patients after autologous mesenchymal stem cell injection; a phase I-II clinical trial[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 21(10): 1199-1205.
- [25] 师玲玲, 刘赴平, 王立生, 等. 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.
- [26] 朱金海, 陈燕凌. 骨髓间充质干细胞分离培养及在移植肝中定居能力的研究[J]. *福建医科大学学报*, 2010, 44(1): 45-49.
- [27] 宗兆文, 程天民, 粟永萍, 等. 增强型绿色荧光蛋白腺病毒表达载体构建及其在移植干细胞示踪和定量中的初步应用[J]. *中国临床康复*, 2006, 10(21): 10-12.
- [28] Theise ND, Nimmakayalu M, Gardner R, et al. Liver from bone marrow in humans[J]. *Hepatology*, 2000, 32(1): 11-16.
- [29] 居胜红, 滕皋军, 毛曦, 等. 脐血间充质干细胞磁探针标记和 MR 成像研究[J]. *中华放射学杂志*, 2005, 39(1): 101-106.
- [30] 张强, 李京雨, 徐力扬, 等. 肝硬化并发微小肝癌 DSA 的诊断价值[J]. *介入放射学杂志*, 2008, 17(6): 434-436.
- [31] Kyriakou C, Rabin N, Pizzey A, et al. Factors that influence short-term homing of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a xenogeneic animal model[J]. *Haematologica*, 2008, 93(10): 1457-1465.
- [32] Son BR, Marquez-Curtis LA, Kucia M, et al. Migration of bone marrow and cord blood mesenchymal stem cells in vitro is regulated by stromal-derived factor-1-CXCR -4 and hepatocyte growth factor-c-met axes and involves matrix metalloproteinases[J]. *Stem Cells*, 2006, 24(5): 1254-1264.
- [33] Shi M, Li J, Liao L, et al. Regulation of CXCR4 expression in human mesenchymal stem cells by cytokine treatment: role in homing efficiency in NOD/SCID mice[J]. *Haematologica*, 2007, 92(7): 897-904.
- [34] Ryser MF, Thieme S, Bornhäuser M, et al. Serum albumin strongly influences SDF-1 dependent migration[J]. *Int J Hematol*, 2009, 89(3): 269-275.
- [35] Dan YY, Yeoh GC. Liver stem cells; A scientific and clinical perspective[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(5): 687-698.
- [36] Wang Y, Nan X, Li Y, et al. Induction of umbilical cord blood-derived beta2m -c-Met+ cells into hepatocyte-like cells by coculture with CFSC/HGF cells [J]. *Liver Transpl*, 2005, 11(6): 635-643.
- [37] Chen HO, Hu XX, Liu HJ, et al. Effects of the umbilical blood stem cell transplantation in patients with liver cirrhosis[J]. *Chin J Hepatol*, 2010, 18(7): 537-538.

(收稿日期: 2011-10-08 修回日期: 2011-12-22)