

骨髓干细胞在肝纤维化治疗中的作用机制

兰玲, 陈源文, 李定国

■背景资料

BMSC移植显示出一定的抗肝纤维化作用, 但具体作用机制尚不明确。他可能通过多种途径来促进肝细胞再生、抑制肝组织纤维化形成, 其对肝纤维化改善的影响可能是多因素的。

兰玲, 陈源文, 李定国, 上海交通大学医学院附属新华医院消化内科 上海市 200092

国家自然科学基金资助课题, No. 30500236

作者贡献分布: 兰玲与陈源文对此文所作贡献均等; 与本综述相关课题由陈源文、兰玲设计; 写作由兰玲完成; 文献采集归纳由兰玲、陈源文完成; 修改和审校由李定国完成。

通讯作者: 李定国, 200092, 上海市, 上海交通大学医学院附属新华医院消化内科. dingguo_li@263.net

电话: 021-65790000-3362 传真: 021-55571294

收稿日期: 2007-08-17 修回日期: 2007-12-22

Mechanism of action of bone marrow stem cells in treatment of liver fibrosis

Ling Lan, Yuan-Wen Chen, Ding-Guo Li

Ling Lan, Yuan-Wen Chen, Ding-Guo Li, Department of Gastroenterology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200092, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30500236

Correspondence to: Ding-Guo Li, Department of Gastroenterology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200092, China. dingguo_li@263.net

Received: 2007-08-17 Revised: 2007-12-22

Abstract

Transplantation of bone marrow stem cells (BMSCs) is a potential method to treat liver fibrosis, but its mechanism of action is not clear. Many researches showed that BMSCs can play a role in the treatment of liver fibrosis mainly through two routes: (1) BMSCs promote liver regeneration by differentiating functional hepatocytes, secreting growth factors and deriving endogenous hepatocyte proliferation, and (2) BMSCs inhibit formation of hepatic fibrosis by secreting anti-fibrotic cytokines, influencing hepatic stellate cells and expressing matrix metalloproteinase-9. Here, we review the current researches on the mechanism of BMSCs in liver fibrosis to provide reference and guidance for researchers engaged in the treatment of liver fibrosis.

Key Words: Bone marrow stem cell; Liver fibrosis; Therapy

Lan L, Chen YW, Li DG. Mechanism of action of bone marrow stem cells in treatment of liver fibrosis. *Shijie*

Huaren Xiaohua Zazhi 2008; 16(2): 180-184

摘要

近年来, 骨髓干细胞(bone marrow stem cell, BMSC)在肝纤维化中的应用研究日益增多, 显示出一定的抗肝纤维化作用, 但具体机制尚不明确。众多研究结果显示, BMSC可能主要从两方面发挥抗肝纤维化作用, 一是通过分化为功能性肝细胞、分泌生长因子和增强内源性肝细胞增殖来促进肝再生, 二是通过分泌抗纤维化细胞因子、影响肝星状细胞和表达基质金属蛋白酶-9来抑制肝组织纤维化的形成。本文对骨髓干细胞在肝纤维化治疗中可能的作用机制作一系统阐述, 为从事骨髓干细胞移植治疗肝纤维化的研究者提供借鉴和指导。

关键词: 骨髓干细胞; 肝纤维化; 治疗

兰玲, 陈源文, 李定国, 骨髓干细胞在肝纤维化治疗中的作用机制. 世界华人消化杂志 2008; 16(2): 180-184

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/180.asp>

0 引言

肝纤维化是各种慢性肝病演变为肝硬化的必经阶段, 其在细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉积的同时造成功能性肝细胞的相对减少, 设法补充丢失的肝细胞已成为近年来研究的热点。细胞移植具有来源广泛、创伤性小和可重复进行等优点^[1]而备受关注。骨髓干细胞(bone marrow stem cell, BMSC)具有易采集且能体外大量扩增^[2]、可自我更新并向多种类型细胞分化^[3]、体积较小利于进入肝实质区、自体移植而无免疫排斥^[4]和不涉及伦理道德问题^[5]等优势, 被认为是最具治疗潜力的供体细胞。

目前, 评价BMSC对肝纤维化治疗作用的研究日益增多。虽然BMSC移植入肝后能保持的数量和质量尚无定论^[6-9], 但很多有关治疗方面的研究仍然取得可喜成果, 其抗纤维化作用已得到证实^[10-14]。但其具体作用机制尚不明确, 目前

■同行评议者

李继强, 教授, 上海交通大学附属仁济医院, 上海市消化疾病研究所

认为BMSC对肝纤维化主要有两方面作用, 即促进肝细胞再生和抑制肝组织纤维化形成, 其对肝纤维化改善的影响可能是多因素的. 以下我们对其可能的作用机制作一系统阐述.

1 BMSC促进肝细胞再生的可能机制

1.1 BMSC分化为功能性肝细胞, 弥补内源性肝细胞的减少

BMSC在肝纤维化组织内可分化为肝细胞, 但在正常受体肝内的种植和分化比例很低^[6], 这说明肝纤维化所致的持续肝损伤可能形成特殊的微环境, 利于BMSC的靶向种植和分化^[15-17].

1.1.1 外周循环微环境的影响:

研究显示, 使用肝衰竭患者血清体外培养的BMSC能向肝细胞分化, 并认为其血清中存在循环性可溶性因子, 直接刺激BMSC的早期肝样分化^[18]. Hong *et al*^[17]研究发现肝损伤大鼠血清体外培养的骨髓基质细胞可表达非成熟肝细胞表型M2型丙酮酸激酶和发育期肝细胞表型Integrin- β 1, 但并不表达成熟肝细胞表型L型丙酮酸激酶和白蛋白, 他们对此有两种解释: (1)可能是肝损伤血清的刺激强度和时间不够; (2)可能是存在于肝损伤血清中的信号分子仅对BMSC的早期激活和定型起作用, 而最终向肝细胞分化可能需要其他信号来刺激和诱导.

1.1.2 肝内微环境的影响:

动物实验表明, 应激诱导的信号途径在生肝过程中起关键作用, 多种炎症信号分子的基因被敲除后, 大面积肝脏发生变性和退化^[19-20]. 因此, 有人猜想可能是肝内某种与应激和炎症相关的未知信号促进和增强了BMSC的分化^[21]. 有学者通过微点阵分析联合自我组织图, 对肝纤维化大鼠行BMSC移植后的基因激活分析显示, 在BMSC分化早期, 与形态学相关的基因上调, 如同源异形盒、螺旋-环-螺旋转录因子和成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factors, FGF); 而在晚期, 调节肝细胞分化的基因上调, 如肝细胞核因子-4(hepatocyte nuclear factor-4, HNF-4)和葡萄糖-6-磷酸酶^[22]. 另外, 蛋白组学分析显示, 肝硬化小鼠在BMSC移植48 h后, 脂代谢激活, 血清载脂蛋白a(apolipoprotein A1, apoA1)、载脂蛋白c3(apolipoprotein C3, apoC3)、维生素D结合蛋白(vitamin D-binding protein, DBP)、 α -抗胰蛋白酶(alpha-1-antitrypsin, AT)和I型蛋白酶体 α 亚基(proteasome subunit alpha type 1)5种蛋

白水平升高. 其中apoA1在血清及肝内的表达持续1 wk, 且与增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)在肝组织共表达, 这说明BMSC移植后apoA1的表达与硬化肝脏的早期再生有关, apoA1可作为评价BMSC向肝细胞分化的有用指标^[23]. 上述两项研究分别从基因和蛋白水平初步揭示了肝纤维化微环境促进BMSC向肝细胞转化的分子机制. 虽然具体的信号通路仍不清楚, 但可以明确的是, 肝纤维化所致的肝内局部微环境的改变很可能就是促进BMSC分化的“最终信号”.

BMSC向肝细胞的转化还与肝损伤的类型和严重程度相关^[24-25]. 一般来说, 仅在肝损伤后的微环境有利于植入的BMSC生存的模型中, BMSC才会起到促进肝脏修复和存活的作用. 有研究比较急、慢性肝损伤在骨髓源性肝细胞形成中的作用, 结果显示, 两种肝损伤均有利于骨髓源性肝细胞的形成和长期定植, 其中慢性肝损伤更利于这一现象的持续存在^[26]. 另有研究对诱导肝损伤的CCl₄用量、注射次数和持续时间与BMSC在肝内种植和分化的比例进行比较, 发现BMSC在肝内种植的数量和向肝细胞转化的比例均与肝损伤的严重程度呈正相关^[24], 肝纤维化或肝硬化所致的慢性严重肝损伤可能更适于采取BMSC移植方法达到治疗目的.

最近有报道称, 骨髓细胞能促进肝脏内的具有瘢痕形成功能的肝星状细胞和肌成纤维细胞的形成^[27], 移植入肝纤维化患者^[28]或小鼠^[28-29]体内的BMSC更倾向于分化为上述两种细胞而非肝细胞, 虽然数量不多, 但在慢性肝损伤条件下能被激活, 获得I型胶原转录活性, 潜在地促进肝纤维化的发展^[29-30]. 因此, 用于肝病治疗的BMSC移植研究必须警惕加重肝纤维化形成的可能^[27]. 目前, BMSC是否能分化为肝非实质细胞还不确定, 明确二者之间的关系可能是明确BMSC如何影响肝纤维化的关键.

1.2 BMSC分泌多种生长因子, 促进肝再生

Oyagi *et al*^[10]将大鼠骨髓间充质干细胞与损伤肝细胞体外共培养, 培养液中的肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)含量较与正常肝细胞共培养者高, 认为损伤肝细胞可能产生某种信号作用于BMSC, 使其分泌HGF至胞外, 而HGF可以促进BMSC分化^[6], 且具有抗细胞凋亡活性, 在纤维化肝脏的再生中起重要作用^[31-32].

另有研究发现, 移植入肝纤维化大鼠体内的BMSC在肝内种植并共表达FGF和FGFR(FGF

■ 研发前沿

BMSC因其不可替代的多种优势而被认为是最具治疗潜力的供体细胞, 而BMSC移植则被认为是最具应用前景的肝纤维化治疗措施之一, 但其作用机制尚不完全清楚, 需深入研究和探讨.

■ 创新盘点

近年来, BMSC在肝纤维化中的应用研究日益增多, 但大多致力于治疗效果的观察和评价, 对其作用机制的研究较少, 且较片面, 本文则首次对BMSC抗肝纤维化的可能作用机制作了较全面的归纳和系统的阐述。

receptor), 且肝组织中TNF- α 含量增加. 此外, BMSC移植联合重组FGF2注射能显著提高受损肝组织中TNF- α 表达水平, 增加血清白蛋白含量, 明显改善肝脏功能和预后, 提高存活率. 由此认为, FGF2是肝纤维化再生治疗中最重要的生长因子, 且能通过激活TNF- α 信号途径促进BMSC分化为功能性肝细胞^[33]. Sato *et al*^[34]发现, 种植于肝内的BMSC能分泌FGF2, 从而促进毛细血管上皮细胞的再生, 利于血管生成, 在局部为组织再生创造有利的微环境.

1.3 BMSC促进受体自身内源性肝细胞的增殖 Yannaki *et al*^[8]将BMSC注入用粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)预处理的慢性肝损伤小鼠模型体内, 结果发现, 种植于受体肝脏的外源性BMSC很少, 但受体自身的肝细胞增殖较明显, 肝损伤恢复较迅速, 认为其主要源于G-CSF与局部微环境相互作用, 动员自身造血干细胞向受损肝脏归巢, 促进内源性肝再生过程, 而非完全依赖外源性BMSC对受体肝组织的修复. 不过他们仍认为, 少量外源性BMSC迁移至损伤部位极可能是诱导内源性修复机制所必需, BMSC可能通过潜在的旁分泌功能产生并分泌营养因子和信号, 从而启动或触发内源性肝修复程序, 最终通过受体自身的肝细胞来修复损伤, 这可能就是“旁观者效应”. 已有研究证实, BMSC能逆转小鼠高血糖症, 其机制可能是外源性BMSC与受体胰腺上皮细胞相互作用, 从而诱导内源性胰腺组织的修复^[35], 这一机制在肝组织修复中尚未得到证实, 需进一步研究和阐明.

2 BMSC抑制肝组织纤维化形成的可能机制

虽然BMSC在肝纤维化组织中能分化为肝细胞, 起到一定的促肝再生作用, 但其数量有限, 并不能靠自身直接代替损伤细胞来挽救受体的肝脏功能^[9]. 此外, 由于肝纤维化具有不同于其他类型肝病(如急性肝衰竭和遗传代谢性肝病等)的特殊病理特征, 即除了功能性肝细胞相对减少外, 还存在ECM的过度沉积. 目前认为, BMSC可能还通过多种方式抑制肝组织纤维化的形成.

2.1 BMSC分泌细胞因子改变种植部位的微环境 多个研究发现, 种植于肝脏的BMSC通过旁分泌形式分泌多种细胞因子和生长因子, 如IL-10^[36]、TNF- α ^[37]、GM-CSF^[8]、HGF^[10]和神经生长因子(nerve growth factor, NGF)^[38]等, 使他们

的肝内甚至血清水平增加, 在促进肝脏再生和修复的同时, 抑制肝脏炎症反应、促进ECM降解、改善凋亡诱导的肝损伤、提高血清白蛋白水平等^[6,39-40].

2.2 BMSC影响肝星状细胞以减少ECM沉积 研究显示, 共培养BMSC和肝星状细胞时, 处于G₀期的肝星状细胞增多, S期的减少^[12], 而移植入体内的BMSC在肝内也能降解由激活的肝星状细胞形成的稳定网状结构. 故BMSC可能影响肝星状细胞, 或通过诱导凋亡减少其数量^[11], 或通过减少TGF- β 1的分泌抑制肝星状细胞的激活^[14,41], 从而减少ECM沉积, 改善肝纤维化程度.

2.3 BMSC表达基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)以降解明胶 肝纤维化最重要的特征是肝组织内胶原纤维大量增加, 膜I型基质金属蛋白酶(membrane-type 1 matrix metalloproteinase, MT1-MMP)能将间质内胶原降解为明胶^[42], 而MMP-9则能降解明胶, 导致纤维融解, 控制肝纤维化的进展^[11,43]. 研究显示, BMSC在小鼠的纤维化肝脏内沿胶原纤维分布, 种植数量随时间而增加, 至少持续3 wk可被检测到, 并逐渐形成上皮样细胞, 高度表达MMP-9, 可能由此导致胶原纤维降解、Hyp含量减少和血清白蛋白水平升高, 从而减轻肝纤维化程度, 提高受体存活率^[11]. 此外, BMSC向受损肝内迁移也与MMP-9表达增加有关^[44-45], MMP-9抑制剂使细胞种植数量减少^[45], 这说明BMSC表达的MMP-9还可能有利于BMSC的靶向种植.

3 结论

BMSC移植为众多肝纤维化甚至肝硬化患者带来曙光, 被认为是最具应用前景的治疗措施之一. 但其作用机制尚不完全清楚, 需要深入研究和探讨. 如BMSC多种亚群间的相互作用及迁移机制, BMSC靶向种植于纤维化肝脏的影响因素, BMSC在肝纤维化环境中的生物学特性, 决定BMSC在肝内向何种细胞系分化的微环境和机制以及其抗肝纤维化的具体信号途径等. 如能阐明上述问题, 并针对性地采取一些措施来提高BMSC治疗肝纤维化的有效性和安全性, 将会为肝纤维化的治疗带来一场革新.

4 参考文献

- 1 Nussler A, Konig S, Ott M, Sokal E, Christ B, Thasler W, Brulport M, Gabelein G, Schormann W, Schulze M, Ellis E, Kraemer M, Nocken F, Fleig W, Manns M, Strom SC, Hengstler JG. Present status and perspectives of cell-based therapies for liver

- diseases. *J Hepatol* 2006; 45: 144-159
- 2 Ong SY, Dai H, Leong KW. Inducing hepatic differentiation of human mesenchymal stem cells in pellet culture. *Biomaterials* 2006; 27: 4087-4097
 - 3 Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell* 2000; 100: 157-168
 - 4 Inderbitzin D, Avital I, Gloor B, Keogh A, Candinas D. Functional comparison of bone marrow-derived liver stem cells: selection strategy for cell-based therapy. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 1340-1345
 - 5 Zhang Y, Bai XF, Huang CX. Hepatic stem cells: existence and origin. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 201-204
 - 6 Luk JM, Wang PP, Lee CK, Wang JH, Fan ST. Hepatic potential of bone marrow stromal cells: development of in vitro co-culture and intra-portal transplantation models. *J Immunol Methods* 2005; 305: 39-47
 - 7 Shackel N, Rockey D. In pursuit of the "Holy Grail"-stem cells, hepatic injury, fibrogenesis and repair. *Hepatology* 2005; 41: 16-18
 - 8 Yannaki E, Athanasiou E, Xagorari A, Constantinou V, Batsis I, Kaloyannidis P, Proya E, Anagnostopoulos A, Fassas A. G-CSF-primed hematopoietic stem cells or G-CSF per se accelerate recovery and improve survival after liver injury, predominantly by promoting endogenous repair programs. *Exp Hematol* 2005; 33: 108-119
 - 9 Kanazawa Y, Verma IM. Little evidence of bone marrow-derived hepatocytes in the replacement of injured liver. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100 Suppl 1: 11850-11853
 - 10 Oyagi S, Hirose M, Kojima M, Okuyama M, Kawase M, Nakamura T, Ohgushi H, Yagi K. Therapeutic effect of transplanting HGF-treated bone marrow mesenchymal cells into CCl₄-injured rats. *J Hepatol* 2006; 44: 742-748
 - 11 Sakaida I, Terai S, Yamamoto N, Aoyama K, Ishikawa T, Nishina H, Okita K. Transplantation of bone marrow cells reduces CCl₄-induced liver fibrosis in mice. *Hepatology* 2004; 40: 1304-1311
 - 12 Zhao DC, Lei JX, Chen R, Yu WH, Zhang XM, Li SN, Xiang P. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells protect against experimental liver fibrosis in rats. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3431-3440
 - 13 Yamamoto N, Terai S, Ohata S, Watanabe T, Omori K, Shinoda K, Miyamoto K, Katada T, Sakaida I, Nishina H, Okita K. A subpopulation of bone marrow cells depleted by a novel antibody, anti-Liv8, is useful for cell therapy to repair damaged liver. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 313: 1110-1118
 - 14 Fang B, Shi M, Liao L, Yang S, Liu Y, Zhao RC. Systemic infusion of FLK1(+) mesenchymal stem cells ameliorate carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice. *Transplantation* 2004; 78: 83-88
 - 15 Quintana-Bustamante O, Alvarez-Barrientos A, Kofman AV, Fabregat I, Bueren JA, Theise ND, Segovia JC. Hematopoietic mobilization in mice increases the presence of bone marrow-derived hepatocytes via in vivo cell fusion. *Hepatology* 2006; 43: 108-116
 - 16 Chien KR. Stem cells: lost in translation. *Nature* 2004; 428: 607-608
 - 17 Hong H, Chen JZ, Zhou F, Xue L, Zhao GQ. Influence of serum from liver-damaged rats on differentiation tendency of bone marrow-derived stem cells. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2250-2253
 - 18 Yamazaki S, Miki K, Hasegawa K, Sata M, Takayama T, Makuuchi M. Sera from liver failure patients and a demethylating agent stimulate transdifferentiation of murine bone marrow cells into hepatocytes in coculture with nonparenchymal liver cells. *J Hepatol* 2003; 39: 17-23
 - 19 Li Q, Van Antwerp D, Mercurio F, Lee KF, Verma IM. Severe liver degeneration in mice lacking the IkappaB kinase 2 gene. *Science* 1999; 284: 321-325
 - 20 Nishina H, Vaz C, Billia P, Nghiem M, Sasaki T, De la Pompa JL, Furlonger K, Paige C, Hui C, Fischer KD, Kishimoto H, Iwatsubo T, Katada T, Woodgett JR, Penninger JM. Defective liver formation and liver cell apoptosis in mice lacking the stress signaling kinase SEK1/MKK4. *Development* 1999; 126: 505-516
 - 21 Terai S, Sakaida I, Yamamoto N, Omori K, Watanabe T, Ohata S, Katada T, Miyamoto K, Shinoda K, Nishina H, Okita K. An in vivo model for monitoring trans-differentiation of bone marrow cells into functional hepatocytes. *J Biochem* 2003; 134: 551-558
 - 22 Omori K, Terai S, Ishikawa T, Aoyama K, Sakaida I, Nishina H, Shinoda K, Uchimura S, Hamamoto Y, Okita K. Molecular signature associated with plasticity of bone marrow cell under persistent liver damage by self-organizing-map-based gene expression. *FEBS Lett* 2004; 578: 10-20
 - 23 Yokoyama Y, Terai S, Ishikawa T, Aoyama K, Urata Y, Marumoto Y, Nishina H, Nakamura K, Okita K, Sakaida I. Proteomic analysis of serum marker proteins in recipient mice with liver cirrhosis after bone marrow cell transplantation. *Proteomics* 2006; 6: 2564-2570
 - 24 Jang YY, Collector MI, Baylin SB, Diehl AM, Sharkis SJ. Hematopoietic stem cells convert into liver cells within days without fusion. *Nat Cell Biol* 2004; 6: 532-539
 - 25 Sell S. Heterogeneity and plasticity of hepatocyte lineage cells. *Hepatology* 2001; 33: 738-750
 - 26 Masson S, Harrison DJ, Plevris JN, Newsome PN. Potential of hematopoietic stem cell therapy in hepatology: a critical review. *Stem Cells* 2004; 22: 897-907
 - 27 Russo FP, Alison MR, Bigger BW, Amofah E, Florou A, Amin F, Bou-Gharios G, Jeffery R, Iredale JP, Forbes SJ. The bone marrow functionally contributes to liver fibrosis. *Gastroenterology* 2006; 130: 1807-1821
 - 28 Forbes SJ, Russo FP, Rey V, Burra P, Rugge M, Wright NA, Alison MR. A significant proportion of myofibroblasts are of bone marrow origin in human liver fibrosis. *Gastroenterology* 2004; 126: 955-963
 - 29 Baba S, Fujii H, Hirose T, Yasuchika K, Azuma H, Hoppo T, Naito M, Machimoto T, Ikai I. Commitment of bone marrow cells to hepatic stellate cells in mouse. *J Hepatol* 2004; 40: 255-260
 - 30 Kisseleva T, Uchinami H, Feirt N, Quintana-Bustamante O, Segovia JC, Schwabe RF, Brenner DA. Bone marrow-derived fibrocytes participate in pathogenesis of liver fibrosis. *J Hepatol* 2006; 45: 429-438
 - 31 Matsuda Y, Matsumoto K, Ichida T, Nakamura T. Hepatocyte growth factor suppresses the onset of liver cirrhosis and abrogates lethal hepatic dysfunction in rats. *J Biochem* 1995; 118: 643-649
 - 32 Ueki T, Kaneda Y, Tsutsui H, Nakanishi K, Sawa Y,

■应用要点

本文为从事 BMSC 移植治疗肝纤维化的研究者提供了借鉴和指导。如能深入研究并阐明具体作用机制,并针对性地采取一些措施来提高 BMSC 治疗肝纤维化的有效性和安全性,将会为肝纤维化的治疗带来一场革新。

■同行评价

本文选题角度较新,行文流畅,对该领域的研究提出了一些问题,引用的参考文献较新,具有一定的学术价值和参考价值。

- Morishita R, Matsumoto K, Nakamura T, Takahashi H, Okamoto E, Fujimoto J. Hepatocyte growth factor gene therapy of liver cirrhosis in rats. *Nat Med* 1999; 5: 226-230
- 33 Ishikawa T, Terai S, Urata Y, Marumoto Y, Aoyama K, Sakaida I, Murata T, Nishina H, Shinoda K, Uchimura S, Hamamoto Y, Okita K. Fibroblast growth factor 2 facilitates the differentiation of transplanted bone marrow cells into hepatocytes. *Cell Tissue Res* 2006; 323: 221-231
- 34 Sato Y, Matsui K, Ajiki T, Igarashi Y, Takahashi M, Murakami T, Hakamata Y, Tabata Y, Kobayashi E. Can a bone marrow cell contribute to organ regeneration? In vivo analysis using transgenic rats with reporter genes. *Transplant Proc* 2005; 37: 273-275
- 35 Hess D, Li L, Martin M, Sakano S, Hill D, Strutt B, Thyssen S, Gray DA, Bhatia M. Bone marrow-derived stem cells initiate pancreatic regeneration. *Nat Biotechnol* 2003; 21: 763-770
- 36 Thompson K, Maltby J, Fallowfield J, McAulay M, Millward-Sadler H, Sheron N. Interleukin-10 expression and function in experimental murine liver inflammation and fibrosis. *Hepatology* 1998; 28: 1597-1606
- 37 Tilg H, Jalan R, Kaser A, Davies NA, Offner FA, Hodges SJ, Ludwiczek O, Shawcross D, Zoller H, Alisa A, Mookerjee RP, Graziadei I, Datz C, Trauner M, Schuppan D, Obriest P, Vogel W, Williams R. Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2003; 38: 419-425
- 38 Li Y, Chen J, Chen XG, Wang L, Gautam SC, Xu YX, Katakowski M, Zhang LJ, Lu M, Janakiraman N, Chopp M. Human marrow stromal cell therapy for stroke in rat: neurotrophins and functional recovery. *Neurology* 2002; 59: 514-523
- 39 Takeda M, Yamamoto M, Isoda K, Higashiyama S, Hirose M, Ohgushi H, Kawase M, Yagi K. Availability of bone marrow stromal cells in three-dimensional coculture with hepatocytes and transplantation into liver-damaged mice. *J Biosci Bioeng* 2005; 100: 77-81
- 40 Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, Shou M, Lee CW, Barr S, Fuchs S, Epstein SE. Local delivery of marrow-derived stromal cells augments collateral perfusion through paracrine mechanisms. *Circulation* 2004; 109: 1543-1549
- 41 Sakaida I, Terai S, Nishina H, Okita K. Development of cell therapy using autologous bone marrow cells for liver cirrhosis. *Med Mol Morphol* 2005; 38: 197-202
- 42 Ohuchi E, Imai K, Fujii Y, Sato H, Seiki M, Okada Y. Membrane type 1 matrix metalloproteinase digests interstitial collagens and other extracellular matrix macromolecules. *J Biol Chem* 1997; 272: 2446-2451
- 43 Roderfeld M, Weiskirchen R, Wagner S, Berres ML, Henkel C, Grotzinger J, Gressner AM, Matern S, Roeb E. Inhibition of hepatic fibrogenesis by matrix metalloproteinase-9 mutants in mice. *FASEB J* 2006; 20: 444-454
- 44 Heissig B, Hattori K, Dias S, Friedrich M, Ferris B, Hackett NR, Crystal RG, Besmer P, Lyden D, Moore MA, Werb Z, Rafii S. Recruitment of stem and progenitor cells from the bone marrow niche requires MMP-9 mediated release of kit-ligand. *Cell* 2002; 109: 625-637
- 45 Kollet O, Shivtiel S, Chen YQ, Suriawinata J, Thung SN, Dabeva MD, Kahn J, Spiegel A, Dar A, Samira S, Goichberg P, Kalinkovich A, Arenzana-Seisdedos F, Nagler A, Hardan I, Revel M, Shafritz DA, Lapidot T. HGF, SDF-1, and MMP-9 are involved in stress-induced human CD34+ stem cell recruitment to the liver. *J Clin Invest* 2003; 112: 160-169

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

中国学术期刊综合引证报告(2007)

本刊讯 根据《中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)》2006年从6500种统计刊源析出的290余万条中国期刊引文数据库及CNKI“中国期刊网”中心网站2006-01/12全文下载记录(2.1亿篇次)的大样本数据统计分析得到:世界华人消化杂志[标准刊号:ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R;类目名称:医药科学\临床医学\呼吸及消化系统疾病(YK5.2.3)]总被引频次为2611,影响因子为0.460,5年影响因子为0.482,即年指标为0.148,他引总引比为0.80,被引期刊数为585,被引半衰期为4.6,2006载文量为696,基金论文比为0.44,Web即年下载率为17.7.[中国学术期刊(光盘版)电子杂志社;中国科学文献计量评价研究中心].