

间充质干细胞及其修饰体在肝纤维化治疗中的作用研究进展

丁健^{1,2}, 宋亮¹, 阮柏², 王琳^{2*}

¹陕西中医药大学医学科研实验中心, 陕西咸阳 712000; ²空军军医大学西京医院肝胆外科, 陕西西安 710000

[中图分类号] R575 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2023.05.0609

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 丁健, 宋亮, 阮柏, 等. 间充质干细胞及其修饰体在肝纤维化治疗中的作用研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(5): 609-614.

[收稿日期] 2022-02-22 [录用日期] 2022-06-16 [上线日期] 2022-07-22

[摘要] 肝纤维化是由饮酒、病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)及胆汁淤积肝脏疾病等多种因素引起的慢性肝损伤, 上述因素对肝脏的共同影响是产生慢性炎症, 导致异常的肝脏炎症、坏死、再生、修复过程。间充质干细胞(MSCs)是一种多能干细胞, 能够植入靶组织并分泌多种因子, 从而改变或改善受损组织的功能。干细胞具有自我更新、多潜能分化及低免疫原性等优点, 因此MSCs的分化潜力及旁分泌特性使其成为组织修复的重要选择。本文主要就MSCs及其修饰体在肝纤维化治疗中的作用及研究进展进行综述。

[关键词] 肝纤维化; 肝损伤; 间充质干细胞

Research progress of mesenchymal stem cells and their modifiers in treatment of liver fibrosis

Ding Jian^{1,2}, Song Liang¹, Ruan Bai², Wang Lin^{2*}

¹Medical Experimental Center, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 721000, China

²Department of Hepatobiliary Surgery, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710000, China

*Corresponding author, E-mail: fierywang@163.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81800533)

[Abstract] Liver fibrosis is a response to chronic liver injury caused by a variety of factors, such as alcohol consumption, viral hepatitis, autoimmune hepatitis, non-alcoholic steatohepatitis (NASH), non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cholestatic liver disease. The combined effect of all these factors on the liver is to produce chronic inflammation leading to an abnormal wound-healing response. Mesenchymal stem cells (MSCs) are pluripotent stem cells that are able to implant into target tissues and secrete a variety of factors that can alter or improve the function of damaged tissues. Stem cells have the advantages of self-renewal, pluripotent differentiation and low immunogenicity. Due to their differentiation potential and paracrine characteristics, MSCs are the key for repair. This review focuses on the mechanism and progress of MSCs and their modifiers in liver fibrosis.

[Key words] liver fibrosis; liver injury; mesenchymal stem cell

肝纤维化是由多种因素引起的慢性肝损伤反应, 主要引起细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉积, 导致纤维瘢痕形成。纤维瘢痕易破坏肝脏结构, 造成肝脏正常功能及稳态失调, 最终导致肝衰竭^[1-2]。肝纤维化是一个可逆的过程, 只要不处于晚期肝硬化阶段, 仍有逆转的可能^[3]。

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是存在于骨髓、脂肪及脐带血等组织中的多能细胞, 具有自我更新潜力、分化为多个细胞系的能力、免疫调节特性及分泌多种类型抗纤维化分子的能力^[4]。通过MSCs及其修饰体来治疗肝纤维化, 已成为近年来较有前景的方法。

[基金项目] 国家自然科学基金(81800533)

[作者简介] 丁健, 硕士研究生, 主要从事肝胆疾病方面的研究

[通信作者] 王琳, E-mail: fierywang@163.com

1 肝纤维化及其治疗现状

肝纤维化是慢性或反复肝损伤的最常见原因,晚期慢性肝纤维化被描述为肝硬化,伴有肝细胞结构丧失、肝衰竭及危及生命的并发症^[2]。肝纤维化的发生发展是一个动态过程,不同类型的细胞参与了肝纤维化的起始及进展,如肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)、肝窦内皮细胞(hepatic sinusoidal endothelial cells, HSECs)、肝细胞及肝巨噬细胞^[5]。其中HSCs在肝纤维化的发病机制中起关键作用,它是肝脏ECM的主要来源,被认为是肝纤维化初始阶段的标志^[6]。此外,ECM还可通过释放细胞因子间接影响细胞功能,包括转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、血小板衍生生长因子、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)^[7]。在慢性损伤的影响下,持续的HSCs激活会破坏ECM的沉积及溶解平衡,并触发进行性肝纤维化^[8]。

目前治疗肝纤维化的方法可概括为以下几种。

(1)中断或清除造成慢性肝损伤的有害物质:在及时消除诱因或病因后,早期肝纤维化可逆转为正常肝脏。临床证据表明,由慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)或丙肝病毒(hepatitis C virus, HCV)感染引起的代偿性肝硬化在病毒被抑制或根除后是可逆的^[9]。(2)ECM的降解:ECM过度积累导致纤维化,伴随免疫细胞组成及血管生成的改变,最终导致严重的肝组织结构变化,损伤器官功能,因此阻止ECM积累也是逆转肝纤维化的方法之一^[10]。(3)肌成纤维细胞的消除或失活:ECM的产生及随后临时基质的重塑是正常伤口愈合的过程。因此,有可能利用基质降解的内源性机制来治疗器官纤维化,而器官纤维化主要由反复或慢性损伤发展而来,根除潜在的有害刺激可能是解决纤维化最有效的策略。在无法解决造成纤维化的根本原因时,消除纤维化的肌成纤维细胞是一种有希望的方法^[11]。(4)炎症反应的失活及抗炎途径的诱导^[12]:慢性炎症可导致肝纤维化、肝硬化及潜在的肝癌,如肝巨噬细胞通过分泌TGF- β 等免疫活性蛋白调节HSCs, TGF- β 通过激活 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)及Smad3蛋白促进肝纤维化^[13],因此,通过炎症反应失活或抗炎途径来治疗肝纤维化成为近年来的趋势。

2 MSCs的生物学特性

MSCs是一组来源于中胚层间充质的干细胞,

是一种基质细胞,很容易从骨髓、胎盘、脐带、羊水、脂肪、牙髓等多种组织中分离出来^[14]。虽然MSCs的来源组织不同,但它们具有相似的生物学特性^[15]。有研究表明,骨髓、脐带及脂肪来源的MSCs均能在临床前动物模型中抑制肝纤维化,表明其在肝纤维化治疗中具有潜在的作用^[16]。MSCs常见的表面标记物为CD29、CD51及CD105^[17]。MSCs可在体外增殖,但随着培养时间的延长,其增殖能力降低,同时出现端粒酶活性缺乏及细胞形态改变,表现为典型的细胞衰老,增殖能力逐渐丧失,以及细胞周期停滞,但MSCs表型仍保持不变,几乎没有遗传障碍或染色体不稳定。MSCs的作用主要有以下几个方面:(1)募集的MSCs分化为功能性细胞,以替代受损细胞。(2)作为对炎症细胞因子的反应, MSCs产生大量的细胞因子、趋化因子及生长因子(如外泌体),可刺激血管生成,防止细胞凋亡,阻断氧化反应,促进ECM重塑,并诱导组织干细胞的分化^[18]。近年来发现MSCs通过旁分泌信号分泌的外泌体不仅具有与MSCs相同的作用,而且具有靶向传递、低免疫原性及高修复性等优点^[19]。

3 MSCs治疗肝纤维化的机制

3.1 抑制HSCs的激活 肝纤维化是由多种因素引起的慢性肝损伤,其中HSCs通过分泌促纤维化因子在肝纤维化的发生发展及消退中发挥关键作用。活化的HSCs是肝损伤中主要的胶原生成细胞, HSCs的活化被认为是肝纤维化发展的关键步骤。有研究表明,骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)可通过分泌生长因子及细胞因子来灭活HSCs,从而抑制肝纤维化的进展,其主要机制是BMSCs通过下调E₃泛素连接酶SKP2的表达来减弱HSCs中p27的泛素化,靶向影响了p27的表达,从而发挥抗肝纤维化的作用^[20]。在肝纤维化的发生发展中, α -SMA是参与肝纤维化及HSCs激活的关键细胞因子。有研究表明, BMSCs分泌的外泌体能促进肝细胞再生,并抑制 α -SMA表达,且主要通过Wnt/ β -catenin途径抑制HSCs活化,从而减轻肝纤维化^[21]。

MSCs具有治疗肝纤维化的潜在作用,微小RNA(microRNA, miRNA)则通过调节其下游靶基因的表达在肝纤维化的发病机制中发挥关键作用。Chiabotto等^[22]利用TGF- β 激活的人肝星状细胞系建立了体外肝纤维化模型,然后将激活的肝星状细胞系与人HSECs外泌体共孵育,结果发现 α -SMA的表达水平降低,进一步证实了人HSECs外泌体可减弱HSCs的活化表型,其生物学效应可能通过输送抗

纤维化miRNA(如miR-146a-5p)介导。此外, Sabry等^[23]的研究表明, BMSCs分泌的外泌体可通过增加VEGF的表达来调节MSCs的血管生成特性, 血管生成作用可以促进肝细胞再生, 减少肝损伤, 帮助减轻肝纤维化。CXCL1是一种趋化因子, 是miR-150-5p的下游靶基因, 脂肪MSCs外泌体来源的miR-150-5p可通过抑制CXCL1的表达减轻肝纤维化, 进一步表明抑制HSCs的激活能减缓肝纤维化。另外, 人BMSCs还可通过NADPH氧化酶信号通路抑制HSCs的激活, 并诱导活化HSCs的凋亡^[24]。相似地, 人胎盘MSCs可通过上调HSCs小窝蛋白1改善小鼠肝纤维化, 抑制TGF- β_1 /Smad信号通路, 从而使HSCs活化^[25]。

3.2 减少/抑制炎症因子 炎症在肝纤维化的致病机制中起关键作用, MSCs除具有多分化潜能, 还可通过减少或抑制炎症因子的分泌发挥抗纤维化作用。研究表明, MSCs可抑制单核细胞成熟为树突状细胞, 树突状细胞在抗原呈递至幼稚T细胞中起作用, 抑制树突状细胞分泌TNF- α 、 γ 干扰素(interferon- γ , INF- γ)及白细胞介素-12(interleukin-12, IL-12), 促进其分泌IL-10, 可降低其促炎潜能^[26]。胆道闭锁(biliary atresia, BA)是一种严重影响婴儿健康的罕见疾病, 可破坏胆管, 从而导致肝纤维化及胆汁性肝硬化, 如果不治疗会导致婴儿死亡。有研究者在BA小鼠中观察到BMSCs治疗可通过减少促炎因子(如TNF- α 、

TGF- β_1)的分泌显著抑制肝脏的炎症反应, 表明BMSCs在BA小鼠中具有抗纤维化作用^[27]。在胆管结扎动物模型中, Duman等^[28]发现BMSCs可能通过抑制胆管结扎大鼠的炎症反应及局部促炎细胞因子而有效减轻肝纤维化, 且伴随自然杀伤细胞(natural killer cells, NK细胞)数量的增加。肝内Ly6Chi巨噬细胞存在高度炎症及纤维化, 而Ly6Clo细胞被认为是可以抑制炎症、减少肝纤维化的替代性巨噬细胞。

3.3 分化为肝细胞样细胞 在肝纤维化的发生发展中, 微环境在MSCs定向分化过程中至关重要, MSCs在体外及体内均可通过暴露于肝纤维化微环境及分化为肝细胞样细胞而修复肝损伤。体外研究表明, 通过使用一定量大鼠肝纤维化组织提取物模拟肝纤维化的微环境, 可在较短时间内刺激MSCs分化为肝细胞样细胞, 部分替代受损的肝细胞功能, 从而修复肝纤维化导致的肝损伤^[29]。相似地, Ye等^[30]将骨髓干细胞过度表达HGF后, 作用于肝纤维化模型中, 发现MSCs可以分化为肝细胞样细胞, 并能促进肝脏相关mRNA及蛋白的表达, 从而治疗肝纤维化。MSCs治疗肝纤维化的作用机制见图1。

4 MSCs修饰体治疗肝纤维化

4.1 药物协同修饰体治疗肝纤维化 近年来随着研究的深入, 人们发现将MSCs进行修饰或协同其他物质形成修饰体后, 可能用于治疗肝纤维

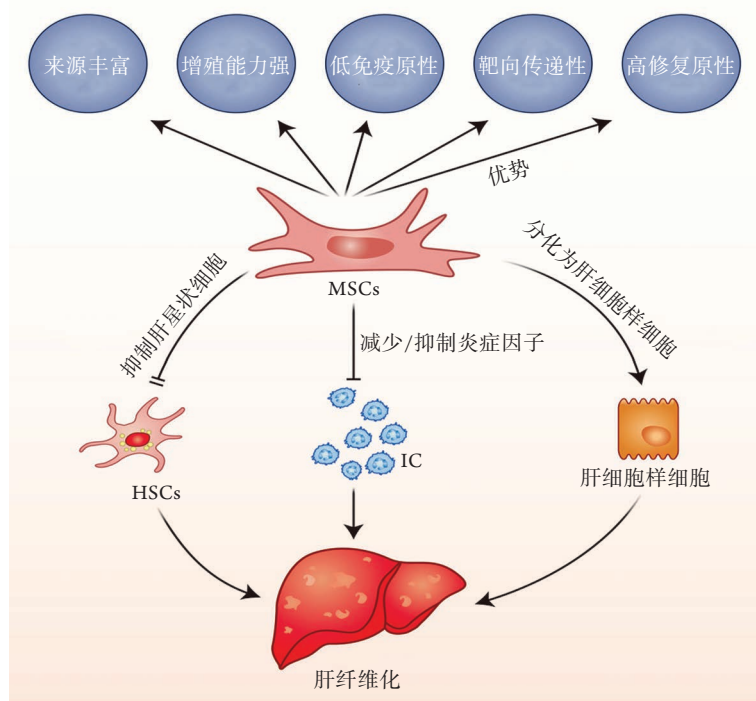


图1 MSCs治疗肝纤维化的作用机制

Fig.1 Mechanism of MSCs in treatment of liver fibrosis
MSCs. 间充质干细胞; HSCs. 肝星状细胞; IC. 炎症因子

化。辛伐他汀对各器官纤维化的有益作用已有报道,研究表明,辛伐他汀联合BMSCs(simvastatin-mesenchymal stem cells, Sim-MSCs)可改善肝功能损伤^[31]。进一步研究发现,Sim-MSCs联合治疗可通过抑制TGF- β /Smad信号转导发挥强大的抗肝纤维化作用。细胞疗法是诱导肝纤维化消退的一种选择,有研究证实了来自IFN- γ 预处理BMSCs的细胞外小泡(small extracellular vesicle, SEV)的治疗潜力,并且 γ -SEVs在体外能有效诱导具有高运动性及吞噬能力的抗炎巨噬细胞^[32]。进一步研究表明,IFN- γ 预处理间充质基质细胞衍生的SEV能有效治疗肝纤维化^[32]。Mortezae等^[33]用褪黑素(melatonin, MT)修饰过的MSCs靶向治疗CCl₄诱导的肝纤维化,效果较好,可能是通过改善细胞归巢及维持基质降解与积累之间的平衡而发挥作用的。

4.2 细胞因子修饰体治疗肝纤维化 HGF是一种多肽,最初被认为是一种高效的肝细胞有丝分裂原。在各种损伤与疾病的动物模型中,HGF已被证实能促进细胞存活及组织再生,抑制或缓解慢性炎症及纤维化^[34]。相似地,HGF修饰的人脐静脉MSCs可以减轻I型及III型胶原的沉积,从而抑制肝纤维化的形成,其可能机制与抑制TGF- β ₁/Smad信号通路有关^[35]。基质金属蛋白酶

(matrix metalloproteinase, MMP)是催化ECM降解的主要酶,金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs)具有抑制MMP活性的能力^[36]。过少MMP1与过多TIMP1之间的失衡是肝纤维化发生的重要机制。有研究表明,将人MMP1基因修饰BMSCs移植到CCl₄诱导的肝纤维化模型中,不仅改善了相关生化指标,还减缓了肝纤维化的进展^[37]。肝细胞核因子-4 α (hepatocyte nuclear factor-4 α , HNF-4 α)是一种核转录因子,可启动一系列成熟肝细胞标志物的表达,并在肝细胞成熟中起重要作用^[38]。

4.3 miRNA修饰体治疗肝纤维化 通过病毒或非病毒载体将一系列具有明确生物学功能的基因及miRNA导入BMSCs,可以提高其分化、免疫调节、归巢及其他修复相关能力。miR-181家族与维持肝祖细胞的未分化状态有关,且参与调节细胞自噬^[39],将miR-181-5p修饰的脂肪MSCs外泌体以及miR-181-5p选择性地转移到受损的肝细胞,可治疗肝纤维化。进一步研究表明,上述方法的具体机制是通过抑制STAT3/Bcl-2/Beclin 1信号通路增加自噬。相似地,miR-145-5p被认为是参与破坏纤维化过程及增生性瘢痕形成的关键基因^[40],且miR-145在纤维化相关疾病(如肾纤维化)中具有治疗效力^[41],用miR-

表1 不同MSCs修饰体治疗肝纤维化的机制

Tab.1 Mechanisms of different MSCs modifications in treatment of liver fibrosis

修饰体类型	修饰体结构	作用机制
药物协同修饰	(1)辛伐他汀联合BMSCs(Sim-MSCs) (2)IFN- γ 预处理BMSCs(γ -SEVs)的细胞外小泡 (3)褪黑素(MT)修饰MSCs	(1)降低硫代乙酰胺诱导的肝硬化大鼠肝胶原分布,通过抑制TGF- β /Smad信号转导发挥强大的抗肝纤维化保护作用 (2)在肝硬化肝中可以抗炎巨噬细胞及调节性T细胞的诱导多种作用 (3)改善细胞归巢以及更好地维持基质降解与积累之间的平衡
细胞因子修饰	(1)HGF修饰人脐静脉MSCs (2)人MMP1修饰BMSCs (3)过表达HNF-4 α 修饰MSCs	(1)减轻I型及III型胶原的沉积,降低CCl ₄ 诱导的大鼠肝纤维化中 α -SMA、TGF- β ₁ 、Smad2及Smad3的表达 (2)MMP1基因可能增强BMSCs的抗纤维化作用 (3)增强NF- κ B依赖性抗炎作用
miRNA修饰	(1)miR-181-5p修饰脂肪MSCs (2)miR-145-5p修饰人脐血MSCs外泌体	(1)通过抑制STAT3/Bcl-2/Beclin 1信号通路增加自噬,从而减轻TGF- β ₁ 诱导的肝纤维化 (2)通过下调FSCN1表达减轻CCl ₄ 诱导的肝纤维化

MSCs. 间充质干细胞; BMSCs. 骨髓间充质干细胞; INF- γ . γ 干扰素; HNF-4 α . 肝细胞核因子-4 α ; HGF. 肝细胞生长因子; MMP1. 基质金属蛋白酶1; NF- κ B. 核转录因子 κ B; miRNA. 微小RNA; TGF- β . 转化生长因子 β ; α -SMA. α -平滑肌肌动蛋白; FSCN1. 肌动力结合蛋白1

145-5p修饰人脐血MSCs外泌体可减轻CCl₄诱导的肝纤维化,用细胞因子预处理的MSCs在体外具有更好的抗纤维化潜力。不同MSCs修饰体治疗肝纤维化的机制见表1。

5 总结与展望

肝纤维化在多种肝脏疾病的发生发展中至关重要,而且肝纤维化的消退是一个复杂且多因素共同调节的过程,涉及各种细胞类型及分子通路。MSCs及其修饰体是治疗肝纤维化的有效方法。基

于目前的临床前及临床研究, MSCs被认为是治疗肝纤维化及肝硬化的一个有吸引力的选择。尽管MSCs移植的确切机制尚不完全清楚,但越来越多的证据表明, MSCs具有免疫调节特性,如不表达免疫识别所需的共刺激分子(如CD80、CD86及CD40),构成了其同种异体应用的基础。因此,自体及同种异体MSCs均已应用于临床,该方法具有病毒传播风险低、免疫原性低、可利用性丰富等特点。

许多研究已开始阐明MSCs及其修饰体治疗肝

纤维化的相关机制,包括通过抑制HSCs的激活及旁分泌效应、减少炎症因子、转化为肝细胞样细胞来发挥作用。虽然MSCs及其修饰体用于肝纤维化的治疗获得了广泛认可,但其具体分子机制以及靶向肝脏相关损伤的作用还需进一步研究。MSCs治疗的安全性(如是否具有致癌作用)仍存在争议,有研究表明, MSCs对肿瘤的发生发展有一定影响,可通过影响信号通路促进肿瘤的进展及转移^[42]。亦有研究表明, MSCs能抑制细胞增殖及凋亡通路,从而抑制肿瘤的发生发展, MSCs的理想递送途径尚未阐明,且迄今为止在临床试验中未实现标准化^[43]。此外,根据注射途径比较临床试验结果时, MSCs的最佳剂量及注射次数也是实际问题。目前仍缺乏跟踪移植后MSCs的有效方法,因此无法预测移植细胞的命运。

随着生物技术的进步,也有一些策略可增强干细胞疗法的效果,但长期疗效尚未得到证实,尚需要标准化的试验方案。目前对肝硬化的治疗方法仅限于原位肝移植,而干细胞疗法已成为一种有前途的替代方法且已获得相关临床研究证据的支持^[44]。从功能改善及临床参数的角度来看,临床试验的结果较理想,新技术的发展有望克服当前MSCs疗法的临床应用障碍。美国临床试验数据库(ClinicalTrials)中关于MSCs治疗肝硬化的临床研究已达50多项,治疗的肝硬化类型包括酒精性肝硬化、失代偿性肝硬化、病毒性肝硬化等,表明MSCs治疗肝纤维化及肝硬化具有极大潜力。但对于MSCs疗法面临的一些问题与困难,还需要在基础与临床方面进行更深入的研究,从而使MSCs在肝纤维化及肝硬化的治疗中发挥更大的作用。

【参考文献】

- [1] Aydın MM, Akçalı KC. Liver fibrosis[J]. Turk J Gastroenterol, 2018, 29(1): 14-21.
- [2] Zhang CY, Yan YX, Liang J, et al. Research progress of long non-coding RNA in liver fibrosis[J]. Med J Chin PLA, 2021, 46(2): 186-192. [张春艳, 颜羽昕, 梁洁, 等. 长链非编码RNA在肝纤维化中的作用研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(2): 186-192.]
- [3] Seki E, Brenner DA. Recent advancement of molecular mechanisms of liver fibrosis[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2015, 22(7): 512-518.
- [4] 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.
- [5] Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver fibrosis: mechanistic concepts and therapeutic perspectives[J]. Cells, 2020, 9(4): 875.
- [6] Dawood RM, El-Meguid MA, Salum GM, et al. Key players of hepatic fibrosis[J]. J Interferon Cytokine Res, 2020, 40(10): 472-489.
- [7] Wight TN, Potter-Perigo S. The extracellular matrix: an active or passive player in fibrosis?[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2011, 301(6): G950-G955.
- [8] Affo S, Yu LX, Schwabe RF. The role of cancer-associated fibroblasts and fibrosis in liver cancer[J]. Annu Rev Pathol, 2017, 12: 153-186.
- [9] Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study[J]. Lancet, 2013, 381(9865): 468-475.
- [10] Karsdal MA, Nielsen SH, Leeming DJ, et al. The good and the bad collagens of fibrosis - their role in signaling and organ function[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2017, 121: 43-56.
- [11] Jun JI, Lau LF. Resolution of organ fibrosis[J]. J Clin Investig, 2018, 128(1): 97-107.
- [12] Caligiuri A, Gentilini A, Pastore M, et al. Cellular and molecular mechanisms underlying liver fibrosis regression[J]. Cells, 2021, 10(10): 2759.
- [13] Mountford S, Effenberger M, Noll-Puchta H, et al. Modulation of liver inflammation and fibrosis by interleukin-37[J]. Front Immunol, 2021, 12: 603649.
- [14] Tsuchiya A, Kojima Y, Ikarashi S, et al. Clinical trials using mesenchymal stem cells in liver diseases and inflammatory bowel diseases[J]. Inflamm Regen, 2017, 37: 16.
- [15] Kern S, Eichler H, Stoeve J, et al. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue[J]. Stem Cells, 2006, 24(5): 1294-1301.
- [16] Zhu MM, Hua TZ, Ouyang T, et al. Applications of mesenchymal stem cells in liver fibrosis: novel strategies, mechanisms, and clinical practice[J]. Stem Cells Int, 2021, 2021: 6546780.
- [17] Trounson A, McDonald C. Stem cell therapies in clinical trials: progress and challenges[J]. Cell Stem Cell, 2015, 17(1): 11-22.
- [18] Wang Y, Chen XD, Cao W, et al. Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: pathological and therapeutic implications[J]. Nat Immunol, 2014, 15(11): 1009-1016.
- [19] Tang YY, Zhou Y, Li HJ. Advances in mesenchymal stem cell exosomes: a review[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 71.
- [20] Zhang CY, Yuan WG, He P, et al. Liver fibrosis and hepatic stellate cells: etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(48): 10512-10522.
- [21] Rong XL, Liu JZ, Yao X, et al. Human bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes alleviate liver fibrosis through the Wnt/ β -catenin pathway[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 98.
- [22] Chiabotto G, Ceccotti E, Tapparo M, et al. Human liver stem cell-derived extracellular vesicles target hepatic stellate cells and attenuate their pro-fibrotic phenotype[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 777462.
- [23] Sabry D, Mohamed A, Monir M, et al. The effect of mesenchymal stem cells derived microvesicles on the treatment of experimental CCl₄ induced liver fibrosis in rats[J]. Int J Stem Cells, 2019, 12(3): 400-409.
- [24] Qiao HW, Zhou Y, Qin XP, et al. NADPH oxidase signaling pathway mediates mesenchymal stem cell-induced inhibition of hepatic stellate cell activation[J]. Stem Cells Int, 2018, 2018: 1239143.
- [25] Yao YQ, Xia ZM, Cheng FY, et al. Human placental mesenchymal

- stem cells ameliorate liver fibrosis in mice by upregulation of Caveolin1 in hepatic stellate cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 294.
- [26] Jiang XX, Zhang Y, Liu B, *et al.* Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells[J]. *Blood*, 2005, 105(10): 4120-4126.
- [27] Lei J, Chai Y, Xiao JH, *et al.* Antifibrotic potential of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in biliary atresia mice[J]. *Mol Med Report*, 2018, 18(4): 3983-3988.
- [28] Duman DG, Zibandeh N, Ugurlu MU, *et al.* Mesenchymal stem cells suppress hepatic fibrosis accompanied by expanded intrahepatic natural killer cells in rat fibrosis model[J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46(3): 2997-3008.
- [29] Yan C, Xue G, Wu LY, *et al.* Differentiation of human umbilical cord mesenchymal stem cells into hepatocytes induced by supernatant of rat fibrotic liver tissue homogenate[J]. *Chin J Repair Reconstr Surg*, 2015, 29(7): 878-883. [闫成, 薛改, 吴丽颖, 等. 大鼠纤维化肝组织匀浆上清液诱导人脐带间充质干细胞向肝细胞分化的实验研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2015, 29(7): 878-883.]
- [30] Ye Z, Lu W, Liang L, *et al.* Mesenchymal stem cells overexpressing hepatocyte nuclear factor-4 alpha alleviate liver injury by modulating anti-inflammatory functions in mice[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 149.
- [31] Jang YO, Kim SH, Cho MY, *et al.* Synergistic effects of simvastatin and bone marrow-derived mesenchymal stem cells on hepatic fibrosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497(1): 264-271.
- [32] Takeuchi S, Tsuchiya A, Iwasawa T, *et al.* Small extracellular vesicles derived from interferon- γ pre-conditioned mesenchymal stromal cells effectively treat liver fibrosis[J]. *NPJ Regen Med*, 2021, 6(1): 19.
- [33] Mortezaee K, Khanlarkhani N, Sabbaghziarani F, *et al.* Preconditioning with melatonin improves therapeutic outcomes of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in targeting liver fibrosis induced by CCl₄[J]. *Cell Tissue Res*, 2017, 369(2): 303-312.
- [34] Nakamura T, Sakai K, Nakamura T, *et al.* Hepatocyte growth factor twenty years on: much more than a growth factor[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(Suppl 1): 188-202.
- [35] Yin F, Wang WY, Mao LC, *et al.* Effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells transfected with HGF on TGF- β_1 /Smad signaling pathway in carbon tetrachloride-induced liver fibrosis rats[J]. *Stem Cells Dev*, 2020, 29(21): 1395-1406.
- [36] Robert S, Gicquel T, Victoni T, *et al.* Involvement of matrix metalloproteinases (MMPs) and inflammasome pathway in molecular mechanisms of fibrosis[J]. *Biosci Rep*, 2016, 36(4): e00360.
- [37] Du C, Jiang MD, Wei XL, *et al.* Transplantation of human matrix metalloproteinase-1 gene-modified bone marrow-derived mesenchymal stem cell attenuates CCl₄-induced liver fibrosis in rats[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(6): 3175-3184.
- [38] Watt AJ, Garrison WD, Duncan SA. HNF4: a central regulator of hepatocyte differentiation and function[J]. *Hepatology*, 2003, 37(6): 1249-1253.
- [39] Ji JF, Yamashita T, Budhu A, *et al.* Identification of microRNA-181 by genome-wide screening as a critical player in EpCAM-positive hepatic cancer stem cells[J]. *Hepatology*, 2009, 50(2): 472-480.
- [40] Shen WC, Wang YQ, Wang DW, *et al.* miR-145-5p attenuates hypertrophic scar *via* reducing Smad2/Smad3 expression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 521(4): 1042-1048.
- [41] Liu PH, Zhang B, Chen Z, *et al.* M6A-induced lncRNA MALAT1 aggravates renal fibrogenesis in obstructive nephropathy through the miR-145/FAK pathway[J]. *Aging*, 2020, 12(6): 5280-5299.
- [42] Mohr A, Chu T, Clarkson CT, *et al.* Fas-threshold signalling in MSCs promotes pancreatic cancer progression and metastasis[J]. *Cancer Lett*, 2021, 519: 63-77.
- [43] Lin W, Huang L, Li Y, *et al.* Mesenchymal stem cells and cancer: clinical challenges and opportunities[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 2820853.
- [44] Zhang YT, Li YW, Zhang LL, *et al.* Mesenchymal stem cells: potential application for the treatment of hepatic cirrhosis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 59.

(责任编辑: 熊晓然)