

肝源性干细胞在肝脏疾病中的治疗研究进展综述

赵雪蕊^{1*}, 王全义^{2#}

¹济宁医学院临床医学院(济宁医学院附属医院), 山东 济宁

²济宁医学院附属医院病理科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年3月3日; 录用日期: 2025年3月26日; 发布日期: 2025年4月7日

摘要

肝脏疾病是一种常见的发病率和死亡率较高的一类疾病。目前, 针对肝脏疾病的治疗方法包括手术切除、放疗和化疗等, 然而这些治疗方法存在一定的副作用和限制。近年来, 干细胞移植作为一种新兴的治疗策略, 为终末期肝病带来了新的希望。本文将综述肝源性干细胞在肝脏疾病中的治疗应用, 讨论其疗效、作用机制及存在的问题, 并展望其在临床上的应用前景。

关键词

肝源性干细胞, 肝干细胞, 肝卵圆细胞, 肝脏疾病

A Review of Research into the Treatment of Liver Disease Using Liver-Derived Stem Cells

Xuechun Zhao^{1*}, Quanyi Wang^{2#}

¹Clinical College, Jining Medical University (Affiliated Hospital of Jining Medical University), Jining Shandong

²Department of Pathology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Mar. 3rd, 2025; accepted: Mar. 26th, 2025; published: Apr. 7th, 2025

Abstract

Liver disease is a common disease with high incidence and mortality. Currently, the treatment methods for liver diseases include surgical resection, radiotherapy and chemotherapy, but these

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 赵雪蕊, 王全义. 肝源性干细胞在肝脏疾病中的治疗研究进展综述[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(2): 632-637. DOI: 10.12677/jcpm.2025.42224

treatment methods have certain side effects and limitations. In recent years, stem cell transplantation has brought new hope to patients with end-stage liver disease as an emerging treatment strategy. This article reviews the therapeutic applications of liver-derived stem cells in liver diseases, discusses their therapeutic effects, mechanisms of action and existing problems, and looks forward to their clinical application prospects.

Keywords

Hepatogenic Stem Cells, Hepatic Stem Cell, Hepatic Ovogonium, Liver Disease

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来, 肝脏疾病在全球的患病率仍然居高不下, 肝替代治疗或肝移植被认为是终末期肝病患者的金标准[1]。然而, 可用器官的短缺、高昂的成本、移植物排斥的风险以及终生免疫抑制的需求, 削弱了免疫监视系统并增加了肿瘤形成的发生率, 促使人们寻找治疗难治性肝病的替代细胞疗法[2]。目前的研究表明, 多种干细胞可改善肝损伤并且用于肝脏疾病的治疗, 而作为其中之一的肝脏干细胞因其能更容易地定向分化为肝细胞和胆管上皮细胞而成为治疗肝脏疾病的理想选择[3]。在肝病动物模型中, 将肝源性干细胞移植到动物体内可以明显改善肝功能, 采用肝源性干细胞提供选择性优势的策略已被证明在受体肝脏的重新修复方面非常有效, 随着研究技术和内容的丰富和深化, 肝源性干细胞治疗肝脏疾病的前景十分可观。

2. 肝源性干细胞的研究现状

肝源性干细胞是一类具有自我更新和多向分化能力的干细胞, 肝脏是其最为主要的来源。在肝脏内部, 干细胞通过分裂增生形成肝小叶。在这一过程中, 肝源性干细胞发挥着关键的修复与再生作用, 对于维持肝脏正常结构和功能意义重大。

在肝损伤的细胞治疗领域, 以往研究主要聚焦于肝细胞本身。然而, 这一研究方向存在诸多局限。一方面, 肝细胞在常规培养环境下, 会快速丧失某些功能, 而且经过冷冻和解冻处理后, 细胞大量损失; 另一方面, 从人体肝脏获取足够数量肝细胞的途径十分有限[4]。

胚胎干细胞(ESCs)曾因其具备多能性, 被视作肝细胞样细胞的潜在来源。但鉴于法律和伦理层面的问题, 在众多国家, 其使用都受到严格限制[5]。

重编程细胞, 也就是诱导多能干细胞(iPSC), 被普遍认为可作为胚胎干细胞的替代选择。不过, 该方法在成本 and 安全性方面存在隐患, 这严重制约了它在临床应用中的广泛推广[6]。

目前, 人肝源性干细胞已被提议作为不可逆肝病患者干细胞治疗的可能资源。

3. 肝源性干细胞的来源及优势

3.1. 源性干细胞的来源

肝源性干细胞是一类具有自我更新和多向分化能力的干细胞, 其最主要的来源是肝脏。肝干细胞可分为肝源性干细胞和非肝源性干细胞。肝源性干细胞的主要来源包括卵圆细胞(也被称为肝祖细胞、胆道

干细胞、过渡细胞、肝细胞样细胞等)、小肝细胞以及胚胎肝脏干细胞等;非肝源性干细胞的主要来源则涵盖胚胎干细胞、骨髓来源性干细胞、胰腺上皮细胞以及其他肝外细胞等[7]。在肝脏中,干细胞通过分裂增生形成肝小叶,而在这个过程中,肝源性干细胞则起到重要的修复和再生作用。

3.2. 源性干细胞的优势

(1) 强大的自我更新能力:肝源性干细胞具有高度的自我更新特性,能够不断地进行自我复制,维持自身细胞群体的数量稳定。这一能力确保了在肝脏受到损伤时,有足够的干细胞储备来启动修复程序。例如,当肝脏因疾病、药物损伤或手术切除部分组织后,肝源性干细胞可迅速增殖,补充受损或缺失的细胞,为肝脏的再生提供坚实的细胞基础。(2) 多向分化潜能:肝源性干细胞具备多向分化的能力,可以根据机体的需求分化为多种不同类型的细胞。在肝脏组织内,它们能够分化成肝细胞、胆管细胞等肝脏特异性细胞,参与肝脏结构和功能的重建。比如在肝纤维化的治疗中,肝源性干细胞可以分化为正常的肝细胞,替代受损的、发生纤维化的肝细胞,从而改善肝脏的代谢、解毒等功能,促进肝脏恢复健康状态。(3) 低免疫原性:相较于其他一些细胞来源,肝源性干细胞的免疫原性较低。这意味着当将其用于细胞治疗时,引发机体免疫排斥反应的可能性较小。对于接受治疗的患者来说,降低了因免疫排斥而导致治疗失败的风险,提高了治疗的安全性和有效性,使得治疗过程更为顺利,减少了患者在治疗过程中的痛苦和并发症的发生。(4) 原位修复优势:由于肝源性干细胞主要来源于肝脏本身,它们对肝脏的微环境具有天然的适应性。当肝脏出现损伤时,这些干细胞能够在原位发挥修复作用,更精准地定位到受损部位,与周围的细胞和组织更好地相互作用,促进损伤区域的修复和再生,有效恢复肝脏的正常生理功能。

4. 肝源性干细胞参与肝再生的发生机制

肝脏的再生过程主要涉及肝细胞的增殖。当肝脏受到损伤后,肝细胞作为维持肝脏功能和体积的关键因素,在再生过程中起到了主导作用。除此之外,肝干细胞也扮演着重要角色。这些与肝脏发育和再生有关的细胞,具有干细胞特性并可以分化成功能性肝细胞,它们位于肝小叶中央静脉周围的区域,表达胎儿肝细胞和胆管细胞的标志物,具备转变为肝细胞和胆管上皮细胞的潜力。当成熟肝细胞的增殖能力受到限制时,肝干细胞会被激活并参与到肝再生过程中[8]。急性损伤后的肝再生主要是由残存的成熟肝细胞驱动,而在慢性肝损伤的情况下,如果肝细胞增殖完全或部分受损,则肝再生将由肝祖细胞来完成[9]。

5. 肝源性干细胞在肝脏疾病中的治疗

5.1. 人肝源性干细胞对小鼠急性肝损伤的保护作用

急性肝衰竭(ALF)严重威胁着全球人类的生命健康,寻找一种有效的方法来管理ALF是非常重要的。有研究显示,HLSC系HYX1细胞可通过降低血清中谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)以及总胆红素(TBIL)的水平,显著减轻肝损伤的严重程度。

从作用机制来看,HYX1细胞能够促使髓源抑制性细胞(MDSC)迁移至脾脏和肝脏,同时降低这两种组织中的CD4⁺T细胞水平。此外,HYX1细胞还能抑制促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和干扰素- γ (INF- γ)的分泌,同时促使白介素-10(IL-10)分泌增加。这些研究结果表明,HLSCs可通过调节髓源抑制性细胞(MDSCs)和CD4⁺T细胞的迁移以及细胞因子的分泌,预防ConA诱导的急性肝损伤[10]。

另外,不同分化阶段的小鼠肝干细胞系(YE, R5)及成熟干细胞(LC),能够通过调节Treg和Th17细胞及其细胞因子分泌,减轻ConA诱导的小鼠急性肝损伤。其中,YE的保护作用最为显著,R5次之,LC

最弱[11]。值得一提的是,注射含有人肝源性干细胞外泌体的溶液,可以减轻 ConA 诱导的小鼠急性肝损伤。这一作用与使用 HLSC-exo3 因子类似,都是通过抑制促炎因子释放、促进抑炎因子表达,来缓解肝损伤。而且,HLSC-exo3 静脉注射的时机对治疗效果有影响,提前 3 小时注射的保护作用最为明显,提前 12 h 无明显保护作用[12]。

5.2. 人肝源性干细胞对酒精性脂肪肝小鼠模型的防治作用

酒精性肝病(ALD)是由于长期大量饮酒导致的肝脏疾病[13],当肝细胞内脂质蓄积超过肝湿重 5%或组织学提示有 1/3 以上肝细胞出现脂肪变性时即为酒精性脂肪肝,若进一步发展,则会导致酒精性肝炎、肝硬化及肝癌等严重后果。

实验结果证实,人肝源性干细胞腹腔移植可通过减少 TG 的生成和抑制肝脏炎症,从而对小鼠酒精性脂肪肝具有防治作用[14]。

5.3. 人肝源性干细胞对非酒精性脂肪肝小鼠模型的防治作用

腹腔移植人肝源性干细胞对小鼠非酒精性脂肪性肝病具有一定的治疗效果,结合饮食调整,HLSCs 移植治疗可以有效减轻小鼠的非酒精性脂肪性肝损伤,提升其血脂代谢,改善其肝脏组织病理形态等[15]。

5.4. 人成体肝干细胞预防四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化

肝纤维化是肝脏在遭受各种因素侵袭后导致慢性肝损伤后修复的一种表现,若其在肝脏中反复发生,可导致肝脏结构的异常,纤维间隔及假小叶形成,最终导致肝硬化。它和其他很多组织损伤修复的基础机制极其相似,如皮肤、肺和肾脏的纤维化修复。

现在大多数的研究者都认为,肝纤维化是一个动态变化的过程,其本质是肝基质成分合成增加与降解失衡的结果[16]。随着肝病患者的数量不断增加,并且该疾病可能引发严重的后果,越来越多的研究者投入到肝纤维化的研究当中,利用肝纤维化在损害停止后有逆转的可能,不断探索新的治疗方法。

毕研贞等[17]在其研究中发现,HLSCs 移植组小鼠的 ALT 和 AST 明显低于 CC14 对照组,提示肝功能改善。在共培养系统中,HLSCs 干预引起 HSC 的 α -SMA 和纤维化相关分子 mRNA 和蛋白表达的变化,与体内动物实验观察到的变化一致;而且 HLSCs 与 HSC 共培养可以明显抑制 HSC 的增殖。

结论证明,HLSCs 通过抑制 HSC 的活化和纤维化相关分子的表达改善四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化。

5.5. 肝干细胞疫苗在预防和治疗小鼠肝癌方面优于胚胎干细胞疫苗

干细胞和癌症细胞表达一种常见的抗原亚群,称为癌胚抗原。

从理论上讲,用干细胞接种疫苗可以有效地增强先前存在的抗癌免疫反应。基于此,有实验描述了两种干细胞的疫苗在预防和治疗移植到小鼠体内的皮下肝肿瘤方面的疗效。结论证明,肝干细胞疫苗在预防和治疗小鼠肝癌方面优于胚胎干细胞疫苗,肝干细胞疫苗是在小鼠肝癌模型中具有持久抗肿瘤保护作用的优越候选疫苗[18]。

5.6. 肝卵圆细胞与骨髓间质干细胞经脾移植治疗实验性小鼠肝纤维化的疗效比较

刘波等人在实验中发现,经过短时间体外培养的卵圆细胞,通过脾脏注射进入患有肝纤维化的小鼠体内后,能够在小鼠的肝脏内稳定生长(主要聚集于汇管区),并可缓解肝纤维化的进展[19],促进肝纤维化的逆转,在继续使用 CCl₄ 的情况下,无论是接受 HOC 移植还是 MSC 移植,都可以改善肝纤维化小鼠的肝功能,降低肝脏中的羟脯氨酸含量,缓解其肝纤维化。不过,HOC 移植的效果更为显著。

这表明经脾注射移植的卵圆细胞能够改善肝硬化小鼠的肝脏功能, 减轻其肝脏纤维化的程度, 而且效果比骨髓间充质干细胞更好[20]。

5.7. 肝源性干细胞对结肠癌肝转移的抑制作用

另有实验研究表明通过对小鼠进行 HLSCs 腹腔注射治疗 2 周后, 治疗组小鼠结肠癌肝转移瘤浸润数量较模型组数量明显减少。提示, HLSCs 腹腔注射治疗对小鼠 CRLM 具有一定的抑制作用。

通过对小鼠肝功能相关指标进行血液学检测, 发现治疗组小鼠较模型组 AST 和 ALT 明显降低。通过流式细胞术检测各组小鼠体内 T 淋巴细胞、MDSC 及巨噬细胞含量发现: 与模型组相比, 治疗组小鼠骨髓中 MDSC 及脾脏中 M2 型巨噬细胞数量明显减少, 脾脏中 CD8+T 淋巴细胞及 M1 型巨噬细胞数量明显增多。免疫组化结果表明治疗组 VEGF 和 MMP2 表达水平较模型组明显降低。

由此得出, HLSCs 对小鼠肝功能具有一定的保护作用, 同时它可能通过调控相关免疫细胞及肿瘤相关因子的表达有效抑制 CRLM [21]。

6. 未来方向及展望

(1) 在治疗应用方面, 肝源性干细胞已取得多种肝病治疗的突破, 有望在更多肝脏疾病的治疗中发挥关键作用: 对于急性肝衰竭, 像首都医科大学附属北京佑安医院陈煜教授团队构建的人成体肝源性干细胞系 HYX1, 其免疫原性低、增殖分化潜能高, 为急性肝衰竭的治疗提供了新希望; 在慢性肝病如肝硬化、非酒精性脂肪性肝病等方面, 肝源性干细胞也可能通过分化为肝细胞、胆管细胞等, 修复受损肝脏组织, 改善肝脏功能。另外, 与其他治疗方法联合应用将成为趋势。一方面, 肝源性干细胞可与药物治疗联合, 例如在使用抗病毒药物治疗病毒性肝炎的同时, 利用肝源性干细胞修复受损肝脏, 提高治疗效果。另一方面, 它也可与手术治疗结合, 如在肝部分切除术后, 移植肝源性干细胞促进肝脏再生, 减少术后并发症。

(2) 在技术发展方面, 随着细胞培养和分化技术的优化, 肝源性干细胞的培养技术将不断改进, 使其在体外更易培养和扩增, 进一步探索更合适的培养条件, 如培养基成分、生长因子的添加等, 以提高细胞的质量和数量。在分化技术上, 能够更精确地诱导肝源性干细胞分化为特定类型的肝细胞, 如成熟的肝细胞、胆管细胞等, 满足不同肝脏疾病治疗的需求。同时, 与基因编辑技术更好地结合: 如 CRISPR-Cas9, 对肝源性干细胞进行基因修饰, 可增强其治疗效果和安全性; 通过编辑相关基因, 使肝源性干细胞具有更强的抗凋亡能力, 提高其在体内的存活率; 或者敲除某些与免疫排斥相关的基因, 降低移植后的免疫反应。

(3) 在临床应用和产业化方面: 随着研究的深入, 肝源性干细胞治疗肝脏疾病的临床试验数量将不断增多, 涉及的疾病种类和患者群体也会更加广泛。这将有助于进一步验证其安全性和有效性, 加速其临床应用的进程。进而, 有望形成从肝源性干细胞的采集、培养、储存到治疗应用的完整产业链。相关的企业将不断涌现, 推动肝源性干细胞治疗技术的商业化和普及化, 降低治疗成本, 使更多患者受益。

(4) 在伦理和法规方面: 随着肝源性干细胞研究, 多关注, 伦理规范也会不断完善。例如, 在干细胞的来源、使用和研究过程中, 需要确保符合伦理原则, 保护患者的权益和隐私。政府和监管部门将制定更健全的法规政策, 加强对肝源性干细胞治疗的监管, 确保其安全性和有效性。将有助于规范市场秩序, 促进肝源性干细胞产业的健康发展。

基金项目

本文课题受济宁医学院高层次科研项目培育计划(编号: JYGC2022FKJ014)项目资助。

参考文献

- [1] Moon, D. and Lee, S. (2009) Liver Transplantation. *Gut and Liver*, **3**, 145-165. <https://doi.org/10.5009/gnl.2009.3.3.145>
- [2] Lantieri, L., Grimberty, P., Ortonne, N., Suberbielle, C., Bories, D., Gil-Vernet, S., et al. (2016) Face Transplant: Long-Term Follow-Up and Results of a Prospective Open Study. *The Lancet*, **388**, 1398-1407. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31138-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31138-2)
- [3] 黄贵才, 罗业浩, 江慧容, 等. 干细胞对肝脏疾病的临床治疗前景与研究现状[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(19): 3091-3098.
- [4] Tanaka, K., Soto-Gutierrez, A., Navarro-Alvarez, N., Rivas-Carrillo, J.D., Jun, H. and Kobayashi, N. (2006) Functional Hepatocyte Culture and Its Application to Cell Therapies. *Cell Transplantation*, **15**, 855-864. <https://doi.org/10.3727/000000006783981332>
- [5] Denker, H. (2006) Potentiality of Embryonic Stem Cells: An Ethical Problem Even with Alternative Stem Cell Sources. *Journal of Medical Ethics*, **32**, 665-671. <https://doi.org/10.1136/jme.2005.014738>
- [6] Yu, Y., Wang, X. and Nyberg, S. (2014) Potential and Challenges of Induced Pluripotent Stem Cells in Liver Diseases Treatment. *Journal of Clinical Medicine*, **3**, 997-1017. <https://doi.org/10.3390/jcm3030997>
- [7] 赵亮, 戴朝六. 肝干细胞在肝再生及肝脏疾病中的研究进展[J]. 肝胆外科杂志, 2018, 26(6): 476-479.
- [8] Fausto, N. and Campbell, J.S. (2003) The Role of Hepatocytes and Oval Cells in Liver Regeneration and Repopulation. *Mechanisms of Development*, **120**, 117-130. [https://doi.org/10.1016/s0925-4773\(02\)00338-6](https://doi.org/10.1016/s0925-4773(02)00338-6)
- [9] Malato, Y., Naqvi, S., Schürmann, N., Ng, R., Wang, B., Zape, J., et al. (2011) Fate Tracing of Mature Hepatocytes in Mouse Liver Homeostasis and Regeneration. *Journal of Clinical Investigation*, **121**, 4850-4860. <https://doi.org/10.1172/jci59261>
- [10] Bi, Y., Li, J., Yang, Y., Wang, Q., Wang, Q., Zhang, X., et al. (2019) Human Liver Stem Cells Attenuate Concanavalin A-Induced Acute Liver Injury by Modulating Myeloid-Derived Suppressor Cells and CD4⁺ T Cells in Mice. *Stem Cell Research & Therapy*, **10**, Article No. 22. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-1128-2>
- [11] 李珊珊, 毕研贞, 王全全, 等. 不同分化阶段小鼠肝干细胞通过调节 Treg 和 Th17 细胞改善 ConA 诱导的小鼠急性肝损伤[C]//全国疑难及重症肝病攻关协作组(CNSLD), 吴阶平医学基金会(Wu Jieping Medical Foundation), 北京肝胆相照公益基金会(Beijing Gandan Foundation), 北京医药科学技术发展协会(BMA), 首都医科大学科技园肝病转化医学研究所(THI-CMU). 第十届全国疑难及重症肝病大会论文集. 2019: 118.
- [12] 韩鲁祥, 唐慧昕, 赵振峰, 等. 成体人肝源性干细胞外泌体对刀豆蛋白 A 诱导的小鼠急性肝损伤的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(5): 1101-1105.
- [13] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2010, 26(3): 229-232.
- [14] 毕研贞, 张秋生, 樊增, 等. 人成体肝源性干细胞对酒精性脂肪肝小鼠模型的防治作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(3): 592-595.
- [15] 唐慧昕. 人肝源性干细胞对非酒精性脂肪肝的治疗作用研究[D]: [硕士学位论文]. 济宁: 济宁医学院, 2020.
- [16] Svegliati-Baroni, G., De Minicis, S. and Marzoni, M. (2008) Hepatic Fibrogenesis in Response to Chronic Liver Injury: Novel Insights on the Role of Cell-to-Cell Interaction and Transition. *Liver International*, **28**, 1052-1064. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01825.x>
- [17] 毕研贞, 洪丰, 王全全, 等. 人成体肝干细胞预防四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化的实验研究[C]//全国疑难及重症肝病攻关协作组(CNSLD), 吴阶平医学基金会(Wu Jieping Medical Foundation), 北京肝胆相照公益基金会(Beijing Gandan Foundation), 北京医药科学技术发展协会(BMA), 首都医科大学科技园肝病转化医学研究所(THI-CMU). 第十届全国疑难及重症肝病大会论文集. 2019: 228-229.
- [18] Zheng, Q., Zheng, Y., Chen, J., You, J., Zhu, Y., Liu, Y., et al. (2017) A Hepatic Stem Cell Vaccine Is Superior to an Embryonic Stem Cell Vaccine in the Prophylaxis and Treatment of Murine Hepatocarcinoma. *Oncology Reports*, **37**, 1716-1724. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5381>
- [19] 刘波, 林楠, 胡鲲鹏. 肝卵圆细胞经脾脏移植治疗肝纤维化的实验研究[J]. 中国医师杂志, 2009, 11(8): 1040-1044.
- [20] 刘波, 林楠, 胡鲲鹏. 肝卵圆细胞与骨髓间质干细胞经脾移植治疗实验性小鼠肝纤维化的疗效比较[J]. 中国医师杂志, 2009, 11(9): 1191-1194.
- [21] 郑龙坤. 人肝源性干细胞对结肠癌肝转移的抑制作用及其机制研究[D]: [硕士学位论文]. 济宁: 济宁医学院, 2023.