

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH250633

基因修饰间充质干细胞在肝脏疾病治疗中的应用价值

赵婷婷¹, 李俊峰^{1,2a}, 周 丹^{2a}, 高晓琴^{2a}, 岳 伟^{2b}, 王汝琴^{2a}, 张立婷^{1,2a,2c}

1 兰州大学第一临床医学院, 兰州 730000

2 兰州大学第一医院 a. 肝病科 & 传染病研究室, b. 感染科, c. 门静脉高压研究所(中心), 兰州 730000

通信作者: 张立婷, zlt08@qq.com (ORCID: 0009-0005-1259-5747)

摘要: 间充质干细胞的免疫调节、修复和促再生功能使其成为肝脏疾病的潜在治疗方法之一。目前, 已经开发出病毒和非病毒递送方法对间充质干细胞进行基因修饰, 基因修饰可以促进间充质干细胞存活、归巢、分泌细胞因子等特性, 增强间充质干细胞治疗肝脏疾病的能力。本文主要概述基因修饰间充质干细胞治疗肝脏疾病的研究进展, 以为肝脏疾病的临床治疗提供新的见解和策略。

关键词: 间质干细胞; 生物, 基因修饰; 肝疾病; 治疗学

基金项目: 国家自然科学基金(82360132); 甘肃省卫生健康行业科技创新重大项目(GSWSZD2024-11); 甘肃省重点研发计划项目(22YF7FA085); 甘肃省联合科研基金项目(23JRRA1489, 24JRRA911); 甘肃省中医药课题重点项目(GZKZ-2022-7); 甘肃省重点人才项目(甘组通字[2024]4号)

Application value of gene-modified mesenchymal stem cells in liver diseases

ZHAO Tingting¹, LI Junfeng^{1,2a}, ZHOU Dan^{2a}, GAO Xiaoqin^{2a}, YUE Wei^{2b}, WANG Ruqin^{2a}, ZHANG Liting^{1,2a,2c}

1. The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. a. Department of Hepatology & Infectious Diseases, b. Department of Infectious Diseases, c. Institute of Portal Hypertension, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: ZHANG Liting, zlt08@qq.com (ORCID: 0009-0005-1259-5747)

Abstract: The immunomodulatory, repair, and regeneration-promoting functions of mesenchymal stem cells make them one of the potential treatment methods for liver diseases. At present, viral and non-viral delivery methods have been developed to genetically modify mesenchymal stem cells, and gene modification can promote the survival, homing, and cytokine secretion of mesenchymal stem cells, thereby enhancing the ability of mesenchymal stem cells to treat liver diseases. This article mainly summarizes the research advances in gene-modified mesenchymal stem cells in the treatment of liver diseases, in order to provide new insights and strategies for the clinical treatment of liver diseases.

Key words: Mesenchymal Stem Cells; Organisms, Genetically Modified; Liver Disease; Therapeutics

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82360132); Major Project of Science and Technology Innovation in Health Sector of Gansu Province (GSWSZD2024-11); Key R & D Program of Gansu Province (22YF7FA085); Joint Research Fund Project of Gansu Province (23JRRA1489, 24JRRA911); Key Project of Traditional Chinese Medicine in Gansu Province (GZKZ-2022-7); Gansu Provincial Key Talent Project (Gan Group No. [2024] 4)

肝损伤是由肝炎病毒、药物或毒物等引发的肝脏病理改变, 其病程进展可导致肝硬化、肝衰竭及肝细胞癌(HCC)等终末期肝病。研究显示, 肝脏疾病每年导致约

200万人死亡, 占全球总死亡人数的4%^[1]。肝硬化患者的预后与并发症密切相关, 当合并腹水、食管胃底静脉曲张破裂出血、肝性脑病、肾功能不全或继发感染时, 特别是

出现慢加急性肝衰竭时,患者病死率将增加5~10倍^[1]。尽管肝移植为肝硬化并发症和HCC患者提供了挽救生命的疗法,但也面临肝脏供体分配政策、等待名单上的优先次序和终末期肝病模型评分缺陷等多种挑战^[2]。近年来,基于肝脏自然再生能力的组织工程技术,使肝脏疾病的治疗出现了新的选择。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)具有归巢、促进组织再生、细胞外基质重塑、旁分泌等特性,在肝脏疾病中具有治疗潜力^[3]。为提高MSC的植入效率与治疗效果,研究者采取低氧环境诱导、药物干预及基因修饰等手段改善MSC的生存率与定向迁移能力^[4],本文主要讨论基因修饰MSC的策略及治疗肝脏疾病的潜力。

1 常见的基因编辑方法

基因组编辑技术是利用序列特异性DNA结合模块在活细胞的基因组中引入基因座特异性DNA插入、缺失或改变。从巨核酸酶、锌指核酸酶和转录激活因子样效应核酸酶开始,基因组编辑工具已经发展成为基因工程的重要工具之一^[5]。2012年成簇规律间隔短回文重复序列及其关联核酸酶9(clustered regularly interspaced short palindromic repeats-associated protein 9, CRISPR-Cas9)基因编辑系统的发现,进一步扩展了基因组编辑的可能性^[6]。目前,基因编辑疗法在肿瘤学、遗传病和感染性疾病领域中的应用正在快速开发^[7],研究人员正在探索其在乙型肝炎、丙型肝炎的临床前模型中的试验疗法。CRISPR-Cas系统在肝病领域已被应用于遗传性肝病、肝炎和肝癌的疾病模型中,通过基因筛选、基因的插入和敲除确定对肝脏病理至关重要的基因,从而改变肝病相关基因的功能^[8]。治疗性基因编辑包括体内基因编辑和离体基因编辑。体内基因编辑,即细胞直接在体内进行编辑。治疗性体内基因编辑的递送技术包括病毒载体、脂质纳米颗粒和病毒样颗粒,已在多项临床试验中进行了评估。目前,CRISPR-Cas9体内基因编辑在视网膜变性和遗传性血管水肿的临床实验中已经取得关键进展^[9-10],但安全有效的递送基因组编辑成分的方法仍然是体内基因组编辑疗法的一个关键挑战。离体基因编辑,即将细胞从体内取出,在体外进行基因编辑后引入患者体内。依赖于病毒载体作为便携式“特洛伊木马”的开发,造血干细胞基因疗法的临床试验日益增长^[11]。截至2023年第一季度末,全球有100多种不同的基因、细胞和RNA疗法获得批准,还有3700多种处于临床和临床前开发阶段,其中有11项涉及基因修饰,包

括基因修饰的造血干细胞与嵌合抗原受体T细胞^[12]。但尚无基因修饰MSC疗法获得批准。其原因在于:首先,MSC的来源如胎儿组织的获取仍然具有伦理争议,每个捐赠胎儿可分离的干细胞数量有限,体外培养过程中“干细胞”丧失的问题是开发基于该来源疗法的主要挑战^[13]。其次,尽管基因治疗和基因编辑技术创建的干细胞及其衍生物,与天然干细胞衍生物相比,其功能、特异性和反应性均得到改善,但在临床应用层面,患者需具备辨识经权威机构认证的正规干细胞治疗中心的能力。基于体外扩增细胞的疗法需要大量的证据来证明其安全性,例如干细胞的免疫抑制和血管生成特性可能在某些情况下促进肿瘤生长^[14]。

2 提高MSC治疗潜力的基因修饰策略

2.1 病毒转染 使用病毒载体的基因修饰是利用病毒转染MSC并将病毒基因插入宿主基因组的天然能力,包括与病毒基因组连接或替换病毒基因的目标基因^[15]。病毒载体包括慢病毒、逆转录病毒、腺病毒、腺相关病毒。用于临床应用的大多数载体基于腺病毒,其次是逆转录病毒、慢病毒和腺相关病毒。病毒载体因高转导效率和稳定的基因表达被普遍使用。

2.2 非病毒转染 非病毒转染包括物理和化学转染法^[16]。常用的化学转染法包括脂质体、聚合物、细胞渗透肽和无机纳米颗粒,用于MSC转染的常见有机材料是脂质、聚合物、多糖和肽,二氧化硅和氧化铁主要用于无机材料。常用的物理转染法包括电穿孔、核转染和微穿孔,转染效率分别约40%、50%和80%^[17],其中,微穿孔的转染效率最高,但该方法仍需要扩大临床适用性。

3 基因修饰增加MSC在肝脏疾病治疗中的优势

3.1 基因修饰提高MSC的迁移与归巢 MSC的活力和迁移能力对肝病疗效起着至关重要的作用。促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)作为一种糖蛋白激素,具有保护神经、抗炎、抗氧化和抗细胞凋亡等多重功能^[18]。使用过表达EPO的骨髓MSC治疗肝纤维化小鼠模型,结果表明EPO过表达促进骨髓MSC的细胞活力和迁移,减轻肝纤维化^[19]。成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factors 21, FGF21)是一种内分泌应激反应激素,可以调节能量平衡、葡萄糖和脂质代谢^[20]。持续过表达FGF21的工程化MSC,增强其向受损部位的归巢,并且减少MSC凋亡,在治疗小鼠酒精性肝病方面表现出较好的效果^[21]。因此,基因修饰的MSC不仅能够维持高且稳定的基因表

达水平,还能促进其向损伤部位的有效迁移,从而提升MSC治疗肝病的潜能。

3.2 基因修饰促进MSC分泌细胞因子,提高MSC免疫调节能力 研究表明培养高密度人脂肪MSC会诱导干扰素 β (interferon- β , IFN- β)分泌^[22], IFN- β 可通过MSC中的信号转导器和转录激活剂1途径诱导小鼠肝细胞生长因子的表达^[23]。将携带人IFN- β 基因的非病毒载体导入脂肪MSC后发现,过表达IFN- β 的MSC通过促进肝细胞生长因子的分泌,减轻小鼠的肠道组织炎症和肠道渗漏^[24],并在酒精性肝病小鼠模型中展现良好的治疗效果。自身免疫性肝病是一种由T细胞介导的疾病,其中CD4⁺和CD8⁺T细胞是肝脏中浸润的主要类型。CD4⁺T细胞表达独特的抑制性受体CD32b,该受体是免疫抑制因子可溶性纤维蛋白原样蛋白2(soluble fibronectin-like protein 2, sFgl2)的唯一受体, sFgl2是调节性T细胞分泌的关键免疫抑制因子及效应分子^[25]。将sFgl2修饰的MSC与自身免疫性肝病小鼠CD4⁺T细胞共培养后发现, sFgl2修饰的MSC可通过增强Src同源2结构域的蛋白酪氨酸磷酸酶2(Src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase 2, SHP2)和细胞信号转导分子2/3(cellular signal transduction molecules 2/3, Smad2/3)的磷酸化,促进调节性T细胞的分化,抑制辅助性T细胞的分化,具有显著的免疫调节作用^[26]。

4 基因修饰MSC在肝脏疾病中的应用

4.1 基因修饰MSC在肝纤维化、肝硬化中的应用 肝硬化是由于损伤后新生的细胞外基质过度沉积所致,其中涉及肝星状细胞(HSC)的活化,活化后的HSC引发丝裂原介导的增殖,结缔组织生长因子和转化生长因子 β 1(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)驱动的纤维化增加,炎症和免疫调节放大,以及细胞外基质降解下降^[27]。细胞外基质蛋白1(extracellular matrix protein 1, ECM1)是一种分泌性糖蛋白,参与胚胎软骨形成、皮肤分化、血管生成和细胞增殖,肝纤维化时ECM1减少,补充外源性ECM1可以通过阻断HSC活化,逆转肝纤维化^[28]。将ECM1过表达的毛囊来源的MSC移植入肝硬化小鼠体内,其通过TGF- β /Smad途径抑制HSC活化,显著改善肝硬化小鼠的肝功能和肝脏病理损伤^[29]。过表达Smad7可抑制HSC的胶原蛋白表达和细胞增殖^[30],使用慢病毒载体转导Smad7基因产生过表达的MSC治疗肝硬化大鼠,结果显示过表达Smad7的MSC通过抑制TGF- β 1/Smad信号通路减轻肝硬化^[31]。再生肝磷酸酶-1(phosphatase of

regenerating liver-1, PRL-1)具有促进细胞迁移和侵袭的能力,被确定为肝再生的早期基因^[32-33],肝硬化大鼠模型移植过表达PRL-1的胎盘来源的MSC后,治疗组肝脏线粒体特异性标志物蛋白表达水平增加,线粒体DNA(mtDNA)拷贝数和三磷酸腺苷(ATP)产量增加,基因修饰的MSC通过调节肝脏中的线粒体代谢,促进肝硬化大鼠肝功能的恢复^[34]。

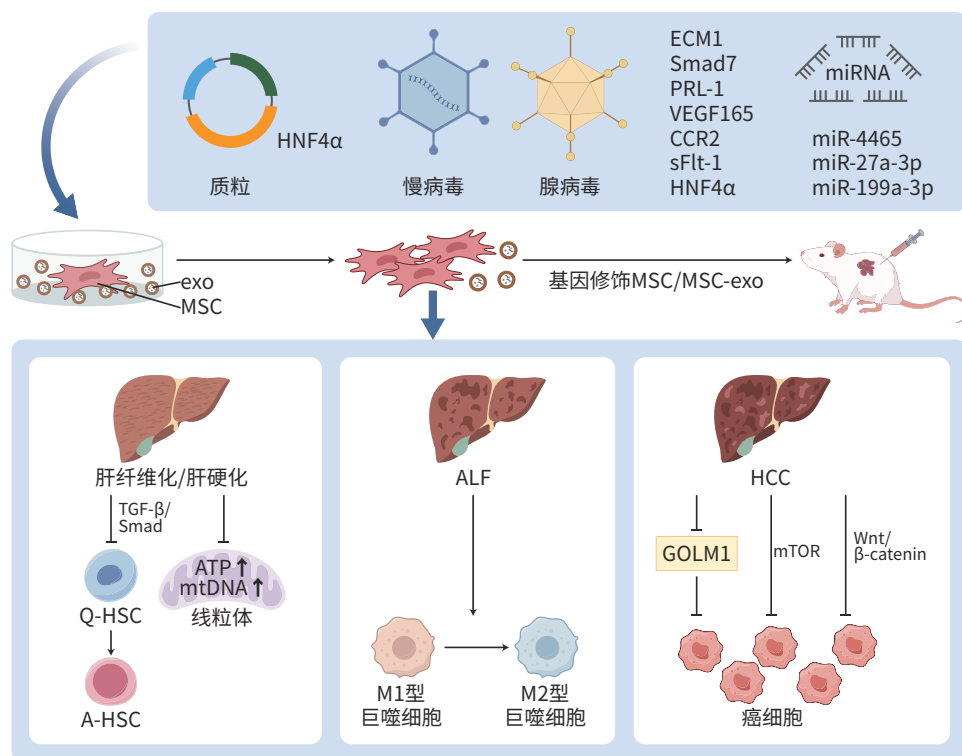
4.2 基因修饰MSC在肝衰竭中的应用 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)可促进血管内皮细胞的分化、增殖、迁移和浸润,维持血管内皮细胞的功能^[35]。VEGF165是其主要亚型,具有很强的促血管生成功能。使用脐带MSC作为VEGF165基因的基因传递载体,治疗大鼠急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)模型,发现过表达VEGF165增强脐带MSC的多能性,促进脐带MSC在ALF大鼠肝组织中的归巢和定植,并改善肝损伤,促进肝再生^[36]。Xu等^[37]评估ALF患者和ALF小鼠肝脏中趋化因子的表达谱发现,受损肝脏中CC趋化因子受体2(CC chemokine receptor 2, CCR2)表达高度上调,使用过表达CCR2的MSC治疗ALF小鼠模型后发现, MSC的疗效显著增强,具体表现为ALF小鼠存活率显著提高、肝损伤症状减轻(包括减少炎症浸润和肝细胞凋亡)以及肝再生能力提升。肝细胞核因子4 α (hepatocyte nuclear factor-4 alpha, HNF4 α)是核激素受体家族的重要转录因子,对于维持正常的肝脏结构至关重要。过表达HNF4 α 的人脐带MSC可促进替代型活化巨噬细胞极化并减轻MSC的旁分泌因子介导的炎症反应,从而抑制ALF肝脏炎症和损伤^[38]。因此,外源性基因修饰通过促进MSC的归巢等特性,在治疗ALF小鼠模型中展现出有效的治疗潜力,然而基因修饰的MSC与肝实质细胞和非实质细胞之间的串扰及潜在的分子机制仍需要进一步研究。

4.3 基因修饰MSC在肝癌中的应用 HCC是一种常见的肝脏恶性肿瘤,具有高度血管化特征^[39],据估计,2020年全球有905 700人被诊断为肝癌,830 200人死于肝癌,其中中国的肝癌病例占全球的45.3%,肝癌死亡人数占全球47.1%^[40]。研究表明,VEGF在HCC中过度表达,并且与肿瘤血管生成密切相关^[41]。可溶性fms样酪氨酸激酶-1(soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1)可通过与游离的VEGF结合或与血管内皮生长因子受体-2形成无活性的异源二聚体来抑制血管生成^[42]。将慢病毒转染sFlt-1的MSC植入HCC小鼠模型体内发现, MSC可有效分泌sFlt-1,抑制体外血管形成,从而抑制肿瘤生长并

延长小鼠生存期^[43]。Wu等^[44]研究发现,过表达HNF4 α 的MSC通过下调Wnt/ β -catenin信号通路,减少HCC细胞生长和转移,从而抑制HCC进展。表明基因修饰赋予MSC抗肿瘤特性,使MSC成为基因治疗的理想递送载体。

4.4 miRNA修饰的MSC在肝脏疾病中的应用 miRNA是小型非编码RNA,可调节大多数细胞类型中的信使RNA表达和翻译效率。miRNA通过与特定的mRNA靶点结合,促进其降解和/或翻译抑制,在转录后调节靶基因表达,miRNA表达的改变与肝脏代谢失调、肝损伤、肝纤维化和肿瘤发展相关^[45]。慢性肝损伤通过激活HSC使其分泌细胞外基质蛋白,产生纤维瘢痕,导致肝脏炎症和纤维化^[46]。HSC分泌的赖氨酰氧化酶样蛋白2在肝纤维化中上调,通过共价交联稳定胶原蛋白和弹性蛋白使纤维化瘢痕不可逆,从而增加ECM刚度,促进中央纤维化效应细胞、造血干细胞和肌成纤维细胞的激活,是治疗肝纤维化的重要靶点^[47]。MSC来源的细胞外囊泡(small extracellular vesicle, sEV)作为miRNA递送载体在多种疾病的治疗中取得了重大进展。使用miR-4465修饰的MSC-sEV可将miR-4465传递到HSC中,通过下调赖氨酰氧化酶样蛋白2表达,减少HSC中的胶原沉积,缓解肝纤维化^[48]。

研究发现,高尔基体膜蛋白1(Golgi membrane protein 1, GOLM1)可以显著促进HCC的发展和扩散^[49],miRNA-559、miRNA-141-3p和miRNA-27b3p是已知的控制GOLM1表达的miRNA^[50]。在肝脏生理学方面,miR-27a家族与GOLM1相互作用将肝祖细胞维持在未分化状态^[51]。Bongolo等^[52]发现来自miR-27a-3p转染的MSC的外泌体(mesenchymal stem cells-exosomes, MSC-exo)在体外和体内均可阻止HCC细胞的增殖、侵袭和转移;miR-27a-3p通过靶向结合并下调癌基因GOLM1发挥抗HCC作用。因此,miR-27a-3p是通过GOLM1发挥作用的潜在HCC治疗靶点。此外,miRNA通过调控细胞通路中的关键基因,对HCC的进展和多药耐药性产生至关重要的影响^[53]。miR-199a-3p是正常肝脏中第三高表达的miRNA,其下调与不良预后相关^[54],通过慢病毒感染和嘌呤霉素筛选构建miR-199a修饰的脂肪来源MSC治疗原位HCC小鼠模型,结果显示,exo能够有效介导miR-199a向HCC细胞的递送。此外,脂肪MSC-exo-199a可分布到肿瘤组织中,通过靶向哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR),抑制mTOR通路,提高HCC细胞对阿霉素的敏感性^[55]。因此,有效的载体介导的miRNA递送,可能成为改善HCC化疗的新策略(图1,表1)。



注:Q-HSC,静止型HSC;A-HSC,激活态HSC;RPL-1,再生肝磷酸酶-1。

图1 基因修饰的MSC在肝脏疾病治疗中的应用价值

Figure 1 The application value of gene-modified mesenchymal stem cells in liver diseases

表 1 基因修饰的 MSC 在肝病中的应用
Table 1 Application of gene-modified mesenchymal stem cells in liver diseases

干细胞	基因	基因编辑方式	给药方式	剂量	疾病模型	结果	文献
毛囊 MSC	ECM1	慢病毒转染	iv	1×10 ⁶	肝硬化	抑制 HSC 活化,减轻肝硬化	[29]
骨髓 MSC	Smad7	慢病毒转染	im	(3~5)×10 ⁶	肝硬化	降低血清 I 型和 III 型胶原酶,抑制 TGF-β1 信号通路,减轻肝硬化	[31]
胎盘 MSC	PRL-1	慢病毒和非病毒转染	iv	2×10 ⁶	肝硬化	抗 MSC 凋亡,增强线粒体代谢	[34]
脐带 MSC	VEGF165	腺病毒转染	iv	2×10 ⁶	ALF	增加 MSC 归巢并促进肝再生	[36]
脐带 MSC	CCR2	慢病毒转染	iv	1×10 ⁶	ALF	MSC 向受损靶组织归巢增加并促进肝再生	[37]
脐带 MSC	HNF4α	质粒	ip	2×10 ⁶	ALF	促进 M2 巨噬细胞极化并减少炎症反应,改善肝衰竭	[38]
脐带 MSC	HNF4α	慢病毒转染	iv	1×10 ⁶	HCC	通过下调 Wnt/β-catenin 信号通路减少肝癌细胞生长和转移,从而抑制 HCC 进展	[44]
脐带 MSC	sFlt-1	慢病毒	iv	6×10 ⁵	HCC	抑制 HCC 小鼠模型中的肿瘤生长并延长生存期	[43]
脂肪 MSC-exo	miR-4465	非病毒转染	iv	1×10 ¹² 微粒/kg	肝纤维化	靶向 LOXL2 并抑制 HSC 激活,减轻肝纤维化	[48]
脐带 MSC-exo	miR-27a-3p	非病毒转染	iv	NA	HCC	抑制肝癌细胞增殖、侵袭和转移	[52]
脂肪 MSC-exo	miR-199a	慢病毒转染	iv	50 μg	HCC	靶向 mTOR 通路,增加肝癌细胞对阿霉素敏感性	[55]

注:iv,静脉注射;im,肌肉注射;ip,腹腔注射;LOXL2,赖氨酰氧化酶样蛋白 2;NA,文中未提及。

5 总结

基因修饰技术可以提高 MSC 治疗肝病的效果,然而基因修饰 MSC 临床转化还需进一步风险评估。首先,转染方法可能会导致细胞应激,并可能对细胞代谢和活力产生影响。病毒转染因转染效率高而常用于基因治疗的临床试验,但商业规模的病毒载体相对昂贵且耗时,并仍然存在触发免疫原性反应或诱变的风险,需要在临床使用中长期监测。使用非病毒方法可以避免这些问题,但其转染效率和细胞特异性往往不足。此外,基因工程的 MSC 还需证明转基因的过度表达不会导致不必要的副作用。因此,基因修饰 MSC 治疗肝脏疾病还需进一步研究准确性、安全性,以提高治疗策略的可靠性。

利益冲突声明:本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明:赵婷婷负责查阅文献,撰写文章;周丹、高晓琴、岳伟、王汝琴负责审核;李俊峰、张立婷负责指导立题,文章修改。

参考文献:

[1] DEVARBHAVI H, ASRANI SK, ARAB JP, et al. Global burden of liver disease: 2023 update[J]. J Hepatol, 2023, 79(2): 516-537. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.017.
[2] TERRAULT NA, FRANCOZ C, BERENGUER M, et al. Liver transplantation 2023: Status report, current and future challenges[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2023, 21(8): 2150-2166. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.04.005.
[3] YADAV P, SINGH SK, RAJPUT S, et al. Therapeutic potential of

stem cells in regeneration of liver in chronic liver diseases: Current perspectives and future challenges[J]. Pharmacol Ther, 2024, 253: 108563. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2023.108563.
[4] SANI F, SANI M, MOAYEDFARD Z, et al. Potential advantages of genetically modified mesenchymal stem cells in the treatment of acute and chronic liver diseases[J]. Stem Cell Res Ther, 2023, 14(1): 138. DOI: 10.1186/s13287-023-03364-x.
[5] TAHA EA, LEE J, HOTTA A. Delivery of CRISPR-Cas tools for in vivo genome editing therapy: Trends and challenges[J]. J Control Release, 2022, 342: 345-361. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.01.013.
[6] JINEK M, CHYLINSKI K, FONFARA I, et al. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity[J]. Science, 2012, 337(6096): 816-821. DOI: 10.1126/science.1225829.
[7] CUSHMAN-VOKOUN A, SCHMIDT RJ, HIEMENZ MC, et al. A primer on gene editing[J]. Arch Pathol Lab Med, 2023. DOI: 10.5858/arpa.2022-0410-CP. [Epub ahead of print]
[8] ADLAT S, VÁZQUEZ SALGADO AM, LEE M, et al. Emerging and potential use of CRISPR in human liver disease[J]. Hepatology, 2023. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000578. [Online ahead of print]
[9] LONGHURST HJ, LINDSAY K, PETERSEN RS, et al. CRISPR-Cas9 in vivo gene editing of KLKB1 for hereditary angioedema[J]. N Engl J Med, 2024, 390(5): 432-441. DOI: 10.1056/NEJMoa2309149.
[10] PIERCE EA, ALEMAN TS, JAYASUNDERA KT, et al. Gene editing for CEP290-associated retinal degeneration[J]. N Engl J Med, 2024, 390(21): 1972-1984. DOI: 10.1056/NEJMoa2309915.
[11] FERRARI S, VALERI E, CONTI A, et al. Genetic engineering meets hematopoietic stem cell biology for next-generation gene therapy[J]. Cell Stem Cell, 2023, 30(5): 549-570. DOI: 10.1016/j.stem.2023.04.014.
[12] CHANCELLOR D, BARRETT D, NGUYEN-JATKOE L, et al. The state of cell and gene therapy in 2023[J]. Mol Ther, 2023, 31(12): 3376-3388. DOI: 10.1016/j.ymthe.2023.11.001.
[13] ISHII T, ETO K. Fetal stem cell transplantation: Past, present, and future[J]. World J Stem Cells, 2014, 6(4): 404-420. DOI: 10.4252/wjsc.v6.i4.404.
[14] KLOPP AH, GUPTA A, SPAETH E, et al. Concise review: Dissecting a discrepancy in the literature: Do mesenchymal stem cells support or suppress tumor growth?[J]. Stem Cells, 2011, 29(1): 11-19. DOI:

- 10.1002/stem.559.
- [15] KIMBREL EA, LANZA R. Next-generation stem cells: Ushering in a new era of cell-based therapies[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(7): 463-479. DOI: 10.1038/s41573-020-0064-x.
 - [16] HAMANN A, PANNIER AK. Innovative nonviral gene delivery strategies for engineering human mesenchymal stem cell phenotypes toward clinical applications[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2022, 78: 102819. DOI: 10.1016/j.copbio.2022.102819.
 - [17] MENG X, ZHENG MJ, YU M, et al. Transplantation of CRISPRa system engineered IL10-overexpressing bone marrow-derived mesenchymal stem cells for the treatment of myocardial infarction in diabetic mice[J]. *J Biol Eng*, 2019, 13: 49. DOI: 10.1186/s13036-019-0163-6.
 - [18] LI J, TAO T, XU J, et al. HIF-1 α attenuates neuronal apoptosis by up-regulating EPO expression following cerebral ischemia-reperfusion injury in a rat MCAO model[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(4): 1027-1036. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4480.
 - [19] WANG XY, WANG HZ, LU JH, et al. Erythropoietin-modified mesenchymal stem cells enhance anti-fibrosis efficacy in mouse liver fibrosis model[J]. *Tissue Eng Regen Med*, 2020, 17(5): 683-693. DOI: 10.1007/s13770-020-00276-2.
 - [20] SHAHROR RA, LINARES GR, WANG Y, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells overexpressing fibroblast growth factor 21 facilitates cognitive recovery and enhances neurogenesis in a mouse model of traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2020, 37(1): 14-26. DOI: 10.1089/neu.2019.6422.
 - [21] HUAI Q, ZHU C, ZHANG X, et al. Mesenchymal stem/stromal cells armored by FGF21 ameliorate alcohol-induced liver injury through modulating polarization of macrophages[J]. *Hepatol Commun*, 2024, 8(4): e0410. DOI: 10.1097/HCG.0000000000000410.
 - [22] BYUN CS, HWANG S, WOO SH, et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells suppress growth of Huh7 hepatocellular carcinoma cells via interferon (IFN)- β -mediated JAK/STAT1 pathway in vitro[J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(5): 609-619. DOI: 10.7150/ijms.41354.
 - [23] VIGO T, LA ROCCA C, FAICCHIA D, et al. IFN β enhances mesenchymal stromal (Stem) cells immunomodulatory function through STAT1-3 activation and mTOR-associated promotion of glucose metabolism[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2): 85. DOI: 10.1038/s41419-019-1336-4.
 - [24] HWANG S, EOM YW, KANG SH, et al. IFN- β overexpressing adipose-derived mesenchymal stem cells mitigate alcohol-induced liver damage and gut permeability[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(15): 8509. DOI: 10.3390/ijms25158509.
 - [25] MORRIS AB, FARLEY CR, PINELLI DF, et al. Signaling through the inhibitory Fc receptor Fc γ RIIB induces CD8⁺ T cell apoptosis to limit T cell immunity[J]. *Immunity*, 2020, 52(1): 136-150. e6. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.12.006.
 - [26] JI WB, WANG WW, LI PY, et al. sFgl2 gene-modified MSCs regulate the differentiation of CD4⁺ T cells in the treatment of autoimmune hepatitis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 316. DOI: 10.1186/s13287-023-03550-x.
 - [27] PUCHE JE, SAIMAN Y, FRIEDMAN SL. Hepatic stellate cells and liver fibrosis[J]. *Compr Physiol*, 2013, 3(4): 1473-1492. DOI: 10.1002/cphy.c120035.
 - [28] FAN WG, LIU TH, CHEN W, et al. ECM1 prevents activation of transforming growth factor β , hepatic stellate cells, and fibrogenesis in mice[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(5): 1352-1367. e13. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.036.
 - [29] LIU Q, LV CQ, HUANG QQ, et al. ECM1 modified HF-MSCs targeting HSC attenuate liver cirrhosis by inhibiting the TGF- β /Smad signaling pathway[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 51. DOI: 10.1038/s41420-022-00846-4.
 - [30] DOOLEY S, HAMZAVI J, BREITKOPF K, et al. Smad7 prevents activation of hepatic stellate cells and liver fibrosis in rats[J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(1): 178-191. DOI: 10.1016/s0016-5085(03)00666-8.
 - [31] SU DN, WU SP, XU SZ. Mesenchymal stem cell-based Smad7 gene therapy for experimental liver cirrhosis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 395. DOI: 10.1186/s13287-020-01911-4.
 - [32] RIOS P, LI X, KÖHN M. Molecular mechanisms of the PRL phosphatases[J]. *FEBS J*, 2013, 280(2): 505-524. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2012.08565.x.
 - [33] BAI YP, LUO Y, LIU SJ, et al. PRL-1 protein promotes ERK1/2 and RhoA protein activation through a non-canonical interaction with the Src homology 3 domain of p115 Rho GTPase-activating protein[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(49): 42316-42324. DOI: 10.1074/jbc.M111.286302.
 - [34] KIM JY, CHOI JH, JUN JH, et al. Enhanced PRL-1 expression in placenta-derived mesenchymal stem cells accelerates hepatic function via mitochondrial dynamics in a cirrhotic rat model[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 512. DOI: 10.1186/s13287-020-02029-3.
 - [35] ZAGOURA D, TROHATOU O, MAKRIDAKIS M, et al. Functional secretome analysis reveals Annexin-A1 as important paracrine factor derived from fetal mesenchymal stem cells in hepatic regeneration[J]. *EBioMedicine*, 2019, 45: 542-552. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.07.009.
 - [36] CHEN HO, TANG SG, LIAO JM, et al. VEGF₁₆₅ gene-modified human umbilical cord blood mesenchymal stem cells protect against acute liver failure in rats[J]. *J Gene Med*, 2021, 23(10): e3369. DOI: 10.1002/jgm.3369.
 - [37] XU RX, NI BB, WANG L, et al. CCR2-overexpressing mesenchymal stem cells targeting damaged liver enhance recovery of acute liver failure[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 55. DOI: 10.1186/s13287-022-02729-y.
 - [38] KONG DF, XU HM, CHEN M, et al. Co-encapsulation of HNF4 α overexpressing UMSCs and human primary hepatocytes ameliorates mouse acute liver failure[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 449. DOI: 10.1186/s13287-020-01962-7.
 - [39] FERNÁNDEZ M, SEMELA D, BRUIX J, et al. Angiogenesis in liver disease[J]. *J Hepatol*, 2009, 50(3): 604-620. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.12.011.
 - [40] RUMGAY H, ARNOLD M, FERLAY J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(6): 1598-1606. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.08.021.
 - [41] YAMAGUCHI R, YANO H, IEMURA A, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 1998, 28(1): 68-77. DOI: 10.1002/hep.510280111.
 - [42] KRISHNAN B, TORTI FM, GALLAGHER PE, et al. Angiotensin-(1-7) reduces proliferation and angiogenesis of human prostate cancer xenografts with a decrease in angiogenic factors and an increase in sFlt-1[J]. *Prostate*, 2013, 73(1): 60-70. DOI: 10.1002/pros.22540.
 - [43] LI GL, MIAO F, ZHU JH, et al. Anti-angiogenesis gene therapy for hepatocellular carcinoma via systemic injection of mesenchymal stem cells engineered to secrete soluble Flt-1[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5): 5799-5806. DOI: 10.3892/mmr.2017.7310.
 - [44] WU N, ZHANG YL, WANG HT, et al. Overexpression of hepatocyte nuclear factor 4 α in human mesenchymal stem cells suppresses hepatocellular carcinoma development through Wnt/ β -catenin signaling pathway downregulation[J]. *Cancer Biol Ther*, 2016, 17(5): 558-565. DOI: 10.1080/15384047.2016.1177675.
 - [45] WANG XL, HE Y, MACKOWIAK B, et al. microRNAs as regulators, biomarkers and therapeutic targets in liver diseases[J]. *Gut*, 2021, 70(4): 784-795. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322526.
 - [46] KISSELEVA T, BRENNER D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(3): 151-166. DOI: 10.1038/s41575-020-00372-7.
 - [47] CHEN W, YANG AT, JIA JD, et al. Lysyl oxidase (LOX) family mem-

- bers: Rationale and their potential as therapeutic targets for liver fibrosis[J]. Hepatology, 2020, 72(2): 729-741. DOI: 10.1002/hep.31236.
- [48] WANG YJ, CHEN YF, YANG FJ, et al. miR-4465-modified mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles inhibit liver fibrosis development via targeting LOXL2 expression[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2024, 25(7): 594-604. DOI: 10.1631/jzus.B2300305.
- [49] LIU YJ, WANG JY, YANG RX, et al. GP73-mediated secretion of AFP and GP73 promotes proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma cells[J]. Oncogenesis, 2021, 10(10): 69. DOI: 10.1038/s41389-021-00358-3.
- [50] HOU X, YANG L, JIANG XH, et al. Role of microRNA-141-3p in the progression and metastasis of hepatocellular carcinoma cell[J]. Int J Biol Macromol, 2019, 128: 331-339. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.01.144.
- [51] GAI XC, TANG BF, LIU FM, et al. miR-27a is negatively regulated by mTOR and inhibits liver cancer cell invasion via targeting GP73[J]. Basic Clin Med, 2017, 37(7): 1015-1020. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6325.2017.07.022.
- 盖晓晨, 汤步富, 刘芳铭, 等. mTOR负调控 miR-27a 并通过靶向降低 GP73 抑制人肝癌细胞侵袭[J]. 基础医学与临床, 2017, 37(7): 1015-1020. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2017.07.020.
- [52] BONGOLO CC, THOKERUNGA E, YAN Q, et al. Exosomes derived from microRNA-27a-3p overexpressing mesenchymal stem cells inhibit the progression of liver cancer through suppression of Golgi membrane protein 1[J]. Stem Cells Int, 2022, 2022: 9748714. DOI: 10.1155/2022/9748714.
- [53] GIORDANO S, COLUMBANO A. microRNAs: New tools for diagnosis, prognosis, and therapy in hepatocellular carcinoma?[J]. Hepatology, 2013, 57(2): 840-847. DOI: 10.1002/hep.26095.
- [54] CALLEGARI E, D'ABUNDO L, GUERRIERO P, et al. miR-199a-3p modulates MTOR and PAK4 pathways and inhibits tumor growth in a hepatocellular carcinoma transgenic mouse model[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2018, 11: 485-493. DOI: 10.1016/j.omtn.2018.04.002.
- [55] LOU GH, CHEN L, XIA CX, et al. miR-199a-modified exosomes from adipose tissue-derived mesenchymal stem cells improve hepatocellular carcinoma chemosensitivity through mTOR pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1): 4. DOI: 10.1186/s13046-019-1512-5.

收稿日期: 2024-09-25; 录用日期: 2024-12-04

本文编辑: 刘晓红

引证本文: ZHAO TT, LI JF, ZHOU D, et al. Application value of gene-modified mesenchymal stem cells in liver diseases [J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(6): 1220-1226.

赵婷婷, 李俊峰, 周丹, 等. 基因修饰间充质干细胞在肝脏疾病治疗中的应用价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(6): 1220-1226.

· 消息 ·

《临床肝胆病杂志》被美国 BIOSIS Citation Index、BIOSIS Previews、Biological Abstracts 数据库收录

2025年6月10日, 科睿唯安(Clarivate Analytics)来函通知,《临床肝胆病杂志》被Web of Science合集中的BIOSIS Citation Index(生命科学引文索引, BCI)、BIOSIS Previews(生命科学信息预览, BP)、Biological Abstracts(生命科学文摘, BA)等3个数据库收录。

BCI是生命科学领域内容最权威的引文索引数据库之一, 不仅收录BP数据库全部期刊信息, 还包含Web of Science未索引的原始研究报告以及重要研究文献的参考文献数据等。

BP数据库包含BA和BA/RRM(Report-Reviews-Meetings)的内容, 作为全球生命科学领域最全面的信息来源和检索工具, 其收录范围涵盖生物学、生物化学、生物工程学、植物学、临床和实验医学、药理学、动物学、农学和兽医学等领域的期刊、书籍、报告、会议和专利, 可检索1926年以来超3100万条相关记录。目前, BP数据库已收录涵盖90多个国家的4867种高质量期刊, 其中中国期刊175种。

《临床肝胆病杂志》编辑部

2025年6月25日