

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH250326

终末期肝病间充质干细胞归巢能力的影响因素及优化措施

刘宇馨, 张燎云

山西医科大学第一医院感染病科, 太原 030001

通信作者: 张燎云, zlysgzy@163.com (ORCID: 0000-0002-7666-7368)

摘要: 间充质干细胞(MSC)因其强大的自我再生、旁分泌及免疫调节特性成为终末期肝病潜在的细胞治疗手段,为晚期肝病治疗提供了新的方向。然而,受损肝脏中炎症、氧化应激和缺氧等复杂微环境的影响,以及静脉注射后大部分MSC滞留在肺毛细血管中且缺乏足够的归巢受体或黏附分子,导致MSC在归巢过程中出现大量凋亡或坏死,只有少数细胞能够成功归巢至肝脏,极大限制了MSC的临床应用。为优化MSC的增殖、迁移及归巢能力,目前已开发多种方法,如预处理、基因修饰及纳米封装技术等。本文将重点阐述影响MSC归巢能力的因素及优化终末期肝病中MSC归巢的措施,并深入分析MSC归巢的机制,以期提高细胞植入效率,促进肝脏修复和再生,为MSC在终末期肝病治疗中的应用开辟新路径。

关键词: 终末期肝病; 间质干细胞; 归巢

基金项目: 山西省重点研发计划 (201903D421056)

Influencing factors for the homing ability of mesenchymal stem cells in end-stage liver disease and optimization measures

LIU Yuxin, ZHANG Liaoyun

Department of Infectious Diseases, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: ZHANG Liaoyun, zlysgzy@163.com (ORCID: 0000-0002-7666-7368)

Abstract: Mesenchymal stem cells (MSCs) have emerged as a promising cellular therapy for end-stage liver disease (ESLD) due to their robust self-regenerative, paracrine, and immunomodulatory characteristics, providing new directions for the treatment of advanced liver disease. However, the clinical application of MSCs is significantly limited by the fact that only a small number of MSCs can reach the liver due to massive apoptosis or necrosis during the homing process caused by the influence of the complex microenvironment (inflammation, oxidative stress, and hypoxia) of the injured liver and the fact that a substantial proportion of MSCs become trapped in the pulmonary capillaries following intravenous administration with a lack of sufficient homing receptors or adhesion molecules. Various strategies have been developed to optimize the proliferation, migration, and homing abilities of MSCs, including preconditioning, gene modification, and nanoencapsulation technology. This article elaborates on the influencing factors for the homing ability of MSCs, the strategies to optimize their homing in ESLD, and the mechanism of the homing of MSCs, in order to improve cell transplantation efficiency, promote liver repair and regeneration, and pave the way for the application of MSCs in the treatment of ESLD.

Key words: End Stage Liver Disease; Mesenchymal Stem Cells; Homing

Research funding: Key R & D Projects of Shanxi Province (201903D421056)

间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)是来源于中胚层的非造血干细胞,可以从骨髓、脐带、胎盘、羊膜、脂肪组织、毛囊、牙髓等多种组织中分离出来。由于MSC

具有强大的自我再生、多向分化、免疫调节及旁分泌特性,并且易于在体外分离和扩增,已被证明是治疗终末期肝病(end-stage liver disease, ESLD)的有效方法^[1]。研究表明,

MSC的治疗效果很大程度上取决于其迁移和在损伤部位的定植能力。然而,经静脉输注给药后,50%~80%的MSC被滞留在肺毛细血管中,只有少量细胞能到达肝脏等受损组织。这一过程涉及细胞在内皮细胞上的滚动、激活、黏附和迁移,而任一步骤出现障碍都会导致MSC归巢效率降低。例如,整合素的活化状态和选择素的表达直接影响MSC的黏附能力,而MSC表面受体表达不足则会进一步限制其迁移能力。即使有少量细胞能够到达肝脏,在移植后几天内,70%~90%的MSC可能会因肝脏内缺氧、氧化应激等复杂微环境而发生凋亡或坏死,显著降低其治疗效果^[1]。因此,优化MSC的归巢能力并提高其移植效率势在必行。本文重点就影响MSC归巢能力的因素及优化其归巢的措施作一综述。

1 MSC归巢的机制

MSC归巢是指MSC从骨髓、脂肪组织等原始位置迁移到特定受损组织的过程,这一过程涉及细胞滚动、激活、黏附、跨内皮迁移和向损伤部位迁移多个步骤。MSC的归巢始于在内皮细胞表面滚动,P选择素在MSC滚动中起重要作用,但MSC不表达P选择素糖蛋白配体1。研究发现,CD24通过其糖基化结构域与P选择素可逆多价结合,介导MSC在内皮细胞表面滚动并逐渐减速,最终停留在损伤部位^[1]。随后,多种G蛋白偶联趋化因子受体介导细胞激活,其中基质衍生因子1(stromal cell derived factor-1, SDF-1)与MSC表面受体C-X-C趋化因子受体4(C-X-C motif chemokine receptor 4, CXCR-4)的相互作用在这一过程中尤为重要,二者结合通过激活磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶(protein-serine-threonine kinase, Akt)与细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,促进细胞存活、迁移和增殖^[1]。C-X-C趋化因子配体(C-X-C motif chemokine ligand, CCL)2是另一种重要的趋化因子,它与C-C趋化因子受体(C-C chemokine receptor type, CCR)2结合,通过激活Janus激酶/信号转导与转录激活子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcriptions, JAK/STAT)和MAPK通路进一步促进了MSC的迁移和归巢^[2]。

β 1整联蛋白(CD29)在MSC黏附至肝窦内皮细胞中起关键作用。CD29通过与内皮细胞上的细胞外基质蛋白如层粘连蛋白、纤维连接蛋白等配体结合,激活局部黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)信号通路,增强了

MSC的黏附强度。此外,二者结合后激活PI3K/Akt和ERK/MAPK通路,促进细胞骨架重组,增强细胞的柔韧性和运动性,使MSC能够穿过内皮屏障进入受损组织^[1]。

SDF-1与CXCR-4的相互作用机制除介导细胞激活外,在介导MSC向受损组织迁移中也发挥关键作用。SDF-1在受损组织中的高表达形成趋化梯度,引导MSC定向迁移至损伤部位。同时,鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate, S1P)-S1P受体2(S1PR2)轴通过激活PI3K/Akt和Rho GTPase通路,增强细胞跨内皮迁移。通过这两条通路协同作用,确保了MSC能有效归巢至受损组织,发挥修复和再生功能^[1-2]。

2 MSC归巢的影响因素

2.1 MSC的来源 MSC可以从骨髓、胎盘、脐带、羊膜、羊水、脂肪组织等多种组织中分离出来。尽管它们在体外培养时表现出相似的行为,且表达一致的MSC表面标志物,但在增殖、免疫调节、分化能力及迁移特性等方面存在显著差异^[3]。脐带间充质干细胞(umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell, UC-MSC)通常显示出比骨髓间充质干细胞(bone marrow-derived mesenchymal stem cell, BM-MSC)和脂肪间充质干细胞(adipose-derived mesenchymal stem cell, AD-MSC)更高的增殖能力,倍增时间更短,但有研究指出AD-MSC在促进增殖的能力上超过UC-MSC,但这种能力在连续传代中减弱^[4-6]。BM-MSC在免疫调节方面表现突出,通过分泌细胞因子和调节免疫细胞从而显著抑制T淋巴细胞增殖和调节巨噬细胞极化。UC-MSC和AD-MSC也具有一定的免疫调节作用,但UC-MSC表现出较高的抗炎和免疫抑制作用,而AD-MSC在调节自然杀伤细胞和巨噬细胞极化方面表现更突出^[7-8]。UC-MSC和BM-MSC均可分化为多种细胞类型,但UC-MSC在肌肉组织工程中具有更大的潜力^[5]。此外,UC-MSC表现出优于BM-MSC的迁移和抗凋亡能力,AD-MSC在趋化因子刺激、低氧环境等特定条件下表现出较高的迁移效率^[5-6]。因此,在进行细胞治疗前对不同来源MSC的特性需要深入研究,以期获得最优细胞治疗效果。

2.2 细胞活力、剂量、给药频率及干预时间 研究指出,尽管冷冻保存不影响BM-MSC表面标志物的表达、形态、增殖和分化潜力,但会不同程度影响其活力、附着能力和迁移能力。因此,在MSC移植前需对其进行精确的定量,确保移植细胞具有治疗活性,从而实现有效的组织再生和修复^[3]。输注的干细胞剂量是另一个关键因素,特别是在静脉给药时,因肺首过效应需要更高剂量的

MSC来达到有效的治疗效果。研究发现,静脉给药时1~1.5亿个细胞/患者为最小有效剂量,剂量过高或过低均影响治疗效果。因此,在大规模临床试验前确定细胞的最小有效剂量是必要的^[3,9]。此外,单次给药通常不足以产生足够的疗效,通常需要重复给药以维持干细胞在体内的作用。干细胞治疗的时机同样至关重要,Li等^[10]研究表明,提前12 h给予人脐带间充质干细胞(human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell, hUMSC)对D-半乳糖胺诱导的大鼠急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)具有显著疗效,减少肝脏炎症浸润并抑制炎症因子分泌,显著提高大鼠存活率。这是由于hUMSC能通过SDF-1等免疫调节和分泌促修复因子来发挥作用。提前注射MSC使其在炎症高峰期前有效聚集,可以更有效地吸引MSC归巢,增强其疗效。

2.3 细胞移植途径 MSC移植途径包括外周静脉、门静脉、肝动脉、脾内及腹腔内注射。外周静脉注射是最常见的给药途径。研究发现,大多数MSC经尾静脉注射后被困在肺部,仅少数能归巢至受损肝脏,这可能与肺部毛细血管组织中网状内皮细胞吞噬有关^[11]。与此相比,门静脉注射促使MSC迅速归巢至肝脏,减少细胞脱靶现象^[11],但可能加重门静脉高压和出血的风险。研究表明,与其他途径相比,门静脉途径在治疗ALF时更能显著改善肝功能,抑制细胞凋亡^[12]。也有报道称,肝动脉注射是最佳MSC移植途径,因为通过肝动脉注射可将MSC直接输送至肝脏,减少细胞在肺部积聚,确保更多MSC归巢至肝脏发挥作用^[12]。腹腔注射MSC主要分布于门静脉周围,而肝内注射则使细胞广泛分布于肝实质^[12]。此外,尽管脾内注射可能导致细胞聚集和移植物功能抑制^[13],但有研究显示此法能显著提高暴发性肝衰竭模型小鼠的存活率^[14]。血管通畅可能也是影响归巢的因素之一。有研究发现,MSC与肝素联用可减少其在肺部的积聚并增加肝脏的细胞积累,从而提高治疗效果^[12]。综上所述,选择MSC的最佳移植途径需考虑患者的具体病情、安全性及疗效,不同给药途径各有优缺点,需在临床实践中进一步评估和优化,以实现最优临床应用。

2.4 细胞可视化技术 细胞可视化技术是干细胞移植研究中的一大挑战,其目的是长期量化细胞的体内分布、迁移及清除,以便优化干细胞移植途径、剂量和给药频率。当前的技术如磁共振成像、生物发光成像和荧光显微镜等,能精确定位和实时跟踪MSC的体内活动,从而减少脱靶效应并优化其疗效,但这些方法也面临挑

战^[3]。例如,超顺磁性氧化铁纳米颗粒虽具有生物相容性和组织穿透性,但高浓度会对细胞产生毒性与氧化应激,影响细胞存活^[3,15]。此外,荧光染料的泄漏或被巨噬细胞吞噬以及组织自身荧光也可能干扰成像结果^[3]。因此,选择合适的细胞示踪技术时,需权衡各种方法的优势与局限,以确保研究结果的准确性与可靠性。

3 MSC归巢的优化措施

MSC要发挥其多种生物学特性,需确保有足够数量的活细胞靶向迁移至病变组织或器官,这是MSC治疗的基础。目前已提出多种措施优化MSC归巢,以增强其在肝脏疾病中的疗效。

3.1 基因修饰 基因修饰通过调控多条关键信号通路,显著提高了MSC在ESLD中的归巢能力和治疗效果(表1)。通过基因修饰MSC使其过表达CXCR-4、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、肝细胞生长因子受体(hepatocyte growth factor receptor, 简称为c-Met)等,能够有效激活SDF-1/CXCR-4、HGF/c-Met等信号通路,显著提高其增殖、迁移能力。其中,HGF/c-Met通路的激活可在ALF和肝硬化模型中发挥显著的促进肝脏修复作用^[3]。此外,通过调控IL-6、TGF- β 1等促炎因子和纤维化因子的表达,发挥抗炎、抗纤维化等多重机制,促进肝组织修复和再生^[3]。Hervás-Salcedo等^[16]研究表明,IL-10和CXCR-4双重修饰的MSC在免疫调节和抗炎方面显示出更强的效果。此外,CCR-2^[3,17]和C-X-C基序趋化因子配体9(C-X-C motif chemokine ligand 9, CXCL-9)^[3,18]等新兴基因修饰策略通过增强MSC的黏附和扩散能力,使其能更有效地到达受损区域,进一步优化其在慢性肝损伤和ALF中的疗效。尽管基因修饰在提高MSC治疗ESLD中的潜力得到广泛认可,但仍需对其安全性、长期性及疗效的可持续性进行详细评估,并验证其在不同肝病模型中的安全性和有效性,以实现更为精准和个性化的临床治疗。

3.2 预处理 不同的预处理方法在增强MSC归巢和治疗ESLD方面展现出巨大的潜力。研究表明,缺氧预处理通过激活HGF/c-Met等多条关键信号通路,显著增强了MSC的迁移能力以及对ALF的修复^[19]。而抗氧化剂如褪黑素^[20]和维生素E^[21]则通过抑制促炎因子和凋亡相关基因的表达,显著减少肝细胞的氧化应激和凋亡,进而减轻肝纤维化。细胞因子如IL-1 β ^[22]和雷帕霉素^[23]通过增强MSC对趋化信号的敏感性,显著提高了MSC对肝脏的定向迁移能力,进一步改善其对肝病的治疗效果。此外,超声微泡(ultrasound microbubble, UTMB)^[24]和

CXCR-7 强效激动剂 TC14012^[25] 等新兴预处理策略通过上调 CXCR-4 和 CXCR-7 的表达,进一步优化了 MSC 的归巢能力。通过改变细胞表面糖基化模式,糖基工程预处理在增强 MSC 靶向归巢能力方面也显示出显著的

效果^[26]。未来研究应进一步探讨这些机制的相互作用以及联合预处理的潜力,同时还需深入研究这些方法在不同 ESLD 模型中的具体效果,以便为临床应用提供更全面的指导(表 2)。

表 1 基因修饰增强 MSC 在肝病中的归巢

Table 1 Gene modification enhances MSC homing in liver disease

MSC 类型	基因	载体	肝病模型	具体机制
BM-MS ^[3]	CXCR-4	腺病毒	肝移植后	激活 CXCR-4/SDF-1 α , 抑制 caspase-3 表达和肝酶释放
	CXCR-4	慢病毒	急性肝损伤	通过 HGF/c-Met 和 PI3K/Akt 通路的同步激活来增强 MSC 归巢
	c-Met	慢病毒	ALF	通过激活 HGF/c-Met 通路来增强 MSC 对肝脏的归巢
	EPO	慢病毒	ALF	抑制 IL-6 和 TGF- β 1 表达并上调 MMP-9 表达
	HGF	腺病毒	肝硬化	改善 MSC 归巢, 促进肝脏修复
	FGF4	慢病毒	肝硬化	改善 MSC 的增殖和迁移
UC-MS ^[3]	CCR-2	慢病毒	ALF	增强 CCR-2/CCL-2 轴来增强 MSC 归巢
	CXCL-9	慢病毒	肝纤维化	增强 MSC 黏附、爬行和扩散能力
	VEGF165	腺病毒	ALF	改善 MSC 归巢
AD-MS ^[3]	BCAT1	腺病毒	肝硬化	增强 MSC 对肝脏的归巢和定位
	FGF21	质粒	肝纤维化	抑制 p-JNK、NF- κ B、p-Smad2/3 信号通路, 减少纤维化因子释放, 减轻肝纤维化

注: EPO, 促红细胞生成素; MMP-9, 基质金属蛋白酶 9; FGF, 成纤维细胞生长因子; VEGF, 血管内皮生长因子; BCAT, 支链氨基酸转氨酶; p-JNK, 磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶; p-Smad, 磷酸化 Smad 蛋白。

表 2 不同预处理策略对 MSC 肝脏归巢的作用机制及影响

Table 2 Mechanisms and effects of different preconditioning strategies on MSC homing to the liver

预处理	具体机制	影响
缺氧 ^[19]	通过 HGF/c-Met 趋化, 激活 ERK1/2、P38、PI3K/Akt 通路	增强 MSC 迁移和对 ALF 的修复
褪黑素 ^[20]	抗氧化, 抑制促炎细胞因子表达, 减弱凋亡因子 Bax 表达	改善肝功能, 减少肝细胞凋亡坏死, 抑制肝纤维化
维生素 E ^[21]	抗氧化, 抑制促炎细胞因子表达, 降低纤维化标志物如 I 型胶原表达	改善肝功能, 减轻肝损伤, 抑制肝纤维化
IL-6 ^[27]	抗氧化, 抗凋亡基因 Bcl-xl 上调, Bax、caspase-3、TNF- α 上调	增强 MSC 归巢, 改善肝功能, 减轻肝细胞凋亡
牛蒡多糖 ^[28]	抗氧化, 抑制 Wnt/ β -catenin 通路阻止肝星状细胞活化和胶原形成	增强 MSC 肝脏归巢, 减轻肝纤维化
IL-1 β ^[22]	增强 MSC 表面 CXCR-4 表达及向 SDF-1 的迁移	增强 MSC 对肝脏的归巢, 提高对 ALF 的疗效
雷帕霉素 ^[23]	诱导自噬增强 MSC 表面 CXCR-4 表达及对 CXCL-12 的迁移	增强 MSC 对肝脏的归巢, 改善肝损伤
UTMB ^[24]	增强 MSC 表面 CXCR-4 表达	增强 MSC 对纤维化肝脏的归巢, 改善肝纤维化
TC14012 ^[25]	增强 MSC 表面 CXCR-7 表达	增强 MSC 对肝脏的归巢, 改善肝纤维化
聚乙二醇修饰 ^[29]	抑制静脉给药 MSC 的肺包埋, 抑制肝脏内白细胞浸润	增强 MSC 对肝脏的归巢, 提高对 ALF 的疗效

3.3 MSC 来源的多系分化耐压 (multilineage-differentiating stress enduring, Muse) 细胞的应用 Muse 细胞作为一种来源于 MSC 的内源性细胞亚群, 展现出显著的治疗潜力。Muse 细胞可通过 S1P-S1PR2 轴介导, 从肺毛细血管中逃离并优先归巢至损伤部位, 极大改善了 MSC 静脉注射低存活率和低归巢率的现状^[30]。在 Katagiri、Iseki 等^[31-32]建立的肝病模型中, Muse 细胞展现出早期作为肝祖细胞整合到再生肝组织, 并自发分化为肝细胞、胆管细胞、窦内皮细胞和 Kupffer 细胞的能力, 这些细胞具有更强的归巢率, 并能在宿主组织中停留 8 周, 显著改

善肝功能。此外, 经门静脉给药的异体 Muse 细胞在猪肝切除术后肝衰竭模型中表现出特异性归巢至肝脏并显著改善高胆红素血症的能力^[33]。Li 等^[34]的研究进一步支持了这一发现, 通过从经血来源的子宫内膜干细胞分离出 Muse 细胞, 在急性肝损伤模型中证实了其优越的归巢能力和治疗效果, 这可能与 S1PR2 和 S1PR5 的上调有关。综上所述, Muse 细胞因其高效的归巢与分化能力, 被认为是治疗 ESLD 的有效干细胞类型, 弥补了传统 MSC 的不足, 是组织愈合和再生医学领域的重大突破。

3.4 纳米材料的应用 近年来,纳米材料在提高 MSC 对 ESLD 归巢能力方面展现出巨大的潜力。研究表明,不同的纳米材料通过多种机制,显著增强了 MSC 的增殖、迁移以及对肝脏的归巢与修复能力。其中,金纳米粒子^[35]、铁基磁性纳米颗粒^[1,36]和二氧化硅纳米颗粒^[1,37]通过激活特定信号通路或增强细胞表面标志物表达,显著提高了 MSC 的增殖与迁移能力。四面体框架核酸^[38]和二氧化硅纳米颗粒^[1,37]则通过增强细胞的化学趋化性,增强了 MSC 对肝脏的归巢能力。石墨烯氧化

物通过抑制炎症和促进血管生成进而增强了肝脏修复和再生^[39]。MSC 模拟纳米胶囊通过间充质膜包被的纳米颗粒和人工外泌体有效提高了 MSC 的靶向能力,同时保留了纳米颗粒的优势^[40]。尽管这些纳米材料展现了作为未来治疗 ESLD 的理想材料的潜力,但其具体机制、安全性、长期疗效、体内相容性和免疫生理等尚未深入探索,存在一定的局限性,仍需大量的临床试验验证。未来应集中优化纳米材料设计,增强其与 MSC 的协同作用,实现更安全、高效的肝病治疗方案(表 3)。

表 3 不同纳米材料对 MSC 归巢的作用机制及影响
Table 3 Mechanisms and effects of different nanomaterials on MSC homing

纳米材料	作用机制	影响
金纳米粒子 ^[35]	激活 PI3K/Akt/eNOS, $\alpha 5 \beta 3$ /FAK/RhoGTPase 通路	提高 MSC 迁移能力
四面体框架核酸 ^[39]	增加 MAPK 通路中 Erk1/2, P38 磷酸化	增强归巢, 促进 MSC 肝源性分化
铁基磁性纳米颗粒 ^[36-37]	增强 MSC 的 CXCR-4 表达, MRI 监测 MSC	提高 MSC 归巢效率, 改善肝脏炎症
二氧化硅纳米颗粒 ^[37-38]	增加 MSC 的 CXCR-4 表达及对 SDF-1 α 的迁移	提高 MSC 对肝脏的归巢
石墨烯氧化物 ^[40]	抑制肝酶释放, 降低促炎细胞因子水平, 增加 VEGF 和 MMP-9 表达	提高肝衰竭存活率

4 小结

尽管 MSC 在治疗 ESLD 中展现出巨大的潜力,但其在受损组织中有限的归巢能力以及治疗过程中可能存在的细胞栓塞、医源性肿瘤及血栓形成等风险,限制了其广泛的临床应用。MSC 归巢能力的影响因素包括细胞来源、剂量、给药频率、移植途径及细胞可视化方法等,同时多种趋化因子也参与其中,但相关具体机制尚未完全阐明。目前已开发出如预处理、基因修饰、纳米材料等多种措施来优化 MSC 归巢,此外,作为一种来源于 MSC 的新型干细胞类型, Muse 细胞凭借其多能分化能力、高存活率、低肿瘤风险、强大的免疫调节特性和自发归巢能力在克服传统 MSC 局限性方面展现出显著优势,成为细胞治疗领域的重要突破。然而, MSC 归巢的具体机制及影响因素仍需进一步研究,尤其对于促进归巢的各种措施的安全性和有效性分析仍是当前研究的关键挑战。未来的研究方向应集中于以下几个方面:首先,需要开展更多大规模、多中心随访试验,以全面评估 MSC 治疗 ESLD 的长期安全性及有效性。其次,在实际应用中除了细胞存活和归巢能力外,来自不同组织 MSC 的异质性和患者的个体差异等变量也显著影响受损肝脏中细胞植入效率。因此,需要制定个性化治疗方案来解决这些挑战,并结合患者个体差异和疾病进程进行优化。最后,深入探讨 MSC 与宿主微环境的相互作用机制

以增强其在肝脏的存活。此外,开发精准基因编辑技术,实现新型生物材料与组织工程技术的结合以构建更为理想的肝再生微环境,将可能成为未来的研究前沿。通过不断地研究与创新, MSC 在肝病治疗中的应用有望取得更大的突破,使更多 ESLD 患者受益。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 刘宇馨负责文献查找, 资料分析, 撰写论文; 张缙云负责拟定写作思路, 指导撰写文章, 修改论文并最后定稿。

参考文献:

[1] YU SX, YU SH, LIU HY, et al. Enhancing mesenchymal stem cell survival and homing capability to improve cell engraftment efficacy for liver diseases[J]. Stem Cell Res Ther, 2023, 14(1): 235. DOI: 10.1186/s13287-023-03476-4.

[2] MEI RY, WAN Z, YANG C, et al. Advances and clinical challenges of mesenchymal stem cell therapy[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1421854. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1421854.

[3] FAGOONEE S, SHUKLA SP, DHASMANA A, et al. Routes of stem cell administration[J]. Adv Exp Med Biol, 2022. DOI: 10.1007/5584_2022_710. [Online ahead of print]

[4] GHUFRAN H, AZAM M, MEHMOOD A, et al. Adipose tissue and umbilical cord tissue: Potential sources of mesenchymal stem cells for liver fibrosis treatment[J]. J Clin Exp Hepatol, 2024, 14(4): 101364. DOI: 10.1016/j.jceh.2024.101364.

[5] HASS R, KASPER C, BÖHM S, et al. Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): A comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC[J]. Cell Commun Signal, 2011, 9: 12. DOI: 10.1186/1478-811X-9-12.

- [6] JERVIS M, HUAMAN O, CAHUASCANCO B, et al. Comparative analysis of in vitro proliferative, migratory and pro-angiogenic potentials of bovine fetal mesenchymal stem cells derived from bone marrow and adipose tissue[J]. Vet Res Commun, 2019, 43(3): 165-178. DOI: 10.1007/s11259-019-09757-9.
- [7] SHI LH, CHEN LL, GAO XZ, et al. Comparison of different sources of mesenchymal stem cells: Focus on inflammatory bowel disease[J]. Inflammopharmacology, 2024, 32(3): 1721-1742. DOI: 10.1007/s10787-024-01468-1.
- [8] SINEH SEPEHR K, RAZAVI A, HASSAN ZM, et al. Comparative immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells derived from human breast tumor and normal breast adipose tissue[J]. Cancer Immunol Immunother, 2020, 69(9): 1841-1854. DOI: 10.1007/s00262-020-02567-y.
- [9] KABAT M, BOBKOV I, KUMAR S, et al. Trends in mesenchymal stem cell clinical trials 2004-2018: Is efficacy optimal in a narrow dose range? [J]. Stem Cells Transl Med, 2020, 9(1): 17-27. DOI: 10.1002/sctm.19-0202.
- [10] LI M, ZHANG JG, FANG JM, et al. Pre-administration of human umbilical cord mesenchymal stem cells has better therapeutic efficacy in rats with D-galactosamine-induced acute liver failure[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 130: 111672. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.111672.
- [11] YANG H, CHEN JX, LI J. Isolation, culture, and delivery considerations for the use of mesenchymal stem cells in potential therapies for acute liver failure[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1243220. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1243220.
- [12] YUAN MQ, HU X, YAO LC, et al. Mesenchymal stem cell homing to improve therapeutic efficacy in liver disease[J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 179. DOI: 10.1186/s13287-022-02858-4.
- [13] OGASAWARA H, INAGAKI A, FATHI I, et al. Preferable transplant site for hepatocyte transplantation in a rat model[J]. Cell Transplant, 2021, 30: 9636897211040012. DOI: 10.1177/09636897211040012.
- [14] YUAN LZ, JIANG J, LIU X, et al. HBV infection-induced liver cirrhosis development in dual-humanised mice with human bone mesenchymal stem cell transplantation[J]. Gut, 2019, 68(11): 2044-2056. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316091.
- [15] OHKI A, SAITO S, FUKUCHI K. Magnetic resonance imaging of umbilical cord stem cells labeled with superparamagnetic iron oxide nanoparticles: Effects of labelling and transplantation parameters[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 13684. DOI: 10.1038/s41598-020-70291-9.
- [16] HERVÁS-SALCEDO R, FERNÁNDEZ-GARCÍA M, HERNÁNDO-RODRÍGUEZ M, et al. Enhanced anti-inflammatory effects of mesenchymal stromal cells mediated by the transient ectopic expression of CXCR4 and IL10[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 124. DOI: 10.1186/s13287-021-02193-0.
- [17] 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.
- [18] LI Y, DONG JT, ZHOU Y, et al. Therapeutic effects of CXCL9-overexpressing human umbilical cord mesenchymal stem cells on liver fibrosis in rats[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 584: 87-94. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.10.078.
- [19] WANG Q, LI YW, YUAN H, et al. Hypoxia preconditioning of human amniotic mesenchymal stem cells enhances proliferation and migration and promotes their homing via the HGF/C-MET signaling axis to augment the repair of acute liver failure[J]. Tissue Cell, 2024, 87: 102326. DOI: 10.1016/j.tice.2024.102326.
- [20] ELZAINY A, EL SADIK A, ALTOWAYAN WM. Comparison between the regenerative and therapeutic impacts of bone marrow mesenchymal stem cells and adipose mesenchymal stem cells pre-treated with melatonin on liver fibrosis[J]. Biomolecules, 2024, 14(3): 297. DOI: 10.3390/biom14030297.
- [21] BAIG MT, GHUFRAN H, MEHMOOD A, et al. Vitamin E pretreated Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells attenuate CCl₄-induced hepatocyte injury in vitro and liver fibrosis in vivo[J]. Biochem Pharmacol, 2021, 186: 114480. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114480.
- [22] NIE H, AN FM, MEI J, et al. IL-1 β pretreatment improves the efficacy of mesenchymal stem cells on acute liver failure by enhancing CXCR4 expression[J]. Stem Cells Int, 2020, 2020: 1498315. DOI: 10.1155/2020/1498315.
- [23] ZHENG J, LI H, HE LY, et al. Preconditioning of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells by rapamycin increases cell migration and ameliorates liver ischaemia/reperfusion injury in mice via the CXCR4/CXCL12 axis[J]. Cell Prolif, 2019, 52(2): e12546. DOI: 10.1111/cpr.12546.
- [24] XU HM, HUANG YZ, ZHANG FS, et al. Ultrasonic microbubbles promote mesenchymal stem cell homing to the fibrotic liver via upregulation of CXCR4 expression[J]. Cell Div, 2024, 19(1): 7. DOI: 10.1186/s13008-023-00104-8.
- [25] DING F, LIU YT, LI J, et al. TC14012 enhances the anti-fibrosis effects of UC-MSCs on the liver by reducing collagen accumulation and ameliorating inflammation[J]. Stem Cell Res Ther, 2024, 15(1): 44. DOI: 10.1186/s13287-024-03648-w.
- [26] LE B, CRESSMAN A, MORALES D, et al. First clinical experiences using preconditioning approaches to improve MSC-based therapies[J]. Curr Stem Cell Rep, 2024, 10(1): 1-7. DOI: 10.1007/s40778-023-00232-5.
- [27] NASIR GA, MOHSIN S, KHAN M, et al. Mesenchymal stem cells and Interleukin-6 attenuate liver fibrosis in mice[J]. J Transl Med, 2013, 11: 78. DOI: 10.1186/1479-5876-11-78.
- [28] XIANG W, YIN GL, LIU HM, et al. *Arctium lappa* L. polysaccharides enhanced the therapeutic effects of nasal ectomesenchymal stem cells against liver fibrosis by inhibiting the Wnt/ β -catenin pathway [J]. Int J Biol Macromol, 2024, 261(Pt 1): 129670. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.129670.
- [29] TAKAYAMA Y, KUSAMORI K, KATSURADA Y, et al. Efficient delivery of mesenchymal stem/stromal cells to injured liver by surface PEGylation[J]. Stem Cell Res Ther, 2023, 14(1): 216. DOI: 10.1186/s13287-023-03446-w.
- [30] QUE HY, MAI E, HU YT, et al. Multilineage-differentiating stress-enduring cells: A powerful tool for tissue damage repair[J]. Front Cell Dev Biol, 2024, 12: 1380785. DOI: 10.3389/fcell.2024.1380785.
- [31] KATAGIRI H, KUSHIDA Y, NOJIMA M, et al. A distinct subpopulation of bone marrow mesenchymal stem cells, muse cells, directly commit to the replacement of liver components[J]. Am J Transplant, 2016, 16(2): 468-483. DOI: 10.1111/ajt.13537.
- [32] ISEKI M, KUSHIDA Y, WAKAO S, et al. Muse cells, nontumorigenic pluripotent-like stem cells, have liver regeneration capacity through specific homing and cell replacement in a mouse model of liver fibrosis[J]. Cell Transplant, 2017, 26(5): 821-840. DOI: 10.3727/096368916X693662.
- [33] ISEKI M, MIZUMA M, WAKAO S, et al. The evaluation of the safety and efficacy of intravenously administered allogeneic multilineage-differentiating stress-enduring cells in a swine hepatectomy model [J]. Surg Today, 2021, 51(4): 634-650. DOI: 10.1007/s00595-020-02117-0.
- [34] LI H, WEI JH, LI MZ, et al. Biological characteristics of Muse cells derived from MenSCs and their application in acute liver injury and intracerebral hemorrhage diseases[J]. Regen Ther, 2024, 27: 48-62. DOI: 10.1016/j.reth.2024.03.003.
- [35] CHENG WY, YANG MY, YE H CA, et al. Therapeutic applications of mesenchymal stem cell loaded with gold nanoparticles for regenerative medicine[J]. Pharmaceutics, 2023, 15(5): 1385. DOI: 10.3390/pharmaceutics15051385.

- [36] HUANG XL, ZHANG F, WANG Y, et al. Design considerations of iron-based nanoclusters for noninvasive tracking of mesenchymal stem cell homing[J]. ACS Nano, 2014, 8(5): 4403-4414. DOI: 10.1021/nn4062726.
- [37] VITALE E, ROSSIN D, PERVEEN S, et al. Silica nanoparticle internalization improves chemotactic behaviour of human mesenchymal stem cells acting on the SDF1 α /CXCR4 axis[J]. Biomedicines, 2022, 10(2): 336. DOI: 10.3390/biomedicines10020336.
- [38] ZHANG DX, FU LW, YANG YT, et al. Tetrahedral framework nucleic acids improve the effectiveness of adipose-derived mesenchymal stem cells in the repair of acute liver failure[J]. Mater Today Nano, 2024, 25: 100454. DOI: 10.1016/j.mtnano.2024.100454.
- [39] FOROUTAN T, KASSAEI MZ, SALARI M, et al. Magnetic Fe₃O₄@graphene oxide improves the therapeutic effects of embryonic stem cells on acute liver damage[J]. Cell Prolif, 2021, 54(11): e13126. DOI: 10.1111/

cpr.13126.

- [40] SHIN MJ, PARK JY, LEE DH, et al. Stem cell mimicking nanoencapsulation for targeting arthritis[J]. Int J Nanomedicine, 2021, 16: 8485-8507. DOI: 10.2147/IJN.S334298.

收稿日期: 2024-06-16; 录用日期: 2024-08-22

本文编辑: 王亚南

引证本文: LIU YX, ZHANG LY. Influencing factors for the homing ability of mesenchymal stem cells in end-stage liver disease and optimization measures[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(3): 561-567.

刘宇馨, 张燎云. 终末期肝病间充质干细胞归巢能力的影响因素及优化措施[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(3): 561-567.

· 国外期刊精品文章简介 ·

Hepatology International | 非酒精性脂肪性肝炎相关肝癌 正面临严峻的全球发病风险

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)及其进展形式非酒精性脂肪性肝炎(NASH)是NASH相关肝癌(NALC)的主要原因。随着NAFLD及其并发症患病率上升, NALC发病率预计将显著增加。然而, 以往研究因样本和地域差异、缺乏对年龄/时期/队列效应及地区经济影响的深入分析, 以及长期预测模型不足, 影响了精准防控策略的制订。2025年2月12日, 南方医科大学南方医院李川江、王恺及周杰等在*Hepatology International*在线发表题为“Global, regional, and national burden of liver cancer due to non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease, 1990—2021: a multi-model trend analysis and forecasting study”的研究论文, 旨在增强公众对NALC和NAFLD当前和未来风险的认识、优化卫生资源精准配置, 以应对NAFLD向肝癌转化的重大公共卫生挑战。

该研究利用全球疾病负担2021数据库(GBD 2021)数据, 分析1990—2021年全球NALC和NAFLD的年龄标准化发病率、死亡率及残疾调整生命年(DALY)率。采用Joinpoint模型、APC_ie模型、分解分析、前沿分析以及健康不平等分析对NALC和NAFLD的发病趋势、年龄/时期/队列效应、影响发病的因素、地区经济情况对疾病的影响以及健康不平等情况进行分析, 并通过Nordpred和BAPC模型预测NALC未来20年发病率。研究指出, 全球NALC的年龄标准化发病率和发病例数将显著上升。数据显示, NALC发病例数已从1990年的14 413.92例(95%CI: 11 470.95~17 854.24)上升到2021年的42 291.37例(95%CI: 34 032.64~511 129.45)。这一趋势在中低发展水平国家尤其明显; 而在发展水平较高的国家, 尽管发病率上升, 但病死率也在缓慢下降。预计到2039年, NALC的全球发病例数可能达到43 525.53例(95%CI: 14 169.28~72 881.77), 尤其是在85~89岁的老年人群中, 凸显了该疾病未来对全球公共卫生的严峻威胁。

本研究显示, 1990—2021年全球NALC和NAFLD发病率显著上升, 首次采用多模型分析方法对比了两者的流行趋势。通过前沿和健康不平等分析, 研究发现不同社会人口指数(SDI)国家间的DALY负担差异显著, 凸显了健康资源分配不均的问题。总体来看, NALC和NAFLD发病率在全球范围内, 尤其是中低SDI国家, 显著增加。研究还指出, 老龄化和人口增长可能是NALC负担增加的原因, 而高SDI国家通过合理配置公共卫生资源, 有望降低病死率。这些发现为未来公共卫生政策的制订和资源优化提供了重要参考, 并为NALC和NAFLD的防治指明了方向。

摘译自 YANG T, LEI Y, LIAO L, et al. Global, regional, and national burden of liver cancer due to non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease, 1990-2021: a multi-model trend analysis and forecasting study [J]. Hepatol Int, 2025 DOI: 10.1007/s12072-025-10782-x. [Epub ahead of print].

(南方医科大学南方医院肝胆外科 李川江 雷杨 刘昌昊 报道)