

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00694

肝干细胞在肝再生中的作用

李维卿, 余宏宇*

第二军医大学长征医院病理科, 上海 200003

[摘要] 肝干细胞移植可能是治疗终末期肝病的重要途径之一,因而肝干细胞成为研究的热点。不同来源的肝干细胞具有强大的临床治疗潜能,但是在临床应用普遍推行之前,有许多研究工作需要进一步开展。本综述就肝干细胞的一些基本特性及其在肝脏损伤后的肝再生作用展开讨论。

[关键词] 肝干细胞;肝损伤;肝再生

[中图分类号] R 575 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2008)06-0694-05

Role of hepatic stem cells in hepatic regeneration

LI Wei-qing, YU Hong-yu*

Department of Pathology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[ABSTRACT] Hepatic stem cells transplantation might be an important treatment strategy for patients with end stage liver diseases and related research has become a focus of recent studies. Hepatic stem cells of different sources have great therapeutic potential in clinical practice, but much research still need to be done before it can be used as a routine method in clinical practice. This review discusses the characteristics of hepatic stem cells and its role in liver regeneration after liver damage.

[KEY WORDS] hepatic stem cells; liver injuries; liver regeneration

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(6):694-698]

自从1944年Opie^[1]在大鼠奶油黄肝损伤模型中观察到胆管和终末小胆管细胞的增生,首次提出肝脏中可能存在可分化为肝细胞的干细胞样细胞后,肝干细胞的存在就一直处于人们的关注和争论之中。随着研究的深入,研究者注意到肝小叶实质细胞受损伤的时候,胆小管细胞可分化成肝细胞。而对于啮齿类动物以及人类肝脏疾病发病机制的深入研究,更加肯定了肝干细胞的存在。1958年Wilson和Leduc^[2]观察到小鼠消旋甲硫氨酸肝毒损伤模型肝再生修复中有小胆管和赫令管(小胆管/canals of Hering, COH)增生伴肝卵圆细胞(OVC)出现,大量实验证据证实了肝干细胞的存在。

肝干细胞属于专能干细胞,为肝内胆管系统源性多潜能分化细胞群,既可以向肝细胞分化,又可以向胆管细胞分化。由于自体肝干细胞移植能有效地避免免疫排斥反应,有人认为肝干细胞移植可能是治疗终末期肝病时解决供体肝脏严重缺乏的重要途径之一,因而成为研究的热点,本文就肝干细胞的分类及其与肝脏损伤后的肝再生作用作一综述。

1 肝干细胞

肝干细胞的基本特征可以概括为两点:一是双分化能

力,即可以向肝细胞和胆管细胞分化;二是与其他干细胞一样具有自我更新能力^[3-7]。目前认为OVC、小肝细胞等肝内源性干细胞以及包括骨髓源性肝干细胞等各种肝外源性干细胞都是肝干细胞^[8]。

1.1 肝干细胞的分类

1.1.1 肝OVC 传统观念认为,肝OVC^[9-11]是当肝细胞受到损伤或抑制而对生长刺激不能作出有效的快速反应时或急性肝衰导致肝细胞大量死亡时,肝脏内出现的一种增生新细胞群,它包含有类似于正常胆管细胞的细胞,或形态学特征及抗原性与胎肝细胞或成熟肝细胞相似的小卵圆形细胞。肝OVC可能是肝细胞和胆管上皮细胞的干细胞或肝脏干细胞的直接子代细胞,在适当环境下尤其是肝脏损伤而肝细胞不能增生时,其增生易于被我们观察到。肝OVC具有较大的增殖分化潜能,从一定程度上讲,这些细胞也常被认为是潜在的肝干细胞。

1.1.2 小肝细胞 1992年,Mitaka等^[12]首先在用10mmol/L尼克酰胺和表皮生长因子(EGF)培养的原代肝细胞中发现小体积的单个核细胞有明显的增加,这类细胞的体积仅有正常肝细胞的1/3左右且只能向肝细胞分化,即小肝细

[收稿日期] 2007-12-05

[接受日期] 2008-02-25

[基金项目] 国家自然科学基金(30570836). Supported by National Natural Science Foundation of China(30570836).

[作者简介] 李维卿,硕士生. E-mail: bluehattie@sina.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel:021-63610109-73705. E-mail: yuhongyu795@hotmail.com

胞。分析经倒千里光碱处理的大鼠模型中,肝细胞的再生证实小肝细胞是一种独特的低分化的肝实质细胞^[13]。小肝细胞仅具有分化为成熟肝细胞的能力,但其增殖分化能力明显大于成熟肝细胞。有人认为小肝细胞是肝前体细胞向成熟肝细胞分化过程中的一种中间体的单能干细胞^[14]。

1.1.3 成熟肝细胞 迄今为止,大量以大鼠模型为主的实验研究已经表明:成熟肝细胞仍有较强的自我复制能力,连续12次切肝仍能依靠残留肝细胞的增生而恢复肝脏的重量和体积。通常情况下,肝损伤后的肝再生是由成熟肝细胞分裂增生完成的,因而有人把成熟肝细胞称为单纯性肝干细胞。

1.1.4 其他 以上几种是内源性肝干细胞,而外源性肝干细胞则包括骨髓源性肝干细胞和体外其他来源的可以转分化为肝系细胞的成体干细胞。

1.2 肝干细胞的起源 大部分研究者认为肝OVC来源于肝内终末小胆管(Hering管)^[15],但是部分学者也证实了肝干细胞的肝外起源^[16],如:骨髓细胞可以分化为肝细胞;胰腺上皮细胞能在肝内分化为肝细胞;从胰腺分离的胰岛前体细胞可以在体外培养条件下分化为肝上皮细胞;胚胎干细胞也可以在体外定向分化为肝细胞等。因此肝干细胞的起源是多源性的^[17],甚至存在着跨胚层分化现象^[18]。

1.3 肝干细胞的可塑性 肝干细胞的可塑性是指肝干细胞不仅能向肝系细胞分化而且能在特殊条件下向其他组织细胞分化,即肝干细胞具有高度的分化潜能(多向分化性)^[19]。许多实验已证实肝OVC为多向性干细胞,除了向肝细胞和胆管细胞分化外,还可以向胰腺细胞、肠上皮细胞及血源性细胞发展。此外,肝干细胞在心肌组织的微环境中能发育成心肌细胞^[18]。

1.4 肝干细胞的分子标志 肝OVC表达的多种抗原可用免疫组化方法检测,目前尚无十分特异的OVC标志,但已经筛选出一些可在OVC中高表达的标志^[20-22]。从表1可以看出OVC既表达某些肝细胞的分子标志,也表达某些胆管细胞的分子标志,还能表达某些骨髓细胞的分子标志。

表1 肝卵圆细胞的表面标志

Tab 1 The surface marks of OVC

Bile duct/ OVC	Bile duct/ hepatocyte	Hepatocyte
Thy-1 partly positive	HNF-1 positive	AFP partly positive
γ -GT partly positive	HNF-3 α positive	Albumin partly positive
CD34 partly positive	HNF-3 β positive	
C-kit partly positive	HNF-3 γ positive	
OV6 positive	HNF-4 negative	
CK14 positive	c-met positive	

HNF: Hepatocyte nuclear factor; AFP: Alpha fetoprotein; γ -GT: γ -glutamyl transpeptidase; CK: Cytokeratin

肝OVC还可以表达肿瘤生长因子 α (TGF α)、成纤维细

胞生长因子 α (FGF α)等生长因子和受体,肝细胞生长因子(HFG)能促进肝OVC和肝细胞的生长、增殖。小肝细胞有别于肝细胞特异性标记的报道较少,余宏宇等^[23]报道再生小鼠肝中的小肝细胞可表达甲胎蛋白(AFP)。

1.5 肝干细胞的分裂增生 肝干细胞的分裂增生方式被认为是一种不对称增生,在子代两个细胞中,一个保持干细胞的特性,另一个分化成组织细胞,参与组织损伤修复。在正常肝脏中肝干细胞处于休眠期,不分裂增生。当肝干细胞被激活后,必须在适宜的微环境中才能分化成熟。Dabeva等^[24]在实验中观察到,将分离的肝前体细胞分别移植入受体大鼠肝脏,实验组鼠经过倒千里光碱处理,其肝脏内移植的前体细胞分化为肝细胞和胆管细胞,而未经倒千里光碱处理的对照组大鼠肝脏内移植的前体细胞未见明显分化细胞。此外,研究者观察到间充质干细胞在肝脏分化为肝细胞和胆管上皮细胞^[25]。

肝干细胞的分化和发育是一个复杂的过程,这方面的研究进展较缓慢。GATA(GATA是肝脏分化过程中的转录因子之一,属于启动子,可以与白蛋白增强子结合并上调白蛋白表达)盒、肝细胞核因子-4 α (HNF-4 α)、HNF-3 α 、HNF-6转录因子可能在肝脏的发育过程中起重要作用^[26]。HNF-4 α (-/-)胚肝无法形成成熟的肝脏,HEX基因对于鼠胚肝的开始形成和细胞分化也甚为重要。在体外培养的肝干细胞分化实验中,地塞米松、转化生长因子 β 有助于胆管上皮细胞的分化形成。此外,各种生长因子、白介素、整合素在肝干细胞分化的不同阶段都有不同的表达,他们对于调控肝干细胞分化有重要作用^[27-28]。将来,可以利用基因芯片技术检测发育不同阶段的肝细胞中各种细胞因子的含量,以明确这些因子在不同分化阶段所起的作用^[29]。

2 肝再生中的肝干细胞

肝脏细胞长期以来被认为是终末分化细胞,这是因为在正常情况下,这些细胞不再增殖。但是当大量肝细胞受到损伤或者丢失时,肝干细胞有增殖和补偿损失肝细胞的作用。

有人认为,肝脏再生通常通过处于增生静止期的分化肝细胞进入细胞周期来完成,如果这一途径出现缺陷,胆管上皮细胞方从门脉管区移出并分化成肝细胞^[22,30]。

肝脏是一个具有强大再生能力的器官,当发生不同程度、不同类型的损伤后,会有三种水平的肝细胞参与肝组织重建性增殖反应^[24,31-33]。第一,在正常组织更新、轻微肝损伤及部分肝切除的时候,大量“专一性”的、单潜能的肝干细胞——肝细胞被激活,迅速分裂增生,直至损伤的肝组织完全修复,但其增殖周期相对有限;第二,当成熟肝细胞增殖能力受阻,肝脏遭受广泛、慢性的损伤或某些致癌物的损伤时,具有双分化潜能肝干细胞——肝OVC被激活,进一步分化成肝细胞或胆管上皮细胞,修复损伤的肝组织;第三,在汇管区酒精性肝损伤或辐射损伤后,外源性肝干细胞如骨髓源性肝干细胞被激活,经循环或肝OVC介导途径进入肝脏,完成

肝组织的正常更新和损伤修复。

2.1 肝再生中肝 OVC 的作用 当肝脏部分切除或受化学药物损伤后,肝细胞迅速从 G₀ 期进入 S 期,分裂扩增;当损伤比较严重(2/3 肝脏大部切除术)或肝细胞的增殖受到抑制(如连续注射低浓度的肝毒性药物,如 α -乙酰氨基苄、2-AAF)时,肝实质细胞增殖受抑制,导致肝 OVC 开始活化、增殖并分化形成肝实质细胞^[34]。肝 OVC 来自 Hering 管细胞,其数量与肝损伤有关^[35]。

根据细胞的形态和分布情况,认为肝 OVC 可能有 4 种类型^[30,36]:O 型:肝干细胞,位于汇管区及肝内胆管系统,具有典型的干细胞的形态特征;I 型:原始细胞,呈卵圆形,与邻近肝细胞呈桥粒连接,位于肝血窦或门静脉周边肝细胞肝索内;II 型:胆管样细胞,出现于胆管样结构中,与其他胆管样细胞相互交错排列;III 型:肝细胞样细胞,位于肝窦中,形成毛细胆管,与其他肝细胞紧密连接。

通过动物模型研究发现^[37-38],肝损伤后最先出现的就是 O、I 型细胞,随后见 II、III 型细胞伸入肝小叶,推测肝脏存在原始干细胞,可直接分化成 I 型细胞;然后分化成 II 型或 III 型细胞;II 型分化成胆管细胞,III 型分化成肝细胞。啮齿类动物模型的研究表明,含肝 OVC 的多潜能干细胞池的激活,是肝实质损伤后得以修复的重要机制。

研究表明,位于较小胆管内的肝 OVC 能够增殖、分化,而在较大胆管内的肝 OVC 则相对静止,只有当正常肝细胞功能缺损(增殖抑制)时,位于胆管内的肝 OVC 才能从汇管区向外迁移并分化为肝细胞^[39-41]。

对部分肝脏切除后肝 OVC 增殖与肝脏再生情况进行研究,认为肝 OVC 增殖并不会引起过度再生,因为机体可通过兴奋或抑制细胞周期基因表达、促进细胞凋亡来抑制肝脏过度再生^[42]。

2.2 肝再生中小肝细胞的作用 小肝细胞具有肝细胞单克隆增生的能力,只是生长速度较慢,且永生性很难^[43]。研究表明,小肝细胞出现的量和分布范围与部分肝切除的次数成正比。迄今为止,细胞形态介于肝 OVC 和成熟肝细胞之间的小肝细胞在肝脏中的确切定位、起源和性质均不明确,故对于其在肝再生中的具体作用,文献的报道存在较大差异。

2.3 肝再生中成熟肝细胞的作用 有学者依据大量以大鼠模型为主的实验观察而认为,成熟肝细胞有较强的增殖潜能——连续 12 次切肝仍能依靠残留肝细胞的增生而恢复肝脏的质量和体积,通常情况下肝损伤后的肝再生是由成熟肝细胞分裂增生完成的^[44-45]。

2.4 肝再生中外源性干细胞的作用 目前比较认同的外源性肝干细胞主要是骨髓源性干细胞^[18]。部分学者认为骨髓细胞是在一定条件下分化为肝干细胞的,也有人认为骨髓内本就存在有微量的原始肝干细胞亚群。自 1999 年 Petersen 等^[31]首次报道雄性大鼠的骨髓细胞移植入受致死量照射的四氯化碳(CCl₄)肝损伤雌性大鼠时受体肝内可出现供体源 OVC 和肝细胞,就已经存在骨髓干细胞是在一定条件下

向肝细胞转分化还是通过细胞融合加入肝细胞增殖或者两者兼而有之的争论。应用大鼠模型研究,有人提出了一种修复损伤组织的机制:骨髓源性干细胞经过受体环节,然后活化肝脏的 OVC,使 OVC 分化为肝细胞,从而修复损伤组织,即以新生的肝细胞替代坏死组织,从分子水平解释了肝脏组织损伤的修复机制^[40],即干细胞作为引发一系列变化的信号引起局部微环境的改变,在此过程中还有一些细胞因子(特异生长因子、归巢因子、分化因子等)的参与。

3 肝再生的机制

目前关于肝干细胞参与肝再生的机制,比较流行的是以下几种假说:

1958 年 Wilson 和 Leduc^[2]观察到小鼠消旋甲硫氨酸肝毒损伤模型肝再生修复中有小胆管或 Hering 管增生伴 OVC 出现,第一次提出肝干细胞有可能存在于小胆管或 Hering 管部位的假说^[15]。

1985 年 Zajicek 等^[44]提出流肝假说:肝板象轨道,肝细胞从门管区附近产生并沿肝板从门管区周围向小叶中央迁移,缓慢地进行肝细胞的生理性更新。2001 年 Susick 等^[45]报道从门管区到中央静脉肝细胞存在由低到高的分化梯度。这些假说提示肝内存在肝干细胞并参与肝脏实质细胞的动态更新,并进一步证明了 Wilson 等^[2]对于肝干细胞存在的假定。

但也有人报道哺乳类动物单纯肝切除和普通化学毒剂肝损伤后,是成熟肝细胞在损伤肝再生中发挥作用,并未观察到被假定的成体肝干细胞 OVC 的增生^[46]。大鼠倒千里光碱处理后 2/3 肝切除模型时肝小叶内而非与小胆管或 Hering 管相延续的部位出现小肝细胞(前体细胞)增生结节^[6],也间接不支持 Zajicek 等的流肝假说。

有人提出假设:成体各器官的特异性干细胞来源于器官外的干细胞池。其中,Kucia 等^[47]提出:骨髓内 CXCR4⁺细胞群是由已经开始表达一定的组织器官特异性标志的不同干细胞亚群(即最早的组织器官特异性干细胞)所组成的干细胞池,这些细胞能通过血液循环巡游全身,根据需要及时进入相应的组织器官并进一步分化增生以补充局部细胞;Nardi^[48]则提出:性腺内存在胚胎样多能干细胞池,这些多能干细胞能通过自我复制时的不对称分裂释放另一个干细胞进入血液循环,可在需要在组织器官特异性微环境(又称龕,主要指适合干细胞生存或复制或增生分化的局部组织结构、细胞和分子环境)诱导下转变为器官特异性干细胞,并分化增生以补充局部细胞。

2005 年余宏宇等^[23]提出了肝流域假说(liver valley hypothesis)——肝内成体干细胞存在于汇管区小胆管/COH 附近,是肝内主质细胞的源头;在生理情况下,能有序地自我复制并逐级分化产生不同等级的子代(从 OVC、小肝细胞到成熟肝细胞)、途经肝板汇向中央静脉,形成该流域干流;由血液循环路过的外源性干细胞在干流不同的部位分裂增殖、部

分转分化为肝系细胞,作为支流汇入干流;当肝部分切除或发生其他肝损伤时,随着再生信号的增强,干流和支流中的细胞增生分化速度也进一步增强;肝细胞更新与损伤后再生是肝流域中肝内源和肝外源肝干细胞及成熟肝细胞共同作用的结果。

4 问题与展望

肝干细胞的研究尚处于初期阶段,有许多问题需要解决,如建立完整的肝干细胞的分离、纯化、鉴定方法,肝干细胞的体外扩增和保存,确定肝干细胞的分化调节机制等问题都是当前研究的重点。

无论在基础研究领域还是应用研究领域,肝干细胞都具有极其广阔的应用前景。在基础研究方面,肝干细胞为我们提供了体外研究各种肝脏疾病发生的细胞模型;而在应用研究领域,肝干细胞应用于疾病的治疗可以忽略疾病发生的复杂机制,将疾病简化成用正常功能的细胞去替代病变细胞。

[参考文献]

- [1] Opie E L. The pathogenesis of tumors of the liver produced by butter yellow[J]. J Exp Med, 1944, 80: 231-246.
- [2] Wilson J W, Leduc E H. Role of cholangioles in restoration of the liver of the mouse after dietary injury[J]. J Pathol Bacteriol, 1958, 76: 441-449.
- [3] He Z P, Tang Y F, Liu Y B, Feng M F. Advances in studies on hepatic stem cells[J]. Prog Nat Sci, 2003, 13: 166-172.
- [4] Oh S H, Hatch H M, Petersen B E. Hepatic oval "stem" cell in liver regeneration[J]. Semin Cell Dev Biol, 2002, 13: 405-409.
- [5] Gordon G J, Coleman W B, Grisham J W. Temporal analysis of hepatocyte differentiation by small hepatocyte-like progenitor cells during liver regeneration in retrorsine-exposed rats[J]. Am J Pathol, 2000, 157: 771-786.
- [6] Gordon G J, Coleman W B, Hixson D C, Grisham J W. Liver regeneration in rats with retrorsine-induced hepatocellular injury proceeds through a novel cellular response[J]. Am J Pathol, 2000, 156: 607-619.
- [7] Alison M R. Liver regeneration with reference to stem cells[J]. Semin Cell Dev Biol, 2002, 13: 385-387.
- [8] Baumann U, Crosby H A, Ramani P, Kelly D A, Strain A J. Expression of the stem cell factor receptor c-kit in normal and diseased pediatric liver: identification of a human hepatic progenitor cell[J]? Hepatology, 1999, 30: 112-117.
- [9] 陈耀凯, 王宇明, 李俊刚, 郎松. 大鼠肝卵圆细胞的生物学特征[J]. 世界华人消化杂志, 2003, 11: 430-433.
- [10] Akhurst B, Croager E J, Farley-Roche C A, Ong J K, Dumble M L, Knight B, et al. A modified choline-deficient, ethionine-supplemented diet protocol effectively induces oval cells in mouse liver[J]. Hepatology, 2001, 34: 519-522.
- [11] Braun K M, Thompson A W, Sandgren E P. Hepatic microenvironment affects oval cell localization in albumin-urokinase-type plasminogen activator transgenic mice[J]. Am J Pathol, 2003, 162: 195-202.
- [12] Mitaka T, Mikami M, Sattler G L, Pitot H C, Mochizuki Y. Small cell colonies appear in the primary culture of adult rat hepatocyte in the presence of nicotinamide and epidermal growth factor[J]. Hepatology, 1992, 16: 440-447.
- [13] Alison M R, Golding M R, Sural C E. Pluripotential liver stem cells: facultative stem cells located in the biliary tree[J]. Cell Prolif, 1996, 29: 373-402.
- [14] Shafritz D A. Rat liver stem cells: prospects for the future[J]. Hepatology, 2000, 12: 1399-1400.
- [15] Theise N D, Saxena R, Portmann B C, Thung S N, Yee H, Chiriboga L, et al. The canals of hering and hepatic stem cells in humans[J]. Hepatology, 1999, 30: 1425-1433.
- [16] Sakamoto T, Murase N, Ye Q, Starzl T E, Demetris A J. Identification of donor hematopoietic progenitor cells after allogeneic liver transplantation[J]. Transplant Proc, 1997, 29(1-2): 1211.
- [17] Abe S, Lauby G, Boyer C, Manouilova L, Rennard S I, Sharp J G. Lung cells transplanted to irradiated recipients generate lymphohematopoietic progeny[J]. Am J Resp Cell Mol Biol, 2004, 30: 491-499.
- [18] Sell S, Karnasula C, Dunsford H. Cellular lineages of chemically induced liver cancer and their relationship to normal liver development[J]. J Tumor Marker Oncol, 1987, 2: 125-131.
- [19] 孙丽新, 汤家铭, 成国祥. 转分化研究进展[J]. 中国生物工程杂志, 2004, 24: 27-31.
- [20] Mitaka T. Hepatic stem cells in the liver and reconstruction of hepatic tissue in *ex vivo* [J]. Exper Med, 2000, 18: 431-437.
- [21] Su J, Yao Y C, Yu H Y, Zhu H Y, Wang X M, Wang Z H. Clonogenic colony-forming ability of hepatic stem cells in the spleens of mice[J]. Chin Sci Bull, 2002, 47: 211-213.
- [22] Crosby H A, Hubscher S G, Joplin R, Kelly D A, Strain A J. Immunolocalisation of OV-6, a putative stem cell marker in human fetal and diseased paediatric liver[J]. Hepatology, 1998, 28: 980-985.
- [23] 余宏宇, 李文林, 谢东甫, 张朵, 肖承志, 孙志勇, 等. 小鼠单纯肝切除后再生肝组织内大小核分裂相和卵圆细胞的观察[J]. 第二军医大学学报, 2005, 26: 261-266.
- [24] Dabeva M D, Petkov P M, Sandhu J, Oren R, Laconi E, Hurston E, et al. Proliferation and differentiation of fetal liver epithelial progenitor cells after transplantation into adult rat liver[J]. Am J Pathol, 2000, 156: 2017-2031.
- [25] Hong S H, Gang E J, Jeong J A, Ahn C, Hwang S H, Yang I H, et al. *In vitro* differentiation of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells into hepatocyte-like cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 330: 1153-1161.
- [26] Cirillo L A, Lin F R, Cuesta I, Friedman D, Jarnik M, Zaret K S. Opening of compacted chromatin by early developmental transcription factors HNF3 (Fox A) and GATA-4 [J]. Mol Cell, 2002, 9: 279-289.
- [27] Hasuike S, Ido A, Uto H, Moriuchi A, Taharo Y, Numata M, et al. Hepatocyte growth factor accelerates the proliferation of hepatic oval cells and possibly promotes the differentiation in a 2-acetylaminofluorene/partial hepatectomy model in rats [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2005, 20: 1753-1761.
- [28] Gordon G J, Butz G M, Grisham J W, Coleman W B. Isolation, short-term culture, and transplantation of small hepatocyte-like

- progenitor cells from retorsine-exposed rats[J]. Transplantation, 2002, 73: 1236-1243.
- [29] Muraca M, Galbiati G, Vilei M T, Coelho Fabricio A S, Caruso M. Fetal and adult liver stem cells for liver regeneration and tissue engineering[J]. J Cell Mol Med, 2006, 10: 577-587.
- [30] Alison M, Sarraf C. Hepatic stem cells[J]. J Hepatol, 1998, 29: 676-682.
- [31] Petersen B E, Bowen W C, Patrene K D, Mars W M, Sullivan A K, Murase N, et al. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells[J]. Science, 1999, 284: 1168-1170.
- [32] Yavorkovsky L, Lai E, Ilic Z, Sell S. Participation of small intraportal stem cells in the restitutive response of the liver to periportal necrosis induced by allyl alcohol[J]. Hepatology, 1995, 21: 1702-1712.
- [33] Evarts R P, Nagy P, Marsden E, Thorgeirsson S S. A precursor-product relationship exists between oval cells and hepatocytes in rat liver[J]. Carcinogenesis, 1987, 8: 1737-1740.
- [34] LeSage G D, Benedetti A, Glaser S, Marucci L, Tretjak E, Caligiuri A, et al. Acute carbon tetrachloride feeding selectively damages large, but not small, cholangiocytes from normal rat liver[J]. Hepatology, 1999, 29: 307-319.
- [35] Marchand H S, Weiss M C. Inducible differentiation and morphogenesis of bipotential liver cell lines from wild-type mouse embryos[J]. Hepatology, 2002, 36(4 Pt 1): 794-804.
- [36] 陈瑜, 李兰娟. 卵圆细胞介导的肝脏再生及其调节机制[J]. 国外医学: 流行病学传染病学分册, 2003, 30: 329-331.
- [37] Evarts R P, Nagy P, Nakatsukasa H, Marsden E, Thorgeirsson S S. *In vivo* differentiation of rat liver oval cells into hepatocytes[J]. Cancer Res, 1989, 49: 1541-1547.
- [38] Sell S. Heterogeneity and plasticity of hepatocyte lineage cells[J]. Hepatology, 2001, 33: 738-750.
- [39] Braun K M, Thompson A W, Sandgren E P. Hepatic microenvironment affects oval cell localization in albumin-urokinase-type plasminogen activator transgenic mice[J]. Am J Pathol, 2003, 162: 195-202.
- [40] Fausto N, Campbell J S. The role of hepatocytes and oval cells in liver regeneration and repopulation[J]. Mech Dev, 2003, 120: 117-130.
- [41] Forbes S, Vig P, Poulsom R, Thomas H, Alison M. Hepatic stem cells[J]. J Pathol, 2002, 197: 510-518.
- [42] Paku S, Schnur J, Nagy P, Thorgeirsson S S. Origin and structural evolution of the early proliferating oval cells in rat liver[J]. Am J Pathol, 2001, 158: 1313-1323.
- [43] Kobayashi N, Fujiwara T, Westerman K A, Inoue Y, Sakaguchi M, Noguchi H, et al. Prevention of acute liver failure in rats with reversibly immortalized human hepatocytes[J]. Science, 2000, 287: 1258-1262.
- [44] Zajicek G, Oren R, Weinreb M Jr. The streaming liver[J]. Liver, 1985, 5: 293-300.
- [45] Susick R, Moss N, Kubota H, Lecluyse E, Hamilton G, Luntz T, et al. Hepatic progenitors and strategies for liver cell therapies[J]. Ann New York Acad Sci, 2001, 944: 398-419.
- [46] Jauregui H O. Hepatocyte cell lines as the biological component of liver support[J]. Artif Organs, 2001, 25: 509-512.
- [47] Kucia M, Ratajczak J, Ratajczak M Z. Bone marrow as a source of circulating CXCR4⁺ tissue-committed stem cells[J]. Biol Cell, 2005, 97: 133-146.
- [48] Nardi N B. All the adult stem cells, where do they all come from? An external source for organ-specific stem cell pools[J]. Med Hypotheses, 2005, 64: 811-817.

[本文编辑] 尹茶

• 书 讯 •

《外军核、生物、化学武器及激光损伤医学防护指南》已出版

本书由闵锐、李雨主编,第二军医大学出版社出版,ISBN 978-7-81060-805-3,16开,定价35.00元。

本书共分7章和若干附录,约30万字,内容涉及核、生物、化学及激光、射频武器性能简介及其损伤的医学防护。并简要介绍各种威胁的来源,军事行动的定义,涉及到“三防”的有关部门和情报来源,在核、生物、化学条件下的预展开、展开及行动的一般指南,医学防护和除污染,伤员后送及决策过程。

本书适用于各军、兵种的“三防”学习和训练,亦可作为武装警察部队、公安部门、民防、预备役及民兵理论学习的教材,还可作为急救医疗单位人员的参考读物,亦是一般读者及军事爱好者有价值的收藏。

本书由第二军医大学出版社发行科发行,全国各大新华书店均有销售。

通讯地址:上海市翔殷路800号,邮编:200433

邮购电话:021-65344595,65493093

<http://www.smmup.com>