

脂肪间充质干细胞治疗急性肝损伤的分子机制

杨娜, 刘杨, 郝慧琴

<https://doi.org/10.12307/2025.065>

投稿日期: 2024-01-15

采用日期: 2024-04-09

修回日期: 2024-04-30

在线日期: 2024-05-21

中图分类号:

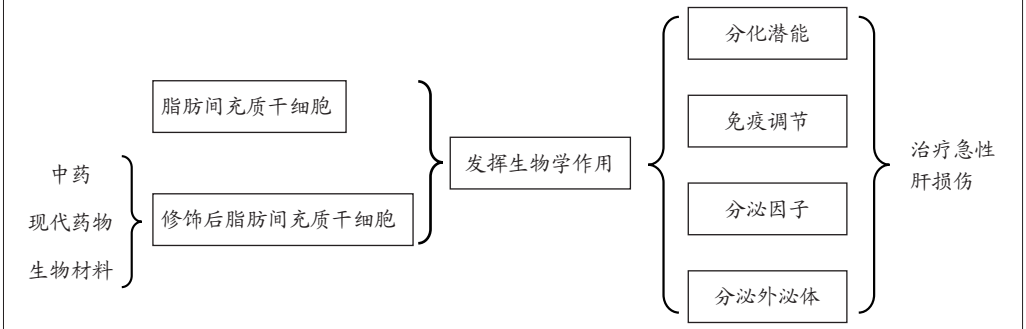
R459.9; R363; R364

文章编号:

2095-4344(2025)23-05041-10

文献标识码: A

文章快速阅读: 脂肪间充质干细胞治疗急性肝损伤的研究进展



文题释义:

急性肝损伤: 是指某些病因使得肝细胞内出现线粒体损伤、氧化应激、氧化还原反应失衡及信号转导紊乱等一系列反应, 导致肝细胞在短时间内大量死亡, 肝脏功能急剧下降是一种严重危害人体健康的疾病, 其病因一般可界定为药物性肝损伤、缺血再灌注肝损伤、自身免疫性肝损伤或病毒性肝损伤。

间充质干细胞: 是一种存在于多种组织(如骨髓、脂肪、牙髓、脐带、胎盘、羊膜、子宫内膜组织、脐血、外周血和角膜缘)中的多能干细胞。间充质干细胞可以通过分裂增殖进行自我更新, 并可分化为多种组织, 包括骨、软骨、肌肉和脂肪细胞以及结缔组织等。

摘要

背景: 急性肝损伤是由多种病因诱发的肝脏损害, 如未及时治疗则会发展成急性肝衰竭, 严重影响患者的生命安全。由于肝脏是人体最大的免疫器官和代谢器官, 目前治疗急性肝损伤尚无最优方案。脂肪间充质干细胞因具有多向分化潜能和免疫调节活性已逐渐成为治疗急性肝损伤的有效工具。

目的: 综述目前脂肪间充质干细胞及其经不同方式修饰后治疗急性肝损伤的进展和分子机制。

方法: 从PubMed、Web of Science与中国知网数据库中检索2000-2023年发表的相关文献, 以“Acute liver injury, liver injury, Adipose tissue-derived mesenchymal stem cell, liver Injury Repair, stem cell transplantation, stem cell repair, Cell surface engineering, stem cell modification”为英文检索词, 以“急性肝损伤, 肝损伤, 脂肪间充质干细胞, 肝损伤修复, 干细胞移植, 干细胞修复, 干细胞修饰”为中文检索词, 最终检索筛选出该领域最新研究进展的62篇文献进行归纳分析。

结果与结论: ①脂肪间充质干细胞作为一种具有多向分化潜能的干细胞治疗急性肝损伤具有生物学优势, 较其他两种主要间充质干细胞类型——骨髓间充质干细胞和脐带间充质干细胞具有来源丰富、获取便捷、医学伦理问题少的特点, 且较骨髓间充质干细胞的自我更新能力强。②脂肪间充质干细胞可以通过降低免疫反应、分化为肝细胞、分泌生长因子和外泌体等多种途径, 降低血清炎症因子表达, 减少肝脏组织炎性细胞浸润, 抑制细胞焦亡和自噬, 发挥抗凋亡作用, 促进肝窦内皮细胞和肝细胞再生等分子机制改善肝损伤; 目前尚无研究表明何种机制为脂肪间充质干细胞治疗急性肝损伤的最佳机制, 多数观点认为这些分子机制之间相互影响相互作用协同发挥治疗作用。③生物材料修饰和药物预处理等方式可以提升脂肪间充质干细胞治疗急性肝损伤的疗效: 一方面, 生物材料和药物修饰可以提升脂肪间充质干细胞自身的功能, 如提高增殖迁移能力, 上调其分泌的生长因子水平, 增强抗炎能力等, 从而促进脂肪间充质干细胞在损伤部位存活; 另一方面, 生物材料和药物修饰可以抑制损伤部位炎性细胞活化, 促进血管生长, 改善损伤部位环境从而提高移植成功率。④总之, 脂肪间充质干细胞可以通过分泌生长因子和外泌体、发挥免疫调节作用及促进肝脏再生等途径在治疗急性肝损伤中发挥重要作用。随着科学技术的发展, 生物材料与药物修饰可以提升脂肪间充质干细胞的自我更新能力, 改善急性肝损伤的局部微环境, 为进一步促进脂肪间充质干细胞治疗急性肝损伤的临床应用提供新的思路。

关键词: 急性肝损伤; 脂肪间充质干细胞; 肝脏; 脂肪组织; 细胞移植; 细胞修饰; 细胞工程; 损伤修复

Molecular mechanism of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in treatment of acute liver injury

Yang Na, Liu Yang, Hao Huiqin

山西中医药大学中西医结合基础实验室, 山西省晋中市 030619

第一作者: 杨娜, 女, 1993年生, 山西省人, 汉族, 2021年山西医科大学毕业, 博士, 讲师, 主要从事中西医结合基础研究。

通讯作者: 郝慧琴, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 山西中医药大学中西医结合基础实验室, 山西省晋中市 030619

并列通讯作者: 刘杨, 博士, 教授, 硕士生导师, 山西中医药大学中西医结合基础实验室, 山西省晋中市 030619

<https://orcid.org/0000-0003-0610-0902> (杨娜); <https://orcid.org/0000-0003-1144-2579> (郝慧琴)

基金资助: 山西省自然科学基金项目(20220302122272), 项目负责人: 杨娜; 山西省科技创新人才重点团队项目(202204051002033), 项目负责人: 郝慧琴; 山西中医药大学博士科研启动基金项目(2023BK32), 项目负责人: 杨娜; 山西中医药大学科技创新团队项目(2022TD2003); 山西中医药大学风湿免疫性疾病中西医结合基础学科建设项目(2023XKJS-03), 项目负责人: 郝慧琴

引用本文: 杨娜, 刘杨, 郝慧琴. 脂肪间充质干细胞治疗急性肝损伤的分子机制[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(23): 5041-5050.



Basic Laboratory of Integrative Medicine, Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Jinzhong 030619, Shanxi Province, China

Yang Na, MD, Lecturer, Basic Laboratory of Integrative Medicine, Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Jinzhong 030619, Shanxi Province, China

Corresponding author: Hao Huiqin, MD, Chief physician, Professor, Doctoral supervisor, Basic Laboratory of Integrative Medicine, Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Jinzhong 030619, Shanxi Province, China

Co-corresponding author: Liu Yang, MD, Professor, Master's supervisor, Basic Laboratory of Integrative Medicine, Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Jinzhong 030619, Shanxi Province, China

Abstract

BACKGROUND: Acute liver injury can result from a variety of causes, and if not treated in time, it will develop into acute liver failure and seriously affect the life safety of patients. As the liver is the largest immune organ and metabolic organ, there is no optimal treatment for acute liver injury. The adipose tissue-derived mesenchymal stem cell has multi-differentiation potential and immunomodulatory activity, so it has been gradually becoming an effective tool for the treatment of acute liver injury.

OBJECTIVE: To review the progress and molecular mechanism of adipose tissue-derived mesenchymal stem cell and its modification in different ways in the treatment of acute liver injury.

METHODS: Relevant articles published from 2000 to 2023 were retrieved from PubMed, Web of Science, and CNKI databases. English search terms were "acute liver injury, liver injury, adipose tissue-derived mesenchymal stem cell, liver injury repair, stem cell transplantation, stem cell repair, cell surface engineering, stem cell modification." Chinese search terms were "acute liver injury, liver injury, adipose tissue-derived mesenchymal stem cell, liver injury repair, stem cell transplantation, stem cell repair, stem cell modification." Totally 62 articles of the latest research progress in this field were summarized and analyzed.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) Adipose tissue-derived mesenchymal stem cell as a potential stem cell with multi-directional differentiation has biological advantages in the treatment of acute liver injury. Compared with the other two major types of mesenchymal stem cell that is bone marrow mesenchymal stem cell and umbilical cord mesenchymal stem cell, they are more widely sourced, easily accessible and have fewer ethical issues, and more self-renewal than bone marrow mesenchymal stem cell. (2) Adipose tissue-derived mesenchymal stem cell may play a therapeutic role in acute liver injury by regulating immune responses, differentiating into hepatocytes, and secreting growth factors and exosomes. It can reduce the expression of inflammatory factors in serum and the infiltration of inflammatory cells in liver tissue, also can inhibit the pyroptosis and autophagy levels to promote regeneration of sinusoidal endothelial cells and hepatocyte, and ultimately improve liver damage. At present, no studies have shown which mechanism is the best mechanism for adipose tissue-derived mesenchymal stem cells to treat acute liver injury, and most opinions believe that these molecular mechanisms interact with each other to play a synergistic role in treatment. (3) Biomaterials modification and drug pretreatment can improve the efficacy of adipose tissue-derived mesenchymal stem cell in the treatment of acute liver injury. On the one hand, biomaterials and drug modifications can enhance the functions of adipose tissue-derived mesenchymal stem cell, such as enhancing the ability of proliferation and migration, increasing the level of growth factors secreted, and enhancing the anti-inflammatory ability and promoting the survival of adipose mesenchymal stem cells at the injury site. On the other hand, biomaterials and drug modifications can inhibit the activation of inflammatory cells at the injured site and promote the growth of blood to improve the success rate of transplantation. (4) In summary, adipose tissue-derived mesenchymal stem cell plays an important role in the treatment of acute liver injury by secreting growth factors and exosomes, regulating the immune response, and promoting liver regeneration. With the development of science and technology, biomaterials and drug modification can enhance the self-renewal ability of adipose tissue-derived mesenchymal stem cell and improve the local microenvironment of acute liver injury. It provides a new way to promote the clinical application of adipose tissue-derived mesenchymal stem cell in the treatment of acute liver injury.

Key words: acute liver injury; adipose tissue-derived mesenchymal stem cell; liver; adipose tissue; cell transplantation; cell modification; cell engineering; injury repair

Funding: Natural Science Foundation of Shanxi Province, No. 202203021222272 (to YN); Key Scientific Research Innovation Team Project of Shanxi Province, No. 202204051002033 (to HHQ); Doctoral Scientific Research Foundation of Shanxi University of Chinese Medicine, No. 2023BK32 (to YN); Scientific Research Innovation Team Project of Shanxi University of Chinese Medicine, No. 2022TD2003; Basic Research of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine in Rheumatic Immune Diseases of Shanxi University of Chinese Medicine, No. 2023XKJS-03 (to HHQ)

How to cite this article: YANG N, LIU Y, HAO HQ. Molecular mechanism of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in treatment of acute liver injury. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2025;29(23):5041-5050.

0 引言 Introduction

急性肝损伤是指在无慢性肝病基础上,由各种病因导致肝脏细胞损伤而产生的疾病,临床上表现为血清转氨酶、胆红素升高,如未及时治疗则会进一步发展成为急性肝衰竭和肝性脑病等,严重影响患者的生命安全。由于肝脏是人体重要的代谢器官,对有毒化学物质或药物非常敏感,急性肝损伤的治疗方案需要具体问题具体分析,谨慎用药。目前治疗急性肝损伤常规采用液体疗法,若出现低血容量休克等特殊情况则给予血管升压素。但现行治疗方案通常会诱发神经系统并发症和心血管系统异常等不良反应,因此目前治疗急性肝损伤尚无最优治疗方案^[1]。间充质干细胞具有自我更新、多向分化和免疫调节的特性,在治疗急性器官损伤方面具有良好疗效,已受到各国研究学者的重视。与其他间充质干细胞相比,脂肪间充质干细胞具有来源丰富和获取方便的优势,被广泛用于替代、修复和再生医学领域。

目前针对脂肪间充质干细胞治疗急性肝损伤的分子机制研究多集中于分化潜能、免疫调节和分泌因子及外泌体等方面。尽管已有研究学者对移植脂肪间充质干细胞治疗急性肝损伤的显著疗效和机制进行了整理,但随着研究的深入,目前仍存在许多问题制约干细胞移植技术

在临床中的应用。由于损伤部位多为氧化应激和缺血缺氧环境,干细胞移植后在损伤部位的存活能力及其活性的维持是细胞疗法成功的关键。为此,研究人员利用多种技术联合材料工程和药物处理等方式修饰脂肪间充质干细胞,提高干细胞的潜能,以期突破干细胞分化效率低、寿命短及大规模生产成本高等限制,提高干细胞治疗急性肝损伤的疗效。因此,鉴于脂肪间充质干细胞在治疗急性肝损伤方面研究的快速进展以及尚未有学者对修饰后脂肪间充质干细胞治疗急性肝损伤的研究进展做归纳总结,该文将对脂肪间充质干细胞治疗急性肝损伤的研究进展进行综述,试图为治疗急性肝损伤提供新角度和新方法。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 第一作者在2023年8月进行文献检索。

1.1.2 检索文献时限 检索2000年1月至2023年8月发表的相关文献。

1.1.3 检索数据库 PubMed、Web of Science 和中国知网数据库。

1.1.4 检索词 以“Acute liver injury, liver injury, Adipose

tissue-derived mesenchymal stem cell, liver Injury Repair, stem cell transplantation, stem cell repair, Cell surface engineering, stem cell modification”为英文检索词,以“急性肝损伤,肝损伤,脂肪间充质干细胞,肝损伤修复,干细胞移植,干细胞修复,细胞表面工程,干细胞修饰”为中文检索词。

1.1.5 检索文献类型 研究原著,综述和学位论文。

1.1.6 手工检索情况 无手工检索情况。

1.1.7 检索策略 应用网页在线检索相关文献,以 PubMed 数据库检索为例,具体文献检索策略见图 1。

```
#1 Acute liver injury[MeSH Terms]
#2 liver injury[MeSH Terms]
#3 Adipose tissue-derived mesenchymal stem cell[MeSH Terms]
#4 liver Injury Repair[All Fields]
#5 stem cell transplantation[All Fields]
#6 Cell surface engineering[All Fields]
#7 stem cell modification[All Fields]
#8 #1 OR #2 AND #3
#9 #1 OR #2 AND #5
#10 #3 AND #4
#11 #4 AND #5
#12 #4 AND #6 OR #7
#13 #8 AND #6 OR #7
#14 #11 AND #6 OR #7
```

图 1 | PubMed 数据库检索策略图

1.1.8 检索文献量 初步检索文献 695 篇,其中 PubMed 数据库检索共 620 篇,Web of Science 数据库检索共 42 篇,中国知网数据库检索共 33 篇。

1.2 入组标准

1.2.1 纳入标准 ①与脂肪间充质干细胞治疗急性肝损伤相关的文献;②利用不同方法预处理脂肪间充质干细胞后再治疗急性肝损伤相关的文献;③论点清晰、数据可靠、具有新颖性和代表性的文献。

1.2.2 排除标准 研究内容与主题无关的文章。

1.3 文献质量评估及数据提取 通过计算机初检得到 695 篇文献,根据入选标准,筛选后最终共纳入 62 篇文献。其中 PubMed 数据库 49 篇,Web of Science 数据库 11 篇,中国知网数据库 2 篇。文献检索流程图见图 2。

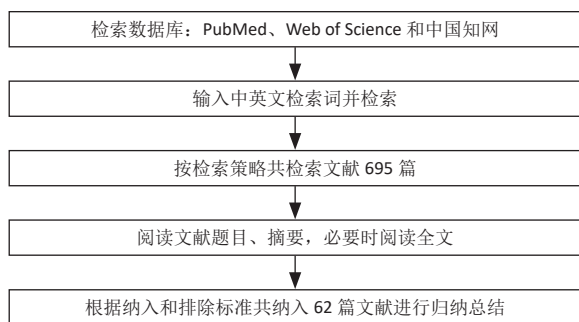


图 2 | 文献筛选流程图

2 结果 Results

2.1 脂肪间充质干细胞用于治疗肝脏相关疾病的生物学优势 脂肪间充质干细胞是来源于脂肪组织的间充质干细胞。尽管以往认为脂肪组织是储脂器官,但随着科学研

究的逐步深入,脂肪组织被认为是机体重要的内分泌器官和代谢器官,参与维持机体的生理平衡。有研究学者对脂肪组织的细胞成分进行分析,结果显示脂肪组织中仅有 20% 的细胞为储脂的脂肪细胞,约 80% 为成纤维细胞、血管细胞、脂肪间充质干细胞以及免疫细胞等^[2]。单细胞测序分析结果显示非储脂细胞中有 70% 表达血小板衍生生长因子受体 α 、整联蛋白 $\beta 1$ 及糖蛋白 CD34 等脂肪间充质干细胞的标志蛋白^[3]。形态学研究结果显示,白色脂肪组织中的血小板衍生生长因子受体 α 阳性的脂肪间充质干细胞均匀分布于间质和血管周围空间,并伸出树突状伪足接触组织微环境中包括脂肪细胞在内的多种细胞^[4]。当白色脂肪组织受损时会招募表达 M2 型标记物的巨噬细胞清除坏死的白色脂肪组织,这些巨噬细胞可以表达高水平的骨桥素蛋白,使得血小板衍生生长因子受体 α 阳性的脂肪间充质干细胞在趋化作用下迁移到白色脂肪组织坏死区域,增殖分化为脂肪细胞进而参与脂肪组织损伤修复^[5]。

MCINTOSH 等^[6]分析了来自骨髓、脐血和脂肪组织的 3 种间充质干细胞特性,结果显示脂肪和骨髓组织分离间充质干细胞的成功率较脐血来源更高。SCHAFFLER 等^[7]认为与骨髓来源的间充质干细胞相比,脂肪间充质干细胞同样具有分化成中胚层或非中胚层细胞的潜力。但有相关研究表明,从脂肪组织中分离得到间充质干细胞数量是从等量骨髓组织中获得的间充质干细胞数量的 500 倍^[8]。RUSSELL 等^[9]对犬脂肪组织和骨髓来源的间充质干细胞进行了系统研究,结果显示脂肪间充质干细胞增殖速度是骨髓间充质干细胞的 2 倍以上。同源盒转录因子 Nanog 是维持干细胞未分化状态和自我更新所必需的关键因子,有文献报道,脂肪间充质干细胞的 Nanog 表达量较来源于骨髓的间充质干细胞高出 2.5 倍,且体外扩增的脂肪间充质干细胞的增殖能力明显较骨髓来源的间充质干细胞更高^[10];对两类干细胞的分化能力进行评估,结果显示两者在脂肪生成和成骨分化能力方面无明显差异^[9]。以上研究提示脂肪间充质干细胞可以维持未分化状态,并且其自我更新能力比骨髓的间充质干细胞更强。有研究发现脂肪间充质干细胞与骨髓间充质干细胞相比,两类干细胞表面均表达组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC)MHC I、整联蛋白 $\beta 1$ 、归巢细胞黏附分子 CD44 和细胞黏附分子免疫球蛋白 CD90,几乎不表达 MHC II 和白细胞共同抗原 CD45,提示与其他类型间充质干细胞相似,脂肪间充质干细胞的免疫原性较低^[11]。由此可知,脂肪间充质干细胞具有与其他间充质干细胞类似的低免疫原性,且自我更新能力和体外增殖能力优于骨髓来源的间充质干细胞,具有较强的生物学优势。

此外,由于医美行业的迅速发展,脂肪组织的获取较骨髓、脐带组织更为便捷,并且脂肪组织抽取手术几乎不会导致手术并发症或美观缺陷等副作用,医学伦理问题少,因此从脂肪组织中获取脂肪间充质干细胞具有来源丰富、获取便捷的优势^[12]。因此,脂肪间充质干细胞被认为是组织工程的理想来源,具有重要的应用和研究价值。

脂肪间充质干细胞具有向软骨和骨方向分化的能力，可以用于遗传性和肿瘤或创伤性骨缺损的骨骼再生^[13]。脂肪间充质干细胞可以分泌多种生长因子，可以用于促进新血管生成和治疗缺血性疾病^[14]。由于脂肪间充质干细胞具有向神经元方向分化的能力，研究人员正在研究脂肪间充质干细胞治疗脑损伤、脑卒中以及周围神经损伤等，初步发现脂肪间充质干细胞可以显著改善神经损伤^[15-16]。值得注意的是，尽管肝脏具有再生能力，脂肪间充质干细胞移植也可以分化为肝细胞，促进肝再生^[17]。近期的研究表明脂肪间充质干细胞可以归巢到肝脏受损部位，并分泌多种细胞因子和生长因子，发挥多种生物学效应。综上所述，脂肪间充质干细胞较其他间充质干细胞治疗肝损伤具有显著的生物学优势，有可能成为延缓肝损伤，挽救急性肝衰竭的种子细胞。

2.2 脂肪间充质干细胞治疗急性肝损伤的分子机制 近年来，研究学者围绕脂肪间充质干细胞治疗急性肝损伤进行了大量的研究工作。研究报道脂肪来源的间充质干细胞治疗多种急性肝损伤动物模型均有良好疗效，其作用机制研究也取得了一定进展。现对脂肪间充质干细胞治疗急性肝损伤的分子机制做归纳总结。

自 2001 年 ZUK 等^[18]首次从脂肪组织中提取出间充质干细胞后，研究学者逐渐对脂肪间充质干细胞的生物学功能和作用展开了研究。2005 年有研究学者发现细胞生长因子和抑瘤素 -M 处理可以将脂肪间充质干细胞诱导分化为肝细胞样细胞，并在分化过程中高表达白蛋白和甲胎蛋白等标志物，该项研究首次提供了脂肪间充质干细胞向肝细胞方向分化的体外证据^[19]。之后研究学者对于脂肪间充质干细胞在肝脏相关疾病中的作用进行了研究。在 2008 年，有学者将脂肪来源的间充质干细胞注射到肝移植大鼠体内并发现可以显著缓解肝移植的急性排斥反应，这一现象可能与其对 T 淋巴细胞的抑制作用有关。在 2009 年 BANAS 等^[20]首次将脂肪间充质干细胞直接应用于急性肝衰竭小鼠模型，其研究结果显示脂肪间充质干细胞对体外肝细胞分化和肝再生具有特殊的亲和力，可能是治疗肝脏损伤的优越的细胞工具。随后研究学者们对脂肪间充质干细胞如何治疗急性肝损伤的具体分子机制进行了探索研究，逐步发现脂肪间充质干细胞可能通过分化为肝细胞、调节免疫平衡、分泌生长因子和外泌体等对急性肝损伤起到损伤修复作用^[21-23]，具体时间脉络见图 3。

2.2.1 脂肪间充质干细胞调节免疫平衡抑制炎症反应 脂肪间充质干细胞作为一种间充质干细胞具有免疫抑制作用^[24-25]。研究表明间充质干细胞可以抑制 T 细胞、B 细胞和自然杀伤细胞等发挥免疫调节作用参与组织修复^[26]。有研究利用佛波酯、离子霉素以及刀豆蛋白 A (concanavalin A, ConA) 等刺激淋巴单核细胞构建异常免疫反应细胞模型并评估脂肪间充质干细胞对免疫稳态的调控作用，结果显示当脂肪间充质干细胞与淋巴单核细胞共培养时，以剂量依赖性的方式抑制淋巴单核细胞的过度增殖。运用脂肪间充质干细胞移植治疗 ConA 诱发的免疫性肝炎小鼠，结果显示脂肪间充质干细胞可以显著下调血清炎症因子的



图 3 | 脂肪间充质干细胞移植治疗急性肝损伤动物模型的时间脉络图

表达，降低肝功能损害，改善肝脏组织学形态，提示脂肪间充质干细胞具有强大的免疫调节能力^[21]。有研究发现脂肪间充质干细胞移植可以促进 2-乙酰氨基苄 (AAF) 或 AAF 联合部分肝切除术诱导的急性肝损伤大鼠肝脏再生，分析肝脏的免疫细胞类型结果显示脂肪间充质干细胞移植对肝脏 T 细胞和 B 细胞的数量无明显影响，但会使肝脏库普细胞增多；而当脂肪间充质干细胞成功移植到肝脏后则会抑制库普细胞活性，降低肿瘤坏死因子 α 等炎症因子水平^[27]。相关研究报道肿瘤坏死因子 α 水平降低是由于脂肪间充质干细胞可以使血清中可溶性肿瘤坏死因子受体 1 的表达升高，增加的可溶性肿瘤坏死因子受体 1 会削弱肿瘤坏死因子 α 的生物学效应从而改善急性肝损伤^[28]。另有文献报道，大鼠大网膜脂肪组织来源的间充质干细胞移植后通过抑制细胞色素酶 P450 活性，减少毒性硝基酪氨酸的积累，上调核转录相关因子 2，抑制丝裂原激活的蛋白激酶 (MAPK) 信号通路的激活，降低炎症反应，增加肝脏抗氧化活性，显著提高急性肝损伤小鼠的存活率^[29]。综上所述，脂肪间充质干细胞可以通过抑制免疫细胞过度增殖或降低炎症反应发挥肝脏保护作用。

2.2.2 脂肪间充质干细胞分化为肝细胞发挥肝保护作用 脂肪间充质干细胞作为一种间充质干细胞具有多向分化潜能。研究表明未分化的脂肪间充质干细胞表达肝脏特异性标记物，如甲胎蛋白、细胞角蛋白 (CK)-18、CK-19 和肝细胞核转录因子 4 等^[30]。成纤维细胞生长因子 4 是调控肝脏早期发育的重要因子，当成纤维细胞生长因子 4 连续干预脂肪间充质干细胞至第 9 天时，脂肪间充质干细胞高表达白蛋白等肝细胞标记物；干预至第 13 天时脂肪间充质干细胞具备了肝细胞摄取低密度脂蛋白和储存糖原的能力^[20]。以上研究提示脂肪间充质干细胞具有向肝细胞方向分化的能力。为了研究脂肪间充质干细胞在急性肝损伤动物模型的分布情况，有研究人员在脂肪间充质干细胞移植后建立肝损伤模型，发现脂肪间充质干细胞可以直接植入肝组织中并表达人类肝细胞特异性蛋白^[31]。DENG 等^[32]使用绿色荧光蛋白标记脂肪间充质干细胞并将其腹腔注射到硫代乙酰胺导致的急性肝损伤小鼠体内，结果显示第 7 天起急性肝损伤小鼠肝脏表达增强绿色荧光蛋白阳性细胞，第 4 周时增强绿色荧光蛋白阳性细胞呈现出肝细胞样形态并表达细胞角蛋白 18 和白蛋白等肝细胞标记物。同样地，运用增强绿色荧光蛋白 - 脂肪间充质干细胞

治疗硫代乙酰胺导致的急性肝损伤,结果显示脂肪间充质干细胞可在受损肝脏分化为肝细胞从而发挥肝保护作用,而且这一作用与脂肪间充质干细胞的注射途径无关。GUO等^[33]分别向 CCl₄ 肝损伤小鼠体内静脉注射了脂肪间充质干细胞和脂肪间充质干细胞衍生的肝细胞样细胞,但是移植脂肪间充质干细胞的治疗效果更优。这一现象可能是由于损伤的肝脏中局部高表达基质细胞衍生因子 1, 而干细胞表面高表达趋化因子受体 4, 因此,在趋化作用下脂肪间充质干细胞逆浓度梯度差招募到损伤部位^[34]。此外,脂肪间充质干细胞还可以释放其他生长因子,其抗炎、抗凋亡和再生作用较肝样细胞更为显著。综上可知,脂肪间充质干细胞注射到急性肝损伤动物模型体内可以分化为肝细胞,但是脂肪间充质干细胞分化为肝细胞如何发挥肝保护作用的分子机制研究较少,仍需更多的研究工作证实。

2.2.3 脂肪间充质干细胞分泌生长因子促进肝损伤修复
脂肪间充质干细胞作为间充质干细胞具有分泌生长因子的功能。研究认为脂肪间充质干细胞也可以分泌肝细胞生长因子改善肝纤维化^[35-36]。LIU等^[37]运用脂肪间充质干细胞移植显著抑制了肝大部切除术后 24 h 的血清谷草转氨酶、谷丙转氨酶和总胆红素水平,增加细胞生长因子的表达水平,改善了肝大部切除手术模型大鼠的肝脏再生。FERETIS等^[38]的研究表明脂肪间充质干细胞移植后,肝脏生长因子如细胞生长因子和肝核转录因子等明显升高,脂肪间充质干细胞的形态也从纤维细胞样转变为肝细胞样细胞,显著改善了对乙酰氨基酚诱导的急性肝损伤。血管内皮生长因子在内皮细胞新生成血管以及血管的损伤修复过程中发挥重要作用^[39]。有文献报道急性肝损伤后的肝再生过程需要血管内皮生长因子的参与,而脂肪间充质干细胞可以分泌血管内皮生长因子等生长因子^[40-41]。ABDELBASET-ISMAIL等^[42]研究发现,脂肪间充质干细胞可以有效降低急性肝损伤小鼠血清的丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、胆红素水平以及其他促炎、促凋亡因子,增加血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子、谷胱甘肽过氧化物酶和 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 基因的表达,促进肝细胞再生。相似地,CHEN等^[43]运用尾静脉注射 N-亚硝基二乙胺使小鼠肝脏 Beclin1、LC3 II 等自噬相关蛋白表达上调并出现急性肝损伤表型。运用脂肪间充质干细胞移植治疗则可显著提高血管生长因子血管内皮生长因子的表达,抑制细胞焦亡和自噬从而改善肝损伤。有研究人员利用缺血再灌注诱导肝移植术后急性肝损伤大鼠模型,通过 RNA 干扰技术抑制脂肪间充质干细胞分泌血管内皮生长因子,结果显示缺失血管内皮生长因子的脂肪间充质干细胞移植后不能改善肝脏微循环障碍、门静脉炎性细胞浸润和肝细胞坏死,而血管内皮生长因子正常表达的脂肪间充质干细胞植入后则可以显著纠正肝损伤表型,促进肝窦内皮细胞和肝细胞再生^[22]。脂肪间充质干细胞分泌的生长因子较多,目前在治疗急性肝损伤方面的研究主要集中于血管内皮生长因子和细胞生长因子两种生长因子方面,脂肪间充质干细胞是否通过分泌其他生长因子发挥肝脏保护作用仍需研究工作证实。

通过对以上脂肪间充质干细胞治疗急性肝损伤的分子机制进行归纳,可知脂肪间充质干细胞治疗急性肝损伤的分子机制较为复杂,不存在单一作用机制和主要作用机制之分。脂肪间充质干细胞作为一种具有多向分化潜能和低免疫原性的间充质干细胞,在进入机体之后可能通过分化为损伤部位的主要细胞类型替代其功能发挥修复作用,也可能通过抑制炎症因子调节免疫平衡,或分泌生长因子对肝脏起保护作用。但是目前的研究进展中仍然存在具体分子机制尚不明确的问题,见表 1,仍有大量研究工作尚需进行。

表 1 | 脂肪间充质干细胞移植治疗急性肝损伤动物模型的研究现状

第一作者 / 发表年份	动物物种	造模方案	脂肪间充质干细胞种属	注射方式	注射剂量	疗效及分子机制
KUBO ^[21] , 2012	小鼠	刀豆蛋白 A	小鼠	静脉注射	1×10 ⁶	脂肪间充质干细胞可以显著下调血清炎症因子的表达,降低肝功能损害,改善肝脏组织学形态
HONG ^[27] , 2013	大鼠	2-乙酰氨基酚或联合部分肝切除术	大鼠	脾脏注射	1×10 ⁶	脂肪间充质干细胞抑制肝脏库普细胞活性,降低 TNF-α 等炎症因子水平,纠正肝功能障碍
HUANG ^[29] , 2016	小鼠	对乙酰氨基酚	大鼠	尾静脉注射	1×10 ⁶	脂肪间充质干细胞抑制细胞色素酶 P450 活性,减少毒性硝基酪氨酸的积累,上调核转录相关因子 2,抑制 MAPK 信号通路的激活,降低炎症反应,增加肝脏抗氧化活性,显著提高急性肝损伤小鼠的存活率
DENG ^[32] , 2016	小鼠	硫代乙酰胺	小鼠	静脉注射和脾内注射	5×10 ⁶	脂肪间充质干细胞分化为表达白蛋白和细胞角蛋白 8 的肝细胞,降低肝脏损伤标志物 ALT 和 AST 的水平
GUO ^[33] , 2017	小鼠	四氯化碳	大鼠	静脉注射	(2.0-3.0)×10 ⁶	脂肪间充质干细胞可以在体外分化为肝细胞;体内移植脂肪间充质干细胞较移植肝细胞改善急性肝损伤的疗效更好
FERETIS ^[38] , 2020	大鼠	对乙酰氨基酚	大鼠	静脉注射	(1.0-2.0)×10 ⁶	脂肪间充质干细胞移植提高肝脏生长因子如 HGF 和肝核转录因子等的表达水平,显著改善急性肝损伤表型
ABDELBASET-ISMAIL ^[42] , 2022	大鼠	双氯芬酸钠	大鼠	腹腔注射	5×10 ⁶	脂肪间充质干细胞移植提高急性肝损伤大鼠血清中的 VEGF 和 FGF,抑制内质网应激水平抵抗肝细胞凋亡,改善了急性肝损伤病理学特征
CHEN ^[43] , 2022	大鼠	N-硝基二乙胺	大鼠	尾静脉注射	1×10 ⁶	脂肪间充质干细胞分泌 VEGF,抑制细胞焦亡与自噬,改善肝损伤

表注: TNF-α 为肿瘤坏死因子; MAPK 为丝裂原活化蛋白激酶; ALT 为谷丙转氨酶; AST 为天冬氨酸氨基转移酶; HGF 为肝细胞生长因子; VEGF 为血管内皮生长因子; FGF 为成纤维细胞生长因子。

2.2.4 脂肪间充质干细胞分泌外泌体促进肝损伤修复
脂肪间充质干细胞作为间充质干细胞具有分泌外泌体的功能。外泌体是机体内所有细胞均可分泌的直径范围为 50-160 nm 的纳米颗粒,携带核酸、蛋白质、脂质和代谢物等多种生物信号分子,并通过包括胞吞、质膜融合等在内的多种机制进入受体细胞实现细胞间的通讯过程^[44]。由于不同细胞分泌的外泌体携带的核酸、蛋白、脂质以及代谢物等具有异质性,因此,不同类型细胞分泌的外泌体具有独特的特征。研究表明,脂肪间充质干细胞衍生外泌体参与组织修复与再生、血管生成、炎症反应调节、

成骨和脂肪生成，皮肤愈合、抑制细胞凋亡以及调节免疫反应等生物学过程^[45]。多篇文献报道了脂肪间充质干细胞衍生的外泌体对急性肝损伤的治疗作用。

SUN 等^[23]分离了小型猪的脂肪间充质干细胞并收集培养基中的外泌体，体外作用于脂多糖诱导的巨噬细胞，结果显示，猪来源的脂肪间充质干细胞外泌体可以显著抑制巨噬细胞分泌的白细胞介素 1 β 和肿瘤坏死因子 α 等炎症因子表达，减少基质金属蛋白酶 9 和环氧化酶 2 的表达水平，降低细胞凋亡相关蛋白 3 表达水平，提示异种外泌体具有抑制炎症、细胞凋亡和氧化应激的内在能力。随后，研究人员利用静脉注射外泌体治疗急性肝缺血再灌注导致的急性肝损伤大鼠，结果显示外泌体可以通过显著减少急性肝损伤肝实质中的 CD3 阳性 T 细胞的数量，降低炎症细胞浸润比例，下调 NADPH 氧化酶 1 和 2 的水平，增加抗凋亡蛋白和抗氧化应激蛋白的表达，进而保护 DNA 和线粒体免受损伤，对纠正肝损伤具有一定的保护作用^[23]。另有研究表明，脂肪间充质干细胞衍生的外泌体内富含的 MiR-17 可以减少炎症小体激活进而修复肝损伤^[46]。核苷酸结合和寡聚化结构域样受体 3(nucleotide binding oligomerization domain like receptors 3, NLRP3) 炎症小体在肝脏中高表达，参与多种肝脏疾病的发病机制^[47]。研究人员利用脂多糖和 D-半乳糖胺腹腔注射诱发小鼠出现急性暴发性肝炎并立即尾静脉注射脂肪间充质干细胞衍生的外泌体，结果显示注射外泌体后急性肝损伤小鼠的肝功能指标谷草转氨酶和谷丙转氨酶显著降低，血清炎症因子表达显著下降。同时研究人员利用体内体外实验研究均发现脂肪间充质干细胞衍生的外泌体含有高水平的 miR-17，可以显著抑制与 NLRP3 相互作用的硫氧还蛋白互作蛋白，进而抑制 NLRP3 炎症小体的激活，降低炎症因子的分泌从而改善暴发性肝炎诱导的急性肝损伤^[46]。H19 是一个长度为 2.3 kb 的非编码 RNA，在肝脏中表达活跃但是在个体出生后迅速减少。研究表明在多个肝切除再生模型中，发现 H19 在肝细胞增殖活跃的组织中的表达显著增加，提示 H19 在肝组织再生和增殖中起着不可或缺的作用^[48]。JIN 等^[49]运用基因沉默和过表达技术证实脂肪间充质干细胞衍生的外泌体中包含的 H19 可以通过细胞生长因子 c -Met 途径促进肝细胞的增殖，从而提高急性肝衰竭大鼠的存活率。另有研究表明，移植脂肪间充质干细胞衍生的外泌体较直接移植脂肪间充质干细胞可能更有优势。PIAO 等^[50]研究发现移植脂肪间充质干细胞和脂肪间充质干细胞衍生的外泌体均可以通过激活 Wnt/ β -catenin 途径促进肝脏再生，抑制核转录因子 κ B 信号通路减少细胞焦亡，挽救肝损伤；但是与移植脂肪间充质干细胞衍生外泌体不同，移植脂肪间充质干细胞反而增加了 GSDMD-N 的释放。GSDMD-N 是活性胱天蛋白酶 -1 裂解成孔蛋白 (gasdermin D, GSDMD) 在细胞焦亡途径中被活化的胱天蛋白酶剪切后的 N 端片段，可以促使细胞膜穿孔、细胞死亡^[51]。GSDMD-N 的释放可能是由于损伤部位的巨噬细胞大量释放 IFN- β 诱发募集到损伤部位的脂肪间充质干细胞产生细胞焦亡^[50]。同样的，ZHANG 等^[52]运用脂肪间充质干细胞衍生的外泌体治疗肝

缺血再灌注模型，结果显示脂肪间充质干细胞衍生的外泌体使前列腺素 E2 含量增加，通过次级信使 cAMP 激活 ERK 信号通路，失活 GSK-3 β ，促进 β -连环素的积累，提高抗凋亡蛋白的表达，改善肝损伤。WANG 等^[53]构建了猪半肝切除缺血再灌注损伤模型并运用脂肪间充质干细胞衍生的外泌体进行治疗，结果显示单剂量注射脂肪间充质干细胞衍生的外泌体可以改善肝脏的组织病理损伤，显著提高了碱性磷酸酶、总蛋白和过氧化氢酶的表达水平，下调内质网应激相关蛋白起到肝保护作用。

以上相关研究成果表明脂肪间充质干细胞衍生的外泌体主要通过降低炎症反应、促进肝细胞增殖和减少肝细胞凋亡等方面改善肝损伤。外泌体内容物成分较为复杂，目前研究仅报道了脂肪间充质干细胞衍生的外泌体中小分子 RNA、非编码 RNA 和蛋白质在治疗肝损伤中的作用，其携带的脂质和代谢物是否在治疗肝损伤中发挥作用，尚需研究工作进一步证实。文章最后总结了脂肪间充质干细胞衍生的外泌体移植治疗急性肝损伤动物模型的研究现状，见表 2。

表 2 | 脂肪间充质干细胞衍生的外泌体移植治疗急性肝损伤动物模型的研究现状

研究作者及年份	动物模型	外泌体来源	外泌体注射方式	外泌体注射剂量	结论
LIU ^[46] , 2018	小鼠腹腔注射脂多糖和 D-半乳糖胺	小鼠腹股沟脂肪	尾静脉注射	400 μ g	脂肪间充质干细胞-Exo 富含的 MiR-17 靶向 TXNIP 抑制 NLRP3 炎症小体激活改善肝损伤
JIN ^[49] , 2018	大鼠腹膜注射 D-半乳糖胺和脂多糖	年轻健康者	肝静脉移植	100 μ g	脂肪间充质干细胞-Exo 中包含的 H19 可以通过 HGF-c-Met 途径来促进肝细胞的增殖，从而提高急性肝衰竭大鼠的存活率
PIAO ^[50] , 2022	大鼠缺血再灌注和部分肝切除	大鼠腹股沟脂肪	尾静脉注射	100 μ g	脂肪间充质干细胞-Exo 一方面抑制 NF- κ B 的磷酸化，减少炎症反应；另一方面，激活 Wnt/ β -连环蛋白通路， β -连环素易位进入细胞核，增加细胞周期蛋白 D1 的表达，从而促进细胞增殖。通过以上两方面作用改善肝损伤
ZHANG ^[52] , 2022	大鼠缺血再灌注肝损伤	大鼠腹股沟脂肪	门静脉注射	30 μ g	脂肪间充质干细胞-Exo 使前列腺素 E2 含量增加，促进 β -连环素的积累，提高抗凋亡蛋白的表达，改善肝损伤
WANG ^[53] , 2023	猪半肝切除缺血再灌注损伤	猪腹股沟脂肪	门静脉注射	5 \times 10 ⁹ 粒/kg	脂肪间充质干细胞衍生的外泌体可以改善肝脏的组织病理损伤，下调内质网应激相关蛋白起到肝保护作用

表注：脂肪间充质干细胞-Exo 为脂肪间充质干细胞衍生的外泌体；MiR-17 为小分子 RNA17；TXNIP 为硫氧还蛋白相互作用蛋白；NLRP3 为核苷酸结合寡聚化结构域样受体 pyrin 结构域 3；HGF 为肝细胞生长因子；c-Met 为细胞间质上皮转换因子；NF- κ B 为核转录因子 κ B。

2.3 修饰脂肪间充质干细胞治疗急性肝损伤的研究现状
虽然脂肪间充质干细胞移植治疗急性肝损伤的优势备受临床工作者的重视，但目前还存在许多问题制约干细胞移植技术在临床中的应用。细胞疗法成功的关键是维持干细胞的活力，使细胞可以整合入病变部位并保障充足的血液、氧气和营养供应。由于病变部位多为氧化应激、缺血缺氧等环境，不利于移植的干细胞长期存活，增强移植干细胞的活性，提高存活能力使其有效发挥生物学作用

从而更好地治疗疾病是干细胞移植领域亟待解决的问题。为了提高干细胞对急性肝损伤的疗效，突破干细胞分化效率低、寿命短、大规模生产成本高等限制，研究人员运用不同技术进行了多种研究^[54-61]，见表3，图4。

表3 | 修饰脂肪间充质干细胞移植治疗急性肝损伤动物模型的研究汇总

第一作者/发表年份	修饰脂肪间充质干细胞的方式	修饰条件	急性肝损伤动物造模方式	治疗方式	研究结论
黄坤 ^[54] , 2019	多孔壳聚糖微球	脂肪间充质干细胞以 $5 \times 10^6 L^{-1}$ 浓度溶于含10 mg 无菌多孔壳聚糖微球共培养2 h	四氯化碳与橄榄油(1 : 9)	将脂肪间充质干细胞多孔壳聚糖微球10 mg 平铺于肝包膜	多孔壳聚糖微球修饰可以促进移植脂肪间充质干细胞的存活效率，加快脂肪间充质干细胞改善肝功能的速率，促进肝损伤修复
CHAE ^[55] , 2019	过表达FoxA2并构建三维支架培养系统	FoxA2 过表达的脂肪间充质干细胞接种到PLGA 支架24 h	硫代乙酰胺	支架植入小鼠的背部皮下组织	Fox2 促进脂肪间充质干细胞分化为肝细胞样细胞，增加生长激素以及抗炎细胞因子的分泌，支架植入到皮下脂肪后有新生血管生成，其分泌的各种物质可能通过血管引起全身反应，促进肝损伤修复
HWANG ^[59] , 2019	脂肝素	脂肝素以250 $\mu g/mL$ 浓度溶于含1% 胎牛血清脂肪间充质干细胞培养基中与 1.5×10^6 脂肪间充质干细胞共培养24 h	对乙酰氨基酚	尾静脉注射 4×10^5 个脂肪间充质干细胞	脂肝素修饰提高了脂肪间充质干细胞对损伤肝脏的靶向性，加快了脂肪间充质干细胞降低AST和ALT的速度，增强了脂肪间充质干细胞的抗炎作用
EL NASHAR ^[60] , 2021	雷帕霉素	50 nmol/L 雷帕霉素处理脂肪间充质干细胞2 h	顺铂	尾静脉注射 1×10^6 个脂肪间充质干细胞	雷帕霉素预处理可以显著激活脂肪间充质干细胞自噬功能使肝功能得以改善，肝脏氧化水平显著下降
LAI ^[61] , 2022	L-茶氨酸	L-茶氨酸预处理脂肪间充质干细胞2 h	N-硝基二乙胺	静脉注射 1×10^6 个脂肪间充质干细胞	L-茶氨酸显著提升脂肪间充质干细胞分泌肝细胞生长因子的能力，促进脂肪间充质干细胞治疗急性肝损伤大鼠的抗炎和抗凋亡作用

表注：ALT 为谷丙转氨酶；AST 为天门冬氨酸氨基转移酶；PLGA 为聚乳酸-羟基乙酸共聚物；FoxA2 为叉头框转录因子A2。

2.3.1 生物材料结合脂肪间充质干细胞治疗急性肝损伤 壳聚糖材料是一种具有良好生物相容性、安全性和可降解性的生物材料，有研究运用壳聚糖材料与脂肪间充质干细胞共培养，结果显示脂肪间充质干细胞可以在多孔壳聚糖材料表面正常生长，并且多孔壳聚糖微球对脂肪间充质干细胞的增殖能力具有一定的促进作用；将脂肪间充质干细胞-多孔壳聚糖微球平铺到四氯化碳诱导的急性肝损伤大鼠肝脏表面后，可以明显改善急性肝损伤大鼠的肝功能，显著减少炎症浸润和肝细胞坏死的病理现象^[54]。

有研究构建了过表达叉头框转录因子A2的脂肪间充质干细胞三维支架培养系统，可以显著提高脂肪间充质干细胞向肝细胞方向分化的能力，随后将支架系统埋入到急性肝损伤小鼠皮下，结果显示1周后急性肝损伤表型显著改善且支架内有新生血管分布；进一步研究表明叉头框转录因子A2过表达可以促使脂肪间充质干细胞向肝细胞方向分化；在分化过程中，脂肪间充质干细胞可以旁分泌细胞生长因子和抗炎因子，并经血管系统作用于全身从而改善肝损伤^[55]。此种注射方案有效规避了静脉注射时产生干细胞性血栓的风险，相对静脉注射更为安全，为脂肪间充质干细胞治疗急性肝损伤提供了新的临床应用方案。此外，LIAO等^[56]运用生物正交点击反应在脂肪间充质干细胞表面标记了肝窦内皮细胞靶向肽和近红外荧光探针，结果显示探针修饰对脂肪间充质干细胞的增殖和成脂分化潜能无明显影响，但可增强脂肪间充质干细胞与肝窦内皮细胞结合能力。修饰后的脂肪间充质干细胞经尾静脉注射到四氯化碳诱导的急性肝损伤小鼠体内后向受损区域的迁移数量增多，显著改善肝损伤表型。

2.3.2 中药联合脂肪间充质干细胞治疗急性肝损伤 有研究将中药与脂肪间充质干细胞联合治疗急性肝损伤，取得了良好的疗效。茵陈四苓颗粒是中医名医孙同郊教授的经验方，包括8种中药材(茵陈、大黄、栀子、白头翁、赤芍、猪苓、茯苓、白术)。研究表明茵陈四苓颗粒联合脂肪间充质干细胞治疗可以有效降低急性肝衰竭大鼠肝脏的炎症因子水平，改善肝脏的病理结构，这一现象的分子机制可能是炎症信号通路(核转录因子 κB)及其下游

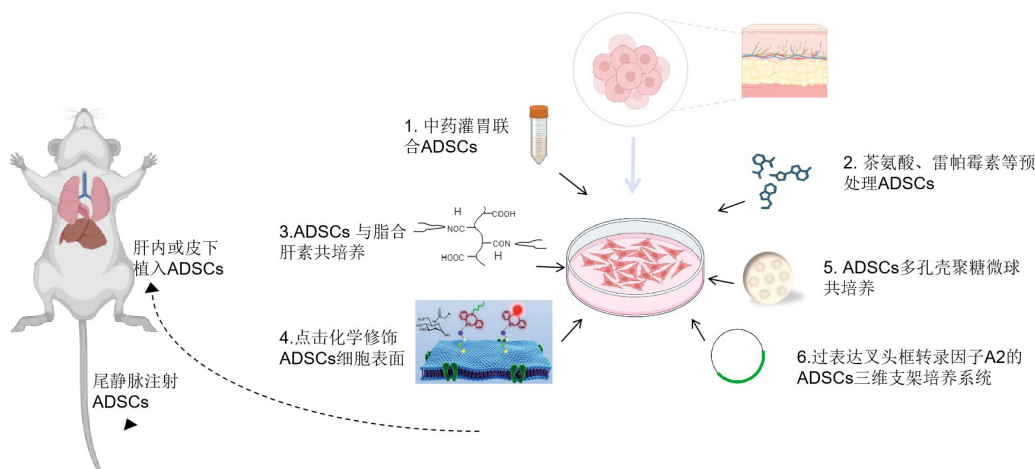


图4 | 脂肪间充质干细胞 (ADSCs) 治疗急性肝损伤的修饰方式

图注：目前在治疗急性肝损伤方面，ADSCs的修饰方式主要分为3类，一为中药复方灌胃联合静脉注射ADSCs(图中1修饰方式)；二为茶氨酸、肝素和雷帕霉素等现代药物预处理ADSCs后再移植到急性肝损伤小鼠体内(图中2和3修饰方式)；三为四乙酰化N-乙酰氨基结合肝窦内皮细胞靶向肽修饰ADSCs表面、多孔壳聚糖材料和过表达叉头框转录因子A2的ADSCs结合聚乳酸-羟基乙酸共聚物支架等运用生物材料修饰ADSCs方式(图中4、5和6修饰方式)。此3类修饰方式均可以提高ADSCs改善肝功能的疗效。

炎症因子(肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1β 和白细胞介素 6)表达受到抑制,或是脂肪间充质干细胞上调细胞生长因子、血管内皮生长因子的表达,促进肝细胞的增生从而发挥对急性肝衰竭大鼠的保护作用^[57]。

2.3.3 现代药物联合脂肪间充质干细胞治疗急性肝损伤 HONG等^[27]发现甘氨酸在肝炎和肝纤维化的发生发展过程中发挥肝保护作用,当急性肝损伤大鼠口服甘氨酸3d后再接受脾脏注射人源脂肪间充质干细胞,结果显示甘氨酸可以显著提升脂肪间充质干细胞移植入肝脏的数量,增加急性肝损伤大鼠的肝脏再生率。进一步研究结果显示甘氨酸可以有效抑制库普细胞活化,抑制氧化应激,从而提高脂肪间充质干细胞移植效率。到达肝脏的脂肪间充质干细胞可以分泌白蛋白进而纠正肝损伤。KIM等^[58]将肝素耦合到脂肪间充质干细胞的细胞膜上,发现肝素耦合对脂肪间充质干细胞无毒性作用,可以维持脂肪间充质干细胞的细胞活性和成脂分化能力;但是当经历低营养条件后,肝素耦合有利于恢复脂肪间充质干细胞的细胞活力。研究者将肝素耦合后的脂肪间充质干细胞通过尾静脉注射至小鼠体内,显像系统分析显示肝素包被的脂肪间充质干细胞向肝脏和脾脏的迁移能力显著增强。随后HWANG等^[59]运用肝素包被的脂肪间充质干细胞治疗对乙酰氨基酚诱导的急性肝损伤小鼠,结果显示肝素修饰后的脂肪间充质干细胞较未修饰的脂肪间充质干细胞抗炎能力更强,具有更为显著的肝保护作用。雷帕霉素是细胞自噬的激活剂,研究人员预先使用雷帕霉素作用脂肪间充质干细胞,结果显示50 nmol/L雷帕霉素可以激活脂肪间充质干细胞的自噬。之后将其尾静脉注射到顺铂诱导的急性肝损伤大鼠体内,尽管雷帕霉素预先处理对脂肪间充质干细胞的归巢能力无影响,但与脂肪间充质干细胞移植组相比,雷帕霉素预处理的脂肪间充质干细胞移植可以显著降低急性肝损伤大鼠肝脏的氧化应激水平,抑制转化生长因子 β 和核转录因子 κB 的表达水平,纠正肝损伤^[60]。有研究预先使用茶氨酸干预脂肪间充质干细胞,结果显示与未处理过的脂肪间充质干细胞相比,经茶氨酸干预后的脂肪间充质干细胞的细胞活性和迁移能力显著提升;移植茶氨酸干预后的脂肪间充质干细胞治疗急性肝损伤大鼠,结果显示脂肪间充质干细胞可以旁分泌大量的血管内皮生长因子,抑制白细胞介素 1β 的表达,纠正异常肝功能^[43]。近期有研究表明,L-茶氨酸预作用于脂肪间充质干细胞也可显著提升脂肪间充质干细胞分泌肝细胞生长因子的能力,促进脂肪间充质干细胞治疗急性肝损伤大鼠的抗炎和抗凋亡作用^[61]。

众所周知,持续性高度氧化应激和缺血缺氧的环境使细胞移植效率显著降低。通过对目前急性肝损伤领域脂肪间充质干细胞的修饰方式进行归纳整理,可知修饰方式对脂肪间充质干细胞移植治疗急性肝损伤有促进作用。中医药文化博大精深,但在治疗急性器官损伤方面研究进展较为缓慢。将中医药与干细胞再生疗法进行结合,通过中药预处理或细胞表面工程修饰等方式改造脂肪间充质干细胞并将其应用于急性器官损伤是否可以促进中医药在治疗急性损伤方面的研究进展,已经得到国内外

研究学者的重视。但是中医药的作用机制较为复杂多样,其与干细胞结合是否可以发挥协同增效的作用,尚需大量的科学研究工作证实。

3 讨论 Discussion

3.1 既往他人该领域研究的贡献和存在的问题 急性肝损伤主要特点为肝细胞功能在短期内迅速恶化,病程进展迅速。如未能及时有效干预,急性肝损伤极可能发展为急性肝衰竭,最终导致患者死亡。一旦发生急性肝衰竭,肝移植将是唯一有效的治疗方式^[61-62]。但是肝脏来源匮乏、移植费用高昂、移植后免疫排斥反应强及术后并发症多等问题导致肝移植技术的临床应用率较低。目前干细胞和再生医学越来越受到生命科学领域专家学者的关注。脂肪间充质干细胞从脂肪组织中分离而来,采集方法较其他间充质干细胞安全简便,且不涉及医学伦理问题。已有研究表明脂肪间充质干细胞移植对急性肝损伤有显著的治疗作用,有望成为治疗急性肝损伤乃至急性肝衰竭的有效细胞疗法。但脂肪间充质干细胞应用于临床仍有其不足之处。脂肪间充质干细胞从供体分离出去后,需要进行体外培养。目前研究发现长时间体外培养脂肪间充质干细胞无法保证其良好的活性,且原代脂肪间充质干细胞的提取时间较长,细胞培养过程中的污染风险性较高。由于干细胞具有多向分化潜能,移植进入机体的脂肪间充质干细胞具有异质性和功能未知性。目前尚无研究阐明长期使用干细胞的安全性,干细胞治疗疾病的分子机制仍不明确,而且缺少规范化的脂肪间充质干细胞生产方案,干细胞的提取分离无统一行业标准,导致目前进入临床试验阶段的干细胞产品较少。因此,脂肪间充质干细胞的临床应用也受到了一定程度的制约。

3.2 作者综述区别于他人他篇的特点 尽管此前已有文章综述了脂肪间充质干细胞对急性肝损伤的治疗作用,但尚未有文献针对提升脂肪间充质干细胞治疗急性肝损伤疗效的修饰方式进行归纳整理。文章除了介绍目前脂肪间充质干细胞治疗急性肝损伤的分子机制和研究进展之外,也介绍了应用药物预处理和生物材料等修饰脂肪间充质干细胞治疗急性肝损伤的进展。

3.3 综述的局限性 第一,随着干细胞和再生医学研究的发展,脂肪间充质干细胞治疗急性肝损伤的相关文献较多。文章按照脂肪间充质干细胞分化成肝细胞起保护作用、脂肪间充质干细胞调节免疫平衡抑制炎症反应、脂肪间充质干细胞分泌生长因子促进肝损伤修复以及脂肪间充质干细胞分泌外泌体促进肝损伤修复等4方面对文献进行了归纳总结。由于检索水平有限或文献内容相似等原因未完全纳入所有文献进行综述,仅供研究者参考借鉴。第二,目前修饰脂肪间充质干细胞的方式多样,文章仅纳入了用于治疗急性肝损伤的相关文献,文献数量较少且机制研究不够深入,今后需要及时归纳整理关于修饰后脂肪间充质干细胞治疗急性肝损伤的最新的研究进展。第三,文章未归纳目前脂肪间充质干细胞临床应用的安全性研究进展,仅供脂肪间充质干细胞治疗急性肝损伤的基础研究参考。

3.4 综述的重要意义 随着再生医学的发展,越来越多的研究结果表明干细胞移植对急性器官损伤具有显著的疗效。脂肪间充质干细胞因来源广泛、获取便捷且伦理问题较少的特点成为备受研究者关注的工具细胞。文章综述了目前脂肪间充质干细胞治疗急性肝损伤的研究进展,一方面,通过对脂肪间充质干细胞治疗急性肝损伤的分子机制的归纳和整理,可以为深入研究脂肪间充质干细胞治疗急性肝损伤的分子机制提供新的研究方向;另一方面,通过对修饰后脂肪间充质干细胞治疗急性肝损伤的研究进展进行综述,可以为研究如何提升脂肪间充质干细胞的存活能力和功能活性提供新的研究思路,以期推动医工结合的发展。

3.5 课题专家组对未来的建议 脂肪间充质干细胞治疗急性肝损伤具有良好的应用前景。未来可以考虑多种修饰脂肪间充质干细胞的方式以提高脂肪间充质干细胞治疗急性肝损伤的稳定性和有效性。首先,脂肪间充质干细胞可以通过体外干预如基因编辑、药物干预等增加其向特定方向分化,一定程度上解决脂肪间充质干细胞移植入体内多向分化的未知性问题,提高安全性和疗效;其次,脂肪间充质干细胞表面分布有趋化因子受体,可以利用这一特性使脂肪间充质干细胞与药物运载系统结合,以提高药物靶向性;最后,脂肪间充质干细胞可以结合药物或生物工程和材料工程等方式,提高抗氧化应激能力,增强其在缺血缺氧环境中的存活率,以提高临床细胞移植成功率,提高疗效。中医药文化博大精深,采用中医药对干细胞进行修饰是否可以提高脂肪间充质干细胞的功能活性仍有大量研究工作可以开展。此外,尽管近年来脂肪间充质干细胞移植疗法已被证明对动物模型的肝脏疾病有良好治疗效果,但是由于脂肪间充质干细胞来源的异质性和给药途径的差异,目前仍缺乏脂肪间充质干细胞治疗急性肝损伤的稳定方案,如脂肪间充质干细胞的有效剂量、注射方式和作用时间等。所以,脂肪间充质干细胞移植广泛应用于急性肝损伤仍任重道远。学术机构、医院、政府资助机构、私营生物技术公司和其他机构应共同努力确保干细胞移植的安全性和有效性,共同发展干细胞治疗肝脏疾病的安全疗法。政府机关应给予临床研究便利,促进干细胞产品开发,以期促使干细胞在治疗急性肝损伤方面发挥巨大的作用。

作者贡献: 杨娜负责查阅文献和撰写论文。刘杨负责指导内容和修改文章。郝慧琴负责指导论文写作思路并修改文章。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范: 该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南);文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次文字和图表查重;文章经小同行外审专家双盲审稿,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

- [1] GARCIA-CORTES M, ORTEGA-ALONSO A, ANDRADE RJ, et al. Safety of treating acute liver injury and failure. *Expert Opin Drug Saf.* 2022;21(2):191-203.
- [2] TANG L, LI T, XIE J, et al. Diversity and heterogeneity in human breast cancer adipose tissue revealed at single-nucleus resolution. *Front Immunol.* 2023;14:1158027.
- [3] RONDINI EA, GRANNEMAN JG. Single cell approaches to address adipose tissue stromal cell heterogeneity. *Biochem J.* 2020;477(3):583-600.
- [4] LIU P, AN Y, ZHU T, et al. Mesenchymal stem cells: emerging concepts and recent advances in their roles in organismal homeostasis and therapy. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1131218.
- [5] LEE YH, PETKOVA AP, GRANNEMAN JG. Identification of an adipogenic niche for adipose tissue remodeling and restoration. *Cell Metab.* 2013;18(3):355-367.
- [6] MCINTOSH K, ZVONIC S, GARRETT S, et al. The immunogenicity of human adipose-derived cells: temporal changes in vitro. *Stem Cells.* 2006;24(5):1246-1253.
- [7] SCHAFFLER A, BUCHLER C. Concise review: adipose tissue-derived stromal cells--basic and clinical implications for novel cell-based therapies. *Stem Cells.* 2007;25(4):818-827.
- [8] KAVALA AA, TURKYILMAZ S. Autogenously derived regenerative cell therapy for venous leg ulcers. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2018;3:e156-e163.
- [9] RUSSELL KA, CHOW NH, DUKOFF D, et al. Characterization and immunomodulatory effects of canine adipose tissue- and bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. *PLoS One.* 2016;11(12):e0167442.
- [10] TAKEMITSU H, ZHAO D, YAMAMOTO I, et al. Comparison of bone marrow and adipose tissue-derived canine mesenchymal stem cells. *BMC Vet Res.* 2012;8:150.
- [11] BUNNELL BA. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *Cells.* 2021;10(12):3433.
- [12] ZHANG Q, PIAO C, MA H, et al. Exosomes from adipose-derived mesenchymal stem cells alleviate liver ischaemia reperfusion injury subsequent to hepatectomy in rats by regulating mitochondrial dynamics and biogenesis. *J Cell Mol Med.* 2021;25(21):10152-10163.
- [13] XUE N, DING X, HUANG R, et al. Bone tissue engineering in the treatment of bone defects. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(7):879.
- [14] HAO Z, QI W, SUN J, et al. Review: Research progress of adipose-derived stem cells in the treatment of chronic wounds. *Front Chem.* 2023;11:1094693.
- [15] ZHANG Z, ZHANG M, SUN Y, et al. Effects of adipose derived stem cells pretreated with resveratrol on sciatic nerve regeneration in rats. *Sci Rep.* 2023;13(1):5812.
- [16] PELEGRI NG, MILTHORPE BK, GORRIE CA, et al. Neurogenic marker expression in differentiating human adipose derived adult mesenchymal stem cells. *Stem Cell Investig.* 2023;10:7.
- [17] ALI S, HAQUE N, AZHAR Z, et al. Regenerative medicine of liver: promises, advances and challenges. *Biomimetics.* 2021;6(4):62.
- [18] ZUK PA, ZHU M, MIZYNO H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng.* 2001;7(2):211-228.
- [19] SEO MJ, SUH SY, BAE YC, et al. Differentiation of human adipose stromal cells into hepatic lineage in vitro and in vivo. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;328(1):258-264.
- [20] BANAS A, TERATANI T, YAMAMOTO Y, et al. Rapid hepatic fate specification of adipose-derived stem cells and their therapeutic potential for liver failure. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(1):70-77.
- [21] KUBO N, NARUMI S, KIJIMA H, et al. Efficacy of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for fulminant hepatitis in mice induced by concanavalin A. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(1):165-172.
- [22] MA T, LIU H, CHEN W, et al. Implanted adipose-derived stem cells attenuate small-for-size liver graft injury by secretion of VEGF in rats. *Am J Transplant.* 2012;12(3):620-629.
- [23] SUN CK, CHEN CH, CHANG CL, et al. Melatonin treatment enhances therapeutic effects of exosomes against acute liver ischemia-reperfusion injury. *Am J Transl Res.* 2017;9(4):1543-1560.

- [24] ZHOU JH, LU X, YAN CL, et al. Mesenchymal stromal cell-dependent immunoregulation in chemically-induced acute liver failure. *World J Stem Cells*. 2021;13(3):208-220.
- [25] LI TT, WANG ZR, YAO WQ, et al. Stem cell therapies for chronic liver diseases: progress and challenges. *Stem Cells Transl Med*. 2022;11(9):900-911.
- [26] YI T, SONG SU. Immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells and their therapeutic applications. *Arch Pharm Res*. 2012;35(2):213-221.
- [27] HONG IH, HAN SY, KI MR, et al. Inhibition of kupffer cell activity improves transplantation of human adipose-derived stem cells and liver functions. *Cell Transplant*. 2013;22(3):447-459.
- [28] SUN J, DING X, LIU S, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells attenuate acute lung injury and improve the gut microbiota in septic rats. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):384.
- [29] HUANG YJ, CHEN P, LEE CY, et al. Protection against acetaminophen-induced acute liver failure by omentum adipose tissue derived stem cells through the mediation of Nrf2 and cytochrome P450 expression. *J Biomed Sci*. 2016;23(1):12.
- [30] ZEMEL R, BACHMETOV L, AD-EL D, et al. Expression of liver-specific markers in naive adipose-derived mesenchymal stem cells. *Liver Int*. 2009;29(9):1326-1337.
- [31] RUIZ JC, LUDLOW JW, SHERWOOD S, et al. Differentiated human adipose-derived stem cells exhibit hepatogenic capability in vitro and in vivo. *J Cell Physiol*. 2010;225(2):429-436.
- [32] DENG L, KONG X, LIU G, et al. Transplantation of adipose-derived mesenchymal stem cells efficiently rescues thioacetamide-induced acute liver failure in mice. *Transplant Proc*. 2016;48(6):2208-2215.
- [33] GUO DL, WANG ZG, XIONG LK, et al. Hepatogenic differentiation from human adipose-derived stem cells and application for mouse acute liver injury. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2017;45(2):224-232.
- [34] SAITO Y, SHIMADA M, UTSUNOMIYA T, et al. Homing effect of adipose-derived stem cells to the injured liver: the shift of stromal cell-derived factor 1 expressions. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014;21(12):873-880.
- [35] QIN L, LIU N, BAO CLM, et al. Mesenchymal stem cells in fibrotic diseases—the two sides of the same coin. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2022;44(2):268-287.
- [36] GHARBIA S, NAZARIE SR, DINESCU S, et al. Adipose-derived stem cells (ADSCs) supplemented with hepatocyte growth factor (HGF) attenuate hepatic stellate cell activation and liver fibrosis by inhibiting the TGF-beta/smad signaling pathway in chemical-induced liver fibrosis associated with diabetes. *Cells*. 2022;11(21):3338.
- [37] LIU T, MU H, SHEN Z, et al. Autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells are involved in rat liver regeneration following repeat partial hepatectomy. *Mol Med Rep*. 2016;13(3):2053-2059.
- [38] FERETIS T, KATSELIS C, PAPANIKOLAOU IG, et al. ATSC transplantation contributes to liver regeneration following paracetamol-induced acute liver injury through differentiation into hepatic-like cells. *Am J Stem Cells*. 2020;9(3):36-56.
- [39] SHINEH G, PATEL K, MOBARAKI M, et al. Functional approaches in promoting vascularization and angiogenesis in bone critical-sized defects via delivery of cells, growth factors, drugs, and particles. *J Funct Biomater*. 2023;14(2):99.
- [40] ITO Y, HOSONO K, AMANO H. Responses of hepatic sinusoidal cells to liver ischemia-reperfusion injury. *Front Cell Dev Biol*. 2023;11:1171317.
- [41] AI G, MENG M, GUO J, et al. Adipose-derived stem cells promote the repair of chemotherapy-induced premature ovarian failure by inhibiting granulosa cells apoptosis and senescence. *Stem Cell Res Ther*. 2023;14(1):75.
- [42] ABDELBASET-ISMAIL A, THARWAT A, AHMED AE, et al. Transplantation of adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorates acute hepatic injury caused by nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac sodium in female rats. *Biomed Pharmacother*. 2022;155:113805.
- [43] CHEN TS, LAI YA, LAI YJ, et al. Adipose stem cells preincubated with theanine exert liver regeneration through increase of stem cell paracrine VEGF and suppression of ROS, pyroptosis as well as autophagy markers in liver damage induced by N-nitrosodiethylamine. *Life Sciences*. 2022;308:120969.
- [44] CLOSA D. Pancreatic cancer, stroma, and exosomes. *J Physiol Biochem*. 2022;79(1):205-211.
- [45] WEILIANG Z, LILI G. Research advances in the application of adipose-derived stem cells derived exosomes in cutaneous wound healing. *Ann Dermatol*. 2021;33(4):309-317.
- [46] LIU Y, LOU G, LI A, et al. AMSC-derived exosomes alleviate lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced acute liver failure by miR-17-mediated reduction of TXNIP/NLRP3 inflammasome activation in macrophages. *EBioMedicine*. 2018;36:140-150.
- [47] CHEN F, LI B, LI W, et al. Polysaccharide of atractylodes macrocephala Koidz alleviate lipopolysaccharide-stimulated liver inflammation injury of goslings through miR-223/NLRP3 axis. *Poult Sci*. 2023;102(1):102285.
- [48] YAMAMOTO Y, NISHIKAWA Y, TOKAIRIN T, et al. Increased expression of H19 non-coding mRNA follows hepatocyte proliferation in the rat and mouse. *J Hepatol*. 2004;40(5):808-814.
- [49] JIN Y, WANG J, LI H, et al. Extracellular vesicles secreted by human adipose-derived stem cells (hASCs) improve survival rate of rats with acute liver failure by releasing lncRNA H19. *EBioMedicine*. 2018;34:231-242.
- [50] PIAO C, SANG J, KOU Z, et al. Effects of exosomes derived from adipose-derived mesenchymal stem cells on pyroptosis and regeneration of injured liver. *Int J Mol Sci*. 2022;23(20):12065.
- [51] WEI S, FENG M, ZHANG S. Molecular characteristics of cell pyroptosis and its inhibitors: a review of activation, regulation, and inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24):16115.
- [52] ZHANG Y, LI Y, WANG Q, et al. Attenuation of hepatic ischemia-reperfusion injury by adipose stem cell-derived exosome treatment via ERK1/2 and GSK-3β signaling pathways. *Int J Mol Med*. 2022;49(2):13.
- [53] WANG Y, LIU T, JIAO G, et al. Exosomes from adipose-derived mesenchymal stem cells can attenuate liver injury caused by minimally invasive hemihepatectomy combined with ischemia-reperfusion in minipigs by modulating the endoplasmic reticulum stress response. *Life Sci*. 2023;321:121618.
- [54] 黄坤. 3D 多孔壳聚糖微球复合脂肪干细胞修复 SD 大鼠急性肝损伤研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2019.
- [55] CHAE YJ, JUN DW, LEE JS, et al. The use of foxa2-overexpressing adipose tissue-derived stem cells in a scaffold system attenuates acute liver injury. *Gut and Liver*. 2019;13(4):450-460.
- [56] LIAO N, ZHANG D, WU M, et al. Enhancing therapeutic effects and in vivo tracking of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for liver injury using bioorthogonal click chemistry. *Nanoscale*. 2021;13(3):1813-1822.
- [57] 钟庭燕, 王绒, 刘鹏, 等. 茵陈四苓颗粒联合脂肪间充质干细胞移植治疗对急性肝衰竭大鼠 TNF-α 及 HGF、VEGF 的影响研究 [J]. 智慧健康, 2020,6(32):37-41.
- [58] KIM JC, TAE G. The modulation of biodistribution of stem cells by anchoring lipid-conjugated heparin on the cell surface. *J Control Release*. 2015;217:128-137.
- [59] HWANG Y, KIM JC, TAE G. Significantly enhanced recovery of acute liver failure by liver targeted delivery of stem cells via heparin functionalization. *Biomaterials*. 2019;209:67-78.
- [60] EL NASHAR EM, ALGHAMDI MA, ALASMARI WA, et al. Autophagy promotes the survival of adipose mesenchymal stem/stromal cells and enhances their therapeutic effects in cisplatin-induced liver injury via modulating TGF-beta1/smad and PI3K/AKT signaling pathways. *Cells*. 2021;10(9):2475.
- [61] LAI YJ, SUNG YT, LAI YA, et al. L-theanine-treated adipose-derived mesenchymal stem cells alleviate the cytotoxicity induced by N-nitrosodiethylamine in liver. *Tissue Eng Regen Med*. 2022;19(6):1207-1221.
- [62] LIU Y, PU X, QIN X, et al. Neutrophil extracellular traps regulate HMGB1 translocation and kupffer cell M1 polarization during acute liver transplantation rejection. *Front Immunol*. 2022;13:823511.

(责任编辑: WJ, ZN, QY, LWJ)