研究进展

动物模型在间充质干细胞治疗慢性肝病临床前研究的应用

付旭锋[1,2],陈冰冰[1,3],严亚萍[1,3],王宏[1,3],王峻峰[4],郑冰蓉[2*],司维[1,3*]

(1. 昆明理工大学灵长类转化医学研究院,昆明 650500;2. 云南大学 医学院,昆明 650091;3. 云南中科灵长类生物医学重点实验室,昆明 650500;4. 云南省第一人民医院肝胆外科,昆明理工大学附属昆华医院, 昆明 650032)

【摘要】 慢性肝病进一步发展为肝纤维化并导致肝硬化,此时除了器官移植外没有更为有效的治疗方法。然而器官缺乏的问题迫使人们寻找更为有效的治疗策略。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)有着免疫调节、分化成肝细胞、促进原位肝细胞再生和抑制肝星状细胞的激活等能力,所以利用 MSCs 开展细胞移植治疗具有非常广阔的前景。本文通过综述各类人的肝病动物模型和运用这些动物模型开展 MSCs 细胞移植治疗肝病的临床前研究的进展和意义,将为今后在 MSCs 开展临床治疗的广泛应用中提供安全性和有效性评价的科学依据。

【关键词】 肝病动物模型;间充质干细胞;临床前研究

【中图分类号】Q95 - 33 【文献标识码】A 【文章编号】1005-4847(2017) 01-0102-05

Doi:10. 3969/j. issn. 1005 - 4847. 2017. 01. 019

A review on the application of animal models in preclinical research of the treatment of liver diseases with mesenchymal stem cells

FU Xu-feng[1,2], CHEN Bing-bing[1,3], YAN Ya-ping[1,3], WANG Hong[1,3], WANG Jun-feng[4], ZHENG Bing-rong[2*], SI Wei[1,3*],

(1. Institute of Primate Translational Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China; 2. School of Medicine, Yunnan University, Kunming 650091; 3. Yunnan Key Laboratory of Primate Biomedical Research, Kunming 650500; 4. Department of Hepatic and Biliary Surgery, First people's Hospital of Yunnan Province, Kunhua Hospital Affiliated to Kunming University of Science and Technology, Kunming 650032.)

【Abstract】 Chronic liver diseases can further develop to liver fibrosis and cirrhosis. Currently, there is no effective treatment except liver orthotopic transplantation at this point. The extreme shortage of liver organ source forced people to find alternative treatment strategies. Mesenchymal stem cells (MSCs) have the abilities of immunomodulatory, hepatocyte differentiation, promotion of liver cells regeneration in situ and inhibiting the activation of hepatic stellate cells. Therefore, MSCs transplantation provides a very broad prospect for cell therapy. It is important to provide preclinical evaluation of the efficacy and safety before the application of cell therapy in clinical trials. The progress of various animal models of human liver diseasees and significance of using MSCs to treat liver diseases in preclincal studies based on these animal models were reviewed in this paper.

【Key words】 Liver disease, animal models; Mesenchymal stem cells, MSCs; Preclincal study

Corresponding author: ZHENG Bing-rong, E-mail: zhengbr@ ynu. edu. cn; SI Wei Email: siwei76@ hotmail. com

[基金项目]国家重点研发计划项目(2016YFA0101400);国家重大科学研究计划重大科学问题目标导向项目(2012CBA01305);云南省中青年学术和技术带头人后备人才及云南省技术创新人才(2012HB040)。

[作者简介]付旭锋(1988 -),男,博士,主要从事干细胞应用基础研究。Email: fuxufeng100@ 163. com

[通讯作者]郑冰蓉,女,博士,教授,博士生导师,主要从事人类分子遗传学研究。Email: zhengbr@ ynu. edu. cn;司维,男,博士,教授,硕士生导师,主要从事干细胞应用研究。Email: siwei76@ hotmail. com

慢性肝病是由于肝损伤因素如病毒、自身免疫、胆汁阻塞、有毒物、代谢疾病等引起肝脏慢性损伤[1]。流行病学数据显示目前全世界有肝炎病毒感染的数目达 5.5 亿人并且每年大约有 40 万人死于病毒性肝病[2]。在中国,肝炎病毒的感染人口约占 10%,其中乙型肝炎达 7.2%[3]。世界上肝病死亡的人口中约有 3.8%是由饮酒引起的酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)所导致,并且有近 30%的人患有非酒精脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)[4]。

虽然肝移植是治疗终末端肝病的有效方法,然而由于可供移植肝源非常紧缺,加上手术并发症、免疫排斥以及高昂的医疗费用等问题限制了这一治疗方法的应用。近年来,再生医学领域干细胞的发展为解决临床医学问题提供了广阔的应用前景。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)具有自我更新和分化为三胚层多种细胞的能力,具有容易获取和没有伦理问题的特点,使得其更适合应用于临床治疗[5]。目前,MSCs 治疗肝硬化已经开展了初步的人体临床试验。然而,临床试验结果却存在矛盾:部分随机对照试验研究结果显示了患者的肝功能通过移植骨髓 MSCs 得到了明显改善[6]。与此相反,另外一些临床试验在移植 MSCs 后并未改善肝硬化病人的肝功能[7]。由于多数临床试验缺乏合理的随机对照实验设计,因此难以对 MSCs 移植治疗肝病的有效性做出准确的结论[8]。除此之外,有研究发现人源的骨髓 MSCs 在小鼠体内可以分化为成肌纤维细胞的形态[9]。另外,MSCs 在体内是促进肿瘤生长还是抑制肿瘤的生长也存在争议[10]。因此,将 MSCs 作为肝病治疗的一种“药品”真正进入临床应用之前,必须制定严格的标准,通过比照其他常规药物进行 MSCs 细胞移植治疗的有效性和安全性进行评估[11]。开展安全性和有效性评价的关键是建立能够模拟人类肝病的合适动物模型。然而,长期以来缺乏合适的并能真实重现人类肝病病理和代谢特征的动物模型,严重制约了肝病药物和治疗手段开发[12]。

1　人肝病动物模型

1.1　酒精性肝病模型

酒精性肝病(ALD)是由于长期过量饮酒导致的酒精性肝病。在肝脏中,乙醇在乙醇脱氢酶的作用下形成乙醛,并进一步为线粒体内的乙醛脱氢酶所催化而转变为乙酸。该氧化过程会抑制线粒体的三羧酸循环和脂肪酸 β 氧化。同时,长期的肝损伤和持续的炎症反应会导致活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)的产生,从而激活免疫反应导致肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)激活和胶原沉积[13]。利用酒精造模的优点是效率高、操作简便且价格低廉,建立的动物模型相对稳定。但缺点是自由饮用不能保证个体的饮用量,若用灌胃的方法易引起急性胃扩张和酒精误入气管致动物死亡。

1.2　非酒精脂肪肝(NAFLD)模型

目前认为最便捷的建立 NAFLD 模型是通过喂食一些高能量并含不同脂类(饱和脂肪、不饱和脂肪、反式脂肪酸和胆固醇)的饲料[14]。用含胆固醇和胆碱的动脉粥样硬化的饲料持续喂养大鼠和小鼠都会引起肝脏细胞脂肪变性、脂肪性肝炎和细胞外的纤维化[15]。蛋氨酸和胆碱缺陷型饲料(methionine- and choline-deficient diet, MCDD)也是诱导建立 NAFLD 模型的一种常见饲料。蛋氨酸和胆碱是形成磷脂酰胆碱的主要原料,主要负责肝脏中分泌极低密度脂蛋白,蛋氨酸和胆碱的缺乏必然会导致极低密度脂蛋白的积累[15]。常用的基因修饰的脂肪性肝炎和纤维化的模型有核固醇调节元件结合蛋白-1c(nuclear sterol regulatory element-binding protein 1c, *nSREBP-1c*)转基因小鼠和同源性磷酸酶—张力蛋白(phosphatase and tensin homolog, *PTEN*)的敲除小鼠,这两种小鼠能够在 20 周后出现肝细胞外周纤维化。另外,胆总管结扎(common bile duct ligation, CBDL)也是一种建立动物模型的方法,胆汁流动的中断会引起强烈的管装增殖反应、门脉炎症和门脉纤维化的形成[16]。也有研究用自身免疫的方法诱导产生肝纤维模型,然而这种方法的困难主要在于破坏其免疫耐受性和改变慢性肝炎到肝纤维化过程的免疫性[17]。

1.3　肝毒性的肝纤维模型

四氯化碳(CCl_4),硫代乙酰胺(TAA),二甲基亚硝胺(DMN),二乙基亚硝胺(DEN)是常用的诱导啮齿类动物毒性化学品,主要是改变肝小叶中心的肝细胞的新陈代谢而引起损伤。CCl_4 通过 Cyt-450 途径被分解为 CCl_3-自由基后可与肝细胞中的大分子产生共价结合,引起脂质过氧化同时产生 ROS,进而引起肝细胞由合成Ⅲ型胶原的途径改为合成 I 型胶原,从而导致肝纤维化的产生[18]。该模型的肝纤维化进展稳定,与人慢性肝病导致的肝纤维化发

展为肝硬化相似,具有操作简便、耗时短(约 8 周)和成功率高(达到 80%)的特点。连续的腹腔注射硫代乙酰胺(TAA)会导致大鼠在 12 周出现严重的纤维化并且在 16 周出现肝硬化,而小鼠分别在 16 周和24 周出现[19]。同样,DMN 和 DEN 也可以在肝纤维的情况下缓慢诱导成肝癌[20,21]。

1.4 病毒性肝病模型

目前病毒性肝炎已经在疫苗的研发和治疗上取得了一些进展,但有效的疫苗和药物的研究仍处于起步阶段。甲型肝炎病毒(HAV)、乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、丁型肝炎病毒(HDV)、戊型肝炎病毒(HEV)已在很多动物上有过试验,但是由于人的肝炎病毒的宿主范围非常狭窄,而且人的肝炎病毒都不能有效的感染啮齿类动物,所以这类疫苗的研发起初都使用了黑猩猩,但是由于成本和伦理道德等原因被限制。近年来,人们也在试图使用一些基因编辑的小型动物取代部分非人灵长类作为肝炎病毒的动物模型,在发病机理、疫苗和治疗性药物的研究取得了一定进展。

1.5 肝病模型动物的比较

理想的肝病模型不仅应在病理特征相似,还应出现明显的发展的阶段性的过程,并且要有形成率高、死亡率低、重复性好、方法简便、动物易获得和经济实用的特点。啮齿动物作为建立动物模型的主要材料,有着来源充足、饲养费用低廉和易于批量的饲养等特点,然而啮齿类动物与人类的基因组学有着较大差异,不能够真正反映人类的疾病特征[22]。针对啮齿动物不能真正反映人类肝病的问题,科学家们努力找到了在进化上较啮齿类更接近人的树鼩,并且在肝炎病毒和 NAFLD 的研究中取得一定进展。然而,树鼩的生长周期不能更好的模拟人类由于长期导致的肝病的发展过程。只有和人类有高度相似性的肝病动物模型才能解决人类疾病基础研究问题,为此人类将目标转向了非人灵长类动物。有报道通过长期对猕猴喂食酒精产生了与人病理特征相似的脂肪肝后研究了对基因表达的影响,克服了长期生活习惯造成的肝病发展过程的难题[23]。虽然非人灵长类动物具有建立肝病的良好优势,但是也要考虑饲养成本和道德方面的问题。

2 MSCs 用于慢性肝病治疗的临床研究的意义与存在的问题

目前,对肝病的晚期如肝硬化和肝癌的最有效治疗当然是肝移植,然而供体器官的缺乏、手术并发症、免疫排斥和高昂的费用都是限制器官移植的重要因素。近年来,研究发现 MSCs 有着干细胞自我更新的特性和和分化多种类型细胞的潜能,被认为是组织工程和再生医学领域中最具前景的细胞之一。MSCs 是一类成体结缔组织干细胞,可从中胚层和外胚层组织中分离得到[24]。MSCs 没有特异的标签分子,但是对塑料的培养皿表面有很强的吸附能力,表达 CD73、CD90、CD105、CD44 等分子,不表达 CD34、CD45、CD14 和 HLA-DR 等分子。MSCs 有着在特异的诱导培养基下分化成脂肪细胞、成骨细胞和成软骨细胞的能力[25]。所以,MSCs 的鉴定主要根据形态、表面分子和三系分化能力的特性来鉴定。

2.1 MSCs 治疗的优势

MSCs 被认为具有治疗肝病的能力主要是因为有“归巢”和定植在损伤位点的能力、分化成肝细胞样细胞、改变损伤部位的微环境等特性。在组织的损伤位点会产生基质细胞衍生因子(stromal cell-derived factor 1, SDF-1)的趋化因子,表面表达 SDF-1 受体 CXCR4 的 MSCs 可以被 SDF-1 招募至损伤位点而发挥作用[26]。另外,MSCs 还有着低表达人类白细胞抗原 I 型分子,不表达免疫原性的相关分子如主要组织相容性复合物 II 型抗原、CD40 和 CD40L 等分子的特性[27]。有研究将 MSCs 和 HSCs 共培养后明显抑制了肝星状细胞(HSCs)增殖和 α-平滑肌动蛋白(α-SMA)的表达,同时也增加了超氧化物歧化酶(SOD)的活性和相关的抗氧化分子。另外,MSCs 和肝细胞共培养或诱导培养基的条件下都能分化成肝样细胞[28,29]。

2.2 临床试验

MSCs 的移植有静脉注射、腹腔注射、肝内注射、脾内注射和门静脉注射等多种途径,同时在肝病的临床试验阶段也取得了显著成效[30]。

2.3 存在风险问题

虽然 MSCs 已被广泛用于临床和临床前研究,但是存在的一些问题必须考虑,包括纤维细胞的形成、促进肿瘤生长、导致肿瘤性和能否在体内持久有效等。有报道称输注 MSCs 后分化成肌成纤维细胞而不是肝细胞,并且认为 MSCs 能够分泌的各种生长因子会促进癌细胞生长和心血管形成[31]。虽然还没有 MSCs 在临床试验中发生恶变的报道,但在移植前的 MSCs 体外扩大培养过程中发生的基因

突变的风险不容忽视。尽管 MSCs 已经在临床试验中取得了一定成效,但是报道的这些风险也应引起足够的重视。完善 MSCs 的临床前安全性和有效性的评价,是未来 MSCs 用于临床治疗的关键和前提。

3　利用人类肝病动物模型开展 MSCs 治疗的临床前研究的意义

3.1　MSCs 的临床前研究目标

目前,MSCs 在临床上治疗肝病还没有完整的治疗体系和标准,而整个标准的建立和完善都需要先在动物模型上完成临床前的评价。MSCs 的治疗在临床的复杂程度远大于实验室的研究,包括患者的的年龄、患病时间、用药史和其他疾病引起的并发症等因素都制约着治疗效果。另外,临床上 MSCs 移植的安全性和有效性一直成为科学家们争议的话题,针对移植后是否会致瘤、定植和分化等问题的都需要在临床前完成后才能应用于临床。所以说 MSCs 的临床前的研究目标其一是建立和完善 MSCs 治疗肝病的体系和标准;其二是评价 MSCs 治疗肝病的安全性和有效性。

3.2　动物模型在 MSCs 治疗肝病的临床前应用前景

虽然 MSCs 已被很多人认为是治疗肝病的“良药”,但是由于安全性和有效性的争议使之评价需在动物模型上完成。目前,还没有一种动物能够完全展示人的肝病病理发展历程,包括从脂肪性肝炎、肝纤维化、肝硬化到肝癌或急性肝损伤的完整过程。另外,引起人的各类肝病的因素非常复杂,有遗传、病毒、用药史和生活习惯等,这些都是限制建立能真正模拟人类肝病模型的主要因素,所以在动物模型的设计上,研究者们尝试通过选择相同性别、年龄和同种品系的健康动物尽可能控制实验动物的生理条件。针对 MSCs 在临床移植后是否会致瘤、定植和分化等安全和有效性的问题只能通过检测患者的生活是否改善来评价,所以会选择与人有相似病理特征的动物模型上进行。另外,由于 MSCs 在临床试验中的治疗效果还没有达到最佳,仍然需要在动物模型上优化和完善整个治疗体系和标准。

啮齿类动物有着便宜、繁殖快和易改造基因的特点,被认为是 MSCs 研究的良好哺乳动物。目前现有的 MSCs 治疗肝病动物模型主要都集中在用自体或异体的 MSCs 治疗 CCl_4 诱导的啮齿类动物模型。Jung 等[32]人通过尾静脉向 CCl_4 诱导的大鼠肝纤维模型移植了 1×10^6 个人脐带血的 MSCs,发现 4 周后分化成了肝样细胞。Nasir[33] 和 Li 等[34] 分别通过肝内和尾静脉向 CCl_4 诱导的小鼠纤维模型输注了同种异体的骨髓 MSCs 后发现明显降低了肝纤维化和改善了肝功能。虽然目前的 MSCs 的临床前研究还集中在啮齿动物上,但对啮齿动物预测 MSCs 治疗的安全性和有效性仍然存在争议,主要是因为建立的小鼠模型与人的病理特征差别较大使得科学家们寻找更适合的动物模型[35]。由于非人灵长类动物在组织学、生物代谢和免疫学方面要比其他动物与人有更高的相似性,所以以非人灵长类动物建立动物模型能够更好的模拟出人的疾病特征以便更有效地研究 MSCs 的有效性。所以,建立与人类疾病有高度相似性的非人灵长类动物模型(如利用基因编辑技术建立的动物模型)在 MSCs 治疗肝病的临床前研究有着至关重要的作用,将有助于更好地认识人类肝病发生及发展规律和治疗,在 MSCs 治疗人类肝病的生物医学研究中有广阔的前景。

参　考　文　献

[1] Fan JG. Epidemiology of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease in China [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(S1): 11 – 17.

[2] Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection [J]. Lancet Infect Dis, 2005, 5(9): 558 – 567.

[3] Lu J, Zhou Y, Lin X, et al. General epidemiological parameters of viral hepatitis A, B, C, and E in six regions of China: a cross-sectional study in 2007 [J]. PloS One, 2009, 4(12): e8467.

[4] Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets [J]. Gastroenterology, 2011, 141(5): 1572 – 1585.

[5] Takahashi Y, Soejima Y, Fukusato T. Animal models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(19): 2300 – 2308.

[6] Hu C, Li L. In vitro and in vivo hepatic differentiation of adult somatic stem cells and extraembryonic stem cells for treating end stage liver diseases [J]. Stem Cells Int, 2015, 2015: 1 – 11.

[7] Xu L, Gong Y, Wang B, et al. Randomized trial of autologous bone marrow mesenchymal stem cells transplantation for hepatitis B virus cirrhosis: regulation of Treg/Th17 cells [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29(8): 1620 – 1628.

[8] Mohamadnejad M, Alimoghaddam K, Bagheri M, et al. Randomized placebo-controlled trial of mesenchymal stem cell transplantation in decompensated cirrhosis [J]. Liver Int, 2013, 33(10): 1490 – 1496.

[9] Matsumoto T, Takami T, Sakaida I. Cell transplantation as a non-invasive strategy for treating liver fibrosis [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 10(5): 639 – 648

[10] Di Bonzo LV, Ferrero I, Cravanzola C, et al. Human mesenchy-

mal stem cells as a two-edged sword in hepatic regenerative medicine: engraftment and hepatocyte differentiation versus profibrogenic potential [J]. Gut, 2008, 57(2): 223 - 231.

[11] Vriter S, Andr W, Aouassar N, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells in cell therapy: safety and feasibility in different "hospital exemption" clinical applications [J]. PloS One, 2015, 10(10): e0139566.

[12] Orman ES, Odena G, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis, management, and novel targets for therapy [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(S1): 77 - 84.

[13] Mathews S, Xu M, Wang H, et al. Animals models of gastrointestinal and liver diseases. Animal models of alcohol-induced liver disease: pathophysiology, translational relevance, and challenges [J]. Am J Physiol Gastroint Liver Physiol, 2014, 306(10): G819 - G823.

[14] Kucera O, Cervinkova Z. Experimental models of non-alcoholic fatty liver disease in rats [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(26): 8364 - 8376.

[15] Ghoshal AK. New insight into the biochemical pathology of liver in choline deficiency [J]. Crit Rev Biochem Mol Biol, 1995, 30(4): 263 - 273.

[16] Xu J, Liu X, Koyama Y, et al. The types of hepatic myofibroblasts contributing to liver fibrosis of different etiologies [J]. Front Pharmacol, 2014, 5: 167.

[17] Bartley P B, Ramm G A, Jones M K, et al. A contributory role for activated hepatic stellate cells in the dynamics of Schistosoma japonicum egg-induced fibrosis [J]. Int J Parasitol, 2006, 36(9): 993 - 1001.

[18] 李梦, 翟亚南, 王晶晶, 等. 制备低剂量四氯化碳诱导小鼠慢性肝损伤模型的探讨 [J]. 中国实验动物学报, 2014, 22(4): 52 - 55.

[19] Palacios RS, Roderffld M, Hemmann S, et al. Activation of hepatic stellate cells is associated with cytokine expression in thioacetamide-induced hepatic fibrosis in mice [J]. Lab Invest, 2008, 88(11): 1192 - 1203.

[20] Newell P, Villanueva A, Friedman S L, et al. Experimental models of hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 2008, 48(5): 858 - 879.

[21] 张斌, 李琦, 殷佩浩, 等. 二乙基亚硝胺诱导大鼠肝癌组织 CLDN1 基因表达及其甲基化 [J]. 中国实验动物学报, 2013(1): 80 - 83.

[22] Makalowski W, Bogusli M S. Evolutionary parameters of the transcribed mammalian genome: an analysis of 2,820 orthologous rodent and human sequences [J]. Proc Nat Acad Sci U S A, 1998, 95(16): 9407 - 9412.

[23] Wang H, Tan T, Wang J, et al. Rhesus monkey model of liver disease reflecting clinical disease progression and hepatic gene expression analysis [J]. Sci Rep, 2015, 5: 15019.

[24] Caplan AI. Mesenchymal stem cells [J]. J Orthopaed Res, 1991, 9(5): 641 - 650.

[25] Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement [J]. Cytotherapy, 2006, 8(4): 315 - 317.

[26] Salem H K, Thiemermann C. Mesenchymal stromal cells: current understanding and clinical status [J]. Stem Cells, 2010, 28(3): 585 - 596.

[27] Gebler A, Zabel O, Seliger B. The immunomodulatory capacity of mesenchymal stem cells [J]. Trends Mol Med, 2012, 18(2): 128 - 134.

[28] Schwartz R E, Reyes M, Koodie L, et al. Multipotent adult progenitor cells from bone marrow differentiate into functional hepatocyte-like cells [J]. J Clin Invest, 2002, 109(10): 1291 - 1302.

[29] Lange C, Bassler P, Lioznov MV, et al. Liver-specific gene expression in mesenchymal stem cells is induced by liver cells [J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(29): 4497 - 4504.

[30] Eom Y W, Shim K Y, Baik S K. Mesenchymal stem cell therapy for liver fibrosis [J]. Korean J Internal Med, 2015, 30(5): 580.

[31] Zhu W, Xu W, Jiang R, et al. Mesenchymal stem cells derived from bone marrow favor tumor cell growth in vivo [J]. Exp Mol Pathol, 2006, 80(3): 267 - 274.

[32] Jung KH, Shin HP, Lee S, et al. Effect of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in a cirrhotic rat model [J]. Liver Int, 2009, 29(6): 898 - 909.

[33] Nasir GA, Mohsin S, Khan M, et al. Mesenchymal stem cells and interleukin-6 attenuate liver fibrosis in mice [J]. J Translat Med, 2013, 11(1): 1.

[34] Li Q, Zhou X, Shi Y, et al. In vivo tracking and comparison of the therapeutic effects of MSCs and HSCs for liver injury [J]. PLoS One, 2013, 8(4): e62363.

[35] 李巍, 石巧娟, 郭红刚, 等. 三种啮齿类动物非酒精性脂肪肝形成及机制探讨 [J]. 中国实验动物学报, 2012, 20(1): 76 - 80.

[收稿日期] 2016 - 06 - 29