

间充质干细胞治疗终末期肝病的研究进展及应用前景

张熠彤, 辛磊, 李兆申

(海军军医大学长海医院 消化内科, 上海 200433)

摘要:终末期肝病是各种进行性肝病的终点,病死率高,严重危害人类健康。近期国内外研究显示间充质干细胞移植治疗终末期肝病安全有效。对目前国内外该领域的动物实验、临床试验及基础研究进行总结分析,探讨提高间充质干细胞疗效的可行方案和未来的临床应用前景。

关键词:终末期肝病; 间质干细胞移植; 治疗结果

中图分类号:R575

文献标志码:A

文章编号:1001-5256(2019)09-2104-04

Research advances in mesenchymal stem cells in treatment of end-stage liver disease and their application prospect

ZHANG Yitong, XIN Lei, LI Zhaoshen. (Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract: End-stage liver disease is the end point of various progressive liver diseases and has high mortality, which greatly threatens human health. Recent studies in China and foreign countries have shown that mesenchymal stem cell (MSC) transplantation is a safe and effective treatment method for end-stage liver disease. This article summarizes the animal experiments, clinical trials, and basic research in this field and discusses the feasible strategies to enhance the clinical effect of MSCs and the application prospect of MSCs.

Key words: end-stage liver disease; mesenchymal stem cell transplantation; treatment outcome

终末期肝病是指各种原因导致的肝功能极度减退甚至衰竭的状态,病死率高、医疗负担重^[1]。肝移植是目前治疗终末期肝病的有效方法,但其推广应用仍存在诸多障碍,因此探究新的治疗方法非常有必要。干细胞移植是治疗终末期肝病极具前景的方法,是近年终末期肝病治疗领域的研究热点。

目前用于临床研究的干细胞主要包括胚胎干细胞、诱导多能干细胞、造血干细胞、间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)等^[2]。与其他干细胞相比, MSC 容易获得、可以体外扩增,研究最为广泛^[3-4]。现有研究主要围绕骨髓间充质干细胞(BM-MSC)、脂肪间充质干细胞(AD-MSC)、脐带间充质干细胞(UC-MSC)和牙髓间充质干细胞(DP-MSC)等。本文根据该领域的临床和基础研究进展,总结 MSC 移植在治疗终末期肝病领域的安全性、有效性、作用机制及可能的优化方案。

1 MSC 治疗终末期肝病的临床前期研究

近年来,多项临床前期研究表明 MSC 移植可以改善肝功能^[5]。有研究^[6]表明, BM-MSC 可显著抑制四氯化碳诱导小鼠肝纤维化模型的纤维化进展,并诱导基质金属蛋白酶(MMP)9 的表达,抑制肝纤维化标志分子 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、TNF α 和 TGF β 的表达。在小鼠慢性肝损伤模型中, BM-MSC 可促进肝细胞增殖、抑制肝星状细胞(HSC)活化和巨噬细胞浸润^[7]。此外,急性肝衰竭动物模型的研究也表明, MSC 移植可显著改善肝功能,促进肝细胞增殖、抑制肝细胞凋

亡^[7]。除骨髓来源的 MSC 外,研究表明 UC-MSC、AD-MSC、DP-MSC 等对终末期肝病的治疗有一定的效果。静脉注射 UC-MSC 可有效缓解大鼠肝纤维化,升高血清 IL-10 水平^[8]。乳牙牙髓干细胞在小鼠肝纤维化模型中可直接分化为肝细胞,显著改善肝功能,抑制肝脏炎症和纤维化水平^[9]。AD-MSC 通过抑制 IL-17 介导的炎症抑制非酒精性脂肪性肝炎纤维化的进展^[10]。

MSC 的致瘤性是临床应用最关心的问题之一,研究表明 MSC 可通过分泌 IL-6 等细胞因子促进肿瘤生长^[11];也有研究^[12]提示 MSC 不会影响肿瘤进展。2019 年一项 MSC 致瘤性研究^[13]中,通过腹腔注射 N-亚硝基二乙胺和四氯化碳诱导高致瘤性的小鼠肝硬化模型,每 2 周输注 1 次 BM-MSC (1.0×10^6 /kg 体重),共输注 5 次,评估 BM-MSC 对肝癌发生的影响。组织学评估结果表明,对照组和 BM-MSC 输注组之间的肿瘤发病率没有显著差异。但 BM-MSC 输注显著抑制了小鼠的纤维化和炎症水平。

2 MSC 治疗终末期肝病的临床试验

截至 2019 年 5 月, clinicaltrials.gov 共有 139 项注册的干细胞治疗肝脏疾病临床试验,其中干细胞治疗终末期肝病共有 58 项,绝大多数是 I 期、II 期临床试验。大多数临床研究表明, MSC 移植治疗可延缓终末期肝病患者病情,且无明显不良反应。

目前临床试验中研究最多的是 BM-MSC,其次是 UC-MSC 和 AD-MSC。2007 年和 2009 年完成的 2 项早期研究^[14-15]表明,输注自体 BM-MSC 可以改善失代偿期肝硬化患者的肝功能。2016 年,一项多中心、随机对照、II 期临床试验^[16]结果表明自体 MSC 移植后酒精性肝硬化患者 1 次和 2 次 BM-MSC 输注肝组织胶原含量分别减少 25% [移植前

doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2019.09.049

收稿日期:2019-05-30;修回日期:2019-06-28。

基金项目:国家科技重大专项子任务(2018ZX10302207-001-004)

作者简介:张熠彤(1993-),女,主要从事肝病基础和临床研究。

通信作者:李兆申,电子信箱:zhaoshen-li@hotmail.com。

(19.5 ± 9.5)%; 移植后 (14.5 ± 7.1)%] 和 37% [移植前 (21.1 ± 8.9)%; 移植后 (13.2 ± 6.7)%], Child - Pugh 评分显著改善(1 次组移植前 7.6 ± 1.0 , 移植后 6.3 ± 1.3 ; 2 次组移植前 7.8 ± 1.2 , 移植后 6.8 ± 1.6)。另一项开放标签、随机对照研究^[17] 纳入 56 例乙型肝炎引起的慢加急性肝衰竭患者, 随访 24 周结果表明 BM - MSC 移植后患者血清胆红素水平和 MELD 评分显著降低; 与对照组相比, MSC 组输注后 24 周的累积生存率为 73.2% (95% 可信区间: 61.6% ~ 84.8%), 而对照组为 55.6% (95% 可信区间: 42.3% ~ 68.9%) ($P=0.03$)。此研究中未出现致瘤病例, 发热是最常见的不良反应 (19.2%)。此外, MSC 输注组严重感染的发生率远低于对照组 (16.1% vs 33.3%, $P=0.04$), 多器官衰竭和严重感染的病死率也显著低于对照组 (17.9% vs 37.0%, $P=0.02$)。值得注意的是, 一项来自伊朗的随机对照试验^[18] 共纳入了 27 例患者, BM - MSC 治疗后随访 12 个月, MSC 和安慰剂组之间 MELD、Child - Pugh 评分、血清白蛋白、国际标准化比率、血清转氨酶水平均无差异。UC - MSC 治疗终末期肝病的临床试验也有报道。研究^[19-20] 显示 UC - MSC 安全性良好, 可以显著改善肝功能, 提高患者生存率。

MSC 移植的主要方法包括外周静脉、门静脉、肝动脉、肝内注射和脾内注射。外周静脉是最常用的移植途径, 肝动脉次之。外周静脉全身输注可能会导致干细胞大量快速丢失, 肝内输注可使得 MSC 更多的到达肝脏。MSC 通过门静脉或肝动脉输注, 结果显示干细胞的归巢效率分别为小于 5% 和 20% ~ 30%^[21]。因此肝动脉可能是最好的输注途径, 但肝动脉输注增加了患者的住院花费以及出血、感染等并发症的风险。也有研究^[15,22] 提示乙型肝炎肝衰竭患者自体 MSC 输注组和对照组之间不同输注途径的疗效没有显著差异。

目前该领域临床研究整体处于小样本、预试验阶段, 但总体来说, 干细胞输注可改善 MELD 评分和肝功能, 未出现严重不良事件, MSC 最佳治疗窗口、输注的剂量及途径等问题仍需进一步深入探究。此外, 深入了解 MSC 的作用机制, 探索提高 MSC 疗效的方案很有必要。

3 MSC 治疗终末期肝病的可能机制

MSC 治疗终末期肝病的具体机制尚不明确, 目前的基础研究提示其主要机制包括以下几个方面。

3.1 MSC 分化为功能性肝细胞 研究^[23] 表明, 骨髓、脐带、脂肪、骨髓来源的 MSC 可以在体内直接分化成表达白蛋白、甲胎蛋白和细胞角蛋白 18 的肝细胞样细胞 (HLCs), 发挥类似肝细胞的功能。MSC 来源的 HLCs 可以改善终末期肝病的肝功能, 促进肝脏再生。

3.2 MSC 的免疫调控作用

MSC 可通过旁分泌作用调控适应性免疫和固有免疫。

3.2.1 MSC 调控适应性免疫 MSC 可以通过分泌可溶性因子或直接与 T 淋巴细胞相互作用抑制体外 T 淋巴细胞的增殖。据报道, MSC 分泌的 TGF β 、肝细胞生长因子 (HGF)、前列腺素 E2 (PGE2) 和吡嗪胺 2,3 - 双加氧酶 (IDO) 等细胞因子对 T 淋巴细胞活性发挥免疫调节作用^[24]。此外, MSC 可抑制 B 淋巴细胞的增殖, 减少免疫球蛋白的产生, 调控 B 淋巴细胞表面

CXCR4 和 CXCR5 趋化因子受体的表达^[25]。自然杀伤细胞 (NK 细胞) 是机体针对病毒感染和肿瘤免疫应答的关键组分。Sotiropoulou 等^[26] 证明 MSC 显著抑制了 IL - 2 诱导的 NK 细胞 IL - 15 的分泌。MSC 可以促进调节性 T 淋巴细胞 (Treg) 的产生和活化^[26]。急性肝损伤模型中, MSC 通过增加受损肝脏中的 NK 细胞和 Treg 细胞数量来刺激 FOXP3 和 IL - 10 产生^[27]。

3.2.2 MSC 调控固有免疫 免疫巨噬细胞可分为经典促炎性巨噬细胞 (M1) 和分泌抗炎细胞因子巨噬细胞 (M2)。据报道, MSC 可引发体内 M1 向 M2 的极化。这种极化是由 MSC 分泌可溶性因子如 IL - 10 和 IL - 1Ra 驱动的, 这些因子可通过促进 M2 巨噬细胞活化减轻肝脏损伤^[28]。MSC 还可以调控树突细胞, 并与树突细胞相互作用^[29]。

3.3 MSC 的抑纤维化作用 炎症和纤维化在肝脏疾病中具有非常密切的关系。为了应对肝脏损伤, 促纤维化因子如 TGF β 、PDGF、IL - 13 和 IL - 4 在 HSC 活化和增殖中起重要作用。HSC 是肝脏细胞外基质产生的重要细胞。MSC 的抗纤维化作用包括对 HSC 的直接作用和间接作用, 直接抗纤维化作用是由 MSC 直接抑制 HSC 活性介导的, 间接抗纤维化作用则通过调控免疫细胞实现。MSC 可以向炎症反应的受损部位迁移, 分泌多种可溶性介质 (如 NO、PGE2、IDO、IL - 6、IL - 10) 抑制免疫细胞的增殖和活化, 诱导 Treg 细胞活化从而抑制纤维化进程和细胞外基质合成^[30]。关于 MSC 对 HSC 的直接抗纤维化作用, MSC 可以分泌 IL - 10、HGF 和 TNF α 抑制 HSC 增殖, 减少细胞外基质合成^[31]。此外, MSC 还可以增加 MMP (如 MMP - 2、MMP - 9、MMP - 13 和 MMP - 14) 表达或降低金属蛋白酶组织抑制因子 1 表达, 从而促进细胞外基质的降解, 抑制纤维化进展^[32]。

4 提高 MSC 效果的可行方案

尽管 MSC 的临床应用近年来取得了巨大的进展, 但 MSC 在体内定植率和存活率较低, 效果尚不满意。目前有很多研究尝试通过不同的方法增强 MSC 移植的效果, 包括对 MSC 进行富集分选、使用预处理的 MSC 和基因编辑 MSC。

MSC 是一群异质细胞群, 在形态和功能上具有多样性, 因此, 基于其表面特异性标记对 MSC 进行分选可以获得具有不同作用的均质性细胞群。研究^[33] 表明 CD146 可能是调控 MSC 衰老的新标记, CD146⁺ MSC 显著延缓干细胞衰老, 可提高 MSC 的治疗效果。最近的一项研究^[34] 中, 基于 CD73 对 MSC 亚群进行分选, CD73⁺ 的干细胞具有更高的自我更新和分化能力, 比 CD73⁻ 的干细胞表现出更好的集落形成能力。而且研究^[35] 表明 CD362⁺ MSC 具有更强的免疫调控能力。

MSC 移植前对 MSC 进行预处理, 可提高 MSC 的免疫调控能力和体内归巢能力。Pourgholaminejad 等^[36] 研究发现促炎细胞因子 IL - 1、IL - 23 和 IL - 6 预处理 MSC 96 h 可以促进 MSC 分泌 TGF β 并减少 IL - 4 的分泌。还有研究^[35] 表明, 不同的细胞因子组合预处理 UC - MSC 可抑制 NK 细胞 CD107a 的表达, 增强 MSC 免疫调节作用。此外, 用 IFN γ 、TNF α 和 IL - 1 可联合诱导 MSC 表达细胞间黏附分子和血管细胞黏附分子, 从而诱导 MSC 向血管内皮细胞的募集增加^[37]。

Gholamrezaezhad 等^[38] 研究表明 BM - MSC 输注 1 个月后

只有很少的一部分归巢至肝脏, Peng 等^[39]也提到 MSC 的归巢能力是 MSC 移植长期疗效欠佳的主要原因。通过基因编辑技术修饰的 MSC 可显著提高 MSC 归巢能力, c-Met-MSC 显著增强了 MSC 的归巢能力并且提高了大鼠的存活率^[40]。过表达 MSC 中的 CXCR4 可增强 MSC 归巢至受损肝脏的能力并减少肝损伤。CXCR4 的过表达不仅增强了 MSC 归巢, 而且增强了其免疫调控作用^[41]。

综上, 现有临床试验结果表明 MSC 可以显著改善终末期肝病患者的肝功能, MSC 移植治疗终末期肝病可能成为一种革命性的治疗手段。但目前尚未形成标准化的方案, MSC 的来源、移植途径以及 MSC 体内归巢等问题仍需要进一步探索。在广泛应用于临床之前, 仍需大样本的长期随访研究明确其远期效果, 并进一步探讨其具体作用机制。

参考文献:

- [1] LEE CW, CHEN YF, WU HH, et al. Historical perspectives and advances in mesenchymal stem cell research for the treatment of liver diseases[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(1): 46–56.
- [2] WU DB, CHEN EQ, TANG H. Stem cell transplantation for the treatment of end-stage liver disease[J]. *World J Hepatol*, 2018, 10(12): 907–910.
- [3] TAO YC, WANG ML, CHEN EQ, et al. Stem cells transplantation in the treatment of patients with liver failure[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2018, 13(3): 193–201.
- [4] QU ZP, JIA ZF, HUANG X, et al. Research advances in the application of mesenchymal stem cells in organ transplantation[J]. *Organ Transplantation*, 2018, 9(5): 348–353. (in Chinese)
曲泽澎, 贾兆锋, 黄曦, 等. 间充质干细胞在器官移植中的应用研究进展[J]. *器官移植*, 2018, 9(5): 348–353.
- [5] XIAO XX, LIANG R. Research advances in stem cell transplantation for the treatment of acute-on-chronic liver failure[J]. *J Clin Hepatol*, 2017, 33(8): 1576–1580. (in Chinese)
肖笑泉, 梁锐. 干细胞移植治疗慢加急性肝衰竭的研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(8): 1576–1580.
- [6] TANIMOTO H, TERA S, TARO T, et al. Improvement of liver fibrosis by infusion of cultured cells derived from human bone marrow[J]. *Cell Tissue Res*, 2013, 354(3): 717–728.
- [7] HUANG B, CHENG X, WANG H, et al. Mesenchymal stem cells and their secreted molecules predominantly ameliorate fulminant hepatic failure and chronic liver fibrosis in mice respectively[J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 45.
- [8] CHAI NL, ZHANG XB, CHEN SW, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells alleviate liver fibrosis in rats[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(26): 6036–6048.
- [9] YAMAZA T, ALATAS FS, YUNIARTHA R, et al. In vivo hepatogenic capacity and therapeutic potential of stem cells from human exfoliated deciduous teeth in liver fibrosis in mice[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6(1): 171.
- [10] YAMATO M, SAKAI Y, MOCHIDA H, et al. Adipose tissue-derived stem cells prevent fibrosis in murine steatohepatitis by suppressing IL-17-mediated inflammation[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019. [Epub ahead of print]
- [11] SASSER AK, SULLIVAN NJ, STUDEBAKER AW, et al. Interleukin-6 is a potent growth factor for ER- α -positive human breast cancer[J]. *Faseb J*, 2007, 21(13): 3763–3770.
- [12] KARNOUB AE, DASH AB, VO AP, et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis[J]. *Nature*, 2007, 449(7162): 557–563.
- [13] MATSUURA K, TAKAMI T, MAEDA M, et al. Evaluation of the effects of cultured bone marrow mesenchymal stem cell infusion on hepatocarcinogenesis in hepatocarcinogenic mice with liver cirrhosis[J]. *Transplant Proc*, 2019, 51(3): 925–935.
- [14] MOHAMADNEJAD M, ALIMOGHADDAM K, MOHYEDDIN-BONAB M, et al. Phase 1 trial of autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in patients with decompensated liver cirrhosis[J]. *Arch Iran Med*, 2007, 10(4): 459–466.
- [15] KHARAZIHA P, HELLSTROM PM, NOORINAYER B, et al. Improvement of liver function in liver cirrhosis patients after autologous mesenchymal stem cell injection: A phase I–II clinical trial[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 21(10): 1199–1205.
- [16] SUK KT, YOON JH, KIM MY, et al. Transplantation with autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells for alcoholic cirrhosis: Phase 2 trial[J]. *Hepatology*, 2016, 64(6): 2185–2197.
- [17] LIN BL, CHEN JF, QIU WH, et al. Allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stromal cells for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: A randomized controlled trial[J]. *Hepatology*, 2017, 66(1): 209–219.
- [18] 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.
- [19] WANG L, LI J, LIU H, et al. Pilot study of umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transfusion in patients with primary biliary cirrhosis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(Suppl 1): 85–92.
- [20] ZHANG Z, LIN H, SHI M, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve liver function and ascites in decompensated liver cirrhosis patients[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(Suppl 2): 112–120.
- [21] KHAN AA, SHAIK MV, PARVEEN N, et al. Human fetal liver-derived stem cell transplantation as supportive modality in the management of end-stage decompensated liver cirrhosis[J]. *Cell Transplant*, 2010, 19(4): 409–418.
- [22] AMER ME, EL-SAYED SZ, EL-KHEIR WA, et al. Clinical and laboratory evaluation of patients with end-stage liver cell failure injected with bone marrow-derived hepatocyte-like cells[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 23(10): 936–941.
- [23] LEE KD, KUO TK, WHANG-PENG J, et al. In vitro hepatic differentiation of human mesenchymal stem cells[J]. *Hepatology*, 2004, 40(6): 1275–1284.
- [24] DI NICOLA M, CARLO-STELLA C, MAGNI M, et al. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli[J]. *Blood*, 2002, 99(10): 3838–3843.
- [25] CORCIONE A, BENVENUTO F, FERRETTI E, et al. Human

- mesenchymal stem cells modulate B – cell functions [J]. Blood, 2006, 107(1): 367 – 372.
- [26] SOTIROPOULOU PA, PEREZ SA, GRITZAPIS AD, et al. Interactions between human mesenchymal stem cells and natural killer cells[J]. Stem Cells, 2006, 24(1): 74 – 85.
- [27] MILOSAVLJEVIC N, GAZDIC M, SIMOVIC MARKOVIC B, et al. Mesenchymal stem cells attenuate acute liver injury by altering ratio between interleukin 17 producing and regulatory natural killer T cells [J]. Liver Transpl, 2017, 23(8): 1040 – 1050.
- [28] LEE KC, LIN HC, HUANG YH, et al. Allo – transplantation of mesenchymal stem cells attenuates hepatic injury through IL1Ra dependent macrophage switch in a mouse model of liver disease[J]. J Hepatol, 2015, 63(6): 1405 – 1412.
- [29] BEYTH S, BOROVSKY Z, MEVORACH D, et al. Human mesenchymal stem cells alter antigen – presenting cell maturation and induce T – cell unresponsiveness [J]. Blood, 2005, 105(5): 2214 – 2219.
- [30] EOM YW, SHIM KY, BAIK SK. Mesenchymal stem cell therapy for liver fibrosis[J]. Korean J Intern Med, 2015, 30(5): 580 – 589.
- [31] WANG J, BIAN C, LIAO L, et al. Inhibition of hepatic stellate cells proliferation by mesenchymal stem cells and the possible mechanisms[J]. Hepatol Res, 2009, 39(12): 1219 – 1228.
- [32] MEIER RP, MAHOU R, MOREL P, et al. Microencapsulated human mesenchymal stem cells decrease liver fibrosis in mice [J]. J Hepatol, 2015, 62(3): 634 – 641.
- [33] JIN HJ, KWON JH, KIM M, et al. Downregulation of melanoma cell adhesion molecule (MCAM/CD146) accelerates cellular senescence in human umbilical cord blood – derived mesenchymal stem cells[J]. Stem Cells Transl Med, 2016, 5(4): 427 – 439.
- [34] SUTO EG, MABUCHI Y, SUZUKI N, et al. Prospectively isolated mesenchymal stem/stromal cells are enriched in the CD73 (+) population and exhibit efficacy after transplantation[J]. 2017, 7(1): 4838.
- [35] de WITTE SFH, MERINO AM, FRANQUESA M, et al. Cytokine treatment optimises the immunotherapeutic effects of umbilical cord – derived MSC for treatment of inflammatory liver disease [J]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8(1): 140.
- [36] POURGHOLAMINEJAD A, AGHDAMI N, BAHARVAND H, et al. The effect of pro – inflammatory cytokines on immunophenotype, differentiation capacity and immunomodulatory functions of human mesenchymal stem cells[J]. Cytokine, 2016, 85: 51 – 60.
- [37] REN G, ZHAO X, ZHANG L, et al. Inflammatory cytokine – induced intercellular adhesion molecule – 1 and vascular cell adhesion molecule – 1 in mesenchymal stem cells are critical for immunosuppression[J]. J Immunol, 2010, 184(5): 2321 – 2328.
- [38] GHOLAMREZANEZHAD A, MIRPOUR S, BAGHERI M, et al. In vivo tracking of 111In – oxine labeled mesenchymal stem cells following infusion in patients with advanced cirrhosis[J]. Nucl Med Biol, 2011, 38(7): 961 – 967.
- [39] PENG L, XIE DY, LIN BL, et al. Autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in liver failure patients caused by hepatitis B: Short – term and long – term outcomes [J]. Hepatology, 2011, 54(3): 820 – 828.
- [40] WANG K, LI Y, ZHU T, et al. Overexpression of c – Met in bone marrow mesenchymal stem cells improves their effectiveness in homing and repair of acute liver failure[J]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8(1): 162.
- [41] MA HC, SHI XL, REN HZ, et al. Targeted migration of mesenchymal stem cells modified with CXCR4 to acute failing liver improves liver regeneration[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(40): 14884 – 14894.

引证本文:ZHANG YT, XIN L, LI ZS. Research advances in mesenchymal stem cells in treatment of end – stage liver disease and their application prospect [J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(9): 2104 – 2107. (in Chinese)

张熠彤, 辛磊, 李兆申. 间充质干细胞治疗终末期肝病的研究进展及应用前景[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(9): 2104 – 2107.

(本文编辑:刘晓红)

读者 · 作者 · 编者

《临床肝胆病杂志》综述类文章摘要的撰写要求

综述类文章的摘要应包括以下3个层次:

(1) 研究背景:一两句话即可,忌与文题重复。

(2) 文章内容概括:主要以“介绍(了)……”,“叙述(了)”,“评述(了)”,“简述(了)……”,“回顾(了)……”,“归纳(了)……”,“总结(了)……”,“分析(了)……”等句式指示论文主题所涉及的各分论题及其内容范围。

(3) 作者的见解:主要以“指出……”,“得出……”,“提出……”,“认为……”,“分析表明……”等句式来表述。一两句话即可。

摘要中不要出现主语,如“本文”、“作者”等,切忌把引言中的内容写入摘要。