



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.08.013  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.08.013  
Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(8):1006-1011.

· 文献综述 ·

## 肝卵圆细胞在肝硬化组织中介导肝脏再生的研究进展

樊爽, 赵建国, 王震侠

(内蒙古医科大学附属医院肝胆胰脾外科 A 区, 内蒙古呼和浩特 010050)

### 摘要

肝脏依靠肝细胞的自我更新和肝卵圆细胞(HOC)的增殖分化两大途径参与肝损伤的修复。HOC 是一类具有多向分化潜能的肝干细胞, 在肝脏再生中扮演重要角色。肝硬化肝细胞再生能力低下, HOC 参与肝脏损伤的修复和重建, 其活化, 增殖及分化等与肝硬化微环境密切相关。因此, 深入研究 HOC 在肝硬化中介导肝脏再生的机制及细胞移植的优势, 将为治疗终末期肝硬化提供新策略。笔者就 HOC 的特征、其在肝硬化微环境下的作用、以及肝硬化微环境对 HOC 介导肝脏再生的调控等研究进展进行综述。

### 关键词

肝硬化; 卵圆细胞; 肝再生; 干细胞; 综述  
中图分类号: R657.3

## Research progress of hepatic oval cell-mediated liver regeneration in cirrhotic liver

FAN Shuang, ZHAO Jianguo, WANG Zhenxia

(A Area, Department of Hepatobiliary and Pancreatosplenic Surgery, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China)

### Abstract

The liver depends on two mechanisms—hepatocyte self-renewal and proliferation and differentiation of the hepatic oval cells (HOCs) to obtain the repair of liver injury. HOCs are a group of hepatic stem cells with multipotent differentiation potential, and play an important role in liver regeneration. The regeneration ability of the hepatocytes in the cirrhotic liver is low, and HOCs participate in the repair and reconstruction of liver damage. The activation, proliferation and differentiation of HOCs are closely associated with the liver cirrhosis microenvironment. So, the in-depth study on the mechanism of the HOCs-mediated liver regeneration in liver cirrhosis and their advantages in cell transplantation in liver cirrhosis will provide a new strategy for the treatment of end-stage liver cirrhosis. Here, the authors address the general features of the HOCs and the research progress regarding such as their function in the liver cirrhosis microenvironment and the regulation of the liver cirrhosis microenvironment in HOCs-mediated liver regeneration.

### Key words

Liver Cirrhosis; Oval cells; Liver Regeneration; Stem Cells; Review  
CLC number: R657.3

**基金项目:** 内蒙古自治区自然科学基金资助项目(2018MS08079); 内蒙古医科大学附属医院肝胆胰脾外科院士专家工作站建设基金资助项目。

**收稿日期:** 2020-05-22; **修订日期:** 2020-07-18。

**作者简介:** 樊爽, 内蒙古医科大学附属医院硕士研究生, 主要从事肝硬化疾病诊疗方面的研究。

**通信作者:** 王震侠, Email: wzhenxia@163.com

肝硬化是指由于不同病因长期作用引起的进行性、弥漫性的终末期肝病。致病因素主要包括肝炎病毒,酗酒,药物滥用以及肝脏物质代谢紊乱,化学药物损害等。肝硬化分为肝功能代偿期和肝功能失代偿期,其原因是肝纤维化进程缓慢。由于反复持续的损伤和修复,导致细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉积,使肝脏正常的结构破坏,肝小叶和血管结构改建,形成瘢痕组织的肝硬化<sup>[1]</sup>。在肝硬化组织修复损伤过程中,肝细胞虽然具有再生能力,但受到抑制,其再生的肝细胞形态结构及生理功能均不完整<sup>[2]</sup>。肝卵圆细胞(hepatic oval cells, HOC)是具有多分化潜能的干细胞,可被激活后分化肝细胞和胆管细胞,参与肝脏的结构与功能的重建<sup>[3]</sup>。因此,分析肝卵圆细胞在肝硬化组织中活化的微环境及作用和修复肝脏损伤促进肝再生的机制,为肝硬化的治疗提供新的策略。

## 1 HOC 的概念与特征

在人肝脏中,HOC称为“肝干细胞”<sup>[4]</sup>,其形态学特点为:体积小,核浆比例大,核呈卵圆形,胞浆嗜碱性且浅染,细胞形态和免疫表型介于肝细胞和胆管细胞之间。目前普遍认为HOC主要位于Hering小管<sup>[5]</sup>。肝干细胞/祖细胞与肝脏中的基质细胞,胞外基质以及神经系统共同组成微环境称为肝干细胞/祖细胞小境<sup>[6]</sup>。卵圆细胞在肝干细胞/祖细胞小境中,通过微环境信号调控分化,在正常生理条件下处于休眠或静止状态,抑制其分化,而在损伤程度超过成熟肝细胞和胆管上皮细胞代偿修复肝脏的能力时激活促进其分化<sup>[7]</sup>。

目前尚未发现特异性的HOC标记物,可能与不同来源、阶段性表达和多分化潜能有关。当HOC向肝细胞方向分化时,可以表达肝细胞标志物AFP、ALB、HepPar1、G-6-P;当HOC向胆管细胞方向分化时,可以表达胆管上皮细胞标记物CK7、CK8、CK18、CK19、 $\alpha$ -GTP;HOC还可以表达造血干细胞标志物Thy-1、C-kit、CD34、SCF等。因此,HOC表面标记物的研究十分必要,可以为鉴定和分离纯化提供依据。

## 2 HOC 在肝硬化组织中激活的基本条件

HOC在肝硬化组织中激活的基本条件一是肝实质损害,二是有肝再生的需求,三是残存的肝细胞再生受阻。在肝硬化组织中,ECM过度沉积,形成不规则肝细胞团和假小叶结构导致形态结构异常。肝硬化的异常形态结构可以直接使肝血管床缩小、闭塞和扭曲,血管受肝再生结节挤压,另外肝纤维化时肝血窦内皮细胞窗孔数减少或消失,内皮下连续基底膜的形成导致肝窦毛细血管化<sup>[8]</sup>,阻断了肝窦血液和肝细胞间的双向交换,导致肝细胞缺血缺氧。同时肝硬化病理学改变呈进行性发展,若早期干预是可逆的,但进展期已很难逆转,到后期假小叶形成时基本不可逆<sup>[9]</sup>。这些条件导致肝硬化肝细胞再生的过程缓慢,所需时间长,以及再生的肝细胞不能完全发育成正常的肝细胞,有些会发生变性坏死,丧失正常的功能,再生的结果仍然是肝硬化。

## 3 HOC 在肝硬化微环境中的作用

肝硬化的发生机制是十分复杂的问题。主要是肝EMC的合成与降解的动态平衡失调,导致EMC的合成增多和(或)降解减少,造成EMC的过度沉积,形成肝纤维化,即肝硬化<sup>[10]</sup>。肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)是合成和分泌EMC的主要效应细胞<sup>[11]</sup>。HSC激活包括两个主要阶段,即启动和持续阶段。肝细胞损伤后,启动阶段由邻近细胞旁分泌刺激和受损肝细胞产物的存在,即肝脏受损导致肝细胞、库普弗细胞、血小板、肝血管内皮细胞等释放TGF- $\beta$ 、PLT衍生生长因子、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、TNF- $\alpha$ 、IL-6等细胞因子,激活HSC,生成必要的EMC,以便完成损伤后修复反应。持续激活阶段,由于损伤持续存在,上述体液因子不断合成分泌,持续作用于已初始激活的HSC表型,已激活的HSC也可以通过自分泌方式可促进新一轮HSC活化,导致肝纤维化反复进行<sup>[12]</sup>。在HSC激活的过程中,HOC能够通过合成CTGF,能够促进HSC的增殖和提高EMC分泌的能力<sup>[13]</sup>。但是,也有研究<sup>[14]</sup>表明在体外将骨髓间充质干细胞诱导分化的HOC移植入肝纤维化的小鼠

中,能够减轻其肝纤维化的程度。因此,HOC在以HSC为主要效应细胞的肝硬化微环境中,既能加重肝纤维化,也能抗肝纤维化,同时还肩负着促进肝脏再生的使命。

#### 4 肝硬化微环境对 HOC 介导肝脏再生的调控

适当的肝硬化微环境是HOC活化的前提条件,并且HOC的数目与肝纤维化的程度成正相关<sup>[15]</sup>,主要是由肝非实质细胞,ECM,组织液,可溶性信号分子以及神经系统构成的,直接或间接影响肝卵圆细胞的活化,增殖和分化等过程。

##### 4.1 肝非实质细胞

在微环境中,炎症细胞、HSC、成纤维细胞和库普弗细胞等非实质细胞通过分泌细胞因子或者直接调控卵圆细胞。炎症细胞在卵圆细胞激活反应中起着关键作用,分泌多种炎症因子,如IFN- $\gamma$ 、肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导剂(tumor necrosis factor like weak induce of apoptosis, TWEAK)、TNF- $\alpha$ 、IL-6等能促进卵圆细胞的活化和增殖<sup>[16-19]</sup>,另外炎症细胞还可以通过影响金属蛋白酶的产生来重塑EMC,这可能是延长对卵圆细胞作用反应的必要过程<sup>[20]</sup>。

HSC和成纤维细胞密切合作,分泌TGF- $\alpha$ 和 $\beta$ 、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、酸性成纤维细胞生长因子(acidic fibroblast growth factor, aFGF)和表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF),能激活卵圆细胞并促进其增殖<sup>[21]</sup>。有研究<sup>[22]</sup>表明HSC能表达Jagged1,能激活卵圆细胞Jag/Notch通路诱导分化胆管上皮细胞。此外,在体外将HSC和卵圆细胞共同培养发现HSC能够直接诱导卵圆细胞向肝细胞方向分化,除了通过细胞因子等可溶性因子途径发挥作用外,与卵圆细胞的直接接触也有着重要作用<sup>[23]</sup>。

库普弗细胞是定居于肝内的巨噬细胞,分泌炎症因子能激活卵圆细胞,同时也能影响其分化。有研究<sup>[22]</sup>表明肝内巨噬细胞吞噬肝细胞碎片后表达wnt3a,激活卵圆细胞上的wnt信号通路,诱导其向肝细胞方向分化。

##### 4.2 ECM

是一个动态的大分子复合物,包括胶原、非

胶原结构糖蛋白以及蛋白多糖,影响着卵圆细胞的活化与分化。卵圆细胞需要ECM的沉积以及激活产生基质的细胞,才能够迁移和分化修复受损的肝脏<sup>[24]</sup>。Van Hul等<sup>[25]</sup>的研究证明了在肝纤维化的小鼠中成纤维细胞活化和ECM沉积在时间上要先于祖细胞扩增。层粘连蛋白是糖蛋白家族中的一员,其沉积与卵圆细胞增殖呈正相关<sup>[26]</sup>。层粘连蛋白和纤维连接蛋白在早期肝再生阶段可以为卵圆细胞的增殖提供必要的生长因子和影响卵圆细胞的分化状态<sup>[27]</sup>。增殖的卵圆细胞与周围含有层粘连蛋白的基底膜有关联,随着卵圆细胞向肝细胞方向分化,基底膜逐渐片段化最后消失<sup>[27-28]</sup>。Matrilin-2是非胶原型细胞外基质蛋白的家族成员之一,用2-AAF/PH建立卵圆细胞增殖模型研究发现Matrilin-2的表达参与由卵圆细胞介导的肝脏再生<sup>[29]</sup>。此外,在体外建立ECM特异性效应的研究中与胶原蛋白I共培养的卵圆细胞会向胆管细胞方向分化<sup>[30]</sup>。

##### 4.3 信号分子与通路

HOC介导肝脏再生过程需要适当的微环境,涉及多种的因子参与,激活多条信号通路促使HOC向肝细胞和胆管上皮细胞方向分化。主要有以下几条信号通路:(1) Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路,在体外研究发现Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路促进卵圆细胞向肝细胞和胆管细胞分化<sup>[31]</sup>。Williams等<sup>[32]</sup>发现在2-AAF/PH肝再生动物模型中,肝细胞高度表达Wnt1蛋白与卵圆细胞高度表达Fzd2受体结合,可以促进卵圆细胞增殖分化为肝细胞。(2) HGF/c-Met通路是卵圆细胞激活与分化的关键通路。在c-Met基因敲除小鼠模型,同时诱导肝脏损伤,体内卵圆细胞增殖出现显著下降<sup>[33]</sup>。HGF/c-Met通路不但能促进肝卵圆细胞的活化与增殖,还能诱导卵圆细胞向肝细胞方向分化<sup>[34]</sup>。(3) EGF/EGFR信号通路能够诱导卵圆细胞向胆管上皮细胞分化,其机制也是通过Notch信号分子完成的<sup>[34-35]</sup>。(4) OSM/OSM-R信号通路促进卵圆形细胞分化为肝细胞,从而促进肝脏再生<sup>[36]</sup>。

##### 4.4 神经系统

神经调控机制也参与了HOC调控过程。Oben等<sup>[37]</sup>研究发现利用 $\alpha$ -肾上腺素受体拮抗剂抑制交感神经系统后,肝内卵圆细胞增生积聚,同时肝细胞的坏死和脂肪变性程度减轻、血清转氨酶降

低、肝脏体积增大及重量增加。另外,在大鼠迷走神经切断和人肝移植去神经支配后,卵圆细胞数目减少,并且发现在人肝中的肝脏祖细胞、不典型反应性小管和中间型肝细胞表达毒蕈碱M3型受体<sup>[38]</sup>。所以迷走神经可能通过乙酰胆碱与卵圆细胞上的毒蕈碱M3受体结合激活卵圆细胞从而促进增殖。

## 5 肝硬化的治疗与细胞移植

对于肝硬化患者治疗应提倡早预防早发现早治疗,延缓疾病进展,避免进入肝功能失代偿期。对于肝硬化失代偿期,传统的药物治疗不能延长患者生存期,肝移植是唯一行之有效的方法,但是肝移植受到供肝资源,免疫排斥及费用等问题限制。因此,干细胞移植治疗失代偿期的肝硬化,可以有效改善肝功能和临床症状<sup>[39]</sup>。HOC作为干细胞进行细胞移植的优势:首先,HOC移植可以克服肝移植的多种不利因素以及移植后发生的副作用。它可以直接来源于患者,无免疫排斥反应,并且可以在体外培养和增殖以及具有双向分化的能力。其次,HOC体积小,在到达肝脏实质后更易分散,避免肝血窦的堵塞引起门静脉高压。但是HOC移植应用临床尚有许多问题,目前还没有一种完全有效的分离纯化以及鉴别HOC的方法,从而限制了细胞移植的细胞来源。另外,HOC的异常分化可能与肝脏肿瘤的发生有关<sup>[40]</sup>。所以,HOC移植应用于肝硬化的临床治疗还需要大量理论的阐述和技术的改进。

## 6 总结与展望

在肝硬化组织中随着肝细胞再生能力不断的受到抑制,HOC作为干细胞能够有效修复受损的肝组织,其介导肝脏再生的过程与微环境密切相关,同时HOC在肝硬化中具有促进或抑制肝纤维化双重特性,笔者认为HOC被激活介导肝再生的过程,同时可能也对HSC进行激活,两者相互作用可能会加重肝硬化的发展。随着针对HOC更多更深入的研究,相信在以阐明HOC介导肝脏再生机制的背景下,以抗纤维化的HOC为研究方向,可以为细胞移植治疗肝硬化开辟崭新的途径。

## 参考文献

- [1] Ahmad A, Ahmad R. Understanding the mechanism of hepatic fibrosis and potential therapeutic approaches[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2012, 18(3):155-167. doi: 10.4103/1319-3767.96445.
- [2] 吴心强, 陈亚进. 肝硬化肝再生的研究进展[J]. *中华消化外科杂志*, 2017, 16(2):210-214. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.02.019.
- [3] Wu XQ, Chen YJ. Research progress in liver regeneration of cirrhosis[J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2017, 16(2):210-214. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.02.019.
- [4] Lowes KN, Croager EJ, Olynyk JK, et al. Oval cell-mediated liver regeneration: Role of cytokines and growth factors[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 18(1):4-12. doi: 10.1046/j.1440-1746.2003.02906.x.
- [5] Kaur S, Siddiqui H, Bhat MH. Hepatic progenitor cells in action: liver regeneration or fibrosis?[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(9):2342-2350. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.06.004.
- [6] Ceulemans A, Verhulst S, Van Haele M, et al. RNA-sequencing-based comparative analysis of human hepatic progenitor cells and their niche from alcoholic steatohepatitis livers[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(11):e3164. doi: 10.1038/cddis.2017.543.
- [7] Theise ND. Gastrointestinal stem cells. III. Emergent themes of liver stem cell biology: niche, quiescence, self-renewal, and plasticity[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 290(2):G189-193. doi: 10.1152/ajpgi.00041.2005.
- [8] Fuchs E, Tumber T, Guasch G. Socializing with the neighbors: stem cells and their niche[J]. *Cell*, 2004, 116(6):769-778. doi: 10.1016/s0092-8674(04)00255-7.
- [9] Seki E, Brenner DA. Recent advancement of molecular mechanisms of liver fibrosis[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2015, 22(7):512-518. doi: 10.1002/jhbp.245.
- [10] Elpek GÖ. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(23):7260-7276. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7260.
- [11] 任丽薇, 毕思玲, 张宇忠. 肝硬化的研究进展[J]. *医学综述*, 2016, 22(18):3549-3553. doi: 10.3969/j.issn.1006-2084.2016.18.004.
- [12] Ren LW, Bi SL, Zhang YZ. Research Progress in the Cirrhosis[J]. *Medical Recapitulate*, 2016, 22(18):3549-3553. doi: 10.3969/j.issn.1006-2084.2016.18.004.
- [13] Poonja Z, Brisebois A, van Zanten SV, et al. Patients with cirrhosis and denied liver transplants rarely receive adequate palliative care or appropriate management[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12(4):692-698. doi: 10.1016/j.cgh.2013.08.027.
- [14] Aydın MM, Akçalı KC. Liver fibrosis[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2018, 29(1):14-21. doi: 10.5152/tjg.2018.17330.
- [15] Ding ZY, Jin GN, Wang W, et al. Activin A-Smad Signaling

- Mediates Connective Tissue Growth Factor Synthesis in Liver Progenitor Cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(3):408. doi: 10.3390/ijms17030408.
- [14] Awan SJ, Baig MT, Yaqub F, et al. In vitro differentiated hepatic oval-like cells enhance hepatic regeneration in CCl<sub>4</sub>-induced hepatic injury[J]. *Cell Biol Int*, 2017, 41(1):51–61. doi: 10.1002/cbin.10699.
- [15] Köhn-Gaone J, Gogoi-Tiwari J, Ramm GA, et al. The role of liver progenitor cells during liver regeneration, fibrogenesis, and carcinogenesis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 310(3):G143–154. doi: 10.1152/ajpgi.00215.2015.
- [16] Zheng L, Lv Z, Gong Z, et al. Fn14 hepatic progenitor cells are associated with liver fibrosis in biliary atresia[J]. *Pediatr Surg Int*, 2017, 33(5):593–599. doi: 10.1007/s00383-017-4068-5.
- [17] Erker L, Grompe M. Signaling networks in hepatic oval cell activation[J]. *Stem Cell Res*, 2007, 1(2):90–102. doi: 10.1016/j.scr.2008.01.002.
- [18] Ji T, Li G, Chen J, et al. Distinct role of interleukin-6 and tumor necrosis factor receptor-1 in oval cell-mediated liver regeneration and inflammation-associated hepatocarcinogenesis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(41):66635–66646. doi: 10.18632/oncotarget.11365.
- [19] Li XF, Chen C, Xiang DM, et al. Chronic inflammation-elicited liver progenitor cell conversion to liver cancer stem cell with clinical significance[J]. *Hepatology*, 2017, 66(6):1934–1951. doi: 10.1002/hep.29372.
- [20] Yeoh GC, Ernst M, Rose-John S, et al. Opposing roles of gp130-mediated STAT-3 and ERK-1/2 signaling in liver progenitor cell migration and proliferation[J]. *Hepatology*, 2007, 45(2):486–494. doi: 10.1002/hep.21535.
- [21] Chen J, Chen L, Zern MA, et al. The diversity and plasticity of adult hepatic progenitor cells and their niche[J]. *Liver Int*, 2017, 37(9):1260–1271. doi: 10.1111/liv.13377.
- [22] Boulter L, Govaere O, Bird T G, et al. Macrophage-derived Wnt opposes Notch signaling to specify hepatic progenitor cell fate in chronic liver disease[J]. *Nat Med*, 2012, 18(4):572–579. doi: 10.1038/nm.2667.
- [23] 陈琳, 陈孝平, 张伟, 等. 肝星状细胞诱导卵圆细胞向成熟肝细胞分化的体外研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2009, 17(10):765–770. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2009.10.011.
- Chen L, Chen XP, Zhang W, et al. Differentiation of hepatic oval cell into mature hepatocyte induced by hepatic stellate cells[J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2009, 17(10):765–770. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2009.10.011.
- [24] Hynes RO. The extracellular matrix: not just pretty fibrils[J]. *Science*, 2009, 326(5957):1216–1219. doi: 10.1126/science.1176009.
- [25] Van Hul NK, Abarca-Quinones J, Sempoux C, et al. Relation between liver progenitor cell expansion and extracellular matrix deposition in a CDE-induced murine model of chronic liver injury[J]. *Hepatology*, 2009, 49(5):1625–1635. doi: 10.1002/hep.22820.
- [26] Mak KM, Mei R. Basement membrane type IV collagen and laminin: an overview of their biology and value as fibrosis biomarkers of liver disease[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2017, 300(8):1371–1390. doi: 10.1002/ar.23567.
- [27] 张伟, 陈孝平, 项帅, 等. 肝脏胞外基质成分参与卵圆细胞介导的肝再生[J]. *中国普通外科杂志*, 2009, 18(1):58–62.
- Zhang W, Chen XP, Xiang S, et al. Hepatic extracellular matrix components participate in oval cell-mediated liver regeneration[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2009, 18(1):58–62.
- [28] Williams MJ, Clouston AD, Forbes SJ. Links between hepatic fibrosis, ductular reaction, and progenitor cell expansion[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(2):349–356. doi: 10.1053/j.gastro.2013.11.034.
- [29] 陈中, 晏建军, 黄亮, 等. 大鼠肝卵圆细胞中matrilin-2的表达及其意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2010, 19(1):61–64.
- Chen Z, Yan JJ, Huang L, et al. Expression of Matrilin-2 in the proliferating liver oval cells of rats[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2010, 19(1):61–64.
- [30] Kaylan KB, Ermilova V, Yada RC, et al. Combinatorial microenvironmental regulation of liver progenitor differentiation by Notch ligands, TGF $\beta$ , and extracellular matrix[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:23490. doi: 10.1038/srep23490.
- [31] Zhang Y, Li XM, Zhang FK, et al. Activation of canonical Wnt signaling pathway promotes proliferation and self-renewal of rat hepatic oval cell line WB-F344 in vitro[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(43):6673–6680. doi: 10.3748/wjg.14.6673.
- [32] Williams JM, Oh SH, Jorgensen M, et al. The role of the Wnt family of secreted proteins in rat oval “stem” cell-based liver regeneration: Wnt1 drives differentiation[J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(6):2732–2742. doi: 10.2353/ajpath.2010.080486.
- [33] Ishikawa T, Factor VM, Marquardt JU, et al. Hepatocyte growth factor/c-met signaling is required for stem-cell-mediated liver regeneration in mice[J]. *Hepatology*, 2012, 55(4):1215–1226. doi: 10.1002/hep.24796.
- [34] Kitade M, Factor VM, Andersen JB, et al. Specific fate decisions in adult hepatic progenitor cells driven by MET and EGFR signaling[J]. *Genes Dev*, 2013, 27(15):1706–1717. doi: 10.1101/gad.214601.113.
- [35] Kitade M, Kaji K, Yoshiji H. Relationship between hepatic progenitor cell-mediated liver regeneration and non-parenchymal cells[J]. *Hepatol Res*, 2016, 46(12):1187–1193. doi: 10.1111/hepr.12682.
- [36] Okaya A, Kitanaka J, Kitanaka N, et al. Oncostatin M inhibits proliferation of rat oval cells, OC15–5, inducing differentiation into hepatocytes[J]. *Am J Pathol*, 2005, 166(3):709–719. doi: 10.1016/

- S0002-9440(10)62292-4.
- [37] Oben JA, Roskams T, Yang S, et al. Sympathetic nervous system inhibition increases hepatic progenitors and reduces liver injury[J]. *Hepatology*, 2003, 38(3):664-673. doi: 10.1053/jhep.2003.50371.
- [38] Cassiman D, Libbrecht L, Sinelli N, et al. The vagal nerve stimulates activation of the hepatic progenitor cell compartment via muscarinic acetylcholine receptor type 3[J]. *Am J Pathol*, 2002, 161(2):521-530. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64208-3.
- [39] Vainshtein JM, Kabarriti R, Mehta KJ, et al. Bone marrow-derived stromal cell therapy in cirrhosis: clinical evidence, cellular mechanisms, and implications for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 89(4):786-803. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.02.017.
- [40] Liu J, Ruan B, You N, et al. Downregulation of miR-200a induces EMT phenotypes and CSC-like signatures through targeting the  $\beta$ -catenin pathway in hepatic oval cells[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11):e79409. doi: 10.1371/journal.pone.0079409.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 樊爽, 赵建国, 王震侠. 肝卵圆细胞在肝硬化组织中介导肝脏再生的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(8):1006-1011. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.08.013

Cite this article as: Fan S, Zhao JG, Wang ZX. Research progress of hepatic oval cell-mediated liver regeneration in cirrhotic liver[J]. *Chin J Gen Surg*, 2020, 29(8):1006-1011. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.08.013

## 本刊常用词汇英文缩写表

C-反应蛋白	CRP	甲型肝炎病毒	HAV	心电图	ECG
Toll样受体	TLRs	碱性成纤维细胞转化生长因子	bFGF	心脏监护病房	CCU
氨基末端激酶	JNK	聚合酶链反应	PCR	血管紧张素 II	AngII
白细胞	WBC	抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	ABC法	血管内皮生长因子	VEGF
白细胞介素	IL	辣根过氧化物酶	HRP	血管性血友病因子	vWF
半数抑制浓度	IC <sub>50</sub>	链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	SABC法	血红蛋白	Hb
变异系数	CV	磷酸盐缓冲液	PBS	肌酐	SCr
标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法	SP法	绿色荧光蛋白	GFP	血尿素氮	BUN
表皮生长因子	EGF	酶联免疫吸附测定	ELISA	血小板	PLT
丙氨酸氨基转移酶	ALT	美国食品药品监督管理局	FDA	血压	BP
丙二醛	MDA	脑电图	EEG	血氧饱和度	SO <sub>2</sub>
丙型肝炎病毒	HCV	内毒素/脂多糖	LPS	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	NADPH
超氧化物歧化酶	SOD	内皮型一氧化氮合酶	eNOS	严重急性呼吸综合征	SARS
磁共振成像	MRI	内生肌酐清除率	CCr	一氧化氮	NO
极低密度脂蛋白胆固醇	VLDL-C	尿素氮	BUN	一氧化氮合酶	NOS
低密度脂蛋白胆固醇	LDL-C	凝血酶时间	TT	乙二胺四乙酸	EDTA
动脉血二氧化碳分压	PaCO <sub>2</sub>	凝血酶原时间	PT	乙酰胆碱	ACh
动脉血氧分压	PaO <sub>2</sub>	牛血清白蛋白	BSA	乙型肝炎病毒	HBV
二甲亚砜	DMSO	热休克蛋白	HSP	乙型肝炎病毒 e 抗体	HBeAb
反转录-聚合酶链反应	RT-PCR	人类免疫缺陷病毒	HIV	乙型肝炎病毒 e 抗原	HBeAg
辅助性 T 细胞	Th	人绒毛膜促性腺激素	HCG	乙型肝炎病毒表面抗体	HBsAb
肝细胞生长因子	HGF	三磷酸腺苷	ATP	乙型肝炎病毒表面抗原	HBsAg
干扰素	IFN	三酰甘油	TG	乙型肝炎病毒核心抗体	HBeAb
高密度脂蛋白胆固醇	HDL-C	生理氯化钠溶液	NS	乙型肝炎病毒核心抗原	HBeAg
谷胱甘肽	GSH	世界卫生组织	WHO	异硫氰酸荧光素	FLTC
固相 pH 梯度	IPG	双蒸水	ddH <sub>2</sub> O	诱导型一氧化氮合酶	iNOS
核糖核酸	RNA	丝裂原活化蛋白激酶	MAPK	原位末端标记法	TUNEL
核因子- $\kappa$ B	NF- $\kappa$ B	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	MTT	杂合性缺失	LOH
红细胞	RBC	苏木精-伊红染色	HE	增强化学发光法	ECL
红细胞沉降率	ESR	胎牛血清	FBS	肿瘤坏死因子	TNF
环氧酶-2	COX-2	体质量指数	BMI	重症监护病房	ICU
活化部分凝血活酶时间	APTT	天门冬氨酸氨基转移酶	AST	转化生长因子	TGF
活性氧	ROS	脱氧核糖核酸	DNA	自然杀伤细胞	NK 细胞
获得性免疫缺陷综合征	AIDS	细胞间黏附分子	ICAM	直接胆红素	DBIL
肌酐	Cr	细胞外基质	ECM	总胆固醇	TC
基质金属蛋白酶	MMP	细胞外调节蛋白激酶	ERK	总胆红素	TBIL
计算机 X 线断层照相技术	CT	纤连蛋白	FN		