

骨髓间充质干细胞向肝细胞分化的相关细胞因子及信号通路的研究进展

陈嘉成 傅念 黄幼姣 全宏军

【摘要】 骨髓干细胞包括造血干细胞(HSCs)和间充质干细胞(MSCs),骨髓间充质干细胞(BMSCs)是一类具有自我更新、增殖和多向分化能力的细胞,具有不对称分裂和无限增殖的特点。在肝细胞生长因子(HGF)的作用下,BMSCs可以分化为肝细胞,参与诱导这一分化过程的相关信号通路包括NF- κ B信号通路、Notch信号通路、MAPK信号通路、Wnt信号通路和STAT3信号通路。文章主要就BMSCs分化为肝细胞的相关信号通路进行了综述。

【关键词】 骨髓间充质干细胞; 肝样细胞; 信号通路; 分化

Current studies on cytokines and signal pathways involved in bone marrow mesenchymal stem cells differentiation into hepatocytes cells Chen Jiacheng, Fu Nian, Huang Youjiao, Quan Hongjun. Department of Gastroenterology, Affiliated Nanhua Hospital, University of South China, Hengyang 421002, China

Corresponding author: Fu Nian, Email: 2002funian@163.com

【Abstract】 Bone marrow stem cells include hematopoietic stem cells and mesenchymal stem cells. Bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) are a kind of cells with properties of self-renewal, proliferation and multi-directional differentiation, and have the characteristic of asymmetric cell division and unlimited proliferation. Under the influences of hepatocyte growth factor (HGF), BMSCs can differentiate into liver cells, and related signaling pathways involved in the differentiation process include NF- κ B signal pathways, Notch signal pathways, MAPK signal pathways, Wnt signal pathways and STAT3 signal pathways. The related signaling pathways of BMSCs differentiation into hepatocytes are reviewed in this article.

【Key words】 Bone marrow mesenchymal stem cells; Hepatocyte(-like) cells; Signal pathways; Differentiation

肝硬化失代偿期肝细胞被大量破坏、肝功能损害是临床治疗的难题,那么如何解决肝细胞被大量破坏肝功能下降?近年来对干细胞的研究为解决这个难题带来了新的希望。骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)来源于发育早期的中胚层,具有多向分化潜能^[1-2],可分化为成骨细胞、软骨细胞、肌细胞、心肌细胞、脂肪细胞,甚至是神经细胞等成熟细胞^[3-4]。目前亦有大量研究表明,已有一系列的特殊诱导机制保证了BMSCs分化为肝细胞,进而改善肝硬化失代偿期的肝功能^[5-7],并通过检测白蛋白、甲胎蛋白、凝血酶原时间及肝细胞相关标志物检测肝细胞的表达及其功能。

诱导BMSCs向肝细胞分化过程中的具体机制至今仍不明确,其主要涉及细胞融合学说、转分化机制及潜能干细

胞学说等等。近年来实验研究主要涉及转分化机制中的分子生物学和生物化学,研究涉及复杂的信号通路,文章主要就BMSCs向肝细胞分化过程中相关信号通路进行综述。

一、相关细胞因子

肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)是一类可以调节干细胞增殖、分化、形态学变化、位置变化的细胞因子,是诱导BMSCs向肝细胞分化的关键性细胞因子^[8]。

碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF),是成纤维细胞中的一种,广泛分布于垂体、心、肝、肾、肾上腺、胸腺、黄体等组织中^[9],是一类毛细血管增殖刺激剂,在细胞的增殖和分化中起重要作用,在血管增生、炎症、肿瘤生长亦发挥作用^[10],对HGF诱导BMSCs向肝细胞的分化具有协同作用。

二、相关信号通路

(一) NF- κ B 信号通路

核因子- κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B)是一个由

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2018.01.011

基金项目:湖南省自然科学基金(2016JJ3107)

作者单位:421002 衡阳,南华大学附属南华医院消化内科

通信作者:傅念, Email: 2002funian@163.com

P50、P60、I κ Ba 亚单位组成的胞质三聚物^[11],它是支配细胞增殖、分化和凋亡的主要因素之一。以往已经有大量实验证明,细胞核内的 NF- κ B 信号通路参与 BMSCs 向神经细胞及骨骼肌细胞的分化^[12],抑制 NF- κ B 信号通路的激活可促进 BMSCs 向神经细胞的分化^[13];促进 NF- κ B 信号通路的激活可以增强 BMSCs 向骨骼肌细胞的分化^[14],当然, NF- κ B 信号通路对 BMSCs 向肝细胞分化也是不可缺少的信号通路。

NF- κ B 在静息状态下大部分位于细胞质中,当向 BMSCs 中加入 HGF 后, I κ Ba 磷酸化使得 NF- κ B 被大量激活后, NF- κ B 二聚体进入细胞核中从而发挥作用^[15]。通过上游磷酸化级联反应, I κ Ba 亚单位从 NF- κ B 三聚物中分离,剩下的 P50/P60 二聚体进入细胞核并在 κ B 的反应增强区域与 κ B 序列结合,因而增强下游基因的表达^[16]。靛氰绿(indocyanine green, ICG) 摄取试验(用于检测肝功能)及 Western blot 数据表明 HGF 可诱导 BMSCs 向肝样细胞的分化,当加入 NF- κ B 信号通路抑制剂时, HGF 所诱导的 BMSCs 向肝样细胞分化被阻止,进而证明 HGF 通过激活 NF- κ B 信号通路促进 BMSCs 的肝样分化^[15]。

(二) Notch 信号通路

在哺乳动物中, Notch 信号通路是最基本的信号通路之一,是一个高度保守的信号通路,涉及细胞及组织分化, Notch 家族是由四个 Notch 受体(Notch1-4)和五个配体,即两个 Serrate 基因(Jagged1-2)和三个 Delta (Delta1, 3 和 4) 基因组成^[17-18]。在人体中, Notch 信号通路经常涉及到决定干细胞分化为不同组织和细胞的分化状态和命运的早期发展。Jagged1 的增加会激活 Notch 信号通路, Notch 介导分化抑制信号,当 Notch 信号通路被抑制时, BMSCs 进入分化程序,发育为功能细胞。Notch 信号通路在肝、心、肾脏、脉管系统、骨骼和其他脏器系统的发育过程中起着非常重要的作用,与细胞生长增殖、分化、生长、凋亡也有着密切关联^[19-20]。年老细胞的 Notch 信号通路表达水平比年轻细胞的表达水平要高很多,阻止 Notch 信号通路可以促进 BMSCs 分化为成骨细胞^[21]。

柯尊富等^[22]的实验通过体外诱导 BMSCs 向肝细胞分化,在 BMSCs 向肝细胞分化之前,利用 RT-PCR 及 Western-blot 检测发现 Jagged1-2、Delta1, 3、Notch1-3 和 Presenilin 的 mRNA 水平很高,然而在分化的第 11 天,其含量降至最低,并在第 21 天时其含量明显较 0, 7, 11 d 下降,这就表明了 BMSCs 肝向分化过程中 Notch 信号通路的表达下降,说明 Notch 信号通路可能对 BMSCs 向肝细胞的分化过程是必要的,并对此过程起到抑制作用,即 Notch 信号通路的下调促进 BMSCs 向肝细胞分化。

(三) MAPK 信号通路

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)是一组存在于哺乳动物细胞内的丝氨酸-苏氨酸蛋

白激酶,是受体激活和细胞功能的关键连接点^[23-24],能被不同的细胞外刺激激活,在调节细胞的生长、分化、凋亡、对环境的应激适应、炎症反应的过程中起重要作用,是神经系统疾病和心血管系统疾病的重要靶点^[25]。MAPKs 家族包括:p38 激酶、癌基因 N 端激酶(c-Jun N-terminal kinases, JNK)、细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)、ERK3、ERK8、ERK27、大 MAPK 通路、NLK 等 8 个亚家族^[23, 26]。

MAPK (P38, JNK, ERK) 信号通路构成一个巨大的激酶系统,可以调节一系列的生物学过程,例如细胞生长、分化和凋亡,以及应对各种应激反应,以往实验都证明了 MAPK 信号通路诱导骨髓干细胞向神经细胞分化。P38 和 ERK 在调节细胞增殖和分化起着重要作用^[27-28],尤其是 P38 信号通路对促进骨髓干细胞向肝细胞的分化起着非常重要的作用, FGF4 和 HGF 可以促进 BMSCs 向肝细胞分化^[8]。当在加入 FGF4 和 HGF 的培养基中加入 P38 抑制剂(SB203580)和 ERK1/2 抑制剂(U0126)时, AFP 和 FOXa2 的表达在所有的 MAPK 抑制剂组均下降,在 P38 抑制剂组下降更为明显,说明肝向分化受到了抑制^[29]。由此证明 FGF4 和 HGF 体外诱导骨髓干细胞向肝细胞的分化需要 MAPK 信号通路的参与。

(四) Wnt 信号通路

有研究报道在果蝇胚胎发育研究中发现了无翅基因(wingless),在小鼠乳腺肿瘤研究时发现的 Int 癌基因,该基因的激活需要依赖小鼠乳腺癌相关病毒(mouse breast cancer related virus, MMTV)基因的插入(insertion)^[30-31]。wingless 基因与 Int 基因为同源基因,因此,合称为 Wnt 基因^[32-33]。Wnt 蛋白是一类富含半胱氨酸残基的分泌信号糖蛋白家族,是由 19 种高度保守的糖蛋白作为配体的横跨膜受体,在神经系统胚胎发育及 BMSCs 向神经细胞的发育过程中起着重要的作用^[34-35]。Wnt 信号通路包括典型的 Wnt 信号通路(β -catenin 依赖型的)和非经典的 Wnt 信号通路(β -catenin 非依赖型的)^[36],经典的 Wnt/ β -catenin 信号通路的核心是 β -catenin,此通路与肝纤维化存在一定关联^[37]。Wnt 信号通路在干细胞的增殖、分化、迁移的过程中发挥重要作用,与肿瘤、肥胖、糖尿病及骨相关疾病亦相关联^[32]。

在 BMSCs 的肝向分化过程中, β -catenin 在连续地降低,而 Wnt/ β -catenin 的表达变化提示 Wnt 信号通路在这一过程中也是下降的^[38],分化过程中 β -catenin 呈下降趋势,提示 Wnt 信号通路是被抑制的。当 Wnt-1 被加入到 BMSCs 培养基中的时候, BMSCs 在这个过程中仅仅表达 Bst1,这就证明了下调 Wnt 信号通路可以促进 BMSCs 的肝向分化^[39]。而 β -catenin 是一类多功能胞质蛋白,广泛分布于细胞内,位于 Wnt 信号途径的中心位置,它在 Wnt 信号通路中起重要作用,它在细胞内的数量和状态对该途径发挥作用有决定性的

影响^[32,40]。

(五) STAT3 信号通路

人类的转录因子(signal transducer and activators of transcription signaling, STAT)家族由七种不同的蛋白组成,即 STAT1-4、STAT5A、STAT5B、STAT6,而它都被不同的基因所编码,STAT1 和 STAT3 是 STAT 家族中最具典型的代表,STAT1 能够促进细胞凋亡和炎症发展,STAT3 与癌症进展相关联,也是肿瘤及肝细胞肿瘤药物治疗的靶点^[41-42],在多种造血系统肿瘤及实体肿瘤中均有异常表达^[43-45]。

STAT3 即信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activators of transcription signaling 3),是一类由 750 ~ 800 个氨基酸组成的 DNA 结合蛋白,是存在于细胞浆与络氨酸磷酸化信号通道偶联的一种双功能蛋白^[42],它参与了胞内信号转导通路、多种肿瘤的致癌信号通路,可以被生长因子、细胞因子和多个促炎因子活化^[46],也可被 JAK 激酶、白介素 6、表皮生长因子受体等多种细胞因子、生长因子受体或癌蛋白激活,在细胞的分化、增殖、转化、转移、凋亡、存活、细胞免疫等过程中起重要作用^[47],它在早期胚胎发育和 BMSCs 分化过程中是必不可少的,可以促进创伤愈合、细胞迁移和细胞增殖。在 BMSCs 肝向分化的过程中,STAT3 和 MAPK/ERK 信号通路是被激活的,而 β -catenin 的 mRNA 及其蛋白的表达量却是下降的,激活 IL-6/gp130 所介导的 STAT3 信号通路可促进骨髓干细胞的肝向分化^[48]。在 BMSCs 肝向分化过程中,由 IL-6/gp130 所介导的信号通路包括 STAT3 信号通路和 MAPK 信号通路均是被激活的,而 Wnt 信号通路则是被抑制的^[48]。

三、讨论

BMSCs 的肝向分化潜能的发现成为肝功能受损疾病、组织修复、基因治疗的重要研究点;利用骨髓干细胞移植技术还不存在医学伦理学和免疫排斥等相关问题,是干细胞移植和组织工程研究的理想种子细胞,但是其确切的分化机制尚不明确,关于 BMSCs 的研究目前还处于探索中,还有很多问题有待解决,例如:(1) BMSCs 分化而来的肝细胞,是否能正常表达肝细胞标志物及具备成熟的肝功能,是否会对机体原先的肝细胞造成影响;(2) 如何有效的控制诱导分化的条件(包括各细胞因子及相关信号通路),如何按预定的途径进行分化,是否会对机体造成不可预见的损伤与危险;(3) 骨髓干细胞移植治疗肝功能损害疾病的负反应是否会加快肝纤维化的进展。

四、展望

BMSCs 是一类具有自我更新、多向分化的细胞,可以分化为肝细胞,且来源较广泛,取材容易,损伤及消耗小,增殖能力强,自体骨髓干细胞移植具有避免肝脏移植、创伤小、且免疫排斥反应小、效果显著、避免长期服用免疫抑制药物带来的副作用等优点,无伦理学争议,是组织修复、细胞移植、基因治疗的最佳候选者,有强大的临床应用前景,可广泛应

用于临床,相信不久的将来利用骨髓干细胞治疗肝脏疾病可以得到明显改善,而且最终也将战胜肝脏疾病。

参 考 文 献

- 1 李睿,董红丽,刘汝斌,等.骨髓间充质干细胞移植可促进移植胰岛周围新生血管形成[J].器官移植,2017,8(2):149-153,160.
- 2 Kang JG, Park SB, Seo MS, et al. Characterization and clinical application of mesenchymal stem cells from equine umbilical cord blood[J]. J Vet Sci, 2013, 14(3):367-371.
- 3 李乔乔,吴振强,张丽君.骨髓间充质干细胞的定向分化潜能[J].中国组织工程研究,2017,21(25):4085-4090.
- 4 尉大为,葛铎雨,刘奕含,等.松果菊苷诱导骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化的研究[J].中药药理与临床,2017,33(02):48-52.
- 5 Asama H, Suzuki T, Kita E, et al. [Nonalcoholic steatohepatitis after pancreatoduodenectomy with rapid progression of hepatic fibrosis: a case report] [J]. Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi, 2015, 112(5):905-913.
- 6 Bihari C, Anand L, Rooge S, et al. Bone marrow stem cells and their niche components are adversely affected in advanced cirrhosis of the liver[J]. Hepatology, 2016, 64(4):1273-1288.
- 7 郑盛,杨涓,刘琼,等.经肝固有动脉自体骨髓间充质干细胞移植治疗失代偿期肝硬化的疗效及安全性[J].肝脏,2016,21(02):95-99.
- 8 谢树才,张剑权,蒋锡丽,等.骨髓间充质干细胞诱导分化为肝细胞的方法及机制研究与进展[J].中国组织工程研究[J],2016,20(50):7586-7593.
- 9 Wang X, Zhen L, Miao H, et al. Concomitant retrograde coronary venous infusion of basic fibroblast growth factor enhances engraftment and differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells for cardiac repair after myocardial infarction [J]. Theranostics, 2015, 5(9):995-1006.
- 10 Presta M, Chiodelli P, Giacomini A, et al. Fibroblast growth factors (FGFs) in cancer: FGF traps as a new therapeutic approach[J]. Pharmacol Ther, 2017, 179:171-187.
- 11 Obaid R, Wani SE, Azfer A, et al. Optineurin negatively regulates osteoclast differentiation by modulating NF- κ B and interferon signaling: implications for paget's disease [J]. Cell Rep, 2015, 13(6):1096-1102.
- 12 Hess K, Ushmorov A, Fiedler J, et al. TNF α promotes osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells by triggering the NF- κ B signaling pathway[J]. Bone, 2009, 45(2):367-376.
- 13 Valente MM, Allen M, Bortolotto V, et al. The MMP-1/PAR-1 axis enhances proliferation and neuronal differentiation of adult hippocampal neural progenitor cells[J]. Neural Plast, 2015, 2015:646595.
- 14 Cho HH, Shin KK, Kim YJ, et al. NF- κ B activation stimulates osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells derived from human adipose tissue by increasing TAZ expression [J]. J Cell Physiol, 2010, 223(1):168-177.
- 15 Yang T, Wang Y, Jiang S, et al. Hepatocyte growth factor-induced differentiation of bone mesenchymal stem cells toward hepatocyte-like cells occurs through nuclear factor- κ B signaling *in vitro* [J]. Cell Biol Int, 2016, 40(9):1017-1023.
- 16 Han D, Wu G, Chang C, et al. Disulfiram inhibits TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition and stem-like features in breast cancer via ERK/NF- κ B/Snai1 pathway [J]. Oncotarget, 2015, 6(38):40907-40919.

- 17 Takebe N, Harris PJ, Warren RQ, et al. Targeting cancer stem cells by inhibiting Wnt, Notch, and Hedgehog pathways[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(2):97-106.
- 18 Lampreia FP, Carmelo JG, Anjos-Afonso F. Notch Signaling in the Regulation of Hematopoietic Stem Cell[J]. *Curr Stem Cell Rep*, 2017, 3(3):202-209.
- 19 Penton AL, Leonard LD, Spinner NB. Notch signaling in human development and disease[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2012, 23(4):450-457.
- 20 Radtke F, MacDonald HR, Tacchini-Cottier F. Regulation of innate and adaptive immunity by Notch[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(6):427-437.
- 21 Tang Z, Wei J, Yu Y, et al. γ -Secretase inhibitor reverts the Notch signaling attenuation of osteogenic differentiation in aged bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Cell Biol Int*, 2016, 40(4):439-447.
- 22 Ke Z, Mao X, Li S, et al. Dynamic expression characteristics of Notch signal in bone marrow-derived mesenchymal stem cells during the process of differentiation into hepatocytes[J]. *Tissue Cell*, 2013, 45(2):95-100.
- 23 Zhen Y, Zhang W, Liu C, et al. Exogenous hydrogen sulfide promotes C6 glioma cell growth through activation of the p38 MAPK/ERK1/2-COX-2 pathways[J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(5):2413-2422.
- 24 Im NK, Jang WJ, Jeong CH, et al. Delphinidin suppresses PMA-induced MMP-9 expression by blocking the NF- κ B activation through MAPK signaling pathways in MCF-7 human breast carcinoma cells[J]. *J Med Food*, 2014, 17(8):855-861.
- 25 Haspula D, Clark MA. MAPK activation patterns of AT1R and CB1R in SHR versus Wistar astrocytes: Evidence of CB1R hypofunction and crosstalk between AT1R and CB1R[J]. *Cell Signal*, 2017, 40:81-90.
- 26 Zhang B, Wu T, Wang Z, et al. p38MAPK activation mediates tumor necrosis factor- α -induced apoptosis in glioma cells[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(4):3101-3107.
- 27 Zhang A, Wang Y, Ye Z, et al. Mechanism of TNF- α -induced migration and hepatocyte growth factor production in human mesenchymal stem cells[J]. *J Cell Biochem*, 2010, 111(2):469-475.
- 28 Li J, Zhao Z, Liu J, et al. MEK/ERK and p38 MAPK regulate chondrogenesis of rat bone marrow mesenchymal stem cells through delicate interaction with TGF- β 1/Smads pathway[J]. *Cell Prolif*, 2010, 43(4):333-343.
- 29 Lu T, Yang C, Sun H, et al. FGF4 and HGF promote differentiation of mouse bone marrow mesenchymal stem cells into hepatocytes via the MAPK pathway[J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(1):415-424.
- 30 Mohammed MK, Shao C, Wang J, et al. Wnt/ β -catenin signaling plays an ever-expanding role in stem cell self-renewal, tumorigenesis and cancer chemoresistance. *Genes Dis*. 2016. 3(1): 11-40.
- 31 Clevers H, Nusse R. Wnt/ β -catenin signaling and disease. *Cell*. 2012. 149(6): 1192-205.
- 32 张遥, 任秀智, 韩金祥, 等. Wnt信号通路与人疾病相关性的研究进展[J]. *中国生物制品学杂志*, 2018, (1):81-86.
- 33 Zhang H, Chen J, Shen Z, et al. Indoxyl sulfate accelerates vascular smooth muscle cell calcification via microRNA-29b dependent regulation of Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Toxicol Lett*, 2017, 284:29-36.
- 34 Lin CM, Yuan YP, Chen XC, et al. Expression of Wnt/ β -catenin signaling, stem-cell markers and proliferating cell markers in rat whisker hair follicles[J]. *J Mol Histol*, 2015, 46(3): 233-240.
- 35 李云矗, 徐刚, 徐成福. Wnt/ β -catenin信号通路及其对骨髓间充质干细胞多向分化调节研究进展[J]. *牡丹江医学院学报*, 2016, 37(1): 99-102.
- 36 Rao TP, Kühl M. An updated overview on Wnt signaling pathways: a prelude for more [J]. *Circ Res*, 2010, 106(12):1798-1806.
- 37 Hino M, Kamo M, Saito D, et al. Transforming growth factor- β 1 induces invasion ability of HSC-4 human oral squamous cell carcinoma cells through the Slug/Wnt-5b/MMP-10 signalling axis[J]. *J Biochem*, 2016, 159(6):631-640.
- 38 Yoshida Y, Shimomura T, Sakabe T, et al. A role of Wnt/beta-catenin signals in hepatic fate specification of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 293(5):G1089-1098.
- 39 Ke Z, Zhou F, Wang L, et al. Down-regulation of Wnt signaling could promote bone marrow-derived mesenchymal stem cells to differentiate into hepatocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 367(2): 342-348.
- 40 吴志方, 罗辉, 罗毅文. 骨髓间充质干细胞迁移的信号通路的研究进展[J]. *医学综述*, 2016, 22(22):4377-4380.
- 41 Lai SY, Johnson FM. Defining the role of the JAK-STAT pathway in head and neck and thoracic malignancies: implications for future therapeutic approaches[J]. *Drug Resist Updat*, 2010, 13(3):67-78.
- 42 He G, Karin M. NF- κ B and STAT3-key players in liver inflammation and cancer[J]. *Cell Res*, 2011, 21(1):159-168.
- 43 Geletu M, Guy S, Raptis L. Effects of SRC and STAT3 upon gap junctional, intercellular communication in lung cancer lines[J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(10):4401-4410.
- 44 Ramakrishna G, Rastogi A, Trehanpati N, et al. From cirrhosis to hepatocellular carcinoma: new molecular insights on inflammation and cellular senescence[J]. *Liver Cancer*, 2013, 2(3-4):367-383.
- 45 Ishida F, Matsuda K, Sekiguchi N, et al. STAT3 gene mutations and their association with pure red cell aplasia in large granular lymphocyte leukemia[J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(3):342-346.
- 46 Siveen KS, Sikka S, Surana R, et al. Targeting the STAT3 signaling pathway in cancer: role of synthetic and natural inhibitors[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1845(2):136-154.
- 47 Stepkowski SM, Chen WH, Ross JA, et al. STAT3: an important regulator of multiple cytokine functions[J]. *Transplantation*, 2008, 85(10):1372-1377.
- 48 Lam SP, Luk JM, Man K, et al. Activation of interleukin-6-induced glycoprotein 130/signal transducer and activator of transcription 3 pathway in mesenchymal stem cells enhances hepatic differentiation, proliferation, and liver regeneration[J]. *Liver Transpl*, 2010, 16(10): 1195-1206.

(收稿日期:2018-01-01)

(本文编辑:蔡晓珍)

陈嘉成, 傅念, 黄幼姣, 等. 骨髓间充质干细胞向肝细胞分化的相关细胞因子及信号通路的研究进展 [J/CD]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2018, 8 (1): 59-62.