分子病理学进展

步 宏 著

四川大学出版社

书　名：分子病理学进展
作　者：步 宏 著
ISBN：7-5614-3556-8
出版社：四川大学出版社
出版日期：2006年11月
中国法分类号：R36
图书定价：60.00元

序

“年年岁岁花相似，岁岁年年人不同。”在世纪之交，经过高教体制改革，又一次强强合并后的新四川大学已成为我国西部地区规模最大、学科门类最齐全的新型综合性研究型大学。校训“海纳百川，有容乃大；严谨勤奋，求是创新”已成为川大人求知治学的座右铭。

作为新世纪的献礼，我校研究生教材建设基金资助的又一批研究生优秀教材相继正式出版了，在此我表示热烈的祝贺。

众所周知，21 世纪是知识经济的世纪，国际竞争空前激烈。竞争的焦点是科学技术，竞争的核心是创新型人才，竞争的关键是国民教育。对于四川大学这样的国家重点大学而言，必须注意大力发展研究生教育，扩大规模，注重质量，强调创新。

校长、教师、教材是办学的三大要素，而教材是教学改革与师生智慧的重要结晶。正是基于这种思考，我校建设以学科建设为龙头，作为一项重要的措施就是加强研究生的教材建设，我们通过各种渠道，筹集了专项基金，用以资助研究生优秀教材的编写和出版。我们在 1999 年首次资助的是有博士学位授权点的学科专业中涉及面大、使用面宽的研究生学位平台课程的优秀教材。而今，我们扩大了教材基金资助的范围，无论文、理、工、管、医，只要是经过专家评审后认定的优秀教材，都可列为资助对象。特别是社会需求量大的应用学科、新兴学科、交叉学科及保护学科的优秀教材，更是优先资助出版。

我们推出的研究生教材的基本特点是：符合该学科教学大纲的基本要求，有较强的理论性和系统性。这些教材既反映了该学科发展的新知识、新动向、新成就，也反映了我校教师在该门学科教学和科研中的新成果与新经验。

前人说得好，古今之成大学问、大事业者，都必须经过三种境界：“昨夜西风凋碧树，独上高楼，望尽天涯路”，此第一境界也；“衣带渐宽终不悔，为伊消得人憔悴”，此第二境界也；“众里寻他千百度，蓦然回首，那人却在灯火阑珊处”，此第三境界也。研究生优秀教材的建设应该算作一种“大事业”。优秀教材的作者们对于研究生教育改革的执著追求，令人钦佩；他们的无私奉献精神，值得赞扬；他们所取得的教学科研成果应该积极推广，使其产生应有的社会效益，为百年名校增添光彩。我殷切希望在陆续出版的研究生教材中能出现“传诸后世”的佳作，更希望我校有更多教授、名家动手撰写研究生教材，分门别类，出版系列的研究生教材丛书，为建设国内领先、世界一流的新四川大学做出更大的贡献。

四川大学副校长
四川大学研究生院院长　刘应明教授
中国科学院院士

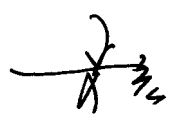
前　　言

今年是我校开设“分子病理学”研究生课程的第十一个年头了，感谢这十一年来参加过本课程教学的老师和同学们，是大家的共同努力，使“分子病理学”成为我校很受研究生欢迎的学位课程之一。基于这十一年的教学实践和积累，并有幸获得我校研究生院“研究生教材建设基金”的资助，我们编写并正式出版了这本研究生教材。

我们开设的“分子病理学”课程，并没有也不打算传授全面、系统的分子病理学知识，我们认为那将非常困难甚至是不可能的，但本教材也力图涵盖分子病理学各主要研究领域。根据分子病理学的研究对象，我们邀请了活跃在各领域第一线的专家学者，以讲座的形式介绍他们的研究成果或相关前沿进展，希望这些讲座对研究生们能起到拓展视野、启迪思维的作用，帮助研究生们合理阅读文献并更好地选择和设计自己的研究课题。为此，本教材在最后定稿时选用了《分子病理学进展》一名，力求名副其实。

“分子病理学”课程每年安排的讲授内容是不完全相同的，我们始终坚持每年邀请校外专家参与授课。他们有的是国内知名专家，有的是年轻的后起之秀，由此形成了本书为校内和校外专家共同参与编写、教材章节多于每年授课次数的风格。

一本教材的出版，离不开大家的共同努力和良好合作。感谢本书所有作者为读者展现了他们的研究成果或各领域最新进展；感谢与我合作的副主编石毓君博士和吴扬博士，他们分别代我完成了不同领域文稿的初审和校正工作；感谢本书秘书涂智丹付出的努力；感谢叶丰和范赛蒙重新绘制和修饰了本书全部图片；感谢四川大学出版社的同事们在出版过程中的大力配合，使该书能够彩色印刷，更显精美；更要感谢四川大学研究生院资助了该书的出版。



2006 年暑假

目　　录

第一章　补体成分与肝细胞再生

一、细胞再生的概念和一般特点……（1）
二、细胞再生的分子机制……（2）
三、再生医学……（2）
四、肝细胞再生的研究近况……（5）
五、活体部分肝移植……（6）
六、促肝细胞再生因子……（7）
七、补体在肝细胞再生中的作用……（8）

第二章　器官纤维化的分子病理学机制

一、器官纤维化的基本分子病理过程 ……（13）
二、纤维化的逆转 ……（26）

第三章　脊髓损伤后的病理变化

一、脊髓损伤后的组织病理学改变 ……（30）
二、脊髓损伤后的病理生理学改变 ……（31）
三、脊髓损伤后的分子病理学变化 ……（32）

第四章　干细胞移植治疗心肌梗死的研究进展

一、可供移植的干细胞类型 ……（36）
二、胚胎心肌细胞及胚胎干细胞移植研究 ……（37）
三、骨骼肌干细胞移植研究 ……（37）
四、骨髓干细胞移植研究 ……（38）
五、干细胞研究的前沿问题 ……（41）
六、展望 ……（45）

需要全本请访问 www.ertongbook.com

第五章　移植肾缺血再灌注损伤机制

一、IRI 引起的肾脏结构损伤和损伤修复 …… (49)
二、IRI 导致肾脏损伤的机制 …… (51)
三、IRI 对移植肾功能的影响 …… (58)

第六章　生物植入材料与机体的表面界面反应

一、生物材料引起的慢性炎症反应和纤维化包裹反应 …… (63)
二、移植体引起的感染 …… (65)
三、心血管植入材料引起的凝血和栓塞 …… (67)
四、Ca－P 生物陶瓷的界面成骨反应 …… (68)

第七章　血栓与止血及其在病理过程中的作用

一、血栓与止血的基础理论 …… (73)
二、病理性血栓形成理论 …… (82)

第八章　炎性介质

一、炎性介质的一般特点 …… (88)
二、主要炎性介质的作用及其机制 …… (89)

第九章　经TLR4受体复合物的内毒素信号转导通路

一、概述…… (100)
二、经 TLR4 受体复合物的内毒素信号转导通路 …… (101)
三、内毒素耐受与脓毒症治疗对策…… (109)

第十章　膜、离子通道、离子通道模拟物的潜在意义

一、小分子 α－螺旋蛋白形成的通道 …… (117)
二、可形成离子通道的水溶性蛋白质…… (118)

第十一章　肿瘤侵袭与转移

一、肿瘤细胞侵袭、转移的调节基因…… (124)
二、细胞黏附分子与肿瘤侵袭、转移…… (125)

三、细胞外基质降解与肿瘤侵袭、转移……（127）
四、细胞的运动能力与肿瘤侵袭、转移……（128）
五、肿瘤血管生成在侵袭、转移中的意义……（129）
六、肿瘤转移的早期诊断……（130）
七、展望……（131）

第十二章　凋亡与肿瘤

一、细胞凋亡的基本过程……（133）
二、细胞凋亡与细胞周期……（134）
三、细胞凋亡调节的分子机制……（134）
四、caspase 分子 ……（137）
五、细胞凋亡相关调节分子……（138）
六、细胞凋亡与肿瘤发生……（139）
七、细胞凋亡与肿瘤生长……（139）
八、细胞凋亡与肿瘤侵袭、转移……（140）
九、细胞凋亡与肿瘤治疗……（140）

第十三章　趋化因子及其受体在肿瘤侵袭和血管生成中的作用

一、趋化因子及其受体的国际分类……（145）
二、趋化因子及其受体与肿瘤的生长、侵袭和转移……（147）
三、小结与展望……（151）

第十四章　肿瘤相关的信号转导通路

一、转化生长因子 β/Smads 信号通路 ……（156）
二、丝裂原活化蛋白激酶通路……（157）
三、PI3K/AKT 通路 ……（159）
四、JAK/STAT 通路 ……（161）
五、Wnt 信号转导通路 ……（164）
六、各种因子和受体活化的信号通路的复杂性……（166）

第十五章　TGF－β 信号通路与肿瘤发生、发展的关系研究进展

一、TGF－β 超基因家族 ……（170）
二、TGF－β 的跨膜信号转导通路 ……（171）
三、TGF－β 的细胞内信号转导途径 ……（172）
四、TGF－β 与细胞周期调控 ……（175）

五、TGF－β信号转导通路与肿瘤 …… (177)
六、小结 …… (180)

第十六章 端粒与端粒酶

一、发现的历史过程 …… (186)
二、“端粒/端粒酶假说”和细胞永生化 …… (189)
三、端粒酶和人体衰老 …… (189)
四、端粒酶和肿瘤 …… (191)
五、检测端粒酶的方法 …… (194)
六、端粒与端粒酶的研究现状及前景展望 …… (195)

第十七章 免疫——体内的抗肿瘤屏障

一、概述 …… (198)
二、肿瘤抗原 …… (199)
三、机体免疫抗肿瘤机制 …… (202)
四、肿瘤免疫逃逸机制 …… (205)
五、肿瘤免疫治疗 …… (207)

第十八章 “脑肿瘤干细胞”研究进展和相关问题的思考

一、脑肿瘤干细胞的研究现状 …… (212)
二、脑肿瘤干细胞的分离、培养与鉴定 …… (213)
三、脑肿瘤干细胞相关问题的思考 …… (214)

第十九章 恶性淋巴瘤的分子生物学研究和诊断

一、免疫球蛋白和T细胞受体的分子结构、基因组成与基因重排 …… (219)
二、正常淋巴细胞与肿瘤性淋巴细胞的基因重排 …… (224)
三、LPD研究和诊断的Southern blot方法 …… (224)
四、聚合酶链式反应技术在LPD研究和诊断中的应用 …… (226)
五、原位杂交 …… (227)
六、小结 …… (227)

第二十章 器官移植排斥的分子病理学基础

一、同种异体器官移植排斥的机制 …… (231)
二、移植排斥反应的类型 …… (240)
三、血管内皮细胞和移植排斥反应 …… (243)

第二十一章 遗传与疾病

一、基因突变的类型……（250）
二、遗传病的分类……（251）

第二十二章 分子诊断技术及其临床应用

一、分子诊断技术在产前诊断中的应用……（260）
二、分子诊断技术在肿瘤诊断中的应用……（267）
三、小结……（269）

第二十三章 RNA干扰

一、RNA 干扰的发现及理论萌芽 ……（271）
二、RNA 干扰的机制 ……（273）
三、RNA 干扰在生物医学中的研究 ……（278）

第二十四章 蛋白质组学及其在肿瘤研究中的应用

一、蛋白质组和蛋白质组学概述……（283）
二、蛋白质组研究的核心技术……（285）
三、蛋白质组研究的其他技术体系……（290）
四、蛋白质组学在肿瘤研究中的应用……（291）
五、蛋白质组学的发展趋势……（296）

第二十五 章 生物信息学原理及其在生物医学中的应用

一、生物信息学在当代生物医学研究中的主要任务……（298）
二、生物信息学研究的主要工具……（299）
三、生物信息学与核酸序列分析……（302）
四、生物信息学与蛋白质结构及功能预测……（303）
五、生物信息学与新药研发与筛选……（306）

第一章 补体成分与肝细胞再生

细胞再生是生物体的正常生理现象，是维持生物体正常生长发育和生理功能必不可少的。现在的观点认为，体内的各种细胞（包括不稳定细胞、稳定细胞甚至是永久性细胞）在特定的情况下都可能通过各种途径和机制重新进入细胞周期，进行增殖、分化与再生。除了在生长、发育、维持正常生理功能上必不可少之外，在各种原因导致的机体损伤和疾病康复过程中，细胞再生也是受损组织和器官修复与重建的关键。如何使受损的组织、器官获得完全再生，或在体外复制出所需要的组织或器官，进行替代性治疗便成为当今生物学、基础医学、组织工程学和临床医学关注的焦点。本章将从细胞再生的基本概念、分子机制以及与细胞再生密切相关的再生医学几个方面简单介绍细胞再生的最新观点及理念。此外，将重点介绍肝细胞再生的有关基础知识以及近年的研究进展。

一、细胞再生的概念和一般特点

细胞再生分为生理性再生和病理性再生。生理性再生是指在正常生理过程中，组织细胞不断老化、消耗，由新生的同种细胞不断补充，使组织、器官始终保持着原有的结构和功能。病理性再生则是指组织细胞受到各种内在或外来损伤刺激后，由损伤周围的同种细胞或前体细胞修复，使之恢复原有的结构与功能。生理性再生与病理性再生的基本过程都是相似的，都是细胞重新进入细胞周期进行分裂和增殖。一个细胞周期是指从上次有丝分裂结束开始到下次有丝分裂结束的过程，它由 G_1 期（DNA 合成前期）、S 期（DNA 合成期）、G_2 期（分裂前期）和 M 期（分裂期）构成。

不同种类的细胞可进入细胞周期进行增殖的细胞数不同，因此具有不同的再生能力。按照再生能力的强弱，将细胞分为以下 3 类：

（1）不稳定细胞：又称持续分裂细胞。这类细胞总是在不断地增殖，以代替衰老或破坏的细胞，如表皮细胞、呼吸道和消化道黏膜被覆上皮细胞等。这类细胞再生能力很强。

（2）稳定细胞：又称静止细胞。在生理情况下，这类细胞增殖不明显，细胞处于 G_0 期（静止期），但受到组织损伤刺激时，则进入 G_1 期。这类细胞包括肝细胞、成纤

维细胞等。

（3）永久性细胞：又称非分裂细胞，如神经细胞（不包括神经纤维）、心肌细胞、骨骼肌细胞。

二、细胞再生的分子机制

当受到各种促再生因素刺激时，细胞可以通过细胞分裂来促使细胞再生，这些促再生因素包括各种促细胞生长因子和细胞外基质等。当细胞受到各种损伤因素刺激后，释放一些促进细胞生长的因子，刺激同类细胞或同一胚层来源的细胞增生，促进细胞修复与再生。这些促细胞生长因子包括：生长因子（PDGF、EGF、TGF、VEGF 等）、细胞因子（IL－1、IL－6、TNF 等），以及其他因子，如新近发现的补体成分 C3a 和 C5a 等。此外，细胞外基质（ECM）在细胞再生中也具有十分重要的作用。由于 ECM 在调节细胞生物学行为（如细胞的形态维持、分化、迁移、增殖等）方面发挥着更为主动和复杂的作用，因此，再生细胞是否能够具有正常的结构与功能还需要依赖于 ECM 的作用。目前，通过细胞再生以修复受损组织面临的最大问题在于细胞的定向诱导分化及再生细胞的正确塑形。

三、再生医学

再生医学（regenerative medicine）作为一个新兴领域，在 20 世纪 80 年代后期才被提出来。但直到 90 年代中后期，随着细胞生物学、分子生物学、免疫学及遗传学等基础学科的迅猛发展，以及干细胞移植、基因治疗、各种促细胞因子治疗、微生态治疗、器官移植和组织工程技术等在现代医学基础研究和临床中的应用，再生医学逐渐被人们重视，并初步显示出良好的发展前景。但到目前为止，国际上对再生医学并没有一个明确的定义，有许多不同的提法，主要包括干细胞生物学和组织工程学两大类。也有学者认为应将组织器官代用品和异种器官移植包括在内。这种以再生、再造、代替和新生为基本治疗原理的再生医学理念是现代临床医学的一种崭新的治疗模式，已经成为近年来包括中国在内的世界各国政府重点研究和发展的高新科技领域之一。

（一）干细胞与再生医学

干细胞是一类尚未成熟、未分化的细胞群，在特定的条件下，具有再生为各种组织细胞，甚至器官的功能，见图 1－1。它具有无限或较长时间自我更新和多向分化能力，同时还保留了非对称复制的生物学表现型。根据来源和个体发育过程中出现的先后次序，将干细胞分为胚胎干细胞、成体干细胞及核移植胚胎干细胞。干细胞的这些特点吸引了国际众多医学家与生物学家，他们投入了大量研究热情，以期望它能为人类健康和疾病治疗开创一片新的天地。

❶ 胚胎干细胞

胚胎干细胞（embryonic stem cell，ES 细胞）是在胚胎发育早期囊胚（受精后约

需要全本请访问 www.ertongbook.com

5d～7d）中未分化的细胞。囊胚外表为滋养层，可发育为胚胎的支持组织（如胎盘）；中心为囊胚腔，腔内一侧的细胞群为内细胞群。内细胞群可发育成完整个体，因此这些细胞被认为具有全能性。当内细胞群在培养皿中培养时，称之为 ES 细胞。

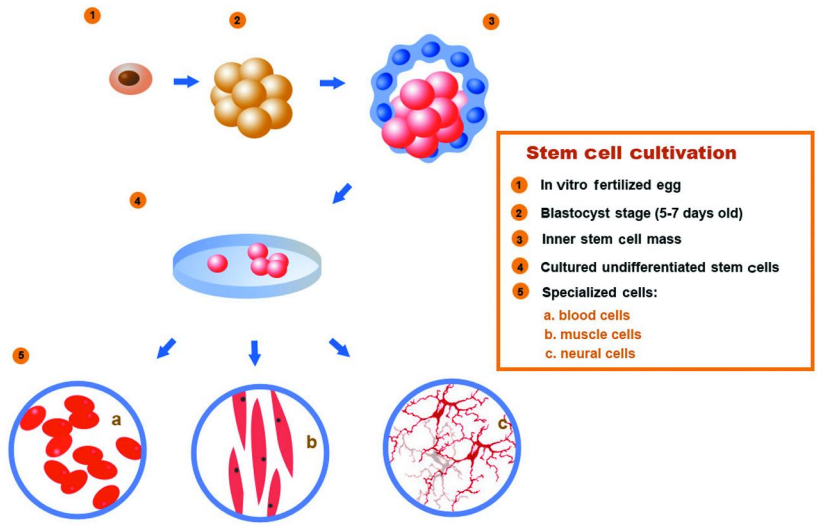


图 1－1　干细胞的分化

② 成体干细胞

胚胎干细胞进一步分化，成为存在于胚胎、胎儿和成体组织内的特异性干细胞，被称为成体干细胞。机体中多种分化成熟的组织中普遍存在成体干细胞，如骨髓干细胞（包括造血干细胞和间充质干细胞）、肝脏干细胞、皮肤干细胞、神经干细胞等。这些干细胞大部分可横向分化为 2 种以上的组织细胞。如中胚层来源的间充质干细胞在一定的诱导条件下能分化为骨细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞（纤维母细胞）、平滑肌细胞、心肌细胞及脂肪细胞等。

③ 核移植胚胎干细胞

核移植胚胎干细胞（nuclear transfer embryonic stem cell，ntES 细胞），以往也被称为克隆 ES 细胞。其技术原理是，通过特殊的人工手段（如显微镜操作、电融合等）对哺乳动物特定发育阶段的核供体（胚胎细胞或体细胞核）及相应的核受体（去核的原核胚或成熟的卵母细胞）进行体外重构、体外培养、胚胎移植，从而达到繁育同基因型哺乳动物种群的目的。

利用核移植技术可以进行生殖性克隆和治疗性克隆，前者是目前世界各国政府和广大科学界严令禁止用于人类的，而对后者的态度仍然争议颇多。所谓生殖性克隆是指出于生殖目的，使用克隆技术在实验室制造人类胚胎，然后将胚胎置入人类子宫，使其发育成胎儿或婴儿的过程。治疗性克隆是指通过核移植技术构建来源于患者体细胞的胚胎，待胚胎发育至囊胚阶段后取出内细胞群，在体外培养胚胎干细胞，并定向诱导胚胎干细胞分化成患者所需要的细胞类型，然后再移植回患者身上；或通过组织工程构建患

者所需要的组织或器官并移植给患者，来替代或补充病变或受到损伤的组织或器官，从而实现对疾病的治疗。由于这样的干细胞的核内遗传物质来源于患者自己的细胞核，它的遗传背景、生物学特性与患者自身细胞绝大部分是相同的（线粒体 DNA 除外），因而可以最大限度地避免免疫排斥及替代组织或器官的来源短缺问题。

❹ 干细胞在细胞再生与组织修复中的作用

随着组织工程技术的不断发展和人类对干细胞的认识不断加深，干细胞在疾病治疗中的作用越来越受到人们的重视。理论上讲，当机体的任何组织、器官受到损伤后，干细胞都可以修复甚至替代丧失功能的组织和器官。《Lancet》最近报道，美国波士顿儿童医院的研究人员在实验室中成功培育出人造膀胱，并顺利移植到 7 名患者体内。其技术路线大致为：首先从患者膀胱上提取肌组织中的细胞和膀胱上皮组织中的细胞，分别进行培养，1 周后将这些细胞放置在一个膀胱样的可生物降解的支架上繁殖，约 7 周后即可将培育出的“新膀胱”移植入患者体内。在这个过程中可能就有组织干细胞的作用。应用自身干细胞替代丧失功能的组织、器官，最大的优势就是来源充足、取材比较方便，而且可以避免外来移植器官带来的免疫排斥问题以及一系列的慢性综合征。

❺ 干细胞应用的伦理学问题

随着近年来人胚胎干细胞的成功克隆、核移植技术的日趋成熟以及成体干细胞的可塑性研究的长足进步，干细胞研究已经成为各国争先抢夺的生物医学研究的制高点。同时，其相关研究成果所引发的伦理问题也备受关注。如何更好地协调与解决干细胞研究过程中面临的伦理学争论，成为摆在人们面前的一个现实而迫切需要解决的问题。这些争执与矛盾主要体现在以下 3 个方面：

（1）胚胎干细胞。一是胚胎是否具有生命？如果有，生命又是从什么时候开始的？二是胚胎的来源问题。目前胚胎干细胞主要有 3 个来源，即自然和人工流产的胚胎、辅助生殖剩余的胚胎以及通过体细胞核转移技术得到的胚胎。不管哪种来源，提取胚胎干细胞必定会损毁胚胎，对持反对意见者来说这就是摧毁生命。

（2）以核移植为核心技术的克隆技术。许多伦理学家及神职人员坚持认为，利用人胚胎干细胞进行治疗性克隆迟早会导致克隆人的出现，故而强烈反对并抵制。

（3）卵母细胞的来源和应用。目前用于胚胎干细胞和核移植研究的卵母细胞主要由女性志愿者捐献，不仅来源有限，而且受到了伦理学家的坚决反对。他们认为，任何形式的利用人卵母细胞所进行的实验研究都侵犯了基本的人类尊严，都是不道德的。

（二）组织工程学与再生医学

组织工程最初是用来描述体外构建组织或器官的有关理论和技术，现在它的内涵在不断扩大，凡是能引导组织再生的各种方法和技术均已被列入组织工程范畴。组织工程被认为是继细胞生物学和分子生物学之后，生命科学发展史上一个新的里程碑和一场意义深远的医学革命。它的科学意义不仅在于提出了一种新的治疗手段，更重要的是提出了复制组织、器官的新理念，使再生医学面临重大机遇与挑战。

组织工程学的基本原理是从机体内获取少量有活性的组织细胞，并将功能细胞进一步分离出来在体外培养，然后与可降解、吸收的支架材料按一定比例混合，再重新移植

入机体的病损部位，支架材料在体内被逐渐降解、吸收，而植入的自体细胞却可继续在体内增殖并分泌 ECM，最终形成完整的组织甚至是器官，并具有正常的功能。

近 20 年来，组织工程学在人们的高度关注下飞速向前发展，并不断有新的观点与理念被提出来。比如，在骨组织工程的研究中，以往主要集中于在骨支架材料上添加成骨相关细胞或因子，但是随着研究的深入，免疫排斥反应和相关疾病传播的问题成了这类材料的发展瓶颈。针对这一问题，笔者所在课题组研究的羟磷灰石－磷酸三钙复合材料（HA－TCP）骨替代生物材料较好地解决了传统组织工程骨材料免疫反应和潜在的疾病传播问题，材料本身具有骨诱导性（osteoinduction），为骨缺损时骨的替换材料提供了一种新的选择。

四、肝细胞再生的研究近况

肝细胞再生对于各种肝脏病变包括肝细胞变性、坏死和慢性肝纤维化、肝硬化，以及肝部分切除和活体部分肝移植都具有十分重要的意义，即便是尸体供肝的完整肝移植由于移植过程中的缺血、缺血后再灌注等原因导致的肝细胞坏死都需要肝细胞的再生。因此，肝细胞再生研究的每一次进步都能推动各种肝病问题的解决。

（一）肝细胞再生特点

正常成人的肝细胞属于稳定细胞，通常处于静止期，不会发生细胞分化和再生，但当有毒物质侵袭、病原体感染和机械性损伤（如部分肝切除）时，在一系列调控因子的启动下，肝细胞能重新进入细胞周期进行分裂增殖。

（二）肝细胞再生过程

我们以部分肝切除为例，阐述肝细胞再生过程。在正常成人肝脏中，几乎看不到细胞分裂，绝大多数肝细胞处于 G_0 期。部分肝切除后，肝细胞快速重新进入细胞周期。实验表明，大鼠肝部分切除 12h 后，肝实质细胞 DNA 合成开始增加，细胞进入 S 期，并可持续 24h。非实质细胞 DNA 合成要晚一些（Kupffer 细胞和胆管上皮细胞在 48h，内皮细胞在 96h 后开始）。小鼠在肝部分切除后 36h～40h 开始细胞再生。肝细胞再生一般都从肝小叶门静脉周围实质细胞开始，然后逐渐发展到中央静脉周围的实质细胞。当肝细胞再生到一定数量时，细胞外基质、细胞粘连蛋白和其他基膜蛋白增加，肝脏开始进行结构重塑。但目前对重塑的具体过程还不清楚。

（三）肝细胞再生的细胞来源

肝细胞再生时所需要的细胞既可来源于残留的成熟肝细胞，也可通过各种肝前体细胞分化而来。肝前体细胞指具有分化为成熟肝实质细胞潜在能力的幼稚细胞，这些幼稚细胞的来源包括胚胎干细胞、骨髓造血干细胞、肝脏卵圆细胞和胎肝细胞，以及外周血和脐血等（图 1－2）。这些前体细胞必须经过体外或体内培养才能发展为成熟的肝细胞。

体外培养是指将前体细胞在体外用添加有促肝细胞再生因子的培养基培育，之后再将其移植入体内，如胚胎干细胞的培养；体内培养是指将前体细胞直接在体内通过各种促肝细胞再生因子的诱导而使肝前体细胞分化为成熟肝实质细胞，这类细胞包括骨髓造血干细胞、外周血干细胞、肝脏卵圆细胞和胎肝细胞。

现在，人们已经开始利用现代干细胞技术来解决肝细胞再生和肝脏结构、功能恢复的问题。这一技术顺利实施并应用于临床的关键在于肝前体细胞是否能定向分化为成熟肝实质细胞，而各种促肝细胞再生因子的共同作用则是肝前体细胞能否定向分化的必要条件。

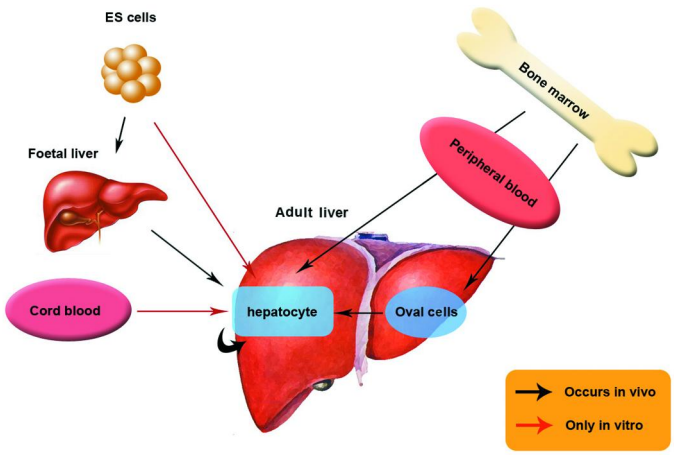


图 1－2　各种肝细胞前体细胞

五、活体部分肝移植

随着肝移植受者选择标准的建立与完善、手术技能的提高及围手术期准备工作的不断完善，肝移植现已成为解决终末期肝病的有效且常常是唯一的手段。随着临床肝移植大量而常规地开展，供肝的需求量日益增加。由于供肝来源不足，每年都有大量肝病晚期患者在等待中死去。人们试图通过异种移植和干细胞研究来解决这一问题，但目前这两种研究仍然处于基础研究阶段，在短期内还无法应用于临床，而近年来才出现的活体部分肝移植则成为解决器官短缺问题最为简单而有效的手段。1989 年，Raia 报告了人类首例活体肝移植（living donor liver transplantation，LDLT）。活体肝移植最早是在有亲缘关系的供、受者之间开展，亦称为亲属供肝肝移植（living related liver transplantation，LRLT）。随着活体肝移植技术的发展，无亲缘关系的人也被列入候选供者，并接受严格筛选。

活体肝移植具有的优势有：①极大地缓解甚至有望完全解决供肝缺乏问题；②供肝冷保存时间短，可得到优质的供肝；③具有免疫学方面的优势，若供、受者为直系亲属，具有组织相容性而降低移植术后免疫排斥发生率；④可选择最佳的移植手术时机；⑤费用相对较低。因此，积极推广活体肝移植是解决临床供肝短缺和实施高质量肝移植

的有效手段。

活体部分肝移植的顺利实施，除了成熟的手术技能以外，还必须具备以下一些条件：①做好供、受者围手术期的准备；②保证供、受者特别是供者残留肝细胞迅速再生，使其肝脏功能与结构能在尽可能短的时间内完全恢复；③促肝细胞再生的各种因子对于部分切除后肝细胞的再生具有重要的意义，也是保证肝脏功能与结构迅速恢复的必要条件。

六、促肝细胞再生因子

（一）促肝细胞再生因子问题的提出

虽然 ES 细胞、ntES 细胞及成体干细胞都具有多向分化潜能，但是要使其按照人们的需要定向分化为某种特定的具有完整功能的成熟细胞，还必须具备一定的条件和影响因素。促细胞再生因子问题则是在这种背景下提出来的。近年来对肝细胞再生的研究发现，肝脏前体细胞定向分化为成熟肝实质细胞的必要条件之一是促肝细胞再生因子的精细调控作用。其次，近几年逐步开展起来的活体部分肝移植术后供者生命质量的保证、肝脏功能与结构迅速恢复的关键也是肝细胞再生和促肝细胞再生因子调控问题。此外，活体部分肝移植甚至是尸体供肝的完整肝移植，由于移植过程中的缺血及缺血后再灌注等问题导致的肝细胞坏死都涉及肝细胞再生及促肝细胞再生因子的问题。

（二）影响肝细胞再生的因素

肝细胞再生是一个多因素和多步骤进行“网络”调控的过程，其中至少有两个关键步骤：静止期肝细胞进入细胞周期（启动）以及越过 G_1 期。近年来临床医生和科研人员应用了蛋白质组学（蛋白质芯片）、基因组学（基因芯片）、基因敲除小鼠、毒物（CCl_4）损伤肝脏动物模型以及部分肝脏切除动物模型等手段对肝细胞再生进行了大量的研究。已有的研究资料表明，部分肝切除后肝细胞再生主要受各种生长因子（HGF、TGF－α、EGF 等）、细胞因子（TNF、IL－6、IL－1 等）、补体成分（C3a、C5a）、转录因子（NF－κB、STAT3、AP1 等）与细胞周期蛋白（cyclin D1、cyclin E 等）的共同作用与调节。

但是，在肝细胞再生研究中还存在着很多问题尚待解决。如细胞再生早期的启动信号是什么？再生过程中，肝脏的结构和功能是如何恢复的？由什么信号启动并通过什么途径来防止肝细胞的过度增生？

（三）肝细胞再生激活途径

❶ 细胞因子途径

TNF－α 与 Kupffer 细胞表面的受体（TNF－αR）结合后，通过 NF－κB 途径上调 IL－6转录，高表达的 IL－6 与肝实质细胞上的受体相结合，并激活两个亚单位 gp130 和 Janus 激酶（JAK），进而通过 MAPK（mitogen activated protein kinase）途径和信

号转导因子及转录活化因子（STAT3）途径，推动肝细胞重新进入细胞周期。

② 生长因子途径

部分肝切除后，由肝脏非实质细胞产生的 HGF 前体分子分泌增加，并迅速被尿激酶型纤溶酶原激活物（urokinase－type plasminogen activator，u－PA）及下游效应分子纤溶酶原激活。激活后的 HGF 与其受体 Met 相结合，并通过多条途径（PI3K、ERK、S6 激酶、AKT）激活并上调多种生长因子的表达，如 TGF－α 和 EGF。以 HGF、TGF－α 和 EGF 的抗体分别进行干预均能不同程度地导致肝细胞 DNA 合成受阻。

③ 细胞因子－生长因子共同途径

除上述两条相对独立的途径外，还有一些信号转导分子（如 ERK 和 JNK）、转录分子［如 AP1 和 CCAAT－增强子连接蛋白（C－EBP）β］，以及其他一些分子（如胰岛素样生长因子连接蛋白－1，IGFBP－1），可通过细胞因子－生长因子共同途径来调节肝细胞的再生。

七、补体在肝细胞再生中的作用

以往研究认为，炎症反应中出现的炎性介质在介导炎症反应、杀伤外来抗原或病原体的同时也会极大地损害自身的组织细胞。然而，近几年对炎症的深入研究发现，肝脏中的 Kupffer 细胞不但能分泌一些炎性介质和促使炎性介质表达上调，还能促使肝脏保护性因子 IL－6、IL－10、IL－18、TNF－α 和 HGF 等的表达上调。进一步研究发现，炎性介质 C3a 和 C5a 不仅作为过敏毒素在炎症反应中起趋化和介导炎症的作用，在炎症反应早期还能显著地促使肝细胞再生，在炎症晚期则能通过凋亡机制来清除发生了不可逆损伤的肝细胞。以下将对补体在肝细胞再生中作用的最新研究进行简单介绍。

（一）补体系统

补体系统（complement system）是由存在于人和脊椎动物血清及组织液中的一组经活化后具有酶样活性的蛋白质，以及其调节蛋白和相关膜蛋白（受体）共同组成的系统。该系统的成分主要由肝细胞和巨噬细胞产生，多数为糖蛋白，主要包括以下 3 类：

（1）固有成分，包括 C1（C1q、C1r、C1s）～C9、B 因子、D 因子、P 因子、MBL、丝氨酸蛋白酶。

（2）调节分子，包括可溶性调节分子和膜结合性调节分子。

（3）受体成分，包括 C1qR、CR1、CR2、CR3、C3aR、C5aR 等。

血清中各补体成分含量不等，C3 含量最多，D 因子含量最少。正常生理情况下，补体以非活化形式存在，性质不稳定，56℃加热 30min 即可失活。补体系统通常由经典途径（classical pathway）、旁路途径（alternative pathway）和 MBL 途径（MBL pathway）三条途径激活（图 1－3）。

补体的生物学作用主要包括以下 2 个方面：

（1）膜攻击复合体（MAC）：致细胞裂解效应。

需要全本请访问 www.ertongbook.com