

文章编号 :1004-0374(2011)01-0051-06

# 肝细胞极化的结构功能特征及在肝脏疾病时的病理表现

卫金花, 曲 强 \*

(中国医学科学院北京协和医院基本外科, 北京 100730)

**摘 要:** 肝细胞极化的形成和维持是肝细胞发挥正常功能的保证。与简单极化上皮细胞不同, 肝细胞在肝脏血管与胆小管间形成多个极化膜面, 并由紧密连接分隔。极化肝细胞膜及细胞内骨架结构与功能复杂并有序, 其分子组成及物质转运机制近年来已被逐渐认识。由于肝细胞极化与肝脏生理功能及多种肝脏疾病时的病理改变有着密切关系, 该文就目前肝细胞极化分子和细胞水平研究现状进行综述, 并探讨此领域研究发展方向。

**关键词:** 肝细胞; 极化; 转运; 肝病

中图分类号: Q813; R575.1 文献标识码: A

## Hepatocyte polarity: constitutive and functional characteristics and pathological appearance in liver diseases

WEI Jin-Hua, QU Qiang\*

(Department of General Surgery, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

**Abstract:** The generation and maintenance of cell polarity is vital for hepatocyte to perform normal function. Unlike the simple polarity in epithelial cells, hepatocytes are constituted of multi-polar membranes between blood vessels and bile ducts, and separated by tight junctions. The membranes and cytoskeletons of polarized hepatocyte are complex both in architecture and function. The molecular components and trafficking mechanism in the cell are being explored. As hepatocyte polarity is associated with physiological function and pathological changes in the liver, this review focuses on current research of hepatocyte polarity at molecular and cellular level, and investigated further study approached.

**Key words:** hepatocyte; polarity; traffic; liver diseases

肝脏是体内完成多种物质代谢、解毒和胆汁分泌等功能的重要器官。为高效完成上述功能, 肝细胞在肝内形成复杂而且特殊的极化结构并连接组成肝板, 使血管内血液与胆小管内胆汁互相隔离, 并定向完成血液与胆汁中特定物质的分泌与转运。极化肝细胞面向血管的细胞膜面被称为基底侧膜(basolateral membrane)或血窦膜(sinusoidal membrane), 面向胆小管的细胞膜面被称为顶膜(apical membrane)或胆小管膜(canalicular membrane), 它们之间由细胞连接(junctions)分隔。与体内其他上皮细胞的简单极化不同, 肝细胞是多边形和多极化的, 每个肝细胞

至少有两个基底侧膜和两个由复杂槽状分支网络组成的顶膜<sup>[1]</sup>。不同极化细胞膜结构域中蛋白质和脂类的组成多不相同, 肝细胞的吸收与分泌功能正是依赖于这些精致分布系统完成的。

正常肝细胞极化的形成与维持对肝脏发挥其功能至关重要。近年来, 随着多种肝细胞极化体外模型的应用, 人们对肝细胞极化的了解逐渐深入, 特

收稿日期: 2010-06-20; 修回日期: 2010-07-28

基金项目: 国家自然科学基金项目(30871427)

\* 通讯作者: E-mail: qiangqu@hotmail.com; Tel: 13911029739

别是对肝细胞极化膜区结构和细胞质内物质转运等已有许多新认识。部分肝脏疾病也被认为与肝细胞极化的病理改变关系密切。本文就目前肝细胞极化研究的关注点及与临床肝病关系进行概述。

## 1 肝细胞极化膜标志性蛋白质及其功能

极化肝细胞的一个重要特征就是在各极化细胞膜上具有特殊功能的多种蛋白质呈区域性分布。肝细胞膜上除分布有一般极化细胞(如肠上皮细胞等)共有的极化蛋白外,还表达肝细胞特有的若干标志性蛋白质,如胆盐转运泵(bile salt export pump, BSEP)、钠-牛磺胆酸共同转运多肽( $\text{Na}^+$ /taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)和无唾液酸糖蛋白受体(asialoglycoprotein receptor, ASGP-R)。表1显示目前发现的与肝细胞极化相关的主要细胞膜标志蛋白质。

### 1.1 基底侧膜蛋白质

位于基底侧膜的极化蛋白主要担负着物质转运功能,分为 $\text{Na}^+$ 依赖型和非 $\text{Na}^+$ 依赖型转运系统。 $\text{Na}^+$ 依赖型NTCP是基底侧膜摄取胆盐的主要转运蛋白(transporter),其转运能量由 $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase提

供<sup>[2]</sup>。非 $\text{Na}^+$ 依赖型有机阴离子转运多肽(organic anion-transporters, OATP)也担负部分胆盐转运任务。目前,四种人肝细胞OATP已被克隆,分别是OATP1A2、OATP1B1、OATP1A3和OATP2B1<sup>[3]</sup>。OATP除转运胆盐外,还负责摄取结合型胆红素、外源有机阴离子、雌激素复合物、甲状腺素、真菌毒素及其他异源物等<sup>[4]</sup>。基底侧膜对阳离子物质的转运系统取决于底物分子的大小,较小物质由有机阳离子转运蛋白(organic cation transporter, OCT1)摄取,而其他较大物质则由OATP-A摄取<sup>[5]</sup>。此外,基底侧膜的标志性蛋白质还有低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)、转铁蛋白受体和多药耐药蛋白4(multidrug resistance protein 4, MDR4)、肝细胞生长因子受体(hepatocyte growth factor receptor, HGF-R)、去唾液酸糖蛋白受体(asialoglycoprotein receptor, ASGP-R)等<sup>[6-9]</sup>。

### 1.2 顶膜蛋白质

在肝细胞顶膜分布的蛋白质多属于ATP结合级联(ATP-binding cassette)转运蛋白质超家族,可分为多药耐药蛋白质(multidrug resistance proteins, MDRs)家族和多药耐药相关蛋白质(multidrug resis-

表1 肝细胞极化各膜面标志性蛋白

	中文名称	英文名称及缩写	功能	参考文献
顶膜	胆盐输出泵	Bile salt export pump (BSEP)	胆盐转运蛋白	[10]
	多药耐药蛋白 1, 3	Multidrug resistance proteins 1, 2 (MDR1, 3)	有机阳离子和磷脂转运蛋白	[3]
	多药耐药相关蛋白 2	Multidrug resistance associated protein 2 (MRP 2)	结合胆红素和谷胱甘肽转运蛋白	[11]
	阴离子交换蛋白	anion exchanger 2 (AE2)		[12]
	二肽基肽酶	Dipeptidyl peptidase IV (DPPIV)	丝氨酸肽酶	[5]
	多聚免疫球蛋白 A 受体	Polymeric Ig A receptor (pIgAR)	载体蛋白	[5]
	5' 核苷酸酶	5' nucleotidase (5' NT)	核苷酸水解酶	[5]
细胞间连接	封闭蛋白 1, 2, 3, 5	Claudins 1, 2, 3, 5	紧密连接结构蛋白	[15]
	连接黏附分子	Junctional adhesion molecule (Jam-A)	紧密连接结构蛋白	[16]
	骨架蛋白	Occludin	紧密连接结构蛋白	[15]
	柯萨奇病毒和腺病毒受体	Coxsackievirus and adenovirus receptor (CAR)	紧密连接结构蛋白	[13]
	联接蛋白 26, 32	Connexin 26, 32	间隙连接结构蛋白	[17]
	E-, N- 钙黏蛋白	E-cadherin ; N-cadherin	细胞黏附 / 黏附连接	[18]
基底侧膜	Na 依赖牛磺胆酸共转运多肽	$\text{Na}^+$ / taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP)	胆盐运载蛋白	[2]
	多药耐药相关蛋白 1,3,4,6	Multidrug resistance-associated proteins 1,3,4,6 (MRP 1,3,4,6)	有机阴离子和磷脂转运蛋白	[7]
	肝细胞生长因子受体	Hepatocyte growth factor receptor (HGF- R)	受体蛋白	[8]
	有机阴离子转运多聚体	Organic anion transporting polypeptides (OATPs)	有机阴离子转运蛋白	[3]
	去唾液酸糖蛋白受体	Asialoglycoprotein receptor(ASGP-R)	受体蛋白	[9]

tance-associated proteins, MRPs)家族。人和大鼠肝细胞顶膜MDR家族中转运胆盐的重要蛋白质是胆盐输出泵(bile salt export pump, BSEP/Bsep)<sup>[10]</sup>。另外,人肝细胞MDR家族中MDR1和MDR3已被确认。MDR1主要与疏水性代谢产物及甾体激素、糖脂等转运有关;MDR3则参与磷脂酰胆碱的细胞膜内向膜外转位和小泡释放<sup>[3]</sup>。MRP家族中MRP2主要转运二价、双极性硫酸化或糖酯化胆盐,MRP2还参与其他有机阴离子的分泌,如谷胱甘肽S 扼合物、葡萄糖醛酸、氧化和还原型谷胱甘肽等向胆汁中的排泌<sup>[11]</sup>。阴离子交换蛋白(anion exchanger 2, AE2)也位于面向胆小管的顶膜,它通过和胆汁中Cl<sup>-</sup>离子交换的方式将肝细胞内的HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>特异地转运至胆汁中,从而调节细胞内的pH值<sup>[12]</sup>。此外,顶膜上还有单次跨膜蛋白[如二肽酰基肽酶IV(DPPIV)、氨基肽酶N和多聚免疫球蛋白A受体(pIgA-R)]、GPI锚定蛋白[如5'核苷酸酶(5'NT)]和鞘脂(sphingolipid)等<sup>[4]</sup>。

### 1.3 细胞间连接蛋白

目前发现,相邻肝细胞主要以三种方式连接,分别是锚定连接(anchoring junction)、紧密连接(tight junctions)和间隙连接(gap junctions)<sup>[13]</sup>。锚定连接主要由钙黏附蛋白E-cadherin和N-cadherin组成。紧密连接与间隙连接的关系密切,其结构主要由多种跨膜蛋白质组成,包括封闭蛋白(claudins)、骨架蛋白(occludin)、连接黏附分子(junctional adhesion molecules, JAMs)、柯萨奇病毒和腺病毒受体(coxsackievirus and adenovirus receptor, CAR)以及多种间隙连接蛋白(connexins)等组成<sup>[14-18]</sup>。细胞质内与这些结构蛋白相互结合的蛋白质是连接蛋白(adaptors),如ZO(zonula occludens)家族蛋白ZO-1及ZO-2。另外,有报道显示扣带蛋白(cingulin)、偶对蛋白(symplekin)和膜相关鸟苷酸激酶反式-1(membrane-associated guanylate kinase inverted-1, MAGI-1)等也参与肝细胞紧密连接膜内多蛋白复合体,完成物质转运和信号转导功能。因此,肝细胞连接不但是维系结构的屏障,而且与许多细胞功能有关<sup>[14]</sup>。

### 1.4 其他

水通道蛋白(aquaporin, AQP)介导的水分子由血浆向胆管的转运对于维持肝细胞内渗透压,保证肝细胞发挥正常功能至关重要。尽管目前对人肝细胞的AQP极化转运机制尚不清楚,若干AQP异构体在啮齿类动物肝细胞分布的特异性已被发现。

Huebert等<sup>[19]</sup>发现在小鼠肝细胞内,水分子的转运是由位于肝细胞基底侧膜的AQP9和顶膜的AQP8来完成的。Marinelli等<sup>[20]</sup>进一步证明在胆固醇刺激作用下,AQP8可更多插入到肝细胞顶膜,从而加速水分子移动,更有利于胆汁形成。清道夫受体(scavenger receptor-B1, SR-B1)是在肝细胞基底侧膜表面摄取胆固醇脂蛋白的糖蛋白,具有两个跨膜功能域。近来研究发现,当肝细胞内承载过量胆固醇时,SR-B1由肝细胞基底侧膜跨膜转移至胆小管顶膜,提示SR-B1在血液胆固醇浓度升高调节下参与胆小管顶膜胆固醇的排泌功能<sup>[21]</sup>。

肝细胞极化蛋白主要受两种途径调节:(1)长期调节途径影响极化蛋白生成与降解平衡,从而改变细胞膜各极化蛋白含量。生成调节发生于转录和翻译水平,降解调节发生于翻译后修饰水平。(2)短期调节途径通过囊泡介导的内吞方式使极化蛋白在细胞膜和内涵体之间有效转移,从而改变细胞膜各标记蛋白密度<sup>[22]</sup>,其调节机制目前尚未完全清楚。

## 2 极化肝细胞的细胞骨架及细胞内物质转运

细胞骨架(cytoskeleton)是形成肝细胞极化结构和功能的重要结构基础。细胞骨架由微丝(microfilaments)、微管(microtubules)和中间纤丝(intermediate filaments)组成,而肌动蛋白(actin)、微管蛋白(tubulin)和细胞角蛋白(cytokeratin, CK)交互连接,是上述结构的骨架蛋白(图1)。微丝在相邻胆小管的顶膜形成两个条带,此结构与细胞间连接的收缩和细胞膜转运小泡的功能调节有关。在胆汁淤积模型中微丝结构发生改变,导致胆酸排泌下降及紧密连接通透性增加,提示微丝与肝细胞极化功能保持关系密切。另外,与微丝相连的蛋白如radixin表达改变时,肝细胞顶膜MRP2功能丧失,可引起血胆红素升高及原发性胆汁性肝硬化<sup>[23,24]</sup>。

微管由具有正负极端的纤丝构成,其负极端(minus-end)位于肝细胞顶膜,也是形成胆小管的主要结构。在极化细胞形成时,微管正负极随细胞极化轴改变,使细胞内物质转运有明显的方向性<sup>[25]</sup>。同时,微管参与肝细胞膜极化蛋白分选及信号通路作用等<sup>[26]</sup>。Nath等<sup>[27]</sup>发现肝细胞内运载物质的小泡在微管中的运动受到多种驱动蛋白(kinesin),如Kif5B和Kifc1调节,其相互作用机制尚待进一步阐明。

中间纤丝亦组成胆小管鞘,并插入肝细胞间桥粒保持胆小管稳定。它的组成蛋白为CK-8和CK-

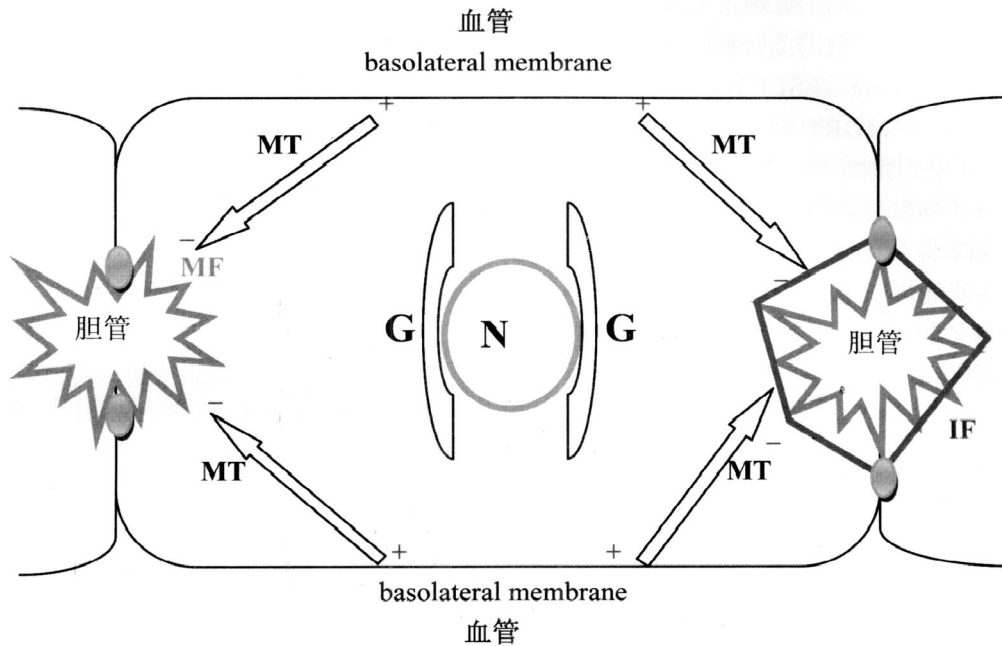


图1 极化肝细胞及细胞骨架示意图

N: 细胞核; G: 高尔基体; MT: 微管; MF: 微丝; IF: 中间纤丝  
实心蓝圈: 紧密联接

18. 多种病理状态, 如毒素吸收和细胞凋亡等可以引起中间纤丝发生改变。同时, CK-8 和 CK-18 编码基因突变也是肝硬化发生的危险因素<sup>[28]</sup>。

### 3 肝脏发生疾病时肝细胞极化的改变

多种肝脏疾病伴有肝细胞极化结构或功能受损, 在细胞水平常见的病理改变, 包括组成紧密连接的蛋白改变或结构破坏, 以及极化肝细胞膜特异转运蛋白向胞浆内移位等。Hadj-Rabia 等<sup>[29]</sup>在两个摩洛哥家族性高胆汁酸血症家系中发现编码ZO家族蛋白 claudin 1 的基因发生突变, 从而导致肝脏和皮肤中 claudin 1 蛋白缺失, 肝细胞间紧密连接被破坏, 在肝脏中表现为血液 - 胆汁屏障通透性增加, 胆汁向血液中返流, 在皮肤表面则表现为硬化性胆管炎相关的干皮病综合征。Carlton 等<sup>[30]</sup>发现在编码ZO-2 基因突变时患者亦表现为高胆汁酸血症。

近来研究发现, 丙型肝炎的感染发病机制与丙型肝炎病毒(hapetitis C virus, HCV)通过结合紧密连接结构蛋白 claudin-1 和 occludin 进入肝细胞有关<sup>[31, 32]</sup>。HCV 还可通过和细胞膜受体 CD81 或 SR-B1 相结合进入细胞<sup>[33, 34]</sup>。Benedicto 等<sup>[35]</sup>研究发现, 当 HCV 侵入细胞后, 紧密连接蛋白 occludin、claudin-1 和 ZO-1 分别脱离原有细胞膜部位, 出现

细胞浆内异位蛋白蓄积。Mee 等<sup>[36]</sup>进一步证实 HCV 通过上调 VEGF 而降低肝细胞极化; 相反, 抑制 VEGF 可促进肝细胞极化并阻止 HCV 感染。

在肝脏肿瘤发生过程中肝细胞极化也发生相应改变。肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)肿瘤组织中, 如果 claudin-1 的表达明显下降, 则肿瘤的分化差, 侵袭性高, 患者生存期与正常表达 claudin-1 的 HCC 患者比较明显缩短<sup>[37]</sup>, 提示肝细胞极化的破坏与肝脏恶性肿瘤进展密切相关。同样, 其他紧密连接蛋白 occludin、ZO-1 和 CAR 的表达在 HCC 中也有明显下降<sup>[38, 39]</sup>, 其中 CAR 的下调与低肿瘤分化级别相关。与上述报道不同, Cheung 等<sup>[40]</sup>应用 cDNA 芯片定量研究发现肿瘤 claudin-10 表达升高与 HCC 复发呈正相关。上述研究表明, 肝细胞肝癌的发生和发展与肝细胞极化完整性有直接关系, 而肝细胞极化对肝癌预后的影响则有待于进一步深入研究。

### 4 展望

对肝细胞极化结构和功能的深入认识是研究肝脏生理和病理过程的基础。随着分子和细胞生物学技术的不断发展, 近年来人们有机会在细胞水平探讨肝细胞极化的形成和维持机制。尽管如此, 肝细

胞极化在许多重要方面的问题仍有待人们去揭示,如各极化细胞膜极化分子的分选信号、细胞内各种物质载体小泡的组成和调节、跨膜转运的调节机制等等。若干动物细胞系已被建立用来模拟和研究肝细胞极化<sup>[41]</sup>,以成人骨髓间充质干细胞分化来源的肝细胞为模型的肝细胞极化研究也已开展<sup>[42]</sup>,这些工作将为进一步深入了解极化运转机器提供有力证据。

### [参 考 文 献]

- [1] Mcniven MA, Wolkoff AW, Hubbard A. A stimulus needed for the study of membrane traffic in hepatocytes. *Hepatology*, 2009, 50(2): 345-8
- [2] Hagenbuch B, Dawson P. The sodium bile salt cotransport family SLC10. *Pflugers Arch*, 2004, 447(5): 566-70
- [3] Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. *Physiol Rev*, 2003, 83(2): 633-71
- [4] Niemi M. Role of OATP transporters in the disposition of drugs. *Pharmacogenomics*, 2007, 8(7): 787-802
- [5] Koepsell H, Meier PJ. Comparison of "type I" and "type II" organic cation transport by organic cation transporters and organic anion-transporting polypeptides. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, 298(1): 110-5
- [6] 闫旭, 曲强, 周立. 肝细胞极化的基础与临床研究现状. *细胞与分子免疫学杂志*, 2006, 23(6): 384-7
- [7] Borst P, Evers R, Kool M, et al. The multidrug resistance protein family. *Biochim Biophys Acta*, 1999, 1461(2): 347-57
- [8] Tajima H, Higuchi O, Mizuno K, et al. Tissue distribution of hepatocyte growth factor receptor and its exclusive down-regulation in a regenerating organ after injury. *J Biochem*, 1992, 111(3): 401-6
- [9] Tozawa R, Ishibashi S, Osuga J, et al. Asialoglycoprotein receptor deficiency in mice lacking the major receptor subunit. *J Biol Chem*, 2001, 276(16): 12624-8
- [10] Stieger B, Meier Y, Meier PJ. The bile salt export pump. *Pflugers Arch*, 2007, 453(5): 611-20
- [11] Nies AT, Keppler D. The apical conjugate efflux pump ABCC2 (MRP2). *Pflugers Arch*, 2007, 453(5): 643-59
- [12] Banales JM, Prieto J, Medina JF. Cholangiocyte anion exchange and biliary bicarbonate excretion. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(22): 3496-511
- [13] Lee NP, Luk JM. Hepatic tight junctions: from viral entry to cancer metastasis. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(3): 289-95
- [14] Vinken M, Papeleu P, Snykers S, et al. Involvement of cell junctions in hepatocyte culture functionality. *Crit Rev Toxicol*, 2006, 36(4): 299-318
- [15] Furuse M, Fujita K, Hiiragi T, et al. Claudin-1 and -2: novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin. *J Cell Biol*, 1998, 141(7): 1539-50
- [16] Martin-Padura I, Lostaglio S, Schneemann M, et al. Junctional adhesion molecule, a novel member of the immunoglobulin superfamily that distributes at intercellular junctions and modulates monocyte transmigration. *J Cell Biol*, 1998, 142(1): 117-27
- [17] Kojima T, Kokai Y, Chiba H, et al. Cx32 but not Cx26 is associated with tight junctions in primary cultures of rat hepatocytes. *Exp Cell Res*, 2001, 263(2): 193-201
- [18] Geiger B, Ayalon O. Cadherins. *Annu Rev Cell Biol*, 1992, 8: 307-32
- [19] Huebert RC, Splinter PL, Garcia F, et al. Expression and localization of aquaporin water channels in rat hepatocytes. Evidence for a role in canalicular bile secretion. *J Biol Chem*, 2002, 277(25): 22710-7
- [20] Marinelli RA, Gradilone SA, Carreras FI, et al. Liver aquaporins: significance in canalicular and ductal bile formation. *Ann Hepatol*, 2004, 3(4): 130-6
- [21] Harder CJ, Meng A, Rippstein P, et al. SR-BI undergoes cholesterol-stimulated transcytosis to the bile canaliculus in polarized WIF-B cells. *J Biol Chem*, 2007, 282(2): 1445-55
- [22] Marcelo GR, Fernando AC, Aldo DM. Dynamic localization of hepatocellular transporters in health and disease. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(14): 6786-801
- [23] Kikuchi S, Hata M, Fukumoto K, et al. Radixin deficiency causes conjugated hyperbilirubinemia with loss of Mrp2 from bile canalicular membranes. *Nat Genet*, 2002, 31(3): 320-5
- [24] Kojima T, Yamamoto T, Murata M, et al. Regulation of the blood-biliary barrier: interaction between gap and tight junctions in hepatocytes. *Med Electron Microsc*, 2003, 36(3): 157-64
- [25] Cohen D, Rodriguez-Boulan E, Musch A. Par-1 promotes a hepatic mode of apical protein trafficking in MDCK cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(38): 13792-7
- [26] Phung-Koskas T, Pilon A, Pous C, et al. STAT5B-mediated growth hormone signaling is organized by highly dynamic microtubules in hepatic cells. *J Biol Chem*, 2005, 280(2): 1123-31
- [27] Nath S, Bananis E, Sarkar S, et al. Kif5B and Kifc1 interact and are required for motility and fission of early endocytic vesicles in mouse liver. *Mol Biol Cell*, 2007, 18(5): 1839-49
- [28] Ku NO, Darling JM, Krams SM, et al. Keratin 8 and 18 mutations are risk factors for developing liver disease of multiple etiologies. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(10): 6063-8
- [29] Hadj-Rabia S, Baala L, Vabres P, et al. Claudin-1 gene mutations in neonatal sclerosing cholangitis associated with ichthyosis: a tight junction disease. *Gastroenterology*, 2004, 127(5): 1386-90
- [30] Carlton VE, Harris BZ, Puffenberger EG, et al. Complex inheritance of familial hypercholesterolemia with associated mutations in TJP2 and BAAT. *Nat Genet*, 2003, 34(1): 91-6
- [31] Evans MJ, von Hahn T, Tscherne DM, et al. Claudin-1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry. *Nature*, 2007, 446(7137): 801-5
- [32] Benedicto I, Molina-Jiménez F, Bartosch B, et al. The tight junction-associated protein occludin is required for a post binding step in hepatitis C virus entry and infection. *J Virol*,

- 2009, 83(16): 8012-20
- [33] Brazzoli M, Bianchi A, Filippini S, et al. CD81 is a central regulator of cellular events required for hepatitis C virus infection of human hepatocytes. *J Virol*, 2008, 82(17): 8316-29
- [34] Schwarz AK, Grove J, Hu K, et al. Hepatoma cell density promotes claudin-1 and scavenger receptor BI expression and hepatitis C virus internalization. *J Virol*, 2009, 83(23): 12407-14
- [35] Benedicto I, Molina-Jiménez F, Barreiro O, et al. Hepatitis C virus envelope components alter localization of hepatocyte tight junction-associated proteins and promote occludin retention in the endoplasmic reticulum. *Hepatology*, 2008, 48(4): 1044-53
- [36] Mee CJ, Farquhar MJ, Harris HJ, et al. Hepatitis C virus infection reduces hepatocellular polarity in a vascular endothelial growth factor-dependent manner. *Gastroenterology*, 2010, 138(3): 1134-42
- [37] Higashi Y, Suzuki S, Sakaguchi T, et al. Loss of claudin-1 expression correlates with malignancy of hepatocellular carcinoma. *J Surg Res*, 2007, 139(1): 68-76
- [38] Orbán E, Szabó E, Lotz G, et al. Different expression of occludin and ZO-1 in primary and metastatic liver tumors. *Pathol Oncol Res*, 2008, 14(3): 299-306
- [39] Korn WM, Macal M, Christian C, et al. Expression of the coxsackievirus- and adenovirus receptor in gastrointestinal cancer correlates with tumor differentiation. *Cancer Gene Ther*, 2006, 13(8): 792-7
- [40] Cheung ST, Leung KL, Ip YC, et al. Claudin-10 expression level is associated with recurrence of primary hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(2 Pt 1): 551-6
- [41] Decaens C, Durand M, Grosse B, et al. Which *in vitro* models could be best used to study hepatocyte polarity? *Biol Cell*, 2008, 100(7): 387-98
- [42] 赵磊, 曲强, 卫金花, 等. 骨髓间充质干细胞移植治疗终末期肝病: 现状与前景. *生命科学*, 2010, 4(22): 367-71