

DOI: 10.13376/j.cbls/2019130

文章编号: 1004-0374(2019)10-1054-06

间充质干细胞对肝纤维化进展的调控机制

万思哲, 朱 萱*

(南昌大学第一附属医院消化内科, 南昌 330006)

摘要: 肝纤维化是各种病因引起肝损伤后细胞外基质沉积或瘢痕形成的过程, 可持续进展为肝硬化, 甚至肝癌等终末期肝脏疾病, 严重危害人类健康。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是一类具有多向分化潜能的多能干细胞, 近年来被广泛应用于多种疾病治疗。现今, MSCs 移植已被运用于肝纤维化治疗研究, 治疗结局众说纷纭, 其作用机制莫衷一是。现就 MSCs 通过免疫、炎症、归巢等途径对肝纤维化进展的调控机制做一综述。

关键词: 肝纤维化; 间充质干细胞; 炎症; 免疫; 归巢; 调控机制

中图分类号: R575 **文献标志码:** A

Mechanism of mesenchymal stromal cells regulating the progression of hepatic fibrosis

WAN Si-Zhe, ZHU Xuan*

(Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

Abstract: Liver fibrosis was a process of extracellular matrix deposition or scar formation after liver injury caused by various causes. Once hepatic fibrosis develops into end-stage liver diseases, such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma, it greatly harms human health. Mesenchymal stem cells (MSCs) are a class of pluripotent stem cells with multi-directional differentiation potential and have been widely used in the treatment of various diseases in recent years. Nowadays, MSCs transplantation therapy has been tried to apply to liver fibrosis. There were many different opinions on the treatment outcome, and the related mechanisms were inconsistent. This article reviews the regulation mechanism of MSCs on the progression of liver fibrosis through immune, inflammation, and homing.

Key words: liver fibrosis; mesenchymal stromal cells (MSCs); inflammation; immune; homing; mechanism

肝纤维化是由多种致病因子引起的肝内结缔组织异常增生。肝炎病毒、酒精、自身免疫等刺激因素攻击正常肝细胞, 致使肝细胞损伤、内皮屏障受损、炎症细胞和肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSCs) 活化以及肝脏正常结构及功能毁损, 最终导致肝纤维化的发生^[1]。随着肝纤维化程度的进一步加重, 最终发展为肝硬化乃至肝癌。一旦达到终末期肝病阶段, 肝移植是当前最有效的治疗手段, 但是受到供体短缺、免疫排斥、费用高昂等限制。因此, 对早期肝纤维化的治疗意义重大。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是一类间质干细胞的异质性亚群, 具有免疫调节特性^[2]。MSCs 移植

已被应用于多种疾病治疗研究^[3-5]。最近研究表明, 基于 MSCs 的疗法通过减轻肝脏炎症进而改善肝细胞的再生, 未来可发展为一项有前景的抗肝纤维化治疗手段^[6]。但是, MSCs 在肝纤维化发生发展中的作用及其机制仍未明了。本文将主要概述 MSCs 对肝纤维化进展的调控机制。

收稿日期: 2019-05-16; 修回日期: 2019-09-03

基金项目: 国家自然科学基金项目(81660110); 南昌大学研究生创新专项资金项目(CX2018205)

*通信作者: E-mail: jyyfyzx@163.com; Tel: 0791-88692505

1 MSCs的生物特性分类与疾病相关性

MSCs 是一类有增殖和分化潜能的特殊类型成人干细胞, 具有干细胞的所有共性, 即自我更新和多向分化能力, 广泛存在于骨髓、骨骼肌、骨外膜和骨小梁中。MSCs 分化的组织类型十分广泛, 在一定条件下可以分化成骨母细胞、软骨细胞、脂肪细胞等多种功能细胞, 有效参与组织重建^[7], 因此临床应用前景广阔。

由于上述 MSCs 的生物学特性, 越来越多的学者尝试将其应用于疾病治疗。在支气管肺发育不良中, MSCs 移植通过产生外泌体调节巨噬细胞免疫应答, 实现肺功能的改善^[8]。在慢性肾脏疾病中, MSCs 可通过抑制氧化应激和炎症, 从而减轻阿霉素诱导的肾病。有研究发现, MSCs 疗法对缺血性心脏损伤有保护作用^[9]。一项有关气道高反应的研究^[10]发现, 补充 MSCs 可以减轻与慢性过敏性呼吸道疾病相关的气道纤维化和气道高反应性。此外, McGonagle 等^[11]使用 MSCs 对骨关节炎进行了关节损伤修复。da Silva 等^[12]将骨髓来源的间充质干细胞 (bone marrow-derived mesenchymal stem cells, BMSCs) 用于输尿管梗阻动物模型, 同样观察到了治疗效果。

2 MSCs调控肝纤维化

近年来, 越来越多的学者将干细胞运用于多种肝脏疾病治疗研究。在酒精性肝硬化 (alcoholic cirrhosis, AC) 相关的临床研究发现, 自体移植 BMSCs 可显著改善肝硬化患者的肝纤维化及肝功能^[13]。Bruckner 等^[14]发现脂肪组织来源间充质细胞 (adipose tissue-derived MSCs, AMSCs) 通过减少肝内血管阻力改善门脉血流量, 进而改善门脉高压。Wang 等^[15]发现 BMSCs 可以减少高脂饮食诱导的 CD4⁺ T 淋巴细胞的增殖和分化, 从而保护肝实质细胞, 抵抗代谢性疾病对肝脏的侵袭。肝纤维化是肝脏疾病发展中重要的病理生理过程, MSCs 可通过免疫炎症调节和归巢等途径调控肝纤维化进程 (图 1)。

2.1 MSCs参与免疫途径调控肝纤维化

2.1.1 参与免疫调控

肝脏作为人体最大的免疫器官, 含有大量的免疫细胞。免疫相关途径与肝脏疾病发展之间有着密切的联系^[16-18]。研究早已证实, MSCs 可通过分泌可溶性因子与固有免疫系统及适应免疫系统细胞之

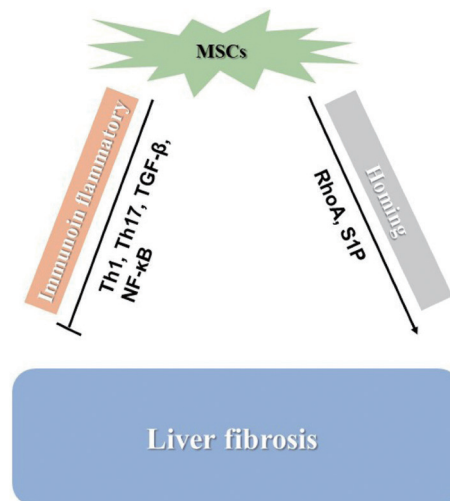


图1 MSCs通过相关途径调节肝纤维化的进展

间产生交互作用, 维持体内平衡^[19-21]。MSCs 的免疫调控特性使其参与到多种肝脏疾病发生发展之中。一项临床试验^[22]表明, 失代偿期肝硬化患者经由静脉注射 MSCs 后, 体内免疫相关因子水平有显著改善, 并伴随终末期肝病模型 (model for end-stage liver disease, MELD) 评分及 Child-Pugh 评分的下降, 表明患者病情得到了一定控制。

肝纤维化发展往往伴随着免疫失调, 因此 MSCs 及其分泌因子可通过调控免疫相关通路达到延缓肝纤维化进展的目的。2016年, 有研究通过流式细胞术对肝纤维化动物模型的脾脏总淋巴细胞进行分析发现, 较对照组而言, MSCs 治疗组巨噬细胞浸润出现显著下降, 促炎性因子 1 型辅助性 T 细胞 (type 1 T helper, Th1) 及辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17) 出现了不同程度的减少, 而抗炎因子调节 T 细胞 (regulatory T, Treg) 则呈上升趋势, 进而促进 HSCs 凋亡乃至减轻肝纤维化程度^[23]。Milosavljevic 等^[24]研究发现, MSCs 移植使得小鼠血清中吲哚胺 2,3- 二氧化酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) 浓度升高, 而 IDO 作为一个重要的免疫抑制因子可以减少 Th17 细胞浸润, 从而减少白细胞介素 -17 (IL-17) 的生成, 抑制 HSCs 活化^[25]; 同时提高 CD4⁺ T 淋巴细胞比例, 诱导肝脏保护性因子白细胞介素 -10 (IL-10) 的生成^[26], 抑制相关免疫通路, 最终改善小鼠肝纤维化。这表明 MSCs 疗法可直接调节免疫细胞因子, 通过免疫抑制效应实现抗纤维化作用。此外, 一项非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 相关研究也证实了这一观点。Wang 等^[27]发现在非酒精性脂肪性肝炎 (non-

alcoholic steatohepatitis, NASH) 中, MSCs 通过削弱 CD4⁺、IFN- γ ⁺、CD4⁺、IL-6⁺ 等淋巴细胞的增长趋势, 抑制促纤维化相关途径。巨噬细胞作为免疫系统中重要的一环, 同样也在 MSCs 相关的免疫调控中发挥重要作用。2019 年, Luo 等^[28] 的研究发现, 移植 MSCs 可以抑制 M1 型巨噬细胞活化, 调控免疫途径, 并促进 M2 型巨噬细胞的活化, 增加基质金属蛋白酶 -13 (matrix metalloproteinases 13, MMP13) 的表达, 二者协同干预 HSCs 活化, 进而延缓肝纤维化进程。

2.1.2 调控炎症通路

此外, 免疫反应所诱导的炎症相关途径在肝纤维化进展中也起着重要的作用。肝纤维化早期, 受损的肝细胞及内皮细胞释放趋化因子, 驱使巨噬细胞定向移动到受损区域并释放转化生长因子 - β (transforming growth factor- β , TGF- β) 等一系列炎症因子, 进而诱导 HSCs 的激活^[29], 释放胶原并沉积, 促进纤维化的发展。

MSCs 不仅可以直接分化为相应细胞替代受损细胞恢复组织功能, 还可通过旁分泌途径分泌细胞因子激活或抑制相关通路, 从而达到组织修复的目的^[30-31]。An 等^[32] 将脐带源性 MSCs 在体外进行细胞培养, 并在一定条件下进行刺激, 收集其分泌的蛋白质组; 随后研究人员将收集的分泌蛋白质组腹腔注射入肝纤维大鼠模型体内, 观察到大鼠的肝纤维化程度有显著好转。进一步的体外实验证实, MSCs 分泌蛋白质组中的乳脂肪球 EGF 因子 8 (milk fat globule-EGF factor 8, MFGE8) 可抑制 TGF- β /Samd 信号通路, 进而导致 HSCs 失活^[33], 提示 MSCs 分泌蛋白质组可以通过抑制 TGF- β 相关炎症途径改善肝纤维化。另有一系列研究发现, MSCs 移植通过激活 M2 型巨噬细胞进行免疫调控, 间接性地创造抗炎微环境, 从而产生趋化因子 C-C-基元配体 1 (C-C motif chemokine ligand 1, CCL-1) 等抗炎因子抑制炎症反应, 同时激活核因子活化 B 细胞 κ 轻链增强子 (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) 相关信号通路, 二者协同抑制 HSCs 活化并诱导其凋亡^[34]。此外, Mardpour 等^[35] 也证实, 胚胎干细胞来源的 MSCs 可抑制 TGF- β 等因子表达, 进而阻止 HSCs 活化, 最终延缓肝纤维化的发生发展。

2.2 MSCs 参与归巢途径调控肝纤维化

干细胞归巢是指内源或外源性干细胞在多种因素的作用下, 能定向趋向性迁移, 越过血管内皮细

胞至靶向组织并定植存活的过程。BMSCs 通过归巢途径与肝纤维化过程密切相关。研究表明, 肝损伤时, 大量 BMSCs 定向移动至肝脏受损区域, 即 BMSCs 归巢, 并分化为肌纤维母细胞, 促进肝纤维化的发生发展^[36-37]。因此, BMSCs 移植可能对肝纤维化患者带来不利的影响。

近年来, 诸多学者对 BMSCs 归巢促进肝纤维化发展的具体作用机制进行了探究。Wang 等^[38] 研究发现, 肝纤维化时, 外源性 BMSCs 中的大麻素受体 1 (cannabinoid receptor 1, CB1) 呈高表达状态, 高表达的 CB1 可激活 RhoA/Rac1 信号通路, 后者作为细胞骨架调节过程中重要的细胞因子可诱导纤维形肌动蛋白重塑, 从而使得 BMSCs 迁移至肝患处, 分化为增殖型肌纤维母细胞, 分泌细胞外基质, 促进肝纤维化的进程。另一项实验证实, BMSCs 上的 HuR (一种可调控细胞运动性的 RNA 结合蛋白) 受到肝损伤刺激后活化, 进而激活下游相关通路, 诱导 BMSCs 归巢参与肝纤维化过程。Chang 等^[39] 对人体肝纤维化标本进行检测后发现, 其 HuR 表达水平较正常肝脏而言增加, 并且在随后 BMSCs 移植的肝纤维化小鼠肝脏检测中也印证了这一结果。接下来, 研究人员进行了体外细胞实验, 对涉及其中的分子机制进行了更为深入的剖析。细胞划痕实验发现, 从肝纤维化小鼠体内提取 BMSCs 并抑制其 HuR 活性后, BMSCs 的移动受阻。其原因可能是低表达的 HuR 可负调控下游的 1-磷酸鞘氨醇 (sphingosine 1-phosphate, S1P)/1-磷酸鞘氨醇受体 3 (S1P receptor 3, S1PR3) 信号通路, 后者作为参与多种类型细胞移动的重要环节^[40-41], 在受到抑制后可进一步阻碍 BMSCs 的定向迁移及分化, 最终实现对肝纤维化进展的控制, 提示抑制 BMSCs 的归巢可以作为一个潜在的抗纤维化靶点。一系列研究表明, MSCs 移植治疗肝纤维化的结局并不一致, 这可能与 MSCs 的来源有重大关联, 涉及其中的具体机制仍需进一步的探讨。

3 问题与展望

肝纤维化作为多种肝脏疾病早期重要的病理生理过程, 持续发展会演变为肝硬化乃至肝癌威胁人体健康, 其可逆转的特性使得抗纤维化的相关研究受到了越来越多学者的重视。但遗憾的是, 目前并没有十分有效的抗纤维化治疗手段运用于临床。考虑到我国肝硬化、肝癌患者数量与日俱增, 开发出行之有效的抗纤维化治疗手段刻不容缓。

近年来, 越来越多的学者将 MSCs 移植运用于肝纤维化治疗^[27,32,39], 在体内体外实验中均显示出了一定的抗纤维化效应。目前, 为了使 MSCs 移植疗效最大化, 许多学者着眼于将 MSCs 与其他抗纤维化分子及药物联合应用。Lou 等^[42]通过慢病毒转染技术将 miR-122 转染入 AMSCs, 构建出 miR-122 修饰的 AMSCs, 证实 miR-122 可以负调控 HSCs 的胶原生成^[43]。研究发现, 相较于单纯的 AMSCs, miR-122 修饰的 AMSCs 以外泌体为“媒介”可以更好地抑制 HSCs 的胶原生成及成熟, 并在动物模型体内抑制了肝纤维化的进程。Ma 等^[44]发现, 尿激酶纤维蛋白溶酶原激活剂 (urokinase plasminogen activator, uPA) 可将非活性纤溶酶原转化为活性纤溶酶, 从而诱导潜在的 MMPs 的活化, 降解细胞外基质^[45]。经由 uPA 修饰的 BMSCs 通过下调 Wnt 信号通路, 干扰下游的 β -连环蛋白由细胞膜转入细胞质, 从而抑制 HSCs 激活^[46]。另一项研究也证实, 将表达核心蛋白聚糖 (一种富含亮氨酸的蛋白质多糖) 的腺病毒转染入 MSCs 中, 较单独使用 MSCs 而言, 核心蛋白聚糖修饰的 MSCs 可以更好地减轻肝纤维化^[47]。涉及其中的机制是, 核心蛋白聚糖通过抑制 TGF- β /Smad 信号通路阻止 HSCs 的激活, 并通过与胶原蛋白结合阻碍胶原纤维的形成^[48]。此外, 一项临床试验证实, 将造血干细胞与 MSCs 共同移植入肝纤维化患者, 可进一步提高患者新生肝细胞的存活率并改善肝纤维化^[49]。Jang 等^[50]也发现, 辛伐他汀与 BMSCs 共同使用产生协同效应, 可更好地抑制经由 TGF- β /Smad 通路活化的 HSCs。这表明将 MSCs 与其他抗肝纤维化手段联合使用或能产生更好的抗纤维化效果, 是 MSCs 疗法未来的发展方向。

当前, MSCs 移植对肝纤维化发生发展的调控作用引发了广泛的探究, 但仍具有一定的局限性。已有的 MSCs 与肝纤维化的相关研究多为体外及动物实验, 仍需要更多的临床研究来证实其疗效。另外, 作为具有多向分化潜能的多能干细胞, MSCs 移植也会诱发机体产生不良反应, 有关其治疗副作用方面也需要更为深入的讨论。因此, 有关 MSCs 应用于肝纤维化的潜在调控机制及分子靶点仍需要进一步的探索与研究, 以便为日后 MSCs 移植运用于临床治疗肝纤维化提供合理有效的理论支持。

[参 考 文 献]

- [1] Caviglia JM, Yan J, Jang MK, et al. MicroRNA-21 and Dicer are dispensable for hepatic stellate cell activation and the development of liver fibrosis. *Hepatology*, 2018, 67: 2414-29
- [2] Zhou C, Wang W, Mu Y. Allogeneic mesenchymal stem cells therapy for the treatment of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*, 2018, 68: 1660-1
- [3] Jung JH, Fu X, Yang PC. Exosomes generated from iPSC-derivatives: new direction for stem cell therapy in human heart diseases. *Circ Res*, 2017, 120: 407-17
- [4] Liu L, Zhang SX, Liao W, et al. Mechanoresponsive stem cells to target cancer metastases through biophysical cues. *Sci Transl Med*, 2017, 9: eaan2966
- [5] Huang A, Liu D, Qi X, et al. Self-assembled GFFYK peptide hydrogel enhances the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells in a mouse hindlimb ischemia model. *Acta Biomater*, 2019, 85: 94-105
- [6] Lee CW, Chen YF, Wu HH, et al. Historical perspectives and advances in mesenchymal stem cell research for the treatment of liver diseases. *Gastroenterology*, 2018, 154: 46-56
- [7] Ankrum J, Karp JM. Mesenchymal stem cell therapy: two steps forward, one step back. *Trends Mol Med*, 2010, 16: 203-9
- [8] Willis GR, Fernandez-Gonzalez A, Anastas J, et al. Mesenchymal stromal cell exosomes ameliorate experimental bronchopulmonary dysplasia and restore lung function through macrophage immunomodulation. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197: 104-16
- [9] Yan W, Guo Y, Tao L, et al. C1q/tumor necrosis factor-related protein-9 regulates the fate of implanted mesenchymal stem cells and mobilizes their protective effects against ischemic heart injury via multiple novel signaling pathways. *Circulation*, 2017, 136: 2162-77
- [10] Royce SG, Rele S, Broughton B, et al. Intranasal administration of mesenchymoangioblast-derived mesenchymal stem cells abrogates airway fibrosis and airway hyperresponsiveness associated with chronic allergic airways disease. *FASEB J*, 2017, 31: 4168-78
- [11] McGonagle D, Baboolal TG, Jones E. Native joint-resident mesenchymal stem cells for cartilage repair in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13: 719-30
- [12] da Silva AF, Silva K, Reis LA, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells and their conditioned medium attenuate fibrosis in an irreversible model of unilateral ureteral obstruction. *Cell Transplant*, 2015, 24: 2657-66
- [13] Suk KT, Yoon JH, Kim MY, et al. Transplantation with autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells for alcoholic cirrhosis: phase 2 trial. *Hepatology*, 2016, 64: 2185-97
- [14] Bruckner S, Zipprich A, Hempel M, et al. Improvement of portal venous pressure in cirrhotic rat livers by systemic treatment with adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells. *Cytotherapy*, 2017, 19: 1462-73
- [15] Wang H, Zhang H, Huang B, et al. Mesenchymal stem cells reverse highfat diet induced nonalcoholic fatty liver

- disease through suppression of CD4⁺ T lymphocytes in mice. *Mol Med Rep*, 2018, 17: 3769-74
- [16] Noll J, Helk E, Fehling H, et al. IL-23 prevents IL-13-dependent tissue repair associated with Ly6C^{lo} monocytes in *Entamoeba histolytica*-induced liver damage. *J Hepatol*, 2016, 64: 1147-57
- [17] Devarbhavi H, Raj S. Drug-induced liver injury with skin reactions: drugs and host risk factors, clinical phenotypes and prognosis. *Liver Int*, 2019, 39: 802-11
- [18] Al-Qahtani AA, Al-Anazi MR, Nazir N, et al. The correlation between hepatitis B virus precore/core mutations and the progression of severe liver disease. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 8: 355
- [19] Duffy MM, Ritter T, Ceredig R, et al. Mesenchymal stem cell effects on T-cell effector pathways. *Stem Cell Res Ther*, 2011, 2: 34
- [20] Keating A. How do mesenchymal stromal cells suppress T cells? *Cell Stem Cell*, 2008, 2: 106-8
- [21] Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8: 726-36
- [22] Fang X, Liu L, Dong J, et al. A study about immunomodulatory effect and efficacy and prognosis of human umbilical cord mesenchymal stem cells in patients with chronic hepatitis B-induced decompensated liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33: 774-80
- [23] 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 Transl Med*, 2016, 14: 45
- [24] Milosavljevic N, Gazdic M, Simovic MB, et al. Mesenchymal stem cells attenuate liver fibrosis by suppressing Th17 cells - an experimental study. *Transpl Int*, 2018, 31: 102-15
- [25] Meng F, Wang K, Aoyama T, et al. Interleukin-17 signaling in inflammatory, Kupffer cells, and hepatic stellate cells exacerbates liver fibrosis in mice. *Gastroenterology*, 2012, 143: 765-76
- [26] Wree A, McGeough MD, Inzaugarat ME, et al. NLRP3 inflammasome driven liver injury and fibrosis: roles of IL-17 and TNF in mice. *Hepatology*, 2018, 67: 736-49
- [27] Wang H, Wang D, Yang L, et al. Compact bone-derived mesenchymal stem cells attenuate nonalcoholic steatohepatitis in a mouse model by modulation of CD4 cells differentiation. *Int Immunopharmacol*, 2017, 42: 67-73
- [28] Luo XY, Meng XJ, Cao DC, et al. Transplantation of bone marrow mesenchymal stromal cells attenuates liver fibrosis in mice by regulating macrophage subtypes. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10: 16
- [29] Zhang J, Han C, Ungerleider N, et al. A novel TGF- β and H19 signaling axis in tumor-initiating hepatocytes that regulates hepatic carcinogenesis. *Hepatology*, 2019, 69: 1549-63
- [30] Ranganath SH, Levy O, Inamdar MS, et al. Harnessing the mesenchymal stem cell secretome for the treatment of cardiovascular disease. *Cell Stem Cell*, 2012, 10: 244-58
- [31] Zagoura DS, Roubelakis MG, Bitsika V, et al. Therapeutic potential of a distinct population of human amniotic fluid mesenchymal stem cells and their secreted molecules in mice with acute hepatic failure. *Gut*, 2012, 61: 894-906
- [32] An SY, Jang YJ, Lim HJ, et al. Milk fat globule-EGF factor 8, secreted by mesenchymal stem cells, protects against liver fibrosis in mice. *Gastroenterology*, 2017, 152: 1174-86
- [33] Aimaiti Y, Jin X, Wang W, et al. TGF- β 1 signaling regulates mouse hepatic stellate cell differentiation via the Jagged1/Notch pathway. *Life Sci*, 2018, 192: 221-30
- [34] Gazdic M, Arsenijevic A, Markovic BS, et al. Mesenchymal stem cell-dependent modulation of liver diseases. *Int J Biol Sci*, 2017, 13: 1109-17
- [35] Mardpour S, Hassani SN, Mardpour S, et al. Extracellular vesicles derived from human embryonic stem cell-MSCs ameliorate cirrhosis in thioacetamide-induced chronic liver injury. *J Cell Physiol*, 2018, 233: 9330-44
- [36] Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology*, 2008, 134: 1655-69
- [37] Russo FP, Alison MR, Bigger BW, et al. The bone marrow functionally contributes to liver fibrosis. *Gastroenterology*, 2006, 130: 1807-21
- [38] Wang L, Yang L, Tian L, et al. Cannabinoid receptor 1 mediates homing of bone marrow-derived mesenchymal stem cells triggered by chronic liver injury. *J Cell Physiol*, 2017, 232: 110-21
- [39] Chang N, Ge J, Xiu L, et al. HuR mediates motility of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells triggered by sphingosine 1-phosphate in liver fibrosis. *J Mol Med (Berl)*, 2017, 95: 69-82
- [40] Drouillard A, Mathieu AL, Marçais A, et al. S1PR5 is essential for human natural killer cell migration toward sphingosine-1 phosphate. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141: 2265-8
- [41] Zheng X, Li W, Ren L, et al. The sphingosine kinase-1/sphingosine-1-phosphate axis in cancer: potential target for anticancer therapy. *Pharmacol Ther*, 2019, 195: 85-99
- [42] Lou G, Yang Y, Liu F, et al. MiR-122 modification enhances the therapeutic efficacy of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells against liver fibrosis. *J Cell Mol Med*, 2017, 21: 2963-73
- [43] Li J, Ghazwani M, Zhang Y, et al. MiR-122 regulates collagen production via targeting hepatic stellate cells and suppressing P4HA1 expression. *J Hepatol*, 2013, 58: 522-8
- [44] Ma ZG, Lv XD, Zhan LL, et al. Human urokinase-type plasminogen activator gene-modified bone marrow-derived mesenchymal stem cells attenuate liver fibrosis in rats by down-regulating the Wnt signaling pathway. *World J Gastroenterol*, 2016, 22: 2092-103
- [45] Sato M, Kawana K, Adachi K, et al. Decreased expression of the plasminogen activator inhibitor type 1 is involved in degradation of extracellular matrix surrounding cervical cancer stem cells. *Int J Oncol*, 2016, 48: 829-35
- [46] Lai K, Kweon SM, Chi F, et al. Stearoyl-CoA desaturase promotes liver fibrosis and tumor development in mice via a Wnt positive-signaling loop by stabilization of low-density lipoprotein-receptor-related proteins 5 and 6. *Gastroenterology*, 2017, 152: 1477-91

- [47] Jang YO, Cho MY, Yun CO, et al. Effect of function-enhanced mesenchymal stem cells infected with decorin-expressing adenovirus on hepatic fibrosis. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5: 1247-56
- [48] Schaefer L, Iozzo RV. Biological functions of the small leucine-rich proteoglycans: from genetics to signal transduction. *J Biol Chem*, 2008, 283: 21305-9
- [49] Ghavamzadeh A, Sotoudeh M, Hashemi TA, et al. Liver fibrosis alleviation after co-transplantation of hematopoietic stem cells with mesenchymal stem cells in patients with thalassemia major. *Ann Hematol*, 2018, 97: 327-34
- [50] Jang YO, Kim SH, Cho MY, et al. Synergistic effects of simvastatin and bone marrow-derived mesenchymal stem cells on hepatic fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497: 264-71