

(上接第20版)

子宫内膜干细胞的成肝分化和治疗肝损伤疾病的应用 子宫内膜干细胞或可为“种子细胞”

▲ 浙江大学医学院 项春生



项春生 教授

子宫内膜干细胞是近几年研究较多的一种成体间充质干细胞。其中，对从女性月经期经血中分离提取干细胞进行研究成为主流。来源于女性经血的子宫内膜干细胞可以在体外较方便的获得分离并进行稳定传代培养。多项研究证明，其能表达干细胞的表型，也可在体内外跨越分化为多种细胞系，并且在多种疾病模型中能发挥一定的损伤修复及免疫调节作用。

用。子宫内膜干细胞免疫原性较低，在移植中发生免疫排斥的可能性较小，并且在各项体内移植实验中均未发现任何原位或异位肿瘤形成。

近年来，笔者团队一直致力于体外诱导分化子宫内膜干细胞，并研究其在肝脏损伤中的作用。

首先，从招募的志愿者经血中分离出单个核细胞进行体外贴壁培养，继而进行细胞传代。同时，对分离的细胞与传代细胞进行间充质干细胞鉴定。子宫内膜干细胞不具有致瘤性，可以呈单层贴壁生长，可以达到24 h倍增1次，为典型的棒状或长梭状成纤维细胞样细胞，生长达80%密度以上，细胞呈漩涡状排列生长。流式细胞术分析这类细胞均表达干细胞的表型，并且在体外可以被诱导分化为成骨细胞和成

脂细胞。

其次，研究了子宫内膜干细胞的体外成肝诱导分化。子宫内膜干细胞在与HGF、FGF4、OSM以及DEX等共培养后，逐渐发生形态学的变化，由成纤维细胞样细胞逐渐发生胞质浓缩，至第21 d，绝大部分细胞已变成圆形或卵圆形的上皮细胞样细胞，均匀分布呈“铺路石”样。诱导分化后的细胞能够表达ALB和AFP蛋白，以及基因ALB、AFP、CK18、CK19、CYP1A1和CYP3A4等。表达谱芯片分析可见分化后的细胞能表达33个肝脏相关基因，这些基因在原代肝脏细胞中表达，而子宫内膜干细胞中则不表达。另外，诱导分化后细胞功能验证显示，其具有糖原合成、

子宫内膜干细胞可能可作为再生医学研究的一种可供选择的“种子细胞”，应用于临床细胞治疗。

ICG排泌和尿素合成功能等。这些数据可以初步证实，所诱导的细胞是具有肝细胞表型且能发挥部分肝脏细胞功能的较成熟的细胞。

最后，为了研究子宫内膜干细胞在肝脏损伤中发挥的作用，团队进行了细胞移植实验。实验证实，移植细胞参与肝损伤修复过程，并且能重建损伤小鼠肝脏。

研究表明，子宫内膜干细胞可以诱导分化为肝脏细胞样细胞，从而发挥一定程度的肝细胞功能，并参与肝脏损伤修复过程。

治疗手足口等感染性疾病 金线莲疗效显著

▲ 福建医科大学孟超肝胆医院 李芹



李芹 教授

金线莲中文学名花叶开唇兰，属于中阴性植物，自然生态条件独特，一般生长在亚洲热带和亚热带及大洋洲地区，在中国境内主产地为东南沿海地区，以福建和台湾等地居多。金线莲全草药用，味甘微苦、性平微寒，具有清热凉血、除湿解毒、强心固肾、止痛镇咳等功效，用于治疗发烧、蛇伤、止泻和无名肿痛等效果显著，无毒副作用。

研究表明，金线莲在治疗于手足口病和乙肝等感染性疾病中疗效显著。笔者曾收集210例手足口病普通型患儿的症状、体征、舌象、脉象等资料，并随机分为中医组90例、西医组60例、中西医结合组60例。中医组应用复方金线莲口服液联合金线莲喷雾剂治疗；西医组予利巴韦林颗粒、重组人干扰素 $\alpha-2b$ 喷雾剂及对症治疗；中西医结合组采用复方金线莲口服液联合西医组（干扰素喷雾剂改为金线莲喷雾剂）治疗。通过观察比较这210例患儿临床症状特点、中医证候特点及各组患儿的临床疗效。结果表明，中医组退热时间明显低于西医组和西医组（ $P < 0.05$ ）；中医组皮疹消退时间和口腔黏膜病好转时间均明显少于西医组和中西医结合组（ $P < 0.01$ ）；中医组总疗程明显短于西医组和中医组（ $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ）。手足口病普通型的中医病机为热毒夹湿，以热毒为主，相对于其他用药，复方金线莲口服液联合金线莲喷雾剂治疗在改善患儿口腔疼痛及减少口腔疱疹/溃疡消退时间等临床症状方面疗效显著。

此外，金线莲提取物对含HBV基因的细胞分泌HBsAg和HBeAg均有抑制作用，这种作用随着用药浓度的提高和时间的不断延长而不断增强，从而具有有效的抗HBV作用，促进HBV-DNA阴转和ALT复常。金线莲在治疗急慢性肝炎方面，还能直接作用于肝细胞膜，通过清除肝脏细胞中的自由基达到保护肝细胞的完整性，防止有害物质破坏肝细胞膜，能够明显改善肝功能，对肝脏起到保护功效。

金线莲作为一种在治疗手足口等感染性疾病方面安全有效、毒副作用小的中药，其研究也逐渐成为热点并日益引起中医药界的重视。对金线莲中有效成分的进一步深入研究，能促进金线莲的临床应用。

开发分泌型LRP6胞外端蛋白成为阻止肿瘤转移药物的探索研究

▲ 上海同济大学 朱伟东



朱伟东 教授

肿瘤转移是患者致死的主要原因，其形式多种多样，目前仍没有阻止肿瘤转移的有效治疗措施。因此，如何抑制肿瘤细胞转移的研究成为了当今医学研究的一个大热门。

Wnt信号通路包括 β -catenin依赖的经典通路和 β -catenin不依赖的非经典通路。经典Wnt信号通路需要LRP5/6和Frizzled两类受体。非经典Wnt信号通路不需要LRP5/6，而由Wnt配体直接结合到Frizzled受体来激活planar cell polarity (PCP)，Rho/JNK和钙离子介导的信号途径。这些由Frizzled介导的非经典Wnt信号途径在各类肿瘤的转移上扮演着重要的角色。

一直以来，Wnt受体LRP5/6和Frizzled都被认为是独立存在于细胞膜，互不影响彼此的功能。然而，最近的研究揭示了全新的分子模型，即LRP5/6和Frizzled是以结合的方式存在于细胞膜并且相互抑制彼此的功能。当细胞膜上缺乏LRP5/6时，Frizzled受体被释放出来导致Frizzled介导的非经典Wnt信号通路被激活，从而诱导肿瘤的转移。另外，LRP5/6的胞外端在LRP5/6与Frizzled受体的直接结合过程中起着主要的作用。进而，使用纯化的LRP6胞外端可溶性蛋白（LRP6N）能有效抑制肿瘤细胞的迁移及体内的肿瘤转移（图1）。

进一步研究发现，不论在小鼠还是在人乳腺癌标本中，细胞膜表面LRP5/6的表达水平与肿瘤的转移呈负相关关系，提示细胞膜表面LRP5/6的表达水平下调是导致肿瘤转移的重要原因。

与GFP过表达组（对照组）相比，LRP6N过表达组中有更多的正常的肺泡细胞存在，提示LRP6N能够阻止肿瘤转移。（Ren DN et

al. Nature Communications. 2015）

肿瘤转移是一个需要长途跋涉的复杂过程。原发灶的肿瘤细胞需要突破基底膜进入血管，进而在定居器官形成转移灶。如果能够寻找到通过作用在细胞表面而阻止肿瘤细胞迁移的分泌蛋白，就可将此蛋白纯化直接注射到体内，方便治疗。同时，由于迁移的肿瘤细胞大多是单个细胞或小集团的细胞，且必须在血管中经过长途跋涉才能定居到靶器官，增加了分泌蛋白直接作用在

这些细胞的机会和作用时间。而研究发现，LRP6膜外端可直接和细胞膜表面的Frizzled受体结合并抑制其功能，起到抑制肿瘤迁移的作用。这一发现不仅展现了一个前所未有的Wnt受体结合模型，也为临床上应用LRP6的胞外端抑制肿瘤迁移提供新的理论基础。如果能够将LRP6的膜外端做成分泌蛋白来进行大量纯化，进一步通过转化医学相关技术，将其运用于临床，无疑为肿瘤的治疗提供了全新的治疗靶点。

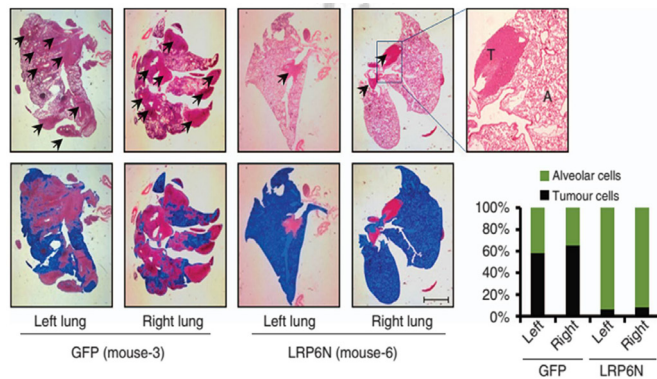


图1, LRP6胞外端 (LRP6N) 通过抑制非经典wnt信号通路而阻止小鼠乳腺癌的肺转移

注：箭头表示转移灶的肿瘤，T为肿瘤组织，A为正常肺泡组织。下列蓝色部分显示正常肺泡组织。比例尺：2mm。