

· 基础研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.10.007

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250818.1355.011\(2025-08-18\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250818.1355.011(2025-08-18))

肝卵圆细胞通过 Wnt/ β -catenin 通路调控人肝硬化组织再生的实验研究^{*}

李金凯¹, 曲文韬², 王震侠^{3△}

(内蒙古医科大学附属医院:1. 第一临床医学院;2. 肝胆胰脾外科 A 区, 呼和浩特 010000)

[摘要] **目的** 探究人肝硬化组织中肝卵圆细胞(HOCs)通过 Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)通路调控肝再生的机制。**方法** 收集 40 例 Child-Pugh A 级肝硬化组织和 10 例正常肝组织,经 HE 染色及 Laennec 标准将其分为正常组、肝纤维化组、轻度肝硬化组和中度肝硬化组,检测并比较各组 Wnt/ β -catenin、细胞周期蛋白 D1 (CyclinD1)和锯齿样蛋白-1(Jagged-1)表达程度的差异,探讨 Wnt/ β -catenin 通路在 HOCs 中调控肝再生的作用机制。**结果** Wnt 与 β -catenin 的表达程度均随肝硬化程度的加重而上升,差异有统计学意义($P<0.05$)。CyclinD1 和 Jagged-1 表达程度均随肝硬化程度的加重而下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。单位面积 HOCs 数与 Wnt/ β -catenin 表达程度呈正相关($r=0.806, 0.634, P<0.01$)。与肝硬化程度比较,Wnt/ β -catenin 的表达程度对单位面积 HOCs 数、CyclinD1 表达程度及 Jagged-1 表达程度的影响力更大,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** Wnt/ β -catenin 通路可促进人肝硬化组织中 HOCs 生成,介导肝再生。

[关键词] 肝硬化;肝干细胞;肝卵圆细胞;肝再生;Wnt/ β -catenin 通路

[中图法分类号] R575.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)10-2275-07

Experimental study of hepatic oval cells regulating tissue regeneration in human liver cirrhosis through Wnt/ β -catenin pathway^{*}

LI Jinkai¹, QU Wentao², WANG Zhenxia^{3△}

(1. First Clinical Medical College;2. Area A, Department of Hepatobiliary, Pancreatic and Spleen Surgery;the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia, Hohhot 010000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the mechanism of hepatic oval cells (HOCs) regulating liver regeneration through Wnt/ β -catenin pathway in human liver cirrhosis. **Methods** Forty cases of Child-Pugh class A cirrhosis tissues and 10 cases of normal liver tissues were collected and divided into the normal liver tissue group, the liver fibrosis group, the mild cirrhosis group and the moderate cirrhosis group based on HE staining and the Laennec classification system. The expression of Wnt/ β -catenin pathway, CyclinD1 and Jagged-1 in each group were detected and compared, and the mechanism of Wnt/ β -catenin pathway in the regulation of liver regeneration by HOCs was explored. **Results** The expression of Wnt and β -catenin increased with the aggravation of liver cirrhosis ($P<0.05$). In contrast, the expression of CyclinD1 and Jagged-1 decreased with the aggravation of liver cirrhosis ($P<0.05$). The expression levels of Wnt and β -catenin were positively correlated with the number of HOCs per unit area ($r=0.806, 0.634, P<0.01$). Compared with the degree of liver cirrhosis, the expression of Wnt/ β -catenin had greater influence on the number of HOCs per unit area, the expression of CyclinD1 and Jagged-1, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Wnt/ β -catenin pathway can promote the generation of HOCs in human liver cirrhosis and mediate liver regeneration.

[Key words] liver cirrhosis; hepatic oval cells; liver oval cells; liver regeneration; Wnt/ β -catenin pathway

我国是肝病高发国家,据 2019 年调查结果显示近 20% 的人群罹患各种原因导致的慢性肝病,其中进

展至肝硬化的患者达 700 万例以上^[1]。肝硬化患者肝功能分为代偿期及失代偿期,代偿期可无明显症

^{*} 基金项目:内蒙古自治区医疗卫生科技计划项目(202201311)。 [△] 通信作者, E-mail: wzhenxia@163.com。

状,但失代偿期会有腹水、肝性脑病等并发症出现^[2]。在肝硬化组织损伤修复过程中,肝细胞虽然具有再生能力,但因受抑制,其再生的肝细胞形态结构及生理功能均不完整,无法完成肝脏修复。新兴的肝干细胞(hepatic stem cells, HSCs)移植可以有效改善肝功能和临床症状^[3]。肝卵圆细胞(hepatic oval cells, HOCs)是一种重要的 HSCs,它具有体积小、核质比例大、HE 染色细胞质嗜碱且浅染的特点。正常肝脏中 HOCs 大多分布在门静脉周围,一般处于休眠状态且数量极少^[4-5]。肝脏一旦受损,在微环境改变和细胞因子的刺激下,代偿期 HOCs 可分化为肝胆管细胞^[6]。但失代偿期 HOCs 亦可异常增生“癌细胞”,其形态、表面标志物更倾向于肝癌^[7]。临床上有学者发现中药纤软肝颗粒、益气凉血解毒方均可通过抑制 Wnt 通路来阻断 HOCs 异常增生^[8-9]。体外研究发现 Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)通路促进 HOCs 向肝细胞和胆管细胞分化,Wnt3a 刺激 WB-F344 细胞株(一种卵圆细胞株)后发现 160 ng/mL 为最佳刺激剂量,细胞增殖最明显,且研究发现 Wnt3a 是通过激活 Wnt/ β -catenin 通路进而影响 WB-F344 细胞株向肝细胞和胆管细胞分化的^[10]。研究还发现激活经典的 Wnt/ β -catenin 通路可促进大鼠 HOCs 的增殖和自我更新^[10]。本研究聚焦于 HOCs 并挖掘其再生潜能,为干细胞移植治疗肝硬化开辟一条全新的路径,从而降低肝硬化的发病率和死亡率,提高患者生存质量。

1 资料与方法

1.1 一般资料

标本取材于本院 2023 年 2 月至 2024 年 3 月就诊于本院肝胆胰脾外科行肝部分切除(partial hepatectomy, PHx)手术患者:其中肝硬化组织 40 例(实验组),正常肝组织 10 例(对照组)。肝硬化组织取自肝癌标本距肿瘤 2 cm 以上无瘤肝硬化组织,其中男 27 例、女 13 例,年龄 43~72 岁,中位 58.1 岁。正常肝组织取自肝血管瘤手术标本距血管瘤 1 cm 以上无瘤肝组织,其中男 3 例、女 7 例,年龄 40~61 岁,中位 47.4 岁。纳入标准:(1)术前经检查确诊为乙型肝炎肝细胞癌且肝功能为 Child-Pugh A 级;(2)术前经证实为仅乙肝阳性而无其他类型病毒性肝炎;(3)无长期大量饮酒,无药物性肝损害,无中重度脂肪肝。排除标准:(1)术前证实为肝癌破裂大出血、急诊肝切除的肝癌者;(2)术前有药物依赖或精神障碍者;(3)年龄<18 岁或>75 岁者。把取材后的标本放入 10%中性甲醛溶液中固定 24 h 后,行脱水、浸蜡、包埋和切片后,由本院病理科医师质控排除带瘤标本切片。本研究已通过内蒙古医科大学生物医学伦理委员会审批(审批号:YKD202302027),全体受试者知情同意,并均签署了知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 分组

试验组肝硬化组织再分组参考雷奈克(Laennec)肝硬化病理分级标准^[11]:肝纤维化组指中等量以下细纤维间隔,可有门管区扩大或轻度窦纤维化,最多是不完全的肝硬化。轻度肝硬化组指有明显的纤维间隔,形成圆形轮廓或结节,绝大多数为细纤维间隔。中度肝硬化组指至少存在 2 个宽纤维间隔,并且小于由小结节组成的肝活检长度的一半。

1.2.2 免疫组化

采用免疫组化法检测各组肝细胞 Wnt/ β -catenin 和 Jagged-1 的表达,表达强度依据免疫组化 H 评分法^[12],即染色强度(staining intensity, SI)和阳性细胞百分比(positive percentage, PP)乘积来判断结果:乘积为 0 分即阴性表达,>0~<6 分为低表达, ≥ 6 分为高表达。SI 评分标准:无色为 0 分、淡黄色为 1 分、深黄色为 2 分、棕褐色为 3 分。PP 评分标准:无阳性染色细胞为 0 分,阳性染色细胞数>0~20%为 1 分、>20%~50%为 2 分、>50%~80%为 3 分,>80%为 4 分。

CyclinD1 阳性表达于细胞核中,它在病理报告中根据核阳性染色细胞百分比报告,参照文献[13]中的计数方法:每张切片随机选取 8 个 400 倍镜视野,每个视野计数 100 个肝细胞,再利用 ImageJ 软件计算核阳性染色细胞百分比,规定无阳性细胞记为阴性表达,阳性染色细胞百分比>0~25%记为低表达,>25%记为高表达。CK19 和 Albumin 均为 HOCs 的标记物,定位于细胞质;CK19 主要表达在胆管上皮细胞,在肝细胞中不表达,Albumin 与其相反^[14],通过免疫组化检测 CK19 和 Albumin 的表达来代表 HOCs。关于 HOCs 的计数,首先定位 CK19 和 Albumin 重叠表达的细胞并观察其存在的范围,将具有典型的 HOCs 形态学特征的细胞纳入计数。关于计算单位面积 HOCs 数,目前公认的方法是利用已知的每 40 倍物镜所覆盖的面积为 0.196 25 mm²,通过计算每张切片所占据的 40 倍物镜的视野数^[15-16]。单位面积 HOCs 数=标本中 HOCs 总数/(0.196 25 \times 视野数)mm²。在两名病理科主任医师的质控下,通过双盲阅片并复核商讨得出最终结论。

1.3 统计学处理

采用 SPSS27.0 软件进行数据统计分析,符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。计数资料采用例数或百分比表示,等级资料比较采用秩和检验(*H* 检验);相关分析采用 Spearman 相关分析;影响因素分析采用单因素和多因素线性回归分析;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

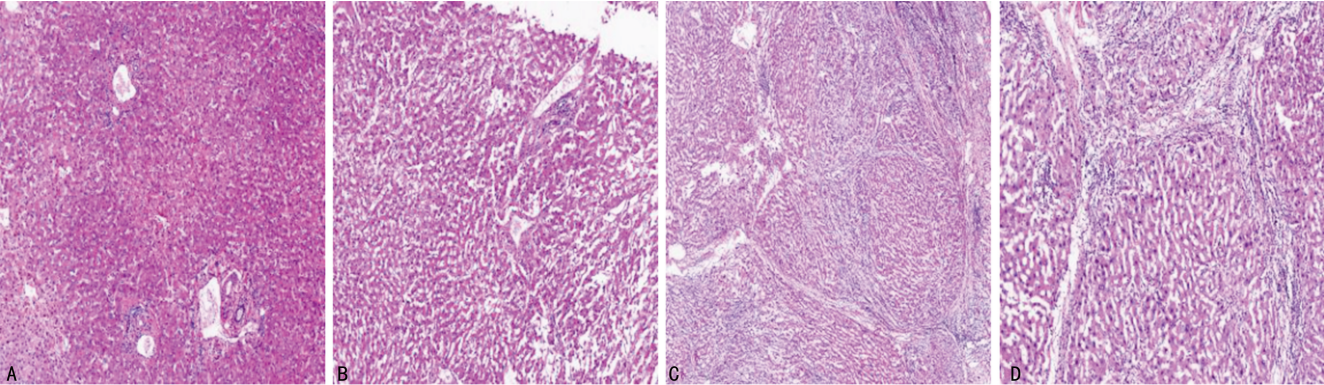
2.1 各组肝组织 HE 染色

正常组正常肝组织中未见纤维间隔及纤维化表现,均为正常肝小叶。实验组(肝纤维化组 8 例、轻度肝硬化组 20 例、中度肝硬化组 12 例)肝硬化组织中肝细胞排列紊乱,部分发生变性坏死;形成假小叶的肝结节被纤维间隔包围,纤维间隔内可见炎症细胞及小胆管增生;个别组织显示出小叶中央静脉偏位;此外发现少量体积小、核质比例大且形似卵圆形的细胞。分组观察,肝纤维化组可见少量细纤维间隔及轻

度窦纤维化;轻度肝硬化组可见明显纤维间隔及其形成的圆形轮廓或结节;中度肝硬化组可见多个明显的宽纤维间隔,见图 1。

2.2 Wnt、β-catenin 和 Jagged-1 表达情况

Wnt 定位于细胞质、细胞膜。随着肝硬化程度加重,Wnt 表达程度上升;β-catenin 表达主要定位于细胞膜,随着肝硬化程度加重,β-catenin 表达程度上升; CyclinD1 表达定位于细胞核,随着肝硬化程度加重,CyclinD1 表达程度下降;Jagged-1 表达定位于细胞膜,随着肝硬化程度加重,Jagged-1 表达程度下降,见表 1,图 2。



A:正常肝组织组;B:肝纤维化组;C:轻度肝硬化组;D:中度肝硬化组。

图 1 各组病理图(HE 染色,200×)

表 1 Wnt、β-catenin、CyclinD1 及 Jagged-1 在各组中的表达情况比较[n(%)]

项目	正常组(n=10)	纤维化组(n=8)	轻度肝硬化组(n=20)	中度肝硬化组(n=12)	H	P
Wnt					18.585	<0.001
阴性表达	6(60.0)	0	0	0		
低表达	4(40.0)	5(62.5)	11(55.0)	5(41.7)		
高表达	0	3(37.5)	9(45.0)	7(58.3)		
β-catenin					8.943	<0.001
阴性表达	4(40.0)	0	0	0		
低表达	4(40.0)	4(50.0)	10(50.0)	4(33.3)		
高表达	2(20.0)	4(50.0)	10(50.0)	8(66.7)		
CyclinD1					11.316	<0.001
阴性表达	0	0	1(5.0)	3(25.0)		
低表达	3(30.0)	4(50.0)	10(50.0)	8(66.7)		
高表达	7(70.0)	4(50.0)	9(45.0)	1(8.3)		
Jagged-1					9.901	0.019
阴性表达	0	1(12.5)	2(10.0)	3(25.0)		
低表达	3(30.0)	3(37.5)	11(55.0)	8(66.7)		
高表达	7(70.0)	4(50.0)	7(35.0)	1(8.3)		

2.3 各组肝组织单位面积 HOCs 数比较

镜下观察到有少量细胞恰好同时表达了 CK19 和 Albumin,即为 HOCs,免疫组化染色见图 3,正常

组、纤维化组、轻度肝硬化组、中度肝硬化组平均单位面积 HOC 数为 1.45、1.72、2.96、4.17 个/mm²,随着肝硬化程度加重,单位面积 HOCs 数增加。

2.4 单位面积 HOCs 数与 Wnt、β-catenin 表达程度的关系

单位面积 HOCs 数在 Wnt 各表达程度肝组织中的分布差异有统计学意义($P<0.001$);组间多重比较时,单位面积 HOCs 数在任意两组 Wnt 表达程度间的分布差异有统计学意义($P<0.05$)。单位面积 HOCs 数在 β-catenin 各表达程度肝组织中的分布差

异有统计学意义($P<0.001$);组间多重比较时,单位面积 HOCs 数仅在 β-catenin 阴性表达与低表达两组间差异无统计学意义($P>0.05$),其余比较差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。单位面积 HOCs 数与 Wnt、β-catenin 表达程度均呈正相关($P<0.01$),与 CyclinD1 及 Jagged-1 表达程度均呈负相关($P<0.001$),见表 3。

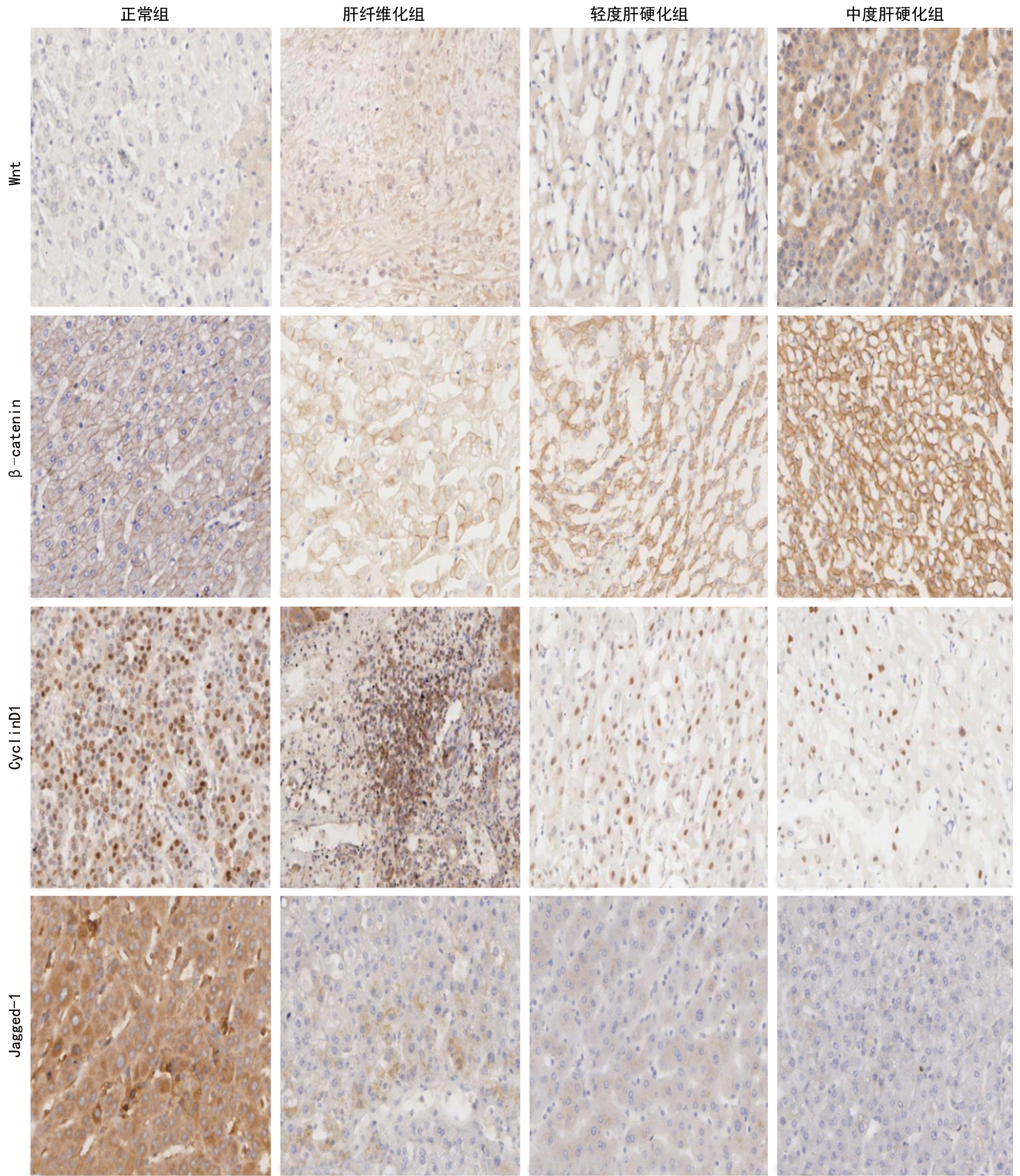
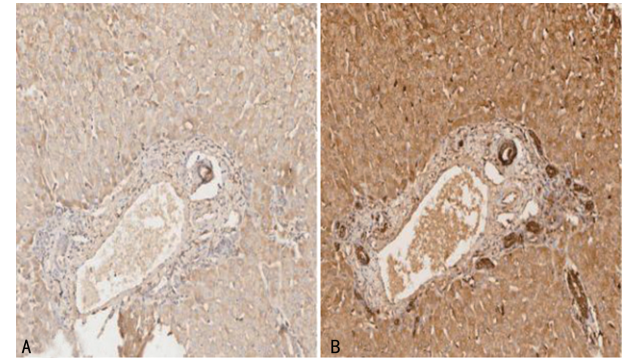


图 2 免疫组化检测各组 Wnt、β-catenin、CyclinD1 及 Jagged-1 表达(200×)

2.5 肝硬化程度与单位面积 HOCs 数、CyclinD1 及 Jagged-1 表达程度的相关分析

肝硬化程度与单位面积 HOCs 数呈正相关($P<0.001$),而与 CyclinD1、Jagged-1 表达程度呈负相关($P<0.001$),见表 3。



A: Albumin; B: CK19。

图 3 免疫组化检测 HOCs 标志物 Albumin、CK19 表达(100×)

表 2 单位面积 HOCs 数在 Wnt 及 β -catenin 各表达程度肝组织间的比较

项目	<i>n</i>	单位面积 HOCs 数 ($\bar{x}\pm s$,个/ mm^2)	<i>F/t</i>	<i>P</i>
Wnt			60.482	<0.001
阴性表达	6	1.287 \pm 0.559	3.396 ^a	0.002 ^a
低表达	25	2.235 \pm 0.732	5.183 ^b	<0.001 ^b
高表达	19	3.969 \pm 0.476	4.287 ^c	<0.001 ^c
β -catenin			12.710	<0.001
阴性表达	4	1.463 \pm 0.617	1.653 ^a	0.120 ^a
低表达	22	2.279 \pm 0.908	3.757 ^b	<0.001 ^b
高表达	24	3.969 \pm 0.476	4.351 ^c	<0.001 ^c

^a:阳性表达 *vs.* 低表达;^b:低表达 *vs.* 高表达;^c:高表达 *vs.* 阴性表达。

表 3 单位面积 HOCs 数及肝硬化程度分别与其他变量的 Spearman 相关性分析

项目	<i>r</i>	<i>P</i>
单位面积 HOCs 数		
Wnt 表达程度	0.806	<0.01
β -catenin 表达程度	0.634	<0.01
CyclinD1 表达程度	-0.865	<0.001
Jagged-1 表达程度	-0.912	<0.001
肝硬化程度		
单位面积 HOCs 数	0.920	<0.001
CyclinD1 表达程度	-0.822	<0.001
Jagged-1 表达程度	-0.954	<0.001

2.6 单位面积 HOCs 数、CyclinD1 表达程度及 Jagged-1 表达程度的影响因素分析

首先分别用 Wnt、 β -catenin 表达程度及肝硬化程度对单位面积 HOCs 数、CyclinD1 表达程度及 Jagged-1 表达程度做方差分析,经假设检验方差分析后发现各组差异均有统计学意义($P<0.001$),见表 4。进一步采用多元线性回归模型分析 3 个自变量对各因变量(单位面积 HOCs 数、CyclinD1 表达程度、Jagged-1 表达程度)的影响,并以标准化回归系数(β)绝对值的大小来衡量影响程度。根据标准化回归系数绝对值大小,Wnt、 β -catenin 表达程度对单位面积 HOCs 数、CyclinD1 表达程度、Jagged-1 表达程度的影响较肝硬化程度更大,模型拟合效果良好,*F* 检验差异均有统计学意义($P<0.001$),见表 5。

表 4 单位面积 HOCs 数、CyclinD1 表达程度及 Jagged-1 表达程度影响因素的方差分析

项目	<i>F</i>	<i>P</i>
单位面积 HOCs 数		
Wnt 表达程度	120.196	<0.001
β -catenin 表达程度	25.531	<0.001
肝硬化程度	125.496	<0.001
CyclinD1 表达程度		
Wnt 表达程度	106.846	<0.001
β -catenin 表达程度	95.566	<0.001
肝硬化程度	491.148	<0.001
Jagged-1 表达程度		
Wnt 表达程度	99.866	<0.001
β -catenin 表达程度	73.062	<0.001
肝硬化程度	534.326	<0.001

表 5 单位面积 HOCs 数、CyclinD1 表达程度及 Jagged-1 表达程度影响因素的多元线性回归分析

项目	β	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
单位面积 HOCs 数				
Wnt 表达程度	0.775	0.108	7.867	<0.001
β -catenin 表达程度	0.418	0.281	2.703	0.010
肝硬化程度	0.205	0.300	1.454	0.153
CyclinD1 表达程度				
Wnt 表达程度	-0.838	0.064	-15.086	<0.001
β -catenin 表达程度	-0.234	0.166	-2.690	0.010
肝硬化程度	-0.013	0.177	0.134	0.035
Jagged-1 表达程度				
Wnt 表达程度	-0.822	0.064	-14.900	<0.001
β -catenin 表达程度	-0.269	0.166	-3.114	0.003
肝硬化程度	-0.022	0.182	0.225	0.023

单位面积 HOCs 数: $R^2=0.714$,调整 $R^2=0.695$; $F=38.249$, $P<0.001$; CyclinD1 表达程度: $R^2=0.909$,调整 $R^2=0.903$; $F=153.408$, $P<0.001$; Jagged-1 表达程度: $R^2=0.910$,调整 $R^2=0.904$; $F=155.572$, $P<0.001$ 。

3 讨 论

正常的肝脏具有强大的再生能力,其能维持肝脏与体重的比例始终保持稳态^[17]。但肝病已成为人类重要的健康杀手之一,其中肝硬化是临床常见的一种慢性、进行性肝病。据估计,全世界每年有超过 100 万人死于肝硬化^[18]。致病因素主要包括肝炎病毒、酗酒、药物滥用及肝脏物质代谢紊乱、化学药物损害等,临床上以乙型肝炎肝硬化最为常见^[19]。当硬化组织中肝实质受损时会出现再生需求,但残存肝细胞再生会受阻,此时 HOCs 被激活以参与硬化肝脏功能及结构的再生修复过程^[20-22]。硬化肝脏的异常形态与功能会导致肝小叶缩小、闭塞和扭曲,同时血管被再生结节挤压。此外在肝纤维化时,肝血窦内皮细胞窗孔数减少或消失、并且内皮下连续基底膜的形成导致了肝窦毛细血管瘤化,从而阻断肝窦血液和肝细胞间的交换以致肝细胞缺氧缺血^[23]。肝硬化病理学改变呈现进行性发展;若早期干预是可逆的,但至进展期便很难逆转,到后期假小叶形成时基本不可逆。这些条件不仅降低肝细胞的增殖能力,而且使其失去了正常功能,甚至可能引发癌变^[24]。针对肝硬化,需要早预防、早治疗,以有效减缓疾病的进展。一旦进入失代偿期,传统药物治疗并不能延长患者的生存期。在病毒性肝炎相关的肝硬化治疗中,抗病毒治疗只能在少数患者中逆转肝硬化的进展^[25]。尽管肝移植被认为是目前唯一有效的治疗方法,但由于供体不足、免疫排斥和高昂的费用等问题的限制,在实现大规模应用方面仍然存在困难。

肝硬化组织的再生一直以来是肝硬化治疗的研究方向之一。Wnt/ β -catenin 通路是一条进化上高度保守的信号转导通路,其对于细胞生长、分化、个体发育、干细胞自我更新和成体组织稳态维持等至关重要。研究大鼠肝再生期间经典 Wnt/ β -catenin 通路的变化,在建立 70% 肝切除大鼠肝再生模型中,通过蛋白免疫印记法分析、免疫沉淀检测和免疫荧光染色发现,Wnt 和 β -catenin 表达主要在肝细胞中,肝切除后 5 min 内伴随着核转录, β -catenin 表达开始增加,这与 β -catenin 降解减少相关^[26];同时还发现由 APC、丝氨酸磷酸化的 Axin 蛋白组成的 β -catenin 降解复合物在肝切除 5 min 后活化,导致 β -catenin 降解增加, β -catenin 开始减少,说明在肝再生过程经典的 Wnt/ β -catenin 通路通过严格地调控细胞质内 β -catenin 表达程度,诱导肝细胞增殖和下游靶基因的表达。

肝硬化的众多研究表明,肝硬化细胞再生能力低下是导致肝硬化持续加重直至终末期肝功能衰竭的原因之一。HOCs 作为 HSCs 的一员,在肝硬化干细胞治疗中具有重要意义。在动物肝损伤肝硬化模型中,HOCs 的增殖和分化与 Wnt/ β -catenin 通路密切

相关。Wnt 蛋白通过与受体卷曲蛋白(frizzled,Fzd/Frz)结合以激活该信号通路,从而对 HOCs 的激活和增殖产生影响^[27-29]。在 2-乙酰氨基苄(2-Acetamidofluorene,2AAF)和 PHx 动物模型中,肝细胞高度表达 Wnt,并促进 HOCs 中 Fzd/Frz 高度表达,这不断推动着 HOCs 增殖并分化为成熟的肝胆管细胞。当通过地五味子胶囊干扰肝细胞中 Wnt 的表达时,会削弱 HOCs 的过度分化^[30]。这说明 Wnt 蛋白不仅可通过旁分泌影响 HOCs 的增殖,还可能阻止 HOCs 异常分化为癌。

本研究结果表明:随着肝硬化程度的加重,Wnt 和 β -catenin 在肝硬化组织内的表达程度越来越高($P<0.001$);相反,CyclinD1 和 Jagged-1 表达程度越来越低($P<0.05$)。这进一步印证 Wnt/ β -catenin 通路正性调控 HOCs 在肝硬化组织中的增殖,故推测 HOCs 可能是肝硬化组织再生的主力军之一;而且在早期肝硬化代偿期内,随着肝硬化程度的加重,其再生能力愈强。

本研究同时采用了单元和多元线性回归模型分析,根据自变量 Wnt 及 β -catenin 表达程度及肝硬化程度来分别推测因变量单位面积 HOCs 数、CyclinD1 及 Jagged-1 表达程度变化情况。结果提示肝硬化程度、Wnt 及 β -catenin 表达程度分别对单位面积 HOCs 数、CyclinD1 及 Jagged-1 表达程度均有明显的影响,进一步说明肝硬化程度和 Wnt/ β -catenin 表达程度对 HOCs 介导肝脏再生都有明显的影响。并且依据标准化回归系数绝对值的大小,发现相比肝硬化程度,单位面积 HOCs 数的增殖情况更加取决于 Wnt、 β -catenin 表达程度;而且 Wnt 对单位面积 HOCs 数的影响要大于 β -catenin,这可能与机体通过下调 β -catenin 表达程度从而抑制肝星状细胞的活化,进而抑制肝纤维化的发生、发展有关^[31-32]。由此作者推测 Wnt 激活了 Wnt/ β -catenin 通路从而促进了 HOCs 的再生。同时还发现 Wnt、 β -catenin 表达程度对 CyclinD1 及 Jagged-1 表达程度的影响均高于肝硬化程度。以上说明 Wnt/ β -catenin 通路的表达对 HOCs 介导肝再生起着至关重要的作用,该通路对肝硬化组织肝再生的治疗存在潜在价值。

本研究还存在一定局限性,研究需要更加深入地探讨人肝硬化组织中 Wnt/ β -catenin 通路激活 HOCs 的机制,必要时增加体外 HOCs 相关实验,并逐步探索该通路其他相关蛋白在肝硬化组织再生中的变化情况。同时验证 HOCs 分化结果以充分明确 Wnt 表达对于人肝硬化组织再生过程中 HOCs 介导作用的机制。这将对临床治疗肝硬化提供新策略及新途径,有利于推进 HSCs 移植治疗肝硬化临床工作的开展。

综上所述,在肝硬化代偿期,肝细胞增殖逐渐减

弱、HOCs 再生逐渐加强。相较于肝硬化程度对 HOCs 的影响,Wnt/ β -catenin 通路对调控 HOCs 增殖起到主导作用,且 HOCs 在肝硬化组织再生中扮演着重要角色。

参考文献

[1] XIAO J,WANG F,WONG N,et al. Global liver disease burdens and research trends:analysis from a Chinese perspective[J]. J Hepatol,2019,71(1):212-221.

[2] 薛淋淋,李秉翰,常丽仙,等. 丙型病毒性肝炎肝硬化失代偿期患者发生细菌感染的列线图预测模型构建及评价[J]. 上海交通大学学报(医学版),2023,43(1):52-60.

[3] 黄贵才,罗业浩,江慧容,等. 干细胞对肝脏疾病的临床治疗前景与研究现状[J]. 中国组织工程研究,2023,27(19):3091-3098.

[4] 张峻华,范涵,董永新,等. 单细胞测序分析小鼠肝卵圆细胞的分化[J]. 临床医学进展,2024,14(5):818-829.

[5] 王邓,孙航,吴传新. 自体骨髓干细胞治疗肝硬化的应用及管理[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(4):895-898.

[6] 黄山,金礼权,喻宇,等. SOX9 在小鼠肝卵圆细胞定向分化为胆管上皮细胞过程中的表达[J]. 大理大学学报,2023,8(4):22-27,101.

[7] ČTVERÁČKOVÁ L,JANČULA D,RAŠKA J,et al. Structure-dependent effects of phthalates on intercellular and intracellular communication in liver oval cells[J]. Int J Mol Sci,2020,21(17):6069.

[8] 唐温谦,刘金鑫,薛娟,等. 抗纤软肝颗粒含药血清对肝卵圆细胞系 WB-F344 上皮间质转化的影响[J]. 光明中医,2022,37(19):3510-3513.

[9] LIANG Y,XIE Y,DANG Z,et al. Yiqi Liangxue Jiedu prescription inhibited the canonical Wnt pathway to prevent hepatocellular precancerous lesions [J]. J Hepatocell Carcinoma,2024,11:2293-2308.

[10] ZENG J,JING Y,WU Q,et al. Autophagy is required for hepatic differentiation of hepatic progenitor cells via Wnt signaling pathway[J]. Biomed Res Int,2021,2021:6627506.

[11] 吕采红,宋铮,罗婧,等. P-I-R 分型和 Laennec 分级与乙型肝炎肝硬化患者抗病毒治疗后组织学和预后的关系[J]. 临床肝胆病杂志,2023,39(3):580-589.

[12] HUSSAINI H M,SEO B,RICH A M. Immunohistochemistry and immunofluorescence[J]. Methods Mol Biol,2023,2588:439-450.

[13] PORS J,NASO J,BERG K,et al. CyclinD1 immunohistochemical staining to separate benign from malignant mesothelial proliferations[J]. Mod Pathol,2020,33(2):312-318.

[14] CHUNG Y S,JEON Y,YOO J E,et al. Albumin, filamin-A and cytokeratin 19 help distinguish intra-hepatic cholangiocarcinoma from extrahepatic adenocarcinoma[J]. Hepatol Int,2023,17(1):77-85.

[15] 周震,尹寿新,羊东晔. 大鼠肝卵圆细胞 GPC3 表型亚群分离与鉴定[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2019,16(6):11-16.

[16] 王川林,刘全明,杨霞,等. CCl4 诱导的肝纤维化大鼠模型肝小叶内卵圆细胞总体积与轮廓数密度变化的体视学分析[J]. 临床肝胆病杂志,2024,40(1):70-75.

[17] 保梅,张嘉军,刘普文,等. 半肝切除术后早期肝再生的影响因素分析[J]. 精准医学杂志,2022,37(2):126-130.

[18] 李梦迪,陈源文. 肝硬化患者代谢特征及营养素与肝再生的关系[J]. 西南医科大学报,2024,47(1):10-14

[19] LAMBRECHT J,VAN GRUNSVEN L A,TACK F. Current and emerging pharmacotherapeutic interventions for the treatment of liver fibrosis[J]. Expert Opin Pharmacother,2020,21(13):1637-1650.

[20] 黄山. 基于蛋白组学技术的小鼠肝卵圆细胞定向分化为胆管上皮细胞调控机制的初步研究[D]. 大理:大理大学,2022.

[21] KO S,RUSSELL J O,MOLINA L M,et al. Liver progenitors and adult cell plasticity in hepatic injury and repair:knowns and unknowns [J]. Annu Rev Pathol,2020,15:23-50.

[22] 胡永红,肖准,付亚东,等. GDC-0449 在 CCl4 联合二乙酰氨基苄诱导肝纤维化大鼠模型中的作用[J]. 临床肝胆病杂志,2022,38(2):334-341.

[23] 戴伟明,陆伦根,蔡晓波. 肝窦内皮细胞与肝纤维化的关系[J]. 临床肝胆病杂志,2023,39(2):419-423.

[24] 杨静文,阮晓苗,曹佳智,等. 肝硬化背景下肝细胞肝癌分化程度及微血管侵犯与超声造影 LI-RADS 分类的关系[J]. 分子影像学杂志,2025,48(1):17-23.