

间充质干细胞免疫调节作用在终末期肝病治疗中的研究进展

柳安雄¹ 王伟¹ 钟自彪¹ 叶启发^{1,2}

【摘要】 肝移植是治疗终末期肝病的有效方法,然而供器官来源紧缺限制了肝移植的发展,因此亟需找到其他有效可行的治疗措施。干细胞具有良好的自我更新和分化潜能,具有修复受损肝脏的潜力。本文综述间充质干细胞的来源、生物学特性和免疫调节作用以及治疗终末期肝病的前景、机制及其临床应用。

【关键词】 间充质干细胞; 终末期肝病; 免疫调节; 干细胞移植

Advances in immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells in end-stage liver disease

Liu Anxiong¹, Wang Wei¹, Zhong Zibiao¹, Ye Qifa^{1,2}. ¹Zhongnan Hospital of Wuhan University, Institute of Hepatobiliary Diseases of Wuhan University, Transplant Center of Wuhan University, Hubei Key Laboratory of Medical Technology on Transplantation, Wuhan 430071, China; ²The 3rd Xiangya Hospital of Central South University, Research Center of National Health Ministry on Transplantation Medicine Engineering and Technology, Changsha 410013, China
Corresponding author: Ye Qifa, Email: yqf_china@163.com

【Abstract】 Liver transplantation is an effective therapy method for end-stage liver disease. However, the shortage of donor organs restricts the development of liver transplantation, and we urgently need to find other effective and feasible treatment measures. Mesenchymal stem cells (MSCs) have both the capacity for self-renewal and the potential for differentiation, and research has shown that they also had the potential to repair damaged liver. In this paper, the source, biological characteristics, immunoregulation and treatment prospects for end-stage liver disease of MSCs are briefly reviewed.

【Key words】 Mesenchymal stem cells; End-stage liver disease; Immunoregulation; Stem cell transplantation

肝移植是目前终末期肝病最有效的治疗办法,但存在供器官来源短缺和需终身服用免疫抑制剂等问题。目前,关于干细胞在肝脏疾病领域的研究大多集中在胚胎干细胞、诱导多能干细胞、肝祖细胞及间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)等改善肝功能及促进肝脏再生的效果。研究发现, MSCs 拥有可离体扩增、低免疫原性、来源丰富及多向分化等特点,因此在治疗肝衰竭和维护肝功能等方面, MSCs 可能成为辅助肝移植行之有效的办法^[1]。

1 MSCs 来源

MSCs 来源十分丰富,几乎在所有的器官和组织中都存在,其中骨髓和脂肪组织是两个重要的 MSCs 来源^[2]。但不同组织源性的细胞似乎功能有所侧重,近年来有研究表明,脂肪间充质干细胞(adipose derived mesenchymal stem cells, AMSCs)较骨髓间充质干细胞(bone marrow derived mesenchymal stem cells, BM-MSCs)具有更好的抗氧化应激和抗凋亡能力,同时具有更强的促血管生成活性^[3]。而在神经修复方面, AMSCs 具有比 BM-MSCs 更强的神经分化功能和神经营养因子分泌能力^[4]。

此外,从其他各种组织甚至体液中分离出 MSCs 的报道屡见不鲜,包括牙龈、口腔黏膜、胎盘、脐带血、外周血及滑膜液等^[5-9]。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2020.01.013
基金项目: 国家自然科学基金-新疆联合基金(U1403222)
作者单位: 430071 武汉大学中南医院 武汉大学肝胆疾病研究院 武汉大学移植医学中心 移植医学技术湖北省重点实验室¹; 长沙 410013, 中南大学湘雅三医院 卫生部移植医学工程技术研究中心²
通信作者: 叶启发, Email: yqf_china@163.com

2 MSCs 生物学特性

MSCs 之所以具有治疗作用,主要在于其多向分化潜力,可在体外分化为脂肪性、成骨性、软骨性或肌原细胞。MSCs 在体内仍然具有分化能力,如成骨性分化可治疗骨科相关疾病^[10]。此外, MSCs 具有低免疫原性,这主要由于其本身很少表达 MHC-I 类抗原,且不表达 MHC-II 类抗原,使其在体内获得了类似免疫豁免的权利^[6,11-13]。MSCs 的低免疫原性为其移植的安全性提供了一定保障。目前证实在人的替代模型中, MSCs 直接心内膜移植是安全的^[14]。在临床前研究中,输注 MSCs 对血液学和生化指标无显著不利影响,对溶血、血管和肌肉刺激以及动物模型中的全身性过敏反应也具有良好的耐受性^[15]。

3 MSCs 免疫调节机制

在固有免疫系统中,巨噬细胞和中性粒细胞是参与炎症反应和组织修复的两种重要细胞。研究证实,在炎症或受损组织中, MSCs 可诱导巨噬细胞分化为 M1 和 M2 型巨噬细胞, M1 具有很强的抗菌活性, M2 可以通过分泌营养因子和 IL-10 以及加快凋亡细胞的清除来减少炎症反应和促进组织修复^[16]。有研究表明,与 MSCs 共培养的中性粒细胞,其抗凋亡因子 MCL1 表达上调,同时促凋亡因子 BAX 表达下调^[17]。此外,被病原体激活的 MSCs 可分泌 IL-6、IL-8 和巨噬细胞抑制因子等细胞因子,进一步吸引中性粒细胞聚集并延长其寿命,有利于组织修复^[18]。

肥大细胞在过敏反应中具有关键作用^[19]。研究证明,体内 MSCs 能够抑制肥大细胞的功能,包括迁移和分泌 TNF 等^[20]。NK 细胞在清除被病毒感染的细胞以及应激细胞的过程中发挥决定性作用。NK 细胞同时表达激活受体和抑制受体, MSCs 既可分泌激活 NK 细胞的因子,又可分泌抑制 NK 细胞的因子。例如, MSCs 分泌的 HLA-G5 是一种 MHC-Ib 类分子 HLA-G 的可溶性亚型,当 HLA-G5 结合 NK 细胞表面的抑制受体时,就会降低 NK 细胞活性;此外,暴露于 γ 射线的 MSCs 对 NK 细胞杀伤效果抵抗力更强^[21]。这可能对于炎症条件下 MSCs 的存活提供了新的解释。

MSCs 对适应性免疫细胞的增殖、分化和功能主

要起抑制作用。一项关于人 BM-MSCs 与 T 细胞相互作用的体外实验表明, BM-MSCs 可以抑制 T 细胞增殖,这种抑制是通过释放 TGF- β 和肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)所介导,使周期蛋白 D2 减少和 T 细胞 p27kip1 表达增加,最后使 T 细胞在 G1 期停止增殖^[22-23]。MSCs 还能诱导 T 细胞凋亡,这种凋亡现象可能源于多种机制,其中一种解释为 MSCs 表达的吡哆胺 2,3-双加氧酶将色氨酸转化为犬尿氨酸,而这种色氨酸的缺乏状态会诱导 T 细胞的凋亡,另一种解释则归因于 FasL/Fas 介导的细胞死亡途径^[24-25]。此外,有研究表明 MSCs 还可影响 T 细胞分化,通过拮抗辅助性 T 细胞(helper T cell 1, Th1 细胞)和 Th17 细胞分化抑制 IFN- γ 和 IL-17 分泌,并促进 IL-10 分泌,从而诱导调节性 T 细胞(regulation T cells, Treg)的产生^[21,26]。

B 细胞是参与适应性免疫的另一类重要细胞,人类和小鼠 MSCs 均能抑制 B 细胞增殖、分化和激活。研究表明,与 MSCs 共培养的 B 细胞,其细胞周期停止,免疫球蛋白分泌能力受损,趋化性降低^[27-28]。趋化因子 2 是介导这些作用的因素之一, MSCs 衍生的金属蛋白酶处理过的趋化因子 2 变体可以抑制浆细胞中信号的传导和转录激活因子 3 的激活,导致浆细胞中转录因子 pax5 激活,从而抑制免疫球蛋白合成^[29]。

MSCs 衍生的细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)可以作为一种新的治疗模式。在一组肝损伤实验中,未分化的 MSCs 可显著促进血清学指标的恢复和减轻病理损伤的程度,这与 EVs 所包含的细胞因子产生有关,包括 IL-1、IL-6、IL-8、粒细胞集落刺激因子、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、单核细胞趋化蛋白-1、神经生长因子和 HGF^[30]。此外,由于 EVs 富含大量生物活性分子, MSCs 通过分泌 EVs 维持组织稳态和应对外部刺激的能力^[31]。

4 MSCs 和肝纤维化

MSCs 具有十分强大的免疫调节功能,在治疗肝脏疾病方面具有广阔的应用前景,其中包括改善肝纤维化。MSCs 可通过调节肝星状细胞的增殖和凋亡、TGF- β 的分泌以及胶原沉积,从而实现抑制慢性炎症及减轻肝纤维化^[32]。这主要归因于 MSCs 衍生的可溶性因子促进抗炎 Treg 扩增,并减少 Th17 细胞向肝脏流入^[33]。目前已经有许多 MSCs 治疗

肝病的相关研究。其中关于酒精性肝病的临床 II 期研究表明,自体 MSCs 移植可以安全抑制患者肝纤维化进展和改善肝功能^[34]。有进一步研究将经过预处理的 MSCs 应用于慢性酒精性肝硬化小鼠模型中, MSCs 经溶血磷脂酸或鞘氨醇-1-磷酸预处理可显著提高其治疗效果,包括改善组织损伤、氧化应激、炎症、纤维化和脂质代谢功能障碍以及提高酒精代谢酶活性等,这可能与预处理增加 MSCs 分泌 IL-10 有关^[35]。MSCs 对非酒精性脂肪肝也有一定效果。Bruno 等^[36]使用 MSCs 治疗非酒精性脂肪肝模型小鼠,结果显示促炎细胞因子表达降低、组织炎症减轻和形态改善,证实其对肝功能有保护作用。

除酒精性肝硬化外,乙型肝炎和自身免疫性肝病也常导致肝纤维化的发生。而有研究显示, BM-MSCs 分泌的 EVs 可显著改善自身免疫性肝炎模型小鼠的肝功能^[37]。一项关于乙型肝炎所致急、慢性肝衰竭的临床随机对照试验证明,外周输注同种异体 BM-MSCs 对 HBV 相关肝病患者是安全的,通过改善肝功能和降低严重感染发生率可显著提高患者在输注 MSCs 后 24 周生存率^[38]。

对于失代偿性肝硬化患者而言,除肝移植外, MSCs 因其免疫抑制及修复能力也是治疗的选择之一。在 2 项 I 期和 I ~ II 期临床试验中,将自体 BM-MSCs 输注至失代偿性肝硬化患者外周静脉或门静脉中,肝功能和临床症状得到改善,且患者耐受良好^[39-40]。使用其他组织来源的 MSCs 治疗失代偿性肝硬化患者,也产生类似效果,患者肝功能及存活率得到显著提高^[41]。

5 MSCs 和肝移植

肝移植中缺血再灌注损伤是难以避免的问题,将 MSCs 及其衍生的外泌体应用于减轻肝缺血再灌注损伤是颇具潜力的方法。研究发现, MSCs 衍生的外泌体可减轻肝缺血再灌注损伤并刺激细胞增殖,其机制与外泌体激活鞘氨醇激酶和鞘氨醇-1-磷酸通路有关^[42]。此外, MSCs 能够保持大鼠模型缺血再灌注后的肝细胞活性,还能抑制炎症、氧化应激和凋亡^[43]。目前,关于 MSCs 对肝缺血再灌注损伤的改善作用已有多项研究证实,但是不同输注方式引起的疗效却存在差异。经门静脉输注似乎比经外周静脉效果更好,经外周静脉输注的 MSCs 大部分滞留在肺部,从而影响疗效^[44]。

此外,肝移植术后移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)也是导致肝移植受者预后不良的危险因素。一项前瞻性临床研究结果表明,慢性难治性 GVHD 受者接受 MSCs 治疗后,其体内 CD5⁺ B 细胞显著增多, IL-10 分泌增多,继而导致 T 细胞炎症因子分泌减少,还可诱导 CD5⁺ 调节性 B 细胞增殖和促进其存活^[45]。多次输注 MSCs 可能会抑制 HLA 单倍体造血干细胞移植后受者 GVHD 症状,同时伴随 T、B 和 NK 细胞数量及其亚型的变化,最终产生免疫耐受^[46]。目前,已针对 MSCs 免疫抑制效果开展了多项临床试验。一项 II 期临床试验结果显示,超过 50% 的 GVHD 受者对 MSCs 输注有反应,其病死率低于无反应者,2 年生存率显著提升^[47]。另一项 I ~ II 期临床试验也得到相似结果^[48]。

6 问题及展望

MSCs 来源广泛,在各种原因造成的肝损伤中应用前景良好。但目前仍有许多问题需进一步研究解决,如标准化的 MSCs 分离纯化流程、MSCs 用量和用法以及作用机制和不良反应等。随着对 MSCs 增殖分化、免疫调控及分泌等机制的深入研究,有望为解决肝脏再生、移植后免疫排斥反应、移植过程中缺血再灌注损伤及人工肝等相关问题提供新的思路,或许可以成为器官移植的有效辅助治疗手段。

参 考 文 献

- 1 Zhang Z, Wang FS. Stem cell therapies for liver failure and cirrhosis [J]. J Hepatol, 2013, 59(1):183-185.
- 2 da Silva Meirelles L, Chagastelles PC, Nardi NB. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues [J]. J Cell Sci, 2006, 119(Pt 11):2204-2213.
- 3 El-Badawy A, Amer M, Abdelbaset R, et al. Adipose stem cells display higher regenerative capacities and more adaptable electrokinetic properties compared to bone marrow-derived mesenchymal stromal cells [J]. Sci Rep, 2016, 6:37801.
- 4 Zheng Y, Huang C, Liu F, et al. Comparison of the neuronal differentiation abilities of bone marrow-derived and adipose tissue-derived mesenchymal stem cells [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(4):3877-3886.
- 5 Zhang QZ, Nguyen AL, Yu WH, et al. Human oral mucosa and gingiva: a unique reservoir for mesenchymal stem cells [J]. J Dent Res, 2012, 91(11):1011-1018.
- 6 Semenov OV, Koestenbauer S, Riegel M, et al. Multipotent mesenchymal stem cells from human placenta: critical parameters for isolation and maintenance of stemness after isolation [J]. Am J Obstet Gynecol, 2010, 202(2):191-193.
- 7 Lee OK, Kuo TK, Chen WM, et al. Isolation of multipotent

- mesenchymal stem cells from umbilical cord blood[J]. Blood, 2004, 103(5):1669-1675.
- 8 Pieper IL, Smith R, Bishop JC, et al. Isolation of mesenchymal stromal cells from peripheral blood of ST elevation myocardial infarction patients[J]. Artif Organs, 2017, 41(7):654-666.
- 9 Kim YS, Lee HJ, Yeo JE, et al. Isolation and characterization of human mesenchymal stem cells derived from synovial fluid in patients with osteochondral lesion of the talus[J]. Am J Sports Med, 2015, 43(2):399-406.
- 10 Kmiecik G, Spoldi V, Silini A, et al. Current view on osteogenic differentiation potential of mesenchymal stromal cells derived from placental tissues[J]. Stem Cell Rev Rep, 2015, 11(4):570-585.
- 11 Morandi F, Raffaghello L, Bianchi G, et al. Immunogenicity of human mesenchymal stem cells in HLA-class I-restricted T-cell responses against viral or tumor-associated antigens[J]. Stem Cells, 2008, 26(5):1275-1287.
- 12 Le Blanc K, Tammik L, Sundberg B, et al. Mesenchymal stem cells inhibit and stimulate mixed lymphocyte cultures and mitogenic responses independently of the major histocompatibility complex[J]. Scand J Immunol, 2003, 57(1):11-20.
- 13 Rasmusson I, Ringden O, Sundberg B, et al. Mesenchymal stem cells inhibit the formation of cytotoxic T lymphocytes, but not activated cytotoxic T lymphocytes or natural killer cells [J]. Transplantation, 2003, 76(8):1208-1213.
- 14 Poh KK, Sperry E, Young RG, et al. Repeated direct endomyocardial transplantation of allogeneic mesenchymal stem cells: safety of a high dose, 'off-the-shelf', cellular cardiomyoplasty strategy [J]. Int J Cardiol, 2007, 117(3):360-364.
- 15 Zhao J, Wang J, Dang J, et al. A preclinical study-systemic evaluation of safety on mesenchymal stem cells derived from human gingiva tissue[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1):165.
- 16 Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation[J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8(12):958-969.
- 17 Raffaghello L, Bianchi G, Bertolotto M, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit neutrophil apoptosis; a model for neutrophil preservation in the bone marrow niche [J]. Stem Cells, 2008, 26(1):151-162.
- 18 Brandau S, Jakob M, Hemeda H, et al. Tissue-resident mesenchymal stem cells attract peripheral blood neutrophils and enhance their inflammatory activity in response to microbial challenge [J]. J Leukoc Biol, 2010, 88(5):1005-1015.
- 19 Bischoff SC. Role of mast cells in allergic and non-allergic immune responses; comparison of human and murine data [J]. Nat Rev Immunol, 2007, 7(2):93-104.
- 20 Brown JM, Nemeth K, Kushnir-Sukhov NM, et al. Bone marrow stromal cells inhibit mast cell function via a COX2-dependent mechanism[J]. Clin Exp Allergy, 2011, 41(4):526-534.
- 21 Selmani Z, Naji A, Zidi I, et al. Human leukocyte antigen-G5 secretion by human mesenchymal stem cells is required to suppress T lymphocyte and natural killer function and to induce CD4⁺CD25^{high} FOXP3⁺ regulatory T cells[J]. Stem Cells, 2008, 26(1):212-222.
- 22 Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M, et al. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli[J]. Blood, 2002, 99(10):3838-3843.
- 23 Glennie S, Soeiro I, Dyson PJ, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells induce division arrest anergy of activated T cells [J]. Blood, 2005, 105(7):2821-2827.
- 24 Plumas J, Chaperot L, Richard MJ, et al. Mesenchymal stem cells induce apoptosis of activated T cells[J]. Leukemia, 2005, 19(9):1597-1604.
- 25 Akiyama K, Chen C, Wang D, et al. Mesenchymal-stem-cell-induced immunoregulation involves FAS-ligand-/FAS-mediated T cell apoptosis[J]. Cell Stem Cell, 2012, 10(5):544-555.
- 26 Luz-Crawford P, Kurte M, Bravo-Alegria J, et al. Mesenchymal stem cells generate a CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cell population during the differentiation process of Th1 and Th17 cells [J]. Stem Cell Res Ther, 2013, 4(3):65.
- 27 Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions [J]. Blood, 2006, 107(1):367-372.
- 28 Che N, Li X, Zhou S, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells suppress B-cell proliferation and differentiation [J]. Cell Immunol, 2012, 274(1-2):46-53.
- 29 Rafei M, Hsieh J, Fortier S, et al. Mesenchymal stromal cell-derived CCL2 suppresses plasma cell immunoglobulin production via STAT3 inactivation and PAX5 induction [J]. Blood, 2008, 112(13):4991-4998.
- 30 Banas A, Teratani T, Yamamoto Y, et al. IFATS collection: *in vivo* therapeutic potential of human adipose tissue mesenchymal stem cells after transplantation into mice with liver injury [J]. Stem Cells, 2008, 26(10):2705-2712.
- 31 Maumus M, Jorgensen C, Noel D. Mesenchymal stem cells in regenerative medicine applied to rheumatic diseases; role of secretome and exosomes[J]. Biochimie, 2013, 95(12):2229-2234.
- 32 Gazdic M, Arsenijevic A, Markovic BS, et al. Mesenchymal stem cell-dependent modulation of liver diseases[J]. Int J Biol Sci, 2017, 13(9):1109-1117.
- 33 Liu YC, Zou XB, Chai YF, et al. Macrophage polarization in inflammatory diseases[J]. Int J Biol Sci, 2014, 10(5):520-529.
- 34 Suk KT, Yoon JH, Kim MY, et al. Transplantation with autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells for alcoholic cirrhosis: Phase 2 trial[J]. Hepatology, 2016, 64(6):2185-2197.
- 35 Li M, Lv Y, Chen F, et al. Co-stimulation of LPAR1 and S1PR1/3 increases the transplantation efficacy of human mesenchymal stem cells in drug-induced and alcoholic liver diseases[J]. Stem Cell Res Ther, 2018, 9(1):161.
- 36 Bruno S, Herrera SM, Pasquino C, et al. Human liver-derived stem cells improve fibrosis and inflammation associated with nonalcoholic steatohepatitis[J]. Stem Cells Int, 2019:6351091.
- 37 Chen L, Lu FB, Chen DZ, et al. BMSCs-derived miR-223-containing exosomes contribute to liver protection in experimental autoimmune hepatitis[J]. Mol Immunol, 2018, 93:38-46.
- 38 Lin BL, Chen JF, Qiu WH, et al. Allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stromal cells for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: A randomized controlled trial[J]. Hepatology, 2017, 66(1):209-219.
- 39 El-Ansary M, Abdel-Aziz I, Mogawer S, et al. Phase II trial: undifferentiated versus differentiated autologous mesenchymal stem cells transplantation in Egyptian patients with HCV induced liver cirrhosis[J]. Stem Cell Rev Rep, 2012, 8(3):972-981.
- 40 Amin MA, Sabry D, Rashed LA, et al. Short-term evaluation of autologous transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in patients with cirrhosis: Egyptian study[J]. Clin Transplant, 2013, 27(4):607-612.

41 Zhang Z, Lin H, Shi M, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve liver function and ascites in decompensated liver cirrhosis patients[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27(Suppl 2): 112-120.

42 Du Y, Li D, Han C, et al. Exosomes from human-induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stromal cells (hiPSC-MSCs) protect liver against hepatic ischemia/ reperfusion injury via activating sphingosine kinase and sphingosine-1-phosphate signaling pathway[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43(2):611-625.

43 Sun CK, Chang CL, Lin YC, et al. Systemic administration of autologous adipose-derived mesenchymal stem cells alleviates hepatic ischemia-reperfusion injury in rats[J]. Crit Care Med, 2012, 40(4):1279-1290.

44 Saat TC, van den Engel S, Bijman-Lachger W, et al. Fate and effect of intravenously infused mesenchymal stem cells in a mouse model of hepatic ischemia reperfusion injury and resection[J]. Stem Cells Int, 2016;5761487.

45 Peng Y, Chen X, Liu Q, et al. Mesenchymal stromal cells infusions improve refractory chronic graft versus host disease through an increase of CD5⁺ regulatory B cells producing interleukin 10[J]. Leukemia, 2015, 29(3):636-646.

46 Gao L, Zhang Y, Hu B, et al. Phase II multicenter, randomized, double-blind controlled study of efficacy and safety of umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells in the prophylaxis of chronic graft-versus-host disease after HLA-haploidentical stem-cell transplantation[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(24):2843-2850.

47 Le Blanc K, Frassoni F, Ball L, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study[J]. Lancet, 2008, 371(9624):1579-1586.

48 Introna M, Lucchini G, Dander E, et al. Treatment of graft versus host disease with mesenchymal stromal cells: a phase I study on 40 adult and pediatric patients[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(3):375-381.

(收稿日期:2019-08-06)
(本文编辑:杨扬)

柳安雄, 王伟, 钟自彪, 等. 间充质干细胞免疫调节作用在终末期肝病治疗中的研究进展[J/CD]. 中华移植杂志:电子版, 2020,14(1):49-53.

