

---

# 上海药物所发现体外扩增肝细胞新方法

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/21076.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

## 上海药物所发现体外扩增肝细胞新方法

肝脏是哺乳动物重要的代谢器官。肝脏在生理稳态过程中通过缓慢的增殖维持自我更新，但在受到损伤后具有很强的再生能力。研究表明，在2/3肝切除后，小鼠肝脏能在一周内恢复至原先大小。与体内的增殖能力不同，成体肝细胞在体外难以进行培养和扩增。虽然近期的一些研究发现，利用小分子化合物和细胞因子等可以实现肝细胞在体外的长期扩增，但这些培养方法较为复杂，且长期体外培养的肝细胞往往功能受损。

鉴于肝细胞在临床治疗、药物筛选和药物安全性评价等方面的应用价值，对肝细胞的体外扩增机制及方法的研究具有重要意义。11月29日，中国科学院上海药物研究所谢欣研究组在《自然-通讯》（Nature Communications）上，发表了题为IL6 supports long-term expansion of hepatocytes in vitro的研究论文，报道了简单且接近生理条件的长期扩增并保持原代肝细胞功能的新体系。

本研究通过筛选体内调节肝脏再生的细胞因子发现，利用IL-6结合EGF和HGF（IL6培养基）可诱导小鼠原代肝细胞在体外大量扩增，并可接近无限传代（论文发表时已>50代）。实验及估算，肝细胞可以在150天内扩增约 $10^{35}$

倍（图1）。研究发现，肝细胞在扩增过程中会去分化为肝祖细胞（IL6 induced hepatic progenitor cells, IL6-iHPCs）进行增殖，且增殖中的肝祖细胞一直具有分化为成熟肝细胞（IL6 induced mature hepatocytes, IL6-iMHs）的能力。同时，IL-6培养基也可用于建立单细胞来源的IL6-iHPCs细胞系。此外，研究还发现，IL6-iMHs具有与原代肝细胞相似的功能，例如糖原储存、白蛋白分泌、尿素合成和药物代谢等。IL6-iMHs也具有与原代肝细胞相似的体内治疗作用，可在移植后60天左右重建Fah<sup>-/-</sup>小鼠的整个肝脏（>95%），并挽救Fah<sup>-/-</sup>小鼠的生命（图1）。

研究证实，扩增至3

0代后的IL6-iMHs依然具有较好的重建Fah<sup>-/-</sup>小鼠肝脏和挽救Fah<sup>-/-</sup>小鼠生命的作用。

成熟的肝细胞多为多倍体细胞。而在体外培养过程中，IL6培养基主要促进二倍体肝细胞的扩增。进一步研究发现，IL6培养基可激活STAT3、ERK和AKT等信号通路（图2）。通过系统比较肝切后体内再生过程以及肝细胞在体外不同培养条件下的转录组的变化，研究发现IL6培养基下游三条主要通路的组合可进一步激活Barx2、FoxM1、Elf3和Mxd3等转录因子的表达，从而促进肝细胞的增殖。

本研究建立了模拟生理条件的体外高效扩增肝细胞的新方法。该研究推进了肝细胞体内再生和体外扩增之间的研究进展，对解析肝细胞增殖机制具有重要意义，并为利用肝细胞进行药物筛选和临床治疗奠定了基础。

研究工作得到中科院战略性先导科技专项（A类）“器官重建与制造”、国家自然科学基金、中国博士后科学基金的支持。

[论文链接](#)

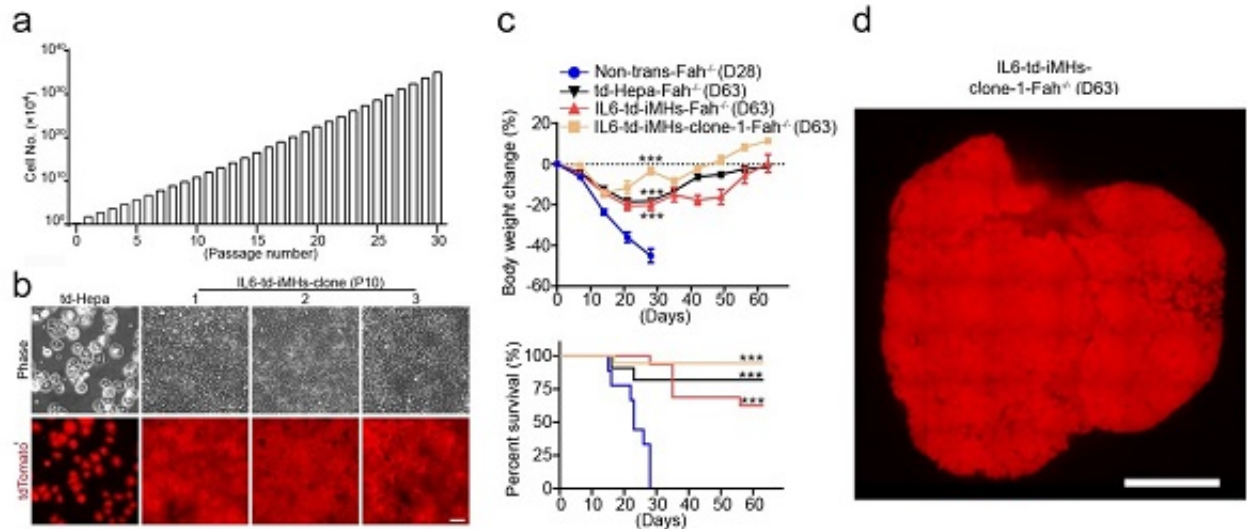


图1.a、肝细胞在IL-6培养基中的增殖；b、利用IL-6培养基建立单细胞来源的细胞系；c、IL6-iMHs移植后可挽救*Fah*<sup>-/-</sup>小鼠；d、移植后63天可重建*Fah*<sup>-/-</sup>小鼠肝脏。

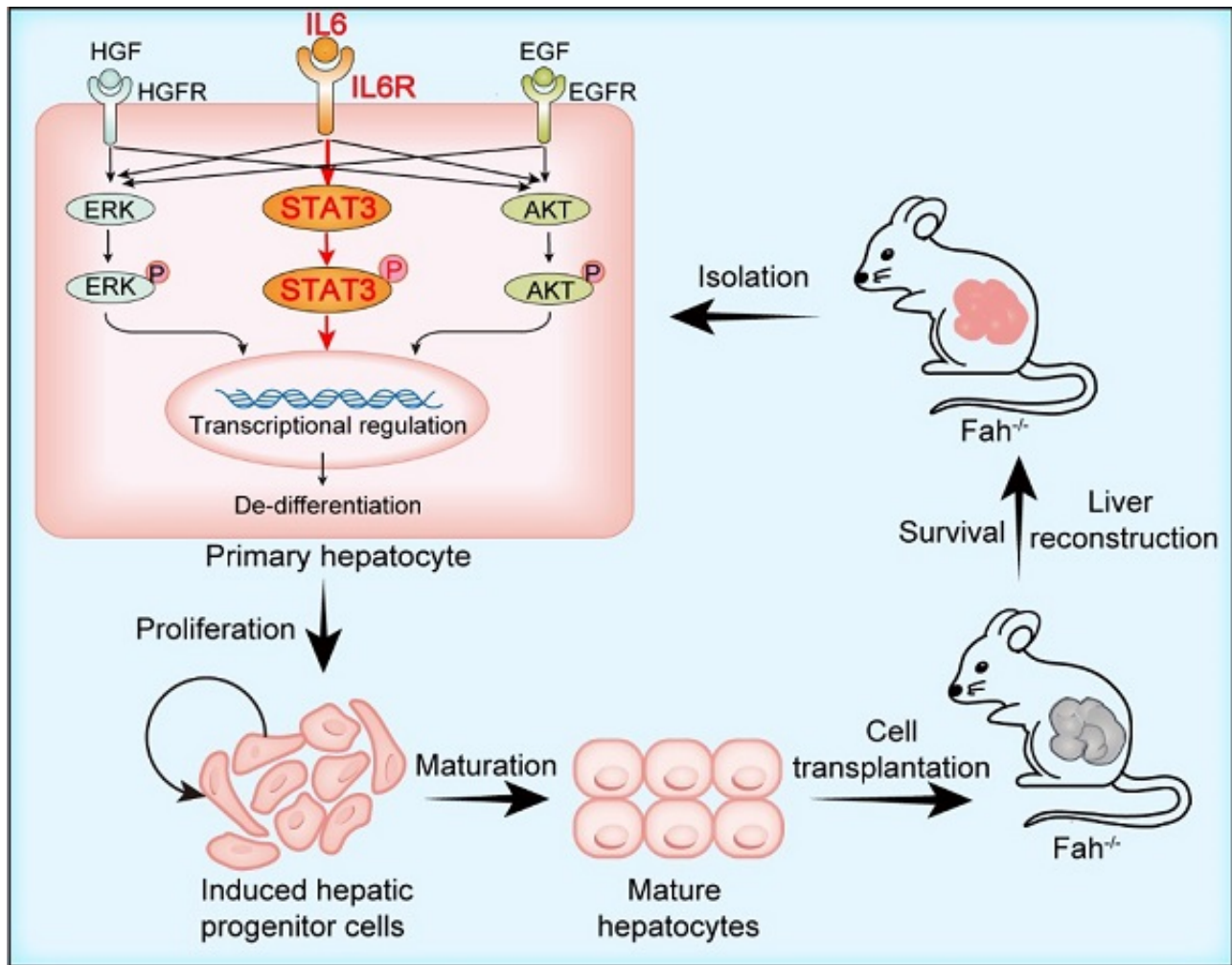


图2.IL6培养基是通过激活STAT3、ERK和AKT等信号通路，并进一步激活下游转录因子的表达来促进肝细胞的增殖

研究团队单位：上海药物研究所

更多科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发