

科学家利用微囊化可增殖人肝细胞类器官实现肝衰竭治疗

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/26427.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！

3月8日，《细胞-干细胞》（*Cell Stem Cell*）在线发表了中国科学院分子细胞科学卓越创新中心惠利健团队完成的题为 *Preclinical efficacy and safety of encapsulated proliferating human hepatocyte organoids in treating liver failure* 的研究成果

。该研究实现了大规模制备海藻酸钠微胶囊包裹的可增殖人肝细胞类器官（eLO），并在80%肝切术后肝衰竭模型和药物对乙酰氨基酚（APAP）诱导的肝衰竭小鼠模型中证明了eLO腹腔移植的治疗有效性。在术后肝衰竭中，eLO通过维持肝肠轴的稳态改善肝衰竭，保护肠道屏障，减少肠道来源的内毒素，从而促进肝脏再生等机制来改善肝衰竭。该研究验证了ProliHH细胞的基因组稳定性及eLO移植的体内安全性。

该研究对批量生产的eLO进行了细胞活力和肝细胞成熟功能的鉴定，发现eLO的细胞活力维持在85%以上，与未经微胶囊包裹的ProliHH类器官（LO）相当，并且eLO与LO

成熟的肝细胞功能。

模拟临床术后肝衰竭和小肝综合症，研究人员构建了80%肝切诱导的肝衰竭模型（ePH），将eLO注射到小鼠腹腔中，发现微囊化能形成免疫保护屏障，使得移植的LO体内在7天内维持较好的功能，并使后续移植的细胞回收成为可能。研究发现5%肝质量的肝细胞对ePH小鼠具有显著的治疗效果。与空微囊治疗组相比，eLO治疗组的小鼠生存率提高，伴随着AST、ALT等肝损伤生化指标下降，凝血功能、降血氨能力

等肝脏功能有明显的恢复，IL-6、TNF- α 等炎症指标降低。在eLO治疗组的小鼠肝脏中，研究人员观察到在肝切后第2天开始有大量肝细胞增殖，在第14天时肝体重比恢复到与正常小鼠相似的水平，并且第14天eLO治疗组小鼠肝脏的转录组也接近正常肝脏。此外，研究证明eLO对APAP诱导的肝衰竭小鼠也具有显著的治疗效果。

进一步，研究人员探讨了eLO治疗ePH的作用机制。通过对从ePH小鼠腹腔中回收的eLO进行基因表达水平、蛋白合成水平及染色分析，研究证明eLO具有氨代谢、尿素合成和糖原储存的能力，可以改善ePH小鼠高血氨和低血糖等症状。为了研究eLO肝脏再生的促进作用，研究人员发现与空微囊治疗组相比，eLO治疗组小鼠的肠道形态和通透性更接近于正常小鼠，肠道来源的血清内毒素水平也显著降低，继而eLO治疗组小鼠的炎症因子水平下降，减轻了肝脏炎症，有利于肝脏的再生。由于eLO治疗后，与空微囊对照组小鼠相比，总胆汁酸水平显著下降，而积累的胆汁酸会破坏肠道屏障，增加肠道通透性，研究人员利用肝切后水平显著上升的胆酸饲喂ePH小鼠去增加小鼠肠道通透性，发现即使给予eLO治疗，小鼠的生存率显著降低，同时炎症因子IL-6水平显著上调。这些实验数据表明，eLO治疗除了提供肝功能支持外，还通过保护肠道屏障，降低肠道来源的内毒素来帮助肝脏再生。

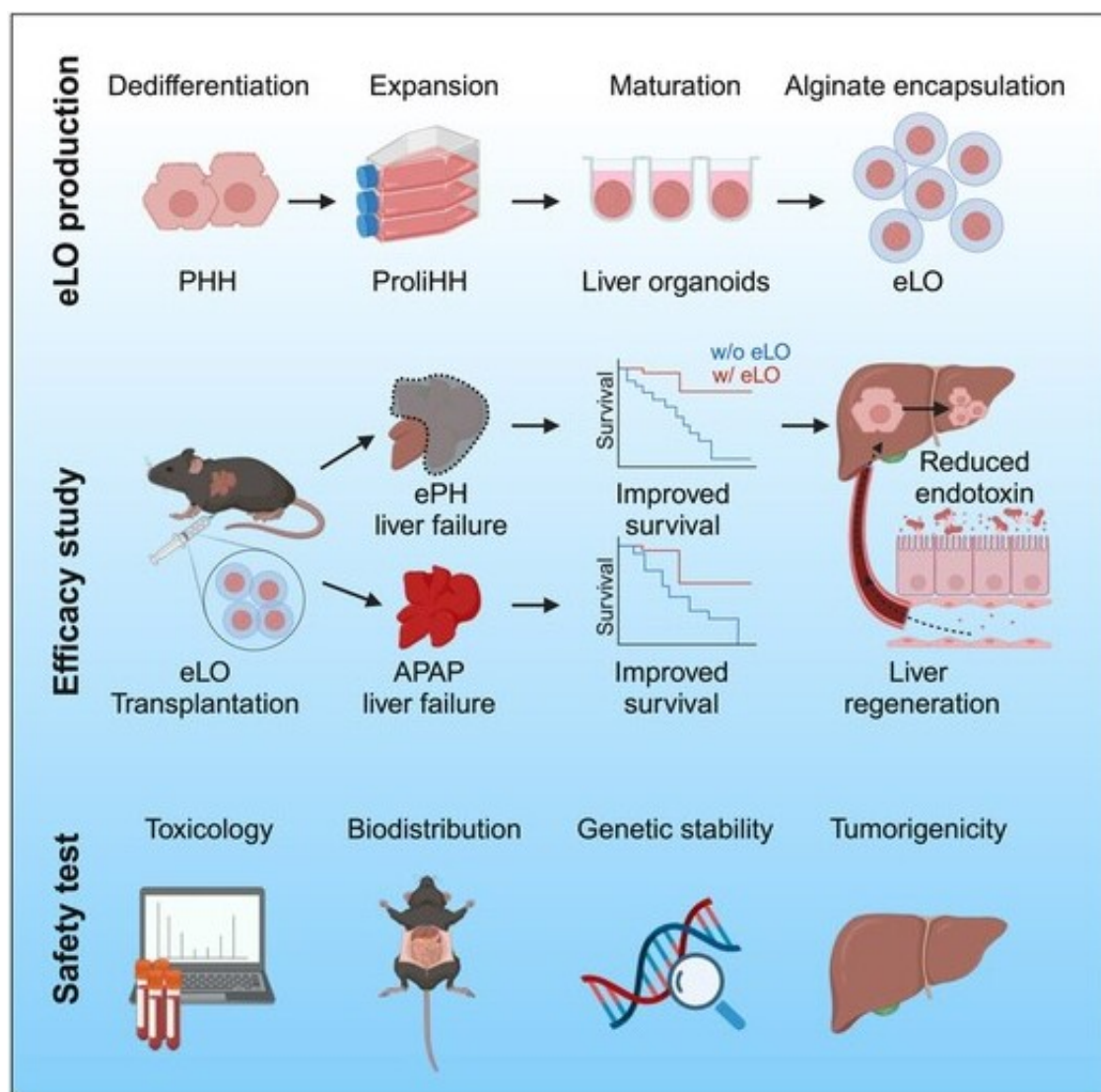
该研究分析了eLO的生物学分布、毒理和致瘤性，血液学毒性、血生化指标和解剖病理学检测结果都证明了eLO移植的安全性。在体外，通过核型鉴定和全基因组测序，研究鉴定出体外培养的ProliHH的基因组稳定性和ProliHH致瘤性，进一步验证该细胞的安全性。

该研究实现了大规模制备海藻酸钠微胶囊包裹的可增殖人肝细胞类器官，并在80%肝切和对乙酰氨基酚诱导的肝衰竭小鼠

模型中证明了eLO
腹腔移植的有效
性。同时，研究在小鼠模型中验
证了细胞的基因组稳定性及eLO移植的体内安全性，为eLO临床研究奠定了基础。

支持。

[论文链接](#)



微囊化肝细胞类器官移植治疗肝衰竭的有效性和安全性研究的图解摘要

研究团队单位：分子细胞科学卓越创新中心

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

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