

骨髓干细胞治疗肝脏疾病的临床应用进展

孟云超, 姜海行, 张君红

■背景资料

骨髓干细胞移植治疗肝脏疾病在近几年取得了很大进展, 因其本身的优势(费用低廉、取材方便、不存在免疫排斥反应等)而越来越多的应用于临床, 本文总结了其近年来的应用进展, 比较全面地概括了该领域的现状, 且提出了自我的看法及展望。

孟云超, 姜海行, 张君红, 广西医科大学第一附属医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

作者贡献分布: 文献检索, 资料分析及论文撰写由孟云超完成; 选题和审校由姜海行完成; 张君红对此文进行修改。

通讯作者: 姜海行, 教授, 530021, 广西壮族自治区南宁市, 广西医科大学第一附属医院消化内科. jihaxi@263.net

电话: 0771-5356501 传真: 0771-5353668

收稿日期: 2011-06-14 修回日期: 2011-07-21

接受日期: 2011-09-01 在线出版日期: 2011-09-28

Clinical applications of bone marrow stem cells to treat liver diseases: recent progress

Yun-Chao Meng, Hai-Xing Jiang, Jun-Hong Zhang

Yun-Chao Meng, Hai-Xing Jiang, Jun-Hong Zhang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Professor Hai-Xing Jiang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. jihaxi@263.net

Received: 2011-06-14 Revised: 2011-07-21

Accepted: 2011-09-01 Published online: 2011-09-28

Abstract

In recent years, great advances have been made in the treatment of liver diseases, such as fulminant and chronic hepatic failure, end-stage liver disease and inherited metabolic disorders, by bone marrow stem cell transplantation. Stem cell transplantation possesses advantages of low cost, easy obtainment of stem cells, and little or no immune rejection and therefore has good efficacy, safety and tolerability. Although liver transplantation is an effective way for the treatment of end-stage liver disease, it has limited clinical applications due to the shortage of organ donors, complicated operation procedure, severe complications, immunological rejection and high cost. Therefore, bone marrow stem cell transplantation has shed light on the treatment of end-stage liver diseases. In this article we review the clinical applications of bone marrow stem cell transplantation in the treatment of liver diseases.

Key Words: Bone marrow stem cells; Transplantation; Liver diseases

tion; Liver diseases

Meng YC, Jiang HX, Zhang JH. Clinical applications of bone marrow stem cells to treat liver diseases: recent progress. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(27): 2846-2851

摘要

近年来随着研究的不断深入, 骨髓干细胞移植在治疗急慢性肝功能衰竭、终末期肝病及遗传代谢性肝病等方面有了很大的进展, 其在近期疗效、安全性、耐受性等方面获得了肯定, 且因其本身的优势(如费用低廉、取材方便、不存在免疫排斥反应等)而越来越受到重视。虽然肝移植是治疗各种终末期肝病的有效方法, 但由于供肝来源不足、操作复杂、并发症多、移植后免疫排斥及治疗费用昂贵等原因, 限制了临床肝移植的发展。因此, 自开展干细胞研究以来, 骨髓干细胞移植为肝病患者带来了福音。本文就近年来骨髓干细胞移植治疗肝脏疾病的相关临床研究作一综述。

关键词: 骨髓干细胞; 移植; 肝脏疾病

孟云超, 姜海行, 张君红. 骨髓干细胞治疗肝脏疾病的临床应用进展. *世界华人消化杂志* 2011; 19(27): 2846-2851

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/2846.asp>

0 引言

干细胞是一类具有自我更新和多向分化潜能的原始细胞, 根据其生存阶段可以分为胚胎干细胞和成体干细胞。胚胎干细胞具有全能性, 可分化为体内所有的组织细胞, 但是, 干细胞的定向分化是在细胞内外因素的共同作用下完成的, 细胞-细胞间的相互作用及某些生长因子可促使干细胞向某一方向分化, 因此, 在体内复杂的微环境中, 很难确保其向单一方向分化, 研究发现这种全能干细胞移植后有形成肿瘤(如畸胎瘤)的风险^[1,2], 同时又因为伦理问题, 限制了其在临床上的发展应用。成体干细胞具有多能性, 他包括间充质干细胞、造血干细胞、外周血干细胞、肝干细胞、神经干细胞、胰腺上皮干细

■同行评议者

唐世刚, 教授, 大连大学附属中山医院内科; 邹升, 副教授, 哈尔滨医科大学附属二院肝胆外科

胞等. 不同来源的干细胞可定向诱导分化为肝样细胞, 这种细胞具有正常肝细胞的形态和功能特点^[3], 可合成白蛋白、甲胎蛋白、尿素等. 虽然也有肝干细胞、脐血干细胞等应用于临床治疗肝脏疾病的报道^[4,5], 但目前临床上应用最多、最成熟的是自体骨髓干细胞(包括骨髓造血干细胞和骨髓间充质干细胞). 因此, 我们就近年来自体骨髓干细胞移植治疗肝脏疾病的临床应用作一综述, 以更好地评估其治疗肝脏疾病的疗效、安全性等方面.

1 骨髓干细胞治疗肝脏疾病的种类

目前, 骨髓干细胞主要用于治疗急慢性肝功能衰竭、终末期肝病和遗传代谢性肝病^[6,7](如Crigler-Najjar综合征、肝豆状核变性及原发性淀粉样变性等). 前两者可通过骨髓干细胞移植直接发挥治疗作用, 后者需要利用转基因技术, 将缺陷基因转入干细胞(即干细胞的基因修饰), 再筛选出阳性干细胞移植入患病肝脏, 从而纠正代谢机能障碍. 干细胞基因修饰后并不影响干细胞的特性, 且还可产生多种细胞因子^[8,9], 如肝细胞生长因子、白介素-3等, 从而更有效的达到治疗目的.

2 骨髓干细胞移植治疗肝脏疾病

2.1 患者的选择 纳入标准^[10]: 患者年龄一般在20-65岁; 确诊为急慢性肝功能衰竭或终末期肝病、遗传代谢性肝病; 存在肝功能异常(AST及ALT不超过正常上限值3倍)及其相应的症状、体征; 正在等着肝移植; 最近1 mo终末期肝病模型(model for end-stage liver disease score, MELD)评分 ≥ 16 ; 按世界卫生组织评分标准, 患者体力状态 ≤ 2 ; 若为妇女, 则已选择恰当及可靠的避孕措施; 预期寿命超过3 mo; 能知情同意并答应签署《知情同意书》.

排除标准^[11]: 患者年龄小于20岁或超过65岁; 有肝脏恶性肿瘤或其他系统恶性肿瘤史; 最近2 mo发生肝性脑病或静脉曲张破裂出血、特发性细菌性腹膜炎; 血清肌酐 ≥ 2 mg/dL, 或肾小球滤过率(GFR) < 40 mL/min, 血钠 < 129 mEq/L; 肝功能明显异常(AST或ALT超过正常上限值3倍); 自身免疫性肝病活动期(血清球蛋白大于正常值2倍, 转氨酶大于正常上限值3倍); 人免疫缺陷病毒或丙型肝炎病毒血清阳性; 乙型肝炎病毒表面抗原阳性病人的病毒DNA超过10 000拷贝/mL; 排除肝外胆道疾病(如原发性硬化性胆

管炎、活动期且未经治疗的传染性疾病等); 超声发现有肝内、肝门及脾静脉血栓形成; 存在严重的多种疾病(如严重的呼吸系统疾病及心脏病等); 酗酒史, 或在6 mo之前服用了肝毒性药物; 怀孕或哺乳期; 滥用活性物质; 缺乏家人支持; 拒绝签署《知情同意书》.

2.2 术前准备 患者入院后均行内科对症支持治疗, 包括保肝、利尿及必要时腹水超滤回输等, 所有治疗措施都在患者知情同意并签署《知情同意书》的情况下进行. 术前1 d行碘过敏试验, 双侧腹股沟去皮, 术前4 h禁水. 有的研究者还在干细胞输入前1 h, 通过静脉滴注1 g的万古霉素以预防感染^[11]. 在移植当日对患者进行隔离, 骨髓穿刺术前5-10 h对房间进行消毒^[12].

骨髓干细胞移植前, 需观察患者存在的症状及体征(如纳差、乏力及腹胀等); 用生活质量问卷(short form-36, 即SF-36)评估患者的生活质量^[11]; 并行实验室检查: 一般为全血细胞计数、凝血酶原时间及国际标准化比率(INR), 血清白蛋白、尿素、肌酐、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、血清碱性磷酸酶、血清总胆红素及直接胆红素、甲胎蛋白等; 肝功能Child-Pugh评分; 腹部B超、CT及内脏血管造影等; 有的还检测肝纤维化指标血清III型前胶原肽(PIIIP)、肝活检肝细胞增殖标志物甲胎蛋白及增殖细胞核抗原(PCNA)^[11,13]等指标.

近年在啮齿类动物的研究中发现^[14,15], 应用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)能促进肝脏部分切除后啮齿类动物的骨髓细胞动员, 且还可以加速肝细胞的再生, 此试验为应用G-CSF治疗慢性肝病提供了理论基础. 因此, 为了验证G-CSF疗法的可行性及安全性, 国内外均有学者在骨髓干细胞移植前给予患者 G-CSF皮下注射以诱导骨髓动员, 并取得了良好的效果^[16,17]. 但是, G-CSF的用量不等, 目前尚无统一的标准, 国内一般在移植前两天连续给予100-200 μ g的G-CSF^[18]; 而国外一般按5 mcg/kg体质量计算, 每12 h皮下注射一次, 连续注射3 d^[19].

2.3 骨髓干细胞的准备 骨髓血的采集^[20]: 一般在局麻无菌条件下, 以18号骨髓穿刺针在患者髂后上棘穿刺获得50-100 mL骨髓液, 并用4 000 U肝素抗凝; 或抽取约150-200 mL骨髓液, 用7 500 U肝素抗凝^[12].

骨髓干细胞的分离及纯化: 多采用密度梯度离心法对骨髓干细胞进行体外分离及纯化, 少数采用负筛选法; 前者将抽取的骨髓液经离

■研发前沿

骨髓干细胞移植治疗肝脏疾病的作用机制是近年来研究的热点与重点. 骨髓干细胞移植在临床应用中的具体问题(如所需的细胞数量、细胞种类、移植途径及移植后在体内的增殖、分化情况等)仍有待进一步研究.

■相关报道

Lin研究表明骨髓干细胞移植治疗慢性肝脏损伤,通过旁分泌肝细胞生长因子、神经生长因子等发挥促肝细胞增殖、诱导肝星状细胞凋亡及免疫调节等作用,改善肝功能、阻止肝纤维化。

心后去除脂肪层,用等量的DMEM培养液稀释骨髓,制成细胞悬液,再离心,吸取界面细胞层,用等渗盐水洗脱并混匀细胞,1 500 r/min离心3次,每次5 min,再用等渗盐水重悬细胞并计数,用流式细胞仪分选出CD34(+)或CD133(+)的单核细胞^[21,22],制成体积为10 mL的细胞悬液,置于37 °C二氧化碳孵箱待用。

骨髓干细胞的扩增:骨髓干细胞主要包含两大类细胞,一类是造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs),一类是间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs),骨髓中MSCs的含量非常低,约占0.001%-0.01%,所以,若要通过MSCs移植达到治疗目的,就必须有足够的细胞数量才能达到相应的临床效果,因此,需进行体外扩增,并通过流式细胞仪检测MSCs的表面标志物、RT-PCR检测MSCs可以分化为内胚层细胞及肝细胞等来检测MSCs的活性及功能^[13]。

2.4 骨髓干细胞的输入

2.4.1 骨髓干细胞移植途径:目前,临床上骨髓干细胞移植主要经门静脉、肝动脉及外周静脉进行,少数经过肝动脉实行肝内注射,具体的移植途径应根据不同的疾病和治疗目的来选择^[23]。在干细胞移植的临床应用中发现,肝内注射(即点注射)移植方式适用于局部病变的治疗,而血管注射适用于弥漫性病变的治疗。肝内注射虽实现了靶向性治疗的要求,避开了复杂、紊乱的组织,但干细胞除定植于肝组织外,还可能会进入中央静脉,增加肺栓塞的危险,因此这种移植方式很少采用。许多动物及人体研究表明^[24-26],经肝动脉移植骨髓干细胞在很大程度上可以改善肝功能,并延缓和改善肝纤维化程度。但Mohamadnejad等^[11]研究发现,通过肝动脉移植自体骨髓造血干细胞治疗失代偿肝硬化患者,未能明显改善肝功能,且还有导致肾病和肝肾综合征发生的风险。因此,经肝动脉移植治疗的效果、安全性等问题尚需进一步观察研究。在急性肝衰竭或遗传代谢性肝病中,肝脏的结构完整,可以将MSCs直接输入门静脉,使其最大限度的停留在肝脏,为其发挥作用提供了充分的保障。但有文献报道^[26],终末期肝病的组织结构已发生变化,门静脉灌注干细胞可导致门静脉压力短暂(或持续)、明显的升高,重者可导致严重的肝损伤甚至广泛肝坏死及肺栓塞。因此,根据不同的疾病类型、病情和治疗目的选择合适的移植途径是至关重要的,他直接影响到移植后的疗效、安全性等。

2.4.2 骨髓干细胞的输入方法:经肝动脉输入是目前最常用的输入方式,常在DSA下采用Seldinger穿刺术行股动脉穿刺插管,置管于肝固有动脉进行造影,观察肝内血管情况及有无占位性病变,然后将待用的细胞悬液经左右肝动脉缓慢输入。经门静脉输入一般是在超声引导下,通过门静脉主干输入患者体内,若患者有门静脉血栓形成等而不能行门静脉输入的,可经外周静脉(如肘静脉)途径输入。

干细胞输入完毕后用10 mL等渗盐水冲洗管腔,术毕拔管,穿刺点加压包扎后返回病房,并告知患者髋关节呈伸直位制动24 h。术后可连用3 d抗生素以预防感染。

2.5 骨髓干细胞移植所需的细胞数量 理论上,不需要移植太多的干细胞就能发挥改善肝功能、促进肝再生和抗肝纤维化等作用,且目前也没有足够的证据证明移植干细胞的疗效呈剂量依赖性,但在临床实验中发现^[27],必须有足够数量的干细胞才能发挥治疗作用。在动物实验中,干细胞移植数量级别通常在 10^6 - 10^7 ;在临床应用中,干细胞数量级别通常在 10^6 - 10^{11} ^[28]。

有动物实验及临床研究表明^[29,30],移植后的疗效与归巢的干细胞数量成正相关,然而在现有的细胞培养技术条件下,很难在短时间内获得大量高纯度、高活性的MSCs,且亦有研究发现^[31],归巢的骨髓干细胞数量与所移植的骨髓干细胞数量没有明显的依赖性。因此,在骨髓干细胞移植治疗肝脏疾病的临床应用,除保证所移植的骨髓干细胞具有较高级别数量外,还需通过提高骨髓干细胞归巢的数量来提高移植疗效,进而达到治疗目的。

2.6 骨髓干细胞移植后综合疗效判断标准 许多动物实验及临床研究表明^[6,25,32-36],骨髓干细胞移植治疗急慢性肝功能衰竭、终末期肝病及遗传代谢性肝病的近期疗效是肯定的,但远期疗效尚需进一步观察。目前国内外尚无统一的标准用于评价骨髓干细胞移植治疗肝脏疾病后的临床综合疗效,但通常从三方面来评估:一是患者临床症状、体征;二是复查前述实验室指标;三是进行影像学检查,如腹部B超、CT等。有国外学者还通过检测胆红素清除率来评估肝脏血流以作为检测肝功能的指标^[37]。干细胞移植后的疗效判断是在患者术后住院期间及出院后的观察期内(国内最长为12 wk,国外最长为1年)均未使用保肝药物及输入人血白蛋白等条件下进行的。有国内学者^[11]根据患者的临床症状、体征、

实验室指标及影像学检查, 将临床综合疗效分为: (1)显效: 临床主要症状、体征(如腹胀、浮肿、乏力、纳差等)消失, 影像学检查提示胸、腹水消失, $\text{Alb} \geq 35 \text{ g/L}$; (2)有效: 临床症状、体征消失或明显改善, 实验室指标好转; (3)无效: 临床症状和体征无改善或加重, 实验室指标无好转甚至恶化。

2.7 骨髓干细胞移植后的不良反应及并发症 骨髓干细胞移植后的不良反应及并发症主要从以下方面来评估: 有无发热、恶心或呕吐、过敏反应、是否出现肝区不适或疼痛及是否并发肾衰、肝肾综合征等。在既往的临床实验中^[25,38-40], 均未出现严重不良反应及并发症, 仅少数患者移植后出现低热或轻度恶心, 但多于24 h内自行缓解; 少数患者在移植过程中出现肝区不适, 但移植完毕拔管后症状自行消失。因应用骨髓干细胞移植治疗肝病时间不长、缺乏大量的临床队列研究, 且移植后患者的随访观察时间有限, 其远期疗效、安全性及并发症等尚不十分清楚, 还有待进一步研究。

3 结论

干细胞移植治疗肝脏疾病主要通过干细胞的分化增殖、分泌各种细胞因子和免疫调节等作用而逐渐修复损伤的肝组织^[41-44]。尽管目前关于骨髓干细胞的研究已取得了较大的进展, 但在临床应用中尚有许多问题需要解决, 特别是一些临床前期实验结果与临床实验结果不一致的问题: (1)需进一步阐明骨髓干细胞移植治疗肝脏疾病的作用机制; (2)明确骨髓干细胞移植的最佳临床适应证、移植途径、输入方法、所需的细胞数量及细胞种类等; (3)骨髓干细胞培养诱导的许多细胞仍为类某种功能的细胞, 移植后是否真正发挥细胞及其功能替代作用; (4)需进一步明确移植的骨髓干细胞在宿主体内的存活、增殖、分化情况; (5)合理设计多中心双盲对照的临床实验研究, 并延长随访时间, 进一步了解骨髓干细胞移植可能存在的远期不良反应及并发症, 如致癌性、致免疫功能低下及多向分化等^[45-47]。随着研究的进一步深入、上述问题的解决, 可能会为应用骨髓干细胞移植治疗肝脏疾病带来更大的发展前景, 为肝病患者带来福音。

4 参考文献

- Cantiz T, Manns MP, Ott M. Stem cells in liver regeneration and therapy. *Cell Tissue Res* 2008; 331: 271-282
- Rubio D, Garcia-Castro J, Martín MC, de la Fuente R, Cigudosa JC, Lloyd AC, Bernad A. Spontaneous human adult stem cell transformation. *Cancer Res* 2005; 65: 3035-3039
- Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, Schwartz RE, Keene CD, Ortiz-Gonzalez XR, Reyes M, Lenvik T, Lund T, Blackstad M, Du J, Aldrich S, Lisberg A, Low WC, Largaespada DA, Verfaillie CM. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 2002; 418: 41-49
- Roskams T, Yang SQ, Koteish A, Durnez A, DeVos R, Huang X, Achten R, Verslype C, Diehl AM. Oxidative stress and oval cell accumulation in mice and humans with alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Pathol* 2003; 163: 1301-1311
- 唐晓鹏, 郑宣鹤, 杨旭. 脐血输注合并血浆置换治疗慢性重型肝炎的疗效初探. *湖南医科大学学报* 2002; 27: 323-325.
- Parekkadan B, van Poll D, Suganuma K, Carter EA, Berthiaume F, Tilles AW, Yarmush ML. Mesenchymal stem cell-derived molecules reverse fulminant hepatic failure. *PLoS One* 2007; 2: e941
- Lin H, Xu R, Zhang Z, Chen L, Shi M, Wang FS. Implications of the immunoregulatory functions of mesenchymal stem cells in the treatment of human liver diseases. *Cell Mol Immunol* 2011; 8: 19-22
- Yu Y, Yao AH, Chen N, Pu LY, Fan Y, Lv L, Sun BC, Li GQ, Wang XH. Mesenchymal stem cells over-expressing hepatocyte growth factor improve small-for-size liver grafts regeneration. *Mol Ther* 2007; 15: 1382-1389
- Nakamura T, Sakai K, Nakamura T, Matsumoto K. Hepatocyte growth factor twenty years on: Much more than a growth factor. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 1: 188-202
- Gordon MY, Levicar N, Pai M, Bachellier P, Dimarakis I, Al-Allaf F, M'Hamdi H, Thalji T, Welsh JP, Marley SB, Davies J, Dazzi F, Marelli-Berg F, Tait P, Playford R, Jiao L, Jensen S, Nicholls JP, Ayav A, Nohandani M, Farzaneh F, Gaken J, Dodge R, Alison M, Apperley JF, Lechler R, Habib NA. Characterization and clinical application of human CD34+ stem/progenitor cell populations mobilized into the blood by granulocyte colony-stimulating factor. *Stem Cells* 2006; 24: 1822-1830
- Mohamadnejad M, Alimoghaddam K, Mohyeddin-Bonab M, Bagheri M, Bashtar M, Ghanaati H, Baharvand H, Ghavamzadeh A, Malekzadeh R. Phase 1 trial of autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in patients with decompensated liver cirrhosis. *Arch Iran Med* 2007; 10: 459-466
- 刘黎, 周健, 李多云, 黄丽雯. 自体骨髓干细胞移植治疗乙型肝炎肝硬化失偿期患者41例临床分析. *中西医结合肝病杂志* 2010; 20: 215-217
- Terai S, Ishikawa T, Omori K, Aoyama K, Marumoto Y, Urata Y, Yokoyama Y, Uchida K, Yamasaki T, Fujii Y, Okita K, Sakaida I. Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy. *Stem Cells* 2006; 24: 2292-2298
- Dan YY, Yeoh GC. Liver stem cells: a scientific and clinical perspective. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 687-698
- Piscaglia AC, Shupe TD, Oh SH, Gasbarrini A, Petersen BE. Granulocyte-colony stimulating factor

■创新盘点

本文从骨髓干细胞移植治疗肝脏疾病的患者选择、术前准备、干细胞输入途径、干细胞数量、不良反应及并发症等方面展开论述。

■应用要点

本文从骨髓干细胞移植治疗肝脏疾病的实际应用出发,较全面地概括了该领域的现状,为临床应用提供参考。

- promotes liver repair and induces oval cell migration and proliferation in rats. *Gastroenterology* 2007; 133: 619-631
- 16 Liu F, Pan X, Chen G, Jiang D, Cong X, Fei R, Wei L. Hematopoietic stem cells mobilized by granulocyte colony-stimulating factor partly contribute to liver graft regeneration after partial orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 1129-1137
- 17 王迪, 郭晓钟, 刘峰, 赵佳军, 邵晓冬, 李宏宇, 崔忠敏. 经肝动脉自体骨髓干细胞移植治疗失代偿期肝硬化40例. 现代消化及介入诊疗 2008; 13: 258-261
- 18 刘晓天. 自体骨髓干细胞移植介入治疗肝硬化的临床研究. 齐齐哈尔医学院学报 2010; 31: 1539-1540
- 19 Gaia S, Smedile A, Omedè P, Olivero A, Sanavio F, Balzola F, Ottobrelli A, Abate ML, Marzano A, Rizzetto M, Tarella C. Feasibility and safety of G-CSF administration to induce bone marrow-derived cells mobilization in patients with end stage liver disease. *J Hepatol* 2006; 45: 13-19
- 20 姚鹏, 王帅, 胡大荣, 闻炜, 周一鸣, 龚丽娟. 肝动脉自体骨髓干细胞移植治疗失代偿期肝硬化30例. 世界华人消化杂志 2005; 13: 1639-1640
- 21 刘卫, 王教学, 王丽娟, 张厚安, 朱斌. 自体骨髓干细胞移植治疗失代偿肝硬化. 中华消化外科杂志 2010; 9: 361-363
- 22 am Esch JS, Knoefel WT, Klein M, Ghodsizad A, Fuerst G, Poll LW, Piechaczek C, Burchardt ER, Feifel N, Stoldt V, Stockschröder M, Stoecklein N, Tustas RY, Eisenberger CF, Peiper M, Häussinger D, Hosch SB. Portal application of autologous CD133+ bone marrow cells to the liver: a novel concept to support hepatic regeneration. *Stem Cells* 2005; 23: 463-470
- 23 姚鹏, 胡大荣, 王帅, 闻炜, 周一鸣, 龚丽娟. 人自体骨髓干细胞移植治疗慢性肝功能衰竭的研究. 中华肝脏病杂志 2005; 13: 941-942
- 24 Taniguchi E, Kin M, Torimura T, Nakamura T, Kumemura H, Hanada S, Hisamoto T, Yoshida T, Kawaguchi T, Baba S, Maeyama M, Koga H, Harada M, Kumashiro R, Ueno T, Mizuno S, Ikeda H, Imaizumi T, Murohara T, Sata M. Endothelial progenitor cell transplantation improves the survival following liver injury in mice. *Gastroenterology* 2006; 130: 521-531
- 25 Kharaziha P, Hellström PM, Noorinayer B, Farzaneh F, Aghajani K, Jafari F, Telkabadi M, Atashi A, Honardoost M, Zali MR, Soleimani M. Improvement of liver function in liver cirrhosis patients after autologous mesenchymal stem cell injection: a phase I-II clinical trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 1199-1205
- 26 Mohamadnejad M, Namiri M, Bagheri M, Hashemi SM, Ghanaati H, Zare Mehrjardi N, Kazemi Ashtiani S, Malekzadeh R, Baharvand H. Phase 1 human trial of autologous bone marrow-hematopoietic stem cell transplantation in patients with decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3359-3363
- 27 Schrepfer S, Deuse T, Reichenspurner H, Fischbein MP, Robbins RC, Pelletier MP. Stem cell transplantation: the lung barrier. *Transplant Proc* 2007; 39: 573-576
- 28 Iwasaki H, Kawamoto A, Ishikawa M, Oyamada A, Nakamori S, Nishimura H, Sadamoto K, Horii M, Matsumoto T, Murasawa S, Shibata T, Suehiro S, Asahara T. Dose-dependent contribution of CD34-positive cell transplantation to concurrent vasculogenesis and cardiomyogenesis for functional regenerative recovery after myocardial infarction. *Circulation* 2006; 113: 1311-1325
- 29 di Bonzo LV, Ferrero I, Cravanzola C, Mareschi K, Rustichelli D, Novo E, Sanavio F, Cannito S, Zamara E, Bertero M, Davit A, Francica S, Novelli F, Colombatto S, Fagioli F, Parola M. Human mesenchymal stem cells as a two-edged sword in hepatic regenerative medicine: engraftment and hepatocyte differentiation versus profibrogenic potential. *Gut* 2008; 57: 223-231
- 30 Xiang GA, Zhang GQ, Fang CH, Gao P, Chen KY. [A preliminary study of the homing capacity of allograft mesenchymal stem cells to rat liver]. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2005; 25: 994-997
- 31 Banas A, Teratani T, Yamamoto Y, Tokuhara M, Takeshita F, Osaki M, Kawamata M, Kato T, Okochi H, Ochiya T. IFATS collection: in vivo therapeutic potential of human adipose tissue mesenchymal stem cells after transplantation into mice with liver injury. *Stem Cells* 2008; 26: 2705-2712
- 32 Hashemi SM, Ghods S, Kolodgie FD, Parcham-Azad K, Keane M, Hamamdzc D, Young R, Rippey MK, Virmani R, Litt H, Wilensky RL. A placebo controlled, dose-ranging, safety study of allogenic mesenchymal stem cells injected by endomyocardial delivery after an acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2008; 29: 251-259
- 33 Banas A, Teratani T, Yamamoto Y, Tokuhara M, Takeshita F, Osaki M, Kato T, Okochi H, Ochiya T. Rapid hepatic fate specification of adipose-derived stem cells and their therapeutic potential for liver failure. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 70-77
- 34 Kuo TK, Hung SP, Chuang CH, Chen CT, Shih YR, Fang SC, Yang VW, Lee OK. Stem cell therapy for liver disease: parameters governing the success of using bone marrow mesenchymal stem cells. *Gastroenterology* 2008; 134: 2111-2121, 2121. e1-3. Epub 2008 Mar 12
- 35 Miranda PS, Bosma PJ. Towards liver-directed gene therapy for Crigler-Najjar syndrome. *Curr Gene Ther* 2009; 9: 72-82
- 36 Lin N, Hu K, Chen S, Xie S, Tang Z, Lin J, Xu R. Nerve growth factor-mediated paracrine regulation of hepatic stellate cells by multipotent mesenchymal stromal cells. *Life Sci* 2009; 85: 291-295
- 37 Hsieh CB, Chen CJ, Chen TW, Yu JC, Shen KL, Chang TM, Liu YC. Accuracy of indocyanine green pulse spectrophotometry clearance test for liver function prediction in transplanted patients. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2394-2396
- 38 Nikeghbalian S, Pournasr B, Aghdami N, Rasekhi A, Geramizadeh B, Hosseini Asl SM, Ramzi M, Kakaei F, Namiri M, Malekzadeh R, Vosough Dizaj A, Malek-Hosseini SA, Baharvand H. Autologous transplantation of bone marrow-derived mononuclear and CD133(+) cells in patients with decompensated cirrhosis. *Arch Iran Med* 2011; 14: 12-17
- 39 Levicar N, Pai M, Habib NA, Tait P, Jiao LR, Marley SB, Davis J, Dazzi F, Smadja C, Jensen SL, Nicholls JP, Apperley JF, Gordon MY. Long-term clinical results of autologous infusion of mobilized adult bone marrow derived CD34+ cells in patients with chronic liver disease. *Cell Prolif* 2008; 41 Suppl 1: 115-125
- 40 Pai M, Zacharoulis D, Milicevic MN, Helmy S, Jiao LR, Levicar N, Tait P, Scott M, Marley SB, Jestice K,

- Glibetic M, Bansil D, Khan SA, Kyriakou D, Rountas C, Thillainayagam A, Nicholls JP, Jensen S, Apperley JF, Gordon MY, Habib NA. Autologous infusion of expanded mobilized adult bone marrow-derived CD34+ cells into patients with alcoholic liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1952-1958
- 41 Zhou P, Hohm S, Olusanya Y, Hess DA, Nolte J. Human progenitor cells with high aldehyde dehydrogenase activity efficiently engraft into damaged liver in a novel model. *Hepatology* 2009; 49: 1992-2000
- 42 Nauta AJ, Fibbe WE. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells. *Blood* 2007; 110: 3499-3506
- 43 Ren G, Zhang L, Zhao X, Xu G, Zhang Y, Roberts AI, Zhao RC, Shi Y. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide. *Cell Stem Cell* 2008; 2: 141-150
- 44 陈国忠, 姜海行, 陆正峰, 肖健, 梁梓宇, 覃山羽. 骨髓间充质干细胞共培养对肝星状细胞增殖、凋亡和RohA表达的调控. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1643-1649
- 45 Russo FP, Alison MR, Bigger BW, Amofah E, Florou A, Amin F, Bou-Gharios G, Jeffery R, Iredale JP, Forbes SJ. The bone marrow functionally contributes to liver fibrosis. *Gastroenterology* 2006; 130: 1807-1821
- 46 Kisseleva T, Uchinami H, Feirt N, Quintana-Bustamante O, Segovia JC, Schwabe RF, Brenner DA. Bone marrow-derived fibrocytes participate in pathogenesis of liver fibrosis. *J Hepatol* 2006; 45: 429-438
- 47 Kisseleva T, Brenner DA. Hepatic stellate cells and the reversal of fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21 Suppl 3: S84-S87

■同行评价

该文总结了近年骨髓干细胞移植治疗肝脏疾病的临床应用进展, 比较全面地概括了该领域的现状。

编辑 李军亮 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》 影响因子 0.625

本刊讯 一年一度的中国科技论文统计结果11月26日由中国科技信息研究所(简称中信所)在北京发布。《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 2009年《世界华人消化杂志》总被引频次3 009次, 影响因子0.625, 综合评价总分49.4分, 分别位居内科学类48种期刊的第6位、第9位、第6位, 分别位居1 946种中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)的第87位、第378位、第351位; 其他指标: 即年指标0.112, 他引率0.79, 引用刊数473种, 扩散因子15.72, 权威因子1 170.03, 被引半衰期4.0, 来源文献量752, 文献选出率0.93, 地区分布数30, 机构分布数30, 基金论文比0.39, 海外论文比0.01。

经过多项学术指标综合评定及同行专家评议推荐, 《世界华人消化杂志》再度被收录为“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊)。(编辑部主任: 李军亮 2010-11-28)