

# TIPS联合自体骨髓干细胞移植治疗失代偿期肝硬化

黄茂涛, 曹亚玲, 冯早明, 季代金, 张文华, 史小英, 王平, 汤敏, 谭瓚, 谢永祥, 赵睿婷

黄茂涛, 曹亚玲, 冯早明, 季代金, 史小英, 王平, 汤敏, 谭瓚, 谢永祥, 赵睿婷, 中国人民解放军第452医院消化内分泌科 四川省成都市 610021

张文华, 中国人民解放军第452医院放射科 四川省成都市 610021

黄茂涛, 主任医师, 主要从事消化系统疾病以及干细胞方面研究。

四川省卫生厅科研课题基金资助项目, No. 100193

作者贡献分布: 此课题由黄茂涛设计; 研究过程由黄茂涛、曹亚玲、冯早明、季代金、张文华、史小英、王平、汤敏、谭瓚、谢永祥及赵睿婷完成; 数据分析及论文写作由黄茂涛、曹亚玲及冯早明完成。

通讯作者: 黄茂涛, 主任医师, 610021, 四川省成都市锦江区工农院街1号, 中国人民解放军第452医院消化内分泌科。

mysteriouse@qq.com

电话: 028-86590231

收稿日期: 2013-07-28 修回日期: 2013-08-26

接受日期: 2013-09-13 在线出版日期: 2013-10-28

## TIPS combined with autologous bone marrow stem cell transplantation for treatment of decompensated liver cirrhosis

Mao-Tao Huang, Ya-Ling Cao, Zao-Ming Feng, Dai-Jin Ji, Wen-Hua Zhang, Xiao-Ying Shi, Ping Wang, Min Tang, Huan Tan, Yong-Xiang Xie, Rui-Ting Zhao

Mao-Tao Huang, Ya-Ling Cao, Zao-Ming Feng, Dai-Jin Ji, Xiao-Ying Shi, Ping Wang, Min Tang, Huan Tan, Yong-Xiang Xie, Rui-Ting Zhao, Department of Gastroenterology and Endocrinology, the 452nd Hospital of PLA, Chengdu 610021, Sichuan Province, China

Wen-Hua Zhang, Department of Radiology, the 452nd Hospital of PLA, Chengdu 610021, Sichuan Province, China

Supported by: the Foundation of Sichuan Provincial Department of Public Health, No. 100193

Correspondence to: Mao-Tao Huang, Chief Physician, Department of Gastroenterology and Endocrinology, the 452nd Hospital of PLA, 1 Nongyuan Street, Jinjiang District, Chengdu 610021, Sichuan Province, China. mysteriouse@qq.com

Received: 2013-07-28 Revised: 2013-08-26

Accepted: 2013-09-13 Published online: 2013-10-28

## Abstract

**AIM:** To assess the efficacy and safety of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) combined with autologous bone marrow stem cell transplantation in the treatment of decompensated liver cirrhosis.

**METHODS:** Five patients with decompensated liver cirrhosis caused by hepatitis B, of whom two had Child-Pugh class B and three had Child-Pugh class C disease, underwent simultaneous combination therapy with TIPS and autologous bone marrow stem cell transplantation. All patients were followed for one year. Clinical symptoms, physical signs, biochemical indices, and endoscopic findings were compared between before and after the combination therapy.

**RESULTS:** Ascites was alleviated in all patients after treatment. Each patient was followed at 1, 4, 12, 25, and 52 wk after treatment. All patients achieved substantial improvement in clinical symptoms and biochemical indices. The varices in the esophagus and gastric fundus were alleviated as shown by endoscopic observation, and no upper gastrointestinal bleeding occurred. During the 52-wk follow-up period, no patients experienced refractory ascites, and the patients showed only small amounts of ascites. Liver function was remarkably improved; albumin (ALB) increased significantly (from 27.3 g/L to 31.5 g/L,  $P = 0.014$ ), total bilirubin (TB) decreased significantly (from 49.5  $\mu\text{mol/L}$  to 41.8  $\mu\text{mol/L}$ ,  $P = 0.045$ ), and all patients showed decreased alanine aminotransferase (ALT) (from 54.3 IU/L to 45.7 IU/L,  $P = 0.063$ ) and prothrombin time (PT) (from 18.7 s to 16.5 s,  $P = 0.063$ ). Liver cirrhosis was classified as Child-Pugh class B in all patients.

**CONCLUSION:** TIPS in combination with bone marrow stem cell transplantation is associated with remarkable therapeutic effects and minimal adverse reactions in the treatment of decompensated liver cirrhosis.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

**Key Words:** Liver cirrhosis; Transjugular intrahepatic; Portosystemic shunt; Stem cell transplantation

Huang MT, Cao YL, Feng ZM, Ji DJ, Zhang WH, Shi XY, Wang P, Tang M, Tan H, Xie YX, Zhao RT. TIPS combined

## ■背景资料

中国是乙型肝炎后肝硬化高发区。对于失代偿期肝硬化除了肝移植没有好的办法, 而肝源的限制及昂贵的移植费用, 使肝移植对大多数国人来说并不现实。经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)能有效降低门脉高压, 而干细胞移植能改善肝功能, 联合二者是否有较好的效果需要进一步探讨。

## ■同行评议者

刘绍能, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院消化科

## ■研发前沿

TIPS能缓解肝硬化所致的门脉高压症,干细胞移植治疗非血液系统疾病如晚期肝硬化、糖尿病等是现在研究的热点,两者的结合势必有利于晚期肝硬化症状的改善。

with autologous bone marrow stem cell transplantation for treatment of decompensated liver cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(30): 3275-3280 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3275.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i30.3275>

## 摘要

**目的:** 探讨经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)联合自体骨髓干细胞移植治疗失代偿期肝硬化的有效性和安全性。

**方法:** 失代偿期乙型肝炎后肝硬化患者5例, 2例患者Child-Pugh评分B级, 3例患者Child-Pugh评分C级。同时行TIPS和自体骨髓干细胞移植, 随访1年, 比较患者术前术后的症状、体征、生化指标、内镜下改变。

**结果:** 术后所有患者腹水减少, 术后分别于1、4、12、25、52 wk随访。所有患者临床表现、生化指标均有改善, 内镜下食管和胃底静脉曲张程度减轻, 未发生上消化道出血。术后第52周(1年)所有患者未再出现顽固性腹水, 腹水维持在少量。复查肝功, 白蛋白(albumin, ALB)从27.3 g/L升至31.5 g/L( $P = 0.014$ )、总胆红素(total bilirubin, TB)从49.5  $\mu\text{mol/L}$ 降至41.8  $\mu\text{mol/L}$ ( $P = 0.045$ )、转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)从54.3 IU/L降至45.7 IU/L( $P = 0.063$ )以及凝血酶原时间(prothrombintime, PT)从18.7 s降至16.5 s( $P = 0.063$ )略减低, Child-Pugh评分均为B级。

**结论:** TIPS联合自体骨髓干细胞移植治疗失代偿期肝硬化疗效显著、不良反应小、有较高的安全性, 值得进一步的探索。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 肝硬化; 经颈静脉肝内; 门体分流; 干细胞移植

**核心提示:** 经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)能缓解肝硬化所致的门脉高压症, 干细胞移植治疗非血液系统疾病如晚期肝硬化等是21世纪研究的热点, 应用TIPS联合肝内干细胞移植的方法治疗, 很有创新性, 而且有效, 值得进一步探索。

黄茂涛, 曹亚玲, 冯早明, 季代金, 张文华, 史小英, 王平, 汤敏, 谭璐, 谢永祥, 赵春婷。TIPS联合自体骨髓干细胞移植治疗失代偿期肝硬化。世界华人消化杂志 2013; 21(30): 3275-3280 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3275.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i30.3275>

## 0 引言

中国是慢性乙型肝炎高发地区, 现有的慢性乙型肝炎病毒感染者约9300万例, 其中慢性乙型肝炎患者约2000万例<sup>[1]</sup>, 中国的大部分肝硬化患者由慢性乙型肝炎发展而来。目前对失代偿期肝硬化的治疗尚缺乏有效手段, 治疗目标主要局限于缓解并发症, 除了肝移植, 尚无一种对门脉高压和肝功能衰竭两大方面病变均有效的办法。由于肝源的限制及昂贵的移植费用, 肝移植对大多数国人来说并不现实。经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)能有效降低门脉高压, 从而改善门脉高压症<sup>[2,3]</sup>, 但不能改善肝功; 而干细胞移植能改善肝硬化患者的肝功能<sup>[4-6]</sup>, 是目前及未来治疗肝硬化最有前途的方法之一, 但不能缓解门脉高压。那么, 能不能联合二者治疗失代偿期肝硬化呢? 然而, 目前尚无联合二者治疗肝硬化的报道, 我们进行了这方面的尝试, 旨在探索肝硬化的综合治疗方向。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 失代偿期肝硬化5例, 年龄39-71岁, 平均59岁, 其中男4例, 女1例, 均为乙型肝炎后肝硬化。根据国际腹水俱乐部的诊断标准<sup>[7]</sup>, 确诊4例顽固性肝硬化腹水; 1例患者因反复上消化道出血入院。5例患者行胃镜均示食管静脉曲张重度, 1例患者兼有胃底静脉曲张。2例患者Child-Pugh评分B级, 3例患者Child-Pugh评分C级(表1)。根据2010年中华医学会制定的慢性乙型肝炎防治指南的诊断标准进行诊断并给予抗病毒治疗<sup>[8]</sup>及其他对症处理, 4例顽固性腹水患者经抽放腹水、利尿、输注人血白蛋白(albumin, ALB)等处理(术前患者ALB水平很低)(表1), 腹水仍为中到大量, 1例出血患者经内科治疗止血停止。

### 1.2 方法

**1.2.1 骨髓采集及干细胞分离、鉴定:** 治疗前, 患者及家属充分知情, 并签署知情同意书。骨髓采集: 在我院手术室采集患者自体骨髓。患者取俯卧位, 取两侧髂后上棘为穿刺点, 以18号骨髓穿刺针穿刺, 多点采集, 共采集200 mL注入血袋, 以枸橼酸钠抗凝。用冰盒盛血袋立即送入中心实验室。干细胞分离及鉴定: 采用中航(宁夏)生物有限责任公司(<http://www.avicbio.com/>)和加拿大威尔森公司(Weakthlin Science & Technology Inc., Canada)合作研制的骨髓、脐带血细胞处理试剂盒(marrow and cord blood stem cells

## ■相关报道

据国内外文献报道, 微创技术TIPS对改善门脉高压效果良好(尤其是食管胃底静脉曲张出血、顽固性腹水), 而干细胞移植在改善肝功、提高白蛋白等方面表现突出。

表 1 患者治疗前后肝功比较

	P1	P2	P3	P4	P5
性别	男	男	男	男	女
年龄(岁)	58	71	39	62	65
术前					
Child-Pugh评分	7	11	12	8	10
ALB(g/L)	31.2	26.5	22.8	28.7	27.3
ALT(IU/L)	49.5	56.2	61.4	52.7	51.9
TB( $\mu$ mol/L)	40.2	53.8	55.5	45.8	52.1
PT(s)	16.3	22.6	19.8	16.5	18.3
术后52wk					
Child-Pugh评分	7	8	8	8	8
ALB(g/L)	34.3	29.6	31.1	32.5	30.2
ALT(IU/L)	36.7	45.8	55.9	41.7	48.5
TB( $\mu$ mol/L)	37.7	51.2	50.4	32.3	37.3
PT(s)	15.4	17.8	16.3	15.9	17

P1-P5: 患者1-5. ALB: 白蛋白; ALT: 丙氨酸转氨酶; TB: 总胆红素; PT: 凝血酶原时间.

## ■创新盘点

TIPS缓解门脉高压、干细胞移植改善肝功, 但将二者结合治疗肝硬化很少见诸报道, 这是很好的创意.

isolating reagents)分离. 试剂盒采取负收集混合法, 将去除的细胞作为靶细胞, 进行分步去除, 没有使用标记物. 每步去除的成分都取样检测, 证明其仅含微量所需目标细胞(干细胞). 此方法能有效去除全部的红细胞、血小板、血浆物质及大部分成熟的白细胞、淋巴细胞, 保留所有的干细胞. 分离的干细胞进行计数、测细胞活力, 并用流式细胞仪检测干细胞的表面标志CD34、CD45、CD90、CD105、CD19及HLA-DR.

**1.2.2 TIPS及干细胞移植:** 常规消毒铺巾后, 在放射科导管室用数字减影技术(digital subtraction angiography, DSA), 在局部麻醉下穿刺右或左侧颈内静脉, 经颈静脉将TIPS肝穿套针Rupus-100(美国库克公司, Cook, Bloomington, IN)引入肝静脉, X线导向下穿刺门静脉, 根据肝静脉与门静脉的距离, 置入10 mm×50 mm或10 mm×70 mm覆膜支架(美国波士顿科学公司, Boston Scientific Corporation, Boston, MA). 最后, 常规消毒铺巾后, 局麻下穿刺入股动脉、经肝动脉注入干细胞悬液. 围术期处理: 术前患者均接受上腹部血管三维重建增强CT检查, 以明确门静脉系统和肝静脉空间关系, 并排除肝脏肿瘤. 术前进行血常规及凝血功能检查. 术后皮下注射低分子肝素钙2500 U, 每12 h一次, 注射持续5-7 d, 继以口服华法林(2.5-7.5 mg/d)半年, 根据国际标准化比值(international normalized ratio, INR) = 2.0来调整华法林的用药剂量.

**1.2.3 随访:** 术后随访1年. 记录每例患者术后1、4、12、25、52 wk(1年)的临床表现, 并行生化检查. 第52周均行胃镜检查.

**统计学处理** 术前、术后肝功[ALB、转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TB)、凝血酶原时间(prothrombintime, PT)]比较采用GraphPad Prism 5软件进行, 方差齐性采用配对 $t$ 检验, 方差不齐采用非参数秩和检验(Wilcoxon signed rank test),  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 细胞鉴定** 本课题使用的干细胞分离试剂, 去除了全部的红细胞、血小板、血浆物质及大部分成熟的白细胞、淋巴细胞, 保留所有的干细胞. 分离的细胞活力每例>92%. 获得总细胞数平均为 $1.04 \times 10^9$ 个, 经流式细胞仪鉴定, CD45<sup>+</sup>细胞平均 $8.84 \times 10^8$ 个, CD34<sup>+</sup>细胞平均 $8.79 \times 10^6$ 个. CD34<sup>+</sup>细胞占CD45<sup>+</sup>细胞的1.01%. 我们还进行了间充质干细胞的鉴定: 同时在细胞表面检测4个不同的抗体[即CD90、CD105、CD19及人白细胞DR抗原(human leukocyte antigen DR, HLA-DR)], 其中CD90及CD105均为阳性、CD19及HLA-DR均为阴性的细胞平均 $1.04 \times 10^7$ 个(表2).

**2.2 改善腹水** 5例均术前使用利尿剂, 剂量从呋塞米40 mg, 螺内酯100 mg逐渐递增至呋塞米160 mg, 螺内酯400 mg. 4例顽固性腹水者对利尿剂缺乏



## ■应用要点

本方案首次结合二者优势,对失代偿期肝硬化不失为一行之有效的方法,值得探讨。

表 2 移植干细胞量

	P1	P2	P3	P4	P5	mean ± SD
干细胞总数( $\times 10^9$ )	1.00	0.90	1.20	0.95	1.17	1.04 ± 0.13
CD45 <sup>+</sup> ( $\times 10^9$ )	9.30	8.29	8.90	8.69	9.01	8.84 ± 0.38
CD34 <sup>+</sup> ( $\times 10^9$ )	8.12	9.25	8.68	9.03	8.88	8.79 ± 0.43
CD34 <sup>+</sup> /CD45 <sup>+</sup> (%)	0.89	1.20	0.94	1.19	0.83	1.01 ± 0.17
MSC( $\times 10^7$ )	0.95	1.21	1.03	0.88	1.31	1.04 ± 0.18

P1-P5: 患者1-5. MSC: 间充质干细胞。

表 3 TIPS联合自体骨髓干细胞移植术前后的肝功能 (mean ± SD)

	ALB(g/L)	ALT(IU/L)	TB( $\mu$ mol/L)	PT(s)
术前	27.3 ± 3.08	54.3 ± 4.62	49.5 ± 6.35	18.7 ± 2.61
术后1 wk	24.7 ± 2.43	53.2 ± 5.19	49.1 ± 6.51	18.5 ± 1.99
术后4 wk	26.6 ± 1.60	51.0 ± 5.86	46.6 ± 5.88	17.9 ± 1.54
术后12 wk	28.4 ± 1.87	49.3 ± 6.58	45.4 ± 6.80	17.3 ± 1.41
术后25 wk	29.7 ± 2.16	46.0 ± 6.66	43.4 ± 7.58	16.9 ± 1.09
术后52 wk	31.5 ± 1.89	45.7 ± 7.23	41.8 ± 8.51	16.5 ± 0.94
P值(术前 vs 术后52 wk)	0.014	0.063	0.045	0.063

ALB: 白蛋白; ALT: 丙氨酸转氨酶; TB: 总胆红素; PT: 凝血酶原时间。

反应, 尿量低于1000 mL/d, 给予放腹水治疗, 每次放1000-2000 mL, 1次/d, 每例4-5次, 并给予输注人血白蛋白(albumin, ALB)20-40 g/d(放腹水时), 尿量达1000 mL/d. TIPS联合干细胞移植术后, 即日起每例尿量增至2300-2500 mL/d. 4例顽固性腹水患者, 利尿剂逐渐减量至呋塞米40 mg, 螺内酯100 mg, 术后3 wk复查腹水为少量腹水, 出院后随访观察, 该患者与其他患者一样, 仅需小剂量利尿剂(每天呋塞米40 mg或螺内酯40 mg交替使用)即可使尿量维持在1500 mL/d. 随访1年, 腹水维持在少量, 没有复发。

**2.3 改善肝功** 复查肝功, ALB多维持在正常或轻度偏低范围, 出院后未再输注人血ALB. 第52周化验肝功, 提示ALB从27.3 g/L升至31.5 g/L; TB从49.5  $\mu$ mol/L降至41.8  $\mu$ mol/L( $P = 0.045$ ). ALT、PT等指标总体减低, Child-Pugh评分均为B级(表1, 3)。

**2.4 复查胃镜** 所有患者随访一年无呕血、黑便. 术后第52周复查胃镜, 食管胃底静脉均为轻度曲张, 无红色征, 无需处理。

**2.5 并发症** 所有患者作骨髓穿刺、TIPS及干细胞移植时, 均无明显不良反应. 4例患者术后2-3 d起反复发生 I - II 期肝性脑病, 经内科治疗在24 h内缓解. 出院后随访1年, 无肝性脑病发生。

## 3 讨论

肝硬化的严重并发症主要体现在门脉高压、肝脏的合成和代谢功能减退两方面, 如何有效缓解、改善这两方面的病理生理改变, 长期以来都是治疗肝硬化的重点方向. 门体分流术是缓解门脉高压的重要策略, 血管介入分流是继外科分流之后的一种微创、疗效可靠的分流方法, 即经颈静脉肝内门体分流术. 近年多家机构推荐TIPS用于食管胃底静脉曲张出血及难治性腹水的防治<sup>[9-11]</sup>, 食管胃底静脉曲张致命性大出血时, TIPS优于外科手术; 而对于顽固性腹水、肝肾综合征, 除了肝移植, TIPS介入治疗也是最后的较佳方案. TIPS的两个主要并发症, 分流道再狭窄及肝性脑病, 曾一度使这一技术推广受限. 随着新型覆膜支架的应用、分流道的选择、术后恰当的抗凝治疗, TIPS术后分流道再狭窄率明显减少, 结合恰当的内科治疗, 术后肝性脑病也多可获得控制。

干细胞治疗是近年来治疗肝病的新型方法, 而骨髓源干细胞是最主要来源之一. 研究表明, 在骨髓中除了造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)外, 还发现新的产生淋巴造血系统以外组织的功能的干细胞群. 这一发现开创了骨髓干细胞用于临床治疗的可能性. 研究发现, 骨

髓含有高度可塑性干细胞, 可以直接从骨髓中纯化或来自培养的骨髓, 并且在特定条件下能够产生来自3个胚层的细胞. 这些纯化的干细胞, 包括间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)等, 研究表明, 不论体内还是体外, MSC具有广泛的分化潜能, 包括向成心肌细胞、神经外胚层和肝样细胞分化<sup>[12]</sup>. 而骨髓来源的HSC在正常环境下可能对肝细胞再生不起作用, 当肝脏受损, 则能分化为肝细胞从而改善肝功<sup>[4,5,13-16]</sup>, 尤其表现在明显增加血清ALB、降低TB, 一定程度上改善凝血功能.

本研究应用中航(宁夏)生物有限责任公司生产的骨髓血细胞处理试剂盒, 他采用负收集法和密度法相结合的方法, 以表面抗原Lin阳性细胞为靶细胞分离除去全部的红细胞、血小板、血浆物质, 这种方法能有效保留所有的干细胞/祖细胞. 所得到的干细胞/祖细胞表面没有任何抗体标记, 不存在生物安全性问题. 供体是自体, 没有伦理学的争议和排斥反应. 经鉴定, 用本方法分离、获得的干细胞包含CD34<sup>+</sup>细胞以及CD90<sup>+</sup>、CD105<sup>+</sup>、CD19<sup>-</sup>、HLA-DR-细胞等. 因此, 本方案获得的干细胞包含了HSC、MSC以及各种祖细胞等, 并保留了其微环境(niche), 这样, 他们就能协同作用, 最大限度的发挥作用, 因此疗效一定优于移植某种单一干细胞. 我科曾用该方法分离自体骨髓干细胞35例, 并行肝动脉内移植, 随访半年, 获得很好疗效(ALB增加、TB下降、PT、FIB接近正常)<sup>[6]</sup>.

综合文献和观察我科TIPS和干细胞移植的病例, 这两项技术都日趋成熟, 都有较为确切的疗效. 我科创造性、前瞻性地把以上两项技术相结合, 选择5例失代偿期肝硬化患者, 经TIPS的同时行自体骨髓干细胞移植, 以期在缓解门脉高压的同时, 也改善肝脏的生理功能, 从而最大程度的缓解晚期肝硬化的并发症、改善肝功能, 延长患者生存时间和提高其生存质量.

从我们选取病例的术后观察和随访看, 该联合治疗方法达到了令人激动的效果-既达到了TIPS手术的分流效应, 门脉高压得以减轻, 腹水减轻, 防治了上消化道出血及肝肾综合征, 也达到了干细胞移植所致的肝功能的改善, 即血清ALB合成明显增加( $P = 0.014$ )、TB明显降低( $P = 0.045$ ), 而ALT及PT有所下降(表3). 从结果看, 说明本方案治疗肝硬化具有良好疗效.

从表3可知, TIPS联合干细胞移植治疗的病例较之单纯行TIPS<sup>[17]</sup>, 总体指标均较术前改善,

术后的凝血功能也较术前好转, 5例在随访期间无一出现消化系等部位出血现象, 故可推测干细胞移植治疗在TIPS术后肝性脑病发生、凝血功能减退引发出血的防治中也发挥了积极作用; 而肝性脑病的可控性、肝功能的改善, 这是单纯TIPS做不到的. 较之单纯干细胞移植仅改善肝功外, 联合方案还降低了门脉高压, 凝血机制也得到改善, 可进一步降低食管胃底静脉曲张出血的风险. 总之, 两者联合既改善肝功、降低门脉压力, 又降低了对应的风险. 解决了单纯干细胞移植不能解决的门脉高压所致的出血和单纯TIPS不能解决的肝功能的持续恶化的困境.

当然, 上述结论还有待进一步行单纯TIPS治疗和TIPS联合干细胞治疗的随机对照试验来证实. 通过上述初步观察, 获得较理想结果, 我科继续进行了随机对照研究, 即设置保守治疗组、单纯干细胞移植组、干细胞移植+TIPS组, 进一步证实该方法有效、安全.

可以期待, 这种联合治疗方法微创、安全、有效, 一次性完成操作, 减少创伤, 能相对完善地缓解肝硬化的晚期并发症, 是值得推广的综合治疗手段. 随着TIPS和干细胞移植治疗的进一步成熟, 对于多数乙型肝炎后肝硬化患者, 其以后的治疗方向可能是抗病毒治疗、介入方法缓解门脉高压症并联合干细胞移植治疗改善肝脏功能等综合性的方案.

**志谢** 感谢四川省脐带血造血干细胞库汪成孝教授对本课题中的干细胞分离、鉴定所作的技术指导.

## 4 参考文献

- 1 Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 3-4 [PMID: 19187608]
- 2 Bureau C, Garcia-Pagan JC, Otal P, Pomier-Layrargues G, Chabbert V, Cortez C, Perreault P, Péron JM, Abraldes JG, Bouchard L, Bilbao JJ, Bosch J, Rousseau H, Vinel JP. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology* 2004; 126: 469-475 [PMID: 14762784 DOI: 10.1053/j.gastro.2003.11.016]
- 3 Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH, Galloway JR, Rikkers LF, Jeffers LJ, Abu-Elmagd K, Connor J. Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 1643-1651 [PMID: 16697728 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.02.008]
- 4 Lyra AC, Soares MB, da Silva LF, Fortes MF, Silva AG, Mota AC, Oliveira SA, Braga EL, de Carvalho WA, Genser B, dos Santos RR, Lyra LG. Feasibility

## ■名词解释

经颈静脉肝内门体分流术: 是用微创技术在肝内门静脉和肝静脉之间安置人工支架, 从而将门静脉血液分流到体循环, 降低门脉压; MSC(间充质干细胞)、HSC(造血干细胞): 为骨髓干细胞的一部分, 在一定条件下均能分化为肝细胞等.

# ■同行评价

失代偿期肝硬化属临床难治性疾病,作者应用TIPS联合肝内干细胞移植的方法治疗,很有创新性,而且有效,值得报道。

- and safety of autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in patients with advanced chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1067-1073 [PMID: 17373741]
- 5 Teraï 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 [PMID: 16778155 DOI: 10.1634/stemcells.2005-0542]
- 6 黄茂涛, 季代金, 冯早明, 周炜, 王维萍, 谭曦, 赵睿婷, 陈杨, 汤敏. 经肝动脉自体骨髓干细胞移植治疗失代偿期肝硬化. *实用医学杂志* 2010; 2: 3166-3168
- 7 Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, Angeli P, Porayko M, Moreau R, Garcia-Tsao G, Jimenez W, Planas R, Arroyo V. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38: 258-266 [PMID: 12830009 DOI: 10.1053/jhep.2003.50315]
- 8 Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. [The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2010 version)]. *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2011; 19: 13-24 [PMID: 21272453 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2011.01.007]
- 9 Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009; 49: 2087-2107 [PMID: 19475696 DOI: 10.1002/hep.22853]
- 10 Monescillo A, Martínez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, Sierra A, Guevara C, Jiménez E, Marrero JM, Buceta E, Sánchez J, Castellot A, Peñate M, Cruz A, Peña E. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology* 2004; 40: 793-801 [PMID: 15382120 DOI: 10.1002/hep.20386]
- 11 García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, Abrales JG, Nevens F, Vinel JP, Mössner J, Bosch J. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010; 362: 2370-2379 [PMID: 20573925 DOI: 10.1056/NEJMoa0910102]
- 12 Bonnet D. Biology of human bone marrow stem cells. *Clin Exp Med* 2003; 3: 140-149 [PMID: 14648228 DOI: 10.1007/s10238-003-0017-9]
- 13 Lagasse E, Connors H, Al-Dhalimy M, Reitsma M, Dohse M, Osborne L, Wang X, Finegold M, Weissman IL, Grompe M. Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo. *Nat Med* 2000; 6: 1229-1234 [PMID: 11062533 DOI: 10.1038/81326]
- 14 Jeffery R, Poulosom R, Alison MR. Sources of adult hepatic stem cells: haematopoietic. *Methods Mol Biol* 2009; 481: 141-154 [PMID: 19096804 DOI: 10.1007/978-1-59745-201-4\_12]
- 15 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 [PMID: 15790766 DOI: 10.1634/stemcells.2004-0283]
- 16 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 [PMID: 16556705 DOI: 10.1634/stemcells.2005-0629]
- 17 Gaba RC, Khatani VL, Knuttinen MG, Omene BO, Carrillo TC, Bui JT, Owens CA. Comprehensive review of TIPS technical complications and how to avoid them. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: 675-685 [PMID: 21343513 DOI: 10.2214/AJR.10.4819]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利

