

# 人脐带间充质干细胞经外周静脉移植治疗失代偿期肝硬化的临床疗效

佟立新, 张 岁, 闫宝勇, 张 君, 王海舫, 解从君, 李保欣

佟立新, 张岁, 王海舫, 解从君, 李保欣, 河北医科大学第一医院中西医结合肝病诊疗中心 河北省石家庄市 050031  
 闫宝勇, 河北医科大学第一医院中心实验室 河北省石家庄市 050031

张君, 河北医科大学第一医院细胞治疗实验室 河北省石家庄市 050031

佟立新, 主任医师, 主要从事肝脏病的诊治研究。

河北省科技计划基金资助项目, No. 12276102D

作者贡献分布: 结果分析和论文撰写由佟立新完成; 选题和审校由闫宝勇完成; 文献检索、部分临床操作、病例收集由张岁完成; 脐带间充质干细胞分离、培养和鉴定由张君完成; 部分临床操作、病例收集由王海舫、解从君及李保欣完成。

通讯作者: 闫宝勇, 教授, 050031, 河北省石家庄市东岗路89号, 河北医科大学第一医院中心实验室。

yanbaoyong111@163.com

电话: 0311-85917165

收稿日期: 2015-02-20 修回日期: 2015-03-25

接受日期: 2015-04-02 在线出版日期: 2015-05-28

University, 89 Donggang Road, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China. yanbaoyong111@163.com

Received: 2015-02-20 Revised: 2015-03-25

Accepted: 2015-04-02 Published online: 2015-05-28

## Abstract

**AIM:** To assess the efficacy and safety of human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation *via* peripheral vein in the treatment of different degrees of decompensated cirrhosis.

**METHODS:** Twenty patients with different degrees of hepatitis B virus related cirrhosis were enrolled, including 6 with Child-Pugh A disease, 8 with Child-Pugh B and 6 with Child-Pugh C. On the basis of routine treatment, these patients were given intravenous infusion of human umbilical cord mesenchymal stem cells *via* peripheral vein (stem cell group). Another 20 patients with hepatitis B virus related cirrhosis comprised a control group and were given routine treatment, including 5 with Child-Pugh A disease, 9 with Child-Pugh B and 6 with Child-Pugh C. The changes of liver function and coagulation function were detected before transplantation and 2, 4, 12 and 24 wk after transplantation. Clinical symptoms and side effects were also observed after stem cell treatment.

**RESULTS:** For patients with Child-Pugh A or B disease, the levels of albumin (ALB) and cholinesterase (CHE) in the stem cell group at 12 and 24 wk were significantly increased compared with those before treatment or in the control group after treatment ( $P < 0.05$ );

## 背景资料

肝硬化是所有肝病的终末期阶段。肝移植是治疗终末期肝病的理想方法, 但肝源缺乏、费用昂贵、移植后需长期服用抗排斥药物, 限制了其在临床上的广泛应用。干细胞移植技术被应用于肝脏疾病的临床试验中, 并取得了一定疗效, 为肝硬化的治疗提供了新途径。

## Therapeutic effect of human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation *via* peripheral vein on decompensated cirrhosis

Li-Xin Tong, Sui Zhang, Bao-Yong Yan, Jun Zhang, Hai-Fang Wang, Cong-Jun Xie, Bao-Xin Li

Li-Xin Tong, Sui Zhang, Hai-Fang Wang, Cong-Jun Xie, Bao-Xin Li, Live Disease Diagnosis and Treatment Center of Chinese and Western Medicine, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China

Bao-Yong Yan, Central Laboratory, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China

Jun Zhang, Cell Therapy Laboratory, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China

Supported by: Hebei Provincial Science and Technology Program, No. 12276102D

Correspondence to: Bao-Yong Yan, Professor, Central Laboratory, the First Hospital of Hebei Medical

## 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

# 研究前沿

研究发现间充质干细胞可以通过分化成肝细胞或通过抑制肝细胞的凋亡、促进肝细胞再生来发挥肝细胞样作用, 为肝硬化的治疗提供了新途径。通过移植间充质干细胞治疗失代偿期肝硬化逐渐成为研究的热点, 但该项技术对不同程度肝硬化的疗效是否一致, 有待进一步探索。

the value of prothrombin activity (PTA) was increased from  $62\% \pm 15\%$  pre-therapy to  $80\% \pm 17\%$  at 24 wk post-therapy in the stem cell group; the levels of PTA in the stem cell group were significantly increased compared with the control group at 4, 12, and 24 wk after treatment ( $P < 0.01$ ); the levels of PTA in the stem cell group at 4, 12, and 24 wk after treatment were significantly increased than that before treatment ( $P < 0.01$ ); there were no significant differences in levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), or total bilirubin (TBIL) between the stem cell group and control group ( $P > 0.05$ ). For patients with Child-Pugh C disease, there were no significant differences in levels of ALT, AST, TBIL, ALB, CHE or PTA between two groups or pre-therapy and post-therapy with stem cells. The clinical symptoms in the stem cell group were improved obviously compared with those in the control group in patients with Child-Pugh A or B disease ( $P < 0.05$ ), although there were no significant differences between the stem cell group and control group in patients with Child-Pugh C disease ( $P > 0.05$ ). No related complications or adverse effects were observed in these patients.

**CONCLUSION:** Human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation *via* peripheral vein in the treatment of decompensated cirrhosis is safe and effective, and the curative effect in patients with Child-Pugh A or B disease is much remarkable than those with Child-Pugh C.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Umbilical cord mesenchymal stem cells; Liver cirrhosis; Transplantation

Tong LX, Zhang S, Yan BY, Zhang J, Wang HF, Xie CJ, Li BX. Therapeutic effect of human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation *via* peripheral vein on decompensated cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(15): 2457-2462 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2457.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2457>

## 摘要

**目的:** 探讨人脐带间充质干细胞经外周静脉移植治疗不同程度肝硬化的临床疗效及安全性。

**方法:** 选择乙型肝炎肝硬化失代偿期患者20

例, 其中Child-Pugh A级6例, B级8例, C级6例, 在常规保肝的基础上给予人脐带间充质干细胞经外周静脉移植治疗, 同期选择20例乙型肝炎肝硬化失代偿期患者作为对照组, 其中Child-Pugh A级5例, B级9例, C级6例, 给予常规保肝治疗。于术后2、4、12及24 wk观察不同程度肝硬化患者的肝功能和凝血功能的变化, 并观察临床症状的改善以及不良反应的发生情况。

**结果:** Child-Pugh A、B级患者: 术后白蛋白(albumin, ALB)、胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)升高, 于12、24 wk较术前及对照组均有明显改善( $P < 0.05$ ), 凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)由术前平均 $62\% \pm 15\%$ 在24 wk上升至 $80\% \pm 17\%$ , 于4、12、24 wk较术前及对照组均有明显升高( $P < 0.01$ ), 干细胞组与对照组谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)自第2周始均有下降趋势, 但两组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。Child-Pugh C级患者: 术后ALT、AST、TBIL、ALB、CHE、PTA与术前及对照组比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。Child-Pugh A、B级患者术后临床症状明显改善, 与对照组相比差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), Child-Pugh C级患者临床症状改善程度两组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。所有患者均未发生严重不良反应及并发症。

**结论:** 经外周静脉移植脐带间充质干细胞治疗失代偿期肝硬化具有较好的临床疗效和安全性。Child-Pugh A、B级患者的疗效优于Child-Pugh C级患者。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 脐带间充质干细胞; 肝硬化; 移植

**核心提示:** 本研究经外周静脉移植脐带间充质干细胞治疗失代偿期肝硬化, 与对照组比较, 结果显示能更好地改善患者的肝功能及临床症状。并且Child-Pugh A、B级患者的疗效优于Child-Pugh C级患者。

佟立新, 张岁, 闫宝勇, 张君, 王海航, 解从君, 李保欣. 人脐带间充质干细胞经外周静脉移植治疗失代偿期肝硬化的临床疗效. *世界华人消化杂志* 2015; 23(15): 2457-2462 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2457.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i15.2457>

## 0 引言

肝硬化是由一种或多种原因引起的以肝组织弥漫性肝纤维化、假小叶和再生结节为组织学特征的进行性慢性肝病, 是所有肝病的终末期阶段. 肝移植是治疗终末期肝病的理想方法, 但肝源缺乏、费用昂贵、移植后需长期服用抗排斥药物, 限制了其在临床上的广泛应用. 间充质干细胞具有自我更新、多向分化和免疫调节的作用<sup>[1]</sup>, 被广泛应用于肝脏疾病的临床试验中, 并取得了一定疗效, 为肝硬化的治疗提供了新途径. 但干细胞移植对不同程度肝硬化的疗效是否一致, 有待进一步探索. 本研究通过外周静脉移植脐带间充质干细胞治疗失代偿期肝硬化患者, 观察其对不同程度肝硬化的临床疗效.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 2012-09/2014-09收治的20例乙型肝炎肝硬化失代偿期患者, 其中男性11例, 女性9例, 年龄33-70岁, 平均56.4岁 $\pm$ 10.4岁, Child-Pugh分级: A级6例, B级8例, C级6例, 给予脐带间充质干细胞静脉输注治疗. 同期选择20例乙型肝炎肝硬化失代偿期患者作为对照组, 其中男性11例, 女性9例, 年龄33-71岁, 平均56.0岁 $\pm$ 10.3岁. Child-Pugh分级: A级5例、B级9例、C级6例. 诊断符合2000年《病毒性肝炎防治方案》的诊断标准. 排除标准: 已确诊有肝癌或其他脏器肿瘤, 严重的心肺脑疾病以及衰竭状态患者, 高度过敏体质, 有精神疾病者. 所有患者均给予保肝、口服抗乙型肝炎病毒药物等综合内科治疗.

### 1.2 方法

**1.2.1 脐带间充质干细胞的制备:** 选择健康产妇, 排除乙型肝炎、丙型肝炎、艾滋病、梅毒及其他传染性疾病, 无病理妊娠者, 并签署知情同意书. 操作时严格按照脐带采集标准进行. 脐带自手术台取下后, 浸入含抗生素的生理盐水中, 4℃保存, 在超净台内取出脐带, 用PBS冲洗净脐动脉和脐静脉内的残余血液, 用止血钳和剪刀剔除上述血管, 将脐带剪成1 mm<sup>3</sup>大小的组织块, 过100目筛网过滤收集细胞. 置于37℃, 50 mL/L CO<sub>2</sub>孵箱进行培养. 3 d后全量更换培养液, 弃去未贴壁的细胞与杂质, 第6-7天后镜下可见贴壁生长的单个梭形细胞从组织块中游离出来, 再次换液. 获得的细胞长到

80%融合时, 用0.25%胰蛋白酶消化, 显微镜下观察, 控制消化时间, 培养液终止消化; 将细胞悬液1500 r/min离心5 min, 原代细胞以1:1的比例进行传代, 记为P1代; P2代以后按1:3或1:4的比例传代. 收集第4代细胞, 细胞总数为 $(2-4) \times 10^7$ /mL. 流式细胞仪检测细胞表型并确定为脐带间充质干细胞.

**1.2.2 移植:** 患者取仰卧位, 采用外周静脉途径建立静脉留置针, 使用输血器输注, 输注脐带间充质干细胞前20 min给予苯海拉明注射液20 mg肌注, 0.9%氯化钠溶液建立静脉通路, 再给予脐带间充质干细胞静脉输注. 滴入时注意控制滴速, 100 mL悬液滴注30 min, 每位患者给予静脉输注2次, 每半月1次.

**1.2.3 术后随访:** 治疗后2、4、12及24 wk观察谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)、白蛋白(albumin, ALB)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)的变化, 临床症状的改善、术后不良反应以及肝细胞癌的发生率、病死率.

**统计学处理** 所有数据采用SPSS13.0软件进行统计分析. 计量数据用mean $\pm$ SD表示, 两组之间比较及组内治疗前后比较采用 $t$ 检验, 计数资料行 $\chi^2$ 检验和fisher精确概率法,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 临床症状的改善情况** 自第4周开始, 干细胞组Child-Pugh A、B级患者食欲改善12例(86%), 乏力改善13例(93%), 腹胀减轻12例(86%), 对照组食欲改善7例(50%), 乏力改善8例(57%), 腹胀减轻6例(43%). Child-Pugh A、B级患者干细胞组食欲、乏力、腹胀均较对照组明显改善( $P < 0.05$ )(表1). 干细胞组Child-Pugh C级患者食欲改善5例(83%), 乏力改善4例(67%), 腹胀减轻4例(67%), 对照组食欲改善2例(33%), 乏力改善3例(50%), 腹胀减轻3例(50%). Child-Pugh C级患者干细胞组临床症状改善与对照组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(表2).

**2.2 Child-Pugh A、B级的两组失代偿期肝硬化患者生化指标的改善情况** 干细胞组治疗后12、24 wk ALB、CHE较治疗前及对照组

### □ 相关报道

既往研究显示, 脐带间充质干细胞移植可以改善失代偿期肝硬化患者的肝功能及临床症状, 安全性好.



■ 创新盘点

本文从临床症状、肝功能、不良反应等方面综合评价脐带间充质干细胞移植治疗不同程度肝硬化的临床疗效。

表 1 Child-Pugh A、B级患者临床症状的改善情况 [ $n = 14$ ,  $n(\%)$ ]

分组	食欲改善	乏力改善	腹胀改善
干细胞组	12(86) <sup>a</sup>	13(93) <sup>a</sup>	12(86) <sup>a</sup>
对照组	7(50)	8(57)	6(43)
$\chi^2$ 值	4.094	4.762	5.600

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组。

均升高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。对照组ALB、CHE治疗后与治疗前比较无明显变化( $P > 0.05$ )。干细胞组治疗后4、12、24 wk PTA与治疗前比较明显升高, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ ), 且与对照组比较有显著改善( $P < 0.01$ ), 对照组PTA治疗后4、12、24 wk有升高趋势, 但与治疗前比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组ALT、AST、TBIL治疗后均有下降趋势, 组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组AST在治疗后24 wk较治疗前均有明显降低( $P < 0.05$ )(表3)。

**2.3 Child-Pugh C级的两组失代偿期肝硬化患者生化指标的改善情况** 干细胞组治疗后ALB、CHE、PTA有升高趋势, 但其改善程度与治疗前及对照组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组ALT、AST、TBIL治疗后与治疗前比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 组间比较差异也无统计学意义( $P > 0.05$ )(表4)。

**2.4 不良反应的发生情况** 20例患者脐血干细胞移植术后随访6 mo均未发现严重不良反应及并发症, 无肝癌发生, 无死亡患者。

3 讨论

脐带间充质干细胞是一种中胚层来源的成体干细胞, 具有多向分化、大量增殖及免疫调节的功能, 在一定条件下可以分化为肝细胞、骨细胞、软骨细胞、神经胶质细胞、脂肪细胞<sup>[2-5]</sup>, 参与多种组织的损伤修复过程。为失代偿期肝硬化的治疗开辟了一条新途径。Li等<sup>[6]</sup>提出人脐带间充质干细胞可以抑制肝脏的上皮间质转化和改善大鼠的肝纤维化。Yan等<sup>[7]</sup>用人脐带间充质干细胞移植治疗CCl<sub>4</sub>诱导的肝损伤大鼠, 结果发现移植的脐带间充质干细胞能够抑制肝细胞凋亡, 促进肝细胞再生, 降低血清氨基转移酶, 减少肝细胞的变性。临床研究<sup>[8-10]</sup>显示脐带间充质干细胞移植可以改善

表 2 Child-Pugh C级患者临床症状的改善情况 [ $n = 6$ ,  $n(\%)$ ]

分组	食欲改善	乏力改善	腹胀改善
干细胞组	5(83)	4(67)	4(67)
对照组	2(33)	3(50)	3(50)
$P$ 值	0.242	1.000	1.000

失代偿期肝硬化患者的肝功能及临床症状, 安全性好。但脐带间充质干细胞对不同程度肝硬化的治疗效果是否一致, 鲜见临床报道。张善红等<sup>[11]</sup>采用骨髓干细胞经肝动脉移植治疗不同程度失代偿期肝硬化患者, 研究结果提示Child C级患者的肝功能无明显改善。傅念等<sup>[12]</sup>经股动脉自体骨髓干细胞移植治疗不同病因、不同程度的肝硬化患者, 从肝硬化患者Child-Pugh分级程度角度来观察疗效, 结果显示Child-Pugh B级患者有效率达100%, Child-Pugh C的患者有效率仅为50%。本研究通过脐带间充质干细胞移植治疗失代偿期肝硬化患者, 设立对照组, 对不同程度的肝硬化的临床疗效进行了分析。

本研究结果显示Child-Pugh A、B、C级患者脐带间充质干细胞移植后自第4周起, 患者的食欲、乏力及腹胀的改善情况均优于对照组, Child-Pugh A、B级患者的临床症状改善程度与对照组比较差异有统计学意义, Child-Pugh C级患者的临床症状改善程度与对照组比较差异无统计学意义。表明脐带间充质干细胞移植治疗可改善肝硬化患者的临床症状, Child-Pugh A、B级患者的临床症状改善程度优于Child-Pugh C级患者, 但由于样本数量少, 仍需加大样本量进一步研究。

Child-Pugh A、B级患者, 脐带间充质干细胞移植后ALB、CHE、PTA均较治疗前升高, 差异有统计学意义, 且与对照组比较差异有统计学意义。Child-Pugh C级患者脐带间充质干细胞移植后ALB、CHE、PTA也较治疗前有升高趋势, 但与治疗前及对照组比较差异均无统计学意义, ALB、CHE、PTA均为肝脏合成的指标, 表示脐带间充质干细胞可改善肝脏的合成储备功能, 其可能机制为干细胞可以分化为功能性肝细胞<sup>[13,14]</sup>或通过抑制肝细胞的凋亡, 分化各种生物活性因子促进肝细胞再生<sup>[15]</sup>, 发挥肝细胞样作用, 使肝脏合成功能

表 3 Child-Pugh A、B级的两组失代偿期肝硬化患者生化指标的变化 ( $n = 14$ , mean  $\pm$  SD)

分组	时间(wk)	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL( $\mu$ mol/L)	ALB(g/L)	CHE(U/L)	PTA(%)
干细胞组	0	43.06 $\pm$ 26.54	62.45 $\pm$ 36.76	30.49 $\pm$ 12.51	33.98 $\pm$ 6.15	3562.14 $\pm$ 1324.69	62 $\pm$ 15
	2	37.01 $\pm$ 11.03	54.61 $\pm$ 26.36	27.96 $\pm$ 12.93	34.05 $\pm$ 4.40	3629.29 $\pm$ 1457.92	65 $\pm$ 14
	4	36.29 $\pm$ 12.06	55.20 $\pm$ 25.93	29.96 $\pm$ 13.02	35.34 $\pm$ 4.31	3913.29 $\pm$ 1277.21	75 $\pm$ 15 <sup>bd</sup>
	12	34.45 $\pm$ 9.62	45.48 $\pm$ 21.92	26.61 $\pm$ 11.06	37.47 $\pm$ 3.99 <sup>bc</sup>	4462.43 $\pm$ 1145.17 <sup>bd</sup>	77 $\pm$ 16 <sup>bd</sup>
	24	32.41 $\pm$ 9.18	44.73 $\pm$ 21.09 <sup>a</sup>	28.40 $\pm$ 11.82	38.31 $\pm$ 5.84 <sup>bc</sup>	4482.07 $\pm$ 1299.66 <sup>bc</sup>	80 $\pm$ 17 <sup>bd</sup>
对照组	0	40.70 $\pm$ 28.49	63.04 $\pm$ 42.78	31.00 $\pm$ 14.46	34.86 $\pm$ 6.66	3702.14 $\pm$ 1536.65	59 $\pm$ 16
	2	34.18 $\pm$ 23.95	53.47 $\pm$ 35.19	26.98 $\pm$ 11.34	35.24 $\pm$ 6.19	3542.07 $\pm$ 1564.62	58 $\pm$ 16
	4	34.92 $\pm$ 14.04	51.43 $\pm$ 29.99	28.40 $\pm$ 16.24	35.61 $\pm$ 4.42	3357.86 $\pm$ 1248.10	60 $\pm$ 17
	12	31.68 $\pm$ 17.93	47.69 $\pm$ 24.41	26.54 $\pm$ 16.84	33.89 $\pm$ 3.53	3423.79 $\pm$ 1151.91	62 $\pm$ 15
	24	29.56 $\pm$ 12.63	45.81 $\pm$ 21.60 <sup>a</sup>	29.29 $\pm$ 10.36	35.64 $\pm$ 5.06	3819.57 $\pm$ 1209.17	63 $\pm$ 16

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 0 wk; <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs 对照组. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBIL: 总胆红素; ALB: 白蛋白; CHE: 胆碱酯酶; PTA: 凝血酶原活动度.

表 4 Child-Pugh C级的两组失代偿期肝硬化患者生化指标的变化 ( $n = 6$ , mean  $\pm$  SD)

分组	时间(wk)	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL( $\mu$ mol/L)	ALB(g/L)	CHE(U/L)	PTA(%)
干细胞组	0	28.63 $\pm$ 11.55	37.08 $\pm$ 9.97	53.07 $\pm$ 7.05	27.40 $\pm$ 3.05	1846.50 $\pm$ 178.70	46 $\pm$ 10
	2	31.28 $\pm$ 16.48	35.72 $\pm$ 8.41	52.07 $\pm$ 6.10	28.08 $\pm$ 2.38	1906.17 $\pm$ 245.76	47 $\pm$ 11
	4	28.38 $\pm$ 10.85	37.23 $\pm$ 8.21	52.60 $\pm$ 13.87	27.93 $\pm$ 2.61	1882.17 $\pm$ 167.44	48 $\pm$ 11
	12	28.13 $\pm$ 15.41	35.33 $\pm$ 8.82	51.80 $\pm$ 13.19	27.92 $\pm$ 1.68	1885.50 $\pm$ 234.75	48 $\pm$ 15
	24	30.63 $\pm$ 16.01	39.07 $\pm$ 7.51	48.40 $\pm$ 12.31	28.86 $\pm$ 2.56	1899.67 $\pm$ 292.29	49 $\pm$ 8
对照组	0	24.57 $\pm$ 9.90	35.58 $\pm$ 7.68	47.43 $\pm$ 12.40	27.62 $\pm$ 4.01	2086.83 $\pm$ 360.47	45 $\pm$ 12
	2	25.00 $\pm$ 11.36	33.42 $\pm$ 7.76	41.85 $\pm$ 9.03	30.73 $\pm$ 8.89	2228.00 $\pm$ 583.12	48 $\pm$ 15
	4	24.00 $\pm$ 9.86	40.38 $\pm$ 11.35	46.77 $\pm$ 15.88	29.43 $\pm$ 5.60	2033.00 $\pm$ 632.91	45 $\pm$ 15
	12	24.40 $\pm$ 10.13	37.68 $\pm$ 9.12	47.90 $\pm$ 19.12	27.82 $\pm$ 4.73	2042.67 $\pm$ 556.56	40 $\pm$ 12
	24	25.68 $\pm$ 9.60	35.20 $\pm$ 7.62	44.20 $\pm$ 15.00	28.90 $\pm$ 5.84	2081.33 $\pm$ 602.19	42 $\pm$ 14

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBIL: 总胆红素; ALB: 白蛋白; CHE: 胆碱酯酶; PTA: 凝血酶原活动度.

改善,但其具体机制仍需进一步研究. Child-Pugh A、B级患者两组ALT、AST、TBIL较治疗前有下降趋势,其中AST在治疗后24 wk较治疗前有明显降低,差异有统计学意义,但两组间比较差异无统计学意义,ALT、AST、TBIL为炎症损伤的指标,考虑脐带间充质干细胞无明显改善肝脏炎症损伤的作用,两组中ALT、AST、TBIL的改善与保肝降酶治疗有关. Child-Pugh C级患者两组ALT、AST治疗前后无明显变化, TBIL治疗后有下降趋势,但与治疗前比较差异无统计学意义,三者组间比较差异也无统计学意义, ALT、AST治疗前后变化不明显考虑与治疗前ALT、AST升高不明显或在正常范围内有关, TBIL改善考虑与综合保肝降酶有关. 根据本研究结果表明脐带

间充质干细胞移植后Child-Pugh A、B级患者对肝脏合成储备功能的改善优于Child-Pugh C级患者,分析可能原因: 肝功能Child-Pugh C级时肝脏出现明显肝窦变窄、血流受阻、肝内阻力增加,影响门静脉血流动力学,造成肝细胞缺氧和养料供给障碍. 且门脉压力增高,加重肝细胞的营养障碍,植入的干细胞因没有合适的“土壤”和微环境,影响“归巢”和增殖分化. 但由于Child-Pugh C级患者例数少,可能对疗效观察有一定的影响,需加大样本量进一步继续观察.

本研究通过外周静脉移植脐带间充质干细胞治疗失代偿期肝硬化,经外周静脉移植创伤小且操作简单,能最大程度地减轻患者的痛苦,并通过干细胞的“归巢”能力达到

#### 应用要点

本研究显示脐带间充质干细胞经外周静脉移植治疗失代偿期肝硬化,可以改善患者的肝功能及临床症状,安全可靠,值得在临床上推广.

# □ 同行评价

本研究设计合理, 操作过程规范, 资料详细, 统计分析正确, 结果可信, 有一定的推广和使用价值。

治疗效果, 不同程度的改善了肝硬化患者的临床症状和肝功能, 且无严重不良反应发生, 同时研究结果提示Child-Pugh A、B级患者的疗效优于Child-Pugh C级患者, 表明肝硬化的程度越轻, 疗效越好, 但仍需要大样本长期观察。

## 4 参考文献

- 1 Nagamura-Inoue T, He H. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells: Their advantages and potential clinical utility. *World J Stem Cells* 2014; 6: 195-202 [PMID: 24772246 DOI: 10.4252/wjsc.v6.i2.195]
- 2 Mennan C, Wright K, Bhattacharjee A, Balain B, Richardson J, Roberts S. Isolation and characterisation of mesenchymal stem cells from different regions of the human umbilical cord. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 916136 [PMID: 23984420 DOI: 10.1155/2013/916136]
- 3 Fong CY, Subramanian A, Gauthaman K, Venugopal J, Biswas A, Ramakrishna S, Bongso A. Human umbilical cord Wharton's jelly stem cells undergo enhanced chondrogenic differentiation when grown on nanofibrous scaffolds and in a sequential two-stage culture medium environment. *Stem Cell Rev* 2012; 8: 195-209 [PMID: 21671058 DOI: 10.1007/s12015-011-9289-8]
- 4 Xu ZF, Pan AZ, Yong F, Shen CY, Chen YW, Wu RH. Human umbilical mesenchymal stem cell and its adipogenic differentiation: Profiling by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *World J Stem Cells* 2012; 4: 21-27 [PMID: 22577495 DOI: 10.4252/wjsc.v4.i4.21]
- 5 Zhang HT, Fan J, Cai YQ, Zhao SJ, Xue S, Lin JH, Jiang XD, Xu RX. Human Wharton's jelly cells can be induced to differentiate into growth factor-secreting oligodendrocyte progenitor-like cells. *Differentiation* 2010; 79: 15-20 [PMID: 19800163 DOI: 10.1016/j.diff.2009.09.002]
- 6 Li T, Yan Y, Wang B, Qian H, Zhang X, Shen L, Wang M, Zhou Y, Zhu W, Li W, Xu W. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate liver fibrosis. *Stem Cells Dev* 2013; 22: 845-854 [PMID: 23002959 DOI: 10.1089/scd.2012.0395]
- 7 Yan Y, Xu W, Qian H, Si Y, Zhu W, Cao H, Zhou H, Mao F. Mesenchymal stem cells from human umbilical cords ameliorate mouse hepatic injury in vivo. *Liver Int* 2009; 29: 356-365 [PMID: 19141029 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01855.x]
- 8 Wang L, Li J, Liu H, Li Y, Fu J, Sun Y, Xu R, Lin H, Wang S, Lv S, Chen L, Zou Z, Li B, Shi M, Zhang Z, Wang FS. Pilot study of umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transfusion in patients with primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 Suppl 1: 85-92 [PMID: 23855301 DOI: 10.1111/jgh.12029]
- 9 Zhang Z, Lin H, Shi M, Xu R, Fu J, Lv J, Chen L, Lv S, Li Y, Yu S, Geng H, Jin L, Lau GK, Wang FS. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve liver function and ascites in decompensated liver cirrhosis patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 Suppl 2: 112-120 [PMID: 22320928 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.07024.x]
- 10 Shi M, Zhang Z, Xu R, Lin H, Fu J, Zou Z, Zhang A, Shi J, Chen L, Lv S, He W, Geng H, Jin L, Liu Z, Wang FS. Human mesenchymal stem cell transfusion is safe and improves liver function in acute-on-chronic liver failure patients. *Stem Cells Transl Med* 2012; 1: 725-731 [PMID: 23197664 DOI: 10.5966/sctm.2012-0034]
- 11 张善红, 姜春明, 李荣宽, 严艳. 自体骨髓干细胞移植治疗失代偿期肝硬化的临床研究. *中华临床医学杂志(电子版)* 2012; 6: 1016-1018
- 12 傅念, 阳学风, 吴清, 刘朝霞, 胡杨, 彭飞. 经肝动脉自体骨髓干细胞移植治疗不同病因肝硬化12例. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 2274-2278
- 13 Zheng G, Liu Y, Jing Q, Zhang L. Differentiation of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells into hepatocytes in vitro. *Biomed Mater Eng* 2015; 25: 145-157 [PMID: 25538065 DOI: 10.3233/BME-141249]
- 14 Li T, Zhu J, Ma K, Liu N, Feng K, Li X, Wang S, Bie P. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation promotes liver regeneration after portal vein embolization in cirrhotic rats. *J Surg Res* 2013; 184: 1161-1173 [PMID: 23809154 DOI: 10.1016/j.jss.2013.04.054]
- 15 Liu WH, Song FQ, Ren LN, Guo WQ, Wang T, Feng YX, Tang LJ, Li K. The multiple functional roles of mesenchymal stem cells in participating in treating liver diseases. *J Cell Mol Med* 2015; 19: 511-520 [PMID: 25534251 DOI: 10.1111/jcmm.12482]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

