

## 人脐带间充质干细胞治疗肝硬化的研究进展

段德, 杨婧, 杨晋辉, 唐映梅, 王园园

### ■背景资料

原位肝移植 (orthotopic liver transplantation, OLT) 被认为是终末期肝硬化最有效的治疗手段, 但基于供肝紧缺、免疫排斥等因素限制其开展。人脐带间充质干细胞 (human umbilical cord mesenchymal stem cells, HUC-MSCs) 具有来源丰富、易于采集保存、增殖分化能力强、免疫源性低、无伦理争议等独特优势, 使之迅速成为理想的细胞移植种子。

段德, 杨婧, 杨晋辉, 唐映梅, 王园园, 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科 云南省昆明市 650101

段德, 在读硕士, 主要从事肝胆胰疾病的研究。

作者贡献分布: 本文综述由段德完成; 王园园收集文献; 杨晋辉、杨婧及唐映梅审核。

通讯作者: 杨晋辉, 教授, 主任医师, 650101, 云南省昆明市五华区滇缅大道374号, 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科, yangjing\_dl@163.com  
电话: 0871-65351281

收稿日期: 2015-11-23

修回日期: 2015-12-16

接受日期: 2015-12-21

在线出版日期: 2016-01-28

### Human umbilical cord mesenchymal stem cells for treatment of cirrhosis

De Duan, Jing Yang, Jin-Hui Yang, Ying-Mei Tang, Yuan-Yuan Wang

De Duan, Jing Yang, Jin-Hui Yang, Ying-Mei Tang, Yuan-Yuan Wang, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Correspondence to: Jin-Hui Yang, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 374 Dianmian Avenue, Wuhua District, Kunming 650101, Yunnan Province, China. yangjing\_dl@163.com

Received: 2015-11-23

Revised: 2015-12-16

Accepted: 2015-12-21

Published online: 2016-01-28

### ■同行评议者

姚定康, 教授, 第二军医大学附属长征医院内科

### Abstract

The incidence of liver cirrhosis in China is

increasing year by year. About one million people die from liver cirrhosis each year, which is a serious threat to human health. Unfortunately, the treatment effect for end stage liver cirrhosis is poor. Orthotopic liver transplantation (OLT) is considered the most effective treatment, but it has limited use because of the shortage of donor liver, high cost, high risk of surgery, and immune rejection after transplantation. With the deep research of stem cell transplantation technology, human umbilical cord mesenchymal stem cells (HUC-MSCs), which have many unique advantages such as rich source, easy collection and preservation, high proliferation and differentiation capacity, low immunity, and no ethical disputes, show a broad prospect for clinical application. In this paper, we review the biological characteristics of HUC-MSCs, the theoretical basis for the treatment of liver cirrhosis using HUC-MSCs, as well as their clinical application, problems and prospects.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Human umbilical cord mesenchymal stem cells; Cirrhosis; Treatment; Research progress

Duan D, Yang J, Yang JH, Tang YM, Wang YY. Human umbilical cord mesenchymal stem cells for treatment of cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(3): 362-367 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/362.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.362>

### 摘要

我国肝硬化发病率逐年升高, 每年约有100

万人死于肝硬化, 严重威胁人类健康. 而终末期肝硬化的内科治疗效果不佳, 原位肝移植(orthotopic liver transplantation, OLT)被认为是最有效的治疗手段, 但因供肝紧缺、费用昂贵、手术风险大、移植后免疫排斥反应等问题, 限制了OLT的广泛开展. 随着干细胞移植技术的深入研究, 人脐带间充质干细胞(human umbilical cord mesenchymal stem cells, HUC-MSCs)因其来源丰富、易于采集保存、增殖分化能力强、免疫源性低、无伦理争议等独特优势, 展现出广阔的临床应用前景, 有望成为治疗各类肝硬化的有效方式. 本文就其生物学特性、肝硬化治疗的理论基础、临床应用进展、存在的问题及展望作一综述.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** 人脐带间充质干细胞; 肝硬化; 治疗; 研究进展

**核心提示:** 人脐带间充质干细胞(human umbilical cord mesenchymal stem cells, HUC-MSCs)具有强增殖分化能力、低免疫源性等优势, 应用于肝硬化治疗中临床疗效显著. 本文详细阐述HUC-MSCs治疗肝硬化的理论基础及其临床进展, 就目前存在的问题提出展望, 对临床及科研具有一定参考价值.

段德, 杨婧, 杨晋辉, 唐映梅, 王园园. 人脐带间充质干细胞治疗肝硬化的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(3): 362-367 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/362.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i3.362>

## 0 引言

肝硬化(liver cirrhosis)是由病毒、酒精等多种病因引起的、以肝小叶破坏、假小叶形成为病理表现的一种慢性肝病. 目前我国肝硬化发病率逐年升高, 每年肝硬化病例数新增超过600万, 每年约近100万人死于肝硬化, 严重威胁到人类生命健康<sup>[1]</sup>. 而终末期肝硬化的内科治疗效果不佳, 原位肝移植(orthotopic liver transplantation, OLT)被认为是治疗终末期肝病最理想的治疗手段, 但供肝紧缺、费用昂贵、手术风险大、移植后免疫排斥反应等一系列问题, 限制了OLT的广泛开展. 因此, 寻找积极有效的替代治疗策略势在必行.

近年来, 干细胞移植技术受到广泛关注. 间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)

是来源于中胚层的成体多能干细胞, 他广泛存在于骨髓、脐带组织、脐血、外周血及脂肪等组织中, 骨髓是其主要的来源. 但骨髓中MSCs含量极少, 且采集为有创性操作, 并与供者的年龄及身体条件等相关, 其临床应用受到一定的限制, 而人脐带MSCs(human umbilical cord-MSCs, HUC-MSCs)较其有着显著优势. 现就HUC-MSCs治疗肝硬化的研究进展作一综述.

## 1 HUC-MSCs的生物学特点及优势

HUC-MSCs首次由Mitchell等<sup>[2]</sup>在脐带沃顿胶(Wharton's jelly, WJ)中成功地分离出成纤维样细胞, 并证实此类细胞具有多向分化潜能. 有研究证明HUC-MSCs体外诱导可以分化为软骨细胞、骨细胞、骨骼肌细胞、心肌细胞、神经元/神经胶质前体细胞、内皮细胞, 还能分化为肝细胞<sup>[3,4]</sup>. 国内外专家研究证实, HUC-MSCs具有干细胞的特性, 能高度自我更新, 并向其他组织、细胞增殖和分化的能力<sup>[5,6]</sup>, 在体外诱导培养下可转化为具备功能活性的类肝细胞<sup>[7]</sup>.

HUC-MSCs有着异于骨髓MSCs的独特优势: (1)他含有丰富的抑制性T细胞, 低表达MHC I, 不表达MHC II类分子, 使其对HLA配型不符有更大程度的耐受性, 免疫原性更弱, 无异体排斥反应, 移植抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)发生风险及严重程度较低, 也避免了肝移植相关伦理争议<sup>[8]</sup>; (2)脐带作为医疗废弃物, 具有来源广, 取材方便, 易于采集, 可低温保存, 且对胎儿及产妇无任何痛苦和不良影响; (3)HUC-MSCs增殖分化能力强, 体外倍增时间短, 克隆形成率高, 细胞数量多; (4)脐带由于胎盘屏障的作用, 疾病感染几率低, 生物安全性高. 因其众多的优势, 使之迅速成为理想的细胞移植种子, HUC-MSCs移植成为当今国内外最热门的医疗新技术之一.

## 2 HUC-MSCs治疗肝硬化的理论基础

**2.1 HUC-MSCs的作用机制研究** 国外专家Kadam等<sup>[9]</sup>运用DAPI标记HUC-MSCs并免疫荧光染色后, 发现经移植后的肝组织中有HUC-MSCs的存在. Kuo等<sup>[10]</sup>同样发现MSCs移植后可归巢到肝衰竭小鼠肝脏中, 能分化为成熟肝细胞, 并通过旁分泌作用来促进肝细胞增

### ■研究前沿

HUC-MSCs可归巢于受损肝脏, 并通过直接分化、旁分泌及免疫调控等相关机制抑制HSCs的活化、降解过量的细胞外基质(extracellular matrix, ECM), 抑制肝纤维化, 但其治疗肝硬化的具体作用机制尚不明确以及移植剂量、途径的选择及安全性等现实问题亟待进一步大量科学研究证实.

### ■相关报道

HUC-MSCs移植对人肝损伤修复、肝细胞再生起着显著作用, 且有良好的临床疗效. Bahk等报道HUC-MSCs移植治疗终末期肝硬化患者后, 临床症状好转, 肝功能有所改善, 生活质量有所提高, 生存期延长, 安全有效.

### ■ 创新盘点

目前HUC-MSCs的免疫调控作用及机制报道相对较少, 本文较为详实综述了HUC-MSCs通过促进Treg的产生及抑制T细胞、NK细胞、抗原提呈细胞等的成熟和增殖来发挥免疫调控作用, 减轻肝脏炎症反应, 促进失代偿期肝硬化尤其是自身免疫性疾病的治疗。

殖。同时, Tsai等<sup>[8]</sup>报道HUC-MSCs移植能在肝脏中存活并分泌多种细胞因子, 促进了肝细胞的修复, 有效治疗肝纤维化。Parekkadan等<sup>[11]</sup>将活化的肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)和MSCs共培养后, 发现胶原沉积显著减少, 通过旁分泌白介素-10(interleukin 10, IL-10)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)等细胞因子抑制HSCs的增殖, 从而抑制肝纤维化。国内专家张英杰等<sup>[12]</sup>发现HUC-MSCs通过抑制kupffer细胞的增生活化而抑制HSCs, 减少细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的产生, 进而抑制肝纤维化的形成。李晓飞<sup>[13]</sup>研究表明HUC-MSCs移植后可以归巢并于病损肝组织中存活, 通过促进HGF、抑制转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)的表达, 刺激肝细胞增殖, 修复肝纤维化。刘祥忠<sup>[14]</sup>研究报道HUC-MSCs可以显著降低肝硬化大鼠肝酶水平, 脂肪病变和肝细胞坏死显著减少, 并可能通过上调rno-miR-369-5p、rno-miR-3584-5p和rno-miR-153\*这3种miRNA基因表达, 下调rno-miR-93、rno-miR-199a-3p等相关miRNA基因表达来抑制胶原沉积, 促进细胞增殖, 修复肝损伤。

结合目前国内外大量的基础研究, HUC-MSCs治疗肝硬化的作用机制有了初步认识: HUC-MSCs归巢定植于受损肝脏中, 通过分泌可溶性相关细胞因子及免疫调节过程抑制HSCs的活化, 高表达金属蛋白酶, 降解过量的ECM, 直接分化、旁分泌或细胞融合等一系列复杂机制抑制肝纤维化, 促进肝硬化的治疗。然而, 具体作用机制极为复杂, 目前尚无明确统一的研究证实。

### 2.2 HUC-MSCs的免疫调控机制研究

近年来, HUC-MSCs的免疫调控作用倍受国内外专家的关注, Zuo等<sup>[15]</sup>研究表明, MSCs的免疫调节作用可能通过促进调节性T细胞(Treg)的增殖、抑制T细胞的增殖来实现。叶盛等<sup>[16]</sup>报道Treg为免疫负调节细胞, 能抑制CD4<sup>+</sup> T和CD8<sup>+</sup> T细胞的增殖和活化, 诱导免疫耐受, 减轻GVHD。Di Ianni等<sup>[17]</sup>研究发现, MSCs通过上调FoxP3、下调CD127的表达水平来促进Treg生成, 进而发挥免疫耐受、抑制GVHD的作用。Glennie等<sup>[18]</sup>研究发现MSCs免疫调节的抑制作用与其数量的增加呈正相关, 数量多时

为表现为免疫负调控, 反之为免疫正调控。张颢等<sup>[19]</sup>也发现HUC-MSCs抑制T淋巴细胞增殖, 呈细胞数量剂量依赖性。同时, MSCs可通过分泌可溶性细胞因子介导免疫抑制及诱导免疫耐受<sup>[20]</sup>。Th2和CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg通过释放细胞因子IL-4、IL-10、TGF- $\beta$ 等能抑制自身免疫应答而缓解疾病进展<sup>[21]</sup>。范斌等<sup>[22]</sup>研究表明HUC-MSCs可能诱导T淋巴细胞向Th2细胞发生极化, Th2型细胞因子IL-4分泌增多, Th1型细胞因子干扰素- $\gamma$ (interferon  $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )分泌减少, 减轻免疫炎症反应, 发挥免疫调控作用。另外, 树突状细胞(dendritic cells, DC)作为强大的专职抗原提呈细胞, 是激发机体免疫反应的始动者, 研究报道<sup>[23]</sup>HUC-MSCs能通过抑制DC的分化成熟, 上调其表面活化性受体的配体MICA/B的表达, 从而增强NK细胞对DC的杀伤能力, 减轻获得性免疫反应强度。同时, 国外有报道MSCs能抑制B淋巴细胞的增殖及其表面趋化细胞因子受体如CXCR5等的表达<sup>[24]</sup>, 并分泌免疫球蛋白<sup>[25]</sup>, 发挥免疫负调节作用。而国内学者及月茹等<sup>[26]</sup>研究发现HUC-MSCs促进B淋巴细胞的增殖、分化和免疫球蛋白的产生, 且部分依赖于可溶性细胞因子PGE2对B细胞的免疫调控。目前MSCs对B淋巴细胞的免疫调节作用仍存在争议。

总之, HUC-MSCs不仅能促进Treg的产生, 而且能抑制多种淋巴细胞的成熟和增殖, 发挥免疫负调控作用, 减轻肝脏损伤和炎症反应, 促进肝硬化尤其是自身免疫性肝病的修复及治疗。

### 3 HUC-MSCs治疗肝硬化的临床应用进展

迄今为止, HUC-MSCs已应用于多种疾病的治疗, 尤其对失代偿期肝硬化、自身免疫性肝病患者的临床应用及研究, 已成为时下的热点问题。

Bahk等<sup>[27]</sup>对51例HUC-MSCs移植治疗终末期肝硬化患者的疗效观察中, 其中Child-Pugh C级和B级分别为46例和5例, 治疗后患者肝功能均有改善, 生活质量提高。朱明慧等<sup>[28]</sup>报道HUC-MSCs治疗失代偿期肝硬化患者后4和8 wk, 谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、白蛋白(albumin, ALB)及凝血酶原活动度(prothrombin time activity, PTA)水平等均有改善, 短期疗效



较好。金旭鹏等<sup>[29]</sup>观察到HUC-MSCs经肝动脉移植治疗失代偿期肝硬化患者后, 肝功能及临床症状显著改善, 并能促进肝脏修复。佟立新等<sup>[30]</sup>的研究报道与上述一致, 并且Child-Pugh A、B级患者的疗效优于Child-Pugh C级患者。另外, 刘红虹<sup>[31]</sup>报道HUC-MSCs经外周静脉回输治疗原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)患者后可显著降低ALP水平, 肝功能得到改善, 疲劳和皮肤瘙痒等临床症状减轻, 随访1年内MRS保持稳定, 无近期及远期不良反应。Wang等<sup>[32]</sup>观察到HUC-MSCs治疗难治性PBC患者后, 肝功能及Mayorisk评分和MELD评分有所好转, 生命质量提高, 临床疗效明显。

另外, 鉴于不同病因不同时期肝硬化患者的细胞免疫功能状态不同, 应该选择不同类型的干细胞。针对早期酒精性肝硬化、自身免疫性肝病、肝硬化合并慢加急性肝衰竭的早期患者细胞免疫功能亢进或无明显减弱, 而MSCs具有免疫负调节作用, 更适合HUC-MSCs移植治疗, 相反的, 晚期酒精性肝硬化、病毒性肝炎后肝硬化以及肝硬化合并慢加急性肝衰竭晚期的患者较适合使用造血干细胞移植治疗<sup>[33]</sup>。

以上大量的研究均表明, HUC-MSCs移植对人肝损伤修复、肝细胞再生起着显著作用, 而且治疗后的肝硬化患者, 临床一般情况好转, 肝功能改善, 生存率提高, 治疗肝纤维化疗效肯定, 具有广阔的临床应用前景。

#### 4 存在的问题及展望

虽然HUC-MSCs的基础及临床研究获得许多可喜成果, 但是仍有诸多的现实问题, 比如HUC-MSCs移植途径、移植剂量、疗程及时间、远期安全性即是否有致瘤性等尚存在异议。

**4.1 移植途径问题** 目前应用于临床的移植途径主要包括经肝动脉移植、门静脉移植、肝内移植、外周静脉移植、腹腔腔移植、脾内移植等。移植途径的选择可能会直接影响干细胞归巢定植量及治疗效果。经肝动脉移植途径具有创伤小、营养丰富、疗效肯定等优点, 常应用于临床治疗中。但经门静脉移植途径在肝硬化门脉高压的患者中, 有出血倾向且易致门静脉血栓, 并因出现逆肝血流致干细胞不易到达肝脏定居, 临床应用受到极大限制。而经腹膜

腔移植虽有移植细胞数量大、技术简单、营养交换快等优点, 但易引起腹膜炎及腹腔黏连, 临床应用偏少。外周静脉移植方便安全、损伤小, 尤其适用于不耐受介入手术人群, 但经全身血液循环后, 是否影响归巢并定居于肝脏的干细胞数目仍需进一步深入研究<sup>[34,35]</sup>。迄今仍缺乏HUC-MSCs各种移植途径比较的相关文献报道, 近年来综合安全性及有效性的临床研究, 经外周静脉移植与肝动脉移植途径常优先考虑。

**4.2 移植剂量问题** 移植不同剂量的HUC-MSCs, 其临床疗效、安全性及耐受性均有不同。Ezzat等<sup>[36]</sup>将 $5 \times 10^6$ 个HUC-MSCs移植到急性肝损伤大鼠模型后, 大鼠肝功能均得到好转。Zhou等<sup>[37]</sup>利用 $2 \times 10^7$ 个HUC-MSCs移植到60例病毒性肝炎患者体内, 结果发现ALB、PAB、TBIL、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、纤维蛋白原(plasma fibrinogen, FIB)均有改善, 而且食欲好转, 体力明显增强, 腹水减轻。傅青春等<sup>[38]</sup>通过HUC-MSCs剂量递增方法输注失代偿期肝硬化患者, 结果表明HUC-MSCs安全有效, 具有良好耐受性, 随访2年无肿瘤发生, 最大耐受剂量为 $2 \times 10^8$ 个/次, 是至今报道治疗终末期肝硬化的最大细胞剂量。

**4.3 移植细胞的安全性问题** HUC-MSCs有独特的免疫表型及免疫调节作用, 使得同种异体移植时无免疫排斥反应, 移植治疗安全有效。林沪<sup>[39]</sup>研究证实HUC-MSCs治疗失代偿期肝硬化患者后临床症状改善, 除了移植组4例有自限性低热外, 均无近期不良反应, 随访48 wk内无远期不良反应如肝外肿瘤、免疫抑制等。陈建华等<sup>[40]</sup>同上报道, HUC-MSCs移植组在观察期内均无肝脏及其他器官肿瘤发生。同时, Ma等<sup>[41]</sup>研究发现, 在体外试验中HUC-MSCs和人乳腺癌细胞系中分离的肿瘤干细胞共培养组形成的集落明显减少; 在体内试验中, 发现不同浓度的HUC-MSCs均可明显减少移植瘤中PI3K和AKT蛋白水平, 且高浓度组可明显减少肿瘤的体积和重量。但也有专家研究表明HUC-MSCs有致瘤可能。Karnoub等<sup>[42]</sup>研究发现乳腺癌细胞诱导MSCs分泌细胞因子腺体5(CCL5), 该因子可促进乳腺癌细胞的侵袭性及转移。韩丽鑫等<sup>[43]</sup>研究分析HUC-MSCs不促进MCF-7裸鼠肿瘤的生长, 但可能促进MCF-7裸鼠转移瘤的形成。目前尚无1例报道

#### 应用要点

HUC-MSCs具有来源丰富、增殖分化能力强、免疫源性低、无伦理争议等异于骨髓干细胞的优势, 体外培养后可诱导分化为具备功能活性的类肝细胞, 治疗肝硬化疗效肯定, 拓展了肝硬化的治疗手段, 有望成为替代OLT的治疗新策略。

## ■名词解释

HUC-MSCs: 于脐带沃顿胶(WJ)中分离出的一种多向分化潜能的成体多能干细胞, 在体外诱导培养下可转化为具备功能活性的类肝细胞, 具有来源丰富、增殖分化能力强、低免疫原性、无伦理争议等独特优势, 可归巢于受损肝脏, 抑制肝纤维化, 对肝硬化治疗有良好的临床疗效。

关于HUC-MSCs治疗肝病导致肿瘤病例, 但安全性问题仍存在质疑, 未来仍需长期追踪随访, 通过大样本、多中心随机等临床试验来验证HUC-MSCs移植的长期有效性和安全性。

## 5 结论

HUC-MSCs移植后能够归巢并定植到病损的肝组织, 在一定程度上能刺激肝细胞增殖, 修复受损的肝组织, 对肝硬化患者有良好的临床疗效。但HUC-MSCs抑制肝纤维化、促进肝细胞再生的作用机制尚不明确, 相关细胞因子参与免疫调控的具体机制仍不清楚, HUC-MSCs移植治疗肝硬化患者的远期安全性及剂量选择等问题仍待进一步大量科学的研究阐明。相信随着细胞移植、组织工程学的快速发展, 上述问题的不断深入研究及解决, 更好的保障HUC-MSCs的临床疗效及安全性, HUC-MSCs将会给终末期肝病患者的治疗带来曙光, 也将显现出极为广阔的应用前景。

## 6 参考文献

- 1 中华医学会医学工程学会干细胞工程专业学组. 干细胞移植规范化治疗失代偿期肝硬化的专家共识. 中华细胞与干细胞杂志(电子版) 2014; 4: 1-5
- 2 Mitchell KE, Weiss ML, Mitchell BM, Martin P, Davis D, Morales L, Helwig B, Beerenstrauch M, Abou-Easa K, Hildreth T, Troyer D, Medicetty S. Matrix cells from Wharton's jelly form neurons and glia. *Stem Cells* 2003; 21: 50-60 [PMID: 12529551 DOI: 10.1634/stemcells.21-1-50]
- 3 Karahuseyinoglu S, Cinar O, Kilic E, Kara F, Akay GG, Demiralp DO, Tukun A, Uckan D, Can A. Biology of stem cells in human umbilical cord stroma: in situ and in vitro surveys. *Stem Cells* 2007; 25: 319-331 [PMID: 17053211 DOI: 10.1634/stemcells.2006-0286]
- 4 Weiss ML, Medicetty S, Bledsoe AR, Rachakatla RS, Choi M, Merchav S, Luo Y, Rao MS, Velagaleti G, Troyer D. Human umbilical cord matrix stem cells: preliminary characterization and effect of transplantation in a rodent model of Parkinson's disease. *Stem Cells* 2006; 24: 781-792 [PMID: 16223852 DOI: 10.1634/stemcells.2005-0330]
- 5 Park UC, Cho MS, Park JH, Kim SJ, Ku SY, Choi YM, Moon SY, Yu HG. Subretinal transplantation of putative retinal pigment epithelial cells derived from human embryonic stem cells in rat retinal degeneration model. *Clin Exp Reprod Med* 2011; 38: 216-221 [PMID: 22384445 DOI: 10.5653/cerm.2011.38.4.216]
- 6 Varela C, Denis JA, Peschanski M, Lefort N. [Jumping translocations of chromosome 1q are recurring chromosomal -aberrations in neural derivatives of pluripotent stem cells]. *Med Sci (Paris)* 2012; 28: 219-221 [PMID: 22377313 DOI: 10.1051/medsci/2012282023]

- 7 任红英, 赵钦军, 邢文, 杨少光, 卢士红, 任倩, 张磊, 韩忠朝. 脐带间充质干细胞体外分化为有功能的低免疫原性肝细胞样细胞. 中国医学科学院学报 2010; 32: 190-194, 246
- 8 Tsai PC, Fu TW, Chen YM, Ko TL, Chen TH, Shih YH, Hung SC, Fu YS. The therapeutic potential of human umbilical mesenchymal stem cells from Wharton's jelly in the treatment of rat liver fibrosis. *Liver Transpl* 2009; 15: 484-495 [PMID: 19399744 DOI: 10.1002/lt.21715]
- 9 Kadam SS, Bhonde RR. Islet neogenesis from the constitutively nestin expressing human umbilical cord matrix derived mesenchymal stem cells. *Islets* 2010; 2: 112-120 [PMID: 21099303 DOI: 10.4161/isl.2.2.11280]
- 10 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, 2111-2121 [PMID: 18455168 DOI: 10.1053/j.Gastro.2008.03.015]
- 11 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 [PMID: 17895982 DOI: 10.1371/journal.pone.0000941]
- 12 张英杰, 李玉云, 郝晓娜, 郝艳梅. 人脐带源间充质干细胞静脉移植治疗大鼠肝纤维化. 中国组织工程研究 2014; 18: 4485-4490
- 13 李晓飞. 人脐带间充质干细胞对CC14致大鼠肝硬化的疗效研究. 锦州: 辽宁医学院, 2012
- 14 刘祥忠, 邹志强, 王贵强, 李栋, 邵志英. 人脐带间充质干细胞移植肝硬化大鼠肝脏miRNA的差异表达. 中国组织工程研究 2015; 19: 3674-3680
- 15 Zuo D, Liu X, Shou Z, Fan H, Tang Q, Duan X, Cao D, Zou Z, Zhang L. Study on the interactions between transplanted bone marrow-derived mesenchymal stem cells and regulatory T cells for the treatment of experimental colitis. *Int J Mol Med* 2013; 32: 1337-1344 [PMID: 24142133 DOI: 10.3892/ijmm.2013.1529]
- 16 叶盛, 陈兵, 周敏. CD4+CD25+调节性T细胞防治移植植物抗宿主病的研究进展. 国际免疫学杂志 2012; 35: 461-465
- 17 Di Ianni M, Del Papa B, De Ioanni M, Moretti L, Bonifacio E, Cecchini D, Sportoletti P, Falzetti F, Tabilio A. Mesenchymal cells recruit and regulate T regulatory cells. *Exp Hematol* 2008; 36: 309-318 [PMID: 18279718 DOI: 10.1016/j.exphem.2007.11.007]
- 18 Glennie S, Soeiro I, Dyson PJ, Lam EW, Dazzi F. Bone marrow mesenchymal stem cells induce division arrest anergy of activated T cells. *Blood* 2005; 105: 2821-2827 [PMID: 15591115 DOI: 10.1182/blood-2004-09-3696]
- 19 张颢, 龚伟, 孟磊, 池颖, 张浪辉, 陈志哲, 刘拥军, 韩忠朝. 脐带间充质干细胞对T细胞的免疫调控研究. 中国免疫学杂志 2007; 12: 1102-1105
- 20 Rasmusson I, Ringdén O, Sundberg B, Le Blanc K. Mesenchymal stem cells inhibit lymphocyte proliferation by mitogens and alloantigens by different mechanisms. *Exp Cell Res* 2005; 305: 33-41 [PMID: 15777785 DOI: 10.1016/j.yexcr.2004.12.013]

- 21 Korn T, Anderson AC, Bettelli E, Oukka M. The dynamics of effector T cells and Foxp3+ regulatory T cells in the promotion and regulation of autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 2007; 191: 51-60 [PMID: 17916388 DOI: 10.1016/j.jneuroim.2007.09.009]
- 22 范斌. 脐带间充质干细胞移植治疗肝硬化及免疫调控的初步研究. 苏州: 苏州大学, 2010
- 23 赵一俏, 曹东林, 陈伟. 脐带间充质干细胞可增强自然杀伤细胞对树突状细胞的杀伤活性. 南方医科大学学报 2013; 33: 121-124
- 24 Fan CG, Tang FW, Zhang QJ, Lu SH, Liu HY, Zhao ZM, Liu B, Han ZB, Han ZC. Characterization and neural differentiation of fetal lung mesenchymal stem cells. *Cell Transplant* 2005; 14: 311-321 [PMID: 16052912 DOI: 10.3727/00000005783983070]
- 25 Pérez-Simón JA, Tabera S, Sarasquete ME, Díez-Campelo M, Canchado J, Sánchez-Abarca LI, Blanco B, Alberca I, Herrero-Sánchez C, Cañizo C, San Miguel JF. Mesenchymal stem cells are functionally abnormal in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Cytotherapy* 2009; 11: 698-705 [PMID: 19878056 DOI: 10.1080/14653240903051558]
- 26 及月茹. 人脐带间充质干细胞促进B细胞增殖和终末分化. 北京: 北京协和医学院, 2013
- 27 Bahk JY, Piao Z, Jung JH, Han H. Treatment of the end stage liver cirrhosis by human umbilical cord blood stem cells: Preliminary results//Gholamrezanezhad A. Stem cells in clinic and research. InTech, 2011: 469-500 [DOI: 10.5772/22684]
- 28 朱明慧, 刘旭华, 韩际奥. 人脐带间充质干细胞治疗失代偿期肝硬化的疗效观察. 郑州大学学报(医学版) 2013; 48: 117-118
- 29 金旭鹏, 李晓飞, 郭莲怡. 人脐带间充质干细胞治疗失代偿期肝硬化的疗效观察. 军医进修学院学报 2012; 33: 757-758
- 30 佟立新, 张岁, 闫宝勇, 张君, 王海舫, 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: 2457-2462
- 31 刘红虹. 原发性胆汁性肝硬化的免疫发病机制和人脐带间充质干细胞治疗的安全性及有效性的研究. 北京: 解放军医学院, 2013
- 32 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]
- 33 黄朝刚, 刘保池. 干细胞移植治疗肝硬化的基础研究及临床. 全国中西医结合灾害医学学术大会江苏省中西医结合学会灾害医学、重症医学专业委员会成立大会暨健康产业成果展示洽谈会学术论文集, 2014: 5
- 34 Najimi M, Sokal E. Update on liver cell transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 311-319 [PMID: 15448415]
- 35 卢昆云, 杨晋辉. 干细胞移植治疗肝硬化的移植途径及优缺点比较. 临床肝胆病杂志 2011; 27: 1226-1232
- 36 Ezzat T, Dhar DK, Malago M, Olde Damink SW. Dynamic tracking of stem cells in an acute liver failure model. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 507-516 [PMID: 22363116 DOI: 10.3748/wjg.v18.i6.507]
- 37 Zhou BX, Guo JX, Han SY. Effect and safety of umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation on end-stage liver cirrhosis. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research* 2011; 15: 5987-5990
- 38 傅青春, 姜舒, 王晓今, 罗朝霞, 倪鑫达, 叶圣勤, 李莉, 陈进进, 施莉琴, 汪照静, 周丰, 刘沐芸, 臧祖胜, 佳娜, 李震宇, 胡祥, 陈成伟. 人脐带间充质干细胞剂量递增静脉输注治疗失代偿性肝硬化的安全性研究. 肝脏 2014; 19: 3-7
- 39 林沪. 人脐带间充质干细胞治疗失代偿肝硬化患者的前瞻性对照研究. 北京: 中国人民解放军军医进修学院, 2012
- 40 陈建华, 胡祥. 重复测量分析脐带间充质干细胞移植治疗肝硬化的疗效. 中国组织工程研究 2015; 19: 3027-3031
- 41 Ma Y, Hao X, Zhang S, Zhang J. The in vitro and in vivo effects of human umbilical cord mesenchymal stem cells on the growth of breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133: 473-485 [PMID: 21947651 DOI: 10.1007/s10549-011-1774-x]
- 42 Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, Sullivan A, Brooks MW, Bell GW, Richardson AL, Polyak K, Tubo R, Weinberg RA. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature* 2007; 449: 557-563 [PMID: 17914389 DOI: 10.1038/nature06188]
- 43 韩丽鑫, 韩之波, 耿洁, 王斌, 严淑玲, 毛爱斌, 韩忠朝. 脐带间充质干细胞对乳腺癌细胞系MCF-7裸鼠移植瘤生长的影响. 中国组织工程研究 2015; 19: 2986-2992

#### 同行评价

本文结合大量实验及临床研究文献, 详细阐述HUC-MSCs移植治疗肝纤维化及肝硬化的理论基础和临床疗效, 并综述HUC-MSCs的移植途径、移植剂量及移植安全性等现实问题, 对临床应用及科研拓展有一定指导意义。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

