

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.10.019

自体骨髓干细胞移植治疗失代偿期肝硬化的临床效果分析*

张超 李宏宇[△] 郭晓钟 王迪 张宁宁

(沈阳军区总医院消化内科 辽宁 沈阳 110016)

摘要 目的:观察自体骨髓间充质干细胞(BMSC)移植治疗合并不同并发症的失代偿期肝硬化的临床效果。**方法:**回顾性分析我院自2008年12月至2013年12月收治的148例经自体BMSC移植治疗的肝硬化合并肝性脑病、肝肾综合征、肝源性糖尿病以及消化道出血患者治疗前后的肝、肾功能、血清蛋白、血常规等指标的变化情况。**结果:**治疗后,肝硬化合并肝性脑病患者的ALT、血氨水平改善明显,TBIL反复;合并肝肾综合征的患者HB、Crea水平改善明显,ALT、AST、DBIL反复;合并肝源性糖尿病患者的ALT、TBIL、DBIL、TB、ALB、血糖水平改善明显;合并消化道出血患者的ALT、TP、ALB改善明显,AST、TBIL、PLT反复。**结论:**自体BMSC移植治疗肝硬化合并肝源性糖尿病的效果较好,对合并肝性脑病、肝肾综合征以及消化道出血患者的效果欠佳。

关键词:骨髓间充质干细胞;肝硬化;肝性脑病;肝肾综合征;肝源性糖尿病;消化道出血

中图分类号:R575.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)10-1873-04

Analysis of the Clinical Efficacy of Autologous Bone Marrow Stem Cell Transplantation in the Treatment of Decompensated Cirrhosis*

ZHANG Chao, LI Hong-yu[△], GUO Xiao-zhong, WANG Di, ZHANG Ning-ning

(Gastrointestinal Department of Internal Medicine General Hospital of Shenyang Military Area Command,
Shenyang, Liaoning, 110016, China)

ABSTRACT Objective: To observe the clinical effect of autologous bone marrow mesenchymal stem cells (BMSC) transplantation in the treatment of decompensated cirrhosis combined with different complications. **Methods:** The changes of liver and renal function, serum protein, blood routine index before and after the treatment of 148 cases of cirrhotic patients with hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome, hepatic diabetes and digestive tract hemorrhage admitted from 2008 December to 2013 December in our hospital and treated by autologous BMSCs were retrospectively analyzed. **Results:** After treatment, the serum ALT, blood ammonia levels of cirrhosis patients combined with hepatic encephalopathy improved significantly, but the serum TBIL level changed repeatedly; the serum HB, Crea levels of cirrhosis patients combined with hepatorenal syndrome improved significantly, but the serum ALT, AST, DBIL levels changed repeatedly; the serum ALT, TBIL, DBIL, TB, ALB, blood sugar levels of cirrhosis patients combined with hepatogenic diabetes improved significantly; the serum ALT, TP, ALB levels of cirrhosis patients combined with hemorrhage of digestive tract improved significantly, but the serum AST, TBIL, PLT levels changed repeatedly. **Conclusion:** Autologous BMSCs transplantation had excellent efficacy in the treatment of hepatic cirrhosis combined with diabetes, but the clinical effect on cirrhosis patients combined with hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome and digestive tract hemorrhage were not good enough.

Key words: Bone marrow mesenchymal stem cells; Liver cirrhosis; Hepatic encephalopathy; Hepatorenal syndrome; Hepatogenic diabetes; Hemorrhage of digestive tract

Chinese Library Classification (CLC): R575.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)10-1873-04

前言

失代偿期肝硬化为肝病的终末期疾病,常规治疗对于肝硬化患者只是短期缓解症状^[1]。虽然骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cell, BMSC)移植尚不能治愈肝病,但可在很大程度上控制肝硬化的进展速度,提高肝硬化患者的生存质量^[2]。BMSC移植治疗失代偿期肝硬化作为一种新的技术越来越多受到人们的关注^[3]。Jiang SM等^[4-6]的研究已经证实BMSC移

植对于“单纯”的肝硬化患者显著有效,包括肝功能的恢复、蛋白及血液三系水平的提高等。本研究旨在研究在其他因素影响下的肝硬化患者,经BMSC移植治疗前后肝功、血常规等值的变化,来探讨不同合并症患者对BMSC的影响及BMSC的疗效。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集沈阳军区总医院消化内科2008年12月到2013年

* 基金项目:辽宁省自然科学基金项目(2014020059)

作者简介:张超,男,硕士研究生,医师,主要研究方向:胰腺疾病的临床与基础研究,电话:18067824626, E-mail:286890964@qq.com

△ 通讯作者:李宏宇, E-mail:jyzc01@163.com

(收稿日期:2014-10-17 接受日期:2014-11-14)

12 月收治的肝硬化合并其它疾病经自体 BMSC 移植治疗的患者 148 例(合并肝性脑病患者 34 例,合并肝肾综合征 34 例,合并糖尿病 40 例,合并消化道出血 40 例),对性别、年龄、肝功、

血常规等指标进行回顾性分析。其中男性 104 例,女性 44 例,年龄 17 岁 ~75 岁,平均年龄(51.11 ± 11.58)岁(见表 1)。

表 1 病例构成图表
Table 1 Structure chart of patients

组别 Groups	性别 Gender		病例数及占总数百分比 The number of cases and the percentage of total	
	男 Mail	女 Female	病例数 The number of cases	百分比 Percentage
合并肝性脑病 Combined with hepatic encephalopathy	20	14	34	17.35 %
合并肝肾综合征 Combined with hepatorenal syndrome	28	6	34	17.35 %
合并糖尿病 Combined with diabetes mellitus	34	6	40	20.41 %
合并消化道出血 Combined with gastrointestinal bleeding	22	18	40	20.41 %

1.2 方法

采集患者的基本信息包括性别、年龄以及肝功、血常规等指标,化验时间包括治疗前、行干细胞治疗后 4 周、8 周后的血清丙氨酸转移酶(ALT)、血清天冬氨酸转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、血浆总蛋白(TP)、血浆白蛋白(ALB)、白细胞(WBC)、血红蛋白(HB)、血小板(PLT)值,以及部分患者的血糖、血氨以及肾功水平。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学处理,计量数据符合正态分布的以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料两组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计

学意义。

2 结果

2.1 合并肝性脑病的肝硬化患者的临床疗效

与移植前比较,合并肝性脑病的肝硬化患者移植后 4 周所有指标差异均无统计学意义($P > 0.05$),移植后 8 周患者的血清 ALT、血氨水平均显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。此外,患者血清 AST、DBIL 水平在移植后第 4 周不降反升, TBIL 水平在第 4 周和第 8 周均出现上升,虽改变不显著($P > 0.05$),但仍与预期是相违背的。

表 2 肝硬化合并肝性脑病患者治疗前后各项指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the various index of Cirrhotic patients combined with hepatic encephalopathy before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBIL (U/L)	DBIL (U/L)	TP ($\mu\text{mol/L}$)	ALB ($\mu\text{mol/L}$)	WBC ($\times 10^9/\text{L}$)	HB (g/L)	PLT ($\times 10^9/\text{L}$)	血氨 Blood Ammonia ($\mu\text{mol/L}$)
移植前 Before transplantation	48.29 $\pm$ 19.76	55.00 $\pm$ 1934	43.66 $\pm$ 21.87	19.05 $\pm$ 15.45	63.81 $\pm$ 8.92	29.77 $\pm$ 3.62	3.45 $\pm$ 0.80	93.94 $\pm$ 10.87	73.59 $\pm$ 28.46	123.99 $\pm$ 38.36
移植后 4 周 4 weeks after transplantation	46.71 $\pm$ 18.14	57.88 $\pm$ 24.46	52.50 $\pm$ 25.96	20.54 $\pm$ 18.20	65.25 $\pm$ 7.69	29.39 $\pm$ 2.94	3.58 $\pm$ 0.79	95.24 $\pm$ 10.13	75.94 $\pm$ 28.09	123.34 $\pm$ 32.46
移植后 8 周 8 weeks after transplantation	31.65 $\pm$ 16.25	49.59 $\pm$ 21.19	53.93 $\pm$ 22.89	16.28 $\pm$ 16.13	65.42 $\pm$ 9.31	29.07 $\pm$ 3.00	3.46 $\pm$ 0.87	95.65 $\pm$ 12.48	75.12 $\pm$ 25.84	86.39 $\pm$ 24.37

2.2 合并肝肾综合征的肝硬化患者的临床疗效

与移植前比较,合并肝肾综合征的肝硬化患者移植后 4 周血清 ALT 水平显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),其他指标的变化不明显;移植后 8 周,患者血清 ALT、AST、DBIL、Hb

水平均明显升高,而 Crea 水平显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。而患者血清 TBIL、TP、ALB、尿素氮水平虽有所改善,但差异不明显。

表 3 肝硬化合并肝肾综合症患者治疗前后各项指标的比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of the various index of cirrhotic patients combined with hepatorenal syndrome before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBIL (U/L)	DBIL (U/L)	TP ($\mu\text{mol/L}$)	ALB ($\mu\text{mol/L}$)	WBC (*10 ⁹ /L)	HB (g/L)	PLT (*10 ⁹ /L)	Crea ($\mu\text{mol/L}$)	尿素氮 Usea Nitrogen (mmol/L)
移植前 Before transplantation	43.18 $\pm$ 4.82	46.89 $\pm$ 12.69	27.21 $\pm$ 14.06	11.44 $\pm$ 7.22	64.75 $\pm$ 10.32	33.65 $\pm$ 8.14	4.01 $\pm$ 0.01	89.59 $\pm$ 13.66	81.47 $\pm$ 22.38	290.58 $\pm$ 212.36	21.28 $\pm$ 14.03
移植后 4 周 4 weeks after transplantation	49.18 $\pm$ 9.96	49.35 $\pm$ 7.26	26.36 $\pm$ 15.13	13.46 $\pm$ 9.02	54.12 $\pm$ 24.36	47.95 $\pm$ 34.03	4.12 $\pm$ 1.10	84.88 $\pm$ 16.56	83.29 $\pm$ 22.61	267.19 $\pm$ 199.89	18.76 $\pm$ 8.18
移植后 8 周 8 weeks after transplantation	56.22 $\pm$ 15.17	56.59 $\pm$ 11.28	23.24 $\pm$ 10.08	22.4 $\pm$ 17.47	63.55 $\pm$ 9.34	35.45 $\pm$ 8.60	3.86 $\pm$ 0.42	101.76 $\pm$ 1.52	86.12 $\pm$ 20.76	164.07 $\pm$ 118.16	17.16 $\pm$ 6.61

2.3 合并肝源性糖尿病的肝硬化患者的临床疗效

与移植前比较,合并肝源性糖尿病的肝硬化患者移植后 4 周的血清 TP、ALB、HB 水平均明显升高,而血糖水平显著降

低,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);移植后 8 周的血清 ALT、TBIL、DBIL、血糖水平明显降低,TP、ALB 水平显著升高($P < 0.05$),差异有统计学意义(见表 4)。

表 4 肝硬化合并肝源性糖尿病患者治疗前后各项指标的比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of the various index of cirrhotic patients combined with diabetes before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBIL (U/L)	DBIL (U/L)	TP ($\mu\text{mol/L}$)	ALB ($\mu\text{mol/L}$)	WBC (*10 ⁹ /L)	HB (g/L)	PLT (*10 ⁹ /L)	血糖 Blood Glucose (mmol/L)
移植前 Before transplantation	56.45 $\pm$ 29.71	60.10 $\pm$ 33.84	36.11 $\pm$ 24.49	14.28 $\pm$ 10.64	65.71 $\pm$ 10.97	32.53 $\pm$ 7.15	3.38 $\pm$ 0.79	93.25 $\pm$ 9.71	75.20 $\pm$ 27.64	11.61 $\pm$ 1.91
移植后 4 周 4 weeks after transplantation	51.45 $\pm$ 20.60	60.00 $\pm$ 39.73	28.62 $\pm$ 20.48	12.18 $\pm$ 7.02	73.21 $\pm$ 12.11	38.53 $\pm$ 8.04	3.57 $\pm$ 0.55	98.90 $\pm$ 6.03	81.30 $\pm$ 20.64	8.10 $\pm$ 0.65
移植后 8 周 8 weeks after transplantation	40.10 $\pm$ 0.45	53.6 $\pm$ 28.51	23.62 $\pm$ 11.28	8.93 $\pm$ 1.80	73.71 $\pm$ 8.76	42.03 $\pm$ 5.92	3.64 $\pm$ 0.48	96.55 $\pm$ 6.19	82.20 $\pm$ 18.84	6.67 $\pm$ 0.38

2.4 合并消化道出血的肝硬化患者的临床疗效

与移植前比较,合并消化道出血的肝硬化患者移植后 4 周血清 ALT 水平显著降低($P < 0.05$);移植后 8 周,患者 ALT、PLT 水平明显下降、AST、TP、ALB 水平显著上升($P < 0.05$),差异均有

统计学意义,见表 5。整体而言,患者 ALT、TP、ALB、WBC 值出现恢复,DBIL、HB 值出现反复,AST、TBIL、PLT 值与预期相悖,绝大多数患者治疗后没有出现乏力、腹胀、呕血及便潜血(+)情况,疗效尚可。

表 5 肝硬化合并消化道出血患者治疗前后各项指标的比较($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of the various index of cirrhotic patients combined with gastrointestinal bleeding before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBIL (U/L)	DBIL (U/L)	TP ($\mu\text{mol/L}$)	ALB ($\mu\text{mol/L}$)	WBC (*10 ⁹ /L)	HB (g/L)	PLT (*10 ⁹ /L)
移植前 Before transplantation	56.80 $\pm$ 22.20	45.85 $\pm$ 10.21	29.85 $\pm$ 26.14	12.26 $\pm$ 10.75	65.08 $\pm$ 8.80	33.62 $\pm$ 6.81	3.17 $\pm$ 0.80	80.75 $\pm$ 17.11	80.90 $\pm$ 24.12
移植后 4 周 4 weeks after transplantation	43.90 $\pm$ 7.10	50.60 $\pm$ 11.20	34.85 $\pm$ 24.22	10.51 $\pm$ 6.51	69.65 $\pm$ 8.18	35.91 $\pm$ 5.12	3.46 $\pm$ 0.73	82.60 $\pm$ 15.26	72.40 $\pm$ 19.71
移植后 8 周 8 weeks after transplantation	40.25 $\pm$ 10.29	58.60 $\pm$ 24.53	42.35 $\pm$ 24.47	11.83 $\pm$ 10.47	71.17 $\pm$ 6.11	36.76 $\pm$ 6.14	3.54 $\pm$ 0.59	78.30 $\pm$ 16.39	66.90 $\pm$ 16.71

3 讨论

肝纤维化是指积累过多细胞外基质(ECM)的疤痕组织的

形成封闭的损伤区^[7],是一种创伤愈合后肝的急性或慢性肝响应损伤。肝硬化终末期肝纤维化加剧,特征是隔膜的和周围的肝细胞结节瘢痕环的形成,同时 ECM 合成的增加和累积也减

少了细胞外基质的降解^[9]。肝硬化传统上被认为是不可逆的,但动物研究和临床观察表明即使是严重的纤维化仍然是可逆的^[9]。治疗肝纤维化的关键在于采用有效的干预方式去除病原体,如利用抗病毒药物和控制酒精的摄入量^[10]。实现显著的恢复可能需要几年的时间,这取决于肝脏潜在损伤的严重程度^[11]。因此,实际情况更偏向于“回归”而不是“逆转”^[12]。肝纤维化的诱因是 ECM 的生产和细胞外基质之间的不平衡降解。理论上,任何可减少细胞外基质的合成和 / 或增加 ECM 降解的方法均可以促进肝纤维化 / 肝硬化的逆转^[13]。

肝的慢性损伤结合胶原过度沉积和其他组件的细胞外基质导致肝的纤维化是慢性肝病的典型的特征,如果不能有效及时治疗,可转化为肝硬化^[14]。肝硬化的合并症较多,治疗复杂,如肝硬化门脉高压症、肝性脑病、肝肾综合征和胃肠道出血等^[15]。而合并不同合并症的肝硬化患者的临床疗效不一,预后也不相同。在目前国内中、晚期肝硬化内、外科治疗现状下,自体 BMSC 肝内移植是临床治疗手段的重大进步和有利补充^[16]。虽然,自体 BMSC 注射治疗失代偿期肝硬化逆转肝纤维化的潜在能力仍然是未知的,其发挥作用的机制可能是骨髓间充质干细胞分化成肝细胞,可在体内分泌大量的生长因子,促进肝细胞再生^[16];或抑制肝星状细胞细胞的活性和分泌的基质金属蛋白酶,从而抑制和干扰沉积^[17]。

本组研究结果显示经 BMSC 移植治疗的肝硬化合并肝源性糖尿病患者肝功蛋白、血液三系及血糖各项指标恢复较好;合并肝性脑病、肝肾综合征及合并消化道出血的肝硬化患者中肝功蛋白和 / 或血液三系中仅有几项指标恢复较好,治疗前后数值差异具有统计学意义,但多数指标虽出现恢复,却改善不明显,个别指标甚至表现出与预期相悖的结果,出现不同程度反复。这些结果提示 BMSC 移植治疗肝硬化合并肝性脑病、肝肾综合征及消化道出血的疗效欠佳,应考虑联合其它治疗方法或其它替代疗法,最终方案仍需搜集更多经 BMSC 移植治疗肝硬化患者数据以及临床的进一步观察和分析。

虽然 BMSC 移植尚不能治愈肝病,但可在很大程度上控制肝硬化的进展速度,提高肝硬化患者的生存质量^[19]。此外,仍有许多问题需要研究和思考,能否克服其它因素对 BMSC 治疗效果的影响,使治疗达到预期;是否能寻找更好的方式来提高疗效,如干细胞经肝动脉途径移植与经门静脉途径、经脾途径、经外周静脉途径及肝组织局部注射途径移植的优势对比,干细胞数量及移植手术次数的临床效果观察^[20],均是需要进一步探讨和解决的问题。

参考文献(References)

- [1] Nelson DR, Teckman J, Di Bisceglie AM, et al. Diagnosis and management of patients with a(1)-Antitrypsin (A1AT) Deficiency[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011, 67(33): 345-351
- [2] Kaushal S, Annamali M, Blomenkamp K, et al. Rapamycin reduces intrahepatic alpha-1-antitrypsin mutant Z protein polymers and liver injury in a mouse model[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2010, 235(6): 700-709
- [3] Arthur, M J. Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C[J]. Gastroenterology, 2012, 122(54): 1525- 1528
- [4] Jiang SM, Zhou GW, Zhang R, et al. Role of splanchnic

- hemodynamics in liver regeneration after living donor liver transplantation[J]. Clin Sci, 2009, 15(8): 1043-1049
- [5] Mueller C, Tang Q, Gruntman A, et al. Sustained miRNA-mediated knockdown of mutant AAT with simultaneous augmentation of wild-type AAT has minimal effect on global liver miRNA profiles[J]. Lipids Nature, 2010, 343(26): 213-218
- [6] Piryaei A, Valojerdi MR, Shahsavani M, et al. Differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells into hepatocyte-like cells on nanofibers and their transplantation into a carbon tetrachloride-induced liver fibrosis model[J]. Stem Cell Rev, 2011, 7(5): 103-118
- [7] Guo X, Xiong L, Zou L, et al. L1 cell adhesion molecule overexpression in hepatocellular carcinoma associates with advanced tumor progression and poor patient survival [J]. Diagn Pathol, 2012, 13(7): 96
- [8] Hidvegi T, Ewing M, Hale P, et al. An autophagy-enhancing drug promotes degradation of mutant alpha1-antitrypsin Z and reduces hepatic fibrosis[J]. Science, 2010, 329(5988): 229-232
- [9] Skulas-Ray AC, West SG, Davidson MH, et al. Omega-3 fatty acid concentrates in the treatment of moderate hypertriglyceridemia [J]. Expert Opin Pharmacother, 2008, 9(12): 1237-1248
- [10] Abourbih S, Filion K B, Joseph L, et al. Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: A systematic review[J]. Am. J. Med, 2009, 122(40): e1-e8
- [11] ACCORD Study Group, Ginsberg H N, Elam M B, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus [J]. N Engl J. Med, 2010, 362(133): 1563-1574
- [12] Bassiouny AR, Zaky AZ, Abdulmalek SA, et al. Modulation of pendonuclease1 levels associated with hepatic cirrhosis in rat model treated with human umbilical cord blood mononuclear stem cells[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2011, 4(7): 692-707
- [13] Zheng WD, Zhang LJ, Shi MN, et al. Expression of matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hepatic stellate cells during rat hepatic fibrosis and its intervention by IL-10[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(14): 1753-1758
- [14] Yasuda H, Imai E, Shiota A, et al. Antifibrogenic effect of a deletion variant of hepatocyte growth factor on liver fibrosis in rats [J]. Hepatology, 1996, 24(23): 636-642
- [15] Khurana S, Mukhopadhyay A. Characterization of the potential-subpopulation of bone marrow cells involved in the repair of injured liver tissue[J]. Stem Cell, 2007, 25(21): 1439-1447
- [16] Westaby S, Wilkinson SP, Warren R, et al. Spleen size and portal hypertension in cirrhosis[J]. Clin Digestion, 1978, 17(14): 63-68
- [17] Kutti J, Weinfeld A, Westin J. The relationship between splenic platelet pool and spleen size [J]. Scand J Haematol, 1972, 9 (5): 351-354
- [18] Wadenvik H, Denfors I, Kutti J. Splenic blood flow and intrasplenic platelet kinetics in relation to spleen volume[J]. Br J Haematol, 1987, 6(32): 181-185
- [19] Nagamine T, Ohtuka T, Takehara K, et al. Thrombocytopenia associated with hepatitis C viral infection[J]. Clin J Hepatol, 1996, 24 (23): 135-140
- [20] Williams R, Condon RE, Williams HS, et al. Splenic blood flow in cirrhosis and portal hypertension[J]. Clin Sci, 1968, 34(25): 441-452