

消化系统疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001316

自体骨髓间充质干细胞移植治疗失代偿期肝硬化 Meta 分析

张小燕¹, 李志艳¹, 颜波², 旷小晴¹, 唐海林³, 傅念¹

(1. 南华大学附属南华医院消化内科, 衡阳 421000; 2. 南华大学附属第一医院内科, 衡阳 421000;

3. 中山大学肿瘤防治中心, 广州 510000)

【摘要】目的:旨在汇集以前的临床对照实验,对 BM-MSCs 移植治疗晚期肝硬化进行有效性评估。**方法:**利用计算机联合检索万方(1990 年 1 月至 2016 年 5 月)、知网(1990 年 1 月至 2016 年 5 月)、PubMed(1990 年 1 月至 2016 年 5 月)、Embase (1990 年 1 月至 2016 年 5 月)、The Cochrane Library(2016 年 5 月)、Science direct(1990 年 1 月至 2016 年 5 月)、Medline(1990 年 1 月至 2016 年 5 月)等数据库关于 BM-MSCs 移植治疗失代偿期肝硬化的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)文献。语种限中文或英文,根据纳入和剔除标准筛选出符合要求的文献。以终末期肝脏疾病(end-stage liver disease, MELD)评分、凝血酶原时间国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)等作为文章主要分析指标,用 Review Manager 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果:**纳入文献 8 篇,共 507 例肝硬化患者(255 例对照组,252 例 BM-MSCs 治疗组)。与对照组相比,BM-MSCs 治疗 1 个月后 MELD 评分($MD=-1.65$, $95\%CI=-2.8\sim-0.50$, $P=0.005$),AST($MD=-0.26$, $95\%CI=-0.44\sim-0.08$, $P=0.005$),INR($MD=-0.26$, $95\%CI=-0.44\sim-0.08$, $P=0.005$)明显下降;BM-MSCs 治疗 6 个月后疗效优于对照组:MELD 评分($MD=-1.65$, $95\%CI=-2.80\sim-0.50$, $P=0.005$),AST($MD=-0.26$, $95\%CI=-0.44\sim-0.08$, $P=0.005$),INR($MD=-0.26$, $95\%CI=-0.44\sim-0.08$, $P=0.005$)。 **结论:**由于 BM-MSCs 具有调节免疫及分化成肝细胞的潜能,因此它可作为一种有前途的肝硬化治疗剂。且目前研究发现这种疗法能比较安全及有效地改善肝功能。然而,不同的变量在肝硬化优化治疗中如何控制尚不清楚。因此,肝硬化优化治疗策略需要在未来的临床试验及机制研究中进一步探讨。

【关键词】失代偿期肝硬化;骨髓间充质干细胞;移植;Meta 分析**【中图分类号】**R322.4⁺7**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2016-06-16

Autologous mesenchymal stem cell transplantation for end-stage liver cirrhosis: a Meta-analysis

Zhang Xiaoyan¹, Li Zhiyan¹, Yan Bo², Kuang Xiaoqing¹, Tang Hailin³, Fu Nian¹

(1. Department of Gastroenterology, Affiliated Nanhua Hospital of University of South China;

2. Department of Cardiology the First Affiliated Hospital of University of South China;

3. Department of Galactophore, Sun Yat-Sen University Cancer Center)

【Abstract】Objective: To effectively evaluate the previous controlled clinical trials of bone marrow mesenchymal stem cells (BM-MSCs) transplantation for end-stage liver cirrhosis validity assessment. **Methods:** Wanfang database (1990.01–2016.05), CNKI (1990.01–2016.05), PubMed (1990.01–2016.05), Embase (1990.01–2016.05), The Cochrane Library (Issue 5, 2016), Science direct (1990.01–2016.05), Medline (1990.01–2016.05) were retrieved for publication in all languages and relevant literature and experiments designed for randomized controlled trial (RCT). All enrolled publication met the requirements according to the inclusion and exclusion criteria. Meta-analysis was performed by using Review Manager 5.3 software and end-stage liver disease (MELD) score, prothrombin time international normalized ratio (INR), aspartate aminotransferase (AST) were taken as the main analyzing indicators. **Results:** Eight references were enrolled including a total of 507 patients with liver cirrhosis (255 cases of control group, 252 cases of BM-MSCs treatment group). Compared with those of control group, BM-MSCs transplantation in patients with decompensated cirrhosis MELD score ($MD=1.65$, $95\%CI=2.8$ to 0.50 , $P=0.005$), AST ($MD=0.26$, $95\%CI=0.44$ to 0.08 , $P=0.005$), INR ($MD=0.26$, $95\%CI=0.44$ to 0.08 , $P=0.005$) significantly decreased after 1 month; BM-MSCs treatment effect were superior to that of control group after six months; MELD score ($MD=1.65$, $95\%CI=2.80$ to 0.50 ,

作者介绍: 张小燕, Email: 397913490@qq.com,

研究方向: 肝脏疾病研究。

通信作者: 傅念, Email: 2002funian@163.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号: 81472469); 湖南省自然科学基金资助项目 (编号: 2016JJ3107)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20170622.1115.016.html>
(2017-06-22)

$P=0.005$), $AST(MD=0.26, 95\%CI=0.44 \text{ to } 0.08, P=0.005)$, $INR(MD=0.26, 95\%CI=0.44 \text{ to } 0.08, P=0.005)$. **Conclusion:** Due to the potential of the immune regulation of BM-MSCs and its differentiation into liver cells, BM-MSCs can be used as a promising therapeutic agent for liver cirrhosis. And the current study found that this therapy can be safe and effective in improving liver function. However, how to control different variables to optimize the treatment of cirrhosis of the liver is not clear, therefore, cirrhosis optimize treatment strategies need to be further explored in future clinical trials and research mechanisms.

【Key words】decompensated cirrhosis of the liver; marrow-derived mesenchymal stem cells; transplantation; Meta-analysis

肝硬化发病的主要原因是慢性肝脏疾病所致。导致慢性肝脏疾病的常见病因包括:乙型肝炎病毒、酒精、丙型肝炎病毒及自身免疫性肝病等^[1]。临床上肝硬化主要表现为肝功能损害和门脉高压,许多晚期肝硬化患者通常死于一个或一系列严重并发症^[2]。虽然肝移植是治疗终末期肝硬化最有效的措施,但由于肝脏供体短缺、潜在并发症多、移植排斥和成本高等原因,难以在临床治疗上广泛应用^[3]。此外,若肝移植治疗失败,肝纤维化的程度将进一步扩大及加重,肝细胞再生能力受阻,从而导致不可逆的肝纤维化^[4-5]。因此,在过去几十年,研究者们一直在努力探索新的治疗策略来刺激肝细胞再生。

骨髓是各种干细胞来源的主要场所,其中骨髓间充质干细胞(bone marrow-derived mesenchymal stem cells, BM-MSCs)作为干细胞家族的重要成员,具有多向分化潜能及可作为一种有潜力的再生药物运用于不同临床治疗中^[5-8]。Zhang 和 Wang^[9]研究表明,早期来源于中胚层及外胚层的 BM-MSCs 能够分化成为成熟的肝样细胞。但是目前 BM-MSCs 在治疗失代偿期肝硬化仍然存在争议,在早期动物模型研究中发现,注入 BM-MSCs 能明显改善肝纤维化,甚至逆转急性重型肝衰竭^[10-11]。临床试验也表明, BM-MSCs 移植能在无明显副作用的前提下迅速改善肝功能^[12-14]。相反,也有研究报道 BM-MSCs 移植治疗肝硬化并不能改善肝功能或提高生存率,甚至可能加重肝纤维化的发生^[15]。因此,本研究的目的是对以前临床对照试验进行荟萃更新,并对 BM-MSCs 移植治疗终末期肝硬化的有效性进行评估。

1 材料和方法

1.1 文献检索

参照 Cochrane 协作网制定的随机对照实验检索策略,以“bone marrow stem cell”“chronic liver disease”“liver cirrhosis”

“transfusion”“骨髓干细胞”“肝硬化”“移植”为检索词。在万方(1990 年 1 月至 2016 年 5 月)、知网(1990 年 1 月至 2016 年 5 月)、PubMed(1990 年 1 月至 2016 年 5 月)、Embase(1990 年 1 月至 2016 年 5 月)、The Cochrane Library(2016 年 5 期)、Science direct(1990 年 1 月至 2016 年 5 月)、Medline(1990 年 1 月至 2016 年 5 月)等数据库检索并下载全文。语种限中文或英文。研究方法限随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。文献类型限论著,排除综述、会议摘要和个案报道等。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 ①文献类型:随机对照试验。②研究对象:临床实验包括终末期肝硬化患者(年龄 20~60 岁,不限种族、性别),临床症状明显,Child-Pugh 评分在 B/C 级以上,通过肝功能、血常规、B 超、CT 等影像学检查,诊断明确,符合《病毒性肝炎防治方案》^[16]。③干预措施:实验组(BM-MSCs 移植组)给予 BM-MSCs+护肝治疗;对照组(安慰剂或传统支持治疗组)给予护肝药物治疗。

1.2.2 排除标准 ①合并肝癌,心、肾功能不全,门静脉血栓形成及妊娠者;②文献数据不全;③综述或个案报道。

1.3 结局指标

研究主要观察指标为血清胆红素(total bilirubin, TB, mg/dL)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST, U/L)、谷丙转氨酶(cerealthird transaminase, ALT, U/L)、凝血酶原时间国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、终末期肝脏疾病(end-stage liver disease, MELD)评分,血清白蛋白水平(g/L)。

1.4 文献评价和资料提取

根据 Cochrane 偏倚风险评估工具,评价文献质量:①随机分配;②分配方案隐藏;③盲法;④结果数据完整性;⑤选择性报告研究结果;⑥其他偏倚来源。各条目评估程度为:低风险、高风险、不清楚。由 2 名研究员独立对纳入文献进行评估和数据提取,交叉核对确保资料完整和结果同质性。存在争议时,通过讨论或由第 3 名研究者仔细阅读全文后决定。

1.5 统计分析

采用 Review Manager 5.3 进行统计分析,计量资料用平均差(mean difference, MD)描述。采用 P 和 χ^2 进行异质性检验,检验水准 $\alpha=0.10$ 。若存在异质性($P>50\%$ 和/或 $P<0.1$),则对异质性来源进行分析并讨论,选择随机效应模型分析;若无异质性($P\leq 50\%$ 且 $P\geq 0.1$),选用固定效应模型分析。数据描

述用 MD 及其 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 表示。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献检索结果及质量评价

初检出 902 篇相关文献, 查重后 856 篇。经阅读摘要和标题排除不相关文献 803 篇, 对剩余 52 篇文献查找全文, 根据纳入和排除标准最终筛选出 8 篇文献纳入研究, 共纳入 507 例肝硬化患者 (255 例对照组, 252 例 BM-MSCs 治疗组), 纳入文献研究群体在年龄、性别上均没有统计学差异。文献检索流程及结果如图 1 所示, 纳入文献基本特征详见表 1。纳入文献质量评估示盲法偏倚来源为高风险, 结果完整和选择报道偏倚来源为低风险, 如图 2 所示。

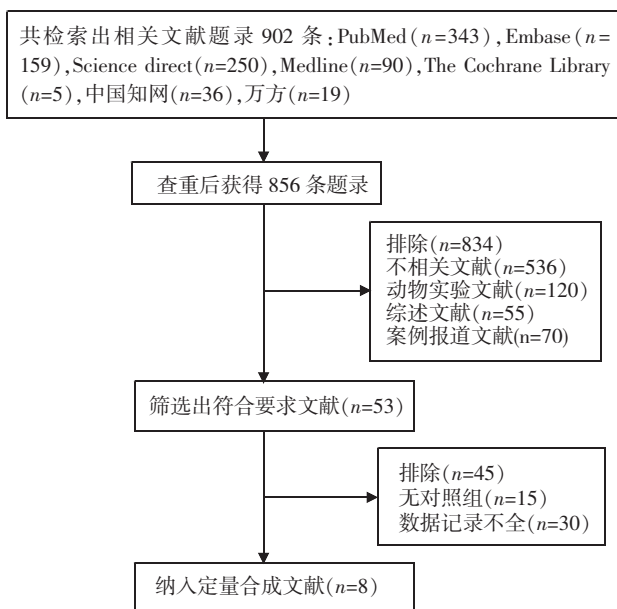


图 1 文献筛选流程

Fig.1 Searching and screening process

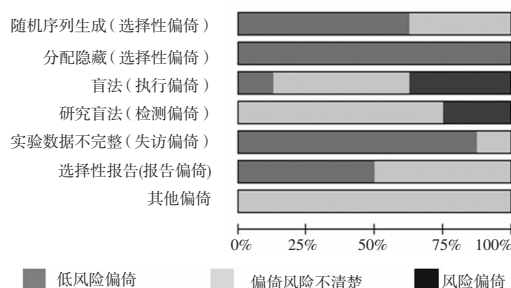


图 2 纳入文献风险评估

Fig.2 Risk assessments of the trials included

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 BM-MSCs 治疗组与对照组 MELD 评分的比较 纳入 3 篇^[12,19-20], 3 篇^[18-20], 3 篇^[12,20-21] 文献分别评估 1 个月、3 个月及 6 个月 BM-MSCs 治疗后 MELD 评分, 如下图 3、图 4 及图 5 结果所示。3 组研究之间异质性均无统计学意义 ($P=0.59$, $I^2=0\%$, $P=0.20$, $I^2=38\%$ 及 $P=0.59$, $I^2=0\%$), 故采用固定效应模型分析。与对照组相比, BM-MSCs 治疗 1 个月后 MELD 评分 ($MD=-1.65$, $95\%CI=-2.8\sim-0.50$, $P=0.005$) (图 3), 3 个月 MELD 评分 ($MD=-1.42$, $95\%CI=-2.47\sim-0.37$, $P=0.008$) (图 4), 6 个月后 MELD 评分 ($MD=-2.66$, $95\%CI=-3.99\sim-1.33$, $P=0.000$) (图 5) 均有统计学意义。

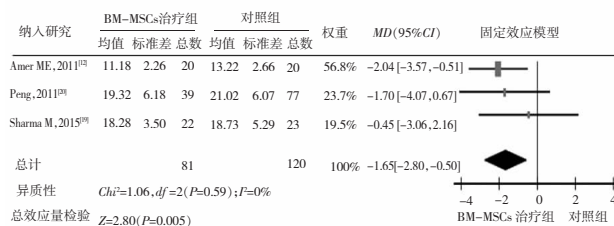


图 3 1 个月后 BM-MSCs 治疗组与对照组 MELD 评分比较

Fig.3 Effectiveness of BM-MSCs on MELD score after one month

表 1 纳入文献研究特征

Tab.1 Key characteristics of the trials included

纳入研究	研究方法	年龄 ($\bar{x} \pm s$)	性别 男/女	样本含量 (n) BM-MSCs 治疗组 / 对照组	干预措施	随访 时间	主要结局 指标
Amer ME, 2011 ^[12]	RCT	50.50 $\pm$ 4.10	33/7	20 / 20	aBM-MSCs	6个月	⑤
Salama H, 2010 ^[13]	RCT	50.27 $\pm$ 6.05	117/23	90 / 50	CD34 ⁺ 和 CD133 ⁺	6个月	①②③⑥
Salama H, 2014 ^[14]	RCT	50.90 $\pm$ 7.23	33/7	20 / 20	aBM-MSCs	6个月	①③④⑥
Mohamadnejad, 2013 ^[17]	RCT	43.10 $\pm$ 17.60	14/11	14 / 11	aBM-MSCs	12个月	④⑤⑥
Xu L, 2014 ^[18]	RCT	44.00 $\pm$ 12.00	24/15	20 / 19	aBM-MSCs	6个月	①②③⑤
Sharma M, 2015 ^[19]	RCT	48.91 $\pm$ 9.25	36/9	22 / 23	CD34 ⁺	3个月	①②⑤⑥
Peng L, 2011 ^[20]	RCT	42.19 $\pm$ 10.80	154/4	53 / 105	aBM-MSCs	12个月	①③⑤
Mohamadnejad, 2016 ^[21]	RCT	53.00 $\pm$ 12.78	10/7	8 / 9	CD133 ⁺	6个月	①②③④

注: ①TB; ②AST; ③ALT; ④INR; ⑤MELD; ⑥血清白蛋白

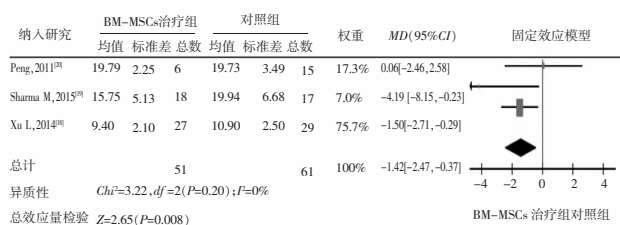


图 4 3 个月后 BM-MSCs 治疗组与对照组 MELD 评分比较

Fig.4 Effectiveness of BM-MSCs on MELD score after three months

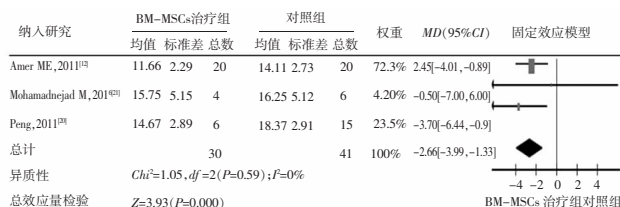


图 5 6 个月后 BM-MSCs 治疗组与对照组 MELD 评分比较

Fig.5 Effectiveness of BM-MSCs on MELD score after six months

2.2.2 BM-MSCs 治疗组与对照组 AST 评分 纳入 2 篇^[14,19], 4 篇^[13,17,19,21], 2 篇^[13,21]文献分别评估 1 个月、3 个月及 6 个月 BM-MSCs 治疗后 AST 评分, 如下图 6、图 7 及图 8 结果所示。3 组研究之间异质性均无统计学意义 ($P=0.30$, $I^2=7\%$, $P=0.32$, $I^2=14\%$ 及 $P=0.48$, $I^2=0\%$), 故采用固定效应模型分析。与对照组相比, BM-MSCs 治疗 1 个月后 AST 评分 ($MD=-0.26$, $95\%CI=-0.44\sim-0.08$, $P=0.005$) (图 6), 3 个月后 AST 评分 ($MD=-14.43$, $95\%CI=-23.38\sim-5.47$, $P=0.002$) (图 7), 6 个月后 AST 评分 ($MD=-9.25$, $95\%CI=-18.61\sim-0.12$, $P=0.05$) (图 8) 均有统计学意义。

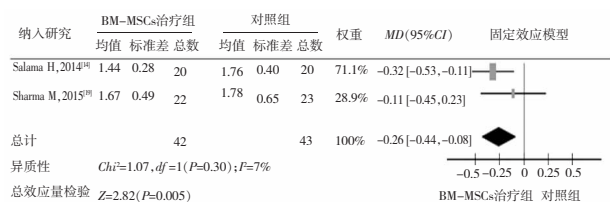


图 6 1 月后 BM-MSCs 治疗组与对照组 AST (U/L) 比较

Fig.6 Effectiveness of BM-MSCs on AST (U/L) after one month

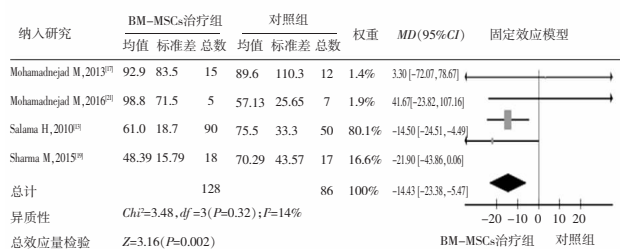


图 7 3 个月后 BM-MSCs 治疗组与对照组 AST (U/L) 比较

Fig.7 Effectiveness of BM-MSCs on AST (U/L) after three months

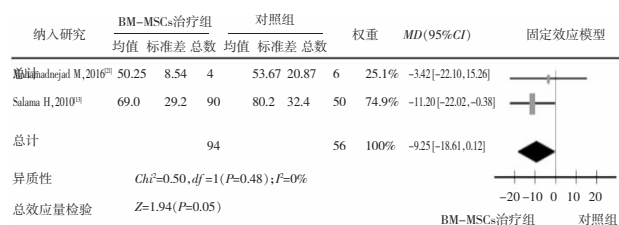


图 8 6 个月后 BM-MSCs 治疗组与对照组 AST (U/L) 比较

Fig.8 Effectiveness of BM-MSCs on AST (U/L) after six months

2.2.3 BM-MSCs 治疗组与对照组肝功能指标比较 共纳入 5 篇^[12,13,19-21]研究报道了移植后 1,3,6 个月的 ALT 水平, 异质性检验显示 BM-MSCs 移植后 1 个月研究之间有异质性 ($P=60\%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析。3 个月及 6 个月后各研究之间无异质性 ($P=15\%$ 及 $P=0\%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示 BM-MSCs 治疗后与对照组相比, 1 个月后 ($MD=-10.58$, $95\%CI=-22.09\sim0.93$, $P=0.07$), 3 个月后 ($MD=-19.36$, $95\%CI=-26.51\sim-12.21$, $P=0.000$), 6 个月后 ($MD=22.95$, $95\%CI=15.59\sim30.32$, $P=0.000$) ALT 水平明显下降; 共纳入 4 篇^[14,17,19,21]研究报道了移植后 1,3,6 个月的 INR 水平, 异质性检验显示 BM-MSCs 移植后 1 个月、3 个月各研究之间无异质性 ($P=7\%$ 及 $P=19\%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。6 个月后研究之间有异质性 ($P=70\%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示 BM-MSCs 治疗组与对照组相比, 1 个月后 ($MD=-0.26$, $95\%CI=-0.44\sim-0.08$, $P=0.005$), 3 个月后 ($MD=-0.21$, $95\%CI=-0.39\sim-0.03$, $P=0.02$), 6 个月后 ($MD=-0.57$, $95\%CI=-1.15\sim-0.01$, $P=0.06$) INR 较前改善; 共纳入 5 篇^[12-14,18,21]研究报道了移植后 1,3,6 个月的白蛋白水平, 异质性检验显示各研究之间有异质性 ($P=66\%$, $I^2=85\%$ 及 $I^2=90\%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示 BM-MSCs 治疗后与对照组相比, 1 个月后 ($MD=2.6$, $95\%CI=1.27\sim3.92$, $P=0.000$), 3 个月后 ($MD=3.6$, $95\%CI=1.86\sim5.34$, $P=0.44$), 6 个月后 ($MD=3.18$, $95\%CI=-2.34\sim8.7$, $P=0.26$) 白蛋白水平升高不显著; 共纳入 4 篇^[13,14,19,21]研究报道了移植后 1,3,6 个月的 TB 水平, 异质性检验显示各研究之间无异质性 ($P=0\%$, $I^2=38\%$ 及 $P=0\%$), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示 BM-MSCs 治疗后与对照组相比, 1 个月后 ($MD=-1.36$, $95\%CI=-2.25\sim-0.46$, $P=0.003$), 3 个月后 ($MD=-1.12$, $95\%CI=-1.62\sim-0.61$, $P=0.000$), 6 个月后 ($MD=-1.43$, $95\%CI=-1.89\sim-0.98$, $P=0.000$) TB 明显下降。详见表 2。

2.2.4 以纳入文献血清白蛋白水平做漏斗图分析 所选的文献在图中分布不对称, 表明可能存在发表偏倚 (图 9), 这可能是阴性结果的实验未发表所致。

表 2 BM-MSCs 治疗组与对照组肝功能的 Meta 分析

Tab.2 Meta-analysis the liver function between BM-MSCs treatment and control group

肝功能	随访时间	例数 (n)		异质性检验		平均差	显著性检验	
		BM-MSCs 治疗组	对照组	P 值	I ² 值	固定/随机模型 95%CI	Z 值	P 值
ALT	1	151	150	0.08	60%	-10.58[-22.09, 0.93]	1.80	0.070
	3	110	69	0.31	15%	-19.36[-26.51, -12.21]	5.31	0.000
	6	94	56	0.68	0%	22.95[15.59, 30.32]	6.11	0.000
INR	1	42	43	0.30	7%	-0.26[-0.44, -0.08]	2.82	0.005
	3	25	27	0.27	19%	-0.21[-0.39, -0.03]	2.26	0.020
	6	24	26	0.07	70%	-0.57[-1.15, -0.01]	1.91	0.060
白蛋白	1	171	170	0.03	66%	2.60[1.27, 3.92]	3.85	0.000
	3	148	106	0.00	85%	3.60[1.86, 5.34]	0.78	0.440
	6	114	76	0.00	90%	3.18[-2.34, 8.7]	1.13	0.260
TB	1	42	43	0.88	0%	-1.36[-2.25, -0.46]	2.97	0.003
	3	133	94	0.19	38%	-1.12[-1.62, -0.61]	4.32	0.000
	6	114	76	0.43	0%	-1.43[-1.89, -0.98]	6.13	0.000

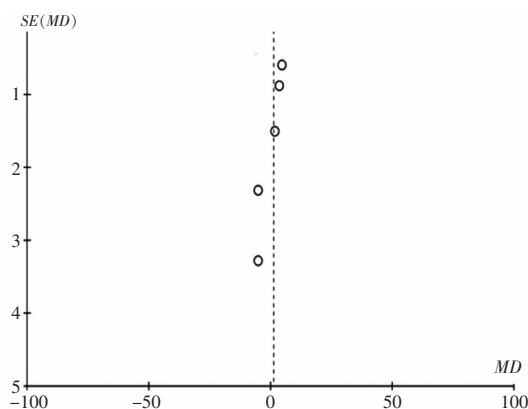


图 9 BM-MSCs 治疗与常规治疗失代偿期肝硬化白蛋白水平比较的漏斗图

Fig.9 Funnel figure of liver albumin level between BM-MSCs treatment and control group in the decompensated cirrhosis

3 讨论

肝硬化是一种慢性进行性肝脏疾病,目前治疗肝硬化最理想的策略是利用具有再生能力的肝细胞替代受损的肝细胞。尽管肝移植是治疗失代偿期肝硬化的唯一有效治疗方法,但由于肝源稀缺、费用昂贵等原因,使肝移植不能在临床上广泛应用。近期在动物实验研究中发现,BM-MSCs 具有强大的组织修复能力,为肝细胞的再生带来希望。Zheng 等^[22]研究表明,通过门静脉注射 BM-MSCs 连续观察 15 周后发现,用四氯化碳处理过的小鼠肝功能明显改善。目前已有相关的 Meta 分析认为干细胞治疗可改善肝功能,且不伴有严重的并发症出现。然而也有研究表明,与常规治疗相比,干细胞治疗的益处改善肝功能和提高存活率方面并不显著^[23]。本次研究通过纳入 2015 到 2016 年新临床对照试验,同时对以前的 Meta 分析进行更新总结,对纳

入的 8 项临床对照试验中 507 例失代偿期肝硬化患者进行分析证实,BM-MSCs 治疗与常规治疗相比,可显著改善患者的肝功能、MELD 评分、血清白蛋白、总胆红素及凝血酶原时间国际标准化比值。

基于以前的研究发现,BM-MSCs 可通过以下途径减少肝纤维化:抑制肝星状细胞(hepatic stellate cell,HSC)增殖的同时,促进 HSC 凋亡,并刺激内源性肝细胞再生,还能抑制细胞外基质聚集和肝样细胞分化^[24-25]。此外,还有研究者认为 BM-MSCs 通过分泌肝细胞生长因子和神经生长因子诱导 HSC 凋亡,并通过表达基质金属蛋白酶-9 降解细胞外基质发挥抗纤维化作用,从而缓解肝硬化^[26-28]。本研究通过归纳总结,探讨 BM-MSCs 移植对终末期肝硬化患者的治疗效果。根据纳入文献得出的森林图结果显示,BM-MSCs 移植术后与对照组相比,肝硬化患者在移植后 1、3、6 个月的 ALT、AST、TB、INR、MELD 评分均明显下降,差异均有统计学意义。血清白蛋白在术后 3、6 个月提高并不明显($P=0.44$, $P=0.24$)。综上所述,BM-MSCs 治疗肝硬化在改善肝功能方面可能稍优于常规治疗组。

然而,由于纳入的 8 篇研究中对于干细胞的数量及种类、纯度、移植的剂量及方式、评估方法等并不一致,本研究仍然存在一定的缺陷。例如,Salama^[13]、Mohamadnejad^[21]、Sharma^[19]等选择性利用 CD34⁺和/或 CD133⁺BM-MSCs 干细胞移植,而这 2 类细胞具有很强的干细胞特征。另外,Amer 等^[12]研究发现肝硬化患者在 BM-MSCs 移植前注入肝细胞生长因子,后者能促进肝样细胞生长及增殖。同时还有研究表明肝内注射可能增加肌成纤维细胞分化的比例,而脾内注射不能达到稳定植入的效果^[29]。然而这些变量可能对治疗效果影响比较大,因此需要大量的随机对照试验和长期随访来改进和优化治疗。

本次 Meta 分析纳入的 8 篇文献中,患者均符合纳入标准,但对各项指标进行分析评价时,合并效应量部分存在统计学异质性($P \leq 0.1$, $I^2 > 50\%$),分析其可能受多种因素影响:①参与实验的样本量较少,而且还可能存在文献检索不全,部分文献未纳入;②筛选的 8 篇研究中,还有部分非随机对照试验且随访时间不完全相同(1~12 个月);③纳入的 8 篇文献中,存在入选标准、干预措施、对照、结局评估等方面互不相同,因此各研究之间存在差异;④虽都为晚期肝硬化患者,但患者的年龄、性别比例、病情、病程之间存在差异;⑤虽然近期改善肝功能明显,但在提高生存率方面还需要长期观察。

参 考 文 献

- [1] Lee WM. Hepatitis B virus infection[J]. N Engl J Med, 1997, 337(24): 1733–1745.
- [2] Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis[J]. J Clin Invest, 2005, 115(2): 209–218.
- [3] Lucey MR, Terrault N, Ojo L, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation[J]. Liver Transpl, 2013, 19(1): 3–26.
- [4] Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2011, 25(2): 281–290.
- [5] Volarevic V, Arsenijevic N, Lukic ML, et al. Concise review: mesenchymal stem cell treatment of the complications of diabetes mellitus[J]. Stem Cells, 2011, 29(1): 5–10.
- [6] Fule Robles JD, Cheuk DK, Ha SY, et al. Human herpesvirus types 6 and 7 infection in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients[J]. Ann Transplant, 2014, 19: 269–276.
- [7] Xiao C, Zhou S, Liu Y, et al. Efficacy and safety of bone marrow cell transplantation for chronic ischemic heart disease: a Meta-analysis[J]. Med Sci Monit, 2014, 20, 1768–1777.
- [8] Schwarz S, Huss R, Schulz-Siegmund M, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells migrate to healthy and damaged salivary glands following stem cell infusion[J]. Int J Oral Sci, 2014, 6(3): 154–161.
- [9] Zhang Z, Wang FS. Stem cell therapies for liver failure and cirrhosis[J]. J Hepatol, 2013, 59(1): 183–185.
- [10] Li J, Zhang L, Xin J, et al. Immediate intraportal transplantation of human bone marrow mesenchymal stem cells prevents death from fulminant hepatic failure in pigs[J]. Hepatology, 2012, 56(3): 1044–1052.
- [11] Shao CH, Chen SL, Dong TF, et al. Transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells after regional hepatic irradiation ameliorates thioacetamide-induced liver fibrosis in rats[J]. J Surg Res, 2014, 186(1): 408–416.
- [12] Amer ME, El-Sayed SZ, El-Kheir WA, et al. Clinical and laboratory evaluation of patients with end-stage liver cell failure injected with bone marrow-derived hepatocyte-like cells[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2011, 23(10): 936–941.
- [13] Salama H, Zekri AR, Bahnassy AA, et al. Autologous CD34⁺ and CD133⁺ stem cells transplantation in patients with end stage liver disease[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(42): 5297–5305.
- [14] Salama H, Zekri AR, Medhat E, et al. Peripheral vein infusion of autologous mesenchymal stem cells in Egyptian HCV-positive patients with end-stage liver disease[J]. Stem Cell Res Ther, 2014, 5(3): 70.
- [15] Wu XZ, Chen D. Helicobacter pylori and hepatocellular carcinoma: correlated or uncorrelated[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2006, 21(2): 345–347.
- [16] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病杂志, 2001, 19(1): 56–62.
- [17] Mohamadnejad M, Alimoghaddam K, Bagheri M, et al. Randomized placebo-controlled trial of mesenchymal stem cell transplantation in decompensated cirrhosis[J]. Liver Int, 2013, 33(10): 1490–1496.
- [18] Xu L, Gong Y, Wang B, et al. Randomized trial of autologous bone marrow mesenchymal stem cells transplantation for hepatitis B virus cirrhosis: regulation of Treg/Th17 cells[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29(8): 1620–1628.
- [19] Sharma M, Rao PN, Sasikala M, et al. Autologous mobilized peripheral blood CD34(+) cell infusion in non-viral decompensated liver cirrhosis[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(23): 7264–7271.
- [20] Peng L, Xie DY, Lin BL, et al. Autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in liver failure patients caused by hepatitis B: short-term and long-term outcomes[J]. Hepatology, 2011, 54(3): 820–828.
- [21] Mohamadnejad M, Vosough M, Moossavi S, et al. Intraportal infusion of bone marrow mononuclear or CD133+ cells in patients with decompensated cirrhosis: a double-blind randomized controlled trial[J]. Stem Cells Transl Med, 2016, 5(1): 87–94.
- [22] Zheng L, Chu J, Shi Y, et al. Bone marrow-derived stem cells ameliorate hepatic fibrosis by down-regulating interleukin-17[J]. Cell Biosci, 2013, 3(1): 46.
- [23] Qi X, Guo X, Su C. Clinical outcomes of the transplantation of stem cells from various human tissue sources in the management of liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Curr Stem Cell Res Ther, 2015, 10(2): 166–180.
- [24] van Poll D, Parekkadan B, Cho CH, et al. Mesenchymal stem cell-derived molecules directly modulate hepatocellular death and regeneration in vitro and in vivo[J]. Hepatology, 2008, 47(5): 1634–1643.
- [25] Zhang B, Inagaki M, Jiang B, et al. Effects of bone marrow and hepatocyte transplantation on liver injury[J]. J Surg Res, 2009, 157(1): 71–80.
- [26] Parekkadan B, van Poll D, Megeed Z, et al. Immunomodulation of activated hepatic stellate cells by mesenchymal stem cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 363(2): 247–252.
- [27] Lin N, Hu K, Chen S, et al. Nerve growth factor-mediated paracrine regulation of hepatic stellate cells by multipotent mesenchymal stromal cells[J]. Life Sci, 2009, 85(7–8): 291–295.
- [28] Higashiyama R, Inagaki Y, Hong YY, et al. Bone marrow-derived cells express matrix metalloproteinases and contribute to regression of liver fibrosis in mice[J]. Hepatology, 2007, 45(1): 213–222.
- [29] Baertschiger RM, Serre-Beinier V, Morel P, et al. Fibrogenic potential of human multipotent mesenchymal stromal cells in injured liver[J]. PLoS One, 2009, 4(8): e6657.

(责任编辑:张辉洁)