

干细胞移植治疗肝脏疾病的研究进展*

邢秀伟^{1,2}, 李建生¹

Advances of stem cells transplantation for hepatic disease

Xing Xiu-wei^{1,2}, Li Jian-sheng¹

Abstract

BACKGROUND: In the recent years, stem cells transplantation in the treatment of hepatic disease is a hot research spot for many scholars. The research of the basic theory and clinical application about stem cells transplantation has greatly developed.

OBJECTIVE: To briefly review several aspects of stem cells transplantation, such as the theoretical basis of stem cells transplantation, stem cell sources, ways of transplantation, the experimental and clinical research, the existing problems and prospects.

METHODS: The CNKI database and Pubmed database (during 2001-01/2011-11) were used to search the related articles about stem cells transplantation in the treatment of hepatic disease. The retrieval keywords were "stem cell, transplantation and hepatic disease, hepatic injury" in English and Chinese. There were 192 articles by the initial retrieval. Then 31 articles were remained according to the inclusion criteria.

RESULTS AND CONCLUSION: Stem cells had adequate sources, and it was easy to obtain. Stem cells could be cultivated and proliferate *in vitro*. The technology of stem cells transplantation had many advantages, such as the simple operation and high safety. Especially autologous stem cells transplantation could completely avoid transplant rejection. However, the effectiveness and safety of autologous stem cells transplantation for the treatment of hepatic disease was still unclear, a long-term observation was needed to be done.

Xing XW, Li JS. Advances of stem cells transplantation for hepatic disease. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(6): 1115-1118. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 干细胞移植治疗肝病是近年来众多学者研究的热点, 干细胞移植的基本理论和临床应用研究都取得了很大的进展。

目的: 对于干细胞移植的理论依据、干细胞来源、移植方式、实验与临床研究、存在问题及前景进行简要综述。

方法: 应用计算机检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)和 Pubmed 数据库中 2001-01/2011-11 关于干细胞移植治疗肝病的文章, 检索关键词“干细胞, 移植, 肝脏疾病, 肝损伤”或“stem cell, transplantation, hepatic disease, hepatic injury”。初检索到 192 篇文章, 据纳入标准保留 31 篇进行分析、综述。

结果与结论: 干细胞来源充足, 容易获取, 可以体外增殖培养, 干细胞移植操作简单, 安全性高, 尤其自体干细胞移植可完全避免移植排斥反应。但自体干细胞移植肝脏疾病的安全性和有效性尚无公议, 需更长期的观察。

关键词: 肝干细胞; 干细胞; 干细胞移植; 自体干细胞移植; 肝脏疾病

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2012.06.036

邢秀伟, 李建生. 干细胞移植治疗肝脏疾病的研究进展[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(6):1115-1118. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

肝病对于内科综合治疗效果差, 又不能及时进行肝脏移植的肝病患者, 干细胞移植治疗肝病未尝不是一种理想的选择, 尤其自体骨髓干细胞具有持久生成肝细胞和胆管细胞的能力, 容易采集, 可避免移植排斥反应, 移植过程简单易行、治疗费用低廉、不违反医学伦理道德^[1]。因此, 自体干细胞移植为肝病患者提供了新的希望, 也是器官移植发展和改进的一个新方向。

1 资料和方法

1.1 资料来源 第一作者通过中国学术期刊全

文数据库 (CNKI) 和 Pubmed 数据库检索相关文献。检索时限: 2001-01/2011-11。中文检索关键词“干细胞, 移植, 肝脏疾病, 肝损伤”, 英文检索关键词“stem cell, transplantation, hepatic disease, hepatic injury”。初检索到 192 篇文章。

1.2 入选标准

纳入标准: ①论点鲜明, 论据可靠。②具有创新点的原创性文章。③发表在国内外专业权威杂志。与干细胞向肝细胞分化的基础研究、干细胞移植治疗肝脏疾病的移植方式、临床疗效研究的相关文献。

排除标准: 论点陈旧、缺乏创新、研究重复。

1.3 质量评估 通过阅读题名与摘要, 排除与研究目的、内容不相关及研究重复的文章 106 篇, 对其余 86 篇查找全文, 最后保留与纳入标

¹Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China; ²Shangqiu Medical College, Shangqiu 476100, Henan Province, China

Xing Xiu-wei★, Studying for master's degree, Resident physician, Associate lecturer, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China; Shangqiu Medical College, Shangqiu 476100, Henan Province, China sqzxxw1983@163.com

Correspondence to: Li Jian-sheng, Doctor, Professor, Chief physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China lijiansheng@medmail.com.cn

Received: 2011-11-17
Accepted: 2011-12-19

¹ 郑州大学第一附属医院消化内科, 河南省郑州市 450052; ² 商丘医学高等专科学校, 河南省商丘市 476100

邢秀伟★, 男, 1982年生, 河南省商丘市人, 汉族, 郑州大学在读硕士, 医师, 助理讲师, 主要从事肝脏纤维化防治的研究。
sqyzxw1983@163.com

通讯作者: 李建生, 博士, 教授, 主任医师, 郑州大学第一附属医院消化内科, 河南省郑州市 450052
lijiansheng@medmail.com.cn

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225 (2012)06-01115-04

收稿日期: 2011-11-17
修回日期: 2011-12-19
(20111117005/D·C)

准完全符合的 31 篇文章进行整理分析。

2 结果

2.1 纳入文献基本情况 共纳入文献 31 篇, 其中中文文献 11 篇, 英文文献 20 篇。文献[1-6]主要阐述干细胞移植的理论基础和基本情况, 文献[7-16]探讨干细胞的来源与分类, 文献[17-22]探索干细胞移植的方式, 文献[23-29]主要有关干细胞移植治疗肝脏疾病的实验与临床探索, 文献[30-31]综合分析干细胞移植治疗肝脏疾病的现存问题、发展方向和未来展望。

2.2 干细胞移植的理论基础 干细胞是一类具有无限自我更新、多向分化能力的原始未分化细胞, 既可增殖为干细胞, 又可分化为多种组织的成熟子代细胞, 由胚胎干细胞和成体干细胞组成。干细胞具有自我复制、多向分化的特性, 而且来源广泛, 可塑性强, 容易分离, 可以在体外增殖培养是干细胞移植的理论基础。

Friedenstein 等在 1966 年首次提出成人骨髓干细胞, 他们发现骨髓干细胞是具有克隆增殖性、可塑性及黏附性的细胞, 而且具有分化为骨细胞、软骨细胞及脂肪细胞的潜能。Petersen 等在 1999 年报道了肝细胞具有骨髓源性, 从而大量学者开始了骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)向肝细胞分化的研究。Kusheda 等^[2]发现 BMSCs 能分化成为成熟肝细胞、胆管上皮细胞, Schwartz 等^[3]证实成体骨髓干细胞在体外可被诱导分化为肝干细胞及肝细胞, 为肝细胞的增殖找到了重要的肝外来源。Terai 等^[4]提出将 BMSCs 移植入肝病患者, 发挥其多分化潜能, 使其在肝脏中定植并分化为成熟肝细胞来替代受损肝脏细胞发挥作用。Herzog 等^[5]证实在接受骨髓干细胞移植后的动物和人的肝脏中存在带有供体基因标记的肝细胞。由干细胞分化而来的肝细胞样细胞, 其细胞形态、表面分子标志或基因表达的相似性仍不能构成真正意义上肝干细胞分化, 还需要鉴定有无肝干细胞功能的分化, 白蛋白、甲种胎球蛋白等是肝干细胞的主要标志物, Snvkers 等^[6]的研究结果发现分化后的干细胞不仅有形态上的分化, 也有功能上的分化。

2.3 干细胞的来源

2.3.1 肝源性干细胞——肝卵圆细胞 Kinoshita 等在 20 世纪 30 年代提出肝脏中可能存在可分化为肝细胞的祖细胞, 有学者研究证实肝细胞再生发生障碍时, 常会出现由一些体

积较小、细胞核较大的卵圆形细胞组成的细胞群, 其生物学特性类似于胆管细胞、成熟肝细胞, 这些细胞被称为肝卵圆细胞。肝卵圆细胞有两种来源: 一是移居在肝脏内的骨髓干细胞; 二是位于肝脏 Hering 管的肝脏干细胞, 提示肝卵圆细胞是肝干细胞的后代。Jones 等研究表明, 肝卵圆细胞定位于移行胆管细胞和/或终末小胆管形成的 Hering 管, 在此管段的胆管基部由胆管上皮细胞包裹, 不与胆管腔面和基底层接触。造血干细胞表达的 Thy-1, c-kit, flt-3, CD34 分子等, 在卵圆细胞上也表达, 也说明肝卵圆细胞可能是来源于骨髓的向肝细胞分化的前驱细胞。肝卵圆细胞具有双向分化潜能, 可进一步分化为成熟肝细胞和胆管上皮细胞^[7]。肝脏严重受损时处于静止状态肝卵圆细胞会大量增殖并迁移到肝实质, 在肝脏微环境的刺激下分化成肝细胞。肝卵圆细胞可在体外长期连续传代且仍然保持干细胞特性, 可以为肝细胞移植提供充足的来源, 因此作为肝源性的自体干细胞, 肝卵圆细胞可能是肝细胞的最好来源^[8]。但是肝卵圆细胞在人和动物肝脏内含量极其微小, 且获取自体肝卵圆细胞会增加肝病患者的肝损伤, 限制了其在自体移植方面的应用, 异体移植可能是肝卵圆细胞未来较好的应用方向。

2.3.2 非肝源性干细胞——骨髓干细胞 骨髓干细胞主要由骨髓造血干细胞、骨髓造血间充质干细胞组成。造血干细胞能够分化出所有血细胞, 被认为是血细胞的起源细胞; BMSCs 是造血干细胞造血微环境中的重要支持细胞, 具有促进造血细胞自我增殖与分化的能力, BMSCs 在一定刺激因子影响下可以向骨组织细胞、脂肪细胞、肝细胞、上皮细胞、胰岛细胞、肌肉细胞、神经细胞等成熟组织细胞分化^[9]。骨髓造血干细胞和 BMSCs 都有向肝细胞分化的能力, 都能分化出肝干细胞样细胞, 但是二者的分化潜能有很大不同。造血干细胞容易分化为甲种胎球蛋白表达增强、白蛋白表达减少的肝干细胞样细胞^[10]; BMSCs 也容易分化为成熟的肝干细胞样细胞, 且白蛋白表达增多, 但不表达早期肝细胞的特异性基因^[11]。因此, 造血干细胞和 BMSCs 是主要用于自体移植的骨髓干细胞。造血干细胞主要分布在成体骨髓, 在胚胎卵囊、胚肝、脐血中也有分布, 在外周循环血液中也存在少量外周造血干细胞, 但最容易获取足量造血干细胞的组织是成体骨髓^[12]。BMSCs 是一种多能干细胞, 其具有内在的自我革新、克

隆增殖、多向分化的潜能, 而且在体外环境转代培养后仍能保持高度增殖及多向分化能力。在 1 例接受骨髓移植的女性患者的肝细胞中发现了男性供体的遗传物质拉开了对 BMSCs 研究的序幕, 又有学者研究证实 BMSCs 能在损伤的肝脏中增殖。向肝细胞分化的 BMSCs 干细胞亚群, 能够表达甲种胎儿球蛋白、CD34 分子。Sakaida 等^[13]给肝硬化小鼠动物模型移植 BMSCs, 发现基质金属蛋白酶 9 的表达减少, 而转分化的肝细胞增多, 一定程度上改善了肝硬化的程度。最近又有相关研究证实 BMSCs 具有抑制肝纤维化的作用^[14]。BMSCs 容易分离、操作简单、对实验条件要求低, 可自体取材、获取无肝组织再损伤、经济实用, 目前 BMSCs 和骨髓造血干细胞被认为是治疗肝病最合适的干细胞^[15]。

2.3.3 其他干细胞 用于自体移植治疗肝病的干细胞来源非常广泛, 胚胎干细胞、胎肝干细胞、脐血干细胞、胰腺干细胞、唾液腺干细胞、神经干细胞也是能够向肝细胞分化的干细胞^[16]。胚胎干细胞、胎肝干细胞移植面临着巨大的伦理学挑战, 能够分化为肝细胞的脐血干细胞究竟是脐血中的造血干细胞、间充质细胞, 还是体细胞的祖细胞, 尚有待考究。胰腺和肝脏组织结构的胚胎起源比较相似, Dabeva、Okumura 等证实胰腺上皮来源的干细胞也可以向肝细胞分化。

2.4 干细胞主要移植方式

2.4.1 经肝动脉介入移植 经肝动脉介入干细胞移植技术相对成熟, 操作简单, 是干细胞移植常用的方法之一。就是在数字减影机下经股动脉插管至肝固有动脉, 造影观察后, 经肝左、右动脉将干细胞悬液注入肝脏的操作技术^[17]。有学者从患者髂后上棘抽取骨髓 30~50 mL, 采用密度梯度离心法分离出骨髓干细胞, 经肝动脉介入将骨髓干细胞移植入肝脏, 移植治疗后患者症状明显改善, 肝功能和凝血机制明显好转。姚鹏等^[18]采用自体骨髓干细胞经肝固有动脉介入移植治疗 60 例慢性重症肝病患者, 取得理想疗效, 未出现严重并发症, 证实自体骨髓干细胞移植治疗肝病有效、安全, 不良反应少。对这一技术的初步探索已取得初步成功, 但远期临床效果还亟待进一步探索。

2.4.2 经门静脉移植 干细胞在体内向肝细胞分化需要嗜肝因子及生长因子等刺激因子组成的微环境, 因此门静脉在理论上是移植的最佳部位。经皮经肝在超声下将干细胞直接注入门静脉^[19-20], 或在 X 射线透视下将导管插入门静脉造影后将干细胞注入门静脉^[21], 能够使其最大限度的停留在肝脏, 为其在体内增殖分化提供合适的微环境。有学者将干细胞注入大鼠门静脉, 发现干细胞主要分布在大鼠肝脏, 且在由门静脉小分支逐渐向肝实质内移行, 并与肝细胞紧密结合排列在一起, 证实经门静脉移植干细胞具有良好的选择性分布作用, 但同时研究结果也提示经门静脉移植方式也可以导致

门静脉高压, 肝脏损伤, 肺和脑等其他脏器发生移植细胞的迁移^[22]。

2.5 干细胞移植治疗肝脏疾病的临床研究与疗效分析 干细胞移植的实验研究取得很大成就, 也为临床应用提供了依据, 许多学者和临床工作者开始了更进一步的临床研究, 在慢性肝肝炎、肝硬化、肝癌、肝衰竭、先天性和代谢性肝脏疾病的应用研究中干细胞显示了特有的修复和抗炎作用^[23]。

慢性肝炎常表现为肝细胞损伤、肝功能不全、肝细胞再生与间质细胞增生, 如不加以治疗最终将发展为肝硬化。日本的学者抽取慢性肝炎患者 400 mL 骨髓, 分离出骨髓干细胞, 经外周循环途径注入, 24 周后患者症状得到改善, 白蛋白及总蛋白水平明显升高, 血清 PIIIP 水平升高, 血清肝细胞生长因子水平轻度升高^[24]。Yannaki 等^[25]用粒细胞集落刺激因子动员骨髓后收集骨髓干细胞治疗 2 例肝硬化患者, 发现肝内血管形成增多, Child、MELD 评分改善, 术后 34 周末因为肝硬化而住院治疗。Higashiyama 等^[26]的相关研究证实自体干细胞移植可以改善肝功能, 延缓或阻止肝纤维化的发生, 降低并发症发生。Pai 等^[27]采用自体干细胞移植治疗 9 例肝硬化患者也取得相似的疗效。潘兴南等对终末期肝病中的 2 例肝癌患者行脾内移植 BMSCs 联合肝癌瘤体内注射无水酒精术, 1 例患者的甲种胎儿球蛋白由 80 $\mu\text{g/L}$ 降到 9 $\mu\text{g/L}$, 恢复良好, 1 例患者因肝肾综合征于 2 周后死亡^[28]。

Khan 等^[29]对 4 例肝衰竭患者自体骨髓干细胞移植后发现白蛋白较术前升高, 胆红素和转氨酶明显下降。代谢性肝脏疾病往往是因某种酶的缺乏导致体内毒性代谢产物增多, 最终肝脏功能障碍的疾病, 多半由先天遗传缺陷引起的。很多代谢性肝病并没有严重的病理学改变, 干细胞移植是其理想治疗方法。对肝豆状核变性、糖尿病、原发性淀粉样变性的肝衰竭等代谢性肝病的干细胞治疗是目前研究的热点。Allen 等应用骨髓干细胞移植来治疗肝豆状核变性小鼠, 发现部分小鼠的肝功能得到明显改善。Kumar 等用干细胞移植治愈了 1 例原发性淀粉样变性所致的肝功能衰竭患者, 也使干细胞移植治疗代谢性肝脏疾病取得很大成绩。

2.6 干细胞移植治疗肝病存在问题 and 不足 尽管干细胞向肝细胞分化的实验研究已经有足够的证据, 在相关动物模型和早期临床试验研究中也取得显著疗效, 但人体干细胞移植治疗的安全性和远期疗效备受争议。仍有以下问题亟待解决。①干细胞缺乏一种公认的表面标志, 来鉴定具有向肝细胞定向分化潜能的干细胞。②调控干细胞增殖分化的机制和分化后干细胞发挥正常肝细胞功能的机制不清, 究竟是“基因重组”, 还是“细胞融合”。③干细胞移植后的归巢与定植机制不清。移植干细胞的合适数量和最佳时机尚待研究。④干细胞良好的培养和

保存的方式有待发现。⑤移植后如何有效避免血栓形成等并发症的出现。⑥极少数学者报道自体骨髓干细胞移植会加重肝纤维化的发生, 虽和很多实验结果相悖, 但干细胞治疗肝硬化机制仍尚需探索^[30]。⑦加强安全监测和评估, 预防干细胞的致瘤性, 抑制其向肿瘤细胞分化, 开展活体标记示踪技术, 了解移植细胞在体内的分布与存活情况, 以便了解干细胞移植的远期疗效。

3 干细胞移植治疗肝病的展望

目前干细胞移植是世界上最前沿、最热门的研究热点, 自体干细胞移植在治疗肝病方面已在英国、美国、中国取得理想疗效, 被认为是治疗肝病的第2条“终极途径”。干细胞的来源充足, 容易获得, 增殖能力强, 可以大量体外扩增, 干细胞移植技术成熟, 操作相对简单, 安全性高, 风险小, 数日可出院, 价格低廉, 仅为肝脏移植的1/10左右, 采用自体移植方式可以完全避免移植后排斥反应^[31]。自体干细胞移植治疗肝脏疾病尽管不能完全替代肝脏移植和人工肝, 但具有不可比拟的优点, 必将使肝脏疾病的治疗进入一个崭新的时代。

致谢: 对河南省免疫学会秘书长李付广教授、商丘医学高等专科学校朱海东老师给予的学术指导、计算机技术和工作上的支持表示衷心的感谢。

4 参考文献

[1] 郭晓钟, 刘旭, 王迪, 等. 自体骨髓干细胞移植对不同病因肝硬化的疗效研究[J]. 中华消化杂志, 2011, 31(1): 53-54.

[2] Kushida T, Inaba M, Hisha H, et al. Crucial role of donor-derived stromal cells in successful treatment for intractable autoimmune diseases in mrl/lpr mice by bmt via portal vein. Stem Cells. 2001; 19(3):226-235.

[3] Schwartz RE, Reyes M, Koodie L, et al. Multipotent adult progenitor cells from bone marrow differentiate into functional hepatocyte-like cells. J Clin Invest. 2002; 109(10):1291-1302.

[4] Terai S, Sakaida I, Nishina H, et al. Lesson from the GFP/CC14 model—translational research project: the development of cell therapy using autologous bone marrow cells in patients with liver cirrhosis. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2005; 12(3):203-207.

[5] Herzog EL, Chai L, Krause DS. Plasticity of marrow-derived stem cells. Blood. 2003; 102(10):3483-3493.

[6] Snykers S, Vanhaecke T, De Becker A, et al. Chromatin remodeling agent trichostatin A: a key-factor in the hepatic differentiation of human mesenchymal stem cells derived of adult bone marrow. BMC Dev Biol. 2007; 7(24):1-15.

[7] Kakinuma S, Nakauchi H, Watanabe M. Hepatic stem/progenitor cells and stem-cell transplantation for the treatment of liver disease. J Gastroenterol. 2009; 44(3):169-172.

[8] Wang P, Cong M, Liu TH, et al. Primary isolated hepatic oval cells maintain progenitor cell phenotypes after two-year prolonged cultivation. J Hepatol. 2010; 53(5):63-871.

[9] Mimeault M, Batra SK. Recent progress on normal and malignant pancreatic stem/progenitor cell research: therapeutic implications for the treatment of type 1 or 2 diabetes mellitus and aggressive pancreatic cancer. Gut. 2008; 57(10):1456-1468.

[10] 王帅, 胡大荣, 姚鹏, 等. 肝硬化患者骨髓间充质干细胞诱导分化为肝样细胞的实验[J]. 中国临床康复, 2006, 10(5):1-3.

[11] Shu SN, Wei L, Wang JH, et al. Hepatic differentiation capability of rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cell. World J Gastroenterol. 2004; 10(19): 2818-2822.

[12] 宋向奎, 刘健, 曹名波, 等. 经肝动脉自体骨髓干细胞移植治疗失代偿期肝硬化30例[J]. 中国实用医刊, 2010, 37(13):72-73.

[13] Sakaida I, Terai S, Yamamoto N, et al. Transplantation of bone marrow cells reduces CCl4-induced liver fibrosis in mice. Hepatology. 2004; 40(6):1304-1311.

[14] Chang YJ, Liu JW, Lin PC, et al. Mesenchymal stem cells facilitate recovery from chemically induced liver damage and decrease liver fibrosis. Life Sci. 2009; 85(13-14):517-525.

[15] 刘孙琴, 程静, 董明国, 等. 自体骨髓干细胞移植治疗失代偿肝硬化后检验指标的改变和意义[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(24):4588-4590.

[16] Hisatomi Y, Okumura K, Nakamura K, et al. Flow cytometric isolation of endodermal progenitors from mouse salivary gland differentiate into hepatic and pancreatic lineages. Hepatology. 2004; 39(3):667-675.

[17] 金波, 孟繁平, 冯宇, 等. 肝动脉超选灌注自体骨髓干细胞治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的临床研究[J]. 传染病信息, 2011, 24(3):143-146.

[18] 姚鹏, 胡大荣, 王帅, 等. 自体骨髓干细胞移植治疗慢性重症肝病60例[J]. 实用医学杂志, 2005, 21(19):2143-2145.

[19] 孙厚坦, 陈朝旻, 赵威武, 等. 超声引导下经门静脉穿刺干细胞移植治疗肝纤维化[J]. 中国介入影像与治疗学, 2011, 8(4):354-355.

[20] 王方, 张静, 周新人, 等. 经门静脉自体骨髓干细胞移植治疗失代偿期肝硬化18例疗效观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2011, 14(3):200-201, 206.

[21] 李楠, 石玉玲, 李娜, 等. 经门静脉外周血干细胞移植治疗肝硬化失代偿期的疗效研究[J]. 中国全科医学, 2010, 13(8):852-854.

[22] Arikura J, Inagaki M, Huiling X, et al. Colonization of albumin-producing hepatocytes derived from transplanted F344 rat bone marrow cells in the liver of congenic Nagase's analbuminemic rats. J Hepatol. 2004; 41(2):215-221.

[23] Borriello A, Caldarelli I, Basile MA, et al. The Tyrosine Kinase Inhibitor Dasatinib Induces a Marked Adipogenic Differentiation of Human Multipotent Mesenchymal Stromal Cells. PLoS One. 2011; 6(12):e28555.

[24] Terai S, Ishikawa T, Omori K, et al. Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy. Stem Cells. 2006; 24(10):2292-2298.

[25] Yannaki E, Anagnostopoulos A, Kapetanios D, et al. Lasting amelioration in the clinical course of decompensated alcoholic cirrhosis with boost infusions of mobilized peripheral blood stem cells. Experimental Hematology. 2006; 34(11):1583-1587.

[26] Higashiyama R, Inagaki Y, Hong YY, et al. Bone marrow-derived cells express matrix metalloproteinases and contribute to regression of liver fibrosis in mice. Hepatology. 2007; 45(1): 213-222.

[27] Pai M, Zacharoulis D, Milicevic MN, et al. Autologous infusion of expanded mobilized adult bone marrow-derived CD34+ cells into patients with alcoholic liver cirrhosis. Am J Gastroenterol. 2008; 103(8):1952-1958.

[28] 潘兴南, 沈建坤, 庄岳朋, 等. 自体骨髓肝细胞移植治疗终末期肝病临床研究[J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(7):1207.

[29] Khan AA, Parveen N, Mahabooob VS, et al. Safety and efficacy of autologous bone marrow stem cell transplantation through hepatic artery for the treatment of chronic liver failure: a preliminary study. Transproceed. 2008; 40(4):1140-1144.

[30] Kisseleva T, Uchinami H, Feirt N, et al. Bone marrow-derived fibrocytes participate in pathogenesis of liver fibrosis. J Hepatol. 2006; 45(3):429-438.

[31] 贾延劫, 周燕, 杨于嘉, 等. 干细胞诱导分化为胰岛细胞的研究进展[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2004, 20(1):87-89.

作者贡献: 第一、二作者共同构思、设计本综述, 由第一作者检索收集文献资料, 解析相关数据, 执笔起草, 经第二作者多次审核、修改成文, 第一作者对本文负责。

利益冲突: 未涉及任何厂家、企业单位、或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理批准: 没有与相关伦理道德冲突的内容。

此问题的已知信息: 干细胞移植治疗肝脏疾病的研究多为骨髓干细胞移植治疗肝硬化, 且移植方式单一, 多采用动物实验模型, 临床疗效探索相对较少。

本综述的增加信息: 干细胞来源广泛, 可用于治疗多种肝脏疾病, 慢性肝病、肝纤维化、肝损伤、肝衰竭、代谢性肝病, 近期干细胞移植技术在肝病治疗中的应用与研究显示, 疗效确切, 对肝细胞的修复、抗炎、再生及肝功能恢复有显著作用。具有广泛的临床应用前景。

提供临床借鉴的价值: 干细胞具有持久生成肝细胞和胆管细胞的能力, 容易采集, 移植过程简单易行、治疗费用低廉、自体移植可避免排斥反应, 不违反医学伦理道德。因此, 干细胞移植为肝病患者提供了一个崭新的治疗方法。