

脐带间充质干细胞移植治疗慢性肝衰竭

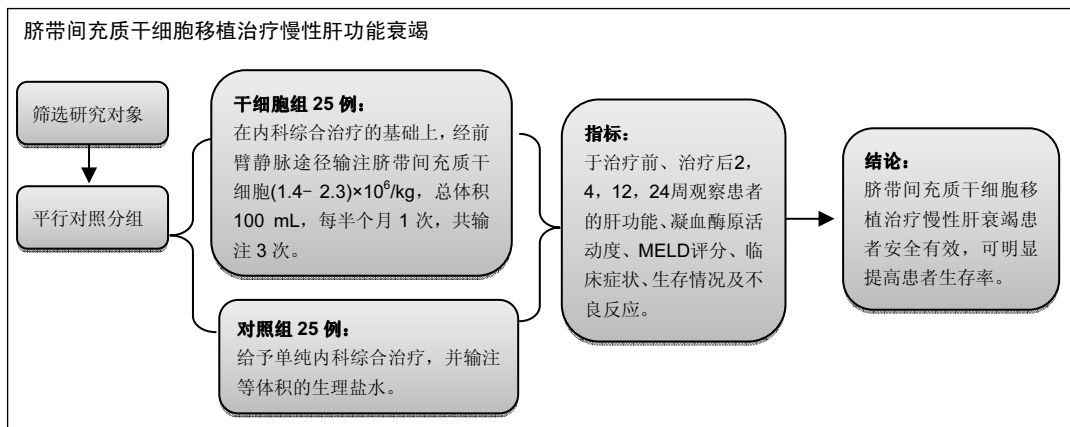
张 岁, 柳立平, 马文波, 贾 蓓, 王海航, 解从君(河北医科大学第一医院中西医结合肝病诊疗中心, 河北省石家庄市 050031)

引用本文: 张岁, 柳立平, 马文波, 贾蓓, 王海航, 解从君. 脐带间充质干细胞移植治疗慢性肝衰竭[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(13):2056-2061.

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2017.13.015

ORCID: 0000-0002-9862-297X(张岁)

文章快速阅读:



张岁, 女, 1982 年生, 河北省辛集市人, 汉族, 2008 年河北医科大学毕业, 硕士, 主治医师, 主要从事肝脏病的防治研究。

中图分类号: R394.2
文献标识码: B
文章编号: 2095-4344
(2017)13-02056-06
稿件接受: 2017-02-09

文题释义:

慢性肝衰竭: 在肝硬化的基础上, 肝功能进行性减退和失代偿: ①血清总胆红素明显升高; ②白蛋白明显降低; ③出血倾向明显, 凝血酶原活动度(PTA) ≤ 40%(或 INR ≥ 1.5), 并排除其他原因者; ④有腹水或门静脉高压等表现; ⑤肝性脑病。

脐带间充质干细胞阻止和减缓肝衰竭进展的可能机制: ①干细胞可以分泌多种细胞因子和生长因子, 抑制肝细胞凋亡, 促进肝细胞再生, 延缓肝纤维化进展, 增强了肝脏的合成功能; ②移植的干细胞通过归巢能力到达受损的肝脏, 在肝脏微环境中分化为功能性肝细胞, 促进肝脏的修复再生, 使肝脏的合成功能增强; ③干细胞可以减少 CD4(+)T 细胞的浸润和激活, 抑制 Th1 辅助细胞, 调节各种免疫细胞的增殖和功能等。

摘要

背景: 脐带间充质干细胞来源丰富, 取材方便, 增殖能力强, 可以分化为肝细胞, 为肝衰竭治疗开辟了新途径。

目的: 观察脐带间充质干细胞移植治疗慢性肝衰竭的安全性和疗效。

方法: 慢性肝衰竭患者 50 例, 按平行对照组方式分为 2 组: 干细胞组 25 例, 在内科综合治疗的基础上给予脐带间充质干细胞移植, 经前臂静脉途径输注脐带间充质干细胞(1.4-2.3) × 10⁶/kg, 总体积 100 mL, 对照组 25 例, 给予单纯内科综合治疗, 输注等体积的生理盐水, 每半个月 1 次, 共输注 3 次。于治疗前、治疗后 2, 4, 12, 24 周观察患者的肝功能、凝血酶原活动度、MELD 评分、临床症状、生存情况及不良反应。

结果与结论: ①干细胞组白蛋白、凝血酶原活动度在治疗后 12, 24 周较对照组明显升高, 差异有显著性意义($P < 0.05$); MELD 评分在治疗后 4, 12, 24 周较对照组明显降低, 差异有显著性意义($P < 0.05$); ②两组丙氨酸转氨酶、总胆红素比较差异无显著性意义($P > 0.05$); ③治疗 4 周后, 干细胞组临床症状明显改善, 与对照组比较差异有显著性意义($P < 0.05$); ④随访 24 周, 干细胞组生存率高于对照组, 差异有显著性意义($P < 0.05$); ⑤未出现与干细胞治疗相关的不良反应, 无肝癌发生; ⑥结果表明, 脐带间充质干细胞移植治疗慢性肝衰竭患者安全有效, 可明显提高患者生存率。

关键词:

干细胞; 移植; 脐带间充质干细胞; 慢性肝衰竭; 乙型肝炎病毒; 肝功能; 凝血酶原活动度; MELD 评分; 安全性

主题词:

脐带; 间充质干细胞移植; 肝功能衰竭; 肝炎病毒, 乙型; 组织工程

基金资助:

河北省医学科学研究重点课题(20150636)

Therapeutic effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation in the treatment of chronic liver failure

Zhang Sui, Liu Li-ping, Ma Wen-bo, Jia Bei, Wang Hai-fang, Xie Cong-jun (Liver Disease Diagnoses and Treatment Center of Chinese Western Medicine, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China)

Zhang Sui, Master, Attending physician, Liver Disease Diagnoses and Treatment Center of Chinese Western Medicine, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China

Abstract

BACKGROUND: Umbilical cord mesenchymal stem cells are plentifully and conveniently obtained with a high proliferative ability, and have opened up a new way to treat patients with liver failure as they can differentiate into hepatocyte-like cells.

OBJECTIVE: To observe the safety and efficacy in the treatment of chronic liver failure by transplanting umbilical cord mesenchymal stem cells.

METHODS: Using parallel contrast method, 50 patients with chronic liver failure were divided into two groups, namely a stem cell group and a control group, containing 25 patients in each group. For the first group, transplantation of umbilical cord mesenchymal stem cells, $(1.4-2.3) \times 10^6/\text{kg}$, 100 mL, was given on the basis of medical comprehensive treatment, while for the second group only simple medical comprehensive treatment was given. The injection was done every 15 days, totally three times. Liver functions, prothrombin activity, Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score, clinical symptoms, survival and side effects of the patients were observed before and 2, 4, 12 and 24 weeks after the treatment.

RESULTS AND CONCLUSION: Compared with the control group, the albumin level and prothrombin activity were significantly increased in the stem cell group 12 and 24 weeks after treatment ($P < 0.05$), while the MELD score was significantly decreased in the stem cell group at 4, 12 and 24 weeks after treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in alanine aminotransferase and total bilirubin levels between the two groups ($P > 0.05$). Four weeks after treatment, clinical symptoms of the stem cell group improved significantly in comparison with the control group ($P < 0.05$). During the 24-week follow-up, the survival rate in the stem cell group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). Additionally, there were no adverse reactions and liver cancer associated with the stem cell therapy. Results show that it is safe and effective to treat patients with chronic liver failure through the transplantation of umbilical cord mesenchymal stem cells, and the cell transplantation can significantly improve patients' survival rate.

Subject headings: Umbilical Cord; Mesenchymal Stem Cell Transplantation; Liver Failure; Hepatitis B virus; Tissue Engineering

Funding: the Key Project of Hebei Province Medical Scientific Research, No. 20150636

Cite this article: Zhang S, Liu LP, Ma WB, Jia B, Wang HF, Xie CJ. Therapeutic effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation in the treatment of chronic liver failure. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2017;21(13):2056-2061.

0 引言 Introduction

慢性肝衰竭是在肝硬化的基础上, 肝功能进行性减退和失代偿, 主要表现为凝血功能障碍、黄疸、肝性脑病、腹水等临床症状^[1], 内科治疗手段有限。肝移植是最好的治疗方法, 但是肝移植也面临着一系列问题, 肝源不足、价格昂贵、移植后免疫排斥反应等均限制了其临床广泛应用^[2]。近年来, 干细胞研究在医学领域取得了令人瞩目的成绩。干细胞能够长期存活, 具有不断自我繁殖能力和多向分化潜能。目前干细胞移植已应用于临床治疗皮肤^[3]、心肌^[4-5]、神经^[6]、肝脏等疾病^[7-16]。脐带间充质干细胞起源于中胚层, 可以分化为中胚层的间质组织, 其来源广泛, 易于采集, 无伦理问题, 易产业化, 具有强大的免疫调节能力和组织器官修复能力, 无需配型, 且较骨髓干细胞及外周血干细胞更为原始, 有更强的分化和增殖能力, 更适用于细胞治疗。外周静脉移植的间充质干细胞可随血流到达肝脏, 附着于血管内皮细胞, 渗出血管后植入肝实质, 在损伤的肝脏微环境作用下分化为肝细胞样细胞^[17]。已有临床证实脐带间充质干细胞移植治疗慢性肝衰竭患者安全有效^[17-18], 但对于慢性肝衰竭患者的疗效, 鲜见临床报道。为此, 作者通过外周静脉移植脐带间充质干细胞治疗慢性肝衰竭患者, 观察其安全性及临床疗效。

1 对象和方法 Subjects and methods

1.1 设计 前瞻性、单盲、平行对照研究。

1.2 时间及地点 于2012年9月至2015年9月在河北医科大学第一医院中西医结合肝病诊疗中心完成。

1.3 对象 入选慢性肝衰竭患者50例, 按平行对照分组方式分为2组: 干细胞组25例, 年龄35-67岁, 在内科综合治疗的基础上给予脐带间充质干细胞治疗; 对照组25例, 年龄33-69岁, 给予内科综合治疗, 所有患者均口服核苷类药物抗乙型肝炎病毒治疗。两组慢性肝衰竭患者基线资料差异无显著性意义。

纳入标准: ①慢性肝衰竭患者诊断符合2012年《肝衰竭诊治指南》中慢性肝衰竭的诊断标准; ②年龄30-70岁; ③均为乙型肝炎病毒导致的慢性肝衰竭; ④患者签署知情同意书。

排除标准: ①合并甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、戊型肝炎病毒、巨细胞病毒、EB病毒、HIV感染; ②酒精性肝炎、自身免疫性肝炎、药物性肝炎; ③肝癌或其他脏器肿瘤; ④严重心肺脑疾病以及衰竭状态患者; ⑤高度过敏体质; ⑥怀孕及哺乳期的女性; ⑦有精神疾病者。

1.4 方法

1.4.1 脐带间充质干细胞制备 脐带由河北医科大学第一医院产科提供, 产妇知情同意并签署知情同意书。脐带间充质干细胞为河北医科大学第一医院细胞治疗中心制备, 采用贴壁培养法分离培养。脐带间充质干细胞传代到第3代, 镜下观察细胞贴壁良好, 融合密度达85%。流式细胞仪检测细胞高表达间充质干细胞标志CD44、CD73, 不表达造血干细胞标志CD34、CD45及主要组织相容性复合体标记物HLA-DR, 说明脐带间充质干细胞分离培养成功且免疫原性低, 见图1。

收集培养至第4代的脐带间充质干细胞, 调整细胞浓度为 $(2-4) \times 10^{10} L^{-1}$, 以生理盐水稀释到100 mL。

1.4.2 细胞回输 患者取仰卧位, 采用单盲法经前臂静脉途径输注细胞, 输注细胞前20 min肌肉注射苯海拉明注射液20 mg, 然后再静脉滴注脐带间充质干细胞。干细胞组输注脐带间充质干细胞数量为 $(1.4-2.3) \times 10^6/kg$, 总体积100 mL, 对照组输注等体积的生理盐水, 每半个月1次, 共输注3次。

1.5 主要观察指标 治疗后2, 4, 12, 24周检测白蛋白(albumin, ALB)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、总胆红素(bilirubin, TBIL), 凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)及MELD评分, 观察患者的临床症状改善和生存情况, 术后不良反应及肝细胞癌发生率。

MELD 分值 = $3.8 \times \ln[\text{血清胆红素} (\mu\text{mol/L})] \times 0.059 + 11.2 \times \ln(\text{国际标准化比值 INR}) + 9.6 \times \ln[\text{血清肌酐} (\mu\text{mol/L})] \times 0.0113 + 6.4 \times (\text{胆汁淤积或酒精性为0, 其他为1})$ 。

1.6 统计学分析 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用成组 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法, 采用Kaplan-Meier绘制生存曲线, 并用Log-rank法进行生存曲线比较, 所有数据用SPSS17.0软件分析, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 参与者数量分析 干细胞组治疗12周死亡5例, 其中2例死于肝性脑病, 2例死于上消化道出血, 1例死于肝肾综合征; 对照组治疗4周死亡2例, 均死于上消化道出血,

治疗12周死亡9例, 其中4例死于上消化道出血, 3例死于肝性脑病, 1例死于肝肾综合征, 1例死于感染性休克, 治疗24周死亡1例, 死于肝性脑病。**图2**为患者入组流程图。

2.2 基线情况比较 对两组患者的年龄、性别、生化指标及MELD评分进行比较, 差异均无显著性意义, 基线特征基本一致, 见**表1**。

2.3 两组患者生化指标及MELD评分的改善情况 干细胞组白蛋白及凝血酶原活动度在治疗后12, 24周均较对照组明显升高, 差异有显著性意义(P 均 < 0.05); 干细胞组MELD评分在治疗后4, 12, 24周均较对照组降低, 差异具有显著性意义(P 均 < 0.05); 两组间丙氨酸转氨酶、总胆红素比较差异无显著性意义($P > 0.05$), 见**表2-5**。

2.4 临床症状改善情况 治疗4周后, 干细胞组食欲、乏力、腹胀及腹水情况均较对照组明显改善, 差异具有显著性意义($\chi^2=5.556, 5.333, 4.160, 5.195, P$ 均 < 0.05), 见**表6**。

2.5 生存情况比较 干细胞组25例患者在24周的随访中, 生存人数20例, 死亡人数5例, 其中死因为肝性脑病2例, 上消化道出血2例, 肝肾综合征1例; 对照组25例患者在24周的随访中, 生存人数13例, 死亡人数12例, 其中死因为肝性脑病4例, 上消化道出血6例, 肝肾综合征1例, 感染性休克1例, 干细胞组患者生存率高于对照组, 差异有显著性意义($\chi^2=4.504, P=0.034$), 见**图3**。

2.6 不良反应发生情况 随访24周末未发现与干细胞治疗相关的不良反应, 无肝细胞癌发生。

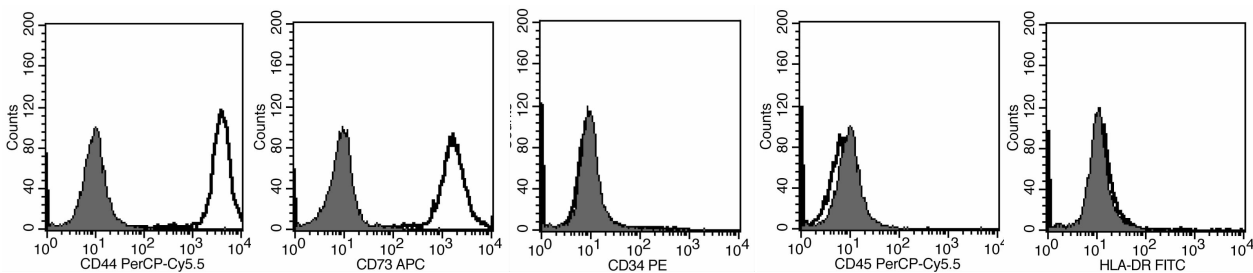


图1 脐带间充质干细胞的流式细胞学鉴定

Figure 1 Flow cytometry identification of umbilical cord mesenchymal stem cells

图注: 脐带间充质干细胞高表达间充质干细胞标志 CD44、CD73, 不表达造血干细胞标志 CD34、CD45 及主要组织相容性复合体标记物 HLA-DR。

表1 两组患者基线资料 ($\bar{x} \pm s, n=25$)

Table 1 Baseline data of patients in the two groups

指标	干细胞组	对照组	t/χ^2	P
年龄(岁)	52.28±8.35	53.24±8.91	$t=0.393$	0.696
性别(男/女, n)	18/7	19/6	$\chi^2=0.104$	0.747
丙氨酸转氨酶(U/L)	145.09±25.34	142.28±24.15	$t=0.401$	0.69
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	315.14±80.36	307.83±65.48	$t=0.353$	0.726
白蛋白(g/L)	27.47±2.89	27.73±2.90	$t=0.317$	0.752
凝血酶原活动度(%)	27.60±5.10	28.80±5.30	$t=0.816$	0.419
MELD 评分	27.01±4.16	27.26±3.07	$t=0.244$	0.808

表2 两组患者治疗2周后生化指标和MELD评分 ($\bar{x} \pm s, n=25$)

Table 2 Biochemical indicators and Model for End-Stage Liver Disease scores in the two groups at 2 weeks after treatment

指标	干细胞组	对照组	t	P
丙氨酸转氨酶(U/L)	93.98±26.87	94.83±28.01	0.110	0.913
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	235.36±71.76	227.52±54.61	0.435	0.666
白蛋白(g/L)	29.96±3.28	28.66±3.83	1.288	0.204
凝血酶原活动度(%)	35.96±6.68	34.08±6.89	0.980	0.332
MELD 评分	21.00±4.62	23.24±4.33	1.768	0.083

表 3 两组患者治疗 4 周后生化指标和 MELD 评分 ($\bar{x}\pm s$)
Table 3 Biochemical indicators and Model for End-Stage Liver Disease scores in the two groups at 4 weeks after treatment

指标	干细胞组(n=25)	对照组(n=23)	t	P
丙氨酸转氨酶(U/L)	63.47±24.23	65.20±15.64	0.296	0.769
总胆红素(μmo/L)	144.04±42.87	153.23±44.22	0.731	0.468
白蛋白(g/L)	32.12±3.55	30.52±5.45	1.199	0.238
凝血酶原活动度(%)	42.40±8.21	38.26±5.86	1.994	0.052
MELD 评分	16.18±3.75	22.13±2.92	6.100	0.000

表 4 两组患者治疗 12 周后生化指标和 MELD 评分 ($\bar{x}\pm s$)
Table 4 Biochemical indicators and Model for End-Stage Liver Disease scores in the two groups at 12 weeks after treatment

指标	干细胞组(n=20)	对照组(n=14)	t	P
丙氨酸转氨酶(U/L)	42.01±13.60	40.18±12.96	0.393	0.697
总胆红素(μmo/L)	77.86±32.19	79.53±21.00	0.17	0.866
白蛋白(g/L)	35.04±3.28	31.19±3.82	3.165	0.003
凝血酶原活动度(%)	52.2±7.49	41.07±5.82	4.655	0.000
MELD 评分	13.56±2.50	20.45±3.20	2.579	0.015

表 5 两组患者治疗 24 周后生化指标和 MELD 评分 ($\bar{x}\pm s$)
Table 5 Biochemical indicators and Model for End-Stage Liver Disease scores in the two groups at 24 weeks after treatment

指标	干细胞组(n=20)	对照组(n=13)	t	P
丙氨酸转氨酶(U/L)	34.03±8.86	32.63±9.83	0.425	0.674
总胆红素(μmo/L)	39.55±13.29	41.78±11.11	0.500	0.620
白蛋白(g/L)	36.26±2.58	32.28±4.98	2.691	0.016
凝血酶原活动度(%)	57.35±8.01	46.77±4.55	4.830	0.000
MELD 评分	12.75±1.88	18.78±3.76	5.362	0.000

表 6 两组临床症状改善情况 (n)
Table 6 Changes of clinical symptoms of patients

指标	干细胞组(n=25)	对照组(n=25)	χ^2	P
食欲改善	20	12	5.556	0.018
乏力改善	19	11	5.333	0.021
腹胀改善	19	12	4.160	0.041
腹水改善减轻	18	10	5.195	0.023

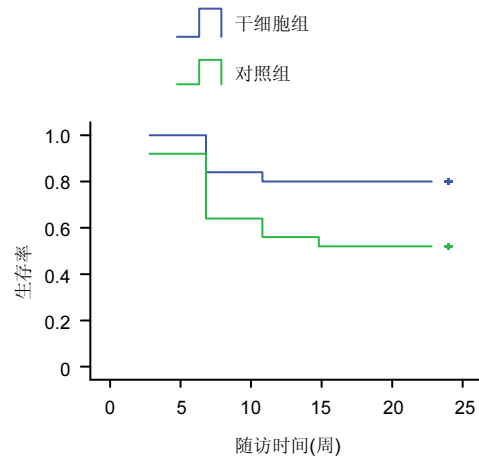


图 3 两组患者 Kaplan-Meier 生存曲线
Figure 3 Kaplan-Meier survival curves of patients in the two groups

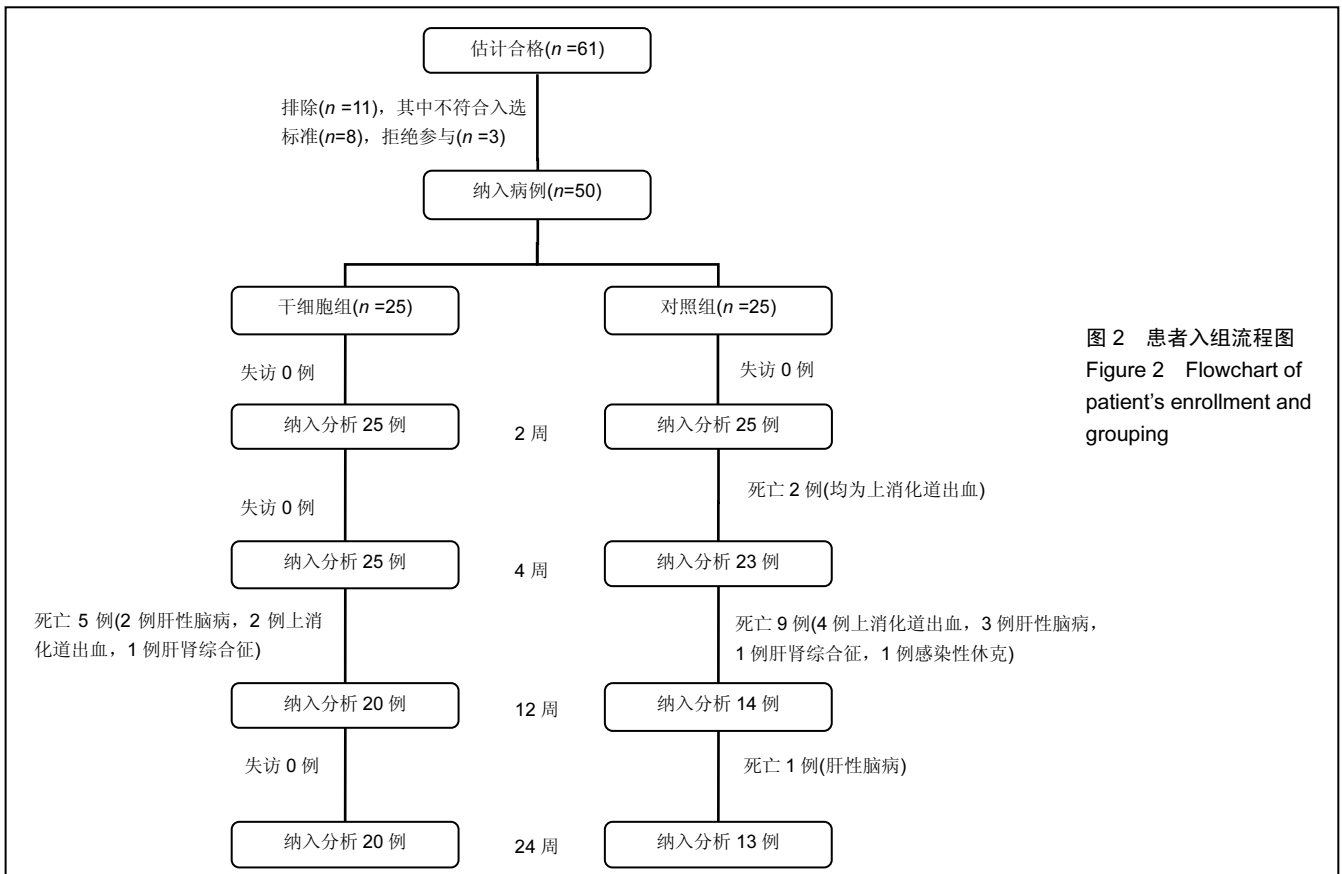


图 2 患者入组流程图
Figure 2 Flowchart of patient's enrollment and grouping

3 讨论 Discussion

肝衰竭是多种原因引起的严重肝脏损伤,导致其合成、解毒、排泄和生物转化等功能严重障碍的一组临床症候群,内科治疗缺乏特效药物和手段,病死率高。干细胞移植技术的发展为肝衰竭治疗提供了希望。脐带间充质干细胞增殖能力强、具有多分化潜能^[19]、低抗原性^[20]、低病毒感染率、来源丰富、取材方便、无伦理障碍,适用于细胞治疗。Feng等^[21]用脐带间充质干细胞移植治疗急性肝衰竭小鼠,结果显示在治疗组中,小鼠肝功能明显改善,肝组织中肝细胞特有标志物如CK18和甲胎蛋白明显升高,表明脐带间充质干细胞可以分化为肝细胞,从而修复肝损伤。Yang等^[22]将脐带间充质干细胞经尾静脉移植治疗爆发性肝衰竭小鼠,结果示脐带间充质干细胞移植治疗可减少肝坏死,促进肝再生,提高小鼠的生存率,并且在小鼠肝组织中检测到人白蛋白、甲胎蛋白和CK18,提示脐带间充质干细胞可归巢至损伤的肝脏,分化为肝样细胞。动物实验为脐带间充质干细胞移植治疗肝衰竭的临床应用奠定了理论基础。Shi等^[23]研究证实经外周静脉移植脐带间充质干细胞治疗慢急性肝衰竭患者,能改善患者肝功能,降低MELD评分,显著提高患者生存率。但对于慢性肝衰竭患者的临床疗效,仍需进一步探讨。为此,作者通过外周静脉移植脐带间充质干细胞治疗慢性肝衰竭患者,对其临床疗效进行了分析。

研究结果显示干细胞组中白蛋白及凝血酶原活动度较对照组升高,MELD评分较对照组降低,生存率高于对照组,组间比较均具有显著性意义。白蛋白及凝血酶原活动度均为肝脏合成功能的指标,表明脐带间充质干细胞可以提高肝脏的合成功能,改善MELD评分,提高患者的生存率,其可能机制为:①干细胞可以分泌多种细胞因子和生长因子,抑制肝细胞凋亡,促进肝细胞再生^[24-26],延缓肝纤维化进展^[27-31],增强了肝脏的合成功能;②移植的干细胞通过归巢能力到达受损的肝脏^[32],在肝脏微环境中分化为功能性肝细胞^[33-36],促进肝脏的修复再生,使肝脏的合成功能增强;③肝组织在病毒性肝炎肝衰竭发生过程中依次经历了免疫损伤、缺血缺氧和内毒素血症等三重致死性打击,其中免疫损伤是其始发因素^[37],有研究证明干细胞可以减少CD4(+)T细胞的浸润和激活,抑制Th1辅助细胞,诱导调节性T细胞,调节各种免疫细胞的增殖和功能等^[38-40],干细胞的这些免疫调节作用阻止和减缓肝衰竭的进展,有效提高了患者的生存率。两组患者丙氨酸转氨酶、总胆红素组间比较差异无显著性意义,但治疗后均较治疗前降低,考虑与保肝降酶效果显著有关。治疗4周后,干细胞组临床症状较对照组明显改善,且无严重不良反应发生,无肝细胞癌发生,安全性好。

总之,脐带间充质干细胞经外周静脉回输治疗慢性肝衰竭患者,可改善患者的肝功能、凝血功能和临床症状,提高患者的生存率,且无严重不良反应发生,安全有效。

但病例数量较少,随访时间短,仍需加大样本量,对其远期临床疗效及不良反应继续观察,为干细胞治疗肝衰竭提供更多的临床经验。

致谢: 感谢河北医科大学第一医院细胞治疗中心提供的脐带间充质干细胞。

作者贡献: 张岁负责试验设计和文章撰写,柳立平、马文波、贾蓓、王海舫、解从君协同完成了资料收集和整理工作。

利益冲突: 所有作者共同认可文章无相关利益冲突。

伦理问题: ①知情同意:参与研究的患者均为自愿参加,所有供者及受者对试验过程完全知情同意,在充分了解治疗方案的前提下签署“知情同意书”,干预及治疗方案经河北医科大学第一医院伦理委员会批准(伦理批准编号 20100301)。②医院资质:所使用的脐带间充质干细胞由河北医科大学第一医院细胞治疗中心制备,此细胞治疗中心的净化度经河北药检所检测符合GMP标准,拥有国际领先的细胞制备设备,严格的干细胞制备质控,符合《药品生产质量管理规范》(GMP)的基本原则和相关要求,并被国家批准为可以行干细胞临床试验的机构之一,干细胞临床研究符合《药物临床试验质量管理规范》的要求。

文章查重: 文章出版前已经过CNKI反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经国内小同行外审专家双盲外审,符合本刊发稿宗旨。

作者声明: 第一作者对研究和撰写的论文中出现的不端行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁,可接受核查。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享3.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版)[J]. 实用器官移植电子杂志, 2013, 1(4): 193-202.
- [2] Xue HL, Zeng WZ, Wu XL, et al. Clinical therapeutic effects of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells transplantation in the treatment of end-stage liver disease. *Transplant Proc.* 2015;47(2):412-418.
- [3] Shin TH, Kim HS, Choi SW, et al. Mesenchymal Stem Cell Therapy for Inflammatory Skin Diseases: Clinical Potential and Mode of Action. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2): E244.
- [4] Wang Z, Wang L, Su X, et al. Rational transplant timing and dose of mesenchymal stromal cells in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1):21.
- [5] Kanelidis A, Premer C, Lopez JG, et al. Route of Delivery Modulates the Efficacy of Mesenchymal Stem Cell Therapy for Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of Preclinical Studies and Clinical Trials. *Circ Res.* 2016: CIRCRESAHA. 116.309819.
- [6] Vickers ER, Karsten E, Flood J, et al. A preliminary report on stem cell therapy for neuropathic pain in humans. *J Pain Res.* 2014;7:255-263.

- [7] Ma XR, Tang YL, Xuan M, et al. Transplantation of autologous mesenchymal stem cells for end-stage liver cirrhosis: a meta-analysis based on seven controlled trials. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015:908275.
- [8] 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. *Hepatology.* 2011 Sep 2;54(3):820-828.
- [9] 曲乃方,王者令,闫兆平,等. 38例慢性肝衰竭患者经干细胞治疗48周效果观察[J]. *中华细胞与干细胞杂志:电子版*,2013,3(2):73-77.
- [10] 姚豫桐,罗兰云,薛华,等. 自体外周血CD33+干细胞移植治疗晚期肝硬化100例的临床疗效分析[J]. *中华肝脏病杂志*, 2014, 22(9):667-670.
- [11] 王全楚,张凌云,王东琳. 人脐带间充质干细胞输注治疗慢性肝衰竭患者的近期疗效观察[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2013, 22(1):22-24.
- [12] Kantarcıoğlu M, Demirci H, Avcu F, et al. Efficacy of autologous mesenchymal stem cell transplantation in patients with liver cirrhosis. *Turk J Gastroenterol.* 2015;26(3):244-250.
- [13] Deng Q, Cai T, Zhang S, et al. Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation Improves Portal Hemodynamics in Patients with Hepatitis B Virus-related Decompensated Cirrhosis. *Hepat Mon.* 2015;15(12):e32498.
- [14] Yu SJ, Chen LM, Lyu S, et al. Safety and efficacy of human umbilical cord derived-mesenchymal stem cell transplantation for treating patients with HBV-related decompensated cirrhosis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2016;24(1):51-55.
- [15] 佟立新,张岁,闫宝勇,等. 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[J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(15):2457-2462.
- [16] 曾芝雨,李东良,方坚,等. 脐带间充质干细胞联合骨髓干细胞移植治疗失代偿期肝硬化: 1年随访对照[J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(10): 1533-1538.
- [17] 李元元, 徐若男, 施明, 等. 人脐带间充质干细胞治疗慢加急性肝衰竭患者的初步临床观察[J]. *中华细胞与干细胞杂志:电子版*, 2015, 5(1):36-40.
- [18] 刘波,董静,张骏飞,等.人脐带间充质干细胞治疗慢加急性肝衰竭患者近期疗效与安全性分析[J]. *实用肝脏病杂志*, 2013, 16(1):29-31.
- [19] Karahuseyinoglu S, Cinar O, Kilic E, et al. Biology of stem cells in human umbilical cord stroma: in situ and in vitro surveys. *Stem Cells.* 2007;25(2):319-331.
- [20] Zhou C, Yang B, Tian Y, et al. Immunomodulatory effect of human umbilical cord Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells on lymphocytes. *Cell Immunol.* 2011;272(1):33-38.
- [21] Feng T, Zhang J, Zeng G, et al. Therapeutic potential of umbilical cord mesenchymal stem cells in mice with acute hepatic failure. *Int J Artif Organs.* 2015;38(5):271-276.
- [22] Yang JF, Cao HC, Pan QL, et al. Mesenchymal stem cells from the human umbilical cord ameliorate fulminant hepatic failure and increase survival in mice. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2015;14(2):186-193.
- [23] Shi M, Zhang Z, Xu R, et al. Human mesenchymal stem cell transfusion is safe and improves liver function in acute-on-chronic liver failure patients. *Stem Cells Transl Med.* 2012;1(10):725-731.
- [24] Liu WH, Song FQ, Ren LN, et al. The multiple functional roles of mesenchymal stem cells in participating in treating liver diseases. *J Cell Mol Med.* 2015;19(3):511-520.
- [25] Yovchev MI, Xue Y, Shafritz DA, et al. Repopulation of the fibrotic/cirrhotic rat liver by transplanted hepatic stem/progenitor cells and mature hepatocytes. *Hepatology.* 2014;59(1):284-295.
- [26] Herrera MB, Fonsato V, Bruno S, et al. Human liver stem cells improve liver injury in a model of fulminant liver failure. *Hepatology.* 2013;57(1):311-319.
- [27] Chai NL, Zhang XB, Chen SW, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells alleviate liver fibrosis in rats. *World J Gastroenterol.* 2016;22(26):6036-6048.
- [28] Li T, Yan Y, Wang B, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate liver fibrosis. *Stem Cells Dev.* 2013;22(6):845-854.
- [29] Eom YW, Shim KY, Baik SK. Mesenchymal stem cell therapy for liver fibrosis. *Korean J Intern Med.* 2015;30(5):580-589.
- [30] Hirata M, Ishigami M, Matsushita Y, et al. Multifaceted Therapeutic Benefits of Factors Derived From Dental Pulp Stem Cells for Mouse Liver Fibrosis. *Stem Cells Transl Med.* 2016;5(10):1416-1424.
- [31] Meier RP, Mahou R, Morel P, et al. Microencapsulated human mesenchymal stem cells decrease liver fibrosis in mice. *J Hepatol.* 2015;62(3):634-641.
- [32] Li Q, Zhou X, Shi Y, et al. In vivo tracking and comparison of the therapeutic effects of MSCs and HSCs for liver injury. *PLoS One.* 2013;8(4):e62363.
- [33] Li T, Zhu J, Ma K, et al. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation promotes liver regeneration after portal vein embolization in cirrhotic rats. *J Surg Res.* 2013;184(2):1161-1173.
- [34] Xue G, Han X, Ma X, et al. Effect of Microenvironment on Differentiation of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells into Hepatocytes In Vitro and In Vivo. *Biomed Res Int.* 2016;2016:8916534.
- [35] Al Ghrbawy NM, Afify RA, Dyaa N, et al. Differentiation of Bone Marrow: Derived Mesenchymal Stem Cells into Hepatocyte-like Cells. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2016;32(3):276-283.
- [36] Yang L, Wang Y, Wang X, et al. Effect of allogeneic umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in a rat model of hepatic cirrhosis. *J Tradit Chin Med.* 2015;35(1):63-68.
- [37] 黄湛镛,高志良.肝衰竭的三重打击及治疗策略[J]. *内科急危重症杂志*, 2014, 20(3):154-156.
- [38] Zhang Y, Cai W, Huang Q, et al. Mesenchymal stem cells alleviate bacteria-induced liver injury in mice by inducing regulatory dendritic cells. *Hepatology.* 2014;59(2):671-682.
- [39] Higashimoto M, Sakai Y, Takamura M, et al. Adipose tissue derived stromal stem cell therapy in murine ConA-derived hepatitis is dependent on myeloid-lineage and CD4+ T-cell suppression. *Eur J Immunol.* 2013;43(11):2956-2968.
- [40] Sharma RR, Pollock K, Hubel A, et al. Mesenchymal stem or stromal cells: a review of clinical applications and manufacturing practices. *Transfusion.* 2014;54(5):1418-1437.