

自体骨髓干细胞治疗肝硬化的应用及管理

王 邓^a, 孙 航^b, 吴传新^a

(重庆医科大学附属第二医院 a. 肝胆外科; b. 病毒性肝炎研究所, 重庆 400010)

摘要:肝移植被认为是治疗肝硬化的最佳方式,但因供体不足、费用较高、免疫排斥等原因而受到限制。近年来骨髓干细胞在治疗肝硬化上展示出了广阔前景。目前已有大量临床试验表明自体骨髓干细胞治疗肝硬化是一种安全、有效的治疗方式,但其机制并不清楚,且治疗方案有多种选择。就骨髓干细胞治疗肝硬化的机制、骨髓干细胞输入通路、疗效评估指标、细胞输入剂量等进行综述。

关键词:肝硬化; 骨髓移植; 治疗学; 综述

中图分类号: R575.2

文献标志码: A

文章编号: 1001-5256(2019)04-0895-04

Application and management of autologous bone marrow stem cells in treatment of liver cirrhosis

WANG Deng, SUN Hang, WU Chuanxin. (Department of Hepatobiliary Surgery, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

Abstract: Liver transplantation is considered the best method for the treatment of liver cirrhosis, but its clinical application is limited by the shortage of liver donors, high costs, and immunological rejection. In recent years, bone marrow stem cells (BMSCs) has shown great prospects in the treatment of liver cirrhosis. Recent clinical studies have shown that BMSC therapy is a safe and effective treatment method for liver cirrhosis, but its mechanism remains unclear, and there are various treatment regimens. This article reviews the mechanism of BMSCs in the treatment of liver cirrhosis, route of BMSC delivery, indices for therapeutic effect evaluation, and dose of BMSCs.

Key words: liver cirrhosis; bone marrow transplantation; therapeutics; review

肝脏在各种致病因素持续损伤下反复发生纤维化,正常的肝组织被瘢痕和再生结节所取代,最终形成肝硬化。肝硬化也是慢性肝病的常见终末期表现,2012 年全球致死病因排名中,肝硬化排第 14 位^[1]。肝移植被认为是肝硬化最有效的治疗方案,但因供体不足、经费较高、免疫排斥等原因,大多数肝硬化患者并未进行肝移植^[2-5]。

近年来多项研究^[6-7]报道了自体骨髓干细胞(bone marrow derived stroma cell, BMSC)参与了肝功能的修复和重建,但具体机制并不清楚。自体 BMSC 抗纤维化作用已在动物模型中得到明确证实^[8-10]。此外,临床试验^[7,11-14]也表明自体 BMSC 移植能迅速改善肝功能,且无明显副作用。但目前开展的自体 BMSC 治疗肝硬化的临床试验并不多,也没有统一的治疗方案。因此本文将从自体 BMSC 治疗肝硬化的机制、BMSC 输入通路、疗效评估指标、细胞输入剂量等方面进行综述。

1 BMSC 治疗肝硬化机制

BMSC 治疗肝硬化的机制目前认为主要有两种:一是功能性肝细胞的增殖和转化,二是通过旁分泌改善微环境^[15]。

1.1 功能性肝细胞的增殖和转化 BMSC 进入肝实质后,在微环境的刺激下一方面可分化为肝脏卵圆细胞,另一方面可直接分化为肝实质细胞、肝星状细胞和肌纤维母细胞。肝脏卵圆细

胞是 Farber 在研究肝癌的病理变化时所发现,因细胞呈卵圆形而被命名为卵圆细胞。成年人肝脏中卵圆细胞极少,主要分布在门静脉周围,处于静止状态,当肝脏受到致病因素刺激时,本身存在的肝脏卵圆细胞和新分化生成的卵圆细胞因微环境发生改变和细胞因子的刺激,可分化为肝细胞、胆管细胞等^[16]。Goff 等^[17]发现 BMSC 可分化成肝卵圆细胞和肝细胞,并且这些由 BMSC 分化而来的卵圆细胞表面表达了造血干细胞的 CD34、Thy-1 等标志。Oh 等^[18]在动物实验中发现肝细胞生长因子可诱导大鼠骨髓干细胞转化为肝细胞。Lange 等^[19]发现间充质干细胞在联合应用肝细胞生长因子、成纤维细胞生长因子及表皮生长因子后可转化为肝细胞。Aziz 等^[20]将大鼠 BMSC 经尾静脉注入肝纤维化大鼠体内,发现 BMSC 在大鼠体内可分化为肝样细胞,且大鼠肝纤维化得到明显改善。

1.2 旁分泌作用 BMSC 进入肝脏后,不论是发生细胞分化还是发挥抗肝纤维化作用,都离不开各种细胞因子和炎症介质的参与。这些细胞因子和炎症介质可激活肝祖细胞,从而抑制星状细胞激活并促进其凋亡,抑制损伤部位炎症的相关细胞增殖和迁移等^[21]。目前发现参与旁分泌作用的因子主要有肝细胞生长因子、基质金属蛋白酶、IL-10 等。每种细胞因子和介质的作用各不相同,彼此之间相互协调,共同参与抗纤维化作用。比如肝细胞生长因子有保护肝细胞、促进肝细胞再生、加速肝功能恢复等作用。基质金属蛋白酶则主要参与细胞外基质的合成和降解。有动物实验报道提高基质金属蛋白酶 9 的表达可增加细胞外基质的降解,改善小鼠肝功能并减轻肝纤维化。Sun 等^[22]将体外培养的 BMSC 注入肝纤维化小鼠体内,发现小

doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2019.04.042

收稿日期:2018-12-20;修回日期:2019-01-09。

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81871608)

作者简介:王邓(1991-),男,主要从事肝胆疾病的治疗及研究。

通信作者:吴传新,电子邮箱:wuchuanxin@hospital.cqmu.edu.cn。

鼠肝纤维化明显改善,且小鼠体内 IL-10 表达明显升高。

2 BMSC 输入通道

临床上 BMSC 治疗肝硬化时,细胞输入通道主要包括肝动脉、门静脉、外周静脉、肝内或脾内注射。

2.1 肝动脉 肝动脉分为左右两支,血液从腹腔干经肝动脉直接进入肝内。临床上肝动脉由于其重要的解剖原因,主要用于肝脏肿瘤介入治疗的通路。在自体 BMSC 治疗肝硬化中,肝动脉也可作为细胞注入的通路。Walczak 等^[23]研究表明肝动脉输注有助于 BMSC 的归巢,静脉注射 BMSC 后,BMSC 首先进入肺部,然后进入肝脏。在这个过程中干细胞可能被毛细血管组织中的网状内皮细胞吞噬。在动物实验^[24-25]中,外周注射干细胞后,干细胞成像信号会随着时间的推移而减弱。Zhao 等^[26]的一项关于干细胞治疗肝病的荟萃分析结果显示,经肝动脉输注干细胞更利于患者肝功能的改善。Laio 等^[27]在应用 BMSC 治疗肝硬化的临床试验中,选择经肝动脉输注干细胞,结果显示干细胞治疗组的患者在治疗后 12 周血清 Alb、TBil 等多项指标得到明显改善。

2.2 门静脉 门静脉是肝门重要的脉管结构,胃肠道血液回流至肠系膜上静脉后汇入门静脉内。在超声引导下穿刺门静脉,可直接注入干细胞,而且避开了肺部循环。Salama 等^[28]在研究中对 90 例肝硬化患者进行超声引导下经门静脉注入干细胞,术后患者未发生肝门部胆管损伤、出血等并发症。试验结果表明门静脉输注 BMSC 后能明显改善肝硬化肝功能。但由于肝硬化患者静脉血流阻力增高,疾病晚期常伴有门静脉高压,若直接穿刺门静脉需考虑出血风险。

2.3 外周静脉 外周静脉是临床治疗时应用最为广泛的输注通道,其操作简单方便,普通病房即可完成,且并发症少。因此外周静脉也可以作为 BMSC 输注通路之一。同肝动脉输注相比,外周静脉需要先经过肺部循环^[26],因此疗效受到一定的削减。Mohamadnejad 等^[7]的一项自体 BMSC 治疗肝硬化的随机对照研究中,试验组患者均通过肘部静脉输注自体 BMSC,结果表明经外周静脉输注 BMSC 后可以一定程度改善患者肝功能。

2.4 肝内或脾内注射 除了上述通路外,也有学者提出将干细胞直接注入肝脏或脾脏内。国内外已有动物实验表明直接经脾脏或肝脏注射干细胞可以改善肝功能。黄增辉等^[29]将肝干细胞直接注入急性肝损伤的小鼠脾脏内,发现小鼠肝损伤得到明显改善。张丽霞等^[30]将 BMSC 注入肝硬化小鼠的脾脏内,移植 4 周后小鼠肝脏病理切片显示硬化程度减轻,胶原纤维及坏死面积减少,组织结构好转。Amer 等^[12]在一项 40 人参与的病例对照研究中,试验组 20 人予以 BMSC 治疗,其中 10 人经脾脏内注射干细胞,其余 10 人则行肝内注射。结果显示经两种途径治疗后,肝硬化患者 Alb 和终末期肝病模型(MELD)评分得到了明显改善。作者指出两种途径在疗效上并无差异,但经脾脏注射操作更加方便。

3 BMSC 输入剂量

自体 BMSC 治疗肝硬化的有效性已得到临床试验的证实,但关于治疗时干细胞输注剂量没有统一标准,国内外临床试验在输入剂量选择上也没有明确提出理论依据。目前开展的自体 BMSC 治疗肝硬化的临床试验中使用的干细胞输注剂量大致呈三个梯度,分别是 $\text{BMSC} \leq 5 \times 10^7$ 、 $5 \times 10^7 < \text{BMSC} \leq 4 \times$

10^8 和 $\text{BMSC} > 4 \times 10^8$ 。Suk 等^[31]在一项 BMSC 治疗肝硬化的临床随机对照研究中,选择经肝动脉输注 5×10^7 个 BMSC,结果显示患者 ALT、AST、TBil、Alb 治疗前后改善程度在试验组和对照组间无明显差异。Salama 等^[32]在 BMSC 治疗肝硬化时,向患者输注 5×10^7 个 BMSC,治疗前后患者 Alb、ALT、AST、TBil 得到明显改善。Amer 等^[12]向肝硬化患者肝内或皮内直接注射 2×10^8 个 BMSC,治疗后随访显示肝硬化患者治疗前后 Alb 和 MELD 评分得到了明显改善。Laio 等^[27]在进行自体 BMSC 治疗肝硬化的研究时,经肝动脉注入 $(9.08 \pm 1.77) \times 10^8$ 个 BMSC,结果显示干细胞治疗后患者 ALT、AST、TBil、Alb 得到了明显改善。吴玉卓等^[33]在应用自体 BMSC 治疗乙型肝炎失代偿期肝硬化患者时,经肝动脉向患者肝内注入 $(1 \sim 11) \times 10^8$ 个 BMSC,经过 24 周随访发现干细胞治疗后患者 ALT、AST、TBil 得到明显改善,并且患者的 1 年生存率得到提高。

4 疗效评估指标

对于干细胞治疗肝硬化疗效评估,需要多项指标综合判断,其中以肝功能和凝血功能相关指标应用最为广泛。肝功能指标主要包括 ALT、AST、TBil、Alb、MELD 评分、Child-Pugh 评分等。凝血功能指标主要包括凝血酶原活动度(PTA)、凝血酶原浓度(PC)、凝血酶原时间(PT)和国际标准化比值(INR)。由于肝硬化的本质就是肝脏反复纤维化的结果,因此不论是代表肝脏合成功能的 Alb,还是体现肝细胞受损程度的 AST 和 ALT,都可直接评估治疗效果。另外肝脏是人体内凝血因子 II、VII、IX、X 等合成的主要场所,因此凝血功能的变化可间接评估治疗效果。Salama 等^[32]在 BMSC 治疗后随访中观察了肝硬化患者 Alb、ALT、AST、TBil、PC 的变化,结果表明在治疗后第 12 周,所有指标均得到明显改善。Suk 等^[31]一项关于干细胞治疗肝病的研究表明 INR 治疗前后的变化在干细胞治疗组和对照组之间无明显差异。

除上述指标外,临床上也有学者选择肝纤谱、肝脏体积、脾脏体积、肝脏储备功能、血常规、功能状态评分、疲劳量表、炎症因子等作为评估指标。Mohamadnejad 等^[7]在 BMSC 治疗肝硬化后的第 48 周通过 CT 测量并统计干细胞治疗组和对照组患者肝脏体积的变化,发现两组之间无明显差异。Amer 等^[12]在研究中向终末期肝病患者的骨髓来源的肝样细胞,治疗后 8 周随访发现,经干细胞治疗的肝病患者 MELD 评分、Child-Pugh 评分、功能状态评分和疲劳量表得到明显改善。吴玉卓等^[33]发现 BMSC 治疗可明显改善患者 III 型前胶原、IV 型胶原蛋白。Bai 等^[34]在自体 BMSC 治疗肝硬化的病例对照研究中随访了患者白细胞、血红蛋白和血小板的变化,结果发现在治疗后的第 24 周,干细胞治疗组的白细胞、血红蛋白和血小板得到明显改善。黄丽雯等^[35]对 31 例终末期肝病患者进行干细胞治疗的随机对照试验,患者在治疗前及治疗后 12 周分别行吲哚菁绿清除试验评估肝脏储备功能,结果发现干细胞治疗后患者的肝脏储备功能得到明显改善。Xu 等^[36]研究发现 BMSC 治疗后的肝硬化患者血清中 IL-6 和 IL-7 明显低于对照组患者。

5 其他

5.1 BMSC 动员 粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)是由 174 个氨基酸组成的蛋白质。G-CSF 是目前应用最多的干细胞动员剂^[37-38]。基础研

究^[39-40]表明皮下注射 G-CSF 一方面能够动员 BMSC,使 BMSC 与基质细胞的黏附作用被打破,利于 BMSC 的纯化和收集;另一方面 G-CSF 可促进大量干细胞入血,增加了干细胞的疗效。Liu 等^[41]进行了一项 BMSC 治疗失代偿肝硬化的临床研究,在患者进行干细胞移植前予以皮下注射 G-CSF,治疗后第 4 周随访显示得到改善的指标包括 ALT、AST、Alb、TBil、PT。

G-CSF 皮下注射在增加 BMSC 浓度的同时,同样可诱发外周血白细胞异常升高,发生“类白血病”反应。肝硬化患者本身大多存在凝血障碍、肝功能异常、脾功能亢进等,皮下注射 G-CSF 可能导致患者临床症状加重,甚至发生休克、脾破裂等严重并发症。王迪等^[42]对 51 例失代偿期肝硬化患者连续 2 d 给予 G-CSF 动员 BMSC,注射剂量为 $4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。连续监测患者外周血常规,发现患者白细胞明显升高,最高达正常值 4.5 倍,部分患者出现轻微腹痛、发热,但没有患者发生严重并发症。

5.2 BMSC 提取 目前 BMSC 提取方式主要是通过骨髓穿刺,抽出的 BMSC 通过体外培养扩增再进行移植。临床上 3 个主要穿刺部位分别是髂前上棘、髂后上棘和胸骨。胸骨因其后为大血管,穿刺风险较高而不常用。髂前上棘骨皮质较厚,骨面不平整,骨质较硬,进针困难,且髂前上棘毗邻腹腔,若穿刺针滑脱易穿入腹腔,导致腹腔感染或肠道穿孔等。Peng 等^[14]在一项病例对照研究中选择髂前上棘行骨髓穿刺,所有穿刺患者术后未发生腹腔脏器损伤及感染。髂后上棘骨面较平,进针较容易,不与重要脏器紧邻,该处穿刺创伤小、易愈合。Bai 等^[34]、Xu 等^[36]在自体 BMSC 治疗肝病的临床试验中,均选择髂后上棘作为穿刺部位,患者穿刺术后仅出现穿刺点疼痛,无其余并发症,予以对症处理后均好转。

BMSC 通常通过直接骨髓穿刺获得,但值得注意的是,外周循环血细胞筛选也可以获得骨髓干细胞。Tayeb 等^[43]对肝硬化患者行 G-CSF 干细胞动员后,直接通过外周血行干细胞分离和收集,将收集的细胞进行扩增并进行干细胞治疗。

6 总结及展望

自体 BMSC 在治疗肝硬化上取得了一定成果。同脐带干细胞、肝干细胞相比,自体 BMSC 方便获取、体外易培养扩增、无免疫排斥,可作为肝移植的替代疗法。但在临床实际应用 BMSC 时仍存在许多问题,如:(1)BMSC 治疗肝硬化的机制涉及多种细胞、细胞因子和炎症介质,目前具体机制并不清楚;(2)对于治疗中 BMSC 输注的剂量问题,并没有统一的标准;(3)自体 BMSC 作为肝移植的替代疗法,部分患者移植干细胞后症状和评估指标得以改善,但对于 BMSC 疗效持续时间目前并不清楚;(4)BMSC 对肝硬化的疗效已得到证实,但对 BMSC 二次或者多次治疗的时间问题上缺乏相关研究报道;(5)临床研究中不论肝硬化患者是否接受干细胞动员,采集的干细胞均可在体外培养扩增,并且接受动员剂的同时有可能诱发其他并发症,因此自体骨髓干细胞提取前是否需要予以干细胞动员仍需讨论;(6)虽然自体 BMSC 移植在众多临床研究中没报道过严重并发症,但干细胞本身具备分化功能,在肝硬化患者复杂的内环境中,其有可能发生异常增生,甚至发生恶变。总体来说,自体 BMSC 移植治疗肝硬化目前并没有统一的、标准的治疗方案。但对于无法得到肝移植的晚期肝硬化患者而言,自体 BMSC 移植是不错的替代疗法。

参考文献:

- [1] LOZANO R, NAGHAVI M, FOREMAN K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet*, 2012, 380(9895): 2095-2128.
- [2] GUO Y, CHEN B, CHEN LJ, et al. Current status and future prospects of mesenchymal stem cell therapy for liver fibrosis[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2016, 17(11): 831-841.
- [3] DAI LJ, LI HY, GUAN LX, et al. The therapeutic potential of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on hepatic cirrhosis[J]. *Stem Cell Res*, 2009, 2(1): 16-25.
- [4] GOLDBERG D, FRENCH B, TROTTER J, et al. Underreporting of liver transplant waitlist removals due to death or clinical deterioration: Results at four major centers[J]. *Transplantation*, 2013, 96(2): 211-216.
- [5] TERA S, TAKAMI T, YAMAOTO N, et al. Status and prospects of liver cirrhosis treatment by using bone marrow-derived cells and mesenchymal cells[J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2014, 20(3): 206-210.
- [6] LEVICAR N, PAI M, HABIB NA, et al. Long-term clinical results of autologous infusion of mobilized adult bone marrow derived CD34⁺ cells in patients with chronic liver disease[J]. *Cell Prolif*, 2008, 41(Suppl 1): 115-125.
- [7] MOHAMADNEJAD M, ALIMOGHADDAM K, MOHYEDDIN-BONAB M, et al. Phase 1 trial of autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in patients with decompensated liver cirrhosis[J]. *Arch Iran Med*, 2007, 10(4): 459-466.
- [8] ZHAO DC, LEI JX, CHEN R, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells protect against experimental liver fibrosis in rats[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(22): 3431-3440.
- [9] AQUINO JB, BOLONTRADE MF, GARCIA MG, et al. Mesenchymal stem cells as therapeutic tools and gene carriers in liver fibrosis and hepatocellular carcinoma[J]. *Gene Ther*, 2010, 17(6): 692-708.
- [10] LIU W, YU SY, YAN HZ, et al. Therapeutic effect of MSCs transplantation on rats with hepatic fibrosis[J]. *Chin J Med Offic*, 2017, 45(9): 903-909. (in Chinese)
刘卫, 余森源, 严和中, 等. 骨髓间质干细胞移植对肝纤维化模型大鼠治疗效果[J]. *临床军医杂志*, 2017, 45(9): 903-909.
- [11] LYU SL, MA Y, DING TL. Bone marrow mesenchymal stem cells as therapy for hepatic fibrosis[J]. *J Clin Hepatol*, 2012, 28(11): 819-823. (in Chinese)
吕素莉, 马勇, 丁体龙. 骨髓间充质干细胞移植在肝纤维化治疗中的应用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2012, 28(11): 819-823.
- [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] LYRA AC, SOARES MB, DA SL, et al. Feasibility and safety of autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in patients with advanced chronic liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(7): 1067-1073.
- [14] 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.
- [15] ZHANG Z, WANG FS. Stem cell therapies for liver failure and cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(1): 183-185.
- [16] FARBER E. Similarities in the sequence of early histological changes induced in the liver of the rat by ethionine, 2-acetylaminofluorene, and 3'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene[J]. *Cancer Res*, 1956, 16(2): 142-148.

- [17] GOFF JP, SHIELDS DS, PETERSEN BE, et al. Synergistic effects of hepatocyte growth factor on human cord blood CD34⁺ progenitor cells are the result of c-met receptor expression[J]. *Stem Cells*, 1996, 14(5): 592-602.
- [18] OH SH, MIYAZAKI M, KOUCHI H, et al. Hepatocyte growth factor induces differentiation of adult rat bone marrow cells into a hepatocyte lineage in vitro[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 279(2): 500-504.
- [19] LANGE C, BASSLER P, LIOZNOV MV, et al. Liver-specific gene expression in mesenchymal stem cells is induced by liver cells[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(29): 4497-4504.
- [20] AZIZ MTA, ATTA HM, MAHFOUZ S, et al. Therapeutic potential of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on experimental liver fibrosis[J]. *Clin Biochem*, 2007, 40(12): 893-899.
- [21] ZHAO JW. Research progresses in treatment of liver fibrosis and cirrhosis using bone marrow stem cells[J]. *Progr Physiol Sci*, 2017, 48(2): 88-93. (in Chinese)
赵经文. 应用骨髓干细胞治疗肝硬化研究进展[J]. *生理科学进展*, 2017, 48(2): 88-93.
- [22] SUN YG, KIM JK, BYUN JS, et al. CD11b⁺ Gr1⁺ bone marrow cells ameliorate liver fibrosis by producing interleukin-10 in mice[J]. *Hepatology*, 2012, 56(5): 1902-1912.
- [23] WALCZAK P, ZHANG J, GILAD AA, et al. Dual-modality monitoring of targeted intraarterial delivery of mesenchymal stem cells after transient ischemia[J]. *Stroke*, 2008, 39(5): 1569-1574.
- [24] KIDD S, SPAETH E, DEMBINSKI JL, et al. Direct evidence of mesenchymal stem cell tropism for tumor and wounding micro-environments using in vivo bioluminescent imaging[J]. *Stem Cells*, 2009, 27(10): 2614-2623.
- [25] GHOLAMREZANEZHAD A, MIRPOUR S, BAGHERI M, et al. In vivo tracking of 111In-oxine labeled mesenchymal stem cells following infusion in patients with advanced cirrhosis[J]. *Nucl Med Biol*, 2011, 38(7): 961-967.
- [26] ZHAO L, CHEN S, SHI X, et al. A pooled analysis of mesenchymal stem cell-based therapy for liver disease[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 72.
- [27] LAIO X, ANCHENG JY, ZHOU QJ, et al. Therapeutic effect of autologous bone marrow-derived liver stem cells transplantation in hepatitis B virus-induced liver cirrhosis[J]. *Hepatogastroenterology*, 2013, 60(123): 406-409.
- [28] 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.
- [29] HUANG ZH, ZENG S, OUYANG M, et al. Treatment of acute liver injury by intrasplenic transplantation of hepatic stem cells combined with heparin in rats[J]. *J Cent South Univ: Med Sci*, 2011, 36(5): 411-416. (in Chinese)
黄增辉, 曾珊, 欧阳淼, 等. 肝素联合肝干细胞经脾移植治疗SD大鼠急性肝损伤[J]. *中南大学学报: 医学版*, 2011, 36(5): 411-416.
- [30] ZHANG LX, LI Y, WANG LM. Bone marrow mesenchymal stem cell transplantation via different approaches in treatment of liver cirrhosis in mice[J]. *J Clin Hepatol*, 2016, 32(10): 1906-1910. (in Chinese)
张丽霞, 李莹, 王黎明, 等. 不同途径移植骨髓间充质干细胞治疗肝硬化小鼠的效果比较[J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(10): 1906-1910.
- [31] SUK KT, YOON JH, KIM MY, et al. Transplantation with autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells for alcoholic cirrhosis: Phase 2 trial[J]. *Hepatology*, 2016, 64(6): 2185-2197.
- [32] 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.
- [33] WU YZ, YANG L, ZHAI YF, et al. Therapeutic effect of autologous bone marrow mesenchymal stem cells on hepatic fibrosis, liver function, MELD score and 1-year survival rate in patients with decompensated hepatitis B[J]. *Chin J Tissue Engineer Res*, 2017, 21(13): 2049-2055. (in Chinese)
吴玉卓, 杨乐, 翟玉峰, 等. 自体骨髓间充质干细胞治疗乙型肝炎失代偿期患者: 肝纤维化、肝功能、MELD评分及1年生生存率分析[J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21(13): 2049-2055.
- [34] BAI YQ, YANG YX, YANG YG, et al. Outcomes of autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in decompensated liver cirrhosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(26): 8660-8666.
- [35] HUANG LW, LIU L, ZHOU J. The application value of indocyanine green clearance test in assessment of liver reserve function for patients with stem cell transplantation[J]. *Chin J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 21(11): 1047-1050. (in Chinese)
黄丽雯, 刘黎, 周健. 吲哚菁绿清除试验在干细胞移植患者肝脏储备功能评估中的应用价值[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2012, 21(11): 1047-1050.
- [36] 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.
- [37] LUK JM, WANG PP, LEE CK, et al. Hepatic potential of bone marrow stromal cells: Development of in vitro co-culture and intraportal transplantation models[J]. *J Immunol Methods*, 2005, 305(1): 39-47.
- [38] SHACKEL N, ROCKEY D. In pursuit of the "Holy Grail" stem cells, hepatic injury, fibrogenesis and repair[J]. *Hepatology*, 2005, 41(1): 16-18.
- [39] SAKAIDA I, TERAJI S, YAMAMOTO N, et al. Transplantation of bone marrow cells reduces CCl₄-induced liver fibrosis in mice[J]. *Hepatology*, 2004, 40(6): 1304-1311.
- [40] ONG SY, DAI H, LEONG KW. Inducing hepatic differentiation of human mesenchymal stem cells in peller culture[J]. *Biomaterials*, 2006, 27(22): 4987-4097.
- [41] LIU L, YAN Y, JIAN Z, et al. Curative effect of combined lamivudine, adefovir dipivoxil, and stem cell transplantation on decompensated hepatitis B cirrhosis[J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(4): 9336-9342.
- [42] WANG D, GUO XZ, LI HY, et al. Safety and efficacy of intravenous injection of granulocyte colony stimulating factor for mobilization of autologous bone marrow stem cells in patients with decompensated cirrhosis[J]. *Chin J Cell Stem Cell*, 2014, 4(4): 232-235. (in Chinese)
王迪, 郭晓钟, 李宏宇, 等. 粒细胞集落刺激因子对失代偿期肝硬化患者骨髓干细胞的动员效果及安全性观察[J]. *中华细胞与干细胞杂志*, 2014, 4(4): 232-235.
- [43] TAYEB AH, DORRY EA, AMER N, et al. Autologous stem cells transplantation in egyptian patients with liver cirrhosis on top of hepatitis C virus[J]. *Int J Stem Cells*, 2015, 8(2): 209-218.

引证本文: WANG D, SUN H, WU CX. Application and management of autologous bone marrow stem cells in treatment of liver cirrhosis[J]. *J Clin Hepatol*, 2019, 35(4): 895-898. (in Chinese)
王邓, 孙航, 吴传新. 自体骨髓干细胞治疗肝硬化的应用及管理[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(4): 895-898.