

· 论著 ·

影响肝硬化失代偿患者人脐带间充质干细胞治疗效果的影响因素探究*

刘晓敏 祁冉* 郑玉峰 蒋珍 张腊梅

河南科技大学临床医学院/河南科技大学第一附属医院 消化内科 (河南 洛阳 471003)

【摘要】目的 探讨多次进行人脐带间充质干细胞(human umbilical cord mesenchymal stem cells, HUC-MSCs)肝内移植及不同时间间隔治疗失代偿期肝硬化患者的临床疗效。**方法** 选取河南科技大学第一附属医院2021年02月-2023年12月失代偿期肝硬化自愿接受治疗患者51例,随机分为单次移植组、多次移植组和对照组,各17例。对比三组实验室指标、影像学检查以及不良反应发生率。**结果** 治疗前,三组肝功能及凝血功能指标差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,多次移植组谷丙转氨酶、总胆红素低于单次移植组与对照组,白蛋白水平高于单次移植组与对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);单次移植组白蛋白水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多次移植B组谷丙转氨酶、总胆红素低于A组,白蛋白高于A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。经影像学检查显示,多次移植组肝脏占位病变、门静脉血栓以及腹水发生率均低于单次移植组与对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);单次移植组肝脏占位病变、门静脉血栓以及腹水发生率低于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。所有患者治疗过程中均未出现严重不良反应,仅多次移植组术后发生2例发热,经对症处理后消失。三组不良反应对比差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** HUC-MSCs多次移植治疗肝硬化失代偿期患者具有良好的临床疗效,能够有效改善患者的肝脏功能,预防相关并发症的发生。同时,HUC-MSCs多次移植治疗的频率、间隔时间对疗效也有一定的影响,其中间隔3个月的疗效优于间隔1个月。

【关键词】 失代偿期肝硬化;人脐带间充质干细胞;治疗效果;影响因素

【中国分类号】 R512.62

【文献标识码】 A

【基金项目】 洛阳市科技发展计划项目(2022051Y)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.4.020

Exploration of the Influencing Factors Affecting the Therapeutic Effect of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis*

LIU Xiao-min, QI Ran*, ZHENG Yu-feng, JIANG Zhen, ZHANG La-mei.

The First Affiliated Hospital, College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Department of Gastroenterology, Luoyang 471003, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of multiple intrahepatic transplantation of human umbilical cord mesenchymal stem cells (HUC-MSCs) and different time intervals for the treatment of patients with decompensated cirrhosis. **Methods** Fifty-one patients with decompensated cirrhosis who voluntarily received treatment in the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology from February 2021 to December 2023 were selected and randomly divided into the single transplantation group, the multiple transplantation group, and the control group, with 17 cases in each group. Laboratory indexes, imaging examinations and the incidence of adverse reactions were compared among the three groups. **Results** Before treatment, the differences in liver function and coagulation function indexes among the three groups were not statistically significant ($P>0.05$); after treatment, the glutamine transaminase and total bilirubin of the multiple transplantation group were lower than those of the single transplantation group and the control group, and the level of albumin was higher than those of the single transplantation group and the control group, with statistical significance ($P<0.05$); the level of albumin of the single transplantation group was higher than those of the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Glutamine transaminase and total bilirubin were lower and albumin was higher in multiple transplantation group B than group A. The difference was statistically significant ($P<0.05$). Imaging examination showed that the incidence of liver-occupying lesions, portal vein thrombosis and ascites in the multiple transplantation group was lower than that in the single transplantation group and the control group, with a statistically significant difference ($P<0.05$); the incidence of liver-occupying lesions, portal vein thrombosis and ascites in the single transplantation group was lower than that in the control group, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). No serious adverse reactions occurred during the treatment of all patients, and only two cases of postoperative fever occurred in the multiple transplantation group, which disappeared after symptomatic treatment. The difference in adverse reactions among the three groups was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** Multiple transplantation of HUC-MSCs for the treatment of patients with decompensated cirrhosis has good clinical efficacy, which can effectively improve the liver function of patients and prevent the occurrence of related complications. Meanwhile, the frequency and interval of HUC-MSCs multiple transplantation also have some influence on the efficacy, in which the efficacy of 3-month interval is better than 1-month interval.

Keywords: Decompensated Cirrhosis; Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells; Therapeutic Effect; Influencing Factors

肝硬化是我国较常见的肝脏类疾病,近年来发病率呈现出明显的上升趋势^[1]。若临床中发现患者存在血清白蛋白水平降低、胆碱酯酶活力下降、胆红素与转氨酶升高等症状,则提示肝硬化患者已进入失代偿期,必须要及时给予针对性的治疗,预防肝功能衰竭等情况的发生^[2]。传统临床中一般采用保肝治疗,但该疗法的疗效有限,死亡率较高;核苷类药物抗病毒治疗能够有效改善患者的肝功能,提高短期生存率,但该疗法无明确停药指征,且长期用药容易产生耐药性,安全性较低^[3];原位肝移植治疗是

目前临床治疗的主要方式之一,治愈率较高,但存在供体不足、成本高、可能出现免疫排斥反应等问题,难以在临床中推广使用^[4]。随着医学技术的发展,干细胞移植为临床治疗肝硬化失代偿期患者提供了新的途径,该方法理论上能够有效改善患者的肝脏功能,但需要大量的干细胞^[5]。本次研究以河南科技大学第一附属医院2021年02月-2023年12月失代偿期肝硬化自愿接受治疗患者51例,分析了人脐带间充质干细胞(human umbilical cord mesenchymal stem cells, HUC-MSCs)肝内移植的临床疗效,

【第一作者】 刘晓敏,女,主治医师,主要研究方向:慢性肝病、胃食管反流病。E-mail: liucun1021@163.com

【通讯作者】 祁冉,女,主治医师,主要研究方向:胃肠及肝胆疾病。E-mail: qiranmm@163.com

取得了一定的成果。具体报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取河南科技大学第一附属医院2021年02月-2023年12月失代偿期肝硬化自愿接受治疗患者51例, 随机分为单次移植组、多次移植组和对照组, 各17例。单次移植组中男性10例, 女性7例, 年龄25-58岁, 平均年龄(41.40±5.18)岁; 多次移植组中男性9例, 女性8例, 年龄24-59岁, 平均年龄(40.84±5.56)岁; 对照组中男性10例, 女性7例, 年龄24-59岁, 平均年龄(41.04±5.37)岁。研究经医院伦理委员会批准。三组基本资料对比差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

诊断标准: 因病毒性肝炎或长期酗酒等不健康生活习惯引发肝硬化; 机体肝功能衰退明显或门静脉压力异常上升; 肝功能检测结果显示为失代偿表现, 例如血清白蛋白降低、血清胆红素异常上升、凝血时间延长等; 影像学检查显示肝硬化明显, 可在胃底部发现静脉曲张等表现; 活组织检查发现有假小叶。

纳入标准: 经临床消化内科确诊为失代偿期肝硬化; 保守治疗无明显疗效或病情加剧; 年龄18-70岁; 患者及家属对研究知情, 签署知情同意书。排除标准: <18岁或>70岁、孕妇或哺乳期妇女; 肝脏肿瘤或其他可能影响疗效的恶性肿瘤; 凝血功能疾病或凝血功能障碍; 合并严重感染或活动性消化道出血等严重并发症; 不愿意参与研究、不签署知情同意书或治疗中断; 合并严重脏器功能衰竭、肺功能衰竭、重度高血压等无法耐受治疗患者。

1.2 方法 将患者分为对照组、单次移植组和多次移植组; 其中多次移植组又分为多次移植A组和多次移植B组。单次移植组在常规治疗的基础上, 给予单次HUC-MSCs治疗, 输注细胞量 4×10^7 ; 多次移植组在常规治疗的基础上, 给予3次HUC-MSCs治疗, 每次输注细胞量 4×10^7 , 其中多次移植组根据时间间隔1个月及3个月分为多次移植A组(8例)和多次移植B组(9例); 对照组给予保肝、退黄、利尿等常规内科治疗。

移植方法: 通过DSA辅助, 经皮穿刺股动脉, 穿刺成功后插管至肝动脉, 注射适量造影剂, 随后将制作完备的HUC-MSCs

悬液(由山东省齐鲁细胞治疗工程技术有限公司提供), 注射量控制在20ml左右, 肝动脉左右分支各10ml。治疗结束后, 对穿刺点进行加压包扎, 持续24h, 同时对穿刺侧下肢进行制动, 持续24h, 随后对患者实施介入治疗常规护理。

1.3 观察指标 ①对比三组治疗前及治疗后12个月肝功能指标以及凝血功能, 包括谷丙转氨酶、白蛋白、总胆红素、凝血酶原时间、凝血酶原活动度; ②对比多次移植A组和B组治疗前及治疗后12个月肝功能; ③分别通过彩超、CT等影像学方法, 对患者肝脏进行扫描, 由专业的影像学医师进行观察, 分析是否存在占位性病变、血栓、腹水等不良情况。④对比三组患者治疗后不良反应发生率。

1.4 统计学分析 通过SPSS 22.0软件进行统计学分析, 其中计量资料通过(平均数±标准差)表示, 采用t检验; 计数资料通过率(%)表示, 采用 χ^2 检验。若 $P<0.05$, 则对比具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组肝功能及凝血功能对比 治疗前, 三组肝功能及凝血功能指标差异均无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 多次移植组谷丙转氨酶、总胆红素低于单次移植组与对照组, 白蛋白水平高于单次移植组与对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 单次移植组白蛋白水平高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。如下表1所示。

2.2 多次移植A组与B组肝功能及凝血功能对比 多次移植B组谷丙转氨酶、总胆红素低于A组, 白蛋白高于A组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。如下表2所示:

2.3 肝脏形态检查 经影像学检查显示, 多次移植组肝脏占位病变、门静脉血栓以及腹水发生率均低于单次移植组与对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 单次移植组肝脏占位病变、门静脉血栓以及腹水发生率低于对照组, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。如下表3所示。

2.4 不良反应对比 所有患者治疗过程中均未出现严重不良反应, 仅多次移植组术后发生2例发热, 经对症处理后消失。三组不良反应对比差异无统计学意义($P>0.05$)。

表1 三组肝功能对比

组别	例数	谷丙转氨酶(U/L)		白蛋白(g/L)		总胆红素(umol/L)		凝血酶原时间(s)		凝血酶原活动度(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
多次移植组	17	58.44±22.44	37.75±10.45#*	27.58±6.14	33.47±4.48#*	108.54±41.58	87.44±13.45#*	14.08±2.03	13.05±1.92	55.47±7.95	73.49±11.47
单次移植组	17	58.16±20.47	45.40±11.71	27.47±6.58	30.41±4.17#	108.05±40.66	96.41±15.54	14.11±2.28	13.47±2.11	54.92±8.11	72.54±10.08
对照组	17	57.98±21.17	49.31±11.54	27.40±5.93	27.86±4.08	109.08±38.49	99.57±19.58	14.09±2.11	13.84±1.92	55.16±7.81	71.88±9.82

注: 和对照组相比, * $P<0.05$; 和单次移植组对比, * $P<0.05$ 。

表2 多次移植A组与B组肝功能及凝血功能对比

组别	例数	谷丙转氨酶(U/L)		白蛋白(g/L)		总胆红素(umol/L)		凝血酶原时间(s)		凝血酶原活动度(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
多次移植A组	8	58.14±21.49	39.55±7.54	27.49±7.11	31.52±5.08	107.59±41.81	92.55±10.81	14.11±1.88	13.54±2.14	55.17±8.91	71.54±8.64
多次移植B组	9	59.07±22.17	32.69±8.05	27.82±6.86	36.08±4.41	108.11±42.59	83.50±10.13	14.01±2.28	12.04±2.55	55.82±7.72	76.72±7.68
t		0.088	1.814	0.097	1.965	0.025	1.775	0.099	1.318	0.160	1.300
P		0.466	0.046	0.462	0.035	0.490	0.049	0.461	0.104	0.438	0.107

表3 肝脏形态检查[n(%)]

组别	例数	肝脏占位病变	门静脉血栓	腹水
多次移植组	17	0(0.00)	1(5.88)	1(5.88)
单次移植组	17	5(29.41)	6(35.29)	7(41.18)
对照组	17	9(52.94)	8(47.06)	10(58.82)

3 讨论

肝硬化是临床中常见的慢性肝病之一，主要是由于多种因素导致的肝脏损伤，临床特点表现为肝细胞弥漫性变性坏死，引发纤维组织增生、肝细胞结节状再生，从而使肝变形、变硬^[6]。肝硬化失代偿期是肝硬化发展的最终阶段，此时药物治疗很难取得理想的疗效，肝移植是最佳的治疗途径之一，但由于器官供体有限、成本高、排斥反应等问题的存在，无法在临床中推广^[7]。随着医学技术的进步，HUC-MSCs治疗为肝硬化失代偿期患者提供了新的治疗途径，该治疗方法能够再造活力较强的肝细胞，从而替代死亡、失去功能的细胞^[8]。间充质干细胞具有自我更新与分化的特点，在部分条件下能够分化为肝细胞，具有全面的肝细胞功能^[9]。有研究通过间充质干细胞在鼠尾部静脉进行移植，结果发现移植后机体不会出现明显的毒性反应，且能够进入肝脏分化为肝细胞，但分化率不稳定。而间充质干细胞是否能够到达肝脏，与机体肝脏的受损程度密切相关^[10]。

从本次研究结果分析，多次移植治疗后，患者肝功能有明显改善，且单次移植治疗疗效也优于常规治疗。证明HUC-MSCs治疗具有良好的短期疗效，有利于提高患者生存率，改善患者预后^[11]。同时，一次细胞移植很难取得理想的效果，而通过多次移植的方式，能够有效巩固疗效，保证HUC-MSCs能够到达受损的肝脏位置。HUC-MSCs进入机体后，会形成两种作用机制，一种是分化为新的肝脏细胞，对患者自身机体中的肝脏细胞形成刺激^[12]。同时，HUC-MSCs还能够分化成多种不同的细胞因子，对肝脏具有良好的修复效果，但HUC-MSCs的修复功能会随着时间的延长逐渐下降，影响肝功能的修复效果，而通过多次干细胞移植治疗，能够有效延长HUC-MSCs对肝脏的作用时间，进一步促进患者肝功能的恢复^[13]。

本次研究还发现，多次移植A组与多次移植B组的疗效也有一定的差异，治疗间隔时间3个月的疗效更加明显。分析原因可能是间隔1个月的多次移植治疗，虽然能够达到持续性治疗的效果，但在二次移植治疗开展前，首次治疗移植的肝细胞仍旧在运作过程中，整体的治疗时间较短，治疗结束后疗效会逐渐下降^[14]。而间隔3个月的治疗方案，能够最大化利用干细胞的修复功能，对患者肝功能进行持续性的再造与修复，作用时间明显延长，有利于维持肝功能指标的稳定性，对改善患者预后具有重要的意义。

本次研究采用人脐带间充质干细胞进行治疗，具有来源广泛、取材方便的特点^[15]。同时脐带中的干细胞能够在体外大量扩增，不会出现组织配型、免疫排斥反应等问题，治疗过程中仅有2例患者出现发热症状，且经对症处理后缓解，证明了HUC-MSCs治疗具有一定的安全性。由此可以看出，HUC-MSCs是临床治疗肝硬化失代偿期的有效措施之一，但本次研究中纳入的患者有限，且治疗后随访时间仅为12个月，还有待后续研究的深入。

综上所述，HUC-MSCs多次移植治疗肝硬化失代偿期患者具有良好的临床疗效，能够有效改善患者的肝功能，预防相关并发症的发生。同时，HUC-MSCs多次移植治疗的频率、间隔时间对疗效也有一定的影响，其中间隔3个月的疗效优于间隔1个月。

参考文献

- [1] 韩霞, 云升. 人脐带血单个核细胞联合人脐带间充质干细胞疗法对乙型肝炎肝硬化患者肝功能、炎症程度及免疫功能的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(8): 1822-1828.
- [2] 张斌, 赵宇亮, 闫国贝. hUCB-MNCs联合hUC-MSCs静脉输注治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化患者疗效研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26(2): 262-265.
- [3] 赵元元, 路军涛, 吴小华. 人脐带间充质干细胞外泌体miR-100对多囊卵巢综合征患者颗粒细胞炎症的影响[J]. 山东大学学报(医学版), 2023, 61(5): 51-58.
- [4] 黄亮, 朱作磊, 靖雄飞, 等. 电针联合人脐带间充质干细胞移植对缺血性脑损伤大鼠血脑屏障及腺苷A2A受体、GSK-3 β / β -catenin表达的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2023, 40(4): 935-942.
- [5] 许慧敏, 张素平, 曹伟杰, 等. 人脐带间充质干细胞治疗难治性急性移植植物抗宿主病的单臂临床研究[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(31): 4921-4927.
- [6] 袁改利, 杨东伟, 罗莉梅, 等. 人脐带间充质干细胞外泌体携带微小RNA-204对心肌缺血再灌注小鼠模型巨噬细胞极化的影响及机制探究[J]. 中国医学科学院学报, 2022, 44(5): 785-793.
- [7] 王琛, 田君, 程海玲. 人脐带间充质干细胞对宫颈鳞癌HeLa细胞增殖和凋亡的影响及其作用机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2021, 47(5): 1187-1193.
- [8] 王杰, 尹雅琪, 程愈, 等. 人脐带间充质干细胞对2型糖尿病小鼠胰岛功能的影响及其对NLRP3炎症体的调节作用[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(9): 1077-1084.
- [9] 李冬晨, 张颖, 吕媛, 等. 无机磷暴露对人脐带间充质干细胞的增殖及分化的影响[J]. 现代预防医学, 2023, 50(8): 1476-1481.
- [10] 梅小利, 杜伟, 吴思渊, 等. 人脐带间充质干细胞连续静脉注射对大鼠的安全性及肝脏的影响[J]. 西部医学, 2023, 35(7): 959-963.
- [11] 魏璇, 段永娟, 吴沂璇, 等. 体外连续传代对人脐带间充质干细胞分泌组蛋白表型的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2023, 37(5): 448-454.
- [12] 夏娜, 高超, 刘璇, 等. 脐带间充质干细胞外泌体对急性皮肤创面愈合的初步研究[J]. 中华皮肤科杂志, 2022, 55(5): 382-388.
- [13] 王立林, 傅泽钦, 廖延, 等. IFN- γ 对人脐带间充质干细胞细胞因子分泌和免疫调节蛋白表达的体外细胞学研究[J]. 中国输血杂志, 2020, 33(9): 865-871.
- [14] 马丽娜. 肝硬化合并食管胃静脉曲张破裂出血患者的血流动力学特点及不良结局影响因素分析[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(4): 73-75.
- [15] 莫彩建, 陈金水, 陈锦灿. 肝硬化患者MSCTA影像学特征及对并发EVB的预测价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21(7): 110-111, 128.

(收稿日期: 2023-12-25)

(校对编辑: 孙晓晴)