

# 间充质干细胞治疗慢性重症乙型肝炎临床分析

李江涛 赵和泰 张效北 韩笑元 李伟 覃雪燕 李丁 何龙

(解放军第303医院干细胞中心 南宁 530021)

**【摘要】目的** 探讨脐带间充质干细胞治疗重症肝炎患者的方法及疗效。**方法** 选取我院2010年6月至2011年5月收治的45例慢性重症乙型肝炎为研究对象,另外运用传统治疗的15例为对照组,研究组患者均采用间充质干细胞治疗,对照组采用传统治疗,比较2组患者治疗前后的谷草转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TB)、凝血酶原时间(PT)、谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -GT)的变化以及治疗的安全性。**结果** 研究组患者的手术成功率为100%,术后未见严重不良反应及并发症发生,随访4~12个月,患者的临床症状均得到好转,研究组患者的AST、ALT、TB、PT明显低于对照组, $\gamma$ -GT明显高于对照组, $P < 0.05$ 。**结论** 间充质干细胞治疗肝病可显著改善患者的肝功能,缓解临床症状。

**【关键词】** 间充质干细胞 肝病 治疗 疗效

**【中图分类号】** R512.62

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1674-0742(2012)01(c)-0107-01

重症乙型肝炎占慢性乙型肝炎的80%以上,并发症较多,其主要的生理性改变是肝细胞的大量坏死及机体免疫功能改变。近年来,脐带间充质干细胞移植治疗肝病已成为国内外干细胞研究的热点,间充质干细胞是具有高度自我更新能力和多向分化潜能的干细胞,能够分化为肝细胞样细胞<sup>[1]</sup>,在治疗肝病方面发挥着重要的作用。我院2010年6月至2011年5月采用间充质干细胞治疗慢性重症乙型肝炎45例,效果满意,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

60例均为我院收治的慢性重症乙型肝炎的患者,均符合2000年《病毒性肝炎防治方案》中的诊断标准,排除合并感染的患者,均入选标准:(1)乙肝表面抗原(HBsAg)阳性,e抗体阳性 $\geq 6$ 个月;(2)HBV DNA水平 $\geq 10^5$ copies/mL;(3)出现丙氨酸转氨酶(ALT)和总胆红素(TB)升高;(4)未接受过核苷类似物或干扰素抗病毒治疗。

### 1.2 治疗方法

研究组患者均脐带间充质干细胞,采集新生儿脐带,将脐带剪碎至约1mm $\times$ 1mm $\times$ 1mm,首先经0.1%胶原酶37 $^{\circ}$ C消化30min后,在经0.125%的胰酶37 $^{\circ}$ C消化30min,用100目及200目分别进行滤网过滤,去除未消化的组织。然后进行培养、接代,获得(1.0~5.6) $\times 10^7$ 的间充质干细胞,置于4 $^{\circ}$ C下进行保存,备用。保存时间不能超过60h。进行移植治疗前注射小剂量地塞米松预防过敏反应。根据输入途径决定细胞数量,前臂静脉 $8 \times 10^7$ 个/次,肝动脉 $4 \times 10^7$ 个/次。干细胞移植过程行全环境保护,无环鸟苷静脉应用预防病毒感染。术后当日起继续使用促肝细胞生长素3d,促进干细胞在肝脏内分化为肝细胞。

### 1.3 评价指标

比较2组患者的血清总胆红素(TB)、谷草转氨酶(AST)、谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -GT)、丙氨酸转氨酶(ALT)、凝血酶原时间(PT)、血液生化指标采用仪器为日立7170A全自动生化分析仪测定,试剂盒均由南京建成生物工程研究所提供,操作步骤按试剂盒说明进行。

### 1.4 统计学处理

计量资料采用结果以( $\bar{x} \pm s$ )表示,用SPSS 13.0统计软件。 $t$ 检

验做组间比较,卡方检验做计数资料比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

研究组患者的手术成功率为100%,术后未见严重不良反应及并发症发生,随访4~12个月,患者的临床症状均得到好转,研究组患者的AST、ALT、TB、PT明显低于对照组, $\gamma$ -GT明显高于对照组, $P < 0.05$ ,见表1。

## 3 讨论

研究发现,间充质干细胞具有向多种细胞(包括肌腱、韧带、肝细胞、心肌细胞和骨髓基质等)分化发育的潜能,并和人体免疫系统相互作用,发挥重要的免疫调节作用。特别是骨髓来源的间充质干细胞已经被用于终末期肝病的治疗,并被证实安全、可靠,在一定程度上可显著提高肝功能。UC-MSc治疗ACLF能明显减轻肝脏炎症,改善肝脏功能,减轻腹水,促进肝细胞再生,降低死亡率,其治疗的适应症为早、中期的患者,而对晚期患者无明显治疗作用。本研究为肝衰竭患者的治疗提供了新的有效的治疗手段,具有重要的临床意义。

$\gamma$ -GT较治疗前显著上升, $P < 0.05$ 。这表明间充质干细胞移植到受损的肝脏中可分化为成熟的肝细胞,从而促进肝功能的恢复,且脐带来源广泛,便于取材、保存,对供者无不利影响。综上所述,间充质干细胞治疗肝病可显著改善患者的肝功能,缓解临床症状。本临床试验证实:人脐带间充质干细胞移植治疗肝硬化患者安全性好,能升高白蛋白,减少腹水,并能明显改善肝硬化患者的预后。本研究治疗病例相对较多(以往研究 $< 10$ 例,本研究45例),并有明确的对照组(15例,而以往研究无对照组),采用了更精确的预后指标(MELD和MELD-Na。以往研究多采用Child-Pugh评分,主观性强),所以本研究具有很好的代表性。

## 参考文献

- [1] 任红英,赵钦军,刘拥军,等.脐带间充质干细胞体外诱导分化为肝细胞样细胞的研究[J].山东医药,2008,48(30):24~26.
- [2] 徐若男,施明,王福生.人脐带间充质干细胞的特征及其临床应用前景[J].中国免疫学杂志,2010,26(1):82~84.

表1 治疗前后各指标的变化( $\bar{x} \pm s$ )

时间	AST(IU/L)	ALT(IU/L)	TB( $\mu$ mol/L)	PT(s)	$\gamma$ -GT(IU/L)
对照组	65.4 $\pm$ 55.7	69.3 $\pm$ 32.9	51.3 $\pm$ 13.7	22.7 $\pm$ 2.1	338.4 $\pm$ 55.7
研究组	40.6 $\pm$ 4.2	39.8 $\pm$ 6.2	31.4 $\pm$ 2.3	(10.2 $\pm$ 1.2)*	(712.3 $\pm$ 101.5)*

注:2组相比,\* $P < 0.05$

【收稿日期】 2011-11-01