

肝衰竭和肝硬化的干细胞治疗

张政 王福生

不同原因的慢性肝损害均可导致肝衰竭、肝硬化;表现为序贯或重叠的严重病理过程,包括剧烈的炎症反应、肝细胞坏死、肝纤维化/硬化,死亡率高^[1]。对肝移植的迫切需求与供体肝短缺之间矛盾突出,彰显发展新治疗策略的必要性。最近的研究显示:基于干细胞的治疗手段能减缓肝脏炎症,改善瘢痕化和更新肝细胞,有望成为治疗肝衰竭、肝硬化的策略^[2]。截止至2012年11月1日,在ClinicalTrials.gov网站检索“stem cells AND liver diseases”,有超过170项已注册或等待批准的临床研究。间充质干细胞(MSCs)是基质干细胞异质亚群,主要表达CD105、CD73、CD44、CD90和CD71;较少表达造血细胞标记如CD45、CD34和CD14,或协同刺激分子CD80和CD86。MSCs可从不同组织如骨髓、脂肪组织、胎盘以及脐带胶质获取。重要的是,MSCs不仅可分化成间充质细胞系和其它胚胎细胞系,在体内还具有介导免疫调节的功能^[3]。小样本的临床研究报告,输注MSCs的耐受性和安全性良好并使肝衰竭患者获益:改善肝脏功能、降低Child-Pugh和MELD评分、减少腹水及总死亡率(见表1)^[4-8]。然而,临床干细胞治疗的长期安全性和有效性方面仍有一些关键问题悬而未决。

一、干细胞治疗的合理性

(一)改善肝脏炎症反应及纤维化微环境 肝衰竭或肝硬化患者的炎症相关性肝损害及纤维化,通常由异常的固有或获得性免疫反应引起。MSCs可通过产生抑制性细胞因子、诱导调节性T淋巴细胞来发挥免疫调节作用^[9],虽然其参与炎症和纤维化进程的很多细节仍未知。肝脏病动物模型和临床研究均显示MSCs治疗有调节组织损伤、移植和自身免疫等免疫反应的效应^[3]。肝星状细胞(HSCs)是产生细胞外基质的主要细胞成分;MSC来源的IL-10和TNF- β 可直接抑制HSCs的激活;MSCs也可部分通过Fas/Fas配体途径诱导HSC凋亡^[10]。值得注意的是,MSCs具有分化为肌成纤维细胞的潜能,后者在肝内特定环境下具有成瘢痕细胞的作用。近期研究发现,在啮齿类慢性肝损害动物模型上应用全骨髓细胞治疗导致肝纤维化进展。因而,MSCs可能是通过多种机制,协调机体对肝脏炎症和纤维化的动态及整合反应,防止肝脏结构的进行性破坏(见图1A)。

(二)补充功能性肝细胞 肝衰竭、肝硬化 MSCs 治疗的另

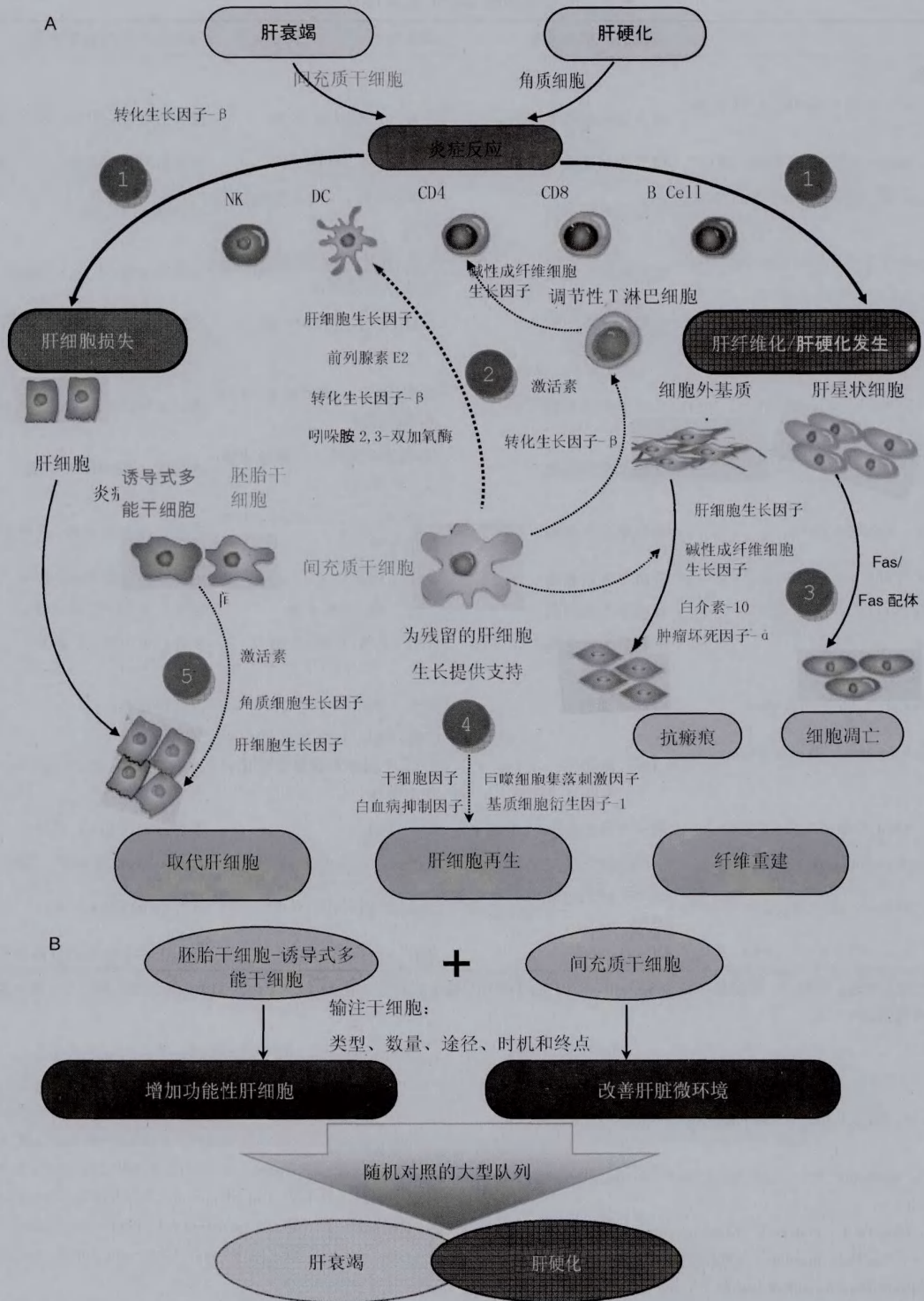
一个现实目标,是以外源性有功能的肝细胞取代受损肝细胞。小鼠和人类试验均显示,胚胎干细胞(ES)和诱导多能干细胞(iPS)拥有产生数量多且有功能的肝细胞样细胞(HLCs)的最强能力。但伦理问题及对于其在体内是否具有合适的稳态行为的不确定性限制了两者的临床应用(见图1A)。干细胞治疗通过改善肝脏炎症和纤维微环境促进残留肝细胞再生。最近的研究显示,MSCs可产生多种生长因子和细胞因子,例如在肝损伤时有保护作用且对肝脏再生起关键作用的肝细胞生长因子^[5](图A)。然而,需要进一步探索MSCs在肝脏患者体内能否以及如何促进肝脏干细胞分化为肝细胞,或使残留肝细胞群扩展至足够的数量和质量。另外,未来的研究需要证实干细胞衍生的人肝细胞样细胞(HLCs)在受体体内是否与内源性肝细胞具有同等功能,并保证这些细胞不会回复至更原始状态。

二、目前面临的挑战

临床治疗方案中有一些关键问题需要进一步研究,如MSCs的理想类型、最佳治疗时机、最有效干细胞数量、最优的输注途径和主要治疗终点(见图1B)。需要大型、随机、对照试验进一步证实以干细胞为基础的细胞治疗的长期临床获益和安全性。目前不知道MSC治疗是否可导致并发症如肝动脉夹层、肿瘤发生或纤维化形成。另外,记录移植MSCs所产生的组织学改变很重要,以便于追踪输注干细胞在体内的结局、阐明输注干细胞与肝脏炎症/纤维化微环境之间的双向交互作用机制。解决了这些问题,并有可控、可执行的标准和指引,干细胞治疗肝脏病的临床运用会有更有保证。

三、未来展望与策略

干细胞治疗是肝病转化医学领域激动人心却又充满挑战的前沿。肝衰竭或肝硬化患者需要补充功能性肝细胞以弥补肝功能之不足,iPS/ES细胞是理想候选。MSCs则是缓解肝脏纤维化和炎症微环境的最优候选。因此,联合移植iPS/ES来源的HLCs和MSCs可为肝脏疾病提供一系列的新型干预手段(见图1B)。值得注意的是,肝衰竭和肝硬化的病原和疾病严重程度各有不同;而不同干细胞(ES、iPS和MSCs)具有不同的特性,根据特定患者类型采取量体裁衣式干细胞治疗就显得十分重要。



A: 肝衰竭和肝硬化应用干细胞治疗的合理性。肝衰竭和肝硬化分别以大片炎症坏死和瘢痕组织累积为特征(1)。不同类型干细胞及后代细胞应有不同功能。间充质干细胞有免疫调节作用(2)、抗纤维及促再生能力(3);通过缓解炎症反应、改善纤维化肝脏的微环境,支持肝细胞再生及扩展(4)。胚胎干细胞-诱导式多能干细胞(ES-iPS)有助于扩展功能性肝细胞群(5),改善肝衰竭、肝硬化患者的肝脏功能。B: 根据患者类型和疾病阶段,合适的干细胞联合移植将为肝衰竭、肝硬化提供新的干预手段。需要把精细的临床试验方案转化为设计良好的随机、对照、双盲临床试验。这必将优化干细胞治疗方案:选择合适的干细胞类型、输注数量、输注途径、治疗时机及选择适当和确定的主要治疗终点。

图 1 干细胞治疗肝衰竭和肝硬化

表 1 干细胞移植治疗肝病的临床试验

参考文献	输注的干细胞类型	病例数	细胞输注后的病情改善
间充质干细胞			
Zhang Z, et al. J Gastroenterol Hepatol, 2012	脐带血间充质干细胞	治疗 30 例,对照 15 例	改善肝功能, MELD 评分, 减少腹水
Shi M, et al. Stem Cell Transl Med, 2012	脐带血间充质干细胞	治疗 24 例, 对照 19 例	改善肝功能, MELD 评分, 减低生存率
MoHamadnejad M, et al. Arch Iran Med, 2007	骨髓间充质细胞	3 例隐性, 1 例自身免疫性肝炎	改善 MELD 评分
Kharaziha P, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2009	骨髓间充质细胞	4 例 HBV, 1 例 HCV, 1 例酒精性, 2 例隐性	改善 MELD 评分, 肝功能
Peng L, et al. Hepatology, 2011	骨髓间充质细胞	治疗 53 例, 对照 105 例	改善白蛋白, 总胆红素, MELD 评分
骨髓造血前体细胞			
Lyra AC, et al. World J Gastroenterol, 2007	骨髓单个核细胞	3 例 HCV, 3 例酒精性, 4 例其他隐性	降低总胆红素、INR, 提高白蛋白水平
Amer, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2011	骨髓单个核细胞	10 例脾内输注, 10 例肝内输注, 20 例对照	改善腹水和 MELD 评分
Terai S, et al. Stem cell, 2006	骨髓单个核细胞	5 例 HCV, 3 例 HBV, 1 例原因不明	改善白蛋白水平和 CP 评分
Kim JK, et al. Cell Transpl, 2012	骨髓单个核细胞	10 例 HBV	增加肝脏容积和 CP 评分
Saito T, et al. Stem Cell Dev, 2011	骨髓单个核细胞	治疗 5 例, 对照 5 例	改善白蛋白、PT、CP 评分
Lyra AC, et al. Gut, 2007	骨髓单个核细胞	治疗 15 例, 对照 15 例	改善白蛋白和 CP 评分
造血干细胞			
Gordon MY, et al. Stem Cells, 2006	CD34 ⁺ 细胞	治疗 5 例	改善白蛋白
MoHamadnejad M, et al. World J Gastroenterol, 2007	CD34 ⁺ 细胞	1 例 HBV, 1 例自身免疫性肝炎, 1 例原发性胆管硬化, 1 例隐性	改善腹水和 MELD 评分
Pai M, et al. Am J Gastroenterol, 2008	培养获得的 CD34 ⁺ 细胞	治疗 9 例	改善白蛋白和 CP 评分
Garg V, et al. Gastroenterol, 2012	G-CSF 动员的 CD34 ⁺ 细胞	治疗 23 例, 空白对照 24 例	提高生存, 降低 MELD 评分
Han Y, et al. Cytotherapy, 2008	G-CSF 动员的外周血单个核细胞	治疗 20 例, 对照 20 例	改善白蛋白和 CP 评分
Am Esch JS, et al. Stem Cells, 2005	CD133 ⁺ 细胞	治疗 3 例, 对照 3 例	增加手术切除后的肝脏容积

注: MSC, 间充质干细胞; BMNC, 骨髓单个核细胞; PB, 外周血; G-CSF, 粒细胞集落刺激因子; CP, Child-Pugh 分级; MELD, 终末期肝病模型; AIH, 自身免疫性肝炎。

参 考 文 献

- Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. Lancet, 2008, 371: 838-851.
- Forbes SJ, Newsome PN. New horizons for stem cell therapy in liver disease.
- Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. Nat Rev Immunol, 2008, 8: 726-736.
- 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. Arch Iran Med, 2007, 10: 459-466.
- Zhang Z, Lin H, Shi M, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve liver function and ascites in decompensated liver cirrhosis patients. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27: 112-120.
- 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: 725-731.
- Terai S, Tanimoto H, Maeda M, et al. Time-line for development of autologous bone marrow infusion (ABMi) therapy and perspective for future stem cell therapy. J Gastroenterol, 2012, 47: 491-497.
- 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, 54: 820-828.
- Sun L, Akiyama K, Zhang H, et al. Mesenchymal stem cell transplantation reverses multiorgan dysfunction in systemic lupus erythematosus mice and humans. Stem Cells, 2009, 27: 1421-1432.
- Akiyama K, Chen C, Wang D, et al. Mesenchymal stem cell induced immunoregulation involves FAS-ligand-/FAS-mediated T cell apoptosis. Cell Stem Cell, 2012, 10: 544-555.

(收稿日期: 2013-02-20)

(本文编辑: 茹素娟)