

干细胞治疗终末期肝病的临床研究进展

余滢滢, 王福生, 施 明

[摘要] 近年来, 随着对干细胞和再生医学领域研究的深入, 基于干细胞的组织损伤修复以及免疫调节等生物学功能, 干细胞在终末期肝病的治疗作用越来越受到关注。目前, 临床上开展的不同来源干细胞治疗终末期肝病临床研究取得了重大进展, 在终末期肝病治疗方面展现出良好的效果, 其中常用的干细胞是间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 和骨髓干细胞 (bone marrow stem cells, BMSCs)。本文就 MSCs 和 BMSCs 在治疗终末期肝病的临床研究中的相关机制、研究进展和存在问题进行简述, 以期进一步推进干细胞在重症肝病治疗中的应用。

[关键词] 干细胞; 终末期肝病; 临床研究

[中国图书资料分类号] R575.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2021)02-0112-05

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2021.02.004

Clinical study progress of stem cell therapy for end-stage liver disease

YU Ying-ying, WANG Fu-sheng, SHI Ming*

Peking University 302 Clinical Medical School, 100039, China

Department of Infectious Diseases, Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, National Clinical Research Center for Infectious Diseases, Beijing 100039, China

*Corresponding author, E-mail: shiming302@sina.com

[Abstract] In recent years, with the deepening research on stem cells and regenerative medicine, stem cells have attracted increasing attention in the treatment of end-stage liver disease based on their biological functions such as tissue damage repair and immune regulation. At present, great progress has been made in clinical studies on the treatment of end-stage liver disease with stem cells from different sources, which have shown good efficacy in the treatment of end-stage liver disease. The commonly used stem cells are mesenchymal stem cells (MSCs) and bone marrow stem cells (BMSCs). This review summarizes the mechanism, research progresses and existing problems of MSCs and BMSCs in clinical studies of end-stage liver disease, with the expectations to promote the application of stem cells in the treatment of severe liver disease.

[Key words] stem cells; end-stage liver disease; clinical study

1 干细胞治疗肝病概述

近年来, 关于干细胞尤其是成体干细胞, 在治疗肝脏疾病的基础研究和临床研究方面都取得了重要进展, 为进一步推进临床应用奠定了基础。目前研究较多且相对成熟的是间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs)。MSCs 存在于多种组织及器官, 例如脐带组织、脐带血、胎盘、外周血、脂肪组织、骨髓等, 其中骨髓中含量最为丰富。MSCs 由于其多能性和多向性等特征, 可以作为种子细胞应用于修复或替代受损及病变的多种组织器官, 从而为目前一些无法有效治愈的重大疾病提供崭新的治疗手段, 对再生医学产生重要的影响。此外, MSCs 也可以释放各种生长因子和细胞因子, 参与调节炎症和免疫反应, 这使其免疫调节功能越来越受到关注。因此, MSCs 已成为治疗炎症性或自身免疫性疾病的重要细胞来源。除了 MSCs 以外, 应用经粒细胞集落刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)

动员或未经动员的骨髓 CD34⁺ 干细胞也是治疗肝病常用的干细胞种类。

2 干细胞治疗肝病的证据和机制

1999 年 Petersen 等^[1] 在鼠肝内发现由骨髓干细胞 (bone marrow stem cells, BMSCs) 或骨髓造血干细胞转化形成的肝卵圆细胞甚至成熟的肝细胞和胆管细胞, 首次描述了干细胞在一定条件下可以转化为肝细胞这一现象。Theise 等^[2] 在异性间骨髓移植或肝移植的受体中也发现了来源于供体的肝细胞和胆管细胞。Alison 等^[3] 在开展的一项临床试验中发现移植了男性骨髓细胞的女性患者肝脏内同样出现了 Y 染色体阳性的肝细胞。Korbling 等^[4] 通过肝脏组织标本活检在移植了男性外周血干细胞的女性患者肝脏内也发现了来自男性供体的 XY 染色体阳性的肝细胞。上述研究结果都证明骨髓和外周血干细胞在人体内可以分化为肝细胞, 但在当时这些干细胞的起源及其产生肝细胞方式都尚未知晓。而之后的动物实验也表明骨髓细胞或骨髓来源的 MSCs (bone marrow derived MSCs, BM-MSCs) 对急性肝损伤的动物肝脏有保护作用, 能提高动物

[作者单位] 100039, 北京大学第三〇二临床医学院 (余滢滢); 100039 北京, 中国人民解放军总医院第五医学中心感染病医学部 国家感染病临床医学研究中心 (余滢滢、王福生、施明)
[通信作者] 施明, E-mail: shiming302@sina.com

的生存率^[5]。于是人们逐渐认识到,基于干细胞的多向分化和多能性,干细胞在肝病治疗方面存在巨大潜力,并逐步开展了大量的小规模临床研究。

以往认为,干细胞治疗是通过提供大量肝细胞样细胞替代受损的肝细胞功能来改善肝功能和恢复肝脏正常结构。但随着对干细胞治疗肝病机制的进一步了解,目前认为干细胞通过旁分泌机制改变组织微环境比向肝细胞样细胞的转分化更重要^[6]。例如, MSCs 可以通过旁分泌功能发挥局部效应,为肝脏提供营养和有利于增生修复的环境,促进受损肝脏增生及肝脏血管再生,抑制免疫细胞增殖及向肝脏迁移,调节肝脏及全身免疫炎症反应,从而减轻肝脏的损伤^[7]。MSCs 可以通过分泌 IL-10、转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)、前列腺素 E2 等诱导调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 的产生,抑制过度的炎症反应,减轻肝脏炎症,改善肝脏微环境,抑制肝细胞凋亡,促进肝细胞再生;通过分泌 IL-10 和 TNF- α 抑制肝星状细胞的活性,或通过 Fas/FasL 途径促进星状细胞的凋亡,从而抑制肝纤维化的形成^[8-9]。例如有临床研究表明,应用自体 BM-MSCs 治疗 HBV 相关终末期肝病,患者肝功能明显改善的同时,外周血中 Treg、Th17 细胞以及细胞因子 TGF- β 、IL-17、TNF- α 、IL-6 水平发生明显改变,这一结果提示了 MSCs 具有调节免疫改善肝脏炎症环境的能力^[10]。此外, MSCs 也可以通过释放促细胞增生因子和基质金属蛋白酶 -9 刺激内源性肝细胞再生^[11-12]。而来源于 MSCs 分泌的外泌体内含有丰富的蛋白质和 miRNA, 可以通过抑制肝细胞上皮-间充质转化和胶原生成来改善肝纤维化,也可以通过抑制肝星状细胞内的某些特定的信号通路(如抑制 Smo 的表达来抑制 Hh 信号的激活)来抑制细胞的增殖和激活,从而减轻肝纤维化的形成^[13]。MSCs 还可以提高肝组织血红素加氧酶 -1 (heme oxygenase, HO-1) 的表达,通过 HO-1 的抗炎、抗凋亡作用,改善肝脏炎症环境,减少肝细胞凋亡,促进肝功能的恢复^[14]。

3 干细胞治疗肝病的临床研究

目前,开展干细胞治疗肝病临床研究常用的干细胞为 MSCs, 以及经 G-CSF 骨髓动员后获取的干细胞。MSCs 主要为自体或异体 BM-MSCs, 以及脐带来源的 MSCs (umbilical cord-derived

MSCs, UC-MSCs)。Mohamadnejad 等^[15]最早报道了关于 MSCs 治疗病毒性肝炎导致的终末期肝病的临床研究(见表1)。在该临床试验中慢性 HBV 感染相关的失代偿期肝硬化患者接受了自体 BM-MSCs 的治疗,患者的临床症状和生活质量明显改善,终末期肝病模型(model of end-stage liver disease, MELD)评分下降。之后国内外的一些临床研究也发现 BM-MSCs 和 UC-MSCs 能够短期内改善终末期肝病患者的临床症状和生活质量,降低肝硬化患者肝癌的发生率和病死率^[16-19](见表1~2)。针对慢性 HCV 感染相关的终末期肝病患者, MSCs 治疗能使 Child-Pugh 评分以及 MELD 评分明显降低,临床症状明显改善;此外,研究发现 MSCs 输注途径和是否分化为肝细胞样细胞对治疗效果无明显影响^[20-21](见表1)。该结果可为干细胞输注途径和类型的选择提供参考,但以上结论还需要更多的临床研究支持。从骨髓获取 MSCs 为有创操作,对于肝硬化患者,获取自体 BM-MSCs 会增加额外的创伤,应用受到了一定的限制。而应用 UC-MSCs 对供者和受者无额外的有创操作,且来源广泛,细胞质量可控,伦理限制较少,故目前在临床研究中应用较为广泛。

经 G-CSF 骨髓动员后获取的 CD34⁺ BMSCs 也是临床研究常用的干细胞类型。研究人员通过 G-CSF 进行骨髓动员后获取一定量外周血,再通过免疫磁珠分离等方法获得适宜数量的 CD34⁺ BMSCs, 后经肝动脉、脾静脉或门静脉等回输入患者体内,研究结果显示患者耐受性良好,序贯器官衰竭估计(sequential organ failure assessment, SOFA)评分均明显下降,血清 ALB 水平升高,血清 TBIL 和 ALT 水平下降,国际标准化比值(international standardization ratio, INR)恢复正常,临床症状得到改善,并有效的延缓了肝性脑病、肝肾综合征和败血症等终末期肝病相关并发症的发展进程,生存率明显提高^[22-26](见表3)。另外,针对未经动员的 BMSCs 的安全性和有效性,国内外也开展了相关临床研究,结果显示安全性良好,患者未出现严重不良反应,肝脏一过性弹性明显增强,体积逐渐恢复,肝功能和临床症状明显改善^[27-32](见表4)。

针对酒精性肝硬化,有开展自体 BM-MSCs 治疗的临床研究,结果显示转化生长因子 -1 (transforming growth factor, TGF-1)、I 型胶原蛋白和 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)等肝纤维化相关蛋白的表达减少,肝功

能明显改善和 Child-Pugh 评分显著降低, 无明显不良反应; 肝脏病理显示: 肝脏胶原的比例显著下降, 肝脏组织结构明显改善^[33-36] (见表 1)。应用 G-SCF 动员的 BM-MSCs 治疗, 肝脏病理也显示: 肝损伤部位巨噬细胞浸润增多, 炎症和再生途径相关基因表达上调^[37]。应用 G-CSF 动员的 BMSCs 治疗, 患者耐受性较好, Child-Pugh 评分、MELD 评分以及 SOFA 评分均明显下降, 肝功能明显改善, 预后显著改善^[23-24, 38-39] (见表 4)。

随着对干细胞治疗机制的研究, 干细胞免疫调节功能越来越受到关注, 已成为治疗炎症性或自身免疫性疾病的重要依据。如经 G-CSF 动员获得的 CD34⁺ BMSCs 可以改善自身免疫性肝病患者的肝功能, 促进 ALB、INR、ALT 和 TBIL 等指标恢复正常^[23, 37] (见表 3)。此外, Liang 等^[40]应用 UC-MSCs 治疗自身免疫性疾病 [原发性干燥综合征、原发性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis, PBC)、混合性结缔组织病、系统性硬化征、类风湿性关节炎等] 导致的肝硬化, 结果显示安全性好, 在随访的 2 年内患者肝功能明显改善 (见表 3)。有两项分别应用 BM-MSCs 和 UC-MSCs 治疗 PBC 患者的研究结果显示, 患者生活质量明显改善, 血清中 ALT、AST、 γ -谷氨酰转移酶 (γ -glutamyltransferase, γ -GT) 和血清

碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 的水平均明显下降, 外周血中 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T 细胞和 IL-10 水平均明显上升^[41-42] (见表 1~2)。但 Mohamadnejad 等^[15]通过肝动脉回输 BM-MSCs 分别治疗了 1 例 PBC 和 1 例自身免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis, AIH) 导致的失代偿期肝硬化, 发现患者虽然肝功能有一定程度的改善, 但是出现了肾衰竭和肝肾综合征等并发症 (见表 1)。该研究团队的另一项临床研究通过外周静脉输注 BMSCs 治疗 4 例自身免疫性肝病和 2 例 PBC 患者, 结果发现患者的临床症状不仅没有改善, 而且出现了 2 例死亡事件^[40] (见表 3)。这一结局提示外周静脉输注 BMSCs 对自身免疫性肝病患者可能是不利的, 因此, BMSCs 治疗 AIH 的有效性和安全性还须要进行更大样本量研究来评估。

针对药物、遗传代谢性疾病 (例如肝豆状核变性、酪氨酸血症等)、其他多因素合并以及不明原因导致的肝衰竭, 干细胞治疗也取得了不错的成效。如应用自体骨髓单个核细胞移植、G-CSF 动员的骨髓 CD34⁺ 干细胞或 BM-MSCs 等, 通过肝动脉或门静脉回输方式治疗上述原因导致的肝衰竭, 结果显示安全性好, 患者肝功能均明显改善, Child-Pugh、MELD 评分明显下降^[24, 28, 30, 33] (见表 1~2, 4)。

表 1 MSCs 治疗终末期肝病临床研究方案及主要结果

Table 1 Clinical study protocols and main results about MSCs in treatment of end-stage liver disease

肝病种类	细胞数量	输注途径	随访时间	治疗效果	参考文献
失代偿期肝硬化	3.2×10 ⁷	外周静脉	12 个月	ALB 升高, 腹水减少, MELD 评分降低	[15]
乙型肝炎肝衰竭	(3.4±3.8)×10 ⁸	肝动脉	48 周	ALB 升高, TBIL 下降, MELD 评分降低	[16]
乙型肝炎慢加急性肝衰竭	(1.0~10.0)×10 ⁵ /kg	外周静脉	24 周	肝功能改善, 生存率提高	[17]
慢性丙型肝炎肝衰竭	2×10 ⁷	脾内或肝内注射	6 个月	腹水减少, ALB 升高, Child-Pugh 及 MELD 评分降低	[20]
慢性丙型肝炎肝硬化	1×10 ⁶ /kg	外周静脉	6 个月	PTA、ALB 提高, MELD 评分降低	[21]
酒精肝及不明原因导致的终末期肝病	(3~5)×10 ⁷	外周或门静脉	24 周	肝功能改善, MELD 评分降低	[33]
酒精性肝硬化	5×10 ⁷	肝动脉	6 个月	肝脏组织结构改善, 胶原比例减少, Child-Pugh 评分下降	[34]
酒精性肝硬化	5×10 ⁷	肝动脉	3 个月	肝组织学改善, TGF-1、I 型胶原蛋白和 α -SMA 的表达减少	[35]
原发性胆汁性肝硬化	(3~5)×10 ⁵ /kg	外周静脉	12 个月	生活质量明显改善, 血清中 ALT、AST、 γ -GT 和 IgM 的水平明显下降	[41]

表 2 UC-MSCs 治疗终末期肝病临床研究方案及主要结果

Table 2 Clinical study protocols and main results about UC-MSCs in treatment of end-stage liver disease

肝病种类	细胞数量	输注途径	随访时间	治疗效果	参考文献
乙型肝炎相关失代偿期肝硬化	5×10 ⁵ /kg	外周静脉	48 周	肝能功改善, MELD 评分降低, 腹水减少	[18]
乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭	5×10 ⁵ /kg	外周静脉	48 周	肝能功改善, MELD 评分降低, 生存率提高	[19]
AIH	1×10 ⁶ /kg	肘静脉	2 年	ALB、凝血酶原时间、MELD 评分等指标明显改善	[40]
PBC	0.5×10 ⁶ /kg	外周静脉	48 周	疲劳、瘙痒等症状明显减轻, ALP 和 γ -GT 明显下降	[42]

表 3 G-CSF 动员的 BMSCs 治疗终末期肝病临床研究方案及主要结果

Table 3 Clinical study protocols and main results about BMSCs mobilized by G-CSF in treatment of end-stage liver disease

肝病种类	细胞数量	输注途径	随访时间	治疗效果	参考文献
HBV 和 HCV 相关的肝硬化	0.1×10^8	肝动脉	6 个月	ALT 和胆红素降低, ALB 升高、Child-Pugh 和 MELD 评分改善	[22]
终末期肝病	1×10^6	肝动脉或门静脉	6 个月	ALB 升高, TBIL、ALT 下降, INR 复常, 腹水减少	[23]
慢加急性肝衰竭	/	/	60 d	Child-Pugh、MELD、SOFA 评分降低, 生存率提高	[24]
HBV 和 HCV 相关的肝硬化	$5 \times 10^5/1 \times 10^6/2 \times 10^6$	肝动脉	6 个月	延缓患者的疾病进程, 改善其预后	[25]
慢性肝衰竭	$(1 \sim 200) \times 10^6$	肝动脉或门静脉	60 d	ALB 升高, TBIL、ALT 降低	[26]
HBV 相关的肝硬化	$10^7 \sim 10^8/\text{kg}$	肝动脉	6 个月	II 组 ALB 明显高于 I 组, 而 Child-Pugh 评分明显低于 I 组	[31]
HBV 相关的肝硬化	$(2 \sim 4) \times 10^7$	肝动脉	48 周	乏力、疲劳现象得到改善, ALT、AST、PTA 等明显提高, 腹水量减少	[32]
酒精性肝硬化	2.3×10^8	肝动脉	12 周	TBIL、ALT、AST 降低, Child-Pugh 评分下降, 腹水减少	[36]
慢性肝衰竭	$(1 \sim 200) \times 10^6$	门静脉或肝动脉	18 个月	肝功能有一定程度改善	[37]
肝硬化	/	/	5 ~ 17 个月	Child-Pugh、MELD 评分降低	[38]
肝硬化	/	肝动脉	3 个月	ALB 显著增加, MELD 评分明显改善	[39]

注: /. 无数据

表 4 未经动员的 BMSCs 治疗终末期肝病临床研究方案及主要结果

Table 4 Clinical study protocols and main results about unmobilized BMSCs in treatment of end-stage liver disease

肝病种类	细胞数量	输注途径	随访时间	治疗效果	参考文献
乙型肝炎相关肝硬化	$0.995 \times 10^8/\text{kg}$	外周静脉	12 个月	肝脏体积增大, 腹水减少, Child-Pugh 评分下降	[27]
肝衰竭(乙型肝炎、丙型肝炎、(4.10 ~ 26.82)×10 ⁶ /kg 药物性肝损伤及 Wilson 病)		肝动脉	4 个月	ALB 升高, 肝脏一过性弹性增强	[28]
肝硬化	5×10^9	外周静脉	24 周	ALB 升高, Child-Pugh 评分下降, 肝组织 α -FP 及增殖细胞核抗原明显升高	[29]
终末期肝病	$(0.88 \sim 11.20) \times 10^8$	肝动脉	360 d	Child-Pugh 评分下降, TBIL、INR 降低, ALB 升高	[30]
失代偿期肝硬化	$(2.50 \sim 8.00) \times 10^6$	肝动脉	6 个月	肝功能一定程度的改善, 1 例患者发生 1 型肝肾综合征	[43]

4 结 语

总之, 干细胞治疗终末期肝病的临床研究取得了很大进展, 但目前的临床研究还存在不足之处, 例如: 大部分是单中心、小样本的临床研究, 且研究方案各异、评价指标不一致等。同时, 如何获得稳定、质量可控、能够满足临床需求的干细胞, 怎样确保干细胞制品的有效性和安全性, 细胞治疗的适应证、禁忌证如何, 如何有效评估其安全性和有效性, 干细胞最佳类型、最小输注数量和最佳输注途径、最佳治疗时机等问题尚待解决。目前, 我国已颁布了《干细胞临床研究管理办法(试行)》, 干细胞临床研究已实行临床研究机构备案和临床研究项目备案的双项备案制, 在此制度的规范管理下, 干细胞临床研究将会得到不断深入和有序的发展, 干细胞治疗终末期肝病的临床应用指日可待。

【参考文献】

[1] Petersen BE, Bowen WC, Patrene KD, *et al.* Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells [J]. *Science*, 1999, 284(5417):1168–1170.

[2] Theise ND, Nimmakayalu M, Gardner R, *et al.* Liver from bone marrow in humans [J]. *Hepatology*, 2000, 32(1):11–16.

[3] Alison MR, Poulson R, Jaffery R, *et al.* Hepatocytes from non-

hepatic adult stem cells [J]. *Nature*, 2000, 406(6793):257. DOI: 10.1038/35018642.

[4] Korbli M, Katz RL, Khanna A, *et al.* Hepatocytes and epithelial cells of donor origin in recipients of peripheral blood stem cells[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(10):738–746.

[5] Oyagi S, Hirose M, Kojima M, *et al.* Therapeutic effect of transplanting HGF-treated bone marrow mesenchymal cells into CCl₄-injured rats [J]. *J Hepatol*, 2006, 44(4):742–748.

[6] Fang X, Liu L, Dong J, *et al.* A study about immunomodulatory effect and efficacy and prognosis of human umbilical cord mesenchymal stem cells in patients with chronic hepatitis B-induced decompensated liver cirrhosis [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(4):774–780.

[7] Phinney DG, Prockop DJ. Concise review: mesenchymal stem/multipotent stromal cells: the state of transdifferentiation and modes of tissue repair—current views [J]. *Stem Cells*, 2007, 25(11):2896–2902.

[8] Zhang Z, Wang FS. Stem cell therapies for liver failure and cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2013, 59(1):183–185.

[9] Shi M, Liu ZW, Wang FS. Immunomodulatory properties and therapeutic application of mesenchymal stem cells [J]. *Clin Exp Immunol*, 2011, 164(1):1–8.

[10] 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.

[11] Nakamura T, Torimura T, Sakamoto M, *et al.* Significance and therapeutic potential of endothelial progenitor cell transplantation in a cirrhotic liver rat model [J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(1):91–107.

[12] Taniguchi E, Kin M, Torimura T, *et al.* Endothelial progenitor cell

- transplantation improves the survival following liver injury in mice [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(2):521–531.
- [13] Lou G, Chen Z, Zheng M, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes as a new therapeutic strategy for liver diseases [J]. *Exp Mol Med*, 2017, 49(6). DOI: 10.1038/emmm.2017.63.
- [14] Zhang ZH, Zhu W, Ren HZ, *et al.* Mesenchymal stem cells increase expression of heme oxygenase-1 leading to anti-inflammatory activity in treatment of acute liver failure [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1). DOI: 10.1186/s13287-017-0524-3.
- [15] Mohamadnejad M, Alimoghaddam K, Mohyeddin-Bonab M, *et al.* Phase I trial of autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in patients with decompensated liver cirrhosis [J]. *Arch Iranian Med*, 2007, 10(4):459–466.
- [16] 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.
- [17] Lin BL, Chen JF, Qiu WH, *et al.* Allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stromal cells for HBV-related acute-on-chronic liver failure: a randomized controlled trial [J]. *Hepatology*, 2017, 66(1):209–219.
- [18] 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]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(Suppl 2):S112–S120.
- [19] Shi M, Zhang Z, Xu RN, *et al.* Human mesenchymal stem cell transfusion is safe and improves liver function in acute-on-chronic liver failure patients [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2012, 1(10):725–731.
- [20] 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.
- [21] El-Ansary M, Abdel-Aziz I, Mogawer S, *et al.* Phase II Trial: undifferentiated versus differentiated autologous mesenchymal stem cells transplantation in egyptian patients with HCV induced liver cirrhosis [J]. *Stem Cell Rev*, 2012, 8(3):972–981.
- [22] Khan AA, Parveen N, Mahaboob VS, *et al.* Safety and efficacy of autologous bone marrow stem cell transplantation through hepatic artery for the treatment of chronic liver failure: a preliminary study [J]. *Transplant Proc*, 2008, 40(4):1140–1144.
- [23] Salama H, Zekri AR, Zern M, *et al.* Autologous hematopoietic stem cell transplantation in 48 patients with end-stage chronic liver diseases [J]. *Cell Transplantation*, 2010, 19(11):1475–1486.
- [24] Garg V, Garg H, Khan A, *et al.* Granulocyte colony-stimulating factor mobilizes CD34⁺ cells and improves survival of patients with acute-on-chronic liver failure [J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(3):505–512.
- [25] Nakamura T, Torimura T, Iwamoto H, *et al.* CD34(+) cell therapy is safe and effective in slowing the decline of hepatic reserve function in patients with decompensated liver cirrhosis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(10):1830–1838.
- [26] Gordon MY, Levicar N, Pai M, *et al.* Characterization and clinical application of human CD34⁺ stem/progenitor cell populations mobilized into the blood by granulocyte colony-stimulating factor [J]. *Stem Cells*, 2006, 24(7):1822–1830.
- [27] Kim JK, Park YN, Kim JS, *et al.* Autologous bone marrow infusion activates the progenitor cell compartment in patients with advanced liver cirrhosis [J]. *Cell Transplantation*, 2010, 19(10):1237–1246.
- [28] Park CH, Bae SH, Kim HY, *et al.* A pilot study of autologous CD34-depleted bone marrow mononuclear cell transplantation via the hepatic artery in five patients with liver failure [J]. *Cytotherapy*, 2013, 15(12):1571–1579.
- [29] Teraï S, Ishikawa T, Omori K, *et al.* Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy [J]. *Stem Cells*, 2006, 24(10):2292–2298.
- [30] Lyra AC, Soares MB, da Silva LF, *et al.* Infusion of autologous bone marrow mononuclear cells through hepatic artery results in a short-term improvement of liver function in patients with chronic liver disease: a pilot randomized controlled study [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 22(1):33–42.
- [31] Han Y, Yan L, Han G, *et al.* Controlled trials in hepatitis B virus-related decompensate liver cirrhosis: peripheral blood monocyte transplant versus granulocyte-colony-stimulating factor [J]. *Cytotherapy*, 2008, 10(4):390–396.
- [32] Cai T, Deng Q, Zhang S, *et al.* Peripheral blood stem cell transplantation improves liver functional reserve [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21:1381–1386.
- [33] Kharaziha P, Hellström PM, Noorinayer B, *et al.* Improvement of liver function in liver cirrhosis patients after autologous mesenchymal stem cell injection: a phase I-II clinical trial [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 21(10):1199–1205.
- [34] 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.
- [35] Jang YO, Kim YJ, Baik SK, *et al.* Histological improvement following administration of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells for alcoholic cirrhosis: a pilot study [J]. *Liver Int*, 2014, 34(1):33–41.
- [36] Pai M, Zacharoulis D, Milicevic MN, *et al.* Autologous infusion of expanded mobilized adult bone marrow-derived CD34⁺ cells into patients with alcoholic liver cirrhosis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(8):1952–1958.
- [37] Lanthier N, Lin-Marq N, Rubbia-Brandt L, *et al.* Autologous bone marrow-derived cell transplantation in decompensated alcoholic liver disease: what is the impact on liver histology and gene expression patterns? [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1):88. DOI: 10.1186/s13287-017-0541-2.
- [38] Gaia S, Smedile A, Omedè P, *et al.* Feasibility and safety of G-CSF administration to induce bone marrow-derived cells mobilization in patients with end stage liver disease [J]. *J Hepatol*, 2006, 45(1):13–19.
- [39] Sharma M, Rao PN, Sasikala M, *et al.* Autologous mobilized peripheral blood CD34(+) cell infusion in non-viral decompensated liver cirrhosis [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(23):7264–7271.
- [40] Liang J, Zhang H, Zhao C, *et al.* Effects of allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in the treatment of liver cirrhosis caused by autoimmune diseases [J]. *Int J Rheum Dis*, 2017, 20(9):1219–1226.
- [41] Wang L, Han Q, Chen H, *et al.* Allogeneic bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in patients with UDCA-resistant primary biliary cirrhosis [J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(20):2482–2489.
- [42] Wang LF, Li J, Liu HH, *et al.* A pilot study of umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transfusion in patients with primary biliary cirrhosis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(Suppl 1):S85–S92.
- [43] Mohamadnejad M, Alimoghaddam K, Bagheri M, *et al.* Randomized placebo-controlled trial of mesenchymal stem cell transplantation in decompensated cirrhosis [J]. *Liver Int*, 2013, 33(10):1490–1496.

(2020-10-21 收稿 2021-02-25 修回)

(本文编辑 闫晶晶)