

# 自体外周血干细胞移植治疗乙型肝炎肝硬化临床观察

徐 菁<sup>1</sup>, 张志勇<sup>2</sup> (1. 陕西汉中 3201 医院消化内科 723000; 2. 西京医院消化病医院, 西安 710000)

**【摘要】** 目的 观察自体外周血干细胞移植治疗乙型肝炎肝硬化的近期疗效。方法 选择 50 例乙型肝炎肝硬化失代偿期的患者, 分为治疗组(26 例)和对照组(24 例)。对照组给予维生素、复合辅酶、异甘草酸镁等一般综合治疗及抗乙型肝炎病毒治疗, 治疗组在对照组治疗基础上给予自体外周血干细胞移植治疗。治疗后定期复查丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、清蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)、凝血酶原活动度(PTA)水平变化及 Child-Pugh 评分变化, 观察患者临床症状变化与不良反应。**结果** 在治疗后第 4 周, 治疗组较对照组患者血清 ALT、AST、ALB、PTA 均有明显改善( $P < 0.05$ ), TBIL 改善无显著差异。4 周后治疗组各临床症状较对照组明显改善, 乏力改善 20 例(76.9%)、食欲改善 16 例(61.5%)、腹水减少或完全消失 22 例(84.6%), 未发生严重并发症。**结论** 自体外周血干细胞移植治疗乙型肝炎肝硬化近期安全有效, 患者肝功能改善明显。

**【关键词】** 肝硬化; 外周血干细胞; 移植

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.10.020 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)10-1349-02

**Autologous peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of hepatitis B liver cirrhosis** XU Jing<sup>1</sup>, ZHANG Zhi-yong<sup>2</sup> (1. Department of Gastroenterology, 3201 Hospital of Hanzhong, Hanzhong, Shaanxi 723000, China; 2. Xijing Hospital of Digestive Diseases, Xian, Shaanxi 710000, China)

**【Abstract】 Objective** To observe the curative effect of autologous peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of hepatitis B cirrhosis. **Methods** A total of 50 patients with hepatitis B virus related decompensated cirrhosis, including 26 cases receiving autologous peripheral blood stem cell transplantation treatment and general treatment (treatment group), and 24 receiving general treatment (control group). After treatment, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), albumin (ALB), total bilirubin (TBIL), prothrombin activity (PTA) level and Child-Pugh score were re-detected, and adverse reactions and clinical symptoms were observed. **Results** At the fourth week after treatment, levels of ALT, AST, ALB and PTA were significantly improved, compared with control group ( $P < 0.05$ ), but improvement of TBIL were without significant difference. After 4 weeks of treatment, clinical symptoms in treatment group were significantly improved than control group, including fatigue improved in 20 cases (76.9%), appetite improved in 16 cases (61.5%), ascites decreased or disappeared completely in 22 cases (84.6%), and no serious complication was found. **Conclusion** Autologous peripheral blood stem cell transplantation for treatment of hepatitis B cirrhosis could be with recent safety and effectiveness, and could improve the liver function of patients.

**【Key words】** liver cirrhosis; peripheral blood stem cell; transplantation

失代偿期肝硬化为终末期肝病, 单纯药物治疗效果差, 随着干细胞科学技术进展, 干细胞治疗失代偿期肝硬化为终末期肝病带来希望。2012 年 8 月至 2013 年 2 月中国人民解放军第四军医大学西京医院消化病研究所采用自体外周血干细胞移植治疗乙型肝炎肝硬化 26 例, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2012 年 8 月 1 日至 2013 年 2 月 28 日西京消化病医院失代偿期肝硬化病患者 50 例, 诊断均符合 2010 年《慢性乙型肝炎防治指南》中乙型肝炎肝硬化临床诊断标准。其中肝功能 Child-Pugh B 级 44 例, C 级 6 例, 并发腹水 44 例、脾功能亢进 10 例。将 50 例患者分为治疗组(26 例)和对照组(24 例)。治疗组患者中男 16 例, 女 10 例, 年龄 20~60 岁, 平均(40±15)岁; 对照组患者中男 15 例, 女 9 例, 年龄 20~60, 平均(42±14)岁。两组患者性别、年龄等一般资料比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

**1.2 术前准备** 两组患者均给予内科综合治疗、复合辅酶、异甘草酸镁保肝治疗及拉米夫定每天 100 mg 或恩替卡韦每天 0.5 mg 口服治疗。患者均签署知情同意书。术前 4 d, 给予患

者皮下注射重组人粒细胞集落刺激因子, 每天 450  $\mu\text{g}$ , 连续 4 d。用流式细胞仪检测外周血 CD34<sup>+</sup> 细胞数量, 达到 0.5%~1.0% 停止用药开始采集。

**1.3 干细胞移植方法** 在无菌操作室, 利用干细胞分离机收集外周血干细胞, 循环 4 000~6 000 mL 血液量。通过股动脉插管, 将导管选择性地插入肝左动脉, 将收集的细胞缓慢注入肝内, 用 10 mL 生理盐水冲管。术毕, 穿刺点加压包扎固定。术后插管侧下肢呈伸直状态并制动 8 h。

**1.4 观察指标** (1) 患者临床症状、体征及不良反应; (2) 肝脏功能及凝血酶原活动度(PTA)变化; (3) 腹部 B 超、腹水情况。观察患者住院期间及出院后未输注人血白蛋白, 出院后未用保肝药物。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS12.0 软件进行统计分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用  $t$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 症状及体征变化** 在干细胞移植术后 4 周, 治疗组患者食欲、腹胀、乏力症状均有改善, 双下肢水肿消退, 有 12 例腹水

消失;在 8 周时精神、体力、饮食基本恢复正常;在 8 周时有 22 例腹水全部消失,2 例腹水消退不理想。对照组患者在 4 周时食欲、腹胀、乏力症状 22 例有改善,6 例腹水消失;在 8 周时有 12 例腹水消失,8 例腹水消退不理想。

2.2 肝功能的变化 在自体外周血干细胞移植治疗后观察至

24 周,两组患者肝功能指标改变情况见表 1。治疗组患者在治疗后 4、8、12、24 周,肝功能指标丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、清蛋白(ALB)、凝血酶原活动度(PTA)及 Child-Pugh 评分均较对照组有明显改善,而总胆红素(TBIL)对比无明显差异。

表 1 两组患者治疗前后肝功能各项指标变化情况( $\bar{x} \pm s$ )

时间	组别	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL( $\mu$ mol/L)	ALB(g/L)	PTA(%)	Child-Pugh 评分(分)
治疗前	治疗组	108.7 $\pm$ 245.3	117.0 $\pm$ 185.3	88.7 $\pm$ 20.2	28.2 $\pm$ 3.4	40.1 $\pm$ 6.1	10.2 $\pm$ 3.8
	对照组	112.5 $\pm$ 201.2	125.3 $\pm$ 192.3	90.3 $\pm$ 18.9	29.1 $\pm$ 4.6	41.2 $\pm$ 5.3	9.8 $\pm$ 4.2
治疗后 2 周	治疗组	36.3 $\pm$ 19.1	63.4 $\pm$ 35.0	70.3 $\pm$ 20.4	28.8 $\pm$ 3.6	44.2 $\pm$ 7.1	9.8 $\pm$ 2.3
	对照组	88.2 $\pm$ 33.4	76.5 $\pm$ 42.3	67.5 $\pm$ 19.1	28.9 $\pm$ 5.1	42.3 $\pm$ 6.1	9.9 $\pm$ 3.3
治疗后 4 周	治疗组	40.1 $\pm$ 24.7	55.4 $\pm$ 35.1	58.4 $\pm$ 15.8	32.4 $\pm$ 3.2	55.1 $\pm$ 5.2	8.8 $\pm$ 3.6
	对照组	69.8 $\pm$ 22.3	67.8 $\pm$ 32.3	59.8 $\pm$ 22.3	29.8 $\pm$ 2.3	43.8 $\pm$ 4.3	9.8 $\pm$ 3.2
治疗后 8 周	治疗组	37.3 $\pm$ 17.4	40.9 $\pm$ 25.4	48.6 $\pm$ 13.2	35.2 $\pm$ 4.0	63.1 $\pm$ 9.7	8.2 $\pm$ 3.0
	对照组	59.6 $\pm$ 32.3	64.8 $\pm$ 22.3	49.8 $\pm$ 24.3	28.8 $\pm$ 2.6	49.8 $\pm$ 2.5	9.5 $\pm$ 1.3
治疗后 12 周	治疗组	43.7 $\pm$ 24.6	39.4 $\pm$ 35.1	46.8 $\pm$ 15.7	37.9 $\pm$ 5.8	75.8 $\pm$ 10.6	7.3 $\pm$ 4.5
	对照组	52.8 $\pm$ 18.3	46.8 $\pm$ 33.6	50.8 $\pm$ 12.3	29.6 $\pm$ 2.9	51.5 $\pm$ 5.3	8.5 $\pm$ 2.5
治疗后 24 周	治疗组	39.8 $\pm$ 20.0	39.1 $\pm$ 20.1	42.3 $\pm$ 15.3	38.6 $\pm$ 6.6	82.1 $\pm$ 23.7	6.5 $\pm$ 3.5
	对照组	69.7 $\pm$ 12.9	49.8 $\pm$ 13.4	41.8 $\pm$ 18.5	30.5 $\pm$ 3.2	55.3 $\pm$ 10.5	7.2 $\pm$ 2.9

2.3 不良反应 治疗组 26 例患者均顺利完成细胞移植术。2 例患者出现术后低热,1~2 d 退热;24 例患者治疗中及治疗后未发现与细胞移植治疗相关的不良反应。

3 讨论

目前随着干细胞技术的发展,为治疗失代偿期肝硬化提供了新的手段。现已证明干细胞在体内外均具有极强向肝系细胞分化能力<sup>[1-3]</sup>。干细胞可在肝内增殖、分化为成熟肝细胞,增加了肝细胞的数量,并促进原有肝细胞的功能,从而有可能改善患者的肝功能;分泌大量细胞因子,通过旁分泌的方式作用于肝脏微环境,最终可改善患者的肝纤维化程度。目前用于治疗肝硬化的干细胞分胚胎干细胞和成体干细胞,胚胎干细胞因涉及伦理等社会问题受限。骨髓干细胞根据干细胞获得部位分为骨髓中的干细胞和外周血中的骨髓来源干细胞<sup>[4]</sup>。而通过骨髓动员的方法从外周血中采集骨髓来源干细胞取材方便,细胞易于获得。至今为止,很多研究证实,骨髓干细胞移植治疗能有效改善损伤肝脏的肝功能。但到底是哪一种表型的细胞最有效,它们是通过什么机制发挥作用等问题尚不清楚。

本研究结果显示,自体干细胞移植术后 4、8 周,移植组患者食欲、腹胀、乏力及腹水等症状均较对照组改善明显。治疗组在治疗后 4、8、12、24 周 ALT、AST、ALB、PTA 及 Child-pugh 评分较对照组均有显著改善,而 TBIL 对比差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。此证实采取自体外周血干细胞移植治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化患者确切有效,可明显改善患者肝脏功能,ALB、凝血功能等明显改善,Child-Pugh 分值下降,对于顽固性腹水患者可有效控制腹水,并降低肝窦内压力,从而降低门静脉压力,控制肝硬化的进展,提高患者生活质量,观察至 24 周疗效显著。该结论与 Kharaziha 等<sup>[5]</sup>进行的一项关于自体间充质干细胞移植术治疗肝硬化的 I~II 期临床研究的结果是一致的。

目前,自体干细胞移植治疗终末期肝病是一种新方法,正处于不断地探索之中,还缺乏大标本、随机的临床研究证据的支持;从实验及临床的研究结果来看,应当是一种有效、安全的方法,对不同患者应该掌握合适的治疗时机<sup>[6]</sup>。但有研究表明,干细胞具有一定的致癌风险,虽然本研究尚未发现,在选取患者时需兼顾此点。

参考文献

- [1] Sell S. Heterogeneity and plasticity of hepatocyte lineage cells[J]. Hepatology, 2001, 33(3): 738-750.
- [2] Theise ND, Krause DS. Bone marrow to liver; the blood of Prometheus[J]. Semin Cell Dev Biol, 2002, 13(6): 411-417.
- [3] Crompe M. Mouse liver goes human; a new tool in experimental hepatology [J]. Hepatology, 2001, 33(4): 1005-1006.
- [4] Pai M, Zacharoulis D, Milicevic MN, et al. Autologous infusion of expanded mobilized adult bone marrow-derived CD34<sup>+</sup> cells into patients with alcoholic liver cirrhosis [J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(8): 1952-1958.
- [5] 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.
- [6] 韩英, 吴开春, 樊代明. 骨髓干细胞治疗肝硬化的进展 [J]. 中华肝病杂志, 2009, 17(4): 249-251.