

自体骨髓间充质干细胞移植治疗 失代偿期肝硬化的临床疗效观察

吴锋, 蒲春文, 张勇 (大连市第六人民医院, 大连 116037)

摘要: **目的** 探讨自体骨髓间充质干细胞经肝动脉移植治疗肝炎肝硬化失代偿期的安全性及疗效。**方法** 抽取17例失代偿期肝炎肝硬化患者的骨髓200 ml, 在体外经分离纯化后得到20 ml干细胞悬液, 经肝左动脉介入移植治疗, 观察术后临床症状、肝功能指标、血清纤维化指标、T细胞亚群百分比及肝左叶前后径、肝左叶上下径、肝右叶前后径、脾脏大小、门静脉直径、脾静脉直径的变化。**结果** 至第4周, 16例(94.1%)患者乏力改善, 14例(82.4%)患者食欲增加; 随访至1年, 12例(70.5%)患者腹水减少或者消失, 术后无严重不良反应及严重并发症。术后8周肝功能ALT、AST明显下降(P 分别为0.0093、0.0173)。术后12周ALB、CHE明显升高(P 分别为0.037、0.041), PT、PTA、FIB 12周时明显改善, 差异有统计学意义(P 分别为0.034、0.041、0.031), 但胆红素移植前后变化无统计学意义。CD3、CD4、CD8 T细胞亚群在1个月、6个月、12个月时的变化较术前无统计学差异($P = 0.895$)。1年后肝纤维四项(HA、PCIII、IV胶原、LA)变化较术前有统计学意义(P 分别为0.016、0.049、0.028、0.021)。从术后1个月时, 肝脏左叶前后径较术前变小($P = 0.0451$), 上下径增大($P = 0.428$), 而肝右叶前后径较术前变化无统计学意义; 术后6个月门静脉直径、脾静脉直径、脾脏大小术后较术前明显缩小(P 分别为0.0324、0.0314、0.0416)。**结论** 经肝左动脉自体骨髓干细胞移植术治疗肝炎肝硬化患者安全有效, 可明显改善肝脏功能, 减轻肝脏纤维化, 提高患者生活质量, 值得作为肝硬化治疗的一种新途径在临床推广。

关键词: 骨髓间充质干细胞; 干细胞移植; 肝硬化

Efficacy of autologous transplantation of bone marrow derived mesenchymal stem cells in the treatment of decompensated liver cirrhosis

WU Feng, PU Chun-wen, ZHANG Yong (*The Sixth People's Hospital of Dalian, Dalian 116037, China*)

Abstract: Objective To explore the therapeutic efficacy and safety of autologous transplantation of bone marrow (BM) derived mesenchymal stem cells (BMSCs) in the treatment of decompensated liver cirrhosis.

Methods Total of 17 patients with decompensated liver cirrhosis were enrolled in the study. About 200 ml BM was obtained from each patient to isolate the MSCs. The BMSCs were isolated and purified by the density centrifugation method in our stem cell laboratory. The purified BMSCs (20 ml, suspended in normal saline) were transplanted into the liver via left hepatic artery. The improvement in symptoms, signs, and blood biochemistry were observed. **Results** Four weeks after transplantation, 16 (94.1%) patients showed improvement in fatigue, 14 (82.4%) patients had better appetite, and for 12 (70.5%) patients, the ascites decreased or disappeared after one year. No serious adverse reactions and serious postoperative complications occurred. There was a significant decrease in the serum levels of ALT and AST 8 weeks after transplantation ($P = 0.0093, 0.0173$). Twelve weeks after transplantation, there was significant improvement in the levels of albumin (ALB), cholinesterase (CHE), prothrombin time (PT), prothrombin activity (PTA) and fibrinogen (FIB) ($P = 0.039, 0.028, 0.034, 0.041, 0.031$, respectively). However, no significant changes were found in serum bilirubin level and the percentage of CD3, CD4, and CD8 ($P = 0.895$). One year after MSC transplantation, there was a significant improvement in the severity of fibrosis as indicated by improved hepatic fibrosis markers ($P = 0.016, 0.049, 0.028, 0.021$, respectively). One month after treatment, there was

a decrease in the oblique occipital frontal diameter of the hepatic left lobe, and an increase in the superior inferior diameter of the hepatic left lobe by the ultrasonic examination ($P = 0.0451, 0.0428$). However, the oblique occipital frontal diameter of the right hepatic lobe showed no significant changes. Six months after the MSC treatment, there was a significant reduction in the spleen size, spleen vein diameter, and portal vein diameter ($P = 0.0324, 0.0314, 0.0416$, respectively). **Conclusions** Autologous transplantation of BMSCs is a safe and effective approach for the treatment of patients with decompensated liver cirrhosis. Patients receiving autologous BMSCs exhibited marked improvement in liver function, the severity of liver fibrosis, and the overall quality of life.

Key words: Bone marrow mesenchymal stem cells; Stem cells transplantation; Liver cirrhosis

肝硬化是由多种原因引起的一种慢性、进行性、弥漫性的常见肝脏病变,其特征为再生结节和假小叶的形成,表现为肝功能减退及门脉高压所致的一系列临床症状,严重威胁患者生命,并使生活质量明显下降。目前临床上主要是内科护肝及对症支持治疗,但病情常不能逆转,疗效欠佳。原位肝移植是治疗终末期肝病的唯一有效手段,但目前存在供体匮乏、费用高昂、术后有排斥风险等问题,临床应用受到限制。近些年随着对自体骨髓干细胞移植研究的深入,已经证实干细胞移植治疗的有效性,并且具有操作简单、安全性高、费用低等优点,使其成为肝硬化治疗的一种新途径。本研究通过对本院17例失代偿期肝硬化患者进行自体骨髓干细胞移植治疗,以评价其临床短期及长期疗效。

1 资料及方法

1.1 病例选择 本组肝硬化患者17例,其中男性11例,女性6例,年龄31~67岁,平均年龄48岁。乙型肝炎后肝硬化11例,酒精性肝硬化2例,自身免疫性肝炎后肝硬化2例,丙型肝炎后肝硬化2例。肝功能Child-Pugh A级5例, B级8例, C级4例。入院后给予保肝、利尿等内科常规治疗,术前完善肝功能、血常规、凝血指标、肝脏增强CT检查,明确肝硬化诊断,并除外肝脏肿瘤、静脉曲张破裂出血、自发性腹膜炎、肝性脑病、肝肾综合征、严重心肺疾病等疾病,通过医院伦理委员会审批,并签署手术知情同意书。

1.2 骨髓间充质干细胞(BMSC)的采集和分离 骨髓干细胞采集及分离均在层流室内进行。取患者双侧髂后上嵴为穿刺点,局部消毒、麻醉后,抽取骨髓200 ml,以4000 U肝素抗凝。利用密度离心方法分离纯化处理后制备成20 ml干细胞悬浊液,细胞成活率> 95%。单次移植提取的单个核细胞总量为 $(1 \times 10^9 \sim 2.9 \times 10^9 / L)$,平均为 $1.9 \times 10^9 / L$, CD34阳性细胞含量为1%~3.32%。冰桶保存,1 h内移植入患者体内。

1.3 BMSC的移植 术前患者在数字减影血管造影X线监视下,经股动脉穿刺插管至腹腔干进行造影,观察肝脏左右动脉情况及除外肿瘤,将BMSC悬液按1 ml/min注入肝左动脉,之后用10 ml生理盐水冲管。术毕拔管,穿刺点加压包扎,术侧下肢制动24 h。术后继续给予保肝、预防感染、利尿等治疗,未给予输血及人血白蛋白等血制品。

1.4 疗效判定 术后随访患者6个月以上,观察指标包括患者体力、食欲、腹水等症状体征,术后有无不良反应。并于术后1周、2周、4周、8周、12周检测ALT、AST、TBil、ALB、CHE、T淋巴细胞数等指标。观察术前及术后1~12个月肝脏影像学,记录肝左叶及脾脏大小变化,并随访2年观察术后长期生存率。

1.5 统计学方法 应用SPSS 13.0统计软件进行分析。数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组之间及组内各指标比较采用配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床症状及体征改善情况 随访至4周时,16例患者(94.1%)乏力改善,14例患者(82.4%)食欲增加。随访至1年,12例患者(70.5%)腹水减少或者消失。

2.2 实验指标改善情况

2.2.1 肝功能 ALT、AST在术后8周术后有明显下降($t = 3.016, P = 0.0093; t = 2.753, P = 0.0173$)。TBil较术前变化无统计学意义($t = 1.842, P = 0.078$)。第12周时ALB较术前明显升高($t = 2.354, P = 0.039$)。胆碱酯酶12周时明显升高($t = 2.843, P = 0.028$),差异有统计学意义,见表1。

2.2.2 凝血指标PT、PTA、FIB改善情况 术后12周较术前变化有统计学意义($t = 2.311, P = 0.034; t = 2.21, P = 0.041; t = 2.342, P = 0.031$),见表2。

2.2.3 纤维指标 术后1年纤维化指标较术前有明显改善,见表3。

2.2.4 免疫指标 术后T淋巴细胞亚群百分比变化较术前无统计学意义 ($t = 1.853$, $P = 0.084$; $t = 2.012$, $P = 0.059$; $t = 1.736$, $P = 0.0854$; $t = 1.972$, $P = 0.0751$), 见表4。

2.2.5 肝左叶及脾脏大小 移植1个月后肝左叶厚径减小、前后径大小增加 ($t = 2.197$, $P = 0.0451$; $t = 2.205$, $P = 0.0428$), 至1年后肝左叶厚径及上下径大小出现明显变化 ($t = 2.761$, $P = 0.016$; $t = 2.934$, $P = 0.0097$), 见表5。

2.2.6 门静脉直径、脾静脉直径及脾脏面积 移植6个月后门静脉直径、脾静脉直径明显减小 ($t = 2.265$, $P = 0.0416$; $t = 2.403$, $P = 0.0314$); 脾脏面积在1年后差异出现统计学意义 ($t = 2.369$, $P = 0.0324$), 见表6。

2.3 不良反应 17例术后均无严重不良反应及并发症, 1例术后有低热, 经对症处理1天后缓解。未见感染及严重出血发生。

2.4 预后 对所有进行干细胞移植的患者进行长达2年的随访, 1例(5.9%)发展为原发性肝癌; 2例(11.7%)因肝硬化腹水反复入院, 4例(23.5%)患者因上消化道出血死亡, 2例肝硬化患者肝脏Fibro Scan检查提示为纤维化评分降低为F1期。

3 讨论

干细胞是一类具有高度自我复制能力及多向分化潜能的细胞, 在特定条件下, 可定向分化为多种功能细胞, 目前广泛应用于器官修复治疗方面的研究。BMSC除具有干细胞自身的一些特性外, 还因为其自我繁殖能力较强较快, 较易获得, 不存在免

疫排斥反应, 亦不存在伦理问题, 因此目前是临床肝硬化治疗最广泛的细胞来源。目前BMSC治疗肝硬化的临床研究大多采用自体移植途径, 如经门静脉、肝动脉、脾静脉及脾内移植、肝内局部注射、外周静脉及腹腔注射等。既往研究发现, 经门静脉或肝动脉的移植途径虽然操作相对复杂, 但较其他方式达到肝脏的干细胞数量多、疗效明显, 且移植后不会引起栓塞等并发症, 是目前临床上最为常用的移植途径^[1-3], 故本组17例肝硬化患者均采用骨髓干细胞经肝动脉输入的移植途径。

骨髓干细胞移植作为原位肝移植的替代治疗, 通过大量的动物实验和临床研究, 已证实可以改善临床症状及改善肝脏功能方面有显著疗效, 其安全性和有效性得到高度认可^[4]。Pai等^[5]将CD34⁺骨髓干细胞经肝动脉输入到酒精性肝硬化患者肝内, 患者血清白蛋白水平、凝血酶原时间等指标明显改善, 胆红素水平明显下降, Child-Pugh评分改善。张善红等^[6]通过对48例肝硬化患者行经肝动脉移植骨髓干细胞移植治疗, 对于Child A和B级的患者, 术后检测第2~24周肝功能相关指标及临床症状变化, 其ALB、PTA水平较术前改善, 但胆红素水平变化无统计学意义, Child C级患者的化验指标改善不明显, 但临床症状均得到改善。本组所有患者均采用骨髓间充质干细胞经肝动脉输入移植法治疗, 临床症状均有不同程度改善, 腹水减少, 术后无不良反应; 反应肝脏合成功能的ALB、PTA、CHE等指标均在术后12周时改善最明显; 反应肝脏炎症损伤程度的指标于术后8周时改善明显; 胆红素的改变无

表1 移植前后肝功能指标变化的比较 ($\bar{x} \pm s$)

	ALT (U/L)	AST (U/L)	ALB (g/L)	TBil ($\mu\text{mol/L}$)	CHE (U/L)
移植前	60.33 \pm 45.07	60.82 \pm 40.07	33.01 \pm 7.94	33.01 \pm 7.95	3641 \pm 1818.55
术后1周	42.61 \pm 36.75	44.03 \pm 32.15	34.22 \pm 6.16	28.53 \pm 16.06	3424 \pm 2103.47
术后4周	50.13 \pm 27.56	110.02 \pm 60.54	35.90 \pm 7.29	34 \pm 15.53	3448 \pm 1965.34
术后8周	37.7 \pm 17.63 ^a	51.06 \pm 14.78 ^c	33.53 \pm 6.14	54 \pm 24.20	3103 \pm 1910.40
术后12周	34.37 \pm 25.97 ^b	47.25 \pm 33.71 ^d	36 \pm 8.28 ^e	36 \pm 19.63 ^f	3824 \pm 1852.54 ^g

注: 与移植前比较, $t = 3.016$, ^a $P = 0.0093$; $t = 3.181$, ^b $P = 0.0084$; $t = 2.753$, ^c $P = 0.0173$; $t = 3.002$, ^d $P = 0.0096$; $t = 2.354$, ^e $P = 0.039$; $t = 1.842$, ^f $P = 0.078$; $t = 2.843$, ^g $P = 0.028$

表2 移植前后凝血指标变化的比较 ($\bar{x} \pm s$)

	PT (s)	PTA (%)	FIB (g/L)
移植前	15.12 \pm 2.97	0.73 \pm 0.71	1.90 \pm 0.69
术后1周	15.07 \pm 2.75	0.73 \pm 0.75	1.97 \pm 0.67
术后4周	15.09 \pm 2.21	0.75 \pm 0.12	1.81 \pm 0.79
术后8周	15.23 \pm 1.15	0.76 \pm 0.16	2.01 \pm 0.91
术后12周	14.56 \pm 2.44 ^a	0.71 \pm 0.42 ^b	2.09 \pm 0.84 ^c

注: 与移植前比较, $t = 2.311$, ^a $P = 0.034$; $t = 2.21$, ^b $P = 0.041$, $t = 2.342$, ^c $P = 0.031$

表3 移植前后纤维化指标变化 ($\bar{x} \pm s$)

	HA (ng/ml)	PC III (ng/ml)	IV胶原 (ng/ml)	LA (ng/ml)
移植前	359.81 \pm 259.70	12.36 \pm 7.90	200.1 \pm 136.08	120.55 \pm 83.44
术后1年	274.87 \pm 101.40 ^a	10.42 \pm 15.43 ^b	130.2 \pm 78.42 ^c	87.43 \pm 53.21 ^d

注: 与移植前比较, $t = 3.871$, ^a $P = 0.016$; $t = 2.163$, ^b $P = 0.049$; $t = 2.448$, ^c $P = 0.028$; $t = 2.503$, ^d $P = 0.021$

统计学意义。这与国内外研究结果一致^[7,8]。

国外研究提示骨髓干细胞移植的抗肝纤维化机制可能为过影响肝星状细胞(HSCs)活性、分泌细胞因子、表达组织金属蛋白酶和促进肝细胞再生等途径抑制肝组织纤维化的形成^[9-11]。国内学者^[12]发现肝脏左叶前后径及上下径的变化和肝脏纤维化程度有很好的相关性,纤维化程度减轻时肝左叶前后径减小、上下径增加。本研究发现术后1年肝左叶前后径减小、上下径增加,与血清纤维化指标改变相一致,提示肝脏纤维化程度减轻。但肝右叶前后径变化无统计学意义,考虑可能为手术均为经肝左叶注入骨髓干细胞,其定植和分化主要在肝左叶所致。本研究还发现门静脉、脾静脉直径和脾脏大小术后均有所下降,以上均提示骨髓干细胞移植治疗可改善肝脏纤维化程度及降低门静脉压力。其中两例肝硬化早期,肝功能Child-Pugh A的患者术后肝纤维化程度明显减轻,肝脏Fibro Scan检查提示为纤维化F1期,提示对于肝硬化早期患者行BMSC移植的效果更好,但因为样本量较小,且不是随机对照双盲研究,结果尚待进一步证实。

骨髓干细胞移植对免疫情况的影响目前尚无定论。Wu等^[13]研究发现,骨髓干细胞移植后2周可使外周血的CD4、CD8数量增加。而Di^[14]发现当自体或同种异体骨髓间充质干细胞加入到由树突状细胞及外周血淋巴细胞刺激的T细胞中,会对T细胞的增殖产生明显的剂量依赖性抑制效应。国内有学者发

现骨髓间充质干细胞对CD8细胞的增殖有明显抑制作用,该作用表现为对BMSC的浓度依赖性,即BMSC浓度越高,抑制作用越明显。本研究发现治疗后患者CD3、CD4、CD8细胞百分比变化无统计学意义,说明人体内的免疫系统的变化可能不同于体外实验及动物模型,但目前病例较少,仍需进一步的人体体内实验研究加以证实。

关于骨髓干细胞移植的致瘤性目前尚有争议。Dawson等^[15]发现只有髓系来源的BMSC具有促进肿瘤细胞增殖和分化的作用,而间充质来源的BMSC则无此作用,吴昌雄等^[16]在其研究中还发现BMSC除了可以在肝脏中定植并分化为具有肝细胞功能的肝样细胞,还可诱导肝癌细胞的坏死。而Gong等^[17]则研究发现BMSC通过分泌促血管生成素促进肝癌组织内微血管的生成,从而有利于HCC的迅速增殖。国内研究^[18]指出乙型肝炎后肝硬化每年发生肝癌的几率平均为4.8%,本组17例患者中只有1例在2年后确诊为肝癌,故不考虑与干细胞移植有关。

通过本研究发现骨髓干细胞移植治疗肝硬化安全有效,可以明显改善患者肝脏合成功能,减轻炎症反应,不良反应少,有助于改善肝病终末期患者临床症状,提高其生存质量,且远期疗效发现有助于改善肝脏纤维化,不失为治疗肝硬化的一种新途径。但由于病例少,还需要进一步扩大样本量对骨髓干细胞移植的疗效做进一步的研究。

表4 移植前后T淋巴细胞亚群百分比变化($\bar{x} \pm s$)

	CD3 (%)	CD4 (%)	CD8 (%)	CD4/CD8
移植前	84.29 ± 10.31	47.36 ± 6.8	36.72 ± 10.6	1.34 ± 0.91
术后1周	85.52 ± 24.27	46.53 ± 4.8	37.63 ± 5.4	1.25 ± 0.47
术后4周	84.53 ± 9.65	47.8 ± 8.4	36.04 ± 4.63	1.32 ± 0.64
术后8周	86.81 ± 6.84 ^a	46.47 ± 9.8 ^b	36.95 ± 3.64 ^c	1.29 ± 0.78 ^d

注:与移植前比较, $t = 1.853$, ^a $P = 0.084$; $t = 2.012$, ^b $P = 0.059$; $t = 1.736$, ^c $P = 0.0854$; $t = 1.972$, ^d $P = 0.0751$

表5 移植前后肝左叶前后径、上下径及肝右叶前后径的比较($\bar{x} \pm s$)

	肝左叶厚度(mm)	肝左叶上下径(mm)	肝右叶前后径(mm)
移植前	65.4 ± 9.37	72.87 ± 15.18	102.63 ± 24.3
术后1个月	64.21 ± 11.59 ^a	73.08 ± 16.39 ^d	104.89 ± 23.71
术后6个月	64.07 ± 5.60 ^b	74.42 ± 13.28 ^e	105.04 ± 6.64
术后1年	62.46 ± 9.70 ^c	75.35 ± 13.24 ^f	102.67 ± 23.92 ^g

注:移植前比较, $t = 2.197$, ^a $P = 0.0451$; $t = 2.349$, ^b $P = 0.0352$; $t = 2.761$, ^c $P = 0.016$; $t = 2.205$, ^d $P = 0.0428$; $t = 2.312$, ^e $P = 0.0373$; $t = 2.934$, ^f $P = 0.0097$; $t = 1.741$, ^g $P = 0.0842$

表6 移植前后门静脉直径、脾静脉直径及脾脏面积大小($\bar{x} \pm s$)

	门静脉直径(mm)	脾静脉直径(mm)	脾脏面积(cm ²)
移植前	11.92 ± 3.14	10.86 ± 6.28	57.75 ± 14.3
术后1个月	11.42 ± 5.25	10.69 ± 4.19	56.47 ± 13.71
术后6个月	10.15 ± 4.18 ^a	9.64 ± 2.74 ^c	54.04 ± 6.64
术后1年	10.05 ± 5.92 ^b	9.13 ± 4.21 ^d	50.21 ± 4.92 ^e

注:与移植前比较, $t = 2.265$, ^a $P = 0.0416$; $t = 2.301$, ^b $P = 0.038$; $t = 2.403$, ^c $P = 0.0314$; $t = 2.72$, ^d $P = 0.041$; $t = 2.369$, ^e $P = 0.0324$

参考文献

- [1] Xu YQ, Liu ZC. Therapeutic potential of adult bone marrow stem cells in liver disease and delivery approaches[J]. Stem Cell Rev, 2008, 4: 101-112.
- [2] 田玉玲. 自体骨髓干细胞移植治疗因肝硬化研究进展[J]. 中国生化药物杂志, 2011, 32: 499-50.
- [3] Christ B, Dollinger M, Matthys M. The generation of hepatocytes from mesenchymal stem cells and engraftment into the liver[J]. Curropin Organ Transplant, 2011, 16: 69-75.
- [4] 范公忍, 李树玲. 骨髓干细胞移植治疗肝硬化的研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2013, 33: 242-245.
- [5] 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: 1952-1958.
- [6] 张善红, 姜春萌, 李荣宽, 等. 自体骨髓干细胞移植治疗失代偿期肝硬化的临床研究[J]. 中华临床医师杂志, 2012, 6: 1016-1018.
- [7] 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 mobilization therapy[J]. Cytotherapy, 2008, 10: 390-396.
- [8] 陈曦, 孙国军, 赵文静, 等. 自体骨髓干细胞治疗终末期肝病24例临床观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28: 55-57.
- [9] Parekkadan B, Van Poll D, Megeed Z, et al. Immunomodulation of activated hepatic stellate cells by mesenchymal stem cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 363: 247-252.
- [10] 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: 742-748.
- [11] Higashiyama R, Yuiaka I, Yun YH, et al. Bone marrow derived cells express Matrix metalloproteinases and contribute to regression of liver fibrosis in mice[J]. Hepatology, 2007, 45: 213-222.
- [12] 连湘粤, 邓子德, 李月娥, 等. 肝病患者纤维化不同分期时肝左叶上下径和前后径的测定及其意义[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 6: 156-157.
- [13] Wu J, Wang Q, Fu X, et al. Influence of Immunogenicity of Allogeneic Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells on Bone Tissue Engineering[J]. Cell Transplant. 2015, [Epub ahead of print].
- [14] Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M, et al. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli[J]. Blood, 2002, 99: 3838-3843.
- [15] Dawson MR, Chae SS, Jain RK, et al. Direct evidence for lineage-dependent effects of bone marrow stromal cells on tumor progression[J]. Am J Cancer Res, 2011, 1: 144-154.
- [16] 吴昌雄, 郑进方, 梁力建. 骨髓基质细胞在小鼠肝脏内分化及癌变的潜能[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17: 2984-2989.
- [17] Gong P, Wang Y, Wang Y, et al. Effect of bone marrow mesenchymal stem cells on hepatocellular carcinoma in microcirculation[J]. Tumour Biol, 2013, 34: 2161-2168.
- [18] 王洪, 王英民, 张波, 等. 乙型肝炎肝硬化患者并发肝癌的危险因素研究[J]. 临床肝胆病杂志, 2007, 2: 34-35.

收稿日期: 2015-05-07

· 消息 ·

本刊对来稿医学名词和文字的要求

来稿中医学名词要求: 应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词, 可选用最新版《医学主题词表(MeSH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。对没有通用译名的名词术语于文内第一次出现时应注明原词。中医名词术语按 GB/T 16751.1/2/3-1997 《中医临床诊疗术语疾病部分/证候部分/治法部分》和 GB/T 20348-2006 《中医基础理论术语》执行, 腧穴名称与部位名词术语按 GB/T 12346-2006 《腧穴名称与定位》和 GB/T 13734-2008 《耳穴名称与定位》执行。中西药名以最新版本《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)为准。确需使用商品名时应先注明其通用名称。中药应采用正名, 药典未收录者应附注拉丁文名称。

来稿中文字要求: 严格执行《中华人民共和国国家通用语言文字法(2000-10-31)》和新闻出版总署 2010 年 12 月 24 日发布的《关于进一步规范出版物文字使用的通知》, 以及 1992 年新闻出版总署、国家语言文字工作委员会发布的《出版物汉字使用管理规定》, 以 1986 年 10 月国家语言文字工作委员会重新发布的《简化字总表》和 1988 年 3 月国家语言文字工作委员会和新闻出版总署发布的《现代汉语通用字表》为准。

本刊编辑部