

干细胞治疗终末期肝病疗效及安全性系统评价

赖长祥, 何清, 白冰, 唐情容, 唐奇远, 何逸洲, 李知玉, 刘航君, 张斌 (广东医学院附属深圳市第三人民医院, 深圳 518112)

摘要: 目的 系统评价干细胞治疗终末期肝病的疗效及安全性。方法 采用Cochrane系统评价方法, 检索Cochrane图书馆临床对照试验数据库、CNKI、EMbase、CBM、PubMed、万方数据库等电子资料库以及中文科技期刊数据库VIP。由2名评价者共同评价所纳入研究的质量, 对同质研究进行Meta分析。结果 共纳入11个研究、468例终末期肝病患者。其中3篇文献采用随机数字法分组并实施盲法, 其余8篇文献未描述具体随机方法、未实施盲法。2篇文献采用信封分配隐藏方法, 其余文献均未描述分配隐藏方法。按观察指标和观察时间进行亚组分析: ①在降低Meld评分方面: 治疗1个月、3个月、6个月后干细胞治疗组优于对照组, 差异有统计学意义[WMD = -1.65, 95%CI (-2.95, -0.35); WMD = -2.54, 95%CI (-3.85, -1.23); WMD = -2.76, 95%CI (-4.11, -1.40)]; 而治疗12个月时治疗组与对照组差异无统计学意义[WMD = 0.20, 95%CI (-1.76, 2.16)]。②在降低Child-Pugh分级方面: 治疗1个月、6个月时干细胞治疗组均优于对照组, 差异有统计学意义[WMD = -2.0, 95%CI (-2.55, -1.45); WMD = -0.90, 95%CI (-1.39, -0.41)]。治疗3个月、12个月时干细胞治疗组与对照组差异无统计学意义[WMD = 0.20, 95%CI (-1.48, 1.88); WMD = 0.60, 95%CI (-0.93, 2.13)]。③在血清白蛋白升高方面: 治疗1个月时, 治疗组均优于对照组, 差异均有统计学意义; 治疗3个月时, 2项研究显示治疗组优于对照组, 1项研究显示对照组优于治疗组, 差异均有统计学意义; 治疗6个月时治疗组优于对照组, 差异均有统计学意义; 治疗12个月时, 1项研究显示治疗组与对照组差异无统计学意义; 1项研究对照组优于干细胞组, 差异有统计学意义。④血清胆红素降低量: 疗程1个月、3个月时, 治疗组均优于对照组, 差异均有统计学意义; 治疗6个月、12个月时治疗组与对照组无统计学差异。⑤血清ALT降低量的变化: 治疗1个月时2项研究显示治疗组优于对照组, 差异有统计学意义, 1项研究治疗组与对照组无统计学差异; 3个月、6个月、12个月时均显示治疗组与对照组无统计学意义。⑥在生存率方面: 治疗10周及6个月时研究显示干细胞治疗组优于对照组, 差异均有统计学意义。结论 现有研究显示, 干细胞对终末期肝病患者的Child评分、Meld评分、血清白蛋白、血清胆红素、ALT有改善, 且能改善患者的临床症状、提高患者短期的生存率, 无严重不良反应, 但其远期疗效及生存预后尚不确定, 尚需更大量的文献进一步的研究报道。

关键词: 干细胞; 终末期肝病; 系统评价; 随机对照试验

Effect and safety of stem cell therapy in treatment of end-stage liver disease: a systematic review

LAI Chang-xiang, HE Qing, BAI Bing, TANG Qing-rong, TANG Qi-yuan, HE Yi-zhou, LI Zhi-yu, LIU Hang-jun, ZHANG Bin (The Third People's Hospital of Shenzhen Affiliated to Guangdong Medical University, Shenzhen 518112, Guangdong Province, China)

Abstract: Objective To review the effect and safety of stem cell therapy in treatment of patients with end-stage liver diseases systematically. **Methods** Articles were searched from the Cochrane Database of Controlled Trials Register (CCTR), PubMed, EMBASE, the Chinese Biomedical Database (CBM), CNKI, Chinese Scientific and Technological Journal Database (VIP database) and Wanfang Database. Quality assessment and data extraction were conducted by two reviewers independently, and disagreement, if any, was resolved by discussion. Meta-analysis was performed for homogeneous studies. **Results** Total of 11 studies including 468 patients met the inclusion criteria were enrolled in our systematic review. Three studies were grouped by a randomly number count and performed blindly, other eight studies did not describe the detail randomized

methods. Two studies performed the envelope allocation methods, other studies did not enforce allocation concealment and none of the trials performed blinding. Subgroup analysis were conducted based on the indexes measured and interventions: ① In terms of reducing Meld, the stem cell therapy group was more effective than the control group after treating for 1 month, 3 months and 6 months [WMD = -1.65, 95%CI (-2.95, -0.35); WMD = -2.54, 95%CI (-3.85, -1.23); WMD = -2.76, 95%CI (-4.11, -1.40)]. No significant differences, however, were found after treating for 12 months [WMD = 0.20, 95%CI (-1.76, 2.16)]. ② In terms of reducing Child-Pugh grade, the stem cell therapy group was more effective than the control group in 1 month and 6 months [WMD = -2.0, 95%CI (-2.55, -1.45); WMD = -0.90, 95%CI (-1.39, -0.41)]. However, no significant differences were found after treating for 3 months and 12 months [WMD = 0.20, 95%CI (-1.48, 1.88); WMD = 0.60, 95%CI (-0.93, 2.13)]. ③ In terms of raising serum albumin, the stem cell therapy group was more effective than the control group in 1 month. Two studies showed that therapy group was more effective than the control group and one study showed the opposite results when the course was 3 months, and differences among these groups were statistically significant. When the treatment course was 6 months, therapy group was more effective than the control group, and the differences were statistically significant. One study showed no statistical significant difference and one study had statistically significant difference between control and therapy groups when the treatment course was 12 months. ④ In terms of reducing serum bilirubin, the stem cell therapy group manifested better effective than the control group when the treatment course was 1 month and 3 months and no significant differences were noted when the course was 6 months and 12 months. ⑤ In terms of reducing ALT, two studies showed the stem cell therapy group was more effective than the control group and one study reported an opposite result. No statistical significance, however, were found in two groups when the course was 3 months, 6 months and 12 months. ⑥ In terms of raising survival rate, the stem cell therapy group was more effective than the control group when the treatment course was 10 weeks and 6 months. **Conclusions** Recent researches indicated that stem cell therapy in treatment of end-stage liver disease can improve the Child score, Meld score, serum albumin, serum bilirubin, and ALT levels. In addition, it also can relieve clinical symptoms and improve the short-term survival rate of the patients with no seriously adverse reactions. However, the long-term curative effect and prognosis of survival remain uncertain. More studies were needed for further investigation.

Key words: Stem cell; End-stage liver disease; System evaluation; Randomized controlled trial

终末期肝病是指各种急性或慢性肝病用其他内外科方法无法治愈,预计在短期内(6~12个月)无法避免死亡的疾病。其病理特点是各种原因引起的肝硬化门脉高压病晚期以及肝细胞坏死导致肝功能衰竭。原位肝移植仍是目前治疗终末期肝病的最佳选择^[1]。但适合肝移植的患者中,仅有0.04%接受肝移植治疗,而且从医疗经济学角度分析,器官移植费用昂贵,对国家、社会、个人都是一种沉重的经济负担^[2]。因此寻找新的终末期肝病治疗方法成为目前面临的问题。干细胞具有无限自我更新能力,可以通过分化成肝脏组织恢复肝脏生理功能。通过动物实验和临床实践已经证实了干细胞的再生能力,其能够刺激肝脏使其恢复生理功能^[3,4]。目前通过输注胚胎干细胞和成体干细胞进行治疗已逐渐在临床中广泛应用。迄今,国内外学者对干细胞治疗终末期肝病的临床疗效进行了广泛的观察,但结论不尽一致,如高志良等^[5]报道的自体骨髓干细胞经肝固有动脉介入法自体移植治疗32例肝功能衰竭患者,结果表明肝功能、凝血功能、自觉症状、转归和预

后方面的改善均优于对照组;也有学者认为通过门静脉回输自体骨髓CD133⁺细胞和单个核细胞治疗失代偿性肝硬化效果并不十分理想^[6];甚至有报道提示间质干细胞具有形成肝细胞或促进肝纤维化的双重作用^[7]。本文拟利用循证医学的系统评价方法进行荟萃分析,对目前干细胞治疗终末期肝病的长期安全性和远期疗效进行评估。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 文献类型 均为随机对照试验(RCT),无论是否采用盲法。

1.1.2 研究对象 终末期肝病(进展性慢性肝病、急性或亚急性肝功能衰竭)患者,性别、年龄、种族不限。文献纳入标准包括:①以患者为观察对象,涉及干细胞治疗与终末期肝病关系的有对照的前瞻性观察性研究;②RCT;③队列研究;④基础研究或动物实验合并有人体研究的也予纳入。排除标准:①一切无对照的试验;②历史性对照研究;③关于肝癌的研究;④病例复习和回顾性研究;⑤非汉语

及英语文献。

1.1.3 干预措施 试验组为干细胞组、干细胞+内科治疗组,护肝治疗+干细胞,基础治疗+干细胞,对照组为内科治疗。

1.1.4 结局指标 主要结局指标:病死率、生存率、生存质量。次要结局指标:肝脏生物化学指标(ALT降低量、ALB提升量、PTA改善情况)、并发症控制(肝性脑病、消化道出血、肾功能损害、自发性腹膜炎、酸碱电解质紊乱、肝肺综合征、门静脉血栓形成)和改善情况以及其他(影像学上彩色超声和CT的变化、MELD、Child评分改善情况)。

1.2 检索策略 检索PubMed、Cochrane Database of Systematic Reviews、Cochrane Central Register of Controlled Trials、EMbase、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊全文数据库(VIP)和万方数据库。检索策略采取主题词检索与关键词检索结合的方式,中文以干细胞、终末期肝病、肝硬化、肝衰竭为主题词和关键词进行检索。英文以((“Stem Cells”[Mesh]) OR “Stem Cells”, (((“Liver Failure”[Mesh]) OR “Liver Failure”[Mesh])) AND ((“Stem Cells”[Mesh]) OR “Stem Cells”)) NOT ((“Animals”[Mesh]) NOT “Humans”[Mesh])进行检索。

1.3 纳入文献的方法学质量评价 由两名评价员独立选择试验、提取资料,并致电原文献作者确定试验的具体实施过程,如遇分歧则通过讨论或由第3位研究者决定。文章采用Cochrane Reviewers' Handbook 5.1.0随机对照试验的质量评价标准^[8],由2位研究者对每篇符合纳入标准的文献进行方法学质量评价。

1.4 统计学处理 采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.0统计学软件,采用意向治疗分析的方法处理数据。计数资料用RR及其95%CI,连续变量用WMD及其95%CI为疗效分析统计量。如果合并研究之间存在异质性,从疗程、剂量和研究质量等方面寻找异质性原因,并采用亚组分析和敏感性分析进行处理;若未找到异质性的原因,则采用随机效应模型进行Meta分析,若异质性过大则放弃Meta分析只做一般的统计描述,反之则采用固定效应模型。缺失或失访病例的计数资料采用“最差情况演示”分析。潜在的发表偏倚采用“倒漏斗图”分析。

2 结果

2.1 筛选文献 初检出863篇文献,其中中文文献246篇、英文文献617篇。通过阅读文题和摘要,排除内容重复、普通综述、病例报告、动物实验、药理学、药代动力学等文献,共筛选出27个临床

研究,其中中文文献13篇,英文文献14篇。通过进一步阅读全文,排除非随机、治疗组干预措施不符合及不符合纳入标准的文献16篇,最终纳入11个RCT研究^[9-19]。研究地点为中国、瑞士、伊朗、意大利、埃及,每篇研究例数21~80例,共计468例,其中试验组(干细胞、干细胞+内科治疗组,护肝治疗+干细胞,基础治疗+干细胞)253例,对照组(内科综合治疗)215例,见图1。

2.2 纳入研究特征 11篇纳入文献中其具体观察指标、随机方法、盲法、分配隐藏、退出及失访、不良反应等情况见表1。

2.3 结果分析 随机分配方法:11篇纳入文献中,3篇^[13,14,19]采用随机数字表法分配治疗组与安慰剂组,其余8篇未注明随机分配方法。分配方案隐藏:2篇^[13,14]注明治疗组与安慰剂组采用信封隐藏方法实施盲法。3篇^[9,12,23]注明了失访、脱落病例数,其余文献均未注明失访、丢失、脱落病例数,未实施盲法,未注明随访,未报告随机分配方案隐藏的方法,具有选择偏倚的中度可能性及测量偏倚的高度可能性。此外,5篇^[10-13,19]文献报告了累计生存率(以总体病死率来衡量)。

2.4 观察指标分析

2.4.1 Meld评分降低量 治疗1个月后,共2项研究^[10,14]统计了经治疗后的Meld降低量,研究间无统计学异质性($P=0.34$, $I^2=0$),荟萃结果显示治疗组Meld评分降低量优于对照组,差异有统计学意义[WMD=-1.65, 95%CI(-2.95, -0.35)],见图2。

治疗3个月后,共3项研究^[9,10,14]统计了经治疗后的Meld评分降低量,研究间无统计学异质性($P=0.14$, $I^2=49$),荟萃结果显示治疗组Meld评分降低量优于对照组,差异有统计学意义[WMD=-2.54, 95%CI(-3.85, -1.23)],见图3。

治疗6个月后,共2项研究^[10,14]统计了经治疗后的Meld降低量,研究间无统计学异质性($P=$

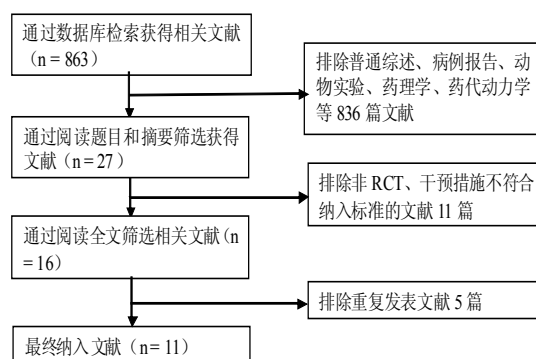


图1 文献筛选流程及结果

表 1 11 篇纳入文献研究特征

研究	干预措施		途径	测量指标
	实验组	对照组		
1.MeiMoha madnejad-2013	内科治疗+骨髓间充质细胞 (n=15)	内科治疗+安慰剂治疗 (n=12)	外周静脉	MELD 评分、Child 评分、血清白蛋白、 INF、CT 下肝体积、AST、ALT
2.Peng-2011	内科治疗+自体骨髓间充质细胞 (n=6)	内科治疗 (n=15)	肝动脉	ALT、血清白蛋白、胆红素、凝血时间、 MELD 评分、生存率
3.SHI-2012	内科治疗+人脐间质干细胞 (n=24)	内科治疗+生理盐水 (n=19)	手臂静脉	生存率
4.Honsny-2014	自体骨髓干细胞 (n=20)	支持对症治疗 (n=20)	外周静脉	胆红素、血清白蛋白、INF、AST、ALT、 生存率、生活质量
5.Lauren Spahr-2013	单核细胞 (n=28)	标准的内科治疗 (n=30)	肝动脉	INF-a、IL-6、肌酐、肝活组织检查、肝组 织炎症情况、生存率
6.Mohie Eldeen-2011	自体骨髓干细胞 (n=20)	支持对症治疗 (n=20)	脾内、肝内 静脉	MELD 评分、Child 评分、乏力、疲劳、下 肢水肿等临床症状
7.孙娟-2012	常规治疗+人脐带间质干细胞 (n=22)	常规治疗 (n=22)	未描述	精神健康、生理健康、躯体疼痛
8.王方-2012	护肝治疗+人脐带血干细胞 (n=25)	护肝治疗 (n=27)	肝固有动脉	ALT、AST、血清白蛋白、凝血时间、胆红 素、乏力、纳差等临床症状
9.王方-2011	基础治疗+自体骨髓干细胞 (n=18)	基础治疗 (n=20)	门静脉	ALT、AST、血清白蛋白、凝血时间、胆红 素、乏力、纳差等临床症状
10.康海燕-2012	自体骨髓干细胞 20 例、自体骨髓 干细胞+胸腺肽 40 例 (n=60)	基础治疗 (n=20)	肝固有动脉	ALT、AST、血清胆红素、凝血时间、胆碱 酯酶、血清白蛋白、乏力、腹胀临床症状
11.陈俊峰-2012	异体骨髓干细胞 (n=15)	标准内科治疗 (n=10)	未提及	ALT、AST、血清胆红素、凝血时间、生存 率

研究	方法学质量评估					
	随机方法	盲法	分配隐藏	退出或失访	随访	不良反应
1.MeiMoha madnejad-2013	未描述	未描述	未描述	实验组、对照组各失 访 1 例	3 个月、12 个 月	无
2.Peng-2011	未描述	未描述	未描述	不清楚	3 个月、6 个月、 9 个月、12 个 月	无严重不良反应（发热、 感染、出血、肝病）
3.SHI-2012	未描述	未描述	未描述	不清楚	10 周	无严重不良反应（发热、 外周水肿、皮疹、恶心等）
4.Honsny-2014	未描述	未描述	未描述	对照组死亡退出 5 例 3 月后实验组死亡退 出 2 例、对照组死亡 退出 4 例、失访 4 例	3 个月、6 个月	无不良反应
5.Lauren Spahr-2013	电脑生成随机号	实施盲法	有，信封隐 藏		3 个月	实验组 1 例出现股动脉血 肿
6.Mohie Eldeen-2011	卡片随机方法	实施盲法	有，信封隐 藏	不清楚	6 个月	肝静脉注射 7 例出现畏寒、 发热，用退热药后缓解
7.孙娟-2012	未描述	未描述	未描述	不清楚	3 个月	未观察
8.王方-2012	未描述	未描述	未描述	不清楚	2 个月	无不良反应
9.王方-2011	未描述	未描述	未描述	不清楚	2 个月	无不良反应
10.康海燕-2012	未描述	未描述	未描述	不清楚	1 个月	无不良反应
11.陈俊峰-2012	SPSS 生成随机数字	实施盲法	未描述	不清楚	6 个月	实验组出现发热，予对症 处理后缓解

0.44, $I^2=0$), 荟萃结果显示治疗组 Meld 评分降低量优于对照组, 差异有统计学意义 [WMD = -2.76, 95%CI (-4.11, -1.40)], 见图 4。

治疗 12 个月后, 共 2 项研究^[9,14]统计了经治疗后的 Meld 降低量, 研究间无统计学异质性 ($P=0.30$, $I^2=5$), 荟萃结果显示治疗组与对照组差异无统计学意义 [WMD = 0.20, 95%CI (-1.76, 2.16)], 见图 5。

2.4.2 Child 评分降低量 治疗 1 个月后, 共纳入 1 项研究^[14], 结果显示治疗组 Child 评分降低量优于对照组, 差异有统计学意义 [WMD = -2.0, 95%CI (-2.55, -1.45)]。治疗 3 个月后, 共纳入 1 项研究^[9], 结果显示治疗组与对照组差异无统计学意义

[WMD = 0.20, 95%CI (-1.48, 1.88)]。治疗 6 个月
后, 共纳入 1 项研究^[14], 结果显示治疗组 Child 评分降低量优于对照组, 差异有统计学意义 [WMD = -0.90, 95%CI (-1.39, -0.41)]。治疗 12 个月后, 共纳入 1 项研究^[9], 结果显示治疗组 Child 评分降低量与对照组差异无统计学意义 [WMD = 0.60, 95%CI (-0.93, 2.13)]。

2.4.3 血清白蛋白升高量 治疗 1 个月后, 共纳入 3 项研究^[10,12,18], 其中 2 项研究^[10,18]间无统计学异质性 ($P=0.9$, $I^2=0$), 荟萃结果显示治疗组血清白蛋白升高量优于对照组, 差异有统计学意义 [WMD = 1.43, 95%CI (0.32, 2.54)], 见图 6; 1 项研究^[12]显示治疗组血清白蛋白升高量优于对照组, 差异有

统计学意义 [WMD = 0.42, 95%CI (0.23, 0.61)]。

治疗3个月后,共纳入3项研究^[9,10,12],其中2项研究^[10,12]结果显示治疗组血清白蛋白升高量优于对照组,差异均有统计学意义,分别为[WMD = 0.36, 95%CI (0.17, 0.55)], [WMD = 2.82, 95%CI (0.75, 4.89)]。另外1项研究^[9]结果显示对照组血清白蛋白升高量优于治疗组,差异有统计学意义 [WMD = -0.50, 95%CI (-0.97, -0.03)]。

治疗6个月后,共纳入2项研究^[10,12],2项研究均显示治疗组血清白蛋白升高量优于对照组,差异有统计学意义 [WMD = 2.57, 95%CI (0.22, 4.92); WMD = 0.63, 95%CI (0.39, 0.87)]。

治疗12个月后,共纳入2项研究^[9,10],1项研究^[10]结果显示对照组血清白蛋白升高量与治疗组相比,差异无统计学意义 [WMD = 0.07, 95%CI (-2.15, 2.29)]。1项研究^[9]显示对照组血清白蛋白升高量

优于实验组,差异有统计学意义, [WMD = -0.80, 95%CI (-1.26, -0.34)] (注:治疗3个月、6个月、12个月时因血清白蛋白测量标准不统一,存在异质性,故均采用描述性评价)。

2.4.4 血清胆红素降低量 治疗1个月后,共纳入3项研究^[10,12,18],其中2项研究^[10,18]间无统计学异质性 ($P = 0.39$, $I^2 = 0$),荟萃结果显示治疗组血清胆红素降低量优于对照组,差异有统计学意义 [WMD = -21.60, 95%CI (-36.79, -6.41)]。见图7; 1项研究^[12]结果显示治疗组血清胆红素降低量优于对照组,差异有统计学意义 [WMD = -1.14, 95%CI (-2.65, -0.17)]。

治疗3个月后,共纳入2项研究^[10,12],2项研究结果均显示治疗组血清胆红素降低量优于对照组,差异有统计学意义 [WMD = -15.45, 95%CI (-27.32, -3.58); WMD = -15.45, 95%CI (-27.32, -3.58)]。

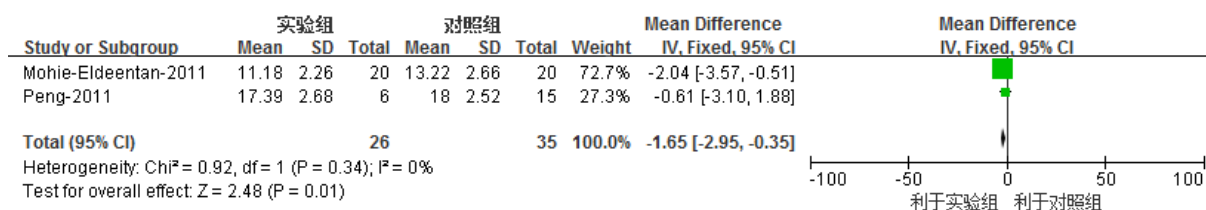


图2 干细胞治疗实验组与内科治疗对照组治疗1个月后Meld评分降低量的Meta分析

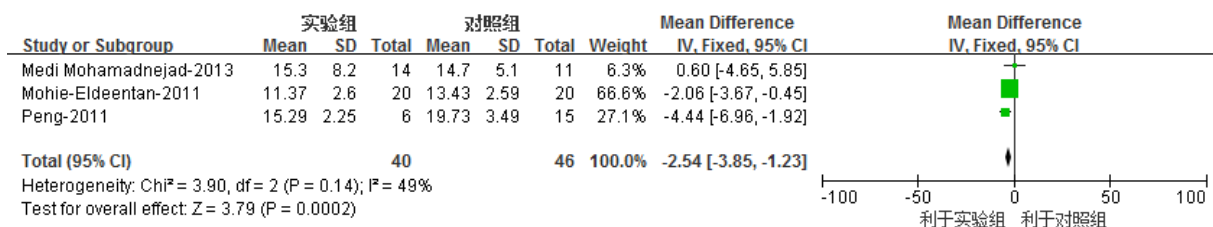


图3 干细胞治疗实验组与内科治疗对照组治疗3个月后Meld评分降低量的Meta分析

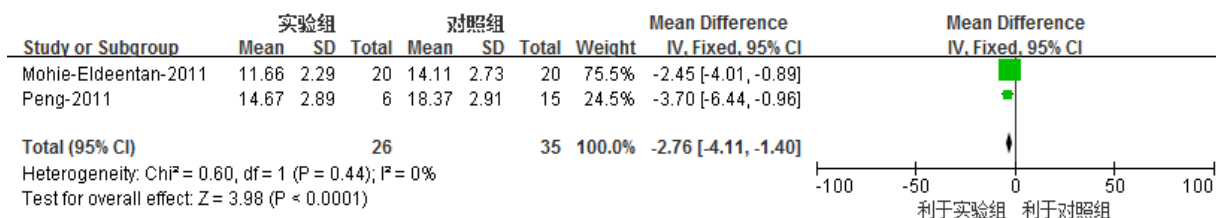


图4 干细胞治疗实验组与内科治疗对照组治疗6个月后Meld评分降低量的Meta分析

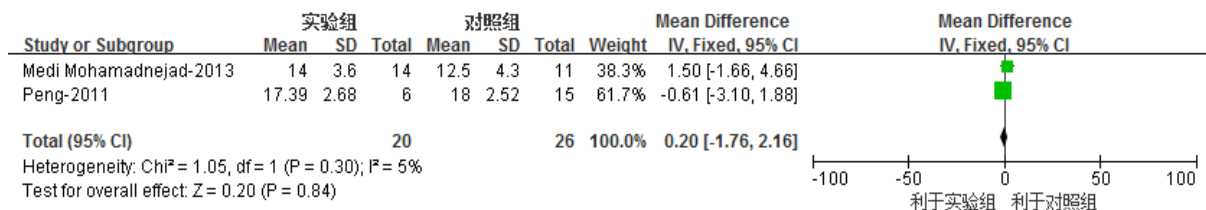


图5 干细胞治疗实验组与内科治疗对照组治疗12个月后Meld评分降低量的Meta分析

治疗 6 个月后, 共纳入 2 项研究^[10,12], 1 项研究^[12] 结果显示治疗组血清胆红素降低量优于对照组, 差异有统计学意义[WMD = -2.18, 95%CI (-3.55, -0.81)], 1 项研究^[10] 结果显示治疗组与对照组血清胆红素降低量无统计学差异[WMD = -3.53, 95%CI (-10.02, 2.96)]。(注: 治疗 3 个月和 6 个月时因血清胆红素测量的标准不统一, 存在异质性, 故均采用描述性评价)。

治疗 12 个月后, 共纳入 1 项研究^[10], 研究结果显示治疗组与对照组血清胆红素降低量无统计学差异[WMD = 2.90, 95%CI (-2.89, 8.69)]。

2.4.5 血清 ALT 降低量的变化 治疗 1 个月后, 共纳入 3 项研究^[10,12,18], 其中 2 项研究^[10,18] 间无统计学异质性($P = 0.57$, $I^2 = 0$), 荟萃结果显示治疗组血清 ALT 降低量优于对照组, 差异有统计学意义[WMD = -21.73, 95%CI (-33.09, -10.36)], 见图 8。1 项研究^[12] 显示对照组与实验组血清 ALT 降低量无统计学差异[WMD = 0.29, 95%CI (-0.05, 0.63)]。

治疗 3 个月后, 共纳入 3 项研究^[9,10,12]。其中 2 项研究^[9,10] 间无统计学异质性($P = 0.53$, $I^2 = 0$), 荟萃结果显示治疗组与对照组血清 ALT 降低量差异无统计学意义[WMD = -8.98, 95%CI (-19.31,

1.36)], 见图 9。1 项研究^[12] 显示对照组与实验组血清 ALT 降低量无统计学差异[WMD = 0.25, 95%CI (-0.14, 0.64)]。

治疗 6 个月后, 共纳入 1 项研究^[19], 结果显示治疗组与对照组血清 ALT 降低量差异无统计学意义[WMD = -3.45, 95%CI (-8.21, 3.26)]。

治疗 12 个月后, 共纳入 2 项研究^[9,10], 研究间无统计学异质性($P = 0.30$, $I^2 = 5$), 荟萃结果显示治疗组与对照组血清 ALT 降低量无统计学差异[WMD = 4.14, 95%CI (-0.64, 8.93)], 见图 10。

2.4.6 生存率的改善 治疗 3 个月后, 共纳入 1 项研究^[13], 结果显示治疗组生存率优于对照组, 差异有统计学意义[WMD = 4.73, 95%CI (0.91, 24.62)]; 有 1 项研究^[10] 提出 3 个月后对照组与实验组生存率差异无统计学意义。1 项研究^[11] 指出治疗 10 周后能提高实验组的生存率, 差异有统计学意义。

治疗 6 个月后, 共纳入 2 项研究^[12,19], 研究间无统计学异质性($P = 0.35$, $I^2 = 0$), 荟萃结果显示治疗组生存率优于对照组, 差异有统计学意义[WMD = 5.70, 95%CI (1.18, 27.50)], 见图 11。

2.4.7 临床症状改善情况 11 项研究中有 7 项^[10,12,14,16-18] 报道了临床症状改善情况, 包括乏力、纳差、疲劳、

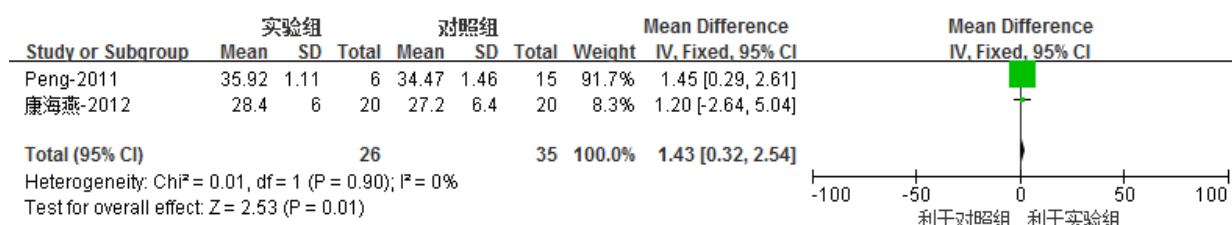


图 6 干细胞治疗实验组与内科治疗对照组治疗 1 个月后血清白蛋白升高量的 Meta 分析

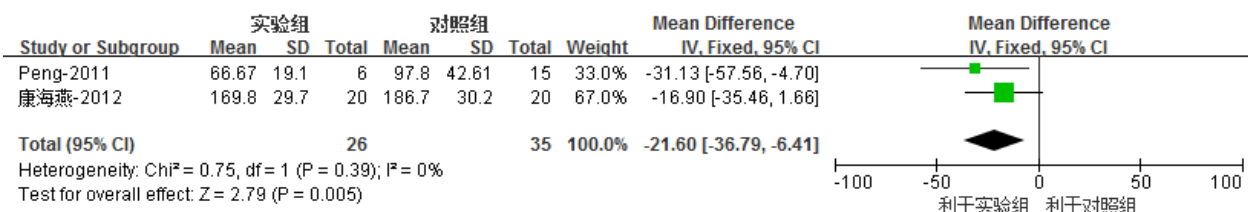


图 7 干细胞治疗实验组与内科治疗对照组治疗 1 个月后血清胆红素降低量的 Meta 分析

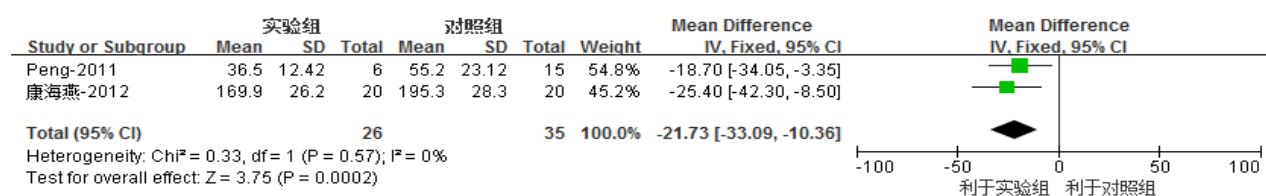


图 8 干细胞治疗实验组与内科治疗对照组治疗 1 个月后血清 ALT 降低量的 Meta 分析

下肢水肿、腹胀、精神健康、生理健康、躯体疼痛情况,治疗组较对照组都有明显改善,差异有统计学意义。

2.4.8 肝癌的发生 11项研究中有7项^[9-14,19]报道了肝癌的发生情况,包括肝癌及肝内占位情况,结果均未见肝癌及肝内占位的发生。

2.4.9 肝组织病理的变化 1项研究^[13]观察了治疗组1个月后肝组织病理的变化,肝活组织检查结果显示肝脏组织炎症变性无显著变化。

2.4.10 影像学的改变 1项研究^[9]观察了治疗组及对照组治疗3个月、12个月时CT下肝脏体积变化的情况,发现肝组织体积较前缩小,经分析无临床意义。

2.5 不良反应 11项研究中9项^[10-14,17-19]报道了不良反应的发生情况,包括发热、感染、出血、肝痛、外周水肿、皮疹、消化道症状,发现12例患者有畏寒、发热,予对症处理后,症状缓解,其中1例发生股动脉血肿,无其他显著异常改变。

3 讨论

我国慢性乙型病毒性肝炎患者近3000万,仅此类终末期患者至少约600万人。终末期肝病给人类健康带来极大威胁,且临床疗效并不尽如人意。干细胞治疗对终末期肝病的短期生物化学指标及远

期生存率的改善,无论在基础还是临床仍处于研究阶段。目前亟需对干细胞治疗终末期肝病的文献资料进行科学评价。

两篇已发表的荟萃分析^[20,21]评估了造血干细胞治疗肝硬化和肝功能衰竭的疗效,但其只对自体造血干细胞的疗效进行分析,且这两篇荟萃分析中纳入的对照试验均不足10个,使其最终分析结果有一定的局限性。本文检索到干细胞治疗终末期肝病的文献863篇,其中临床研究文献16篇,有11项研究符合本文评价的纳入标准。对患者的临床症状分析发现,治疗组较对照组有明显改善。在生物化学指标如血清白蛋白提升、血清胆红素、ALT降低及Meld、Child评分改善情况,纳入的文献均显示治疗1个月后治疗组优于对照组;其中1项研究观察了治疗组1个月后肝活组织检查结果,肝脏组织炎症变性无明显变化。疗程10周、6个月时提示治疗组生存率优于对照组。6个月、9个月、12个月后,不同研究对不同的生物化学指标改善有不同的观点。治疗组均未见肝癌及肝内占位的发生。治疗组不良反应的发生率低,经对症处理后均能缓解。综上所述,干细胞治疗短期疗效值得肯定,而且是安全的。随着观察时间的延长,干细胞治疗的长期疗效及安全性尚需进一步确定。

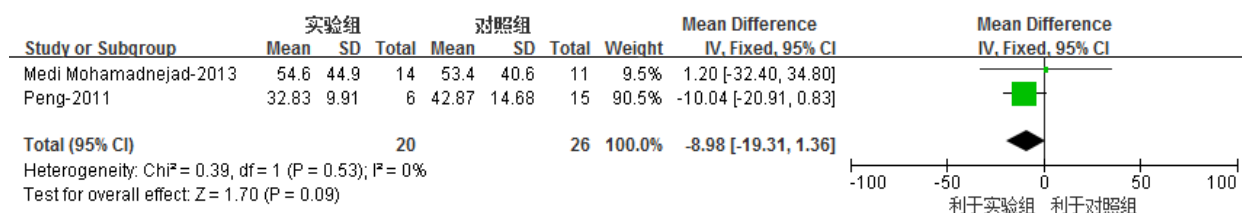


图9 干细胞治疗实验组与内科治疗对照组治疗3个月后血清ALT降低量的Meta分析

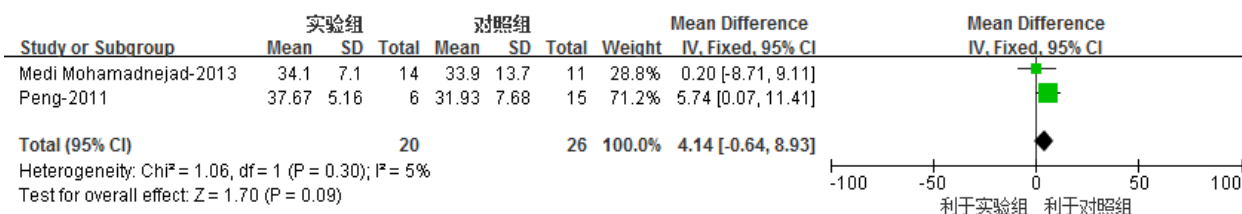


图10 干细胞治疗实验组与内科治疗对照组治疗12个月后血清ALT降低量的Meta分析

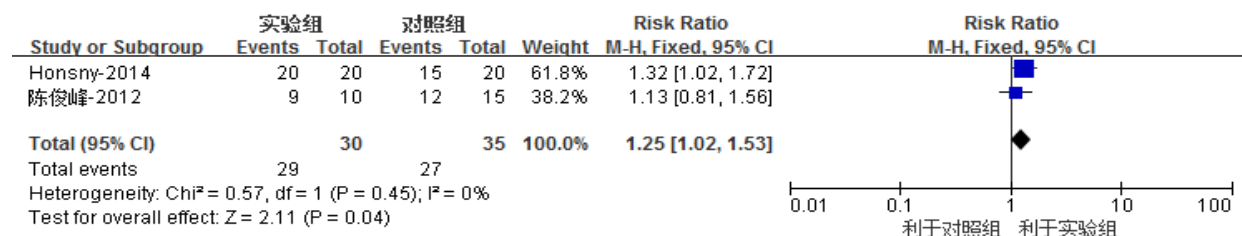


图11 干细胞治疗实验组与内科治疗对照组治疗6个月后生存率的Meta分析

本系统评价所纳入的文献存在如下问题:①纳入研究文献中仅3篇采用了随机数字表法来分配治疗组与安慰剂组,其余8篇未注明随机分配方法。在分配方案隐藏中仅2篇文章注明治疗组与安慰剂组采用信封隐藏方法并实施盲法。3篇文章注明了失访、脱落病例数,其余文献均未注明失访、脱落病例及丢失数,未注明随访,未实施盲法,未报告随机分配方案隐藏的方法,这些均可导致试验的选择性偏倚;②纳入统计的指标存在异质性,特别是测量指标(如胆红素、血清白蛋白、ALT)的标准不统一;③所纳入的11项试验均多采用中间指标(如转氨酶、Child评分、Meld评分),仅5项研究报道了病死率的终点指标,无法判断整体疗效。④临床实践中患者病情的轻重、人种分布、疗程长短等不同,也可能会影响对该系统评价的可靠性。

由于本文系统评价纳入的文献所采用的观察指标、指标测量方法与时间均存在差异,故依照观察指标、指标测量时间不同而进行亚组分析,但效应量合并时存在统计学异质性问题,考虑受以下因素的影响,同样这也是本文的不足:①荟萃分析的患者纳入研究的特征并未具体分为不同年龄、人种或性别群体,因此干细胞治疗的疗效在不同年龄组和性别仍不清楚。②注入的干细胞剂量、种类及途径效应尚不清楚,有研究通过对20例肝功能衰竭患者手臂静脉注射逐渐增加干细胞剂量的实验表明,最多注入 2×10^8 个/次造血干细胞时对患者也是安全的^[22]。这些都与目前关于干细胞的相关研究较少,仍处于起步探索阶段,纳入的文献相对较少,无法再根据上述异质性进行亚组分析有关,尚需要收集更多大样本、多中心、高质量的研究,通过更加细化的亚组分析予以进一步证实干细胞治疗终末期肝病的临床应用价值。

综上所述,干细胞治疗可改善终末期肝病患者的Child评分、Meld评分、血清白蛋白、血清胆红素、ALT水平且能改善患者的临床症状、降低患者短期的病死率,无严重不良反应,但其远期生存预后及安全性尚不确定。由于本系统评价纳入文献存在异质性,特别是测量指标的标准不统一,如不同文献对治疗3个月后血清白蛋白的变化得出相反结论,而无法进一步进行荟萃分析,同时因纳入文献存在选择性偏倚和测量性偏倚的可能性,影响其临床应用价值,还需对更为大量的文献进行分析。

参考文献

- [1] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社,2008:456-467.
- [2] 陈积圣,商昌珍. 肝干细胞移植及其应用前景[J]. 新医学,2005,39:704-705.

- [3] Zhao W, Li JJ, Cao DY, et al. Intravenous injection of mesenchymal stem cells is effective in treating liver fibrosis[J]. World J Gastroenterol,2012,18:1048-1058.
- [4] Saito T, Okumoto K, Haga H. Potential therapeutic application of intravenous autologous bone marrow infusion in patients with alcoholic liver cirrhosis[J]. Stem Cells Dev,2011,20:1503-1510.
- [5] 高志良,彭亮,崇雨田,等. 骨髓间充质干细胞自体移植治疗慢性肝衰竭的疗效研究[J]. 现代消化及介入杂志,2007,12:23-27.
- [6] Nikeghbalian S, Pournasr B, Aghdami N, et al. Autologous transplantation of bone marrow-derived mononuclear and CD133⁺ cells in patients with decompensated cirrhosis[J]. Arch Iranian Med,2011,14:12-17.
- [7] di Bonzo LV, Ferrero I, Cravanzola C, et al. Human mesenchymal stem cells as a two-edged sword in hepatic regenerative medicine: engraftment and hepatocyte differentiation versus profibrogenic potential[J]. Gut,2008,57:223-231.
- [8] Julian PT Higgins and Sally Greeneditors,ditors. Cochrane Reviewers'Handbook 5.1.0[up&ted Jalluary 2011][EB/OL]. In:The Cochrane Library,Issue 1, 2011.Oxford:Update Software. Up-dated quarterly.UR: <http://handbook.cochrane.org/>.
- [9] Mohamadnejad M, Alimoghaddam K, Bagheri M, et al. Randomized placebo-co Ntrolled trial of mesenchymal stem cell transplantation in decompensated Ccirrhosis[J]. Liver Int,2013,1478-3223.
- [10] 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,2011,54:820-828.
- [11] 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[J]. Stem Cells Transl Med,2012,1:725-731.
- [12] Salama H, Zekri AR, Medhat E, et al. Peripheral vein infusion of autologous mesenchymal stem cells in Egyptian HCV-positive patients with end-stage liver disease[J]. Stem Cell Res Ther,2014,5:70.
- [13] Spahr L, Chalandon Y, Terraz S, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in patients with decompensated alcoholic liver disease: a randomized controlled trial[J]. PLoS One,2013,8:1-10.
- [14] 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,2011,23:936-941.
- [15] 孙娟,皮红英. 人脐带间充质干细胞治疗对乙型肝炎肝硬化患者生命质量的影响[J]. 齐鲁护理杂志,2012,18:8-9.
- [16] 王方,张静,冯淑娟,等. 经肝动脉注入脐带血干细胞治疗失代偿期肝硬化患者25例疗效观察[J]. 实用肝脏病杂志,2012,15:536-538.
- [17] 王方,张静,周新人,等. 经门静脉自体骨髓干细胞移植治疗失代偿期肝硬化18例疗效观察[J]. 实用肝脏病杂志,2011,14:200-206.
- [18] 康海燕,许文进,赵子龙,等. 自体骨髓干细胞移植联合胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗肝衰竭的临床研究[J]. 山东医药,2012,52:68-69.
- [19] 陈俊峰,林炳亮. 异体骨髓间充质干细胞移植治疗慢加急性乙型肝炎衰竭可行性研究: 单中心小样本随机对照试验[D]. 中山大学,硕士学位论文,2012.
- [20] Ma XR, Tang YL, Xuan M, et al. Transplantation of Autologous Mesenchymal Stem Cells for End-Stage Liver Cirrhosis: A Meta-Analysis Based on Seven Controlled Trials[J]. Gastroenterol Res Pract,2015,2015:908275.
- [21] Wang K, Chen X, Ren J. Autologous bone marrow stem cell transplantation in patients with liver failure: a meta-analytic review[J]. Stem Cells Dev,2015,24:147-159.
- [22] 傅青春,姜舒,王晓今,等. 人脐带间充质干细胞剂量递增静脉输注治疗失代偿期肝硬化的安全性研究[J]. 肝脏,2014,19:3-7.

收稿日期: 2015-08-21