·专家论坛·

成体干细胞治疗终末期肝病的临床研究进展

崔丽娜，韩英

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.10.001
【中图分类号】 R575.3　【文献标志码】 C　【文章编号】 1671-0800(2025)10-0991-03

以肝硬化失代偿期和慢加急性肝衰竭（acute on chronic liver failure，ACLF）为代表的终末期肝病是在慢性肝病缓慢进展或快速进展至晚期阶段，肝脏功能严重受损，出现以肝功能衰竭为主的临床症候群。尽管针对病因及去除病因的治疗对临床预后有所改善，但总体病死率仍较高。目前肝移植围手术期管理临床经验逐渐成熟，且器官捐献意愿和数量也在增长，但肝移植作为治疗终末期肝病的有效方法之一，其临床应用依然受限。干细胞的自我更新能力和多向分化潜能特性使其在肝病治疗领域极具应用潜力。2014 年，中华医学会医学工程学分会干细胞工程学组发布了我国首个干细胞移植规范化治疗失代偿期肝硬化的专家共识[1]，并于 2021 年进行了论证更新[2]。本文拟在该共识基础上对近年来相关领域的临床研究进展进行综述和总结。

1　终末期肝病治疗的干细胞类型

干细胞根据分化程度和定向分化能力分为胚胎多能干细胞（包括诱导性多能干细胞）、成体干细胞[骨髓、脐带或脂肪等来源的间充质干细胞（mesenchymal stem cell，MSC）、造血干细胞（hemopoietic stem cell，HSC）等]及器官特异性干细胞（肝祖细胞等）。虽然动物研究和初步的人体试验显示，胚胎来源的干细胞对肝硬化可能有效；但是考虑人类胚胎干细胞主要通过体外受精时多余的配子或囊胚、自然或自愿选择流产的胎儿细胞等方式获得，其采集和临床应用存在较大伦理学争议。诱导性多能干细胞是通过将体细胞（如皮肤成纤维细胞或血细胞）重编程，使其回归到多能干细胞状态，然后再定向分化为肝细胞。因安全性和分化成熟度问题，目前诱导性多能干细胞主要用于体外毒性评估和体外类器官的研究。2024 年来自澳大利亚的团队使用胎盘来源的人羊膜上皮细胞进行了其在代偿期肝硬化患者中的安全性和耐受性研究，结果显示无论是单次的 0.5×10^6/kg 或 1×10^6/kg，还是两次的 1×10^6/kg 细胞输注，患者在输注后 56 d 随访期内均未发生严重不良事件[3]，但其疗效有待临床研究进一步证实。目前在终末期肝病临床试验中的干细胞类型主要为自体骨髓干细胞、自体外周血干细胞、自体脂肪 MSC、异基因脐血干细胞及异基因 MSC 等。尤其是异基因脐带来源的 MSC 因其易获取、低免疫原性和多向分化潜能，在终末期肝病的治疗中展现出广阔前景。

2　自体骨髓/外周血干细胞治疗终末期肝病

笔者团队于 2005 年建立了自体外周血干细胞经肝动脉回输治疗终末期肝病新技术[4]。即用粒细胞集落刺激因子（granulocyte colony stimulating factor，G-CSF）将失代偿期肝硬化患者的骨髓源性干细胞动员至外周血，再分离、采集干细胞并经肝动脉缓慢回输至患者肝脏。有研究发现，与单纯 G-CSF 动员相比，外周血干细胞移植患者血清白蛋白水平显著升高，凝血酶原时间缩短，Child-pugh（CTP）评分降低，提示自体外周血干细胞回输治疗优于单纯动员组[5]。基于倾向评分匹配的 568 例回顾性队列研究显示：自体干细胞移植患者平均生存期由 71 个月延长为 94 个月，5 年生存率由 52.1%提高为 71.2%[6]。有研究发现，外周血干细胞组治疗后的 3 个月至 1 年内胆碱酯酶、白蛋白、国际标准化比值等多项指标逐渐恢复，并在后续长达 10 年的随访中长期稳定在

基金项目： 国家重点研发计划（2020YFA0710804）；陕西省重点研发计划（2023ZDLSF-34）；空军军医大学临床研究项目（2021LC2105、2023LC2311）

作者单位： 710032 西安，空军军医大学第一附属医院

通信作者： 韩英，主任医师，教授，博士研究生导师。长江学者特聘教授，第十四届中华医学会内科学分会主任委员，中华医学会肝脏病学分会副主任委员，中华医学会肝脏病学分会自身免疫性肝病学组组长。Email：hanying@fmmu.edu.cn

较理想水平。且外周血干细胞组的 10 年生存率高于对照组，肝癌发生年龄晚于对照组，但两组肝癌发生率差异无统计学意义[7]。为了建立个体化的预后模型以实现自体干细胞治疗人群的分层优化。有研究基于年龄＞50 岁、肌酐＞106 μmol/L、中性粒细胞与淋巴细胞比值＞2.7 以及 CTP-C 级等独立危险因素构建了预测患者 3、5 年的无肝移植生存的列线图，模型 3、5 年的时间依赖性受试者工作特征（ROC）曲线下面积分别为 0.742 和 0.648。根据模型评分的截断点进行危险分层，结局良好组患者无肝移植生存、治疗后终末期肝病模型（model for end-stage liver disease，MELD）评分的改善显著优于结局不良组[8]。

3 异基因成体干细胞治疗终末期肝病

目前，异基因成体干细胞治疗终末期肝病的临床研究主要集中于 ACLF 和失代偿期肝硬化。一项对 2000－2022 年与干细胞疗法相关的肝硬化临床研究的荟萃分析显示：与传统治疗相比，干细胞治疗 1 个月时白蛋白、MELD 评分和国际标准化比值明显改善，治疗 3 个月时 CTP 评分降低，这提示干细胞治疗是肝硬化患者的一种潜在治疗选择[9]。一项对 2012－2022 年接受骨髓/脐带 MSC 治疗的 854 例失代偿性肝硬化或 ACLF 患者（403 例接受 MSC 治疗，451 例接受支持治疗）的荟萃分析显示：接受 MSC 治疗的患者 8 和 12 周的生存机会更高。MELD 评分在治疗 4、12 和 24 周显著降低；48 周时，两种治疗方法差异无统计学意义。进一步的亚组分析显示，ACLF 患者 MSC 治疗 4、12 和 24 周时 MELD 评分显著降低，肝硬化患者 MSC 治疗 24 周时 MELD 评分降低[10]。一项评估人类脐带血来源的 MSC 移植对失代偿期肝硬化患者长期预后影响的回顾性队列研究发现，MSC 治疗组（36 例）和非 MSC 治疗组（72 例）的 3 年和 5 年生存率分别为 83.3% *vs* 61.8%和 63.9% *vs* 43.6%，中位生存时间分别为 92.50 个月和 50.80 个月。这提示 MSC 治疗是失代偿期肝硬化患者生存的独立有益因素[11]。

2025 年解放军总医院第五医学中心感染病医学部王福生院士团队发表了评估 MSC 疗法在失代偿期肝硬化患者中的安全性和耐受性的连续的 Ia/Ib 期试验结果，Ia 期的 4 个剂量组分别给予单次的 5.0×10^7、1.0×10^8、1.5×10^8 或 2.0×10^8 的 MSC，Ib 期的 2 个剂量组分别给予 1.0×10^8 和 2.0×10^8 的 MSC，每组接受 3 次剂量的 MSC，每次间隔 1 周。MSC 疗法表现出良好的安全性和耐受性，在 28 d 内未见严重不良事件、剂量限制性毒性或严重意外不良反应。后续的多组学分析进一步揭示了 MSC 治疗失代偿性肝硬化的剂量-效应关系和人体内免疫调节机制[12]。

4 终末期肝病治疗用干细胞产品/药品

多项成体干细胞治疗肝硬化失代偿期或 ACLF 的临床试验证实干细胞治疗安全有效，但不同研究之间所使用的细胞来源、种类和细胞剂量之间存在差异。因此，急需要方便统一质控和规模化生产的干细胞产品/药物为更多患者应用。2025 年 1 月我国首款用于 14 岁以上、消化道受累为主的激素治疗失败的移植物抗宿主病治疗的干细胞药物被批准上市，但仍缺乏用于肝病治疗的干细胞产品。2021 年我国首个使用脐带来源 MSC 治疗 ACLF 的项目获得国家药品监督管理局药品临床试验默示许可，并于 2024 年完成了 Ib+IIa 期的研究。其中 Ib 期的剂量爬坡试验为单臂、开放、多中心设计的多次给药人体安全性、耐受性及剂量探索临床试验，剂量递增策略遵循“3+3”序贯入组方法，设定了 1.0×10^6/kg、2.0×10^6/kg 和 4.0×10^6/kg 3 个剂量组。每个剂量组均通过静脉注射方式每周给药 1 次，连续给药 3 周。IIa 期的临床扩增试验为单臂、开放、多中心设计的扩大样本量多次给药临床疗效评价试验。评估期内，所有患者均未出现剂量限制性毒性；因此，确定 4.0×10^6/kg 为最大耐受剂量。低中高三个剂量组的累计临床好转率分别为 23%（5/22）、77%（17/22）和 79%（19/24），差异有统计学意义（$P<0.05$）。3 组肝功能、凝血指标和 CTP 评分均显著改善。第 4 周开始，中剂量组和高剂量组呈现出逐渐显著的改善趋势[13]。截止 2025 年 8 月在我国已获得国家药品监督管理局药品临床试验默认许可的用于 ACLF 治疗的干细胞产品项目共 6 项，在药物临床试验登记与信息公示平台注册并启动的终末期肝病项目共 6 项，除上述项目完成外，另一项评价 CG-BM1 异体人骨髓 MSC 注射液治疗 ACLF 患者的安全性、耐受性和初步有效性临床试验也初步完成。

5 成体干细胞外延产品的开发和应用前景

笔者团队研究发现，MSC-外泌体中的 miR-148a 可

通过靶向 Kruppel 样因子 6(KLF6)来抑制促炎性巨噬细胞,并通过抑制 STAT3 通路促进抗炎性巨噬细胞。给予富含 miR-148a 的 MSC 外泌体或 miR-148a 激动剂,能显著改善四氯化碳诱导的肝纤维化模型鼠的肝纤维化状况[14]。MSC 衍生的细胞外囊泡对非酒精性脂肪性肝病啮齿动物模型的治疗效果的荟萃分析提示,其在治疗慢性肝病方面有良好的潜力[15]。一项随机、开放标签的 Ib/IIa 期临床试验中,20 例肝移植患者随机接受单次 MSC 输注或标准治疗。结果显示移植前 MSC 输注是安全的,并在血液中诱导免疫调节 T 细胞和自然杀伤细胞的轻微正向变化[16]。此外,MSC 关键环境因素的优化也是近期的研究热点之一。课题组发现血清卵泡抑素相关蛋白 1 抗体(FSTL1)可以通过促进干细胞介导的 Ly6C+CCR2+ 单核/巨噬细胞急性招募,促进干细胞赋能和效应型巨噬细胞的积累,从而强化 MSCs 抗纤维化作用[17]。

综上所述,目前在终末期肝病临床试验中应用的干细胞类型主要有自体骨髓、外周血、脂肪干细胞、异体脐带或脐血 MSC,其他来源干细胞也在探索中。多项小样本的干细胞治疗终末期肝病的临床研究显示其安全性和有效性,但用于终末期肝病治疗的可质控及规模化生产的干细胞产品/药物仍然缺乏。我国首个使用脐带来源 MSC 治疗 ACLF 且获得国家药品监督管理局药品临床试验默认许可的 Ib+IIa 期研究结果为后续 III 期细胞剂量的使用和疗效安全性研究的开展提供了指导和支持。而成体干细胞外延产品的开发和应用也将为成体干细胞在终末期肝病的应用优化提供更好的帮助。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] 中华医学会医学工程学分会干细胞工程专业学组. 干细胞移植规范化治疗失代偿期肝硬化的专家共识[J]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版),2014,4(4):1-5.

[2] 中华医学会医学工程学分会干细胞工程专业学组,韩英,郭长存,等.干细胞移植规范化治疗肝硬化失代偿的专家共识(2021)[J].临床肝胆病杂志,2021,37(7):1540-1544.

[3] LIM R, HODGE A, WARNER S, et al. Human amniotic epithelial cell transplantation is safe and well tolerated in patients with compensated cirrhosis: A first-in-human trial[J]. Stem Cells Transl Med, 2024, 13(6): 522-531.

[4] YAN L, HAN Y, WANG J B, et al. Peripheral blood monocytes from patients with HBV related decompensated liver cirrhosis can differentiate into functional hepatocytes[J]. Am J Hematol, 2007, 82(11): 949-954.

[5] 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(4): 390-396.

[6] GUO C C, GUO G Y, ZHOU X, et al. Long-term outcomes of autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with cirrhosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019, 17(6): 1175-1182.

[7] 崔丽娜,王秀芳,孙瑞青,等. 自体外周血干细胞回输对失代偿期肝硬化患者远期预后影响的研究[J]. 中华肝脏病杂志,2022,30(3):279-284.

[8] TIAN S Y, GUO G Y, ZHOU X, et al. Identifying optimal candidates for autologous peripheral blood stem cell therapy in patients with decompensated liver cirrhosis: A prognostic scoring system[J]. Stem Cell Res Ther, 2024, 15(1): 8.

[9] ZHANG X F, ZHENG D C, HE L R, et al. Effectiveness and safety of stem cell therapy in liver cirrhosis: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Altern Ther Health Med, 2024, 30(6): 246-253.

[10] WANG H M, YAO W Q, WANG Y Y, et al. Meta-analysis on last ten years of clinical injection of bone marrow-derived and umbilical cord MSC to reverse cirrhosis or rescue patients with acute-on-chronic liver failure[J]. Stem Cell Res Ther, 2023, 14(1): 267.

[11] LI Z P, ZHOU X L, HAN L, et al. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell transplantation for patients with decompensated liver cirrhosis[J]. J Gastrointest Surg, 2023, 27(5): 926-931.

[12] SHI L, ZHANG Z Y, MEI S, et al. Dose-escalation studies of mesenchymal stromal cell therapy for decompensated liver cirrhosis: Phase Ia/Ib results and immune modulation insights[J]. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 238.

[13] CUI L N, ZOU H B, YOU S L, et al. Off-the-shelf human umbilical cord mesenchymal stromal cell product in acute-on-chronic liver failure: A multicenter phase I/II clinical trial[J]. Chin Med J, 2025, 138(18): 2347-2349.

[14] TIAN S Y, ZHOU X, ZHANG M, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes protect against liver fibrosis via delivering miR-148a to target KLF6/STAT3 pathway in macrophages[J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 330.

[15] DAI Q Q, ZHU D, DU X M, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicle in nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of preclinical evidence[J]. Lipids Health Dis, 2025, 24(1): 217.

[16] CASIRAGHI F, PERICO N, PODESTA M A, et al. Third-party bone marrow-derived mesenchymal stromal cell infusion before liver transplantation: A randomized controlled trial[J]. Am J Transplant, 2021, 21(8): 2795-2809.

[17] ZHENG X H, TIAN S Y, LI T, et al. Host FSTL1 defines the impact of stem cell therapy on liver fibrosis by potentiating the early recruitment of inflammatory macrophages[J]. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 81.

收稿日期:2025-09-27

(本文编辑:孙海儿)