中国现代普通外科进展
Chin J Curr Adv Gen Surg
2025年8月 第28卷 第8期 Aug. 2025 Vol. 28 No. 8

干细胞治疗终末期肝病的研究进展

阳济泽 张洁雅 张晓敏 袁怡然 贺杰峰

山西医科大学第三医院 山西白求恩医院(山西医学科学院) 同济山西医院 肝胆外科 (山西 太原 030032)

【摘要】肝移植是目前终末期肝病(ESLD)唯一有效的治疗方法,但因供体肝脏短缺等因素限制难以大规模开展。干细胞疗法已成为当前研究的热点。其中,间充质干细胞(MSC)具有广泛的抗炎和免疫调节特性,可以恢复严重肝病患者的肝功能、减轻肝损伤、重建肝实质,有望成为肝移植的替代方法。本文对干细胞特别是MSC治疗ESLD的作用机制和应用现状进行综述,旨在为肝病的治疗提供新的策略。

【关键词】肝病,终末期•干细胞•间充质干细胞•免疫调节•细胞移植
【中图分类号】R575.3;R657.3+1
【文献标识码】A DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2025.08.008
【文章编号】1009-9905(2025)08-0629-08

肝脏是人体重要器官,在营养代谢、毒素清除、生物转化及免疫防御等生理功能中发挥作用[1]。近年来,非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease,NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis,NASH)、代谢性肝病等患病率正逐年增加,这些疾病最终均可能发展为终末期肝病(end-stage liver disease,ESLD)[2-3]。每年因肝病死亡的患者高达200万人,占全球所有死亡人数的4%[4]。肝病进展到终末期,目前唯一有效的治疗方法是原位肝移植(orthotopic liver transplantation,OLT)。然而,器官供体非常有限,不足以满足临床需求[5],导致等待肝移植的成人患者死亡率接近11%[6];即便成功移植的患者,移植物抗宿主病(graft versus host disease,GVHD)和终身免疫抑制亦会影响长期生存质量[7];此外,肝移植费用高昂,并非所有ESLD患者都能承受。因此迫切需要更有效、可行的治疗方法。

干细胞疗法目前被认为是一种有望治疗肝病的方法[8]。与OLT相比,干细胞疗法具有侵入性更小、可实施性更简单、可应用范围更广以及成本更低等优势[9]。近年来,大量临床前动物模型和临床试验证实干细胞疗法具有恢复肝功能、促进肝脏再生的作用[10],尤其是间充质干细胞(mesenchymal stem cells,MSC),潜力巨大。本文对干细胞特别是MSC治疗ESLD的作用机制和应用现状进行综述,旨在为肝病的治疗提供新的策略。

1 ESLD的类型

ESLD是指由病毒感染、药物过量、饮酒等多种因素引起的肝功能严重下降的病理状态,主要包括急性肝衰竭(acute liver failure,ALF)、慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure,ACLF)和失代偿性肝硬化(decompensated liver cirrhosis,DLC)。ALF往往在既往无肝病的患者中发生,是一种危及生命的疾病,其特征是肝损伤(肝功能异常)、凝血病(INR>1.5)和肝性脑病(hepatic encephalopathy,HE)[11]。ACLF是一种基于慢性肝病的严重肝功能

[基金项目]山西省留学人员科技活动择优资助项目(20210001)
[通信作者]贺杰峰,E-mail: jfhe@sxmu.edu.cn

急性恶化，其特征是多器官衰竭，短期死亡风险高。DLC是肝硬化的一个阶段，特点是发病率高、治疗困难和死亡率高[12]。总而言之，三者是ESLD基于基础肝病背景和病程急慢性划分的不同亚型，ALF为无慢性肝病的急性衰竭，ACLF为慢性肝病基础上的急性恶化，并合并多器官衰竭，DLC为肝硬化的慢性失代偿阶段，彼此独立但共同拥有“肝功能严重受损”的核心本质。

2 干细胞的分类

根据分化潜能不同，干细胞可分为与早期胚胎发育相关的全能干细胞（totipotent stem cell，TSC）和多潜能干细胞（pluripotent stem cell，PSC），以及成人组织中普遍存在的多能干细胞、寡能干细胞（oligopotent stem cell，OSC）和单能干细胞（unipotent stem cell，USC）[13]。TSC具有最高分化潜力，可以形成胚胎和胚外结构[14]。PSC可以分化成所有胚层，但不能形成胚外结构[15]。多能干细胞只能分化成一种胚系的所有细胞类型，USC只能分化成一种细胞类型[13-15]。

根据发育阶段不同，干细胞分为胚胎干细胞（embryonic stem cell，ESC）和成体干细胞（adult stem cell，ASC）[16]。ESC来源于囊胚的内部细胞团，核心作用本质上源于其全能性和可调控性：在胚胎发育中是个体形成的原始细胞库；在医学中是细胞替代治疗和再生医学的种子资源[17]；ASC是存在于已分化组织中的MSC，其功能是维持愈合、生长和替换任何死亡或丢失的细胞[16-17]。其中，MSC是一种重要的ASC。控制干细胞特化的信号分为外部信号和内部信号，外部信号包括细胞之间的物理接触或周围组织分泌的某些趋化因子，而内部信号是MSC中的某些特定基因[18]。

3 干细胞治疗ESLD

目前用于治疗ESLD的干细胞主要包括PSC、造血祖细胞（hematopoietic progenitor，HPC）、肝巨噬细胞和MSC。

3.1 PSC PSC包括胚胎干细胞（embryonic stem cell，ESC）和诱导多能干细胞（iPSC）[19]。PSC具有自我更新和分化能力，可以产生无限数量的肝细胞[20]。Gouon-Evans等[21]研究表明，PSC能够分化成功能性肝细胞、肝细胞样细胞和用于体外移植的肝脏类器官，具有重新填充小鼠肝脏的能力，可以为治疗ESLD提供有效的干细胞来源。有研究报道，人ESC衍生的肝细胞样细胞（HLC）可以改善小鼠的肝功能并促进肝脏修复[22]。由于安全（肿瘤发生）和伦理问题，ESC及其分化细胞尚不能用于临床应用。iPSC具有与ESC一样的多能特性，但iPSC在分化过程中可能发生基因突变，甚至导致畸胎瘤形成[23]。因此，PSC治疗ESLD还需要进行更多的临床前实验以验证其安全性和有效性。

3.2 HPC 人骨髓（bone marrow，BM）和外周血容易分离出HPC。HPC能够自我更新和分化以补充短寿命的成熟血细胞[24]。HPC还具有可塑性，在暴露于适当的刺激（例如肝细胞）时可以转化成非造血细胞类型[25]。HPC在促进组织修复和再生方面发挥重要作用[26]。HPC对肝实质的补充主要由HPC与宿主肝细胞的融合介导，并非大量转分化为肝细胞[27]。然而，由于缺少满足临床管理标准的HPC，且与低免疫原性人类白细胞抗原（human leukocyte antigen，HLA）匹配的HPC的可用性有限，HPC移植更适合血液病患者。

3.3 肝巨噬细胞 肝巨噬细胞在肝损伤后发生显著的表型和功能变化，对组织恢复至关重要[28]。研究发现，巨噬细胞疗法在促进肝脏再生、减少肝脏炎症和抑制慢性肝病肝纤维化方面具有潜在益处[29]；替代激活巨噬细胞给药可特异性减少严重急性肝损伤中的肝细胞坏死[30]。

3.4 MSC MSC是一种异质细胞亚群，可产生各种细胞谱系并定位于受损位点，具有多向分化、免疫调节和旁分泌等功能[31]。MSC可从骨髓、脐带、脂肪组织、胎盘、经血和乳牙等人体组织中获得[32]。研究发现，MSC移植能够重塑肝脏微环境并改善肝病患者的肝功能，被认为是最有前途的干细胞治疗方法[33-34]；MSC可以通过增加肝细胞核因子3γ（HNF3γ）、肝细胞核因子1A（HNF1A）、肝细胞核因子4A（HNF4A）和癌基因C-myc的表达，被重编程为功能性肝母细胞样细胞，通过预处理、基因修饰和无细胞治疗增强治疗ESLD的效果[35]。

MSC具有许多优点。第一，可以很容易地从多种组织中分离出来，并且可以在不改变其特性的情况下在体外扩增。第二，免疫原性低，为同种异体移植提供了理论基础，使建立标准化MSCs细胞库成为可能，为临床治疗提供“即用型”细胞制剂。第三，具有自我更新的特性，可以分化成多种细胞类型。第四，具有强大的免疫调节作用。第五，可以产生分泌组（包括可溶性因子和外泌体），利于再生和损伤修复。第六，可以迁移到受伤部位，发挥保护作用。许多临床前试验已将MSC用于治疗各种组织损伤和免疫相关疾病[36]。

4 MSC在ESLD中的应用

4.1 MSC在肝硬化中的应用 肝硬化是慢性肝损伤的结果，其特征是严重的瘢痕形成和结构破坏。Mohamadnejad等[37]对4例失代偿性肝硬化患者输注自体BM衍生的MSC，结果显示，3例患者在输注后6个月ESLD模型评分有所改善[38]。Amer等[39]对20例慢性丙型肝炎或乙型肝硬化患者进行病例对照研究，结果发现，与对照组相比，通过肝内或脾内途径接受MSC的患者的MELD评分、腹水和外周水肿均改善。其他几项针对病毒相关肝硬化患者的研究也发现类似结果[40-42]。Salama等[43]对47例患者进行随机对照研究，结果显示，接受粒细胞集落刺激因子5 d后进行自体MSCs外周静脉输注的患者MELD评分、Child-Pugh评分均较仅接受常规肝脏支持治疗的对照组患者改善，且IL-6、IL-17和TNFα水平降低。一项针对50例慢性乙型肝炎患者的对照试验结果显示，静脉注射人脐带血间充质干细胞（human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells，hUCMSCs）的治疗组治疗后2周和4周，IL-6和TNFα水平较未治疗时显著降低；而IL-10水平显著升高；治疗组的$CD4^+$T细胞和调节性T细胞数量均高于对照组，而$CD8^+$T细胞和B细胞数量均显著减少[44]。在针对自体骨髓间充质干细胞（bone marrow mesenchymal stem cells，BMSCs）移植治疗酒精相关性肝硬化患者的2期试验中，55例患者完成研究并接受了12个月的随访，结果显示，MSC治疗后胶原面积比例减少，而接受2次BMSCs移植治疗组与接受1次BMSCs移植治疗组之间的纤维化差异无统计学意义（$P>0.05$）[45]。由于现有的研究数量较少，持续时间较短，且通常缺乏对照组，故尚需针对不同肝硬化病因和更广泛地理分布的大规模双盲对照试验，以可靠地评估MSC在肝硬化中的作用。

4.2 MSC在ACLF中的应用 ACLF是发生于非肝硬化、代偿期或失代偿期肝硬化背景下的急性肝功能恶化，以全身炎症和器官衰竭为主要特征，往往预后不良。Peng等[46]的一项针对乙型肝炎引起的ACLF的病例对照研究结果显示，MSC治疗短期疗效较好，但对长期结局没有影响，在治疗后的192周内，治疗组和对照组的死亡率差异无统计学意义（$P>0.05$）。Lin等[47]研究结果显示，在随访的24周内，接受标准治疗的对照组的ACLF患者严重感染率为33.3%，而MSC组为16.1%；而对照组多器官衰竭死亡率为37%，MSC组为17.9%。Shi等[48]发现，与对照组相比，接受MSC治疗的ACLF患者4、8和12周的MELD评分显著下降，48周内PT水平显著改善。我们推测，Peng等试验中死亡率降低效果受限，可能与仅采用单次自体MSC输注有关；Lin等[47]和Shi等[48]的研究均在几周内多次输注同种异体MSC，总体上提高了短期生存率。

埃及的一项研究对HCV相关ESLD患者给予MSC治疗，令患者先接受粒细胞集落刺激因子（granulocyte colony stimulating factor，GCSF）5 d，然后进行自体MSCs外周静脉输注，结果显示，与仅接受常规肝脏支持治疗的对照组相比，输注MSC的患者中，54%肝酶接近正常，肝脏合成功能改善，其中白蛋白（$P=0.000$）、胆红素（$P=0.002$）、INR（$P=0.017$）、凝血酶原浓度（$P=0.029$）及ALT（$P=0.029$）均有显著变化，13%病例临床和生化状态稳定；评估肝纤维化的前胶原Ⅲ C肽（procollagen Ⅲ C peptide level，PⅢCP）水平和前胶原Ⅲ N肽（procollagen Ⅲ N peptide level，PⅢNP）水平，治疗前分别为（9.4±4.2）ng/mL和（440±189）ng/mL，治疗后3个月降至（8.1±2.6）ng/mL和（388±102）ng/mL，但差异无统计学意义（$P=0.7$）；治疗3个月后，血清PⅢNP与凝血酶原浓度（$P=-0.5$）、血清PⅢCP与腹水（$P=0.550$）显著相关[49]。该研究表明，经GCSF动员后静脉输注MSC，对于维持肝脏质量、恢复肝功能具有重要作用。

4.3 MSC在肝移植中的应用 原位肝移植是目前治疗终末期肝衰竭的唯一方法，但术后发生排斥反应风险较高。输注MSC可能为预防和治疗实体器官移植排斥反应提供了新的方法。Casiraghi等[50]对ESLD患者肝移植前行单次静脉输注第三方骨髓来源的MSC，旨在评估MSC对移植后患者的安全性，结果显示，随访1年，输注MSC的患者未发生与输注MSC相关的并发症；MSC输注后前2周，患者调节性T细胞和记忆调节性T细胞均增加；然而，他们在移植术后6~12个月时的水平与对照组相当[50]。Shi等[51]对14例急性肝同种异体移植物排斥反应患者给予MSC治疗，发现转氨酶和总胆红素在随访期内显著降低，42.8%的患者门静脉内皮炎和胆管损伤得到改善，但这些患者对急性排斥反应相关的免疫抑制剂剂量调整没有反应[51]。但也有学者认为，肝移植患者输注MSC对排斥反应率或总移植物存活率没有影响[52]。一项临床对照试验通过10例接受肝移植的患者（MSC组）在标准免疫抑制治疗（他克莫司、霉酚酸酯、类固醇）基础上，于术后（3±2）d单次静脉输注（1.5~3.0）×10^6/kg的第三方无关MSC，并与10例未接受MSC输注仅接受标准免疫抑制治疗

的对照组患者进行比较，结果显示两组患者术后12个月内均未出现经活检证实的排斥反应，术后6个月时基于Banff标准的移植肝活检结果（包括排斥评分、纤维化程度、免疫组化指标如Treg细胞浸润）无显著差异；同时术后6个月MSC组移植物存活率和患者存活率均为100%，而对照组分别为100%和90%，术后12个月两组移植物存活率和患者存活率均为90%，组间差异无统计学意义。上述结果提示，单次MSC输注对肝移植后的排斥反应和移植物存活无显著影响。因此，MSC是否能用于预防和治疗肝移植排斥反应尚需更多的临床试验加以验证。

5 MSC治疗ESLD的可能机制

5.1 MSC分化为HLC MSC可能分化为HLC进行组织修复。体外实验结果显示，细胞因子可以将MSC分阶段诱导为HLC[53]。但MSC能否在体内分化成HLC尚存在争议。有研究报道，将绿色荧光蛋白标记的人MSC通过尾静脉注射到肝损伤小鼠体内，发现MSC进入肝实质并表达人肝细胞标志物（白蛋白和α1-抗胰蛋白酶）[54]。但也有研究对MSC在体内的分布情况及肝细胞标志物的表达进行评估，认为移植的MSC并未分化为HLC[55]。

MSC向HLC的分化可通过以下指标确定：一是肝细胞的形态学特征；二是肝细胞标志物的表达，如白蛋白、甲胎蛋白等；三是肝细胞功能的检测结果，包括糖原储存能力、低密度脂蛋白摄取能力、吲哚菁绿摄取能力及尿素分泌功能等[56-57]。Sun等[58]研究表明SNHG1可通过与miR-15a结合，影响SMURF1的表达，进而调节自噬相关蛋白5（autophagy-related protein 5，ATG5）和Wnt5a的表达，最终调控BMSCs向HLCs的分化；该研究还提出肝细胞生长因子（hepatocyte growth factor，HGF）可诱导小鼠BMSCs分化为HLCs，诱导后肝细胞相关基因表达、白蛋白分泌和糖原积累增加，表明BMSCs向HLCs分化。还有研究报道，生理浓度的牛磺熊去氧胆酸（tauroursodeoxycholic acid，TUDCA）能通过法尼醇X受体（farnesoid X receptor，FXR）和跨膜G蛋白偶联胆汁酸受体5（G protein-coupled bile acid receptor 5，TGR5，也称GPR131）启动MSC的肝向分化；此外，Notch、Hedgehog、TGF-β/骨形态发生蛋白家族和非经典Wnt信号通路也在MSC肝向分化中发挥作用，而β-catenin依赖的Wnt信号通路则会减弱这一过程[59]。

5.2 MSC可以调节免疫功能 免疫系统过度激活在启动和加速ESLD中发挥重要作用，MSC通过调节免疫功能治疗ESLD。Fan等[60]发现，MSC可以通过抑制T细胞活化和诱导T细胞向调节性表型分化，协调先天性和适应性免疫应答。研究表明，MSC通过释放多种免疫调节因子发挥治疗作用，包括转化生长因子-1（transforming growth factor 1，TGF1）、吲哚胺2，3-双加氧酶（indolamine 2，3-dioxygenase，IDO）、一氧化氮（nitric oxide，NO）、IL-10、前列腺素E2（prostaglandin E2，PGE2）以及细胞外囊泡（extracellular vesicle，EV）等；这些因子协同发挥免疫调节功能，改善ESLD的病理状态[61]。Gazdic等[62]亦发现，MSC来源的IDO既能增强自然杀伤细胞（natural killer cell，NK）的肝毒性，又能诱导调节性T细胞分泌免疫抑制性IL-10。由MSC衍生的PGE2诱导的肝组织特异性调节树突状细胞，可以通过转化生长因子-β（Transforming growth factor β，TGF-β）增加调节性T细胞的比例[63]。MSC还可以通过Fas配体介导T细胞凋亡，诱导巨噬细胞产生高水平TGF-β，上调调节性T细胞数量[64]。此外，MSC可能在巨噬细胞极化中发挥重要作用，促进其分化为M2表型[65]；并抑制NK细胞增殖、降低其细胞毒性[64]。

6 增强MSC治疗效果的方法

6.1 MSC预处理 MSC预处理可能通过增加其归巢、分化和免疫调节能力来提高治疗效果。研究显示，玉米黄质二棕榈酸酯（zeaxanthin dipalmitate，ZD）预处理的MSC可以提高细胞存活率并增强其分化为肝细胞的能力，显著改善小鼠肝损伤[66]。MSC的抗炎特性受免疫微环境的调节，因此以TNFα等炎症因子联合干扰素受体γ（interferon receptor γ，IFNγ）预处理可能会增强MSC的抗炎能力[67]。

除预处理MSC外，MSC受体的预处理也可以产生类似效果。研究显示，应用抗多形核白细胞（polymorphonuclear leukocyte，PMN）[68]和IL-1βsiRNA[69]对MSC受体进行预处理，可以促进MSC治疗ALF的效果。需要注意的是，地塞米松能够抑制MSC的修复能力[70]，故应在MSC治疗前停用。

6.2 MSC基因改造 目前，在动物实验中已开展许多针对MSC治疗基因修饰的研究。研究发现，细胞间质上皮转化因子（cellular-mesenchymal epithelial transition factor，c-Met）[71]和趋化因子受体4（C-X-C chemokine receptor type 4，CXCR4）[72]过表达均可增强MSC向受伤部位的迁移和植入，从而促进肝损伤修复。Ej等[73]发现，胰岛素样生长因子1（insulin-like growth factor，IGF-1）修饰的MSC归巢和抗纤维化能力均显著增强。而很多基因修饰的MSC已应

用于肝癌治疗[74-75]。然而，考虑到MSC的促肿瘤生长潜力，临床应用前应严格进行安全性评价。

6.3 MSC无细胞治疗 由于移植细胞在体内的状态无法监测，加之MSC具有潜在的致瘤风险，MSC无细胞治疗策略成为新的研究方向。动物实验证实，可以通过条件培养基（conditioned media，CM）和外泌体传递MSC的疗效。MSC-CM能够促进免疫抑制性调节性T细胞扩增[62]；可以通过分泌抗炎细胞因子（如IL-10、IL-13和IL-27）发挥抗炎功能[76]；还可以通过促进肝细胞增殖以及分泌HGF和VEGF抑制肝细胞凋亡来恢复肝损伤[77]。Li等[78]发现，人脐带间充质肝细胞（umbilical cord mesenchymal stem cells，UC-MSC）衍生的外泌体能够抑制小鼠模型中肝细胞上皮间质化和胶原蛋白的产生，表现出显著抗纤维化能力；推测其机制可能是外泌体使参与纤维化的TGF-β1/Smad信号通路失活。另有研究发现，外泌体中的miRNA有助于抑制肝纤维化形成[79]。因此，与MSC治疗相比，以MSC分泌蛋白组分作为脱细胞治疗剂似乎更有优势。

7 结论与展望

ESLD是一种发病率和病死率较高的严重疾病，肝移植供体的缺乏使其迫切需要有效的替代疗法。部分研究结果显示，MSC治疗对改善ESLC患者的肝功能、MELD评分和总生存率等显示出良好的短期效果；但长期观察发现，还存在病毒感染和肿瘤发生的风险。此外，干细胞治疗效果与ESLD的类型和是否存在并发症有关，还应考虑单次治疗的最佳剂量、给药部位和途径。因此需要开展大规模随机双盲对照试验，验证干细胞特别是MSC治疗ESLD的有效性和安全性，并制定标准化治疗规范，使无法进行肝移植的ESLD患者能够获得长期生存。

参 考 文 献

[1] WANG J, SUN M, LIU W, et al. Stem cell-based therapies for liver diseases: An overview and update[J/OL]. Tissue Eng Regen Med, 2019, 16(2): 107-118. DOI:10.1007/s13770-019-00178-y.

[2] HUANG H, GUO S, CHEN Y Q, et al. Increased RTN3 phenocopies nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting the AMPK-IDH2 pathway[J/OL]. Med Comm, 2023, 4(2): e226. DOI:10.1002/mco2.226.

[3] LING S, JIANG G, QUE Q, et al. Liver transplantation in patients with liver failure: Twenty years of experience from China[J/OL]. Liver Int Off J Int Assoc Study Liver, 2022, 42(9): 2110-2116. DOI: 10.1111/liv.15288.

[4] DEVARBHAVI H, ASRANI S K, ARAB J P, et al. Global burden of liver disease: 2023 update[J/OL]. J Hepatol, 2023, 79(2): 516-537. DOI:10.1016/j.jhep.2023.03.017.

[5] 中国医师协会器官移植医师分会，中华医学会器官移植学分会肝移植学组.中国肝癌肝移植临床实践指南（2021版）[J].中华消化外科杂志，2022，21（4）：433-443. DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20220316-00135.

[6] NEUBERGER J. Liver transplantation in the united kingdom[J/OL]. Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc, 2016, 22(8): 1129-1135. DOI:10.1002/lt.24462.

[7] LONDOÑO M C, RIMOLA A, O'GRADY J, et al. Immunosuppression minimization vs. complete drug withdrawal in liver transplantation[J/OL]. J Hepatol, 2013, 59(4): 872-879. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.04.003.

[8] ZHANG Z, WANG F S. Stem cell therapies for liver failure and cirrhosis[J/OL]. J Hepatol, 2013, 59(1): 183-185. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.01.018.

[9] FORBES S J, GUPTA S, DHAWAN A. Cell therapy for liver disease: From liver transplantation to cell factory[J/OL]. J Hepatol, 2015, 62(1 Suppl): S157-169. DOI:10.1016/j.jhep.2015.02.040.

[10] CARDINALE V, LANTHIER N, BAPTISTA P M, et al. Cell transplantation-based regenerative medicine in liver diseases[J/OL]. Stem Cell Rep, 2023, 18(8): 1555-1572. DOI: 10.1016/j.stemcr.2023.06.005.

[11] SHINGINA A, MUKHTAR N, WAKIM-FLEMING J, et al. Acute liver failure guidelines[J/OL]. Am J Gastroenterol, 2023, 118(7): 1128-1153. DOI:10.14309/ajg.0000000000002340.

[12] D'AMICO G, BERNARDI M, ANGELI P. Towards a new definition of decompensated cirrhosis[J/OL]. J Hepatol, 2022, 76(1): 202-207. DOI:10.1016/j.jhep.2021.06.018.

[13] DA, DP, GP, et al. Multipotent/pluripotent stem cell populations in stromal tissues and peripheral blood: Exploring diversity, potential, and therapeutic applications[J/OL]. Stem Cell Res Ther, 2024, 15(1): 139. [2025-02-13]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/38735988/. DOI:10.1186/s13287-024-03752-x.

[14] GARGETT C E, MASUDA H. Adult stem cells in the endometrium [J/OL]. Mol Hum Reprod, 2010, 16(11): 818-834. DOI: 10.1093/molehr/gaq061.

[15] LARIJANI B, ESFAHANI E N, AMINI P, et al. Stem cell therapy in treatment of different diseases[J]. Acta Med Iran, 2012, 50(2): 79-96.

[16] SQUILLARO T, PELUSO G, GALDERISI U. Clinical trials with mesenchymal stem cells: An update[J/OL]. Cell Transplant, 2016, 25(5): 829-848. DOI:10.3727/096368915X689622.

[17] DH W, SK K, HJ L, et al. Direct and indirect contribution of human embryonic stem cell-derived hepatocyte-like cells to liver repair in mice[J/OL]. Gastroenterology, 2012, 142(3): 602-611. [2025-02-13]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22138358/. DOI:10.1053/j.gastro.2011.11.030.

[18] W Z, M D, M S, et al. Stem cells: Past, present, and future[J/OL]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 68.[2025-02-13]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30808416/. DOI:10.1186/s13287-019-1165-5.

[19] JA H, SA D. The use of human pluripotent stem cells for modeling liver development and disease[J/OL]. Hepatol Baltim Md, 2019, 69(3): 1306-1316. [2025-02-13]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/30251414/. DOI:10.1002/hep.30288.

[20] LUCE E, MESSINA A, DUCLOS-VALLÉE J C, et al. Advanced techniques and awaited clinical applications for human pluripotent stem cell differentiation into hepatocytes[J/OL]. Hepatol Baltim Md, 2021, 74(2): 1101-1116. DOI:10.1002/hep.31705.

[21] GOUON-EVANS V, FIOROTTO R. Fibroblasts to hepatocytes: A nonstop flight into cell therapy for liver diseases[J/OL]. Hepatol Baltim Md, 2023, 77(5): 1469-1471. DOI:10.1002/hep.32725.

[22] TOLOSA L, CARON J, HANNOUN Z, et al. Transplantation of hESC-derived hepatocytes protects mice from liver injury[J/OL]. Stem Cell Res Ther, 2015, 6: 246. DOI: 10.1186/s13287-015-0227-6.

[23] SE P, JF L. Genomic instability in pluripotent stem cells: Implications for clinical applications[J/OL]. J Biol Chem, 2014, 289(8): 4578-4584. [2025-02-13]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/24362040/. DOI:10.1074/jbc.R113.516419.

[24] ESREFOGLU M. Role of stem cells in repair of liver injury: Experimental and clinical benefit of transferred stem cells on liver failure [J/OL]. World J Gastroenterol, 2013, 19(40): 6757-6773. DOI: 10.3748/wjg.v19.i40.6757.

[25] MOSAAD Y M. Hematopoietic stem cells: An overview[J/OL]. Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis, 2014, 51(3): 68-82. DOI:10.1016/j.transci.2014.10.016.

[26] S G, Q S, Y Z, et al. Identification of HSC/MPP expansion units in fetal liver by single-cell spatiotemporal transcriptomics[J/OL]. Cell Res, 2022, 32(1): 38-53. [2025-02-13]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih.gov/34341490/. DOI:10.1038/s41422-021-00540-7.

[27] H F, H H, A T, et al. Human cord blood CD34+ cells develop into hepatocytes in the livers of NOD/SCID/gamma(c)null mice through cell fusion[J/OL]. FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol, 2007, 21 (13): 3499-3510. [2025-02-13]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/17576850/. DOI:10.1096/fj.06-6109com.

[28] GUILLIAMS M, SCOTT C L. Liver macrophages in health and disease[J/OL]. Immunity, 2022, 55(9): 1515-1529. DOI:10.1016/j.immuni.2022.08.002.

[29] D P, Y P, X H, et al. Macrophage cytotherapy on liver cirrhosis[J/OL]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1265935. [2025-02-13]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/38161689/. DOI: 10.3389/fphar.2023.1265935.

[30] P S L, L C, N A, et al. Alternatively activated macrophages promote resolution of necrosis following acute liver injury[J/OL]. J Hepatol, 2020, 73(2): 349-360.[2025-02-13]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32169610/. DOI:10.1016/j.jhep.2020.02.031.

[31] YC T, ML W, EQ C, et al. Stem cells transplantation in the treatment of patients with liver failure[J/OL]. Curr Stem Cell Res Ther, 2018, 13(3): 193-201.[2025-02-13]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29303079/. DOI:10.2174/1574888X13666180105123915.

[32] BIBBER B, SINHA G, LOBBA A R M, et al. A review of stem cell translation and potential confounds by cancer stem cells[J/OL]. Stem Cells Int, 2013, 2013: 241048. DOI:10.1155/2013/241048.

[33] F K, A S, MG R. Recent advances in mesenchymal stem/stromal cell-based therapy for alcohol-associated liver disease and non-alcoholic fatty liver disease[J/OL]. Stem Cells Transl Med, 2024, 13 (2): 107-115. [2025-02-13]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/38016185/. DOI:10.1093/stcltm/szad082.

[34] 傅奎,邬昊,刘长安,等.骨髓间充质干细胞及在肝脏疾病中的应用[J].中国现代普通外科进展,2015,18(11):875-878.

[35] L Z, Y D, X B, et al. Cell therapy for end-stage liver disease: Current state and clinical challenge[J/OL]. Chin Med J (Engl), 2024, 137(23): 2808-2820. [2025-02-08]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/39602326/. DOI:10.1097/CM9.0000000000003332.

[36] X Y, Y M, Z H, et al. Mesenchymal stem cell therapy for liver disease: Full of chances and challenges[J/OL]. Cell Biosci, 2020, 10: 123. [2025-02-08]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/33117520/. DOI:10.1186/s13578-020-00480-6.

[37] MOHAMADNEJAD M, ALIMOGHADDAM K, BAGHERI M, et al. Randomized placebo-controlled trial of mesenchymal stem cell transplantation in decompensated cirrhosis[J/OL]. Liver Int Off J Int Assoc Study Liver, 2013, 33(10): 1490-1496. DOI: 10.1111/liv.12228.

[38] GONZALEZ-KING H, GARCÍA N A, ONTORIA-OVIEDO I, et al. Hypoxia inducible factor-1α potentiates jagged 1-mediated angiogenesis by mesenchymal stem cell-derived exosomes[J/OL]. Stem Cells Dayt Ohio, 2017, 35(7): 1747-1759. DOI:10.1002/stem.2618.

[39] ME A, SZ E S, WA E K, et al. Clinical and laboratory evaluation of patients with end-stage liver cell failure injected with bone marrow-derived hepatocyte-like cells[J/OL]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2011, 23(10): 936-941.[2025-02-13]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21900788/. DOI:10.1097/MEG.0b013e3283488b00.

[40] M E A, I A A, S M, et al. Phase II trial: Undifferentiated versus differentiated autologous mesenchymal stem cells transplantation in egyptian patients with HCV induced liver cirrhosis[J/OL]. Stem Cell Rev Rep, 2012, 8(3): 972-981.[2025-02-13]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21989829/. DOI:10.1007/s12015-011-9322-y.

[41] 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/OL]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27 Suppl 2: 112-120. DOI:10.1111/j.1440-1746.2011.07024.x.

[42] AMIN M A, SABRY D, RASHED L A, et al. Short-term evaluation of autologous transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in patients with cirrhosis: Egyptian study[J/OL]. Clin Transplant, 2013, 27(4): 607-612. DOI:10.1111/ctr.12179.

[43] SALAMA H, ZEKRI A R N, MEDHAT E, et al. Peripheral vein infusion of autologous mesenchymal stem cells inegyptian HCV-positive patients with end-stage liver disease[J/OL]. Stem Cell Res Ther, 2014, 5(3): 70. DOI:10.1186/scrt459.

[44] 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/OL]. J Gastroenterol Hepatol, 2018, 33(4): 774-780. DOI:10.1111/jgh.14081.

[45] SUK K T, YOON J H, KIM M Y, et al. Transplantation with autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells for alcoholic cirrhosis: Phase 2 trial[J/OL]. Hepatol Baltim Md, 2016, 64(6): 2185-2197. DOI:10.1002/hep.28693.

[46] L P, DY X, BL L, et al. Autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in liver failure patients caused by hepatitis B:

Short-term and long-term outcomes[J/OL]. Hepatol Baltim Md, 2011, 54(3): 820-822.[2025-02-13]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21608000/. DOI:10.1002/hep.24434.

[47] LIN B L, CHEN J F, QIU W H, et al. Allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stromal cells for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: A randomized controlled trial[J/OL]. Hepatol Baltim Md, 2017, 66(1): 209-219. DOI:10.1002/hep.29189.

[48] M S, Z Z, R X, et al. Human mesenchymal stem cell transfusion is safe and improves liver function in acute-on-chronic liver failure patients[J/OL]. Stem Cells Transl Med, 2012, 1(10): 725-731. [2025-02-13]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23197664/. DOI: 10.5966/sctm.2012-0034.

[49] H S, AR Z, E M, et al. Peripheral vein infusion of autologous mesenchymal stem cells in egyptian HCV-positive patients with end-stage liver disease[J/OL]. Stem Cell Res Ther, 2014, 5(3): 70.[2025-02-13]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24886681/. DOI:10.1186/scrt459.

[50] F C, N P, MA P, et al. Third-party bone marrow-derived mesenchymal stromal cell infusion before liver transplantation: A randomized controlled trial[J/OL]. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg, 2021, 21(8): 2795-2809.[2025-02-13]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33370477/. DOI:10.1111/ajt.16468.

[51] SHI M, LIU Z, WANG Y, et al. A pilot study of mesenchymal stem cell therapy for acute liver allograft rejection[J/OL]. Stem Cells Transl Med, 2017, 6(12): 2053-2061. DOI:10.1002/sctm.17-0134.

[52] DETRY O, VANDERMEULEN M, DELBOUILLE M H, et al. Infusion of mesenchymal stromal cells after deceased liver transplantation: A phase I-II, open-label, clinical study[J/OL]. J Hepatol, 2017, 67(1): 47-55. DOI:10.1016/j.jhep.2017.03.001.

[53] XIN J, DING W, HAO S, et al. Human bone marrow mesenchymal stem cell-derived hepatocytes express tissue inhibitor of metalloproteinases 4 and follistatin[J/OL]. Liver Int Off J Int Assoc Study Liver, 2015, 35(10): 2301-2310. DOI:10.1111/liv.12797.

[54] XR T, WL L, J S, et al. Clonal mesenchymal stem cells derived from human bone marrow can differentiate into hepatocyte-like cells in injured livers of SCID mice[J/OL]. J Cell Biochem, 2009, 108(3): 693-704. [2025-02-13]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19693776/. DOI:10.1002/jcb.22306.

[55] CHEN G, JIN Y, SHI X, et al. Adipose-derived stem cell-based treatment for acute liver failure[J/OL]. Stem Cell Res Ther, 2015, 6(1): 40. DOI:10.1186/s13287-015-0040-2.

[56] YANG J F, CAO H C, PAN Q L, et al. Mesenchymal stem cells from the human umbilical cord ameliorate fulminant hepatic failure and increase survival in mice[J/OL]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int HBPD INT, 2015, 14(2): 186-193. DOI: 10.1016/s1499-3872(15)60354-x.

[57] 司贮元,张赛,沈中阳.肝纤维化/肝硬化与间充质干细胞:从发病机制到治疗[J].中国现代普通外科进展,2024, 27 (12): 925-931.

[58] SUN J, SUN X, HU S, et al. Long noncoding RNA SNHG1 silencing accelerates hepatocyte-like cell differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to alleviate cirrhosis via the microRNA-15a/SMURF1/UVRAG axis[J/OL]. Cell Death Discov, 2022, 8(1): 77. DOI:10.1038/s41420-022-00850-8.

[59] SAWITZA I, KORDES C, GÖTZE S, et al. Bile acids induce hepatic differentiation of mesenchymal stem cells[J/OL]. Sci Rep, 2015, 5: 13320. DOI:10.1038/srep13320.

[60] XL F, Y Z, X L, et al. Mechanisms underlying the protective effects of mesenchymal stem cell-based therapy[J/OL]. Cell Mol Life Sci CMLS, 2020, 77(14): 2771-2794. [2025-02-13]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31965214/. DOI:10.1007/s00018-020-03454-6.

[61] EOM Y W, KANG S H, KIM M Y, et al. Mesenchymal stem cells to treat liver diseases[J/OL]. Ann Transl Med, 2020, 8(8): 563. DOI: 10.21037/atm.2020.02.163.

[62] GAZDIC M, MARKOVIC B S, ARSENIJEVIC A, et al. Crosstalk between mesenchymal stem cells and T regulatory cells is crucially important for the attenuation of acute liver injury[J/OL]. Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc, 2018, 24(5): 687-702. DOI:10.1002/lt.25049.

[63] ZHANG Y, CAI W, HUANG Q, et al. Mesenchymal stem cells alleviate bacteria-induced liver injury in mice by inducing regulatory dendritic cells[J/OL]. Hepatol Baltim Md, 2014, 59(2): 671-682. DOI:10.1002/hep.26670.

[64] AKIYAMA K, CHEN C, WANG D, et al. Mesenchymal-stem-cell-induced immunoregulation involves FAS-ligand-/FAS-mediated T cell apoptosis[J/OL]. Cell Stem Cell, 2012, 10(5): 544-555. DOI: 10.1016/j.stem.2012.03.007.

[65] YW L, C Z, QJ S, et al. Mesenchymal stem cells rescue acute hepatic failure by polarizing m2 macrophages[J/OL]. World J Gastroenterol, 2017, 23(45): 7978-7988. [2025-02-08]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29259373/. DOI:10.3748/wjg.v23.i45.7978.

[66] LIU Y, XIONG Y, XING F, et al. Precise regulation of miR-210 is critical for the cellular homeostasis maintenance and transplantation efficacy enhancement of mesenchymal stem cells in acute liver failure therapy[J/OL]. Cell Transplant, 2017, 26(5): 805-820. DOI: 10.3727/096368916X694274.

[67] I L, O C. Paracrine effect of mesenchymal stem cells derived from human adipose tissue in bone regeneration[J/OL]. PloS One, 2014, 9(9): e107001. [2025-02-13]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25198551/. DOI:10.1371/journal.pone.0107001.

[68] X Z, X S, Z Z, et al. Combined treatment with MSC transplantation and neutrophil depletion ameliorates D-GalN/LPS-induced acute liver failure in rats[J/OL]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2016, 40(6)[2025-02-13]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27637473/. DOI: 10.1016/j.clinre.2016.04.003.

[69] MA H, SHI X, YUAN X, et al. IL-1β siRNA adenovirus benefits liver regeneration by improving mesenchymal stem cells survival after acute liver failure[J/OL]. Ann Hepatol, 2016, 15(2): 260-270. DOI:10.5604/16652681.1193723.

[70] X C, Y G, W L, et al. The interaction between mesenchymal stem cells and steroids during inflammation[J/OL]. Cell Death Dis, 2014, 5(1): 730-738. [2025-02-13]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24457953/. DOI:10.1038/cddis.2013.537.

[71] WANG K, LI Y, ZHU T, et al. Overexpression of c-met in bone marrow mesenchymal stem cells improves their effectiveness in homing and repair of acute liver failure[J/OL]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8(1): 162. DOI:10.1186/s13287-017-0614-2.

[72] MA H C, SHI X L, REN H Z, et al. Targeted migration of mesenchymal stem cells modified with CXCR4 to acute failing liver improves liver regeneration[J/OL]. World J Gastroenterol, 2014, 20(40): 14884-14894. DOI:10.3748/wjg.v20.i40.14884.

[73] EJ F, JM B, MG G, et al. Mesenchymal stromal cells engineered to produce IGF-I by recombinant adenovirus ameliorate liver fibrosis in mice[J/OL]. Stem Cells Dev, 2015, 24(6): 791-801.[2025-02-13]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/25315017/. DOI: 10.1089/scd.2014.0174.

[74] KADER M, SUN W, REN B G, et al. Therapeutic targeting at genome mutations of liver cancer by the insertion of HSV1 thymidine kinase through Cas9-mediated editing[J/OL]. Hepatol Commun, 2024, 8(4): e0412. DOI:10.1097/HC9.0000000000000412.

[75] L L, JL H, QC L, et al. Endostatin gene therapy for liver cancer by a recombinant adenovirus delivery[J/OL]. World J Gastroenterol, 2004, 10(13): 1867-1871.[2025-08-04]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15222025/. DOI:10.3748/wjg.v10.i13.1867.

[76] ZAGOURA D S, ROUBELAKIS M G, BITSIKA V, et al. Therapeutic potential of a distinct population of human amniotic fluid mesenchymal stem cells and their secreted molecules in mice with acute hepatic failure[J/OL]. Gut, 2012, 61(6): 894-906. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300908.

[77] PAREKKADAN B, VAN POLL D, MEGEED Z, et al. Immunomodulation of activated hepatic stellate cells by mesenchymal stem cells [J/OL]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 363(2): 247-252. DOI:10.1016/j.bbrc.2007.05.150.

[78] LI T, YAN Y, WANG B, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate liver fibrosis[J/OL]. Stem Cells Dev, 2013, 22(6): 845-854. DOI: 10.1089/scd.2012.0395.

[79] J H, S W, J K, et al. MicroRNA125b-mediated hedgehog signaling influences liver regeneration by chorionic plate-derived mesenchymal stem cells[J/OL]. Sci Rep, 2015, 5: 14135.[2025-02-13]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26370741/. DOI:10.1038/srep14135.

（收稿日期：2025-03-12）

读者·作者·编者

敬请关注《中国现代普通外科进展》官方微信平台

《中国现代普通外科进展》官方微信公众号已开通，我们将通过微信平台定期推送本刊优秀文章、活动信息及国内外最新研究成果与进展等。您也可在微信上留言，向我们咨询杂志相关问题并对我们的工作提出意见和建议。《中国现代普通外科进展》微信公众号的开通是我们在移动互联微时代背景下的创新之举，希望能为广大读者与作者带来更多便利。

欢迎扫描二维码，关注《中国现代普通外科进展》官方微信公众号。

《中国现代普通外科进展》编辑部