

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260530

间充质干细胞治疗肝脏疾病的急性不良反应与长期安全性

牛 斌^{1,2}, 吕 傲^{1,2}, 张缙云¹

1 山西医科大学第一医院感染病科, 太原 030001

2 山西医科大学第一临床医学院, 太原 030001

通信作者: 张缙云, zlysgzy@163.com (ORCID: 0000-0002-7666-7368)

摘要: 间充质干细胞(MSC)因其多向分化潜能与免疫调节特性,近年来被广泛探讨用于肝脏疾病的治疗。现有证据显示, MSC在肝硬化、肝衰竭等终末期肝病中能够改善肝功能、减轻纤维化并促进肝细胞再生。然而,随着临床应用的推进,其安全性问题也日益受到关注。本文系统综述了MSC治疗肝脏疾病时的急性不良反应与长期安全性。研究显示, MSC治疗总体安全性良好,急性不良反应以发热、皮疹及轻度过敏最为常见,多为自限性或经对症处理后可缓解;长期随访未见肿瘤发生风险显著升高,但部分研究提示MSC与肝细胞癌发生存在潜在关联。此外,栓塞形成、免疫排斥及感染易感性升高仍是需持续监测的风险。总体而言, MSC治疗肝脏疾病在近期疗效与安全性方面展现出良好前景,但仍需通过大样本、长期随访的临床研究以进一步验证其长期安全性与有效性。

关键词: 肝疾病; 间充质干细胞; 不良反应**基金项目:** 山西省重点研发计划(201903D421056)

Acute adverse reactions and long-term safety of mesenchymal stem cells in treatment of liver diseases

NIU Bin^{1,2}, LYU Ao^{1,2}, ZHANG Liaoyun¹

1. Department of Infectious Diseases, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: ZHANG Liaoyun, zlysgzy@163.com (ORCID: 0000-0002-7666-7368)

Abstract: In recent years, mesenchymal stem cells (MSC) have been widely explored in the treatment of liver diseases due to their characteristics of multipotential differentiation and immunomodulatory capabilities. Current evidence has shown that MSC therapy can improve liver function, alleviate fibrosis, and promote hepatocyte regeneration in end-stage liver diseases such as liver cirrhosis and liver failure. However, safety concerns have emerged with the increasing clinical use of MSC. This article systematically reviews the acute adverse reactions and long-term safety of MSC-based therapies for liver diseases. It is shown that MSC therapy has a good overall safety profile, with common acute adverse reactions of fever, rash, and mild allergy, most of which are self-limiting or can be alleviated by symptomatic treatment. No clear evidence of tumorigenesis has been reported in long-term follow-up, but some studies have suggested a potential association between MSC and the development of hepatocellular carcinoma. In addition, the risks of embolism, immune rejection, and infection susceptibility should be monitored continuously. Overall, MSC therapy shows good prospects in short-term efficacy and safety in the treatment of liver diseases, but clinical studies with a large sample size and a long follow-up period are needed to further validate its long-term safety and efficacy.

Key words: Liver Diseases; Mesenchymal Stem Cells; Adverse Reactions**Research funding:** Shanxi Province Key Research and Development Program (201903D421056)

近年来,病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝病、酒精性肝病及药物性肝损伤等多种肝脏疾病已成为全球重要的公共卫生问题^[1-2]。这些疾病均可能进展为终末期肝病,预后不良。常规药物治疗往往难以逆转肝衰竭或促进实质性再生,而肝移植虽为目前唯一确切的治疗手段,但供体短缺、排斥反应及高昂费用等限制了其广泛应用^[3]。因此,探索安全有效的替代治疗策略已成为肝病领域的重点研究方向。

间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)因其多向分化、旁分泌及免疫调节等多重生物学特性,在肝脏疾病的研究与治疗中展现出广阔前景。MSC不仅能分化为肝细胞样细胞以替代受损肝组织,还可通过分泌细胞因子、外泌体及生长因子来调控肝脏微环境,从而发挥抗纤维化、抗炎、抗凋亡及促进肝脏再生等作用^[4]。此外, MSC还通过抑制肝星状细胞活化、调节巨噬细胞表型并恢复T细胞平衡,实现对肝脏免疫微环境的重塑^[5]。截至2025年,已有30余项MSC治疗肝硬化或肝衰竭的临床试验于ClinicalTrials.gov注册,初步结果提示其可改善肝功能且短期安全性良好^[6]。然而,关于其临床应用的急性不良反应与长期安全性问题,目前仍缺乏系统总结与统一认识。本文旨在综述MSC治疗的急性不良反应、长期安全性及其在肝脏疾病中的临床安全证据,以为后续研究与临床应用提供参考。

1 MSC治疗急性不良反应的类型与机制分析

目前关于MSC治疗肝脏疾病的临床研究,尚未发现与MSC直接相关的严重急性不良反应。相关不良反应主要分为两类:一是操作相关不良反应,如粒细胞集落刺激因子动员导致的骨痛、穿刺部位疼痛及外周血干细胞分离过程中的血流动力学不稳定等^[7];二是输注相关不良反应,以发热和皮疹最为常见,少数患者可能出现短暂寒战、头晕、胸闷或血压升高等症状^[8]。

1.1 发热 发热是MSC治疗过程中最常见,且明确与MSC直接相关的不良反应^[9-10]。其机制尚未完全阐明,可能涉及:(1)炎症反应:部分患者可能对MSC制剂产生急性非感染性炎症反应^[11],且发热与机体衰老、雌激素水平及种族差异等多种因素有关^[12]。(2)免疫反应:体外扩增过程中使用的胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)及氧浓度变化可上调MSC表面人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)表达,从而诱发轻度免疫反应^[13-14]。(3)辅料和细胞产物:MSC制备过程中残留的FBS、内毒素或细胞坏死碎片均可能引起发热^[15]。随着FBS替代品与制备质量控制的改进,此类风险已逐步降低。

1.2 过敏 MSC输注过程中出现的皮疹和瘙痒较常见,但多为轻度且与MSC本身的关系尚不明确^[9,12-15]。MSC具有较低的免疫原性,因此诱发过敏反应的风险较低。另一方面,制剂中残留的辅料亦可能触发过敏,如冻存保护剂二甲基亚砷可通过促进组胺释放引起轻度过敏反应^[16]。随着无二甲基亚砷冻存体系及改良培养基的应用, MSC制备过程中的潜在过敏风险已显著降低。

1.3 感染 MSC治疗存在穿刺或介入导致继发感染的潜在风险,更需关注的是病毒传播的可能。FBS在MSC培养过程中存在携带病毒或朊病毒的隐患^[14],但目前尚无MSC输注致B19病毒血症或疱疹病毒感染的报道^[17]。因此,病毒传播属于理论风险,临床上应加强对供受体的筛查,并严格执行常规病原学检测。

总体而言, MSC治疗相关的急性不良反应可控,多为轻中度且时间短暂,主要与细胞制备及宿主免疫状态相关。深入理解其发生机制有助于进一步优化制备与输注流程,从而降低相关风险。

2 MSC治疗的长期安全性机制与潜在风险

MSC治疗肝脏疾病的长期安全性一直备受关注。尽管目前尚无确切报道表明MSC会导致长期不良反应,但多数研究的随访期较短,尚不足以完全证实其长期安全性^[9,12]。当前大样本长期数据仍在积累,而既往小本研究及基础研究结果为其安全性提供了初步依据。

2.1 肿瘤增殖 MSC治疗的潜在风险之一是促进肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生。尽管尚未发现MSC移植直接导致肿瘤的病例,但其风险仍存在争议。

MSC具有免疫调控、抗凋亡及促血管生成等特性,可在一定程度上削弱宿主抗肿瘤免疫反应,并潜在地促进肿瘤细胞生长和侵袭^[18]。体外扩增过程中,对快速分裂细胞的筛选也可能增加遗传与表观遗传异常的风险^[19]。早期关于MSC自发恶变的报道多被证实源于细胞污染或误判^[20-21],因此其真实致癌风险仍缺乏确凿证据。

此外,长期传代的MSC可能发生衰老,表现为功能下降和永久性细胞周期停滞^[22]。衰老的MSC会过量分泌白细胞介素6、干扰素 γ 、肿瘤坏死因子 α 等炎症和生长因子(即衰老相关分泌表型),可激活Toll样受体等先天免疫通路,维持慢性炎症,并可能促进肿瘤细胞增殖、迁移和血管生成^[23-25]。总体而言,传代次数较多或已衰老的MSC可能通过多种途径支持肿瘤进展。

2.2 栓塞形成 MSC具有细胞聚集特性,理论上存在引发栓塞的风险。动物示踪研究显示, MSC经静脉输注后

首先滞留于肺部,随后移行至肝脏,信号随时间逐渐减弱,提示其可能引起肺部微栓形成^[26]。

此外, MSC 可分泌组织因子及凝血酶-抗凝血酶复合物等与凝血相关的蛋白,这些因子与血栓形成密切相关^[9]。因此,需关注其潜在的促凝机制与安全给药窗口。

2.3 免疫排斥 尽管 MSC 具有免疫调节功能且其表面缺乏 HLA-II 及共刺激分子 CD80、CD86、CD40 和 CD40L,仅低水平表达 HLA-I,免疫原性总体较低,但并非完全“免疫豁免”^[27]。然而, MSC 与宿主 HLA 不相容仍可能触发免疫反应^[28]。干扰素 γ 可短暂上调 HLA-I 表达^[29],而炎症微环境亦可增强其免疫原性,形成体内正反馈,导致疗效下降甚至诱发移植物抗宿主反应^[30]。因此, MSC 的免疫应答受环境与宿主状态共同调控,其长期免疫学效应仍需深入研究。

2.4 感染易感性 MSC 通过调节多种免疫细胞改善肝脏疾病患者的炎症状态,但其免疫抑制效应在理论上也可能增加感染风险。MSC 可抑制 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞增殖,使辅助性 T 细胞 (T helper cell, Th) 从 Th1 向 Th2 转变,诱导调节性 T 细胞生成,降低 B 细胞及自然杀伤细胞活性,并促使巨噬细胞向 M2 表型分化,同时抑制树突状细胞的成熟与抗原呈递能力^[18]。

同时, MSC 能分泌多种抗炎因子以阻断“细胞因子风暴”,在脓毒症和新型冠状病毒病等感染性疾病中显示潜在治疗作用^[31]。然而,在肝病患者这一肠道通透性增加、细菌易位风险较高的群体中, MSC 的免疫调节可能具有双重效应,其结果取决于 MSC 的剂量及宿主微环境状态,仍需进一步研究。

总体而言, MSC 的长期安全性可接受,主要潜在风险包括肿瘤增殖、栓塞形成、免疫排斥及感染易感性等,且这些风险多与细胞来源、制备工艺及宿主环境密切相关。后续将结合临床数据进一步评估其长期安全性与管理策略。

综上所述, MSC 治疗的安全性总体良好,但其潜在风险机制复杂,仍需结合临床证据持续评估。

3 肝脏疾病中 MSC 治疗的临床证据与管理实践

3.1 临床研究现状与总体随访结果 在过去十余年间,关于 MSC 治疗肝脏疾病的临床研究数量持续增长。截至目前,公开报道的相关研究已超过 20 项,累计纳入患者超过 600 例,疾病类型涵盖肝硬化、慢加急性肝衰竭及原发性胆汁性胆管炎等^[32-34],其中中国学者开展的相关研究报道较多。

MSC 主要来源于骨髓和脐带,早期研究以自体骨髓

MSC 为主,近年来同种异体脐带 MSC 的研究逐渐增多,这一趋势反映了来源选择的逐步转变。给药途径以外周静脉输注最为常见,部分研究采用肝动脉或脾内注射,单次输注或间隔多次给药均有涉及,剂量通常在 1×10^5 至 1×10^8 个细胞^[35-36]。

随着研究设计的改进,临床试验类型已从早期的病例报告逐渐过渡到设计更为严谨的随机对照试验,安全性评估亦日趋完善。现有研究的随访时间从 3 个月至 10 年,但多数仍集中于 12 个月以内,仅 5 项研究随访超过 2 年,提示长期安全性证据尚需进一步积累。

3.2 MSC 急性不良反应的临床特征 临床研究普遍认为 MSC 治疗肝脏疾病总体耐受性良好,截至目前,尚无 MSC 治疗肝脏疾病导致严重急性不良反应的报道。

MSC 治疗相关发热发生率介于 3% ~ 36%,通常不影响治疗。在不同肝病(如肝硬化、慢加急性肝衰竭及原发性胆汁性胆管炎)患者中发生率大致相近,提示其为共性反应。发热多出现在肝脏疾病患者接受 MSC 输注后 6 h 内,体温一般不超过 38.5 °C,呈自限性,少数持续高热可使用解热镇痛药或短期糖皮质激素处理^[37-39]。研究表明,年龄较轻(<60 岁)、女性患者更易发生发热;与北美地区患者相比,其他地区患者发热发生率可能更高,临床应用中应特别关注中青年女性患者^[12]。

过敏在 MSC 治疗过程中相对少见,症状通常较轻微,相关过敏反应多经对症处理后可迅速缓解,迄今尚无严重过敏或过敏性休克的报道。值得注意的是,目前已报道的过敏事件均发生于 MSC 与人工肝联合治疗的研究中,研究报道,脐带 MSC 经肝动脉输注后,3 例患者出现轻度瘙痒、红疹,经抗组胺药及支持治疗后症状完全缓解^[39]。另有研究报道,在输注 MSC 后 4 周内,3 例患者出现皮疹、7 例出现腹泻,随访 6 个月内又有 4 例出现皮疹^[35]。需要指出的是,在这两项研究中,仅接受人工肝治疗的对照组与联合 MSC 治疗组之间过敏反应发生率差异无统计学意义,提示过敏事件更可能与血浆成分或其他外源性因素相关,而非 MSC 本身所致。

感染在 MSC 治疗过程中极为罕见,主要与静脉穿刺、肝功能障碍或宿主免疫功能低下导致的继发感染有关。多数临床研究均在输注前进行病原学筛查并严格遵守无菌操作,以最大限度降低感染风险。截至目前,尚无研究报道明确由 MSC 本身引起的急性感染事件。

总体而言, MSC 治疗肝脏疾病的急性不良反应发生率低,多为可控、可逆性事件,且尚无严重反应报道。主要表现为发热及轻度过敏,个体差异及联合治疗因素可能在其中发挥作用。未来应在多中心研究中进一步标

准化不良反应的定义与监测流程,以优化MSC治疗的安全管理。

3.3 MSC长期安全性的临床观察 现有随访研究未发现明确的严重长期不良事件,但多数证据仍停留在理论推测或个别研究观察阶段。截至目前,尚无随机对照研究显示MSC治疗与严重长期安全事件具有直接相关性。

肿瘤增殖被认为是MSC长期安全性中最受关注的潜在风险之一。尽管基础研究提示MSC具有一定的促血管生成及免疫调节作用,理论上可能促进肿瘤进展,但临床应用中所使用的MSC多为低传代、短期存活的细胞制剂,其致癌风险相对较低。目前公开发表的肝脏疾病相关临床研究中,尚无MSC输注后直接导致HCC的明确报道。截至目前,共有5项研究探讨了MSC治疗与HCC发生的关系,其中多数结果显示MSC治疗对HCC发生率无显著影响^[38-41]。例如,Shi等^[40]对108例接受人脐带MSC治疗的肝硬化患者平均随访61个月,其HCC发生率为12.0%,低于未接受MSC治疗的对照组(20.7%)。然而,Wang等^[42]对27例接受自体骨髓MSC治疗的失代偿期肝硬化患者进行了长达10年的随访,结果显示MSC组HCC发生率为47.8%,显著高于对照组的21.7%,且多因素Cox回归分析提示高龄及MSC治疗为HCC发生的独立危险因素。需要指出的是,与实验动物相比,人体对外源MSC恶性转化的抵抗能力更强,且其在体内的存活时间通常较短^[43]。这表明在规范条件下使用MSC治疗肝脏疾病时,肿瘤增殖的风险可能较低,但得出明确的结论仍需更多临床数据支持。

栓塞事件在MSC治疗肝脏疾病的临床研究中极为罕见,现有随访数据尚未发现与MSC输注直接相关的肺栓塞或肝内血栓形成病例。理论上,由于MSC具有一定的聚集特性,其在血管内滞留可能增加微血管栓塞风险。为降低该风险,临床上提出了多种替代性给药途径,包括肝动脉、门静脉及脾内输注等^[5]。然而,与常规外周静脉输注相比,这些局部给药方式可能带来更高的出血风险,特别是在伴有门静脉高压、侧支循环形成或凝血功能障碍的肝病患者中,需谨慎评估其获益与风险。此外,MSC剂量及输注速度被认为是影响安全性的关键因素。部分研究提示高剂量MSC输注可能增加血流动力学异常或微血栓形成的风险,但目前各研究在给药途径、体重校正剂量及原发病类型方面差异较大,尚无统一的安全剂量标准^[44]。

MSC被广泛认为具有低免疫原性,从而降低了引发免疫排斥反应的可能性,但部分临床研究观察到,MSC与宿主HLA不匹配仍可能引发轻度免疫活化反应。例如,

部分既往无HLA-I类免疫球蛋白抗体的患者在接受MSC治疗后检测出抗HLA-I类抗体,但并未伴随临床排斥表现或实验室异常^[45]。此外,Lin等^[35]在MSC输注后1~4周内观察到非感染性发热的病例,这种延迟性反应与急性不良反应中常见的早期发热不同,提示可能存在轻度免疫排斥或免疫活化。然而,该研究未进行免疫细胞亚群或细胞因子水平的动态监测,因此无法明确判断其是否属于免疫排斥事件,这也说明MSC治疗的免疫学影响可能贯穿急性与亚急性阶段,其机制尚需深入研究。

在临床随访中,MSC治疗肝脏疾病患者的感染事件总体较少见,且大多为轻度、可控的情况。既往研究显示,MSC治疗未显著增加感染发生率。例如一项针对慢加急性肝衰竭患者的研究中,患者在MSC治疗后感染率为25.0%(14例),主要表现为上呼吸道感染,且显著低于未接受MSC治疗的对照组,提示MSC未增加感染风险,甚至可能发挥一定的免疫调节保护作用^[35]。但对免疫功能低下及重度肝衰竭患者仍需加强监测。

总体而言,现有临床随访研究的时间较短,尚不足以充分评估MSC的长期安全性,未来需通过更长期的随访及大规模临床研究,以更全面地评估MSC治疗的潜在长期风险。

3.4 临床监测与管理建议 尽管MSC治疗肝脏疾病总体安全,但仍须采取多阶段、系统化的风险预防与管理策略,以确保输注过程及长期随访的安全性与可控性。

在MSC输注前,应对患者开展严格的受体筛查与实验室评估,包括感染指标、过敏史、凝血功能、心肺功能及肝肾功能等^[7]。为减少急性过敏或发热反应,可考虑在输注前预防性给予抗组胺药物或低剂量糖皮质激素,但需平衡激素对MSC活性的潜在影响^[46]。对于肝硬化或慢加急性肝衰竭患者,应特别关注凝血指标和门静脉压力;若合并明显凝血功能障碍或门静脉高压,应避免经肝动脉或门静脉给药途径,以减少出血风险^[7]。

输注过程中应密切监测生命体征并控制输注速率。若出现发热、皮疹、胸闷等轻度不良反应,可暂缓输注并对症处理。发热多为自限性,可短期使用非甾体类抗炎药或糖皮质激素;过敏反应可给予抗组胺药,必要时短期联合糖皮质激素,严重者可加用肾上腺素,在联合其他血浆产品(如人工肝)时,应注意区分过敏反应来源;如出现持续高热伴感染指标升高时,应立即行血培养并给予经验性抗感染治疗;若发生呼吸困难或胸痛,需排查肺栓塞或心源性事件,并及时启动抗凝或支持治疗。输注后24 h内应持续监测体温、血压及临床症状变化,多数发热或过敏反应可在24~48 h内缓解,如症状持续或反复,应

立即停止输注并结合感染指标与免疫学检测进一步评估。

建议在输注后1、3、6、12个月进行随访,之后每年复查一次^[7]。对基础肝病伴肝硬化患者,建议常规进行肝脏影像学随访,监测新发或复发HCC;若甲胎蛋白升高或影像学提示占位性病变,应进一步评估MSC治疗与肿瘤进展的关系^[47]。长期随访中还需关注感染及凝血指标,尤其警惕上呼吸道感染或隐匿性微血栓形成,一旦发生不良事件应及时处理,以防止诱发急性失代偿。对既往器官移植或免疫异常的患者,可酌情检测免疫球蛋白谱及HLA抗体,以识别潜在免疫活化或耐受状态;必要时结合外周免疫细胞亚群分析。对于随访期间出现非感染性发热的患者,应警惕轻度免疫排斥反应的可能并进行动态观察。

建议建立系统的不良反应监测与上报机制,完整记录反应类型、起始时间与持续时间,构建可追踪的MSC安全性数据库。未来应基于多中心大样本的临床数据,完善MSC治疗肝脏疾病的安全性管理体系,明确风险评估、预防及处理流程,以实现MSC治疗的标准化与规范化。

4 小结与展望

MSC在治疗肝硬化、肝衰竭等肝脏疾病中展现出良好的近期疗效与安全性,临床应用前景广阔。目前整体证据较为乐观,但其长期安全性仍需进一步验证。未来应深入阐明MSC的治疗机制,推进多中心临床试验,形成标准和规范,尤其应进一步完善不良反应的预防和管理,建立全面的不良反应监测体系,探索有效的预防和处理方法。未来应在充分评估其安全性和有效性的基础上,推动MSC的规范化临床应用,为肝脏疾病的治疗带来革命性的变化。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 牛斌负责论文框架,起草论文;吕傲负责文献查找,资料分析;张缘云负责拟定写作思路,指导撰写文章,修改论文并最后定稿。

参考文献:

- [1] CHEN XW, DING GJ, XU L, et al. A glimpse at the metabolic research in China[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(11): 2122-2125. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.09.014.
- [2] WU MY, QIN SX, TAN CQ, et al. Estimated projection of incidence and mortality of alcohol-related liver disease in China from 2022 to 2040: A modeling study[J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 277. DOI: 10.1186/s12916-023-02984-7.
- [3] FENG Y, CHEN JF, LIN BL. Clinical research advances in mesenchymal stem cells for the treatment of end-stage liver disease[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(5): 1010-1018. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.05.003.
- [4] 冯宇, 陈俊峰, 林炳亮. 间充质干细胞治疗终末期肝病的临床研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(5): 1010-1018. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.05.003.
- [5] YANG L, FENG BS. Research progress of extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells in liver diseases[J]. *Chin J Hepatol*, 2023, 31(5): 556-560. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230320-00123.
- [6] 杨柳, 冯百岁. 间充质干细胞源性细胞外囊泡在肝脏疾病中的研究进展[J]. *中华肝病杂志*, 2023, 31(5): 556-560. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230320-00123.
- [7] HU XH, CHEN L, WU H, et al. Cell therapy in end-stage liver disease: Replace and remodel[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 141. DOI: 10.1186/s13287-023-03370-z.
- [8] ClinicalTrials.gov. Search results for "Liver, MSC" [EB/OL]. [2025-05-16]. <https://clinicaltrials.gov/search?cond=Liver&intr=MSC&view=Type=Table>.
- [9] HAN Y, GUO CC, SHI YQ. Expert consensus on standardized treatment of decompensated liver cirrhosis with stem cell transplantation (2021) [J]. *J Clin Hepatol*, 2021, 37(7): 1540-1544. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.07.012.
- [10] 韩英, 郭长存, 时永全. 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. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.07.012.
- [11] ZHAO L, CHEN SQ, SHI XW, et al. A pooled analysis of mesenchymal stem cell-based therapy for liver disease[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 72. DOI: 10.1186/s13287-018-0816-2.
- [12] THOMPSON M, MEI SHJ, WOLFE D, et al. Cell therapy with intravascular administration of mesenchymal stromal cells continues to appear safe: An updated systematic review and meta-analysis[J]. *EClinicalMedicine*, 2020, 19: 100249. DOI: 10.1016/j.eclinm.2019.100249.
- [13] WANG Y, MOU QY, YI HX, et al. Transient fever: The sole treatment-related adverse event associated with mesenchymal stromal cells and solid clues from the real world[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2024, 19(9): 1263-1285. DOI: 10.2174/011574888x179799231023060734.
- [14] HENDRICKSON JE, HILLIER CD. Noninfectious serious hazards of transfusion[J]. *Anesth Analg*, 2009, 108(3): 759-769. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181930a6e.
- [15] WANG Y, YI HX, SONG YC. The safety of MSC therapy over the past 15 years: A meta-analysis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 545. DOI: 10.1186/s13287-021-02609-x.
- [16] KOT M, BAJ-KRZYWORZEKA M, SZATANEK R, et al. The importance of HLA assessment in "off-the-shelf" allogeneic mesenchymal stem cells based-therapies[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22): 5680. DOI: 10.3390/ijms20225680.
- [17] SHAHDADFAR A, FRØNSDAL K, HAUG T, et al. *In vitro* expansion of human mesenchymal stem cells: Choice of serum is a determinant of cell proliferation, differentiation, gene expression, and transcriptome stability[J]. *Stem Cells*, 2005, 23(9): 1357-1366. DOI: 10.1634/stemcells.2005-0094.
- [18] LALU MM, MCINTYRE L, PUGLIESE C, et al. Safety of cell therapy with mesenchymal stromal cells (SafeCell): A systematic review and meta-analysis of clinical trials[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47559. DOI: 10.1371/journal.pone.0047559.
- [19] VALENTINI CG, PELLEGRINO C, TEOFILO L. Pros and cons of cryopreserving allogeneic stem cell products[J]. *Cells*, 2024, 13(6): 552. DOI: 10.3390/cells13060552.
- [20] HEE K, YOUNG K, WOO E, et al. Mesenchymal stem cells for the treatment of liver disease: Present and perspectives[J]. *Gut Liver*, 2020, 14(3): 306-315. DOI: 10.5009/gnl18412.
- [21] MOJSILOVIĆ S, JAUKOVIĆ A, KUKOLJ T, et al. Tumorigenic aspects of MSC senescence-implication in cancer development and therapy [J]. *J Pers Med*, 2021, 11(11): 1133. DOI: 10.3390/jpm11111133.
- [22] METWALLY AM, LI HC, HOUGHTON J. Alterations of epigenetic regulators and P53 mutations in murine mesenchymal stem cell cul-

- tures: A possible mechanism of spontaneous transformation[J]. Cancer Biomark, 2021, 32(3): 327-337. DOI: 10.3233/CBM-203121.
- [20] CASIRAGHI F, REMUZZI G, ABBATE M, et al. Multipotent mesenchymal stromal cell therapy and risk of malignancies[J]. Stem Cell Rev Rep, 2013, 9(1): 65-79. DOI: 10.1007/s12015-011-9345-4.
- [21] STIRPARO GG, SMITH A, GUO G. Cancer-related mutations are not enriched in naive human pluripotent stem cells[J]. Cell Stem Cell, 2021, 28(1): 164-169. e2. DOI: 10.1016/j.stem.2020.11.014.
- [22] SIRAJ Y, GALDERISI U, ALESSIO N. Senescence induces fundamental changes in the secretome of mesenchymal stromal cells (MSCs): Implications for the therapeutic use of MSCs and their derivatives[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2023, 11: 1148761. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1148761.
- [23] BANIMOHAMAD-SHOTORBANI B, KAHROBA H, SADEGHZADEH H, et al. DNA damage repair response in mesenchymal stromal cells: From cellular senescence and aging to apoptosis and differentiation ability[J]. Ageing Res Rev, 2020, 62: 101125. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101125.
- [24] DI GH, LIU Y, LU Y, et al. IL-6 secreted from senescent mesenchymal stem cells promotes proliferation and migration of breast cancer cells[J]. PLoS One, 2014, 9(11): e113572. DOI: 10.1371/journal.pone.0113572.
- [25] AL-AZAB M, SAFI M, IDIATULLINA E, et al. Aging of mesenchymal stem cell: Machinery, markers, and strategies of fighting[J]. Cell Mol Biol Lett, 2022, 27(1): 69. DOI: 10.1186/s11658-022-00366-0.
- [26] GHOLAMREZANEZHAD A, MIRPOUR S, BAGHERI M, et al. *In vivo* tracking of 111In-oxine labeled mesenchymal stem cells following infusion in patients with advanced cirrhosis[J]. Nucl Med Biol, 2011, 38(7): 961-967. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2011.03.008.
- [27] THANASKODY K, JUSOP AS, TYE GJ, et al. MSCs vs. iPSCs: Potential in therapeutic applications[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 1005926. DOI: 10.3389/fcell.2022.1005926.
- [28] PONCELET AJ, VERCURUSSE J, SALIEZ A, et al. Although pig allogeneic mesenchymal stem cells are not immunogenic *in vitro*, intracardiac injection elicits an immune response *in vivo*[J]. Transplantation, 2007, 83(6): 783-790. DOI: 10.1097/01.tp.0000258649.23081.a3.
- [29] WANG YF, HUANG JY, GONG L, et al. The plasticity of mesenchymal stem cells in regulating surface HLA-I[J]. iScience, 2019, 15: 66-78. DOI: 10.1016/j.isci.2019.04.011.
- [30] ZHOU T, YUAN ZN, WENG JY, et al. Challenges and advances in clinical applications of mesenchymal stromal cells[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 24. DOI: 10.1186/s13045-021-01037-x.
- [31] YUDINTCEVA N, MIKHAILOVA N, FEDOROV V, et al. Mesenchymal stem cells and MSCs-derived extracellular vesicles in infectious diseases: From basic research to clinical practice[J]. Bioengineering, 2022, 9(11): 662. DOI: 10.3390/bioengineering9110662.
- [32] XU WX, HE HL, PAN SW, et al. Combination treatments of plasma exchange and umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation for patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: A clinical trial in China[J]. Stem Cells Int, 2019, 2019: 4130757. DOI: 10.1155/2019/4130757.
- [33] WANG LF, LI J, LIU HH, et al. Pilot study of umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transfusion in patients with primary biliary cirrhosis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(Suppl 1): 85-92. DOI: 10.1111/jgh.12029.
- [34] SHI L, ZHANG ZY, 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. DOI: 10.1038/s41392-025-02318-4.
- [35] LIN BL, CHEN JF, QIU WH, et al. Allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stromal cells for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: A randomized controlled trial[J]. Hepatology, 2017, 66(1): 209-219. DOI: 10.1002/hep.29189.
- [36] FANG XQ, LIU LW, 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]. J Gastroenterol Hepatol, 2018, 33(4): 774-780. DOI: 10.1111/jgh.14081.
- [37] TAE S, YOON JH, YOUNG K, et al. Transplantation with autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells for alcoholic cirrhosis: Phase 2 trial[J]. Hepatology, 2016, 64(6): 2185-2197. DOI: 10.1002/hep.28693.
- [38] LI ZP, ZHOU XL, 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. DOI: 10.1007/s11605-022-05528-1.
- [39] LI YH, XU Y, WU HM, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation in hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure treated with plasma exchange and entecavir: A 24-month prospective study[J]. Stem Cell Rev Rep, 2016, 12(6): 645-653. DOI: 10.1007/s12015-016-9683-3.
- [40] SHI M, LI YY, XU RN, et al. Mesenchymal stem cell therapy in decompensated liver cirrhosis: A long-term follow-up analysis of the randomized controlled clinical trial[J]. Hepatol Int, 2021, 15(6): 1431-1441. DOI: 10.1007/s12072-021-10199-2.
- [41] 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(3): 820-828. DOI: 10.1002/hep.24434.
- [42] WANG MF, LI YB, GAO XJ, et al. Efficacy and safety of autologous stem cell transplantation for decompensated liver cirrhosis: A retrospective cohort study[J]. World J Stem Cells, 2018, 10(10): 138-145. DOI: 10.4252/wjsc.v10.i10.138.
- [43] 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(2): 223-231. DOI: 10.1136/gut.2006.111617.
- [44] LU WM, QU JY, YAN LX, et al. Efficacy and safety of mesenchymal stem cell therapy in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis[J]. Stem Cell Res Ther, 2023, 14(1): 301. DOI: 10.1186/s13287-023-03518-x.
- [45] TOYSERKANI NM, JØRGENSEN MG, TABATABAEIFAR S, et al. Concise review: A safety assessment of adipose-derived cell therapy in clinical trials: A systematic review of reported adverse events[J]. Stem Cells Transl Med, 2017, 6(9): 1786-1794. DOI: 10.1002/sctm.17-0031.
- [46] The Rheumatology Branch of the Chinese Medical Association, the Professional Committee for Clinical Application of New Technologies of the China Hospital Association. Expert consensus on allogeneic mesenchymal stem cells in the treatment of systemic lupus erythematosus[J]. Chin J Rheumatol, 2022, 26(1): 1-8. DOI: 10.3760/cma.j.cn141217-20210923-00381. 中华医学会风湿病学分会, 中国医院协会临床新技术应用专业委员会. 异体间充质干细胞治疗系统性红斑狼疮专家共识[J]. 中华风湿病学杂志, 2022, 26(1): 1-8. DOI: 10.3760/cma.j.cn141217-20210923-00381.
- [47] National Health Commission of the People's Republic of China, Medical Administration and Hospital Authority. Standard for Diagnosis and Treatment of Primary Liver Cancer (2019 Edition) [J]. J Clin Hepatol, 2020, 36(2): 277-292. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.02.007. 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(2): 277-292. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.02.007.

收稿日期: 2025-08-08; 录用日期: 2025-11-04

本文编辑: 王亚南

引证本文: NIU B, LYU A, ZHANG LY. Acute adverse reactions and long-term safety of mesenchymal stem cells in treatment of liver diseases[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(5): 1204-1209.

牛斌, 吕傲, 张燎云. 间充质干细胞治疗肝脏疾病的急性不良反应与长期安全性[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(5): 1204-1209.