

· 其他肝病 ·

DOI: 10.12449/JCH240822

间充质干细胞对慢加急性肝衰竭治疗效果的 Meta 分析

丁 航, 李小芬, 熊 艳, 李艳艳, 陈秀记, 王晓霖

湖北文理学院附属医院, 襄阳市中心医院消化内科, 湖北 襄阳 441021

通信作者: 王晓霖, 971619429@qq.com (ORCID: 0000-0003-1369-3160)

摘要: **目的** 系统评价间充质干细胞(MSC)治疗慢加急性肝衰竭的有效性和安全性。**方法** 本研究根据PRISMA指南完成, PROSPERO注册号: CRD42024517851。计算机检索PubMed、Embase、万方数据库、维普数据库和中国知网、中国生物医学数据库、Cochrane图书馆, 搜集建库至2023年11月1日发表的有关于MSC治疗慢加急性肝衰竭的随机对照研究(RCT)、队列研究, 根据纳入和排除标准对文献进行筛选, 并对文献进行数据提取和质量评估, 采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。**结果** 共纳入11篇文献, 803名研究对象进行本次Meta分析。结果表明, MSC治疗可提高ACLF患者8周生存率($OR=2.71, 95\%CI: 1.58 \sim 4.67, P=0.0003$)、12周生存率($OR=2.24, 95\%CI: 1.36 \sim 3.69, P=0.001$)、24周生存率($OR=2.09, 95\%CI: 1.37 \sim 3.17, P=0.0006$)、48周生存率($OR=2.09, 95\%CI: 1.29 \sim 3.40, P=0.003$); 可降低12周MELD评分($MD=-3.27, 95\%CI: -6.07 \sim -0.48, P=0.02$)、24周MELD评分($MD=-2.24, 95\%CI: -3.16 \sim -1.33, P<0.0001$); 可降低治疗后4周的TBil水平($MD=-36.86, 95\%CI: -48.72 \sim -25.01, P<0.0001$); 提高治疗后4周、24周的Alb水平($MD=2.11, 95\%CI: 0.62 \sim 3.61, P=0.006$; $MD=3.54, 95\%CI: 2.06 \sim 5.02, P<0.0001$)。共6篇文献对不良事件进行了评价, 无严重不良事件发生。**结论** MSC治疗安全性良好, 可提高患者生存率, 一定程度上改善肝功能, 具有临床应用价值。

关键词: 慢加急性肝功能衰竭; 间质干细胞; 治疗结果; Meta分析**基金项目:** 湖北省自然科学基金(2013CFB385)

Therapeutic effect of mesenchymal stem cells on acute-on-chronic liver failure: A Meta-analysis

DING Hang, LI Xiaofen, XIONG Yan, LI Yanyan, CHEN Xiuji, WANG Xiaolin. (Department of Gastroenterology, Xiangyang Central Hospital, Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Science, Xiangyang, Hubei 441021, China)

Corresponding author: WANG Xiaolin, 971619429@qq.com (ORCID: 0000-0003-1369-3160)

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of mesenchymal stem cells (MSC) in the treatment of acute-on-chronic liver failure (ACLF). **Methods** This study was conducted according to PRISMA guidelines, with the PROSPERO registration number of CRD42024517851. PubMed, Embase, Wanfang Data, VIP, CNKI, CBM, and the Cochrane Library were searched for randomized controlled trials (RCT) and cohort studies on MSC in the treatment of ACLF published up to November 1, 2023, and the articles were screened according to inclusion and exclusion criteria. After data extraction and quality assessment, RevMan 5.3 software was used to perform the Meta-analysis. **Results** A total of 11 articles involving 803 subjects were included in this meta-analysis. The results showed that for the patients with ACLF, MSC could improve 8-week survival rate (odds ratio [OR]=2.71, 95% confidence interval [CI]: 1.58—4.67, $P=0.0003$), 12-week survival rate ($OR=2.24$, 95% $CI: 1.36 \sim 3.69$, $P=0.001$), 24-week survival rate ($OR=2.09$, 95% $CI: 1.37 \sim 3.17$, $P=0.0006$), and 48-week survival rate ($OR=2.09$, 95% $CI: 1.29 \sim 3.40$, $P=0.003$) and reduce 12-week Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score (mean difference [MD]=-3.27, 95% $CI: -6.07$ to -0.48 , $P=0.02$) and 24-week MELD score ($MD=-2.24$, 95% $CI: -3.16$ to -1.33 , $P<0.0001$); it could also reduce the level of total bilirubin after 4 weeks of treatment ($MD=-36.86$, 95% $CI: -48.72$ to -25.01 , $P<0.0001$) and increase 4-week albumin level ($MD=2.11$, 95% $CI: 0.62 \sim 3.61$, $P=0.006$) and 24-week albumin level ($MD=3.54$, 95% $CI: 2.06 \sim 5.02$, $P<0.0001$). Adverse events were evaluated in 6 studies, with no serious adverse events. **Conclusion** MSC have a

good safety in treatment and can improve the survival rate of patients and enhance liver function to some extent, and therefore, it holds promise for clinical application.

Key words: Acute-On-Chronic Liver Failure; Mesenchymal Stem Cells; Treatment Outcome; Meta-Analysis

Research funding: Natural Science Foundation of Hubei Province (2013CFB385)

慢加急性肝衰竭(ACLF)是在慢性肝炎和肝硬化基础上,短期内出现的肝功能急性失代偿的临床综合征,表现为急性黄疸加深、凝血功能障碍,伴随腹水和/或肝性脑病,28天病死率超过30%^[1],原位肝移植是ACLF最确切有效的治疗方法。但受限于有限的供体器官数量,肝移植无法在临床广泛开展,故迫切需要为ACLF患者寻找更有效和可行的治疗方法。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)是一类具有多向分化潜能、自我更新的干细胞,已在多种疾病中进行了探索性治疗,如肝硬化、心肌梗死、移植抗宿主病、系统性红斑狼疮等,且初步获得了临床有效的结果^[2-3]。已有研究表明,MSC对ACLF治疗可提升患者肝功能,改善预后,因此可能是ACLF的一种理想疗法。本文通过Meta分析的方法对MSC治疗ACLF的有效性及其安全性进行评价,为未来的临床应用提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 规程与注册 本研究根据PRISMA指南完成,PROSPERO注册号:CRD42024517851。

1.2 文献与检索 计算机检索中国知网、万方数据、中国生物医学数据库、维普数据库、PubMed、Embase、Cochrane图书馆建库至2023年11月1日发表的有关MSC治疗ACLF的文献,不限制语种。中文检索词:慢加急性肝衰竭、肝衰竭、间充质干细胞、干细胞、骨髓间质细胞;英文检索词:acute-on-chronic liver failure, mesenchymal stem cells, stromal cell, stem cell, stem cell transplantation, cell transplantation。使用布尔逻辑对上述主题词及自由词进行组合检索。

1.3 纳入及排除标准 纳入标准:(1)研究对象为任何原因导致的ACLF患者;(2)干预措施为MSC应用,对其来源、注射途径等不做要求;(3)随机对照试验(RCT)、队列研究;(4)语种限中英文。排除标准:(1)重复报道的文献(当怀疑2个研究有重合的病例时,选取纳入病例数更大的研究);(2)文献类型为综述、述评、书信、会议摘要、讲座等非原始研究,动物实验研究以及会议论文等;(3)非对照性研究;(4)资料不全或无法从原始文献中获取可用数据的研究。

1.4 文献筛选及资料提取 由2名研究者遵循盲法原则独立进行文献检索、文献筛选以及对纳入文献进行数据提取,提取内容包括第一作者、发表年份、样本量、随访时间、国家、细胞类型、输注途径、患者临床资料等。筛选及提取过程中如研究者意见不一致,则通过协商或与第3名研究者讨论解决。

1.5 文献质量评价 采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)评估队列研究的质量。≤6分为低质量研究,≥6分为高质量研究。使用改良Jadad量表对所纳入RCT进行质量评价,主要内容包括随机分配的方法、随机化隐藏、盲法、退出与失访,总分为7分,≤3分为低质量研究,≥3分为高质量研究。

1.6 统计学方法 采用RevMan5.3软件进行Meta分析。连续型变量采用均数差(mean difference, MD)为效应分析统计量。二分类变量采用比值比(odds ratio, OR)为效应分析统计量,各效应量均提供其95%CI。纳入研究结果间的异质性通过计算 I^2 值进行定量分析。当 $P \geq 0.1$, $I^2 < 50\%$ 时,表明各研究结果间统计学异质性较小,采用固定效应模型进行分析;反之,各研究结果间统计学异质性较大,采用随机效应模型进行分析,对于不能合并的数据进行描述性分析。对纳入文献>5篇的研究,使用Stata 17.0软件进行Egger检验,用于评估潜在发表偏倚。采用敏感性分析以评估合并结果的稳定性。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入文献基本数据及质量评估 共有11篇文献^[4-14],803名研究对象纳入本次Meta分析。文献筛选流程见图1,纳入文献的基本特征及质量评估见表1。

2.2 质量评价 11项研究中,5项为RCT,6项为队列研究,在5项RCT研究中Jadad评分均≥3分,6项队列研究NOS评分在6~9分,表明纳入研究质量均较高(表1)。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 生存率 在治疗后4、8、12、24、48周报道生存率的文献分别为3^[5-6,8]、5^[5-9]、6^[4-9]、4^[5,8,11-12]和3^[8,11-12]篇,其中,治疗后4周的研究之间存在异质性($P=0.09$, $I^2=59\%$),采用随机效应模型进行Meta分析,治疗后8周

($P=0.18, I^2=36\%$)、12周($P=0.50, I^2=0$)、24周($P=0.62, I^2=0$)、48周($P=0.41, I^2=0$)的研究之间无明显异质性,采用固定效应模型进行合并。结果表明,与对照组相比, MSC 治疗后可提高 ACLF 患者 8 周生存率($OR=2.71, 95\%CI: 1.58 \sim 4.67, P=0.0003$)、12 周生存率($OR=2.24, 95\%CI: 1.36 \sim 3.69, P=0.001$)、24 周生存率($OR=2.09, 95\%CI: 1.37 \sim 3.17, P=0.0006$)、48 周生存率($OR=2.09, 95\%CI: 1.29 \sim 3.40, P=0.003$),两组之间差异均有统计学意义(图2)。

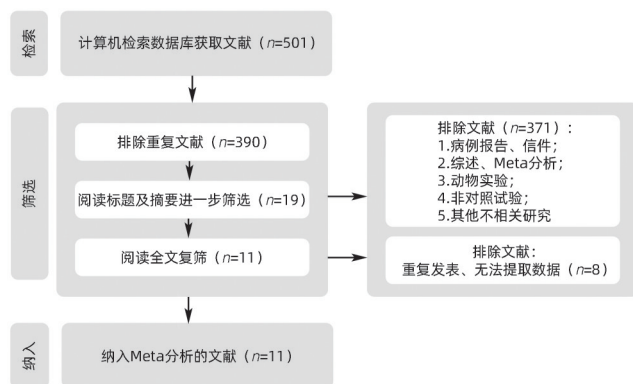


图1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow diagram of literature selection process

2.3.2 MELD 评分 共6^[4-5,7-9,14]、5^[5,7-8,10,14]、4^[5,11-12,14]篇研究在治疗后4、12、24周对 MELD 评分进行了报道,其中,治疗后4周($P=0.003, I^2=73\%$)、12周($P=0.0002, I^2=81\%$)纳入研究之间存在异质性,采用随机效应模型进行 Meta 分析;治疗后24周的研究之间无明显异质性($P=0.26, I^2=25\%$),采用固定效应模型进行合并。MSC 治疗后12周($MD=-3.27, 95\%CI: -6.07 \sim -0.48, P=0.02$)、24周($MD=-2.24, 95\%CI: -3.16 \sim -1.33, P<0.00001$) MELD 评分较对照组降低(图3)。

2.3.3 TBil 水平 共7^[4-5,7-9,13-14]、6^[4-5,7-8,10,14]、4^[5,11-12,14]篇研究在治疗后4、12、24周对 TBil 水平进行了报道,其中,治疗后12周($P=0.002, I^2=74\%$)、24周($P=0.0006, I^2=73\%$)的研究之间存在异质性,采用随机效应模型进行 Meta 分析,治疗后4周的纳入研究之间无明显异质性($P=0.15, I^2=36\%$),采用固定效应模型进行合并。结果显示, MSC 治疗后4周 TBil 水平较对照组降低($MD=-36.86, 95\%CI: -48.72 \sim -25.01, P<0.00001$)(图4)。

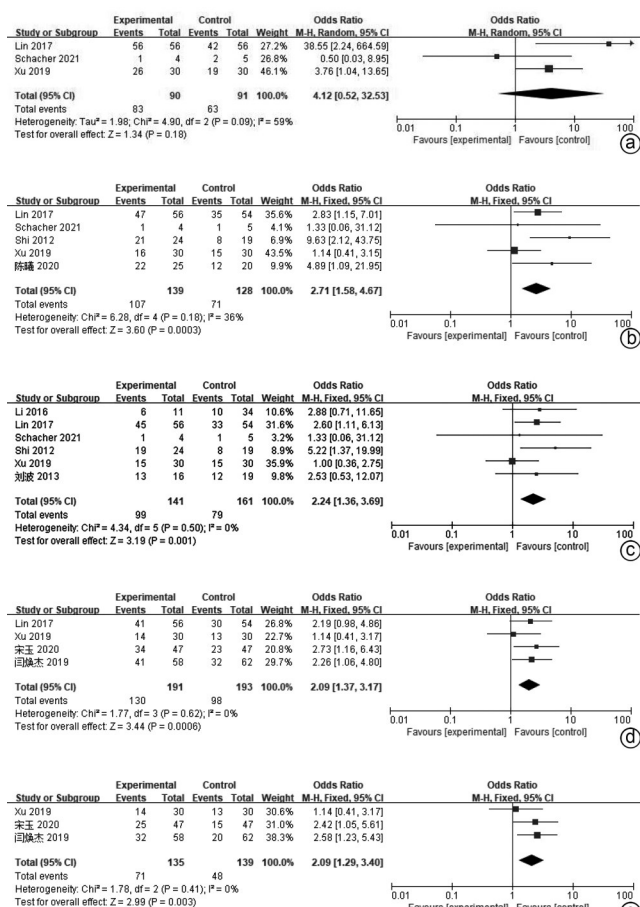
2.3.4 Alb 水平 共7^[4-5,7-9,13-14]、6^[4-5,7-8,10,14]、4^[7,11-12,14]篇研究在治疗后4、12、24周对 Alb 水平进行了报道,其中,治疗后4周($P<0.00001, I^2=90\%$)、12周($P<0.00001, I^2=96\%$)、24周($P=0.06, I^2=60\%$)的纳入研究之间均存在较

表1 纳入研究的基本特征及质量评价

Table 1 Basic characteristics and quality evaluation of 11 included literature

纳入文献	国家	研究类型	病因	干预措施	对照措施	频率	路径	实验/对照(例)	细胞剂量	随访时间	质量评分
Peng ^[14] (2011)	中国	队列研究	HBV	自体 BM-MSC	SMT	单次	HA	53/105	(3.4±3.8) ×10 ⁸ /kg	192周	8
Shi ^[7] (2012)	中国	RCT	HBV	异体 UC-MSC	SMT	多次	PV	24/19	0.5×10 ⁶ /kg	72周	5
刘波 ^[10] (2013)	中国	队列研究	HBV、HBV 合并酒精、HEV 或 HAV	异体 UC-MSC	SMT	单次	PV、HA	16/19	>0.5×10 ⁷ /kg	12周	6
Li ^[4] (2016)	中国	队列研究	HBV	异体 UC-MSC+PE	SMT+PE	单次	HA	11/34	1.0×10 ⁸ /kg	96周	8
Lin ^[5] (2017)	中国	RCT	HBV	异体 BM-MSC	SMT	多次	PV	56/54	(1~10)×10 ⁵ /kg	24周	6
杨丽 ^[13] (2017)	中国	队列研究	HBV	异体 UC-MSC	ALSS+SMT	单次	PV	40/44	1.0×10 ⁷ /kg	4周	5
Xu ^[8] (2019)	中国	RCT	HBV	异体 UC-MSC	SMT	多次	PV	30/30	1.0×10 ⁵ /kg	48周	5
闫焕杰 ^[12] (2019)	中国	队列研究	HBV	自体 BM-MSC+PDF	SMT+PDF	单次	HA	58/62	(1.2~96) ×10 ⁷ /kg	48周	6
陈曦 ^[9] (2020)	中国	队列研究	HBV、HBV 合并 HCV、HAV、药物或酒精	异体 UC-MSC+DPMAS	SMT+DPMAS	单次	PV、HA、门静脉	25/20	4.0×10 ⁸ /kg	8周	7
宋玉 ^[11] (2020)	中国	RCT	HBV	自体 BM-MSC+PDF	SMT+PDF	单次	HA	47/47	(5~50)×10 ⁷ /kg	24周	5
Schacher ^[6] (2021)	德国	RCT	酒精、HBV、HCV、NASH	异体 BM-MSC	SMT	多次	PV	4/5	1.0×10 ⁶ /kg	12周	6

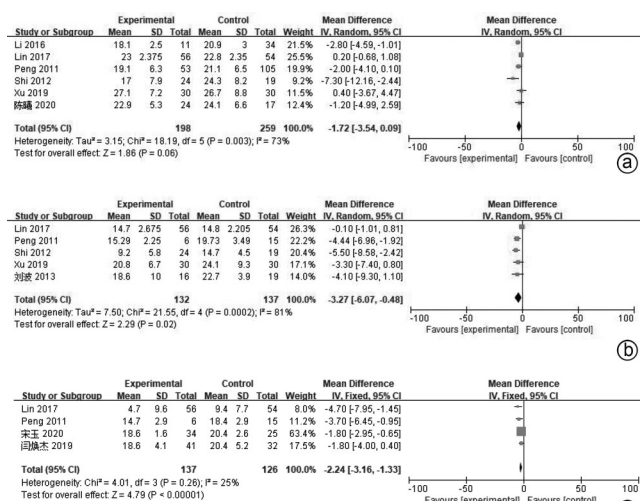
注: HAV, 甲型肝炎病毒; HBV, 乙型肝炎病毒; HCV, 丙型肝炎病毒; HEV, 戊型肝炎病毒; NASH, 非酒精性脂肪性肝炎; SMT, 标准医学治疗; DPMAS, 双重血浆分子吸附系统; PE, 单纯血浆置换; PDF, 血浆透析滤过; ALSS, 人工肝支持系统; UC-MSC, 脐带间充质干细胞; BM-MSC, 骨髓间充质干细胞; PV, 外周静脉; HA, 肝动脉。



注:a,4周;b,8周;c,12周;d,24周;e,48周。

图2 两组不同时间生存率比较的Meta分析

Figure 2 Comparison of survival rate at different weeks in two groups



注:a,4周;b,12周;c,24周。

图3 两组不同时间MELD评分比较的Meta分析

Figure 3 Comparison of MELD score at different weeks in two groups

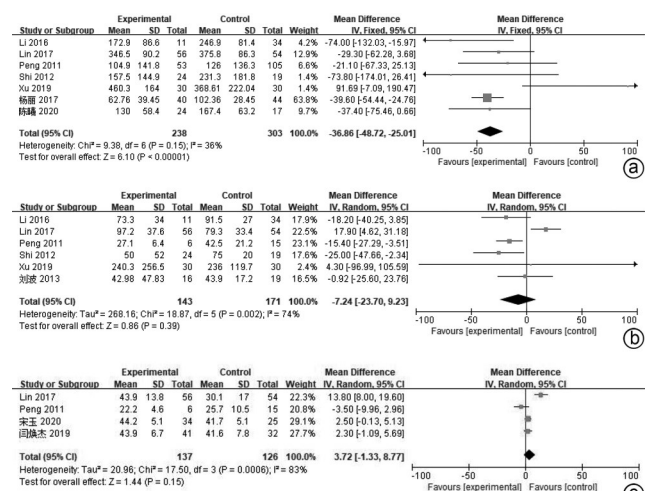
高的异质性,采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示, MSC 治疗 4 周 ($MD=2.11$, $95\%CI: 0.62 \sim 3.61$, $P=0.006$)、24 周 ($MD=3.54$, $95\%CI: 2.06 \sim 5.02$, $P<0.00001$) 后 Alb 水平较对照组升高(图 5)。

2.3.5 PTA 水平 共 4^[7-9,13]、2^[7-8] 篇研究在治疗后 4、12 周对 PTA 水平进行了报道,其中,治疗后 4 周 ($P=0.004$, $I^2=77\%$)、12 周 ($P=0.01$, $I^2=83\%$) 的研究之间均存在较高的异质性,采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示,两组治疗方式在 PTA 水平变化上无明显统计学差异 (P 值均 >0.05) (图 6)。

2.4 安全性评价 共 6 篇^[5,7-8,10,12-13] 文献对 MSC 治疗过程中的不良反应进行了评价。2 篇^[10,12] 文献中患者无明显不良反应,另外 4 篇文献^[5,7-8,13] 中,发热为最多的不良反应,且多为低热,持续时间短,可自行缓解。Lin 等^[5] 报道了在 MSC 治疗组中,8 例患者出现了一过性皮疹,7 例患者出现了腹泻,不良反应均较轻微。

2.5 敏感性分析 对异质性较高的结局指标,通过逐一剔除文献的方法进行敏感性分析,结果显示,对时间节点生存率、MELD 评分、TBil 水平、Alb 水平、PTA 水平,逐一剔除文献后的结果均一致,无研究对结果的稳健性产生较大影响。

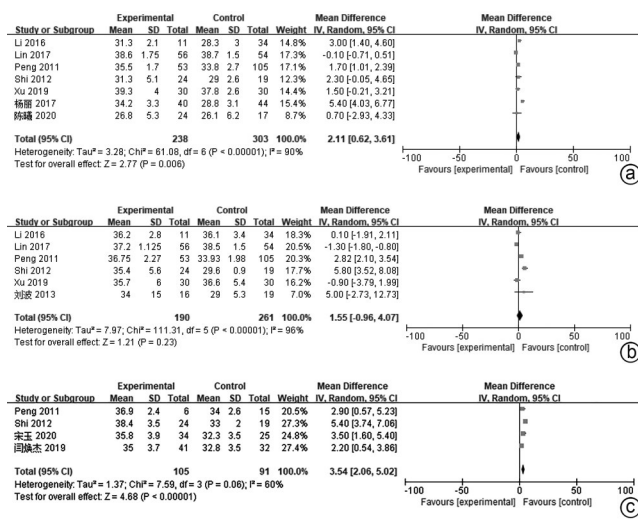
2.6 发表偏倚 对纳入文献中报道相关结局指标 >5 篇文献的研究进行 Egger 检验,评估潜在的发表偏倚,结果显示:12 周生存率 ($t=-3.11$, $P=0.053$)、4 周时 MELD 评分 ($t=-1.73$, $P=0.158$)、4 周时 TBil ($t=0.65$, $P=0.542$)、12 周时 TBil ($t=-0.29$, $P=0.788$)、4 周时 Alb ($t=1.25$, $P=0.266$) 和 12 周时 Alb ($t=2.00$, $P=0.116$) 无明显发表偏倚。



注:a,4周;b,12周;c,24周。

图4 两组不同时间TBil水平比较的Meta分析

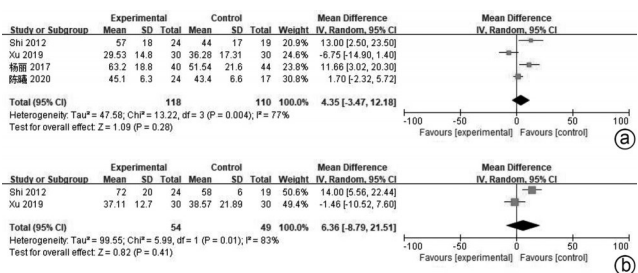
Figure 4 Comparison of TBil at different weeks in two groups



注:a,4周;b,12周;c,24周。

图5 两组不同时间Alb水平比较的Meta分析

Figure 5 Comparison of Alb level at different weeks in two groups



注:a,4周;b,12周。

图6 两组不同时间PTA水平比较的Meta分析

Figure 6 Comparison of PTA level at different weeks in two groups

3 讨论

ACLF具有病情进展迅速、短期病死率高的特点,目前,肝移植是最有效也是提高患者生存率的根本方法,但存在肝源紧缺、费用昂贵、过长的等待时长等问题,限制了临床应用^[15]。MSC因其易获得性、体外培养的稳定性和低免疫原性和多向分化潜能等众多优势,动物实验及临床研究均表明其可改善肝功能,提高生存率,被认为是ACLF最有前景的候选疗法之一^[3,16-17]。本文Meta分析表明,与对照组相比,MSC移植治疗可增加患者8、12、24、48周的生存率,对患者12周的MELD评分、4周的TBil、Alb及24周的Alb水平有明显的改善,但MSC治疗对凝血功能无明显影响。

最近一项关于ACLF分型的报道^[18]以4周和12周为时间节点来进行分类,将在此时间段PTA及TBil无明显改善的患者,进一步分类为快速进展型、缓慢进展型及缓慢持续型,此类患者具有预后差、病死率高的特点,而对

于在该时间段内两项指标好转的患者,则分类为快速恢复型及缓慢恢复型,预后通常较好,经过针对病因及器官支持等治疗,部分患者甚至可以恢复至无肝硬化的理想结局,这表明ACLF患者短期治疗效果对长期预后转归尤为关键。本研究表明MSC治疗有助于提高ACLF患者短期生存率(8周、12周)、降低患者MELD评分(12周)。在ACLF患者起病过程中,感染为其常见并发症之一,细菌感染通过促进器官衰竭显著增加病死率,是无感染者病死率的4倍^[19],而MSC可有效减少感染的发生,还可通过免疫调节和免疫抑制的作用,减轻肝脏炎症反应和肝细胞的破坏^[5]。同时,MSC也有助于改善长期生存率(24、48周)及MELD评分(24周)。另外,Shi等^[20]在一项随访时间为75个月的研究中,发现MSC可改善肝硬化患者的长期预后,但对ACLF患者远期预后的效果仍需进一步研究验证。

MSC治疗不能在所有随访的时间节点上改善肝功能,本研究表明,MSC治疗可降低ACLF患者在4周时的TBil水平,提高Alb的水平,但在随访时间为12周时,TBil、Alb水平在两组之间无明显差异,这可能与研究纳入不同类型ACLF相关,国内研究^[21]表明,在使用MSC治疗期间,平台期ACLF患者TBil在2周、4周较进展期患者下降均较明显,而在8周及以后则无明显统计学意义。在终末期肝病状态下,致病因子对肝脏持续性的损害也是TBil下降缓慢的原因之一^[6]。MSC治疗对于凝血功能无明显改善,这与既往研究^[22]相似。

目前研究认为,MSC具有低免疫原性的特点,治疗安全性较好,未有出现严重不良事件的报道。一项对1012例因不同疾病接受MSC治疗患者的Meta分析^[23]表明,发热为唯一的副作用,且具有自限性特点,这与本研究结果一致,表明MSC具有较好的耐受性、安全性及适应性。

既往研究^[16]认为,MSC可通过在体内直接分化为肝细胞样细胞产生作用,但随着对细胞疗法深入研究发现,移植的MSC在肝组织中难以分化为成熟且有功能的肝细胞,其对器官功能的改善是通过旁分泌功能产生影响,因此,有学者^[24]提出将其改名为医用信号细胞。基于此,MSC来源的外泌体(MSC-Ex)成为近年来的研究热点,多项研究^[25-26]表明,MSC-Ex可通过抑制炎症、抗凋亡及减轻氧化应激等机制,对肝衰竭模型起到保护作用,同时还可通过携带药物靶向递送至肝脏,减少药物不良反应,并协同增强药物疗效,然而,MSC-Ex治疗肝衰竭尚停留在动物实验阶段,还需进行大规模临床实验验证。

综上,MSC移植治疗ACLF可提高患者生存率,一定

程度上改善肝功能,具有临床应用价值。但本研究也存在一些局限性:(1)RCT文献较少,部分纳入文献质量一般,样本含量少,因此结果的精确性可能较低;(2)纳入文献的MSC来源、提取方式、注射路径、细胞数量、注射频率存在不同,ACLF病因、分期存在差异,这些均可能对结果产生影响;(3)纳入文献部分合并效应量存在异质性较大的问题,但因指标数据提取较少,无法进行全面的亚组分析;(4)纳入研究大部分为国内开展的研究,且各研究随访时间有限,无法体现长期随访研究结果。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 王晓霖、丁航负责课题设计,资料分析,撰写论文;李小芬、熊艳、李艳艳参与收集数据,修改论文;王晓霖、陈秀记负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] SARIN SK, CHOUDHURY A, SHARMA MK, et al. Acute-on-chronic liver failure: Consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): An update[J]. *Hepatology Int*, 2019, 13(4): 353-390. DOI: 10.1007/s12072-019-09946-3.
- [2] Group of Stem Cell Engineering, Medical Engineering Society of Chinese Medical Association. 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.
- [3] LIU JX, GAO JF, LIANG ZX, et al. Mesenchymal stem cells and their microenvironment[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 429. DOI: 10.1186/s13287-022-02985-y.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] SCHACHER FC, MARTINS PEZZI DA SILVA A, SILLA LMDR, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells in acute-on-chronic liver failure grades 2 and 3: A phase I-II randomized clinical trial[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 2021: 3662776. DOI: 10.1155/2021/3662776.
- [7] SHI M, ZHANG Z, XU RN, 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(10): 725-731. DOI: 10.5966/sctm.2012-0034.
- [8] 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.
- [9] CHEN X, CHEN ZL, DONG J, et al. Efficacy of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation at base of double plasma molecular absorption system in treatment of patients with acute-on-chronic liver failure[J]. *J Pract Hepatol*, 2020, 23(4): 544-547. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2020.04.023.
- [10] LIU B, DONG J, ZHANG JF, et al. Efficacy of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in treatment of patients with subacute-on-chronic liver failure[J]. *J Pract Hepatol*, 2013, 16(1): 29-31. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2013.01.010.
- [11] SONG Y, WANG F. Efficacy of transhepatic artery autologous bone marrow stem cell transplantation in the treatment of patients with hepatitis B-induced acute-on-chronic liver failure[J]. *J Pract Hepatol*, 2020, 23(3): 388-391. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2020.03.022.
- [12] YAN HJ, ZHANG SQ, ZHAO WJ. Therapeutic efficacy of autologous bone marrow stem cell transplantation for treatment of patients with hepatitis B-induced acute-on-chronic liver failure[J]. *J Pract Hepatol*, 2019, 22(1): 81-84. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2019.01.022.
- [13] YANG L, MA YJ, LIU GJ, et al. Study of human umbilical cord derived mesenchymal stem cells in treatment of HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. *J Med Res*, 2017, 46(6): 151-153. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.06.039.
- [14] 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.
- [15] FAN Q, LI Z. Liver transplantation for acute-on-chronic liver failure[J]. *Organ Transplant*, 2022, 13(3): 333-337. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2022.03.008.
- [16] FORBES SJ, GUPTA S, DHAWAN A. Cell therapy for liver disease: From liver transplantation to cell factory[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(1 Suppl): S157-S169. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.040.
- [17] ZHANG B, DILIHUMAER ZYE, ZHANG SY, et al. Progress on pathogenesis and medical treatment of hepatitis B virus-related chronic and acute liver failure[J/CD]. *Chin J Liver Dis (Electronic Version)*, 2023, 15(1): 28-33. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2023.01.005.
- [18] DONG JL, CHEN Y. Prognostic grade of acute-on-chronic liver failure: Different outcomes of the same disease[J]. *J Clin Hepatol*, 2021, 37(9): 2030-2032. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.09.006.
- [19] WONG F, PIANO S, SINGH V, et al. Clinical features and evolution of bacterial infection-related acute-on-chronic liver failure[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(2): 330-339. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.07.046.
- [20] SHI M, LI YY, XU RN, et al. Mesenchymal stem cell therapy in decompensated liver cirrhosis: A long-term follow-up analysis of the random-

- ized controlled clinical trial[J]. Hepatol Int, 2021, 15(6): 1431-1441. DOI: 10.1007/s12072-021-10199-2.
- [21] WENG WZ, CHEN JF, MEI YY, et al. Treatment effect of allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells transplantation to patients in different phase of HBV acute-on-chronic liver failure[J]. J Sun Yat-Sen Univ(Med Sci), 2013, 34(3): 422-428. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2013.0067.
- 翁伟镇, 陈俊峰, 梅咏予, 等. 异体骨髓间充质干细胞治疗不同时相慢加急性乙型肝炎衰竭患者的疗效[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2013, 34(3): 422-428. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2013.0067.
- [22] ZHOU GP, JIANG YZ, SUN LY, et al. Therapeutic effect and safety of stem cell therapy for chronic liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 419. DOI: 10.1186/s13287-020-01935-w.
- [23] 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.
- [24] CAPLAN AI. Mesenchymal stem cells: Time to change the name! [J]. Stem Cells Transl Med, 2017, 6(6): 1445-1451. DOI: 10.1002/sctm.17-0051.
- [25] LI JJ, XUN YH. Research advances on the immunomodulatory role of mesenchymal stem cells and their exosomes in acute liver failure [J]. Zhejiang Med J, 2023, 45(21): 2338-2343. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2023.45.21.2023-731.
- 李佳静, 苟运浩. 间充质干细胞及其分泌体在急性肝衰竭中免疫调节作用的研究进展[J]. 浙江医学, 2023, 45(21): 2338-2343. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2023.45.21.2023-731.
- [26] WANG ZR, ZHU B, YU LM, et al. Role of stem cell-derived exosomes in treatment of liver diseases[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(3): 699-706. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.03.034.
- 王卓然, 朱冰, 余丽梅, 等. 干细胞衍生的外泌体在肝脏疾病治疗中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(3): 699-706. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.03.034.

收稿日期: 2023-11-29; 录用日期: 2024-02-26

本文编辑: 刘晓红

引证本文: DING H, LI XF, XIONG Y, et al. Therapeutic effect of mesenchymal stem cells on acute-on-chronic liver failure: A Meta-analysis[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(8): 1646-1652.

丁航, 李小芬, 熊艳, 等. 间充质干细胞对慢加急性肝衰竭治疗效果的Meta分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(8): 1646-1652.

· 国外期刊精品文章简介 ·

Journal of the American Medical Association | 阿司匹林治疗无肝硬化的代谢功能障碍相关脂肪性肝病随机临床试验

代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)是西方国家慢性肝病最常见的原因,影响超过30%的美国成年人。多达1/3的MASLD患者会出现进行性脂肪性肝炎和纤维化,这可能导致肝硬化、肝细胞癌和死亡。然而,缺乏有效安全逆转脂肪变性、炎症和纤维化的批准药物。阿司匹林可能是治疗MASLD并预防其进展为纤维化、肝硬化和肝细胞癌的一种有前途的低成本策略。

来自美国马萨诸塞州麻省总医院的Simon等进行了一项为期6个月、第二阶段、随机、双盲、安慰剂对照的临床试验。参与者年龄18~70岁,确诊为MASLD但未发生肝硬化。注册时间从2019年8月20日—2022年7月19日,最终随访日期为2023年2月23日。参与者被随机分配(1:1)接受每日1次的阿司匹林81 mg($n=40$)或相同安慰剂片($n=40$)治疗6个月。

80例参与者平均年龄48岁,44例(55%)为女性;肝脏平均脂肪含量为35%(中度脂肪肝),71例(89%)完成了6个月的随访。通过MRS测量肝脏脂肪含量的平均绝对变化,阿司匹林组为-6.6%,安慰剂组为3.6%(差值:-10.2%, $P=0.009$)。与安慰剂相比,阿司匹林治疗显著减少了相对肝脏脂肪含量(-8.8% vs 30.0%, $P=0.007$),增加了肝脏脂肪减少至少30%的患者比例(42.5% vs 12.5%, $P=0.006$),减少了绝对肝脏脂肪含量(-2.7% vs 0.9%, $P=0.004$)和相对肝脏脂肪含量(-11.7% vs 15.7%, $P=0.003$)(通过MRI-PDFF测定)。每组均有13例参与者(32.5%)经历了不良事件,最常见的是上呼吸道感染(每组10.0%)或关节痛(阿司匹林组5.0% vs 安慰剂组7.5%)。阿司匹林组1例参与者(2.5%)经历了与药物相关的胃灼热。

在这项针对MASLD患者的初步随机临床试验中,与安慰剂相比,每日低剂量阿司匹林治疗6个月显著减少了肝脏脂肪含量。为了验证上述结果,需要在更大的样本量中进一步研究。

摘译自 SIMON TG, WILECHANSKY RM, STOYANOVA S, et al. Aspirin for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease without cirrhosis: A randomized clinical trial[J]. JAMA, 2024, 331(11): 920-929. DOI: 10.1001/jama.2024.1215.

(吉林大学第一医院感染病中心肝病科 韩潘十力 高沿航 报道)