论著

文章编号:1000-5404(2012)12-1150-03

内镜下硬化治疗联合干细胞移植及TIPS手术治疗终末期肝病

王 军,樊丽琳,兰春慧,杨 均,颜慕先,肖 潇,李 丽,胡 辂,李 娅,杨 敏,李 平,赵 蓉,崔红利,彭安国,李 清,何 燕,周世亮,王 斌,陈东风 (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所消化内科)

[摘要] **目的** 探讨针对失代偿期肝硬化的两大临床表现即肝功能严重受损及门脉高压并发症的综合序贯治疗方案。**方法** 选取2009年6月至2011年8月收治的22例失代偿期肝硬化患者,肝功能Child-Pugh分级B级12例,C级10例。22例均有重度食管静脉曲张,其中16例以呕血、黑便入院,6例以大量腹水入院。**结果** 16例采用内镜下硬化剂注射急诊止血13例成功,3例仍有活动性出血,遂行急诊TIPS。在出血停止后1~2周择期行自体骨髓间充质干细胞移植。另6例以大量腹水入院患者待腹水减少后再行干细胞移植。干细胞移植术后2~4周后择期行TIPS治疗。经随访观察,干细胞移植能明显改善肝功能状态,特别是白蛋白水平升高($P<0.05$),凝血酶原时间缩短($P<0.05$),腹水减少($P<0.05$)。TIPS治疗后8例食管胃静脉曲张消失,14例明显减轻,随访半年内未再出血。**结论** 采用内镜治疗、联合干细胞移植及TIPS的序贯方案,对肝硬化失代偿期患者严重并发症治疗有重要价值。

[关键词] 失代偿期肝硬化;自体骨髓干细胞移植;TIPS;内镜下硬化剂注射治疗
[中图法分类号] R575.205;R459.9;R657.3 [文献标志码] A

Sequential regimen combining transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells, transjugular intrahepatic portosystemic shunt and endoscopic sclerotherapy for patients with end-stage liver disease

Wang Jun, Fan Lilin, Lan Chunhui, Yang Jun, Yan Qixian, Xiao Xiao, Li Li, Hu Lu, Li Ya, Yang Min, Lin Ping, Zhao Rong, Cui Hongli, Peng Anguo, Li Qing, He Yan, Zhou Shiliang, Wang Bin, Chen Dongfeng (Department of Gastroenterology, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] Objective To investigate the sequential therapy regimen for the severely impaired liver function and portal hypertension of patients with decompensated liver cirrhosis. Methods Twenty-two patients with decompensated liver cirrhosis and serious esophageal varices including 12 patients with Child-Pugh grade B and 10 patients with Child-Pugh grade C from June 2009 to August 2011 were recruited. Sixteen patients were admitted in the hospital for haematemesis or melena, and the other six patients for tense ascites. Results Endoscopic sclerotherapy was effective in 13 out of 16 patients with bleeding esophageal varices, and the other 3 patients were treated with emergent transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). Then all of the 16 patients were transplanted with autologous bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) within 1 to 2 weeks after hemostasis. The 6 patients with tense ascites were transplanted with autologous BMSCs until the volume of ascites reduced. Within the next 2 to 4 weeks, all the 6 patients were treated with TIPS. The follow-up data showed that the BMSCs transplantation significantly improved the liver function, especially in elevating albumin level ($P<0.05$), shortening prothrombin time (PT) ($P<0.05$), and reducing ascites volume ($P<0.05$). After TIPS therapy, esophageal varices disappeared in 8 patients and diminished in 14 patients, without rebleeding in the following half of a year. Conclusion The sequential regimen combining BMSCs transplantation, TIPS and endoscopic sclerotherapy is effective for patients with end-stage liver disease.

[**Key words**] decompensated liver cirrhosis; transplantation of autologous bone marrow stem cells; transjugular intrahepatic portosystemic shunt; endoscopic sclerotherapy

Supported by the Key Project of Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2010JJ0067) and the Innovative Foundation of Clinical Sciences Third Military Medical University (2009XLC26). Corresponding author: Chen Dongfeng, E-mail: chendf1981@126.com

[基金项目] 重庆市科委重点自然基金(CSTC2010JJ0067);第三军医大学临床科研课题(2009XLC26)
[通信作者] 陈东风,E-mail:chendf1981@126.com

肝硬化失代偿期最突出的两大临床症候群是肝功能减退症候群和以食管胃静脉曲张、腹水、脾功能亢进为代表的门脉高压症候群。其中食管胃静脉曲张破裂出血更是可直接导致患者死亡的急危重症[1]。而且这些并发症常常相互影响,加重病情,这为临床医生提出了对肝硬化失代偿期患者在选择不同治疗手段时如何既根据患者的病情,又按照一定的规律,安排如何进行适时序贯治疗方案的问题[1]。为此,我们对22例失代偿期肝硬化患者根据不同阶段病情的特点,将特殊的治疗手段如内镜下硬化治疗[2-3]、干细胞移植[4-5]及基于血管介入的经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)[6-7]进行适时联合治疗,以探讨临床适用的失代偿期肝硬化患者严重并发症治疗的较好方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本组患者来自2009年6月至2011年8月在本院住院患者,男性18例,女性4例,年龄37~66岁,平均52岁。均为乙肝肝硬化失代偿期,病程3~15年。16例以呕血、黑便住院,另6例因腹水入院。本组患者此次入院前曾有10例患者发生过食管胃静脉曲张破裂出血,先后接受过三腔二囊管(或四腔二囊管)压迫止血、或内镜下硬化治疗、或内镜下组织胶注射治疗。22例患者入院后胃镜检查均为重度食管静脉曲张,18例有红色征,活动性出血10例。B超、CT、肝功能、乙肝标志物检查均确诊为乙肝肝硬化失代偿期,肝功能Child-Pugh分级B级12例,C级10例。入院后行内镜下硬化治疗、经肝动脉干细胞肝脏移植、TIPS均签署患者知情同意书和经过医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 食管静脉曲张破裂出血的内镜治疗 16例因呕血、黑便入院的乙肝肝硬化失代偿期患者均行内镜下硬化治疗。经治疗后,13例成功止血,3例患者内镜下治疗后,随后进行急诊TIPS治疗。

1.2.2 腹水的处理 16例行急诊内镜下硬化止血治疗的患者入院时均有中量以上腹水,这些患者和另外6例以顽固性腹水住院的患者给予蛋白、血浆输注、抽取腹水等综合治疗,腹水均逐渐减轻,得到控制。

1.2.3 自体骨髓间充质干细胞移植 所有患者行经肝动脉自体骨髓间充质干细胞移植。16例出血患者内镜治疗后有3例持续呕血行急诊TIPS手术,另外13例在内镜下止血后1~2周择期进行自体骨髓间充质干细胞移植。6例顽固性腹水患者入院后进行常规治疗,1~2周腹水有所减轻后行干细胞移植。方法是患者仰卧行骨髓穿刺术采集自体骨髓,干细胞分离,将分离出的干细胞行流式细胞学检测,用$CD34^+$、$CD45^+$标记证明均为骨髓间充质干细胞,最后通过血管介入的方法将分离出的间充质干细胞通过肝动脉移植入肝脏。

1.2.4 TIPS 16例呕血的肝硬化患者中有3例因内镜治疗无效行急诊TIPS外,另13例均干细胞移植后2~4个周择期行TIPS手术。6例顽固性腹水患者经常规内科治疗及干细胞治疗,一般情况改善腹水有所减少后行TIPS手术。手术基本步骤为穿刺颈内静脉,沿此通道用Rups-100穿刺针经肝静脉穿刺门静脉主干或左支,球囊扩张肝组织通路,植入Cook公司生产的1.0 cm×6.0 cm的覆膜支架,建立门静脉与肝静脉分流道,从而降低门脉高压。本组患者有18例在行TIPS手术治疗同时进行胃冠状静脉弹簧圈栓塞术,另4例因胃冠状静脉走行变异未能行冠状静脉栓塞术。本组22例患者,6例患者因脾亢十分明显,同时在行TIPS手术中行部分脾栓塞术。

1.2.5 乙肝病毒的治疗 22例患者HBV DNA均为阳性,病毒载量为10^3~10^6拷贝/ml,均给予拉米夫定和阿德福韦酯联合抗病毒治疗。

1.3 统计学分析

采用SPSS 12.0统计软件,计量资料采用t检验。

2 结果

2.1 急诊内镜下食管静脉曲张硬化剂治疗效果

16例因呕血住院的肝硬化患者急诊内镜止血,13例治疗后迅速止血,3例因硬化后继续出血,行急诊TIPS治疗术后,出血停止。

2.2 自体骨髓间充质干细胞移植前后相关指标情况

干细胞移植后对改善肝功能状态有明显效果,尤其是在提高白蛋白水平,减轻黄疸程度,改善凝血功能及减少腹水等方面效果更明显($P<0.05$, $P<0.01$),但对球蛋白改善无明显效果($P>0.05$)。白蛋白水平在移植后第1个月上升明显($P<0.05$),从本组随访中发现干细胞治疗可持续稳定白蛋白水平。谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)水平在第1个月变化不大($P>0.05$),但从第2个月起显著下降,第3个月起便接近正常;本组资料还提示,移植后腹水消退较快,并持续稳定。见表1。

表1 22例肝硬化失代偿期患者自体骨髓间充质干细胞移植前后相关指标变化($\bar{x}\pm s$)

时间	总胆红素(μmol/L)	白蛋白(g/L)	球蛋白(g/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	凝血酶原时间(s)	腹围(cm)
移植前	42.7±13.5	23.9±3.5	34.1±3.1	85.6±43.5	79.8±39.3	18.2±3.1	83.4±11.5
1个月	27.5±12.1[a]	28.3±2.1	33.8±2.9	79.5±27.6	70.8±8.1	14.3±2.7[a]	73.2±8.9
3个月	25.6±9.2[a]	31.2±6.3[a]	34.0±3.1	46.5±4.9[b]	45.2±6.7[b]	13.5±1.5[a]	71.5±9.2[a]
6个月	21.5±6.2[a]	32.5±8.7	34.9±5.9	42.3±5.7[b]	46.3±6.1[b]	13.7±2.0[a]	74.3±8.8[a]

a: $P<0.05$, b: $P<0.01$,与移植前比较

2.3 TIPS术及胃冠状静脉栓塞术后门脉高压症改善情况

22例肝硬化患者术前均为中重度食管静脉曲张,术后1个月复查胃镜发现食管静脉曲张消失8例,轻中度14例,且所有患者无红色征,再出血风险显著减轻,随访半年内均未再出血。

3 讨论

肝硬化失代偿期临床最常见的并发症是食管胃静脉曲张破裂出血、腹水、肝性脑病、肝肾综合征等。既往治疗多针对单个并发症的进行治疗,特别是在肝功能失代偿期,临床医生对多个并发症处理时常常有顾

此失彼的困惑[1]。肝硬化失代偿期食管胃静脉曲张破裂出血是最危急的并发症,死亡率达40%,且1年内再出血高达70%,它是肝硬化患者最常见的严重并发症,临床常用四腔二囊管压迫,但患者对此方法耐受性差,患者痛苦大,且止血率仅有30%~50%,目前已逐渐少用[1]。急诊内镜下硬化剂注射或套扎术广泛应用于肝硬化出血患者的抢救,因设备要求简单、止血迅速及时,急诊止血成功率可达80%,本组止血成功率为81.2%,因此常用于急诊止血。但硬化治疗常需多次进行,通常需4~6次才能全部将食管曲张静脉堵实,但有治疗后食管溃疡、狭窄等并发症的可能[4-5]。若要更好减轻门脉高压,TIPS是较好的办法,它通过支架将门静脉直接与肝静脉沟通架桥,门静脉血流能直接通过支架流入肝静脉,TIPS减轻门脉高压的效果肯定[6-7]。若同时再将胃冠状静脉栓塞,那更能彻底减轻门脉高压,减少肝硬化患者出血风险,本组患者TIPS术后,随访半年食管静脉及胃静脉曲张显著减轻,且8例患者的重度曲张消失,这进一步证明TIPS治疗效果明显。TIPS术后门静脉回流通畅,肠系膜循环淤血减轻,有利于腹水减少。目前,学术界倾向于把TIPS作为肝硬化出血的一线治疗方法,将内镜治疗和TIPS结合起来解决门脉高压症,急诊内镜可达到及时止血效果,从而避免急性出血所带来的对机体的严重打击乃至威胁生命[6-7]。

肝硬化失代偿期患者肝功能受损严重,白蛋白水平低、凝血功能障碍、感染、顽固性腹水,这些并发症都是与肝功能受损直接相关。如何在急诊内镜初步止血抢救生命、TIPS降低门脉高压基础上,更好维护肝功能甚至促进肝脏再生?随着科学技术的进步,在目前肝移植难以普遍开展的情况下,自体骨髓间充质干细胞移植治疗终末期肝病的方案已被学者们接受[4-5,8-10],我科从2009年3月开展以来,已完成200余例干细胞移植治疗终末期肝病临床治疗。从本组22例患者临床表现及动态观察随访资料可以看出自体骨髓间充质干细胞移植确有较好的升高血清白蛋白、恢复凝血功能的作用,其恢复肝功能的主要机制是:①移植进入肝脏的干细胞在肝脏内分化发育成肝细胞,以发挥肝细胞功能,目前学者认为这类机制不是其主要作用[4,9-10];②移植入肝脏的干细胞发挥肝内免疫调节作用,一方面增强免疫细胞清除病毒作用,另一方面调节肝脏内的免疫细胞功能,进而减轻肝内炎症反应程度[4,9-10];③干细胞旁分泌作用是目前较为关注的干细胞移植治疗终末期肝病的机制,移植的干细胞以旁分泌形成,通过肝细胞核因子(HNF)、表面生长因子(EGF)、肝细胞增强因子(HEF)、胰岛素样生长因子(IGF)调节肝细胞微环境及局部炎症反应,以及周围肝细胞的增殖、分裂,从而调节受损肝细胞促进其功能恢复[4,8,10]。本组患者在TIPS术前或术后经自体骨髓间充质干细胞移植治疗后白蛋白升高、凝血改善、腹水减少或消失,且乏力、纳差等症状改善明显。当然这是否与此类患者常常同时在进行抗病毒治疗有关,尚难肯定。

本研究提出内镜治疗联合干细胞移植及TIPS治疗肝硬化失代偿期患者上消化道大出血和肝功能损伤等并发症的治疗方案,通过22例的初步实践发现,该方案不仅对于上消化道大出血还是肝功能损伤都取得较好疗效,下一步对于TIPS术前还是术后行干细胞治疗,以及干细胞治疗与TIPS之间的相互影响等临床问题,需通过大量病例及临床多中心研究才能得出明确的结论并形成有指导价值的方案。根据前期临床实践,我们初步提出内镜治疗联合干细胞移植及TIPS技术的序贯治疗方案,在进一步临床研究验证完善后,可能对临床工作有较好的指导作用。

参考文献:

[1] Tripodi A, Mannucci P M. The coagulopathy of chronic liver disease [J]. N Engl J Med, 2011, 365(2): 147-156.

[2] Vosough M, Moslem M, Pournasr B, *et al*. Cell-based therapeutics for liver disorders [J]. Br Med Bull, 2011, 100: 157-172.

[3] Pan R L, Wang P, Xiang L X, *et al*. Delta-like 1 serves as a new target and contributor to liver fibrosis down-regulated by mesenchymal stem cell transplantation [J]. J Biol Chem, 2011, 286 (14): 12340-12348.

[4] Zhang C, Thabut D, Kamath P S, *et al*. Oesophageal varices in cirrhotic patients: from variceal screening to primary prophylaxis of the first oesophageal variceal bleeding [J]. Liver Int, 2011, 31(1): 108-119.

[5] Bari K, Garcia-Tsao G. Treatment of portal hypertension [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(11): 1166-1175.

[6] Schlansky B, Lee B, Hartwell L, *et al*. Guideline adherence and outcomes in esophageal variceal hemorrhage: comparison of tertiary care and non-tertiary care settings [J]. J Clin Gastroenterol, 2012, 46(3): 235-242.

[7] Gaba R C, Omene B O, Podczerwinski E S, *et al*. TIPS for treatment of variceal hemorrhage: clinical outcomes in 128 patients at a single institution over a 12-year period [J]. J Vasc Interv Radiol, 2012, 23(2): 227-235.

[8] 熊全, 冯吉, 王军, 等. 3种不同途径移植骨髓间充质干细胞治疗肝硬化模型大鼠的效果比较[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(8): 804-808.

[9] Hardjo M, Miyazaki M, Sakaguchi M, *et al*. Suppression of carbon tetrachloride-induced liver fibrosis by transplantation of a clonal mesenchymal stem cell line derived from rat bone marrow [J]. Cell Transplant, 2009, 18(1): 89-99.

[10] Forbes S J, Newsome P N. New horizons for stem cell therapy in liver disease [J]. J Hepatol, 2012, 56(2): 496-499.

(**收稿**:2012-04-01;**修回**:2012-04-25)

(编辑 王 红)