

[13] Hu KH, Wu Q, Jin AM, et al. Biomechanics of expansive unilateral open-door laminoplasty of the cervical spine with OsteoMed M3 plate and screws[J]. Chin of Experimental Surgery, 2013, 30(1): 129~131.

[14] 席新华,胡孔和,吴强,等.颈椎后路单开门椎管扩大成形术应用 OsteoMedM3 钉板固定与丝线固定的临床比

较[J].黑龙江医药,2016,29(2):325~327.

[15] Nguyen DC, Patel KB, Parikh RP, et al. Five surgical maneuvers on nasal mucosa movement in cleft palate repair: a cadaver study[J]. Plast Reconstr Aesthet Surg, 2016, 69(6): 789~795.

【文章编号】1006-6233(2019)09-1418-05

## 自体骨髓干细胞对胆汁性肝硬化的疗效及对血清 AFP CA125 及肝纤维化的影响

朱疆依<sup>1</sup>, 朱玉侠<sup>2</sup>, 梅琳<sup>1</sup>, 冯波<sup>1</sup>, 郭长存<sup>1</sup>

(1.空军军医大学第一附属医院, 陕西 西安 710032

2.陕西省西安市第一医院消化科, 陕西 西安 710002)

**【摘要】目的:**探讨自体骨髓干细胞对胆汁性肝硬化的疗效及对血清甲胎蛋白(AFP)、糖类抗原125(CA125)及肝纤维化的影响。**方法:**将我院2016年1月至2018年1月收治的95例胆汁性肝硬化患者通过简单随机数字表法将所有受试者分为观察组50例和对照组45例,对照组给予常规治疗,包括口服熊去氧胆酸胶囊、多烯磷脂酰胆碱胶囊、复方甘草酸苷片等,观察组在对照组治疗基础上,连续用药4周后实施自体骨髓干细胞移植。比较两组临床疗效、血清AFP、CA125、肝功能指标、肝纤维化指标及不良反应。**结果:**治疗后,观察组临床疗效总有效率明显高于对照组[84.00%(42/50)vs62.22%(28/45)](P<0.05);观察组血清AFP、CA125明显低于对照组[(4.42±0.75)ng/mL vs(5.88±0.91)ng/mL, (61.09±8.31)U/mL vs(75.63±10.51)U/mL](P<0.05);观察组天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBil)、碱性磷酸酶(ALP)、谷氨酰转肽酶(GGT)、和肝纤维指标透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、层粘蛋白(LN)均明显低于对照组(P<0.05);两组不良反应总发生比较差异无统计学意义(P>0.05)。**结论:**在胆汁性肝硬化患者中使用自体骨髓干细胞移植效果显著,可有效改善肝功能、肝纤维化,降低血清AFP、CA125的表达,且安全性高,值得应用推广。

**【关键词】** 胆汁性肝硬化; 自体骨髓干细胞; 甲胎蛋白; 糖类抗原125; 肝纤维化

【文献标识码】A

【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2019.09.003

## Curative Efficacy of Autologous Bone Marrow Stem Cells in Treatment of Biliary Cirrhosis and Effects on Serum AFP CA125 and Liver Fibrosis

ZHU Jiangyi, et al

(First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Shaanxi Xi'an 710032, China)

**【Abstract】Objective:** To study the curative efficacy of autologous bone marrow stem cells in treatment of biliary cirrhosis and effects on serum alpha fetoprotein(AFP), carbohydrate antigen 125(CA125) and liver fibrosis. **Methods:** 95 patients of biliary cirrhosis who received therapy from January 2016 to January 2018 in our hospital were divided into the 50 cases of the observation group and the 45 cases of the control group by the simple random number table, the control group was given routine treatment, including oral ursodeoxycholic acid capsules, polyene phosphatidylcholine capsules, Compound Glycyrrhizin tablets, etc, the observation group was treated with autologous bone marrow stem cell transplantation for after treatment 4 weeks on the basis of the control group. The clinical efficacy, serum AFP, CA125, liver function indexes, liver fibrosis indexes and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the total effective rate in the observation group was significantly higher than those in the control group[84.00%(42/50)vs62.22%(28/45)](P<0.05); the serum AFP and CA125 levels in observation group were significantly low-

【基金项目】陕西省社会发展重点项目,(编号:2018ZDXM-SF-053)

【通讯作者】郭长存

er than those in control group [ (4.42±0.75) ng/ml vs (5.88±0.91) ng/ml, (61.09±8.31) U/ml vs (75.63±10.51) U/ml ] ( P<0.05 ); the indexes of aspartate aminotransferase ( AST ), alanine aminotransferase ( ALT ), total bilirubin ( TBil ), alkaline phosphatase ( ALP ), glutamyltransferase ( GGT ) and the indexes of liver fibrosis such as hyaluronic acid ( HA ), type III procollagen ( PCIII ), laminin ( LN ) in the observation group were significantly lower than those in the control group ( P<0.05 ); there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ( P>0.05 ). **Conclusion:** Autologous bone marrow stem cells is well for biliary cirrhosis, which can effectively improve liver function, liver fibrosis, reduce the expression of serum AFP and CA125 levels, and has high safety, it's worth for popularizing.

**[ Key words ]** Biliary cirrhosis; Autologous bone marrow stem cells; Alpha fetoprotein; Carbohydrate antigen 125; Liver fibrosis

原发性胆汁性肝硬化是临床上较为常见的疾病,属一种病因不明确的慢性肝内胆汁淤积性疾病,好发于女性,患者可出现皮肤瘙痒、乏力、食欲减退等症状,若得不到及时的治疗,病情进一步累及肝内胆管,可造成肝纤维化、肝硬化等,严重的甚至出现肝衰竭<sup>[1]</sup>。甲胎蛋白 ( AFP )、糖类抗原 125 ( CA125 ) 均属于血清肿瘤标志物,近年来有报道发现,其在肝硬化患者中也具有高表达,对其检测有助于了解肝硬化严重程度,且对肝癌的预测具有较高的应用价值<sup>[2,3]</sup>。目前对于该病的治疗多采取抗肝纤维化、免疫调节、促进胆汁排泄等方案,其中包括熊去氧胆酸胶囊、多烯磷脂酰胆碱胶囊等药物治疗,但也有较多报道指出,部分患者对此方案不应答率较高,难以获得可靠的疗效<sup>[4,5]</sup>。自体骨髓干细胞移植是一种治疗终末期疾病的满意方案,主要特点是高繁殖力、修复器官功能等,但目前关于其用于胆汁性肝硬化的相关报道仍较少<sup>[6]</sup>。因此,本研究旨在探讨自体骨髓干细胞用于胆汁性肝硬化的疗效及安全性,并观察该方式对血清 AFP、CA125、肝纤维化的作用机制。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料:**选取我院 2016 年 1 月至 2018 年 1 月收治的 95 例胆汁性肝硬化患者作为本研究对象,研究已通过我院伦理委员会批准实施。纳入标准<sup>[7]</sup>:①符合《原发性胆汁性肝硬化诊断和治疗共识(2015)》中相关诊断标准,患者出现瘙痒、乏力症状,或有腹水、黄疸症状的合并,并经实验室检查、影像学检查确诊;②病理分期 II ~ III 期;③知情同意本研究,并签署同意书。排除标准:①近 4 周内服用过熊去氧胆酸等相似治疗药物;②Child-Pugh 评分 ≥ 13 分;③由于酒精性肝炎、病毒性肝炎、药物性肝炎所引发的肝功能异常;④已出现大量顽固腹水、消化道出血、门静脉高压、肝性脑病等终末期并发症;⑤肝内外胆管扩张、肝外胆管出现梗阻;⑥近 3 个月内服用过免疫抑制剂、免疫调节剂、糖皮质激素等;⑦严重心、肾功能不全;⑧合并精神疾病;⑨对研究方案具有禁忌症。通过简单随机数表法将所有受试者分为观察组 50 例和对照组 45 例,两组一般资料差异无统计学意义 ( P>0.05 ),见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 [  $\bar{x} \pm s, n(\%)$  ]

组别	性别 (男)	年龄 (岁)	病程 (年)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Child-Pugh 评分 (分)	病理分期	
						II	III
观察组	11(22.00)	55.45±8.71	3.84±0.56	22.17±1.83	11.89±1.20	21(42.00)	29(58.00)
对照组	8(17.78)	55.83±8.49	3.95±0.51	22.09±1.88	11.96±1.13	17(37.78)	28(62.22)

**1.2 方法:**对照组给予口服熊去氧胆酸胶囊(规格:每片 250mg,厂家:德国 Losan Pharma GmbH,国药准字 H20150365),剂量每次 250mg,口服多烯磷脂酰胆碱胶囊(规格:每胶囊 228mg,厂家:北京赛诺菲制药有限公司,国药准字 H20059010),剂量每次 456mg,口服复方甘草酸苷片(规格:每片 25mg,厂家:中国卫材药业有限公司,国药准字 J20130077),剂量每次 100mg,上

述药物均 3 次/d。连续用药观察 24 周。观察组在对照组治疗基础上,连续用药 4 周后,实施自体骨髓干细胞移植,选择髂后上棘为干细胞采集位置,骨髓量约 200mL,之后进行细胞分离和纯化,当细胞密度达到 1 × 10<sup>8</sup> ~ 1 × 10<sup>9</sup> /mL,使用美国 Baxter 公司生产的血细胞分离机 CS3000 PLUS 型进行一次性分离 70 ~ 102mL 干细胞,储存于恒温中,4h 后进行移植;常规股动脉穿

刺、造影,了解肝内血管情况,于左肝动脉,经穿刺插管将 150μg 促干细胞生长素和干细胞悬液均匀注入,时间>15min,拔管后对穿刺点进行常规加压包扎,防止血栓。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 血清 AFP、CA125:**采集治疗前、后 5mL 清晨空腹静脉血,离心分离血清后置于冷冻箱内以备检查,使用德国西门子公司生产的 ADVID 型全自动生化分析仪进行检测,试剂盒均为南京新瑞生物技术公司生产的酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒;

**1.3.2 肝功能指标:**使用全自动生化分析仪检测天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBil)、碱性磷酸酶(ALP)、谷氨酰转氨酶(GGT)的表达,其中 AST、ALT、GGT 为速率法,ALP 为磷酸苯二钠法、TBil 为钒酸盐法,试剂盒均购自宁波瑞源生物科技有限公司;

**1.3.3 肝纤维化指标:**使用全自动生化分析仪检测透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、层粘蛋白(LN),均使用上海海军医学研究所所提供的放射免疫法试剂盒;

**1.3.4 观察并记录治疗期间不良反应。**

**1.4 疗效评价标准:**疗程结束后根据文献评定<sup>[8]</sup>,分为完全反应、部分反应、无反应,其中患者临床症状大部分缓解、肝功能指标基本恢复正常则为完全反应,临床症状、肝功能指标部分缓解则为部分反应,临床症

状、肝功能指标和治疗前无明显变化、甚至严重则为无反应。总有效率=(完全反应例数+部分反应例数)/总例数×100%。

**1.5 统计学分析:**以 SPSS18.0 软件包处理实验数据,计量资料用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,治疗前后比较使用重复设计资料分析,性别、病理分期、总有效率、不良反应等计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床疗效比较:**观察组临床疗效总有效率比对照组高( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较

组别	n	完全反应	部分反应	总有效率(%)
观察组	50	19	23	84.00
对照组	45	13	15	62.22
$\chi^2$				5.793
P				0.030

**2.2 两组患者血清 AFP、CA125 比较:**两组治疗前血清 AFP、CA125 比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),两组治疗后血清 AFP、CA125 均明显降低( $P<0.05$ ),观察组明显比对照组低( $P<0.05$ ),见表 3。

表 3 两组患者血清 AFP、CA125 比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	AFP(ng/mL)	CA125(U/mL)
观察组	治疗前	9.79±1.28	184.52±15.90
	治疗后	4.42±0.75	61.09±8.31
对照组	治疗前	9.85±1.22	183.97±16.72
	治疗后	5.88±0.91	75.63±10.51
组间		F=27.123, P<0.05	F=7.980, P<0.05
不同时间点		F=78.019, P<0.05	F=23.041, P<0.05
组间·不同时间点		F=30.842, P<0.05	F=8.293, P<0.05

**2.3 两组患者肝功能指标比较:**两组治疗前肝功能指标比较拆无统计学意义( $P>0.05$ ),经治疗后,两组肝功能各指标均明显低于治疗前( $P<0.05$ ),观察组 AST、ALT、TBil、ALP、GGT 均明显低于对照组( $P<0.05$ ),见表 4。

**2.4 两组患者肝纤维化指标比较:**两组治疗前肝纤维化指标比较拆无统计学意义( $P>0.05$ ),经治疗后,两

组肝纤维化各指标均明显低于治疗前( $P<0.05$ ),观察组 HA、PCⅢ、LN 均明显比对照组低( $P<0.05$ ),见表 5。

**2.5 两组患者不良反应比较:**观察组有 3 例胃肠道反应、1 例血磷升高,在进行干细胞移植后有 1 例患者出现白细胞降低、1 例头晕,无发热、肝区疼痛等症状,对照组有 2 例胃肠道反应、2 例血磷升高,两组不良反应

总发生率分别为 12.00% (6/50) 和 8.89% (4/45), 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

表4 两组患者肝功能指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	AST(U/L)	ALT(U/L)	TBil( $\mu\text{mol/L}$ )	ALP(U/L)	GGT(U/L)
观察组	治疗前	52.84 $\pm$ 6.71	90.46 $\pm$ 9.52	93.45 $\pm$ 10.40	320.46 $\pm$ 21.89	214.85 $\pm$ 15.60
	治疗后	32.29 $\pm$ 4.54	47.39 $\pm$ 5.04	42.38 $\pm$ 5.13	150.42 $\pm$ 14.38	69.12 $\pm$ 11.05
对照组	治疗前	53.02 $\pm$ 6.34	90.85 $\pm$ 9.17	92.89 $\pm$ 11.13	312.73 $\pm$ 21.40	215.03 $\pm$ 15.39
	治疗后	39.88 $\pm$ 5.02	55.89 $\pm$ 7.10	60.89 $\pm$ 7.20	174.20 $\pm$ 17.29	81.24 $\pm$ 12.81
组间		F = 15.083, P < 0.05	F = 8.503, P < 0.05	F = 49.831, P < 0.05	F = 21.049, P < 0.05	F = , P < 0.05
不同时间点		F = 59.702, P < 0.05	F = 31.674, P < 0.05	F = 139.84, P < 0.05	F = 71.845, P < 0.05	F = , P < 0.05
组间·不同时间点		F = 17.427, P < 0.05	F = 9.711, P < 0.05	F = 55.049, P < 0.05	F = 20.519, P < 0.05	F = , P < 0.05

表5 两组患者肝纤维化指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ , ng/mL)

组别	时间	HA	PCⅢ	LN
观察组	治疗前	231.23 $\pm$ 34.50	211.91 $\pm$ 27.41	175.39 $\pm$ 18.50
	治疗后	109.17 $\pm$ 16.29	98.45 $\pm$ 10.14	91.24 $\pm$ 8.06
对照组	治疗前	230.79 $\pm$ 35.61	212.39 $\pm$ 26.87	174.88 $\pm$ 18.93
	治疗后	148.90 $\pm$ 10.34	120.93 $\pm$ 15.28	117.42 $\pm$ 11.41
组间		F = 33.492, P < 0.05	F = 9.575, P < 0.05	F = 16.943, P < 0.05
不同时间点		F = 95.303, P < 0.05	F = 38.074, P < 0.05	F = 55.849, P < 0.05
组间·不同时间点		F = 37.191, P < 0.05	F = 10.731, P < 0.05	F = 18.503, P < 0.05

### 3 讨论

相关数据显示,胆汁性肝硬化的年发病率呈现着 0.4~3/10 万的人次增长,女性发病率明显高于男性,且由于胆管和小叶管是该病的主要受累部位,随着疾病进展,肝内胆管可出现进行性的破坏,可导致汇管区出现大量炎症反应和纤维化,继而进展至门静脉高压、肝硬化、肝功能衰竭、肝癌等<sup>[9,10]</sup>。AFP 主要在胎儿的肝中合成,而在急慢性肝炎、肝硬化过程中会出现肝细胞再生状态,AFP 表达也会呈升高状态,有研究指出,在胆汁性肝硬化患者中由于肝细胞的损伤,会刺激到 AFP 的明显升高<sup>[11]</sup>。CA125 目前是诊断卵巢癌的特异性肿瘤标志物,在子宫内膜癌、胰腺癌、宫颈癌、肺癌等肿瘤中也具有较高的表达,近年来有学者发现,其在某些非恶性肿瘤疾病中 CA125 具有升高表现,例如子宫内膜异位症、胰腺炎、病毒性肝炎、肝硬化等<sup>[12]</sup>。GY Minuk 等<sup>[13]</sup>实验也证实,在胆汁性肝硬化患者中 CA125 表达呈升高状态,且在诊断腹水、预测肝癌中具有积极意义。因此,通过对血清 AFP、CA125 的检测可

进一步了解疾病严重程度,在判断病情和预后中具有指导意义。

熊去氧胆酸胶囊是目前临床上公认的治疗胆汁性肝硬化药物,主要是通过抑制肝细胞溶解、减少胆汁淤积对肝细胞的破坏、稳定细胞细胞膜、增加含硫醇蛋白和谷胱甘肽等途径,发挥肝功能保护作用,有助于延长肝移植时间,但也有部分患者在用药有会出现无应答,疗效欠佳。干细胞移植是一种可从根本上改善肝硬化患者肝功能的理想治疗方案,可有效延长患者生存期,但异体干细胞移植由于器官紧缺、价格昂贵、移植后机体排斥所致的高并发症等诸多因素,在临床上的应用也具有限制性。近年来,学者们逐渐开始种植自体骨髓干细胞移植治疗,并发展通过骨髓干细胞可通过在肝内分化成肝细胞,发挥肝细胞的所有功能,修复损伤的肝功能。且自体骨髓干细胞移植较异体干细胞移植相比,由于是自体物质,所发生的不良反应较低,患者耐受性更高,不失为胆汁性肝硬化患者的新治疗方案。

本研究结果显示,使用自体骨髓干细胞移植的患

者血清 AFP、CA125 的降低程度更明显,通过分析是由于通过骨髓干细胞移植后,干细胞在抵达肝损伤部位释放肝细胞生长因子和抗凋亡因子,不仅对肝内源细胞的再生具有促进作用,且可拮抗凋亡因子对固有肝细胞、再生肝细胞所致的损伤,修复肝功能,进一步降低血清 AFP、CA125 的表达。且本研究中使用自体骨髓干细胞移植的患者肝功能、肝纤维化指标的改善程度也更具有优势,Idriss NK 等<sup>[14]</sup>报道显示,自体骨髓干细胞可作用于细胞外基质,发挥重塑和调节功能,而肝纤维化的主要病理改变则是细胞外基质功能的失衡,而通过自体骨髓干细胞移植可有效纠正该失衡状态,促进细胞外基质分解,达到逆转肝纤维的目的,继而促进肝功能恢复。虽然本研究中患者在进行自体骨髓干细胞移植过程中并未出现较多不良反应,但对于该方式在延缓疾病进展及远期不良反应上仍需进一步研究。

综上所述,自体骨髓干细胞移植用于胆汁性肝硬化患者效果显著,可有效改善肝功能、肝纤维化,降低血清 AFP、CA125 的表达,且安全性高,值得应用推广。

#### 【参考文献】

[1] Kolli S, Mori A, Moshenyat I. Esophageal ulcers in primary biliary cholangitis: a rare cause of hematemesis in the setting of portal hypertension and esophageal varices[J]. Gastroenterology Res, 2018, 11(5): 388~390.

[2] Zheng YJ, Pan MX, Wang Y. Clinical significance and correlation of ductular reaction in hepatobiliary diseases[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2018, 26(8): 637~640.

[3] T Tomiyama, GX Yang, M Zhao, et al. The modulation of co-stimulatory molecules by circulating exosomes in primary biliary cirrhosis[J]. Cellular & Molecular Immunology, 2017, 14(3): 276~284.

[4] Tsuji K, Kurosaki M, Itakura J, et al. Real-world efficacy and safety of ledipasvir and sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: a nationwide multicenter study by the Japanese Red Cross Liver Study Group[J]. Gastroenterol, 2018, 53(10): 1142~1150.

[5] Bell SM, Barnes K, Clemmens H, et al. Ursodeoxycholic acid improves mitochondrial function and redistributes drp1 in fibroblasts from patients with either sporadic or familial alzheimer's disease[J]. Mol Biol, 2018, 430(21): 3942~3953.

[6] Goossens N, Breguet R, De Vito C, et al. Peribiliary gland dilatation in cirrhosis: relationship with liver failure and stem cell/proliferation markers[J]. Dig Dis Sci, 2017, 62(3): 699~707.

[7] 中华医学会肝病学会,中华医学会消化病学分会,中华医学会感染病学分会.原发性胆汁性肝硬化(又名原发性胆汁性胆管炎)诊断和治疗共识(2015)[J].临床肝胆病杂志,2015,31(12):1980~1988.

[8] S Shimoda, S Hisamoto, K Harada, et al. Natural killer cells regulate T cell immune responses in primary biliary cirrhosis[J]. Hepatology, 2016, 62(6): 1817~1827.

[9] 李强,黄玉仙,陈良.原发性胆汁性肝硬化研究现状[J].胃肠病学和肝病学杂志,2017,26(11):1206~1209.

[10] F Yang, Q Wang, Z Wang, et al. The natural history and prognosis of primary biliary cirrhosis with clinical features of autoimmune hepatitis[J]. Clinical Reviews in Allergy & Immunology, 2016, 50(1): 114~123.

[11] Tarantino G, Magistri P, Serra V, et al. Laparoscopic liver resection of right posterior segments for hepatocellular carcinoma on cirrhosis[J]. Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2017, 27(6): 559~563.

[12] Koyama Y, Wang P, Liang S, et al. Mesothelin/mucin 16 signaling in activated portal fibroblasts regulates cholestatic liver fibrosis[J]. Clin Invest, 2017, 127(4): 1254~1270.

[13] GY Minuk, S Liu, K Kaita, et al. Autoimmune hepatitis in a north american aboriginal/first nations population[J]. Canadian Journal of Gastroenterology, 2016, 22(10): 829~834.

[14] Idriss NK, Sayyed HG, Osama A, et al. Treatment efficiency of different routes of bone marrow-derived mesenchymal stem cell injection in rat liver fibrosis model[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 48(5): 2161~2171.

【文章编号】1006-6233(2019)09-1422-05

## 肝肠钙粘蛋白及肿瘤标志物联合检测对胃癌分期的评估价值及与临床病理特征的关系

赵宁, 马威

(江苏省宿迁市中医院检验科, 江苏 宿迁 223800)

【摘要】目的:分析肝肠钙粘蛋白和肿瘤标志物联合检测对胃癌分期的评估价值及与临床病理特征的关系。方法:147例胃癌患者按胃癌 TNM 分期标准分为 8 例 I 期、13 例 II 期、57 例 III 期、69 例 IV

【基金项目】江苏省卫生厅科研课题,(编号:H201108)