人脐带间充质干细胞治疗失代偿期肝硬化疗效及安全性的 Meta 分析

梁彦，邓紫莹，刘序友
暨南大学附属广州红十字会医院消化内科，广东广州 510220

[摘要] **目的** 系统评价人脐带间充质干细胞（human umbilical cord mesenchymal stem cells，hUC-MSCs）对失代偿期肝硬化的临床疗效及安全性。**方法** 检索多个数据库中有关hUC-MSCs治疗失代偿期肝硬化的随机对照试验，最终纳入13项临床研究，涉及1024例患者。对纳入文献进行Meta分析。**结果** Meta分析结果显示，与对照组比较，移植hUC-MSCs可改善失代偿期肝硬化患者多项肝功能指标、腹水及血氨水平，但对总胆红素改善不明显，且存在一定程度的不良反应。**结论** hUC-MSCs可有效改善失代偿期肝硬化患者多项关键临床指标，具有临床应用价值。

[关键词] 脐带间充质干细胞；肝硬化；失代偿期；Meta分析
[中图分类号] R575.2 [文献标识码] A [DOI] 10.3969/j.issn.1673-9701.2026.14.009

Meta-analysis on the efficacy and safety of human umbilical cord mesenchymal stem cells in treating decompensated liver cirrhosis

LIANG Yan, DENG Ziying, LIU Xuyou
Department of Gastroenterology, Guangzhou Red Cross Hospital of Jinan University, Guangzhou 510220, Guangdong, China

[Abstract] Objective To systematically assess the efficacy and safety of human umbilical cord mesenchymal stem cells (hUC-MSCs) transplantation in the management of decompensated liver cirrhosis. **Methods** Randomized controlled trials regarding hUC-MSCs for decompensated liver cirrhosis were electronically retrieved from databases.A total of 13 clinical studies involving 1024 patients were ultimately included. Meta-analysis were conducted on the enrolled literature. **Results** Meta-analysis results demonstrated that compared with control group, transplantation of hUC-MSCs improved multiple liver function parameters, ascites, and serum ammonia levels in patients with decompensated cirrhosis, but showed no significant improvement in total bilirubin levels and was associated with certain adverse reactions. **Conclusion** hUC-MSCs effectively improve multiple key clinical indicators in patients with decompensated cirrhosis, demonstrating clinical applicability.

[Key words] Umbilical cord mesenchymal stem cells; Cirrhosis; Decompensated; Meta-analysis

肝硬化是由病毒性肝炎、酒精性肝病等多种病因引发的慢性进行性疾病，以弥漫性肝细胞坏死、肝纤维化及假小叶形成为典型特征[1]。代偿期肝硬化患者多无典型症状与体征，导致难以早期识别、诊断及干预；一旦出现腹水、静脉曲张出血等并发症，则预示进入失代偿期[2]。目前失代偿期肝硬化的治疗以去除病因、护肝、营养支持及并发症防治为主，仅延缓疾病进展。肝移植虽为根治手段，但受费用高昂、供体短缺、手术风险高及术后免疫排斥等因素制约，导致临床应用受限。人脐带间充质干细胞（human umbilical cord mesenchymal stem cells，hUC-MSCs）具有多向分化潜能强、免疫原性低、无致瘤性等优势，可通过旁分泌、直接分化等机制分泌多种细胞因子，并高表达金属蛋白酶降解过量细胞外基质，抑制肝纤维化、促进肝硬化逆转[3-6]。近年来，虽有多项临床研究探索hUC-MSCs治疗失代偿期肝硬化的效果，但存在样本量小、结果异质性等问题，尚缺乏系统循证医学总结。本研究通过Meta分析客观评估hUC-MSCs治疗失代偿期肝硬化的临床疗效与安全性。

1 资料与方法

1.1 文献检索

系统检索Cochrane Library、PubMed、Web of Science、Embase、SinoMed、中国知网、万方数据知识服务平台及维普网，检索时限为各数据库建库至2025年4月。检索词包括“脐带

通信作者：刘序友，电子信箱：liuxy717@163.com

间充质干细胞”“失代偿期肝硬化”“晚期肝硬化”“human umbilical cord mesenchymal stem cell”“decompensated cirrhosis”“end-stage liver disease”等。文献纳入标准：①研究设计。纳入随机对照试验（randomized controlled trial，RCT），明确表述随机分组的研究均纳入；②研究对象。失代偿期肝硬化患者，不限种族、性别、年龄；③干预措施。治疗组采用单独hUC-MSCs移植或联合临床常规治疗，对照组采用临床常规治疗；④结局指标。包括丙氨酸转氨酶（alanine transaminase，ALT）、天冬氨酸转氨酶（aspartate aminotransferase，AST）、白蛋白（albumins，ALB）、总胆红素（total bilirubin，TBIL）、凝血酶原时间（prothrombin time，PT）、终末期肝病模型（model for end-stage liver disease，MELD）评分、Child-Pugh评分、血氨水平、腹水改善情况及不良反应发生率。排除标准：①重复发表的文献；②非中、英文文献；③无法获取全文或数据的文献；④研究设计不严谨的文献。本研究已在PROSPERO注册（CRD420251049426）。

1.2　资料提取与质量评价

由两名评价员独立完成文献筛选、资料提取及质量评价，完成后交叉核对。若意见分歧，请第三位评价员协调达成共识。本研究将采用Cochrane协作网“偏倚风险评估”工具评价文献方法学质量，采用Grade系统评价主要结局指标的证据质量。

1.3　统计学方法

采用RevMan 5.3及Stata 12.0统计学软件对数据进行处理分析，符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，二分类变量以相对危险度（relative risk，RR）及其95%*CI*表示。异质性采用*Q*检验与I^2统计量评价：$P>0.1$且$I^2<50\%$采用固定效应模型；$P\leqslant0.1$或$I^2\geqslant50\%$采用随机效应模型。以$P<0.05$为差异有统计学意义。采用漏斗图联合Egger’s线性回归分析法评估发表偏倚。

2　结果

2.1　文献检索结果

初筛获得文献1552篇，通过阅读题目和摘要排除重复文献、Meta分析、系统评价等文献，最终获得13篇[7-19]；共1024例患者。纳入文献、研究的基本特征见表1、表2。具体流程见图1。

表1　纳入文献的基本特征

纳入文献	例数（例）		性别（男 / 女，例）	
	对照组	治疗组	对照组	治疗组
Fang[15]	53	50	49/4	45/5
何晶[7]	26	26	25/1	26/0
杜永国[8]	25	25	—	—
郭俊贤[9]	24	26	17/7	19/7
林沪[10]	16	38	15/1	34/4
Zhang[11]	15	30	14/1	26/4
张月凡[12]	18	12	13/5	8/4
方雪晴[13]	59	59	41/18	43/16
王平[14]	45	45	23/22	20/25
江小柯[16]	46	46	29/17	27/19
赵小丽[17]	35	35	20/15	23/12
Shi[18]	111	108	96/15	94/14
刘晓敏[19]	17	17	10/7	10/7

2.2　文献质量评价

所有纳入RCT文献中有2篇描述随机分组方法[13,18]。所有文献均未提及分配隐藏[7-19]；13 篇均列出受试者纳入、排除、退出等情况[7-19]。偏倚风险评估结果见图2、图3。

表2　纳入研究的基本特征

纳入研究	干预措施		给药途径	细胞剂量	随访时间（周）	结局指标
	对照组	治疗组				
Fang[15]	常规治疗	常规治疗 +hUC-MSCs	静脉	$(4.0\sim4.5)\times10^8$/ 次	52	①②③④⑤⑥⑦⑧
何晶[7]	常规治疗	hUC-MSCs	肝动脉	（8~10）$\times10^7\sim10^8$/ 次	8	⑧
杜永国[8]	常规治疗	常规治疗 +hUC-MSCs	肝动脉	$1\times10^7\sim10^8$/ 次	8	⑧
郭俊贤[9]	常规治疗	常规治疗 +hUC-MSCs	前臂静脉或肝动脉	2×10^7/ 次	12	③④⑤⑧
林沪[10]	常规治疗 + 生理盐水	常规治疗 +hUC-MSCs	前臂静脉	$0.5\sim1\times10^6$/kg	48	①③④⑥⑧⑨⑩
Zhang[11]	常规治疗 + 生理盐水	常规治疗 +hUC-MSCs	静脉	0.5×10^6/kg	48	③④⑥⑧⑨⑩
张月凡[12]	常规治疗	常规治疗 +hUC-MSCs	肝动脉	$\geqslant2\times10^7$/ 次	12	①③④⑤⑧
方雪晴[13]	常规治疗	常规治疗 +hUC-MSCs	肝动脉	$(4.0\sim4.5)\times10^8$/ 次	52	⑥⑦
王平[14]	常规治疗	常规治疗 +hUC-MSCs	外周静脉	2×10^8/ 次	8	①②③④⑧⑩
江小柯[16]	常规治疗 + 安慰剂治疗	常规治疗 +hUC-MSCs	静脉	$(3\sim4)\times10^7$/ 次	72	③⑤⑦⑧
赵小丽[17]	常规治疗	常规治疗 +hUC-MSCs	肝动脉	4×10^7/ 次	12	①③④⑤⑧⑩
Shi[18]	常规治疗 + 生理盐水	常规治疗 +hUC-MSCs	静脉	0.5×10^6/kg	48	③④⑧
刘晓敏[19]	常规治疗	常规治疗 +hUC-MSCs	肝动脉	4×10^7/ 次	48	①③④⑤⑧

注：① ALT；② AST；③ ALB；④ TBIL；⑤ PT；⑥ MELD 评分；⑦ Child-Pugh 评分；⑧不良反应；⑨腹水变化情况；⑩血氨

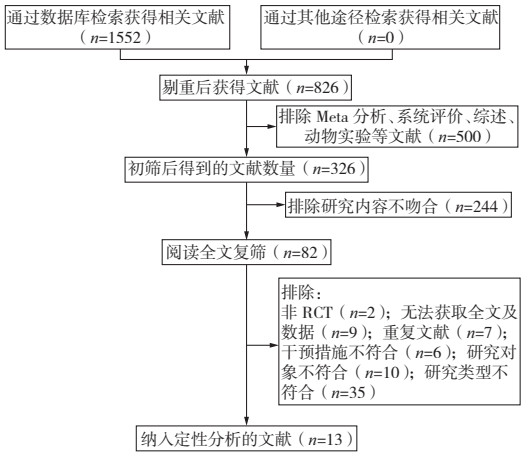

图1 文献筛选流程

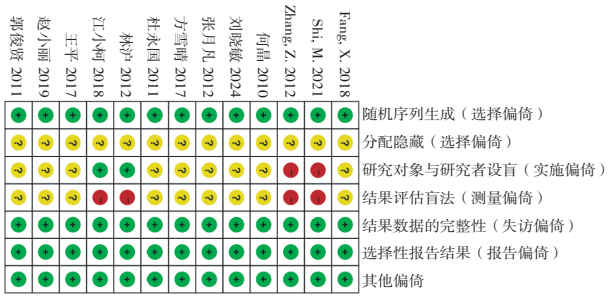

图2 质量评估示意图

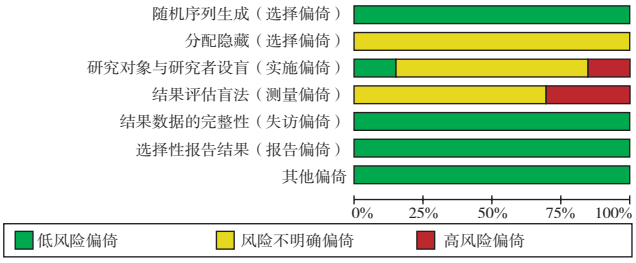

图3 质量评估各项占比

2.3 Grade证据质量评级

对纳入研究的结局指标进行证据质量分级，大部分指标的证据质量为低级或极低级别，少数指标达到中级，见表3。

表3 Grade证据质量评级

结局指标	RCT（篇）	偏倚风险	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	证据等级
ALT 4 周	5	降一级 a	无	无	降一级 c	无	低级
ALT 8 周	5	降一级 a	无	无	降一级 c	无	低级
ALT 12 周	4	降一级 a	降一级 b	无	无	无	低级
ALT 24 周	2	降一级 a	无	无	降一级 c	无	低级
ALT 48 周	3	降一级 a	无	无	无	无	中级
AST 8 周	2	降一级 a	无	无	无	无	中级
ALB 4 周	8	降一级 a	降一级 b	无	无	无	低级
ALB 8 周	7	降一级 a	降一级 b	无	无	无	低级
ALB 12 周	8	降一级 a	无	无	无	无	中级
ALB 24 周	5	降一级 a	降一级 b	无	无	无	低级
ALB 48 周	6	降一级 a	降一级 b	无	无	无	低级
TBIL 4 周	7	降一级 a	无	无	无	无	中级
TBIL 8 周	7	降一级 a	降一级 b	无	降一级 c	无	极低
TBIL 12 周	7	降一级 a	降一级 b	无	降一级 c	无	极低
TBIL 24 周	4	降一级 a	降一级 b	无	降一级 c	无	极低
TBIL 48 周	5	降一级 a	无	无	降一级 c	无	低级
PT 4 周	5	降一级 a	降一级 b	无	降一级 c	无	极低
PT 8 周	4	降一级 a	无	无	无	无	中级
PT 12 周	5	降一级 a	降一级 b	无	无	无	低级
PT 24 周	2	降一级 a	降一级 b	无	无	无	低级
PT 48 周	3	降一级 a	降一级 b	无	降一级 c	无	极低
MELD 评分	3	降一级 a	无	无	无	无	中级
Child-Pugh 评分	3	降一级 a	无	无	无	无	中级
血氨	4	降一级 a	无	无	无	无	中级
腹水	2	降一级 a	无	无	无	无	中级
不良反应	13	降一级 a	无	无	降一级 d	无	低级

注：a. 随机方法、分配隐藏和盲法存在偏倚风险；b. 异质性高；c. CI 跨越临床决策阈值；d. 未达到最优信息样本量要求

2.4 Meta分析

2.4.1 肝功能血清学指标 共6篇研究[10,12,14-15,17,19]比较治疗前后的ALT水平。在移植术后第4、8、24及48周，异质性检验表明各项研究之间的异质性水平较低，故采用固定效应模型进行分析；12周时异质性较高，采用随机效应模型。结果显示移植后8、12、48周ALT水平显著低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。与对照组比较，hUC-MSCs治疗对降低患者ALT水平有一定效果。共2篇研究[14-15]比较AST水平。移植后8周，各项研究之间异质性较低，选择固定效应模型，治疗前后AST差异有统计学意义，提示hUC-MSCs治疗有助于改善患者AST水平。共10篇研究[9-12,14-19]比较治疗前后ALB水平。移植后12周各研究间异质性水平低，故采用固定效应模型；其余时间点均存在显著异质性，采用随机效应模型。结果表明与对照组比较，治疗组患者在移植后所有观察时间点的ALB水平均显著升高，差异有统计学意义。共9篇研究[9-12,14-15,17-19]比较治疗前后TBIL水平。异质性检验表明移植后48周各研究间异质性较低，因此选择固定效应模型；4、8、12、24周异质性显著，采用随机效应模型。结果表明仅在移植后4周差异有统计学意义，提示hUC-MSCs对降低TBIL水平可能缺乏持续性作用。共6篇研究[9,12,15-17,19]比较两组PT水平。异质性检验显示移植后4、12、24、48周研究间存在显著异质性，采用随机效应模型；8周时异质性低，采用固定效应模型。移植后8、12、24周的PT均显著缩短，差异有统计学意义，提示hUC-MSCs对中短期内缩短PT具有一定效果。见表4。

表4　血清学指标的Meta分析

项目	随访时间（周）	例数（例）		异质性检验		效应模型	显著性检验	
		对照组	治疗组	P	I^2		Z	P
ALT	4	167	180	0.530	0	固定	1.00	0.320
	8	167	180	0.580	0	固定	2.11	0.040
	12	122	135	0.110	50	随机	2.62	0.009
	24	69	88	0.910	0	固定	1.45	0.150
	48	50	72	0.250	29	固定	2.60	0.009
AST	8	98	95	0.250	25	固定	2.44	0.010
ALB	4	252	281	0.002	70	随机	2.68	0.007
	8	205	235	<0.001	84	随机	2.58	0.010
	12	317	344	0.110	41	固定	7.78	<0.001
	24	241	272	0.020	66	随机	3.42	<0.001
	48	222	256	<0.001	85	随机	3.53	<0.001
TBIL	4	206	235	0.040	53	随机	2.50	0.010
	8	205	235	<0.001	92	随机	1.44	0.150
	12	271	298	<0.001	88	随机	1.53	0.130
	24	195	226	0.020	70	随机	0.34	0.730
	48	176	210	0.180	36	固定	1.40	0.160
PT	4	176	168	0.070	53	随机	1.69	0.090
	8	129	122	0.310	16	固定	5.16	<0.001
	12	175	168	0.005	73	随机	5.01	<0.001
	24	99	96	0.070	71	随机	2.57	0.010
	48	80	80	<0.001	85	随机	1.61	0.110

2.4.2　MELD评分改善情况　4篇研究[10-11,13,15]比较治疗前后MELD评分变化。初始异质性检验提示各研究间存在高度异质性（P<0.1，I^2>50%）。敏感度分析表明，剔除Fang等[15]的研究后异质性消除（P>0.1，I^2<50%），推测异质性源于该研究细胞输注方式与单次剂量异于其他研究。剔除数据后，采用固定效应模型进行分析。治疗组的MELD评分改善程度显著优于对照组，差异有统计学意义，见图4。

2.4.3　Child-Pugh评分改善情况　3篇研究[13,15-16]报道治疗前后Child-Pugh评分的变化情况。异质性检验表明研究间无异质性，采用固定效应模型分析。移植后患者的Child-Pugh评分显著下降，差异有统计学意义（P<0.05），见图5。

2.4.4　血氨水平变化　4篇研究[10-11,14,17]报道治疗前后的血氨水平变化。各研究间异质性较低，因此采用固定效应模型进行数据分析。与对照组比较，治疗组的血氨水平降低具有一定优势，差异有统计学意义（P<0.05），见图6。

2.4.5　腹水变化情况　2篇研究[10-11]报道治疗前后患者腹水变化情况。经异质性检验，各研究间无异质性，故采用固定效应模型。移植后患者腹水程度较对照组减轻，差异有统计学意义（P<0.05），见图7。

2.4.6　不良反应发生率　12项研究[7-12,14-19]报道移植hUC-MSCs后的不良反应，主要包括发热32例及皮疹2例。各研究间未见显著异质性，故选用固定效应模型。各研究间不良反应发生率比较，差异有统计学意义（P<0.05），见图8。

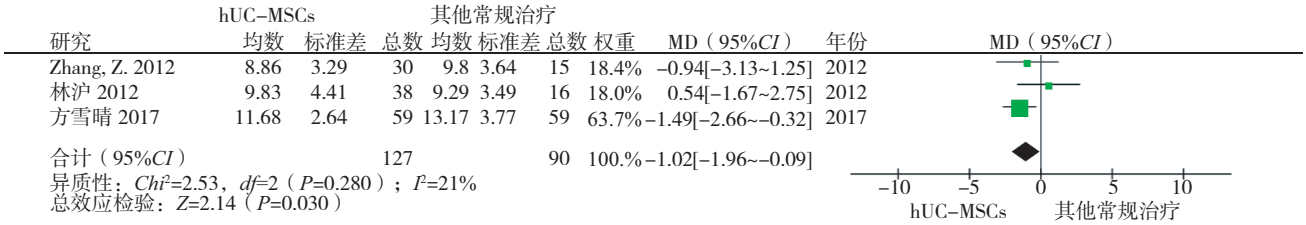

图4　MELD评分比较

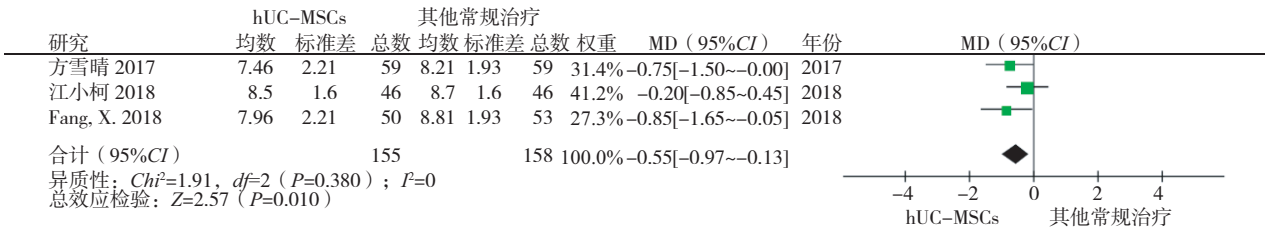

图5　Child-Pugh评分比较

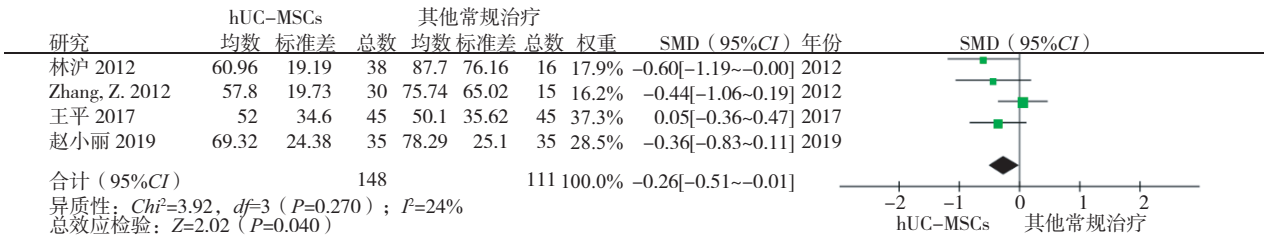

图6　血氨水平变化比较

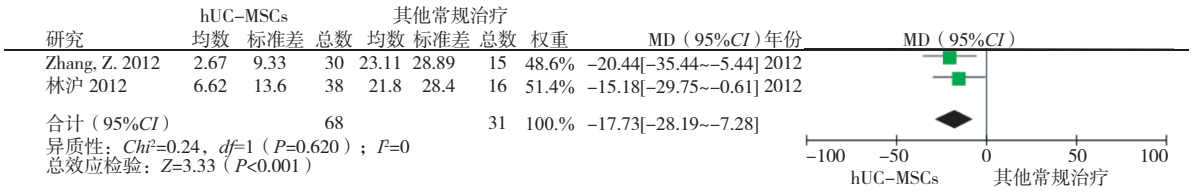

图7 腹水变化比较

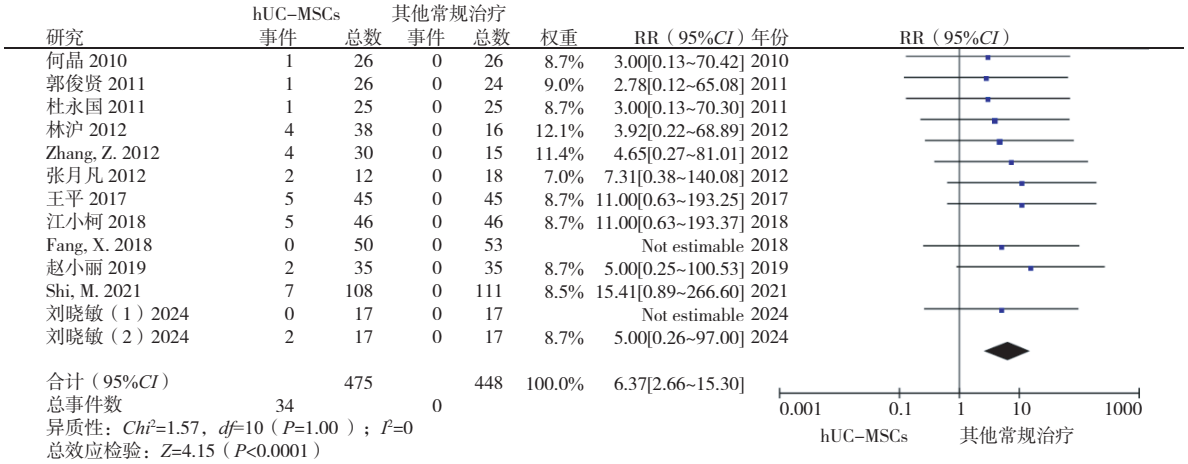

图8 不良反应发生率比较

2.5 发表偏倚分析

以血清白蛋白为评价指标绘制漏斗图，见图9。Egger's检验评估发表偏倚结果显示，Egger's检验 $P>0.05$，提示该Meta分析的发表偏倚风险较低。

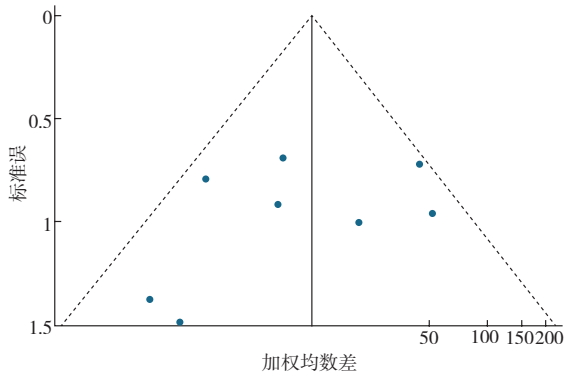

图9 ALB漏斗图

3 讨论

肝硬化是由多种病因引发的慢性肝脏疾病，进展至失代偿期时，以大量肝细胞坏死、肝纤维组织异常增生及肝小叶结构破坏为核心特征，最终导致严重肝功能减退与门静脉高压。目前，失代偿期肝硬化的常规治疗在促进肝组织修复与肝细胞再生方面作用有限，难以遏制病情持续恶化，致使患者生存质量低下、死亡风险升高，总体预后不佳。肝移植是唯一的根治性方案，但因供体短缺、医疗费用高昂及终身免疫抑制治疗等问题，其临床应用受到严重限制[20-21]。因此，探寻可改善肝纤维化、促进肝再生的新型疗法迫在眉睫。hUC-MSCs相较于其他来源的间充质干细胞，具有生物学特性稳定、免疫原性低、来源广泛且无伦理争议等优势[22]。Chai等[23]研究发现向二甲基亚硝胺诱导的肝纤维化大鼠模型输注hUC-MSCs，可改善其肝功能指标及肝脏病理学改变，减轻肝纤维化。

本研究结果显示治疗组较对照组可有效改善多项指标：ALB水平升高，ALT、AST水平降低，PT在中短期内可缩短，且MELD评分、Child-Pugh评分、血氨及腹水程度均有改善，差异有统计学意义，而TBIL无显著变化。安全性方面，治疗组的不良反应发生率为对照组的6.37倍，但所报道的不良反应均为暂时性且可缓解，提示该治疗的不良反应具有良好的可控性。此外，在MELD评分的敏感度分析中，剔除单篇研究后的合并效应量方向未改变，但效应值大小和统计学显著性均发生变化，提示该指标分析结果对单项研究纳入存在敏感性。且事后剔除带有一定的主观性，无法完全排除其他潜在偏倚来源。

本研究存在一定局限性：①部分研究尚未明确描述随机分组方法；②所纳入研究多为小样本RCT，部分文献质量评价风险不明确，可能导致偏倚风险增高；③各试验在患者纳入排除标准和干预方案、细胞输注途径及剂量等方面存在异质性，可能影响疗效评估的准确性。未来需开展更多大样本、高标准、多中心的前瞻性RCT，进一步验证本研究结论。综上，本研究整合多

项RCT数据评估hUC-MSCs治疗失代偿期肝硬化的疗效与安全性，hUC-MSCs有助于改善失代偿期肝硬化患者的临床症状及多项指标，具有一定的临床应用潜力。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

[1] 中华医学会消化病学分会. 中国肝硬化临床诊治共识意见[J]. 中华消化杂志, 2023, 43(4): 227–247.

[2] GINÈS P, KRAG A, ABRALDES J G, et al. Liver cirrhosis[J]. Lancet, 2021, 398(10308): 1359–1376.

[3] DING D C, CHANG Y H, SHYU W C, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: A new era for stem cell therapy[J]. Cell Transplant, 2015, 24(3):339–347.

[4] KADAM S S, BHONDE R R. Islet neogenesis from the constitutively nestin expressing human umbilical cord matrix derived mesenchymal stem cells[J]. Islets, 2010, 2(2):112–120.

[5] 陈建华, 胡祥. 重复测量分析脐带间充质干细胞移植治疗肝硬化的疗效[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(19): 3027–3031.

[6] 刘祥忠, 邹志强, 王贵强, 等. 人脐带间充质干细胞移植肝硬化大鼠肝脏miRNA的差异表达[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(23): 3674–3680.

[7] 何晶, 杜永国, 周云, 等. 肝动脉移植hUCMSCs短期对终末期肝硬化肝纤维指标的影响[J]. 海南医学, 2010, 21(17): 26–27, 36.

[8] 杜永国, 何晶, 周云, 等. 经肝动脉移植hUCMSCs对失代偿期肝硬化患者血清PA及CHE的影响[J]. 山东医药, 2011, 51(43): 59–60.

[9] 郭俊贤. 脐带间充质干细胞治疗终末期肝硬化的临床观察[D]. 开封: 河南大学, 2011.

[10] 林沪. 人脐带间充质干细胞治疗失代偿肝硬化患者的前瞻性对照研究[D]. 北京: 中国人民解放军军医进修学院, 2012.

[11] 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]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27(Suppl 2): 112–120.

[12] 张月凡, 李楠, 翟俊山, 等. 人脐带间充质干细胞治疗失代偿期肝硬化的近期效果[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(14): 2585–2588.

[13] 方雪晴. 人脐带间充质干细胞治疗后失代偿期乙型肝炎肝硬化患者的免疫功能和预后[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2017.

[14] 王平. 人脐带间充质干细胞治疗失代偿期肝硬化的早期疗效[J]. 吉林医学, 2017, 38(8): 1417–1419.

[15] 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]. J Gastroenterol Hepatol, 2018, 33(4): 774–780.

[16] 江小柯, 李修岭, 白阳秋, 等. 脐带间充质干细胞治疗慢乙肝肝硬化长期疗效分析[J]. 医药论坛杂志, 2018, 39(2): 30–34.

[17] 赵小丽. 脐带间充质干细胞移植治疗终末期肝硬化的临床疗效观察[D]. 新乡: 新乡医学院, 2019.

[18] SHI M, LI Y Y, XU R N, 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.

[19] 刘晓敏, 祁冉, 郑玉峰, 等. 影响肝硬化失代偿患者人脐带间充质干细胞治疗效果的影响因素探究[J]. 罕少疾病杂志, 2024, 31(4): 48–50.

[20] MERION R M, SCHAUBEL D E, DYKSTRA D M, et al. The survival benefit of liver transplantation[J]. Am J Transplant, 2005, 5(2): 307–313.

[21] TERAI S, TSUCHIYA A. Status of and candidates for cell therapy in liver cirrhosis: overcoming the “point of no return” in advanced liver cirrhosis[J]. J Gastroenterol, 2017, 52(2): 129–140.

[22] NAGAMURA-INOUE T, HE H. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells: Their advantages and potential clinical utility[J]. World J Stem Cells, 2014, 6(2): 195–202.

[23] CHAI N L, ZHANG X B, CHEN S W, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells alleviate liver fibrosis in rats[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(26): 6036–6048.

（收稿日期：2026–01–04）
（修回日期：2026–04–11）