

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.03.020

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20190114.1307.044.html> (2019-01-15)

间充质干细胞移植治疗失代偿期肝硬化的 Meta 分析^{*}

李 静¹, 郑 雪¹, 向 辉¹, 陈卫刚^{2△}

(1. 石河子大学医学院, 新疆石河子 832000; 2. 石河子大学第一附属医院消化内科, 新疆石河子 832000)

[摘要] **目的** 评价间充质干细胞移植对失代偿期肝硬化的临床疗效。**方法** 计算机通过国内数据库及 PubMed、Cochrane Library、EMBASE 等数据库检索 2017 年 11 月前发表的关于干细胞移植治疗肝硬化的随机对照试验(RCT), 依照纳入和排除标准筛选符合要求的文献。采用 RevMan 5.3 软件进行数据分析。**结果** 本研究一共纳入 8 篇 RCT 文献, 共 394 例肝硬化患者, 其中 MSCs 试验组 219 例, 对照组 175 例。与对照组相比, 试验组移植前各项指标基线比较差异无统计学意义($P>0.05$); MSCs 移植治疗 3 个月后两组终末期肝脏疾病(MELD)评分($MD=-1.22, 95\%CI: -2.36 \sim -0.08$)、血清谷丙转氨酶($MD=-19.13, 95\%CI: -25.59 \sim -9.27$)比较差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗 6 个月后两组 MELD 评分($MD=-1.38, 95\%CI: -2.19 \sim -0.57$)比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** MSCs 移植治疗对于失代偿期肝硬化患者是有效的, 可改善肝功能, 降低病死率。

[关键词] 间充质干细胞; 肝硬化; Meta 分析; 随机对照试验

[中图法分类号] R575.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)03-0438-05

Mesenchymal stem cells transplantation for treating decompensated liver cirrhosis: a Meta-analysis^{*}

LI Jing¹, ZHENG Xue¹, XIANG Hui¹, CHEN Weigang^{2△}

(1. School of Medicine, Shihezi University, Shihezi, the Xinjiang Uygur Autonomous Region 832000, China; 2. Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi, the Xinjiang Uygur Autonomous Region 832000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells (MSCs) transplantation on decompensated liver cirrhosis. **Methods** The randomized controlled trials (RCTs) on the stem cells transplantation for treating liver cirrhosis were retrieved from the domestic databases and PubMed, Cochrane Library, EMBASE databases until November 2017 through computer. The literatures meeting the requirement were screened out according to the inclusion and exclusion criteria. Then the data were analyzed by using the RevMan 5.3 software. **Results** Eight RCTs were included, involving 394 cases of liver cirrhosis, among them 219 cases were in the MSCs treatment group, 175 cases were in the control group. The baseline of various indexes before transplantation had no statistical difference between the treatment group and control group ($P>0.05$). There was a statistically significant difference between the end-stage liver disease (MELD) score ($MD=-1.22, 95\%CI: -2.36$ to -0.08) and ALT ($MD=-19.13, 95\%CI: -25.59$ to -9.27) after 3 months of MSCs transplantation of two groups ($P<0.05$); MELD score ($MD=-1.38, 95\%CI: -2.19$ to -0.57) also decreased after 6 months. Differences were significant between two groups ($P<0.05$). **Conclusion** MSCs transplantation treatment is effective for the patients with decompensated cirrhosis, improves the liver function and reduces the mortality rate.

[Key words] mesenchymal stem cells; liver cirrhosis; Meta-analysis; randomized controlled trial

肝硬化是由持续性的慢性肝损伤引起的不可逆转的纤维瘢痕形成和肝细胞再生。不同的病因引起不同类型的肝硬化, 包括病毒性肝炎肝硬化、胆汁淤

积性肝硬化、酒精性肝硬化、血吸虫性肝硬化、豆状核性肝硬化、自身免疫性肝硬化等十余种。肝硬化是世界上第十四大常见死亡原因, 其发病率和病死率在发

^{*} 基金项目: 兵团农社处社会发展与科技攻关计划项目(2015AD015)。 作者简介: 李静(1991—), 在读硕士, 主要从事慢性肝病及消化道肿瘤方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: 13579456959@126.com。

达国家也是不断上升的^[1-2]。肝硬化的代偿期由于临床表现不明显,患者通常被发现时已到肝硬化的失代偿期,此时,一般只能采取保守治疗,且效果不突出。肝脏移植是失代偿期肝硬化行之有效的治疗方法,但供体来源受限、免疫排斥等问题影响了其在此领域的广泛应用^[3]。间充质干细胞(MSCs)是能够分化成各种细胞的体干细胞,因可自我复制、多向分化、高度增殖、取材方便等优势而成为替代肝脏移植治疗肝硬化的有效方法^[4];但也有研究提出 MSCs 在改善肝功能、提高存活率方面并不明显^[5]。本研究旨在对以前的随机对照试验(RCT)进行循证分析,以评估 MSCs 移植治疗失代偿期肝硬化的疗效。

1 资料与方法

1.1 文献检索 以“stem cell”“mesenchymal stromal cell”“mesenchymal stem cell”“fibrosis”“cirrhosis”“liver fibrosis”“hepatic fibrosis”“间充质干细胞”“肝纤维化”“肝硬化”为检索词,搜索中国知网、万方数据知识服务平台、维普咨询中文期刊服务平台、Cochrane Library、PubMed 和 EMBASE 等数据库关于 MSCs 治疗失代偿性肝硬化的文献,不限制语种。研究方法设定为 RCT,同时手工检索纳入研究的参考文献。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)RCT 文献;(2)患者 18~75 岁;(3)患者为失代偿期肝硬化(有失代偿的临床表现如腹水,黄疸等;有血常规、肝功能、凝血功能、肝炎血清学、腹部超声等影像学检查),符合 2016 年修订的《16 岁以上失代偿期肝硬化的防治》指南中的失代偿期肝硬化诊断标准^[6];(4)干预措施:试验组患者采用常规护肝治疗和自体间充质干细胞移植,对照组患者给予常规护肝治疗;(5)患者不接受肝移植;(6)患者知情同意;(7)研究符合伦理要求。

1.2.2 排除标准 (1)患者患有肝肿瘤或任何其他恶性肿瘤;(2)孕妇和哺乳期妇女;(3)患者门静脉或肝静脉血栓形成;(4)患者近期有和(或)复发的上消化道出血或自发性细菌性腹膜炎(SBP);(5)患者入选前 3 个月使用乙醇或肝毒性药;(6)患者有活动性传染病,人类免疫缺陷病毒感染;(7)无法给予知情同意证明;(8)患者合并心、脑、肾、内分泌、造血系统等严重全身性疾病或精神疾病等其他因素引起的肝病;(9)个案报道、综述、会议摘要、评议、讲座或数据不齐的文献。

1.3 结局指标 主要结局指标:(1)终末期肝脏疾病(MELD)评分;(2)血清总胆红素(TBiI);(3)血清谷丙转氨酶(ALT)。次要结局指标:(1)血清天冬氨酸转氨酶(AST);(2)血清清蛋白(ALB);(3)凝血酶原时间国际标准化比值(INR);(4)Child 评分。

1.4 文献质量评价 根据 Cochrane 手册对纳入文

献进行风险评估:(1)随机分配方法;(2)分配方法是否隐藏;(3)研究者和受试者是否采用盲法;(4)是否采用盲法评估结果;(5)数据结果是否完整;(6)是否选择性报道研究结果;(7)其他偏倚来源。

1.5 数据采集 所有数据均由两名研究者独立完成,遇有分歧时,由第 3 位研究者阅读全文后,通过讨论、分析作出决定。

1.6 统计学方法 采用 RevMan5.3 软件来提取、汇总数据,使用 Meta-analyst 来分析数据。连续型变量用均数差(MD)及其 95%CI 来描述。异质性检验采用 χ^2 来检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义;若存在异质性($I^2>50\%$ 、 $P<0.05$),则分析其来源并选择随机效应模型分析,否则选择固定效应模型分析。

2 结果

2.1 文献检索结果及质量评价 共检出相关文献 148 篇,排除重复文献后共 113 篇。其中有 48 篇动物实验,内容不符合 28 篇,会议摘要 1 篇,综述 9 篇,未随机 16 篇,无对照 1 篇,结局指标不符合 1 篇,最终根据纳入标准和排除标准共筛选出 9 篇文献纳入研究,排除 1 篇未检索出全文的,最终共纳入 8 篇 RCT 文献^[4,7-13](图 1),包括 394 例失代偿期肝硬化患者,其中试验组 219 例,对照组 175 例,纳入文献基本特征见表 1。所有研究均有明确的纳入和排除标准,基线具有可比性,但组间基线特征描述不够详细。8 项研究^[4,7-13]均提及随机字样,其中 6 项研究^[4,7-8,10-11,13]描述了随机方法,2 项研究^[9,12]随机方法不清楚,仅有 3 项研究^[7,11,13]提及分配隐藏,1 项研究^[13]应用了双盲,1 项^[7]单盲,其余研究未提及盲法,存在一定的选择性偏移。当纳入文献数量大于 10 篇时可行 Meta 回归分析,本研究不符合。选择性报道研究结果和其他偏倚来源均不清楚。综合考量上述因素,笔者认为纳入研究的方法学质量不高。纳入文献风险评估如图 2。

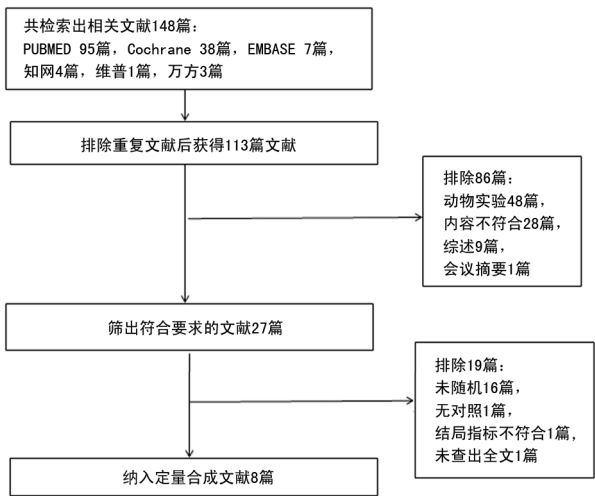


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入文献基本特征

纳入研究	文献类型	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		样本量(n)		干预措施	随访时间(月)	结局指标
		试验组	对照组	试验组	对照组			
SUK 等 2016 ^[4]	RCT	53.10±8.70	53.70±8.20	17	16	BM-MSCs	6	MELD、Child、ALB、TBil
MOHAMADNEJAD 等 2013 ^[7]	RCT	43.10±17.60	34.60±13.80	14	11	BM-MSCs	12	MELD、Child、INR、ALB
XU 等 2014 ^[8]	RCT	44.00±12.00	45.00±10.00	20	19	BM-MSCs	6	MELD、AST、ALT、TBil
SALAMA 等 2014 ^[9]	RCT	50.27±6.05	50.90±7.23	20	20	BM-MSCs	6	INR、ALT、ALB、TBil
ZHANG 2017 ^[10]	RCT	30.98±11.25	32.10±10.36	30	30	BM-MSCs	3	ALT、AST、TBil
AMER 等 2011 ^[11]	RCT	50.50±4.10	50.50±3.60	20	20	BM-MSCs	6	MELD
SALAMA 等 2010 ^[12]	RCT	50.27±6.05	50.90±7.23	90	50	CD84 ⁺ 、CD133 ⁺	6	ALT、ALB、AST、TBil
MOHAMADNEJAD 等 2016 ^[13]	RCT	53.00±12.78	46.20±15.31	8	9	CD133 ⁺	12	MELD、INR、ALT、ALB、TBil

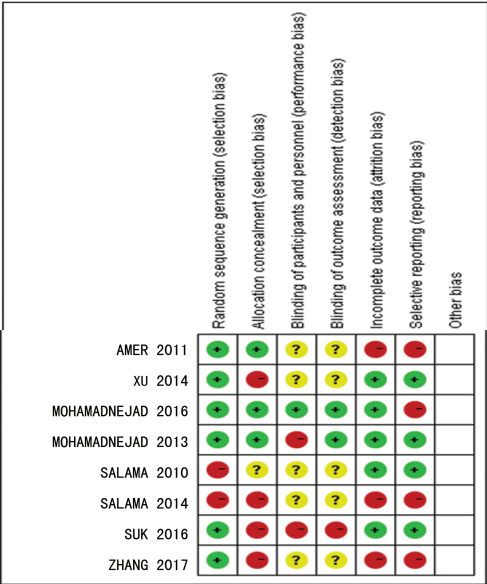


图 2 纳入文献风险评估

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 MELD 评分 共 3 篇^[7-8,13] 和 3 篇^[4,11,13] 文献

分别对治疗 3 个月和 6 个月后的 MELD 评分进行评估,见图 3。两组试验均无异质性($P=0.37, I^2=0\%$; $P=0.13, I^2=52\%$),故采用固定效应模型进行分析。结果显示,与对照组相比,试验组移植 3 个月后 MELD 评分($MD=-1.22, 95\% CI: -2.36 \sim -0.08, P=0.0400$),移植 6 个月后 MELD 评分($MD=-1.38, 95\% CI: -2.19 \sim -0.57, P=0.0008$),差异均有统计学意义,见图 3。

2.2.2 TBil 水平 共 2 篇^[12-13] 和 3 篇^[4,12-13] 文献分别对治疗 3 个月和 6 个月后的 TBil 水平进行评估,见图 4。两组试验均有异质性($P=0.13, I^2=57\%$; $P=0.08, I^2=61\%$),故采用随机效应模型进行分析。结果显示,与对照组相比,试验组移植 3 个月后 TBil($MD=-0.48, 95\% CI: -2.16 \sim 1.20, P=0.57$)、移植 6 个月后 TBil($MD=-0.78, 95\% CI: -1.66 \sim 0.10, P=0.08$)差异均无统计学意义,见图 4。

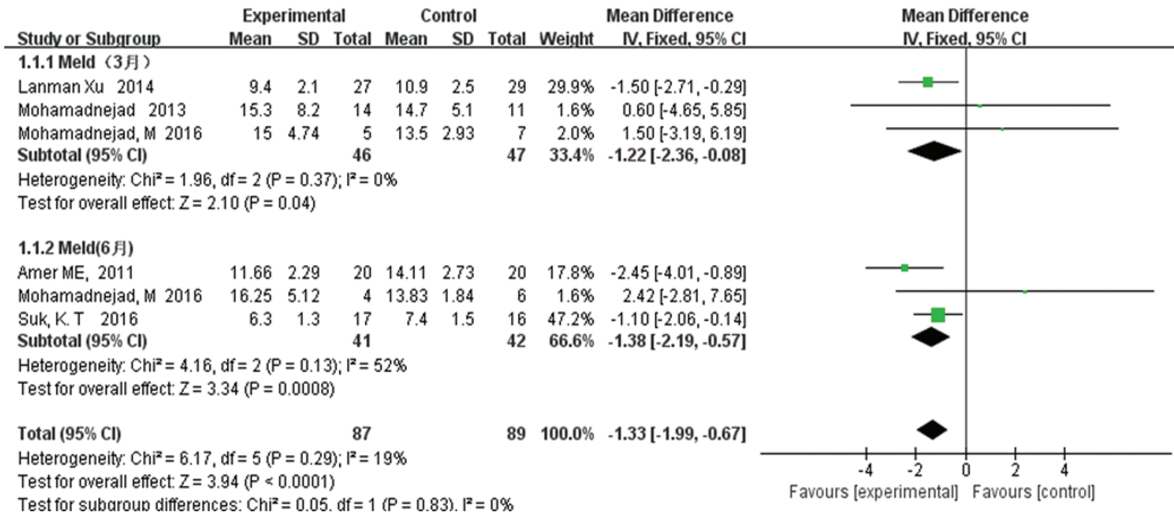


图 3 间充质干细胞移植干预组与对照组 MELD 评分的 Meta 分析森林图

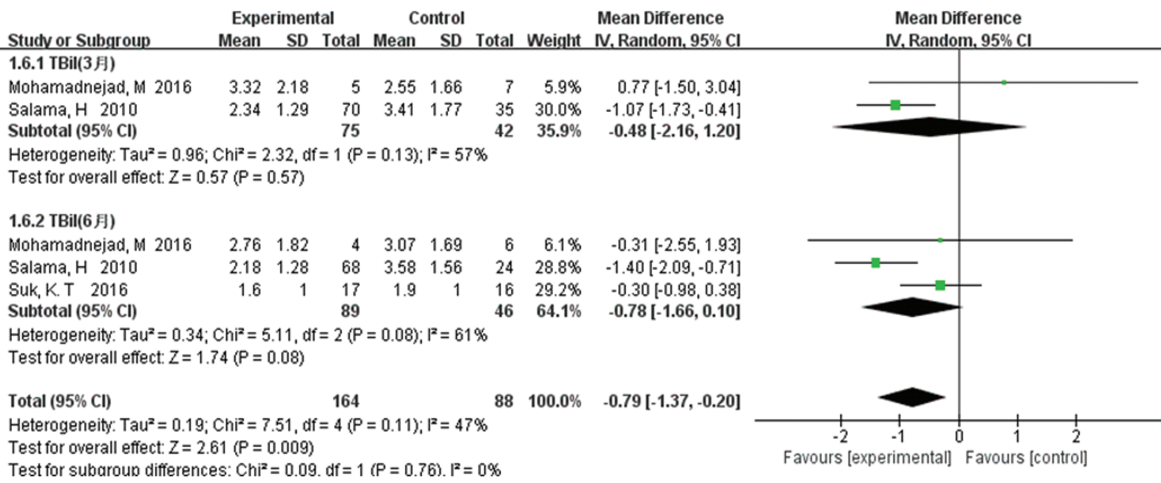


图 4 间充质干细胞移植干预组与对照组 TBil 水平的 Meta 分析森林图

2.2.3 ALT 水平 共 4 篇^[7,10,12-13] 和 2 篇^[12-13] 文献分别对治疗 3 个月和个 6 月后的 ALT 水平进行评估。治疗 3 个月无异质性($P=0.530, I^2=0\%$),采用固定效应模型,结果显示有统计学意义($MD=-19.13, 95\%CI: -25.59\sim-9.27, P<0.01$);治疗 6 个月后存在较高异质性($P=0.001, I^2=91\%$),采用随机效应模型,结果显示无统计学意义($MD=6.75, 95\%CI: -27.24\sim40.74, P=0.70$)。

2.2.4 ALB 水平 共 4 篇^[7,9,12-13]、4 篇^[4,9,12-13] 文献分别对治疗 3 个月、6 个月后的 ALB 水平进行分析。结果显示,两组试验均存在异质性($P<0.01, I^2=87\%; P<0.01, I^2=90\%$),采用随机效应模型进行分析,结果均无统计学意义($MD=0.08, 95\%CI: -0.28\sim0.44, P=0.67$; $MD=0.31, 95\%CI: -0.16\sim0.79, P=0.19$)。对 3 个月的 ALB 水平行亚组分析后显示异质性消失($P=0.29, I^2=10\%; P=0.98, I^2=0\%$),与对照组相比,ALB 水平明显改善,结果差异有统计学意义($MD=0.43, 95\%CI: 0.32\sim0.54, P<0.01$; $MD=-0.50, 95\%CI: -0.88\sim-0.12, P=0.01$)。

2.2.5 INR 排除异质性较高的 SALAMA 等^[9] 研究后,纳入共 2 篇^[7,13] 和 2 篇^[4,13] 文献分别对治疗 3 个月、6 个月后的 INR 进行分析,结果显示,两组试验均无明显异质性($P=0.47, I^2=0\%; P=0.27, I^2=19\%$),故均采用固定效应模型,结果显示差异无统计学意义($MD=0.12, 95\%CI: -0.15\sim0.38, P=0.40$; $MD=-0.00, 95\%CI: -0.16\sim0.15, P=0.13$)。

3 讨 论

本研究对 2017 年 11 月前发表的 8 篇 RCT 研究进行 Meta 分析,试验包含 394 例肝硬化患者。与对照组相比,MSCs 短期移植治疗(3 个月)对肝功能

(ALT、AST 水平)、患者的存活率(MELD 评分)方面有明显的改善;长期移植治疗(6 个月)可降低患者的存活率,但对改善肝功能方面没有短期治疗效果明显;而 ALB 水平无论短期治疗还是长期治疗均无明显改变。SHARMA 等^[14] 的研究指出,与对照组相比,研究组平均血清 ALB 在 1 个月时明显增加,而在 3 个月时,ALB 未见明显的改善,结果与本研究相符。但本研究中 ALB 水平存在明显异质性,对 3 个月的 ALB 水平进行亚组分析后显示异质性消失,排除 6 个月时 MOHAMADNEJAD 等^[13] 的多原因引起的失代偿期肝硬化研究和 SUK 等^[4] 的酒精性肝硬化研究后异质性消失($I^2=53\%, P=0.14$),ALB 水平两组比较有统计学意义($P<0.01$)。这可能与引起肝硬化的病因,输注间充质干细胞的类型、数量等有关。

MSCs 对失代偿期肝硬化患者是有益的,其机制除了可抑制肝星状细胞的活化、增殖,并促进其凋亡^[15-16],促进肝细胞的增殖,还可分化成肝样细胞^[17-18] 或与驻留细胞融合^[19]。此外,MSCs 还可通过免疫调节和炎症抑制的作用,抑制 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞的增殖,促进抑制性细胞因子分泌,减少炎症性细胞因子产生,从而减轻肝脏炎性反应和肝细胞的破坏^[20-21]。近些年,有研究报道 MSCs 修复组织损伤的机制与旁分泌肝细胞生长因子(HGF)、I 样胰岛素生长因子(IGF-I)、IL-10 等作用有关,而与转分化无关^[22-24]。

当前,随着外泌体的提出,越来越多的学者认为 MSCs 改善肝纤维化与外泌体有关^[25-26]。2008 年 SCHOREY 等^[27] 就表示外泌体为 MSCs 与 HSC 细胞间传递通讯的载体。LI 等^[28] 曾表示来源于人脐带 MSCs 的外泌体通过抑制肝细胞的上皮-间充质转变,明显恢复血清天冬氨酸转氨酶活性,并通过降低 I/Ⅲ型胶原、转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)及白细胞抑

制因子(Smad)2 的磷酸化,使 TGF- β 1/Smad 信号通路失活,从而改善肝纤维化。

综上,对于失代偿期肝硬化患者来说,MSCs 移植治疗的疗效可能稍优于常规治疗。但本研究存在一定的缺陷,如未研究 MSCs 的最佳治疗类型、时机,最佳的移植数量、方式等。同时,本研究纳入的 8 篇文献中有部分合并的效应变量存在异质性($P < 0.05$ 、 $I^2 > 50\%$),对异质性进行敏感性分析发现部分异质性改变,这可能与本领域 RCT 研究数量不多,随访时间、病情严重程度、患者的年龄和性别比例不同等有关。此外,此次 Meta 分析纳入的文献包括 CD34⁺、CD133⁺ BMSCs 干细胞,虽然这两种细胞有较强的干细胞特性,且有研究已表明这两类细胞的治疗与 MSCs 治疗无异^[12,29],但这些变量是否会影响研究结果还需要进一步研究来验证。

参考文献

- [1] TSOCHATZIS E A, BOSCH J, BURROUGHS A K. Liver cirrhosis[J]. *Lancet*, 2014(383):1749-1761.
- [2] BLACHIER M, LELEU H, PECK-RADOSAVLJEVIC M, et al. The burden of liver disease in Europe; a review of available epidemiological data[J]. *J Hepatol*, 2013, 58(3): 593-608.
- [3] LEE D S, GIL W H, LEE H H, et al. Factors affecting graft survival after living donor liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2004, 36(8):2255-2256.
- [4] SUK K T, YOON J H, KIM M Y, et al. Transplantation with autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells for alcoholic cirrhosis: phase 2 trial[J]. *Hepatology*, 2016, 64(6):2185-2197.
- [5] QI X S, GUO X Z, SU C P. Clinical outcomes of the transplantation of stem cells from various human tissue sources in the management of liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2015, 10(2):166-180.
- [6] National Guideline Centre(UK). Cirrhosis in over 16s: assessment and management[M]. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2016:1-54.
- [7] MOHAMADNEJAD M, ALIMOGHADDAM K, BAGHERI M A, et al. Randomized placebo-controlled trial of mesenchymal stem cell transplantation in decompensated cirrhosis[J]. *Liver Inter*, 2013, 33(10):1490-1496.
- [8] XU L M, GONG Y W, WANG B F, et al. Randomized trial of autologous bone marrow mesenchymal stem cells transplantation for hepatitis B virus cirrhosis: regulation of Treg/Th17 cells[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(8):1620-1628.
- [9] SALAMA H, ZEKRI A, MEDHAT E, et al. Peripheral vein infusion of autologous mesenchymal stem cells in Egyptian HCV-positive patients with end-stage liver disease[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2014, 8(3):70-81.
- [10] ZHANG D. A clinical study of bone mesenchymal stem cells for the treatment of hepatic fibrosis induced by hepatocellular degeneration[J]. *Genet Mol Res*, 2017, 16(1):1-10.
- [11] AMER M, EL-SAYED S Z, ABOU EL-KHEIR W A, et al. Clinical and laboratory evaluation of patients with end-stage liver cell failure injected with bone marrow-derived hepatocyte-like cells[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 23(10):936-941.
- [12] SALAMA H, ZEKRI A, BAHNASSY A A, et al. Autologous CD34⁺ and CD133⁺ stem cells transplantation in patients with end stage liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(42):5297-5305.
- [13] MOHAMADNEJAD M, VOSOUGH M, MOOSSAVI S A, et al. Intraportal infusion of bone marrow mononuclear or CD133⁺ cells in patients with decompensated cirrhosis: a double-blind randomized controlled trial[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5(1):87-94.
- [14] SHARMA M, RAO P N, SASIKALA M A, et al. Autologous mobilized peripheral blood CD34⁺ cell infusion in non-viral decompensated liver cirrhosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(23):7264-7271.
- [15] WANG L, BAI G, CHEN F. Human bone marrow mesenchymal stem cells suppress the proliferation of hepatic stellate cells by inhibiting the ubiquitination of p27[J]. *Bioch Cell Biol*, 2017, 95(6):628-633.
- [16] PAREKKADAN B, VAN POLL D, MEGEED Z, et al. Immunomodulation of activated hepatic stellate cells by mesenchymal stem cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 363(2):247-252.
- [17] JI R, ZHANG N, YOU N, et al. The differentiation of MSCs into functional hepatocyte-like cells in a liver biomatrix scaffold and their transplantation into liver-fibrotic mice[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(35):8995-9008.
- [18] AURICH H, SGODDA M, KALTWASSER P, et al. Hepatocyte differentiation of mesenchymal stem cells from human adipose tissue in vitro promotes hepatic integration in vivo[J]. *Gut*, 2009, 58(4):570-581.
- [19] WANG X, WILLENBRING H, AKKARI Y, et al. Cell fusion is the principal source of bone-marrow-derived hepatocytes[J]. *Nature*, 2003, 422(6934):897-901.
- [20] 方雪晴, 张骏飞, 宋海燕, 等. 脐带血间充质干细胞移植对失代偿期乙型肝炎肝硬化患者免疫功能和转归的影响[J]. *中华肝脏病杂志*, 2016, 24(12):907-910.
- [21] WANG L, HAN Q, CHEN H, et al. Allogeneic bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in patients with UDCA-resistant primary biliary cirrhosis[J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(20):2482-2489.
- [22] KIM M D, KIM S S, CHA H Y, et al. Therapeutic effect of hepatocyte growth factor-secreting me- (下转第 446 页)

2.3.5 配套开发相应的预约查询、语音呼叫和屏幕显示系统^[14] 检查科室的登记台上安装了相应的预约查询系统,登记护士可以看到预约成功的患者信息,并对到诊的患者进行签到。检查医生可对签到的患者通过屏幕显示的方式进行呼叫。

2.4 系统流程图 门诊预约流程如图 1 所示,住院预约流程如图 2 所示。

3 使用成效

系统从 2017 年初开始投入使用,服务患者近 40 万人次。彩超、256 排 CT、MRI1.5、MRI3.0 检查截止至 2017 年底,比 2016 年平均预约时间分别缩短了 3.42、1.68、2.94、2.39 d,见表 1。从上述数据可以看出,自动预约系统有助于缩短患者检查等候时间。缩短检查等候时间的主要原因在于:系统能够自动清理不缴费的预约号;已预约未检查的患者的新医嘱能够自动合并到之前的预约号上。同时,设定的预约规则能够保证自动预约的人数达到最合理的数值,最大程度提升了预约的效率,使整个预约时间平均缩短了 2~3 d,检查的等待时间平均缩短了 1~2 h。系统投入使用后,免去了人工预约和成立预约中心,为医院节省了人力物力成本。整体提高了医院的检查效率^[15]。

参考文献

[1] 彭盼,吕晋栋,杨晓文,等.基于微信公众平台的医院服务体系构建[J].医学信息学杂志,2015,36(6):39-41.
[2] 沈天洁,吴莉莉,杨安宇.医院门诊检查申请预约流程优

化及系统设计[J].中医药管理杂志,2010,18(1):70-71.
[3] 陈敏亚,罗春,李柯.浅谈医院医技检查预约平台的建设[J].中国医学装备,2015,36(12):118-120.
[4] 蒋怡,宣姝姝,陈肖敏.综合性医院特殊检查集中预约模式的实践探索[J].中国护理管理,2015,15(7):869-871.
[5] 梁娜,张勇,刘永芳,等.医院预约系统的研发及建设[J].中国卫生质量管理,2011,18(6):50-53.
[6] 柏志安,朱振华,徐彦栋.智能电子综合预约系统的应用[J].中国数字医学,2017,12(7):61-63.
[7] 田振,王凤玲,唐磊,等.诊间自动预约模式在超声检查预约中的应用[J].中国医院管理,2018,38(3):32-34.
[8] 涂玲,司超增,鲁长滨,等.医技预约在医院信息化中的应用[J].中国卫生产业,2015,12(11):105-109.
[9] 曹晓均,杨秀峰,余少欣.基于规则引擎的全院检查预约系统设计与应用[J].中国数字医学,2016,11(3):39-40.
[10] 董海鹏,姚侃敏,李彦,等.门诊医技检查预约系统的设计与应用[J].中国医疗设备,2017,32(4):136-138.
[11] 钮罗涌,王平,朱大荣,等.医技检查分时段预约系统设计与实现[J].中国数字医学,2013,8(2):11-13.
[12] 姚侃敏,王文菁,潘自来,等.完善预约模式优化医技检查流程[J].中国医疗设备,2015,30(4):123-125.
[13] 吴雪娇,刘建林.医院检查预约业务流程优化及平台建设[J].现代医院管理,2013,11(6):41-43.
[14] 滕丽,刘长兴,刘国伟.检查科室排队叫号系统设计与实现[J].中国医疗设备,2015,30(9):99-100.
[15] 杨晓文,彭盼,吕晋栋.全院集中预约平台设计及建设研究[J].实用医技杂志,2016,23(9):1020-1021.

(收稿日期:2018-07-22 修回日期:2018-10-05)

(上接第 442 页)

senchymal stem cells in a rat model of liver fibrosis[J]. Exp Mol Med,2014,46(8):1-10.
[23] ASAI A, AIHARA E, WATSON C, et al. Paracrine signals regulate human liver organoid maturation from induced pluripotent stem cells[J]. Development, 2017, 144(6):1056-1064.
[24] JUNG K H, SHIN H P, LEE S, et al. Intrapleural delivery of MSCs attenuates acute lung injury by paracrine/endocrine mechanism[J]. J Cell Mol Med, 2012, 16(11): 2745-2753.
[25] PAN B T, JOHNSTONE R M. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro: selective externalization of the receptor[J]. Cell, 1983, 33(3):967-978.
[26] HUANG J H, YIN X M, XU Y, et al. Systemic administration of exosomes released from mesenchymal stromal

cells attenuates apoptosis, inflammation, and promotes angiogenesis after spinal cord injury in rats[J]. J Neurotrauma, 2017, 34(24): 3388-3396.
[27] SCHOREY J S, BHATNAGAR S. Exosome function: from tumor immunology to pathogen biology[J]. Traffic, 2008, 9(6): 871-881.
[28] LI T F, YAN Y M, WANG B Y, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate liver fibrosis[J]. Stem Cells Dev, 2013, 22(6): 845-854.
[29] PAI M, ZACHAROULIS D, MILICEVIC M N, et al. Autologous infusion of expanded mobilized adult bone marrow-derived CD34⁺ cells into patients with alcoholic liver cirrhosis[J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(8): 1952-1958.

(收稿日期:2018-07-08 修回日期:2018-09-23)