

间充质干细胞治疗肝脏缺血再灌注损伤的研究进展

The role of mesenchymal stem cells in the treatment of liver ischemia-reperfusion injury

李东辉^{1,2}, 贺宏丽²△, 卢森², 黄晓波²

LI Dong-hui, HE Hong-li, LU Sen, HUANG Xiao-bo

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610054; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)重症医学科, 四川 成都 610072

【摘要】 肝脏缺血再灌注损伤是导致肝移植患者发生早期移植物功能障碍或原发性移植物失功的主要原因之一。肝脏缺血再灌注损伤发病机制复杂, 目前临床上仍然缺乏有效的治疗方法。间充质干细胞(MSCs)因其低免疫原性和多种治疗特性, 包括抗炎、抗氧化和免疫调节作用而受到研究者的广泛关注。近年来大量研究表明, MSCs 在动物模型中对多器官缺血再灌注损伤具有治疗潜力, 具有广阔的应用前景。本文就肝脏缺血再灌注损伤的病理生理、MSCs 治疗肝脏缺血再灌注损伤的分子机制和疗效进行全面综述。

【关键词】 间充质干细胞; 肝缺血再灌注损伤

【中图分类号】 R456

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2025)02-0189-05

缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)是指经过一段时间的缺血性损伤, 当血流恢复后, 缺血引起的组织或器官损伤加重的过程, 有时会导致不可逆的损伤。肝脏 IRI 常发生在休克和涉及肝血流中断的肝脏手术中, 包括肝移植和复杂的肝叶切除。IRI 可引起肝脏淤血、进行性血栓形成、细胞损伤和肝坏死^[1], 最终导致手术失败。

近年来, 间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)被认为是一种新的潜在的治疗不同类型的实验性肝损伤的治疗方法, 包括治疗肝脏 IRI。MSCs 是一种起源于中胚层的成体干细胞, 具有强大的增殖能力和多向分化潜能, 可向骨、软骨、脂肪组织和骨髓造血组织等多种间充质组织分化。越来越多的证据表明, MSCs 在分泌细胞因子或细胞外囊泡方面表现出独特的功能, 并通过免疫调节^[2]、减轻受体小鼠的氧化应激、抗炎症、抗凋亡^[3]以及加速肝细胞损伤后的再生来发挥其保护作用。本文就 MSCs 在肝脏 IRI 中的作用机制及应用前景进行综述。这可能为 IRI 的治疗开辟新的途径。

1 肝脏 IRI 病理生理机制

1.1 微循环功能障碍 全身血流动力学改变或肝脏局部血流阻断所致的微循环功能障碍是肝脏 IRI 的始动因素。缺血期, 缺血缺氧引发的代谢功能障碍损害肝细胞、胆管细胞和肝窦内皮细胞^[4]。再灌注时, 组织和器官的再灌注通过一过性门静脉高压和升高的动态应力加剧肝损伤, 直接损伤肝窦内皮细胞, 暴露血管壁, 致白细胞浸润和血小板聚集。血小板显著聚集使微静脉变窄, 活化后释放大量的

细胞因子等。血管收缩和扩张因子失衡加重微循环功能障碍, 微循环衰竭又加剧门静脉压力, 致肝窦充血、Disse 间隙塌陷, 从而延长肝脏缺血缺氧时间。

1.2 氧化应激与线粒体功能障碍 生理情况下, 自由基的产生与清除维持动态平衡。机体内活性氧产生过多或清除减少, 可导致体内氧化损伤与抗氧化防御之间平衡紊乱, 引发氧化应激反应^[5]。肝脏在缺血缺氧的环境下, 肝细胞、内皮细胞等能量供应不足, 线粒体功能障碍。再灌注时, 氧分子的再次供给造成肝组织细胞以及来自血流的免疫细胞产生大量活性氧(reactive oxygen species, ROS), 进一步加重肝脏损伤^[6], 因此, 氧化应激损伤主要发生在肝脏的再灌注期。作为细胞损伤的结果, 与损伤相关的分子模式被释放到循环中并激活免疫应答。来自肝脏的 Kupffer 细胞和血流的中性粒细胞、单核细胞等在肝脏中亦可产生大量的炎症因子、活性氮等物质, 加重肝脏的氧化应激损伤。

1.3 免疫炎症反应失衡 驻留在肝脏和循环中的免疫细胞激活诱导固有免疫反应是肝脏 IRI 发生的重要机制。缺血再灌注后, 损伤相关的分子模式(如核酸、热休克蛋白、高迁移率组蛋白 1)的释放通过与细胞表面的模式识别受体结合激活驻留的 Kupffer 细胞并黏附中性粒细胞, 诱导形成中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)^[7], 并释放大量的促炎介质, 进一步加剧炎症反应, 同时招募更多的先天和适应性免疫细胞进入肝组织中。自然杀伤 T(natural killer T, NKT)细胞和 T 细胞被认为是 IRI 和同种异体移植物免疫排斥反应的主要原因^[8]。固有免疫和适应性免疫均可通过黏附和募集巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞, 以及通过活化固有淋巴样细胞(innate lymphoid cells, ILC)、NKT 细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞延长

【基金项目】 四川省科技厅重点研发项目(编号: 2022YFS0605)

△ 通讯作者

再灌注损伤。

1.4 铁死亡 铁死亡是一种铁依赖性的氧化性细胞死亡,其特征是细胞内 ROS 的积累。Yamada 等在小鼠肝脏 IRI 模型中发现 IRI 诱导铁死亡的标志物 Ptgs2 上调、脂质过氧化和肝脏损伤^[9]。研究发现,铁超载或铁死亡均与 IRI 的炎症反应、氧化应激、细胞凋亡相关,因此肝脏 IRI 的发病机制部分归因于铁死亡^[10]。

2 MSCs 治疗 IRI 的机制

2.1 调节免疫细胞 MSCs 的免疫调节作用是其主要治疗特性之一, MSCs 可通过多种机制调节免疫细胞功能,包括分泌 TGF- β 、IL-10、PGE2 等免疫调节细胞因子,通过表面分子与免疫细胞直接相互作用,具有抗原呈递能力,此外,可以通过细胞外囊泡传递调节信号^[11, 12]。通过这些机制, MSCs 可以调节各种免疫细胞(包括固有免疫细胞和适应性免疫应答的细胞)的活性,抑制炎症反应和免疫过度反应,促进免疫耐受的建立,在自身免疫性疾病、器官移植排斥反应和免疫相关疾病的治疗中具有重要的潜力。大量研究表明, MSCs 可通过抑制多种免疫细胞类型,包括 T 淋巴细胞、自然杀伤(NK)细胞和树突状细胞(DCs)的增殖和功能,发挥有效的免疫抑制作用。MSCs 在体内外均表现出强大的免疫抑制作用。

2.2 抗炎作用 MSCs 的抗炎作用源于其旁分泌细胞因子、生长因子或细胞外囊泡调节免疫炎症反应。研究表明,巨噬细胞在组织修复过程中发挥着重要作用,已成为治疗组织再生方法的关键靶点^[13]。M1 型巨噬细胞分泌高水平的促炎细胞因子,而 M2 型巨噬细胞分泌低水平的促炎细胞因子,表达组织修复并增强炎症消退的效应分子。随着炎症修复的进行,巨噬细胞表现出功能性极化,从促炎或 M1 表型转变为抗炎或 M2 表型。M1 型和 M2 型活性的失衡会导致持续的炎症反应,阻碍正常的修复过程。

MSCs 是作为炎症反应的传感器和开关,通过调节免疫反应来增强组织修复和再生,而不是本身替换受损组织或细胞。这很大程度上归功于 MSCs 分泌的生长因子,它们有助于巨噬细胞向 M2 表型的转变^[14]。除此之外,炎症反应急性期所产生的经典促炎细胞因子,如 IFN- γ 、TNF- α 或 IL-1 β ,可以增强 MSCs 对巨噬细胞的旁分泌作用,间接促进组织修复和再生。

在肝脏 IRI 模型中, MSCs 还可通过抑制中性粒细胞迁移和浸润来改善炎症反应。MSCs 不仅通过抑制核因子 κ B (NF- κ B) p65 磷酸化来减少巨噬细

胞中性粒细胞趋化因子 CXCL2^[15]的产生,而且还通过促进 p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)磷酸化来减少中性粒细胞表面 CXCR2 的表达^[16]。同时, Lu 等的研究发现了人脐带来源的 MSCs 外囊泡在再灌注早期通过限制促炎细胞因子释放和肝内中性粒细胞形成 NETs 来减轻肝脏 IRI 的机制^[7]。Chen 等在大鼠肝缺血再灌注模型中发现,注射脂肪来源的 MSCs 可以降低肝酶和炎症因子水平^[17]。Zhang 等同样在大鼠肝缺血再灌注模型中发现,注射脂肪来源 MSCs 外囊泡后肝组织坏死和细胞凋亡显著减少,并降低促炎因子 TNF- α 和 IL-1 β 的表达水平^[18]。总之,这些研究阐明了 MSCs 对肝移植物的免疫抑制机制,保护其免受 IR 损伤。

2.3 抗氧化应激反应 MSCs 及其分泌的细胞因子、生长因子和外囊泡发挥的抗氧化活性在抑制肝脏氧化损伤和减轻炎症反应方面具有明显的优势。MSCs 可以增加钙内流,降低促炎因子浓度,减少 ROS 的产生^[11]。

研究者们发现血红素加氧酶-1(HO-1)具有抑制氧化应激、抑制炎症和提高 MSCs 质量的潜力。Yang 等在肝移植后立即将 HO-1 转导的 MSCs 和 MSCs 分别移植到大鼠体内,他们发现 HO-1 的转导可以增强 MSCs 对移植肝微循环和能量代谢的恢复^[19]。而正如上述,炎症反应急性期所产生的促炎细胞因子可以上调 MSCs 表达 HO-1,发挥相应的生物学效应。

近几年研究表明, MSCs 分泌的细胞外囊泡在缺氧代谢条件下维持线粒体自噬过程,即清除受损线粒体。肝脏 IRI 过程可以破坏线粒体自噬,导致氧化应激损伤, MSCs 可以去除受损线粒体,阻止 ROS 的产生,从而保护机体免受缺氧损伤^[20, 21]。恢复线粒体自噬过程与肝 IRI 后移植功能状况的改善具有显著相关,表明 MSC 调控线粒体自噬、减少氧化应激在移植保护中的潜在作用。

在体内实验中, MSC 分泌的细胞外囊泡显著抑制四氯化碳(CCL4)诱导的肝肿瘤模型中氧化应激产物 8-OHdG 和 SOX9 的活化;同时,在 CCL4 诱导的急性肝损伤模型中, MSC 外囊泡彰显出了更有效的抗氧化作用^[22]。

2.4 抗凋亡及促进组织再生修复 在 MSCs 及其各种衍生因子共同免疫调节的作用下,最终抑制或延缓了目标组织或细胞的凋亡进程。近年来, MSCs 在肝损伤中的促再生作用也得到了重视。多项研究发现,在体内肝脏 IRI 发生之前,在注射了 MSCs 外囊泡的动物体内发现肝细胞增殖标志物 Ki-67 的表达增加;同时骨髓来源的 MSCs 外囊泡也可通过

上调靶向 PTEN/AKT 信号通路的 miR-20a-5p 来减少肝细胞凋亡并促进细胞增殖^[23]。这表明 MSC 细胞外囊泡可以刺激肝细胞增殖,从而促进肝缺血再灌注后的组织再生。

目前 MSCs 的治疗能力已经得到了广泛研究,它的潜在治疗作用是基于其低免疫原性、免疫调节特性以及分泌生长因子和抗微生物肽的能力。研究者发现 MSC 通过释放多种生长因子激活内源性细胞修复程序,如成纤维细胞生长因子(FGF)、角质细胞生长因子(KGF)、红细胞生成素(EPO)、表皮生长因子(EGF)、胰岛素样生长因子(IGF)、角质细胞生长因子(KGF)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和基质细胞衍生因子-1(SDF-1)等。MSC 在血管生成和血管重塑机制中的作用可能涉及上调促生存和促血管生成因子,如血管内皮生长因子(VEGF-a)、血管生成素(ANGPT)、IGF-1 和肝细胞生长因子(HGF)。其他与 MSC 相关的介质,包括 IL-10、IL-6、TGF- β 或一氧化氮(NO),可能进一步促进局部的抗炎状态,从而允许受损组织的愈合。

3 MSCs 在肝 IRI 中应用

由于 MSCs 的免疫调节、抗炎、抗氧化应激及抗凋亡作用,使其已被证实在多种器官缺血再灌注诱导的损伤中发挥重要的治疗作用包括肝脏 IRI。

Saidi 等发现,在啮齿动物肝脏缺血再灌注模型中,自体脂肪来源的 MSCs 保留了肝细胞的完整性,抑制了炎症反应、氧化应激和细胞凋亡^[24]。Wu 等发现 HO-1 修饰的细胞外囊泡通过递送 miR-124-3p 下调 Steap3 水平,以及递送 miR-29a-3p 靶向 Ireb2 抑制肝细胞铁死亡,减轻移植肝 IRI^[25, 26];也可通过递送 miR-1246 分别调控糖原合成酶激酶 3 β (GSK3 β) 介导的 Wnt/ β 通路、靶向 IL-6/gp130/STAT3 轴调节 Tregs 和 Th17 细胞的平衡,从而减轻肝脏 L/R 损伤^[27]。MSCs 发挥的肝保护作用与 MSCs 的旁分泌蛋白及细胞外囊泡传递的内容物介导的信号转导相关。

MSCs 通常通过外周静脉输注给动物和患者。然而,静脉输注 MSCs 或其衍生因子蛋白也存在一定的局限性,MSCs 或其分泌蛋白利用率低,只有一小部分残留在靶器官中,且不能长期存活。此外,静脉输注高剂量的 MSCs 会导致微血管阻塞,而机械灌注可以为 MSCs 提供一个独立的平台和时间窗,使其通过免疫调节和再生作用修复离体移植肝,以减少移植肝 IRI。Rigo 等评估了人 MSCs 衍生的细胞外囊泡对常温下机械灌注的大鼠肝脏影响,发现了经过了 MSCs 外囊泡灌注的肝脏与对照组相比,其血清 AST、ALT、LDH 等肝损伤标志物、缺氧诱

导因子 1(HIF-1)以及转化生长因子 β 的指标或表达更低^[28]。Sasajima 等^[29]发现常温下机械灌注过程中添加 MSCs 可以改善大鼠肝脏的胆汁生成,并改善肝窦间隙变窄和肝细胞空泡化。

基于此,Yang^[30]等在常温机械灌注开始时通过门静脉将 MSCs 递送到肝脏,在灌注 6 小时期间,发现 MSCs 持续定植在肝窦内。与单纯常温灌注处理的肝脏相比,MSCs 预处理的肝脏释放更少的肝酶,并更有效地产生胆汁。组织病理学评估也显示 MSCs 治疗的肝脏在细胞凋亡、肝肿胀、肝窦充血、细胞空泡变性和炎性细胞浸润方面有显著改善。MSCs 处理后肝组织 MDA 和髓过氧化物酶水平显著降低,谷胱甘肽水平升高。MSCs 治疗的肝脏线粒体损伤也较轻。此外,研究发现 MSCs 通过抑制巨噬细胞活化、降低细胞间黏附因子(ICAM)表达和减轻上皮细胞损伤,改善常温灌注期间肝脏的微循环^[31]。

近些年来,MSCs 逐渐受到重视并转化到临床中。Zhang 等发现在 ABO 不同血型肝移植中,MSCs 具有和利妥昔单抗相同的降低急性排斥反应发生率的效果,并且具有更低的感染和胆道并发症的发生率^[32];不仅如此,肝移植受体术前输注 MSCs 也被证明具有安全性^[33];同时,在 MSCs 治疗肝衰竭的 I~II 期临床实验中,MSCs 较安慰组增加了患者 5% 的存活率,但也有部分患者在多次输注 MSCs 后出现高钠血症和胃溃疡^[34]。

4 展望

在过去的几十年里,大量动物实验证明了 MSCs 及其衍生物对肝脏 IRI 的有效治疗作用,这主要归因于 MSCs 及其衍生物如旁分泌因子、细胞外囊泡等对肝脏 IRI 的免疫调节、抗炎、抗氧化和组织修复的特性等。尽管 MSCs 治疗肝脏 IRI 取得了一些积极的结果,但仍需进一步深入研究以增强其治疗效果,未来的研究方向应关注 MSCs 及其衍生物的具体作用机制、不同来源 MSCs 的疗效差异、MSCs 的存活率和滞留时间以及不同的给药途径和治疗剂量以优化 MSCs 治疗肝脏 IRI,为临床转化奠定基础。

【参考文献】

- [1] Whalen C, Verma A, Kurashima K, et al. Novel models for assessing and pathophysiology of hepatic ischemia-reperfusion injury mechanisms [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2024, 60(9): 1507.
- [2] Huang Y, Wu Q, Tam PKH. Immunomodulatory mechanisms of mesenchymal stem cells and their potential clinical applications [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17): 10023.
- [3] Chen Z, Xia X, Yao M, et al. The dual role of mesenchymal stem

- cells in apoptosis regulation [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(4): 250.
- [4] Parente A, Flores Carvalho M, et al. Endothelial cells and mitochondria; two key players in liver transplantation [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(12): 10091.
- [5] Stavely R, Nurgali K. The emerging antioxidant paradigm of mesenchymal stem cell therapy [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2020, 9(9): 985-1006.
- [6] Liu J, Man K. Mechanistic insight and clinical implications of ischemia/reperfusion injury post liver transplantation [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2023, 15(6): 1463-1474.
- [7] Lu T, Zhang J, Cai J, et al. Extracellular vesicles derived from mesenchymal stromal cells as nanotherapeutics for liver ischaemia-reperfusion injury by transferring mitochondria to modulate the formation of neutrophil extracellular traps [J]. *Biomaterials*, 2022, 284: 121486.
- [8] Huang M, Cai H, Han B, et al. Natural killer cells in hepatic ischemia-reperfusion injury [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 870038.
- [9] Yamada N, Karasawa T, Wakiya T, et al. Iron overload as a risk factor for hepatic ischemia-reperfusion injury in liver transplantation; Potential role of ferroptosis [J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(6): 1606-1618.
- [10] Luo L, Mo G, Huang D. Ferroptosis in hepatic ischemia reperfusion injury: regulatory mechanisms and new methods for therapy (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(3): 225.
- [11] Miceli V, Bulati M, Iannolo G, et al. Therapeutic properties of mesenchymal stromal/stem cells: the need of cell priming for cell-free therapies in regenerative medicine [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 763.
- [12] Kolios G, Paspaliaris V. Mesenchyme stem cell-derived conditioned medium as a potential therapeutic tool in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(9): 2298.
- [13] Yu Y, Yue Z, Xu M, et al. Macrophages play a key role in tissue repair and regeneration [J]. *PeerJ*, 2022, 10: e14053.
- [14] Al-Khawaga S, Abdelalim EM. Potential application of mesenchymal stem cells and their exosomes in lung injury: an emerging therapeutic option for COVID-19 patients [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 437.
- [15] Turovsky EA, Golovicheva VV, Varlamova EG, et al. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles afford neuroprotection by modulating PI3K/AKT pathway and calcium oscillations [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(14): 5345-5368.
- [16] Li S, Zheng X, Li H, et al. Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury via Inhibition of Neutrophil Recruitment [J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 7283703.
- [17] Chen K, Obara H, Matsubara Y, et al. Adipose-Derived Mesenchymal Stromal/Stem Cell Line Prevents Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury in Rats by Inhibiting Inflammasome Activation [J]. *Cell Transplant*, 2022, 31: 9636897221089629.
- [18] Zhang Y, Li Y, Wang Q, et al. Attenuation of hepatic ischemia reperfusion injury by adipose stem cell derived exosome treatment via ERK1/2 and GSK 3beta signaling pathways [J]. *Int J Mol Med*, 2022, 49(2): 13.
- [19] Yang L, Shen ZY, Wang RR, et al. Effects of heme oxygenase-1-modified bone marrow mesenchymal stem cells on microcirculation and energy metabolism following liver transplantation [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(19): 3449-3467.
- [20] Yang B, Duan W, Wei L, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived hepatocyte-like cell exosomes reduce hepatic ischemia/reperfusion injury by enhancing autophagy [J]. *Stem Cells Dev*, 2020, 29(6): 372-379.
- [21] Zhang L, Song Y, Chen L, et al. MiR-20a-containing exosomes from umbilical cord mesenchymal stem cells alleviates liver ischemia/reperfusion injury [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(4): 3698-3710.
- [22] Jiang W, Tan Y, Cai M, et al. Human umbilical cord msc-derived exosomes suppress the development of CCl(4)-induced liver injury through antioxidant effect [J]. *Stem Cells Int*, 2018, 2018: 6079642.
- [23] Zhang J, Gao J, Li X, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles promote liver regeneration via miR-20a-5p/PTEEN [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1168545.
- [24] Saidi RF, Rajeshkumar B, Sharifabrizi A, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells attenuate liver ischemia-reperfusion injury and promote liver regeneration [J]. *Surgery*, 2014, 156(5): 1225-1231.
- [25] Wu L, Tian X, Zuo H, et al. miR-124-3p delivered by exosomes from heme oxygenase-1 modified bone marrow mesenchymal stem cells inhibits ferroptosis to attenuate ischemia-reperfusion injury in steatotic grafts [J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 196.
- [26] Li X, Wu L, Tian X, et al. miR-29a-3p in exosomes from heme oxygenase-1 modified bone marrow mesenchymal stem cells alleviates steatotic liver ischemia-reperfusion injury in rats by suppressing ferroptosis via iron responsive element binding protein 2 [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 6520789.
- [27] Xie K, Liu L, Chen J, et al. Exosomal miR-1246 derived from human umbilical cord blood mesenchymal stem cells attenuates hepatic ischemia reperfusion injury by modulating T helper 17/regulatory T balance [J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(12): 2020-2030.
- [28] Rigo F, De Stefano N, Navarro-Tableros V, et al. Extracellular vesicles from human liver stem cells reduce injury in an ex vivo normothermic hypoxic rat liver perfusion model [J]. *Transplantation*, 2018, 102(5): e205-e210.
- [29] Sasajima H, Miyagi S, Kakizaki Y, et al. Cytoprotective effects of mesenchymal stem cells during liver transplantation from donors after cardiac death in rats [J]. *Transplant Proc*, 2018, 50(9): 2815-2820.
- [30] Yang L, Cao H, Sun D, et al. Normothermic machine perfusion combined with bone marrow mesenchymal stem cells improves the oxidative stress response and mitochondrial function in rat donation after circulatory death livers [J]. *Stem Cells Dev*, 2020, 29(13): 835-852.
- [31] Yang L, Cao H, Sun D, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells combine with normothermic machine perfusion to improve rat donor liver quality—the important role of hepatic microcirculation in donation after circulatory death [J]. *Cell Tissue Res*, 2020, 381(2): 239-254.
- [32] Zhang Y, Zhang J, Yi H, et al. A novel MSC-based immune induction strategy for ABO-incompatible liver transplantation: a phase I/II randomized, open-label, controlled trial [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 244.

乳腺癌筛查新模式——X 射线断层摄影联合全容积超声

A new model for breast cancer screening: X-ray tomography combined with full-volume ultrasound

肖冰雪¹, 李一^{1,2a}, 孔维芳^{2b△}

XIAO Bing-xue, LI Yi, KONG Wei-fang

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610054; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院) a. 乳腺外科, b. 放射科, 四川 成都 610072

【摘要】 乳腺癌在全球多数国家均占据癌症发病率第一位, 在女性中最为常见, 影响女性生活和危害女性健康, 具有严重后果。乳腺癌的早期诊断是改善预后的主要途径之一。目前常见的乳腺癌早期影像筛查方法包括乳腺 X 射线、乳腺超声、磁共振等。乳腺 X 射线检查近年来还出现了断层摄影和增强摄影, 超声以及全容积超声和超声造影。筛查方法除常规的单独使用外, 还可两种或多种筛查方法联合使用, 以获取更好的筛查效果。目前, 对于中国女性乳腺癌的最佳筛查方法仍具争议, 需结合中国女性乳腺的特征, 并考虑经济成本, 学科技术水平等多方因素进行讨论。本文比较不同筛查方法及组合, 讨论最具优势的乳腺筛查新模式。

【关键词】 乳腺癌; 筛查方法; 乳腺钼靶 X 射线; 乳腺超声; 乳腺磁共振; 断层摄影; 自动乳腺全容积超声成像

【中图分类号】 R737.9

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2025)02-0193-04

据 GLOBOCAN2020 数据库显示, 乳腺癌在全球大多数国家的发病率和死亡率均居首位^[1]。2020 年, 约有 68.5 万女性死于乳腺癌, 其中中国的乳腺癌死亡人数约占所有癌症死亡人数的 17.1%^[2]。研究显示, 早期发现乳腺癌能够降低患者死亡率, 诊断越早即分期越早, 患者的预后就越好^[3]。因此, 结合中国国情, 探究乳腺筛查最佳模式, 有利于提高筛查效率, 降低死亡风险。

1 中国乳腺筛查现状

目前常用的乳腺癌筛查方法包括乳腺 X 射线摄影、超声检查和磁共振成像等^[4]。以美国为代表的西方国家的主要乳腺癌筛查手段为乳腺 X 射线检查。但中国女性乳腺癌与西方国家相比, 具有患病率增长迅速、发病年龄较小和不同区域患病率差异大三大主要特点。《中国女性乳腺癌筛查指南》指出: 目前中国女性乳腺癌筛查的第一选择为乳腺超声^[5]。但超声检查也有局限性, 如检查结果受检查者水平影响较大。亟需寻找更加合适有效的筛查方法。接下来我们对常用的三种乳腺癌影像筛查技术的优缺点进行介绍与比较。

2 常用乳腺筛查技术

2.1 乳腺 X 射线筛查

乳腺 X 射线摄影是全球公

认的最简单、方便的检查乳腺疾病的手段^[6]。乳腺 X 射线能够发现乳腺微小病灶, 其对乳腺钙化敏感度很高, 可以发现乳腺中的簇状微钙化^[7,8]。乳腺微钙化是乳腺癌早期诊断的重要标志, 也可能是乳腺导管原位癌唯一的影像表现^[9]。虽然乳腺 X 射线对微钙化有着高敏感度, 但存在一定的假阳、假阴性结果。X 射线摄影图像是组织重叠成像的结果, 对于病灶的判断容易造成影响, 致密腺体的钙化敏感度也有所下降, 容易导致假阴性^[10]。此外, 乳腺 X 射线摄影难以投射体积相对小或贴近胸壁的肿块以及腋窝的淋巴结, 或因致密型乳腺腺体密度较高而造成肿瘤边缘显示不清晰, 易造成乳腺癌的漏诊或误诊。

中国女性乳腺有着密度高、体积小的特点, 且患者多为以致密乳腺为主的年轻女性, X 射线对其敏感度差, 另外 X 射线检查过程对患者而言较为痛苦, 多次进行会积累辐射量, 损害受检者机体健康, 因此 X 射线检查并不适合作为中国女性的乳腺癌筛查首选。

2.2 乳腺超声

乳腺超声检查操作简便、无辐射、无痛苦, 能以更全面的角度观察乳腺肿块, 有助于观察肿块形状、分辨其良恶性、降低漏诊率。多项

[33] Casiraghi F, Perico N, Podestà MA, et al. Third-party bone marrow-derived mesenchymal stromal cell infusion before liver transplantation: A randomized controlled trial [J]. Am J Transplant, 2021, 21(8): 2795-2809.

[34] 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.

(收稿日期: 2024-06-17; 修回日期: 2024-11-16)

(本文编辑: 侯晓林)