

# ĐIỀU TRỊ BỆNH GAN GIAI ĐOẠN CUỐI BẰNG TẾ BÀO GỐC

PHẠM THỊ THU THỦY  
TRUNG TÂM Y KHOA MEDIC- TPHCM  
ĐẠI HỌC Y KHOA PHAN CHU TRINH- ĐÀ NẴNG

Dịch theo: **Stem cell transplantation for the treatment of end-stage liver disease**  
Dong-Bo Wu, En-Qiang Chen, Hong Tang- World Journal of Hepatology- 2018

## **Tóm lược:**

Hai thập kỷ qua đã chứng kiến sự bùng nổ nghiên cứu và ứng dụng lâm sàng của tế bào gốc, làm thay đổi lĩnh vực y học tái tạo. Cấy ghép tế bào gốc đã được thực hiện để điều trị bệnh nhân ung thư, bệnh gan và các loại bệnh mạn tính khác. Thật vậy, các liệu pháp dựa trên tế bào gốc có hiệu quả trong nhiều bệnh và cung cấp những hiểu biết mới về việc điều trị bệnh gan giai đoạn cuối. Một số thử nghiệm lâm sàng đã chỉ ra hiệu quả của việc cấy ghép tế bào gốc ở những bệnh nhân mắc bệnh gan giai đoạn cuối, bao gồm xơ gan, suy gan và khối u gan. Các thử nghiệm động vật bị suy gan cấp cũng đã cung cấp những hiểu biết quan trọng về tính an toàn, cơ chế và hiệu quả của các liệu pháp tế bào gốc. Tuy nhiên, sự phấn khích đối với lĩnh vực đầy hứa hẹn này phải được tôi luyện bằng những nghiên cứu cẩn thận và có tính toán. Đặc biệt, các nghiên cứu về chất lượng, độ an toàn và hiệu quả của việc cấy ghép tế bào gốc là cần thiết để đảm bảo rằng các sản phẩm đủ tiêu chuẩn được thử nghiệm trong các thử nghiệm lâm sàng được thiết kế tốt và được chính phủ phê duyệt. Do đó, cần có những nghiên cứu sâu hơn để cân bằng hiệu quả sự an toàn với sự đổi mới của nghiên cứu cấy ghép tế bào gốc nhằm điều trị hiệu quả bệnh gan giai đoạn cuối.

---

**Điểm chính: Tế bào gốc có khả năng tự làm mới và biệt hóa nhiều vòng, và đóng vai trò quan trọng trong nhiều chức năng sinh học. Điều trị bệnh gan giai đoạn cuối bằng phương pháp cấy ghép tế bào gốc đã nổi lên như một phương pháp điều trị thay thế hiệu quả trong thực hành lâm sàng. Tuy nhiên, cần thận trọng trong việc đảm bảo an toàn và hiệu quả của việc cấy ghép tế bào gốc, tránh sử dụng các sản phẩm không được kiểm định chặt chẽ có thể khiến bệnh nhân gặp nguy hiểm.**

---

## **1.GIỚI THIỆU**

Tế bào gốc có khả năng tự đổi mới và biệt hóa, nên đóng vai trò trong nhiều hiện tượng sinh học bao gồm điều hòa miễn dịch, chống viêm, điều hòa chống apoptosis, tái sinh mạch, thúc đẩy sửa chữa mô và sản xuất các yếu tố tăng trưởng [1-3 ]. Thuật ngữ “tế bào gốc” đại diện cho các tế bào có nguồn gốc khác nhau, bao gồm tế bào gốc trung mô (MSCs: mesenchymal stem cells), tế bào gốc trung mô có nguồn gốc từ mỡ, tế bào gốc phôi, tế bào gốc đa năng cảm ứng, tế bào tiền thân gan và tế bào gốc tạo máu [1,4-8].

Tuy nhiên, MSCs là nguồn tế bào gốc phổ biến nhất cho nghiên cứu cơ bản và lâm sàng cho phép thiếu các ràng buộc về đạo đức liên quan đến việc sử dụng và tính khả dụng của chúng [4,8]. Trong vài thập kỷ trở lại đây, cấy ghép tế bào gốc đã nổi lên như một liệu pháp mới và đầy hứa hẹn để điều trị bệnh nhân ung thư, các bệnh về hệ thần kinh, các bệnh về mắt, rối loạn chỉnh hình, đái tháo đường và các bệnh về gan. Hơn nữa, những tiến bộ trong cấy ghép tế bào gốc từ nghiên cứu lâm sàng cơ bản đã mang lại những cải thiện về khả năng sống sót của những bệnh nhân bị rối loạn huyết học lành tính và ác tính [9] và cấy ghép tế bào gốc đã được chứng minh là một phương pháp điều trị thay thế hiệu quả cho các bệnh hệ thần kinh trung ương, bao gồm cả bệnh Alzheimer [10]. Hơn nữa, liệu pháp tế bào gốc đã được chứng minh là có thể trì hoãn hoặc ngăn chặn sự tiến triển của bệnh gan giai đoạn cuối [4,8,11].

## **2.ĐIỀU TRỊ BỆNH GAN GIAI ĐOẠN KẾT THÚC BẰNG CÂY GHÉP TẾ BÀO GỐC**

Cho đến nay, đã có rất nhiều nghiên cứu lâm sàng về việc cấy ghép tế bào gốc để điều trị bệnh gan giai đoạn cuối, chứng minh các tác dụng phụ và hiệu quả của nó. Hơn nữa, đã có 139 thử nghiệm lâm sàng được đăng ký, bao gồm 27 thử nghiệm lâm sàng đang diễn ra, về mối liên quan giữa cấy ghép tế bào gốc và bệnh gan theo các hướng dẫn được nêu trên

ClinicalTrials.gov vào ngày 01 tháng 7 năm 2018 (<http://www.clinicaltrials.gov>). Trong số này, 52 thử nghiệm lâm sàng tập trung vào xơ gan (liver cirrhosis), 9 thử nghiệm suy gan và 6 thử nghiệm ung thư gan.

Các nghiên cứu trước đây chỉ ra rằng cấy ghép MSCs có thể tạo thành một phương pháp điều trị hiệu quả cho xơ gan. Trong một thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, nhãn mở, giai đoạn 2, cấy ghép MSCs từ tủy xương tự thân đã cải thiện chức năng gan một cách an toàn và tạo điều kiện thuận lợi cho việc định lượng độ xơ hóa sau khi sinh thiết gan ở bệnh nhân xơ gan do rượu [7]. Một nghiên cứu nhãn mở khác, được ghép nối, có đối chứng từ Trung Quốc đã chứng minh rằng cấy ghép MSCs có nguồn gốc từ dây rốn (UC-MSCs) cũng cải thiện chức năng gan và giảm cổ trướng ở bệnh nhân viêm gan B mãn tính (CHB) và xơ gan mất bù [1]. Cấy ghép MSCs cũng được chứng minh là cải thiện chức năng gan ở bệnh nhân xơ gan mắc các bệnh tự miễn [12]. Tuy nhiên, một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng giai đoạn 2 khác không mang lại bằng chứng ủng hộ lợi ích của việc sử dụng yếu tố kích thích dòng tế bào hạt (G-CSF) một mình hoặc bổ sung G-CSF với cấy ghép tế bào gốc, không có sự suy giảm đáng kể nào trong việc cải thiện rối loạn chức năng gan hoặc giảm xơ hóa ở bệnh nhân xơ gan sau khi cấy ghép tế bào gốc [3]. Những kết quả mâu thuẫn này có thể liên quan đến sự khác biệt về căn nguyên xơ gan, tăng tần suất các tác dụng ngoại ý và sự khác biệt về loại tế bào gốc được sử dụng trong các nghiên cứu này.

Hơn nữa, các nghiên cứu liên quan đến mô hình động vật bị suy gan cấp tính đã cho thấy bằng chứng mạnh mẽ sự thành công của việc cấy ghép MSCs trong việc cải thiện chức năng gan, ức chế quá trình chết của tế bào gan và thúc đẩy tăng sinh tế bào gan ở mô hình động vật bị suy gan cấp tính [6], cho thấy rằng việc cấy ghép MSC có thể được sử dụng để điều trị suy gan. Năm 2012, Shi và cộng sự [5] đã thực hiện một nghiên cứu bệnh chứng để đánh giá tính an toàn và hiệu quả của việc cấy ghép UC-MSCs ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính bị suy gan cấp trên nền mạn tính, nhận thấy tỷ lệ sống sót tăng lên, kèm theo giảm điểm số bệnh gan giai đoạn cuối và tăng cường chức năng gan. Một nghiên cứu khác về cấy ghép MSCs để điều trị cho bệnh nhân suy gan cấp trên nền mạn cũng đạt kết quả tương tự, trong đó điều trị làm tăng tỷ lệ sống sót sau 24 tuần, cải thiện chức năng gan và giảm tỷ lệ nhiễm trùng nặng [11].

Hơn nữa, gần đây chúng tôi đã tiến hành một đánh giá có hệ thống và phân tích tổng hợp việc cấy ghép MSC ở bệnh nhân suy gan cấp trên nền mạn, cho thấy rằng phương pháp điều trị làm giảm đáng kể tỷ lệ tử vong, mà không làm tăng tỷ lệ biến chứng nặng [13]. Cũng không có sự khác biệt về tỷ lệ các biến chứng nặng (ví dụ, bệnh não gan, hội chứng gan thận, xuất huyết tiêu hóa) giữa điều trị nội khoa tiêu chuẩn và nhóm điều

trị MSCs ở bệnh nhân suy gan cấp trên nền mạn [5]. Tuy nhiên, cần theo dõi lâu dài để xác nhận tính an toàn của việc cấy ghép MSCs.

### 3. TRIỂN VỌNG TƯƠNG LAI

Các nghiên cứu về tế bào gốc và y học tái tạo ngày càng nhận được sự quan tâm của các ngành khoa học sự sống trong 20 năm qua. Tế bào gốc là những tế bào chưa biệt hóa, trải qua cả quá trình tự đổi mới thông qua phân chia tế bào đối xứng và biệt hóa thành các tế bào, mô và cơ quan chuyên biệt. Các liệu pháp dựa trên tế bào gốc đã được chứng minh là có hiệu quả trong nhiều bệnh, cung cấp những hiểu biết mới về việc điều trị bệnh gan giai đoạn cuối. Thật vậy, trong những năm gần đây, nhiều nghiên cứu đã báo cáo “phương pháp chữa trị” dựa trên tế bào gốc đối với một loạt các tình trạng bệnh lý phi thường và không thể tưởng tượng được.

Tuy nhiên, nghiên cứu về sự an toàn và đổi mới của phương pháp cấy ghép tế bào gốc cho bệnh gan giai đoạn cuối phải được cân đối. Một số thủ thuật rủi ro được thực hiện mà không có bằng chứng đáng kể đã dẫn đến tai biến y tế, dẫn đến mù lòa, tê liệt, hoặc thậm chí tử vong [14]. Hơn nữa, cả cơ quan quản lý và chính phủ phải tham gia vào các quy định và tư vấn để đảm bảo chất lượng, an toàn và hiệu quả của việc cấy ghép tế bào gốc. Hai hồ sơ dự thầu cuối cùng liên quan đến các hướng dẫn để thiết lập một khung chính sách nghiêm ngặt hơn đã được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Mỹ (FDA) ban hành, bao gồm yêu cầu các nhà tài trợ lập hồ sơ đăng ký giấy phép sinh học, yêu cầu cơ quan này cho phép trước khi tiến hành các thử nghiệm lâm sàng có sự giám sát của FDA, và được sự chấp thuận của cơ quan quản lý trước khi tiếp thị [15].

Để thúc đẩy những tiến bộ nhanh chóng nhưng có trách nhiệm trong kiến thức nền tảng và ứng dụng lâm sàng của tế bào gốc và y học tái tạo, Hiệp hội Quốc tế về Nghiên cứu Tế bào gốc (ISSCR) đã ban hành ba hướng dẫn [2]. Hướng dẫn năm 2016 sửa đổi và mở rộng hai bộ hướng dẫn trước đó (ISSCR, 2006; ISSCR, 2008) và đề cập đến một bộ tích hợp các nguyên tắc và thực hành tốt nhất để đảm bảo tiên bộ trong các thử nghiệm cơ bản, phiên dịch và lâm sàng [2]. Nhìn chung, việc cấy ghép tế bào gốc an toàn và hiệu quả để điều trị bệnh gan giai đoạn cuối sẽ chỉ đạt được từ các thử nghiệm lâm sàng được thiết kế tốt và các sản phẩm đủ tiêu chuẩn được FDA hoặc chính phủ phê duyệt, đồng thời tránh được các rủi ro cao của các sản phẩm trị liệu tế bào chưa được chứng minh.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1 Zhang Z, Lin H, Shi M, Xu R, Fu J, Lv J, Chen L, Lv S, Li Y, Yu S. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve liver function and ascites in decompensated liver cirrhosis patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 Suppl 2: 112-120 [PMID: 22320928 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.07024.x]
- 2 Daley GQ, Hyun I, Apperley JF, Barker RA, Benvenisty N, Bredenoord AL, Breuer CK, Caulfield T, Cedars MI, Frey-Vasconcells J. Setting global standards for stem cell research and clinical translation: The 2016 ISSCR Guidelines. *Stem Cell Reports* 2016; 6: 787-797 [PMID: 27185282 DOI: 10.1016/j.stemcr.2016.05.001]
- 3 Newsome PN, Fox R, King AL, Barton D, Than NN, Moore J, Corbett C, Townsend S, Thomas J, Guo K. Granulocyte colony-stimulating factor and autologous CD133-positive stem-cell therapy in liver cirrhosis (REALISTIC): an open-label, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 25-36 [PMID: 29127060 DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30326-6]
- 4 Tao YC, Wang ML, Chen EQ, Tang H. Stem cells transplantation in the treatment of patients with liver failure. *Curr Stem Cell Res Ther* 2018; 13: 193-201 [PMID: 29303079 DOI: 10.2174/1574888X13666180105123915]
- 5 Shi M, Zhang Z, Xu R, Lin H, Fu J, Zou Z, Zhang A, Shi J, Chen L, Lv S. Human mesenchymal stem cell transfusion is safe and improves liver function in acute-on-chronic liver failure patients. *Stem Cells Transl Med* 2012; 1: 725-731 [PMID: 23197664 DOI: 10.5966/sctm.2012-0034]
- 6 Huang B, Cheng X, Wang H, Huang W, la Ga Hu Z, Wang D, Zhang K, Zhang H, Xue Z, Da Y. Mesenchymal stem cells and their secreted molecules predominantly ameliorate fulminant hepatic failure and chronic liver fibrosis in mice respectively. *J Transl Med* 2016; 14: 45 [PMID: 26861623 DOI: 10.1186/s12967-016-0792-1]
- 7 Suk KT, Yoon JH, Kim MY, Kim CW, Kim JK, Park H, Hwang SG, Kim DJ, Lee BS, Lee SH. Transplantation with autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells for alcoholic cirrhosis: Phase 2 trial. *Hepatology* 2016; 64: 2185-2197 [PMID: 27339398 DOI: 10.1002/hep.28693]
- 8 Wang J, Cen P, Chen J, Fan L, Li J, Cao H, Li L. Role of mesenchymal stem cells, their derived factors, and extracellular vesicles in liver failure. *Stem Cell Res Ther* 2017; 8: 137 [PMID: 28583199 DOI: 10.1186/s13287-017-0576-4] *WJH* <https://www.wjgnet.com> December 27, 2018 Volume 10 Issue 12 Wu DB et al. Stem cell for ESLD therapy 909
- 9 Little MT, Storb R. History of haematopoietic stem-cell transplantation. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 231-238 [PMID: 11990860 DOI: 10.1038/nrc748]
- 10 Kwak KA, Lee SP, Yang JY, Park YS. Current Perspectives regarding Stem Cell-Based Therapy for Alzheimer's Disease. *Stem Cells Int* 2018; 2018: 6392986 [PMID: 29686714 DOI: 10.1155/2018/6392986]
- 11 Lin BL, Chen JF, Qiu WH, Wang KW, Xie DY, Chen XY, Liu QL, Peng L, Li JG, Mei YY. Allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stromal cells for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: A randomized controlled trial. *Hepatology* 2017; 66: 209-219 [PMID: 28370357 DOI: 10.1002/hep.29189]
- 12 Liang J, Zhang H, Zhao C, Wang D, Ma X, Zhao S, Wang S, Niu L, Sun L. Effects of allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in the treatment of liver

cirrhosis caused by autoimmune diseases. *Int J Rheum Dis* 2017; 20: 1219-1226 [PMID: 28217916 DOI: 10.1111/1756-185X.13015]

13 Chen B, Wang YH, Qian JQ, Wu DB, Chen EQ, Tang H. Human mesenchymal stem cells for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018 [PMID: 29727380 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001156]

14 Charo RA, Sipp D. Rejuvenating Regenerative Medicine Regulation. *N Engl J Med* 2018; 378: 504- 505 [PMID: 29320637 DOI: 10.1056/NEJMp1715736]

15 FDA announces comprehensive regenerative medicine policy framework. November 16, 2017 ed: Food and Drug Administration, 2017. Available from: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm585345.htm>.