

间充质干细胞移植治疗4种风湿性疾病：10年资料分析

陈欢雪, 王晓非(中国医科大学附属盛京医院风湿免疫科, 辽宁省沈阳市 110004)

文章亮点:

1 已有研究显示: 间充质干细胞来源于发育早期的中胚层, 具有低免疫原性、免疫调节作用、自我更新能力和多向分化潜能等特点, 广泛存在于骨髓、脐带、脐血、胎盘、脂肪、肌肉、肝脏等多种组织中, 可在体外扩增培养, 在不同的诱导条件下, 可分化为骨细胞、软骨细胞、心肌细胞、脂肪细胞、神经细胞、内皮细胞、胰岛细胞等多种组织细胞, 在细胞替代治疗和工程组织方面具有很大的应用价值, 近年来应用于多种疾病的治疗。

2 文章增加的新信息: 文章对 12 篇文献报道的 76 例国内临床应用间充质干细胞移植治疗系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、多发性肌炎/皮肌炎、系统性硬化症的有效性及安全性进行了分析与总结。

3 临床应用的意义: 有利于进一步指导间充质干细胞的临床应用, 提高临床疗效, 为风湿性疾病的治疗提供新途径。

关键词:

干细胞; 移植; 脐带干细胞; 骨髓干细胞; 间充质干细胞; 细胞移植; 风湿性疾病; 系统性红斑狼疮; 类风湿关节炎; 多发性肌炎; 皮肌炎; 系统性硬化症

主题词:

间充质干细胞; 间质干细胞移植; 风湿性疾病; 红斑狼疮, 系统性; 关节炎, 类风湿; 多发性肌炎; 皮肌炎; 硬皮病, 系统性

基金资助:

辽宁省科学技术计划项目(2011225015); 沈阳市科学技术项目(F12-277-1-85)

摘要

背景: 间充质干细胞是干细胞家族的重要成员, 近年来逐渐应用于风湿性疾病的治疗。

目的: 分析国内间充质干细胞移植用于治疗 4 种风湿性疾病的有效性及安全性。

方法: 主要以“间充质干细胞”、“系统性红斑狼疮”、“类风湿关节炎”、“肌炎”、“系统性硬化症”为检索词, 计算机检索中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库, 并辅以手工检索, 全面收集 2004 年至 2013 年国内核心期刊发表的相关文献。

结果与结论: 对其中 12 篇符合标准的文献进行分析, 12 篇文献共报道 76 例风湿性疾病患者, 其中系统性红斑狼疮 46 例(61%), 类风湿关节炎 21 例(28%), 多发性肌炎/皮肌炎 8 例(11%), 系统性硬化症 1 例(1%), 76 例患者移植后临床症状及实验室检查结果均有不同程度的改善, 其中未涉及患者出现不良反应及并发症的报道, 随访期间 7 例(9%)出现病情复发, 其中 1 例死亡。说明间充质干细胞移植治疗风湿性疾病的总体有效性及安全性较高, 但仍需更多的临床病例、随访资料和随机对照试验证实。

陈欢雪, 王晓非. 间充质干细胞移植治疗 4 种风湿性疾病: 10 年资料分析[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(14):2263-2268.

Mesenchymal stem cell transplantation for four kinds of rheumatic diseases: clinical analysis of 10-year data

Chen Huan-xue, Wang Xiao-fei (Department of Rheumatology and Immunology, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Mesenchymal stem cell is an important member of stem cell family, and it is increasingly used in the treatment of rheumatic diseases in recent years.

OBJECTIVE: To analyze the efficacy and safety of mesenchymal stem cell transplantation in patients with rheumatic disease in China.

METHODS: A computer-based search was conducted in Chinese Journal Full-text database and China Science and Technology Journal Database for relevant articles published from 2004 to 2013. Manual searching was also done. Key words were “mesenchymal stem cell”, “systemic lupus erythematosus”, “rheumatoid arthritis”, “myositis” and “systemic sclerosis” in Chinese.

RESULTS AND CONCLUSION: Twelve papers were selected and analyzed in this study. A total of 76 patients with rheumatic disease were reported in these 12 papers, including 46 (61%) cases of systemic lupus erythematosus, 21 (28%) of rheumatoid arthritis, 8 (11%) of polymyositis/dermatomyositis and 1 (1%) of systemic sclerosis. All of the 76 patients' clinical symptoms and laboratory test results were improved after treatment and

陈欢雪, 女, 1987 年生, 辽宁省沈阳市人, 汉族, 中国医科大学在读硕士, 主要从事风湿性疾病发病机制及临床治疗方面的研究。

通讯作者: 王晓非, 教授, 主任医师, 博士, 博士生导师, 中国医科大学附属盛京医院风湿免疫科, 辽宁省沈阳市 110004

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2014.14.021
[http://www.crter.org]

中图分类号:R318
文献标识码:A
文章编号:2095-4344
(2014)14-02263-06
稿件接受: 2014-02-14

Chen Huan-xue, Studying for master's degree, Department of Rheumatology and Immunology, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Corresponding author: Wang Xiao-fei, M.D., Professor, Chief physician, Doctoral supervisor, Department of Rheumatology and Immunology, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Accepted: 2014-02-14

no adverse reactions or complications occur. During the follow-up, 7 (9%) of the 76 patients relapsed, including 1 death case. These findings indicate that mesenchymal stem cell transplantation in patients with rheumatic disease is efficient and safe; however, more case-control studies, cohort studies and clinical trials are required to confirm the result.

Subject headings: mesenchymal stem cell; mesenchymal stem cell transplantation; rheumatic diseases; lupus erythematosus, systemic; arthritis, rheumatoid; polymyositis; dermatomyositis; scleroderma, systemic

Funding: the Science and Technology Plan of Liaoning Province, No. 2011225015; the Science and Technology Plan of Shenyang City, No. F12-277-1-85

Chen HX, Wang XF. Mesenchymal stem cell transplantation for four kinds of rheumatic diseases: clinical analysis of 10-year data. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2014;18(14):2263-2268.

0 引言 Introduction

系统性红斑狼疮是一种以炎症反应和血管异常为主要病理改变的自身免疫性疾病,可由于遗传、环境、药物、感染等多种因素所致的免疫紊乱引起,育龄女性多见,其特点是血清中具有以抗核抗体为代表的多种自身抗体,机体T、B淋巴细胞功能失常,病变常累及多器官、多系统,临床表现多样,其病程以病情缓解和急性发作交替为特点,有内脏损害者预后较差。类风湿关节炎是一种慢性、进行性、侵蚀性的自身免疫性疾病,不同亚型的病程、轻重、预后及结局均有差异,其基本病理改变是滑膜炎及血管翳形成,关节滑膜异常增生,并逐渐出现关节软骨和骨破坏,最终关节畸形和功能丧失,中年女性多见。肌炎是一组异质性的系统性自身免疫性疾病,其特点为慢性肌肉无力和肌肉疲劳,多伴有血清肌酶升高及肌电图异常,组织学表现为不同程度的炎症和肌纤维的变性、再生,常同时累及其他器官,多发性肌炎/皮肌炎是以四肢近端、肩周、颈周、髋周肌群进行性无力为临床表现的慢性非化脓性炎症性肌病,多发性肌炎常有对称性近端肌无力、肌压痛,皮肌炎除有多发性肌炎的表现外还有多样性皮疹。系统性硬化症是一种自身免疫性弥漫性结缔组织病,以手、足皮肤硬化为主要特点,多伴有雷诺现象,严重时可能出现全身皮肤僵硬,病变累及内脏则可引起吞咽困难、肺间质纤维化、心包积液以及肾功能不全等临床表现,其特征是自身免疫和炎症、众多血管床中的小血管结构和功能异常,以及皮肤和脏器的间质和血管进行性纤维化。

1 资料和方法 Data and methods

主要以“间充质干细胞”、“系统性红斑狼疮”、“类风湿关节炎”、“肌炎”、“系统性硬化症”为检索词,计算机检索中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库,并辅以手工检索,全面收集2004年至2013年国内核心期刊发表的相关文献。

纳入标准:①临床病例研究(包括个案报道)。②有详细的一般资料、治疗效果及随访结果。③研究对象为中国人群。

排除标准:①重复性文献或不同文献中的重复病例。②病例数据不全的文献。③综述或关于护理的文献。④

动物实验等非临床研究。

作者通过分别阅读标题、摘要进行初步筛选,再阅读全文,根据纳入排除标准最终选择12篇文献进行分析。

2 结果 Results

2.1 2004至2013年间间充质干细胞与风湿性疾病相关研究的文献趋势 2004至2005年中国期刊全文数据库和中文科技期刊数据库有关间充质干细胞与风湿性疾病相关研究数量较少,2006年后相关研究缓慢增加,至2010年相关研究开始急剧增加,2011年达到峰值,2012至2013年逐渐下降(图1)。

2.2 间充质干细胞移植治疗风湿性疾病文献中患者的一般资料 根据表1所示12篇文献^[1-12],实验共纳入间充质干细胞移植治疗风湿性疾病76例,其中男12例(16%),女64例(84%),年龄11-72岁,系统性红斑狼疮46例(61%),类风湿关节炎21例(28%),多发性肌炎/皮肌炎8例(11%),系统性硬化症1例(1%)(图2A)。间充质干细胞主要来源于脐带60例(79%),其余来源于骨髓16例(21%)(图2B),12篇文献报道的间充质干细胞移植治疗风湿性疾病的文章发表时间分布。其中2009,2010年各3篇,2011年4篇,2013年2篇(图2C)。所有76例患者均经静脉输注移植间充质干细胞,其中2例类风湿关节炎合并强直性脊柱炎患者静脉输注同时沿脊柱两侧竖脊肌及骶髂关节区域点状注射^[8],1例系统性红斑狼疮合并狼疮性肾炎患者在静脉输注1个月后经肾动脉介入方法输注^[7]。所有患者随访0.5-26个月,间充质干细胞移植后继续应用糖皮质激素、免疫抑制剂等药物维持治疗。

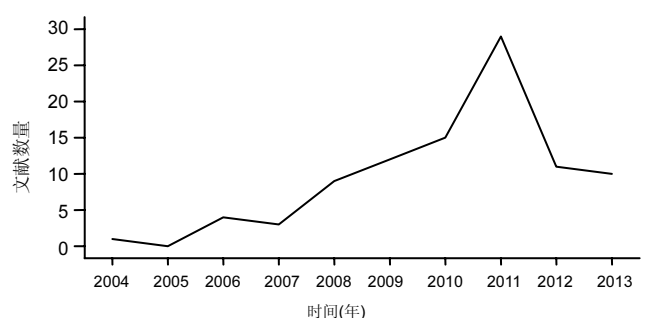


图1 2004至2013年间充质干细胞与风湿性疾病相关研究的文献趋势

表 1 2004 年至 2013 年国内核心期刊发表的有关间充质干细胞移植治疗风湿性疾病的一般资料

作者	疾病	发表年份	患者数量	间充质干细胞来源	性别(男/女)	年龄(岁)	随访时间(月)
刘慧青等 ^[1]	系统性红斑狼疮	2011	14	脐带 14 例	0/14	17-54	6
王丹丹等 ^[2]	系统性红斑狼疮	2010	12	脐带 12 例	2/10	14-55	1-26
张华勇等 ^[3]	系统性红斑狼疮	2009	11	骨髓 11 例	2/9	16-41	1-13
杨华强等 ^[4]	系统性红斑狼疮	2013	5	脐带 5 例	1/4	17-45	6
夏宇欧等 ^[5]	系统性红斑狼疮	2013	2	脐带 2 例	1/1	<60	12
顾菲等 ^[6]	系统性红斑狼疮	2011	1	脐带 1 例	0/1	46	0.5
郭君其等 ^[7]	系统性红斑狼疮	2009	1	骨髓 1 例	0/1	21	12
王黎明等 ^[8]	类风湿关节炎	2010	17	脐带 17 例	4/13	11-72	4-14
王秦等 ^[9]	类风湿关节炎	2011	3	脐带 3 例	0/3	43-47	9-11
赵成等 ^[10]	类风湿关节炎	2010	1	骨髓 1 例	0/1	39	8
汤郁等 ^[11]	多发性肌炎/皮肌炎	2011	8	脐带 5 例; 骨髓 3 例	1/7	19-41	6-12
顾菲等 ^[12]	系统性硬化症	2009	1	脐带 1 例	1/0	44	3

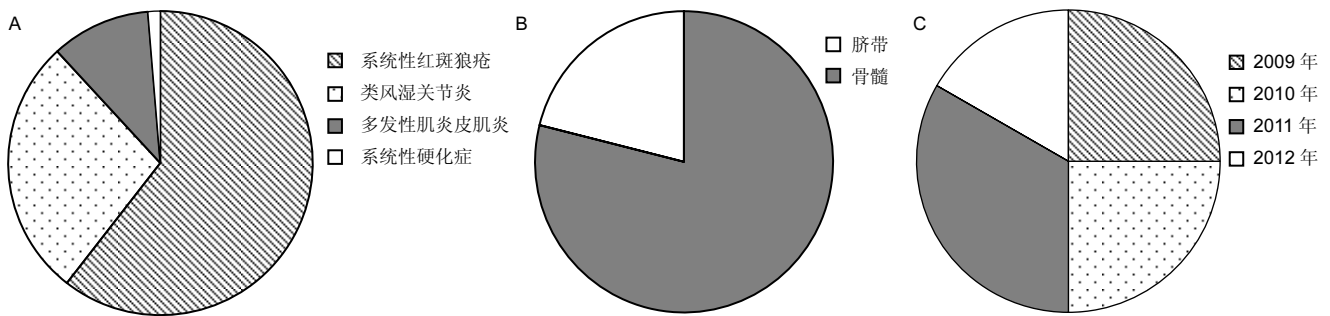


图 2 12 篇文献报道的间充质干细胞移植治疗风湿性疾病的疾病、细胞来源和发表时间分布

图注: ①图 A 为 12 篇文献报道的间充质干细胞移植治疗风湿性疾病的疾病分布。系统性红斑狼疮 46 例, 类风湿关节炎 21 例, 多发性肌炎/皮肌炎 8 例, 系统性硬化症 1 例。②图 B 为 12 篇文献报道的间充质干细胞的来源分布。间充质干细胞主要来源于脐带 60 例, 其余来源于骨髓 16 例。③图 C 为 12 篇文献报道的间充质干细胞移植治疗风湿性疾病的文章发表时间分布。其中 2009, 2010 年各 3 篇, 2011 年 4 篇, 2013 年 2 篇。

表 2 系统性红斑狼疮患者移植间充质干细胞后的疗效

(n)

作者	患者数量	疾病活动指数评分下降	尿蛋白定量(24h)下降	血清白蛋白上升	血清补体上升	血清抗双链 DNA 抗体下降	血清抗核抗体下降	病情复发
刘慧青等 ^[1]	14	14	14	14	14	0	0	0
王丹丹等 ^[2]	12	12	9	10	3	4	2	1
张华勇等 ^[3]	11	11	10	5	9	0	4	1
杨华强等 ^[4]	5	5	3	0	3	5	5	0
夏宇欧等 ^[5]	2	0	2	0	2	2	0	0
顾菲等 ^[6]	1	0	0	0	0	0	0	0
郭君其等 ^[7]	1	0	1	1	0	1	0	0

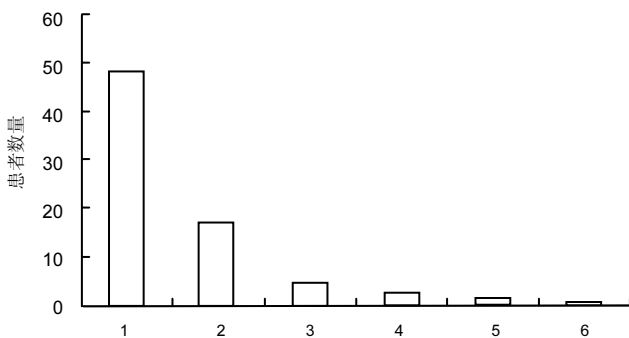


图 3 在 12 篇文献中报道的 76 例风湿性疾病患者来源

图注: 1: 南京大学医学院附属鼓楼医院; 2: 解放军 323 医院; 3: 湖北医药学院附属人民医院; 4: 山西医科大学第二医院; 5: 四平市中心医院; 6: 解放军南京军区福州总医院; 患者主要来源于南京大学医学院附属鼓楼医院及解放军 323 医院。

2.2 间充质干细胞移植治疗风湿性疾病文献中治疗机构分布 76 例患者来源于南京大学医学院附属鼓楼医院 48 例(63%), 解放军 323 医院 17 例(22%), 湖北医药学院附属人民医院 5 例(7%), 山西医科大学第二医院 3 例(4%), 四平市中心医院 2 例(3%), 解放军南京军区福州总医院 1 例(1%)(图 3)。

2.3 间充质干细胞移植治疗风湿性疾病的有效性评估

2.3.1 系统性红斑狼疮 移植后 46 例患者中 42 例(91%) 疾病活动指数评分下降; 39 例(85%)尿蛋白定量(24 h) 下降; 32 例(70%)血清白蛋白上升; 31 例(67%)血清补体上升; 12 例(26%)血清抗双链 DNA 抗体下降; 11 例(24%) 血清抗核抗体下降; 9 例合并肾功能不全患者移植后血肌酐下降^[2-4]; 6 例血小板减少患者移植后血小板上升^[2, 4]。

表3 类风湿关节炎患者移植间充质干细胞后的疗效

(n)

作者	患者数量	症状缓解	28个关节疾病 活动度评分<2.6	C-反应蛋白 降至正常	红细胞沉降率 降至正常	类风湿 因子下降	抗环瓜氨酸肽 抗体下降	抗核抗体 下降	病情 复发	合并强直性脊柱炎者 疾病活动指数下降
王黎明等 ^[8]	17	17	12	13	12	0	0	0	1	2
王秦等 ^[9]	3	3	1	0	0	3	3	2	1	0
赵成等 ^[10]	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0

2例神经精神狼疮患者移植后未再有癫痫发作, 血压稳定^[2]; 1例合并Stevens-Johnson综合征患者移植后皮肤破溃处基本愈合, 大部分皮损处被新生皮肤取代^[6](表2)。

2.3.2 类风湿关节炎 移植后21例患者中21例(100%)关节压痛、肿胀症状缓解; 13例(62%)28个关节疾病活动度评分<2.6; 13例(62%)C-反应蛋白降至正常; 12例(57%)红细胞沉降率降至正常; 3例(14%)类风湿因子下降; 3例(14%)抗环瓜氨酸肽抗体下降; 2例(10%)抗核抗体下降; 4例合并肺间质增生患者中2例(50%)较前减轻^[8]; 2例合并强直性脊柱炎患者移植后疾病活动指数分别由2.7和3.6下降为1.2和2.5^[8](表3)。

2.3.3 多发性肌炎/皮肌炎 移植后8例患者中8例(100%)肌力有所改善; 5例(63%)血清肌酸激酶下降; 2例合并肺间质病变患者移植后呼吸困难减轻, 病变较前改善^[11]; 1例合并难治性皮肤溃疡患者移植后溃疡处长出新鲜肉芽组织并逐渐愈合^[11]。

2.3.4 系统性硬化症 1例合并下肢溃疡患者移植后溃疡基本愈合, 改良Rodnan积分下降, 健康残疾指数评估问卷分数下降^[12]。

2.4 间充质干细胞移植治疗风湿性疾病的安全性评估 5例系统性红斑狼疮患者移植前环磷酰胺处理阶段出现恶心、呕吐症状, 给予止吐药物后好转^[2-3]。17例类风湿关节炎患者移植前后血常规、肝肾功能各项指标无显著差异^[8]。12篇文献中未涉及患者出现不良反应及并发症的报道。

2.5 间充质干细胞移植治疗风湿性疾病的病情复发 76例患者中7例(9%)出现病情复发: 1例系统性红斑狼疮患者移植后1年病情尚稳定, 后因自行停药3个月病情复发, 再次予间充质干细胞移植后病情逐渐平稳^[2]; 1例系统性红斑狼疮合并肾功能不全患者移植后1个月血肌酐下降, 后因呼吸道感染血肌酐升高, 再次予间充质干细胞移植后血肌酐轻度下降^[3]; 1例类风湿关节炎患者移植5个月后因“感冒”病情复发, 再次予间充质干细胞移植后症状缓解, 病情无反复^[8]; 1例类风湿关节炎患者移植后6个月病情复发^[9]; 3例多发性肌炎/皮肌炎患者移植后9个月病情复发, 其中1例死亡^[11]。

3 讨论 Discussion

间充质干细胞是干细胞家族的重要成员, 因其来源广泛, 容易扩增, 具有低免疫原性、免疫调节作用、自

我更新能力和多向分化潜能等特点而日益受到关注, 在细胞替代治疗和组织工程方面具有很大的应用价值。通过流式细胞术分析, 间充质干细胞表面表达Sca-1, CD44, CD29, CD73, CD90, CD105及CD106, 而不表达CD34, CD14或CD11b, CD19, CD79, CD31及人白细胞抗原-DR^[13]。同时, 间充质干细胞仅少量表达主要组织相容性复合体Ⅰ类分子, 不表达主要组织相容性复合体Ⅱ类分子, 这种特点使其不会激活CD4⁺T细胞, 并能逃过异体性抗原的识别, 提示间充质干细胞具有低免疫原性特征。此外, 间充质干细胞具有很强的免疫抑制能力, 其作用对象涉及多种免疫细胞, 主要通过抑制T细胞增殖、抑制B细胞分化、调节自然杀伤细胞活性及阻止树突状细胞成熟而发挥其免疫调节功能。研究表明, 间充质干细胞可通过将细胞停留于G₀/G₁期而抑制T细胞增殖, 并且能够调节炎症细胞因子的表达水平, 诱导调节性T细胞的生成和聚集^[14], 促进T细胞向调节性T细胞转化^[15]; 抑制B细胞增殖及其向浆细胞分化, 减少免疫球蛋白的合成, 并下调B细胞表面趋化因子受体的表达^[16]; 通过分泌细胞间作用因子和可溶性因子而抑制自然杀伤细胞活性^[17]; 通过抑制树突状细胞分泌肿瘤坏死因子而抑制树突状细胞的促炎症作用^[18]。

间充质干细胞最早在骨髓中分离得到, 后来被证实广泛存在于脐带、脐血、胎盘、脂肪、肌肉、肝脏等多种组织中, 在不同的诱导条件下, 可分化为骨细胞、软骨细胞、心肌细胞、脂肪细胞、神经细胞、内皮细胞、胰岛细胞等多种组织细胞。脐带和骨髓间充质干细胞是目前临床研究和应用较多的间充质干细胞。实验纳入的76例患者应用的间充质干细胞中脐带来源60例(79%), 骨髓来源16例(21%)。由于骨髓间充质干细胞临床取材困难, 供体有限, 且随年龄增长细胞活性逐渐下降, 而脐带中间充质干细胞含量丰富, 相对纯净, 分化增殖能力强, 扩增迅速, 生物性能稳定, 同时, 脐带来源广泛, 取材容易, 对产妇及新生儿均无伤害, 伦理争议小, 因此, 脐带间充质干细胞移植将成为细胞替代治疗的趋势。

系统性红斑狼疮是一种多器官系统受累的慢性自身免疫性疾病, 传统的治疗药物如糖皮质激素、环磷酰胺、吗替麦考酚酯等只能控制部分病情, 并且持续应用免疫抑制剂可能导致严重感染^[19]。早有研究者提出系统性红斑狼疮是一种干细胞病^[20], 患者的骨髓间充质干细

胞存在形态、增殖能力等多方面缺陷^[21]。MRL/lpr狼疮鼠具有与系统性红斑狼疮明确相关的血清学和病理学特征^[22],是常用的系统性红斑狼疮动物模型之一。研究发现,间充质干细胞在帮助造血细胞的恢复、加速抗双链DNA抗体的清除等方面有显著的促进作用,同时能降低尿蛋白,修复受损的肾组织^[23];健康人骨髓间充质干细胞移植治疗MRL/lpr鼠能显著降低抗双链DNA抗体和尿蛋白水平,减少肾小球补体C3沉积^[24]。

类风湿关节炎是以侵蚀性、对称性多关节炎为临床表现的慢性全身性自身免疫性疾病,传统的非甾体抗炎药和慢作用抗风湿药以及近年来发展的生物制剂对已损伤的关节无明显修复能力^[25],而间充质干细胞可在体外分化为骨、软骨、肌肉、脂肪等多种细胞,可能参与受损组织的再生修复。胶原诱导关节炎小鼠是模拟人类风湿关节炎发病机制最典型的动物模型。研究发现,移植骨髓、脂肪和脐带血来源的间充质干细胞都能有效缓解胶原诱导关节炎小鼠的症状,延缓软骨病变进展^[14-15, 26];关节病变可促使间充质干细胞向病变的滑膜聚集,从而修复损伤的关节组织^[27]。

多发性肌炎/皮肌炎是以四肢近端肌无力为主的骨骼肌非化脓性炎症性疾病,二者在免疫病理机制上存在明显的不同。多发性肌炎是细胞免疫介导的人白细胞抗原限制性抗原特异性地针对肌纤维的自身免疫反应,其靶器官是肌纤维,而皮肌炎是体液免疫介导为主的微血管病变,其靶器官是血管。多发性肌炎/皮肌炎患者体内可检测到高水平的自身抗体,其中以抗Jo-1抗体最为常见。多发性肌炎/皮肌炎的治疗以糖皮质激素为主,但所需的维持剂量往往较大,联合免疫抑制剂治疗后不良反应更为明显。而间充质干细胞通过其免疫抑制作用可用于多发性肌炎/皮肌炎的治疗。Holzer等^[28]报告了2例严重进展期的青少年皮肌炎患儿,经甲氨蝶呤、糖皮质激素、免疫球蛋白、环孢素及利妥昔单抗等药物治疗后效果欠佳,通过自体干细胞移植后病情好转,功能逐渐恢复。

系统性硬化症是一种以局限性或弥漫性皮肤增厚和纤维化为临床特点的全身性疾病,也可累及心、肺、消化道等器官,其发病机制尚未明确,疾病治疗方面尚缺乏明确有效的药物,其病理特点为成纤维细胞代谢障碍导致胶原与基质蛋白的异常增生、血管的损伤与减少、免疫系统的异常激活及自身免疫,其中血管内皮损伤及新生血管形成障碍与间充质干细胞的改变密切相关。Ferrara等^[29]报道1例系统性皮肤硬化患者接受间充质干细胞移植治疗后皮肤厚度减少,双手雷诺现象明显减轻,溃疡痊愈,通过间充质干细胞移植可逆转和恢复患者的外周循环,但不能阻止病情进展。

最初间充质干细胞移植主要用于防治移植宿主病,已取得了较好疗效^[30]。随着研究的深入,间充质

干细胞移植逐渐应用于风湿性疾病的治疗。本研究选取分析的12篇文献中2009年3篇(25%),2010年2篇(17%),2011年4篇(33%),2013年2篇(17%)。实验纳入的总体治疗人数76例中系统性红斑狼疮46例(61%),例数最多,其次为类风湿关节炎21例(28%),多发性肌炎/皮肌炎8例(11%),系统性硬化症1例(1%),年龄11-72岁,男12例(16%),女64例(84%),提示间充质干细胞移植可用于多种风湿性疾病的治疗,且不受年龄、性别限制。76例患者移植后临床症状及实验室检查结果均有不同程度的改善,其中未涉及患者出现不良反应及并发症的报道,移植后继续应用糖皮质激素、免疫抑制剂等药物维持治疗,提示间充质干细胞移植治疗风湿性疾病的总体有效性及安全性较高,但不能完全替代传统治疗,随访期间7例(9%)出现病情复发,其中1例死亡,因此需继续长时间随访,观察远期疗效。

在间充质干细胞的临床应用方面尚有许多问题需进一步研究,如采用何种方式将间充质干细胞移植到受试者体内可提高间充质干细胞的利用率;如何确保间充质干细胞定向分化为特异细胞或组织,减少其向其他非目的细胞或组织的分化;间充质干细胞移植入体内后是否会有致癌的风险以及对间充质干细胞的收集、培养、检测、输注数量、输注次数、输注时间点选择等问题的规范和统一。

由于目前临床研究报道较少,纳入的研究数量较少,尚需要完善大样本随机对照试验以丰富循证医学依据,进一步明确间充质干细胞应用于临床治疗的具体机制、长期疗效及其安全性,为风湿性疾病的临床治疗提供新途径。

作者贡献: 第一作者进行资料收集、整理、分析并成文,第二作者审校,第一作者对文章负责。

利益冲突: 文章及内容不涉及相关利益冲突。

伦理要求: 无涉及伦理冲突的内容。

学术术语: 风湿性疾病-是一组侵犯关节、骨骼、肌肉、血管及有关软组织或结缔组织为主的疾病,多为自身免疫性疾病。发病多较隐蔽而缓慢,病程较长,且大多具有遗传倾向。对非类固醇抗炎药,糖皮质激素和免疫抑制剂有较好的短期或长期的缓解性反应。

作者声明: 文章为原创作品,无抄袭剽窃,无泄密及署名和专利争议,内容及数据真实,文责自负。

4 参考文献 References

- [1] 刘慧青,王丹丹,汤郁,等.脐带间充质干细胞对系统性红斑狼疮患者Th17细胞的调节[J].中华风湿病学杂志,2011,15(7):439-444.
- [2] 王丹丹,张华勇,冯学兵,等.脐带间充质干细胞移植治疗系统性红斑狼疮的临床分析[J].中华风湿病学杂志,2010,14(2):76-79.

- [3] 张华勇,冯学兵,马晓蕾,等.异基因骨髓间充质干细胞移植治疗系统性红斑狼疮11例临床分析[J].中华风湿病学杂志,2009,13(2): 89-92.
- [4] 杨华强,李红,胡明均,等.脐带间充质干细胞移植治疗系统性红斑狼疮五例并文献复习[J].中华临床医师杂志(电子版),2013,7(14): 6735-6737.
- [5] 夏宇欧,王宏.脐带源间充质干细胞移植治疗难治性系统性红斑狼疮[J].中国现代药物应用,2013,7(5):44-45.
- [6] 顾菲,冯学兵,王丹丹,等.脐带间充质干细胞移植治疗系统性红斑狼疮合并Stevens-Johnson综合征一例[J].中华风湿病学杂志, 2011,15(2):139-140.
- [7] 郭君其,陈建,罗芳,等.自体骨髓间充质干细胞治疗狼疮性肾炎一例[J].中华细胞与干细胞移植(电子版),2009(2):218-219.
- [8] 王黎明,周建军,白雯,等.脐带间充质干细胞治疗17例类风湿性关节炎患者的临床疗效观察[J].中国免疫学杂志,2010,26(7): 659-662.
- [9] 王秦,李小峰,马丽辉,等.异基因脐带间充质干细胞移植治疗类风湿关节炎疗效及安全性[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2011, 5(3):202-206.
- [10] [赵成,张华勇,王丹丹,等.异基因骨髓间充质干细胞移植治疗难治性类风湿关节炎一例[J].中华风湿病学杂志,2010,14(6): 437-438.
- [11] 汤郁,王丹丹,张华勇,等.异基因间充质干细胞移植治疗多发性肌炎/皮肌炎的临床研究[J].中华风湿病学杂志,2011,15(3): 175-178.
- [12] 顾菲,张华勇,冯学兵,等.脐带间充质干细胞移植治疗难治性系统性硬化症一例[J].中华风湿病学杂志,2009,13(3):208-209.
- [13] Kumar S, Chanda D, Ponnazhagan S. Therapeutic potential of genetically modified mesenchymal stem cells. *Gene Ther.* 2008;15(10):711-715.
- [14] Augello A, Tasso R, Negrini SM, et al. Cell therapy using allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells prevents tissue damage in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(4):1175-1186.
- [15] González MA, Gonzalez-Rey E, Rico L, et al. Treatment of experimental arthritis by inducing immune tolerance with human adipose-derived mesenchymal stem cells. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):1006-1019.
- [16] Asari S, Itakura S, Ferreri K, et al. Mesenchymal stem cells suppress B-cell terminal differentiation. *Exp Hematol.* 2009; 37(5):604-615.
- [17] Spaggiari GM, Capobianco A, Abdelrazik H, et al. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E2. *Blood.* 2008;111(3): 1327-1333.
- [18] Ramasamy R, Fazekasova H, Lam EW, et al. Mesenchymal stem cells inhibit dendritic cell differentiation and function by preventing entry into the cell cycle. *Transplantation.* 2007; 83(1):71-76.
- [19] Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2550-2557.
- [20] Ikehara S, Inaba M, Yasumizu R, et al. Autoimmune diseases as stem cell disorders. *Tohoku J Exp Med.* 1994;173(1): 141-155.
- [21] Sun LY, Zhang HY, Feng XB, et al. Abnormality of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2007;16(2):121-128.
- [22] Yang J, Yang X, Chu Y, et al. Identification of Baicalin as an immunoregulatory compound by controlling T(H)17 cell differentiation. *PLoS One.* 2011;6(2):e17164.
- [23] 张光峰,张晓,董光富,等.间充质干细胞联合同种异体骨髓移植治疗狼疮模型鼠的疗效观察[J].中华内科杂志,2008,47(9): 754-757.
- [24] Zhou K, Zhang H, Jin O, et al. Transplantation of human bone marrow mesenchymal stem cell ameliorates the autoimmune pathogenesis in MRL/lpr mice. *Cell Mol Immunol.* 2008; 5(6): 417-424.
- [25] Giles JT, Bartlett SJ, Gelber AC, et al. Tumor necrosis factor inhibitor therapy and risk of serious postoperative orthopedic infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006; 55(2): 333-337.
- [26] Liu Y, Mu R, Wang S, et al. Therapeutic potential of human umbilical cord mesenchymal stem cells in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(6):R210.
- [27] Marinova-Mutafchieva L, Williams RO, Funa K, et al. Inflammation is preceded by tumor necrosis factor-dependent infiltration of mesenchymal cells in experimental arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46(2):507-513.
- [28] Holzer U, van Royen-Kerkhof A, van der Torre P, et al. Successful autologous stem cell transplantation in two patients with juvenile dermatomyositis. *Scand J Rheumatol.* 2010;39(1):88-92.
- [29] Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, et al. Graft-versus-host disease. *Lancet.* 2009;373(9674):1550-1561.
- [30] Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet.* 2004; 363(9419):1439-1441.