

干细胞治疗炎症性肠病的安全性

陈婷婷¹ 江学良² 余佳丽¹ 柯剑林³

【摘要】 随着干细胞治疗炎症性肠病研究的不断深入,其安全性问题日益受到重视。干细胞治疗炎症性肠病的过程,根据预处理方案的强度,可以分为清髓性和非清髓性两种。本文梳理了现有国内外临床研究数据,综述了干细胞治疗炎症性肠病短期及长期研究的安全性。已有文献显示,目前研究均未观察到致癌性风险,清髓性方案易合并感染,非清髓性方案严重不良反应少见。脐带血单个核细胞免疫原性低,不用 HLA 配型,解决了清髓性干细胞移植需要长期服用抗排斥药物的问题,在安全性方面优势突出。希望为进一步的前瞻性研究提供参考。

【关键词】 溃疡性结肠炎; 克罗恩病; 干细胞; 脐带血单个核细胞; 安全性

Safety of stem cells in the treatment of inflammatory bowel disease Chen Tingting¹, Jiang Xueliang², Yu Jiali¹, Ke Jianlin³. ¹Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China; ²Department of Digestive Center, ³Department of Special Inspection, Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, China
Corresponding author: Jiang Xueliang, Email: jiangxueliang678@126.com

【Abstract】 With the deepening of the research on stem cells in the treatment of inflammatory bowel disease, its safety has been paid more and more attention. The process of stem cell therapy for inflammatory bowel disease can be divided into myeloablative and non-myeloablative according to the intensity of the conditioning regimen. This paper combs the existing clinical research data at home and abroad, and summarizes the short-term and long-term safety of stem cells in the treatment of inflammatory bowel disease. No tumorigenic risk has been observed in previous studies. The myeloablative regimens are prone to be complicated with infections, and the non-myeloablative regimen has few severe adverse reactions. The immunogenicity of umbilical cord blood mononuclear cells is low, and HLA matching is not needed, which solves the problem that myeloablative stem cell transplantation requires long-term administration of anti-rejection drugs, and has prominent advantages in safety. It is hoped to provide reference for further prospective research.

【Key words】 Ulcerative colitis; Crohn's disease; Stem cells; Umbilical cord blood mononuclear cells; Safety

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括克罗恩病(Crohn's disease)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis),以反复发作的肠道炎症和黏膜溃疡为特点,其发病与多种因素有关,包括环境因素、遗传因素及自身免疫应答等^[1]。常表现为腹痛、腹泻、黏液脓血便、肠梗阻、肠穿孔甚至癌变。因病情反复、迁延不愈,严重影响患者日常生活质量。

IBD的确切病因和发病机制尚未完全阐明,治疗缺乏特异性,常规的治疗药物(如美沙拉嗪、醋酸泼尼松、硫唑嘌呤)可使部分患者得到缓解,但糖皮质激素长期应用不良反应多,停药后易复发。免疫抑制剂如

硫唑嘌呤(Azathioprine)、甲氨蝶呤(Methotrexate)起效慢,长期使用可发生转氨酶升高、白细胞降低及真菌感染等不良反应^[2]。生物制剂如英夫利西单抗、阿达木单抗的应用为顽固性及重度溃疡性结肠炎治疗提供了新的手段,但因其潜在的致病风险,限制了其临床应用^[3]。因此,我们需要寻找新的治疗方法。

近年来,随着再生医学的发展,IBD也成为了干细胞研究领域的热点,干细胞治疗是一种新兴的IBD的治疗手段,其通过免疫调节和免疫重建等机制缓解黏膜炎症,修复受损肠道黏膜并可恢复肠道黏膜正常功能^[4],有望为治疗顽固性IBD提供新思路。

干细胞治疗是指由自体或异体来源的人干细胞经体外操作后输入(或植入)人体^[5],根据预处理方案的强度,可以分为清髓性和非清髓性两种。本文梳理了现有国内外相关临床研究数据,旨在介绍干

DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2023.04.001

基金项目:山东省医学会脐带血科研专项基金(YXH2020ZX007)

作者单位:250014 济南,山东中医药大学¹;250001 济南,山东中医药大学第二附属医院消化中心²,特检科³

通信作者:江学良,Email:jiangxueliang678@126.com

细胞治疗 IBD 短期及长期研究的安全性。

一、清髓性干细胞治疗 IBD 的安全性

为了成功把自体或异体干细胞移植给受体,受体必须在移植前接受预处理方案,以清除受体体内的异常克隆细胞或肿瘤细胞来阻断发病机制^[6],通常是通过全身放疗和化疗或其他免疫抑制来实现的。当使用高剂量的放疗和化疗时,治疗方式被称为“清髓性”。

1. 清髓性干细胞治疗 IBD 的安全性—短期研究:首例干细胞治疗克罗恩病的病例报道见于 1993 年,Drakos^[7]报道了这例伴有克罗恩病的淋巴瘤患者,行异体造血干细胞移植后 6 个月期间未报告不良事件。清髓性干细胞治疗 IBD 短期研究局限于散发病例报告,需进一步前瞻性研究及长期随访数据支持其安全性。

2. 清髓性干细胞治疗 IBD 的安全性—长期研究:Ditschkowski 等^[8]回顾性分析了 7 例克罗恩病患者和 4 例特发性溃疡性结肠炎患者在 1994 年 7 月至 2002 年 8 月期间因急性和慢性髓系白血病和骨髓增生异常综合征接受异体造血干细胞移植治疗的过程,1 名患者在预处理后出现自限性出血性结肠炎;移植后 34 个月的随访结果显示,10 例患者存活,1 名患者在移植后 10 个月死于肺部真菌感染,该患者直到死亡前都没有复发 IBD。Jauregui 等^[9]报道了一项自体造血干细胞移植治疗 26 名难治性克罗恩病的前瞻性研究,在预处理期间,16 例患者(62%)出现发热性中性粒细胞减少症,包括 1 例菌血症和 2 例感染性休克;在预处理后,5 例患者退出研究,余下 21 例患者接受了自体造血干细胞移植;

在移植期间,20 例患者(95%)出现发热性中性粒细胞减少症,在非感染性并发症中,抗胸腺细胞球蛋白反应 6 例(28.5%),黏膜炎 12 例(57%),出血并发症 2 例(9.5%);在前 12 个月的随访中,病毒感染是最常见的并发症,并且 1 名患者因系统性巨细胞病毒感染而死亡;另外研究指出,在预处理和移植期间使用抗生素预防方案,显著降低了严重并发症的发生率。

2007 年 6 月 28 日至 2011 年 9 月 1 日,来自 11 个欧洲移植单位的 45 名难治性克罗恩病患者参加了一项Ⅲ期临床研究(ASTIC)^[10],随访 1 年时,40 名有可用数据的患者中 1 名死亡(在预处理期 20 天后死于窦性阻塞综合征),1 名退出,有 23 名患者发生严重的与移植相关的感染,考虑与大剂量环磷酰胺的使用相关;另外试验还指出,几乎所有患者都经历了不良事件,感染也最常见。随后进行的 ASTIClite 研究发现低剂量环磷酰胺同样有效,减少了感染的发生,然而复发率高^[11]。Lopez 等^[12]报道 29 名重症难治性克罗恩病患者的自体造血干细胞移植情况,5 年时半数患者复发,6 名患者在自体造血干细胞移植后进行了手术治疗;1 名患者在移植后 2 个月死于系统性巨细胞病毒感染。清髓性干细胞治疗 IBD 长期研究的安全性见表 1。

二、非清髓性干细胞治疗 IBD 的安全性

对于身体虚弱、年龄大于 45 岁、合并有其他器官功能障碍的患者,应避免进行清髓性移植,推荐采用非清髓法^[13],简言之,治疗前后基本不使用任何放疗或者化疗措施,将免疫原性弱的干细胞移植给患者^[14]。

表 1 清髓性干细胞治疗炎症性肠病-长期研究

作者和时间	地区	研究类型	样本量(例)	干细胞来源和种类	移植途径	注射剂量和次数	随访时间	不良事件
Ditschkowski 等,2003 ^[8]	德国	回顾性研究	7CD,4UC	异体造血干细胞	静脉输注	不详	34 个月	1 名患者移植后 10 个月死于肺部真菌感染
Jauregui 等,2016 ^[9]	西班牙	前瞻性研究	26CD	自体造血干细胞	静脉输注	不详	1 年	病毒感染是最常见的并发症,并且 1 名患者因系统性巨细胞病毒感染而死亡
Lindsay 等,2017 ^[10]	欧洲	Ⅲ期临床	40CD	自体造血干细胞	静脉输注	不详	1 年	76 起严重不良事件,感染最常见
Lopez 等,2017 ^[12]	西班牙	队列研究	29CD	自体造血干细胞	静脉输注	平均注入 10 × 10 ⁶ 个 CD34 ⁺ 细胞	5 年	病毒感染是最常见的并发症,并且 1 名患者因系统性巨细胞病毒感染而死亡

注:CD 克罗恩病;UC 溃疡性结肠炎

1. 非清髓性干细胞治疗 IBD 的安全性——短期研究:Chen 等^[15]对 106 名诊断为激素抵抗型溃疡性结肠炎患者进行了回顾性研究,36 名患者接受脐带血单个核细胞注射,随访 36 周,未观察到严重不良事件。Dhere 等^[16]对 12 名中重度克罗恩病患者进行了 I 期临床试验,随机分配到三个治疗组:低剂量(2×10^6 个细胞/kg)、中剂量(5×10^6 个细胞/kg)和高剂量(10×10^6 个细胞/kg);7 例患者出现严重不良事件,2 例可能与干细胞治疗有关:低剂量组的 1 名患者在输注后 9 天出现急性阑尾炎,中剂量组的 1 名患者在输注后 30 天出现艰难梭菌结肠炎。由于样本量小且随访时间非常短,需要对自体骨髓间充质干细胞输注进行更大规模和更长期的研究,才能验证其安全性。Portilla 等^[17]报道了一项同种异体脂肪间充质干细胞治疗克罗恩病伴复杂性肛瘘的多中心 I/II a 期临床试验,24 名患者初次在局部注射 2×10^7 个脂肪间充质干细胞,如果在第 12 周时瘘管闭合不完全,则随后局部注射 4×10^7 个脂肪间充质干细胞,在初次给药后对受试者随访至第 24 周,报告了与治疗相关的不良事件共有 5 例:肛门脓肿 3 例(12.5%)、发热 1 例(4.17%)、子宫平

滑肌瘤 1 例(4.17%)。Forbes 等^[18]进行的一项 II 期临床研究,对生物制剂治疗无效的 15 例克罗恩病患者经过异体脂肪间充质干细胞静脉输注治疗后,进行了 6 周的随访,报道了 1 例严重不良事件(由异常增生或肿块引起的腺癌,6%),通过回顾性图表分析,作者怀疑在间充质干细胞移植之前就存在癌症,患者不应该被允许进入研究,该例严重不良事件可能与治疗并无明显相关性,然而作者得出结论,不能完全排除间充质干细胞导致异常增生发展为癌症的可能性。Dietz 等^[19]采用自体脂肪间充质干细胞涂层的 Gore Bio-A 瘘管塞治疗 12 例克罗恩病合并肛瘘患者,在治疗及随访 6 个月期间未发现与治疗相关的不良事件。Lightner 等^[20]采用自体脂肪间充质干细胞涂层的 Gore Bio-A 瘘管塞治疗 5 例克罗恩病合并难治性直肠阴道瘘患者,在治疗及随访 6 个月期间未发现与治疗相关的不良事件。不过这项研究受到样本量小和缺乏随机对照组的限制。还应注意的是,研究中的所有 5 名患者在入组前均接受了肠改道手术,因此该研究结果可能不适用于大多数未接受肠改道手术的直肠阴道瘘患者。非清髓性干细胞治疗 IBD 短期研究的安全性见表 2。

表 2 非清髓性干细胞治疗炎症性肠病-短期研究

作者和时间	地区	研究类型	样本量 (例)	干细胞来源 和种类	移植途径	注射剂量和次数	随访 时间	不良事件
Liang Chen 等,2018 ^[15]	中国	回顾性 研究	35UC	人脐带间充质 干细胞	静脉输注	不详	36 周	无
Dhere 等, 2016 ^[16]	美国	I 期临床	12CD	自体骨髓间充 质干细胞	静脉输注	2×10^6 个细胞/kg; 5×10^6 个细胞/kg; 10×10^6 个细胞/kg	12 周	7 例患者出现严重不良事件,2 例可能与干细胞治疗有关(1 例阑尾炎、1 例艰难梭菌感染)
Portilla 等, 2013 ^[17]	西班牙	I/II a 期 临床、开放 标签、单臂 研究	24CD	同种异体脂肪 间充质干细胞	局部注射	2×10^7 个干细胞;如果在第 12 周时瘘管闭合不完全,则随后注射 4×10^7 个干细胞	24 周	报道了与治疗相关的不良事件共有 5 例:肛门脓肿 3 例(12.5%)、发热 1 例(4.17%)、子宫平滑肌瘤 1 例(4.17%)
Forbes 等, 2014 ^[18]	澳大利 亚	II 期临床、 开放标签	15CD	同种异体脂肪 间充质干细胞	静脉输注	每周 2×10^6 个细胞/kg,持续 4 周	6 周	1 例患者出现严重不良反应(由异常增生或肿块引起的腺癌,可能与治疗无关)
Dietz 等 2017 ^[19]	美国	I 期临床	12CD	自体脂肪间充 质干细胞	GORE Bio A 瘘管塞	3.5×10^7 个细胞	6 个月	没有与干细胞治疗相关的不良事件
Lightner 等, 2020 ^[20]	美国	I 期临床	5CD	自体脂肪间充 质干细胞	GORE Bio A 瘘管塞	装有 3.5×10^7 个细胞的 Gore Bio-A 瘘管塞被修剪 成瘘管的直径,然后插入 瘘管	6 个月	无严重不良事件

注:CD 克罗恩病;UC 溃疡性结肠炎

表3 非清髓性干细胞治疗炎症性肠病-长期研究

作者和时间	地区	研究类型	样本量(例)	干细胞来源和种类	移植途径	注射剂量和次数	随访时间	不良事件
江学良, 2010 ^[4]	中国	回顾性研究	11UC	脐带血间充质干细胞	肠系膜下动脉注射	脐带血干细胞总数 $> 1.0 \times 10^8$ 个, 细胞活力 $> 96\%$, 注射1次	12个月	无
Hu 等, 2016 ^[21]	中国	I/II期临床	70UC	人脐带间充质干细胞	肠系膜上动脉注射; 静脉输注	静脉注射 $2.3 \sim 4.7 \times 10^7$ 个细胞/kg, 50 mL	24个月	无
Molendijk 等, 2015 ^[22]	荷兰	开放标签随机对照	15CD	同种异体骨髓间充质干细胞	局部注射	第1组 1×10^7 个细胞、第2组 3×10^7 个细胞、第3组 9×10^7 个细胞	24周	50起不良事件主要为发热, 4例是脓肿
Barnhoorn 等, 2020 ^[24]	荷兰	双盲剂量研究	13CD	异体骨髓间充质干细胞	局部注射, 剂量不同	第1组 1×10^7 个细胞、第2组 3×10^7 个细胞、第3组 9×10^7 个细胞	4年	21起不良事件其中7例感染, 5例肛周脓肿, 1例EBV-B细胞淋巴瘤增生性疾病, 无严重不良事件
Garcia-Olmo 等, 2005 ^[25]	西班牙	I期临床	4CD	自体脂肪间充质干细胞	局部注射	不详	平均22个月(12-30个月)	无
Cho 等, 2015 ^[26]	韩国	II期临床	41CD	自体脂肪间充质干细胞	局部注射	当瘘管的直径不超过1 cm时, 约注射 3×10^7 个细胞, 当瘘管的直径为 $1 \text{ cm} < d \leq 2 \text{ cm}$ 时, 注入2倍的细胞数。如果需要第二次注射, 则使用第一次注射的1.5倍细胞数	24个月	53起不良事件, 未观察到和干细胞治疗有关
Panés 等, 2016 ^[27]	7个欧洲国家及以色列	III期临床	212CD	同种异体脂肪间充质干细胞	局部注射	1.2×10^9 个 Cx601 细胞	24周	干细胞组68名患者(66%)发生过不良事件, 5名患者发生过与治疗相关的严重不良事件, 主要是肛周脓肿
Panés 等, 2018 ^[28]	7个欧洲国家及以色列	III期临床	212CD	同种异体脂肪间充质干细胞	局部注射	1.2×10^9 个 Cx601 细胞	52周	干细胞治疗组不良事件发生率为76.7%, 对照组为72.5%
Zhou 等, 2020 ^[29]	中国	队列研究	11CD	自体脂肪间充质干细胞	局部注射	瘘管直径 $< 1 \text{ cm}$, 注射 5×10^6 个细胞; 瘘管直径为 $1 \sim 2 \text{ cm}$, 注射 10×10^6 个细胞	12个月	没有与干细胞治疗相关的不良事件

注: CD 克罗恩病; UC 溃疡性结肠炎

2. 非清髓性干细胞治疗 IBD 的安全性—长期研究: 2010 年笔者团队^[4]的一项研究纳入 11 例皮质激素抵抗的溃疡性结肠炎患者, 经肠系膜下动脉注射非清髓脐带血干细胞后随访 12 个月, 无一例出

现干细胞治疗相关的并发症。Hu 等^[21]报道了一项在中重度溃疡性结肠炎患者中进行的 I/II 期、24 个月随机对照研究, 最终 70 例患者完成该试验, 其中实验组 34 例患者除基础治疗外, 接受 2 次脐带血间

充质干细胞输注,1次手背静脉注射,1次肠系膜上动脉注射,间隔7天,输注后无明显不良反应,随访期间未出现慢性副作用。Molendijk等^[22]报道了一项随机、双盲、安慰剂对照、剂量递增的临床试验,15名符合条件的克罗恩病合并肛瘘患者被随机分配注射不同剂量的同种异体骨髓间充质干细胞,在研究期间干细胞组观察到36起不良事件,主要为发热,所有纳入的患者均未报告与间充质干细胞注射有关的不良事件,接受 1×10^7 个干细胞治疗组的一名患者,在瘘管手术干预后15个月发展为盲肠腺癌,该研究分析后考虑与遗传因素有关(患者的叔叔在42岁时死于直肠癌),该研究随后进行了长达4年的随访,Barnhoorn等^[23]报道了该研究的长期观察结果,共观察到21例不良事件,其中7例感染、6例肛周脓肿、3例活动性克罗恩病、2例葡萄膜炎、点状银屑病、痛风、EBV-B细胞淋巴增生性疾病^[24]各1例,没有发现与干细胞注射相关的严重不良事件。Garcia等^[25]利用自体脂肪干细胞治疗克罗恩病合并肛瘘的前瞻性I期临床实验,随访期间(12~30个月,平均22个月),该研究显示出令人鼓舞的结果,治愈率高达75%,没有失禁风险,也没有观察到与治疗相关的副作用发生,他们认为利用自体脂肪干细胞治疗这一疾病是安全、可行的。Cho等^[26]于2010年1月至2012年8月在韩国5家医院进行为期1年的II期临床试验,接受自体脂肪干细胞治疗的41名克罗恩病伴肛瘘患者中,30名患者(73.2%)共报告了53起不良事件,最常见的不良事件为腹痛(17.1%),湿疹和疾病恶化(各9.8%),肛门炎症、腹泻和发热(各7.3%),未观察到与自体脂肪间充质干细胞相关的不良事件。2016年发表在《柳叶刀》杂志的研究^[27]报道了Cx601治疗克罗恩病伴复杂性肛瘘的多中心随机对照临床III期试验,这项研究包括212名患者,107名患者接受了同种异体脂肪间充质干细胞治疗,其中68名患者(66%)发生过不良事件,5名患者发生过与治疗相关的严重不良事件,主要是肛周脓肿;105名患者接受了安慰剂(生理盐水)治疗,其中66名患者(65%)发生过不良事件,7名患者发生过与治疗相关的严重不良事件,也主要是肛周脓肿,在安全性方面,差异无统计学意义。在第24周的随访中,接受脂肪间充质干细胞治疗的患者中有50%实现了综合缓解,而安慰剂组仅34%的患者达到了综合缓解,脂肪间充质干细胞治疗的效果明显优于安慰剂组。Cx601治疗克罗恩病伴复杂性肛瘘的长期疗效

观察结果在2018年发表^[28],在52周时接受Cx601治疗的患者中达到综合缓解的比例(56.3%)显著高于对照组(38.6%, $P=0.010$),临床缓解率(59.2% vs 41.6%, $P=0.013$);Cx601组不良事件发生率为76.7%,对照组为72.5%,无统计学差异,因此这次III期临床试验的结果明显优于对照组,Cx601治疗克罗恩病伴复杂性肛瘘是一种有效且安全的治疗方法。欧盟在2018年3月批准Cx601(Alofisel)上市用于克罗恩病伴复杂性肛瘘的治疗,这是欧洲市场首个获得集中上市许可(MA)批准的异体干细胞产品。2020年Zhou等^[29]报道了对22名克罗恩肛瘘患者进行了一项开放标签临床试验,两组中最常见的不良事件是肛周疼痛,没有观察到严重不良事件。非清髓性干细胞治疗IBD长期研究的安全性见表3。

三、总结及展望

无论是清髓性还是非清髓干细胞治疗IBD,目前未发现致癌性风险。清髓性干细胞移植治疗IBD易合并感染;非清髓性干细胞移植治疗IBD的严重不良反应少见,其中脐带血单个核细胞免疫原性低,不用HLA配型,解决了传统骨髓造血干细胞需要长期服用抗排斥药物的问题,在安全性方面优势突出。干细胞种类来源众多,影响其实际临床应用安全的因素繁杂,故需要延长观察时间、扩大样本量、综合考量影响临床应用干细胞安全性的因素,推进深入研究,以评估干细胞治疗IBD的安全性。

参 考 文 献

- 1 吴开春,梁洁,冉志华,等.炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)[J].中国实用内科杂志,2018,38(9):796-813.
- 2 Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis [J]. Disease-a-Month, 2019, 65(12):1557-8194.
- 3 Pantavou K, Yiallourou A I, Piovani D, et al. Efficacy and safety of biologic agents and tofacitinib in moderate-to-severe ulcerative colitis: A systematic overview of meta-analyses [J]. United European Gastroenterology Journal, 2019, 7(10):2050-6414.
- 4 江学良.非清髓脐带血干细胞治疗激素抵抗型溃疡性结肠炎临床研究[J].中华消化内镜杂志,2010,27(8):423-426.
- 5 于晓雯,曹震,张健,等.细胞治疗产品开发流程及管理对策[J].中国医药生物技术,2018,13(3):281-285.
- 6 杨立新,钱家鸣.造血干细胞移植与炎症性肠病[J].中华内科杂志,2005,40(1):65-67.
- 7 Drakos PE, Nagler A. Case of Crohn's disease in bone marrow transplantation [J]. Am J Hematol, 1993, 43(2):157-158.
- 8 Ditschkowski M, Einsele H, Schwerdtfeger R, et al. Improvement of inflammatory bowel disease after allogeneic stem-cell transplantation [J]. Transplantation, 2003, 75(10):1745-1747.
- 9 Jauregui-Amezaga A, Rovira M, Marin P, et al. Improving safety of autologous haematopoietic stem cell transplantation in patients with Crohn's disease [J]. Gut, 2016, 65(9):1456-1462.
- 10 Lindsay JO, Allez M, Clark M, et al. Autologous stem-cell transplantation

- in treatment-refractory Crohn's disease: an analysis of pooled data from the ASTIC trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(6):399-406.
- 11 Pockley AG, Lindsay JO, Foulds GA, et al. Immune Reconstitution After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Crohn's Disease: Current Status and Future Directions. A Review on Behalf of the EBMT Autoimmune Diseases Working Party and the Autologous Stem Cell Transplantation In Refractory CD-Low Intensity Therapy Evaluation Study Investigators [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:646.
 - 12 López-García A, Rovira M, Jauregui-Amezaga A, et al. Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation for Refractory Crohn's Disease: Efficacy in a Single-Centre Cohort [J]. *J Crohns Colitis*, 2017, 11(10):1161-1168.
 - 13 江学良. 干细胞治疗顽固性溃疡性结肠炎探讨[J]. *中国处方药*, 2010(2):41-43, 72.
 - 14 江学良, 崔慧斐. 顽固性溃疡性结肠炎治疗的新方法[J]. *世界华人消化杂志*, 2011, 19(18):1871-1873.
 - 15 Chen L, Gao Y, Zhang Z, et al. Umbilical cord blood mononuclear cell therapy induces clinical remission of steroid-dependent or-resistant ulcerative colitis patients [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(19):15027-15035.
 - 16 Dhere T, Copland I, Garcia M, et al. The safety of autologous and metabolically fit bone marrow mesenchymal stromal cells in medically refractory Crohn's disease-a phase 1 trial with three doses [J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2016, 44(5):471-481.
 - 17 Portilla FDL, Alba F, Garcia-Olmo D, et al. Expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASCs) for the treatment of complex perianal fistula in Crohn's disease: results from a multicenter phase I/IIa clinical trial [J]. *International Journal of Colorectal Disease*, 2013, 28(3):313-323.
 - 18 Forbes GM, Sturm MJ, Leong RW, et al. A phase 2 study of allogeneic mesenchymal stromal cells for luminal Crohn's disease refractory to biologic therapy [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12(1):64-71.
 - 19 Dietz AB, Dozois EJ, Fletcher JG, et al. Autologous Mesenchymal Stem Cells, Applied in a Bioabsorbable Matrix, for Treatment of Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease [J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(1):59-62.
 - 20 Lightner AL, Dozois EJ, Dietz AB, et al. Matrix-Delivered Autologous Mesenchymal Stem Cell Therapy for Refractory Rectovaginal Crohn's Fistulas [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2020, 26(5):670-677.
 - 21 Hu J, Zhao G, Zhang L, et al. Safety and therapeutic effect of mesenchymal stem cell infusion on moderate to severe ulcerative colitis [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(5):2983-2989.
 - 22 Molendijk I, Bonsing BA, Roelofs H, et al. Allogeneic Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells Promote Healing of Refractory Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease [J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(4):918-927.
 - 23 Barnhoorn MC, Van Halteren AGS, Van Pel M, et al. Lymphoproliferative Disease in the Rectum 4 Years After Local Mesenchymal Stromal Cell Therapy for Refractory Perianal Crohn's Fistulas: A Case Report [J]. *J Crohns Colitis*, 2019, 13(6):807-811.
 - 24 Barnhoorn MC, Wasser M, Roelofs H, et al. Long-term Evaluation of Allogeneic Bone Marrow-derived Mesenchymal Stromal Cell Therapy for Crohn's Disease Perianal Fistulas [J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 14(1):64-70.
 - 25 Garcia-Olmo D, Garcia-Arranz M, Herreros D, et al. A phase I clinical trial of the treatment of Crohn's fistula by adipose mesenchymal stem cell transplantation [J]. *Dis Colon Rectum*, 2005, 48(7):1416-1423.
 - 26 Cho YB, Park KJ, Yoon SN, et al. Long-term results of adipose-derived stem cell therapy for the treatment of Crohn's fistula [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2015, 4(5):532-537.
 - 27 Panes J, Garcia-Olmo D, Van Assche G, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial [J]. *Lancet*, 2016, 388(10051):1281-1290.
 - 28 Panes J, Garcia-Olmo D, Van Assche G, et al. Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(5):1334-1342.
 - 29 Zhou C, Li M, Zhang Y, et al. Autologous adipose-derived stem cells for the treatment of Crohn's fistula-in-ano: an open-label, controlled trial [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):124.

(收稿日期:2023-01-08)

(本文编辑:郭树霞)

陈婷婷, 江学良, 余佳丽, 等. 干细胞治疗炎症性肠病的安全性[J/OL]. *中华消化病与影像杂志(电子版)*, 2023, 13(4):193-198.