

脐带血细胞的临床应用进展

孙颖飞 陶博 任奇杰[中航(宁夏)生物股份有限公司, 宁夏 银川 750004]

摘要:近年来,人类脐带血已成为细胞疗法中干细胞、基质细胞和免疫细胞的重要来源。作为造血干细胞移植来源之一的脐带血干细胞已被用于治疗许多恶性疾病、血液病、免疫缺陷疾病和遗传性代谢疾病等。随着生物及医学技术的不断发展,脐带血的应用越来越广泛。本文简单介绍了脐带血干细胞及其衍生物的研究现状和主要的临床应用。

关键词:脐带血细胞;移植;临床应用

中图分类号:R457.1 Q291 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-549X(2021)6-0673-04

Progress in clinical application of umbilical cord blood cells SUN Yingfei, TAO Bo, REN Qijie. AVIC (Ningxia) Biology Co.,Ltd, Yinchuan 750004, China

Abstract:In recent years, human cord blood has become an important source of stem cells, stromal cells and immune cells in cell therapy. Cord blood stem cells, as one of the sources of hematopoietic stem cell transplantation, have been used to treat many malignant diseases, blood diseases, immunodeficiency diseases and inherited metabolic diseases. With the development of biological and medical technology, the application of cord blood has become more and more widespread. This article briefly introduces the research status and main clinical applications of cord blood stem cells and their derivatives.

Key words:cord blood cells; transplantation; clinical application

脐带血是胎儿娩出后残留在脐带和胎盘中的血液。自 1988 年脐带血(umbilical cord blood,UCB)移植首次用于治疗患有 Fanconi 贫血的儿童以来^[1],脐带血已经成为造血干细胞(hematopoietic stem cells,HSC)移植的主要来源之一,被用于治疗血液和免疫系统疾病、再生障碍性贫血、白血病、淋巴瘤和某些遗传代谢性疾病^[2]。UCB 采集简单,且 UCB 细胞的独特特性使其适合用于细胞疗法,在过去的几十年中 UCB 作为 1 种具有治疗潜力的细胞来源出现在许多医学领域。本文就脐血造血干细胞及其衍生物的临床研究及临床应用作介绍如下。

1 脐带血造血干细胞移植的特性及应用

1.1 脐带血造血干细胞移植的特性 造血干细胞移植通常是指将各种来源(骨髓、外周血或脐带血)的造血干细胞在患者接受化疗或放疗后,通过静脉输注等方式植入患者体内,重建或修复患者的造血及免疫功能。相较于其他 HSC 来源,脐带血造血干细胞(umbilical cord blood hematopoietic stem cells,UCB-HSCs)移植具有如下优点:1)UCB 来源丰富、采集方式简单方便、无伦理问题;2)UCB 含有丰富的造血干细胞,其增殖能力高于骨髓造血干细胞^[2];3)配型概率高。UCB 移植不需严格的 HLA 匹配,可为那些难以找到匹配物的患者提供更好的干细胞来源。有经验表明使用不完全匹配的脐血细胞与匹配的骨髓移植后移植后的安全性没有明显差异^[3]。脐血移植需进行至少 8 个基因座高分辨率分型(HLA-A,-B,-C,DRB1)配型,而对于≤4/8 匹配的单份 UCB 需保证总有核细胞数(total nucleated cells,TNC)≥2.5×10⁷个/kg 以及 CD34⁺细胞数≥1.5×10⁵个/kg^[2];4)脐带血移植后移植植物抗宿主病(graft versus-host disease,GVHD)的风险

相对较低。

当然,脐带血移植(cord blood transplantation,UCBT)也存在一些缺点,包括缓慢的免疫重建效率导致的移植后感染以及非复发死亡率的增加等^[2]。UCB 移植中总有核细胞数和 CD34⁺细胞数的多少是移植成功的关键,并常被用于 UCB 单元质量的评估。由于单份 UCB 体积限制造成的造血干细胞数量不足会导致造血功能恢复延迟和免疫重建时间的延长,并与移植相关的高死亡率和移植失败率的增加有关。为了增加细胞的治疗剂量,多项扩增方案和双份 UCB 单元的移植策略已被开发利用。研究显示利用芳烃受体拮抗剂 Stem-Regenin-1(SR-1)的扩增方案可以使单份 UCB 中 CD34⁺细胞增加 330 倍^[4],无移植失败,扩增明显和造血恢复增强暗示该方案可能会减轻 UCB 移植的局限性。目前双份 UCB 移植的安全性已被诸多临床试验验证^[5,6]。但也有学者发现,就血液学恢复,移植相关死亡率(transplant-related mortality,TRM),无病生存期(disease-free survival,DFS)或整体生存率(overall survival,OS)而言,双单位 UCBT 没有比单个 UCBT 更具优势。同种异体反应增加与双单位 UCB 引起的移植植物抗移植效应(the graft-versus-graft effect,GVG)相关,部分双单位 UCBT 会导致Ⅱ~Ⅳ级急性 GVHD 和广泛慢性 GVHD 的发生率增加。但是因为双单位 UCBT 之后的复发风险降低,某些患者(例如复发风险高的患者)可能会从双单位 UCBT 中受益,但这一可能性还有待在以后的随机试验中进一步阐明^[7]。

其他促进移植成功的方法还包括改善 UCB 细胞向骨髓归巢的能力和减少感染等。Aljitawi 等^[8]研究显示,系统性降低宿主中 EPO 的水平或阻断 EPO-EPOR 信号传导可能是同种异体 UCB 移植后改善 BM 归巢和植入的有效策略,并在已完成的临床试验(www.ClinicalTrials.gov:NCT02099266)中

得到验证。Yu 等^[9]临床研究结果显示,UCBT 中较高剂量的环磷酰胺联合氟达拉滨调理是治疗血液系统疾病的有效方法,可以增强脐带血干细胞的植入效率,促进移植后的免疫重建并改善了总生存率。减少感染的努力还包括使用细胞毒性 T 淋巴细胞来减少病毒感染^[10]等。其他改善移植效果的策略还包括使用岩藻糖基化、高压氧等^[11-12]。

1.2 脐带血造血干细胞移植的应用 UCB-HSC 具有调节人体免疫系统的功能,在治疗一些造血系统疾病,心血管疾病,恶性肿瘤,自身免疫性疾病,神经性疾病,代谢性疾病等方面都取得了不同的疗效。

1.2.1 UCB-HSC 在血液系统的应用 脐带血造血干细胞移植作为治疗重型 β -地中海贫血最有效的方法,已被广泛用于该病的临床治疗^[13-14]。另外,在没有合适骨髓(Bone marrow, BM)供体的情况下,可以选择 UCBT 作为特发性和遗传性骨髓衰竭(Bone marrow failure, BMF)综合征的一种治疗方法^[15]。由于婴儿急性白血病预后很差,某些患者常常会进行异基因造血干细胞移植,因脐带血 GVHD 风险低、移植抗白血病作用强、容易获得等优点, Ruggeri 等^[16]建议对诊断为完全缓解的急性白血病婴儿患者,可以选择 UCBT 作进一步治疗。Bojic 等^[17]对缺乏干细胞供体和曾经经历干细胞移植失败的 25 例患者进行了 27 次 UCBT 后,证明 UCB 可以作为供体缺乏患者的替代移植来源,并且是先前经历干细胞移植失败患者的可行治疗选择。据报道 1 项供体脐带血干细胞移植治疗血液系统恶性肿瘤的项目已完成(NCT01093586),该项目 II 期试验研究了供体脐带血干细胞移植在治疗血液系统恶性肿瘤患者中的效果。相关患者在进行清髓性化疗后输注双单位 UCB,确定+180d 的总生存时间,并统计了高危血液恶性肿瘤患者的血液学和免疫重建率。证明 UCBT 有助于患者骨髓制造干细胞、白细胞和血小板,并且移植前给予抗胸腺细胞球蛋白,移植后给予环孢素和霉酚酸酯可以有效地减轻人体正常细胞对移植物的排斥反应。另外 Gamida 公司的 NiCord 已经获得了 FDA 的突破性认证。NiCord 产品是运用 NAM(nicotinamide, NAM)技术将脐带血中的细胞在体外培养增殖获得的细胞移植,其中含有丰富的干细胞、祖细胞和调节免疫功能的髓样树突状细胞,用于高危血液系统恶性肿瘤患者。目前正在进行 1 项 III 期注册试验(NCT02730299),用于评估 NiCord 相对于标准脐带血用于异基因造血干细胞(骨髓)移植治疗白血病和淋巴瘤的疗效及安全性。

脐血造血干细胞与其他类干细胞的联合使用可以获得良好的治疗效果。刘等^[18]通过对 127 例重型再生障碍性贫血患者实施 haplo-HSCT 联合第 3 方脐带血干细胞移植,确定了两者联合的疗效和较好的安全性。蔡等^[19]利用外周血联合脐带血进行异基因造血干细胞移植治疗恶性血液病且疗效良好,并发现在>50 岁的未缓解高危受者中,采用恰当的预处理方案预防 GVHD,不会增加移植后 aGVHD 和病毒感染的发生率,并可延长患者的存活时间。

1.2.2 UCB-HSC 在神经系统的应用 近些年 UCB 在治疗神经系统疾病,包括脑瘫、缺氧缺血性脑病、脑外伤和自闭症等方面也取得了不错的进展^[2]。新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxie-ischemic encephalopathy, HIE)是 1 种严重的疾病,患儿多有神经系统障碍,包括脑瘫和智力障碍。临床前研究

表明,脐带血细胞移植有助于新生儿 HIE 的恢复。Tsuji 等^[20]对患有严重窒息的 6 名新生儿输注处理过的 UCB,在 18 个月大时,4 名婴儿的神经功能发育正常,没有任何损害,但 2 名婴儿出现了脑瘫。这项实验研究初步表明,UCB 细胞疗法是可行且安全的。

1.2.3 UCB-HSC 在代谢性疾病中的应用 Tang 等回顾探究了数例 UCBT 治疗高雪氏病的报告,并分析了 UCBT 在高雪氏病中的疗效。所有患者均获得供体完全嵌合,移植后 1 个月,80%以上患者的 β -葡萄糖脑苷脂酶水平恢复正常,多数骨痛和肝肿大得到缓解,生长延迟得到改善。众多报告表明异体 UCBT 可能成为高雪氏病的 1 种永久治愈方法,并且可能对该病患者具有长期益处^[21]。

2 脐带血非造血干细胞的研究及应用

近年来,随着科技的发展与进步,细胞免疫疗法已成为多种肿瘤治疗的重要手段,利用自体或异体的干细胞经过体外诱导、激活、扩增得到免疫效应细胞回输到患者体内,进而杀伤肿瘤细胞、提高患者的免疫能力,达到治疗和预防肿瘤复发的目的^[2]。UCB 主要用作 HSC 的来源,但 UCB 中还有一部分非 HSC,常用于临床的脐血细胞还包括 T 细胞,调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs),自然杀伤细胞(natural killer cells, NK)和间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)等,更多细胞类型的研究扩展并优化了 UCB 在免疫治疗中的应用。

2.1 UCB 调节性 T 细胞与 GVHD Tregs 参与机体内免疫自我耐受和免疫稳态的维持,临床前期试验和初步临床数据表明离体 UCB 衍生的 Treg 扩展物对于预防急性 GVHD 有一定的临床疗效^[22-23]。与成人外周血(peripheral blood, PB)相比,UCB Tregs 具有更高的扩增能力,单个 UCB 单元可以生成约 $(1\sim4)\times10^9$ 个 Tregs,另外 UCB Tregs 还具有良好的维持 Foxp3 表达的能力,使其在扩增后能够保持强大的抑制能力和稳定性^[24]。Brunstein 等^[23]报道了曾经接受双重 UCBT 的患者体内继续注入扩增后 UCB Tregs 的可行性和安全性,证明利用 KT64/86 APC 扩增的 UCB Tregs 移植可以降低接受双重 UCBT 患者发生急性 GVHD 的风险。Kellner 等^[25]将 UCB 衍生的 Tregs 与岩藻糖基转移酶一起孵育,发现此方案可以提高 Tregs 归巢于目标组织的能力,从而起到预防 GvHD 的效果。这些结果让使用第 3 方 UCB Tregs 进行免疫治疗的人们看到了更多的希望。

2.2 UCB NK 细胞的研究及应用 NK 细胞是先天性免疫淋巴细胞,在防御病毒感染和阻止恶性转化方面发挥着重要作用。因为 UCB 的直接可用性以及 UCB 中 NK 细胞的高频率使得 UCB 成为 NK 细胞的来源之一^[26]。此外,与 PB NK 细胞相比,UCB NK 细胞具有更高的骨髓归巢受体 CXCR4 表达,这表明 UCB NK 细胞可能具有更大的归巢骨髓的潜力^[27]。已经有学者建立了高效的人工 APC 介导的 UCB NK 细胞体外扩增方案。目前该方法正应用于以下 2 项临床试验,1 项正在测试慢性淋巴细胞性白血病患者输注扩增的 UCB NK 细胞的可行性和安全性(NCT01619761),另 1 项 II 期临床试验研究了与依洛珠单抗、来那度胺和高剂量美法仑联合使用时,脐血来源的自然杀伤细胞的副作用和最佳剂量,并观察它们在多发性骨髓瘤患者治疗中的效果

(NCT01729091)。

近年来, NK 细胞在治疗老年急性髓细胞白血病(acute myelogenous leukemia, AML)中显示出了不错的疗效。有 10 例形态完全缓解的老年急性髓细胞白血病患者(acute myelogenous leukemia, AML)在淋巴结化疗后接受了 HLA 部分匹配的脐带血 CD34⁺造血干细胞和祖细胞(hematopoietic stem and progenitor cells, SPC)体外产生的 NK 细胞产物的移植治疗,结果显示移植治疗效果良好^[28]。另 1 项 I 期临床试验中发现过继转移的记忆 NK 细胞在 AML 患者中得到增殖和扩增,并表现出对白血病靶标的强大反应^[29]。这些临床试验表明, HSPC-NK 细胞的过继转移是 AML 中有希望的、潜在的、“现成的”翻译免疫疗法。目前临床上 NK 细胞也常用于复发治疗。Hoogstad-van 等^[30]在 I 期临床试验中研究了同种异体 UCB-NK 细胞在复发性卵巢癌治疗中的潜力及安全性,结果表明 UCB NK 在患者腹膜内输注后被高度激活,并表达出较强的细胞毒性,在不进行环磷酰胺和氟达拉滨预处理的情况下证明了 UCB-NK 细胞治疗的安全性以及 NK 细胞的扩增效果,该试验为常规二线化疗后输注 UCB-NK 细胞提供了理论依据。

2.3 UCB MSCs 的临床应用 UCB 也是 MSCs 的来源之一, UCB MSCs 具有较低的免疫原性,对先天和适应性免疫细胞具有多种免疫调节作用^[31-32],在临床及再生医学的应用上具有很大的发展潜能。在心血管疾病的临床试验中^[33],有 25 名难治性重型再生障碍性贫血(refractory severe aplastic anemia, RSAA)患者接受了 UC-MSC 联合同胞相合供者及无关供者的外周血干细胞移植,确定了 UC-MSC 联合异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗 RSAA 的确切疗效和较好的安全性。Ahn 等^[34]利用人脐带血间充质干细胞在早产儿支气管肺发育不良的治疗中体现了移植的安全性和一定的疗效,该项目注册的临床试验(NCT01632475)正在对接受移植的患者进行随访和评估。有研究表明 UCB 来源的 MSCs 可能代表了 β 细胞生成的重要生物学资源,具有补充 β 细胞数量和功能的潜力,同时也是 I 型糖尿病(diabetes mellitus type I, T1DM)治疗中免疫调节细胞的来源,为 T1DM 治疗提供了 1 种有希望且安全的方法。如今脐带血 MSC 在治疗脑梗死^[35]、心肌梗死^[36]、关节炎^[37]、中度至重度特应性皮炎^[38]等方面均取得了不同水平的改善作用。

MSCs 具有良好的免疫调节及组织修复作用,新冠肺炎期间 MSCs 在中重症 COVID-19(corona virus disease 2019, COVID-19)患者的治疗过程中显示了一定的疗效。新冠肺炎初期,国内有关脐带血来源细胞的临床试验已经有 4 项:1)脐带血单个核细胞治疗重症及危重症 COVID-19 的安全性和有效性研究;2)脐血 NK 细胞联合脐血间充质干细胞用于治疗 COVID-19 的临床研究;3)脐血间充质干细胞用于治疗 COVID-19 的临床研究;4)脐血单个核细胞用于治疗 COVID-19 的临床研究,其中就有 2 项是关于 UC-MSC 的应用。有报道显示,部分中重症 COVID-19 患者在常规治疗的同时多次接受 UC-MSC 静脉输注,移植物的安全性及耐受性良好,可以在一定程度上延缓疾病的恶化并改善呼吸功能,但脐带血来源的 MSCs 治疗效果有限^[39-40]。

2.4 脐带血来源的内皮祖细胞的应用 多项研究表明,内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPC)的移植可以恢复

患有内皮功能障碍和最初剥脱患者的内皮功能。Kim 等^[41]试验显示在相同的初始培养条件下, EPC 和 MSC 可以同时从 UCB 衍生而来,晚期 EPC 和 MSC 通过常见的体液机制可以有效地介导梗塞的修复;Yin 等^[42]研究了冷冻保存的人 UCB 衍生的 EPC 输注对裸鼠颈动脉损伤修复的作用,确定了经冷冻保存的 UCB-MNCs 衍生的 EPC 和 HPB-EPC 比 PPB-EPC 对细胞因子和血管损伤表现出更好的修复效果。对于具有多种心血管危险因素的患者,冷冻保存和冷冻保存的自体 UCB-EPC 或 HPB-EPC 可能是 1 种有希望的血管保护方法。

3 展望

目前,UCB 已经作为造血干细胞的主要来源之一,多用于血液系统疾病的治疗以及对神经系统疾病、免疫性疾病的改善等。UCB 干细胞及其衍生物正逐步用于神经性及心脏疾病治疗、组织修复及美容行业等。但同时,脐带血的应用也存在诸多问题,例如对于要用作各种细胞疗法的细胞类型的质量标准难以统一;细胞纯化、活化以及细胞扩增的最佳条件有待验证;脐带血干细胞移植后免疫重建的效率、安全性等问题还需要进一步研究。在中国,人口器官移植需求非常大,而 UCB 的来源容易,若能将其分离纯化出的细胞及各类衍生物广泛用于组织修复和各种疾病的改善和治疗,将是广大人类的福音。

参考文献

- [1] Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med*, 1989, 321(17):1174-1178.
- [2] Berghlund S, Magalhães I, Gaballa A, et al. Advances in umbilical cord blood cell therapy: the present and the future. *Expert Opin Biol Ther*, 2017, 17(6):691-699.
- [3] Strong A, Gračner T, Chen P, et al. On the value of the umbilical cord blood supply. *Value Health*, 2018, 21(9):1077-1082.
- [4] Wagner JE, Jr, Brunstein CG, Boitano AE, et al. Phase I/II trial of stem regenin-1 expanded umbilical cord blood hematopoietic stem cells supports testing as a stand-alone graft. *Cell Stem Cell*, 2016, 18(1):144-155.
- [5] Gluckman E. Role of HLA matching in single umbilical cord blood transplantation outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26(3):e53-e54.
- [6] Mayani H, Wagner JE, Broxmeyer HE. Cord blood research, banking, and transplantation: achievements, challenges, and perspectives. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55(1):48-61.
- [7] Wang L, Gu ZY, Liu SF, et al. Single-versus double-unit umbilical cord blood transplantation for hematologic diseases: A systematic review. *Transfus Med Rev*, 2019, 33(1):51-60.
- [8] Aljawi OS, Paul S, Ganguly A, et al. Erythropoietin modulation is associated with improved homing and engraftment after umbilical cord blood transplantation. *Blood*, 2016, 128(25):3000-3010.
- [9] Yu ZP, Ding JH, Sun AN, et al. A new conditioning regimen can significantly promote post-transplant immune reconstitution and improve the outcome of umbilical cord blood transplantation for patients. *Stem Cells Dev*, 2019, 28(20):1376-1383.
- [10] Gerdemann U, Katari UL, Papadopoulou A, et al. Safety and clinical

- efficacy of rapidly-generated trivirus-directed T cells as treatment for adenovirus, EBV, and CMV infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Mol Ther*, 2013, 21(11):2113-2121.
- [11] Popat U, Mehta RS, Rezvani K, et al. Enforced fucosylation of cord blood hematopoietic cells accelerates neutrophil and platelet engraftment after transplantation. *Blood*, 2015, 125(19):2885-2892.
 - [12] Kurita N, Goshio M, Yokoyama Y, et al. A phase I/II trial of intrabone marrow cord blood transplantation and comparison of the hematological recovery with the Japanese nationwide database. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52(4):574-579.
 - [13] 章毅, 熊荣华, 陈亮, 等. 脐带血造血干细胞移植治疗重型 β -地中海贫血研究进展. *现代医药卫生*, 2016, 32(11):1691-1693.
 - [14] Jaing TH, Hung IJ, Yang CP, et al. Unrelated cord blood transplantation for thalassaemia; a single-institution experience of 35 patients. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(1):33-39.
 - [15] Pagliuca S, Ruggeri A, Peffault de Latour R. Cord blood transplantation for bone marrow failure syndromes; state of art. *Stem Cell Investig*, 2019, 6:39.
 - [16] Ruggeri A, Volt F, Locatelli F, et al. Unrelated cord blood transplantation for acute leukemia diagnosed in the first year of life: Outcomes and risk factor analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(1):96-102.
 - [17] Bojic M, Worel N, Sperr W. R, et al. Umbilical cord blood transplantation is a feasible rescue therapeutic option for patients suffering from graft failure after previous hematopoietic stem cell transplantation. *Oncology*, 2016, 90(3):160-166.
 - [18] 刘立民, 张彦明, 周惠芬, 等. 单倍型造血干细胞联合第三方脐血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血 127 例临床观察. *中华血液学杂志*, 2018, 39(08):624-628.
 - [19] 蔡宇, 杨隽, 姜杰玲, 等. 外周血联合脐血模式单倍体异基因造血干细胞移植治疗恶性血液病. *中华器官移植杂志*, 2018, 39(06):327-332.
 - [20] Tsuji M, Sawada M, Watabe S, et al. Autologous cord blood cell therapy for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy: a pilot study for feasibility and safety. *Sci Rep*, 2020, 10(1):4603.
 - [21] Tang X, Luan Z, Wu N, et al. Treatment of Gaucher disease with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; report of three cases and review of literatures. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2015, 53(11):810-816.
 - [22] Yun HD, Varma A, Hussain MJ, et al. Clinical relevance of immunobiology in umbilical cord blood transplantation. *J Clin Med*, 2019, 8(11).
 - [23] Brunstein CG, Miller JS, McKenna DH, et al. Umbilical cord blood-derived T regulatory cells to prevent GVHD: kinetics, toxicity profile, and clinical effect. *Blood*, 2016, 127(8):1044-1051.
 - [24] Do JS, Zhong F, Huang AY, et al. Foxp3 expression in induced T regulatory cells derived from human umbilical cord blood vs. adult peripheral blood. *Bone Marrow Transplant*, 2018, 53(12):1568-1577.
 - [25] Kellner JN, Delemarre EM, Yvon E, et al. Third party, umbilical cord blood derived regulatory T-cells for prevention of graft versus host disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: feasibility, safety and immune reconstitution. *Oncotarget*, 2018, 9(86):35611-35622.
 - [26] Prabhu SB, Rathore DK, Nair D, et al. Comparison of human neonatal and adult blood leukocyte subset composition phenotypes. *PLoS One*, 2016, 11(9):e0162242.
 - [27] Sarvaria A, Jawdat D, Madrigal JA, et al. Umbilical cord blood natural killer cells, their characteristics, and potential clinical applications. *Front Immunol*, 2017, 8:329.
 - [28] Dolstra H, Roeven MWH, Spanholtz J, et al. Successful transfer of umbilical cord blood CD34(+) hematopoietic stem and progenitor-derived NK cells in older acute myeloid leukemia patients. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(15):4107-4118.
 - [29] Romee R, Rosario M, Berrien-Elliott MM, et al. Cytokine-induced memory-like natural killer cells exhibit enhanced responses against myeloid leukemia. *Sci Transl Med*, 2016, 8(357):357ra123.
 - [30] Hoogstad-van Evert J, Bekkers R, Ottevanger N, et al. Intraperitoneal infusion of ex vivo-cultured allogeneic NK cells in recurrent ovarian carcinoma patients (a phase I study). *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(5):e14290.
 - [31] Shin TH, Kim HS, Kang TW, et al. Human umbilical cord blood-stem cells direct macrophage polarization and block inflammasome activation to alleviate rheumatoid arthritis. *Cell Death Dis*, 2016, 7(12):e2524.
 - [32] Kang SY, Park DE, Song WJ, et al. Immunologic regulatory effects of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in a murine ovalbumin asthma model. *Clin Exp Allergy*, 2017, 47(7):937-945.
 - [33] 赵鸣悦, 符博文, 王倩, 等. 脐血间充质干细胞在难治性重型再生障碍性贫血异基因造血干细胞移植中的应用. *中华血液学杂志*, 2019, (09):726-731.
 - [34] Stiner R, Alexander M, Liu G, et al. Transplantation of stem cells from umbilical cord blood as therapy for type I diabetes. *Cell Tissue Res*, 2019, 378(2):155-162.
 - [35] 田立平, 王晶晶, 赵凯龙. 人脐带血间充质干细胞治疗脑梗死的临床效果观察. *临床合理用药杂志*, 2018, 11(26):109-110.
 - [36] 荆宇澄, 郑明奇, 王乐, 等. 人脐带血间充质干细胞治疗心肌梗死的机制及临床研究现状. *中国误诊学杂志*, 2018, 13(05):215-218.
 - [37] Arrigoni C., D'Arrigo D, Rossella V, et al. Umbilical cord MSCs and their secretome in the therapy of arthritic diseases: A research and industrial perspective. *Cells*, 2020, 9(6).
 - [38] Kim HS, Lee JH, Roh KH, et al. Clinical trial of human umbilical cord blood-derived stem cells for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: phase I/IIa studies. *Stem Cells*, 2017, 35(1):248-255.
 - [39] Tao J, Nie Y, Wu H, et al. Umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in treating a critically ill COVID-19 patient. *J Infect Dev Ctries*, 2020, 14(10):1138-1145.
 - [40] Meng F, Xu R, Wang S, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell therapy in patients with COVID-19: a phase I clinical trial. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):172.
 - [41] Kim SW, Jin HL, Kang SM, et al. Therapeutic effects of late outgrowth endothelial progenitor cells or mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord blood on infarct repair. *Int J Cardiol*, 2016, 203:498-507.
 - [42] Yin Y, Liu H, Wang F, et al. Transplantation of cryopreserved human umbilical cord blood-derived endothelial progenitor cells induces recovery of carotid artery injury in nude rats. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6(1):37.

(2020-06-24 收稿, 2021-04-13 修回)

本文编辑:夏玲