

间充质干细胞治疗移植抗宿主病的研究进展

王雨嫣¹, 董腾云^{2,3}, 冯珊⁴, 王华芳^{5*}

(1. 长江大学附属第一医院, 湖北 荆州 434000; 2. 武汉光谷中源协和细胞基因科技有限公司, 湖北 武汉 430206; 3. 武汉光谷中源药业有限公司, 湖北 武汉 430206; 4. 先策医药科技(武汉)有限公司, 湖北 武汉 430073; 5. 华中科技大学同济医学院附属协和医院, 湖北 武汉 430022)

[摘要] 目前, 激素类药物是治疗急性移植抗宿主病(aGVHD)的标准首选药物。aGVHD的二线治疗药物有巴利昔单抗、甲氨蝶呤(MTX)、芦可替尼等。抗胸腺细胞球蛋白(ATG)、间充质干细胞(MSCs)、粪菌移植等在治疗移植抗宿主病(GVHD)方面也有应用。近年来, 不少基础以及临床研究将MSCs应用在异基因造血干细胞移植后GVHD的预防和治疗方面。MSCs可通过细胞间接触而释放免疫调节因子来实现免疫抑制功能。可溶性因子、氧浓度、toll样受体配体(TLR)、MSCs注射剂量、免疫抑制剂的采用和温度控制等因素影响了MSCs在GVHD中的治疗效果, 但具体机制有待进一步研究。大多数研究显示MSCs治疗对急性慢性GVHD均有益处, 但由于缺乏大规模的随机对照试验, 这一结果仍有待证实。对目前治疗GVHD的主要方法进行总结, 着重于前沿技术MSCs的临床研究和作用机制, 并且对进一步发展新的治疗策略提出相应观点。

[关键词] 移植抗宿主病; 间充质干细胞; 临床试验

[中图分类号] R457.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094(2023)01-0006-10

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2023.01.002

Research Progress of Mesenchymal Stem Cells for Graft-versus-Host Disease

WANG Yuyan¹, DONG Tengyun^{2,3}, FENG Shan⁴, WANG Huafang⁵

(1. The First Affiliated Hospital of Yangtze University, Jingzhou 434000, China; 2. Wuhan Optics Valley Vcanbio Cell & Gene Technology Co., Ltd., Wuhan 430206, China; 3. Wuhan Optics Valley Zhongyuan Pharmaceutical Co., Ltd., Wuhan 430206, China; 4. SciTrials Medical Technology, Ltd., Wuhan 430073, China; 5. Union Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China)

[Abstract] Currently, hormonal drugs are the first choice for the treatment of acute graft-versus-host disease (aGVHD). The second-line treatment drugs for aGVHD include basiliximab, methotrexate (MTX), ruxolitinib, etc. Antithymocyte globulin (ATG), mesenchymal stem cells (MSCs), and fecal bacterial transplantation are also used in the treatment of GVHD. In recent years, MSCs employed for the prevention and treatment of GVHD after allo-HSCT have generated a wealth of basic and clinical research. MSCs can achieve immunosuppressive function through cell-to-cell contact and release of immunomodulatory factors. Soluble factors, oxygen concentration, distinct ligands of Toll-like receptors (TLR), injection dose, immunosuppressant adoption and temperature control are engaged in the therapeutic effects of MSCs, yet their underlying mechanisms remain to be elucidated. Most studies have revealed that MSCs therapy could benefit acute and chronic GVHD, but that still remains to be confirmed due to lack of large-scale randomized controlled trial. This paper summarizes the main treatment methods for GVHD, with focus on the clinical research and mechanism of the cutting-edge technology of MSCs, and attempts to provide some insight for further development of new therapeutic strategies.

[Key words] graft-versus-host disease; mesenchymal stem cell; clinical trial

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是治疗多种血液系统疾病的有效方法。单倍型造血干细胞移植

(haploidentical hematopoietic stem cell transplantation, haplo-HSCT)的成功促进了我国造血干细胞移植病例数量的快速增长^[1-3]。据中国造血干细胞移植登记组报告, 2019年我国140家单位实施allo-HSCT近万例, 其中haplo-HSCT占60%^[4]。尽管allo-HSCT的疗效不断改善, 移植抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)仍是主要的合并症和死亡原

接受日期: 2022-09-10

***通信作者:** 王华芳, 主任医师, 博士生导师;

研究方向: 造血干细胞移植;

Tel: 027-85726114; **E-mail:** whf2019@hust.edu.cn

因^[4]。

目前,有关急性移植物抗宿主病(acute graft versus host disease, aGVHD)的病理、生理机制尚不明确。临床上治疗 aGVHD 首选方法仍是激素疗法,但易产生耐药性^[5]。研究显示,对于激素耐药的 GVHD 患者,采用激素联合霉酚酸酯、抗肿瘤坏死因子抗体、人源化抗 CD25 等的治疗并没有延长病人的长期生存率^[6-7]。因此,临床急需探索治疗激素耐药的 aGVHD 的方法,以期延长患者的生存期。

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一种具有多能间充质分化潜能的异质性基质细胞。体外和动物实验结果表明, MSCs 具有免疫抑制、调节血管生成和修复内源性组织的特性^[8-9]。临床试验已经验证了 MSCs 在自身免疫和炎症条件下的效用^[10]。特别是在 allo-HSCT 中,已有多项研究证实, MSCs 可治疗 aGVHD 和慢性移植物抗宿主病(chronic graft versus host disease, cGVHD),以及 MSCs 与造血干细胞共移植用以预防 GVHD,可以增加造血干细胞移植的成功率^[11]。为了更广泛地将 MSCs 应用于 GVHD 的临床治疗,现针对治疗 GVHD 的临床试验进展、MSCs 的临床应用研究和作用机制予以综述。

1 移植物抗宿主病的定义

GVHD 是指异基因造血干细胞移植后,供者的 T 淋巴细胞受到受者抗原刺激后进攻受者靶细胞而出现的一系列不良反应^[12]。美国国立卫生研究院(National Institute of Health, NIH)在临床上将 GVHD 分为 aGVHD、cGVHD 和重叠综合征 3 种。其中 aGVHD 根据供者淋巴细胞回输(donor lymphocyte infusion, DLI)的时间分为经典 aGVHD 和晚发 aGVHD。经典 aGVHD 一般是指发生在移植后或 DLI 后 100 d 以内(包括第 100 天),主要表现为皮肤、胃肠道和肝脏 3 个器官的炎性反应,如典型皮疹、腹部绞痛、腹泻、胆红素升高^[13];晚发 aGVHD 是指临床表现为 aGVHD 但发生在移植或 DLI 100 d 后,常与减停免疫抑制剂有关,包括以下几种情况:100 d 后新发生的 aGVHD、已获控制的经典 aGVHD 在 100 d 后再激活、经典 aGVHD 延续

至 100 d 后。cGVHD 发生在移植或 DLI 后的任何时间,其临床表现类似于自身免疫性疾病,具体表现为皮肤出现苔藓样变或硬皮样变、口腔黏膜干燥、眼部干燥、胆汁淤积等。重叠综合征是指同时存在 aGVHD 和 cGVHD 的临床表现,被视为 cGVHD 的重叠亚型^[14-15]。

根据受累器官的累及程度, aGVHD 分为 4 种类型: I 型(轻度)、II 型(中度)、III 型(重度)和 IV 型(重度)。研究显示,中度和重度 aGVHD 发生率为 13%~47%,发生率的差异主要与性别、年龄、移植类型、HLA 不相合的位点数量以及 aGVHD 的预防方案不同有关:在同胞全相合移植中, II~IV、III/IV 度 aGVHD 发生率分别为 13%~35%和 5.0%~7.7%;在非血缘供者移植中, II~IV、III/IV 度 aGVHD 发生率分别为 12.5%~47.0%和 6.6%~13.5%;在 haplo-HSCT 中 II~IV、III/IV 度 aGVHD 发生率分别为 18.5%~43.9%和 7.9%~13.8%;在脐血移植中, II~IV、III/IV 度 aGVHD 发生率分别为 28.0%~30.6%和 15.0%~19.4%;在接受同胞全相合移植的再生障碍性贫血患者中,重度 aGVHD 发生率最低^[4]。

2 治疗移植物抗宿主病的临床试验

截至 2022 年 4 月 26 日,在 ClinicalTrials.gov 网站上搜索到治疗 GVHD 的研究(未暂停、未终止、未撤销)有 698 个,研究数量较多的是北美洲、欧洲和东亚,分别是 399、152 和 89 个。用 MSCs 治疗 GVHD 的研究(未暂停、未终止、未撤销)有 45 个,其中,东亚 14 个、北美洲 12 个以及欧洲 11 个。

截至 2022 年 4 月 26 日,在中国临床试验注册中心搜索“移植物抗宿主病”,相关药物临床试验共 23 个(见表 1),其中干细胞治疗 GVHD 研究共 6 个,有探索性研究、II 期、IV 期研究。其他为抗胸腺细胞球蛋白(antithymocyte globulin, ATG)、芦可替尼、西罗莫司、粪菌移植等的研究。关于芦可替尼的研究大多是上市后的 IV 期研究。

截至 2022 年 4 月 26 日,国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)登记的获得临床试验默示许

可的治疗 GVHD 的临床试验共 19 个 (见表 2), 其中 6 个为干细胞治疗 GVHD 的临床试验。

表 1 中国临床试验注册登记 GVHD 药物临床试验列表

Table 1 The list of GVHD drug clinical trials in Chinese Clinical Trials Registry

序号	注册号	注册题目	研究疾病	研究阶段	研究设计	经费或物资来源	研究实施时间	申办单位
1	ChiCTR2200057857	羊膜上皮干细胞滴眼液治疗慢性移植抗宿主病相关干眼症: 单臂、开放性临床研究	眼部移植抗宿主病	探索性研究 / 预试验	单臂	国家重点研究计划 (2017YFA0105502)	2022-03-30—2023-12-30	中国人民解放军陆军军医大学新桥医院
2	ChiCTR2000035740	评价 hUC-MSC PLEB001 治疗激素耐药的急性移植抗宿主病 (aGVHD) 的研究	激素耐药的 aGVHD	II 期临床试验	随机平行对照	自筹经费	2020-08-05—2023-12-05	铂生卓越生物科技 (北京) 有限公司
3	ChiCTR1900025689	脐带源间充质干细胞替代或部分替代钙调磷酸酶抑制剂用于移植后钙调磷酸酶抑制剂不耐受儿童的有效性和安全性的前瞻性、单中心研究	GVHD	探索性研究 / 预试验	单臂	脐带源间充质干细胞来源北京市脐带血造血干细胞库和北京佳宸弘生物技术有限公司免费提供, 不产生额外费用	2019-09-06—2019-12-10	中国人民解放军总医院第七医学中心
4	ChiCTR1900022292	脐带来源间充质细胞预防单倍体造血干细胞移植后移植抗宿主病临床研究	GVHD	IV 期临床试验	随机平行对照	国家重点研究计划课题 (2017YFA0105501)	2019-04-02—2021-12-31	陆军军医大学新桥医院血液科
5	ChiCTR-ONC-17011480	人脐带血来源的间充质干细胞治疗异基因造血干细胞移植后移植抗宿主病的临床研究	GVHD	治疗新技术临床试验	单臂	天津市卫生局 / 第一中心医院	2017-06-01—2019-05-31	天津市第一中心医院
6	ChiCTR-TRC-0900053	开放、随机对照性评价体外扩增骨髓间充质干细胞治疗广泛慢性移植抗宿主病的安全性及疗效研究	cGVHD	治疗新技术临床试验	随机平行对照	自费	2009-09-01—2013-12-31	广东省人民医院、广东省医学科学院血液科
7	ChiCTR2200058886	西罗莫司联合强的松 vs 强的松作为初始治疗新诊断的中、重度慢性 GVHD 的临床研究	cGVHD	上市后研究 / IV	随机平行对照	无	2022-04-12—	陆军军医大学新桥医院血液病医学中心
8	ChiCTR2100054899	探究 0.05% 环孢素 (CsA) 滴眼液对慢性移植抗宿主眼病的疗效	cGVHD	上市后研究 / IV	非随机对照试验	研究者经费出资	2021-01-01—2022-11-01	北京大学第三医院
9	ChiCTR2100053519	芦可替尼预防急性移植抗宿主病预试验研究	aGVHD	探索性研究 / 预试验	非随机对照试验	自筹	2019-02-01—2022-12-31	河北医科大学第二医院
10	ChiCTR2100045718	芦可替尼联合西罗莫司预防异基因造血干细胞移植术后移植抗宿主病 (GVHD) 的临床研究	异基因造血干细胞移植术后 GVHD	上市后研究 / IV	非随机对照试验	自筹	2021-04-15—2024-04-15	四川省人民医院、电子科技大学附属医院
11	ChiCTR2100045163	粪菌移植治疗异基因造血干细胞移植后肠道急性移植抗宿主病的安全性及有效性的单中心单臂前瞻性临床研究	异基因造血干细胞移植后肠道急性移植抗宿主病	探索性研究 / 预试验	单臂	自筹	2021-01-01—2023-05-31	南昌大学第一附属医院
12	ChiCTR2100045034	小剂量芦可替尼联合钙调磷酸酶抑制剂 (CNI) 及短程甲氨蝶呤 (MTX) 方案 vs. CNI、短程 MTX 及吗替麦考酚酯 (MMF) 方案预防低剂量 ATG 体系下半相合异基因造血干细胞移植后 GVHD 的前瞻性多中心随机对照研究	GVHD	上市后研究 / IV	随机平行对照	自筹	2021-05-01—2023-01-31	浙江大学医学院附属第一医院
13	ChiCTR2000041035	芦可替尼联合小剂量激素一线治疗急性 GVHD 的随机对照研究	aGVHD	探索性研究 / 预试验	随机平行对照	无	2020-12-15—2022-12-15	中国医学科学院血液病医院 (血液学研究所)
14	ChiCTR2000040664	急性移植抗宿主病早期诊断及疗效评估的生物标志物组合的临床研究	aGVHD	诊断试验	连续入组	陆军军医大学科技创新能力提升专项项目-临床医学科研人才三类项目 (2019XLC3034)	2020-12-07—2022-12-07	陆军军医大学新桥医院血液病医学中心

续表 1

序号	注册号	注册题目	研究疾病	研究阶段	研究设计	经费或物资来源	研究实施时间	申办单位
15	ChiCTR2000038171	眼移植抗宿主病患者干眼综合治疗的安全性及有效性评估	眼移植抗宿主病	干预期研究	单臂	中山眼科中心	2020-09-01—2022-09-01	中山大学中山眼科中心
16	ChiCTR2000037452	ATG 用于异基因造血干细胞移植 GVHD 预防的精准给药研究	造血干细胞移植 GVHD	探索性研究 / 预试验	单臂	申康医院发展中心促进市级医院临床技能与临床创新三年行动计划	2020-11-01	上海市第一人民医院
17	ChiCTR2000033783	芦可替尼 (Ruxolitinib) 治疗儿童激素耐药性急 / 慢性移植抗宿主病的疗效研究	aGVHD、cGVHD	上市后研究 / IV	单臂	自筹	2020-06-03—2021-12-31	首都医科大学附属北京儿童医院
18	ChiCTR2000031618	芦可替尼联合糖皮质激素治疗异基因造血干细胞移植后急性移植抗宿主病的单中心 II 期临床研究	aGVHD	II 期临床试验	单臂	北京诺华制药有限公司	2020-06-08—2021-06-30	北京大学人民医院
19	ChiCTR2000029921	西罗莫司联合钙调磷酸酶抑制剂治疗激素治疗无效 / 依赖的慢性移植抗宿主病: 多中心、单臂、开放性临床研究	激素治疗无效 / 依赖的 cGVHD	探索性研究 / 预试验	单臂	陆军军医大学临床创新培育项目	2020-03-03—2023-03-31	陆军军医大学第二附属医院血液科
20	ChiCTR1900026602	TKI 复合他汀类药物难治性广泛性慢性移植抗宿主病的多中心临床研究	cGVHD	IV 期临床试验	随机平行对照	陆军军医大学第二附属医院重点项目 (2014YLC05)	2019-10-18—2021-10-17	陆军军医大学新桥医院血液病医学中心
21	ChiCTR1900024408	芦可替尼 (ruxolitinib) 联合依那西普治疗激素耐药性急性及慢性移植抗宿主病的疗效和安全性的多中心的 II 期临床试验	aGVHD、cGVHD	上市后研究 / IV	单臂	浙江大学医学院附属第一医院自筹科研资金	2017-01-09	浙江大学附属第一医院
22	ChiCTR2100049223	地西他滨联合 Bu/Flu 预处理方案对异基因造血干细胞移植治疗 AML/MDS 患者预后影响的随机对照研究	GVHD	探索性研究 / 预试验	随机平行对照	国家科技重大专项	2021-07-31—2023-06-30	北京大学第一医院
23	ChiCTR-OOC-16009257	异甘草酸镁在 Allo-HSCT 患者中的保肝优势及其对 GVHD 效应的影响	GVHD	其他 (观察性研究)	队列研究	中国肝炎防治基金会天晴肝病研究基金	2013-06-01—2015-12-31	重庆三峡中心医院

GVHD: 移植抗宿主病; HUC-MSCT: 脐带源间充质干细胞; TKI: 酪氨酸激酶抑制剂; ATG: 抗胸腺细胞球蛋白; Flu: 氟达拉滨; Bu: 白消安; Allo-HSCT: 异基因造血干细胞移植; AML: 急性髓系白血病; MDS: 骨髓增生异常综合征; cGVHD: 慢性移植抗宿主病

表 2 CDE 登记的获得临床试验默示许可的治疗 GVHD 的临床试验

Table 2 Clinical trials registered at CDE with implied approval for the treatment of GVHD

序号	受理号	药品名称	申请人名称	适应症	注册分类
1	CXSL2101456	人羊膜上皮干细胞注射液	上海赛微生物技术有限公司	治疗造血干细胞移植后激素耐药型急性移植抗宿主病	1 类创新药
2	CXSB2000045	人脐带间充质干细胞注射液	铂生卓越生物科技 (北京) 有限公司	用于治疗激素治疗失败的急性移植抗宿主病	原 1 类创新药
3	CXSB2101025	人脐带间充质干细胞注射液	铂生卓越生物科技 (北京) 有限公司	用于治疗激素治疗失败的急性移植抗宿主病	治疗用生物制品: 1 类创新药
4	CXSB1900004	人原始间充质干细胞	天津麦迪森再生医学有限公司	造血干细胞移植后发生的急性和慢性移植抗宿主病的治疗和预防。	临床试验补充申请
5	CXSL1800101	注射用间充质干细胞 (脐带)	天津昂赛细胞基因工程有限公司	难治性急性移植抗宿主病	1 类创新药
6	CXSL1900124	人脐带间充质干细胞注射液	铂生卓越生物科技 (北京) 有限公司	用于治疗激素耐药的急性移植抗宿主病	1 类创新药
7	CYHL2000003	泊沙康唑注射液	海南倍特药业有限公司	预防侵袭性曲霉菌和念珠菌感染 本品适用于预防因重度免疫缺陷而导致这些感染风险增加的患者。这些患者包括接受造血干细胞移植后发生移植抗宿主病的患者或化疗导致长时间中性粒细胞减少症的血液系统恶性肿瘤患者。泊沙康唑注射液适用于 18 岁及以上的患者	3 类仿制药

续表 2

序号	受理号	药品名称	申请人名称	适应证	注册分类
8	CYHS1900889	泊沙康唑注射液	扬子江药业集团有限公司	预防因重度免疫缺陷而导致侵袭性曲霉菌和念珠菌感染风险增加的患者受到感染, 这些患者包括接受造血干细胞移植后发生移植抗宿主病的患者或化疗导致长时间中性粒细胞减少症的血液系统恶性肿瘤患者	3 类仿制药
9	CYHS1700636	泊沙康唑注射液	成都圣诺生物制药有限公司	本品用于侵袭性曲霉菌和念珠菌感染预防, 适用 18 岁以上因重度免疫缺陷而导致的患者。这些患者包括接受造血干细胞移植后发生移植抗宿主病的患者或化疗导致长时间中性粒细胞减少症的血液系统恶性肿瘤患者	3 类仿制药
10	CYHS1900419	泊沙康唑注射液	杭州澳亚生物技术有限公司、上海宣泰医药科技有限公司	预防侵袭性曲霉菌和念珠菌感染。本品适用于 18 岁及以上因重度免疫缺陷而导致这些感染风险增加的患者。这些患者包括接受造血干细胞移植后发生移植抗宿主病的患者或化疗导致长时间中性粒细胞减少症的血液系统恶性肿瘤患者	3 类仿制药
11	CXHL2101362	OB756 片	杭州邦顺制药有限公司	移植抗宿主病	1 类创新药
12	CXHL2101361	OB756 片	杭州邦顺制药有限公司	移植抗宿主病	1 类创新药
13	CXHL1900353	盐酸杰克替尼片	苏州泽璟生物制药股份有限公司	移植抗宿主病	1 类创新药
14	CXHL1900352	盐酸杰克替尼片	苏州泽璟生物制药股份有限公司	移植抗宿主病	1 类创新药
15	JXSL2000143	CD24Fc 注射液	OncoImmune, Inc.、苏州昂康免疫科技有限公司	拟用于恶性血液肿瘤 HCT 相关的急性移植抗宿主病的预防性治疗	1 类创新药
16	JXHL2000164	BN101 片	BK Pharmaceuticals Limited、烨辉医药科技(上海)有限公司	慢性移植抗宿主病	1 类创新药
17	JXHL1900209	Itacitinib 片	Incyte Biosciences International Sarl、信达生物制药(苏州)有限公司	移植抗宿主病	1 类创新药
18	JYHB1900652	伊布替尼胶囊	Janssen Research & Development, LLC、西安杨森制药有限公司	移植抗宿主病	2.4 类改良新型药
19	JYHB1900651	伊布替尼胶囊	Janssen Research & Development, LLC、西安杨森制药有限公司	移植抗宿主病	2.4 类改良新型药

注: 药品注册 1 类创新药属于境内外均未上市的新药或新型生物制品; 药品注册 2.4 类改良新型药属于改变给药途径或改变剂型, 且新的给药途径或剂型具有显著临床意义的改良型新药; 药品注册 3 类仿制药属于境外上市、境内未上市的药品或生物制品。

目前, 标准皮质类固醇治疗 GVHD 的总有效率为 50%, 各种免疫抑制剂的完全缓解率 (complete response, CR) 约为 30%。虽然 aGVHD 可以通过糖皮质激素和免疫抑制剂得到部分控制, 但仍会出现严重的激素抵抗、继发感染和减弱的移植抗肿瘤作用 (graft-versus-leukemia, GVL), 最终导致治疗不耐受或肿瘤复发^[16]。因此, aGVHD 的生物治疗创新研发具有巨大的吸引力。

3 间充质干细胞治疗移植抗宿主病的获批产品

截至 2021 年, 全球已分别在加拿大和日本批准上市两款治疗 GVHD 的干细胞产品: Prochymal (又叫 Remestemcel-L) 和 Temcell^[17]。2009 年 12 月, Prochymal 以孤儿药的方式被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准治疗 GVHD 和克罗恩病。在 III 期临床试验中,

Prochymal 在类固醇难治性急性移植抗宿主病 (steroid-refractory aGVHD, SR-aGVHD) 儿童患者首次类固醇治疗失败后使用, 取得了较好的治疗效果^[18]。这显示了 Prochymal 作为一线治疗药物的安全性、耐受性和有效性。不过 FDA 拒绝了其首次申请, 理由是临床试验数据来自单臂试验而不是随机试验, 建议至少再做一次随机试验。2012 年, Prochymal 被出售给澳大利亚的 Mesoblast 公司, 并在加拿大获得有条件上市批准, 适应证为儿童类固醇难治性 aGVHD。2012 年 6 月, Prochymal 在新西兰获批, 但于 2016 年 6 月被通知批准失效。2015 年, Mesoblast 与 JCR Pharmaceuticals Co., Ltd 合作, 将 Prochymal 改名为 Temcell, 并于 2016 年在日本上市。

在一项随机、多中心、II 期临床试验中, Remestemcel-L 分别以每千克 2×10^6 和 8×10^6 个细胞的剂量与皮质类固醇联合治疗 II/IV 级 GVHD 患

者,其数据结果显示,Remestemcel-L低剂量和高剂量在安全性和有效性方面没有差异。Remestemcel-L在GVHD患者中有诱导较高比例的应答,94%的患者对Remestemcel-L有初步反应,77%的患者完全缓解,16%的患者部分缓解(partial remission, PR),并未见输注毒性和异位组织形成^[19]。在Remestemcel-L治疗激素难治性aGVHD患者的Ⅲ期研究中,对260例患者输注每千克 2×10^6 个细胞,每周2次,连续4周,其中163例患者接受了至少1次Remestemcel-L输注,81例患者接受安慰剂和另一种二线治疗,发现接受至少1次Remestemcel-L输注的患者在第28天实现总体缓解(overall remission, OR)的比例以及在第180天的生存率(overall survival, OS)与安慰剂组之间没有差异;接受至少1次Remestemcel-L输注的肝脏受损患者比接受安慰剂组的患者有更高的持久完全缓解,但是没有达到更持久完全缓解的主要终点^[18]。亦有单臂扩大治疗研究表明,在SR-aGVHD的患者中,Remestemcel-L治疗是有效的^[20]。

Temcell是一种低温保存的人骨髓源性MSCs产品,于2016年在日本被批准用于治疗所有年龄段的GVHD患者。根据包装说明书, Temcell以每千克 2×10^6 个细胞的剂量静脉输注给aGVHD患者,每周2次,连续4周,间隔至少3 d输注;此外,以每千克 2×10^6 个细胞的剂量额外输注 Temcell,每周1次,连续4周;但是MSCs治疗的实际细胞数量、输注频率和开始时间由医生决定^[21]。一项I/Ⅱ期研究显示,14例Ⅱ/Ⅲ级SR-aGVHD患者治疗4周后的总缓解率(overall response rate, ORR)为93%^[22],一项Ⅱ/Ⅲ期研究显示,25例Ⅲ/Ⅳ级SR-aGVHD患者24周后的持久缓解率为48%^[23]。为了评估 Temcell在现实环境中的疗效,有研究收集了该药批准后最初3年,即2016年2月—2018年12月,接受该治疗的所有连续输注患者的疗效结果,共有381例患者实现中性粒细胞移植并接受至少1次 Temcell输注,这381例患者6个月时的总生存率为40%;在MSCs治疗和具有MSCs治疗前后GVHD状态详细信息的309例患者中,对可评估的306例患者进行分析发现, MSCs治疗后第28

天的ORR为56%;309例患者中有151例患者接受经典aGVHD一线类固醇治疗后,使用 Temcell作为二线治疗,发现其中61%的患者在第28天实现缓解;在所有患者中,aGVHD的器官受累与较低的ORR有关;在经典aGVHD的一线类固醇治疗后接受二线MSC治疗的患者中,aGVHD的器官受累情况和一线类固醇治疗到二线MSC治疗的持续时间(≥ 14 d)与较低的ORR有关;标准化的MSCs产品 Temcell为aGVHD患者提供了较好的OR;在MSCs治疗aGVHD有所缓解的患者中0.5和1年时的平均OS分别为51%(95% CI, 43%~59%) and 41%(95% CI, 33%~49%),而无OR患者的平均OS分别为16%(95% CI, 11%~23%)和9%(95% CI, 5%~15%);这项研究表明,在开发出一种有利于提高患者生存率的新疗法之前, Temcell是SR-aGVHD的治疗选择之一^[21]。

目前,由于 Temcell在现实环境中对GVHD患者的ORR与 Remestemcel-L在严格合格标准的前瞻性研究中观察到的结果相当,因此两款产品被认为是等效的^[17]。

4 间充质干细胞治疗移植抗宿主病的机制

骨髓MSCs通过抑制T和B淋巴细胞活化,阻断抗原呈递细胞功能,抑制自然杀伤细胞的活化,增加调节性T淋巴细胞数量,从而减轻炎症,诱导免疫耐受^[24]。Le Blanc等^[25]研究显示, MSCs治疗具有良好的反应和耐受性,并且没有与输液相关的毒性或异位组织形成。然而,骨髓MSCs的特征存在以下明显的异质性:组织来源、细胞培养条件、培养基补充、传代数以及新鲜或冷冻保存,这使得MSCs疗法在aGVHD治疗中的临床机制研究变得复杂^[21]。

MSCs被用于治疗aGVHD,因为MSCs可通过释放免疫抑制分子、生长因子、趋化因子和外泌体等各种介质,从而产生强大的免疫抑制能力^[16]。多项研究表明, MSCs通过抑制T细胞的增殖和活性,诱导调节性CD4⁺CD25⁺T细胞的增殖,促进免疫抑制骨髓细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)的浸润^[26],抑制树突状细胞等抗原提呈细胞的增殖和活化来减弱aGVHD^[27-30]。目前

已有研究表明, 提高 MSCs 的免疫抑制活力, 有利于 MSCs 抑制或减弱 aGVHD。例如, 转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 高表达的小鼠 MSCs 在体外抑制淋巴细胞增殖的能力更强, 在体内则减弱了 aGVHD^[31]。胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 高表达的 MSCs (ICAM-1highMSCs) 抑制了树突状细胞的成熟, 降低了 T 细胞的免疫应答, 延长了 GVHD 小鼠的存活期^[32]。与健康捐赠者的血浆相比, GVHD 患者的血浆处理过的 MSCs 具有更高的免疫抑制活性, 这为进一步提高 MSCs 在 GVHD 的治疗开辟了新思路^[33]。

来自 MSC 外泌体 (MSCs-Exo) 的微核糖核酸 (microRNAs, miRNAs) 在调节免疫应答中发挥着关键作用^[16]。为了研究 miRNAs 对 aGVHD 的免疫调节作用, 对来自人脐带间充质干细胞 (huc-MSCs) 和鼠紧凑骨间充质干细胞 (mb-MSCs) 的外泌体 miRNAs 进行了表达谱分析, 发现 MSCs-exo 来源的 MiR-223 可以通过抑制小鼠淋巴内皮细胞 ICAM-1 的表达和抑制 T 细胞的黏附、迁移来减少供体 T 细胞对脾脏、肝脏和肠道的浸润, 同时降低炎症因子干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素-17 (Interleukin-17, IL-17) 的水平, 从而减轻 aGVHD 的症状^[34]。MSCs 衍生的细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 在 aGVHD 的治疗中也起到了一定效果。Fujii 等^[35]通过向 aGVHD 小鼠模型中输注 EVs 发现, EVs 通过抑制 T 细胞从幼稚表型向效应表型分化和高表达 miR-125a-3p, 从而缓解 GVHD 靶向器官的病理损伤并延长 aGVHD 小鼠的生存时间。

此外, 在一项随机临床研究中, 将 50 例急性白血病患者随机分为外周血干细胞治疗前输注脐带来源的间充质干细胞 (umbilical cord mesenchymal stem cell, U-MSC) 组和不输注 U-MSCs 组, 发现输注 U-MSCs 组血小板移植时间明显较快并且发生 II 级或以上的 aGVHD 的比例明显降低; 但是预输注 U-MSCs 促进血小板植入的机制不明^[36]。

GVHD 的一线药物是激素药物, 但是其治疗效

果并不理想, 特别是对于激素耐药的患者, 该类患者预后较差^[37], 并且 2 年总体生存率低于 20% 甚至更低^[38]。MSCs 缺乏人类白细胞抗原 (HLA) II 类表达, 这使得在没有供体-受体匹配的情况下可以进行异体给药, 同时 MSCs 强大的免疫抑制能力使其在预防和治疗 GVHD 中发挥着重要作用^[38]。

5 间充质干细胞治疗移植抗宿主病的临床研究

据统计, 50% 以上接受 HSCT 的患者发生了 GVHD^[39]。随着造血干细胞移植数量的增加, 特别是非血缘供者移植数量的增多, GVHD 患者的数量将大幅增加, 这对患者生存造成了威胁^[29]。

GVHD 在预防和治疗方面都面临挑战。在预防性方面, 移植后 T 细胞的活性抑制是最常用的预防策略。使用 ATG 和抗淋巴细胞球蛋白 (antilymphocyte globulin, ALG) 制剂测试了在体内使用抗 T 细胞抗体预防 GVHD 的效果发现, 这两种药物降低了 GVHD 的发病率, 但它们仍然不是提高长期生存率的最佳药物^[40]。在治疗选择上, 类固醇药物由于其强大的抗淋巴细胞和抗炎作用, 仍然是治疗 GVHD 的一线标准治疗药物。然而, 类固醇药物治疗也有明显的缺陷, 在接受类固醇治疗的 GVHD 患者中, 只有不到一半的患者获得完全缓解, 更多患者出现类固醇难治性, OS 仍较差^[12]。尽管过去几年在 HSCT 领域取得了重要进展, 但这几乎仍没有改善 GVHD 的发病率或病死率^[41]。严重 GVHD 患者的长期存活率预期仍很低: III 级为 25% (5 年), IV 级为 5%^[42]。随着异基因移植成为一种越来越有吸引力的临床治疗选择, 对 GVHD 新治疗方法的探索也在持续加速。

MSCs 联合二线治疗, 如巴利昔单抗、CNI 可提高治疗 SR-aGVHD 的疗效, 降低二线药物和 cGVHD 的药物毒性而不增加 GVHD 的复发, 且耐受性良好^[43]。一项患有 SR-GVHD 的儿童和青少年的长期跟踪研究进一步确认了 MSCs 在治疗 GVHD 方面的安全有效性。这项研究包括了 25 例患者, 其中 10 例在 HSCT 术后死亡, 存活患者观察期中位值达到 9.3 年; 15 例患者有所缓解, 其中 76% 达到 PR, 24% 达到 OR, 并且经过 MSCs 治疗后, 还实

现了改善肠道和肝脏功能的反应^[44]。

另外在一项针对 MSC 治疗 cGVHD 的前瞻性、单臂、单中心 II 期研究中,对 11 例重度、难治性 cGVHD 患者在 6~12 个月中反复注射异体 B-MSCs,其中有 6 例患者对 B-MSCs 治疗符合美国 NIH 的反应标准,并伴随着 GVHD 相关症状和生活质量的改善;该研究表明,对于严重 SR-cGVHD 患者,反复灌注 MSCs 是一种安全且有价值的治疗选择^[45]。

对 7 项关于预防 GVHD 的随机对照试验和 3 个关于治疗 GVHD 的研究进行的系统分析显示, MSCs 输注可以降低 cGVHD 的发生率,但不能降低 aGVHD 的发生率, MSCs 输注可通过增加 CR 和延长生存期,从而对已经患有 aGVHD 的患者起到积极作用^[29]。

6 结语与展望

来自随机对照实验 (randomized controlled trial, RCT) 和非随机对照实验 (non-randomized controlled trial, NRCT) 的证据表明, MSCs 可以

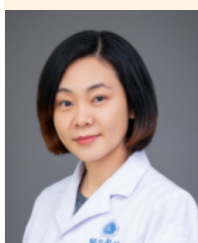
在 HSCT 中发挥包括促进移植 (U-MSC)、预防 GVHD (主要是 cGVHD) 和改善 aGVHD 的重要作用。MSCs 输注仅在治疗而非预防 GVHD 的情况下可提高患者生存率。目前对于 GVHD 的预防,在 HSCT 后输注和使用 U-MSC 是抑制 cGVHD 发病率和增加移植成功率的最佳方法,并可能降低复发率和病死率。输注 MSCs 能使大部分难治性 GVHD 患者的病情得到缓解,并延长其生存时间,是一种安全有效治疗难治性 GVHD 的新型手段,但是目前仍需大量随机对照实验来对比不同治疗方案对难治性 GVHD 的疗效。在造血干细胞移植前输注和使用 B-MSC 可能对患者有害,因此需要认真考虑。由于纳入荟萃分析的研究和患者数量有限,因此,未来需要通过更多的高质量临床试验对大量患者进行验证,确定 MSCs 输注对治疗 GVHD 的临床影响。同时 MSCs 的来源、细胞培养条件、传代数、新鲜或冷冻保存以及输注剂量和频率均会影响 MSCs 治疗的稳定性。评价 MSCs 治疗的最佳选择方案仍有待深入,从而为 MSCs 的临床应用铺平道路。

【参考文献】

- [1] Xu L, Chen H, Chen J, *et al.* The consensus on indications, conditioning regimen, and donor selection of allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematological diseases in China-recommendations from the Chinese Society of Hematology[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 33[2022-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5833104/>. DOI:10.1186/s13045-018-0564-x.
- [2] Wang Y, Chang Y J, Xu L P, *et al.* Who is the best donor for a related HLA haplotype-mismatched transplant[J]. *Blood*, 2014, 124(6): 843–850.
- [3] Xu L P, Wu D P, Han M Z, *et al.* A review of hematopoietic cell transplantation in China: data and trends during 2008—2016[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52(11): 1512–1518.
- [4] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识 (Ⅲ)—急性移植抗宿主病 (2020 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(7): 529–536.
- [5] 周颖, 陈宝安, 赵刚. 急性 GVHD 的治疗研究新进展 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2010, 18(1): 238–241.
- [6] Jamil M O, Mineishi S. State-of-the-art acute and chronic GVHD treatment[J]. *Int J Hematol*, 2015, 101(5): 452–466.
- [7] Hess N J, Brown M E, Capitini C M. GVHD Pathogenesis, prevention and treatment: lessons from humanized mouse transplant models[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 72354[2022-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8358790/>. DOI:10.3389/fimmu.2021.723544.
- [8] Naji A, Eitoku M, Favier B, *et al.* Biological functions of mesenchymal stem cells and clinical implications[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(17): 3323–3348.
- [9] Pourjafar M, Saidijam M, Mansouri K, *et al.* All-trans retinoic acid preconditioning enhances proliferation, angiogenesis and migration of mesenchymal stem cell *in vitro* and enhances wound repair *in vivo*[J/OL]. *Cell Prolif*, 2017, 50(1): e12315[2022-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6529123/>. DOI:10.1111/cpr.12315.
- [10] Yang C, Wu M, You M, *et al.* The therapeutic applications of mesenchymal stromal cells from human perinatal tissues in autoimmune diseases[J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):

- 103[2022-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7859900/>. DOI:10.1186/s13287-021-02158-3.
- [11] Brown P, Inaba H, Annesley C, *et al.* Pediatric acute lymphoblastic leukemia, version 2.2020, nccn clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(1): 81–112.
- [12] Zeiser R. Activation of innate immunity in graft-versus-host disease: implications for novel targets[J]. *Oncol Res Treat*, 2015, 38(5): 239–243.
- [13] Choi S, Reddy P. Graft-versus-host disease[J]. *Panminerva Med*, 2010, 52(2): 111–124.
- [14] Moreno D F, Cid J. Graft-versus-host disease [J]. *Med Clin (Barc)*, 2019, 152(1): 22–28.
- [15] Ramachandran V, Kolli S S, Strowd L C. Review of graft-versus-host disease[J]. *Dermatol Clin*, 2019, 37(4): 569–582.
- [16] Zhou X, Jin N, Wang F, *et al.* Mesenchymal stem cells: a promising way in therapies of graft-versus-host disease[J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 114[2022-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7137413/>. DOI:10.1186/s12935-020-01193-z.
- [17] Murata M, Teshima T. Treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease using commercial mesenchymal stem cell products[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 724380[2022-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8417106/>. DOI:10.3389/fimmu.2021.724380.
- [18] Kebriaei P, Hayes J, Daly A, *et al.* A phase 3 randomized study of remestemcel-l versus placebo added to second-line therapy in patients with steroid-refractory acute graft-versus-host disease[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26(5): 835–844.
- [19] Kebriaei P, Isola L, Bahceci E, *et al.* Adult human mesenchymal stem cells added to corticosteroid therapy for the treatment of acute graft-versus-host disease[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15(7): 804–811.
- [20] Kurtzberg J, Abdel-Azim H, Carpenter P, *et al.* A phase 3, single-arm, prospective study of remestemcel-l, ex vivo culture-expanded adult human mesenchymal stromal cells for the treatment of pediatric patients who failed to respond to steroid treatment for acute graft-versus-host disease[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26(5): 845–854.
- [21] Murata M, Terakura S, Wake A, *et al.* Off-the-shelf bone marrow-derived mesenchymal stem cell treatment for acute graft-versus-host disease: real-world evidence[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2021, 56(10): 2355–2366.
- [22] Muroi K, Miyamura K, Ohashi K, *et al.* Unrelated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells for steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a phase I/II study[J]. *Int J Hematol*, 2013, 98(2): 206–213.
- [23] Muroi K, Miyamura K, Okada M, *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells (JR-031) for steroid-refractory grade III or IV acute graft-versus-host disease: a phase II/III study[J]. *Int J Hematol*, 2016, 103(2): 243–250.
- [24] Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(9): 726–736.
- [25] Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, *et al.* Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells[J]. *Lancet*, 2004, 363(9419): 1439–1441.
- [26] Wang R, Wang X, Yang S, *et al.* Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells promote myeloid-derived suppressor cell enrichment by secreting CXCL1 to prevent graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Cytotherapy*, 2021, 23(11): 996–1006.
- [27] Wang Y, Chen X, Cao W, *et al.* Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: pathological and therapeutic implications[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(11): 1009–1016.
- [28] Shi Y, Wang Y, Li Q, *et al.* Immunoregulatory mechanisms of mesenchymal stem and stromal cells in inflammatory diseases[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(8): 493–507.
- [29] Zhao L, Chen S, Yang P, *et al.* The role of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation: prevention and treatment of graft-versus-host disease[J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 182[2022-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6588914/>. DOI:10.1186/s13287-019-1287-9.
- [30] Tago Y, Kobayashi C, Ogura M, *et al.* Human amnion-derived mesenchymal stem cells attenuate xenogeneic graft-versus-host disease by preventing T cell activation and proliferation[J/OL]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 2406[2022-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7843654/>. DOI:10.1038/s41598-021-81916-y.
- [31] Wu R, Liu C, Deng X, *et al.* Enhanced alleviation of aGVHD by TGF- β_1 -modified mesenchymal stem cells in mice through shifting M Φ into M2 phenotype and promoting the differentiation of Treg cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(2): 1684–1699.

- [32] Tang B, Li X, Liu Y, *et al.* The therapeutic effect of icam-1-overexpressing mesenchymal stem cells on acute graft-versus-host disease[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(6): 2624–2635.
- [33] Silva-Carvalho A É, Rodrigues L P, Schiavinato J L, *et al.* GVHD-derived plasma as a priming strategy of mesenchymal stem cells[J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 156[2022-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164240/>. DOI:10.1186/s13287-020-01659-x.
- [34] Liu W, Zhou N, Liu Y, *et al.* Mesenchymal stem cell exosome-derived miR-223 alleviates acute graft-versus-host disease via reducing the migration of donor T cells[J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 153[2022-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7913292/>. DOI:10.1186/s13287-021-02159-2.
- [35] Fujii S, Miura Y, Fujishiro A, *et al.* Extracellular vesicles is associated with peripheral preservation of naive T cell populations. graft-versus-host disease amelioration by human bone marrow mesenchymal stromal/stem cell-derived[J]. *Tem Cells*, 2018, 36(3): 434–445.
- [36] Wang X, Zhang M, He P. Pre-infusion single-dose mesenchymal stem cells promote platelet engraftment and decrease severe acute graft versus host disease without relapse in haploidentical peripheral blood stem cell transplantation[J/OL]. *J Int Med Res*, 2020, 48(5): 300060520920438[2022-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7221479/>. DOI:10.1177/0300060520920438.
- [37] Jagasia M, Perales M A, Schroeder M A, *et al.* Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHD (REACH1): a multicenter, open-label phase 2 trial[J]. *Blood*, 2020, 135(20): 1739–1749.
- [38] Kelly K, Rasko J E J. Mesenchymal stromal cells for the treatment of graft versus host disease[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12:761616[2022-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8577186/>. DOI:10.3389/fimmu.2021.761616.
- [39] MacMillan M L, Weisdorf D J, Wagner J E, *et al.* Response of 443 patients to steroids as primary therapy for acute graft-versus-host disease: comparison of grading systems[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2002, 8(7): 387–394.
- [40] Bacigalupo A. Antilymphocyte/thymocyte globulin for graft versus host disease prophylaxis: efficacy and side effects[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2005, 35(3): 225–231.
- [41] Gao L, Zhang Y, Hu B, *et al.* Phase II multicenter, randomized, double-blind controlled study of efficacy and safety of umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells in the prophylaxis of chronic graft-versus-host disease after hla-haploidentical stem-cell transplantation[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(24): 2843–2850.
- [42] Cahn J Y, Klein J P, Lee S J, *et al.* Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a joint Société Française de Greffe de Moëlle et Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study[J]. *Blood*, 2005, 106(4): 1495–1500.
- [43] Zhao K, Lin R, Fan Z, *et al.* Mesenchymal stromal cells plus basiliximab, calcineurin inhibitor as treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease: a multicenter, randomized, phase 3, open-label trial[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1):22[2022-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8900437/>. DOI:10.1186/s13045-022-01240-4.
- [44] Döring M, Cabanillas Stanchi K M, Lenglinger K, *et al.* Long-term follow-up after the application of mesenchymal stromal cells in children and adolescents with steroid-refractory graft-versus-host disease[J]. *Stem Cells Dev*, 2021, 30(5): 234–246.
- [45] Boberg E, von Bahr L, Afram G, *et al.* Treatment of chronic GvHD with mesenchymal stromal cells induces durable responses: A phase II study[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2020, 9(10): 1190–1202.



【专家介绍】王华芳：医学博士，教授 / 主任医师，博士生导师，华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科副主任；从事血液系统疾病造血干细胞移植、出凝血疾病的临床诊治工作。现任中国罕见病联盟血液病学组常委，中国医疗保健国际交流促进会血液学会委员，中国康复医学会血液病康复专业委员会委员，中国医药教育协会感染疾病委员会青年委员，中国抗癌协会康复会血液分会常委，武汉市医学会器官移植学会委员。主持国家自然科学基金 2 项，湖北省自然科学基金 1 项。曾获湖北省科技进步一等奖及教育部科技进步一等奖。获专利 2 项。以第一作者发表 SCI 收录论文和中文核心期刊论文 30 余篇。