

【引文格式】 李越,程潮江,王洪生,等. 间充质干细胞治疗结核分枝杆菌感染的基础研究进展[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2022, 29(3): 270-274. DOI:10.3969/j.issn.1674-8468.2022.03.016.

· 综述 ·

间充质干细胞治疗结核分枝杆菌感染的基础研究进展

李越, 程潮江, 王洪生, 吴信峰

中国医学科学院皮肤病研究所北京协和医学院, 江苏 南京 210042

【摘要】 间充质干细胞(MSCs)是一群具有高度自我更新能力和多向分化潜能的多能干细胞,已有多项研究证明其对结核分枝杆菌感染的治疗潜力。MSCs 可通过抗菌肽与关键酶的分泌、细胞表面受体的表达,直接或间接地介导受宿主细胞由免疫抑制状态向激活状态转化,进而作为细胞治疗的一种手段,在足量抗菌药物覆盖的基础上,辅助杀灭以结核分枝杆菌为主的分枝杆菌感染,并抑制过度的炎症反应,减少不必要的组织损伤。本文就间充质干细胞治疗结核分枝杆菌感染的基础及临床前研究进展作一概述。

【关键词】 间充质干细胞; 结核分枝杆菌; 免疫调节

Update of mesenchymal stem cells in the treatment of *Mycobacterium tuberculosis* infection

LI Yue, CHENG Chaojiang, WANG Hongsheng, WU Xinfeng

Institute of Dermatology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Nanjing 210042, China

Co-corresponding author: WANG Hongsheng, E-mail: whs33@vip.sina.com; WU Xinfeng, E-mail: wuxinfengdr@163.com

【Abstract】 Mesenchymal stem cells(MSCs) are a group of pluripotent stem cells with high self-renewal ability and multi-directional differentiation potential. Substantial studies have proved their therapeutic potential for mycobacterium tuberculosis infection by promoting the secretion of antimicrobial peptides and key enzymes, and by expression of specific receptors on cell surface, and MSCs directly or indirectly mediate the transformation from the inhibited immune status to the activated one. On the basis of providing sufficient antibiotics, mesenchymal stem cells, serving as an approach of cell therapies, play an auxiliary role in the diseases caused by *Mycobacterium tuberculosis*. In the meanwhile, MSCs can inhibit excessive inflammation and reduce unnecessary tissue damages. The update of mesenchymal stem cells in the treatment of *Mycobacterium tuberculosis* infection is summarized in this paper.

【Keywords】 mesenchymal stem cells; *Mycobacterium tuberculosis*; immune regulation

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一种

多能干细胞,符合干细胞定义最基本的条件:自我更新和分化潜能^[1]。2006年,在国际细胞治疗协会的倡导下, MSCs 首次被定义了最低分类标准,即:①贴壁生长;②表达相应抗原:CD105、CD90、CD73(+)、CD45、CD34、CD14(-);③成脂、成骨、成软骨分化潜能^[2]。近年来 MSCs 主

DOI:10.3969/j.issn.1674-8468.2022.03.016.

作者简介:李越,硕士, E-mail:2608837622@qq.com

通信作者:王洪生,博士生导师, E-mail: whs33@vip.sina.com; 吴信峰,硕士生导师, E-mail: wuxinfengdr@163.com

要因其成骨能力而应用于组织缺损的重建,而后随着 MSCs 免疫调节能力的发现,更多的研究开始向炎症性肠病、自身免疫性脑炎等非感染性炎症倾斜^[3-4],即不再过度强调其多向分化能力的“干性”(stem),转而着眼于其免疫调节方面的“基质性”(stromal)^[5];而随着研究进一步深入,目前已有诸多证据表明 MSCs 在治疗感染性疾病方面也有其应用价值,表现为对金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、绿脓杆菌、分枝杆菌、寄生虫及病毒的广谱抗菌作用。MSCs 既可通过促进以巨噬细胞为代表的免疫细胞分泌抗菌肽与关键酶^[6-7],也可通过细胞表面受体的表达使机体免疫状态由抑制向激活转化,并限制过度的炎症损伤^[8];其自身也能进行表型的转化,在感染的不同阶段,分化为促炎的 MSC1 和抑炎的 MSC2,并表达清道夫受体、分泌促炎或抑炎因子、招募远处的 MSCs,诱导宿主的免疫状态增强,使其既能在规范、足量的抗菌药的基础上辅助杀菌,又能减轻炎症因子风暴,最大限度地诱导宿主免疫状态的“升级”^[9]。鉴于此,更有学者赋予 MSCs 以新的定义,即“药物信号细胞”^[10]。本文试将 MSCs 在上述细胞、分子等方面对结核分枝杆菌抑制作用的基础研究及少量临床研究进行简要综述,以期临床抗痨治疗提供一定思路。

1 结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb)特性

目前 MSCs 的治疗证据主要来源于结核分枝杆菌。Mtb 可分泌休眠生存调节子(DosR)和热休克蛋白 X(HSPX)维持休眠;分泌阿拉伯甘露聚糖(LAM)、过氧化氢-过氧化物酶抑制氧化应激的杀伤;合成分枝菌酸形成厚而富含脂质的细胞壁对抗巨噬细胞吞噬;分泌抗凋亡蛋白及酪氨酸磷酸酯酶活化因子(PtpA)抑制吞噬溶酶体的形成等。正是以上原因,使得 Mtb 得以躲避以巨噬细胞为代表的细胞吞噬,并抑制其杀伤,阻止细菌抗原向 T 细胞呈递,使感染趋于慢性化,并介导耐药结核菌株的产生^[11-12]。

2 MSCs 治疗 Mtb 现有的基础研究

2.1 MSC 可分泌促炎因子,诱导巨噬细胞表型转化

PGE2(前列腺素 E2)与一氧化氮(NO):MSC 上的 TLR3 和 TLR4 受到 PAMP 的激活后,可通过 p38-MAPK-COX2 通路,酶解巨噬细胞膜上的花生四烯酸生成 PGE2,后者可促进呼吸爆发,增强 NO 分泌,抑制 Mtb 在 Mc 中的生长,该结果亦可于脓肿分枝杆菌的体内、体外实验中复现^[13];PGE2 还可维持与放大巨噬细胞吞噬与杀伤,通过表达抗凋亡因子 bcl-2 抑制其凋亡,并促进中性粒细胞形成细胞外网状陷阱,增强其捕捉与杀伤病原菌的能力^[6,14]。

TNF- α 、IL-6 与 IL-1 β :受到抗原相关分子模式(PAMPs)

刺激后, MSC1 可自分泌 TNF- α ,激活自身 TNFR-TRAF-NF- κ B-IL-1 β 通路,促进炎症进展;当机体与病原体之间的免疫状态趋于平衡, MSC2 再通过 TNFR 和 B7-H1 两种受体的高表达,与炎症微环境中已有的 TNF- α 和 IFN- γ 相结合,抑制上述 NF- κ B 通路释放下游产物 Jagged-1、IL-6、IL-8,既抑制 NK 细胞的成熟,又能进一步激活 Notch 信号,促进 DC 细胞向 DC-reg 表型转化,后者通过共刺激分子与已经活化的 M1 型巨噬细胞直接接触,促进巨噬细胞由 M1 向 M2 型转化,分泌 IL-4、IL-10、TGF- β 等细胞因子,促进 T-reg 增值,抑制过度的免疫炎症,促进受损组织的修复^[1,15]。一项关于牛分枝杆菌(*M. bovis*)的研究发现 MSCs 抗菌作用的实现需要提前“诱导”:研究者将 1×10^7 CFU(菌落形成单位)的 *M. bovis* 注射入小鼠腹腔,并将实验组提前以 Poly(A:U)(TLR-3 的配体) $1.0 \mu\text{g/mL}$ 与待注射的 MSCs (7.5×10^5) 孵育诱导成促炎的 MSC1 表型;发现实验组肉芽肿形成数量虽为对照组 1.5 倍,但包含分枝杆菌的肉芽肿数量却减少了 3 倍,且每个肉芽肿内的分枝杆菌数量也减少了 3.5 倍;CFU 计数较对照组明显减少,差异有统计学意义;TNF- α 较对照组升高 20 倍,IL-6 升高 11 倍,IL-1 β 少许升高^[15]。

单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1):也称作 CCL2,主要由银屑病患者的角质形成细胞产生和释放,近年来也被证明可由 MSCs 所分泌;MCP-1 可与单核细胞上的 CCR2 结合,将其募集至感染部位,并激活其胞内钙离子通道,促使上述免疫细胞钙离子内流、促进氮氧化物产生和溶菌酶的释放^[16]。

2.2 MSC 可分泌抗菌肽促进呼吸爆发

LL-37:由中性粒细胞及上皮细胞产生,为带正电的双亲性 α 螺旋肽,可通过电荷吸引破坏细菌外膜、与细菌 DNA 结合、抑制蛋白质合成、中和 LPS、招募巨噬细胞等作用发挥广谱抗感染效应^[17]。LL-37 不仅直接破坏细菌结构,还能与甲酰肽样受体结合,促进中性粒细胞、单核细胞及 T 细胞的趋化;通过 P2X7 受体被巨噬细胞内化,促进胞内细菌的清除,并且这一行为常伴随活性氧的增加和溶酶体的形成^[18]。在急性呼吸窘迫综合征、脓毒症等诸多疾病模型中, MSCs 已被反复证实可通过 LL-37 的分泌减少细菌负荷,改善预后^[19]。有研究向受 Mtb 感染的巨噬细胞中加入 LL-37 后发现, NF- κ B 通路的关键下游产物 IL-1 β 在 mRNA 水平上表达上调,同时巨噬细胞自噬相关标记物的水平也有所增加^[20]。在一项对 Mtb 感染小鼠的动态观察中发现, LL-37 的表达水平在感染后第 21 天出现峰值,而此时间段正值 Th1 细胞所介导的保护性免疫达到最强,因此推测该时段高表达的抗菌肽主要介导了其抗菌作用^[16]。LL-37 不仅可由 MSCs 所分泌,还可反向调节 MSCs 的增值与迁移^[21]。

β-防御素:β-防御素主要由黏膜上皮细胞和白细胞产生,分4型,除β-防御素1外均为诱导性分泌。低氧作为一种对炎症因子的非特异性反应,也可引起β-防御素-2的mRNA转录增加,破坏细菌细胞壁,减轻LPS介导的炎症反应,刺激MSC迁移、增强巨噬细胞吞噬活性^[21]。在*M. bovis*感染模型中,β-防御素-2与分枝杆菌抗原的融合尚可提高卡介苗的接种效果^[22]。有研究显示,转入β-防御素3基因的牛与对照组相比,气道上皮细胞和巨噬细胞内β-防御素3的表达显著增加,其感染*M. bovis*的风险降低^[20]。

铁调素:主要由肝细胞产生,但在炎症病灶处的MSCs、淋巴细胞、巨噬细胞和中性粒细胞中也有较高表达;铁调素可通过与运铁素结合,促进该蛋白的内化与降解,从而减少细胞内铁的输出,将铁储存在巨噬细胞等免疫细胞内,抑制细菌对铁元素的吸收与利用^[23]。

2.3 MSC可表达细胞表面受体促进巨噬细胞吞噬

清道夫受体(SRs):已知巨噬细胞中的SRs,如MARCO和CD36,可通过识别Mtb细胞壁上的脂蛋白,介导Mtb的内化^[24];而MSCs表面同样存在上述两种受体,但是否参与Mtb的吞噬,却尚未可知。Arshad团队先后使用两种不用颜色的荧光,分别标记低密度脂蛋白与结核分枝杆菌,动态孵育24 h后,荧光融合率达70%;为进一步验证MSCs可通过SRs内化Mtb的假设,作者加入SRs特异性抗体阻断,导入siRNA行SRs基因敲低,反向证明了其结论成立^[25]。

Toll样受体和NOD样受体:有研究者以TLR4和NOD-2刺激MSCs,发现MSCs可通过p38-MAPK信号通路增强NF-κB活性,促进IL-1β等促炎因子的分泌,并通过分泌细胞外囊泡的形式,传递结核分枝杆菌至吞噬细胞内体,参与内体与溶酶体的融合,诱导细菌的溶解^[26]。为增强巨噬细胞吞噬,MSCs还可形成纳米管道,向巨噬细胞输送线粒体等细胞器,增强其代谢活性,促进以Mtb、金葡菌为代表的病原菌的吞噬^[27]。

2.4 MSC可通过自噬杀伤结核分枝杆菌

自噬:通过荧光追踪结核分枝杆菌与自噬体特异性标志物Cyto-ID与LC3,检测感染Mtb 7 d内的MSCs细胞裂解物中CFU计数及干细胞活力。Khan等^[25]证实,Mtb在MSCs内可以复刻巨噬细胞中Mtb的自噬杀灭过程;而沉默自噬启动子Beclin-1的阴性对照组的CFU上升,则反向证明了MSC的内在自噬介导了其杀菌过程。反之,1~5 μmol范围内的雷帕霉素所诱导的MSC呈剂量依赖性自噬增强,伴随CFU的下降及间充质干细胞90%活力的保持。

2.5 MSC可双向调节免疫反应

在一项体外实验中,LPS刺激1 h可将MSC0诱导成

促炎的MSC1,于感染的早期表达TLR3/4、MHCII,提呈抗原,分泌趋化因子,促进巨噬细胞与T细胞的活化,提前使机体“戒备”^[28]。而LPS刺激48 h或Poly:IC刺激1 h可将MSC0诱导成抑炎的MSC2,于感染的中晚期抑制过度的炎症,使免疫损伤局限于病灶,避免炎症因子风暴级联扩大,并分泌一定水平的TGF-β和VEGF,提前修复组织损伤^[29],最终缩短病程,整体提高以宿主为导向的免疫状态,从而在Mtb的早期吞噬、杀伤促进,晚期纤维化形成上起到宏观调控作用^[8]。

2.6 MSC可分泌关键酶抑制结核生长

IDO-1(吲哚胺-2,3-双加氧酶-1):MSC1在病原相关分子模式(PAMPs)的刺激下,可通过TLR4-STAT2-IDO1通路,促进IDO-1分泌,该作用又在IFN-γ和IL-1β的作用下得到加强,从而在感染早期发挥自主的、广谱的抗菌作用,但该过程于小鼠实验中不能复现,或为人类MSCs所独有^[30]。而在感染中后期,IDO-1持续裂解色氨酸,后者作为分枝杆菌生物合成的关键底物,因而持续性消耗,抑制其增殖;另外,控制细菌生长所消耗的色氨酸水平明显低于抑制T细胞免疫反应之所需,这表明在细菌感染的早期阶段,IDO的分泌是针对对抗微生物而非激起炎症因子瀑布^[31]。而其酶解产物犬尿氨酸作为经典的抑炎分子,可抑制NK细胞、DC细胞的活化与增值,并促进Treg的增值,从而平衡过度的Th1型免疫反应,限制炎症的爆发^[15]。

3 MSC治疗结核分枝杆菌现有的临床研究

为寻求治疗多重耐药与泛耐药结核的新方法,有研究在标准抗痨药治疗4周的基础上,辅以骨髓间充质干细胞单次(1×10^6 /kg)静脉输注,观察6个月后发现:①感染者自体骨髓间充质干细胞表面标记符合上述MSCs分类标准;②21例患者胸部X线征象于总体上较前改观,其中16例治愈,5例好转;③治疗组患者外周血γ-IFN水平较基线升高,与生理盐水对照组有统计学差异^[32]。该研究对36例已有抗痨药物覆盖的多重耐药结核患者行单次MSCs静脉输注后行临床观察,治疗组中有29例(81%)患者获得了临床表现、细菌学及影像学上的改善,75%的患者获得治愈,且均未观察到明确的不良反应;而对照组中,仅14例(39%)改善,却有16例(44%)治疗失败(临床症状无改善、痰涂片仍阳性或胸片病灶无缩小)。有趣的是,在连续5次痰涂片转阴的观察过程中,治疗组与对照组的差异随时间延长而逐渐缩小;MSCs输注后4个月,60.6%的治疗组痰涂片转阴,而对照组为43.8%;输注后6个月,二者的转阴率为71.9%和71.4%,差异已不再有统计学意义($P > 0.05$)^[33]。可能碍于痰涂片本身阴性率高,且该结果与临床表现、胸片结果不平行,研究者并未进行深入探讨。

4 结语

MSCs 作为细胞治疗的一种手段,在机制上可通过直接、间接的方式,在感染的不同时期,分别发挥促炎和抑炎的作用,综合调控机体对结核分枝杆菌的免疫反应,使整体的免疫状态由抑制向活跃转化。但是,目前关于 MSCs 治疗结核感染的临床实验仅有两项,且治疗效果的评估均建立在足量、规范的抗痨药物基础之上,在 MSCs 大规模应用于临床实践之前,仍然需更多高级别的证据对其安全性及有效性加以佐证。

[参考文献]

- [1] KOLIARAKI V, PRADOS A, ARMAKA M, et al. The mesenchymal context in inflammation, immunity and cancer[J]. Nat Immunol, 2020, 21(9):974-982.
- [2] HORWITZ E M, LE BLANC K, DOMINICI M, et al. Clarification of the nomenclature for MSC: the international society for cellular therapy position statement[J]. Cytotherapy, 2005, 7(5):393-395.
- [3] SYKOVA E, CIZKOVA D, KUBINOVA S, et al. Mesenchymal stem cells in treatment of spinal cord injury and amyotrophic lateral sclerosis[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9:695900.
- [4] KO J Z H, JOHNSON S, DAVE M, et al. Efficacy and safety of mesenchymal stem/stromal cell therapy for inflammatory bowel diseases: an up-to-date systematic review[J]. Biomolecules, 2021, 11(1):82.
- [5] MASTROLIA I, FOPPIANI E M, MURGIA A, et al. Challenges in clinical development of mesenchymal stromal/stem cells: concise review[J]. Stem Cells Transl Med, 2019, 8(11):1135-1148.
- [6] UCCELLI A, MORETTA L, PISTOIA V. Mesenchymal stem cells in health and disease[J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8(9):726-736.
- [7] MARRAZZO P, CRUPI A N, ALVIANO F, et al. Exploring the roles of MSCs in infections: focus on bacterial diseases[J]. J Mol Med (Berl), 2019, 97(4):437-450.
- [8] PARIDA S K, MADANSEIN R, SINGH N, et al. Cellular therapy in tuberculosis[J]. J Infect Dis, 2015, 32:32-38.
- [9] JOHNSON V, WEBB T, COY J, et al. Activated mesenchymal stem cells interact with antibiotics and host innate immune responses to control chronic bacterial infections[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):9575.
- [10] MASTROLIA I, FOPPIANI E M, MURGIA A, et al. Chal-

lenges in clinical development of mesenchymal stromal/stem cells: concise review[J]. Stem Cells Transl Med, 2019, 8(11):1135-1148.

- [11] MADACK J, FIOL G M, BROSCHE R. Update on the virulence factors of the obligate pathogen *mycobacterium tuberculosis* and related tuberculosis-causing mycobacteria[J]. Infect Genet Evol, 2019, 72:67-77.
- [12] MASHABELA G T, DE WET T J, WARNER D F. *Mycobacterium tuberculosis* metabolism[J]. Microbiol Spectr, 2019, 7(4). doi:10.1128/microbiolspec. GPP3-0067-2019.
- [13] BONFIELD T L, SUTTON M T, FLETCHER D R, et al. Donor-defined mesenchymal stem cell antimicrobial potency against nontuberculous *mycobacterium* [J]. Stem Cells Transl Med, 2021, 10(8):1202-1216.
- [14] BRANDAU S, JAKOB M, BRUDEREK K, et al. Mesenchymal stem cells augment the anti-bacterial activity of neutrophil granulocytes [J]. PLoS One, 2014, 9(9):e106903.
- [15] SHARMA A, CHAKKABORTY A, JAGANATHAN B G. Review of the potential of mesenchymal stem cells for the treatment of infectious diseases[J]. World J Stem Cells, 2021, 13(6):568-593.
- [16] MARX C, GARDNER S, HARMAN R M, et al. Mesenchymal stromal cell-secreted CCL₂ promotes antibacterial defense mechanisms through increased antimicrobial peptide expression in keratinocytes [J]. Stem Cells Transl Med, 2021, 10(12):1666-1679.
- [17] NAKATSUJI T, CHEN T H, NARALA S, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis [J]. Sci Transl Med, 2017, 9(378):eaah4680. doi:10.1126/scitranslmed. aah480.
- [18] TORRES-JUAREZ F, CARDENAS-VARGAS A, MONTAÑA-ROSALES A, et al. LL-37 immunomodulatory activity during *mycobacterium tuberculosis* infection in macrophages[J]. Infect Immun, 2015, 83(12):4495-4503.
- [19] DOS SANTOS C C, AMATULLAH H, VASWANI C M, et al. Mesenchymal stromal (stem) cell therapy modulates miR-193b-5p expression to attenuate sepsis-induced acute lung injury[J]. Eur Respir J, 2022, 59(1), 2004216.
- [20] SILVA-CARVALHO A É, CARDOSO M H, ALENCAR-SILVA T, et al. Dissecting the relationship between antimicrobial peptides and mesenchymal stem cells[J]. Pharmacol Ther, 2022, 233:108021.
- [21] CHOW L, JOHNSON V, IMPASTATO R, et al. Antibac-

- terial activity of human mesenchymal stem cells mediated directly by constitutively secreted factors and indirectly by activation of innate immune effector cells[J]. *Stem cells Transl Med*, 2020, 9(2):235–249.
- [22] CASSATELLA M A, MOSNA F, MICHELETTI A, et al. Toll-like receptor-3-activated human mesenchymal stromal cells significantly prolong the survival and function of neutrophils[J]. *Stem Cells*, 2011, 29(6):1001–1011.
- [23] MAISETTA G, PETRUZZELLI R, BRANCATISAND F L, et al. Antimicrobial activity of human hepcidin 20 and 25 against clinically relevant bacterial strains: effect of copper and acidic pH[J]. *Peptides*, 2010, 31(11):1995–2002.
- [24] STAMM C E, COLLINS A C, SHILOH M U, et al. Sensing of *mycobacterium* tuberculosis and consequences to both host and bacillus[J]. *Immunol Rev*, 2015, 264(1):204–219.
- [25] KHAN A, MANN L, PAPANNA R, et al. Mesenchymal stem cells internalize *mycobacterium* tuberculosis through scavenger receptors and restrict bacterial growth through autophagy[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):15010.
- [26] AQDAS M, SINGH S, AMIR M, et al. Cumulative signaling through NOD-2 and TLR-4 eliminates the *mycobacterium* tuberculosis concealed inside the mesenchymal stem cells[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11:669168.
- [27] JACKSON M V, KRASNODEMBSKAYA A D. Analysis of mitochondrial transfer in direct co-cultures of human monocyte-derived macrophages (MDM) and mesenchymal stem cells (MSC)[J]. *Bio Protoc*, 2017, 7(9):e2255.
- [28] WATERMAN R S, TOMCHUCK S L, HENKLE S L, et al. A new mesenchymal stem cell (MSC) paradigm: polarization into a pro-inflammatory MSC1 or an immunosuppressive MSC2 phenotype[J]. *PLoS One*, 2010, 5(4):e10088.
- [29] KURTE M, VEGA-LETTER A M, LUZ-CRAWFORD P, et al. Time-dependent LPS exposure commands MSC immunoplasticity through TLR4 activation leading to opposite therapeutic outcome in EAE[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):416.
- [30] MEISEL R, BROCKERS S, HESELER K, et al. Human but not murine multipotent mesenchymal stromal cells exhibit broad-spectrum antimicrobial effector function mediated by indoleamine 2, 3-dioxygenase [J]. *Leukemia*, 2011, 25(4):648–654.
- [31] MÜLLER A, HESELER K, SCHMIDT S K, et al. The missing link between indoleamine 2,3-dioxygenase mediated antibacterial and immunoregulatory effects[J]. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(6):1125–1135.
- [32] SKRAHIN A, AHMED R K, FERRARA G, et al. Autologous mesenchymal stromal cell infusion as adjunct treatment in patients with multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: an open-label phase 1 safety trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(2):108–122.
- [33] SKRAHIN A, JENKINS H E, HUREVICH H, et al. Effectiveness of a novel cellular therapy to treat multidrug-resistant tuberculosis [J]. *Int J Mycobacteriol*, 2016, 5 (SUPPL 1):S23.

[收稿日期] 2022-01-07

[修回日期] 2022-04-07



全文下载



微信公众号