

脐带间充质干细胞治疗激素难治性 急性移植物抗宿主病研究进展

陈斌, 郭荣荣, 郭伟, 王涛

山西医科大学第三医院 山西白求恩医院 山西医学科学院 同济山西医院血液内科, 山西 太原 030032

摘要:急性移植物抗宿主病是异基因造血干细胞移植后特有且常见并发症,尤其是激素难治性急性移植物抗宿主病(SR-aGVHD)的发生严重影响患者移植后的生活质量,并导致移植相关病死率明显增高。目前全身应用糖皮质激素仍是急性移植物抗宿主病的一线标准治疗方案,但该方案存在部分患者疗效不佳甚至无效、耐药等情况。间充质干细胞具有来源广泛、易分离培养、增殖能力强和免疫原性低、可促进造血重建并进行免疫调控等多种特性,从而有效控制过激的免疫效应。与其他来源的间充质干细胞相比,人脐带间充质干细胞具有较低的致瘤潜能、较高的细胞质量、无伦理问题等独特优势,近年来逐渐应用于 SR-aGVHD 的治疗。本文就脐带间充质干细胞治疗 SR-aGVHD 的研究进展作一综述。

关键词:急性移植物抗宿主病;糖皮质激素;异基因造血干细胞移植;脐带间充质干细胞

引文格式:

陈斌,郭荣荣,郭伟,等.脐带间充质干细胞治疗激素难治性急性移植物抗宿主病研究进展[J].中华实用诊断与治疗杂志,2025,39(8):764-768.

CHEN B, GUO R R, GUO W, et al. Research progress of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease[J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2025, 39(8): 764-768.

Research progress of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease

CHEN Bin, GUO Rongrong, GUO Wei, WANG Tao

Department of Hematology, Third Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Bethune Hospital,
Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital, Taiyuan, Shanxi 030032, China

Corresponding author: WANG Tao, E-mail: wangtao99699@163.com

Abstract: Acute graft-versus-host disease (aGVHD) is a unique and common complication following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. In particular, the development of steroid-refractory acute GVHD (SR-aGVHD) markedly impairs post-transplant quality of life and significantly increases transplant-related mortality. Currently, systemic glucocorticoid therapy remains the first-line standard treatment for aGVHD, but some patients exhibit poor or even no response, leading to resistance. Mesenchymal stem cells (MSCs) possess multiple advantageous properties, including wide availability, ease of isolation and culture, strong proliferative capacity, low immunogenicity, and the ability to promote hematopoietic reconstruction and immune regulation, thereby effectively controlling excessive immune responses. Compared with MSCs derived from other sources, human umbilical cord-derived MSCs exhibit unique advantages such as lower tumorigenic potential, higher cell quality, and no ethical concerns, making them increasingly applied in the treatment of SR-aGVHD in recent years. This paper reviews the research progress of umbilical cord-derived MSCs in the treatment of SR-aGVHD.

Keywords: acute graft-versus-host disease; glucocorticoid; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; umbilical cord mesenchymal stem cells

急性移植物抗宿主病 (acute graft-versus-host disease, aGVHD) 是异基因造血干细胞移植后的一种严重并发症, 其发病机制复杂, 主要涉及供体免疫细胞对受体组织的攻击, 其临床表现多样, 常累及皮肤、肝脏和胃肠道, 引起严重组织损伤和功能障碍^[1]。全身应用糖皮质激素仍是 aGVHD 的一线标准治疗方案, 但长期使用不仅可能导致严重不良反应, 还可能使患者感染风险增大, 部分患者甚至发展为激素难治性急性移植物抗宿主病 (steroid-refractory aGVHD, SR-aGVHD)。目前相关研究将 SR-aGVHD 定义为在足量糖皮质激素 (如泼尼松 $\geq 2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$) 治疗 3 d 后评估为疾病进展、7 d 评估为无反应; 在泼尼松剂量 $> 1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 情况下出现新的器官受累; 在激素减量过程中 aGVHD 复发, 且无法再次加量^[2]。SR-aGVHD 通常与患者预后不良有关, 总生存率为 5%~30%^[3]。近年来, Janus 激酶抑制剂芦可替尼作为二线治疗药物, 为治疗 SR-aGVHD 提供了新的选择^[4]。然而, 一项 III 期临床试验将 SR-aGVHD 患者随机分配到芦可替尼治疗组或对照组, 对照组包括 9 种不同治疗方案; 尽管芦可替尼在治疗 SR-aGVHD 方面显示出一定潜力, 但在第 28 天有 38% 接受芦可替尼治疗者未达完全缓解 (complete response, CR) 或部分缓解 (partial response, PR); 第 56 天有 60% 患者需三线免疫抑制治疗或已死亡^[5]。以上结果显示了芦可替尼治疗的局限性, 因而迫切需要替代治疗方案。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 具有多向分化潜能, 并表现出非特异性免疫抑制和免疫调节作用, 可从骨髓、脂肪组织、胎盘组织和脐带等多种组织分离获得^[6]。尽管现行国际专家共识尚未将 MSCs 正式纳入 SR-aGVHD 的标准治疗^[7], 但鉴于其良好的安全性及在多项真实世界研究和前瞻性临床试验中获得 57%~73% 的总有效率^[8], MSCs 已被多数中心视为可供选择的二线或三线挽救治疗策略, 尤其在多重耐药人群中显示出独特价值。与骨髓相比, 人类脐带可提供大量的 MSCs^[9]; 且获取脐带间充质干细胞 (umbilical cord-derived MSCs, UC-MSCs) 不需侵入性操作, 避免伦理争议; 此外, UC-MSCs 的增殖能力强、免疫原性低, 使其成为一种理想的细胞治疗选择^[10]。本文就 UC-MSCs 治疗 SR-aGVHD 的研究进展综述如下。

1 UC-MSCs 的来源与特性

UC-MSCs 主要从新生儿脐带的华通氏胶中提取^[6]。相较于成人组织来源 MSCs, UC-MSCs 显示出更强的增殖能力和较低的免疫原性。UC-MSCs 可表

达 MSCs 标志物 (如 CD105、CD90、CD73)、黏附分子标志物 (如 CD54、CD13、CD29、CD44), 低表达或不表达造血干细胞/髓系标志物 (CD34、CD14、CD45) 和内皮标志物 (CD31), 亦不表达 T 细胞共刺激分子 (CD80、CD86、CD40、CD40L) 和主要组织相容性复合体 II 类分子 (HLA-DR)^[11-12]。尤其是 UC-MSCs 中 CD106 和 HLA-ABC 表达显著低于骨髓来源细胞, 这些特征共同导致 UC-MSCs 的免疫原性较低, 使其在临床应用中具有巨大潜力。

UC-MSCs 扩增通常在体外培养条件下进行, 需精心设计培养基和提供适宜生长因子以支持其快速且稳定的增殖^[13]。近年来, 研究者们不断探索新的扩增方法, 如利用基于几丁质的纳米支架材料 Cellhesion® 建立三维培养微环境, 与传统二维培养相比, 三维培养显著增强了 UC-MSCs 的增殖能力, 这得益于几丁质支架提供的立体结构和生物相容性, 以及促进细胞间交流的增强。此外, 研究^[14]还发现, 三维培养的 UC-MSCs 可分泌更多旁分泌因子, 如血管内皮生长因子, 这对血管生成和组织修复至关重要。

在扩增和特性鉴定过程中, 细胞表型和多向分化潜能是关键。通过流式细胞术分析, UC-MSCs 的免疫表型符合国际细胞治疗学会提出的标准^[15]。此外, UC-MSCs 在诱导分化实验中显示出良好的多向分化能力, 包括向成骨细胞、脂肪细胞和软骨细胞等分化^[11]。这些特性的鉴定确保了 UC-MSCs 的质量, 从而为其临床应用的安全性提供保障。

2 UC-MSCs 的免疫调节机制

UC-MSCs 在 SR-aGVHD 中的免疫调节机制主要通过多种途径实现。首先, UC-MSCs 可分泌多种免疫调节因子如白细胞介素-10、转化生长因子- β 、前列腺素 E_2 等, 抑制 T 细胞增殖和活化。这些因子不仅能直接抑制效应 T 细胞的功能, 还能促进调节性 T 细胞生成, 从而在整体上调节免疫反应。UC-MSCs 还可通过 PD-L1/PD-1 信号通路及细胞接触依赖性机制, 直接抑制 T 细胞活化^[16]。此外, UC-MSCs 的这种免疫调节作用并未影响移植物抗白血病效应, 表明其在治疗 SR-aGVHD 时具有潜在的临床应用价值^[17]。

UC-MSCs 能分泌多种生长因子如血管内皮生长因子、肝细胞生长因子、胰岛素样生长因子, 这些因子在组织修复和再生过程中发挥关键作用^[6, 18]。此外, UC-MSCs 还可分泌可溶性因子和胞外囊泡 (如外泌体和微囊泡), 通过旁分泌作用调节局部微环境, 促进内源性干细胞迁移和分化, 从而进一步加速组织修

复^[6]。这些机制使 UC-MSCs 在 SR-aGVHD 的治疗中不仅能缓解免疫反应,还能促进受损组织修复和再生,进而提高患者整体预后。

3 UC-MSCs 治疗 SR-aGVHD 的临床研究进展

3.1 主要临床研究结果及疗效评估 UC-MSCs 在 SR-aGVHD 中的疗效已在多项研究中得到验证,研究均采用缓慢静脉滴注以保证安全性和细胞活性。一项单臂开放标签研究^[1]中,54 例 SR-aGVHD 患者接受 UC-MSCs 治疗第 28 天总体反应(overall response, OR)率达 59.3%,其中 24 例 CR,8 例 PR。一项多中心回顾性研究^[19]中,52 例 SR-aGVHD 患者接受 UC-MSCs 治疗第 28 天 OR 率为 63.5%,CR 率为 36.6%^[19]。上述结果表明 UC-MSCs 在 SR-aGVHD 治疗中具有显著疗效。此外,研究^[1,8,19-22]发现,UC-MSCs 治疗给 SR-aGVHD 患者(主要是儿童)带来了显著的临床益处,患儿 OR 优于成人,且总生存期显著长于成人;此外,第 28 天达 OR 患者总生存期长于未达 OR 者。Fu 等^[23]研究显示,采用 UC-MSCs 联合巴利昔单抗治疗 SR-aGVHD 取得良好效果(OR 率为 93.8%,CR 率为 83.1%),可能得益于二者联合治疗 SR-aGVHD 时阻断了多种效应途径。

3.2 给药剂量及疗程 临床试验中 UC-MSCs 治疗 aGVHD 的常用剂量为 $(1\sim 2)\times 10^6$ cells/kg,多次静脉滴注以提高治疗效果^[24]。具体剂量及疗程应根据患者病情严重程度及既往治疗反应来选择^[25-26]。

Soder 等^[27]将 10 例 SR-aGVHD 患者分为低剂量组(2×10^6 cells/kg)和高剂量组(10×10^6 cells/kg)各 5 例,第 0 天和第 7 天静脉滴注 UC-MSCs,结果显示 2 组第 28 天 OR 率均为 70%,而高剂量组在第 90 天需额外治疗药物的患者占比略高于低剂量组(40% vs. 20%);表明需进一步研究以确定 UC-MSCs 治疗的最佳剂量。一项多中心、开放标签、I b/II a 期临床试验^[28]纳入 25 例 SR-aGVHD 患者,分为 0.5×10^6 、 1.0×10^6 、 2.0×10^6 cells/kg 3 组;先完成低剂量组 UC-MSCs 静脉滴注的安全性评估,再逐步进行中剂量组、高剂量组的治疗;每组中每例患者 UC-MSCs 剂量固定,每周 2 次,连续 3 周;最终基于疗效、安全性及经济成本将 1.0×10^6 cells/kg 确定为推荐 II 期剂量。

Fu 等^[23]研究中,UC-MSCs 联合巴利昔单抗作为 SR-aGVHD 患者二线治疗方案显示出显著疗效,其中对照组仅接受巴利昔单抗治疗;UC-MSCs 组在接受巴利昔单抗的基础上每周接受 1 次 UC-MSCs 静脉滴注(1.0×10^6 cells/kg)治疗,连续 4 周为 1 个周期;如患者在第 1 个周期治疗后达 PR,则继续下一个周期的

UC-MSCs 治疗;这种重复给药的策略旨在通过持续的免疫调节和组织修复进一步提高患者 CR 率,并减少慢性移植物抗宿主病的发生;该研究结果显示,UC-MSCs 组治疗 4 周时 CR 率显著高于对照组(83.1% vs. 55.4%)。此外,UC-MSCs 组累及 3 个或以上器官的慢性移植物抗宿主病的发生率显著低于对照组(14.3% vs. 43.6%),这可能与早期 CR 率高有关。以上研究表明优化 UC-MSCs 治疗 SR-aGVHD 的策略,如调整给药剂量、频率或与其他治疗方法联用,可提高疗效和维持时间。

3.3 给药时机 多数临床试验中 UC-MSCs 作为 SR-aGVHD 二线治疗或更晚的治疗方法,即在糖皮质激素治疗无效后使用。Donadel 等^[19]研究显示,二线治疗中使用 UC-MSCs 治疗第 28 天 OR 率达 63.5%,其中儿童患者治疗反应率更高。Fu 等^[23]研究发现,二线治疗中使用 UC-MSCs 联合巴利昔单抗治疗第 28 天 CR 率显著优于单独使用巴利昔单抗(83.1% vs. 55.4%),且未增加感染等不良事件的发生风险。在三线治疗中,UC-MSCs 同样显示出良好的疗效。Zhao 等^[28]研究显示,UC-MSCs 作为三线治疗方案,第 28 天 OR 率达 80.0%,并在皮肤、胃肠道和肝脏等受累器官中均观察到显著的治疗反应;且 UC-MSCs 治疗后患者体内 CD8⁺ 中央记忆 T 细胞比例显著增加,而 CXCL10 水平显著降低,提示其可能通过调节免疫细胞亚群发挥治疗作用。

UC-MSCs 作为 SR-aGVHD 的一种挽救性治疗方法亦显示出显著疗效。有研究^[1]纳入 54 例患者,开始 UC-MSCs 治疗前已尝试多种二线治疗药物包括芦可替尼、巴利昔单抗、依那西普、他克莫司、抗胸腺细胞球蛋白和粪菌移植,这些药物中除基础免疫抑制剂(如钙调磷酸酶抑制剂和糖皮质激素)外在 UC-MSCs 治疗开始后逐渐停用;结果显示,患者第 28 天 OR 率达 59.3%,其中 24 例达 CR,8 例达 PR。

3.4 不良反应及安全性 有研究^[19]显示,32.7% 患者接受 UC-MSCs 治疗后出现轻度至中度不良反应,但未见严重不良事件。接受 UC-MSCs 治疗的患者在长期随访中未见明显病理变化和免疫毒性反应^[1]。He 等^[29]报道,15 例严重脓毒症患者单次静脉滴注 UC-MSCs(最高剂量 3×10^6 cells/kg)未见细胞相关严重不良事件,如输注相关急性反应、细胞治疗特异性毒性等,显示该剂量安全可耐受。表明 UC-MSCs 治疗 SR-aGVHD 安全性较高,有良好的临床应用前景。然而,仍需大规模、多中心临床试验来全面评估其长期有效性和安全性。

3.5 影响疗效的其他因素

3.5.1 UC-MSCs 制备过程 UC-MSCs 的制备环节也可影响其临床疗效。Wang 等^[30]构建以 α -MEM 为基础、添加人血白蛋白的无血清培养体系,并以药用级纤维蛋白原替代传统包被基质,使所得细胞片在 24 h 后仍维持>70%的活性且无异种蛋白残留,为降低制剂相关不良反应奠定了工艺学基础。Zhang 等^[31]研究证实,即使采用无血清细胞冻存液(CellBanker 2),12 个月的深低温储存对 UC-MSCs 表面标志、增殖及核型影响甚微,但成骨、成软骨转录谱出现偏移,提示长期储存可能通过影响分化能力间接削弱 UC-MSCs 的组织修复潜能。此外,Deng 等^[32]利用低氧、低糖处理模拟移植早期微环境,发现过表达 Keap1 可下调 IKK β 表达并抑制核因子- κ B 信号通路激活,进而诱导氧化应激,阻碍 UC-MSCs 细胞周期;该机制虽未直接针对 aGVHD,却为解释不同批次细胞在炎症环境中的存活率差异提供了潜在分子线索。由此可见,培养体系、保存方式及应激预处理等制备参数均可能通过影响细胞活性、分化谱系或抗氧化能力,间接影响 UC-MSCs 的体内治疗效能。

3.5.2 患者因素 患者年龄、aGVHD 严重程度和类型、受累器官和组织损伤程度及患者免疫耐受状态均可能影响 UC-MSCs 治疗效果。年轻患者尤其是儿童对 UC-MSCs 治疗的反应更好。一项多中心回顾性研究^[19]中,儿童患者治疗第 28 天 OR 率为 71.5%,而成人患者为 47.1%。在临床试验中,不同分级 aGVHD 对 UC-MSCs 治疗的反应不同。有研究^[8]显示,Ⅱ级 aGVHD 患者 UC-MSCs 治疗后 OR 率为 100%,而Ⅲ~Ⅳ级 aGVHD 患者为 40%。有研究^[33]显示,同时累及下消化道和肝脏的 aGVHD 患者 UC-MSCs 治疗第 28 天 OR 率显著低于仅累及下消化道的 aGVHD 患者(22.2% vs. 58.8%),表明 aGVHD 严重程度越高,受累器官越多,UC-MSCs 治疗效果越差。不同受累器官对 UC-MSCs 治疗的反应不同,有研究^[23]发现,皮肤受累的 aGVHD 患者 OR 率和 CR 率分别为 94.5%、83.6%,胃肠道受累者分别为 92.9%、78.6%,而肝脏受累者分别为 73.3%、60.0%。

4 结 语

近年来,UC-MSCs 在治疗 SR-aGVHD 方面显示出显著的优势。UC-MSCs 具有较强的免疫调节能力和再生特性,能有效改善 SR-aGVHD 患者病情及预后,尤其是对传统治疗方法效果不佳的患者。尽管当前研究显示出 UC-MSCs 治疗 SR-aGVHD 的潜力,但仍存在一些不足。首先,现有临床试验数量较少,且样

本量不足,导致结果的统计学意义和临床适用性受限。其次,关于 UC-MSCs 的最佳治疗方案、给药途径及其长期效果等问题仍需进一步探讨。未来研究应致力于通过大规模、多中心临床试验来验证 UC-MSCs 的安全性和有效性。随着研究的深入,UC-MSCs 在 SR-aGVHD 治疗中有望发挥更大的作用。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突。

参考文献

- [1] DING Y H, LIU C, CAI Y M, et al. The efficiency of human umbilical cord mesenchymal stem cells as a salvage treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease[J]. Clin Exp Med, 2023, 23(6): 2561-2570.
- [2] ABEDIN S, HAMADANI M. Experimental pharmaceuticals for steroid-refractory acute graft-versus-host disease[J]. JEP, 2020, 12: 549-557.
- [3] BACCELLI F, GOTTARDI F, MURATORE E, et al. Ruxolitinib for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in children: a systematic review and individual patient data meta-analysis[J]. Bone Marrow Transplant, 2024, 59(6): 765-776.
- [4] MURRAY A, LINN S M, YU B, et al. Real-world experience with ruxolitinib therapy for steroid-refractory acute graft-versus-host disease [J]. Bone Marrow Transplant, 2024, 59(6): 759-764.
- [5] ZEISER R, VON BUBNOFF N, BUTLER J, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease[J]. N Engl J Med, 2020, 382(19): 1800-1810.
- [6] D'SOUZA R, HER Y F, HUSSAIN N, et al. Evidence-based clinical practice guidelines on regenerative medicine treatment for chronic pain: a consensus report from a multispecialty working group[J]. J Pain Res, 2024, 17: 2951-3001.
- [7] PENACK O, MARCHETTI M, ALJURF M, et al. Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation[J]. Lancet Haematol, 2024, 11(2): e147-e159.
- [8] SHEN M Z, LIU X X, QIU Z Y, et al. Efficacy and safety of mesenchymal stem cells treatment for multidrug-resistant graft-versus-host disease after haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Ther Adv Hematol, 2022, 13: 20406207211072838.
- [9] LE THI BICH P, NGUYEN THI H, DANG NGO CHAU H, et al. Allogeneic umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation for treating chronic obstructive pulmonary disease: a pilot clinical study[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 60.
- [10] ZHU X X, XU X C, SHEN M Y, et al. Transcriptomic heterogeneity of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow, dental pulp, adipose tissue, and umbilical cord

- [J]. Cell Reprogram, 2023, 25(4): 162-170.
- [11] STEFAŃSKA K, OŻEGOWSKA K, HUTCHINGS G, et al. Human Wharton's jelly-cellular specificity, stemness potency, animal models, and current application in human clinical trials [J]. J Clin Med, 2020, 9(4): 1102.
- [12] LI J, XU S Q, ZHAO Y M, et al. Comparison of the biological characteristics of human mesenchymal stem cells derived from exfoliated deciduous teeth, bone marrow, gingival tissue, and umbilical cord [J]. Mol Med Rep, 2018, 18(6): 4969-4977.
- [13] RAJPUT S N, NAEEM B K, ALI A, et al. Expansion of human umbilical cord derived mesenchymal stem cells in regenerative medicine [J]. World J Stem Cells, 2024, 16(4): 410-433.
- [14] ZHU S J, XUAN J F, SHENTU Y C, et al. Effect of chitin-architected spatiotemporal three-dimensional culture microenvironments on human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells [J]. Bioact Mater, 2024, 35: 291-305.
- [15] DOMINICI M, LE BLANC K, MUELLER I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells [J]. Cytotherapy, 2006, 8(4): 315-317.
- [16] SONG Y J, LIM J Y, LIM T, et al. Human mesenchymal stem cells derived from umbilical cord and bone marrow exert immunomodulatory effects in different mechanisms [J]. World J Stem Cells, 2020, 12(9): 1032-1049.
- [17] YANG S, WEI Y X, SUN R, et al. Umbilical cord blood-derived mesenchymal stromal cells promote myeloid-derived suppressor cell proliferation by secreting HLA-G to reduce acute graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation [J]. Cytotherapy, 2020, 22(12): 718-733.
- [18] LIU Y, FANG J R, ZHANG Q, et al. Wnt10b-overexpressing umbilical cord mesenchymal stem cells promote critical size rat calvarial defect healing by enhanced osteogenesis and VEGF-mediated angiogenesis [J]. J Orthop Transl, 2020, 23: 29-37.
- [19] DONADEL C D, PIRES B G, ANDRÉ N C, et al. Umbilical cord mesenchymal stromal cells for steroid-refractory acute graft-versus-host disease [J]. Pharmaceuticals, 2023, 16(4): 512.
- [20] KEKLIK M, DEVECI B, CELIK S, et al. Safety and efficacy of mesenchymal stromal cell therapy for multi-drug-resistant acute and late-acute graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Ann Hematol, 2023, 102(6): 1537-1547.
- [21] LOBATO M P T, BENITEZ-CARABANTE M I, ALONSO L, et al. Mesenchymal stromal cells in the treatment of pediatric hematopoietic cell transplantation-related complications (graft vs. host disease, hemorrhagic cystitis, graft failure and poor graft function): a single center experience [J]. Front Pediatr, 2024, 12: 1375493.
- [22] RINGDÉ N O, MOLL G, GUSTAFSSON B, et al. Mesenchymal stromal cells for enhancing hematopoietic engraftment and treatment of graft-versus-host disease, hemorrhages and acute respiratory distress syndrome [J]. Front Immunol, 2022, 13: 839844.
- [23] FU H X, SUN X Y, LIN R, et al. Mesenchymal stromal cells plus basiliximab improve the response of steroid-refractory acute graft-versus-host disease as a second-line therapy: a multicentre, randomized, controlled trial [J]. BMC Med, 2024, 22(1): 85.
- [24] BOZDAĞ S C, TEKGÜNDÜZ E, ALTUNTAŞ F. Treatment of acute graft-versus-host disease with mesenchymal stem cells: questions and answers [J]. Transfus Apher Sci, 2016, 54(1): 71-75.
- [25] LUO C X, HUANG X T, WEI L. Second-line therapy for patients with steroid-refractory aGVHD: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1211171.
- [26] ZHAO Y M, LUO Y, SHI J M, et al. Sequential umbilical cord derived mesenchymal stromal cells (MSCs) for the third-line salvage treatment of steroid-refractory acute GvHD: a multicenter, open label, phase 1b/2 trial [J]. Blood, 2023, 142 (Suppl 1): 3486.
- [27] SODER R P, DAWN B, WEISS M L, et al. A phase I study to evaluate two doses of Wharton's jelly-derived mesenchymal stromal cells for the treatment of de novo high-risk or steroid-refractory acute graft-versus-host disease [J]. Stem Cell Rev, 2020, 16(5): 979-991.
- [28] ZHAO Y M, LUO Y, SHI J, et al. Salvage treatment of steroid-refractory acute GVHD with the off-the-shelf product of human umbilical cord mesenchymal stromal cells: a multicenter, open label, phase I b/II a trial [J]. Stem Cell Res Ther, 2025, 16(1): 345.
- [29] HE X, AI S M, GUO W, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of severe sepsis: a phase 1 clinical trial [J]. Transl Res, 2018, 199: 52-61.
- [30] WANG J, GAO S, ZHAO Y F, et al. Manufacture and quality control of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell sheets for clinical use [J]. Cells, 2022, 11(17): 2732.
- [31] ZHANG M Q, ZHAO Y, WANG L, et al. Study of the biological characteristics of human umbilical cord mesenchymal stem cells after long-time cryopreservation [J]. Cell Tissue Bank, 2022, 23(4): 739-752.
- [32] DENG H R, CHEN Y X, LIU H W, et al. Study of the effect of Keap1 on oxidative stress in human umbilical cord mesenchymal stem cells [J]. Mol Biol Rep, 2024, 51(1): 67.
- [33] NIU J W, LI Y H, XU C, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells for the treatment of steroid refractory grades III-IV acute graft-versus-host disease with long-term follow-up [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1436653.