

异体间充质干细胞治疗 系统性红斑狼疮专家共识

中华医学会风湿病学分会 中国医院协会临床新技术应用专业委员会

通信作者:孙凌云,Email:lingyunsun@nju.edu.cn;南京大学医学院附属鼓楼医院风湿免疫科 210008

【摘要】 多项临床研究已证实间充质干细胞治疗 SLE 患者安全且有效。为了规范间充质干细胞的临床应用,专家组对间充质干细胞治疗 SLE 的适应证、用法、输注次数及细胞数、输注前用药以及输注后合并用药,以及在合并妊娠、感染和肿瘤等情况时的应用制定了推荐意见。

【关键词】 红斑狼疮, 系统性; 间充质干细胞; 治疗; 共识

DOI:10.3760/cma.j.cn141217-20210923-00381

Expert consensus on allogeneic mesenchymal stem cells in the treatment of systemic lupus erythematosus

Rheumatology and Immunology branch of the Chinese Medical Association, New Clinical Technologies Application Professional Committee of China Hospital Association

Corresponding author: Sun Lingyun, Email: lingyunsun@nju.edu.cn; Department of Rheumatology and Immunology, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Jiangsu 210008, China

SLE 是一种好发于育龄期女性的自身免疫病,以累及多脏器、产生自身抗体和免疫复合物为特征^[1]。SLE 发病机制复杂,目前认为在遗传易感的基础上,环境因素如感染、紫外线等促发免疫系统功能紊乱导致自身耐受丧失而引起 SLE^[2]。我国 SLE 发病率为(20~70)/10 万^[3],患病人数超过 100 万,且呈逐年增长趋势。

虽然糖皮质激素和免疫抑制剂的常规应用已使 SLE 患者的长期预后显著改善,但部分患者仍然治疗无效或不能耐受。近年来,多种不同靶向的生物制剂已被尝试用于治疗传统方案疗效不佳的 SLE 患者,如靶向 B 细胞或 T 细胞的单抗、细胞因子抗体或抑制剂、细胞内信号传导抑制剂等^[4-6]。其中,除少数如阿尼鲁单抗(saphnelo)、贝利尤单抗、泰它西普、低剂量 IL-2 已获批用于治疗 SLE,大多数生物制剂在 II 期或 III 期随机对照研究(RCT)中未达到预期的有效性,且感染风险高于对照组^[7-8]。1996 年 Marmont 等^[9]首次尝试自体造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)治疗难治性 SLE 取得成功,迄今全球共有 300 多例 SLE 患者接受 HSCT 治疗,但存在复发率高、移植相关病死率高、并发症

发生率高、费用高等问题,不能常规开展。目前推荐 HSCT 用于同时合并 SLE 和淋巴瘤等恶性血液系统疾病的患者^[10-11]。因此,现有的药物和方法还不能很好地满足 SLE 患者的治疗需求,有必要寻找更有效、更安全的新疗法。

1 间充质干细胞治疗 SLE 的科学依据

1976 年 Friedenstein 首次发现骨髓中存在一类不同于造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)的成体干细胞,称为间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)。除了骨髓, MSC 还存在于胎盘、脂肪、骨髓、脐带、肌肉、肺、肝等多种组织^[12]。MSC 具有支持造血、增殖能力强、免疫原性低、分化潜能大、免疫调节等特性,已经成为最具临床应用前景的干细胞^[13]。目前 MSC 治疗已应用于急性及慢性移植物抗宿主病(graft versus host disease, GvHD)^[14]、缺血性脑病^[15]、缺血性心脏病^[16]、终末期肝病^[17]等难治性疾病,在治疗自身免疫病如 SLE 领域也取得了突破。

Ikehara 等^[18-19]曾提出 SLE 是 HSC 缺陷病,其实 SLE 还存在 MSC 的异常,狼疮模型小鼠和 SLE 患者的 MSC 表现为增殖和分化能力降低,分泌 TGF- β 、IL-6 与 IL-7 等显著减少,抑制 T 和 B 细胞增殖、浆

细胞分化的能力下降^[20-22]。与健康人骨髓 MSC 相比, SLE 患者的 MSC 肌动蛋白、细胞周期蛋白、骨形态发生蛋白(bone morphogenic protein, BMP)/TGF- β 以及丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路的调控基因均存在异常^[23]。从狼疮模型鼠分离培养的骨髓 MSC 治疗不能改善患病小鼠的病情,而健康小鼠的骨髓 MSC 输注可延长受者生存期、减少蛋白尿和改善肾脏病理^[24]。临床数据也提示自体 MSC 治疗 SLE 患者无效^[25]。这些研究结果为异体(正常)MSC 治疗 SLE 提供了科学的理论基础。

据统计,目前全世界约有 1 500 多例 SLE 患者接受了 MSC 治疗。表 1 总结了截至 2021 年 7 月在 Pubmed、中国知网(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)收录的有关 MSC 治疗 SLE 的文献。其中大多数患者接受异体 MSC(691 例),只有少数患者接受自体 MSC(4 例)。疗效方面,异体 MSC 治疗 1 年后 60.5% 的 SLE 患者获得完全缓解或部分缓解,尿蛋白(24 h)、不列颠群岛狼疮评估组评分(British isles lupus assessment group, BILAG)明显下降^[26];治疗 4 年后 50% 的患者仍获得临床缓解,4 年生存率为 94%,总复发率仅为 23%^[27]。安全性方面,患者对 MSC 治疗的耐受性良好,少数患者会出现

发热、出汗、心悸、面部潮红等一过性输液反应,未见严重不良反应,无移植相关死亡。在一项纳入 404 例 SLE 患者的安全性分析中,平均随访时间为(43 \pm 26)个月,未发现感染和肿瘤事件增加^[28]。

目前认为异体 MSC 移植治疗 SLE 的机制可能包括以下几个方面:剂量依赖性地抑制狼疮 T 细胞的 G₁/S 期转化和增殖^[29],促进调节性 T 细胞(regulatory cells, Treg)、抑制辅助性 T 细胞(helper T cell, Th)17 细胞的生成来间接调控 T 细胞功能^[30]; MSC 可吞噬凋亡细胞并诱导免疫抑制^[31]; MSC 促进狼疮患者外周血耐受性 CD1c⁺ 树突状细胞增殖并抑制其凋亡^[32]; MSC 通过 MMPs 剪切修饰自分泌的 CCL2 而抑制 B 细胞活化^[33]; MSC 通过分泌 IL-6 促进狼疮巨噬细胞上调 CD206 及增强其吞噬功能^[34]; 炎症或受损部位 MSC 归巢增加、靶向分化、修复受损组织^[35]。

为了规范临床使用异体 MSC 治疗 SLE 患者,国内多学科专家在总结异体 MSC 治疗 SLE 临床研究结果的基础上,结合实际临床治疗经验与国情,就异体 MSC 治疗 SLE 进行了充分的讨论,形成如下推荐意见,并使用 GRADE 证据等级系统(见表 2)对推荐意见进行分级,见表 3。

MSC 治疗 SLE 的基本原则包括:①应在与患者

表 1 截至 2021 年 7 月在 Pubmed CNKI 收录的有关 MSC 治疗 SLE 患者的研究

文献	对照/患者	来源	自体/异体	输注途径	地点	发表时间
艾尔肯·吐尔逊等	0/100	脐带	异体	外周静脉	中国	2019 年
Liang 等	0/404	骨髓、脐带	异体	外周静脉	中国	2018 年
Deng 等	6/12	脐带	异体	外周静脉	中国	2018 年
杨桂鲜等	20/40	脐带	异体	外周静脉	中国	2018 年
白茹等	0/10	脐带	异体	外周静脉	中国	2017 年
Barbado 等	0/3	骨髓	异体	外周静脉	西班牙	2017 年
李俊霞等	0/20	脐带	异体	外周静脉	中国	2016 年
朱宁等	0/18	脐带	异体	外周静脉	中国	2016 年
李慧等	0/4	脐带	异体	外周静脉联合、旋股内动脉	中国	2016 年
裘影影等	0/18	脐带	异体	外周静脉	中国	2016 年
曾雯等	15/7	脐血	异体	肾动脉	中国	2016 年
汤郁等	0/21	脐带	异体	外周静脉	中国	2015 年
Wang 等	0/1	骨髓	异体	外周静脉	中国	2015 年
胡锦涛清等	30/30	脐带	异体	外周静脉	中国	2014 年
祁秋干等	0/2	脐血	异体	外周静脉	中国	2014 年
夏宇欧等	0/2	脐带	异体	外周静脉	中国	2013 年
Carrion 等	0/2	骨髓	自体	外周静脉	智利	2010 年
黄振倩等	0/1	骨髓	自体	外周静脉	中国	2007 年

表 2 GRADE 证据等级系统

项目	具体描述
证据级别 高(A)	未来研究几乎不可能改变现有干预评价结果的可信度
中(B)	未来研究可能对现有疗效评价有重要影响,可能改变评估结果的可信性
低(C)	未来研究很有可能对现有疗效评估有重要影响,改变评估结果可信度的可能性较大
极低(D)	任何疗效的评估都很不确定
推荐级别 强(1)	明确显示干预措施利大于弊或者弊大于利
弱(2)	利弊不确定或者无论质量高低的证据均显示利弊相当

和家属充分沟通、知情同意的前提下,医患双方共同协商决定;②应根据患者的病情活动度、脏器受累程度及个体差异等,制定 MSC 的治疗方案。

2 MSC 临床应用实施条件

2.1 开展 MSC 临床治疗的必备条件:开展 MSC 临床治疗的单位必须是干细胞临床研究备案机构;学科具有国家食品药品监督管理局颁发的《药物临床试验机构资格认定证书》;具有与所开展干细胞临床研究相适应的、由高水平专家组成的学术委员会和伦理委员会;具有防范干细胞临床研究风险的管理机制和处理不良事件的标准操作流程。MSC 治疗 SLE 的项目开展须通过国家干细胞委员会备案,治疗方案及知情同意书需经医院干细胞学术委员会和伦理委员会批准。

2.2 临床级 MSC 的质量标准:输注细胞必须符合国际细胞治疗协会(international society for cellular therapy, ISCT)对 MSC 的鉴定标准^[36-37]:贴壁生长;CD73、CD90、CD105 表达阳性,阳性率应不低于 95%;CD11b、CD14、CD19、CD34、CD45、CD79a 及 HLA-DR 表达阴性,阳性率应低于 2%;具备成脂肪、成骨、成软骨分化能力。

MSC 的制备过程和质量控制应按照《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》^[38]和《药品生产质量管理规范》(good manufacturing practice, GMP)要求严格执行。临床应用前 MSC 纯度应不低于 92%,细菌内毒素应 <0.5 EU/ml,计数为标示量的 90%~110%。必须进行微生物检测,细菌、真菌、支原体、病毒阴性。所在医院应对本单位或非本单位制备的 MSC 进行质量检测与控制,建议在开展临床治疗前将 MSC 制剂送交中国食品药品检定研究院等行业认可的第三方机构进行质量复核检验。

3 MSC 治疗 SLE 的推荐意见

3.1 异体 MSC 治疗 SLE:MSC 功能紊乱参与 SLE 的发生发展。SLE 患者骨髓 MSC 体外增殖和分化能力缺陷^[20],细胞生长缓慢,易衰老,细胞骨架异常,多种基因及蛋白表达异常^[21-23],表明 SLE 患者自体骨髓 MSC 存在结构及功能异常,不适合自体 MSC 输注治疗。因此,推荐使用正常的异体 MSC 治疗 SLE。

3.2 适应证:异体 MSC 对难治性 SLE 患者的治疗安全有效^[27,39-42],尤其对 LN、血液系统损害、皮肤溃疡、弥漫性肺泡出血等合并症疗效显著^[43-44]。因此,中重度 SLE,尤其是有肾脏、血液、肺脏、皮肤等器官累

表 3 异体间充质干细胞治疗系统性红斑狼疮的推荐意见

推荐意见	推荐级别及证据级别	专家组评分
1. 适应证原则上为中重度系统性红斑狼疮患者	1B	9.3
2. 使用正常的异体间充质干细胞输注治疗	1A	9.5
3. 推荐输注间充质干细胞细胞数为 $(1\sim 2)\times 10^6$ kg 体质量	1B	9.3
4. 推荐间充质干细胞单次外周静脉输注	1B	9.4
5. 不推荐间充质干细胞输注前环磷酰胺预处理	2C	8.7
6. 间充质干细胞输注过程应严密监测生命体征变化,如有不良反应及时处理	1A	9.7
7. 间充质干细胞输注前应静脉注射地塞米松,且需使用预防血栓药物	2C	8.8
8. 合并感染的系统性红斑狼疮患者,可在控制感染的同时行间充质干细胞治疗	2B	8.5
9. 系统性红斑狼疮合并其他自身免疫病时亦可应用异体间充质干细胞治疗	1B	8.9
10. 如同间充质干细胞初始治疗有效,病情再次复发后可重复输注间充质干细胞	2B	9.1



及的活动性 SLE 患者,是异体 MSC 治疗的适应证。

3.3 MSC 的来源:目前骨髓、脐带、胎盘、脂肪组织来源 MSC 均被用于临床治疗,但在治疗 SLE 的临床研究中,多采用脐带或异体骨髓来源 MSC。骨髓或脐带来源 MSC 输注治疗难治性重症 SLE 患者长期疗效相当^[27]。目前尚未见脂肪及其他组织来源 MSC 治疗 SLE 患者的临床报道。因脐带来源充足、取材方便、易于大量制备、不涉及伦理问题,所以目前推荐脐带来源的 MSC 作为临床治疗细胞。

3.4 MSC 输注的细胞数:MSC 输注治疗 GvHD 的剂量和输注次数各不相同,多为 $(1\sim 2)\times 10^6/\text{kg}$ 体质量 $[(0.3\sim 9)\times 10^6/\text{kg}$ 体质量不等]^[45],一次或多次输注(1~21 次不等)^[46]。虽荟萃分析报告 MSC 不同剂量间疗效差异无统计学意义^[47],但总生存率与各临床研究中 MSC 的最低输注剂量有关^[48]。一次与多次(3 次)MSC 输注治疗在改善狼疮小鼠的蛋白尿、肾脏病理及免疫学指标方面差异无统计学意义^[49]。狼疮患者分别接受 1 次与 2 次的 MSC 输注治疗($1\times 10^6/\text{kg}$ 体质量/次),平均随访 26 个月后 2 组患者生存率、临床缓解率及复发率差异均无统计学意义;在 SLEDAI 评分、血清白蛋白、补体 C3 及抗 dsDNA 抗体改善率方面 2 组差异亦无统计学意义^[50]。所以,异体 MSC 单次输注治疗 SLE 即可取得疗效,MSC 输注剂量推荐为每次 $(1\sim 2)\times 10^6/\text{kg}$ 体质量。

3.5 MSC 的输注途径:MSC 可局部注射治疗疾病,如门静脉注射治疗终末期肝病、冠状动脉注射治疗缺血性心脏病、瘘管内注射治疗炎症性肠病相关的窦道/瘘管等。但由于 SLE 本身是全身性疾病,因此推荐 MSC 经外周静脉输注。对中枢神经系统累及的重症 SLE 患者,推荐在外周静脉输注 MSC 的同时鞘内注射 1×10^6 MSC,对意识不清者不建议鞘内注射。

3.6 MSC 输注前预处理:有尝试在 SLE 患者输注脐带 MSC 前给予环磷酰胺(cyclophosphamide) 50 mg/kg 体质量预处理,但获得的疗效不能完全排除环磷酰胺的治疗作用^[51]。另外,大剂量环磷酰胺预处理会增加重症 SLE 患者并发症发生的风险。环磷酰胺预处理并没有提高 MSC 治疗狼疮小鼠的疗效^[50]。异体 MSC 治疗 SLE 患者的临床试验结果显示环磷酰胺预处理组与非预处理组疗效差异无统计学意义^[27]。因此,MSC 治疗前不推荐环磷酰胺预处理。

3.7 MSC 输注时的管理:MSC 细胞悬液制备完毕后应避光储存在 2~8 ℃,一般在 8~12 h 内输注完

毕。注意避免剧烈震荡或加温,以免引起血清蛋白凝固变性及细胞破坏。输注前需在室温下放置 10~20 min,防止低温输注导致的不适。MSC 输注宜采用无过滤膜的输液装置,防止细胞在过滤器或过滤膜处聚集,导致输液不畅甚至输液中断。目前国内外对 MSC 静脉输注时间尚无统一的标准,建议在输注开始 5~10 min 内的滴注速度以不超过 2 ml/min 为宜,随后逐渐加速至 4 ml/min,在 30~60 min 输注完毕。

输注过程应严密监测呼吸、脉搏、血压、血氧饱和度等变化,并做好急救措施准备。异体 MSC 治疗总体耐受性较好,少数患者可能出现一过性头晕、胸闷、心悸、发热等,一般可自行缓解。如症状重者,应及时停止输注,给予必要检查和对症处理。为预防不良反应发生,建议 MSC 输注前静脉推注地塞米松 5 mg。

3.8 MSC 输注的合并用药:建议异体 MSC 输注前一天服用阿司匹林或硫酸氢氯吡格雷(75~100 mg/d),连用 2 周(长期预防使用者例外,有出血倾向者慎用),以预防可能的血栓事件发生。

虽然糖皮质激素类药物会抑制 MSC 分泌细胞因子及归巢相关分子等,但对免疫调控因子表达的影响并不明显,其他免疫抑制剂如硫酸羟氯喹、环孢素 A、霉酚酸酯、他克莫司等对 MSC 功能影响较小^[52]。因此,MSC 输注后无需停用激素及免疫抑制剂,根据患者的病情变化及时调整剂量。环磷酰胺是经典的细胞毒药物,不建议患者输注 MSC 后 48 h 内使用环磷酰胺,如根据病情评价需要继续使用环磷酰胺,可在 MSC 输注 48 h 后或更长时间使用。

3.9 MSC 治疗 SLE 病情缓解后复发的治疗:MSC 治疗后狼疮性肾炎患者 9 个月及 12 个月的复发率分别为 12.5%及 16.7%^[47]。血清白蛋白和补体 C3 水平升高,在 6 个月达到峰值,MSC 治疗缓解 6 个月后部分患者病情可能复发,复发患者可以重复输注 MSC 治疗。

3.10 MSC 对 SLE 合并其他自身免疫病的治疗:异体 MSC 治疗 SS、RA、PM/DM 等其他自身免疫病同样有效。因此,SLE 合并其他自身免疫病可以用 MSC 治疗。

3.11 MSC 对 SLE 合并感染的治疗:MSC 有抗菌和抗病毒作用,并通过促进动物模型肺内 CXCR3⁺Treg 细胞的数量而抑制感染导致的炎症反应^[53-55]。脓毒血症患者输注 MSC 有良好的安全性^[56],且 MSC 治疗 COVID-19 病毒引起的重症肺炎亦安全有效,可通过

抑制细胞因子风暴和促进内源性修复来防止肺纤维化^[57-58]。因此,活动性 SLE 患者合并病毒、细菌和真菌等病原体急性感染,不是异体 MSC 治疗的禁忌证。可在积极控制感染的同时行 MSC 治疗。

3.12 其他注意事项:①由于 MSC 低表达主要组织相容性复合体(MHC) I 类分子,不表达 MHC II 类分子,免疫原性低。因此,临床使用前无需进行配型。②儿童和老年患者不是 MSC 治疗的禁忌,临床医师需准确评估患者病情的严重程度、心肺功能,并与患者及家属共同商榷 MSC 治疗的利与弊,以决定是否行 MSC 治疗。③重度肺动脉高压[>70 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)] 患者不推荐使用 MSC 治疗。轻中度肺动脉高压患者如果合并严重的心肺功能不全,不推荐 MSC 治疗。④由于目前缺乏 MSC 在孕妇和哺乳期患者中的临床研究数据,暂不建议妊娠及哺乳期 SLE 患者使用 MSC 治疗。⑤尽管已发现 MSC 在乳腺癌、骨肉瘤和卵巢癌中有抗肿瘤作用,但亦有研究证实其可促进肿瘤血管生成和转移过程^[59]。因此,目前不推荐 MSC 用于治疗肿瘤患者。

4 MSC 治疗 SLE 患者的临床评价

4.1 安全性评价:综合已报道的关于 MSC 治疗 SLE 及其他疾病的临床数据,目前 MSC 在临床应用中尚未见严重不良事件。安全性评价包括短期和长期评价。目前报道最多的是输注相关不良反应,少部分患者可在输注时出现一过性轻度不良反应,一般为自限性,不需要特殊处理,如症状重者,应及时停止输注,完善相关检查明确原因并对症处理。一旦出现严重不良事件应按规定报告医院相关主管部门。SLE 患者经异体 MSC 治疗后随访 6 年,未发现与 MSC 输注治疗相关的不良事件^[28],但仍需更长时间的随访获得更多的临床安全性证据。

4.2 疗效评价:MSC 输注治疗后需进行综合评估疗效,定期监测受累器官功能指标、血清免疫学指标(包括自身抗体滴度、补体水平、Treg 细胞)等。因 SLE 为多系统受累疾病,推荐使用 SLE 疾病活动指数、BILAG、医生整体评估等工具对病情进行整体评估。对于血液系统、肾脏及肝脏受累的患者,可定期复查血常规、肝功能、肾功能、尿蛋白定量(24 h)、脏器 B 超等指标,重复肾穿刺活检可在 MSC 治疗后 6 个月至 1 年进行;对于心脏及肺脏受累(如肺动脉高压、间质性肺炎、弥漫性肺泡出血)的患者,6 个月后可复查超声心动图及胸部 CT;有中枢神经系统受累

等。MSC 治疗后不同器官功能和指标改善起效时间不同,血细胞减少 1 周内就可起效,蛋白尿和肾功能的改善需 1~3 个月。MSC 治疗 SLE 如疗效不佳,可选用其他治疗方法。MSC 输注后的维持治疗,一般选用小剂量激素加减量的免疫抑制剂等。

MSC 是一种来源广泛的干细胞,具有多向分化潜能和免疫调节功能。大量研究证实 SLE 动物模型鼠和患者骨髓 MSC 功能异常,参与了狼疮的发生发展。所以,SLE 不仅是 HSC 病,而且是 MSC 病。异体 MSC 治疗重症难治性 SLE 有效率达 60%,使重症难治性 SLE 患者 5 年病死率从原来的 35%~45%下降至 16%^[41],且迄今为止未观察到移植相关的严重不良反应。MSC 治疗大大提高了 SLE 患者的疗效,改善了 SLE 患者的生存质量和预后,其治疗 SLE 的机制为通过调节各种免疫细胞(包括 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞、树突状细胞等)的功能,纠正免疫失衡,诱导免疫耐受,组织修复,从而达到受累器官功能的改善和病情的缓解。

目前 MSC 治疗 SLE 缺乏前瞻性的 RCT 研究。至今在 *clinicaltrials.gov* 上已注册了多项关于 MSC 治疗 SLE 的临床研究,亟待这些 RCT 研究的结果来进一步证实异体 MSC 治疗 SLE 的疗效。相信在不久的将来 MSC 能早日开发成治疗 SLE 的新药,为 SLE 治疗开辟新的疗法,为人类健康作出贡献。

执笔人 梁军(南京大学医学院附属鼓楼医院风湿免疫科)、王丹丹(南京大学医学院附属鼓楼医院风湿免疫科)、耿林玉(南京大学医学院附属鼓楼医院风湿免疫科)、张华勇(南京大学医学院附属鼓楼医院风湿免疫科)

高级顾问 顾晓松(南通大学神经再生重点实验室)

专家组成员(按姓氏汉语拼音顺序) 鲍春德(上海交通大学医学院附属仁济医院风湿病科)、冯学兵(南京大学医学院附属鼓楼医院风湿免疫科)、戴冽(中山大学孙逸仙纪念医院风湿免疫科)、田新平(北京协和医院风湿免疫科)、李梦涛(北京协和医院风湿免疫科)、李鸿斌(内蒙古医科大学附属医院风湿免疫科)、李龙(贵州医科大学附属医院肾病风湿科)、李小峰(山西医科大学第二医院风湿科)、厉小梅(中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)风湿免疫科)、李彩凤(北京儿童医院风湿免疫科)、栗占国(北京大学人民医院风湿免疫科)、吕良敬(上海交通大学医学院附属仁济医院风湿病科)、刘毅(四川大学华西医院风湿免疫科)、林禾(福建省立医院风湿科)、林进(浙江大学医学院附属第一医院风湿免疫科)、古洁若(中山大学附属第三医院风湿免疫科)、何东仪(上海市光华中西医结合医院风湿病科)、黄烽(中国人民解放军总医院风湿科)、黄慈波(北京医院风湿免疫科)、姜林娣(复旦大学附属中山医院风湿免疫科)、徐健(昆明医科大学第一附属医院风湿免疫科)、朱平(空军军医大学西京医院临床免疫科)、朱小春(温州医学院附属第一医院风湿免疫科主任)、赵东宝(海军军医大学附属长海医院风湿免疫科)、赵岩(北京协和医院风湿免疫科)、邹和建(复旦大学附属华山医院风湿科)、张缪佳(江苏省

人民医院风湿免疫科)、张奉春(北京协和医院风湿免疫科)、张莉芸(山西大医院风湿免疫科)、张晓(广东省人民医院风湿免疫科)、张恒(北京医院风湿免疫科)、张卓莉(北京大学第一医院风湿免疫科)、帅宗文(安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科)、曾小峰(北京协和医院风湿免疫科)、苏茵(北京大学人民医院风湿免疫科)、孙凌云(南京大学医学院附属鼓楼医院风湿免疫科)、叶霜(上海交通大学医学院附属仁济医院风湿病科)、杨娉婷(中国医科大学附属第一医院风湿免疫科)、杨念生(中山大学附属第一医院风湿内科)、杨程德(上海交通大学医学院附属瑞金医院风湿免疫科)、武丽君(新疆维吾尔自治区人民医院风湿免疫科)、吴华香(浙江大学医学院附属第二医院风湿科)、王国春(中日友好医院风湿免疫科)、王永福(内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院风湿免疫科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 感谢所有参与间充质干细胞治疗并愿意分享临床数据的患者

参考文献

- [1] Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus[J]. *Lancet*, 2014, 384(9957): 1878-1888. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60128-8.
- [2] Liu Z, Davidson A. Taming lupus—a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances[J]. *Nat Med*, 2012, 18(6): 871-82. DOI: 10.1038/nm.2752.
- [3] Wang Z, Wang Y, Zhu R, et al. Long-term survival and death causes of systemic lupus erythematosus in China: a systemic review of observational studies[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(17): e794. DOI: 10.1097/MD.0000000000000794.
- [4] Bag-Ozbek A, Hui-Yuen JS. Emerging B-cell therapies in systemic lupus erythematosus[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2021, 17: 39-54. DOI: 10.2147/TCRM.S252592.
- [5] Samotij D, Reich A. Biologics in the treatment of lupus erythematosus: a critical literature review[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 8142368. DOI: 10.1155/2019/8142368.
- [6] Kleinmann JF, Tubach F, Le Guern V, et al. International and multidisciplinary expert recommendations for the use of biologics in systemic lupus erythematosus[J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(6): 650-657. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.04.011.
- [7] Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, et al. Sifalimumab, an anti-interferon- α monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(11): 1909-1916. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208562.
- [8] Oon S, Huq M, Godfrey T, et al. Systematic review, and meta-analysis of steroid-sparing effect, of biologic agents in randomized, placebo-controlled phase 3 trials for systemic lupus erythematosus[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2018, 48(2): 221-239. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2018.01.001.
- [9] Marmont A, Lint MV, Gualandi F, et al. Autologous marrow stem cell transplantation for severe systemic lupus erythematosus of long duration[J]. *Lupus*, 1997, 6(6): 545-548. DOI: 10.1177/096120339700600613.
- [10] Wang Q, Qian S, Li J, et al. Combined transplantation of autologous hematopoietic stem cells and allogeneic mesenchymal stem cells increases T regulatory cells in systemic lupus erythematosus with refractory lupus nephritis and leukopenia[J]. *Lupus*, 2015, 24(11): 1221-1226. DOI: 10.1177/0961203315583541.
- [11] Illei GG, Cervera R, Burt RK, et al. Current state and future directions of autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(12): 2071-2074. DOI: 10.1136/ard.2010.148049.
- [12] Nauta AJ, Fibbe WE. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells[J]. *Blood*, 2007, 110(10): 3499-3506. DOI: 10.1182/blood-2007-02-069716.
- [13] Ankrum JA, Ong JF, Karp JM. Mesenchymal stem cells: immune evasive, not immune privileged[J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32(3): 252-260. DOI: 10.1038/nbt.2816.
- [14] Cetin M, Akyol G, Gonen ZB, et al. Additional infusions of mesenchymal stem cells improve response rate in multidrug-resistant GvHD patients[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52(5): 783-785. DOI: 10.1038/bmt.2017.1.
- [15] Lee JS, Hong JM, Moon GJ, et al. A long-term follow-up study of intravenous autologous mesenchymal stem cell transplantation in patients with ischemic stroke[J]. *Stem Cells*, 2010, 28(6): 1099-1106. DOI: 10.1002/stem.430.
- [16] Hare JM, Fishman JE, Gerstenblith G, et al. Comparison of allogeneic vs autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells delivered by transcatheter injection in patients with ischemic cardiomyopathy: the POSEIDON randomized trial[J]. *JAMA*, 2012, 308(22): 2369-2379. DOI: 10.1001/jama.2012.25321.
- [17] Lin BL, Chen JF, Qiu WH, et al. Allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stromal cells for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: a randomized controlled trial[J]. *Hepatology*, 2017, 66(1): 209-219. DOI: 10.1002/hep.29189.
- [18] Ikehara S, Kawamura M, Takao F, et al. Organ-specific and systemic autoimmune diseases originate from defects in hematopoietic stem cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87(21): 8341-8344. DOI: 10.1073/pnas.87.21.8341.
- [19] Ikehara S, Yasumizu R, Inaba M, et al. Long-term observations of autoimmune-prone mice treated for autoimmune disease by allogeneic bone marrow transplantation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86(9): 3306-3310. DOI: 10.1073/pnas.86.9.3306.
- [20] Feng X, Che N, Liu Y, et al. Restored immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells on B cells after olfactory 1/early B cell factor-associated zinc-finger protein down-regulation in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(12): 3413-3423. DOI: 10.1002/art.38879.
- [21] Wang D, Feng X, Lu L, et al. A CD8 T cell/indoleamine 2, 3-dioxygenase axis is required for mesenchymal stem cell suppression of human systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(8): 2234-2245. DOI: 10.1002/art.38674.
- [22] Sun L, Zhang H, Feng X, et al. Abnormality of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2007, 16(2): 121-128. DOI:



- 10.1177/0961203306075793.
- [23] Tang Y, Ma X, Zhang H, et al. Gene expression profile reveals abnormalities of multiple signaling pathways in mesenchymal stem cell derived from patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 826182. DOI: 10.1155/2012/826182.
- [24] Gu F, Molano I, Ruiz P, et al. Differential effect of allogeneic versus syngeneic mesenchymal stem cell transplantation in MRL/lpr and (NZB/NZW)F1 mice[J]. *Clin Immunol*, 2012, 145(2): 142-152. DOI: 10.1016/j.clim.2012.08.012.
- [25] Carrion F, Nova E, Ruiz C, et al. Autologous mesenchymal stem cell treatment increased T regulatory cells with no effect on disease activity in two systemic lupus erythematosus patients [J]. *Lupus*, 2010, 19(3): 317-322. DOI: 10.1177/0961203309348983.
- [26] Gu F, Wang D, Zhang H, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation for lupus nephritis patients refractory to conventional therapy[J]. *Clin Rheumatol*, 2014, 33(11): 1611-1619. DOI: 10.1007/s10067-014-2754-4.
- [27] Wang D, Zhang H, Liang J, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in severe and refractory systemic lupus erythematosus: 4 years of experience[J]. *Cell Transplant*, 2013, 22(12): 2267-2277. DOI: 10.3727/096368911X582769c.
- [28] Liang J, Zhang H, Kong W, et al. Safety analysis in patients with autoimmune disease receiving allogeneic mesenchymal stem cells infusion: a long-term retrospective study[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 312. DOI: 10.1186/s13287-018-1053-4.
- [29] Wang D, Huang S, Yuan X, et al. The regulation of the Treg/Th17 balance by mesenchymal stem cells in human systemic lupus erythematosus[J]. *Cell Mol Immunol*, 2017, 14(5): 423-431. DOI: 10.1038/cmi.2015.89.
- [30] Geng L, Tang X, Wang S, et al. Reduced Let-7f in Bone marrow-derived mesenchymal stem cells triggers Treg/Th17 imbalance in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 233. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00233.
- [31] Zhang Z, Huang S, Wu S, et al. Clearance of apoptotic cells by mesenchymal stem cells contributes to immunosuppression *via* PGE2[J]. *EBio Medicine*, 2019, 45(7): 341-350. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.06.016.
- [32] Yuan X, Qin X, Wang D, et al. Mesenchymal stem cell therapy induces FLT3L and CD1c⁺ dendritic cells in systemic lupus erythematosus patients[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2498. DOI: 10.1038/s41467-019-10491-8.
- [33] Che N, Li X, Zhang L, et al. Impaired B cell inhibition by lupus bone marrow mesenchymal stem cells is caused by reduced CCL2 expression[J]. *J Immunol*, 2014, 193(10): 5306-5314. DOI: 10.4049/jimmunol.1400036.
- [34] Deng W, Chen W, Zhang Z, et al. Mesenchymal stem cells promote CD206 expression and phagocytic activity of macrophages through IL-6 in systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Immunol*, 2015, 161(2): 209-216. DOI: 10.1016/j.clim.2015.07.011.
- [35] Ruan GP, Yao X, Yang SJ, et al. Transplanted human umbilical cord mesenchymal stem cells facilitate lesion repair in B6. Fas mice[J]. *J Immunol Res*, 2014, 2014: 530501. DOI: 10.1155/2014/530501.
- [36] Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells: the International Society for Cellular Therapy position statement[J]. *Cytotherapy*, 2006, 8(4): 315-317. DOI: 10.1080/14653240600855905.
- [37] Viswanathan S, Shi Y, Galipeau J, et al. Mesenchymal stem versus stromal cells: International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT®) Mesenchymal Stromal Cell committee position statement on nomenclature[J]. *Cytotherapy*, 2019, 21(10): 1019-1024. DOI: 10.1016/j.jcyt.2019.08.002.
- [38] 国家卫生和计划生育委员会办公厅, 国家食品药品监督管理局办公厅. 干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行). 国卫办科教发[2015]46号. 2015-07-31.
- [39] Sun L, Wang D, Liang J, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in severe and refractory systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2010, 62(8): 2467-2475. DOI: 10.1002/art.27548.
- [40] Liang J, Zhang H, Hua B, et al. Allogeneic mesenchymal stem cells transplantation in refractory systemic lupus erythematosus: a pilot clinical study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(8): 1423-1429. DOI: 10.1136/ard.2009.123463.
- [41] Wang D, Li J, Zhang Y, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in active and refractory systemic lupus erythematosus: a multicenter clinical study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(2): R79. DOI: 10.1186/ar4520.
- [42] Wang D, Zhang H, Liang J, et al. A long-term follow-up study of allogeneic mesenchymal stem/stromal cell transplantation in patients with drug-resistant systemic lupus erythematosus[J]. *Stem Cell Reports*, 2018, 10(3): 933-941. DOI: 10.1016/j.stemcr.2018.01.029.
- [43] Li X, Wang D, Liang J, et al. Mesenchymal SCT ameliorates refractory cytopenia in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48(4): 544-550. DOI: 10.1038/bmt.2012.184.
- [44] Liang J, Gu F, Wang H, et al. Mesenchymal stem cell transplantation for diffuse alveolar hemorrhage in SLE[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2010, 6(8): 486-489. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.80.
- [45] Bonig H, Kuçi Z, Kuçi S, et al. Children and adults with refractory acute Graft-versus-Host disease respond to treatment with the mesenchymal stromal cell preparation "MSC-FFM"-outcome report of 92 patients[J]. *Cells*, 2019, 8(12): 1577. DOI: 10.3390/cells8121577.
- [46] McGuirk JP, Smith JR, Divine CL, et al. Wharton's Jelly-derived mesenchymal stromal cells as a promising cellular therapeutic strategy for the management of Graft-versus-Host disease [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2015, 8(2): 196-220. DOI: 10.



3390/ph8020196.

[47] Hashmi S, Ahmed M, Murad MH, et al. Survival after mesenchymal stromal cell therapy in steroid-refractory acute graft-versus-host disease: systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Haematol*, 2016, 3(1): e45-52. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00224-0.

[48] Morata-Tarifa C, Macías-Sánchez MDM, Gutiérrez-Pizarra A, et al. Mesenchymal stromal cells for the prophylaxis and treatment of graft-versus-host disease: a meta-analysis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 64. DOI: 10.1186/s13287-020-01592-z.

[49] Gu Z, Akiyama K, Ma X, et al. Transplantation of umbilical cord mesenchymal stem cells alleviates lupus nephritis in MRL/lpr mice[J]. *Lupus*, 2010, 19(13): 1502-1514. DOI: 10.1177/0961203310373782.

[50] Wang D, Akiyama K, Zhang H, et al. Double allogenic mesenchymal stem cells transplantations could not enhance therapeutic effect compared with single transplantation in systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 273291. DOI: 10.1155/2012/273291.

[51] 杨桂鲜, 潘丽萍, 陈志琴, 等. 脐带间充质干细胞治疗系统性红斑狼疮的量效关系[J]. *云南医药*, 2015, 36(6): 579-584.

[52] Javorkova E, Vackova J, Hajkova M, et al. The effect of clinically relevant doses of immunosuppressive drugs on human mesenchymal stem cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97(1): 402-411. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.114.

[53] Li W, Chen W, Huang S, et al. Mesenchymal stem cells prevent overwhelming inflammation and reduce infection severity via recruiting CXCR3⁺ regulatory T cells[J]. *Clin Transl Immunology*, 2020, 9(10): e1181. DOI: 10.1002/cti2.1181.

[54] Yagi H, Chen AF, Hirsch D, et al. Antimicrobial activity of mesenchymal stem cells against *Staphylococcus aureus*[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 293. DOI: 10.1186/s13287-020-01807-3.

[55] Cho SY, Kwon EY, Choi SM, et al. Immunomodulatory effect of mesenchymal stem cells on the immune response of macrophages stimulated by *Aspergillus fumigatus* conidia[J]. *Med Mycol*, 2016, 54(4): 377383. DOI: 10.1093/mmy/myv110.

[56] Keane C, Jerkic M, Laffey JG. Stem cell-based therapies for sepsis[J]. *Anesthesiology*, 2017, 127(6): 1017-1034. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001882.

[57] Golchin A, Seyedjafari E, Ardeshiryajimi A. Mesenchymal stem cell therapy for COVID-19: present or future[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2020, 16(3): 427-433. DOI: 10.1007/s12015-020-09973-w.

[58] Shu L, Niu C, Li R, et al. Treatment of severe COVID-19 with human umbilical cord mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 361. DOI: 10.1186/s13287-020-01875-5.

[59] Li T, Xia M, Gao Y, Chen Y, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: an overview of their potential in cell-based therapy[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2015, 15(9): 1293-1306. DOI: 10.1517/14712598.2015.1051528.

(收稿日期:2021-09-23)

(本文编辑:张军锋)

《中华风湿病学杂志》第四届编辑委员会组成名单

本刊编辑部

顾问: 陈顺乐 董怡

名誉总编辑: 施桂英

总编辑: 栗占国

副总编辑: 王峻 吴东海 张奉春 黄烽 董海原 曾小峰 曾庆馥 鲍春德

编辑委员: (按姓氏笔画排序)

卫小春 马丽 马骥良 王民 王轶 王峻 王国春 王金铠 牛金亮 古洁若 左晓霞 叶志中
 田新平 冯玫 吕良敬 毕黎琦 朱平 朱剑 伍沪生 刘毅 刘秀梅 刘桂芬 齐文成 孙凌云
 苏茵 李龙 李芹 李荣山 李小峰 李向培 李彩凤 李兴福 杨春花 杨虎天 杨岫岩 杨南萍
 杨程德 吴东海 吴华香 肖卫国 肖征宇 邹和建 张晓 张烜 张奉春 张志毅 陈国强 武丽君
 林玲 林金盈 赵岩 赵东宝 郝慧琴 姚宏 栗占国 袁国华 徐卫东 徐沪济 徐建华 高洁生
 陶怡 黄烽 黄慈波 董海原 曾小峰 曾庆馥 鲍春德 穆荣