

## 脐带间充质干细胞治疗新型冠状病毒肺炎 2 例

张丽媛<sup>1</sup> 杜永国<sup>1</sup> 吴坤亮<sup>1</sup> 王毅<sup>1</sup> 谭建明<sup>2</sup>

新型冠状病毒肺炎疫情,已经发展为全球公共卫生紧急事件。世界卫生组织将此病毒命名为 2019 新型冠状病毒(2019-nCoV),将引发的疾病命名为 2019 冠状病毒病(Coronavirus Disease-19, COVID-19)<sup>[1]</sup>。COVID-19 患者以发热、乏力、干咳为主要临床表现,少数患者伴有鼻塞、流涕和腹泻等症状。重症患者多在发病 1 周后出现呼吸困难和(或)低氧血症,严重者快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和出凝血功能障碍等<sup>[2-3]</sup>。COVID-19 目前尚无特效治疗手段,有学者认为,避免细胞因子风暴可能是治疗 COVID-19 感染患者的关键<sup>[4]</sup>。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)具有强大的免疫调节能力<sup>[5-6]</sup>,可能对预防或减弱细胞因子风暴、降低本病的发病率和死亡率具有一定的作用<sup>[7]</sup>。海南医学院第二附属医院于 2020 年 2 月采用脐带间充质干细胞治疗 2 例新型冠状病毒肺炎患者,取得一定疗效。

患者一,男,49 岁,因“干咳 5 d”于 2020 年 2 月 14 日就诊于海南医学院第二附属医院,诊断为普通型新型冠状病毒肺炎。患者发病前有“新型冠状病毒肺炎”患者密切接触史,胸部 CT 检查提示:双肺多发感染性病变,考虑病毒性肺炎可能性大,新型冠状病毒核酸检测阳性。

患者二,男,61 岁,因“全身乏力 15 d,发热 6 d”于 2020 年 2 月 8 日就诊于海南医学院第二附属医院,诊断为重型新型冠状病毒肺炎。入院后氧合指数 257 mmHg,胸部 CT 检查提示:双肺感染性病变,符合病毒性肺炎,双侧胸膜增厚。新型冠状病毒核酸检测阳性。

干细胞制备:由福建省细胞治疗技术工程中心提供临床级脐带间充质干细胞。制备方法见文献<sup>[8]</sup>。

临床治疗方法:在新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案<sup>[2]</sup>的基础上,如 2 例患者均使用盐酸阿比朵尔片(每次 0.2 g,每日 3 次,口服)抗病毒、酪酸梭菌活菌胶囊(每次 0.4 g,每日 3 次,口服)维持肠道微生态及对症治疗,分别于 2 月 26 日、3 月 2 日,按  $1 \times 10^6$  个/kg 体质量的剂量及 40 滴/min 的速度静脉滴注细胞,均为同一供体来源的脐带

间充质干细胞,供者在捐献前签署知情同意书。本研究获得海南医学院第二附属医院伦理学批准,患者均签署知情同意书。临床方案详见文献<sup>[9-10]</sup>。

观察指标:分别观察患者干细胞治疗前及治疗后 1、3、9、12 d 的各项指标,包括安全性指标(输注和变态反应,继发感染和危及生命的不良事件等)和主要疗效指标(炎症指标水平,血氧饱和度等),次要疗效指标(患者症状和体征,淋巴细胞绝对计数分析,胸部 CT 等)。

患者一:于 2020 年 2 月 26 日及 3 月 2 日进行 2 次干细胞输注后,炎症指标改善,复查胸部 CT 提示双肺病灶较前吸收(图 1),呼吸道症状改善,新型冠状病毒核酸检测连续 2 次阴性,治愈出院。

患者二:于 2020 年 2 月 26 日及 3 月 2 日进行 2 次干细胞输注后炎症指标改善,复查时氧合指数升高至 301 mmHg,胸部 CT 提示双肺病灶较前吸收(图 2),患者呼吸道症状改善,新型冠状病毒核酸检测连续 2 次阴性,治愈出院。

2 例患者接受干细胞治疗后,无输注与过敏反应、无发热等不良事件发生。炎症指标显著改善:患者一在接受干细胞治疗后血氧饱和度显著升高(氧合指数由 257 mmHg 升高到 301 mmHg),呼吸困难症状改善。2 例患者在干细胞治疗后 1、3、9、12 d 复查 C 反应蛋白持续降低至正常水平,淋巴细胞百分率和淋巴细胞绝对值均升高(图 3),影像学检查肺部病变明显吸收,新型冠状病毒核酸检测连续 2 次阴性,最终达到治愈标准出院,术后随访 1 个月,无发热等不良事件发生。

讨论 COVID-19 的临床表现形式多种多样,从无症状或轻症患者,到需要机械通气和 ICU 支持的呼吸衰竭,再到多器官和全身表现<sup>[11-12]</sup>。目前,尚无治疗 COVID-19 的特异性药物或疫苗。因此,对于 COVID-19 感染的患者,安全有效的治疗是亟待解决的重大问题。

目前研究显示出 2019-nCoV 表面的 S 蛋白可以通过特异性地识别细胞表面的血管紧张素转换酶受体 2,并与之结合后进入宿主细胞<sup>[13]</sup>。血管紧张素转换酶受体 2 广泛分布于人体细胞表面,因此病毒进入血液循环后会广泛传播至多个器官激活机体免疫系统。当过度激活的免疫系统杀死病毒后,产生大量的炎症因子,导致严重的细胞因子风暴,引起急性肺损伤、心肌损伤、急性肾损伤、休克和多器官功能障碍综合征死亡<sup>[14]</sup>。因此,寻找有效的免疫调节治疗方法非常重要。

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)具有多向分化潜能、造血支持和促进干细胞植入、免疫调控和损

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2020.04.005

基金项目:海南省自然科学基金资助项目(819QN360);海南医学院“新型冠状病毒(2019-nCoV)科技攻关”专项资助项目(XGZX2020004)

作者单位:570311 海口,海南医学院第二附属医院热带病科<sup>1</sup>; 350025 福州,联勤保障部队第九〇〇医院暨福建省移植生物学重点实验室<sup>2</sup>

通信作者:王毅, Email: Wayne0108@123.com; 谭建明, Email: doctortjm@yahoo.com

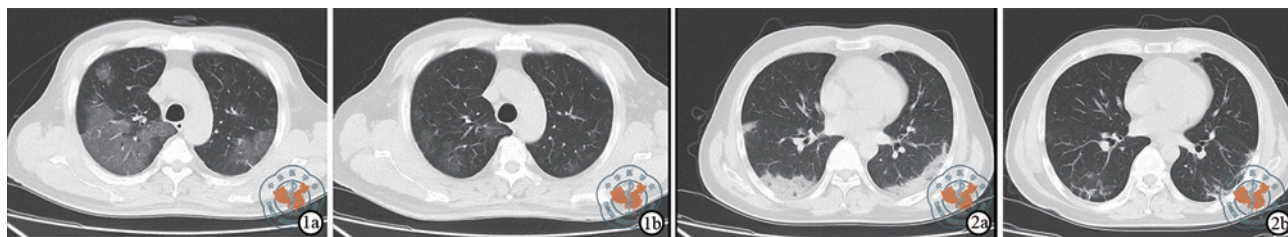
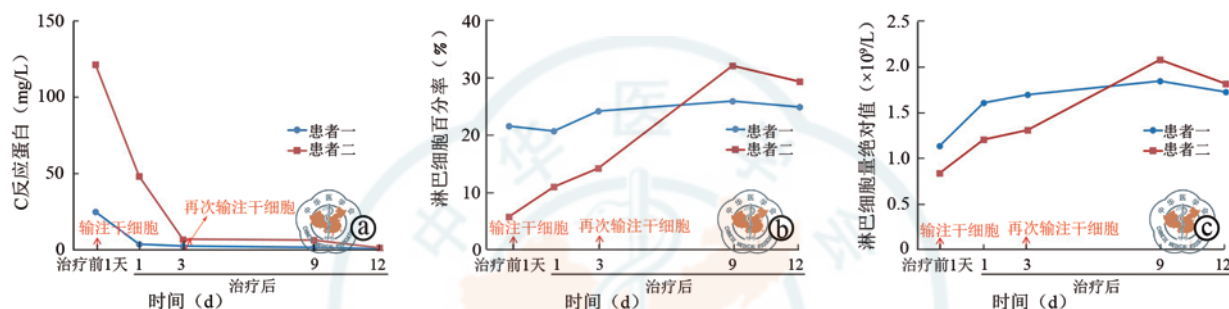


图1 患者一干细胞治疗前后胸部CT检查。1a为2020年2月19日干细胞治疗前胸部CT图像,双肺纹理增重,双肺斑片状密度增高影,病灶呈毛玻璃改变及实变;1b为2020年2月29日干细胞治疗后胸部CT图像,双肺病变较前明显吸收。图2患者二干细胞治疗前后胸部CT检查。2a图为2020年2月11日干细胞术前胸部CT图像,双肺散在斑片状磨玻璃密度影,边界欠清,双侧胸膜增厚;2b图为2020年3月19日干细胞治疗后胸部CT图像,双肺病变较前吸收。



注: a 图为C反应蛋白均持续降低至正常水平; b 图为淋巴细胞百分率均持续升高至正常水平; c 图为淋巴细胞绝对值均持续升高至正常水平

图3 新型冠状病毒肺炎患者间充质干细胞治疗后C反应蛋白、淋巴细胞百分率和淋巴细胞绝对值比较

伤修复等特点<sup>[15-16]</sup>。大量研究已证实, MSCs 具有强大的抗炎及双向免疫调节功能,且不表达血管紧张素转换酶受体2而对冠状病毒天然免疫<sup>[9,16]</sup>。因此,应用于COVID-19患者治疗时,一方面可以通过分泌抑炎因子抑制病毒导致的机体过度免疫应答反应,另一方面可通过趋化作用,归巢于受损组织,激活调节性免疫细胞的功能,提高免疫应答的针对性<sup>[17-19]</sup>。通过静脉滴注进入人体后, MSCs 首先在肺内积聚,改善肺微环境,保护肺泡上皮细胞,预防肺纤维化,增强组织损伤修复的能力,改善肺功能。

本项研究尚存在一些不足。首先,该研究为单中心的研究,纳入的病例数少;其次,2例患者在接受干细胞治疗的同时仍在接受其他药物治疗;最后,2例患者出院后1个月时进行了电话随访,但其长期安全性仍值得关注。

本研究对2例COVID-19患者经过脐带间充质干细胞经外周静脉输注后,患者炎症指标显著改善,呼吸道症状明显缓解,胸部病变明显吸收,且未发生皮疹、发热、休克等不良反应,显示干细胞治疗可以改善COVID-19患者的预后,是治疗COVID-19患者尤其是重型及危重型患者的一种潜在方案,但仍需要多中心大样本的临床研究进一步证实其有效性及安全性。

### 参 考 文 献

- World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation report-22 [EB/OL].(2020-02-11)[2020-04-01].<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>.
- 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知[EB/OL]. (2020-03-03)[2020-04-01]. [http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/content\\_5486705.htm](http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/content_5486705.htm).
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China[J]. N Engl J Med, 2020, 382(18):1708-1720.
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. Lancet, 2020, 395 (10223):507-513.
- Watanabe Y, Tsuchiya A, Seino S, et al. Mesenchymal stem cells and induced bone marrow-derived macrophages synergistically improve liver fibrosis in mice[J]. Stem Cells Transl Med, 2019, 8(3):271-284.
- Kojima Y, Tsuchiya A, Ogawa M, et al. Mesenchymal stem cells cultured under hypoxic conditions had a greater therapeutic effect on mice with liver cirrhosis compared to those cultured under normal oxygen conditions[J]. Regen Ther, 2019, 11:269-281.
- Chen J, Hu C, Chen L, et al. Clinical study of mesenchymal stem cell treating acute respiratory distress syndrome induced by epidemic Influenza A (H7N9) infection, a hint for COVID-19 treatment[J]. Engineering (Beijing), 2020. doi:10.1016/j.eng.2020.02.006.
- 黄梁浒, 陈津, 付云烽, 等. 间充质干细胞制备及质量控制技术规范[J/CD]. 中华细胞与干细胞杂志:电子版, 2019, 9(6):321-329.
- Leng Z, Zhu R, Hou W, et al. Transplantation of ACE2- mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia[J]. Aging Dis, 2020, 11(2):216-228.
- 古利明, 李涛, 曾勇, 等. 人脐带间充质干细胞联合抗病毒等方法治疗新型冠状病毒肺炎[J]. 昆明医科大学学报, 2020, 41(3):96-100.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention[J]. JAMA, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2648. Online

- ahead of print.
- 12 Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia[J]. N Engl J Med, 2020, 382(13):1199-1207.
  - 13 Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. Nature, 2020, 579(7798):270-273.
  - 14 Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, 395(10223):497-506.
  - 15 Tan J, Wu W, Xu X, et al. Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kidney transplants: A randomized controlled trial[J]. JAMA, 2012, 307(11): 1169-1177.
  - 16 Fu X, Liu G, Halim A, et al. Mesenchymal stem cell migration and tissue repair[J]. Cells, 2019, 8(8):784.
  - 17 Qin ZH, Xu JF, Qu JM, et al. Intrapleural delivery of MSCs attenuates acute lung injury by paracrine/endocrine mechanism[J]. J Cell Mol Med, 2012, 16(11): 2745-2753.
  - 18 Curley GF, Hayes M, Ansari B, et al. Mesenchymal stem cells enhance recovery and repair following ventilator-induced lung injury in the rat[J]. Thorax, 2012, 67(6): 496-501.
  - 19 鞠秀丽. 间充质干细胞治疗新型冠状病毒肺炎的潜在机制和研究进展[J]. 山东大学学报(医学版), 2020, 58(3):32-37.

(收稿日期:2020-04-13)

(本文编辑:陈媛媛)

张丽媛, 杜永国, 吴坤亮, 等. 脐带间充质干细胞治疗新型冠状病毒肺炎2例 [J/CD]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2020, 10 (4) :226-228.

## · 专家讲座(幻灯) ·

### 脐带间充质干细胞治疗衰老退变的研究



潘兴华, 教授, 主任医师, 博士生导师, 中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院基础医学实验室主任、博士后管理中心主任。现任干细胞与免疫细胞生物医药技术国家地方联合工程实验室主任; 全军转化医学专委会副主任委员; 云南省干细胞临床研究专家委员会委员。获云南省产业技术领军人才称号。

**【视频简介】** 衰老是机体随年龄增长而呈现渐进性结构退行性变和机能减退的过程和现象。人口老龄化已经成为严重的政治、社会、经济和健康问题, 寻找有效提高老年人的生活质量、逆转或延缓衰老的技术是目前迫在眉睫的问题。干细胞具有自我更新、多向分化潜能, 在理论上具有参与和促进组织细胞再生、损伤修复、逆转人体衰老的可行性, 但涉及临床应用必须解决干细胞来源和疗效、机制、安全等关键问题。

本视频介绍了潘兴华课题组围绕脐带间充质干细胞(UCMSC)治疗老年退变的临床前关键技术和标准化产品开展技术集成研究的工作和成果, 内容包括UCMSC的生物学特性、标准化生产、质量与安全、细胞库建设、猕猴衰老与损伤模型评价疗效与机制等, 研究结果建立了相对完备的理论与技术体系, 提出了UCMSC治疗衰老退变、自身免疫与炎症、代谢性疾病、组织损伤等18种重大疾病的临床治疗技术方案并出版发行, 为UCMSC产业化和治疗疾病提供了参考技术。



扫描二维码  
观看专家讲座(幻灯)