



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112826833 A

(43) 申请公布日 2021.05.25

(21) 申请号 202110300465.9

(22) 申请日 2021.03.22

(66) 本国优先权数据

202010747824.0 2020.07.30 CN

(71) 申请人 中国人民解放军总医院第五医学中心

地址 100000 北京市丰台区西四环中路100号

申请人 中源协和细胞基因工程股份有限公司

(72) 发明人 王福生 石磊 徐若男 苑鑫
张宇 姚惟琦

(74) 专利代理机构 北京世誉鑫诚专利代理有限公司 11368

代理人 李世端

(51) Int.Cl.

A61K 35/28 (2015.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

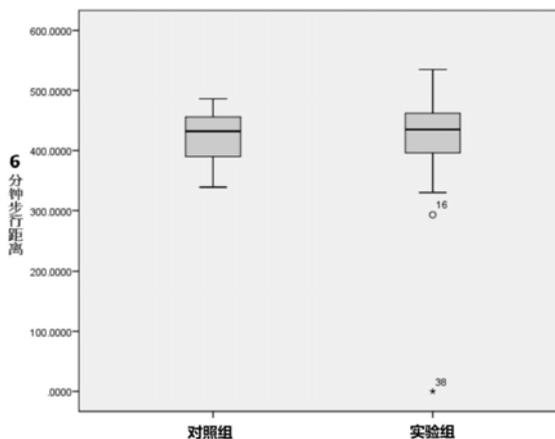
权利要求书1页 说明书7页 附图8页

(54) 发明名称

间充质干细胞在制备新冠肺炎引起的肺损伤修复药物中的应用

(57) 摘要

本发明提供了间充质干细胞在制备新冠肺炎导致的肺损伤修复药物中的应用。本发明首次通过临床实验证明,间充质干细胞对于病毒性肺炎尤其是新型冠状病毒SARS-CoV-2感染导致的重症肺炎对象的肺损伤修复方面具有优良的效果,能显著减少对象的肺部实性病变体积,修复肺组织,并且通过6分钟步行实验证明了间充质干细胞可以显著修复对象的心肺功能,有氧运动能力明显提高,可有效减轻对象抗病毒治疗结束后的后遗症,提高对象健康水平和生活质量。并且间充质干细胞安全性高,未发现明显不良反应。



1. 间充质干细胞在制备肺损伤修复药物中的应用,其特征在于,所述肺损伤包括肺功能损伤和/或肺组织损伤。
2. 根据权利要求1所述的应用,其特征在于,所述间充质干细胞应用于对象因呼吸道感染引起的肺损伤。
3. 根据权利要求1所述的应用,其特征在于,所述肺损伤为肺纤维化。
4. 根据权利要求3所述的应用,其特征在于,所述呼吸道感染包括病毒性肺炎、细菌性肺炎或真菌感染。
5. 根据权利要求4所述的应用,其特征在于,所述病毒性肺炎是冠状病毒SARS-CoV-2、SARS-CoV或MERS-CoV中任一种或多种病毒感染引起的重型或危重型肺炎。
6. 根据权利要求1或5所述的应用,其特征在于,所述间充质干细胞来源于人体组织,如骨髓组织、脂肪组织、肌肉组织、生育组织、皮肤组织、骨组织,和齿组织中的至少一种,其中生育组织包括经血、羊膜、羊水或脐带组织;或人体细胞分离或诱导制备。
7. 根据权利要求1所述的应用,其特征在于,所述间充质干细胞是同质组合物或是包含间充质干细胞的混合细胞群。
8. 根据权利要求1所述的应用,其特征在于,所述肺损伤修复药物含有多于95%,优选多于约98%质量百分比的间充质干细胞。
9. 根据权利要求1所述的应用,其特征在于,所述肺损伤修复药物为注射制剂。
10. 根据权利要求9所述的应用,其特征在于,所述肺损伤修复药物为间充质干细胞的生理盐水悬浮液,所述悬浮液中细胞浓度为 $0.5-5.0 \times 10^5$ 个/mL。

间充质干细胞在制备新冠肺炎引起的肺损伤修复药物中的应用

技术领域

[0001] 本发明属于生物医药领域,涉及间充质干细胞的应用,尤其涉及间充质干细胞在制备肺损伤修复药物中的应用。

背景技术

[0002] 新型冠状病毒SARS-CoV-2引起的新型冠状病毒疾病COVID-19 (Corona Virus Disease 2019)的主要症状包括呼吸困难、肺部损伤。COVID-19的特征在于持续的细胞因子和免疫介导的过度炎症,可导致严重的呼吸道疾病,死亡率为2%-5%。COVID-19重症患者由于多种炎症细胞释放,容易造成炎症因子风暴,从而导致肺部微血管通透性增加和肺水肿,进而容易造成急性肺损伤。同时,COVID-19重症病人由于SARS-CoV-2病毒感染,造成肺部渗出性病变,并发展为肺纤维化。

[0003] 人间充质干细胞是一种异质性干细胞,存在于哺乳类的骨髓、脐带、脂肪等组织中,可分化为脂肪细胞、软骨细胞、骨细胞等多种多能性干细胞。已被发现,间充质干细胞表达大量的趋化因子和细胞因子受体,能够抗击局部组织中的炎症。趋化因子和细胞因子在炎症过程中释放,并且发动炎性响应。这些相同的信号转导分子能够促进MSC通过MSC表面上的CXCR4受体等寻找炎性位点。此外,MSC能够通过信号转导将树突细胞靶向至抗炎性T细胞应答或通过抑制天然杀伤细胞功能来调节先天性免疫应答。MSC还通过与CD4+T细胞的活化的直接相互作用来发挥免疫调节作用以影响适应性免疫应答。因此,间充质干细胞已被应用与抗炎或者免疫治疗。但是,对于病毒性肺炎的重症对象,即便通过对症治疗抑制炎症因子后,仍较长时间存在肺功能受损、间质性肺部病变等症状,严重影响其生活质量。

发明内容

[0004] 本发明的发明人发现,间充质干细胞可以用于肺损伤的修复,尤其包括肺功能损伤和肺组织损伤,这种肺损伤可以是由病毒感染引起的。

[0005] 因此,本发明提供间充质干细胞在制备肺损伤修复药物中的应用,所述肺损伤包括肺功能损伤和/或肺组织损伤。

[0006] 本发明提供一种肺功能损伤修复的治疗方法,包括向对象施用上述间充质干细胞。

[0007] 本发明还提供一种治疗肺纤维化的方法,包括向对象施用上述间充质干细胞。

[0008] 根据本发明,所述肺组织损伤包括任何可能的原因导致的肺部影像学表现的实变或磨玻璃样病变。

[0009] 根据本发明,所述肺功能损伤包括呼吸困难($RR \geq 30$ 次/分钟),手指氧饱和度在静息状态下 $\leq 93\%$,动脉血氧分压(PaO_2)/氧吸收浓度(FiO_2) ≤ 300 mmHg中的至少一种。

[0010] 根据本发明,所述间充质干细胞尤其应用于对象因呼吸道感染引起的肺损伤。所述呼吸道感染包括病毒性肺炎、细菌性肺炎或真菌感染。在一个实施方案中,所述病毒性肺

炎是冠状病毒SARS-CoV-2、SARS-Cov或MERS-Cov中任一种或多种病毒感染引起的重型或危重型肺炎。在一个优选实施方案中,所述间充质干细胞尤其对于冠状病毒SARS-CoV-2感染导致的肺损伤具有良好的修复效果。

[0011] 根据本发明,所述间充质干细胞是多能干细胞(即能够分化成子细胞类型的细胞),其能够分化成多种细胞类型。所述间充质干细胞可来源于多种组织,包括但不限于人体组织,如骨髓组织、脂肪组织、肌肉组织、生育组织(例如经血、羊膜、羊水或脐带组织)、皮肤组织、骨组织,和齿组织。所述间充质干细胞还可由来自于各类其他种类的人体细胞经分离或诱导产生,包括但不限于生殖细胞、胚胎细胞、成体细胞等。可采用本领域已知的间充质干细胞的分离、纯化和培养扩增技术来获得所述间充质干细胞。所述间充质干细胞可来自多种来源,包括自体同源、同种异体或异种来源。

[0012] 根据本发明,所述间充质干细胞可以是同质组合物或可以是包含(Mesenchymal Stem Cells, MSC)或富含MSC的混合细胞群。合适的MSC可获自脐带组织。在一些实施方式中,间充质干细胞组合物通过将脐带沃顿氏胶冻贴壁培养在合适的培养基中获得。MSC可通过特定的细胞表面标志物来鉴定。

[0013] 根据本发明,所述肺损伤修复药物为注射剂,可通过多种给药方式给予对象。在一些实施方式中,全身给予间充质干细胞,例如,通过静脉内、动脉内或局部给予。

[0014] 间充质干细胞的施用剂量取决于多种因素,包括对象的年龄、体重和性别以及肺损伤的严重程度。本领域具有合格水平的执业医师有能力根据对象情况确定其治疗有效量,例如在 1×10^5 细胞/kg体重至 1×10^8 细胞/kg体重的量给予。

[0015] 根据本发明,所述肺损伤修复药物包括间充质干细胞和药学上可接受的药物载体。例如,所述间充质干细胞是分散于静脉注射或局部施用可接受的液体分散剂或凝胶中的细胞悬液的形式。在一个实施方式中,所述液体分散剂是生理盐水溶液,所述肺损伤修复药物为间充质干细胞的生理盐水悬浮液。所述间充质干细胞的生理盐水悬浮液可包含其它可接受的成分例如二甲亚砜(DMSO)和/或人血清白蛋白。

[0016] 在一个实施方案中,所述间充质干细胞的生理盐水悬浮液中细胞浓度为 $0.5-5.0 \times 10^5$ 个/mL,优选 4×10^5 个/mL。

[0017] 根据本发明,所述肺损伤修复药物含有多于95%,优选多于约98%质量百分比的间充质干细胞。

[0018] 本文所用的术语“对象”和“受试者”、“患者”可互换地指患有或倾向于发生可通过给予本文所述的药物组合物来治疗的病症的活生物体,非限制性示例包括人、非人的灵长类动物或其它哺乳动物。例如本发明的对象包括成人和婴幼儿、儿童,其他温血哺乳动物包括但不限于非人类的灵长类动物,例如黑猩猩、其他类人猿或猴,以及其他动物园动物、家养哺乳动物或实验室动物,例如猫、猪、狗、牛、羊、小鼠、大鼠和豚鼠等。优选地,本发明的“对象”为人。

[0019] 本文所述的“修复”是指当组织或器官的功能损伤已经造成,其状态低于正常个体的平均水平时,通过对对象实施的医疗行为预防或阻止该损伤的恶化,并尽可能地减少或减轻损伤的程度,使已造成的损伤向健康状态转变。在一个实施方案中,肺损伤修复包括肺部病变组织的减少和/或心肺功能的改善,包括但不限于静息和/或运动状态下呼吸困难症状缓解、氧合指数提高、肺部实性病变体积减少、有氧运动能力增强等。在本发明实施例当

中,主要通过肺部影像学检查获得的肺部实性病变体积评价肺部组织修复疗效,通过6分钟步行距离评价肺部呼吸功能改善的效果。

[0020] 本文所述的重型或危重型肺炎以本领域已知的肺炎分型诊疗标准确定。在一些实施方案中,成人患者符合下列任何一条属于重型患者:(1)出现气促,RR \geq 30次/分;(2)静息状态下,指氧饱和度 \leq 93%;(3)动脉血氧分压(PaO₂)/氧吸收浓度(FiO₂) \leq 300mmHg;(4)肺部影像学显示在24-48小时内病变进展 $>$ 50%。儿童出现以下症状任何一条属于重型患者:(1)出现气促($<$ 2月龄,RR \geq 60次/分;2~12月龄,RR \geq 50次/分;1~5岁,RR \geq 40次/分; $>$ 5岁,RR \geq 30次/分),除外发热和哭闹的影响;(2)静息状态下氧饱和度 \leq 92%;(3)辅助呼吸(呻吟、鼻翼扇动、三凹征),发绀,间歇性呼吸暂停;(4)出现嗜睡、惊厥;(5)拒食或喂养困难,有脱水征。在一些实施方案中,符合以下情况之一者属于危重型患者:(1)出现呼吸衰竭,且需要机械通气;(2)出现休克;(3)合并其他器官功能衰竭需ICU监护治疗。

[0021] 有益效果

[0022] 本发明首次通过临床实验证明,间充质干细胞对于病毒性肺炎尤其是新型冠状病毒SARS-CoV-2感染导致的重症肺炎对象的肺损伤修复方面具有优良的效果,能显著减少对象的肺部实性病变体积,修复肺组织,并且通过6分钟步行实现证明了间充质干细胞可以显著修复对象的心肺功能,有氧运动能力明显提高,可有效减轻对象抗病毒治疗结束后的后遗症,提高对象健康水平和生活质量。并且间充质干细胞安全性高,未发现明显不良反应。

附图说明

[0023] 图1:受试者6分钟步行距离数据分布柱状图;

[0024] 图2:受试者6分钟步行距离数据分布箱线图,纵坐标单位:米;

[0025] 图3:受试者病变总体积占全肺体积百分比相对变化值数据分布柱状图;

[0026] 图4:受试者病变总体积占全肺体积百分比相对变化值数据分布箱线图;

[0027] 图5:实变病变总体积占全肺体积百分比相对变化值数据分布柱状图;

[0028] 图6:实变病变总体积占全肺体积百分比相对变化值数据分布箱线图;

[0029] 图7:磨玻璃样病变总体积占全肺体积百分比相对变化值数据分布柱状图;

[0030] 图8:磨玻璃样病变总体积占全肺体积百分比相对变化值数据分布箱线图。

具体实施方式

[0031] 下面结合具体实施例对本发明作进一步阐述,但本发明并不限于以下实施例。所述方法如无特别说明均为常规方法。所述材料如无特别说明均能从公开途径得到。

[0032] 实验方案:

[0033] 本实验经反复论证、伦理审查、规范注册(NCT04288102)后开展。对象出院后,进行随访。本实验为随机双盲临床试验,包括安慰剂对照组。本实验获得受试者或受试者代理人的书面知情同意。

[0034] 受试者:新型冠状病毒疾病COVID-19的重型、危重型对象,肺部影像评估肺纤维化程度。

[0035] 受试者通过鼻咽拭子RT-PCR检测COVID-19病毒核酸,结合血清特异性IgM抗体、IgG抗体检测和肺部CT影像学检查确诊。

[0036] 受试者症状及生理指标满足以下条件之一:1)呼吸困难($RR \geq 30$ 次/分钟),2)手指氧饱和度在静息状态下 $\leq 93\%$,3)动脉血氧分压(PaO_2)/氧吸收浓度(FiO_2) ≤ 300 mmHg,4)肺部成像显示在24-48小时内病变进展 $>50\%$,并且胸部X线断层扫描成像证实肺炎和间质性肺损伤。

[0037] 实验组和对照组对象基本信息和基线特征如表1所示。

[0038] 表1实验组和对照组对象基线特征

	试验组 (n=65)	对照组(n=35)
年龄, 岁-mean(SE)	60.72(9.14)	59.94(7.79)
性别 - no. (%)		
男	37(56.92%)	19(54.29%)
女	28(43.08%)	16(45.71%)
体重, kg	66.02(9.44)	67.50(9.51)
从有症状到本研究治疗, 天	43.32(10.66)	46.54(8.81)
病史	34(52.31%)	18(51.43%)
[0039] 高血压	17(26.15%)	10(28.57%)
糖尿病	12(18.46%)	5(14.29%)
白细胞计数* ($10^9/L$)	6.30(1.75)	6.25(1.89)
淋巴细胞计数 ($10^9/L$)	1.47(0.47)	1.60(0.62)
中性粒细胞计数($10^9/L$)	3.76(1.45)	3.93(1.44)
血小板计数 ($10^9/L$)	227.57(83.03)	217.11(59.00)
血红蛋白 (g/L)	122.68(14.44)	124.26(11.83)
D-二聚体 (mg/L)	0.58(0.36,1.11)	0.56(0.31,1.12)
IL-6* (pg/mL)	11.28(13.29)	14.21(23.81)
CRP*(mg/L)	3.29(4.91)	2.53(3.89)

[0040] 本申请实施例包括表1受试者中随机抽取的脐带间充质干细胞 (UC-MSC) 组 (试验组) 30名,安慰剂组(对照组) 15名,其基线特征在表1范围内,且两组受试者在基线特征上均衡可比。

[0041] 间充质干细胞来源:来源于中源协和细胞基因工程股份有限公司。MSC是从足月分娩的新生儿脐带中经其监护人同意后获得 (UC-MSC)。脐带在75%的乙醇中浸泡10秒钟,然后用磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 冲洗掉血管,并用PBS浸没洗涤5分钟,重复3次。UC-MSC的分离和培养是在无菌条件下的层流罩中进行的。将脐带切成1-2cm的小块,以露出脐带组织。然后将沃顿氏胶冻 (WJ) 组织从脐带组织中切成 $2mm^3$ 大小的片状,放在组织培养瓶 ($75flaskcm^2$) 中倒置,该培养瓶在4mL DMEM/F12培养基中培养,并添加胎牛血清 (10%FBS, BI, 以色列) 在 $37^\circ C$ 和5% CO_2 的条件下静置4小时。然后将培养瓶倒转回正确的方向,并添加10mL补充培养基。每4至5天进行一次完全培养基更换,直至融合度达到60-80%。培养8-10天后除去组织外植体。用 $1 \times TrypLE$ (GIBCO, USA) 将粘附的细胞分离,然后以每 cm^2 约 $6-8 \times 10^3$ 个细胞的密度重新铺板以进一步扩增。将主细胞库和工作细胞库设置为最高级,并将这些培养细胞在第5代 (P5) 的均一种群用于本研究中的所有实验。根据ISCT13建议的最低标准对收获的细胞进行表征,并显示出具有成膜能力的成纤维细胞样形态,通过流式细胞仪 (BD, FACS Calibur, 美国) 根据已有研究分析细胞表面标记例如CD19, CD34, CD11b, CD45, CD73, CD105, CD90, HLA-DR。

[0042] UC-MSC产品为几乎无色的悬浮液,每袋包含 4.0×10^7 个MSC,体积为100ml/袋。安

慰剂在包装上具有相同的外观。

[0043] 给药方案：

[0044] 试验组给药量为治疗剂量为 4.0×10^7 (1袋) /次, 随机分配后第0天, 第3天和第6天为每位对象给药3次。对照组给予相同剂量的安慰剂。每位受试者的UC-MSc或安慰剂输注总量为100ml, 从孔径为170 μ m的标准血液过滤管开始输液。在心电图监护下, 将药品在重力作用下静脉注射, 总注射时间60分钟以上。

[0045] 受试者在入组后的第10天和第28天进行胸部CT检查。

[0046] 六分钟步行试验 (6MWT) 主要用于评价中、重度心肺疾病患者对治疗干预的疗效, 测量患者的功能状态, 可作为临床试验的重点观察指标之一, 也是患者生存率的预测指标之一。在本研究中, 治疗组与对照组组间心脏功能无显著性差异, 因此6MWT在本研究中被应用于评价两组之间肺功能差异的指标。

[0047] 病变体积占全肺总体积的百分比用于评价肺部组织修复情况。病变总体积包括实变病变和磨玻璃样病变, 其定量通过肺部影像学检查确定, 在本实施例中通过肺部CT确定获得肺部病变影像学数据, 并通过肺部成像软件和放射线医师分析的集中成像解释进行定量, 成像数据来自基于软件辅助的肺容量测定和光密度测定法。

[0048] 对于主要结果分析-从基线 (第10天) 到第28天, 全肺体积的病变比例 (%) 的变化, 如果满足正常性假设, 则使用t检验测试UC-MSc与安慰剂组之间的差异, 否则, 使用Mann-Whitney测试。

[0049] 1. 正态性分布检验和方差齐性检验

[0050] 对实验结果进行正态性分布检验和方差齐性检验, 结果分别如表2、表3所示。

[0051] 从表2和表3可以看出, 试验组6分钟步行距离数据不符合正态分布 ($p < 0.05$), 对照组实变病变总体积占全肺体积百分比相对变化值数据分布不符合正态分布 ($p < 0.05$), 故我们在比较6分钟步行距离和实变病变总体积占全肺体积百分比相对变化值的组间差异时, 将采用Wilcoxon秩和检验。在比较病变总体积占全肺体积百分比相对变化值和磨玻璃样病变总体积占全肺体积百分比相对变化值的组间差异时, 将采用t检验。

[0052] 表2正态性分布检验

	治疗组	柯尔莫戈洛夫-斯米诺夫*			夏皮洛-威尔克		
		统计	自由度	显著性	统计	自由度	显著性
6分钟步行距离	对照组	.165	13	.200*	.949	13	.589
	试验组	.195	29	.006	.735	29	.000
病变总体积占全肺体积百分比相对变化值	对照组	.192	13	.200*	.960	13	.747
	试验组	.098	29	.200*	.968	29	.500
实变病变总体积占全肺体积百分比相对变化值	对照组	.235	13	.048	.823	13	.013
	试验组	.126	29	.200*	.942	29	.113
磨玻璃样病变总体积占全肺体积百分比相对变化值	对照组	.166	13	.200*	.935	13	.400
	试验组	.119	29	.200*	.955	29	.245

[0054] *. 这是真显著性的下限。

[0055] a. 里利氏显著性修正

[0056] 表3方差齐性检验

[0057]

		莱文统计	自由度 1	自由度 2	显著性
6分钟步行距离	基于平均值	1.686	1	40	.202
	基于中位数	1.020	1	40	.318
	基于中位数并具有调整后自由度	1.020	1	30.162	.320
	基于剪除后平均值	1.248	1	40	.271
病变总体积占全肺体积百分比相对变化值	基于平均值	2.890	1	40	.097
	基于中位数	2.500	1	40	.122
	基于中位数并具有调整后自由度	2.500	1	39.797	.122
	基于剪除后平均值	2.926	1	40	.095
实变病变总体积占全肺体积百分比相对变化值	基于平均值	33.275	1	40	.000
	基于中位数	14.660	1	40	.000
	基于中位数并具有调整后自由度	14.660	1	12.548	.002
	基于剪除后平均值	29.918	1	40	.000
磨玻璃样病变总体积占全肺体积百分比相对变化值	基于平均值	2.602	1	40	.115
	基于中位数	2.788	1	40	.103
	基于中位数并具有调整后自由度	2.788	1	39.496	.103
	基于剪除后平均值	2.729	1	40	.106

[0058] 2. 试验组与对照组的匹配分析

[0059] 试验组和对照组在年龄、最高体温、发病至入院天数、性别、心脏病史、高血压病史、糖尿病史、慢阻肺病史及发热、乏力、干咳等症状方面的差异均无统计学意义($P>0.05$), 两组在受试者基线资料方面均衡可比(如表1所示)。

[0060] 试验组与对照组在6分钟步行距离和病变总体积等重要指标方面的对比如表4所示。

[0061] 表4试验组与对照组在6分钟步行距离和病变体积指标

指标	试验组 N=30	对照组 N=15	统计方法	统计	P 值
6 分钟步行距离			Wilcoxon 秩和检验	-0.191	0.849
N	29	13			
Mean (SD)	411.68(97.36)	424.46(42.15)			
Median	434.00	432.00			
Min~Max	0~535.00	339.00~486.00			
病变总体积占全肺体积百分比相对变化值			t 检验	-3.040	0.004
N	30	15			
Mean (SD)	-33.14(39.48)	1.72(28.46)			
Median	-29.17	1.20			
Min~Max	-99.44~48.89	-58.03~54.21			
实变病变总体积占全肺体积百分比相对变化值			Wilcoxon 秩和检验	-5.417	<0.001
N	30	15			
Mean (SD)	-76.59 (12.62)	29.30 (83.15)			
Median	-75.06	-9.23			
Min~Max	-100~-57.71	-42.16~-224.09			
磨玻璃样病变总体积占全肺体积百分比相对变化值			t 检验	-1.451	0.154
N	30	15			
Mean (SD)	-18.08(56.11)	5.22 (37.34)			
Median	-18.72	-1.38			
Min~Max	-99.44~-117.32	-58.77~100.72			

[0063] 表4结合图3和图4可以看出,病变总体积占全肺体积百分比相对变化值,试验组的恢复程度优于对照组,且结果具有统计学显著性(-33.14 vs 1.72, $p=0.004<0.05$)。根据图5和图6可以看出,实变病变总体积占全肺体积百分比相对变化值,试验组的恢复程度优于对照组,且结果具有统计学显著性(-76.59vs.29.30, $p<0.001$)。图7和图8显示了试验组和对照组患者磨玻璃样病变的改变情况,与安慰剂(ITT)相比,从基线第10天到第28天,接受UC-MSCs的对象的肺部病变比例(%)的变化在数值上比接受安慰剂的对象有所改善。图3-图8可以看出,本实验发现UC-MSC可显著改善基线至第28天有间质性肺部病变的重症人群中全肺体积的固结病变比例(%)的变化。间质性肺损伤(肺纤维化)由数百种非肿瘤性肺疾病组成,其临床表现、形态和发展趋势各不相同,间质性肺损伤是COVID-19重症患者的常见表现,重症COVID-19所导致的间质性肺损伤将严重影响对象康复后的生存质量。MSCs组的残留病变明显低于安慰剂组,这反映了MSCs具有潜在的肺纤维化作用,可以对于间质性肺损伤起到良好的修复作用。试验组和对照组在6分钟步行距离(单位:米)上虽然不具有统计学意义,但根据图1和图2可以看出,试验组的对象在6分钟步行距离上要明显优于对照组,其肺功能得到良好的恢复。

[0064] 以上,对本发明的实施方式进行了说明。但是,本发明不限于上述实施方式。凡在本发明的精神和原则之内,所做的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。

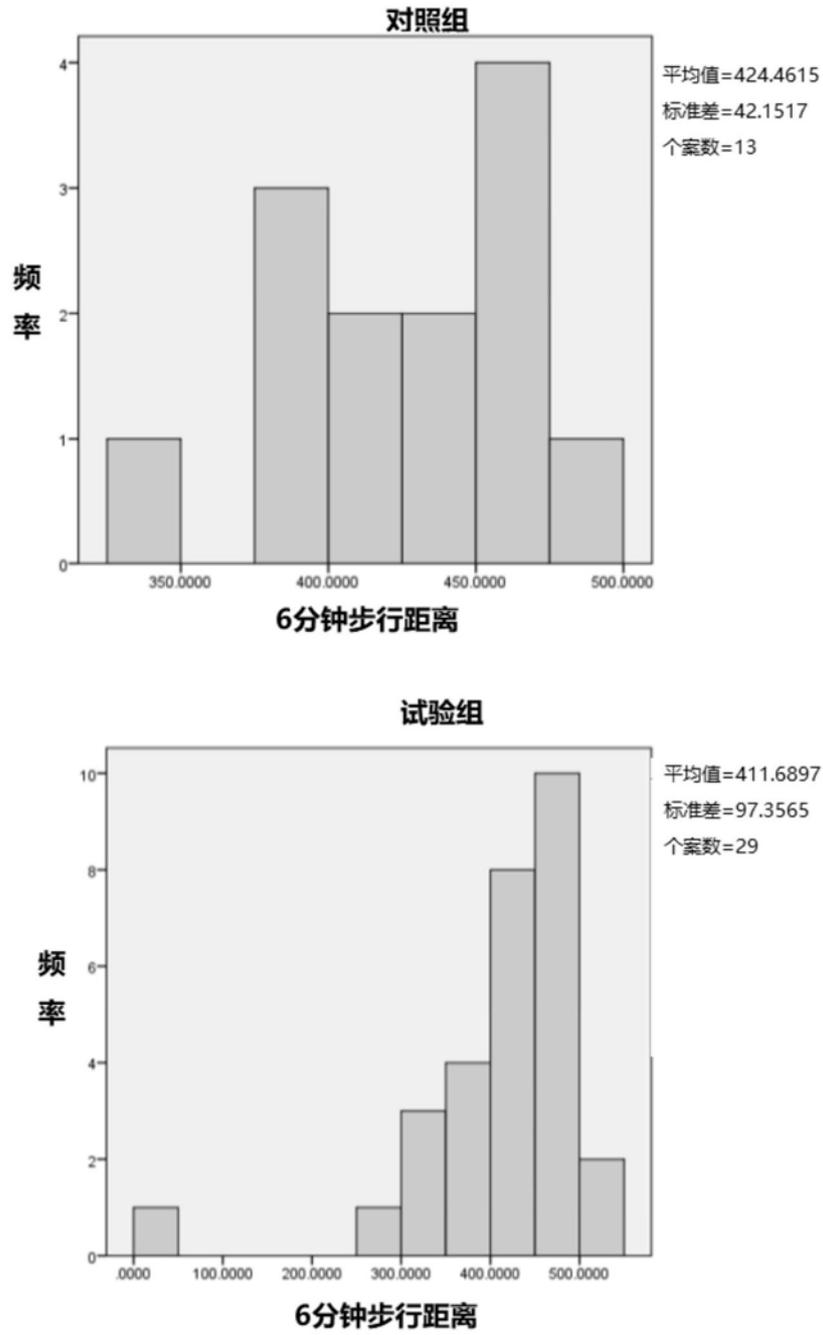


图1

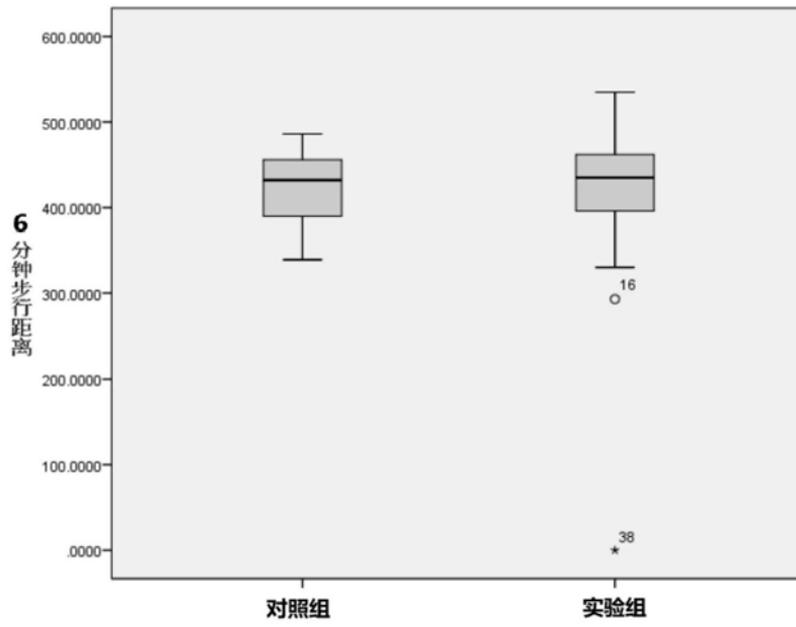


图2

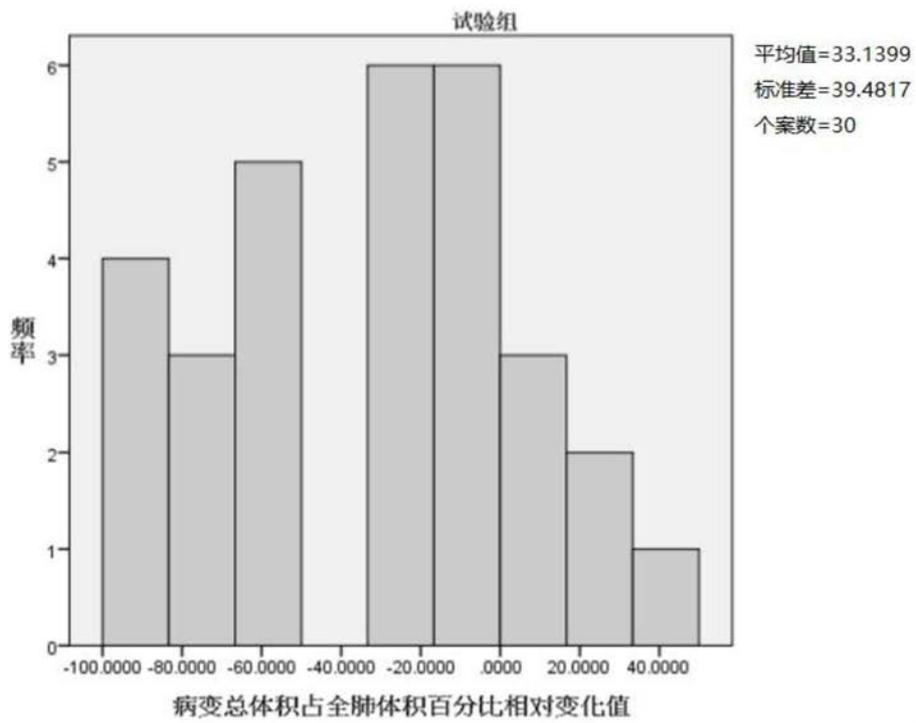
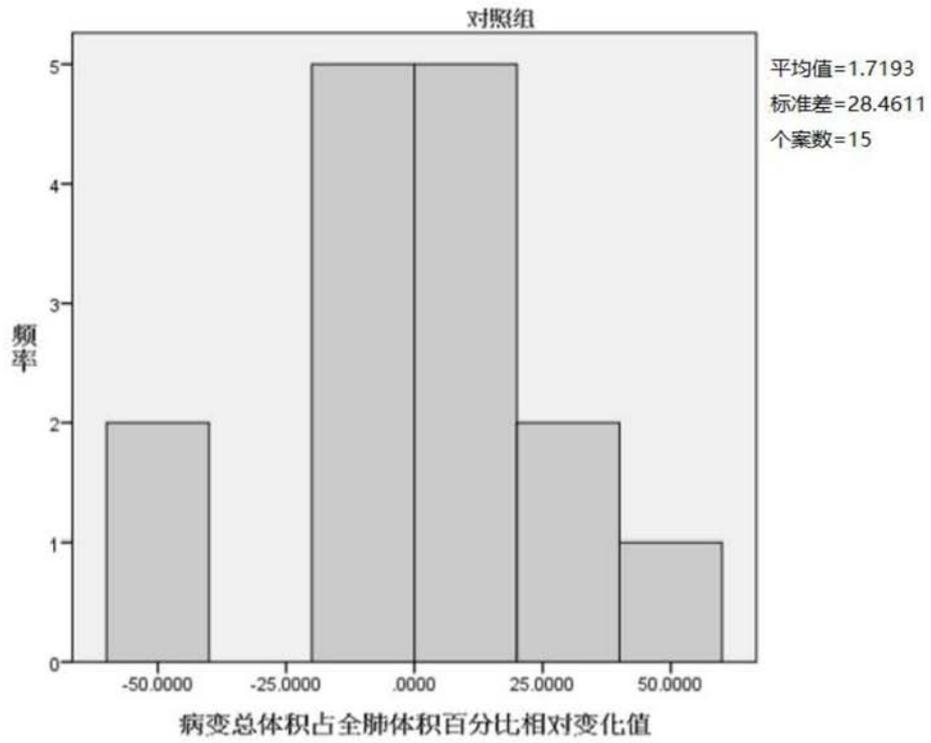


图3

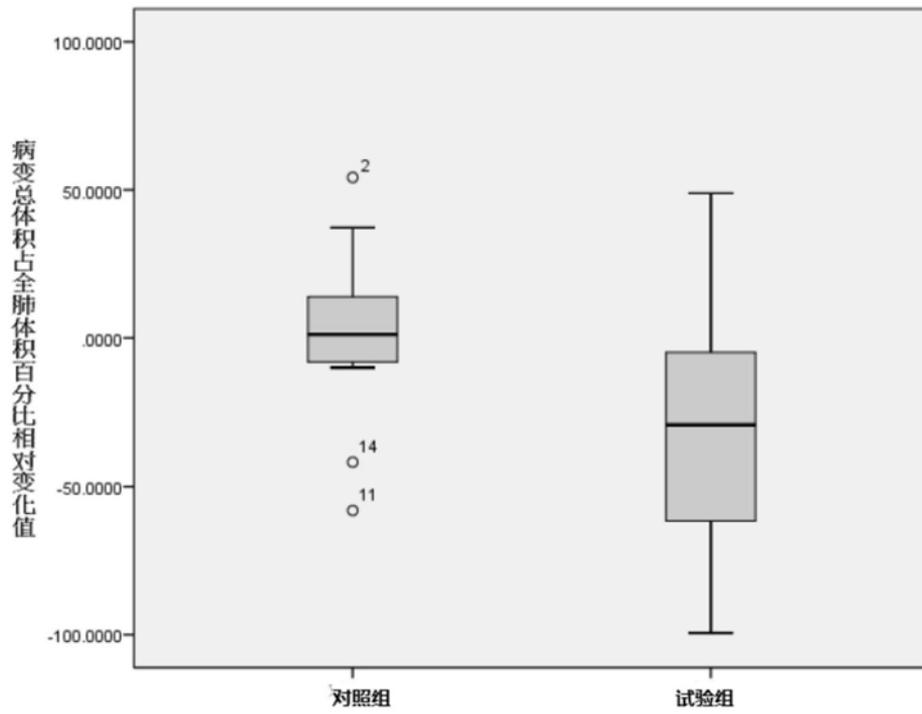


图4

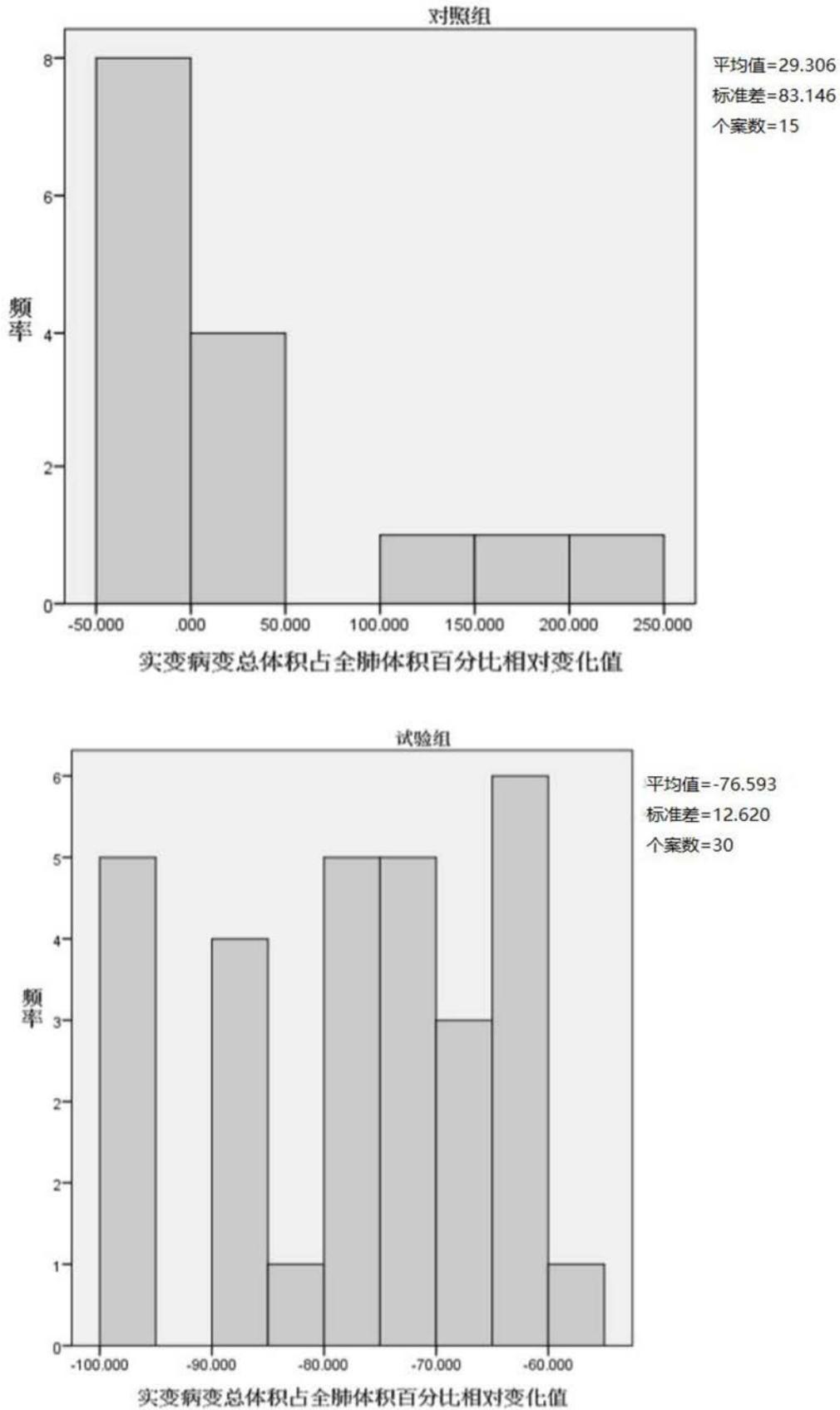


图5

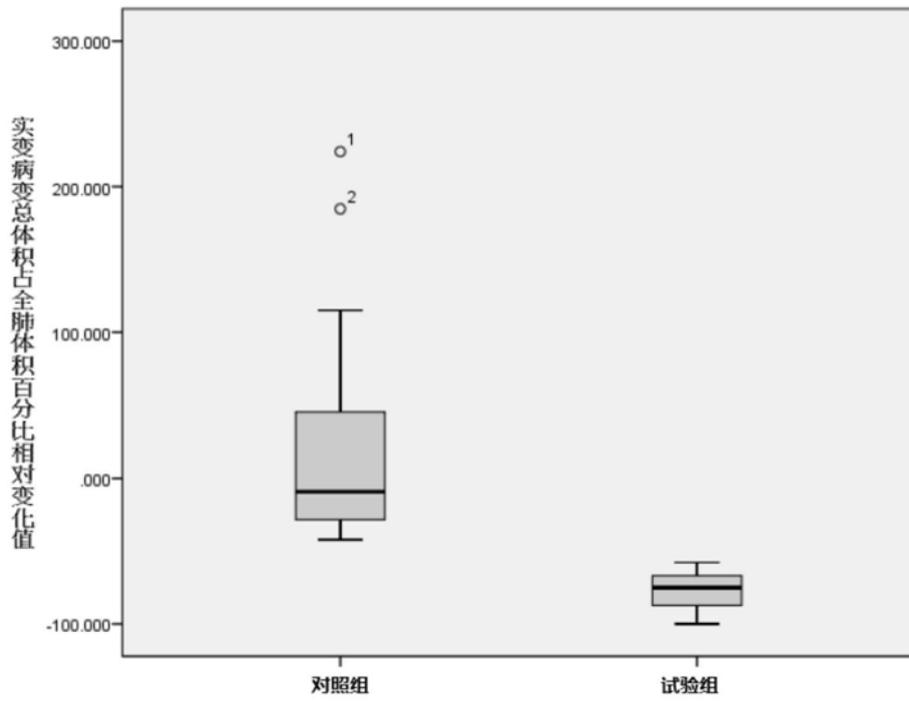


图6

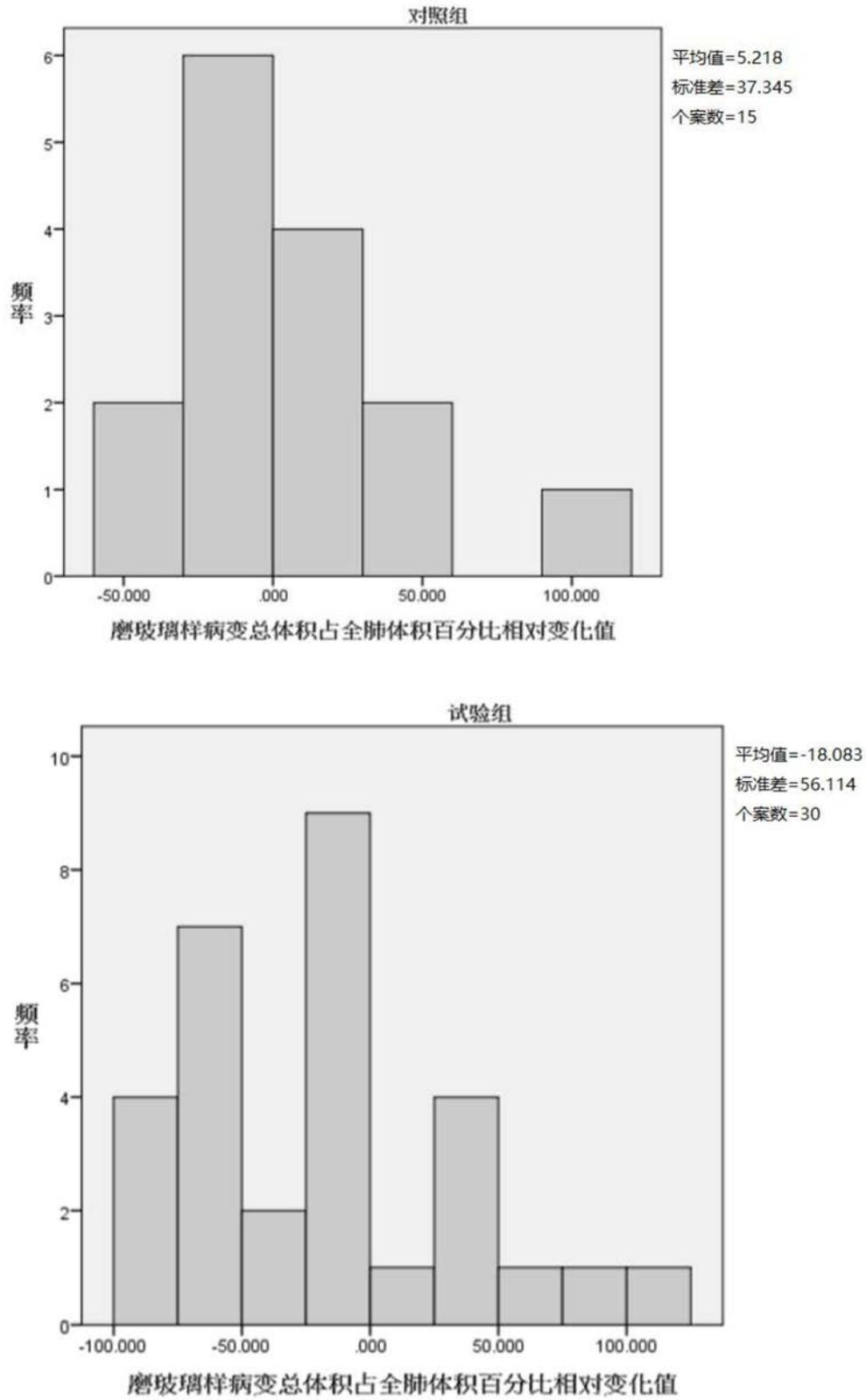


图7

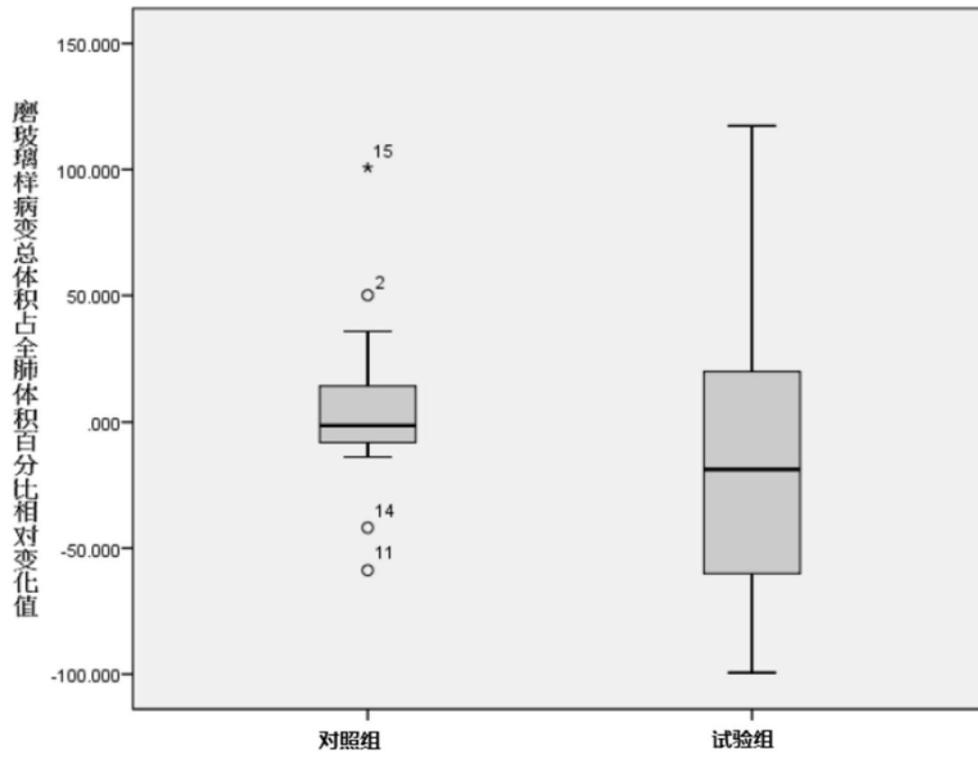


图8