

间充质干细胞在银屑病中的应用

王晓宇 张春雷 王文慧

北京大学第三医院皮肤科 100191

通信作者:王文慧,Email:wwh0608@126.com

【摘要】 间充质干细胞是干细胞家族的重要成员,具有自我更新、多向分化潜能和免疫调节作用及低免疫原性等特点。有文献报告间充质干细胞用于治疗银屑病获得不同程度的疗效,且有较长的疾病缓解期。本文综述间充质干细胞在银屑病中的应用及相关研究进展。

【关键词】 银屑病;间充质干细胞;治疗;复发

基金项目:国家自然科学基金(81972560);北京自然科学基金(7202231);米尔斯坦亚美医学基金(2019MMAAP)

DOI: 10.35541/cjd.20200152

Application of mesenchymal stem cells in psoriasis

Wang Xiaoyu, Zhang Chunlei, Wang Wenhui

Department of Dermatology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: Wang Wenhui, Email: wwh0608@126.com

【Abstract】 Mesenchymal stem cells are an important member of the stem cell family, characterized by self-renewal ability, multipotent differentiation potential, immunomodulatory effects, low immunogenicity, etc. Studies have demonstrated varying degrees of clinical efficacy of mesenchymal stem cells in the treatment of psoriasis, with long remission periods. This review summarizes the application of mesenchymal stem cells in psoriasis and related research progress.

【Key words】 Psoriasis; Mesenchymal stem cells; Therapy; Recurrence

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81972560); Beijing Municipal Natural Science Foundation (7202231); Milstein Medical Asian American Partnership Foundation Research Project Award (2019MMAAP)

DOI: 10.35541/cjd.20200152

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)是干细胞家族的重要成员,来源于发育早期的中胚层,属于多能干细胞,因具有自我复制、自我更新、多向分化潜能、造血支持和促进干细胞植入等特点而受到人们的关注。此外MSC具有低免疫原性和独特的免疫调节作用,能逃避免疫识别,抑制免疫应答,并具有定向归巢和损伤趋化作用^[1-2]。MSC的免疫调节等作用使其在银屑病治疗中可能具有潜在的临床应用前景,本文综述其在银屑病方面的应用和相关研究进展。

一、MSC的来源及定义

1960年代,Friedenstein等^[3]首先发现骨髓不仅是造血干细胞的来源,也可以提供能分化成间充质成分的干细胞。继骨髓之后,MSC还不断从其他组织器官中分离出来,如骨髓、脐带Wharton胶、胎盘、牙髓、脐带血、羊膜、皮肤、扁桃体和脂肪等^[4]。骨髓MSC虽然是传统的MSC来源,但在应用中存在细胞数量少、取材创伤大及增殖和分化能力随年龄增长而下降的缺点。脐带血MSC目前应用相对较多,其与骨髓MSC相比有许多优点,如供者多、取材无创伤、没

有巨细胞病毒感染(巨细胞病毒感染约占成人骨髓移植患者死亡原因的10%^[5])等;并且,脐带血MSC的免疫原性更低,分化潜能更强,扩增速率更快^[6-7]。脐带血MSC的主要缺点是从脐带血中提取的干细胞数量较少,但已有一些研究旨在提高从脐带血中提取更多可存活干细胞的能力,以期在拥有“储备池”的同时,拥有更多数量的干细胞群来实施细胞治疗^[5]。脂肪MSC目前应用也相对较多,其来源丰富,取材相对容易,比骨髓MSC增殖分化能力强且受供者年龄影响小,也是一个比较好的选择^[8,9]。

二、MSC的功能和银屑病患者中MSC的改变

MSC具有免疫调节、营养支持以及在特定条件下能够自发分化为多种细胞类型的能力。MSC的免疫调节作用主要是影响固有免疫细胞和适应性免疫细胞的增殖、募集、功能和命运,对不同免疫细胞的具体作用^[4,10-11]主要包括以下方面:①中性粒细胞:抑制凋亡,减少与血管内皮的结合,减少向组织游走,刺激多种细胞因子分泌;②巨噬细胞:促进向损伤区域游走以及从促炎的M1型巨噬细胞向抗炎的M2

型巨噬细胞转化,后者能够分泌白细胞介素(IL)-10抑制T细胞增殖;③自然杀伤细胞:抑制活化,降低细胞毒活性;④肥大细胞:限制脱颗粒,减少趋化;⑤树突细胞:抑制成熟过程,减少向组织游走;⑥淋巴细胞:抑制增生,抑制促炎细胞因子合成,促进抗炎细胞因子产生,增加调节性T细胞比例,抑制向Th17细胞及浆细胞分化,诱导Treg细胞增殖,减少免疫球蛋白合成,降低趋化因子和受体表达等。这些作用可通过细胞间直接接触和旁分泌不同的免疫调节介质来实现。另外,MSC主要组织相容性复合体(MHC) I类分子表达水平低,并缺乏MHC II类和共刺激分子,使其能够安全地用于同种异体环境而没有免疫排斥的风险^[12]。有学者报道将人类MSC移植到小鼠模型中也具有良好的耐受性和足够有效的效果,这表明MSC具有广泛的跨物种免疫适应和免疫调节能力^[13]。

三、MSC在银屑病动物模型中的应用

2016年韩国Sah等^[14]研究了超氧化物歧化酶转染的人脐带血MSC在银屑病样小鼠模型(咪喹莫特局部诱导6 d或12 d)中的作用,在咪喹莫特诱导的第-1天和第6天皮下注射转染或者未转染的MSC(2×10^6 /次),发现二者均能预防和减轻第6天和第12天时的红斑鳞屑及皮肤增厚,超氧化物歧化酶转染的MSC的作用更为明显。机制研究显示,在咪喹莫特诱导的银屑病样小鼠模型中MSC可以抑制T细胞、中性粒细胞和树突细胞在皮肤、脾脏和淋巴结的浸润,降低组织内活性氧水平,降低IL-17A和IL-22 mRNA水平,抑制核因子Kappa B的表达(超氧化物歧化酶转染的MSC可以同时抑制Toll样受体7的活化),抑制STAT1、STAT3和p38丝裂原活化激酶的磷酸化以及抑制腺苷受体活化。

2017年韩国Lee等^[15]研究人脐带血MSC在两种银屑病样小鼠模型(IL-23隔日皮下注射诱导2周或咪喹莫特每日局部应用诱导5 d)中的作用:在IL-23诱导的第-1天和第7天皮下注射MSC(2×10^6 /次)可以明显减轻小鼠的红斑鳞屑及皮肤增厚,在咪喹莫特诱导的第-1天皮下注射MSC可以明显减轻咪喹莫特诱导的皮肤炎症,提示MSC预处理对小鼠银屑病样皮炎的预防作用;另外,在第7天和13天皮下注射MSC也可以明显减轻IL-23诱导的皮肤炎症,提示MSC对进展中的银屑病样皮炎的治疗作用。机制研究显示,MSC可以明显抑制银屑病样小鼠模型中炎症因子如IL-6、IL-17和肿瘤坏死因子 α 以及趋化因子如CCL17、CCL20和CCL27的表达^[15]。

2018年韩国Kim等^[16]研究人扁桃体来源的MSC在银屑病样小鼠模型(咪喹莫特每日局部应用诱导6 d)中的作用:在外用咪喹莫特的第1天和第3天尾静脉注射MSC(每次 1×10^6 个),可以明显减轻银屑病样皮肤炎症(红斑鳞屑及皮肤增厚)。机制研究显示,MSC处理后,银屑病样小鼠模型中IL-23、肿瘤坏死因子 α 、干扰素 γ 、IL-17、IL-22、K6、K16和CCL20的表达增加均被明显抑制,进一步研究显示,其通过表达程序性死亡配体1减弱Th17反应^[16]。

2019年日本Imai等^[17]研究人羊膜MSC在银屑病样小鼠模型(咪喹莫特每日局部应用诱导5 d)中的作用,发现在第0天和第3天静脉注射MSC(每次 2×10^5)可以明显减轻小鼠银屑病样皮炎。因为在银屑病样皮炎部位几乎检测不到人Ku80⁺MSC的存在,作者推测其对银屑病样皮炎的抑制作用可能是间接的。分子机制研究显示,MSC处理可以明显抑制银屑病样小鼠模型中关键性IL如IL-17A和IL-22基因的表达并减少皮损中阳性细胞的数量^[17]。

四、MSC在银屑病患者中的应用

已发现与健康对照相比,银屑病患者皮损部位MSC在基因表达、DNA甲基化、细胞因子分泌及功能等方面均存在异常,如涉及JAK-STAT信号路径的基因及与之相关的环状RNA明显下调^[18-20],编码Th1-Th17/Th2相关细胞因子的基因表达失衡^[21],与细胞通讯、表面受体信号通路和细胞迁移等相关的基因甲基化状态异常^[22],促进血管生成和促炎介质产生增加且抗氧化能力下降^[23],对T细胞增殖的抑制功能减弱^[24]等。这些异常导致银屑病患者皮肤微环境发生改变,可能与银屑病的发病存在关系。

MSC在银屑病患者临床应用报道仅有4篇文献,包括6个病例。

2016年中国Chen等^[25]报道静脉输注脐带来源MSC治疗2例寻常型银屑病,每次剂量为 1×10^6 个/kg。第1例是35岁男性,有12年银屑病史(既往治疗史未提及),新诊断为弥漫性大B细胞淋巴瘤(IV期),先采用了3个周期标准淋巴瘤化疗和2次自体造血干细胞移植,银屑病皮损明显减少,但6周内又有新皮损出现,并且在第2次移植后,患者出现反复感染,体温持续在38℃,血细胞计数不稳定;在感染得到控制时,给予1次MSC治疗来支持移植,之后,银屑病皮损出现好转;6个月后,患者淋巴瘤完全缓解,银屑病也明显改善,在12个月内皮肤已恢复正常,随访5年未见淋巴瘤或银屑病复发。第2例是26岁女性,银屑病史18年,既往间断外用糖皮质激素治疗,给予输注MSC每周1次,共3次,皮损逐渐完全消退;3个月后,又给予2次MSC巩固治疗,随访4年未见复发。

菲律宾De Jesus等^[26]报道静脉输注自体脂肪来源MSC治疗1例关节型银屑病和1例寻常型银屑病。第1例是58岁男性,有银屑病皮损近30年,银屑病关节炎近10年,在第0天和第40天分别予1次MSC治疗,剂量分别为 5.3×10^5 /kg和 3.10×10^6 /kg,银屑病面积和严重度指数(psoriasis area and severity index, PASI)由基线的21.6下降为40 d后的9.0,瘙痒也明显减轻,但关节疼痛、甲改变和膝关节肿胀未见改变;PASI下降维持到第157天;在10个月,使用依那西普治疗,皮损和关节症状均显著改善;又1个月后又使用英夫利西单抗治疗,进一步改善;在2年时因出现肺结核停用生物制剂,银屑病皮损和关节炎复发。第2例是28岁女性,有10余年银屑病史,合并甲状腺功能亢进,曾每周使用甲氨蝶呤约5年,间断使用系统糖皮质激素,疗效不稳定;在第

0 天、第 30 天和第 71 天分别予 1 次 MSC 治疗,每次剂量分别为 $2.36 \times 10^6/\text{kg}$ 、 $1.17 \times 10^6/\text{kg}$ 和 $1.43 \times 10^6/\text{kg}$,上述时间点 PASI 分别为 24、18.3 和 9.4(从第 2 次治疗后,合并外用糖皮质激素);45 d 后,PASI 维持在 9.4;在第 231 天,PASI 为 8.3;在第 292 天,皮损复发加重,患者继续改用甲氨蝶呤。

2018 年美国 Comella 等^[27]报道静脉输注脂肪来源的血管基质组分(stromal vascular fraction, SVF, 其中包括 MSC 成分)治疗 1 例寻常型银屑病。患者是 43 岁男性,既往多种治疗效果不佳,给予 1 次 SVF 治疗[包含 $(3 \sim 6) \times 10^6$ 个有核细胞],PASI 从基线时的 50.4 降至 1 个月后的 0.3;随访 1 年无复发。

2019 年印度 Seetharaman 等^[28]报道外用异体脂肪来源 MSC 治疗 1 例 38 岁男性头皮寻常型银屑病患者,每日 1 次,共 1 个月,2 周后皮损即明显改善,1 个月时头皮银屑病严重程度评分为 0 分,随访 6 个月皮损无复发。

五、MSC 治疗的安全性问题

在上述报道的 MSC 治疗的 6 个银屑病病例中,治疗期间及随访期均未发现不良反应。但 MSC 的应用仍存在一系列安全性问题,包括制备过程、治疗过程及治疗后的安全性问题。临床前递交食品药品监督管理局审核的 MSC 相关产品方案至少需要包括供者和组织来源、生产工艺过程、可能的功能机制、细胞表面标记以及体外和体内生物活性特征等信息^[29]。

制备过程中的安全性问题,包括供体和组织的选择、MSC 的纯度、制备期间添加物的使用、成瘤性等。相对于小鼠 MSC,人 MSC 更为稳定,但仍需警惕成瘤性的潜在风险。体外培养人 MSC 出现的染色体改变可能与供者有关^[30];也有报道将人 MSC 在缺氧环境下培养,随着培养时间延长,MSC 发生类似癌细胞的行为改变概率提高,而这种改变在早期的传代细胞中观察不到,细胞培养时间可能是细胞是否发生瘤变的关键因素^[31];与恶性细胞共培养也可能与成瘤性有关^[32]。

肺栓塞是 MSC 治疗过程中最凶险的并发症^[33-34]。MSC 成品处理工艺中应尽量避免 MSC 成团,且使用过程中应限制单次输入细胞总数并控制输液速度等。

有研究者通过临床试验、综述及 Meta 分析等探讨 MSC 在人体临床试验中的安全性,均未发现严重不良反应^[35-38]。2020 年加拿大 Thompson 等^[39]对成人静脉应用 MSC 的安全性进行系统综述和荟萃分析,纳入符合标准的 55 项随机对照临床试验,包括 2 696 例患者,对即刻不良事件、感染、血栓/栓塞和长期事件(死亡率、恶性肿瘤)等安全性信息进行归纳,发现与对照组相比,MSC 治疗组仅发热风险增加(相对危险度 = 2.48,95% 可信区间 1.27 ~ 4.86),进一步亚组分析显示,发热更多见于神经科和免疫/炎症性疾病人群,没有试验由于安全性原因提前终止。对于儿童病例,2020 年中国 Gu 等^[40]报道一项脑瘫患儿(2 ~ 12 岁)应用人脐带 MSC 的随机双盲安慰剂对照临床试验,19 例使用 MSC[静脉输注

($4.5 \sim 5.5$) $\times 10^7$ /次,每周 1 次,共 4 次],20 例使用安慰剂,随访时间为 12 个月,上呼吸道感染在两组患者中的发生率分别为 52.6% 和 70.0%,腹泻 31.6% 和 45.0%,发热 36.8% 和 20.0%,呕吐 26.3% 和 15.0%,便秘 5.3% 和 15.0%,组间差异无统计学意义;其中治疗组 3 例发热在输注 24 h 内发生,考虑与治疗相关,患儿体温均低于 38.5 °C,在支持治疗 2 d 后恢复。

六、总结和展望

与当前银屑病新兴生物制剂相比,减少复发、拥有更长的疾病缓解期似乎是 MSC 的可能优势。目前人体应用 MSC 的临床试验数据显示其相对安全,一过性发热是静脉应用 MSC 最常见的相关性不良反应。但解读这些安全性数据需要注意发表偏倚,因为一些出现不良反应的临床应用可能并未发表。经严格质控和管控的 MSC 是银屑病潜在的治疗手段,但其安全性、有效性、用药方法、剂量、疗程等仍亟需进一步深入关注和研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Mushahary D, Spittler A, Kasper C, et al. Isolation, cultivation, and characterization of human mesenchymal stem cells [J]. *Cytometry A*, 2018,93(1):19-31. doi: 10.1002/cyto.a.23242.
- [2] Chaudhary D, Trivedi RN, Kathuria A, et al. *In vitro* and *In vivo* immunomodulating properties of mesenchymal stem cells [J]. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*, 2018,12(1):59-68. doi: 10.2174/1872213X12666180227105924.
- [3] Friedenstien AJ, Petrakova KV, Kurolesova AI, et al. Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues [J]. *Transplantation*, 1968,6(2):230-247.
- [4] Andrzejewska A, Lukomska B, Janowski M. Concise review: mesenchymal stem cells: from roots to boost [J]. *Stem Cells*, 2019,37(7):855-864. doi: 10.1002/stem.3016.
- [5] Campanati A, Consales V, Orciani M, et al. Role of mesenchymal stem cells in the pathogenesis of psoriasis: current perspectives [J]. *Psoriasis (Auckl)*, 2017,7:73-85. doi: 10.2147/PTT.S108311.
- [6] Wang Q, Yang Q, Wang Z, et al. Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from fetal-bone marrow, adipose tissue, and Warton's jelly as sources of cell immunomodulatory therapy [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2016,12(1):85-96. doi: 10.1080/21645515.2015.1030549.
- [7] Bougioukli S, Saitta B, Sugiyama O, et al. Lentiviral gene therapy for bone repair using human umbilical cord blood - derived mesenchymal stem cells [J]. *Hum Gene Ther*, 2019,30(7):906-917. doi: 10.1089/hum.2018.054.
- [8] Damia E, Chicharro D, Lopez S, et al. Adipose - derived mesenchymal stem cells: are they a good therapeutic strategy for osteoarthritis? [J]. *Int J Mol Sci*, 2018,19(7):1926. doi: 10.3390/ijms19071926.
- [9] Kern S, Eichler H, Stoeve J, et al. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue [J]. *Stem Cells*, 2006,24(5):1294-1301. doi: 10.1634/stemcells.2005-0342.
- [10] Ayala - Cuellar AP, Kang JH, Jeung EB, et al. Roles of mesenchymal stem cells in tissue regeneration and immunomodulation [J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2019,27(1):25 -

33. doi: 10.4062/biomolther.2017.260.
- [11] 韩齐心, 牛旭平, 刘佳, 等. 间充质干细胞及其外泌体与Th17/Treg对银屑病发病机制的研究进展[J]. 中华皮肤科杂志, 2020,53(2):151-154. doi: 10.35541/cjd.20190012.
- [12] Wang Y, Tian M, Wang F, et al. Understanding the immunological mechanisms of mesenchymal stem cells in allogeneic transplantation: from the aspect of major histocompatibility complex class I[J]. *Stem Cells Dev*, 2019,28(17):1141-1150. doi: 10.1089/scd.2018.0256.
- [13] Bonfield TL, Nolan Koloze MT, Lennon DP, et al. Defining human mesenchymal stem cell efficacy *in vivo* [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2010,7:51. doi: 10.1186/1476-9255-7-51.
- [14] Sah SK, Park KH, Yun CO, et al. Effects of human mesenchymal stem cells transduced with superoxide dismutase on imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016,24(5):233-248. doi: 10.1089/ars.2015.6368.
- [15] Lee YS, Sah SK, Lee JH, et al. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells ameliorate psoriasis-like skin inflammation in mice [J]. *Biochem Biophys Res*, 2017,9:281-288. doi: 10.1016/j.bbrep.2016.10.002.
- [16] Kim JY, Park M, Kim YH, et al. Tonsil-derived mesenchymal stem cells (T-MSCs) prevent Th17-mediated autoimmune response via regulation of the programmed death-1/programmed death ligand-1 (PD-1/PD-L1) pathway [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2018,12(2):e1022-e1033. doi: 10.1002/term.2423.
- [17] Imai Y, Yamahara K, Hamada A, et al. Human amnion-derived mesenchymal stem cells ameliorate imiquimod-induced psoriasisform dermatitis in mice [J]. *J Dermatol*, 2019,46(3):276-278. doi: 10.1111/1346-8138.14768.
- [18] 刘瑞凤, 杨晓红, 梁见楠, 等. 银屑病患者皮损间充质干细胞环状RNA表达异常研究[J]. 中华皮肤科杂志, 2018,51(10):723-728. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2018.10.004.
- [19] Liu R, Chang W, Li J, et al. Mesenchymal stem cells in psoriatic lesions affect the skin microenvironment through circular RNA [J]. *Exp Dermatol*, 2019,28(3):292-299. doi: 10.1111/exd.13890.
- [20] Liu R, Wang Q, Chang W, et al. Characterisation of the circular RNA landscape in mesenchymal stem cells from psoriatic skin lesions [J]. *Eur J Dermatol*, 2019,29(1):29-38. doi: 10.1684/ejd.2018.3483.
- [21] Campanati A, Orciani M, Consales V, et al. Characterization and profiling of immunomodulatory genes in resident mesenchymal stem cells reflect the Th1-Th17/Th2 imbalance of psoriasis [J]. *Arch Dermatol Res*, 2014,306(10):915-920. doi: 10.1007/s00403-014-1493-3.
- [22] Hou R, Yin G, An P, et al. DNA methylation of dermal MSCs in psoriasis: identification of epigenetically dysregulated genes [J]. *J Dermatol Sci*, 2013,72(2):103-109. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.07.002.
- [23] Orciani M, Campanati A, Salvolini E, et al. The mesenchymal stem cell profile in psoriasis [J]. *Br J Dermatol*, 2011,165(3):585-592. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10438.x.
- [24] Liu R, Wang Y, Zhao X, et al. Lymphocyte inhibition is compromised in mesenchymal stem cells from psoriatic skin [J]. *Eur J Dermatol*, 2014,24(5):560-567. doi: 10.1684/ejd.2014.2394.
- [25] Chen H, Niu JW, Ning HM, et al. Treatment of psoriasis with mesenchymal stem cells [J]. *Am J Med*, 2016,129(3):e13-14. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.11.001.
- [26] De Jesus MM, Santiago JS, Trinidad CV, et al. Autologous adipose-derived mesenchymal stromal cells for the treatment of psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis: a case report [J]. *Cell Transplant*, 2016,25(11):2063-2069. doi: 10.3727/096368-916X691998.
- [27] Comella K, Parlo M, Daly R, et al. First-in-man intravenous implantation of stromal vascular fraction in psoriasis: a case study [J]. *Int Med Case Rep J*, 2018,11:59-64. doi: 10.2147/IMCRJ.S163612.
- [28] Seetharaman R, Mahmood A, Kshatriya P, et al. Mesenchymal stem cell conditioned media ameliorate psoriasis vulgaris: a case study [J]. *Case Rep Dermatol Med*, 2019,2019:8309103. doi: 10.1155/2019/8309103.
- [29] Mendicino M, Bailey AM, Wonnacott K, et al. MSC-based product characterization for clinical trials: an FDA perspective [J]. *Cell Stem Cell*, 2014,14(2):141-145. doi: 10.1016/j.stem.2014.01.013.
- [30] Tarte K, Gaillard J, Lataillade JJ, et al. Clinical-grade production of human mesenchymal stromal cells: occurrence of aneuploidy without transformation [J]. *Blood*, 2010,115(8):1549-1553. doi: 10.1182/blood-2009-05-219907.
- [31] Crowder SW, Horton LW, Lee SH, et al. Passage-dependent cancerous transformation of human mesenchymal stem cells under carcinogenic hypoxia [J]. *FASEB J*, 2013,27(7):2788-2798. doi: 10.1096/fj.13-228288.
- [32] Lazennec G, Lam PY. Recent discoveries concerning the tumor-mesenchymal stem cell interactions [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016,1866(2):290-299. doi: 10.1016/j.bbcan.2016.10.004.
- [33] Jung JW, Kwon M, Choi JC, et al. Familial occurrence of pulmonary embolism after intravenous, adipose tissue-derived stem cell therapy [J]. *Yonsei Med J*, 2013,54(5):1293-1296. doi: 10.3349/ymj.2013.54.5.1293.
- [34] Furlani D, Ugurlucan M, Ong L, et al. Is the intravascular administration of mesenchymal stem cells safe? Mesenchymal stem cells and intravital microscopy [J]. *Microvasc Res*, 2009,77(3):370-376. doi: 10.1016/j.mvr.2009.02.001.
- [35] Xu XM, Luo H, Rong BB, et al. Management of delayed encephalopathy after CO poisoning: an evidence-based narrative review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019,98(49):e18199. doi: 10.1097/MD.00000000000018199.
- [36] 赵鸣悦, 符粤文, 王倩, 等. 脐血间充质干细胞在难治性重型再生障碍性贫血异基因造血干细胞移植中的应用 [J]. 中华血液学杂志, 2019,40(9):726-731. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.09.003.
- [37] Jayaraj JS, Janapala RN, Qaseem A, et al. Efficacy and safety of stem cell therapy in advanced heart failure patients: a systematic review with a meta-analysis of recent trials between 2017 and 2019 [J]. *Cureus*, 2019,11(9):e5585. doi: 10.7759/cureus.5585.
- [38] Zhang Y, Chen W, Feng B, et al. The clinical efficacy and safety of stem cell therapy for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. *Aging Dis*, 2020,11(1):141-153. doi: 10.14336/AD.2019.0421.
- [39] Thompson M, Mei S, Wolfe D, et al. Cell therapy with intravascular administration of mesenchymal stromal cells continues to appear safe: an updated systematic review and meta-analysis [J]. *E Clinical Medicine*, 2020,19:100249[2021-03-12]. [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(19\)30258-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(19)30258-5/fulltext). doi: 10.1016/j.eclinm.2019.100249.
- [40] Gu J, Huang L, Zhang C, et al. Therapeutic evidence of umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation for cerebral palsy: a randomized, controlled trial [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020,11(1):43. doi: 10.1186/s13287-019-1545-x.

(收稿日期:2020-02-22)

(电子版发表日期:2021-04-02)

(本文编辑:尚淑贤)