

间充质干细胞治疗新型冠状病毒肺炎的研究进展与应用前景

师晓栋, 于丽佳, 丁春光

国家卫生健康委 职业安全卫生研究中心, 北京 102308

师晓栋, 于丽佳, 丁春光. 间充质干细胞治疗新型冠状病毒肺炎的研究进展与应用前景. 生物工程学报, 2020, 36(10): 1979–1991.

Shi XD, Yu LJ, Ding CG. Mesenchymal stem cells in therapy of coronavirus disease 2019 — a review. Chin J Biotech, 2020, 36(10): 1979–1991.

摘要: 当前新型冠状病毒肺炎疾病已在全球大规模蔓延, 严重危害人类的健康。新病毒感染性强并且感染后重症患者病死率较高, 目前尚无有效的特异性治疗药物, 因此亟待寻找安全有效的治疗方法。间充质干细胞 (Mesenchymal stem cells, MSCs) 具有强大的免疫调节和组织损伤修复与再生的生物学功能, 因此作为一种干细胞疗法有潜力降低新冠肺炎重症患者的组织损伤和死亡率。目前, 我国和国外多家研究机构已启动多项 MSCs 治疗新型冠状病毒肺炎的相关临床研究项目, 已初步证实该疗法的安全性和有效性, 因此具有非常良好的临床治疗前景。

关键词: 新型冠状病毒肺炎, 间充质干细胞, 免疫调节, 修复与再生, 临床研究

Mesenchymal stem cells in therapy of coronavirus disease 2019 — a review

Xiaodong Shi, Lijia Yu, and Chunguang Ding

National Center for Occupational Safety and Health, National Health Commission of the People's Republic of China, Beijing 102308, China

Abstract: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has spread widely on a large scale in the whole world at present, seriously endangering human health. There are still no effective and specific drugs, so it is urgent to find safe and effective therapeutic methods. Mesenchymal stem cells (MSCs) have many biological functions of powerful immunomodulation and tissue repair and regeneration. As a stem cell therapy, it has the potential to reduce the tissue injury and mortality in severe patients infected with novel coronavirus. At present, many research institutions in China and abroad have started a number of clinical research

Received: June 17, 2020; **Accepted:** August 14, 2020

Supported by: Key Research Project of National Center for Occupational Safety and Health, National Health Commission (NHC) (Nos. 2019013, 2020022).

Corresponding author: Xiaodong Shi. Tel: +86-10-56153680; E-mail: xdshi_7603@sina.com

国家卫生健康委职业安全卫生研究中心重点研究项目 (Nos. 2019013, 2020022) 资助。

projects about MSCs in the treatment of COVID-19. In addition, those projects have initially confirmed the safety and effectiveness of this therapy. Therefore, this research field has been proved to have a very good clinical therapy prospect.

Keywords: Coronavirus disease 2019 (COVID-19), mesenchymal stem cells, immune regulation, tissue repair and regeneration, clinical research

自 2019 年 12 月以来,在我国湖北省武汉市陆续发现多例不明原因的肺炎病例,随后证实该肺炎为新型冠状病毒感染引起的急性呼吸道传染病^[1-2]。2020 年 1 月,我国将该肺炎疾病纳入乙类传染病,但采取甲类传染病的预防和控制措施。同年 2 月,国际病毒分类委员会冠状病毒小组宣布将该病毒命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2),同时世界卫生组织 (WHO) 也宣布正式将该新型冠状病毒肺炎命名为 Corona Virus Disease 2019 (COVID-19),我国简称“新冠肺炎”^[3]。随后 WHO 也将此次疫情暴发列为国际关注的突发公共卫生事件,并宣布进入全球大流行状态。因此,我国和境外多国开展了世界范围内的大规模传染病疫情防控和病患诊疗工作。目前,我国境内疫情已经得到较好控制,但境外的发病和死亡人数仍呈上升态势。

新冠肺炎患者以发热、乏力、干咳为主要表现,少数患者伴有鼻塞、流涕、咽痛、肌痛和腹泻等症状,属于一种急性自限性疾病。重症患者在发病后 1 周可出现呼吸困难和低氧血症,严重者可快速进展为急性呼吸窘迫综合征 (Acute respiratory distress syndrome, ARDS)、脓毒症休克、代谢性酸中毒和出凝血功能障碍及多器官功能衰竭等。新冠肺炎目前缺乏特异性治疗,治疗方案包括有效氧疗、抗病毒治疗、抗菌治疗、免疫治疗以及中医药治疗等。对于重症和危重症病例,治疗原则是在对症治疗的基础上,积极防治并发症,治疗基础疾病,预防继发感染,及时进行器官功能支持^[4-5]。因此,在疫情防控中迫切需要寻找安全有效的治疗手段。

1 新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 的免疫致病机理

新型冠状病毒属于冠状病毒属 β 亚类的单股正链 RNA 病毒,是已知的第 7 种人类冠状病毒^[6]。该病毒直径约为 80–120 nm,基因组全长约为 29.9 kb,可以编码 29 种蛋白质,与 SARS 病毒序列有 79% 的同源性。病毒表面的刺突糖蛋白 (Spike glycoprotein, S 蛋白) 是介导病毒侵入宿主细胞的必需结构蛋白。病毒通过该蛋白与宿主细胞受体血管紧张素转换酶 II (Angiotensin converting enzyme 2, ACE2) 结合后吸附并进入宿主,进行大量颗粒的复制、装配和释放,从而引发强烈的免疫反应进行病毒清除^[7]。新型冠状病毒是利用高度糖基化的同源三聚体 S 蛋白进入宿主细胞,且 ACE2 蛋白与 S 蛋白的亲合力是 SARS 病毒的 10–20 倍,因此导致病毒传染性增强^[8-9]。COVID-19 致死率低于 SARS (9.6%) 和 MERS (34.4%),但传染性强于两者,且存在一定数量的无症状和轻症患者,因此疫情防控难度也更大^[10]。

多数病毒感染引起机体适度免疫反应应答可以清除病毒增殖,病情消退。但是新型冠状病毒感染引起宿主中性粒细胞异常增多,同时伴随着淋巴细胞的显著降低,可引起免疫调控网络失衡,导致肺支气管黏膜上皮和 II 肺泡型上皮细胞等靶标组织的弥漫性损伤^[1,5]。新型冠状病毒感染与其他慢性感染相似,可以削弱外周血 $CD4^+$ T 细胞的免疫功能,能够促进 $CD8^+$ T 细胞的过度激活并导致功能耗竭。随着病情的恶化, T 细胞亚群的功能改变最终可能削弱宿主的抗病毒免疫反应^[11]。目前临床存在大量患者早期病情较轻、后期突然加重的现象。

患者病情加重的原因之一是由于过度的免疫反应诱发细胞因子释放综合征 (Cytokine release syndrome, CRS), 进而导致肺组织损伤、修复失衡和呼吸衰竭, 使患者最终死于多器官的功能衰竭^[12]。CRS 又称为细胞因子风暴, 是机体产生的一种全身性炎症反应, 可由感染和某些药物等多种因素引发, 临床表现为大量细胞因子水平在短时间内急剧升高。临床证据显示, CRS 造成的多器官衰竭是导致新冠肺炎重症病人死亡的重要因素^[13]。CRS 中炎症因子种类多种多样, 其中白细胞介素家族成员是最重要的因子种类。国内研究发现, 相对于非重症监护患者, 新冠病毒感染重症监护患者的血浆中存在更高水平的白细胞介素-2 (Interleukin-2, IL-2)、IL-7、IL-10、粒细胞集落刺激因子 (Granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)、干扰素诱导蛋白-10 (Interferon inducible protein-10, IP-10)、单核细胞趋化蛋白-1 (Monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、巨噬细胞炎症蛋白-1a (Macrophage inflammatory protein-1a, MIP-1a) 以及肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor α , TNF- α)^[13]。此外, 对 29 例确诊的武汉新冠肺炎病人临床研究发现, 重型和危重型病人血清中的 IL-2R 和 IL-6 水平均明显高于普通型病人, 表明患者血清中这两种细胞因子有助于新冠肺炎的临床分型和预测发展的严重程度, 也可作为治疗靶标之一^[14]。

目前针对 CRS 尚无特异性治疗, 临床上多以糖皮质激素注射抑制全身免疫反应和细胞因子拮抗治疗等方法为主^[4]。激素类药物在病毒性肺炎中的使用具有出现类固醇诱导性糖尿病和骨坏死的激素后遗症风险, 因此在学术界一直存在争议。同样, 糖皮质激素在 COVID-19 中的应用由于没有随机对照临床试验 (Randomized controlled trial, RCT), 研究证据仍具有一定争议^[4]。2003 年我国 SARS 疫情期间研究表明, 早期使用低剂量激素抗炎能够降低病死率并明显改善临床症状,

具体剂量及疗程应根据病情调整, 待病情缓解或胸片阴影有所吸收后逐渐减量停用, 因此无推荐级别^[15]。英国最新临床研究报道, 地塞米松 (Dexamethasone) 是首个显示能降低 COVID-19 死亡率的药物, 能够使新冠病毒感染的重症 ARDS 患者的死亡率降低三分之一^[16]。随后英国国家卫生服务局宣布, 将地塞米松列入新冠患者的标准护理流程。鉴于目前国内证据有限, 且 SARS 疫情期间激素类药物副作用严重且影响预后, 因此糖皮质激素在新冠肺炎患者中需谨慎使用, 严格把握适应症及禁忌症。临床常用的 IL-6 细胞因子拮抗剂为托珠单抗 (Tocilizumab, TCZ), 属于针对 IL-6 受体的重组人源化单克隆抗体药物, 可特异性地结合可溶性及膜性 IL-6 受体, 从而抑制 IL-6 受体的信号转导活性。对于重症新冠肺炎患者, 推荐使用剂量为 4–8 mg/kg 的托珠单抗静脉注射治疗, 单次最大剂量不超过 800 mg, 但是有过敏反应和有活动性肺结核感染者禁用^[5]。虽然罗氏公司的托珠单抗药物 Actemra 对晚期病人作用明显, 但近期报道赛诺菲公司的 IL-6 抗体新药 Kevzara 用于治疗新冠肺炎的临床研究却以失败告终, 在针对重症和危重症患者的 II 期临床中, 两种剂量的 Kevzara 都没能明显降低死亡率^[17]。CRS 的免疫发生机制十分复杂, 临床上对单一靶标的细胞因子拮抗治疗可能作用有限。因此, 亟待寻找更加安全有效的免疫调节方法来抑制 CRS 的发生和发展, 干细胞治疗就是其中较有潜力的一种方法^[6]。

2 间充质干细胞治疗新冠肺炎的潜在调控机制

间充质干细胞 (Mesenchymal stem cells, MSCs) 来源于胚胎发育早期的中胚层和外胚层, 是一种可贴壁生长、细胞表面表达特定的特异性标记物、具有向脂肪细胞、成骨细胞和成软骨细胞分化能力的成体多能干细胞。该细胞由于具有多向分

化潜能、免疫调控、自我修复、毒副作用小和无伦理争议等特点而日益受到研究者的关注^[18]。静脉注射的 MSCs 能够归巢于肺部,进而分泌多种生长因子和细胞因子改善肺组织微环境,具有免疫调节和促进血管发生的能力,在病毒性肺炎的治疗中可减轻肺损伤、促进肺组织修复,抑制肺纤维化,提示对改善新冠肺炎患者的呼吸功能和预后具有积极作用^[19]。

2.1 MSCs 的免疫调控作用

免疫调控网络异常是导致新冠肺炎患者病情恶化的主要原因,然而 MSCs 能够有效调节机体的固有和获得性免疫系统,减轻机体的炎症反应,因此成为最有潜力的治疗手段^[18]。新冠肺炎重症患者外周血 CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞的数量常显著减少,部分患者免疫异常激活,出现 CRS 是导致肺脏等器官严重损害和死亡的重要原因之一。MSCs 向肺部炎症部位归巢迁移后,能与靶细胞直接接触或通过分泌细胞因子发挥调控效应,可以抑制 T 细胞活化增殖,抑制 NK 细胞杀伤功能,促进调节性 T 细胞增殖,抑制树突状细胞成熟,促进巨噬细胞向抗炎表型极化等^[20]。在抑制 CRS 过程中, MSCs 主要通过旁分泌机制分泌多种生长因子和抗炎因子,并可通过释放微泡 (Microvesicles, MVs) 和外泌体 (Exosomes) 等胞外囊泡的细胞间通讯方式发挥作用^[21-23]。例如, MSCs 可降低 IL-1 α 、TNF- α 、IL-6、IL-12、IFN- γ 等促炎因子的分泌,也能够增加 IL-10、肿瘤坏死因子刺激基因-6 (Tumor necrosis factor alpha stimulated gene-6, TSG-6) 蛋白等抑炎因子以及血管内皮生长因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF) 的分泌^[24]。

MSCs 能够干预树突状细胞 (Dendritic cell, DC) 的分化、成熟和抗原呈递功能,减少 DC 激活和炎性因子分泌^[25]。MSCs 也可以调节巨噬细胞和中性粒细胞的免疫功能。例如, MSCs 能够通过外泌体来调控巨噬细胞极化的过程,进而抑制慢

性炎症反应达到促进组织损伤愈合的目的^[26]。此外, MSCs 可以通过分泌 TSG-6 因子抑制 NF- κ B 信号通路的方式促使巨噬细胞向 M2 型转化,促进抗炎细胞因子的生成,从而调节巨噬细胞的免疫功能^[27]。在抗感染免疫中,激活的巨噬细胞及其涉及的信号分子已成为对新冠肺炎患者免疫调控的重要靶标^[28]。

病毒感染机体 24 h 内,中性粒细胞可进入机体肺泡腔中^[29]。在肺泡腔内,中性粒细胞被腔内炎症因子和病原体迅速激活,因而通过吞噬作用清除病原微生物^[9]。临床研究发现,ARDS 患者支气管肺泡灌洗液内中性粒细胞的浓度数量与疾病严重程度以及细胞因子释放程度呈正相关^[9,30]。我国的新冠肺炎患者也表现出中性粒细胞大量增多的现象,同时淋巴细胞减少,因此中性粒细胞与淋巴细胞比值 (Neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) 可作为新冠肺炎患者发展为重症的独立危险因素^[31]。近期国外报道,对 24 名重症新冠肺炎 ARDS 患者进行静脉注射骨髓间充质干细胞 (Bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 源外泌体囊泡的治疗,能够极大改善患者的临床氧合指数,并减少 32% 的中性粒细胞的产生,从而降低 NLR 的水平^[32]。

2.2 MSCs 的组织修复和再生作用

MSCs 通过分泌一系列的生长因子,如肝细胞生长因子 (Hepatocytes growth factor, HGF)、VEGF、基质细胞衍生因子-1 (Stromal cell derived factor-1, SDF-1)、角质细胞生长因子 (Keratinocyte growth factor, KGF)、成纤维细胞生长因子 (Fibroblast growth factor, FGF)、胰岛素样生长因子-1 (Insulin-like growth factor-1, IGF-1) 等来促进细胞增殖和组织损伤修复^[33]。MSCs 具有潜在的干细胞多能分化功能,以及能够产生多种细胞因子、生长因子和胞外囊泡的特性,从而能够通过影响 NF- κ B 等多种细胞信号通路来治疗或修复病毒引发的肺组织损伤。MSCs 静脉注射后,部分

可以归巢于肺部, 分化为肺泡上皮细胞、肺血管内皮细胞等^[34]。除生长因子外, MSCs 可以降低肺组织的转化生长因子- β (Transforming growth factor- β , TGF- β)、TNF- α 和胶原蛋白的水平, 增加 VEGF 分泌, 改善肺部细胞微环境, 保护和修复 ARDS 患者肺泡上皮细胞和肺血管内皮细胞, 增加肺泡表面活性物质分泌, 促进血管再生, 进而发挥其损伤修复作用^[6,35]。有证据表明, MSCs 分泌的血管生成素-1 (Angiopoietin-1, Ang-1) 和 KGF 因子有助于修复 ARDS 患者体内被病毒损伤的肺泡-毛细血管屏障^[36]。

MSCs 及衍生物也可通过降低肺组织 TGF- β 水平抑制早期上皮-间充质转分化作用、减少胶原蛋白和平滑肌肌动蛋白的分泌调控成纤维细胞增殖、下调羟脯氨酸和血清铜蓝蛋白的水平, 促进肺泡上皮细胞的再生, 阻止内皮细胞的凋亡, 进而缓解肺纤维化^[37-38]。在博来霉素诱导的肺纤维化模型中, MSCs 能改善小鼠肺胶原沉积和肺纤维化 Ashcroft 评分, 并且能够显著提高模型小鼠的生存率^[39]。近期临床证据显示, 脂肪间充质干细胞移植治疗能够有效地降低人体肺组织的胶原沉积, 与吡非尼酮化学药物治疗相比, 能够更有效地降低博来霉素引发的小鼠肺纤维化程度^[40]。针对新冠肺炎患者, 利用病毒受体 ACE2 阴性的 MSCs 细胞静脉移植, 能够明显调节肺组织微环境, 保护肺泡上皮细胞并改善肺功能紊乱症状。数据表明, 在 MSCs 移植后 2-4 d, 外周血淋巴细胞数量升高, 调节型 DC 群增多、促炎因子 TNF- α 和 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 水平大幅下降、抗炎因子 IL-10 的水平显著升高, 因此具有明显的治疗效果^[41]。

2.3 MSCs 在氧化应激过程中的调控

氧化应激 (Oxidative stress, OS) 过程在急性肺损伤的过程中能够发挥重要作用, 大量实验证据提示, 合理使用 N-乙酰半胱氨酸等抗氧化制剂可抑制或减轻肺部过度氧化应激损伤, 有助于新

冠肺炎的治疗^[42]。MSCs 可以减少氧化应激最终产物, 提升抗氧化应激能力。有体内实验表明, 利用 MSCs 进行气道给药能够保护机体的线粒体功能紊乱, 因此有潜力能够有效治疗氧化应激依赖的肺部炎症疾病^[43]。

3 间充质干细胞治疗新冠肺炎的临床研究进展和前景

3.1 干细胞临床治疗的指导原则和管理方法

根据《新型冠状病毒肺炎防治专家意见》, 目前我国干细胞临床治疗处于研究探索性阶段, 治疗原则上应在科技部应急科技攻关项目确定的范围内进行, 并参照《干细胞治疗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 临床研究与应用专家指导意见》进行实施^[4,44]。常规性的干细胞临床研究与临床试验必须遵守 2015 年国家卫健委和药监局联合颁布的《干细胞临床研究管理办法 (试行)》和《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则 (试行)》, 以保证干细胞救治新冠肺炎的科学性和规范性^[45-46]。

干细胞治疗的适应症包括重型、危重型或从普通型向重症转化的新冠肺炎。患者接受不多于 3 次的干细胞输注, 每次干细胞注射剂量为 $1-5 \times 10^6$ 个细胞/kg 体重, 每次间隔时间建议不少于 3 d^[44]。可根据临床研究目的和临床工作实施的实际条件, 设计合理的临床研究方案, 推荐采用多中心、随机对照、双盲的研究设计。干细胞治疗组和对照组患者均接受指南推荐的常规治疗。对照组接受的安慰剂为不含干细胞的生理盐水加白蛋白。随访要求按照临床方案进行^[44]。

对于已经获得国家药监局临床试验批件的候选细胞药物, 按照药物临床试验管理并加速推进。国家和地方药监局作好指导和监管工作。对于已经完成国家卫健委和药监局联合备案的干细胞临床研究项目, 按照备案的临床研究方案执行。此外, 干细胞临床研究中应审慎使用“试验性治疗”和“同情用药”^[44]。

3.2 干细胞疗法的质量控制和风险评估

MSCs 是一种“活细胞药物”，生产、运输和使用等环节不同于普通化学和生物类药物。质量控制对于 MSCs 产品有效发挥治疗作用尤为关键，因此也是干细胞产品临床应用的前提与保障，与新冠肺炎患者的健康密切相关^[47]。干细胞的制备参照《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则》执行^[45]，质量达到开展临床研究的要求，或达到干细胞药物临床试验要求，并获得国家药监局批准开展临床试验^[47]。MSCs 的细胞质量控制具体指标包括生物学活性、纯度和均一性、致癌性、病原微生物检测等。其中，MSCs 生物学有效性主要体现为多向分化潜能、免疫调控功能和组织再生功能。为确保制剂的质量及其可控性，干细胞制剂的检验可分为“质量检验”和“放行检验”^[45]。质量检验是为保证干细胞经特定体外处理后的安全性、有效性和质量可控性而进行的较全面质量检验。放行检验是在完成质量检验的基础上，对每一类型的每一批次干细胞制剂，在临床应用前所应进行的相对快速和简化的细胞检验^[45]。细胞制剂的质量复核包括细胞检验和质量标准复核。由中国食品药品检定研究院进行细胞制剂的质量复核，并出具检验报告。此外，应制定干细胞采集、分离和干细胞（系）建立的标准操作及管理程序，并在符合 GMP 要求基础上严格执行。标准操作程序还应包括操作人员培训，材料、仪器、设备的使用和管理，细胞保存、运输及相关保障措施，以及清洁环境的标准及常规维护和检测等^[45]。干细胞治疗目前没有国家标准，通用技术标准为中国细胞生物学干细胞生物学分会 2017 年发布的团体标准《干细胞通用要求》^[48]，针对 MSCs 产品的制备和质控技术要求可以参考《间充质干细胞制备及质量控制技术规范（征求意见稿）》执行^[49]。

将 MSCs 疗法正式应用于新冠肺炎临床仍存在诸多风险和挑战。《干细胞治疗新型冠状病毒肺炎（COVID-19）临床研究与应用专家指导意见》^[44]

中对治疗的安全性和有效性评价作出了尤为明确的规定：(1) 有效性评价。主要疗效指标：根据研究目标确定合理的疗效指标，可选择氧合指数、炎症因子变化和肺部影像学检查（CT 或床旁胸片）等。次要疗效指标：临床症状改善情况如乏力、呼吸困难等症状的改善程度，临床转归评价包括病亡率、肺纤维化发生等。(2) 安全性评价。包括局部炎症反应，全身的不良反应（如发热、畏寒、寒战、过敏反应等），定期的干细胞安全性随访^[44]。针对干细胞输注后可能出现的不良反应应有具体的处置方案。有应对严重不良事件的救治方案，并按相关规定报告医院主管部门、机构伦理委员会及相关卫生和药品行政管理部门^[44]。MSCs 的质量控制应当如何保证，如何对 MSCs 疗法进行准确有效的评价，是对干细胞治疗新冠肺炎的风险评估的重要内容。患者病理指标的个体差异也将影响干细胞治疗的最佳剂量、初始剂量、给药次数、给药途径和疗程等参数。此外，MSCs 的免疫调节能力的高低，与同类药相比的优势和劣势等，都需要量化的参考指标，从而能够客观评判 MSCs 疗法^[47]。

现阶段我国干细胞临床研究项目的立项与备案，主要依据《干细胞临床研究管理办法》^[46]规定，提出干细胞临床研究应为优效设计或用于尚无有效治疗手段的疾病，从而初步体现干细胞临床研究的价值，且研究方案必须符合《药物临床试验质量管理规范》（Good clinical practice, GCP）的要求^[46]。方案评估的科学性依据包括控制偏倚、结局评价指标、治疗的特殊性、样本量和检验效能、对照组的选择等，属于核心要素。此外，医学伦理的合规、干细胞制剂标准、执行进度的实施和追踪、执行质量的稳定保障也是方案科学评估的重要内容^[50]。以上各评估标准同样适合 MSCs 针对新冠肺炎的临床试验。

3.3 MSCs 治疗新冠肺炎的临床试验进展

利用 MSCs 治疗新冠肺炎的相关研究，国内

外已有少量报道。例如,国内北京佑安医院开展的一项临床试验招募了7例 COVID-19 患者(2例轻症、4例重症、1例危重症),接受单次静脉注射骨髓来源 MSCs (1×10^6 细胞/kg) 移植治疗。在 MSCs 移植后 2–4 d, 调节型树突细胞群增多, TNF- α 水平下降而 IL-10 的水平升高, 并且肺功能得到明显改善。注射后 14 d 的随访评估表明, ACE2 阴性的 MSCs 移植治疗能明显改善 COVID-19 患者的预后, 并初步证明静脉注射 MSCs 的安全性和有效性^[41]。美国研究人员通过对 24 例重症 COVID-19 患者进行静脉单次注射 BMSCs 源外泌体治疗, 并对注射后 14 d 的安全性和有效性进行持续评估, 发现治疗能够促进 ARDS 病人临床氧合指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) 增长 192%。患者除中性粒细胞绝对数量大幅减少之外, T 淋巴细胞增殖比率达到 45%–46%, 另外血清中 CRP、铁蛋白和 D-二聚体等炎症因子水平也显著下降。因此, MSCs 囊泡衍生物也是治疗新冠肺炎的选择之一, 但是需要更多的随机对照临床试验进一步评估^[32]。

干细胞中的人脐带间充质干细胞 (Human umbilical cord mesenchymal stem cells, hUCMSCs) 来源丰富、制备方便, 被认为具有抑制炎症反应、损伤组织归巢和修复等功能, 在自身免疫性疾病等治疗中具有重要作用。国内近期报道两例临床试验证明此种干细胞的治疗功能。第一例试验中, 利用在符合 GMP 条件下制备的人脐带间充质干细胞, 对一名 65 岁女性 COVID-19 患者进行 3 次静脉注射治疗 (每次 5×10^7 细胞), 异体移植呈现良好的免疫耐受性。在第二次静脉注射后, 受试患者白细胞中的中性粒细胞下降而淋巴细胞增加、 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ T 细胞恢复至正常水平。此外, 患者病毒学指标、肺部影像学指标、临床生化实验室指标得到显著改善^[51]。第二例利用异体人脐带间充质干细胞联合抗病毒药物等方法对 1 例新冠肺炎重症患者治疗。治疗期间未出现与细胞治

疗相关的不良反应, 患者的 $\text{CD}4^+$ T 细胞和 $\text{CD}8^+$ T 细胞明显回升直至正常水平, NK 细胞和 B 细胞计数也持续回升。与之相反, 中性粒细胞/淋巴细胞比值持续下降, 主要的炎症因子 IL-6 和 CRP 水平也持续下降。临床结果证明治疗方法安全有效, 但仍需要更多的临床病例进行探索^[52]。因此, 基于 MSCs 的干细胞治疗或联合药物治疗可能是新冠肺炎临床试验的理想选择之一, 但需要更多的临床数据支撑^[20]。

3.4 MSCs 治疗新冠肺炎的应用前景

目前, MSCs 及其相关制品已在欧美、日本、澳大利亚等国家和地区进行初步临床应用。但是, 现今利用 MSCs 治疗新冠肺炎的研究成果性文献报道甚少。目前国内外多家大学、医疗机构、科研单位以及企业启动了数十项 MSCs 治疗新冠病毒肺炎的相关临床研究^[53]。截至 2020 年 7 月 8 日, 在国际临床研究注册网站 clinicaltrials.gov 上的 MSCs 治疗 COVID-19 的国内外临床试验备案申请已经多达 35 项, 其中由国内单位组织的 9 个申请项目的细胞来源、注射剂量和途径等以及试验阶段信息情况如表 1 所示。国内研究多采用脐带或骨髓组织 MSCs 的静脉多次 (3–4 次) 注射方式, 单次注射剂量在 $(0.5-10) \times 10^6$ cells/(kg-dose) 之间, 受试者在 20–100 人之间不等, 大多数已经开始临床 1/2 期试验阶段。在国外 26 项临床试验中, 申请机构来自美国、巴西、法国、德国、西班牙以及墨西哥等国的研究单位, 采用的 MSCs 来源包括 NestCell 产品、Wharton's Jelly-MSCs、脂肪来源 MSCs、BMSCs、嗅黏膜 MSCs 以及 MSCs 胞外囊泡等, 注射方式也为多次 (1–5 次) 静脉注射, 剂量范围与国内的范围类似。其中美国南加州大学的一项针对新冠肺炎 ARDS 症状的临床研究 (NCT04371393), 利用澳大利亚 Mesoblast 公司生产的同种异体 MSCs 制剂 (Remestemcel-L), 从 2020 年 4 月 30 日开始正在招募 300 名新冠肺炎受试者, 并计划进行维持 2 年的临床 3 期试验研究。

表 1 在 Clinicaltrials.gov 注册的国内 MSCs 治疗新冠肺炎的临床试验分析

Table 1 Clinical trial analysis of MSCs treatment of COVID-19 registered on clinicaltrials.gov website in China

Trial ID No.	Responsible institution	Source of MSCs	Dose of MSCs	Route of administration	Phase	Outcome measures
NCT04288102	Beijing 302 Hospital	Human MSCs	4×10^7 cells/dose	I.V. 3 (days 0, 3 and 6)	Phase 2	Size of lesion area and severity of pulmonary fibrosis by chest CT (day 6, 10, 14, 28 and 90)
NCT04336254	Renmin Hospital of Wuhan University	Allogeneic Human Dental Pulp MSCs	3×10^7 cells/dose	I.V. 3 (days 1, 4 and 7)	Phase 1-2	Time to Clinical Improvement (day 1 to 28)
NCT04252118	Beijing 302 Hospital	Human MSCs	4×10^7 cells/dose	I.V. 3 (days 0, 3 and 6)	Phase 1	Size of lesion area by chest radiograph or CT (day 3, 6, 10, 14, 21 and 28) Side effects in the MSCs treatment group (day 3, 6, 10, 14, 21, 28, 90 and 180)
NCT04302519	CAR-T (Shanghai) Biotechnology Co., Ltd.	Dental Pulp MSCs	1×10^6 cells/kg/dose	I.V. 3 (days 1, 3 and 7)	Early Phase 1	Disappearance time of ground glass shadow in the lungs (day 14)
NCT04339660	Puren Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology	Umbilical cord derived MSCs	1×10^6 cells/kg/dose	I.V. 1/2 (Second infusion after 1 week optional)	Phase 1-2	Immune function (TNF- α , IL-1 β , IL-6, TGF- β , IL-8, PCT, CRP) (within 4 weeks) Blood oxygen saturation (within 4 weeks) Pneumonia severity index (baseline to week 12)
NCT04273646	Wuhan Union Hospital, China	Umbilical Cord-derived MSCs	0.5×10^6 cells/kg/dose	I.V. 4 (Days 1, 3, 5 and 7)	Not Applicable	Oxygenation index (PaO ₂ /FiO ₂) (baseline to week 12)
NCT04269525	Zhongnan Hospital of Wuhan University	Umbilical Cord-derived MSCs	9.9×10^7 cells/dose	I.V. 4 (days 1, 3, 5 and 7)	Phase 2	Oxygenation index (PaO ₂ /FIO ₂) (day 14), 28 day mortality
NCT04371601	Fuzhou General Hospital	Umbilical cord derived MSCs	10×10^6 cells/kg/dose	I.V. 4 (once every 4 days)	Early Phase 1	Oxygenation index (PaO ₂ /FiO ₂) (12 months)
NCT04293692	Puren Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology	Umbilical cord derived MSCs	0.5×10^6 cells/kg/dose	I.V.4 (Days 1, 3, 5 and 7)	Not Applicable	Size of lesion area by chest imaging Blood oxygen saturation Rate of mortality within 28-days

截至 2020 年 7 月 5 日, 我国有 15 项利用间充质干细胞治疗新型冠状病毒肺炎的临床科研项目已经向中国临床试验注册中心 (ChiCTR) (<http://www.chictr.org.cn>) 提交申请并获得注册号。已注册项目中有 7 项临床项目处于已征募研究对象的实质研究中, 其中由解放军总医院第五医学中心王福生院士负责的“人间充质干细胞治疗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 患者肺间质

性损害的临床研究”临床试验已经处于 II 期临床阶段, 执行进展良好。申请项目大部分集中在针对新冠肺炎危重症患者的目标人群, 干细胞来源包括脐带、脐血和骨髓质等组织, 以应用脐带间充质干细胞为最多。有多个项目采取联合 NK 免疫细胞或芦可替尼等激酶抑制类药物进行干细胞联合治疗的干预方案, 还不乏有利用干细胞源外泌体进行雾化吸入治疗的新型干预手段的研究。

随着我国在新冠疫情防控中的出色贡献,我国间充质干细胞的临床研究也逐渐开始进入新的快速发展阶段。

我国利用 MSCs 治疗型新冠肺炎依旧面临诸多困难和挑战,主要体现为:目前新冠病毒传染性增强,但无症和轻症患者增多,造成临床重症患者病例减少,因此招募难度加大;MSCs 治疗依旧缺乏临床前实验数据,尤其是新冠病毒感染的肺损伤动物模型数据;MSCs 的生物活性、细胞干性和纯度等在不同生产批次中可能会有所变化,因此将影响最终疗效;不同组织来源的 MSCs 治疗效果可能存在较大差异,此外还有干细胞体外培养条件因素也是影响临床试验的重要质控条件。因此,我国 MSCs 治疗新冠病毒肺炎仍旧处于实验和摸索阶段。

4 总结与展望

干细胞的临床治疗首先应保证药物制剂的安全性和有效性,相关临床研究试验方案应保证质量和科学性。干细胞治疗科学领域期望高质量的临床证据,以支持干细胞转化应用,临床研究也可以为干细胞基础研究指明未来发展方向^[50]。如何快速、科学、规范地设计出高质量的研究方案,并保证方案的严格执行,产生全面且可信的临床研究证据,是急需解决的重要问题。干细胞临床研究的质量评估框架的内容依次包括伦理合规、科学性、干细胞制剂、执行进度和执行质量等^[50]。对于已经申请的临床研究项目方案的评价,可以利用具有前瞻性和随机性的风险适应性临床监测评价模型,有效确保项目质量,但是国内尚无针对干细胞临床研究的完善和系统的评价标准^[50,54]。尽管如此,陆续出台的干细胞制剂及干细胞临床研究管理办法等技术规范使得我国干细胞临床研究近年恢复快速发展的趋势,受试者的健康权益和用药安全也得到应有的保障^[50]。

肺部炎症疾病的干细胞治疗目前已经成为生

物医学的热门和前沿领域。例如,利用 MSCs 分泌的外泌体可以对矽尘诱导的肺纤维化疾病进行有效治疗^[55]。笔者课题组最新发现,冠状病毒感染宿主能够引起脏器组织的严重炎症损伤,并可能由 HMGB1-TLR4 天然免疫信号通路介导,通过中药小分子干预能够显著缓解症状^[56]。今后针对新冠病毒的干细胞和中药联合干预可能是极具潜力的治疗方案之一。

新冠肺炎疫情的迅速暴发,更加凸显快速获得真实、可靠、科学的临床研究证据的重要性。例如方案设计中干细胞临床研究应当符合通用药物 GCP 规范要求,制剂必须符合《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》的要求^[45]。对于尚无有效治疗方案的重症新冠肺炎患者,RCT 试验可考虑采用加载设计,在保障最佳支持治疗的基础上随机选择采用干细胞治疗或安慰剂对照,同时做好无效治疗可能会为肺炎重症患者带来潜在风险的应急预案^[50]。干细胞的双轨制监管模式包括药品模式和技术模式,临床研究试验属于生物医学新技术模式,MSCs 作为一种新型干细胞治疗类药物,也可以按照药品进行申请注册上市,因此新药临床试验 (Investigational new drug, IND) 申请中的临床前实验应符合《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》和 GCP 规范的标准^[57]。近两年国内已经有十余家生物公司的 MSCs 细胞制剂在国家药品评审中心正式申请受理,其中已有 4 项 MSCs 注射液产品的 IND 申请获得批准。

当前新冠肺炎疫情进入全球蔓延的严峻复杂时期,目前尚无特效的药物治疗手段,而 MSCs 在肺部疾病中的免疫抗炎及损伤修复两方面都具有巨大的优势。我国 MSCs 临床试验相继展开,部分患者已通干细胞治疗好转出院,初步表明 MSCs 在重症肺炎治疗中具有良好的临床前景,但能否成为一种标准的治疗方法还需要更多并且设计合理的病例数据来支撑。干细胞治疗需要高

质量的临床研究证据的支持, 低质量的临床试验结果会对患者健康和社会稳定带来较大危害。同时, COVID-19 动物和细胞模型的建立与系统研究, 对 MSCs 的临床治疗也能提供坚强有力的机制研究保障。总而言之, 在保证细胞生产工艺和质量的基础上, 采用 MSCs 治疗新冠肺炎, 遏制重症和危重症患者的病情进展并降低死亡率, 是临床医生和科研工作者的重要使命和奋斗目标。

REFERENCES

- [1] Chen NS, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020, 395(10223): 507–513.
- [2] Chan JF, Yuan SF, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*, 2020, 395(10223): 514–523.
- [3] Zou LR, Ruan F, Huang MX, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med*, 2020, 382(12): 1177–1179.
- [4] Chinese Thoracic Society, Chinese Association of Chest Physicians. Guide for the prevention and treatment of coronavirus disease 2019. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2020, 43(6): 473–489 (in Chinese).
中华医学会呼吸病学分会, 中国医师协会呼吸医师分会. 新型冠状病毒肺炎防治专家意见. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(6): 473–489.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[EB/OL] (2020-03-03) [2020-03-4]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989/files/ce3e6945832a438eaae415350a8ce964.pdf>.
- [6] Ju XL. The potential mechanism and research progress of mesenchymal stem cells in the treatment of 2019 novel coronavirus pneumonia. *J Shandong Univ: Health Sci*, 2020, 58(3): 32–37 (in Chinese).
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. *山东大学学报: 医学版*, 2020, 58(3): 32–37.
- [7] Lu RJ, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 2020, 395(10224): 565–574.
- [8] Wrapp D, Wang NS, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 2020, 367(6483): 1260–1263.
- [9] Yang CX, Ju J, Liu YT, et al. Immune imbalance mechanism and intervention strategy in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Chin Pharmacol Bull*, 2020, 36(4): 445–453 (in Chinese).
杨晨茜, 瞿娇, 刘怡彤, 等. 新型冠状病毒肺炎的免疫失衡及干预策略. *中国药理学通报*, 2020, 36(4): 445–453.
- [10] Yang LM, Tian DY, Liu WJ. Strategies for vaccine development of COVID-19. *Chin J Biotech*, 2020, 36(4): 593–604 (in Chinese).
杨利敏, 田德雨, 刘文军. 新型冠状病毒疫苗研究策略分析. *生物工程学报*, 2020, 36(4): 593–604.
- [11] Zheng HY, Zhang M, Yang CX, et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(5): 541–543.
- [12] Zumla A, Hui DS, Azhar EI, et al. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. *Lancet*, 2020, 395(10224): e35–e36.
- [13] Huang CL, Wang YM, Li XW, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497–506.
- [14] Chen L, Liu HG, Liu W, et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2020, 43(3): 203–208 (in Chinese).
陈蕾, 刘辉国, 刘威, 等. 2019 新型冠状病毒肺炎 29 例临床特征分析. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(3): 203–208.
- [15] Wu MF, Chen RL, Zhao ZG. Application and evidence-based evaluation of corticosteroid in viral pneumonia. *Clin Med J*, 2020, 18(2): 80–86 (in Chinese).

- 武明芬, 陈瑞玲, 赵志刚. 激素类药物在病毒性肺炎治疗中的应用与循证评价. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(2): 80–86.
- [16] Ledford H. Coronavirus breakthrough: dexamethasone is first drug shown to save lives. *Nature*, 2020, 582(7813): 469.
- [17] IL-6 inhibition yields mixed results for COVID-19 as portion of Kevzara study halted due to lack of benefit, while Actemra found to improve outcomes[EB/OL]. (2020-04-27). <https://www.firstwordpharma.com/node/1718663?tsid=4>.
- [18] Yun CW, Lee SH. Enhancement of functionality and therapeutic efficacy of cell-based therapy using mesenchymal stem cells for cardiovascular disease. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(4): 982.
- [19] Matthay MA, Calfee CS, Zhuo HJ, et al. Treatment with allogeneic mesenchymal stromal cells for moderate to severe acute respiratory distress syndrome (START study): a randomised phase 2a safety trial. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(2): 154–162.
- [20] Golchin A, Seyedjafari E, Ardeshtyrajimi A. Mesenchymal stem cell therapy for COVID-19: present or future. *Stem Cell Rev Rep*, 2020, 16(3): 427–433.
- [21] Uccelli A, de Rosbo NK. The immunomodulatory function of mesenchymal stem cells: mode of action and pathways. *Ann New York Acad Sci*, 2015, 1351(1): 114–126.
- [22] Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(9): 726–736.
- [23] Harrell CR, Jovicic N, Djonov V, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes and other extracellular vesicles as new remedies in the therapy of inflammatory diseases. *Cells*, 2019, 8(12): 1605.
- [24] Khubutiya MS, Vagabov AV, Temnov AA, et al. Paracrine mechanisms of proliferative, anti-apoptotic and anti-inflammatory effects of mesenchymal stromal cells in models of acute organ injury. *Cytherapy*, 2014, 16(5): 579–585.
- [25] Dokic JM, Tomic SZ, Colic MJ. Cross-talk between mesenchymal stem/stromal cells and dendritic cells. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2016, 11(1): 51–65.
- [26] Ti DD, Hao HJ, Tong C, et al. LPS-preconditioned mesenchymal stromal cells modify macrophage polarization for resolution of chronic inflammation via exosome-shuttled let-7b. *J Transl Med*, 2015, 13: 308.
- [27] Wang G, Cao K, Liu KL, et al. Kynurenic acid, an IDO metabolite, controls TSG-6-mediated immunosuppression of human mesenchymal stem cells. *Cell Death Differ*, 2018, 25(7): 1209–1223.
- [28] Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(6): 355–362.
- [29] Perrone LA, Plowden JK, Garcia-Sastre A, et al. H5N1 and 1918 pandemic influenza virus infection results in early and excessive infiltration of macrophages and neutrophils in the lungs of mice. *PLoS Pathog*, 2008, 4(8): e1000115.
- [30] Mikacenic C, Moore R, Dmyterko V, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) are increased in the alveolar spaces of patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*, 2018, 22: 358.
- [31] Liu YW, Du XB, Chen J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*, 2020, 81(1): e6–e12.
- [32] Sengupta V, Sengupta S, Lazo A, et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells as treatment for severe COVID-19. *Stem Cells Dev*, 2020, 29(12): 747–754.
- [33] Kuraitis D, Giordano C, Ruel M, et al. Exploiting extracellular matrix-stem cell interactions: a review of natural materials for therapeutic muscle regeneration. *Biomaterials*, 2012, 33(2): 428–443.
- [34] Rojas M, Xu JG, Woods CR, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells in repair of the injured lung. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2005, 33(2): 145–152.
- [35] Yang Y, Hu SL, Xu XP, et al. The vascular endothelial growth factors-expressing character of mesenchymal stem cells plays a positive role in

- treatment of acute lung injury *in vivo*. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 2347938.
- [36] Khoury M, Moreno CJ, Cruz FF, et al. Current status of cell-based therapies for respiratory virus infections: applicability to COVID-19. *Eur Respir J*, 2020, 55(4): 2000858.
- [37] Wang HY, Liu C, Wang Y, et al. Experimental treatment of pulmonary interstitial fibrosis with human umbilical cord blood mesenchymal stem cells. *Chin J Industr Hyg Occupat Dis*, 2013, 31(9): 675–680 (in Chinese).
王红阳, 刘晨, 王雁, 等. 人脐血间充质干细胞治疗大鼠肺纤维化的实验研究. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2013, 31(9): 675–680.
- [38] Zhang HW, Yu LJ, Zhang CM, et al. Study on the biological function of exosomal miRNA and its regulation in pulmonary fibrosis disease. *Progr Biochem Biophys*, 2019, 46(11): 1073–1084 (in Chinese).
张华伟, 于丽佳, 张春民, 等. 外泌体 miRNA 的生物学功能及其在肺纤维化疾病中的调控作用. *生物化学与生物物理进展*, 2019, 46(11): 1073–1084.
- [39] Srour N, Thébaud B. Mesenchymal stromal cells in animal bleomycin pulmonary fibrosis models: a systematic review. *Stem Cells Transl Med*, 2015, 4(12): 1500–1510.
- [40] Reddy M, Fonseca L, Gowda S, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells attenuate early stage of bleomycin induced pulmonary fibrosis: comparison with pirfenidone. *Int J Stem Cells*, 2016, 9(2): 192–206.
- [41] Leng ZK, Zhu RJ, Hou W, et al. Transplantation of ACE2⁺ mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. *Aging Dis*, 2020, 11(2): 216–228.
- [42] Gao YQ. Therapeutic strategies for COVID-19 based on its pathophysiological mechanisms. *Chin J Pathophysiol*, 2020, 36(3): 568–572, 576 (in Chinese).
高钰琪. 基于新冠肺炎病理生理机制的治疗策略. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(3): 568–572, 576.
- [43] Li X, Michaeloudes C, Zhang YL, et al. Mesenchymal stem cells alleviate oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction in the airways. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(5): 1634–1645.e5.
- [44] 中国细胞生物学学会干细胞生物学会和中华医学学会感染病学分会联合发布《干细胞治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)临床研究与应用专家指导意见》[EB/OL]. (2020-03-27). http://www.most.gov.cn/gnwkjdt/202003/t20200327_152617.htm.
- [45] 关于印发干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)的通知[EB/OL]. (2015-08-21). <http://www.nhc.gov.cn/qjjys/s3581/201508/15d0dcf66b734f338c31f67477136cef.shtml>.
- [46] 食品药品监管总局, 国家卫生计生委. 关于印发干细胞临床研究管理办法(试行)的通知[EB/OL]. (2015-08-21). <http://www.nhc.gov.cn/qjjys/s3581/201508/28635ef99c5743e294f45e8b29c72309.shtml>.
- [47] Xu C, Zhang YC, Hao S, et al. Scientific basis and feasibility of exploring mesenchymal stem cells for the treatment of Coronavirus disease 2019. *Sci Sin Vitae*, 2020: 50 (in Chinese).
徐畅, 张英驰, 郝莎, 等. 间充质干细胞治疗新冠肺炎的科学性和可行性探讨. *中国科学: 生命科学*, 2020: 50.
- [48] 中国细胞生物学学会干细胞生物学会. T11/CSSCR 001-2017 干细胞通用要求. 北京: 中国标准出版社, 2017: 1–8.
- [49] Institute of Organ Transplantation, PLA/Key Laboratory of Tissue Repair and Organ Reconstruction. Technical specification for the preparation and quality control of mesenchymal stem cells (draft for comments). *Chin J Cell Stem Cell (Electronic Edition)*, 2019, 9(6): 321–329, c1–c3 (in Chinese).
中国人民解放军器官移植研究所/全军组织修复与器官重建重点实验室. 间充质干细胞制备及质量控制技术规范(征求意见稿). *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2019, 9(6): 321–329, c1–c3.
- [50] Li YX, Xie L, Lv WW, et al. Quality factors of non-registration of stem cells in COVID-19. *Chin Med Biotechnol*, 2020, 15(2): 109–112 (in Chinese).
李奕萱, 谢丽, 吕文文, 等. 新型冠状病毒肺炎疫情下把握干细胞非注册临床研究的质量要素. *中*

- 国医药生物技术, 2020, 15(2): 109–112.
- [51] Liang B, Chen JH, Li T, et al. Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells. ChinaXiv: 202002.00084, 2020.
- [52] Gu LM, Li T, Zeng Y, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells treatment combined with anti-virus and other treatments for COVID-19. *J Kunming Med Univ*, 2020, 41(3): 96–100 (in Chinese). 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. *昆明医科大学学报*, 2020, 41(3): 96–100.
- [53] Zumla A, Wang FS, Ippolito G, et al. Reducing mortality and morbidity in patients with severe COVID-19 disease by advancing ongoing trials of Mesenchymal Stromal (stem) Cell (MSC) therapy - Achieving global consensus and visibility for cellular host-directed therapies. *Int J Infect Dis*, 2020, 96: 431–439.
- [54] Brosteanu O, Schwarz G, Houben P, et al. Risk-adapted monitoring is not inferior to extensive on-site monitoring: Results of the ADAMON cluster-randomised study. *Clin Trials*, 2017, 14(6): 584–596.
- [55] Shi XD, Yu LJ, Zhang YS. Progress in study on intervention of silica-induced pulmonary fibrosis with the exosomes released from mesenchymal stem cells. *Chin J Industr Hyg Occupat Dis*, 2020, 38(4): 309–313 (in Chinese). 师晓栋, 于丽佳, 张岩松. 间充质干细胞源外泌体干预矽肺纤维化的研究进展. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2020, 38(4): 309–313.
- [56] Shi XD, Yu LJ, Zhang YL, et al. Glycyrrhetic acid alleviates hepatic inflammation injury in viral hepatitis disease via a HMGB1-TLR4 signaling pathway. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84: 106578.
- [57] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于发布细胞治疗产品研究与评价技术指导原则的通告[EB/OL]. [2020-05-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20171222145101557.html>.

(本文责编 陈宏宇)