

脐带来源间充质干细胞治疗异基因造血干细胞移植后慢性移植物抗宿主病

黄英丹, 肖翠容, 林进宗, 洪秀理, 胡嘉升, 鹿全意(厦门市临床医学重点专科, 厦门大学附属中山医院血液科, 福建省厦门市 361004)

文章亮点:

- 1 异基因干细胞移植后慢性移植物抗宿主病严重影响患者生存质量, 甚至导致患者死亡。目前, 激素和免疫抑制剂仍是治疗慢性移植物抗宿主病的一线药物, 但是疗效差, 长期使用可导致多种并发症, 尚无有效的治疗模式。间充质干细胞用于移植后移植物抗宿主病防治疗效肯定, 但慢性移植物抗宿主病涉及肝脏、肺、皮肤、肠道和口腔多个靶器官, 不同靶器官损伤对于间充质干细胞的治疗反应和作用机制人们也所知甚少。
- 2 采用统一剂量的治疗方法, 连续多次给予脐带来源间充质干细胞, 探讨脐带来源间充质干细胞治疗的最佳模式。
- 3 研究的病例多为异基因造血干细胞移植 1 年后的肺部慢性移植物抗宿主病患者, 给予脐带来源间充质干细胞治疗后, 症状明显缓解, 肺功能指标显著改善。

关键词:

干细胞; 脐带脐血干细胞; 白血病; 造血干细胞移植; 脐带; 间充质干细胞; 移植物抗宿主病

主题词:

脐带; 间充质干细胞移植; 移植物抗宿主病

基金资助:

福建省科技重点项目(2012D065), 课题名称: 脐带间充质细胞防治半相合移植后移植物抗宿主病的临床研究

摘要

背景: 间充质干细胞具有免疫调节作用, 在治疗急性移植物抗宿主病中已取得成功, 但是在治疗慢性移植物抗宿主病中, 特别是肺部慢性移植物抗宿主病的研究报道还很少。

目的: 评价脐带间充质干细胞治疗造血干细胞移植后慢性移植物抗宿主病的效果。

方法: 10 例接受异基因干细胞移植治疗患者, 明确诊断为慢性移植物抗宿主病, 常规免疫抑制治疗无效, 给予脐带间充质干细胞治疗, 每个治疗剂量 2×10^7 个细胞, 每次 1 或 2 个剂量, 每 2 周治疗 1 次, 根据疗效标准评价疗效。

结果与结论: 4 例肺部慢性移植物抗宿主病患者 3 例显效, 2 例皮肤型慢性移植物抗宿主病患者 1 例进步, 1 例显效; 4 例肝脏排斥患者 2 例显效, 2 例无效, 治疗总有效率 70%(7/10)。结果表明脐带间充质干细胞治疗难治性慢性移植物抗宿主病是一个有效的疗法。

黄英丹, 肖翠容, 林进宗, 洪秀理, 胡嘉升, 鹿全意. 脐带来源间充质干细胞治疗异基因造血干细胞移植后慢性移植物抗宿主病[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(50):8093-8097.

Treatment of chronic graft-versus-host disease with human umbilical cord mesenchymal stem cells

Huang Ying-dan, Xiao Cui-rong, Lin Jin-zong, Hong Xiu-li, Hu Jia-sheng, Lu Quan-yi (Department of Haematology, Zhongshan Hospital of Xiamen University, Key Clinical Department of Xiamen City, Xiamen 361004, Fujian Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Mesenchymal stem cells have immunomodulatory effects, which have been proven to be successful in treating acute graft-versus-host disease. However, there are fewer reports concerning human umbilical cord mesenchymal stem cells in treating chronic graft-versus-host disease, particularly for lung-type chronic graft-versus-host disease.

OBJECTIVE: To evaluate the effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells to treat chronic graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation.

METHODS: Ten patients undergoing allo-hematopoietic stem cell treatment were clearly diagnosed as having chronic graft-versus-host disease, and had no improvement after conventional immunosuppressive therapy. These patients received the treatment of human umbilical cord mesenchymal stem cells, 2×10^7 cells per curative unit, 1-2 units every two weeks. The therapeutic results were evaluated according to the clinical standards.

RESULTS AND CONCLUSION: In four patients with lung-type chronic graft-versus-host disease, three patients were effective. In two patients with skin-type chronic graft-versus-host disease, one patient had progress, and another one was effective. In four patients of liver rejection, two patients were effective and the other two were ineffective. The total effective rate was 70% (7/10). Human umbilical cord mesenchymal stem cell infusion can be effective to refractory chronic graft-versus-host disease.

黄英丹, 女, 1991 年生, 江西省九江市人, 汉族, 厦门大学医学院在读硕士, 主要从事白血病的临床研究。

通讯作者: 鹿全意, 博士, 教授, 主任医师, 厦门市临床医学重点专科, 厦门大学附属中山医院血液科, 福建省厦门市 361004

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2014.50.010
<http://www.crter.org>

中图分类号:R394.2

文献标识码:B

文章编号:2095-4344

(2014)50-08093-05

稿件接受: 2014-11-06

Huang Ying-dan, Studying for master's degree, Department of Haematology, Zhongshan Hospital of Xiamen University, Key Clinical Department of Xiamen City, Xiamen 361004, Fujian Province, China

Corresponding author: Lu Quan-yi, M.D., Professor, Chief physician, Department of Haematology, Zhongshan Hospital of Xiamen University, Key Clinical Department of Xiamen City, Xiamen 361004, Fujian Province, China

Accepted: 2014-11-06

Subject headings: umbilical cord; mesenchymal stem cell transplantation; graft vs host disease

Funding: the Science and Technology Project of Fujian Province, No. 2012D065Huang

Huang YD, Xiao CR, Lin JZ, Hong XL, Hu JS, Lu QY. Treatment of chronic graft-versus-host disease with human umbilical cord mesenchymal stem cells. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2014;18(50):8093-8097.

0 引言 Introduction

异基因造血干细胞移植是治疗恶性血液病的最有效方法,随着移植技术的进步,干细胞的植入成功率显著提高,治疗相关的死亡率显著减低。但是,干细胞移植后移植物抗宿主病的发生严重影响患者的生存质量,目前对急性移植物抗宿主病已经有了多种防治途径,但慢性移植物抗宿主病仍无有效的疗法,成为亟待解决的问题^[1-2]。

移植物抗宿主病的发病机制涉及各种因素的相互作用,包括预处理造成的组织损伤,炎性细胞因子释放,抗原递呈细胞的活化,T、B淋巴细胞的免疫效应,最终导致靶器官的损害^[3-4]。慢性移植物抗宿主病是指发生于异基因造血干细胞移植100 d之后出现的多系统损害(皮肤、胃肠、肝脏)等,在25%–40%的移植受者中出现,严重影响受者的生存质量,是造成受者死亡的重要原因之一^[5]。慢性移植物抗宿主病的发病机制复杂,几乎影响到所有组织器官,临床表现多样化,其特征类似于自身免疫及其他免疫疾病,如:硬皮病、干燥综合征、原发胆汁性肝硬化、消耗病、闭塞性细支气管炎、免疫性血细胞减少症等。尽管不断有新药出现,目前仍无理想的治疗方法,为进一步提升患者的长期生存质量,积极探讨慢性移植物抗宿主病的治疗方法是必要的^[6]。

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一种具有高度自我更新和多向分化潜能的成体干细胞,目前认为具有显著免疫调节、免疫抑制效应,可有效地治疗移植物抗宿主病^[7-8]。2004年Le Blanc等^[9]第一次报道了间充质干细胞治疗造血干细胞移植后重度移植物抗宿主病患者,开启了间充质干细胞治疗造血干细胞移植后移植物抗宿主病的新时代。近年来,国内使用间充质干细胞成功预防和治疗急性移植物抗宿主病的报道逐渐增多^[10-12],对于间充质干细胞治疗急性移植物抗宿主病的免疫学机制进行了探讨^[13-14],但是间充质干细胞治疗慢性难治性移植物抗宿主病的报道较少,涉及的免疫机制不详,本文总结了近2年来脐带来源间充质干细胞治疗异基因造血干细胞移植后慢性难治性移植物抗宿主病的经验,现报道如下。

1 对象和方法 Subjects and methods

设计: 回顾性病例分析。

时间及地点: 病例来源于2012年5月至2014年5月厦门大学附属中山医院血液科。

对象: 选取接受脐带来源间充质干细胞治疗的患者10例,男6例,女4例;年龄12–34岁,中位年龄17岁。患者的临床基本情况见表1。全部患者均确诊为血液系统恶性疾病接

受异基因造血干细胞移植,移植后100 d后出现移植物抗宿主病相关临床表现,全部患者在接受脐带来源间充质干细胞治疗前均进行了甲泼尼龙联合他克莫司或环孢素、甲氨蝶呤等免疫抑制药物治疗3个月以上,临床症状无改善。患者均签署知情同意后接受间充质干细胞治疗,治疗方案经医院医学伦理委员会批准。

方法:

脐带来源间充质干细胞的培养与鉴定: 由厦门维信科技公司负责分离培养间充质干细胞,采集健康产妇的脐带,按文献方法制作间充质干细胞^[15],细胞完成传代培养后低温冻存,使用前复苏细胞,培养,计数后2 h内输入患者体内。间充质干细胞经厦门大学生命科学院鉴定,细胞表面标志CD90表达率为100%,CD105表达率为98.5%,CD73表达率为99.5%,不表达CD34,CD45(图1)。

移植方法: 10例患者接受了异基因造血干细胞移植,其中6例为单倍体移植(HLA高分辨配型3–4/10位点一致),4例为非亲缘移植,预处理方案均为氟达拉滨为主的预处理^[16]。6例单倍体移植患者接受了粒细胞集落刺激因子动员的骨髓和外周血干细胞联合移植,其余仅仅接受粒细胞集落刺激因子动员的外周血干细胞移植,输注前供者造血干细胞未经过任何处理。均采用常规的环孢素、吗替麦考酚酯、甲氨蝶呤和抗人胸腺细胞免疫球蛋白四联进行移植后移植物抗宿主病防治^[16],移植后密切随访。

慢性移植物抗宿主病诊断和治疗: 造血干细胞移植100 d后出现,活动后气促、干咳、反复口腔溃疡、消瘦等表现,实验室检查肝功能异常(胆红素升高,转氨酶大于1 000 mmol/L),排除其他疾病后诊断为慢性移植物抗宿主病。常规给予甲强龙1.0–2.0 mg/kg治疗(大于1周),甲氨蝶呤10 mg/m²,每周1次,连续4–6周,环孢素增加剂量或改为他克莫司治疗3个月以上等常规疗法无效,确定疾病进展后按统一方案给予脐带来源间充质干细胞治疗。

脐带来源间充质干细胞治疗方法: 细胞使用前复苏,调整细胞浓度,每个治疗剂量间充质干细胞悬液终体积20 mL,含有间充质干细胞 2×10⁷个,复苏后2 h内采用静脉输注方式输入患者体内,输注时间不长于5 min。

患者签署知情同意后实施脐带来源间充质干细胞治疗,每次1或2个治疗剂量,每2周治疗1次,每例患者至少完成3次治疗,治疗期间免疫抑制剂减量或停用。治疗结束后评价疗效。

疗效评价: 脐带来源间充质干细胞治疗后每周评价患者症状变化,根据临床症状改善情况判定疗效^[10-11]。治愈:临床症状消失,免疫抑制剂减量或停用;显效:临床症状减

表 1 接受脐带间充质干细胞治疗 10 例患者的基本情况

Table 1 Baseline characteristics of 10 patients undergoing umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation

病例	性别	年龄(岁)	诊断	HLA 配型	慢性移植物抗宿主病时间	受累器官	主要表现
1	男	12	白血病	5/10	16 个月	肺	气促, 活动限制
2	女	34	白血病	unrelated	24 个月	皮肤, 肌肉	硬皮病
3	男	32	白血病	7/10	4 个月	皮肤	皮肤剥脱
4	女	22	白血病	unrelated	26 个月	肺	气促, 活动限制
5	女	12	白血病	unrelated	4 个月	肝脏	消瘦, 黄疸
6	男	17	白血病	6/10	4 个月	肝脏	黄疸
7	男	32	白血病	5/10	6 个月	肝脏	黄疸
8	女	18	白血病	8/10	18 个月	肺	气促, 活动限制
9	男	16	白血病	unrelated	9 个月	肺	气促, 活动限制
10	男	14	白血病	3/10	11 个月	肝脏	肝功能异常

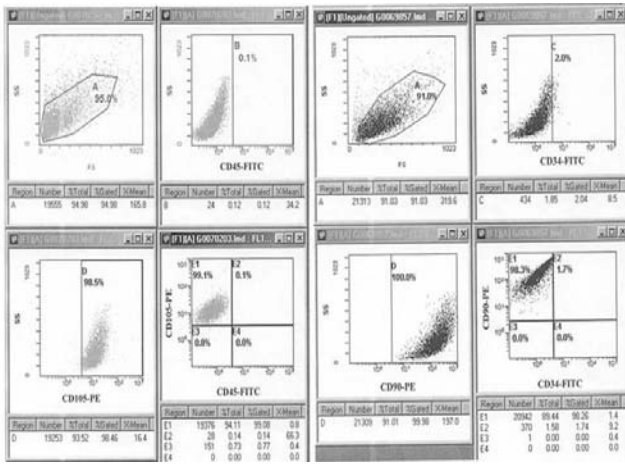


图 1 流式细胞仪检测脐带间充质干细胞表面标志 CD34(1.7%), CD45(0.1%), CD90(100%), CD105(98.5%)的表达。

Figure 1 Flow cytometry results of CD34 (1.7%), CD45 (0.1%), CD90 (100%), CD105 (98.5%) in human umbilical cord mesenchymal stem cells

少, 50%以上实验室指标恢复正常, 需要免疫抑制剂维持治疗; 进步: 与治疗前比较症状改善; 无效: 临床症状无改善。

主要观察指标: ①肺通气功能改善情况。②肝功能指标改善情况。③皮肤损伤的改善情况。④患者体质量变化。

2 结果 Results

4例患者以肺部表现为主, 反复咳嗽、活动后气促, 肺功能分析显示严重限制性通气障碍, 于造血干细胞移植10个月以后出现症状, 逐渐加重, 严重时不能自理生活。接受三四次脐带间充质干细胞治疗后, 3例气促显著改善, 能自理生活, 免疫抑制剂减量, 肺功能测定显示通气障碍改善50%以上, 1例无效。

2例以皮肤表现为主, 其中1例符合硬皮病表现, 四肢及背部皮肤硬化、皮肤弹性消失, 关节活动显著受限, 脐带间充质干细胞治疗2次后出现双上肢皮肤软化, 关节活动改善, 连续6次后症状无进一步改善。另外1例表现为充血性皮炎,

表 2 脐带间充质干细胞治疗后的疗效评价

Table 2 Therapeutic evaluation of human umbilical cord mesenchymal stem cell therapy

病例	受累器官	主要表现	间充质干细胞治疗次数	疗效评价
1	肺	气促, 活动限制	4	显效
2	皮肤, 肌肉	硬皮病	7	进步
3	皮肤	皮肤剥脱	2	显效
4	肺	气促, 活动限制	4	显效
5	肝脏	消瘦, 黄疸	3	显效
6	肝脏	黄疸	2	显效
7	肝脏	黄疸	2	无效
8	肺	气促, 活动限制	6	无变化, 反复气胸发作
9	肺	气促, 活动限制	4	显效
10	肝脏	肝功能异常	3	无变化

皮疹融合后大面积皮肤松解、剥脱, 受损皮肤面积占体表90%以上, 给予大剂量激素冲击治疗后(1 000 mg×3 d)症状减轻, 观察2周后因病情无改善加用脐带间充质干细胞治疗2次后皮疹消退, 皮肤脱屑停止, 继续巩固2次, 除双手掌、足底皮肤外, 全身皮肤皮损剥脱停止, 皮损恢复70%以上。

4例患者表现为食欲差, 消瘦, 体质量不增, 黄疸, 肝功能异常, 转氨酶(ALT)267.4 U/L, 总胆红素(TBIL)106.6 mmol/L, 转肽酶(GGT)大于1 000 mmol/L, 给予甲泼尼龙(80 mg/d), 他克莫司0.03 mg/kg联合治疗, 2周后症状改善不明显, 加用脐带间充质干细胞治疗4次后评价, 2例黄疸消退, 肝脏生理指标恢复正常, 2例无效。

治疗总评价为4例肺部移植物抗宿主病患者3例显效, 2例皮肤型移植物抗宿主病患者1例进步, 1例显效; 4例肝脏排斥患者2例显效, 2例无效; 治疗总有效率70%(7/10), 见表2。

所有患者脐带间充质干细胞治疗后未见明显不良反应。

3 讨论 Discussion

间充质干细胞是一类具有自我更新和向各种细胞系分化潜能的非造血干细胞, 间充质干细胞可来源于骨髓、

脂肪、脐带组织等多种途径, 体外实验结果显示间充质干细胞可用于组织器官修复, 退行性疾病治疗和自身免疫疾病治疗, 具有广阔的应用前景^[17-19]。临床研究证明, 骨髓来源的间充质干细胞输入患者体内可以促进造血恢复, 减轻移植后移植物抗宿主病的发生^[20-21]。但是骨髓来源和脂肪组织来源的间充质干细胞数量不足或有感染风险限制了临床应用。脐带来源的间充质干细胞有增殖能力强、免疫原性低、取材不受限制、无伦理问题制约、可以大量扩增等优势, 已经成为间充质干细胞治疗的最佳选择^[22-23]。

临床研究结果显示, 间充质干细胞对于造血干细胞移植后重度移植物抗宿主病具有预防效果^[24-25], 但具体作用机制不清楚, 一般认为是通过多种途径发挥免疫调节作用, 作用于淋巴细胞, 抑制淋巴细胞增殖, 调节细胞因子、趋化因子分泌等^[26-27]。但这些免疫调节效应是否适用于慢性移植物抗宿主病, 是否间充质干细胞的治疗与细胞剂量有关, 是否可能诱发原发病复发或进展等尚不明确。目前对慢性移植物抗宿主病仍没有有效的治疗方法, 因此, 间充质干细胞疗法成为难治性移植物抗宿主病可以选择的有效措施之一。

部分临床研究结果显示, 间充质干细胞治疗移植物抗宿主病的剂量、临床疗效差异较大, 可能与间充质干细胞的制备方式和使用方法有关, 本文采用统一剂量的治疗方法, 连续多次给予脐带间充质干细胞, 结果表明, 对于慢性难治性移植物抗宿主病, 间充质干细胞的治疗效果可能与细胞剂量和疗程无相关性, 对于有效患者, 一次治疗可以产生很好的疗效, 2-4次治疗后可以获得最佳效果, 对于无效病例, 增加剂量和重复治疗没有显著收益, 这个结果也与间充质干细胞的疗效机制是通过免疫调节, 纠正机体免疫异常状态的机制是一致的, 与近期的临床报道结果一致^[28], 但是由于本研究纳入病例较少, 难以得出肯定结论。有研究报道认为, 间充质干细胞对于移植物抗宿主病损伤靶器官的疗效与器官损伤的阶段有关, 对于已合并组织或器官纤维化的晚期患者, 间充质干细胞不能发挥疗效^[29]。本文对1例移植后4年合并硬皮病患者连续7次治疗, 虽然患者食欲改善, 头颈部皮肤软化, 但是四肢及躯干皮肤硬化无改善。作者推测对于初次治疗无效的患者是否可以通过增加输注频率可以改善疗效, 但是本文的结果还不够支持这个猜想, 需要进一步研究。

造血干细胞移植后肺部慢性移植物抗宿主病导致的肺损伤是移植后期严重的并发症之一, 以闭塞性毛细支气管炎最为多见, 主要表现为持续性干咳、气喘、呼吸困难, 肺部无特异体征, 预后极差, 常常合并感染导致患者呼吸衰竭死亡^[29-30]。目前对此类患者主要是以大剂量激素治疗为主, 而对于激素治疗反应差的患者常常束手无策。本研究中涉及的病例多为移植1年后的肺部慢性移植物抗宿主病, 以活动后气促、咳嗽为主要表现, 肺功能测试结果为

重度混合性限制性通气功能障碍, 给予间充质干细胞治疗后, 症状明显缓解, 肺功能指标显著改善。1例合并支气管扩张患者间充质干细胞疗效差, 可能是因为疾病早期间充质干细胞通过调节炎性细胞因子水平改善毛细气管的舒张功能来改善症状, 而对于以支气管扩张为主, 支气管管壁胶原组织增生、纤维化的患者无法奏效。

研究初步显示间充质干细胞治疗慢性移植物抗宿主病具有肯定的疗效, 但由于接受异基因造血干细胞移植的患者均为恶性血液病, 间充质干细胞治疗是否干扰了移植物抗肿瘤效应, 增加了疾病复发率值得关注, Ning等^[31]认为间充质干细胞治疗削弱了移植物抗肿瘤效应。有研究发现, 在使用间充质干细胞治疗造血干细胞植入不良的病例中, 淋巴细胞增殖性疾病的发生多见^[32], 但是病例较少。有体外实验结果显示, 间充质干细胞能抑制细胞毒性T细胞的生成, 这种抑制效应呈剂量依赖性^[33]。由于细胞毒性T细胞是移植物抗肿瘤的主要效应细胞, 间充质干细胞抑制细胞毒性T细胞的杀伤效应, 说明间充质干细胞通过抑制细胞毒性T细胞削弱了移植物抗肿瘤效应, 这个结果提示在间充质干细胞治疗应用中必须采取相应措施预防不良反应。

间充质干细胞在体外易于分离、扩增, 同时还具有再生修复实质组织器官和免疫调节的生物学特性, 在治疗移植物抗宿主病方面有着积极作用。但目前关于间充质干细胞的研究仍处于临床前期, 许多问题有待进一步解决, 如间充质干细胞输注的安全性、作用的持久性以及输注时间、剂量、途径等, 这些问题已成为制约间充质干细胞基础及临床研究的瓶颈。但随着人们对间充质干细胞免疫调节作用机制研究的深入, 上述问题一定会逐步解决, 间充质干细胞在临床治疗及预防各种疾病特别是移植物抗宿主病将具有更加广阔的应用前景。

致谢: 感谢厦门大学附属中山医院血液科在实验过程中提供的帮助, 感谢患者对科研事业的支持。

作者贡献: 试验设计为鹿全意, 实施为林进宗、胡嘉升、洪秀理, 评估为黄英丹, 资料收集为黄英丹, 肖翠荣。黄英丹成文, 鹿全意审核并对文章负责。

利益冲突: 文章及内容不涉及相关利益冲突。

伦理要求: 患者均签署知情同意后接受间充质干细胞治疗, 治疗方案经厦门大学附属中山医院医学伦理委员会批准。厦门大学附属中山医院是福建省首批干细胞移植单位, 是中华骨髓库非亲缘移植和脐带血库成员单位。

学术术语: 慢性移植物抗宿主病-是指发生于异基因造血干细胞移植 100 d 之后出现的多系统损害(皮肤、胃肠、肝脏)等, 在 25%-40%的移植受者中出现, 严重影响受者的生存质量, 是造成受者死亡的重要原因之一。

作者声明: 文章为原创作品, 无抄袭剽窃, 无泄密及署名和专利争议, 内容及数据真实, 文责自负。

4 参考文献 References

- [1] Dreger P, Schmitz N. Allogeneic transplantation of blood stem cells: coming of age. *Ann Hematol.* 2001;80(3):127-136.
- [2] Powles R, Mehta J, Kulkarni S, et al. Allogeneic blood and bone-marrow stem-cell transplantation in haematological malignant diseases: a randomised trial. *Lancet.* 2000; 355(9211):1231-1237.
- [3] Shlomchik WD. Antigen presentation in graft-vs-host disease. *Exp Hematol.* 2003;31(12):1187-1197.
- [4] Sarantopoulos S, Stevenson KE, Kim HT, et al. High levels of B-cell activating factor in patients with active chronic graft-versus-host disease. *Clin Cancer Res.* 2007;13(20):6107-6114.
- [5] Sullivan KM, Shulman HM, Storb R, et al. Chronic graft-versus-host disease in 52 patients: adverse natural course and successful treatment with combination immunosuppression. *Blood.* 1981;57(2):267-276.
- [6] Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, et al. Graft-versus-host disease. *Lancet.* 2009;373(9674):1550-1561.
- [7] Ringdén O, Uzunel M, Rasmusson I, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease. *Transplantation.* 2006;81(10):1390-1397.
- [8] Lazarus HM, Koc ON, Devine SM, et al. Cotransplantation of HLA-identical sibling culture-expanded mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells in hematologic malignancy patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11(5):389-398.
- [9] Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet.* 2004; 363(9419):1439-1441.
- [10] 陈广华, 杨婷, 田竣, 等. 脐带间充质干细胞治疗糖皮质激素耐药的严重型急性移植物抗宿主病19例分析[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(4): 303-306.
- [11] 乔淑敏, 陈广华, 王易, 等. 脐带间充质干细胞治疗儿童异基因造血干细胞移植后急性移植物抗宿主病疗效观察[J]. *中国实验血液学杂志*, 2013, 21(3): 716-720.
- [12] 张乐施, 刘启发, 黄科. 间充质干细胞治疗糖皮质激素耐药性慢性移植物抗宿主病临床疗效观察[J]. *中华内科杂志*, 2009, 48(7): 542-546.
- [13] Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood.* 2005; 105(4):1815-1822.
- [14] 周虹, 郭梅, 孙琪云, 等. 骨髓间充质干细胞移植治疗硬皮病样慢性移植物抗宿主病: 4例免疫机制变化[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(10): 1885-1891.
- [15] 吕璐璐, 刘拥军, 许贞书, 等. 脐带源间充质干细胞的分离和生物学性状[J]. *福建医科大学学报*, 2006, 40(2): 99-104.
- [16] 牛小青, 鹿全意, 王昭, 等. 含氟达拉滨的预处理行异基因造血干细胞移植治疗恶性血液病的远期疗效[J]. *中国肿瘤临床*, 2009, 36(1): 25-29.
- [17] Gronthos S, Franklin DM, Leddy HA, et al. Surface protein characterization of human adipose tissue-derived stromal cells. *J Cell Physiol.* 2001;189(1):54-63.
- [18] Campagnoli C, Roberts IA, Kumar S, et al. Identification of mesenchymal stem/progenitor cells in human first-trimester fetal blood, liver, and bone marrow. *Blood.* 2001;98(8):2396-2402.
- [19] Igura K, Zhang X, Takahashi K, et al. Isolation and characterization of mesenchymal progenitor cells from chorionic villi of human placenta. *Cytotherapy.* 2004;6(6):543-553.
- [20] Ball LM, Bernardo ME, Roelofs H, et al. Cotransplantation of ex vivo expanded mesenchymal stem cells accelerates lymphocyte recovery and may reduce the risk of graft failure in haploidentical hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood.* 2007;110(7):2764-2777.
- [21] Le Blanc K, Frassoni F, Ball L, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet.* 2008; 371(9624):1579-1586.
- [22] Li JJ, Li D, Ju XL, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells retain immunomodulatory and anti-oxidative activities after neural induction. *Neural Regen Res.* 2012; 7(34): 2663-2672.
- [23] Zhou J, Tian GP, Wang J, et al. Neural cell injury microenvironment induces neural differentiation of human umbilical cord mesenchymal stem cells. *Neural Regen Res.* 2012; 7(34): 2689-2697.
- [24] Ringdén O, Uzunel M, Rasmusson I, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease. *Transplantation.* 2006;81(10):1390-1397.
- [25] Xu G, Zhang L, Ren G, et al. Immunosuppressive properties of cloned bone marrow mesenchymal stem cells. *Cell Res.* 2007; 17(3):240-248.
- [26] Ivanova-Todorova E, Bochev I, Dimitrov R, et al. Conditioned medium from adipose tissue-derived mesenchymal stem cells induces CD4+FOXP3+ cells and increases IL-10 secretion. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:295167.
- [27] Krampera M, Glennie S, Dyson J, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells inhibit the response of naive and memory antigen-specific T cells to their cognate peptide. *Blood.* 2003;101(9):3722-3729.
- [28] 陆英, 张祥忠, 刘相富, 等. 间充质干细胞输注对于移植物抗宿主病中不同受损器官的治疗效果[J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(23): 3676-3681.
- [29] Soubani AO, Uberti JP. Bronchiolitis obliterans following haematopoietic stem cell transplantation. *Eur Respir J.* 2007 May;29(5):1007-1019.
- [30] Bergeron A, Godet C, Chevret S, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic SCT: phenotypes and prognosis. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(6):819-824.
- [31] Ning H, Yang F, Jiang M, et al. The correlation between cotransplantation of mesenchymal stem cells and higher recurrence rate in hematologic malignancy patients: outcome of a pilot clinical study. *Leukemia.* 2008;22(3):593-599.
- [32] 刘晓丹, 范志平, 彭延文, 等. 第三方骨髓间充质干细胞治疗异基因造血干细胞移植后继发性植入功能不良的疗效及安全性[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(2): 98-102.
- [33] 宋丽, 陈嘉林. 间充质干细胞免疫调节作用及其在自身免疫病中的意义[J]. *基础医学与临床*, 2009, 29(11): 1221-1223.