人脐带间充质干细胞治疗脊髓损伤有效性与安全性的 Meta 分析

https://doi.org/10.12307/2022.419
投稿日期：2021-03-29
采用日期：2021-05-08
修回日期：2021-07-24
在线日期：2021-08-14
中图分类号：
R459.9；R319；R605
文章编号：
2095-4344(2022)25-04093-08
文献标识码：A

石 尧[1]，韩树峰[2]，原一桐[3]，杜若琛[3]，景志杰[3]，赵碧春[3]，张茹鑫[3]，张玉娟[3]，王春芳[3]

文章快速阅读：

目的：
应用 Meta 分析的方法，评价临床上将人脐带间充质干细胞用于治疗脊髓损伤的有效性和安全性，以期为临床实践提供科学依据。

检索文献：
检索中英文数据库 (PubMed、Web of Science、Cochrane、EMbase、中国知网、万方医学网、维普等数据库)，共获得文献 835 篇，根据纳入排除标准，最终纳入 10 篇文献。

观察指标：
ASIA 运动功能评分和感觉功能评分 (针刺觉、轻触觉评分)、AIS 分级改善率、日常生活活动能力评分 (Barthel 指数) 和严重不良反应发生率。

结果：
人脐带间充质干细胞治疗脊髓损伤是安全有效的，患者的感觉和运动功能以及日常生活能力可得到显著改善，且不良反应较少。

文题释义：
脊髓损伤：脊髓损伤是脊柱骨折和/或脱位所造成的严重并发症，由于椎体的移位或碎骨片突入椎管内，使脊髓或马尾神经产生不同程度的损伤。胸腰段脊髓损伤使下肢的感觉和运动产生障碍，称为截瘫；而颈段脊髓损伤后，双上肢也有神经功能障碍，为四肢瘫痪，称为四肢瘫。
Meta分析：也称为“荟萃分析”，是运用定量方法去概括(总结)多个研究结果的系统评价；是文献评价中，将若干个研究结果合并成一个单独数字估计的统计学方法。

摘要
目的：目前脊髓损伤仍缺乏十分有效的治疗手段，细胞治疗可能是一种很有前景的治疗手段，其中人脐带间充质干细胞由于其具有易获取、低成本、伦理争议少和免疫原性低等优点受到广泛关注。但目前临床上并没有大范围使用人脐带间充质干细胞，对其有效性和安全性还有争议。文章使用Meta分析来评价人脐带间充质干细胞治疗脊髓损伤的有效性和安全性。
方法：应用计算机检索英文数据库(PubMed、Web of Science、Cochrane、EMbase)和中文数据库(中国知网、万方医学网和维普数据库)，搜集人脐带间充质干细胞治疗脊髓损伤的临床研究文献，检索时间为各数据库建库至2021年4月。由2位研究人员独立阅读纳入文献、提取资料和评价质量，随机对照试验使用改良Jadad评分量表对纳入文献进行评分，并使用Cochrane风险偏倚评估工具进行偏倚风险评估，队列研究采用NOS量表进行评价，使用RevMan 5.3软件进行Meta分析。
结果：共纳入10篇文献，370例患者，包括6篇随机对照试验，4篇队列研究，文献总体质量较高。Meta分析结果显示：①人脐带间充质干细胞移植组的ASIA感觉功能评分(*MD*=5.20，95%*CI*：3.50−6.90，*P* < 0.000 01)、AIS分级改善率(*RR*=2.26，95%*CI*：1.40−3.65，*P*=0.000 8)、日常生活能力评分(Barthel指数) (*MD*=5.12，95%*CI*：1.04−9.20，*P*=0.01)均高于对照组；②人脐带间充质干细胞移植组在ASIA运动功能评分(*MD*=3.48，95%*CI*：−0.14−7.10，*P*=0.06)、ASIA感觉功能评分中细化的针刺觉(*MD*=7.58，95%*CI*：−0.44−15.59，*P*=0.06)、轻触觉(*MD*=7.67，95%*CI*：−0.42−15.77，*P*=0.06)评分方面，与对照组相比差异无显著性意义；③敏感性分析结果显示，在人脐带间充质干细胞移植组ASIA运动功能评分高于对照组(*MD*=6.14，95%*CI*：4.46−7.81，*P* < 0.000 01)，在日常生活能力评分方面，结论与之前保持一致。纳入的10篇文献中，均报道未有严重不良反应发生，但是个别病例存在轻微的不良反应，经对症治疗后均消失。
结论：现有的临床证据表明，人脐带间充质干细胞治疗脊髓损伤安全有效，患者的感觉和运动功能以及日常生活能力可得到显著改善。
关键词：脊髓损伤；干细胞治疗；间充质干细胞；人脐带间充质干细胞；ASIA评分；AIS分级；日常生活能力评分；Meta分析

Efficacy and safety of human umbilical cord mesenchymal stem cells in the treatment of spinal cord injury: a meta-analysis

Shi Yao[1], Han Shufeng[2], Yuan Yitong[3], Du Ruochen[3], Jing Zhijie[3], Zhao Bichun[3], Zhang Ruxin[3], Zhang Yujuan[3], Wang Chunfang[3]
[1]Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China; [2]First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China; [3]Experimental Animal Center of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Shi Yao, Master candidate, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Corresponding author: Han Shufeng, Master, Professor, Chief physician, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Corresponding author: Wang Chunfang, PhD, Professor, Experimental Animal Center of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

[1] 山西医科大学，山西省太原市 030001；[2] 山西医科大学第一医院，山西省太原市 030001；[3] 山西医科大学实验动物中心，山西省太原市 030001
第一作者：石尧，男，山西省临汾市人，汉族，1993 年生，山西医科大学在读硕士。
通讯作者：韩树峰，硕士，教授，主任医师，山西医科大学第一医院，山西省太原市 030001
通讯作者：王春芳，博士，教授，山西医科大学实验动物中心，山西省太原市 030001
https://orcid.org/0000-0002-0681-1950 (石尧)
基金资助：国家自然科学青年基金 (82001326)，项目负责人：原一桐；山西省自然科学基金 (201801D121212)，项目负责人：王春芳；山西省自然科学基金 (201901D111384)，项目参与人：王春芳，原一桐；山西省自然科学基金 (201901D211319)，项目负责人：原一桐；山西省重点社会发展项目 (201803D31068) 项目负责人：王春芳；山西省高等学校科技创新项目 (2019L0445)，项目负责人：原一桐；山西省高等学校科技创新项目 (2019L0418)，项目负责人：杜若琛
引用本文：石尧，韩树峰，原一桐，杜若琛，景志杰，赵碧春，张茹鑫，张玉娟，王春芳 . 人脐带间充质干细胞治疗脊髓损伤有效性与安全性的 Meta 分析 [J]. 中国组织工程研究，2022，26(25):4093-4100.

Abstract

OBJECTIVE: There is still a lack of effective treatments for spinal cord injury. Cell therapy could be a promising treatment method, in which human umbilical cord mesenchymal stem cells have received wide attention, because of its easy availability, low cost, less ethical issues, and low immunogenicity. At present, it has not been widely used in clinical practice, and its effectiveness and safety are still controversial. A meta-analysis was used to evaluate the efficacy and safety of human umbilical cord mesenchymal stem cells in the treatment of spinal cord injury.

METHODS: We searched English databases (PubMed, Web of Science, Cochrane, and EMbase) and Chinese databases (CNKI, Wanfang Medical Network, and VIP), and collected clinical articles on human umbilical cord mesenchymal stem cells in the treatment of spinal cord injury. The retrieval period was from the establishment of the database to April 2021. Two investigators independently read the included studies, extracted the data, and assessed the quality. The randomized controlled trials were scored using the modified Jadad scoring scale, and the Cochrane risk bias assessment tool was used to assess the risk of bias. The cohort studies were evaluated using the NOS scale. Meta-analysis was performed using RevMan5.3 software.

RESULTS: A total of 10 studies involving 370 patients, containing 6 randomized controlled trials and 4 cohort studies, were included. The overall quality of the studies was high. Results of the meta-analysis showed that (1) the ASIA sensory function score (*MD*=5.20, 95%*CI*:3.50−6.90, *P* < 0.000 01), the improvement rate of AIS grading (*RR*=2.26, 95%*CI*:1.40−3.65, *P*=0.000 8), and the Barthel index (*MD*=5.12, 95%*CI*:1.04−9.20, *P*=0.01) were higher in the human umbilical cord mesenchymal stem cell treatment group than those in the control group. (2) Compared with the control group, there was no significant difference in ASIA motor function score (*MD*=3.48, 95%*CI*:−0.14−7.10, *P*=0.06), ASIA pinprick sensation score (*MD*=7.58, 95%*CI*:−0.44−15.59, *P*=0.06) and ASIA light touch score (*MD*=7.67, 95%*CI*:−0.42−15.77, *P*=0.06) in the human umbilical cord mesenchymal stem cell treatment group. (3) Sensitivity analysis showed that the ASIA motor function score was higher in the human umbilical cord mesenchymal stem cell treatment group than that in the control group (*MD*=6.14, 95%*CI*:4.46−7.81, *P* < 0.000 01), and the results remained consistent with the previous one for the activities of daily living. In the 10 included articles, no serious adverse reactions were reported, but minor adverse reactions did exist and disappeared after symptomatic treatment.

CONCLUSION: The available clinical evidence shows that human umbilical cord mesenchymal stem cells are safe and effective in the treatment of spinal cord injury, with significant improvement in patients' sensory and motor functions as well as their activity of daily living.

Key words: spinal cord injury; stem cell therapy; mesenchymal stem cells; human umbilical cord mesenchymal stem cells; ASIA score; AIS classification; activity of daily living scale; meta-analysis

Funding: *the National Natural Science Youth Foundation, No. 82001326 (to YYT); Natural Science Foundation of Shanxi Province, No. 201801D121212 (to WCF), No. 201901D111384 (to WCF, YYT), No. 201901D211319 (to YYT); Shanxi Provincial Key Social Development Project, No. 201803D31068 (to WCF); Science and Technology Innovation Project of Colleges and Universities in Shanxi Province, No. 2019L0445 (to YYT), No. 2019L0418 (to DRC)*

How to cite this article: *SHI Y, HAN SF, YUAN YT, DU RC, JING ZJ, ZHAO BC, ZHANG RX, ZHANG YJ, WANG CF. Efficacy and safety of human umbilical cord mesenchymal stem cells in the treatment of spinal cord injury: a meta-analysis. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2022;26(25):4093-4100.*

0 引言 Introduction

随着现代经济社会的高速发展，脊髓损伤的发生率也呈现出不断上涨的趋势，根据文献报道，中国脊髓损伤年患病率为 37 人次 /100 万，平均年龄范围为 34.7−54.4 岁，患病人群中男性多见，其中交通事故和高空跌落是脊髓损伤的主要原因 [1]。随着医学科技的发展，在脊髓损伤急性期的院前急救、院中临床治疗和护理技术方面均有提高，使得脊髓损伤患者的死亡率从 4.42% 降至 0.44%，很多治疗和康复的干预方式也在一定程度上改善了脊髓损伤患者的生活质量并延长了患者的生存时间 [2]。但是，目前对于脊髓损伤仍缺乏十分安全有效的治疗手段。细胞治疗是一种很有前景的治疗手段，特别是干细胞治疗。干细胞具有多向分化和自我更新能力，对于脊髓中受损的神经细胞能够起到很好的替代作用，从而有利于神经组织的修复和功能恢复改善。

目前，研究较多的干细胞有骨髓间充质干细胞、骨髓造血干细胞、脐带间充质干细胞、神经干细胞及脂肪来源的间充质干细胞等。其中，人脐带间充质干细胞具有易获取、低成本和伦理争议少等优点 [3]，同时还由于其具有免疫原性低、低表达或不表达人类白细胞抗原 (HLA-DP，DR 和 DQ 等) 及免疫应答相关表面抗原 (CD40，CD80 和 CD86 等) 的特点，因此在异体移植时排斥反应较弱甚至没有排斥反应 [4]，鉴于人脐带间充质干细胞的多种优点，使其受到广泛关注。当前临床上使用人脐带间充质干细胞治疗脊髓损伤还处于初级阶段，并未大范围开展，对其有效性和安全性还未有统一结论，临床实际中使用人脐带间充质干细胞治疗脊髓损伤的标准、时机和方法还未统一。

为了对临床中使用人脐带间充质干细胞治疗脊髓损伤的有效性和安全性进行评价，作者通过检索查阅相关文献，运用 Meta 分析的方法进行研究，以期为今后临床上使用人脐带间充质干细胞治疗脊髓损伤提供参考依据，促进开展更多、更大规模的人脐带间充质干细胞治疗脊髓损伤的研究，并早日全面应用于临床。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 文献检索策略

1.1.1 文献检索者 第一作者。

1.1.2 资料库 英文数据库包括 PubMed，Web of Science，Cochrane 和 EMbase 数据库，中文数据库包括中国知网、万方医学网和维普数据库。

1.1.3 检索词 中文检索词：“脊髓损伤、瘫痪、截瘫、四肢瘫、干细胞、间充质干细胞、人脐带间充质干细胞”；英文检索词：“Spinal cord injurey，Human umbilical cord mesenchymal stem cells，hUCMSCs，Wharton jelly mesenchymal stromal cells，WJ-MSCs，Mesenchymal stem cells，Paralysis，Paraplegia，Tetraplegia”。

1.1.4 检索时间范围 各数据库建库至 2021 年 4 月。

1.1.5 数据库检索策略 以 PubMed 数据库为例的检索式，见**图 1**。

#1 Spinal cord injury
#2 Paralysis
#3 Paraplegia
#4 Tetraplegia
#5 Human umbilical cord mesenchymal stem cells
#6 hUCMSCs
#7 Wharton jelly mesenchymal stromal cells
#8 WJ-MSCs
#9 Mesenchymal stem cells
#10 #1 OR #2 OR #3 OR #4
#11 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
#12 #10 AND #11

图 1 | PubMed 数据库检索策略

Figure 1 | **Retrieval strategies for PubMed database**

1.2 入组标准

1.2.1 纳入标准 ①研究对象确诊为脊髓损伤 (暴力所致)；②干预试验措施为采用人脐带间充质干细胞治疗伴有或不伴有常规或康复治疗，对照措施为常规或康复治疗或无治疗，人脐带间充质干细胞移植的时间、方式、剂量和疗程等不限；③结局中包括美国脊髓损伤协会 (American Spinal Injury Association，ASIA) 运动功能评分和感觉功能评分 (针刺觉、轻触觉评分)、美国脊髓损伤协会损伤分级 (AIS) 改善率、日常生活活动能力评分 (Barthel 指数)、严重不良反应发生率；④研究类型为随机对照试验、队列研究或非随机对照试验；

⑤检索年限为建库至 2021 年 4 月，语言为英文或中文，在国内外已发表的文献。

1.2.2 排除标准 ①研究对象确诊为非暴力所致脊髓损伤的文献；②文献类型为病例对照研究、系统性评价、综述、实验研究、病例报道及会议摘要；③结局中未报道相关数据，或文献数据不完整，无法提取有效信息的文献；④文献质量评分低。

1.3 资料提取 提取文献的一般信息，包括作者姓名、发表时间、研究类型、样本年龄、样本数量、样本性别、干预措施、随访时间及不良反应等。从文章中提取 Meta 分析所需数据，包括 ASIA 运动功能评分和感觉功能评分 (针刺觉、轻触觉评分)、AIS 改善率、日常生活能力评分 (Barthel 指数) 和严重不良反应发生率。

1.4 文献质量评价 随机对照试验使用改良 Jadad 评分量表对纳入文献进行评分 [5]，从以下 4 方面进行评价：①随机化：文献随机化的产生是否恰当，0–2 分；②盲法的使用是否恰当，0–2 分；③随机化的隐藏是否良好，0–2 分；④是否描述了患者退出或失访的数目和原因，0–1 分；0–3 分为低质量文献予以排除，4–7 分为高质量文献纳入研究。使用 Cochrane 风险偏倚评估工具 (https://training.cochrane.org/handbook)，对选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚、随访偏倚、报告偏倚和其他偏倚进行偏倚风险评估。队列研究采用 NOS 量表进行评价 [6]，具体包括研究人群选择、组间可比性、结果测量 (> 5 分的文献纳入研究)。由 2 名研究员独立阅读纳入文献，并根据上述量表对所选文章进行评分，意见不一致时，则再选 1 名研究员进行评议。使用 GRADE 系统评价证据质量和推荐等级 [7]。证据质量分为高、中、低、极低 4 个等级，推荐强度分为强推荐和弱推荐 2 个等级。无严重缺陷的随机对照研究为高质量证据，有明显缺陷的观察性研究为低质量研究，偏倚风险、研究结果不一致性、研究局限性和间接证据等可能会降低证据质量等级；效应值、剂量效应关系、可能的混杂因素可能会增加证据质量等级。

1.5 结局指标 主要结局指标包括 ASIA 运动功能评分和感觉功能评分以及严重不良反应发生率；次要结局指标包括 ASIA 感觉功能评分中的针刺觉、轻触觉评分、AIS 分级改善和日常生活能力评分 (Barthel 指数)。

1.6 统计学分析 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件 (https://training.cochrane.org/online-learning/coresoftware-cochrane-reviews/revman) 对纳入文献的数据进行 Meta 分析。二分类变量计算其相对危险度 (relative risk，*RR*)，连续型变量计算其加权均数差 (weighted mean difference，*WMD*)，区间估计采用 95% 置信区间 (confidence interval，*CI*) 表示，$P < 0.05$ 表示差异有显著性意义。采用 χ^2 检验对各研究结果进行异质性检验，当 $P \geqslant 0.10$，$I^2 \leqslant 50\%$ 时，采用固定效应模型进行 Meta 分析；当 $P < 0.10$，$I^2 > 50\%$ 说明研究间具有异质性且较大，采用随机效应模型进行 Meta 分析，并通过亚组分析或敏感性分析的方法分析其异质性来源。Meta 分析的检验水准为 α=0.05。

2 结果 Results

2.1 文献检索结果 初步检索文献 835 篇，导入 EndNote 文献管理软件，通过删除重复文献后纳入 553 篇，通过阅读标题摘要后纳入 30 篇，通过阅读全文，最终纳入 10 篇文献 [8-17]，其中中文文献 6 篇，英文文献 4 篇。文献筛选流程见**图 2**。

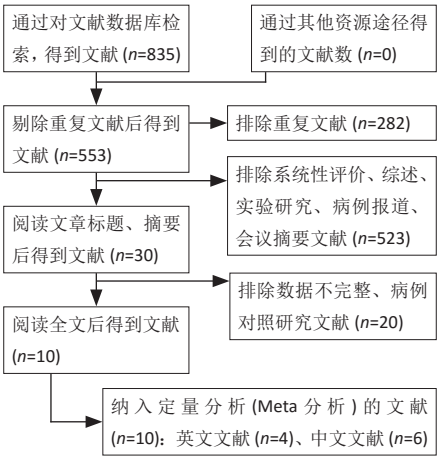


图 2 | 文献筛选流程图

Figure 2 | Flow chart of literature screening

2.2 纳入研究临床特征 见**表 1**。

2.3 文献质量评价结果 纳入的 10 篇文献中，6 篇为随机对照试验，4 篇为队列研究。随机对照试验偏倚风险评估图，见**图 3**，Jadad 评分显示随机对照试验均为高质量研究，队列研究 NOS 评分 > 5 分，见**表 2**，**3**。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 各组 ASIA 运动功能评分差异 有 9 篇文献比较了人脐带间充质干细胞移植组与对照组的 ASIA 运动功能评分 [8-16]，异质性检验提示纳入的研究之间有异质性且较大 ($P < 0.000\ 01$，I^2=81%)，采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示人脐带间充质干细胞移植组的 ASIA 运动功能评分与对照组相比，差异无显著性意义 (*MD*=3.48，95%*CI*：−0.14–7.10，*P*=0.06)，见**图 4**。

2.4.2 各组 ASIA 感觉功能评分差异 有 10 篇文献比较了人脐带间充质干细胞移植组与对照组的 ASIA 感觉功能评分 [8-17]，异质性检验提示纳入的研究之间无异质性 (*P*=0.59，I^2=0%)，采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示人脐带间充质干细胞移植组的 ASIA 感觉功能评分高于对照组 (*MD*=5.20，95%*CI*：3.50–6.90，$P < 0.000\ 01$)，见**图 5**。

2.4.3 各组 ASIA 针刺觉评分差异 有 4 篇文献比较了人脐带间充质干细胞移植组与对照组的 ASIA 感觉功能中的针刺觉评分 [10, 13, 15, 17]，异质性检验提示纳入的研究之间无异质性 (*P*=0.85，I^2=0%)，采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示人脐带间充质干细胞移植组的 ASIA 感觉功能中的针刺觉评分与对照组相比，差异无显著性意义 (*MD*=7.58，95%*CI*：−0.44–15.59，*P*=0.06)，见**图 6**。

2.4.4 各组 ASIA 轻触觉评分差异 有 4 篇文献比较了人脐带间充质干细胞移植组与对照组的 ASIA 感觉功能中的轻触觉评分 [10, 13, 15, 17]，异质性检验提示纳入的研究之间无异质性 (*P*=0.83，I^2=0%)，采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示人脐带间充质干细胞移植组的 ASIA 感觉功能中的轻触觉评分与对照组相比，差异无显著性意义 (*MD*=7.67，95%*CI*： −0.42–15.77，*P*=0.06)，见**图 7**。

2.4.5 各组 AIS 分级改善率差异 有 4 篇文献比较了人脐带间充质干细胞移植组与对照组的 AIS 分级改善率 [9-10, 13, 15]，异质性检验提示纳入的研究之间无异质性 (*P*=0.19，I^2=38%)，采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示人脐带间充质干细胞移植组的 AIS 分级改善率高于对照组 (*MD*=2.26，95%*CI*：1.40–3.65，*P*=0.000 8)，见**图 8**。

2.4.6 各组日常生活能力评分 (Barthel 指数量表) 差异 有 5 篇文献比较了人脐带间充质干细胞移植后与对照组的日常生活能力评分 [8, 12, 14-16]，异质性检验提示纳入的研究之间异质性较大 (*P*=0.07，I^2=54%)，采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示人脐带间充质干细胞移植组的日常生活能力评分高于对照组 (*MD*=5.12，95%*CI*：1.04–9.20，*P*=0.01)，见**图 9**。

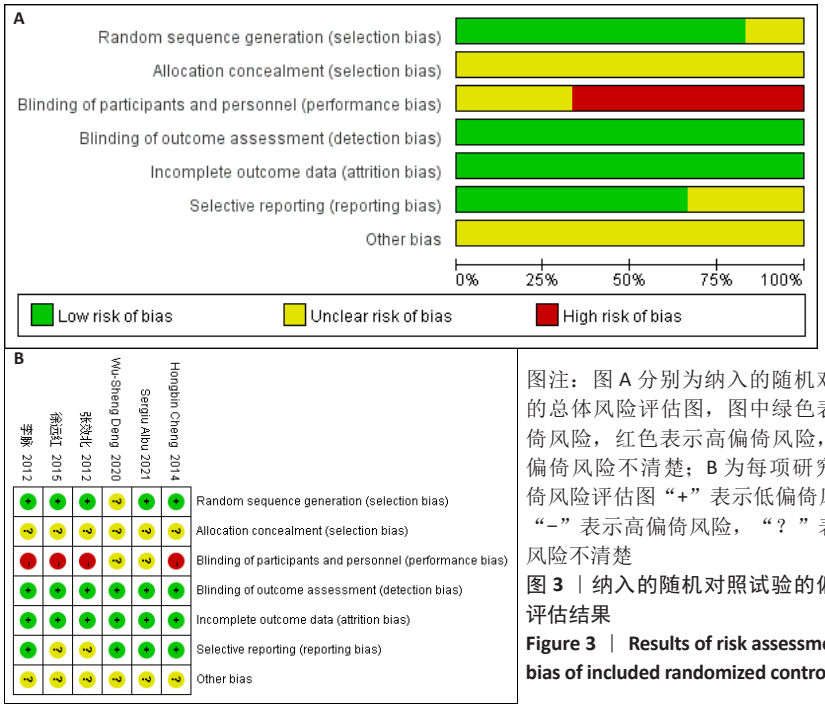
2.4.7 各组严重不良反应发生率差异 有 9 篇文献介绍了人脐带间充质干细胞移植后不良反应的发生情况 [8-10, 12-17]，其中严重不良反应的发生率均为 0%，也没有出现因严重不良反应而中断治疗，但是，这并不代表没有相关不良反应的发生。各组不良反应发生情况见**表 4**，最多见的症状为发热和头痛，同种异体的细胞移植入体内会产生发热，可能是人体免疫反应所致，

表 1 | 纳入文献的一般特征

Table 1 | General information of included literature

第一作者 / 发表年	研究类型	年龄 ($\bar{x}\pm s$，岁)	样本量 (人脐带间充质干细胞移植组 / 对照组，*n*)	性别 (男 / 女，*n*)	损伤情况及节段	干预措施	移植方式	随访时间	不良反应	证据质量	观察指标
ALBU[17], 2021	随机对照试验	31±6.04/ 36.5±10.66	5/4	人脐带间充质干细胞移植组：3/2 对照组：4/0	慢性完全性脊髓损伤 (T_3–T_{11})	人脐带间充质干细胞移植组：干细胞治疗；对照组：安慰剂治疗	腰穿鞘内注射途径人脐带间充质干细胞移植	6 个月	头痛、呕吐、腰痛	中级	②③④⑦
DENG[8], 2020	随机对照试验	33.70±9.03/ 34.55±10.89	20/20	人脐带间充质干细胞移植组：5/15 对照组：7/13	急性完全性颈脊髓损伤 (C_4–C_7)	人脐带间充质干细胞移植组：常规治疗 + 干细胞治疗；对照组：常规治疗	损伤部位植入人脐带间充质干细胞负载的胶原蛋白支架	12 个月	便秘、泌尿系统感染、心理障碍、肺部感染、骨质疏松症、压疮、深静脉血栓	中级	①②⑥⑦
张陆 [9], 2019	队列研究	41.26±9.74/ 42.89±10.30	50/50	人脐带间充质干细胞移植组：30/20 对照组：28/22	急性脊髓损伤 (T_{10}–L_1)	人脐带间充质干细胞移植组：常规治疗 + 干细胞治疗；对照组：常规治疗	腰穿鞘内注射的途径人脐带间充质干细胞移植	3，6，12 个月	头痛、发热、胃肠道功能紊乱、尿路感染	中级	①②⑤⑦
张赞 [10], 2015	队列研究	35.5±8.3/ 35.7±8.3	15/15	人脐带间充质干细胞移植组：11/4 对照组：11/4	慢性脊髓损伤 (颈髓和胸髓节段)	人脐带间充质干细胞移植组：干细胞 + 康复治疗；对照组：康复治疗	CT 引导下脊髓损伤局部穿刺途径干细胞人脐带间充质干细胞移植	6 个月	发热、头痛头晕、腰部及下肢的疼痛和麻木感	中级	①②③④⑤⑦
徐远红 [11], 2015	随机对照试验	36.59±8.37/ 36.85±7.14	20/20	人脐带间充质干细胞移植组：13/7 对照组：14/6	脊髓损伤恢复期 (T_5–L_1)	人脐带间充质干细胞移植组：干细胞 + 康复治疗；对照组：康复治疗	静脉途径 + 腰穿鞘内注射的途径人脐带间充质干细胞移植	1，3，6，12 个月	未报道	中级	①②
CHENG[12], 2014	随机对照试验	35.30±8.23/ 32.40±7.72	10/10	未报道	慢性胸腰段脊髓损伤 (T_{10}–L_1)	人脐带间充质干细胞移植组：干细胞治疗；对照组：无特殊治疗	CT 引导下脊髓损伤局部穿刺途径人脐带间充质干细胞移植	6 个月	放射状神经痛	中级	①②⑥⑦
DAI[13], 2013	队列研究	37.11±9.16/ 35.78±9.86	9/9	人脐带间充质干细胞移植组：8/1 对照组：8/1	慢性脊髓损伤 (C_4–T_9)	人脐带间充质干细胞移植组：干细胞 + 康复治疗；对照组：康复治疗	CT 引导下脊髓损伤局部穿刺途径人脐带间充质干细胞移植	6 个月	发热、头痛头晕、神经根痛	中级	①②③④⑤⑦
张效北 [14], 2012	随机对照试验	32.5±4.2	30/30	男性 50 例，女性 10 例	亚急性、慢性脊髓损伤 (颈、胸、腰髓节段)	人脐带间充质干细胞移植组：干细胞 + 康复治疗；对照组：康复治疗	静脉途径 + 脊柱两侧竖脊肌及骶髂关节区域点状注射途径人脐带间充质干细胞移植	3 个月	发热、头痛	中级	①②⑥⑦
李脉 [15], 2012	随机对照试验	37.36±11.057/ 37.67±11.842	14/15	人脐带间充质干细胞移植组：11/3 对照组：10/5	亚急性、慢性脊髓损伤 (颈、胸、腰髓节段)	人脐带间充质干细胞移植组：干细胞 + 康复治疗；对照组：康复治疗	静脉途径 + 腰穿鞘内注射的途径人脐带间充质干细胞移植	2，4 个月	头痛、腰痛、低热	中级	①②③④⑤⑥⑦
郭钢花 [16], 2012	队列研究	29/31	12/12	人脐带间充质干细胞移植组：11/1 对照组：10/2	亚急性、慢性脊髓损伤 (未说明损伤节段)	人脐带间充质干细胞移植组：干细胞 + 康复治疗；对照组：康复治疗	静脉途径 + 腰穿鞘内注射的途径	5 个月	发热和头痛	中级	①②⑥⑦

表注：观察指标中，①为美国脊髓损伤协会 (ASIA) 运动功能评分；②为 ASIA 感觉功能评分；③为 ASIA 针刺觉评分；④为 ASIA 轻触觉评分；⑤为美国脊髓损伤协会损伤分级 (American Spinal Injury Association Impairment Scale grade，AIS)AIS 分级改善率；⑥为日常生活能力评分 (Barthel 指数)；⑦为严重不良反应发生率



图注：图 A 分别为纳入的随机对照试验的总体风险评估图，图中绿色表示低偏倚风险，红色表示高偏倚风险，黄色为偏倚风险不清楚；B 为每项研究具体偏倚风险评估图“+”表示低偏倚风险图，“–”表示高偏倚风险，“？”表示偏倚风险不清楚

图 3 | 纳入的随机对照试验的偏倚风险评估结果

Figure 3 | Results of risk assessment of bias of included randomized controlled trials

表 2 | 纳入的随机对照试验质量评价 (改良 Jadad 评分量表) 结果

Table 2 | Quality evaluation of randomized controlled trials (modified Jadad scale)

第一作者 / 发表年	随机化	盲法	随机化隐藏	失访和退出	总分
ALBU[17]，2021	2	2	1	1	6
DENG[8]，2020	1	2	1	1	5
徐远红 [11]，2015	2	1	1	1	5
CHENG[12]，2014	2	1	1	1	5
张效北 [14]，2012	2	1	1	1	5
李脉 [15]，2012	2	1	1	1	5

表 3 | 纳入的队列研究的质量评价 (NOS 量表) 结果

Table 3 | Quality evaluation of cohort studies (NOS scale)

第一作者 / 发表年	研究人群选择	组间可比性	结果测量	总分
张陆 [9]，2019	3	2	3	8
张赞 [10]，2015	3	2	2	7
DAI[13]，2013	3	2	3	8
郭钢花 [16]，2012	3	2	2	7

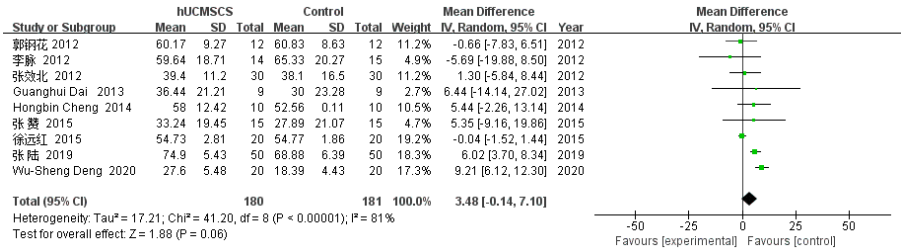
头痛则是腰穿操作本身所致并发症，以上症状在予以对症处理后，均可以得到有效缓解。

2.5 敏感性分析结果 在ASIA运动功能评分的Meta分析结果中，有9篇文献比较了人脐带间充质干细胞移植组与对照组的ASIA运动功能评分[8-16]，异质性检验提示纳入的研究之间异质性较大（P < 0.000 01，I^2=81%），采用随机效应模型进行Meta分析，结果显示人脐带间充质干细胞移植组的ASIA运动功能评分与对照组相比，差异无显著性意义（*MD*=3.48，95%*CI*：−0.14−7.10，*P*=0.06）。因此，需要对这项指标进行敏感性分析，经过逐一剔除纳入文献后，发现徐远红等[11]的研究结果对异质性的影响较大，剔除后发现，异质性明显降低（*P*=0.11，I^2=40%），采用固定效应模型进行Meta分析，结果显示人脐带间充质干细胞移植组的ASIA运动功能评分高于对照组（*MD*=6.14，95%*CI*：4.46−7.81，*P* < 0.000 01），见**图10**。因此，对于人脐带间充质干细胞移植组的ASIA运动功能评分与对照组相比差异无显著性意义的这一结论要谨慎对待。

在日常生活能力评分（Barthel指数量表）的Meta分析结果中，有5篇文献比较了人脐带间充质干细胞移植后与对照组的日常生活能力评分[8, 12, 14-16]，异质性检验提示纳入的研究之间异质性较大（*P*=0.07，I^2=54%），采用随机效应模型进行Meta分析，结果显示人脐带间充质干细胞移植组的日常生活活动能力评定高于对照组，差异有显著性意义（*MD*=5.12，95%*CI*：1.04−9.20，*P*=0.01）。因此，需对这项指标进行敏感性分析，经过逐一剔除纳入文献后，发现郭钢花等[16]的研究结果对异质性的影响较大，剔除此研究后发现异质性明显降低（*P*=0.27，I^2=24%），采用固定效应模型进行Meta分析，结果显示人脐带间充质干细胞移植组的日常生活能力评分依旧高于对照组，且差异有显著性意义（*MD*=7.18，95%*CI*：3.93−10.42，*P* < 0.000 1），见**图11**。说明人脐带间充质干细胞移植组的日常生活能力评分高于对照组这一结论稳健可靠。

2.6 亚组分析结果 考虑到ASIA运动功能评分和日常生活能力评分的Meta分析结果中异质性较大，因此对以上结局指标进行异质性检验，选取移植途径、随访时间和研究类型这3个影响因素进行亚组分析，探讨异质性来源，亚组分析结果，见**表5**。

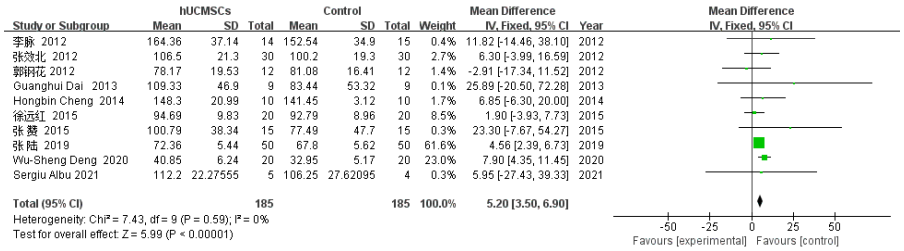
在ASIA运动功能评分中，随访时间和干细胞的移植途径可能是异质性的来源。在日常生活活动能力评定中，纳入的



图注：两组的ASIA运动功能评分对比差异无显著性意义；ASIA为美国脊髓损伤协会

图4 | 人脐带间充质干细胞移植组和对照组ASIA运动功能评分比较的森林图

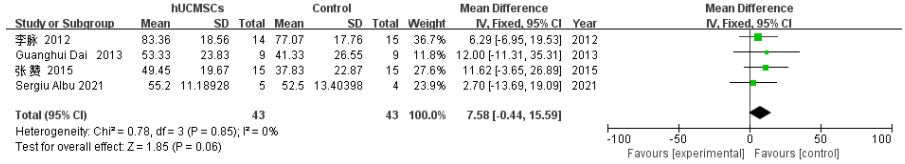
Figure 4 | Forest plot comparing ASIA motor function scores between human umbilical cord mesenchymal stem cell treatment group and control group



图注：人脐带间充质干细胞移植组的ASIA感觉功能评分高于对照组；ASIA为美国脊髓损伤协会

图5 | 人脐带间充质干细胞移植组和对照组ASIA感觉功能评分比较的森林图

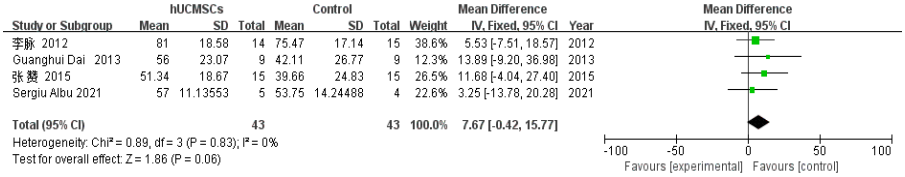
Figure 5 | Forest plot comparing ASIA sensory function scores between human umbilical cord mesenchymal stem cell treatment group and control group



图注：两组的ASIA针刺觉评分对比差异无显著性意义；ASIA为美国脊髓损伤协会

图6 | 人脐带间充质干细胞移植组和对照组ASIA针刺觉评分比较的森林图

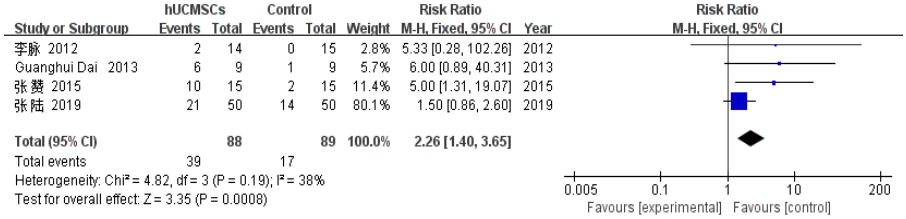
Figure 6 | Forest plot comparing ASIA pinprick sensation score between human umbilical cord mesenchymal stem cell treatment group and control group



图注：两组的ASIA轻触觉评分对比差异无显著性意义；ASIA为美国脊髓损伤协会

图7 | 人脐带间充质干细胞移植组和对照组ASIA轻触觉评分比较的森林图

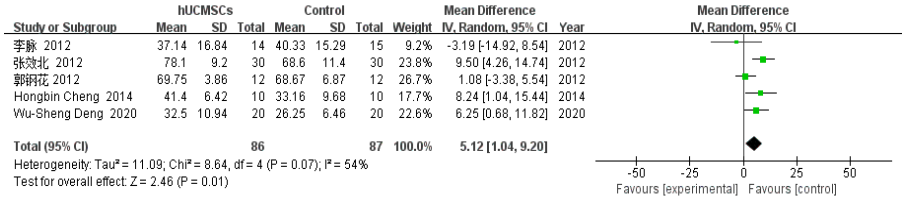
Figure 7 | Forest plot comparing ASIA light touch score between human umbilical cord mesenchymal stem cell treatment group and control group



图注：人脐带间充质干细胞移植组的AIS分级改善率显著高于对照组；ASI为美国脊髓损伤协会损伤分级

图8 | 人脐带间充质干细胞移植组和对照组AIS分级改善率比较的森林图

Figure 8 | Forest plot comparing AIS grading improvement rate between human umbilical cord mesenchymal stem cell treatment group and control group



图注：人脐带间充质干细胞移植组的日常生活能力评分显著高于对照组

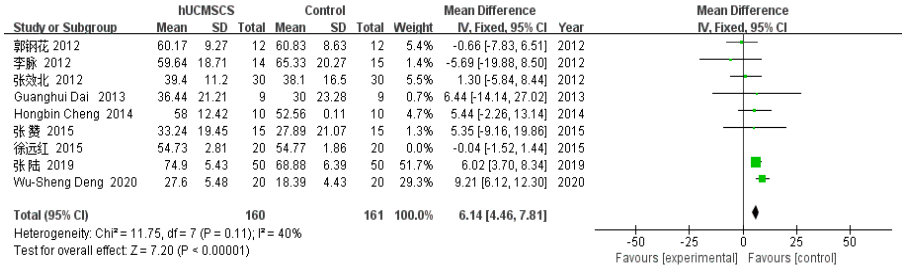
图 9 | 人脐带间充质干细胞移植组和对照组日常生活活动能力比较的森林图

Figure 9 | Forest plot comparing activities of daily living between human umbilical cord mesenchymal stem cell treatment group and control group

表 4 | 纳入研究的不良反应发生情况

Table 4 | Incidence of adverse reactions of the included studies

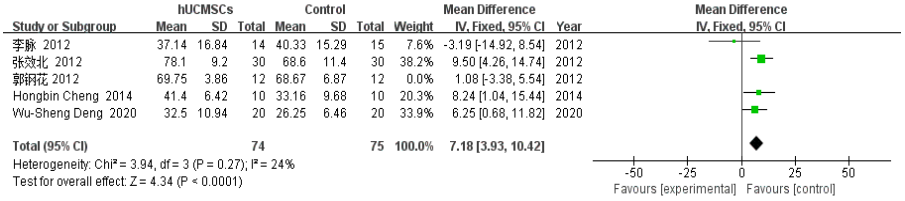
第一作者 / 发表年	不良反应
ALBU[17]，2021	人脐带间充质干细胞移植组头痛和呕吐 1 例，腰痛 1 例
DENG[8]，2020	人脐带间充质干细胞移植组便秘 6 例，泌尿系统感染 5 例，心理障碍 4 例，肺部感染 4 例，骨质疏松症 3 例，压疮 2 例，术后 2 个月发生深静脉血栓 1 例
张陆 [9]，2019	人脐带间充质干细胞移植组头痛 5 例，低中度发热 3 例，胃肠道功能紊乱 1 例；对照组头痛 4 例，胃肠道功能紊乱 2 例，尿路感染 1 例
张赞 [10]，2015	人脐带间充质干细胞移植组发热 7 例，头痛头晕 2 例，腰部及下肢的疼痛和麻木感 4 例
CHENG[12]，2014	人脐带间充质干细胞移植组放射状神经痛 1 例
DAI[13]，2013	人脐带间充质干细胞移植组发热和头痛头晕 1 例，神经根痛 2 例
张效北 [14]，2012	人脐带间充质干细胞移植组发热 1 例，头痛 2 例
李脉 [15]，2012	人脐带间充质干细胞移植组头痛 4 例，腰痛 3 例，低热 2 例
郭钢花 [16]，2012	人脐带间充质干细胞移植组发热和头痛，例数未报道



图注：人脐带间充质干细胞移植组的 ASIA 运动功能评分高于对照组；ASIA 为美国脊髓损伤协会

图 10 | 人脐带间充质干细胞移植组和对照组 ASIA 运动功能评分敏感性分析比较的森林图

Figure 10 | Forest plot comparing ASIA motor function scores between human umbilical cord mesenchymal stem cell treatment group and control group



图注：人脐带间充质干细胞移植组的日常生活能力评分高于对照组

图 11 | 人脐带间充质干细胞移植组和对照组日常生活能力比较的森林图

Figure 11 | Forest plot comparing activities of daily living between human umbilical cord mesenchymal stem cell treatment group and control group

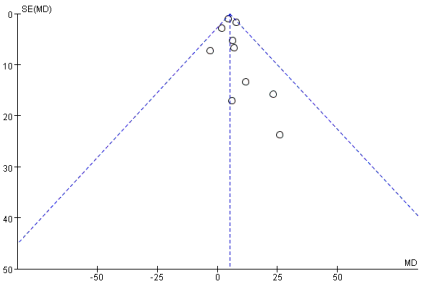
表 5 | 亚组分析结果

Table 5 | Subgroup analysis results

结局指标	影响因素	亚组	*MD* 值 (95%*CI*)	*P* 值	I^2 值
ASIA 运动功能评分 [8-16]	随访时间	随访时间≥ 6 个月	5.09(0.59−9.60)	*P*=0.03	87%
		随访时间 < 6 个月	−0.35(−5.12−4.41)	*P*=0.88	0%
	移植途径	含有静脉途径	−0.07(−1.48−1.34)	*P*=0.93	0%
		非静脉途径	7.05(5.26−8.83)	*P* < 0.000 01	0%
日常生活能力评分 [8，12，4-16]	随访时间	随访时间≥ 6 个月	6.99(2.59−11.40)	*P*=0.002	0%
		随访时间 < 6 个月	3.43(−3.61−10.47)	*P*=0.34	73%
	移植途径	含有静脉途径	3.43(−3.61−10.47)	*P*=0.34	73%
		非静脉途径	6.99(2.59−11.40)	*P*=0.002	0%
	研究类型	随机对照试验	7.18(3.93−10.42)	*P* < 0.000 1	24%
		不区分研究类型	5.07(2.45−7.69)	*P*=0.000 2	54%

研究中有 1 项为队列研究，其他 4 项均为随机对照试验，因此将亚组分为不区分研究类型和随机对照试验，不区分研究类型时异质性较高，而将队列研究排除后异质性降低，因此研究类型可能是异质性的来源。除此以外，随访时间和干细胞的移植途径同样可能是异质性的来源。

2.7 发表偏倚分析 使用漏斗图对发表偏倚进行分析，选取 ASIA 感觉功能评分绘制漏斗图。ASIA 感觉功能评分的漏斗图，见**图 12**，分布左右不均匀，有一定的发表偏倚，可能是由于对中英文以外的文献未检索以及有阴性结果未发表。



图注：图中各研究分布不均匀，有一定的发表偏倚；ASIA 为美国脊髓损伤协会

图 12 | 纳入文献 ASIA 感觉功能评分的漏斗图

Figure 12 | Funnel plot of ASIA sensory function score in the included articles

3 讨论 Discussion

脊髓损伤多见于暴力所致，除了会造成损伤平面以下的感觉和运动功能障碍外，还会出现神经源性膀胱、神经源性直肠炎、神经病理性疼痛和痉挛等症状 [18]，以及因长期卧床所致的泌尿系统感染、呼吸系统感染和压疮等并发症，造成患者日常生活能力障碍，自理能力差，不仅影响自己的生活质量，对家人和社会也带来一定的负担 [19]。脊髓损伤过程按照机制可分为原发性损伤和继发性损伤，前者即指在暴力作用于脊髓组织时，产生的压迫、牵拉、撕裂和剪切等物理因素，造成细胞死亡，多在暴力打击时及之后短时间内就已发生；后者则是在前者发生后出现的一系列生化级联反应，包括神经细胞凋亡坏死、炎性反应、脊髓组织水肿、缺血缺氧、轴突再生障碍、胶质瘢痕化、兴奋性氨基酸毒性作用和氧化应激等，会造成脊髓组织进一步及更广泛的损伤 [20]。针对于不同的机制，人们做了多方面的研究，因此出现了多种治疗策略。除了以往的早期手术减压治疗、大剂量的甲基强的松龙冲击疗法和维持脊髓灌注压等常规治疗，现在还有一些新的治疗方式，比如低温治疗、细胞治疗、生物工程支架治疗、新药治疗和人工智能应用在脊髓损伤中的脑－机接

口和脑－机－脊髓接口技术等[21]。其中，细胞治疗的作用机制主要包括：神经保护、细胞替代、炎症调节、细胞的分泌作用、促进血管再生、促进轴突再生、促进髓鞘再生、神经中继形成和改善脊髓组织微环境等[22]。目前研究最多也是应用最多的有神经干细胞、间充质干细胞、嗅鞘细胞、许旺细胞和少突胶质细胞前体细胞等[21]。

间充质干细胞起源于早期中胚层，具有自我更新和多向分化的潜能，间充质干细胞可以从骨髓、脂肪、牙髓、脐带、胎盘、脐血和胎儿脏器等组织中获得，但考虑到现实中取材的可能性和难易程度以及医学伦理方面的限制，脐带来源的间充质干细胞是较好的选择[23]。脐带间充质干细胞主要存在于脐带华通氏胶中，是一种呈长梭形、细胞核大、胞浆丰富的成纤维样细胞[24]，其不仅可以向骨、软骨、脂肪及肌细胞方向分化，还能向神经元方向分化[25-29]。鉴于脐带间充质干细胞的优势，人们对其进行了广泛的研究，尤其是在损伤组织修复和自身免疫性疾病方面，例如肝损伤、急性肾损伤、皮肤损伤、脊髓损伤、慢性移植物抗宿主病等，除此以外，还在治疗帕金森、阿尔茨海默症和慢性阻塞性肺疾病方面有着相应研究[23]。

在脊髓损伤的基础研究中，YANG等[30]对亚急性不完全性脊髓损伤的大鼠进行了人脐带间充质干细胞的鞘内移植，发现移植后干细胞仅存在于脊髓中，未观察到对免疫系统和器官功能产生不良影响，并可以显著改善运动功能，促进排尿功能恢复，缩小病灶大小，进一步研究发现，干细胞移植后使得脊髓损伤区域中的星形胶质细胞增生减少，髓鞘再生和神经元再生增加。LI等[31]研究了人脐带间充质干细胞对急性脊髓损伤大鼠的影响，移植了干细胞4周后的大鼠脊髓损伤部位的微环境得到明显改善，白细胞介素1β表达明显减少，神经生长因子表达明显增加，运动功能恢复效果良好，并且未发现免疫排斥反应，这显示干细胞移植促进了神经功能恢复，减轻继发性脊髓损伤，并且免疫耐受性高。张勇等[32]在细胞水平进行了人脐带间充质干细胞对脊髓损伤后水肿的研究，利用细胞的氧糖剥夺/复氧损伤模型，模拟脊髓损伤后缺血再灌注损伤状态，将大鼠脊髓星形胶质细胞提取并进行氧糖剥夺/复氧损伤处理使其水肿，予以从人脐带间充质干细胞提取的外泌体进行干预，研究发现，经人脐带间充质干细胞来源的外泌体干预24 h后，可以使星形胶质细胞的水肿体积明显减小，水肿相关的水通道蛋白AQP-4的表达量减少，细胞中的线粒体、内质网水肿减轻和溶酶体数量减少，改善细胞水肿，这说明人脐带间充质干细胞可能在改善脊髓损伤后的星形胶质细胞水肿方面起着重要的作用。

在脊髓损伤的临床研究中，XIAO等[33]将人脐带间充质干细胞和胶原蛋白支架联合，移植到2例急性完全性脊髓损伤患者的损伤部位，分别是T_{11}和C_4节段损伤，随访1年，发现损伤平面下的感觉区域扩大，恢复了直肠和膀胱感觉功能，其中胸髓损伤患者可在支具的帮助下进行自主行走，颈髓损伤患者可以在轮椅上抬起小腿抵抗重力，并控制脚趾晃动。有2例患者的AIS分级由最初的AIS的A级改善为AIS的C级，并且未发现与治疗相关的明显不良反应。LIU等[34]对22例脊髓损伤患者(16例不完全性脊髓损伤，6例完全性脊髓损伤)鞘内注射人脐带间充质干细胞治疗脊髓损伤的临床疗效和安全性进行观察，按照1×10^6个细胞/kg的剂量进行注射，每周1次，4次为1个疗程，共有4例患者接受2个疗程，1例患者接受3个疗程，其他所有患者接受1个疗程。结果显示，共有13例患者治疗有效，运动和/或感觉功能都得到了改善，直肠和膀胱的控制能力也得到了改善，这13例患者均为不完全性脊髓损伤，在不完全性脊髓损伤患者中，治疗有效率为81.25%，完全性脊髓损伤患者和剩余的3例不完全性脊髓损伤患者治疗无反应。在治疗期间，常见的不良反应是头痛和下腰痛，各有1例患者出现，并且这些症状均在1–3 d内消失，在随访的3年时间里，未发生与治疗相关的不良事件。王培申等[35]对39例不完全性颈髓损伤患者进行鞘内移植人脐带间充质干细胞治疗，随访6个月发现，患者在感觉、运动功能、肌张力及日常生活活动能力方面，与治疗前相比均有改善，在尿便和自主神经功能方面，分别有9例和6例患者得到改善；所有患者在治疗期间均未发生术区感染、脑脊液漏和中枢神经系统感染等并发症，有少部分患者出现发热、低颅压症状、腰部及下肢疼痛麻胀感，均在对症处理后缓解和消失。

该研究共纳入了10篇文献[8-17]，在ASIA运动功能评分和感觉功能评分(针刺觉、轻触觉评分)、AIS分级、日常生活能力评分(Barthel指数)等结局指标方面，对于DENG等[8]的研究收集的是随访12个月的数据；对于张陆等[9]、张赞等[10]、徐远红等[11]、CHENG等[12]、DAI等[13]和ALBU等[17]的研究，收集的是随访6个月的数据；对于郭钢花等[16]的研究，收集的是随访5个月的数据；对于李脉[15]的研究，收集的是随访4个月的数据；对于张效北等[14]的研究，收集的是随访3个月的数据。在严重不良反应发生率和有关不良反应发生的数据方面，均为各自研究文章中给出的在最长随访时间内出现的情况。在ASIA运动功能和感觉功能评分、AIS分级改善、日常生活能力评分(Barthel指数)等结局指标方面，人脐带间充质干细胞移植组优于对照组，在严重不良反应发生率方面，使用干细胞并没有导致其发生，仅有轻微不良反应出现，经对症处理后均缓解。文章的3个主要结局，在GRADE系统中均为高质量、强推荐。在ASIA运动功能评分的Meta分析结果中，由于其异质性较大，对此进行逐一剔除纳入文献的敏感性分析方法，发现徐远红等[11]的研究结果对异质性的影响较大，剔除后异质性明显降低，结果显示人脐带间充质干细胞移植组的ASIA运动功能评分高于对照组，说明对原结论要谨慎对待。在日常生活能力评分的Meta分析结果中，同样异质性较大，敏感性分析后，发现郭钢花等[16]的研究结果对异质性的影响较大，剔除后发现，异质性明显降低，结果显示人脐带间充质干细胞移植组的日常生活能力评分依旧高于对照组，说明原结论稳健可靠。对这2个指标进行亚组分析，发现异质性的来源可能是随访时间、干细胞的移植途径和研究类型，即随访时间的长短、移植途径的不同以及是否随机可能会造成研究之间的异质性，因此希望在这些方面能有更多更高质量的研究，有利于做出更深入的，更同质化的分析研究。在ASIA感觉功能评分方面，可以看到干细胞治疗组与对照组相比有明确的改善，但是在ASIA感觉功能评分中细分的针刺觉评分和轻触觉评分的分析结果中，两组相比差异无显著性意义，作者认为是在针刺觉评分和轻触觉评分方面，纳入的研究数量较少所致，需要纳入更多的临床数据来进一步分析。在严重不良反应方面，所有研究均未报道在治疗和随访期间出现过严重的而导致治疗停止的不良反应，有一些轻微的不良反应主要是发热、感染和胃肠功能紊乱，以及因腰穿而导致的与此相关的症状，比如头痛、腰痛和下肢麻木疼痛。这些症状经对症治疗处理后，均得到有效缓解，说明干细胞移植安全性较高，对人体并无严重不利影响。当然，对于人脐带间充质干细胞治疗的远期安全性，还需要有随访时间更长的相关临床资料来论证。

人脐带间充质干细胞治疗脊髓损伤的进展迅速，目前还有一些问题未得到解决。比如，单纯的人脐带间充质干细胞移植治疗还是联合其他成分进行治疗以及联合治疗中的的搭配组合问题；移植途径的

选择问题；移植中的细胞数量的问题；在不同类型的脊髓损伤以及脊髓损伤后不同时期中的具体治疗方案需要进一步探索；对于人脐带间充质干细胞治疗脊髓损伤的有效性与安全性还需要有多中心大规模的临床研究以及更长时间的随访数据来验证。

文章还有一定局限性：①纳入文献数量较少，对于一些指标的研究结果可靠性不够强，需要更多数据来验证；②干细胞移植需要患者知情同意，并且这项操作需要医生来完成，因此在实施偏倚中有一定的偏倚风险；③文献检索可能存在不全面，尤其是阴性结果相关的文献以及中英文以外的文献，会有一定的发表偏倚，并且文中可能有报告偏倚存在；④纳入研究的随访时间不够长，使得远期有效性及安全性缺乏证据支持。

综上所述，人脐带间充质干细胞治疗脊髓损伤是有效的并且安全性较高，可以改善患者的感觉和运动功能以及日常生活能力，值得在临床中进行更大规模研究，认为是高级证据，支持人脐带间充质干细胞治疗脊髓损伤强推荐。不过未来仍需对此有更加深入的研究，不论是在体外培养分化，还是相关分子机制的基础研究，以及开展多中心的更大规模的临床研究，以期获得更多的临床数据，从而得出更加可靠、更有说服力的结论，使干细胞治疗的技术更加规范化和标准化，为脊髓损伤的治疗带来新的希望。

致谢：感谢韩树峰教授和王春芳教授和山西医科大学实验动物中心的老师和同学们为该研究提供的帮助。

作者贡献：文章设计者和撰写论文者为石尧。资料收集者为石尧和赵碧春。数据分析者为石尧和张茹鑫。其他作者负责指导文章写作。韩树峰和王春芳审校。

经费支持：该文章接受了“国家自然科学青年基金 (82001326)、山西省自然科学基金 (201801D121212，201901D111384，201901D211319)、山西省重点社会发展项目 (201803D31068) 及山西省高等学校科技创新项目 (2019L0445，2019L0418)”的资助。所有作者声明，该经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突：文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程不存在利益冲突。

写作指南：该研究遵循《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 声明)。

文章查重：文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审：文章经小同行外审专家双盲外审，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

生物统计学声明：该研究经过山西医科大学生物统计学专家核实。

文章版权：文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明：这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名－非商业性使用－相同方式共享 4.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

[1] 陈星月 , 陈栋 , 陈春慧 , 等 . 中国创伤性脊髓损伤流行病学和疾病经济负担的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志 ,2018,18(2):143-150.

[2] 樊保佑 , 冯世庆 , 陈琳 , 等 . 脊髓损伤神经修复临床治疗指南 (IANR/CANR 2019 年版)[J]. 西部医学 ,2020,32(6):790-802.

[3] LI T, XIA M, GAO Y, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: an overview of their potential in cell-based therapy. Expert Opin Biol Ther. 2015;15(9):1293-1306.

[4] WANG H, QIU X, NI P, et al. Immunological characteristics of human umbilical cord mesenchymal stem cells and the therapeutic effects of their transplantion on hyperglycemia in diabetic rats. Int J Mol Med. 2014;33(2):263-270.

[5] JADAD A, MOORE R, CARROLL D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996;17(1):1-12.

[6] 曾宪涛 , 刘慧 , 陈曦 , 冷卫东 .Meta 分析系列之四 : 观察性研究的质量评价工具 [J]. 中国循证心血管医学杂志 ,2012,4(4):297-299.

[7] 曾宪涛 , 冷卫东 , 李胜 , 等 . 如何正确理解及使用 GRADE 系统 [J]. 中国循证医学杂志 ,2011,11(9):985-990.

[8] DENG W, MA K, LIANG B, et al. Collagen scaffold combined with human umbilical cord-mesenchymal stem cells transplantation for acute complete spinal cord injury. Neural Regen Res. 2020;15(9):1686-1700.

[9] 张陆 , 刘志昂 , 姜岩 , 等 . 脐带间充质干细胞移植治疗急性脊髓损伤的临床价值 [J]. 中国脊柱脊髓杂志 , 2019,29(3):254-260.

[10] 张赞 , 代广辉 , 刘学彬 , 等 . 脐带间充质干细胞移植治疗脊髓损伤疗效观察 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志 ,2015,29(5):478-480.

[11] 徐远红 , 王俊华 , 李海峰 , 等 . 脐带间充质干细胞移植联合综合康复训练对脊髓损伤患者神经功能及功能独立性的影响 [J]. 中国康复医学杂志 ,2015,30(8):828-830.

[12] CHENG H, LIU X, HUA R, et al. Clinical observation of umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in treatment for sequelae of thoracolumbar spinal cord injury. J Transl Med. 2014;12:253.

[13] DAI G, LIU X, ZHANG Z, et al. Comparative analysis of curative effect of CT-guided stem cell transplantation and open surgical transplantation for sequelae of spinal cord injury. J Transl Med. 2013;11:315.

[14] 张效北 , 李江涛 , 赵和泰 , 等 . 间质干细胞治疗脊髓损伤的临床分析 [J]. 亚太传统医药 ,2012,8(3):116-117.

[15] 李脉 . 干细胞移植治疗脊髓损伤的临床研究 [D]. 昆明 : 昆明医科大学 ,2012.

[16] 郭钢花 , 申利坊 , 李哲 . 脐血间充质干细胞治疗脊髓损伤临床研究 [J]. 中国实用医刊 ,2012,39(10):58-60.

[17] ALBU S, KUMRU H, COLL R, et al. Clinical effects of intrathecal administration of expanded Wharton jelly mesenchymal stromal cells in patients with chronic complete spinal cord injury: a randomized controlled study. Cytotherapy. 2021;23(2):146-156.

[18] KUMAR R, LIM J, MEKARY R, et al. Traumatic spinal injury: global epidemiology and worldwide volume. World Neurosurg. 2018; 113:e345-e363.

[19] JAZAYERI S, BEYGI S, SHOKRANEH F, et al. Incidence of traumatic spinal cord injury worldwide: a systematic review. Eur Spine J. 2015;24(5):905-918.

[20] O'SHEA T, BURDA J, SOFRONIEW M. Cell biology of spinal cord injury and repair. J Clin Invest. 2017;127(9):3259-3270.

[21] 樊洪 , 郝定均 . 急性脊髓损伤治疗的研究进展 [J]. 中华创伤杂志 ,2019,35(4):340-347.

[22] MUKHAMEDSHINA Y, GRACHEVA O, MUKHUTDINOVA D, et al. Mesenchymal stem cells and the neuronal microenvironment in the area of spinal cord injury. Neural Regen Res. 2019;14(2):227-237.

[23] 巫丹 , 尹宇 . 人脐带间充质干细胞治疗不同疾病的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志 , 2020,30(8):125-130.

[24] CORRAO S, LA ROCCA G, LO IACONO M, et al. Umbilical cord revisited: from Wharton's jelly myofibroblasts to mesenchymal stem cells. Histol Histopathol. 2013;28(10):1235-1244.

[25] LI C, ZHENG Z, SU X, et al. Activation of the extracellular signal-regulated kinase signaling is critical for human umbilical cord mesenchymal stem cell osteogenic differentiation. Biomed Res Int. 2016;2016:3764372.

[26] DE LA FUENTE A, MATEOS J, LESENDE-RODRÍGUEZ I, et al. Proteome analysis during chondrocyte differentiation in a new chondrogenesis model using human umbilical cord stroma mesenchymal stem cells. Mol Cell Proteomics. 2012;11(2):M111.010496.

[27] SABEN J, THAKALI K, LINDSEY F, et al. Distinct adipogenic differentiation phenotypes of human umbilical cord mesenchymal cells dependent on adipogenic conditions. Exp Biol Med (Maywood). 2014;239(10):1340-1351.

[28] JIANG L, WANG Y, PAN F, et al. Synergistic effect of bioactive lipid and condition medium on cardiac differentiation of human mesenchymal stem cells from different tissues. Cell Biochem Funct. 2016;34(3):163-172.

[29] NAN C, SHI Y, ZHAO Z, et al. Monosialoteterahexosyl ganglioside induces the differentiation of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells into neuron-like cells. Int J Mol Med. 2015;36(4):1057-1062.

[30] YANG Y, CAO TT, TIAN ZM, et al. Subarachnoid transplantation of human umbilical cord mesenchymal stem cell in rodent model with subacute incomplete spinal cord injury: Preclinical safety and efficacy study. Exp Cell Res. 2020;395(2):112184.

[31] LI C, CHEN X, QIAO S, et al. Effects of Wharton's jelly cells of the human umbilical cord on acute spinal cord injury in rats, and expression of interleukin-1β and nerve growth factor in spinal cord tissues. Artif Cells Nanomed Biotechnol. 2016;44(5):1254-1258.

[32] 张勇 , 马迅 , 孙麟 , 等 . 人脐带间充质干细胞来源外泌体减轻大鼠脊髓星形胶质细胞氧糖剥夺 / 复氧损伤所致的水肿 [J]. 中国组织工程研究 ,2019,23(25):4011-4017.

[33] XIAO Z, TANG F, ZHAO Y, et al. Significant improvement of acute complete spinal cord injury patients diagnosed by a combined criteria implanted with neuroregen scaffolds and mesenchymal stem cells. Cell Transplant. 2018;27(6):907-915.

[34] LIU J, HAN D, WANG Z, et al. Clinical analysis of the treatment of spinal cord injury with umbilical cord mesenchymal stem cells. Cytotherapy. 2013;15(2):185-191.

[35] 王培申 , 刘学彬 , 伊龙 , 等 . 脐带间充质干细胞鞘内移植治疗不完全性颈髓损伤的疗效和安全性 [J]. 武警医学 ,2015,26(3):282-285.

(责任编辑：WJ，ZN，ZH)