

- extensively drug-resistant tuberculosis [J]. J Antimicrob Chemother, 2009, 64(2): 388-391.
- [25] LOUIE A, HEINE H S, KIM K, et al. Use of an in vitro pharmacodynamic model to derive a linezolid regimen that optimizes bacterial kill and prevents emergence of resistance in *Bacillus anthracis* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(7): 2486-2496.
- [26] CATTANEO D, ORLANDO G, CORDIER L. Linezolid for extensively drug-resistant tuberculosis [J]. N Engl J Med, 2013, 368(3): 291.
- [27] MILLARD J, PERTINEZ H, BONNETT L, et al. Linezolid pharmacokinetics in MDR-TB: a systematic review, Meta-analysis and Monte Carlo simulation [J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(7): 1755-1762.
- [28] 何玉麟, 许传军. 肺结核影像诊断标准[J/OL]. 新发传染病电子杂志, 2021, 6(1): 1-6.
- [29] 张宏, 邝浩斌, 覃红娟, 等. 利奈唑胺所致 47 例耐药肺结核患者不良反应分析[C]//耐药结核病临床诊治难点与热点问题专题研讨会资料汇编. 西安: 耐药结核病临床诊治难点与热点问题专题研讨会, 2018: 86-92.

(编辑: 杨丹)

(收稿日期: 2021-08-17 修回日期: 2022-04-17)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.01.014

· 综述 ·

间充质干细胞治疗早产儿支气管肺发育不良研究进展

徐源 综述, 李芳 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[中图分类号] R722.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2024)01-0054-05

Progress of Mesenchymal Stem Cell Therapy for Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants

Xu Yuan, Li Fang (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 是一种常见于早产儿的慢性呼吸系统疾病, 对于早产儿的生命健康有着巨大的威胁, 并对患儿神经系统各个系统发育有着不良影响。随着新生儿重症监护技术的不断发展, 极低出生体质量儿及超低出生体质量儿的存活率不断上升, BPD 的发病率也随之升高, 然而早产儿 BPD 的预防、治疗和管理仍然是一大难题, 目前临床上治疗 BPD 的相关药物如咖啡因、利尿剂、糖皮质激素等的安全性和有效性仍有争议。近年来, 间充质干细胞 (mesenchymal stromal cells, MSCs) 移植治疗由于其获取方便、免疫原性低等优势成为了一个很有前景的新方向, 越来越多的研究证明了 MSCs 在修复肺损伤、促进肺继续发育方面的有效性。本文就 MSCs 治疗 BPD 的相关研究进展进行综述。

1 BPD

1.1 BPD 概述

BPD 是由于肺发育不成熟及各种原因导致的早产儿肺损伤共同作用所致肺泡和肺内血管发育受阻或肺组织过度纤维化的一种慢性肺部疾病, 是早产儿的严重

疾病之一。BPD 患儿不仅面临新生儿、婴幼儿期的高死亡风险, 存活者也可能遗留远期肺功能异常、生长和神经系统发育障碍等多种健康问题。随着极低出生体质量儿和超低出生体质量儿存活率的提高, BPD 发生率亦呈逐年上升趋势^[1]。目前我国临床上对于 BPD 的诊断及分度, 主要依据 2001 年由美国国立儿童健康和人类发展研究所发表的标准^[2], 此标准将生后持续用氧达到 28 天的早产儿, 根据纠正胎龄 36 周或生后 56 天时的需氧浓度及呼吸支持模式分为轻、中、重度 BPD。2018 年同一机构专家更新了 BPD 诊断标准^[3], 将 BPD 诊断应用胎龄范围统一为 <32 周, 且将评估时间统一至纠正胎龄 36 周, 根据需氧浓度及氧疗方式将 BPD 分为 I、II、III 级, 并且将纠正胎龄 36 周前因持续性间质性肺病和呼吸衰竭死亡且不能归到其他原因的患儿归入 IIIA 级 BPD。也正是由于应用 BPD 诊断标准的不同, 国内一些关于早产儿 BPD 发病率的回顾性研究结果差异较大^[4-7]。

1.2 BPD 治疗现状

尽管 BPD 在早产儿中有着较高的发病率, 各国的医务工作者也早已意识到找到一种有效治疗 BPD 方法的重要性, 仍然已经有整整 20 年没有关于治疗 BPD 的新

基金项目: 重庆市教育委员会科学技术研究项目, 编号 KJQN201800410。

作者简介: 徐源 (1996.10-), 男, 硕士, 住院医师, 主要从事新生儿疾病研究, E-mail: 1120254278@qq.com。

的药物被批准进入临床。迄今为止,临床上被证实可降低早产儿 BPD 发生率上有一定的安全性及有效性的也只有使用维生素 A、咖啡因和皮质类固醇等少数几种干预措施而已^[8],相关总结见表 1^[9]。因此找到关于 BPD 新的有效的治疗策略是临床上迫切需要解决的问题。MSCs 治疗由于其易获得性、低免疫原性、增殖能力强等优势成为了其中一种非常有前景的方向。已有多个相关研究证实了 MSCs 对于损伤肺的修复能力,并且在 BPD 的动物模型中可以在一定程度上防止 BPD 的进展^[10]。

表 1 被证实有效性的防治 BPD 的相关药物

相关药物	实验组/例(%)	对照组/例(%)	OR(95%CI)
维生素 A	486(48.6)	546(54.6)	0.87(0.77,0.99)
咖啡因	350(36.3)	447(46.9)	0.64(0.52,0.78)
皮质类固醇(<8 天)	498(25.4)	633(32.3)	0.79(0.72,0.87)
皮质类固醇(>7 天)	143(48.5)	183(64.2)	0.77(0.67,0.88)

2 MSCs

MSCs 是一种存在于人体各组织中具有自我更新能力和分化为间充质细胞能力的多能干细胞,在再生医学中是被使用最为广泛的干细胞^[11],它们在组织的损伤修复中起着极其重要的作用。MSCs 成为科研工作者及临床医务人员极其感兴趣的治疗手段离不开它的以下特征:(1)能够粘附于细胞培养基生长;(2)细胞表面表达 CD73、CD90 和 CD105,缺乏 CD45、CD34、CD14 或 CD11b、CD79a 或 CD19 和 HLA-DR 表面分子的表达;(3)具有分化为骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞的能力^[12]。并且, MSCs 具有极低的免疫原性,这也为临床上 MSCs 的同种异体移植奠定了基础^[13]。目前 MSCs 的采集多来自于骨髓、脂肪细胞以及脐带血,但由于有创操作、采集细胞质量不过关、数量不达标等原因, MSCs 的以上来源都不太理想。不过近年有研究表明脐带胶质中含有大量 MSCs,其与胚胎来源的 MSCs 特性非常相似,而且较易提取,成为了采集 MSCs 的非常理想的来源^[14]。

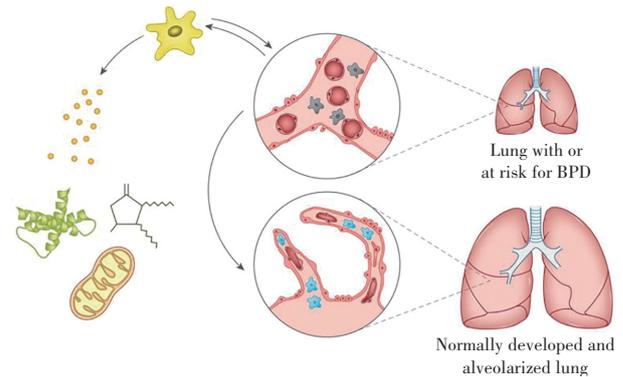
3 MSCs 改善肺损伤机制

相关研究证实了 MSCs 治疗可以显著改善高氧暴露肺损伤^[15]。然而 MSCs 改善肺损伤的具体机制目前尚不完全明确,最初认为 MSCs 治疗肺损伤主要有以下两种机制:(1)通过旁分泌作用分泌多种体液因子发挥免疫调节、抗炎、促组织血管再生及抗菌作用;(2)通过多谱系分化潜在在损伤肺组织中发挥增殖分化作用^[16]。有床前研究发现,在动物模型中, MSCs 治疗相关疾病主要通过释放抗炎细胞因子和生长因子发挥作用,这些细胞因子和生长因子有可能在疾病发展的初始阶段部分逆转损伤组织中的炎症反应从而达到治疗效果^[17],这在一定程度上支持了 MSCs 的旁分泌机制。此外,一些相关动物研究使用了培养 MSCs 的条件培养基中的培养液,证实了 MSCs 培养液能够保护肺上皮细胞和微血管内皮细胞免受氧化应激的影响,能防止高氧诱导的肺泡发育损伤,并且可以通过刺激细支气管肺泡干细胞增殖

分化进行肺损伤修复^[18-19]。这支持 MSCs 对 BPD 的影响主要是由于其旁分泌作用。另外,也有关于 MSCs 治疗 BPD 的动物实验显示, MSCs 可增加实验动物损伤肺中的肺泡干细胞和远端上皮祖细胞的数量,但干细胞或祖细胞的增加并不是由于外源性 MSCs 取代了肺部内源性 MSCs,而是因为外源性 MSCs 的旁分泌作用增强了损伤肺的修复过程^[20]。Pierro M 等^[19]发现,将人脐带血来源的 MSCs 植入建立肺损伤后的新生大鼠气道中,在 4 天内 MSCs 数量下降到几乎无法检测的水平。这也变相地说明 MSCs 在治疗 BPD 时并非通过其增殖和多向分化能力实现,而是通过其旁分泌作用来实现的。综上所述,目前,对于 MSCs 改善肺损伤,其旁分泌机制起到的主要作用得到了大家的认可。

4 MSCs 治疗 BPD 的研究现状

目前,已经明确的是 MSCs 疗法可以改善肺部损伤、减轻肺部炎症、促进肺的继续发育^[21-22],这也是引起国内外相关研究人员将其作为具有前景的 BPD 新疗法的重要原因。目前在 MSCs 用于 BPD 动物实验和临床研究中取得了大量可喜的成果。外源性 MSCs 治疗 BPD 作用机制见图 1^[23]。



外源性 MSCs(黄色)与未成熟肺组织相互作用(上肺组织中病变的内源性肺间充质干细胞呈灰色,厚厚的间充质层形成远离肺上皮组织的含有两层毛细血管的初级隔膜),分泌外泌体、细胞因子以及转移线粒体(图左),这使得内源性肺 MSCs 恢复正常,驱动了间充质的正常成熟,让正常次级隔膜得以形成,空气-血液屏障得以变薄,从而保护和促进了肺组织的正常发育

图 1 外源性 MSCs 治疗 BPD 的作用机制

4.1 动物实验现状

2009 年国外就有相关动物实验发现新生大鼠未成熟肺中炎症反应引起的 BPD 的经典损伤模式,如肺泡和血管结构、右心室肥大、肺功能和血流动力学可被外源性 MSCs 逆转^[24-25],还有相当一部分动物研究得到了类似的结论。MSCs 治疗 BPD 在动物实验上取得的成就,给科研工作者们带来了预防或治疗 BPD 新的希望。但是, MSCs 的低免疫原性及免疫抑制能力,也增加了其使用风险^[26]。关于 MSCs 的安全性,研究^[27]表明, MSCs 有自发转化为肿瘤细胞的可能,由于该研究所涉及实验的不可重复性,该观点至今不被主流认可。且随后有大量类似动物实验显示 MSCs 并不会自发转变为肺

瘤细胞,这也相应地从另一个角度增加了 MSCs 安全性的证据。

近年来关于 MSCs 治疗 BPD 的相关动物研究在国内广泛开展。周伟勤等^[28]在对 BPD 小鼠腹腔注射 MSCs 的研究中发现, MSCs 腹腔注射可减轻 BPD 小鼠肺部炎症从而改善小鼠肺泡发育受阻及微血管发育不良程度。李聪等^[29]在对患有支气管肺发育不良早产大鼠的研究中发现, MSCs 可通过降低损伤肺中 DNA 甲基化水平来促进肺血管的再生和肺泡上皮细胞之间紧密连接的恢复从而使肺损伤得以修复。

4.2 临床研究现状

运用 MSCs 治疗 BPD 的安全性及有效性在动物中得到了一定程度的验证,相应的临床研究也在不断开展。2019 年在美国完成的一项纳入了 12 例早产儿的相关临床 I、II 期研究得出初步结论,使用 MSCs 并不会引起短期呼吸道感染、死亡以及一些严重的不良反应^[16]。韩国 Chang Y S 等^[30]完成的一项 I 期临床研究初步证实了 MSCs 临床上治疗早产儿 BPD 的安全性,研究共纳入 9 例依赖机械通气治疗的早产儿,均通过气道给予 MSCs,其中 3 例早产儿为低剂量组,给予 MSCs 剂量 1×10^7 cells/kg,另外 6 例早产儿为高剂量组,给予 MSCs 剂量 2×10^7 cells/kg。结果显示,所有患儿对气道给药过程均耐受,且给药后未发生明显不良反应。这也在一定程度上证明了 MSCs 治疗 BPD 的安全性。虽然研究结果显示,第 7 天时患儿气道抽吸物中的白细胞介素(IL)-6、IL-8 及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平与第 3 天比较显著降低,且与既往患儿的对照研究显示这 9 例患儿中重度 BPD 发生率低于对照组(33% vs. 72%),但同样由于研究样本量小的局限性, MSCs 的有效性尚不能被完全证实。随后, Ahn S Y 等^[31]随访患儿至纠正胎龄 2 岁时的呼吸系统、神经系统长期预后及生长情况等,采用 MSCs

治疗的 9 例患儿中除了 1 例在出生后 6 个月死于阴沟肠杆菌败血症外,其余 8 例患儿均存活,没有任何移植相关的不良后果,且这 8 例患儿的平均体质量明显高于对照组。并且, MSCs 组中没有患儿被诊断为脑瘫、失明或发育迟缓,而在对照组中,1 例患儿被诊断为脑瘫,1 例患儿被诊断为发育迟缓。这些也进一步证明了经气道注射 MSCs 治疗 BPD 的安全性和有效性。然而 Ahn S Y 等^[32]于 2020 年完成的关于 23~28 周早产儿的随机双盲对照 II 期临床试验中发现,虽然在 MSCs 组患儿的气管抽吸液中炎症因子水平显著降低,但与对照组比较,其病死率或中重度 BPD 发生率并未明显下降(52% vs. 55%),也就是说 MSCs 治疗早产儿 BPD 的有效性未被此次研究所证实。当然,这也许与样本量小(66 例)有一定关系,因此该团队又进行一项样本量更大的 II 期临床试验,目前暂无研究成果发表。

国内 2019 年吴羨^[33]完成的一项 I 期临床试验发现, MSCs 治疗后受试者未见明显不良反应,证实了剂量高达 5×10^6 cells/kg MSCs 静脉注射在中重度 BPD 患儿中的应用是相对安全的,另一方面他们发现 MSCs 组患儿治疗后 24 h Silverman Anderson 评分较对照组降低($P < 0.05$),肺功能检查中达峰容积比、潮气量指标较治疗前好转($P < 0.05$),这也提示了 MSCs 治疗对中重度 BPD 患儿有一定效果,由于该研究只纳入了 16 例受试者,样本量太小,不足以得出 MSCs 治疗中重度 BPD 具有长期安全性和有效性的结论,但仍可在一定程度上为后续的临床研究提供安全性及有效性证据。

为了进一步明确临床上 MSCs 治疗 BPD 有效性的证据,中国、美国、韩国、西班牙等多个国家的多家医院、机构的相关临床研究已经在国际临床试验注册平台进行了注册,目前已经完成注册的一些 MSCs 治疗 BPD 相关临床研究项目见表 2。

表 2 已注册的干细胞治疗 BPD 的临床研究

机构	编号	招募状态	干预措施	主要结局指标
复旦大学附属儿童医院(中国)	NCT03645525	招募中	人脐带 MSCs	治疗 3 d 后需氧情况
广州市妇女儿童医疗中心(中国)	NCT03683953	未知	MSCs	BPD 发生率
重庆医科大学附属儿童医院(中国)	NCT03873506	招募中	人脐带 MSCs	2 年内再入院率
重庆医科大学附属儿童医院(中国)	NCT03774537	招募中	人脐带 MSCs	24 h 内不良反应发生率
重庆医科大学附属儿童医院(中国)	NCT03601416	尚未招募	MSCs	氧疗持续时间
重庆医科大学附属儿童医院(中国)	NCT03558334	招募中	人脐带 MSCs	不良反应发生率
陆军军医大学大坪医院(中国)	NCT03378063	招募中	人脐带 MSCs	2 年内死亡率
芝加哥拉什大学医学中心(美国)	NCT02381366	已完成	人脐带 MSCs	不良反应发生率
渥太华医院研究所(加拿大)	NCT04255147	尚未招募	人脐带 MSCs	1 周内剂量相关毒性发生率
拉蒙卡哈尔大学医院生物医学研究所(西班牙)	NCT02443961	尚未招募	MSCs	不良事件发生率
首尔三星医疗中心(韩国)	NCT01297205	已完成	人脐带 MSCs	12 周内不良反应发生率
河内干细胞与基因技术研究所(越南)	NCT04062136	招募中	干细胞	不良事件发生率

5 挑战及展望

应用 MSCs 治疗 BPD 主要有气管内滴入、腹腔注射及静脉注射 3 种途径,治疗途径选择在国际上尚有争议。然而在已完成的相关动物研究中发现^[34-35],对于防治 BPD,气管内滴入较腹腔注射及静脉注射来说,可用更小的剂量获得更好治疗的效果。此外,相关动物研究

显示,运用 MSCs 防治 BPD 时,在一定剂量范围内, MSCs 的剂量越大,防治 BPD 的效果越明显,只是临床上对于 MSCs 剂量的有效范围仍在探索。对于 MSCs 治疗 BPD 的时机,虽然有较多实验结果提示,早期治疗改善 BPD 病变效果较为显著,后期治疗效果较差,但具体的治疗时间窗仍在不断研究中。

基于 MSCs 的相关治疗方案为 BPD 的治疗打开了

新的大门。随着对 MSCs 治疗 BPD 的研究进一步深入, 一些面临的问题有待大家解决, 诸如 MSCs 治疗 BPD 时的伦理相关问题、最佳途径、最佳剂量、最佳时机、最佳治疗次数、治疗指征以及 MSCs 的大量生产及储存等问题至今都存在争议。此外, 目前普遍认为 MSCs 可用于 BPD 治疗的主要机制为其旁分泌作用, 可否用 MSCs 条件培养液替代 MSCs 治疗 BPD, 需要进一步探索。近年来对 MSCs 外泌体防治 BPD 及其并发症的相关研究也越来越多^[36]。总之, MSCs 作为一种新的治疗手段已经应用于多种疾病治疗中并获得了显著效, 其在早产儿 BPD 的治疗中安全性已经得到了初步的证实, 虽然其有效性还需要大量的多中心、大样本量前瞻性临床研究加以证实, 但毫无疑问, MSCs 在早产儿 BPD 治疗中的应用价值应该得到广大科研工作者及临床医务人员的重视。相信在科研和临床的不断努力和探索下, 基于 MSCs 的治疗方案将会在早产儿 BPD 的治疗上揭开新的篇章。

参考文献:

[1] NORTHWAY W H, ROSAN R C, PORTER D Y. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia [J]. N Engl J Med, 1967, 276(7): 357-368.

[2] JOBE A H, BANCALARI E. Bronchopulmonary dysplasia [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(7): 1723-1729.

[3] HIGGINS R D, JOBE A H, KOSO-THOMAS M, et al. Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop [J]. J Pediatr, 2018, 197(1): 300-308.

[4] 梁海健, 孟琼. 早产儿支气管肺发育不良发生率和危险因素探讨[J]. 临床医学工程, 2021, 28(4): 555-556.

[5] 早产儿支气管肺发育不良调查协作组, 容志惠, 常立文, 等. 早产儿支气管肺发育不良发生率及高危因素的多中心回顾调查分析[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(9): 655-662.

[6] PRASANTH K, 叶晓秀, 叶纯甫. 支气管肺发育不良研究进展 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(14): 1041-1046.

[7] 超未成熟儿与超低出生体重儿研究协作组. 广东省超未成熟儿与超低出生体重儿临床救治分析 [J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(12): 934-942.

[8] SAHNI M, BHANDARI V. Recent advances in understanding and management of bronchopulmonary dysplasia [J]. F1000Res, 2020, 9. doi: 10.12688/f1000research.25338.1.

[9] GOETZ M J, KREMER S, BEHNKE J, et al. MSC based therapies to prevent or treat BPD--a narrative review on advances and ongoing challenges [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(3): 1138.

[10] LUCA B, PATRIZIA Z, ANDREA P, et al. Present and future of bronchopulmonary dysplasia [J]. J Clin Med, 2020, 9(5): 1539.

[11] SAEED H, AHSAN M, SALEEM Z, et al. Mesenchymal stem cells (MSCs) as skeletal therapeutics--an update [J]. J Biomed Sci, 2016, 23: 41. doi: 10.1186/s12929-016-0254-3.

[12] DOMINICI M, BLANC L K, MUELLER I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells [J]. International society for cellular therapy position statement, 2006, 8(4): 315-317.

[13] ALAGESAN S, GRIFFIN M D. Autologous and allogeneic mesenchymal stem cells in organ transplantation: what do we know about their safety and efficacy? [J]. Curr Opin Organ Transplant, 2014, 19(1): 65-72.

[14] LAROYE C, GAUTHIER M, ANTONOT H, et al. Mesenchymal stem/stromal cell production compliant with good manufacturing practice: comparison between bone marrow, the gold standard adult source, and Wharton's jelly, an extraembryonic source [J]. J Clin Med, 2019, 8(12): 2207.

[15] CHANG Y S, CHOI S J, AHN S Y, et al. Timing of umbilical cord blood derived mesenchymal stem cells transplantation determines therapeutic efficacy in the neonatal hyperoxic lung injury [J]. PLoS One, 2013, 8(1): e52419.

[16] NAMBA F. Mesenchymal stem cells for the prevention of bronchopulmonary dysplasia [J]. Pediatr Int, 2019, 61(10): 945-950.

[17] BEHNKE J, KREMER S, SHAHZAD T, et al. MSC based therapies--new perspectives for the injured lung [J]. J Clin Med, 2020, 9(3): 682.

[18] HANSMANN G, FERNANDEZ-GONZALEZ A, ASLAM M, et al. Mesenchymal stem cell-mediated reversal of bronchopulmonary dysplasia and associated pulmonary hypertension [J]. Pulm Circ, 2012, 2(2): 170-181.

[19] PIERRO M, IONESCU L, MONTEMURRO T, et al. Short-term, long-term and paracrine effect of human umbilical cord-derived stem cells in lung injury prevention and repair in experimental bronchopulmonary dysplasia [J]. Thorax, 2013, 68(5): 475-484.

[20] TROPEA K A, LEDER E, ASLAM M, et al. Bronchioalveolar stem cells increase after mesenchymal stromal cell treatment in a mouse model of bronchopulmonary dysplasia [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2012, 302(9): L829- L837.

[21] 包蕾, 史源. 间充质干细胞移植治疗新生儿支气管肺发育不良: 机遇与挑战 [J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(7): 619-623.

[22] WECHT S, ROJAS M. Mesenchymal stem cells in the treatment of chronic lung disease [J]. Respirology, 2016, 21(8): 1366-1375.

[23] MÖBIUS M A, RÜDIGER M. Mesenchymal stromal cells in the development and therapy of bronchopulmonary dysplasia [J]. Mol Cell Pediatr, 2016, 3(1): 18.

[24] VAN HAAFTEN T, BYRNE R, BONNET S, et al. Airway delivery of mesenchymal stem cells prevents arrested alveolar growth in neonatal lung injury in rats [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 180(11): 1131-1142.

[25] ASLAM M, BAVEJA R, LIANG O D, et al. Bone marrow stromal cells attenuate lung injury in a murine model of neonatal chronic lung disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 180(11): 1122-30.

[26] ZHOU Y Y, YAMAMOTO Y, XIAO Z D, et al. The immunomodulatory functions of mesenchymal stromal/stem cells mediated via paracrine activity [J]. J Clin Med, 2019, 8(7): 1025.

[27] DE LA FUENTE R, BERNAD A, GARCIA-CASTRO J, et al. Retraction; spontaneous human adult stem cell transformation [J]. Cancer Res, 2010, 70(16): 6682.

[28] 周伟勤, 陈茜, 李芳, 等. 脐带间充质干细胞对支气管肺发育不良模型小鼠的炎性细胞因子 mRNA 的影响 [C]//中国中西医结合学会儿科专业委员会, 中国中西医结合学会.

第二十三次全国儿科中西医结合学术会议资料汇编. 2019; 1.

[29] 李聪, 陈姗姗, 朱华甦, 等. 脐带间充质干细胞对早产大鼠支气管肺发育不良肺组织 DNA 甲基化的影响[J]. 精准医学杂志, 2019, 34(5): 381-387.

[30] CHANG Y S, AHN S Y, YOO H S, et al. Mesenchymal stem cells for bronchopulmonary dysplasia: phase 1 dose-escalation clinical trial [J]. J Pediatr, 2014, 164(5): 966-972.

[31] AHN S Y, CHANG Y S, KIM J H, et al. Two-year follow-up outcomes of premature infants enrolled in the phase I trial of mesenchymal stem cells transplantation for bronchopulmonary dysplasia [J]. J Pediatr, 2017, 185(2): 49-54.

[32] AHN S Y, CHANG Y S, LEE M H, et al. Stem cells for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a randomized controlled phase II trial [J]. Stem Cells Transl Med, 2021, 10(8): 1129-1137.

[33] 吴羨. 人脐带间充质干细胞治疗儿童中重度支气管肺发育不良的临床研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.

[34] CHANG Y S, OH W, CHOI S J, et al. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells attenuate hyperoxia-induced lung injury in neonatal rats [J]. Cell Transplant, 2009, 18(8): 869-86.

[35] SUNG D K, CHANG Y S, AHN S Y, et al. Optimal route for human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell transplantation to protect against neonatal hyperoxic lung injury: gene expression profiles and histopathology [J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0135574.

[36] 张恒爱, 梅花, 刘春枝. 间充质干细胞及其外泌体防治支气管肺发育不良研究进展[J]. 中华新生儿科杂志, 2020, 35(3): 232-235.

(编辑: 杨丹)
(收稿日期: 2021-08-20 修回日期: 2021-10-27)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.01.015

· 综述 ·

儿童多发性大动脉炎诊治进展

谭傲雪 综述, 唐雪梅 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童感染免疫重庆市重点实验室, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 重庆 400014)

[中图分类号] R725.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2024)01-0058-05

Progress on Diagnosis and Treatment of Takayasu Arteritis in Children

Tan Aoxue, Tang Xuemei (Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Child Infection and Immunity, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing 400014, China)

多发性大动脉炎(takayasu arteritis, TA)是一种主要累及主动脉及其重要分支,包括冠状动脉或肺动脉的慢性、肉芽肿性血管炎,是儿童时期最常见的大血管炎^[1]。据 Kerr G S 等^[2]报道约 30% TA 于儿童时期起病。由于缺乏特异的临床表现,儿童 TA 延迟诊断时间约为成人的 4 倍^[2],病死率可高达 35%^[1]。近年来,对儿童 TA 研究不断深入,对儿童 TA 的认知也不断加深。本研究就儿童 TA 的流行病学、发病机制、临床特征、活动性评估、诊断及治疗进展方面作一综述。

1 流行病学和发病机制

TA 发病率与地区相关,美国约 2.6/1 000 000,土耳其约为 3.4/1 000 000,一项来自日本全国性的调查显示 TA 发病率可达 40/1 000 000^[3],中国目前尚缺乏其流行病学数据。

大动脉炎的病因尚不明确,近年来较多的研究认为

遗传因素及细胞免疫可能参与其中。HLA-B * 52 基因型是日本大动脉患者中最常见的易感基因,在韩国、印度、土耳其、泰国等国家也得到验证^[4]。此外,HLA-B * 52 还与左室壁异常、主动脉瓣反流及较早发病有关,其他基因型包括 HLA-B * 39、HLA-DRB1 * 1502、HLA-DRB1 * 0405 也被证实与大动脉炎发病有关^[4]。T 细胞、巨噬细胞由血管外膜侵入内膜,其中 CD4⁺ T 细胞倾向分化为产生干扰素(IFN)- γ 的 Th1 细胞,IFN- γ 可以通过刺激和维持肉芽肿形成^[5]。目前尚未发现针对 TA 的特异性抗体,有研究表明,TA 患者中增殖诱导配体(A proliferation inducing ligand, APRIL)升高,可能提示 B 细胞也参与 TA 发病^[6]。

2 临床特征及分型

儿童 TA 男女比例约为 1.9 : 1,儿童中女性比例较成人低^[7]。与成人病例相同,高血压为最常见临床表

作者简介:谭傲雪(1996.08-),女,硕士,主要从事儿童风湿免疫性疾病研究,E-mail: 798126661@qq.com。