

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.0613

文章编号 1671-8852(2026)06-0831-10

间充质干细胞治疗在炎症性自身免疫疾病中的 临床有效性和安全性 Meta 分析

张华妮^{1,2} 穆敬平¹ 吴云毅¹ 王 林³ 程 刚¹ 殷 莉¹ 冯 静¹ 张彦波¹ 李 兵²
陈 静⁴ 秦 弦⁴

¹十堰市中西医结合医院 湖北 十堰 442000;

²湖北省脐带血造血干细胞治疗临床医学研究中心 湖北 十堰 442000;

³合肥创新医药技术有限公司 安徽 合肥 230000;

⁴武汉大学中南医院 湖北 武汉 430071;

摘要 目的:系统评价间充质干细胞(MSC)治疗炎症性自身免疫疾病[包括克罗恩病(CD)、类风湿关节炎(RA)、狼疮性肾炎(LN)和多发性硬化症(MS)]的临床有效性与安全性。方法:系统检索 PubMed、Web of Science、Embase、中国知网、万方和维普数据库(截至 2025 年 3 月),纳入随机对照试验(RCT)及前瞻性单臂研究,采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果:最终纳入 19 篇研究(15 篇 RCT、4 篇单臂研究)。Meta 分析显示,MSC 治疗整体临床有效性优于对照组($RR=1.43, 95\%CI:0.94\sim2.18$),但未达统计学显著性,研究间异质性显著($I^2=74.2\%$)。安全性方面,MSC 治疗组一般不良反应发生率($RR=1.04, 95\%CI:0.94\sim1.15$)及严重不良事件发生率($RR=1.20, 95\%CI:0.85\sim1.70$)与对照组无显著差异。亚组分析提示,MSC 治疗对 CD 疗效明确($RR=1.49, 95\%CI:1.21\sim1.84$),其他疾病疗效不确定。结论:MSC 治疗炎症性自身免疫疾病显示一定临床潜力,安全性良好,但总体疗效尚需更严格、更大规模的 RCT 进一步确认。

关键词 间充质干细胞;炎症性自身免疫疾病;Meta 分析;临床疗效;安全性

中图分类号 R392.12

文献标志码 A

Meta-analysis of the clinical efficacy and safety of mesenchymal stem cell therapy in inflammatory autoimmune diseases

ZHANG Huani^{1,2}, MU Jingping¹, WU Yunyi¹, WANG Lin³, CHENG Gang¹, YIN Li¹, FENG Jing¹,
ZHANG Yanbo¹, LI Bing², CHEN Jing⁴, QIN Xuan⁴

¹Department of Pharmacy, Shiyan Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine,
Shiyan 442000, Hubei, China;

²Hubei Provincial Clinical Research Center for Umbilical Cord Blood Hematopoietic Stem Cells,
Shiyan 442000, Hubei, China;

³Hefei Innovative Medical Technology Co., Ltd., Hefei 230000, Anhui, China

⁴Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Zhongnan Hospital of Wuhan University,
Wuhan 430071, Hubei, China;

课题来源:湖北省脐带血造血干细胞治疗临床医学研究中心(十堰市太和医院)资助项目(编号:2024SCOF008);湖北省自然科学基金青年项目(编号:2023AFB169);湖北省卫健委基金资助项目(编号:ZY2021Q019)。

作者简介:张华妮,女,1983—,工程硕士,副主任药师,主要从事药理学研究、生物工程技术研究、临床药物合理应用研究, E-mail: 68272717@qq.com。

通信作者:秦弦, E-mail: paulqqqq@hotmail.com;陈静, E-mail: chenchen2302@163.com。

Abstract

Objective: To systematically evaluate the efficacy and safety of mesenchymal stem cell (MSC) therapy in the treatment of inflammatory autoimmune diseases, including Crohn's disease (CD), rheumatoid arthritis (RA), lupus nephritis (LN), and multiple sclerosis (MS). **Methods:** Databases including PubMed, Web of Science, Embase, CNKI, Wanfang, and VIP (Chinese Scientific Journals Database) were searched up to March 2025. Randomized controlled trials (RCTs) were included for efficacy assessment, and prospective single-arm studies were included for safety evaluation. Meta-analyses were performed using random-effects models. **Results:** Nineteen studies were included (15 RCTs and 4 single-arm studies). The meta-analysis of RCTs indicated that MSC therapy did not demonstrate significantly better clinical efficacy compared with controls ($RR=1.43$, 95% CI : 0.94-2.18; $I^2=74.2\%$). Regarding safety, no significant differences were observed between MSC and control groups in general adverse events ($RR=1.04$, 95% CI : 0.94-1.15) or serious adverse events ($RR=1.20$, 95% CI : 0.85-1.70). Subgroup analysis revealed significant therapeutic effectiveness of MSCs in CD ($RR=1.49$, 95% CI : 1.21-1.84), whereas efficacy in RA, LN, and MS remained uncertain. **Conclusion:** MSC therapy demonstrates an acceptable safety profile in inflammatory autoimmune diseases and shows efficacy in CD, but its overall clinical efficacy remains uncertain. Further rigorous, large-scale RCTs are necessary to confirm these findings.

Key Words Mesenchymal Stem Cells; Inflammatory Autoimmune Diseases; Meta-Analysis; Clinical Efficacy; Safety

炎症性自身免疫疾病(inflammatory autoimmune diseases)是一类病程较长、发病机制复杂、以自身免疫系统功能紊乱为主要特征的疾病,包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)、类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)及多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)等^[1-2]。此类疾病常表现为慢性炎症反应、免疫系统异常激活和多系统损伤,给患者带来严重的机体功能障碍与生活质量下降^[3]。最新流行病学研究^[4-5]显示,四大典型炎症性自身免疫疾病在全球已累及逾2 300万人,每年造成数百万伤残调整生命年(disability-adjusted life years, DALY)的损失,以及数百亿美元的直接医疗支出,且年轻化趋势明显。慢性持续炎症不仅导致器官结构不可逆损伤,还显著降低工作效率与生活质量,造成沉重的社会经济负担。现有生物制剂疗效受个体基因背景影响,约三分之一患者初始应答不足,长期用药亦增加感染与恶性肿瘤风险,亟待开发更精准、更安全的干预策略。

近年研究^[6]发现,间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)具有多向分化潜能与广泛的免疫调控功能,不仅能够分泌多种细胞因子与生长因子促进组织修复,还可通过调节T细胞、B细胞、NK细

胞及树突状细胞等多种免疫细胞活性,抑制过度炎症反应,重塑机体免疫稳态。在炎症性自身免疫疾病领域, MSC来源广泛(骨髓、脐带、脂肪、胎盘等),给药方式多样(静脉注射、局部注射、鞘内注射等),已经在多项临床试验和前瞻性研究中展现出一定的治疗潜能^[7]。但由于不同研究存在疾病类型、治疗方案、细胞剂量及随访时间等方面的差异,其实际疗效与长期安全性仍存在较多争议,尚缺乏统一明确的临床证据来评估并指导MSC在炎症性自身免疫疾病中的应用。近5年发表的多项系统评价与Meta分析^[8-10]中, MSC整体呈现“疗效可观、异质性较大、循证等级仍有限”的综合结论: CD和其他炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者局部瘘管愈合率可达60%, RA病情活动度评分平均下降1.0分, 狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)蛋白尿下降约30%, 而MS患者扩展残疾状态量表(expanded disability status scale, EDSS)评分在6~12个月内基本维持稳定; 严重不良事件发生率则未见显著升高。

在此背景下,本研究通过系统检索并纳入炎症性自身免疫疾病领域中使用间充质干细胞治疗的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)及前瞻性单臂研究,采用Meta分析的方法定量综合评价MSC

在CD、RA、LN及MS中的有效性与安全性。

1 资料与方法

1.1 文献检索 系统检索 PubMed、Web of Science、Embase、中国知网、万方数据库和维普数据库,检索截止时间为2025年3月。采用的检索关键词包括:“mesenchymal stem cells”“MSC”“autoimmune diseases”“inflammatory diseases”“Crohn's disease”“rheumatoid arthritis”“systemic lupus erythematosus”“multiple sclerosis”。

中文检索策略示例(以中国知网为例):(主题:间充质干细胞 OR 关键词:MSC)AND(主题:自身免疫性疾病 OR 关键词:自身免疫 OR 关键词:炎症)AND(关键词:克罗恩 OR 关键词:类风湿 OR 关键词:红斑狼疮 OR 关键词:多发性硬化)。

英文数据库检索策略(以 PubMed 为例) #1 "Mesenchymal Stem Cells"[Mesh] OR "mesenchymal stem cell"[tiab] OR "mesenchymal stromal cell"[tiab] OR "MSC"[tiab]; #2 "Autoimmune Diseases"[Mesh] OR "autoimmune disease"[tiab] OR "autoimmune diseases"[tiab]; #3 "Inflammatory Bowel Diseases"[Mesh] OR "inflammatory bowel disease"[tiab] OR "IBD"[tiab] OR "Crohn Disease"[Mesh] OR "Crohn's disease"[tiab] OR "CD"[tiab]; #4 "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "rheumatoid arthritis"[tiab] OR "RA"[tiab]; #5 "Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh] OR "systemic lupus erythematosus"[tiab] OR "SLE"[tiab]; #6 "Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "multiple sclerosis"[tiab] OR "MS"[tiab]; #7 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6; #8 #1 AND #7。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)研究类型 RCT 或前瞻性单臂研究;(2)研究对象为明确诊断的炎症性自身免疫疾病患者,包括 CD、RA、SLE、MS 等;(3)干预措施为 MSC 治疗,对照措施为安慰剂或常规治疗;(4)报道明确的临床疗效或安全性指标;(5)中英文文献。排除标准:(1)综述、评论或病例报告;(2)重复报道或数据无法提取的研究。

1.3 数据提取 由两名研究人员独立进行数据提取,包括作者、发表年份、国家/地区、研究设计、疾病类型、MSC 来源、干预方式、样本量、临床疗效指标、严重不良事件(serious adverse event, SAE)及一般不良反应(general adverse event, GAE)发生情况

和随访时间。数据提取过程中的分歧通过讨论或第三方研究人员仲裁解决。

1.4 偏倚风险评估 采用 Cochrane 风险偏倚评估工具(Risk of Bias Tool 2.0, ROB2)对纳入的 RCT 研究进行偏倚风险评估,评价领域包括随机序列生成、分配隐藏、受试者盲法、结果评价盲法、数据完整性、选择性报告和其他偏倚风险。此外,本研究采用 Joanna Briggs Institute (JBI)单臂研究质量评估工具对纳入的单臂研究进行质量评估。该工具主要针对无对照的单臂研究设计特点,评价研究方法的严谨性与报告质量。

1.5 统计学分析 使用 R 软件(meta、metafor、robvis 和 ggplot2 包)进行 Meta 分析和绘图。二分类结局变量采用相对风险(relative risk, RR)及其 95% 置信区间(confidence interval, CI)表示,连续变量使用均数差(mean difference, MD)或标准化均数差(standardized mean difference, SMD)及 95% CI 表示。采用随机效应模型进行合并分析,应用 I^2 统计量和 Q 检验评估异质性。当 $I^2=50\%$ 时,进行亚组分析和敏感性分析。Egger 检验用于评估发表偏倚,采用漏斗图进行可视化。本研究所有统计检验显著性水平设定为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献筛选结果 通过系统检索 PubMed、Web of Science、Embase、中国知网、万方数据库和维普数据库,共获得文献 1 471 篇,最终纳入符合 Meta 分析标准的文献 19 篇,具体流程见图 1。

2.2 文献特征提取及文献质量评估结果 本 Meta 分析共纳入 19 篇文献,其中 RCT 15 篇,前瞻性单臂研究 4 篇。纳入研究涉及 CD、RA、LN 和 MS 等炎症性自身免疫疾病。研究地区涵盖中国、美国、欧洲(荷兰、西班牙、英国、以色列)、加拿大和伊朗等多个国家和地区。MSC 来源主要为骨髓、脐带及脂肪组织,其中以脐带来源居多。给药方式包括静脉注射、局部注射、关节腔内及鞘内注射等,其中静脉注射应用最为广泛。纳入研究的随访时间最短为 3 个月,最长达 4 年,具体纳入文献特征见表 1。

根据 Cochrane 偏倚风险评估工具(RoB 2.0)评估 RCT 的研究质量(图 2A),结果显示在随机序列生成、结局数据完整性及选择性报告偏倚等方面大多数研究表现良好,属于低风险。然而,分配隐藏与受试者盲法方面则风险较高或存在不明确风险,部分

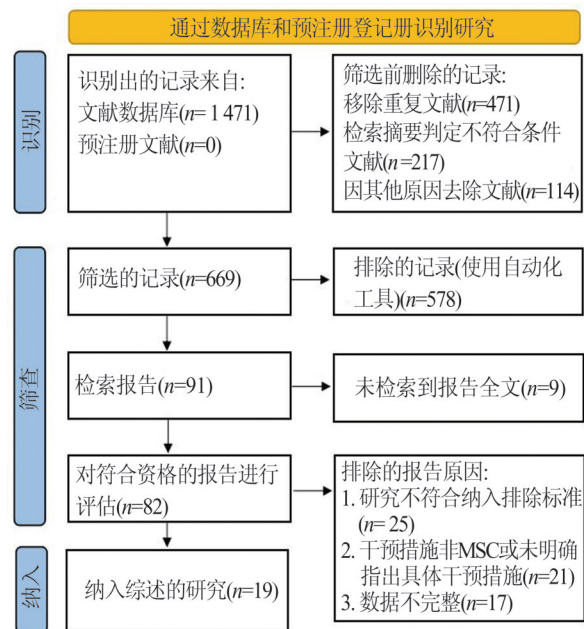


图1 PRISMA 2020流程图

研究未能清晰报告具体实施方法。此外,其他偏倚风险因信息提供不足而导致不明确风险普遍存在。

单臂研究的质量评估采用JBI单臂研究质量评估工具(图2B),结果显示研究目的、纳入标准、干预措施、结局评估和随访等方面明确性较高,但在不良事件报告和统计分析方法方面信息报告不充分,存在较高的不明确风险。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 临床有效性评价 纳入的19项研究中,共15项研究报告了MSC治疗炎症性自身免疫疾病的临床有效性数据。随机效应模型的Meta分析结果显示(图3),MSC治疗炎症性自身免疫疾病总体有效性明显优于对照组($RR=1.43$, 95%CI: 0.94~2.18),但差异未达到统计学显著性水平。研究间存在较高的异质性($I^2=74.2\%$, $P<0.0001$),提示不同研究间可能存在方法学差异、干细胞来源或疾病类型导致的结果差异。

表1 核心文献特征表

第一作者	年份	国家/地区	疾病类型	MSC来源	给药途径	研究设计	样本量(治疗/对照)	随访时间
BARNHOORN ^[11]	2019	荷兰	CD	骨髓	局部注射	随机对照, 双盲	6/15	4年
ZHANG ^[12]	2017	中国	CD	脐带	静脉注射	随机对照, 开放标签	37/38	12个月
PANÉS ^[13]	2016	欧洲/以色列	CD	脂肪	局部注射	随机对照, 双盲	103/101	52周
PANÉS ^[14]	2018	欧洲/以色列	CD	脂肪	局部注射	随机对照, 双盲	103/101	52周
ÁLVARO-GRACIA ^[15]	2016	西班牙/英国	RA	脂肪	静脉注射	随机对照, 单盲	46/7	6个月
HE ^[16]	2020	中国	RA	脐带	静脉注射	随机对照, 开放标签	30/30	12个月
SHADMANFAR ^[17]	2018	伊朗	RA	骨髓(自体)	关节腔内	随机对照, 三盲	13/15	12个月
李世梅 ^[18]	2015	中国	RA	脐带	静脉注射	随机对照	30/15	3个月
冯艳广 ^[19]	2015	中国	RA	脐带	静脉注射	单臂	15/—	3个月
DENG ^[20]	2017	中国	LN	脐带	静脉注射	随机对照, 双盲	12/6	12个月
李俊霞 ^[21]	2016	中国	LN	脐带	静脉注射	单臂	20/—	24周
曾雯 ^[22]	2016	中国	LN	脐带	肾动脉注射	随机对照	7/8	12个月
杨桂鲜 ^[23]	2014	中国	LN	脐带	静脉注射	单臂	20/—	12个月
HARRIS ^[24]	2024	美国	MS	骨髓	鞘内注射	随机对照, 双盲	24/27	12个月
RIORDAN ^[25]	2018	美国	MS	脂肪	静脉注射	单臂	20/—	12个月
LLUFRIU ^[26]	2014	西班牙	MS	骨髓(自体)	静脉注射	随机对照, 双盲交叉	5/4	12个月
LUBLIN ^[27]	2014	美国/加拿大	MS	胎盘	静脉注射	随机对照, 双盲	12/4	12个月
季兴 ^[28]	2013	中国	MS	脐带	静脉注射	随机对照	30/30	36个月
LI ^[29]	2014	中国	MS	脐带	静脉注射	随机对照	10/13	12个月

注:CD. 克罗恩病;RA. 类风湿关节炎;LN. 狼疮性肾炎;MS. 多发性硬化症。

2.3.2 安全性评价 一般不良反应(图4):共有13项研究报告了MSC治疗的一般不良反应发生情况。Meta分析结果显示MSC治疗组与对照组在一般不良反应的总体发生率上未见显著差异($RR=1.04$, 95%CI: 0.94~1.15)。研究间异质性较低($I^2=30.0\%$, $P=0.1785$),提示各研究间在一

般不良反应发生率的评估结果较为一致, MSC治疗整体安全性较好。

在严重不良事件方面(图5):共有16项研究提供了相关数据。随机效应模型分析结果提示, MSC治疗组严重不良事件发生风险稍高于对照组,但差异同样未达到统计学显著性($RR=1.20$, 95%CI:

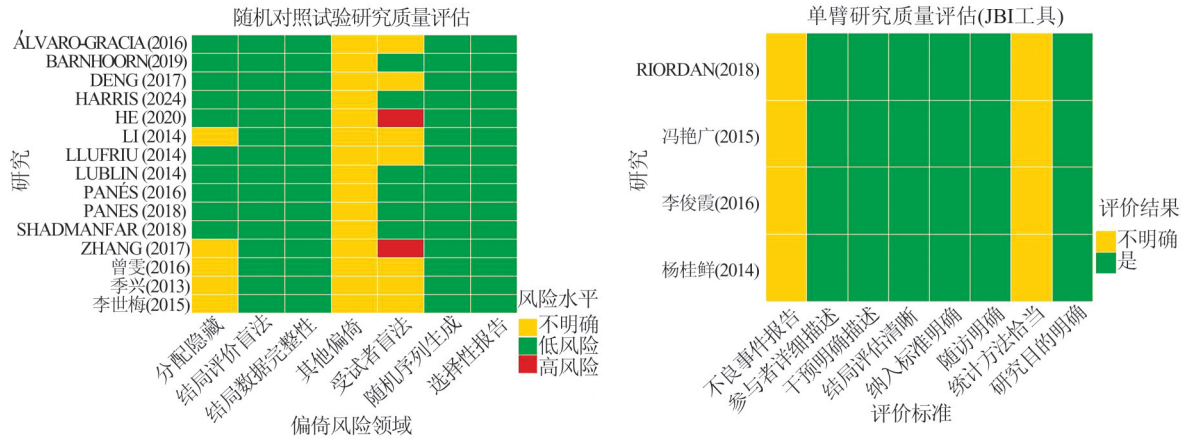


图 2 基于 Cochrane 偏倚风险评估

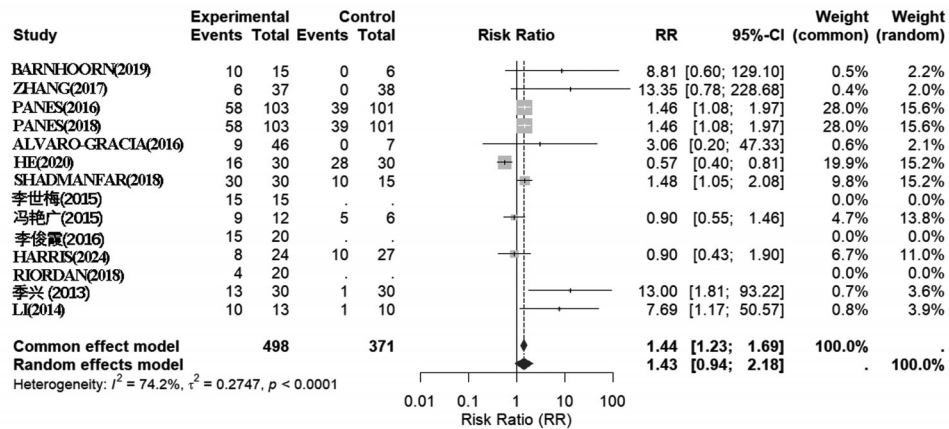


图 3 临床有效性评价森林图

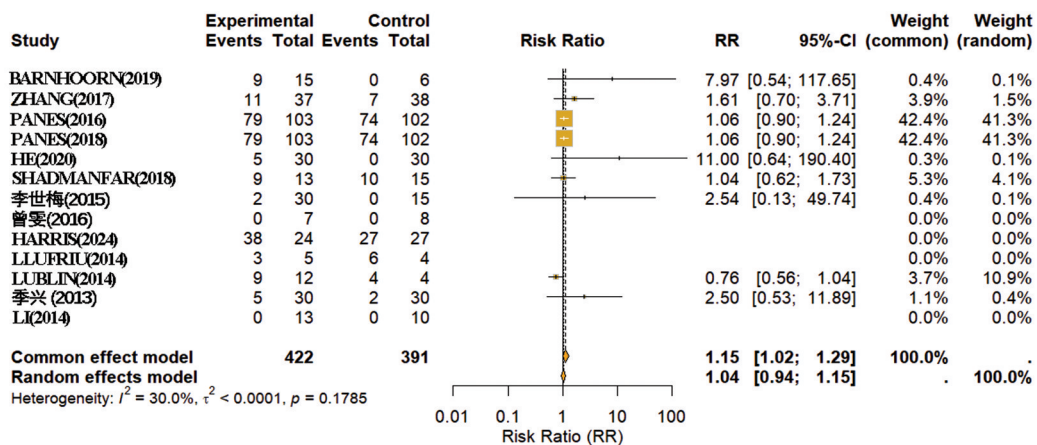


图 4 一般不良反应评价森林图

0.85~1.70),且研究间无明显异质性($I^2=0.0\%$, $P=0.5432$)。整体来看,MSC 治疗的严重不良事件发生风险较低,治疗安全性可接受。

2.4 发表偏倚评价 本研究采用漏斗图及 Egger 检验来评估纳入文献在临床有效性和安全性方面的发表偏倚情况。从有效性的漏斗图观察(图 6A),研究数据点分布不对称,提示可能存在一

定的发表偏倚风险,但 Egger 检验的回归分析(图 6B)显示,未发现显著的发表偏倚($P>0.05$),因此认为有效性分析的偏倚较小。在安全性方面,GAE 与 SAE 的漏斗图分布相对对称(图 7),数据点较均匀地分布于图中央区域,两侧偏倚不明显。因此,GAE 与 SAE 的 Meta 分析未观察到明显的发表偏倚趋势,进一步增强了研究结论的可靠性。

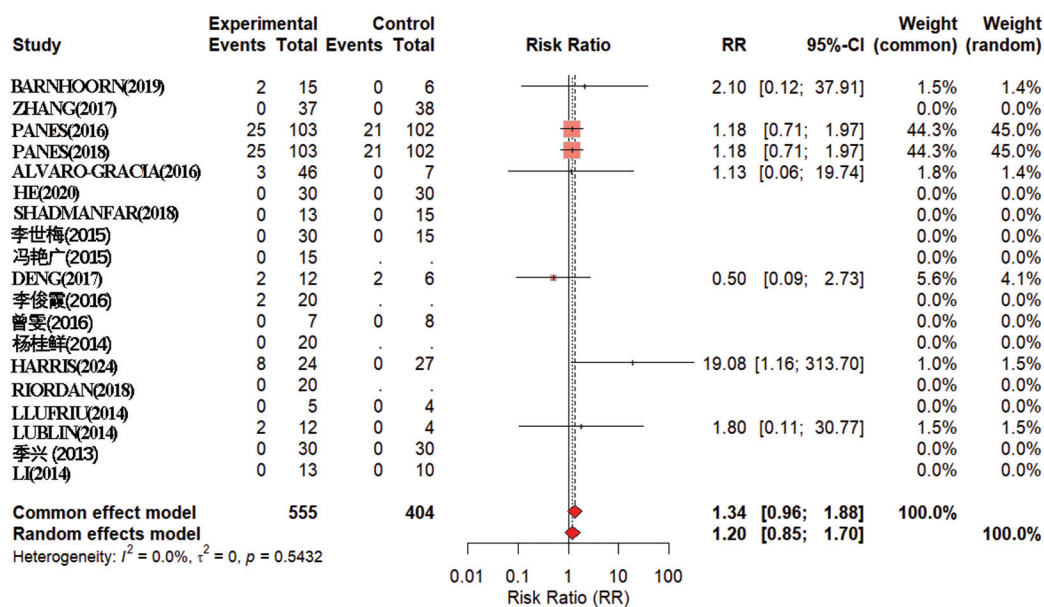
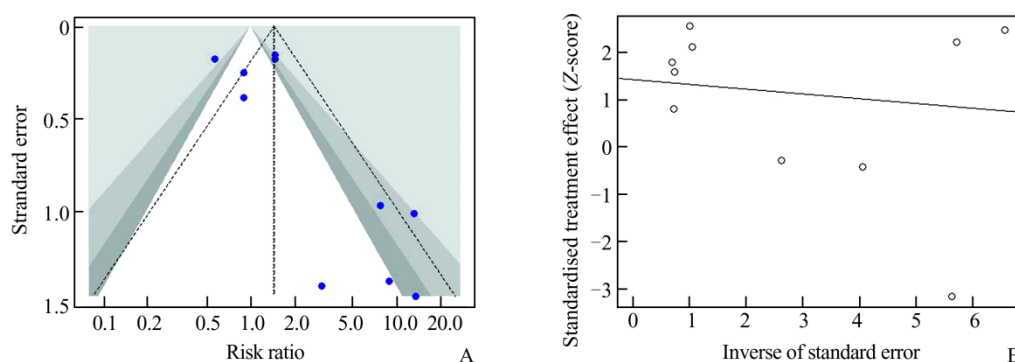
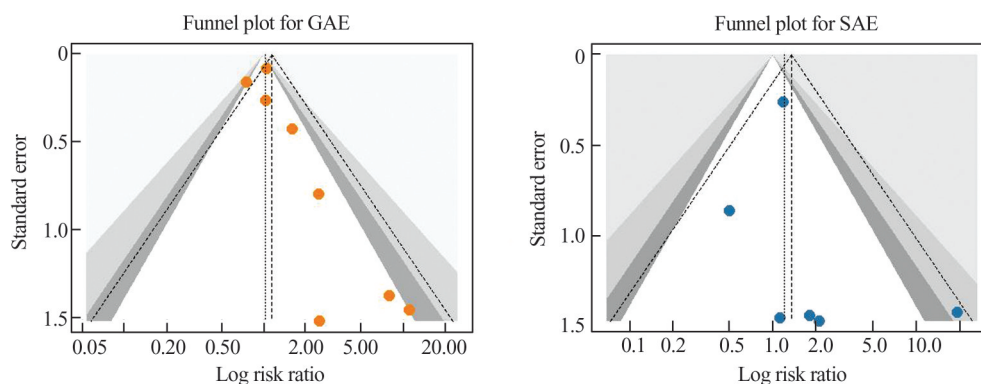


图5 严重不良事件评价森林图



A. 轮廓增强漏斗图; B. Egger回归散点图。

图6 有效性发表偏倚评价



GAE. 一般不良反应; SAE. 严重不良事件。

图7 安全性发表偏倚评价

2.5 亚组分析结果 结果显示,鉴于临床有效性 Meta 分析存在较高的异质性 ($I^2 = 74.2\%$, $P < 0.0001$),进一步以疾病类型为基础进行亚组分析(图8)。其中,CD 亚组共纳入4项研究, MSC 治疗较对照组疗效显著 ($RR = 1.49$, $95\%CI$:

$1.21 \sim 1.84$),且亚组内异质性较低 ($I^2 = 25.2\%$, $P = 0.2605$),提示 MSC 治疗 CD 的疗效较为一致且稳定。RA 亚组分析纳入4项研究,未观察到显著的疗效差异 ($RR = 1.01$, $95\%CI$: $0.43 \sim 2.37$),但亚组内异质性显著偏高 ($I^2 = 86.8\%$, $P =$

0.000 5),表明 RA 患者中不同研究间治疗效果差异较大,可能与研究方法、治疗方案或疾病严重程度相关,需进一步深入探讨。LN 亚组纳入研究数量有限,仅纳入 2 项研究,整体治疗效果不显著($RR=0.90, 95\%CI: 0.55\sim 1.46$),因研究数量较少,尚不能明确评估 MSC 对 LN 患者的总体疗效。MS 亚组分析纳入 4 项研究, MSC 治疗显示出较

强的疗效趋势($RR=3.66, 95\%CI: 0.64\sim 21.02$),但未达统计学显著水平,亚组内异质性较高($I^2=78.4\%, P=0.009\ 7$),提示 MS 患者疗效的不确定性较高,需要更多高质量研究进一步证实。亚组间差异的统计检验未达到统计学显著性($P>0.05$),提示不同疾病类型之间的疗效差异尚不明确。

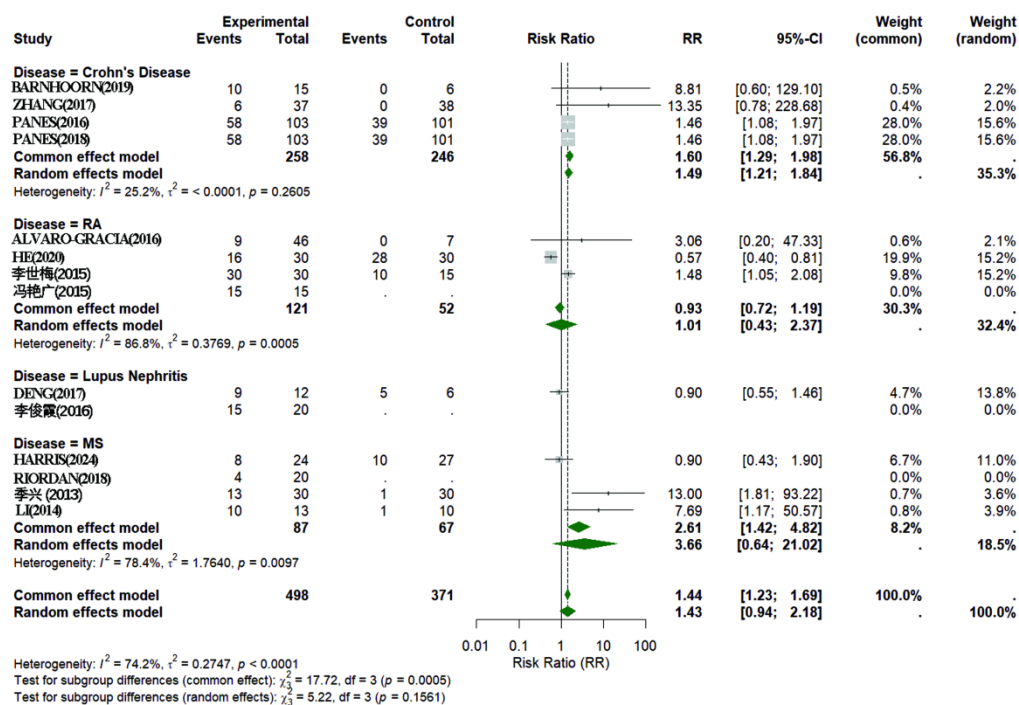


图 8 临床有效性亚组分析森林图

2.6 敏感性分析结果 为进一步验证本研究结论的稳健性,本研究从 15 篇 RCT 中完全剔除 4 篇单臂研究(第一作者分别为冯艳广、李俊霞、杨桂鲜、RIORDAN),重新进行随机效应模型合并。其整体及亚组效果如下(见图 9):整体临床有效性 $RR=1.43(95\%CI: 0.81\sim 2.52)$,异质性 $I^2=4.2\%$,与主分析 $RR=1.42(0.91\sim 2.22)$ 、 $I^2=73\%$ 高度一致,表明单臂研究对总效应量影响有限。CD 的 $RR=1.49(1.01\sim 2.21)$, $I^2=25.2\%$ 。RA 的 $RR=1.01(0.18\sim 5.58)$, $I^2=86.8\%$ 。LN 的 $RR=0.90(0.55\sim 1.46)$,无异质性。MS 的 $RR=3.66(0.09\sim 141.65)$, $I^2=78.4\%$ 。

上述敏感性分析结果与含单臂研究的主分析方向一致,进一步支持 MSC 治疗炎症性自身免疫疾病疗效的稳定性,但各病种小样本异质性仍较高,提示需更多高质量、足量样本的 RCT 加以验证。

3 讨论

3.1 间质干细胞临床治疗的效果评价 在所有可供合并分析的研究中(共 15 项报告了临床有效性),Meta 分析结果显示 MSC 治疗组在改善临床有效性方面虽有一定优势($RR=1.43, 95\%CI: 0.94\sim 2.18$),但差异尚未达到统计学意义。异质性检验($I^2=74.2\%, P<0.000\ 1$)提示研究间存在明显差异。研究^[7, 24]普遍认为 MSC 具有多向分化潜能与免疫调控功能,能够在一定程度上缓解炎症反应并促进受损组织修复。然而,在具体临床环境中,由于不同疾病的病理机制、机体免疫微环境以及患者个体化差异较大, MSC 所能发挥的治疗效应仍不尽相同^[30-31]。此外,从亚组分析可见, MSC 治疗在不同疾病中的临床疗效并不一致,表现出较大的异质性与不确定性。影响其疗效的因素除疾病本身的发病机制和严重程度外,还包括 MSC 的来源(如脐带、骨髓、脂肪组织等)、细胞制剂的质量控制、剂

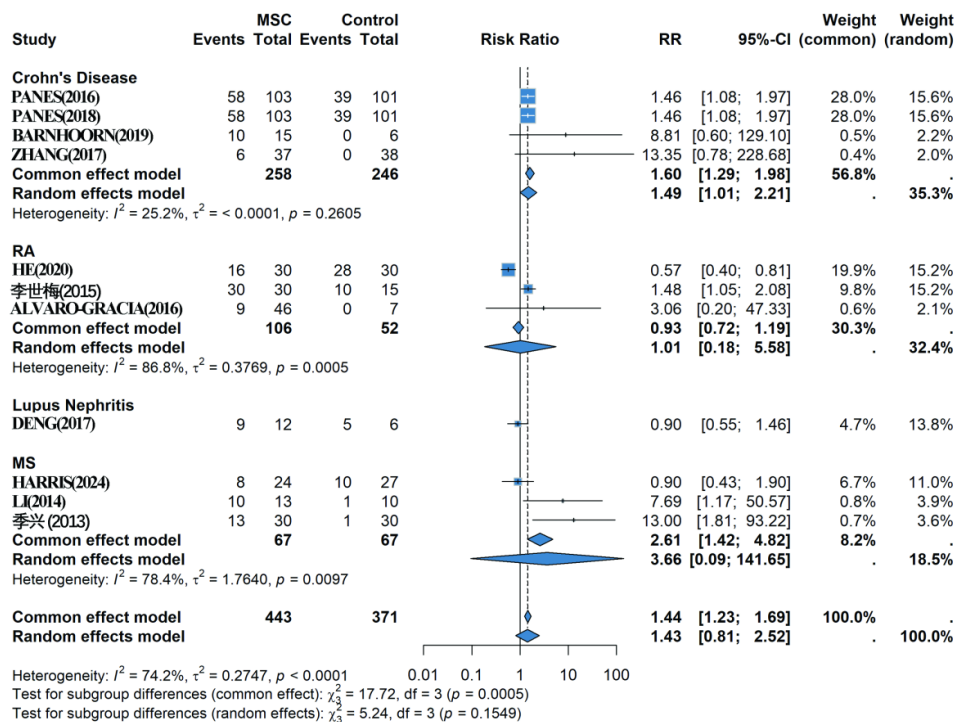


图9 敏感性分析森林图

量、注射途径(静脉、局部、鞘内等)、随访时长及合并用药等差异。

3.2 临床治疗的安全性与风险评估 本研究在13项可供合并分析的研究中发现, MSC组与对照组在一般不良反应发生率方面差异不大($RR=1.04$, $95\%CI: 0.94\sim 1.15$), 研究间异质性较低($I^2=30.0\%$, $P=0.1785$)^[1-4,6-8,10,14,16-19]。常见一般不良反应包括发热、轻微过敏反应、注射部位疼痛等, 未见明显严重或难以控制的副作用^[32]。这一结果提示在合理的细胞剂量与治疗周期内, MSC治疗具有较好的耐受性。在纳入的16项研究中(绝大多数为RCT), MSC组的严重不良事件发生风险略高于对照组($RR=1.20$, $95\%CI: 0.85\sim 1.70$), 但差异无统计学意义, 且研究间异质性极低($I^2=0.0\%$, $P=0.5432$)^[1-4,6-8,10,12,14,16-19]。常见严重不良事件多与原发疾病进展或并发症相关, 也包括极个别发生与免疫过度抑制和感染风险上升等潜在关联^[33-34]。基于目前证据, MSC治疗在短期随访(3个月~1年)及中长期随访(最长达4年)内并未表现出明显安全隐患。但由于细胞治疗本身仍具有一定的生物学复杂性, 长期安全性仍需更大样本量与更长观察周期的研究中进一步确认。

3.3 研究局限性与展望 本研究存在如下局限性, 首先纳入文献在疾病类型、MSC来源、细胞制备工艺、给药频次及随访时长等方面差异显著, Meta

分析结果的稳健性受到一定影响。其次, 部分亚组研究数量偏少, 如LN仅纳入2篇文献, 难以得出稳健的结论。对于RA和MS, 也存在异质性过高或样本量不足的问题。此外, 试验设计质量有待提升部分研究为单臂研究或缺乏严格的随机/盲法流程, 导致偏倚风险难以排除。

基于本研究结果, 未来在MSC治疗炎症性自身免疫疾病方面的研究可着重于大规模、多中心、高质量RCT, 进一步细化并统一MSC制备标准、给药方案及疗程等要素, 以降低研究间异质性并提升证据等级。针对MSC制剂的特殊性, 探讨可行的双盲或三盲实施路径, 完善分配隐藏与盲法评估流程, 减少主观和客观评估偏倚。同时, 深入机制研究联合基础研究与临床试验, 从免疫学与分子生物学层面阐明MSC对不同靶器官和免疫细胞群的调控机制, 为优化和个性化临床应用提供理论支撑。

综上所述, 本研究基于19篇文献的系统检索与Meta分析显示, 在不同炎症性自身免疫疾病中, MSC治疗整体上虽呈现一定临床改善趋势, 但尚未达到统计学显著性的统一结论; 安全性方面, 未见一般不良反应与严重不良事件显著增加。亚组分析指出, 其在CD人群中可能更为敏感, 而RA、MS及LN的疗效因现有研究有限且异质性较高尚不明确。整体而言, MSC治疗在炎症性自身免疫疾病领域的潜力值得肯定, 但仍需在更严谨的随机对照试

验和更长周期的随访中进一步验证其临床价值与长期安全性。通过优化MSC制备技术、完善试验设计以及深入探索作用机制,将有望推动MSC在炎症性自身免疫疾病中的规范化应用,为患者提供更安全与有效的治疗新选择。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

参考文献

- [1] AN R, ZHU Z Y, CHEN Y Y, et al. MSCs suppress macrophage necroptosis and foster liver regeneration by modulating SP1/SK1 axis in treating acute severe autoimmune hepatitis[J]. *Adv Sci*, 2025, 12(12): 2408974.
- [2] MA K S, WANG L T, TSAI S Y. Correspondence to: 'Combination of human umbilical cord mesenchymal (stromal) stem cell transplantation with IFN- γ treatment synergistically improves the clinical outcomes of patients with rheumatoid arthritis'[J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(10): e206.
- [3] ZHANG B, LAI R C, SIM W K, et al. Therapeutic efficacy of mesenchymal stem/stromal cell small extracellular vesicles in alleviating arthritic progression by restoring macrophage balance[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(10): 1501.
- [4] WU D X, LU S J, HU J Y, et al. Calciphylaxis: Ongoing challenges and treatment opportunities with mesenchymal stem cells[J]. *J Mol Cell Biol*, 2025: mja009.
- [5] WANG W Q, WANG R, LI C X. Hematopoietic stem cell translation for relapse of psoriasis. Systematic review[J]. *Arch Dermatol Res*, 2025, 317(1): 740.
- [6] 赫天. COX-2联合TGF- β 3基因调控人骨髓间充质干细胞治疗类风湿关节炎的实验研究[D]. 北京: 中国协和医科大学, 2022: 1-89.
HE T. Experimental study on COX-2 combined with TGF- β 3 gene regulating human bone marrow mesenchymal stem cells in treating rheumatoid arthritis[D]. Beijing: Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, 2022: 1-89.
- [7] 史桂荣, 任博文, 张仲博, 等. 青心酮通过诱导骨髓间充质干细胞成骨分化促进大鼠骨折愈合的机制[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2025, 46(8): 986-993.
SHI G R, REN B W, ZHANG Z B, et al. Mechanism of treatment of rat femur fracture by osteogenic differentiation of rat BMSCs induced by dihydroxyacetophenone[J]. *Med J Wuhan Univ*, 2025, 46(8): 986-993.
- [8] MAJI S, MISHRA A, SRINIVASAN A, et al. Efficacy and safety of hematopoietic and mesenchymal stem cells in multiple sclerosis: A meta-analysis[J]. *Neurol Res*, 2025. DOI: 10.1080/01616412.2025.2521712.
- [9] SUN Y Q, ZHU M, QIU L M. Efficacy of mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma therapies on wound healing: A systematic review and meta-analysis[J]. *Regen Ther*, 2025, 30: 75-91.
- [10] HU J W, LIN J X. Comment on: Efficacy and safety of culture-expanded mesenchymal stromal cell therapy in the treatment of 4 types of inflammatory arthritis: A systematic review and meta-analysis of 36 randomized controlled trials[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2025, 74: 152763.
- [11] BARNHOORN M C, WASSER M N J M, ROELOFS H, et al. Long-term evaluation of allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stromal cell therapy for Crohn's disease perianal fistulas[J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 14(1): 64-70.
- [12] ZHANG J, LV S M, LIU X J, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell treatment for Crohn's disease: A randomized controlled clinical trial[J]. *Gut Liver*, 2018, 12(1): 73-78.
- [13] PANÉS J, GARCÍA-OLMO D, VAN ASSCHE G, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: A phase 3 randomised, double-blind controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 388(10051): 1281-1290.
- [14] PANÉS J, GARCÍA-OLMO D, VAN ASSCHE G, et al. Long-term efficacy and safety of stem cell therapy (Cx601) for complex perianal fistulas in patients with Crohn's disease[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(5): 1334-1342. e4.
- [15] ÁLVARO-GRACIA J M, JOVER J A, GARCÍA-VICUÑA R, et al. Intravenous administration of expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells in refractory rheumatoid arthritis (Cx611): Results of a multicentre, dose escalation, randomised, single-blind, placebo-controlled phase I b/II a clinical trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(1): 196-202.
- [16] HE X, YANG Y, YAO M W, et al. Combination of human umbilical cord mesenchymal stem (stromal) cell transplantation with IFN- γ treatment synergistically improves the clinical outcomes of patients with rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(10): 1298-1304.
- [17] SHADMANFAR S, LABIBZADEH N, EMAD-DIN M, et al. Intra-articular knee implantation of autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in rheumatoid arthritis patients with knee involvement: Results of a randomized, triple-blind, placebo-controlled phase 1/2 clinical trial[J]. *Cytotherapy*, 2018, 20(4): 499-506.
- [18] 李世梅, 王黎明, 李铭, 等. 中药前期干预脐带间充质干细胞治疗类风湿关节炎临床疗效观察[J]. *陕西中*

- 医, 2015, 36(1): 26-28.
- LI S M, WANG L M, LI M, et al. Clinical observation on early intervention of traditional Chinese medicine on umbilical cord mesenchymal stem cells in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Shaanxi J Tradit Chin Med*, 2015, 36(1): 26-28.
- [19] 冯艳广, 魏琴, 刘小军, 等. 间充质干细胞治疗难治性类风湿关节炎的临床研究[J]. *中国实用医药*, 2015, 10(32): 38-39.
- FENG Y G, WEI Q, LIU X J, et al. Clinical study of mesenchymal stem cells in the treatment of refractory rheumatoid arthritis[J]. *China Pract Med*, 2015, 10(32): 38-39.
- [20] DENG D Q, ZHANG P L, GUO Y, et al. A randomised double-blind, placebo-controlled trial of allogeneic umbilical cord-derived mesenchymal stem cell for lupus nephritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(8): 1436-1439.
- [21] 李俊霞, 林强, 陈建, 等. 脐带间充质干细胞对增殖型狼疮性肾炎的临床疗效观察[J]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2016, 6(3): 174-178.
- LI J X, LIN Q, CHEN J, et al. Efficacy and safety of umbilical cord mesenchymal stem cells on proliferative lupus nephritis[J]. *Chin J Cell Stem Cell Electron Ed*, 2016, 6(3): 174-178.
- [22] 曾雯, 胡英, 杨霞, 等. 间充质干细胞联合吗替麦考酚酯治疗狼疮性肾炎的临床效果[J]. *中国当代医药*, 2016, 23(7): 67-70.
- ZENG W, HU Y, YANG X, et al. Clinical effect of mesenchymal stem cells combined with mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis[J]. *China Mod Med*, 2016, 23(7): 67-70.
- [23] 杨桂鲜, 潘丽萍, 陈志琴, 等. 脐带间充质干细胞移植治疗狼疮性肾炎的临床疗效[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(17): 2779-2781.
- YANG G X, PAN L P, CHEN Z Q, et al. Clinical efficacy of umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation in the treatment of lupus nephritis[J]. *J Pract Med*, 2014, 30(17): 2779-2781.
- [24] HARRIS V K, STARK J, WILLIAMS A, et al. Efficacy of intrathecal mesenchymal stem cell-neural progenitor therapy in progressive MS: Results from a phase II, randomized, placebo-controlled clinical trial[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 151.
- [25] RIORDAN N H, MORALES I, FERNÁNDEZ G, et al. Clinical feasibility of umbilical cord tissue-derived mesenchymal stem cells in the treatment of multiple sclerosis [J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 57.
- [26] LLUFRIU S, SEPÚLVEDA M, BLANCO Y, et al. Randomized placebo-controlled phase II trial of autologous mesenchymal stem cells in multiple sclerosis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e113936.
- [27] LUBLIN F D, BOWEN J D, HUDDLESTONE J, et al. Human placenta-derived cells (PDA-001) for the treatment of adults with multiple sclerosis: A randomized, placebo-controlled, multiple-dose study [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2014, 3(6): 696-704.
- [28] 季兴, 李波, 李婧, 等. 脐带间充质干细胞联合利妥昔单抗治疗多发性硬化症 30 例临床观察[J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(17): 3307-3310.
- JI X, LI B, LI J, et al. Clinical observation of UC-MSC combined with RTX in treating patients with MS[J]. *Prog Mod Biomed*, 2013, 13(17): 3307-3310.
- [29] LI J F, ZHANG D J, GENG T C, et al. The potential of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells as a novel cellular therapy for multiple sclerosis[J]. *Cell Transplant*, 2014, 23(Suppl 1): S113-S122.
- [30] HAGHMORAD D, KHALEGHIAN A, ESLAMI M, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells to ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis *via* modifying expression patterns of miRNAs[J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(12): 9971-9984.
- [31] HUANG R F, JIA B, SU D D, et al. Plant exosomes fused with engineered mesenchymal stem cell-derived nanovesicles for synergistic therapy of autoimmune skin disorders[J]. *J Extracell Vesicles*, 2023, 12(10): e12361.
- [32] 王佃亮. 脐带间充质干细胞制剂的质量管理及有效性和安全性[J]. *转化医学杂志*, 2020, 9(2): 65-69.
- WANG D L. The quality management, efficacy and safety of umbilical cord mesenchymal stem cell drug[J]. *Transl Med J*, 2020, 9(2): 65-69.
- [33] 罗鹏, 吴钊, 陈佳伟. LncRNA NEAT1 通过 miR-195-5p/TXNIP 轴对人骨髓间充质干细胞成骨分化的影响[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2024, 45(11): 1297-1303.
- LUO P, WU F, CHEN J W. Effect of LncRNA NEAT1 on osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells through miR-195-5p/TXNIP axis[J]. *Med J Wuhan Univ*, 2024, 45(11): 1297-1303.
- [34] 王丽蓉, 张宗泽, 陈畅. 骨髓间充质干细胞在慢性疼痛治疗中的研究进展[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2022, 43(3): 517-520.
- WANG L R, ZHANG Z Z, CHEN C. Research progress of bone marrow mesenchymal stem cells in the treatment of chronic pain[J]. *Med J Wuhan Univ*, 2022, 43(3): 517-520.

(2025-06-14 收稿)

编辑 沈建国