

## 脐带间充质干细胞治疗结缔组织病不良反应分析

汤郁<sup>1</sup>,雷芳<sup>2</sup>,宋东明<sup>1</sup>,裘影影<sup>1</sup>,芮金兵<sup>1</sup>,费小明<sup>2</sup>,李晶<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>江苏大学附属医院风湿科,<sup>2</sup>血液科,江苏 镇江 212001)

**[摘要]** 目的:探讨脐带间充质干细胞(UC-MSC)治疗结缔组织病的安全性。方法:80 例次接受 UC-MSC 静脉输注治疗的结缔组织病患者作为研究对象,按不同病种、一次及多次治疗、血沉、补体进行分组,统计分析各种不良反应的发生率,并对不良反应的危险因素进行 Logistic 多因素回归分析,判断具有独立作用的危险因素。结果:发生不良反应 36 例次,发生率为 45.0%(36/80);其中发热最多,占总体不良反应的 58.3%(21/36),其余分别为头痛、头昏、乏力、恶心、胸闷、潮红、口干和肌肉酸痛。系统性红斑狼疮(SLE)患者中发热占 42.9%,非 SLE 组患者中发热占 17.3%,SLE 组发热概率明显高于非 SLE 组( $\chi^2=6.137, P=0.013$ )。一次治疗组有反应的例次 22 例(61.1%),多次治疗组有反应的例次 15 例(34.1%),一次治疗组不良反应发生率高于多次治疗组,两组之间比较差异具有统计学意义( $\chi^2=5.815, P=0.016$ );不同年龄、性别、血沉下降和血沉正常、低补体和正常补体组别之间不良反应无明显差别。Logistic 多因素回归分析显示一次输注( $\beta=1.944, OR=6.985$ )、SLE 是不良反应的独立危险因素( $\beta=1.352, OR=3.863$ )。结论:UC-MSC 静脉输注治疗结缔组织病的不良反应主要为发热,SLE 和一次输注是不良反应的高危因素。

**[关键词]** 间充质干细胞;结缔组织病;不良反应

**[中图分类号]** R593.2

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2014)12-1687-03

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20141214

间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)是中胚层来源的成体干细胞,在体外具有多向分化、组织修复、免疫调节等功能<sup>[1]</sup>。近年来,已有多项研究使用脐带来源间充质干细胞(umbilical cord-derived mesenchymal stem cell, UC-MSC)治疗系统性红斑狼疮<sup>[2]</sup>(systemic lupus erythmatosus, SLE)、干燥综合征(primary sjögren syndrome, PSS)<sup>[3]</sup>、多发性肌炎/皮肌炎<sup>[4]</sup>等自身免疫疾病,取得一定疗效。本文选取接受 UC-MSC 静脉输注治疗的结缔组织病患者为研究对象,通过观察不良反应的发生情况探讨其临床使用的安全性。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

选取本院 2012 年 1 月~2014 年 6 月住院的接受 UC-MSC 输注治疗的结缔组织病患者 80 例次,其中,男 23 例次,女 57 例次,年龄 18~75 岁,平均年龄( $43 \pm 14$ )岁。其中 SLE 患者 28 例次,PSS 患者 15 例次,皮肌炎 7 例次,类风湿关节炎 7 例次,系统性

硬化症 6 例次,其它结缔组织病 17 例次。治疗 1 次的 36 例,2 次治疗的 36 例次,3 次、5 次治疗的各 1 例。

#### 1.2 方法

所有患者按  $1 \times 10^6/\text{kg}$  体重静脉输注 UC-MSC,输注前及输注后 2 d 静脉使用头孢美唑 2.0 g(每天 2 次)+左氧氟沙星 0.5(每天 1 次),输注前 15 min 予盐酸异丙嗪 25 mg 肌肉注射。UC-MSC 由无锡博雅干细胞集团提供,输注当日制备细胞悬液,4℃运输保存。部分患者初次治疗 3~6 个月后进行第 2 次治疗,部分患者共治疗 3 次和 5 次。

#### 1.3 统计学方法

采用 SPSS16.0 统计软件进行分析,对于不良反应发生情况间比较采用 Pearson  $\chi^2$  检验;全身不良反应的危险因素先进行单因素分析,筛选出一部分有意义的变量( $P < 0.05$ )进行多因素 Logistic 回归模型分析,计算 OR 值和 95%可信限。 $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

#### 2.1 不良反应发生情况

所有 80 例次患者中发生不良反应的 36 例次,其中发热 21 例次,其中低热、中等度发热和寒战高热各 7 例;头痛 5 例次;乏力、胸闷各 2 例次;头昏、恶心、潮红、口干、四肢酸痛各 1 例次。输注后 1 周,1

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81202358);镇江市社会发展项目(SH2013028);2013 年镇江市学术技术带头人专项基金

\*通信作者 (Corresponding author), E-mail: zjljijing@hotmail.com

例发生可能与输注有关的带状疱疹病毒感染,输注后3~4个月后,3例分别发生结核性胸膜炎、肺部感染和肝脓肿感染,感染是否与输注有关尚不明确。

## 2.2 发热情况分析

SLE患者中发热占患者总数的42.9%,PSS患者中发热率为13.3%,其他疾病患者发热率为35.0%。将患者分为SLE组和非SLE组,SLE组发热概率高于非SLE组(42.8% vs 17.3%, $\chi^2=6.137$ , $P=0.013$ )。

## 2.3 不同组别不良反应分析

将患者分为青年、中年及老年、男性或女性、一次及多次治疗、ESR>20 mm/h或ESR<20 mm/h、补体C3<0.87 g/L和正常补体组。不同年龄、性别、ESR>20 mm/h与ESR<20 mm/h、C3<0.87 g/L和正常补体组之间不良反应发生率无明显差异。一次治疗组不良反应发生率明显低于多次治疗组,差异具有统计学意义( $\chi^2=5.815$ , $P=0.016$ ,表1)。

表1 不同组别之间不良反应分析

分组	有反应	无反应	$\chi^2$ 值	P值
年龄(岁)				
18~44	23	23	2.779	0.096
45~59	10	14		
60~75	2	8		
性别				
女	29	28	1.708	0.191
男	8	15		
ESR(mm/h)				
>20	16	13	1.902	0.168
≤20	20	31		
C3(g/L)				
<0.87	18	8	2.992	0.084
>0.87	20	34		
输注次数				
一次	22	14	5.815	0.016
多次	15	29		

## 2.4 不良反应发生的危险因素分析

将SLE和非SLE组、一次输注及多次输注,血清补体水平作为因变量,将是否发生不良反应作为应变量,进行多因素Logistic分析,结果显示一次输注、SLE是不良反应的独立危险因素(表2)。

表2 多因素Logistic回归分析

	$\beta$	P	OR	95%CI
SLE组	1.352	0.013	3.863	1.336~11.168
一次治疗组	1.944	0.002	6.985	2.006~24.316
对照组	-2.065	0.001	0.127	

## 3 讨论

目前已有多个MSC治疗结缔组织病的临床研究,总体报道静脉输注的不良反应该少<sup>[5-6]</sup>。本研究显示80例次输注UC-MSC未见严重不良反应。最常见的不良反应为发热,其中高热均伴有寒战,约发生在输注后15~20 min。发热为一过性的,12 h后好转;部分发热伴有头痛,本研究将这一部分患者归入发热范畴之类,不伴发热的头痛方考虑为输注引起的头痛。MSC不具有MHC-II类抗原<sup>[7]</sup>,免疫原性低,一般不会引起排斥反应。尽管细胞经过严格的筛选,不具有目前可测出的致热源,但一些无法检测出的致热源仍可能是不良反应,尤其是发热的原因;细胞保存液中含有人血白蛋白,也可能与不良反应有关;另外,引起发热的原因可能为一些细胞碎片、输液反应等。

输注的80例次中,病种人数最多的为SLE,占病例总数的35%。SLE、PSS和其他疾病之间发生发热的患者所占比例存在差别。由于PSS及其他组例数较少,在统计学上不具有意义,因此本文将病种重新区分为SLE组和非SLE组,结果发现SLE患者不良反应发生率明显高于非SLE患者,多因素回归分析同样表明,SLE是发生不良反应的危险因素。其具体原因尚不清楚,是否与SLE患者的年龄性别特点(大都为年轻女性)、服用药物较多及疾病本身的病理特点等有关。进一步的研究需要扩大各种疾病的样本量,亦不能排除其他疾病与不良反应发生有关。补体C3是SLE、PSS等自身免疫疾病血管炎指标,C3降低往往是疾病活动的指标<sup>[8]</sup>。本研究中低补体组不良反应发生率69.23%高于补体正常组37.03%, $P=0.08$ ,按 $P<0.05$ 不具有统计学意义;如扩大样本数,则有可能得到有差异的结果。提示SLE疾病本身可能与不良反应发生有关。

UC-MSC输注之前予抗生素预防性治疗,因此输液反应也可能是造成输注MSC不良反应的原因。生理盐水等液体中的杂质致热源、无菌操作不严格等是输液反应的主要因素<sup>[9]</sup>。但本研究中一次输注患者不良反应的发生率高于多次治疗组,不符合本文输液反应的推测。

MSC具有免疫调节作用,对T、B淋巴细胞的功能均具有一定的抑制作用<sup>[10]</sup>,目前尚无输注后感染的报道。本组输注后3~4个月3例发生了不同部位的感染:1例为结核感染、1例为肝脓肿、1例因重症肺炎死亡;该3例分别在输注后加用了美罗

华、MTX、CTX 等免疫抑制剂治疗,其感染与输注 UC-MSc 的关系尚不能明确。1 例在输注后 1 周发生带状疱疹感染,且未使用免疫抑制药物,考虑感染可能与输注有关。MSc 输注后感染,尤其是机会菌感染值得引起重视。

[参考文献]

[1] Wang S, Qu X, Zhao RC, et al. Mesenchymal stem cells hold promise for regenerative Medicine[J]. *Front Med*, 2011, 5(4):372-378

[2] Wang D, Li J, Zhang Y, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in active and refractory systemic lupus erythematosus: a multicenter clinical study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(2):R79

[3] Xu J, Wang D, Liu D, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell treatment alleviates experimental and clinical Sj gren syndrome[J]. *Blood*, 2012, 120(15):3142-3151

[4] Wang D, Zhang H, Cao M. Efficacy of allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in patients with drug-resistant polymyositis and dermatomyositis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(7):1285-1288

[5] Gu F, Wang D, Zhang H, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation for lupus nephritis patients refractory to conventional therapy[J]. *Clin Rheumatol*, 2014, 33(11):1611-1619

[6] Wang L, Wang L, Cong X, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell therapy for patients with active rheumatoid arthritis: safety and efficacy[J]. *Stem Cells Dev*, 2013, 22(24):3192-3202

[7] Cipriani P, Carubbi F, Liakouli V. Stem cells in autoimmune diseases: Implications for pathogenesis and future trends in therapy[J]. *Autoimmunity Reviews*, 2013, 12(2013):709-716

[8] Giles BM, Boackle SA. Linking complement and anti-ds-DNA antibodies in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus[J]. *Immunol Res*, 2013, 55(1-3):10-21

[9] 司继刚. 静脉输液引起的不良反应解析及对策[J]. *中国药物价*, 2014, 31(1):42-45

[10] Wang L, Zhao Y, Shi S. Interplay between mesenchymal stem cells and lymphocytes: Implications for immunotherapy and tissue regeneration[J]. *J Dent Res*, 2012, 91(11):1003-1010

[收稿日期] 201408-11

.....

(上接第 1686 页)

[3] De Divitiis E, Laws Jr E R. The Transnasal versus Transcranial Approach to Lesions of the Anterior Skull Base[J]. *World neurosurgery*, 2013, 80(6):728-731

[4] Dunn I F, Bi W L, Erkmén K, et al. Medial acoustic neuromas: clinical and surgical implications: Clinical article[J]. *Neurosurgery*, 2014, 120(5):1095-1104

[5] 林和璞, 马晓东, 郭胜利, 等. 多模态功能神经导航辅助下的术中磁共振在脑功能区胶质瘤手术中的应用[J]. *临床神经外科杂志*, 2013, 10(2):97-99

[6] Felisati G, Pipolo C, Maccari A, et al. Transnasal 3D endoscopic skull base surgery: questionnaire-based analysis of the learning curve in 52 procedures[J]. *European*

*Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2013, 270(8):2249 - 2253

[7] 高维涛, 李 放. 神经电生理监测在腰椎手术中的应用[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2012, 22(9):861-864

[8] 蒋宇钢, 周 倩, 张明铭. 电生理监测及光学成像定位显微手术切除中央沟区脑胶质瘤[J]. *中华显微外科杂志*, 2011, 34(3):198-200

[9] Patel S, Nuño M, Mukherjee D, et al. Trends in surgical use and associated patient outcomes in the treatment of acoustic neuroma[J]. *World neurosurgery*, 2013, 80(1):142-147

[收稿日期] 2014-07-13