



间充质干细胞治疗慢性阻塞性肺病的安慰剂对照、随机临床试验

Daniel J. Weiss, MD, PhD; Richard Casaburi, PhD, MD, FCCP; Robin Flannery; Michelle LeRoux-Williams, PhD; and Donald P. Tashkin, MD, FCCP

背景 COPD 是影响全球的破坏性疾病。由于该疾病的发病机制包含慢性肺部和系统性炎症反应，因此全身性给予间充质干细胞 (MCSs) 产生的抗炎作用可能减轻 COPD 疾病的炎症反应，从而达到改善肺功能和生活质量的目的。

目的 本研究旨在评估中重度 COPD 患者全身性给予 MCSs 治疗的安全性及有效性。

方法 6 个中心总计 62 例患者被随机、双盲分配至治疗组，给予静脉注射同种异体 MCSs (Prochymal; 由 Osiris 治疗公司提供)，或分配至空白对照组。患者给予每月 1 次总计 4 次静脉注射药物 (100×10^6 细胞 / 剂)，随后按第 1 次注射时间开始进行为期 2y 的随访。终点评估包括全面安全评估、肺功能检查 (PFT)、包括问卷、6 分钟步行试验 (6MWT) 在内的生活质量评价指标以及全身炎症反应评价。

结果 所有的研究患者完成了静脉治疗，74% 的患者完成了 2y 随访。期间未出现与 MSCs 治疗相关的毒性反应、死亡或严重不良反应。MCSs 治疗患者的总体不良反应、COPD 急性发作次数以及疾病恶化程度无明显差异。MCSs 治疗患者的 PFT 和生活质量指数无明显变化；但治疗前 C 反应蛋白 (CRP) 水平升高的患者，在 MSCs 治疗早期就观测到 CRP 水平明显下降。

结论 本研究的结果提示中重度 COPD 患者给予全身性 MSCs 治疗是安全的，并且该研究也为后续的细胞治疗研究打下了基础。

试验注册 国家临床试验号：NCT00683722；URL：www.clinicaltrials.gov

缩略语 6MWT = 6 分钟步行试验；AE = 不良事件；CRP = C 反应蛋白；GVHD = 移植物抗宿主病；HLA = 人类白细胞抗原；IFN- γ = 干扰素 γ ；MSCs = 间充质干细胞；QOL = 生活质量；TGF- β = 转化生长因子 β ；TNF- α = 肿瘤坏死因子 α

COPD, 包含慢性支气管炎及肺气肿, 是美国第 3 位死亡原因, 2005 年美国有超过 126 000 例患者死于 COPD (平均每 20 例死者中有 1 例死于 COPD)^[1]。COPD 的病死率仍在不断增长, 预计至 2020 年 COPD 将成为全球第 3 位死因^[2, 3]。同时对医疗支出及疾病相关的生产力降低造成巨大的经济压力。因此, 研发新的 COPD 治疗手段是极为重要和必须的。

从骨髓、脂肪和其他组织分离出的间充质干细胞 (MSCs) 具有调节包括 T 细胞、B 细胞、树突状细胞和 NK 细胞在内的免疫效应细胞的潜在作用^[4~8]。分离得到的 MSCs 持续性低表达 HLA-I 类抗原, 而不表达 HLA-II 类抗原或 CD40、CD80 和 CD86 刺激分子分化群, 因此 MSCs 不能触发 T 细胞激活^[6~8]。这一特性允许同种异体 MSCs 治疗不需要供受体匹配。尽管关于不同疾病中 MSCs 在炎症反应中的作用机制并不完全明了, 目前已经开展了多项利用自体或同种异体 MSCs 治疗免疫调节疾病的临床研究, 包括移植抗宿主病 (GVHD)、多发性硬化和 1 型糖尿病等^[9~12]。

早先利用啮齿类动物进行的研究提示, 全身性和局部气道 MSCs 给药都对包括 COPD 在内的肺病部疾病产生治疗效果^[13~21]。因此我们的假

设是, MSCs 可能以减轻 COPD 患者肺部及全身慢性炎症反应, 从而达到改善肺功能及生活质量 (QOL) 的效果。Osiris 治疗医药公司生产的试验用药 Prochymal 含有体外培养的健康成年供者提供的骨髓来源的 MSCs, 早先的临床研究证实其具有很好的安全性^[22~25]。Prochymal 在美国以外已取得适应证为 GVHD 的市场授权。本项研究的主要目的是评价中重度 COPD 患者全身性使用 MSCs 的安全性; 其次是评价 MSCs 的有效性及对循环中炎症介质的作用。

材 料 和 方 法

研究设计及监督

本研究采用前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照设计, 研究对象招募自美国 6 家不同的机构。参与研究的机构都由机构审查委员会批准, 得到每例受试者的同意并签署知情同意书。由独立的数据安全监视委员会监督临床进展及批准数据修改。本研究 (NCT00683722) 严格遵循赫尔辛基宣言修订版执行^[26]。

患者的入选标准

合格受试者为: 年龄为 40 ~ 80 岁中重度的 COPD 患者 (GOLD 标准 II 或 III 级^[27]), 吸烟 > 10 包-y (既往或仍在吸烟者), 支气管舒张剂吸入后 $FEV_1 / FVC < 70\%$ 、且 $FEV_1 = 30\% \sim 70\%$ 预计值^[27]。主要纳入和排除标准参见表 1。

研究方法

入选患者按 1 : 1 集中随机分配为非 HLA 匹配同种异体 MSCs 治疗组 (Prochymal; 由 Osiris 治疗公司提供) 或安慰剂 (空白) 对照组。于第 0, 30, 60, 90 天给予治疗 (图 1)。MSCs 的治疗剂量为 100×10^6 细胞 / 剂, 最大输注速度为 2.0×10^6 细胞 / min。安慰剂组患者注射与 MSCs 治疗组等同剂量的空白试剂。每次注射大约 1 h 完成。

From the Vermont Lung Center (Dr Weiss), University of Vermont College of Medicine, Burlington, VT; Los Angeles Biomedical Research Institute (Dr Casaburi), Harbor-University of California, Los Angeles (UCLA) Medical Center, Torrance, CA; Osiris Therapeutics Inc (Ms Flannery and Dr LeRoux-Williams), Columbia, MD; and the David Geffen School of Medicine (Dr Tashkin), UCLA, Los Angeles, CA.

Osiris Therapeutics Inc provided funding for the investigation.

Correspondence to: Daniel J. Weiss, MD, PhD, University of Vermont College of Medicine, 226 Health Science Research Facility, Burlington, VT 05405; e-mail: dweiss@uvm.edu

表 1 研究对象的纳入、排除标准

标 准	标 准
<p>纳入标准</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 根据 GOLD 标准诊断为中或重度 COPD (II ~ III级) 2. 使用支气管舒张剂后 FEV₁ / FVC < 3.1 3. 使用支气管舒张剂后 FEV₁ 占预计值百分比 ≥ 30%, < 70% 4. 40 ~ 80 岁 (包含), 男性或女性, 任何种族 5. 目前或既往是吸烟者, 吸烟史 ≥ 10 y 或 > 10 包 -y <p>排除标准</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 支气管哮喘或其他非 COPD 肺部疾病 (如, 限制性肺病、结节病、结核、特发性肺间质纤维化、支气管扩张或肺癌) 2. 诊断为 α₁- 抗胰蛋白酶缺乏或基因携带者 3. 体重 ≥ 150 kg 或 ≤ 40 kg 4. 活动性感染需要全身抗感染治疗 5. 活动性分枝杆菌感染 6. 严重的 COPD 急性发作需要抗感染治疗, 或入选前 4 wk 内有住院史 7. 4 wk 内有机械通气史 8. 筛选至随机化期间 FEV₁ 绝对值变化 ≥ 20%, 且 ≥ 225 mL 9. 哺乳期、怀孕或研究期间准备怀孕 10. 有生育能力, 并且拒绝避孕措施 11. 与 COPD 无关, 但临床相关、未控制的疾病状态 (如, 血液系统、肾脏、肝脏、神经系统或代谢系统) 12. 筛查时 AST 或 ALT ≥ 2.5 倍正常参考值上限 13. 筛查时胆红素 ≥ 2.0 倍正常参考值上限 	<ol style="list-style-type: none"> 14. 血肌酐 ≥ 2.0 mg / dL 15. HIV 或肝炎病毒感染 16. 有记录的未控制的心功能衰竭, LVEF ≤ 40% 17. 左源性肺动脉高压 (二尖瓣狭窄、左心室肥大、任何显著的左心疾病) 18. 房颤或显著的先天性心脏缺陷 / 疾病 19. 筛查时 12 导联心电图提示 QTc > 450 ms 20. 筛查前 4 wk 内曾使用研究药物 (未经 FDA 批准) 21. 筛查前 3 mo 内曾使用 TNF 抑制剂 22. 筛查前使用至少 8wk 的免疫抑制药物 (如, 硫唑嘌呤、甲氨蝶呤) 并未达到药物稳态 23. 筛查前 4 wk 使用泼尼松 ≥ 20 mg / d 24. 筛查前 3 mo 内进行肺康复治疗, 或研究开始后 6 mo 准备进行肺康复治疗 25. 对牛或猪生物制品过敏 26. 有证据的活动性恶性肿瘤, 或有未进入缓解期至少 5 y 的活动性恶性肿瘤病史 (除外皮肤基底细胞和鳞状细胞癌), 肺癌病史 27. 明显活动性、慢性炎症性疾病 (如, 活动性类风湿关节炎、胶原血管疾病) 28. 研究者认为患者的临床状态不适合参与临床试验 29. 不能进行研究所需的评估检查 (如, 需要行动协助) 30. 预计生存期 ≤ 6 mo

研究试剂的配制说明参见 e- 附件 1。

受试者随后进行安全性和有效性随访, 终点为第 1 次注射时间开始后 2y, 或死亡、退出研究。根据治疗期间药物注射、体格检查、实验室检查和治疗及随访期间 ECG 结果中不良反应 (AE) 的发生情况以评估治疗的安全性。每例患者 COPD 急性发作的情况均予以记录。治疗效果的评价方法包括肺功能较基线水平的改善情况 [FEV₁、FVC、FEV₁ / FVC、肺总量^[27]、CO 弥散量^[28]、运动情况 (6MWT)、Borg 量表^[29 ~ 30]] 以及 QOL (圣·乔治呼吸问卷^[31, 32], 患者状态全面评估)。COPD 急性发作的评估则根据治疗开始至第 1 次急性发作的时间, 以及 MSCs 组和空白对照组急性发作的比率得出结果。TNF-α、IFN-γ、IL-2、TGF-β、

IL-4、IL-5、IL-10 和 CRP 水平作为全身炎症反应的评价指标^[33]。

统计学方法

患者数量用于安全性的初步评估以及 2 期研究有效性的探索性评估。这个研究没有确切的疗效评估。本研究将 62 例患者按 1 : 1 随机化, 分为 MSCs 组及安慰剂组。将基线 FEV₁% 预计值作为协变量, 对 6 mo 时 FEV₁% 预计值较基线的变化行协方差分析^[34]。对其他终点进行双侧检验, 包括 *t* 检验、卡方检验、Wilcoxon 秩和检验、Fisher 精确检验, 0.05 示有统计学意义^[34]。采用 Kaplan-Meier 法和对数秩检验对首次 COPD 急性发作的时间和无急性加重的概率的差异进行评估^[34]。对于顺

序分类数据，采用两侧 Mantel-Haenszel χ^2 检验在治疗组之间比较每例患者经历的 COPD 急性发作总次数（校正每次暴露）^[34]。

结 果

研究患者

所有 62 例随机入组患者完成了所有 4 次

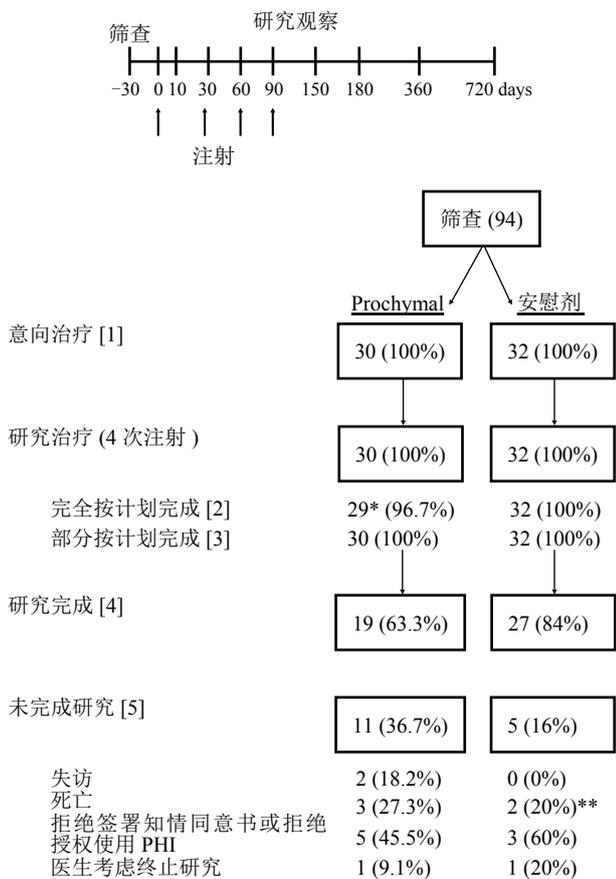


图 1 研究设计流程图及患者分布

研究药物注射时间用向上箭头标注。[1] 意向性治疗包括所有进入分析的随机化后入组 MSCs 治疗组或对照组。[2] 完全按计划完成的患者是指遵循研究方案完成 4 次注射、并无方案违背的患者。[3] 部分按计划完成患者是指接受至少一个剂量的研究药物的患者。[4] 完成整个研究（治疗 + 随访）的患者占意向性治疗患者的比例。[5] 未完成研究的患者所占比例。*一位患者在访视 1（筛查）至访视 2（0 天）期间 FEV₁ 变化 > 225 mL，但未能及时发现剔除，并接受了第一个剂量的注射治疗。这一患者随后继续研究，但从完全按计划完成部分中剔除 **一位患者在完成为期 2 y 的研究后 2 wk 死亡，考虑为完成研究。PHI = 受保护的健康信息。

表 2 患者的人口统计学特征及合并症情况

人口统计学特征	MSCs 组 (n = 30)	安慰剂组 (n = 32)	P 值
年龄 / 岁	68.1 (7.54)	64.1 (8.76)	0.057
男性 / 人数 (%)	18 (60)	18 (56)	0.765
种族 / 人数 (%)			
白种人	29 (97)	28 (88)	...
黑种人	1 (3)	3 (9)	0.376
亚裔	0	1 (3)	...
确诊时间 / y	8.2 (4.4)	7.5 (6.4)	0.650
诊断为重度 / 人数 (%)	20 (66.7)	21 (65.6)	0.931
目前吸烟者 / 人数 (%)	5 (16.7)	12 (37.5)	0.066
吸烟包 - 年数	55.9 (21.0)	58.3 (22.0)	0.674

除非另有说明，表中数据以均值（标准差）表示。MSCs = 间充质干细胞。

Prochymal 注射（意向性治疗人群）。意向性治疗人群的基线特点参见表 2，3。两组间基线特征基本匹配，MSCs 组患者较对照组年龄偏大（分别为 68.1 和 64.1 岁），对照组中仍在吸烟者较多（对照组为 37.5%，MSCs 组为 16.7%）。两组间在合并疾病、COPD 严重程度（中至重度）、累计吸烟包 - y 方面具有可比性。总体上，纳入患者 66.1% 为重度 COPD，平均吸烟 57.1 包 - y。所有患者至少存在一种临床症状明显的合并疾病。两组患者的 COPD 用药情况基本匹配（e- 表 1）。

所有患者接受了 4 次注射，没有患者由于药物相关 AE 终止研究。MSCs 组 30 例患者中有 19 例，以及对照组 32 例患者中有 27 例完成了全部研究。提前结束的具体原因详见图 1。

安全性结果

总计 248 次研究药物注射（62 例患者，每例接受 4 次注射），Prochymal 注射药物的耐受性好，且未发现严重的或临床症状明显的不良事件。Prochymal 注射中血氧饱和度及心率未发现有明显变化（数据未列出）。整个研究过程中 MSCs 组有 27 例患者（90%）、安慰剂组有 28 例患者（87.5%）出现不良事件。MSCs 组有 10 例患者（33.3%）、

安慰剂组有 8 例患者 (25.0%) 出现了严重不良事件 (SAE)。 每组中至少 2 例以上的患者出现的不良事件按不同系统具体列出 (详见表 4)。 大部分不良事件按严重程度记录为轻至中度 (MSCs 为 56.6%, 安慰剂为 65.6%)。 7 例接受 MSCs 治疗的患者 (23.3%) 及 5 例安慰剂对照患者 (15.6%) 出现严重不良事件; 有 5 例患者出现致死性事件: MSCs 组 3 例, 安慰剂组 2 例。

报告的大部分 AE 与研究药物的关联不大 [MSCs 组 19 例 (63.3%), 安慰剂组 22 例 (68.8%)。 其余的 AE 事件考虑很可能与研究用药有关 [MSCs 组 4 例 (13.3%), 安慰剂组 1 例 (3.1%)], 或者也许与研究用药有关 [MSCs 组 4 例 (13.3%), 安慰剂组 5 例 (15.6%)。 所有可能与研究用药有关的 AE 严重程度都是轻度或中度。 未发现与研究用药有关的严重和致死性不良事件 (表 5)。

研究过程中死亡的 5 例患者, 都死于呼吸系统疾病, 研究者记录的死因包括 COPD、 肺气肿或呼吸衰竭。 所有死亡患者在 Prochymal 注射完成后至少 1 mo 发生死亡, 其中安慰剂组 1 例死亡患者发生于 2 y 研究随访结束后 2 wk。

个别病例发现实验室检查数据、 ECG 或体格

表 3 重要的病史资料

重要病史	MSCs 组 (n = 30)	安慰剂组 (n = 32)
过敏	40	50
血液 / 淋巴	20	19
心血管	80	81
内分泌 / 代谢	43	47
胃肠道	73	63
泌尿生殖系	77	88
HEENT	70	75
肝脏	3	3
肌肉骨骼	77	66
神经系统	37	31
心理	53	44
皮肤	53	41

表中数据以 % 表示。HEENT = 头、耳、眼、鼻、喉。

表 4 不良事件的发生情况^a

系统脏器分类 / 首选术语	受试者 / 例数	
	MSCs (n = 30)	安慰剂 (n = 32)
任何不良事件	27	28
心脏事件	3	5
充血性心力衰竭	2	1
胃肠道疾病	3	5
GERD	0	2
一般事件及用药情况	6	2
周围性水肿	4	0
免疫系统异常	3	0
季节性过敏	3	0
感染	15	13
支气管炎	7	5
鼻咽炎	0	2
肺炎	2	1
皮肤感染	0	2
上呼吸道感染	1	4
泌尿系统感染	3	2
实验室检查	8	9
血钙升高	1	2
CRP 升高	1	2
代谢及营养异常	2	5
血糖升高	0	2
2 型糖尿病	0	2
神经系统异常	6	7
头晕	2	1
感觉减退	1	2
昏睡	2	0
泌尿系统异常	3	4
尿糖阳性	0	2
血尿	3	1
生殖系统及乳腺异常	0	2
良性前列腺增生	0	2
呼吸、胸腔、纵隔异常	19	14
COPD	14	12
咳嗽	3	2
呼吸困难	4	2
肺气肿	0	2
呼吸衰竭	2	0
鼻窦充血	2	0
血管异常	5	4
高血压	1	2

GERD = 胃食管反流病。^a 至少发生两个事件。

检查在随访 1y 及 2y 时出现异常。这些异常在两个研究组中都存在。6mo 随访时的 ECG 结果提示两组的心肺功能情况较基线水平均无明显变化。在基线水平 (ECG 筛查), MSCs 组的平均肺动脉压力为 (29.88 ± 11.37) mmHg, 安慰剂组为 (25.53 ± 13.59) mmHg; 6mo 随访时, 肺动脉压力在 MSCs 组平均降低 (1.58 ± 12.72) mmHg, 安慰剂组 (降低 0.376 ± 16.69) mmHg。

有效性结果

2y 随访中 FEV₁、FEV₁% 预计值的变化无显著差异 (图 2), 同时组间比较 1y、2y 的 FVC、FVC% 预计值、肺总量、CO 弥散量较基线水平的变化情况, 亦未发现显著差异 (图 2, e-表 2)。第 10 天至随访 2y 的 6MWT、圣·乔治呼吸问卷或 Borg 呼吸困难量表评分 (试验前后差值) (图 2), 以及医师全面评估的上述数据 (数据未列出) 在两治疗组间无显著差异。6MWT 中氧饱和度在两组

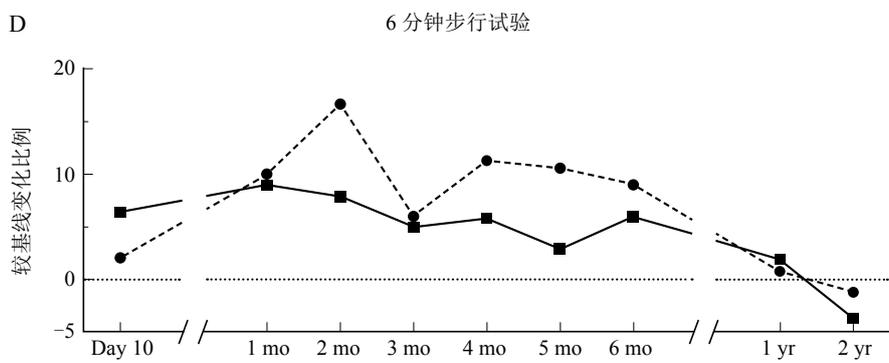
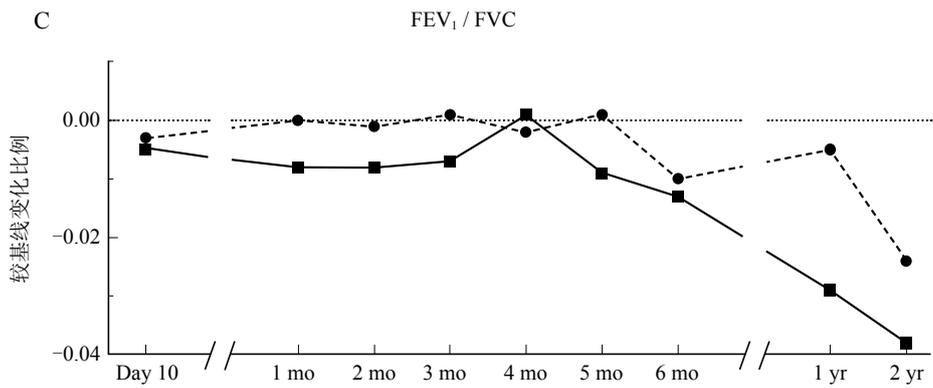
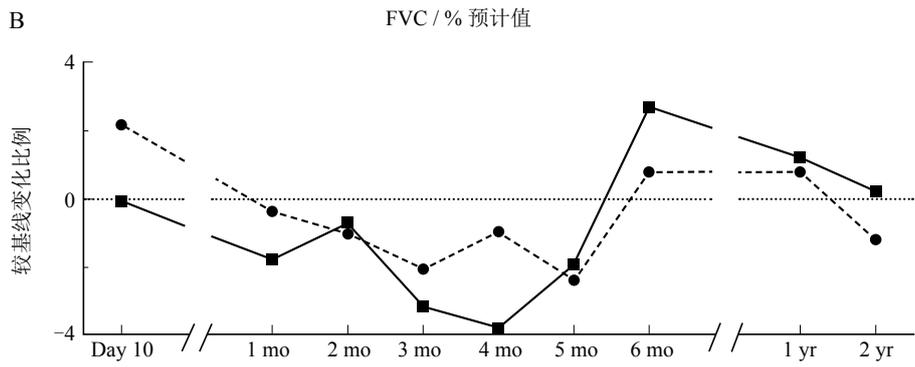
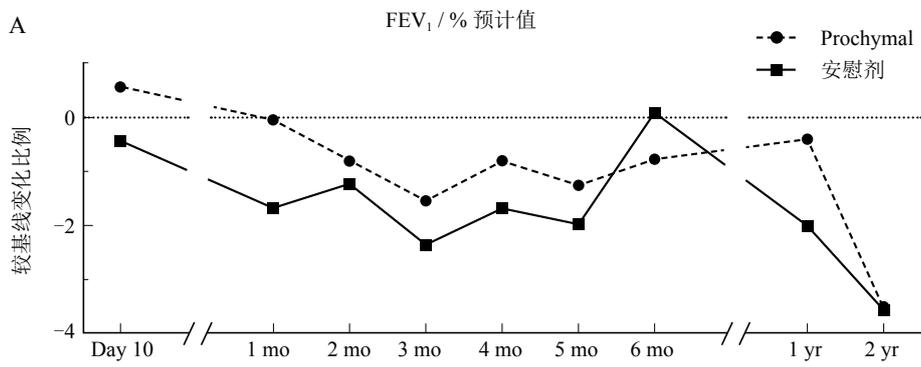
间无差异 (e-表 3, 4)。COPD 急性发作患者人数无差异 [MSCs 组 20 例 (66.7%), 安慰剂组 15 例 (46.9%)。研究期间少数患者因 COPD 急性发作住院 (MSCs 组 6 例, 安慰剂组 5 例), 故不能进行有意义的比较。MSCs 组首次发生 COPD 急性发作的中位时间是 6.7 mo; 安慰剂组由于急性发作的病人较少而无法估计。随访 1y、2y 不发生 COPD 急性发作的概率在 MSC 组分别是 46.0% 和 31.9%, 在安慰剂组则分别为 56.3% 和 52.7%。然而, 两次访视的无急性加重概率的 CI 涵盖了两个治疗组, 提示上述差异无统计学意义。回顾患者日记显示有关缓解 / 急救药物的使用情况并未系统记录, 故无法按原定计划进行分析。

大部分患者的血 TNF-α、IFN-γ、IL-2、IL-4、IL-5、IL-10 水平恰巧在可检测水平或低于可检测水平, 而排除了有意义的分析。两组随访 1y、2y 的血 TGF-β、CRP 水平较基线水平均无明显变化 (表 6, e-表 4)。然而, 对基线 CRP

表 5 不良事件与研究药物的关系

系统脏器分类 / 首选术语	Prochymal (n = 30)			安慰剂 (n = 32)		
	很可能	有可能	无关	很可能	有可能	无关
任何不良事件	0	0	10 (33.3)	0	0	8 (25.0)
血液及淋巴系统异常	0	0	1 (3.3)	0	0	0
贫血	0	0	1 (3.3)	0	0	0
心脏异常	0	0	2 (6.7)	0	0	1 (3.3)
急性心肌梗塞	0	0	0	0	0	1 (3.3)
心绞痛	0	0	1 (3.3)	0	0	0
室上性心动过速	0	0	1 (3.3)	0	0	0
胃肠道异常	0	0	0	0	0	1 (3.3)
脐疝	0	0	0	0	0	1 (3.3)
一般异常及注射部位情况	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)
乏力	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)
感染	0	0	2 (6.7)	0	0	1 (3.3)
支气管炎	0	0	0	0	0	1 (3.3)
肺炎	0	0	2 (6.7)	0	0	0
心理异常	0	0	1 (3.3)	0	0	0
重度抑郁	0	0	1 (3.3)	0	0	0

表中数据以例数 (%) 表示。



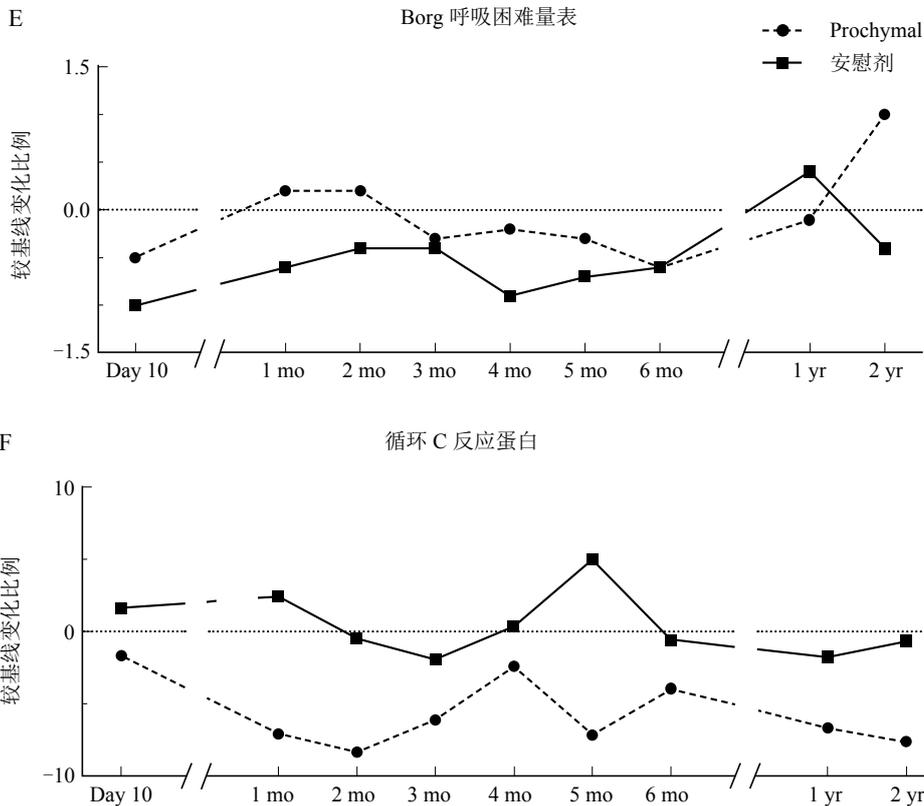


图 2 A-F, 研究人群各项指标的变化情况 (A) FEV₁% 预计值; (B) FVC% 预计值; (C) FEV₁/FVC; (D) 6 分钟步行试验; (E) Borg 呼吸困难量表; (F) 循环 C 反应蛋白。循环 CRP 的变化仅显示了筛查时水平升高的患者 (> 4.0 mg/L)。*P < 0.05。pT = 病理性肿瘤。其他未列缩略语的注解参见图 1。

水平升高的患者进行事后分析 [62 例患者中有 29 例 > 4.0 mg/L (MSCs 组 14 例, 安慰剂组 15 例)] 发现, MSCs 组患者首次注射 1 mo 后 CRP 水平明显下降。这一趋势在整个研究过程中持续存在 (图 2)。

讨 论

自体或非 HLA 匹配同种异体 MSCs 正在越来越多地被用于炎症性及免疫性疾病的治疗研究中。各类疾病的临床试验资料证明了全身性 MSCs 注射治疗的安全性, 并且在数年的随访期间未发现严重的不良反应^[9~12, 35]。研究中未发现异位组织形成、肿瘤生成或注射引起的毒性反应。值得注意的是, 接受 MSCs 治疗的 GVHD 死亡患者的尸检结果提示,

MSCs 给药后 577d 仍有少量 MSCs 残留体内^[36]。大多数临床研究使用骨髓来源的 MSCs, 也有研究使用脂肪、胎盘来源或其他来源的 MSCs。虽然目前 MSCs 治疗的作用机制仍不甚明了, 但上述来源的 MSCs 都具有一定的抗炎作用, 包括释放可溶性抗炎分子, 以及在不同的炎症环境中活化细胞抗炎途径^[6~8, 37, 38]。这些功能也符合关于 MSCs 在骨髓间质中调节炎症环境并作为血管外细胞调节全身炎症反应的病理生理机制的假设^[9, 39, 40]。

COPD 包含一系列的病理异常, 其中有结构破坏性气肿改变, 支气管壁增厚伴管腔腺体闭塞, 以及慢性肺部及全身性炎症。一项关于 MSCs 治疗急性心肌梗死的研究发现, 治疗组患者的 FEV₁ 及 FVC 有所改善^[24]。越来越多的临床前研究证实,

对于利用啮齿类动物通过慢性香烟烟雾提取物暴露，或者炎性或有结构破坏性的物质（如胰蛋白酶、木瓜蛋白酶）暴露建立的炎症性及气肿性肺损伤模型，无论是全身或局部气道给予 MSCs 都能达到有效的治疗效果^[13~21]。在这些模型中，MSCs 通过抑制炎症反应而减少或逆转了肺气肿的结构破坏。虽然这些动物模型并不能完全模拟临床疾病，但研究结果提示 MSCs 能够抑制 COPD 的特异性慢性肺部和全身炎症反应。本研究中发现基线筛查中 CRP 水平升高患者经 MSCs 治疗后 CRP 有所下降，也从另一个方面支持这个观点。

重要的是，这项研究证实了在老年中重度 COPD 有多种合并症的人群中 MSCs 治疗的安全性。注射的毒性反应、严重不良反应或治疗导致的死亡均未在本研究中发现。研究药物注射中未发现肺栓塞的临床表现或症状。这些重要的研究结果证明选择可耐受的药物剂量及合理的注射次数，在肺功能出现损害的患者中多次注射 MSCs 是安全的，同时也为在 COPD 及其他肺部疾病中开展 MSCs 治疗的临床研究奠定了有力的基础。

MSCs 注射后肺功能及生活质量改善不明显。

表 6 意向治疗研究人群的循环 CRP、TGF-β 平均水平

研究时间	CRP / ng · mL ⁻¹		TGF-β / ng · mL ⁻¹	
	Prochymal	安慰剂	Prochymal	安慰剂
Day 0	7.55	6.38	38 555	36 853
Day 10	6.87	6.17	39 269	39 534
1 mo	4.97	6.58	40 513	40 985
2 mo	5.57	4.68	41 799	42 147
3 mo	4.94	3.88	41 689	36 625
4 mo	6.68	5.22	41 637	34 331
5 mo	4.24	7.03	43 065	34 165
6 mo	9.76	6.56	37 425	31 998
1 yr	5.63	3.42	34 623	30 709
2 yr	5.68	4.26	44 936	35 914

CRP = C 反应蛋白；TGF = 转化生长因子。

有必要进行更大规模的临床试验来分析此类患者的各项临床指标，从而全面评估 MSCs 治疗的潜在疗效。这个研究中某些因素可能对 MSCs 有效性的结果产生影响。如本研究中使用的 MSCs 注射剂量和治疗计划参考了其他疾病 MSCs 临床试验所采用的剂量和方法^[22, 24]，可能对于 COPD 而言不能达到有效范围。此外，MSCs 也可能无法有效减少导致 COPD 临床症状的一系列病理生理改变，包括慢性进行性的肺组织损害。肺部急性炎症反应（如 ARDS）可能更容易对 MSCs 激烈、短暂的抗炎作用产生反应^[13, 41, 42]。同样，慢性免疫相关的炎症性肺部疾病，如严重的激素难治性哮喘，也可能是此类治疗比较好的目标^[13, 38, 43]。但是，由于 COPD 潜在的社会和经济负担以及目前对新的治疗措施的迫切需要，深入进一步研究 MSCs 用于治疗 COPD 是十分必要的。

总之，MSCs 全身多剂量的治疗用于中重度 COPD 有肺功能损害及其他合并症的老年患者是安全的，并可降低炎症反应。这些研究结果为 MSCs 在 COPD 及其他肺部疾病的深入研究提供了重要且有价值的依据。

（崔石磊 译 朱惠莉 校）

参 考 文 献

- 1 Miniño AM, et al. Deaths: preliminary data for 2008. *Natl Vital Stat Rep* 2010;59(2)
- 2 Lopez AD, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27(2):397-412
- 3 Eisner MD, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(5):693-718
- 4 Friedenstein AJ, et al. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. *Exp Hematol* 1976;4(5):267-274
- 5 Pittenger MF, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999;284(5411):143-147

- 6 Keating A. Mesenchymal stromal cells: new directions. *Cell Stem Cell* 2012;10(6):709–716
- 7 Shi M, et al. Immunomodulatory properties and therapeutic application of mesenchymal stem cells. *Clin Exp Immunol* 2011; 164(1):1–8
- 8 Prockop DJ, Oh JY. Mesenchymal stem/stromal cells (MSCs):role as guardians of inflammation. *Mol Ther* 2012; 20(1):14–20
- 9 Giordano A, et al. From the laboratory bench to the patient's bedside: an update on clinical trials with mesenchymal stem cells. *J Cell Physiol* 2007;211(1):27–35
- 10 Uccelli A, et al. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2008;8(9):726–736
- 11 Trounson A, et al. Clinical trials for stem cell therapies. *BMC Med* 2011;9:52–64
- 12 Wang J, et al. Mesenchymal-stem-cell-based experimental and clinical trials: current status and open questions. *Expert Opin Biol Ther* 2011;11(7):893–909
- 13 Weiss DJ, et al. Stem cells and cell therapies in lung biology and lung diseases. *Proc Am Thorac Soc* 2011;8(3):223–272
- 14 Shigemura N, et al. Autologous transplantation of adipose tissue-derived stromal cells ameliorates pulmonary emphysema. *Am J Transplant* 2006;6(11):2592–2600
- 15 Yuhgetsu H, et al. Beneficial effects of autologous bone marrow mononuclear cell transplantation against elastase-induced emphysema in rabbits. *Exp Lung Res* 2006;32(9):413–426
- 16 Adachi Y, et al. Treatment and transfer of emphysema by a new bone marrow transplantation method from normal mice to Tsk mice and vice versa. *Stem Cells* 2006;24(9):2071–2077
- 17 Zhen G, et al. Mesenchymal stem cells transplantation protects against rat pulmonary emphysema. *Front Biosci* 2008;1(13): 3415–3422
- 18 Zhen G, et al. Mesenchymal stem cell transplantation increases expression of vascular endothelial growth factor in papain-induced emphysematous lungs and inhibits apoptosis of lung cells. *Cytotherapy* 2010;12(5):605–614
- 19 Schweitzer KS, et al. Adipose stem cell treatment in mice attenuates lung and systemic injury induced by cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(2):215–225
- 20 Katsha AM, et al. Paracrine factors of multipotent stromal cells ameliorate lung injury in an elastase-induced emphysema model. *Mol Ther* 2011;19(1):196–203
- 21 Hind M, Maden M. Is a regenerative approach viable for the treatment of COPD? *Br J Pharmacol* 2011;163(1):106–115
- 22 Kebriaei P, et al. Adult human mesenchymal stem cells added to corticosteroid therapy for the treatment of acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(7):804–811
- 23 Prasad VK, et al. Efficacy and safety of ex vivo cultured adult human mesenchymal stem cells (Prochymal™) in pediatric patients with severe refractory acute graft-versus-host disease in a compassionate use study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17(4):534–541
- 24 Hare JM, et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (prochymal) after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(24):2277–2286
- 25 Patel AN, Genovese J. Potential clinical applications of adult human mesenchymal stem cell (Prochymal R) therapy. *Stem Cells and Cloning: Advances and Applications* 2011;4:61–72
- 26 National Institutes of Health Clinical Center. PROCHYMAL™ (human adult stem cells) for the treatment of moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). NCT00683722. ClinicalTrials.gov. Bethesda, MD : National Institutes of Health. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00683722>. Updated September 23, 2011
- 27 Rabe KF, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(6): 532–555
- 28 Macintyre N, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005;26(4):720–735
- 29 Wise RA, Brown CD. Minimal clinically important differences in the six-minute walk test and the incremental shuttle walking test. *COPD* 2005;2(1):125–129
- 30 ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):111–117
- 31 Jones PW, et al. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991;85(Suppl B):25–31
- 32 Jones PW, et al. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(6):1321–1327
- 33 Celli BR, et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(10):1065–1072
- 34 Zar JH. *Biostatistical Analysis*. Upper Saddle River, New Jersey: Prentice-Hall, Inc.; 1974
- 35 Prockop DJ, et al. Defining the risks of mesenchymal stromal cell therapy. *Cytotherapy* 2010;12(5):576–578
- 36 von Bahr L, et al. Analysis of tissues following mesenchymal stromal cell therapy in humans indicates limited long-term engraftment and no ectopic tissue formation. *Stem Cells* 2012;

- 30(7):1575–1578
- 37 Bai L, et al. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells induce Th2-polarized immune response and promote endogenous repair in animal models of multiple sclerosis. *Glia* 2009;57(11):1192–1203
- 38 Goodwin M, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells inhibit Th2-mediated allergic airways inflammation in mice. *Stem Cells* 2011;29(7):1137–1148
- 39 Crisan M, et al. Multilineage stem cells in the adult: a perivascular legacy? *Organogenesis* 2011;7(2):101–104
- 40 Caplan AI. All MSCs are pericytes? *Cell Stem Cell* 2008;3(3):229–230
- 41 Matthay MA, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells for severe acute lung injury. *Chest* 2010;138(4):965–972
- 42 Lee JW, et al. Allogeneic human mesenchymal stem cells for treatment of *E. coli* endotoxin-induced acute lung injury in the ex vivo perfused human lung. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(38):16357–16362
- 43 Nemeth K, et al. Bone marrow stromal cells use TGF-beta to suppress allergic responses in a mouse model of ragweed-induced asthma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(12):5652–5657

【英文原件请参阅 *CHEST* 2013;143(6):1590–1598】



间充质干细胞治疗慢性阻塞性肺病的安慰剂对照、随机临床试验

Daniel J. Weiss, MD, PhD; Richard Casaburi, PhD, MD, FCCP; Robin Flannery; Michelle LeRoux-Williams, PhD; and Donald P. Tashkin, MD, FCCP