

干细胞的临床研究与转化^{*}

华中科技大学同济医学院附属同济医院 黄梁江 陈红^{*}, 武汉 430030

关键词 干细胞; 间充质干细胞; 临床研究; 转化医学

中图分类号 R329.2

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20200204

干细胞是一种具有自我更新和多向分化潜能的细胞,在再生医学等多个领域有着良好的应用前景,目前国外已注册的干细胞临床研究已达 5000 余项。从 2015 年开始,国家卫健委对干细胞的临床研究和应用进行了更加科学、有效的管理,先后出台了《干细胞临床研究管理办法(试行)》^[1]、《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》^[2]、《干细胞临床试验研究基地管理办法(试行)》以及《关于开展干细胞临床研究机构备案工作的通知》文件,不仅对干细胞研究基地进行了规范和要求,强化了伦理委员会和学术委员会的独立审查制度,同时规定,所有临床应用的干细胞研究必须向国家卫生计生委与国家食品药品监管总局备案后方可实施。国内的干细胞临床研究在以上文件的指导下有序开展。为促进干细胞科学地临床应用,华中科技大学同济医学院附属同济医院多个领域的专家联合起来,根据干细胞的特性,为了安全、有效地推动干细胞的临床转化作以下的评价。

干细胞的定义和分类

干细胞是一种具有自我更新和多向分化潜能的细胞。按照发育阶段,可以将干细胞分为胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)和成体干细胞(adult stem cells, ASCs)。ESCs 来自囊胚期的内细胞团,具有无限增殖和三胚层分化潜能,一直是组织工程及再生医学的关注焦点,但由于免疫排斥等问题,限制了 ESCs 在临床上的广泛运用^[3]。诱导性多潜能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSC)是由成体细胞经过重编程而来,具有和胚胎干细胞一样的三胚层分化潜能,解决了 ESCs 的免疫排斥风险,但存在诱导效率偏低、稳定性较差等问题^[4],科学家们一直在寻找更优化的诱导方案。ASCs 包括:造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)、间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)、神经干细胞、皮肤

干细胞、以及其他前体细胞等。ASCs 具有分化为特定组织、细胞的能力,存在于多种组织器官当中,在组织损伤修复和疾病治疗方面具有巨大潜力,是再生医学关注的重点^[5]。干细胞在临床疾病上的应用主要包括模拟疾病进行机制探讨、进行新药筛选及细胞移植治疗两个方面。本文主要介绍不同的干细胞在不同临床疾病的研究现状。

干细胞治疗疾病的相关机制

目前干细胞移植在很多领域取得了可喜的结果。关于干细胞治疗的机制,主要有以下几种观点:①替代修复,由于干细胞具有自我复制及分化的潜能,全能干细胞和多能干细胞可以分化为神经细胞、骨骼肌细胞、外周血单个核细胞、软骨细胞、皮肤上皮细胞、心肌细胞、血管内皮祖细胞等。因此,干细胞治疗发挥作用的机制与细胞分化及替代有关^[6,7]。②细胞旁分泌作用,干细胞可以分泌一些营养因子(如 VEGF、HGF、TNF- α 、BMP-2、bFGF、TGF- β 等),调节内环境,间充质干细胞常通过此途径发挥作用^[8]。此外,还有一些是间接利用干细胞来调节免疫功能。比如:在器官移植后,进行间充质干细胞治疗预防移植后的排斥反应,即移植植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)的发生,提高器官移植成功率^[9,10]。目前,关于干细胞治疗作用的机制还在不断研究和完善中,也存在多种机制共同作用。在下述“干细胞的临床应用”中将有举例,详述某些疾病的作用机制。

干细胞的临床应用

神经系统疾病 在中枢神经系统中,本身存在着一定数量的神经干细胞。1965 年,人们就在成年小鼠的海马区域发现有新生神经元再生^[11]。目前,已经有证据表明,脑组织中存在着神经干细胞/前体细胞,主要集中在侧脑室旁、室管膜下区以及海马齿状回等区域^[12]。这些内源性神经干细胞数量少,在损伤后神经修复作用甚微。因此移植外源性的干细

^{*} 基金项目:国家干细胞重点研发计划(No:2016YFA0102500)

^{*} 通信作者:陈红, E-mail:chenhong1129@hotmail.com

胞成为修复神经系统的主要策略。临床研究发现,在小鼠海马区域,定位注射部位特异性干细胞修复局部神经环路,可以替代补充减少的神经递质,使帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿病等疾病有了新的治疗手段^[13]。目前干细胞在神经系统领域的治疗主要包括:脑梗死^[14]、脊髓损伤^[15]、小儿脑瘫^[16]、多发性硬化^[17,18],以及其他神经退行性疾病(帕金森病^[19]、阿尔茨海默病^[20]、肌萎缩侧索硬化^[21])等。所用细胞包括间充质干细胞、神经干细胞、部位特异性的神经前体细胞等。在 MSCs 治疗脑卒中的机制方面,早期曾认为是干细胞的分化替代发挥作用,但动物研究发现,脑内移植干细胞仅有 2% 能够存活,同时,静脉注射同样可以发挥效果,亦有大鼠脑室内注射干细胞培养基(不含有干细胞)改善卒中症状的研究^[22]。因此提出:其发挥作用的机制主要与分泌营养因子(如 BDNF、VEGF、TGF)有关。在神经系统领域,大部分的临床研究已经证实干细胞治疗神经系统疾病是安全的,但其有效性在各个研究有所不同^[23,24]。疗效不同的原因,主要与病情严重程度、细胞种类、移植部分及移植途径有关。采用立体定位设备进行干细胞定点移植,可以提高成功率^[25]。

心脏疾病 虽然 2018 年否定了心脏干细胞的存在,但外源性干细胞移植对心脏疾病的治疗依然具有很大的潜力。干细胞在心脏疾病中的应用,主要集中在心肌梗死及缺血性心脏病。在梗死的过程中,心肌细胞大量缺血坏死,进而导致心脏收缩功能下降,严重者可出现心力衰竭。目前常用的干细胞包括骨髓 MSCs^[26]、心肌前体细胞^[27]、以及 iPSC^[28]等。其中,骨髓间充质干细胞应用最为成熟,已经有小样本的临床研究证实了冠状动脉内注射 MSCs 对心肌梗死的治疗效果^[29],可以改善左室收缩功能,减少心肌纤维化,其作用机制主要与旁分泌营养因子、抑制心肌凋亡、调节免疫、诱导血管新生有关^[30]。但对于晚期心力衰竭可能无效^[31]。iPSC 细胞可以分化为心肌细胞^[32],替代修复受损心肌,已在哺乳动物猪中看到了优于 MSCs 的效果^[33],但并未发现干细胞在心肌内的长期存活,推测其发挥作用的主要机制仍然是旁分泌效应^[34]。此外,iPSC 面临体内心肌细胞分化率低,存在致瘤性和心律失常的风险,临床应用需谨慎^[35]。

血液系统疾病 HSCs 在血液系统疾病中应用最早,也最成熟。无论是自体 HSCs,还是异体 HSCs,均有使用^[36]。主要针对一些血液系统恶性

肿瘤,如急性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病,霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、再生障碍性贫血等,均取得较好效果,提高了患者的 10 年生存率^[37],但对部分低二倍体白血病效果不佳^[38]。造血干细胞移植一般在化疗后使用,其可以在人体内分化为髓系祖细胞、淋巴系祖细胞等,进而产生各种谱系的血液细胞,对于血液系统疾病的治疗主要通过细胞替代发挥作用,最终效果是重建功能性造血系统和免疫系统。现在发现多发性骨髓瘤^[39]以及镰状细胞病^[40],也能从 HSCs 移植中获益,且对于常规治疗效果不佳或复发的患者,干细胞移植仍然有效并能提高治愈率。但是在移植前必须全面考虑患者的身体耐受能力、血液系统状态及人白细胞抗原分型,避免 GVHD 的发生。

骨关节系统疾病 人体的成骨细胞本身具有增殖分化的能力,在损伤不严重时,骨本身可以进行一定程度的自我修复。对于较严重的骨和软骨损伤,尤其是存在大量骨缺损,局部血供不良、口腔及颌面部的骨折不愈合等情况下^[41],干细胞移植仍然具有十分重要的作用。从骨关节发育来源来看,同样来源于中胚层的间充质干细胞在骨关节疾病中的应用最为广泛^[42]。间充质干细胞能够迁移至损伤部位,分化为成骨细胞和成软骨细胞,修复骨损伤^[43]。在骨关节炎^[44]及运动损伤^[45]中,干细胞治疗被发现可以减轻疼痛、修复软骨退化、促进运动功能恢复。干细胞治疗骨关节疾病的机制是多方面的,包括旁分泌作用、改善微环境、促进血管新生、替代修复等,目前认为起主要作用的是改善了骨损伤局部的微环境^[46]。

眼科疾病 干细胞移植在眼科中的应用主要是促进角膜和视网膜的修复,眼组织内部本身存在一定数量的干细胞,主要是角膜缘干细胞(limbal stem cells, LSC)^[47],这也是眼科应用比较广泛的一类干细胞,对角膜损伤、角膜缘干细胞缺乏症都有一定的治疗效果^[48],但其面临来源受限、异体移植时的免疫排斥反应,限制了大范围的临床应用。脂肪或骨髓来源的 MSCs,是另一个较为理想的细胞类型,对于青光眼^[49]、视网膜色素变性、黄斑萎缩性损害合并视网膜黄色斑点沉着症(Stargardt 病)^[50]具有一定治疗作用。动物研究发现:MSCs 可分化为光感受器和视网膜色素上皮细胞,同时也能旁分泌神经营养因子,抑制视神经细胞凋亡,且移植在视网膜下比玻璃体内效果更佳^[51,52]。临床研究发现,MSCs 可以迁移进入视网膜黄斑部位,改善患者视力,但效果

在 1 年后几乎消失^[53],这种效果消失,考虑细胞种类不适宜在眼部生长,只是通过分泌营养因子出现的短期效应。此外,ESC^[54]或 iPSC^[55]来源的视网膜色素上皮细胞以及口腔黏膜上皮细胞同样可以选用,对老年性黄斑变性及视网膜色素变性患者具有治疗作用。

其他内科疾病 由于 MSCs 及 HSCs 来源广泛,制备难度相对低,安全性好,具有较强的旁分泌及免疫调节作用,目前应用十分广泛。除上述提到疾病外,还有多种疾病也可能从干细胞移植中获益。2 型糖尿病本质上是一种 T 细胞介导的自身免疫性疾病,因此,采用 MSCs 或 HSCs 可以调节免疫功能,抑制 T 细胞活化及炎症因子产生,从而起到缓解糖尿病症状、减少胰岛素用量的目的^[56]。此外,肝炎、肝硬化、烧伤、皮肤损伤、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、肠道克罗恩病、急性呼吸窘迫综合征等其他疾病也有应用间充质干细胞治疗的研究^[57],当前发生的由新型冠状病毒感染引起的急性严重呼吸综合征也可能从间充质干细胞中获益,相关临床研究正在进行。

干细胞应用的困境及解决思路

大量临床研究表明干细胞是安全的,但其有效性仍存在差异,作用机制尚未完全阐明。要保证干细胞治疗的成功,首先要解决干细胞在移植后的存活及迁移问题。多项研究发现,移植进体内的干细胞实际存活时间很短,并不能分化为靶细胞并发挥功能。因此,保证移植干细胞的归巢、存活、分化及正常迁移是治疗有效的关键。有人尝试通过结合药物(阿魏酸钠^[58]、丙戊酸锂^[59]、红细胞生成素^[60]),或者相关物理治疗(冲击波^[61]),或者在培养阶段对干细胞进行相关预处理(内皮型一氧化氮合酶增强剂^[62]),以及将干细胞嵌入生物材料(如水凝胶、装配式支架)^[63],来提高干细胞移植的成功率。对于体内细胞分化效率低的问题,应尽量避免直接移植全能干细胞,可在体外分化得到高纯度的组织特异性的前体细胞再进行移植,这同时也降低了致癌风险^[64]。其次,人体的很多组织器官内本身存在干细胞,提取和应用这些干细胞是一个不错的选择,但问题在于获得足够且有效的干细胞。体外扩增的过程中,干细胞的特性可能会发生一定程度的改变,使其不再适合修复受损的组织。而且疾病发生后,病变局部的微环境发生了巨大的变化,这也将对移植后干细胞的存活和迁移造成不利影响。最后,干细胞

制备和移植的规范化,包括干细胞的数量和纯度、细胞活率、给药途径、频率、移植部位以及治疗的最佳时间窗,都需要认真评估和选择,务必建立一套干细胞制备、扩增、储存和移植的标准化流程,以达到稳定的治疗效果。

总结与展望

目前处于早期临床研究阶段的干细胞治疗已达数千项,国内也有 300 多项,其中以造血干细胞和间充质干细胞应用最为多见^[65],但主要是 1 期、2 期阶段的临床研究。大样本的临床研究目前还较缺乏。干细胞治疗是再生医学的一种有效途径,目前全球已批准上市的干细胞产品已有 10 多种。过去的几十年间,干细胞治疗各种疾病取得了巨大的进展。未来基因编辑联合干细胞移植技术的发展,可为更多遗传性疾病的治疗打开一扇希望之门^[66]。

虽然目前大多数研究证明干细胞治疗是安全的,但今后的临床研究仍应该十分谨慎地进行。我们建议要不断探索干细胞发挥作用的分子机制,充分做好临床前研究,总结既往成功的经验及失败的原因。期待干细胞治疗能够不断前进,造福更多患者。

专家组成员(按姓氏笔画排序)

华中科技大学同济医学院附属同济医院:

王 伟 孙旭芳 余学锋 汪道文 陈 红 周剑峰
唐洲平 黄晓琳 曾 锐 董凌莉 韩肖华

同济大学附属上海市肺科医院:左 为

同济大学医学院:章小青

中国科学院动物研究所:焦建伟

参考文献

- 1 卫生计生委和药监局发布《干细胞临床研究管理办法(试行)》[J]. 中国医药生物技术,2015,10(5):447.
- 2 卫生计生委和药监局发布《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》[J]. 中国医药生物技术,2015,10(5):459.
- 3 Thomson JA,Itskovitz-Eldor J,Shapiro SS,et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts[J]. Science,1998,282(5391):1145-1147.
- 4 Ortuño-Costela MDC,Cerrada V,García-López M,et al. The challenge of bringing iPSCs to the patient[J]. Int J Mol Sci,2019,20(24):6305.
- 5 Ferraro F,Celso CL,Scadden D. Adult stem cells and their niches[J]. Adv Exp Med Biol,2010,695:155-168.
- 6 Ito Y,Nakamura S,Sugimoto N,et al. Turbulence activates platelet biogenesis to enable clinical scale ex vivo production[J]. Cell,2018,174(3):636-648.

- 7 Regueiro A, Cuadrado-Godia E, Bueno-Beti C, et al. Mobilization of endothelial progenitor cells in acute cardiovascular events in the PRO-CELL study: time-course after acute myocardial infarction and stroke [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 80: 146-155.
- 8 PK L, Kandoi S, Misra R, et al. The mesenchymal stem cell secretome: A new paradigm towards cell-free therapeutic mode in regenerative medicine[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2019, 46: 1-9.
- 9 Johnson CL, Soeder Y, Dahlke MH. Mesenchymal stromal cells for immunoregulation after liver transplantation[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2016, 21(6): 541-549.
- 10 Bochon B, Kozubska M, Surygała G, et al. Mesenchymal stem cells-potential applications in kidney diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(10): 2462.
- 11 Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats [J]. *J Comp Neurol*, 1965, 124(3): 319-335.
- 12 Ming GL, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions[J]. *Neuron*, 2011, 70(4): 687-702.
- 13 Liu Y, Weick JP, Liu H, et al. Medial ganglionic eminence-like cells derived from human embryonic stem cells correct learning and memory deficits[J]. *Nat Biotechnol*, 2013, 31(5): 440-447.
- 14 Levy ML, Crawford JR, Dib N, et al. Phase I/II study of safety and preliminary efficacy of intravenous allogeneic mesenchymal stem cells in chronic stroke[J]. *Stroke*, 2019, 50(10): 2835-2841.
- 15 Silvestro S, Bramanti P, Trubiani O, et al. Stem cells therapy for spinal cord injury: an overview of clinical trials[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2): 659.
- 16 Fu X, Hua R, Wang X, et al. Synergistic improvement in children with cerebral palsy who underwent double-course human Wharton's Jelly stem cell transplantation [J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019: 7481069.
- 17 Burt RK, Balabanov R, Burman J, et al. Effect of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation vs continued disease-modifying therapy on disease progression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(2): 165-174.
- 18 Uccelli A, Laroni A, Brundin L, et al. Mesenchymal stem cells for multiple sclerosis (MESEMS): a randomized, double blind, cross-over phase I/II clinical trial with autologous mesenchymal stem cells for the therapy of multiple sclerosis[J]. *Trials*, 2019, 20(1): 263.
- 19 Stoddard-Bennett T, Pera RR. Stem cell therapy for Parkinson's disease: safety and modeling[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(1): 36-40.
- 20 Wei Y, Xie Z, Bi J, et al. Anti-inflammatory effects of bone marrow mesenchymal stem cells on mice with Alzheimer's disease[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(6): 5015-5020.
- 21 Goutman SA, Savelieff MG, Sakowski SA, et al. Stem cell treatments for amyotrophic lateral sclerosis: a critical overview of early phase trials[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019, 28(6): 525-543.
- 22 Cho YJ, Song H S, Bhang S, et al. Therapeutic effects of human adipose stem cell-conditioned medium on stroke [J]. *J Neurosci Res*, 2012, 90(9): 1794-1802.
- 23 Qiao LY, Huang FJ, Zhao M, et al. A two-year follow-up study of co-transplantation with neural stem/progenitor cells and mesenchymal stromal cells in ischemic stroke patients [J]. *Cell Transplant*, 2014, 23(Suppl 1): S65-S72.
- 24 Prasad K, Sharma A, Garg A, et al. Intravenous autologous bone marrow mononuclear stem cell therapy for ischemic stroke: a multicentric, randomized trial [J]. *Stroke*, 2014, 45(12): 3618-3624.
- 25 Kalladka D, Sinden J, Pollock K, et al. Human neural stem cells in patients with chronic ischaemic stroke (PISCES): a phase 1, first-in-man study [J]. *Lancet*, 2016, 388(10046): 787-796.
- 26 Heldman AW, Difiede DL, Fishman JE, et al. Transendocardial mesenchymal stem cells and mononuclear bone marrow cells for ischemic cardiomyopathy: the TAC-HFT randomized trial [J]. *JAMA*, 2014, 311(1): 62-73.
- 27 Hagege AA, Carrion C, Menasche P, et al. Viability and differentiation of autologous skeletal myoblast grafts in ischaemic cardiomyopathy [J]. *Lancet*, 2003, 361(9356): 491-492.
- 28 Ye L, Chang YH, Xiong Q, et al. Cardiac repair in a porcine model of acute myocardial infarction with human induced pluripotent stem cell-derived cardiovascular cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2014, 15(6): 750-761.
- 29 Hare JM, Fishman JE, Gerstenblith G, et al. Comparison of allogeneic vs autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells delivered by transendocardial injection in patients with ischemic cardiomyopathy [J]. *JAMA*, 2012, 308(22): 2369.
- 30 Kim SH, Cho JH, Lee YH, et al. Improvement in left ventricular function with intracoronary mesenchymal stem cell therapy in a patient with anterior wall ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2018, 32(4): 329-338.
- 31 Yau TM, Pagani FD, Mancini DM, et al. Intramyocardial injection of mesenchymal precursor cells and successful temporary weaning from left ventricular assist device support in patients with advanced heart failure: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2019, 321(12): 1176-1186.
- 32 Burridge PW, Keller G, Gold JD, et al. Production of de novo cardiomyocytes: human pluripotent stem cell differentiation and direct reprogramming [J]. *Cell Stem Cell*, 2012, 10(1): 16-28.
- 33 Ishida M, Miyagawa S, Saito A, et al. Transplantation of Human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes is superior to somatic stem cell therapy for restoring cardiac function and oxygen consumption in a porcine model of myocardial infarction [J]. *Transplantation*, 2019, 103(2): 291-298.
- 34 Adamiak M, Cheng G, Bobis-Wozowicz S, et al. Induced pluripotent stem cell (iPSC)-derived extracellular vesicles are safer and more effective for cardiac repair than iPSCs [J]. *Circ Res*, 2018, 122(2): 296-309.
- 35 Lalit PA, Hei DJ, Raval AN, et al. Induced pluripotent stem cells for post-myocardial infarction repair: remarkable opportunities and challenges [J]. *Circ Res*, 2014, 114(8): 1328-1345.
- 36 Aoki T, Suzuki R, Kuwatsuka Y, et al. Long-term survival following autologous and allogeneic stem cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm [J]. *Blood*, 2015, 125(23): 3559-3562.
- 37 Lee JY, Hong S. Hematopoietic stem cells and their roles in tissue re-

- generation[J]. *Int J Stem Cells*, 2019. [Epub ahead of print]
- 38 Mcneer JL, Devidas M, Dai Y, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation does not improve the poor outcome of children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia: a report from children's oncology group[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(10): 780-789.
 - 39 Sunami K, Matsumoto M, Fuchida S I, et al. Bortezomib-based strategy with autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma: a phase II study by the Japan study group for cell therapy and transplantation (JSCT-MM12) [J]. *Int J Clin Oncol*, 2019, 24(8): 966-975.
 - 40 Hsieh MM, Fitzhugh CD, Weitzel RP, et al. Nonmyeloablative HLA-matched sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe sickle cell phenotype[J]. *JAMA*, 2014, 312(1): 48-56.
 - 41 Poser L, Matthys R, Schawaldner P, et al. A standardized critical size defect model in normal and osteoporotic rats to evaluate bone tissue engineered constructs[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 348635.
 - 42 Jafarian M, Eslaminejad MB, Khojasteh A, et al. Marrow-derived mesenchymal stem cells-directed bone regeneration in the dog mandible: a comparison between biphasic calcium phosphate and natural bone mineral[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2008, 105(5): e14-e24.
 - 43 Oryan A, Kamali A, Moshiri A, et al. Role of mesenchymal stem cells in bone regenerative medicine; what is the evidence[J]? *Cells Tissues Organs*, 2017, 204(2): 59-83.
 - 44 Freitag J, Bates D, Wickham J, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial[J]. *Regen Med*, 2019, 14(3): 213-230.
 - 45 Rahim S, Rahim F, Shirbandi K, et al. Sports injuries; diagnosis prevention stem cell therapy and medical sport strategy[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1084: 129-144.
 - 46 Lee WY, Wang B. Cartilage repair by mesenchymal stem cells; clinical trial update and perspectives[J]. *J Orthop Translat*, 2017, 9: 76-88.
 - 47 Grieve K, Ghoubay D, Georgeon C, et al. Three-dimensional structure of the mammalian limbal stem cell niche[J]. *Exp Eye Res*, 2015, 140: 75-84.
 - 48 Li G, Xu F, Zhu J, et al. Transcription factor PAX6 (Paired Box 6) controls limbal stem cell lineage in development and disease[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(33): 20448-20454.
 - 49 Manuguerra-Gagne R, Boulos PR, Ammar A, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells promotes tissue regeneration in a glaucoma model through laser-induced paracrine factor secretion and progenitor cell recruitment[J]. *Stem Cells*, 2013, 31(6): 1136-1148.
 - 50 Labrador-Velandia S, Alonso-Alonso ML, Alvarez-Sanchez S, et al. Mesenchymal stem cell therapy in retinal and optic nerve diseases; an update of clinical trials[J]. *World J Stem Cells*, 2016, 8(11): 376-383.
 - 51 Borkowska-Kuczkowska A, Slugocka D, Swiatkowska-Flis B, et al. The use of mesenchymal stem cells for the treatment of progressive retinal diseases: a review[J]. *Regen Med*, 2019, 14(4): 321-329.
 - 52 Ozmert E, Arslan U. Management of retinitis pigmentosa by Wharton's jelly derived mesenchymal stem cells: preliminary clinical results [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 25.
 - 53 Siqueira RC, Messias A, Messias K, et al. Quality of life in patients with retinitis pigmentosa submitted to intravitreal use of bone marrow-derived stem cells (Reticell -clinical trial) [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6: 29.
 - 54 Song WK, Park KM, Kim HJ, et al. Treatment of macular degeneration using embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium: preliminary results in asian patients [J]. *Stem Cell Reports*, 2015, 4(5): 860-872.
 - 55 Mandai M, Watanabe A, Kurimoto Y, et al. Autologous induced stem-cell-derived retinal cells for macular degeneration[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(11): 1038-1046.
 - 56 Bhansali S, Dutta P, Kumar V, et al. Efficacy of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell and mononuclear cell transplantation in type 2 diabetes mellitus: a randomized placebo-controlled comparative study[J]. *Stem Cells Dev*, 2017, 26(7): 471-481.
 - 57 Wang M, Yuan Q, Xie L. Mesenchymal stem cell-based immunomodulation: properties and clinical application[J]. *Stem Cells Int*, 2018, 2018: 1-12.
 - 58 Zhao Y, Lai W, Xu Y, et al. Exogenous and endogenous therapeutic effects of combination sodium ferulate and bone marrow stromal cells (BMSCs) treatment enhance neurogenesis after rat focal cerebral ischemia[J]. *Metab Brain Dis*, 2013, 28(4): 655-666.
 - 59 Tsai LK, Wang Z, Munasinghe J, et al. Mesenchymal stem cells primed with valproate and lithium robustly migrate to infarcted regions and facilitate recovery in a stroke model[J]. *Stroke*, 2011, 42(10): 2932-2939.
 - 60 Esneault E, Pacary E, Eddi D, et al. Combined therapeutic strategy using erythropoietin and mesenchymal stem cells potentiates neurogenesis after transient focal cerebral ischemia in rats[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2008, 28(9): 1552-1563.
 - 61 Assmus B, Walter DH, Seeger FH, et al. Effect of shock wave-facilitated intracoronary cell therapy on LVEF in patients with chronic heart failure: the CELLWAVE randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2013, 309(15): 1622-1631.
 - 62 Sasaki K, Heeschen C, Aicher A, et al. Ex vivo pretreatment of bone marrow mononuclear cells with endothelial NO synthase enhancer AVE9488 enhances their functional activity for cell therapy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(39): 14537-14541.
 - 63 Liu D, Li X, Xiao Z, et al. Different functional bio-scaffolds share similar neurological mechanism to promote locomotor recovery of canines with complete spinal cord injury[J]. *Biomaterials*, 2019, 214: 119230.
 - 64 Cierpka-Kmiec K, Wronska A, Kmiec Z. In vitro generation of pancreatic beta-cells for diabetes treatment I beta-like cells derived from human pluripotent stem cells [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2019, 57(1): 1-14.
 - 65 Chu D, Phuong TNT, Tien NLB, et al. An update on the progress of isolation culture storage and clinical application of human bone marrow mesenchymal stem/stromal cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 708.
 - 66 Staal F, Aiuti A, Cavazzana M. Autologous stem-cell-based gene therapy for inherited disorders: state of the art and perspectives[J]. *Front Pediatr*, 2019, 7: 443.