

间充质干细胞治疗缺血性脑卒中安全性与疗效的 Meta 分析

胡斐¹, 王洁²

<https://doi.org/10.12307/2022.981>

投稿日期: 2021-11-20

采用日期: 2021-12-31

修回日期: 2022-03-15

在线日期: 2022-04-25

中图分类号:

R459.9; R394.2; R743

文章编号:

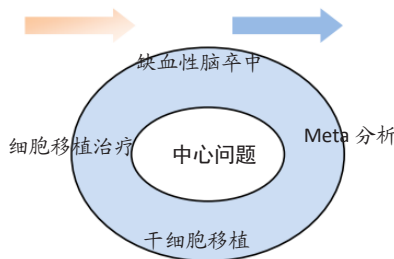
2095-4344(2022)01-00076-07

文献标识码: A

文章快速阅读: 间充质干细胞治疗缺血性脑卒中的相关循证医学证据

研究来源

- 脑梗死
- 间充质干细胞移植
- 脑卒中
- 细胞移植治疗
- 量表评分
- 干细胞移植
- 移植治疗
- 统计学意义



研究分支

- 缺血性脑卒中
- Meta 分析
- 卒中后
- 干细胞
- 细胞移植
- 间充质干细胞
- 神经保护作用
- 干预研究

研究去脉

- 缺血性脑卒中
- 神经细胞
- Meta 分析
- 神经内科
- 神经保护作用
- 临床分析
- 临床研究

文题释义:

间充质干细胞: 起源于中胚层细胞, 其增殖能力强、分化谱系多, 可在不同诱导条件下分化为成骨细胞、软骨细胞、肌细胞、基质细胞、神经细胞等, 还具有免疫调节等功能。

脑卒中: 是一种急性脑血管疾病, 由于脑部血管突然破裂或因血管阻塞导致血液不能流入大脑而引起脑组织损伤的一组疾病, 包括缺血性卒中和出血性卒中。缺血性卒中的发病率高于出血性卒中, 占脑卒中总数的60%-70%。

摘要

目的: 通过系统评价明确间充质干细胞治疗缺血性脑卒中的安全性与疗效, 并提供相关循证医学证据。

方法: 计算机检索中文数据库(中国知网、万方、维普)以及英文数据库(PubMed、The Cochrane Library、Embase)有关间充质干细胞治疗脑卒中的临床对照试验, 检索时间限定到2021-09-30, 以美国国立卫生研究院卒中量表评分、日常生活能力指数、运动功能评分、功能独立性评分、改良Rankin评分为结局指标, 由2名研究员独立进行文献筛选、数据提取及研究质量评估, 其中随机对照试验采用“Cochrane 偏倚风险评估工具”评估质量, 并使用stata 15.0进行Meta分析、敏感性分析以及森林图的制作等。

结果: 纳入20个随机对照试验, 共1 127例缺血性脑卒中患者, 文献总体质量较高。Meta分析结果显示: 治疗3个月时, 间充质干细胞组美国国立卫生研究院卒中量表评分、运动功能评分、功能独立性评分优于对照组[WMD=-2.12(95%CI: -2.66至-1.58, Z=7.70, P < 0.001), WMD=14.34(95%CI: 12.99-15.68, Z=20.90, P < 0.001), WMD=20.94(95%CI: 9.28-22.59, Z=5.88, P < 0.001)]。而日常生活能力指数、改良Rankin评分两组效果接近[WMD=6.98(95%CI: -2.89-16.85, Z=1.39, P=0.166), WMD=-0.04(95%CI: -0.16-0.24, Z=0.44, P=0.663)]。其他各时点, 除改良Rankin评分外, 美国国立卫生研究院卒中量表评分、日常生活能力指数、运动功能评分、功能独立性情况评分均有显著改善。

结论: 间充质干细胞移植能在一定程度上改善缺血性脑卒中患者的神经功能缺损、运动功能、日常生活能力。

关键词: 间充质干细胞; 缺血性脑卒中; 中风; 运动功能; 日常生活; 移植; 神经功能; Meta分析

Safety and efficacy of mesenchymal stem cells in the treatment of ischemic stroke: a meta-analysis

Hu Fei¹, Wang Jie²

¹Graduate School of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China; ²The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Hu Fei, Master, Graduate School of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Corresponding author: Wang Jie, MD, Chief physician, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Abstract

OBJECTIVE: To systematically evaluate the safety and efficacy of mesenchymal stem cells in the treatment of ischemic stroke, and to provide relevant evidence-based medicine evidence.

METHODS: Clinical controlled trials of mesenchymal stem cells in the treatment of stroke were searched from Chinese databases (CNKI, Wanfang, and VIP) and English databases (PubMed, The Cochrane Library, and Embase) for articles published until September 30, 2021. The United States National Institutes of Health Stroke Scale score, Barthel index, Fugl-Meyer movement assessment score, functional independence measure score, and Modified Rankin Scale score were used as outcome measures. Literature screening, data extraction and research quality assessment were conducted independently by two researchers. The qualities of randomized controlled trials were assessed using Cochrane bias risk assessment tool. Stata 15.0 was used for meta-analysis, sensitivity analysis and forest plot making.

¹山西医科大学研究生院, 山西省太原市 030001; ²山西医科大学第一医院, 山西省太原市 030001

第一作者: 胡斐, 男, 1992年生, 山西省运城市人, 2020年山西医科大学毕业, 硕士, 主要从事脑血管病研究。

通讯作者: 王洁, 博士, 主任医师, 山西医科大学第一医院, 山西省太原市 030001

<https://orcid.org/0000-0001-8677-467X> (王洁)

引用本文: 胡斐, 王洁. 间充质干细胞治疗缺血性脑卒中安全性与疗效的 Meta 分析 [J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(1):76-82.



RESULTS: A total of 1 127 patients with ischemic stroke were included from 20 randomized controlled trials. The overall quality of the literature was high. Meta-analysis results showed that the scores of National Institutes of Health Stroke Scale, Fugl-Meyer movement assessment and functional independence measure score in the mesenchymal stem cell group were better than those in the control group after 3 months of treatment [WMD=-2.12(95%CI:-2.66 to -1.58, Z=7.70, $P < 0.001$), WMD=14.34(95%CI:12.99-15.68, Z=20.90, $P < 0.001$), WMD=20.94(95%CI:9.28-22.59, Z=5.88, $P < 0.001$)]. Barthel index and Modified Rankin Scale score were similar between the two groups [WMD=6.98(95%CI:-2.89-16.85, Z=1.39, $P=0.166$), WMD=-0.04(95%CI:-0.16 to 0.24, Z=0.44, $P=0.663$)]. Except for Modified Rankin Scale score, the scores of National Institutes of Health Stroke Scale, Barthel index, Fugl-Meyer movement assessment and functional independence measure score were significantly improved at all other time points.

CONCLUSION: Mesenchymal stem cell transplantation can improve the neurological deficit, motor function and daily living ability of patients with ischemic stroke.

Key words: mesenchymal stem cell; ischemic stroke; stroke; motor function; daily life; transplantation; neurological function; meta-analysis

How to cite this article: HU F, WANG J. Safety and efficacy of mesenchymal stem cells in the treatment of ischemic stroke: a meta-analysis. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2023;27(1):76-82.

0 引言 Introduction

缺血性脑卒中是神经科常见的疾病之一，具有高发病率、高致残率、高复发率及并发症多等特征，大多遗留不同程度的功能障碍，给家庭和社会带来沉重的医疗负担^[1-2]。据不完全统计，2020年中国脑卒中的年龄标化患病率为1 114.8/10万人，发病率为246.8/10万人，病死率为114.8/10万人。严重急性缺血性脑卒中发生率为每年270人/10万人，病死率为26%^[2]。脑组织对缺血缺氧的耐受力最为敏感^[3]。患者发生进展性脑卒中时，由于血栓的形成，脑血管发生阻塞，进而可引起脑水肿及脑梗死等症状，这会对神经功能造成巨大且不可逆的损伤，严重影响患者预后^[3-4]。针对缺血性脑卒中的治疗方法有很多，最主要是溶栓治疗、控制血压、抗凝和抗血小板治疗、神经保护等^[5]，但这些方法对损伤发生后功能恢复尚不理想。干细胞的出现以及干细胞移植技术的发展，为缺血性脑卒中的治疗提供了一条新的途径。

干细胞是一种原始、未分化的细胞，可通过有丝分裂和分化发展成为多种特化细胞，具有再生多种组织和器官的潜力^[6-7]。干细胞的出现以及干细胞移植技术的发展，为缺血性脑卒中的治疗提供了一条新的途径^[8]。动物模型或临床研究表明间充质干细胞可以特异性归巢于损伤后的中枢神经系统，促进脑梗死后运动、感觉功能的恢复，同时可以改善由于慢性脑缺血所致的认知功能障碍^[9-11]。目前，间充质干细胞移植治疗缺血性脑卒中中的一般机制主要包括细胞替代、神经回路的重建、血管生成、分泌神经营养因子、免疫调节、促进细胞存活^[12-13]，但这些机制不是单一的过程，而是相互重叠、共同作用促进缺血脑组织修复^[14]。国内外已经开展了一系列间充质干细胞移植治疗缺血性脑卒中的临床研究。截至目前，全球尚有多项已注册且尚未完成的间充质干细胞治疗缺血性脑卒中的随机对照试验(例如：NCT04811651, NCT04953663, NCT04280003等)，说明截至目前尚未明

确其疗效与安全性。故作者检索国内外关于间充质干细胞治疗脑卒中的临床对照研究，采用Meta分析评价间充质干细胞治疗缺血性脑卒中的安全性和疗效，为临床医师提供有价值的参考。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 文献检索

1.1.1 检索者 第一作者胡斐。

1.1.2 检索库 维普、中国知网、万方、PubMed、Embase、The Cochrane library。

1.1.3 检索词 中文检索词：“间充质干细胞”“脑卒中”“脑梗死”，英文检索词：“mesenchymal stem cells”“cerebral infarction”“stroke”。

1.1.4 检索时间 文献检索策略检索截止日期为2021-09-30。

1.1.5 检索策略 以PubMed数据库检索策略为例，见表1。

表1 | PubMed的检索策略

Table 1 | Retrieval strategy on PubMed

序号	检索式
#1	"Mesenchymal Stem Cells"[Mesh]
#2	(((((Stem Cell, Mesenchymal[Title/Abstract]) OR (Mesenchymal Stem Cell[Title/Abstract]) OR (Stem Cells, Mesenchymal[Title/Abstract])) OR (Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells[Title/Abstract])) OR (Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell[Title/Abstract])) OR (Bone Marrow Stromal Cells[Title/Abstract]))
#3	#1 OR #2
#4	"Stroke"[Mesh]
#5	(((((((((Strokes[Title/Abstract]) OR (Cerebrovascular Accident[Title/Abstract])) OR (CVA (Cerebrovascular Accident)[Title/Abstract])) OR (Cerebrovascular Apoplexy[Title/Abstract])) OR (Vascular Accident, Brain[Title/Abstract])) OR (Brain Vascular Accidents[Title/Abstract])) OR (Vascular Accidents, Brain[Title/Abstract])) OR (Cerebrovascular Stroke[Title/Abstract])) OR (Strokes, Cerebrovascular[Title/Abstract])) OR (Apoplexy[Title/Abstract]))
#6	#4 OR #5
#7	randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract]
#8	#3 AND #6 AND #7

1.2 纳入与排除标准 根据研究目的，此次Meta分析的纳入标准：①脑梗死患者均符合WHO的诊断标准^[15]；②干预措施：

试验组患者使用间充质干细胞治疗或者使用其他治疗方法联合间充质干细胞治疗；对照组：其他治疗方法；③随机对照研究；④随访时间须大于3个月；⑤结局指标需大于2项；⑥原始数据完整，可以直接或间接提取以供分析；⑦仅限于中文和英文。排除标准：①回顾性研究；②非临床研究以及动物研究；③所含结局指标不全；④设计存在争议或存在过高偏倚风险的文献；⑤实验设计不合理。

1.3 文献筛选 首先将数据库检索的结果(含题目和摘要等信息)导入Endnote20软件，去重后根据纳入和排除标准分2轮完成筛选：第一轮通过阅读标题与摘要进行筛选，第二轮通过阅读全文进行筛选。

1.4 资料提取及文献评价 采用资料提取表对文献信息进行提取，提取的资料主要包括：第一作者、发表年份、研究的样本量(试验组/干预组)、年龄、干预措施、结局指标、随访时间、不良反应。

采用Cochrane偏倚风险评估工具(Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool, CCRBT)对纳入研究进行偏倚风险评估。信息提取和文献评估均由2名研究者独立完成并交叉核对，如遇分歧，则通过讨论或交由第3位研究者裁定。评估内容包括以下7个方面：①随机序列产生；②分配隐藏；③对研究者和受试者施盲；④对研究结果评价施盲；⑤结果数据的完整性；⑥选择性报告研究结果；⑦其他偏倚。

1.5 结局指标 此项Meta分析的主要结局指标：美国国立卫生研究院卒中量表评分(NIHSS)，次要结局指标：日常生活能力指数(BI)、运动功能评分(FMA)、功能独立性情况评分(FIM)、改良Rankin量表评分(mRS)。

1.6 统计学分析 将提取的数据录入Stata 15.0软件(www.stata.com)进行数据分析，其中连续性变量中测量方法及单位相同者采用均数差(mean difference, MD)为效应量，若测量方法或单位不一致则采用标准化均数差(standardized mean difference, SMD)为效应量，而二分类变量采用比值比(odds ratio, OR)作为效应量，两者

均以 95%CI 表示。纳入研究的异质性用 Pearson χ^2 和 I^2 检验进行分析,若 $P > 0.1$, 表示各研究间不存在异质性,若 $P < 0.1$, 表示各研究间存在异质性;当 $I^2 = 0$ 时,表示各研究间是完全同质的,当 $I^2 > 50\%$ 时,表示存在明显的异质性;若各研究间不存在明显的异质性,应用固定效应模型进行分析,在排除明显的异质性来源后,采用随机效应模型进行分析。应用逐一排除文献、重新分析的方法进行敏感性分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 文献筛选及筛选流程 共检索到 4 056 篇相关文章,剔除重复发表的 783 篇,初筛出相关文章 40 篇,经全文阅读后最终纳入 20 个随机对照试验^[16-35]。文献筛选流程及筛选结果见图 1。

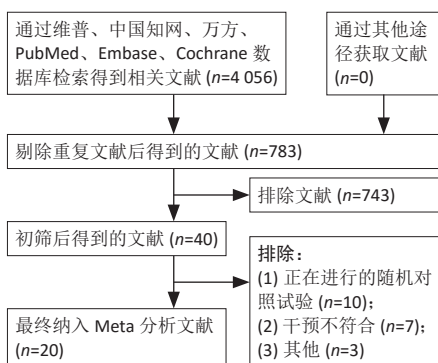


图 1 | 文献筛选流程

Figure 1 | Literature screening process

表 2 | 纳入文献基本特征

Table 2 | Basic features of the included literature

第一作者	发表年份	国家	细胞类型	病例数		性别 (男性 / 女性)		年龄 (岁)		基线 NIHSS 评分		结局指标
				I	C	I	C	I	C	I	C	
何振东 ^[19]	2012	中国	BMSC	20	18	12/8	11/7	56.4±7.9	54.3±8.7	10.2±2.3	10.8±2.9	(1)(2)
陈文斗 ^[16]	2012	中国	BMSC	43	43	NA	NA	NA	NA	NA	NA	(3)(4)
胡晴 ^[20]	2013	中国	UCMSC	60	60	30/30	31/29	60.82±15.22	59.2±13.83	NA	NA	(3)(4)
宋承伟 ^[17]	2013	中国	UBMSC	28	28	17/11	15/13	63.24(41-80)	65.36(43-78)	11.36±1.18	10.8±2.9	(1)
王晓虹 ^[24]	2013	中国	UBMSC	23	23	14/9	14/9	62.2±6.3	62.6±7.1	NA	NA	(3)
田立平 ^[23]	2018	中国	UBMSC	45	45	27/18	25/20	62.2±2.1	60.6±1.7	14.88±4.11	15.65±4.12	(1)(3)
王旭 ^[25]	2014	中国	BMSC	60	60	NA	NA	NA	NA	NA	NA	(3)(4)
孟宪国 ^[22]	2009	中国	BMSC	30	30	19/11	13/17	52.7±7.9	52.9±8.3	NA	NA	(3)(4)
谢旭芳 ^[26]	2014	中国	BMSC	30	30	19/11	18/12	51.4±7.2	53.7±6.1	19.1±11.5	18.9±10.7	(1)(2)
赵新利 ^[27]	2013	中国	BMSC	23	18	12/11	11/7	50.23±19.98	53.25±18.88	23.13±11.5	18.9±10.7	(1)
冯冀 ^[18]	2014	中国	UBMSC	50	50	29/21	27/23	61.4±11.3	60.2±11.8	19.13±4.28	18.93±4.21	(1)(3)
沈大鹏 ^[35]	2015	中国	UCMSC	16	16	10/6	NA	52±10.4	NA	NA	NA	(4)
刘定华 ^[21]	2014	中国	BMSC	29	29	18/11	20/9	55.34±3.63	56.87±4.49	NA	NA	(1)(3)
FANG ^[28]	2019	中国	BMSC	5	6	4/1	6/0	49.40±10.85	52.83±14.95	NA	NA	(1)(2)(5)
JAILLARD ^[29]	2020	法国	BMSC	16	15	11/5	11/4	55(46-58)	53(45-63)	12(11-19)	12(11-16)	(1)(2)(3)(5)
LEE ^[30]	2010	韩国	BMSC	16	36	8/8	26/10	64.0±11.6	64.9±14.5	10.63±3.03	10.17±3.67	(5)
SAVITZ ^[31]	2019	美国	BMSC	29	19	20/9	15/4	62.9±10.81	59.3±10.03	11	10	(1)(2)(5)
LAW ^[32]	2021	马来西亚	BMSC	9	8	8/1	2/6	59±14	64±13.9	16(15, 21)	15.0(10, 22)	(1)(2)(5)
DE CELIS-JUIZ ^[34]	2021	西班牙	AMSC	9	10	1/8	3/7	79.9±6.81	77.9±6.81	12(9-16)	10.5(10, 13)	(1)(5)
LEE ^[33]	2022	韩国	BMSC	31	10	15/16	9/4	63.4±14.0	61.5±13.0	NA	NA	(3)

表注: BMSC 表示骨髓间充质干细胞, UBMSC 表示脐血间充质干细胞, UCMSC 表示脐带间充质干细胞, AMSC 表示脂肪间充质干细胞; I 表示试验组, C 表示对照组; NA: 未提及; (1) 美国国立卫生研究院卒中量表评分 (NIHSS); (2) 日常生活能力指数 (BI); (3) 运动功能评分 (FMA); (4) 功能独立性情况评分 (FIM); (5) 改良 Rankin 量表评分 (mRS)

2.2 纳入研究的基本特征 所纳入的研究均为随机对照试验, 共计 1 127 例患者, 其中 573 例试验组 (间充质干细胞治疗组) 和 554 例对照组 (常规治疗组)。13 篇文献为骨髓间充质干细胞、4 篇文献为脐血间充质干细胞、2 篇文献为脐带间充质干细胞以及 1 篇脂肪间充质干细胞。各研究间基线 NIHSS 评分存在差异。纳入研究的基本特征见表 2。

2.3 纳入研究的偏倚风险 所纳入文献均为随机对照试验, 然而 1 篇文献随机方法不合理^[17], 2 篇文献为开放标签^[29, 32], 在分配隐藏、受试者和干预者施盲、结局评价者施盲方面。总的来说, 纳入文献的质量令人满意。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 美国国立卫生研究院卒中量表评分 (NIHSS) 的 Meta 分析 总共有 10 篇文献报告了治疗前和治疗 3 个月患者神经功能缺损的 NIHSS 量表评分^[18-19, 21, 23, 26, 28-29, 31-32, 34], 质性检验 ($I^2 = 39.6\%$, $P = 0.094$), 认为两者具有同质性, 故采用固定效应模型的 Meta 分析。合并效应量 $WMD = -2.12(95\%CI: -2.66$ 至 $-1.58, Z = 7.70, P < 0.001)$, 表明对比常规治疗, 间充质干细胞治疗脑卒中时能显著降低 3 个月时的美国国立卫生研究院卒中量表评分, 见图 2。

2.4.2 日常生活能力指数的 Meta 分析 总共有 4 篇文献报告了治疗前和治疗后 3 个月的日常生活能力指数情

况^[27-29, 31], 纳入的研究结果存在异质性 ($I^2 = 64.0\%$, $P = 0.040$), 故采用随机效应模型的 Meta 分析, 合并效应量 $WMD = 6.98(95\%CI: -2.89-16.85, Z = 1.39, P = 0.166)$, 表明对比常规治疗, 间充质干细胞治疗脑卒中 3 个月时的日常生活能力指数无显著差异, 然而其显著性概率接近临界值, 见图 3。

2.4.3 运动功能评分的 Meta 分析 总共有 6 篇文献报告了治疗前和治疗后 3 个月的运动功能评分情况^[16, 18, 20, 22-23, 30], 纳入的研究结果不存在异质性 ($I^2 = 25.3\%$, $P = 0.244$), 故采用固定效应模型的 Meta 分析, 合并效应量 $WMD = 14.34(95\%CI: 12.99-15.68, Z = 20.90, P < 0.001)$, 表明对比常规治疗, 间充质干细胞治疗脑卒中时能显著提高 3 个月时的运动功能评分, 见图 4。

2.4.4 功能独立性情况评分的 Meta 分析 总共有 5 篇文献报告了治疗前和治疗后 3 个月的功能独立性情况评分情况^[16, 20, 22, 25, 35], 纳入的研究结果存在异质性 ($I^2 = 88.1\%$, $P = 0.000$), 故采用随机效应模型的 Meta 分析, 合并效应量 $WMD = 20.94(95\%CI: 19.28-22.59, Z = 5.88, P < 0.001)$, 表明对比常规治疗, 间充质干细胞治疗脑卒中能显著提高 3 个月时的功能独立性情况评分, 见图 5。

2.4.5 改良 Rankin 量表评分的 Meta 分析 总共有 4 篇文献报告了治疗前和治疗后 3 个月的改良 Rankin 量表评分情况^[28-29, 31-32],

纳入的研究结果不存在明显的异质性 ($I^2=32.7\%$, $P=0.216$), 故采用固定效应模型的 Meta 分析, 合并效应量 $WMD=0.04$ (95%CI: $-0.16-0.24$, $Z=0.57$, $P=0.663$), 表明对比常规治疗, 间充质干细胞治疗脑卒中 3 个月时的改良 Rankin 量表评分未见明显差异, 见图 6。

2.4.6 其他时间点 Meta 分析结果 为了进一步评价细胞类型与时间等变量对治疗效果的影响, 汇总了其他结局时点的治疗效果。分析结果显示: 对比常规治疗, 间充质干细胞能显著降低 1, 3, 6 个月和 1 年时的美国国立卫生研究院卒中量表评分, 能显著提高 1, 6 个月的日常生活能力指数, 能显著提高 1, 3, 6 个月时的运动功能评分和功能独立性情况评分, 然而在各时点均未能显著降低改良 Rankin 量表评分, 见表 3。

2.4.7 不良事件 仅少量文献报道了极少的不良事件, 且仅为耐受性较好的发热与轻微的头痛, 而文中未能合并其效应。

2.4.8 发表偏倚及敏感性分析 采用漏斗图和 Begg 检验对文献量超过 5 篇的结局指标进行发表偏倚检验。检验结果显示各结局指标均不存在发表偏倚 ($P > 0.05$), 见表 4 及图 7。

采用逐一剔除法汇总其余纳入文献的 Meta 分析结果进行敏感性分析, 分析结果显示剔除各项研究后剩余指标合并效应量的影响程度较小, 稳定性好, 见图 8。

3 讨论 Discussion

间充质干细胞最早由 FRIEDENSTEIN 于 1970 年首次描述为黏附于塑料上的梭形骨髓基质细胞。1991 年, CAPLAN 创造了“间充质干细胞”一词, 并预测这些中胚层来源细胞将成为用于再生目的的自体治疗的优选方法, 经过最近几十年的发展, 间充质干细胞已广泛应用于临床试验和治疗各种疾病, 包括血液疾病、移植物抗宿主病、自身免疫性疾病, 甚至病情严重的新型冠状病毒肺炎^[36]。间充质干细胞具有自我更新和多向分化能力, 在一定条件下可分化为中胚层(脂肪、骨和软骨)、内胚层(平滑肌)和外胚层(神经元)细胞, 从而促进受损组织的修复。神经新生、血管新生和突触可塑性对脑卒中后功能恢复至关重要, 由于骨髓干细胞具有可塑性、多向分化、免疫调节和抗炎以及神经血管发生等特点, 具有参与脑再生的潜力, 可促进缺血性脑卒中后的组织修复^[37]。2005 年, BANG 等^[38]进行了第一次随机对照临床试验, 以评估自体骨髓间充质干细胞对大脑中动脉梗死患者的影响, 发现自体骨髓间充质干细胞对于严重脑梗死患

表 3 | 其他时间点的治疗结局 Meta 分析结果

Table 3 | Meta-analysis results of treatment outcomes at other time points

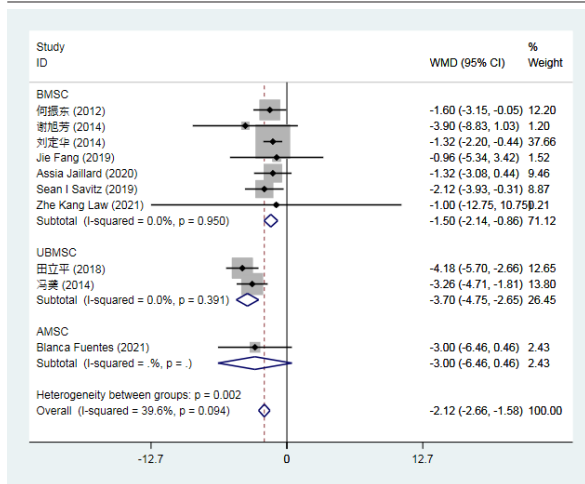
结局指标	时间	模型	亚组分析	研究数量	WMD(95CI, Z 值, P 值)	I^2 (P 值)	Pbegg	
NIHSS	1 个月	Random	UBMSC	3	-2.99(-5.41 至 -0.56, 2.41, 0.016)	91.1(< 0.001)	0.711	
			BMSC	5	-1.78(-3.17 至 -0.39, 2.51, 0.012)	61.7(0.034)		
			Overall	8	-2.45(-3.91 至 -1.00, 3.30, 0.001)	87.6(< 0.001)		
	3 个月	Fixed	UBMSC	2	-3.70(-4.75 至 -2.65, 6.91, < 0.001)	0.0(0.391)	0.721	
			BMSC	7	-1.50(-2.14 至 -0.86, 4.60, < 0.001)	0.0(0.950)		
			Overall	10	-2.12(-2.66 至 -1.58, 7.70, < 0.001)	39.6(0.136)		
	6 个月	Fixed	BMSC	5	-1.60(-3.01 至 -0.19, 2.22, 0.026)	0.0(0.583)	0.260	
			AMSC	1	-4.00(-7.43 至 -0.75, 2.29, 0.022)	-		
			Overall	6	-1.94(-3.25 至 -0.64, 2.93, 0.003)	0.0(0.583)		
	12 个月	Fixed	Overall	3	-2.18(-4.00 至 -0.33, 2.31, 0.021)	0.0(0.925)	-	
1 个月			Fixed	Overall	2	6.45(-0.29-13.19, 1.88, 0.061)	0.0(0.531)	-
				Overall	4	6.98(-2.89-16.85, 1.39, 0.166)	64.0(0.040)	-
6 个月	Random	Overall	4	13.75(8.13-19.36, 4.80, < 0.001)	78.6(0.003)	-		
		Overall	2	19.67(-6.45-45.79, 1.48, 0.14)	99.3(< 0.001)	-		
FMA	1 个月	Random	UBMSC	3	4.06(-0.21-8.33, 1.86, 0.063)	76.2(0.015)	1.000	
			UCMSC	1	1.23(-5.69-8.15, 0.35, 0.727)	-		
			BMSC	4	11.68(2.54-20.82, 2.50, 0.012)	66.0(0.032)		
	3 个月	Fixed	Overall	7	7.12(1.47-12.78, 2.47, 0.013)	98.2(< 0.001)	0.133	
			UBMSC	3	12.43(9.20-15.65, 7.55, < 0.001)	0.0(0.467)		
			UCMSC	1	8.31(1.28-15.34, 2.32, 0.020)	-		
	6 个月	Fixed	BMSC	3	11.71(8.78-14.64, 7.83, < 0.001)	0.0(< 0.532)	-	
Overall			6	13.99(12.20-16.14, 15.79, < 0.001)	25.3(< 0.001)			
Overall			3	15.52(13.28-17.75, 13.59, < 0.001)	29.8(0.241)			
FIM	1 个月	Random	Overall	3	9.26(3.37-15.14, 3.08, 0.002)	76.1(0.015)	-	
			UCMSC	2	7.15(1.07-13.23, 2.30, 0.021)	0.0(0.757)	0.086	
	3 个月	Random	BMSC	3	21.05(16.60-25.51, 9.26, < 0.001)	83.5(0.002)	-	
			Overall	5	16.66(11.11-22.21, 5.88, < 0.001)	88.1(< 0.001)		
			Overall	2	14.87(2.42-27.31, 2.34, 0.019)	93.8(< 0.001)		
mRS	1 个月	Random	Overall	2	0.06(-0.39-0.51, 0.24, 0.808)	82.9(0.015)	-	
			Overall	4	0.04(-0.16-0.24, 0.44, 0.663)	32.7(0.216)	-	
	6 个月	Random	Overall	5	-0.16(-0.73-0.40, 0.57, 0.568)	70.1(0.010)	0.806	
			Overall	3	0.05(-0.46-0.57, 0.20, 0.840)	39.1(0.194)		

表注: (1) 亚组分析中 BMSC 表示骨髓间充质干细胞, UBMSC 表示脐血间充质干细胞, UCMSC 表示脐带间充质干细胞, AMSC 表示脂肪间充质干细胞, Overall 表示全体效应量; (2) 模型中 Random 表示随机效应模型, 而 Fixed 表示固定效应模型; (3) I^2 (P 值) 表示异型性及其对应检验 P 值; (4) Pbegg 表示发表偏倚的 Begg 检验结果。NIHSS: 美国国立卫生研究院卒中量表评分; BI: 日常生活能力指数; FMA: 运动功能评分; FIM: 功能独立性情况评分; mRS: 改良 Rankin 量表评分

表 4 | 纳入文献偏倚风险评价表

Table 4 | Risk assessment table of bias in included literature

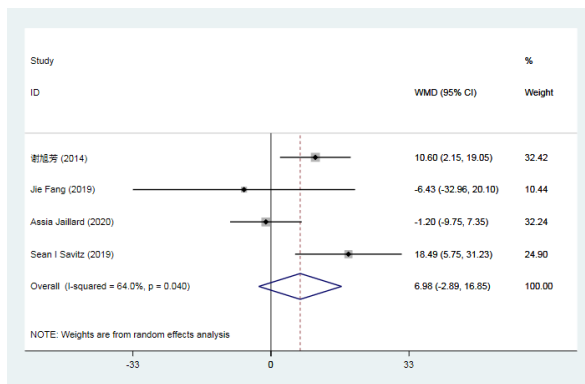
编号	作者	发表年份	随机序列方法	分配隐藏	受试者和干预者施盲	结局评价者施盲	结果数据的完整性	选择性结果报告	其他偏倚
1	何振东 ^[19]	2012	低	不清楚	不清楚	不清楚	低	低	低
2	陈文斗 ^[16]	2012	低	不清楚	不清楚	不清楚	低	低	低
3	胡晴 ^[20]	2013	低	不清楚	不清楚	不清楚	低	低	低
4	宋承伟 ^[17]	2013	高	高	不清楚	不清楚	低	低	低
5	王晓虹 ^[24]	2013	低	不清楚	不清楚	不清楚	低	低	低
6	田立平 ^[23]	2018	低	不清楚	不清楚	不清楚	低	低	低
7	王旭 ^[25]	2014	低	不清楚	不清楚	不清楚	低	低	低
8	孟宪国 ^[22]	2009	低	不清楚	不清楚	不清楚	低	低	低
9	谢旭芳 ^[26]	2014	低	不清楚	不清楚	不清楚	低	低	低
10	赵新利 ^[27]	2013	低	不清楚	不清楚	不清楚	低	低	低
11	冯龚 ^[18]	2014	低	不清楚	不清楚	不清楚	低	低	低
12	沈大鹏 ^[35]	2015	低	不清楚	不清楚	不清楚	低	低	低
13	刘定华 ^[21]	2014	低	不清楚	不清楚	不清楚	低	低	低
14	FANG ^[28]	2019	低	不清楚	低	不清楚	低	低	低
15	JAILLARD ^[29]	2020	低	高	高	不清楚	低	低	低
16	LEE ^[30]	2010	低	高	低	不清楚	低	低	低
17	SAVITZ ^[31]	2019	低	低	低	低	低	低	低
18	LAW ^[32]	2021	低	低	低	低	低	低	低
19	DE CELIS-RUIJZ ^[34]	2021	低	低	低	低	低	低	低
20	LEE ^[33]	2022	低	低	低	低	低	低	低



图注：对比常规治疗，间充质干细胞治疗脑卒中中能显著降低3个月时的NIHSS评分。BMSC表示骨髓间充质干细胞，UBMSC表示脐血间充质干细胞，AMSC表示脂肪间充质干细胞

图2 | 治疗3个月时美国国立卫生研究院卒中量表评分(NIHSS)Meta分析的森林图

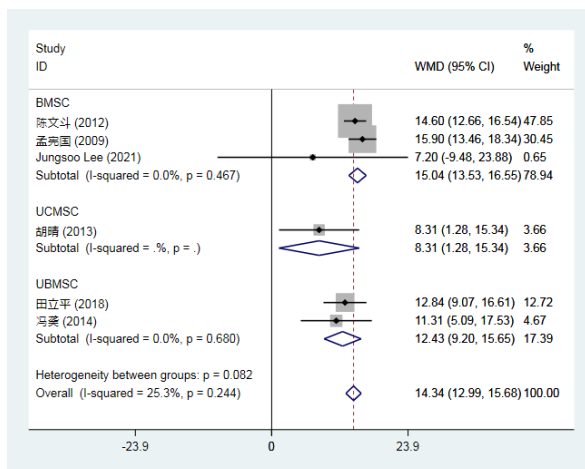
Figure 2 | Forest plot of meta-analysis of National Institutes of Health Stroke Scale score at 3 months of treatment



图注：对比常规治疗，间充质干细胞治疗脑卒中3个月时的日常生活能力指数无显著差异

图3 | 治疗3个月时日常生活能力指数Meta分析的森林图

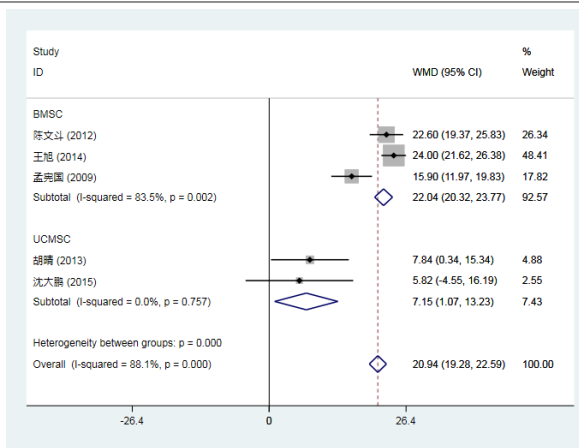
Figure 3 | Forest plot of meta-analysis of Barthel index at 3 months of treatment



图注：对比常规治疗，间充质干细胞治疗脑卒中中能显著提高3个月时的运动功能评分。BMSC表示骨髓间充质干细胞，UBMSC表示脐血间充质干细胞，UCMSC表示脐带间充质干细胞

图4 | 治疗3个月时运动功能评分Meta分析的森林图

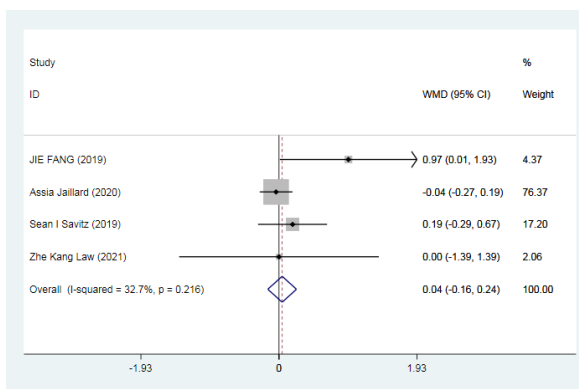
Figure 4 | Forest plot of meta-analysis of Fugl-Meyer movement assessment score at 3 months of treatment



图注：对比常规治疗，间充质干细胞治疗脑卒中中能显著提高3个月时的功能独立性情况评分。BMSC表示骨髓间充质干细胞，UCMSC表示脐带间充质干细胞

图5 | 治疗3个月时功能独立性情况评分Meta分析的森林图

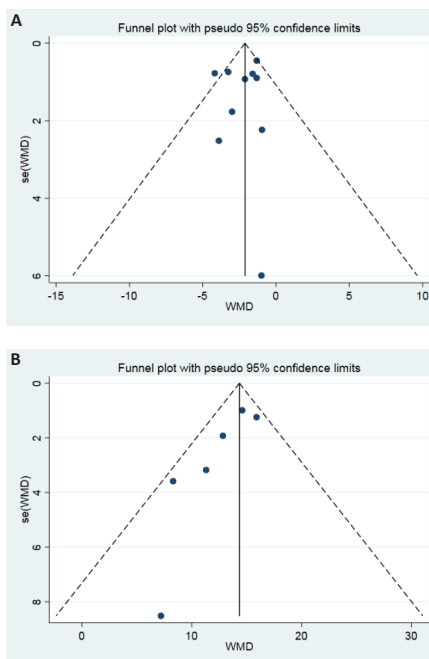
Figure 5 | Forest plot of meta-analysis of functional independence measure score at 3 months of treatment



图注：对比常规治疗，间充质干细胞治疗脑卒中3个月时的改良Rankin量表评分未见明显差异

图6 | 治疗3个月时改良Rankin量表评分Meta分析的森林图

Figure 6 | Forest plot of meta-analysis of Modified Rankin Scale score at 3 months of treatment



图注：图A为3个月时NIHSS倒漏斗图两侧不对称，表示存在发表偏倚；B为3个月时FMA倒漏斗图两侧不对称，表示存在发表偏倚

图7 | 治疗3个月时美国国立卫生研究院卒中量表评分(NIHSS)和运动功能评分(FMA)的漏斗图

Figure 7 | Funnel plot of National Institutes of Health Stroke Scale score and Fugl-Meyer movement assessment score at 3 months of treatment

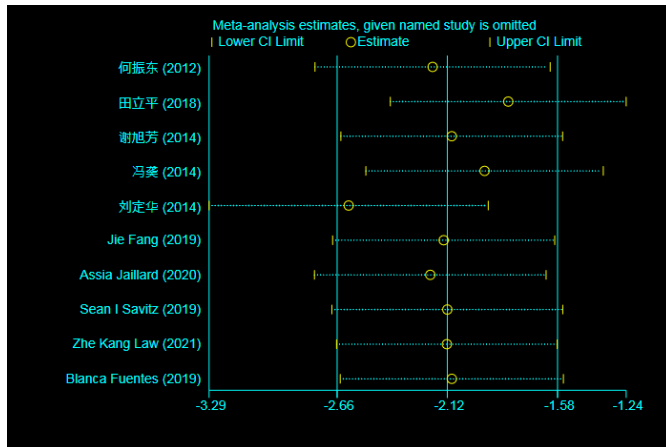


图8 | 美国国立卫生研究院卒中量表评分 (NIHSS) 敏感性分析

Figure 8 | Sensitivity analysis of the National Institutes of Health Stroke Scale score

者可能是一种可行的、安全的治疗方法，可改善功能恢复。2012年，JIANG等^[39]首次经动脉导管移植 2×10^7 个脐带间充质干细胞至大脑中动脉梗死或出血的周围区域(3例脑梗死，1例脑出血)，随访6个月，发现3例脑梗死患者中有2例肌力改善，且未观察到不良事件。间充质干细胞具有多种修复受损脑组织的机制，但其具体的修复作用尚未完全阐明。目前，间充质干细胞移植治疗缺血性脑卒中的一般机制主要包括细胞替代、神经回路的重建、血管生成、分泌神经营养因子、免疫调节、促进细胞存活，但这些机制不是单一的过程，而是相互重叠、共同作用促进缺血脑组织修复^[40-43]。

该研究结果显示间充质干细胞移植治疗可改善缺血性脑卒中患者的神经功能以及运动功能，但数据显示对于日常生活能力的改善缺乏统计学意义。该研究存在以下优势：第一，进行全面检索，且纳入偏倚风险相对较小的文献，从而提高证据等级；第二，在进行Meta分析时，充分考虑了各文献中由于基线差异带来的偏倚；第三，充分分析了不同时间点的治疗效应，且通过亚组形式，充分展示了骨髓间充质干细胞与脐血间充质干细胞的治疗效应。但该研究也存在一定的局限性：第一，纳入研究中间充质干细胞移植方式、时间窗及移植细胞数未进行限定，且由于样本量较少，无法进一步按不同移植方式、时间窗及移植细胞数进行亚组分析；第二，纳入研究均无多中心安慰剂对照试验，且多数未报告分配隐藏等情况。

结论：间充质干细胞移植能一定程度改善缺血性脑卒中患者的神经功能缺损、运动功能、日常生活能力，不良事件仅为耐受性较好的发热与轻微的头。

部分指标纳入文献数量少，结果存在一定可靠性不足，今后还需要更多高质量及大样本随机对照试验来证实。

作者贡献：文章设计为胡斐，数据分析为李昱晨。胡斐撰写论文，王洁审核。

利益冲突：文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明：这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让：文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范：该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南)；文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次文字和图表查重；文章经小同行外审专家双盲审稿，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

- [1] WANG W, JIANG B, SUN H, et al. Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China: Results from a Nationwide Population-Based Survey of 480687 Adults. *Circulation*. 2017;135(8):759-771.
- [2] STURM JW, DEWEY HM, DONNAN GA, et al. Handicap after stroke: how does it relate to disability, perception of recovery, and stroke subtype?: the north North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Stroke*. 2002;33(3):762-768.
- [3] LIU JC, HUANG HY, HSU YT. Hyperthyroidism and thrombophilia in cerebral arterial and venous thrombosis: a case report and critical review. *Neurologist*. 2015;19(2):53-55.

- [4] CHAVALI S, SHUKLA U, CHAUTA S. Traumatic subclavian arterial thrombosis presenting with cerebral infarct--a case report. *Heart Lung Circ*. 2014;23(10):e202-e206.
- [5] OU C, HUANG W, YUEN MM. A computational model based on fibrin accumulation for the prediction of stasis thrombosis following flow-diverting treatment in cerebral aneurysms. *Med Biol Eng Comput*. 2017;55(1):89-99.
- [6] LI T, XIA M, GAO Y, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: an overview of their potential in cell-based therapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(9):1293-1306.
- [7] MISHRA PJ, BANERJEE D. Activation and Differentiation of Mesenchymal Stem Cells. *Methods Mol Biol*. 2017;1554:201-209.
- [8] CHANG F, XIONG W, WANG D, et al. Facilitation of ultrasonic microvesicles on homing and molecular mechanism of bone marrow mesenchymal stem cells in cerebral infarction patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(17):3916-3923.
- [9] DING DC, CHANG YH, SHYU WC, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: a new era for stem cell therapy. *Cell Transplant*. 2015;24(3):339-347.
- [10] ANKRUM JA, ONG JF, KARP JM. Mesenchymal stem cells: immune evasive, not immune privileged. *Nat Biotechnol*. 2014;32(3):252-260.
- [11] UCCELLI A, MORETTA L, PISTOIA V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(9):726-736.
- [12] PORADA CD, ALMEIDA-PORADA G. Mesenchymal stem cells as therapeutics and vehicles for gene and drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2010;62(12):1156-1166.
- [13] SCUTERI A, MILOSO M, FOUDAH D, et al. Mesenchymal stem cells neuronal differentiation ability: a real perspective for nervous system repair? *Curr Stem Cell Res Ther*. 2011;6(2):82-92.
- [14] WANG X, KIMBREL EA, IJICHI K, et al. Human ESC-derived MSCs outperform bone marrow MSCs in the treatment of an EAE model of multiple sclerosis. *Stem Cell Reports*. 2014;3(1):115-130.
- [15] HATANNO S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bull World Health Organ*. 1976;54(5):541-553.
- [16] 陈文斗, 李江涛, 张效北, 等. 骨髓间充质干细胞移植治疗脑梗死临床分析 [J]. *吉林医学*, 2012,33(21):4522.

图注：将某一研究剔除后，合并的效应量均未发生方向性改变，说明最终结论具有稳定性

- [17] 宋承伟, 汪萍, 胡晓琴, 等. 脐带血间充质干细胞移植治疗脑梗死的临床疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2013,6(5): 69-70.
- [18] 冯龚, 田国萍, 李莉, 等. 人脐带血间充质干细胞治疗脑梗死的临床疗效研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2014,22(1): 28-30.
- [19] 何振东. 骨髓间充质干细胞移植改善脑梗死患者神经功能机制研究 [J]. 亚太传统医药, 2012,8(12):126-127.
- [20] 胡晴, 曹梦莹, 李瑞芳, 等. 脐带间充质干细胞治疗脑梗死的安全性及有效性 [J]. 武汉大学学报 (医学版), 2013,34(1): 55-60,70.
- [21] 刘定华, 韩伯军, 洪珊珊, 等. 自体骨髓间充质神经干细胞移植治疗脑梗死的疗效观察 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2014,36(6):425-428.
- [22] 孟宪国, 朱士文, 高华, 等. 自体骨髓间充质干细胞移植治疗脑梗死: 6个月随访 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009,13(32):6374-6378.
- [23] 田立平, 王晶晶, 赵凯龙. 人脐带血间充质干细胞治疗脑梗死的临床效果观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2018,11(26): 109-110.
- [24] 王晓虹, 王苏平, 徐广鑫, 等. 脐带血有核细胞治疗脑梗死后遗症近期疗效观察 [J]. 转化医学杂志, 2013,2(6):332-335.
- [25] 王旭, 张志彬, 贾芙蓉, 等. 自体骨髓间充质干细胞介入移植治疗脑梗死临床研究 [J]. 吉林医学, 2014,35(2):237-239.
- [26] 谢旭芳, 刘诗英, 金光华, 等. 自体骨髓间充质干细胞移植治疗脑梗死的临床分析 [J]. 检验医学与临床, 2014,11(21): 2955-2957.
- [27] 赵新利, 王艳, 张彩霞, 等. 骨髓间充质干细胞治疗在脑卒中的研究 [J]. 环球中医药, 2013(S2):157.
- [28] FANG J, GUO Y, TAN S, et al. Autologous Endothelial Progenitor Cells Transplantation for Acute Ischemic Stroke: A 4-Year Follow-Up Study. *Stem Cells Transl Med.* 2019;8(1):14-21.
- [29] JAILLARD A, HOMMEL M, MOISAN A, et al. Autologous Mesenchymal Stem Cells Improve Motor Recovery in Subacute Ischemic Stroke: a Randomized Clinical Trial. *Transl Stroke Res.* 2020;11(5): 910-923.
- [30] LEE JS, HONG JM, MOON GJ, et al. A long-term follow-up study of intravenous autologous mesenchymal stem cell transplantation in patients with ischemic stroke. *Stem Cells.* 2010;28(6): 1099-1106.
- [31] SAVITZ SI, YAVAGAL D, RAPPARD G, et al. A Phase 2 Randomized, Sham-Controlled Trial of Internal Carotid Artery Infusion of Autologous Bone Marrow-Derived ALD-401 Cells in Patients With Recent Stable Ischemic Stroke (RECOVER-Stroke). *Circulation.* 2019;139(2):192-205.
- [32] LAW ZK, TAN HJ, CHIN SP, et al. The effects of intravenous infusion of autologous mesenchymal stromal cells in patients with subacute middle cerebral artery infarct: a phase 2 randomized controlled trial on safety, tolerability and efficacy. *Cytotherapy.* 2021;23(9):833-840.
- [33] LEE J, CHANG WH, CHUNG JW, et al. Efficacy of Intravenous Mesenchymal Stem Cells for Motor Recovery After Ischemic Stroke: A Neuroimaging Study. *Stroke.* 2022;53(1):20-28.
- [34] DE CELIS-RUIZ E, FUENTES B, MONICHE F, et al. Allogeneic adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in ischaemic stroke (AMASCIS-02): a phase IIb, multicentre, double-blind, placebo-controlled clinical trial protocol. *BMJ Open.* 2021;11(8):e051790.
- [35] 沈大鹏. 脐带间充质干细胞早期单次移植治疗对急性脑梗死的神经功能恢复 [J]. 中国伤残医学, 2015,23(2):26-28.
- [36] CAPLAN AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res.* 1991;9(5):641-650.
- [37] JIAO Y, LIU YW, CHEN WG, et al. Neuroregeneration and functional recovery after stroke: advancing neural stem cell therapy toward clinical application. *Neural Regen Res.* 2021;16(1):80-92.
- [38] BANG OY, LEE JS, LEE PH, et al. Autologous mesenchymal stem cell transplantation in stroke patients. *Ann Neurol.* 2005; 57(6):874-882.
- [39] JIANG Y, ZHU W, ZHU J, et al. Feasibility of delivering mesenchymal stem cells via catheter to the proximal end of the lesion artery in patients with stroke in the territory of the middle cerebral artery. *Cell Transplant.* 2013;22(12):2291-2298.
- [40] BEKER M, CAGLAYAN AB, BEKER MC, et al. Lentivirally administered glial cell line-derived neurotrophic factor promotes post-ischemic neurological recovery, brain remodeling and contralesional pyramidal tract plasticity by regulating axonal growth inhibitors and guidance proteins. *Exp Neurol.* 2020;331:113364.
- [41] SHIOTA Y, NAGAI A, SHEIKH AM, et al. Transplantation of a bone marrow mesenchymal stem cell line increases neuronal progenitor cell migration in a cerebral ischemia animal model. *Sci Rep.* 2018;8(1):14951.
- [42] FORBES LH, ANDREWS MR. Advances in human stem cell therapies: pre-clinical studies and the outlook for central nervous system regeneration. *Neural Regen Res.* 2021;16(4):614-617.
- [43] LIU J, CHUAH YJ, FU J, et al. Co-culture of human umbilical vein endothelial cells and human bone marrow stromal cells into a micro-cavitary gelatin-methacrylate hydrogel system to enhance angiogenesis. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2019; 102:906-916.

(责任编辑: MZH, ZN, ZH)