doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.17.015

自体骨髓衍生单核细胞植入治疗血管生成对硬皮病严重肢体缺血的影响 *

杜 婷[1] 李 迪[2] 屈欢欢[1] 罗 莉[1] 王 璐[1△]

（1 空军军医大学第一附属医院西京皮肤医院 陕西 西安 710032；2 西安市中心医院皮肤科 陕西 西安 710004）

摘要 目的：探讨自体骨髓单个核细胞(bone marrow mononuclear cells，BM-MNC)植入治疗血管生成对硬皮病严重肢体缺血的影响。**方法：**收集我院 2018 年 6 月 -2021 年 1 月收治的腔隙性脑梗死(cerebral lacunar infarction，CLI)伴系统性硬皮病患者(systemic sclerosis，SSc)患者 60 例，根据患者治疗意愿区分为研究组（接受 BM-MNC 治疗，30 例）与对照组（接受常规保守治疗，30 例），对比两组患者干预后疼痛度、跛行距离、踝肱指数(ankle brachial index，ABI)、经皮氧分压以及不良反应的发生情况。**结果：**治疗前两组患者的 VAS 评分、跛行距离组间差异无统计学意义（P>0.05），治疗 1 个月时两组患者的 VAS 评分均较治疗前均降低，跛行距离均延长，组间差异明显（P<0.05），治疗 6 个月时比较显示研究组 VAS 评分明显低于对照组，跛行距离明显高于对照组（P<0.05）。治疗前两组患者的 ABI、经皮氧分压差异无统计学意义（P>0.05），治疗 1 个月时两组患者的 ABI、经皮氧分压均较治疗前升高（P<0.05），组间差异明显（P<0.05），治疗 6 个月时比较显示研究组 ABI 和经皮氧分压明显高于对照组（P<0.05）。研究组治疗 6 个月期间出现中风 1 例，肝肾功异常 2 例，不良反应总发生率为 6.00 %，对照组治疗 6 个月期间出现非致命性心肌梗死 1 例，中风 1 例，肝肾功能异常 3 例，不良反应总发生率 10.00 %，两组间不良反应发生率比较差异无统计学意义（P>0.05）。**结论：**对 CLI 伴发 SSc 患者实施自体骨髓衍生单核细胞植入治疗可行性较好，能够显著改善患者的肢体功能及患肢血运，同时治疗安全性较高，值得临床推广应用。

关键词：自体骨髓衍生单核细胞；硬皮病；严重肢体缺血

中图分类号：R758.7；R543；R593.25 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2021)17-3268-04

The Effect of Autologous Bone Marrow-derived Monocyte Implantation for Therapeutic Angiogenesis on Severe Limb Ischemia in Scleroderma*

DU Ting[1], LI Di[2], QU Huan-huan[1], LUO Li[1], WANG Lu[1△]

(1 Xijing Dermatology Hospital, First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China; 2 Dermatological department, Xi'an Central Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710004, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of autologous bone marrow-derived monocytes implantation on severe limb ischemia in patients with scleroderma. **Methods:** 60 cases of CLI patients with SSc in our hospital from June 2018 to January 2021 were collected and divided into study group (30 cases received BM-MNC treatment) and control group (30 cases received conventional conservative treatment) according to the treatment willingness of patients. The pain degree, claudication distance, ankle brachial index (ABI), transcutaneous oxygen partial pressure and adverse reactions of the two groups after intervention were compared. **Results:** Before treatment, there was no significant difference in the VAS score and claudication distance between the two groups of patients (P>0.05). At 1 month of treatment, the VAS scores of the two groups were lower than before treatment, and the claudication distance was prolonged. There was a difference between the groups (P<0.05), the comparison after 6 months of treatment showed that the VAS score of the study group was significantly lower than that of the control group, and the claudication distance was significantly higher than that of the control group (P<0.05). Before treatment, there was no significant difference in ABI and transcutaneous oxygen partial pressure between the two groups of patients (P>0.05). After 1 month of treatment, the ABI and transcutaneous oxygen partial pressure of the two groups were both higher than before treatment (P<0.05), the difference between the groups was significant (P<0.05). The comparison at 6 months of treatment showed that the ABI and transcutaneous oxygen partial pressure in the study group were significantly higher than those in the control group (P<0.05). During 6 months of treatment in the study group, there was 1 case of stroke and 2 cases of abnormal liver and kidney function. The total incidence of adverse reactions was 6.00 %. During the 6 months of treatment in the control group, 1 case of non-fatal myocardial infarction, 1 case of stroke, liver and kidney 3 cases of abnormal work, the total incidence of adverse reactions was 10.00 %, there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups (P>0.05). **Conclusion:** The feasibility of autologous bone marrow-derived monocytes implantation in patients with CLI associated with SSc is good, which can significantly im-

* 基金项目：陕西省自然科学基础研究计划项目（2020JM-320）

作者简介：杜婷（1988-），女，本科，技师，研究方向：皮肤科，电话：17791931341，E-mail：ting1200888@163.com

△ 通讯作者：王璐（1984-），女，本科，研究方向：皮肤科，电话：13299098032，E-mail：wanglulu84@163.com

（收稿日期：2021-02-24 接受日期：2021-03-18）

prove the limb function and blood supply of patients, and has high safety, which is worthy of clinical application.

Key words: Autologous bone marrow-derived monocytes; Scleroderma; Severe limb ischemia

Chinese Library Classification(CLC): R758.7; R543; R593.25 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2021)17-3268-04

前言

危重肢体缺血(Critical limb ischemia,CLI)是由慢性动脉阻塞引起的,主要由动脉硬化闭塞症(arteriosclerosis obliterans,ASO)、血栓闭塞性脉管炎(thromboangiitis obliterans,TAO)和胶原疾病(Crohn's disease,CD)引起,当传统的血管重建方法,如旁路手术或血管内治疗(endovascular treatment,EVT)失败或无指示时,CLI 患者往往需要截肢治疗[1-3]。CD 患者尤其是系统性硬化症 (scleroderma,SSc), 出现雷诺现象或溃疡(duodenal ulcer,DU),可伸缩的缺血性溃疡对患者的生活质量(quality of life,QOL)产生负面影响,并可能导致截肢[4,5]。临床治疗一般通过药物治疗为主, 比如静脉注射伊洛前列素, 磷酸二酯酶 5(PDE5)抑制剂等,但长期治疗可能使患者对药物产生一定耐药性 [6,7]。此外,CLI 患者在 EVT 或手术旁路术后的长期结局较差,目前有研究发现 CLI 脊髓性硬化患者需要建立促进外周循环的新策略[8,9]。据报道,促进外周循环的细胞治疗方法之一是使用骨髓来源的单核细胞(BM-MNC)治疗血管生成[10]。本文通过收集我院近三年收治的硬皮病严重肢体缺血患者,分析自体骨髓衍生单核细胞植入治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集我院 2018 年 6 月 -2021 年 1 月收治的 CLI 伴 SSc 患者 60 例,根据患者治疗意愿区分为研究组(接受 BM-MNC 治疗,30 例)与对照组(接受常规保守治疗,30 例),研究组:男 7 例,女 23 例,年龄 30~70 岁,平均(56.7± 12.1)岁,体质量指数(body mass index,BMI)平均(21.3± 4.0)kg/m^2,其中高血压 12 例(40.0 %),高血脂 5 例(16.7 %),高血糖 4 例(13.3 %),吸烟患者 12 例(40.0 %)。对照组:男 8 例,女 22 例,年龄 30~65 岁,平均(52.4± 16.1)岁,BMI 平均(21.9± 3.8)kg/m^2,其中高血压 13 例(43.3 %),高血脂 5 例(16.7 %)、高血糖 3 例(10.0 %),吸烟患者 3 例(10.0 %)。两组基础资料间差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。

纳入标准:(1)临床病历资料齐全完备;(2)均符合 CLI 伴 SSc 诊断标准[11];(3)CLI 患者均由 SSc 引起;(4)患者意识清晰能够配合开展调研;(5)研究符合伦理道德,患者均知情同意;(6)均为下肢 CLI 患者。

排除标准:(1) 不适合进行 CLI 手术或非手术血运重建治疗;(2)冠状动脉疾病或脑血管疾病;(3)慢性或急性炎症的临床或实验室症状、以前(过去 5 年)或当前肿瘤病史;(4)视网膜病变的糖尿病;(5)年龄超过 80 岁;(6)精神系统疾病或意识障碍性疾病者;(7)妊娠或哺乳期者。

1.2 研究方法

对照组患者接受常规 CLI 伴发 SSc 保守治疗;研究组患者则接受 BM-MNC 治疗,具体措施如下:(1)术前骨髓动员,通过注射粒细胞集落刺激因子(G-CSF)连续动员 3 天;(2)术前骨髓评估,术前开展血常规和外周血白细胞总数检测(确定白细胞升高至 45× 10^9/L 左右);(3)骨髓干细胞获得,于患者双侧髂后上棘部穿刺抽取骨髓,总共抽取约 300~400 mL 骨髓,放入无菌玻璃瓶中摇匀,使用人间充值干细胞分离液处理后离心提取约 50~100 mL 的骨髓单个核细胞;(4)干细胞移植,确定患者患肢缺血部位后标记穿刺点, 每个穿刺点约注射 1~2 mL 的骨髓单个核细胞,对溃疡部位可适当增加注射点,消毒后包扎。

1.3 观察指标及评测标准

重点观测如下几个指标:(1)治疗前、治疗 1 个月、治疗 6 个月两组患者的视觉模拟量表评分(visual analog scale,VAS)、跛行距离,其中 VAS 量表[12]是利用一 0~10 cm 的直线作为评估工具,0 代表无痛,10 代表剧痛,由受试者根据自身情况选择某一刻度代表自身疼痛度的评估方式,跛行距离则是指受试者以正常速度(60~70 m/min)步行的最长无痛距离[13];(2)治疗前、治疗 1 个月、治疗 6 个月两组患者的踝肱指数(ABI)、经皮氧分压,其中 ABI 的检测采用美国心脏学会推荐标准,对患者患肢动脉输出道阻塞程度进行评估, 经皮氧分压则选择日本 Colin 公司生产的 VP1000 型动脉硬化检测仪进行检测;(3) 不良心血管事件(非致命性心肌梗死、失代偿性心力衰竭、中风等)发生率。

1.4 统计学方法

选择 SPSS22.0 统计软件对研究采集数据开展分析, 其中计量资料采用(均数± 标准差)的方式表示,开展正态分布以及方差齐性检验,对满足正态分布或方差齐性的数据组间差异使用 t 检验,方差不齐数据应用近似 t 检验,多组间的差异性比较采用 F 检验,对组间的计数资料差异性使用卡方检验,取 P<0.05 为差异具有统计学意义[14]。

2 结果

2.1 两组患者不同时间点疼痛度及跛行距离比较

治疗前两组患者的 VAS 评分、跛行距离组间差异无统计学意义(P>0.05),治疗 1 个月时两组患者的 VAS 评分均较治疗前均降低,跛行距离均延长,组间差异明显(P<0.05),治疗 6 个月时比较显示研究组 VAS 评分明显低于对照组, 跛行距离明显高于对照组(P<0.05),具体数据如表 1 所示。

2.2 两组患者不同时间点 ABI 与经皮氧分压比较

治疗前两组患者的 ABI、经皮氧分压差异无统计学意义(P>0.05),治疗 1 个月时两组患者的 ABI、经皮氧分压均较治疗前均升高(P<0.05),组间差异明显(P<0.05),治疗 6 个月时比较显示研究组 ABI 和经皮氧分压明显高于对照组(P<0.05),具体数据如表 2 所示。

2.3 两组患者治疗不良反应发生率比较

研究组治疗 6 个月期间出现中风 1 例, 肝肾功异常 2 例,不良反应总发生率为 6.00 %,对照组治疗 6 个月期间出现非致

命性心肌梗死 1 例，中风 1 例，肝肾功异常 3 例，不良反应总发生率 10.00 %，两组间不良反应发生率比较差异无统计学意义（P>0.05），具体数据如表 3 所示。

表 1 两组患者不同时间点疼痛度及跛行距离比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 1 Comparison of pain degree and claudication distance between the two groups at different time points（$\bar{x}\pm s$）

Groups	n	VAS			Limp distance（km）		
		Before intervention	The intervention lasted for one month	The intervention lasted for 6 months	Before intervention	The intervention lasted for one month	The intervention lasted for 6 months
Research group	50	5.49± 0.32	2.43± 0.21*&	1.32± 0.11*#&	0.28± 0.03	0.41± 0.03*&	0.51± 0.02*#&
Control group	50	5.51± 0.24	2.82± 0.19*	1.59± 0.09*#	0.29± 0.04	0.34± 0.03*	0.44± 0.03*#

Note: compared with before intervention, *P<0.05, compared with one month after intervention, #P<0.05, compared with control group, &P<0.05.

表 2 两组患者不同时间点 ABI 与经皮氧分压比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 2 Comparison of ABI and percutaneous oxygen partial pressure at different time points between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

Groups	n	ABI			Transcutaneous oxygen partial pressure（mmHg）		
		Before intervention	The intervention lasted for one month	The intervention lasted for 6 months	Before intervention	The intervention lasted for one month	The intervention lasted for 6 months
Research group	50	0.40± 0.11	0.48± 0.12*&	0.56± 0.12*#&	27.98± 2.32	31.22± 1.32*&	33.87± 2.01*#&
Control group	50	0.39± 0.09	0.43± 0.11*	0.49± 0.09*#	28.11± 1.23	29.98± 1.22*	31.89± 1.98*#

Note: compared with before intervention, *P<0.05, compared with one month after intervention, #P<0.05, compared with control group, &P<0.05.

表 3 两组患者治疗不良反应发生率比较[例（%）]

Table 3 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups[n（%）]

Groups	n	Non fatal myocardial infarction	Decompensated psychological failure	apoplexy	Abnormal liver and kidney function	Total incidence
Research group	50	0（0.00）	0（0.00）	1（2.00）	2（4.00）	3（6.00）
Control group	50	1（2.00）	0（0.00）	1（2.00）	3（6.00）	5（10.00）

3 讨论

自体骨髓衍生单核细胞又名骨髓基质干细胞，是在哺乳动物骨髓基质中发现的一类具有高度分化潜能和自我更新能力的干细胞，是具有分化为骨、软骨、脂肪、神经和成肌细胞等细胞亚群的干细胞[15,16]。自体骨髓衍生单核细胞广泛存在于结缔组织和器官间质内，但主要分布于骨髓组织中，此类细胞不仅能够对造血干细胞产生机械支持作用，同时还能够分泌多种生长因子来支持机体造血功能[17]。近些年关于自体骨髓衍生单核细胞的研究较多，已有的研究指出，将干细胞植入关节软骨损伤兔模型中，可以加快兔膝关节软骨修复进程，促进其关节功能恢复[18]。还有研究指出，自体骨髓干细胞原位移植在治疗急性心肌梗死中效果较好，能够显著降低心肌梗死面积，改善患者心功能[19]。肢体缺血性疾病在国内发病率呈现升高趋势，尽管血管搭桥和血管腔内介入治疗对部分患者能够取得较好的近期疗效，但往往随访显示远期效果并不理想，多数患者仍然会出现截肢结局[20]。2002 年学者 Tataishi-Yuyama E 等首次报道了应用患者自体骨髓干细胞移植治疗缺血性下肢血管病，临床疗效值得肯定，从而为肢体缺血性疾病开创了新思路，近些年也有较多的研究指出自体骨髓干细胞对肢体缺血性疾病患者干预效果较好，患者截肢率出现降低。

本研究通过设立对照分组的方式，探究了应用自体骨髓衍生单核细胞植入治疗 CLI 伴 SSc 患者的临床有效性，结果显示，相比于开展常规保守治疗的对照组患者，应用自体骨髓衍生单核细胞进行治疗的研究组患者在干预 1 个月和 6 个月时肢体疼痛度出现显著降低，其跛行距离出现明显升高。Huang R[21] 等学者的研究通过建造家兔下肢缺血模型并使用自体骨髓单核核细胞进行干预发现，该方式能够显著促进缺血部位新生血管的形成以及侧支血管的再生，对改善缺血区域的供血和功能具有积极意义。还有学者通过对下肢缺血糖尿病及非糖尿病鼠模型进行骨髓干细胞移植发现，骨髓移植能够诱导血管生成，在糖尿病并发下肢缺血患者中安全性值得肯定[22]。本文作者分析认为，出现上述临床现象的机制可能有如下几点：（1）自体骨髓衍生单核细胞能够促进缺血部位的新生血管以及侧支血管的再生，从而起到改善缺血区域供血的功能；（2）自体骨髓衍生单核细胞移植可以促进多种细胞生长因子的分泌，如血管内皮生长因子，从而加快组织细胞的再生进程；（3）自体骨髓衍生单核细胞移植能够减轻缺血部位细胞凋亡进程，从而相对改善缺

血缺氧状态[23-25]。

文中还进一步就两组患者接受干预后 ABI 以及经皮氧分压的变化进行了分析，结果显示研究组患者接受干预后 ABI 以及经皮氧分压较干预前出现了明显的升高，同时组间比较显示研究组优于对照组。有学者的研究结果指出，自体骨髓衍生单核细胞移植可以改善局部部位的缺血缺氧症状，其机制可能与自体骨髓衍生单核细胞移植能够促进细胞因子分泌，从而加速组织功能修复有关[26-29]。与叶丹[30]等学者的研究类似，该学者探究了自体骨髓干细胞移植治疗下肢缺血性患者的疗效，结果显示实验组在治疗 6 个月时疼痛感，冰凉感和跛行距离评分均低于治疗前；实验组 ABI 在治疗 6 个月时高于治疗前，经皮氧分压在治疗 1 个月及 6 个月时均高于治疗前，实验组治疗 6 个月后疼痛感，冰凉感和跛行距离评分均低于对照组，实验组 ABI 和经皮氧分压均高于对照组。本文作者分析认为，自体骨髓衍生单核细胞移植在分化过程中会分泌诸如成纤维细胞生长因子、胰岛素样生长因子、转化生长因子β1 等物质，这些都能够促使细胞出现分裂增殖、增生、转移，进而增加血管的通透性，促进心血管生成，而新生血管的出现又会改善局部组织的缺血缺氧症状，进而对其 ABI 和经皮氧分压产生影响。最后文中关于不良反应发生率的比较，说明自体骨髓衍生单核细胞移植具有较好的安全性，并不会出现明显的不良反应，因而临床推广性较好。这也在以往的其他疾病的研究中得到了证实，如闫焕杰[31]等学者的研究发现行自体骨髓干细胞移植治疗患者术中未出现严重不良反应，说明自体骨髓干细胞移植治疗有良好的安全性。本研究创新性的将自体骨髓衍生单核细胞植入应用于 CLI 伴发 SSc 患者，得到了显著的治疗效果，为后续 CLI 伴发 SSc 患者的治疗提供了新的思路和方法。但是由于时间原因，本研究治疗后没有进行随访，将在后续继续研究。

综上所述，对 CLI 伴发 SSc 患者实施自体骨髓衍生单核细胞植入治疗可行性较好，能够显著改善患者的肢体功能及患肢血运，同时治疗安全性较高，值得临床推广应用。

参 考 文 献(References)

[1] Uccioli L, Meloni M, Izzo V, et al. Critical limb ischemia: current challenges and future prospects [J]. Vasc Health Risk Manag, 2018, 14: 63-74

[2] Duff S, Mafilios MS, Bhounsule P, et al. The burden of critical limb ischemia: a review of recent literature [J]. Vasc Health Risk Manag, 2019, 15: 187-208

[3] Fabiani I, Calogero E, Pugliese NR, et al. Critical Limb Ischemia: A Practical Up-To-Date Review[J]. Angiology, 2018, 69(6): 465-474

[4] Thompson JR, Henke PK. Contemporary Management of Critical Limb Ischemia[J]. Adv Surg, 2018, 52(1): 257-274

[5] Qadura M, Terenzi DC, Verma S, et al. Concise Review: Cell Therapy for Critical Limb Ischemia: An Integrated Review of Preclinical and Clinical Studies[J]. Stem Cells, 2018, 36(2): 161-171

[6] Kum S, Huizing E, Schreve MA, et al. Percutaneous deep venous arterialization in patients with critical limb ischemia [J]. J Cardiovasc Surg (Torino), 2018, 59(5): 665-669

[7] Bunte MC, Shishehbor MH. Angiosome-Guided Intervention in Critical Limb Ischemia[J]. Interv Cardiol Clin, 2017, 6(2): 271-277

[8] Levin SR, Arinze N, Siracuse JJ. Lower extremity critical limb ischemia: A review of clinical features and management[J]. Trends Cardiovasc Med, 2020, 30(3): 125-130

[9] Narula N, Dannenberg AJ, Olin JW, et al. Pathology of Peripheral Artery Disease in Patients With Critical Limb Ischemia[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(18): 2152-2163

[10] Osipova O, Saaya S, Karpenko A, et al. Cell therapy of critical limb ischemia-problems and prospects[J]. Vasa, 2019, 48(6): 461-471

[11] Patel M, Lantis JC. Management of Non-Reconstructable Critical Limb Ischemia[J]. Surg Technol Int, 2019, 34: 69-75

[12] Rudofker EW, Hogan SE, Armstrong EJ. Preventing Major Amputations in Patients with Critical Limb Ischemia [J]. Curr Cardiol Rep, 2018, 20(9): e74

[13] Damay V, Wiharja W, Pranata R, et al. Critical limb ischemia in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report[J]. J Med Case Rep, 2019, 13(1): e114

[14] Dalal PK, Prasad A. Contemporary Outcomes of Endovascular Intervention for Critical Limb Ischemia[J]. Interv Cardiol Clin, 2017, 6(2): 251-259

[15] Argenteri A, de Donato G, Setacci F, et al. History of the diagnosis and treatment of critical limb ischemia and diabetic foot [J]. Semin Vasc Surg, 2018, 31(2-4): 25-42

[16] Ferraresi R, Mauri G, Losurdo F, et al. BAD transmission and SAD distribution: a new scenario for critical limb ischemia[J]. J Cardiovasc Surg (Torino), 2018, 59(5): 655-664

[17] Jongsma H, Bekken JA, Akkersdijk GP, et al. Angiosome-directed revascularization in patients with critical limb ischemia [J] .J Vasc Surg, 2017, 65(4): 1208-1219

[18] Birmingham E, Niebur GL, McHugh PE, et al. Osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells is regulated by osteocyte and osteoblast cells in a simplified bone niche [J]. Eur Cell Mater, 2012, 23 (12): 13-27

[19] Chen XJ, Shen YS, He MC, et al. Polydatin promotes the osteogenic differentiation of human bone mesenchymal stem cells by activating the BMP2-Wnt/β-catenin signaling pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 112: e108746

[20] Peters CM, de Vries J, Veen EJ, et al. Is amputation in the elderly patient with critical limb ischemia acceptable in the long term?[J]. Clin Interv Aging, 2019, 14: 1177-1185

[21] Huang R, Liang YZ, Bing-Feng LU, et al. Transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cells improves neovascularization in lower limb ischemia in rabbits [J]. J Medical Postgraduates, 2015, 28(7): 706-710

[22] Samura M, Hosoyama T, Takeuchi Y, et al. Therapeutic strategies for cell-based neovascularization in critical limb ischemia [J]. J Transl Med, 2017, 15(1): e49

[23] Houdek K, Zeithaml J, Tŗeška V.Regeneration of ischemic tissue and improvement of blood supply using stem cells up-to-date knowledge and potential use in no-option critical limb ischemia [J]. Rozhl Chir, 2018, 97(9): 408-413

[24] Abdul, Majeed, Alwan, et al. Intra-Arterial Injection of Autologous Bone Marrow-Derived Mononuclear Cells in Ischemic Stroke Patients [J]. Expe Clin Trans, 2019, 17(Suppl 1): 239-241

（下转第 3314 页）

747-809

[9] 鞠丽丽, 任欢, 齐颖, 等. 肺炎支原体感染的研究进展[J].现代生物医学进展, 2013, 13(26): 5190-5193

[10] Giavina-Bianchi P, Kalil J. Mycoplasma pneumoniae infection induces asthma onset [J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 137 (4): 1024-1025

[11] Zhang Y, Zhou Y, Li S, et al. The Clinical Characteristics and Predictors of Refractory Mycoplasmapneumoniae Pneumonia in Children [J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0156465

[12] Zhou Y, Wang J, Chen W, et al. Impact of viral coinfection and macrolide-resistant mycoplasma infection in children with refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia [J]. BMC Infect Dis, 2020, 20 (1): 633

[13] Wang J, Yang C. Clinical effect of sequential therapy with azithromycin in children mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. Pak J Pharm Sci, 2018, 31(4(Special)): 1649-1652

[14] Gan CT, Ward C, Meachery G, et al. Long-term effect of azithromycin in bronchiolitis obliterans syndrome [J]. BMJ Open Respir Res, 2019, 6(1): e000465

[15] Alishlash AS, Atkinson TP, Schlappi C, et al. Mycoplasma pneumoniae Carriage With De Novo Macrolide-Resistance and Breakthrough Pneumonia[J]. Pediatrics, 2019, 144(4): e20191642

[16] Shan LS, Liu X, Kang XY, et al. Effects of methylprednisolone or immunoglobulin when added to standard treatment with intravenous azithromycin for refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. World J Pediatr, 2017, 13(4): 321-327

[17] Yuan C, Min FM, Ling YJ, et al. Clinical Characteristics and Antibiotic Resistance of Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia in Hospitalized Chinese Children [J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2018, 21(10): 749-754

[18] 廖震, 楼凌云. 小儿肺咳颗粒辅助治疗儿童支原体肺炎的疗效及其对血清活化蛋白 C 和白介素 1 受体 1 型水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(2): 369-371

[19] 王安琪, 厉兰, 彭贻界. 小儿肺咳颗粒联合红霉素治疗儿童支气管肺炎的疗效及对血清 APC、IL-1R1 水平的影响 [J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(18): 2259-2263

[20] 施玲玲, 陈佩玉. 小儿肺热咳喘颗粒联合头孢西丁注射液治疗小儿支气管肺炎临床研究[J]. 新中医, 2020, 52(9): 112-114

[21] Demitsu T, Kawase M, Nagashima K, et al. Mycoplasma pneumoniae-associated mucositis with severe blistering stomatitis and pneumonia successfully treated with azithromycin and infusion therapy [J]. J Dermatol, 2019, 46(1): e38-e39

[22] Xiao Z, Jiang Y, Gao X, et al. Comparison of the ameliorative effects of Qingfei Tongluo formula and azithromycin on Mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. J Nat Med, 2017, 71(4): 685-692

[23] Kumar S. Mycoplasma pneumoniae: A significant but underrated pathogen in paediatric community-acquired lower respiratory tract infections[J]. Indian J Med Res, 2018, 147(1): 23-31

[24] Li W, Liu YJ, Zhao XL, et al. Th1/Th2 Cytokine Profile and Its Diagnostic Value in Mycoplasma pneumoniae Pneumonia [J]. Iran J Pediatr, 2016, 26(1): e3807

[25] Ping C, Yongping Z, Minmin Q, et al. Activated protein C improves the severity of severe acute pancreatitis via up-regulating the expressions of endothelial cell protein C receptor and thrombomodulin [J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(6): 1599-1609

[26] Song C, He L, Zhang J, et al. Fluorofenidone attenuates pulmonary inflammation and fibrosis via inhibiting the activation of NALP3 inflammasome and IL-1β/IL-1R1/MyD88/NF-κB pathway [J]. J Cell Mol Med, 2016, 20(11): 2064-2077

[27] 李俊峰. 小儿肺咳颗粒辅助治疗急性毛细支气管炎临床效果分析[J]. 实用中医内科杂志, 2020, 34(2): 89-91

[28] 刘芳君, 龚财惠, 秦江蛟, 等. 肺炎支原体肺炎婴幼儿肺功能的变化[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(2): 118-123

[29] 马应祥, 宋坤蔚. 阿奇霉素联合小儿肺咳颗粒治疗小儿支原体肺炎的疗效分析[J]. 淮海医药, 2020, 38(2): 183-185

[30] 宋贝, 杨丽元. 小儿肺咳颗粒联合阿奇霉素治疗儿童支原体肺炎的疗效及对其肺功能、Th1/Th2 免疫平衡的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(24): 5658-5661

(上接第 3271 页)

[25] Sharma A, Sane H, Gokulchandran N, et al. Intrathecal transplantation of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with sub-acute and chronic spinal cord injury: An open-label study[J]. Int J Health Sci, 2020, 14(2): 24-32

[26] Franco B, Daltro PB, Faleiro TB, et al. Autologous Bone Marrow Mesenchymal Cell Transplantation in the Treatment of Freiberg's Disease: Case Report[J]. J Regenerat Bio Med, 2020, 2(5): e1

[27] Abdul, Majeed, Alwan, et al. Intra-Arterial Injection of Autologous Bone Marrow-Derived Mononuclear Cells in Ischemic Stroke Patients [J]. Exper Clin Transpl, 2019, 17(Suppl 1): 239-241

[28] Sharma A, Sane H, Gokulchandran N, et al. Intrathecal transplantation of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with sub-acute and chronic spinal cord injury: An open-label study[J]. Inter J Health Sci, 2020, 14(2): 24-32

[29] Gu Y, Cui S, Wang Q, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study of Hepatocyte Growth Factor in the Treatment of Critical Limb Ischemia [J]. Mol Ther, 2019, 27 (12): 2158-2165

[30] 叶丹,闫波.自体骨髓干细胞移植治疗下肢缺血性疾病的临床研究[J].宁夏医科大学学报, 2016, 12(38): 94-96

[31] 闫焕杰,张淑芹,赵文静.自体骨髓干细胞移植治疗慢加急性乙型肝炎肝衰竭患者疗效初步研究[J].实用肝脏病杂志, 2019, 22(1): 86-89