

中医药在细胞治疗中的应用现状及未来发展趋势

程金莲¹, 许亚梅², 刘彩霞³, 谭 琴³, 昌晓红⁴, 程洪艳⁴, 王征旭⁵, 游 嘉⁵, 武立华⁵, 童春容⁶, 吴 迪⁶, 王少华⁷, 曹 彩^{7*}, 马 洁^{3*}

1. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100010

2. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700

3. 北京医院生物治疗中心 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730

4. 北京大学人民医院, 北京 100044

5. 中国人民解放军总医院 第七医学中心, 北京 100700

6. 高博医学(血液病)北京研究中心北京博仁医院, 北京 100070

7. 中关村玖泰药物临床试验技术创新联盟, 北京 100101

摘 要: 细胞治疗作为新兴的现代生物医学技术, 促进了以精准医学和系统生物学为代表的治疗变革, 也不断地与中医关于生命认识的整体观和“天人合一”的思维接近。细胞治疗为肿瘤等多种疾病的治疗提供了新的策略, 但其不良反应和应用局限制约了其在临床上的广泛应用。中医药与细胞治疗联合使用, 发挥协同作用, 在提高细胞治疗疗效、减轻毒副作用方面已经做了一些探索和尝试。概述中医药在免疫细胞治疗、干细胞治疗和基因修饰体细胞治疗中的应用现状, 初步探讨中医药联合细胞治疗在未来的发展趋势。

关键词: 中医药; 细胞治疗; 免疫细胞治疗; 干细胞治疗; 基因修饰体细胞治疗; 发展趋势

中图分类号: R926

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2021)02-0265-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.02.004

Current situation and future development trend of traditional Chinese medicine in cell therapy

CHENG Jinlian¹, XU Yamei², LIU Caixia³, TAN Qin³, CHANG Xiaohong⁴, CHENG Hongyan⁴, WANG Zhengxu⁵, YOU Jia⁵, WU Lihua⁵, TONG Chunrong⁶, WU Di⁶, WANG Shaohua⁷, CAO Cai⁷, MA Jie³

1. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China

2. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

3. Center of Biotherapy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology; Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

4. Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

5. Seventh Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100700, China

6. Beijing Boren Hospital, GoBroad Medical Institute of Hematology, GoBroad Healthcare Group, Beijing 100070, China

7. Zhongguancun Jiutai Good Clinical Practice Union, Beijing 100101, China

Abstract: As an emerging modern biomedical technology, cell therapy has promoted the therapeutic revolution represented by precision medicine and systematic biology, and is also close to the concept of the holistic view of life understanding and "harmony between man and nature" in traditional Chinese medicine. Cell therapy provides a new strategy for the treatment of many diseases such as tumors, but its adverse reactions and application limitations restrict its wide application in clinic. Combined use of traditional Chinese medicine and cell therapy plays a synergistic role, and some explorations and attempts have been made to improve the efficacy of cell therapy and reduce the toxic and side effects. This paper summarizes the application of TCM in immune cell therapy,

收稿日期: 2021-01-08

基金项目: 国家科技重大专项课题——重大新药创制(2016ZX09101094); 北京市科委企业技术创新平台建设(Z181100000518028)

第一作者: 程金莲, 女, 主任医师, 研究方向为中药临床药理, 中医针灸。

*通信作者: 曹 彩, 女, 主任药师, 教授, 硕士生导师, 研究方向为临床研究。E-mail: caocai2k@aliyun.com

马 洁, 教授/研究员, 博士生导师, 研究方向为医学免疫、肿瘤纳米药物。E-mail: majie1965@163.com

stem cell therapy and genetically modified somatic cell therapy, and discusses the development trend of TCM combined cell therapy in the future.

Key words: traditional Chinese medicine(TCM); cell therapy; immune cell therapy; stem cell therapy; genetically modified somatic cell therapy; development trend

以细胞治疗为代表的现代生物医学的兴起,引发了对恶性疾病生物学本质认知和治疗、预后的巨大进步,促进了以精准医学和系统生物学为代表的治疗变革,也不断地与中医关于生命认识的整体观和“天人合一”的思维接近。中医与现代医学虽属不同的学术思维体系,但随着全人类对于生命呵护需求的趋同化和高质化,中医和西医最终走向融合是未来发展的必然趋势,而推动融合更有序和快速形成的病种首推恶性疾病。细胞治疗是精确的个体化治疗,而中医的辨证论治也是个体化治疗,两者是相辅相成的。细胞治疗有一定的不良反应及局限性,例如嵌合抗原受体T(CAR-T)细胞治疗、干细胞移植治疗,都有特殊不良反应,例如细胞因子风暴、移植物抗宿主病等,有些患者因不良反应无法接受治疗、影响生存质量甚至死亡。

我国作为中医药的发源地,有得天独厚的中医药资源,患者有强烈的中西医结合治疗需求,更应重视中医药在现代细胞治疗中的地位及作用,通过中医药优势互补、减毒增效,将中医药与细胞治疗“因人、因时、因地”有机结合,贯穿于治疗全过程,如何促进细胞治疗的顺利进行、促进康复等正在起步研究阶段。

1 中医药在免疫细胞治疗中的应用现状及未来发展趋势

1.1 中医药在免疫细胞治疗中的应用现状

免疫细胞治疗一直都是肿瘤研究的热点^[1],旨在通过调节和增强自身免疫功能和抗癌能力,以达到抑制和杀灭癌细胞的目的。中医药在肿瘤治疗中具有改善患者临床症状、调节机体免疫功能、抑制肿瘤细胞增殖与分化等优势。因此中医药与免疫细胞治疗常联合应用于肿瘤的治疗。中医药联合应用的免疫细胞治疗主要有:细胞因子诱导的杀伤(cytokine-induced killer, CIK)细胞、树突状细胞(DC)-CIK、自然杀伤(NK)细胞等治疗^[2-8]。CIK是将人外周血单个核细胞在体外经白细胞介素(IL)-2、 γ -干扰素(IFN- γ)等多种细胞因子刺激下培养一段时间后获得的一群异质细胞,具有活化的T淋巴细胞抗瘤活性且无主要组织相容性复合体(MHC)限制性。CIK细胞可在体外大量扩增,回

输体内后无需外源性细胞因子维持仍可继续增生并保持杀伤瘤细胞活性,不良反应小。在与DC共培养后,CIK细胞的IFN分泌量增高且分泌时间延长,其杀伤效应增加。

中医药联合应用的免疫细胞治疗主要用于化疗无效的晚期恶性肿瘤或恶性肿瘤术后,如肺癌、乳腺癌等实体瘤。研究报道^[2-9]中医药与免疫细胞联合应用具有改善患者近期疗效和症状,调节机体免疫功能等作用,能活化巨噬细胞,调节T细胞亚群,诱导IL-2、肿瘤坏死因子(TNF)等细胞因子,共同杀伤靶细胞,例如天冬、薏苡仁、北沙参等中药有助于提高CIK细胞活性,促进其增殖;引起免疫指标的变化,如CD4、CD4/CD8升高、CD8降低,CD3无明显变化;但是对肿瘤患者的远期疗效并不确定。

中医学认为肿瘤的发病机理主要责之于正气虚弱、阴阳失衡、脏腑功能失调。治疗的原则之一为“扶助正气”,因此多用益气类中药,研究较多的单体如黄芪多糖、灵芝多糖,中药制剂或复方如艾迪注射液、归脾汤或自拟益气类中药;其次多应用清热解毒类中药,如半枝莲多糖、白花蛇舌草、华蟾素注射液、苦参碱注射液等^[10-13]。

1.2 中医药与免疫细胞治疗联合应用未来发展趋势

过继免疫治疗仍然是未来几年的研究热点,其旨在通过转移体外扩增和活化的免疫细胞来消除癌细胞。中医药与免疫细胞治疗的联合应用中,如何确切提供临床疗效仍是瓶颈。CIK具有体外扩增能力强、对各种肿瘤细胞(包括多药耐药细胞)具有有效细胞毒性,以及低移植物抗宿主病风险等优点,中药单体提高CIK细胞活性、促进其增殖是基础研究热点,在基础研究之上优化组方进行临床验证是发展方向之一,在核心处方基础上进行个性化辨证治疗的中药复方更能体现中医特点和优势。

2 中医药在干细胞治疗中的应用现状及未来发展趋势

2.1 中医药在干细胞治疗中的应用现状

干细胞是一种能够自我更新、增殖、分化的多潜能功能细胞,在一定条件下,可以分化成各种不同的功能细胞,且能够跨胚层分化,如能跨胚层分

化成神经胶质细胞、角质形成细胞、心肌细胞以及肝细胞等性质不同的内、外胚层细胞。干细胞的出现为多种疾病治疗提供了一种新策略。已应用于神经系统疾病、循环系统疾病、视网膜病变、代谢性疾病、血液系统疾病,以及各种原因引发的非再生器官组织损伤出现功能障碍,进入临床终末期的患者^[14-18]。

大量基础研究证实中药及其有效成分可促进干细胞存活、增殖及分化^[19-22],中药联合干细胞疗法已应用于心脑血管疾病、神经退行性病变及肝硬化等多种疾病,如脑缺血、糖尿病足、类风湿性关节炎、骨质疏松、溃疡性结肠炎、膝骨性关节炎、肝硬化、肝纤维化等,在修复损伤组织和器官方面体现了一定优势^[23-32]。

中医药与干细胞移植的联合应用方面,主要集中在与间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSCs)、造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSCs)联合应用。补肾、活血、益气类的中药及其有效成分在基础和临床研究中受到较多关注。

2.1.1 补肾填精类 “元精-元气论”作为中医精气学说的核心理论,其促生长、主生殖、化血液、御外邪等功能与目前已知的干细胞基本功能特点高度吻合,具有促进干细胞增殖分化的作用。现有研究表明,龟板、淫羊藿、地黄、菟丝子、右归饮等多种中药或其有效成分在适当剂量对MSCs均有明显的促增殖作用^[33-36]。马勇等^[37]用补肾中药煎剂给大鼠ig 250 mg/(kg·d)连续给药7 d之后颈动脉取血,获得补肾中药血清,取第3代人脐血MSCs,随机分组给予不同浓度(5%、10%)补肾中药血清条件培养基培养,结果发现不同浓度补肾中药血清均可促进人脐血MSCs增殖。

2.1.2 活血化瘀类 活血类中药对移植细胞的定向迁移有促进作用,如川芎、丹参、三七、补阳还五汤、桃红四物汤等^[38-39]。杨晋等^[40]在为溃疡性结肠炎大鼠移植骨髓间充质干细胞(BMSCs)的同时分别ig 参苓白术散 30 g/kg、金匱肾气丸 16 g/kg、桃红四物汤 12 g/kg,以期证明中医健脾、补肾、活血法中药对干细胞移植治疗溃疡性结肠炎的促进作用。结果表明中医健脾、补肾、活血法中药对移植细胞的定向迁移有促进作用,其中,活血法代表方药桃红四物汤对BMSCs在结肠炎大鼠肠道的定植促进作用最为明显。李旭等^[41]则使用丹酚酸B(250 μg/L)、丹参酮II_A(500 μg/L)及两者合用分别对第2代BMSCs定向诱导,诱导后细胞结蛋白、α-横纹肌肌

动蛋白、肌钙蛋白T及缝隙连接蛋白43水平明显升高,结果说明丹酚酸B及丹参酮II_A均可诱导BMSCs获得心肌分化表型,且两者结合诱导效果更好。

2.1.3 健脾益气类 益气类中药有明显促干细胞增殖作用,促进干细胞归巢。黄进等^[42]利用黄芪多糖促进BMSCs增殖,发现1、2、3 mg/mL黄芪多糖均具有促进BMSCs增殖作用,上调干细胞因子(SCF)mRNA和蛋白表达可能是其体外促增殖的机制所在。张金生等^[43]研究发现,三七总皂苷、红景天苷、黄芪有效组分均可促进BMSCs直接分化成功能性心肌细胞,从而发挥防治心肌梗死后心肌重塑作用。

2.2 中药联合干细胞作用机制

目前中药联合干细胞治疗作用机制的研究多以细胞离体实验或动物实验为主。

2.2.1 中药促进干细胞增殖 细胞移植后的细胞存活数量与治疗疗效密切相关,大量细胞学研究及动物实验研究发现,中药及其含药血清对干细胞增殖具有促进作用,提高细胞移植后的存活数量,提高治疗疗效。王艳春等^[44]观察独参汤颗粒剂对骨髓间充质干细胞的增殖的影响,将不同的质量浓度独参汤颗粒剂干预BMSCs,于第1、7天MTT法检测其增殖情况,发现独参汤质量浓度为0.078 g/L时体外增殖最强。Chen等^[45]研究发现,通过筛选龟板提取物有效质量浓度范围为0.01~3.00 mg/mL,能提高处于S期(增殖期)BMSCs的比例,促进BMSCs增殖,使BMSCs细胞增殖活性明显活跃。此外,研究发现,补肾类中药、丹参注射液、槲皮苷、柚皮苷等均具有促干细胞增殖作用^[46-49]。

2.2.2 中药促进移植后定向迁移 王倩等^[50]采用大脑中动脉线栓法构建脑缺血模型,造模成功后连续ig地黄饮子药液(14.5 g/kg)7 d,对照组不手术,ig生理盐水,处死后分别获得地黄饮子含药血清和正常血清用于体外培养NSCs,结果显示治疗组神经干细胞(neural stem cells, NSCs)迁移数及迁移率均较对照组高,提示地黄饮子能明显促进NSCs迁移。

2.2.3 中药诱导干细胞定向分化 郭占鹏等^[51]给予大鼠补阳还五汤(3 g/kg)ig 3 d,末次给药后采尾血,获得补阳还五汤含药血清,分别取补阳还五汤含药血清和正常血清培养基培养肌源性干细胞,结果显示,药物血清组中的细胞可见多边形改变类似神经样突起,而对照组细胞呈纺锤状,药物血清组中细胞的神经元特异性烯醇化酶(NSE)和神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP)表达均明显高于对照组,表明补阳还五汤含药血清可促进肌源性干细胞向神

经元样细胞分化。许静等^[52]证实了淫羊藿黄酮类主要成分朝藿定A、朝藿定B、朝藿定C、淫羊藿苷、淫羊藿次苷均具有促进BMSCs向成骨方向分化的作用。此外,研究发现,丹参、黄芪及黄芪甲苷、人参皂苷、三七皂苷、川芎嗪、绞股蓝、雪莲花、地黄低聚糖、参附注射液等中药或其成分均具有诱导干细胞定向分化作用^[53-56]。

2.3 中医药联合干细胞治疗未来发展趋势

干细胞移植为多种疾病治疗提供了新的策略,未来中医药与干细胞协同治疗仍应以提高临床疗效为主要方向,比如诱导干细胞的增殖、定向诱导和分化、移植后进入脑内的迁移和成活、降低干细胞移植的风险以及增加移植后的治疗效果等^[23]。结合中医药联合应用的作用机制,中医药精准干预有望成为干细胞提高疗效新的突破点,如不同中药在哪个或哪些环节起作用,或者需要体现哪些作用应该联合哪些中药。

干细胞发挥其对机体的修复作用有赖于其归巢与分化的能力,而中药可以引导干细胞的归巢与分化、促进定向迁移类似于中药的引经药,在中医药归经、引经药理论的指导下,有望开发引导干细胞的归巢与分化的辅助用药,提高干细胞临床疗效。

3 中医药在基因修饰体细胞治疗中的应用现状及未来发展趋势

3.1 中医药在基因修饰体细胞治疗中的应用现状

CAR-T疗法是将肿瘤患者自身的T细胞分离,应用基因工程改造患者自身T细胞表达CAR,在嵌合蛋白中引入多个共刺激分子,使效应T细胞更具有靶向性、活性和持久性,之后再注入患者体内。其优势在于抗肿瘤作用的发挥不依赖于人类白细胞抗原分子,肿瘤抗原靶标的选择不局限于蛋白质类物质。在过去的10年中,CAR-T细胞疗法在血液系统肿瘤中取得了激动人心的临床结果,被认为是最有前景的肿瘤治疗方式之一^[57]。目前未检索到中医药与Car-T、CAR-NK和TCR-T细胞联合应用的大型临床研究。

3.2 中医药与基因修饰体细胞治疗联合应用未来发展趋势

CAR-T治疗作为近年来兴起并逐步推广和应用用于临床的新型治疗手段,体现了将外部医疗干预与人体自身免疫力相结合的理念,为未来临床实践中医疗干预与人体自然力的结合与平衡勾勒出了一副美好的蓝图,进一步提高了人们对疾病的认知和诊疗的能力。未来中医药与CAR-T细胞等基因

修饰体细胞治疗的联合应用中,应针对CAR-T治疗中面临的问题^[57],包括细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)、CAR-T引起的脑病综合征、不受控的T细胞扩增、低丙种球蛋白血症以及长时间的血细胞减少症与感染等,希望能寻找到有效组方或单药减轻CAR-T治疗的毒副作用。尤其是最常见的细胞因子释放综合征(CRS),CAR-T回输后高强度的免疫激活所导致的,常发生在输注T细胞的第0~7天,其发生率和强度与患者的肿瘤负荷呈正相关。可表现为高热、皮疹、心血管及胃肠道反应、肝肾功能损害,严重者甚至会导致急性心脏事件、成人呼吸窘迫综合征、神经毒性、肝肾功能衰竭以及弥散性血管内凝血等致命性CRS并发症。类似症状有较多中医药的研究基础,对CAR-T引起的上述症状可从动物实验出发筛选天然药物或中药注射液,发挥中药在免疫调节中的作用,减轻CRS;改善肿瘤微环境,应对免疫逃逸机制,提高对实体瘤的治疗效果和肿瘤复发率高等问题。

4 结语

随着细胞治疗研究成果的推广和在临床中的应用,中医药与细胞治疗联合使用,发挥协同作用,在提高细胞治疗疗效、减轻毒副作用方面已经做了一些探索和尝试。在中药资源中寻找新的候选药物,推动重大新药创制,寻找我国经济社会发展新的增长点,扩大我国“一带一路”的内涵及影响力,使中医在现代的环境下能够更加有效地服务于人类健康事业,值得中医药科研人员深入思考及探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 胡毅,陶海涛.晚期非小细胞肺癌的药物治疗进展[J].中国药物应用与监测,2014,11(6):329-332.
Hu Y, Tao H T. New progress of drug therapy in advanced non-small cell lung cancer [J]. Chin J Drug Appl Monit, 2014, 11(6): 329-332.
- [2] 邓生明,韦海霞,刘贵年,等.中药联合CIK生物细胞治疗晚期非小细胞肺癌气阴两虚证临床研究[J].河南中医,2016,36(11):1946-1948.
Deng S M, Wei H X, Liu G N, et al. Clinical research on syndrome of Qi and Yin Deficiency of non-small cell lung cancer at advanced stage treated with Chinese medicine combined with CIK biological cell therapy [J]. Henan Tradit Chin Med, 2016, 36(11): 1946-1948.

- [3] 柴小姝, 李柳宁, 何春霞, 等. 中药联合CIK细胞治疗对晚期恶性肿瘤患者生活质量和免疫功能的影响 [J]. 现代诊断与治疗, 2012, 23(4): 224-226.
Chai X S, Li L N, He C X, et al. Effect of traditional Chinese medicine combined with CIK cell treatment on quality of life and immune function in patients with advanced cancer [J]. Mod Diagn Treat, 2012, 23(4): 224-226.
- [4] 刘 鹏, 李柳宁, 李宛瓊. 中医药联合CIK细胞及EGFR-TKIs治疗晚期非小细胞肺癌的研究展望 [J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(6): 1002-1006.
Liu P, Li L N, Li W Y. Research expectations of traditional Chinese medicine in the treatment of advanced non-small cell lung cancer with CIK cells and EGFR-TKIs [J]. Mod Oncol, 2016, 24(6): 1002-1006.
- [5] 张玉田, 赵向阳, 张玉斌, 等. 树突状细胞调节细胞因子诱导杀伤细胞疗法配合中药治疗化疗无效晚期恶性肿瘤的临床疗效 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2013, 20(10): 1144-1145.
Zhang Y T, Zhao X Y, Zhang Y B, et al. Clinical efficacy of DC-CIK combined with traditional Chinese medicine treatment of ineffective chemotherapy in advanced malignant tumor [J]. Chin J Clin Oncol Rehabil, 2013, 20(10): 1144-1145.
- [6] 鲁守彬, 彭学芳. 归脾汤加减联合NK细胞对晚期恶性肿瘤患者生活质量和免疫功能影响 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(24): 1733-1736.
LU S B, PENG X F. Effect of guipi decoction combined with NK cell on the quality of life and immune function in patients with advanced malignant neoplasm [J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2018, 25(24): 1733-1736.
- [7] 周宇姝, 龙顺钦, 吴万垠, 等. 中药联合细胞因子诱导的杀伤细胞治疗对中晚期肿瘤患者免疫状态和临床症状的影响 [J]. 广东医学, 2013, 34(8): 1285-1286.
Zhou S S, Long S Q, Wu W Y, et al. Effect of traditional Chinese medicine combined with cytokine-induced killer cell therapy on immune status and clinical symptoms of patients with advanced tumor [J]. Guangdong Med J, 2013, 34(8): 1285-1286.
- [8] 张 嵩, 牟晓燕, 王红梅, 等. 黄芪多糖诱导的树突状细胞增强CIK细胞的杀伤作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2009, 25(2): 140-142.
Zhang S, Mu X Y, Wang H M, et al. Enhancement of the cytotoxic effect of cytokine induced killers by dendritic cells pulsed with astragalus polysaccharides [J]. Chin J Immunol, 2009, 25(2): 140-142.
- [9] 孙 浩, 李宏峰, 宋 林, 等. 山药提取物联合树突细胞-细胞因子诱导的杀伤细胞对荷MDA-MB-231乳腺癌干细胞瘤裸鼠的治疗作用研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(12): 2312-2316.
Sun H, Li H F, Song L, et al. Therapeutic effect of *Dioscoreae Rhizoma* extract combined with dendritic cell-cytokine-induced killer cells on nude mice bearing MDA-MB-231 breast cancer stem cell tumor [J]. Drugs Clin, 2020, 35(12): 2312-2316.
- [10] 孟祥林, 李海雷, 徐玉玲, 等. 扶正固本法联合CIK细胞过继免疫治疗中晚期恶性肿瘤70例 [J]. 中医研究, 2013, 26(5): 19-22.
Meng Y L, Li H L, Xu Y L, et al. 70 cases of advanced malignant tumors were treated by Fuzheng Guben method combined with CIK cell adoptive immunotherapy [J]. TCM Res, 2013, 26(5): 19-22.
- [11] 龙顺钦, 张晓轩, 杨小兵, 等. 健脾理气抑瘤方联合细胞因子介导的杀伤细胞治疗晚期肝细胞癌的临床研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(2): 160-165.
Long S Q, Zhang X X, Yang X B, et al. Combination of Jianpi Liqi Yiliu Formula with cytokine-induced killer cell treatment for advanced hepatocellular carcinoma [J]. Chin J Integr Tradit Chin West Med, 2016, 36(2): 160-165.
- [12] 达春和, 刘丽君, 王 艳. 苦参碱注射液联合CIK细胞过继免疫治疗对中晚期肺癌患者肿瘤标志物的影响 [J]. 内科, 2019, 14(4): 397-399.
Da C H, Liu L J, Wang Y. Effects of matrine injection combined with CIK cells adoptive immunotherapy on the tumor markers of patients with advanced lung cancer [J]. Int Med, 2019, 14(4): 397-399.
- [13] Johnson L A, June C H. Driving gene-engineered T cell immunotherapy of cancer [J]. Cell Res, 2017, 27(1): 38-58.
- [14] Svendsen C N, Smith A G. New prospects for human stem-cell therapy in the nervous system [J]. Trends Neurosci, 1999, 22(8): 357-364.
- [15] Wang J, Zhang W, He G H, et al. Transfection with CXCR4 potentiates homing of mesenchymal stem cells *in vitro* and therapy of diabetic retinopathy *in vivo* [J]. Int J Ophthalmol, 2018, 11(5): 766-772.
- [16] Bhansali A, Upreti V, Walia R, et al. Efficacy and safety of autologous bone marrow derived hematopoietic stem cell transplantation in patients with type 2 DM: a 15 months follow-up study [J]. Indian J Endocrinol Metab, 2014, 18(6): 838-845.
- [17] Liu Y, Tang S C. Recent progress in stem cell therapy for diabetic nephropathy [J]. Kidney Dis (Basel), 2016, 2(1): 20-27.
- [18] Zhu K, Wu Q, Ni C, et al. Lack of remuscularization following transplantation of human embryonic stem cell-derived cardiovascular progenitor cells in infarcted

- nonhuman primates [J]. Circ Res, 2018, 122(7): 958-969.
- [19] 王怡晴, 刘如明, 王诺鑫, 等. 天然小分子化合物诱导间充质干细胞向成骨分化的研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(11): 2728-2735.
- Wang Y Q, Liu R M, Wang N X, et al. Research progress on induction of osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells induced by natural small molecule compounds [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(11): 2728-2735.
- [20] Lin P C, Chang L F, Liu P Y, et al. Botanical drugs and stem cells [J]. Cell Transplant, 2011, 20(1): 71-83.
- [21] Dong S, Su S B. Advances in mesenchymal stem cells combined with traditional Chinese medicine therapy for liver fibrosis [J]. J Integr Med, 2014, 12(3): 147-155.
- [22] Weber D A, Wheat J M, Currie G M. Cancer stem cells and the impact of Chinese herbs, isolates and other complementary medical botanicals: a review [J]. J Chin Integr Med, 2012, 10(5): 493-503.
- [23] 刘敬霞, 李建生. 中医药在干细胞移植治疗脑缺血研究中的困惑与思考 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(9): 2205-2207.
- Liu J X, Li J S. Perplexity and thinking of traditional Chinese medicine in stem cell transplantation for cerebral ischemia [J]. Shizhen J Tradit Chin Med Res, 2015, 26(9): 2205-2207.
- [24] 陈梅, 王立新. 中药联合干细胞治疗缺血性脑卒中的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(19): 218-226.
- Chen M, Wang L X. Effect of traditional Chinese medicine combined with stem cell therapy on ischemic stroke [J]. Chin J Experim Tradit Med Form, 2017, 23(19): 218-226.
- [25] 李慧宁, 李妍, 杨小娟, 等. 益气活血中药联合干细胞移植治疗糖尿病足疗效的系统评价 [J]. 中医药导报, 2019, 25(23): 93-97, 105.
- Li H N, Li Y, Yang X J. Systematic evaluation of the therapeutic effect of qi-tonifying and blood-activating drug combined with stem cell transplantation on diabetic foot [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2019, 25(23): 93-97, 105.
- [26] 孙传秀, 赵文志, 何盛为, 等. 骨髓基质干细胞移植联合中药治疗糖尿病足溃疡的疗效及血管内表皮生长因子基因表达 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(11): 3188-3192.
- Sun C X, Zhao W Z, He S W, et al. Efficacy of BMSCs transplantation with traditional Chinese medicine treatment of diabetic foot ulcer and VEGF gene expression [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2013, 28(11): 3188-3192.
- [27] 李世梅, 王黎明, 李铭, 等. 中药前期干预脐带间充质干细胞治疗类风湿关节炎临床疗效观察 [J]. 陕西中医, 2015, 36(1): 26-28.
- Li S M, Wang L M, Li M, et al. Clinical effect of umbilical cord mesenchymal stem cells on rheumatoid arthritis treated with traditional Chinese medicine [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2015, 36(1): 26-28.
- [28] 张骞予, 杨鹤祥, 楼家晖. 补肾中药诱导骨髓间充质干细胞增殖分化防治骨质疏松的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(3): 193-195.
- Zhang Q Y, Yang D X, Lou J H. Research progress on prevention and treatment of osteoporosis by proliferation and differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells induced by kidney-tonifying herbs [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2020, 38(3): 193-195.
- [29] 崔丽君, 张艳, 韩涛, 等. 中药联合干细胞移植治疗溃疡性结肠炎研究述评 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(3): 662-665.
- Cui L J, Zhang Y, Han T, et al. Research progress on treatment of ulcerative colitis with traditional Chinese medicine and stem cell transplantation [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2015, 42(3): 662-665.
- [30] 赵泽义, 李豫皖, 刘子铭, 等. 中药调节间充质干细胞治疗膝骨性关节炎研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(13): 1470-1475.
- Zhao Z Y, Li Y W, Liu Z M, et al. Research progress of Chinese medicine regulating mesenchymal stem cells in the treatment of knee osteoarthritis [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2020, 29(13): 1470-1475.
- [31] 温智稀, 黄晶晶, 王振常, 等. 中医药干预间充质干细胞治疗肝硬化的进展 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(6): 1331-1333.
- Wen Z X, Huang J J, Wang Z C, et al. Progress of interference of traditional Chinese medicine on cirrhosis treated with mesenchymal stem cell [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2017, 44(6): 1331-1333.
- [32] 韦冬珏, 张凤英, 周莹, 等. 中医药联合干细胞抗肝纤维化的思路与进展 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(1): 76-81.
- Wei D J, Zhang F Y, Zhou Y, et al. Thought and progress of TCM combined with stem cells on hepatic fibrosis [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2019, 37(1): 76-81.
- [33] 吕梦婷, 黄晓桃, 吴云霞. 中药对干细胞的作用研究进展 [J]. 中西医结合研究, 2018, 10(5): 261-264.
- Lv M T, Huang X T, Wu Y X. Research progress of the effect of traditional Chinese medicine on stem cells [J]. Res Integr Tradit Chin West Med, 2018, 10(5): 261-264.
- [34] 张爱国, 蔡建平, 谭湘陵, 等. 五种中药对体外培养的大鼠骨髓间充质干细胞增殖活性的作用 [J]. 辽宁中医杂

- 志, 2012, 39(1): 158-161.
- Zhang A G, Cai J P, Tan X L, et al. Effects of five kinds of traditional Chinese medicine on proliferation activity *in vitro* of bone marrow mesenchymal stem cells in rats [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2012, 39(1): 158-161.
- [35] 王春燕. 中药龟板化学成分调控干细胞增殖作用研究 [D]. 广州: 华南师范大学, 2007.
- Wang C Y. Study on the effect of chemical components of Chinese traditional medicine Tortoise balsa on stem cell proliferation [D]. Guangzhou: South China Normal University, 2007.
- [36] 黄 进. 补肾益精法对骨髓间充质干细胞增殖的影响及机理研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2010.
- Huang J. Effect of tonifying kidney and enriching essence on proliferation of bone marrow mesenchymal stem cells and its mechanism [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2010.
- [37] 马 勇, 郭 杨, 鲁俊山, 等. 补肾中药血清联合 bmp-2 对人脐血间充质干细胞增殖及形态学的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 25(1): 13-18.
- Ma Y, Guo Y, Lu J S, et al. Effect of the combination of kidney-tonifying Chinese herb containing serum and BMP-2 on the proliferation and morphology of human mesenchymal stem cells derived from umbilical cord blood [J]. Chin J Osteoporosis, 2015, 25(1): 13-18.
- [38] 樊飞燕, 张运克. 益气活血中药联合骨髓间充质干细胞促进缺血性脑卒中血管新生的作用与机制 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(13): 2060-2069.
- Fan F Y, Zhang Y K. Effect and mechanism of traditional Chinese medicine for replenishing qi and promoting blood combined with bone marrow mesenchymal stem cells in promoting angiogenesis in ischemic stroke [J]. Chin J Tissue Engin Res, 2021, 25(13): 2060-2069.
- [39] 宣守松, 牟芳芳, 李 涵, 等. 中药在干细胞治疗心肌梗死中的作用及机制 [J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(10): 1277-1280.
- Yi S S, Mou F F, Li H, et al. Effect and mechanism of traditional Chinese medicine in stem cell therapy of myocardial infarction [J]. Chin J Integr Tradit Chin West Med, 2020, 40(10): 1277-1280.
- [40] 杨 晋. 健脾补肾活血法对骨髓间充质干细胞移植治疗结肠炎大鼠干预的研究 [D]. 武汉: 湖北中医学院, 2009.
- Yang J. Study on the intervention of invigorating spleen, invigorating kidney and promoting blood circulation in the treatment of colitis by bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in rats [D]. Wuhan: Hubei College of Traditional Chinese Medicine, 2009.
- [41] 李 旭, 王亚玲. 丹酚酸 B 及丹参酮 II_A 诱导骨髓间充质干细胞分化为心肌样细胞 [J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(10): 1849-1855.
- Li X, Wang Y L. Salvianolic acid B and tanshinone II_A induce bone marrow mesenchymal stem cells to differentiate into cardiomyocyte-like cells [J]. Chin J Tissue Engin Res, 2013, 17(10): 1849-1855.
- [42] 黄 进, 张 进, 徐志伟. 黄芪多糖对体外培养骨髓间充质干细胞增殖和干细胞因子表达的刺激作用 [J]. 复旦学报: 医学版, 2011, 38(4): 343.
- Huang J, Zhang J, Xu Z W. Effect of astragalus polysaccharide on the proliferation of bone marrow mesenchymal stem cells and the expression of stem cell factor *in vitro* [J]. Fudan Univ J Med Sci, 2011, 38(4): 343.
- [43] 张金生, 张宝霞, 张阳阳, 等. 不同治法中药干预心肌梗死边缘区归巢骨髓间充质干细胞的增殖与分化 [J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(36): 5774-5781.
- Zhang J S, Zhang B X, Zhang Y Y, et al. Interventional effects of different Chinese medicine therapies on proliferation and differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells homing to the border zone of myocardial infarction [J]. Chin J Tissue Engin Res, 2015, 19(36): 5774-5781.
- [44] 王艳春, 闫承慧, 刘 晶, 等. 独参汤促进骨髓间充质干细胞体外增殖: 最佳干预剂量的筛选 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(23): 4291-4294.
- Wang Y C, Yan C H, Liu J, et al. Dushentang promotes the proliferation of bone marrow mesenchymal stem cells *in vitro*: screening of the optimal intervention concentration [J]. J Clin Rehabil Tissue Engin Res, 2011, 15(23): 4291-4294.
- [45] Chen D F, Zeng H P, Du S H, et al. Extracts from plastrumtestudinis promote proliferation of rat bone-marrow-derived mesenchymal stem cells [J]. Cell Prolif, 2007, 40(2): 196.
- [46] Zhou Y, Wu Y, Jiang X, et al. The effect of quercetin on the osteogenic differentiation and angiogenic factor expression of bone marrow-derived mesenchymal stem cells [J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0129605.
- [47] Liu M, Li Y, Yang S T. Effects of naringin on the proliferation and osteogenic differentiation of human amniotic fluid-derived stem cells [J]. J Tissue Eng Regen Med, 2017, 11(1): 276-284.
- [48] 林 惠. 丹参注射液干预脑梗死大鼠 SVZ 干细胞增殖作用的研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2014.
- Lin H. Effect of Salvia miltiorrhiza injection on the proliferation of SVZ stem cells in rats with cerebral infarction [D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2014.

- [49] 张爱国, 蔡建平, 谭湘陵, 等. 五种中药对体外培养的大鼠骨髓间充质干细胞增殖活性的作用 [J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(1): 158-161.
Zhang A G, Cai J P, Tan X L, et al. Effects of five kinds of traditional Chinese medicine on proliferation activity *in vitro* of bone marrow mesenchymal stem cells in rats [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2012, 39(1): 158-161.
- [50] 王倩, 范文涛, 贺又舜. 地黄饮子含药血清对胎鼠海马神经干细胞迁移的影响 [J]. 中医药学报, 2015, 8(1): 8-10.
Wang Q, Fan W T, He Y S. Effect of drug containing serum of Rehmannia glutinosa on hippocampal neural stem cell migration in fetal rats [J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2015, 8(1): 8-10.
- [51] 郭占鹏, 刘莹, 黄米娜, 等. 补阳还五汤对大鼠肌源性干细胞体外生长分化的影响 [J]. 中成药, 2015, 37(9): 2049-2051.
Guo Z P, Liu K, Huang M N, et al. Effects of Buyanghuanwu Decoction on the growth and differentiation of rat myogenic stem cells *in vitro* [J]. Chin Tradit Pat Med, 2015, 37(9): 2049-2051.
- [52] 许静, 张晶晶, 郭非非, 等. 淫羊藿黄酮类主要成分促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞增殖分化作用及机制的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017(14): 113-120.
Xu J, Zhang J J, Guo F F, et al. Promotive effect of epimedii folium flavonoids on proliferation and differentiation of BMSCs into osteoblasts [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2017(14): 113-120.
- [53] 李荣, 王向培, 王创畅, 等. 参附注射液预处理对5-氟胞苷体外诱导兔骨髓间充质干细胞转化为心肌样细胞的实验研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(6): 765-770.
Li R, Wang X P, Wang C C. Effect of Shenfu Injection pretreatment on differentiation of rabbit bone marrow stromal cells into cardiomyocytes induced by 5-azacytidine *in vitro* [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2015, 26(6): 765-770.
- [54] 杜楠楠, 汪引芳, 张鹏, 等. 中药单体诱导骨髓间充质干细胞向心肌细胞分化的研究新进展 [J]. 中国医药导报, 2019, 16(23): 30-33.
Du N N, Wang Y F, Zhang P, et al. New progress in the study of differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells into cardiomyocytes induced by Chinese medicine monomer [J]. Chin Med Her, 2019, 16(23): 30-33.
- [55] 张悦, 江夏薇, 叶卫江, 等. 中药诱导干细胞向肝细胞分化的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(4): 1934-1936.
Zhang Y, Jiang X W, Ye W J, et al. Research progress of the differentiation of stem cells into hepatocytes induced by Chinese materia medica [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2020, 35(4): 1934-1936.
- [56] 王新华, 王士雯, 李洪, 等. 地黄低聚糖诱导骨髓间充质干细胞向心肌样细胞分化的实验研究 [J]. 解放军医学杂志, 2009, 34(4): 412-414.
Wang X H, Wang S W, Li Y, et al. Effects of Rehmannia glutinosa oligosaccharides on differentiation of mesenchymal stem cells into cardiomyocyte-like cells *in vitro* [J]. Med J Chin PLA, 2009, 34(4): 412-414.
- [57] 陈绍丰, 朱志朋, 吴艳峰, 等. CAR-T细胞治疗肿瘤临床应用的挑战及对策 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(7): 802-809.
Chen S F, Zhu Z M, Wu Y F, et al. Clinical application challenges and countermeasures of CAR-T cell therapy in treatment of tumors [J]. Chin J Cancer Biother, 2019, 26(7): 802-809.

[责任编辑 兰新新]