دوماهنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست- پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال بیست و ششم، شماره ۳، صفحه ۱۵۴-۱۳۴ (مرداد و شهریور ۱۴۰۲)

Iran South Med J 2023; 26(3): 134-154

ارزیابی پارامترهای خونی در بیماران مبتلا به کرونا بعد از سلول درمانی با سلول‌های بنیادی مزانشیمی جفت

حانیه بخشی (MSc)[1*]، مینا صوفی‌زمرد (phD)[1**]، مسعود سلیمانی (phD)[1]،

[1] گروه خون‌شناسی و بانک خون، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

(دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۸/۲۰- پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۱۰/۲۴)

چکیده

زمینه: با ظهور ویروس SARS COV -2 شاهد مرگ‌ومیر و آسیب‌های متعدد بودیم؛ باتوجه به احتمال بروز سویه‌های جدید، نیاز به بهبود رویکردهای درمانی وجود داد. گزارش‌هایی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسانی جفت (p-MSCs) به عنوان یک رویکرد درمانی وجود دارد. در این مطالعه اثرات درمانی این سلول‌ها را در بیماران مبتلا COVID-19 بررسی کردیم.

مواد و روش‌ها: ۹ بیمار مبتلا به COVID-19 شدید و بحرانی با وضعیت التهابی شدید و بستری در بخش ICU کاندید سلول درمانی شدند. برای هر فرد ۳ دوز تزریق داخل وریدی ۱×۱۰۶ (سلول/کیلوگرم) p-MSC صورت گرفت. تظاهرات بالینی بیماران و بروز عوارض احتمالی اولیه، سطح پارامترهای خونی و التهابی و ضدالتهابی قبل و بعد از سلول درمانی بررسی شد.

یافته‌ها: تمام بیماران تحت درمان تزریق P-MSCs را تحمل کردند و عارضه جانبی حاد مرتبط با درمان مشاهده نشد. سطح PaO۲ /FiO۲ بیماران پس از سلول درمانی افزایش قابل توجهی داشت. نتایج تحلیل سطح پارامترهای خونی، التهابی و ضدالتهابی بیماران قبل و بعد از سلول درمانی، کاهش معنادار در سطح RBC و CRP، D-dimer، IL-۶، TNF-α و افزایش پلاکت و IL-۱۰ را نشان داد. تغییرات WBC، لنفوسیت، نوتروفیل، مونوسیت، Hb و PT و پارامترهای بیوشیمیایی سرم و انعقادی فیبرینوژن و همچنین PH، PCO۲، Po۲، HCO۳ و sat O۲ (درصد) از نظر آماری معنادار نبود.

نتیجه‌گیری: بر پایه نتایج، سه دوز تزریق داخل وریدی P-MSCs در بیماران COVID-19 شدید و حاد، سبب بهبود وضعیت التهابی و علائم بالینی شد و تأثیر قابل توجه و معناداری در سطح پارامترهای التهابی و خونی RBC و پلاکت بیماران داشت.

واژگان کلیدی: COVID-19، SARS-CoV-2، سلول درمانی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، P-MSCs، سلول بنیادی مزانشیمی جفت

**تهران، گروه خون شناسی و بانک خون، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران

E. mail: m.soufi@modares.ac.ir
*ORCID: 0000-0002-0882-7833
**ORCID: 0000-0002-7046-1684

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-08]

[DOI: 10.61186/ismj.26.3.134]

مقدمه

در دهه‌های گذشته ویروس‌های کرونا تهدیدی عمده برای سلامت عمومی در سراسر جهان بوده است. SARS COV -2 (COVID-19) (۱) سویه جدید ویروس کرونا است که اواخر دسامبر سال ۲۰۱۹ در ووهان چین در انسان شناسایی شد (۲ و ۳) که می‌تواند باعث بیماری‌های کشنده در انسان شود. SARS COV -2 به خانواده کرونا ویریده تعلق دارد. SARS-CoV، MERS-CoV[1] نیز دو عضو دیگر بیماری‌زای این خانواده هستند (۱). SARS COV -2 عضوی از جنس بتاکروناویروس بوده که می‌تواند عامل ایجاد پنومونی شدید با علایم بالینی متفاوت باشد. این ویروس عامل بیماری COVID-19[2] است (۴ و ۵).

COVID-19 یک عفونت تنفسی است که طیف وسیعی از تظاهرات تنفسی و علایم عفونی شامل تب، سرفهٔ خشک، تنگی نفس، پنومونی، ادم ریوی و سندرم زجر تنفسی حاد (ARDS)[3] را نشان می‌دهد و از بیماری خفیف تا شدید و بحرانی را شامل می‌شود (۶ و ۷). حدود ۷۰ تا ۸۰ درصد بیماران خفیف و ۲۰ تا ۳۰ درصد درجات شدید یا بحرانی بیماری COVID-19 را متحمل می‌شوند. ARDS آسیب ویران‌گر ریه طی یک فرایند التهابی کنترل نشده است که باعث آسیب شدید آلوئول و نشت غشای پایه مویرگی می‌شود، عارضهٔ کشنده COVID-19 و شایع‌ترین علت بستری مراقبت‌های ویژه است.

از نظر بیماری‌زایی، ویروس از طریق قطرات بیماران آلوده وارد بدن انسان می‌شود و عفونت ویروس به دنبال اتصال پروتئین اسپایک به ACE ۲ و سرین پروتئاز سلول میزبان صورت می‌گیرد. ACE ۲ علاوه بر سلول‌های آلوئولار ریه، به طور گسترده در بافت‌های بدن شامل اپیتلیوم مویرگی، قلب، کبد، کلیه بیان می‌شود و تقریباً همه سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های عضلانی صاف در اندام‌ها ACE ۲ را بیان می‌کنند، بنابراین به‌محض ورود ویروس به گردش خون، به طور گسترده‌ای گسترش می‌یابد (۸). مشخصه اصلی بیماری‌زایی، سندرم انتشار سایتوکاین (CRS) است (۹). CRS یک پاسخ التهابی سیستمیک مهلک و کنترل نشده ناشی از ترشح مقادیر زیاد سایتوکاین‌های پیش‌التهابی (از جمله IL ۷،۶، ۲، IP-۱۰MCP۱، G-CSF و TNF-α) است (۱۰ و ۱۱) و عوارض متعددی به دنبال دارد و ممکن است منجر به ادم ریوی، پنومونی، اختلال در عملکرد تبادل هوا، ARDS و مرگ شود (۱۲).

تا به امروز درمان خاصی برای وضعیت التهابی شدید بیماران مبتلا به COVID-19 شدید و بحرانی، که از ARDS نیز رنج می‌برند، وجود ندارد؛ رویکرد درمانی بر مبنای کاهش و تعدیل وضعیت التهابی است. طیف وسیعی از درمان‌ها از جمله سلول درمانی با سلول‌های بنیادی پیشنهاد شده است که از سلول‌های عوامل تنظیم کننده سیستم ایمنی هستند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی سلول‌های غیرخون‌ساز هستند که دارای ویژگی خودنوسازی و تمایز چند رده‌اند و در منابع مختلف یافت می‌شوند. این سلول‌ها ظرفیت بازسازی بالایی دارند و ترمیم بافت را تقویت می‌کنند و به دلیل خواص ضد التهابی، ضدمیکروبی و تعدیل سیستم ایمنی می‌توانند اثرات درمانی متعددی را در COVID-19 ایجاد کنند (۱۳). برپایه مطالعات، این سلول‌ها ACE-۲ و TMPRSS ۲ را بیان نمی‌کنند بنابراین دارای ایمنی طبیعی نسبت به ویروس کرونا

[1] Middle East respiratory syndrome coronavirus
[2] Coronavirus disease 2019
[3] Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-08]
[DOI: 10.61186/ismj.26.3.134]

هستند و خطر آلودگی سلول‌های پیوندی با ویروس وجود ندارد (۱۴).

مطالعات انجام شده در زمینه سلول درمانی COVID-19، تفاوت چشمگیر در منبع MSCs و دوز تجویز را نشان می‌دهند. شایع‌ترین منبع مورد استفاده، بند ناف، ژله وارتون، مغز استخوان و بافت چربی است (۱۵). به عنوان مثال طبق تحقیقاتی که توسط ژانگ (Zhang) و همکاران انجام شده است، نشان داده شد که تزریق یک دوز سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از وارتون ژلی بندناف انسانی (hWJCs) در غلظت (سلول در هر کیلوگرم ۱×۱۰^{۶}) منجربه کاهش CRP و عوامل التهابی می‌شود (۱۶). نتایج مطالعه لنج (Leng) و همکاران، نشان داد که یک دوز تزریق داخل وریدی سلول‌های بنیادی مزانشیمی، (سلول مزانشیم در هر کیلوگرم وزن بدن ۱×۱۰^{۶}) در بیماران آلوده به درجات بالینی SARS COV -2 منجر به بهبود نتایج بالینی، افزایش لنفوسیت‌های محیطی و کاهش CRP می‌شود (۱۷). در مطالعه‌ای دیگر بیماران مبتلا به پنومونی شدید COVID-19 تحت درمان با سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت آدیپوز از اهداکنندگان داوطلب (سلول مزانشیم بافت آدیپوز در هر کیلوگرم $۰/۹۸\times۱۰^{۶}$) از طریق لیپوساکشن قرار گرفتند که منجر به بهبود پارامترهای التهابی و افزایش لنفوسیت‌ها شد (۱۸). مطالعه‌ای بیان داشت احتمالاً زمان ایده‌آل برای درمان و تعداد دوز تجویز بر نتیجه سلول درمانی تأثیرگذار است (۱۵). در مطالعه‌ای نشان داده شد که احتمالاً تزریق چندگانهٔ دوز بالای سلول بنیادی مزانشیمی بندناف (۲۰۰×۱۰^{۶} سلول در هر تزریق IV) نسبتاً ایمن و قابل تحمل است و می‌تواند علایم تنفسی را بهبود بخشد و مارکرهای التهابی را در برخی موارد COVID-19 بحرانی کاهش دهد (۱۵).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از جفت (P-MSCs)[4] نسبت به منابع دیگر، به دلیل مزایای قابل توجه از جمله دسترسی آسان، فراوانی سلول‌های بنیادی در بافت اولیه، Cell naivety، خصوصاً ظرفیت تکثیر بالا و فعالیت تلو مرازی پایین، بسیار ایمن هستند و می‌توان با سرعت بیشتری با آن‌ها کار کرد؛ بنابراین کاندید مناسبی برای سلول درمانی هستند (۴). تزریق داخل وریدی MSCs حداقل تهاجم را نسبت به دیگر روش‌های سلول درمانی دارد؛ همچنین هنگامی که MSCs از راه وریدی منتقل می‌شوند، اکثر سلول‌ها در ریه‌ها محبوس شده و مقادیر محدودی به سایر اندام‌های اصلی مانند قلب، کلیه‌ها و کبد می‌رسد (اثر عبور اول ریوی)(۱۹).

استفاده از MSCs در مطالعات بالینی به چشم می‌خورد اما مطالعات کمی در مورد پتانسیل P-MSCs در کاهش و تعدیل التهاب بیماران مبتلا به COVID-19 شدید و بحرانی وجود دارد. همچنین گزارش صریحی از روند تغییرات پارامترهای التهابی و هماتولوژیک در سلول درمانی و اثرات تجویز P-MSCs بر پارامترها وجود ندارد. بنابراین این مطالعه با هدف ارزیابی پارامترهای خونی در بیماران مبتلا به کرونا قبل و بعد از سلول درمانی با P-MSCs انجام شده‌است.

مواد و روش‌ها

جمعیت مورد مطالعه

رضایت آگاهانه کتبی از بیماران واجد شرایط برای ورود به مطالعه اخذ گردید. کلیه مراحل مطابق با مقررات مصوب مربوطه، دستورالعمل‌ها و اعلامیه هلسینکی

[4] Placenta-derived Mesenchymal Stem Cells

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-08]

[DOI: 10.61186/ismj.26.3.134]

انجام شد. کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تربیت مدرس ۱۵۳. ۱۴۰۰. IR. MODARES این مطالعه را تأیید کردند. این کارآزمایی با نام IRCT۲۰۲۰۰۲۱۷۰۴۶۵۲۶N۲ در دفتر ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران ثبت شده است. جامعه آماری شامل بیماران بزرگسال (۹ بیمار) مبتلا به COVID-19 حاد و شدید که التهاب سیستمیک ناشی از CRS داشته و در بخش ICU بیمارستان نیکان بستری بودند، بر اساس معیارهای ورود و خروج مطالعه جدول ۱، کاندید سلول درمانی با سلول‌های بنیادی مزانشیمی شدند. بیماران با SpO ۲/FiO۲ ≤ ۳۱۵ نمره SOFA بین ۲-۱۳، نیاز به تهویه مکانیکی (تهاجمی یا غیرتهاجمی)، پنومونی تأیید شده توسط RT-PCR یا رادیوگرافی قفسه سینه، بویژه تأیید وضعیت التهابی شدید و سندرم انتشار سایتوکاینی با بررسی CT ریه، به عنوان بیماران واجد شرایط برای سلول درمانی در نظر گرفته شدند. معیارهای ورود و خروج مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است. بیماران مدت ۳۰ روز پس از بستری به لحاظ ثبت علایم حیاتی، مرگ و میر، بهبود وضعیت بالینی (از جمله تب، سردرد، تنگی نفس)، بروز عوارض جانبی احتمالی سلول درمانی مورد ارزیابی قرار گرفتند.

جدول ۱) معیارهای ورود خروج مطالعه جامعه آماری

معیار ورود به مطالعه	معیار خروج مطالعه
مرد یا زن ۱۵-۷۰ سال	آلرژی یا آلرژی شدید پس از اولین تزریق P-MSCs
رضایت آگاهانه	بیماران مبتلا به تومور بدخیم، سایر بیماری‌های سیستمیک جدی و *Psychosis
پنومونی تأیید شده با رادیوگرافی قفسه سینه (CT) یا ابتلابه عفونت COVID-19 که با qRT-PCR تأیید شده است.	بیماران باسابقه قبلی آمبولی ریه
نمره SOFA ** بین ۲-۱۳ امتیاز	نظر محققان برای شرکت در مطالعه نامناسب باشد (مرگ‌های مورد انتظار در ۲۷ ساعت، عفونت‌های کنترل نشده)
ارزیابی بالینی (شواهد رال**** یا کراکل***** در معاینه)	امتیاز SOFA کبد یا کلیه، بیش از ۳ امتیاز باشد. همراه با نارسایی سایر ارگان‌ها) نیاز به حمایت اندام (مرحله ۴ بیماری مزمن کلیوی شدید یا نیاز به دیالیز) یعنی نرخ تخمینی فیلتراسیون گلومرولی (eGFR*** کمتر از۳۰)
نیاز به تهویه مکانیکی و/ یا اکسیژن تکمیلی	پنومونی انسدادی ریه، فیبروز بینابینی شدید ریوی، پروتئینوز آلوئولار (proteinosis alveolar)، بیماری التهابی ریه allergic(alveolitis)
تشخیص ARDS با استفاده از تعریف Berlin	استفاده مداوم از عوامل سرکوب‌کننده سیستم ایمنی یا پیوند اعضا در ۶ ماه گذشته.
Pa02/(Fio2)≤300mmHG	احتمال مرگ بیمار در طول ۲۴ ساعت

* Psychosis, ** Sequential Organ Failure Assessment, *** estimated glomerular filtration rate, **** Rales, *****Crackle

SOFA از رایج‌ترین و معتبرترین سیستم‌های نمره‌دهی عمومی شدت بیماری در دنیا است. کراکل یا رال یکی از صداهای غیرطبیعی ریوی است که در دم به صورت ناپیوسته (غیرممتد) شنیده می‌شود. رال می‌تواند یک طرفه یا دوطرفه باشد، در قاعده ریه یا بخش‌های فوقانی آن شنیده شود و ضعیف یا شدید باشد. سینه پهلو (پنومونی)، فیبروز ریه، برونشیت، نارسایی احتقانی قلبی و ادم ریه از علل ایجاد کننده کراکل هستند. اصلی‌ترین نشانه بیماری انسدادی ریه یا COPD شامل مواردی مثل تنگی‌نفس، سرفه و ایجاد خلط سینه است.

جداسازی و کشت سلول‌های بنیادی مزانشیمی

تمام مراحل جداسازی، کشت، پاساژ P-MSCs در اتاق تمیز[5] بیمارستان و شرایط کاملاً استریل و کنترل شده

[5] Clean room

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-08]

[DOI: 10.61186/ismj.26.3.134]

طبق اصول GMP[6](۲۰) مشابه مطالعه سلطانی و همکاران، انجام شد (۲۱). قسمتی از جفت به اتاق تمیز منتقل شده و تحت هضم آنزیمی با کلاژناز قرار گرفت. در این مرحله P-MSCs جدا شده و سپس کشت سلول‌ها در فلاسک‌های از پیش موجود کوت شده با پلی ال لایزین، حاوی محیط کشت DMEM/F ۱۲ (Gibco) صورت گرفت و به مدت دو هفته مورد کشت و پاساژ قرار گرفتند تا به حد نصاب تعداد لازم برای تزریق برسند. کشت‌های اولیه در انکوباتورهای اتاق تمیز (دما ۳۸ درجه سانتی‌گراد، ۴۴ درصد CO۲، رطوبت ۹۴ درصد) نگهداری شدند. سلول‌های غیرچسبنده با تعویض محیط کشت از فلاسک کشت سلولی حذف شدند. در تمام مراحل سلول‌ها از نظر کدورت محیط، مورفولوژی، رشد نرمال و عدم وجود آلودگی بررسی می‌شدند.

تعیین هویت، ارزیابی کنترل کیفی سلول‌های بنیادی مزانشیمی

بررسی مارکر سطحی به روش فلوسایتومتری و تست تمایز به چربی و استخوان به منظور تعیین هویت سلول‌ها انجام شد. ایمونوفنوتایپینگ P-MSCs از نظر بیان مارکرهای CD ۱۶۶، CD۱۰۵، CD۷۳، CD ۴۴ و عدم بیان CD۴۵، CD ۳۴ با استفاده از دستگاه فلوسایتومتری انجام شد. بطور خلاصه، سلول‌ها در پاساژ ۲ با آنزیم تریپسین (Bio-Idea) برداشت و شمارش شدند. سپس سوسپانسیون سلولی در آلبومین سرم گاوی ۳ درصد (GIBCO) تهیه شد (حداقل ۱×۱۰[۵] سلول در ۱۰۰ میکرولیتر). سلول‌ها به مدت ۱ ساعت با آنتی بادی مونوکلونال کونژوگه به فلورسنت علیه مارکرهای سطحی در ۴ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند و پس از شست‌وشو با PBS (Sigma Aldrich)، آنالیز فلوسایتومتری نمونه‌ها انجام شد. رنگ‌آمیزی آلیزارین قرمز و Oil red(Sigma Aldrich) به منظور تأیید تمایز به رده استخوانی و چربی انجام شد. به این منظور پس از کشت سلول‌ها در محیط تمایزی مخصوص (محیط تمایزی استخوان و چربی Sigma Aldrich)، القای تمایز به رده استخوانی و چربی صورت گرفت و در نهایت سلول‌ها در روز ۲۱ مورد رنگ‌آمیزی قرار گرفتند و تشکیل رسوب کلسیم و واکوئل چربی ارزیابی شد. ارزیابی کنترل کیفی P-MSCs از نظر زنده مانی، سترون بودن، سنجش وجود مایکوپلاسما و سطح اندوتوکسین، در طول کشت P-MSCs و قبل از تزریق (سلول درمانی)، مشابه مطالعه هاشمیان و همکاران، (۱۵) انجام شد. به منظور ارزیابی زنده‌مانی سلول‌ها از آزمایش حذف تریپان بلو[7] استفاده شد. این آزمایش برای برای شمارش سلولی و تعیین تعداد سلول‌های زنده موجود در یک سوسپانسیون سلولی استفاده می‌شود. اساس تست بر پایه رنگ‌پذیری سلول مرده است کشت‌های معمول میکروبی و قارچی برای بررسی سترون بودن[8] و شناسایی آلودگی احتمالی در محصولات نهایی انجام شد. علاوه بر این، سلول‌های کشت شده برای شناسایی گونه‌های مایکوپلاسما (روش RT-PCR) و سطح اندوتوکسین (Gel Clot Endotoxin Assay Kit–Gene Script) مورد آزمایش قرار گرفتند. سطح اندوتوکسین نمونه‌ها کمتر از یونیت اندوتوکسین (EU) به ازای هر میلی‌لیتر ۰/۵ قابل قبول در نظر گرفته شد.

[6] Good Manufacturing Practice
[7] Trypan Blue Exclusion Test of Cell Viability
[8] strelity

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-08]
[DOI: 10.61186/ismj.26.3.134]

سلول درمانی

به منظور آماده‌سازی سلول‌ها برای تزریق، در اتاق تمیز و شرایط کاملاً استریل، P-MSCs با تریپسین از کف فلاسک جدا شده و سوسپانسیون سلولی حاوی ۱×۱۰^۶ سلول در ۱۰۰ میلی‌لیتر سرم نمکی[9] و ۲ درصد آلبومین سرم انسانی تهیه شد و در ظروف استریل و کاملاً سربسته به بخش ICU بیمارستان جهت سلول درمانی منتقل شد. لازم به ذکر است سلول‌های بنیادی مزانشیمی از بافت تازه جفت تهیه و به صورت تازه تزریق شدند. به منظور سلول درمانی بیماران واجد شرایط، سه دوز تزریق داخل وریدی سلول بنیادی مزانشیمی جفت تازه (در روزهای ۱، ۳ و ۵) صورت گرفت. دوز تجویز یک میلیون سلول به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بیماران (سلول در هر کیلو گرم ۱×۱۰^۶)تعیین شده بود. این غلظت با در نظر گرفتن مقدار متوسط سلول‌هایی که در متون گذشته قبلی در زمینه سلول‌درمانی COVID-19 گزارش شده بود (۱۸-۱۶) انتخاب شد. به‌طور میانگین با توجه به وزن بیماران، هر بیمار۸۰×۱۰^۶ سلول در هر تزریق (سلول در هر تزریق ۸۰×۱۰^۶) و به‌طور کلی سلول در هر تزریق ۲۴۰×۱۰^۶ دریافت کرد. در روز سلول درمانی در شرایط استریل پس از ضدعفونی و آماده‌سازی موضع، سلول‌ها از طریق سرنگ ۱۰ میلی‌لیتری به ورید کوبیتال[10] راست بیماران با سرعت ۳۵ قطره در دقیقه تزریق شدند. لازم به ذکر است سلول درمانی توسط پزشک متخصص انجام شد. بیماران به‌طور منظم جهت ثبت علایم حیاتی و عوارض جانبی احتمالی اولیه از جمله تب، فشارخون، بثورات پوستی، کهیر، عوارض تنفسی یا قلبی عروقی، تنگی نفس ۴۸-۲۴ ساعت پس از تزریق تحت نظر پزشک قرار گرفت. در صورت بروز هرگونه واکنش شدید، مطالعه خاتمه می‌یافت.

اندازه‌گیری پارامترهای آزمایشگاهی

سطح پارامترهای خونی و بیوشیمیایی سرم بیماران قبل و بعد سلول درمانی، قبل از اولین دوز تزریق و یک روز پس ازآخرین تزریق P-MSCs، اندازه‌گیری و ارزیابی شد. آزمایش پارامترخونی شامل شمارش گلبول‌های سفید (WBC)[11]، شمارش گلبول‌های قرمز (RBC)[12]، شمارش پلاکت (PLT)[13]، سطح لنفوسیت، نوتروفیل، مونوسیت، آزمایش هموگلوبین (HB)[14]، آزمایش PT[15] و آزمایش پارامترهای بیوشیمیایی شامل پتاسیم، سدیم، کراتینین(Cr)[16]، نیتروژن اوره خون (BUN)[17]، LDH[18]، آلانین آمینوترانسفراز (ALT)[19]، آسپارتات آمینوترانسفراز (AST)[20]، آلکالن فسفاتاز (ALP)[21]، آلبومین، بیلی‌روبین تام[22] ارزیابی شد.

[9] Normal Saline
[10] cubital
[11] White Blood Cell Count
[12] Red Blood Cell (RBC) Count
[13] Platelet count
[14] Haemoglobin
[15] Prothrombin Time
[16] Creatinine
[17] Blood urea nitrogen (BUN)
[18] Lactate Dehydrogenase
[19] Alanine Aminotransferase OR Alanine transaminase
[20] Aspartate aminotransferase
[21] Alkaline phosphatase
[22] Total Bilirubin

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-08]
[DOI: 10.61186/ismj.26.3.134]

سطح پارامترهای التهابی و ضدالتهابی (پارامترهای التهابی شامل آزمایش CRP[23]، فیبرینوژن، D-dimer، سطح سایتوکاین پیش التهابی، TNF-α[24]، IL-۶[25] و سطح سایتوکاین ضدالتهابی IL-۱۰[26] از اولین روز تزریق (روز ۱) تا روز ۶ (یک روز پس از تزریق) با روش الایزا مورد اندازه‌گیری و ارزیابی قرار گرفت.

تجزیه و تحلیل آماری

داده‌های توصیفی به صورت میانگین و تعداد (درصد) گزارش شد. به منظور آنالیز داده‌های کمی، ابتدا با استفاده از آزمون شاپیروویلک[27] نرمال بودن داده‌ها سنجیده شد و با توجه به توزیع نرمال یا غیرنرمال داده‌ها، به ترتیب از آزمون پارامتریک Paired T-test یا آزمون غیر پارامتریک ویلکاکسون در نرم‌افزار گراف پدپریسم (ویرایش ۹/۲/۰) استفاده شد. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ (P-valu<۰/۰۵) از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. همچنین مقدار معنی‌داری در نمودارها با P*<۰/۰۵، P**<۰/۰۱، P***<۰/۰۰۱، P****<۰/۰۰۰۱ نمایش داده شد و علامت ns به معنای عدم معنی‌داری گزارش شد. داده‌های پارامترهای خونی و التهابی Paired در نظر گرفته شد و از آزمون پارامتریک Paired T-test برای آنالیز اطلاعات قبل و بعد از سلول درمانی استفاده شد.

یافته‌ها

جمعیت و ویژگی‌های دموگرافیک بیماران

درمجموع ۹ بیمار (۶ مرد و ۳ زن) ۶۶-۴۲ سال با میانگین سن بیماران ۵۴/۷۸ (SD: ۹/۱۲۱) با آزمودن مثبت کرونا و درجات حاد و شدید ARDS وارد پژوهش شدند. وزن بیماران در محدوده ۶۰-۱۰۳ کیلوگرم (میانگین ۸۲/۱۱) بود. ۶ بیمار به نوع شدید و ۳ بیمار به نوع حاد ARDS مبتلا بودند. در زمان بستری ۳ بیمار (۳۳ درصد) دیابت و ۳ بیمار (۳۳ درصد) پرفشاری خون داشتند. مدت بستری بیماران در بیمارستان ۲۷-۹ روز بود که به‌طور میانگین ۹ روز در ICU پذیرش شدند. یک بیمار به دلیل نبود تخت کافی در بخش بستری شد. سلول درمانی بیماران حدوداً ۹-۱ روز (به‌طور میانگین حدود ۳ روز) پس از تشخیص بیماری انجام شد. ویژگی‌های دموگرافیک بیماران در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول ۲) ویژگی‌های دموگرافیک بیماران

بیمار	سن	جنسیت	وزن	بیماری	شدت ARDS	روز ورود به ICU	روز پس از تشخیص درگیری سلول	ورود به بیمارستان (روز)	qRT-PCR ویروس
۱	۶۵	زن	۸۰	HTN ،DM	شدید	۱۵	۳	۱۵	–
۲	۶۵	زن	۸۰	HTN ،DM	شدید	۰	۲	۹	+
۳	۵۶	زن	۶۹	NA	شدید	۴	۴	۱۴	+
۴	۶۶	مرد	۶۰	-	شدید	۸	۹	۱۸	+
۵	۵۳	مرد	۸۰	NA	بحرانی	۴	۵	۲۴	+
۶	۵۴	مرد	۸۷	NA	بحرانی	۴	۴	۱۱	+
۷	۴۴	مرد	۹۵	DM	بحرانی	۲۷	۱	۲۷	+
۸	۴۲	مرد	۸۵	NA	شدید	۷	۳	۱۱	+
۹	۴۸	مرد	۱۰۳	HTN	شدید	۱۹	۱	۲۱	+

[23] C-Reactive Protein
[24] Tumor necrosis factor-alfa (TNF-α)
[25] Interleukin ۶
[26] Interleukin ۱۰
[27] Shapiro-Wilk Test

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-08]
[DOI: 10.61186/ismj.26.3.134]

تظاهرات بالینی بیماران قبل و بعد از سلول درمانی

در جدول ۳ تظاهرات بالینی بیماران قبل از اولین دوز تزریق و یک روز پس از آخرین تزریق P-MSCs نشان داده شده است.

جدول ۳) تظاهرات بالینی بیماران قبل و بعد از سلول درمانی P-MSCs

بیمار	NIV / لوله‌گذاری (روز)	قبل/بعد	دما (c)	سرفه	خلط	اسهال	تنگی نفس	سطح اکسیژن	تعداد تنفس (Rate)	PACHE IIIA	SOFA
۱	NIV	قبل	۳۷	بله	خیر	خیر	بله	۷۱	۴۰	۷	۳
		بعد	۳۷/۹	خیر	خیر	خیر	NA	۹۰	NA	NA	NA
۲	NIV	قبل	۳۹/۸	بله	خیر	خیر	بله	۹۲	۴۰	۱۲	۴
		بعد	۳۷	خیر	خیر	خیر	خیر	۹۶	۱۷	NA	۰
۳	NIV	قبل	۳۷/۴	خیر	خیر	خیر	بله	۸۶	۴۰	۷	۳
		بعد	۳۷	خیر	خیر	خیر	خیر	۹۵	۱۵	NA	۰
۴	NIV	قبل	۳۷/۶	بله	بله	بله	بله	۸۶	۳۶	۱۴	۵
		بعد	۳۷	خیر	خیر	خیر	حد واسط	۹۸	۱۸	NA	۲
۵	لوله گذاری	قبل	۳۸.۸	بله	خیر	خیر	بله	۸۸	۳۸	۱۲	۴
		بعد	۳۷	خیر	بله	خیر	NA	۹۴	NA	NA	۱۴
۶	NIV	قبل	۳۸/۶	بله	خیر	خیر	بله	۷۷	۴۰	۱۸	۷
		بعد	۳۷/۲	خیر	بله	خیر	NA	۸۸	NA	NA	۱۴
۷	-	قبل	۳۹	بله	خیر	خیر	بله	۸۲	۳۰	۳	۵
		بعد	۳۷	خیر	خیر	خیر	بله	۹۲	۲۱	۱۲	۷
۸	NIV	قبل	۳۷.۶	بله	خیر	خیر	بله	۷۶	۳۲	۱۶	۶
		بعد	۳۷	خیر	خیر	خیر	خیر	۹۳	۲۰	NA	۳
۹	NIV	قبل	۳۸.۷	بله	بله	خیر	بله	۹۱	۳۶	۹	۴
		بعد	۳۷	خیر	خیر	خیر	خیر	۹۴	۱۹	NA	۲

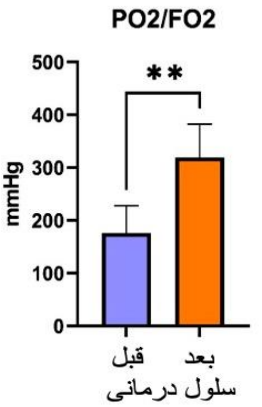
نمره SOFA در هفت بیمار پس از سلول درمانی بهبود یافت. نتایج تجزیه تحلیل SOFA قبل و بعد از سلول درمانی، عدم معنی‌داری (P>۰/۰۵) را نشان داد.

PaO۲/FiO۲ نسبت فشار جزیی اکسیژن شریانی (برحسب میلی‌متر جیوه) به اکسیژن دمی کسری است که به عنوان شاخص هورویتز[۲۸]، P/F ratio شناخته می‌شود. محدوده نرمال آن ۵۰۰–۴۰۰ میلی‌متر جیوه می‌باشد. میانگین PaO۲/FiO۲ بیماران قبل از سلول درمانی میلی‌متر جیوه ۱۷۵/۹ و پس از سلول درمانی میلی‌متر جیوه ۳۱۹/۳ بود. مقدار P از نظر آماری، معنی‌داری را نشان داد (P=۰/۰۰۵)** و میانگین ۲/FiO۲PO بیماران پس از سلول درمانی به طور قابل توجهی به میزان میلی‌متر جیوه ۱۴۳/۴ افزایش یافت. در نتیجه تزریق داخل وریدی P-MSCs بهبود قابل توجهی در شاخص هورویتز بیماران COVID-۱۹ شدید وحاد پس از درمان نشان داد. (شکل ۱)

[28] Horowitz index

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-08]

[DOI: 10.61186/ismj.26.3.134]



شکل ۱) نتایج ارزیابی میانگین ۲/FiO۲PaO قبل و بعد از سلول درمانی (Mean±SD)

Fig 1) The results of evaluating the average PaO2/FiO2 before and after cell therapy (Mean±SD)

سطح ۳HCO، ۲Po، ۲PCO، PH، سطح اشباع اکسیژن خون

(درصد) sat۲O در یک بیمار قبل از سلول درمانی ۵۹/۱ درصد بود و پس از سلول درمانی ۹۸/۸ درصد تسکین یافت. با این حال نتایج آنالیز سطح ۳HCO، ۲Po، ۲PCO، PH و (درصد) sat۲O خون بیماران پس از سلول درمانی عدم معنی‌داری را نشان داد (ns) و نتایج بیانگر این است که سلول درمانی تأثیر قابل توجهی در سطح این پارامترها ندارد. (جدول ۴)

جدول ۴) سطح ۳HCO، ۲Po، ۲PCO، PH، سطح اشباع اکسیژن خون بیماران قبل و بعد از سلول درمانی P-MSCs

بیمار	قبل/ بعد	pH	۲pCO	۲pO	Sat (%)۲O	۳HCO	BE
۱	قبل	۷/۳	۴۸	۴۲	NA	۲۸/۵	NA
	بعد	۷/۳۸	۵۶	۴۴	NA	۳۱/۹۴	NA
۲	قبل	۷/۳۹	۵۱	۵۲	NA	۳۰/۲	NA
	بعد	۷/۴	۴۷	۴۰	NA	۲۹/۱	NA
۳	قبل	۷/۴۴	۳۱	۴۵/۸	NA	۲۵/۴۲	NA
	بعد	۷/۴۲	۲۹	۸۱	NA	۲۳/۱	NA
۴	قبل	۷/۳۵	۴۸/۳	۳۲/۷	۵۹/۱	۲۷/۱	۰/۸
	بعد	۷/۴۷	۳۸/۸	۱۳۳	۹۸/۸	۲۸/۷	۴/۷
۵	قبل	۷/۴۶	۴۱/۱	۶۴/۳	۹۲/۹	۳۰/۶	۵/۸
	بعد	۷/۴	۴۸/۹	۴۳/۴	۷۸/۸	۲۹/۵	۳/۴
۶	قبل	۷/۳	۵۰	۴۴/۲	۷۸/۲	۱۸	۴
	بعد	۷/۲۸	۷۲	۶۳	۹۴	۲۳/۱	NA
۷	قبل	۷/۳۴	۴۹	۱۴	۸۲	۲۶/۴	NA
	بعد	۷/۳	۴۷	۲۹	۹۲	۲۳/۱	NA
۸	قبل	۷	۷۰	۵۶/۸	۶۹/۳	۱۷/۷	-۱۳/۷
	بعد	۷/۴	۴۴/۹	۴۷/۴	۸۳/۵	۲۸/۵	۳/۹
۹	قبل	۷/۴	۴۱/۴	۳۰/۷	۵۹/۵	۲۶/۸	۲/۸
	بعد	۷/۴	۴۲/۲	۳۶/۳	۶۹/۹	۲۶/۶	۱/۷

یافته‌های آزمایشگاهی (پارامترهای خونی و بیوشیمیایی سرم)

در جدول ۵ نتایج اندازه‌گیری سطح پارامترهای خونی و بیوشیمیایی سرم بیماران، قبل از اولین دوز تزریق و یک روز پس از آخرین تزریق P-MSCs نشان داده شده است. ناهنجاری آزمایشگاهی مشاهده شده در بیماران، لنفوپنی، افزایش شمارش لکوسیت، کاهش شمارش پلاکت و PT، RB طولانی، افزایش LDH بود.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-08]

[DOI: 10.61186/ismj.26.3.134]

جدول ۵) نتایج یافته‌های آزمایشگاهی قبل اولین و بعد از آخرین تزریق قبل و بعد از سلول درمانی P-MSCs

بیمار	قبل/ بعد	تعداد گلبول سفید(۱۰ درهر ۱ -)	لنفوسیت (٪)	نوتروفیل (٪)	منوسیت (٪)	تعداد گلبول قرمز(۱۰ درهر ۱ -)	هموگلوبین(٪)	شمارش پلاکت	PT	پتاسیم (میلی‌مول برلیتر)	سدیم	CPK	CR	BUN	LDH	ALT	AST (واحد در لیتر)	ALK	بیلیروبین تام (...)	آلبومین
۱	قبل	۲/۱۴	۳	۹۴	۱	۳۷/۴	۳/۱۱	۲۴۱	na	۷/۵	۱۴۰	na	۷۵/۰	۲۱	na	na	na	۵۲	na	۲۰۱
	بعد	۸	۴	۳/۹۲	۲	۵۷/۳	۸/۱۱	۲۴۴	na	۵/۴	۱۴۱	na	۹۲/۰	۲۲	na	na	na	۵۵	۶۱	۴/۰	۲۰۱
۲	قبل	۵/۴	۲	۹۳	na	۴۳/۴	۵/۱۰	۱۷۶	na	۲/۴	۱۳۶	na	۹/۰	۱۸	na	۱۸۴	۱۸۴	۴۹	na	na
	بعد	۲/۶	۵/۳	۸۵	na	۵۱/۴	۵/۱۰	۱۹۹	na	۱/۵	۱۳۸	na	۹/۰	۲۰	۱۴۱۸	۱۶۸	۱۶۸	۵۰	na	na
۳	قبل	۵/۵	۱۴	۸۲	۵	۲/۴	۴/۱۳	۲۵۵	na	۷/۳	۱۳۹	na	۶۲/۰	۱۰	na	na	na	Na	na	۲/۱
	بعد	۱/۶	۱۶	۵/۷۹	na	۱/۴	۵/۱۳	۲۹۴	na	۱۱/۴	۱۴۲	۱۶۲	۶۹/۰	۱۲	۱۳۲۰	na	na	Na	na	na
۴	قبل	۲/۱۲	۳	۹۱	۲	۲۲/۳	۱/۱۷	۲۲۸	۹/۱۴	۹/۳	۱۳۸	۶۴	۹/۰	۳۷	۵۴۲	na	۳۳	۴۲	۱۳۲	۲/۱
	بعد	۸/۷	۵/۶	۵/۹	۴	۱۷/۲	۱۶	۲۸۷	۸/۱۵	۲/۴	۱۳۸	۵۹	۸/۰	۳۰	۴۸۸	۲۷	۲۷	۳۹	۱۳۶	۱/۱
۵	قبل	۱/۱۶	۴	۸۹	۹/۴	۸/۳	۱۴	۳۵۴	۱/۱۵	۲/۴	۱۵۰	۶۷	۳/۱	۳۶	۱۰۱۶	۲۸	۲۸	۴۱	۱۵۷	۲/۲
	بعد	۷/۱۶	۸/۷	۵/۸۳	۲/۵	۸/۲	۱۲	۳۵۰	na	۱/۱۵	۱۳۸	na	۲/۲	۹۴	۷۴۸	۲۷	۲۷	۵۱	۱۴۹	۱/۳
۶	قبل	۵/۳	۱۲	۷۸	۴/۹	۸/۴	۱/۱۵	۲۰۳	۷/۱۴	۷/۵	۱۴۰	na	۲/۱	۶۸	۸۲۶	۵۶	۵۶	۶۱	۱۶۸	۸/۰
	بعد	۲/۷	۵	۸۸	۱/۵	۴/۴	۵/۱۴	۱۸۵	۱/۱۴	۵/۴	۱۴۱	۵۵	۱/۱	۴۷	۸۹۴	۵۲	۵۲	۵۰	۱۷۲	۷/۱
۷	قبل	۱۰	۳	۹۳	na	۳/۴	۸/۱۱	۱۶۹	na	۵۷/۳	۱۳۱	na	۳۵/۱	۳/۲۲	۱۹۱۳	۲۶	۲۶	۲۶	۱۹۵	۵/۰
	بعد	۳/۸	۱۲	۸۵	na	۶۹/۳	۲/۱۰	۲۰۱	۶/۱۴	۲۹/۵	۱۳۳	na	۵/۵	۴/۶۲	۶۲۷	۱۲۳	۱۲۳	۱۲۲	۵/۳۸	۷۵/۰
۸	قبل	۵/۱۰	۶	۸۹	۲/۷	۹/۳	۵/۱۰	۲۷۱	۶/۱۴	۱/۴	۱۳۷	۱۳۷	۱	۳۰	۵۲۲	۱۸	۱۸	۳۶	۱۵۴	۹/۰
	بعد	۸/۱۰	۱/۷	۸/۷	۱/۷	۸/۳	۸/۱۱	۲۸۹	۱۵	۶/۴	۱۳۷	na	۱	۳۲	۸۲۵	۴۴	۴۴	۲۴	۱۵۵	۹/۰
۹	قبل	۵/۱۰	na	۴/۸۵	۸/۲	۱/۷	۶/۱۸	۳۰۰	۱/۱۳	۹/۴	۱۳۸	na	۵/۱	۳۸	na	۳۳	۳۳	۴۹	۱۱۷	۸/۰
	بعد	۱۱/۰	na	۴/۸۵	۸/۲	۳/۶	۵/۱۶	۳۶۰	۸/۱۳	۸/۴	۱۴۳	۷۰	۵/۱	۵۴	۱۰۴۸	۱۱۲	۴۴	۴۷	۱۵۶	۹/۰

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-08]

[DOI: 10.61186/ismj.26.3.134]

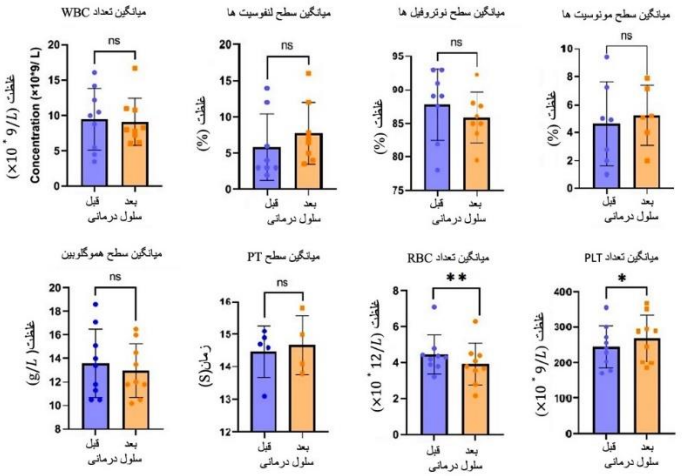
اندازه‌گیری و آنالیز سطح پارامترهای خونی قبل و بعد از سلول‌درمانی

مطابق شکل، افزایش شمارش WBC در سه بیمار (در مقایسه با محدوده نرمال $۱۰^۹ \times ۱۰$–۵ در لیتر) مشاهده شد که پس از سلول درمانی در دو بیمار بهبود یافت و سطح نرمال برگشت اما یک بیمار همچنان لکوسیتوز داشت (در لیتر $۱۰^۹ \times ۱۶/۷$) سطح نوتروفیل و مونوسیت بیماران قبل و بعد از سلول درمانی در محدوده نرمال به ترتیب ۵۰–۷۰ درصد و ۸–۲ درصد بود. کاهش شمارش لنفوسیت قبل و پس از سلول درمانی نسبت به محدوده نرمال (۴۰–۲۰ درصد) مشاهده شد. همه بیماران درجاتی از لنفوپنی را تحمل کردند به‌طوری که سطح لنفوسیت در ۶ بیمار کمتر از ۱۰ درصد بود که پس از سلول درمانی افزایش یافت اما همچنان کمتر از حد نرمال بود. سطح RBC بیماران زن (۳ بیمار) قبل و بعد از سلول درمانی در محدوده نرمال (در لیتر $۱۰^{۱۲} \times ۴/۲$-۵/۴) بود و تنها در یک بیمار پس از سلول درمانی کاهش شمارش RBC مشاهده شد (در لیتر $۱۰^{۱۴} \times ۳/۵۷$). سطح RBC در ۴ بیمار مرد کمتر از محدوده نرمال (در لیتر $۱۰^{۱۲} \times ۶/۱$-۴/۷) بود که پس از سلول درمانی نیز به‌طور معنی‌داری کاهش یافت. این فرضیه بوجود آمد که جنسیت بیماران در اثرات سلول درمانی بر سطح RBC تأثیرگذار باشد بنابراین با نرم‌افزار SPSS ویرایش ۲۶ نتایج ارزیابی شد. نتایج حاصل از آنالیز عدم معنی‌داری را نشان داد و در نتیجه می‌توان گفت جنسیت بر نتیجهٔ درمان اثر نداشت. بنابراین اگر محدوده نرمال RBC بین جنسیت تفکیک نشود و متوسط محدوده نرمال $۱۰^{۱۴} \times ۴/۳$-۵/۸ در هر لیتر در نظر گرفته شود، قبل از سلول درمانی مقدار RBC در سه بیمار کمتر از محدوده نرمال و در یک بیمار بیشتر بود که پس از درمان نیز کاهش داشت. سطح پلاکت بیماران قبل و پس از سلول‌درمانی در محدوده نرمال ($۱۰^۹ \times ۱۵۰$-۴۰۰ در هر لیتر) بود. تنها یک بیمار کاهش شدید شمارش پلاکت داشت که پس از درمان افزایش یافت. میزان HB در بیماران زن و مرد قبل و بعد از درمان در محدوده نرمال (مرد: گرم بر دسی‌لیتر ۱۸–۱۴ زن: گرم بر دسی‌لیتر ۱۶–۱۲) بود. لازم به ذکر است که نتایج PT در ۴ بیمار در دسترس بود. سطح PT بیماران قبل و بعد از درمان بیشتر از محدوده نرمال (۱۲–۱۱/۵ s) و کمتر از مقادیر بحرانی (بیشتر از ۲۰ ثانیه) بود.

همانطور که در شکل ۲ نشان داده شده، در نتایج آنالیز سطح WBC، لنفوسیت، نوتروفیل، مونوسیت، HB و PT بیماران قبل و بعد از سلول درمانی عدم معنی‌داری را نشان داد (P=ns). با وجود اینکه میانگین سطح WBC، نوتروفیل پس از سلول درمانی کاهش و سطح لنفوسیت، مونوسیت افزایش داشتند، مقدار P بزرگ‌تر از ۰/۰۵ بدست آمد و اختلاف میانگین از نظر آماری معنی‌دار نبود. در نتیجه بین میزان این پارامترها قبل و بعد از سلول درمانی ارتباط وجود نداشت و تجویز P-MSCs در بیماران COVID-19 حاد و شدید بر سطح این پارامترها تأثیر قابل توجهی نداشت. نتایج تجزیه تحلیل RBC و پلاکت بیماران، معنی‌داری را نشان داد (P>۰/۰۵)؛ در نتیجه سلول درمانی تأثیر قابل توجهی بر سطح RBC و پلاکت داشت و میانگین سطح RBC بیماران پس از سلول درمانی به‌طور معنی‌داری به مقدار $۱۰^۹ \times ۰/۵۳$ در هر لیتر کاهش و سطح پلاکت بیماران $۱۰^۹ \times ۲۴/۱۱$ در هر لیتر افزایش یافت.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-08]

[DOI: 10.61186/ismj.26.3.134]

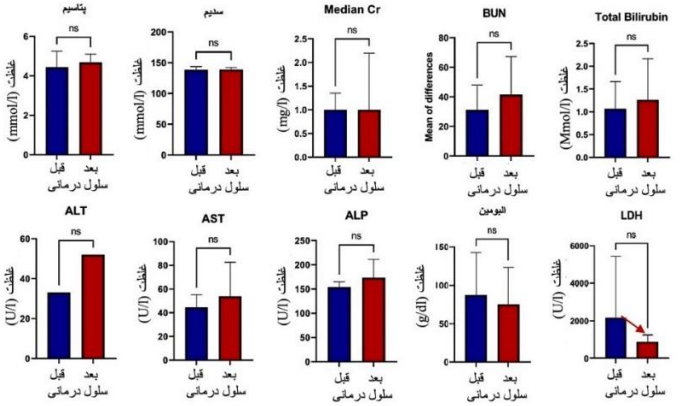


شکل ۲) نتایج آنالیز سطح پارامترهای خونی بیماران قبل و بعد از سلول‌درمانی P-MSCs

Fig 2) The results of the analysis of blood parameters of patients before and after P-MSCs cell therapy

نتایج آنالیز پارامترهای بیوشیمیایی سرم

نتایج آنالیز سطح پارامترهای بیوشیمیایی سرم از جمله پتاسیم، سدیم، کراتینین، LDH، ALK، AST، ALT، BUN و آلبومین قبل و بعد از سلول درمانی عدم معنی‌داری را نشان داد (P<۰/۰۵). در نتیجه سلول درمانی بر سطح پارامترها تأثیر قابل توجه ندارد. به استناد مقالات افزایش میزان LDH در ۹۰-۲۰ درصد موارد رخ می‌دهد و با پیش آگهی بد بیماری مرتبط است. در پژوهش ما سطح LDH بیماران بیشتر از محدوده نرمال (واحد در هر لیتر ۱۰۰-۱۹۰) بود. به طور میانگین سطح LDH بیماران پس ازسلول درمانی، کاهش یافت اما تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود در نتیجه بین سطح LDH قبل و بعد از درمان ارتباط وجود نداشت. (شکل ۳)



شکل ۳) نتایج آنالیز سطح پارامترهای بیوشیمیایی سرم قبل و پس از سلول‌درمانی

Fig 3) The results of serum biochemical parameters analysis before and after P-MSCs cell therapy

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-08]

[DOI: 10.61186/ismj.26.3.134]

نتایج اندازه‌گیری و ارزیابی پارامترهای التهابی و ضدالتهابی

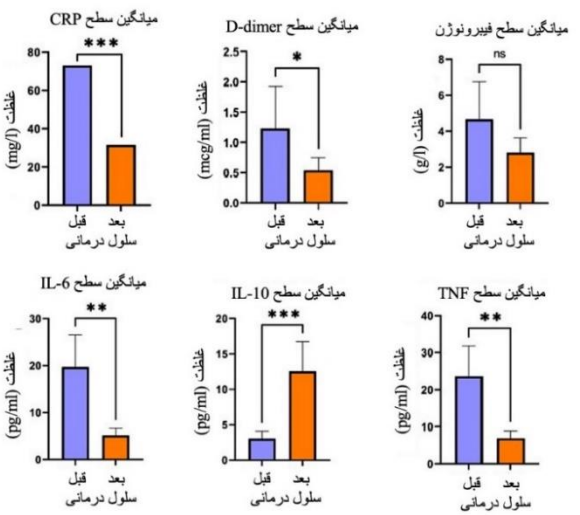
ارزیابی سطح پارامترهای التهابی و ضدالتهابی بیماران به منظور بررسی اثرات سلول درمانی بر سطح پارامترها و سنجش امکان بهبود CRS انجام شد. نتایج اندازه‌گیری سطح پارامترهای التهابی از روز ۱ (قبل از اولین دوز تزریق) تا روز ۶ (یک روز پس از آخرین تزریق) افزایش آن‌ها را نسبت به محدوده نرمال نشان داد. بیماران قبل از سلول‌درمانی با وضعیت التهابی شدید مواجه بودند و سطح پارامترهای التهابی بیش از حد نرمال بود.

جدول ۶) نتایج میانگین پارامترهای التهابی و ضدالتهابی سرم بیماران از روز ۱تا ۶.

	روز ۱*	روز ۲	روز ۳*	روز ۴	روز ۵*	روز ۶
CRP (میلی‌گرم در لیتر)	۰۹/۷۳	۰۳/۶۲	۰۸/۴۷	۴۱/۹	۰۴/۳۶	۵۳/۳۱
D-dimer (میکروگرم در میلی‌لیتر)	۲۴/۱	۰۸/۱	۸۷/۰	۰/۸۸	۸۲/۰	۰/۵۴
Fibrinogen (گرم درلیتر)	۶۷/۴	۹/۳	۲۱/۴	۳/۱	۷۹/۲	۸۱/۲
IL-۶ (پیکوگرم در میلی‌لیتر)	۷/۱۹	۷۵/۱۸	۳/۱۸	۶۵/۹	۳۹/۵	۱۲/۵
IL ۱۰	۰۴/۳	۵۸/۳	۴۹	۶۳/۶	۴۵/۹	۵۴/۱۲
TNF-alfa (پیکوگرم در میلی‌لیتر)	۵۶/۲۳	۹۴/۱۹	۰۱/۱۴	۱۱/۹۱	۵/۵۴	۶/۹۳

میانگین D-dimer، CRP، سایتوکاین‌های التهابی و ضدالتهابی سرم بیماران از روز یک تا شش نشان داده شده‌است. روز ۱، قبل از تزریق P-MSCs و روز۶، ۲۴ ساعت پس ازآخرین تزریق سلول می‌باشد. روزهای تزریق با علامت * نشان داده شده است.

در شکل۴ نتایج آنالیز سطح سرمی پارامترهای التهابی و ضدالتهابی بیماران، قبل و بعد از سلول‌درمانی با P-MSCs نشان داده شده است. پس از آنالیز پارامترهای IL-۱۰، IL-۶، D-dimer، CRP و TNF-α، مقدار P معنی‌داری را نشان داد (p<۰/۰۵) و سلول درمانی با P-MSCs به‌طور معنی‌داری باعث کاهش سطح CRP و D-dimer به مقدار ۴۱/۵۶ پیکوگرم در میلی‌لیتر و ۱/۶۹ میکروگرم در میلی‌لیتر شد. سطح سرمی IL-۶ و TNF-α پس از سلول درمانی به‌طور قابل توجهی به مقدار ۱۴/۵۹ پیکوگرم در میلی‌لیتر و ۱۶/۶۳ پیکوگرم در میلی‌لیتر کاهش و سطح IL-۱۰ ۹/۵ پیکوگرم در میلی‌لیتر افزایش یافت (P<۰/۰۵). میانگین سطح فیبرینوژن کاهش یافت اما مقدار P عدم معنی‌داری را نشان داد.



شکل ۴) نتایج آنالیز پارامترهای التهابی و ضدالتهابی قبل و بعد از سلول درمانی P-MSCs

Fig 4) Analysis results of inflammatory and anti-inflammatory parameters before and after P-MSCs cell therapy

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-08]

[DOI: 10.61186/ismj.26.3.134]

پیگیری بیماران

عوارض احتمالی اولیه از جمله تب، فشارخون، بثورات پوستی، کهیر، عوارض تنفسی یا قلبی عروقی، تنگی نفس ۴۸-۲۴ ساعت پس از تزریق مشاهده نشد. همه بیماران زنده ماندند و تزریق P-MSCs را تحمل کردند و عارضه جانبی حاد مرتبط با تزریق مشاهده نشد. بیماران پس از طی ۲۷-۹ روز (به‌طور میانگین ۱۶روز) و گذراندن دورهٔ درمان ترخیص شدند. بیماران در روز ۳۰ پیگیری پس از بستری در وضعیت مطلوب قرار داشتند و شکایتی از تب، سردرد یا تنگی نفس نداشتند.

بحث

COVID-19 بیماری همه گیرجهانی است که به سرعت گسترش می‌یابد و توسط سویهٔ جدید ویروس کرونا به نام SARS COV -2 ایجاد می‌شود (۱). درمان خاصی برای کنترل کامل وضعیت التهابی شدید در بیماران وجود ندارد؛ رویکرد درمانی بر مبنای کاهش و تعدیل وضعیت التهابی است. سلول‌های بنیادی مزانشیمی دارای ویژگی خودنوسازی و تمایز چندرده هستند و در منابع مختلف یافت می‌شوند. ظرفیت بازسازی بالایی داشته و ترمیم بافت را تقویت می‌کنند. این سلول‌ها توانایی تعدیل پاسخ ایمنی التهابی، افزایش پاکسازی پاتوژن و کاهش شدت صدمات را در برخی از مطالعات پیش‌بالینی و بالینی دارند (۲۲ و ۲۳).

P-MSCs در مطالعات in-vivo و in vitro به دلیل عدم بیان MHC کلاس II بر روی سطح آن‌ها خواص ایمنی‌زایی پایینی را نشان می‌دهند و معمولاً در محیط کشت می‌توانند ظرفیت تکثیر بالایی را حداقل برای ۲۰ پاساژ حفظ کنند. فعالیت تلومراز پایینی (خاصیت تمایز کم) دارند و از این رو در سلول درمانی مورد نظر بسیار ایمن هستند (۴).

در پژوهش حاضر، جداسازی کشت و پاساژ P-MCSs در اتاق تمیز بیمارستان و شرایط استریل و کاملاً کنترل شده طبق اصول GMP، همانطورکه قبلاً گزارش شده (۲۱)، انجام شد. تعیین هویت سلول‌های جدا شده از طریق بررسی مارکرهای سطحی توسط فلوسایتومتری و بررسی توان تمایز به رده استخوان و چربی تأیید شد. نتایج نشان داد که این سلول‌ها، مارکرهای CD ۴۴، CD ۱، CD ۷۳، CD ۱۰۵ بیان می‌کنند و از نظر بیان CD ۴۵ و CD ۳۴ منفی هستند و علاوه بر این، بررسی قابلیت تمایزی سلول P-MSCs به رده استخوان و چربی به ترتیب با تشکیل رسوب کلسیم و واکئول‌های چربی (لیپوزوم‌ها) تأیید شد. نتایج این بخش از مطالعه ما، با نتایج مطالعه سلطانی و همکاران، که ایمنی و کارایی سلول بنیادی مزانشیمی جفت آلوژن برای درمان استئوآرتریت زانو بررسی کردند، همخوانی دارد (۲۱).

ارزیابی کنترل کیفی P-MSCs قبل از سلول درمانی شامل بررسی از نظر سترون بودن، سنجش مایکوپلاسما و سطح اندوتوکسین و ارزیابی زنده‌مانی مشابه مطالعه هاشمیان و همکاران (۱۵) انجام شد. زنده‌مانی بیش از ۹۰ درصد با روش حذف تریپان بلو، استریل بودن کشت‌های میکروبی در بررسی ۱۴ روزه، منفی شدن نتایج سطح مایکوپلاسما با روش RT-PCR و سطح اندوتوکسین کمتر از ۰/۵ یونیت اندوتوکسین در میلی‌لیتر با روش لخته ژل به دست آمد. این داده‌ها با نتایج مطالعهٔ ژانگ و همکاران، که از hWJCs برای درمان بیماران کرونایی استفاده نمودند (۱۶) مطابقت دارد. نتایج ارزیابی کنترل کیفی و تعیین هویت P-MSCs در پژوهش ما حاکی از این بودکه سلول‌ها ویژگی و ماهیت مورد انتظار برای تزریق را داشتند؛ که این مشاهده، با نتایج مطالعه آقایان و همکاران، که

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-08]

[DOI: 10.61186/ismj.26.3.134]

پروتکل تولید P-MSCs منطبق با اصول GMP برای کاربرد بالینی را شرح دادند، همخوانی دارد (۲۰).

در پژوهش حاضر طبق بررسی متون گذشته در زمینه سلول درمانی COVID-19، به منظور سلول درمانی بیماران، سه دوز تزریق داخل وریدی سلول‌های بنیادی مزانشیمی جفت تازه (P-MSCs) صورت گرفته و دوز تجویز مشابه مطالعه ژانگ و همکاران (۱۶)، ۱×۱۰^{۶} سلولی در هر کیلوگرم در هر تزریق تعیین شده است. آن‌ها نشان دادند که تزریق یک دوز سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از وارتون ژلی بندناف انسانی ۱×۱۰^{۶} سلول در هر کیلوگرم به بیمار مبتلا به COVID-19 شدید، منجربه کاهش CRP و عوامل التهابی می‌شود (۱۶). مزایای تزریق داخل وریدی شامل ایمنی و تحمل‌پذیری، تحویل مؤثر غلظت بالای سلول‌ها به ریه‌ها، آزادسازی سیستمیک عوامل ضدالتهابی و ضدفیبروتیک، امکان تجویز دوزهای سلولی مکرر در طی یک دوره کوتاه سلول‌درمانی است (۱۵).

در مجموع ۹ بیمار بزرگسال مبتلا به COVID-19 حاد و شدید که در فاز التهابی بودند، وارد مطالعه شدند. تزریق داخل وریدی P-MSCs بهبود قابل توجهی در سطح PaO۲/FiO۲ پس از سلول درمانی نشان داد. و سلول درمانی به‌طور معنی‌داری باعث افزایش سطح PaO۲/FiO۲ به مقدار ۱۴۳/۴ میلی‌متر جیوه شد که نشانه توانایی P-MSCs در بهبود تبادل اکسیژن در ریه است. درصد sat۲O در یک از بیمار ۵۹/۱ درصد بود و پس از سلول درمانی ۹۸/۸ درصد تسکین یافت. نتایج بیانگر این است که سلول درمانی تأثیر قابل توجهی در سطح $HCO_۳$، $Po_۲$، $PCO_۲$، PH و $sat\ O_۲$ (درصد) ندارد.

ناهنجاری آزمایشگاهی مشاهده شده در بیماران لنفوپنی، افزایش شمارش لکوسیت (۳ بیمار) و کاهش شمارش پلاکت و RBC، PT طولانی، افزایش LDH بود. بر پایه مطالعات گذشته، کاهش میزان لنفوسیت در ۷۵-۳۰ درصد موارد رخ می‌دهد و با پیش اگهی بد بیماری مرتبط است. همه بیماران درجاتی از لنفوپنی را تحمل کردند. به‌طوری که سطح لنفوسیت در ۶ بیمار کمتر از ۱۰ درصد بود که پس از سلول درمانی بهبود یافت اما همچنان کمتر از حد نرمال بود. این مشاهدات مشابه مطالعه‌ای گذشته‌نگر از ۱۳۸ بیمار مبتلا به COVID-19 بود. شایع‌ترین ناهنجاری‌های آزمایشگاهی مشاهده شده در مطالعه آن‌ها کاهش کل لنفوسیت‌ها، PT طولانی مدت و افزایش LDH بود. ۷۰ درصد بیماران لنفوپنی (تعداد لنفوسیت در هر لیتر $۰/۸\times۱۰^{۹}$)، ۵۸ درصد بیماران PT طولانی (۱۳ ثانیه) و ۴۰ درصد بیماران افزایش (LDH ۲۶۱U/L) را نشان دادند (۶). سطح پلاکت بیماران قبل و بعد از سلول درمانی، مشابه نتایج شیانگ (Shiyang) و همکاران، در محدوده نرمال بود (۱۰). کاهش شمارش پلاکت در یک بیمار مشاهده شد که پس از سلول درمانی افزایش یافت اما همچنان در محدوده بحرانی بود.

اگرچه به طور میانگین کاهش سطح WBC و نوتروفیل، افزایش لنفوسیت و مونوسیت پس از سلول درمانی مشاهده شد اما نتایج آنالیز سطح WBC، لنفوسیت، نوتروفیل، مونوسیت و HB بیماران قبل و پس از سلول درمانی با P-MSCs، عدم معنی‌داری را نشان داد و در نتیجه تجویز P-MSCs در بیماران COVID-19 حاد و شدید بر سطح این پارامترها تأثیر قابل توجهی ندارد.

نتایج تجزیه تحلیل RBC و پلاکت بیماران معنی‌داری را نشان داد و در نتیجه سلول درمانی بیماران COVID-19 حاد و شدید با P-MSCs، باعث کاهش قابل توجهی در سطح RBC و افزایش سطح پلاکت بیماران می‌شود. این نتایج حاکی از تأثیرات متفاوت سلول درمانی بر پارامتر خونی (سطح RBC) است و بنابراین احتمالاً سلول درمانی می‌تواند باعث کاهش

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-08]

[DOI: 10.61186/ismj.26.3.134]

ناخواسته سطح RBC شود و به نظر می‌رسد پایش تغییرات سطح پارامترهای خونی طی سلول درمانی مهم است بنابراین پیشنهاد می‌شود اثرات سلول درمانی در گروه بزرگ‌تر بررسی شود.

به استناد مقالات افزایش میزان LDH در ۹۰-۲۰ درصد موارد رخ می‌دهد و با پیش آگهی بد بیماری مرتبط است. در پژوهش ما سطح LDH بیماران بیشتر از محدوده نرمال (۱۹۰-۱۰۰ واحد در هر لیتر) بود. سلول درمانی با P-MSCs بر سطح پارامترهای بیوشیمیایی بیماران از جمله پتاسیم، سدیم، کراتینین، LDH، ALK، AST، ALT، BUN و آلبومین تأثیر قابل توجه ندارد. نتایج مطالعه بینگ لیانگ (Bing Liang) و همکاران، نشان داد تزریق سه دوز UC-MSC به یک بیمار مبتلا به COVID-19، اکثر شاخص‌های آزمایشگاهی را بهبود بخشیده و علایم التهاب را تسکین می‌دهد. ۲۴ ساعت پس از تزریق دوم، غلظت بیلی‌روبین سرم، ALT و AST به تدریج کاهش یافت. تعداد WBC، نوتروفیل، لنفوسیت به سطح نرمال بازگشت و لنفوپنی درمان شد. لازم به ذکر است در این مطالعه تأثیرات سلول درمانی بر پارامترهای خونی ارزیابی نشده است (۲۴). در پژوهش ما نیز مشابه مطالعه بینگ لیانگ سطح لنفوسیت بیماران پس از سلول درمانی افزایش یافت اما نتایج حاکی از عدم تأثیر سلول درمانی بر سطح پارامتر خونی بود. در این پژوهش اندازه‌گیری و ارزیابی سطح پارامترهای التهابی و ضدالتهابی به منظور بررسی وضعیت التهابی ناشی از طوفان سایتوکاینی بیماران طی سلول درمانی و اثرات سلول درمانی بر آن انجام شد. همانطور که در مطالعه‌ای اثرات سلول درمانی با سلول بنیادی مزانشیمی در درمان ARDS ناشی از COVID-19 مورد بررسی قرار گرفت و بر این موضوع که ترمیم و بازسازی سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های آلوئولار و تعدیل پاسخ‌های التهابی شدید می‌تواند گام کلیدی برای بهبود بیماری باشد، اشاره داشت (۲۵). در پژوهش ما سطح فیبرینوژن ،که احتمالاً با پیش اگهی ضعیف بیماری مرتبط است، ارزیابی شد که در اکثر مطالعات در زمینه سلول درمانی COVID-19 مورد توجه قرار نگرفته بود. اگرچه به‌طور میانگین سطح فیبرینوژن طی سلول درمانی کاهش یافت اما تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود در نتیجه سلول درمانی با P-MSCs تأثیر قابل توجهی بر سطح فیبرینوژن بیماران ندارد. سطح پارامترهای IL-۶، D-dimer، CRP و TNF بیماران پس از سلول درمانی با P-MSCs به طور قابل توجهی کاهش و سطح IL-۱۰ (پارامتر ضدالتهابی) افزایش یافت و نتایج حاکی از بهبود وضعیت التهابی بود. در یک کارازمایی بالینی بهبود برخی از سایتوکاین‌های التهابی پس از سه دوز تزریق داخل وریدی (سلول در هر کیلوگرم ۲۰۰×۱۰^{۶}) سلول بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت پری‌ناتال در ۶ بیمار مبتلا COVID-19 مشاهده شد (۱۵). در مطالعه آن‌ها مشابه نتایج ما سطح TNF، CRP و IL۸- به‌طور معنی‌دار کاهش یافت (P<۰/۰۵). علی‌رغم کاهش IL-۶ و IFN-γ بیماران، تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. همچنین سطح IL-۴ و IL-۱۰ در چهار بیمار از ۶ بیمار افزایش یافت اما نتایج عدم معنی‌داری را نشان داد (P=ns) که این مشاهده متفاوت با پژوهش ما در زمینه ارزیابی سطح IL۱۰- و IL-۶- بود. همچنین سطح D-dimer در مطالعه آن‌ها ارزیابی نشد (۱۵). کاهش قابل توجه سطح D-dimer نشان می‌دهد که سلول‌های بنیادی مزانشیمی باعث حذف سریع انعقاد خون داخل عروقی می‌شوند، که به‌طور مؤثر از میکروترومبوز عروق ریه جلوگیری می‌کند. در مطالعه‌ای دیگر تجویز سلول بنیادی مزانشیمی مشتق از ژله وارتون با هدف کنترل

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-08]

[DOI: 10.61186/ismj.26.3.134]

طوفان سیتوکین در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید انجام شد. نتایج این مطالعه مشابه پژوهش ما حاکی از افزایش معنی‌دار سطح سایتوکین‌های ضدالتهابی، IL-۱۳، IL-۱۰ و IL-Ira بود که نقش مهمی در تنظیم و کنترل پاسخ التهابی داشتند. اما از نظر آماری کاهش معنی‌دار در سطح پارامتر التهابی IL-β و TNF-α مشاهده نشد که متفاوت با نتایج ما بود (۲۶). مکانیسم دقیق درمانی MSCs مشخص نیست اما بر اساس مطالعات، MSCs اثرات تعدیل وضعیت التهابی خود را با کاهش ترشح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی از جمله IL-۱، IL-۸، TNF-α، IFN-γ، IL-۶ از سلول‌های ایمنی اعمال می‌کنند؛ همچنین با ترشح TGF-β، IL-۴، IL-۱۰، پروستاگلندین E۲، اثرات ضدالتهابی بر بافت میزبان دارند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی در محیط ریه توسط سایتوکاین‌های اطراف تحریک می‌شوند و با ترشح مولکول‌هایی که التهاب را سرکوب می‌کنند، اثر ضدمیکروبی دارند، باعث کموتاکسی لنفوسیتی می‌شوند، ماکروفاژها را تحریک می‌کنند تا فنوتیپ خود را از فنوتیپ M۱ پیش التهابی به فنوتیپ M۲ ضدالتهابی تغییر دهند. آن‌ها همچنین از تکثیر سلول‌های T جلوگیری کرده و آپپتوز را در سلول‌های T و همچنین تمایز به سلول‌های تنظیم کننده T را القا می‌کنند. اثرات MSCs در ترمیم بافت از طریق ترشح فاکتور رشد، و محافظت از سلول اندوتلیال در برابر التهاب و استرس اکسیداتیو گزارش شده است. همچنین در مطالعه‌ای بیان شد که تجویز داخل برونش MSCs باعث کاهش ادم ریوی شده و نفوذپذیری اندوتلیال و اپیتلیال ریه را به حالت طبیعی برمی‌گردند (۲۷).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند با ترشح KGF، VEGF، HGF تکثیر سلولی و ترمیم آسیب بافتی را تقویت کنند. VEGF و FGF نیز می‌توانند باعث ترمیم بافت ریه شوند (۲۷). همچنین از MSCs و مشتقات آن‌ها به عنوان یک تنظیم کننده ایمنی در طوفان سایتوکاینی ناشی از پانکراتیت حاد و بیماری حاد و مزمن ریوی و همچنین یک رویکرد درمانی برای رگ زایی و استفاده میتوان استفاده کرد (۳۰-۲۸).

در پژوهش حاضر همه بیماران تحت درمان زنده ماندند و تزریق P-MSCs را تحمل کردند و عارضه جانبی حاد مرتبط با تزریق از جمله بثورات پوستی، کهیر، عوارض تنفسی یا قلبی عروقی، مشاهده نشد. بیماران ۵-۴ روز پس از اولین تجویز P-MSCs پاسخ چشمگیر سریع داشتند. بیماران طی پیگیری در وضعیت مطلوب بوده و شکایتی از تب، تنگی نفس نداشتند. این نتایج با نتایج مطالعه هاشمیان مبنی بر عدم مشاهده عارضه جانبی در پیگیری بیماران پس از سلول درمانی با MSC مشتق از بافت پری‌ناتال، همخوانی دارد (۲۵). همچنین یکی از مهم‌ترین یافته‌های منتشر شده توسط سانچز (Sánchez) و همکاران، عدم وجود عوارض جانبی مرتبط با تجویز AT-MSC در بیماران بسیار بحرانی COVID-19 با نارسایی تنفسی، التهاب گسترده و خطر پروترومبوتیک بود. نتایج مطالعه آن‌ها نشان داد درمان با AT-MSC با کاهش پارامترهای التهابی (IL-۶، CRP، فریت، LDH و D-dimer) و همچنین افزایش لنفوسیت، همراه بود (۱۸). نتایج بهبودی در پژوهش ما با مطالعه لنج و همکاران، که بهبودی در هر هفت بیمار پس از تزریق ۱×۱۰^{۶} سلول در هر کیلوگرم سلول بنیادی مزانشیمی را گزارش کردند، مشابه بود (۱۷). اما به دلیل تعداد کم بیماران و نداشتن گروه کنترل به‌طور قطعی قادر به مقایسه این نتایج با بیماران مشابه تحت درمان نیستیم. نتایج مطالعه ژانگ و همکاران، نشان داد که تزریق وریدی hWJC به‌طور قابل توجهی باعث بهبود التهاب و وضعیت ایمنی در بیماران

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-08]

[DOI: 10.61186/ismj.26.3.134]

COVID-19 شدید شد و پس از انتقال آداپتیو hWJC، هیچ عارضه جانبی واضحی مشاهده نشد که این مشاهده با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد (۱۶). نتایج مطالعات بیان داشت که ICU عامل مهم در نتیجه و بهبود بیماران است که در پژوهش ما همه بیماران تحت مراقبت در ICU قرار گرفتند که احتمالاً یکی از دلایل کاهش نرخ مرگ ومیر است (۲۵).

نتیجه‌گیری

بر پایه نتایج به‌دست آمده از این پژوهش سلول درمانی بیماران COVID-19 حاد و شدید با P-MSCs، باعث کاهش قابل توجهی در سطح RBC بیماران می‌شود که نشانه تأثیرات متفاوت سلول درمانی بر پارامتر خونی در مقایسه با گزارش‌های مطالعات گذشته است؛ بنابراین پیشنهاد می‌شود اثرات سلول درمانی در پارامترهای خونی در گروه بزرگ‌تر به منظور بررسی عوارض ناخواسته و بهینه‌سازی درمان بررسی شود. در مطالعه حاضر اثرات سلول درمانی با P-MSCs بر بهبود سندرم انتشار سایتوکاین و پارامترهای خونی مورد هدف قرار گرفت. طبق نتایج و بحث‌های انجام شده، می‌توان انتظار داشت که تجویز سه دوز P-MSCs در بیماران مبتلا به COVID-19 حاد و شدید، سبب تعدیل وضعیت التهابی و بهبود علایم بالینی شود. با توجه به نتایج پژوهش ما به نظر می‌رسد پایش تغییرات سطح پارامترهای خونی طی سلول درمانی به منظور بهینه‌سازی رویکرد درمانی مهم است.

مقاله حاضر تحت حمایت مالی هیچ سازمان یا مؤسسه‌ای نمی‌باشد.

تضاد منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

References:

1.Wu Y, Ho W, Huang Y, et al. SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. Lancet 2020; 395(10228): 949-50.
doi: 10.1016/S0140-6736(20)30557-2.

2.Guan W jie, Ni Z y, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; 382(18): 1708-20.
doi: 10.1056/NEJMoa2002032.

3.Durand N, Mallea J, Zubair AC. Insights into the use of mesenchymal stem cells in COVID-19 mediated acute respiratory failure. NPJ Regen Med 2020; 5(1): 17.
doi: 10.1038/s41536-020-00105-z.

4.Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol 2020; 5(4): 536-544.
https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z.

5.Słomka A, Kowalewski M, Żekanowska E. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Short Review on Hematological Manifestations. Pathogens 2020; 9(6): 493.
doi: 10.3390/pathogens9060493.

6.Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020; 323(11): 1061-9.
doi: 10.1001/jama.2020.1585.

7.D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, et al. Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management. Clin Gastroenterol Hepatol 2020; 18(8): 1663-72.
doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.001.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-08]

[DOI: 10.61186/ismj.26.3.134]

8.Debuc B, Smadja DM. Is COVID-19 a new hematologic disease? Stem Cell Rev Rep 2021; 17(1): 4-8.
doi: 10.1007/s12015-020-09987-4.
9.Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. Nat Rev Microbiol 2022; 20(5): 270-84.
doi: 10.1038/s41579-022-00713-0.
10.Yuan X, Huang W, Ye B, et al. Changes of hematological and immunological parameters in COVID-19 patients. Int J Hematol 2020; 112(4): 553-9.
doi: 10.1007/s12185-020-02930-w.
11.Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. Lancet Respir Med 2020; 8(6): e46-e47.
doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2.
12.Golchin A, Seyedjafari E, Ardeshirylajimi A. Mesenchymal Stem Cell Therapy for COVID-19: Present or Future. Stem Cell Rev Rep 2020; 16(3): 427-33.
doi: 10.1007/s12015-020-09973-w.
13.Shu L, Niu C, Li R, et al. Treatment of severe COVID-19 with human umbilical cord mesenchymal stem cells. Stem Cell Res Ther 2020; 11(1): 361.
doi: 10.1186/s13287-020-01875-5.
14.Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet 2020; 395(10224): 565-74.
doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
15.Hashemian SMR, Aliannejad R, Zarrabi M, et al. Mesenchymal stem cells derived from perinatal tissues for treatment of critically ill COVID-19-induced ARDS patients: a case series. Stem Cell Res Ther 2021; 12(1): 91.
doi: 10.1186/s13287-021-02165-4.
16.Zhang Y, Ding J, Ren S, et al. Intravenous infusion of human umbilical cord Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells as a potential treatment for patients with COVID-19 pneumonia. Stem Cell Res Ther 2020; 11(1): 207.
doi: 10.1186/s13287-020-01725-4.
17.Leng Z, Zhu R, Hou W, et al. Transplantation of ACE2- Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia. Aging Dis 2020; 11(2): 216-228.
doi: 10.14336/AD.2020.0228.
18.Sánchez-Guijo F, García-Arranz M, López-Parra M, et al. Adipose-derived mesenchymal stromal cells for the treatment of patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia requiring mechanical ventilation. A proof of concept study. EClinicalMedicine 2020; 25: 100454.
doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100454.
19.Fischer UM, Harting MT, Jimenez F, et al. Pulmonary Passage is a Major Obstacle for Intravenous Stem Cell Delivery: The Pulmonary First-Pass Effect. Stem Cells Dev 2009; 18(5): 683-92.
doi: 10.1089/scd.2008.0253.
20.Aghayan HR, Payab M, Mohamadi-Jahani F, et al. GMP-Compliant Production of Human Placenta-Derived Mesenchymal Stem Cells. In: Turksen K, editor. Stem Cells and Good Manufacturing Practices. New York, NY: Springer US, 2020, 213-25.
https://doi.org/10.1007/7651_2020_282.
21.Khalifeh Soltani S, Forogh B, Ahmadbeigi N, et al. Safety and efficacy of allogenic placental mesenchymal stem cells for treating knee osteoarthritis: a pilot study. Cytotherapy 2019; 21(1): 54-63.
doi: 10.1016/j.jcyt.2018.11.003.
22.Kousha A, Haji Ghasem Kashani M, Vaezi GH, et al. Expression of Neurotrophins in Adipose-derived Stem Cells during in vitro Culture and Posttransplantation in Parkinsonian Rat Model. Iran South Med J 2022; 25(3): 227-239. (Persian)
doi: 10.52547/ismj.25.3.227.
23.Zhu H, Xiong Y, Xia Y, et al. Therapeutic Effects of Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells in Acute Lung Injury Mice. Sci Rep 2017; 7(1): 39889.
doi: 10.1038/srep39889.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-08]

[DOI: 10.61186/ismj.26.3.134]

24.Liang B, Chen J, Li T, et al. Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells: A case report. Medicine (Baltimore) 2020; 99(31): e21429.
doi: 10.1097/MD.0000000000021429.
25.Ramezankhani R, Solhi R, Memarnejadian A, et al. Therapeutic modalities and novel approaches in regenerative medicine for COVID-19. Int J Antimicrob Agents 2020; 56(6): 106208.
doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106208.
26.Adas G, Cukurova Z, Yasar KK, et al. The Systematic Effect of Mesenchymal Stem Cell Therapy in Critical COVID-19 Patients: A Prospective Double Controlled Trial. Cell Transplant 2021; 30: 9636897211024942.
doi: 10.1177/09636897211024942.
27.Ahangar P, Mills SJ, Cowin AJ. Mesenchymal Stem Cell Secretome as an Emerging Cell-Free Alternative for Improving Wound Repair. Int J Mol Sci 2020; 21(19): 7038.
doi: 10.3390/ijms21197038.
28.Lu D, Xu Y, Liu Q, et al. Mesenchymal Stem Cell-Macrophage Crosstalk and Maintenance of Inflammatory Microenvironment Homeostasis. Front Cell Dev Biol 2021; 9: 681171.
doi: 10.3389/fcell.2021.681171.
29.Divband S, Tasharrofi N, Abroun S, et al. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells-Derived Small Extracellular Vesicles Can Be Considered as Cell-Free Therapeutics for Angiogenesis Promotion. Cell J 2022; *24*(11): 689-696.
doi: 10.22074/cellj.2022.8275.
30.Omidvar F, Haji Ghasem Kashani M, Tabatabai TS. *Expression of Apoptotic Genes in MCF-7 Cancer Cells after Induction with Human Adipose Stem Cells Conditioned Medium and Rosemary Extract*. Iran South Med J 2023; 25(5): 422-441. (Persian)
URL: http://ismj.bpums.ac.ir/article-1-1658-en.html.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-08]

[DOI: 10.61186/ismj.26.3.134]

Iran South Med J 2023; 26(3): 134-154

Original Article

Blood Parameters in Coronavirus Patients After Cell Therapy with Placenta-Derived Mesenchymal Stem Cells

H. Bakhshi (MSc)[1*], M. Soufizomorrod (PhD)[1**], M. Soleimani (PhD)[1],

[1] Department of Hematology, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

(Received 11 Nov, 2023 Accepted 14 Jan, 2024)

Abstract

Background: With the emergence of SARS CoV-2, we have witnessed numerous deaths and injuries. Due to the possibility of emergence of new strains, there is a need to improve treatment approaches. There are reports on the application of placenta-derived mesenchymal stem cells (p-MSCs) as a therapeutic approach. In this study, we investigated the therapeutic effects of these cells in patients with COVID-19.

Materials and Methods: Nine patients with severe and critical COVID-19 and severe inflammatory condition admitted to the ICU were candidates for cell therapy. For each subject, three 1 x 106 injections of p-MSC (cell/kg) were administered intravenously. The clinical manifestations of the patients and the occurrence of potential early complications as well as the levels of blood and inflammatory and anti-inflammatory parameters before and after cell therapy were investigated.

Results: All treated patients tolerated the p-MSC injection and no acute side-effect was reported for the treatment. The PaO2/FiO2 level increased significantly in the patients after cell therapy. The analysis of the blood, inflammatory and anti-inflammatory parameters of the patients before and after cell therapy showed a significant decrease in the level of RBC and CRP, D-dimer, IL-6 and TNF-α and an increase in platelets and IL-10. The changes in WBC, lymphocytes, neutrophils, monocytes, Hb and PT and biochemical parameters in the serum, fibrinogen coagulation, PH, PCO2, Po2, HCO3 and O2 sat (%) were not statistically significant.

Conclusion: Based on the results, three intravenous injections of p-MSCs in severe and acute patients improved their inflammatory condition and clinical symptoms and had a significant effect on their inflammatory and blood parameters including RBC and platelet.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, cell therapy, mesenchymal stem cells, P-MSCs, placental mesenchymal stem cells

©Iran South Med J. All rights reserved

Cite this article as: Bakhshi H, Soufizomorrod M, Soleimani M. Blood Parameters in Coronavirus Patients After Cell Therapy with Placenta-Derived Mesenchymal Stem Cells. Iran South Med J 2023; 26(3): 134-154

[**] *Address for correspondence:* Department of Hematology, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
E. mail: m.soufi@modares.ac.ir
*ORCID: 0000-0002-0882-7833
**ORCID: 0000-0002-7046-1684

Website: http://bpums.ac.ir
Journal Address: http://ismj.bpums.ac.ir

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-08]

[DOI: 10.61186/ismj.26.3.134]