Vietnam Journal of Community Medicine, Vol. 64, No. 5 (2023) 262-268

SAFETY OF USING SINGLE-NUCLEAR CELL CONTAINING STEM CELLS FROM THE AUTOLOGOUS BONE MARROW IN TREATING CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY DUE TO ASPHYXIA IN VINMEC TIMES CITY HOSPITAL

Vu Duy Chinh[1*], Nguyen Thanh Liem[2], Nguyen Trung Kien[2]

[1]*Vinmec International General Hospital - 458 Minh Khai, Vinh Tuy, Hai Ba Trung, Hanoi, Vietnam*
[2]*Vinmec Institute of Stem cell and Gene Technology - 458 Minh Khai, Vinh Tuy, Hai Ba Trung, Hanoi, Vietnam*

Received 05/06/2023
Revised 30/06/2023; Accepted 28/07/2023

ABSTRACT

Objective: Research using single -nuclear cell containing stem cells from autologous bone marrow in treating children with cerebral palsy due to brain hypoxia at birth was accepted at the Ministry of Science and Technology in September 2018. Initial results showed safety and evidence of effectiveness. The objective of this study is to confirm the safety of a single -nuclear cell containing stem cells from autologous bone marrow on a larger sample size in children with cerebral palsy due to asphyxia at birth.

Subjects and methods: This is a restrospective-perspective combined conducted in more than 50 cerebral palsy patients due to asphyxia that has been infused the single cell containing stem cells from the autologous bone marrow at Vinmec International Hospital. The Safety was assessed during the first and second transfusion and throughout the 12-month study period.

Results: There were no serious adverse events identified as associated with transfusion of single -nuclear cell containing stem cells from autologous bone marrow in treating children with cerebral palsy due to brain hypoxia.

Conclusion: Using single -nuclear cell masses containing stem cells from the autologous bone marrow in the treatment of children with cerebral palsy due to asphyxia is safe.

Key words: Stemcell, cerebral palsy.

*Corressponding author
Email address: vdchinh.vn@gmail.com
Phone number: (+84) 916 598 695
https://doi.org/10.52163/yhc.v64i5.791

TÍNH AN TOÀN KHI SỬ DỤNG TẾ BÀO ĐƠN NHÂN CHỨA TẾ BÀO GỐC TỪ TỦY XƯƠNG TỰ THÂN ĐIỀU TRỊ TRẺ BẠI NÃO DO THIẾU OXY TẠI BỆNH VIỆN VINMEC TIMES CITY

Vũ Duy Chinh[1*], Nguyễn Thanh Liêm[2], Nguyễn Trung Kiên[2]

[1]Bệnh viện Vinmec Times City - Số 458 Minh Khai, Vĩnh Tuy, Hai Bà Trưng, Hà Nội, Việt Nam
[2]Viện Nghiên cứu tế bào gốc và công nghệ gen Vinmec - Số 458 Minh Khai, Vĩnh Tuy, Hai Bà Trưng, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 05 tháng 06 năm 2023
Chỉnh sửa ngày: 30 tháng 06 năm 2023; Ngày duyệt đăng: 28 tháng 07 năm 2023

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Nghiên cứu sử dụng tế bào đơn nhân chứa tế bào gốc từ tủy xương tự thân (TB ĐNCTBGTXTT) trong điều trị trẻ bại não do sinh ngạt đã được nghiệm thu tại Bộ Khoa học Công nghệ vào tháng 09/2018. Kết quả ban đầu cho thấy tính an toàn và bằng chứng tính hiệu quả. Mục tiêu của nghiên cứu này nhằm khẳng định tính an toàn của sử dụng TB ĐNCTBGTXTT trên cỡ mẫu lớn hơn ở trẻ bại não do thiếu oxy.

Đối tượng và phương pháp: Đây là một nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu tiến hành trên 50 bệnh nhân bị bại não do sinh ngạt đã được truyền TB ĐNCTBGTXTT tại Bệnh viện ĐKQT Vinmec. Tính an toàn được đánh giá trong quá trình truyền lần 1, lần 2 và trong suốt thời gian nghiên cứu 12 tháng.

Kết quả: Không ghi nhận biến cố bất lợi nghiêm trọng nào được xác định là có liên quan đến liệu pháp truyền khối tế bào đơn nhân chứa tế bào gốc từ tủy xương tự thân trong điều trị trẻ bại não do thiếu oxy.

Kết luận: Sử dụng khối tế bào đơn nhân chứa tế bào gốc từ tủy xương tự thân trong điều trị bại não do ngạt sau sinh là an toàn.

Từ khóa: Tế bào gốc, bại não.

*Tác giả liên hệ
Email: vdchinh.vn@gmail.com
Điện thoại: (+84) 916 598 695
https://doi.org/10.52163/yhc.v64i5.791

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bại não là tình trạng bệnh lý không tiến triển theo thời gian, gây nên đa tàn tật về vận động, tinh thần, giác quan và hành vi…, để lại hậu quả nặng nề không những cho chính bản thân trẻ, gia đình các em mà còn ảnh hưởng tới sự phát triển kinh tế, xã hội [1].

Các phương pháp điều trị hiện nay thường được sử dụng bao gồm: dùng thuốc, tập luyện phục hồi chức năng, phẫu thuật…để làm giảm tình trạng co cứng, ngăn ngừa teo cơ, cứng khớp, cải thiện chức năng vận động... Nhu cầu điều trị của người bệnh lớn nhưng các phương pháp điều trị hiện nay còn mang lại hiệu quả hạn chế.

Các nghiên cứu trên mô hình động vật cho thấy tế bào gốc từ tủy xương tự thân sau khi cấy ghép kích thích tái tạo và phục hồi chức năng nơron thần kinh, tăng cường khả năng tăng sinh của tế bào gốc thần kinh, biệt hóa thành các tế bào tế bào thần kinh đệm và các tế bào có các thụ thể đặc trưng cho tế bào dạng thần kinh [2]. Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ứng dụng tế bào gốc có nguồn gốc từ tủy xương cho thấy tính an toàn và không có biến cố bất lợi xảy ra, chức năng vận động thô, nhận thức, ngôn ngữ đều có sự cải thiện sau can thiệp [3,6].

Tại Việt Nam, Nguyễn Thanh Liêm cùng cộng sự năm 2017 đã tiến hành đánh giá hiệu quả của truyền tế bào đơn nhân chứa tế bào gốc tự thân từ tủy xương trên 40 bệnh nhân bại não. Kết quả bước đầu cho thấy tính an toàn và hiệu quả của phương pháp. Các bệnh nhân đều không có biến cố bất lợi nghiêm trọng sau truyền [3].

Mục tiêu của nghiên cứu:

Đánh giá sự xuất hiện và mức độ nghiêm trọng của các biến cố bất lợi (AE) và biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE) liên quan đến truyền TB ĐNCTBGTXTT trong quá truyền lần 1 và lần 2, trong suốt thời gian nghiên cứu 12 tháng.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Địa điểm nghiên cứu

Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

2.2. Thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu tiến hành từ tháng 01 năm 2018 đến tháng 12 năm 2020.

2.3. Thiết kế nghiên cứu

Đây là thiết kế nghiên cứu hồi cứu kết hợp với tiến cứu trên đối tượng là những bệnh nhân bại não do ngạt đã được truyền khối tế bào đơn nhân chứa tế bào gốc từ tủy xương tự thân.

2.4. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu của nghiên cứu là 50 bệnh nhân, bao gồm 30 bệnh nhân tiến cứu và 20 bệnh nhân hồi cứu. Cỡ mẫu được xác định trước này sẽ cung cấp các thống kê mô tả hữu ích về quần thể nghiên cứu và phù hợp với khuyến cáo của Hội đồng thông qua nghiên cứu cũng như các hướng dẫn hiện hành về thử nghiệm phương pháp mới, kỹ thuật mới.

2.5. Đối tượng nghiên cứu

2.5.1. Tiêu chuẩn chọn vào:

- Được chẩn đoán bại não do ngạt.

- Độ tuổi từ 2 đến 15.

- Phân loại GMFCS từ mức II đến mức V.

- Đã truyền khối tế bào đơn nhân chứa tế bào gốc tủy xương tự thân từ tháng 01/2018 đến tháng 12/2020, số lượng truyền hai lần, mỗi lần cách nhau 6 tháng (± 2 tháng).

- Đồng ý tham gia và đã ký phiếu ICF tại thời điểm trước truyền TB ĐNCTBGTXTT.

2.5.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Các bệnh nhân bại não đang bị động kinh, bệnh nhân não úng thủy có dẫn lưu não thất.

- Rối loạn đông máu, rối loạn ý thức, phù gai thị hoặc nghi ngờ xuất huyết dưới nhện.

- Bệnh nhân đang trong tình trạng nhiễm khuẩn, sốt > 37,5 độ C.

- Các tình trạng bệnh lý ung thư, bệnh lý tim, phổi, suy gan, suy thận nặng.

2.6. Liệu pháp can thiệp

2.6.1. Can thiệp: Truyền tế bào đơn nhân chứa tế bào gốc từ tủy xương tự thân

- Đường truyền: khoang dưới nhện cột sống thắt lưng ngang mức L4-5.

- Tốc độ truyền: 20 ml/giờ

- Số lần: 2 lần, cách nhau khoảng 6 tháng (±2 tháng).

2.6.2. Theo dõi đánh giá sau can thiệp: Tại thời điểm 6 tháng và 12 tháng sau ghép tế bào gốc (±2 tháng), bệnh nhân sẽ được tái khám và đánh giá các vấn đề sau:

- Các dấu hiệu sinh tồn.

- Các biến cố bất lợi (AE) và biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE).

- Ngoài ra, trẻ cũng được chụp MRI cột sống, sọ não bất cứ khi nào nếu có các biểu hiện như xuất huyết não, nhiễm trùng thần kinh, xuất huyết khoang tủy sống.

2.7. Biến số nghiên cứu và phương pháp đo lường

2.7.1. Biến số về tính an toàn

a, Biến cố bất lợi (AE): Là một sự cố y học không mong muốn hoặc tình trạng bệnh đã có từ trước trở nên xấu đi trong khi hoặc sau khi dùng liệu pháp nghiên cứu, dù có hay không có mối liên quan tới liệu pháp nghiên cứu.

b, Biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE): Là biến cố xảy ra trong bất cứ giai đoạn nào của nghiên cứu (run-in, điều trị, thanh thải, và theo dõi) và đáp ứng một hay nhiều tiêu chí sau đây:

- Gây tử vong hoặc đe dọa trực tiếp đến tính mạng bệnh nhân.

- Đòi hỏi phải nhập viện nội trú hoặc kéo dài thời gian nằm viện hiện tại.

- Dẫn tới tàn phế/mất khả năng lao động vĩnh viễn hoặc đáng kể.

- Tạo ra dị tật bẩm sinh hoặc khuyết tật bẩm sinh.

- Là một sự cố y học nghiêm trọng có thể gây nguy hiểm cho bệnh nhân hoặc đòi hỏi sự can thiệp về y tế để ngăn ngừa hậu quả của những tình trạng nêu trên.

2.7.2. Phương pháp thu thập thông tin đánh giá

Số lần các biến cố bất lợi (AE) và các biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE) được thu thập dựa theo hồ sơ bệnh án nội trú (phần ghi chép theo dõi diễn biến bệnh nhân trước ghép, trong quá trình ghép, sau ghép), bệnh án ngoại trú (các đánh giá tại các thời điểm tái khám 6 tháng, 12 tháng), xét nghiệm cận lâm sàng (nếu có).

2.8. Phân tích số liệu

- Các biến cố bất lợi, biến cố bất lợi nghiêm trọng (nếu có) sẽ được mô tả bằng các bảng tần suất với con số tuyệt đối, tỷ lệ % và khoảng tin cậy 95% độ lệch chuẩn.

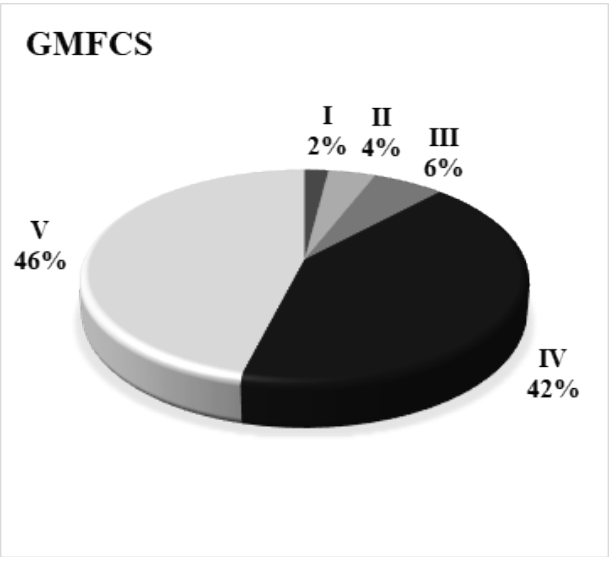
- Thống kê mô tả với giá trị trung bình, trung vị, khoảng biến thiên, độ lệch chuẩn, tứ phân vị thứ nhất và tứ phân vị thứ ba sẽ được sử dụng cho các biến số liên tục.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Có 50 bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu bao gồm: 74% nam giới và 26% nữ giới. Độ tuổi trung bình là 4,9 ± 3,3 tuổi. Trong đó, nhóm từ 36-72 tháng tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (50%), tiếp theo là nhóm dưới 36 tháng tuổi chiếm 32%, nhóm trên 72 tháng tuổi chỉ chiếm 18%.

Biểu đồ 3.1. Phân loại GMFCS tại thời điểm sàng lọc



Nhận xét: Phân loại GMFCS tại thời điểm sàng lọc đa số thuộc nhóm IV, V với tỷ lệ 88%.

3.2. Đặc điểm TB ĐNCTBGTXTT

Bảng 3.1. Đặc điểm của TB ĐNCTBGTXTT ở hai lần truyền

Đặc điểm tế bào	Truyền tế bào lần 1 (N=50)					Truyền tế bào lần 2 (N=50)				
	Mean	Median	SD	Min	Max	Mean	Median	SD	Min	Max
Tế bào MNC/kg cân nặng (10^6)	44,5	47,3	28,4	13,2	103,0	49,7	44,3	27,3	10,7	131,7
Tế bào CD34+ /kg cân nặng (10^6)	3,9	3,8	1,9	1,2	9,3	3,3	2,8	2,0	0,7	9,3
Tỷ lệ sống (%)	97,2	98,0	2,0	92,2	99,6	97,5	98,0	1,9	89,9	99,5
Endotoxin	<0,2 EU/kg					<0,2 EU/kg				
Mycoplasma	Âm tính					Âm tính				
Vi khuẩn	Âm tính					Âm tính				

Nhận xét: - Số lượng tế bào đơn nhân (MNC) và tế bào CD34+ trung bình/kg cân nặng lần lượt là $44,5 \times 10^6$ và $3,9 \times 10^6$ tế bào trong lần truyền thứ nhất; $49,7 \times 10^6$ và $3,3 \times 10^6$ tế bào trong lần truyền thứ 2.

- Xét nghiệm Endotoxin, mycoplasma và vi khuẩn trước truyền đều cho kết quả âm tính.

3.3. Tính an toàn

Tổng số có 27 biến cố bất lợi (AE) xảy ra trên 17 bệnh nhân chẩn đoán bại não do ngạt oxy trong suốt 12 tháng tham gia nghiên cứu. Trong đó, có 04 loại biến cố bất lợi được xác định có liên quan đến liệu pháp truyền tế bào là sốt nhẹ (6 biến cố), nôn (6 biến cố), đau tại vị trí truyền (6 biến cố), ho (5 biến cố).

Tuy nhiên, những biến cố này đều ở mức độ nhẹ. Chi tiết về các AE /SAE và mức độ liên quan tới liệu pháp can thiệp được thể hiện trong Bảng 3.3.

Bảng 3.3. Phân loại các AE và SAE được phát hiện trong nghiên cứu

STT	PID	Biến cố bất lợi	Mức độ nghiêm trọng	Mức độ liên quan
1	08	Sốt nhẹ	Nhẹ	Chắc chắn
2	20	Sốt nhẹ	Nhẹ	Chắc chắn
3	22	Sốt nhẹ	Nhẹ	Chắc chắn
4	41	Sốt nhẹ	Nhẹ	Chắc chắn
5	41	Sốt nhẹ	Nhẹ	Chắc chắn
6	47	Sốt nhẹ	Nhẹ	Chắc chắn
7	12	Nôn sau ghép	Nhẹ	Chắc chắn
8	18	Nôn sau ghép	Nhẹ	Chắc chắn
9	36	Nôn sau ghép	Nhẹ	Chắc chắn
10	40	Nôn sau ghép	Nhẹ	Chắc chắn

STT	PID	Biến cố bất lợi	Mức độ nghiêm trọng	Mức độ liên quan
11	47	Nôn sau ghép	Nhẹ	Chắc chắn
12	48	Nôn sau ghép	Nhẹ	Chắc chắn
13	12	Đau vị trí ghép	Trung Bình	Chắc chắn
14	15	Đau vị trí ghép	Trung Bình	Chắc chắn
15	17	Đau vị trí ghép	Trung Bình	Chắc chắn
16	47	Đau vị trí ghép	Trung Bình	Chắc chắn
17	43	Đau vị trí ghép	Trung Bình	Chắc chắn
18	51	Đau vị trí ghép	Trung Bình	Chắc chắn
19	13	Ho	Nhẹ	Nhiều khả năng
20	15	Ho	Nhẹ	Nhiều khả năng
21	15	Ho	Nhẹ	Nhiều khả năng
22	18	Ho	Nhẹ	Nhiều khả năng
23	20	Ho	Nhẹ	Nhiều khả năng
24	18	Đau đầu	Nhẹ	Nhiều khả năng
25	19	Co giật 3 ngày sau ghép TBG lần 1	Trung Bình	Ít khả năng
26	19	Nổi ban đỏ	Nhẹ	Không liên quan
27	29	Cơn gồng cứng ngày thứ 2 sau ghép lần 2	Nhẹ	Nhiều khả năng

4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tổng số 50 bệnh nhân được chẩn đoán bại não do ngạt oxy truyền TB ĐNCTBGTXTT được đánh giá là an toàn, không có biến cố bất lợi nghiêm trọng nào liên quan đến liệu pháp. Trong suốt thời gian nằm viện sau truyền tế bào gốc, 05 bệnh nhân bị sốt nhẹ nhưng hết trong 2 ngày theo dõi và không tìm thấy dấu hiệu của nhiễm trùng, 06 bệnh nhân bị nôn sau truyền, 06 bệnh nhân bị đau tại vị trí truyền, 04 bệnh nhân bị ho. Tuy nhiên, đây là những biến cố bất lợi (AE) nhẹ. Trong một nghiên cứu can thiệp tương tự trên 40 bệnh nhân của Sharma cho thấy 30% bệnh nhân bị nôn và 2,5% bị tiêu chảy [6]. Trong các nghiên cứu khác đều không ghi nhận các tác dụng phụ [7]. Kết quả nghiên cứu phân tích tổng hợp của Simone (2019) trên 8 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng sử dụng tế bào gốc điều trị bại não cho thấy các biến cố bất lợi (SAE) rất hiếm xảy ra và phân bổ đều cả hai nhóm truyền tế bào gốc và nhóm chứng (không truyền tế bào gốc) [8]. Nghiên cứu tổng quan của Zhong-Yue Lv (2021) trên các nghiên cứu sử dụng tế bào gốc điều trị bại não cho thấy mặc dù có một số SAE đã xảy ra, hầu hết đều nhẹ và có thể được điều trị bằng thuốc hoặc tự khỏi. Một số AE dường như liên quan đến liệu pháp tế bào gốc được quan sát thấy phổ biến nhất là sốt, buồn nôn và nôn, và đau tại chỗ tiêm xuất hiện trên các bệnh nhân được truyền qua khoảng tủy sống là phương pháp cấy ghép tế bào ưa thích [7]. Như vậy, các kết quả trên các nghiên cứu tiền lâm sàng, thử nghiệm lâm sàng Pha I, Pha II khác cùng với kết quả của chúng tôi tiến hành trên 50 bệnh nhân bại não do ngạt oxy cho thấy truyền TB ĐNCTBGTXTT là một liệu pháp an toàn.

Tỷ lệ tế bào sống là một trong những tiêu chí quan trọng để đánh giá chất lượng của khối tế bào gốc trước truyền để đánh giá quy trình xử lý ngoài cơ thể có tác động như thế nào đến khả năng sống của tế bào. Bên cạnh đó, tỷ lệ tế bào sống trong khối sản phẩm cũng có thể ảnh hưởng đến hiệu quả của liệu pháp đối với bệnh nhân. Đối với khối tế bào gốc phân lập từ tủy xương trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng phương pháp phân tích tế bào theo dòng chảy- Flow cytometry để

đánh giá tỷ lệ sống của tế bào. Khối tế bào gốc sau khi phân lập của chúng tôi đạt tỷ lệ sống tế bào tại lần truyền 1 và 2 lần lượt là là 97,2% ± 2,0 và 97,5% 1,9. Giá trị này tương đương với các nghiên cứu của các nhóm tác giả khác trong và ngoài nước [6,7] cho thấy quy trình phân lập tế bào gốc tủy xương của chúng tôi hiện nay đảm bảo tốt khả năng sống của các loại tế bào trong khối sản phẩm.

So sánh các chỉ tiêu chất lượng sản phẩm so với các nghiên cứu tiêu biểu trong và ngoài nước, chúng tôi nhận thấy khối sản phẩm tế bào gốc phân lập từ tủy xương trong nghiên cứu này đạt được đầy đủ các chỉ tiêu an toàn chất lượng theo khuyến cáo của FDA và các chỉ số tế bào gốc cao hơn các nghiên cứu trong nước, đạt giá trị tương đương hoặc cao hơn một số nghiên cứu trên thế giới [6,7,8].

Bảng 4.1. So sánh các chỉ số chất lượng khối tế bào gốc (trong sản phẩm phân lập từ 100 ml đến 200 ml tủy xương)

Chỉ số	Nghiên cứu của Nguyễn Thanh Liêm và cộng sự	Nghiên cứu của Dương Đình Toàn và cộng sự	Nghiên cứu của Lê Phước Quang và cộng sự	Nghiên cứu của Dedeepiya, VD., và cộng sự	Nghiên cứu của Mancisa-Guera, C., và cộng sự
Tế bào đơn nhân (MNC) ($\times 10^6$)	703,8 ±291,0	NA	NA	434	NA
Số lượng CD34 ($\times 10^6$)	50,5 ± 24,2	8,2 ± 5,5	20,7 ± 7,6	NA	NA
Tỷ lệ sống (%)	97,2 ± 2,0	95,7 ± 1.3	97,97 ± 1,5	NA	98,2 ± 0,2

5. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

- Kết quả nghiên cứu cho thấy liệu pháp truyền tế bào đơn nhân tự thân từ tủy xương trong điều trị bệnh nhân bại não do ngạt oxy qua đường khoang tủy sống là an toàn. Không ghi nhận biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE) nào liên quan tới liệu pháp. Các biến cố bất lợi (AE) chủ yếu là sốt nhẹ, nôn, ho và đau tại vị trí truyền. Đây đều là các biến cố nhẹ đã được ghi nhận trong các công bố trước đây.

- Cần tiến hành nghiên cứu tiếp theo với thiết kế nghiên cứu có nhóm chứng trên cỡ mẫu lớn hơn và thời gian dài hơn để tăng tính giá trị, tính tin cậy của kết quả nghiên cứu từ đó xem xét ứng dụng liệu pháp truyền khối tế bào đơn nhân có chứa tế bào gốc từ tủy xương tự thân trong hỗ trợ điều trị trẻ bại não do ngạt oxy.

DANH MỤC TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A et al., A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006; Dev Med Child Neurol Suppl 2007, 109:8-14.

[2] Pavlichenko N, Sokolova I, Vijde S et al., Mesenchymal stem cells transplantation could be beneficial for treatment of experimental ischemic stroke in rats; Brain Res 2008, 1233:203-213.

[3] Nguyen LT, Nguyen AT, Vu CD et al., Outcomes of autologous bone marrow mononuclear cells for cerebral palsy: an open label uncontrolled clinical trial; BMC Pediatr 2017, 17(1):104.

[4] Dianne R PR, GROSS MOTOR FUNCTION MEASURE (GMFM) SCORE SHEET, 2013 [cited 2017; Available from: https://canchild.ca/system/tenon/assets/attachments/000/000/218/original/gmfm-88_and_66_scoresheet.pdf.

[5] Richard B MS, Modified Ashworth Scale Instructions, [cited 2017; Available from: http://www.rehabmeasures.org/PDF%20Library/Modified%20Ashworth%20Scale%20Instructions.pdf.

[6] Sharma A, Sane H, Gokulchandran N et al., A clinical study of autologous bone marrow mononuclear cells for cerebral palsy patients: a new frontier; Stem Cells Int 2015, 2015:905874.

[7] Eggenberger S, Boucard C, Schoeberlein A et al., Stem cell treatment and cerebral palsy: Systemic review and meta-analysis; World J Stem Cells 2019, 11(10):891-903.

[8] Lv ZY, Li Y, Liu J, Progress in clinical trials of stem cell therapy for cerebral palsy. Neural Regen Res 2021, 16(7):1377-1382.