

间充质干细胞在新型冠状病毒肺炎治疗中的研究现状

李美 张华勇 孙凌云

【摘要】 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)导致,可发生严重肺部损伤甚至死亡,目前为止仍在全球范围内广泛蔓延。SARS-CoV-2感染依赖于血管紧张素转换酶2(ACE2)和II型跨膜丝氨酸蛋白酶,可导致机体免疫紊乱,促发炎症风暴从而损伤靶器官。COVID-19目前尚无特效药物,间充质干细胞(MSCs)具有组织修复和免疫调节等功能,而且在流感病毒相关性肺炎及其他肺疾病中有一定疗效,因此可能是治疗COVID-19潜在有效药物。目前部分研究也显示出积极的治疗效果,而具体的疗效仍需进一步的临床研究来验证。

【关键词】 间充质干细胞; 新型冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎

Current research in mesenchymal stem cells in the treatment of COVID-19 Li Mei, Zhang Huayong, Sun Lingyun. Department of Rheumatology and Immunology, Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Zhang Huayong, Email: huayong.zhang@nju.edu.cn

【Abstract】 COVID-19 is caused by novel coronavirus (SARS-CoV-2), which can lead to severe lung injury and even death. SARS-CoV-2 infection induces immune disorders in the body, leading to cytokine storm and targeted organ damages via the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) and transmembrane protease serine 2. There are still no specific drugs for COVID-19. Mesenchymal stem cells (MSCs) have many functions, such as tissue repair, immune regulation, etc. They have certain therapeutic effects on influenza virus-associated pneumonia and other lung diseases, and are expected to become an effective drug for the treatment of COVID-19. At present, some studies have shown its positive therapeutic effects, but its specific efficacy remains to be confirmed by further clinical studies.

【Key words】 Mesenchymal stem cells; SARS-CoV-2; COVID-19

2019年末到目前为止,新型冠状病毒肺炎(COVID-19)仍在全球范围内持续蔓延,可导致严重的肺部损伤甚至死亡。COVID-19由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)导致,SARS-CoV-2是冠状病毒科的包膜RNA病毒,主要通过飞沫和接触等方式广泛传播,其潜伏期为1~14 d,多为3~7 d,且人群普遍易感。大多数患者有轻度呼吸道感染,主要表现为发热(82%)和咳嗽(81%),在14%的报告病例中存在重症肺炎和急性呼吸窘迫综合征(ARDS)^[1]。截至2020年4月30日,全球COVID-19确诊病例超322万例,累计死亡病例超22万例,中国累计确诊84385例,累计死亡4643例^[2]。目前COVID-19死亡人数不断上升,治疗尚无特效药物,主要以支持、对症、氧疗和抗病毒治疗为主,瑞德西韦和羟氯喹等药物的相关临床研究正在进行,但是临床疗效仍有待确定,而间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)由于具有免疫调节和多向分化的潜能很可能成为

改善COVID-19治疗现状的有效药物,因此本文从SARS-CoV-2致病特点、COVID-19病理生理特征、MSCs治疗的理论依据、MSCs在肺疾病以及COVID-19中的研究现状等方面进行综述。

一、SARS-CoV-2的致病特点

(一) SARS-CoV-2的受体

SARS-CoV-2进入细胞依赖于病毒S蛋白与宿主细胞受体血管紧张素转换酶2(angiotensin converting enzyme II, ACE2)的结合和宿主细胞II型跨膜丝氨酸蛋白酶对S蛋白的启动^[3], ACE2广泛分布于人体细胞表面,特别是II型肺泡上皮细胞(AT2)和毛细血管内皮细胞^[4], AT2细胞也高度表达II型跨膜丝氨酸蛋白酶^[5],所以SARS-CoV-2易累及肺部。SARS-CoV-2和严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)与ACE2的结合模式相似,但是由于SARS-CoV-2的C末端结构域的关键氨基酸残基置换导致其与ACE2的亲和力更高,而且一组抗SARS-CoV-S1/受体结合区的小鼠单克隆抗体和多克隆抗体不能与SARS-CoV-2 S蛋白相互作用,表明SARS-CoV和SARS-CoV-2的抗原性存在显著差异^[6]。

(二) SARS-CoV-2 导致固有免疫和适应性免疫失衡

一项体外实验表明, SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 均能感染 I 型和 II 型肺泡上皮细胞及肺巨噬细胞, 相较于 SARS-CoV, SARS-CoV-2 有更强的感染和复制能力, 但其对干扰素(interferon, IFN) 和一些促炎因子表达的促进作用较差, 提示其对固有免疫的激活作用更弱^[7]。通常冠状病毒感染会促进 T 细胞激活和分化, 并释放大炎症因子, 有研究发现 ICU 收治的 COVID-19 患者相比于非 ICU 收治患者的淋巴细胞更低^[8]。Ouyang 等^[9]发现 SARS-CoV-2 感染可能导致辅助性 T 细胞(Th)1 和 Th17 失活, 并损伤机体的炎症反应, 尤其在重症 COVID-19 患者中 T 细胞数量下降, 而且促炎细胞因子表达被抑制。这些结果均说明 SARS-CoV-2 感染可导致机体的免疫反应失衡, 但是具体机制尚不清楚。

(三) SARS-CoV-2 促发炎症风暴

“炎症风暴”是指机体免疫系统出错, 过度的炎症反应失控, 炎症可从局部扩散至全身, 导致系统的损伤。Huang 等^[8]发现 COVID-19 可促发炎症级联反应, 患者血浆促炎介质水平升高, 包括白介素(interleukin, IL)-1B、IL-1RA、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、碱性成纤维细胞生长因子 2、粒细胞集落刺激因子、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、IFN γ 、 γ 干扰素诱导蛋白-10(又名 CXCL10)、单核细胞趋化蛋白(MCP)-1(又名 CCL2)、巨噬细胞炎症蛋白(MIP)-1 α 、MIP-1 β 、血小板衍生生长因子(PDGF)-B、肿瘤坏死因子(TNF)- α 和血管内皮生长因子 A; 与非 ICU 收治的 COVID-19 患者相比, ICU 收治的患者 IL-2、IL-7、IL-10、粒细胞集落刺激因子、 γ 干扰素诱导蛋白-10、MCP-1、MIP-1 α 和 TNF- α 水平更高, 提示炎症风暴可能是介导 COVID-19 发病的主要因素, 且加重疾病严重程度。而且在 21 例重症 COVID-19 肺炎患者中应用托珠单抗, 即抗 IL-6 受体单抗, 显示出较好的临床应用价值^[10]。同时 Zhou 等^[11]发现重症 COVID-19 患者 CD4⁺T 淋巴细胞迅速活化, 成为致病性 Th1, 产生粒细胞巨噬细胞集落刺激因子等, 诱导炎症 CD14⁺CD16⁺ 单核细胞高表达 IL-6, 加速炎症反应, 同时这些细胞可能大量进入肺循环, 加剧患者肺功能损害并死亡, 这可能是 SARS-CoV-2 导致炎症风暴进而造成肺损伤甚至死亡的机制之一。

二、COVID-19 的病理生理特点

COVID-19 的肺部病理改变与严重急性呼吸综合征(SARS) 和中东呼吸综合征(MERS) 相似, 表现为广泛的弥漫性肺泡损伤, 伴有双侧水肿、蛋白样或纤维素样渗出物、AT2 反应性增生以及以淋巴细胞为主的间质单核炎症浸润; 出现间质成纤维细胞增生、肺泡上皮细胞脱落以及透明膜形成时, 提示 ARDS^[12] 肺泡上皮细胞和相邻的毛细血管内皮细胞均表达 ACE2, 当 SARS-CoV-2 入侵靶组织时, 病毒快速复制会导致大量上皮细胞和内皮细胞死亡, 引发大量促炎因子和趋化因子的产生, 肺泡毛细血管膜受损则导致血管渗透性增加, 当病毒反复入侵 AT2 时, 肺泡壁则会处于持续破坏和修复的恶性循环, 最终导致进行性弥漫性肺损伤^[13]。此外病毒诱导 ACE2 下调, 导致肾素-血管紧张素系统(RAS)

功能障碍, 进一步增强炎症和血管通透性^[14]。除了肺部损伤之外, 全身其他脏器也容易累及, 如出现急性心肌损伤、胃肠道症状、轻中度肝损伤、急性肾损伤以及神经系统症状等。不同于 SARS, COVID-19 患者血栓栓塞风险也会增加, 研究表明, ICU 收治患者静脉血栓栓塞发生率为 27%, 其中 80% 有肺栓塞^[15]。在尸检报告中发现肺血管内有微血栓, 其主要发生在单核细胞浸润、病毒感染细胞和弥漫性肺泡损伤等炎症环境中^[16]。

三、MSCs 治疗 COVID-19 的理论依据

(一) MSCs 趋化至炎症部位

MSCs 进入机体后可在靶组织脉管系统中被捕获, 然后穿过内皮细胞归巢至靶组织中。大量研究表明 MSCs 受损伤部位趋化因子的影响, 更易聚集在损伤部位^[17-18]。Wang 等^[17]发现 MCP-1、MIP-1 α 和 IL-8 可促进 MSCs 向损伤部位的迁移。Ji 等^[19]发现在大鼠脑损伤模型中损伤部位趋化因子、基质细胞衍生因子-1 和不规则趋化因子的表达增加, MSCs 表达的 CXCR4 和 CX₃CR1 分别是基质细胞衍生因子-1 和不规则趋化因子的受体, 表达的 CCR2、CCR5 为其他趋化因子的受体, 提示趋化因子与其受体的相互作用介导了 MSCs 向损伤部位归巢。而重症 COVID-19 患者中已发现 MCP-1、MIP-1 α 等趋化因子表达增加, 所以提示 MSCs 进入机体后更容易趋化至炎症部位。

目前大量研究表明大多数经静脉注射的骨髓来源的 MSCs (> 80%) 迅速滞留在肺中, 仅一部分归巢到其他组织, 包括肝脏、脾脏和炎症或损伤部位。据报道, 骨髓 MSCs 在肺部的停留时间从 7 d 到 3 个月不等, 但也有研究发现 MSCs 注射后 18 h 肺部不能检测到 MSCs 的信号, 这可能是由于检测方法和模型不同^[20-21]。总的来说, MSCs 静脉注入体内后更倾向于在肺部聚集, 从而发挥相应作用。

(二) MSCs 组织修复作用

MSCs 不但可通过细胞分化, 还可通过分泌各种细胞因子参与组织修复。有几项研究报道, 肺组织损伤增加了 MSCs 在肺中的滞留, 并且骨髓来源 MSCs 能够分化为肺的气道和上皮细胞^[22-23], 但是其在机体内很快会被免疫系统清除, 所以 MSCs 可能还通过其他机制对相应组织产生保护作用。急性肾损伤、肝硬化或糖尿病并发症等实验模型显示, MSCs 对这些疾病的改善与其产生的生长因子相关, 特别是肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、胰岛素样生长因子-1、血管生成和神经发生有关的生长因子, 如血管内皮生长因子、红细胞生成因子和胶质细胞源性神经营养因子等^[24-27]。Rubio 等^[28]发现异基因脂肪来源的 MSCs 可抑制博来霉素诱导的小鼠肺和皮肤的纤维化, 从而证实 MSCs 可促进受损组织的修复并防止器官纤维化。而且一些临床前研究提示 MSCs 对肺气肿和慢性阻塞性肺疾病疗效与 MSCs 产生的 HGF 和 VEGF 相关^[29-30], 其中 HGF 可通过稳定内源性 Bcl-2、抑制低氧诱导因子-1 α 表达和活性氧生成, 从而抑制肺泡上皮细胞凋亡^[31]。而且 MSCs 可以通过细胞间的缝隙连接和直接的细胞器转运通道将线粒体转运至肺

泡上皮细胞,以此增加上皮细胞 ATP,减轻肺泡上皮细胞损伤,同时还可减轻血管通透性以及炎症细胞的浸润^[32]。因此 MSCs 也可能通过其分化潜能、分泌保护性细胞因子以及线粒体转运等方式而对 COVID-19 患者的肺组织或其他受损组织进行修复。

(三) MSCs 促进免疫功能正常化

MSCs 可通过抑制 T、B 和自然杀伤细胞,并影响单核细胞、树突状细胞(dendritic cell, DC)和巨噬细胞等髓系细胞的功能发挥免疫调节作用。MSCs 主要通过分泌可溶性因子及其对免疫细胞的旁分泌作用和表达膜结合分子来实现免疫调节功能,如 IL-6、IL-10、转化生长因子(TGF)- β 和肿瘤坏死因子刺激基因(TSG)6、吡啶胺 2,3 双加氧酶(IDO)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、前列腺素 E(PGE)2、细胞间粘附分子(ICAM)1、程序性死亡配体(PD-L)1 等^[33]。

研究表明, MSCs 可通过分泌 IDO、TGF- β 、PGE2 和细胞间直接接触等抑制自然杀伤细胞的激活和细胞毒性,还可通过分泌 PGE2 抑制 DC 成熟、分化和抗原递呈,通过分泌 IDO 等抑制 B 细胞的增殖活化,但对于可产生 IL-10 的 DC 和 B 细胞却有促进作用, MSCs 通过分泌 PEG2、IDO、一氧化氮、TGF- β 、HGF 和细胞间直接接触等抑制 T 细胞增殖、细胞因子的分泌以及细胞毒性,还可以通过细胞间直接接触诱导调节性 T 细胞的增殖分化,以及 M2 巨噬细胞的极化,增强其抗炎效应^[8, 33-34]。但是也有研究发现, MSCs 对同一类型的免疫细胞具有不同的免疫调节作用,这取决于 MSCs 的局部微环境或疾病状态。例如: MSCs 抑制移植抗宿主病患者的 Th1 反应,而在哮喘患者中却促进 Th2 向 Th1 转化^[8, 35]。这提示 MSCs 能够在不同情况下变换其作用以保护身体免受疾病的影响,说明 MSCs 免疫调节的“可塑性”。

同时还有研究发现, MSCs 可抑制脓毒症小鼠模型中的细胞因子风暴,抑制 TNF- α 和 IL-6 水平升高,同时还可减少白细胞数量,除了系统的炎症反应, MSCs 对肺也有明显的抗炎效应^[36]。MSCs 治疗 H9N2 小鼠模型后趋化因子粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、MCP-1、角化细胞趋化物、MIP-1 α 和 γ 干扰素诱导性单核因子,以及细胞因子 IL-1 α 、IL-6、IL-10、TNF- α 和 IFN- γ 均下调^[37]。所以, MSCs 可能通过调节固有免疫和适应性免疫以及抑制细胞因子风暴等方式调节 COVID-19 患者机体免疫平衡,以达到治疗效果。

(四) MSCs 胞外囊泡的调节作用

MSCs 分泌的胞外囊泡(extracellular vesicles, EV),包含各种蛋白质、脂质、DNA、mRNA、miRNA、细胞器以及含有表面受体和分子的细胞膜成分,其主要通过旁分泌和内分泌发挥其生物效应,目前研究认为 MSCs-EV 可能有 MSCs 的所有关键功能,比如减轻肺部炎症、维持细胞因子平衡、抑制炎症细胞浸润以及促进免疫细胞向有益表型转变等^[32]。MSCs-EV 中的成分在其发挥功能时起重要作用,其中的蛋白质包括细胞因子和生长因子,比如角化生长因子、血管生成素 1、表皮生长因子、HGF 和基质细胞衍生因

子-1 等^[32],研究发现通过 siRNA 降低 MSCs-EV 中角化生长因子含量可减弱其抗炎和肺保护作用^[38]。MSCs-EV 还可通过传递 mRNA 和 miRNA 激活自噬和抑制靶器官细胞的凋亡、坏死和氧化应激,促进其存活和再生,当肺部出现中性粒细胞和单核细胞浸润时,释放的活性氧和蛋白水解酶会导致肺泡上皮细胞损伤或死亡,有研究发现 MSCs-EV 中的 miR-21-5p 可保护肺泡上皮细胞免受氧化应激的损伤,抑制上皮细胞的内源性和外源性凋亡途径^[39],而且 MSCs-EV 还是 α -1-抗胰蛋白酶(AAT)的天然载体,可维持 AAT 在体内的稳定性和活性,从而保护上皮细胞免受蛋白水解酶的损伤^[40]。除此之外, MSCs-EV 还有和 MSCs 类似的抗炎作用,主要是通过免疫调节性 miRNA 和免疫调节蛋白作用于炎症细胞,如 M1 巨噬细胞、DC 细胞和 Th1/Th17 细胞等,促进其表型转化为抗炎或免疫抑制细胞,也可抑制 B 细胞的增殖分化以及增加调节性 T 细胞/效应 T 细胞比值^[41]。当 COVID-19 由于肺泡液清除能力下降而出现肺水肿时, MSCs-EV 可通过角化生长因子上调 II 型肺泡上皮细胞的 Na⁺-K⁺-ATP 酶的 α 1 亚基,促进肺泡液的转运,以减轻肺水肿;还有研究发现 MSCs-EV 在特发性肺纤维化模型中可减少胶原沉积和炎症,在损伤修复模型中可通过抑制 TGF- β 2/SMAD2 途径减少瘢痕形成^[42]。

四、MSCs 在肺部疾病中的研究现状

MSCs 治疗已在 ARDS 患者中证明了其安全性和潜在疗效^[43],关于 MSCs 治疗流感病毒导致的肺损伤的临床前和临床研究对其治疗 COVID-19 有很好的提示性。

Chan 等^[44]在老年小鼠和年轻小鼠感染 H5N1 病毒后第 5 天静脉输注 MSCs 5×10^5 细胞/小鼠,发现老年小鼠 MSCs 治疗后改善了病毒相关死亡率、体重减轻、肺水肿、支气管肺泡灌洗液中炎症细胞、肺组织病变以及炎症因子,然而这些疗效没有在年轻小鼠中观察到。这提示 MSCs 在老年患者中有更好的疗效,而这一群体正是病毒的易感人群和高危人群。Li 等^[37]用 H9N2 诱导小鼠急性肺损伤,静脉输注低剂量骨髓来源的 MSCs (1×10^5 细胞/小鼠),结果显示 MSCs 治疗虽然对病毒滴度无明显影响,但可改善小鼠全身和肺组织局部的炎症反应、肺组织病理和动脉血气。但是在两项关于 MSCs 治疗 H1N1 流感病毒的研究中未发现 MSCs 有改善效果^[45-46], MSCs 呈现出不同的治疗效果可能是由于 H5N1 和 H9N2 能促发明显的炎症反应,而 H1N1 则相对较弱,因此 MSCs 对存在高度炎症反应的病毒性肺炎治疗效果可能更佳。Chen 等^[47]完成了一项关于 MSCs 治疗 H7N9 感染导致的 ARDS 的单中心开放性临床研究,该研究纳入了 61 例 H7N9 诱导的 ARDS 患者,其中 44 例为对照组,17 例为试验组,在 ARDS 急性期或晚期进行异基因经血来源的 MSCs 输注,每次剂量为 1×10^6 细胞/kg 体重,最后发现对照组中 24 例(54.5%)患者死亡,而试验组只有 3 例(17.6%)患者死亡,说明 MSCs 治疗可提高患者存活率($P = 0.006$),随后对其中 4 例接受 MSCs 治疗的患者进行为期 5 年的随访,发现其胸部 CT 中纤维化和磨玻璃影等表现

均有改善,且随访期间未发现明显不良反应。MSCs能改善H7N9诱导的ARDS的临床研究,为MSCs治疗COVID-19带来了很好的提示作用。除了在病毒相关肺疾病中的研究外, MSCs在其他肺疾病中的疗效也有相关研究。MSCs在特发性肺纤维化的I期临床研究中显示可改善患者生活质量以及24个月无进展生存率^[48]。但在另一项研究中MSCs治疗6个月后虽然未显示出肺功能和肺纤维化的改善,但是其治疗后血流动力学稳定说明尚未出现肺栓塞的风险^[49]。在慢性阻塞性肺疾病患者中MSCs输注后肺组织中内皮CD31和抗炎因子IL-10和TSG-6均增加^[50], MSCs也会影响中性粒细胞、巨噬细胞、T细胞以及DC细胞的数量,虽然对肺功能无明显改善,但是较治疗前可减少入院次数^[51]。这些研究结果均提示MSCs在肺组织疾病中有良好的应用前景。

五、MSCs治疗COVID-19的临床研究及展望

目前MSCs治疗COVID-19的临床研究较少,已知发表的相关临床研究有2项,其中一项是关于MSCs治疗危重症COVID-19患者的病例报告^[52],1例65岁老年女性COVID-19患者,在2020年1月27日至2020年2月7日之间经过标准治疗后病情仍不断恶化,最后发展为危重症COVID-19。因此分别在2月9、12、15日对其静脉注射人脐带来源MSCs 5×10^7 细胞/次,并辅以其他常规治疗,最后该患者各项生化指标有明显改善,中性粒细胞、白细胞和淋巴细胞均恢复至正常水平,其胸部CT提示肺部炎症明显缓解,在2月17日患者转出ICU,且17日和19日咽拭子SARA-CoV-2核酸检测呈阴性。

另一项研究是北京佑安医院公布的一项单中心试点研究^[53],其纳入7例严重程度不同的COVID-19肺炎患者危重型($n=1$)、重型($n=4$)和普通型($n=2$)作为试验组,接受骨髓来源的MSCs静脉注射,剂量为 1×10^6 细胞/kg体质量;另外3例重症患者接受安慰剂(载体)治疗。在给予MSCs或安慰剂治疗后,对患者进行14d的随访,未观察到输毒毒性、过敏反应、继发感染或严重的MSCs相关的不良事件,而且试验组MSCs移植术后2d肺功能有明显改善,移植术后10d有2例普通型和1例重型患者痊愈并出院。在治疗后,试验组外周淋巴细胞增加,C反应蛋白降低,细胞因子分泌过度的免疫细胞CXCR3⁺CD4⁺T细胞、CXCR3⁺CD8⁺T细胞和CXCR3⁺自然杀伤细胞消失,CD14⁺CD11c⁺CD11b^{mid}调节性DC细胞增加,同时促炎因子TNF- α 降低,抗炎因子IL-10增加,提示MSCs在治疗中具有免疫调节作用。而且MSCs的TGF- β 、HGF等高表达,提示其免疫调节功能,表面活性物质蛋白A和表面活性物质蛋白C表达增加,提示其有分化为AT2的潜能。但是此项研究对患者的详细治疗信息提供不足,为了更好地评估MSCs的潜在疗效和作用机制,需要详细的治疗组和安慰剂组的纳入和排除标准、与疾病发生相关的MSCs给药时间、伴随疾病、每位患者的临床病程、炎症介质和细胞群等信息。

目前在NIH的Clinicaltrials.gov和中国临床试验注册中

心(Chictr.org.cn)上注册登记的MSCs治疗COVID-19的研究共19项。其中9项使用脐带来源MSCs,6项未说明来源,2项来源于骨髓,剩下两项分别是NestCell[®]和MSCs-EV。给药方式主要是静脉注射,注射剂量有3项研究按体质量给药,剂量均为 1×10^6 细胞/kg,不按体质量给药的剂量最低为 0.5×10^6 个细胞,最高为 3.3×10^7 细胞/袋,每次3袋,给药频率也有单次给药、3次或4次给药, MSCs-EV治疗则是连续5d,每天吸入 2×10^8 EV/3 mL。研究中以病毒核酸转阴或转阴时间、CT改善以及临床改善这3种指标作为主要终点为多,还有一些衡量氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、炎症因子改善情况和肺炎严重指数等,只有1项研究以28d内脱机时间作为主要终点。

MSCs治疗COVID-19显示出很好的前景,但仍有许多亟待解决的问题。MSCs治疗适用于哪种COVID-19患者以及何时开始给药尚需进一步研究。需要插管和机械通气的危重症患者可尽快进行MSCs治疗,但对于伴有目前公认的危险因素,如高龄、糖尿病和(或)心血管疾病的严重感染患者,这些患者的临床恶化风险可能更高,是否应用MSCs治疗需进一步研究。一些研究者认为在某些临床和实验室指标提示病情恶化时,如氧合水平、氧合变化和系统性细胞因子风暴指标,可放宽MSCs治疗的指征^[1]。而一些研究发现ARDS患者在使用体外膜肺氧合期间静脉输注MSCs治疗会严重影响体外膜肺氧合器的功能,因为循环中的MSCs会黏附在氧合器的塑料纤维中,因此对于需要体外膜肺氧合辅助治疗的危重症患者是否需要MSCs治疗、何时给药以及如何给药等需进一步探索^[54]。目前MSCs给药方式、给药剂量、给药时间以及给药次数等尚无统一标准,需更多临床研究来探索最佳的MSCs给药方案。还有研究发现骨髓来源的MSCs至靶器官发挥作用时会增加靶器官血管栓塞的风险,这可能导致缺血性病变的发展并导致死亡^[55],该如何平衡利弊或者降低MSCs的血管栓塞风险也是目前的研究方向。对于MSCs的来源也有争议,Loy等^[56]发现脐带来源的MSCs在H5N1动物模型中的疗效优于骨髓来源的MSCs,但究竟哪种MSCs更优目前尚无定论。同时有研究发现MSCs-EV在一些临床前肺损伤模型中较MSCs显示出更好的疗效^[57],这提示用MSCs治疗或许能取得更好的临床效果。

参考文献

- 1 Khoury M, Cuenca J, Cruz F F, et al. Current status of cell-based therapies for respiratory virus infections: applicability to COVID-19[J]. Eur Respir J, 2020, 55(6):2000858.
- 2 新型冠状病毒肺炎疫情实时动态追踪[EB/OL].(2020-05-01) https://news.sina.cn/zt_d/yiqing0121?ua=HUAWEI-ELE-AL00_weibo__10.4.3__android__android10&from=10A4395010&wm=3049_0135.
- 3 Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 entry depends on ACE2 and tmprss2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor[J]. Cell, 2020, 181(2):271-280.e8.

- 4 Hamming I, Timens W, Bulthuis M, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis[J]. J Pathol, 2004, 203(2):631-637.
- 5 Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Shimizu Y, et al. TMPRSS2 contributes to virus spread and immunopathology in the airways of murine models after coronavirus infection[J]. J Virol, 2019, 93(6): e01815-18.
- 6 Wang Q, Zhang Y, Wu L, et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2[J]. Cell, 2020, 181(4):894-904.e9.
- 7 Chu H, Chan JF, Wang Y. Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an *ex vivo* study with implications for the pathogenesis of COVID-19[J]. Clin Infect Dis, 2020, ciaa410.
- 8 Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, 395(10223): 497-506.
- 9 Ouyang Y, Yin J, Wang W, et al. Down-regulated gene expression spectrum and immune responses changed during the disease progression in COVID-19 patients[J]. Clin Infect Dis, 2020, ciaa462.
- 10 Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(20):10970-10975.
- 11 Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients[J]. National Science Review, 2020, 7(6):998-1002.
- 12 Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, et al. Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), SARS-CoV-2 and pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID - 19)[J]. J Pathol, 2020, 251(3):228-248.
- 13 Jin Y, Yang H, Ji W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19[J]. Viruses, 2020, 12(4):372.
- 14 Imai Y, Kuba K, Penninger JM. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice[J]. Exp Physiol, 2008, 93(5):543-548.
- 15 Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19[J]. Thromb Res, 2020, 191:145-147.
- 16 Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(7):681-686.
- 17 Wang L, Li Y, Chen X, et al. MCP-1, MIP-1, IL-8 and ischemic cerebral tissue enhance human bone marrow stromal cell migration in interface culture[J]. Hematology, 2002, 7(2):113-117.
- 18 Wang L, Li Y, Chen J, et al. Ischemic cerebral tissue and MCP-1 enhance rat bone marrow stromal cell migration in interface culture[J]. Exp Hematol, 2002, 30(7):831-836.
- 19 Ji JF, He BP, Dheen ST, et al. Interactions of chemokines and chemokine receptors mediate the migration of mesenchymal stem cells to the impaired site in the brain after hypoglossal nerve injury[J]. Stem Cells, 2004, 22(3):415-427.
- 20 Leibacher J, Henschler R. Biodistribution, migration and homing of systemically applied mesenchymal stem/stromal cells[J]. Stem Cell Res Ther, 2016, 7:7.
- 21 Rustad KC, Gurtner GC. Mesenchymal stem cells home to sites of injury and inflammation[J]. Adv Wound Care (New Rochelle), 2012, 1(4):147-152.
- 22 Rippon HJ, Polak JM, Qin M, et al. Derivation of distal lung epithelial progenitors from murine embryonic stem cells using a novel three-step differentiation protocol[J]. Stem Cells, 2006, 24(5):1389-1398.
- 23 Ortiz LA, Gambelli F, McBride C, et al. Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(14):8407-8411.
- 24 Volarevic V, Nurkovic J, Arsenijevic N, et al. Concise review: Therapeutic potential of mesenchymal stem cells for the treatment of acute liver failure and cirrhosis[J]. Stem Cells, 2014, 32(11):2818-2823.
- 25 Lee RH, Seo MJ, Reger RL, et al. Multipotent stromal cells from human marrow home to and promote repair of pancreatic islets and renal glomeruli in diabetic NOD/scid mice[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(46):17438-17443.
- 26 Humphreys B, Bonventre J. Mesenchymal stem cells in acute kidney injury[J]. Annu Rev Med, 2008, 59:311-325.
- 27 Morigi M, Rota C, Remuzzi G. Mesenchymal stem cells in kidney repair[J]. Methods Mol Biol, 2016, 1416:89-107.
- 28 Rubio GA, Elliot SJ, Wikramanayake TC, et al. Mesenchymal stromal cells prevent bleomycin-induced lung and skin fibrosis in aged mice and restore wound healing[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(8):5503-5512.
- 29 Guan X, Song L, Han F, et al. Mesenchymal stem cells protect cigarette smoke-damaged lung and pulmonary function partly via VEGF-VEGF receptors[J]. J Cell Biochem, 2013, 114(2):323-335.
- 30 Kennelly H, Mahon BP, English K. Human mesenchymal stromal cells exert HGF dependent cytoprotective effects in a human relevant pre-clinical model of COPD[J]. Sci Rep, 2016, 6(1):38207.
- 31 Bernard O, Jeny F, Uzunhan Y, et al. Mesenchymal stem cells reduce hypoxia-induced apoptosis in alveolar epithelial cells by modulating HIF and ROS hypoxic signaling[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2018, 314(3):L360-L371.
- 32 Behnke J, Kremer S, Shahzad T, et al. MSC Based Therapies-New Perspectives for the injured lung[J]. J Clin Med, 2020, 9(3):682.
- 33 Naji A, Eitoku M, Favier B, et al. Biological functions of mesenchymal stem cells and clinical implications[J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(17): 3323-3348.
- 34 Gao F, Chiu SM, Motan DAL, et al. Mesenchymal stem cells and immunomodulation: current status and future prospects[J]. Cell Death Dis, 2016, 7(1):e2062.
- 35 Goodwin M, Sueblinvong V, Eisenhauer P, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells inhibit Th2-Mediated allergic airways inflammation in mice[J]. Stem Cells, 2011, 29(7):1137-1148.
- 36 Park K, Svennerholm K, Shelke GV, et al. Mesenchymal stromal cell-derived nanovesicles ameliorate bacterial outer membrane vesicle-induced sepsis via IL-10[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1):231.
- 37 Li Y, Xu J, Shi W, et al. Mesenchymal stromal cell treatment prevents H9N2 avian influenza virus-induced acute lung injury in mice[J]. Stem Cell Res Ther, 2016, 7(1):159.
- 38 Zhu Y, Feng X, Abbott J, et al. Human mesenchymal stem cell microvesicles for treatment of Escherichia coli endotoxin-induced acute lung injury in mice[J]. Stem Cells, 2014, 32(1):116-125.
- 39 Li JW, Wei L, Han Z, et al. Mesenchymal stromal cells-derived exosomes alleviate ischemia/reperfusion injury in mouse lung by transporting anti-apoptotic miR-21-5p[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 852: 68-76.
- 40 Bari E, Ferrarotti I, Di Silvestre D, et al. Adipose mesenchymal extracellular vesicles as Alpha-1-Antitrypsin physiological delivery systems for lung regeneration[J]. Cells, 2019, 8(9):965.
- 41 Harrell CR, Jovicic N, Djonov V, et al. Mesenchymal stem cell-derived

- exosomes and other extracellular vesicles as new remedies in the therapy of inflammatory diseases[J]. *Cells*, 2019, 8(12):1605.
- 42 Liu A, Zhang X, He H, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stem/stromal cell-derived secretome and vesicles for lung injury and disease[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2020, 20(2):125-140.
- 43 Matthay MA, Calfee CS, Zhuo H, et al. Treatment with allogeneic mesenchymal stromal cells for moderate to severe acute respiratory distress syndrome (START study): a randomised phase 2a safety trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(2):154-162.
- 44 Chan MCW, Kuok DIT, Leung CYH, et al. Human mesenchymal stromal cells reduce influenza A H5N1-associated acute lung injury *in vitro* and *in vivo*[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(13):3621-3626.
- 45 Darwish I, Banner D, Mubareka S, et al. Mesenchymal stromal (stem) cell therapy fails to improve outcomes in experimental severe influenza[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8):e71761.
- 46 Gotts J E, Abbott J, Matthay M A. Influenza causes prolonged disruption of the alveolar-capillary barrier in mice unresponsive to mesenchymal stem cell therapy[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 307(5):L395-L406.
- 47 Chen J, Hu C, Chen L, et al. Clinical study of msc treating respiratory distress syndrome induced by epidemic influenza a (H7N9)infection, a hint for covid-19 treatment[J]. *Engineering (Beijing)*, 2020. DOI:10.1016/j.eng.2020.02.006. Online ahead of print.
- 48 Ntoliou P, Manoloudi E, Tzouveleakis A, et al. Longitudinal outcomes of patients enrolled in a phase Ib clinical trial of the adipose-derived stromal cells-stromal vascular fraction in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Clin Respir J*, 2018, 12(6):2084-2089.
- 49 Chambers DC, Enever D, Ilic N, et al. A phase 1b study of placenta-derived mesenchymal stromal cells in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respirology*, 2014, 19(7):1013-1018.
- 50 Stolk J, Broekman W, Mauad T, et al. A phase I study for intravenous autologous mesenchymal stromal cell administration to patients with severe emphysema[J]. *QJM*, 2016, 109(5):331-336.
- 51 Armitage J, Tan DBA, Troedson R, et al. Mesenchymal stromal cell infusion modulates systemic immunological responses in stable COPD patients: a phase I pilot study[J]. *Eur Respir J*, 2018, 51(3):1702369.
- 52 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[J]. *ChinaXiv*, 2020. DOI:10.12074/202002.00084.
- 53 Leng Z, Zhu R, Hou W, et al. Transplantation of ACE2- mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 Pneumonia[J]. *Aging Dis*, 2020, 11(2):216-228.
- 54 Millar JE, von Bahr V, Malfertheiner MV, et al. Administration of mesenchymal stem cells during ECMO results in a rapid decline in oxygenator performance[J]. *Thorax*, 2019, 74(2):194-196.
- 55 Walczak P, Zhang J, Gilad AA, et al. Dual-Modality monitoring of targeted intraarterial delivery of mesenchymal stem cells after transient ischemia[J]. *Stroke*, 2008, 39(5):1569-1574.
- 56 Loy H, Kuok DIT, Hui KPY, et al. Therapeutic implications of human umbilical cord mesenchymal stromal cells in attenuating influenza A(H5N1) Virus-associated acute lung injury[J]. *J Infect Dis*, 2019, 219(2):186-196.
- 57 Abreu SC, Weiss DJ, Rocco PR. Extracellular vesicles derived from mesenchymal stromal cells: a therapeutic option in respiratory diseases?[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7(1):53.

(收稿日期:2020-05-20)

(本文编辑:李少婷)

李美, 张华勇, 孙凌云. 间充质干细胞在新型冠状病毒肺炎治疗中的研究现状 [J/CD]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2020, 10 (4) :240-245.

中华医学会