

· 综述 ·

间充质干细胞治疗慢性阻塞性肺病的研究进展

陈叶¹, 王雪慧², 李竹英^{2*}

(¹ 黑龙江中医药大学第一临床医学院, 哈尔滨 150040; ² 黑龙江中医药大学附属第一医院呼吸科, 哈尔滨 150040)

【摘要】 慢性阻塞性肺病(简称慢阻肺)是一种以气流受限和肺功能加速进行性下降为特征,表现为黏液高分泌、气道壁增厚和肺泡破坏的慢性炎症性疾病,其转归通常是肺心病。传统治疗不能有效抑制病情进展,间充质干细胞能够被诱导分化为Ⅱ型肺泡上皮细胞,同时具有多向分化、抗炎、免疫调节、操控和恢复临近细胞等功能,在慢阻肺的治疗中显示出应用价值。本文就目前间充质干细胞治疗慢阻肺的作用机制、给药途径、临床研究进行回顾分析,以更好地了解间充质干细胞治疗慢阻肺的潜力和临床应用的可行性。

【关键词】 慢性阻塞性肺病;间充质干细胞;细胞疗法;临床应用

【中图分类号】 G353.11;R56

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.05.083

Progress of mesenchymal stem cells in treatment of chronic obstructive pulmonary disease

Chen Ye¹, Wang Xuehui², Li Zhuying^{2*}

(¹First Clinical Medical College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China; ²Department of Respiratory Medicine, First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

【Abstract】 Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic inflammatory disease characterized by airflow limitation and an accelerated progressive decline in lung function, with manifestations of hypersecretion of mucus, thickening of the airway walls and destruction of alveolus, and its common outcome is pulmonary heart disease. Conventional treatments are not effective in inhibiting its progression. Mesenchymal stem cells (MSCs) can be induced to differentiate into type Ⅱ alveolar epithelial cells, and have the functions of multi-directional differentiation, anti-inflammatory, immune regulation, manipulation and recovery of adjacent cell function, showing application value in the treatment of COPD. In this article, we reviewed and analyzed the action mechanism, administration routes and clinical studies of MSCs in the treatment of COPD in order to better understand the potential and the feasibility of clinical application of MSCs.

【Key words】 chronic obstructive pulmonary disease; mesenchymal stem cells; cell therapy; clinical application

This work was supported by the Backup Leader Project for Leading Talent Team of Heilongjiang Province [(2021) 296], the Construction Project of Second Batch Provincial Famous Traditional Chinese Medicine Expert Inheritance Workstation of Heilongjiang Province [(2021) 24] and the Cultivation Program for Young Qihuang Scholars of Heilongjiang Province (2023).

Corresponding author: Li Zhuying, E-mail: lizhuying6808@126.com

慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种由于长期暴露于香烟烟雾和空气污染物引起的慢性呼吸系统疾病,导致肺部炎症、肺组织损伤和异常修复,影响多个器官系统^[1]。2019 年中国 COPD 年龄标准化患病率、发病率和死亡率均高于全球平均水平^[2]。COPD 患者易合并衰弱和其他系统疾病,增加慢性病的死亡率,故采取适当

措施管理 COPD 尤为重要^[3]。间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)是来源于各种组织的成体干细胞,具有高效的扩增能力和免疫调节特征,能有效地调节多种免疫细胞类型并改变炎症环境以增强免疫反应^[4]。本文综述了 MSC 治疗 COPD 的潜在机制、给药途径及临床应用,旨在阐明 MSC 在 COPD 治疗中的可行性和潜力,为未来的治疗策略提供见解。

收稿日期: 2024-05-30; 接受日期: 2024-07-10

基金项目: 黑龙江省级领军人才梯队后备带头人项目[(2021)296]号;黑龙江省第二批省级名中医专家传承工作室建设项目[(2021)24 号];黑龙江省青年岐黄学者培养项目(2023 年)

通信作者: 李竹英, E-mail: lizhuying6808@126.com

1 MSC 治疗 COPD 的作用机制

MSC 广泛存在于所有成体组织中,它们通过分化为所需的细胞类型、胞外基质,或通过细胞间的接触以及旁分泌效应促进组织稳态和再生^[5]。前期多种研究证明 MSC 治疗 COPD 可能有以下机制。

1.1 多向分化

MSC 通过归巢迁移功能增强损伤后的组织修复,该功能由旁分泌和定向分化机制介导,MSC 在感应到受损组织释放信号后被动动员起来,通过外周循环迁移到损伤组织中,随后以旁分泌定向分化以替代受损细胞^[6]。在肺局部,MSC 可分化为 II 型肺泡上皮细胞(type 2 alveolar epithelial cells, AEC II),合成和分泌肺表面活性剂复合物,促进肺损伤的修复^[7]。Zhang 等^[8]发现,在 COPD 大鼠模型上构建肺表面活性剂相关蛋白 A (surfactant associated protein A, SPA) 自杀基因系统重组腺病毒相关病毒 (recombination adeno-associated virus, rAAV) - SPA - 组织型激肽释放酶 (tissue kallikrein, TK), 该系统诱导了 AEC II 凋亡,并腾出了细胞位,移植外源性 MSC 增加了 MSC 对肺部的归巢和募集。其机制可能与低氧诱导因子-1 和基质细胞衍生因子-1 信号传导相关。总体而言,MSC 在肺部修复中发挥了作用,但 rAAV-SPA-TK 的应用引起了例如肺纤维化的次级损伤,强调了优化治疗方法以减少不良反应发生的重要性。

1.2 抗炎、免疫调节

MSC 显示出强抗炎作用,促进肺组织修复与再生。通过与 T 细胞、B 细胞、树突状细胞、单核细胞、巨噬细胞和自然杀伤细胞相互作用调节宿主免疫反应,平衡炎症与组织重建,为受损组织提供稳定环境。MSC 抑制效应 T 细胞,将辅助 T 细胞(T-helper, Th) - 1 转变为 Th2 免疫反应,进而转变为抗炎和耐受性表型,减少 B 细胞的抗体产生^[9]。Broekman 等^[10]发现在人肺癌淋巴结转移细胞 (human lung cancer lymph node metastasis cells, NCI-H292) 气道上皮损伤模型中肿瘤坏死因子 α (tumour necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 刺激 MSC 增加了生长因子信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 表达,增强再生潜力。Tynecka 等^[11]在非炎症小鼠模型中使用人脂肪组织来源的 MSC,发现其可能诱导低度炎症并影响短期和长期的上皮屏障完整性。因此推测 MSC 在非炎症环境中产生凋亡导致产生干扰素 (interferon, IFN) T 细胞的募集,从而

激活先天免疫细胞进行胞饮作用清除凋亡细胞,从而重建肺组织稳态。综上所述,MSC 通过调节宿主免疫反应和促进组织再生显示出强抗炎和免疫调节作用。

1.3 线粒体转移抗氧化应激

MSC 分泌抗氧化应激物质,修复线粒体损伤,减少细胞凋亡,通过间隙连接、隧道纳米管形成、细胞融合和细胞外囊泡分泌等机制将线粒体内容物转移到受损细胞,实现损伤修复^[9]。Li 等^[12]发现将人源性骨髓 MSC 注入至经香烟暴露造模成功的 COPD 小鼠模型中,发现了线粒体从 MSC 转移到肺上皮细胞的证据,同时人诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cell-derived MSCs, iPSC-MSCs) 可以减轻香烟烟雾 (cigarette smoke, CS) 诱导的肺损伤,并在肺组织中具有更高的存活和线粒体转移潜力。iPSC-MSCs 在体内实验中对线粒体障碍具有保护作用,并且可以减轻气道炎症反应^[13]。Maremanda 等^[14]验证了 MSC 联合外泌体对 COPD 动物模型肺部炎症有保护作用,表明 MSC 具有防治 CS 诱导的肺上皮损伤的潜力。综上所述,未来可能利用线粒体实现 MSC 对 COPD 的治疗。

2 MSC 治疗 COPD 的给药途径

明确最优输送方式是 MSC 成功治疗 COPD 的关键。探索最佳细胞给药途径以最大限度发挥治疗潜力、提高修复效率、质量和安全性以及细胞植入率尤为重要。

2.1 静脉给药

静脉注射是最常用的给药方式,具有易操作、侵袭性小、可重复性强等优势,细胞迁移到目标组织后将保持靠近氧和营养中心的脉管系统的特点^[15]。MSC 具有归巢特性,静脉注射后起效快、生物利用度高、血流稳定,迅速分布在肺内,通过细胞外囊泡或线粒体修复损伤组织^[16]。尽管 MSC 利用迁移能力随血液循环到体内特定的炎症组织,但能否通过静脉输注到达靶组织仍存在争议。研究发现,由于肺部“首过”效应,大多数 MSC 在全身输注后被立即截留在肺毛细血管,利用制剂策略可能提高肺部药物浓度,减少其他器官和组织的分布损失,但增加肺部血栓可能性^[17]。另有研究证明,此方式输注的 MSC 在肺内被迅速清除,其他组织中检测痕迹较少^[18]。de Witte 等^[19]发现,静脉给药后细胞会死亡。综上,静脉输注的细胞植入率及优化问题仍需进一步研究。

2.2 气管滴注

气管内滴注通过气管插管或微型喷雾器将液体瞬间引入肺部,药量少、精确施加于呼吸道,相较于静脉给药,高细胞损耗率和安全问题较少,但可能因重力分布和黏液纤毛搏动导致药物在肺部沉积不一致^[20]。与静脉注射相比,气管内注射骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BM-MSCs)进一步降低肺泡过度充气和胶原纤维含量。然而,静脉注射肺来源 MSC 导致受体小鼠立即死亡,而 BM-MSC 或脂肪来源 MSC 未观察到此现象^[21]。这表明,不同来源和注射方式的 MSC 在安全性和效果上存在显著差异。

2.3 新型局部给药

为提高 MSC 利用率,开发了吸入、雾化和生物材料支架等新型递送方式。吸入相比于静脉注射,减少了剪切应力对细胞的损伤,避免了肺血栓形成。MSC 衍生的细胞外囊泡可以在极端条件下保持活性,并且不存在肿瘤形成和血栓风险,在新型干细胞给药领域得到广泛开发^[20]。气雾剂给药方便、药效快、低污染、免暴露,但药物溶解性差、药量难控制^[22]。冻干工艺将 MSC 转化为冻干粉末,加入可注射级赋形剂重建后,具有无创、低价、高效和起效迅速等优势^[16]。人工支架辅助 MSC 附着、分化和迁移,促使细胞向支架扩散,结合细胞指导线索、结构和生物力学支持的微环境,为 MSC 提供最佳治疗环境,具有巨大的前景。

3 MSC 治疗 COPD 的临床研究

MSC 在 COPD 治疗中的研究主要为 I 期安全性研究,随访中未见严重不良事件和输注毒性。然而,疗效存在差异,NCT00683722 研究(中度至重度 COPD 患者),2013 年 MSC 治疗后患者 C 反应蛋白水平显著下降,2021 年同种异体 MSC 应用后,在第 10 天和在第 120 天时 1 s 用力呼气容积和其他功能有所改善,且改善效果在 2 年观察期内保持稳定,但未显著减少 COPD 加重次数。NCT01306513 的 I 期前瞻性研究发现,给严重肺气肿患者每千克体质量 $(1 \sim 2) \times 10^6$ BM-MSCs $[(1 \sim 2) \times 10^6 \text{ BM-MSCs/kg}]$ 后,肺泡隔膜内皮标志物血小板-内皮细胞黏附分子(platelet endothelial cell adhesion molecule-1, CD31)的表达增加近 3 倍。NCT01872624 的 I 期试验表明,与单用支气管内瓣膜术相比,联合 MSC 治疗的患者在第 30 天和第 90 天时 C 反应蛋白水平、体质量、气道阻塞、呼吸困难、运动指数和生活质量

指标显著改善。进行中的 NCT04433104 研究探讨同种异体脐带 MSC 的影响,结果待定。

其他研究显示,多剂量脐带 MSC 可显著缓解 COPD 症状^[23]。Le 等^[24]发现 MSC 能显著改善医学研究委员会评分和 COPD 评估测试,并减少发作次数,但未改善 1 s 用力呼气容积、C 反应蛋白和 6 min 步行测试值。Harrell 等^[25]认为 MSC 衍生产品耐受性良好。在澳大利亚的单中心 I 期试验中,同种异体 BM-MSC 治疗稳定期 COPD 患者后,引起外周血单核细胞强烈但短暂的转录反应,持续 7 d,显著抑制与白细胞介素 8 和白细胞介素 1β 相关的转录通路,这些通路在体外试验中也被显著抑制, MSC 衍生的可溶性肿瘤坏死因子受体-1、转化生长因子- $\beta 1$ 和细胞外囊泡相关微小 RNA 为这些变化的潜在驱动因素^[26]。

综上, MSC 治疗已取得了重大进展,随着对 MSC 细胞外囊泡和线粒体认识的加深,以及新技术在多向分化、抗炎免疫调节和抗氧化应激方面的应用, MSC 疗法的有效性和安全性将进一步提高。未来应注重大规模、多中心的临床试验,以验证 MSC 疗法的长期性和有效性;同时,建立标准化的 MSC 制备和应用流程,确保治疗的一致性和可重复性,随着研究的深入, MSC 疗法有望成为 COPD 患者有效治疗手段,并成为多种呼吸道疾病的治疗新选择。

【参考文献】

- [1] Christenson SA, Smith BM, Bafadhel M, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Lancet*, 2022, 399(10342): 2227–2242. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00470-6.
- [2] Li M, Hanxiang C, Na Z, *et al.* Burden of COPD in China and the global from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *BMJ Open Respir Res*, 2023, 10(1): e001698. DOI: 10.1136/bmjresp-2023-001698.
- [3] 段菲, 赵士红, 孙小卫, 等. 老年慢性阻塞性肺疾病患者衰弱及衰弱前期影响因素分析[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2023, 22(2): 91–96. DOI: 0.11915/j.issn.1671-5403.2023.02.018.
- [4] Kahnert K, Jörres RA, Behr J, *et al.* The diagnosis and treatment of COPD and its comorbidities[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2023, 120(25): 434–444. DOI: 10.3238/arztebl.m2023.027.
- [5] Doherty DF, Roets L, Krasnodembskaya AD. The role of lung resident mesenchymal stromal cells in the pathogenesis and repair of chronic lung disease[J]. *Stem Cells*, 2023, 41(5): 431–443. DOI:10.1093/stmcls/sxad014.
- [6] Sin DD, Doiron D, Agusti A, *et al.* Air pollution and COPD: GOLD 2023 committee report[J]. *Eur Respir J*, 2023, 61(5):

2202469. DOI: 10.1183/13993003.02469-2022.
- [7] Kathiriya JJ, Brumwell AN, Jackson JR, *et al.* Distinct airway epithelial stem cells hide among club cells but mobilize to promote alveolar regeneration[J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 26(3): 346–358. e4. DOI: 10.1016/j.stem.2019.12.014.
- [8] Zhang WG, He L, Shi XM, *et al.* Regulation of transplanted mesenchymal stem cells by the lung progenitor niche in rats with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respir Res*, 2014, 15(1): 33. DOI: 10.1186/1465-9921-15-33.
- [9] Erasmus DB, Durand N, Alvarez FA, *et al.* Feasibility and safety of low-dose mesenchymal stem cell infusion in lung transplant recipients[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2022, 11(9): 891–899. DOI: 10.1093/stcltm/szac051.
- [10] Broekman W, Amatngalin GD, de Mooij-Eijk Y, *et al.* TNF- α and IL-1 β -activated human mesenchymal stromal cells increase airway epithelial wound healing *in vitro* via activation of the epidermal growth factor receptor[J]. *Respir Res*, 2016, 17: 3. DOI: 10.1186/s12931-015-0316-1.
- [11] Tynecka M, Janucik A, Niemira M, *et al.* The short-term and long-term effects of intranasal mesenchymal stem cell administration to noninflamed mice lung[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 967487. DOI: 10.3389/fimmu.2022.967487.
- [12] Li X, Zhang Y, Yeung SC, *et al.* Mitochondrial transfer of induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells to airway epithelial cells attenuates cigarette smoke-induced damage[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2014, 51(3): 455–465. DOI: 10.1165/rccb.2013-0529OC.
- [13] Li X, Michaeloudes C, Zhang Y, *et al.* Mesenchymal stem cells alleviate oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction in the airways[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(5): 1634–1645. e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.017.
- [14] Maremnda KP, Sundar IK, Rahman I. Protective role of mesenchymal stem cells and mesenchymal stem cell-derived exosomes in cigarette smoke-induced mitochondrial dysfunction in mice[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 385: 114788. DOI: 10.1016/j.taap.2019.114788.
- [15] Wei Y, Zhao L. Passive lung-targeted drug delivery systems *via* intravenous administration[J]. *Pharm Dev Technol*, 2014, 19(2): 129–136. DOI: 10.3109/10837450.2012.757782.
- [16] Bari E, Ferrarotti I, Torre ML, *et al.* Mesenchymal stem/stromal cell secretome for lung regeneration: the long way through "pharmaceuticalization" for the best formulation[J]. *J Control Release*, 2019, 309: 11–24. DOI: 10.1016/j.jconrel.2019.07.022.
- [17] Zheng D, Bhuvan T, Payne NL, *et al.* Secondary lymphoid organs in mesenchymal stromal cell therapy: more than just a filter[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 892443. DOI: 10.3389/fimmu.2022.892443.
- [18] Eggenhofer E, Benseler V, Kroemer A, *et al.* Mesenchymal stem cells are short-lived and do not migrate beyond the lungs after intravenous infusion[J]. *Front Immunol*, 2012, 3: 297. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00297.
- [19] de Witte SFH, Luk F, Sierra Parraga JM, *et al.* Immunomodulation by therapeutic mesenchymal stromal cells (MSC) is triggered through phagocytosis of MSC by monocytic cells[J]. *Stem Cells*, 2018, 36(4): 602–615. DOI: 10.1002/stem.2779.
- [20] Brave H, MacLoughlin R. State of the art review of cell therapy in the treatment of lung disease, and the potential for aerosol delivery[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6435. DOI: 10.3390/ijms21176435.
- [21] Antunes MA, Abreu SC, Cruz FF, *et al.* Effects of different mesenchymal stromal cell sources and delivery routes in experimental emphysema[J]. *Respir Res*, 2014, 15(1): 118. DOI: 10.1186/s12931-014-0118-x.
- [22] Harrell CR, Sadikot R, Pascual J, *et al.* Mesenchymal stem cell-based therapy of inflammatory lung diseases: current understanding and future perspectives[J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019: 4236973. DOI: 10.1155/2019/4236973.
- [23] Karaoz E, Kalemci S, Ece F. Improving effects of mesenchymal stem cells on symptoms of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2020, 121(3): 188–191. DOI: 10.4149/BLL-2020-028.
- [24] Le Thi, Bich P, Nguyen Thi H, *et al.* Allogeneic umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation for treating chronic obstructive pulmonary disease: a pilot clinical study[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 60. DOI: 10.1186/s13287-020-1583-4.
- [25] Harrell CR, Miloradovic D, Sadikot R, *et al.* Molecular and cellular mechanisms responsible for beneficial effects of mesenchymal stem cell-derived product "Exo-d-MAPPS" in attenuation of chronic airway inflammation[J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2020, 2020: 3153891. DOI: 10.1155/2020/3153891.
- [26] Armitage JD, Tan DBA, Sturm M, *et al.* Transcriptional profiling of circulating mononuclear cells from patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving mesenchymal stromal cell infusions[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2021, 10(11): 1470–1481. DOI: 10.1002/sctm.21-0024.

(编辑: 温玲玲)