

· 综述 ·

## 间充质干细胞治疗慢性阻塞性肺疾病的研究现状

万雪婷<sup>1</sup> 杨红<sup>2</sup> 王珺<sup>3</sup> 彭召云<sup>3</sup> 陈玉娟<sup>4</sup>

<sup>1</sup>山东中医药大学第一临床医学院, 济南 250014; <sup>2</sup>青岛市中医医院(青岛市海慈医院)营养科, 青岛 266033; <sup>3</sup>山东中医药大学第二附属医院呼吸科, 济南 250014; <sup>4</sup>山东中医药大学实验中心, 济南 250014

通信作者: 陈玉娟, Email: chenyujuan66@163.com

**【摘要】** 慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种异质性肺部状况,以长期气道炎症或肺泡异常所导致持续性的气流阻塞为特征,常表现为慢性呼吸道症状和肺功能下降。近年来的实验研究结果表明,间充质干细胞(MSC)具有抗炎、免疫调节和修复肺上皮细胞的特性,这些特性可以用来治疗包括COPD在内的各种疾病。本文主要基于MSC治疗COPD的体外实验和体内动物模型实验及临床研究的主要发现,总结论述了MSC作为一种新的疗法可能存在的作用机制,并为临床治疗COPD提供新的思路。

**【关键词】** 间质干细胞; 肺疾病, 慢性阻塞性

**基金项目:** 山东省研究生教育质量提升计划项目(SDYAL21057); 山东省中医药科技发展计划项目(2019-0217)

DOI:10.3760/cma.j.cn431274-20230328-00415

### Current research status of mesenchymal stem cell therapy for chronic obstructive pulmonary disease

Wan Xueting<sup>1</sup>, Yang Hong<sup>2</sup>, Wang Jun<sup>3</sup>, Peng Zhaoyun<sup>3</sup>, Chen Yujuan<sup>4</sup>

<sup>1</sup>The First Clinical School of Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China; <sup>2</sup>Department of Nutrition, Qingdao Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qingdao 266033, China; <sup>3</sup>Department of Respiratory Medicine, the Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China; <sup>4</sup>Experimental Center, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

Corresponding author: Chen Yujuan, Email: chenyujuan66@163.com

**【Abstract】** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a heterogeneous lung condition characterized by persistent airflow obstruction caused by long-term airway inflammation or alveolar abnormalities, often manifested as chronic respiratory symptoms and decreased lung function. In recent years, experimental research has shown that mesenchymal stem cells (MSC) have anti-inflammatory, immunomodulatory, and repairing properties of lung epithelial cells, which can be used to treat various diseases including COPD. This article is mainly based on the main findings of in vitro and in vivo animal model experiments and clinical studies of MSC treatment for COPD. It summarizes and discusses the possible mechanisms of action of MSC as a new therapy, and provides new ideas for clinical treatment of COPD.

**【Key words】** Mesenchymal stem cells; Pulmonary disease, chronic obstructive

**Fund program:** Shandong Province Graduate Education Quality Improvement Program Project (SDYAL21057); Shandong Province Chinese Medicine Science and Technology Development Program Project (2019-0217)

DOI:10.3760/cma.j.cn431274-20230328-00415

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)简称慢阻肺,是一种常见的呼吸系统疾病,以持续存在的呼吸系统症状和气流阻塞为主要特征,其病理改变在于各级支气管管壁均有多种炎症细胞的浸润,以及肺气肿导致肺过度膨胀,肺泡腔扩大、破裂形成大疱,血液供应减少,弹性纤维网破坏。COPD发病早期可以没有自觉症状,

随着病情进展,会引起慢性咳嗽、咳痰、气短或呼吸困难、胸闷等症状<sup>[1]</sup>。香烟烟雾是COPD发生的主要危险因素,急性香烟烟雾暴露会引起一些细胞因子的变化,从而导致气道和肺组织的慢性炎症反应<sup>[2]</sup>。根据全球疾病负担研究估计,全球每年每10万人中有41.9人死于COPD,是全球病死率最高的慢性呼吸道疾病<sup>[3]</sup>。基于最新的指南和当前的临床证



据,慢阻肺全球倡议支持稳定期 COPD 患者定期吸入支气管扩张剂[长效  $\beta_2$  受体激动剂(LABA)和长效抗胆碱能药物(LAMA)],可以预防和减轻症状,还可以明显改善肺功能。吸入性糖皮质激素(ICS)可作为稳定期 COPD 患者的抗炎治疗,使用二联(LABA + LAMA 或 LABA + ICS)和三联吸入(LABA + LAMA + ICS)可降低疾病急性加重的风险<sup>[4]</sup>。但目前为止,药物治疗只能改善患者的活动能力,提高患者的生存质量,但不能改变或逆转疾病的进程,患者的生存期并未明显改变,COPD 临床实践数据仍显示目前的治疗方法存在高度不足<sup>[5]</sup>。

间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)是多功能的非造血祖细胞,在不同的微环境条件下能够分化成许多不同的细胞,例如软骨细胞、成骨细胞、脂肪细胞和肌肉细胞<sup>[6]</sup>。除了它们的再生特性, MSC 还具有独特的免疫调节和抗炎特性,这使得 MSC 成为治疗 COPD 的潜在选择。MSC 根据来源不同,可以分为脐带间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cell, UC-MSC)、脂肪间充质干细胞(adipose-derived stem cell, ADSC)、骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cell, BMSC)、内皮祖细胞(endothelial principal cell, EPC)和诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)等<sup>[7]</sup>。目前有证据表明 MSC 在不同类型的肺损伤动物模型中表现出较强的免疫抑制和免疫调节作用,包括治疗吸烟或弹性蛋白酶损伤所致的 COPD/肺气肿<sup>[8]</sup>、矽尘所致的肺纤维化<sup>[9]</sup>、支气管肺发育不良<sup>[10-11]</sup>、急性肺损伤<sup>[12]</sup>和细菌性肺炎等<sup>[13-14]</sup>。这些实验研究数据证明了 MSC 是一种新的潜在的治疗方法。

因此,本文基于近年来开展的相关动物实验及临床试验,综述 MSC 对 COPD 的治疗机制,以期对日后 COPD 患者的治疗提供新的思路与方法。

## 1 体外实验中探讨 MSC 的作用特性

1.1 抗炎作用 目前已经有很多体外实验探讨了 MSC 的抗炎作用,这些研究主要倾向于 MSC 对各种淋巴细胞及吞噬细胞的影响,以及对蛋白酶和蛋白酶抑制剂之间平衡的调节。MSC 的免疫调节作用表现在可直接抑制 T 细胞功能,使其丧失能力或将其表型转变为调节性 T 细胞(Treg)<sup>[15]</sup>,也有证据证明 MSC 可以通过细胞间的直接接触来抑制人类辅助性 T 细胞 17(Th17)的分化和增殖<sup>[16]</sup>,这种抑制机制是通过 MSC 在炎症条件下与活化的 Th17 细胞共培养时上调环氧化酶 2(COX-2)所介导的,使 MSC 衍生的前列腺素 E2(PGE2)与 T 细胞上的受体 EP4 结合直接抑制 Th17 细胞<sup>[17]</sup>。除此以外, MSC 还可以抑制 B 细胞向浆细胞的终末分化<sup>[18]</sup>,转录因子 Blimp-1 作为 B 细胞末端分化的主要调节因子,其 RNA 的表达在与 MSC 共培养的 3d 内持续受到抑制,这种效应不是通过细胞-细胞接触产生的,而是由 MSC 分泌的可溶性因子所介导的,但具体机制尚不清楚<sup>[19]</sup>。最近研究显示巨噬细胞在炎症的组织部位可能会出现不同功能的群体表现,包括促炎性亚型(M1,经典激活的巨噬细胞)和抗炎性亚型(M2,交替激活的巨噬细胞)<sup>[20]</sup>, MSC 分泌的可溶性因子会诱导单核细胞转化 M2 型巨噬细胞,这些巨噬细胞本身就具有 T 细胞免疫抑制特性,同时 MSC 在干扰素

$\gamma$ (IFN- $\gamma$ )的作用下会上调细胞内吡哆胺 2,3-双加氧酶(IDO),这两者的结合进一步增加了对 T 细胞的抑制,减轻了炎症反应<sup>[21]</sup>。此外,体外共培养实验证明 MSC 通过抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)和细胞外调节蛋白激酶(ERK)的活化来下调巨噬细胞中的促炎介质 COX-2、白细胞介素(IL-6)和 PGE2 的分泌,并促进巨噬细胞中抗炎细胞因子 IL-10 的产生<sup>[22]</sup>。另一方面, MSC 可以改善弹性蛋白酶诱导的肺气肿,通过旁分泌效应释放表皮生长因子(EGF)和肝细胞生长因子(HGF)来诱导肺分泌性白细胞蛋白酶抑制因子(SLPI)的产生,SLPI 通过抑制蛋白酶(如弹性蛋白酶)来保护局部组织免受炎症<sup>[23]</sup>,这种反应是有益的,特别是在 COPD 中,因为暴露于香烟烟雾中所引起的炎症和氧化过程会增加蛋白酶的产生,并降低抗蛋白酶(如  $\alpha_1$ -抗胰蛋白酶)的活性<sup>[24]</sup>,由此产生的蛋白酶/抗蛋白酶失衡会导致细胞外基质的降解和肺泡壁结构细胞的凋亡,从而造成肺泡壁破坏和肺容积增大,进一步加重肺气肿。

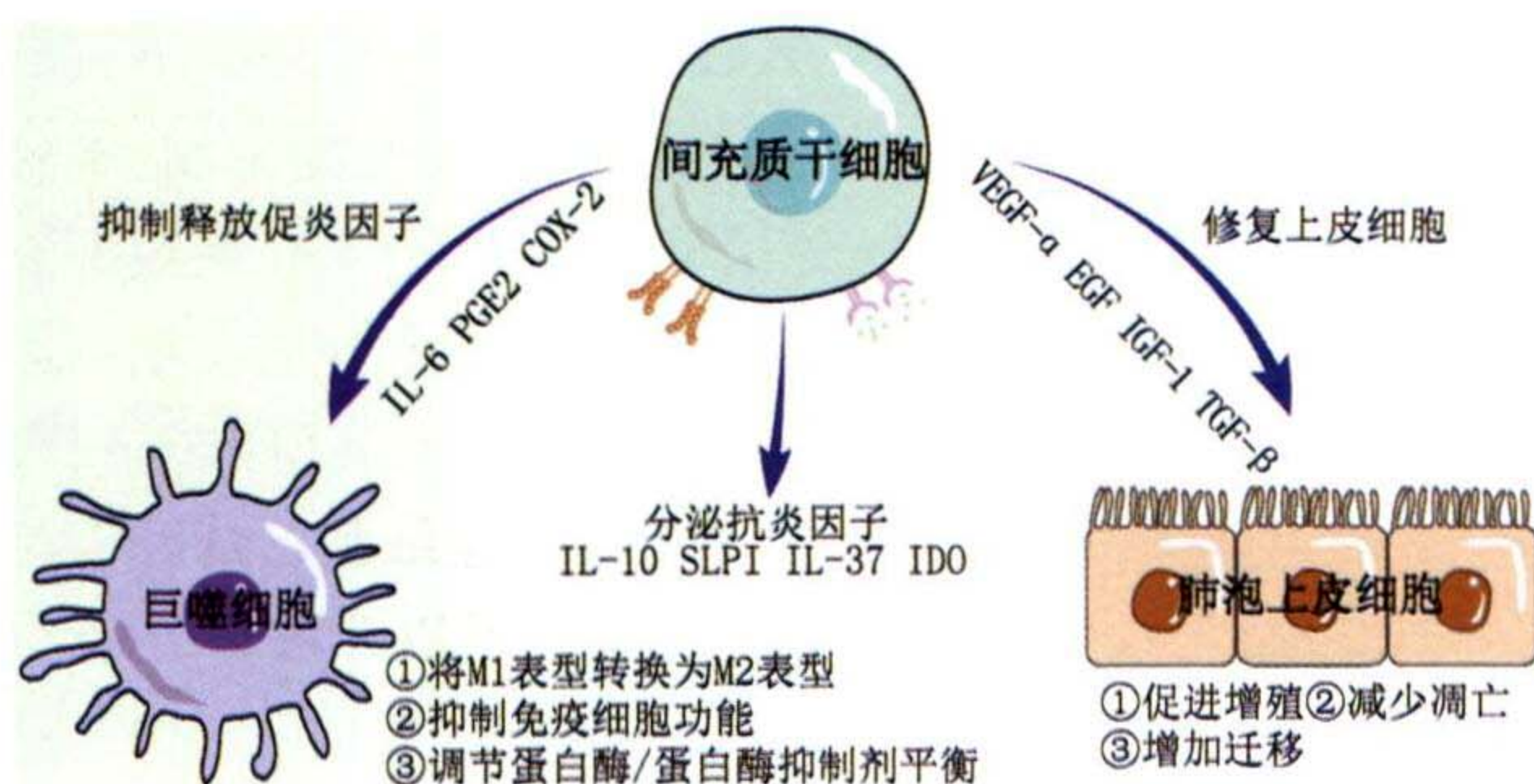
1.2 肺泡上皮细胞与气道上皮细胞的修复 COPD 会引起肺泡上皮细胞受损,进而导致其肺功能下降。有实验证明 MSC 以及 MSC 条件培养基(MSC-CM)可以防止并诱导修复气道上皮细胞的损伤,其主要有效成分是纤连蛋白(一种多功能糖蛋白)、Lumican(胶原结合角蛋白硫酸蛋白多糖)、腹膜蛋白(基质细胞 N-糖蛋白)和 IGFBP-7(IGF-I、-II 低亲和力结合蛋白),这四种蛋白作为可溶性因子在肺泡上皮细胞(AEC)和小气道上皮细胞(SAEC)伤口的修复和迁移中起作用<sup>[25]</sup>。Chen 等<sup>[26]</sup>用 BMSC 培养基与成纤维细胞培养基相对比,发现 BMSC 条件培养基显著增强角质形成细胞和内皮细胞的迁移和增殖,这可能是与 BMSC 培养基中血管内皮生长因子  $\alpha$ (VEGF- $\alpha$ )、EGF、转化生长因子  $\beta$ (TGF- $\beta$ )和胰岛素样生长因子-1(IGF-1)等的含量显著更高有关,其中 IGF-1 在 BMSC 培养基中的表达非常高,最近被证明在组织再生中起着关键作用<sup>[27]</sup>。付雪等<sup>[28]</sup>发现 MSC 能够减弱氧化损伤,抑制细胞凋亡保护氧化损伤的肺上皮细胞,其作用机制可能与激活 Nrf2-Keap1-ARE 信号通路有关。此外,线粒体可以从 BMSC 转移到上皮细胞和内皮细胞的过程已被证实<sup>[29-30]</sup>,有体外研究进一步表明,从 iPSC 转移线粒体到支气管上皮细胞比从 BMSC 转移更有效,使香烟烟雾(CS)暴露后受损的肺上皮细胞恢复活力<sup>[31]</sup>。

总之,体外研究表明, MSC 发挥一系列与 COPD 相关的抗炎和免疫调节作用,包括分泌抗炎因子,改善蛋白酶/蛋白酶抑制剂平衡,与巨噬细胞的相互作用和抗菌作用。此外, MSC 还具有修复肺泡上皮细胞的作用。抗炎与修复的相关机制用图 1 简要说明。

## 2 MSC 对体内 COPD 模型的影响

2.1 抗炎作用 肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )和 C 反应蛋白(CRP)异常升高可能是 COPD 患者急性加重的危险因素<sup>[32]</sup>, Peron 等<sup>[33]</sup>研究了低水平激光治疗(LLLT)联合人输卵管衍生 MSC(htMSC)细胞疗法在暴露于香烟烟雾中 75 d 引起的 COPD 小鼠模型中的有效性,他们发现二者联合治疗大大减少了肺部炎症,降低了细胞浸润和促炎细胞因子分泌(IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ 和 CRP),并减少了黏液产生、胶原蛋白





注:IL 为白细胞介素,PGE2 为前列腺素 E2,COX-2 为环加氧酶 2,SLPI 为分泌性白细胞蛋白酶抑制剂,IDO 为吲哚多胺 2,3-双加氧酶,VEGF- $\alpha$  为血管内皮生长因子  $\alpha$ ,EGF 为表皮生长因子,IGF-1 为胰岛素样生长因子-1,TGF- $\beta$  为转化生长因子  $\beta$

图 1 间充质干细胞调节慢性阻塞性肺疾病炎症和肺组织修复的机制

积累和组织损伤。脂肪组织来源的 MSC(ASC)移植也显示可有效改善小鼠 COPD,减少炎症细胞的肺部浸润,减少因中性粒细胞和巨噬细胞分泌增加而产生的肺实质破坏<sup>[34]</sup>。免疫细胞(中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞和巨噬细胞)在肺部的积累是 COPD 慢性炎症发生的关键标志物。Ridzuan 等<sup>[35]</sup>研究了人脐带 MSC(hUC-MSC)衍生的细胞外囊泡(EV)在 COPD 大鼠模型中的潜在抗炎作用,发现与 CS 组相比,hUC-MSC-EV 的给药显著减少了免疫细胞内流,改善了 COPD 大鼠肺气肿模型中肺泡隔的损失,降低了组织中 NF- $\kappa$ B(原型促转录因子)亚基 p65 的表达,表明细胞促炎反应下降。MSC 外泌体通过将巨噬细胞促炎 M1 表型改变为抗炎 M2 表型,在抗炎过程中起着至关重要的作用<sup>[36]</sup>。Liu 等<sup>[37]</sup>发现移植 MSC 可以缓解香烟烟雾和副流感嗜血杆菌(HPi)诱导 COPD 小鼠急性加重的肺损伤,这可能是由于 MSC 可以通过分泌 TSG-6 促进巨噬细胞进入抗炎表型,抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路,并促进抗炎细胞因子的表达来减少炎症反应。同时,MSC 可以增强巨噬细胞的吞噬活性和细菌清除。总之,MSC 的移植似乎可以抑制 COPD 动物模型中的炎症反应,有效降低肺组织中细胞因子、炎症细胞和浸润物的浓度,但 MSC 对其他免疫细胞的影响尚未得到系统研究。

2.2 肺组织修复 COPD 患者常表现为肺气肿,肺部病理镜下变化为肺泡壁变薄、胀大、破裂或形成肺大疱,在肺气肿动物模型中发现 MSC 治疗可以恢复受损的肺泡结构,实现肺组织的修复,主要通过以下三个途径实现。

2.2.1 旁分泌效应 MSC 通过旁分泌信号(包括生长因子的分泌)发挥作用保护肺组织结构<sup>[38]</sup>。在小鼠模型中给药后,MSC 可以通过旁分泌机制诱导产生 HGF 和 EGF 等生长因子,从而改善弹性蛋白酶诱导的肺气肿的肺泡损伤<sup>[39]</sup>,这些生长因子有助于恢复肺中的组织结构,特别是 HGF 的产生可以促进肺泡和血管再生,有益于肺功能的恢复<sup>[40]</sup>。

2.2.2 对内皮的影响 内皮完整性对于维持肺泡毛细血管功能至关重要,VEGF 对内皮细胞具有促进生存和抗凋亡的作用<sup>[41]</sup>。在 VEGF 受体(VEGFR)阻断诱导的肺气肿大鼠模型中,hUC-MSC 通过介导 VEGF-VEGFR2-AKT 通路,减少血管内皮细胞的损伤从而促进内源性修复<sup>[42]</sup>。其他研究也证明,在香烟或木瓜蛋白酶诱发的肺气肿中进行 MSC 治疗后,

内皮细胞的破坏和凋亡减少<sup>[43]</sup>。功能性影响包括与肺灌注增加,相对应的肺毛细血管数量增加和肺动脉压降低<sup>[44]</sup>。

2.2.3 植入和分化为肺结构细胞 有研究发现通过 Y 染色体荧光原位杂交(FISH)和 SP-C 免疫组织化学染色实验可以证实 MSC 移植在受体肺中分化为 II 型肺泡上皮细胞<sup>[45]</sup>。实验证明从大鼠尾静脉移植的 MSC 可以分化为 II 型肺泡上皮细胞,并下调细胞凋亡和抑制氧化应激过程,从而阻止香烟烟雾诱导的肺气肿大鼠模型中肺气肿的进展<sup>[46]</sup>。

### 3 临床试验

使用 MSC 治疗 COPD 或肺气肿的研究已转化为临床试验,在 ClinicalTrials.gov 数据库中使用特定关键词[“间充质干细胞(stromal cell)”和 COPD;“干细胞(stem cell)”与 COPD;“间充质干细胞(stromal cell)”和“肺气肿(emphysema)”];“干细胞(stem cell)”和“肺气肿(emphysema)”]搜索截至 2022 年 12 月注册的临床试验,有 16 项研究在人类临床试验中检验 MSC 对 COPD 或肺气肿的影响,其中只有 4 项已完成,还包含一项注册为 ISRCTN70443938 的临床试验,这些数据已在 PubMed 数据库中发表(表 1)。目前正在进行的基于干细胞的 COPD 治疗临床试验主要使用 ADSC、BMSC 和 UC-MSC 等干细胞,在已发表结果的临床试验中多采用 BMSC,尚无 ADSC 治疗 COPD 的临床结果发表。本节主要回顾集中讨论 5 项已完成并发表的临床试验(NCT00683722, NCT01110252, NCT01306513, NCT01872624, ISRCTN70443938)。

巴西遗传与细胞治疗实验室开展了一项利用自体骨髓单个核细胞(BM-MSC)治疗 COPD 的 I 期临床试验,4 位患者连续 3 d 接受粒细胞集落刺激因子以增加骨髓中基质细胞的数量。BM-MSC 在制备后立即缓慢地注入肱骨内侧静脉,剂量为 30 ml 的细胞悬浮液,浓度约为  $1 \times 10^8$ /ml。其中 1 例患者在 1 年后因医院感染而死亡<sup>[47]</sup>。第二篇文章报道了对其余患者长达 3 年的随访。在 BM-MSC 治疗 1 年后,对患者进行了临床评估,使用肺活量测定来评估患者肺功能的情况。该实验虽然样本量小,无法进行可靠的统计分析,但该试验首次证明了在 COPD 患者中收集和输注 BM-MSC 的安全性和有效性,且没有任何不良反应<sup>[52]</sup>。

在美国,一项前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照试验在 62 例中重度 COPD(GOLD II 或 GOLD III)患者中进行,患者被随机分为两组,分别接受来自非人类白细胞(HLA)抗原匹配供体的四次异体骨髓衍生 MSC(BM-MSC)静脉输注与安慰剂进行比较。患者接受 4 个月的输注(浓度约为  $100 \times 10^6$ /kg MSC),并在第一次输注后随访 2 年。总体而言,30 例 MSC 组患者中的 19 例和 32 例安慰剂组患者中的 27 例完成了完整的方案<sup>[48]</sup>。实验结果表明,在基线 CRP $\geq 4$  mg/L 的 COPD 患者中,与接受安慰剂( $n = 17$ )的 COPD 患者相比,接受 MSC 治疗的患者( $n = 12$ )到 120 d 时在 10 s 内用力呼气量、用力肺活量和 2 min 步行距离方面显著改善。全身性 MSC 给药对于中度至重度 COPD 患者是安全的,并且产生了短暂有意义的肺功能改善<sup>[53]</sup>,这些发现为后续细胞治疗研究提供了依据。



表 1 MSC 治疗 COPD 的临床实验研究

临床试验编号	阶段	MSC 来源	标题	纳入数量	给药和剂量	结果	开始时间	上次更新	地点
NCT01110252 <sup>[47]</sup>	II	异体的骨髓间充质干细胞	用于治疗中度至重度 COPD 的 PROCHYMAL™ (人类成人干细胞)	62	静脉注射,在第 0、30、60 和 90 天注射 $100 \times 10^6/\text{kg}$ 细胞	安全,输液后 30 d 内 CRP 水平下降; FEV <sub>1</sub> 无统计学上的显著差异	2008 年 5 月	2010 年 8 月	美国
NCT00683722 <sup>[48]</sup>	I	自体的骨髓间充质干细胞	使用 MSC 治疗肺气肿的安全性和可行性研究	10	静脉注射,两次输液间隔一周,每次注射 $(1 \sim 2) \times 10^6/\text{kg}$ 细胞	安全,内皮细胞标志物 CD31 的表达增加了 3 倍	2010 年 10 月	2012 年 11 月	荷兰
NCT01306513 <sup>[49]</sup>	I	自体的骨髓间充质干细胞	治疗 COPD 的细胞疗法的安全性研究 (COPD-01)	4	静脉注射,单次注射 $1 \times 10^8/\text{ml}$ 细胞 30 ml	安全,输液后 30 d 内肺功能稍有改善,此后下降,但未降至基线	2010 年 4 月	2012 年 3 月	巴西
NCT01872624 <sup>[50]</sup>	II	自体的骨髓间充质干细胞	与支气管内瓣膜相关的骨髓间充质干细胞对肺气肿的安全性研究	10	在 EBV 插入每个亚节气道分部之前,立即将 $30 \text{ ml } 1 \times 10^8/\text{ml}$ 的细胞灌入这些同样的亚节气道分部中	安全,在第 90 天,EBV + MSC 患者的 BODE 指数比基线低, mMRC 评分比基线和第 30 天低	2013 年 7 月	2015 年 3 月	巴西
ISRCTN70443938 <sup>[51]</sup>	II	异体的脐带间充质干细胞	干细胞移植治疗 COPD	20	静脉注射,注射 $(1 \sim 2) \times 10^6/\text{kg}$ 细胞	安全,1 个月、3 个月和 6 个月后, mMRC、CAT 评分和恶化次数明显减少	2017 年 12 月	2019 年 3 月	越南

注:MSC 为间充质干细胞;COPD 为慢性阻塞性肺疾病;CRP 为 C 反应蛋白,FEV<sub>1</sub> 为第一秒用力呼气容积,mMRC 为呼吸困难评分,CAT 评分为慢阻肺综合症状评分,EBV 为经支气管镜植入活瓣肺减容术,BODE 为 BODE 指数评分

在荷兰进行了一项 I 期临床前瞻性研究,以评估 7 例严重肺气肿患者静脉注射 BM-MSC 作为辅助治疗的安全性和可行性。在这项试验中,符合条件的患者在 2 个不同的时间点接受了肺减容手术(LVRS)。在第一次 LVRS 中,从髂骨后嵴处收集骨髓并从该组织中分离出 MSC 并进行体外扩增。8 周后,患者接受 2 次 MSC 输注 $[(1 \sim 2) \times 10^6 \text{ BM-MSC}/\text{kg}]$ ,间隔 1 周,随后进行第二次 LVRS 手术,在实验过程中未发生与 MSC 输注相关的不良事件,肺组织未显示纤维化反应。联合 LVRS 和 MSC 治疗导致内皮标志物 CD31 以及肺泡间隔中 CD3<sup>+</sup> 和 CD4<sup>+</sup> T 细胞的表达增加 3 倍。治疗 1 年后,肺功能测试显示,与基线相比,1 秒用力呼气量(FEV<sub>1</sub>)显著增加 $(390 \pm 240) \text{ ml}$  ( $P = 0.03$ ),而剩余容积减少到 $(540 \pm 145) \text{ ml}$  ( $P = 0.053$ )<sup>[49]</sup>。然而,LVRS 本身对 FEV<sub>1</sub> 有很大的影响,故无法明确输注 BM-MSC 的明确疗效。

在巴西进行了一项旨在评估 MSC 对重度至极重度 COPD(GOLD III-IV)放置支气管内瓣膜(EBV)引起的局部炎症的影响的临床试验,将支气管内滴注同种异体 BM-MSC 的安全性( $100 \times 10^6$  细胞)与盐水处理的对照组(每组五名患者)相比。在长达 90 d 的随访过程中,与 EBV 相比,EBV + MSC 的 CRP 水平晚期显著降低(第 30 天和第 90 天)。EBV + MSC 患者有证据表明从基线到第 90 天生活质量有所提高,包括 BODE(身体质量指数、气道阻塞指数、呼吸困难和运动指数)较低,并且根据 mMRC 评估,功能性呼吸困难较少<sup>[50]</sup>。

在越南 Van Hanh 总医院进行了一场临床试点实验,选取中重度 COPD 患者 20 例,所有入组患者静脉输注同种异体 UC-MSC,浓度约为  $1.5 \times 10^6/\text{kg}$ ,随后在 1、3 和 6 个月时评估受试者的安全性和有效性。在实验过程中未发现严重或显著的不良反应。实验结果表明 UC-MSC 移植显著改善了 COPD 的一些重要结局,包括慢性阻塞性肺病评估试验

(CAT)和恶化次数。在移植后 1、3 和 6 个月,CAT 显著降低( $P < 0.05$ ),移植后 6 个月内恶化次数显著减少至 0<sup>[51]</sup>。该实验与之前的临床试验相比,UC-MSC 移植显著改善了 COPD 患者的生活质量和临床状况,这可能是由于 UC-MSC 与 BM-MSC 相比具有更强的免疫调节能力和抗炎作用,而且 UC-MSC 可以通过各种机制有效抑制 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞<sup>[54]</sup>。

目前,一些评估细胞疗法治疗 COPD 的试验仍在进行中,或者正在等待结果,迄今为止发表的临床试验所取得的结果远远不足,需要进一步的研究来证明基于 MSC 的治疗与 COPD 患者具有临床相关性。

4 总结

临床前研究表明,使用 MSC 的细胞疗法是一种潜在的 COPD 新治疗策略。体内和体外实验都证明了 MSC 具有抑制炎症和修复细胞结构的潜力。但围绕 MSC 潜在作用的机制尚不明确,在大量开展临床试验之前,我们仍然需要解决很多问题, MSC 的来源、细胞培养条件和传代数量,在实验过程中给药途径(全身给药或气管内给药)、给药剂量以及给药时间都会影响 MSC 的安全性和有效性,对于处在不同 COPD 分级(GOLD 分级)的患者,我们可以提供更个体化的治疗方案,旨在发挥更大的疗效,降低慢性肺部疾病的发病率和死亡率。预计在未来, MSC 的治疗潜力会被更多学者认可,需要更多试验数据荟萃分析和大型观察性研究,帮助我们了解并确定最佳治疗方案,以减少 COPD 等慢性肺部疾病对人类带来的损害。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 梁振宇,王凤燕,陈子正,等. 2023 年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、管理及预防全球策略更新要点解读[J]. 中国全科医学,



- 2023, 26 ( 11 ) : 1287-1298. DOI: 10. 12114/j. issn. 1007-9572. 2023. 0052.
- [2] Wang Q, Sundar IK, Lucas JH, et al. Molecular clock REV-ERB $\alpha$  regulates cigarette smoke-induced pulmonary inflammation and epithelial-mesenchymal transition [J]. JCI Insight, 2021, 6 ( 12 ) : e145200. DOI: 10. 1172/jci. insight. 145200.
- [3] 国家卫生健康委员会急诊医学质控中心, 中华医学会急诊医学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 等. 中国慢性阻塞性肺疾病急性加重中西医结合诊治专家共识 (2021) [J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33 ( 11 ) : 1281-1290. DOI: 10. 3760/cma. j. cn121430-20211003-01438.
- [4] 黎威, 何青, 王新卫, 等. 慢性阻塞性肺疾病三联吸入治疗的研究进展 [J]. 中国医师杂志, 2022, 24 ( 2 ) : 314-318. DOI: 10. 3760/cma. j. cn431274-20201227-01747.
- [5] Make B, Dutro MP, Paulose-Ram R, et al. Undertreatment of COPD: a retrospective analysis of US managed care and Medicare patients [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2012, 7: 1-9. DOI: 10. 2147/COPD. S27032.
- [6] 杨蕴钊, 石美涵, 周诚, 等. 间充质干细胞在肾脏疾病治疗中的应用进展 [J]. 基础医学与临床, 2023, 43 ( 1 ) : 30-37. DOI: 10. 16352/j. issn. 1001-6325. 2023. 01. 0030.
- [7] Jin HJ, Bae YK, Kim M, et al. Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord blood as sources of cell therapy [J]. Int J Mol Sci, 2013, 14 ( 9 ) : 17986-18001. DOI: 10. 3390/ijms140917986.
- [8] 王玉清, 所鸿, 朱利峰, 等. 骨髓间充质干细胞移植对慢阻肺大鼠肺气肿程度的影响 [J]. 临床肺科杂志, 2016, 21 ( 11 ) : 1948-1950, 1951. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-6663. 2016. 11. 003.
- [9] 张莹, 黄明, 陆丰荣, 等. 骨髓间充质干细胞输注频次对矽肺大鼠肺纤维化的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2023, 27 ( 19 ) : 2980-2985.
- [10] 罗好, 蔡成. 间充质干细胞治疗支气管肺发育不良的研究进展 [J]. 国际儿科学杂志, 2023, 50 ( 1 ) : 1-6. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4408. 2023. 01. 001.
- [11] 谢可瑾, 董明月, 白静萱. 间充质干细胞治疗支气管肺发育不良作用机制的研究进展 [J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24 ( 1 ) : 108-114. DOI: 10. 7499/j. issn. 1008-8830. 2109166.
- [12] 喻文琴, 吕玉珍, 胥海欢, 等. 人胎盘间充质干细胞降低肺泡上皮屏障通透性缓解小鼠急性肺损伤 [J]. 宁夏医科大学学报, 2023, 45 ( 2 ) : 117-123. DOI: 10. 16050/j. cnki. issn1674-6309. 2023. 02. 002.
- [13] 谭丽. 脂肪间充质干细胞治疗新型冠状病毒肺炎的研究进展 [J]. 海南医学, 2022, 33 ( 12 ) : 1583-1588. DOI: 10. 3969/j. issn. 1003-6350. 2022. 12. 025.
- [14] 阎岩, 姜秀峰, 丁涤非, 等. 免疫疗法及间充质干细胞移植在危重型新型冠状病毒肺炎患者治疗中的效果评价 [J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33 ( 2 ) : 139-144. DOI: 10. 3760/cma. j. cn121430-20201113-00714.
- [15] 肖建红, 张阳春, 刘泽林. 间充质干细胞对原发免疫性血小板减少症患者 CD4<sup>+</sup> T 细胞分化及 Th1/Th2 因子表达的影响 [J]. 华中科技大学学报 (医学版), 2022, 51 ( 3 ) : 375-382. DOI: 10. 3870/j. issn. 1672-0741. 2022. 03. 013.
- [16] Ghannam S, Pène J, Moquet-Torcy G, et al. Mesenchymal stem cells inhibit human Th17 cell differentiation and function and induce a T regulatory cell phenotype [J]. J Immunol, 2010, 185 ( 1 ) : 302-312. DOI: 10. 4049/jimmunol. 0902007.
- [17] Duffy MM, Pindjakova J, Hanley SA, et al. Mesenchymal stem cell inhibition of T-helper 17 cell- differentiation is triggered by cell-cell contact and mediated by prostaglandin E2 via the EP4 receptor [J]. Eur J Immunol, 2011, 41 ( 10 ) : 2840-2851. DOI: 10. 1002/eji. 201141499.
- [18] Franquesa M, Hoogduijn MJ, Bestard O, et al. Immunomodulatory effect of mesenchymal stem cells on B cells [J]. Front Immunol, 2012, 3: 212. DOI: 10. 3389/fimmu. 2012. 00212.
- [19] Asari S, Itakura S, Ferreri K, et al. Mesenchymal stem cells suppress B-cell terminal differentiation [J]. Exp Hematol, 2009, 37 ( 5 ) : 604-615. DOI: 10. 1016/j. exphem. 2009. 01. 005.
- [20] 邢逸, 窦一鸣, 王敏, 等. 骨髓间充质干细胞来源外泌体对炎症微环境中巨噬细胞表型及软骨细胞的调控作用 [J]. 天津医药, 2022, 50 ( 4 ) : 343-349. DOI: 10. 11958/20212366.
- [21] François M, Romieu-Mourez R, Li M, et al. Human MSC suppression correlates with cytokine induction of indoleamine 2, 3-dioxygenase and bystander M2 macrophage differentiation [J]. Mol Ther, 2012, 20 ( 1 ) : 187-195. DOI: 10. 1038/mt. 2011. 189.
- [22] Gu W, Song L, Li XM, et al. Mesenchymal stem cells alleviate airway inflammation and emphysema in COPD through down-regulation of cyclooxygenase-2 via p38 and ERK MAPK pathways [J]. Sci Rep, 2015, 5: 8733. DOI: 10. 1038/srep08733.
- [23] Katsha AM, Ohkouchi S, Xin H, et al. Paracrine factors of multipotent stromal cells ameliorate lung injury in an elastase-induced emphysema model [J]. Mol Ther, 2011, 19 ( 1 ) : 196-203. DOI: 10. 1038/mt. 2010. 192.
- [24] Tudor RM, McGrath S, Neptune E. The pathobiological mechanisms of emphysema models: what do they have in common? [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2003, 16 ( 2 ) : 67-78. DOI: 10. 1016/S1094-5539(02)00099-8.
- [25] Akram KM, Samad S, Spiteri MA, et al. Mesenchymal stem cells promote alveolar epithelial cell wound repair in vitro through distinct migratory and paracrine mechanisms [J]. Respir Res, 2013, 14 ( 1 ) : 9. DOI: 10. 1186/1465-9921-14-9.
- [26] Chen L, Tredget EE, Wu PY, et al. Paracrine factors of mesenchymal stem cells recruit macrophages and endothelial lineage cells and enhance wound healing [J]. PLoS One, 2008, 3 ( 4 ) : e1886. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0001886.
- [27] 姜蓉, 段江洁, 田静, 等. 胎儿骨髓间充质干细胞 EGF 受体或 IGF 受体的表达与其向上皮细胞分化的关系 [J]. 重庆医科大学学报, 2012, 37 ( 1 ) : 39-42. DOI: 10. 3969/j. issn. 0253-3626. 2012. 01. 012.
- [28] 付雪, 刘国攀, 张玉洁, 等. 人胎盘胎儿侧间充质干细胞无血清培养上清对肺脏上皮细胞氧化应激的保护作用 [J]. 中国组织工程研究, 2017, 21 ( 33 ) : 5369-5374. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-4344. 2017. 33. 019.
- [29] 王一凡, 郭亚茹, 郭雨思, 等. 骨髓间充质干细胞线粒体转移对促进内皮细胞迁移能力的影响 [J]. 临床口腔医学杂志, 2023, 39 ( 5 ) : 269-273. DOI: 10. 3969/j. issn. 1003-1634. 2023. 05. 004.
- [30] Melo MM, Cruz FF, Rocco P. Mesenchymal stromal cell therapy for chronic lung diseases: experimental and clinical evidence [J]. Expert Rev Respir Med, 2023, 17 ( 3 ) : 223-235. DOI: 10. 1080/17476348. 2023. 2196015.



- [31] 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/rcmb.2013-0529OC.
- [32] 杜传冲, 许娇, 周静. 血清瘦素与慢性阻塞性肺疾病急性加重风险的关联性[J]. *中国医师杂志*, 2023, 25(1):61-65. DOI: 10.3760/cma.j.cn431274-20220811-00801.
- [33] Peron JP, de Brito AA, Pelatti M, et al. Human tubal-derived mesenchymal stromal cells associated with low level laser therapy significantly reduces cigarette smoke-induced COPD in C57BL/6 mice[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8):e0136942. DOI: 10.1371/journal.pone.0136942.
- [34] Schweitzer KS, Johnstone BH, Garrison J, et al. Adipose stem cell treatment in mice attenuates lung and systemic injury induced by cigarette smoking[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(2):215-225. DOI: 10.1164/rccm.201001-0126OC.
- [35] Ridzuan N, Zakaria N, Wiedera D, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles ameliorate airway inflammation in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):54. DOI: 10.1186/s13287-020-02088-6.
- [36] 郑杭彬, 许光兰, 李国生, 等. 细胞外囊泡在慢性阻塞性肺疾病中的作用研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(2):231-236. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2023.02.0231.
- [37] Liu HM, Liu YT, Zhang J, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells ameliorate lung injury through anti-inflammatory and antibacterial effect in COPD mice[J]. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2017, 37(4):496-504. DOI: 10.1007/s11596-017-1763-3.
- [38] 何静, 郭玲, 赵庆, 等. 间充质干细胞治疗急性肺损伤的研究进展[J]. *中国临床医生杂志*, 2022, 50(6):651-654. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2022.06.007.
- [39] Katsha AM, Ohkouchi S, Xin H, et al. Paracrine factors of multipotent stromal cells ameliorate lung injury in an elastase-induced emphysema model[J]. *Mol Ther*, 2011, 19(1):196-203. DOI: 10.1038/mt.2010.192.
- [40] Crosby LM, Waters CM. Epithelial repair mechanisms in the lung[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2010, 298(6):L715-731. DOI: 10.1152/ajplung.00361.2009.
- [41] 彭晓婷, 李秋平. 血管内皮生长因子在急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征中的研究进展[J]. *中国小儿急救医学*, 2021, 28(5):424-428. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2021.05.018.
- [42] Chen Q, Lv L, Zheng C, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells repair SU5416-injured emphysema by inhibiting apoptosis via rescuing VEGF-VEGFR2-AKT pathway in rats[J]. *Int J Stem Cells*, 2022, 15(4):395-404. DOI: 10.15283/ijsc.21149.
- [43] Abbaszadeh H, Ghorbani F, Abbaspour-Aghdam S, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma: mesenchymal stem cells and their extracellular vesicles as potential therapeutic tools[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1):262. DOI: 10.1186/s13287-022-02938-5.
- [44] Huh JW, Kim SY, Lee JH, et al. Bone marrow cells repair cigarette smoke-induced emphysema in rats[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2011, 301(3):L255-266. DOI: 10.1152/ajplung.00253.2010.
- [45] Zhen G, Liu H, Gu N, et al. Mesenchymal stem cells transplantation protects against rat pulmonary emphysema [J]. *Front Biosci*, 2008, 13:3415-3422. DOI: 10.2741/2936.
- [46] 金志贤, 王清, 毕虹, 等. 间充质干细胞移植对大鼠肺气肿的疗效及其可能机制[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(22):1731-1735. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.22.006.
- [47] Ribeiro-Paes JT, Bilaqui A, Greco OT, et al. Unicentric study of cell therapy in chronic obstructive pulmonary disease/pulmonary emphysema[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2011, 6:63-71. DOI: 10.2147/COPD.S15292.
- [48] Weiss DJ, Casaburi R, Flannery R, et al. A placebo-controlled, randomized trial of mesenchymal stem cells in COPD[J]. *Chest*, 2013, 143(6):1590-1598. DOI: 10.1378/chest.12-2094.
- [49] 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. DOI: 10.1093/qjmed/hcw001.
- [50] de Oliveira HG, Cruz FF, Antunes MA, et al. Combined bone marrow-derived mesenchymal stromal cell therapy and one-way endobronchial valve placement in patients with pulmonary emphysema: a phase i clinical trial[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(3):962-969. DOI: 10.1002/sctm.16-0315.
- [51] Le Thi Bich P, Nguyen Thi H, Dang Ngo Chau 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.
- [52] Stessuk T, Ruiz MA, Greco OT, et al. Phase I clinical trial of cell therapy in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: follow-up of up to 3 years[J]. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2013, 35(5):352-357. DOI: 10.5581/1516-8484.20130113.
- [53] Weiss DJ, Segal K, Casaburi R, et al. Effect of mesenchymal stromal cell infusions on lung function in COPD patients with high CRP levels[J]. *Respir Res*, 2021, 22(1):142. DOI: 10.1186/s12931-021-01734-8.
- [54] Deuse T, Stubbendorff M, Tang-Quan K, et al. Immunogenicity and immunomodulatory properties of umbilical cord lining mesenchymal stem cells[J]. *Cell Transplant*, 2011, 20(5):655-667. DOI: 10.3727/096368910X536473.

(收稿日期:2023-03-28)

(本文编辑:熊力)