

干细胞治疗脓毒症的临床研究进展

牛昕妤, 孙志明, 谢 昊, 李双玲*

北京大学第一医院 重症医学科, 北京 100034

摘要: 脓毒症(sepsis)是机体对感染反应失调引起的危及生命的急性器官功能障碍综合征。干细胞作为一种具有广泛应用前景的再生医学疗法,因其抗炎、抗氧化、抗凋亡、调节免疫和组织器官修复能力而备受关注。间充质干细胞(MSCs)可调控巨噬细胞极化,抑制过度炎性反应并促进组织修复,临床前研究显示MSCs可显著降低脓毒症的病死率,改善脓毒症相关急性肾损伤(AKI)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和脓毒症相关肌病。此外,围产期来源干细胞与修饰后的干细胞也显示出治疗脓毒症的潜力。当前干细胞治疗脓毒症挑战包括优化干细胞给药策略、标准化制备流程及开发生物标志物指导的个体化治疗。

关键词: 脓毒症; 干细胞; 急性呼吸窘迫综合征; 急性肾损伤; 脓毒症相关肌病

中图分类号: R459.9 文献标志码: A

DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2025.09.1234

Advances in clinical research on stem cell therapy for sepsis

NIU Xinyu, SUN Zhiming, XIE Min, LI Shuangling*

Department of Critical Care Medicine, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Abstract: Sepsis is a life-threatening acute organ dysfunction syndrome caused by a dys-regulated host response to infection. As a regenerative medicine therapy with broad clinical prospects, stem cells have attracted significant attention due to their multifaceted biological capabilities, including anti-inflammatory, antioxidant, and anti-apoptotic effects, as well as immunomodulatory properties and tissue/organ repair potential. Mesenchymal stem cells (MSCs) function through mechanisms such as modulating macrophage polarization and suppressing excessive inflammation responses, thereby promoting tissue regeneration. Pre-clinical studies demonstrate that MSCs significantly reduce sepsis mortality and decrease sepsis-associated complications including acute kidney injury (AKI), acute respiratory distress syndrome (ARDS) and sepsis associated myopathy. Furthermore, perinatal-derived stem cells and genetically modified stem cells have shown therapeutic promise in sepsis management. Current challenges in stem cell-based sepsis therapy cover optimizing delivery strategies, standardizing cell preparation protocols and developing biomarker-guided personalized therapeutic regimens.

Key words: sepsis; stem-cell; acute respiratory distress syndrome; acute kidney injury; sepsis associated myopathy

脓毒症(sepsis)是机体对感染反应失调引起的危及生命的急性器官功能障碍综合征,可发展为脓毒性休克(septic shock)^[1]。在世界范围内,每年估计发生4 890万例脓毒症和1 100万例脓毒症相关

死亡,脓毒症是全球健康主要负担之一^[1]。脓毒症和脓毒性休克是重症医学面临的重要临床问题,随着人口的老龄化、肿瘤发病率上升以及侵入性医疗手段的增加,脓毒症的发病率正在不断上升。脓毒

症发病机制复杂,主要包括:病原体及其相关分子模式触发宿主免疫系统的过度激活,引发大量促炎性细胞因子(如 TNF- α 、IL-6)释放;炎性风暴引起血管通透性增加、血栓形成和微循环障碍,进而导致器官灌注不足和多器官功能衰竭;同时,免疫抑制现象伴随出现,包括单核细胞功能低下、淋巴细胞凋亡等,增加继发感染风险;此外,线粒体功能障碍和代谢失调加剧了细胞损伤和器官衰竭^[1]。脓毒症的治疗侧重于抗菌药物、感染源控制、恢复组织灌注、器官功能支持,尚无系统性针对病理机制、同时兼顾免疫调节与组织修复的干预手段。干细胞具有抗炎、抗氧化、抗凋亡、调节免疫和组织器官修复等作用,是治疗脓毒症的潜在手段。

1 间充质干细胞治疗脓毒症的进展

1.1 间充质干细胞治疗脓毒症的机制研究

目前作为治疗脓毒症最受关注的细胞类型是间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)。MSCs 在脓毒症治疗中表现出多重作用机制,其核心在于抗炎、抗氧化、抗凋亡、调节免疫、内皮保护和组织器官修复。

抗炎及调节免疫机制: MSCs 通过分泌抗炎因子,显著抑制促炎因子的释放,进而有效减轻炎性风暴带来的组织损伤;MSCs 直接与 T 细胞、B 细胞和自然杀伤细胞相互作用,抑制其活性,同时降低树突状细胞的促炎作用^[2-3]。MSCs 的外泌体还可递送抗炎 microRNA,通过调节巨噬细胞的 M1 到 M2 转化进一步减轻炎性反应^[4]。

抗氧化机制: MSCs 通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路有效降低活性氧的生成,保护细胞免受氧化应激的损害。此外, MSCs 分泌超氧化物歧化酶和谷胱甘肽,进一步增强抗氧化能力^[2]。

抗凋亡机制: MSCs 增强 Bcl-2 等抗凋亡蛋白的表达,同时下调 Bax 和 caspase-3 等促凋亡蛋白,稳定线粒体完整性并防止细胞死亡;MSCs 的外泌体也可通过向靶细胞递送 microRNA 和干扰凋亡信号传导的蛋白质发挥抗凋亡作用^[5]。

内皮保护和组织器官修复机制: MSCs 通过分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和基质衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)促进血管新生,修复血管内皮屏障,并减少弥散性血管内凝血的发生率,从而显著改善微循环功能;MSCs 在脓毒症损伤部位具有很强的归巢能力,通过分泌成纤维细胞生长因子和其他修复因子,促进损伤组织的再生^[2]。

1.2 间充质干细胞治疗脓毒症的临床前研究

结果显示, MSC 在脓毒症相关动物模型中显示出一定的有效性,降低脓毒症模型的炎性因子水平,改善脓毒症相关器官功能障碍(表 1)。荟萃分析指出 MSC 治疗显著降低了脓毒症动物的死亡率($OR: 0.29, 95\% CI: 0.22 \sim 0.38, P < 0.001$);该研究还发现, MSC 类型、剂量和注射时间、注射途径都可能影响治疗效果:脐带来源的 MSC 显著降低了脓毒症动物的死亡率($OR: 0.14, 95\% CI: 0.06 \sim 0.32, P < 0.001$);静脉注射的 MSC 比腹腔注射更有效($OR: 0.28, 95\% CI: 0.21 \sim 0.38, P < 0.001$)^[6]。

表 1 间充质干细胞治疗脓毒症动物模型及作用机制研究

Table 1 Research on animal models and mechanism of MSCs therapy for sepsis

| 时间/ 年份数 | 动物 | 脓毒症模型 | 细胞制剂 | 给药途径及时间 | 作用机制 |
|------------|----|--------|-----------------|--------------|---|
| 2022 | 小鼠 | 盲肠结扎穿刺 | 骨髓间充质干细胞 | 静脉注射, 术后 6 h | MSCs 衍生的凋亡囊泡(apoVs) 主要通过与带正电荷的中性粒细胞外捕获网(NETs)的静电荷相互作用在脓毒症小鼠的骨髓中积累;通过 apoV-Fas 配体(FasL)激活的 Fas 通路将中性粒细胞 NETosis 转变为细胞凋亡 ^[7] |
| 2022 | 小鼠 | 盲肠结扎穿刺 | 间充质干细胞 | 静脉注射, 术后 6 h | MSC 通过下调 miR-193b-5p 增强肺内皮细胞其靶基因 occludin 表达, 减轻脓毒症相关肺损伤 ^[8] |
| 2024 | 小鼠 | 注射脂多糖 | 人小胶质细胞 | 静脉注射, 术后 8 d | MSCs 外泌体介导的 miR-140-3p 递送靶向抑制 HMGB1, 显著改善脓毒症相关脑病小鼠的存活率、体质量及认知功能损伤 ^[9] |
| 2024 | 小鼠 | 烧伤 | 多种来源的间充质 干细胞 | 静脉注射局部敷贴 | MSCs 显著促进伤口愈合, 尤其是在烧伤后引发的脓毒症中, 改善脓毒症模型的炎性因子水平, 控制感染进展 ^[10] |

除此之外,相较于 MSC, MSC 的细胞外囊泡(EV-MSC)具有稳定性高、免疫原性较低、可通过血脑屏障到达目标组织的优势^[11]。荟萃分析发现 MSCs 外泌体,在脓毒症动物模型中能够显著降低炎性介质的水平,提高生存率($HR = 0.33, 95\% CI: 0.27 \sim 0.41$),并减轻脓毒症引发的器官功能障碍^[4]。

1.3 间充质干细胞治疗脓毒症的临床研究进展

MSCs 治疗脓毒症的临床试验数量较少,其中大多数是 I 期或 II 期试验。临床研究表明,脓毒症患者静脉输注间充质干细胞具有一定的安全性:研究显示严重脓毒症患者单次静脉输注同种异体间充质干细胞安全的,且患者耐受性良好^[12];重度粒细胞缺乏合并脓毒性休克的患者静脉输注 MSCs 未见不良反应^[13];与常规治疗相比,人多能间充质干细胞+常规治疗组的 28 d 总生存率显著增加,死亡风险降低,该研究也展现了 MSCs 治疗脓毒症的有效性。

1.4 间充质干细胞治疗脓毒症相关器官损伤

更多的临床研究关注了脓毒症合并器官功能障碍状态下, MSCs 的输注安全性和有效性。

1.4.1 间充质干细胞治疗脓毒症引起的急性呼吸窘迫综合征: 研究发现, MSCs 通过旁分泌机制分泌多种生长因子促进肺泡和内皮细胞的修复,减少了炎症和组织损伤; MSC 通过静脉注射后能迅速靶向肺部发挥治疗作用^[14]。

临床研究表明, MSCs 治疗急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)患者,尤其是在 COVID-19 病毒感染相关 ARDS 患者中,表现出良好的安全性。有研究显示 I 期临床试验表明

危重 ARDS 患者可耐受输注胎盘脐带来源的 MSCs^[15]。随机、双盲、安慰剂对照的 II a 期临床试验表明,中重度 ARDS 患者输注骨髓来源的 MSCs 后未见严重不良事件, MSCs 组患者在注射 6 h 后血浆中血管生成素 2 的浓度显著降低,表明 MSCs 可能通过减少内皮损伤来发挥作用^[16]。

1.4.2 间充质干细胞治疗脓毒症相关急性肾损伤: MSCs 治疗脓毒症相关急性肾损伤(sepsis associated acute kidney injury, S-AKI)的机制主要包括其抗炎免疫调节作用与旁分泌机制^[17]: MSCs 通过调节炎性因子减轻肾脏炎性反应;免疫调节机制包括:1)色氨酸 2,3-双加氧酶介导的色氨酸耗竭抑制 T 细胞反应;2)抑制树突状细胞分化及 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞增殖与细胞因子释放;MSCs 分泌 VEGF、SDF-1 等因子,协同发挥抗凋亡、促增殖及血管保护作用,促进急性肾损伤修复。

目前有多项临床试验正在探索 MSC 治疗 S-AKI 的安全性和有效性,期待更多的临床研究证据。(见表 2, 在 ClinicalTrials.gov 和中国临床试验注册中心 chctr.org 数据库中,目前正在或完成 4 项临床试验)

1.4.3 间充质干细胞治疗脓毒症相关肌病: 脓毒症相关肌病(sepsis-induced myopathy, SIM)是脓毒症患者中常见的并发症,表现为骨骼肌的萎缩和功能丧失,目前尚无有效治疗措施。MSCs 因其多向分化潜能和免疫调节特性,被认为是治疗 SIM 的候选方案之一。动物实验表明, MSCs 通过多种机制改善 SIM^[18]: MSCs 可诱导巨噬细胞由 M1 型向抗炎的 M2 型转化,减少肌肉炎性反应并促进修复;MSCs 还

表 2 干细胞治疗脓毒症相关急性肾损伤临床研究
Table 2 Clinical studies of stem cell therapy for sepsis-associated acute kidney injury

| 注册号 | 研究名称 | 疾病 | 干预 | 状态 | 研究开始-结束时间 |
|------------------|---------------------------------|-------|-----------------|------|-----------------------|
| NCT03015623 | 接受持续性肾脏替代治疗的急性肾损伤患者细胞治疗研究 | S-AKI | SBI-101 | 未知状态 | 2017-06~2021-12 |
| NCT0445220 | COVID-19 急性肾损伤患者接受肾脏替代治疗的细胞治疗研究 | S-AKI | SBI-101 | 未知状态 | 2020-11~2021-12 |
| NCT04194671 | 急性重症肾损伤患者的间充质干细胞临床试验 | S-AKI | 间充质干细胞 | 尚未招募 | 2020-01-31~2022-12-31 |
| ChiCTR2400082783 | 人羊膜上皮干细胞治疗危重患者急性肾损伤的剂量探索试验 | S-AKI | 人羊膜上皮干细胞 | 招募 | 2024-04~2026-06 |
| NCT06654193 | 同种异体脂肪来源的间充质干细胞与安慰剂治疗急性肾损伤 | S-AKI | 同种异体脂肪来源的间充质干细胞 | 尚未招募 | 2025-01-01~2028-01-01 |

通过趋化作用(如 CXCR4/SDF-1 轴)迁移至受损肌肉,直接或间接促进组织修复;MSCs 的多向分化潜力使其能在特定条件下分化为骨骼肌细胞,从而直接参与肌肉再生修复;MSCs 还能通过分泌抗氧化因子减轻氧化应激对肌肉细胞的损害。

然而,目前 MSCs 治疗 SIM 的疗效还不明确,需要更多高质量的临床试验验证 MSCs 在 SIM 治疗中的安全性和有效性。

2 围产期干细胞治疗脓毒症的进展

近年来,围产期干细胞被认为是进行医学研究和临床试验极具吸引力的种子细胞,目前的研究热点主要集中在胎盘、羊水来源的干细胞,如人羊膜上皮干细胞和羊水干细胞。

人羊膜上皮干细胞 (human amniotic epithelial stem cells, hAECs) 来源于胎盘羊膜,具有胚胎干细胞样的增殖和分化能力和获取容易、数量充足、无论理争议、低免疫原性、无肿瘤形成风险的优势^[19]。动物实验表明, hAECs 及其外泌体可以通过抑制促炎性 NF- κ B 通路活化,降低脓毒症小鼠的死亡率,改善肾脏和其他器官的脓毒性损伤^[20]。目前, hAECs 治疗脓毒症相关急性肾损伤的一项临床试验正在开展,也期待其为治疗脓毒症带来有力证据。

人羊水干细胞 (human amniotic fluid stem cells, hAFSCs) 从羊水中分离,研究发现, hAFSCs 可改善新生脓毒症大鼠模型的存活率^[21]。还有研究指出 hAFSCs 在新生儿脓毒症大鼠模型中存在长期神经保护作用^[22]。以上研究都表明人羊水干细胞在新

生儿脓毒症中的应用潜力巨大。

3 修饰后干细胞治疗脓毒症及进展

干细胞修饰技术通过增强其治疗特性或赋予新功能。研究表明,适当的基因修饰显著提升了干细胞在脓毒症等复杂疾病中的应用潜力:动物实验表明,利用 CRISPR/Cas9 敲除促炎基因(如 TNF- α 受体)或过表达抗炎基因(如 IL-10),可以提升 MSCs 的存活率和疗效;利用病毒载体介导基因转导技术,BPI21/LL-37 工程化的人脐带间充质干细胞显著减低脓毒症小鼠模型中内毒素水平,改善器官损伤并提高存活率^[23]。利用骨髓间充质干细胞构建负载高亲和力分子和美罗培南的纳米颗粒,能有效减轻炎性反应和清除细菌,减轻脓毒症小鼠模型的肺损伤^[24]。

4 问题与展望

干细胞治疗脓毒症存在巨大潜力,越来越多的干细胞治疗脓毒症的临床 I ~ II 期研究正在进行。干细胞的来源的选择、给药方式和给药剂量、给药时机仍将是未来临床研究的重点。未来还需聚焦开发联合疗法,如干细胞结合抗微生物药物,建立标准化制备及质控体系。除此之外,考虑到脓毒症的异质性,干细胞治疗或许并不能对所有脓毒症患者起效,因此首先要确定脓毒症人群中更有可能对干细胞治疗有反应的患者亚组。已有研究基于白细胞中基因表达的亚型、病原体和血浆生物标志物^[25]描述了儿童和成人脓毒症的新亚型,针对干细胞治疗有效的脓毒症表型还需更多的研究进一步探究。

参考文献:

- [1] Meyer NJ, Prescott HC. Sepsis and septic shock [J]. N Engl J Med, 2024, 391: 2133-2146. doi: 10.1056/nejmra2403213.
- [2] Selim SA, El-Baset SAA, Kattaia AAA, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells ameliorate liver injury in a rat model of sepsis by activating Nrf2 signaling [J]. Histochem Cell Biol, 2019, 151: 249-262. doi: 10.1007/s00418-018-1731-4.
- [3] Ding JY, Chen MJ, Wu LF, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in skin wound healing: roles, opportunities and challenges [J]. Mil Med Res, 2023, 10: 36. doi: 10.1186/s40779-023-00472-w.
- [4] Aghayan AH, Mirazimi Y, Fateh K, et al. Therapeutic effects of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in sepsis: a systematic review and Meta-analysis of preclinical studies [J]. Stem Cell Rev Rep, 2024, 20: 1480-1500. doi: 10.1007/s12015-024-10741-3.
- [5] Khosrojerdi A, Soudi S, Hosseini AZ, et al. Immunomodulatory and therapeutic effects of mesenchymal stem cells on organ dysfunction in sepsis [J]. Shock, 2021, 55: 423-440. doi: 10.1097/SHK.0000000000001644.
- [6] Sun XY, Ding XF, Liang HY, et al. Efficacy of mesenchymal stem cell therapy for sepsis: a Meta-analysis of preclinical studies [J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11:

- 214.doi:10.1186/s13287-020-01730-7.
- [7] Ou Q, Tan L, Shao Y, et al. Electrostatic charge-mediated apoptotic vesicle biodistribution attenuates sepsis by switching neutrophil NETosis to apoptosis [J]. *Small*, 2022, 18: e2200306.doi:10.1002/smll.202200306.
- [8] Dos Santos CC, Amatullah H, Vaswani CM, et al. Mesenchymal stromal (stem) cell therapy modulates miR-193b-5p expression to attenuate sepsis-induced acute lung injury [J]. *Eur Respir J*, 2022, 59.doi:10.1183/13993003.04216-2020.
- [9] Ma Y, She X, Liu Y, et al. MSC-derived exosomal miR-140-3p improves cognitive dysfunction in sepsis-associated encephalopathy by HMGB1 and S-lactoylglutathione metabolism [J]. *Commun Biol*, 2024, 7: 562.doi:10.1038/s42003-024-06236-z.
- [10] Aliniay-Sharafshadhi S, Yousefi MH, Ghodratie M, et al. Exploring the therapeutic potential of different sources of mesenchymal stem cells: a novel approach to combat burn wound infections [J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1495011.doi:10.3389/fmicb.2024.1495011.
- [11] Lehmann TP, Golik M, Olejnik J, et al. Potential applications of using tissue-specific EVs in targeted therapy and vaccinology [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 166: 115308.doi:10.1016/j.biopha.2023.115308.
- [12] He X, Ai S, Guo W, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of severe sepsis: a phase 1 clinical trial [J]. *Transl Res*, 2018, 199: 52-61.doi:10.1016/j.trsl.2018.04.006.
- [13] Galstian GM, Parovichnikova EN, Makarova PM, et al. The results of the Russian clinical trial of mesenchymal stromal cells (MSCs) in severe neutropenic patients (pts) with septic shock (SS) (RUMCESS trial) [J]. *Blood*, 2015, 126: 2220.doi:10.1182/blood.V126.23.2220.2220.
- [14] Meng SS, Guo FM, Zhang XW, et al. mTOR/STAT-3 pathway mediates mesenchymal stem cell-secreted hepatocyte growth factor protective effects against lipopolysaccharide-induced vascular endothelial barrier dysfunction and apoptosis [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120: 3637-3650. doi:10.1002/jcb.27642.
- [15] Hashemian SMR, Aliannejad R, Zarabi M, et al. Mesenchymal stem cells derived from perinatal tissues for treatment of critically ill COVID-19-induced ARDS patients: a case series [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12: 91.doi:10.1186/s13287-021-02165-4.
- [16] 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: 154-162. doi: 10.1016/S2213-260030418-1.
- [17] Singer NG, Caplan AI. Mesenchymal stem cells: mechanisms of inflammation [J]. *Annu Rev Pathol: Pathol Mech Dis*, 2011, 6: 457-478.
- [18] Ye Q, Qiu X, Wang J, et al. MSCs-derived apoptotic extracellular vesicles promote muscle regeneration by inducing Pannexin 1 channel-dependent creatine release by myoblasts [J]. *Int J Oral Sci*, 2023, 15: 7. doi:10.1038/s41368-022-00205-0.
- [19] Zhang Q, Lai D. Application of human amniotic epithelial cells in regenerative medicine: a systematic review [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11: 439. doi: 10.1186/s13287-020-01951-w.
- [20] Chi D, Chen Y, Xiang C, et al. Human amnion epithelial cells and their derived exosomes alleviate sepsis-associated acute kidney injury via mitigating endothelial dysfunction [J]. *Front Med*, 2022, 9: 829606. doi:10.3389/fmed.2022.829606.
- [21] Sato Y, Ochiai D, Abe Y, et al. Prophylactic therapy with human amniotic fluid stem cells improved survival in a rat model of lipopolysaccharide-induced neonatal sepsis through immunomodulation via aggregates with peritoneal macrophages [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11: 300. doi:10.1186/s13287-020-01809-1.
- [22] Abe Y, Ochiai D, Sato Y, et al. Prophylactic therapy with human amniotic fluid stem cells improves long-term cognitive impairment in rat neonatal sepsis survivors [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21. doi: 10.3390/ijms21249590.
- [23] Li Z, Song Y, Yuan P, et al. Antibacterial fusion protein BPI21/LL-37 modification enhances the therapeutic efficacy of hUC-MSCs in sepsis [J]. *Mol Ther*, 2020, 28: 1806-1817.doi:10.1016/j.ymthe.2020.05.014.
- [24] Lu L, Quan L, Li J, et al. Bioengineered stem cell membrane functionalized nanoparticles combine anti-inflammatory and antimicrobial properties for sepsis treatment [J]. *J Nanobiotechnol*, 2023, 21: 170. doi: 10.1186/s12951-023-01913-3.
- [25] Sinha P, Kerchberger VE, Willmore A, et al. Identifying molecular phenotypes in sepsis: an analysis of two prospective observational cohorts and secondary analysis of two randomised controlled trials [J]. *Lancet Respir Med*, 2023, 11: 965-974. doi: 10.1016/S2213-260000237-0.