

## · 综述 ·

## 间充质干细胞在脓毒症治疗中的研究进展

杨吉林 吴先正

**【摘要】** 脓毒症(Sepsis)是一种威胁生命的综合征。宿主对微生物感染的免疫应答至关重要,脓毒症早期以过度炎症反应为主,而脓毒症晚期通常伴有免疫抑制。干细胞是一种有前景的脓毒症治疗手段。本文总结了干细胞在脓毒症中的作用机制,重点探讨间充质干细胞这种细胞目前表现出最广阔的治疗前景。

**【关键词】** 脓毒症; 间充质干细胞

**Advances in treatment of sepsis using mesenchymal stem cells** Yang Jilin, Wu Xianzheng. Department of Emergency Medicine, Shanghai Tongji Hospital, Shanghai 200065, China  
Corresponding author: Wu Xianzheng, Email: wuxianzheng1962@163.com

**【Abstract】** Sepsis is a life-threatening syndrome. The host immune response to microbial infection is critical, with early-phase sepsis characterized by a hyperinflammatory immune response, whereas the later phase of sepsis is often complicated by immunosuppression. Stem cells constitute promising therapeutic agents for sepsis. We examine the rationale for stem cells in the treatment of sepsis, focusing on mesenchymal stem/stromal cells, which currently demonstrate the greatest therapeutic promise.

**【Key words】** Sepsis; Mesenchymal stem cells

脓毒症(Sepsis)是一种威胁生命的综合征,由微生物感染导致休克和多器官功能衰竭(multiple organ dysfunction, MOF),病情严重的脓毒症患者甚至表现为混合性抗抗综合征(MARS)<sup>[1]</sup>。病原体和宿主的因素都能影响临床表现、病情严重程度和结果。患者常表现为发热、休克和多器官衰竭,涉及到肺(ARDS)、肾脏(急性肾损伤)、大脑(眩晕或昏迷)、肝脏和心血管系统(休克、心肌损伤)。肺部、腹腔、泌尿系统导管感染和软组织感染,是常见的脓毒症的感染来源<sup>[2]</sup>。脓毒症的病原体中大肠埃希菌、克雷伯菌是主要的革兰阴性菌,葡萄球菌、肺炎链球菌是最常见的革兰阳性菌。由于脓毒症病因的多样性和临床难治性,早期发现和早期治疗是目前救治的重要位点<sup>[3]</sup>。

#### 一、脓毒症中免疫应答的作用

宿主的免疫应答,特别是病原体导致的免疫稳态失调,对脓毒症的启动、演变和转归有重要意义<sup>[3]</sup>。患者在脓毒症早期表现为发热、休克和多器官衰竭,这是固有免疫应答过度反应的结果。病原体相关的分子模式来源于微生物是特殊的分子信号,被宿主识别为外来物,这些分子与固有免疫细胞的受体结合,造成过度炎症反应期<sup>[4]</sup>。模式

识别受体激活造成各种炎症分子的表达包括:TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、IL-8、IFN- $\gamma$ 、以及抗炎因子IL-10<sup>[5]</sup>。炎症因子和其它可溶性介质的过度产生,导致了“炎症风暴”,造成了多器官功能衰竭和死亡<sup>[6]</sup>。

在脓毒症早期的管理方面我们已经取得了关键进展,早发现、早使用广谱抗生素治疗<sup>[7]</sup>,积极而且有目标的进行液体复苏<sup>[8]</sup>。这些措施都改善了患者的预后,降低了死亡率。患者在脓毒症早期存活下来的重新获得免疫稳态,清除感染、痊愈或者进入免疫抑制阶段<sup>[9-10]</sup>。进入脓毒症晚期患者的比例在增长,部分原因是早期的支持治疗减少了早期的死亡,同时还有患者结构的变化,年龄大、合并症多,使得他们有免疫抑制。脓毒症的死亡患者70%发生在这个阶段,特征是机会性病原体的感染<sup>[11]</sup>,病毒再激活和免疫抑制<sup>[12]</sup>。尽管在脓毒症早期炎症反应期死亡的患者减少了,经历严重脓毒症的患者在增加,并且无法改善晚期脓毒症患者的预后,这意味着脓毒症的死亡率在继续增长。

没有一种治疗方法能够改变脓毒症的病理生理学机制和损伤机制。过去40年研究的重点就是抑制早期的炎症反应。目前,已经有40多项药物的临床试验,旨在减少病原体识别或者阻断炎症信号传导通路,均没有取得成功<sup>[13-14]</sup>。业内已经意识到需要另辟蹊径,探索一种新的有效的治疗方法。旨在减弱炎症反应,增强机体免疫功能,增强组织修复能力。干细胞是符合这些要求的治疗途径,是治愈脓毒

症的潜在希望。

## 二、干细胞的分类与特性

干细胞分等级:从全能细胞到多能细胞,再到祖细胞,这些细胞分化为不同细胞系的能力逐渐降低。目前最有潜力治疗脓毒症的细胞类型是间充质干细胞(MSCs)。这些细胞具有多种潜在的优点,易于从多个成体组织中分离出来和相对容易培养扩展,使它们成为对脓毒症疗效好的候选细胞。有充分的临床前数据支持其使用,早期临床试验正在进行中。因此,本研究重点讨论 MSCs。

## 三、间充质干细胞对脓毒症的治疗潜力

1. MSCs 来源于中胚层具有 4 个重要特征:分化潜能、调节免疫反应的能力、促血管生成和修复促进能力、低免疫原性,使它具有潜在的治疗脓毒症的作用。MSCs 具有潜在的免疫调节作用和强大的抗炎特性,有可能使脓症患者体内的抑炎与促炎系统恢复平衡,给脓毒症的治疗带来新的希望。

2. 对于脓毒症 MSCs 有 6 大治疗作用:(1) MSCs 具有相对免疫特权(低表达细胞表面人类白细胞抗原 I 和 II 类分子),它们不引起经典的细胞毒性 T 细胞反应(排斥反应),因此它们是一种不需要免疫抑制的异基因治疗;(2) 调节免疫反应的能力, MSCs 调节机体免疫应答的各个方面。虽然直接抑制脓毒症免疫反应的药物试验没有成功,但 MSCs 对免疫效果的调节更为复杂;(3) MSCs 促进组织修复和复原<sup>[15-17]</sup>,分泌针对组织损伤的因子,修复内皮屏障功能;(4) 脓毒症和脓毒性休克常进展为多器官的衰竭, MSCs 能减少损伤,修复多个脏器的功能包括:肝脏、肾脏、心脏和肺;(5) MSCs 能提高巨噬细胞的吞噬作用,杀伤作用,提高抗菌肽的分泌,进而增强机体的杀菌能力<sup>[18]</sup>;(6) 间充质干细胞在临床试验中患者有越来越多的安全性记录。在给药后的几天内从组织中消失,效果却比它们在组织中的停留时间更长,但不需要担忧对于机体的长期影响。

## 四、MSCs 用于动物脓毒症模型的启示

Gupta 等<sup>[19]</sup>的研究证实 MSCs 能够减弱脓毒症小鼠的肺损伤,具有治疗潜能。这项和后续的研究说明了一个重要的机制,阐述了 MSCs 分泌的中间产物的作用,包括角化细胞生长因子<sup>[20]</sup>, TNF- $\alpha$  产生的蛋白质-6, 脂氧素 A<sup>[21]</sup>, 能调节内毒素的免疫应答(降低 TNF- $\alpha$ , 降低巨噬细胞炎性蛋白-2, 提高白介素-10), 促进组织修复和重建。MSCs 分泌物和 MSCs 衍生的微小体和胚胎干细胞一样,有效地减弱内毒素导致的损伤<sup>[22]</sup>。线粒体从 MSCs 转运至肺部内皮细胞,在减肺部损伤严重程度起了重要作用。MSCs 在相关的细菌性肺炎的临床前试验也取得了效果,例如大肠埃希菌<sup>[23-24]</sup>和克雷伯细菌所致的肺炎。在肺炎脓毒症的早期,几项实验都显示来源于骨髓和脐带组织的 MSCs 减少了大肠埃希菌肺损伤,改善肺功能,降低了动物模型的死亡率(小鼠、大鼠、绵羊)<sup>[25-26]</sup>。

MSCs 减弱革兰阳性菌(葡萄球菌、肺炎链球菌)所致肺炎的潜力也得到了证实<sup>[27]</sup>。MSCs 发挥针对 MRSA 的抗菌效应<sup>[28]</sup>能够直接抑制葡萄球菌的生长<sup>[29]</sup>。MSCs 分泌的微泡也是有效的,通过角化细胞生长因子的表达和环氧合酶使 RNA 的表达来增强巨噬细胞的吞噬能力,进而减弱细菌性肺炎<sup>[30]</sup>。来源于骨髓、脂肪组织的 MSCs 能够减弱内毒素导致的肺损伤,减弱肾脏细胞的凋亡降低多器官损伤。一项重要的临床前试验中,腹腔多重细菌感染导致的脓毒症,骨髓的 MSCs 有效地减少细胞因子和趋化因子的浓度,提高大鼠的存活率<sup>[31-32]</sup>。MSCs 在盲肠结扎及穿孔诱导小鼠多菌败血症后 6 h 仍能维持其疗效。骨髓的 MSCs 减弱肾脏损伤,增强巨噬细胞的吞噬作用,降低肾脏 mRNA 的水平。这种效应在 MRSA 感染的情况下也可以见到,细胞因子和趋化因子的表达下降。在对脓毒症动物的基因组微阵列分析中, MSCs 降低了促炎基因的转录,同时增加了与组织修复和内皮细胞完整相关的基因的转录,并且维持负责细胞生物能量学的转录通路。MSCs 还能降低葡萄球菌肠毒素 B 诱导的小鼠细胞因子反应,但不能提高小鼠的存活率。

## 五、MSCs 的免疫调节作用

MSCs 展示出多种调节效应,直接反映出对于脓毒症的治疗潜能。在小鼠全身性脓毒症模型的基因组转录研究中, MSCs 治疗已被证明能调节高达 13% 的小鼠基因组的转录,具有免疫应答相关的效应。包括:(1) 下调 toll 样受体、NF- $\kappa$ B 和 IL-6 的信号传导通路;(2) 上调活化 T 细胞相关的基因;(3) 上调参与抗原提呈、吞噬、杀菌、补体和凝血调节的基因,上调血小板活化相关基因的表达;(4) 增强细胞与细胞之间交流的基因,以及调节内皮细胞的完整性<sup>[33]</sup>。

1. 对体液免疫应答的影响:免疫细胞释放的细胞因子,在机体免疫应答的调节中起着重要的作用。这些细胞间的信使是可溶性调节信号的来源,控制对病原体和组织损伤的炎症应答。多项研究证实 MSCs 减少了炎症前细胞因子的应答(TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\alpha$ 、-1 $\beta$ 、-6、-12、-17)。提高了抗炎因子的浓度包括:IL-10、环氧合酶-2 和前列腺素 E2<sup>[34]</sup>。

2. 对炎性体的影响:炎性体的概念最初在 2002 年由 Martinon<sup>[35]</sup>提出,是固有免疫应答的关键组成部分。这是一个多蛋白寡聚体的模式识别受体和传感器,调节 caspase-1 的激活和随后的炎症反应。Miao 等<sup>[36]</sup>研究表明 MSCs 可以通过前列腺素 E2 的分泌调节 Kupffer 细胞中的 NLRP3 炎性体,从而增加 Kupffer 细胞 IL-10 的产生。这减少了炎症小体的激活,减少了炎症反应和随后的器官功能障碍。

3. 对中性粒细胞的影响:中性粒细胞胞外陷阱是中性粒细胞释放出来的结构,由染色质 DNA 和组蛋白组成,由



特定的抗菌蛋白(乳铁蛋白、组织蛋白酶G、防御素和细菌通透性增加蛋白)、蛋白酶(中性粒细胞弹性蛋白酶、蛋白酶-3和明胶酶)和活性氧生成酶(髓过氧化物酶)环绕<sup>[37]</sup>。中性粒细胞胞外陷阱在病原体捕获、杀灭和防止病原体传播方面是非常有效的。这种中性粒细胞反应通常是有利的,而且是有效地控制病源和根除病原体。然而,当无法控制时如严重的脓毒症,激活中性粒细胞,可以从发炎的组织迁移到其他的非感染组织和器官系统称为反向迁移,引起广泛的宿主损伤和器官功能障碍,可能导致多器官功能障碍综合症。

在严重的脓毒症中,感染的组织可能有不充分的或功能失调的中性粒细胞,而这些细胞由于中性粒细胞C-X-C基序趋化因子受体-2的下调而不足以进行源控,然而大量活化的中性粒细胞会因中性粒细胞C-C基序趋化因子受体上调在遥远的健康组织中造成伤害。多种临床前脓毒症动物模型显示MSCs治疗在维持杀菌功能的同时改变中性粒细胞功能以减轻宿主损伤的潜力。骨髓间充质干细胞可减少中性粒细胞在肺、肝、肠、肾的浸润、损伤,改善临床前脓毒症模型的器官功能<sup>[38]</sup>。MSCs还增强中性粒细胞介导的吞噬作用,使它们在清除细菌方面更有效。

4. 对单核/巨噬细胞的作用:巨噬细胞功能障碍在包括脓毒症在内的多种疾病的发病机制中起着关键作用,因此这些细胞是有潜力的治疗靶点。许多工作集中在骨髓间充质干细胞调节巨噬细胞功能和表型的潜力上。巨噬细胞在刺激后会被激活为2种表型之一,即经典激活的M1巨噬细胞,这些巨噬细胞被认为是促炎的,在吞噬和杀伤病原体中起着关键作用。交替激活的M2巨噬细胞,有助于清除死亡/受伤的宿主细胞和组织修复。骨髓间充质干细胞对巨噬细胞的一个关键作用可能是促进巨噬细胞发育成M2样表型的能力,M2样表型具有较好的吞噬活性和抗炎、修复损伤的能力。在小鼠脓毒症模型中,骨髓间充质干细胞分泌前列腺素E2,将巨噬细胞重新编程成M2样表型。前列腺素E2促进巨噬细胞产生IL-10,减少中性粒细胞的跨内皮迁移和中性粒细胞所致的器官损伤。增加血管内中性粒细胞和单核细胞数量,改善器官功能,减少病原体负荷<sup>[38]</sup>。MSCs可通过补体激活增加血管内单核细胞吞噬能力,提高C5a水平,随后CD11b上调,这对有效清除病原体都是至关重要的。

5. 对适应性免疫反应的影响:MSCs抑制效应T细胞的活化,增加调节性T细胞的数量<sup>[39-40]</sup>,同时抑制CD4-T辅助细胞、CD8细胞毒性T淋巴细胞和自然杀伤细胞的增殖<sup>[41-43]</sup>。这些作用可能是直接的,也可能是通过对树突状细胞和(或)其他抗原呈递细胞的间接作用发生的。骨髓间充质干细胞改善调节性T细胞功能的潜力在脓毒症的发生中具有特殊的意义,值得进一步关注。调节性T细胞是调节免疫系统、维持自身抗原耐受和预防自身免疫性疾病

的T细胞亚群。它们被传统地认为是一把双刃剑,在感染中以减少细菌清除为代价限制炎症和宿主组织的损伤<sup>[44]</sup>。调节性T细胞通过抑制自身反应性T效应细胞的激活,在抑制脓毒症的炎症反应中发挥作用<sup>[45]</sup>。相反,在盲肠结扎和穿孔所致脓毒症小鼠中,活化调节性T细胞过继转移可提高细菌清除率,提高动物存活率<sup>[46]</sup>,提示调节性T细胞的存在对细菌清除以及脓毒症的解决至关重要。骨髓间充质干细胞在多种炎症模型和脓毒症期间均能诱导调节性T细胞的形成可能提供一种机制,使MSCs能增强脓毒症的解决。MSCs还可能通过未被充分了解的机制调节自然杀伤细胞的活性,改变树突状细胞的分化和调节B细胞的功能。

## 六、MSCs发挥作用的机制

虽然早期对干细胞治疗的热情来自于这些细胞可以分化进而替代受损细胞的理念,但是已经证明这不是MSCs发挥作用的核心机制。MSCs通过多种机制工作,其中一些机制需要MSCs与目标细胞之间的接触,而另一些机制则通过分泌的产物(包括中介物和细胞产物)来介导,例如S微囊和外胚层。

1. 细胞接触依赖效应:在小鼠内毒素性脓毒症中,Xu等<sup>[47]</sup>发现MSCs通过直接的细胞间接触依赖机制减轻了肺炎症和损伤。MSCs能在缝隙连接蛋白<sup>[23]</sup>阳性的缝隙连接处与肺泡上皮细胞结合,并转移细胞产物包括线粒体,以提高细胞ATP水平,减少上皮细胞功能失调,降低死亡率<sup>[48]</sup>。

2. MSCs分泌体:骨髓间充质干细胞分泌多种抗菌肽如:lipocalin-2, 43  $\beta$ -defensin-2和IL-37。分泌细胞中的其他免疫调节介质包括前列腺素E2、转化生长因子- $\beta$ 、吲哚胺-2,3-双加氧酶、白细胞介素-1受体拮抗剂、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 诱导的蛋白-6和白细胞介素-10。盲肠结扎和穿孔脓毒症的MSCs衰减部分通过前列腺素E2分泌介导,使宿主巨噬细胞表型改变为M2型。内毒素刺激MSCs表达的Toll样受体4可促进MSCs产生前列腺素E2和环氧合酶2。

3. 细胞外囊泡:骨髓间充质干细胞也释放亚细胞颗粒,称细胞外小泡。包含细胞成分,线粒体42和基因产物(即mRNA和microRNAs)。细胞外小泡存在2种类型:50~1000 nm的微囊泡和40~100 nm的外小体。骨髓间充质干细胞的微囊泡减少肺和肾损伤。内毒素导致小鼠急性肺损伤后,这些微泡可减轻内毒素所致急性肺组织的肺水肿,减少中性粒细胞的肺泡内流,降低肺泡巨噬细胞炎症蛋白-2的浓度,机制主要是通过角质形成细胞生长因子mRNA转移到受损的肺泡上皮。MSCs衍生微囊减少大肠杆菌致小鼠重症肺炎。在多菌性脓毒症中,来源于MSCs的外显子通过miR-223向心肌细胞和巨噬细胞转移,减少炎症反应,增强受体细胞的存活。最近,人类诱导的多能干细胞来源的MSCs外显子在继发于炎症反应的肝细胞损伤模型中具

有显著的肝保护作用。

#### 七、提高 MSCs 效能的策略

骨髓间充质干细胞被刺激免疫细胞释放的炎症介质(包括干扰素- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ )激活,有可能增强脓毒症时的MSCs功能。MSCs也可以被Toll样受体激活因子调控,可以使MSCs在体外分化为促炎(MSCs1)或抗炎(MSCs2)表型,这取决于特定的受体激活配体。

脐带间充质干细胞活化后,Toll样受体-3的配体,通过抑制micrionRNA-143增加在小鼠盲肠结扎穿刺疗效,增加了MSCs中的环氧化酶-2的表达,促进了前列腺素E2的产生,增强了MSCs对巨噬细胞功能的影响。潜在治疗性蛋白的过度表达是提高MSCs疗效的另一种策略。高表达血管生成素1的MSCs在降低内毒素诱导的肺炎炎症和肺通透性方面比单纯MSCs更有效。多种基因过表达策略如血管紧张素转换酶2、成纤维细胞生长因子2和角质形成细胞生长因子等,已被证明能增强MSCs的疗效,减轻内毒素所致肺损伤。前列腺素类受体2转染的骨髓间充质干细胞能够进入肺部,减少肺炎炎症和降低渗透性。过表达孤儿受体酪氨酸激酶ROR2的MSCs进一步提高了MSCs介导的抗ARDS上皮损伤的保护作用。

综上所述,临床应用前的研究已经证明MSCs对脓毒症的治疗潜力。MSCs的作用机制越来越清楚,包括调节免疫反应、减少炎症反应导致的宿主损伤、通过间接和直接的作用机制增强细菌清除、增强炎症的解决、加强损伤后的组织修复。笔者期待脓毒症患者从MSCs治疗中受益的证据,第一至第二阶段的研究正在进行中,初步的报告是令人鼓舞的。然而,把MSCs作为一种治疗手段和脓毒症作为治疗目标方面仍然存在着重大障碍,要实现MSCs的治疗潜力,必须克服这些障碍。解决这些存在的知识空白,将有助于医师充分利用MSCs,使越来越多的脓毒症患者痊愈。

#### 参 考 文 献

- 张庆红,姚咏明.严重脓毒症与免疫功能障碍[J].医学与哲学,2014,35(2):18-22.
- Angus DC, van der Poll T: Severe sepsis and septic shock [J]. N Engl J Med, 2013, 369: 840-851.
- 刘大为. Sepsis-3 还告诉我们什么? [J] 中华危重病急救医学, 2017, 29(2): 97-98.
- Pisetsky DS. The origin and properties of extracellular DNA: From PAMP to DAMP [J]. Clin Immunol, 2012, 144: 32-40.
- Boomer JS, Green JM, Hotchkiss RS: The changing immune system in sepsis [J]. Is individualized immuno-modulatory therapy the answer Virulence, 2014, 5: 45-56.
- Hotchkiss RS, Karl IE: The pathophysiology and treatment of sepsis [J]. N Engl J Med, 2003, 348: 138-150.
- Kumar A, Kethireddy S: Emerging concepts in optimizing antimicrobial therapy of septic shock: Speed is life but a hammer helps too [J]. Crit Care, 2013, 17: 104.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 [J]. N Engl J Med, 2003, 348: 1546-1554.
- Boomer JS, To K, Chang KC, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure [J]. JAMA, 2011, 306: 2594-2605.
- Hall MW, Knatz NL, Vetterly C, et al. Immunoparalysis and nosocomial infection in children with multiple organ dysfunction syndrome [J]. Intensive Care Med, 2011, 37: 525-532.
- Otto GP, Sossdorf M, Claus RA, et al. The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate [J]. Crit Care, 2011, 15: R183.
- van Vught LA, Klein Klouwenberg PM, Spitoni C, et al. MARS Consortium: Incidence, risk factors, and attributable mortality of secondary infections in the intensive care unit after admission for sepsis [J]. JAMA, 2016, 315: 1469-1479.
- Angus DC: The search for effective therapy for sepsis: Back to the drawing board? [J] JAMA, 2011, 306: 2614-2615.
- Cohen J, Opal S, Calandra T. Sepsis studies need new direction [J]. Lancet Infect Dis, 2012, 12: 503-505.
- Curley GF, Hayes M, Ansari B, et al. Mesenchymal stem cells enhance recovery and repair following ventilator-induced lung injury in the rat [J]. Thorax, 2012, 67: 496-501.
- Curley GF, Ansari B, Hayes M, et al. Effects of intratracheal mesenchymal stromal cell therapy during recovery and resolution after ventilator-induced lung injury [J]. ANESTHESIOLOGY, 2013, 118: 924-932.
- Hayes M, Masterson C, Devaney J, et al. Therapeutic efficacy of human mesenchymal stromal cells in the repair of established ventilator-induced lung injury in the rat [J]. ANESTHESIOLOGY, 2015, 122: 363-373.
- Krasnodembskaya A, Song Y, Fang X, et al. Antibacterial effect of human mesenchymal stem cells is mediated in part from secretion of the antimicrobial peptide LL-37 Stem Cells [J]. 2010, 28: 2229-2238.
- Gupta N, Su X, Popov B, et al. Intrapulmonary delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves survival and attenuates endotoxin induced acute lung injury in mice [J]. Immunol, 2007, 179: 1855-1863.
- Lee JW, FX, Gupta N, Serikov V, et al. Allogeneic human mesenchymal stem cells for treatment of E. coli endotoxin-induced acute lung injury in the ex vivo perfused human lung. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106: 6.
- Wilson JG, Liu KD, Zhuo H, et al. Matthey MA: Mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of ARDS: A phase 1 clinical trial [J]. Lancet Respir Med, 2015, 3: 24-32.
- Zhu YG, FX, Abbott J, Fang XH, et al. Lee JW: Human mesenchymal stem cell microvesicles for treatment of Escherichia coli endotoxin-induced acute lung injury in mice [J]. Stem Cells, 2014, 32: 10.
- Gupta N, Krasnodembskaya A, Kapetanaki M, et al. Matthey MA: Mesenchymal stem cells enhance survival and bacterial clearance in murine Escherichia coli pneumonia [J]. Thorax, 2012, 67: 533-539.
- Shalaby SM, El-Shal AS, Abd-Allah SH, et al. Abdelazim S: Mesenchymal stromal cell injection protects against oxidative stress in Escherichia coli-induced acute lung injury in mice [J]. Cytotherapy, 2014, 16: 764-775.

- 25 Devaney J, Horie S, Masterson C, et al. Laffey JG: Human mesenchymal stromal cells decrease the severity of acute lung injury induced by E. coli in the rat. *Thorax*, 2015, 70: 625-635.
- 26 Krasnodembskaya A, Samarani G, Song Y, et al. Matthay MA: Human mesenchymal stem cells reduce mortality and bacteremia in gram-negative sepsis in mice in part by enhancing the phagocytic activity of blood monocytes [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 302: L1003-1013.
- 27 Sutton MT, Fletcher D, Ghosh SK, et al. Bonfield TL: Antimicrobial properties of mesenchymal stem cells: Therapeutic potential for cystic fibrosis infection, and treatment [J]. *Stem Cells Int*, 2016, 5303048.
- 28 Yuan Y, Lin S, Guo N, et al. Ye H: Marrow mesenchymal stromal cells reduce methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in rat models [J]. *Cytotherapy*, 2014, 16: 56-63.
- 29 Guerra AD, Cantu DA, Vecchi JT, et al. Kao WJ: Mesenchymal stromal/stem cell and minocycline-loaded hydrogels inhibit the growth of *Staphylococcus aureus* that evades immunomodulation of blood-derived leukocytes [J]. *AAPS J*, 2015, 17: 620-630.
- 30 Monsel A, Zhu YG, Gennai S, et al. Lee JW: Therapeutic effects of human mesenchymal stem cell-derived microvesicles in severe pneumonia in mice [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192: 324-336.
- 31 Mei SH, Haitsma JJ, Dos Santos CC, et al. Stewart DJ: Mesenchymal stem cells reduce inflammation while enhancing bacterial clearance and improving survival in sepsis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182: 1047-1057.
- 32 Németh K, Leelahavanichkul A, Yuen PS, et al. Mezey E: Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E<sub>2</sub>-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin production [J]. *Nat Med*, 2009, 15: 429-435.
- 33 dos Santos CC, Murthy S, Hu P, et al. Liles WC: Network analysis of transcriptional responses induced by mesenchymal stem cell treatment of experimental sepsis [J]. *Am J Pathol*, 2012, 181: 1681-1692.
- 34 Weil BR, Herrmann JL, Abarbanell AM, et al. Meldrum DR: Intravenous infusion of mesenchymal stem cells is associated with improved myocardial function during endotoxemia [J]. *Shock*, 2011, 36: 235-241.
- 35 Martinon F, Burns K. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-1 $\beta$  [J]. *Mol Cell*, 2002, 10: 417-426.
- 36 Miao CM, Jiang XW, He K, et al. Bone marrow stromal cells attenuate LPS-induced mouse acute liver injury via the prostaglandin E<sub>2</sub>-dependent repression of the NLRP3 inflammasome in Kupffer cells [J]. *Immunol Lett*, 2016, 179: 102-113.
- 37 Kolaczowska E., Kubes P: Neutrophil recruitment and function in health and inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13: 159-175.
- 38 Mei SH, Haitsma JJ, Dos Santos CC, et al. Stewart DJ: Mesenchymal stem cells reduce inflammation while enhancing bacterial clearance and improving survival in sepsis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182: 1047-1057.
- 39 Chao YH, Wu HP, Wu KH, et al. Fu YC: An increase in CD3 + CD4 + CD25 + regulatory T cells after administration of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells during sepsis [J]. *PLoS One*, 2014, 9: e110338.
- 40 Ghannam S, Pène J, Moquet-Torcy G, et al. Yssel H: Mesenchymal stem cells inhibit human Th17 cell differentiation and function and induce a T regulatory cell phenotype [J]. *J Immunol*, 2010, 185: 302-312.
- 41 Duffy MM, Ritter T, Ceredig R, Griffin MD: Mesenchymal stem cell effects on T-cell effector pathways [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2011, 2: 34.
- 42 Krampera M, Cosmi L, Angeli R, et al. Annunziato F: Role for interferon- $\gamma$  in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells [J]. *Stem Cells*, 2006, 24: 386-398.
- 43 DelaRosa O, Sánchez-Correa B, Morgado S, et al. Casado JG: Human adipose-derived stem cells impair natural killer cell function and exhibit low susceptibility to natural killer-mediated lysis [J]. *Stem Cells Dev*, 2012, 21: 1333-1343.
- 44 Belkaid Y, Tarbell K: Regulatory T cells in the control of host-microorganism interactions [J]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27: 551-589.
- 45 Sun J, Han ZB, Liao W, et al. Han ZC: Intrapulmonary delivery of human umbilical cord mesenchymal stem cells attenuates acute lung injury by expanding CD4 + CD25 + Forkhead Boxp3 (FOXP3) + regulatory T cells and balancing anti- and pro-inflammatory factors [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2011, 27: 587-596.
- 46 Heuer JG, Zhang T, Zhao J, et al. Na S: Adoptive transfer of in vitro-stimulated CD4 + CD25 + regulatory T cells increases bacterial clearance and improves survival in polymicrobial sepsis [J]. *J Immunol*, 2005, 174: 7141-7146.
- 47 Xu G, Zhang L, Ren G, et al. Shi Y: Immunosuppressive properties of cloned bone marrow mesenchymal stem cells [J]. *Cell Res*, 2007, 17: 240-248.
- 48 Islam MN, Das SR, Emin MT, et al. Bhattacharya J: Mitochondrial transfer from bone-marrow-derived stromal cells to pulmonary alveoli protects against acute lung injury [J]. *Nat Med*, 2012, 18: 759-765.

(收稿日期: 2018-04-08)

(本文编辑: 陈努)

杨吉林, 吴先正. 间充质干细胞在脓毒症治疗中的研究进展 [J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2018, 12(9): 525-529.