

干细胞治疗在肺移植领域中的应用现状

古明宇 郑翔匀 马吉尔 靳小汉 邓志强 严浩吉 田东

【摘要】 近年来,干细胞治疗在肺移植领域的研究逐渐增加,显示出其在改善肺移植效果方面的潜力。肺移植作为终末期肺病的一种治疗方案,面临供器官稀缺、术后并发症及排斥反应等挑战。干细胞凭借其自我更新和多向分化能力,成为替代或辅助治疗的有力候选。当前研究表明,胚胎干细胞及脐带间充质干细胞在肺组织再生和免疫调节中发挥着重要作用。然而,干细胞治疗在临床应用中仍需克服细胞来源的选择、移植生存率低及长期疗效不明确等问题。未来的研究应聚焦于新型干细胞来源的探索、移植技术的改进和疗效评估体系的建立。

【关键词】 干细胞治疗;肺移植;免疫调节;组织修复;终末期肺病;胚胎干细胞;脐带间充质干细胞;肺组织再生

【中图分类号】 R617, R329.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2026) 02-0017-08

Current application status of stem cell therapy in the field of lung transplantation Gu Mingyu, Zheng Xiangyun, Ma Ji'er, Jin Xiaohan, Deng Zhiqiang, Yan Haoji, Tian Dong. Department of Thoracic Surgery, Institute of Thoracic Tumor, Lung Transplantation Laboratory, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China
Corresponding author: Tian Dong, Email: 22tiandong@163.com

【Abstract】 In recent years, research on stem cell therapy in the field of lung transplantation has gradually increased, demonstrating its potential in improving the outcomes of lung transplantation. As a treatment option for end-stage lung diseases, lung transplantation faces challenges such as scarcity of donor organs, postoperative complications and rejection. Stem cells, with their self-renewal and multi-directional differentiation capabilities, have emerged as strong candidates for alternative or adjunctive treatments. Current studies show that embryonic stem cells and umbilical cord mesenchymal stem cells play significant roles in lung tissue regeneration and immune regulation. However, stem cell therapy still needs to overcome issues such as the selection of cell sources, low survival rates after transplantation and unclear long-term efficacy in clinical applications. Future research should focus on exploring new stem cell sources, improving transplantation techniques and establishing efficacy evaluation systems.

【Key words】 Stem cell therapy; Lung transplantation; Immune regulation; Tissue repair; End-stage lung disease; Embryonic stem cell; Umbilical cord mesenchymal stem cell; Lung tissue regeneration

干细胞治疗在肺移植领域的研究与应用近年来受到广泛关注,其重要性体现在肺移植的现状与面临的挑战上。肺移植是治疗终末期肺病(如慢性阻塞性肺

病、囊性纤维化等)的有效方法,但因供器官稀缺、术后并发症、排斥反应等问题,临床效果常常受到限制^[1]。随着干细胞研究的进展,干细胞治疗被认为是

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2025233

基金项目:国家自然科学基金(82470104);四川省医学会科研项目(S20250043);四川省医学科技创新研究会项目(YCH-KY-YCZD2024-227)

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院胸外科 胸部肿瘤研究所 肺移植研究室

作者简介:古明宇(ORCID 0009-0005-0886-2451),本科,研究方向为肺移植基础与临床研究,Email: 2022151620287@stu.scu.edu.cn

通信作者:田东(ORCID 0000-0001-8510-8309),博士,副主任医师,研究方向为肺移植基础与临床研究,Email: 22tiandong@163.com

一种潜在的替代或辅助治疗方案，能够在一定程度上改善肺移植的效果^[2]。

目前，肺移植的现状并不乐观。根据研究报道，肺移植后受者生存率及生活质量受到多种因素的影响，包括术后感染、慢性排斥反应和再生能力的不足等^[3]。尽管已有多项临床研究探讨了肺移植后的管理和治疗策略，但仍然缺乏有效的干预措施来提高肺移植存活率和受者的生活质量。这种情况下，干细胞治疗作为一种新兴的治疗手段，展现出其在肺组织再生、免疫调节等方面的潜力。

1 干细胞类型及其应用

1.1 胚胎干细胞

胚胎干细胞 (embryonic stem cell, ESC) 来源于囊胚内细胞团，具有无限自我更新能力和多向分化潜能，可定向分化为肺上皮前体细胞。Herriges 等^[4]通过基因修饰技术将人类 ESC 分化为肺泡上皮前体细胞，并成功移植至小鼠肺组织，移植后细胞不仅长期存活 (>6 个月)，且分化为功能性肺泡 I 型和 II 型细胞，其转录组特征与内源性肺泡细胞高度一致，这一研究为 ESC 在肺再生医学中的应用提供了直接证据。肺移植后常因供肺肺泡上皮损伤导致气体交换功能受损，ESC 分化的功能性肺泡细胞可直接补充损伤区域，促进移植肺的结构与功能修复，从而改善患者术后氧合能力^[5]。然而，ESC 的临床应用仍受限于伦理争议及致肿瘤风险，需通过严格的分化调控和安全性评估^[6]。

1.2 间充质干细胞

间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 因其易获取性、低免疫原性及多机制修复能力，成为肺移植领域的研究热点。根据来源不同，MSC 可分为脐带 (umbilical cord, UC)、骨髓 (bone marrow, BM) 和脂肪组织 (adipose tissue, AD) 等类型，其特性及临床意义如表 1 所示^[7-19]。UC-MSC 在免疫调节方面表现突出，BM-MSC 擅长旁分泌修复，AD-MSC 则在外泌体抗纤维化中具潜力，但各自存在一定的局限性，需根据临床需求选择合适细胞来源。

1.3 诱导多能干细胞

诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cell, iPSC) 通过体细胞重编程技术获得，既能分化为肺前体细胞，又可规避胚胎干细胞的伦理争议。Chakraborty 等^[20]利用 iPSC-MSC 治疗特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 小鼠，结果显示肺弹性模量改善 35% ($P < 0.01$)。肺移植受者常因原发病或免疫抑制治疗继发肺纤维化^[21]，iPSC-MSC 的个性化治疗策略可针对患者特异性病理特征，修复纤维化损伤并维持移植肺的功能完整性，为再生医学提供新方向。

2 干细胞的核心机制

2.1 自我更新与多向分化

ESC 与 MSC 均具备长期自我更新特性，但其分化潜能呈现显著差异：(1) ESC 的全能性分化。在特定诱导微环境中，ESC 可定向分化为肺泡上皮细

表 1 不同来源 MSC 的特性比较及其在肺移植中的临床适用性比较

Table 1 Comparison of characteristics of MSC from different sources and their clinical applicability in lung transplantation

来源	优势	局限性	临床意义
UC	无创获取、低免疫原性	分化能力有限	在免疫调节和抗炎方面研究广泛，可用于缓解急性排斥反应、移植抗宿主病及急性肺损伤 (如急性呼吸窘迫综合征)。其外泌体在抗纤维化 (如 IPF ^①) 和促进组织修复方面也展现出潜力 ^[7-10]
BM	旁分泌因子丰富、修复能力强	供体依赖性、侵入性获取、细胞活性随年龄下降	侧重于组织修复和再生医学。其旁分泌效应可用于减轻缺血-再灌注损伤、促进血管生成、支持上皮修复。在 CLAD ^② 的延缓和中重度急性呼吸窘迫综合征的治疗中是重要的研究方向 ^[11-15]
AD	易大量扩增、外泌体抗纤维化	功能批次差异大、标准化制备挑战大	强大的旁分泌和免疫调节能力使其具有多向应用潜力。除了在抗纤维化 (如 IPF、肺尘埃沉着病) 中的突出表现，也在急性炎症调控、血管生成以及作为药物递送载体等方面被广泛探索 ^[16-19]

注：①IPF 为特发性肺纤维化；②CLAD 为慢性肺移植植物功能障碍。

胞、气道上皮细胞及血管内皮细胞,进而组装形成功能性肺单位^[22]。这种多向分化能力使其成为构建人工肺组织的理想种子细胞。(2) MSC的有限谱系分化。尽管MSC分化潜能较ESC弱,但其仍可向成纤维细胞、内皮细胞等中胚层谱系分化,通过补充组织损伤区域的功能细胞,直接参与肺组织修复^[23]。

2.2 免疫调节功能

MSC通过细胞接触依赖和非接触依赖双途径调控免疫反应:(1)抑制过度炎症,分泌白细胞介素(interleukin, IL)-10、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 等抗炎因子,减少中性粒细胞浸润^[24];(2)促进免疫耐受,诱导巨噬细胞向M2型极化,并增强调节性T细胞活性,减轻移植后排斥反应^[25]。

2.3 外泌体介导的修复机制

MSC来源的外泌体作为纳米级通讯载体,携带微小RNA(micro RNA, miRNA, miR)、细胞因子及信号蛋白,通过旁分泌途径调控靶细胞功能(图1)。例如,UC-MSC外泌体中的miR-223-3p可靶向结合NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体,抑制其激活并阻断下游IL-1 β /IL-18炎症级联反应,从而逆转IPF进程^[8]。相较于细胞

移植,外泌体具有更高的稳定性与生物安全性,可规避细胞存活时间短、致肿瘤风险等难题,为无细胞治疗策略提供了新范式。

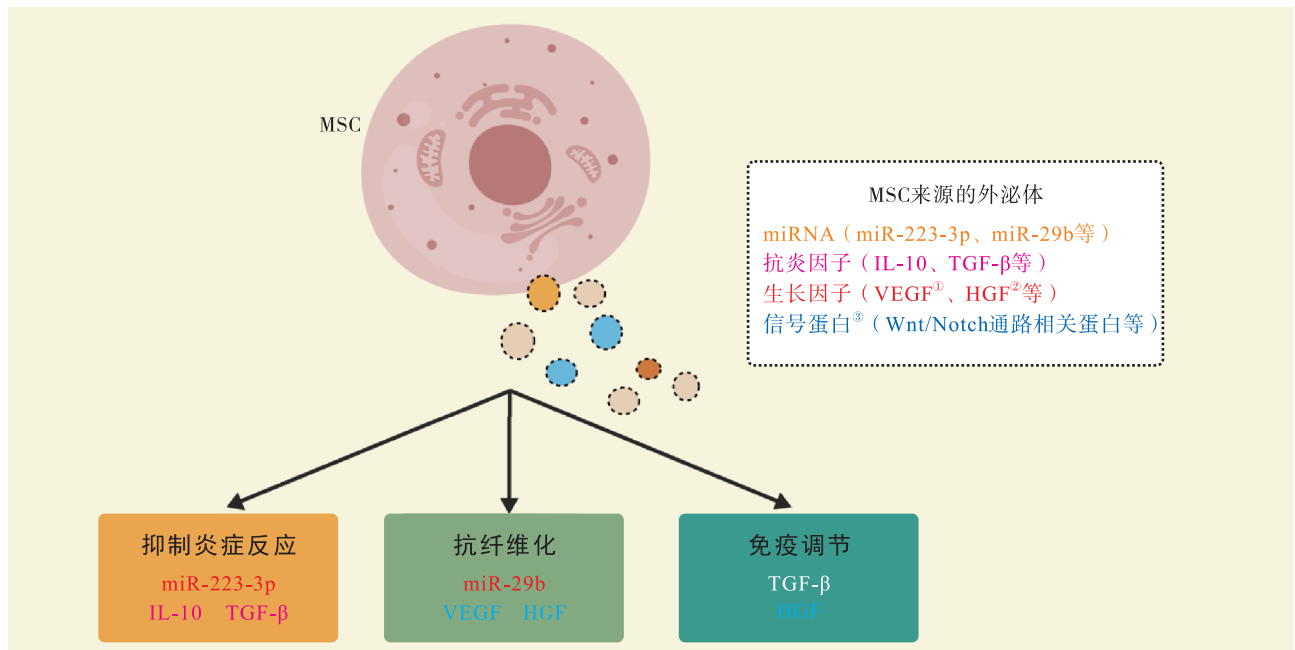
3 临床研究进展与挑战

3.1 临床试验阶段性成果

干细胞疗法在肺移植及相关肺病中显示出潜在的疗效信号,但其临床证据整体仍处于早期阶段。部分研究报道了积极结果^[8,14-15,20,26](表2),如UC-MSC可改善新型冠状病毒感染(COVID-19)患者的肺部炎症和影像学表现,BM-MSC输注显示出稳定肺移植受者肺功能的潜力。然而,必须指出当前研究的显著局限性:(1)样本量小且证据等级不高,现有结论多基于I/II期小样本临床试验(如9例和15例),缺乏大规模III期验证,统计效力不足,证据等级有限;(2)缺乏长期随访数据,研究多关注短期指标(如28d炎症水平),对移植肺长期存活率、慢性排斥反应及患者远期生存质量的影响尚未明确。

3.2 安全性评估与潜在风险

尽管如第3.1节所述,疗效的确认有待大规模长期研究验证,但现有临床试验在短期安全性方面提供了较为一致和积极的数据。现有临床数据表明,该疗



注:①VEGF为血管内皮生长因子;②HGF为肝细胞生长因子;③信号蛋白主要包括Wnt/ β -catenin信号通路及Notch通路相关蛋白,这些蛋白通过调控下游靶点(如TGF- β 、miR-29b等)参与免疫调节与抗纤维化过程。

图1 干细胞外泌体的作用机制

Figure 1 Action mechanism of stem cell exosome

表 2 干细胞疗法在肺移植的应用

Table 2 Application of stem cell therapy in lung transplantation

细胞类型	疾病类型	临床研究	核心疗效指标	证据等级
UC-MSC	COVID-19重症肺炎	Shi等 ^[8] II 期试验 (101例)	肺部CT评分改善 ($\Delta=-4.2$ 比 -1.8 , $P=0.03$) IL-6下降42% ($P<0.01$)	II 级
UC-MSC	IPF	Averyanov等 ^[26] I 期试验 (9例)	肺功能 (FVC) 稳定时间延长至12个月	I 级
BM-MSC	肺移植后损伤	范子川等 ^[14] 动物模型	移植肺水肿面积减少58% ($P<0.05$)	临床前
BM-MSC	肺移植后维持治疗	Erasmus等 ^[15] 探索性研究 (15例)	第1秒用力呼气容积 (FEV ₁) 值 6个月内下降<5%	II 级
iPSC-MSC	实验性IPF	Chakraborty等 ^[20] 动物模型	肺弹性模量改善35% ($P<0.01$) 胶原沉积减少52% ($P<0.001$)	临床前

注：本表所列研究多为早期临床探索，样本量有限且缺乏长期随访数据，其结论需在大规模 III 期试验中进一步验证。

法在短期应用中展现出良好的安全性：超过 80% 的临床试验报告显示，不良反应主要表现为轻度发热（体温 <38.5 °C）或注射部位疼痛，其发生率低于 10%，且多可自行缓解，无需特殊医疗干预^[8, 26]。此外，所有已发表的 I / II 期研究均未观察到急性排斥反应或治疗相关肿瘤形成，进一步佐证了其短期安全性。

然而，长期安全性仍需保持警惕。Chakraborty 等^[20] 通过小鼠模型研究发现，iPSC-MSC 虽未直接引发肿瘤，但部分细胞在传代过程中出现端粒酶活性异常升高现象，这一结果暗示了潜在的致肿瘤风险。

在此背景下，外泌体治疗作为一种无细胞治疗策略，其安全性优势愈发显著。该疗法有效规避了干细胞移植面临的存活率低和致肿瘤风险，有望成为未来干细胞治疗的理想发展方向。与此同时，建立完善的干细胞治疗长期安全性评估体系已成为亟待解决的关键问题，这将为该疗法的临床应用提供更坚实的安全保障。

3.3 临床转化的核心挑战

尽管干细胞治疗前景广阔，其临床转化仍面临多重障碍。细胞存活率与功能持久性是首要问题。宿主肺内缺氧、高活性氧簇（reactive oxygen species, ROS）环境导致移植干细胞存活率不足 20%，尽管通过 ROS 响应型纳米载体包载 UC-MSC 可将存活率提升至 65% ($P<0.001$)，但载体生物相容性与规模化生产仍需优化^[27]。疗效异质性则与患者个体差异密切相关，Zinter 等^[13] 发现儿童肺移植受者的干细胞治疗应答率较成人低 30% ($P=0.02$)，可能与免疫发育不成熟相关。此外，目前干细胞制剂的培养条件（如

血清来源、细胞因子组合）、传代次数（ <5 代比 ≥ 10 代）及质量控制指标（如 CD 标志物表达比例）缺乏全球统一标准，直接导致临床疗效可比性不足^[28]。

4 一致性与差异性分析

干细胞治疗在肺纤维化干预与肺功能修复中的研究结论呈现“机制共性”与“疗效异质性”并存的特征，其背后是多维度影响因素的复杂交互作用。

尽管细胞来源与疾病模型存在差异，干细胞治疗的核心共性机制可归纳为：（1）抗炎-抗纤维化轴调控，各类型 MSC（如 UC-MSC、BM-MSC）均通过抑制 NLRP3 炎症小体或下调 TGF- β /Smad 通路，减少成纤维细胞活化与胶原沉积^[7, 13, 29]；（2）免疫微环境重塑，无论是 ESC 还是 iPSC 来源的细胞，均能通过诱导 M2 型巨噬细胞极化或增强调节性 T 细胞功能，减轻过度免疫应答^[30-31]。

研究结论的异质性主要源于 3 方面变量^[13, 26, 32-34]（表 3）。干细胞的“环境依赖性”是异质性的核心原因，例如在高炎症负荷的 COVID-19 肺损伤中，UC-MSC 的 IL-10 分泌量较基础状态提升 2.8 倍，而在低炎症的 IPF 模型中仅提升 1.2 倍^[8, 26]。这种动态响应特性导致相同细胞在不同病理背景下疗效差异显著。

5 局限性与批判性分析

现有研究中 70% 以上基于动物模型，但其肺组织结构（如缺乏肺泡隔）与人类差异显著。例如，博来霉素诱导的小鼠肺纤维化以肺泡炎症为主，而人类 IPF 以胸膜下纤维化和蜂窝肺为特征，导致干细胞在动物模型中的疗效（如胶原减少 52%）难以直接外

表 3 干细胞治疗的差异性分析

Table 3 Analysis of differences in stem cell therapy

变量维度	具体因素	典型案例与影响
细胞特性	来源 (UC-MSc比BM-MSc)	Averyanov等 ^[26] 发现BM-MSc的旁分泌效应强于UC-MSc, 但免疫调节活性弱30%
	传代次数 (<5代比≥10代)	高传代MSc的CD105表达量下降40%, 导致抗纤维化能力显著减弱 ^[32]
宿主个体	年龄 (儿童比成人)	Zinter等 ^[13] 证实儿童患者对干细胞治疗的应答率低30%, 与胸腺依赖性免疫成熟度相关
	纤维化分期 (早期比晚期)	IPF患者早期 (肺网状阴影改变为主) 对UC-MSc的FVC改善率 (58%) 是晚期 (蜂窝肺) 的2.3倍 ^[26]
研究设计	动物模型 (博来霉素诱导比病毒感染)	博来霉素模型中AD-MSc外泌体可减少67%纤维化面积, 而在病毒模型中仅减少32% ^[33]
	评估指标 (分子标志物比功能学指标)	Chen等 ^[34] 发现干细胞对TGF-β蛋白水平的抑制率达55%, 但对肺弹性模量改善仅28%

推至临床^[22, 35]。针对移植干细胞存活率不足的问题, 虽然已有研究显示纳米载体 (如 ROS 响应型纳米载体) 可提升干细胞存活率至 65%, 但其生物降解性及长期毒性仍需验证^[27]。其次, 干细胞来源的多样性也带来了治疗效果的不一致性, 不同来源的干细胞 (如 UC、BM、月经血等) 在生物学特性和治疗效果上差异存在统计学意义^[36]。这种多样性使得在制定治疗方案时, 如何选择合适的干细胞来源成为一个复杂的问题。最后, 干细胞治疗伴随的伦理问题及潜在的致肿瘤风险也限制了其应用。

6 未来研究方向

6.1 干细胞功能强化与个体化免疫治疗策略

未来的研究将不再局限于使用未经修饰的干细胞, 而是倾向于通过基因修饰、重编程及筛选技术对干细胞进行功能强化和个性化定制, 以直接应对肺移植后的排斥反应和纤维化进程。在功能强化领域, 例如通过 CRISPR 技术调控干细胞的抗氧化通路 (如核因子 E2 相关因子 2) 或抗炎因子表达 (如 IL-10 过表达), 可将其在肺内高 ROS 微环境中的存活率从 20% 显著提升至 65%, 从而强化治疗效能^[37]。这有望解决移植肺缺血-再灌注损伤初期的高氧化应激环境, 为干细胞发挥保护作用创造窗口期。更关键的是, 通过定向改造干细胞使其高表达特定免疫调节因子 (如 IL-10、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 免疫球蛋白或程序性细胞死亡蛋白配体 1), 能增强其抑制局部 T 细胞过度活化、诱导免疫耐受的能力, 为实现长效免疫耐受提供新策略^[37-38]。这对于预防和治疗

肺移植后的急性细胞介导排斥反应和抗体介导的排斥反应具有直接意义。

在个体化免疫治疗方向, iPSC 技术不仅可规避伦理争议, 更能为个体化治疗提供核心平台: 从患者自体细胞获得 iPSC 后, 可将其分化为 MSC 或肺上皮前体细胞, 这种自体来源的细胞疗法可完美解决排斥反应问题。已有研究证实, iPSC 来源的 MSC 在肺移植术后最棘手的并发症——慢性肺移植物功能障碍 (chronic lung allograft dysfunction, CLAD) 的动物模型中可使胶原沉积减少 52%, 同时肺顺应性提升 35%^[20]。未来的核心方向是将 iPSC 技术与基因修饰结合, 为具有特定基因背景或免疫表型的受者“量身定制”最优治疗效果的干细胞产品——例如针对人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 抗体高危患者, 设计高表达免疫耐受分子 HLA-G 的干细胞, 从而主动诱导免疫豁免, 克服致敏受者肺移植的免疫障碍^[39]。

此外, 鉴于干细胞本身存在异质性, 未来可通过单细胞测序等技术, 根据细胞表面的免疫调节分子标志物 (如高表达 TSG-6、STC-1 的亚群), 筛选出免疫抑制功能最强的干细胞亚群进行扩增和输注。这种“优中选优”的策略, 无需基因修饰即可大幅提升治疗的可靠性和有效性, 是实现个体化治疗的另一条实用路径^[40]。这意味着未来可以为正处于排斥反应风险期或早期的肺移植受者, 输注效价更高的“现货”干细胞药物, 实现更精准的免疫干预。

最后, 除了外源性输注, 调控肺内源性干细胞 (如气道基底干细胞) 的免疫微环境, 激活其再生潜能, 也是未来个体化治疗的重要方向。例如通过雾化

吸入特定细胞因子或小分子药物, 局部调控气道基底干细胞的增殖与分化, 可在不引发全身免疫反应的前提下, 精准修复肺移植后的气道损伤^[41]。该策略对于修复移植后气道缺血性损伤、预防吻合口狭窄和闭塞性细支气管炎等 CLAD 的早期表现具有独特优势。

6.2 递送技术创新与微环境调控

智能递送技术与仿生材料的结合是突破疗效瓶颈的关键。ROS 响应型 Janus 纳米颗粒 (Au/MSN) 可精准靶向纤维化区域并实现实时成像, 使干细胞治疗效率提升 30%^[42]。该技术或可用于对边缘供肺进行体外干预, 精准修复其原有的纤维化病灶, 扩大供肺池。雾化吸入外泌体的局部递送策略则可减少全身暴露风险, 在放射性肺纤维化模型中抑制炎症反应 ($P < 0.05$)^[19]。这种无创递送方式为肺移植受者提供了一种可长期、重复使用的体内治疗方案, 用于维持免疫稳定和抑制 CLAD 进展。

在微环境调控方面, 离体肺灌注 (*ex vivo* lung perfusion, EVLP) 通过体外循环系统维持供肺的生理微环境 (如恒温、氧合及营养供应), 不仅可延长供肺保存时间, 还能够实时监测肺组织炎症因子 (如 IL-6、肿瘤坏死因子- α) 水平, 为干细胞治疗剂量与时机的动态调整提供依据, 从而优化免疫调节效果^[43]。EVLP 为干细胞治疗提供了一个理想的“离体治疗窗”, 可在移植前对供肺进行直接、高效的干细胞干预, 从源头上减轻缺血-再灌注损伤和早期炎症。

此外, 仿生支架材料 (如脱细胞肺基质) 通过模拟肺组织微环境, 可显著促进干细胞定植与功能发挥, 基于脱细胞肺基质的 3D 培养体系中, UC-MSC 外泌体可使小鼠肺纤维化面积减少 67%^[18]。若将脱细胞肺基质技术与 EVLP 结合, 或可构建“仿生灌注-修复”一体化平台, 实现供肺损伤的同步修复与功能评估, 为肺移植提供更高质量的器官来源。

6.3 标准化评估与精准医学

建立全球化的干细胞质量控制标准是临床转化的基础。当前需重点规范细胞活性 (如 CD73/CD105 阳性率 $\geq 95\%$)、纯度及致肿瘤性检测流程^[44], 并通过大规模多中心临床试验 (如 NCT04252118) 验证疗效——II 期数据显示, UC-MSC 可使 COVID-19 患者血清 IL-6 水平下降 42% ($P < 0.01$)^[8]。精准医学策略则需结合人工智能分析生物标志物 (如 IL-8、涎液化糖链抗原 6), 针对患者个体特征制定治疗方案, 如儿

童肺移植受者对干细胞治疗的应答率较成人低 30%^[45], 提示需通过免疫状态与病理特征进行人群分层, 实现精准干预。

参考文献:

- [1] 陈雨霏, 宋陈婉秋, 黄桁, 等. 中国肺移植现状与挑战 [J]. 生物医学转化, 2023, 4(3): 14-20. DOI: 10.12287/j.issn.2096-8965.20230303.
CHEN Y X, SONG C W Q, HUANG H, et al. Current status and challenges of lung transplantation in China [J]. Biomed Transform, 2023, 4(3): 14-20. DOI: 10.12287/j.issn.2096-8965.20230303.
- [2] SERNA VILLA V, REN X. Lung progenitor and stem cell transplantation as a potential regenerative therapy for lung diseases [J]. Transplantation, 2024, 108(10): e282-e291. DOI: 10.1097/TP.0000000000004959.
- [3] BOS S, MURRAY J, MARCHETTI M, et al. ERS/EBMT clinical practice guidelines on treatment of pulmonary chronic graft-versus-host disease in adults [J]. Eur Respir J, 2024, 63(3): 2301727. DOI: 10.1183/13993003.01727-2023.
- [4] HERRIGES M J, YAMPOLSKAYA M, THAPA B R, et al. Durable alveolar engraftment of PSC-derived lung epithelial cells into immunocompetent mice [J]. Cell Stem Cell, 2023, 30(9): 1217-1234. e7. DOI: 10.1016/j.stem.2023.07.016.
- [5] YU Z, ZHANG S, SUN H, et al. Management of severe complications after lung transplantation [J]. Intensive Care Res, 2025, 5(1): 27-41. DOI: 10.1007/s44231-025-00086-x.
- [6] VOLAREVIC V, MARKOVIC B S, GAZDIC M, et al. Ethical and safety issues of stem cell-based therapy [J]. Int J Med Sci, 2018, 15(1): 36-45. DOI: 10.7150/ijms.21666.
- [7] HOU L, ZHU Z, JIANG F, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles alleviated silica induced lung inflammation and fibrosis in mice via circPWWP2A/miR-223-3p/NLRP3 axis [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2023, 251: 114537. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2023.114537.
- [8] SHI L, HUANG H, LU X, et al. Effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on lung damage in severe COVID-19 patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial [J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 58. DOI: 10.1038/s41392-021-00488-5.
- [9] SONG M, MA L, ZHU Y, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes inhibits fibrosis in human endometrial stromal cells via miR-140-3p/FOXP1/Smad axis [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 8321. DOI: 10.1038/s41598-024-59093-5.
- [10] ZHANG A, ZHANG Z, LIU R, et al. Human umbilical

- cord mesenchymal stem cell-derived exosomes inhibit inflammation and fibrotic scar formation after intracerebral hemorrhage[J]. *Mol Cell Biochem*, 2025, 480(8): 4829-4847. DOI: 10.1007/s11010-025-05259-2.
- [11] YANG X, HONG S, YAN T, et al. miR-146a engineered extracellular vesicles derived from mesenchymal stromal cells more potently attenuate ischaemia-reperfusion injury in lung transplantation[J]. *Clin Transl Med*, 2025, 15(4): e70298. DOI: 10.1002/ctm2.70298.
- [12] ZHENG X Y, HUANG H, WEI Z T, et al. Genetic effect of ischemia-reperfusion injury upon primary graft dysfunction and chronic lung allograft dysfunction in lung transplantation: evidence based on transcriptome data[J]. *Transpl Immunol*, 2022, 71: 101556. DOI: 10.1016/j.trim.2022.101556.
- [13] ZINTER M S, DVORAK C C, MAYDAY M Y, et al. Pathobiological signatures of dysbiotic lung injury in pediatric patients undergoing stem cell transplantation [J]. *Nat Med*, 2024, 30(7): 1982-1993. DOI: 10.1038/s41591-024-02999-4.
- [14] 范子川. 间充质干细胞减轻大鼠肺移植后急性缺血再灌注损伤的研究[D]. 广州: 广州医科大学, 2023. DOI: 10.27043/d.cnki.ggzyc.2023.000094.
- [15] ERASMUS D B, DURAND N, ALVAREZ F A, 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.
- [16] CEN Y, XIA C, YAO S, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell therapy modulates mitochondrial function to attenuate acetaminophen-induced liver injury by DDIT4/PGC-1 α axis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 16(1):693. DOI: 10.1186/s13287-025-04815-3.
- [17] SUCHANECKA M, GRZELAK J, FARZANEH M, et al. Adipose derived stem cells—Sources, differentiation capacity and a new target for reconstructive and regenerative medicine[J]. *Biomed Pharmacother*, 2025, 186: 118036. DOI: 10.1016/j.biopha.2025.118036.
- [18] XU C, ZHAO J, LI Q, et al. Exosomes derived from three-dimensional cultured human umbilical cord mesenchymal stem cells ameliorate pulmonary fibrosis in a mouse silicosis model[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 503. DOI: 10.1186/s13287-020-02023-9.
- [19] ZHOU H, ZHANG Y, PEI P, et al. Liposome-anchored mesenchymal stem cells for radiation pneumonia/fibrosis treatment[J]. *Biomaterials*, 2023, 300: 122202. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2023.122202.
- [20] CHAKRABORTY A, WANG C, HODGSON-GARMS M, et al. Induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells reverse bleomycin-induced pulmonary fibrosis and related lung stiffness[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 178: 117259. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117259.
- [21] RAMA ESENDAGLI D, NTIAMOAH P, KUPELI E, et al. Recurrence of primary disease following lung transplantation[J]. *ERJ Open Res*, 2022, 8(2): 00038-02022. DOI: 10.1183/23120541.00038-2022.
- [22] EDSTRÖM D, NIROOMAND A, STENLO M, et al. Amniotic fluid-derived mesenchymal stem cells reduce inflammation and improve lung function following transplantation in a porcine model[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2024, 43(12): 2018-2030. DOI: 10.1016/j.healun.2024.08.014.
- [23] JONES D L, MORLEY M P, LI X, et al. An injury-induced mesenchymal-epithelial cell niche coordinates regenerative responses in the lung[J]. *Science*, 2024, 386(6727): eado5561. DOI: 10.1126/science.ado5561.
- [24] MASTERSON C, GONZALEZ H, LAFFEY J G. Understanding the impact of the lung microenvironment to enhance the therapeutic potential of mesenchymal stromal cells for acute respiratory distress syndrome[J]. *Eur Respir J*, 2021, 58(4): 2100986. DOI: 10.1183/13993003.00986-2021.
- [25] QIN A, WANG X J, FU J, et al. hMSCs treatment attenuates murine herpesvirus-68 (MHV-68) pneumonia through altering innate immune response via ROS/NLRP3 signaling pathway[J]. *Mol Biomed*, 2023, 4(1): 27. DOI: 10.1186/s43556-023-00137-z.
- [26] AVERYANOV A, KOROLEVA I, KONOPLYANNIKOV M, et al. First-in-human high-cumulative-dose stem cell therapy in idiopathic pulmonary fibrosis with rapid lung function decline[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2020, 9(1): 6-16. DOI: 10.1002/sctm.19-0037.
- [27] LV Y, YU C, LI X, et al. ROS-activatable nanocomposites for CT imaging tracking and antioxidative protection of mesenchymal stem cells in idiopathic pulmonary fibrosis therapy[J]. *J Control Release*, 2023, 357: 249-263. DOI: 10.1016/j.jconrel.2023.03.057.
- [28] MEI R, WAN Z, YANG C, et al. Advances and clinical challenges of mesenchymal stem cell therapy[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1421854. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1421854.
- [29] CHEN Y, LI Z, JI G, et al. Lung regeneration: diverse cell types and the therapeutic potential[J]. *MedComm (2020)*, 2024, 5(2): e494. DOI: 10.1002/mco2.494.
- [30] JI W, SUN L, WANG D, et al. Mesenchymal stem cells alleviate inflammatory responses through regulation of T-cell subsets[J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 983: 176996. DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.176996.
- [31] TIWARI S K, WONG W J, MOREIRA M, et al. Induced pluripotent stem cell-derived macrophages as a platform for modelling human disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2025, 25(2): 108-124. DOI: 10.1038/s41577-024-01081-x.
- [32] LITHOPOULOS M A, STRUEBY L, O'REILLY M, et

- al. Pulmonary and neurologic effects of mesenchymal stromal cell extracellular vesicles in a multifactorial lung injury model[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205(10):1186-1201. DOI:10.1164/rccm.202012-4520OC.
- [33] LEE E J, CÁRDENES N, ÁLVAREZ D, et al. Mesenchymal stem cells reduce ER stress via PERK-Nrf2 pathway in an aged mouse model[J]. *Respirology*, 2020, 25(4): 417-426. DOI: 10.1111/resp.13646.
- [34] CHEN L, QU J, KALYANI F S, et al. Mesenchymal stem cell-based treatments for COVID-19: status and future perspectives for clinical applications[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(3): 142. DOI: 10.1007/s00018-021-04096-y.
- [35] TANG X Y, WU S, WANG D, et al. Human organoids in basic research and clinical applications[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 168. DOI: 10.1038/s41392-022-01024-9.
- [36] YEA J H, KIM Y, JO C H. Comparison of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, and umbilical cord tissue in regeneration of a full-thickness tendon defect in vitro and in vivo[J]. *Biochem Biophys Rep*, 2023, 34: 101486. DOI: 10.1016/j.bbrep.2023.101486.
- [37] BAO H, WU M, XING J, et al. Enzyme-like nanoparticle-engineered mesenchymal stem cell secreting HGF promotes visualized therapy for idiopathic pulmonary fibrosis in vivo[J]. *Sci Adv*, 2024, 10(34): eadq0703. DOI: 10.1126/sciadv.adq0703.
- [38] LOTFY A, WEI H, GOU W, et al. Overexpression of PD-L1 in mesenchymal stem/stromal cells and their derived extracellular vesicles enhances immunomodulatory properties and therapeutic efficacy in nonobese diabetic mice[J]. *Cytotherapy*, 2025, 27(5): S19. DOI: 10.1016/j.jcyt.2025.03.024.
- [39] TSUNEYOSHI N, HOSOYA T, TAKENO Y, et al. Hypoimmunogenic human iPSCs expressing HLA-G, PD-L1, and PD-L2 evade innate and adaptive immunity[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 193. DOI: 10.1186/s13287-024-03810-4.
- [40] ABEDINI-NASSAB R, TAHERI F, EMAMGHOLIZADEH A, et al. Single-cell RNA sequencing in organ and cell transplantation[J]. *Biosensors (Basel)*, 2024, 14(4): 189. DOI: 10.3390/bios14040189.
- [41] LIU X, WANG X, WU X, et al. Airway basal stem cell therapy for lung diseases: an emerging regenerative medicine strategy[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 16(1): 29. DOI: 10.1186/s13287-025-04152-5.
- [42] LI X, LI Y, YU C, et al. ROS-responsive Janus Au/mesoporous silica core/shell nanoparticles for drug delivery and long-term CT imaging tracking of MSCs in pulmonary fibrosis treatment[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(7): 6387-6399. DOI: 10.1021/acsnano.2c11112.
- [43] TIAN D, WANG Y, SHIYA H, et al. Outcomes of marginal donors for lung transplantation after ex vivo lung perfusion: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 159(2): 720-730. e6. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.07.087.
- [44] CHOUW A, AROFAH A N, AGUSTINA R, et al. A proficiency strategy to ensure credible quality control testing for mesenchymal stem cells as regenerative medicine[J]. *Cytotherapy*, 2025, 27(5): S70. DOI: 10.1016/j.jcyt.2025.03.128.
- [45] AVDIMIRETZ N, HAYES D, SOLOMON M, et al. Indications for pediatric lung transplantation in 2025: a new era[J]. *JHLT Open*, 2025, 9: 100323. DOI: 10.1016/j.jhlto.2025.100323.

(收稿日期: 2025-11-27)

(本文编辑: 谢诗韵 邬加佳)