

间充质干细胞治疗急性呼吸窘迫综合症的机制研究进展

陈镜伊, 梁志欣

解放军总医院第一医学中心 呼吸与危重症医学科, 北京 100853

摘要: 急性呼吸窘迫综合征是呼吸系统常见危重症, 临床治疗主要依靠机械通气和液体管理, 缺乏有效的治疗措施。近年来, 间充质干细胞用于治疗急性呼吸窘迫综合征的研究成为热点。本文将从归巢分化、分泌功能、炎性因子调节、巨噬细胞极化、基因修饰优化五个层面介绍间充质干细胞治疗急性呼吸窘迫综合征的可能机制和相关研究进展, 并扼要地介绍该新兴治疗策略的发展趋势及临床应用前景。

关键词: 间充质干细胞; 急性呼吸窘迫综合征; 炎性因子; 基因修饰; 免疫调节

中图分类号: R 563.8 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2021)03-0353-05 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2021.03.023

网络出版时间: 2021-03-23 17:10 **网络出版地址:** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/10.1117.R.20210322.0919.002.html>

引用本文: 陈镜伊, 梁志欣. 间充质干细胞治疗急性呼吸窘迫综合症的机制研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2021, 42 (3): 353-357.

Research advances in mechanism of mesenchymal stem cell-based therapy for ARDS

CHEN Jingyi, LIANG Zhixin

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: LIANG Zhixin. Email: liangzhixin301@163.com

Abstract: Acute respiratory distress syndrome remains a common critical disease of respiratory system. The main clinical treatments are mechanical ventilation and fluid management. To date, the lack of effective treatment measures still exists in clinical practice. In recent years, mesenchymal stem cell-based therapy for treating acute respiratory distress syndrome has become a hotspot for research. This article will illustrate the possible mechanism and research progresses of mesenchymal stem cell-based therapy for curing acute respiratory distress syndrome from the perspectives of homing and differentiation, paracrine, regulation of inflammation factors and macrophage polarization as well as optimization of curative effect through gene modification. The brief introduction of the course for the future and the prospect in clinical application concerning this emerging therapy is also included.

Keywords: mesenchymal stem cell; acute respiratory distress syndrome; inflammation factor; gene modification; immune regulation

Cited as: Chen JY, Liang ZHX. Research advances in mechanism of mesenchymal stem cell-based therapy for ARDS [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2021, 42 (3): 353-357.

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是指各种致病因素导致肺部甚至全身过度的炎症反应激活, 表现为肺上皮和血管内皮破坏, 肺泡清除率下降, 从而发生非心源性肺水肿^[1], 是多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 的重要组成部分, 根据低氧血症程度 (PaO₂/FiO₂) 可将其分为轻、中、重度。病理研究发现, ARDS 不仅可以表现为弥漫性肺泡损伤, 还可能存在嗜酸性肺炎、急性纤维化、弥漫性肺泡出血等多种组织病理学改变^[2]。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells,

MSCs) 最早由 Friedenstein 等^[3] 在骨髓中发现。MSCs 作为一种异质细胞, 早在 2006 年国际细胞治疗学会 (ISCT) 给予了其定义的最低标准: 1) 在标准培养条件下, MSCs 必须保持塑料黏合性; 2) MSC 必须表达 CD105、CD73 和 CD90, 不表达 CD45、CD34、CD14 或 CD11b、CD79a 或 CD19、HLA-DR; 3) MSCs 必须在体外可分化为成骨细胞、脂肪细胞和软骨细胞。目前, 可从骨髓、脐带血、脂肪等分离和制备间充质干细胞, 以骨髓间充质干细胞 (bone marrow stem cells, BMSCs) 应用最为广泛。间充质干细胞具有强大的增殖能力、多向分化潜能和免疫调节功能, 还具有来源方便、不存在免疫排斥等特征, 且与胚胎干细胞相比, 无道德伦理问题。可应用于造血干细胞移植、组织损伤修复、自身免疫疾病治疗以及充当基因治疗载体等。ARDS 常见病因为败血症、肺炎

收稿日期: 2020-12-23

基金项目: 军事医学创新工程专项 (16CXZ041)

Supported by the Military Innovation Program of China (16CXZ041)

作者简介: 陈镜伊, 女, 在读硕士。Email: chenjingyi301@163.com

通信作者: 梁志欣, 男, 博士, 主任医师, 教授。Email: liangzhixin301@163.com

和外伤等,可发展至多器官或组织的损伤。目前治疗方法主要为保护性机械通气,急性期内尚缺乏有效治疗措施,死亡率约40%,且随年龄增大死亡率有增加的趋势^[4]。MSCs治疗ARDS的临床试验始于2014年,较早发布研究成果的有Wilson、Zheng等^[5-6]团队,随后陆续开展MSCs用于治疗中度至重度ARDS的临床研究,目前已有I期和IIa期临床试验的相关报道^[5,7]。为阐明MSCs治疗ARDS的可能机制,现就MSCs的归巢分化、分泌功能、炎性因子调节、巨噬细胞极化和基因修饰五个层面进行综述。

1 归巢与分化

MSCs的归巢特性是其治疗ARDS的关键环节之一。据相关研究, MSCs具有向受损部位迁移的特性,而正常组织并不会引发MSCs的聚集效应。外源性MSCs归巢至损伤肺组织可归纳为以下5个步骤:1)初始识别和滚动: MSCs借助其表面抗原CD44可紧贴内皮细胞表达的选择素,实现在血管壁上的滚动;2)活化:炎症信号引起趋化。此过程中,基质细胞衍生因子1作为趋化因子受体CXCR4的配体,对MSCs归巢至损伤肺组织具有至关重要的作用;3)捕捉: MSCs经趋化因子活化后,表面VLA-4整联蛋白与血管内皮细胞中VCAM-1相互结合;4)穿出:指MSCs像红细胞一样穿过内皮细胞和基底膜,离开血液循环;5)迁移:经间质抵达受损肺组织^[8]。

研究表明, BMSCs归巢后可分化为II型肺泡上皮细胞,对损伤的肺泡-毛细血管屏障进行修复,从而减轻渗出,改善肺水肿。ARDS状态下,过量的中性粒细胞迁移导致肺上皮受损。Jiang等^[9]将BMSCs与II型肺泡上皮细胞(alveolar type II epithelial cell, ATII)共培养后,发现BMSCs主要分化为ATII细胞。此外, MSCs还可分泌多种生长因子,如角质细胞生长因子(keratinocyte growth factor, KGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)等。Zhu等^[10]通过离体灌注人肺中建立的大肠埃希菌肺炎模型发现, MSCs促进单核细胞分泌KGF可能介导了肺泡液清除功能的恢复并促进肺上皮修复。体外研究发现, MSCs可通过分泌HGF来改善跨单层人肺微血管内皮细胞蛋白质的通透性,并修复肺内皮细胞的紧密连接和黏附连接^[11]。Hu等^[12]的研究构建了HGF基因敲除的MSCs,进一步发现MSCs需要通过HGF的表达来恢复肺血管通透性,上调VE-钙黏着蛋白表达,保护肺内皮细胞免于凋亡。

此外, MSCs可向受损伤的肺上皮细胞转移细胞质成分和线粒体以参与上皮修复。Sinclair等^[13]将BEAS2B上皮细胞与标记的MSCs共培养,用分子抑制剂来确定隧道纳米管等结构的作用,发现从支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)分离的MSCs(BAL-MSCs)和人类肺组织分离的MSCs(LT-MSC)向BEAS2B上皮细胞进行细胞质和线粒体的转移,通过接触依赖性机制和非接触性依赖机制介导,且BAL-MSC和LT-MSC的单向细胞质和线粒体的转移效率相似。

2 自分泌与旁分泌

MSCs具有自分泌和旁分泌功能,可分泌多种生长因子和细胞因子参与归巢分化和免疫调控等过程。目前发现的MSCs分泌的可溶性因子有KGF、血管紧张素I(angiotensin I, Ang I)、白细胞介素(interleukin, IL-1)受体拮抗剂、IL-10、前列腺素E2(prostaglandin E2, PEG2)、抗菌肽LL-37等。MSCs的旁分泌效应主要依靠细胞外囊泡(extracellular vesicle, EV)来实现。EV可源于人体的各种细胞,包括微泡(microvesicle, MV)、外泌体和凋亡小体。EV可分泌多种生物活性物质,并参与细胞器转运,如蛋白质、mRNA、miRNA以及线粒体,主要功能为细胞间信息交流。MSCs来源微泡的LC-MS/MS分析已鉴定出730种蛋白,其对组织的修复再生潜力尚需深入研究。Lu等^[14]在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的小鼠急性肺损伤(acute lung injury, ALI)模型中发现, MSCs通过旁分泌HGF激活HGF/Akt途径,诱导树突状细胞分化为耐受性树突状细胞,减轻肺水肿(肺湿重/干重比降低),研究还发现该分化具有HGF依赖性, HGF基因高表达时效果较好,反之则较差。

鉴于MSCs的致癌风险,现阶段认为干细胞源性条件培养基(conditioned medium, CM)和MSCs来源的EV是更理想的干细胞治疗替代品^[15]。EV优点在于低致瘤性,低免疫原性。对MSC-EV进行预处理可优化疗效,同时应选择合适的EV生长阶段^[16-18]。同样的, MSC-EV对COVID-19的治疗效果也十分吸引人。外泌体(ExoFlo)是EV的重要来源之一, Sengupta等^[19]已进行了BMSCs来源外泌体应用于COVID-19患者治疗的前瞻性非随机队列研究,不仅证实了其安全性和有效性,还发现ExoFlo很可能降低气管插管和机械通气的使用,有待进行完全随机对照试验进一步确认其疗效。

此外, MSCs 分泌的抗菌肽、KGF 等相关物质及其促进单核巨噬细胞的吞噬作用, 可实现对病菌的清除。感染作为 ARDS 常见的始动因素, 及时清除病菌在其治疗中显得尤为重要。研究发现抗菌肽 hCAP-18/LL-37 是 MSCs 发挥其抗菌作用的因素之一, KGF 可通过 AKT 磷酸化来减少单核细胞凋亡, 从而提高细菌清除率。此外, Jackson 等^[20]的研究在大肠埃希菌诱导的小鼠肺炎模型中发现, MSCs 可通过隧道纳米管将线粒体转移至肺泡巨噬细胞, 从而增强巨噬细胞吞噬细菌的能力。

3 炎症因子调节

炎症因子风暴在 ALI/ARDS 的进展中起着重要的作用。ARDS 有两种亚型: 高炎症亚型和低炎症亚型^[21]。与低炎症亚型相比, 高炎症亚型的 ARDS 特点在于血浆炎症标志物明显升高、升压药使用率高、败血症发生率高和血清碳酸氢盐浓度低^[22]。研究发现 MSCs 可降低促炎因子, 如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ)、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6 等, 同时提高抗炎因子水平, 如 IL-4、IL-5、IL-10 等。特别的是, 在不同的研究中发现 MSCs 对某些因子的分泌水平的调节并不一致^[23]。Córdoba 等^[24]发现 MSCs 可提高 IL-10 水平, 而 Sepúlveda 等^[25]发现 MSCs 有降低 IL-10 的作用。这种不一致性在其对 IFN- γ 的调节上亦有体现, MSCs 既可增加 IFN- γ 分泌, 又可减少 IFN- γ 分泌^[26]。还有研究结果发现 MSCs 对 IFN- γ 水平并无明显影响。

Walter 等^[27]及其团队已证实 BMSCs 的亚群可分泌 IL-1Ra、肿瘤坏死因子诱导蛋白 6 (tumor necrosis factor alpha stimulated gene-6, TSG-6)、胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1), IL-1Ra 可以抑制辅助 T 细胞分泌的细胞因子和巨噬细胞产生的 TNF- α ; 在 LPS 诱导的 ALI 模型中, BALF 中可见高表达的 TSG-6, 细胞因子和炎症细胞水平较低, 并且敲除人骨髓间充质干细胞 (human mesenchymal stem cells, hMSCs) 中的 TSG-6 mRNA 可降低 (hMSCs 的抗炎作用。IGF-1 可使肺泡巨噬细胞向 M2 抗炎表型分化。此外, PGE2 是一种强效的免疫调节因子。有研究表明, 当血液中 PGE2 浓度升高时, 肺中的巨噬细胞向 M2 极化增多。

4 巨噬细胞极化

肺泡巨噬细胞是呼吸道的第一道免疫防线, 在炎症发展过程中具有不可忽视的作用。巨噬细胞的极化分为 M1 型和 M2 型两种。M1 型为促炎

型, 主要在急性炎症期极化, 此时高表达一氧化氮合酶和 CD86, 可以由 LPS 和 IFN-1 诱导, 能产生促炎因子如 TNF- α 、IL-1 β 等。M2 型为抗炎高吞噬型, CD206 是其表面标志物, 可以由 IL-4 诱导。与 MSCs 共培养的巨噬细胞 CD206 表达增加, 该条件下的巨噬细胞具有以下典型特征: 表达高水平 IL-10 和低水平 IL-12。此外还表达 IL-6 和 TNF- α , 并且呈现出高吞噬性。另一项研究发现, 在 ARDS 中, MSCs 通过 EV 介导的线粒体转移也可使肺泡巨噬细胞向 M2 型分化。MSCs 主要通过增强巨噬细胞的氧化磷酸化诱导巨噬细胞表型转化, 抑制炎症因子分泌, 在肺组织的损伤和修复中具有重要作用^[28]。

除巨噬细胞外, 中性粒细胞也是 ALI/ARDS 的主要效应细胞之一。免疫反应中, 中性粒细胞除了具有吞噬和分泌功能外, 还会形成中性粒细胞外诱捕网 (neutrophil extracellular traps, NETs), 更有效地捕获病原体。然而 NETs 的过度增加会引起组织损伤, 如在 ARDS 中, NETs 可促进巨噬细胞向 M2 型极化, 放大炎症反应^[29]。Pedrazza 等^[30]研究发现 MSCs 在 LPS 诱导的 ALI 动物实验模型中不仅具有抗炎、抗组织损伤等作用, 还可减少 NETs 的形成, 有效提高了存活率。

5 基因修饰

向 MSCs 中导入外源基因并整合, 最有效的方法是病毒转导, 以慢病毒转导较为多见, 非病毒转导因技术不成熟等缺陷而受限。基因修饰旨在改善 MSCs 归巢和抗凋亡、更有效地控制炎症、修复上皮, 从而减轻肺水肿。如血红素加氧酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1) 具有抗炎、抗氧化和抗凋亡等作用。Chen 等^[31]经慢病毒转导建立的 MSC-HO-1 对 LPS 诱导的小鼠 ALI 模型具有更好的治疗效果, 研究发现 MSC-HO-1 在体外实验中具有抗凋亡、增强 MSCs 的旁分泌和减轻肺水肿的特性。

MSCs 的归巢能力是肯定的, 不足在于 MSCs 归巢范围并不十分精准, 低归巢率使其疗效大打折扣。进行基因修饰后的 MSCs 归巢能力得到很大程度改善, 且已成为研究热点。Yang 等^[32]发现趋化因子受体 CXCR4 具有改善 MSCs 归巢和旁分泌的作用, 故过表达 CXCR4 的 MSCs 对 ARDS 的治疗潜力有所提高。Meng 等^[33]敲除 MSCs 的 LincRNA-p21 和缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 抑制剂 KC7F2 后评估 MSCs 的迁移、增殖、凋亡及 HIF-1 α 和 CXCR4/7 蛋白,

发现低氧预处理可增加 LincRNA-p21 和 HIF-1 α 表达, 并通过激活 CXCR4/7 途径改善 MSCs 迁移和存活, 但该研究的局限在于 24 h 内的体外研究。

炎症的控制对于 ALI/ARDS 的治疗及预后尤为重要, 增强 MSCs 的抗炎作用将增益 MSCs 的治疗效果。IL-33/IL-1 受体样 1(ST2) 轴在肺部免疫炎症反应的发展中起关键作用。基因修饰后的高表达 sST2 的人脂肪来源干细胞能更好地控制 ALI/ARDS 的炎症反应。MSCs 分泌的 KGF 是最强大的细胞因子之一, 通过促进 II 型肺泡细胞增殖和刺激表面活性剂合成参与水肿清除和肺上皮愈合过程。在 LPS 诱导的 ALI 鼠模型中, 通过量化 BALF 中的总蛋白可发现过表达 KGF 的 MSCs 使肺水肿明显减少。血管紧张素转化酶 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2) 过表达的 MSC-ACE2 用于 LPS 诱导的 ALI 可保护内皮, 减轻炎症和病理损伤^[34]。Hippo 信号下调可促使 mMSCs 分化为 II 型肺泡上皮细胞, 从而修复受损组织, 改善肺上皮的通透性和肺水肿, 此外 Li 等^[35]在 LPS 诱导的 ARDS 动物模型中, 通过 Last1 基因敲除, 下调 Hippo 信号通路可减轻炎症、改善病理损伤和纤维化。但由于 ARDS 在遗传学无明显异质性问题, 仍需进一步研究。新的研究发现过表达 p130 或 E2F4 的 mMSCs 向肺上皮细胞分化增多, 从而修复 ARDS 肺部组织的损伤并恢复功能^[36]。

6 结语

MSCs 凭借其组织修复和免疫调节等独特的生物学特性, 为 ALI/ARD 的治疗开辟了新的思路。如在 COVID-19 的治疗中, 脐带血来源的间充质干细胞 (umbilical cord mesenchymal stem cells, UC-MSCs) 被认为是最为理想的干细胞类型^[37], 且 UC-MSCs 用于治疗 COVID-19 已通过 I 期临床试验, 对于中重度患者的早期治疗, 静脉输注 UC-MSCs 安全性和耐受性良好, 但重症患者的长期预后有待 II、III 期随机安慰剂对照疗效试验完善^[38]。MSCs 用于 COVID-19 的治疗虽尚处于临床试验阶段, 但其用于治疗 ARDS 已成为新策略并纳入了临床应用。然而 MSCs 的安全性和有效性并不完全肯定, 近年来不少研究已把重点放在改善其归巢率、成活率等亟须解决的问题上^[39]。再生医学应用于 ARDS 的治疗有着广阔的前景。

参考文献

1 Huppert LA, Matthay MA, Ware LB. Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome [J]. *Semin Respir Crit Care Med*,

2019, 40 (1): 31-39.

- 2 Hughes KT, Beasley MB. Pulmonary manifestations of acute lung injury: more than just diffuse alveolar damage [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2017, 141 (7): 916-922.
- 3 Friedenstein AJ, Chailakhjan RK, Lalykina KS. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of Guinea-pig bone marrow and spleen cells [J]. *Cell Tissue Kinet*, 1970, 3 (4): 393-403.
- 4 刘大为. 急性呼吸窘迫综合征: 前世与今生 [J]. *协和医学杂志*, 2020, 11 (5): 501-507.
- 5 Wilson JG, Liu KD, Zhuo HJ, et al. Mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of ARDS: a phase I clinical trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3 (1): 24-32.
- 6 Zheng GP, Huang LF, Tong HJ, et al. Treatment of acute respiratory distress syndrome with allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells: a randomized, placebo-controlled pilot study [J]. *Respir Res*, 2014, 15: 39.
- 7 Matthay MA, Calfee CS, Zhuo HJ, 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 (2): 154-162.
- 8 Ullah M, Liu DD, Thakor AS. Mesenchymal stromal cell homing: mechanisms and strategies for improvement [J]. *iScience*, 2019, 15: 421-438.
- 9 Jiang J, Song ZF, Zhang LY. miR-155-5p promotes progression of acute respiratory distress syndrome by inhibiting differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells to alveolar type II epithelial cells [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 4330-4338.
- 10 Zhu YG, Feng XM, Abbott J, et al. Human mesenchymal stem cell microvesicles for treatment of Escherichia coli endotoxin-induced acute lung injury in mice [J]. *Stem Cells*, 2014, 32 (1): 116-125.
- 11 Chen QH, Liu AR, Qiu HB, et al. Interaction between mesenchymal stem cells and endothelial cells restores endothelial permeability via paracrine hepatocyte growth factor in vitro [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6: 44.
- 12 Hu SL, Li JZ, Xu XP, et al. The hepatocyte growth factor-expressing character is required for mesenchymal stem cells to protect the lung injured by lipopolysaccharide in vivo [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7 (1): 66.
- 13 Sinclair KA, Yerkovich ST, Hopkins PM, et al. Characterization of intercellular communication and mitochondrial donation by mesenchymal stromal cells derived from the human lung [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7 (1): 91.
- 14 Lu ZH, Chang W, Meng SS, et al. Mesenchymal stem cells induce dendritic cell immune tolerance via paracrine hepatocyte growth factor to alleviate acute lung injury [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10 (1): 372.
- 15 Liu AR, Zhang XW, He HL, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stem/stromal cell-derived secretome and vesicles for lung injury and disease [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2020, 20 (2): 125-140.
- 16 Park J, Kim S, Lim H, et al. Therapeutic effects of human mesenchymal stem cell microvesicles in an ex vivo perfused human lung injured with severe E. coli pneumonia [J]. *Thorax*, 2019, 74 (1): 43-50.
- 17 Song Y, Dou H, Li X, et al. Exosomal miR-146a Contributes to the Enhanced Therapeutic Efficacy of Interleukin-1 β -Primed Mesenchymal Stem Cells Against Sepsis [J]. *Stem Cells*, 2017, 35 (5): 1208-1221.
- 18 Shah TG, Predescu D, Predescu S. Mesenchymal stem cells-derived extracellular vesicles in acute respiratory distress

- syndrome: a review of current literature and potential future treatment options [J]. *Clin Transl Med*, 2019, 8 (1): 25.
- 19 Sengupta V, Sengupta S, Lazo A, et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells as treatment for severe COVID-19 [J]. *Stem Cells Dev*, 2020, 29 (12): 747-754.
- 20 Jackson MV, Morrison TJ, Doherty DF, et al. Mitochondrial transfer via tunneling nanotubes is an important mechanism by which mesenchymal stem cells enhance macrophage phagocytosis in the in vitro and in vivo models of ARDS [J]. *Stem Cells*, 2016, 34 (8): 2210-2223.
- 21 Shankar-Hari M, Fan E, Ferguson ND. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) phenotyping [J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45 (4): 516-519.
- 22 Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, et al. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials [J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2 (8): 611-620.
- 23 Johnson CL, Soeder Y, Dahlke MH. Concise review: mesenchymal stromal cell-based approaches for the treatment of acute respiratory distress and Sepsis syndromes [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6 (4): 1141-1151.
- 24 C ndor JM, Rodrigues CE, Sousa Moreira Rd, et al. Treatment with human wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells attenuates Sepsis-induced kidney injury, liver injury, and endothelial dysfunction [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5 (8): 1048-1057.
- 25 Sepúlveda JC, Tom  M, Fernández ME, et al. Cell senescence abrogates the therapeutic potential of human mesenchymal stem cells in the lethal endotoxemia model [J]. *Stem Cells*, 2014, 32 (7): 1865-1877.
- 26 Wang Y, Tan L, Jin J, et al. Non-cultured dermal-derived mesenchymal cells attenuate Sepsis induced by cecal ligation and puncture in mice [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16973.
- 27 Walter J, Ware LB, Matthay MA. Mesenchymal stem cells: mechanisms of potential therapeutic benefit in ARDS and Sepsis [J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2 (12): 1016-1026.
- 28 Morrison TJ, Jackson MV, Cunningham EK, et al. Mesenchymal stromal cells modulate macrophages in clinically relevant lung injury models by extracellular vesicle mitochondrial transfer [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196 (10): 1275-1286.
- 29 Song C, Li HT, Li Y, et al. NETs promote ALI/ARDS inflammation by regulating alveolar macrophage polarization [J]. *Exp Cell Res*, 2019, 382 (2): 111486.
- 30 Pedraza L, Cunha AA, Luft C, et al. Mesenchymal stem cells improves survival in LPS-induced acute lung injury acting through inhibition of NETs formation [J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232 (12): 3552-3564.
- 31 Chen X, Wu S, Tang L, et al. Mesenchymal stem cells overexpressing heme oxygenase-1 ameliorate lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (5): 7301-7319.
- 32 Yang JX, Zhang N, Wang HW, et al. CXCR4 receptor overexpression in mesenchymal stem cells facilitates treatment of acute lung injury in rats [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290 (4): 1994-2006.
- 33 Meng SS, Xu XP, Chang W, et al. LincRNA-p21 promotes mesenchymal stem cell migration capacity and survival through hypoxic preconditioning [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9 (1): 280.
- 34 He HL, Liu L, Chen QH, et al. Mesenchymal stem cells overexpressing angiotensin-converting enzyme 2 rescue lipopolysaccharide-induced lung injury [J]. *Cell Transplant*, 2015, 24 (9): 1699-1715.
- 35 Li L, Dong L, Zhang JQ, et al. Mesenchymal stem cells with downregulated Hippo signaling attenuate lung injury in mice with lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43 (3): 1241-1252.
- 36 Zhang XW, Chen JX, Xue M, et al. Overexpressing p130/E2F4 in mesenchymal stem cells facilitates the repair of injured alveolar epithelial cells in LPS-induced ARDS mice [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10 (1): 74.
- 37 Atluri S, Manchikanti L, Hirsch JA. Expanded umbilical cord mesenchymal stem cells (UC-MSCs) as a therapeutic strategy in managing critically ill COVID-19 patients: the case for compassionate use [J]. *Pain Physician*, 2020, 23 (2): E71-E83.
- 38 Meng FP, Xu RN, Wang SY, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell therapy in patients with COVID-19: a phase 1 clinical trial [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5 (1): 172.
- 39 Xiao K, Hou F, Huang XY, et al. Mesenchymal stem cells: current clinical progress in ARDS and COVID-19 [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11 (1): 305.

(上接 352 页)

- 28 陈小军, 刘登辉, 李梁, 等. 富血小板血浆预防大白兔海水浸泡伤口感染与促进伤口愈合的实验研究 [J]. *中华航海医学与高压医学杂志*, 2019, 26 (2): 82-85.
- 29 马永奇, 梁献平, 石冰, 等. 封闭负压引流技术对海水浸泡爆炸伤创面TNF- α 表达和细菌指数的影响 [J]. *中国美容医学*, 2015, 24 (24): 30-35.
- 30 李玉涵, 龚桂芳, 甘慧, 等. 防海水壳聚糖复合敷料对大鼠创伤愈合的促进作用 [J]. *国际药学研究杂志*, 2018, 45 (12): 934-939.
- 31 林双, 张再重, 肖春红, 等. 海水浸泡状态下新西兰兔肠管枪弹伤模型的建立 [J]. *中国临床研究*, 2017, 30 (1): 15-17.
- 32 乔治, 李荣, 陈凛, 等. 暂时性腹腔关闭装置对小型猪腹部开放伤并腹内高压的实验研究 [J]. *解放军医学院学报*, 2013, 34 (7): 774-776.