

干细胞治疗新冠肺炎的研究进展

蒋素妹^{1,2} 王正霞¹ 吉宁飞¹ 黄茂¹

新冠肺炎(Corona Virus Disease-19, COVID-19)正在全球大流行,给世界文明发展带来了前所未有的巨大冲击,疫情肆虐,迄今为止却仍未有明确的临床治疗策略。间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSCs)因具备免疫调节能力和再生特性,受到医学界的青睐,目前干细胞治疗已进入多个临床试验阶段。本文对干细胞治疗新冠肺炎的研究进展进行综述,以期临床研究提供参考。

治疗现状

COVID-19重症病例与严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)和中东呼吸综合征相似。致病病毒与SARS-Cov高度同源,故而称之为SARS-Cov-2^[1],具有高传染性和高致病性。目前的治疗策略包括非特异性抗病毒药物(雷米西韦等)、恢复期血浆、糖皮质激素、羟氯喹、靶向免疫调节药(妥西单抗等)以及中药^[2-4]。虽然有数据表明地塞米松能够降低氧疗患者的28天死亡率,雷米西韦可以缩短轻症患者的康复时间^[5],但在治疗重症感染时,这些药物尚缺乏足够证据支持,能够降低死亡率^[6]。

发病机制和细胞因子风暴

COVID-19的发病机制尚未阐明。研究发现,SARS-Cov-2可以通过表面的S蛋白特异性识别并结合细胞表面的血管紧张素转换酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)受体,进而侵入宿主细胞,这与2003年的SARS-Cov类似^[7-8]。ACE2受体广泛分布于人体多个器官组织,包括肺、心血管、肝脏、肾脏和胃肠道^[9]。其实,几乎所有的内皮细胞和平滑肌细胞都表达ACE2,因此一旦病毒进入血

液循环,所有表达ACE2的组织器官都有可能成为SARS-Cov-2和免疫细胞的战场。这就解释了为什么除了急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)之外,重症COVID-19患者还会并发急性心肌损伤、急性肾损伤、休克和多器官功能障碍综合征(multiple-organ dysfunction syndrome, MODS)^[10]。

重症COVID-19发病与病毒入侵驱动宿主产生过度免疫反应有关。当免疫系统被过度激活以试图杀死病毒时,会形成大量炎症因子,产生病理性免疫反应,称之为“细胞因子风暴”^[11]。过度或失控的免疫反应与进展迅速的细胞因子风暴在SARS-Cov-2感染引起的ARDS和MODS的发病机制中起着主要作用。研究显示^[7],ICU患者相比于非ICU患者,炎症因子如白细胞介素-2(IL-2)、IL-7、集落刺激因子(CSFs)、IL-10、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等显著增加。

SARS-CoV-2进入呼吸道上皮细胞,能迅速激活致病性Th1细胞分泌促炎因子,包括粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和IL-6。GM-CSF进一步激活CD₁₄⁺、CD₁₆⁺炎性单核细胞,产生大量IL-6、TNF- α 和其他细胞因子,引发细胞因子风暴^[12]。多个证据显示,重度COVID-19患者的IL-2、IL-6、IL-10、TNF- α 水平高于轻、中度患者,表明细胞因子风暴与COVID-19严重程度有关^[10, 13],过度的炎症反应促进了ARDS和MODS的发展。因此,预防和减轻细胞因子风暴可能是挽救重度COVID-19患者的关键。

干细胞

一、干细胞分类

干细胞是一类具有免疫调节、再生能力和分化特性的特殊细胞,分化后的子代细胞,维持局部组织稳态同时还具有与非分化细胞相同的功能^[14]。鉴于此,研究人员设法将之应用到临床治疗中,以促进损伤组织的修复。干细胞根据来源不同分为两种类型:胚胎干细胞和成体干细胞。根据分化的潜能又分为全能干细胞、多能干细胞、(成体)多能干细胞

doi:10.3969/j.issn.1009-6663.2022.06.028

作者单位:1. 210029 江苏南京,南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)呼吸与危重症医学科

2. 225300 江苏南京,南京中医药大学泰州附属医院急诊科

通信作者:黄茂, E-mail hm6114@163.com

和单能干细胞^[4]。其中利用人类的多能干细胞,包括胚胎干细胞(Embryonic stem cells, ESCs)和诱导多能干细胞(iPSCs)已用来培养3D脑器官模型、治疗脊髓损伤、ARDS和脓毒症^[15]。然而ESCs起源于胚胎,存在无法忽视的伦理问题,iPSCs虽然通过自体的方式获得,避免相关的免疫排斥问题,但能无限期生长,存在较高的致癌风险^[15]。

二、间充质干细胞

间充质干细胞(MSCs)是研究最广的一类干细胞,有多个组织来源,包括骨髓、脐带血、脂肪、皮肤、胎盘、羊水、牙髓和毛囊。不同于ESCs的完全可塑性,MSCs具有较高的可塑性,可分化为多种细胞系。MSCs有多种优势,易于分离,具有较高的体外扩张潜力和较低的免疫原性,利于同种异体间移植^[15]。此外,它们可以通过自体获得,减少了免疫排斥问题,且使用时几乎不涉及伦理问题。

MSCs已在动物模型中应用于脊髓损伤、骨关节炎、心肌梗死、肝病、自身免疫性疾病和造血缺陷等不同疾病的治疗。移植MSCs可显著恢复心肌梗死后心功能,降低死亡率,促进大鼠肝损伤后细胞的再生^[16]。在小鼠博来霉素诱导的肺损伤模型中,MSCs降低了博来霉素引起的肺组织炎症和胶原沉积^[17]。

干细胞能够发挥组织修复作用,一方面源于其有多向分化潜能和归巢能力,它们可以主动迁移到损伤部位,并分化为局部成分,基质衍生因子-1(SDF-1)/CXC趋化因子受体4(CXCR4)轴是MSCs归巢的关键^[18-19]。研究发现,骨髓间充质干细胞静脉输注后会自行聚集到肺,发挥免疫调节作用,保护肺泡上皮细胞,恢复肺微环境,预防肺纤维化,改善肺功能^[20];另一方面,MSCs通过旁分泌途径释放多种可溶性细胞因子,其中最具有特征的是外泌体(exosome),诸多研究证实MSCs的修复功能与其释放的外泌体密切相关。Khatrri等人在流感病毒的猪模型中使用MSCs衍生囊泡(MSC-EVs),发现病毒在肺中的复制、促炎细胞因子的产生和病毒引起的肺损伤均明显减少^[21]。Zhu等人在研究诱发性肺损伤时观察到应用人MSC-EVs可减少肺水肿和中性粒细胞计数,增加角质细胞生长因子的表达^[22];三是与免疫细胞直接作用,或与宿主细胞发生基因融合发挥免疫调节作用^[23]。此外,基因研究^[24]显示MSCs不表达ACE2和II型跨膜丝氨酸蛋白酶,提示MSCs对SARS-Cov-2天然免疫,MSCs低表达或不表

达HLA,这种低免疫原性,能够使其逃避宿主的免疫反应,是其发挥治疗作用的重要基础^[25]。

MSCs已广泛应用于细胞治疗和组织工程中。在治疗皮质醇耐药的免疫介导的炎症性疾病中,如移植物抗宿主病(GVHD)^[26],MSCs显示出良好疗效,且无严重不良反应。对MSCs治疗研究的系统性回顾和Meta分析发现,发热的风险增加,但没有急性输注毒性、感染、血栓/栓塞事件或恶性肿瘤等不良反应^[27]。

三、LIFNano

此外,MSCs释放的白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)可对抗病毒性肺炎期间的细胞因子风暴^[28],但可能表达不够,不足以对抗疾病的破坏。带有“LIFNano”的合成干细胞作为一种创新的技术选择,比不使用纳米技术增加了1000倍的效能,或许能够满足当下疫情对大量药物的需求,有利于抑制细胞因子风暴^[29]。

四、干细胞治疗新冠的临床试验

MSCs作为一种治疗方法,在呼吸系统疾病动物模型中已得到了充分体现,研究相对较多的包括ARDS、哮喘、慢性阻塞性肺疾病、肺癌、肺炎和特发性肺纤维化。部分已进入临床I/II期试验。新冠肺炎暴发后,干细胞的治疗再次受到医学研究人员的广泛关注,多个小规模临床试验相继展开。

北京佑安医院给7例COVID-19肺炎患者单次静脉注射MSCs后发现,MSCs的免疫调节疗效显著,重症患者的调节性T细胞和树突状细胞显著增加^[24, 30]。

由于脐带间充质干细胞(umbilical cord-derived mesenchymal stem cells, UC-MSCs)相对骨髓间充质干细胞更易获得,且可以在实验室中快速有效地扩增^[30]。Meng等^[31]研究发现中重度COVID-19患者接受UC-MSCs治疗后,需要机械通气和呼吸困难的病例数减少,血清IL-6水平下降,4例重症患者中,IL-6水平最高者下降最大,氧合指数改善最显著,提示炎症细胞因子高的患者更有可能受益于UC-MSCs治疗。

Shu等^[32]的临床试验中治疗组CRP和IL-6水平明显降低,CT显像对肺部炎症的吸收明显短于对照组。研究同时意外发现一个有趣现象,合并糖尿病的COVID-19患者在移植UC-MCS后使用胰岛素的次数减少。因为糖尿病是COVID-19患者死亡的独立危险因素^[33],对于此类患者,UC-MCS移植或

许是最适合的治疗措施。

Feng 等人^[34]开展了一项前瞻性队列随访研究, 28 例严重 COVID-19 患者随机分为标准治疗组(对照组)和标准治疗加 hUC-MSC 组, 随访三个月后, 两组血常规、C 反应蛋白和降钙素、肝肾功能、凝血、心电图、肿瘤标记物、视力, 几乎都在正常范围内, 而且 hUC-MSC 组平均 FEV₁、FEV₁/FVC 更高, 圣乔治评分更低。研究显示静脉移植 hUC-MSC 可部分促进肺功能的恢复, 改善健康相关生活质量(HRQL)。

截至目前全球基于 MSCs 的 COVID-19 治疗的临床试验已逾 300 多个, 已完成的有 38 个(<http://www.clinicaltrials.gov>)。一项在中国 60 名严重 COVID-19 中进行的前瞻性、双盲、多中心随机试验(NCT04288102), 以评估静脉注射 UC-MSCs 的疗效和安全性。目前该临床试验处于第 2 阶段。另一项在美国进行的 12 例小规模临床试验(NCT04355728), 旨在了解 hUC-MSCs 治疗有急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)严重并发症的 COVID-19 患者的安全性和有效性。其余都尚未招募或处于招募中, 多个国家的医生和研究人员正致力于此研究, 这些正在进行的临床试验为对抗 COVID-19 提供了重要的信息。

诸多研究表明 MSCs 或其外泌体(MSCs-exo)都可减轻不同类型肺损伤引起的肺部炎症和病理损害, 猜测 MSCs 的抗炎及免疫调节或许是通过 MSC 外泌体作用。虽然目前为止没有发生 MSCs 相关的严重不良事件, 但仍有学者认为静脉注射 MSCs 可能损伤微循环, 并具有致突变性和致癌性的风险, 而雾化吸入 MSC 衍生的外泌体却可以规避这样的风险。鉴于此, 上海瑞金医院率先开展了吸入 MSCs-exo 治疗严重 COVID-19 的 I 期临床试验(ClinicalTrials.gov, Identifier: NCT04276987), 以评估其安全性和有效性。最新一项针对 COVID-19 相关 ARDS 患者进行扩展访问协议(NCT04657458)正在展开, 采用骨髓间充质干细胞衍生细胞外囊泡(ExoFlo)输注, 或许能为重症 COVID-19 患者带来福音。而且与 MSCs 相比, MSCs-exo 的另一个优点是储存时间较长, 长达数周甚至数月, 可以在 -80℃ 不使用二甲基亚砜而保持生物活性^[35], 更利于运输和远距离使用。

展 望

MSCs 相关的细胞疗法在临床前数据中显示出

较好的疗效, 可以用于临床。对于 COVID-19 研究, 预防细胞因子风暴可能是治疗新冠肺炎的重要节点。在高水平炎症因子患者中, 及时的免疫调节干预可能防止疾病进展到 ARDS, 并避免了侵入性通气。免疫调节的理想机会窗口, 可能是在患者发生疾病加重和需要有创机械通气(插管)之前^[36]。一旦病人需要气管插管, 干预窗口期可能已经错过。所以, 临床上迫切需要探寻与疾病的病理生理学密切相关的生物标志物, 来预测不良结局并深入描述不同疾病阶段宿主的免疫反应, 为免疫调节剂对抗病毒反应提供治疗靶点。

干细胞的抗炎和免疫调节作用在诸多临床前及临床研究中, 均得到了证实, 干细胞能够分化为不同的组织细胞类型为其不同组织器官的修复提供了理论依据。到目前为止, 无论是临床前研究还是早期临床试验, 都尚未发现干细胞相关的致癌、致畸及其他不良事件, 为将来的临床医学提供了巨大的保障, 也使其成为治疗重症 COVID-19 的有力候选者。

与之相比, 干细胞衍生的微泡或外泌体具备多种优势, 它们在急性炎症性肺疾病的临床前研究主显示出与其母细胞几乎等效的抗炎和免疫调节效应, 因为不需要分化和自我复制, 降低了医源性肿瘤形成的风险; 可以在 -80℃ 不需要二甲基亚砜储存仍能保持生物活性; 它们不表达 MHC I 或 II 抗原, 也不能诱导其表达, 允许转基因移植^[35]。这些不受伦理限制、高可用性和易于保存等等优点, 使其在临床中拥有广泛的应用前景。

COVID-19 疫情的暴发, 使得全球的研究人员齐心协力, 联手抗击疫情, 许多临床试验相继开展, 重点是 MSCs, 而且仍然需要大样本的随机对照试验以减少偏差。目前我国针对 SARS-Cov-2 的疫苗已在群众中推广, 特效抗病毒药物尚在研发中, 药物治疗似乎仍然不足, 干细胞治疗可能成为重症患者的福音。

参考文献

- [1] YI Y, LAGNITON P N P, YE S, et al. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(10): 1753-1766.
- [2] ROSENBERG E S, DUFORT E M, UDO T, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State [J]. *JAMA*, 2020, 323(24): 2493-2502.
- [3] 张梦凡, 苑艺, 李多多. 中药治疗新型冠状病毒肺炎炎症风

- 暴的研究进展[J]. 中国民间疗法, 2020, 28(15): 1-4.
- [4] ALZGHARI S K, ACUÑA V S. Supportive treatment with tocilizumab for COVID-19: a systematic review [J]. *J Clin Virol*, 2020, 127: 104380.
- [5] WIERSINGA W J, RHOODES A, CHENG A C, et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review[J]. *JAMA*, 2020, 324(8): 782-793.
- [6] LI L, ZHANG W, HU Y, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 324(5): 460-470.
- [7] KUBA K, IMAI Y, RAO S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury[J]. *Nat Med*, 2005, 11(8): 875-879.
- [8] LU R, ZHIAO X, LI J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding[J]. *Lancet*, 2020, 395(10224): 565-574.
- [9] HAMMING I, TIMENS W, BULTHUIS M L, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis[J]. *J Pathol*, 2004, 203(2): 631-637.
- [10] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506.
- [11] YANG L, LIU S, LIU J, et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 128.
- [12] HUSSMAN J P. Cellular and molecular pathways of COVID-19 and potential points of therapeutic intervention[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1169.
- [13] MEHTA P, MCAULEY D F, BROWN M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression[J]. *Lancet*, 2020, 395(10229): 1033-1034.
- [14] ZAKRZEWSKI W, DOBRZYŃSKI M, SZYMONOWICZ M, et al. Stem cells: past, present, and future[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 68.
- [15] GUILLAMAT-PRATS R, CAMPRUBÍ-RIMBLAS M, BRINGLE J, et al. Cell therapy for the treatment of sepsis and acute respiratory distress syndrome[J]. *Ann Transl Med*, 2017, 5(22): 446.
- [16] VAN POLL D, PAREKKADAN B, CHIO C H, et al. Mesenchymal stem cell-derived molecules directly modulate hepatocellular death and regeneration in vitro and in vivo[J]. *Hepatology*, 2008, 47(5): 1634-1643.
- [17] ORTIZ L A, GAMBELLI F, MCBRIDE C, et al. Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(14): 8407-8411.
- [18] LIN W, XU L, ZWINGENBERGER S, et al. Mesenchymal stem cells homing to improve bone healing[J]. *J Orthop Translat*, 2017, 9: 19-27.
- [19] LIU X, DUAN B, CHENG Z, et al. SDF-1/CXCR4 axis modulates bone marrow mesenchymal stem cell apoptosis, migration and cytokine secretion[J]. *Protein Cell*, 2011, 2(10): 845-854.
- [20] SINCLAIR K A, YERKOVICH S T, CHEN T, et al. Mesenchymal stromal cells are readily recoverable from lung tissue, but not the alveolar space, in healthy humans[J]. *Stem Cells*, 2016, 34(10): 2548-2558.
- [21] KHATRI M, RICHARDSON L A, MULLIA T. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate influenza virus-induced acute lung injury in a pig model[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 17.
- [22] ZHU Y G, FENG X M, 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.
- [23] BERNARDO M E, FIBBE W E. Mesenchymal stromal cells: sensors and switchers of inflammation[J]. *Cell Stem Cell*, 2013, 13(4): 392-402.
- [24] LENG Z, ZHU R, HOU W, et al. Transplantation of ACE2-mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia[J]. *Aging Dis*, 2020, 11(2): 216-228.
- [25] 顾闻, 郭雪君, 徐卫国. 间充质干细胞治疗呼吸系统疾病的研究进展[J/OL]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2016, 9(1): 82-86[2021-07-28]. <http://qikan.cqvip.com/Qikan/Article/Detail?id=668077555>. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2016.01.023.
- [26] HASHIMI S, AHMED M, MLRAD M H, et al. Survival after mesenchymal stromal cell therapy in steroid-refractory acute graft-versus-host disease: systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Haematol*, 2016, 3(1): e45-e52.
- [27] THOMPSON M, MEL S H J, WOLFE D, et al. Cell therapy with intravascular administration of mesenchymal stromal cells continues to appear safe: an updated systematic review and meta-analysis [J]. *EClinicalMedicine*, 2020, 19: 100249.
- [28] FORONJY R F, DABO A J, CUMMINS N, et al. Leukemia inhibitory factor protects the lung during respiratory syncytial viral infection[J]. *BMC Immunol*, 2014, 15: 41.
- [29] METCALFE S M. Mesenchymal stem cells and management of COVID-19 pneumonia[J]. *Med Drug Discov*, 2020, 5: 100019.
- [30] MAJOLA F, DA SILVA G L, VIEIRA L, et al. Review of trials currently testing stem cells for treatment of respiratory diseases: facts known to date and possible applications to COVID-19[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2021, 17(1): 44-55.
- [31] MENG F, XU R, WANG S, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell therapy in patients with COVID-19: a phase I clinical trial[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 172.
- [32] SHU L, NIU C, LI R, et al. Treatment of severe COVID-19 with human umbilical cord mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 361.

SGLT-2 抑制剂在呼吸系统相关疾病的研究进展

杨兵芳¹ 李冬艳²

流行病学调查研究显示^[1-2],呼吸系统相关疾病的发病率及死亡率不断上升,尤其自2019年底开始,席卷全球的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)造成超过2亿人的感染、400万人的死亡,给社会和家庭带来了沉重的经济负担。因此,为了改善呼吸系统疾病患者的预后,从致病机制入手,积极寻找、应用新型药物是当前的现实需求。钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(sodium-glucose transporter 2 inhibitors, SGLT-2i)是近年来研发的一种新型降糖药物,临床主要应用于糖尿病的治疗,进一步研究发现,其除了降糖作用之外,还可以减轻体重、降低血压、心血管保护、肾脏保护等作用,更重要的是近年来研究发现SGLT-2是呼吸系统疾病的潜在治疗靶点^[3],临床试验与基础研究显示SGLT-2i在COVID-19、肺肿瘤、肺动脉高压及阻塞性睡眠呼吸暂停等疾病中可能通过提高乳酸代谢、抗炎、抗氧化应激、增加NO的产生、抑制肺肿瘤早期的糖代谢、减少肺小动脉的肌肉化、增加脂解等作用机制,显示出一定的治疗作用,本文拟针对近年来SGLT-2i在呼吸系统相关疾病中的进展进行综述。

SGLT-2i 的发展历程与生理作用机制

钠-葡萄糖同向转运蛋白(SGLT)是一系列蛋白统称,已被发现的共有6个,即SGLT1-6^[4],备受关注的是SGLT-1和SGLT-2。SGLT-1主要位于肠道,在心脏等器官中亦有发现。SGLT-2^[5]主要表达

于肾脏近曲小管S1和S2段,与Na⁺以1:1共转运体的方式重吸收90%葡萄糖,剩余10%葡萄糖被表达于肾脏近曲小管S3段的SGLT-1与Na⁺以1:2的方式重吸收与转运。

法国研究人员1835年首次从苹果树根皮中分离出化合物Phlorizin^[6],发现该化合物能够抑制肾脏对葡萄糖的重吸收,后被鉴定该化合物为非选择性SGLT抑制剂,由于口服生物利用度差、低选择性,可能未得到进一步发展。19世纪90年代从化合物Phlorizin分离出SGLT-2i的前体,证明有降低血糖和糖化血红蛋白等作用,推动了SGLT-2i不断研发,目前有临床试验^[7]证明其安全性和有效性,在我国被批准上市的有:恩格列净、卡格列净和达格列净等。

SGLT-2i的生理作用机制主要涉及抑制肾小管中SGLT重吸收葡萄糖,促进尿糖排出,降低血液中葡萄糖水平,从而引起糖尿、利钠和利尿,从而降低心脏前后负荷,减少心力衰竭事件的发生^[8-9]。SGLT-2i还有改善胰岛素抵抗、减轻体重、调脂、降压、降尿蛋白等综合作用,可能是通过不增加线粒体氧化呼吸耗能,直接通过肾脏排出机体多余的能量,降低机体的代谢压力而发挥作用^[10]。Neuen及其同事的一项纳入4项随机对照试验38723例患者的meta分析显示,尽管SGLT-2i可以降低肾小球滤过率,但仍有保护肾功能的作用^[11],可能机制为降低肾小球囊内压所致。目前有部分报道SGLT-2i的不良反应,如血糖正常的酮症酸中毒、泌尿及生殖系统感染、增加骨折风险、肌酐升高等,因此临床中应合理应用该类药物。

doi:10.3969/j.issn.1009-6663.2022.06.029

作者单位:1. 030607 山西太原,山西医科大学

2. 030001 山西太原,山西医科大学第一医院

通信作者:李冬艳, E-mail: ldy4639903@163.com

[33] GUO W, LI M, DONG Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 31: e3319.

[34] FENG G, SHI L, HUANG T, et al. Human umbilical cord mesenchymal stromal cell treatment of severe COVID-19 patients: a three-month follow-up study following hospital discharge[J]. *Stem Cells Dev*, 2021, 30(15): 773-781.

[35] MONSEL A, ZHU Y G, GLDAPATI V, et al. Mesenchymal stem

cell derived secretome and extracellular vesicles for acute lung injury and other inflammatory lung diseases[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2016, 16(7): 859-871.

[36] INGRAHAM N E, LOTFI-EMRAN S, THIELEN B K, et al. Immunomodulation in COVID-19[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(6): 544-546.

[收稿日期:2021-07-28]