

间充质干细胞在特发性肺纤维化治疗中的应用

Application of MSCs in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis

段春艳¹, 高凌云^{1,2△}

DUAN Chun-yan¹, GAO Ling-yun^{1,2}

(1.电子科技大学医学院,四川 成都 610054;2.四川省人民医院·四川省医学科学院东院,四川 成都 610101)

【摘要】 特发性肺纤维化是一种病因不明、无法避免的进行性肺间质疾病,死亡率高,现有的治疗手段未能阻止该疾病的进展。间充质干细胞为一种独立于药物之外的治疗手段,其用于治疗肺纤维化的临床试验正在进行中。本文就间充质干细胞体外移植治疗特发性肺纤维化的现状作一综述。

【关键词】 间充质干细胞;特发性肺纤维化;发病机制

【中图分类号】 R563.9

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2022)03-0191-04

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)中最常见的一种疾病,占有 ILD 病例的 17%~86%^[1]。目前临床治疗 IPF 的方案包括抗纤维化药物、糖皮质激素、肺移植等^[2],这些方案治疗效果并不明显,还可能带来严重的副作用。当前 IPF 患者的生活质量低下,亟待安全、有效、方便的治疗药物来改善 IPF 患者的预后。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)的多功能性及其调节免疫、抑制炎症和促进上皮组织修复的能力促使 MSCs 快速在 IPF 治疗中的应用。本文综述了 IPF 的流行病学及发病机制、MSCs 体外移植治疗 IPF 的临床前研究和已知结果的临床研究,并分析提高 MSCs 治疗效率策略,以指导设计未来的临床研究,来治疗这一病因复杂的疾病。

1 IPF 的流行病学及发病机制

IPF 是一种与肺组织结构重塑和成纤维细胞过度沉积有关的慢性肺部疾病,具体发病机制至今不明。据统计,1998~2010 年,在英国因肺纤维化住院的患者以大约每年 5% 的速度在增长,平均发病年龄为 66~71 岁,老年男性最为多见^[3]。IPF 全球发病率为(0.09~1.30)/10 万,流行率为(0.33~4.51)/10 万^[4]。IPF 的发病率和死亡率均呈上升趋势,全球 IPF 患者约 500 万人,患者诊断 IPF 后,如果不经治疗,平均预期寿命不超过 5 年,死亡率超过了许多恶性肿瘤^[1]。

虽然 IPF 机制尚未阐明,但已有的研究对其病因的理解是在损伤等病理环境中肺泡上皮细胞反复损伤后致肺间质细胞成分的改变。肺泡上皮细

胞功能障碍被认为是 IPF 发病的关键步骤,IPF 上皮细胞损伤后的异常修复反应是疾病发生的一个重要机制。肺纤维化发病的关键步骤是肺泡上皮细胞损伤后无法执行自身的修复功能障碍,进而分泌大量的促炎因子及致纤维化细胞因子造成间质中成纤维细胞增殖活化、巨噬细胞极化状态改变,促进成纤维细胞向肌成纤维细胞分化,形成支持纤维形成的正反馈环,不断促进纤维细胞灶的形成和细胞外间质(extracellular matrix, ECM)过多沉积以及异常上皮-间充质转变(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和内皮-间充质转化,最终导致正常肺泡结构破坏、持续的组织重塑与永久性纤维瘢痕的形成^[5]。

2 MSCs 治疗肺纤维化现状

2.1 MSCs 体外移植治疗肺纤维化临床前研究现状 近年来,以干细胞治疗为核心的再生医学技术,尤其是 MSCs,为人类难治性疾病的治疗带来了希望,同时也为 MSCs 移植治疗 IPF 提供了新的思路。MSCs 可以从许多组织来源进行分离和鉴定出来,包括骨髓、脐带、脂肪组织及胎盘等。1995 年, Haynesworth 等^[6]首次将 MSCs 作为细胞药物制剂进行临床应用。2003 年, Ortiz 等^[7]首次发现 MSCs 可显著减轻小鼠肺纤维化。

大多数肺纤维化的动物模型中^[8-10],外源性 MSCs 移植治疗已经达到了预期的效果。MSCs 可减少肺组织炎症反应、胶原蛋白沉积和细胞外基质产生、降低了支气管肺泡灌洗液中炎症标志物、改善 Ashcroft 评分,提高了存活率,对急性肺纤维化有很大的治疗效果。当肺组织受损时, MSCs 可被激活

[33]徐泽宽,季加孚,梁寒.近端胃切除消化道重建中国专家共识(2020版)[J].中华胃肠外科杂志,2020,23(2):101-108.

[34]Shaibu Z, Chen Z, Mzee SAS, et al. Effects of reconstruction techniques after proximal gastrectomy: a systematic review and meta-analysis[J]. World Journal of Surgical Oncology, 2020, 18(1):

1-14.

[35]Li S, Gu L, Shen Z, et al. A meta-analysis of comparison of proximal gastrectomy with double-tract reconstruction and total gastrectomy for proximal early gastric cancer[J]. BMC Surgery, 2019, 19(1): 1-8.

(收稿日期:2021-12-29;修回日期:2022-03-10)

并被召集到受伤的肺组织,通过分泌生物活性分子和调节局部免疫反应,减轻局部炎症反应,抑制纤维增殖,增强内源性肺损伤抵抗力,从而建立了一个促进肺泡上皮再生的微环境。

以往关于 MSCs 可能治疗肺纤维化的机制为:当肺组织存在损伤时, MSCs 可归巢至博来霉素诱导的小鼠肺损伤区域^[7],在可溶性介质中的趋化因子基质细胞衍生因子-1 与细胞膜表面的同源受体 CXCR4 的相互作用下, MSCs 迁移到损伤和炎症部位^[11],并通过典型 Wnt 通路(糖原合成酶激酶 3 β 和 β -连环蛋白)和非典型 Wnt 通路(c-Jun 氨基末端激酶和蛋白激酶 C)分化为 II 型肺泡上皮细胞,发挥修复受损的细胞以减轻肺纤维化^[12]。但新近学者通过命运追踪技术发现, MSCs 的归巢很少见,并未通过向肺泡上皮细胞分化达到抗纤维化作用^[13]。那 MSCs 究竟是如何发挥抗纤维化的作用呢?近年来,在体内外实验的研究种发现 MSCs 衍生的分泌组才是 MSCs 真正发挥抗纤维化的重要组成部分。MSCs 来源的分泌物主要由可溶性蛋白、细胞外囊泡和细胞器构成,而研究最多的是细胞外囊泡其中的一个亚型-外泌体。外泌体是 MSCs 在静息或缺氧应激、凋亡、剪切力等因素刺激下分泌产生的小圆形膜片,直径在 50~100 nm,包含 mRNA、miRNA 以及线粒体等,是促进细胞间信息交流的重要机制,具有明确的组织再生修复作用以及潜在的免疫调节、调控细胞生长分化等功能,是干细胞领域具有重要研究价值的新兴热点。外泌体可通过激活转化生长因子信号通路、Wnt/ β -连环蛋白信号通路来调节上皮间质转化,调控单核细胞表型^[14],修复受损的上皮细胞与抑制肌成纤维细胞达到逆转肺纤维化的作用^[15]。

其它关于 MSCs 治疗肺纤维化的可能的机制如下:①抗氧化应激: MSCs 能有效降低博来霉素致肺损伤后炎症氧自由基水平,改善超氧化物歧化酶、谷胱甘肽等氧化损伤指标,对肺组织具有保护作用^[16];②抗炎: MSCs 主要是通过激活细胞分泌肿瘤坏死因子刺激基因 6 抑制核转录因子复合物向细胞核的激活和转运,减少促炎细胞因子肿瘤坏死因子- α 、白介素-1、干扰素 γ 和白细胞介素-6 的分泌^[17];前列腺素 E2 与巨噬细胞上的前列腺素 E2 受体和前列腺素 E4 受体结合,促进巨噬细胞分泌抗炎性细胞因子白介素-10 的表达。③免疫调节: MSCs 降

低巨噬细胞和树突状细胞 CD80 共刺激分子的表达和密度,降低其诱导抗原特异性 T 细胞免疫反应的能力;通过 Fas/FasL 信号通路直接诱导活化 T 细胞凋亡,缓解异常过度免疫反应^[18]; MSCs 通过促进巨噬细胞向 M2 表型转化和减少来自巨噬细胞和树突状细胞的趋化因子的表达来调节免疫反应,进一步减少炎症细胞浸润和炎症相关细胞因子的含量^[19],减少 B 细胞的募集,维持肺部免疫平衡;④抑制 EMT: MSCs 可通过改变内质网应激与自噬作用,从而抑制 EMT^[20];⑤减少促纤维介质的产生:降低促纤维化因子 Co11a1 和 Co13a1 的表达,达到减少肺纤维化进程的目的;抑制转化生长因子- β /SMAD-3 信号通路的激活,从而抑制肌成纤维细胞的激活,进一步减少胶原等 ECM 的合成^[21];调节基质金属蛋白酶/组织金属蛋白酶抑制剂的比例来直接抵消纤维化过程^[22],从而减少胶原纤维的含量并抑制肺重塑;可通过增加巨噬细胞基质金属蛋白酶-9 的表达以降解胶原蛋白。⑥旁分泌作用: MSCs 通过分泌多种生长因子、趋化因子和受体实现免疫调节功能,这些生物活性分子调节局部免疫反应,重构了肺微环境,并抑制炎症和修复受损组织^[23]。

大部分临床前研究探讨的是早期炎症阶段而不是纤维化晚期。研究发现,初始炎症期或纤维化早期注射 MSCs 后,可减少纤维化形成;而在慢性纤维化期注射 MSCs 后,可能加重纤维化,这可能与 MSCs 也能分泌转化生长因子 β 有关^[24]。然而, Liu 等^[25]研究发现,分泌较高水平转化生长因子- β 的 MSCs 对博来霉素诱导的小鼠肺纤维化却具有抗纤维化作用。

2.2 MSCs 治疗临床研究现状 临床前动物实验的数据结果令人兴奋,但将 MSCs 用于开展肺纤维化患者临床试验,比较担心 MSCs 安全性及有效性问题;担心 MSCs 会进一步加重肺纤维化的形成,而无逆转肺纤维化的作用;担心移植 MSCs 后肿瘤形成的可能性。

基于上述担心,这些问题已经在几个已经完成的临床试验中得到评估。全球范围开展的干细胞治疗肺纤维化临床试验多集中在 I/II 期,目前暂无上市获批产品。一项在澳大利亚进行的 Ib 期单中心非随机研究(NCT01385644)^[26],探讨静脉输注异体胎盘 MSCs 对 IPF 患者的治疗潜力,用 1×10^6 /kg、 2×10^6 /kg 的 MSCs 分别治疗了 4 例中重度 IPF 患者,结果发现患者对这两种剂量的干细胞都耐受,只有轻微和一过性急性不良反应,但是随访 6 个月后,各项监测指标(包括用力肺活量、一氧化碳弥散量、6 分钟步行试验和 CT 纤维化评分)均较基线无

【基金项目】四川省科技厅重点研发项目(编号:2020YFS0509);四川省卫健委普及应用项目(编号:16PJ415);四川省中医药信息学会研究基金资助项目(编号:201901)。

△通讯作者

改变,并没有减轻肺纤维化。在另一个的 I 期临床试验(NCT02013700)中^[27],将 9 例轻中度 IPF 患者分成 3 组,每组分别静脉输注 20×10^6 、 100×10^6 、 200×10^6 个骨髓 MSCs,评估了单次静脉输注骨髓 MSCs 治疗 IPF 的安全性问题。随访期间,没有发生与治疗相关及急性严重不良事件,仅 2 例因 IPF 的进展而非与治疗相关的死亡发生,共有 21 例不良反应报告(最常见的不良记录是 3 例支气管炎和 2 例普通感冒),在输注 60 周后,FVC 预测值的平均下降率为 3.0%,一氧化碳弥散量预测值下降率为 5.4%。2020 年发表在《干细胞转化医学》上的一项研究^[28]首次揭示了对于肺功能迅速下降的 IPF 患者来说,高累积剂量的同种异体 MSCs(共计 1.6×10^9 个/例)治疗是安全和可耐受的,经治疗 52 周后接受 MSCs 组临床症状显著改善,无严重不良反应,但该临床试验发现试验组与对照组之间死亡率及高分辨率 X 射线计算机断层成像纤维化评分无差异。一项随访时间长达 60 月关于 IPF 患者细胞治疗的纵向结果的研究^[29],该报告指出 IPF 患者接受支气管内输注脂肪间充质干细胞过程中,未发现与治疗相关的严重不良反应,但患者距离第一次给药 2 年后出现肺功能下降,患者总体生存率及疾病进展时间与已经发表的未经治疗 IPF 人群的流行病学以及与吡非尼酮和尼达尼布的大型 III 期随机对照试验的安慰剂组相似。一项 I 期多中心 IPF 支气管内自体骨髓 MSCs 临床试验(NCT01919827)发现 3 例患者的 MSCs 在培养后,检测到染色体畸变, MSCs 的基因组不稳定可能会给 IPF 患者使用自体骨髓 MSCs 带来麻烦^[30]。

目前尚未报道 MSCs 治疗肺纤维化相关的严重不良反应和与治疗相关肿瘤形成,但由于动物和人类的差异以及临床试验样本量小,该药物在人体中的安全性和有效性仍然值得怀疑和高度重视,需开展多中心的随机对照临床试验来证明 MSCs 治疗 IPF 患者的安全性及疗效。

3 提高 MSCs 治疗效率策略

第一代基于原代干细胞(如 MSCs 及其衍生物)的疗法,在过去数十年里,已被广泛应用于各种复杂性的疾病。然而 MSCs 治疗效果并未满足临床试验的要求,并且将 MSCs 成功运用于临床需要克服许多挑战,因此如何增强 MSCs 的功效以适应宿主微环境成为当务之急。直到最近几年,第二代基于干细胞的疗法-细胞工程技术的出现,才极大的扩展了 MSCs 治疗领域的应用范围并提高了 MSCs 的特异性及有效性。干细胞工程是通过体外培养 MSCs、诱导 MSCs 定向分化、利用基因编辑技术(如成簇而

规律地间隔短回文重复序列-Cas 系统)对 MSCs 进行遗传修饰,使改造后的 MSCs 具有增强的归巢、代价或扩增能力。一项研究发现成簇而规律地间隔短回文重复序列-Cas9 系统介导的可逆永生小鼠骨髓基质干细胞具有 MSCs 的多功能特性^[31],这种工程化的 MSCs 可以作为原代 MSCs 的一个具有重要前景的替代来源,用于再生医学领域的基础研究和转化研究。此外还包括以下几种策略:①通过小分子、缺氧或生物材料对结构的刺激来启动 MSCs,以细胞因子、生长因子、缺氧、药物、不同的生物材料、不同的培养条件以及其他不同的分子进行预处理,提高 MSCs 的存活增殖、迁移能力、免疫调节以及治疗效果^[32];②利用 MSCs 分泌组作为药物输送平台进行靶向治疗^[33],未来将 MSCs 分泌组作为无细胞药物靶向定位目标器官以进行治疗,将发挥极大的临床应用价值;③通过提供一种支持 MSCs 粘附的支架来改善 MSCs 生存能力和功能的生物材料。未来将有更多提高 MSCs 治疗效果的方式, MSCs 疗效将进一步得到证实。

4 MSCs 治疗肺纤维化当前挑战与展望

在过去几十年中, MSCs 被广泛运用于临床。虽然各种动物疾病模型的临床前研究令人欣喜,但是否针对人体的慢性肺纤维化期,仍需要进一步探索和研究。将 MSCs 疗法用于多种人类疾病的注册临床试验尚未达到预期效果。成功应用 MSCs 治疗 IPF 患者仍需要克服许多挑战,主要挑战包括不同来源的 MSCs 的免疫相容性、稳定性、异质性、分化和迁移能力以及与宿主微环境的不一致性。应对 MSCs 治疗 IPF 患者的长期随访上,以确定 MSCs 治疗可能的致癌作用和能否逆转肺纤维化以提高 IPF 患者的生存率。在进行大规模临床试验之前,必须考虑影响 MSCs 在体内活性的重要因素,包括干细胞组织来源及细胞类型、供体和受体、给药途径、输注方式、剂量和给药频率,以及对 MSCs 的预处理,确定在哪个阶段的 IPF 患者是最应该接受哪种类型 MSCs 治疗以及药物之间的相互作用,以最大限度提高其治疗效果,同时减少潜在的副作用。MSCs 有望是逆转肺纤维化的有效治疗手段之一。

【参考文献】

- [1] Wakwaya Y, Brown KK. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epidemiology, Diagnosis and Outcomes [J]. The American Journal of the Medical Sciences, 2019, 357(5):359-369.
- [2] Somogyi V, Chaudhuri N, Torrisi SE, et al. The therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: What is next [J]. European Respiratory Review, 2019, 28(153):190021.
- [3] Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, et al. Incidence and preva-

- lence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev*, 2012, 21(126):355-361.
- [4] Maher TM, Bendstrup E, Dron L, et al. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respir Res*, 2021, 22(1):197.
- [5] Liu G, Wang Y, Yang L, et al. Tetraspanin 1 as a mediator of fibrosis inhibits EMT process and Smad2/3 and beta-catenin pathway in human pulmonary fibrosis[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2019, 23(5):3583-3596.
- [6] Haynesworth S, Gerson S, Caplan GA, et al. Ex vivo expansion and subsequent infusion of human bone marrow-derived stromal progenitor cells (mesenchymal progenitor cells): implications for therapeutic use [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1995, 16(4):557-564.
- [7] Ortiz LA, 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]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2003, 100(14):8407-8411.
- [8] Xin C, Yi W, Yanling W, et al. Human menstrual blood-derived stem cells mitigate bleomycin-induced pulmonary fibrosis through anti-apoptosis and anti-inflammatory effects[J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2020, 11(1):477.
- [9] Lan YW, Theng SM, Huang TT, et al. Oncostatin M-Preconditioned Mesenchymal Stem Cells Alleviate Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis Through Paracrine Effects of the Hepatocyte Growth Factor [J]. *Stem Cells Translational medicine*, 2017, 6(3):1006-1017
- [10] Kumamoto M, Nishiwaki T, Matsuo N, et al. Minimally cultured bone marrow mesenchymal stem cells ameliorate fibrotic lung injury [J]. *European Respiratory Journal*, 2009, 34(3):740-748.
- [11] Marquez-Curtis LA, Janowska-Wieczorek A. Enhancing the Migration Ability of Mesenchymal Stromal Cells by Targeting the SDF-1/CXCR4 Axis [J]. *BioMed Research International*, 2013, 2013:561098.
- [12] Liu A, Chen S, Cai S, et al. Wnt5a through Noncanonical Wnt/JNK or Wnt/PKC Signaling Contributes to the Differentiation of Mesenchymal Stem Cells into Type II Alveolar Epithelial Cells In Vitro[J]. *Plos One*, 2014, 9(3):e90229.
- [13] Chu K A, Wang SY, Yeh CC, et al. Reversal of bleomycin-induced rat pulmonary fibrosis by a xenograft of human umbilical mesenchymal stem cells from Wharton's jelly [J]. *Theranostics*, 2019, 9(22):6646-6664.
- [14] Mansouri N, Willis GR, Fernandez-Gonzalez A, et al. Mesenchymal stromal cell exosomes prevent and revert experimental pulmonary fibrosis through modulation of monocyte phenotypes[J]. *JCI Insight*, 2019, 4(21):e128060.
- [15] Yao Y, Chen R, Wang G, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells reverse EMT via TGF- β 1/Smad pathway and promote repair of damaged endometrium[J]. *Stem Cell Research, Therapy*, 2019, 10(1):225.
- [16] Fang M, Gao F, Qian L, et al. Therapeutic effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells modified by angiotensin-converting enzyme 2 gene on bleomycin-induced lung fibrosis injury[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2015, 11(4):2387-2396.
- [17] Prockop DJ, Oh JY. Mesenchymal Stem/Stromal Cells (MSCs): Role as Guardians of Inflammation[J]. *Molecular Therapy*, 2012, 20(1):14-20.
- [18] Ji F, Li L, Li Z, et al. Mesenchymal stem cells as a potential treatment for critically ill patients with coronavirus disease 2019 [J]. *Stem Cells Translational Medicine*, 2020, 9(7):813-814.
- [19] Sun M, Sun L, Huang C, et al. Induction of Macrophage M2b/c Polarization by Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells [J]. *Journal of Immunology Research*, 2019, 2019:1-12.
- [20] Jiang R, Liao Y, Yang F, et al. SPIO nanoparticle-labeled bone marrow mesenchymal stem cells inhibit pulmonary EndoMT induced by SiO₂[J]. *Experimental Cell Research*, 2019, 383(1):111492.
- [21] Gad ES, Salama A, El-Shafie M F, et al. The Anti-fibrotic and Anti-inflammatory Potential of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells and Nintedanib in Bleomycin-Induced Lung Fibrosis in Rats[J]. *Inflammation*, 2020, 43(1):123-134.
- [22] Lagente V, Manoury B, Nénan S, et al. Role of matrix metalloproteinases in the development of airway inflammation and remodeling [J]. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2005, 38(10):1521-1530.
- [23] Kusuma GD, Carthew J, Lim R, et al. Effect of the Microenvironment on Mesenchymal Stem Cell Paracrine Signaling: Opportunities to Engineer the Therapeutic Effect[J]. *Stem Cells & Development*, 2017, 4:617-631.
- [24] Nemeth K, Keane-Myers A, Brown JM, et al. Bone marrow stromal cells use TGF-beta to suppress allergic responses in a mouse model of ragweed-induced asthma[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(12):5652-5657.
- [25] Liu M, Zeng X, Wang J, et al. Immunomodulation by mesenchymal stem cells in treating human autoimmune disease-associated lung fibrosis[J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2016, 7(1):63.
- [26] Chambers DC, Enever D, Ilic N, et al. A phase 1b study of placenta-derived mesenchymal stromal cells in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respirology*, 2015, 19(7):1013-1018.
- [27] Glassberg MK, Minkiewicz J, Toonkel RL, et al. Allogeneic Human Mesenchymal Stem Cells in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis via Intravenous Delivery (AETHER): A Phase I Safety Clinical Trial[J]. *Chest*, 2017, 151(5):971-981.
- [28] 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 Translational Medicine*, 2020, 9(1):6-16.
- [29] Ntoliou P, Manoloudi E, Tzouveleki A, et al. Longitudinal outcomes of patients enrolled in a phase Ib clinical trial of the adipose-derived stromal cells-stromal vascular fraction in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Clin Respir J*, 2018, 12(6):2084-2089.
- [30] Campo A, González-Ruiz JM, Andreu E, et al. Endobronchial autologous bone marrow-mesenchymal stromal cells in idiopathic pulmonary fibrosis (phase I) [J]. *ERJ Open Research*, 2021, 7(2):773.
- [31] Hu X, Li L, Yu X, et al. CRISPR/Cas9-mediated reversibly immortalized mouse bone marrow stromal stem cells (BMSCs) retain multipotent features of mesenchymal stem cells (MSCs) [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(8):111847-111865.
- [32] Noronha NC, Mizukami A, Calíri-Oliveira C, et al. Priming approaches to improve the efficacy of mesenchymal stromal cell-based therapies[J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2019, 10(1):131.
- [33] Yuan ZQ, Kolluri KK, Gowers KHC, et al. TRAIL delivery by MSC-derived extracellular vesicles is an effective anticancer therapy [J]. *Journal of Extracellular Vesicles*, 2017, 6(1):1265291.