

间充质干细胞在特发性肺纤维化治疗中的应用

张俊 邵长周

复旦大学附属中山医院呼吸科, 上海 200032

通信作者: 邵长周, Email: shao.changzhou@zs-hospital.sh.cn

【摘要】 特发性肺纤维化(IPF)病死率很高,目前仍以药物治疗为主,但只能延缓疾病进展,改善患者生活质量,延长生存期。间充质干细胞(MSCs)作为一个新的治疗选择或许能够逆转肺纤维化达到治愈的目标,目前已应用于临床研究中。MSCs可归巢、迁移并分化为肺泡上皮细胞以修复受损的肺组织,还可通过抑制炎症因子表达、分泌多种生物活性分子等机制发挥其抗炎、抗纤维作用。间充质干细胞不表达Ⅱ类主要组织相容性复合物(MHC-Ⅱ),具有“免疫特权”,因此可以用于同种异体移植。目前的临床研究表明MSCs可改善患者临床症状及肺功能,提高生活质量,并且大多数患者对治疗的耐受性良好。但部分患者在治疗后出现肺部感染、IPF的进一步恶化甚至呼吸衰竭等表现,这些是否与MSCs治疗相关,仍有待进一步研究。

DOI:10.3760/cma.j.cn112147-20191017-00698

特发性肺纤维化(IPF)是一种慢性、进行性、纤维化性间质性肺疾病,组织学和(或)胸部高分辨率CT(HRCT)以普通型间质性肺炎(UIP)为特征表现,病因不明,好发于老年人。目前认为IPF源于肺泡上皮反复发生微小损伤后的异常修复。反复微小损伤导致肺泡上皮凋亡,激活产生多种生长因子和趋化因子诱导固有纤维细胞增生,趋化循环纤维细胞到受损肺组织,刺激上皮基质转化,成纤维细胞分化为肌成纤维细胞,促进成纤维细胞和肌成纤维细胞灶的形成,最终导致纤维瘢痕形成、肺结构破坏和肺功能丧失^[1]。炎症在IPF发病过程中通常是轻微的,包括与Ⅱ型肺泡上皮细胞(type Ⅱ alveolar epithelial cell, AT-Ⅱ)和细支气管上皮增生相关的淋巴细胞和浆细胞在肺间质的片状浸润^[2]。但是在整个IPF发生过程尤其是早期的炎症阶段,许多细胞因子可以参与其中,例如转化生长因子(transforming growth factor-beta, TGF- β)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor-alpha, TNF- α)、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)等^[3]。干细胞包括间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)已被广泛用于临床疾病的治疗研究。在第一阶段的临床试验中,骨髓间充质干细胞是一类多能干细胞,可以在体外转分化、克隆和自我更新,有助于减轻炎症和减轻PF的恶化。

一、间充质干细胞概述

间充质干细胞(MSC)是干细胞家族的重要成员,来源于发育早期的中胚层,属于多能干细胞,存在于多种组织(如骨髓、脐带血和脐带组织、胎盘组织、脂肪组织等)。MSCs具有多向分化潜力,是非造血干细胞的成体细胞,可以向多种间充质系列细胞(如成骨、成软骨及成脂肪细胞等)或非间充质系列细胞分化,并具有独特的细胞因子分泌功能。MSCs能够迁移到损伤的确切部位,分化成各种细胞

系,分泌对细胞生存和增殖至关重要的可溶性因子,调节免疫反应^[4]。

二、间充质干细胞用于IPF的机制

1. 归巢和迁移: IPF是一种上皮源性疾病。反复损伤和肺泡上皮细胞(AEC)的异常修复干扰正常的上皮-成纤维细胞相互作用,并在纤维化过程中起主要作用^[5]。在博来霉素(BLM)诱导的IPF动物模型中,骨髓来源间充质干细胞(BM-MSCs)在肺组织损伤后归巢到肺部,表现出上皮样表型并减轻炎症和胶原沉积。人间充质干细胞(hMSCs)对AEC损伤表现出强烈的迁移反应^[6]。BM-MSCs的迁移由一些趋化因子及其受体介导,趋化因子基质细胞衍生因子-1(SDF-1)通过与细胞表面上的同源受体CXCR4相互作用使其迁移到受损组织^[7]。与正常人的肺组织相比,IPF患者的肺中SDF-1和CXCR4表达增加,有利于MSCs的迁移运动。

2. 分化: Wnt/ β -catenin信号参与组织重塑、纤维化、损伤和肺部疾病,这个信号也调节MSCs的分化^[8]。归巢到受损肺部后,由Wnt途径介导^[9],MSCs可分化为Ⅱ型AEC,并参与体内外肺泡上皮的更新。Liu等^[10]研究发现经典Wnt途径中的 β -catenin和糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)在小鼠MSCs分化为Ⅱ型AECs的过程中被激活, β -catenin在小鼠MSCs中的过度表达激活了Wnt通路,进一步提高了其对小鼠上皮损伤的保护作用和对ARDS的治疗作用^[11]。进一步研究发现,Wnt5a通过体外非经典c-Jun N-末端激酶(JNK)或蛋白激酶C(PKC)信号传导促进MSC分化为Ⅱ型AEC^[12]。然而,MSCs通过分化成上皮细胞而对PF具有拮抗作用仍存在争议,在盐酸诱导的急性肺损伤(ALI)动物模型中,MSCs没有改善ALI的病理改变,Wnt-3 α 激活的Wnt信号传导抑制了MSCs的上皮分化过程,促进肺纤维化^[8]。另有研究表明MSCs在移植的动物模型中可以被诱导成纤

维细胞和肌成纤维细胞^[13-15],加重肺纤维化。因此骨髓间充质干细胞具有植入损伤肺并分化为特定细胞类型的功能,然而,决定肺内 MSCs 分化的细胞因子和信号途径尚不清楚,仍有待进一步研究。

3. 下调炎症介质和促纤维化介质的表达:脂肪来源间充质干细胞(AD-MSCs)下调促炎细胞因子 IL-2、IL-1b、肿瘤坏死(TNF)和转化生长因子(TGF) β 的表达,导致炎症减轻,另外可以下调成纤维细胞生长因子(FGF)、结缔组织生长因子(CTGF)、胶原(COL)3a1 和 CoL1a1 等促纤维化介质的表达,减轻肺纤维化。此外,有研究发现 AD-MSCs 下调基质金属蛋白酶(MMPs)的表达,导致金属蛋白酶组织抑制剂(TIMP)的表达减少,从而维持 MMP-TIMP 平衡,防止由博来霉素引起的肺损伤中基质重构,降低胶原沉积减轻肺纤维化^[16]。

4. MSCs 旁分泌因子:MSCs 在肺损伤修复和再生中具有旁分泌作用。MSCs 具有分泌多种生物活性分子的能力,如参与免疫系统信号传导的蛋白质、细胞外基质重塑物、生长因子及其调节因子,这些生物活性分子可以调节局部炎症反应并修复受损组织。(1)生长因子:MSC 分泌的生长因子在肺泡上皮细胞和肺血管内皮细胞的修复以及损伤后肺通透性的恢复或维持中起重要作用^[17]。角质细胞生长因子(KGF)是 FGF 家族的第 7 个成员(FGF7),是 BM-MSCs 分泌的重要上皮特异性生长因子,KGF 可以减轻肺水肿,降低转化生长因子(TGF- β)和血小板衍生生长因子-BB(PDGF-BB)的表达,减轻 BLM 诱导的 PF 中 II 型 AEC 的损伤。MSCs 分泌的其他上皮特异性生长因子主要是肝细胞生长因子(HGF)和表皮生长因子(EGF),HGF 的增加可以提高移植的 MSCs 的存活率。血管生成素-1(Ang-1)是已知的内皮细胞存活和血管稳定因子,通过改变内皮细胞的黏附分子和细胞连接降低内皮细胞的通透性并抑制白细胞与内皮细胞的相互作用^[18],MSCs 通过分泌 Ang-1 改善肺损伤小鼠的治疗效果,Ang-1 通过阻止肌动蛋白应力纤维的形成并且通过核因子- κ B(NF- κ B)抑制连接蛋白(claudin)解体而发挥其作用。(2)抗炎细胞因子:IPF 的一个重要发病机制是急性和(或)慢性炎症,这也是大多数 IPF 患者再次发生肺损伤的关键因素。MSCs 可以分泌细胞因子调节剂发挥抗炎作用,MSC 衍生条件培养基(MSC-CM)通过分泌胰岛素样生长因子-1(IGF-1)减轻肺部炎症并促进抗炎巨噬细胞 M2 表型的表达^[19]。MSC-CM 通过修复肺泡间充质干细胞并抑制 T 细胞增殖,减少肺泡腔炎症细胞的流入,同时逆转肺纤维化^[20]。另外 BM-MSCs 还可以分泌 IL-1 受体拮抗剂降低炎症反应并阻止肺部发生纤维化^[21]。人间充质干细胞(hMSCs)分泌肿瘤坏死因子(TNF)的可溶性受体-1(sTNFR1)与 TNF- α 结合后可以减轻小鼠腹腔注射脂多糖(LPS)后全身炎症反应^[22]。而且 hMSCs 可以通过分泌前列腺素 E2(PGE2)抑制 T 细胞活化,从而刺激分泌 IL-10 的肺泡巨噬细胞^[23]。(3)线粒体相关激素 STC1(stanniocalcin-1, STC1):在正常的伤口愈合中,AEC 分泌的 TGF- β 1 在组织修

复期间适时减少。然而,在 IPF 的组织修复中观察到 AEC 可持续分泌 TGF- β 1。研究表明,在 BLM 诱导的 IPF 模型中,MSCs 可以通过 STC1 分泌来纠正上皮细胞和间充质细胞之间的不充分交流。STC1 的抗纤维化作用包括减少 AEC 中的氧化应激、内质网(ER)应激和 TGF- β 1 产生^[24]。

5. 免疫调节:研究报告 hMSCs 改变树突状细胞(DCs)、幼稚和效应 T 细胞(T helper, Th1/Th2)和自然杀伤细胞(NK)的细胞因子分泌谱,以诱导一种更具抗炎作用的细胞因子或耐受表型^[25]。MSCs 还能诱导调节性 T 细胞(Tregs)并维持 Tregs 抑制自身反应性 T 效应器反应的能力。有人提出,在 MSCs 存在下体内产生的 Tregs 将持续扩增。鉴于注射外源性的短期 MSC 可以作为催化剂来扩增持久的抗原特异性 Treg,这将对它们的免疫调节潜能产生重要影响^[26]。

6. 微泡:研究表明从间充质干细胞释放的微泡治疗效果虽然不如 MSC,但可以明显改善 IPF 症状,例如胶原沉积、炎症等,使调节靶细胞的 mRNA、microRNA 和蛋白质水平转移。干细胞基因产物的转移可以解释干细胞移植的效果,而不需要向组织细胞转化^[27]。

7. 间充质干细胞的基因修饰治疗:研究表明,肝细胞生长因子(HGF)基因对 MSC 进行修饰,用于组织损伤性疾病的修复治疗,具有明显的优势。表现为:(1)局部高分泌的 HGF 可以使 MSC“停留”在损伤组织局部,有利于 MSC 向损伤组织细胞的分化;(2)HGF 可使 MSC 的移植存活率升高(HGF 的抗 MSC 凋亡作用),进而提高治疗效果。作用机制可能与其减轻肺组织的炎症有关^[28]。

8. 抗氧化应激:正常生理情况下,体内活性氧(ROS)的生成与清除保持动态平衡。当肺组织内有过多的 ROS 时就会引发氧化应激反应。许多研究表明在 IPF 发病过程中,氧化应激可以贯穿始终,氧化应激产生的活性氧可直接或间接损伤细胞的蛋白质、脂质、核酸等成分,是许多疾病发生的病理生理基础。Nrf2(NF-E2-related factor 2)是细胞氧化应激反应中的关键因子,受 Keap1 的调控,通过与抗氧化反应元件 ARE 相互作用,调节抗氧化蛋白和 II 相解毒酶的表达,在抗炎、抗肿瘤、神经保护等方面发挥广泛的细胞保护功能,骨髓间充质干细胞的移植可抑制博来霉素诱导肺纤维化的形成,其显著提高肺纤维化大鼠 Nrf2 的含量,进而促进下游保护性蛋白血红素加氧酶-1(HO-1)、 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶(γ -GCS)和 NAD(P)H 醌氧化还原酶 NQO1 的表达,清除活性氧(ROS),抑制肺组织氧化应激反应,由此减少肺组织中 HYP 的含量,减轻损伤的肺组织中成纤维细胞的增生和细胞外基质沉积^[29]。

三、MSCs 在人类 IPF 中的应用

目前 MSCs 已应用于人类的临床研究中,Chambers 等^[30]将非血缘供者胎盘来源的 MSC 经外周静脉输注给 8 例中重度 IPF[一氧化碳扩散能力(D_l CO) $\geq 25\%$,用力肺活量(FVC) $\geq 50\%$]患者,随访 6 个月,结果表明患者对治疗的耐受良好,FVC、 D_l CO、6 min 步行实验和 CT 纤维化评分与基线相比无变化,没有纤维化加重的迹象。与治疗相关不良

反应如血氧饱和度(SaO₂)的下降[1%(0~2%)]、心率的下降轻微且短暂,血流动力学无变化。6个月后2例患者在治疗过程中出现肺部感染,抗生素治疗后好转,这可能与MSC治疗有关。其中1例患者出现小肠梗阻,经剖腹探查后证实为肠粘连所致,与MSC治疗无关。2例患者治疗过程中出现IPF进展,其中1例经激素治疗后好转,可能与MSC治疗无关。另1例经氧疗及激素治疗,研究结束时仍未好转,可能与MSC治疗有关。

Glassberg等^[31]将非血缘供者骨髓来源的MSC经外周静脉输注给9例轻中度IPF患者,随访60周,结果表明对IPF患者输注人骨髓源性间充质干细胞(hBM-MSC)2×10⁸是安全的,所有患者均耐受良好,未发生严重治疗相关不良事件。2例死亡是由于IPF的进展[疾病恶化和(或)急性加重],与治疗无关。输注后60周FVC%预计值平均下降3.0%,D₁CO占预计值%平均下降5.4%。大多数患者(78%)发生轻度不良反应,如支气管炎、普通感冒和鼻窦炎等,但均与治疗无关。

自体脂肪干细胞(SDSF)在脂肪组织中大量存在且容易获取,Tzouveleakis等^[32]将自体脂肪来源的基质细胞(ADSCs)-基质血管组分(SVF)经气道输注给14例轻中度IPF患者(FVC占预计值%>50%和D₁CO占预计值%>35%),随访12个月,结果表明所有患者均未出现严重或有临床意义的不良事件,且患者在功能参数(FVC、FVC占预计值%、D₁CO占预计值%等)和生活质量指标方面都没有进展,均耐受良好。有半数患者出现治疗后短暂发热,这可能与支气管镜检查有关,但不能排除细胞治疗可能导致这种轻微副作用的可能性。

人类脐带间充质干细胞(HUC-MSCs)具有增殖和分化快、免疫原性低、可无创性收集等优点,其治疗越来越受到重视,为了评估HUC-MSCs治疗IPF的安全性及有效性,Zhang等^[33]将异体HUC-MSCs静脉输注给1例重度特发性肺纤维化患者,随访12个月,未观察到不良事件,患者临床症状良好,生活质量有所提高,肺功能、6MWD和CT纤维化评分均较基线增加,肺纤维化面积较基线水平降低,该研究结果表明HUC-MSCs能够减轻纤维化进程。

四、MSCs用于IPF的挑战与展望

临床MSCs的应用中仍存在许多问题有待解决,如MSC的最佳来源,最佳给药途径,给药次数和时间,以及适当的给药间隔,另外MSCs干预可能会促进肿瘤生长和转移、引起IPF恶化,这需要引起我们的注意^[34]。为了更好地应用于临床,干细胞治疗未来的一个方向是进行基因修饰后靶向输送到受损的肺组织,因此,寻找合适的特异性干细胞群体用于气道基因治疗,以及合适的基因载体提供持续表达是一个挑战。如何通过改变宿主免疫系统对基因载体的反应,使其在患者中耐受仍需深入的研究。干细胞治疗的另一个方向是利用细胞因子对靶细胞的作用来改进细胞治疗,这在很大程度上取决于细胞因子和信号分子对干细胞的功效。因此,有效的细胞疗法在很大程度上依赖于为细

胞治疗确定合适的细胞因子^[35]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 蔡绪明,张军城,曹利平.丹红注射液治疗特发性肺纤维化临床观察[J].陕西中医,2015,(11):1456-1458. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2015.11.006.
- [2] Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 198(5): e44-e68. DOI: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
- [3] 孔勤,陈民利.特发性肺纤维化发病机制的研究进展[J].中国比较医学杂志,2012,22(8):74-80. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2012.008.017.
- [4] Squillaro T, Peluso G, Galderisi U. Clinical Trials With Mesenchymal Stem Cells: An Update[J]. Cell Transplant, 2016,25(5):829-848. DOI: 10.3727/096368915X689622.
- [5] Adamson IY, Young L, Bowden DH. Relationship of alveolar epithelial injury and repair to the induction of pulmonary fibrosis[J]. Am J Pathol, 1988,130(2):377-383.
- [6] Akram KM, Samad S, Spiteri MA, et al. Mesenchymal stem cells promote alveolar epithelial cell wound repair in vitro through distinct migratory and paracrine mechanisms[J]. Respir Res, 2013,14:9. DOI: 10.1186/1465-9921-14-9.
- [7] Marquez-Curtis LA, Janowska-Wieczorek A. Enhancing the migration ability of mesenchymal stromal cells by targeting the SDF-1/CXCR4 axis[J]. Biomed Res Int, 2013,2013:561098. DOI: 10.1155/2013/561098.
- [8] Sun Z, Gong X, Zhu H, et al. Inhibition of Wnt/β-catenin signaling promotes engraftment of mesenchymal stem cells to repair lung injury[J]. J Cell Physiol, 2014, 229(2): 213-224. DOI: 10.1002/jcp.24436.
- [9] Ling L, Nurcombe V, Cool SM. Wnt signaling controls the fate of mesenchymal stem cells[J]. Gene, 2009,433(1-2):1-7. DOI: 10.1016/j.gene.2008.12.008.
- [10] Liu AR, Liu L, Chen S, et al. Activation of canonical wnt pathway promotes differentiation of mouse bone marrow-derived MSCs into type II alveolar epithelial cells, confers resistance to oxidative stress, and promotes their migration to injured lung tissue in vitro[J]. J Cell Physiol, 2013,228(6):1270-1283. DOI: 10.1002/jcp.24282.
- [11] Liu AR, Liu L, Chen S, et al. Activation of canonical wnt pathway promotes differentiation of mouse bone marrow-derived MSCs into type II alveolar epithelial cells, confers resistance to oxidative stress, and promotes their migration to injured lung tissue in vitro[J]. J Cell Physiol, 2013,228(6):1270-1283. DOI: 10.1002/jcp.24282.
- [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. DOI: 10.1371/journal.pone.0090229.
- [13] Tang N, Zhao Y, Feng R, et al. Lysophosphatidic acid accelerates lung fibrosis by inducing differentiation of mesenchymal stem cells into myofibroblasts[J]. J Cell Mol Med, 2014,18(1):156-169. DOI: 10.1111/jcmm.12178.
- [14] Mora AL, Rojas M. Aging and lung injury repair: a role for bone marrow derived mesenchymal stem cells[J]. J Cell

- Biochem, 2008,105(3):641-647. DOI: 10.1002/jcb.21890.
- [15] Skurikhin EG, Khmelevskaya ES, Pershina OV, et al. Differentiation of mesenchymal multipotent stromal cells of the lungs in pneumofibrosis[J]. Bull Exp Biol Med, 2013,154(4):537-543. DOI: 10.1007/s10517-013-1995-6.
- [16] Reddy M, Fonseca L, Gowda S, et al. Human Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells Attenuate Early Stage of Bleomycin Induced Pulmonary Fibrosis: Comparison with Pirfenidone[J]. Int J Stem Cells, 2016, 9(2): 192-206. DOI: 10.15283 / ijsc16041.
- [17] Lavoie JR, Rosu-Myles M. Uncovering the secrets of mesenchymal stem cells[J]. Biochimie, 2013, 95(12): 2212-2221. DOI: 10.1016/j.biochi.2013.06.017.
- [18] Pizurki L, Zhou Z, Glynos K, et al. Angiotensin-II inhibits endothelial permeability, neutrophil adherence and IL-8 production[J]. Br J Pharmacol, 2003, 139(2): 329-336. DOI: 10.1038/sj.bjp.0705259.
- [19] Ionescu L, Byrne RN, van Haaften T, et al. Stem cell conditioned medium improves acute lung injury in mice: in vivo evidence for stem cell paracrine action[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2012, 303(11): L967-977. DOI: 10.1152/ajplung.00144.2011.
- [20] Jun D, Garat C, West J, et al. The pathology of bleomycin-induced fibrosis is associated with loss of resident lung mesenchymal stem cells that regulate effector T-cell proliferation[J]. Stem Cells, 2011, 29(4): 725-735. DOI: 10.1002/stem.604.
- [21] Ortiz LA, Dutreil M, Fattman C, et al. Interleukin 1 receptor antagonist mediates the antiinflammatory and antifibrotic effect of mesenchymal stem cells during lung injury[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(26): 11002-11007. DOI: 10.1073/pnas.0704421104.
- [22] Yagi H, Soto-Gutierrez A, Navarro-Alvarez N, et al. Reactive bone marrow stromal cells attenuate systemic inflammation via sTNFR1[J]. Mol Ther, 2010,18(10):1857-1864. DOI: 10.1038/mt.2010.155.
- [23] Jarvinen L, Badri L, Wettlaufer S, et al. Lung resident mesenchymal stem cells isolated from human lung allografts inhibit T cell proliferation via a soluble mediator[J]. J Immunol, 2008, 181(6): 4389-4396. DOI: 10.4049 / jimmunol.181.6.4389.
- [24] Ono M, Ohkouchi S, Kanehira M, et al. Mesenchymal stem cells correct inappropriate epithelial-mesenchyme relation in pulmonary fibrosis using stanniocalcin-1[J]. Mol Ther, 2015,23(3):549-560. DOI: 10.1038/mt.2014.217.
- [25] Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses[J]. Blood, 2005, 105(4):1815-1822. DOI: 10.1182/blood-2004-04-1559.
- [26] Tasso R, Ilengo C, Quarto R, et al. Mesenchymal stem cells induce functionally active T-regulatory lymphocytes in a paracrine fashion and ameliorate experimental autoimmune uveitis[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(2): 786-793. DOI: 10.1167/iops.11-8211.
- [27] Choi M, Ban T, Rhim T. Therapeutic use of stem cell transplantation for cell replacement or cytoprotective effect of microvesicle released from mesenchymal stem cell[J]. Mol Cells, 2014, 37(2): 133-139. DOI: 10.14348 / molcells.2014.2317.
- [28] 魏燕华, 刘桂桃. 肺纤维化的治疗进展[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(2): 336-339. DOI: 10.3969 / j. issn. 1009-6663.2014.02.051.
- [29] 倪世容. 骨髓间充质干细胞对博来霉素致大鼠肺纤维化治疗的研究[D]. 广州:南方医科大学,2016.
- [30] 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, 2014, 19(7): 1013-1018. DOI: 10.1111/resp.12343.
- [31] 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. DOI: 10.1016/j.chest.2016.10.061.
- [32] Tzouveleki A, Paspaliaris V, Koliakos G, et al. A prospective, non-randomized, no placebo-controlled, phase I b clinical trial to study the safety of the adipose derived stromal cells-stromal vascular fraction in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. J Transl Med, 2013, 11: 171. DOI: 10.1186 / 1479-5876-11-171.
- [33] Zhang C, Yin X, Zhang J, et al. Clinical observation of umbilical cord mesenchymal stem cell treatment of severe idiopathic pulmonary fibrosis: A case report[J]. Exp Ther Med, 2017,13(5):1922-1926. DOI: 10.3892/etm.2017.4222.
- [34] Tzouveleki A, Toonkel R, Karampitsakos T, et al. Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis[J]. Front Med (Lausanne), 2018, 5: 142. DOI: 10.3389/fmed.2018.00142.
- [35] Lu Q, El-Hashash A. Cell-based therapy for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Stem Cell Investig, 2019, 6: 22. DOI: 10.21037/sci.2019.06.09.

(收稿日期:2019-10-17)

(本文编辑:蔡蜀菁)

·读者·作者·编者·

本刊对论文中有关实验动物描述的要求

在医学论文的描述中,凡涉及实验动物应符合以下要求:(1)品种、品系描述清楚;(2)强调来源;(3)遗传背景;(4)微生物学质量;(5)明确体重;(6)明确等级;(7)明确饲养环境和实验环境;(8)明确性别;(9)有无质量合格证明;(10)有对饲养的描述(如饲料类型、营养水平、照明方式、温度、湿度要求);(11)所有动物数量准确;(12)详细描述动物的健康状况;(13)对动物实验的处理方式有单独清楚的交代;(14)全部有对照,部分可采用双因素方差分析。