

· 综述 ·

间充质干细胞对新型冠状病毒肺炎免疫损伤潜在修复作用的研究进展

马瑞琪¹ 吴涛² 赵秀华⁴ 张久聪³ 于晓辉³ 张茜²

【摘要】 针对新型冠状病毒肆虐以及暂无特效药物治疗的情况,多地已开展间充质干细胞(MSCs)在新型冠状病毒感染重症救治方面的临床研究,在规范应用的前提下,经过严格的临床检验后,对若干重型患者进行治疗并取得了一定效果。MSCs能抑制免疫系统过度激活,通过改善微环境促进内源性修复、抑制肺部炎症的进展达到缓解呼吸窘迫症状的目的。本文就新型冠状病毒免疫损伤的发生机制、治疗现状以及MSCs在治疗新型冠状病毒感染的潜在治疗机制作一介绍。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 免疫损伤; 免疫调节; 间充质干细胞

Advances in the potential repairment of novel coronavirus-induced immune injury by mesenchymal stem cells Ma Ruiqi¹, Wu Tao², Zhao Xiuhua⁴, Zhang Jiucong³, Yu Xiaohui³, Zhang Qian². ¹Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; ²Department of Hematology, ³Department of Gastroenterology, the 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730000, China; ⁴Western Theater Center for Disease Control and Prevention, Lanzhou 730000, China
Corresponding author: Zhang Qian, Email: zhangqxyk2006@163.com

【Abstract】 In response to the sweep of new coronaviruses and the absence of special drug treatments, many places have seen clinical research on mesenchymal stem cells (MSCs) in the treatment of severe infections of new coronaviruses. Based on standardized procedures and rigid clinical examinations, severe cases of the new coronavirus disease were treated with certain effects. MSCs could suppress the excessive activation of the immune system, and relieve respiratory distress by promoting endogenous repair and inhibiting pulmonary inflammation based on microenvironment improvement. This article introduces the pathogenetic mechanism and present status of treatment of new coronavirus-related immune injury, as well as the potential therapeutic mechanism of MSCs for new coronavirus infection.

【Key words】 COVID-19; Immune injury; Immune regulation; Mesenchymal stem cells

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是由一种新发现的新型冠状病毒(SARS-CoV-2)引起的肺炎,该病毒为具有外套膜的正链单股RNA病毒,其主要传播途径为呼吸道飞沫传播和接触传播,也存在粪口传播、母婴传播和气溶胶传播的方式,具有较高的感染性^[1-3]。COVID-19的发病机制为SARS-CoV-2通过表面S蛋白与宿主细胞上的受体结合进入宿主细胞,并形成新的病毒扩散^[4]。近年来,已有多项研究证明间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)在神经系统疾病、心血管疾病、肾脏疾病、糖尿病和自身免

疫性疾病等治疗中有着广阔的应用前景和临床价值,对于COVID-19的治疗也显示出其不可替代的作用^[5]。

一、SARS-CoV-2的致病机制

1. T淋巴细胞活化:目前缺乏T淋巴细胞在新型冠状病毒肺炎中具体作用的研究报告。由于该病毒与严重急性呼吸道综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)及中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)的相似性,可通过SARS的T淋巴细胞发挥作用的过程推测T淋巴细胞对SARS-CoV-2的作用^[6]。SARS-CoV首先感染气道上皮细胞,随后感染肺内存在的呼吸道树突状细胞(dendritic cell, DC),从感染的呼吸道上皮细胞裂解碎片中捕获SARS-CoV抗原,在处理病毒的同时迁移到引流淋巴结,以MHC/肽复合物的形式将处理过的病毒成分提呈并激活部分初始T淋巴细胞。活化后的辅助性

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2020.04.006

基金项目: 火山山医院科研面上课题(HSSYYKYMSKT-223)

作者单位: 730000 兰州, 甘肃中医药大学临床医学院¹; 730000 兰州, 解放军联勤保障部队第九四〇医院血液科², 消化科³; 西部战区疾病预防控制中心⁴

通信作者: 张茜, Email: zhangqxyk2006@163.com

T 淋巴细胞和杀伤性 T 淋巴细胞大量增殖并迁移到肺部感染部位清除病毒^[7]。临床发现 SARS-CoV-2 感染患者外周血中淋巴细胞和 T 细胞减少原因未明, SARS 患者也存在类似现象,在急性期辅助性及杀伤性 T 细胞都急剧减少, T 细胞活化程度也降低。SARS 重症患者都存在 T 细胞应答延迟和持续性病毒感染,这提示重症患者可能出现了 T 细胞应答缺陷,导致机体抗病毒能力降低。目前尚未发现冠状病毒直接感染 T 细胞,但在 SARS 患者中, DC 功能和迁移能力受损可能是导致 T 细胞应答降低和数量减少的原因,应激反应也有可能诱导 T 细胞凋亡^[8]。

2. 炎症因子风暴: 人体感染 SARS-CoV-2 后迅速激活 CD4⁺T 淋巴细胞, 产生粒细胞-巨核细胞集落刺激因子 (granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、白细胞介素 6 (interleukin, IL-6)、IL-4、干扰素- γ (interferon, IFN- γ) 等细胞因子形成炎症因子风暴, 再激活炎症性 T 细胞 (GM-CSF+IFN- γ ⁺) 和炎症性单核巨细胞 (CD14⁺CD16⁺) 等, 这些活化的免疫细胞大量进入肺循环, 发挥免疫损伤作用^[9]; 另一方面肺泡 II 型上皮细胞正常情况下产生表面活性物质, 抑制单核巨噬细胞的过度激活, SARS-CoV-2 通过刺突蛋白 (spike protein, S 蛋白) 和 II 型上皮细胞上的血管紧张素转化酶 2 (angiotensin converting enzyme2, ACE2) 受体结合直接入侵该细胞, 使 II 型上皮细胞产生表面活性物质的能力丧失, 单核巨噬细胞的激活完全失控^[10], 与此同时细胞内的病毒 RNA 通过水解酶产生的蛋白质结合, 产生新的病毒, 释放出原宿主细胞, 继续侵入新的细胞, 病毒快速复制和大量的促炎细胞因子、趋化因子反应破坏了肺微血管和肺泡上皮细胞屏障形成炎症风暴, 导致血管渗漏和肺泡水肿, 肺部炎症的加剧和弥漫性损伤, 进一步引起大面积肺损伤, 最终导致严重缺氧、进行性呼吸困难乃至呼吸衰竭。除肺外, 因 ACE2 广泛表达于人体组织, 包括心脏、肝脏、肾脏、消化器官和脑组织等^[11], 一旦病毒进入血液循环, 就会广泛传播。然而, COVID-19 的治愈主要取决于患者自身的免疫系统, 当过度激活的免疫系统杀死病毒后, 它会产生大量的炎症因子, 导致严重的细胞因子风暴^[12], 出现全身性炎症、血流动力学不稳定和多器官功能衰竭, 甚至死亡。Huang 等^[13] 阐明, 重症监护室 COVID-19 患者细胞因子和趋化因子的表达水平高于非重症监护室 COVID-19 患者, 细胞因子风暴与疾病严重程度有关。因此, 避免细胞因子风暴可能是治疗 COVID-19 的关键。

二、COVID-19 治疗现状

截至目前, 还未发现能够应对 SARS-CoV-2 感染的特效药物, 且针对此疫情的疫苗也在紧张的研制中^[14]。目前的一般治疗主要为支持治疗和抗病毒治疗, 抗病毒治疗药物根据新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第 7 版), 推荐使用 α -干扰素、洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林、磷酸氯奎^[15]。部分研究报道显示, 瑞德西韦也具有抗冠状病毒的作用并可减轻病毒对肺部损伤^[16]。对于危重症病例的治疗, 除上述治疗外, 加用更高级的生命支持治疗如体外膜肺氧合, 还可使用

肾脏替代治疗、血液净化和康复者血浆等治疗, 此外对于某些 IL-6 升高患者可试用托珠单抗免疫治疗等^[15]。在此次疫情治疗中, 我国传统中医药中的连花清瘟胶囊、疏风解毒胶囊等药物以及一些中药方剂对疾病的治疗也凸显出较好的疗效^[17]。

三、MSCs 潜在治疗作用

MSCs 广泛存在于全身多种组织中, 可在体外培养扩增, 具有多向分化潜能和再生功能, 因此最初的研究局限在分化方面, 而后研究发现 MSCs 具有强有力的免疫调节功能, 可以通过炎症因子的诱导, 调节固有免疫和适应性免疫应答, 发挥免疫调节功能, 因此, 人们又将研究重点集中在炎症因子刺激 MSCs 的免疫抑制作用, 减轻免疫病理损伤。当发生急、慢性炎症性肺部疾病, 在炎症环境调控下 MSCs 能够调节所有免疫细胞的增殖、活化和效应功能, 抑制肺浸润性免疫细胞, 减轻炎症反应。同时因 MSCs 的组织修复再生能力, 故可向肺泡上皮细胞分化, 为治疗临床上各种难治性疾病提供了一个新的治疗途径^[18-19]。

1. 免疫调节作用: MSCs 能够调节免疫性肺疾病中起重要作用的免疫细胞增殖, 激活和效应子功能, 包括专业的抗原呈递细胞 (DC, 巨噬细胞和 B 淋巴细胞), 嗜中性粒细胞以及效应子和调节性 T 细胞。MSCs 通过旁分泌机制改变免疫应答^[20]。MSCs 缺乏共刺激分子的表面表达, 并且能够使 Th1、Th2 和 Th17 细胞无反应。另外, 抑制性分子编程性死亡 1 (PD-1) 与它的配体 PD-L1 和 PD-L2 的相互作用是 MSCs 介导的 T 细胞增殖抑制的原因。MSCs 可减少受伤的肺中效应 T 细胞的总数, 并减轻 Th1、Th2 或 Th17 驱动的炎症反应, 同时降低 B 细胞趋化因子和其受体的表达, 从而降低炎症部位 B 细胞介导的免疫损伤^[21-22]。此外有报道也关注到 COVID-19 患者的淋巴细胞减少和高水平的 C 反应蛋白。C 反应蛋白是炎症和宿主对细胞因子特别是 T 细胞分泌的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF α)、IL-6、单核细胞趋化因子 (monocyte chemokines, MCP1) 和 IL-8 产生反应具有高度敏感性的生物标志物^[23], 但是 C 反应蛋白本身不能成为干预的目标。MSCs 疗法可以通过改善微环境来抑制免疫系统的过度活化并促进内源性修复。通过静脉输注进入人体后, 部分 MSCs 会在肺中积聚, 改善肺微环境, 保护肺泡上皮细胞, 防止肺纤维化并改善肺功能^[7]。另外, MSCs 还可分泌可溶性免疫抑制因子前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)、转化生长因子 β (transformed growth factor, TGF- β)、吲哚胺 2,3-二加氧酶 (IDO) 和一氧化氮 (NO) 等^[24]。通过产生 PGE2, MSCs 减弱了 IL-2 受体的表达, 并因此抑制了活化 T 细胞的克隆扩增。TGF- β 是 IL-2 信号通路的有效抑制剂, 并参与了 MSCs 介导的活化 T 细胞的 G1 细胞周期阻滞。以类似的方式, MSCs 衍生的 NO 抑制 T 细胞中信号转导子和转录激活因子-5 (STAT-5) 的磷酸化, 导致细胞周期停滞, 而 MSCs 衍生的 IDO 促进色氨酸降解为犬尿氨酸, 从而抑制 T 细胞的凋亡。除了直接抑制效应 T 细胞外, MSCs 还可以通过调节 PGE2、IL-10 和 IL-6 中

DC的抗原呈递功能来抑制Th1、Th2和Th17细胞的生成及依赖方式^[25]。与MSCs相互作用后,由于主要组织相容性复合体(MHC)和共刺激分子的表达减少,DC变得不成熟,抗原呈递能力降低。另外, MSCs可以诱导DC中的耐受性表型,并且可以促进炎症M1巨噬细胞向免疫抑制M2巨噬细胞的极化。这样, MSCs可以减少DC和巨噬细胞中炎症细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 和IL-12)的产生,并促进抗炎性因子IL-10和TGF- β 的产生。以IL-10和TGF- β 依赖性的方式致耐受性DC和M2巨噬细胞诱导MSCs中免疫抑制性HLA-G5的产生增强,增强其刺激T调节细胞(Tregs)的能力,有助于在受伤的肺部创建抗炎微环境,明显改善了严重COVID-19患者的炎症情况。由于MSCs独特的免疫抑制能力,使血清中促炎细胞因子和趋化因子水平显著降低,从而减少了脆弱肺组织对单核/巨噬细胞的吸引,同时诱导更多的调节DC进入炎症组织生态位。而IL-10和VEGF的升高可促进肺的修复^[26-27]。研究者对患者体内输入的MSCs作RNA测序,发现其不表达SARS-CoV-2受体ACE2,此外,抗炎和营养因子如TGF- β 、干细胞生长因子、纤维母细胞生长因子、血管内皮生长因子和神经生长因子等在MSCs中高表达,进一步证明了其免疫调节和保护功能^[28]。

2. 多向分化潜能:除了与肺浸润的免疫细胞相互作用外, MSCs还具有在体外分化为II型肺泡上皮(alveolar epithelial type II cell, AT II)细胞的潜力,这得益于MSCs在受损肺组织中的归巢,移入和存活能力。SARS-CoV-2对正常肺结构的破坏促进进展性纤维化的发展,导致肺功能下降,表现为干咳、呼吸困难和疲劳。治疗肺中的MSCs具有自我更新和分化能力,主动性归巢至受损肺组织中并发挥作用,减轻局部免疫损伤,促进局部细胞修复及调节免疫异常^[29]。运用改良的小气道生长培养基中, Sutton等^[30]发现生长培养基中与MRC-5细胞(源自正常胎儿肺间充质组织)共同培养后,可以将骨髓来源的MSCs在体外成功分化为AT II细胞。骨髓来源的MSCs与MRC-5相互作用2~3周后, AT II样细胞在培养中占主导地位,并且在同一时间点,检测到了人类AT II细胞的一种特定功能标记表面活性剂蛋白C。由于MSCs在体外可以分化成AT II细胞,抑制降解酶的产生,抑制肺浸润免疫细胞中促纤维化因子的分泌。Liu等^[31]使用改良的共培养系统与鼠肺上皮12(MLE-12)细胞和SAGM来证明Wnt3a诱导的经典Wnt/ β -catenin途径活化导致鼠MSCs在功能性AT II样细胞中分化,该研究小组的成员证明,Wnt5a诱导的非经典Wnt/c-Jun N末端激酶或Wnt/蛋白激酶C途径的激活也可能导致MSCs成功分化为AT II样细胞体外。有研究观察到,通过静脉输入MSCs,可在呼吸机肺损伤后增强肺修复作用。Chimenti等^[32]证明了进行MSCs预处理以防止大流量通气后发生呼吸机肺损伤的潜力, MSCs预处理降低了肺含水量并提高了肺组织学评分,支气管肺泡灌洗液的蛋白质、中性粒细胞、巨噬细胞炎症蛋白2和IL-1 β 的水平也降低。Curley等^[33]观察到在高压呼吸机肺损

伤模型中,气管内和静脉内递送的大鼠MSCs及其分泌物可相对增强肺氧合和顺应性的恢复,并恢复肺结构。同时测量IL-6和TNF- α 浓度也表明, MSCs递送也显著减轻了炎症反应。最近, Hayes等^[34]发现MSCs在高压肺损伤后剂量低至每千克200万个细胞后仍保留其治疗功效。他们还观察到MSCs治疗的功效在损伤后6h的情况下仍可维持。另外还发现MSCs可增强肺泡液清除率,这是ARDS恢复的重要过程。这可能由于巨噬细胞的吞噬能力增强以及在离体灌注的人肺炎模型中分泌的角化细胞生长因子的抗菌作用所致^[35]。

3. 胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)的作用:现有研究表明, MSCs分泌的EVs可能释放生物活性蛋白,脂质和核酸,从而促进机体受损细胞的功能变化^[36]。在各种炎症性肺病实验模型中,通过转移MSCs衍生的EVs可以抑制炎症过程并减少肺纤维化。在低氧性肺动脉高压的小鼠模型中, MSCs衍生的外泌体的静脉内给药抑制了STAT3信号传导,并恢复了miR-17和miR-204超家族的水平,从而抑制了血管重塑和低氧性肺动脉高压。用MSCs衍生的EVs预处理的肺泡巨噬细胞可减轻LPS损伤小鼠的炎症和肺损伤。如Li等^[37]报道,这种效应是由EV介导的线粒体转移诱导的。一些证据表明, MSCs衍生的EVs可以携带miRNA,这些miRNA通过靶向PTEN和PDCD4等促凋亡基因来减少肺组织凋亡和肺损伤^[38-39]。在脓毒症的小鼠模型中, MSCs不仅在体外而且在肺和肝组织中都将巨噬细胞极化促进为M2型。这些免疫调节特性是由外泌体miR-146a的释放介导的^[37]。上皮和内皮细胞的凋亡增加了血管壁的通透性,使中性粒细胞浸润并加重了肺水肿和炎症。因此,通过MSCs递送抗细胞凋亡的miRNA是减轻炎症的方法。MSCs-EVs可以将特定化合物传递给靶器官,这些化合物由MSCs自身过度表达或可以直接加载到EVs中。而且,它们很容易进入体循环并维持持久的高浓度,而输注的MSCs浓度迅速下降^[40]。EVs不会自我复制,从而降低了肿瘤形成的风险。Willis等^[41]发现,在MSCs外泌体治疗后,巨噬细胞表型向抗炎M2样状态转变,从而改善了肺功能、肺纤维化、血管重塑和肺动脉高压。

MSCs有调节宿主对免疫损伤和感染的免疫反应以及促进组织免疫损伤后的修复能力在多个临床前模型中显示了其潜力,因此,在ARDS、肺炎、哮喘、慢性阻塞性肺疾病和肺间质纤维化的等多种肺部疾病治疗中已经被广泛研究。在近期面对SARS-CoV-2的免疫损伤,许多临床试验也指出MSCs的治疗是安全有效的,尤其是病情危重的患者,因为对于重症患者而言,最重要的是通过治疗来有效控制紊乱的免疫系统和修复损伤的组织。MSCs治疗可抑制免疫系统过度激活,通过改善微环境促进内源性修复。通过静脉滴注进入人体后,部分MSCs在肺内积聚,改善肺微环境,保护肺泡上皮细胞、防止肺纤维化进而改善肺功能。MSCs由于强大的免疫调控和修复功能无疑成为重症监护室COVID-2019患者治疗重要选择之一。

参 考 文 献

- 1 Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China[J]. JAMA, 2020, 323(11):1061-1069.
- 2 Zhang H, Kang ZJ, Gong HY, et al. The digestive system is a potential route of 2019 nCov infection: a bioinformatics analysis based on single cell transcriptomes[J]. bioRxiv, 2020, doi:https://doi.org/10.1101/2020.01.30.927806.
- 3 巨春蓉, 李宁, 邱涛, 等. 器官移植受者新型冠状病毒肺炎的临床特点和疫情期间的管理策略(第1版)[J]. 器官移植, 2020, 11(2):185-193.
- 4 Lu RJ, Zhao 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.
- 5 Hosseinikia R, Nikbakht MR, Moghaddam AA, et al. Molecular and cellular interactions of allogenic and autologous mesenchymal stem cells with innate and acquired immunity and their role in regenerative medicine[J]. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res, 2017, 11(1):63-77.
- 6 Liu J, Zheng X, Tong QX, et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV[J]. J Med Virol, 2020, 92(5):491-494.
- 7 Channappanavar R, Zhao J, Perlman S. T cell-mediated immune response to respiratory coronaviruses[J]. Immunol Res, 2014, 59(1-3):118-128.
- 8 Alosaimi B, Hamed ME, Naeema A, et al. MERS-CoV infection is associated with downregulation of genes encoding Th1 and Th2 cytokines/chemokines and elevated inflammatory innate immune response in the lower respiratory tract[J]. Cytokine, 2020, 126:154895.
- 9 Qin C, Zhou LQ, Hu ZW, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China[J]. Clin Infect Dis, 2020, ciaa248.
- 10 Leng ZK, Zhu RJ, 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.
- 11 Ge XY, Li JL, Yang XL, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor[J]. Nature, 2013, 503(7477):535-538.
- 12 Wang DW, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China[J]. JAMA, 2020, 323(11):1061-1069.
- 13 Huang CL, Wang YM, Li XW, et al. Clinical features of patients infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, 395(10223):497-506.
- 14 Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis[J]. J Med Virol, 2020, 92(4):418-423.
- 15 国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 新型冠状病毒肺炎的肺炎诊疗方案(试行第七版). [EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfc80dc7f5912eb1989.shtml>.
- 16 Wang ML, Cao RY, Zhang LK, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*[J]. Cell Res, 2020, 30(3):269-271.
- 17 Lu HZ. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV)[J]. Biosci Trends, 2020, 14(1): 69-71.
- 18 Xiang B, Chen L, Wang X, et al. Transplantation of menstrual blood-derived mesenchymal stem cells promotes the repair of LPS-induced acute lung injury[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(4):689.
- 19 Masterson C, Devaney J, Horie S, et al. Syndecan-2-positive, bone marrow-derived human mesenchymal stromal cells attenuate bacterial-induced acute lung injury and enhance resolution of ventilator-induced lung injury in rats[J]. Anesthesiology, 2018, 129(3): 502-516.
- 20 Liu XX, Ren SD, Ge CZ, et al. Sca-1+Lin-CD117- mesenchymal stem/stromal cells induce the generation of novel IRF8-controlled regulatory dendritic cells through Notch-RBP-J signaling[J]. J Immunol, 2015, 194(9): 4298-4308.
- 21 Gazdic M, Volarevic V, Arsenijevic N, et al. Mesenchymal stem cells: a friend or foe in immune-mediated diseases[J]. Stem Cell Rev Rep, 2015, 11(2):280-287.
- 22 Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Shimizu Y, et al. Tmprss2 contributes to virus spread and immunopathology in the airways of murine models after coronavirus infection[J]. J virol, 2019, 93(6):e01815-e01818.
- 23 Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection[J]. Front Immunol, 2018, 9:754.
- 24 Vladislav V, Marina G, Bojana SM, et al. Mesenchymal stem cell-derived factors: Immuno-modulatory effects and therapeutic potential: Mesenchymal Stem Cell-Derived Factors[J]. Biofactors, 2017, 43(5):633-644.
- 25 Pedrazza L, Cubillos-Rojas M, De Mesquita FC, et al. Mesenchymal stem cells decrease lung inflammation during sepsis, acting through inhibition of the MAPK pathway[J]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8(1):289.
- 26 Davies LC, Heldring N, Kadri N, et al. Mesenchymal stromal cell secretion of programmed death-1 ligands regulates t cell mediated immunosuppression[J]. Stem Cells, 2017, 35(3):766-776.
- 27 Jiang CM, Liu J, Zhao JY, et al. Effects of hypoxia on the immunomodulatory properties of human gingiva-derived mesenchymal stem cells [J]. J Dent Res, 2015, 94(1):69-77.
- 28 边培育, 雷迎峰. 间充质干细胞免疫调控作用可塑性的研究进展[J]. 微生物学免疫学进展, 2016, 44(6):89-92.
- 29 Fan XL, Zhang Z, Ma CY, et al. Mesenchymal stem cells for inflammatory airway disorders: promises and challenges[J]. Biosci Rep, 2019, 39(1):BSR20182160.
- 30 Sutton MT, Fletcher D, Ghosh SK, et al. Antimicrobial properties of mesenchymal stem cells: Therapeutic potential for cystic fibrosis infection, and treatment[J]. Stem Cells Int, 2016, 2016:5303048.
- 31 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.
- 32 Chimenti L, Luque T, Bonsignore MR, et al. Pre-treatment with mesenchymal stem cells reduces ventilator-induced lung injury[J]. Eur Respir, 2012, 40(4):939-948.
- 33 Curley GF, Ansari B, Hayes M, et al. Effects of intratracheal mesenchymal stromal cell therapy during recovery and resolution after ventilator-induced lung injury[J]. Anesthesiology, 2013, 118(4):924-932.
- 34 Hayes M, Masterson C, Devaney J, et al. Therapeutic efficacy of human mesenchymal stromal cells in the repair of established ventilator-induced lung injury in the rat[J]. Anesthesiology, 2015, 122(2):363-373.
- 35 McAuley DF, Curley GF, Hamid UI, et al. Clinical grade allogeneic human mesenchymal stem cells restore alveolar fluid clearance in human lungs rejected for transplantation[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2014, 306(9): L809-L815.

- 36 Raimondo S, Urzi O, Conigliaro A, et al. Extracellular vesicle micromas contribute to the osteogenic inhibition of mesenchymal stem cells in multiple myeloma[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(2):449.
- 37 Li Bo, Luan Song, Chen Jing, et al. The MSC-derived exosomal lncRNA H19 promotes wound healing in diabetic foot ulcers by upregulating PTEN via MicroRNA-152-3p[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 19:814-826.
- 38 Zhu B, Gong Y, Yan G, et al. Down-regulation of lncRNA MEG3 promotes hypoxia-induced human pulmonary artery smooth muscle cell proliferation and migration via repressing PTEN by sponging miR-21[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(3):2125-2132.
- 39 Li J W, Wei L, Han Z, et al. Mesenchymal stromal cells-derived exosomes alleviate ischemia/reperfusion injury in mouse lung by transporting anti-apoptotic miR-21-5p[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 852:68-76.
- 40 Phinney DG, Pittenger MF. Concise review: MSC-derived exosomes for cell-free therapy[J]. *Stem Cells*, 2017, 35(4):851-858.
- 41 Willis G R, Fernandez-Gonzalez A, Anastas J, et al. Mesenchymal stromal cell exosomes ameliorate experimental bronchopulmonary dysplasia and restore lung function through macrophage immunomodulation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197(1):104-116.

(收稿日期:2020-04-15)

(本文编辑:蔡晓珍)

马瑞琪,吴涛,赵秀华,等. 间充质干细胞对新型冠状病毒肺炎免疫损伤潜在修复作用的研究进展 [J/CD]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2020, 10 (4) :229-233.

