

间充质干细胞治疗新冠肺炎细胞因子风暴的临床研究进展

陈娜 陈文燕 崔恩海

新冠病毒感染后,免疫系统被过度激活时会生成大量的炎症因子,导致严重的细胞因子风暴。细胞因子风暴可导致肺及多器官损伤,继而出现肺水肿、换气功能障碍、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、急性心脏损伤和继发感染,最终导致患者死亡。间充质干细胞(MSCs)是一类多潜能组织干细胞,在抗炎、再生、免疫调节等方面有着巨大潜力,能够通过直接接触或旁分泌多种细胞因子的方式调节免

疫,适时抑制过激免疫反应,抑制细胞因子风暴,同时具有促进损伤组织恢复的能力。MSCs 静脉输注在治疗急性呼吸窘迫综合征、急性肺损伤、重症肺炎上已被证实具有良好的安全性和有效性,在治疗新型冠状病毒肺炎的临床试验也已经广泛开展。本文就 MSCs 用于控制新冠肺炎细胞因子风暴的情况作出综述,提供进一步临床研究参考信息。

对新冠肺炎的炎症因子风暴 与间充质干细胞治疗可行性认识

自去年 12 月以来,新型冠状病毒(COVID-19)在全球传播迅速,造成了毁灭性的大流行,严重危害人们的健康。新型冠状病毒肺炎,简称为“新冠肺炎”,轻者可表现为急性自限性症状,如发热、乏力、

- 1429.

doi:10.3969/j.issn.1009-6663.2022.03.028

基金项目:湖州市重点研发计划(No. 2020ZDT2013)

作者单位:313003 浙江 湖州,浙江大学医学院附属湖州医院/湖州市中心医院呼吸与危重症医学科

通信作者:崔恩海, E-mail:cnncxs@126.com

and appropriateness of prescribing[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2020, 41(12):1458-1460.

[14] TUWAIJ N. Molecular profile of aminoglycoside, fluoroquinolone, and class I integron genes among gentamicin-resistant *Escherichia coli* in Najaf City, Iraq[J]. *Int J Res Pharm Sci*, 2020, 11(2):2558-2567.

[15] SHEIKH F A, HUSSAIN M A, ASHRAF M U, et al. Linseed hydrogel based floating drug delivery system for fluoroquinolone: design, in vitro drug release and in vivo real-time floating detection [J]. *Saudi Pharm J*, 2020, 28(5):538-549.

[16] MATSUI K, KASHIMA A, MOTEGI A. Norfloxacin, a fluoroquinolone antibiotic, inhibits langerhans cell-mediated Th1 and Th2 cell development[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2019, 22(1):122-130.

[17] WHELAN M V X, ARDILL L, KOIDE K, et al. Acquisition of fluoroquinolone resistance leads to increased biofilm formation and pathogenicity in *Campylobacter jejuni*[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):18216.

[18] MENG L, HUANG J, JIA Y, et al. Assessing fluoroquinolone-associated aortic aneurysm and dissection; data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system[J]. *Int J Clin Pract*, 2019, 73(5):e13331.

[19] 张春晓, 张崇, 曹建玺, 等. 莫西沙星与抗结核药物联用综合治疗难治性结核性脑膜炎的疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(8):2085-2086.

[20] 王秀梅, 高立栋, 郭敏, 等. 加替沙星治疗复治耐多药肺结核的近期疗效观察[J]. *中国医院药学杂志*, 2007, 27(10):1428

[21] OLAYANJU O, ESMAIL A, LIMBERIS J, et al. Linezolid interruption in patients with fluoroquinolone-resistant tuberculosis receiving a bedaquiline-based treatment regimen [J]. *Int J Infect Dis*, 2019, 85:74-79.

[22] SARATHY J, BLANC L, ALVAREZ-CABRERA N, et al. Fluoroquinolone efficacy against tuberculosis is driven by penetration into lesions and activity against resident bacterial populations [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(5):e02516-18.

[23] HAVLICEK J, DACHSEL B, SLICKERS P, et al. Rapid microarray-based detection of rifampin, isoniazid, and fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* by use of a single cartridge [J]. *J Clin Microbiol*, 2018, 56(2):e01249-17.

[24] GAUTAM P, SHIVANGI, MEENA L S. Revelation of point mutations effect in *Mycobacterium tuberculosis* MfpA protein that involved in mycobacterial DNA supercoiling and fluoroquinolone resistance[J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2021, 68(6):1357-1371.

[25] GIBSON E G, BLOWER T R, CACHO M, et al. Mechanism of action of *Mycobacterium tuberculosis* gyrase inhibitors: a novel class of gyrase poisons[J]. *ACS Infect Dis*, 2018, 4(8):1211-1222.

[26] 崔振玲, 陆俊梅, 杨华, 等. 复治肺结核患者对氟喹诺酮类药物交叉耐药情况的体外研究[J]. *中国防痨杂志*, 2017, 39(1):51-56.

[收稿日期:2021-04-28]

干咳、流涕等,重者可出现急性呼吸窘迫综合征(Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS)、脓毒症休克、出凝血功能障碍以及多器官功能障碍综合征(Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS)甚至死亡等^[1],目前尚无确切效果的可用于治疗和控制 COVID-19 的预防性疫苗或有效抗病毒药,主要采用对症和支持疗法。COVID-19 具有独特的免疫病理学^[2],重症 COVID-19 患者外周血 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞的数量常显著减少,部分患者免疫系统因感染、药物、自身免疫疾病等因素过度激活时,免疫细胞就会应激过度,产生过多的细胞因子会导致正反馈循环从而出现细胞因子风暴综合征(Cytokine Storm Syndrome, CSS),开始促炎性细胞因子(IFN- α , TNF- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-8, IL-33)和 TGF- β 的分泌增加,进而发展为急性呼吸窘迫综合征,全身性炎症反应综合征(Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS),多器官功能障碍综合征,导致全身性衰弱性疾病患者的死亡率增加。HUANG 等^[3]在 SARS-CoV-2 感染病例首批临床数据中的危重病人中可见细胞因子风暴的发生。细胞因子风暴是新冠肺炎患者轻症向重症和危重症转换的一个重要节点,有助于新冠肺炎的临床分型以及预测发展的严重程度,并提供潜在的治疗靶标^[4]。细胞疗法已经成为现代研究的重点领域。

间充质干细胞(Mesenchymal Stem Cells, MSCs)又称为多能间充质基质细胞,来源于胚胎发育早期的中胚层,MSCs 可以进行体外扩增和自我更新,有损伤组织的趋化性及低免疫原性的特点,并且具有免疫调节功能,在临床试验中获得广泛关注。Meng^[5]等主导的间充质干细胞治疗新冠肺炎临床试验初步证明,脐带血来源的 MSCs(Umbilical Cord-Mesenchymal Stem Cells, UC-MSCs)用于治疗新冠肺炎患者安全且耐受。多项临床研究表明,通过间充质干细胞治疗可改善新冠肺炎患者的呼吸功能和预后,为临床治疗提供了一个可行的方向^[6]。基于目前研究状况,现将进一步探讨 MSCs 用于治疗 COVID-19 的潜在作用机制以及评估其在临床试验中的可行性,以期提供 MSCs 潜在治疗价值的参考信息。

间充质干细胞的免疫调节 及抑制炎症细胞因子风暴作用机制

MSCs 在免疫调节和抗炎信号转导方面的特性特别适合用于重症 COVID-19 治疗,主要是通过免

疫细胞激活免疫应答,并参与非特异性免疫调节和特异性免疫调节。由于危重症患者的免疫过度激活与免疫抑制转化迅速,间充质干细胞能够通过直接接触或旁分泌多种细胞因子调节免疫细胞^[7-8],适时抑制过激免疫反应,保护肺泡功能,降低新冠肺炎患者肺脏和全身脏器损伤。

一、非特异性免疫应答和 SARS-CoV-2 感染

1 中性粒细胞与 MSCs

COVID-19 患者随着病情进展白细胞计数、中性粒细胞百分比、绝对中性粒细胞计数、中性粒细胞与淋巴细胞比值(Neutrophil to Lymphocyte Ratio, NLR)逐渐增加^[9]。在 COVID-19 患者肺部标本中发现肺毛细血管及肺泡腔中存在着中性粒细胞浸润^[10]。且患者支气管肺泡灌洗液中,中性粒细胞计数被证实与 COVID-19 的严重程度和细胞因子风暴呈正相关。NLR 升高与 COVID-19 患者的不良临床特征和死亡相关,并被确定为重症 COVID-19 患者感染的独立危险因素^[11]。MSCs 可与中性粒细胞相互作用,通过 IL-6 介导抑制静止期,中性粒细胞的凋亡,通过 IL-8 和巨噬细胞迁移抑制因子(Macrophage migration Inhibitory Factor, MIF)募集中性粒细胞^[12]。骨髓间充质干细胞衍生的外泌体被证实可以显著减少重症 COVID-19 急性呼吸窘迫综合征患者中性粒细胞的产生^[13],减少了免疫复合物介导的血管炎的血管破坏和出血。中性粒细胞可以在早期以趋化作用到达感染部位,通过活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)的氧化爆发和吞噬作用杀死病原体。而 MSCs 能抑制氧化性爆炸诱导的中性粒细胞死亡和过氧化物酶/蛋白酶溢出,还可以减少中性粒细胞胞外杀菌网络(Neutrophil Extracellular Traps, NETs)的形成^[14]和吞噬中性粒细胞。NETs 在 COVID-19 疾病的免疫病理学中,起着核心作用,针对 NETs 的治疗可降低 COVID-19 的临床严重性和死亡率^[10]。MSCs 在保留了中性粒细胞的基本功能的同时,防止氧化代谢的过度或不适当激活,从而在炎症反应中发挥保护作用,中性粒细胞可能是重症 COVID-19 患者免疫病理并发症的靶标。

2 抗原呈递细胞与 MSCs

树突状细胞(Dendritic Cells, DC)是主要的抗原呈递细胞,可桥接非特异性免疫应答和特异性免疫应答。Yang 等^[15]证实 COVID-19 患者肺部感染的 DC 可能是产生促炎细胞因子的来源,通过平衡 Th1 / Th2 反应和调节细胞因子的产生进而影响疾

病进展。MSCs可以在PGE2的介导下抑制DC的早期成熟^[16]。另外, MSCs可以通过jagged1/Notch途径^[17],或肝细胞生长因子(HGF)/Akt途径^[18]诱导成熟的DC(mDC)分化为低表达CD80和CD86的调节性DC(DCreg),从而减轻肺部急性的病理损伤。巨噬细胞是抗原呈递的重要组成部分,可分为M1型巨噬细胞、M2型巨噬细胞,前者可产生各种促炎因子来对抗与组织再生相关的病原体,后者可产生IL-10发挥免疫调节作用。在COVID-19早期到晚期间病例中,SARS-CoV-2感染引起的局部炎症的发生会激活该部位的巨噬细胞,迅速扩散到整个肺部。冠状病毒S蛋白,通过在体外激活NF- κ B途径诱导人单核细胞/巨噬细胞的非特异性免疫应答^[19],巨噬细胞可通过炎症因子影响单核细胞,中性粒细胞和淋巴细胞等,成为细胞因子风暴的关键细胞^[20]。而MSCs可以分泌TSG-6因子和IL-10来抑制NF- κ B信号传导通路和其他促炎途径,还可以调节巨噬细胞极化,使M1型巨噬细胞分化为M2型巨噬细胞^[21],导致高水平的抗炎因子和低水平的促炎因子,通过增加IL-10以及减少TNF- α 和IL-6的产生从而抑制炎症进展并促进已受损组织的愈合。单核细胞在非特异性免疫应答中是重要效应器和调节剂,当肺损伤时,单核细胞在短时间内优先迁移至肺部炎症部位,并促进中性粒细胞募集和放大肺损伤,最终分化为DC和巨噬细胞^[22]。在重症COVID-19患者中,单核细胞可能在细胞因子风暴病理过程中发挥着重要作用。MSCs被发现可以干扰单核细胞向DC和巨噬细胞的分化,进而在吞噬作用和抗原呈递过程中起着抑制作用^[23]。

3 自然杀伤细胞与MSCs

自然杀伤(Natural Killer, NK)细胞在非特异性免疫应答中发挥清除病毒和控制病毒感染的功能。COVID-19感染患者的支气管肺泡灌洗液所含NK细胞的比例为中度感染明显高于健康者,重度却低于轻中度感染,康复期高于活动期,表明NK细胞的免疫状态在一定程度上与COVID-19患者疾病的严重程度和预后相关^[24]。体外高比例NK细胞与MSCs直接共培养时, MSCs不会影响NK细胞系的增殖,但会差异性调控NK细胞产生IFN- γ ^[25]。而NK细胞分泌IFN- γ 可以激活MSCs从而发挥抗炎作用^[26]。Ghanavatinejad等^[27]证实月经血来源的MSCs可调节NK细胞的分化。MSCs与NK细胞相互作用复杂,主要包括三个机制:(1)细胞之间直接

的细胞间接触;(2)释放外泌体,细胞因子(IFN- γ , TGF- β , IL-1等)和activin A等可溶性因子;(3)通过调节其他细胞(例如调节性T细胞)的间接作用。在将NK细胞作为治疗靶点的相关疾病中, MSCs细胞具有作为治疗工具的巨大潜力,可能会引发更具体、更理想的治疗结果,在明确的条件下进行进一步的研究是非常必要的。

4 肥大细胞与MSCs

肥大细胞是非特异性免疫应答重要的前哨细胞,同时在促进血栓形成和其他并发症方面发挥重要作用。此外,在COVID-19患者中发生的高炎症性细胞因子风暴(Hyperinflammatory cytokine storms, HCS)可能源于SARS-CoV-2释放组胺,增加IL-1水平,引起克隆性肥大细胞的功能失调引起的非典型反应^[28]。Afrin等^[29]初步发现COVID-19患者使用针对肥大细胞或其介体的药物是有效的, MSCs对肥大细胞募集和脱粒不起作用^[30],但分泌出的转化生长因子- β (Transforming Growth Factor- β , TGF- β)可调节肥大细胞中的TNF- α ,进而调节免疫^[31]。

二、特异性免疫应答和SARS-CoV-2感染

1 T淋巴细胞与MSCs

CD4⁺T淋巴细胞、CD8⁺T淋巴细胞减少也是COVID-19患者的显著特征,影响COVID-19的疾病严重程度和死亡率主要是CD8⁺T淋巴细胞,导致Th1/Th2不平衡^[32],而免疫系统因细胞因子风暴异常激活和失调进而出现严重的免疫失衡。MSCs可以通过TGF- β 和肝细胞生长因子(Hepatocyte Growth Factor, HGF)抑制G1期T细胞的增殖,也可以通过NKG2D途径抑制异常激活的Th1细胞,恢复Th1/Th2平衡。MSCs直接或间接抑制T细胞的活化,诱导IL-10的产生并抑制IFN- γ 、TNF- α 和IL-17的分泌,并上调IL-4的分泌,负反馈调节多种T细胞亚型的功能来改善特异性免疫状态^[33],不同T细胞在未暴露的供体中靶向非结构性区域(ORF1的NSP-7和NSP13)以及核衣壳蛋白(NP)的多个区域,从而使体内环境从促炎状态转变为抗炎状态。

2 B淋巴细胞与MSCs

B淋巴细胞在COVID-19感染期间患者体内抗体的产生和特异性免疫调节至关重要。COVID-19患者中性粒细胞计数增加,在炎症环境下释放可溶性BAFF,而BAFF水平与B淋巴细胞计数呈正相关^[34]。B淋巴细胞被激活成浆细胞后分泌的抗体可以结合SARS-CoV-2结构蛋白S蛋白和N蛋

白^[35],并以高免疫原性与 S 蛋白 S1 亚基结合潜在中和并阻止病毒与 ACE2 受体之间的相互作用^[36]。MSCs 可以抑制 B 淋巴细胞增殖,向浆细胞的分化以及分泌抗体,还可以诱导调节性 B 细胞,进而产生 IL-10,从而发挥抗炎作用^[37]。

MSCs 治疗 COVID-19 的可行性分析

目前有 72 项评估 MSCs 治疗新型冠状病毒肺炎的安全性和有效性的临床试验在美国国立卫生研究院网登记注册 (<https://clinicaltrials.gov>),并且其中 30 项已处于完成状态。MSCs 用于新冠肺炎患者治疗的相关研究仍处于摸索阶段,Hashemian 等^[38]的 1 期临床试验结果表明,多次、大剂量输注同种异体产前来源(脐带血与胎盘来源)的间充质干细胞是安全的,Meng 等^[5]的一项 1 期临床试验中未观察到严重的人脐带血来源的间充质干细胞 UC-MSCs 输注相关不良事件,表明静脉输注 UC-MSCs 是安全的,中、重度新冠肺炎患者耐受性良好。最近,Shi 等^[39]在一项对 100 名重症新冠肺炎患者的随机、双盲、对照的 2 期临床试验中发现,UC-MSCs 治疗新冠肺炎所致的肺损伤是一种安全且潜在有效的治疗方法。

SARS-CoV-2 通过表面的 S 蛋白与靶细胞的血管紧张素转换酶 2 受体(ACE2)作用,从而感染细胞^[40]。当患者的免疫系统为杀死病毒而被过度激活时,会生成大量的炎症因子,导致严重的细胞因子风暴^[3],造成严重的器官损伤甚至死亡。避免细胞因子风暴可能是治疗 CoV-19 感染患者的关键之一。

MSCs 在抗炎、再生、免疫调节等方面有着巨大潜力,能通过直接接触或旁分泌多种细胞因子调节免疫细胞^[7],包括中性粒细胞^[12]、树突状细胞^[15, 17]、巨噬细胞^[21]、单核细胞^[41]、自然杀伤细胞^[25, 26]、肥大细胞^[28, 31]等非特异性免疫应答途径和 T 淋巴细胞^[42]、B 淋巴细胞等特异性免疫应答途径。值得一提的是,Leng 等^[6]的研究发现,MSCs 的 ACE-2 受体和 TMPRSS2 表达均为阴性,表明 MSCs 对 SARS-CoV-2 有着天然的免疫力,这一点提示 MSCs 治疗新冠肺炎有着广阔前景。

MSCs 能够通过直接接触或旁分泌多种细胞因子调节免疫细胞,抑制细胞因子风暴,保护肺泡功能,降低新冠肺炎患者肺脏和全身脏器损伤,改善重症新冠肺炎患者的身体情况^[5, 38]。MSCs 还可以通过旁分泌、细胞外囊泡的转移或细胞与细胞的接触,促进上皮和内皮细胞的恢复,促进微生物和肺泡液

的清除^[43]。

综上所述,间充质干细胞的治疗可以考虑作为控制新冠肺炎细胞因子风暴的策略之一。需要注意的是,这些临床试验存在一些局限性。首先,多数试验样本数量较小,可能存在误差,结论可靠性存疑。其次,部分临床试验迫于情况紧急、捐献来源减少等情况,起用冷冻库存的间充质干细胞,其活力同新鲜来源的间充质干细胞可能存在差异。最后,还需要进行相关的 3 期试验,以进一步评估 MSCs 用于预防新冠肺炎患者长期肺部残疾、降低其死亡率的效果以及探究 MSCs 治疗 COVID-19 疾病的潜在机制。

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] ZHENG HY, ZHANG M, YANG CX, et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients[J]. Cell Mol Immunol, 2020, 17(5): 541 - 543.
- [3] 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.
- [4] MEHTA P, MCAULEY D F, BROWN M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression[J]. Lancet, 2020, 395(10229): 1033 - 1034.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] PROCKOP D J. The exciting prospects of new therapies with mesenchymal stromal cells[J]. Cytotherapy, 2017, 19(1): 1 - 8.
- [8] PROCKOP D J, OH J Y. Mesenchymal stem/stromal cells (MSCs): role as guardians of inflammation[J]. Mol Ther, 2012, 20(1): 14 - 20.
- [9] QIN C, ZHOU L, HU Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(15): 762 - 768.
- [10] BARNES B J, ADROVER J M, BAXTER-STOLTZFUS A, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: neutrophil extracellular traps[J]. J Exp Med, 2020, 217(6): e20200652.
- [11] WU H, ZHU H, YUAN C, et al. Clinical and immune features of hospitalized pediatric patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China[J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(6): e2010895.

- [12] JIANG D, MUSCHHAMMER J, QI Y, et al. Suppression of neutrophil-mediated tissue damage-A novel skill of mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cells*, 2016, 34(9): 2393–2406.
- [13] 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.
- [14] SCHÖNRICH G, RAFTERY M J. Neutrophil extracellular traps go viral[J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 366.
- [15] YANG D, CHU H, HOU Y, et al. Attenuated interferon and proinflammatory response in SARS-CoV-2-infected human dendritic cells is associated with viral antagonism of STAT1 phosphorylation[J]. *J Infect Dis*, 2020, 222(5): 734–745.
- [16] SPAGGIARI G M, ABDELRAZIK H, BECCHETTI F, et al. MSCs inhibit monocyte-derived DC maturation and function by selectively interfering with the generation of immature DCs; central role of MSC-derived prostaglandin E2 [J]. *Blood*, 2009, 113(26): 6576–6583.
- [17] LU Z, MENG S, CHANG W, et al. Mesenchymal stem cells activate Notch signaling to induce regulatory dendritic cells in LPS-induced acute lung injury[J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 241.
- [18] LU Z, CHANG W, MENG S, 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.
- [19] CHANG YS, KO BH, JU JC, et al. SARS unique domain (SUD) of severe acute respiratory syndrome coronavirus induces NLRP3 inflammasome-dependent CXCL10-mediated pulmonary inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9):3179.
- [20] LIAO M, LIU Y, YUAN J, et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19 [J]. *Nat Med*, 2020, 26(6): 842–844.
- [21] WANG G, CAO K, LIU K, et al. Kynurenic acid, an IDO metabolite, controls TSG-6-mediated immunosuppression of human mesenchymal stem cells[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(7): 1209–1223.
- [22] LIU J, LI P, ZHU J, et al. Mesenchymal stem cell-mediated immunomodulation of recruited mononuclear phagocytes during acute lung injury: a high-dimensional analysis study[J]. *Theranostics*, 2021, 11(5): 2232–2246.
- [23] MAQBOOL M, ALGRAITTEE S J R, BOROOJERDI M H, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit the differentiation and effector functions of monocytes[J]. *Innate Immun*, 2020, 26(5): 424–434.
- [24] ZHENG M, GAO Y, WANG G, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(5): 533–535.
- [25] HU CD, KOSAKA Y, MARCUS P, et al. Differential immunomodulatory effects of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells on natural killer cells[J]. *Stem Cells Dev*, 2019, 28(14): 933–943.
- [26] KANAI R, NAKASHIMA A, DOI S, et al. Interferon- γ enhances the therapeutic effect of mesenchymal stem cells on experimental renal fibrosis[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 850.
- [27] GHANAVATINEJAD A, BOZORGMEHR M, SHOKRI MR, et al. MneSCs exert a supportive role in establishing a pregnancy-friendly microenvironment by inhibiting TH17 polarization [J]. *J Reprod Immunol*, 2021, 144: 103252.
- [28] CONTI P, CARAFFA A, TETÈ G, et al. Mast cells activated by SARS-CoV-2 release histamine which increases IL-1 levels causing cytokine storm and inflammatory reaction in COVID-19[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020, 34(5): 1629–1632.
- [29] AFRIN L B, WEINSTOCK L B, MOLDERINGS G J. Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome[J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 100: 327–332.
- [30] KADAM R, WIAFE B, METCALFE P D. Mesenchymal stem cells ameliorate partial bladder outlet obstruction-induced epithelial-mesenchymal transition type II independent of mast cell recruitment and degranulation[J]. *Can Urol Assoc J*, 2021, 15(1): E29–E35.
- [31] PARK H H, LEE S, YU Y, et al. TGF- β secreted by human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells ameliorates atopic dermatitis by inhibiting secretion of TNF- α and IgE [J]. *Stem Cells*, 2020, 38(7):904–916.
- [32] TAN L, WANG Q, ZHANG D, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 33.
- [33] FAYYAD-KAZAN H, FAOUR W H, BADRAN B, et al. The immunomodulatory properties of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells are defined according to multiple immunobiological criteria[J]. *Inflamm Res*, 2016, 65(6): 501–510.
- [34] SCHULTHEIß C, PASCHOLD L, SIMNICA D, et al. Next-generation sequencing of T and B cell receptor repertoires from COVID-19 patients showed signatures associated with severity of disease [J]. *Immunity*, 2020, 53(2): 442–455. e4.
- [35] AMANAT F, STADLBAUER D, STROHMEIER S, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans[J]. *Nat Med*, 2020, 26(7): 1033–1036.
- [36] JU B, ZHANG Q, GE J, et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection[J]. *Nature*, 2020, 584(7819): 115–119.
- [37] JEYARAMAN M, JOHN A, KOSHY S, et al. Fostering mesenchymal stem cell therapy to halt cytokine storm in COVID-19[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(2): 166014.
- [38] HASHEMIAN SR, ALIANEJAD R, ZARRABI M, et al. Mesenchymal stem cells derived from perinatal tissues for treatment of critically ill COVID-19-induced ARDS patients: a case series[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 91.
- [39] SHI L, HUANG H, LU X, et al. Effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on lung damage in severe COVID-19 patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):58.

慢阻肺合并 OSAHS 患者的病理生理学机制及风险评估的研究进展

李艳华¹ 马狄² 周兰² 袁开芬²

慢性阻塞性肺疾病(COPD)和阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAHS,以下简称OSA)均为常见病,除了由于高发病率和共同的风险因素而经常共存外,这些疾病还具有相互作用的特点,即每一种疾病都影响另一种疾病的严重程度,在临床实践中,有相当数量的患者同时表现出这两种疾病的特征,我们统称为OSA-COPD重叠综合征(OVS)。本综述目的就对重叠综合征相关的氧化损伤、炎症、新陈代谢、睡眠障碍、心肌纤维化异常、血气分析、解剖学与非解剖学因素方面等病理生理学机制。与单一疾病相比共同的风险因素、合并症、发病率和死亡率相关风险评估,包括两种疾病在何种严重程度并发时,会产生何种附加或协同的临床关联等相关问题提供部分最新的认识,从而对诊疗有一定研究指导作用。

OVS 病理生理学及相关发病机制

一、氧化损伤、炎症和新陈代谢

慢性阻塞性肺疾病(COPD)的特点是慢性持续性缺氧,在COPD患者中,气体交换受损会促进氧化损伤和慢性炎症,这可能导致COPD的肺外并发症,即骨骼肌量丢失、骨密度降低、动脉粥样硬化和胰岛素抵抗^[1]。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSA)以呼吸暂停和慢性间歇性缺氧(CIH)为特征,两者共存疾病统称为重叠综合征(OVS),研究发现OVS中的OSA与内皮功能障碍、氧化应激、全身炎症、凝血

功能障碍和交感神经驱动改变之间存在很强的关联^[2],一项动物研究报告称,慢性间歇性缺氧(CIH)增加了小鼠肺组织中的氧化应激、炎症和蛋白酶/抗蛋白酶系统的失衡,提供了OSA可能导致COPD不良后果的实验证据,OSA和COPD通过激活转录因子(核因子 κ B和低氧诱导因子-1 α 即HIF-1 α 介导的转录因子)、氧化应激、交感神经过度活动和内皮功能障碍来分担增加的全身炎症负担^[3],相关的慢性间歇性缺氧(CIH)、睡眠缺失和碎片化,会促进氧化损伤和增加各种炎症标志物的水平,如c反应蛋白(CRP)、氧化应激、促凝剂和血栓活性,这些改变可能与OSA相关的内皮和代谢功能障碍、动脉粥样硬化和心血管疾病的发生有关^[4],OVS长期低氧介导的缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)升高可能有害地诱导脂肪组织纤维化、胰岛素抵抗和高血糖,重度OSA患者的鼻黏膜,包含明显的微生物区系和炎症特征,这些信号与炎症生物标志物的增加有关^[5]。OSA患者的支气管肺泡灌洗液中,中性粒细胞比例增加,TNF- α 和IL-8水平升高,与中到重度COPD患者相比,OSA的气道炎症负荷可导致支气管痉挛、黏膜水肿和痰浓缩,导致作为COPD病理生理标志的呼气流速受限加重,而且慢性低氧血症(间歇性和持续性)通过神经可塑性增加呼吸控制敏感性^[6],这些氧化损伤和炎症机制,可导致包括代谢功能障碍在内的几种不良后果^[7]。综上可知,COPD和OSA的氧化损伤和炎症机制途径可能是相似的,因为这些过程升高的标志物在这些疾病患者中是相似的,这对我们了解OVS病理生理机制、临床观察、诊治干预提供了一定的方向指导。

二、睡眠障碍相关

doi:10.3969/j.issn.1009-6663.2022.03.029

作者单位:1. 650500 云南 昆明,昆明医科大学

2. 650500 云南 昆明,昆明医科大学第二附属医院全科医学科

通信作者:袁开芬,E-mail:2548733853@qq.com

[40] SCHOEMAN D, FIELDING B C. Coronavirus envelope protein: current knowledge[J]. *Virology*, 2019, 16(1): 69.

[41] SANCHEZ-CERRILLO I, LANDETE P, ALDAVE B, et al. Differential redistribution of activated monocyte and dendritic cell subsets to the lung associates with severity of COVID-19[J]. *medRxiv*, 2020, 16:2020.05.13.20100925.

[42] DUFFY M M, RITTER T, CEREDIG R, et al. Mesenchymal

stem cell effects on T-cell effector pathways[J]. *Stem Cell Research*, 2011, 2(4): 34.

[43] LI W, CHEN W, HUANG S, et al. Mesenchymal stem cells enhance pulmonary antimicrobial immunity and prevent following bacterial infection[J]. *Stem Cells Int*, 2020, 2020: 3169469.

[收稿日期:2021-04-28]