

• 综述 •

间充质干细胞在 ARDS 治疗中的临床应用

许文 陈威巍

100039 北京,解放军第三〇二医院感染性疾病诊疗与研究中心

通讯作者:陈威巍, Email: cww302@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.03.017

【摘要】 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是严重感染、创伤等因素导致的严重急性呼吸衰竭,病死率很高。ARDS 致病机制较复杂,过度炎症反应在其中起到重要作用。间充质干细胞(MSC)是干细胞家族的重要成员,具有显著的免疫调节作用,对自身免疫性疾病、移植抗宿主病等具有潜在的治疗效果。近年来的基础研究显示, MSC 对 ARDS 治疗有潜在价值。本文简要介绍了 MSC 的相关基础研究结果,并总结了 MSC 治疗 ARDS 的基础和临床研究,对临床应用 MSC 治疗 ARDS 需要解决的问题进行了简要探讨,旨在为临床治疗 ARDS 提供新的思路。

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征; 间充质干细胞; 炎症反应; 临床试验

基金项目: 全军医学创新工程项目(16CXZ045)

Application of mesenchymal stem cell in the treatment of acute respiratory distress syndrome Xu Wen, Chen Weiwei

Treatment and Research Center for Infectious Diseases, the 302nd Military Hospital of PLA, Beijing 100039, China

Corresponding author: Chen Weiwei, Email: cww302@126.com

【Abstract】 Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is severe acute respiratory failure caused by severe infections, trauma or others, and with high mortality rate. The pathogenesis of ARDS is complicated, but the uncontrolled excessive inflammatory response is identified as one of the main causes. Mesenchymal stem cells (MSCs) have the ability to regulate immune responses, and many researches showed that MSCs had potential therapeutic effects on autoimmune diseases and graft versus host diseases. Recently, basic researches showed that MSCs could treat ARDS and many scientists paid attention to the therapeutic use of MSC in the treatment of ARDS. This paper summarized the basic and clinical results obtained in application of MSC in treatment of ARDS, and discussed the problems needed to be resolved in the further studies in order to provide new ideas for clinical treatment of ARDS.

【Key words】 Acute respiratory distress syndrome; Mesenchymal stem cell; Inflammatory response; Clinical study

Fund program: Project for Innovation of Military Medicine of China (16CXZ045)

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是严重感染、创伤、有害气体吸入、中毒、脓毒症、休克等非心源性因素导致肺泡上皮细胞(AEC)和毛细血管内皮细胞损伤,继而出现大量蛋白液体积聚造成肺水肿,从而导致的严重急性呼吸衰竭,影像学表现为两肺渗出性病变且不能用其他原因解释,同时氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) $<300\text{ mmHg}$ ($1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$)^[1]。ARDS 的病死率高^[2],发病机制较复杂,其中过度炎症反应起到重要作用^[3]。

间充质干细胞(MSCs)是干细胞家族的重要成员,其来源于发育早期的中胚层和外胚层,可自我复制,是多能干细胞,在适宜的条件下可分化为肌细胞^[4]、肝细胞^[5]、神经细胞^[6]等多种组织细胞,并可促进神经组织修复^[7],还可改善胰岛功能^[8]。同时, MSC 还具有显著的免疫调节功能,在临床治疗中愈来愈受重视。MSC 在自身免疫性疾病、移植抗宿主病^[9]、急性肾损伤^[10]以及肝病治疗^[11]方面也显示出较好疗效。本课题组在脐带 MSC 治疗难治性人类获得性免疫缺陷综合征(AIDS)和肝病方面进行了临床研究,发现 MSC 治疗可抑制 AIDS 患者免疫异常激活,促进其免疫功能恢复^[12];同时,采用 MSC 治疗慢性乙型肝炎(乙肝)相关失

代偿性肝硬化^[13]、慢性乙肝相关慢加急性肝衰竭^[14]和原发性胆汁性肝硬化^[15],可显著改善患者临床症状,提高患者存活率和生存质量。近年来的基础和临床研究显示, MSC 在 ARDS 的治疗中也具有潜在价值^[16]。现对 MSC 在 ARDS 治疗中作用的相关研究进行综述,为开拓 MSC 的临床应用领域提供帮助。

1 MSC 的功能

1.1 MSC 的免疫调节作用: 树突细胞(DC)是机体最强的抗原呈递细胞,它可高效摄取、加工和呈递抗原。未成熟 DC 具有较强的迁移能力,成熟 DC 则可高效激活原始 T 细胞,处于启动、调控和维持免疫应答的中心环节。研究表明, MSC 能够抑制单核细胞向 DC 分化,阻止 DC 成熟,减少 DC 激活和炎性因子分泌,抵抗 DC 向淋巴结趋化,拮抗 DC 向 T 细胞呈递抗原,从而削弱其激活 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞(NK 细胞)的能力;同时, MSC 还可诱导调节性 DC 分化,进一步发挥免疫抑制功能^[17-18]。

NK 细胞是天然免疫细胞,可通过分泌穿孔素等杀伤相关分子杀伤靶细胞。NK 细胞对靶细胞的识别具有主要组织相容性复合体(MHC)非依赖性,在机体抗感染、抗肿瘤过程

中发挥重要作用;同时, NK 细胞也可通过分泌细胞因子调节免疫系统功能。MSC 可抑制 NK 细胞炎性因子的分泌、增殖及细胞毒性效应^[19],降低 NK 细胞活性,并且可诱导调节性 NK 细胞分化^[20],抑制天然免疫系统的过度激活。

T 细胞是获得性免疫系统中重要的组成部分,在机体特异性免疫应答过程中起重要作用。MSC 可抑制 T 细胞激活^[21]和增殖,促进 T 细胞凋亡,抑制其向淋巴结归巢^[22]。MSC 不但可抑制辅助性 T 细胞(Th1 和 Th17)分化,还可诱导 Th17 细胞表达调节性 T 细胞(Treg)叉头/翼状螺旋转录因子 P3(FoxP3),诱导其向 Treg 细胞分化。此外, MSC 还可通过诱导具有免疫调节作用的单核细胞,间接使 CD4⁺ T 细胞分化为具有免疫调节功能的 Treg 细胞,进而抑制免疫系统激活^[18]。

B 细胞是体液免疫系统中的重要细胞。MSC 可以抑制 B 细胞增殖,下调 B 细胞中具有促进 B 细胞发育为浆细胞的转录因子 Blimp-1 表达,阻止其向浆细胞分化,降低 B 细胞抗体分泌水平,同时抑制 B 细胞向淋巴结趋化^[18]。有研究显示, MSC 可通过分泌白细胞介素-35(IL-35)等方式诱导调节性 B 细胞(分泌 IL-10 的 B 细胞亚群)的分化,进而调节 B 细胞的免疫应答^[23]。MSC 通过程序性死亡受体-1(PD-1)与程序性死亡配体-1(PD-L1)相互作用抑制 B 细胞的免疫功能,这一作用具有 T 细胞依赖性^[24]。但 MSC 也可通过非 T 细胞依赖性方式诱导调节性 B 细胞的产生^[25]。

1.2 促进组织修复功能: MSC 是 1966 年首次在骨髓中被发现的成体基质非造血细胞,在骨的形成过程中可募集造血干细胞。MSC 可分化为骨、软骨和脂肪等组织,在特定处理下,可分化为功能性神经元、角膜内皮细胞、心肌细胞等,进行组织修复。另外,在脾脏、肝脏、肾脏、肺脏、胰腺、脑等组织中, MSC 可作为周细胞(pericyte)整合在血管壁中,发挥维持血管结构和稳定的作用。MSC 也可通过分泌组织生长因子(包括分泌含有组织生长因子的外泌体)促进损伤部位修复。近年来, MSC 在骨、软骨、脊髓损伤及多发性硬化、克罗恩病等疾病的临床研究中愈来愈受重视^[26]。

1.3 抗感染功能: MSC 可抑制革兰阴性(G⁻)菌(大肠杆菌、

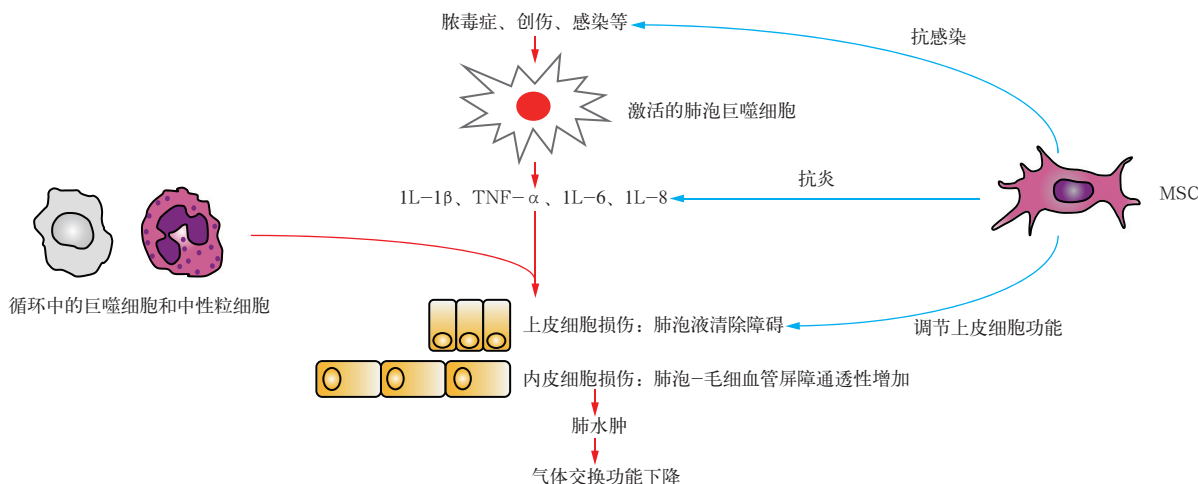
铜绿假单胞菌等)以及革兰阳性(G⁺)菌(金黄色葡萄球菌)等的生长,其分泌的抗菌肽 LL-37、载脂蛋白 2 等在其中起到了主要作用。 γ -干扰素(IFN- γ)刺激的 MSC 可通过分泌吡啶胺 2,3 双加氧酶(IDO)有效抑制 G⁺ 菌(金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、B 组链球菌和屎肠球菌等)感染,同时也可抑制巨细胞病毒(CMV)和单纯疱疹病毒-1(HSV-1)的复制。另外, MSC 也可通过分泌 IL-17 抑制真菌生长。除直接的抗感染功能外,还有研究显示, MSC 具有促进中性粒细胞功能、抑制其凋亡的能力,间接发挥抗感染作用^[27]。

2 ARDS 的发病机制

肺内和肺外多种炎症因素,如脓毒症、创伤、感染、机械通气^[28]等均可损伤肺上皮细胞、血管内皮细胞和肺泡巨噬细胞等,进而导致 ARDS 的发生。天然免疫系统(如中性粒细胞、巨噬细胞和 DC 等)的异常激活在介导组织损伤中起到重要作用。其中,肺泡巨噬细胞的作用尤为关键^[29]。脓毒症、创伤、感染等因素可激活肺泡巨噬细胞,促进其分泌 IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6 和 IL-8 等细胞因子,进而募集外周循环中的中性粒细胞、巨噬细胞向肺组织中聚集,并大量释放蛋白酶、活性氧以及炎性因子等,刺激炎症反应持续,诱导 II 型肺泡上皮细胞(AEC II)的功能失调和死亡,同时损伤肺泡-毛细血管屏障,使其通透性增加。AEC II 细胞是分泌肺泡表面活性物质和控制肺泡内液体分泌的主要细胞,激活的巨噬细胞可抑制其对肺水肿的吸收^[30],加重肺泡损伤和肺内液体聚集,降低肺的气体交换能力,导致呼吸窘迫的发生(图 1)。

3 MSC 的免疫调节作用在 ARDS 治疗中的应用价值

3.1 MSC 治疗 ARDS 的动物模型研究: Walter 等^[31]详细总结了 MSC 在化学药物、感染、机械性和放射性损伤等诱导的 ARDS 动物模型中的治疗作用,结果显示, MSC 可显著缓解肺部炎症,抑制肺水肿,减轻肺损伤,降低动物死亡率。还有研究表明, MSC 在肺部炎症部位的聚集较少,且 MSC 的培养上清可起到降低肺泡灌洗液中炎性因子水平和炎性细胞数量的作用^[32],提示 MSC 主要通过分泌抗炎介质发挥作



注: ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, MSC 为间充质干细胞, IL-1 β 、-6、-8 为白细胞介素-1 β 、-6、-8, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α

图 1 ARDS 发病机制及 MSC 作用示意图^[3]

用。分泌微粒(MV)是 MSC 细胞的重要特征之一。有研究表明, MSC 可通过分泌 MV 在减轻肺损伤、促进肺组织再生中起到重要作用^[33]。Zhu 等^[34]研究表明,人 MSC 分泌的 MV 可显著减轻内毒素诱导 ARDS 模型小鼠肺部炎症,缓解肺水肿,提高小鼠存活率。这提示 MSC 可通过旁分泌效应发挥抗 ARDS 的作用,同时也提示,除应用 MSC 进行细胞治疗外,还可通过 MSC 培养上清和 MSC 分泌的 MV 等多种形式治疗 ARDS。尽管目前认为旁分泌效应是 MSC 发挥作用的主要途径,但有研究表明,高表达 C-X-C 趋化因子受体 4 (CXCR4)的 MSC 向肺损伤部位趋化能力增强^[35],可提高炎症部位抗炎介质水平,进一步提升 MSC 的治疗效率,减少 MSC 的细胞使用量。

肺部感染是 ARDS 发生的主要因素之一。MSC 的抗感染功能在其治疗 ARDS 中也发挥重要作用。研究表明, MSC 可通过抑制吞噬细胞(单核/巨噬细胞、中性粒细胞等)凋亡并增强其吞噬功能,从而发挥抗感染作用^[31]。此外, MSC 也可调节上皮细胞功能,降低上皮细胞通透性,减少液体渗出,同时促进肺泡内液体的清除,减轻 ARDS 症状^[31]。

但是也有研究显示, MSC 疗法并不能抑制甲型 H1N1 流感病毒引起的肺部炎症,不能改善小鼠肺水肿^[36]。产生这种分歧的原因目前尚不清楚,需要进一步研究予以确认。

McIntyre 等^[37]对现有 MSC 对急性肺损伤(ALI)动物模型的治疗效果进行了系统评价。研究者对 17 篇以实验动物死亡率为主要研究指标的文章进行了分析,结果显示,与常规治疗对照组相比, MSC 治疗可显著降低实验动物的死亡率,这些临床前研究对 MSC 治疗 ARDS 临床应用的可行性起到重要的支持作用。

3.2 MSC 治疗 ARDS 的临床应用研究:皮质激素是强效的抗炎和抗纤维化药物,但截至目前的研究并不支持其可预防 ARDS 的发生,而皮质激素应用的剂量和疗程与治疗 ARDS 效果的关系尚待进一步评价,其是否可用于 ARDS 的救治目前仍存在争议^[38]。此外,中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)抑制剂、粒-巨噬细胞集落刺激因子(G-CSF)、他汀类药物、 ω -3 脂肪酸等抗炎治疗,以及表面活性物质、 β 激动剂、一氧化氮(NO)等改善肺泡物理性状的疗法,均未显示出可降低 ARDS 病死率的效果^[3, 39]。临床上仍需要开发新的安全有效的治疗方法。MSC 的临床研究开展广泛,其安全性已经被证实,因此,临床医学家也开展了相关研究,以探索 MSC 的临床应用效果和方法。

徐建国教授开展了 MSC 治疗 ARDS 的临床研究^[40]。该研究纳入 12 例成人 ARDS 患者($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$),并将患者随机分为两组,治疗组在入组 48 h 内给予静脉滴注异体人脂肪 MSC $1 \times 10^6/\text{kg}$,并以等量磷酸盐缓冲液(PBS)作为对照。结果显示,在接受 MSC 治疗后患者无明显治疗相关不良反应;同时与对照组相比,治疗组患者 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 显著升高;与入组时相比,治疗组患者治疗后肺表面活性蛋白 D 和炎症因子 IL-6 水平显著下降,而对照组则无显著变化,提示 MSC 对 ARDS 有一定的治疗作用。

2014 年,Chang 等^[41]报道了 1 例 ARDS 合并肺纤维化患者应用 MSC 治疗的案例。该患者 59 岁,需长期机械通气,曾接受激素治疗,但效果欠佳。入院治疗 114 d 后,经气管内给予脐带血 MSC $1 \times 10^6/\text{kg}$ (MSC 总输入量约 5.5×10^7)。治疗 3 d 后,患者意识和精神状态明显好转, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 从 191 mmHg 升至 334 mmHg,胸部 CT 检查显示肺部病情好转。虽然仅为个案报道,但却提示 MSC 在治疗 ARDS 中具有较大的潜力。

Wilson 等^[42]报道了一项多中心、开放标签、梯度剂量 MSC 治疗 ARDS 的 I 期临床研究。该研究纳入 9 例确诊为 ARDS 的患者($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$),分为 3 组,分别接受低剂量($1 \times 10^6/\text{kg}$)、中剂量($5 \times 10^6/\text{kg}$)和高剂量($1 \times 10^7/\text{kg}$)的异体骨髓 MSC 治疗,治疗期间研究者未发现 MSC 治疗相关不良反应,且计划开展 II 期临床研究,以进一步评价 MSC 对 ARDS 的疗效。

截至 2017 年 8 月 4 日,有多项已注册的临床研究已经完成或正在进行(表 1,资料检索自 <https://clinicaltrials.gov> 和 <http://www.chictr.org.cn>)。浙江大学医学院第一附属医院李兰娟教授对 MSC 治疗 H7N9 感染 ARDS 患者的临床疗效进行评估(注册号:ChiCTR-OCC-15006355),相关研究已经完成。此外,解放军第三〇七医院刘兵教授(注册号:NCT02444455)、绍兴市第二医院徐建国教授(注册号:NCT01902082)、加利福尼亚大学 Michael A. Matthay 教授(注册号:NCT01775774)、峨山医学中心 Sang Bum Hong 教授(注册号:NCT02112500)、田纳西大学 Amanda L. Olson 教授(注册号:NCT02804945)、英国贝尔法斯特健康和社会关怀信托皇家医院 Danny F. McAuley 教授(注册号:NCT03042143)等计划对 MSC 治疗 ARDS 的安全性以及疗效进行评价。

4 问题和展望

MSC 具有显著的免疫调节作用和促进组织修复以及抗感染功能。在基础研究中, MSC 具有良好的抗 ARDS 效果,目前的临床研究也证实其具有良好的安全性,是最有希望的治疗 ARDS 的新型疗法之一。

目前, MSC 治疗 ARDS 的临床研究仍存在如下几个方面的问题:① MSC 治疗 ARDS 在基础研究中显示出一定的效果,临床应用方面 MSC 治疗显示出较好的安全性,但确切疗效仍需进一步证实。已经报道的临床研究纳入病例数较少,已注册的临床研究中有 4 项随机、平行对照试验,但各项研究预计纳入的患者数也相对较少。② MSC 治疗 ARDS 时,对机体抗感染免疫的影响、致癌性以及治疗的长期安全性仍需进一步观察和评估。③ 临床上 ARDS 的发生发展较快,对 MSC 的保存制备技术提出了更高的要求。④ 何时对 ARDS 患者给予治疗、给予细胞剂量如何、具体疗程如何确定等问题仍需进一步研究。⑤ MSC 治疗如何与临床抗感染治疗、支持治疗等相关治疗同时进行才能更好地提高疗效,也有待于深入研究。⑥ MSC 治疗的新的应用形式(如 MSC 培养上清、MSC 来源的 MV)以及改造的 MSC(如高表达 CXCR4 的 MSC)等在基础研究中显示出较好的效果,

表 1 已注册的 MSC 治疗 ARDS 的临床研究

注册号	研究题目	细胞类型	主要观察指标	主要研究者和承担单位	临床分期	样本量 (例)	研究设计		
							随机	干预模型	盲法设计
ChiCTR-OCC-15006355	Research on the treatment with menstrual blood-derived mesenchymal stem cells in acute liver injury caused by H7N9 virus	子宫内膜 MSC	疗效	李兰娟教授 浙江大学医学院 第一附属医院	I / II	25	否	单组	
NCT02444455	Human umbilical-cord-derived mesenchymal stem cell therapy in acute lung injury	脐带 MSC	治疗 14 d 内相关不良反应	刘兵教授 军事医学科学院附属医院 / 常春藤干细胞研究有限责任公司	I / II	20	否	单组	开放标签
NCT01902082	Adipose-derived mesenchymal stem cells in acute respiratory distress syndrome	脂肪 MSC	治疗 28 d 内相关不良反应	徐建国教授 绍兴市第二医院	I	20	是	平行对照	双盲
NCT01775774	Human mesenchymal stem cells for acute respiratory distress syndrome	骨髓 MSC	治疗相关不良反应	Michael A. Matthay 教授 斯坦福大学 / 匹兹堡大学 / 明尼苏达大学 / 加利福尼亚大学洛杉矶分校	I / II	69	是	平行对照	双盲
NCT02112500	Mesenchymal stem cell in patients with acute severe respiratory failure	骨髓 MSC	治疗 3 d 后 PaO ₂ /FiO ₂	Sang Bum Hong 教授 峨山医学中心	II	10	否	单组	开放标签
NCT02804945	Mesenchymal stem cells (MSCs) for treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in stem cell transplant patients	人 MSC	治疗 30 d 后病死率及治疗相关不良反应	Amanda L. Olson 教授 田纳西大学安德森 肿瘤中心	II	50	是	平行对照	双盲
NCT03042143	Repair of acute respiratory distress syndrome by stromal cell administration (REALIST)	人脐带 MSC	治疗 7 d 后 PaO ₂ /FiO ₂ 及治疗相关不良反应	Danny F. McAuley 教授 贝尔法斯特健康和社会 关怀信托皇家医院	I / II	75	是	平行对照	I 期试验 开放标签 II 期试验 双盲

注: MSC 为间充质干细胞, ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, PaO₂/FiO₂ 为氧合指数; 空白代表该研究未注明

但尚未在临床研究中予以应用和验证。

尽管 MSC 治疗 ARDS 存在一系列需要进一步确认和解决的问题,但其仍是临床治疗 ARDS 的有希望的疗法之一。今后仍需进一步加强 ARDS 和 MSC 相关的基础和临床研究,包括设计良好的临床试验,不断优化临床治疗方案。本课题组结合既往应用 MSC 治疗肝脏相关疾病和人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染等疾病的经验,将继续对 MSC 治疗 ARDS 进行临床研究和探讨,希望为 ARDS 治疗提供新的方法。

参考文献

- [1] Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition [J]. JAMA, 2012, 307 (23): 2526-2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
- [2] Wong JJ, Jit M, Sultana R, et al. Mortality in pediatric acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. J Intensive Care Med, 2017 [2017-06-08]. [published online ahead of print January 1, 2017]. DOI: 10.1177/0885066617705109.
- [3] Han S, Mallampalli RK. The acute respiratory distress syndrome: from mechanism to translation [J]. J Immunol, 2015, 194 (3): 855-860. DOI: 10.4049/jimmunol.1402513.
- [4] 王秋萍, 赵静苗, 贾佳, 等. 含组织激肽释放酶 1 表达载体诱导大鼠骨髓间充质干细胞向心肌样细胞的分化 [J]. 中外医疗, 2017, 36 (3): 11-15. DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2017.03.011. Wang QP, Zhao JM, Jia J, et al. Study on effect of expression vector with KLK1 inducing the BMSCs car-diac-like cell differentiation [J]. China Foreign Med Treatment, 2017, 36 (3): 11-15. DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2017.03.011.
- [5] 王晶波, 耿大影, 李晓迎, 等. 肝衰竭患者血浆置换前后血清诱导脐带间充质干细胞向肝细胞的分化 [J]. 中国组织工程研究, 2017, 21 (17): 2659-2664. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.

2017.17.006.

Wang JB, Geng DY, Li XY, et al. Hepatic failure patient's serum induces the differentiation of umbilical cord mesenchymal stem cells into hepatic cells before and after plasmapheresis [J]. Chin J Tissue Engin Res, 2017, 21 (17): 2659-2664. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2017.17.006.

- [6] 余勤, 连俊兰, 郭莹. 丹参注射液诱导大鼠骨髓间充质干细胞分化为神经元样细胞的实验研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13 (4): 210-213. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2006.04.005. Yu Q, Lian JL, Guo Y. Experimental study on differentiation of bone mesenchymal stem cells into neuron-like cells with salvia miltiorrhiza injection [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2006, 13 (4): 210-213. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2006.04.005.
- [7] 王文奇, 李一帆, 张大威. 人参与骨髓间充质干细胞移植对脊髓损伤大鼠功能恢复的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21 (6): 401-404. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.06.001. Wang WQ, Li YF, Zhang DW. Effect of ginseng combined with transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells on functional recovery of rats with spinal cord injury [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2014, 21 (6): 401-404. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.06.001.
- [8] Rackham CL, Vargas AE, Hawkes RG, et al. 膜联蛋白 A1 是间充质干细胞介导的改善胰岛功能的重要调节剂 [J/CD]. 张博雅, 译. 实用器官移植电子杂志, 2016, 4 (6): 344. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2016.06.007. Rackham CL, Vargas AE, Hawkes RG, et al. Annexin A1 is an important regulator mediated by mesenchymal stem cells to improve islet function [J/CD]. Zhang BY, trans. Prac J Organ Transplant (Electronic Version), 2016, 4 (6): 344. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2016.06.007.
- [9] 陈赞. 异基因造血干细胞移植中 GVL 和 GVHD 的研究进展 [J]. 实用检验医师杂志, 2010, 2 (2): 115-117. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2010.02.015. Chen Y. Progress in the study of GVL and GVHD in allogeneic

- hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Chin J Clin Pathol*, 2010, 2 (2): 115–117. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2010.02.015.
- [10] 胡婕, 张利, 崔少远, 等. 间充质干细胞通过调节天然免疫系统减轻急性肾损伤的机制研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (3): 235–240. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.03.009.
- Hu J, Zhang L, Cui SY, et al. Mesenchymal stem cells attenuate acute kidney injury via regulation of natural immune system [J]. *Chin Crit Care Med*, 2016, 28 (3): 235–240. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.03.009.
- [11] 曹毅, 宋红丽. 骨髓间充质干细胞与乙肝病毒的相互作用 [J/CD]. *实用器官移植电子杂志*, 2014, 2 (1): 60–64. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2014.01.020.
- Cao Y, Song HL. Interaction between bone marrow mesenchymal stem cells and hepatitis B virus [J/CD]. *Prac J Organ Transplant (Electronic Version)*, 2014, 2 (1): 60–64. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2014.01.020.
- [12] Zhang Z, Fu J, Xu X, et al. Safety and immunological responses to human mesenchymal stem cell therapy in difficult-to-treat HIV-1-infected patients [J]. *AIDS*, 2013, 27 (8): 1283–1293. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32835fab77.
- [13] Zhang Z, Lin H, Shi M, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve liver function and ascites in decompensated liver cirrhosis patients [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27 Suppl 2: 112–120. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.07024.x.
- [14] Shi M, Zhang Z, Xu R, et al. Human mesenchymal stem cell transfusion is safe and improves liver function in acute-on-chronic liver failure patients [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2012, 1 (10): 725–731. DOI: 10.5966/scrm.2012-0034.
- [15] Wang L, Li J, Liu H, et al. Pilot study of umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transfusion in patients with primary biliary cirrhosis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28 Suppl 1: 85–92. DOI: 10.1111/jgh.12029.
- [16] 王宇, 胡晓红. 人脐带间充质干细胞治疗重度烧伤后 ALI 的展望 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (1): 90–93. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.01.020.
- Wang Y, Hu XH. Advance on human umbilical cord mesenchymal stem cells for treatment of ALI in severe burns [J]. *Chin Crit Care Med*, 2017, 29 (1): 90–93. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.01.020.
- [17] Đokić JM, Tomić SZ, Čolić MJ. Cross-talk between mesenchymal stem/stromal cells and dendritic cells [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2016, 11 (1): 51–65.
- [18] Uccelli A, de Rosbo NK. The immunomodulatory function of mesenchymal stem cells: mode of action and pathways [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1351: 114–126. DOI: 10.1111/nyas.12815.
- [19] Chatterjee D, Marquardt N, Tufa DM, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells utilize activin-A to suppress interferon- γ production by natural killer cells [J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 662. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00662.
- [20] El OR, Xiong Y, Dostert G, et al. Immunomodulation of endothelial differentiated mesenchymal stromal cells: impact on T and NK cells [J]. *Immunol Cell Biol*, 2016, 94 (4): 342–356. DOI: 10.1038/icb.2015.94.
- [21] Fayyad-Kazan H, Faour WH, 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. DOI: 10.1007/s00011-016-0933-2.
- [22] Zanotti L, Angioni R, Cali B, et al. Mouse mesenchymal stem cells inhibit high endothelial cell activation and lymphocyte homing to lymph nodes by releasing TIMP-1 [J]. *Leukemia*, 2016, 30 (5): 1143–1154. DOI: 10.1038/leu.2016.33.
- [23] Cho KA, Lee JK, Kim YH, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate B-cell-mediated immune responses and increase IL-10-expressing regulatory B cells in an EB13-dependent manner [J]. *Cell Mol Immunol*, 2017 [2017-06-08]. [published online ahead of print January 2, 2017]. DOI: 10.1038/cmi.2016.59.
- [24] Rosado MM, Bernardo ME, Scarsella M, et al. Inhibition of B-cell proliferation and antibody production by mesenchymal stromal cells is mediated by T cells [J]. *Stem Cells Dev*, 2015, 24 (1): 93–103. DOI: 10.1089/scd.2014.0155.
- [25] Franquesa M, Mensah FK, Huizinga R, et al. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells abrogate plasmablast formation and induce regulatory B cells independently of T helper cells [J]. *Stem Cells*, 2015, 33 (3): 880–891. DOI: 10.1002/stem.1881.
- [26] Rohban R, Pieber TR. Mesenchymal stem and progenitor cells in regeneration: tissue specificity and regenerative potential [J]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017: 5173732. DOI: 10.1155/2017/5173732.
- [27] Balan A, Lucchini G, Schmidt S, et al. Mesenchymal stromal cells in the antimicrobial host response of hematopoietic stem cell recipients with graft-versus-host disease: friends or foes? [J]. *Leukemia*, 2014, 28 (10): 1941–1948. DOI: 10.1038/leu.2014.127.
- [28] 杨依依, 姚尚龙, 尚游. 呼吸机相关性肺损伤发病机制研究新进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (9): 861–864. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.09.020.
- Yang YY, Yao SL, Shang Y. New progress of pathogenesis in ventilator-induced lung injury [J]. *Chin Crit Care Med*, 2016, 28 (9): 861–864. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.09.020.
- [29] Aggarwal NR, King LS, D'Alessio FR. Diverse macrophage populations mediate acute lung inflammation and resolution [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 306 (8): L709–725. DOI: 10.1152/ajplung.00341.2013.
- [30] Peteranderl C, Morales-Nebreda L, Selvakumar B, et al. Macrophage-epithelial paracrine crosstalk inhibits lung edema clearance during influenza infection [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126 (4): 1566–1580. DOI: 10.1172/JCI83931.
- [31] Walter J, Ware LB, Matthay MA. Mesenchymal stem cells: mechanisms of potential therapeutic benefit in ARDS and sepsis [J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2 (12): 1016–1026. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70217-6.
- [32] 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.
- [33] Chen J, Li C, Chen L. The role of microvesicles derived from mesenchymal stem cells in lung diseases [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 985814. DOI: 10.1155/2015/985814.
- [34] Zhu YG, Feng XM, 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. DOI: 10.1002/stem.1504.
- [35] Yang JX, Zhang N, Wang HW, et al. CXCR4 receptor overexpression in mesenchymal stem cells facilitates treatment of acute lung injury in rats [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290 (4): 1994–2006. DOI: 10.1074/jbc.M114.605063.
- [36] Gotts JE, Abbott J, Matthay MA. Influenza causes prolonged disruption of the alveolar-capillary barrier in mice unresponsive to mesenchymal stem cell therapy [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 307 (5): L395–406. DOI: 10.1152/ajplung.00110.2014.
- [37] McIntyre LA, Moher D, Fergusson DA, et al. Efficacy of mesenchymal stromal cell therapy for acute lung injury in preclinical animal models: a systematic review [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (1): e0147170. DOI: 10.1371/journal.pone.0147170.
- [38] Bihari S, Bailey M, Bersten AD. Steroids in ARDS: to be or not to be [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42 (5): 931–933. DOI: 10.1007/s00134-015-4135-0.
- [39] 陈明祺, 鲁俊, 陈秋华, 等. 他汀类药物治疗 ALI/ARDS 的系统回顾和 Meta 分析: 基于国际数据库的结果 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (1): 51–56. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.01.011.
- Chen MQ, Lu J, Chen QH, et al. Statin in the treatment of ALI/ARDS: a systematic review and Meta-analysis based on international databases [J]. *Chin Crit Care Med*, 2017, 29 (1): 51–56. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.01.011.
- [40] Zheng G, Huang L, Tong H, et al. Treatment of acute respiratory distress syndrome with allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells: a randomized, placebo-controlled pilot study [J]. *Respir Res*, 2014, 15: 39. DOI: 10.1186/1465-9921-15-39.
- [41] Chang Y, Park SH, Huh JW, et al. Intratracheal administration of umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in a patient with acute respiratory distress syndrome [J]. *J Korean Med Sci*, 2014, 29 (3): 438–440. DOI: 10.3346/jkms.2014.29.3.438.
- [42] Wilson JC, Liu KD, Zhuo H, et al. Mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of ARDS: a phase 1 clinical trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3 (1): 24–32. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70291-7.

(收稿日期: 2017-08-04)