

干细胞治疗肺损伤的机遇与挑战*

张智慧, 李想, 黎昱江, 吴云飞, 吴旭[△]

南方医科大学南方医院惠侨医疗中心胸外科(广东广州 510515)

【摘要】 呼吸系统疾病发病率持续的升高给患者造成了巨大的生理和心理创伤,随着研究的深入,在各种基于细胞的治疗方案中,来自于骨髓、脂肪组织和脐带的间充质干细胞(MSCs)在感染性和非感染性原因的肺损伤中具有潜在的疗效,MSCs通过释放旁分泌可溶性因子、外泌体、微囊泡和转移线粒体等方式发挥其有益作用,对损伤的肺内皮和肺泡上皮有抗炎和促分解作用,并且清除肺泡液来增强肺水肿的消退,MSCs还通过释放抗菌蛋白和上调单核/巨噬细胞吞噬作用发挥抗菌作用。本文系统阐述了干细胞及其衍生物在相关肺损伤疾病的治疗中发挥的作用以及面临的挑战。

【关键词】 间充质干细胞;肺损伤;细胞治疗

【中图分类号】 R649.9;R363

【文献标志码】 A

DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.20194199

呼吸系统疾病发病率和病死率的上升已成为全球性的公共问题之一。呼吸系统持续暴露在各种各样的刺激物中,比如有毒气体、碳颗粒、病原体及其产物,急性或慢性的肺疾病主要由创伤、空气污染、吸烟以及不同的致病病原体引起,肺泡上皮细胞和肺内免疫细胞之间相互作用维持了肺内环境的稳定,并且这些细胞不断地监测肺内微环境,诱导对无害的吸入颗粒的耐受,提供有效的免疫反应来对抗入侵的微生物。一旦肺内微环境被破坏,将会多多少少引起肺损伤,急性呼吸窘迫综合征(ARDS)被认为是最严重的急性肺损伤疾病,它能引起顽固且致命性的低氧血症,双侧胸片肺部实变。相关研究表明炎症免疫失调、失控的凝血途径激活和肺泡上皮及毛细血管内皮损伤引起的通透性增加共同发挥了重要作用。尽管现代医学的支持治疗有很大的进步,但是此病的病死率仍然高达30%~40%^[1]。慢性肺损伤代表的疾病有特发性肺纤维化(IPF)、哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)等。在急性或慢性肺组织损伤后,呼吸道上皮的修复靠上皮细胞、肺免疫细胞、成纤维细胞和软骨细胞产生的细胞因子和生长因子。不恰当的免疫反应和异常的修复过程会对肺组织造成不可逆的损害,通常会导致肺纤维化,随后肺功能下降。吸入性糖皮质激素对炎症性肺部疾病患者非常有效^[2],但它们的长期应用会增加肺炎、口腔念珠菌病、骨质疏松、股骨头坏死、皮肤

损伤和肺结核患病风险^[3]。因此,我们急需新的方法来减轻炎症反应,防止纤维结缔组织的堆积,同时促进受损肺泡上皮细胞的再生。间充质干细胞(MSCs)由于具有抑制肺泡有害免疫和向Ⅱ型肺泡上皮分化的能力,因此可以用来作为治疗急慢性肺损伤疾病的一种手段。它可以从许多组织比如骨髓、脂肪组织、羊水、胎盘、脐带、外周血、肺、牙髓中获得^[4],因此,在这篇文章中,我们总结了MSCs在治疗肺部疾病方面的作用及未来的发展前景。

1 MSCs及其衍生物的治疗机制

MSCs具有以下几个特点^[4-6]:(1)在标准培养条件下具有黏附性;(2)具有以下标记物CD105、CD73、CD90,缺少CD45、CD34、CD14、CD11b、CD79、CD19和HLA-DR的标记物;(3)在体外具有能够分化为软骨细胞、脂肪细胞、成骨细胞的潜能。MSCs能够调节增殖、活化免疫细胞,这些细胞包括抗原提呈细胞(树突状细胞、巨噬细胞和B淋巴细胞)、中性粒细胞、调节性T细胞。他们在肺损伤疾病发病机制中发挥重要的作用,MSCs能使Th1、Th2和Th17细胞失活,同时MSCs与抑制分子PD-1及其配体PD-L1和PD-L2共同抑制了T细胞的增殖^[7]。MSCs可使细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂p27kip1上调和细胞周期蛋白D2的抑制。通过这种方式,移植的MSCs可以显著减少受损肺

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81671905)

[△]通信作者:吴旭, E-mail: wuxu_southhospital@163.com

中效应 T 细胞的总数,并减弱 Th1、Th2 或 Th17 驱动的炎症反应。MSCs 可以通过分泌可溶性的免疫分子前列腺素 2 (PGE2)、转化生长因子- β (TGF- β)、吲哚 2-3 双加氧酶 (IDO) 和一氧化氮 (NO) 来抑制持续性 T 细胞依赖的炎症反应^[8]。有不同损伤和炎症刺激的 MSCs 比如脂多糖 (LPS)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 (IL-1)、 γ 干扰素 (IFN- γ) 以及 ARDS 的血清能够引导多种抗炎因子的释放^[9-10], MSCs 功能的另一个引人注目的方面在于其内在的抗菌特性,这已在体外和小动物模型中得到证实, MSCs 对细菌的直接清除已被证明是通过 Toll 样受体介导的, MSCs 分化为受损的肺泡细胞来修复细胞还能改变巨噬细胞向 M2 表型发展进一步提高吞噬细菌的能力^[11]。有关研究表明 MSCs 具有抗细胞凋亡作用,这种抗凋亡作用不是单一的,而是通过分泌血管内皮生长因子、胰岛素生长因子、肝细胞生长因子、神经生长因子、神经营养因子以及通过抗凋亡基因上调或凋亡基因下调、线粒体和微囊泡转移来调节^[5,12]。

近年来研究表明 MSCs 也可通过分泌可溶性的因子和胞外囊泡 (EVs) 来发挥治疗作用,可溶性因子包括细胞因子、趋化因子、生长因子和血管生成因子等^[13],胞外囊泡根据其细胞来源、分泌机制、大小和表面标记, EVs 主要分为 3 类: (1) 外泌体; (2) 微囊泡; (3) 凋亡小体。外泌体大小约 40~100 nm, 富含 CD63、CD9、CD81 和肿瘤易感基因 (Tsg 101)。这些外泌体还富含网格蛋白、膜联蛋白和热休克蛋白,细胞骨架的激活需要他们的释放。微囊泡大小 80~1 000 nm,由磷脂双层膜包围的纳米结构,能够保护内在因子的生物活性。具有 CD40 配体,它们的释放依赖于细胞骨架的激活和钙内流。凋亡小体来源于凋亡细胞的破裂,大小约 1 000~5 000 nm,富含磷脂酰丝氨酸、丰富的细胞核和细胞器^[14-16]。

大多数真核生物和原核生物已被证明可分泌异源性 EVs,在血浆、尿液、脑脊液、牛奶以及体外培养的细胞上清液中均可检测到这些囊泡的存在^[14],相关文献证明^[15-16]有 B 淋巴细胞分泌的 EVs 可以在体外诱导抗原特异性 T 淋巴细胞应答。关于 EVs 的综合研究表明这些物质释放到细胞外环境后,可通过配体-受体相互作用或通过内吞作用、吞噬作用和直接膜融合与受体细胞相互作用,嵌入在脂质双链分子中的几种膜分子促进了 EVs 对特定细胞或组织的靶向传递,他们通过将含有多种介质如蛋白质、脂质和核酸转移到靶细胞来调节多种生理反应^[17]。

到目前为止,微囊泡 (MSC-MC) 能够像 MSCs 一样有效地显著降低肺损伤的严重程度,这已经在一些体外和体内的临床前动物模型中得到了证实^[18]。Roura 等^[19]证明了微囊泡抑制了内皮细胞的通透性,恢复了细胞膜黏附分子的正常状态,同时还能诱导白细胞与内皮细胞的黏附,提示微囊泡可通过保护血管屏障的完整性,防止炎症细胞与内皮细胞结合,从而调节受损内皮细胞的炎症反应。Park 等^[16]认为 MSCs 和 MSC 微囊两种治疗方法都能改善了肺内皮屏障的完整性和肺泡液的输送速度,认为角质细胞生长因子 (KGF) 在肺泡液的运输中起了关键作用,经过利用 KGF 干扰 RNA 预处理 MSCs 能够降低微囊泡的肺泡液清除率,相反加入重组的 KGF 能够恢复清除率。Ionescu 等^[20]的研究表明,气管内给予 MSCs 或微囊泡可减少内毒素诱导 ALI 小鼠支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中浸润的新中性粒细胞总数。值得注意的是,给予成纤维细胞或成纤维细胞微囊泡并没有产生同样的效果,因此显示了 MSC 的特异性。Shen 等^[21]在博莱霉素诱导的慢性肺损伤模型中检测微囊泡的抗凋亡和抗纤维化作用。组织学分析微囊泡处理的大鼠损伤后 28 d 肺纤维化和细胞凋亡明显减少。微囊泡在体外能够促进人非小细胞肺癌上皮细胞的增殖和防止细胞凋亡。一系列的研究表明^[22-24]来自 MSC 的微囊泡能够明显降低细胞死亡率和炎症反应,同时能够提高改善各种肺损伤模型的组织愈合和内源性再生。然而,关键的介质和诱导产生最佳效果的的最佳条件仍然是未知的。

2 MSCs 治疗呼吸系统疾病研究现状

2.1 MSCs 治疗 ARDS 和肺炎 最近研究表明^[25-26] MSCs 及其衍生物能够作为治疗 ARDS 及肺炎的新的方向, MSCs 在 LPS 诱导的 ARDS 小鼠模型能明显改善肺泡损伤和炎症反应,此外,通过 KGF、血管内皮生长因子 (VEGF) 和肝细胞生长因子 (HGF) 的产生, MSCs 促进了肺泡 II 型细胞再生,阻止内皮细胞凋亡,促进了 ARDS 损伤肺的肺泡-上皮屏障的修复^[27]。MSCs 通过增加巨噬细胞产生抗炎 IL-10 的能力来保护脓毒症相关的 ARDS^[28]。除了再生和免疫抑制作用外, MSCs 还能通过产生促分解介质脂素 A4 (LXA4) 来促进炎症的消退,从而减轻肺水肿,提高 LPS 诱导的 ARDS 小鼠的存活率^[16]。肺泡巨噬细胞在细菌性肺炎的清除和衰减中起着至关重要的作用。而细菌性肺炎是全世界最常见的感染死亡原因,最近有研究发现^[24,29], MSCs 产生微泡,促进肺泡巨噬细胞的吞噬活性,从而减轻

革兰阴性大肠杆菌引起的细菌性肺炎,而且 MSCs 产生抗菌蛋白,能够直接抑制肺部的细菌生长。气管内注射 MSCs 可显著减轻肺损伤和炎症反应,并通过以脂质-2 依赖的方式促进细菌清除,提高实验动物细菌性肺炎的存活率,LPS 诱导的 MSCs 中 TLR-4 的激活增强了脂钙素-2 的分泌,而脂钙素-2 可以结合细菌的铁载体,减少铁的吸收,抑制细菌的生长^[30]。Wilson 等^[31]在临床试验中(NCT01775774)验证了骨髓 MSCs 的治疗 ARDS 的潜力,9 名异体骨髓 MSCs 移植的患者均未观察到不良反应或剂量毒性。大规模多中心的临床试验(NCT02097641)招募了 60 例成年 ARDS 患者,他们通过静脉接受单剂量的同种异体血 BM-MSCs,目前结果尚未发表。

2.2 MSCs 治疗哮喘的现状 哮喘的慢性气道炎症可导致反复发作的气流阻塞和支气管高反应性^[32],这可能导致永久性的结构改变。MSCs 可抑制 CD4 介导 Th2 细胞的增殖及血浆中 IgE 的产生,一些科学家已经证明了 MSCs 能够减轻气道炎症和重塑,改善哮喘动物的肺功能,通过静脉注射 MSCs 减少了肺中嗜酸性细胞的浸润和黏液的产生,并降低了 Th2 细胞因子(IL-4、IL-5、IL-13)的水平,因此在经 MSCs 处理的哮喘小鼠可以明显观察到 IL-4、IL-5 和 IL-13 生成 Th2 细胞的数量减少,血清 IgE 水平下降,肺浸润嗜酸细胞数量减少,黏液分泌减少^[32-34]。Hall 等^[33]用小鼠 MSCs 预处理哮喘小鼠可增加肺中调节性 T 细胞(Tregs),而当淋巴细胞已经被过敏原诱导时,MSC 不能诱导 Treg 的扩增,这说明 Treg 没有参与到治疗哮喘的关键作用中,相反,Du 等^[35]研究发现人来源的 MSCs 改善哮喘大鼠气道高反应性和炎症主要是通过增加肺中产生 IL-10 Treg 的总数量,然后减少肺中浸润的 Th17 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞,因此不同来源的 MSCs 对免疫细胞有不同的作用。PI3K 和 Notch 信号通路被认为是哮喘肺 MSCs 的主要分子靶点,MSCs 通过阻止 Akt 磷酸化的表达影响 PI3K 信号通路,从而抑制哮喘大鼠的肺部炎症和气道重塑,在经 MSCs 处理的哮喘大鼠的肺组织中发现杯状细胞增生和黏液分泌减少,说明 MSCs 通过调节 Notch 信号抑制哮喘症状^[36-37]。关于 MSCs 治疗哮喘的临床试验(NCT03137199)以及 MSCs 衍生物治疗哮喘的临床试验(NCT02192736)都正在研究中。

2.3 MSCs 在细胞基础上应用于治疗 COPD 肺浸润免疫细胞功能的改变、氧化应激和蛋白酶及其抑制因子活性的失衡是 COPD 患者主要病理改变的原

因^[38],由于 MSCs 具有抑制有害免疫反应、维持氧化平衡和调节基质降解酶活性的能力,MSCs 被认为是 COPD 细胞基础治疗的潜在方法。MSCs 移植可显著减轻肺泡损伤和肺泡数目的减少,减少肺气肿的影响。在经 MSCs 处理的 COPD 动物模型中,肺功能[通过肺活量(VC)、100 ms 用力呼气容积(FEV100)、动态顺应性(Cdyn)和平均用力呼气流量]在统计学上有明显差异,组织学结果和肺功能的改善伴随着肺泡间隔、支气管周和血管周围间质炎症细胞的减少^[39]。在肺浸润免疫细胞中,MSCs 在 COPD 动物中的主要细胞靶向为巨噬体,MSCs 以旁分泌的方式分泌 IL-10、TGF- β 和 HGF 抑制肺泡巨噬细胞中环氧化酶-2(COX-2)的表达和 PGE2 的产生^[40],在炎症 M1 巨噬细胞中,MSCs 介导的 COX2/PGE2 通路的下调通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)和细胞外信号调节激酶(ERK)发生,导致巨噬细胞向 M2 抗炎表型极化^[6,41-42]。MSCs 明显改善 COPD 患者的肺结构通过减少巨噬细胞的产生基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9 和 MMP-12 介导降解肺实质中弹力蛋白结缔组织纤维的分布引起组织重塑。基于 MSCs 治疗 COPD 的临床试验^[43](NCT00683722),62 位 COPD 患者被随机分组并静脉注射 MSCs,COPD 患者接受骨髓 MSCs 治疗时,未观察到严重不良事件、COPD 加重频率增加或病情恶化,这说明系统应用异体骨髓 MSCs 是安全的,虽然 COPD 治疗组血清 C-反应蛋白水平下降明显,COPD 治疗至少有可能抑制炎症反应,但肺功能测试和生活质量指标在 COPD 治疗组和未治疗组之间没有显著差异,可能由于 MSCs 治疗的浓度及剂量目前尚未取得明显进展。

2.4 MSCs 在细胞基础上应用于治疗特发性肺纤维化(IP) 反复性肺损伤、II 型肺泡上皮细胞凋亡增多、上皮-间质相互作用异常、凝血功能改变与成纤维细胞增殖增强相关的有害免疫反应、细胞外基质过度沉积是 IPF 患者的主要病理改变^[44]。 MSCs 在体外可分化为 II 型肺泡上皮细胞,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^[44-45],因此治疗 IPS 有一定潜力。移植 MSCs 防止博来霉素导致的肺损伤和纤维化,减毒肺部炎症,减少肺水肿,减少胶原蛋白沉积,从而提升小鼠的存活率^[46]。Mansouri 等^[47]在 MSCs 衍生的外泌体中也证明了其可减轻纤维化,恢复肺功能,增强内源性肺修复。一项单中心非随机化临床研究^[48](NCT01385644)在澳大利亚完成了,遗憾的是 MSCs 治疗的 IPF 在随访 6 个月后与对照组的 IPF 相比,

肺功能改变上没有显著差异,但是在安全性上面至少证明了气管内移植 MSCs 的安全性。

3 MSCs 临床应用的挑战

(1)MSCs 的最佳数目应加以明确,以便在其有益作用和因免疫抑制而可能产生的不良影响之间找到适当的平衡^[49]。(2)MSCs 移植的局部微环境中存在着诱导移植的骨髓 MSCs 向肿瘤发展的可能性,(3)MSCs 能够分泌多种促血管生成因子(VEGF、HGF、血小板衍生生长因子、血管生成素-1、胎盘生长因子),因此需要对 MSCs 治疗患者进行长期随访和观察,以明确可能带来的潜在性疾病^[50]。(4)不同捐献者、不同批次的 MSCs 存在差异,致使这些干细胞在有效性、安全性方面不尽相同,随之的治疗效果也不尽相同,因此还需要更深入的研究验证。

4 结论

大量研究表明,MSCs 可抑制肺内有害的免疫反应,并能分化为肺泡上皮细胞参与修复,其衍生物如微囊泡或外泌体也能通过释放因子参与到抗炎、抗纤维化中,从而降低 ARDS、急性肺损伤、哮喘、COPD、IPF 对肺造成的伤害。虽然在动物实验中取得了一定的进展,但是在临床试验方面还需要更多的投入及研究。干细胞外泌体具有更低的免疫原性、易保存、不致癌,并具有抗纤维化、抗凋亡、免疫调节等功能。在肺损伤疾病的治疗中目前也越来越占有重要的地位。MSCs 可能在细胞类型中出现异常分化,并可能以内分泌的方式促进肿瘤生长和转移,未来的研究必须集中在解决这些问题上,随着科技发展,这些问题相信会依次解决, MSCs 及其衍生物在未来的治疗上肯定有广阔前景。

参考文献

[1] Mathay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(8): 2731 - 2740.

[2] Miravittles M, Cosío BG, Arnedillo A, et al. A proposal for the withdrawal of inhaled corticosteroids in the clinical practice of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respir Res*, 2017, 18(1): 198.

[3] 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.

[4] Charbord P. Bone marrow mesenchymal stem cells: historical overview and concepts[J]. *Hum Gene Ther*, 2010, 21(9): 1045 - 1056.

[5] Wagers AJ, Weissman IL. Plasticity of adult stem cells[J]. *Cell*, 2004, 116(5): 639 - 648.

[6] Devaney J, Horie S, Masterson C, et al. Human mesenchymal

stromal cells decrease the severity of acute lung injury induced by *E. coli* in the rat[J]. *Thorax*, 2015, 70(7): 625 - 635.

[7] 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.

[8] Du YM, Zhuansun YX, Chen R, et al. Mesenchymal stem cell exosomes promote immunosuppression of regulatory T cells in asthma[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 363(1): 114 - 120.

[9] Goolaerts A, Pellan-Randrianarison N, Larghero J, et al. Conditioned media from mesenchymal stromal cells restore sodium transport and preserve epithelial permeability in an in vitro model of acute alveolar injury[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 306(11): L975 - L985.

[10] Mei SH, Haitisma JJ, Dos Santos CC, et al. Mesenchymal stem cells reduce inflammation while enhancing bacterial clearance and improving survival in sepsis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(8): 1047 - 1057.

[11] Krasnodembskaya A, Samarani G, Song Y, et al. Human mesenchymal stem cells reduce mortality and bacteremia in gram-negative sepsis in mice in part by enhancing the phagocytic activity of blood monocytes[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 302(10): L1003 - L1013.

[12] Xu T, Zhang Y, Chang P, et al. Mesenchymal stem cell-based therapy for radiation-induced lung injury[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 18.

[13] Volarevic V, Gazdic M, Simovic Markovic B, et al. Mesenchymal stem cell-derived factors: Immuno-modulatory effects and therapeutic potential[J]. *Biofactors*, 2017, 43(5): 633 - 644.

[14] Lee H, Abston E, Zhang D, et al. Extracellular Vesicle: An Emerging Mediator of Intercellular Crosstalk in Lung Inflammation and Injury[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 924.

[15] Tsai T, Kao CY, Chou CL, et al. Protective effect of magnolol-loaded polyketal microparticles on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats[J]. *J Microencapsul*, 2016, 33(5): 401 - 411.

[16] Park J, Kim S, Lim H, et al. Therapeutic effects of human mesenchymal stem cell microvesicles in an ex vivo perfused human lung injured with severe *E. coli* pneumonia[J]. *Thorax*, 2019, 74(1): 43 - 50.

[17] Stone ML, Zhao Y, Robert Smith J, et al. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles attenuate lung ischemia-reperfusion injury and enhance reconditioning of donor lungs after circulatory death[J]. *Respir Res*, 2017, 18(1): 212.

[18] Kulshreshtha A, Ahmad T, Agrawal A, et al. Proinflammatory role of epithelial cell-derived exosomes in allergic airway inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(4): 1194 - 1203.

[19] Roura S, Bayes-Genis A. Toward Standardization of Mesenchymal Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles for Therapeutic Use: A Call for Action[J]. *Proteomics*, 2019, 19(1-2): e1800397.

[20] Ionescu L, Byrne RN, van Haften 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 - L977.
- [21] Shen Q, Chen B, Xiao Z, et al. Paracrine factors from mesenchymal stem cells attenuate epithelial injury and lung fibrosis[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(4): 2831 - 2837
- [22] Novelli F, Neri T, Tavanti L, et al. Procoagulant, tissue factor - bearing microparticles in bronchoalveolar lavage of interstitial lung disease patients: an observational study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e95013.
- [23] Li L, Jin S, Zhang Y. Ischemic preconditioning potentiates the protective effect of mesenchymal stem cells on endotoxin - induced acute lung injury in mice through secretion of exosome[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(3): 3825 - 3832.
- [24] Duarte D, Taveira - Gomes T, Sokhatska O, et al. Increased circulating platelet microparticles as a potential biomarker in asthma [J]. *Allergy*, 2013, 68(8): 1073 - 1075
- [25] 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.
- [26] Zhang X, Chen J, Xue M, et al. Overexpressing p130/E2F4 in mesenchymal stem cells facilitates the repair of injured alveolar epithelial cells in LPS - induced ARDS mice[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 74.
- [27] Curley GF, Jerkic M, Dixon S, et al. Cryopreserved, xeno - free human umbilical cord mesenchymal stromal cells reduce lung injury severity and bacterial burden in rodent escherichia coli - induced acute respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(2): e202 - e212.
- [28] Boyle AJ, O'Kane CM, McAuley DF. Where next for cell - based therapy in ARDS[J]. *Thorax*, 2019, 74(1): 13 - 15.
- [29] Fang X, Abbott J, Cheng L, et al. Human mesenchymal stem (Stromal) cells promote the resolution of acute lung injury in part through lipoxin A4[J]. *J Immunol*, 2015, 195(3): 875 - 881.
- [30] Lee KY. Pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and early immune - modulator therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2). pii: E388.
- [31] Wilson JG, 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.
- [32] 廖艺芳, 王波, 杜璐璐, 等. 外泌体与哮喘的研究进展[J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24(7): 1315 - 1318.
- [33] Hall S, Agrawal DK. Key mediators in the immune pathogenesis of allergic asthma[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 23(1): 316 - 329.
- [34] Yu HS, Park MK, Kang SA, et al. Culture supernatant of adipose stem cells can ameliorate allergic airway inflammation via recruitment of CD4 + CD25 + Foxp3 T cells [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 8.
- [35] Du YM, Zhuansun YX, Chen R, et al. Mesenchymal stem cell exosomes promote immunosuppression of regulatory T cells in asthma [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 363(1): 114 - 120.
- [36] Lin HY, Xu L, Xie SS, et al. Mesenchymal stem cells suppress lung inflammation and airway remodeling in chronic asthma rat model via PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(8): 8958 - 8967.
- [37] Li Y, Qu T, Tian L, et al. Human placenta mesenchymal stem cells suppress airway inflammation in asthmatic rats by modulating Notch signaling[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(4): 5336 - 5343.
- [38] 满鑫, 高燕鲁, 俞晓滢. COPD 气道重塑非炎症机制的研究进展[J]. *山东医药*, 2017, 57(13): 110 - 112.
- [39] Broekman W, Khedoe PPSJ, Schepers K, et al. Mesenchymal stromal cells: a novel therapy for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease? [J]. *Thorax*, 2018, 73(6): 565 - 574.
- [40] Gu W, Song L, Li XM, et al. Mesenchymal stem cells alleviate airway inflammation and emphysema in COPD through down - regulation of cyclooxygenase - 2 via p38 and ERK MAPK pathways [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8733.
- [41] Song L, Guan XJ, Chen X, et al. Mesenchymal stem cells reduce cigarette smoke - induced inflammation and airflow obstruction in rats via TGF - β 1 signaling [J]. *COPD*, 2014, 11(5): 582 - 590.
- [42] 路武杰, 冯志军, 郭俊华, 等. 脂肪 MSCs 移植治疗慢性阻塞性肺疾病大鼠 [J]. *中华实验外科杂志*, 2014, 31(1): 206.
- [43] Weiss DJ, Casaburi R, Flannery R, et al. A placebo - controlled, randomized trial of mesenchymal stem cells in COPD[J]. *Chest*, 2013, 143(6): 1590 - 1598.
- [44] Salton F, Volpe MC, Confalonieri M. Epithelial - mesenchymal transition in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(4). pii: E83.
- [45] Tzouveleakis A, Toonkel R, Karamitsakos T, et al. Mesenchymal stem cells for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2018, 5: 142.
- [46] 左万里, 邓同睿, 黄积雄, 等. 间充质干细胞对肺纤维化的治疗作用 [J]. *中华实验外科杂志*, 2018, 35(3): 492 - 496.
- [47] 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). pii: 128060.
- [48] 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.
- [49] 周焕平, 刘美云, 吕欣. MSCs 治疗 ALI 的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29(11): 1039 - 1042.
- [50] 瞿海龙, 周英莲, 张新欣, 等. MSCs 治疗 ARDS 的新观点 [J]. *医学研究与教育*, 2018, 35(5): 7 - 11.