

· 综 述 ·

间充质干细胞治疗 ARDS 作用机制的研究进展

金佳佳, 吕铮烽综述, 宋 勇审校

[摘要] 间充质干细胞 (mesenchymal stromal/stem cells, MSCs) 在急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 中有着潜在的治疗作用, 现在认为主要的机制在于 MSCs 通过旁分泌可溶性生物活性因子与受损组织相互作用。文章着重介绍 MSCs 如何通过旁分泌作用减轻 ARDS 肺损伤严重程度及增强肺组织修复, 同时对 MSCs 在 ARDS 疾病治疗的最新研究进行综述。

[关键词] 间充质干细胞; 治疗; 作用机制; 旁分泌

[中图分类号] R641 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-271X(2017)06-0615-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1672-271X.2017.06.014

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是心源性因素以外的各种原因导致的肺泡-毛细血管膜屏障受损为主要特点的一类呼吸重症, 目前仍无特异有效的治疗方法^[1] {Matthay, 2012 #5}。近年来诸多研究证实, 间充质干细胞 (mesenchymal stromal/stem cells, MSCs) 在 ARDS 中主要通过旁分泌途径减轻肺损伤, 发挥潜在的治疗作用^[2]。因此, 文章对 MSCs 在 ARDS 中的作用及其机制作一综述。

1 MSCs 的生物学特性

MSCs 最初从骨髓组织中分离出, 即骨髓来源 MSCs (bone marrow-derived mesenchymal stem cells, BM-MSCs)^[3]。MSCs 黏附性强, 呈现类成纤维细胞的长梭形^[3]。MSCs 能自我增殖和分化为成骨细胞、脂肪细胞、软骨细胞、神经细胞和心肌细胞等; MSCs 稳定表达细胞表面标志物包括 CD73, CD90 和 CD105, 不表达 CD45, CD34, CD14 或 CD11b 等表面分子^[4]。并且由于 MSCs 低表达 I 型主要组织相容性抗原 (major histocompatibility complex I, MHC-I) 分子, 不表达 II 型主要组织相容性抗原 (major histocompatibility complex II, MHC-II) 和 T 细胞共刺激分子, 因此 MSCs 无免疫原性^[3]。一旦从宿主组织中提取, MSCs 在体外迅速增殖, 无致瘤作用, 在体

内寿命短, 这些特点都有利于 MSCs 的临床应用^[5]。近年来发现 MSCs 也能从脐带和羊水等组织中分离得到^[6-7]。例如, 人脐带血来源的 MSCs (human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells, hUC-MSCs) 具有很多优点, 它容易获得, 一根脐带相较于一次骨髓穿刺能产生 10 倍多的早期传代 MSCs, 且获得的 MSCs “年龄”一致, 同质性好^[8]。

大量研究发现 MSCs 在各种疾病中都发挥潜在的治疗作用, 如缺血性心肌病^[9], 慢性阻塞性肺疾病^[10], 急性神经损伤^[11], 移植物抗宿主病^[12], 脓毒症和 ARDS^[13]。在内毒素 (lipopolysaccharide, LPS)、细菌和机械通气等导致的 ARDS 模型中, MSCs 能发挥保护作用^[14]。其中, MSCs 强大的旁分泌能力被认为是减轻组织损伤的最主要机制^[2]。这篇综述旨在讨论 MSCs 的旁分泌作用如何调节 ARDS 疾病重要的病理生理过程, 从而发挥疾病的保护作用。

2 MSCs 旁分泌作用的肺保护性效应

2.1 抗炎作用 炎症的紊乱和失衡在 ARDS 发病机制中发挥核心作用^[1]。大量研究发现 MSCs 对于各种致病因素诱导的 ARDS 模型均能发挥显著的抗炎作用, 旁分泌因子的释放部分介导了 MSCs 的抗炎作用。

现已发现数个 MSCs 分泌的抗炎因子。MSCs 分泌的白细胞介素 1 受体拮抗剂 (interleukin-1 receptor antagonist, IL-1ra) 能抑制 IL-1ra 依赖的辅助性 T 淋巴细胞的增殖及巨噬细胞炎症因子的产生^[15]。肿瘤坏死因子 α 刺激基因/蛋白 (tumor necrosis factor-inducible gene 6 protein, TSG-6) 是一种抗炎因子, 也是一种重要的旁分泌因子。在 LPS

基金项目: 国家自然科学基金 (81570078)

作者单位: 210002 南京, 南京军区南京总医院呼吸内科

通信作者: 宋 勇, E-mail: yong_song6310@yahoo.com

引用格式: 金佳佳, 吕铮烽, 宋 勇. 间充质干细胞治疗 ARDS 作用机制的研究进展 [J]. 东南国防医药, 2017, 19(6): 615-619.

诱导的 ARDS 模型中, MSCs 上调 TSG-6 的表达, 降低肺泡灌洗液中细胞因子水平和炎症性细胞浸润, 而将 MSCs 内的 TSG-6 基因沉默表达后, MSCs 的抗炎作用明显削弱^[16]。MSCs 分泌的胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF1) 也是重要抗炎因子。最新研究发现在误吸致大鼠肺损伤的模型中, 发现 MSCs 通过分泌旁分泌因子 15-脱氧- Δ -12, 14-前列腺素 J_2 (15-Deoxy- Δ -12, 14-prostaglandin J_2 , 15d-PG J_2) 后者活化过氧化物酶体增殖剂激活受体 (peroxisome proliferators-activated receptors, PPAR- γ), 介导了 MSCs 减轻肺损伤的作用^[17]。经气管给予人脐带来源 MSCs (human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells, hUC-MSCs) 同样能显著减轻 LPS 诱导的小鼠 ARDS 的肺部炎症, 提高小鼠生存率, 其抗炎作用主要是通过分泌前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 完成^[18]。hUC-MSCs 还分泌诸多因子包括粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF), 白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6), IL-13 等, 共同介导对肺损伤的保护作用^[18]。多篇研究发现在正常培养条件下, BM-MSCs、hUC-MSCs 等组成性表达 IL-6 等细胞因子^[4, 19]。IL-6 是一种多功能的细胞因子, 参与调控细胞增殖与分化等过程, 在免疫和炎症应答中发挥重要作用^[20]。有研究报道 IL-6 能延迟人 CD11b⁺ 外周血单核细胞的寿命, 诱导产生 M2 型巨噬细胞^[21]。在体外灌流人肺的模型中, 旁分泌因子角质细胞生长因子 (keratinocyte growth factor, KGF) 在 MSCs 的抗炎效应中发挥重要作用^[22]。

2.2 调节上皮细胞通透性的作用 肺泡内皮细胞由 I 型肺泡上皮细胞和 II 型肺泡上皮细胞组成。肺泡上皮损伤通过多个损伤通路介导 ARDS 疾病的进展, 包括肺泡血管膜屏障完整性缺失, 肺泡液体转运障碍和肺泡表面活性蛋白分泌障碍等^[23]。

在体外实验中, 发现 MSCs 分泌的血管生成素 1 (angiopoietin 1, Ang-1) 对于 MSCs 对上皮屏障的保护发挥重要作用^[24]。在刺激混合物和低氧共同刺激大鼠肺泡上皮细胞的体外模型中, MSC 条件培养基有效促进了损伤导致的上皮屏障功能的修复, 此时培养上清中 IL-1ra 和 PGE2 显著上调, 提示两者对肺泡上皮的保护作用^[25]。

2.3 调节内皮细胞通透性的作用 ARDS 的显著特点为肺组织通透性增加, 肺组织水肿和弥漫性炎症^[1]。而内皮细胞功能障碍导致内皮屏障通透性增加是 ARDS 发病机制的重要组成部分。因此,

稳定内皮细胞屏障对于 ARDS 的治疗发挥关键作用。

在体外实验中, MSCs 或 MSCs 条件培养基与内皮细胞共培养, 给予内皮细胞一定刺激后, MSCs 通过动员黏着链接至内皮细胞膜限制炎症性细胞与内皮细胞的连接, 降低内皮细胞通透性, 保护内皮屏障^[26]。Yang 等^[27]发现在 LPS 体外刺激内皮细胞模型中, MSCs 分泌的肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 降低 LPS 诱导的内皮细胞通透性增加, 并且 MSCs 分泌的血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 能与 HGF 产生协同作用, 增强 HGF 对内皮屏障功能的保护作用。

在体内实验中, 通过建立大鼠失血性休克致 ARDS 模型, 发现 MSCs 通过保护黏着连接和紧密连接稳定肺部血管内皮屏障^[26]。在体外灌流人肺的模型中, 经支气管滴注 MSCs 或 MSCs 条件培养基能够促进肺内皮细胞屏障的修复。

2.4 提高肺泡液清除率的作用 肺泡液清除率 (alveolar fluid clearance, AFC) 是指肺泡上皮细胞通过 Na⁺ 通道, 水通道蛋白和 Na⁺-K⁺-ATP 酶清除肺泡内水肿液的过程。在炎症刺激条件下, AFC 往往受损, 且 AFC 受损对于 ARDS 患者有显著的预后价值^[28]。因此, 肺泡上皮细胞 AFC 过程对于肺泡水肿液的清除具有重要意义。

在 H5N1 病毒感染肺泡上皮细胞体外模型中, MSCs 能显著降低病毒诱导的上皮细胞通透性增加, 炎症应答的增强, 显著抑制 AFC 的降低, 并且 MSCs 显著抑制病毒刺激导致的 Na⁺ 和 Cl⁻ 转运蛋白下调。机制研究发现 MSCs 处理病毒刺激的肺泡上皮细胞后, 上清中 Ang-1 和 KGF 水平显著上调, 而将 MSCs 中 Ang-1 和 KGF 沉默表达后, MSCs 介导的上皮细胞通透性及 AFC 的保护作用显著受损, 且 Ang-1 与 KGF 发挥协同作用^[29]。

在大肠杆菌内毒素刺激体外灌流人肺的模型中, 人 MSCs 处理后同样能显著降低肺泡水肿程度, 维持肺内皮细胞通透性和 AFC 能力。而通过小干扰 RNA 沉默 MSCs KGF 表达后发现, 上述效应消失。因此, KGF 对于 MSCs 发挥肺泡上皮细胞液体清除发挥重要作用^[30]。在活细菌刺激体外灌流人肺的模型中, 也发现 KGF 部分介导 MSCs 对 AFC 的增强作用^[22]。

2.5 抗微生物作用 微生物病原的感染是 ARDS 最常见的病因, 因此抗微生物作用是治疗 ARDS 的重要一步^[1]。研究发现, 人骨髓来源 MSCs (bone

marrow-derived mesenchymal stem cells, BM-MSCs) 在 ARDS 体外及体内模型中,能增强巨噬细胞对大肠杆菌的吞噬能力,降低肺泡灌洗液中细菌数量、炎症因子浓度、蛋白渗出水平及炎症细胞浸润程度,发挥对 ARDS 的保护作用^[31]。Krasnodembaskaya 等^[32]在体外实验中发现人 BM-MSCs 或 MSCs 条件培养基显著抑制细菌生长,且 MSCs 表达抗菌肽 LL-37 水平显著增加。体内小鼠肺部感染模型同样证实 MSCs 的抗菌能力,并且 LL-37 中和抗体处理后导致肺内细菌清除能力下降。Gupta 等^[33]发现小鼠鼠 BM-MSCs 通过分泌抗菌肽 Lipocalin 2 也能介导 MSCs 对小鼠肺内革兰氏阴性菌的清除能力。 β -防御素(β -defensin, BD2)能够通过破坏微生物细胞膜完整性,抑制 DNA、RNA 和蛋白质合成从而有效杀灭细菌^[34]。最新研究发现 MSCs 能通过 TLR4 通路表达、分泌 BD2,介导肺内大肠杆菌的清除和细菌诱导的肺损伤的保护^[35]。

2.6 抗凋亡作用 免疫细胞、上皮细胞和内皮细胞等的凋亡是 ARDS 发病机制中的重要组成部分^[36]。MSC 治疗的一个潜在作用便是其能够抑制宿主细胞的凋亡。在体外实验中, MSCs 和 MSCs 上清抑制中性粒细胞 ROS 的产生从而抑制呼吸爆发,同时抑制中性粒细胞凋亡,抗凋亡效应部分由 MSCs 分泌的 IL-6 介导中性粒细胞内 Stat3 等信号通路完成^[37]。有研究报道 IL-6 可被 MSCs 表达及分泌^[4, 19], IL-6 可发挥抑制中性粒细胞凋亡的作用^[38-39]。因此该研究提示在骨髓微环境中 MSCs 维持中性粒细胞的效应功能,防止过度或不适当的活化^[37]。MSCs 分泌的 KGF 能通过 AKT 磷酸化抑制单核细胞的凋亡,增强其细菌清除能力^[22]。MSCs 通过该通路发挥肺损伤保护作用的深入机制和重要意义需要进一步的深入研究。

3 MSCs 最新治疗进展

迄今为止,所研究的 MSCs 主要为 BM-MSCs,越来越多的研究评估其他组织来源 MSC 的可行性。已有研究发现 hUC-MSCs 在大肠杆菌诱导的大鼠 ARDS、LPS 诱导的小鼠 ARDS 等模型中能够显著减轻肺组织水肿,减轻肺部炎症,提高生存率^[18]。并且, hUC-MSCs 分泌的旁分泌因子 PGE2 在其中发挥重要作用^[18]。在 LPS 诱导的小鼠 ARDS 模型中,月经血来源干细胞(menstrual blood-derived stem cells, MenSCs)亦能减轻肺损伤,同时 KGF 释放增加,提示 MenSC 对于 ARDS 发挥重要的保护作用^[40]。Xu 等^[41]发现小鼠 ARDS 模型中,人羊水来源干细胞

(human amniotic fluid stem, hAFS)保护肺泡毛细血管膜完整性,抑制白细胞和中性粒细胞迁移,下调促炎因子和趋化因子。然而,也有越来越多的证据证实 MSC 来源囊泡(MSC-derived vesicles, MV)通过其包含的各种蛋白, micro-RNA 和线粒体发挥治疗效益。例如,在内毒素诱导的 ARDS 小鼠模型中, MSC MVs 能降低肺部炎症,抑制肺组织通透性增加,防止肺水肿的形成。并且 MVs 中 KGF 被敲除后, MSC MVs 减轻肺损伤的效应削弱,说明 KGF 在 MVs 减轻肺损伤的机制中发挥重要作用^[42]。Monsel 等^[43]将人 BMSC 来源的 MVs 和 MSC 的治疗效能进行比较。在大肠杆菌诱导的 ARDS 模型中,两者均显著增加小鼠生存率和细菌清除能力,降低肺损伤严重程度,即两者治疗作用相似。因此,需要更多的科学研究探讨不同来源的 MSCs 和 MSC 来源的 MV 的作用、相关机制及其临床价值。

除了旁分泌作用,最新研究发现 MSCs 还可通过其他机制发挥其对 ARDS 的治疗作用。例如, Jackson 等^[31]在大肠杆菌致小鼠肺损伤模型中发现, MSCs 转运线粒体至巨噬细胞,从而增强巨噬细胞吞噬能力,可能成为 MSCs 抗炎减轻肺损伤的新的机制。此外, MSCs 在 LPS 诱导的小鼠 ARDS 中, MSCs 能显著减轻肺部炎症和氧化应激损伤,降低中性粒细胞外捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)的释放,并首次报道 MSCs 可能通过抑制 NETs 的形成达到减轻肺损伤,促进小鼠生存率的作用^[44]。然而,还有很多关于 MSCs 的问题需要更深入的探究,如 MSCs 发挥保护作用的机制并不详尽和清楚, MSCs 如何和肺组织细胞相互接触,如何发挥血管内皮和肺泡上皮的修复依然不清楚。尽管 MSCs 的行为无疑要受局部微环境的影响,但 MSCs 的效应我们还不能进行量化和预测^[45-46]。

当今, MSCs 的临床研究数量依然有限。Zheng 等^[47]最早探究了 MSCs 在 ARDS 患者中的安全性。在这项 I 期,单中心,双盲和安慰剂对照的临床试验中,12 个 ARDS 患者分别接受等渗盐水或脂肪组织来源 MSCs 处理,初步证实了 MSCs 的安全性。Wilson 等^[48]通过一项临床 I 期研究, START (NCT01775774),选取中到重度 ARDS 患者,评估不同剂量的 BM-MSCs (1×10^6 , 5×10^6 , 及 10×10^6 个细胞/kg),发现患者对不同剂量的 MSCs 均耐受良好,没有发生 MSCs 相关不良事件,每个队列里 ARDS 患者血浆 IL-6、IL-8、血管生成素 2 等无显著差异。Simonson 等^[49]探究 2 个重度 ARDS 患者接收 BM-MSCs 干预后的临床结局,发现 2 个患者血浆和

肺泡灌洗液中内皮凋亡标志物,肺泡-毛细血管膜液体渗漏,促炎因子水平、趋化因子水平都明显下调。然而,探究 MSCs 在 ARDS 患者中的安全性及治疗作用需要更大样本量的临床研究。

4 结 语

综上, MSCs 能显著减轻 ARDS 严重程度,提高生存率,可能为 ARDS 的治疗提供新的选择,其中 MSCs 的旁分泌作用在其中发挥关键作用。本文着眼于其旁分泌机制的总结,可能为进一步研究 MSCs 在 ARDS 发生发展中的作用奠定一定基础。而 MSCs 在成为 ARDS 的一种常规治疗选择还需要大量的临床前期及临床研究。

[参考文献]

- [1] 耿 申, 吴 婷, 穆先敏, 等. 细胞间粘附分子-1 在 ARDS 小鼠肺微血管内皮细胞内的表达变化[J]. 医学研究生学报, 2016, 29(4): 342-347.
- [2] Matthay MA. Therapeutic potential of mesenchymal stromal cells for acute respiratory distress syndrome[J]. Ann Am Thorac Soc, 2015, 12(Suppl 1): S54-S57.
- [3] Chamberlain G, Fox J, Ashton B, *et al.* Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing[J]. Stem Cells, 2007, 25(11): 2739-2749.
- [4] 韩 钦, 李康华, 何东南, 等. 肾缺血-再灌注损伤模型中 Flk-1⁺间质干细胞参与损伤修复的机制研究[J]. 医学研究生学报, 2008, 21(6): 599-603.
- [5] Prockop DJ, Gregory CA, Spees JL. One strategy for cell and gene therapy: harnessing the power of adult stem cells to repair tissues[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(Suppl 1): 11917-11923.
- [6] Can A, Karahuseyinoglu S. Concise review: human umbilical cord stroma with regard to the source of fetus-derived stem cells[J]. Stem Cells, 2007, 25(11): 2886-2895.
- [7] Mirabella T, Poggi A, Scaranari M, *et al.* Recruitment of host's progenitor cells to sites of human amniotic fluid stem cells implantation[J]. Biomaterials, 2011, 32(18): 4218-4227.
- [8] Hua J, Gong J, Meng H, *et al.* Comparison of different methods for the isolation of mesenchymal stem cells from umbilical cord matrix: proliferation and multilineage differentiation as compared to mesenchymal stem cells from umbilical cord blood and bone marrow[J]. Cell Biol Int, 2014, 38(2): 198-210.
- [9] Heldman AW, Difede DL, Fishman JE, *et al.* Transendocardial mesenchymal stem cells and mononuclear bone marrow cells for ischemic cardiomyopathy: the TAC-HFT randomized trial[J]. JAMA, 2014, 311(1): 62-73.
- [10] 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.
- [11] Hu SL, Luo HS, Li JT, *et al.* Functional recovery in acute traumatic spinal cord injury after transplantation of human umbilical cord mesenchymal stem cells[J]. Crit Care Med, 2010, 38(11): 2181-2189.
- [12] Le Blanc K, Frassoni F, Ball L, *et al.* Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study[J]. Lancet, 2008, 371(9624): 1579-1586.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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 USA, 2007, 104(26): 11002-11007.
- [16] Danchuk S, Ylostalo JH, Hossain F, *et al.* Human multipotent stromal cells attenuate lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice via secretion of tumor necrosis factor- α -induced protein 6[J]. Stem Cell Res Ther, 2011, 2(3): 1-15.
- [17] Zhou J, Jiang L, Long X, *et al.* Bone-marrow-derived mesenchymal stem cells inhibit gastric aspiration lung injury and inflammation in rats[J]. J Cell Mol Med, 2016, 20(9): 1706-1717.
- [18] Zhu H, Xiong Y, Xia Y, *et al.* Therapeutic Effects of Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells in Acute Lung Injury Mice[J]. Sci Rep, 2017, 7: 39889.
- [19] Wagner W, Roderburg C, Wein F, *et al.* Molecular and secretory profiles of human mesenchymal stromal cells and their abilities to maintain primitive hematopoietic progenitors[J]. Stem Cells, 2007, 25(10): 2638-2647.
- [20] Dittrich A, Hessenkemper W, Schaper F. Systems biology of IL-6, IL-12 family cytokines[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2015, 26(5): 595-602.
- [21] Martinez FO, Helming L, Gordon S. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective[J]. Annu Rev Immunol, 2009, 27(1): 451-483.
- [22] Lee JW, Krasnodembskaya A, McKenna DH, *et al.* Therapeutic effects of human mesenchymal stem cells in ex vivo human lungs injured with live bacteria[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(7): 751-760.
- [23] Bhattacharya J, Matthay MA. Regulation and repair of the alveolar-capillary barrier in acute lung injury[J]. Annu Rev Physiol, 2013, 75(1): 593-615.
- [24] Fang X, Neyrinck AP, Matthay MA, *et al.* Allogeneic human mesenchymal stem cells restore epithelial protein permeability in cultured human alveolar type II cells by secretion of angiopoietin-1[J]. J Biol Chem, 2010, 285(34): 26211-26222.
- [25] Goolaerts A, Pellanrandrianarison 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): 975-985.
- [26] Pati S, Gerber MH, Menge TD, *et al.* Bone marrow derived mesenchymal stem cells inhibit inflammation and preserve vascular endothelial integrity in the lungs after hemorrhagic shock[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e25171.
- [27] Yang Y, Chen QH, Liu AR, *et al.* Synergism of MSC-secreted HGF and VEGF in stabilising endothelial barrier function upon lipopolysaccharide stimulation via the Rac1 pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6(1): 250.
- [28] Ware LB, Matthay MA. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163(6): 1376-1383.
- [29] Chan MC, Kuok DI, Leung CY, *et al.* Human mesenchymal stromal cells reduce influenza A H5N1-associated acute lung injury in vitro and in vivo[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(13): 3621-3626.
- [30] Lee JW, Fang X, Gupta N, *et al.* Allogeneic human mesenchymal stem cells for treatment of *E. coli* endotoxin-induced acute lung injury in the ex vivo perfused human lung[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(38): 16357-16362.
- [31] Jackson MV, Morrison TJ, Doherty DF, *et al.* Mitochondrial Transfer via Tunneling Nanotubes is an Important Mechanism by Which Mesenchymal Stem Cells Enhance Macrophage Phagocytosis in the In Vitro and In Vivo Models of ARDS[J]. *Stem Cells*, 2016, 34(8): 2210-2223.
- [32] Krasnodembskaya A, Song Y, Fang X, *et al.* Antibacterial effect of human mesenchymal stem cells is mediated in part from secretion of the antimicrobial peptide LL-37[J]. *Stem Cells*, 2010, 28(12): 2229-2238.
- [33] Gupta N, Krasnodembskaya A, Kapetanaki M, *et al.* Mesenchymal stem cells enhance survival and bacterial clearance in murine *Escherichia coli* pneumonia[J]. *Thorax*, 2012, 67(6): 533-539.
- [34] Mendez-Samperio P. Recent advances in the field of antimicrobial peptides in inflammatory diseases[J]. *Adv Biomed Res*, 2013, 2(2): 50.
- [35] Sung DK, Chang YS, Sung SI, *et al.* Antibacterial effect of mesenchymal stem cells against *Escherichia coli* is mediated by secretion of beta-defensin-2 via toll-like receptor 4 signalling[J]. *Cell Microbiol*, 2016, 18(3): 424-436.
- [36] Herold S, Gabrielli NM, Vadasz I. Novel concepts of acute lung injury and alveolar-capillary barrier dysfunction[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2013, 305(10): L665-681.
- [37] Raffaghello L, Bianchi G, Bertolotto M, *et al.* Human mesenchymal stem cells inhibit neutrophil apoptosis: a model for neutrophil preservation in the bone marrow niche[J]. *Stem Cells*, 2008, 26(1): 151-162.
- [38] Ottonello L, Frumento G, Arduino N, *et al.* Differential regulation of spontaneous and immune complex-induced neutrophil apoptosis by proinflammatory cytokines. Role of oxidants, Bax and caspase-3[J]. *J Leukoc Biol*, 2002, 72(1): 125-132.
- [39] Asensi V, Valle E, Meana A, *et al.* In vivo interleukin-6 protects neutrophils from apoptosis in osteomyelitis[J]. *Infect Immun*, 2004, 72(7): 3823-3828.
- [40] 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).
- [41] Xu Y, Xiang J, Zhao H, *et al.* Human amniotic fluid stem cells labeled with up-conversion nanoparticles for imaging-monitored repairing of acute lung injury[J]. *Biomaterials*, 2016, 100: 91-100.
- [42] 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.
- [43] Monsel A, Zhu YG, Gennai S, *et al.* Therapeutic Effects of Human Mesenchymal Stem Cell-derived Microvesicles in Severe Pneumonia in Mice[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(3): 324-336.
- [44] Pedrazza L, Cunha AA, Luft C, *et al.* Mesenchymal stem cells improves survival in LPS-induced acute lung injury acting through inhibition of NETs formation[J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(12): 3552-3564.
- [45] Bianco P, Cao X, Frenette PS, *et al.* The meaning, the sense and the significance: translating the science of mesenchymal stem cells into medicine[J]. *Nat Med*, 2013, 19(1): 35-42.
- [46] Weiss DJ, Bertoncello I, Borok Z, *et al.* Stem cells and cell therapies in lung biology and lung diseases[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2011, 8(3): 223-272.
- [47] 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(1): 39.
- [48] 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.
- [49] Simonson OE, Mougiakakos D, Heldring N, *et al.* In Vivo Effects of Mesenchymal Stromal Cells in Two Patients With Severe Acute Respiratory Distress Syndrome[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2015, 4(10): 1199-1213.

(收稿日期:2017-08-13; 修回日期:2017-09-10)

(本文编辑:左琦)