

间充质干细胞治疗新型冠状病毒肺炎的研究

刘广洋^{1,2}, 郑力搏^{1,2}, 王皓^{1,2}, 谢亚芳^{1,2}, 苗丽^{1,2}, 程可羚^{1,2}, 刘拥军^{1,2*}

1. 北京贝来生物科技有限公司, 北京 100176

2. 北京市亦创生物技术产业研究院干细胞与再生医学研究所, 北京 100176

摘要: 当前国内新型冠状病毒肆虐, 严重危害人们健康。新型冠状病毒感染性强, 感染后的重型患者病死率高, 尚无有效治疗方法。间充质干细胞具有强大的抗炎和免疫调节功能, 通过抑制肺部浸润的免疫细胞减轻急性肺损伤, 并降低炎症因子分泌水平, 降低细胞因子风暴和急性呼吸窘迫综合征发生的风险, 有望降低患者的死亡率; 同时间充质干细胞具有降低肺部纤维化水平、增强组织损伤修复的能力, 是治疗难治性肺损伤相关疾病的一种具有良好临床前景的选择。结合临床前及临床研究的有关进展, 对间充质干细胞治疗新型冠状病毒肺炎进行有效性评价。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 间充质干细胞; 免疫调节; 再生修复; 抗肺纤维化; 细胞因子风暴综合征; 急性呼吸窘迫综合征; 急性肺功能损伤

中图分类号: R329

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2020) 03-0372-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.03.002

Therapy of novel coronavirus pneumonia with mesenchymal stem cells

LIU Guangyang^{1,2}, ZHENG Libo^{1,2}, WANG Hao^{1,2}, XIE Yafang^{1,2}, MIAO Li^{1,2}, CHENG Keling^{1,2}, LIU Yongjun^{1,2}

1. Beijing Baylx Biotech Co., Ltd., Beijing 100176, China

2. Stem Cell Biology and Regenerative Medicine Institution, Yi-Chuang Institute of Bio- Industry, Beijing 100176, China

Abstract: At present, China is the focus of global attention due to an outbreak of a febrile respiratory illness due to a new novel coronavirus SARS-COV-2, which seriously endangers people's health. The new type of coronavirus is highly infectious, and the mortality of severe patients with the novel coronavirus pneumonia is high. However, there is no effective treatment method. It is urgent to find a safe and effective treatment. Studies have found that mesenchymal stem cells have powerful anti-inflammatory and immunoregulatory functions. They can reduce acute and chronic lung injury by suppressing lung infiltrating immune cells, and reduce the secretion of inflammatory factors. At the same time, MSCs can reduce the lung fibrosis level and could markedly improve the degree of lung ability. It is a promising treatment option of refractory lung injury-related diseases with mesenchymal stem cells. This article reviews preclinical and clinical research and evaluate the effectiveness of mesenchymal stem cells in the treatment of novel coronavirus pneumonia.

Key words: novel coronavirus pneumonia; mesenchymal stem cells; immune regulation; regeneration and repair; anti pulmonary fibrosis; cytokine storm syndrome; acute respiratory distress syndrome; acute lung function injury

新型冠状病毒肺炎, 简称“新冠病毒肺炎”, 是指 2019 新型冠状病毒 (WHO 最新命名为 SARS-COV-2) 感染导致的肺炎^[1]。我国现已将该病纳入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病, 并采取甲类传染病的预防、控制措施^[2]。研究发现^[2-3], 新冠病毒肺炎患者以发热、乏力、干咳为主要表现, 少数患者伴有鼻塞、流涕、腹泻等症状。重症

患者多在发病一周后出现呼吸困难和/或低氧血症, 严重者快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和出凝血功能障碍等。新冠病毒肺炎目前治疗包括卧床休息、支持治疗等一般治疗, 抗病毒治疗、抗菌治疗及中医药治疗等, 尚无特效治疗手段^[2, 4]。

目前, WHO 已将此疫情列为国际关注突发公

收稿日期: 2020-02-12

第一作者: 刘广洋, 研究方向为干细胞新药开发。E-mail: liugy04@163.com

*通信作者: 刘拥军 E-mail: andyliuliu2001@aliyun.com

公共卫生事件,该病作为亟待解决的重大公共卫生事件,急需寻找安全有效的治疗手段^[4-7]。

1 新冠病毒肺炎病理机制

研究发现,SARS-COV-2病毒通过S-蛋白与人粘膜上皮细胞ACE2相互作用^[5],入侵人体后快速复制,继而引发免疫系统的强烈反应,释放大量的白细胞、抗体等去清除病毒;而从受损的肺实质细胞释放的热休克蛋白或其他损伤相关的分子模式(DAMPs),以及吸入的病原相关分子模式(PAMPs),可进一步诱导肺泡巨噬细胞中Toll样受体(TLR)依赖的核因子 κ B(NF- κ B)通路激活,并增强CXCL8和CXCL11的分泌。这些炎症趋化因子在肺组织中浓度升高可进一步增加嗜中性粒细胞和CD4⁺T细胞浓度,进而增强肺泡巨噬细胞中炎症细胞因子和蛋白水解酶的分泌,从而进一步升高受损肺组织中的炎症水平^[8]。

过激的免疫反应会严重损伤肺组织。在对首批确诊的99例SARS-COV-2感染病例进行分析后发现:重型新型冠状病毒肺炎患者会出现细胞因子风暴综合征(Cytokine storm syndrome, CSS),并有17名(17%)患者发展为急性呼吸窘迫综合征(Acute respiratory distress syndrome, ARDS),其中11例(11%)患者在短时间内病情恶化并死于多器官功能衰竭。CSS是机体感染微生物后引起体液中多种炎症因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-12、干扰素- γ (IFN- γ)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和IL-8等,迅速大量产生的现象,是引起ARDS和多器官衰竭的重要原因^[9]。而急性呼吸窘迫致使血氧交换功能受损,进而导致组织缺氧和患者死亡。此外,免疫系统受损后,继发性感染乘虚而入,严重者可导致感染性中毒性休克^[10]。

2 间充质干细胞及其治疗新冠病毒肺炎机制

间充质干细胞(Mesenchymal stem cell, MSC)是干细胞家族的重要成员,来源于早期的中胚层和外胚层,最初在骨髓中发现,具有多向分化潜能、造血支持和促进干细胞植入、免疫调控和自我复制等特点。大量研究证实,MSC具有强大的抗炎和免疫调节功能,通过抑制肺部浸润的免疫细胞减轻急性肺损伤,并降低炎症因子分泌水平,降低CSS发生的风险;同时通过分泌肝细胞生长因子(HGF)等因子,促进ARDS肺损伤中的肺泡-上皮屏障的修复,增强肺组织损伤修复能力,进一步降低肺部纤维化水平;MSC静脉输注后体内分布的第一站主要

在肺,是治疗新冠病毒肺炎的一种具有良好临床前景的治疗选择^[11-16]。

本文结合临床前及临床研究有关研究进展,对MSC治疗新型冠状病毒肺炎进行有效性评价。

2.1 MSC的免疫调节作用

免疫异常是重型新型冠状病毒肺炎患者病情进展的主要原因,而MSC既可调节固有免疫系统,又可调节获得性免疫系统,成为免疫异常最有潜力的治疗手段^[17-18]。研究表明,MSC可通过一系列机制调节炎症,包括抑制T细胞的过度增殖,诱导CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺调节性T细胞(Tregs)亚群,抑制B细胞过度增殖、分化和免疫球蛋白产生,抑制树突状细胞成熟,促进巨噬细胞向抗炎表型极化等^[16]。MSC可降低IL-1 α 、TNF- α 、IL-6、IL-12、IFN- γ 等参与CSS的主要炎症因子分泌,增加IL-10、血管内皮生长因子(VEGF)等抑炎因子分泌^[19]。

淋巴细胞的异常激活,是产生CSS及ARDS的重要原因。T细胞是适应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对机体免疫系统具有双向调节作用,既可抑制T细胞的过度激活和增殖^[20-21],又具有修复缺损的免疫功能^[22]。研究发现,MSC不但可抑制异常激活的Th1和Th17的分化,还可诱导Th17细胞向Tregs分化,进而抑制免疫系统激活,预防CSS的发生^[16]。研究发现^[22],静脉注射脐带MSC(UC-MSC)可促进免疫缺陷的Nude小鼠免疫重建,增加其外周血中T细胞浓度。另外,B细胞是体液免疫的重要细胞,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^[16]。亦有研究表明,MSC可抑制M1型巨噬细胞的特异性基因的表达,并使M1型巨噬细胞向M2型巨噬细胞转化^[23]。MSC能抑制单核细胞向树突状细胞(DC)分化,阻止DC成熟,减少DC激活和炎症因子分泌,进一步发挥免疫抑制功能^[16,24]。

2.2 MSC的再生修复及抗纤维化作用

研究发现,MSC可归巢至肺部,分化为肺泡上皮细胞、肺血管内皮细胞,从而发挥其保护作用^[25];同时MSC可修复肺泡上皮细胞、增加肺泡表面活性物质的分泌^[26]。研究发现,在改良的诱导培养基中与MRC-5细胞(源自正常胎儿肺间充质组织)共同培养后,可将骨髓间充质干细胞(BM-MSC)在体外成功分化为肺泡II型上皮(ATII)细胞^[27]。研究证

实, MSC 可通过产生角质形成细胞生长因子(KGF)、VEGF 和 HGF, 从而促进了 ATII 细胞的再生, 阻止了内皮细胞的凋亡, 并有助于增强 ARDS 损伤肺中的肺泡-上皮屏障的修复^[28-29]。最近的研究发现, MSC 可显著改善小鼠或大鼠的支气管肺发育不良(BPD), 减轻动物肺部损伤, 恢复肺泡结构及血管密度^[30-31]。

MSC 可亦通过降低肺组织转化生长因子- β (TGF- β)、TNF- α 、I型胶原、III型胶原、羟脯氨酸和血清铜蓝蛋白等的水平, 促进肺泡上皮细胞的再生, 阻止内皮细胞的凋亡, 并增强肺组织的肺泡-上皮屏障的修复, 从而发挥抗肺泡炎症和早期肺纤维化作用, 缓解肺纤维化^[32-33]。此外, 氧化应激在急性肺损伤的过程中发挥了重要作用, MSC 可减少氧化应激终产物, 提升抗氧化应激能力^[34-35]。

最近的临床前研究表明, MSC 可显著降低肺部纤维化水平, 改善肺部结构及功能。研究发现, MSC 可有效改善 AMD 大鼠诱导的大鼠肺纤维化及肺部损伤, 通过抑制 NF- κ B 信号通路, 阻断肺部促炎因子的表达, 减低肺部炎症水平, 并最终逆转纤维化进程^[36]。脐带来源 MSC 可通过分泌 HGF, 有效降低博来霉素诱导的小鼠肺纤维化的炎症和纤维化水平, 恢复正常的肺部结构^[37]。

2.3 MSC 对急性肺损伤及 ARDS 的治疗作用

多个研究证实了 MSC 治疗急性呼吸窘迫综合征、急性肺损伤等肺部疾病的疗效, 且已有研究发现 UC-MSC 可显著减轻 H5N1 病毒相关的急性肺损伤、延长生存期^[38]。

最近的几项临床前研究证实, MSC 是治疗 ARDS 及急性肺损伤的新型有效方法。研究发现, MSC 以 IL-10 旁分泌的方式减弱了肺中性粒细胞的流入并降低了肺浸润免疫细胞中炎症 TNF- α 的产生^[39]。此外, MSC 可通过旁分泌 HGF 诱导 mDC 分化为调节 DC 缓解小鼠急性肺损伤。MSC 在 LPS 诱导的 ARDS 小鼠模型中的应用显著改善了肺泡损伤和炎症, MSC 的治疗阻止了 ARDS 的发展^[40-41]。MSC 可通过减少急性肺损伤中的炎症、氧化应激和凋亡, 显著改善 HCl 诱导的大鼠急性肺损伤^[42]。MSC 与利拉鲁肽联合使用可有效减轻脂多糖(LPS)诱导的小鼠急性肺损伤模型, 且治疗效果显著好于单独的利拉鲁肽^[43]。经 MSC 治疗的动物其肺部炎症损伤与水肿均减轻、氧合改善且小鼠生存期显著延长。此外, MSC 通过增加巨噬细胞以前列腺素 E2(PGE2)依赖性方式产生抗炎性 IL-10 的

能力来预防败血症相关的 ARDS^[44]。MSC 除了具有促进肺部损伤修复和免疫抑制作用外, 还能够通过减轻肺水肿、并促进 LPS 诱导的 ARDS 小鼠存活的促溶介质脂蛋白 A4 产生, 从而发挥抗炎作用^[45]。

MSC 在 ARDS 中的治疗潜力已在几项已经完成的临床试验中进行了评估。Wilson 等证明, 在 9 名中度至重度 ARDS 患者中, 单次静脉内注射异体 BM-MSC 具有良好的耐受性(NCT01775774)^[46]。Zheng 等^[47]在另一项临床研究的报告中发现, 异基因 MSC 的静脉内给药治疗 ARDS 患者是安全的治疗方法(NCT01902082), 没有发现与细胞输入有关的不良反应。Simonson 等^[48]研究发现, 应用 2×10^6 个细胞/kg 体质量的骨髓间充质干细胞治疗 2 例重度 ARDS 患者, 输注 MSC 后, 患者呼吸、血流动力学和多器官衰竭状况改善, 肺部和全身炎症标志物减少, 且均未发生明显的不良事件。还有研究应用 UC-MSC 治疗急性百草枯中毒所致肺损伤患者, UC-MSC 治疗组患者序贯器官衰竭评分、肺损伤评分均明显低于对照组, 在接受 UC-MSC 治疗期间无出现寒战、发热等不良反应, 且 5 例患者均存活, 复查无不适, 肝、肾、肺等功能复查正常^[49]。

2.4 MSC 治疗新冠肺炎其他可能机制

研究发现, 消化系统是 SARS-COV-2 感染的潜在路径, 由于肠是体内最大、最复杂的免疫器官, 机体 70%~80% 的免疫细胞在肠道相关的淋巴组织中, 故维持肠道菌群的平衡及正常功能亦是维护人体免疫系统, 抵御病原微生物的侵入的重要途径^[50]。目前已有多个报道证实了 MSC 在肠道损伤疾病中的治疗作用。研究发现, MSC 不仅可调节免疫、分泌抗炎因子, 还可通过促进肠上皮再生及黏膜修复等多重机制对肠道疾病产生治疗作用; MSC 在一定的诱导条件下可改善肠道黏膜的通透性, 促进肠道屏障功能的修复, 减少炎症细胞的浸润^[51-53], 且已经完成的临床试验亦证实了 MSC 治疗肠道疾病的安全性及有效性^[54]。

3 MSC 治疗新冠肺炎前景展望

当前疫情进入严峻复杂时期, 截止 2 月 12 日, 全国新冠肺炎患者确诊人数已超过 4.4 万例, 其中重症患者超过 7 000 例。对于重型新冠肺炎患者, 除了进行常规抗病毒治疗外, 更重要的是需针对 CSS、ARDS 及急性肺功能损伤等方面进行治疗, 以遏制重症患者病程并降低患者的死亡率。而 MSC 在全面抗炎及损伤修复两方面都具有巨大的优势, 且在临床使用过程中具有较好的安全性。因此, 在

保证MSC的工艺和质量的基础上,采用MSC治疗重型新型冠状病毒肺炎,遏制重症患者的病情进展、降低患者的死亡率,值得大胆尝试。

参考文献

- [1] 国家卫健委. 国家卫生健康委关于新型冠状病毒肺炎暂命名事宜的通知 [EB/OL]. (2020-02-07) [2020-02-08]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/08/content_5476248.htm.
- [2] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版) [EB/OL]. (2020-02-04) [2020-02-08]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/05/content_5474791.htm.
- [3] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. Lancet, 2020. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [4] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [J]. N Engl J Med, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- [5] Wang C, Horby P W, Hayden F G, et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern [J]. Lancet, 2020. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9.
- [6] Chan J F, Yuan S, Kok K H, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster [J]. Lancet, 2020. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
- [7] Munster V J, Koopmans M, van Doremalen N, et al. A novel coronavirus emerging in china - key questions for impact assessment [J]. N Engl J Med, 2020. Doi: 10.1056/NEJMp2000929.
- [8] Lee K Y. Pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and early immune-modulator therapy [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(2): 388.
- [9] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J]. Lancet, 2020. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- [10] Bauer T T, Ewig S, Rodloff A C, et al. Acute respiratory distress syndrome and pneumonia: a comprehensive review of clinical data [J]. Clin Infect Dis, 2006, 43(6): 748-756.
- [11] 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 U S A, 2007, 104(26): 11002-11007.
- [12] Qin Z H, Xu J F, Qu J M, et al. Intrapleural delivery of MSCs attenuates acute lung injury by paracrine/endocrine mechanism [J]. J Cell Mol Med, 2012, 16(11): 2745-2753.
- [13] Curley G F, Hayes M, Ansari B, et al. Mesenchymal stem cells enhance recovery and repair following ventilator-induced lung injury in the rat [J]. Thorax, 2012, 67(6): 496-501.
- [14] Antunes M A, Abreu S C, Cruz F F, et al. Effects of different mesenchymal stromal cell sources and delivery routes in experimental emphysema [J]. Respir Res, 2014, 15: 118.
- [15] Antebi B, Mohammadipoor A, Batchinsky AI, et al. The promise of mesenchymal stem cell therapy for acute respiratory distress syndrome [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2018, 84(1): 183-191.
- [16] Uccelli A, de Rosbo N K. The immunomodulatory function of mesenchymal stem cells: mode of action and pathways [J]. Ann N Y Acad Sci, 2015, 1351: 114-126.
- [17] Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease [J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8(9): 726-736.
- [18] Nauta A J, Fibbe W E. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells [J]. Blood, 2007, 110: 3499-3506.
- [19] Ben-Mordechai T, Palevski D, Glucksam-Galnoy Y, et al. Targeting macrophage subsets for infarct repair [J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2015, 20: 36-51.
- [20] 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: 501-510.
- [21] 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: 1143-1154.
- [22] Liu G, Wang L, Pang T, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells regulate thymic epithelial cell development and function in Foxn1(-/-) mice [J]. Cell Mol Immunol, 2014, 11: 275-284.
- [23] Zheng G, Ge M, Qiu G, et al. Mesenchymal stromal cells affect disease outcomes via macrophage polarization [J]. Stem Cells Int, 2015, 2015: 989473.
- [24] Ethokic J M, Tomic S Z, Colic M J. Cross-talk between mesenchymal stem/stromal cells and dendritic cells [J]. Curr Stem Cell Res Ther, 2016, 11: 51-65.
- [25] Rojas M, Xu J, Woods C R, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells in repair of the injured lung [J].

- Am J Respir Cell Mol Biol, 2005, 33: 145-52.
- [26] Neuringer I P, Randell S H. Stem cells and repair of lung injuries [J]. Respir Res, 2004, 5: 6.
- [27] Ma N, Gai H, Mei J, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells can differentiate into type II alveolar epithelial cells *in vitro* [J]. Cell Biol Int, 2011, 35: 1261-1266.
- [28] Lee J W, 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 U S A, 2009, 106: 16357-16362.
- [29] Yang Y, Hu S, Xu X, et al. The vascular endothelial growth factors-expressing character of mesenchymal stem cells plays a positive role in treatment of acute lung injury *in vivo* [J]. Mediators Inflamm, 2016, 2016: 2347938.
- [30] O'Reilly M, Mobius MA, Vadivel A, et al. Late rescue therapy with cord-derived mesenchymal stromal cells for established lung injury in experimental bronchopulmonary dysplasia [J]. Stem Cells Dev, 2020. doi: 10.1089/scd.2019.0116.
- [31] Kwon J H, Kim M, Bae Y K, et al. Decorin secreted by human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells induces macrophage polarization via cd44 to repair hyperoxic lung injury [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(19): E4815.
- [32] 翁泽平. 阻遏矽肺纤维化的实验研究 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2011, 10: 740-745.
- [33] 王红阳. 人脐血间充质干细胞治疗大鼠肺纤维化的实验研究 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2013, 9: 675-680.
- [34] Uzun D, Korkmaz G G, Sitar M E, et al. Oxidative damage parameters in renal tissues of aged and young rats based on gender [J]. Clin Interv Aging, 2013, 8: 809-815.
- [35] El-Tantawy W H, Haleem E N. Therapeutic effects of stem cell on hyperglycemia, hyperlipidemia, and oxidative stress in alloxan-treated rats [J]. Mol Cell Biochem, 2014, 391: 193-200.
- [36] Radwan S M, Ghoneim D, Salem M, et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells protect against amiodarone-induced lung injury in rats [J]. Appl Biochem Biotechnol, 2020. Doi: 10.1007/s12010-020-03227-8.
- [37] Mahmoudi T, Abdolmohammadi K, Bashiri H, et al. Hydrogen peroxide preconditioning promotes protective effects of umbilical cord vein mesenchymal stem cells in experimental pulmonary fibrosis [J]. Adv Pharm Bull, 2020, 10: 72-80.
- [38] Loy H, Kuok D I T, Hui K P Y, et al. Therapeutic implications of human umbilical cord mesenchymal stromal cells in attenuating influenza A (H5N1) virus-associated acute lung injury [J]. J Infect Dis, 2019, 219: 186-196.
- [39] Mei S H, McCarter S D, Deng Y, et al. Prevention of LPS-induced acute lung injury in mice by mesenchymal stem cells overexpressing angiopoietin 1 [J]. PLoS Med, 2007, 4: e269.
- [40] Curley G F, 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: 202-212.
- [41] Lee J W, Fang X, Krasnodembskaya A, et al. Concise review: Mesenchymal stem cells for acute lung injury: role of paracrine soluble factors [J]. Stem Cells, 2011, 29: 913-919.
- [42] El-Metwaly S, El-Senduny F F, El-Demerdash R S, et al. Mesenchymal stem cells alleviate hydrochloric acid-induced lung injury through suppression of inflammation, oxidative stress and apoptosis in comparison to moxifloxacin and sildenafil [J]. Heliyon, 2019, 5: e02710.
- [43] Feng Y, Wang L, Ma X, et al. Effect of hCMSCs and liraglutide combination in ALI through cAMP/PKA/ β -catenin signaling pathway [J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 2.
- [44] Nemeth K, Leelahavanichkul A, Yuen P S, et al. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E (2)-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production [J]. Nat Med, 2009, 15(1): 42-49.
- [45] 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.
- [46] Wilson J G, Liu K D, 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.
- [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: 39.
- [48] Simonson O E, 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: 1199-1213.
- [49] 刘薇薇. 脐带间充质干细胞治疗急性百草枯中毒致肺损伤临床观察 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2012, 11:

- 811-815.
- [50] Zhu B, Wang X, Li L. Human gut microbiome: the second genome of human body [J]. Protein Cell, 2010, 1: 718-725.
- [51] Ando Y, Inaba M, Sakaguchi Y, et al. Subcutaneous adipose tissue-derived stem cells facilitate colonic mucosal recovery from 2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)-induced colitis in rats [J]. Inflamm Bowel Dis, 2008, 14(6): 826-838.
- [52] Shi X, Chen Q, Wang F. Mesenchymal stem cells for the treatment of ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis of experimental and clinical studies [J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 266.
- [53] Hu J, Zhao G, Zhang L, et al. Safety and therapeutic effect of mesenchymal stem cell infusion on moderate to severe ulcerative colitis [J]. Exp Ther Med, 2016, 12(5): 2983-2989.
- [54] Fawzy S A, El-Din Abo-Elnou R K, Abd-El-Maksoud El-Deeb D F, et al. The possible role of mesenchymal stem cells therapy in the repair of experimentally induced colitis in male albino rats [J]. Int J Stem Cells, 2013, 6(2): 92-103.