

## 综述

## 干细胞治疗急性呼吸窘迫综合征的研究进展

颜佳扬, 冯 耘, 瞿介明

上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸和危重症医学科, 上海 200025

**[摘要]** 急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是多种因素损伤肺泡毛细血管屏障引起的危重症, 发病率和病死率均较高, 但目前缺乏有效的特异性治疗方法。大量研究证明干细胞可以通过多种途径减轻肺损伤。干细胞治疗作为新型生物治疗方法在 ARDS 动物模型上已经取得良好的疗效, 但是临床试验显示干细胞治疗效果并不理想。为了解决这一问题, 近年来提出了各种增强干细胞治疗效果的策略。该文主要就干细胞治疗 ARDS 的机制及增强其治疗效果的方法的研究进展进行综述。

**[关键词]** 急性呼吸窘迫综合征; 干细胞; 治疗

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.04.024 **[中图分类号]** R563.8 **[文献标志码]** A

## Research advances in stem cell-based therapies for acute respiratory distress syndrome

YAN Jia-yang, FENG Yun, QU Jie-ming

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

**[Abstract]** Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is caused by various factors which damage pulmonary alveolar capillary barrier. The morbidity and mortality are high, but there are no effective and specific treatments. A large number of studies have identified that stem cells can ameliorate lung injury in various ways. As novel biological therapy methods, stem cell-based therapies have achieved good results in ARDS preclinical models while clinical trials have shown that the therapeutic efficacy is unsatisfactory. Accordingly, several strategies have been explored to strengthen the therapeutic potential of stem cells. This article reviews research advances in stem cell-based therapies for ARDS and strategies to enhance the therapeutic potential of stem cells.

**[Key words]** acute respiratory distress syndrome (ARDS); stem cell; therapy

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是常见的呼吸系统危重症, 主要临床表现为呼吸困难和难治性低氧血症。影像学检查显示双肺片状或不对称浸润。病理检查可见弥漫性肺泡损伤, 尤其是微血管内皮细胞和肺泡上皮细胞广泛受损, 即肺泡毛细血管屏障通透性增强, 出现肺泡腔内炎症细胞和红细胞大量聚集、透明膜形成以及富含蛋白质的水肿液蓄积<sup>[1]</sup>。引起 ARDS 的因素非常多, 如脓毒血症、多发性创伤、大量输血、吸入性肺炎、肺挫伤和体外循环等, 其中脓毒血症和严重的肺部感染是临床上引起 ARDS 最主要的病因。

自 1967 年首次提出 ARDS 后, 对该疾病的探索从未中断。大量的研究成果让临床工作者更好地了解该疾病的发病机制, 并且为治疗方案提供指导性的意见; 但是, ARDS 的发病率和病死率一直居高不下<sup>[2]</sup>, 仍是重症患者主要的

死亡原因之一。统计资料<sup>[3]</sup>显示, 新型冠状病毒肺炎重症患者死亡率为 61.5%, 死亡患者中有 81% 发生过 ARDS。至今为止, ARDS 的治疗还停留在支持治疗层面上, 临床上可选择的治疗方法都有较大局限性。机械通气治疗使呼吸机相关性肺损伤 (ventilator induced lung injury, VILI) 发生风险升高, 而 VILI 反过来进一步激活炎症反应, 加重肺损伤<sup>[4-5]</sup>。体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 可以使肺“休息”, 但无法治疗 ARDS<sup>[6]</sup>。药物治疗如他汀类、阿司匹林、抗氧化剂、吸入性糖皮质激素、肺泡表面活性剂和其他抗炎药物等对于改善 ARDS 效果均不显著<sup>[7]</sup>。因此, 探索 ARDS 特异性治疗方法迫在眉睫。

近年来, 干细胞治疗作为一种新型的治疗方法受到广泛关注, 成为了医学领域中热门的研究方向。干细胞可以帮助受损肺组织结构和功能修复, 促进细胞再生, 调节免疫反应以及抑制炎症进展。大量研究证实干细胞

**[基金项目]** 上海交通大学医学院高水平地方高校创新团队(SSMU-ZDCX20181001)。

**[作者简介]** 颜佳扬 (1996—), 女, 博士生; 电子信箱: yjy19960816@163.com。

**[通信作者]** 瞿介明, 电子信箱: jmqu0906@163.com。

**[Funding Information]** Innovative Research Team of High-Level Local Universities in Shanghai (SSMU-ZDCX20181001)。

**[Corresponding Author]** QU Jie-ming, E-mail: jmqu0906@163.com。

**[网络首发]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2045.R.20210407.1419.026.html> (2021-04-07 17:04:35)。



对ARDS有良好的治疗作用,因此理论上说,干细胞治疗有望成为ARDS的一种理想治疗方案。

## 1 不同类型干细胞对ARDS的治疗效果

### 1.1 间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs)

MSCs是一种多能干细胞,是当前研究最广泛且进展最快的一种干细胞,具有很强的扩增能力和归巢特征,易于转染,具有低免疫原性。这些生物学特征使其成为细胞治疗的理想材料。

MSCs治疗ARDS的作用机制主要可以总结为2个方面。一方面, MSCs可以通过释放旁分泌因子、胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 以及转移线粒体来发挥治疗作用<sup>[8]</sup>。MSCs的旁分泌作用可以抑制炎症反应、调节免疫功能、促进血管形成、抑制纤维化、抑制细胞凋亡、杀菌以及增强组织修复能力<sup>[9]</sup>。值得一提的是, Li等<sup>[10]</sup>将MSCs与受损II型肺泡上皮细胞 (type II alveolar epithelia cells, AEC2) 共培养发现, MSCs可以通过旁分泌角化上皮生长因子 (keratinocyte growth factor, KGF) 上调Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶表达, 钠钾泵功能增强从而促进肺水清除。MSCs旁分泌的成纤维细胞生长因子-10 (fibroblast growth factor-10, FGF-10/KGF-2) 对于ARDS的治疗至关重要, KGF-2与AEC2表面的受体结合后启动增殖、抑制凋亡, 发挥保护肺泡上皮完整性、加快肺水清除、调节免疫和氧化应激、抑制纤维化以及促进损伤组织修复等作用。体内外实验都发现MSCs旁分泌肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 可以降低肺微血管内皮细胞通透性<sup>[11-12]</sup>。不仅如此, Lu等<sup>[13]</sup>研究发现MSCs还通过旁分泌HGF诱导成熟树突状细胞分化为调节性树突状细胞, 从而改善早期肺损伤。EVs包括外泌体、微囊泡 (microvesicles, MVs) 和凋亡小体<sup>[8]</sup>; 在MSCs的治疗作用方面, 主要研究了前两者。Xu等<sup>[14]</sup>发现MSCs来源的外泌体可以缓解光气诱导的肺损伤, 这可能与外泌体调节炎症反应、抑制基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 合成和提高肺表面活性物质相关蛋白C (surfactant-associated protein C, SP-C) 水平有关。瞿介明教授的研究团队<sup>[15]</sup>建立大肠杆菌内毒素诱导肺损伤的小鼠模型, 气管内给予小鼠MV, 结果显示小鼠肺内水肿情况明显好转, 炎症反应被抑制, 并发现MV中含有的血管生成素-1 (angiopoietin-1, Ang-1) 是其发挥治疗作用的关键。

另一方面, MSCs可迁移归巢至受损的肺组织并且分化为肺上皮细胞。Cai等<sup>[16]</sup>发现激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号

通路后, MSCs迁移并在损伤肺组织中滞留明显增加, 促进MSCs向AEC2分化, 小鼠模型的肺损伤情况显著好转, 认为MSCs的治疗作用与其在损伤组织定植和分化有关。但是, 有些研究发现MSCs移植后在肺内定植率低, 认为MSCs对于ARDS的治疗作用与定植分化无关。Gupta等<sup>[17]</sup>将MSCs注入到小鼠模型肺内, 结果显示外源性MSCs治疗方法可以减轻肺组织损伤, 提高小鼠存活率; 但是, 注入MSCs后24和48 h的定植率均<5%, 也没有观察到MSCs在肺实质内形成细胞簇。因此, 关于这方面的机制还存在争议, 需要更多实验进一步验证和探索。

MSCs最早是从骨髓中分离出来的。但是, 除了骨髓之外, 它还存在于多种组织中, 如脂肪、胎盘、脐带血等, 近年来还在一些非造血器官如肺、胰腺等中分离到。研究发现, 其他组织来源的MSCs也可以产生与骨髓来源的MSCs (bone marrow-derived MSCs, BMSCs) 相似的治疗作用。Mao等<sup>[18]</sup>在铜绿假单胞菌肺炎小鼠模型上发现, 脂肪组织来源的MSCs (adipose tissue-derived MSCs, ASCs) 可以通过抑制前列腺素E2的产生来减轻肺组织的损伤。Zhu等<sup>[19]</sup>发现脐带来源的MSCs (umbilical cord-derived MSCs, UCMSCs) 可以通过旁分泌作用和免疫调节来减轻脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的肺损伤。Ji等<sup>[20]</sup>在茶诱导呼吸道损伤动物模型上发现, 绒毛膜来源的MSCs (chorionic villi-derived MSCs, CMSCs) 可以归巢定植在损伤部位并且促进呼吸道上皮修复, 但是其能力不如BMSCs。除了CMSCs之外, 还发现肺内源性MSCs (lung-resident MSCs, LR-MSCs) 可以抑制炎症反应以及调节Treg和Th17细胞之间的平衡, 从而促进损伤肺组织的修复<sup>[21]</sup>。考虑到实际应用中BMSCs获取途径复杂, 对个体造成的创伤大, 因此这些MSCs也可以作为干细胞治疗强有力的候选, 但它们的治疗机制和效果还需要进一步探究。

### 1.2 其他类型干细胞

近年来, 有研究证实内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs)、胚胎干细胞 (embryonic stem cells, ESCs) 以及诱导多功能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPSCs) 对包括ARDS在内的多种疾病有治疗潜力; 但是, 当前这3种干细胞移植治疗技术仍停留在早期水平, 想要将其应用在临床上困难重重。

有学者<sup>[22]</sup>认为LR-MSCs在替换和修复损伤肺组织时有优势, 相较于其他类型干细胞而言, 可能更适合治疗肺部疾病。除了LR-MSCs以外, 值得一提的是,

Kumar等<sup>[23]</sup>发现在支气管基底层存在一群表达p63和keratin 5的远端气道干细胞(distal airway stem cells, DASCs),体外实验证明这群细胞与H1N1流感病毒感染引起肺组织损伤后的修复有关。Zuo等<sup>[24]</sup>进一步建立了流感病毒感染的小鼠模型,发现肺内固有的DASC<sup>p63/Kir5</sup>扩增并且聚集到发生炎症反应的肺间质组织中的新生肺泡内;选择性去除DASC<sup>p63/Kir5</sup>后,肺组织修复受到抑制并且肺功能无法恢复正常;将外源性DASC<sup>p63/Kir5</sup>移植到受损肺组织后,观察到其可以分化成I、II型肺泡上皮细胞和细支气管分泌细胞,从而发挥保护组织和促进修复的作用。可以看出,DASC<sup>p63/Kir5</sup>为干细胞治疗肺损伤提供了又一条可行的途径。

## 2 干细胞治疗在临床上应用的限制

当前有不少已经完成或者正在开展的相关临床试验。Wilson等<sup>[25]</sup>为9例病情中度或重度的ARDS患者静脉输注BMSCs后,未观察到与治疗相关的不良事件发生。刘薇薇等<sup>[26]</sup>将13例急性百草枯中毒导致肺损伤的患者分为观察组(5例)和对照组(8例),所有患者均给予常规治疗,观察组患者同时给予静脉输注UCMSCs的治疗;结果显示观察组患者肺部损伤情况明显改善,3年内5例患者全部生存,在治疗期间未见不良反应。

然而,有的临床试验结果显示MSCs治疗效果并不理想,使用MSCs治疗的处理组与对照组相比,28 d死亡率反而更高,但组间差异无统计学意义<sup>[27]</sup>。在临床应用中,外源性干细胞迁移到损伤肺组织的数量少、在肺组织中存活率低<sup>[9]</sup>、肺组织微环境对于干细胞功能影响大等问题都会限制干细胞治疗效果<sup>[28]</sup>。因此,如何提高干细胞的治疗效果,成为了研究的新热点。

## 3 改善干细胞治疗ARDS效果的方法

### 3.1 基因修饰

大量研究从各种角度出发,提出了多种策略来提高干细胞治疗效果。其中,运用基因工程技术对干细胞基因进行修饰的方法受到了很多关注,这种方法可以克服干细胞或基因单独治疗的一些局限性。在体外,将已知对ARDS产生有益功能的目的基因转移入干细胞,使干细胞携带目的基因定向运载至损伤的肺组织,目的基因在肺组织内选择性、持久性地表达,可增强干细胞归巢定植、抗炎、抗氧化、免疫调节、抗凋亡、促进上皮和内皮细胞修复、杀菌等功能。

就MSCs而言,Xu等<sup>[29]</sup>研究发现血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)与MSCs细胞膜表面的血管紧张素2型受体(Ang II type 2 receptor, AT2R)结合后可以促进MSCs向受损肺组织迁移;因此,构建高表达AT2R的BMSCs,通过与普通BMSCs比较,观察到高表达AT2R的BMSCs向损伤肺组织迁移的能力明显更强。Yang等<sup>[30]</sup>发现,趋化性细胞因子受体4(chemotaxis cytokine receptor 4, CXCR4)基因修饰的BMSCs可以促进干细胞归巢定植,抑制炎症反应,从而减轻肺损伤。Han等<sup>[31]</sup>发现,高表达前列腺素E2(E-prostanoid 2, EP2)受体的BMSCs不仅可以提高干细胞迁移能力,还可以改善肺组织的炎症反应和血管通透性;但是与普通BMSCs相比,小鼠生存率并没有显著差异。Min等<sup>[32]</sup>发现,携带血管紧张素转换酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)基因的UCMSCs可以明显改善博来霉素诱导的小鼠模型肺部损伤情况,减轻受损肺组织炎症反应、氧化应激和纤维化程度。Zhang等<sup>[33]</sup>发现转染*Nrf2*基因的羊膜MSCs(amniotic MSCs, AMSCs)抗炎、抗纤维化作用增强,干细胞活力和移植存活率也增高。此外,*HGF*、*KGF*、*Ang-1*、血红蛋白氧合酶(heme oxygenase-1, *HO-1*)、白介素-10(interleukin-10, *IL-10*)等基因修饰MSCs也均被证实可以提高干细胞的治疗效果<sup>[9]</sup>。

除了MSCs外,近年来发现的DASCs也受到许多关注。Zhou等<sup>[34]</sup>通过慢病毒载体将LL-37基因转入小鼠DASCs(mouse DASCs, mDASCs)中,获得可以稳定且持续表达LL-37抗菌肽的干细胞株(LL-37-mDASCs),其所释放的LL-37抗菌肽能显著抑制细菌生长;在铜绿假单胞菌感染小鼠模型上,接受了改良肺干细胞移植的肺组织能够有效地抑制细菌感染,其肺功能恢复效率远高于普通对照组小鼠。通过进一步研究,从人肺中分离得到人DASCs(human DASCs, hDASCs),建立内源性表达LL-37抗菌肽的干细胞株(LL-37-hDASCs),运用组织工程技术将其种植到脱细胞化处理的大鼠肺上皮细胞外基质,初步再生出兼具呼吸功能和抗菌功能的肺泡结构雏形。该研究对于肺干细胞再生医学临床转化具有重要意义。

### 3.2 药物联合干细胞治疗

基因修饰干细胞一般采用效率较高的病毒转染法,但是使用病毒转染干细胞存在致癌风险,降低了干细胞治疗的安全性。虽然作为载体的病毒经过特殊处理,但是仍然可能激活体内的特异性免疫,影响干细胞的治疗



效果。基因修饰干细胞过程复杂、对技术要求高、花费时间长,因此部分研究是从药物联合干细胞治疗角度进行的。

有研究<sup>[35]</sup>表明,胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 及其类似物通过与 GLP-1 受体 (GLP-1 receptor, GLP-1R) 结合,激活细胞内数条信号通路,可以发挥抑制炎症、抑制肺纤维化等作用。Feng 等<sup>[36]</sup>将利拉鲁肽 (GLP-1R 激动剂) 与 CMSCs 共同处理 LPS 诱导的肺损伤小鼠,发现利拉鲁肽与 GLP-1R 结合后激活 cAMP/PKA/β-catenin 信号通路,从而促进干细胞增殖和旁分泌,研究结果显示两者联合治疗比单独治疗效果显著。FTY720 在临床上用于治疗多发性硬化,是磷脂酰鞘氨醇 (sphingosine-1-phosphate, S1P) 的类似物。Zhang 等<sup>[37]</sup>建立 LPS 诱导肺损伤的小鼠模型,发现相较于单独使用 UCMSCs 或 FTY720,两者共同使用可以更好地恢复肺组织功能,改善损伤情况。Chen 等<sup>[38]</sup>将 ASCs 与预激活的、分散且发生形变的血小板联合应用于脓毒血症引起的 ARDS 大鼠,发现两者联合治疗效果更佳。

### 3.3 其他策略

除了基因修饰和药物联合以外,可以优化干细胞治疗 ARDS 的策略还有预处理干细胞、选择传代培养不超

过 5 代的干细胞、调节肺部微环境等。Liu 等<sup>[39]</sup>建立肺缺血再灌注损伤的大鼠模型,发现缺氧预处理后的 MSCs 能够更快地迁移到损伤肺组织,具有更强的抗氧化、抗炎和抗凋亡能力。使用 ARDS 患者的血清、N-乙酰半胱氨酸、转化生长因子-β1 等进行预处理后,也观察到干细胞治疗效果增强。有研究<sup>[40]</sup>发现低剂量 LPS 预处理 UCMSCs 可以抑制高剂量 LPS 引起的细胞凋亡作用,这为探究低剂量 LPS 预处理是否可以强化干细胞治疗作用提供了思路。

## 4 结语

ARDS 的发病率和病死率较高,干细胞治疗为其带来了希望。这种新型治疗方法在动物实验中已经取得良好的疗效,具有很好的发展前景。然而,干细胞治疗 ARDS 的机制复杂,对其作用的了解不甚清楚,而且相关临床试验显示干细胞移植存在定植率低、治疗效果不佳的问题。虽然近些年来已经证实基因修饰、药物联合、缺氧预处理等措施可以有效提高干细胞治疗效果,特别是在基因修饰 DASCs 方面取得的成果为干细胞临床转化提供了很大帮助,但是,干细胞治疗应用于临床这个目标任重道远,还需要进一步探索。

## 参·考·文·献

- [1] Fanelli V, Ranieri VM. Mechanisms and clinical consequences of acute lung injury[J]. Ann Am Thorac Soc, 2015, 12 Suppl 1: S3-S8.
- [2] Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries[J]. JAMA, 2016, 315(8): 788-800.
- [3] Yang XB, Yu Y, Xu JQ, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(5): 475-481.
- [4] Curley GF, Laffey JG, Zhang HB, et al. Biotrauma and ventilator-induced lung injury: clinical implications[J]. Chest, 2016, 150(5): 1109-1117.
- [5] Albert RK, Smith B, Perlman CE, et al. Is progression of pulmonary fibrosis due to ventilation-induced lung injury? [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(2): 140-151.
- [6] Combes A, Pesenti A, Ranieri VM. Fifty years of research in ARDS. Is extracorporeal circulation the future of acute respiratory distress syndrome management? [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(9): 1161-1170.
- [7] Shaw TD, McAuley DF, O'Kane CM. Emerging drugs for treating the acute respiratory distress syndrome[J]. Expert Opin Emerg Drugs, 2019, 24(1): 29-41.
- [8] Liu A, Zhang XW, He H, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stem/stromal cell-derived secretome and vesicles for lung injury and disease[J]. Expert Opin Biol Ther, 2020, 20(2): 125-140.
- [9] Han JB, Li YM, Li YY. Strategies to enhance mesenchymal stem cell-based therapies for acute respiratory distress syndrome[J]. Stem Cells Int, 2019, 2019: 5432134.
- [10] Li JW, Wu X. Mesenchymal stem cells ameliorate LPS-induced acute lung injury through KGF promoting alveolar fluid clearance of alveolar type II cells[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015, 19(13): 2368-2378.
- [11] Hu SL, Li JZ, Xu XP, et al. The hepatocyte growth factor-expressing character is required for mesenchymal stem cells to protect the lung injured by lipopolysaccharide *in vivo* [J]. Stem Cell Res Ther, 2016, 7(1): 1-13.
- [12] 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): 1-14.
- [13] Lu ZH, Chang W, Meng SS, 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.
- [14] Xu N, Shao Y, Ye KL, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate phosgene-induced acute lung injury in rats[J]. Inhal Toxicol, 2019, 31(2): 52-60.
- [15] Tang XD, Shi L, Monsel A, et al. Mesenchymal stem cell microvesicles attenuate acute lung injury in mice partly mediated by *Ang-1* mRNA[J]. Stem Cells Dayt Ohio, 2017, 35(7): 1849-1859.
- [16] Cai SX, Liu AR, Chen S, et al. Activation of Wnt/β-catenin signalling promotes mesenchymal stem cells to repair injured alveolar epithelium induced by lipopolysaccharide in mice[J]. Stem Cell Res Ther, 2015, 6: 65.
- [17] Gupta N, Su X, Popov BV, et al. Intrapulmonary delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves survival and attenuates endotoxin-induced acute lung injury in mice[J]. J Immunol, 2007, 179(3): 1855-1863.
- [18] Mao YX, Xu JF, Seeley EJ, et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells attenuate pulmonary infection caused by *Pseudomonas aeruginosa* *via* inhibiting overproduction of prostaglandin E2[J]. Stem Cells Dayt Ohio, 2015, 33(7): 2331-2342.
- [19] Zhu H, Xiong Y, Xia YQ, et al. Therapeutic effects of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in acute lung injury mice[J]. Sci Rep, 2017, 7: 39889.
- [20] Ji SM, Wu CM, Tong L, et al. Better therapeutic potential of bone marrow-derived mesenchymal stem cells compared with chorionic villi-derived mesenchymal stem cells in airway injury model[J]. Regen Med, 2019, 14



- (3): 165-177.
- [21] Wang LL, Shi M, Tong L, et al. Lung-resident mesenchymal stem cells promote repair of LPS-induced acute lung injury *via* regulating the balance of regulatory T cells and Th17 cells[J]. *Inflammation*, 2019, 42(1): 199-210.
- [22] Horie S, Masterson C, Devaney J, et al. Stem cell therapy for acute respiratory distress syndrome: a promising future?[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2016, 22(1): 14-20.
- [23] Kumar PA, Hu Y, Yamamoto Y, et al. Distal airway stem cells yield alveoli *in vitro* and during lung regeneration following H1N1 influenza infection[J]. *Cell*, 2011, 147(3): 525-538.
- [24] Zuo W, Zhang T, Wu DZ, et al. p63<sup>+</sup>Krt5<sup>+</sup> distal airway stem cells are essential for lung regeneration[J]. *Nature*, 2015, 517(7536): 616-620.
- [25] Wilson JG, Liu KD, Zhuo HJ, et al. Mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of ARDS: a phase 1 clinical trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3(1): 24-32.
- [26] 刘薇薇, 余卫, 陈嘉楠, 等. 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, 30(11): 811-815.
- [27] Matthay MA, Calfee CS, Zhuo HJ, et al. Treatment with allogeneic mesenchymal stromal cells for moderate to severe acute respiratory distress syndrome (START study): a randomised phase 2a safety trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(2): 154-162.
- [28] Islam D, Huang YB, Fanelli V, et al. Identification and modulation of microenvironment is crucial for effective mesenchymal stromal cell therapy in acute lung injury[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(10): 1214-1224.
- [29] Xu XP, Huang LL, Hu SL, et al. Genetic modification of mesenchymal stem cells overexpressing angiotensin II type 2 receptor increases cell migration to injured lung in LPS-induced acute lung injury mice[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2018, 7(10): 721-730.
- [30] 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.
- [31] Han JB, Lu XM, Zou LJ, et al. E-prostanoid 2 receptor overexpression promotes mesenchymal stem cell attenuated lung injury[J]. *Hum Gene Ther*, 2016, 27(8): 621-630.
- [32] Min F, Gao FY, Li Q, et al. Therapeutic effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells modified by angiotensin-converting enzyme 2 gene on bleomycin-induced lung fibrosis injury[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(4): 2387-2396.
- [33] Zhang SQ, Jiang W, Ma LJ, et al. Nrf2 transfection enhances the efficacy of human amniotic mesenchymal stem cells to repair lung injury induced by lipopolysaccharide[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(2): 1627-1636.
- [34] Zhou YQ, Shi Y, Yang L, et al. Genetically engineered distal airway stem cell transplantation protects mice from pulmonary infection[J]. *EMBO Mol Med*, 2020, 12(1): e10233.
- [35] Buldak Ł, Machnik G, Buldak RJ, et al. Exenatide (a GLP-1 agonist) expresses anti-inflammatory properties in cultured human monocytes/macrophages in a protein kinase A and B/Akt manner[J]. *Pharmacol Rep*, 2016, 68(2): 329-337.
- [36] Feng Y, Wang LL, Ma XY, 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.
- [37] Zhang ZL, Li WF, Heng ZZ, et al. Combination therapy of human umbilical cord mesenchymal stem cells and FTY720 attenuates acute lung injury induced by lipopolysaccharide in a murine model[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(44): 77407-77414.
- [38] Chen C, Chen Y, Sung P, et al. Effective protection against acute respiratory distress syndrome/sepsis injury by combined adipose-derived mesenchymal stem cells and preactivated disaggregated platelets[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(47): 82415-82429.
- [39] Liu YY, Chiang CH, Hung SC, et al. Hypoxia-preconditioned mesenchymal stem cells ameliorate ischemia/reperfusion-induced lung injury[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0187637.
- [40] Hou YS, Liu LY, Chai JK, et al. Lipopolysaccharide pretreatment inhibits LPS-induced human umbilical cord mesenchymal stem cell apoptosis *via* upregulating the expression of cellular FLICE-inhibitory protein[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(2): 2521-2528.

[收稿日期] 2020-03-10

[本文编辑] 吴 洋

