·综述·

间充质干细胞治疗 ALI 的研究进展

周焕平 刘美云 吕欣

200433 上海，同济大学附属肺科医院麻醉科

通讯作者：吕欣，Email：xinlvg@126.com

DOI：10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.11.017

【摘要】 急性肺损伤（ALI）是一种临床常见的危重病症，其发展到严重阶段为急性呼吸窘迫综合征（ARDS），患者发病急，病死率高，目前尚无有效的治疗方法，是亟待解决的医学难题之一。基于许多临床预试验结果证实，间充质干细胞（MSCs）作为 ALI 的有效治疗策略具有很大的应用前景，目前对 MSCs 治疗作用的研究从现象逐渐深入到分子机制，并不断取得新成果，临床试验也开始有了突破性的进展。然而，对于 MSCs 在临床中的具体应用方法和风险，特别是医源性肿瘤形成风险等仍未解决。本文针对近年来在 MSCs 治疗 ALI 的作用机制方面取得的突破性进展和临床试验应用过程中存在的主要问题进行综述，以探讨 MSCs 治疗 ALI 的可行性和未来努力方向，从而促进 ALI 的有效治疗。

【关键词】 肺损伤，急性； 急性呼吸窘迫综合征； 间充质干细胞； 治疗

基金项目：国家自然科学基金（81671947）

Research progress of mesenchymal stem cells in the treatment of ALI *Zhou Huanping, Liu Meiyun, Lyu Xin*

Department of Anesthesiology, the Affiliated Pulmonary Hospital of Tongji University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Lyu Xin, Email: xinlvg@126.com

【Abstract】 Acute lung injury (ALI) is one of the most common clinical critical illnesses. Its severe stage is acute respiratory distress syndrome (ARDS), characterized by rapid onset and high mortality. There is no effective treatment. Based on many preclinical studies, mesenchymal stem cells (MSCs) have great potential as a therapeutic strategy for ALI, clinical trials are underway, and studies on the therapeutic effects of MSCs progressively deep into the molecular mechanism and continue to make new progress. However, the use of MSCs, their specific methods and risks, especially on the risk of iatrogenic tumor formation remains unresolved. In this paper, we reviewed the main problems in the application of MSCs in the treatment of ALI and the main problems in the application of MSCs in order to explore the feasibility and future direction of MSCs in the treatment of ALI.

【Key words】 Acute lung injury; Acute respiratory distress syndrome; Mesenchymal stem cell; Therapy

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81671947)

急性肺损伤（ALI）是各种直接（肺内）和间接（肺外）致伤因素造成肺泡上皮细胞及毛细血管内皮细胞损伤，引起弥漫性肺间质及肺泡水肿，导致的急性低氧性呼吸功能不全，其发展至严重阶段〔氧合指数（PaO_2/FiO_2）<200 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa）〕被称为急性呼吸窘迫综合征（ARDS）。目前针对 ALI/ARDS 治疗仍以控制感染、营养液体管理、俯卧位及机械通气支持等常规治疗为主，但治疗效果未取得突破性进展。2016 年 *JAMA* 发表的流行病学研究表明，全球 ALI/ARDS 病死率依然居高不下，危重患者的病死率高达 46.1%[1]。Riviello 等[2]对 ARDS 治疗与结局研究的调查表明，ALI/ARDS 的治疗过程漫长，预后差，费用高。因此，寻找 ALI/ARDS 的有效治疗方法是目前亟待解决的医学难题。

间充质干细胞（MSCs）是一种起源于中胚层且来源广泛、具备多分化潜能的成体干细胞，具有高扩增、低免疫原性、基因稳定性良好、取材方便、易于培养且不涉及道德伦理方面问题等优势，在组织工程、干细胞治疗和再生医学研究中广泛应用[3-5]。早期在肺损伤模型中发现，MSCs 能够通过抗炎及组织修复作用有效缓解肺损伤[6]，给 ALI/ARDS 的治疗带来了希望。10 多年来，大量研究主要集中于 MSCs 治疗的作用机制，从表观现象逐渐深入到具体的分子机制及信号通路。近两年研究者们逐渐发现并证明了 MSCs 的多重效应机制，使其作用机制整体化、具体化，为未来 MSCs 的临床应用提供了理论及实践指导。然而，针对 MSCs 临床应用安全性的争议一直未得到解决，也限制了 MSCs 的研究仍停留于临床预试验阶段，且临床预试验尚无统一标准，MSCs 应用于临床治疗仍面临巨大挑战。现就上述 MSCs 的多重效应机制及面临的挑战进行综述。

1 MSCs 的多重效应机制

MSCs 在 ALI 的多种体内/外模型中均表现出有效的治疗效应，不仅可以减少细菌性肺炎和缺血/再灌注（I/R）损伤，还可促进呼吸机相关性肺损伤（VILI）的修复，减轻损伤后的炎症反应，增强宿主对细菌感染的反应能力。近年来研究表明，MSCs 可能通过细胞相互作用的依赖性，以及由可溶性分泌产物和源自细胞的微泡/分泌体（又称外来体）两者产生的旁分泌依赖性等多重效应机制发挥其治疗作用[7]。

1.1 MSCs 的抗炎免疫调控作用：早期研究显示，MSCs 具有免疫调节作用，可抑制 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞增殖[8]，阻止树突细胞（DCs）的激活及分泌[9]，阻断自然杀伤细胞

（NK 细胞）介导的免疫信号通路[10]，进而抑制免疫反应，发挥免疫重建的功能，缓解 ALI 的炎症进程。Gupta 等[6]在移植 MSCs 的大鼠支气管肺泡灌洗液（BALF）中发现，炎性因子巨噬细胞炎性蛋白 -2（MIP-2）和肿瘤坏死因子 -α（TNF-α）水平降低，白细胞介素 -10（IL-10）水平升高，肺损伤明显改善。分析多项研究结果发现，在各种肺损伤模型中 MSCs 一方面能够减少促炎因子的释放，如 IL-1、IL-6、γ- 干扰素（IFN-γ）、TNF-α、MIP-2 等[11]，下调促炎反应；另一方面还能够上调抗炎细胞因子，如 IL-10、IL-13 等，从而抑制 ALI/ARDS 的炎症反应失衡，有效减轻肺损伤[12-13]。近年来，针对上述现象，在综合分析及实验论证的基础上，许多研究者利用分子生物学技术提出 MSCs 可能主要通过分泌可溶性细胞因子发挥抗炎和免疫调节作用。Liu 等[14]研究显示，在博莱霉素诱导的小鼠肺纤维化模型中，转化生长因子 -β1（TGF-β1）分泌水平高的 MSCs 抗纤维化效果更显著。MSCs 通过调节 TGF-β1 下游信号的转导，诱导 IL-6、信号转导蛋白和转录激活物 3（STAT3）活化，上调调节性 T 细胞（Treg）数量，促进抗纤维化因子干扰素诱导蛋白 -10（IP-10）的生成，并减少促炎趋化因子的产生，从而发挥抗炎抗纤维化作用。孙宏等[15]研究表明，TGF-β1 还可通过 TGF-β/Smad 信号通路调控辅助性 T 细胞 17（Th17）/Treg 的免疫失衡，从而起到抑制肺损伤炎症反应的作用。Yang 等[16]研究显示，MSCs 释放的血管内皮生长因子（VEGF）可以恢复肺毛细血管渗透性，抑制肺血管内皮细胞凋亡，促进 VE 钙黏素的恢复，减少促炎因子的产生，从而控制炎症，对于治疗肺损伤有重要作用。还有研究者发现肝细胞生长因子（HGF）也可降低肺微血管渗透性。Chen 等[17]利用 HGF 基因修饰的 MSCs 治疗肺损伤后发现，肺湿 / 干重（W/D）比值降低，动脉血氧分压（PaO_2）升高，超氧化物歧化酶（SOD）表达增加，抗炎因子 IL-10 水平升高，从而起到控制炎症、保护肺组织的作用。此外，Martire 等[18]研究表明，MSCs 还可通过分泌可溶性肿瘤坏死因子受体Ⅰ（sTNFRⅠ）来参与局部抗炎作用，在抗炎、保护肺组织中起到重要作用。还有研究表明，MSCs 可以通过抑制 Toll 样受体（TLR2、TLR3、TLR4）介导的丝裂素活化蛋白激酶（MAPK）和核转录因子 -κB（NF-κB）信号通路，下调促炎因子 IFNs、TNF-α、IL-6 和 IL-1β，上调抗炎因子 IL-10，从而达到抑制炎症反应的作用[19-20]。另有研究表明，MSCs 可通过分泌膜联蛋白 A1 促进胰岛素的产生，从而改善胰岛细胞移植效果[21]。

1.2 MSCs 的组织细胞修复作用：早期应用小鼠骨髓 MSCs 治疗博莱霉素诱导的 ALI 小鼠实验显示，MSCs 可定位于受损的肺组织且呈现肺细胞表型，称为归巢；MSCs 还可减少小鼠受损肺组织的炎性因子和胶原沉积，并触发修复性生长因子[22-23]。研究者在进一步的研究中更全面地发现，MSCs 治疗可显著减少肺泡水肿、渗出和肺部炎症，增加 PaO_2，降低肺 W/D 比值、总蛋白水平及 BALF 中的总细胞和中性粒细胞数量，从而达到修复和保护肺组织的作用[24-25]。近年来有研究证实，MSCs 主要通过旁分泌机制及细胞间的相互作用实现归巢定植、抗炎抗氧化应激反应和抗细胞凋亡，从而修复受损肺组织[26]；还有研究表明，MSCs 移植入体内后可以分化成Ⅰ型、Ⅱ型肺泡上皮细胞（AECⅠ、AECⅡ）和肺血管内皮细胞，从而起到修复受损组织的作用[27]。在 MSCs 归巢定植方面也取得了新进展。Tong 等[28]在研究纤维母细胞生长因子 10（FGF-10）对肺损伤的保护作用时发现，FGF-10 可动员 MSCs 归巢，导致受损肺组织中 MSCs 含量增加。此外，Han 等[29]通过转染前列腺素 E_2 受体亚型（EP_2）至 MSCs 发现，EP_2 可诱导 MSCs 归巢至受损肺组织，改善肺部炎症和通透性。在抑制炎症反应、促进组织修复过程中，Li 等[30]研究证实，MSCs 可分泌角质细胞生长因子（KGF），通过 KGF 依赖性磷脂酰肌醇 -3 激酶（PI3K）、丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶（AKT）/ 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）信号通路减轻肺损伤。MSCs 的抗氧化应激及抗凋亡作用在治疗 ALI 中也起到了关键作用。Klein 等[31]研究证实，抗氧化酶 SOD1 作为 MSCs 的分泌因子，可清除活性氧簇（ROS），抑制氧化应激引起的组织损伤和细胞凋亡，从而增加肺泡表皮细胞对抗外界损伤的能力，起到对肺组织的保护作用。

另外，MSCs 修复受损肺组织还与自体吞噬有关。Zhou 和 You[32]研究显示，MSCs 可通过下调微小 RNA-142a-5p（miR-142a-5p）表达来阻止 miR-142a-5p 对自噬相关基因 Beclin-1 翻译的抑制作用，使 Beclin-1 增多，加强肺血管内皮细胞中 Beclin-1 介导的自噬，从而起到修复作用。Ghanta 等[33]通过敲除自噬蛋白微管相关蛋白 -1 轻链 3B（LC3B）和 Beclin 1 发现，MSCs 可以阻止氧化应激诱导的细胞死亡，从而发挥细胞保护作用。这一发现对 ALI 早期阶段应用 MSCs 减轻肺损伤具有重要的指导意义。

1.3 MSCs 的线粒体转移、外泌体分泌机制：有研究表明，MSCs 与其相邻细胞之间的相互作用可能是通过线粒体转移和分泌外泌体等作用机制实现的。Cho 等[34]通过实验证明，线粒体功能的重建主要是通过直接转移的方式，而不单纯是线粒体 DNA（mtDNA）的复制，但具体转移路径尚不清楚。Liu 等[35]进一步研究发现，线粒体通过形成纳米样通道结构转移线粒体，促进损伤的线粒体功能恢复，进而修复损伤的内皮细胞，起到修复损伤肺组织的作用。体内 / 外实验均表明，MSCs 可通过释放外泌体提高肾小管上皮细胞增殖和抗细胞凋亡的能力，还可以降低白细胞、中性粒细胞及 MIP-2 水平，从而减轻肺损伤[36]。

1.4 MSCs 作为细胞载体及联合其他药物放大治疗效应的治疗策略：近年来，研究者对通过分子生物学技术以 MSCs 作为细胞载体将治疗效应放大的方法也取得了一致的认可。研究表明，肺损伤时血浆和肺组织中血管生成素 -2（Ang-2）表达增加，从而参与肺损伤的病理过程[37]。因此，血管紧张素转化酶 2（ACE2）基因转染的 MSCs 有可能在一定程度上调节 Ang-2，从而降低肺微血管内皮通透性，减轻肺水肿，有效缓解肺损伤[38]。也有研究表明，β- 链蛋白（β-catenin）基因转染可以促进小鼠肺泡上皮细胞的修复[39]。上述机制和效果被广泛认可，并为以 MSCs 作为细胞载体治疗 ALI 提

供了宝贵的参考依据。目前研究者大多采用以 MSCs 为细胞载体的方法转染重要的信号分子，通过基因过表达和基因敲除探讨相关分子的效应及其机制，并制定相应的治疗策略。刘虹等[40]在转染 SOD 用于治疗百草枯引起的肺损伤时发现，可通过清除 ROS，抑制氧化应激引起的损伤和百草枯引起的细胞凋亡，从而提高肺泡表皮细胞对抗外界损伤的能力，有效治疗氧化应激诱导的肺损伤。吴优等[41]通过骨髓 MSCs 转染抗氧化基因核因子相关因子 2（Nrf2）也证实，MSCs 对肺损伤小鼠具有保护作用。

此外，有学者提出，MSCs 移植联合其他药物共同治疗 ALI 更安全有效。Zhang 等[42]研究证实，联合使用红细胞生成素（EPO）可增强 MSCs 的保护作用。也有研究者提出，在小鼠的急性移植物抗宿主病模型中应用 Treg 联合 MSCs 的过继转移可以促进内源性 Treg 再生，进而起到协同治疗作用，但其机制还不明确[43]。

2 面临的主要争议和问题

有关 MSCs 治疗 ALI 的研究仍在临床预试验阶段。尽管在不同 ALI 模型中外源性 MSCs 都不同程度地显示出有效的治疗作用，但将 MSCs 应用于临床仍存在一些问题[44]。争议最多的问题是：MSCs 移植入体内后是否存在基因突变，是否有致瘤性，在体内是否特异定向于受损组织。Wilson 等[45]最早报道 MSCs 应用于Ⅰ期临床试验，结果显示，在 9 例中度至重度 ARDS 患者中，单独静脉输注同种异体人骨髓 MSCs 的耐受性良好。目前正在进行针对 MSCs 治疗中度至重度 ARDS 的第二阶段测试，主要关注其安全性，由于选择的研究对象少且特殊，对于试验结果的准确性还需大数据进一步论证。此外，在临床预试验中发现，不同来源 MSCs 的效应不同，其研究结果也相差甚远[46-47]；不同活性 MSCs 也表现出不同的效应。有研究表明，凋亡的 MSCs 更具保护作用[48]，但这一结论还需进一步证实。很多研究者提出，MSCs 诱导分化的条件、方法及分选技术都缺乏明确的标准，影响研究结果，限制了 MSCs 的临床应用。另外，在临床预试验中，MSCs 的移植路径、时机和剂量也都会影响试验结果及其准确性，而目前尚缺乏统一的试验操作标准，也是 MSCs 应用于 ALI/ARDS 临床治疗前必须解决的问题。

3 结 语

综上，MSCs 在临床预试验阶段表现出显著的治疗效应，可以减缓肺损伤进程，促进损伤肺组织修复；临床试验阶段也有了新的进展，展现了 MSCs 作为 ALI/ARDS 治疗策略的广阔前景。而挑战与希望并存，对于 MSCs 在临床应用中面临的挑战和现阶段研究的局限性，还需要研究者继续深入研究和大数据分析论证。在基因组计划全面实施及分子生物学技术高速发展的今天，相信经过时间的推移和研究成果的逐渐积累，这些问题有望得到解决，作用机制更加深入准确，临床预试验及临床试验方案更加成熟标准，从而有助于推进 MSCs 的临床应用，成为治疗 ALI/ARDS 重要且有效的策略。

参考文献

[1] 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. DOI: 10.1001/jama.2016.0291.

[2] Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, et al. Hospital Incidence and Outcomes of the Acute Respiratory Distress Syndrome Using the Kigali Modification of the Berlin Definition [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193 (1): 52-59. DOI: 10.1164/rccm.201503-0584OC.

[3] Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease [J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8 (9): 726-736. DOI: 10.1038/nri2395.

[4] 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.

[5] 陈赟. 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. Research progress 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.

[6] Gupta N, Su X, Popov B, 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.

[7] Liang X, Ding Y, Zhang Y, et al. Paracrine mechanisms of mesenchymal stem cell-based therapy: current status and perspectives [J]. Cell Transplant, 2014, 23 (9): 1045-1059. DOI: 10.3727/096368913X667709.

[8] Augello A, Tasso R, Negrini SM, et al. Bone marrow mesenchymal progenitor cells inhibit lymphocyte proliferation by activation of the programmed death 1 pathway [J]. Eur J Immunol, 2005, 35 (5): 1482-1490. DOI: 10.1002/eji.200425405.

[9] Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses [J]. Blood, 2005, 105 (4): 1815-1822. DOI: 10.1182/blood-2004-04-1559.

[10] Spaggiari GM, Capobianco A, Becchetti S, et al. Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation [J]. Blood, 2006, 107 (4): 1484-1490. DOI: 10.1182/blood-2005-07-2775.

[11] 陈肖，梁欢，连洁，等. 骨髓间充质干细胞对创伤弧菌脓毒症肺损伤的保护作用 [J]. 中华危重病急救医学，2014, 26 (11): 821-826. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.11.011.
Chen X, Liang H, Lian J, et al. The protective effect of bone marrow mesenchymal stem cell on lung injury induced by vibrio vulnificus sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26 (11): 821-826. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.11.011.

[12] Chen J, Shao Y, Xu G, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells attenuate phosgene-induced acute lung injury in rats [J]. Inhal Toxicol, 2015, 27 (5): 254-261. DOI: 10.3109/08958378.2015.1037029.

[13] Moodley Y, Vaghjiani V, Chan J, et al. Anti-inflammatory effects of adult stem cells in sustained lung injury: a comparative study [J]. PLoS One, 2013, 8 (8): e69299. DOI: 10.1371/journal.pone.0069299.

[14] Liu M, Zeng X, Wang J, et al. Immunomodulation by mesenchymal stem cells in treating human autoimmune disease-associated lung fibrosis [J]. Stem Cell Res Ther, 2016, 7 (1): 63. DOI: 10.1186/s13287-016-0319-y.

[15] 孙宏，刘显东，吕迪宇，等. 转化生长因子-β/Smad 信号通路对急性肺损伤小鼠免疫平衡的影响 [J]. 中华危重病急救医学，2016, 28 (11): 967-972. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.11.004.
Sun H, Liu XD, Lyu DY, et al. Regulatory role of transforming growth factor-β/Smad pathway on immune imbalance in a mouse model of acute lung injury [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (11): 967-972. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.11.004.

[16] 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. DOI: 10.1155/2016/2347938.

[17] Chen S, Chen X, Wu X, et al. Hepatocyte growth factor-modified mesenchymal stem cells improve ischemia/reperfusion-induced

acute lung injury in rats [J]. Gene Ther, 2017, 24 (1): 3–11. DOI: 10.1038/gt.2016.64.
[18] Martire A, Bedada FB, Uchida S, et al. Mesenchymal stem cells attenuate inflammatory processes in the heart and lung via inhibition of TNF signaling [J]. Basic Res Cardiol, 2016, 111 (5): 54. DOI: 10.1007/s00395–016–0573–2.
[19] Li D, Pan X, Zhao J, et al. Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Suppress Acute Lung Injury Induced by Lipopolysaccharide Through Inhibiting the TLR2, 4/NF–κB Pathway in Rats with Multiple Trauma [J]. Shock, 2016, 45 (6): 641–646. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000548.
[20] Wang J, Qin Y, Mi X. The protective effects of bone marrow–derived mesenchymal stem cell (BMSC) on LPS–induced acute lung injury via TLR3–mediated IFNs, MAPK and NF–κB signaling pathways [J]. Biomed Pharmacother, 2016, 79: 176–187. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.02.037.
[21] 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.
Rackham CL, Vargas AE, Hawkes RG, et al. Annexin A1 is a key modulator of mesenchymal stromal cell–mediated improvements in islet function [J/CD]. Zhang BY, trans. Pract J Organ Transplant (Electronic Version), 2016, 4 (6): 344.
[22] Rojas M, Xu J, Woods CR, et al. Bone marrow–derived mesenchymal stem cells in repair of the injured lung [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2005, 33 (2): 145–152. DOI: 10.1165/rcmb.2004–0330OC.
[23] Ortiz LA, Gambelli F, McBride C, et al. Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100 (14): 8407–8411. DOI: 10.1073/pnas.1432929100.
[24] 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.
[25] 胡晓旻, 刘刚, 刘超, 等. 间充质干细胞缓解大鼠急性肺损伤的分子机制 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37 (15): 3664–3667. DOI: 10.3969/j.issn.1005–9202.2017.15.010.
Hu XM, Liu G, Liu C, et al. Molecular mechanism of mesenchymal stem cells in alleviating acute lung injury in rats [J]. Chin J Geriatr, 2017, 37 (15): 3664–3667. DOI: 10.3969/j.issn.1005–9202.2017.15.010.
[26] 胡淑玲, 刘艾然, 杨毅, 等. 间充质干细胞旁分泌机制在 ARDS 治疗中的研究进展 [J]. 中华医学杂志, 2015, 95 (19): 1544–1546. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376–2491.2015.19.026.
Hu SL, Liu AR, Yang Y, et al. Research progress of paracrine mechanism of mesenchymal stem cells in ARDS therapy [J]. Natl Med J China, 2015, 95 (19): 1544–1546. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376–2491.2015.19.026.
[27] Li JD. Directed differentiation of airway epithelial cells of human bone marrow mesenchymal stem cells [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2016, 44 (7): 1654–1658. DOI: 10.3109/21691401.2015.1070858.
[28] Tong L, Zhou J, Rong L, et al. Fibroblast Growth Factor–10 (FGF–10) Mobilizes Lung–resident Mesenchymal Stem Cells and Protects Against Acute Lung Injury [J]. Sci Rep, 2016, 6: 21642. DOI: 10.1038/srep21642.
[29] Han J, Lu X, Zou L, et al. E–Prostanoid 2 Receptor Overexpression Promotes Mesenchymal Stem Cell Attenuated Lung Injury [J]. Hum Gene Ther, 2016, 27 (8): 621–630. DOI: 10.1089/hum.2016.003.
[30] Li J, Huang S, Zhang J, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate inflammatory cytokine–induced impairment of AT–Ⅱ cells through a keratinocyte growth factor–dependent PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2016, 13 (5): 3755–3762. DOI: 10.3892/mmr.2016.5004.
[31] Klein D, Steens J, Wiesemann A, et al. Mesenchymal Stem Cell Therapy Protects Lungs from Radiation–Induced Endothelial Cell Loss by Restoring Superoxide Dismutase 1 Expression [J]. Antioxid Redox Signal, 2017, 26 (11): 563–582. DOI: 10.1089/ars.2016.6748.
[32] Zhou Z, You Z. Mesenchymal Stem Cells Alleviate LPS–Induced Acute Lung Injury in Mice by MiR–142a–5p–Controlled Pulmonary Endothelial Cell Autophagy [J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 38 (1): 258–266. DOI: 10.1159/000438627.
[33] Ghanta S, Tsoyi K, Liu X, et al. Mesenchymal Stromal Cells Deficient in Autophagy Proteins Are Susceptible to Oxidative Injury and Mitochondrial Dysfunction [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2017, 56 (3): 300–309. DOI: 10.1165/rcmb.2016–0061OC.
[34] Cho YM, Kim JH, Kim M, et al. Mesenchymal stem cells transfer mitochondria to the cells with virtually no mitochondrial function but not with pathogenic mtDNA mutations [J]. PLoS One, 2012, 7 (3): e32778. DOI: 10.1371/journal.pone.0032778.
[35] Liu K, Ji K, Guo L, et al. Mesenchymal stem cells rescue injured endothelial cells in an *in vitro* ischemia–reperfusion model via tunneling nanotube like structure–mediated mitochondrial transfer [J]. Microvasc Res, 2014, 92: 10–18. DOI: 10.1016/j.mvr.2014.01.008.
[36] 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.
[37] 龚艳杰, 魏明, 涂玲, 等. 输血相关急性肺损伤对大鼠血浆和肺组织血管生成素 –2 表达的影响 [J]. 实用检验医师杂志, 2016, 8 (3): 175–180. DOI: 10.3969/j.issn.1674–7151.2016.03.015.
Gong YJ, Wei M, Tu L, et al. Expression of angiopoietin–2 in plasma and lung tissue of rats with transfusion–related acute lung injury [J]. Chin J Clin Pathol, 2016, 8 (3): 175–180. DOI: 10.3969/j.issn.1674–7151.2016.03.015.
[38] Singh N, Joshi S, Guo L, et al. ACE2/Ang–(1–7)/Mas axis stimulates vascular repair–relevant functions of $CD34^+$ cells [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2015, 309 (10): H1697–1707. DOI: 10.1152/ajpheart.00854.2014.
[39] Wang W, Zhong W, Yuan J, et al. Involvement of Wnt/β–catenin signaling in the mesenchymal stem cells promote metastatic growth and chemoresistance of cholangiocarcinoma [J]. Oncotarget, 2015, 6 (39): 42276–42289. DOI: 10.18632/oncotarget.5514.
[40] 刘虹, 丁颖威, 侯跃辉, 等. 携带 SOD 基因的骨髓间充质干细胞对小鼠百草枯肺损伤的保护作用 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2016, 34 (1): 1–7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001–9391.2016.01.001.
Liu H, Ding YW, Hou YH, et al. The protective effect of bone marrow mesenchymal stem cells carrying antioxidant gene superoxide dismutase on paraquat lung injury in mice [J]. Chin J Ind Hyg Occup Dis, 2016, 34 (1): 1–7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001–9391.2016.01.001.
[41] 吴优, 刘虹, 丁颖威, 等. 抗氧化基因核因子 E2 相关因子 2 对百草枯中毒肺损伤小鼠的保护作用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23 (1): 36–41. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2016.01.010.
Wu Y, Liu H, Ding YW, et al. The protective effect of anti–oxidant gene nuclear factor erythroid 2–related factor 2 on paraquat induced lung injury in mice [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2016, 23 (1): 36–41. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2016.01.010.
[42] Zhang ZH, Pan YY, Jing RS, et al. Protective effects of BMSCs in combination with erythropoietin in bronchopulmonary dysplasia–induced lung injury [J]. Mol Med Rep, 2016, 14 (2): 1302–1308. DOI: 10.3892/mmr.2016.5378.
[43] Lee ES, Lim JY, Im KI, et al. 在急性移植物抗宿主病的鼠类动物模型中应用调节性 T 细胞联合间充质干细胞的过继转移可以促进内源性调节性 T 细胞的再生 [J/CD]. 刘凯, 译. 实用器官移植电子杂志, 2016, 4 (2): 120.
Lee ES, Lim JY, Im KI, et al. Adoptive transfer of treg cells combined with mesenchymal stem cells facilitates repopulation of endogenous treg cells in a murine acute GVHD model [J/CD]. Liu K, trans. Pract J Organ Transplant (Electronic Version), 2016, 4 (2): 120.
[44] Liu X, Fang Q, Kim H. Preclinical Studies of Mesenchymal Stem Cell (MSC) Administration in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Systematic Review and Meta–Analysis [J]. PLoS One, 2016, 11 (6): e0157099. DOI: 10.1371/journal.pone.0157099.
[45] 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. DOI: 10.1016/S2213–2600(14)70291–7.
[46] 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. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.05.034.
[47] Ma C, Guo Y, Liu H, et al. Isolation and biological characterization of a novel type of pulmonary mesenchymal stem cells derived from Wuzhishan miniature pig embryo [J]. Cell Biol Int, 2016, 40 (10): 1041–1049. DOI: 10.1002/cbin.10643.
[48] Liu FB, Lin Q, Liu ZW. A study on the role of apoptotic human umbilical cord mesenchymal stem cells in bleomycin–induced acute lung injury in rat models [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20 (5): 969–982.

（收稿日期：2017–02–15）