

人脐带间充质干细胞治疗重度烧伤后 ALI 的展望

王宇 胡晓红

121000 辽宁锦州, 锦州医科大学研究生院(王宇); 100048 北京, 解放军总医院第一附属医院
儿科(胡晓红)

通讯作者: 胡晓红, Email: xhh304@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.01.020

【摘要】 重度烧伤常伴发多器官损伤, 急性肺损伤(ALI)是最常见的并发症之一, 且常在重度烧伤早期发生, 如不及时处理, 则进展为急性呼吸窘迫综合征(ARDS), 严重威胁患者的生命。目前, 对于重症烧伤后 ALI 的治疗仍停留在液体复苏、对原发部位处理、通气支持及抗感染等方面。近年研究发现, 人脐带间充质干细胞(hUCMSCs)对多种原因引起的 ALI 有较好的疗效, 但对重度烧伤引起 ALI 的疗效鲜有报道。通过回顾有关干细胞治疗 ALI 的机制研究, 展望 hUCMSCs 对重度烧伤后 ALI 的治疗前景, 为临床治疗提供新的思路。

【关键词】 烧伤; 重度; 肺损伤; 急性; 人脐带间充质干细胞

基金项目: 国家自然科学基金(81372052)

Advance on human umbilical cord mesenchymal stem cells for treatment of ALI in severe burns Wang Yu, Hu Xiaohong

Graduate School, Jinzhou Medical University, Jinzhou 121000, Liaoning, China (Wang Y); Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital to PLA General Hospital, Beijing 100048, China (Hu XH)

Corresponding author: Hu Xiaohong, Email: xhh304@163.com

【Abstract】 Severe burn is often accompanied by multiple organ damage. Acute lung injury (ALI) is one of the most common complications, and often occurs in the early stage of severe burns. If it is not treated in time, it will progress to acute respiratory distress syndrome (ARDS), which will be a serious threat to the lives of patients. At present, the treatment of ALI in patients with severe burn is still remained in some common ways, such as the liquid resuscitation, the primary wound treatment, ventilation support, and anti-infection. In recently, human umbilical cord mesenchymal stem cells (hUCMSCs) have been found having some good effects on ALI caused by various causes, but few reports on the efficacy of ALI caused by severe burns were reported. By reviewing the mechanism of stem cell therapy for ALI, therapeutic potential of hUCMSCs in the treatment of severe burns with ALI and a new approach for clinical treatment was provided.

【Key words】 Severe burn; Acute lung injury; Human umbilical cord mesenchymal stem cell

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81372052)

烧伤是威胁人类健康的重大意外事件, 热烧伤是导致意外死亡的第三大原因^[1], 多伴有多器官损伤, 可导致多器官功能衰竭(MOF), 而 MOF 是烧伤患者急性期死亡的主要原因, 其中急性肺损伤(ALI)的发病率占首位^[2]。重度烧伤患者病死率居高不下的一个重要原因, 就是烧伤引起的 ALI 未得到及时有效的治疗, 最终发展为呼吸衰竭(呼衰)^[3]。干细胞治疗 ALI 已成为当前的研究热点, 并取得了很大成果, 但有关其治疗重度烧伤后 ALI 的研究鲜有报道。调查显示, 对于烧伤总面积超过 30% 的重度烧伤患者, ALI 及其严重形式急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是最常见的并发症之一, 发生率 26.7%~45.0%, 病死率高达 40%~60%^[4]。重度烧伤后引起 ALI 的机制十分复杂, 但主要原因是烧伤后休克、全身炎症反应、组织损伤及感染, 明确烧伤后 ALI 的发病机制有助于进一步治疗 ALI。结合重度烧伤后 ALI 的机制和人脐带间充质干细胞(hUCMSCs)的作用特点, 探讨其在重度烧伤后 ALI 治疗中的应用前景。

1 重度烧伤后 ALI 的发生机制及治疗现状

1.1 重度烧伤后 ALI 的发生机制: 烧伤后 ALI 多发生于严

重的大面积烧伤, 其机制涉及以下几方面。

1.1.1 烧伤后引发应激反应, 使交感-肾上腺系统激活, 肺部血管收缩, 组织灌注不足, 缺血缺氧, 导致肺组织细胞损伤, 从而严重影响肺功能。

1.1.2 大面积烧伤引发过度的炎症反应^[5], 产生大量炎性因子, 随血液循环进入肺组织; 炎性因子作为趋化因子, 招募中性粒细胞, 促使血管内的中性粒细胞穿过毛细血管壁; 中性粒细胞作为烧伤早期的免疫反应炎性细胞, 浸润肺组织, 同时产生大量活性氧、活性氮, 进一步加重远距离器官损伤^[6]。研究表明, 中性粒细胞释放的白细胞介素(IL-6、IL-8、IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等大量炎性细胞因子可对肺部造成损伤^[7]。TNF- α 、IL-6 不但能够促进炎性因子释放及中性粒细胞聚集, 还能促进中性粒细胞和内皮细胞的黏附作用, 损伤血管内皮细胞, 导致微血管通透性增高^[8], 促进炎性细胞游走到组织, 使炎症所致损伤进一步加重, 进而形成炎症“瀑布”效应。研究表明, 抑制 IL-1、IL-6 和 TNF- α 等早期炎性细胞因子表达可明显改善严重烧伤兔的呼吸功能^[9]。中性粒细胞及巨噬细胞是 ALI 过程中主

要的炎性细胞^[10],过强的炎症反应将损伤血管内皮细胞及肺泡上皮细胞(AEC),使其无法维持血管的完整性,造成血管内液体转移到血管外间隙,导致肺水肿,从而影响气体交换,加重肺损伤。

1.1.3 感染也是加重肺部损伤的原因之一。肺炎是烧伤后常见的并发症之一,使烧伤患者的病死率增加了 40%^[11]。肺水肿的发生使肺屏障功能减弱,易于细菌定植,使肺损伤进一步加重。

1.1.4 烧伤还会导致应激性血糖升高。Kraft 等^[12]发现,血糖升高会增加肺部感染的风险,感染后细菌释放大量毒素,进一步损伤肺组织,使 ALI 发展为 ARDS,从而严重威胁患者的生命。

1.1.5 缺血/再灌注(I/R)损伤也是烧伤后引起 ALI 的原因之一。烧伤后血管内液体进入组织间隙,导致血容量严重不足,经过补液治疗,则易造成 I/R 损伤^[13],主要是由于组织缺血时产生大量氧自由基及细胞毒性物质,加重了组织器官损伤。

1.2 重度烧伤后 ALI 的治疗现状:在急性期合理补液是烧伤患者最关键、最重要的治疗方法,正确补液能够避免烧伤后休克,通过减轻缺血缺氧对肺部的损害来减少肺部并发症的发生。

重度烧伤患者一旦出现 ALI,则易出现进行性低氧血症及肺水肿,此时,必要的通气支持甚至机械通气能够减轻肺部并发症,提高患者的存活率^[12]。通气支持的最终目的是改善组织供氧。

烧伤后机体处于高代谢状态,分解代谢增加,使血糖升高,胰岛素因其可治疗烧伤后高血糖,调节全身炎症反应等,在临床上广泛应用^[14]。

另外,体外膜肺氧合(ECMO)能够给患者提供通气及循环支持,多用于危重呼吸衰竭患者的抢救,可提高患者存活率^[15]。

烧伤后肺部的一系列病理生理改变使细菌易于定植,细菌感染又使肺损伤进一步加重,感染如果不能得到有效控制,则易进展为全身炎症反应综合征(SIRS),积极有效的抗感染治疗能够提高患者的存活率,是减轻 ALI 不可缺少的治疗方法。

此外,中医中药治疗重度烧伤后 ALI 也取得了一定的疗效。Li 等^[16]研究表明,从虎杖中分离的白藜芦醇苷治疗烧伤后 ALI 具有抗炎及抗凋亡作用。唐冰等^[17]发现,血必净注射液能够保护严重烧伤患者组织器官,维持器官功能。Song 等^[18]发现,电针刺激足三里穴能够缓解烧伤后炎症反应,抑制炎症因子释放,对烧伤后肺损伤有很好的疗效。

尽管以上治疗方法均取得了一定的效果,但对于重度烧伤后 ALI 的治疗仍未取得突破性进展,病死率仍居高不下,需要我们不断寻找新的治疗方法。

2 hUCMSCs 治疗重度烧伤后 ALI 的前景展望

干细胞起源于中胚层^[19],是一类具有自我更新和多项分化潜能的原始细胞,其特点是表面表达 CD73、CD90、

CD105 而不表达 CD35 和 CD34 分子^[20]。与其他生物制剂相比,干细胞的优势在于其多项分化能力及较低的免疫源性,在不同的微环境下,干细胞可以分化为相应的组织细胞,如骨、软骨、神经细胞、肺、皮肤等;干细胞表达低水平的主要组织相容性复合物(MHC),并且细胞表面不表达 CD40、CD80 及 CD86,而这 3 种表面分子是抗原表达的主要作用位点^[21],这就极大地减少了免疫排斥反应的发生风险。这些特性使干细胞在治疗炎症与修复创伤方面具有很大的优势。

2.1 干细胞治疗 ALI 的机制:近年来,干细胞对各种原因引起的 ALI 都取得了一定的成果,如吸入性肺损伤、放射性肺损伤、内毒素性肺损伤等。因此,干细胞移植将成为治疗 ALI 的重要手段,干细胞治疗 ALI 的主要机制包括以下方面。

2.1.1 抑制炎症反应:干细胞抑制炎症反应是通过上调抗炎因子及下调促炎因子双向调节来发挥作用的。干细胞能够在受损部位通过旁分泌释放抗炎因子 IL-10、肿瘤坏死因子- α 刺激基因 6(TSG-6)等抑制巨噬细胞的活性,从而缓解炎症反应,同时 IL-10 可以抑制中性粒细胞聚集而减轻组织损伤^[22]。干细胞还能下调环氧化酶-2(COX-2)及前列腺素 E₂(PGE₂)等促炎因子。Gu 等^[23]研究发现,干细胞主要通过 p38 丝裂素活化蛋白激酶(p38MAPK)及细胞外信号调节激酶(ERK)-MAPK 通路下调 PGE₂。研究表明,气管内给予干细胞可以抑制髓过氧化物酶(MPO)活性、减少抗炎因子 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及巨噬细胞炎症蛋白 2(MIP-2)的产生,其主要原因是抑制了中性粒细胞、未成熟树突细胞、自然杀伤细胞(NK 细胞)及 T 细胞的趋化作用,最终减少炎性细胞释放炎症因子^[24]。此外,干细胞还能分泌具有生物活性的囊泡,其机制主要是通过免疫调节、促进细胞增殖、抑制细胞凋亡及促进血管再生等多种途径发挥作用^[25]。Zhu 等^[26]研究发现,将干细胞分泌的囊泡通过气管内灌注到损伤的肺脏,不仅能够减少血管外肺水,减轻肺水肿,还能通过减少中性粒细胞聚集及 MIP-2 的释放来抑制炎症反应。

2.1.2 修复损伤组织:干细胞的定向分化和迁移潜能使其能够定植到受损部位,分化为相应的组织细胞,通过荧光标记可以观察到其在损伤的肺组织中分化为 I 型、II 型肺泡上皮细胞(AEC II)及血管内皮细胞^[27],代替损伤、死亡的细胞,保证了受损组织的完整性,维护了肺组织功能^[28]。此外,干细胞可旁分泌各种生长因子,如血管内皮生长因子(VEGF)、肝细胞生长因子(HGF)、角化上皮生长因子(KGF)等,具有促血管生成、创面愈合等作用;研究表明, KGF 具有帮助损伤上皮细胞修复,促进 AEC II 及终末支气管上皮细胞增殖的功能^[29-30]。

2.1.3 免疫调节:组织损伤后引起一系列免疫反应,过度的免疫反应会进一步加重组织损伤,干细胞能通过释放各种分子促进 T 细胞及树突细胞发挥免疫抑制作用,从而减轻肺组织损伤^[31]。

2.1.4 其他:重度烧伤引起 ALI 的一个特点是富含蛋白漏出液浸入肺泡腔,间充质干细胞(MSCs)能够修复肺泡上皮

和内皮的完整性及通透性^[32-33],并且通过过表达血管紧张素 1 (Ang-1) 改善炎症反应及血管渗透性^[34];干细胞释放的 KGF 能够减少肺水,同时参与转运及清除肺泡液^[35],有助于减轻肺水肿。此外,抗凋亡也是干细胞治疗 ALI 的机制之一,重度烧伤后机体缺血缺氧导致组织细胞凋亡增加^[36],进一步加重远距器官损害。已有研究表明,干细胞主要通过蛋白激酶 B1 (Akt1) 信号通路发挥抗凋亡作用^[37]。

2.2 hUCMSCs 的优点:临床应用的干细胞可来源于骨髓、外周血、骨髓、脐带、胎盘等,其中 hUCMSCs 介于胚胎干细胞及成体干细胞之间,相对于其他成体干细胞随供者年龄增长而增殖能力下降、病毒感染率增加、骨髓采集对患者造成痛苦等不足,hUCMSCs 有着无可比拟的优势。hUCMSCs 分离于围产期胎儿的脐带组织,属于较原始的干细胞群,具有来源广泛、易于获得、取材方便、病毒感染机会小,对供者和受者无不良影响,细胞增殖能力强,伦理道德方面限制小,经多次传代后,其细胞形态、生物学特性、锚地依赖性、接触抑制性和血清依赖性等仍保持稳定的优点,成为临床进行同种异体移植的研究热点之一^[38];且 hUCMSCs 进行异体移植治疗时无需组织配型,临床应用方便^[39]。已有异种移植 hUCMSCs 治疗肝损伤、肾脏疾病、糖尿病足及自身免疫性疾病等方面的研究报道^[40]。有文献报道将 hUCMSCs 移植给食蟹猴未见明显毒性反应,因此得出结论,hUCMSCs 异种移植是安全可行的^[41]。在异种动物实验^[42]及临床异体移植研究^[43]中,hUCMSCs 均表现出良好的免疫豁免性,表明应用同种异体的 hUCMSCs 治疗相关疾病具有一定的安全保障。hUCMSCs 因其特有优点成为近年来研究的热点,同时也为临床治疗严重烧伤后 ALI 提供了新思路。

3 展望

干细胞治疗 ALI 已经成为近年来研究的一个热点问题,ALI/ARDS 一旦发生将不断放大,最终进展为多器官功能障碍综合征(MODS),在 ALI/ARDS 致死病例中,34% 死于 MODS^[44]。烧伤引起 ALI 的分子机制复杂,仍需要更深入地研究。虽然干细胞在治疗各种原因引起的 ALI 方面取得了很大进展,但仍存在一些问题尚未解决,要最终应用到临床仍有很长的路要走。重度烧伤后 ALI 的复杂性决定了任何单一的治疗方法都不可能解决所有问题,而 hUCMSCs 因具有多向分化潜能、旁分泌各种抗炎因子及生长因子等多种能力,使其在治疗重度烧伤后 ALI 中存在着广阔的前景,但目前 hUCMSCs 在烧伤方面的应用多局限于创面损伤的治疗和促进伤口愈合^[45]。发掘 hUCMSCs 的治疗潜能,治疗重度烧伤后 ALI,还需要我们不断努力。

参考文献

- [1] Inoue H, Nakagawa Y, Ikemura M, et al. Molecular-biological analysis of acute lung injury (ALI) induced by heat exposure and/or intravenous administration of oleic acid [J]. Leg Med (Tokyo), 2012, 14 (6): 304-308. DOI: 10.1016/j.legalmed.2012.06.003.
- [2] Dokter J, Felix M, Krijnen P, et al. Mortality and causes of death of Dutch burn patients during the period 2006-2011 [J]. Burns, 2015, 41 (2): 235-240. DOI: 10.1016/j.burns.2014.10.009.
- [3] Dai H, Xu L, Tang Y, et al. Treatment with a neutralising anti-rat interleukin-17 antibody after multiple-trauma reduces lung

- inflammation [J]. Injury, 2015, 46 (8): 1465-1470. DOI: 10.1016/j.injury.2015.05.016.
- [4] Jeschke MG, Pinto R, Kraft R, et al. Morbidity and survival probability in burn patients in modern burn care [J]. Crit Care Med, 2015, 43 (4): 808-815. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000790.
- [5] Reper P, Heijmans W. High-frequency percussive ventilation and initial biomarker levels of lung injury in patients with minor burns after smoke inhalation injury [J]. Burns, 2015, 41 (1): 65-70. DOI: 10.1016/j.burns.2014.05.007.
- [6] Avlan D, Taşkinlar H, Tamer L, et al. Protective effect of trapidil against oxidative organ damage in burn injury [J]. Burns, 2005, 31 (7): 859-865. DOI: 10.1016/j.burns.2005.04.013.
- [7] Sener G, Sehirli AO, Gedik N, et al. Rosiglitazone, a PPAR-γ ligand, protects against burn-induced oxidative injury of remote organs [J]. Burns, 2007, 33 (5): 587-593. DOI: 10.1016/j.burns.2006.10.381.
- [8] Wiggins-Dohlvik K, Oakley RP, Han MS, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-2 inhibits burn-induced derangements and hyperpermeability in microvascular endothelial cells [J]. Am J Surg, 2016, 211 (1): 197-205. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2015.08.016.
- [9] 夏建国, 项尽一, 原晓晖, 等. 不同剂量氯胺酮对兔严重烧伤早期全身炎症反应的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (4): 386-389. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.04.013.
- [10] Xia JG, Xiang JY, Yuan XH, et al. Effects of different doses of ketamine on systemic inflammatory cytokines at early stage of rabbits with severe burn [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 22 (4): 386-389. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.04.013.
- [11] Sasaki M, Abe R, Fujita Y, et al. Mesenchymal stem cells are recruited into wounded skin and contribute to wound repair by transdifferentiation into multiple skin cell type [J]. J Immunol, 2008, 180 (4): 2581-2587. DOI: 10.4049/jimmunol.180.4.2581.
- [12] Piccolo MT, Wang Y, Sannomiya P, et al. Chemotactic mediator requirements in lung injury following skin burns in rats [J]. Exp Mol Pathol, 1999, 66 (3): 220-226. DOI: 10.1006/exmp.1999.2263.
- [13] Kraft R, Herndon DN, Mleak RP, et al. Bacterial respiratory tract infections are promoted by systemic hyperglycemia after severe burn injury in pediatric patients [J]. Burns, 2014, 40 (3): 428-435. DOI: 10.1016/j.burns.2013.07.007.
- [14] Lowry DM, Morishita K, Eliceiri BP, et al. The vagus nerve alters the pulmonary dendritic cell response to injury [J]. J Surg Res, 2014, 192 (1): 12-18. DOI: 10.1016/j.jss.2014.06.012.
- [15] Ballian N, Rabiee A, Andersen DK, et al. Glucose metabolism in burn patients: the role of insulin and other endocrine hormones [J]. Burns, 2010, 36 (5): 599-605. DOI: 10.1016/j.burns.2009.11.008.
- [16] Asmussen S, Maybauer DM, Fraser JF, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in burn and smoke inhalation injury [J]. Burns, 2013, 39 (3): 429-435. DOI: 10.1016/j.burns.2012.08.006.
- [17] Li T, Cai S, Zeng Z, et al. Protective effect of polydatin against burn-induced lung injury in rats [J]. Respir Care, 2014, 59 (9): 1412-1421. DOI: 10.4187/respcare.02831.
- [18] 唐冰, 朱家源, 朱斌, 等. 血必净注射液对严重烧伤患者脏器功能的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14 (1): 14-16. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2007.01.004.
- [19] Tang B, Zhu JY, Zhu B, et al. Protective effects of Xuebijing injection on organ functions in patients with severe burn [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2007, 14 (1): 14-16. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2007.01.004.
- [20] Song XM, Wu XJ, Li JG, et al. The effect of electroacupuncture at ST36 on severe thermal injury-induced remote acute lung injury in rats [J]. Burns, 2015, 41 (7): 1449-1458. DOI: 10.1016/j.burns.2015.03.004.
- [21] Wu Y, Chen L, Scott PG, et al. Mesenchymal stem cells enhance wound healing through differentiation and angiogenesis [J]. Stem Cells, 2007, 25 (10): 2648-2659. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0226.
- [22] Molina ER, Smith BT, Shah SR, et al. Immunomodulatory properties of stem cells and bioactive molecules for tissue engineering [J]. J Control Release, 2015, 219: 107-118. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.08.038.
- [23] Le Blanc K, Tammik C, Rosendahl K, et al. HLA expression and immunologic properties of differentiated and undifferentiated mesenchymal stem cells [J]. Exp Hematol, 2003, 31 (10): 890-896. DOI: 10.1016/S0301-472X(03)00110-3.
- [24] Ozturk S, Karagoz H. Experimental stem cell therapies on burn wound: do source, dose, timing and method matter? [J]. Burns, 2015, 41 (6): 1133-1139. DOI: 10.1016/j.burns.2015.01.005.
- [25] 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. DOI: 10.1038/srep08733.

- [24] Kim ES, Chang YS, Choi SJ, et al. Intratracheal transplantation of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells attenuates Escherichia coli-induced acute lung injury in mice [J]. *Respir Res*, 2011, 12: 108. DOI: 10.1186/1465-9921-12-108.
- [25] 王利, 赵莎莎, 赵小利, 等. 间充质干细胞微泡的组织修复及其机制的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (11): 845-848. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.11.018. Wang L, Zhao SS, Zhao XL, et al. Effect of tissue repair of mesenchymal stem cells and advancement of its mechanism [J]. *Chin Crit Care Med*, 2014, (11): 845-848. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.11.018.
- [26] 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. DOI: 10.1002/stem.1504.
- [27] Chen J, Li C, Gao X, et al. Keratinocyte growth factor gene delivery via mesenchymal stem cells protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (12): e83303. DOI: 10.1371/journal.pone.0083303.
- [28] 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.
- [29] Shyamsundar M, McAuley DF, Ingram RJ, et al. Keratinocyte growth factor promotes epithelial survival and resolution in a human model of lung injury [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189 (12): 1520-1529. DOI: 10.1164/rccm.201310-1892OC.
- [30] 陈齐红, 邱海波, 杨毅. 间充质干细胞治疗急性肺损伤作用机制研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2012, 24 (10): 637-640. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.10.020. Chen QH, Qiu HB, Yang Y. Mesenchymal stem cell therapy in acute lung injury: advances in mechanisms [J]. *Chin Crit Care Med*, 2012, 24 (10): 637-640. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.10.020.
- [31] Cao W, Cao K, Cao J, et al. Mesenchymal stem cells and adaptive immune responses [J]. *Immunol Lett*, 2015, 168 (2): 147-153. DOI: 10.1016/j.imlet.2015.06.003.
- [32] Cárdenas N, Cáceres E, Romagnoli M, et al. Mesenchymal stem cells: a promising therapy for the acute respiratory distress syndrome [J]. *Respiration*, 2013, 85 (4): 267-278. DOI: 10.1159/000347072.
- [33] 赵尚平, 肖雪飞, 欧好, 等. 骨髓间充质干细胞对脓毒症小鼠急性肺损伤的影响 [J]. *中国急救医学*, 2015, 35 (11): 973-976. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2015.11.003. Zhao SP, Xiao XF, Ou H, et al. Effect of marrow derived mesenchymal stem cells on the treatment for acute pulmonary injury in sepsis mice [J]. *Chin J Crit Care Med*, 2015, 35 (11): 973-976. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2015.11.003.
- [34] Mei SH, McCarter SD, 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 (9): e269. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040269.
- [35] 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.
- [36] 罗红敏, 胡森, 白慧颖, 等. 丙戊酸对致死性烫伤大鼠心肌的保护作用及机制研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (8): 563-566. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.08.008. Luo HM, Hu S, Bai HY, et al. The protective effect of valproic acid on myocardium in rats with lethal scald injury and its mechanism [J]. *Chin Crit Care Med*, 2014, 26 (8): 563-566. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.08.008.
- [37] Yagi H, Soto-Gutierrez A, Kitagawa Y, et al. Bone marrow mesenchymal stromal cells attenuate organ injury induced by LPS and burn [J]. *Cell Transplant*, 2010, 19 (6): 823-830. DOI: 10.3727/096368910X508942.
- [38] Bustos ML, Huleihel L, Kapetanaki MG, et al. Aging mesenchymal stem cells fail to protect because of impaired migration and antiinflammatory response [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189 (7): 787-798. DOI: 10.1164/rccm.201306-1043OC.
- [39] Liu S, Yuan M, Hou K, et al. Immune characterization of mesenchymal stem cells in human umbilical cord Wharton's jelly and derived cartilage cells [J]. *Cell Immunol*, 2012, 278 (1-2): 35-44. DOI: 10.1016/j.cellimm.2012.06.010.
- [40] Yu J, Cao H, Yang J, et al. In vivo hepatic differentiation of mesenchymal stem cells from human umbilical cord blood after transplantation into mice with liver injury [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 422 (4): 539-545. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.04.156.
- [41] Wang Y, Han ZB, Ma J, et al. A toxicity study of multiple-administration human umbilical cord mesenchymal stem cells in cynomolgus monkeys [J]. *Stem Cells Dev*, 2012, 21 (9): 1401-1408. DOI: 10.1089/scd.2011.0441.
- [42] Wang R, Zhu CZ, Qiao P, et al. Experimental treatment of radiation pneumonitis with human umbilical cord mesenchymal stem cells [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2014, 7 (4): 262-266. DOI: 10.1016/S1995-7645(14)60034-1.
- [43] Xue HL, Zeng WZ, Wu XL, et al. Clinical therapeutic effects of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells transplantation in the treatment of end-stage liver disease [J]. *Transplant Proc*, 2015, 47 (2): 412-418. DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.10.048.
- [44] 苏晴, 郑玉春, 赵兵, 等. 急性肺损伤与急性呼吸窘迫综合征患者生存分析 [J]. *中国全科医学*, 2013, 16 (19): 2222-2226. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2013.19.010. Su Q, Zheng YC, Zhao B, et al. Survival analysis of patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome [J]. *Chin Gen Pract*, 2013, 16 (19): 2222-2226. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2013.19.010.
- [45] Liu L, Yu Y, Hou Y, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation promotes cutaneous wound healing of severe burned rats [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (2): e88348. DOI: 10.1371/journal.pone.0088348.

(收稿日期: 2016-11-23)

• 科研新闻速递 •

支气管肺泡灌洗液中可溶性血栓调节蛋白是重度药物性肺损伤的独立预测因子

大量药物可引起药物性肺损伤 (DLI), 甚至引起类似于急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 的症状。有研究表明, 循环中可溶性血栓调节蛋白 (TM) 水平可反映内皮损伤情况, 在 ARDS 的发生发展中起关键作用。因此可推测血管内皮损伤是发生严重 DLI 的一个重要因素。为了明确 DLI 患者可溶性 TM 与疾病严重程度的关系, 日本有学者对 2007 年 5 月至 2015 年 2 月 TOSEI 总医院的 68 例 DLI 患者数据进行了回顾性分析。所有患者均接受支气管肺泡灌洗, 并测定血浆和支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中 TM 及其他生物标志物指标。结果显示, 有 39 例 (57%) 患者存在呼吸衰竭 [氧合指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) $< 300 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)]。 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 与 BALF 中可溶性 TM 水平存在显著线性负相关 ($r = -0.448$, $P < 0.001$)。多元逐步回归分析显示, BALF 中可溶性 TM 和表面活性蛋白 D (SP-D) 是影响 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 的独立危险因素。多变量 Logistic 回归分析显示, BALF 中可溶性 TM [调整后优势比 (OR) = 7.48, 95% 可信区间 (95% CI) = 1.60 ~ 34.98] 和 SP-D (调整后 OR = 5.31, 95% CI = 1.40 ~ 20.15) 是呼吸衰竭 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$) 的独立预测因子。研究者得出结论: BALF 中可溶性 TM 是严重 DLI 的独立预测因子, 进一步证实肺血管内皮损伤是严重 DLI 的重要发病机制。

喻文, 罗红敏, 编译自《Respirology》, 2016-12-15 (电子版)