· 综述 ·

间充质干细胞应用于脓毒症领域的研究进展

王陆 杨萌萌 张宇 袁睿 康红军
解放军总医院重症医学科，北京 100853
通信作者：康红军，Email：doctorkang301@126.com

【摘要】 脓毒症是由于机体对感染反应失调导致的危及生命的器官功能障碍，严重者可发展为多器官功能障碍综合征（MODS），甚至死亡，然而目前临床上脓毒症的常规疗法干预效果并不理想。间充质干细胞（MSCs）是可分化为多种细胞类型的多能干细胞，具有抗炎、抗菌、免疫调节、组织器官修复再生及抗凋亡等特点。本文通过对 MSCs 发挥免疫调节功能、调控信号转导通路、修复组织器官及抗菌抗病毒等作用进行综述，以期了解 MSCs 在脓毒症领域中的作用机制，为进一步研究奠定基础。

【关键词】 脓毒症； 间充质干细胞； 治疗； 免疫调节
基金项目：国家自然科学基金（81671966）
DOI：10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.04.028

Application of mesenchymal stem cells in sepsis

Wang Lu, Yang Mengmeng, Zhang Yu, Yuan Rui, Kang Hongjun
Department of Intensive Care Unit, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China
Corresponding author: Kang Hongjun, Email: doctorkang301@126.com

【Abstract】 Sepsis is defined as life-threating organ dysfunction caused by a dysregulated response to infection. Severe cases may develop into multiple organ dysfunction syndrome (MODS) and even death. However, conventional therapeutic intervention for sepsis is not ideal. Mesenchymal stem cells (MSCs) are multipotent stem cells that can differentiate into a variety of cell types. They are characterized by anti-inflammatory, anti-microbial, and immunomodulatory power, and rehabilitation of tissues and organs and anti-apoptosis. The role of MSCs in regulating immune function, regulating signal transduction pathways, repairing tissues and organs, and antibacterial and antiviral effects, is summarized in this review in order to understand the mechanism of application of MSCs in the field of sepsis, and lay the foundation for further research.

【Key words】 Sepsis; Mesenchymal stem cell; Treatment; Immunomodulatory
Fund program: National Natural Science Foundation of China (81671966)
DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.04.028

脓毒症是由于机体对感染反应失调导致的危及生命的器官功能障碍，是临床常见的急危重症，发病率逐年上升，其中超过 1/4 的患者死亡，一部分患者可进展为多器官功能障碍综合征（MODS）。2016 年修订的脓毒症指南[1]提出，脓毒症的治疗主要以抗菌及对症支持治疗为主，常规疗法干预效果并不理想。目前，应用间充质干细胞（MSCs）治疗脓毒症的研究取得了一定进展。MSCs 源于发育早期的中胚层，是一种具有多向分化潜能的成体干细胞，主要来源于骨髓，还可以来源于胎盘、脐带、脂肪及肾脏等。有研究表明，MSCs 不表达人类主要组织相容性复合物Ⅱ类分子（MHC-Ⅱ）和 CD86、CD80、CD40 等免疫共刺激分子，而低表达 MHC-Ⅰ[2]，因此，作为免疫豁免细胞，用 MSCs 治疗脓毒症有着广阔的前景。一项纳入 20 项对照实验（共 980 只动物）的 Meta 分析表明，在临床前实验中，MSCs 治疗可有效降低脓毒症死亡率[3]。现就 MSCs 在脓毒症领域中调节免疫状态、改善器官功能及抗菌作用进行综述，以期总结当前国内外 MSCs 的研究进展，为进一步开展研究奠定基础。

1 MSCs 的免疫调节功能

脓毒症是以非特异性免疫功能障碍为主的免疫麻痹，呈低免疫状态，故免疫失衡是脓毒症发展的关键。目前大量研究表明，MSCs 可通过多种途径调节机体免疫状态，包括调控细胞因子水平、调节免疫细胞功能、调控信号转导通路以及微小 RNA（miRNA）的表达等。在脓毒症患者中，MSCs 可下调促炎因子水平，上调抗炎因子水平，调节机体对炎症反应的高应答状态，从而改善免疫紊乱状态，保护器官功能。

1.1 MSCs 对细胞因子水平的调节：目前我们认为脓毒症的发生发展是动态变化的，是机体炎症反应与抗炎反应失衡造成的。实际上，在脓毒症急性期和晚期，机体同时产生促炎因子和抗炎因子。有研究显示，MSCs 能够影响血浆中炎性因子水平，主要包括上调白细胞介素-4（IL-4）[4]、IL-10[5-6]、IL-1 受体拮抗剂（IL-1Ra）、前列腺素 E_2（PGE_2）及肿瘤坏死因子-α 诱导蛋白-6（TSG-6）[6]等抗炎因子水平，同时下调肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、IL-6[7]等促炎因子水平。此外有研究表明，骨髓间充质干细胞（BMSCs）可以降低 TNF-α、IL-6、IL-1b、IL-12 在肺、肝和肠组织中的水平[8]；Mei 等[9]发现，BMSCs 在支气管肺泡灌洗液中也能发挥相似作用。因此，MSCs 能够调节脓毒症时机体 IL、TNF 等经典炎性因子水平，维持免疫系统相对稳定，还能够进入组织器官进一步发挥作用。

TSG-6 是一种有效的抗炎蛋白，也可能通过旁分泌途径

发挥作用。TNF 可以作用于 MSCs，刺激其分泌 TSG-6，并通过核转录因子-κB（NF-κB）通路负反馈抑制促炎因子的表达[10]。Danchuk 等[11]在内毒素致小鼠急性肺损伤（ALI）模型中发现，MSCs 能够上调 TSG-6 的表达，同时细胞因子水平和炎性细胞计数均减少。有研究人员发现，给予 ALI 小鼠 MSCs 治疗后肺水肿有所减轻，TNF-α 和人巨噬细胞炎性蛋白 2（MIP-2）减少，IL-1Ra、IL-13 等抗炎因子增加[12]。还有研究显示，血红素加氧酶-1（HO-1）也是 MSCs 产生的具有免疫调节功能的细胞因子[10]，可由 IL 诱导表达，并可刺激产生 IL-10、IL-16、IL-1Ra 等[13]。Ionescu 等[14]研究发现，胰岛素样生长因子 1（IGF-1）可能在调节 MSCs 抗炎作用中扮演了重要角色，体内和体外实验均显示其能发挥抗炎作用。因此，包括 TSG-6、MIP-2 等在内的多种细胞因子，都在 MSCs 治疗脓毒症的过程中发挥一定作用，这些研究为我们理解脓毒症的作用机制提供了帮助，也能够为我们深入研究提供思路。

1.2 MSCs 对免疫细胞功能的调节：在脓毒症发展过程中，除炎性细胞因子失调外，细胞毒性 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞等特异性免疫细胞凋亡增加，此外，作为机体的固有免疫反应，大量中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞在体内产生，造成组织损伤和血管内皮损伤。大量研究表明，MSCs 可以对这些免疫细胞的增殖、分化及凋亡产生显著影响。

MSCs 能够进行免疫调节的机制之一是抑制 T 淋巴细胞的增殖和活化，研究显示，MSCs 可将 T 淋巴细胞增殖阻滞在细胞周期的 G0/G1 期[15]，抑制 T 淋巴细胞的增殖，还能使树突细胞（DC）分泌 TNF-α 减少，同时使 T 淋巴细胞激活能力降低，抑制效应 T 淋巴细胞激活[7]。此外，MSCs 能够增加调节性 T 细胞（Treg 细胞）的数量[7]，其机制可能是吲哚胺 2,3-双加氧酶（IDO）和 PGE_2 的分泌增加引起的[10]。B 淋巴细胞激活主要依赖于 T 淋巴细胞，有研究者认为，MSCs 对 T 淋巴细胞活性的影响也可能间接抑制 B 淋巴细胞功能[16]；然而有研究表明，MSCs 可以增强 B 淋巴细胞的存活和功能[17]。

自然杀伤细胞（NK 细胞）是天然免疫的细胞毒性效应细胞，目前有研究者观察到，MSCs 可抑制静止 NK 细胞的激活和细胞毒性功能，并抑制 IL-2 诱导的 NK 细胞的增殖和分化，其机制可能与 NK 细胞表面活性受体（如 NKp30、NKp44、NKG2D）的表达下调有关[18]。也有研究表明，MSCs 可以抑制 NK 细胞对靶细胞的溶解作用[6]。Najar 等[10]还发现，在与 MSCs 产生的人白细胞 G5 抗原（HLA-G5）和 IL-10 共同刺激下，PGE_2 和 IDO 还可以抑制 NK 细胞的活化与增殖。因此，MSCs 对于淋巴细胞的影响是显著的，除能抑制效应 T 细胞、NK 细胞的增殖和活化，还能够增加 Treg 细胞的数量，而 Treg 细胞是当前研究的热点之一，其对免疫系统的作用还有待深入挖掘。MSCs 对于 B 淋巴细胞的作用仍存在争议，可能需要进一步研究明确。

人体天然免疫系统还包括单核细胞、DC 细胞、巨噬细胞及中性粒细胞等，目前体内或体外实验均表明，MSCs 可以对这些细胞产生一定影响。小鼠脓毒症模型研究显示，BMSCs 可以增加巨噬细胞线粒体自噬，减少线粒体活性氧簇（ROS）产生，从而抑制巨噬细胞中 Nod 样受体蛋白 3（NLRP3）炎症小体激活，最终提高小鼠存活率并减轻器官损伤[19]。此外有研究显示，体外培养的 BMSCs 能够抑制巨噬细胞分化为 M1 表型[20]，并促进其向 M2 表型转化[21]，从而降低炎症水平；体内实验显示，BMSCs 可降低腹腔巨噬细胞 CD11c 的表达，减轻肺部炎症反应[20]。MSCs 可以释放 PGE_2，通过前列腺素 EP2 和 EP4 受体对巨噬细胞进行重编程，从而产生更多的抗炎因子（如 IL-10）[6]。在该研究中，当小鼠巨噬细胞耗尽时，MSCs 对小鼠存活率无影响；而当小鼠 T、B 细胞或 NK 细胞耗尽时，MSCs 仍能够发挥有益作用。由此可见，MSCs 的作用与宿主巨噬细胞密切相关，其能够对巨噬细胞进行重编程，影响细胞的分化、表达，从而改变巨噬细胞的功能状态，改善脓毒症造成的影响。MSCs 也可影响其他免疫细胞，体外实验显示，MSCs 可以抑制单核细胞向 DC 细胞的分化，从而抑制其抗原呈递功能[22]，进一步影响效应 T 细胞的激活。PGE_2 和 IDO 也能够抑制 DC 细胞的分化、成熟和抗原呈递过程[10]。因此，DC 细胞也可能在 MSCs 治疗脓毒症的过程中扮演了重要角色，可以为寻找治疗思路和研究方向提供新的方案。

目前多数研究都支持 MSCs 治疗脓毒症能够发挥作用，特别是对于机体免疫功能有正面影响。但也有研究表明，MSCs 不影响中性粒细胞趋化和吞噬作用，而是抑制其凋亡及脱颗粒，从而进一步加剧原有炎症反应[23]；另一项研究表明，人脐带间充质干细胞（UC-MSCs）可以降低促炎因子水平，增加抗炎因子水平，改善其免疫功能状态，但对动物存活率无明显提高[24]。因此，MSCs 对于机体的免疫功能能够发挥重要的调节作用，包括免疫细胞及细胞因子多种作用机制，而脓毒症本身也是由于机体免疫反应失调引起的，所以 MSCs 在脓毒症的免疫治疗方面潜力巨大，尽管仍存在一些争议和尚未明确的问题，但其重要作用不可忽视。

1.3 MSCs 对信号通路的调节：目前大多数研究集中在 MSCs 对细胞因子及免疫细胞的影响，针对信号通路的研究较少。刘坚等[25]在盲肠结扎穿孔术（CLP）致 ALI 小鼠模型中发现，MSCs 可能通过下调细胞外信号调节激酶（ERK）通路磷酸化，进而抑制 Fas/FasL 途径和内源性（线粒体）途径，减少肺泡上皮细胞的凋亡。Pedrazza 等[26]以巨噬细胞与 MSCs 共培养的体外实验显示，环氧化酶-2（COX-2）和 NF-κB 的表达降低，与 MSCs 抑制 ERK、核糖体 S6 激酶（RSK）和 p38 丝裂素活化蛋白激酶（p38MAPK）磷酸化的能力直接相关，而这些酶属于 MAPK 家族。此外，MSCs 还能够通过微泡投递特定蛋白，影响磷脂酰肌醇 3 激酶 / 丝氨酸激酶（PI3K/Akt）通路、Wnt/β-catenin 信号通路等发挥组织修复作用[27]。由此可见，以上均是机体生理活动中至关重要的几类信号转导通路，而 MSCs 对其均可产生影响，这也为进一步的分子机制研究奠定了基础。

Toll 样受体（TLRs）是模式识别受体，在感知微生物入

侵和启动先天性和适应性免疫反应中发挥了基础性作用。体外和体内实验均表明，MSCs 可以通过 TLR4 信号途径分泌的防御素 -2 介导对大肠杆菌的杀灭作用[28]，但目前关于 MSCs 与 TLRs 的关系仍未明确，还需进一步探讨。

2 MSCs 在改善器官功能方面的作用

在脓毒症中，MSCs 可以诱导对肺、心、肾等器官的保护作用，改善多器官功能衰竭。MSCs 对缓解呼吸衰竭有明显益处，在内毒素诱导的 ALI 模型中，研究人员发现 BMSCs 可向肺损伤部位迁移，分化为正常肺泡上皮细胞及肺毛细血管内皮细胞，恢复其完整的屏障功能，减少炎性细胞渗出，终止肺部结构改变，促进损伤肺组织的修复[29]。有研究显示，在 ALI 小鼠体内半胱氨酸（Cys）和谷胱甘肽（GSH）水平均升高，提高了正常的氧化还原状态和抗氧化作用，有利于减轻肺损伤并促进其修复[12]。因此，MSCs 对于 ALI 的治疗效果是显著的，不仅能够减轻肺部炎症反应和组织损伤，还能够发挥修复作用。

MSCs 可在脓毒症动物中发挥心肌保护作用。有研究者利用超声心动图评估脓毒症大鼠的心功能状况，结果显示，在脓毒症条件下，大鼠左室射血分数（LVEF）降低，心肌肌钙蛋白升高；而给予 MSCs 治疗后其心肌功能明显优于脓毒症组[30]。Laroye 等[31]在腹膜炎引起感染性休克猪模型中也发现，MSCs 可以减轻实验动物心血管功能衰竭。Weil 等[32]在内毒素诱导的脓毒症模型研究中也发现了 MSCs 对心肌的保护作用，并推测这种保护作用可能是 MSCs 能够降低血浆和心肌组织中的炎性因子水平。由此可见，MSCs 可发挥全身性调节作用，对炎性因子的影响也有助于组织器官的修复，且这种有益作用能够通过心功能的改善体现。

除了肺和心脏，MSCs 对其他器官也能够发挥一定的保护作用。研究显示，MSCs 可以降低肌酐和尿素水平，并能够改善肾功能衰竭导致的肾小管坏死[6, 9, 33]，还可以降低肾脏 IL-6、IL-17、TNF、干扰素（IFN）水平，减少小鼠脓毒症肾损伤配体 CXCL-1、CXCL-2、CXCL-5、CCL-2 和 CCL-3 的表达[33]，从而保护肾脏功能。然而，Alcayaga-Miranda 等[34]报道，MSCs 对肾脏没有保护作用，他们发现应用 MSCs 治疗后小鼠肌酐和尿素水平以及组织学均无改善。另外有研究显示，MSCs 能够降低肝脏（如转氨酶、胆红素）[5, 35]和胰腺（如淀粉酶）[5]组织损伤标志物及炎症标志物水平，并抑制脾细胞凋亡[35]。此外，肌病是脓毒症和脓毒性休克中常见的一种并发症，Rocheteau 等[36]发现，脓毒症可明显加重肌肉功能障碍，特别是线粒体损伤；而在肌肉注射 MSCs 后卫星细胞的线粒体参数〔膜电位、三磷酸腺苷（ATP）水平〕有所恢复。因此，MSCs 能够改善多器官功能障碍或衰竭，主要通过降低组织炎性因子水平、减少组织损伤和促进受损器官修复等方面发挥作用，并能够显著改善相应器官功能和标志物水平，可见，MSCs 对于改善器官功能有重要作用。

3 MSCs 在脓毒症中能够发挥抗菌（抗病毒）作用

MSCs 在脓毒症中发挥抗菌作用的机制尚未明确。目前有研究者观察到 MSCs 的确能够抑制细菌增殖，减少菌落数量[8, 21]，其机制可能包括增强巨噬细胞和单核细胞活性、分泌抗菌肽等抗菌活性物质以及 MSCs 直接发挥作用等。有研究人员发现，向小鼠注射致死剂量革兰阴性菌铜绿假单胞菌后，再给予 MSCs 干预，血液和脾脏回收的细菌数量显著减少，推测可能与 MSCs 增强单核细胞的吞噬作用有关[21]。Mei 等[9]也发现，MSCs 似乎能够通过单核细胞重编程来增加细菌清除率。但增强单核细胞的吞噬作用并非解释 MSCs 治疗过程中细菌清除增加的唯一机制。很多研究表明，MSCs 能够分泌抗菌肽等抗菌活性物质，阻碍细菌生长，包括 LL-37[4, 21, 33]和脂蛋白-2 等。还有研究证明，MSCs 通过胞外小泡进行线粒体转移，涉及 MSCs 的抗菌作用。Morrison 等[37]研究显示，线粒体能够从 MSCs 转移到巨噬细胞，诱导线粒体代谢和吞噬指数增加。而这一现象是通过胞质桥的形成以及胞外小泡的释放来实现的。此外，病毒感染体外实验显示，MSCs 具有抗病毒作用，可以抑制病毒特异性 $CD8^+$T 淋巴细胞的增殖[38]。Gotts 等[39]在小鼠肺损伤模型中观察到，MSCs 能够减少病毒载量，但未发现 MSCs 能够减轻肺泡毛细血管屏障破坏和肺损伤的严重程度。因此，MSCs 可能通过多种不同机制发挥抗菌和抗病毒作用，目前研究表明，MSCs 主要通过增强吞噬细胞活性来起效，而线粒体转移等机制则为研究提供了新思路，有待进一步深入研究。

4 总结与展望

根据目前的研究结果，MSCs 用于治疗脓毒症的前景广阔，不仅能够调节机体免疫炎症状态、发挥抗菌作用、保护器官功能和促进组织修复等，还能够在异基因环境中使用，且不受胚胎干细胞伦理法则的限制。然而，尽管这些临床前研究表明 MSCs 可能应用于脓毒症的治疗，但仍然没有大规模的临床试验提供足够证据。应用 MSCs 治疗脓毒症的安全性、应用时机与剂量以及临床患者存在共病的影响，都是需要我们进一步深入研究的问题。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.

[2] 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. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0197.

[3] Lalu MM, Sullivan KJ, Mei SH, et al. Evaluating mesenchymal stem cell therapy for sepsis with preclinical meta-analyses prior to initiating a first-in-human trial [J]. Elife, 2016, 5. pii: e17850. DOI: 10.7554/eLife.17850.

[4] 周霞，修光辉，朱义超，等. 骨髓间充质干细胞通过调节 IL-4 和 RAGE 表达调控 MODS 大鼠的炎症反应 [J]. 中华危重病急救医学，2017, 29 (4): 294-299. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.002.
Zhou X, Xiu GH, Zhu YC, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells modulated the inflammatory response by regulating the expression of IL-4 and RAGE products in the rats with MODS [J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29 (4): 294-299. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.002.

[5] Pedrazza L, Lunardelli A, Luft C, et al. Mesenchymal stem cells decrease splenocytes apoptosis in a sepsis experimental model [J]. Inflamm Res, 2014, 63 (9): 719-728. DOI: 10.1007/s00011-014-

0745-1.
[6] Németh K, Leelahavanichkul A, Yuen PS, 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. DOI: 10.1038/nm.1905.
[7] Chao YH, Wu HP, Wu KH, et al. An increase in $CD3^+ CD4^+ CD25^+$ regulatory T cells after administration of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells during sepsis [J]. PLoS One, 2014, 9 (10): e110338. DOI: 10.1371/journal.pone.0110338.
[8] Gonzalez-Rey E, Anderson P, González MA, et al. Human adult stem cells derived from adipose tissue protect against experimental colitis and sepsis [J]. Gut, 2009, 58 (7): 929-939. DOI: 10.1136/gut.2008.168534.
[9] Mei SH, Haitsma JJ, Dos Santos CC, et al. Mesenchymal stem cells reduce inflammation while enhancing bacterial clearance and improving survival in sepsis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182 (8): 1047-1057. DOI: 10.1164/rccm.201001-0010OC.
[10] Najar M, Raicevic G, Fayyad-Kazan H, et al. Mesenchymal stromal cells and immunomodulation: a gathering of regulatory immune cells [J]. Cytotherapy, 2016, 18 (2): 160-171. DOI: 10.1016/j.jcyt.2015.10.011.
[11] 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): 27. DOI: 10.1186/scrt68.
[12] 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. DOI: 10.4049/jimmunol.179.3.1855.
[13] Piantadosi CA, Withers CM, Bartz RR, et al. Heme oxygenase-1 couples activation of mitochondrial biogenesis to anti-inflammatory cytokine expression [J]. J Biol Chem, 2011, 286 (18): 16374-16385. DOI: 10.1074/jbc.M110.207738.
[14] Ionescu L, Byrne RN, van Haaften T, et al. Stem cell conditioned medium improves acute lung injury in mice: *in vivo* evidence for stem cell paracrine action [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2012, 303 (11): L967-977. DOI: 10.1152/ajplung.00144.2011.
[15] Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions [J]. Blood, 2006, 107 (1): 367-372. DOI: 10.1182/blood-2005-07-2657.
[16] Gerdoni E, Gallo B, Casazza S, et al. Mesenchymal stem cells effectively modulate pathogenic immune response in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. Ann Neurol, 2007, 61 (3): 219-227. DOI: 10.1002/ana.21076.
[17] Traggiai E, Volpi S, Schena F, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells induce both polyclonal expansion and differentiation of B cells isolated from healthy donors and systemic lupus erythematosus patients [J]. Stem Cells, 2008, 26 (2): 562-569. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0528.
[18] Spaggiari GM, Capobianco A, Abdelrazik H, et al. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E_2 [J]. Blood, 2008, 111 (3): 1327-1333. DOI: 10.1182/blood-2007-02-074997.
[19] Li S, Wu H, Han D, et al. A novel mechanism of mesenchymal stromal cell-mediated protection against sepsis: restricting inflammasome activation in macrophages by increasing mitophagy and decreasing mitochondrial ROS [J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 3537609. DOI: 10.1155/2018/3537609.
[20] Zheng YH, Deng YY, Lai W, et al. Effect of bone marrow mesenchymal stem cells on the polarization of macrophages [J]. Mol Med Rep, 2018, 17 (3): 4449-4459. DOI: 10.3892/mmr.2018.8457.
[21] Krasnodembskaya A, Samarani G, Song Y, et al. Human mesenchymal stem cells reduce mortality and bacteremia in gram-negative sepsis in mice in part by enhancing the phagocytic activity of blood monocytes [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2012, 302 (10): L1003-1013. DOI: 10.1152/ajplung.00180.2011.
[22] Ramasamy R, Fazekasova H, Lam EW, et al. Mesenchymal stem cells inhibit dendritic cell differentiation and function by preventing entry into the cell cycle [J]. Transplantation, 2007, 83 (1): 71-76. DOI: 10.1097/01.tp.0000244572.24780.54.
[23] 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. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0416.
[24] 张何为, 崔晓旭, 方涛, 等. 人脐带间充质干细胞对脓毒症大鼠的免疫干预研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (8): 705-710. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.08.007.
Zhang HW, Cui XX, Fang T, et al. Immune intervention of human umbilical cord mesenchymal stem cells on sepsis rats [J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29 (8): 705-710. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.08.007.
[25] 刘坚, 吕海金, 安玉玲, 等. 间充质干细胞抑制 MEK/ERK 信号通路改善盲肠结扎穿孔所致急性肺损伤中肺泡Ⅱ型上皮细胞的凋亡 [J]. 中山大学学报(医学科学版), 2016, 37 (3): 367-375.
Liu J, Lyu HJ, An YL, et al. Mesenchymal stem cell protects apoptosis of AECⅡ from cecal ligation and puncture induced acute lung injury via inhibition of MEK/ERK-mediated pathway [J]. J Sun Yat-Sen Univ Med Sci, 2016, 37 (3): 367-375.
[26] Pedrazza L, Cubillos-Rojas M, de Mesquita FC, et al. Mesenchymal stem cells decrease lung inflammation during sepsis, acting through inhibition of the MAPK pathway [J]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8 (1): 289. DOI: 10.1186/s13287-017-0734-8.
[27] 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, 26 (11): 845-848. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352. 2014. 11.018.
[28] 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. DOI: 10.1111/cmi.12522.
[29] Liang ZX, Sun JP, Wang P, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells protect rats from endotoxin-induced acute lung injury [J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124 (17): 2715-2722. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2011.17.027.
[30] 程仁洪, 郑健新, 张伟. 骨髓间充质干细胞输注对脓毒症大鼠促炎因子和心功能的影响 [J/CD]. 转化医学电子杂志, 2017, 4 (6): 20-25. DOI: 10.3969/j.issn.2095-6894.2017.06.005.
Cheng RH, Zheng JX, Zhang W. Effects of bone marrow mesenchymal stem cells infusion on proinflammatory cytokines and cardiac function for septic rats [J/CD]. E-J Transl Med, 2017, 4 (6): 20-25. DOI: 10.3969/j.issn.2095-6894.2017.06.005.
[31] Laroye C, Lemarié J, Boufenzer A, et al. Clinical-grade mesenchymal stem cells derived from umbilical cord improve septic shock in pigs [J]. Intensive Care Med Exp, 2018, 6 (1): 24. DOI: 10.1186/s40635-018-0194-1.
[32] Weil BR, Herrmann JL, Abarbanell AM, et al. Intravenous infusion of mesenchymal stem cells is associated with improved myocardial function during endotoxemia [J]. Shock, 2011, 36 (3): 235-241. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318225f6ae.
[33] Luo CJ, Zhang FJ, Zhang L, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate sepsis-associated acute kidney injury in mice [J]. Shock, 2014, 41 (2): 123-129. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000080.
[34] Alcayaga-Miranda F, Cuenca J, Martin A, et al. Combination therapy of menstrual derived mesenchymal stem cells and antibiotics ameliorates survival in sepsis [J]. Stem Cell Res Ther, 2015, 6: 199. DOI: 10.1186/s13287-015-0192-0.
[35] Lee FY, Chen KH, Wallace CG, et al. Xenogeneic human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells reduce mortality in rats with acute respiratory distress syndrome complicated by sepsis [J]. Oncotarget, 2017, 8 (28): 45626-45642. DOI: 10.18632/oncotarget.17320.
[36] Rocheteau P, Chatre L, Briand D, et al. Sepsis induces long-term metabolic and mitochondrial muscle stem cell dysfunction amenable by mesenchymal stem cell therapy [J]. Nat Commun, 2015, 6: 10145. DOI: 10.1038/ncomms10145.
[37] Morrison TJ, Jackson MV, Cunningham EK, et al. Mesenchymal stromal cells modulate macrophages in clinically relevant lung injury models by extracellular vesicle mitochondrial transfer [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196 (10): 1275-1286. DOI: 10.1164/rccm.201701-0170OC.
[38] Hong J, Hueckelhoven A, Wang L, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase mediates inhibition of virus-specific $CD8^+$ T cell proliferation by human mesenchymal stromal cells [J]. Cytotherapy, 2016, 18 (5): 621-629. DOI: 10.1016/j.jcyt.2016.01.009.
[39] Gotts JE, Abbott J, Matthay MA. Influenza causes prolonged disruption of the alveolar-capillary barrier in mice unresponsive to mesenchymal stem cell therapy [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2014, 307 (5): L395-406. DOI: 10.1152/ajplung.00110.2014.

（收稿日期：2018-10-15）