

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190457

间充质干细胞在急性肺损伤治疗中的研究进展

姜芝峰¹, 张琳^{1,2}, 申捷^{1,2*}

1. 复旦大学附属金山医院急救和重症监护中心, 上海 200540

2. 复旦大学化学伤害急危重医学研究中心, 上海 201508

[摘要] 急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是在ICU中常见的危重症,通常是由多种直接或者间接损伤因素所导致的,具有较高的死亡率,而急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)通常认为是ALI的严重阶段。目前临床上对于ALI/ARDS的治疗主要是通过呼吸末正压通气的方式,但是这种方式仍然需要通过不断优化来提高存活率。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)治疗作为一种非侵入式的、新型的治疗方法,在动物实验中已经取得了很好的疗效,并且已经开始研究MSCs在临床实际治疗时的细节。因此,本文将对阐述MSCs在ALI治疗机制等方面的研究,以期为临床治疗奠定基础。

[关键词] 急性肺损伤;急性呼吸窘迫综合征;间充质干细胞;治疗

[中图分类号] R 563 **[文献标志码]** A

Research progress of mesenchymal stem cells in treatment of acute lung injury

JIANG Zhi-feng¹, ZHANG Lin^{1,2}, SHEN Jie^{1,2*}

1. Center of Emergency & Intensive Care Unit, Jinshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200540, China

2. Medical Center of Chemical Injury, Jinshan Hospital, Fudan University, Shanghai 201508, China

[Abstract] Acute lung injury (ALI) is a common critical disease in ICU. It is usually caused by a variety of direct or indirect injury factors, and has a high mortality. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is usually considered as a severe stage of ALI. At present, the treatment of ALI/ARDS is mainly positive end-of-breath pressure ventilation, but this method still needs to be optimized to improve survival rate. Mesenchymal stem cell therapy, as a non-invasive, new treatment method, has achieved good results in animal experiments, and details of stem cell therapy in clinical practice are under investigation. Therefore, the research on the mechanism of stem cell treatment for ALI will lay a foundation for clinical treatment.

[Key Words] acute lung injury; acute respiratory distress syndrome; mesenchymal stem cells; therapy

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是指由多种因素引起肺泡上皮细胞受损、肺间质毛细血管通透性改变、肺泡和毛细血管屏障被破坏等病理改变,造成肺泡和肺间质的水肿与炎性细胞浸润,临床上以逐渐加重的呼吸窘迫和难治的低氧血症为主要表现的一种疾病^[1-2]。急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是急性肺损伤发展至严重阶段,定义为在大于等于5 cmH₂O的呼吸末正压的情况下,动脉氧分压与吸入氧分数的比值小于等于300 mmHg,同时在胸片上出现双侧浸润,并且不能完全由心力衰竭或液体超载来解释^[2]。目前对于ALI/ARDS的临床治疗

主要是通过呼吸机改善患者的呼吸情况来提高患者的生存率,对于不同程度的ARDS患者所需要指定的策略应该不同,特别是中重度患者^[3]。但是对于早期对于患者疾病严重程度的分级有许多困难^[3],而且这是一种侵入性的治疗方式。

科学家们希望通过服用药物这种非侵入方式来改善ARDS患者的生存率。不过,无论是抗炎药物(例如:皮质类固醇^[4]、中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂^[5])还是想要改善肺自身的药物(例如吸入性 β 激动剂^[6])都不能有效降低急性肺损伤的死亡率,所以在实际的临床治疗中仍是以机械通气治疗为主。

干细胞是一种具有多向分化潜能和自我更新

[收稿日期] 2019-04-01 **[接受日期]** 2019-10-08

[基金项目] 第六周期金山区医学重点专科建设项目 A 类(JSZK2019A01)。Supported by The Six Cycle Jinshan District Medical Key Specially Construction Project A (JSZK2019A01).

[作者简介] 姜芝峰,硕士生。E-mail: 18211270010@fudan.edu.cn

*通信作者(Corresponding author)。Tel: 0519-86633888, E-mail: j1999sh@163.com

能力尚未成熟的细胞。鉴于干细胞治疗在动物急性肺损伤模型中显著的效果而得到许多学者的关注。其中,间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)更是因为其来源广泛、易于提取和分离、无需考虑伦理因素及免疫排斥反应,正用于大量实验中^[7]。

1 间充质干细胞的性质

MSCs 存在于多种组织之中,具有一定的自我更新和分化能力并且在多次传代的过程中其主要特征不会改变。在特定的情况下,具有分化为特定细胞的能力,例如:脂肪细胞、骨细胞和软骨细胞等^[8]。虽然 MSCs 在人体内的具体的解剖位置还不得而知,但是,近来有研究^[9]指出 MSCs 可以通过抗 CD90 单链抗体来进行特异性检查。

与此同时,不少研究^[7]表明 MSCs 可以被特定的物质或者环境激活并归巢到组织损伤的部位,在损伤处分化为新的组织细胞并且修复损伤。与同样具有多向分化能力的多能干细胞相比,虽然 MSCs 的分化程度较低,但是其有着不会成瘤、无需考虑伦理因素的优势。同时,易于分离也是 MSCs 广泛存在于各类实验的主要原因之一,实验人员可以从羊水和胎盘中分离 MSCs^[10],甚至可以从骨髓中获取类似的骨髓干细胞^[11]。

MSCs 已经被证明了对于免疫细胞还有免疫因子都有一定的作用,例如:抑制 T 细胞增殖、诱导巨噬细胞分化为 M2 抗炎型、调节树突状细胞的成熟还有调节白介素等^[12]。MSCs 对于损伤部位的修复也有一定的促进作用。正是由于这些特点, MSCs 也被用于 ALI 的治疗。在物理因素、化学因素、生物因素等诱导的 ARDS 动物模型中, MSCs 表现出明显缓解肺部的炎症、抑制肺水肿的发展、减轻肺损伤等功能,并且降低了动物的死亡率^[13]。在近期开展的少量样本的临床试验中研究^[14]显示, MSCs 对于 ARDS 患者具有一定的治疗效果且没有明显的不良反应。在一项纳入 9 名确诊为 ARDS 患者的临床 I 期实验中,对随机分为三组的患者分别使用低剂量(1×10^6 /kg)、中剂量(5×10^6 /kg)和高剂量(1×10^7 /kg)的自体骨髓 MSCs 试剂,未发现 MSCs 可治疗相关不良反应,且有进行 II 期临床研究的计划,来进一步评价 MSCs 对 ARDS 的疗效^[15]。

2 间充质干细胞的治疗机制

2.1 归巢 归巢是指细胞到达它们可以发挥局部功能的组织的过程,在之前的研究就有证明, MSCs 可以有选择性地到达损伤的部位而不是特定的组织^[16]。MSCs 需要到损伤部位才能发挥它的功能,所以可以推测, MSCs 的向肺损伤部位的归巢是整个治疗的第一步。

MSCs 的归巢是一个复杂的过程,由流动细胞与靶组织血管内皮细胞相互作用、趋化因子激活整合素粘附、紧密结合和外渗四个步骤组成^[16]。有许多因素影响这个过程,其中比较重要的因素有:

(1)炎症因子:在体外实验中^[17],发现炎症部位的炎性趋化因子的浓度升高与 MSCs 的优先迁移至这些部位是有关系的。全身和局部炎症状态是影响间充质干细胞归巢的重要因素。

(2)整合素:整合素在白细胞的迁移、趋化和粘附起关键作用,VCAM-1 是整合素 $\alpha 4 \beta 1$, $\beta 1$ 和 $\alpha 4 \beta 7$ 的内皮配体,有实验^[18]证实大鼠的 MSCs 可以通过抗 VCAM-1 抗体的作用而与微血管内皮细胞的粘附性降低,由此,可以推测整合素在 MSCs 中也有相类似作用。

(3)SDF-1/CXCR4:在之前的实验中,就有证明 SDF-1/CXCR4 参与 MSCs 的迁移^[19]。同时有研究^[20]表示,通过提高 CXCR4 受体的表达,可以提高 MSCs 对 ALI 的治疗效果,这可能也是通过提高 MSCs 向肺损伤部位迁移的结果。

(4)其他:在最新的实验中,研究人员发现 MAPK, PI3K-Akt 和 Jak/Stat 信号通路也在干细胞归巢中有着重要作用^[21]。

但是由于实验结果之间存在矛盾,所以对于 MSCs 归巢的机制也不是很明确^[16]。但是在实验过程中,研究人员经常通过改变以上因素来调节 MSCs 的归巢能力来影响其治疗效果。更好地让 MSCs 到达肺损伤部位,是在以后提高疗效的过程中,需要面对的一个问题,这或许可以通过对其在归巢过程的细胞保护和重要蛋白的保护来有所突破。

2.2 免疫调节 在 ALI 的患者中,损伤部位常常有中性粒细胞和巨噬细胞浸润,所以, MSCs 对于 ALI 患者的免疫调节,常常是指对中性粒细胞和巨噬细胞的活性及其分泌的细胞因子的调节。

2.2.1 巨噬细胞 在不同的有毒物质损伤肺部引

起 ALI 后,一开始常为促进炎症和细胞毒性的 M1 型巨噬细胞。随着病程的发展,逐渐出现具有抗炎作用的 M2 型巨噬细胞,这两者之间的平衡在一定程度上决定了 ALI 的炎症程度和对肺部组织的伤害^[22]。MSCs 一方面通过对巨噬细胞氧化磷酸化的加强来促进 M2 型巨噬细胞的表达,提高抗炎的作用减小损伤,另一方面, MSCs 通过细胞外介导的囊泡来转移自身的线粒体到巨噬细胞中来增加它的抗炎能力并且提高它的吞噬能力^[23],也有通过微囊泡中的 Ang-1 基因来调节其免疫功能^[24]等。在 ALI 模型中, MSCs 也通过细胞外膜泡进行的线粒体转移来对巨噬细胞进行调节,这为原本的 MSCs 调节免疫细胞的机制进行了补充^[25]。MSCs 源外泌体具有通过调控 miR-182 来调节巨噬细胞极化进而调节炎症改善损伤修复的作用^[26]。

2.2.2 中性粒细胞 中性粒细胞作为炎症反应后最早出现的细胞之一,在发生 ALI 后,向肺损伤部位迅速迁移,并且释放炎症因子来吸引更加多的中性粒细胞在损伤的地方进一步聚集,放大炎症效应,加重炎症损伤^[27]。中性粒细胞对于肺组织的损伤还存在于过量的中性粒细胞胞外杀菌网络(neutrophil extracellular traps, NETs)的损伤作用。NETs 虽然对于肺损伤部位的病原菌清除具有一定的作用,但是过多的 NETs 由于其中所含有的多种抗菌肽和蛋白酶等物质,对肺组织的上皮细胞还有血管内皮细胞也具有损伤作用,并且有实验^[28]验证了脱氧核糖核酸酶 I (Deoxyribonuclease I, DNase I) 来降解 NETs 来达到减少 ALI 的损伤程度的目的。同时,也有许多其他方法可以作用于中性粒细胞来改善肺损伤,例如: MSCs 的微囊泡的 Ang-1 基因^[24]; MSCs 的外泌体对于中性粒细胞的炎症因子释放也有抑制作用^[29]; MSCs 培养基可以诱导 LPS 引起的 ALI 的中性粒细胞凋亡^[30]。

2.3 损伤部位的细胞修复及保护

2.3.1 上皮细胞 在 ALI 中,肺泡上皮细胞常常由于各种引起肺损伤的起始损伤因素,后期的过度炎症反应还有肺部病原菌等造成损伤,上皮细胞间的紧密连接被破坏,导致一些蛋白液的进入,造成肺泡水肿,故对于损伤上皮细胞的修复、保护、替换是一种治疗方式。

MSCs 对于肺泡上皮细胞的治疗机制主要分为两大类。第一类, MSCs 在一定因素的刺激下,转变为肺泡上皮细胞,例如:在低氧状态下,由于 miR-

145 的调节导致 MSCs 向肺泡 II 型上皮细胞转变^[31]。第二类可以认为是 MSCs 通过各种方式来保护肺上皮细胞,减少受到的伤害,例如:通过旁分泌作用释放角质细胞生长因子(keratinocyte growth factor, KGF)来保护上皮细胞,促进其增殖,也可能促进肺泡 II 型上皮细胞释放表面活性物质^[32],也抑制 ROS 和 HIF-1 α 的积累的作用^[33]。或者是通过旁分泌出的肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)来维持肺内的 HGF 的浓度,来进一步修复肺组织损伤并恢复肺组织的渗透性^[34]。近期也有研究^[35]发现, MSCs 与肺泡上皮细胞在分离后共同培养时,会相互诱导产生一个囊状的三维结构覆盖上皮细胞,并且这种结构的形成似乎与 KGF 无关,这可能也会是 MSCs 保护肺上皮细胞从而缓解、修复肺损伤的机制,还有待进一步研究。也有研究^[36]指出,在缺氧状态下, MSCs 通过提高受损气管上皮细胞内的 miR-21 来抑制其凋亡,或许在 MSCs 治疗急性肺损伤中也存在相似的过程。

2.3.2 内皮细胞 ALI 后的肺部血管内皮细胞损伤也是肺泡和肺间质发生水肿的原因之一。在损伤后,如果可以及时保护血管内皮细胞,或者是促进血管内皮细胞在损伤后修复、增殖,则可以尽可能地维持血管通透性稳定,减少大分子物质渗出,减轻水肿情况。

有研究^[37]认为线粒体通过隧道纳米管转运机制(tunneling nanotube mechanism)从间充质干细胞到受损的血管内皮细胞中,恢复其有氧呼吸并且对其有保护作用。也有实验^[38]证实血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)作为重要的细胞因子对于血管内皮细胞具有一定的修复作用,可以恢复部分的肺通透性。但是在有的研究^[39]中发现,通过 ACE2 来拮抗 VEGF 可以起到减轻早期的急性肺损伤血管渗透的作用。血红素加氧酶-1(Heme Oxygenase-1)可以提高 MSCs 的旁分泌作用并且可以减轻血管内皮细胞炎症和氧化损伤^[40]。

综上所述, MSCs 在对肺泡上皮细胞和血管内皮细胞的修复与保护主要依靠其旁分泌作用和线粒体转移作用。在将来的研究中,可以将重点放在如何增强 MSCs 的旁分泌作用和如何促进线粒体高效转移,来为临床治疗做铺垫。

2.4 对病原微生物的杀灭 对于已经适当抗菌感

染的由脓毒血症引起的 ALI 小鼠,同时使用 MSCs 可以显著降低死亡率,并且能发现细菌的清除率明显上升^[41]。结果说明 MSCs 不仅具有杀灭病原微生物的能力,同时这也对特定原因引起的急性肺损伤有治疗效果。有研究^[42]表明, MSCs 分泌 LL-37 在被拮抗后, MSCs 的抗菌能力明显下降。MSCs 也可以通过提高巨噬细胞的吞噬作用来对病原菌进行清除,间接地表现其抗菌的能力。也有一些研究^[43]发现,在线粒体 DNA 结合蛋白 TFAM (transcription factor A, mitochondrial) 一定程度的缺失,会出现中度的线粒体 DNA(mtDNA)应激,能够刺激干扰素刺激基因的一个亚群,从而达到加强抗病毒的效果。

3 前景与展望

随着科技的发展,纳米技术被更进一步地掌握与利用。铁基纳米颗粒(iron-based nanoparticles, IBNP)具有较好的生物相容性和独特的磁特性,通常被包裹在细胞或者细胞外囊泡内以实现磁力控制药物递送和非侵入性跟踪^[44]。在一项干细胞的研究^[45]中,装有超小型 Fe_3O_4 的由干细胞介导的纳米微凝胶可以用于肿瘤的成像功能。在 ALI 中,干细胞具有对于炎症部位的趋向性,这种纳米微凝胶或许可以作为检测干细胞是否有效到达损伤处的一种方式。以纳米为载体转运药物可以提高其在生理环境中被降解的速度,增加其作用效果同时减少副作用,这种纳米颗粒包裹的药物与 MSCs 联合使用可以起到对 MSCs 更好地保护作用使干细胞治疗效果更加显著^[46]。在近期的研究^[47]中,在没有成骨的补充剂试用下,90 nm 包含有生物活性的球形镍纳米颗粒可以促进骨髓来源的干细胞分化成骨,这说明了纳米颗粒的具有诱导促进干细胞的分化的作用。这些研究结果有待在 ALI 模型中再次证实与运用。

与此同时,对于 RNA 的研究程度也是不断深入,从 miRNA 逐渐向 lncRNA 还有 circRNA 进军。在一项涉及 circRNA 的实验中^[48],外泌体中被发现存在有大量稳定的 circRNA,并且在健康人群和对照组中存在表达差异。在 ALI 的鼠类模型中,这种 circRNA 在表达上的差异也被发现与证实, circRNA 或许有作为急性肺损伤生物标记物的潜力^[49]。更加重要的是, circRNA 可以通过对 miRNA 结合来影响 miRNA 所控制的下有信号通

路,最终对气管上皮细胞的炎症和增殖进行调控^[50]。但是,在 ALI 模型中,对于 circRNA 的研究仅仅处于初始阶段,对于 circRNA 在损伤中有什么作用、作用的机制是什么,目前仍然不清楚,需要进一步探索与研究。

4 总结

MSCs 作为一种具有多向分化、自我更新、免疫应答弱、不存在伦理问题的细胞,在 ALI 的动物实验中表现出强大的治疗效果,如果通过多种机制的结合对于 ALI 动物的组织细胞损伤、肺泡、肺间质水肿、潜在的感染等问题一并进行解决,这是十分具有临床应用潜质的。但是, MSCs 本身的特性仍存在疑问,对其治疗作用的了解也还不够深入,这些都有待进一步解决。

参考文献

- [1] XU F, HU Y, ZHOU J, et al. Mesenchymal stem cells in acute lung injury: are they ready for translational medicine? [J]. *J Cell Mol Med*, 2013,17(8):927-935.
- [2] HAN S, MALLAMPALLI R K. The acute respiratory distress syndrome: from mechanism to translation [J]. *J Immunol*, 2015,194(3):855-860.
- [3] PISANI L, ROOZEMAN J P, SIMONIS F D, et al. Risk stratification using SpO_2/FiO_2 and PEEP at initial ARDS diagnosis and after 24 h in patients with moderate or severe ARDS[J]. *Ann Intensive Care*, 2017,7(1):108.
- [4] PETER J V, JOHN P, GRAHAM P L, et al. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis[J]. *BMJ*, 2008,336(7651):1006-1009.
- [5] IWATA K, DOI A, OHJI G, et al. Effect of neutrophil elastase inhibitor (sivelestat sodium) in the treatment of acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS): a systematic review and meta-analysis [J]. *Intern Med*, 2010,49(22):2423-2432.
- [6] NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME (ARDS) CLINICAL TRIALS NETWORK, MATTHAY M A, BROWER R G, et al. Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized β_2 -agonist for treatment of acute lung injury[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011,184(5):561-568.
- [7] MA S, XIE N, LI W, et al. Immunobiology of mesenchymal stem cells[J]. *Cell Death Differ*, 2014,21(2):216-225.
- [8] UCCELLI A, MORETTA L, PISTOIA V. Mesenchymal stem cells in health and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008,8(9):726-736.

- [9] MOAZEN B, ZARRINHAGHIGHI A, NEJATOLLAHI F. Selection and evaluation of specific single chain antibodies against CD90, a marker for mesenchymal and cancer stem cells[J]. *Rep Biochem Mol Biol*, 2018,7(1):45-51.
- [10] IN 'T ANKER P S, SCHERJON S A, KLEIJBURG-VAN DER KEUR C, et al. Isolation of mesenchymal stem cells of fetal or maternal origin from human placenta[J]. *Stem Cells*, 2004,22(7):1338-1345.
- [11] TIRINO V, PAINO F, D AQUINO R, et al. Methods for the identification, characterization and banking of human DPSCs; current strategies and perspectives[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2011,7(3):608-615.
- [12] MEHLER V J, BURNS C, MOORE M L. Concise review: exploring immunomodulatory features of mesenchymal stromal cells in humanized mouse models[J]. *Stem Cells*, 2019,37(3):298-305.
- [13] WALTER J, WARE L B, MATTHAY M A. Mesenchymal stem cells: mechanisms of potential therapeutic benefit in ARDS and sepsis[J]. *Lancet Respir Med*, 2014,2(12):1016-1026.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] YAGI H, SOTO-GUTIERREZ A, PAREKKADAN B, et al. Mesenchymal stem cells: mechanisms of immunomodulation and homing[J]. *Cell Transplant*, 2010,19(6):667-679.
- [17] PONTE A L, MARAIS E, GALLAY N, et al. The in vitro migration capacity of human bone marrow mesenchymal stem cells: comparison of chemokine and growth factor chemotactic activities[J]. *Stem Cells*, 2007,25(7):1737-1745.
- [18] SEGERS V F, VAN RIET I, ANDRIES L J, et al. Mesenchymal stem cell adhesion to cardiac microvascular endothelium: activators and mechanisms[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006,290(4):H1370-H1377.
- [19] SORDI V, MALOSIO M L, MARCHESI F, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells express a restricted set of functionally active chemokine receptors capable of promoting migration to pancreatic islets[J]. *Blood*, 2005,106(2):419-427.
- [20] YANG J X, ZHANG N, WANG H W, 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.
- [21] POPIELARCZYK T L, HUCKLE W R, BARRETT J G. Human bone-marrow derived mesenchymal stem cells home via the PI3K-Akt, MAPK, and Jak/Stat signaling pathways in response to PDGF[J]. *Stem Cells Dev*, 2019,28(17):1191-1202.
- [22] LASKIN D L, MALAVIYA R, LASKIN J D. Role of macrophages in acute lung injury and chronic fibrosis induced by pulmonary toxicants[J]. *Toxicol Sci*, 2019,168(2):287-301.
- [23] MORRISON T J, JACKSON M V, CUNNINGHAM E K, 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.
- [24] TANG X D, 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*, 2017,35(7):1849-1859.
- [25] MORRISON T J, JACKSON M V, CUNNINGHAM E K, 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.
- [26] ZHAO J, LI X, HU J, et al. Mesenchymal stromal cell-derived exosomes attenuate myocardial ischaemia-reperfusion injury through miR-182-regulated macrophage polarization[J]. *Cardiovasc Res*, 2019,115(7):1205-1216.
- [27] KOLACZKOWSKA E, KUBES P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013,13(3):159-175.
- [28] LIU S, SU X, PAN P, et al. Neutrophil extracellular traps are indirectly triggered by lipopolysaccharide and contribute to acute lung injury[J]. *Sci Rep*, 2016,6:37252.
- [29] LEE J H, PARK J, LEE J W. Therapeutic use of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in acute lung injury[J]. *Transfusion*, 2019,59(S1):876-883.
- [30] SU V Y, LIN C S, HUNG S C, et al. Mesenchymal stem cell-conditioned medium induces neutrophil apoptosis associated with inhibition of the NF- κ B pathway in endotoxin-induced acute lung injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2019,20(9):pii: E2208.
- [31] LI Y, SHI X, YANG L, et al. Hypoxia promotes the skewed differentiation of umbilical cord mesenchymal stem cells toward type II alveolar epithelial cells by regulating microRNA-145[J]. *Gene*, 2017,630:68-75.
- [32] 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.
- [33] BERNARD O, JENY F, UZUNHAN Y, et al. Mesenchymal stem cells reduce hypoxia-induced apoptosis in alveolar epithelial cells by modulating HIF and ROS hypoxic signaling[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018,314(3):L360-L371.

- [34] HU S, LI J, XU X, 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):66.
- [35] ITO H, UCHIDA T, MAKITA K. Interactions between rat alveolar epithelial cells and bone marrow-derived mesenchymal stem cells; an in vitro co-culture model[J]. *Intensive Care Med Exp*, 2015,3(1):53.
- [36] LI C L, XU Z B, FAN X L, et al. MicroRNA-21 Mediates the protective effects of mesenchymal stem cells derived from iPSCs to human bronchial epithelial cell injury under hypoxia[J]. *Cell Transplant*, 2018,27(3):571-583.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] YU X, LIN Q, QIN X, et al. ACE2 antagonizes VEGFa to reduce vascular permeability during acute lung injury[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016,38(3):1055-1062.
- [40] CHEN X, ZHANG Y, WANG W, et al. Mesenchymal stem cells modified with heme oxygenase-1 have enhanced paracrine function and attenuate lipopolysaccharide-induced inflammatory and oxidative damage in pulmonary microvascular endothelial cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018,49(1):101-122.
- [41] MEI S H, HAITSMAN J J, DOS SANTOS C C, 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.
- [42] KRASNODEMBSKAYA A, SONG Y, FANG X, et al. Antibacterial effect of human mesenchymal stem cells is mediated in part from secretion of the antimicrobial peptide LL-37[J]. *Stem Cells*, 2010,28(12):2229-2238.
- [43] WEST A P, KHOURY-HANOLD W, STARON M, et al. Mitochondrial DNA stress primes the antiviral innate immune response[J]. *Nature*, 2015,520(7548):553-557.
- [44] YE D, LI Y, GU N. Magnetic labeling of natural lipid encapsulations with iron-based nanoparticles [J]. *Nano Research*, 2018,11(6):2970-2991.
- [45] HAO X, XU B, CHEN H, et al. Stem cell-mediated delivery of nanogels loaded with ultrasmall iron oxide nanoparticles for enhanced tumor MR imaging[J]. *Nanoscale*, 2019,11(11):4904-4910.
- [46] MA Q, YANG J, HUANG X, et al. Poly (lactide-co-glycolide)-monomethoxy-poly(polyethylene glycol) nanoparticles loaded with melatonin protect adipose-derived stem cells transplanted in infarcted heart tissue[J]. *Stem Cells*, 2018,36(4):540-550.
- [47] NARUPHONTJIRAKUL P, TSIGKOU O, LI S, et al. Human mesenchymal stem cells differentiate into an osteogenic lineage in presence of strontium containing bioactive glass nanoparticles[J]. *Acta Biomater*, 2019,90:373-392.
- [48] LI Y, ZHENG Q, BAO C, et al. Circular RNA is enriched and stable in exosomes; a promising biomarker for cancer diagnosis[J]. *Cell Res*, 2015,25(8):981-984.
- [49] LI X, YUAN Z, CHEN J, et al. Microarray analysis reveals the changes of circular RNA expression and molecular mechanism in acute lung injury mouse model[J]. *J Cell Biochem*, 2019,120(10):16658-16667.
- [50] HUA Q, CHEN Y, LIU Y, et al. Circular RNA 0039411 is involved in neodymium oxide-induced inflammation and anti-proliferation in a human bronchial epithelial cell line via sponging miR-93-5p[J]. *Toxicol Sci*, 2019,170(1).

[本文编辑] 翟铨铨, 贾泽军