



Views & Comments

间充质干细胞——新冠病毒肺炎相关急性呼吸窘迫综合征潜在的治疗选择

赵璇, 张毅*

Biotherapy Center and Cancer Center, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Chen等[1]最近发表的一项临床研究结果显示, 同种异体经血来源的间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 移植能够显著降低甲型流感病毒 (influenza A, H7N9) 感染引起的急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 的死亡率, 并且没有相关严重不良反应发生。这项研究可能为新冠病毒肺炎 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) 相关ARDS的治疗提供一个新思路。

ARDS是以进行性的动脉血氧不足和呼吸困难为主要特征, 表现为严重的急性肺损伤, 甚至可能导致多器官功能衰竭[2]。因为缺乏保护肺通气功能的特异性药物, ARDS的治疗在临床上仍是一个巨大挑战[3]。多项研究表明, 多种病毒感染后均可导致暴发性肺炎和ARDS, 如严重急性呼吸综合征冠状病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV) [4]、中东呼吸综合征冠状病毒 (Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV) [5]和H7N9病毒[6]。

大部分的H7N9感染患者起初表现为病毒性肺炎, 部分患者进展为ARDS [7]。ARDS、肺功能衰竭和暴发性肺炎是主要的肺部疾病表现, 并且H7N9病毒可以通过细胞因子风暴引起肺外疾病[8]。COVID-19是由严重急性呼吸综合征冠状病毒2 (SARS-CoV-2) 感染引起的, 该病毒与SARS-CoV具有高度的相似性。2020年1月24日的一项早期研究发现, 29%的COVID-19患者存在ARDS, 需要接受重症监护病房 (intensive care

unit, ICU) 管理和氧气治疗, 而ARDS引起的呼吸衰竭是导致患者死亡的主要原因[9]。病毒触发的由免疫效应细胞分泌的急性促炎性细胞因子[干扰素 (interferon, IFN)- α 、IFN- γ , 白介素 (interleukin, IL)-1 β 、IL-6、IL-12等]可导致肺水肿、气体交换障碍和ARDS, 与参与H7N9感染的细胞因子类似[9-11]。因此, H7N9和COVID-19具有相似的并发症 (如ARDS和肺衰竭) 以及相似的多器官功能障碍、肺炎性病变和组织结构破坏。尽早识别并处理COVID-19患者可能会降低ARDS的发生率和相应的死亡率; 但重症患者ARDS的发生率仍然很高并且预后很差[12]。这一发现与此前的一项研究一致, 该研究揭示由H7N9感染导致ARDS的幸存者生活质量比不合并ARDS的患者生活质量更差[6]。因此迫切需要开发出针对ARDS有效的治疗方法。

MSC是再生医学和免疫调节中干细胞疗法的关键参与者[13]。它们可以从多种组织中分离出来, 如骨髓、脂肪组织、胎儿组织、经血和大多数类型的间叶组织[14]。MSC是多能非造血细胞, 能够分化为多种细胞类型, 包括肌细胞、骨细胞和脂肪细胞[15]。由于MSC的安全性、非免疫原性的特点和巨大的治疗潜力, MSC移植作为创新性药物对ALI/ARDS等多种病症的治疗效果已在广泛研究中。MSC可以减少ARDS患者促炎性细胞因子的产生[16], 并通过旁分泌释放大量可溶性因子[如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和转化生长因子- β 1 (transforming growth

factor- β 1, TGF- β 1)], 进而促进肺组织的再生和修复[17]。在ARDS动物模型中, MSC可以保护血管内皮[18]和肺泡上皮屏障功能[19]。此外, MSC可以增强肺泡液清除率并增加宿主免疫细胞的吞噬活性, 从而提高抗菌效果[20]。MSC治疗ARDS的潜在机制如图1所示。在治疗ARDS的临床实践中已证明, MSC与其他免疫抑制剂(如高成本的单克隆抗体类药物或不良反应较多的糖皮质激素药物)相比具有相当大的优势。这些优势包括可用性、易于培养获取、具有多向分化潜能且安全性好, 无发生恶性肿瘤的可能[21-23]。

Chen等[1]提出了一种使用MSC移植治疗H7N9感染诱发ARDS的新策略, 发现H7N9感染患者的主要肺

部疾病包括ARDS、肺衰竭和暴发性肺炎。在Chen等的研究中, MSC移植组患者的死亡率与对照组相比显著降低(17.6% vs. 54.5%), 并且在至重度H7N9感染诱发ARDS的患者中未发现MSC输注相关的毒性或严重的不良事件。在随访的五年中, 计算机断层扫描检查发现MSC移植改善了包括线性纤维化、支气管扩张和孤立的胸膜增厚区域等影像学变化; 此外在长期的随访中也未发现MSC输注引起的不良反应。此项有意义的研究首次证明了MSC移植治疗病毒感染引起的ARDS的短期和长期有效性。

近日另一篇有关MSC移植治疗COVID-19肺炎患者的报道显示, MSC移植是安全且有效的, 尤其是对于

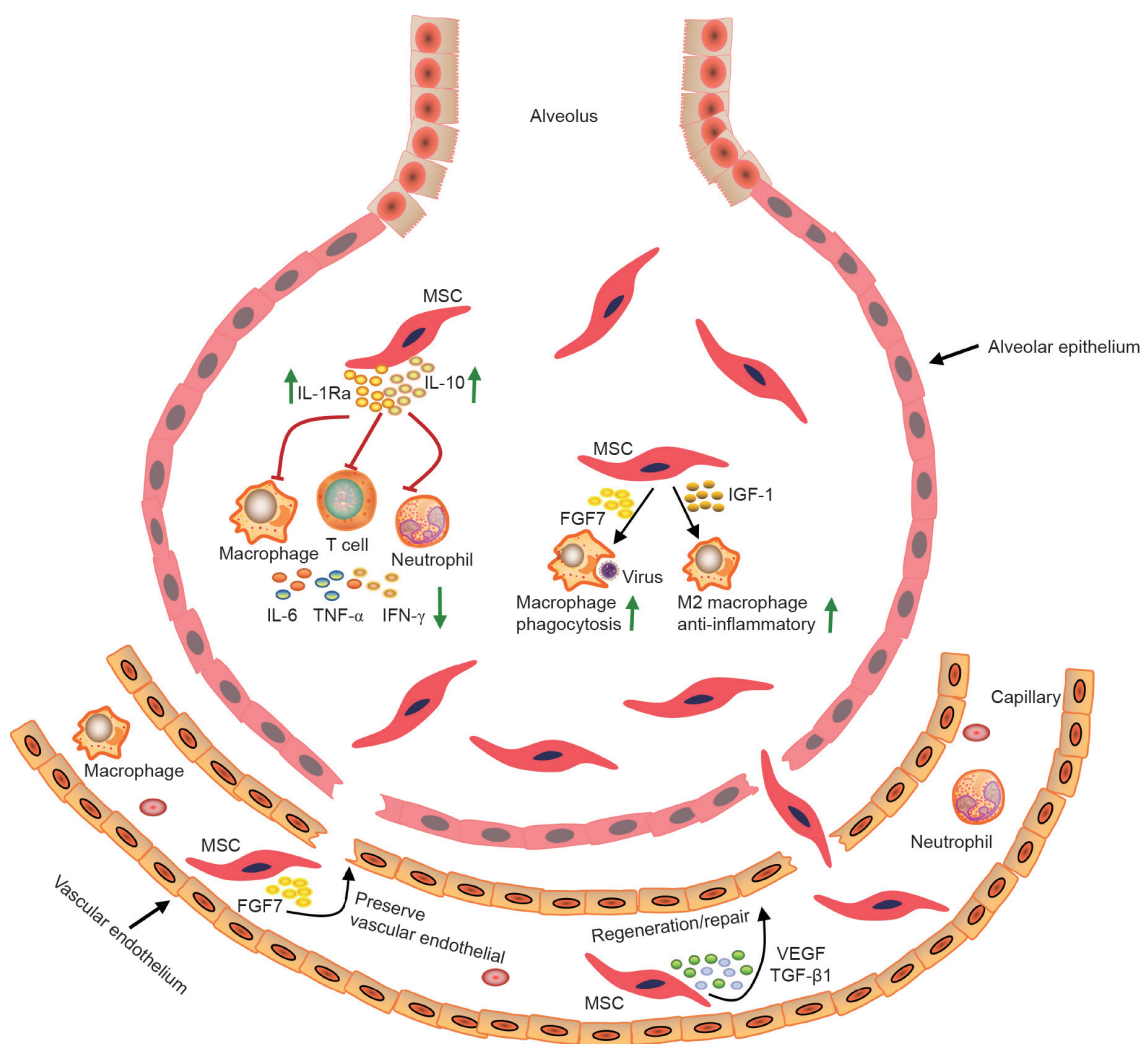


图1. MSC移植治疗ARDS的潜在机制。间充质干细胞通过不同机制发挥治疗ARDS的作用。MSC可分泌IL-10、IL-1受体拮抗剂(Ra)、成纤维细胞生长因子7(FGF7)、胰岛素样生长因子1(IGF1)、VEGF、TGF- β 1等多种因子, 减少IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、IFN- γ 等促炎细胞因子的产生, 提高巨噬细胞活性。一旦被招募和(或)诱捕到局部微循环和(或)肺血管系统, 局部细胞(包括内皮细胞和局部招募的炎症细胞)释放的激活因子能够刺激间充质干细胞释放各种旁分泌介质, 增强其再生和修复受损组织的能力。T细胞: T淋巴细胞; M2巨噬细胞; 交替活化巨噬细胞。

重症患者；然而这项治疗需要长期观察才能确定其临床疗效[24]。由于H7N9和SARS-CoV-2引起ARDS的相似性，Chen等[1]的研究可能为治疗SARS-CoV-2引起的ARDS提供有希望的选择方案。但是MSC如何影响宿主以及宿主微环境如何影响MSC功能还需要进一步研究。MSC将是未来治疗病毒感染引起ARDS的一种有前景的治疗策略。

References

- [1] Chen J, Hu C, Chen L, Tang L, Zhu Y, Xu X, et al. Clinical study of mesenchymal stem cell treating acute respiratory distress syndrome induced by epidemic influenza A (H7N9) infection: a hint for COVID-19 treatment. *Engineering*. In press 2020.
- [2] Pham T, Rubenfeld GD. Fifty years of research in ARDS. The epidemiology of acute respiratory distress syndrome. A 50th birthday review. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195(7):860–70.
- [3] Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5(1):19.
- [4] Lew TW, Kwek TK, Tai D, Earnest A, Loo S, Singh K, et al. Acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA* 2003;290(3):374–80.
- [5] Cockrell AS, Yount BL, Scobey T, Jensen K, Douglas M, Beall A, et al. A mouse model for MERS coronavirus-induced acute respiratory distress syndrome. A mouse model for MERS coronavirus-induced acute respiratory distress syndrome. *Nat Microbiol* 2016;2(2):16226.
- [6] Chen J, Wu J, Hao S, Yang M, Lu X, Chen X, et al. Long term outcomes in survivors of epidemic influenza A (H7N9) virus infection. *Sci Rep* 2017;7(1):17275.
- [7] Ke C, Mok CKP, Zhu W, Zhou H, He J, Guan W, et al. Human infection with highly pathogenic avian influenza A(H7N9) virus, China. *Emerg Infect Dis* 2017;23(8):1332–40.
- [8] Gao R, Cao B, Hu Y, Feng Z, Wang D, Hu W, et al. Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus. *N Eng J Med* 2013;368(20):1888–97.
- [9] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497–506.
- [10] Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39(5):529–39.
- [11] Lamichhane PP, Samarasinghe AE. The role of innate leukocytes during influenza virus infection. *Clin Dev Immunol* 2019;2019:8028725.
- [12] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–20.
- [13] Yoon YM, Han YS, Yun CW, Lee JH, Kim R, Lee SH. Pioglitazone protects mesenchymal stem cells against P-cresol-induced mitochondrial dysfunction via up-regulation of PINK-1. *Int J Mol Sci* 2018;19(10):2898.
- [14] Chamberlain G, Fox J, Ashton B, Middleton J. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem cells* 2007;25(11):2739–49.
- [15] Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, Schwartz RE, Keene CD, Ortiz-Gonzalez XR, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 2002;418(6893):41–9.
- [16] Antebi B, Walker KP, Mohammadipoor A, Rodriguez LA, Montgomery RK, Batchinsky AI, et al. The effect of acute respiratory distress syndrome on bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther* 2018;9(1):251.
- [17] Liang J, Li X, Zhang H, Wang D, Feng X, Wang H, et al. Allogeneic mesenchymal stem cells transplantation in patients with refractory RA. *Clin Rheumatol* 2012;31(1):157–61.
- [18] Pati S, Gerber MH, Menge TD, Wataha KA, Zhao Y, Baumgartner JA, et al. Bone marrow derived mesenchymal stem cells inhibit inflammation and preserve vascular endothelial integrity in the lungs after hemorrhagic shock. *PLoS ONE* 2011;6(9):e25171.
- [19] Goolaerts A, Pellan-Randrianarison N, Larghero J, Vanneaux V, Uzunhan Y, Gille T, et al. Conditioned media from mesenchymal stromal cells restore sodium transport and preserve epithelial permeability in an *in vitro* model of acute alveolar injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014;306(11):L975–85.
- [20] Walter J, Ware LB, Matthay MA. Mesenchymal stem cells: mechanisms of potential therapeutic benefit in ARDS and sepsis. *Lancet Respir Med* 2014;2(12):1016–26.
- [21] Kim HJ, Park JS. Usage of human mesenchymal stem cells in cell-based therapy: advantages and disadvantages. *Dev Reprod* 2017;21(1):1–10.
- [22] Keener A. The genetic shortcut to antibody drugs. *Nature* 2018;564(7735):S16–7.
- [23] Braun J, Baraliakos X, Westhoff T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk—a matter of indication. *Semin Arthritis Rheu* 2020;50(2):285–8.
- [24] Leng Z, Zhu R, Hou W, Feng Y, Yang Y, Han Q, et al. Transplantation of ACE2⁺ mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. *Aging Dis* 2020;11(2):216–28.