

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.21.011

文章编号: 1005-8982(2019)21-0055-05

综述

间充质干细胞在脓毒症的应用研究进展

周婷¹, 史家欣², 李小民¹

(徐州医科大学附属连云港医院 1. 急诊科, 2. 呼吸内科, 江苏 连云港 222002)

摘要: 脓毒症是危急重症医学常年面临的重要问题, 是危及危重病患者生命的主要原因之一, 且患病率不断增加, 但目前尚无有效的治疗方法。近年来间充质干细胞(MSCs)因其免疫调节、抗菌、调节器官衰竭、抗凋亡、抗炎症小体等特性应用于治疗脓毒症的临床前研究, 其特性与脓毒症的发病机制有较多联系, 该文阐述MSCs治疗脓毒症的相关知识以及目前在体内外治疗脓毒症的相关研究, 以探讨MSCs治疗脓毒症新思路和未来的努力方向。

关键词: 脓毒症; 间充质干细胞; 治疗; 炎症; 免疫调节

中图分类号: R392.11

文献标识码: A

Advances in the application of mesenchymal stem cells in sepsis

Ting Zhou¹, Jia-xin Shi², Xiao-min Li¹

(1. Department of Emergency Medicine, 2. Department of Respiratory Medicine, Lianyungang Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Lianyungang, Jiangsu 222002, China)

Abstract: Sepsis is an important problem faced by critically ill patients in critical care for a long time. It is one of the main causes threatening life of critically ill patients, and the prevalence rate is increasing. However, there is no effective treatment. In recent years, mesenchymal stem cells (MSCs) have been used in preclinical studies for the treatment of sepsis due to their properties, including immunomodulatory, antibacterial, regulating organ failure, anti-apoptosis, and anti-inflammasome which are more related to the pathogenesis of sepsis. This article describes the relevant knowledge of MSCs in the treatment of sepsis and the current research on the treatment of sepsis in vitro and in vivo in order to explore new ideas and future efforts of MSCs in the treatment of sepsis.

Keywords: sepsis; mesenchymal stem cells; treatment; inflammation; immunomodulation

脓毒症是机体对感染的反应失调导致危及生命的器官功能障碍^[1], 可在感染后进一步发展, 进而导致促炎与抗炎机制失衡、细胞凋亡、组织器官损伤等。尽管近年重症医学不断发展^[2], 并在治疗方面取得较大进展, 但全世界每年发病率持续升高^[3], 病死人数居高不下^[4], 脓毒症的常规治疗方法并未取得明显效果, 新的治疗手段亟需出现, 间充质干细胞作为一种免疫治疗措施, 在免疫调节、抗菌、调节器官衰竭、抗凋亡、抗炎症小体等方面起到重要作用, 并

在治疗脓毒症方面取得较多进展^[5-7], 间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)有望成为治疗脓毒症的新型候选药物。本文就MSCs在脓毒症治疗方面的应用进行综述。

1 概述

脓毒症极难治疗且是主要公共卫生问题之一。在脓毒症发展过程中, 解决最初原发感染后, 免疫失衡可以持续存在, 这主要是由损伤相关分子模式, 其

收稿日期: 2019-04-10

[通信作者] 李小民, E-mail: lyglxm1@163.com

与模式识别受体相互作用,进一步激活促炎小体的组装,其介导炎症细胞因子的释放,包括肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)、白细胞介素-1(interleukin 1, IL-1)、IL-6、IL-18 和 IL-10^[8],引起炎症级联放大反应,促炎抗炎反应的失衡,同时免疫功能紊乱、细胞自噬及凝血异常等发生^[9],可导致机体对感染反应失调和器官功能障碍,可进一步发展成为脓毒症,引起机体损伤。免疫功能受损是脓毒症发展过程中主要病理生理机制,若能根据其进行突破,可为脓毒症治疗提供有效的手段。

目前脓毒症治疗大多为支持治疗,如抗生素使用及血管活性药物支持,但仍无特异性治疗药物。尽管临床试验及临床前实验正在研究脓毒症治疗药物,包括 IL-1 受体拮抗剂^[10]、人重组活化蛋白 C^[11]和静脉注射免疫球蛋白 G^[12],但仍没有新的药物在临床常规使用^[13]。MSCs 是来源于中胚层的干细胞,可从脂肪、脐带血、骨髓、胎盘、脐带中提取。MSCs 能够细胞与细胞接触以及释放可溶性旁分泌因子包括一氧化氮、吲哚胺 2,3-双加氧酶、前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)、转化生长因子- β 和 IL-10 调节免疫应答^[14-16]。自 2016 年开始, MSCs 应用于脓毒症临床前期及早期临床试验数量剧增,其良好的治疗效果与其抑制炎症级联反应、调节免疫细胞活性、减少细胞凋亡等相关^[7-8]。

2 MSCs 治疗脓毒症的理论基础

随着对脓毒症免疫治疗的不断研究,间充质干细胞诸多特性在脓毒症治疗方面引起人们注意,主要包括免疫调节、抗菌、调节器官衰竭、抗凋亡等,在脓毒症发生、发展各个阶段起重要作用。间充质干细胞的特性,为其治疗脓毒症提供更多的可靠性,也为探究脓毒症安全有效的治疗措施提供机会。

2.1 免疫调节

免疫抑制或免疫麻痹的免疫失衡状态是脓毒症发生的关键机制,主要表现为抗炎反应与促炎反应失调。先天性和适应性免疫改变、T 细胞及树突状细胞等免疫反应失控,引起抗炎因子和促炎因子分泌紊乱,炎症级联反应发生。MSCs 通过多种机制发挥免疫调节作用:① MSCs 可通过免疫系统细胞调节细胞因子和趋化因子合成、并在可溶性因子以及细胞间相互作用介导下调节炎症,从而影响先天性和适应性免疫,进一步调节机体免疫状态^[17];② MSCs 可通过调节 T 细胞(Treg)免疫活性^[18]、促进抗炎因子 IL-10 表达

等^[19]在脓毒症发展过程中进行免疫调节。③ MSCs 的免疫调节特性可被外泌体中所含的抗炎外泌体微小 RNA-146a (miR-146a) 水平增强,可能是抗炎 miR-146a 被 IL-1b 刺激和选择性强烈上调,同时 miR-146a 转移至巨噬细胞,选择性活化 M2 型巨噬细胞极化,从而发挥免疫调节作用^[20]。

2.2 抗菌

机会性致病菌或者毒力较弱的细菌在机体免疫功能正常时对机体不构成威胁,吞噬细胞(单核/巨噬细胞、中性粒细胞等)可吞噬相关致病菌从而保护机体,而脓毒症发生后机会性致病菌进入体内,造成机体感染。MSCs 具有抗菌作用:① MSCs 可通过抑制吞噬细胞凋亡并增强其吞噬功能,从而发挥抗感染作用^[21];② MSCs 通过分泌抗菌肽(antimicrobial peptides, AMPs)和蛋白质间接和直接机制发挥强大的抗菌作用^[22];③ MSCs^[23]可间接地分泌多种因子如 IL-10、PGE 等,调节免疫细胞功能进而增强巨噬细胞的杀菌及自身抗炎能力,清除细菌;④ MSCs^[24]增加肺泡抗菌肽 LL-37 浓度,增加细菌清除率。

2.3 调节器官衰竭

多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF)是脓毒症严重并发症之一,也是脓毒症危及生命靶点时间之一,组织器官损伤、脏器功能受损是 MOF 主要临床表现,病情多在其出现后恶化,组织器官的修复显得尤为重要。MSCs 通过多种途径发挥调节器官衰竭作用:① MSCs^[25]能够提高超氧化物歧化酶水平,从而有效保护机体抗氧化能力,发挥保护脏器功能的作用;② MSCs 分泌的微泡(microvesicle, MV)可减轻脂多糖诱导的急性肺损伤小鼠模型肺部炎症,主要因为 MSCs MV 含有大量血管生成素-1 信使核糖核酸(mRNA),其在血管稳定和消除炎症中起重要作用,如引起 TNF- α 水平的降低,从而进一步减轻脓毒症小鼠肺损伤^[26];③ MSCs^[7]可增加抗衰老蛋白 Klotho 的表达,同时减少大鼠肾脏和肺组织的细胞凋亡,抗细胞凋亡作用可能与核转录因子 NF- κ B (nuclear factor- κ B) 抑制有关。抑制 NF- κ B 可减少多种促炎基因的表达,减少血管内凝血,减少组织中性粒细胞流入,并防止微血管内皮细胞渗漏,从而保护脏器功能。④ 经脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)预处理的 MSCs 可极大改善 MSCs 的旁分泌和再生修复特性,减轻脏器细菌负荷,调节机体对器官损伤的免疫反应,进而保护器官功能^[27]。

2.4 抗凋亡

脓毒症可导致淋巴细胞和树突细胞功能丧失, 同时导致免疫效应细胞数量减少, 与凋亡细胞的免疫抑制作用相结合进而使免疫麻痹, 是脓毒症患者发病率和死亡率上升的主要原因^[28]。B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 家族是细胞凋亡调节分子, 既有抗凋亡蛋白, 也有促凋亡蛋白, 抗凋亡作用蛋白 Bcl-2 具有保护细胞的功能, Bcl-2 的过度表达可引起细胞核谷胱苷肽的积聚, 导致核内氧化还原平衡的改变, 从而降低含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 (cysteiny l aspartate specific proteinase, Caspase) 的活性, 可抑制内源性细胞凋亡。促凋亡蛋白 Bax 是 Bcl-2 家族中参与细胞凋亡的成员, 当诱导凋亡时, 从胞液迁移到线粒体和核膜, 促进细胞凋亡。MSCs 具有抗凋亡作用: ① MSCs 可减少肾脏和肺组织的细胞凋亡, 降低 Bax 表达, 可能与 NF- κ B 表达有关^[7]; ② MSCs 可降低 Caspase-3 和 Bax 表达及增加 Bcl-2 表达, 主要通过下调磷酸化糖原合酶激酶-3 β (phosphorylated glycogen synthase kinase-3 beta, p-GSK-3 β) 和 β -连环蛋白进而保护细胞减少凋亡^[29]。

2.5 抗炎症小体

病原体感染后, 损伤相关分子模式与模式识别受体相互作用, 进一步激活促进炎症小体的组装, 介导炎症细胞因子的释放, 进而导致炎症级联放大反应。NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体作为炎症小体的一种, 可促进细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 释放, 同时可调节胱冬肽酶-1 (Caspase-1) 活性, 最终导致细胞死亡^[30]。NLRP3 炎症小体活化后, 可致线粒体损伤^[31], 同时产生大量活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 线粒体 DNA 被释放, 可进一步激活 NLRP3 炎症小体^[32]。自噬是一种细胞自我保护机制, 可降解损伤细胞器或者异常蛋白进行稳态维持。近期研究表明, 自噬可降解炎症小体, 还可清除线粒体从而减少其释放 DNA 及 ROS, 最终负调控 NLRP3 炎症小体^[33]。MSCs 可通过增加线粒体自噬和减少线粒体 ROS 来限制巨噬细胞中炎症小体激活^[34]。

3 MSCs 治疗脓毒症的动物研究

MSCs 的大量基础研究已显示出其对脓毒症具有保护作用, 一系列国内外关于 MSCs 对脓毒症的动物实验研究早已开展。一项较早的动物实验^[35]将 LPS 注入大鼠腹腔内诱导大鼠脓毒症模型, 并在模型形

成后立即将 MSCs 注射至左大腿肌肉中, 结果显示, MSCs 通过减少各种靶器官中炎症细胞的浸润和减少细胞死亡来减轻损伤。接着, CONDOR 等^[7]采用盲肠结扎穿孔术 (cecal ligation and puncture, CLP) 形成大鼠脓毒症模型, 并在 CLP 术后 6 h 后将 MSCs 注入大鼠腹腔内, 结果显示, MSCs 可改善大鼠肾小球滤过率及管状功能、降低 CD68 (巨噬细胞标志物) 阳性细胞计数及减少分数间隙面积, 降低 NF- κ B 和细胞因子的表达下降, 增加血管内皮生长因子和 Klotho 的表达, 减轻肾脏细胞凋亡, 同时改善肝功能及增加肝脏中的糖原沉积, 并提高生存率。另一项动物实验^[19]在 CLP 术后 1 h 将 MSCs 注入大鼠腹腔内, 结果显示, MSCs 可在脓毒症早期通过降低促炎因子水平促进 CD4⁺T 细胞产生, 并且 T 辅助细胞 (T helper, Th) Th/Th2 比例正常, 同时增加抗炎因子水平, 改善败血症免疫功能状态, 但不能提高动物生存率。

4 MSCs 治疗脓毒症的临床研究

临床前研究结果提示 MSCs 有望成为治疗脓毒症的新型药物, 与之相关的临床研究开始出现, 但目前只有有限的报告详细说明 MSCs 应用于人类, 且病例数较少, 仍有较多正在进行的临床试验。WILSON 等^[36]在美国多中心进行的随机对照 I 期临床试验中, 将 9 例中重度急性呼吸窘迫综合征患者按照骨髓 MSCs 治疗顺序分为 3 组, 每组 3 例, 分别接受 0.1×10^7 、 0.5×10^7 和 1.0×10^7 个/kg 的单次静脉内输注, 结果显示: 9 例患者中均未报告预先指定的输液相关事件或治疗相关不良事件 (adverse event, AE)。然而在输注后的几周内, 3 例患者随后发现严重不良事件: 1 例患者在研究第 9 天死亡, 1 例患者在研究第 31 天死亡。这些严重不良事件均未被认为与 MSCs 相关。基于这一阶段的经验, 作者已经开始进行 2 期测试, 其研究结果作者会继续跟踪。MCINTYRE 等^[37]在加拿大脓毒性休克中进行 MSCs 的随机对照 I 期剂量递增试验 (NCT02421484) 中, 将 9 例脓毒症休克患者分为 3 组, 每组 3 例, 分别予 0.3×10^6 、 1.0×10^6 和 3.0×10^6 个/kg 的单次静脉内剂量输注骨髓 MSCs 进入脓毒症患者体内, 结果显示: 与正常对照组比较, 未出现 MSCs 输注相关或严重意外的 AE, 且每公斤 300 万个细胞 (2.5 亿个细胞) 的剂量似乎是安全的。HE 等^[38]首次检测单剂量同种异体脐带 MSCs 在严重脓毒症患者中的安全性和可行性, 并在我国近期进行的单中心的随机对照 I 期临床实验 (ChiCTR-TRC-14005094) 中, 将 15 例

患者分为 3 组, 每组 5 例, 分别予 1×10^6 、 2×10^6 和 3×10^6 个 /kg MSCs 静脉注射, 结果显示: 与历史病例匹配的比较组比较, 输入脐带 MSCs 后该试验中 15 例患者均未发生输液相关严重事件或治疗相关不良事件, 对严重不良事件或测量的细胞因子, 也没有任何安全性或有效性。在 15 例严重脓毒症患者中, 单次静脉输注同种异体 MSCs, 剂量为 3×10^6 个 /kg 时安全且耐受性良好, 但仍未能得出 MSCs 治疗严重脓毒症疗效的结论。目前该团队正在 70 例患有严重脓毒症的患者中予以 3×10^6 个 /kg 剂量输注 MSCs 进行一项随机、双盲安慰剂对照的 2 期临床试验, 旨在主要关注其安全性和次要结果, 包括存活率和系统终点, 作者将持续关注。

越来越多的研究显示, MSCs 是较大希望治疗脓毒症的新型疗法之一。但 MSCs 治疗安全性等一系列问题, 使 MSCs 应用到脓毒症的临床治疗还需要一个过程。因此, MSCs 作为一种新的治疗方式, 仍需要进一步深入研究和探索, 如在临床环境中利用 MSCs 应考虑 MSCs 生物学的细微差异, 包括给药时机、途径、剂量等, 只有对 MSCs 的安全性和效果进行评估后, 才能真正将 MSCs 有效地用于临床治疗。

参 考 文 献:

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] 秦英智. 重症医学的现状与未来 [J]. *天津医药*, 2018, 46(6): 561-563.
- [3] FLEISCHMANN C, SCHERAG A, ADHIKARI N K, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis -current estimates and limitations[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(3): 259-272.
- [4] WENG L, ZENG X Y, YIN P, et al. Sepsis-related mortality in China: a descriptive analysis[J]. *Intensive Care Medicine*, 2018, 44(7): 1071-1080.
- [5] JOHNSON C L, SOEDER Y, DAHLKE M H. Concise review: mesenchymal stromal cell-based approaches for the treatment of acute respiratory distress and sepsis syndromes[J]. *Stem Cells Translational Medicine*, 2017, 6(4): 1141-1151.
- [6] LAROYE C, GIBOT S, REPEL L, et al. Concise review: mesenchymal stromal/Stem cells: a new treatment for sepsis and septic shock[J]. *Stem Cells*, 2017, 35(12): 2331-2339.
- [7] CÓNDROR J M, RODRIGUES C E, ROBERTO D S M, et al. Treatment with human Wharton's Jelly-derived mesenchymal stem cells attenuates sepsis-induced kidney injury, liver injury, and endothelial dysfunction[J]. *Stem Cells Translational Medicine*, 2016, 5(8): 1048-1057.
- [8] CHOUSTERMANN B G, SWIRSKI F K, WEBER G F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis[J]. *Seminars in Immunopathology*, 2017, 39(5): 517-528.
- [9] 姚咏明, 张艳敏. 脓毒症发病机制最新认识[J]. *医学研究生学报*, 2017, 30(7): 678-683.
- [10] MEYER N J, REILLY J P, ANDERSON B J, et al. Mortality benefit of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist for sepsis varies by initial interleukin-1 receptor antagonist plasma concentration[J]. *Critical Care Medicine*, 2018, 46(1): 21-28.
- [11] SINHA R K, Wang Y, Zhao Z, et al. PAR1 biased signaling is required for activated protein C in vivo benefits in sepsis and stroke[J]. *Blood*, 2018, 131(11): 1163-1171.
- [12] BUSANI S, DAMIANI E, CAVAZZUTI I, et al. Intravenous immunoglobulin in septic shock: review of the mechanisms of action and meta-analysis of the clinical effectiveness[J]. *Minerva Anestesiologica*, 2016, 82(5): 559-572.
- [13] GOTTS J E, MATTHAY M A. Sepsis: pathophysiology and clinical management[J]. *BMJ*, 2016, 353(1): i1585-1605.
- [14] SOBACCHI C, PALAGANO E, VILLA A, et al. Soluble factors on stage to direct mesenchymal stem cells fate[J]. *Frontiers in Bioengineering & Biotechnology*, 2017, 5(32): 1-9.
- [15] QIU G, ZHENG G, GE M, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells modulate CD14⁺CD16⁺ expression on monocytes from sepsis patients in vitro via prostaglandin E2[J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2017, 8(1): 97-109.
- [16] GHAHREMANI P M, SOUDI S, GHANBARIAN H, et al. Effect of efferocytosis of apoptotic mesenchymal stem cells (MSCs) on C57BL/6 peritoneal macrophages function[J]. *Life Sciences*, 2018, 212(1): 203-212.
- [17] FONTAINE M J, SHIH H, SCHÄFER R, et al. Unraveling the mesenchymal stromal cells' paracrine immunomodulatory effects[J]. *Transfusion Medicine Reviews*, 2016, 30(1): 37-43.
- [18] LE B S, THÉPENIER C, BOUTIN L, et al. Effect of mesenchymal stromal cells on T cells in septic context: immuno-suppression or immuno-stimulation[J]. *Stem Cells & Development*, 2017, 26(20): 1477-1513.
- [19] ZHANG H, CUI X, FANG T, et al. Immune intervention of human umbilical cord mesenchymal stem cells on sepsis rats[J]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2017, 29(8): 705-710.
- [20] SONG Y, DOU H, LI X, et al. Exosomal miR-146a contributes to the enhanced therapeutic efficacy of IL-1 β -primed mesenchymal stem cells against sepsis: IL-1 β enhances immunomodulatory effect of MSCs[J]. *Stem Cells*, 2017, 35(5): 1208-1221.
- [21] WALTER J, 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.
- [22] FRANCISCA A M, JIMENA C, MAROUN K. Antimicrobial activity of mesenchymal stem cells: current status and new perspectives of antimicrobial peptide-based therapies[J]. *Frontiers in Immunology*, 2017, 8(21507): 339-353.
- [23] CHEN H, MIN X H, WANG Q Y, et al. Pre-activation of mesenchymal stem cells with TNF- α , IL-1 β and nitric oxide

- enhances its paracrine effects on radiation-induced intestinal injury[J]. *Sci Rep*, 2015, 5(12): 8718-8731.
- [24] ZHU Y, XU L, COLLINS J J, et al. Human umbilical cord mesenchymal stromal cells improve survival and bacterial clearance in neonatal sepsis in rats[J]. *Stem Cells & Development*, 2017, 26(14): 1054-1064.
- [25] 程仁洪, 郑建新, 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]. *转化医学电子杂志*, 2017, 4(6): 20-25.
- [26] MONSEL A, ZHU Y G, GENNAI S, et al. Therapeutic effects of human mesenchymal stem cell-derived microvesicles in severe pneumonia in mice[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(3): 324-336.
- [27] PARDIS S, RAHELEH H, IMANI F A A. Antimicrobial effects of mesenchymal stem cells primed by modified LPS on bacterial clearance in sepsis[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 4970-4986.
- [28] GIRARDOT T, RIMMELÉ T, VENET F, et al. Apoptosis-induced lymphopenia in sepsis and other severe injuries[J]. *Apoptosis An International Journal on Programmed Cell Death*, 2016, 22(2): 1-11.
- [29] LI B, ZHANG H, ZENG M, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells protect alveolar macrophages from lipopolysaccharide-induced apoptosis partially by inhibiting the Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Cell Biology International*, 2015, 39(2): 192-200.
- [30] KIM J K, JIN H S, SUH H W, et al. Negative regulators and their mechanisms in NLRP3 inflammasome activation and signalling[J]. *Immunology & Cell Biology*, 2017, 95(7): 584-592.
- [31] JO E K, JIN K K, SHIN D M, et al. Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation[J]. *Cell Mol Immunol*, 2016, 13(2): 148-159.
- [32] ZHONG Z, LIANG S, SANCHEZLOPEZ E, et al. New mitochondrial DNA synthesis enables NLRP3 inflammasome activation[J]. *Nature*, 2018, 560(7717): 198-203.
- [33] TOMASZ P, MANGAN M S, LATZ E. Recent insights into the molecular mechanisms of the NLRP3 inflammasome activation[J]. *F1000 Research*, 2016, 5(1): 1469-1483.
- [34] 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]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 4(13): 3537609-3537623.
- [35] YAGI H, SOTOGUTIERREZ A, KITAGAWA Y, et al. Bone marrow mesenchymal stromal cells attenuate organ injury induced by LPS and burn[J]. *Cell Transplantation*, 2010, 19(6): 823-830.
- [36] WILSON J G, LIU K D, ZHUO H, et al. Mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of ARDS: a phase I clinical trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3(1): 24-32.
- [37] MCINTYRE L A, STEWART D J, MEI S, et al. Cellular immunotherapy for septic shock (CISS): a phase I clinical trial[J]. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*, 2017, 197(3): 337-347.
- [38] HE X, AI S, GUO W, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of severe sepsis: a phase I clinical trial[J]. *Translational Research the Journal of Laboratory & Clinical Medicine*, 2018, 199(1): 52-61.
- (王荣兵 编辑)