

MSC治疗新冠病毒引起PF的研究进展

董怡含^{1*}, 郭春艳², 徐翠香^{1,2#}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²陕西省人民医院中心实验室, 陕西 西安

收稿日期: 2024年3月9日; 录用日期: 2024年4月2日; 发布日期: 2024年4月10日

摘要

新冠疫情在全球的大流行, 使感染人数日渐增多的同时, 新冠后遗症所致的肺纤维化患者数量也逐渐增加。常规的新冠肺炎治疗手段对于延缓肺纤维化进程的效果有限。此时, 间充质干细胞因其低免疫原性和优秀的免疫调节能力成为逆转肺纤维化的新的治疗手段, 进入了研究者的视野。文章对新冠肺炎造成的肺纤维化的原理、间充质干细胞的来源和应用、间充质干细胞治疗肺纤维化的方法和原理进行综述, 从直接修复、固有免疫、适应性免疫、抑制细胞间信号、增加抗纤维化因子的表达等方面阐述治疗肺纤维化的机制。旨在探讨这种新兴的治疗方式对于治疗肺纤维化的效果。此外, 文中还讨论了中药联合间充质干细胞治疗新冠肺炎的可能性, 探讨了干细胞治疗方案的挑战。

关键词

新型冠状病毒肺炎, 间充质干细胞, 肺纤维化, 中药

Research Progress in MSC Treatment of COVID19-Induced PF

Yihan Dong^{1*}, Chunyan Guo², Cuixiang Xu^{1,2#}

¹Medical School of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Central Laboratory of Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Mar. 9th, 2024; accepted: Apr. 2nd, 2024; published: Apr. 10th, 2024

Abstract

The global pandemic of COVID-19 (Corona Virus Disease 2019) is increasing the number of infec-

*第一作者。

#通讯作者。

tions while the number of patients with pulmonary fibrosis due to the sequelae of COVID-19 is also gradually increasing. Conventional treatments for COVID-19 have limited effect on slowing down the process of pulmonary fibrosis. At this time, mesenchymal stem cells have entered the researchers' field of vision because of their low immunogenicity and excellent immunomodulatory ability, which are expected to become a new therapeutic means to reverse pulmonary fibrosis. In this paper, we review the principles of pulmonary fibrosis caused by neococcal pneumonia, the sources and clinical applications of MSCs, and the methods and principles of MSC therapy for pulmonary fibrosis, and describe the mechanisms of treating pulmonary fibrosis in terms of direct repair, intrinsic immunity, adaptive immunity, inhibition of intercellular signaling, and increase in the expression of antifibrotic factors. It aims to explore the effect of this emerging therapeutic modality for the treatment of pulmonary fibrosis. In addition, the paper discusses the possibility of combining traditional Chinese medicine with mesenchymal stem cells for the treatment of neocoronitis and explores the challenges of stem cell therapy programs.

Keywords

Corona Virus Disease 2019, Mesenchymal Stem Cells, Pulmonary Fibrosis, Traditional Chinese Medicine

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是由一种全新的新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染所引起的病毒性肺炎, 又称新冠肺炎[1]。SARS-CoV-2 是一种 RNA 病毒, 具有潜伏期长、传播性强以及突变率快的特性。新冠患者常见的临床症状包括咳嗽、发烧、肌痛以及疲劳, 部分患者也可出现多痰、咯血、头痛、呼吸困难、腹泻等症状[2]。对于高龄、肥胖、免疫抑制人群以及患有肺部疾病、慢性肾病、高血压、糖尿病、心脏疾病等基础疾病的人群来说[3] [4] [5], 他们更容易感染新型冠状病毒, 这类人群被新型冠状病毒感染后临床症状的严重程度和死亡率也比正常人群或者年轻人群高[1] [6] [7] [8]。根据一项对 52 例新冠重症患者的临床特征分析显示: 在这组数据中重症患者的平均年龄偏高, 为(60.25 ± 11.89)岁; 其中有基础疾病(包括高血压、糖尿病、冠心病、肿瘤、肾脏疾病及肺部疾病等)者占比 65.4% [7]。另一项包含 1594 例新冠肺炎确诊病例的临床特征数据统计结果显示: 死亡组患者平均年龄 71.5 (62.0, 80.0)明显大于存活组 56.0 (40.0, 66.0), 死亡组合并疾病的比例也大于存活组[8]。这两组临床数据的统计结果都能一定程度上支持上述观点。

过去几年里, 新冠的疫情肆虐给全球人民的身心健康带来了极大的危害。尽管随着各类疫苗及药物的产生, 新冠疫情已趋于平稳, 但伴随产生的新冠后遗症并未消失。在后疫情时代, 新冠肺炎的各种后遗症使患者们的生活质量严重下降。本文想探讨的便是新冠肺炎的后遗症之一——肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)的新型治疗手段的研究进展及机制。

2. SARS-CoV-2 引起肺纤维化的原理

SARS-CoV-2 可通过编码刺突蛋白 S 与靶细胞表面特异性受体-ACE2 受体结合侵入宿主细胞内。能够表达 ACE2 受体的宿主细胞均会被新型冠状病毒攻击。人体的各大系统均不同程度地表达 ACE2, 因

此病毒入侵人体后也会导致的各大系统的疾病[9]。ACE2 受体广泛存在于肺部、心脏、血管内皮、胃肠道及肾脏等部位[10] [11] [12], 其中肺泡细胞表面表达的 ACE2 受体较多[13] [14], 所以肺泡细胞是病毒主要的攻击对象。

病毒进入呼吸系统并引起相关疾病后, 可能会造成急性肺损伤、细胞因子风暴、急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)等并发症, 这些并发症能对肺组织造成不同程度的损害。损伤造成后, 肺间质会通过分泌细胞外基质、成纤维细胞增殖来修补损伤部位[15]。这种机体为修复损伤所产生的变化初期是有益的, 但当肺部病灶长期未愈时, 反而会导致肺部正常组织结构受到破坏(肺泡壁增厚、瘢痕形成等), 形成肺实变或者肺纤维化。SARS-CoV-2 作为一种长期的持续刺激物, 会造成肺部长期炎症, 促使肺部产生各种促纤维化的物质(如生长因子、蛋白水解酶、血管生成因子和纤维生成细胞因子等), 进而使肺炎部位结缔组织沉积, 造成肺部纤维化[16] [17] [18] [19]。

国内的一队研究小组在跟踪调查 98 位确诊为 COVID-19 的患者的入院肺部 CT 检查中发现: 随着病程的发展, 多数患者的肺部影像可从早期的磨玻璃密度影过度至肺部实变, 最后炎症范围逐渐缩小, 肺部实变影像转化为索条状影。多数患者肺部会好转, 但也有部分患者的肺内病变可能为永久性、无法痊愈。尽管上述研究的样本量较小, 具有局限性, 但仍能从一定角度表现新冠肺炎患者的肺部影像学特点以及动态变化[5]。即使只有部分重症病人会造成永久性肺损伤乃至肺纤维化, 但随着近三年新冠疫情的传播, 患有新冠后遗症肺纤维化的人数也在逐渐累积, 最终达到不容忽视的地步, 所以我们需要寻找治疗或延缓肺纤维化的方法以提高肺纤维化患者的生存质量[20]。

通常针对新冠肺炎患者的治疗方法包括抗病毒药物治疗、激素冲击治疗、免疫调节药物治疗、血浆治疗、氧疗和机械通气治疗等。这些治疗手段虽然对肺炎造成的肺损伤有抑制及缓解作用, 但对于急性或者重症肺纤维化患者的治疗效果依然有限, 还可能会造成严重的不良反应。一些治疗方案本身就会导致急性肺损伤进而加重肺纤维化形成(如机械通气)。在这种情况下, 低免疫原性、免疫排斥反应小、无机械损伤、不良反应相对较小的间充质细胞治疗方案进入大众视野[21] [22]。为探索新冠肺炎所致肺纤维化疾病的治疗提供了新的可行性。

3. 间充质干细胞的来源、功能及应用方向

间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)具有来源广泛, 功能多样的特点。它可以从骨髓、脐带血、脂肪组织、肺组织、牙髓及胎盘中获得; 同时具有自我更新能力、迁移能力、分泌能力以及多向分化能力, 可促进组织愈合及再生。其中 MSC 具有的多向分化潜能可以分化为各种结缔组织, 如骨、软骨、脂肪、骨骼肌及肌腱样组织、肝细胞、神经细胞等[23] [24]。上述这些特点使间充质干细胞的临床应用前景广泛, 并在修复损伤组织和细胞再生方面起着巨大的作用, 因此基于间充质干细胞方面的治疗方案深受研究者的青睐。

有研究发现, MSC 治疗可以降低造成的急性呼吸窘迫综合征的患者死亡率, 这是通过促进肺泡上皮细胞的再生、修复肺泡上皮屏障、改善肺泡液体清除率这几方面来达成的[25]。在后续对病人 MSC 移植治疗后五年的随访中, 研究者发现经 MSC 移植法治疗后患者的肺纤维化得到了显著改善[26]。H7N9 和 SARS-CoV-2 这两种病毒所造成的临床症状和肺部病理变化都极为相似, 因此可以推断, MSC 移植治疗法同样可以治疗新冠病毒引起的肺部纤维化。

4. 间充质干细胞治疗肺纤维化的机制研究

4.1. 直接修复肺组织损伤部位

在新冠肺炎早期肺部组织刚受到损伤时, 经静脉注射入人体内的间充质干细胞可受趋化因子及炎症

介质的刺激, 归巢至肺部损伤部位, 并且分化为肺细胞, 达到直接修复损伤部位的目的。间充质干细胞的多向分化能力是直接修复的基础。这项能力早在 1976 年就已经被发现并证明[27], 并在后续多项相关实验中被确认[28]。

新冠病毒入侵肺组织后除了可直接损伤肺泡上皮和肺毛细血管内皮细胞外, 也可以激活人体免疫系统以此损伤肺部组织[29] [30]。治疗新冠肺炎导致的低氧血症时, 使用机械通气这种治疗方式的患者同样会出现肺实质损伤。轻度肺损伤还可以依靠正常肺组织自身的增殖分化来恢复。但当损伤达到一定程度时, 过度的修复会造成肺间质中成纤维细胞和肌成纤维细胞过度增殖, 细胞外基质(extracellular matrix, ECM)大量沉积, 正常组织永久性的被疤痕组织取代, 就会造成肺组织重塑及肺纤维化[31] [32]。如果能在新冠肺炎早期肺部组织刚受到损伤时行干细胞治疗, 那么经静脉注射入人体内的间充质干细胞可受趋化因子及炎症介质的吸引, 归巢至肺部损伤部位分化为肺细胞, 进而直接修复损伤部位[33]。

4.2. 抑制炎症反应减缓或治疗肺纤维化

尽管静脉注射间充质干细胞直接分化为肺细胞确实可以改善肺损伤, 延缓肺纤维化。但是静脉注射的 MSCs 能够植入肺组织的数量较少、存活时间短暂、分化程度不高。在这种情况下, 间充质干细胞的旁分泌调节在对肺纤维化的治疗中起到了主要作用[34]。间充质干细胞可通过分泌各种细胞因子促进细胞迁移和归巢、抑制炎症反应对肺组织的持续破坏。

4.2.1. 固有免疫

间充质干细胞通过旁分泌效应分泌的一些可溶性因子抑制固有免疫细胞, 来降低肺组织的炎症反应, 以此来抑制或治疗肺纤维化。在固有免疫中, MSCs 分泌出的一些可溶性生物因子如前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)、肿瘤坏死因子刺激基因 6 蛋白(tumor necrosis factor-stimulated gene 6 protein, TSG-6)、白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1)、转化生长因子(Transforming growth factor beta, TGF- β)等可以促进巨噬细胞由 M1 型向 M2 型转化, 抑制炎症进展[24]。MSCs 分泌的细胞间黏附分子-1 抑制中性粒细胞的吞噬作用、减少胞外过氧化物歧化酶 3 的释放以降低中性粒细胞的死亡数量及蛋白酶和炎症因子的释放数量, 减少过氧化物歧化酶对组织的损伤[24] [25]。此外, MSCs 被树突状细胞(dendritic cells, DC)刺激后, 可分泌出肿瘤坏死因子 α 刺激基因-6 (tumor necrosis factor inducible gene 6, TSG-6), TSG-6 的抗炎的主要途径是通过降低 MAPKs 和 NF- κ B 信号传导的活性来可以抑制 DC 的成熟进程。比起未成熟 DC 来说, 成熟 DC 对 T 细胞活化及分泌 IL-12 的能力更加强大。成熟 DC 数量减少意味着活化 T 细胞及 IL-12 的数量减低, 损伤组织的炎症及免疫反应也会降低[26]。对于参与固有免疫的另一种细胞——自然杀伤(natural killer, NK)细胞来说, MSCs 可以通过分泌吲哚胺 2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)、前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)等可溶性因子以及下调 NK 细胞表面 Nkp30、Nkp44 和 NKG2D 等受体的表达来抑制 NK 细胞在炎症中的作用[35]。

间充质干细胞通过抑制固有免疫进程中的巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞这些固有免疫参与细胞来减轻机体肺部炎症反应进而抑制肺纤维化进程。

4.2.2. 适应性免疫

MSCs 还可以抑制适应性免疫细胞。例如 MSCs 可通过分泌转化生长因子- β (Transforming growth factor beta, TGF- β)及肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF), 使 T 细胞的细胞周期停滞在 G0/G1 期, 以此抑制炎症反应中 T 淋巴细胞的增殖和活化[36]。还有一些证据表明, MSCs 能通过旁分泌效应上调 PD-L1 的作用, 抑制 T 淋巴细胞产生 IL-17, 达到抑制炎症的作用。另一方面, MSCs 还能抑制 B 细胞的增殖、分化以及特异性抗体的分泌。与抑制 T 细胞相似, MSCs 是通过 PD-1/PD-L1 的途径, 上调

PD-L1, 使 B 细胞的正常细胞周期停滞, 以此抑制 B 细胞在免疫反应中的作用。其中, T 细胞也在 PD-1/PD-L1 途径起到正向作用。T 细胞分泌的细胞因子 IFN- γ 可以激活 PD-1/PD-L1 途径, 使 MSCs 抑制免疫反应中 B 细胞起到的效果。有研究表明, T 细胞释放的细胞因子 IFN- γ 在激活 PD-1/PD-L1 途径中起到十分重要的作用。除了上述途径, MSCs 通过旁分泌途径分泌的白介素 1 受体拮抗剂也可以对 B 细胞的成熟、分化产生负面影响[37]。

4.2.3. 干细胞旁分泌途径的其他方式抑制肺纤维化

间充质干细胞除了通过分泌一下可溶性生物因子来抑制免疫细胞对炎症的作用, 减少肺纤维化的发生, 还可以通过抑制细胞间信号, 如 CC 族趋化因子配体 2 (CC chemokine 2, CCL2) 及 CC 族趋化因子受体 2 (CC chemokine receptor 2, CCR2) 信号轴, 来减少肺损伤部位的成纤维细胞过度增殖和细胞外基质的沉积, 进一步减缓肺纤维化进程。另一方面, 间充质干细胞的旁分泌效应还能通过各种途径抗纤维化, 如增加抗纤维化的趋化因子 IP-10 的表达、抑制气道上皮细胞 PI3K/Akt 信号以减少对内源性纤溶酶原激活物(plasminogen activator, PA)的抑制作用, 促进纤维蛋白水解。此外, MSCs 的旁分泌效应还能表达肝细胞生长因子和表皮生长因子。

这两种生长因子同样可以促进肺内皮细胞和上皮细胞的增殖、迁移, 进而促进肺损伤组织的修复[38]。近段时间以来, 间充质干细胞分泌的外泌体治疗肺纤维化的方式逐渐引起注意。有研究发现人脐带间充质干细胞来源的外泌体能够缓解博来霉素诱导的 PF 小鼠的肺纤维化过程, 这表明间充质干细胞所分泌的外泌体在治疗新冠引起的肺纤维化上也具有巨大潜能[39]。

5. 肺纤维化治疗新进展: 中药联合 MSC 治疗

在中国抗击新冠肺炎疫情的过程中, 中药治疗起到了十分积极的作用。诸如连花清瘟颗粒、清肺排毒汤、化湿败毒方、血必清注射液等中药制剂不仅能治疗新冠肺炎, 还能对其他流感病毒导致的肺炎起到广泛性治疗作用。研究发现: 这些中药所具有的免疫调节、抗病毒、抑制炎症反应的作用能降低肺部损伤程度、缩短病程, 不仅减少了新冠并发症的发生率, 还降低新冠肺炎患者的重症率及死亡率[40]。同时, 中国卫健委还特地将相关中药治疗方案纳入《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》[41], 这是中药治疗方案有效性的有力佐证。

多项临床案例表明, 中药治疗对于逆转肺纤维化的疗效显著[42], 中药方剂如温肺化纤汤可降低炎症反应、修复肺组织损伤、延缓肺纤维化进程[43]。除此之外, 一些中药还可以通过抑制 MSC 的衰老、增强 MSC 的细胞活性、促进 MSC 增殖和迁移等方面增强治疗效果[44] [45]。我们可以发现, 中药治疗和 MSC 治疗不仅原理相似, 在逆转肺纤维化上还具有协同作用。因此我们可以考虑中药联合 MSC 的治疗方案来治疗新冠肺炎引起的肺纤维化。事实上, 已经有部分研究者开展了中药协同 MSC 治疗某些疾病的实验, 并取得了良好的进展[43] [46] [47] [48]。

这些实验也给我们指出了另一条道路: 研究中药中有效成分对 MSC 的影响, 探讨中药制剂对治疗疾病及协同 MSC 治疗的相关作用机制, 进而达到增强治疗新型冠状病毒肺炎、逆转肺纤维化的效果。这种联合治疗方案或许会成为肺纤维化治疗的新方向。

6. 总结与展望

新冠肺炎患者在疾病进展及治疗过程中均有造成不可逆肺纤维化的危险因素, 如急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、细胞因子风暴、过度机械通气等, 如果在病程早期给予间充质干细胞治疗, 也许能延缓甚至阻止肺纤维化的进展。目前多种试验已经展现出了 MSCs 在抗纤维化以及免疫抑制方面的优秀效果, 未发现严重的不良反应。这些均表明 MSCs 在抗纤维化方向的光明前景。间充质干细胞还具有取

材方便、来源广泛、无免疫排斥、应用方向多样等诸多优点。与其他组织来源的 MSCs 相比,人脐带间充质干细胞(hUCMSCs)的来源广、取材易、体外扩增简单、低免疫原性以及免疫调节作用的优势更为明显,而且 hUCMSCs 在临床的应用中还没有相关伦理问题[49]。MSC 归巢能力也决定着间充质干细胞治疗方案的效果,而 hUCMSCs 具有更好的对损伤靶组织的黏附能力和迁移能力[50]。因此我们可以更多考虑人脐带间充质干细胞在治疗新冠所致肺纤维化上的临床应用。

但目前 hUCMSCs 针对肺纤维化的治疗多为动物实验,临床实验的数量较少。动物与人体存在一定差异,间充质干细胞治疗方案在人体中的相关实验数据较少,因此关于 hUCMSCs 治疗肺纤维化的临床试验仍需慎重。目前相关的临床实验开展时间较短,虽然现在仍未发现严重不良反应,但我们需要更多的数据来验证 hUCMSCs 的安全性。对于间充质干细胞的生产所涉及伦理方面也需要我们去克服。此外,间充质干细胞的保存条件苛刻,这将会导致治疗方案难以普及。我们期待随着实验技术的发展,能够克服上述这些困难。期待更多的研究者们能够发现更多的机制来验证间充质干细胞治疗肺纤维化的安全性和有效性。

在中药联合 MSC 治疗肺纤维化这个新方向上,仍有一些困难需要克服。中药种类繁多,在疾病的治疗中需要多种中药配伍服用,现有的实验多是单一筛查同一类药物,未能发挥方剂的治疗作用。且治疗方剂需要辩证使用,这些都给未来的研究造成阻碍。传统中医治疗与现代医学治疗所依托的原理大相径庭,在研究其在微观方面的治疗机制时需要全面考虑。目前相关研究多为实验研究,相关研究需要更多的临床方面的实验来观察中药方剂于人体上的相互作用。

基金项目

陕西省人民医院科技人才支持计划项目(No: 2021BJ-07); 国际科技合作计划项目 - 重点项目(No: 2022KWZ-20)。

参考文献

- [1] Forchette, L., Sebastian, W. and Liu, T. (2021) A Comprehensive Review of COVID-19 Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics. *Current Medical Science*, **41**, 1037-1051. <https://doi.org/10.1007/s11596-021-2395-1>
- [2] Huang, C., Wang, Y., Li, X., et al. (2020) Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, **395**, 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- [3] 李红园, 朱洁云, 钟枝梅, 等. 重症新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者基础疾病患病率的 Meta 分析[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(6): 541-547.
- [4] 李运江, 叶云峰, 宣伟玲, 等. 有无基础疾病的新型冠状病毒肺炎患者首次胸部高分辨率 CT 表现比较[J]. 浙江医学, 2021, 43(14): 1575-1578,1585.
- [5] 仕丽, 丁欢, 王檀, 等. 134 例合并不同基础疾病新型冠状病毒肺炎患者转重率分析[J]. 吉林中医药, 2021, 41(11): 1458-1461.
- [6] 张丽娜, 彭倩宜. 新型冠状病毒感染重症救治专家建议[J]. 实用休克杂志(中英文), 2022, 6(6): 363-366.
- [7] 杜淑华, 刘莹, 梁桐, 等. 重症新型冠状病毒肺炎患者的临床特征分析[J]. 中国急救医学, 2020, 40(10): 993-997.
- [8] 苏兵, 赵东, 曾照富, 等. 新型冠状病毒肺炎死亡病例临床特点及危险因素分析[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(7): 531-534.
- [9] Shang, J., Ye, G., Shi, K., et al. (2020) Structural Basis of Receptor Recognition by SARS-CoV-2. *Nature*, **581**, 221-224. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y>
- [10] Muus, C., Luecken, M.D., Eraslan, G., et al. (2021) Single-Cell Meta-Analysis of SARS-CoV-2 Entry Genes across Tissues and Demographics. *Nature Medicine*, **27**, 546-559. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01227-z>
- [11] Hikmet, F., Méar, L., Edvinsson, Å., et al. (2020) The Protein Expression Profile of ACE2 in Human Tissues. *Molecular Systems Biology*, **16**, E9610. <https://doi.org/10.15252/msb.20209610>
- [12] Puelles, V.G., Lütgehetmann, M., Lindenmeyer, M.T., et al. (2020) Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2.

- The New England Journal of Medicine*, **383**, 590-592. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>
- [13] Harmer, D., Gilbert, M., Borman, R., *et al.* (2002) Quantitative mRNA Expression Profiling of ACE2, a Novel Homologue of Angiotensin Converting Enzyme. *FEBS Letters*, **532**, 107-110. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(02\)03640-2](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(02)03640-2)
- [14] 张晓晴, 李树仁, 牛绍乾. ACE2 与新型冠状病毒肺炎[J]. 国际心血管病杂志, 2020, 47(2): 68-70.
- [15] Shen, H., Zhang, N., Liu, Y., *et al.* (2022) The Interaction Between Pulmonary Fibrosis and COVID-19 and the Application of Related Anti-Fibrotic Drugs. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 805535. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.805535>
- [16] Wynn, T.A. (2007) Common and Unique Mechanisms Regulate Fibrosis in Various Fibroproliferative Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, **117**, 524-529. <https://doi.org/10.1172/JCI31487>
- [17] Tomasek, J.J., Gabbiani, G., Hinz, B., *et al.* (2002) Myofibroblasts and Mechano-Regulation of Connective Tissue Remodelling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **3**, 349-363. <https://doi.org/10.1038/nrm809>
- [18] Friedman, S.L. (2004) Mechanisms of Disease: Mechanisms of Hepatic Fibrosis and Therapeutic Implications. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, **1**, 98-105. <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep0055>
- [19] Wynn, T.A. (2011) Integrating Mechanisms of Pulmonary Fibrosis. *Journal of Experimental Medicine*, **208**, 1339-1350. <https://doi.org/10.1084/jem.20110551>
- [20] 王苏丹, 李宏军, 张岩岩. 新型冠状病毒肺炎患者胸部 CT 影像动态变化及临床特征分析[J]. 北京医学, 2022, 44(10): 907-913.
- [21] 北京协和医院新型冠状病毒感染诊疗多学科专家组. 北京协和医院成人新型冠状病毒感染实用诊疗建议(2023) [J]. 协和医学杂志, 2023, 14(1): 50-59.
- [22] 徐若男, 谢云波, 孟繁平, 等. 新型冠状病毒肺炎临床治疗及间充质干细胞治疗的进展[J]. 中华传染病杂志, 2020, 38(8): 528-532.
- [23] Meng, F., Xu, R., Wang, S., *et al.* (2020) Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy in Patients with COVID-19: A Phase I Clinical Trial. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, Article No. 172. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00286-5>
- [24] Fu, X., Liu, G., Halim, A., *et al.* (2019) Mesenchymal Stem Cell Migration and Tissue Repair. *Cells*, **8**, Article 784. <https://doi.org/10.3390/cells8080784>
- [25] 赵璇, 张毅. 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[J]. 工程(英文), 2020, 6(10): 1073-1075.
- [26] Chen, J., Hu, C., Chen, L., *et al.* (2020) Clinical Study of Mesenchymal Stem Cell Treatment for Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by Epidemic Influenza a (H7N9) Infection: A Hint for COVID-19 Treatment. *Engineering*, **6**, 1153-1161. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.02.006>
- [27] Friedenstein, A.J., Gorskaja, J.F. and Kulagina, N.N. (1976) Fibroblast Precursors in Normal and Irradiated Mouse Hematopoietic Organs. *Experimental Hematology*, **4**, 267-274.
- [28] 傅文玉, 路艳蒙, 朴英杰. 人骨髓间充质干细胞的培养及多能性研究[J]. 中华血液学杂志, 2002, 23(4): 202-2045.
- [29] 廖娟, 文彬, 邓鑫. 细胞因子风暴在新型冠状病毒肺炎病情加重中的作用研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2020, 36(10): 941-947.
- [30] 卢昆, 耿仕涛, 夏婧, 等. 间充质干细胞在调节新型冠状病毒肺炎患者免疫功能中的应用[J]. 中华重症医学电子杂志(网络版), 2021, 7(1): 55-65.
- [31] Laffey, J.G. and Matthay, M.A. (2017) Fifty Years of Research in ARDS. Cell-Based Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. Biology and Potential Therapeutic Value. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **196**, 266-273. <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0107CP>
- [32] Wynn, T.A. (2008) Cellular and Molecular Mechanisms of Fibrosis. *The Journal of Pathology*, **214**, 199-210. <https://doi.org/10.1002/path.2277>
- [33] 徐秀萍. AngII-AT2R 介导间充质干细胞向急性肺损伤小鼠肺组织归巢的机制和效应研究[D]: [博士学位论文]. 南京: 东南大学, 2018.
- [34] 王媿尔, 史明霞. 间充质干细胞旁分泌作用的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(13): 1651-1654.
- [35] Spaggiari, G.M., Capobianco, A., Abdelrazik, H., *et al.* (2008) Mesenchymal Stem Cells Inhibit Natural Killer-Cell Proliferation, Cytotoxicity, and Cytokine Production: Role of Indoleamine 2,3-Dioxygenase and Prostaglandin E2. *Blood*, **111**, 1327-1333. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-02-074997>
- [36] Gharibi, T., Ahmadi, M., Seyfizadeh, N., *et al.* (2015) Immunomodulatory Characteristics of Mesenchymal Stem Cells and Their Role in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Cellular Immunology*, **293**, 113-121.

<https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2015.01.002>

- [37] 李小丽, 王炎, 朱钟慧, 等. 间充质干细胞的旁分泌作用在组织损伤修复中的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(22): 3663-3666.
- [38] 钟艺, 舒畅, 符州. 间充质干细胞通过旁分泌抑制肺纤维化的分子机制[J]. 重庆医学, 2014(25): 3376-3379.
- [39] 杨静, 胡华钟, 张书勤, 等. 脐带间充质干细胞来源的外泌体通过抑制上皮间质转化缓解肺纤维化[J]. 南方医科大学学报, 2020, 40(7): 988-994.
- [40] 刘莉, 王娜, 许迪魁, 等. 中药制剂治疗新冠肺炎的机制[J]. 生命的化学, 2022, 42(12): 2222-2230.
- [41] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版) [J]. 传染病信息, 2022, 35(2): 97-106.
- [42] 马林纳, 王瑞, 苗明三. 基于数据挖掘的治疗肺纤维化中药用药规律分析[J]. 中草药, 2020, 51(6): 1406-1411.
- [43] 柯诗文, 岳学普, 李少峰, 等. 间充质干细胞来源的外泌体: 中药治疗肺病新视角[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(1): 132-135.
- [44] 潘小龙, 樊飞燕, 应春苗, 等. 中药抑制间充质干细胞衰老的作用及机制[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(7): 1091-1098.
- [45] 陈祖祥, 葛彦志, 范梦强, 等. 不同频次调髓中药对人脐带间充质干细胞的作用[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2021, 14(7): 638-643.
- [46] 华亮, 周蜜, 迮侃, 等. 间充质干细胞治疗银屑病的机制与中医药研究[J]. 世界临床药物, 2019, 40(11): 806-810.
- [47] 潘小龙, 孙世标, 魏智慧, 等. 中药联合骨髓间充质干细胞治疗缺血性脑卒中作用及机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(15): 248-258.
- [48] 李世梅, 王黎明, 李铭, 等. 中药前期干预脐带间充质干细胞治疗类风湿关节炎临床疗效观察[J]. 陕西中医, 2015, 36(1): 26-28.
- [49] 蒋杨, 陈博, 王贤君, 等. 人脐带间充质干细胞治疗肺部疾病的研究与应用进展[J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(1): 124-129.
- [50] Szydlak, R. (2021) Biological, Chemical and Mechanical Factors Regulating Migration and Homing of Mesenchymal Stem Cells. *World Journal of Stem Cells*, **13**, 619-631. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v13.i6.619>