



(扫描二维码查看原文)

· COVID-19 专栏 ·

# 间充质干细胞来源胞外囊泡在新型冠状病毒肺炎中的潜在应用价值

杨琛<sup>1</sup>, 王利<sup>1</sup>, 张瑞<sup>2</sup>, 李春峰<sup>1</sup>, 冷同爱<sup>3</sup>

**【摘要】** 新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 自暴发以来迅速蔓延, 目前已成为全球公共卫生事件。免疫系统过度激活引起的急性呼吸窘迫综合征及多器官功能衰竭是危重型 COVID-19 患者死亡的主要原因之一。研究表明, 间充质干细胞来源胞外囊泡 (MSC-EV) 能够投递蛋白、mRNA、微小 RNA (miRNA) 等物质至靶细胞, 进而发挥抗微生物、抗炎、免疫调节、组织修复等作用, 理论上能够促进病毒清除, 抑制 COVID-19 患者免疫系统过度激活, 并促进受损组织、器官修复。本文主要综述了 MSC-EV 在 COVID-19 中的潜在应用价值, 以期 COVID-19 患者提供一种安全、高效的治疗策略。

**【关键词】** 新型冠状病毒肺炎; 间充质干细胞; 胞外囊泡; 治疗; 综述

**【中图分类号】** R 512.99 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.016

杨琛, 王利, 张瑞, 等. 间充质干细胞来源胞外囊泡在新型冠状病毒肺炎中的潜在应用价值 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29 (2): 8-11. [www.syxnf.net]

YANG C, WANG L, ZHANG R, et al. Potential application value of mesenchymal stem cells derived extracellular vesicles in COVID-19 [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29 (2): 8-11.

**Potential Application Value of Mesenchymal Stem Cells Derived Extracellular Vesicles in COVID-19** YANG Chen<sup>1</sup>, WANG Li<sup>1</sup>, ZHANG Rui<sup>2</sup>, LI Chunfeng<sup>1</sup>, LENG Tongai<sup>3</sup>

1. Department of Hematology, Laoshan Medical District, No.971 Hospital of Chinese PLA Navy, Qingdao 266101, China

2. PLA Rocket Force Characteristic Medical Center, Beijing 100088, China

3. Department of Outpatients and Emergency, Laoshan Medical District, No.971 Hospital of Chinese PLA Navy, Qingdao 266101, China

Corresponding author: LENG Tongai, E-mail: lengtongai1003@163.com

YANG Chen and WANG Li are co-first authors

**【Abstract】** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has spread rapidly worldwide and has become a global public health event. Acute respiratory distress syndrome and multi-organ failure caused by over-activation of the immune system are the main causes of death in critically patients with COVID-19. The research shows that mesenchymal stem cells derived extracellular vesicles (MSC-EV) can deliver protein, mRNA, miRNA and other substances to target cells, played anti-microbial, anti-inflammatory, immunomodulation and tissue repair effect. In theory, MSC-EV can promote virus clearance, suppress the over-activated immune state of COVID-19 patients, and promote the repairment of damaged tissues and organs. This article reviews the potential application value of MSC-EV in COVID-19, in order to provide a safe and effective treatment strategy for COVID-19.

**【Key words】** COVID-19; Mesenchymal stem cells; Extracellular vesicles; Therapy; Review

严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 引起的新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 自暴发以来迅速蔓延<sup>[1]</sup>, 目前已成为全球公共卫生事件。截至 2020 年 12

月, 全球累计确诊 COVID-19 患者 8 000 余万例, 累计死亡患者 170 余万例。危重型 COVID-19 患者死亡率较高, 其中免疫系统过度激活引起的急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 及多器官功能衰竭是其死亡的主要原因之一<sup>[2-3]</sup>。目前, COVID-19 的治疗仍以抗病毒、免疫调节、支持治疗为主<sup>[4]</sup>, 暂无特效治疗方法, 故探寻安全、高效的治疗策略迫在眉睫。

间充质干细胞来源胞外囊泡 (mesenchymal stem cells derived extracellular vesicles, MSC-EV) 能够选择性聚集间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSC) 来源的蛋白、mRNA、微小 RNA (miRNA)、细胞因子、脂质等物质, 并

基金项目: 北京市自然科学基金资助项目 (7162175); 山东省医药卫生科技发展计划项目 (2019WSG01004)

1.266101 山东省青岛市, 海军第九七一医院崂山医疗区血液科

2.100088 北京市, 火箭军特色医学中心

3.266101 山东省青岛市, 海军第九七一医院崂山医疗区门诊急诊医学科

通信作者: 冷同爱, E-mail: lengtongai1003@163.com

注: 杨琛与王利为共同第一作者

靶向投递其内容物至目标细胞,进而发挥抗微生物、抗炎、免疫调节、组织修复、促血管生成、抗纤维化等作用,在免疫相关疾病及再生医学中发挥着重要作用<sup>[5-6]</sup>。理论上, MSC-EV 能够促进 SARS-CoV-2 清除,抑制患者过度激活的免疫状态,并促进受损组织、器官修复。此外, MSC-EV 在保留 MSC 免疫调节及组织修复等功能的同时<sup>[7]</sup>还能够规避 MSC 作为细胞组分相关的一些不良反应<sup>[6]</sup>。本文主要综述了 MSC-EV 在 COVID-19 中的潜在应用价值,以期为 COVID-19 患者提供一种安全、高效的治疗策略。

## 1 COVID-19 发病机制

SARS-CoV-2 通过棘突蛋白与 II 型肺泡上皮细胞、肺泡巨噬细胞、内皮细胞等细胞表面的血管紧张素转换酶 2 受体结合并进入宿主细胞<sup>[8]</sup>,病毒 RNA 释放入细胞内并转录病毒相关组分,进而引起宿主细胞损伤甚至死亡。SARS-CoV-2 结构蛋白在宿主细胞内形成并组装完成病毒复制,经过胞吐作用从宿主细胞内释放出来,并通过呼吸道飞沫等途径迅速在人群中传播。SARS-CoV-2 能激活机体固有及适应免疫应答。固有免疫系统的干扰素(interferon, IFN)、自然杀伤(natural killer, NK)细胞可识别病原体相关分子模式并引起细胞毒免疫反应,形成抗 SARS-CoV-2 的第一道防线。SARS-CoV-2 可激活免疫细胞,而活化的细胞毒性 T 淋巴细胞及 B 淋巴细胞是适应免疫应答的主要参与者,可分别破坏病毒感染细胞、产生抗体并清除病毒。

众所周知,机体的适应免疫应答在清除 SARS-CoV-2 方面发挥着积极作用,但不被控制的固有炎性反应及受损的适应免疫应答常会导致负面影响。研究表明, SARS-CoV-2 可使 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T 淋巴细胞分化为辅助性 T(helper T, Th)1 细胞,危重症患者 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T 淋巴细胞、CD<sub>8</sub><sup>+</sup>T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、NK 细胞及调节性 T 细胞明显减少<sup>[9]</sup>, CD<sub>14</sub><sup>+</sup>CD<sub>16</sub><sup>+</sup>单核细胞、Th17 细胞及表达穿孔素、颗粒酶的 CD<sub>8</sub><sup>+</sup>T 淋巴细胞增多<sup>[10]</sup>,白介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-17、粒细胞集落刺激因子、粒细胞巨噬细胞刺激因子、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、IFN- $\gamma$  诱导蛋白 10、单核细胞趋化蛋白(monocyte chemotactic protein, MCP)-1、MCP-3、巨噬细胞炎症蛋白(macrophage inflammatory protein, MIP)-1 $\alpha$ 、单核因子诱导 IFN- $\gamma$ 、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$  等促炎性细胞因子水平明显升高并形成细胞因子风暴<sup>[9, 11-12]</sup>,细胞因子及趋化因子募集大量中性粒细胞及巨噬细胞并在肺部浸润、释放有毒递质,引起肺泡上皮细胞及毛细血管内皮细胞损伤及通透性增加,炎性细胞及大量液体渗透至肺泡内及肺泡间隙,可导致纤维组织沉积、透明膜形成及肺泡壁弥漫性增厚<sup>[10, 13]</sup>。研究表明, SARS-CoV-2 所致的细胞因子风暴可引起心脏、肝脏、肾脏等多器官功能损伤甚至衰竭<sup>[14]</sup>,严重时甚至导致患者死亡<sup>[3]</sup>。

## 2 MSC-EV 治疗 COVID-19 的潜在作用机制

2.1 MSC-EV 可促进病毒及细菌清除 MSC-EV 可增强机体抗微生物作用,理论上能促进 SARS-CoV-2 清除。MSC-EV 能够投递 RNA 至肺上皮细胞,阻止流感病毒复制并抑制其红

细胞凝集,进而抑制病毒引起的细胞凋亡<sup>[15]</sup>。在猪流感模型中, MSC-EV 能够明显减少猪鼻拭子及肺部病毒载量,减轻流感病毒引起的急性肺损伤<sup>[15]</sup>。在细胞实验中, MSC-EV 能够通过投递 let-7f、miRNA-145、miRNA-199a、miRNA-221 等 miRNA 至靶细胞而阻止丙型肝炎病毒复制<sup>[16]</sup>; MSC-EV 能够通过投递线粒体至巨噬细胞而上调其氧化磷酸化水平并增强巨噬细胞的吞噬功能<sup>[17-18]</sup>。在小鼠大肠埃希菌肺炎模型中, MSC-EV 通过投递 miRNA-145 而抑制多药耐药相关蛋白 1 RNA 及蛋白表达,促进白三烯 B<sub>4</sub> 的产生<sup>[19]</sup>,增强单核细胞及中性粒细胞吞噬功能及抗菌活性,减少小鼠肺部细菌含量并降低菌血症发生风险,进而有效减轻肺炎严重程度<sup>[7, 19]</sup>。

2.2 MSC-EV 可促进病毒及细菌感染所致肺损伤的修复与免疫调节 SARS-CoV-2 感染后患者免疫系统过度激活,从而引起 ARDS。理论上 MSC-EV 能够通过多种免疫调节机制而抑制 COVID-19 患者免疫系统激活,从而改善患者肺内皮及上皮细胞通透性,加快肺泡液的清除,促进患者肺部炎症的消失。MSC-EV 能够投递环氧化酶 2 mRNA、线粒体至靶细胞,促进前列腺素 E<sub>2</sub> 分泌、诱导巨噬细胞由促炎症的 M1 表型向抗炎的 M2 表型极化<sup>[7, 17, 20]</sup>,抑制 T 淋巴细胞及中性粒细胞功能,并促进抗炎性细胞因子的分泌。MSC-EV 能够投递 mRNA、miRNA 等物质,减少肺部中性粒细胞、巨噬细胞的浸润<sup>[7, 21]</sup>,抑制 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、IL-17、TNF- $\alpha$  等促炎性细胞因子的分泌,促进 IL-10、转化生长因子  $\beta$  等抗炎性细胞因子的分泌<sup>[7, 20-24]</sup>,从而减轻流感病毒引起的急性肺损伤<sup>[15]</sup>。此外, MSC-EV 还能诱导 Th1 细胞转化为 Th2 细胞,减少 T 淋巴细胞分化为 Th17 细胞,同时增加调节性 T 细胞<sup>[22]</sup>,减少肺泡液中蛋白及 MIP-2 含量,减轻肺水肿及内皮细胞通透性,从而降低大肠埃希菌所致肺炎小鼠的死亡率<sup>[7, 18]</sup>。在小鼠 ARDS 模型中, MSC-EV 可通过投递血管生成素 1(angiotensin 1, Ang1) mRNA 至靶细胞而上调 Ang1 表达<sup>[20]</sup>,减少中性粒细胞浸润并降低 MIP-2 水平,进而发挥抗炎及保护内皮细胞功能、改善肺毛细血管通透性的作用<sup>[21]</sup>。在体外人肺大肠埃希菌重症肺炎模型中, MSC-EV 能降低肺内皮细胞蛋白通透性、加快肺泡液的清除,减少肺泡内细菌数量,从而减轻大肠埃希菌引起的肺损伤<sup>[25]</sup>。

2.3 MSC-EV 可促进受损组织、器官的修复 SARS-CoV-2 常引起患者组织、器官功能损伤,甚至发生多器官功能衰竭,这也是危重型 COVID-19 患者死亡的主要原因之一。理论上 MSC-EV 能够促进 COVID-19 患者受损组织、器官修复,改善患者预后,可能的机制如下: MSC-EV 表达的分化群(cluster of differentiation, CD) 29、CD44、CD73 等黏附分子能归巢至损伤组织部位并发挥作用<sup>[6]</sup>; MSC-EV 能够投递新陈代谢关键酶、功能性线粒体等物质至受损组织,增强肺泡上皮细胞线粒体功能及修复能力<sup>[17]</sup>,进而修复大肠埃希菌引起的肺泡上皮细胞损伤<sup>[7]</sup>; MSC-EV 能够投递 miRNA-21-5p 并发挥抗细胞凋亡作用,减轻氧化应激诱导的肺上皮细胞死亡<sup>[24]</sup>;此外, MSC-EV 还能通过投递 Ang1 mRNA 至内皮细胞而促进 Ang1 分泌,修复 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  等炎性细胞因子引起的内皮细胞损伤,改善肺毛细血管通透性<sup>[26]</sup>。有动物实

验结果显示, MSC-EV 通过调节单核巨噬细胞群而减少胶原沉积, 预防及修复博来霉素引起的肺纤维化<sup>[23]</sup>。MSC-EV 通过产生角质细胞生长因子、血管内皮生长因子、HGF 等一系列生长因子<sup>[6-7, 27]</sup>而在心肌梗死、肝损伤、肾损伤、神经系统损伤等方面表现出良好的组织修复作用<sup>[6, 28]</sup>。

### 3 MSC-EV 治疗 COVID-19 的现状

MSC-EV 具备促进病原体清除、免疫调节、促进损伤的肺及其他组织、器官修复等作用, 其在保留 MSC 作用的同时还能避免 MSC 相关不良反应, 如不存在不受控制增殖及异位分化的风险。COVID-19 患者常表现为高凝状态, 而 MSC 可表达组织因子并主要在肺毛细血管聚集, 可能增加肺栓塞等血栓栓塞事件发生风险。而 MSC-EV 体积较小, 易通过血管等物理屏障; 此外, MSC-EV 免疫原性低, 其脂质双分子层包膜能够有效避免内容物被循环中的酶类等物质降解, 具有良好的生物相容性和稳定性, 故直接将药物或 miRNA 等小分子物质装载到 MSC-EV 内并通过其归巢作用, 有望在药物投递载体方面发挥一定作用。上述优势使 MSC-EV 在 COVID-19 治疗中具有一定潜力。

笔者以“COVID-19”“间充质干细胞外泌体”“间充质干细胞胞外囊泡”“MSC exosomes”“MSC extracellular vesicles”为关键词, 检索国内外临床试验数据库, 共检索到 MSC-EV 治疗 COVID-19 的临床试验共 4 项, 包括国内临床试验 3 项, 其中 MSC 外泌体雾化吸入治疗 COVID-19 的关键技术研究 (ChiCTR2000030261) 为随机对照研究, 但 MSC 外泌体具体干预措施尚未报道; MSC 外泌体雾化吸入治疗 COVID-19 的初步临床研究 (NCT04276987) 为单臂临床试验, 患者雾化吸入  $2.0 \times 10^8$  个 MSC 外泌体, 1 次/d, 疗程为 5 d; 脐带 MSC 联合细胞外泌体静脉输注对 COVID-19 肺损伤修复的临床应用研究 (ChiCTR2000030484) 为随机对照研究, 干预组患者静脉输注 180 mg MSC 外泌体, 1 次/d, 共治疗 14 d, 联合静脉输注  $5 \times 10^7$  个 MSC, 1 次/周, 共两次。国外临床试验 1 项, 为 MSC 外泌体雾化吸入治疗 SARS-CoV-2 相关性肺炎的安全性和有效性评价 (NCT04491240), 试验设计为随机对照研究, MSC 外泌体组患者雾化吸入  $(0.5 \sim 2.0) \times 10^{10}$  个 MSC 外泌体, 2 次/d, 疗程为 10 d。

已发表的 1 项前瞻性临床研究结果显示, 24 例危重型 COVID-19 患者接受 1 次骨髓来源 MSC-EV 静脉注射后, 19 例 (79.2%) 患者临床症状及氧合状态明显改善, 17 例 (70.8%) 患者临床痊愈, 3 例 (12.5%) 患者仍危重但病情稳定, 患者平均治疗 5.6 d 后出院, 该组患者存活率为 83.0% (20/24); 此外, 该组患者治疗后  $CD_4^+$ T 淋巴细胞、 $CD_8^+$ T 淋巴细胞绝对值明显升高, 中性粒细胞绝对值明显降低, C 反应蛋白、铁蛋白、D-二聚体水平明显降低, 治疗及随访期间未发现不良事件发生, 初步提示 MSC-EV 治疗 COVID-19 患者是安全、有效的<sup>[29]</sup>。

### 4 小结与展望

SARS-CoV-2 可引起患者免疫系统过度激活, 导致 ARDS 及后续多器官功能损伤甚至衰竭, 是 COVID-19 患者病情进展及死亡的重要原因。理论上 MSC-EV 能够促进 SARS-

CoV-2 清除, 抑制机体免疫系统过度激活, 减轻炎症反应尤其是细胞因子风暴导致的肺泡上皮及血管内皮损伤, 并通过组织修复作用而促进损伤的肺及其他组织、器官的功能恢复。此外, MSC-EV 还具有良好的生物相容性和稳定性, 能够避免 MSC 相关不良反应。有临床试验初步显示, MSC-EV 治疗 COVID-19 患者是安全、有效的<sup>[29]</sup>, 其可能成为 COVID-19 的潜在治疗策略。

但 MSC-EV 用于 COVID-19 患者的治疗中仍有许多前期工作需要完成, 尽管国际胞外囊泡协会对胞外囊泡的分离、纯化、鉴定等做出一些基本要求<sup>[30]</sup>, 但不同研究间的实验流程仍存在差异, 胞外囊泡的异质性及复杂性对实验结果的解读及进一步临床试验有一定影响。MSC 细胞接触方式与旁分泌机制在其发挥作用时均起关键作用, 故单独应用 MSC-EV 能否达到 MSC 同等功效仍有待进一步研究。此外, MSC-EV 组织来源、母体细胞代数、内容物构成差异、是否需要预处理<sup>[7, 18]</sup>及使用时机、剂量、频次、途径等因素对 MSC-EV 作用的具体影响均有待进一步研究<sup>[6]</sup>。目前 MSC-EV 治疗 COVID-19 尚处于临床试验阶段, 其具体疗效及安全性尚有待高质量临床试验进一步验证。

作者贡献: 杨琛、王利、冷同爱进行文章的构思、设计及可行性分析, 论文及英文的修订, 并负责文章的质量控制及审校; 杨琛、王利、张瑞、李春峰进行文献/资料收集、整理; 冷同爱对文章整体负责, 监督管理。

本文无利益冲突。

### 参考文献

- [1] ZHU N, ZHANG D Y, WANG W L, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (8): 727-733. DOI: 10.1056/NEJMoA2001017.
- [2] CHEN N, ZHOU M, DONG X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10223): 507-513. DOI: 10.1016/s0140-6736 (20) 30211-7.
- [3] ZHANG B C, ZHOU X Y, QIU Y R, et al. Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19 [J]. *PLoS One*, 2020, 15 (7): e0235458. DOI: 10.1371/journal.pone.0235458.
- [4] WILLIS V C, ARRIAGA Y, WEERARATNE D, et al. A narrative review of emerging therapeutics for COVID-19 [J]. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*, 2020, 4 (6): 745-758. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.07.004.
- [5] ZHAO G F, GE Y W, ZHANG C, et al. Progress of mesenchymal stem cell-derived exosomes in tissue repair [J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26 (17): 2022-2037. DOI: 10.2174/1381612826666200420144805.
- [6] HARRELL C R, JOVICIC N, DJONOV V, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes and other extracellular vesicles as new remedies in the therapy of inflammatory diseases [J]. *Cells*, 2019, 8 (12): 1605. DOI: 10.3390/cells8121605.
- [7] 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.DOI: 10.1164/rccm.201410–17650C.
- [ 8 ] ZHOU P, YANG X L, WANG X G, et al.A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [ J ] . Nature, 2020, 579 ( 7798 ) : 270–273.DOI: 10.1038/s41586–020–2012–7.
- [ 9 ] QIN C, ZHOU L, HU Z, et al.Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 ( COVID–19 ) in Wuhan, China [ J ] .Clin Infect Dis, 2020, 71 ( 15 ) : 762–768.DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
- [ 10 ] XU Z, SHI L, WANG Y J, et al.Pathological findings of COVID–19 associated with acute respiratory distress syndrome [ J ] . Lancet Respir Med, 2020, 8 ( 4 ) : 420–422.DOI: 10.1016/S2213–2600 ( 20 ) 30076–x.
- [ 11 ] HUANG C, WANG Y, LI X, et al.Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [ J ] . Lancet, 2020, 395 ( 10223 ) : 497–506.DOI: 10.1016/s0140–6736 ( 20 ) 30183–5.
- [ 12 ] YANG Y, SHEN C G, LI J X, et al.Plasma IP–10 and MCP–3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID–19 [ J ] .J Allergy Clin Immunol, 2020, 146 ( 1 ) : 119–127.e4.DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.027.
- [ 13 ] ZHANG H, ZHOU P, WEI Y, et al. Histopathologic changes and SARS–CoV–2 immunostaining in the lung of a patient with COVID–19 [ J ] .Ann Intern Med, 2020, 172 ( 9 ) : 629–632. DOI: 10.7326/M20–0533.
- [ 14 ] CAO X T.COVID–19: immunopathology and its implications for therapy [ J ] .Nat Rev Immunol, 2020, 20 ( 5 ) : 269–270. DOI: 10.1038/s41577–020–0308–3.
- [ 15 ] KHATRI M, RICHARDSON L A, MEULIA T.Mesenchymal stem cell–derived extracellular vesicles attenuate influenza virus–induced acute lung injury in a pig model [ J ] .Stem Cell Res Ther, 2018, 9 ( 1 ) : 1–13.DOI: 10.1186/s13287–018–0774–8.
- [ 16 ] QIAN X, XU C, FANG S, et al.Exosomal microRNAs derived from umbilical mesenchymal stem cells inhibit hepatitis C virus infection [ J ] .Stem Cells Transl Med, 2016, 5 ( 9 ) : 1190–1203.DOI: 10.5966/sctm.2015–0348.
- [ 17 ] 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.DOI: 10.1164/rccm.201701–01700C.
- [ 18 ] VARKOUHI A K, JERKIC M, ORMESHER L, et al.Extracellular vesicles from interferon– $\gamma$ –primed human umbilical cord mesenchymal stromal cells reduce escherichia coli–induced acute lung injury in rats [ J ] .Anesthesiology, 2019, 130 ( 5 ) : 778–790. DOI: 10.1097/alm.0000000000002655.
- [ 19 ] HAO Q, GUDAPATI V, MONSEL A, et al.Mesenchymal stem cell–derived extracellular vesicles decrease lung injury in mice [ J ] .J Immunol, 2019, 203 ( 7 ) : 1961–1972.DOI: 10.4049/jimmunol.1801534.
- [ 20 ] WILLIS G R, FERNANDEZ–GONZALEZ A, ANASTAS J, et al.Mesenchymal stromal cell exosomes ameliorate experimental bronchopulmonary dysplasia and restore lung function through macrophage immunomodulation [ J ] .Am J Respir Crit Care Med, 2018, 197 ( 1 ) : 104–116.DOI: 10.1164/rccm.201705–09250C.
- [ 21 ] 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. DOI: 10.1002/stem.2619.
- [ 22 ] CHEN W C, HUANG Y K, HAN J C, et al.Immunomodulatory effects of mesenchymal stromal cells–derived exosome [ J ] . Immunol Res, 2016, 64 ( 4 ) : 831–840. DOI: 10.1007/s12026–016–8798–6.
- [ 23 ] MANSOURI N, WILLIS G R, FERNANDEZ–GONZALEZ A, et al. Mesenchymal stromal cell exosomes prevent and revert experimental pulmonary fibrosis through modulation of monocyte phenotypes [ J ] .JCI Insight, 2019, 4 ( 21 ) : e128060. DOI: 10.1172/jci.insight.128060.
- [ 24 ] LI J W, LI W, HAN Z J, et al.Mesenchymal stromal cells–derived exosomes alleviate ischemia/reperfusion injury in mouse lung by transporting anti–apoptotic miR–21–5p [ J ] .Eur J Pharmacol, 2019, 852: 68–76.DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.01.022.
- [ 25 ] PARK J, KIM S, LIM H, et al.Therapeutic effects of human mesenchymal stem cell microvesicles in an ex vivo perfused human lung injured with severe E. coli pneumonia [ J ] .Thorax, 2019, 74 ( 1 ) : 43–50. DOI: 10.1136/thoraxjnl–2018–211576.
- [ 26 ] HU S L, PARK J, LIU A R, et al.Mesenchymal stem cell microvesicles restore protein permeability across primary cultures of injured human lung microvascular endothelial cells [ J ] .Stem Cells Transl Med, 2018, 7 ( 8 ) : 615–624. DOI: 10.1002/sctm.17–0278.
- [ 27 ] ZHU Y G, FENG X M, ABBOTT J, et al. Human mesenchymal stem cell microvesicles for treatment of Escherichia coli endotoxin–induced acute lung injury in mice [ J ] .Stem Cells, 2014, 32 ( 1 ) : 116–125. DOI: 10.1002/stem.1504.
- [ 28 ] 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.
- [ 29 ] SENGUPTA V, SENGUPTA S, LAZO A, et al.Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells as treatment for severe COVID–19 [ J ] .Stem Cells Dev, 2020, 29 ( 12 ) : 747–754. DOI: 10.1089/scd.2020.0080.
- [ 30 ] THÉRY C, WITWER K W, AIKAWA E, et al.Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 ( MISEV2018 ) : a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines [ J ] .J Extracell Vesicles, 2018, 7 ( 1 ) : 1535750.DOI: 10.1080/20013078.2018.1535750.

( 收稿日期: 2020–11–25; 修回日期: 2021–01–25 )

( 本文编辑: 谢武英 )