

# 间充质干细胞及其外泌体治疗 2019 冠状病毒病的机遇与挑战

张雨晴, 吴军

https://doi.org/10.12307/2023.267

投稿日期: 2022-03-24

采用日期: 2022-05-13

修回日期: 2022-06-06

在线日期: 2022-07-01

中图分类号:

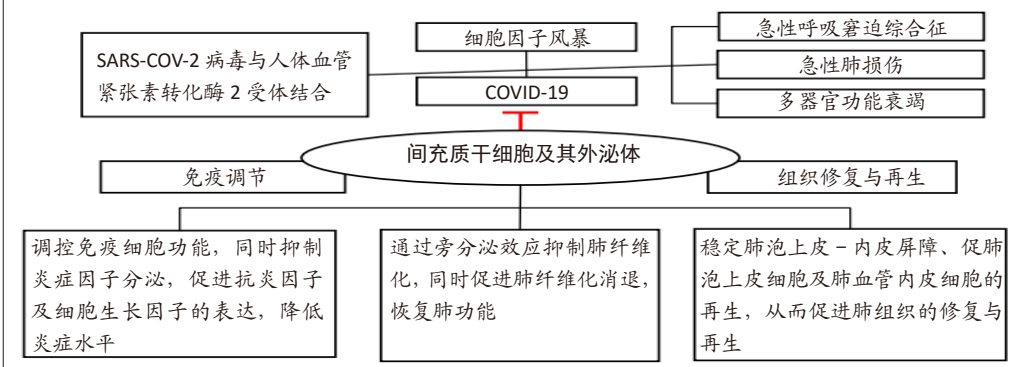
R459.9; R318; R563.1

文章编号:

2095-4344(2023)10-01618-08

文献标识码: A

文章快速阅读: 间充质干细胞及衍生外泌体治疗 COVID-19 有效性和可能的免疫调控机制



## 文题释义:

2019冠状病毒病(COVID-19): 又称新型冠状病毒肺炎, 是指2019新型冠状病毒感染导致的肺炎。该疾病传染性强、传播力度大且变异速度快, 如果治疗不及时或者治疗效果不好, 使得疾病急剧加重, 会进一步发展成为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症、凝血功能障碍等, 最终导致患者的死亡, 是近年来爆发最为严重的传染性疾病之一。

间充质干细胞及其外泌体疗法: 利用间充质干细胞及其衍生的外泌体, 以特殊技术移植到患者体内, 替代方式或分泌活性因子修复患者受损的细胞、组织或器官, 在细胞通讯、免疫应答、修复组织损伤等方面有着不可忽略的作用。

## 摘要

背景: 2019冠状病毒病(Corona Virus Disease 2019, COVID-19)的传播性强、变异速度快、且危害较大, 目前没有针对COVID-19的特异治疗策略。间充质干细胞及其外泌体的安全性和有效性已在众多临床试验中得到证实, 其具有的免疫调节和组织修复能力, 可作为COVID-19前瞻性疗法的主要应用依据, 具有巨大的治疗潜力。

目的: 重点阐述COVID-19的发生发展、致病机制、治疗现状, 以及间充质干细胞与其衍生外泌体治疗COVID-19患者的有效性和可能的免疫调控机制, 为该疾病的临床治疗提供更多的理论参考。

方法: 通过检索PubMed、中国知网数据库中收录的相关文献, 英文搜索词为: “SARS-CoV-2, COVID-19, cytokine storm, acute respiratory distress syndrome, mesenchymal stem cells, exosomes, immune regulation, tissue repair”, 中文搜索词为: “新型冠状病毒, 2019冠状病毒病, 细胞因子风暴, 急性呼吸窘迫综合征, 间充质干细胞, 外泌体, 免疫调节, 组织修复”, 最终对64篇文献进行归纳总结。

结果与结论: 由细胞因子风暴所引起的急性呼吸窘迫综合征和急性肺损伤是导致COVID-19重症患者出现死亡的主要原因。间充质干细胞及其外泌体通过与免疫细胞之间的相互作用及其旁分泌效应, 降低COVID-19患者体内细胞因子风暴同时促进其肺泡上皮细胞再生, 可有效治疗急性呼吸窘迫综合征且能够修复其损伤肺组织, 证明是一种能够对抗COVID-19感染且安全、有效的治疗策略。不过仍然需要更多的临床前和随机对照临床试验对间充质干细胞及其外泌体移植后的生物分布、体内代谢命运、潜在风险进行更多的研究, 以便于更充分发挥其临床疗效。

关键词: 新型冠状病毒; 2019冠状病毒病; 细胞因子风暴; 急性呼吸窘迫综合征; 间充质干细胞; 外泌体; 免疫调节; 组织修复

## Opportunities and challenges of COVID-19 therapy using mesenchymal stem cells and their exosomes

Zhang Yuqing, Wu Jun

Center for Excellence in Molecular Cell Science, Chinese Academy of Sciences, Institute of Biochemistry and Cell Biology/Cell Bank, Type Culture Collection of Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032, China

Zhang Yuqing, Master, Junior engineer, Center for Excellence in Molecular Cell Science, Chinese Academy of Sciences, Institute of Biochemistry and Cell Biology/Cell Bank, Type Culture Collection of Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Zhang Yuqing, Master, Junior engineer, Center for Excellence in Molecular Cell Science, Chinese Academy of Sciences, Institute of Biochemistry and Cell Biology/Cell Bank, Type Culture Collection of Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032, China

中国科学院分子细胞科学卓越创新中心(生物化学与细胞生物学研究所)/中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库, 上海市 200032

第一作者: 张雨晴, 女, 1995年生, 安徽省宿州市人, 汉族, 2019年苏州大学毕业, 硕士, 现工作于中国科学院分子细胞科学卓越创新中心/中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库, 初级工程师, 主要从事细胞资源共享等工作。

通讯作者: 张雨晴, 硕士, 初级工程师, 中国科学院分子细胞科学卓越创新中心(生物化学与细胞生物学研究所)/中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库, 上海市 200032

https://orcid.org/0000-0002-4573-0192 (张雨晴)

基金资助: 国家科技资源共享服务平台(E019380101)、中国科学院技术支撑人才(E219380101)、中国科学院战略生物资源计划(KFJ-BRP)生物遗传资源库(O819531942)等项目支持, 项目参与者: 张雨晴

引用本文: 张雨晴, 吴军. 间充质干细胞及其外泌体治疗 2019 冠状病毒病的机遇与挑战 [J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(10):1618-1625.



## Abstract

**BACKGROUND:** Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) is a highly contagious, rapidly variable, and dangerous infectious disease. However, no specific and effective treatment for COVID-19 is available until now. The safety and efficacy of mesenchymal stem cells and their exosomes have been well verified in numerous clinical trials. Their immunomodulatory and tissue regeneration capabilities may support them as a prospective therapy for COVID-19 application in the clinic.

**OBJECTIVE:** To focus on the development, pathogenesis and the current treatment status of COVID-19, efficacy and possible immunomodulatory mechanisms of mesenchymal stem cells and their exosomes for COVID-19 so as to provide new insights into the clinical treatment for the disease in the future.

**METHODS:** Articles were searched on PubMed and CNKI with the key words of "SARS-CoV-2, COVID-19, cytokine storm, acute respiratory distress syndrome, mesenchymal stem cells, exosomes, immune regulation, tissue repair" in Chinese and English. Finally, 64 articles were collected for this review.

**RESULTS AND CONCLUSION:** Acute respiratory distress syndrome and acute lung injury caused by cytokine storm are the primary precipitating factors of death in individuals with COVID-19. Mesenchymal stem cells and their exosomes can effectively treat the symptoms of acute respiratory distress syndrome and repair the damaged lung tissue in COVID-19 patients by reducing the cytokine storm and promoting the regeneration of alveolar epithelial cells through the interaction with immune cells and their paracrine effects. All of these investigations confirmed that mesenchymal stem cells and their exosomes can fight the COVID-19 infection, and this might be a promising, safe and effective strategy. However, more preclinical studies and randomized, controlled clinical trials are needed to conduct the biodistribution, metabolic fate, and the potential treatment risks of mesenchymal stem cells and their derived exosomes *in vivo* to fully exploit their clinical efficacy.

**Key words:** SARS-CoV-2; COVID-19; cytokine storm; acute respiratory distress syndrome; mesenchymal stem cell; exosome; immune regulation; tissue repair

**Funding:** grants from National Science and Technology Resource Sharing Service Platform, No. E019380101; Technical Support Talent of Chinese Academy of Sciences, No. E219380101; Strategic Biological Resource Program of Chinese Academy of Sciences (KFJ-BRP) Biological Genetic Resource Bank, No. O819531942 (to ZYQ)

**How to cite this article:** ZHANG YQ, WU J. Opportunities and challenges of COVID-19 therapy using mesenchymal stem cells and their exosomes. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2023;27(10):1618-1625.

## 0 引言 Introduction

冠状病毒是人类和动物中比较常见的一类病毒，许多感冒都是由冠状病毒引起的<sup>[1]</sup>。在最近的20年内，它们已在全世界范围内造成3次大规模的爆发，分别是在2002年的严重急性呼吸综合征 (Severe Acute Respiratory Syndromes, SARS)<sup>[1]</sup>、2012年的中东呼吸综合征 (Middle East Respiratory Syndrome, MERS)<sup>[2]</sup>，以及目前正在流行的2019冠状病毒病 (Corona Virus Disease 2019, COVID-19, 又称新型冠状病毒肺炎)。COVID-19也是由结构与SARS病毒非常类似的一种严重急性呼吸系统综合征冠状病毒2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 引起的。但是相较于SARS病毒，SARS-CoV-2的传染性更强，传播力度更大，仅通过呼吸道飞沫就可在人与人之间急速传播，所以在病毒爆发后短短8个月的时间里，直接夺去了全球80多万人的生命，俨然已经成为一种非常严重的大流行性疾病之一。同时，这类病毒不仅具有高突变、高适应性，甚至可以通过基因重编程来修改自身侵染宿主细胞的趋向性<sup>[3]</sup>。因此，在SARS-CoV-2病毒爆发的2年多时间里，世界卫生组织已经对该病毒的13种变异毒株进行了重新命名，同时表示后续仍有可能继续出现既有高致病性又有高传播性的新变异毒株，“新的感染潮”可能随时都会到来。

虽然对SARS-CoV-2病毒的新变异株——德尔塔毒株与奥密克戎毒株为主流变异株的多种病毒进行分离并鉴定后，越来越多的人都在努力了解其新的传播和流行病学特征，并尝试改进诊断试验和紧急治疗策略，包括前期开发的疫苗接种和恢复期血浆疗法都可能是有效的治疗选择<sup>[3]</sup>。不过最终由于SARS-CoV-2的高突变率、德尔塔及奥密克戎毒株持续变异的无法预测性、疫苗有效期不确定、窗口期持续时间变短等因素，大多数COVID-19患者即使已经注射了加强针疫苗，在没有疾病早期迹象的情况下依旧会被感染。因此，这些人作为SARS-CoV-2病毒及其变异毒株的携带者，直接导致了该疾病的继续流行，使得COVID-19全球持续蔓延的现象难以控制。而且初步证据显示：当前最流行且最不稳定的奥密克戎毒株不仅具有更高的传染性及更强的隐匿性，病毒表面蛋白氨基酸位点的高突变率也使得目前所接种的COVID-19疫苗有效性大幅度降低，人群反复感染该毒株的概率变得更高，最终可能会带来更大的危害<sup>[4-5]</sup>。因此，此次SARS-CoV-2病毒对人类而言，其巨大的威

胁性是长期存在的。

就SARS-CoV-2病毒的致病性而言，由于奥密克戎毒株主要感染上呼吸道，对肺部的伤害较小，目前大多数COVID-19患者可能无明显症状或表现出中度流感样症状，包括发烧、喉咙痛、咳嗽、肌痛、呼吸急促和疲劳等，少数患者会出现胃肠道和中枢神经系统紊乱、嗅觉丧失和厌食症等症状。研究显示：即使对一些年轻患者来说一般不会出现肺炎等症状，但是对老年人以及既往有合并症或慢性病的人来说出现重症甚至死亡的风险依旧很大，除了胸闷、呼吸困难、血氧饱和度下降之外，病情严重的患者还可能会出现急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)，进而引起肺泡上皮细胞与肺血管内皮细胞肺损伤、肺部功能障碍及休克等症状，随后出现多器官衰竭和死亡，这是COVID-19最严重的并发症之一，且没有对症的抗病毒药能够对其进行有效的治疗<sup>[6-8]</sup>。尽管COVID-19危及生命的某些潜在原因仍然未知，但目前推测患者体内产生的高水平炎症因子所引起的严重免疫反应最可能是导致COVID-19出现严重症状和死亡的主要原因。考虑到免疫系统在COVID-19发病机制中的关键作用，靶向免疫系统治疗被认为是克服该疾病的一种可治愈性疗法。

目前，针对免疫治疗的方法有很多种，一系列抗炎药也已被测试可抑制重症患者因免疫反应恶化而引起的细胞因子风暴和多器官衰竭，但效果并不显著<sup>[9]</sup>。此外，随着靶向白细胞介素6受体的单克隆抗体<sup>[10]</sup>、白细胞介素1 $\beta$ 阻断剂和Janus激酶 (JAK) 抑制剂等方法的临床应用<sup>[11]</sup>，研究人员发现这些治疗策略尽管改善了COVID-19患者的存活和康复率，却不能完全恢复由病毒引起的不可逆肺损伤。近来，越来越多的研究报道了间充质干细胞及其衍生外泌体在治疗炎症、组织器官损伤以及肺和呼吸道病毒感染中的修复作用，发现无论是自体还是异体来源的间充质干细胞产品，在临床多种炎症相关的疾病中均取得了最佳的治疗疗效<sup>[12-15]</sup>。这些细胞可以调节免疫反应、减少炎症，从而在ARDS和急性肺损伤期间保护肺泡上皮细胞<sup>[16]</sup>，因此被视为COVID-19治疗的潜在候选方法之一。更多的研究者们对间充质干细胞治疗COVID-19的效果也越来越感兴趣，随之而来的临床试验也在显著增加。此外，间充质干细胞衍生的外泌体作为多种人类疾病的潜在治疗试剂之一，尤其是在免疫调节策略方面，最近也受到越来越多的关注。在此背景下，该文章重点



讨论了间充质干细胞及其衍生的外泌体在治疗 COVID-19 患者中的潜在作用和主要调控机制，为 COVID-19 患者以后的康复治疗提供更多的理论参考。

## 1 资料和方法 Data and methods

### 1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 由第一作者于 2021 年 3 月至 2022 年 4 月期间进行检索。

1.1.2 检索文献时限 2019 年 12 月至 2022 年 4 月期间收录的相关文献。

1.1.3 检索数据库 主要涉及 PubMed、中国知网数据库。

1.1.4 检索词 英文搜索词为：“SARS-CoV-2, COVID-19, cytokine storm, ARDS, mesenchymal stem cells, exosomes, immune regulation, tissue repair”，中文搜索词为：“新型冠状病毒，新型冠状病毒肺炎，细胞因子风暴，急性呼吸窘迫综合征，间充质干细胞，外泌体，免疫调节，组织修复”。

1.1.5 检索文献类型 包括但不限于综述性论文及著作、研究性论文等。

1.1.6 检索策略 以 PubMed 数据库为例，检索策略见图 1。

```
#1 SARS-CoV-2 [Title/Abstract]
#2 COVID-19 [Title/Abstract]
#3 cytokine storm [Title/Abstract]
#4 ARDS [Title/Abstract]
#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
#6 mesenchymal stem cells [Title/Abstract]
#7 exosomes [Title/Abstract]
#8 immune regulation [Title/Abstract]
#9 tissue repair [Title/Abstract]
#10 #6 OR #7 OR #8 OR #9
#11 #2 OR #6 OR #7
#12 #2 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
```

图 1 | PubMed 数据库检索策略

1.1.7 检索文献量 最终根据关键词初筛出相关文献 5 597 篇，涉及英文文献 4 509 篇、中文文献 1 088 篇。

1.2 入选标准 与“新型冠状病毒肺炎&间充质干细胞&外泌体”相关的中英文文献、著作等。

1.3 排除标准 重复研究或阐述的主题与此综述内容不相关的文章。

1.4 质量评估及数据的提取 阅读文献的标题及摘要，排除与综述主题不相符的文献，对剩余 143 篇相关文献进行精读，最终纳入 64 篇文献进行归纳总结及综述撰写。文献检索流程见图 2。

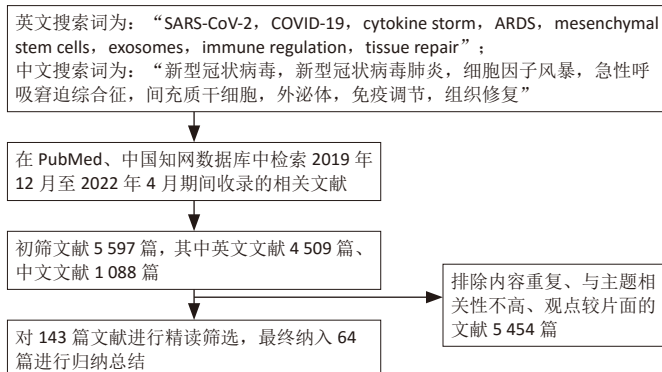
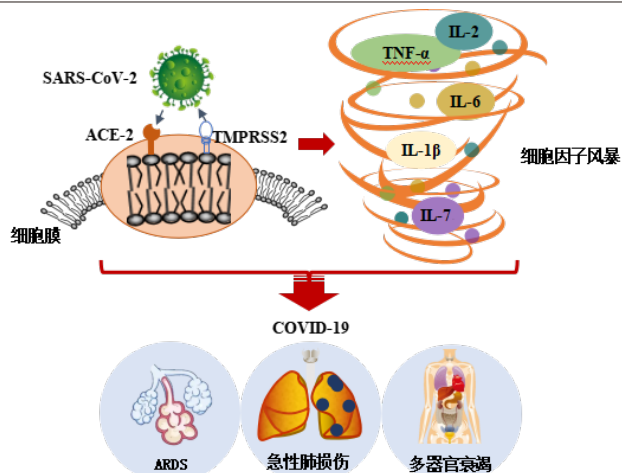


图 2 | 文献检索流程图

## 2 结果 Results

2.1 COVID-19 的发病机制 血管紧张素转化酶 2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 与跨膜丝氨酸蛋白酶 2(transmembrane protease serine 2, TMPRSS2) 在 SARS-COV-2 病毒入侵中发挥关键作用。SARS-COV-2 病毒的表面有 4 种与其他冠状病毒相似的结构蛋白，分别是刺突蛋白 (Spike protein, S 蛋白)、包膜蛋白 (Envelope protein, E 蛋白)、膜蛋白 (Membrane protein, M 蛋白)、核衣壳蛋白 (Nucleocapsid, N 蛋白) 等。S 蛋白具备 2 个受体结合亚基 S1 与 S2，S1 可通过其本身的受体结构域来识别宿主细胞表面的特定受体，即 ACE2 受体<sup>[17]</sup>。当 SARS-COV-2 病毒侵入人体时，ACE2 受体就像一个“门把手”，SARS-COV-2 病毒抓住它并打开通往受体细胞的大门。实验结果表明，SARS-COV-2 病毒表面的 S 蛋白以相同的亲和力结合 ACE2 受体，比 SARS 病毒的亲和力高 20 倍<sup>[18]</sup>，这可能也是 COVID-19 为什么更易传播的一大原因。此外，最新的研究结果显示：奥密克戎毒株因其表面的 S 蛋白氨基酸位点发生突变，导致其与靶细胞表面的 ACE2 受体结合的亲和力与活跃度比原始的 SARS-COV-2 病毒高出 10 倍水平，其隐匿性和传染性相较于原始的 SARS-COV-2 毒株也存在显著增加，这也是今年 COVID-19 全球感染人数突然剧增的主要原因<sup>[19]</sup>。同时，以往的研究也证实 SARS-COV-2 病毒与宿主细胞融合内化时，TMPRSS2 重组蛋白也会参与 S 蛋白的切割过程，诱导病毒与靶细胞更快的融合<sup>[20]</sup>。紧接着，SARS-COV-2 病毒基因组进入宿主细胞，开始复制、成熟并离开宿主细胞以感染新的健康细胞，此时人体被确诊感染了 COVID-19。由于 ACE2 受体和 TMPRSS2 重组蛋白广泛存在于肾脏、血管、心脏中，尤其是在 II 型肺泡细胞和内皮细胞中含量尤为丰富<sup>[21]</sup>，所以肺血管更容易受到 SARS-COV-2 病毒诱导的炎症损伤<sup>[22]</sup>。SARS-COV-2 病毒从上呼吸道进入呼吸系统，最终感染肺泡细胞，引起肺泡壁毛细血管通透性增加、肺表面活性物质减少，同时淋巴细胞和单核细胞也开始浸润，继而诱导产生 ARDS 及急性肺损伤等临床症状<sup>[7]</sup>。此外，除呼吸道外，SARS-COV-2 病毒感染还会导致身体其他部位的受损，如心血管系统等。因此，除了呼吸功能障碍外，COVID-19 患者还可能会出现严重的心肌炎或心内膜炎等症状，这些都严重威胁着人类的生命健康<sup>[23]</sup>。

另外，COVID-19 患者病情加重的主要原因还有过量炎症因子的产生。SARS-COV-2 病毒进入宿主细胞取决于与其受体 ACE2 的结合，因此肾素-血管紧张素系统和各种炎症级联反应与 COVID-19 的病理生理学有关<sup>[24]</sup>。在感染宿主细胞的同时，SARS-CoV-2 病毒还会激活 COVID-19 患者体内先天性和适应性免疫反应<sup>[25]</sup>。随后免疫效应细胞开始释放出大量的炎症因子和趋化因子，如肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、白细胞介素 1 $\beta$ 、白细胞介素 6、白细胞介素 7 和单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 等<sup>[26]</sup>，进而引起人体内过度的免疫反应。适当的炎症反应会抑制 SARS-COV-2 病毒的扩散并消除病毒感染，而过度和不受控制的免疫反应则会造成所谓的细胞因子风暴也叫细胞因子释放综合征，进而引起 COVID-19 患者出现 ARDS 症状，同时伴随着各种临床表现，如高烧、肝脾肿大、血细胞减少、中枢神经系统异常、低白蛋白血症和毛细血管渗漏综合征等症状<sup>[27-28]</sup>。细胞因子的过度表达也会引起 COVID-19 患者出现肺水肿并损害肺部气体交换和氧代谢<sup>[16]</sup>，直接加速了肺损伤的程度，同时还可能会引发潜在的心脏损伤、多器官继发感染和死亡等现象。图 3 为 COVID-19 发病的主要机制图。目前，世界各地正在探索使用适当的免疫抑制剂和免疫调节剂来解决 COVID-19 的潜在炎症并发症，这可能会成为改善 COVID-19 重症患者临床症状并降低 COVID-19 死亡率的最有效策略之一。



图注：SARS-CoV-2 为严重急性呼吸综合征冠状病毒 2；ACE-2 为血管紧张素转化酶 2；TMPRSS2 为跨膜丝氨酸蛋白酶 2；ARDS 为急性呼吸窘迫综合征；IL 为白细胞介素；TNF- $\alpha$  为肿瘤坏死因子  $\alpha$   
图 3 | 2019 冠状病毒病 (COVID-19) 发病的主要机制

### 2.2 间充质干细胞及其外泌体作为 COVID-19 的潜在疗法

目前 SARS-COV-2 病毒主流变异株——奥密克戎毒株的出现，使得 COVID-19 患者多呈现为无症状或轻型症状，但是依旧无法避免一些病情严重的患者可能会出现 ARDS 及肺损伤等症状，且目前没有特异的治疗策略对其进行有效的治疗以及损伤后的组织功能恢复<sup>[6]</sup>。间充质干细胞因其具有从中胚层向不同谱系转化的能力而被划分为多能干细胞<sup>[29]</sup>。间充质干细胞具有多种独特的特性，包括组织再生能力、抗炎作用、免疫逃避特性以及和各种细胞内/外途径的相互作用，使间充质干细胞成为治疗不同病理状况的新型方法之一，在细胞治疗、再生医学和组织修复等方面均具有重要的意义<sup>[30]</sup>。同时，它们更容易获得，可以从脐带、脐血、经血、骨髓、胎盘、脂肪等多种组织中分离和纯化<sup>[31]</sup>，间充质干细胞的有效性和安全性也已在多项临床试验研究中得到显著验证<sup>[32]</sup>。尤其在免疫调节方面，间充质干细胞可充当先天性和适应性免疫系统的免疫调节剂，通过影响炎症巨噬细胞并促进其向修复表型的极化来显示出其治疗效果<sup>[33]</sup>。在之前发表的几项研究中，发现间充质干细胞还可以抑制肺浸润和肺水肿的溶解，并且具有抑制免疫反应和体外分化为 II 型肺泡上皮细胞的能力<sup>[34]</sup>。在对 ARDS 患者进行检查的 II 期临床试验中，间充质干细胞也被证明具有抗炎活性，能够减轻 COVID-19 相关的 ARDS 程度，被证明是慢性呼吸功能障碍和肺纤维化的潜在前瞻性疗法之一<sup>[13]</sup>。

此外，间充质干细胞还可以通过旁分泌作用来发挥其治疗效果<sup>[35]</sup>。间充质干细胞的旁分泌作用主要由其衍生的细胞外囊泡来实现。这些囊泡参与细胞间传递、细胞信号转导以及在体内不同距离处改变细胞或组织代谢。根据其大小、表面标志物和细胞生成机制等方面的不同，细胞外囊泡主要分为 3 个亚型：外泌体、微泡和凋亡小体<sup>[34]</sup>，3 者的特征比较详见表 1。

表 1 | 细胞外囊泡 3 个亚型特征之间的比较<sup>[34]</sup>

特征	外泌体	微泡	凋亡小体
大小	40-100 nm	100-2 000 nm	1 000-4 000 nm
来源	多泡体	细胞膜出芽	质膜、内质网
形态特征	杯托状	多种形状	形状多样且不规则
表面标志物	膜联蛋白、四跨膜蛋白、热休克蛋白	CD40、胆固醇、鞘磷脂、神经酰胺	Annexin V、C1q、TSP-1
内容物	蛋白质、核酸、脂质	蛋白质、核酸、脂质	核碎片、DNA、细胞器
分离技术	100 000×g 离心	超速离心	超速离心

外泌体作为间充质干细胞衍生的主要囊泡之一，其具有保护各种组织器官损伤、再生和修复的能力，这可能在 ARDS 的治疗中同样发挥着重要作用<sup>[16]</sup>。此外研究显示：相较于细胞治疗组，利用间充质干细胞衍生的外泌体作为无细胞疗法具有优于细胞疗法的显著优势，包括确定剂量和效力、避免侵入性细胞活检、低免疫原性、高稳定性、更好穿过血脑屏障的能力以及更易于获取与储存等方面<sup>[36]</sup>。同时，这些外泌体具有双脂质膜结构和更高的生物相容性，也赋予了这些细胞外囊泡可作为药物递送系统的潜力，其在 COVID-19 大流行病中发挥药理学和治疗中介方面，也获得了足够多的支持<sup>[37-38]</sup>。它们不仅可以减轻患者体内过度的炎症免疫反应，还可以修复肺损伤。因此，间充质干细胞及其衍生的外泌体可以单独使用，也可以与其他免疫治疗药物联合使用，最终使 COVID-19 患者从中受益。

### 2.3 间充质干细胞及其外泌体治疗 COVID-19 的主要调控机制

如前所述，炎症因子的过度产生而引起体内不受控制的免疫反应，继而出现的 ARDS 症状及急性肺损伤是导致 COVID-19 患者病情加重甚至出现死亡的主要原因<sup>[16]</sup>。而间充质干细胞及其外泌体所具有的强大的免疫调节及组织修复与再生能力，使其在治疗 COVID-19 患者方面显示出极大的优势。

#### 2.3.1 免疫调节

目前研究证实：间充质干细胞在严重的炎症条件下，具有一定的免疫调节能力。针对 COVID-19 治疗方面，间充质干细胞可通过抑制自然杀伤细胞的活化、树突状细胞的成熟以及 T 细胞与 B 细胞的过度增殖等过程，同时促进调节性 T 细胞亚群的生成以及 M1 型促炎巨噬细胞向 M2 型抗炎巨噬细胞表型的转变，从而降低 COVID-19 患者体内过度激活的免疫应答水平<sup>[39-40]</sup>。此外，间充质干细胞及其外泌体还携带着复杂的生物物质，包括核酸、miRNA、脂质和蛋白质等生物活性分子，这些分子被传送到相邻和远处的细胞，从而改变受体细胞的命运<sup>[41]</sup>。最近发表的几项研究表明，间充质干细胞通过其衍生外泌体所释放的多种 miRNA 分子，如 miR-21、miR-24、miR-124、miR-let-7b、miR-let-7c、miR125b 等，可通过作用于 Toll 样受体 4、转化生长因子  $\beta$ 2、Smad2、转化生长因子  $\beta$  受体 1 等炎症相关蛋白，从而减少白细胞介素 7、白细胞介素 2、白细胞介素 6 等炎症细胞因子的分泌，降低患者体内的炎症水平<sup>[41-42]</sup>。间充质干细胞还通过增加患者体内白细胞介素 10 和血管内皮生长因子的分泌，降低肿瘤坏死因子  $\alpha$  的表达水平，减少患者肺内嗜中性粒细胞的流入和肺充血程度<sup>[9, 43]</sup>，最终逆转由 SARS-CoV-2 引起的细胞因子风暴，从而有效治疗 COVID-19 患者体内 ARDS 和急性肺损伤等症状。此外，BARI 等<sup>[44]</sup>的一项研究表明，间充质干细胞衍生的外泌体在其表面表达  $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶，这种结构能够抑制嗜中性粒细胞衍生的蛋白水解酶，同时还具有抗炎和免疫调节作用，有利于保护肺上皮细胞。研究表明间充质干细胞衍生的外泌体也能够促进巨噬细胞表型从 M1 型向 M2 型的转变<sup>[45]</sup>，通过增加白细胞介素 10 的分泌来调节肺部树突状细胞的免疫抑制功能，进而阻止肺部 M1 型巨噬细胞和树突状细胞相关的免疫反应<sup>[46-48]</sup>，改善 SARS-CoV-2 感染后的不良后果。由此，这也预示着外泌体在加速受损肺组织的愈合方面具有着巨大的应用潜力，同时也为 COVID-19 患者的治疗提出了更有希望的见解。

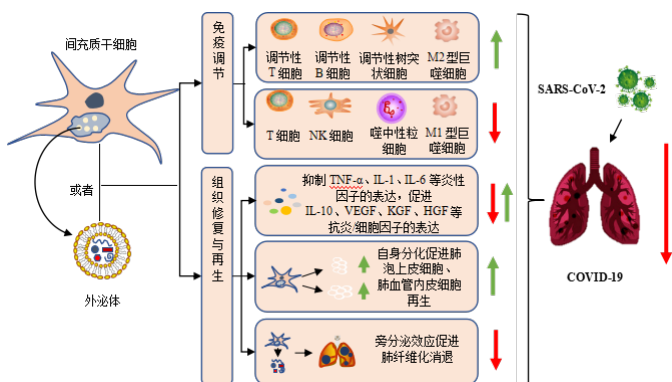
#### 2.3.2 组织修复与再生

临床结果发现：部分 COVID-19 重症患者的肺部除了出现大面积炎症、肺泡出现损伤之外，还会出现不同程度的肺纤维化症状。这可能是由于大量炎症因子的刺激导致肺部成纤维细胞出现异常增殖，之后产生大量的胶原和细胞外基质沉积导致，如果治疗不及时也会对 COVID-19 患者的肺部造成永久性的损伤<sup>[49-50]</sup>。以往研究表明，间充质干细胞是治疗肺纤维化的前瞻性疗法之一，通过迁移至损伤部位，修复组



织的同时通过分化产生肺泡上皮细胞与肺血管内皮细胞从而发挥其组织再生作用<sup>[50]</sup>。除此之外,间充质干细胞及其外泌体通过分泌白细胞介素1受体拮抗剂、基质金属蛋白酶9、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子等物质,抑制肺血管内皮细胞凋亡的同时,能够特异刺激肺上皮细胞的新陈代谢等生理过程,包括肺泡上皮细胞的再生、分化和迁移等,从而促进肺损伤部位的功能恢复与再生<sup>[16]</sup>。同时,外泌体中富含的miR-145和相关蛋白质的存在也显著促进了损伤肺组织的功能维持和再生<sup>[16]</sup>,这也为间充质干细胞及其外泌体促进组织修复与再生提供了新的见解。

除此之外,最新的临床研究结果表明:肺血管内皮细胞在SARS-CoV-2感染过程中也可作为治疗靶点发挥重要作用<sup>[23]</sup>。间充质干细胞及其外泌体通过分泌人类生长因子和血管内皮生长因子保护ARDS患者肺血管内皮细胞与肺泡上皮细胞的同时,可增加呼吸道毛细血管的通透性,提高血管内皮钙黏蛋白的表达水平,减少内皮细胞中促炎因子的分泌,从而增强患者体内肺泡上皮-内皮屏障的稳定,进而发挥其组织修复作用,可用作COVID-19患者有希望的治疗选择之一<sup>[23, 51-53]</sup>。图4为间充质干细胞及其外泌体治疗COVID-19的主要调控机制。



图注: SARS-CoV-2为严重急性呼吸综合征冠状病毒2; IL为白细胞介素; TNF-α为肿瘤坏死因子α; VEGF为血管内皮生长因子; KGF为角化细胞生长因子; HGF为肝细胞生长因子

图4 | 间充质干细胞及其外泌体治疗2019冠状病毒病(COVID-19)的主要调控机制

**2.4 间充质干细胞及其外泌体治疗COVID-19的最新进展** 目前很多医疗机构针对COVID-19特效药物的研发一直在进行当中,但是依旧没有针对COVID-19重症患者的特异治疗策略。常规治疗策略主要包括感染预防、辅助性护理等(包括补充氧气和机械通气支持)<sup>[48, 54]</sup>。全球都在评估针对COVID-19的药物,包括抗病毒药物、抗疟疾药物、单克隆抗体等,尽管这些治疗策略可以促进患者康复和提高存活率,但它们并不能完全恢复由SARS-CoV-2引起的肺损伤症状。此外,一系列抗炎药已被测试可抑制重症患者因免疫反应恶化而引起的细胞因子风暴和多器官衰竭,但效果也并不显著。研究人员正在开发针对SARS-CoV-2感染的潜在疗法,包括基于间充质干细胞及其衍生外泌体的COVID-19治疗等<sup>[55-58]</sup>。以往的文献报道已经证实,间充质干细胞治疗在ARDS患者中具有安全性和潜在疗效<sup>[13]</sup>,其衍生的外泌体对ARDS症状也具有积极的治疗作用,可通过将mRNA和miRNA转移到肺组织来抑制ARDS患者体内的细胞因子风暴程度<sup>[53, 59]</sup>。在非感染性急性肺损伤和肺部细菌性败血症的临床前模型中,间充质干细胞衍生的外泌体也显示出由miRNA和抑制性mRNA介导的保护作用<sup>[60]</sup>。由于SARS-CoV-2的发病机制与之前遇到的大多数引起ARDS和急性肺损伤的病毒相似,所以关

于间充质干细胞及其衍生外泌体的临床前和临床修复功能的研究对其治疗COVID-19有很好的提示性,两者治疗的有效性也应该在SARS-CoV-2的背景下进行探索。所以科学家们开始假设:通过使用间充质干细胞或其衍生的外泌体,可以在COVID-19诱导的肺炎中预防肺纤维化。由于间充质干细胞及其衍生的外泌体具有潜在的抗炎作用,也可以通过输液的形式用于治疗COVID-19确诊病例,以预防患者体内过度炎症反应的发生。表2是目前国际临床试验资料库(ClinicalTrials.gov)中显示通过间充质干细胞治疗COVID-19且状态显示“完成”的临床试验。

表2 | 通过间充质干细胞治疗2019冠状病毒病(COVID-19)且状态显示“完成”的临床试验

试验项目编号	题目	干预措施	临床阶段	人数	试验目的	单位
NCT04288102	使用人脐带间充质干细胞(UC-MSCs)治疗COVID-19	分别在第0, 3, 6天通过静脉输注4.0×10 <sup>7</sup> 细胞量	2	100	验证间充质干细胞治疗COVID-19的安全性和有效性	中部战区总医院, 武汉
NCT04625738	脐带来源的沃顿胶体间充质干细胞(WJ-MSCs)治疗COVID-19相关急性呼吸窘迫综合征的疗效	分别在第0, 3, 5天输注细胞给需机械通气的中-重度急性呼吸窘迫综合征患者, 输注量为(0.5-1.0)×10 <sup>6</sup> 细胞/kg	2	30	研究脐带来源的沃顿胶体间充质干细胞对SARS-CoV-2相关中-重度急性呼吸窘迫综合征患者, 输注量在前14d对呼吸功能的疗效	Nancy University, Nancy, France
NCT04898088	间充质干细胞(MSCs)对COVID-19患者体内DNA修复的验证研究	3次静脉输注, 间隔30d	不适	30	确定干细胞疗法对冠状病毒感染后的危重患者体内DNA修复基因的积极影响	Istinye University, Istanbul, Turkey
NCT04535856	评估转基因间充质干细胞(DW-MSC)在COVID-19患者中的安全性和有效性的治疗研究	低剂量组: (5×10 <sup>7</sup> 细胞量) 高剂量组: (1×10 <sup>8</sup> 细胞量)	1	9	验证转基因间充质干细胞在COVID-19患者中的安全性和有效性	Dr.Wahidin Sudirohusodo Hospital
NCT04355728	人脐带间充质干细胞(UC-MSC)用于治疗COVID-19患者	分别在24, 72h通过静脉输注100×10 <sup>6</sup> 细胞量	1, 2	24	了解人脐带间充质干细胞治疗COVID-19严重并发症急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的安全性和有效性	Miami Miller School of Medicine, Florida, United States
NCT04382547	同种异体嗅黏膜间充质干细胞联合治疗新冠肺炎	静脉注射, 参照临床标准	1, 2	32	探究嗅黏膜间充质干细胞治疗新冠肺炎的有效性	Institute of Biophysics, Minsk, Belarus
NCT04392778	人脐带间充质干细胞(UC-MSC)治疗COVID-19的临床应用	第0, 3, 6天静脉注射1×10 <sup>6</sup> 细胞/kg	1, 2	30	探究间充质干细胞治疗新冠肺炎的有效性	Stinye University, Istanbul, Turkey
NCT04400032	COVID-19急性呼吸窘迫综合征的细胞免疫疗法(CIRCA-19)	静脉给药7500万-2.7亿个人脐带间充质干细胞	1, 2	15	探究人脐带间充质干细胞治疗COVID-19的安全性和最大耐受剂量	The Ottawa Hospital, Canada
NCT04492501	单独或联合研究疗法在治疗中度和重度危重新冠肺炎中的作用	单剂量注射2×10 <sup>6</sup> 细胞/kg (骨髓来源间充质干细胞)	不适	600	探究间充质干细胞单独或联合其他方法使对COVID-19死亡率和发病率的影响	Pak Emirates Military Hospital, Pakistan
NCT04573270	用于治疗COVID-19的人脐带间充质干细胞(hUC-MSCs)	静脉注射	1	40	评估单次间充质干细胞注射对疑似或确诊COVID-19感染患者的安全性和有效性	Southern California Hospital at Hollywood

在临床研究中,北京佑安医院采取生物治疗的方法,将骨髓间充质干细胞植入7例 COVID-19 患者体内,临床结果显示所有患者在骨髓间充质干细胞移植后第2天开始,其免疫功能和临床指标均得到明显改善,症状较轻的2例患者在第10天已达到出院指标<sup>[61]</sup>。同期也有研究者通过静脉注射的方式将脐带间充质干细胞植入1例65岁的 COVID-19 重症患者体内使其最终得到有效救治<sup>[62]</sup>。此外,SENGUPTA等<sup>[59]</sup>也进行了第一阶段临床试验,在24例患有中-重度 ARDS 的 COVID-19 感染受试者中测试了同种异体骨髓间充质干细胞衍生外泌体的治疗效果,结果显示外泌体给药后,在提升 COVID-19 患者肺部血氧饱和度和氧合指数的同时,还下调了患者体内的细胞因子水平,最终使得中重度 COVID-19 患者的存活率达到83%(其中4例因无关治疗而死亡,71%的患者从 COVID-19 中完全康复),肺部损伤也得到进一步恢复。由此可见,源自间充质干细胞谱系的外泌体也可以为 COVID-19 感染提供有希望的治疗方法<sup>[3]</sup>。目前一些通过使用间充质干细胞衍生的外泌体治疗 COVID-19 的临床试验也正在进行中,汇总见表3。详细信息可通过国际临床试验资料库(ClinicalTrials.gov)与中国临床试验注册中心(<http://www.chictr.org.cn>)进行搜索。

综上所述:无论是临床前研究还是相应的临床试验均证实间充质干细胞及其衍生的外泌体有能力对抗 COVID-19 病毒感染,是一种有前途、安全和有效的治疗策略<sup>[3, 60-63]</sup>。

### 3 总结与展望 Summary and prospects

**3.1 既往他人在该领域研究的贡献和存在的问题** SARS-COV-2 病毒新变异株——德尔塔毒株与奥密克戎毒株的陆续出现,使得 COVID-19 全球确诊和死亡的人数一直在持续不断增加。尤其是当前最流行的主流毒株奥密克戎,其更高的传染性和潜在的免疫逃逸能力使得当前接种的 COVID-19 疫苗有效性大幅度降低,重症患者出现 ARDS 及急性肺损伤的风险依旧存在,且没有特异的治疗策略对其进行有效治疗。以往研究表明:间充质干细胞及其外泌体因具有一定的免疫调节和组织修复与再生能力,在 COVID-19 治疗的研究中引起了广泛关注。同时研究结果显示:间充质干细胞及其外泌体不仅能够抑制患者体内过度激活的炎症反应,治疗 ARDS 的同时还能够减轻肺损伤的严重程度以及具有促进肺泡上皮细胞再生的能力,近年来被视为可能是治疗 COVID-19 的最佳策略<sup>[13, 16-18]</sup>。尽管如此,基于间充质干细胞及其外泌体作为新兴药物制剂直接用于临床治疗的争议性依旧存在,包括但不限于临床试验设计不合理、作用机制不明确、不同批次细胞质量及来源外泌体的不稳定性、预后效果不确定、潜在致癌性等风险因素的存在,使得间充质干细胞及其外泌体在临床试验应用的数据依旧不够充分。尤其是面对此次传染性更强、病毒变异速度更快且更不稳定的 COVID-19 大流行病来说,世界范围内的医疗研究机构关于间充质干细胞及其外泌体用于治疗 COVID-19 安全有效性方面的临床试验数量也明显不够,国内更是缺少对 COVID-19 重症损伤动物模型的数据支持,这也直接导致了间充质干细胞及其外泌体在临床治疗 COVID-19 重症患者方面的确切疗效及调控机制依旧处于初期摸索阶段。迄今为止,国内外利用间充质干细胞及其外泌体成功治愈 COVID-19 重症患者的文献报道有限,进一步评估间充质干细胞及其外泌体治疗 COVID-19 的疗效和相关机制方面仍然需要更多的临床随机对照试验对其进行深入评估。

此外,有研究发现间充质干细胞及其衍生外泌体在动物体内的生物分布和代谢命运也有所不同<sup>[64]</sup>。当间充质干细胞及其衍生外泌体经静脉注射至小鼠体内后,两者最初在肝脏和脾脏

表3 | 目前通过间充质干细胞衍生外泌体治疗 2019 冠状病毒病 (COVID-19) 的临床试验

项目编号	题目	外泌体来源	干预措施	临床阶段	人数	目的	单位
NCT04276987	吸入间充质干细胞来源的外泌体治疗严重新型冠状病毒肺炎的初步临床研究	同种异体脂肪间充质干细胞	每天2次吸入含(0.5-2.0)×10 <sup>10</sup> 外泌体的3mL溶液	1	30	探讨雾化吸入脂肪间充质干细胞来源外泌体治疗新型冠状病毒肺炎重症患者的安全性和有效性	Medical Centre Dynasty Samara
NCT04602442	外泌体吸入法治疗 SARS-CoV-2 相关双侧肺炎的安全性和有效性评估方案	间充质干细胞	每天2次吸入含(0.5-2)×10 <sup>10</sup> 外泌体的3mL溶液	2	90	探讨外泌体通过雾化吸入治疗新型冠状病毒肺炎重症住院患者的安全性和有效性	Medical Centre Dynasty Samara
NCT04798716	使用外泌体治疗新冠病毒引起的急性呼吸窘迫综合征或新型冠状病毒肺炎	间充质干细胞	每隔1d静脉注射外泌体,剂量逐渐增加	1, 2	55	探究静脉注射外泌体治疗急性呼吸窘迫综合征或 COVID-19 重症患者的安全性和有效性	Mission Community Hospital United States
NCT04491240	外泌体吸入在 SARS-CoV-2 相关肺炎中安全性和有效性评价	间充质干细胞	每天2次吸入含(0.5-2.0)×10 <sup>10</sup> 外泌体的3mL溶液	1, 2	30	探讨外泌体通过雾化吸入治疗新型冠状病毒肺炎(NCP)重症住院患者的安全性和有效性	Medical Centre Dynasty Samara
ChiCTR2000030261	间充质干细胞外泌体雾化吸入治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的关键技术研究	间充质干细胞	雾化吸入	0	26	利用干细胞外泌体雾化吸入,促进新型冠状病毒肺炎患者早日康复,减少并发症	无锡市第九人民医院
ChiCTR2000030484	脐带间充质干细胞联合外泌体静脉输注对新型冠状病毒肺炎(COVID-19)肺损伤修复的临床应用研究	脐带间充质干细胞	静脉输注	N/A	90	探究外泌体治疗新型冠状病毒肺炎肺损伤的安全性和有效性,寻求一种新的、安全有效的治疗方法	湖北十堰市太和医院

的分布最多,然后分散到其他的组织器官。然而有意思的是,间充质干细胞在小鼠肺部有明显的滞留,外泌体在肺部的滞留却不明显,在肺中几乎检测不到外泌体的存在。所以作者大胆推测:也许静脉注射并不适用于外泌体对 COVID-19 重症患者的有效治疗,直接吸入或许更能对症治疗。目前关于“吸入间充质干细胞来源的外泌体治疗严重新型冠状病毒肺炎”的临床研究也在开展当中,见表3。此外, SARS-CoV-2 病毒除了主要攻击呼吸道、肺部之外,心脏、肾脏、神经系统和胃肠道也受到不同程度的影响。因此,需要对间充质干细胞及其外泌体通过不同递送途径靶向这些器官的安全有效性进行评估的同时也需要更多的临床前和随机对照临床试验对其在动物体内的生物分布和代谢命运进行更多的研究,从而实现间充质干细胞及其外泌体在 COVID-19 治疗中的最大功效。



**3.2 作者综述区别于他人他篇的特点** 文章对 COVID-19 的发生、新变异株奥密克戎毒株的发展及其致病机制进行了更为系统的介绍,同时指出间充质干细胞及其外泌体具有强大的免疫调节和组织修复与再生能力,不仅能够抑制患者体内的细胞因子风暴、缓解 ARDS 症状、还能够促进受损组织的功能恢复,在针对 COVID-19 重症患者的治疗方面具有巨大的应用潜力。不过由于 COVID-19 发展的如此迅速,导致目前现有的文献综述对间充质干细胞及其外泌体治疗 COVID-19 的潜在作用机制阐述的还不够全面。因此,该综述从多个临床试验项目出发,对间充质干细胞及其外泌体治疗 COVID-19 的可能调控机制及疗效进行了主要概括。间充质干细胞及其外泌体通过与免疫细胞(包括 B 细胞、T 细胞、树突状细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞和自然杀伤细胞等)之间的相互作用从而抑制 COVID-19 重症患者体内过度激活的炎症反应。间充质干细胞还通过其衍生外泌体释放出多种 miRNA 分子,如 miR-21、miR-24、miR-124、miR-let-7b、miR-let-7c、miR125b 等减少患者体内肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、白细胞介素 7、白细胞介素 2、白细胞介素 6 等炎症因子分泌,同时促进抗炎因子白细胞介素 10 的表达,平衡患者体内过度炎症反应的同时,可有效治疗 ARDS 和相应肺损伤等症状。此外,间充质干细胞及其外泌体所分泌的细胞生长因子、血管内皮生长因子、人类生长因子等抑制肺血管内皮细胞的凋亡,同时促进肺泡上皮细胞的再生、分化和迁移等过程。通过增加呼吸道毛细血管的通透性,提高血管内皮钙黏蛋白的表达水平,减少肺血管内皮细胞中促炎因子的分泌,实现肺泡上皮-内皮屏障稳定的同时控制住 COVID-19 患者体内过度的炎症反应。此外,外泌体所具有的双脂质膜结构和更高的生物相容性,也赋予了这些细胞外囊泡作为药物递送系统的潜力,其内高表达的 miR-145 和相关蛋白质的存在也显著促进了损伤肺组织的功能维持和再生程度,从而促进肺损伤的修复,为 COVID-19 提供更有希望的治疗方法。

**3.3 综述的局限性** 如 3.1、3.2 所述,尽管目前多项临床试验正在对间充质干细胞及其外泌体治疗 COVID-19 患者的安全性和有效性进行验证,但是现阶段研究中问题依旧存在:基于间充质干细胞疗法与其他干细胞疗法一样,同样也会受到临床转化若干问题的挑战,包括不同供体的特殊性、细胞质量的稳定性、体内复杂环境刺激下的细胞低免疫原性是否发生改变、细胞株的高效存活率、干性显著性以及在不同的生理病理条件下细胞均能够普遍应用等问题,都需要更多的临床试验和数据进行验证。此外,对于同样被视为 COVID-19 潜在治疗试剂的衍生外泌体来说,如何在最短时间内快速获得大量标准的外泌体溶液、外泌体的体外培养、纯化和储存方案的需求以及如何更好的实现其靶向治疗效果,也都是目前临床应用所面临的挑战和亟需解决的问题。

**3.4 综述的重要意义** 奥密克戎毒株的出现使得 COVID-19 全球蔓延的速度持续增加,其更高的传染性、持续变异的免疫逃逸能力以及目前无特异策略与之对抗的治疗现状,亟需开发更有效的生物支持疗法来解决 SARS-Cov2 感染和 COVID-19 重症患者的疾病问题。间充质干细胞及其外泌体的安全性和有效性已在众多临床试验中得到评估,其具有的免疫调节和组织修复再生能力,可作为 COVID-19 前瞻性疗法的主要应用依据。该综述从间充质干细胞及其衍生外泌体的治疗作用、调控机制以及临床案例出发,指出不管是间充质干细胞还是其衍生外泌体,通过与免疫细胞之间的相互作用及对细胞因子的分泌调控等方式,都具备充当先天性和适应性免疫系统免疫调节剂的能力,从而发挥其强大的免疫调节功能。它们不仅能够抑制患者体内

过度激活的炎症反应、降低细胞因子风暴的同时也有效缓解了 COVID-19 重症患者 ARDS 和肺损伤等症状,同时还具有促进肺泡上皮细胞再生的能力,进而慢慢修复由病毒引起的不可逆性肺损伤,因此可以单独使用或与其他治疗药物联合使用,使 COVID-19 患者受益。

**3.5 课题专家组对未来的建议** 鉴于间充质干细胞及其外泌体在 COVID-19 治疗方面表现出的巨大优势以及在临床转化过程中所面临的多种挑战,除了展开更多关于间充质干细胞及其外泌体治疗 COVID-19 重症患者的临床 III 期试验之外,临床前关于 COVID-19 动物损伤模型及细胞模型的建立与深入研究,对间充质干细胞及其外泌体的临床治疗也能够提供更多机制研究的参考。总而言之,间充质干细胞及其外泌体疗法为 COVID-19 患者提供了一个充满希望和挑战的机会,如果通过提高干细胞及其外泌体生产工艺、保证两者的质量标准、优化给药途径、完善预后应急方案等措施,间充质干细胞及其外泌体疗法可能是改善 COVID-19 患者体内炎症程度、促进受损组织恢复、治疗重症患者并降低其死亡率的最佳候选方法,也为以后更多炎症相关及免疫性疾病的治疗提供更多的理论参考。

**作者贡献:** 张雨晴负责综述构思设计、文章写作校对,张雨晴参与文献收集、分析总结,吴军负责项目指导。

**利益冲突:** 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

**开放获取声明:** 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

**版权转让:** 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

**出版规范:** 该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南);文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次文字和图表查重;文章经小同行外审专家双盲审稿,同行评议认为文章符合期刊发表宗旨。

## 4 参考文献 References

- [1] YESUDHAS D, SRIVASTAVA A, GROMIHA M M. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*. 2021;49(2):199-213.
- [2] DA COSTA VG, MORELI ML, SAIWISH MV. The emergence of SARS, MERS and novel SARS-2 coronaviruses in the 21st century. *Arch Virol*. 2020;165(7):1517-1526.
- [3] NABEL KG, CLARK SA, SHANKAR S, et al. Structural basis for continued antibody evasion by the SARS-CoV-2 receptor binding domain. *Science*. 2022;375(6578):eabl6251.
- [4] VITIELLO A, FERRARA F, AUTI AM, et al. Advances in the Omicron variant development. *J Intern Med*. 2022 Mar 15. doi: 10.1111/joim.13478. Online ahead of print.
- [5] ARAF Y, AKTER F, TANG YD, et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *J Med Virol*. 2022;94(5):1825-1832.
- [6] NGAI HW, KIM DH, HAMMAD M, et al. Stem Cell-based therapies for COVID-19-related acute respiratory distress syndrome. *J Cell Mol Med*. 2022;26(9):2483-2504.
- [7] YAN YY, ZHOU WM, WANG YQ, et al. The Potential Role of Extracellular Vesicles in COVID-19 Treatment: Opportunity and Challenge. *Front Mol Biosci*. 2021;8:699929.
- [8] XU X, HAN M, LI T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(20):10970-10975.
- [9] MEHTA P, MCAULEY DF, BROWN M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034.
- [10] MAZINI L, ROCHETTE L, AMINE M, et al. Regenerative Capacity of Adipose Derived Stem Cells (ADSCs), Comparison with Mesenchymal Stem Cells (MSCs). *Int J Mol Sci*. 2019;20(10):2523.
- [11] MAZINI L, ROCHETTE L, ADMOU B, et al. Hopes and Limits of Adipose-Derived Stem Cells (ADSCs) and Mesenchymal Stem Cells (MSCs) in Wound Healing. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1306.

- [12] LAFFEY JG, MATTHAY MA. Fifty Years of Research in ARDS. Cell-based Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. Biology and Potential Therapeutic Value. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(3):266-273.
- [13] MATTHAY MA, CALFEE CS, ZHUO H, et al. Treatment with allogeneic mesenchymal stromal cells for moderate to severe acute respiratory distress syndrome (START study): a randomised phase 2a safety trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7(2):154-162.
- [14] DAULETOVA M, HAFSAN H, MAHHENGAM N, et al. Mesenchymal stem cell alongside exosomes as a novel cell-based therapy for COVID-19: A review study. *Clin Immunol.* 2021;226:108712.
- [15] O'LEARY VB, DOLLY OJ, HÖSCHL C, et al. Unpacking Pandora From Its Box: Deciphering the Molecular Basis of the SARS-CoV-2 Coronavirus. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):386.
- [16] WRAPP D, WANG N, CORBETT KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367(6483):1260-1263.
- [17] SCHELLER N, HEROLD S, KELLNER R, et al. Proviral MicroRNAs Detected in Extracellular Vesicles From Bronchoalveolar Lavage Fluid of Patients With Influenza Virus-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome. *J Infect Dis.* 2019;219(4):540-543.
- [18] HAMMING I, TIMENS W, BULTHUIS ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631-637.
- [19] YIN W, XU Y, XU P, et al. Structures of the Omicron spike trimer with ACE2 and an anti-Omicron antibody. *Science.* 2022;375(6584):1048-1053.
- [20] ZHAO Y, ZHAO Z, WANG Y, et al. Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(5):756-759.
- [21] GUZIK TJ, MOHIDDIN SA, DIMARCO A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* 2020;116(10):1666-1687.
- [22] BOURGONJE AR, ABDULLE AE, TIMENS W, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol.* 2020;251(3):228-248.
- [23] YANG L, LIU S, LIU J, et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):128.
- [24] PEDERSEN SF, HO YC. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2202-2205.
- [25] ENGLAND JT, ABDULLA A, BIGGS CM, et al. Weathering the COVID-19 storm: Lessons from hematologic cytokine syndromes. *Blood Rev.* 2021;45:100707.
- [26] GAO YM, XU G, WANG B, et al. Cytokine storm syndrome in coronavirus disease 2019: A narrative review. *J Intern Med.* 2021;289(2):147-161.
- [27] CAPLAN AL. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res.* 1991;9(5):641-650.
- [28] BABAJANI A, SOLTANI P, JAMSHIDI E, et al. Recent Advances on Drug-Loaded Mesenchymal Stem Cells With Anti-neoplastic Agents for Targeted Treatment of Cancer. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:748.
- [29] YOUSEFI DEHBIDI M, GOODARZI N, AZHDARI MH, et al. Mesenchymal stem cells and their derived exosomes to combat Covid-19. *Rev Med Virol.* 2022;32(2):e2281.
- [30] GOLCHIN A, FARAHANY TZ, KHOJASTEH A, et al. The Clinical Trials of Mesenchymal Stem Cell Therapy in Skin Diseases: An Update and Concise Review. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2019;14(1):22-33.
- [31] WHELAN DS, CAPLICE NM, CLOVER AJP. Mesenchymal stromal cell derived CCL2 is required for accelerated wound healing. *Sci Rep.* 2020;10(1):2642.
- [32] GAZDIC M, VOLAREVIC V, ARSENIJEVIC N, et al. Mesenchymal stem cells: a friend or foe in immune-mediated diseases. *Stem Cell Rev Rep.* 2015;11(2):280-287.
- [33] RAHMATI S, SHOJAEI F, SHOJAEIAN A, et al. An overview of current knowledge in biological functions and potential therapeutic applications of exosomes. *Chem Phys Lipids.* 2020;226:104836.
- [34] DOYLE LM, WANG MZ. Overview of Extracellular Vesicles, Their Origin, Composition, Purpose, and Methods for Exosome Isolation and Analysis. *Cells.* 2019;8(7):727.
- [35] YIN K, WANG S, ZHAO RC. Exosomes from mesenchymal stem/stromal cells: a new therapeutic paradigm. *Biomark Res.* 2019;7:8.
- [36] PASHOUTAN SARVAR D, SHAMSASENJAN K, AKBARZADEH LALEH P. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: New Opportunity in Cell-Free Therapy. *Adv Pharm Bull.* 2016;6(3):293-299.
- [37] GAO F, CHIU SM, MOTAN DA, et al. Mesenchymal stem cells and immunomodulation: current status and future prospects. *Cell Death Dis.* 2016;7(1):e2062.
- [38] EL ANDALOUSSI S, MÄGER I, BREAKFIELD XO, et al. Extracellular vesicles: biology and emerging therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12(5):347-357.
- [39] JAMSHIDI E, BABAJANI A, SOLTANI P, et al. Proposed Mechanisms of Targeting COVID-19 by Delivering Mesenchymal Stem Cells and Their Exosomes to Damaged Organs. *Stem Cell Rev Rep.* 2021;17(1):176-192.
- [40] HE X, DONG Z, CAO Y, et al. MSC-Derived Exosome Promotes M2 Polarization and Enhances Cutaneous Wound Healing. *Stem Cells Int.* 2019;2019:7132708.
- [41] KHEIRKHAH AH, SHAHCHERAGHI SH, LOTFI M, et al. Mesenchymal Stem Cell Derived-Exosomes as Effective Factors in Reducing Cytokine Storm Symptoms of COVID-19. *Protein Pept Lett.* 2021;28(8):945-952.
- [42] LIU S, PENG D, QIU H, et al. Mesenchymal stem cells as a potential therapy for COVID-19. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):169.
- [43] TEUWEN LA, GELDHOF V, PASUT A, et al. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(7):389-391.
- [44] BARI E, FERRAROTTI I, DI SILVESTRE D, et al. Adipose Mesenchymal Extracellular Vesicles as Alpha-1-Antitrypsin Physiological Delivery Systems for Lung Regeneration. *Cells.* 2019;8(9):965.
- [45] YANG Y, CHEN QH, LIU AR, et al. Synergism of MSC-secreted HGF and VEGF in stabilising endothelial barrier function upon lipopolysaccharide stimulation via the Rac1 pathway. *Stem Cell Res Ther.* 2015;6:250.
- [46] LI X, GENG M, PENG Y, et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020;10(2):102-108.
- [47] DEVANEY J, HORIE S, MASTERSOON C, et al. Human mesenchymal stromal cells decrease the severity of acute lung injury induced by E. coli in the rat. *Thorax.* 2015;70(7):625-635.
- [48] LEE JW, FANG X, GUPTA N, et al. Allogeneic human mesenchymal stem cells for treatment of E. coli endotoxin-induced acute lung injury in the ex vivo perfused human lung. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(38):16357-16362.
- [49] GARCIA-REVILLA J, DEIERBORG T, VENERO JL, et al. Hyperinflammation and Fibrosis in Severe COVID-19 Patients: Galectin-3, a Target Molecule to Consider. *Front Immunol.* 2020;11:2069.
- [50] CAI Q, YIN F, HAO L, et al. Research Progress of Mesenchymal Stem Cell Therapy for Severe COVID-19. *Stem Cells Dev.* 2021;30(9):459-472.
- [51] HAO Q, GUDAPATI V, MONSEL A, et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Decrease Lung Injury in Mice. *J Immunol.* 2019;203(7):1961-1972.
- [52] KIM J, YANG YL, JEONG Y, et al. Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus Infection into Established hDPP4-Transgenic Mice Accelerates Lung Damage Via Activation of the Pro-Inflammatory Response and Pulmonary Fibrosis. *J Microbiol Biotechnol.* 2020;30(3):427-438.
- [53] ZENG SL, WANG LH, LI P, et al. Mesenchymal stem cells abrogate experimental asthma by altering dendritic cell function. *Mol Med Rep.* 2015;12(2):2511-2520.
- [54] BAO L, DENG W, HUANG B, et al. The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. *Nature.* 2020;583(7818):830-833.
- [55] POPOWSKI KD, DINH PC, GEORGE A, et al. Exosome therapeutics for COVID-19 and respiratory viruses. *View (Beijing).* 2021:20200186.
- [56] MONSEL A, ZHU YG, GENNAI S, et al. Therapeutic Effects of Human Mesenchymal Stem Cell-derived Microvesicles in Severe Pneumonia in Mice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(3):324-336.
- [57] LENG Z, ZHU R, HOU W, et al. Transplantation of ACE2- Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia. *Aging Dis.* 2020;11(2):216-228.
- [58] LIANG B, CHEN J, LI T, et al. Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(31):e21429.
- [59] SENGUPTA V, SENGUPTA S, LAZO A, et al. Exosomes Derived from Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells as Treatment for Severe COVID-19. *Stem Cells Dev.* 2020;29(12):747-754.
- [60] GUPTA A, KASHTE S, GUPTA M, et al. Mesenchymal stem cells and exosome therapy for COVID-19: current status and future perspective. *Hum Cell.* 2020;33(4):907-918.
- [61] GOLCHIN A, SEYEDJAFARI E, ARDESHIRYLAJIMI A. Mesenchymal Stem Cell Therapy for COVID-19: Present or Future. *Stem Cell Rev Rep.* 2020;16(3):427-433.
- [62] SHU L, NIU C, LI R, et al. Treatment of severe COVID-19 with human umbilical cord mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):361.
- [63] RAGHAV A, KHAN ZA, UPADHAYAY VK, et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Exhibit Promising Potential for Treating SARS-CoV-2-Infected Patients. *Cells.* 2021;10(3):587.
- [64] WEN S, DOONER M, PAPA E, et al. Biodistribution of Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles in a Radiation Injury Bone Marrow Murine Model. *Int J Mol Sci.* 2019;20(21):5468.