



间充质干细胞对肺内皮细胞的保护作用及机制*

孟子焯^{1,2)} 姜 森³⁾ 高 敏^{1,2)} 赵自刚^{1,2,4)} 许 袖^{1,2)**} 赵振奥^{1,2,4)**}⁽¹⁾ 河北北方学院微循环研究所, 张家口 075000; ⁽²⁾ 河北北方学院基础医学院, 张家口 075000;⁽³⁾ 河北医科大学基础医学院, 石家庄 050017; ⁽⁴⁾ 河北省急危重症发病机制及干预重点实验室, 张家口 075000)

摘要 急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是临床上常见的严重的呼吸衰竭, 死亡率高达40%。毛细血管内皮细胞通透性增加和肺水肿是ARDS的重要特征, 修复肺微血管内皮屏障是阻止液体和蛋白质进入肺间质和肺泡腔的关键。动物实验和临床试验中发现, 间充质干细胞移植可明显改善ARDS, 减少炎症反应, 降低内皮通透性。静脉移植的间充质干细胞可直接接触内皮细胞, 在肺内皮损伤治疗方面可能有独特的优势, 其主要通过旁分泌和免疫调节起作用。以往综述大多聚焦间充质干细胞对肺泡上皮的保护作用, 本文聚焦肺内皮细胞, 综述了间充质干细胞通过旁分泌细胞因子、细胞外囊泡等对内皮的直接保护作用和机制, 并分析了间充质干细胞可能通过调节免疫细胞间接保护肺内皮细胞的机制。

关键词 内皮损伤, 急性呼吸窘迫综合征, 间充质干细胞, 肺微血管内皮细胞

中图分类号 Q291

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0019

肺是人体最脆弱的器官之一, 容易产生各种疾病。尽管肺具有内源性修复能力, 但当处于各种病原体侵袭的病理状态时, 内源性修复机制往往不足以挽救肺损伤^[1]。2012年柏林标准将急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 分为3类, 即: 轻度、中度和严重型, 而急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 的命名被移除, 但在动物模型中仍沿用ALI的命名^[2-3]。尽管肺部疾病的治疗取得了很大进步, 但ARDS住院死亡率仍接近40%^[4]。在正常肺中, 肺毛细血管内皮细胞排列成单层, 质膜间通过黏附连接和紧密连接形成选择性屏障, 一些液体和溶质可以通过。肺泡中的扁平I型肺泡上皮细胞和立方型II型肺泡上皮细胞形成非常紧密的屏障, 分子质量很小的溶质也很难通过, 而氧气和二氧化碳可以顺利通过, 进行气体交换。ARDS的主要病理特征是肺微血管内皮屏障完整性的大量破坏, 表现为毛细血管内皮细胞间连接的破坏, 伴随部分内皮细胞死亡, 导致液体和蛋白质穿过内皮屏障, 引起间质水肿。肺泡上皮对损伤的抵抗力更强一些, 上皮的紧密连接受到破坏后, 间质中的液体、蛋白质、中性粒细胞和红

细胞进入肺泡腔内, 这是大部分ARDS的主要特征^[5]。肺内皮细胞的损伤常发生在上皮细胞损伤之前, 因此, 内皮是第一道屏障, 保护内皮屏障的完整性对于ARDS的治疗至关重要。

间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 属于多能干细胞, 存在于人体发生、发育过程的许多种组织中, 是再生医学领域研究最广泛的干细胞, 可来源于骨髓、脐带、脂肪、胎盘等组织。MSCs用于治疗肺损伤的研究日益增多, 基于大量的临床前研究和最近的I/II期临床试验, 使用干细胞, 特别是MSCs作为ARDS的治疗手段具有巨大的应用前景。MSCs具有多向分化和自我复制的特点, 还可以通过旁分泌起作用。MSCs可以通过分泌促炎因子来促进免疫应答, 而在一定条件下, 又可以有效地抑制炎症反应, 促进损伤组织的

* 河北省高等学校科学技术研究项目 (ZD2021005) 和河北省自然科学基金 (H2022405054) 资助。

** 通讯联系人。

赵振奥 Tel: 18896957709, E-mail: zhao22840718@163.com

许袖 Tel: 13932324770, E-mail: xiu66328769@163.com

收稿日期: 2024-01-14, 接受日期: 2024-02-22

再生修复^[6], 表明 MSCs 的免疫调节作用是双向的, 不同条件下调节机制不同。除了免疫调节作用, MSCs 也有很强的内皮保护作用。在 ARDS 条件下, MSCs 分泌的肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 等对内皮屏障具有保护作用, 能减轻肺损伤^[7-8]。尽管目前已初步证明 MSCs 移植对 ALI/ARDS 具有治疗作用, 但 MSCs 对肺内皮细胞的保护作用 and 内在机制仍需进一步探讨。

1 MSCs 保护肺内皮的机制

1.1 MSCs 通过分泌细胞因子调控肺内皮细胞功能

1.1.1 HGF 的内皮保护作用

MSCs 可以分泌几十种细胞因子, 来自不同种族、年龄、性别的同一种 MSCs 分泌的因子谱大体是相同的, 而不同类型的 MSCs 分泌的因子谱不同^[9-10]。其中, 小鼠骨髓 MSCs 来源的 HGF 不仅可以保护肺泡上皮细胞, 抵抗肺纤维化^[11], 同时可以保护内皮细胞。Hu 等^[8] 利用脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的大鼠肺损伤模型发现, 大鼠骨髓 MSCs 可以保护血管通透性, 促进内皮细胞存活, 维持黏附连接蛋白血管内皮钙黏蛋白 (VE-cadherin) 的表达, 而利用慢病毒载体将 MSCs HGF 基因敲低后, MSCs 的保护作用降低。体外实验中, 过表达 HGF 的小鼠骨髓 MSCs 对肺微血管内皮细胞的保护作用增强, 可以促进内皮细胞增殖, 维持闭合蛋白 (occludin) 的表达, 从而减轻 LPS 的损伤作用^[12]。

从分子机制上, 小鼠骨髓 MSCs 分泌的 HGF 可以激活 mTOR/STAT-3 通路, 抵抗 LPS 诱导的内皮屏障功能障碍和细胞凋亡, 而 mTOR 抑制剂雷帕霉素或 STAT-3 抑制剂 S31-201 均可以抑制这种保护作用^[12], 表明 HGF 可通过 mTOR/STAT-3 通路发挥作用。在肺微血管内皮细胞中敲低 mTOR 调节相关蛋白 (regulatory-associated protein of mTOR, raptor) 或雷帕霉素不敏感的 mTOR 伴侣 (rapamycin insensitive companion of mTOR, rictor), 均可以检测到黏附连接蛋白 VE-cadherin 下调, 细胞凋亡增加, 增殖减少, 从而降低 HGF 的保护作用, 表明 HGF 可以同时通过 mTORC1 和 mTORC2 起作用, 而 mTORC2 主要通过活化丝/苏氨酸蛋白激酶 (AKT) 而非蛋白激酶 C (PKC) 发挥作用^[13]。另一项实验发现, 骨髓 MSCs 分泌的 HGF 在氧化应激和线粒体依赖性凋亡中发挥保护作用。在肺微血管内皮细胞中, HGF 可抑制 LPS 诱导的氧化应激,

通过抑制细胞内钙离子的摄入增加线粒体膜电位, 并提高抗线粒体凋亡基因 *Bcl2* 和 *Bcl-xL* 的表达, 从而促进肺内皮细胞的存活和屏障完整性, 这一过程也是由 mTOR/STAT-3 信号通路介导的^[14]。在小鼠脓毒症模型中, HGF 也可以减轻肺微血管内皮损伤, 提高存活率, 而利用人脐静脉内皮细胞进行体外实验发现, HGF 通过 mTOR 信号通路抑制 LPS 诱导的人脐静脉内皮细胞焦亡^[15], 表明不同内皮细胞中 HGF 均有保护作用, 而发挥保护作用的分子机制可能不同。此外, 利用人肺微血管内皮进行研究发现, 人 MSCs 分泌的 HGF 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 可以协同通过 Rac1 途径稳定内皮屏障功能, 抵抗 LPS 对内皮的损伤作用^[7]。实际上, mTOR 与 Rac1 在多种细胞中存在相互调节的关系^[16], MSCs 分泌的 HGF 是否通过介导 Rac1 与 mTOR 通路的互作仍需进一步研究。

1.1.2 VEGF 的内皮保护作用

MSCs 分泌的 VEGF 是保护血管内皮通透性的另一个关键调节因子, VEGF 家族中最丰富最活跃的成成员是 VEGF-A。在木瓜蛋白酶诱导的肺气肿模型中, 大鼠骨髓 MSCs 对肺有一定的保护作用, 这种保护作用可能是通过上调 VEGF-A 实现的^[17]。LPS 诱导大鼠 ALI 后, 大鼠骨髓 MSCs 移植可显著增加肺内 VEGF 的水平, 通过恢复 VE-cadherin 降低肺通透性, 抑制肺内皮细胞凋亡, 减轻炎症反应和肺损伤, 而 VEGF 敲低的 MSCs 治疗作用减弱^[18]。人脐带 MSCs 和衍生的细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 可以减轻高氧肺损伤和体外高氧诱导的细胞死亡, 减少巨噬细胞活化和促炎细胞因子表达, 而 VEGF 敲低的人脐带 MSCs 则没有这种作用, 表明人脐带 MSCs 在减轻新生儿高氧肺损伤方面的保护作用主要由 VEGF 介导^[19]。VEGF 对血管内皮的作用已较为清晰, 虽然 MSCs 分泌 VEGF 治疗肺损伤的研究相对较少, 但 VEGF 的作用不容忽视。

1.1.3 角质细胞生长因子 (keratinocyte growth factor, KGF) 的内皮保护作用

KGF 是一种有效的有丝分裂原, 可通过刺激上皮细胞增殖来防止肺上皮损伤, MSCs 旁分泌 KGF 调节 II 型上皮细胞的增殖和分化, 调节肺表面活性物质的合成和分泌^[20]。早在 1999 年就已经发现, KGF 对大血管内皮没有作用, 但对小血管有促血管新生, 保护内皮屏障的作用^[21], 而 KGF

在肺微血管内皮中的作用知之甚少。体内研究发现, 过表达 KGF 的小鼠骨髓 MSCs 可以改善肺微血管通透性, 而且介导促炎细胞因子 IL-1 β 和 TNF- α 的下调和抗炎细胞因子 IL-10 的上调^[22]。对于 KGF 的研究仍有待进一步深入。

1.1.4 血管生成素1 (angiopoietin-1, ANG1) 的内皮保护作用

在炎症和脓毒症中, ANG1 可以通过 Tie2 维持血管稳定性, 特别是在炎症期间促进毛细血管到静脉的重塑, 保持血管完整性^[23-24]。在 LPS 诱导的

肺损伤模型中, 过表达 *Ang-1* 的小鼠骨髓 MSCs 表现出更强的肺脏保护能力, 通过静脉输入可降低肺血管内皮通透性, 减少中性粒细胞在肺部的募集, 降低促炎因子 TNF- α 的水平, 并升高抑炎因子 IL-10 的水平^[25]。

综上, 不难看出, MSCs 通过释放多种旁分泌因子抑制内皮细胞凋亡、稳定肺内皮屏障 (图1)。也可以将 MSCs 作为载体, 通过在 MSCs 中表达细胞因子保护内皮细胞。但是, 目前对肺微血管内皮细胞有保护作用的因子研究并不多。

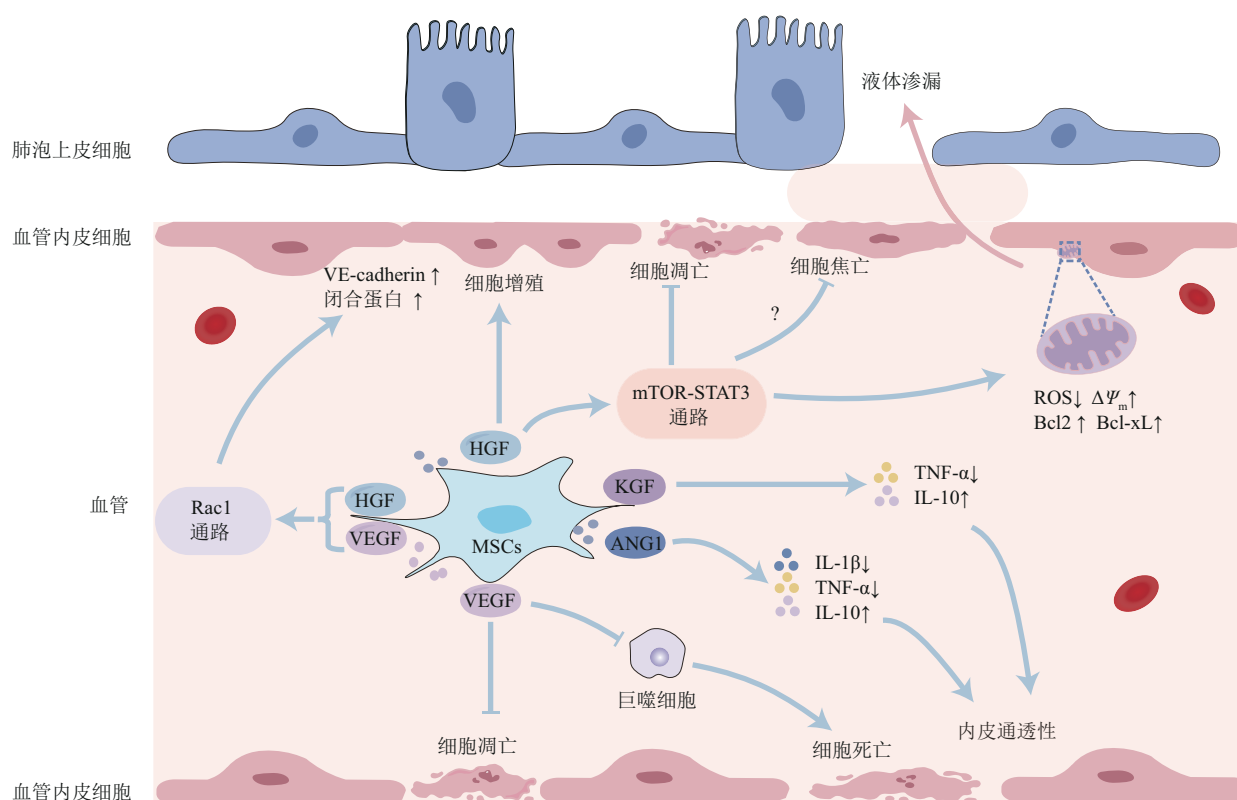


Fig. 1 MSCs protect pulmonary vascular endothelium by paracrine cytokines

图1 MSCs旁分泌细胞因子保护肺血管内皮

MSCs能通过释放多种细胞因子促进内皮增殖、抑制内皮细胞凋亡、降低炎症反应和稳定肺内皮屏障。HGF: 肝细胞生长因子; VEGF: 血管内皮生长因子; KGF: 角质细胞生长因子; ANG1: 血管生成素1; $\Delta\Psi_m$: 线粒体膜电位。

1.2 MSCs通过分泌胞外囊泡调控肺内皮细胞功能

1.2.1 胞外囊泡中微RNAs (miRNAs) 的内皮保护作用

MSCs 的治疗作用很大程度上依赖于细胞外囊泡^[26], 对新型冠状病毒感染患者进行单次同种异体骨髓 MSCs 外泌体 (exosome, Exos) 输入, 可降低患者细胞因子风暴, 升高 PaO₂/FiO₂, 重建免疫力, 且 C 反应蛋白、铁蛋白和 D-二聚体显著减

少, 没有明显的副作用出现, 证明了外泌体囊泡治疗 ARDS 的可行性^[27]。

利用小鼠肺缺血再灌注损伤模型发现, 气管内缓慢滴注小鼠骨髓 MSCs 分泌的 EVs 可以减轻肺水肿, 保护肺功能。miR-21-5p 是一种抗凋亡的 miRNA, 对 MSCs 进行缺氧/复氧处理后, 其 miR-21-5p 表达水平升高, 修复能力增强。体外实验发现, 小鼠骨髓 MSCs 分泌的 EVs 可通过递送

miR-21-5p, 靶向 PTEN 和 PDCD4, 从而减少氧化应激诱导的肺微血管内皮细胞凋亡^[28]。在组蛋白诱导的小鼠肺损伤模型中, 静脉输入脂肪 MSCs 可以促进小鼠存活, 降低肺水肿和血管通透性。利用人脐静脉内皮细胞进行体外实验发现, 脂肪 MSCs 可以通过外泌体传递 miR-126, 激活 PI3K/AKT 通路, 抵抗组蛋白诱导的细胞凋亡^[29]。在放疗诱导的肺损伤模型中, 人胎盘来源的 MSC-EVs 可以减轻肺血管损伤、炎症和纤维化。胎盘 MSC-EVs 中存在大量 miR-214-3p, 可以通过靶向 ATM, 下调 ATM/P53/P21 通路, 降低辐射诱导的 DNA 损伤。进一步研究发现, 胎盘 MSC-EVs 主要通过抑制内皮细胞衰老和放疗损伤发挥保护作用^[30], 这为最大程度地减少放疗肺损伤提供了新的途径。在博来霉素诱导的肺纤维化模型中, 静脉输入人脐带 MSCs 外泌体 (MSC-Exos) 可以降低纤维化水平, 进一步研究发现, MSC-Exos 高表达 miR-218, 通过靶向 MeCP2/BMP2 通路, 抑制内皮细胞向间充质转化, 从而抑制纤维化^[31]。

此外, 在小鼠机械通气肺损伤模型中, 静脉输入小鼠骨髓 MSCs 可以减轻肺损伤, 表现为炎症降低, 动脉氧分压增高, 细胞凋亡减少, 肺组织湿干比下降。从分子机制上, 小鼠骨髓 MSCs 可能通过上调 miR-155-5p 促进内皮细胞自噬, 维持内皮细胞存活^[32]。脂肪来源的 MSC-Exos 对机械通气肺损伤也有治疗作用, 这可能是通过抑制肺微血管内皮细胞的 TRPV4/Ca²⁺ 通路, 保护内皮屏障实现的^[33]。在光气诱导的 ALI 模型中, 转染 miR-378a-5p 的大鼠骨髓 MSCs 在恢复呼吸功能、降低炎症反应、修复肺泡上皮细胞和改善血管内皮细胞通透性方面, 比单独使用 MSCs 更有效, 体外实验发现, miR-378a-5p 可能通过上调 HGF 发挥保护作用^[34]。但是, 骨髓 MSCs 是否通过外泌体直接传递 miR-155-5p 或 miR-378-5p 并没有直接证据, 仍需要进一步研究。

1.2.2 胞外囊泡中长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 和 mRNA 的内皮保护作用

lncRNA 通过多种调控机制参与细胞分化、生长、炎症等病理生理过程。在小鼠缺血/再灌注肺损伤模型中, 小鼠骨髓 MSC-Exos 减轻了肺病理损伤, 降低了肺水肿, 并抑制了细胞凋亡和炎症, 而在 MSCs 中敲降 lncRNA-ZFAS1, 使外泌体中 lncRNA-ZFAS1 减少, 降低了小鼠骨髓 MSC-Exos 的保护作用。体外实验中, 缺氧/复氧可以诱导小

鼠肺微血管内皮细胞凋亡, 而 lncRNA-ZFAS1 参与了小鼠骨髓 MSC-Exos 对肺微血管内皮细胞的保护作用, 促进内皮细胞存活、增殖和迁移。进一步研究发现, lncRNA-ZFAS1 可能通过与 UPF1 相互作用, 促进 FOXD1 降解, 抑制 Gal-3 活化发挥作用, 从而保护内皮细胞^[35]。

人 MSC-MVs 中存在 KGF mRNA, 其在 LPS 诱导的 ALI 中有保护作用, 但仍不清楚其发挥作用是通过内皮、上皮还是免疫细胞^[36]。同时, 人骨髓 MSC-MVs 中有大量的 Ang-1 mRNA, 在 LPS 诱导的 ALI 模型中可以发挥保护作用, 而将人骨髓 MSC-MVs 中 Ang-1 mRNA 敲低后, 其保护血管完整性的能力降低。体外实验中也发现, 在 LPS 刺激下, Ang-1 mRNA 缺陷的 MVs 不能维持人肺微血管内皮细胞屏障的完整性^[37-38], 表明 MSC-MVs 可以通过传递 Ang-1 mRNA 到内皮细胞发挥作用。

人脐带 MSC-MVs 中的 HGF mRNA 能被递送到细胞中翻译成 HGF 蛋白, 诱导细胞分化和生长^[39]。人脐带 MSC-MVs 还可以将 HGF mRNA 转移到肺泡上皮细胞和肺血管内皮细胞中, 通过激活 PI3K-AKT-mTOR 信号通路缓解 ALI^[40]。

1.2.3 胞外囊泡中其他物质的内皮保护作用

小鼠骨髓 MSC-MVs 可显著降低 LPS 诱导的肺微血管内皮细胞旁和跨细胞通透性, 减少内皮细胞凋亡, 诱导增殖, 增加内皮细胞间连接蛋白 VE-cadherin 和 occludin 的表达, 而敲低 HGF 后治疗效果受到抑制, 这表明 MVs 中 HGF 有内皮保护作用^[41]。

研究发现, EVs 包含线粒体来源的成分, 人骨髓 MSC-EVs 可通过介导线粒体物质的转移, 恢复炎症刺激后原代人小气道上皮、人肺微血管内皮细胞以及人肺脏活组织切片中的线粒体功能, 恢复正常的氧化磷酸化水平, 保护肺泡上皮-毛细血管屏障的完整性^[42]。脂肪 MSC-Exos 还可将线粒体成分转移到肺泡巨噬细胞中, 恢复巨噬细胞线粒体完整性, 提高氧化磷酸化水平, 恢复气道巨噬细胞代谢和免疫稳态, 减轻肺部炎症^[43]。

综上所述, MSCs 来源的 EVs 具有 MSCs 的生物学特性, 且含有大量种类繁多的 RNA、蛋白质、细胞因子和生物活性物质, 在调控基因表达和减少内皮损伤方面有重要作用 (图2)。

1.3 MSCs 通过调节免疫细胞功能保护内皮

肺部炎性细胞募集主要由内皮细胞表面表达的选择素 (E 选择素、P 选择素) 和细胞黏附分子介

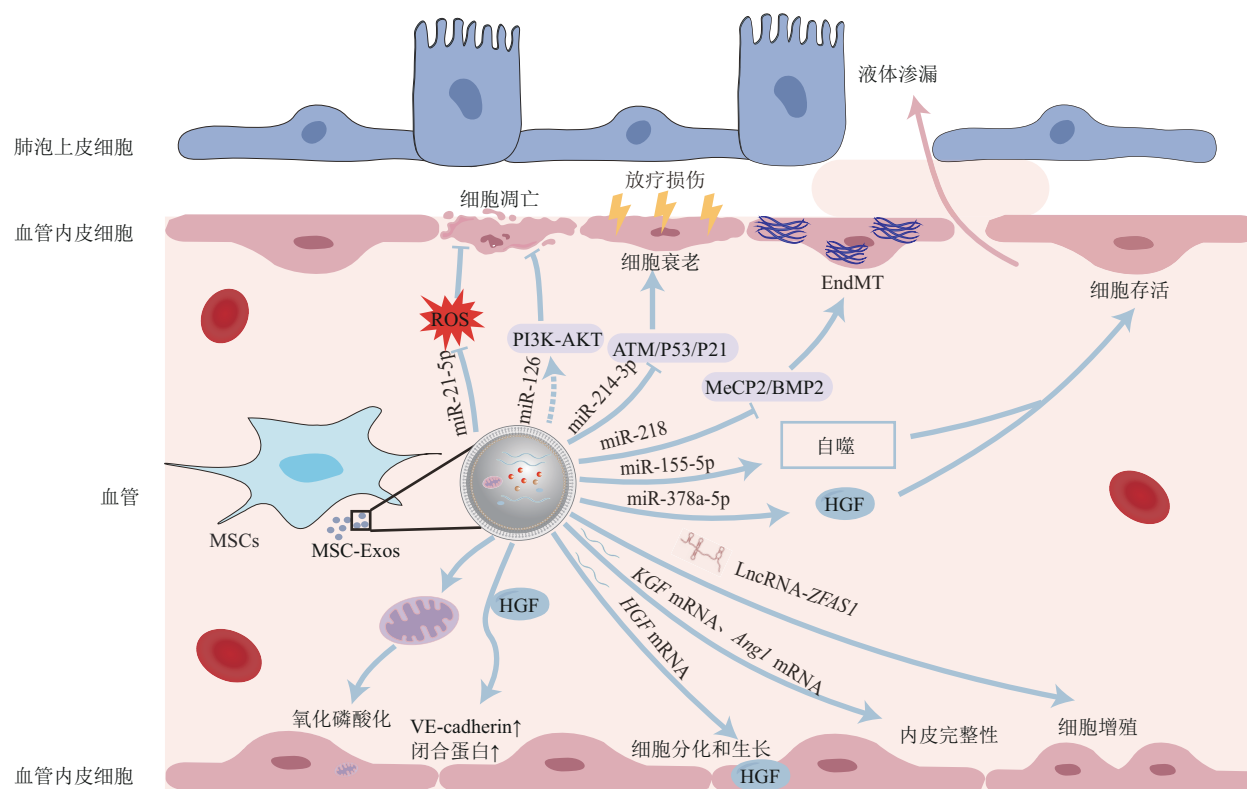


Fig. 2 MSC extracellular vesicles protect pulmonary vascular endothelium

图2 MSCs胞外囊泡保护肺血管内皮

MSCs胞外囊泡中富含的RNA、蛋白质和生物活性物质能抑制内皮细胞死亡、促进内皮细胞分化和生长，保护内皮屏障。MSC-Exos：间质干细胞外泌体；EndMT：内皮间质转化；HGF：肝细胞生长因子；KGF：角质细胞生长因子；Ang1：血管生成素1。

导。过量的促炎细胞因子可导致细胞因子风暴，使保护性内皮细胞表型转变为炎性内皮细胞表型，参与血管渗漏、组织损伤和血栓形成^[44]。MSCs除了对内皮细胞的直接保护作用，还具有显著的免疫调节能力，可以通过调节免疫细胞功能状态，调节机体免疫反应平衡，从而保护肺内皮细胞。

1.3.1 MSCs通过调节中性粒细胞的功能保护内皮细胞

中性粒细胞影响ARDS的严重程度和结局，中性粒细胞可以清除病原体，也可引发炎症破坏肺内皮细胞和上皮细胞^[45]。在脓毒症中，过度的中性粒细胞活化和中性粒细胞胞外诱捕网（neutrophil extracellular traps, NETs）可刺激内皮细胞的促炎和促血管生成反应，降解内皮细胞表面的糖萼，破坏细胞连接，促进黏附分子的高表达，并通过促进内皮细胞凋亡增加血管通透性^[46]。临床试验发现，人脐带MSCs治疗可以有效降低新型冠状病毒感染

（COVID-19）患者血浆中NETs水平，改善临床症状；同样在LPS诱导的小鼠ALI模型中，观察到小鼠骨髓MSCs可以抑制NETs的释放^[47]。除了抑制NETs的释放，LPS诱导的肺损伤模型中，将小鼠MSCs条件培养基输入可降低中性粒细胞数量和髓过氧化物酶（myeloperoxidase, MPO）活性，表明MSCs可能通过旁分泌作用抑制中性粒细胞的募集和活性^[48]。在LPS诱导的小鼠肺损伤模型中，小鼠骨髓MSC-Exos可以抑制肺组织和外周血中NETs的形成和炎症因子的释放，而miR-127-5p敲低后外泌体抑制作用减弱，进一步研究发现，外泌体中的miR-127-5p可能通过靶向中性粒细胞的CD64起作用^[49]。除了调控NETs，骨髓MSCs还可以通过上调CD24促进中性粒细胞从活化型向衰老型转变，通过减少中性粒细胞趋化性、活性氧产生和NADPH氧化酶来抑制炎症^[50]。此外，人脐带来源的MSC-EVs可将功能性的线粒体转移到肝内

中性粒细胞, 触发线粒体融合, 恢复中性粒细胞的线粒体功能和状态, 以减少NETs的形成^[51], 这是否与肝脏微环境有关, 肺脏中是否有类似机制仍有待证实。

综上所述, MSCs不仅可以减少中性粒细胞在肺脏的募集, 改变中性粒细胞的促炎表型, 还可以通过多种机制抑制NETs的形成。鉴于NETs等对内皮的损伤作用, MSCs有可能通过调节中性粒细胞保护内皮屏障。但是, 目前有关MSCs调节中性粒细胞保护肺血管内皮屏障的直接证据仍不足, 其具体机制仍有待进一步探究。

1.3.2 MSCs通过调节巨噬细胞的功能保护内皮细胞

巨噬细胞通常被分为2个亚群, 分别是经典激活的巨噬细胞 (classical activated macrophages, M1) 和替代激活的巨噬细胞 (alternatively activated macrophages, M2), M1型主要发挥促炎作用, 而M2型主要发挥抑炎作用^[52]。人骨髓MSCs可以促进单核细胞向巨噬细胞分化, 并且在MSCs与M1共培养过程中发现, M1促炎功能降低的同时伴有M2型转变, 当MSCs与M2共培养时, MSCs可以促进M2巨噬细胞活化, 发挥抑制炎症的作用^[53]。在小鼠盲肠结扎穿刺诱导的ALI模型中, 脂肪来源的MSC-Exos可以抑制巨噬细胞在肺组织的聚集, 并且抑制巨噬细胞分泌IL-27, 减少肺水肿和血管渗漏, 从而提高小鼠的存活率^[54], 这些结果表明, 巨噬细胞与内皮通透性相关, 而MSC-Exos可能通过调节巨噬细胞的功能保护内皮屏障。体外共培养实验发现, 与人骨髓MSCs共培养的M1细胞内皮损伤能力下降, 而与人骨髓MSCs共培养的M2细胞可以促进内皮细胞增殖^[53], 这些结果表明, MSCs可能通过调控M1/M2的比例, 或通过影响M1和M2的功能保护内皮细胞。但在小鼠气喘模型中, 气管内输入人脐带MSCs可以减少巨噬细胞向M2极化, 抑制II型炎症反应^[55], 与上述人骨髓MSCs促M2极化作用相反。因此, ALI过程中, MSCs能否通过调控巨噬细胞保护内皮, 仍需要进一步确认。

1.3.3 MSCs通过调节T细胞的功能保护内皮细胞

在LPS诱导的ALI模型中, 肺组织有大量Ly6C⁺CD8⁺T细胞浸润, 这些T细胞合成过量的 γ 干扰素 (interferon γ , IFN- γ) 加重组织损伤, 而小鼠骨髓MSCs可以直接减少Ly6C⁺CD8⁺T细胞在肺组织浸润^[56], 并通过抑制IFN- γ 、CXCL1等炎

症因子和趋化因子的释放, 来减轻肺损伤^[57], 近些年发现, IFN- γ 可通过细胞表面受体激活STAT3和丝切蛋白 (cofilin) 等分子, 增加肺动脉内皮细胞屏障的通透性^[58-59], 此外, IFN- γ 还可以促进内皮细胞的活化, 使其表达细胞间黏附分子1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 和血管细胞黏附分子1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1), 并提高内皮的抗原交叉提呈能力, 从而促进炎症反应^[60]。因此, MSCs有可能通过减少Ly6C⁺CD8⁺T的浸润和炎症因子分泌, 间接保护肺微血管内皮细胞, 但仍需体内实验进一步验证。

组织中CD8⁺T细胞积累是ALI/ARDS发病的关键驱动因素, 活化的CD8⁺T细胞可通过其细胞毒性对内皮细胞造成损害^[60]。肺水肿的COVID-19病人, 肺间质中可见T细胞浸润, 与内皮炎症密切相关^[61]。而重症COVID-19病人中, 补体活化会导致T细胞产生过度的细胞毒性, 这主要是由于CD16的高表达介导了CD8⁺T细胞的脱颗粒, 导致内皮细胞活化和损伤, 释放趋化因子CXCL8和CCL2, 从而导致内皮炎的发生^[62]。在体外共培养模型中发现, 小鼠骨髓MSCs可以促进CD8⁺T细胞粒酶B的表达以及脱颗粒^[63], 而将人骨髓MSCs冷冻保存前进行IFN- γ 预处理, 复苏后可以抑制CD3⁺CD8⁺IFN- γ ⁺T细胞脱颗粒^[64]。这表明不同条件或不同来源的MSCs对CD8⁺T细胞的脱颗粒作用可能不同, 但也可能不同的CD8⁺T细胞亚型对MSCs的反应不同。因此, MSCs能否通过影响T细胞脱颗粒保护内皮细胞仍有待深入研究。

Th17/Tregs>0.79是ARDS患者28天死亡的独立预测因子^[65]。Th17细胞介导急性炎症反应, 而Treg细胞发挥抑制炎症反应的作用, 并且减少纤维细胞募集, 降低肺纤维化风险^[66-67]。近些年发现, 小鼠骨髓MSCs可通过HGF调节Th17/Treg细胞平衡^[67]。Th17细胞分泌的IL-17可以诱导VCAM-1的表达和白细胞的黏附, 促进内皮衰老; 而Treg细胞分泌的IL-35可以通过抑制活性氧介导的H3K14乙酰化抑制内皮细胞活化^[68]。因此, MSCs可能通过调节Th17/Treg细胞平衡, 调节细胞因子稳态, 保护内皮细胞。

综上所述, MSCs可能通过调控中性粒细胞、巨噬细胞、T细胞等, 发挥内皮保护作用 (图3)。

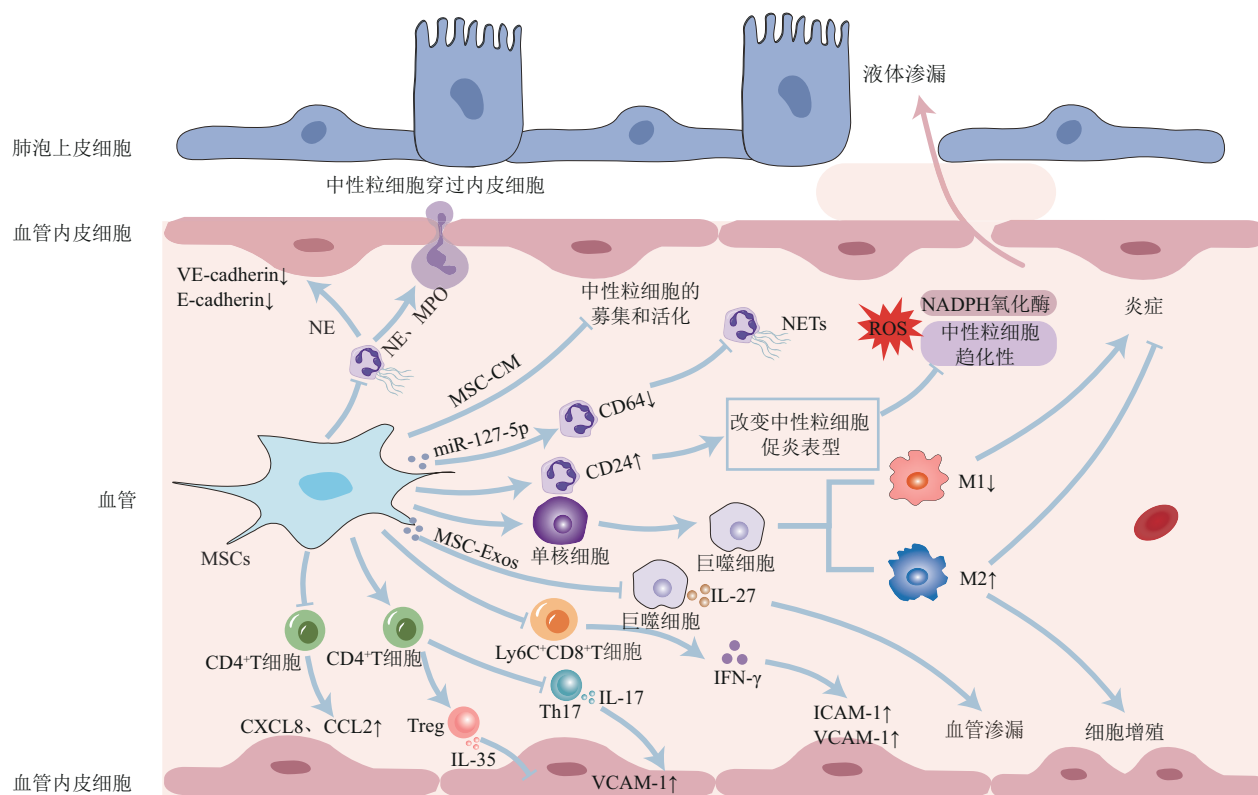


Fig. 3 MSCs protect the endothelium by regulating immune cell function

图3 MSCs通过调节免疫细胞功能保护内皮

MSCs具有显著的免疫调节能力,可以通过调节免疫细胞功能状态,介导调节机体免疫反应平衡,从而保护肺内皮细胞。NE:中性粒细胞弹性蛋白酶;MPO:髓过氧化物酶;MSC-CM:间充质干细胞培养上清液;NETs:中性粒细胞胞外诱捕网;M1:经典型巨噬细胞;M2:替代性活化巨噬细胞;MSC-Exos:间充质干细胞外泌体;IFN- γ : γ 干扰素;ICAM-1:细胞间黏附分子1;VCAM-1:血管细胞黏附分子1。

2 总结与展望

临床试验表明, MSCs 在防治 ALI/ARDS 和 COVID-19 方面有较好的效果,并且在使用 MSCs 治疗 ARDS 的临床试验中,没有发生输注相关的血流动力学或呼吸不良事件,有较好的安全性^[69-70]。MSCs 对内皮的保护作用防治肺损伤的重要方面,近些年的研究表明, MSCs 可以通过旁分泌细胞因子和胞外囊泡等直接影响内皮细胞,也可能通过调节免疫反应,间接保护肺血管内皮细胞。但不同类型肺损伤的组织微环境不同,可能影响 MSCs 的治疗作用^[71],不同来源 MSCs 的治疗效果和保护机制的异同仍不清楚,不同类型的肺损伤是否可以用同一种 MSCs 进行治疗也需要进一步研究,因此,确定不同组织来源 MSCs 的适应症是未来临床试验的方向。从损伤途径上,肺损伤有外源途径也有内源途径,比如经呼吸道的病毒感染,属于外源

途径,可以直接感染肺泡上皮细胞,使上皮细胞最先受损。而失血性休克等属于内源途径,休克后肠道缺血损伤造成肠屏障破坏,产生大量促炎毒性物质经肠-淋巴途径进入血液,在肺脏中最先损伤血管内皮细胞^[72]。静脉输注的 MSCs 能在 5 min 内到达肺脏,并在肺脏中滞留。从移植途径来看,静脉移植的 MSCs 可以直接接触肺微血管内皮细胞,对于防治肺微血管内皮损伤有独特的优势。因此, MSCs 对于内源途径造成的肺内皮损伤可能治疗作用更大,但仍需进一步研究。从这个角度去考虑,有利于确定 MSCs 移植的适应症和移植途径。

此外,利用细胞因子等对 MSCs 预处理可以增强 MSCs 的内皮修复能力^[73-74],相对于转基因的方法,细胞因子处理可能是更为安全和方便的一种方法,但其作用机制仍需进一步阐明。近些年发展起来的内皮靶向性技术,也为这一领域注入了新的活力,通过靶向肽,可以引导干细胞或外泌体更有效

地靶向内皮细胞^[75-76], 这一技术不仅可以更有效地保护内皮, 也可减少不必要的副作用, 但在 ALI/ARDS 治疗中仍需要进一步验证。相信随着研究的深入, MSCs 及其衍生物的作用和机制将逐渐被揭示, 包括肺损伤在内的血管内皮相关疾病将得到治疗。

参 考 文 献

- [1] Kardia E, Zakaria N, Sarmiza Abdul Halim N S, *et al.* The use of mesenchymal stromal cells in treatment of lung disorders. *Regen Med*, 2017, **12**(2): 203-216
- [2] Mokra D. Acute lung injury - from pathophysiology to treatment. *Physiol Res*, 2020, **69**(Suppl 3): S353-S366
- [3] Fan E, Brodie D, Slutsky A S. Acute respiratory distress syndrome: advances in diagnosis and treatment. *JAMA*, 2018, **319**(7): 698-710
- [4] Cummings M J, Baldwin M R, Abrams D, *et al.* Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*, 2020, **395**(10239): 1763-1770
- [5] Matthay M A, Zemans R L, Zimmerman G A, *et al.* Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, **5**(1): 18
- [6] Abdelmoneim M, El-Naenaeey E Y, Abd-Allah S H, *et al.* Anti-inflammatory and immunomodulatory role of bone marrow-derived MSCs in mice with acute lung injury. *J Interferon Cytokine Res*, 2021, **41**(1): 29-36
- [7] Yang Y, Chen Q H, Liu A R, *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**(1): 250
- [8] Hu S, Li J, Xu X, *et al.* The hepatocyte growth factor-expressing character is required for mesenchymal stem cells to protect the lung injured by lipopolysaccharide *in vivo*. *Stem Cell Res Ther*, 2016, **7**(1): 66
- [9] Peshkova M, Korneev A, Suleimanov S, *et al.* MSCs' conditioned media cytokine and growth factor profiles and their impact on macrophage polarization. *Stem Cell Res Ther*, 2023, **14**(1): 142
- [10] Han Y, Yang J, Fang J, *et al.* The secretion profile of mesenchymal stem cells and potential applications in treating human diseases. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, **7**(1): 92
- [11] Peng X, Li X, Li C, *et al.* NMDA receptor activation inhibits the protective effect of BM-MSCs on bleomycin-induced lung epithelial cell damage by inhibiting ERK signaling and the paracrine factor HGF. *Int J Mol Med*, 2019, **44**(1): 227-239
- [12] Meng S S, Guo F M, Zhang X W, *et al.* mTOR/STAT-3 pathway mediates mesenchymal stem cell-secreted hepatocyte growth factor protective effects against lipopolysaccharide-induced vascular endothelial barrier dysfunction and apoptosis. *J Cell Biochem*, 2019, **120**(3): 3637-3650
- [13] Meng S S, Guo F M, Huang L L, *et al.* mTORC2 activation mediated by mesenchymal stem cell-secreted hepatocyte growth factors for the recovery of lipopolysaccharide-induced vascular endothelial barrier. *Stem Cells Int*, 2021, **2021**: 9981589
- [14] Meng S, Xia F, Xu J, *et al.* Hepatocyte growth factor protects pulmonary endothelial barrier against oxidative stress and mitochondria-dependent apoptosis. *Chin Med J (Engl)*, 2022, **135**(7): 837-848
- [15] Peng F, Chang W, Sun Q, *et al.* HGF alleviates septic endothelial injury by inhibiting pyroptosis *via* the mTOR signalling pathway. *Respir Res*, 2020, **21**(1): 215
- [16] Han J, Yang J, Wang Q, *et al.* Ibandronate promotes autophagy by inhibiting Rac1-mTOR signaling pathway *in vitro* and *in vivo*. *Cell Death Discov*, 2022, **8**(1): 186
- [17] Zhen G, Xue Z, Zhao J, *et al.* Mesenchymal stem cell transplantation increases expression of vascular endothelial growth factor in papain-induced emphysematous lungs and inhibits apoptosis of lung cells. *Cytotherapy*, 2010, **12**(5): 605-614
- [18] Yang Y, Hu S, Xu X, *et al.* The vascular endothelial growth factors-expressing character of mesenchymal stem cells plays a positive role in treatment of acute lung injury *in vivo*. *Mediators Inflamm*, 2016, **2016**: 2347938
- [19] Ahn S Y, Park W S, Kim Y E, *et al.* Vascular endothelial growth factor mediates the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles against neonatal hyperoxic lung injury. *Exp Mol Med*, 2018, **50**(4): 1-12
- [20] Akram K M, Samad S, Spiteri M, *et al.* Mesenchymal stem cell therapy and lung diseases. *Adv Biochem Eng Biotechnol*, 2013, **130**: 105-129
- [21] Gillis P, Savla U, Volpert O V, *et al.* Keratinocyte growth factor induces angiogenesis and protects endothelial barrier function. *J Cell Sci*, 1999, **112**(Pt 12): 2049-2057
- [22] Chen J, Li C, Gao X, *et al.* Keratinocyte growth factor gene delivery *via* mesenchymal stem cells protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *PLoS One*, 2013, **8**(12): e83303
- [23] Korhonen E A, Lampinen A, Giri H, *et al.* Tie1 controls angiopoietin function in vascular remodeling and inflammation. *J Clin Invest*, 2016, **126**(9): 3495-3510
- [24] Cho C H, Kim K E, Byun J, *et al.* Long-term and sustained COMP-Ang1 induces long-lasting vascular enlargement and enhanced blood flow. *Circ Res*, 2005, **97**(1): 86-94
- [25] Xu J, Qu J, Cao L, *et al.* Mesenchymal stem cell-based angiopoietin-1 gene therapy for acute lung injury induced by lipopolysaccharide in mice. *J Pathol*, 2008, **214**(4): 472-481
- [26] Li J, Deng X, Ji X, *et al.* Mesenchymal stem cell exosomes reverse acute lung injury through Nrf-2/ARE and NF-kappaB signaling pathways. *PeerJ*, 2020, **8**: e9928
- [27] 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
- [28] Li J W, Wei L, Han Z, *et al.* Mesenchymal stromal cells-derived exosomes alleviate ischemia/reperfusion injury in mouse lung by transporting anti-apoptotic miR-21-5p. *Eur J Pharmacol*, 2019,

- 852: 68-76
- [29] Mizuta Y, Akahoshi T, Guo J, *et al.* Exosomes from adipose tissue-derived mesenchymal stem cells ameliorate histone-induced acute lung injury by activating the PI3K/Akt pathway in endothelial cells. *Stem Cell Res Ther*, 2020, **11**(1): 508
- [30] Lei X, He N, Zhu L, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate radiation-induced lung injury *via* miRNA-214-3p. *Antioxid Redox Signal*, 2021, **35**(11): 849-862
- [31] Zhao Y, Du L, Sun J, *et al.* Exosomal miR-218 derived from mesenchymal stem cells inhibits endothelial-to-mesenchymal transition by epigenetically modulating of BMP2 in pulmonary fibrosis. *Cell Biol Toxicol*, 2023, **39**(6): 2919-2936
- [32] Lin X, Yu T, Luo J, *et al.* BMSCs mediates endothelial cell autophagy by upregulating miR-155-5p to alleviate ventilator-induced lung injury. *J Biochem Mol Toxicol*, 2022, **36**(7): e23060
- [33] Yu Q, Wang D, Wen X, *et al.* Adipose-derived exosomes protect the pulmonary endothelial barrier in ventilator-induced lung injury by inhibiting the TRPV4/Ca(2+) signaling pathway. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020, **318**(4): L723-L741
- [34] Qu Y, Zhang L, He D, *et al.* Protective role of mesenchymal stem cells transfected with miRNA-378a-5p in phosgene inhalation lung injury. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, **530**(1): 189-195
- [35] Gao C, Xu Y J, Meng Z X, *et al.* BMSC-derived exosomes carrying lncRNA-ZFAS1 alleviate pulmonary ischemia/reperfusion injury by UPF1-mediated mRNA decay of FOXD1. *Mol Neurobiol*, 2023, **60**(5): 2379-2396
- [36] 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. *Stem Cells*, 2014, **32**(1): 116-125
- [37] 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. *Stem Cells*, 2017, **35**(7): 1849-1859
- [38] Hu S, Park J, Liu A, *et al.* Mesenchymal stem cell microvesicles restore protein permeability across primary cultures of injured human lung microvascular endothelial cells. *Stem Cells Transl Med*, 2018, **7**(8): 615-624
- [39] Ju G Q, Cheng J, Zhong L, *et al.* Microvesicles derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells facilitate tubular epithelial cell dedifferentiation and growth *via* hepatocyte growth factor induction. *PLoS One*, 2015, **10**(3): e0121534
- [40] Chen W, Wang S, Xiang H, *et al.* Microvesicles derived from human Wharton's Jelly mesenchymal stem cells ameliorate acute lung injury partly mediated by hepatocyte growth factor. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, **112**: 114-122
- [41] Wang H, Zheng R, Chen Q, *et al.* Mesenchymal stem cells microvesicles stabilize endothelial barrier function partly mediated by hepatocyte growth factor (HGF). *Stem Cell Res Ther*, 2017, **8**(1): 211
- [42] Dutra Silva J, Su Y, Calfee C S, *et al.* Mesenchymal stromal cell extracellular vesicles rescue mitochondrial dysfunction and improve barrier integrity in clinically relevant models of ARDS. *Eur Respir J*, 2021, **58**(1): 2002978
- [43] Xia L, Zhang C, Lv N, *et al.* AdMSC-derived exosomes alleviate acute lung injury *via* transferring mitochondrial component to improve homeostasis of alveolar macrophages. *Theranostics*, 2022, **12**(6): 2928-2947
- [44] Birnhuber A, Fliesser E, Gorkiewicz G, *et al.* Between inflammation and thrombosis: endothelial cells in COVID-19. *Eur Respir J*, 2021, **58**(3): 2100377
- [45] Gill S E, Yamashita C M, Veldhuizen R A. Lung remodeling associated with recovery from acute lung injury. *Cell Tissue Res*, 2017, **367**(3): 495-509
- [46] Zhang H, Wang Y, Qu M, *et al.* Neutrophil, neutrophil extracellular traps and endothelial cell dysfunction in sepsis. *Clin Transl Med*, 2023, **13**(1): e1170
- [47] Zhu R, Yan T, Feng Y, *et al.* Mesenchymal stem cell treatment improves outcome of COVID-19 patients *via* multiple immunomodulatory mechanisms. *Cell Res*, 2021, **31**(12): 1244-1262
- [48] Su V Y, Lin C S, Hung S C, *et al.* Mesenchymal stem cell-conditioned medium induces neutrophil apoptosis associated with inhibition of the NF-kappaB pathway in endotoxin-induced acute lung injury. *Int J Mol Sci*, 2019, **20**(9): 2208
- [49] Zheng X L, Gu W J, Zhang F, *et al.* Exosomal miR-127-5p from BMSCs alleviated sepsis-related acute lung injury by inhibiting neutrophil extracellular trap formation. *Int Immunopharmacol*, 2023, **123**: 110759
- [50] Feng B, Feng X, Yu Y, *et al.* Mesenchymal stem cells shift the pro-inflammatory phenotype of neutrophils to ameliorate acute lung injury. *Stem Cell Res Ther*, 2023, **14**(1): 197
- [51] Lu T, Zhang J, Cai J, *et al.* Extracellular vesicles derived from mesenchymal stromal cells as nanotherapeutics for liver ischaemia-reperfusion injury by transferring mitochondria to modulate the formation of neutrophil extracellular traps. *Biomaterials*, 2022, **284**: 121486
- [52] Yunna C, Mengru H, Lei W, *et al.* Macrophage M1/M2 polarization. *Eur J Pharmacol*, 2020, **877**: 173090
- [53] Vasandan A B, Jahnavi S, Shashank C, *et al.* Human mesenchymal stem cells program macrophage plasticity by altering their metabolic status *via* a PGE(2)-dependent mechanism. *Sci Rep*, 2016, **6**: 38308
- [54] Wang X, Liu D, Zhang X, *et al.* Exosomes from adipose-derived mesenchymal stem cells alleviate sepsis-induced lung injury in mice by inhibiting the secretion of IL-27 in macrophages. *Cell Death Discov*, 2022, **8**(1): 18
- [55] Mo Y, Kang H, Bang J Y, *et al.* Intratracheal administration of mesenchymal stem cells modulates lung macrophage polarization and exerts anti-asthmatic effects. *Sci Rep*, 2022, **12**(1): 11728
- [56] Xu Y, Zhu J, Feng B, *et al.* Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells on lung and gut CD8(+) T cells in lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Cell Prolif*, 2021, **54**(5): e13028
- [57] Zhu J, Feng B, Xu Y, *et al.* Mesenchymal stem cells alleviate LPS-

- induced acute lung injury by inhibiting the proinflammatory function of Ly6C(+) CD8(+) T cells. *Cell Death Dis*, 2020, **11**(10): 829
- [58] Fakir S, Barabutis N. Growth hormone-releasing hormone antagonists counteract interferon-gamma-induced barrier dysfunction in bovine and human endothelial cells. *Cytokine*, 2024, **173**: 156416
- [59] Ng C T, Fong L Y, Abdullah M N H. Interferon-gamma (IFN-gamma): reviewing its mechanisms and signaling pathways on the regulation of endothelial barrier function. *Cytokine*, 2023, **166**: 156208
- [60] Claser C, Nguce S Y T, Balachander A, *et al.* Lung endothelial cell antigen cross-presentation to CD8(+)T cells drives malaria-associated lung injury. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 4241
- [61] Varga Z, Flammer A J, Steiger P, *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*, 2020, **395**(10234): 1417-1418
- [62] Georg P, Astaburuaga-Garcia R, Bonaguro L, *et al.* Complement activation induces excessive T cell cytotoxicity in severe COVID-19. *Cell*, 2022, **185**(3): 493-512 e425
- [63] Glenn J D, Smith M D, Calabresi P A, *et al.* Mesenchymal stem cells differentially modulate effector CD8+ T cell subsets and exacerbate experimental autoimmune encephalomyelitis. *Stem Cells*, 2014, **32**(10): 2744-2755
- [64] Chinnadurai R, Copland I B, Garcia M A, *et al.* Cryopreserved mesenchymal stromal cells are susceptible to T-cell mediated apoptosis which is partly rescued by IFN-gamma licensing. *Stem Cells*, 2016, **34**(9): 2429-2442
- [65] Yu Z X, Ji M S, Yan J, *et al.* The ratio of Th17/Treg cells as a risk indicator in early acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*, 2015, **19**(1): 82
- [66] Garibaldi B T, D'alessio F R, Mock J R, *et al.* Regulatory T cells reduce acute lung injury fibroproliferation by decreasing fibrocyte recruitment. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, **48**(1): 35-43
- [67] Chen Q H, Wu F, Liu L, *et al.* Mesenchymal stem cells regulate the Th17/Treg cell balance partly through hepatocyte growth factor *in vitro*. *Stem Cell Res Ther*, 2020, **11**(1): 91
- [68] Wang Q, Wang Y, Xu D. Research progress on Th17 and T regulatory cells and their cytokines in regulating atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*, 2022, **9**: 929078
- [69] Matthay M A, Calfee C S, 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
- [70] Chen L, Qu J, Kalyani F S, *et al.* Mesenchymal stem cell-based treatments for COVID-19: status and future perspectives for clinical applications. *Cell Mol Life Sci*, 2022, **79**(3): 142
- [71] Islam D, Huang Y, Fanelli V, *et al.* Identification and modulation of microenvironment is crucial for effective mesenchymal stromal cell therapy in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, **199**(10): 1214-1224
- [72] Sun Q, Zhang H, Du H B, *et al.* Estrogen alleviates posthemorrhagic shock mesenteric lymph-mediated lung injury through autophagy inhibition. *Shock*, 2023, **59**(5): 754-762
- [73] Sun C, Zhang S, Wang J, *et al.* EPO enhances the protective effects of MSCs in experimental hyperoxia-induced neonatal mice by promoting angiogenesis. *Aging (Albany NY)*, 2019, **11**(8): 2477-2487
- [74] Ge S, He W, Zhang L, *et al.* Ghrelin pretreatment enhanced the protective effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cell-conditioned medium on lipopolysaccharide-induced endothelial cell injury. *Mol Cell Endocrinol*, 2022, **548**: 111612
- [75] Yan H, Mi X, Midgley A C, *et al.* Targeted repair of vascular injury by adipose-derived stem cells modified with P-selectin binding peptide. *Adv Sci (Weinh)*, 2020, **7**(11): 1903516
- [76] Zhang K, Li R, Chen X, *et al.* Renal endothelial cell-targeted extracellular vesicles protect the kidney from ischemic injury. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, **10**(3): e2204626

Protective Effects of Mesenchymal Stem Cells on Lung Endothelial Cells and The Underlying Mechanisms*

MENG Zi-Ye^{1,2)}, JIANG Miao³⁾, GAO Min^{1,2)}, ZHAO Zi-Gang^{1,2,4)}, XU Xiu^{1,2)}**, ZHAO Zhen-Ao^{1,2,4)}**

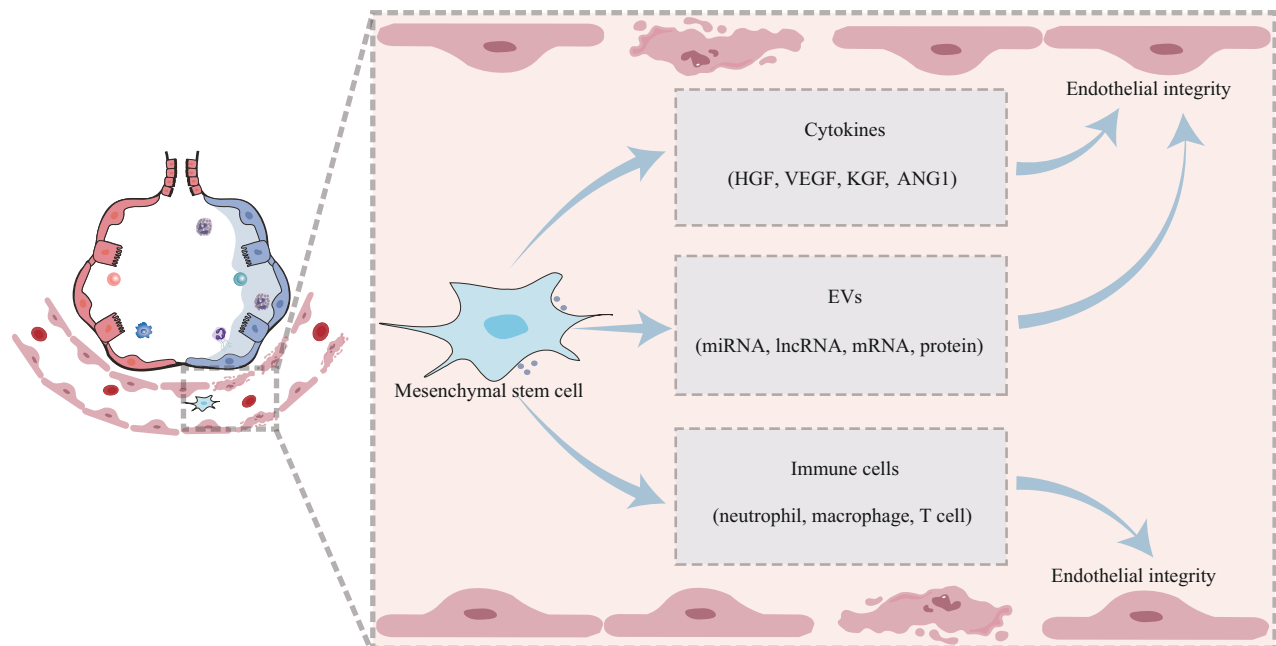
¹⁾Institute of Microcirculation, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China;

²⁾Basic Medical College, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China;

³⁾Basic Medical College, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China;

⁴⁾Hebei Key Laboratory of Critical Disease Mechanism and Intervention, Zhangjiakou 075000, China)

Graphical abstract



Abstract Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is severe respiratory failure in clinical practice, with a mortality rate as high as 40%. Injury of pulmonary endothelial cells and alveolar epithelial cells occurs during ARDS, and pulmonary endothelial injury results in endothelial barrier disruption, which usually occurs before epithelial injury. Especially, when harmful factors enter the blood, such as sepsis and hemorrhagic shock, the pulmonary endothelial cells are affected firstly. The injured endothelial cells may loss cell-to-cell connections and even die. After the endothelial barrier is disrupted, fluid and proteins cross the endothelial barrier, causing

* This work was supported by grants from the Science and Technology Project of Hebei Education Department (ZD2021005) and Hebei Natural Science Foundation (H2022405054).

** Corresponding author.

ZHAO Zhen-Ao. Tel: 86-18896957709, E-mail: zhao22840718@163.com

XU Xiu. Tel: 86-13932324770, E-mail: xiu66328769@163.com

Received: January 14, 2024 Accepted: February 22, 2024

interstitial edema. The alveolar epithelium is more resistant to injury, and when the tight barrier of the epithelium is broken, fluids, proteins, neutrophils, and red blood cells in the interstitium enter the alveolar space. From this process, it is easy to find that the endothelium is the first barrier to prevent edema, therefore, the protection of endothelium is the key to the prevention and treatment of ARDS. In addition, the injured endothelial cells express selectin and cell adhesion molecules, promoting the recruitment of immune cells, which exacerbate the inflammatory response and pulmonary endothelial cell injury. Mesenchymal stem cells (MSCs) can be derived from umbilical cord, bone marrow, adipose and so on. Because of low immunogenicity, MSCs can be used for allogeneic transplantation and have great application potential in tissue repairing. Through paracrine effect, MSCs can promote cell survival and balance inflammatory response. MSCs infused intravenously can locate in lungs rapidly and interact with endothelial cells directly, thus MSCs have advantages in protecting pulmonary microvascular endothelial cells. Animal experiments and clinical trials have found that MSC transplantation can significantly improve the symptoms of ARDS and reduce inflammatory reactions and endothelial permeability. Mechanically, MSCs acts mainly through paracrine and immunomodulatory effects. Paracrine cytokines from MSCs can not only promote pulmonary endothelial proliferation, but also reduce inflammatory response and promote cell survival to maintain endothelial integrity. In addition to paracrine cytokines, extracellular vesicles of MSCs are rich in RNAs, proteins and bioactive substances, which can protect pulmonary endothelial cells by intercellular communication and substance transport. Furthermore, MSCs may protect pulmonary endothelial cells indirectly by regulating immune cells, such as reducing the formation of extracellular trapping network of neutrophils, regulating macrophage polarization and regulating Th17/Treg cell balance. Although the beneficial effects of MSCs are verified, much work still needs to be done. MSCs from different tissues have their own characteristics and the scope of application. Different lung diseases possess different endothelial injury mechanisms. Thus, determining the indications of MSCs derived from different tissues is the direction of pulmonary disease clinical trials. From the perspective of transplantation route, intravenous injection of MSCs may have better clinical application in pulmonary endothelial injury caused by endogenous harmful factors in blood. Previous reviews mostly focused on the protective effects of MSCs on alveolar epithelium. In this article, we focused on endothelial cells and reviewed the direct protective effects and mechanisms of MSCs on endothelium through paracrine cytokines and extracellular vesicles, and summarize the mechanisms by which MSCs may indirectly protect pulmonary endothelial cells by regulating immune cells.

Key words endothelial injury, ARDS, mesenchymal stem cells, pulmonary microvascular endothelial cells

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0019