

DOI: 10.13376/j.cblls/2022049

文章编号: 1004-0374(2022)04-0420-07

## 间充质干细胞治疗脓毒症的研究进展

邓捷<sup>1,2</sup>, 黄启林<sup>3</sup>, 黄尚卿<sup>4</sup>, 陈重<sup>5</sup>, 李薇<sup>6</sup>, 史惠卿<sup>1</sup>, 孙红玉<sup>2,6\*</sup>

(1 西部战区总医院临床药学科, 成都 610083; 2 西南交通大学医学院, 成都 610031;  
3 天津医科大学, 天津 300070; 4 西部战区总医院普通外科, 成都 610083; 5 西部战区  
总医院超声科, 成都 610083; 6 西部战区总医院基础医学实验室, 成都 610083)

**摘要:** 脓毒症是一种严重的、威胁生命的炎症反应综合征, 目前仍以对症支持治疗为主。因此, 亟需寻找一种新的治疗策略以改善脓毒症患者预后。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 因其独特的生物学特性, 备受生命科学及医学领域研究者青睐。近年来, 多项研究表明 MSCs 可通过调节免疫状态、平衡炎症反应、降低细菌负荷、改善器官功能等途径, 进而提高脓毒症机体的生存率, 这表明 MSCs 有望成为脓毒症治疗新策略。本文就 MSCs 在脓毒症临床前与临床研究中的最新进展作一综述。

**关键词:** 脓毒症; 间充质干细胞; 临床前研究; 临床研究

**中图分类号:** R392.5; R963 **文献标志码:** A

## Research progress of mesenchymal stem cell therapy for sepsis

DENG Jie<sup>1,2</sup>, HUANG Qi-Lin<sup>3</sup>, HUANG Shang-Qing<sup>4</sup>, CHEN Zhong<sup>5</sup>, LI Wei<sup>6</sup>, SHI Hui-Qing<sup>1</sup>, SUN Hong-Yu<sup>2,6\*</sup>

(1 Department of Clinical Pharmacy, The General Hospital of Western Theater Command of PLA, Chengdu 610083, China; 2 School of Medicine, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, China; 3 Tianjin Medical University, Tianjing 300070, China; 4 Department of General Surgery, The General Hospital of Western Theater Command of PLA, Chengdu 610083, China; 5 Department of Ultrasound, The General Hospital of Western Theater Command of PLA, Chengdu 610083, China; 6 Laboratory of Basic Medicine, The General Hospital of Western Theater Command of PLA, Chengdu 610083, China)

**Abstract:** Sepsis is a serious and life-threatening inflammatory response syndrome, which is still treated mainly by symptomatic support. Therefore, there is an urgent need to find a new treatment strategy to improve the prognosis of patients with sepsis. Mesenchymal stem cells (MSCs) are favored by researchers in the field of life science and medicine because of their unique biological characteristics. In recent years, many studies have shown that MSCs can improve the survival rate of sepsis by regulating immune state, balancing inflammatory response, reducing bacterial load and improving organ function, which indicates that MSCs is expected to be a new strategy for the treatment of sepsis. This article reviews the latest progress of MSCs in preclinical and clinical study of sepsis.

**Key words:** sepsis; mesenchymal stem cells; preclinical study; clinical study

脓毒症是宿主对感染的反应失调, 进而导致循环功能障碍及器官功能损害, 死亡率高, 且发病率呈逐年上升趋势, 严重威胁着人类身体健康<sup>[1]</sup>。除了早期积极地针对病原体进行抗感染治疗, 治疗脓毒症的策略多侧重于器官功能的“拯救”上, 但多年来, “拯救脓毒症运动”、“早期目标导向治疗”等方法并未取得令人满意的疗效, 脓毒症的病死率及所带来的社会负担并无明显降低<sup>[2]</sup>。

间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 系成体多能干细胞, 因其高度自我更新、多向分化潜能、低免疫原性以及免疫调节功能等优势, 在生

收稿日期: 2021-11-29; 修回日期: 2022-01-20

基金项目: 国家自然科学基金项目(81772001); 四川省科技计划项目(2020YFS0122)

\*通信作者: E-mail: shongyu2008@163.com

命科学及医学领域具有广阔的应用前景和市场空间。根据 ClinicalTrials.gov 网站数据显示,截止 2022 年 2 月 22 日,全球已备案的 MSCs 临床试验共 1 399 项,其中有 385 项正在进行中。全球已有包括 MSCs 在内的 20 余种干细胞制剂被批准用于移植物抗宿主病 (GVHD)、克罗恩病、心肌梗死等疾病的临床治疗。近年来, MSCs 在治疗脓毒症方面也取得了众多进展,本文现就 MSCs 治疗脓毒症的最新研究进展作如下综述。

## 1 间充质干细胞及其生物学特性

### 1.1 低免疫原性

MSCs 表面不表达 MHC- II 类分子,低表达 MHC- I 类分子,同时不表达或极低表达 T 细胞共刺激分子 CD40、CD80 (B7-1) 和 CD86 (B7-2)<sup>[3]</sup>,不会诱导经典的细胞毒性 T 细胞 (排斥) 反应。因此,在进行异体细胞移植过程中,较少产生免疫排斥反应,进而有利于推动 MSCs 的临床应用。

### 1.2 归巢特性

归巢是细胞迁移并植入组织的过程,包括流动细胞与靶组织处血管内皮之间的相互作用、趋化因子激活整联蛋白黏附性、牢固黏附和渗出等 4 个阶段。当组织细胞发生损伤时,分泌释放多种细胞因子或趋化因子,诱导 MSCs 向损伤部位迁移与定植。研究表明,人骨髓源性 MSCs (BM-MSCs) 可通过 SDF-1/CXCR4 轴刺激内皮细胞产生血小板来源生长因子 (PDGF),激活 PDGF 受体 A (PDGFRA)/PI3K/AKT、PDGFRA/MAPK/Grb2 和 PDGFRA/JAK2/STAT 信号通路,进而促进其迁移与定植<sup>[4]</sup>。MSCs 在组织损伤部位的定植更有利于损伤组织修复,定植在损伤部位的 MSCs 可分化为损伤组织细胞,也可通过分泌大量细胞因子或外泌体等途径间接促进损伤组织修复。此外,研究表明 TNF- $\alpha$ 、LPS、低氧预处理可增强 MSCs 的归巢能力,促进其向损伤部位趋化与定植<sup>[5]</sup>。

### 1.3 分化特性

MSCs 在体内和体外适宜条件下可分化为多个谱系的细胞,包括中胚层谱系,如软骨细胞、骨细胞、脂肪细胞、成纤维细胞和心肌细胞,以及外胚层和内胚层细胞。大量研究发现定植在损伤部位的 MSCs 可通过分化为损伤组织细胞参与损伤修复,如脂肪源性 MSCs 可分化为内皮细胞,骨髓源性 MSCs 可分化为肝细胞,它们可能是由旁分泌的表皮生长因子 (EGF)、肝细胞生长因子 (HGF)、HGF-1、

HGF-4 等细胞因子介导<sup>[5]</sup>。

### 1.4 抗炎与免疫调节功能

MSCs 通过多种途径降低循环血液与损伤组织中促炎因子 (IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  等) 的表达水平和增加抗炎因子 (如 IL-10、IL-4、TGF- $\beta$  等) 的表达水平,从而有效减轻局部和 (或) 全身炎症反应。MSCs 还可通过旁分泌细胞因子、外泌体或直接接触等方式调节单核 / 巨噬细胞、树突状细胞、T 细胞、B 细胞和自然杀伤细胞的增殖、分化与凋亡,进而发挥其免疫调节能力<sup>[6]</sup>。

### 1.5 抗氧化和抗凋亡作用

MSCs 可增强氧自由基清除,进而减轻组织细胞的损伤。如 MSCs 通过抑制 ROS 介导的 p38/MAPK/ERK 信号通路激活发挥抗氧化作用<sup>[7]</sup>。MSCs 可通过抑制线粒体凋亡途径、增强抗氧化能力以及减少促凋亡蛋白 (cleaved-caspase 3、Bax) 和增加抗凋亡蛋白 (Bcl-2) 的表达等方式发挥抗凋亡作用<sup>[8]</sup>。在感染性疾病中, MSCs 可防止免疫细胞 (如淋巴细胞和树突状细胞) 的大量凋亡,避免“免疫麻痹”状态。

### 1.6 抗微生物作用

MSCs 通过分泌抗菌肽、吡啶胺 2,3- 双加氧酶 (IDO)、IL-17 等产生直接的抗细菌、真菌和病毒作用;此外, MSCs 还可通过调节机体免疫系统促炎和抗炎动态平衡,在减少宿主组织损伤的同时保留其对微生物的免疫应答,增强吞噬细胞的活性,间接发挥抗微生物作用<sup>[9]</sup>。

### 1.7 外泌体

外泌体是细胞分泌到细胞外的膜囊泡,在细胞激活或应激过程中其释放显著增加。外泌体可向靶细胞转运脂质、蛋白质、核酸等生物活性物质,在细胞间通讯中发挥着重要作用。研究表明,外泌体可将携带的 microRNA 转运至靶细胞进而减轻肾脏、心、肝、脑、肺的损伤<sup>[10]</sup>。近年来已发现外泌体转运的 microRNA 超过 150 种,这些 microRNA 通常和增殖与凋亡、免疫反应、血管生成以及组织修复有关。外泌体也可通过携带细胞因子、生长因子等直接调节免疫应答,如 IL-10、IL-6、IL-37、转化生长因子、程序性死亡配体 -1 (PD-L1)、半凝集素 -1 等<sup>[11]</sup>。由此可见, MSCs 产生的生物学效应至少部分归因于其分泌的外泌体。

## 2 间充质干细胞与脓毒症

MSCs 由于其独特的生物学优势,尤其是抗炎与免疫调节功能,在脓毒症的治疗中展现出广阔的

应用前景。近年来, 研究显示 MSCs 对脓毒症的治疗作用主要表现为以下几个方面(图 1)。

### 2.1 MSCs的抗炎与免疫调节作用

业已证实, 机体免疫失衡所致异常亢进的炎症反应是脓毒症继发多器官功能障碍和患者死亡的主要原因<sup>[12]</sup>。过去四十年的研究重点是抑制脓毒症早期促炎反应, 然而降低病原体识别、针对单个炎症因子的干预和(或)阻断炎症信号通路在临床试验阶段均相继失败<sup>[13-14]</sup>, 这提示研究者应该着眼于机体免疫反应的整体。近年来大量证据表明, MSCs 可降低脓毒症模型促炎因子水平, 增加抗炎因子表达水平, 并通过旁分泌和细胞间接触的协同方式影响天然免疫系统(中性粒细胞、单核细胞/巨噬细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞)和获得性免疫系统(B细胞、T细胞群体)的强度, 调节机体对炎症反应的高反应状态, 改善免疫紊乱状态, 保护器官功能<sup>[8]</sup>。同时, 凋亡、代谢失活, 甚至碎片化的 MSCs 也被证明具有免疫调节潜力<sup>[6]</sup>。由此, MSCs 或许是脓毒症治疗较理想的种子细胞。

巨噬细胞功能障碍在脓毒症的发病机理中发挥着关键作用<sup>[15]</sup>。已知巨噬细胞在刺激作用下可被交替激活为经典的 M1 型(促炎型)及 M2 型(抗炎型)。MSCs 可调节巨噬细胞极化表型, 如 MSCs 通过抑制脓毒症诱导 Kupffer 细胞 NF- $\kappa$ B 的活化, 促进其向 M2 型极化, 进而减轻脓毒症所致的肝损伤<sup>[16]</sup>。Liu 等<sup>[17]</sup>发现, MSCs 通过分泌 TGF- $\beta$  调节 AKT/FOXO1 信号通路, 诱导巨噬细胞由 M1 型向 M2 型

极化, 有效降低促炎性因子的表达, 增强巨噬细胞的吞噬活性。此外, Huang 等<sup>[18]</sup>证实 MSCs 可通过分泌 TSG-6 调控巨噬细胞由 M1 向 M2 极化, 进而减轻组织细胞损伤与全身炎症反应。其他免疫细胞(如 T 细胞、B 细胞)在脓毒症的发生发展中也扮演着重要角色, 然而 MSCs 对其的调节机制仍知之甚少, 因此仍要进一步深入探讨。

### 2.2 MSCs减轻组织细胞与免疫细胞的凋亡

细胞凋亡是脓毒症发生发展的重要助推器, 与脓毒症患者的死亡息息相关<sup>[19]</sup>。脓毒症中过度的炎症反应会促使半胱天冬酶系统激活, 导致组织细胞和免疫细胞大量凋亡, 引起多器官功能障碍及“免疫麻痹”。在脓毒症中, MSCs 通过抑制线粒体凋亡途径、增强抗氧化能力以及改变促凋亡和抗凋亡蛋白的表达等机制发挥潜在治疗作用。已有研究表明 MSCs 可减轻脓毒症实验模型中的脾细胞<sup>[17]</sup>、肺和肾脏细胞凋亡<sup>[20]</sup>。此外, MSCs 可通过抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路来遏制脂多糖诱导的肺泡巨噬细胞凋亡<sup>[21]</sup>。在骨髓中, MSCs 通过分泌 IL-6 以 STAT-3 依赖机制抑制中性粒细胞凋亡<sup>[22]</sup>。

### 2.3 MSCs缓解血管内凝血级联反应

脓毒症初期过度炎症反应激活机体补体系统, 导致补体成分形成, 如促炎肽 C5a 可刺激机体产生巨噬细胞抑制因子(MIF)和 HMGB-1 等显著影响脓毒症预后的细胞因子, 还可刺激中性粒细胞分泌白三烯 B4, 进而生成血栓素 A2 引起血小板聚集<sup>[23]</sup>。此外, 促炎介质可通过一氧化氮引起血管舒张, 并

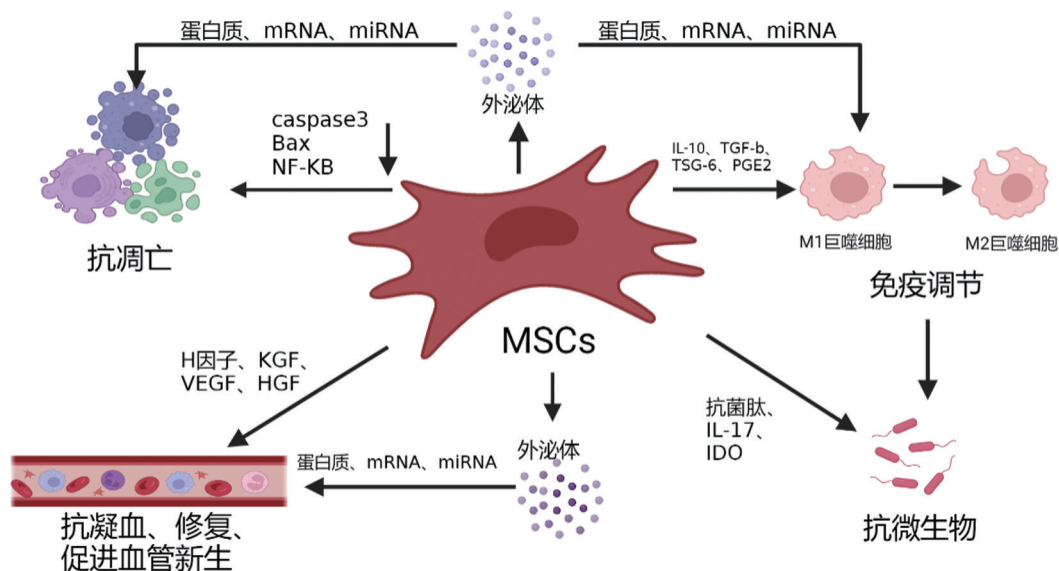


图1 MSCs对脓毒症的作用机制

抑制机体抗凝活性和纤维蛋白溶解,进而引起微血管充血和凝血级联反应的激活,导致全身多器官缺血<sup>[24]</sup>。炎症反应与凝血系统之间的相互影响是决定脓毒症演变方向及预后的重要因素。

MSCs可通过分泌H因子抑制补体系统的激活,并且这种抑制能力在炎性环境中,如在TNF- $\alpha$ 和IFN- $\gamma$ 的作用下会得到强化<sup>[25]</sup>。此外,脓毒症血管内凝血与血浆中纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)水平升高有关<sup>[26]</sup>。在一项研究中,MSCs显著降低脓毒症小鼠PAI-1的水平,改善小鼠的预后<sup>[27]</sup>,这表明MSCs可有效防止脓毒症中的血管内凝血,缓解凝血功能障碍。

#### 2.4 MSCs修复血管内皮屏障和促进血管新生

脓毒症机体常伴有血管内皮功能障碍、血管通透性增加、血浆外渗以及炎症细胞渗出。MSCs可通过分泌KGF、VEGF和HGF等细胞因子修复血管内皮细胞,恢复血管与组织之间的屏障功能。此外,MSCs还可分泌促血管生成的细胞因子,例如血管生成素-1、胎盘生长因子、血小板衍生生长因子等<sup>[28]</sup>。这些促血管生成因子可增强缺血组织中的毛细血管密度和侧支循环的建立<sup>[29]</sup>,有效改善缺血组织局部血液循环,进而加速损伤组织修复。

#### 2.5 MSCs促进病原体的清除

MSCs可分泌抗菌肽、吡啶胺2,3-双加氧酶(IDO)、IL-17等直接杀灭病原体<sup>[9]</sup>,同时可增强单核/巨噬细胞、中性粒细胞对病原体的吞噬能力,提高NK细胞、效应性T细胞、B细胞对病原体的杀伤能力<sup>[30]</sup>。大肠杆菌和金黄色葡萄球菌是脓毒症常见的病原体,在由其引起的多种感染性动物疾病模型中,MSCs可有效降低,如支气管肺泡灌洗液<sup>[31]</sup>、感染创面<sup>[32]</sup>、骨组织<sup>[33]</sup>和血液中的细菌负荷并提高生存率。在复杂性感染小鼠盲肠结扎穿刺模型中,MSCs可促进机体血液和器官组织中细菌的清除<sup>[34]</sup>。

#### 2.6 MSCs对脓毒症损伤器官的保护作用

MSCs可减轻脓毒症模型中脏器的损伤并促进损伤器官修复。Sun等<sup>[35]</sup>利用盲肠结扎穿刺法(CLP)脓毒症大鼠模型证实,脂肪源性间充质干细胞(AD-MSCs)可有效减轻急性肺损伤并改善肠道屏障功能。在另一项CLP脓毒症大鼠模型中,人沃顿氏胶源性间充质干细胞(WJ-MSCs)可显著减轻肾脏和肝脏损伤,增加Klotho蛋白表达,减少细胞凋亡,减轻炎症反应<sup>[36]</sup>。此外,含miR-146a-5p的骨髓MSCs来源的外泌体可通过调节MYBL1抑制CLP小鼠心脏和体外LPS诱导的心肌细胞的炎症反应,促进心肌细胞增殖,抵抗其凋亡,对心肌细胞和组织均起到有效保护作用<sup>[37]</sup>。MSCs对脓毒症多器官保护作用的机制包括抗炎与免疫调节、抗凋亡与组织细胞的修复等,特别是近年来的研究进一步表明MSCs外泌体可将携带的mRNA、microRNA和线粒体转移到靶细胞,从而调控相关蛋白质的合成,发挥免疫调节与组织器官的修复作用<sup>[38]</sup>,这在脓毒症器官损伤的治疗中发挥着重要作用。

#### 3 MSCs治疗脓毒症的临床安全性与有效性

目前已进入脓毒症临床试验阶段的MSCs主要来源于骨髓、脐带、脂肪。在成果已发表的临床试验中,骨髓间充质干细胞(BM-MSCs)有2项,脂肪间充质干细胞(AD-MSCs)2项,脐带间充质干细胞(UC-MSCs)1项<sup>[39-43]</sup>。表1总结了已发表的临床试验数据。在目前正在进行的临床试验(ClinicalTrials.gov)中,BM-MSCs有3项,AD-MSCs有1项,另有1项MSCs来源不详。在正在进行的脓毒症相关的急性呼吸窘迫综合征(ARDS)临床试验中,UC-MSCs有6项,BM-MSCs有4项,AD-MSCs有3项。

在McIntyre等<sup>[40]</sup>报道的一项关于人BM-MSCs治疗脓毒性休克的I期开放性、剂量递增试验中,

表1 MSCs治疗脓毒症的临床试验

MSCs来源	试验分期	入组人数	给药途径/剂量	研究结果	文献
BM-MSCs	I期	30	0.3、1.0或3.0 × 10 <sup>6</sup> 细胞/kg的单次静脉给药	安全性良好	[39]
BM-MSCs	I期	30	0.3、1.0或3.0 × 10 <sup>6</sup> 细胞/kg的单次静脉给药	3.0 × 10 <sup>6</sup> 细胞/kg给药似乎是安全的	[40]
AD-MSCs	I期	32	0.25、1.0或4 × 10 <sup>6</sup> 细胞/kg单次静脉给药	在静脉注射LPS的健康受试者中输注剂AD-MSCs具有良好的安全性,大量(4 × 10 <sup>6</sup> 细胞/kg)可加重人体内毒素血症时的体温升高	[41]
UC-MSCs	I期	15	1.0、2.0或3 × 10 <sup>6</sup> 细胞/kg单次静脉给药	单次静脉输注3 × 10 <sup>6</sup> 细胞/kg安全且耐受良好	[42]
AD-MSCs	I b/II a	180	1.6 × 10 <sup>8</sup> 细胞于第1和第3天静脉给药	未公布	[43]

未发生与 MSCs 输注相关的不良事件或严重不良事件, 细胞因子监测也未发现任何安全性风险信号。同样, 在 He 等<sup>[42]</sup>进行的一项关于人 UC-MSCs 在脓毒症患者治疗中的开放性、剂量递增临床试验中, 治疗后 24 h 内未见与 MSCs 输注相关的严重不良事件报告, 死亡率与历史病例匹配对照组具有可比性 (20%, 3/15 MSCs 组 vs 26%, 4/15 历史组), 幸存患者随访至第 18 个月, 仍没有发生不良事件。促炎生物标志物 (如 IL-6、TNF- $\alpha$  和 CRP) 在治疗 8 d 后下降, 但不同剂量组之间没有显著差异。一项样本量为 180 人的 AD-MSCs 治疗脓毒症的 I b/ II a 期随机对照试验已于 2020 年完成, 但临床试验结果还未公布, 还有 2 项样本量较大的随机对照试验已立项, 目前尚未招募受试者。总之, 目前关于 MSCs 治疗脓毒症的临床研究大多处于 I / II 期临床试验阶段, 主要目的是安全性评估, 迄今为止的安全性数据显示安全性与耐受性良好, 但由于试验规模较小、样本量少或其他原因, 其有效性的结论还需要进一步观察。

#### 4 问题与展望

多项动物研究表明, MSCs 可通过调节免疫状态、平衡炎症反应、降低细菌负荷、改善器官功能等途径, 显著提高脓毒症机体的生存率。然而, 目前脓毒症 MSCs 治疗临床试验的结果依旧不够理想, 其改善脓毒症的预后结果各异, 这就严重限制了治疗获益和临床转化。分析原因可能是来源与培养方式的不同导致 MSCs 质量与疗效的不同<sup>[44-46]</sup>。干细胞是一种活细胞, 其生物活性的强弱会直接影响治疗效果, 目前通过选取优势来源、改进制造工艺、预处理和改变基因表达来优化 MSCs 的治疗效果显示出巨大的潜力<sup>[47]</sup>。另外, 也可能因为 MSCs 的异质性造成其亚群种类及对应细胞比例差异。这些亚群之间差异表达哪些基因, 其生物学功能有无优势, 特别是在免疫调节、组织修复方面, 可有效改善脓毒症的细胞亚群及其具体机制尚不清楚。这些问题的解答, 将为开发更有效的种子细胞用于临床治疗提供最有力的证据。

总之, 现有研究已证实 MSCs 移植对脓毒症的治疗潜力, MSCs 的作用机制也越渐清晰, 因此, MSCs 有望成为治疗脓毒症的新策略。然而, 把 MSCs 作为一种脓毒症的临床治疗手段仍然存在着许多障碍, 如干细胞的活性问题、给药时机、给药途径与给药剂量问题, 这些都亟需进一步探索, 以

推进 MSCs 早日进入脓毒症的临床治疗。

#### [参 考 文 献]

- [1] Baghdadi JD, Brook RH, Uslan DZ, et al. Association of a care bundle for early sepsis management with mortality among patients with hospital-onset or community-onset sepsis. *JAMA Intern Med*, 2020, 180: 707-16
- [2] Grande E, Grippo F, Frova L, et al. The increase of sepsis-related mortality in Italy: a nationwide study, 2003-2015. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019, 38: 1701-8
- [3] Waterman RS, Tomchuck SL, Henkle SL, et al. A new mesenchymal stem cell (MSC) paradigm: polarization into a pro-inflammatory MSC1 or an immunosuppressive MSC2 phenotype. *PLoS One*, 2010, 5: e10088
- [4] Popielarczyk TL, Huckle WR, Barrett JG. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells home via the PI3K-Akt, MAPK, and Jak/Stat signaling pathways in response to platelet-derived growth factor. *Stem Cells Dev*, 2019, 28: 1191-202
- [5] Horák J, Nalos L, Martinková V, et al. Mesenchymal stem cells in sepsis and associated organ dysfunction: a promising future or blind alley? *Stem Cells Int*, 2017, 2017: 7304121
- [6] Weiss ARR, Dahlke MH. Immunomodulation by mesenchymal stem cells (MSCs): mechanisms of action of living, apoptotic, and dead MSCs. *Front Immunol*, 2019, 10: 1191
- [7] Liu B, Hu D, Zhou Y, et al. Exosomes released by human umbilical cord mesenchymal stem cells protect against renal interstitial fibrosis through ROS-mediated P38MAPK/ERK signaling pathway. *Am J Transl Res*, 2020, 12: 4998-5014
- [8] Kingsley SM, Bhat BV. Could stem cells be the future therapy for sepsis? *Blood Rev*, 2016, 30: 439-52
- [9] Alcañaga-Miranda F, Cuenca J, Khoury M. Antimicrobial activity of mesenchymal stem cells: current status and new perspectives of antimicrobial peptide-based therapies. *Front Immunol*, 2017, 8: 339
- [10] Cheng Y, Cao X, Qin L. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: a novel cell-free therapy for sepsis. *Front Immunol*, 2020, 11: 647
- [11] Kim DK, Nishida H, An SY et al. Chromatographically isolated CD63/CD81 extracellular vesicles from mesenchymal stromal cells rescue cognitive impairments after TBI. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113: 170-5
- [12] van Der Poll T, van De Veerdonk FL, Scicluna BP, et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17: 407-20
- [13] Angus DC. The search for effective therapy for sepsis: back to the drawing board? *JAMA*, 2011, 306: 2614-5
- [14] Cohen J, Opal S, Calandra T. Sepsis studies need new direction. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12: 503-5
- [15] Ginhoux F, Schultze JL, Murray PJ, et al. New insights into the multidimensional concept of macrophage ontogeny, activation and function. *Nat Immunol*, 2016, 17: 34-40
- [16] Liang X, Li T, Zhou Q, et al. Mesenchymal stem cells

- attenuate sepsis-induced liver injury via inhibiting M1 polarization of Kupffer cells. *Mol Cell Biochem*, 2019, 452: 187-97
- [17] Liu F, Qiu H, Xue M, et al. MSC-secreted TGF- $\beta$  regulates lipopolysaccharide-stimulated macrophage M2-like polarization via the Akt/FoxO1 pathway. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10: 345
- [18] Huang Q, Cheng X, Luo C, et al. Placental chorionic plate-derived mesenchymal stem cells ameliorate severe acute pancreatitis by regulating macrophage polarization via secreting TSG-6. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12: 337
- [19] Pedrazza L, Lunardelli A, Luft C, et al. Mesenchymal stem cells decrease splenocytes apoptosis in a sepsis experimental model. *Inflamm Res*, 2014, 63: 719-28
- [20] Mei SHJ, McCarter SD, Deng Y, et al. Prevention of LPS-induced acute lung injury in mice by mesenchymal stem cells overexpressing Angiopoietin 1. *PLoS Med*, 2007, 4: 1525-37
- [21] Li B, Zhang H, Zeng M, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells protect alveolar macrophages from lipopolysaccharide-induced apoptosis partially by inhibiting the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *Cell Biol Int*, 2015, 39: 192-200
- [22] Raffaghello L, Bianchi G, Bertolotto M, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit neutrophil apoptosis: a model for neutrophil preservation in the bone marrow niche. *Stem Cells*, 2008, 26: 151-62
- [23] Shukla P, Rao GM, Pandey G, et al. Therapeutic interventions in sepsis: current and anticipated pharmacological agents. *Br J Pharmacol*, 2014, 171: 5011-31
- [24] Pawlinski R, Wang JG, Owens AP 3rd, et al. Hematopoietic and nonhematopoietic cell tissue factor activates the coagulation cascade in endotoxemic mice. *Blood*, 2010, 116: 806-14
- [25] Tu Z, Li Q, Bu H, Lin F. Mesenchymal stem cells inhibit complement activation by secreting factor H. *Stem Cells Dev*, 2010, 19: 1803-9
- [26] Asakura H, Takahashi H, Uchiyama T, et al. Proposal for new diagnostic criteria for DIC from the Japanese society on thrombosis and hemostasis. *Thromb J*, 2016, 14: 42
- [27] Krasnodembskaya A, Samarani G, Song Y, et al. Human mesenchymal stem cells reduce mortality and bacteremia in gram-negative sepsis in mice in part by enhancing the phagocytic activity of blood monocytes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 302: L1003-13
- [28] 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
- [29] Choi M, Lee HS, Naidansaren P, et al. Proangiogenic features of Wharton's jelly-derived mesenchymal stromal/stem cells and their ability to form functional vessels. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45: 560-70
- [30] Saeedi P, Halabian R, Fooladi AAI. Antimicrobial effects of mesenchymal stem cells primed by modified LPS on bacterial clearance in sepsis. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 4970-86
- [31] Hou M, Zhang N, Yang J, et al. Antimicrobial peptide LL-37 and IDR-1 ameliorate MRSA pneumonia *in vivo*. *Cell Physiol Biochem*, 2013, 32: 614-23
- [32] Mot YY, Othman I, Sharifah SH. Synergistic antibacterial effect of co-administering adipose-derived mesenchymal stromal cells and *Ophiophagus hannah* L-amino acid oxidase in a mouse model of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-infected wounds. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8: 5
- [33] Lee PH, Chen MY, Lai YL, et al. Human  $\beta$ -defensin-2 and -3 mitigate the negative effects of bacterial contamination on bone healing in rat calvarial defect. *Tissue Eng Part A*, 2018, 24: 653-661
- [34] Alcayaga-Miranda F, Cuenca J, Martin A, et al. Combination therapy of menstrual derived mesenchymal stem cells and antibiotics ameliorates survival in sepsis. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6: 199
- [35] Sun J, Ding X, Liu S, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells attenuate acute lung injury and improve the gut microbiota in septic rats. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11: 384
- [36] C3ndor JM, Rodrigues CE, Sousa Moreira Rd, et al. Treatment with human Wharton's Jelly-derived mesenchymal stem cells attenuates sepsis-induced kidney injury, liver injury, and endothelial dysfunction. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5: 1048-57
- [37] Liu C, Xue J, Xu B, et al. Exosomes derived from miR-146a-5p-enriched mesenchymal stem cells protect the cardiomyocytes and myocardial tissues in the polymicrobial sepsis through regulating MYBL1. *Stem Cells Int*, 2021, 2021: 1530445
- [38] Ragni E, Banfi F, Barilani M. Extracellular vesicle-shuttled mRNA in mesenchymal stem cell communication. *Stem Cells*, 2017, 35: 1093-105
- [39] Schlosser K, Wang JP, Dos Santos C, et al. Effects of mesenchymal stem cell treatment on systemic cytokine levels in a phase I dose escalation safety trial of septic shock patients. *Crit Care Med*, 2019, 47: 918-25
- [40] McIntyre LA, Stewart DJ, Mei SHJ, et al. Cellular immunotherapy for septic shock. A phase I clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197: 337-47
- [41] Perlee D, van Vught LA, Scicluna BP, et al. Intravenous infusion of human adipose mesenchymal stem cells modifies the host response to lipopolysaccharide in humans: a randomized, single-blind, parallel group, placebo controlled trial. *Stem Cells*, 2018, 36: 1778-88
- [42] He X, Ai S, Guo W, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of severe sepsis: a phase I clinical trial. *Transl Res*, 2018, 199: 52-61
- [43] Laterre PF, S3nchez-Garc3a M, van der Poll T, et al. A phase Ib/IIa, randomised, double-blind, multicentre trial to assess the safety and efficacy of expanded Cx611 allogeneic adipose-derived stem cells (eASCs) for the treatment of patients with community-acquired bacterial pneumonia admitted to the intensive care unit. *BMC Pulm Med*, 2020, 20: 309
- [44] Varkouhi AK, He X, Teixeira Monteiro AP, et al. Immunophenotypic characterization and therapeutics

- effects of human bone marrow- and umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells in an experimental model of sepsis. *Exp Cell Res*, 2021, 399: 112473
- [45] Talwadekar MD, Kale VP, Limaye LS. Placenta-derived mesenchymal stem cells possess better immunoregulatory properties compared to their cord-derived counterparts-a paired sample study. *Sci Rep*, 2015, 5: 15784
- [46] Huang Q, Yang Y, Luo C, et al. An efficient protocol to generate placental chorionic plate-derived mesenchymal stem cells with superior proliferative and immunomodulatory properties. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10: 301
- [47] Keane C, Jerkic M, Laffey JG. Stem cell-based therapies for sepsis. *Anesthesiology*, 2017, 127: 1017-34