

· 综 述 ·

间充质干细胞治疗新型冠状病毒肺炎研究进展及相关临床试验难点

王佳一^{1,2}, 邹伟^{2,3}, 刘晶^{1,2}

1 大连医科大学附属第一医院, 干细胞临床研究机构, 辽宁 大连 116000

2 大连干细胞与精准医学创新研究院, 辽宁 大连 116000

3 辽宁师范大学 生命科学学院, 辽宁 大连 116029

王佳一, 邹伟, 刘晶. 间充质干细胞治疗新型冠状病毒肺炎研究进展及相关临床试验难点. 生物工程学报, 2020, 36(10): 1970–1978.

Wang JY, Zou W, Liu J. Mesenchymal stem cells in the treatment of COVID-19—progress and challenges. Chin J Biotech, 2020, 36(10): 1970–1978.

摘 要: 当前新型冠状病毒肆虐, 全球确诊患者超过 3 500 万例, 累计死亡患者超过 50 万例, 对于突发疫情, 临床尚缺乏有效特异性治疗, 新型冠状病毒已成为危害人类健康、社会发展的主要公共卫生问题。间充质干细胞具有抗炎和免疫调节功能, 可降低重症患者体内由冠状病毒引发的细胞因子风暴, 改善患者肺部纤维化, 促进损伤肺组织修复, 有望降低新冠肺炎的死亡率。目前已开展多项间充质干细胞治疗新型冠状病毒肺炎临床试验, 初步证实了间充质干细胞应用在新冠肺炎方面的安全及有效性。在间充质干细胞治疗新冠肺炎取得进展的同期, 还应看到该疗法独有特点及疫情严峻形势对临床试验开和及评价带来的问题与挑战, 包括临床试验方案设计、干细胞质量管理以及治疗中的伦理考量。只有对其加以重视, 才能保证在严峻疫情下安全有效地开展间充质干细胞治疗新型冠状病毒肺炎的临床试验。

关键词: 间充质干细胞, 新型冠状病毒, 新型冠状病毒性肺炎, 免疫调节, 损伤修复, 临床试验

Received: April 18, 2020; **Accepted:** July 10, 2020

Supported by: Leading Talents of Science and Technology Innovation in Liaoning Province, China (No. XLYC1902031), National Defense Science and Technology Innovation Special Zone Project (No. 19-163-00-KX-003-001-01).

Corresponding author: Jing Liu. Tel: +86-411-39702222; E-mail: liujing.dlrnc@hotmail.com

辽宁省“兴辽英才计划”科技创新领军人才 (No. XLYC1902031), 国防科技创新特区项目 (No.19-163-00-KX-003-001-01) 资助。

Mesenchymal stem cells in the treatment of COVID-19— progress and challenges

Jiayi Wang^{1,2}, Wei Zou^{2,3}, and Jing Liu^{1,2}

1 Stem Cell Clinical Research Institute, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116000, Liaoning, China

2 Dalian Stem Cell and Precision Medicine Innovation Institute, Dalian 116000, Liaoning, China

3 College of Life Sciences, Liaoning Normal University, Dalian 116029, Liaoning, China

Abstract: At present, SARS-CoV-2 is raging, and novel coronavirus pneumonia (COVID-19) has caused more than 35 million confirmed patients and more than 500 000 cases death, which seriously endanger human health, socioeconomic development, as well as global medical and public health systems. COVID-19 is highly contagious, has a long incubation period, and causes many death cases due to lack of effective specific treatment. Mesenchymal stem cells have powerful anti-inflammatory and immunoregulatory functions, and can effectively reduce the cytokine storm caused by coronavirus in patients, and improve the pulmonary fibrosis of patients, promote the repair of damaged lung tissue, and reduce the mortality. Currently, a number of related clinical trials of mesenchymal stem cell treatment of COVID-19 have been conducted, and have confirmed the safety and efficacy, suggesting a good clinical application prospect. While progress has been made in mesenchymal stem cell therapy for COVID-19, we should also catch sight of the problems and challenges faced by mesenchymal stem cell clinical trials under severe epidemic situation, including clinical trials design, stem cell quality management, and ethics in treatment. Only by paying attention to these can we guarantee the safe and effective development of mesenchymal stem cell clinical trials in the treatment of COVID-19.

Keywords: mesenchymal stem cells, SARS-CoV-2, COVID-19, immune regulation, regeneration and repair, clinical trial

当前新型冠状病毒肆虐，新型冠状肺炎由于病例增加迅速，立即引起全球关注。2020年2月11日，新型冠状病毒被国际病毒分类委员会命名为“SARS-CoV-2”，“新冠肺炎”疾病也被WHO重新命名“COVID-19”，“Co”代表“冠状”，“Vi”为“病毒”，“D”为“疾病”，19则代表最初病例在2019年出现。研究证实SARS-Cov-2与人类呼吸道受体具有强相互作用，这也表明COVID-19会对全球公众健康造成威胁。截至2020年7月7日，美国霍普金斯大学发布最新数据显示，全球确诊患者超过1 162万例，累计死亡患者超过53万例。2020年1月20日，该病被《中华人民共和国传染病防治法》纳入乙类传染病，采取甲类防控措施^[1]。

新冠肺炎是由新型冠状病毒感染导致的临床症状候群，患者多表现为发热、乏力、干咳，重症患者可出现呼吸困难，严重者会快速进展为急性呼吸窘迫综合征 (Acute respiratory distress syndrome,

ARDS)、多器官功能衰竭 (Multiple organ failure, MOF) 等。作为一种腺苷类似物，瑞德西韦可整合到新生病毒RNA链中并破坏其自我复制，在细胞水平上抑制新冠病毒感染。然而，在一项273名COVID-19重症患者的临床试验中，瑞德西韦没有产生明显效果，也未降低病死率^[2]。羟基氯喹对干扰并阻断SARS-CoV-2感染有一定疗效，但一项评估COVID-19患者接受羟基氯喹有效性的实验结果表明，并不支持将其用于需氧的COVID-19患者^[3]。利托那韦联合洛匹那韦可抑制新冠病毒蛋白酶并干扰病毒装配过程，然而武汉99名新冠肺炎患者使用此药物组合后未见明显疗效^[4]。干扰素是一种广谱抗病毒药物并且可以提高机体免疫功能，在感染MERS的动物模型中使用可以缓解肺炎症状。但一项研究表明干扰素也可通过促进细胞表达ACE2从而使更多的细胞被新冠病毒感染^[5]。托珠单抗为IL-6拮抗剂，可以

减弱新冠患者体内炎症反应,并在临床试验中取得不错疗效^[6]。但在临床中应用仍需进一步的研究数据支持。特免血浆治疗重症新冠患者,能够显著改善患者的临床症状,降低病毒载量^[7]。但由于其来源于康复期患者提供的血液,材料有限,获得周期长,其普及应用也面临困难。因此,对于重症肺炎患者目前尚缺乏特异性治疗。体外膜肺氧合等脏器替代技术,尽管可以为患者争取更多治疗时间,依然没能挽救大量危重症患者的生命。因此,找到针对该病的安全有效的治疗方案已刻不容缓^[8-9]。

间充质干细胞来源于中胚层,是一类特异性表达 CD73、CD90 及 CD105 等细胞标志物的细胞亚群。其具有自我更新及分化为多种细胞类型的潜能,包括脂肪细胞、骨细胞和软骨细胞等^[10]。并且由于间充质干细胞具有低免疫原性,可降低移植后免疫排斥反应,同时还可通过分泌细胞因子的作用调控机体免疫功能^[11],因而被广泛应用于组织的修复与再生^[12]。本次疫情,多名(危)重症新冠肺炎患者接受间充质干细胞治疗后,呼吸困难得到缓解或停止加重,并且未发现明显不良反应,初步证实间充质干细胞治疗新冠肺炎安全有效,为临床治疗提供思路。美国食品和药物管理局(FDA)已批准静脉输注间充质干细胞用于新冠肺炎患者治疗 ARDS 的临床试验(ClinicalTrials 注册号: NCT04355728)。间充质干细胞移植后通过分泌抵抗多种病原微生物的细胞因子,对机体炎症、免疫反应进行调节,有效缓解病毒引发的细胞因子风暴。间充质干细胞还可分泌多种生长因子,促进受损血管及肺泡组织修复重建,改善患者预后^[13]。

科学严谨的临床试验方案是间充质干细胞应用于新冠肺炎治疗基础。由于间充质干细胞来源于不同个体的特殊性,按照统一标准进行细胞质控及检测,是保证临床试验疗效及数据可比性的

关键。只有严格把控各项标准,才能保证在严峻疫情下安全有效地开展间充质干细胞治疗新冠肺炎临床试验。因此,本文针对新冠肺炎发病机制,间充质干细胞治疗新冠肺炎机制,及间充质干细胞治疗新冠肺炎临床试验难点 3 个方面进行探讨,旨在帮助理解间充质干细胞治疗新冠肺炎机制以及开展相应临床试验所面临挑战。

1 新型冠状病毒肺炎发病机制

SARS-CoV-2 为单股正链 RNA 病毒,其 spike 基因编码的 S 蛋白是一种表面定位三聚体糖蛋白,由两个亚单位组成: S1 亚单位和 S2 亚单位。病毒感染通过 S1 亚单位与宿主受体发生结合, S1 亚单位包括两个与宿主相互作用的结构域,即 N 端结构域和 C 端 RBD 结构域^[14]。血管紧张素转换酶 2 (Angiotensin converting enzyme 2, ACE2) 是冠状病毒受体之一, SARS-CoV-2 中 S 蛋白 RBD 结构域与人 ACE2 分子存在强相互作用^[15]。2020 年 2 月 19 日,美国研究人员发现,与 SARS-CoV 相比, SARS-CoV-2 中 S 蛋白与 ACE2 存在更强的亲和力,这也可能是 SARS-CoV-2 传染性强的原因^[16]。ACE2 表达于肺泡、气管及支气管上皮细胞、单核细胞和巨噬细胞表面,心脏、肾脏及肠道中也可表达。ACE2 于体内通过灭活血管紧张素 II (Ang II) 负性调控肾素-血管紧张素系统,为肺水肿及急性肺衰竭的关键调节因子。

SARS-CoV-2 侵入机体后快速复制,引发免疫系统释放炎症细胞及抗体^[9]。多数情况下病毒被机体免疫系统顺利清除,病症消退。但 SARS-CoV-2 感染后引起机体免疫调控网络失衡,机体释放大量炎性因子,出现细胞因子风暴综合征 (Cytokine storm syndrome, CSS)^[17-18]。机体过度免疫导致血管内皮细胞及肺泡上皮细胞等发生弥漫性损伤,严重者可进展为 ARDS、脓毒性休克、MOF 甚至死亡^[17]。此外, SARS-CoV-2 与

ACE2 结合介导 ACE2 表达下调^[19], 导致 Ang II 灭活减少。过量 Ang II 可激活 FasL/Fas 系统诱导肺细胞凋亡, 促使肺上皮屏障功能受损^[20]; 调节炎性因子表达, 介导肺内炎性反应^[21]; 上调转化生长因子- β (Transforming growth factor- β , TGF- β) 表达, 促进肺纤维化^[22]; 最终, 导致微血管通透性增加、肺屏障功能受损、肺水肿形成, 严重者可引发肺衰竭^[23]。

2 间充质干细胞针对新型冠状病毒肺炎治疗机制

由于 ACE2 在血管内皮细胞、肺泡 2 型细胞广泛表达, SARS-CoV-2 入侵机体后可迅速扩散, 过度刺激免疫系统产生白细胞介素 (Interleukin, IL)-1、IL-2、IL-6、IL-8、IL-12、单核细胞趋化蛋白-1 等分子, 触发细胞因子风暴。研究表明, 重症新冠肺炎患者血浆内细胞因子水平显著升高, 提示细胞因子风暴在 SARS-CoV-2 致死过程中扮演重要角色^[18]。研究表明骨髓来源的间充质干细胞具有病毒抵抗能力, 自身不表达 SARS-CoV-2 受体 ACE2 或 TMPRSS2^[24], 也为其发挥治疗作用提供基础。间充质干细胞移植后主要通过免疫调节 (图 1) 及修复损伤等作用改善新冠肺炎患者临床症状。

2.1 免疫调节

间充质干细胞通过旁分泌机制分泌可溶性因子, 包括前列腺素 E2、IL-10 及 TGF- β 等, 还可以通过释放外泌体、囊泡的方式发挥免疫调控作用^[25-27], 对感染过程中参与 CSS 的免疫细胞进行调节。间充质干细胞可通过调控树突细胞的细胞因子表达模式干预其分化、成熟及抗原递呈功能, 包括使 IL-12、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor, TNF- α)、干扰素- γ (Interferon- γ , IFN- γ) 等促炎因子表达下降, 抗炎因子 IL-10 表达上升等^[25,28]。间充质干细胞通过分泌 TSG-6 抑制 NF- κ B 信号通路调节巨噬细胞免疫功能, 并可分泌外

泌体促使其向抑炎 M2 型巨噬细胞转化^[25]。T 细胞异常激活导致免疫损伤是促使新冠肺炎发生 CSS 的主要因素。间充质干细胞可通过调控促炎状态 T 细胞的 IL-4 表达上升, IFN- γ 及 TNF- α 表达降低来促进其向抗炎状态转变; 抑制 T 细胞的异常激活、增殖与分化, 改善机体的免疫状态^[25,29]。间充质干细胞还可抑制 B 细胞过度增殖及向浆细胞异常分化, 调节体内免疫球蛋白分泌^[25]。通过调控抗凋亡蛋白 Bcl-2 与促凋亡蛋白 Bax 和 Caspase-3 表达水平, 间充质干细胞可减少免疫细胞凋亡, 修复免疫功能损伤^[28]。

2.2 修复损伤

间充质干细胞通过调控 PI3K/AKT、Wnt、NF- κ B 等信号通路修复肺损伤^[26]。研究表明, 在胺碘酮诱导大鼠肺损伤模型中, 间充质干细胞可通过抑制 NF- κ B 信号通路逆转纤维化进程, 改善肺部症状^[31]。此外, 间充质干细胞可分泌细胞营养因子, 包括肝细胞生长因子、角质形成细胞生长因子及类胰岛素样生长因子-1 等, 调节 TNF- α 、I 型胶原及 III 型胶原水平, 促进肺部微环境恢复, 缓解肺组织纤维化。在一项脐带间充质干细胞治疗博莱霉素诱导小鼠肺损伤模型的实验中发现, 干细胞可通过分泌肝细胞生长因子降低肺组织纤维化水平以及损伤引发的炎症反应^[32]。营养因子还可修复肺泡上皮细胞, 增加肺泡表面活性物质分泌; 改善血管内皮细胞状态, 促进血管新生, 从而恢复急性肺损伤及 ARDS 中肺泡-上皮屏障功能^[33-34]。

间充质干细胞还可促进新冠患者体内其他损伤组织的修复。6 例新冠死亡患者病理学结果显示, SARS-CoV-2 NP 抗原在肾小管中积累, 肾脏存在严重急性肾小管坏死特征^[35]。研究表明, 间充质干细胞在急性肾损伤中通过分泌细胞因子激活多种修复机制, 包括抗炎、抗凋亡、促进血管生成等, 促进肾脏损伤修复^[36-37]。消化系统是 SARS-COV-2 感染的潜在途径, 相关实验证实间

充质干细胞可通过促进粘膜修复及肠上皮再生等多重机制对肠道损伤发挥治疗作用^[38]。

3 间充质干细胞治疗新型冠状病毒肺炎临床试验难点

新冠肺炎疫情暴发后,国家紧急启动“人干细胞用于治疗 2019-nCoV 感染肺炎的临床研究”,“应对新冠肺炎的间充质干细胞治疗研究”和“CASstem 细胞药物治疗重型新冠肺炎研究”等科技攻关项目。我国干细胞治疗新冠肺炎临床试验主要应用的是间充质干细胞,来源包括人脐带、宫血、骨髓等。全国各地研究机构应用间充质干细胞治疗新冠肺炎患者取得良好进展,能够使重症、危重症患者在临床症状、呼吸功能、影像检查等方面有所改善,为重症新冠肺炎患者带来希望^[39]。截至目前为止,美国国立卫生研究院 (NIH) 临床试验网站针对间充质干细胞治疗 COVID-19 注册项目已有 38 项。根据中国临床试验注册中心的数据统计,COVID-19 研究项目中包括 15 项应用间充质干细胞进行治疗的临床试验。随着临床试验的开展,间充质干细胞会给 COVID-19 的治疗带来更多选择。但在关注间充质干细胞应用取得疗效的同期,也应注意疫情严峻形势对间充质干细胞治疗新冠肺炎临床试验带来的问题与挑战。只有对其加以重视,才能保证在严峻疫情形势下安全有效地开展间充质干细胞治疗新冠肺炎临床试验。本部分主要针对卫健委备案干细胞临床研究机构开展的临床试验进行讨论。

3.1 间充质干细胞治疗新型冠状病毒肺炎临床试验的方案设计

间充质干细胞在临床前研究和临床研究中可能存在不同的机制及风险因素,需要根据临床试验中受试者的反应及症状进行评估。因此,开展备案干细胞临床研究的医疗机构、项目负责人及

主要研究者的资质需通过国家卫健委制定的相关规定审核,并具备充足的经验和资源以应对未知风险,开展过程中应严格遵守《干细胞临床研究管理办法(试行)》的指导原则^[40]。研究者应结合临床前研究结果,制定详尽的临床研究方案。即使疫情紧迫,在试验设计上也应遵循严谨、科学的原则。保证研究质量,提高临床研究结果的价值及影响力,是国际临床研究领域的重要内容^[41]。此次临床研究可参考《干细胞治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)临床研究与应用专家指导意见》中推荐采用的多中心、随机对照、双盲的研究设计^[42],根据临床研究目的及工作实施条件,设计合理临床研究方案,采用客观检测指标,遵循临床试验统计学指导原则,提供高质量的研究数据。间充质干细胞治疗的安全性及有效性需要在科学原理支撑的前提下,通过大量临床试验进行验证,才能得出可靠结论,从而对患者负责。

在遵循基本试验设计原则的前提下,也应结合疫情形势对试验设计进行充分考量。由于疫情形势严峻,临床试验方案应尽量在科学的严谨性与速度之间取得平衡。2020年3月20日,世界卫生组织针对确定 COVID-19 治疗方案开展一项名为“SOLIDARITY”的全球性临床试验,参与试验的患者在其数据被输入世卫组织网站后将被随机分配治疗方案。该试验设计未采取医学研究金标准“双盲”,患者知道候选药物后可能会产生安慰剂效应。但在疾病大流行期间,在保证患者利益的前提下迅速收集强有力的科学数据,加快药物研发进程或许更有意义。突发疫情导致临床需求激增,可采取短期替代指标来缩短疗效评估时间,包括短期发热、血氧含量、呼吸困难症状缓解等。在对间充质干细胞安全性及有效性进行评价时,可将软指标结合病死率和治愈率等指标进行全面评估。因此,临床试验设计应结合疫情形式背景进行综合考量。

3.2 间充质干细胞治疗新型冠状病毒肺炎临床试验的质量管理

《药物临床试验质量管理规范》^[43]明确规定,多中心临床试验应该“保证在不同中心以相同程序管理试验用药品,包括分发和储藏”,而且“建立标准化的评价方法,试验中所采用的实验室和临床评价方法均应有统一的质量控制,实验室检查也可由中心实验室进行”。细胞治疗技术在临床研究方面的应用需严格遵循国家食品药品监督管理总局制定的《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》,规范细胞产品的研发^[44]。间充质干细胞治疗不同于药物治疗,细胞来自不同个体,并需在体外进行扩增。间充质干细胞来自不同供体,提取后需在体外环境进行培养。不同批次、代次的间充质干细胞,以及不同操作人员对干细胞的处理,包括细胞储存、复苏及运输等,都会对制剂的安全及有效性产生影响^[45]。因此,研究机构还应遵循《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则》,除患者入组、临床治疗及疗效评价执行统一标准外,各机构必须应用符合干细胞制剂质量控制的细胞制剂,从而保证治疗效果以及数据的可比性^[46]。

在开展间充质干细胞治疗新冠肺炎临床试验之前,备案干细胞临床研究的机构应已建立干细胞治疗的技术体系、规范及检测标准,包括病例选择,细胞制备、应用及临床治疗效果评估。或由有资质的细胞制备中心负责参与单位的干细胞制备,并对干细胞在制备中心与参与单位的传递按照相应标准进行严格监控及详细记录。

3.3 间充质干细胞治疗新型冠状病毒肺炎的伦理考量

在新冠疫情发生的紧急情况下,针对间充质干细胞进行临床试验时,受试者的脆弱性大为增加,因此更应对临床试验中的伦理问题进行充分考量。2020年2月25日,国务院发布《关于规

范医疗机构开展新型冠状病毒肺炎药物治疗临床研究的通知》中强调“临床试验项目应进行伦理审查、立项,按要求备案,并在医学研究登记备案信息系统上传有关信息。伦理委员会要提高审查效率,在保障伦理审查质量的前提下,加强指导和支持,简化文档要求”^[47]。

所有参加单位应通过临床研究机构学术委员会的科学性审查和伦理委员会的伦理审查,在满足符合伦理、知情同意、项目备案和临床注册等条件下开展临床研究,即使采用“简易审查程序”,也不应放松伦理要求。在临床研究中,应选择在治疗中预期可能获益患者,尚无有效治疗手段或病情较重的患者可以承受相对较大的风险,因此可首先考虑将 COVID-19 肺炎的重型和危重型患者纳入早期临床实验的安全性和有效性研究^[48-49]。近期有德国科学家提出,由于疫苗研发周期过长,是否可以在安全性和副作用不明的情况下提前投入使用来抵抗疫情。这显然违背临床试验的基本伦理原则,在任何情况下,以人为对象的临床研究都必须遵循“赫尔辛基宣言”。力求避免临床试验设计不当导致患者利益受损,不应由于疫情形势严峻而触犯伦理底线,应严格遵循“病人利益第一”的基本伦理原则。

4 结语

新型冠状病毒肺炎在国内外的流行已经造成了严重的人员伤亡。间充质干细胞在减弱炎症因子风暴和促进组织修复两方面均发挥重要作用。大连医科大学附属第一医院成为国内首批 30 家干细胞临床研究机构备案成员之一,并成功开展干细胞临床试验项目,此次疫情中,也积极参与干细胞治疗新冠肺炎临床试验的开展。相信在科学、规范、有序地开展干细胞治疗新型冠状病毒肺炎相关临床试验的条件下,可为该病的治疗提供参考。

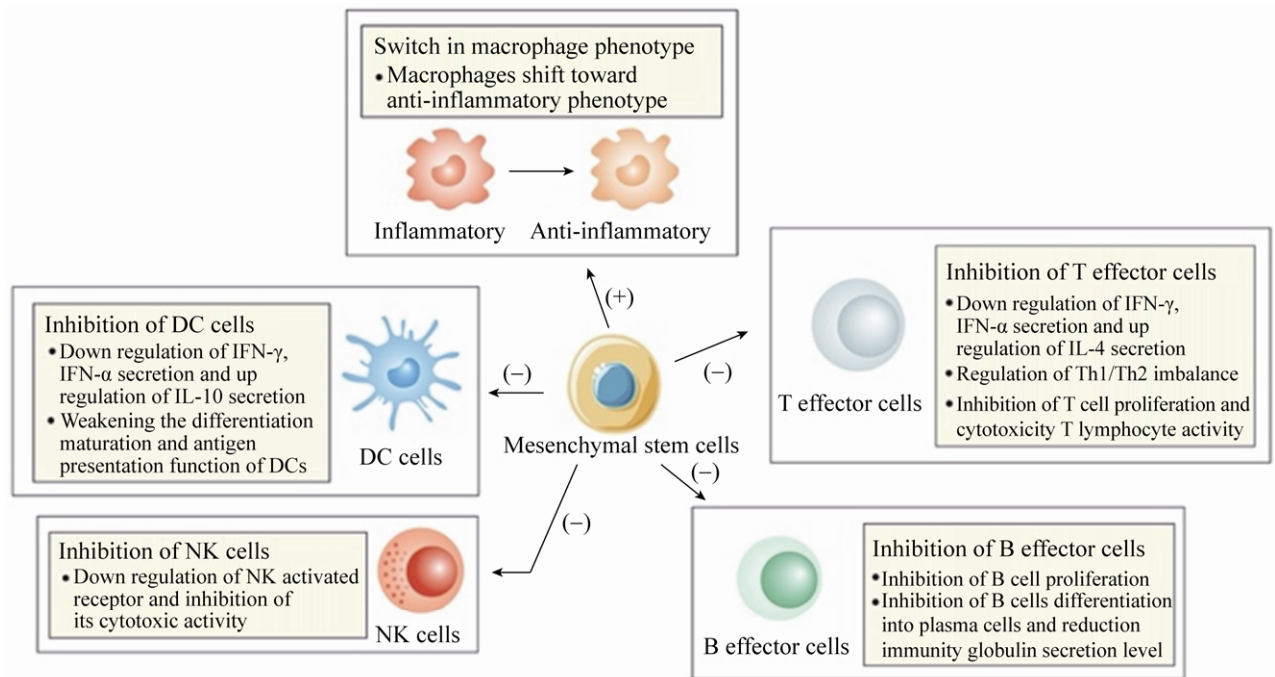


图 1 间充质干细胞的免疫调节机制^[50]

Fig. 1 The immunoregulation mechanism of mesenchymal stem cells^[50].

REFERENCES

- [1] 疾病预防控制局. 新型冠状病毒感染的肺炎纳入法定传染病管理 [EB/OL]. (2020-01-20). <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s7915/202001/e4e2d5e6f01147e0a8df3f6701d49f33.shtml>.
- [2] Wang YM, Zhang DY, Du GH, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*, 2020, 395(10236): 1569–1578.
- [3] Mahévas M, Tran VT, Roumier M, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ*, 2020, 369: m1844.
- [4] Cao B, Wang YM, Wen DN, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*, 2020, 382(19): 1787–1799.
- [5] Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*, 2020, 181(5): 1016–1035.e19.
- [6] Xu XL, Han MF, Li TT, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(20): 10970–10975.
- [7] Duan K, Liu BD, Li CS, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(17): 9490–9496.
- [8] Zhu N, Zhang DY, Wang WL, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*, 2020, 382(8): 727–733.
- [9] Wang C, Horby PW, Hayden FG, et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*, 2020, 395(10223): 470–473.
- [10] Mushahary D, Spittler A, Kasper C, et al. Isolation, cultivation, and characterization of human mesenchymal stem cells. *Cytometry A*, 2018, 93(1): 19–31.
- [11] Li N, Hua J. Interactions between mesenchymal stem cells and the immune system. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(13): 2345–2360.
- [12] Fu XR, Liu G, Halim A, et al. Mesenchymal stem

- cell migration and tissue repair. *Cells*, 2019, 8(8): 784.
- [13] Rajarshi K, Chatterjee A, Ray S. Combating COVID-19 with mesenchymal stem cell therapy. *Biotechnol Rep (Amst)*, 2020: e00467.
- [14] Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*, 2020, 181(2): 281–292.e6.
- [15] Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*, 2020, 63(3): 457–460.
- [16] Wrapp D, Wang NS, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 2020, 367(6483): 1260–1263.
- [17] Chen NS, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020, 395(10223): 507–513.
- [18] Huang CL, Wang YM, Li XW, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan China. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497–506.
- [19] Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors—lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens Res*, 2020, 43(7): 648–654.
- [20] Wang RQ, Zagariya A, Ang E, et al. Fas-induced apoptosis of alveolar epithelial cells requires ANG II generation and receptor interaction. *Am J Physiol*, 1999, 277(6): L1245–L1250.
- [21] Liu L, Qiu HB, Yang Y, et al. Losartan, an antagonist of AT₁ receptor for angiotensin II, attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rat. *Arch Biochem Biophys*, 2008, 481(1): 131–136.
- [22] Marshall RP, Gohlke P, Chambers RC, et al. Angiotensin II and the fibroproliferative response to acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004, 286(1): L156–L164.
- [23] Marshall RP, Gohlke P, Chambers RC, et al. Angiotensin II and the fibroproliferative response to acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004, 286(1): L156–L164.
- [24] Leng ZK, Zhu RJ, 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.
- [25] Uccelli A, de Rosbo NK. The immunomodulatory function of mesenchymal stem cells: mode of action and pathways. *Ann New York Acad Sci*, 2015, 1351(1): 114–126.
- [26] Fu XR, Liu G, Halim A, et al. Mesenchymal stem cell migration and tissue repair. *Cells*, 2019, 8(8): 784.
- [27] Sobacchi C, Palagano E, Villa A, et al. Soluble factors on stage to direct mesenchymal stem cells fate. *Front Bioeng Biotechnol*, 2017, 5: 32.
- [28] Dokic JM, Tomic SZ, Colic MJ. Cross-talk between mesenchymal stem/stromal cells and dendritic cells. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2016, 11(1): 51–65.
- [29] Fayyad-Kazan H, Faour WH, Badran B, et al. The immunomodulatory properties of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells are defined according to multiple immunobiological criteria. *Inflamm Res*, 2016, 65(6): 501–510.
- [30] Li B, Zhang HW, Zeng M, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells protect alveolar macrophages from lipopolysaccharide induced apoptosis partially by inhibiting the Wnt/ β -catenin pathway. *Cell Biol Int*, 2015, 39(2): 192–200.
- [31] Radwan SM, Ghoneim D, Salem M, et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells protect against amiodarone-induced lung injury in rats. *Appl Biochem Biotechnol*, 2020, doi: 10.1007/s12010-020-03227-8.
- [32] Mahmoudi T, Abdolmohammadi K, Bashiri H, et al. Hydrogen peroxide preconditioning promotes protective effects of umbilical cord vein mesenchymal stem cells in experimental pulmonary fibrosis. *Adv Pharm Bull*, 2020, 10(1): 72–80.
- [33] Lee JW, Fang XH, 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 USA*, 2009, 106(38): 16357–16362.
- [34] Yang Y, Hu SL, Xu XP, 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.
- [35] Diao B, Wang RH, Wang CS, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. medRxiv, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20031120>.
- [36] Rota C, Morigi M, Imberti B. Stem cell therapies in kidney diseases: progress and challenges. *Int Journal of Mol Sci*, 2019, 20(11): 2790.
- [37] Barnes CJ, Distaso CT, Spitz KM, et al. Comparison of stem cell therapies for acute kidney injury. *Am J Stem Cells*, 2016, 5(1): 1–10.
- [38] Shi X, Chen Q, Wang F. Mesenchymal stem cells for the treatment of ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis of experimental and clinical studies. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10: 266.
- [39] Liang B, Chen JH, Li T, et al. Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells. *ChinaXiv*: 202002.00084.
- [40] 《干细胞临床研究管理办法（试行）》[EB/OL]. 2015-07-20. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2174/300673.html>.
- [41] Macleod MR, Michie S, Roberts I, et al. Biomedical research: increasing value, reducing waste. *Lancet*, 2014, 383(9912): 101–104.
- [42] 干细胞治疗新型冠状病毒肺炎临床研究与应用专家指导意见[EB/OL]. 2020-03-12. <http://med.china.com.cn/content/pid/164626/tid/1026/iswap/1>.
- [43] 药物临床试验质量管理规范[EB/OL]. 2003-08-06. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/bmgz/201105/ebb64ab0d2f84fe08e143c1d0e56244c.shtml>.
- [44] Bahsoun S, Coopman K, Akam EC. The impact of cryopreservation on bone marrow-derived mesenchymal stem cells: a systematic review. *J Transl Med*, 2019, 17: 397.
- [45] 《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》[EB/OL]. 2015-07-20. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300457.html>.
- [46] 《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则（试行）》（征求意见稿）解读[EB/OL]. 2013-03-07. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/zcjd/201304/adbec2ac0a8141609b6b87e78853e679.shtml>.
- [47] 国务院应对新型冠状病毒感染的肺炎疫情联防联控机制科研攻关组. 国务院应对新冠肺炎疫情联防联控机制科研攻关组印发《关于规范医疗机构开展新型冠状病毒肺炎药物治疗临床研究的通知》[EB/OL]. 2020-02-25. http://www.gov.cn/xinwen/2020-02/26/content_5483429.htm.
- [48] MacPherson A, Kimmelman J. Ethical development of stem-cell-based interventions. *Nat Med*, 2019, 25(7): 1037–1044.
- [49] Hey SP, Kimmelman J. The risk-escalation model: a principled design strategy for early-phase trials. *Kennedy Ins Ethics J*, 2014, 24(2): 121–139.
- [50] Li N, Hua JL. Interactions between mesenchymal stem cells and the immune system. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(13): 2345–2360.

(本文责编 郝丽芳)