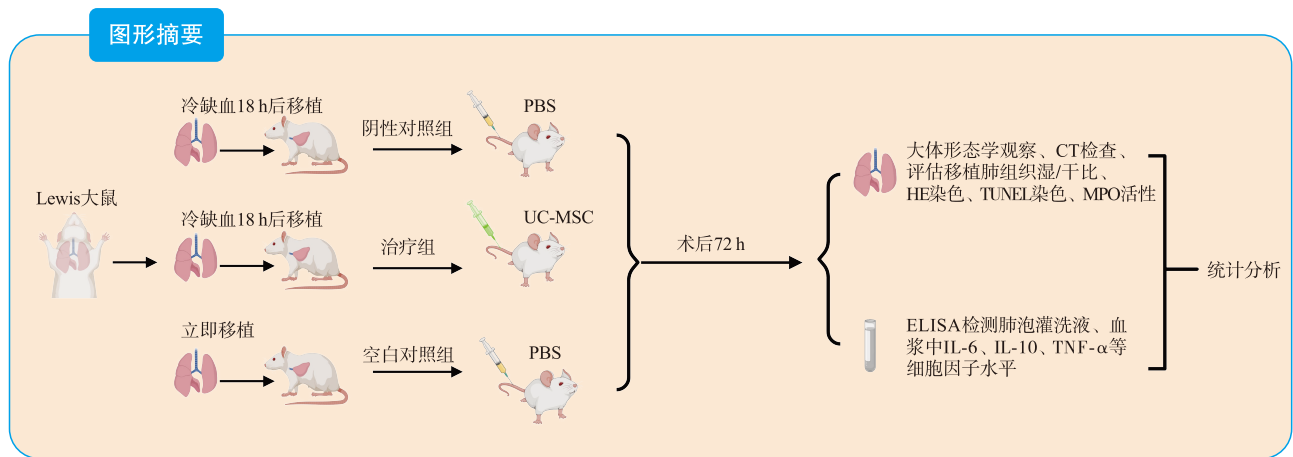


· 论著 ·

# 脐带间充质干细胞在肺移植大鼠原发性移植肺失功中的治疗作用及机制研究

廖海林 王晓华 卢意 巨春蓉



**【摘要】** **目的** 探讨脐带间充质干细胞（UC-MSC）在大鼠原发性移植肺失功中的治疗作用及机制。**方法** 24只Lewis雄性大鼠随机分为供体和受体，各12只。受体分为3组：空白对照组、阴性对照组和治疗组，每组4只。肺移植术后72 h取材观察移植肺的颜色、大小、质地，通过micro-CT评估各组大鼠移植肺的通气情况及实变进展。收集受体大鼠血浆、移植肺组织和肺泡灌洗液样本，测定肺组织湿/干比以了解肺水肿程度，苏木素-伊红（HE）染色评估肺组织损伤程度，脱氧核糖核酸末端转移酶介导的dUTP缺口末端标记（TUNEL）染色评估细胞凋亡情况，检测肺组织髓过氧化物酶（MPO）活性，酶联免疫吸附试验（ELISA）检测血浆及肺泡灌洗液中的白细胞介素（IL）-6、IL-10和肿瘤坏死因子（TNF）- $\alpha$ 水平。**结果** 阴性对照组移植肺外观颜色与自体肺差异较大，治疗组与空白对照组移植肺与自体肺外观颜色几乎一致。与阴性对照组相比，治疗组肺泡内渗出减少，气道上皮细胞结构更为完整。空白对照组未见肺泡内渗出，气道及肺泡结构保持正常。治疗组气道上皮细胞凋亡率、肺组织湿/干比和MPO活性均低于阴性对照组（均为 $P<0.05$ ）。治疗组肺泡灌洗液IL-6和TNF- $\alpha$ 水平低于阴性对照组，IL-10水平高于阴性对照组和空白对照组（均为 $P<0.05$ ）。各组间血浆中细胞因子水平差异均无统计学意义（均为 $P>0.05$ ）。**结论** UC-MSC能够通过减少肺组织细胞凋亡率和抑制炎症反应，有效缓解大鼠原发性移植肺失功的严重程度。

**【关键词】** 肺移植；原发性移植肺失功；缺血-再灌注损伤；间充质干细胞；脐带；炎症反应；细胞凋亡；髓过氧化物酶

**【中图分类号】** R617, R392.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2025) 01-0009-08

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2024242

基金项目: 广东省自然科学基金 (2022A1515012216)

作者单位: 510012 广州, 广州医科大学附属第一医院 广州呼吸健康研究院

作者简介: 廖海林 (ORCID 0009-0000-8220-9614), 硕士研究生, 研究方向为肺移植术后并发症, Email: 1078029343@qq.com

通信作者: 巨春蓉 (ORCID 0000-0001-9041-874X), 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为器官移植及骨髓移植后感染及免疫相关并发症诊治, Email: juchunrong@126.com

**Therapeutic effect and mechanism of umbilical cord mesenchymal stem cells in rats with primary graft dysfunction after lung transplantation** Liao Hailin, Wang Xiaohua, Lu Yi, Ju Chunrong. Guangzhou Respiratory Health Research Institute, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510012, China  
Corresponding author: Ju Chunrong, Email: juchunrong@126.com

**【 Abstract 】 Objective** To explore the therapeutic effect and mechanism of umbilical cord mesenchymal stem cells (UC-MSC) in rats with primary graft dysfunction after lung transplantation. **Methods** Twenty-four male Lewis rats were randomly divided into donor and recipient groups, with 12 rats in each group. The recipients were further divided into 3 groups: blank control group, negative control group, and treatment group, with 4 rats in each group. The color, size and texture of the transplanted lungs were observed 72 h after lung transplantation. The ventilation status and progression of consolidation in the transplant lungs of rats in each group were evaluated by micro-CT. Plasma, transplant lung tissue and alveolar lavage fluid samples of recipient rats were collected. The wet/dry ratio of lung tissue was measured to evaluate the degree of pulmonary edema. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to evaluate the degree of lung tissue damage. Terminal deoxyribonucleic acid transferase mediated dUTP nick end labeling (TUNEL) staining was used to evaluate cell apoptosis. Myeloperoxidase (MPO) activity in lung tissue was detected, and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect interleukin (IL)-6, IL-10 and tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  levels in plasma and alveolar lavage fluid. **Results** The appearance of the transplant lungs in the negative control group was significantly different from that of the autologous lungs, while the transplant lungs in the treatment group were almost identical in color to the autologous lungs compared to the blank control group. Compared with the negative control group, the treatment group showed reduced alveolar exudate and more intact airway epithelial cell structure. No alveolar exudate was observed in the blank control group, and the structure of the airways and alveoli remained normal. The treatment group had lower apoptosis rate of airway epithelial cells, lung tissue wet/dry ratio, and MPO activity compared to the negative control group (all  $P < 0.05$ ). The levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  in the bronchoalveolar lavage fluid of the treatment group were lower than those in the negative control group, while the level of IL-10 was higher than that in the negative control group and the blank control group (all  $P < 0.05$ ). There were no statistically significant differences in the levels of cytokines in plasma among each group (all  $P > 0.05$ ). **Conclusions** UC-MSC may effectively alleviate the severity of primary graft dysfunction in rats by reducing the apoptosis rate of cells in lung tissue and inhibiting inflammatory responses.

**【 Key words 】** Lung transplantation; Primary graft dysfunction; Ischemia-reperfusion injury; Mesenchymal stem cell; Umbilical cord; Inflammation; Apoptosis; Myeloperoxidase

肺移植是终末期肺病唯一有效的治疗手段，近年来发展迅速，目前全球已完成的肺移植例数超过 10 万<sup>[1]</sup>。原发性移植肺失功（primary graft dysfunction, PGD）是肺移植术后 72 h 内出现的严重并发症，是导致术后早期死亡的主要原因之一<sup>[2-3]</sup>。目前认为缺血-再灌注损伤（ischemia-reperfusion injury, IRI）是导致 PGD 发生的主要机制<sup>[4]</sup>，PGD 主要病理改变为弥漫性肺泡损伤及肺水肿，严重者影响移植受者氧合导致死亡<sup>[5-6]</sup>。PGD 不仅增加了短期内死亡的风险，而且与慢性 PGD 的发展密切相关，后者是影响肺移植术后远期存活的主要原因<sup>[7-8]</sup>。目前，临床上尚无有效手段治疗 PGD，仅通过严格的体液管理及加强利尿等方法减轻肺水肿。

脐带来源的间充质干细胞（umbilical cord-derived

mesenchymal stem cell, UC-MSC）具有低免疫原性的优势，能够分泌大量的抑炎因子，如白细胞介素（interleukin, IL）-10 和转化生长因子（transforming growth factor, TGF）- $\beta 1$ <sup>[9-10]</sup>，同时还具有免疫调节作用，在免疫调节和炎症调控方面显示出巨大潜力。UC-MSC 已在 1 型糖尿病、系统性红斑狼疮、多发性硬化症、类风湿性关节炎、克罗恩病等多种炎症或免疫性疾病的治疗中展示出安全性和有效性<sup>[11-15]</sup>。研究显示，UC-MSC 在新型冠状病毒感染导致的急性肺损伤治疗中也显示出一定的潜力，能减少肺部病变，提高六分钟步行距离，改善患者的临床症状<sup>[16-17]</sup>。总的来说，UC-MSC 作为一种治疗 PGD 的潜在策略，其理论基础在于它们的免疫调节和抗炎特性，以及其他炎症和免疫性疾病中显示出的潜在效益。UC-MSC

在肺移植术后 PGD 的治疗中是否能够发挥作用目前尚无相关报道。因此, 本研究通过构建大鼠 PGD 模型, 探讨 UC-MSC 在大鼠 PGD 模型的治疗作用及机制, 以期肺移植术后 PGD 的治疗提供参考。

## 1 材料与amp;方法

### 1.1 材料与试剂

Lewis 雄性大鼠采购于广州迪恩基因科技有限公司, UC-MSC 购自武汉中源协和, 研究方案经莱岸科技(广州)有限公司实验动物伦理委员会批准(批号: G2024088)。

酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immune absorbent assay, ELISA)试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司, 脱氧核糖核酸末端转移酶介导的 dUTP 缺口末端标记(terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick-end labeling, TUNEL)试剂盒购自广州浩克生物技术有限公司。髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)活性检测试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司。

### 1.2 模型构建与分组

24 只 6~8 周雄性 Lewis 大鼠实验前饲养在无特定病原体级动物房, 随机分为供体及受体, 各 12 只, 行左肺原位移植手术, 手术步骤参考既往发表文献[18]。供肺在离体前用生理盐水灌注后置于冰上进行修饰, 其中 4 个左侧供肺离体修饰后立即移植, 受体鼠设为空白对照组, 其 8 个左侧供肺经冷缺血 18 h 后进行左侧原位肺移植, 每只受体移植肺吻合时间控制在 15 min 左右, 术后将其随机分为阴性对照组和治疗组, 治疗组在术后立即从尾静脉注射 300  $\mu\text{L}$  UC-MSC 悬液( $1 \times 10^6$ /只), 阴性对照组和空白对照组在移植后立即从尾静脉注射相同体积的磷酸盐缓冲液。术后 72 h 取移植肺、肺泡灌洗液和血浆做以下研究。

### 1.3 研究内容与方法

1.3.1 肺组织大体形态学观察 观察术后 72 h 移植肺的颜色、大小、质地, 对比自体肺与移植肺的差异。

1.3.2 肺组织 micro-CT 在使用异氟烷轻度麻醉的情况下, 大鼠在自主呼吸时进行扫描。通过 micro-CT 评估各组大鼠移植肺的通气情况及实变的进展。

1.3.3 肺组织湿/干比 术后 72 h 收集移植肺, 并选取部分肺组织称重, 确定湿重; 置于 65  $^{\circ}\text{C}$  烘箱中烘干 24 h 后称重, 确定干重; 计算湿/干比。

1.3.4 苏木素-伊红染色 肺组织多聚甲醛固定后进行脱水, 脱水后进行二甲苯透明, 然后将组织包埋在石蜡中, 用切片机切成 5  $\mu\text{m}$  的薄片。将石蜡切片放入二甲苯中进行脱蜡、水化, 随后进行苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色、封片, 在显微镜下观察肺组织损伤程度并采集图像。

1.3.5 TUNEL 染色 将 5  $\mu\text{m}$  石蜡切片置于二甲苯或类似的有机溶剂中, 以去除石蜡, 通过一系列浓度递减的乙醇溶液将切片水化, 使用 TUNEL 试剂盒进行标记, 然后在显微镜下观察、分析并采集图像, 检测细胞凋亡情况。

1.3.6 MPO 活性检测 将肺组织匀浆后离心, 吸取上清, 检测试剂盒检测大鼠肺组织匀浆上清中的 MPO 活性。

1.3.7 ELISA 采用 ELISA 试剂盒检测肺移植术后 72 h 大鼠的血浆及肺泡灌洗液中 IL-6、IL-10 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$  的水平。

### 1.4 统计学方法

采用 GraphPad Prism 9.0 进行统计学分析, 不符合正态分布或方差齐性的计量资料采用中位数(下四分位数, 上四分位数)表示, 比较采用 Kruskal-Wallis 非参数秩和检验, 并使用 Dunn's Test 进行两两比较。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组大鼠肺组织 micro-CT 及 HE 染色结果

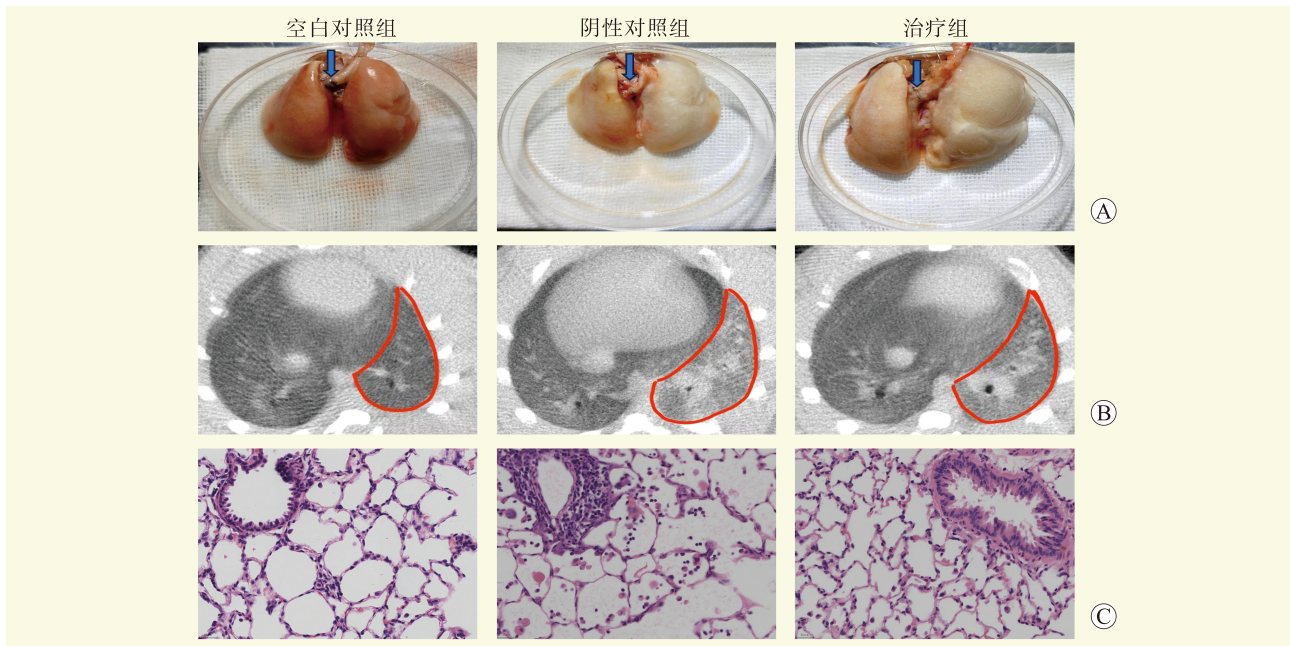
阴性对照组移植肺外观颜色与自体肺差异较大, 而治疗组与空白对照组移植肺与自体肺外观颜色几乎一致(图 1A)。肺组织 micro-CT 结果显示阴性对照组移植肺渗出明显, 肺泡通气下降, 而治疗组较阴性对照组移植肺通气有所改善, 空白对照组中移植肺与自体肺通气几乎一致(图 1B)。HE 染色结果显示治疗组相对于阴性对照组肺泡内渗出明显减少, 气道上皮细胞相对完整, 而空白对照组中移植肺肺泡内没有渗出, 气道及肺泡结构正常(图 1C)。

### 2.2 TUNEL 染色结果

治疗组气道周围荧光信号弱于阴性对照组, 而空白对照组中几乎没有荧光信号(图 2A)。荧光强度对比结果显示, 治疗组低于阴性对照组, 与空白对照组差异无统计学意义(图 2B)。

### 2.3 肺湿/干比、肺组织 MPO 活性检测结果

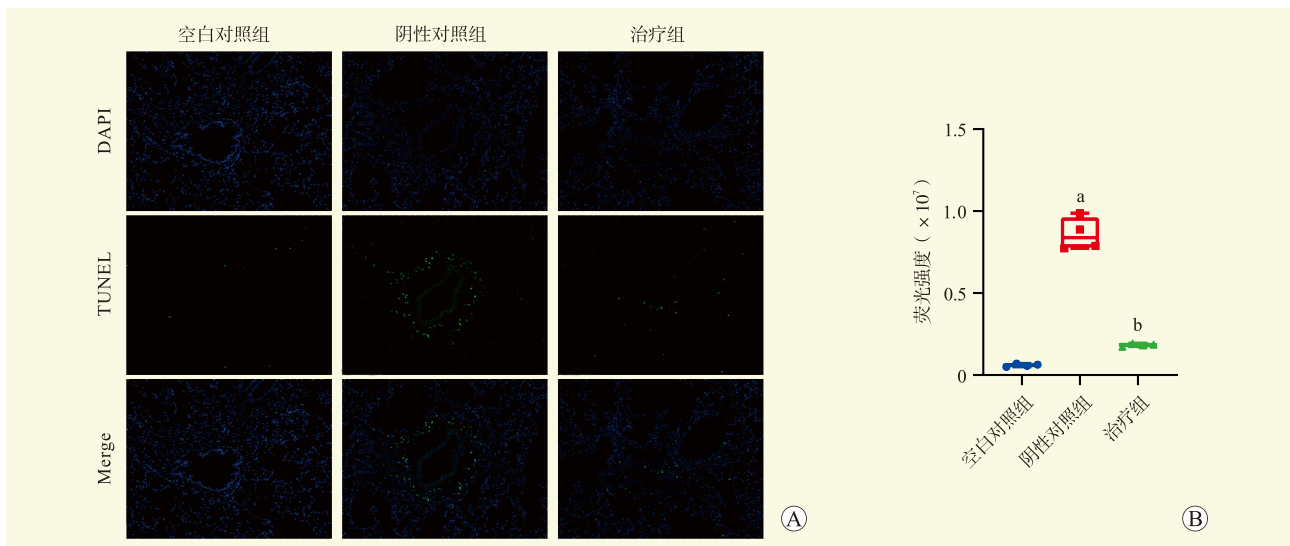
治疗组大鼠肺组织湿/干比较阴性对照组降低,



注：A 图为肺移植术后 72 h 肺组织大体形态学，蓝色箭头所指为移植吻合套管；B 图为肺移植术后 72 h micro-CT 影像学结果，红色圈内为移植肺 micro-CT 影像；C 图为移植肺 HE 染色（×40）。

图 1 各组大鼠移植肺大体形态学、肺组织 micro-CT 及 HE 染色结果

Figure 1 pulmonary gross morphology, micro-CT and HE staining images of the allograft lungs of rats in each group



注：与空白对照组比较，<sup>a</sup> $P < 0.05$ ；与阴性对照组比较，<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

图 2 各组大鼠移植肺 TUNEL 染色结果（×40）

Figure 2 TUNEL staining images of the allograft lungs of rats in each group

与空白对照组差异无统计学意义（图 3A）；治疗组移植肺组织 MPO 活性检测低于阴性对照组，与空白对照组差异无统计学意义（图 3B）。

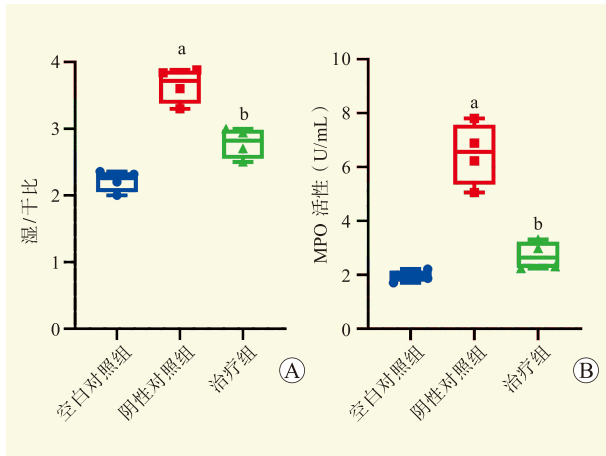
2.4 各组大鼠肺泡灌洗液及血浆中炎症因子检测结果

治疗组肺泡灌洗液中 IL-6、TNF- $\alpha$  水平低于阴性对照组，与空白对照组差异无统计学意义；IL-10 水

平高于阴性对照组和空白对照组（图 4A~C）。各组大鼠血浆中的 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-10 水平差异无统计学意义（图 4D~F）。

3 讨论

PGD 是肺移植术后早期的首要并发症和首位死



注：A 图为各组大鼠移植肺组织湿/干比；B 图为各组大鼠移植肺组织 MPO 活性。与空白对照组比较，<sup>a</sup> $P < 0.05$ ；与阴性对照组比较，<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

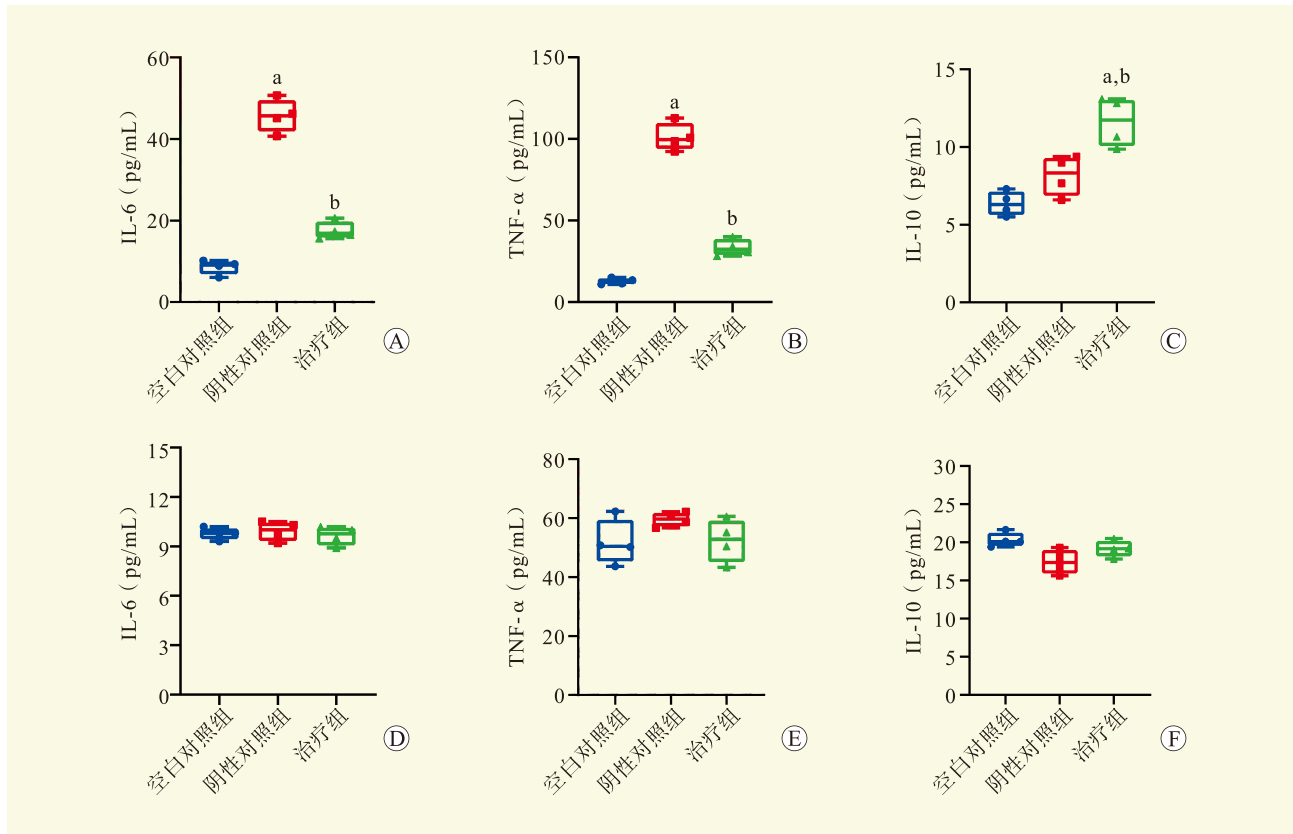
图 3 各组大鼠移植肺组织湿/干比、MPO 活性

Figure 3 Wet-dry ratio, MPO activity of allograft lung tissues of rats in each group

亡原因，然而目前却缺乏有效的治疗手段。本研究通过大鼠肺移植模型，探索了 UC-MSC 对肺移植术后

PGD 的治疗作用，发现接受 UC-MSC 治疗大鼠，肺损伤的严重程度减轻、支气管肺泡灌洗液中的炎症因子水平下降及组织细胞凋亡减少，提示 UC-MSC 具有较强的抗炎作用，可有效治疗 PGD 相关肺损伤。

结合目前对 MSC 的研究结果，我们认为 UC-MSC 可能通过以下几个方面对肺移植后 IRI 发挥抗炎作用。首先，通过抑制中性粒细胞的活化及功能发挥抗炎作用。中性粒细胞是介导 IRI 发生及进展的核心细胞，不仅可以通过释放细胞因子和趋化因子等多种炎症通路及级联反应效应参与 IRI 的发生及进展<sup>[19-20]</sup>，而且还可通过形成中性粒细胞胞外陷阱促进炎症级联反应，导致心肌 IRI 加重<sup>[21]</sup>。而 UC-MSC 来源的细胞外囊泡通过抑制氧化应激和中性粒细胞炎症反应，减轻大鼠肝脏 IRI<sup>[22]</sup>。同时，有研究证明消除过多的中性粒细胞或抑制其功能可以减轻肝损伤和炎症反应<sup>[23]</sup>。Wang 等<sup>[24]</sup>研究发现，UC-MSC 可以通过抑制中性粒细胞中 ERK 磷酸化减轻炎性肠病。Ahn 等<sup>[25]</sup>发现 UC-MSC 通过与中性粒细胞



注：A 图为肺泡灌洗液中 IL-6 水平；B 图为肺泡灌洗液中 TNF-α 水平；C 图肺泡灌洗液中 IL-10 水平；D 图为血浆 IL-6 水平；E 图为血浆 TNF-α 水平；F 图为血浆 IL-10 水平。与空白对照组比较，<sup>a</sup> $P < 0.05$ ；与阴性对照组比较，<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

图 4 各组大鼠血浆及肺泡灌洗液中细胞因子水平

Figure 4 Cytokine levels in plasma and alveolar lavage fluid of rats in each group

结合可以缓解脂多糖诱导的脓毒症,同时减轻全身炎症反应及大鼠急性肺损伤<sup>[26]</sup>。Zhang 等<sup>[27]</sup>研究表明通过募集和中性粒细胞的迁移可以加速肾 IRI。

其次,UC-MSC 还可通过抑制巨噬细胞的功能发挥抗炎作用。脂多糖诱发小鼠急性肺 IRI 模型研究显示,UC-MSC 可通过 NF- $\kappa$ B 途径抑制肺泡巨噬细胞的炎症和表型转变,调节间质巨噬细胞的抗原提呈功能,从而抑制 IRI 过程中炎症反应的发生及进展<sup>[28]</sup>。最后,UC-MSC 可能通过其他多种途径减轻肺组织损伤及细胞凋亡。Kurawaki 等<sup>[29]</sup>研究发现,UC-MSC 可以通过干扰素- $\gamma$  途径增强调节性 T 细胞的功能,从而发挥抗炎作用机制、进而抑制炎症反应后的组织过度修复。Bernard 等<sup>[30]</sup>发现 UC-MSC 可通过调节缺氧信号减少缺氧诱导的肺泡上皮细胞凋亡,在 IRI 后的肾损伤以及对肺泡上皮细胞的凋亡保护作用也得到了验证<sup>[31-34]</sup>。因此,UC-MSC 对肺移植后 IRI 的抗炎机制主要包括:通过直接及间接途径抑制中性粒细胞及巨噬细胞发挥抗炎作用,通过干扰素- $\gamma$  途径增强调节性 T 细胞的功能等多种途径抑制炎症细胞浸润、减少炎症因子的释放、抑制肺泡上皮细胞的凋亡等途径发挥抗炎作用,从而对肺移植术后 PGD 发挥一定的治疗作用。

本研究通过尾静脉注射 UC-MSC 进行治疗干预,对比治疗组和阴性对照组的各项指标,结果发现 UC-MSC 能显著改善移植肺的肺泡通气,减轻肺水肿,并通过抑制炎症反应减轻疾病的进展。具体表现为治疗组的肺组织湿/干比显著降低,肺泡内渗出减轻,气道上皮细胞凋亡减少。本研究选择术后立即尾静脉注射是较好的治疗时机,既往 Chakraborty 等<sup>[35]</sup>在评价多能诱导肝细胞-MSC 在博莱霉素诱导的肺纤维化模型中的治疗作用时,也选择造模后立即尾静脉注射,此时肺部炎症细胞浸润减少,炎症有较大的改善。另外,有研究发现肺移植术后 PGD 发生中,血浆中细胞因子、趋化因子、生长因子和凋亡蛋白等与 PGD 的临床分级和持续时间密切相关<sup>[36-38]</sup>。而本研究中检测的各组大鼠血浆中的各细胞因子差异无统计学意义,这可能与本研究的样本量较小、PGD 的严重程度相对较轻、持续时间较短等因素有关。本研究中我们还发现肺泡灌洗液中 IL-10 水平高于阴性对照组和空白对照组,进一步说明了 UC-MSC 可能通过多种途径调节免疫反应,抑制促炎细胞因子(如 TNF- $\alpha$  和 IL-6)的产生,同时促进抑炎

因子 IL-10 的分泌,从而减轻炎症,这与之前的研究结果类似<sup>[39]</sup>。

综上所述,本研究通过肺移植大鼠模型,研究了 UC-MSC 对肺移植术后 PGD 的治疗作用,发现 UC-MSC 能够通过减少肺组织细胞凋亡率和抑制炎症反应,有效缓解大鼠 IRI 的严重程度,并为未来的临床应用提供了实验基础。随着对 MSC 治疗作用机制的深入理解和应用技术的不断完善,UC-MSC 有望成为改善肺移植预后的有效治疗策略之一。但本研究存在一定的局限性。首先,本研究的样本量相对较小;其次,仅观察了 UC-MSC 对肺移植后 PGD 短期的治疗效果,未追踪其远期影响;此外,未探究 UC-MSC 治疗的最佳时机、剂量以及给药途径,未来将对这些重要内容进行进一步探讨,以更好地发挥 UC-MSC 对 PGD 的治疗效果。

#### 参考文献:

- [1] PERCH M, HAYES D JR, CHERIKH W S, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-ninth adult lung transplantation report-2022; focus on lung transplant recipients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2022, 41(10): 1335-1347. DOI: 10.1016/j.healun.2022.08.007.
- [2] HUNT M L, CANTU E. Primary graft dysfunction after lung transplantation[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2023, 28(3): 180-186. DOI: 10.1097/mot.0000000000001065.
- [3] 巨春蓉,何建行,韦兵,等.原发性移植肺功能丧失[J]. *中华器官移植杂志*, 2016, 37(5): 311-316. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2016.05.013.  
JU C R, HE J X, WEI B, et al. Primary loss of transplanted lung function[J]. *Chin J Organ Transplant*, 2016, 37(5): 311-316. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2016.05.013.
- [4] 王净,胡春兰,于慧智,等.肺移植期间肺缺血再灌注损伤及药物治疗的研究进展[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2022, 41(4): 578-582. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2022.04.021.  
WANG J, HU C L, YU H Z, et al. Research progress of lung ischemia-reperfusion injury and drug treatment during lung transplantation[J]. *J Southeast Univ (Med Sci Edit)*, 2022, 41(4): 578-582. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2022.04.021.
- [5] VAN SLAMBROUCK J, VAN RAEMDONCK D, VOS R, et al. A focused review on primary graft dysfunction after clinical lung transplantation: a multilevel syndrome[J]. *Cells*, 2022, 11(4): 745. DOI: 10.3390/cells11040745.
- [6] CHACON-ALBERTY L, FERNANDEZ R, JINDRA P, et al. Primary graft dysfunction in lung transplantation: a review of mechanisms and future applications[J].

- Transplantation, 2023, 107(8): 1687-1697. DOI: 10.1097/TP.0000000000004503.
- [7] KELLER M, BUSH E, DIAMOND J M, et al. Use of donor-derived-cell-free DNA as a marker of early allograft injury in primary graft dysfunction (PGD) to predict the risk of chronic lung allograft dysfunction (CLAD)[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2021, 40(6): 488-493. DOI: 10.1016/j.healun.2021.02.008.
- [8] KREISEL D, KRUPNICK A S, PURI V, et al. Short- and long-term outcomes of 1 000 adult lung transplant recipients at a single center[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 141(1): 215-222. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.09.009.
- [9] PAN X, LI X, ZHANG L, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells relieve osteoarthritis in rats through immunoregulation and inhibition of chondrocyte apoptosis[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 14975. DOI: 10.1038/s41598-023-42349-x.
- [10] WANG S, YAO Z, CHEN L, et al. Preclinical assessment of IL-1 $\beta$  primed human umbilical cord mesenchymal stem cells for tendon functional repair through TGF- $\beta$ /IL-10 signaling[J]. *Heliyon*, 2023, 9(11): e21411. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e21411.
- [11] LU J, SHEN S M, LING Q, et al. One repeated transplantation of allogeneic umbilical cord mesenchymal stromal cells in type 1 diabetes: an open parallel controlled clinical study[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 340. DOI: 10.1186/s13287-021-02417-3.
- [12] CAO Z, WANG D, JING L, et al. Allogenic umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells sustain long-term therapeutic efficacy compared with low-dose interleukin-2 in systemic lupus erythematosus[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2023, 12(7): 431-443. DOI: 10.1093/stcltm/szad032.
- [13] 赵文, 毕玉琳, 付旭阳, 等. 干细胞治疗肌萎缩侧索硬化症: 细胞来源、数量、修饰手段及给药途径[J]. *中国组织工程研究*, 2025, 29(19): 4083-4090. DOI: 10.12307/2025.054.  
ZHAO W, BI Y L, FU X Y, et al. Stem cell therapy for amyotrophic lateral sclerosis: cell source, number, modification, and administration route[J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2025, 29(19): 4083-4090. DOI: 10.12307/2025.054.
- [14] WANG L, HUANG S, LI S, et al. Efficacy and safety of umbilical cord mesenchymal stem cell therapy for rheumatoid arthritis patients: a prospective phase I/II study[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 4331-4340. DOI: 10.2147/DDDT.S225613.
- [15] 吴小佳, 陈锦阳, 庄盼, 等. 间充质干细胞治疗克罗恩病的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2023, 20(13): 54-57. DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2023.13.12.  
WU X J, CHEN J Y, ZHUANG P, et al. Research advances in the treatment of Crohn's disease with mesenchymal stem cells[J]. *China Med Her*, 2023, 20(13): 54-57. DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2023.13.12.
- [16] REBELATTO C L K, SENEGAGLIA A C, FRANCK C L, et al. Safety and long-term improvement of mesenchymal stromal cell infusion in critically COVID-19 patients: a randomized clinical trial[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 122. DOI: 10.1186/s13287-022-02796-1.
- [17] SHI L, YUAN X, YAO W, et al. Human mesenchymal stem cells treatment for severe COVID-19: 1-year follow-up results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *EBioMedicine*, 2022, 75: 103789. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103789.
- [18] TIAN D, SHIYA H, SATO M, et al. Rat lung transplantation model: modifications of the cuff technique[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(6): 407. DOI: 10.21037/atm.2020.02.46.
- [19] CANNISTRÀ M, RUGGIERO M, ZULLO A, et al. Hepatic ischemia reperfusion injury: a systematic review of literature and the role of current drugs and biomarkers[J]. *Int J Surg*, 2016, 33(Suppl 1): S57-S70. DOI: 10.1016/j.ijssu.2016.05.050.
- [20] KALTENMEIER C, YAZDANI H O, HANDU S, et al. The role of neutrophils as a driver in hepatic ischemia-reperfusion injury and cancer growth[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 887565. DOI: 10.3389/fimmu.2022.887565.
- [21] YANG K, GAO R, CHEN H, et al. Myocardial reperfusion injury exacerbation due to ALDH2 deficiency is mediated by neutrophil extracellular traps and prevented by leukotriene C4 inhibition[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(18): 1662-1680. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae205.
- [22] YAO J, ZHENG J, CAI J, et al. Extracellular vesicles derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate rat hepatic ischemia-reperfusion injury by suppressing oxidative stress and neutrophil inflammatory response[J]. *FASEB J*, 2019, 33(2): 1695-1710. DOI: 10.1096/fj.201800131RR.
- [23] OLIVEIRA T H C, MARQUES P E, PROOST P, et al. Neutrophils: a cornerstone of liver ischemia and reperfusion injury[J]. *Lab Invest*, 2018, 98(1): 51-62. DOI: 10.1038/labinvest.2017.90.
- [24] WANG G, JOEL M D M, YUAN J, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate inflammatory bowel disease by inhibiting ERK phosphorylation in neutrophils[J]. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(2): 603-616. DOI: 10.1007/s10787-019-00683-5.
- [25] AHN S Y, MAENG, KIM Y R, et al. In vivo monitoring of dynamic interaction between neutrophil and human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell in mouse liver during sepsis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 44. DOI: 10.1186/s13287-020-1559-4.
- [26] LI J, LI D, LIU X, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells reduce systemic inflammation and attenuate LPS-induced acute lung injury in rats[J]. *J Inflamm*, 2012, 9(1): 33. DOI: 10.1186/1476-9255-9-33.
- [27] ZHANG J, LI Q, ZOU Y R, et al. HMGB1-TLR4-IL-23-IL-17A axis accelerates renal ischemia-reperfusion injury via the recruitment and migration of neutrophils[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 94: 107433. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107433.
- [28] ZHU J, ZHOU J, FENG B, et al. MSCs alleviate LPS-induced acute lung injury by inhibiting the proinflammatory function of macrophages in mouse lung organoid-macrophage model[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 124. DOI: 10.1007/s00018-024-05150-1.

- [29] KURAWAKI S, NAKASHIMA A, ISHIUCHI N, et al. Mesenchymal stem cells pretreated with interferon-gamma attenuate renal fibrosis by enhancing regulatory T cell induction[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 10251. DOI: 10.1038/s41598-024-60928-4.
- [30] BERNARD O, JENY F, UZUNHAN Y, et al. Mesenchymal stem cells reduce hypoxia-induced apoptosis in alveolar epithelial cells by modulating HIF and ROS hypoxic signaling[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 314(3): L360-L371. DOI: 10.1152/ajplung.00153.2017.
- [31] BIRTWISTLE L, CHEN X M, POLLOCK C. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles to the rescue of renal injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6596. DOI: 10.3390/ijms22126596.
- [32] HE X, LI C, YIN H, et al. Mesenchymal stem cells inhibited the apoptosis of alveolar epithelial cells caused by ARDS through CXCL12/CXCR4 axis[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 9060-9070. DOI: 10.1080/21655979.2022.2052652.
- [33] KHATRI M, RICHARDSON L A, MEULIA T. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate influenza virus-induced acute lung injury in a pig model[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 17. DOI: 10.1186/s13287-018-0774-8.
- [34] 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[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 852: 68-76. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.01.022.
- [35] CHAKRABORTY A, WANG C, HODGSON-GARMS M, et al. Induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells reverse bleomycin-induced pulmonary fibrosis and related lung stiffness[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2024, 178: 117259. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117259.
- [36] CHACON-ALBERTY L, KANCHI R S, YE S, et al. Plasma protein biomarkers for primary graft dysfunction after lung transplantation: a single-center cohort analysis[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 16137. DOI: 10.1038/s41598-022-20085-y.
- [37] SCARAVILLI V, TURCONI G, COLOMBO S M, et al. Early serum biomarkers to characterise different phenotypes of primary graft dysfunction after lung transplantation: a systematic scoping review[J]. *ERJ Open Res*, 2024, 10(4): 00121-02024. DOI: 10.1183/23120541.00121-2024.
- [38] TIELEMANS B, VAN SLAMBROUCK J, ÖZSOY B, et al. Phenotyping of primary graft dysfunction after lung transplantation by in-depth biomarker analysis[J]. *ERJ Open Res*, 2024, 10(4): 00439-02024. DOI: 10.1183/23120541.00439-2024.
- [39] YU W, LV Y, XUAN R, et al. Human placental mesenchymal stem cells transplantation repairs the alveolar epithelial barrier to alleviate lipopolysaccharides-induced acute lung injury[J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 229: 116547. DOI: 10.1016/j.bcp.2024.116547.

(收稿日期: 2024-08-25)

(本文编辑: 方引超 吴秋玲)