

干细胞用于脓毒症治疗的研究进展

陈婷, 陈林林, 陈兆, 张俊平, 王彦

Research progress on stem cells in the treatment of sepsis

CHEN Ting, CHEN Linlin, CHEN Zhao, ZHANG Junping, WANG Yan

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202509039>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

脓毒症治疗的研究进展

Progress on the treatment of sepsis

药学实践与服务. 2024, 42(11): 457-460, 502 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202405059](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202405059)

Keap1-Nrf2通路在炎症疾病中的研究进展

Research progresses on Keap1-Nrf2 pathway in inflammatory diseases

药学实践与服务. 2025, 43(3): 97-108, 116 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202405013](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202405013)

负载骨髓间充质干细胞/白藜芦醇脂质体的水凝胶支架治疗创伤性脑损伤的研究

Hydrogel scaffolds loaded with bone marrow mesenchymal stem cells/resveratrol liposomes for traumatic brain injury treatment

药学实践与服务. 2025, 43(2): 67-74 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202406034](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202406034)

新斯的明与山莨菪碱联合应用对肺型氧中毒的保护作用及其机制的研究

Protective effect and mechanisms of neostigmine in combination with anisodamine against pulmonary oxygen toxicity

药学实践与服务. 2024, 42(10): 433-438, 444 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202310049](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202310049)

雷公藤甲素对大鼠脑缺血再灌注损伤的影响及机制研究

Effects and mechanism of triptolide on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats

药学实践与服务. 2025, 43(7): 339-343, 361 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202311021](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202311021)

中药苦参的研究进展

Research progress on *Sophora Flavescens* of traditional Chinese medicine

药学实践与服务. 2025, 43(4): 156-162 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202406053](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202406053)



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 综述 ·

干细胞用于脓毒症治疗的研究进展

陈 婷¹, 陈林林^{2a}, 陈 兆^{2b}, 张俊平^{2b}, 王 彦^{1,2b,3} (1. 福建中医药大学药学院, 福建 福州 350122; 2. 海军军医大学: a. 麻醉系, b. 药理学系, 上海 200433; 3. 真菌感染性疾病教育部医药基础研究创新中心, 上海 200433)

[摘要] 目前对于脓毒症的治疗多以非特异性治疗为主, 因此迫切需要新的治疗策略。干细胞因其独特的生物学特性, 已成为多种疾病治疗的研究热点。近年研究表明, 干细胞可通过降低宿主细菌负荷、调控炎症稳态、改善多器官功能障碍等多种途径, 提高脓症患者生存率; 其衍生物外泌体也能缓解脓症患者体内失衡的免疫反应。本文综述了干细胞治疗脓毒症的最新研究进展。

[关键词] 脓毒症; 干细胞; 免疫反应; 炎症

[文章编号] 2097-2024(2026)02-0059-06

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202509039

Research progress on stem cells in the treatment of sepsis

CHEN Ting¹, CHEN Linlin^{2a}, CHEN Zhao^{2b}, ZHANG Junping^{2b}, WANG Yan^{1,2b,3} (1. School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China; 2a. School of Anesthesiology, 2b. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 3. Innovation Center for Medical Basic Research on Fungal Infectious Diseases, Ministry of Education, Shanghai 200433, China)

[Abstract] At present, the treatment of sepsis depends largely on non-specific methods, highlighting an urgent need for novel therapeutic strategies. Stem cells have garnered significant attention in the treatment of various diseases due to their unique biological properties. Stem cells enhance sepsis survival through mechanisms such as reducing bacterial burden, modulating inflammation, and ameliorating organ dysfunction. Recent studies have shown that stem cells can increase the survival rate of sepsis patients through multiple pathways such as reducing the bacterial load of the host, regulating inflammatory homeostasis, and improving multi-organ dysfunction. Their derivatives, exosomes, can also alleviate the imbalanced immune response in sepsis patients. Recent advances in stem cell-based therapies for sepsis were summarized in this paper.

[Key words] sepsis; stem cells ; immune response; inflammation

脓毒症(sepsis)是由微生物感染引发的宿主免疫反应失调, 可导致休克、多器官功能障碍进而危及生命^[1]。流行病学调查显示, 脓毒症的死亡率约40%, 全球每年约530万人死于脓毒症, 占有医院内死亡人数的近1/2, 其发病率和死亡率之高, 严重威胁人类健康和生命^[2-3]。目前临床对脓毒症的治疗仍然以非特异性治疗为主, 早期应用广谱抗生素, 晚期采用器官功能支持疗法, 但因缺乏特异性且疗效不佳, 因此探索新的治疗手段迫在眉睫。

干细胞(stem cells)是一类具有自我更新和多向分化潜能的细胞, 在特定条件下可分化为多种特定类型的细胞, 如血液细胞、神经细胞、成骨细胞

等, 在再生医学领域展现出巨大潜力。干细胞治疗作为新型的治疗手段, 在心脑血管疾病^[4-5]、肝脏疾病^[6]及肺部疾病^[7]等领域展现出显著的治疗潜力, 已进入临床试验阶段。目前大部分研究将干细胞的治疗作用归因于间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs), 但造血干细胞(stem cells, HSCs)及干细胞衍生物细胞外囊泡(extracellular vesicle, EV)也表现出免疫调节等重要功能, 具有临床应用前景。有研究表明, 干细胞能影响脓毒症的病理进程, 减轻脓毒症的严重程度^[8]。本文综述干细胞的生物学特性及其治疗脓毒症的最新研究进展, 以为脓毒症的干细胞治疗提供参考。

1 干细胞的生物学特性

1.1 自我更新

自我更新是干细胞通过分裂维持自身群体稳定性的过程, 是其在再生医学应用中不可或缺的关键

[基金项目] 上海市“科技创新行动计划”生物医药科技支撑专项(20S11902900)

[作者简介] 陈 婷, 硕士研究生, Email: t_chen00@163.com

[通信作者] 王 彦, 教授, 博士生导师, 研究方向: 抗感染与抗炎药物药理学, Email: wangyancn@smmu.edu.cn

键特性,该过程依赖于干细胞对细胞周期的精确调控及其多能性的维持。自我更新过程涉及 Wnt、Notch 和 PI3K/Akt 等多种信号通路,这些通路通过调节细胞周期和分化相关基因的表达来影响干细胞的命运^[9]。此外,表观遗传修饰在调控干细胞自我更新和定向分化中也发挥重要作用^[10]。

1.2 多向分化

干细胞具有多向分化潜能,可在特定条件下分化成多种类型的细胞,执行不同的功能。根据分化能力可划分为全能干细胞(totipotent stem cells, TSCs)、多能干细胞(pluripotent stem cells, PSCs)、成体干细胞(adult stem cells, ASCs)和单能干细胞(unipotent stem cells, USCs)。TSCs 可分化成个体的所有细胞类型,形成一个完整的个体;PSCs 可以分化成构成个体的所有细胞类型,但无法发育为完整个体,在合适的条件下,PSCs 可分化成外胚层(表皮细胞、视网膜细胞)、中胚层(血管内皮细胞、成骨细胞)和内胚层(肝细胞、肺泡细胞和血细胞)的细胞;ASCs 可以分化成多种细胞类型,但不能分化成构成个体的所有细胞类型(如 HSCs 分化成造血系统的所有细胞类型);USCs 只能分化成终末细胞(如骨骼肌干细胞只能分化成横纹肌细胞)。这一特性为组织修复、疾病治疗及器官再生奠定了重要基础^[11]。

1.3 归巢能力

干细胞归巢是指循环系统中的干细胞定向迁移至靶组织并定植的过程。这一过程类似于炎症部位白细胞的募集反应,体现了干细胞及祖细胞向受损组织迁移并参与修复的能力^[12]。

当组织遭遇损伤时,机体通过分泌多种生长因子、趋化因子和黏附分子,如多效素(pleiotrophin)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)、血管细胞黏附分子-1(vascular cellular adhesion molecule-1, VCAM-1)、整合素(integrin)等,诱导干细胞向损伤的组织部位定向迁移并定植^[13]。由此可见,干细胞归巢能力在维持造血稳态、提升移植疗效以及调控病理状态下细胞迁移方面均具有重要意义。

1.4 低免疫原性

低免疫原性是指细胞或分子激活宿主适应性免疫反应(包括体液免疫与细胞免疫)的能力较弱。该特性意味着干细胞移植后不易被宿主免疫系统识别并清除,显著降低免疫排斥反应风险。

研究表明,干细胞表面缺乏主要组织相容性复合体 II 类分子(major histocompatibility complex-II, MHC-II)及共刺激分子的表达,导致其难以被宿主免疫系统识别并清除^[14]。此外,干细胞还可以通过分泌多种免疫调节因子,如转化生长因子- β (transforming growth factor β , TGF- β)和前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2),进一步抑制免疫细胞活化,从而有效降低适应性免疫反应^[15]。

1.5 免疫调节

免疫调节是机体维持免疫稳态的核心机制,其本质在于协调免疫应答与免疫耐受状态之间的动态平衡。该过程通过机体精确调控,确保免疫系统既能高效清除病原体及异常细胞,又可避免因过度激活导致自身组织损伤或慢性炎症^[16]。

干细胞通过下调促炎因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和上调抗炎因子如 IL-10、PGE2、TGF- β 等的表达,减轻机体过度炎症反应和免疫细胞的过度活化^[14]。此外,干细胞通过外泌体(exosomes, Exo)及细胞间直接接触等方式,调节 T 细胞、B 细胞、树突状细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞等免疫细胞的增殖、分化、凋亡及抗原递呈能力,最终协同维持机体免疫稳态(见图 1)^[15]。

1.6 旁分泌效应

旁分泌效应(paracrine effect)指干细胞通过分泌生物活性分子(如细胞因子、生长因子、Exo 等),以非接触方式调控邻近细胞功能,从而促进组织修复或介导免疫调节的重要生物学过程。相关研究表明,人胎盘干细胞可分泌多种生物活性分子,如 VEGF、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)等,通过激活内皮细胞迁移与增殖,加速烧伤创面的血管新生,最终促进伤口愈合^[17-18]。

1.7 抗微生物作用

干细胞表面表达多种模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs),包括 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)、核苷酸结合寡聚结构域样受体 2(nucleotide binding oligomeric domain like receptor 2, NOD2)等,此类受体可特异性识别病原体相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMPs),通过触发炎症细胞因子和抗菌肽等效应分子的释放,直接或间接介导抗微生物免疫应答^[18]。

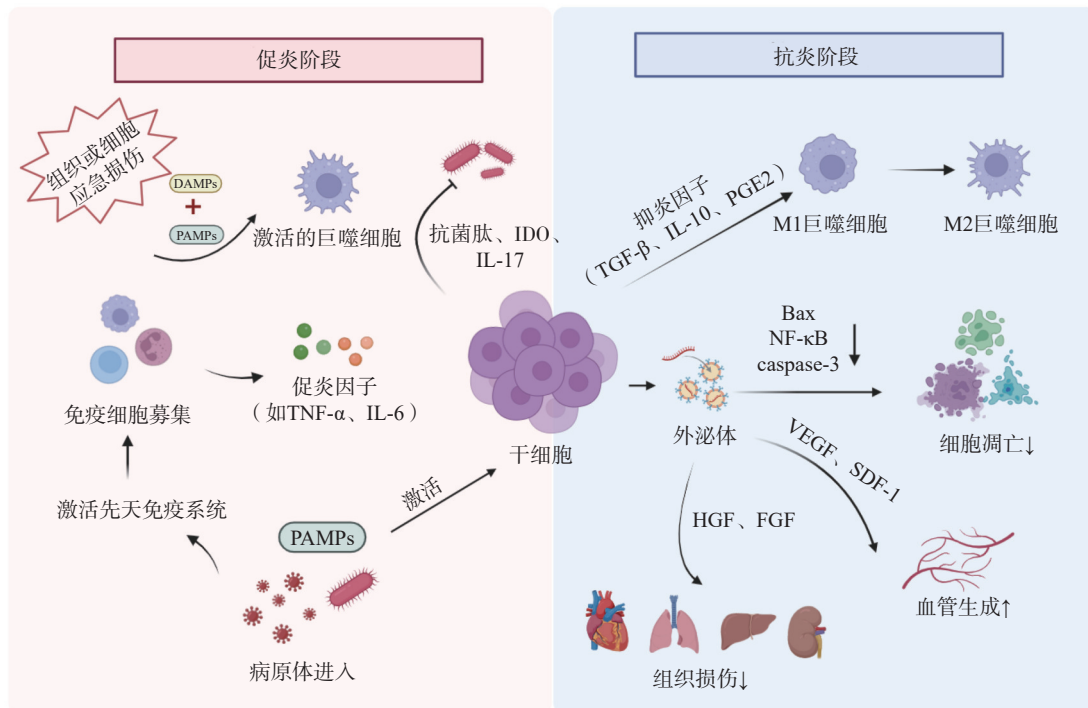


图 1 干细胞治疗脓毒症的作用机制示意图

注: Bax: Bcl-2 相关 X 蛋白; caspase-3: 半胱天冬酶-3; DAMPs: 损伤相关分子模式; FGF: 成纤维细胞生长因子; HGF: 肝细胞生长因子; IDO: 吡啶胺 2,3-双加氧酶; IL-6: 白细胞介素-6; NF-κB: 核因子 κB; PAMPs: 病原体相关分子模式; PGE2: 前列腺素 E2; SDF-1: 基质细胞衍生因子-1; TGF-β: 转化生长因子-β; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; VEGF: 血管内皮生长因子。

2 干细胞在脓毒症中的作用

2.1 缓解炎症和免疫调节作用

炎症稳态失衡贯穿脓毒症发生发展的全过程。机体的免疫活化有利于清除入侵病原体,但持续的炎症反应则会导致组织损伤,过度的炎症反应更可能诱发机体的免疫功能紊乱。

宿主对侵袭性病原体的急性应答可诱导巨噬细胞吞噬病原体,并触发一系列促炎细胞因子如 TNF-α、IL-6、IL-1β、干扰素 γ(interferon-γ, IFN-γ)、高迁移率族蛋白 B1(high mobility group protein B1, HMGB1)等的大量分泌,进而引起细胞因子风暴及先天免疫系统的过度激活。Shen 等^[19]研究发现,脂肪干细胞(adipose derived stem cells, ADSCs)外泌体可通过降低盲肠结扎穿刺(cecal ligation and puncture, CLP)脓毒症模型小鼠血清中 TNF-α 和 IL-1β 的水平,显著减轻全身炎症反应;同时通过清除活性氧(reactive oxygen species, ROS)抑制氧化应激损伤,从而缓解脓毒症相关急性肺损伤。Sato 等^[20]研究表明,人羊水干细胞具有 MSCs 特性,在预防性治疗中,通过与腹腔巨噬细胞聚集体相互作用,下调脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的新生大鼠内毒素血症模型血清 TNF-α、IFN-γ 等促炎因子水平,显著提高存活率。此外, Khosrojerdi

等^[21]研究表明, MSC 衍生外泌体(MSC-derived exosomes, MSC-Exo)联合亚胺培南可显著提升 CLP 小鼠脾及肠系膜淋巴结中调节性 T(Treg)细胞的比例和数量,通过扩增 Treg 细胞抑制过度炎症,重建免疫稳态,最终改善脓毒症免疫缺陷状态。

2.2 抑制细胞凋亡

在脓毒症的病理过程中,细胞凋亡是免疫抑制的驱动因素。该过程涉及多种关键免疫细胞的功能耗竭与异常死亡,如 T 细胞耗竭、淋巴细胞亚群凋亡及树突状细胞数量锐减,共同导致免疫耐受。干细胞疗法可通过调节 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)蛋白家族平衡、线粒体功能、内质网应激及炎症信号通路多维度调控细胞凋亡途径,成为干预脓毒症的新策略^[22]。

Bcl-2 作为经典抗凋亡蛋白,与促凋亡成员 Bax(Bcl-2 associated X protein, Bax)共同构成 Bcl-2 蛋白家族的核心调控模块。该家族通过调控线粒体外膜通透化,介导细胞色素 C 释放并激活下游半胱天冬酶-3(caspase-3),从而启动程序性死亡通路。其中半胱天冬酶-3 的高效活化是细胞不可逆凋亡的关键执行节点。Akhondzadeh 等^[23]研究证实,在 CLP 诱导的脓毒症大鼠模型中,海马体神经元损伤与记忆检索功能障碍显著相关,而脂肪来源

的 MSCs 干预可显著降低右侧海马体组织中半胱天冬酶-3 表达水平,并下调 Bax/Bcl-2 比值,有效缓解脓毒症相关的海马体病理损伤,提示 MSCs 具有一定神经保护潜力。

2.3 改善内皮功能障碍

内皮细胞(endothelial cells, ECs)作为血管及淋巴管内皮层的广泛分布结构,对维持血管稳态、调控炎症反应和保障屏障完整性至关重要。脓毒症可诱导内皮功能障碍和血管反应失调,驱动全身性微循环衰竭,最终进展为多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)。

Laddha 等^[24]研究表明, MSCs 能够通过外泌体的旁分泌作用递送 VEGF、FGF、HGF 等生长因子,直接激活内皮细胞增殖和迁移,提升缺血组织的毛细血管密度。Córdor 等^[25]研究发现,人沃顿果冻来源的 MSCs(wharton jelly-derived MSCs, WJ-MSCs)可显著提高 CLP 脓毒症模型大鼠 VEGF 表达水平,提示 WJ-MSCs 可能通过改善 CLP 大鼠的内皮功能障碍缓解脓毒症病理进程。

2.4 促进病原体清除

脓毒症的核心病理过程表现为炎症与免疫的动态失衡,而病原微生物的持续存在是驱动这一恶性循环的关键因素。入侵病原体能够释放 PAMPs,如 LPS、脂磷壁酸等被宿主 PRRs 识别,通过激活核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)等关键信号通路触发炎症级联反应,导致全身性炎症反应^[22]。

干细胞治疗可显著降低脓毒症小鼠血液及组织器官中的病原体负荷。Jerkic 等^[26]研究表明,啮齿动物 PSCs 定向分化产生的胚胎源性“腹膜样”巨噬细胞能有效清除脓毒症小鼠肝、脾和肺部的细菌,进而降低脓毒症的严重程度,提高脓毒症小鼠存活率。此外, MSCs 可通过分泌抗菌肽、吲哚胺 2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)、IL-17 等物质直接或间接杀灭病原体^[27],同时增强免疫细胞对病原体的杀伤能力,进而降低宿主菌量,减轻脓毒症症状,最终缓解脓毒症病理进展^[28]。

2.5 减轻组织损伤和多器官功能障碍

脓毒症病理机制之一是宿主对病原体感染的免疫反应失调,最终引发 MODS。PAMPs 通过 PRRs 激活免疫细胞,触发由 NF- κ B 等信号通路介导的炎症级联反应,促使 TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子过量释放,形成“炎症因子风暴”。血液中大量的炎症细胞因子促使炎症扩散以及免疫细胞过度激活,介导组织损伤;同时通过诱导线粒体功能障碍加剧多器官功能衰竭^[22]。

心肌抑制是指在严重感染、创伤等病理状态下,心脏收缩和舒张的功能障碍,是脓毒症最常见的并发症之一,其本质是炎症介导的心肌细胞损伤。Wu 等^[29]研究表明,在 LPS 诱导的内毒素血症小鼠模型中, MSCs 可显著降低血清及心肌组织中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎因子水平,有效改善心功能指标。值得注意的是, LPS 刺激后小鼠射血分数(ejection fraction, EF)显著降低,而 MSCs 治疗可逆转此病理改变并恢复 EF 至生理水平。肝功能障碍同样高发于脓毒症患者(39.9%),其中 8.5% 进展为急性肝衰竭。Miao 等^[30]研究表明,骨髓 MSCs(bone marrow MSCs, BM-MSCs)可通过分泌 PGE2 激活肝巨噬细胞,促使后者释放抗炎因子 IL-10,进而抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor family protein 3, NLRP3)炎性小体组装与活化,改善 LPS 刺激后脓毒症小鼠的肝功能。

3 干细胞用于临床脓毒症治疗的进展

3.1 MSCs 用于临床脓毒症的治疗

MSCs 最初从骨髓分离,现也可从脂肪、脐带、胎盘等组织获取。不同来源 MSCs 各有特点:脂肪组织来源的 MSCs 获取相对便捷,细胞产量较高^[31];而脐带、胎盘等围产期组织来源的 MSCs 通常增殖能力更强。MSCs 可通过静脉、腹腔、肺部途径有效递送,给药途径对治疗效果起重要作用。MSCs 在脓毒症动物模型中具有调节免疫、促进病原体清除、恢复器官功能和降低死亡率等治疗潜力。MSCs 治疗作为一种潜在的脓毒症新疗法,可通过同种异体疗法发挥其相对免疫优势,从而达到缓解和治疗脓毒症的目的。

Alp 等^[32]开展的临床研究纳入了 10 例脓毒症患者,证实静脉输注脂肪来源的 MSCs(剂量为 1×10^6 细胞/kg)可显著提高早期脓毒症患者的生存率。He 等^[33]报告的 I 期剂量递增试验($n=15$,随访 18 个月)显示,脐带来源的人 MSCs(human MSCs, hMSCs)静脉输注后,脓毒症患者第 8 天炎症标志物(IL-6、IL-8、TNF- α)水平下降,但未观察到明显的剂量效应(ChiCTR-TRC-14005094)。另一项纳入 32 名健康受试者的 I 期临床试验表明,静脉输注高剂量(4×10^9 细胞/kg)同种异体脂肪 MSCs 后,人类内毒素血症模型中抗炎因子 IL-10、TGF- β 的释放增加(NCT02328612)。此外,一项 II 期随机对照研究纳入 66 例严重感染性休克患者,以评估异源 MSCs 对脓毒症患者死亡率及器官衰竭的影响

(NCT02883803), 该研究有望为 MSCs 用于脓毒症患者的治疗提供试验依据。

3.2 HSCs 用于临床脓毒症的治疗

HSCs 移植(HSCs transplant, HSCT)是最常见的器官移植类型。Hamilton 等^[34]的回顾性研究分析提示,接受 HSCT 的患者相较于未接受移植的患者发生菌血症时死亡率较低。然而,接受 HSCT 患者本身处于免疫抑制状态,是脓毒症的高危人群,且一旦发生脓毒症往往预后不良^[35],因此该发现更加凸显了 HSCT 在脓毒症中的治疗潜力。

3.3 干细胞衍生疗法

EV 根据其直径分为 Exo、微泡和凋亡小体,可来自干细胞。MSC-Exo 是一种无细胞疗法,它直接利用细胞分泌的生物活性成分来发挥治疗作用,既能规避细胞移植的风险,又具有良好的组织穿透性。相较于传统细胞疗法, MSC-Exo 不需要冷冻保护剂,具有低免疫原性、低毒性、在血液中相对稳定等优点^[36]。现有证据表明, MSCs 的部分治疗效应可能由 MSC-Exo 介导^[37-39]。一项正在进行的临床试验(NCT04850469)纳入了某院 2 年内所有因严重感染入院的儿童,评估 MSC-Exo 在重症感染儿童中的应用和治疗效果,该研究有望为 MSC-Exo 用于重症感染儿童的治疗提供试验依据。

4 结语与展望

脓毒症是由感染引发的全身性反应失调,进而导致多器官功能障碍,临床上属于急危重症。其病理核心包括炎症风暴(促炎因子如 TNF- α 、IL-6 等的过度释放)、免疫紊乱(抗炎与促炎反应失衡)、微循环障碍及多器官损伤等多个环节。发病过程始于病原体过度激活免疫细胞,进而触发失控的炎症级联反应,最终导致组织缺氧、细胞凋亡和器官功能障碍^[22]。

干细胞疗法作为再生医学的重要分支,近年来在多种疾病的治疗中展现出巨大潜力,其在脓毒症治疗中的应用同样具有广阔的前景。干细胞凭借其抗菌与抗炎活性,能够直接清除病原体并调节由微生物感染引发的早期炎症反应。同时,干细胞作为有效的免疫调节剂,可以通过抑制过度的炎症或防止免疫抑制,帮助机体恢复免疫稳态。此外,干细胞具有归巢与分布能力,可实现对炎症和损伤部位的靶向治疗,有助于发挥全身性治疗效应。在脓毒症后期,宿主常出现免疫抑制,进而导致 MODS,此时干细胞的器官保护作用显得尤为重要。综上所述,干细胞在脓毒症的辅助治疗中展现出明确的

转化价值与临床潜力^[8]。

目前,干细胞的临床研究已取得初步进展。多项 I/II 期临床试验表明,静脉输注 MSCs 可以降低脓症患者体内 IL-6、IL-8、TNF- α 的水平,促进 IL-10、TGF- β 的释放,并提高早期脓毒症患者的生存率^[32-33, 40]。然而,干细胞的临床应用仍面临诸多挑战。干细胞在脓毒症微环境中的分化行为、旁分泌因子互作等机制尚未明确;尽管目前未见干细胞治疗相关的严重不良反应,但潜在风险(如血栓形成)仍然需要警惕。此外,干细胞制备成本较高、保存技术复杂,最佳给药剂量与浓度、注射时间可能在不同研究中存在差异,冷冻的 MSCs 相较于新鲜 MSCs 免疫调节的功能可能减弱等问题仍有待进一步研究解决^[41]。未来研究尚需深入探讨干细胞的最佳来源、最佳给药方案、标准化制备及长期安全性等,以推动干细胞治疗在脓毒症精准医疗方面的应用^[42]。

【参考文献】

- [1] SHANKAR-HARI M, PHILLIPS G S, LEVY M L, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock(sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 775-787.
- [2] GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050[J]. *Lancet*, 2024, 404(10459): 1199-1226.
- [3] RUDD K E, JOHNSON S C, AGESA K M, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10219): 200-211.
- [4] TSAI I T, SUN C K. Stem cell therapy against ischemic heart disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(7): 3778.
- [5] HOUKIN K, OSANAI T, UCHIYAMA S, et al. Allogeneic stem cell therapy for acute ischemic stroke: the phase 2/3 TREASURE randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2024, 81(2): 154-162.
- [6] SHI L, ZHANG Z Y, MEI S, et al. Dose-escalation studies of mesenchymal stromal cell therapy for decompensated liver cirrhosis: phase Ia/Ib results and immune modulation insights[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 238.
- [7] WANG Y J, MENG Z L, LIU M, et al. Autologous transplantation of P63(+)lung progenitor cells for chronic obstructive pulmonary disease therapy[J]. *Sci Transl Med*, 2024, 16(734): ea-di3360.
- [8] DANIEL M, BEDOUI Y, VAGNER D, et al. Pathophysiology of sepsis and genesis of septic shock: the critical role of mesenchymal stem cells(MSCs)[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 9274.
- [9] CHEN G F, GUO Y E, LI C, et al. Small molecules that promote self-renewal of stem cells and somatic cell reprogramming[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2020, 16(3): 511-523.

- [10] 韩伟钰, 赵永超, 赵然尊. mRNA m6A 甲基化修饰对干细胞生物学特性的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(10): 1584-1592.
- [11] TIAN Z Y, YU T, LIU J, et al. Introduction to stem cells[J]. Prog Mol Biol Transl, 2023, (199): 3-32.
- [12] LIESVELD J L, SHARMA N, ALJITAWI O S. Stem cell homing: from physiology to therapeutics[J]. Stem Cells, 2020, 38(10): 1241-1253.
- [13] ALI F, TARESH S, AL-NUZAILY M, et al. Stem cells differentiation and probing their therapeutic applications in hematological disorders: a critical review[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(20): 4390-4400.
- [14] KESHAVARZ SHAHBAZ S, MANSOURABADI A H, JAFARI D. Genetically engineered mesenchymal stromal cells as a new trend for treatment of severe acute graft-versus-host disease[J]. Clin Exp Immunol, 2022, 208(1): 12-24.
- [15] XIA L J, ZHANG C L, LV N Y, et al. AdMSC-derived exosomes alleviate acute lung injury via transferring mitochondrial component to improve homeostasis of alveolar macrophages[J]. Theranostics, 2022, 12(6): 2928-2947.
- [16] WEN F L, YANG G K, YU S H, et al. Mesenchymal stem cell therapy for liver transplantation: clinical progress and immunomodulatory properties[J]. Stem Cell Res Ther, 2024, 15(1): 320.
- [17] KIM J H, GREEN D S, JU Y M, et al. Identification and characterization of stem cell secretome-based recombinant proteins for wound healing applications[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2022, 10: 954682.
- [18] AQDAS M, SINGH S, AMIR M, et al. Cumulative signaling through NOD-2 and TLR-4 eliminates the *Mycobacterium tuberculosis* concealed inside the mesenchymal stem cells[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 669168.
- [19] SHEN K, WANG X J, WANG Y W, et al. MiR-125b-5p in adipose derived stem cells exosome alleviates pulmonary microvascular endothelial cells ferroptosis via Keap1/Nrf2/GPX4 in sepsis lung injury[J]. Redox Biol, 2023, 62: 102655.
- [20] SATO Y, OCHIAI D, ABE Y, et al. Prophylactic therapy with human amniotic fluid stem cells improved survival in a rat model of lipopolysaccharide-induced neonatal sepsis through immunomodulation via aggregates with peritoneal macrophages[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 300.
- [21] KHOSROJERDI A, SOUDI S, HOSSEINI A Z, et al. The combination of mesenchymal stem cell- and hepatocyte-derived exosomes, along with imipenem, ameliorates inflammatory responses and liver damage in a sepsis mouse model[J]. Life Sci, 2023, 326: 121813.
- [22] SRDIĆ T, ĐURAŠEVIĆ S, LAKIĆ I, et al. From molecular mechanisms to clinical therapy: understanding sepsis-induced multiple organ dysfunction[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(14): 7770.
- [23] AKHONDZADEH F, KADKHODAEI M, SEIFI B, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells and conditioned medium attenuate the memory retrieval impairment during sepsis in rats[J]. Mol Neurobiol, 2020, 57(9): 3633-3645.
- [24] LADDHA A P, KULKARNI Y A. VEGF and FGF-2: Promising targets for the treatment of respiratory disorders[J]. Respir Med, 2019, 156: 33-46.
- [25] CÓNDOR J M, RODRIGUES C E, DE SOUSA MOREIRA R, et al. Treatment with human Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells attenuates sepsis-induced kidney injury, liver injury, and endothelial dysfunction[J]. Stem Cells Transl Med, 2016, 5(8): 1048-1057.
- [26] JERKIC M, LITVACK M L, GAGNON S, et al. Embryonic-derived myb (-) macrophages enhance bacterial clearance and improve survival in rat sepsis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(6): 3190.
- [27] LUO C J, LUO F, CHE L, et al. Mesenchymal stem cells protect against sepsis-associated acute kidney injury by inducing Gal-9/Tim-3 to remodel immune homeostasis[J]. Ren Fail, 2023, 45(1): 2187229.
- [28] JERKIC M, GAGNON S, RABANI R, et al. Human umbilical cord mesenchymal stromal cells attenuate systemic sepsis in part by enhancing peritoneal macrophage bacterial killing via heme oxygenase-1 induction in rats[J]. Anesthesiology, 2020, 132(1): 140-154.
- [29] WU Y F, ZHOU J, BI L Q, et al. Effects of bone marrow mesenchymal stem cells on the cardiac function and immune system of mice with endotoxemia[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(6): 5317-5325.
- [30] MIAO C M, JIANG X W, HE K, et al. Bone marrow stromal cells attenuate LPS-induced mouse acute liver injury via the prostaglandin E 2-dependent repression of the NLRP3 inflammasome in Kupffer cells[J]. Immunol Lett, 2016, 179: 102-113.
- [31] SATILMIS B, CICEK G S, CICEK E, et al. Adipose-derived stem cells in the treatment of hepatobiliary diseases and sepsis[J]. World J Clin Cases, 2022, 10(14): 4348-4356.
- [32] ALP E, GONEN Z B, GUNDOGAN K, et al. The effect of mesenchymal stromal cells on the mortality of patients with sepsis and septic shock: a promising therapy[J]. Emerg Med Int, 2022, 2022: 9222379.
- [33] HE X, AI S M, GUO W, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of severe sepsis: a phase 1 clinical trial[J]. Transl Res, 2018, 199: 52-61.
- [34] HAMILTON F, EVANS R, GHAZAL P, et al. Patients with transplantation have reduced mortality in bacteraemia: analysis of data from a randomised trial[J]. J Infect, 2022, 85(1): 17-23.
- [35] WU Y J, LIU H X, ZHU X L, et al. Predicting short-term and long-term mortalities from sepsis in patients who receive allogeneic haematopoietic stem cell transplantation[J]. Br J Haematol, 2023, 202(2): 344-355.
- [36] AGHAYAN A H, MIRAZIMI Y, FATEH K, et al. Therapeutic effects of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in sepsis: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies[J]. Stem Cell Rev Rep, 2024, 20(6): 1480-1500.
- [37] HOMMA K, BAZHANOV N, HASHIMOTO K, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes for treatment of sepsis[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1136964.
- [38] LI S F, HAN Y, LU M X, et al. Mesenchymal stem cell-exosome-mediated matrix metalloproteinase 1 participates in oral leukoplakia and carcinogenesis by inducing angiogenesis[J]. J Oral Pathology Medicine, 2022, 51(7): 638-648.
- [39] HAO X Y, GUO Y, WANG R, et al. Exosomes from adipose-derived mesenchymal stem cells promote survival of fat grafts by regulating macrophage polarization via let-7c[J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2021, 53(4): 501-510.

- cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(9): 541-557.
- [10] MALEHMIR M, PFISTER D, GALLAGE S, et al. Platelet GPIIb/IIIa is a mediator and potential interventional target for NASH and subsequent liver cancer[J]. *Nat Med*, 2019, 25(4): 641-655.
- [11] CHEN K J, LIN S Z, ZHOU L, et al. Selective recruitment of regulatory T cell through CCR6-CCL20 in hepatocellular carcinoma fosters tumor progression and predicts poor prognosis[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e24671.
- [12] LANGHANS B, NISCHALKE H D, KRAMER B, et al. Role of regulatory T cells and checkpoint inhibition in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(12): 2055-2066.
- [13] CHEW V, TOW C, TEO M, et al. Inflammatory tumour microenvironment is associated with superior survival in hepatocellular carcinoma patients[J]. *J Hepatol*, 2010, 52(3): 370-379.
- [14] OURA K, MORISHITA A, TANI J, et al. Tumor immune microenvironment and immunosuppressive therapy in hepatocellular carcinoma: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5801.
- [15] KONG L Q, ZHU X D, XU H X, et al. The clinical significance of the CD163⁺ and CD68⁺ macrophages in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e59771.
- [16] VEGLIA F, PEREGO M, GABRILOVICH D. Myeloid-derived suppressor cells coming of age[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(2): 108-119.
- [17] KAPANADZE T, GAMREKELASHVILI J, MA C, et al. Regulation of accumulation and function of myeloid derived suppressor cells in different murine models of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(5): 1007-1013.
- [18] HOECHST B, VOIGTLAENDER T, ORMANDY L, et al. Myeloid derived suppressor cells inhibit natural killer cells in patients with hepatocellular carcinoma via the NKp30 receptor[J]. *Hepatology*, 2009, 50(3): 799-807.
- [19] COFFELT S B, WELLENSTEIN M D, de VISSER K E. Neutrophils in cancer: neutral no more[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(7): 431-446.
- [20] LIU K, WANG F S, XU R. Neutrophils in liver diseases: pathogenesis and therapeutic targets[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(1): 38-44.
- [21] CHEN L, GU J, QIAN Y, et al. Deletion of C-C motif chemokine ligand 5 worsens invariant natural killer T-Cell-mediated hepatitis via compensatory up-regulation of CXCR2-related chemokine activity[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2019, 7(3): 623-639.
- [22] SCHEINER B, KIRSTEIN M, POPP S, et al. Association of platelet count and mean platelet volume with overall survival in patients with cirrhosis and unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Cancer*, 2019, 8(3): 203-217.
- [23] POUJOL-ROBERT A, BOELLE P Y, CONTI F, et al. Aspirin may reduce liver fibrosis progression: Evidence from a multi-center retrospective study of recurrent hepatitis C after liver transplantation[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2014, 38(5): 570-576.
- [24] CARR B I, GUERRA V. Thrombocytosis and hepatocellular carcinoma[J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(6): 1790-1796.
- [25] MA C, FU Q, DIGGS L P, et al. Platelets control liver tumor growth through P2Y12-dependent CD40L release in NAFLD[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(9): 986-998.
- [26] MA H P, CHANG H L, BAMODU O A, et al. Collagen 1A1 (COL1A1) is a reliable biomarker and putative therapeutic target for hepatocellular carcinogenesis and metastasis[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(6):786.
- [27] MUSTONEN A M, SALVEN A, KARJA V, et al. Hyaluronan histochemistry-a potential new tool to assess the progress of liver disease from simple steatosis to hepatocellular carcinoma[J]. *Glycobiology*, 2019, 29(4): 298-306.
- [28] TANAKA Y, TATEISHI R, KOIKE K. Proteoglycans are attractive biomarkers and therapeutic targets in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10):3070.
- [29] YOU Y, ZHENG Q, DONG Y, et al. Higher matrix stiffness up-regulates osteopontin expression in hepatocellular carcinoma cells mediated by integrin beta1/GSK3beta/beta-catenin signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e134243.
- [30] SCHEAU C, BADARAU I A, COSTACHE R, et al. The role of matrix metalloproteinases in the epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma[J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2019, 2019: 9423907.
- [收稿日期] 2025-04-28 [修回日期] 2025-05-15
[本文编辑] 蔺淼

(上接第 64 页)

- [40] YANG S J, ZHANG K L, HOU J Y, et al. Protective properties of extracellular vesicles in sepsis models: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 262.
- [41] WANG D F, XU L G, LIU Y K, et al. Role of mesenchymal stem cells in sepsis and their therapeutic potential in sepsis-associated myopathy(review)[J]. *Int J Mol Med*, 2024, 54(5): 92.
- [42] KHOSROJERDI A, SOUDI S, HOSSEINI A Z, et al. Immunomodulatory and therapeutic effects of mesenchymal stem cells on organ dysfunction in sepsis[J]. *Shock*, 2021, 55(4): 423-440.
- [收稿日期] 2025-09-23 [修回日期] 2025-11-16
[本文编辑] 齐春会