



2021/4/7

間質幹細胞在臨床上用於 COVID-19 患者的基本原理

王振祥 博士編撰

冠狀病毒病 2019 (COVID-19) 通常與發燒和呼吸道症狀相關。它通常會發展為嚴重的呼吸窘迫和多器官衰竭，這會帶來很高的死亡率。老年患者或患有合併症的人患嚴重疾病的風險更大。炎症，肺水腫和免疫反應過度會導致缺氧，呼吸窘迫和肺部損傷。間質幹細胞 (MSC) 具有強大而廣泛的免疫調節活性。在多項研究表明，MSC 具有令人印象深刻的抑制肺損傷，減少炎症，抑制免疫反應和幫助清除肺泡液的能力。另外，MSC 產生具有抗菌作用並減輕疼痛的分子。通過靜脈內途徑給藥後，細胞直接轉移到大部分被隔離的肺中，這對於治療肺部疾病非常有用。MSC 的局部和靜脈內給藥的體內安全性已在多項人類臨床試驗中得到證實，包括對急性呼吸窘迫綜合徵 (ARDS) 的研究。最近，在正在進行的 COVID-19 疾病和其他病毒性呼吸道疾病中應用 MSC 已證明降低了患者的死亡率，並在某些情況下改善了長期肺功能。最近 MSC 有被提議作為治療 COVID-19 的一種治療選擇，以降低發病率和死亡率；此外，MSC 已是安全的，如果被證明對治療 COVID-19 有效，就可以減少對關鍵醫院資源的需求。持續發生的 COVID-19 疫情給全球造成了巨大的醫療保健和社會經濟負擔，人類迫切需要安全有效的治療方法。本該文獻總結了在治療患有 COVID-19 的患者中，間質幹細胞的科學原理以及對臨床研究的需求。

MSC 治療的運作機制

已知 MSC 通過幾種與急性肺損傷有關的機制起作用。

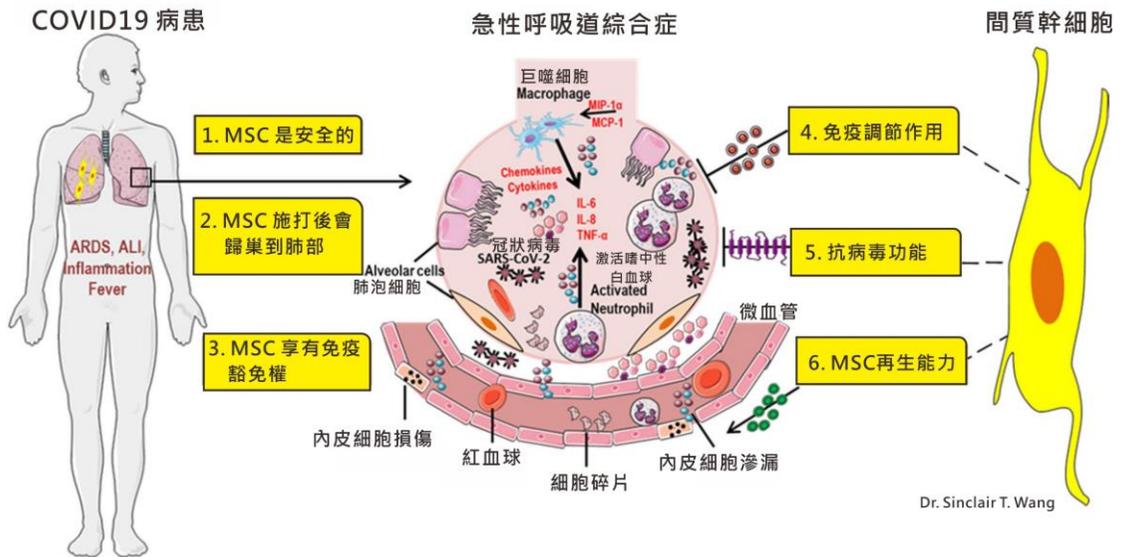
通過靜脈施打 MSC 時：

- MSC 會暫時滯留在肺中進行作用
- MSC 具有免疫逃避性
- MSC 具有免疫調節作用



MSC 治療作用的特異機制：

- 抗發炎
- 抗細菌感染
- 抗病毒感染
- 抑制肺纖維化
- 促進肺組織再生
- 受損細胞的抗凋亡
- 肺泡液清除
- 產生細胞外泌體



在重症患者的 COVID-19 受試者中進行 MSC 治療的原理。具有嚴重 COVID-19 的受試者可能會出現嚴重的炎症介導的並發症，如 ARDS。在這些受試者的肺部，巨噬細胞和嗜中性粒細胞等免疫細胞被激活，促炎性細胞因子 (IL-6, TNF- α) 被釋放，內皮細胞受到損傷。在這種情況下，MSC 可能具有潛在的優勢，因為它們具有 (I) 安全，(II) 肺部居住，(III) “享有免疫特權”，(IV) 免疫調節，(V) 抗菌和 (VI) 再生的優點。



MSC 治療的臨床試驗

Liang 及其同事報告了感染 COVID-19 的重症 65 歲女性的治療方法。2020 年 1 月 27 日，患者出現疲勞，發燒和咳嗽。兩天後她被送進醫院。最初接受抗病毒治療（洛匹那韋/利托那韋），吸入 IFN- γ ，奧司他韋和靜脈注射莫西沙星，血必淨，甲基潑尼松龍和免疫球蛋白治療。用無創機械呼吸機維持呼吸。幾天後，她被診斷出患有急性呼吸衰竭的重症 COVID-19 型，並被轉移到 ICU 進行呼吸機支持。最終，停用糖皮質激素和抗病毒療法，並在 1 週後靜脈內施用 50×10^6 個同種異體 MSC。沒有發現明顯的不良反應。初始治療後 3 和 6 天重複治療。輸注第三劑後兩天，她以正常的生命體徵和實驗室值以及陰性的咽拭子測試 COVID-19 抗原轉出 ICU。

Leng 及其同事報告了對 7 例 COVID-19 患者進行 MSC 靜脈給藥的類似改善，並注意到其功能預後得到改善並促進了恢復。入選的患者 COVID-19 呈陽性，其中一名表現為非常嚴重類型，四名表現為嚴重類型，另兩名患者則出現輕度疾病症狀。另外三名重症患者入選安慰劑對照。在 MSC 輸注之前，所有患者均表現出高燒，呼吸急促，低氧飽和度和肺炎。當症狀惡化時，患者靜脈接受 1×10^6 MSC / kg 體重，並密切隨訪 14 天。幾乎所有症狀都在 MSC 輸注後 2-4 天內消退，沒有任何不良影響。胸部 CT 檢查顯示肺炎浸潤明顯消退。在 MSC 輸注後一到兩週，大多數患者的 COVID-19 核酸檢測結果均為陰性。他們發現，MSC 可以顯著改善 7 例患者的功能結局，而未觀察到任何不良反應。MSC 輸注後改善的潛在機制似乎是強大的抗炎活性的結果。此類過程包括外周淋巴細胞數量增加，C 反應蛋白減少以及分泌過度激活的細胞因子的免疫細胞（CXCR3 + CD4 + T 細胞，CXCR3 + CD8 + T 細胞和 CXCR3 + NK 細胞）減少，另外一組 CD14 + CD11c + CD11bmid 調節樹突狀細胞（DC）的數量有增加。與安慰劑組相比，注入 MSC 的患者表現出 TNF- α 水平降低，同時 IL-10 濃度升高，提示細胞因子環境改善。RNA 測序表明，注入的 MSC 對 ACE2 和 TMPRSS2 呈陰性，這意味著 MSC 不受 COVID-19 感染。此外，《京都基因與基因組百科全書》（KEGG）分析表明，MSC 參與了抗病毒途徑。這些對重症感染 COVID-19 的患者的臨床研究結果表明，體內施用 MSC 可能是治療患有肺部疾病的患者（包括患有嚴重 ARDS 的老年患者）的安全有效方法。



最近，兩家商業公司發布了重症 COVID-19 患者 MSC 治療的初步結果的新聞稿。 Pluristem 宣布 7 名患者的 100% 生存，其中 66% 的患者改善了呼吸參數，沒有嚴重的不良反應的報導。 12 例 COVID-19 呼吸機依賴性 ARDS 患者的生存率為 83%，而未接受 MSC 治療的患者為 12%。這些初步結果令人鼓舞。

參考文獻

1. Rogers, C.J., Harman, R.J., Bunnell, B.A. *et al.* Rationale for the clinical use of adipose-derived mesenchymal stem cells for COVID-19 patients. *J Transl Med* **18**, 203 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02380-2>
2. Durand, N., Mallea, J. & Zubair, A.C. Insights into the use of mesenchymal stem cells in COVID-19 mediated acute respiratory failure. *npj Regen Med* **5**, 17 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41536-020-00105-z>