

急性肺损伤治疗的研究进展

沈陶冶，郭剑浩，王小娟^{*}，姜赛平^{*}(浙江大学医学院附属第一医院临床药学部，杭州 310003)

摘要：急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是临床常见的危重症，其严重阶段即为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)，死亡率高达30%~50%，严重威胁人们生命健康。即使患者幸存，肺功能被严重损害，生活质量亦被严重影响，给患者、家庭及社会造成较大的经济负担。ALI的病理机制复杂，其有效治疗是医学界一大难题。目前对ALI的治疗策略主要包括呼吸支持治疗、药物治疗、基因治疗、细胞移植等。本文就ALI的治疗研究进展进行简要综述。

关键词：急性肺损伤；药物治疗；基因治疗；细胞移植

中图分类号：R969.4 文献标志码：A 文章编号：1007-7693(2021)03-0366-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.03.020

引用本文：沈陶冶，郭剑浩，王小娟，等. 急性肺损伤治疗的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(3): 366-370.

Research Progress in the Treatment of Acute Lung Injury

SHEN Taoye, GUO Jianhao, WANG Xiaojuan^{*}, JIANG Saiping^{*}(Department of Clinical Pharmacy, The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China)

ABSTRACT: Acute lung injury(ALI) is a common clinical critical illness. Its exacerbation stage is acute respiratory distress syndrome(ARDS). The mortality rate is as high as 30%–50%, which seriously threatens people's life and health. Even if the patients survive, the function of lung is severely impaired, thus severely affecting the quality of the patients' life and causing a large economic burden on the patient, family and society. The complex pathological mechanisms of ALI make its effective treatment still a tremendous challenge clinically. Presently, the treatment strategies of ALI mainly include respiratory support therapy, drug therapy, gene therapy, cell transplantation and other means. A brief review of the research progress of ALI therapy is presented.

KEYWORDS: acute lung injury; drug therapy; gene therapy; cell transplantation

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是指由创伤、感染、有害气体吸入、休克等多种直接或间接因素所导致的以肺弥散功能障碍为特征的疾病。临床表现为顽固难治的低氧血症、肺泡及肺实质内高度水肿和逐渐加重的呼吸窘迫，如病情不及时控制，很可能进一步发展为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)，进而发展至多脏器衰竭，是临床常见的危重症，严重威胁人类健康^[1]。尽管随着科技的发展，新的治疗手段不断涌现，但ALI的病死率依然高达30%~50%^[2]。此外，ALI患者即使幸存，其肺功能被严重损害，生活质量亦被严重影响^[3]，给患者、家庭和社会带来了巨大的医疗和经济负担。

ALI发病机制复杂，病理过程主要包括以下3个阶段：①急性渗出期，肺部血管内皮细胞、I型肺泡上皮细胞受损，大量炎性细胞如中性粒细胞等在肺组织内弥散性浸润，肺内炎症因子过度释

放，促炎抗炎系统和氧化/抗氧化系统平衡失调，进而诱发炎症“瀑布”样级联反应，肺损伤加剧，微血管通透性增加，肺泡发生水肿，肺功能发生障碍；②肺组织修复重塑期，II型肺泡上皮细胞开始增殖分化，同时，肺间质成纤维细胞增殖；③慢性期，如组织过度地修复重塑，则进一步发展为肺纤维化^[4]。针对此病理特点，目前ALI的治疗策略主要包括机械通气等呼吸支持治疗、药物治疗、基因治疗、细胞移植等。本文就ALI的治疗研究进展做一简要综述。

1 呼吸支持治疗

ALI患者呼吸支持治疗主要包括机械通气和体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)技术^[5-6]。机械通气用于辅助或者替代患者自主呼吸，通过特殊的医疗设备和应用高浓度氧及正压通气来实现通气功能的支持及氧合的改善，是挽救呼吸衰竭患者的重要手段。通气模式

基金项目：浙江省医药卫生科技计划项目(2017KY345)；浙江省基础公益研究计划项目(LQ20H300003)

作者简介：沈陶冶，女，主管药师 Tel: 15957161451 E-mail: 32908328@qq.com *通信作者：王小娟，女，博士，主管药师 Tel: 15356153197 E-mail: xiaojuanwang1992@zju.edu.cn 姜赛平，男，博士，主任药师 Tel: 13857196312 E-mail: j5145@zju.edu.cn

包括间歇正压通气、持续气道内正压通气、间歇指令通气、辅助/控制通气、压力支持通气等，这几种呼吸模式几乎都与呼气末正压通气(positive end expiratory pressure, PEEP)联用以改善通气效果^[7]，但 PEEP 难以解决 ALI 肺内分流问题，且长期高浓度氧吸入治疗易导致氧中毒；同时，PEEP 治疗的胸腔正压不利于静脉回流和血流动力学的维持。此外，ALI 患者肺顺应性低，气道阻力高，PEEP 治疗易造成肺气压伤。ECMO 技术的出现使 ALI 的抢救成功率直线上升。ECMO 以体外循环系统为基本设备，将体内静脉血引流至体外，通过膜式氧合器对静脉血进行氧合后注回人体，在呼吸支持方面有其明显优越性：能够明显改善低氧血症，避开了机械通气所致的气道损伤且避免长期吸入高氧导致的氧中毒。因此，自 1971 年 Hill^[8]首次用 ECMO 成功救治 1 名呼吸衰竭患者以来，ECMO 技术在临床应用中获得了迅猛发展。当 ALI 患者肺功能严重受损，对常规治疗无效时，ECMO 可以承担气体交换任务，使肺处于休息状态，为患者的康复获得宝贵时间，但使用 ECMO 有明确和限定的适应证和禁忌证，使用过程中患者需全身抗凝，易出现出血、溶血、感染等并发症；同时，作为一项顶尖的生命支持技术，配备 ECMO 的医疗机构有限，昂贵的价格也给患者带来了巨大的经济负担。在临幊上，机械通气和 ECMO 等呼吸支持手段虽能在一定程度上帮助 ALI 患者的治疗，但仅是一种支持治疗手段以延长患者存活时间，为综合治疗赢得时间和机会，无法遏制 ALI 疾病的进展和恶化，也无法显著降低患者死亡率。

2 药物治疗

基于 ALI 病理过程选择相应的药物治疗作为一种重要手段，近年来取得了一定进展。目前，治疗 ALI 的药物主要包括糖皮质激素、抗氧化应激药物、非甾体抗炎药、血管扩张剂等。

2.1 糖皮质激素

糖皮质激素可与其受体结合形成复合物，抑制促炎症因子的生成和释放，进一步阻断炎症反应的“瀑布效应”，改善肺损伤。其中，地塞米松可减少细菌性肺炎患者的住院时间，并减少化疗后白血病患者 ALI 的发生率。由于糖皮质激素强大的抗炎作用，理论上对 ALI 患者具有治疗作用，但其在 ALI 中的作用存在争议。早期严重 ARDS

患者长期应用低剂量糖皮质激素可使患者受益，但其他研究结果尚未发现应用糖皮质激素的总临床受益。国际相关共识指南则不建议在 ALI 中常规应用皮质类固醇类激素。地塞米松在 ARDS 患者中的应用在 3 期临床试验阶段(NCT01731795)，具体结果尚未发布^[9]。

2.2 抗氧化应激药物

氧化应激在 ALI 病理过程中发挥着重要作用^[10-12]。ALI 发生后，水肿、缺血缺氧等病理变化使细胞线粒体功能发生障碍，产生大量氧自由基等活性氧。机体清除自由基能力有限，在肺组织内大量蓄积的活性氧可直接作用于肺泡上皮细胞和肺血管内皮细胞，引起肺血管通透性增加和细胞的损伤、坏死及凋亡，从而加剧肺水肿的形成和肺损伤^[12]。目前临幊上对 ALI 常用的抗氧化剂包括 N-乙酰半胱氨酸、氨溴索和一些富含中草药成分的药物如喜炎平、阿魏和枸杞等。氨溴索可直接清除氧自由基，避免细胞脂质受氧化损伤，可降低 ALI 患者血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白介素(IL)-6 水平，增加血清中超氧化物歧化酶水平，改善患者血氧饱和度和氧分压水平^[13]；N-乙酰半胱氨酸可抑制氧自由基对肺组织的损伤，尽管 N-乙酰半胱氨酸不能降低患者死亡率，但可缩短患者在 ICU 停留时间^[14]。

2.3 非甾体抗炎药

血小板在 ALI 的发病机制中起重要作用，非甾体抗炎药可通过抑制白细胞的聚集和前列腺素的合成减少缓激肽的形成，从而抑制血小板凝集，发挥抗炎作用。阿司匹林广泛应用于心血管疾病的一级和二级预防，其抗血小板和免疫调节作用可能对 ALI 有益^[15]。阿司匹林存在时，乙酰化环氧合酶-2 可催化气道黏膜中富含的 DHA 转化为 AT-RvD1，而 AT-RvD1 可显著减轻由百草枯所致的肺组织病理学改变，降低肺组织中丙二醛、TNF- α 、IL-1 β 含量^[16]。阿司匹林触发的脂蛋白 A4 可减轻受损肺组织的病理学变化，降低肺损伤评分，并减少支气管肺泡灌洗液中白细胞和蛋白质浓度^[17]。此外，阿司匹林在低剂量和高剂量下均能改善由脂多糖吸入所致的中性粒细胞增多和肺泡损伤，减轻肺部的炎症反应^[15]。

2.4 血管扩张剂

低氧血症是 ALI 常见的临床症状。为改善组织供氧，除机械通气和 ECMO 等呼吸支持治疗外，

选择性肺血管扩张剂能有效降低肺动脉高压，改善动脉氧合，也是治疗 ALI 的一种策略^[18]。一氧化氮(nitric oxide, NO)可通过吸入被特异性递送至肺血管而不引起全身血管扩张，用于改善肺血流灌注比例和改善氧合，但存在诸多不足，如无法降低儿童和成人 ARDS 患者的死亡率，存在血小板抑制、肾功能损害、高铁血红蛋白血症等不良反应。因此不推荐把 NO 作为常规药治疗 ALI^[19]。前列环素是一种内源性血管扩张剂，雾化吸入前列腺素与 NO 在诱导肺血管扩张和改善氧合方面有相同效果^[20]，但前列环素在治疗成本和易用性方面优于 NO。与原发性 ARDS 相比，前列环素在继发性 ALI 成人患者中疗效更好，但由于随机临床试验数量有限且缺乏对死亡率的研究，前列环素目前尚不作为 ALI 的标准治疗方案，仅用于传统疗法效果不佳的患者^[18]。

2.5 其他治疗药物

维生素 D 以其在钙稳态中的作用而人尽皆知。与正常人相比，危重症患者血清维生素 D 水平显著降低，且血清维生素 D 水平与患者肺功能水平等临床参数相关。维生素 D 可通过其受体在免疫相关通路中发挥作用，如维生素 D 能够抑制巨噬细胞中促炎细胞因子的表达^[21]。目前补充维生素 D 是否能降低重症监护室中肺炎或 ALI 患者全因死亡率的 3 期临床实验尚在研究中(NCT 03096314)。维生素 C 是修复和维持肺微血管的重要营养素，可抑制 NK-κB 的激活并减弱促炎细胞因子的生成，可刺激离子通道和泵的表达，提高肺泡上皮中的液体清除率，进而减轻肺水肿^[22]。维生素 C 对 ALI 患者的疗效尚不确定，对脓毒症引起 ALI 的潜在治疗作用在 2 期临床试验阶段(NCT 02106975)。肺泡内纤维蛋白沉积导致的肺泡-毛细血管气体交换障碍是 ALI 的一个重要病理过程。肝素是一种可防止血栓形成和扩展的糖胺聚糖抗凝剂^[23]，经雾化给药可减少 ALI 危重患者需进行机械通气的天数^[24]。他汀类药物作为羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶抑制剂，除广泛用于高胆固醇血症外，还可通过缓解氧化应激、促进 NO 合成、调节内皮细胞骨架、上调内皮细胞炎症衰减物质整合素 β4 表达等途径发挥调控改善 ALI 的作用，可减轻 ARDS 患者的肺功能障碍^[25]。此外，中药提取物在 ALI 治疗中的应用也有一定研究^[26]。姜黄素可通过抑制 IL-1β、IL-6、IL-8 等

促炎因子的表达发挥抗炎作用，通过酚羟基捕捉自由基发挥抗氧化作用，并通过调控基因表达、调节细胞周期发挥抗细胞凋亡以及免疫调节作用^[27]；白藜芦醇可通过清除氧自由基和减少炎症因子 TNF-α、IL-6 的分泌发挥抗氧化应激和抗炎作用^[28]；灯盏花素可通过抗氧化和降低细胞间粘附分子-1 表达等途径减轻炎症所致肺损伤^[29]。

3 基因治疗

基因治疗是将内源性或外源性功能基因通过一定的载体导入靶细胞或组织，使基因表达相应蛋白并发挥治疗疾病作用的生物技术。基因治疗可特异性针对 ALI 的某一病理过程如炎症反应、内皮功能、氧化应激、肺纤维化等发挥治疗作用，近些年在 ALI 治疗中的地位逐渐凸显，也取得了一定进展^[30]。ALI 发生后，肺组织中 Ang-1 表达下调，Ang-2 表达上调，从而引发一系列炎症反应。Ang-1 基因与纳米载体复合制备的纳米粒经静脉给药后，可上调肺组织中 Ang-1 蛋白表达，稳定肺部血管内皮细胞并促进肺组织中性粒细胞的凋亡，改善 ALI 模型小鼠肺部的炎症反应^[31]。Qin 等^[32]以腺病毒/慢病毒为载体，以能提高 II 型肺泡上皮细胞存活率的 microRNA 21-5p 为目的基因，构建的递送系统能够抑制 II 型肺泡上皮细胞凋亡，对受损肺组织有一定保护作用。转化生长因子 β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)是一种强效的致纤维化因子，是肺纤维化过程中公认的“开关性”细胞因子^[33]，阻断其生物合成对肺纤维化的治疗具有重要价值。以重组腺病毒为载体，向肺组织中导入 TGF-β1 的 RNA 干扰片段可显著抑制博来霉素所致的肺纤维化^[34]。此外，以角质细胞生长因子^[35]、Na⁺-K⁺-ATP 酶^[36]、IL-10^[37]等为目的基因构建的基因递送系统在 ALI 治疗中均有一定研究。

4 细胞移植治疗

随着生物技术的发展，基于细胞的疗法已成为 ALI 的潜在新疗法，其中间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)、多潜能成体祖细胞(multipotent adult progenitor cells, MAPCs)、内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)等得到较多研究^[38]。MSCs 可通过分泌抗炎因子直接抑制炎症反应，可通过分泌 HGF 等生长因子改善损伤所致的内皮细胞通透性增加，可提高肺泡液的清除率和恢复毛细血管的屏障功能^[39]。在 2015 年美

国加利福尼亚州开展的一项临床试验中, MSCs 在提高生存率、降低肺损伤指数、改善氧合指数等方面有显著效果。骨髓间充质干细胞在急性严重呼吸衰竭患者中的应用已在 2 期临床试验阶段, 该试验在韩国进行, 共纳入 10 例患者, 主要结局指标是干细胞输注 3 d 后的氧和指数(NCT0 2112500), 结果尚未公布。MAPCs 细胞移植对中重度 ARDS 患者的疗效与临床前研究相似, 可降低患者 28 d 内的死亡率, 降低患者需进行机械通气的天数; 此外, MAPCs 治疗耐受性好, 尚未发现治疗相关的严重不良反应^[9]。

虽然基于干细胞的疗法在 ALI 治疗中发展迅速, 展现出乐观的前景, 但也存在诸多问题, 如给药途径和时间的确定、治疗过程中的质量控制、细菌学检测、细胞活性、细胞表型、成瘤性检测等均有待标准化。以外泌体为代表的细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)具有类似干细胞的治疗作用, 近年来在 ALI 治疗研究领域开始崭露头角^[39-40]。MSC-EVs 在内毒素诱导的 ALI 模型中可有效改善炎症反应、降低支气管肺泡灌洗液中中性粒细胞数目和巨噬细胞炎症蛋白-2 的水平, 减少肺泡蛋白渗出^[41]。在失血性休克诱导的 ALI 模型中, MSC-EVs 可使细胞骨架重排并降低肺血管通透性^[42]。在脂多糖所致 ALI 模型中, EPC-EVs 可降低支气管肺泡灌洗液中的细胞数量、蛋白质浓度和细胞因子/趋化因子水平, 对受损肺组织起保护作用^[39]。

5 前景与展望

随着对 ALI 病理过程认识的逐渐深入, 呼吸支持治疗、药物治疗、基因治疗、细胞移植和细胞外囊泡等治疗策略可通过改善氧合、抗炎、抗氧化、改善内皮细胞功能、改善肺纤维化、调节机体免疫等途径改善受损肺组织, 取得了较大进展。有一批候选药物已进入临床试验阶段, 如干扰素 β 3 期临床试验已基本完成, 阿司匹林、索那肽、度马莫得、乌司他丁等药物已在 2 期临床试验阶段。相信随着研究的不断深入, ALI 的治疗会翻开新的篇章。

REFERENCES

- [1] BUTT Y, KURDOWSKA A, ALLEN T C. Acute lung injury: A clinical and molecular review[J]. Arch Pathol Lab Med, 2016, 140(4): 345-350.
- [2] DERWALL M, MARTIN L, ROSSAINT R. The acute respiratory distress syndrome: Pathophysiology, current clinical practice, and emerging therapies[J]. Expert Rev Respir Med, 2018, 12(12): 1021-1029.
- [3] MATTHAY M A, ZEMANS R L, ZIMMERMAN G A, et al. Acute respiratory distress syndrome[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 18. Doi: 10.1038/s41572-019-0069-0.
- [4] ZHAO Y, RIDGE K, ZHAO J. Acute lung injury, repair, and remodeling: Pulmonary endothelial and epithelial biology[J]. Mediators Inflamm, 2017: 9081521. Doi: 10.1155/2017/9081521.
- [5] NIEMAN G F, GATTO L A, ANDREWS P, et al. Prevention and treatment of acute lung injury with time-controlled adaptive ventilation: Physiologically informed modification of airway pressure release ventilation[J]. Ann Intensive Care, 2020, 10(1): 3. Doi: 10.1186/s13613-019-0619-3.
- [6] HERRIDGE M S. Fifty years of research in ARDS. Long-term follow-up after acute respiratory distress syndrome. insights for managing medical complexity after critical illness[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196(11): 1380-1384.
- [7] SAHETYA S K, GOLIGHER E C, BROWER R G. Fifty years of research in ARDS. Setting positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(11): 1429-1438.
- [8] PATEL B, CHATTERJEE S, DAVIGNON S, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as rescue therapy for severe hypoxic respiratory failure[J]. J Thorac Dis, 2019, 11(Suppl 14): S1688-S1697.
- [9] SHAW T D, MCAULEY D F, O'KANE C M. Emerging drugs for treating the acute respiratory distress syndrome[J]. Expert Opin Emerg Drugs, 2019, 24(1): 29-41.
- [10] HECKER L. Mechanisms and consequences of oxidative stress in lung disease: Therapeutic implications for an aging populace[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2018, 314(4): L642-L653.
- [11] TANAKA K I, TAMURA F, SUGIZAKI T, et al. Evaluation of lecithinized superoxide dismutase for the prevention of acute respiratory distress syndrome in animal models[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2017, 56(2): 179-190.
- [12] SARMA J V, WARD P A. Oxidants and redox signaling in acute lung injury[J]. Compr Physiol, 2011, 1(3): 1365-1381.
- [13] WU X, LI S, ZHANG J, et al. Meta-analysis of high doses of ambroxol treatment for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome based on randomized controlled trials[J]. J Clin Pharmacol, 2014, 54(11): 1199-1206.
- [14] ZHANG Y, DING S, LI C, et al. Effects of N-acetylcysteine treatment in acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(4): 2863-2868.
- [15] HAMID U, KRASNODEMSKAYA A, FITZGERALD M, et al. Aspirin reduces lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation in human models of ARDS[J]. Thorax, 2017, 72(11): 971-980.
- [16] HU X, SHEN H, WANG Y, et al. Aspirin-triggered resolin D1 alleviates paraquat-induced acute lung injury in mice[J]. Life Sci, 2019(218): 38-46.
- [17] LIU M, CHEN S, SHANG Y, et al. Aspirin-triggered lipoxin A4 attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting activation of mitogen-activated protein kinases and NF- κ B in mice[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2018, 11(5): 2570-2578.
- [18] SEARCY R J, MORALES J R, FERREIRA J A, et al. The role of inhaled prostacyclin in treating acute respiratory distress

- syndrome[J]. Ther Adv Respir Dis, 2015, 9(6): 302-312.
- [19] GEBISTORF F, KARAM O, WETTERSLEV J, et al. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016(6): CD002787. Doi: 10.1002/14651858.CD002787.pub3.
- [20] SIOBAL M S, HESS D R. Are inhaled vasodilators useful in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome?[J]. Respir Care, 2010, 55(2): 144-157.
- [21] ZHANG Y, LEUNG D Y, RICHERS B N, et al. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1[J]. J Immunol, 2012, 188(5): 2127-2135.
- [22] MOHAMED H A, ELBASTAWISY Y M, ELSAED W M. Attenuation of lipopolysaccharide-induced lung inflammation by ascorbic acid in rats: Histopathological and ultrastructural study[J]. SAGE Open Med, 2019(7): 2050312119828260. Doi: 10.1177/2050312119828260.
- [23] CHIMENTI L, CAMPRUBÍ-RIMBLAS M, GUILLAMAT-PRATS R, et al. Nebulized heparin attenuates pulmonary coagulopathy and inflammation through alveolar macrophages in a rat model of acute lung injury[J]. Thromb Haemost, 2017, 117(11): 2125-2134.
- [24] DIXON B, SCHULTZ M J, SMITH R, et al. Nebulized heparin is associated with fewer days of mechanical ventilation in critically ill patients: A randomized controlled trial[J]. Crit Care, 2010, 14(5): R180. Doi: 10.1186/cc9286.
- [25] MCAULEY D F, LAFFEY J G, O'KANE C M, et al. Efficacy and Mechanism Evaluation[M]. Simvastatin to reduce pulmonary dysfunction in patients with acute respiratory distress syndrome: the HARP-2 RCT. Southampton(UK); NIHR Journals Library.
- [26] DING Z, ZHONG R, XIA T, et al. Advances in research into the mechanisms of Chinese Materia Medica against acute lung injury[J]. Biomed Pharmacother, 2020(122): 109706. Doi: 10.1016/j.bioph.2019.109706.
- [27] JIN F, LIU D, YU H, et al. Sialic acid-functionalized PEG-PLGA microspheres loading mitochondrial-targeting-modified curcumin for acute lung injury therapy[J]. Mol Pharm, 2019, 16(1): 71-85.
- [28] YANG L, ZHANG Z, ZHUO Y, et al. Resveratrol alleviates Sepsis-induced acute lung injury by suppressing inflammation and apoptosis of alveolar macrophage cells[J]. Am J Transl Res, 2018, 10(7): 1961-1975.
- [29] WANG Y, JI M, CHEN L, et al. Breviscapine reduces acute lung injury induced by left heart ischemic reperfusion in rats by inhibiting the expression of ICAM-1 and IL-18[J]. Exp Ther Med, 2013, 6(5): 1322-1326.
- [30] DEVANEY J, CONTRERAS M, LAFFEY J G. Clinical review: Gene-based therapies for ALI/ARDS: Where are we now?[J]. Crit Care, 2011, 15(3): 224. Doi: 10.1186/cc10216.
- [31] JIANG S, LI S, HU J, et al. Combined delivery of angiopoietin-1 gene and simvastatin mediated by anti-intercellular adhesion molecule-1 antibody-conjugated ternary nanoparticles for acute lung injury therapy[J]. Nanomedicine, 2019, 15(1): 25-36.
- [32] QIN S, CHEN M, JI H, et al. miR-21-5p regulates type II alveolar epithelial cell apoptosis in hyperoxic acute lung injury[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(4): 5796-5804.
- [33] SHEPPARD D. Epithelial-mesenchymal interactions in fibrosis and repair. transforming growth factor- β activation by epithelial cells and fibroblasts[J]. Annals ATS, 2015, 12(Suppl 1): S21-S23.
- [34] D'ALESSANDRO-GABAZZA C N, KOBAYASHI T, BOVEDA-RUIZ D, et al. Development and preclinical efficacy of novel transforming growth factor- β 1 short interfering RNAs for pulmonary fibrosis[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2012, 46(3): 397-406.
- [35] XU Y N, ZHANG Z, MA P, et al. Adenovirus-delivered angiopoietin 1 accelerates the resolution of inflammation of acute endotoxic lung injury in mice[J]. Anesth Analg, 2011, 112(6): 1403-1410.
- [36] ADIR Y, WELCH L C, DUMASIU V, et al. Overexpression of the Na-K-ATPase alpha2-subunit improves lung liquid clearance during ventilation-induced lung injury[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2008, 294(6): L1233-L1237.
- [37] MCAULIFFE P F, MURDAY M E, EFRON P A, et al. Dose-dependent improvements in outcome with adenoviral expression of interleukin-10 in a murine model of multisystem organ failure[J]. Gene Ther, 2006, 13(3): 276-282.
- [38] LAFFEY J G, MATTHAY M A. Fifty years of research in ARDS. Cell-based therapy for acute respiratory distress syndrome. biology and potential therapeutic value[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196(3): 266-273.
- [39] ZHOU Y, LI P, GOODWIN A J, et al. Exosomes from endothelial progenitor cells improve outcomes of the lipopolysaccharide-induced acute lung injury[J]. Crit Care, 2019, 23(1): 44. Doi: 10.1186/s13054-019-2339-3.
- [40] PARK J, KIM S, LIM H, et al. Therapeutic effects of human mesenchymal stem cell microvesicles in an *ex vivo* perfused human lung injured with severe *E. coli* pneumonia[J]. Thorax, 2019, 74(1): 43-50.
- [41] TANG X D, SHI L, MONSEL A, et al. Mesenchymal stem cell microvesicles attenuate acute lung injury in mice partly mediated by ang-1 mRNA[J]. Stem Cells, 2017, 35(7): 1849-1859.
- [42] POTTER D R, MIYAZAWA B Y, GIBB S L, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate pulmonary vascular permeability and lung injury induced by hemorrhagic shock and trauma[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2018, 84(2): 245-256.

收稿日期：2020-02-06

(本文责编：蔡珊珊)