



(OSID 码)

• COVID-19 专栏 •

间充质干细胞治疗危重型新型冠状病毒肺炎患者的疗效分析

周娟, 胡伶俐, 谭英征, 刘欢欢, 贺满瑾, 袁婷, 龙云铸

【摘要】 背景 随着全球新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 患者持续增加, 探索行之有效的治疗方法是全球医学领域共同面对的主要难题。研究指出, 干细胞治疗 COVID-19 具有一定的潜在价值。目的 分析危重型 COVID-19 患者诊疗及间充质干细胞治疗效果, 以为临床诊疗提供参考。方法 选取 2020-02-20 至 2020-03-20 株洲市中心医院收治的危重型 COVID-19 患者 5 例, 均采用人脐带间充质干细胞悬液治疗。分析患者治疗前后胸部 CT 影像学改变及外周血淋巴细胞计数、C 反应蛋白改变情况。结果 5 例患者均治愈出院, 治疗后患者肺部病灶有所改善, 呼吸功能明显改善, 且外周血淋巴细胞计数、C 反应蛋白均在短期内恢复至参考范围。结论 间充质干细胞治疗危重型 COVID-19 患者安全有效, 且预后良好。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 间充质干细胞; 危重型; 治疗结果

【中图分类号】 R 563.19 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.08.003

周娟, 胡伶俐, 谭英征, 等. 间充质干细胞治疗危重型新型冠状病毒肺炎患者的疗效分析 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (8): 14-18. [www.syxnf.net]

ZHOU J, HU L L, TAN Y Z, et al. Therapeutic effect of mesenchymal stem cells in the treatment of patients with critical COVID-19 [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (8): 14-18.

Therapeutic Effect of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Patients with Critical COVID-19 ZHOU Juan, HU Lingli, TAN Yingzheng, LIU Huanhuan, HE Xiaojin, YUAN Ting, LONG Yunzhu
Department of Infectious Diseases, Zhuzhou Central Hospital, Zhuzhou 412007, China
Corresponding author: LONG Yunzhu, E-mail: 2863454482@qq.com

【Abstract】 **Background** As the number of patients with COVID-19 continues to increase, exploring effective treatments is a major problem in the global medical field. It is pointed out that stem cell therapy for COVID-19 has certain potential value. **Objective** To analyse the therapeutic effect of mesenchymal stem cells in the treatment of critical COVID-19 patients, in order to provide reference for clinical diagnosis and treatment. **Methods** From February 20, 2020 to March 20, 2020, 5 cases of critical COVID-19 patients were selected from the Zhuzhou Central Hospital, all patients were treated with human umbilical cord mesenchymal stem cell suspension. The changes of chest CT imaging, peripheral blood lymphocyte count and C-reactive protein (CRP) before and after treatment were analyzed. **Results** 5 patients were cured and discharged. After treatment, the pulmonary lesions of the patients were improved, the respiratory functions were obviously improved, and the peripheral blood lymphocyte count and CRP returned to the reference range in a short period of time. **Conclusion** Mesenchymal stem cells are safe and effective in the treatment of critical COVID-19 patients, and the prognosis is good.

【Key words】 COVID-19; Mesenchymal stem cells; Critical; Treatment outcome

新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 在短期内迅速席卷全球。随着基因测序技术的进步, 研究者很快得到了新型冠状病毒基因序列, 明确了致病原是与重症急性呼吸综合征 (SARS)、中东呼吸综合征 (MERS) 同属的冠状病毒。2020-02-11, 世界卫生组织 (WHO) 将新型冠状病毒正式命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) [1]。

2020-01-10 鉴定出病原体, 但人们对这种病毒的认知非常有限 [2], 且目前尚无有效的抗病毒药物, 据 WHO 预计疫苗研发至少需要 12~18 个月 [3], 寻找有效的救治方案对重症、危重症 COVID-19 患者十分重要。为了提高重症、危重症 COVID-19 患者的救治成功率, 研究提出, 间充质干细胞可通过调节免疫、抗纤维化、抑制炎症因子风暴等机制修复 COVID-19 患者受损器官, 并发挥营养保护的作用 [4-5]。根据现有研究, 可用于监测 COVID-19 患者病情进展的指标包括外周血淋巴细胞计数、D-二聚体、C 反应蛋白、乳酸

412007 湖南省株洲市中心医院感染内科

通信作者: 龙云铸, E-mail: 2863454482@qq.com

脱氢酶等,其中淋巴细胞计数减少与疾病的严重程度密切相关^[6-7]。本研究探讨间充质干细胞治疗危重型 COVID-19 患者的临床疗效及预后,并分析患者治疗前后淋巴细胞计数、C 反应蛋白及影像学变化情况,为今后的临床诊疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2020-02-20 至 2020-03-20 株洲市中心医院收治的危重型 COVID-19 患者 5 例,均符合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》^[8] 中的危重型 COVID-19 诊断标准。患者基本信息见表 1。本研究经株洲市中心医院医学伦理委员会审核批准(批准号:2020029),患者对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 间充质干细胞治疗 患者均采用人脐带间充质干细胞悬液(湖南省长沙市中信湘雅医院人类干细胞国家工程研究中心提供)治疗,每次剂量为 $1 \times 10^6 \sim 5 \times 10^6$ cell/kg,每次治疗间隔时间 ≥ 3 d,且治疗次数 ≤ 3 次。间充质干细胞治疗适应证:呼吸衰竭、休克或合并其他器官功能衰竭入住 ICU 治疗者。禁忌证:(1)既往有肺栓塞病史者;(2)人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者;(3)恶性肿瘤及既往有子宫原位癌、皮肤非转移性鳞状细胞癌或基底细胞癌者;(4)妊娠期及哺乳期妇女;(5)临床医师认为其他不适宜应用的情形。

1.3 病历简介

病例 1:男,80 岁,因“发热、咳嗽 2 d”及 SARS-CoV-2 核酸检测阳性于 2020-02-14 入住株洲市中心医院感染内科隔离病房,予以吸氧、胸腺肽以增强机体免疫力,并给予阿比多尔联合干扰素、抗凝药物及营养支持治疗。2月20日,因“呼吸衰竭”转入 ICU,并行胸部 CT 检查,结果显示:两肺磨玻璃样病灶较前明显增多(见图 1a)。第 2 天,患者因呼吸困难行气管插管并给予俯卧位有创机械通气治疗;第 5、10 天,患者行床旁胸部 CT 检查示:双肺多发磨玻璃样渗出病灶持续进展。第 9 天,患者肺泡灌洗液培养结果出现 G- 不动杆菌、鲍曼不动杆菌等,因此进一步强化抗感染治疗。在临床治疗中,患者均于入住 ICU 第 5、8、11 天输入间充质干细胞悬液 100 ml,无不良反应发生;第 12 天,患者病情有所好转,遂脱机行高流量吸氧治疗;第 14 天,拔出气管插管,采用鼻导管吸氧,待患者呼吸平稳后转入普通病房进行隔离治疗。第 15 天,复查胸部 CT 检查示:两肺渗出病灶较前吸收,密度减低,较多纤维化(见图 1b)。且在第 5 天输入间充质干细胞悬液后,外周血淋巴细胞计数、C 反应蛋白逐渐恢复至正常(见图 2a),患者病情出现好转。

病例 2:女,80 岁,因“咽痒、轻咳 2 d”及 SARS-

CoV-2 核酸检测阳性于 2020-02-14 入住株洲市中心医院感染科隔离病房,治疗方案同病例 1。2 月 14 日,患者胸部 CT 检查结果显示:双肺内可见斑片状高密度影,病灶范围进展明显(见图 1c),因其年龄大且一般情况差而转入 ICU 治疗,并予以无创呼吸机辅助通气。入住 ICU 后第 2、5 天,患者均输入间充质干细胞悬液共 200 ml,无不良反应发生;第 6 天,床旁胸部 CT 检查示:两肺渗出病灶较前仍有进展;第 7 天,患者经鼻导管吸氧后氧合指数达 389 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa),且呼吸平稳,故转入普通病房进行隔离治疗;第 10 天,再次复查胸部 CT 检查示:肺部病灶较前减少,密度降低(见图 1d)。另外,患者在入住 ICU 第 5 天后,外周血淋巴细胞计数和 C 反应蛋白逐渐恢复至正常(见图 2b)。

病例 3:女,65 岁,因“畏寒 5 d”及 SARS-CoV-2 核酸检测阳性于 2020-02-08 入住株洲市中心医院感染科隔离病房,治疗方案同病例 1。2 月 12 日,患者因严重低氧血症而行胸部 CT 检查,结果显示:双肺内斑片状高密度影(见图 1e),遂转入 ICU 监测病情;第 2 天,患者因低氧血症而行气管插管并给予无创机械通气;第 3、6 天分别给予间充质干细胞悬液 100 ml,未发现不良反应;第 4 天,患者床旁胸部 CT 检查示肺部病灶仍进展,但患者呼吸机支持力度不高,故下调参数;第 5 天,患者可间断自主呼吸;第 7 天,拔除气管插管,并撤除呼吸机行鼻导管高流量氧疗,复查胸部 CT 检查示:双肺感染病灶较前有所减少(见图 1f);第 9 天,患者在鼻导管吸氧状态下呼吸平稳,且外周血淋巴细胞计数和 C 反应蛋白恢复至正常(见图 2c),遂转至普通病房进行隔离治疗。

病例 4:男,66 岁,因“咳嗽、咳痰 1 月余,腹泻 6 d,发热 2 d”于 2020-02-12 入住株洲市中心医院感染内科,次日 SARS-CoV-2 核酸检测阳性,转入隔离病房治疗。2 月 14 日,因呼吸困难行胸部 CT 检查,结果显示两肺斑片状高密度影较前进展迅速(见图 1g),故转入 ICU 予高流量氧疗,余治疗同病例 1。在 ICU 治疗第 4 天,患者床旁胸部 CT 检查示肺部病灶较前明显增多,高流量(氧浓度为 34%,氧流量为 40 L/min)吸氧状态下氧合指数为 182 mm Hg;入院第 4、7 天,患者均输入间充质干细胞悬液 100 ml,治疗过程中患者无明显不适;入院第 6 天,复查患者胸部 CT 检查示双肺渗出病灶持续增多,但俯卧位氧合指数明显改善;第 9 天,患者呼吸平稳,在鼻导管吸氧状态下氧合指数为 240~260 mm Hg,复查胸部 CT 检查示双肺病灶较前有所吸收(见图 1h),且外周血淋巴细胞计数和 C 反应蛋白明显好转(见

表 1 患者基本信息
Table 1 Basic information of patients

病例	性别	年龄 (岁)	ICU 入住时 间(d)	呼吸机使 用时间(d)	气管 插管	既往史	感染途径	抗病毒药物	中成药使 用情况	疾病分型	激素应用 情况
1	男	80	14	11	是	高血压	与确诊患者接触	阿比多尔、干扰素	有	危重型	有
2	女	80	7	5	否	慢性支气管炎	与确诊患者接触	阿比多尔、干扰素	有	危重型	有
3	女	65	9	7	是	高血压、糖尿病	与确诊患者接触	阿比多尔、干扰素	有	危重型	有
4	男	66	9	0	否	高血压、糖尿病	与确诊患者接触	阿比多尔、干扰素	有	危重型	有
5	女	46	23	20	是	甲状腺功能亢进症	与确诊患者接触	阿比多尔、干扰素	有	危重型	有

图 2d), 遂转入普通病房继续隔离治疗。

病例 5: 女, 46 岁, 因“发热、乏力 6 d, 咳嗽 2 d”和 SARS-CoV-2 核酸检测阳性于 2020-01-28 入住株洲市中心医院感染内科, 有甲状腺功能亢进症病史并长期服用甲硫咪唑。胸部 CT 检查结果显示: 双肺弥漫多发磨玻璃影并部分实变 (见图 1i), 治疗同病例 1。2 月 10 日, 因呼吸困难转入 ICU, 予以气管插管并呼吸机辅助通气治疗; 第 3 天, 因患者氧合指数持续下降而给予有创体外膜肺氧合 (ECMO) 治疗; 患者均于 ICU 治疗第 10、11、12 天输入康复者血浆共 800 ml; 第 14 天, 予以脱机拔管, 行清醒 ECMO+ 高流量氧疗; 患者均于 ICU 治疗第 17、20 天分别输入间充质干细胞悬液 100 ml, 无不良反应发生; 第 19 天, 更换 ECMO 可见血栓; 第 22 天, 患者意识清楚, 达到撤除 ECMO 指征, 遂拔管予以对症支持治疗; 第 24 天, 患者复查胸部 CT 检查示两肺病灶较前吸收 (见图 1j), 因此转入普通病房继续隔离治疗。1 周后, 患者复查胸部 CT 检查示肺部病灶吸收减少, 大部分出现纤维化改变。且在第 1 次间充质干细胞治疗后, 患者外周血

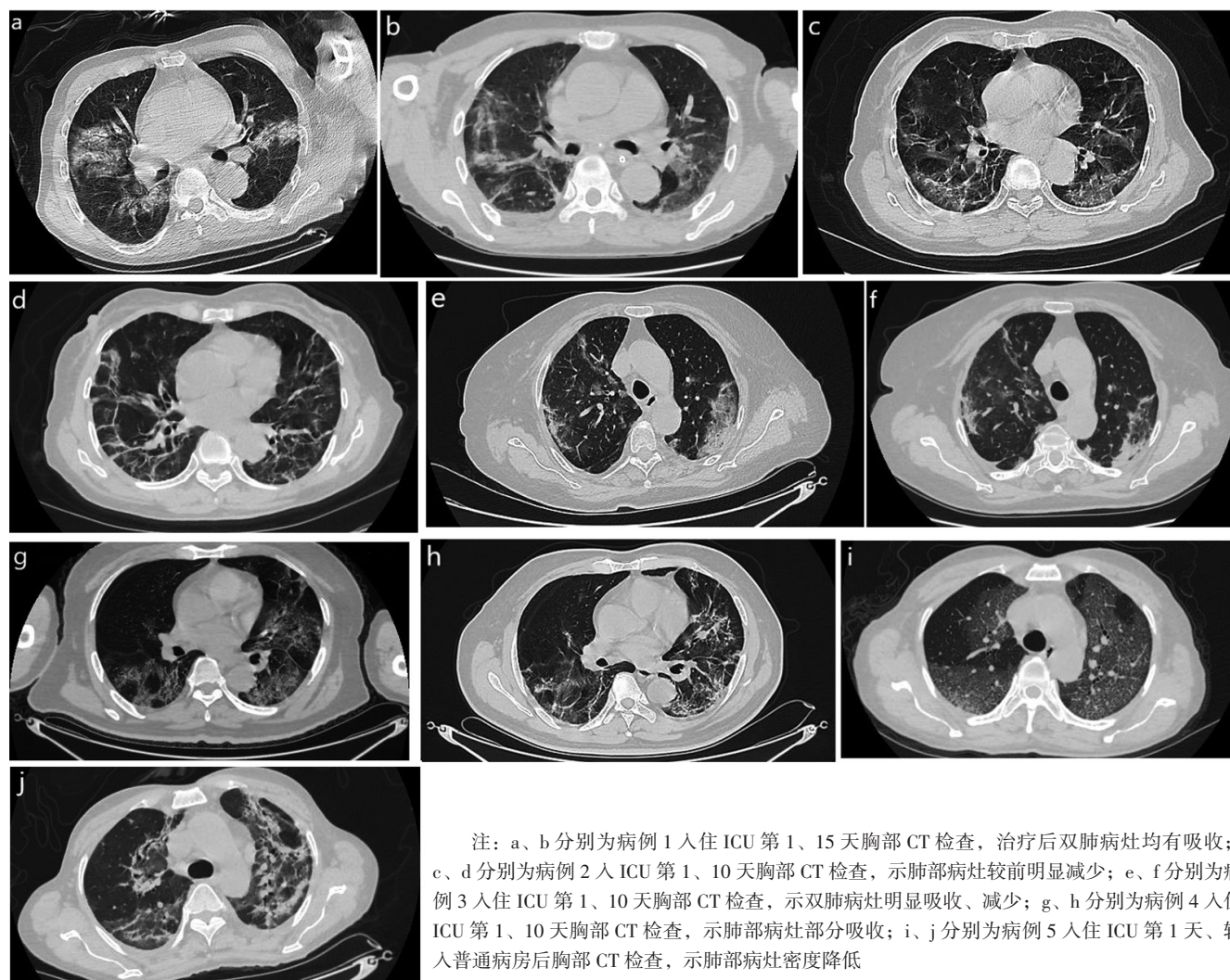
淋巴细胞计数、C 反应蛋白出现好转 (见图 2e)。

2 结果

5 例患者治疗后肺部病灶有所改善, 呼吸功能明显改善, 且外周血淋巴细胞计数、C 反应蛋白均在短期内恢复至参考范围, 均于 2 周内达到出院标准并出院。出院标准依据国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第六版)》^[8]: 体温正常 3 d 以上; 连续 2 次核酸检测阴性; 胸部 CT 检查提示肺部病灶明显吸收、减少。患者出院以后进行居家隔离, 并定期到医院进行复查。在随访期内, 患者健康状况恢复良好。

3 讨论

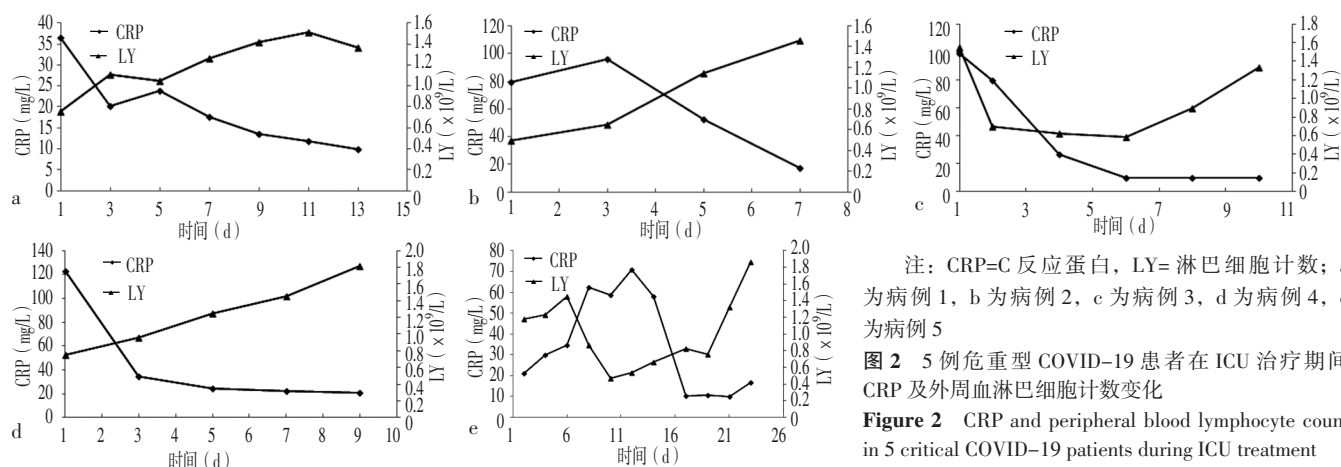
截至目前, 全球 COVID-19 疫情仍未得到明显遏制, 感染病例接近 200 万人, 且在治疗上尚无特效药物, 尤其是重症与危重症患者更加迫切需要有效的治疗措施以挽救生命。间充质干细胞是源于中胚层的一类多能干细胞, 存在于多种组织中, 并具有自我更新和多向分化的能力^[9]。有研究表明, 外源性间充质干细胞能够迁移到受损的组织部位, 通过影响



注: a、b 分别为病例 1 入住 ICU 第 1、15 天胸部 CT 检查, 治疗后双肺病灶均有吸收; c、d 分别为病例 2 入住 ICU 第 1、10 天胸部 CT 检查, 示肺部病灶较前明显减少; e、f 分别为病例 3 入住 ICU 第 1、10 天胸部 CT 检查, 示双肺病灶明显吸收、减少; g、h 分别为病例 4 入住 ICU 第 1、10 天胸部 CT 检查, 示肺部病灶部分吸收; i、j 分别为病例 5 入住 ICU 第 1 天、转入普通病房后胸部 CT 检查, 示肺部病灶密度降低

图 1 5 例患者间充质干细胞悬液治疗前后肺部 CT 检查变化

Figure 1 Changing of lung CT examination before and after treatment with mesenchymal stem cell suspension of 5 patients



炎症微环境而参与受损组织的修复^[10]。本研究结果表明, 5例重症和危重症 COVID-19 患者经间充质干细胞治疗后预后良好, 提示间充质干细胞疗法可能是重症和危重症 COVID-19 患者治疗的有效手段^[11]。

既往研究报道, SARS-CoV-2 的病理、致病机制与 SARS 相似, 均是通过血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 受体感染宿主细胞^[12-13]。因此, 关于 SARS 患者的治疗方案对于 COVID-19 治疗的研发极具借鉴价值。有研究对部分 SARS 死亡患者肺组织活检进行蛋白共定位, 结果表明, SARS 抗原阳性的细胞不仅表达 ACE2 受体, 还表达干细胞标志物如 CD₃₄、Oct-4, 而非 SARS 患者肺组织活检中的 CD₃₄⁺、Oct-4⁺ 细胞可在体外被 SARS-CoV-2 感染^[14]。此外, 其他研究也发现了位于支气管-肺泡导管交界处的 Oct-4⁺、ACE2⁺ 上皮集落细胞群是 SARS-CoV-2 感染宿主肺组织的主要靶标^[15-16]。可见支气管肺泡干细胞损伤和死亡是导致 COVID-19 患者肺组织修复能力受损的主要原因, 也进一步提示干细胞治疗可能会促进 COVID-19 患者快速康复^[14]。对脂多糖 (LPS) 诱导的急性肺损伤小鼠模型静脉注入干细胞可明显改善其肺部微血管的渗透性和组织损伤, 还可减轻炎症反应, 提高存活率^[17-18]。此外, 在急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 发生过程中, 间充质干细胞通过介导线粒体转移而促进抗炎作用, 有效减轻肺部损伤^[19]。可见干细胞治疗在 SARS-CoV-2 引起急性肺损伤和 ARDS 中亦具有潜在的应用价值。

目前, 间充质干细胞已被开发用于多种免疫性疾病的治疗, 其既可抑制机体免疫反应, 也可增强免疫力, 但其在诱导差异治疗效果的机制并不明确^[20]。WU 等^[21]研究表明, 多数普通型 COVID-19 患者 (约 85%) 预后良好, 但危重症患者病死率接近 50%。ZHANG 等^[22]研究表明, 呼吸衰竭是 CPVID-19 患者死亡的主要原因, 而病毒本身引起的细胞因子风暴致器官功能损伤也是不可忽略的因素。另有研究指出, COVID-19 可导致严重免疫系统损伤, 包括淋巴滤泡耗竭、脾结节萎缩、组织细胞增殖和淋巴细胞计数减少等^[23]。本研究通过对 5 例危重症 COVID-19 患者静脉注射间充质干细胞治

疗, 病情均明显好转, 肺部病灶有所吸收, 且 C 反应蛋白、淋巴细胞计数均在短期内恢复至参考范围, 可见间充质干细胞治疗危重症 COVID-19 患者具有一定疗效; 但有 1 例在间充质干细胞治疗前接受了康复者血浆治疗, 由于样本量较少, 并不能评估两种方法在 COVID-19 治疗中的疗效差异, 二者联合应用是否会有更好的治疗效果还有待于进一步研究。

综上所述, 间充质干细胞治疗危重症 COVID-19 患者安全有效, 且预后良好。但本研究缺乏可靠的对照组来阐明间充质干细胞的应用价值; 此外, 本研究样本量较小, 提供的信息有限。因此, 间充质干细胞治疗危重症 COVID-19 患者的有效性及安全性还有待于大量数据研究证实。

作者贡献: 龙云铸进行文章的构思与设计, 结果分析与解释, 负责文章的质量控制及审校, 并对文章整体负责、监督管理; 胡玲俐、谭英征、刘欢欢、贺潇瑾、袁婷进行研究的实施与可行性分析; 周娟进行数据收集、整理、分析, 撰写论文; 胡玲俐、谭英征进行论文的修订。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] WHO.Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [EB/OL]. 2020. [2020-04-20]: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).
- [2] SARZI-PUTTINI P, GIORGI V, SIROTTI S, et al.COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? [J]. Clin Exp Rheumatol, 2020, 38 (2): 337-342.
- [3] WHO.WHO director-general's opening remarks at the media briefing on COVID-19 [EB/OL]. (2020-03-25) [2020-04-15]. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---23-march-2020>.
- [4] BERNARDO M E, FIBBE W E.Mesenchymal Stromal cells: sensors

- and switchers of inflammation [J]. *Cell Stem Cell*, 2013, 13 (4): 392–402.DOI: 10.1016/j.stem.2013.09.006.
- [5] EL AGHA E, KRAMANN R, SCHNEIDER R K, et al. Mesenchymal stem cells in fibrotic disease [J]. *Cell Stem Cell*, 2017, 21 (2): 166–177.DOI: 10.1016/j.stem.2017.07.011.
- [6] WAN S X, XIANG Y, FANG W, et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing [J]. *J Med Virol*, 2020, 92 (7): 797–806.DOI: 10.1002/jmv.25783.
- [7] CHEN G, WU D, GUO W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130 (5): 2620–2629.DOI: 10.1172/JCI137244.
- [8] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第六版) [EB/OL]. (2020-02-18) [2020-03-25]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8ae4e2/files/b218cfeb1bc54639af227f922bf6b817.pdf>.
- [9] GALIPEAU J, SENSÉBÉ L. Mesenchymal stromal cells: clinical challenges and therapeutic opportunities [J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 22 (6): 824–833.DOI: 10.1016/j.stem.2018.05.004.
- [10] WANG Y, CHEN X D, CAO W, et al. Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: pathological and therapeutic implications [J]. *Nature Immunology*, 2014, 15 (11): 1009–1016.DOI: 10.1038/ni.3002.
- [11] LENG Z K, ZHU R J, HOU W, et al. Transplantation of ACE2–mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia [J]. *Aging and Disease*, 2020, 11 (2): 216–228.DOI: 10.14336/AD.2020.0228.
- [12] XU Z, SHI L, WANG Y J, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8 (4): 420–422.DOI: 10.1016/S2213-2600 (20) 30076-X.
- [13] WRAPP D, WANG N S, CORBETT K S, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation [J]. *Science*, 2020, 367 (6483): 1260–1263.DOI: 10.1126/science.abb2507.
- [14] CHEN Y X, CHAN V S, ZHENG B J, et al. A novel subset of putative stem/progenitor CD₃₄⁺ Oct-4⁺ cells is the major target for SARS coronavirus in human lung [J]. *J Exp Med*, 2007, 204 (11): 2529–2536.DOI: 10.1084/jem.20070462.
- [15] MALLICK B, GHOSH Z, CHAKRABARTI J. MicroRNA analysis unravels the molecular basis of SARS infection in bronchoalveolar stem cells [J]. *PLoS One*, 2009, 4 (11): e7837.DOI: 10.1371/journal.pone.0007837.
- [16] LING T Y, KUO M D, LI C L, et al. Identification of pulmonary Oct-4⁺ stem/progenitor cells and demonstration of their susceptibility to SARS coronavirus (SARS-CoV) infection in vitro [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103 (25): 9530–9535.
- [17] XIANG B Y, CHEN L, WANG X J, et al. Transplantation of menstrual blood-derived mesenchymal stem cells promotes the repair of LPS-induced acute lung injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18 (4): 689.DOI: 10.3390/ijms18040689.
- [18] PEDRAZZA L, CUNHA A A, LUFT C, et al. Mesenchymal stem cells improves survival in LPS-induced acute lung injury acting through inhibition of NETs formation [J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232 (12): 3552–3564.DOI: 10.1002/jcp.25816.
- [19] MORRISON T J, JACKSON M V, CUNNINGHAM E K, et al. Mesenchymal stromal cells modulate macrophages in clinically relevant lung injury models by extracellular vesicle mitochondrial transfer [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196 (10): 1275–1286.DOI: 10.1164/rccm.201701-01700C.
- [20] WANG S H, ZHU R J, LI H L, et al. Mesenchymal stem cells and immune disorders: from basic science to clinical transition [J]. *Front Med*, 2019, 13 (2): 138–151.DOI: 10.1007/s11684-018-0627-y.
- [21] WU Z Y, MCGOOGAN J M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention [J]. *JAMA*, 2020, 323 (13): 1239–1242.DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
- [22] ZHANG B C, ZHOU X Y, QIU Y R, et al. Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19 [J/OL]. *medRxiv*, 2020. [2020-04-02]. DOI: 10.1101/2020.02.26.20028191. https://cn.bing.com/academic/profile?id=5d272e7b8b8fd9fe89b55b4eb875b255&encoded=0&v=paper_preview&mkt=zh-cn#.
- [23] CHEN Y W, FENG Z Q, DIAO B, et al. The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) directly decimates human spleens and lymph nodes [J/OL]. *medRxiv*, 2020. [2020-04-01]. DOI: 10.1101/2020.03.27.20045427. https://www.researchgate.net/publication/340327178_The_Novel_Severe_Acute_Respiratory_Syndrome_Coronavirus_2_SARS-CoV-2_Directly_Decimates_Human_Spleens_and_Lymph_Nodes.

(收稿日期: 2020-04-23; 修回日期: 2020-06-17)

(本文编辑: 李越娜)