

本文引用:孙钰棕,刘彦礼,林俊堂.经血源子宫内膜干细胞在新型冠状病毒肺炎治疗中的应用前景[J].新乡医学院学报,2020,37(3):201-205. DOI:10.7683/xyxyxb.2020.03.001.

【专题报告】

# 经血源子宫内膜干细胞在新型冠状病毒肺炎治疗中的应用前景

孙钰棕, 刘彦礼, 林俊堂

(新乡医学院干细胞与生物治疗技术研究中心,河南 新乡 453003)

**摘要:** 2019年12月以来,我国出现了由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染引起的肺炎患者,目前,突发疫情虽然在我国得到了有效控制,但在世界范围内疫情加剧。新型冠状病毒肺炎(COVID-19)目前尚无直接有效的治疗措施。近年来,以干细胞为基础的细胞疗法在临床上取得了突破性进展。研究发现,干细胞能够通过旁分泌作用和免疫调节作用显著改善急性肺损伤,为干细胞治疗 COVID-19 带来希望。经血源子宫内膜干细胞(MenSCs)相比于其他类型的干细胞具有更广泛的来源及应用前景,本文对 MenSCs 相关研究进展进行综述,并深入分析其用于治疗 COVID-19 的可行性,为临床治疗 COVID-19 重症患者提供新的思路。

**关键词:** 新型冠状病毒;新型冠状病毒肺炎;间充质干细胞;经血源子宫内膜干细胞

**中图分类号:** R563.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2020)03-0201-05

2019年12月,我国武汉出现了由新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染引起的流行性肺炎患者,世界卫生组织将新型冠状病毒肺炎命名为 COVID-19 (corona virus disease 2019, COVID-19)。截止2020年3月,尽管我国疫情已得到有效控制,但在世界范围内 COVID-19 患者迅速增加。目前,对 SARS-CoV-2 的来源、感染后排毒时间、发病机制等尚不明确,临床治疗主要以抗病毒、对症和支持治疗为主,尚无直接有效的治疗措施。据统计,约20%的 COVID-19 患者会发展为重症和危重症<sup>[1]</sup>,而危重症患者产生的急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)等极易导致死亡。常规疗法对 COVID-19 重症和危重症患者仅能发挥支持和改善症状等作用,后续仍需通过激活患者免疫系统而清除体内病毒,因此,开发新型有效的 COVID-19 治疗方法至关重要。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)在众多疾病的治疗中展现出良好的效果,因此,本文对 MSCs 尤其是经血源子宫内膜干细胞(menstrual blood derived endometrial stem cells,

MenSCs)相关研究进展进行综述,并深入分析其用于治疗 COVID-19 的可行性,为临床治疗 COVID-19 重症患者提供新的思路。

## 1 COVID-19

SARS-CoV-2 可引起发烧、咳嗽、肌痛、疲劳、轻度头痛、头晕及腹泻等症状,且80%的患者会出现C反应蛋白水平升高,61%的患者会出现 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞百分比降低等现象<sup>[2]</sup>。机体被 SARS-CoV-2 感染后免疫系统异常激活,引起免疫细胞在肺部积聚并清除被感染细胞,产生细胞因子风暴,加剧炎症反应,造成弥漫性肺泡损伤,破坏肺微血管-肺泡上皮细胞屏障,阻塞肺泡与毛细血管间的气体交换,严重者导致 ARDS 等<sup>[3]</sup>。

研究显示,部分 COVID-19 患者会出现 ARDS<sup>[4]</sup>,而轻、中、重度 ARDS 患者的病死率分别为 34.9%、40.3% 和 46.1%<sup>[5]</sup>。目前,针对 ARDS 的治疗仍然是以机械通气和静脉-体外膜肺氧合为主,然而,这些治疗方法不能有效遏制病毒复制与感染进程,且有可能会加剧肺部损伤和局部炎症反应<sup>[6-8]</sup>。同时,在 COVID-19 的治疗上,包括阿司匹林、抗氧化剂、吸入性皮质类固醇、 $\beta_2$  受体激动剂及相关表面活性物质等在内的多种抗炎药物,尚未表现出明显的治疗效果<sup>[9]</sup>。

## 2 MSCs 治疗 COVID-19 的可行性

现有研究证实, MSCs 具有潜在的免疫调节、抗

DOI:10.7683/xyxyxb.2020.03.001

收稿日期:2020-03-03

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81771226);河南省新型冠状病毒防控应急科技攻关项目(编号:201100311200);新乡市新型冠状病毒防控应急科技攻关项目(编号:20GG001)。

作者简介:孙钰棕(1991-),男,河南新乡人,硕士,科研助理,研究方向:干细胞基础与应用研究。

通信作者:林俊堂(1976-),男,河南濮阳人,博士,教授,研究方向:发育神经生物学和干细胞基础与应用研究;E-mail:linjulin@126.com。

菌和抗炎等作用<sup>[10-11]</sup>,在肺损伤的治疗中也具有良好的效果<sup>[12]</sup>。MSCs分泌的抗菌肽脂质运载蛋白-2、白细胞介素(interleukin, IL)-37、IL-1受体拮抗剂、前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 和角化细胞生长因子(keratinocyte growth factor, KGF) 等可显著抑制炎症反应,修复血管-肺泡上皮细胞屏障,促进肺泡液清除,抵抗肺部感染,而包括骨髓间充质干细胞(bone marrow derived mesenchymal stem cells, BM-MSCs) 在内的相关 MSCs 制剂已成功开展了相关 ARDS 治疗的临床试验<sup>[13]</sup>,为 MSCs 临床治疗 COVID-19 提供了理论和实践基础。目前,通过对 7 例 COVID-19 患者经 MSCs 治疗后的初步效果评价表明, MSCs 在 COVID-19 重症及危重症患者的临床治疗中已初显成效<sup>[14]</sup>,但治疗效果及机制仍需进一步观察和研究。

研究显示,临床常用的 MSCs,如 BM-MSCs、脐带间充质干细胞(umbilical cord derived mesenchymal stem cells, UCMSCs) 和脂肪干细胞(adipose derived stem cells, ADSCs) 对 ARDS 患者都有一定的治疗作用<sup>[12,15]</sup>,但因其来源有限(如 UCMSCs)、侵入性获得方式(如 ADSCs 和 BM-MSCs) 等限制了其大规模制备和使用。而 MenSCs 是存在于女性子宫内膜的一种间充质干细胞,比较容易通过无创方式(如月经杯)从生育期健康女性的经血中分离获得,且可连续采集经血样本,其无创伤性不会对捐献者产生生理和心理负担,还能够满足部分患者自体干细胞和多数患者半嵌合干细胞(来源于患者直系女性血亲)的需求。在干细胞资源丰富程度方面,ADSCs 约占脂肪组织的 2%, UCMSCs 约占脐带间质细胞的 0.08%, 而 MenSCs 在经血样本中的含量高于 ADSCs 和 UCMSC, 约占 3%~5%, 这使得在分离获得相同数量原代细胞的情况下, MenSCs 的数量要高于 ADSCs 和 UCMSCs<sup>[16]</sup>。此外, MenSCs 的增殖速度约为 BM-MSCs 的 2 倍<sup>[17-18]</sup>, 且与 ADSCs 相比, MenSCs 的类胰岛素生长因子结合蛋白 3 (recombinant human insulin like growth factor binding protein 3, IGFBP3) 的表达量较低,提示 MenSCs 的抗衰老能力更优<sup>[19-20]</sup>。

### 3 MenSCs 治疗 COVID-19 的优势

**3.1 MenSCs 的生物学特性及临床应用** MenSCs 能够表达 Oct-4、阶段特异性胚胎抗原 SSEA-4 和 c-

Kit 等多种胚胎干细胞标志物,提示 MenSCs 相比其他种类 MSCs 更为原始,多向分化潜能更强<sup>[21-23]</sup>。在体外, MenSCs 可向外胚层和中胚层等方向进行分化,例如向脂肪、骨、软骨、神经和内皮样细胞分化等<sup>[24-28]</sup>。同时, MenSCs 表现出较强的旁分泌、免疫调节和促血管再生能力,为在缺血性疾病、自身免疫病和组织损伤修复的治疗中提供支持。研究显示, MenSCs 在下肢缺血<sup>[29]</sup>、中风<sup>[30]</sup>、小鼠 1 型糖尿病<sup>[31]</sup>、心肌梗死<sup>[32]</sup> 和结肠炎<sup>[33]</sup> 等疾病中均展现出良好的治疗效果。临床研究显示, MenSCs 在一定程度上可以改善多发性硬化症患者的症状,对充血性心力衰竭患者的治疗也已经进入 II 期临床试验<sup>[34-35]</sup>,表明 MenSCs 对不同组织器官损伤均具有修复作用。

### 3.2 MenSCs 通过免疫调节对肺损伤的修复

**3.2.1 MenSCs 的非特异性免疫调节** 研究显示, MSCs 可通过与抑制性 T 细胞<sup>[36]</sup>、B 细胞<sup>[37]</sup>、树突状细胞(dendritic cell, DC)<sup>[38]</sup>、自然杀伤(natural killer, NK) 细胞<sup>[39]</sup> 和调节性 T 细胞<sup>[37]</sup> 等免疫细胞相互作用来发挥免疫调节功能。而 MenSCs 与 BM-MSCs 的免疫调节功能具有一致性,但在作用方式及调节能力上仍存在差异,如 BM-MSCs 对 NK 细胞具有抑制作用<sup>[39]</sup>,而 MenSCs 对 NK 细胞的作用具有双重性<sup>[40]</sup>,一方面, MenSCs 可以直接作用于 NK 细胞并促进其增殖;另一方面,在  $\gamma$  干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 和 IL-1 $\beta$  环境中, MenSCs 可通过 IL-6 和转化生长因子- $\beta$  对 NK 细胞产生免疫抑制作用。ARDS 可以激活肺泡中的巨噬细胞或 NK 细胞,促进 IL-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )、IFN- $\gamma$ 、IL-6 和 IL-8 等炎症因子分泌,从而形成一个高 IFN- $\gamma$  和 IL-1 $\beta$  的微环境<sup>[41]</sup>。MenSCs 具有在高炎症反应环境中对 NK 细胞产生抑制作用的能力,可抑制 NK 细胞过度活化对机体的损伤;在愈后过程中随着炎症反应的降低, MenSCs 可以维持 NK 细胞的细胞活性,通过自然杀伤来防止病毒二次感染。此外, BOZORGMEHR 等<sup>[42]</sup> 研究发现, MenSCs 还可以通过 IL-6 和 IL-10 阻止 DC 的分化和成熟来发挥免疫调节作用。

**3.2.2 MenSCs 的特异性免疫调节** 过度炎症反应是 COVID-19 的重要特点,而 MenSCs 具有显著的抑制炎症反应发生的作用<sup>[43-44]</sup>。CUENCA 等<sup>[45]</sup> 研究

表明,在皮肤损伤模型中, MenSCs 可以抑制 T 淋巴细胞增殖,表现出比 UCMSCs 更强的免疫调节作用。LUZ-CRAWFORD 等<sup>[46]</sup>也发现, MenSCs 比 BM-MSCs 具有更强的 T 淋巴细胞抑制作用。此外, MenSCs 还可以通过分泌 PGE2、程序性细胞死亡配体 1、吡啶胺 2,3 双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) 及激活素 A 来抑制 CD4<sup>+</sup> IFN- $\gamma$ <sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> IFN- $\gamma$ <sup>+</sup> T 淋巴细胞的增殖,显著提高小鼠异种移植抗宿主病术后存活率<sup>[46]</sup>;同时, PGE2 有助于巨噬细胞由 M1 向 M2 转化,具有潜在缓解 COVID-19 症状的作用。研究显示, MenSCs 移植可上调小鼠血清和肝脏组织中 IL-10、IL-27 等炎性抑制因子及调节性 T 细胞(CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup>) 百分比,下调 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  等促炎因子和 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞百分比,减少炎症性 T 淋巴细胞数量(Th1 及 Th17 细胞),抑制炎症反应过度激活<sup>[47-49]</sup>。此外,不同于 BM-MSCs 通过 IDO 对 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞的抑制作用, MenSCs 可通过密度依赖方式来促进 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞增殖,而且,该作用方式不受 IDO 浓度影响<sup>[50]</sup>。上述研究均表明, MenSCs 可通过特异性免疫调节作用缓解 COVID-19 患者体内 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞水平降低。

**3.3 MenSCs 通过旁分泌作用修复肺损伤** MenSCs 可分泌大量的肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、KGF、血管形成素-1、IL-10 和 PGE2 等细胞因子<sup>[51-54]</sup>,而在肺损伤中,上述细胞因子可以增加肺泡液清除率,调节肺上皮和内皮通透性,促进内皮修复,抑制炎症发生,保护呼吸道上皮细胞。尤其是 KGF,其可促进 II 型肺泡细胞增殖,刺激表面活性物质合成<sup>[55-56]</sup>。XIANG 等<sup>[52]</sup>研究发现, MenSCs 可下调急性肺损伤小鼠肺组织中 IL-1 $\beta$  和 Caspase-3 的表达,上调 IL-10、增殖细胞核抗原和 KGF 的表达水平,改善肺微血管通透性,减少组织病理学损伤。另外,在 MenSCs 与人类正常肺上皮细胞 BEAS-2B 共培养体系中, MenSCs 可以提高 BEAS-2B 细胞的存活率,抑制 BEAS-2B 细胞凋亡<sup>[52]</sup>。LIU 等<sup>[47]</sup>研究发现, MenSCs 可以在肺脏中聚集,为其治疗 COVID-19 提供可能。

**3.4 MenSCs 临床应用的安全性** 子宫内膜具有双重免疫调节功能,一方面,其通过免疫活化排斥外界微生物入侵,使子宫相比于其他组织不易产生炎

症;另一方面,子宫内膜对同种异体抗原的组织(胎儿)也具有免疫耐受性。同时, MenSCs 不表达主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) II 类分子及 CD40 或 CD80 等 Fas 配体及其协同刺激分子,仅低丰度表达 MHC I 类分子,而 MSCs 所表达的 MHC I 类分子并不会激活体内免疫反应<sup>[51-52]</sup>。不同于胚胎干细胞和诱导多能干细胞体内移植所引起的致瘤性, MSCs 移植的安全性已获得公认,在裸鼠体内移植 MenSCs 后无畸胎瘤形成,亦未表现出明显的排斥反应<sup>[47]</sup>。此外,在缺血性心脏病的 II 期临床试验中,接受 MenSCs 的 17 例患者未表现出与干细胞输入相关的不良反应<sup>[35]</sup>,且其他涉及 MenSCs 的临床研究中也未发现干细胞移植后患者有明显不良反应<sup>[57]</sup>。

## 4 小结

MSCs 对 COVID-19 具有潜在的治疗效果,对 ARDS 也表现出了良好的治疗作用。在前期研究基础上,本课题组提出了干细胞“三位一体”治疗 COVID-19 重症及危重症患者的临床研究方案,一是通过干细胞因子雾化吸入,二是气管插管将干细胞输送到肺部,三是干细胞静脉输注,最终从整体上改善重症患者免疫功能,达到治疗目的。作为 MSCs 家族的一员, MenSCs 具有较强的免疫抑制作用及对肺损伤的修复能力,其丰富的来源优势使其有望成为干细胞临床治疗 COVID-19 患者的新型种子细胞。

## 参考文献:

- [1] 张彦平. 中国疾病预防控制中心新型冠状病毒肺炎应急响应机制流行病学组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(2): 145-151
- [2] SONG F, SHI N, SHAN F, et al. Emerging coronavirus 2019-nCoV pneumonia[J]. *Radiology*, 2020; 200274. DOI: 10. 1148/radiol. 2020200274.
- [3] CINESI GÓMEZ C, PEÑUELAS RODRÍGUEZ Ó, LUJÁN TORNE M, et al. Clinical consensus recommendations regarding non-invasive respiratory support in the adult patient with acute respiratory failure secondary to SARS-CoV-2 infection[J]. *Med Intensiva*, 2020, pii: S0210-5691(20)30094-2. DOI: 10. 1016/j. medin. 2020. 03. 005.
- [4] HUI D S, I AZHAR E, MADANI T A, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health: the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China[J]. *Int J*

- Infect Dis*,2020,91:264-266.
- [5] BELLANI G, LAFFEY J G, PHAM T, *et al.* Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries[J]. *JAMA*,2016, 315(8):788-800.
- [6] ALBERT R K, SMITH B, PERLMAN C E, *et al.* Is progression of pulmonary fibrosis due to ventilation-induced lung injury[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2019,200(2):140-151.
- [7] SCHMIDT M, FRANCHINEAU G, COMBES A. Recent advances in venovenous extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome[J]. *Curr Opin Crit Care*,2019, 25(1):71-76.
- [8] COMBES A, PESENTI A, RANIERI V M. Fifty years of research in ARDS. Is extracorporeal circulation the future of acute respiratory distress syndrome management[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017,195(9):1161-1170.
- [9] HAN J, LI Y, LI Y. Strategies to enhance mesenchymal stem cell-based therapies for acute respiratory distress syndrome[J]. *Stem Cells Int*,2019,2019:5432134.
- [10] TSUJI K, KITAMURA S, WADA J, *et al.* Immunomodulatory and regenerative effects of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in renal diseases[J]. *Int J Mol Sci*,2020,21(3):E756.
- [11] BALAN A, LUCCHINI G, SCHMIDT S, *et al.* Mesenchymal stromal cells in the antimicrobial host response of hematopoietic stem cell recipients with graft-versus-host disease: friends or foes [J]. *Leukemia*,2014,28(10):1941-1948.
- [12] ANTEBI B, BEN A, BATCHINSKY A I, *et al.* The promise of mesenchymal stem cell therapy for acute respiratory distress syndrome[J]. *J Trauma*,2018,84(1):183-191.
- [13] WILSON J G, LIU K D, ZHUO H, *et al.* Mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of ARDS: a phase 1 clinical trial[J]. *Lancet Respir Med*,2015,3(1):24-32.
- [14] LENG Z, ZHU R, HOU W, *et al.* Transplantation of ACE2<sup>+</sup> mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia[EB/OL]. (2020-02-28) [2020-03-01]. <http://www.chinaxiv.org/abs/202002.00080>.
- [15] PEŁUSA T, BARANOWSKA A, BARANOWSKI P. Stem cells in contemporary medicine [J]. *Pol Merkur Lekarski*, 2019, 46(271):5-8.
- [16] CHEN J Y, MOU X Z, DU X C, *et al.* Comparative analysis of biological characteristics of adult mesenchymal stem cells with different tissue origins[J]. *Stem Cell Res Ther*,2015,8(9):739-746.
- [17] MENG X, ICHIM T E, ZHONG J, *et al.* Endometrial regenerative cells: a novel stem cell population [J]. *J Transl Med*, 2007, 5(1):57.
- [18] XU Y, ZHU H, ZHAO D, *et al.* Endometrial stem cells: clinical application and pathological roles[J]. *Int J Clin Exp Med*,2015, 8(12):22039-22044.
- [19] YOO K H, JANG I K, LEE M W, *et al.* Comparison of immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells derived from adult human tissues[J]. *Cell Immunol*,2009,259(2):150-156.
- [20] ROMANOV Y A, DAREVSKAYA A N, MERZLIKINA N V, *et al.* Mesenchymal stem cells from human bone marrow and adipose tissue: isolation, characterization, and differentiation potentialities [J]. *Bull Exp Biol Med*,2005,140(1):138-143.
- [21] GANG E J, BOSNAKOVSKI D, FIGUEIREDO C A, *et al.* SSEA-4 identifies mesenchymal stem cells from bone marrow [J]. *Blood*, 2007,109(4):1743-1751.
- [22] GRECO S J, LIU K, RAMESHWAR P. Functional similarities among genes regulated by OCT4 in human mesenchymal and embryonic stem cells[J]. *Stem Cells*,2007,25(12):3143-3154.
- [23] YAO S, CHEN S, CLARK J, *et al.* Long-term self-renewal and directed differentiation of human embryonic stem cells in chemically defined conditions[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2006,103(18):6907-6912.
- [24] COGLE C R, YACHNIS A T, LAYWELL E D, *et al.* Bone marrow transdifferentiation in brain after transplantation: a retrospective study[J]. *Lancet*,2004,363(9419):1432-1437.
- [25] DE COPPI P, BARTSCH G, SIDDIQUI M M, *et al.* Isolation of amniotic stem cell lines with potential for therapy[J]. *Nat Biotechnol*,2007,25(1):100-106.
- [26] TOMA C, PITTENGER M F, CAHILL K S, *et al.* Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart[J]. *Circulation*,2002,105(1):93-98.
- [27] FATHI-KAZEROONI M, TAVOOSIDANA G. Menstrual blood stem cell transplantation in mice model of acute liver failure: does gender of recipient affect the outcome [J]. *Avicenna J Med Biotechnol*,2019,11(4):308.
- [28] ZURITA M, VAQUERO J. Functional recovery in chronic paraplegia after bone marrow stromal cells transplantation[J]. *Neuroreport*, 2004,15(7):1105-1108.
- [29] MURPHY M P, WANG H, PATEL A N, *et al.* Allogeneic endometrial regenerative cells: an “off the shelf solution” for critical limb ischemia[J]. *J Transl Med*,2008,6(1):45.
- [30] BORLONGAN C V, KANEKO Y, MAKI M, *et al.* Menstrual blood cells display stem cell-like phenotypic markers and exert neuroprotection following transplantation in experimental stroke [J]. *Stem Cells Dev*,2010,19(4):439-452.
- [31] WU X, LUO Y, CHEN J, *et al.* Transplantation of human menstrual blood progenitor cells improves hyperglycemia by promoting endogenous progenitor differentiation in type 1 diabetic mice[J]. *Stem Cells Dev*,2014,23(11):1245-1257.
- [32] JIANG Z, HU X, YU H, *et al.* Human endometrial stem cells confer enhanced myocardial salvage and regeneration by paracrine mechanisms[J]. *J Cell Mol Med*,2013,17(10):1247-1260.

- [33] LV Y, XU X, ZHANG B, *et al.* Endometrial regenerative cells as a novel cell therapy attenuate experimental colitis in mice [J]. *J Transl Med*, 2014, 12(1):344.
- [34] BOCKERIA L, BOGIN V, BOCKERIA O, *et al.* Endometrial regenerative cells for treatment of heart failure: a new stem cell enters the clinic [J]. *J Transl Med*, 2013, 11(1):56.
- [35] ZHONG Z, PATEL A N, ICHIM T E, *et al.* Feasibility investigation of allogeneic endometrial regenerative cells [J]. *J Transl Med*, 2009, 7(1):15.
- [36] FAYYAD-KAZAN H, FAOUR W H, BADRAN B, *et al.* The immunomodulatory properties of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells are defined according to multiple immunobiological criteria [J]. *Inflamm Res*, 2016, 65(6):501-510.
- [37] UCCELLI A, DE ROSBO N K. The immunomodulatory function of mesenchymal stem cells: mode of action and pathways [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1351(1):114-126.
- [38] DOKIĆ J M, TOMIĆ S Z, ČOLIĆ M J. Cross-talk between mesenchymal stem/stromal cells and dendritic cells [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2016, 11(1):51-65.
- [39] CHATERJEE D, MARQUARDT N, TUFA D M, *et al.* Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells utilise activin-A to suppress interferon-gamma production by natural killer cells [J]. *Front Immunol*, 2014, 5:662.
- [40] SHOKRI M R, BOZORGMEHR M, GHANAVATINEJAD A, *et al.* Human menstrual blood-derived stromal/stem cells modulate functional features of natural killer cells [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):1-13.
- [41] PETERANDERL C, MORALES-NEBRED A L, SELVAKUMAR B, *et al.* Macrophage-epithelial paracrine crosstalk inhibits lung edema clearance during influenza infection [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4):1566-1580.
- [42] BOZORGMEHR M, MOAZZENI S M, SALEHNIYA M, *et al.* Menstrual blood-derived stromal stem cells inhibit optimal generation and maturation of human monocyte-derived dendritic cells [J]. *Immunol Lett*, 2014, 162(2):239-246.
- [43] KHOURY M, ALCAYAGA-MIRANDA F, ILLANES S E, *et al.* The promising potential of menstrual stem cells for antenatal diagnosis and cell therapy [J]. *Front Immunol*, 2014, 5:205.
- [44] ALCAYAGA-MIRANDA F, CUENCA J, LUZ-CRAWFORD P, *et al.* Characterization of menstrual stem cells: angiogenic effect, migration and hematopoietic stem cell support in comparison with bone marrow mesenchymal stem cells [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6(1):32.
- [45] CUENCA J, LE-GATT A, CASTILLO V, *et al.* The reparative abilities of menstrual stem cells modulate the wound matrix signals and improve cutaneous regeneration [J]. *Front Physiol*, 2018, 9:464.
- [46] LUZ-CRAWFORD P, TORRES M J, NOËL D, *et al.* The immunosuppressive signature of menstrual blood mesenchymal stem cells entails opposite effects on experimental arthritis and graft versus host diseases [J]. *Stem Cells*, 2016, 34(2):456-469.
- [47] LIU Y, NIU R, YANG F, *et al.* Biological characteristics of human menstrual blood-derived endometrial stem cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(3):1627-1639.
- [48] XIANG B, CHEN L, WANG X, *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):E689.
- [49] FATHI-KAZEROONI M, TAVOOSIDANA G, TAGHIZADEH-JAHED M, *et al.* Comparative restoration of acute liver failure by menstrual blood stem cells compared with bone marrow stem cells in mice model [J]. *Cytotherapy*, 2017, 19(12):1474-1490.
- [50] ALEAHMAD M, GHANAVATINEJAD A, BOZORGMEHR M, *et al.* Menstrual blood-derived stromal stem cells augment CD4<sup>+</sup> T cells proliferation [J]. *Avicenna J Med Biotechnol*, 2018, 10(3):183-191.
- [51] CHEN L, QU J, XIANG C. The multi-functional roles of menstrual blood-derived stem cells in regenerative medicine [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1):1-10.
- [52] XIANG B, CHEN L, WANG X, *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.
- [53] WANG X J, XIANG B Y, DING Y H, *et al.* Human menstrual blood-derived mesenchymal stem cells as a cellular vehicle for malignant glioma gene therapy [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(35):58309.
- [54] CHEN L, QU J, CHENG T, *et al.* Menstrual blood-derived stem cells: toward therapeutic mechanisms, novel strategies, and future perspectives in the treatment of diseases [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1):406.
- [55] PETERANDERL C, MORALES-NEBRED A L, SELVAKUMAR B, *et al.* Macrophage-epithelial paracrine crosstalk inhibits lung edema clearance during influenza infection [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4):1566-1580.
- [56] HORIE S, MASTERSON C, DEVANEY J, *et al.* Stem cell therapy for acute respiratory distress syndrome: a promising future [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2016, 22(1):14-20.
- [57] TAN J, LI P, WANG Q, *et al.* Autologous menstrual blood-derived stromal cells transplantation for severe Asherman's syndrome [J]. *Hum Reprod*, 2016, 31(12):2723-2729.