

间充质干细胞免疫调节作用研究进展

刘贤俊^{1,2}, 张冲^{1,2}, 沈君颜^{1,2}, 耿亚男^{1,2}, 孙毅^{1,2}

(1. 同济大学附属同济医院干细胞临床转化中心;
2. 同济大学医学院, 上海 200092)

摘要: 间充质干细胞是一群具有异质性的前体细胞, 存在于多种组织中, 在组织损伤时, 迁移至受损部位参与组织的损伤修复。近年来, 科学家发现在炎症的发生、发展过程中, MSCs 迁移至受损组织周围, 进而影响炎症周围细胞的生长与代谢及功能的发挥和损伤修复。在这篇综述中, 我们主要讨论 MSCs 的生物学特性及免疫调节作用的机制以及 MSCs 对炎症微环境免疫状态的影响。这将有希望成为新的临床方法用于炎症相关疾病和免疫性疾病的治疗。

关键词: 免疫病理学; 间充质干细胞; 免疫抑制; 固有免疫; 适应性免疫

中图分类号: R392.12

Research Advance in Immunomodulatory Function of Mesenchymal Stem Cells

LIU Xianjun^{1,2}, ZHANG Chong^{1,2}, SHEN Junyan^{1,2}, GRNG Yanan^{1,2}, SUN Yi^{1,2}

(1. Stem Cell Translational Research Center, Tongji Hospital;
2. Tongji University School of Medicine, Shanghai 200092)

Abstract: Mesenchymal stem cells are a heterogeneous group of progenitor cells that exist in a variety of tissues and migrate to damaged tissues during tissue damage. In recent years, the scientists found in the occurrence and development of inflammation, MSCs migrate to damaged tissue, and thus affect the growth and metabolism of inflammatory cells and damage repair of the tissue. In this review, we mainly discuss the biological characteristics of MSCs and the mechanism of immune regulation and the effect of MSCs on the immune status of inflammatory microenvironment. This will become a new clinical method for the treatment of inflammatory-related diseases and immune diseases.

Keywords: Mesenchymal Stem Cells; Immunosuppression; Innate Immune System; Adaptive Immune System

基金项目: 高等学校博士学科点专项科研基金(20130072110021); 国家自然科学基金(31620103904)

作者简介: 硕士研究生在读

通信联系人: 同济大学教授, 博士生导师, 干细胞转化医学中心主任, 主要从事干细胞神经修复方向的科学研究, 长期致力于神经干细胞向特定神经元和胶质细胞分化过程中的细胞内信号传导通路和表观遗传调控机制的研究. E-mail: yi.eve.sun@gmail.com

0 引言

50 间充质干细胞 (MSCs) 由一群具有异质性的前体细胞组成, 这群前体细胞在组织损伤修复中起到了关键性作用^[1]。德国病理学家 Cohnheim 早在 130 年前就提出骨髓里存在一种非造血干细胞, 并提出在损伤修复过程中骨髓中的成纤维细胞可合成胶原纤维参与损伤修复^[2]。在组织损伤过程中, MSCs 分泌各种营养因子已广泛用于组织修复, 近年, 炎症环境中的 MSCs 具有免疫抑制的特性引起了科学家的广泛关注, MSCs 免疫抑制已用于临床治疗免疫相关疾病, 防止疾病的发生发展, 其免疫调节的机制还有待进一步研究。

1 间充质干细胞的生物学特性

1.1 MSCs 的细胞标志

MSCs 表达多种特异性细胞标志物, 人源的 MSCs 不表达 CD45, CD34, CD14 或 CD11 等造血细胞标记物; 不表达 CD80, CD86 或 CD40 共刺激因子; 不表达 CD31、CD18 或 CD56 等粘附因子。MSCs 可表达 CD105 (SH2), CD73 (SH3/4), CD44, CD90(Thy-1), CD71, 和 Stro-1; 也表达粘附分子 CD106, CD166 和 CD29。成年人来源的 MSC 表达中等水平的主要组织相容性复合物 I, 低表达主要组织相容性复合物 II。Le Blanc 及同事发现干扰素刺激 MSCs 可诱导 MHC II 的表达^[2, 3]

1.2 MSCs 的增殖和分化能力

MSCs 除了具有均一的形态学及表型特征外, 进一步确认 MSC 细胞群的方法是 MSCs 可体外诱导分化成骨、脂肪和软骨。体外培养 MSC 单细胞层两到三周, MSCs 形成钙结节, 茜素红染色阳性, 同时碱性磷酸酶表达增加; 为了诱导成脂分化, 使用地塞米松, 胰岛素, 异丁基甲基黄嘌呤和吡哆美辛诱导培养基培养两周左右, 可以观察到细胞内脂质形成, 油红染色可观察到细胞内充满脂滴, 同时表达过氧化物增殖受体 2, 脂蛋白脂肪酶和脂肪酸结合蛋白 aP2^[4]; 为了促进成软骨分化, 首先离心获得细胞团, 培养基中加入转化生长因子^[5], 培养两到三周后, 甲苯胺蓝染色强阳性, 表明细胞外基质含有丰富的粘多糖^[6]。

1.3 MSCs 在炎症损伤中发挥免疫调节作用

75 在炎症及肿瘤发生过程中, MSCs 主要通过调节炎症环境中的细胞增殖和分化来促进组织再生并维持细胞内环境稳态^[7, 8]。在组织损伤过程中, 受损部位释放的炎症因子吸引 MSCs 至周围, 并影响其增殖、分化以及细胞因子的释放^[9, 10]。通过特异性迁移至受损组织, 参与组织损伤修复, 因此, MSCs 能够改变受损组织炎症微环境^[8, 9], 通过释放免疫调节因子、生长因子和趋化因子激活受损组织内干细胞的活化从而促进组织损伤修复^[10]。

80 由于损伤组织的类型、受损时间不同及受损组织的炎症程度不同, MSCs 与组织微环境相互接触, 发生复杂的细胞间接触, 产生不同的效果^[7, 9, 10]。MSCs 已经被发现迁移至肿瘤微环境中, 发展成肿瘤相关 MSCs 和癌症相关纤维细胞^[11, 12], 成为有利的细胞治疗工具参与抗肿瘤治疗^[13, 14]。

在这篇综述中, 我们将讨论在炎症形成、代谢及抗炎治疗中, MSCs 在其中发挥的重要

作用。我们也将讨论 MSCs 如何对机体固有免疫及适应性免疫发挥免疫调节作用，从而改变炎症微环境的免疫状态，达到治疗免疫相关疾病的作用。

85

2 间充质干细胞免疫作用的发挥

2.1 间充质干细胞的趋化作用

肿瘤由于其发病过程中炎症环境的存在，被认为是“不能治愈的损伤”。在多个肿瘤动物模型中，已经证实 MSCs 能够活化迁移至肿瘤部位，通过静脉注射和腹腔注射体外培养的带有荧光素酶报告基因的骨髓来源 MSCs，研究 MSCs 的迁移路径^[15]。研究还发现，绿色荧光蛋白标记的 MSCs 追踪体内的 MSCs 迁移情况^[11, 12]。例如，在受辐射照射的小鼠体内进行 MSCs 的骨髓注射，该 MSCs 来自转基因小鼠并表达绿色荧光蛋白有利于细胞移植后的追踪，研究发现，表达绿色荧光蛋白的 MSCs 被招募至肿瘤附近^[11]。

90

尤其在另一项异种移植的小鼠胶质瘤模型中，比较人来源的 MSCs 与人的成纤维细胞系，研究发现，只有骨髓来源的 MSCs 具有肿瘤趋向性^[16]。而且，在胰癌患者的外周血中检测到 MSCs，这项有趣的发现表明，外周血中循环的 MSCs 有可能迁移至肿瘤组织，参与组织的损伤修复^[17]。然而，在肾损伤和肝损伤的终末期，并没有检测到循环 MSCs 的存在^[18]。这表明，在损伤终末期患者体内，外周血循环 MSCs 极少，达不到修复组织损伤的作用^[19]。

95

在 MSCs 的肿瘤趋向性研究中，大多学者主要关注肿瘤细胞与免疫细胞分泌的趋化因子，例如，趋化因子配体 CCL2、CCL5、CXCL12 和 CXCL16^[20-22]。其中 CXCL12 被广泛报道其招募外周血中循环 MSCs 的能力，还发现肿瘤条件培养基促进人的骨髓来源 MSCs 的迁移^[23]。同时发现，胰岛素样生长因子、成纤维细胞生长因子、血小板来源生长因子，转化生长因子同样在 MSCs 的迁移中起到重要作用^[24]。上述研究表明，肿瘤组织及其微环境影响了 MSCs 的功能的发挥。

100

105

2.2 炎症微环境中间充质干细胞生物学特性的改变

组织中的 MSCs 生物学功能的发挥与其所处的组织微环境密切相关^[23]。当组织中的 MSCs 由血液循环到达肿瘤组织部位时，其微环境的改变将导致其生物学功能的改变。例如，人卵巢癌中的 MSCs 主要分泌骨形成蛋白，健康成人来源的脂肪组织 MSCs 和骨髓组织 MSCs 分泌的骨形成蛋白较少，这种蛋白在控制恶性肿瘤细胞分化与增殖过程中发挥了重要作用^[25]。另一项研究表明，来源于小鼠淋巴瘤的肿瘤相关 MSCs 与来源于同种小鼠的骨髓 MSCs 相比，有更强的促进肿瘤形成的能力^[11]。同时，与骨髓来源 MSCs 相比，肿瘤相关 MSCs 分泌高水平的趋化因子受体 CCR2 和趋化因子配体 CCL2、CCL7 和 CCL12，进一步证实了组织中的 MSCs 向肿瘤组织的趋化性。而且，这些趋化因子的分泌吸引周围的免疫细胞至肿瘤组织^[11]。重要地是，这些由肿瘤相关 MSCs 分泌的趋化因子持久分泌，体外研究表明，将肿瘤相关 MSCs 传代后仍然有趋化因子的分泌。这表明肿瘤微环境中的肿瘤细胞和免疫细胞通过细胞间接触和旁分泌左右引起的 MSCs 生物学功能改变具有持久性^[26, 27]。

110

115

2.3 间充质干细胞与免疫系统

对炎症组织的细胞成分进行分析发现，炎症组织中的 MSCs 被激活后与免疫细胞相互作用^[28]。研究发现 MSCs 影响固有免疫与适应性免疫中的免疫细胞，改变炎症组织微环境，影响组织损伤的发展与修复^[29]。

120

2.3.1 间充质干细胞与固有免疫

近年来, 间充质干细胞的免疫调节作用渐渐得到人们的关注, 研究发现骨髓来源的 MSCs 可以抑制 T 细胞的增殖^[30, 31]。科学家将关注点渐渐从 MSCs 的多能性转移到其免疫调节作用上, 多项实验研究发现, MSCs 对固有免疫系统中免疫相关细胞生物学活性的发生有抑制作用。

人体内大部分树突状细胞 (Dendritic cells, DCs) 处于非成熟状态, 表达低水平的共刺激因子和粘附因子, 体外激发同种混合淋巴细胞增殖反应的能力较低, 在摄取抗原或受到某些因素刺激时即分化为成熟 DCs, 而成熟的 DC 表达高水平的共刺激因子和粘附因子。体外条件下, MSCs 已被证明其抑制单核细胞的成熟及脐带血和 CD34⁺造血干细胞向树突状细胞分化。此外, 成熟 DCs 与 MSCs 共培养会导致其细胞表面的 MHC II 类分子表达减少, CD11c、CD83 和共刺激分子, 以及白细胞介素 12 (IL-12) 的表达下降, 从而降低 DCs 的抗原呈递功能^[32, 33]。MSCs 还可以通过减少 DCs 的肿瘤坏死因子 (TNF) 的分泌来降低其促炎潜能^[34]。

自然杀伤 (NK) 细胞是固有免疫中重要的效应细胞, 通过细胞溶解作用和分泌促炎细胞因子, 在抗病毒和抗肿瘤免疫反应中发挥了关键作用^[35]。MSCs 通过下调 NKp30 和 NKG2D 的表达, 抑制静息状态下 NK 细胞的细胞毒活性, 这两种因子在 NK 细胞激活和靶细胞杀伤过程中发挥了重要作用^[36]。

中性粒细胞是另一种重要的固有免疫细胞类型, 其在细菌感染过程中被快速动员和激活以清除体内感染的微生物。中性粒细胞在清除病原微生物的方式主要是吞噬和脱颗粒作用, 已有研究表明 MSCs 可抑制其吞噬作用的发挥, 并且通过一种 IL-6 依赖机制延迟静息和活化状态下中性粒细胞的自发凋亡^[32]。

2.3.2 间充质干细胞与适应性免疫

肿瘤相关 MSCs 分泌趋化因子, 将适应性免疫细胞趋化至 MSCs 周围, 在分泌免疫抑制相关蛋白, 抑制免疫细胞的活化增殖。时玉舫及同事在 2008 年发现, IFN γ 需要与 TNF α 或者 IL-1 协同作用才能诱导 MSCs 产生免疫抑制相关蛋白, 例如吲哚胺-2,3-双加氧酶 (IDO)、iNOS。同时发现炎症因子 IFN γ 和 TNF α 诱导的 MSCs 高表达几种白细胞趋化因子, 其中最明显的有 CXCL9、CXCL10、CXCL11, 这几种趋化因子为 T 细胞特异性趋化因子受体 CXCR3 的配体, 实验证实中和 CXCR3, MSCs 的免疫抑制作用减弱^[37]。吲哚胺 2,3 双加氧酶: 为一种含亚铁血红素的酶, 再人体内主要由 IDO1 基因编码, 是犬尿氨酸代谢通路中的限速步骤, 在色氨酸的代谢过程中起到了至关重要的作用。IDO 蛋白的大量表达将导致色氨酸的减少, 进而导致微生物增殖终止, 如 T 细胞^[38]。IDO 并不会自主表达, 需由 IFN γ 诱导 MSC 表达, TNF α 可以促进 IDO 的进一步表达^[39]。

T 细胞受体 (TCR) 与病原微生物抗原表位结合后, 与共刺激因子协同作用, 促进 T 细胞增殖并发挥多种生物学功能, 包括促进辅助性 T 细胞细胞因子释放, CD8⁺ T 细胞发挥细胞毒性作用^[30, 31, 34]。

已经报道 MSCs 在体内和体外条件下, 通过抑制 T 细胞增殖, 从而 T 细胞分泌干扰素 γ (IFN γ) 减少, 同时通过辅助性 T 细胞 2 (TH2) 促进 IL-4 的表达, 这表明 T 细胞从促炎 (IFN γ -产生) 状态向抗炎 (IL-4-产生) 状态的转变^[34]。

T 细胞的重要生物学功能之一是 MHC 限制性杀伤病毒感染的细胞或同种异体移植细胞, 其主要由细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTLs) 介导。已经报道 MSCs 可下调 CTLs 介导的细胞毒作用^[40], 从而使肿瘤细胞逃避 CTLs 的杀伤作用。

165 调节性 T 细胞是特异性 T 细胞的亚群, 通过抑制免疫系统过度活化, 来维持机体内环境免疫系统平衡和对自身抗原的免疫耐受。已报道 MSCs 诱导浆细胞样树突状细胞分泌 IL-10, 以促进调节性 T 细胞的产生及增殖^[34, 41]。另外, MSCs 在与抗原特异性 T 细胞共培养后, 可以通过免疫调节因子 HLA-G 同种型 HIA-G5 的释放直接诱导调节性 T 细胞的增殖^[42]。

170 第二类参与适应性免疫应答的主要细胞类型是分泌特异性抗体的 B 细胞。可能是由于实验条件的不同, MSCs 和 B 细胞之间相互作用的结果存在差异。迄今为止发表的实验结果, 大多表明 MSCs 在体外抑制 B 细胞增殖。MSCs 也可以抑制 B 细胞分化和趋化因子受体表达^[43], Vasconcelos^[39]发现, 5% 乙酰化的壳聚糖比 15% 乙酰化的壳聚糖诱发更多的 M2 巨噬细胞。Yue Sun 等人^[40]发现 IMC (intrafibrillarly-mineralized collagen) 能诱发局部巨噬细胞极化为 M2 巨噬细胞, 而 EMC (extrafibrillarly-mineralized collagen) 则促使局部巨噬细胞朝着 M1 巨噬细胞的方向分化。另外, Barro 等人^[41]的研究发现某些疾病 (比如过敏性鼻炎、175 蛲虫病、创伤修复、外来物引起的肉芽肿等) 的炎症部位也能诱发更多的 M2 巨噬细胞。而 MSCs 的免疫抑制作用的发挥将抑制炎症的发展, 进而影响巨噬细胞的分化。

3 间充质干细胞的免疫调控作用临床研究

MSCs 的免疫表型为 MHC I 阳性, 不表达 MHC II, CD40, CD80, CD86, 因此当 MSCs 移植入同种异体的受体, 供体 MSCs 的 MHC I 可激活 T 细胞, 然而缺乏共刺激因子导致 T 细胞对 MSCs 的免疫无能。已经有报道, MSC 可以调控树突状细胞、T 细胞、B 细胞、巨噬细胞的增殖, 影响 T 细胞、B 细胞的活化及抗体分泌和细胞因子的分泌。早在 2002 年 Bartholomew 和同事对远交系的狒狒实施皮肤移植, 同时移植入 MSCs, 发现 MSCs 能增加 MHC 不相容皮肤移植的成活率^[31]; 2005 年 Lazarus HM 等发现 MSCs 与造血细胞共移植, 185 可提高移植的成功率并减少物抗宿主病的发生^[6]; 同年 Zappia E 等利用自身免疫脑脊髓炎模型发现 MSCs 通过移植诱导 T 细胞免疫无能, 极大的改善了疾病模型的症状^[44]。因此将 MSCs 移植入炎症及免疫相关疾病发挥其免疫调节作用, 对临床上免疫相关的疾病治疗将有极大的帮助。

190 4 结语

MSCs 是干细胞家族的重要成员, 来源于发育早期的中胚层和外胚层, 属于多能干细胞, MSCs 最初在骨髓中发现, 因其具有多向分化潜能、造血支持和促进干细胞植入、免疫调控和自我复制等特点而日益受到人们的关注。在组织损伤修复过程中, MSCs 分泌各种生长因子促进组织再生修复, 同时, 其免疫抑制作用的发挥, 保护机体免于炎症反应过度造成的二次损伤。MSCs 免疫调节作用的发挥同样为免疫相关疾病提供了新的临床治疗方案。

[参考文献] (References)

- [1] Shi, Y., L. Du, L. Lin, et al., Tumour-associated mesenchymal stem/stromal cells: emerging therapeutic targets[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(1):35-52.
- 200 [2] Prockop, D.J., Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues[J]. *Science*, 1997, 276(5309):71-74.
- [3] Le Blanc, K., I. Rasmusson, B. Sundberg, et al., Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells[J]. *Lancet*, 2004, 363(9419):1439-1441.
- [4] Pittenger, M.F., A.M. Mackay, S.C. Beck, et al., Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells[J]. *Science*, 1999, 284(5411):143-147.
- 205 [5] Mackay, A.M., S.C. Beck, J.M. Murphy, et al., Chondrogenic differentiation of cultured human mesenchymal stem cells from marrow[J]. *Tissue Eng*, 1998, 4(4):415-428.
- [6] Lazarus, H.M., O.N. Koc, S.M. Devine, et al., Cotransplantation of HLA-identical sibling culture-expanded mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells in hematologic malignancy patients[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005, 11(5):389-398.
- 210 [7] Uccelli, A., L. Moretta and V. Pistoia, Mesenchymal stem cells in health and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(9):726-736.
- [8] Caplan, A.I. and D. Correa, The MSC: an injury drugstore[J]. *Cell Stem Cell*, 2011, 9(1):11-15.
- [9] Shi, Y., J. Su, A.I. Roberts, et al., How mesenchymal stem cells interact with tissue immune responses[J]. *Trends Immunol*, 2012, 33(3):136-143.
- 215 [10] Wang, Y., X. Chen, W. Cao, et al., Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: pathological and therapeutic implications[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(11):1009-1016.
- [11] Ren, G., X. Zhao, Y. Wang, et al., CCR2-dependent recruitment of macrophages by tumor-educated mesenchymal stromal cells promotes tumor development and is mimicked by TNFalpha[J]. *Cell Stem Cell*, 2012, 11(6):812-824.
- 220 [12] Quante, M., S.P. Tu, H. Tomita, et al., Bone marrow-derived myofibroblasts contribute to the mesenchymal stem cell niche and promote tumor growth[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(2):257-272.
- [13] Shah, K., Mesenchymal stem cells engineered for cancer therapy[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64(8):739-748.
- 225 [14] Hu, Y.L., Y.H. Fu, Y. Tabata, et al., Mesenchymal stem cells: a promising targeted-delivery vehicle in cancer gene therapy[J]. *J Control Release*, 2010, 147(2):154-162.
- [15] Kidd, S., E. Spaeth, J.L. Dembinski, et al., Direct evidence of mesenchymal stem cell tropism for tumor and wounding microenvironments using in vivo bioluminescent imaging[J]. *Stem Cells*, 2009, 27(10):2614-2623.
- [16] Nakamizo, A., F. Marini, T. Amano, et al., Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of gliomas[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(8):3307-3318.
- 230 [17] Starzynska, T., K. Dabkowski, W. Blogowski, et al., An intensified systemic trafficking of bone marrow-derived stem/progenitor cells in patients with pancreatic cancer[J]. *J Cell Mol Med*, 2013, 17(6):792-799.
- [18] Hoogduijn, M.J., M.M. Verstegen, A.U. Engela, et al., No evidence for circulating mesenchymal stem cells in patients with organ injury[J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(19):2328-2335.
- 235 [19] Zvaifler, N.J., L. Marinova-Mutafchieva, G. Adams, et al., Mesenchymal precursor cells in the blood of normal individuals[J]. *Arthritis Res*, 2000, 2(6):477-488.
- [20] Stagg, J., Mesenchymal stem cells in cancer[J]. *Stem Cell Rev*, 2008, 4(2):119-124.
- [21] Dwyer, R.M., S.M. Potter-Beirne, K.A. Harrington, et al., Monocyte chemotactic protein-1 secreted by primary breast tumors stimulates migration of mesenchymal stem cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(17):5020-5027.
- 240 [22] Jung, Y., J.K. Kim, Y. Shiozawa, et al., Recruitment of mesenchymal stem cells into prostate tumours promotes metastasis[J]. *Nat Commun*, 2013, 4:1795.
- [23] Wagner, W., F. Wein, A. Seckinger, et al., Comparative characteristics of mesenchymal stem cells from human bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord blood[J]. *Exp Hematol*, 2005, 33(11):1402-1416.
- 245 [24] Spaeth, E., A. Klopp, J. Dembinski, et al., Inflammation and tumor microenvironments: defining the migratory itinerary of mesenchymal stem cells[J]. *Gene Ther*, 2008, 15(10):730-738.
- [25] Waite, K.A. and C. Eng, From developmental disorder to heritable cancer: it's all in the BMP/TGF-beta family[J]. *Nat Rev Genet*, 2003, 4(10):763-773.
- [26] Ren, G., Y. Liu, X. Zhao, et al., Tumor resident mesenchymal stromal cells endow naive stromal cells with tumor-promoting properties[J]. *Oncogene*, 2014, 33(30):4016-4020.
- 250 [27] Lin, L.Y., L.M. Du, K. Cao, et al., Tumour cell-derived exosomes endow mesenchymal stromal cells with tumour-promotion capabilities[J]. 2016, 35(46):6038-6042.
- [28] Klemm, F. and J.A. Joyce, Microenvironmental regulation of therapeutic response in cancer[J]. *Trends Cell Biol*, 2015, 25(4):198-213.
- 255 [29] Koh, B.I. and Y. Kang, The pro-metastatic role of bone marrow-derived cells: a focus on MSCs and regulatory T cells[J]. *EMBO Rep*, 2012, 13(5):412-422.
- [30] Di Nicola, M., C. Carlo-Stella, M. Magni, et al., Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli[J]. *Blood*, 2002, 99(10):3838-3843.
- [31] Bartholomew, A., C. Sturgeon, M. Siatskas, et al., Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo[J]. *Exp Hematol*, 2002, 30(1):42-48.
- 260 [32] Raffaghello, L., G. Bianchi, M. Bertolotto, et al., Human mesenchymal stem cells inhibit neutrophil apoptosis: a model for neutrophil preservation in the bone marrow niche[J]. *Stem Cells*, 2008, 26(1):151-162.
- [33] Jiang, X.X., Y. Zhang, B. Liu, et al., Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells[J]. *Blood*, 2005, 105(10):4120-4126.

- 265 [34] Aggarwal, S. and M.F. Pittenger, Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses[J]. *Blood*, 2005, 105(4):1815-1822.
- [35] Moretta, A., Natural killer cells and dendritic cells: rendezvous in abused tissues[J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(12):957-964.
- 270 [36] Spaggiari, G.M., A. Capobianco, S. Becchetti, et al., Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation[J]. *Blood*, 2006, 107(4):1484-1490.
- [37] Ren, G., L. Zhang, X. Zhao, et al., Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide[J]. *Cell Stem Cell*, 2008, 2(2):141-150.
- [38] Mellor, A.L. and D.H. Munn, IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism[J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(10):762-774.
- 275 [39] Krampera, M., L. Cosmi, R. Angeli, et al., Role for interferon - γ in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cells*, 2006, 24(2):386-398.
- [40] Rasmusson, I., O. Ringden, B. Sundberg, et al., Mesenchymal stem cells inhibit the formation of cytotoxic T lymphocytes, but not activated cytotoxic T lymphocytes or natural killer cells[J]. *Transplantation*, 2003, 76(8):1208-1213.
- 280 [41] Maccario, R., M. Podesta, A. Moretta, et al., Interaction of human mesenchymal stem cells with cells involved in alloantigen-specific immune response favors the differentiation of CD4+ T-cell subsets expressing a regulatory/suppressive phenotype[J]. *Haematologica*, 2005, 90(4):516-525.
- [42] Selmani, Z., A. Naji, I. Zidi, et al., Human leukocyte antigen-G5 secretion by human mesenchymal stem cells is required to suppress T lymphocyte and natural killer function and to induce CD4+CD25^{high}FOXP3+ regulatory T cells[J]. *Stem Cells*, 2008, 26(1):212-222.
- 285 [43] Corcione, A., F. Benvenuto, E. Ferretti, et al., Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions[J]. *Blood*, 2006, 107(1):367-372.
- [44] Zappia, E., S. Casazza, E. Pedemonte, et al., Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T-cell anergy[J]. *Blood*, 2005, 106(5):1755-1761.
- 290