

间充质干细胞治疗自身免疫性疾病及其细胞生物治疗的致瘤性*★

黄金棋, 林艳娟

Mesenchymal stem cells for treating autoimmune diseases and its oncogenicity of cell biotherapy

Huang Jin-qi, Lin Yan-juan

Abstract

Department of Hematology, Union Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fujian Institute of Hematopathy, Fuzhou 351100, Fujian Province, China

Huang Jin-qi★, Master, Physician, Department of Hematology, Union Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fujian Institute of Hematopathy, Fuzhou 351100, Fujian Province, China
florahjq@163.com

Correspondence to: Lin Yan-juan, Doctor, Chief physician, Department of Hematology, Union Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fujian Institute of Hematopathy, Fuzhou 351100, Fujian Province, China
yilin88@yahoo.com

Supported by: the Natural Science Foundation of Fujian Province, No. C0710014*

Received: 2010-06-12
Accepted: 2010-07-10

BACKGROUND: Mesenchymal stem cells (MSCs) can participate in regulating communication signal between immune cells (antigen presenting cell, T cell, B cell, natural killer cell and so on) and induce autoantigen-specific immune tolerance or immunological unresponsiveness by secreting a variety of cytokines and cell-cell contact. This therapeutic strategy makes great significance to auto-immune disease. Some scholars began to try and validate this strategy on autoimmune disease animal models as well.

OBJECTIVE: To understand application progress of MSCs in the field of auto-immune disease.

METHODS: The first author searched PubMed database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>) and OVID database (<http://gateway.ovid.com>) for literatures concerning MSC immune characteristics, MSCs as a cell therapy manner for auto-immune disease and MSC oncogenicity published from 2005 to 2010. Key words were "Mesenchymal stem cell, immune characteristics, cell-based therapy, autoimmune disease, oncogenicity". Duplicate articles were excluded. Finally, 31 articles were selected.

RESULTS AND CONCLUSION: Auto-immune characteristics of MSCs and directional differentiation characteristics of stem cells made them distinguished from traditional immunosuppressive drugs. As a new biotherapy, MSCs open a new way for treating auto-immune disease, besides hematopoietic stem cells. Oncogenicity should be further identified and effectively prevented, which may be a main study direction in the field of MSCs. MSC for autoimmune diseases should be strictly kept. There is not enough evidence for replacing the traditional immunosuppressants.

Huang JQ, Lin YJ. Mesenchymal stem cells for treating autoimmune diseases and its oncogenicity of cell biotherapy. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(45):8478-8482. [<http://www.crter.cn> <http://en.zglckf.com>]

摘要

背景: 间充质干细胞可分泌多种细胞因子, 亦可通过与免疫细胞的直接接触参与对免疫细胞(抗原提呈细胞、T细胞、B细胞、自然杀伤细胞等)细胞间通讯信号的调节, 诱导对自身抗原的特异性免疫耐受或特异性免疫无应答。此治疗性策略对自身免疫病具有重要意义, 部分学者也开始在自身免疫病动物模型上尝试、验证这一策略。

目的: 了解间充质干细胞在自身免疫病领域的应用进展。

方法: 由第一作者检索 2005/2010 PubMed 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>)及 OVID 数据库(<http://gateway.ovid.com>)有关间充质干细胞的免疫特性、作为细胞治疗手段用于自身免疫病治疗, 以及间充质干细胞致瘤性等方面的文章, 英文检索词为 "Mesenchymal stem cell, immune characteristics, cell-based therapy, autoimmune disease, oncogenicity", 排除重复性研究。共保留其中的 31 篇归纳总结。

结果与结论: 间充质干细胞本身具有的免疫特性及干细胞所具有的定向分化性质, 使其明显区别于传统免疫抑制药物, 作为一种新型生物治疗方法, 间充质干细胞开启了继造血干细胞之后自身免疫性疾病应用细胞生物治疗的可能。相关致瘤性问题如何进一步明确并加以有效预防, 这有利于其在临床的推广应用, 今后可能成为间充质干细胞相关领域研究的主要方向。间充质干细胞在自身免疫病的临床应用尺度、适应证应严格把握, 取代作为临床一线药物治疗自身免疫病的传统免疫抑制剂的地位证据不足。

关键词: 自身免疫病; 间充质干细胞; 免疫特性; 细胞治疗; 致瘤性

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.45.028

黄金棋, 林艳娟. 间充质干细胞治疗自身免疫性疾病及其细胞生物治疗的致瘤性[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(45):8478-8482. [<http://www.crter.org> <http://cn.zglckf.com>]

0 引言

可以把细胞治疗当成这样一种手段, 它利用自体或异体细胞取代、修复、强化受损组织或系统的生物学功能, 以此达到某种特定的治疗目的。间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)细胞表面不表达 MHC-II 分子和 FasL, 不表达共刺激分子 B7-1, B7-2, 低表达

或不表达 MHC-I 类分子、CD40, CD40L, MSC 的这种“低免疫原性和可能诱导嵌合状态致免疫耐受”特性的发现, 受到免疫学家及移植学家的青睐。MSC 来源广泛, 造血器官、脂肪、肌肉、脐带、胎盘、骨、软骨、血管均可见其分布, 体外获取相对简单, 将此细胞用于生物治疗, 可在不引起受者强烈免疫反应的基础上, 发挥对机体的免疫调节效应。为了解该方面的进展, 加强认识, 并指导临床, 现就 MSC

在自身免疫病领域的应用进行综述。

1 资料和方法

资料来源: 由第一作者检索 2005/2010 PubMed 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)及 OVID 数据库(<http://gateway.ovid.com>)。英文检索词为“Mesenchymal stem cell, immune characteristics, cell-based therapy, autoimmune disease, oncogenicity”。

纳入标准: ①文章所述内容需与间充质干细胞的免疫特性, 作为细胞治疗手段用于自身免疫病治疗, 以及间充质干细胞致瘤性等方面的研究密切相关。②同一领域选择近期发表或在权威杂志上发表的文章。

排除标准: 重复性研究。

数据的提取: 计算机初检得到 123 篇文献, 阅读标题和摘要进行初筛, 排除研究目的与本文无关及内容重复的研究 92 篇, 共保留其中的 31 篇归纳总结。

质量评估: 符合纳入标准的 31 篇文献中, 文献[1-13]探讨了间充质干细胞的免疫特性, 文献[14-21]探讨了间充质在治疗自身免疫病方面的应用, 文献[22-31]探讨了间充质干细胞的致瘤性。

2 结果

2.1 间充质干细胞治疗自身免疫病理论基础

MSC 对固有性免疫应答组份之自然杀伤细胞的调节: 自然杀伤细胞在生理情况下发挥固有性免疫应答, 具有抗感染、抗肿瘤及分泌 γ -干扰素、肿瘤坏死因子 α 、 β 、白细胞介素 10、粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子等细胞因子参与免疫调节功能, 其效应的出现远早于 CTL, 表现为一种速发效应, 此外, 自然杀伤细胞亦参与移植排斥反应、自身免疫病和超敏反应的发生。外周血中自然杀伤细胞占淋巴细胞总数的 5%~7%。根据 CD56^{dim}, CD56^{bright} 可分为两个亚群, 分别为细胞毒性效应细胞和细胞因子分泌细胞。体外 MSC 与自然杀伤细胞共培养试验, 证实 MSC 可减少自然杀伤细胞活化型受体表达, 细胞因子 γ -干扰素、白细胞介素 10、肿瘤坏死因子 α 分泌减少、对 HLA-I (+) 细胞株的杀伤能力减弱^[3]。HJTdR 结合物生成能力下调, 表现出以抑制为主的免疫调节功能, 如果在培养体系中加入转化生长因子 β 、前列腺素 E2、吲哚胺 2,3-双加氧酶的中和因子可完全逆

转自然杀伤细胞的被抑制状态, 提示由 MSC 分泌的转化生长因子 β 、前列腺素 E2、吲哚胺 2,3-双加氧酶可能是 MSC 对自然杀伤细胞发挥作用的机制^[1]。再且, 活化的自然杀伤细胞亦可溶解 MSC, 无关 HLA 配型是否匹配, 此效应发生具有浓度依赖性, 要求自然杀伤细胞与 MSC 比值在 10:1 以上^[2]。

MSC 对特异性免疫应答的调节:

MSC 对抗原提呈细胞及 T 细胞第一激活信号的调节: 抗原提呈细胞能捕捉抗原, 并将其加工成抗原肽, 形成抗原肽与 MHC 分子的二元配体, 呈现于抗原提呈细胞表面, 分别作为 CD8⁺和 CD4⁺T 细胞的 T 细胞受体配体, T 细胞通过 T 细胞受体结合抗原肽, 由此形成由抗原提呈细胞向 T 细胞传递的第一激活信号。树突状细胞是体内最重要的抗原提呈细胞, 在此本文主要介绍 MSC 和树突状细胞通过细胞间通讯作用后树突状细胞在分化、成熟、及抗原提呈能力 3 个方面的改变。在正常情况下, 树突状细胞由其前体细胞 pre-DC 需经过分化为未成熟树突状细胞, 再经发育为成熟树突状细胞, 见图 1。MSC 存在下的树突状细胞前体细胞, 在粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子、白细胞介素 4、白细胞介素 3 等作用下, 并未能分化为未成熟树突状细胞, 而更多的表现为巨噬样细胞的特征^[3]。对 CD40L 和内毒素作用下的树突状细胞发育, 也有抑制作用。MSC 与树突状细胞通过细胞间相互接触后, 可产生多种细胞因子, 如白细胞介素 6、巨噬细胞集落刺激因子、前列腺素 E2, 利用抗白细胞介素 6、巨噬细胞集落刺激因子、前列腺素 E2 可部分恢复 MSC 对树突状细胞的抑制作用, 提示 MSC 产生的细胞因子参与调节树突状细胞分化^[4]。在 MSC 存在下, 无论未成熟、成熟树突状细胞树突状细胞, 其表达的 MHC I, II 类分子的水平亦明显降低, 故认为提呈抗原肽的能力较为减弱。值得注意的是, MSC 并不影响 T 细胞表面 T 细胞受体复合物的表达。

福建医科大学附属协和医院血液科, 福建省血液病研究所, 福建省福州市 351100

黄金棋★, 男, 福建省莆田市人, 汉族, 2010 年福建医科大学毕业, 硕士, 医师, 主要从事干细胞移植方面的研究。
florahjq@163.com

通讯作者: 林艳娟, 博士, 主任医师, 福建省血液病研究所, 福建省福州市 351100
yjlin88@yahoo.com

中图分类号: R394.2
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225 (2010)45-08478-05

收稿日期: 2010-06-12
修回日期: 2010-07-10
(20100222012/G · Q)

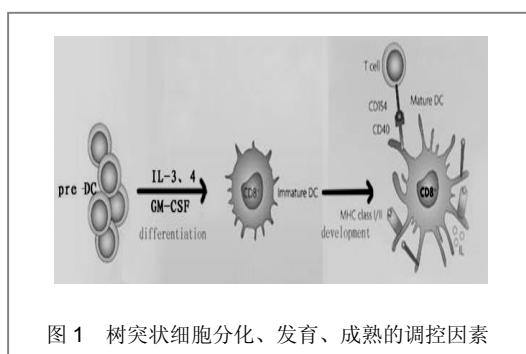


图 1 树突状细胞分化、发育、成熟的调控因素

MSC 对 T 细胞激活第二信号的调节: 第二信号又称为共刺激信号, 是由抗原提呈细胞表面表达的共刺激分子与 T 细胞表面的相应配体相互作用而形成的。树突状细胞表面的 CD54, CD40, CD80, CD86 等均是共刺激分子, 尤其是共刺激分子 CD25 被视为成熟树突状细胞的标志。在 T 细胞表面存在相应的配体如 CD28、细胞间黏附分子 1、2、LFA-3 等, 当 T 细胞受体结合树突状细胞提呈的抗原, 同时树突状细胞与 T 细胞表面的共刺激分子相互作用成为共刺激信号时, 即形成 T 细胞激活所需的双信号, 将 T 细胞激活, 进入增殖状态。在 MSC 存在下, 树突状细胞表面的共刺激分子如 CD80, CD40 的表达降低, HLA-DR 表达增高以阻止树突状细胞进入成熟状态。不成熟的树突状细胞虽然能够有效摄取和加工抗原, 但通过抗原提呈给 T 细胞时可诱导 T 细胞的抗原特异性无反应性, 即耐受状态^[5]。缺乏共刺激信号的 T 细胞, 不仅不能激活增殖, 而且对再次刺激也不产生反应, 即使再次刺激包括正常的激活双信号, T 细胞也不能产生应答^[6]。

MSC 对 T 细胞激活第 3 信号的调节: CD4⁺T 细胞初次激活时接受的第三信号是树突状细胞和其他一些细胞表达的 Th 细胞极化信号, 这是一些可溶性分子或膜结合分子, 分别促进 CD4⁺Th 细胞分化成 Th1, Th2, T_R/T_S (regulatory T cell, T_R/suppressor T cell, T_S), 因此, 这些信号分子分别称为 Th1 细胞极化因子(白细胞介素 12、白细胞介素 23、白细胞介素 27、1 型干扰素、细胞间黏附分子 1 等)、Th2 细胞极化因子(包括 MCP1/CCL2、OX40L)、T_R/T_S 细胞极化因子(包括白细胞介素 10、转化生长因子 β)。在 CD3⁺T 细胞与 MSC 共培养时, 培养体系中的促炎性细胞因子如肿瘤坏死因子 α 下调, 抗炎性细胞因子如转化生长因子 β、白细胞介素 10 等高表达^[7], 所以为 T_R/T_S 细胞极化因子, 表现为培养体系中 CD4⁺CD25⁺T_R/T_S 细胞的增高^[8], MSC 借此类细胞抑制 CD3⁺T 细胞的增殖能力^[9]。

MSC 对免疫应答效应阶段的调节: 在此阶段, 免疫效应细胞和效应分子共同发挥作用, 维持机体正常生理状态, 或引发自身免疫病等免疫相关性疾病。MSC 可分泌转化生长因子 β、前列腺素 E2、肝细胞生长因子等抗炎性细胞因子^[12], 分泌一氧化氮使免疫细胞 STAT 磷酸化下调, 抑制增殖, 分泌吲哚胺 2,3-双加氧酶使促进淋巴细胞增殖的色氨酸因代谢而减少; MSC 抑制周期蛋白 D 合成, 上调 P27, 使 T 细胞细胞周期停止在 G₁。值得注意的是, MSC 通过下调 T 细胞表面 Fas/FasL, 并抑制内源性蛋白酶在介导 T 细胞死亡中的作用, Bcl-2 没有改变, 所以 MSC 抑制 T 细胞增殖, 但不诱导凋亡^[10]。MSC 可引起 Th1 分泌 γ-干扰素减少, 抑制细胞免疫; 阻断 CTL 分裂, 使细胞周期不可逆地停止于 G₀/G₁ 期, 抑制 CTL 增殖^[11]; 并提高调节性

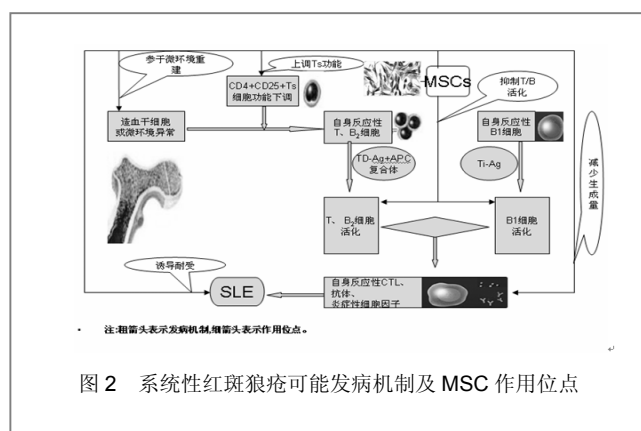
CD4⁺CD25⁺T 淋巴细胞的在 T 细胞中的比例^[11], 以达到免疫抑制效应; MSC 提升了 B 细胞的存活力, 但介导 G₀/G₁ 细胞周期阻断, 抑制其增殖。CD38⁺/CD138⁺阳性 B 细胞的比例在 MSC 存在下明显减少, MSC 抑制 B 细胞分化, 可能抑制其免疫球蛋白的分泌^[12]; 但 MSC 促进 TH2 分泌白细胞介素 4, 白细胞介素 4 可促进体液免疫, 部分文献也认为 MSC 可促进免疫球蛋白合成^[13-14], MSC 与 B 淋巴细胞之间的相互作用有待探讨。

2.2 MSC 在治疗自身免疫性疾病领域中的应用

MSC 在血液系统自身免疫病领域的应用: 造血干细胞移植及骨髓移植后均可发生急性或慢性移植物抗宿主病, 与骨髓移植相比, 造血干细胞移植后急性移植物抗宿主病的发生率不增高, 但是慢性移植物抗宿主病的发生率显著高于骨髓移植, 统计学分析提示造血干细胞移植后 2 年发生广泛型慢性移植物抗宿主病的概率比骨髓移植高 2.37 倍, 造血干细胞移植后 II~IV 级急性移植物抗宿主病的发生率为 37%, 略高于骨髓移植的 31%, 而慢性移植物抗宿主病的发生率为 65%, 明显高于骨髓移植的 51%。对于为什么造血干细胞移植后急性移植物抗宿主病的发生率不增高而慢性移植物抗宿主病明显增高的原因, 目前暂无一致的解释。部分学者已在动物身上发现, 用 MSC 可减少造血干细胞移植后慢性移植物抗宿主病的发生率^[15], 本实验室曾将 MSC 用于预防同种异体器官移植排斥反应。因为骨髓移植与造血干细胞移植相比在成份上含 MSC 等骨髓基质细胞的不同, 故推测移植物内 MSC 缺失可能是造血干细胞移植后慢性移植物抗宿主病发生率高的原因, 机制如下: ①MSC 可加快骨髓造血微环境的重建, 造血干细胞移植与 MSC 共输注后, 造血功能快速重建, 可减少感染的发生率及严重程度, 这对移植物抗宿主病有一定的保护作用, 既往动物和临床移植结果也表明在保护性环境下可以减少移植物抗宿主病的发生。②MSC 可诱导 Th0 向 Th2 转化, 使与移植物抗宿主病发生有关的 CD4⁺Th1 细胞相对减少, 即便在 Th1 辅助下 CTL 激活, MSC 对 CTL 也有增殖抑制效应。③CD4⁺CD25⁺T_R/T_S 细胞的增高, MSC 借此类细胞减少造血干细胞移植后移植物抗宿主病发生率^[7]。④在移植后继续使用粒细胞集落刺激因子可能有利于减少移植物抗宿主病, 已知 MSC 可分泌粒细胞集落刺激因子。

MSC 在风湿性疾病领域的应用: 系统性红斑狼疮是一种由于遗传、环境、激素等各种因素参予的自身免疫性疾病。随着一些基础和临床研究的进展, 认为系统性红斑狼疮是一种造血干细胞疾病, 1995 年以来, 临床上开始用造血干细胞移植治疗一些常规药物治疗无效的重症系统性红斑狼疮患者, 至此以后造血干细胞移植治疗系统性红斑狼疮得到长足的发展。近来有学者提出间充质干细胞异常导致骨髓造血微环境改变在系统性红

斑狼疮发病机制中可能起作用^[16]。鉴于 MSC 在骨髓造血微环境稳定中的不可或缺、其低免疫原性和可能诱导嵌合状态致免疫耐受性质及所具有的调节 T、B 细胞活化、增殖、分化及炎症性细胞因子分泌的活性, 这些特性为其在治疗系统性红斑狼疮方面提供了可能^[17], 利用同种异体 MSC 输注后重建骨髓造血微环境, 修复系统性红斑狼疮患者造血干细胞的缺陷^[18], 并调节 T、B 细胞功能和炎症性细胞因子分泌, 抑制自身反应性抗体如 IgG、IgM、抗 ds-dna 抗体和循环免疫复合物的产生^[19], 延缓或逆转狼疮肾病理改变, 而达到治疗或缓解系统性红斑狼疮、减少免疫抑制药物应用的目的, 见图 2。其他结缔组织病如类风湿性关节炎也开始尝试使用 MSC^[20]。



MSC 在其他自身免疫病领域中的应用:

MSC 在神经系统自身免疫病领域的应用: MSC 用于神经系统自身免疫性疾病的治疗特别有价值, 除了胚胎干细胞具备向神经细胞分化潜能外, MSC 的神经细胞分化的发现对神经内科的研究具有革命性的意思。对于那些传统免疫调节和免疫抑制药物无效的多发性硬化患者, 目前没有特殊的治疗方法, 而多发性硬化所伴随的中枢神经系统损害更是束手无策。治疗多发性硬化的最终目标有 2 个方面: ①消除自身反应性淋巴细胞, 并通过介导自身免疫耐受预防自身免疫再次发生。②通过再生修复已受损组织^[21]。治疗上须要中止中枢神经系统因自身免疫所致的脱髓鞘病变, 同时不能忽略对已发生病变的中枢神经系统进行修复。为此, 细胞治疗被认为是神经再生的一个最为有效的手段。胚胎干细胞因为其伦理方面的问题未能在临床上使用, 而 MSC 不受此类约束。其鞘内或静脉内给药后发挥局部免疫调理、神经保护并修复受损神经系统, 这些特性对多发性硬化、自身免疫性脑脊髓炎及其他自身免疫性神经系统病变发挥疗效^[22]。临床前研究也提示间充质干细胞输注后, 可迁移至神经系统炎症部位, 分化为神经细胞样细胞群, 促进髓鞘再生。

MSC 在内分泌系统自身免疫病领域的应用: 1 型糖尿病已被证实是一种 T 细胞介导自身免疫性疾病, 胰岛

β -细胞的破坏使机体内源性胰岛素不能满足正常的生理需要而致糖尿病。外源性胰岛素依赖治疗是目前本病的基础治疗。静脉注射 MSC 给糖尿病动物模型可显著减少致糖尿病 T 细胞的体内负荷, 提高 $CD4^+CD25^+T_R/T_S$ 细胞的比例, 减少胰岛 β -细胞的破坏^[23]; 另一方面, 利用间充质干细胞携带胰岛素分泌相关基因作为治疗载体, 在不引起机体免疫排斥条件下分泌胰岛素改善机体代谢^[24]。两方面结合可抑制免疫破坏、并促进 β -细胞再生, 有望成为今后治疗 1 型糖尿病的一个方向。

MSC 在消化系统自身免疫病领域的应用: MSC 移植用于治疗白细胞介素 10 缺乏动物所导致的自发性肠炎, 提示白细胞介素 10 可能在肠炎的发生和治疗中发挥作用。但是体外培养的间充质干细胞并不表达白细胞介素 10, 所以作者认为间充质干细胞治疗肠炎并不是直接通过白细胞介素 10 起作用的, 与之相反, 体内及体外的试验也提示间充质干细胞可表达血管内皮生长因子和转化生长因子 β_1 。血管内皮生长因子和转化生长因子 β_1 可表达于多种细胞, 并参与肠炎的治疗^[25]。血管内皮生长因子是一种可以刺激淋巴细胞和血管内皮细胞聚集的细胞因子, 血管内皮生长因子在肠道损伤修复中的作用也已被详细描述。转化生长因子 β_1 可以促进纤维及其他细胞增生并促进伤口愈合, 而体内试验并没有发现间充质干细胞在创伤部位局部发生分化。因此, MSC 在此类像肠克罗恩病、溃疡性结肠等自身免疫性肠炎中可通过分泌并依靠血管内皮生长因子和转化生长因子 β_1 发挥作用。此类作用在自身免疫性肝炎中也有报道^[26]。

2.3 MSC 生物治疗致瘤性问题 理论上机体任何一个组织均有发生肿瘤的可能, 如胚胎干细胞源性畸胎瘤, 神经母细胞瘤, 临床上对间充质干细胞来源的肿瘤知之尚少, 目前的研究指向人体的尤文氏瘤等骨肉瘤系来源于间充质干细胞^[27-28]。研究者通过体外琼脂板接种试验、裸鼠接种试验、高级灵长类动物静注 MSC 试验, 根据是否有集落形成^[29], 接种后急性^[30]、慢性毒性反应, 移植瘤抗宿主病等, 判断其致瘤性^[31], 目前多数的研究报告认为采用原代、P1~3 的 MSC 进行治疗, 可避免其致瘤性的发生, 但仍有少数学者在致瘤性方面提出疑问, 他们认为肿瘤的发生是由于机体免疫监视功能低下而导致, 实验室对于体内输注间充质干细胞后因机体免疫监视功能改变而出现的肿瘤未见有相关报道, 故有必要增加一些体内的试验研究观察指标, 如对输注后机体免疫状态的描述, T 细胞及其亚群、巨噬细胞、自然杀伤细胞等的功能以及血清中某些细胞因子水平等等; 另一不足之处在于目前多数的致瘤性观察时间以月计算, 观察时间短暂, 对间充质干细胞输注后其在体内作用的时效性即作用持续时间及异体间充质干细胞在体内存在时间缺乏长期的试验室监测。

3 讨论

在过去的 10 年里, 自身免疫病涉及的领域日渐扩大, 它的发病出现在机体任何一个部位, 血液病中的再生障碍性贫血, 特发性血小板减少性紫癜诸如此类。细胞治疗, 继骨髓移植用于血液病恶性肿瘤后, 在自身免疫病方面也得到了认可, 它们可能的效果要优于现阶段临床上所使用细胞毒类或者免疫抑制类药物。对于生物治疗致瘤性的回答, 较为保守的观点是, 在评价生物治疗致瘤性以最大程度确保患者安全的同时, 应严格把握 MSC 临床应用尺度、适应证, 一票否决或全盘采用并不合适, 取代作为临床一线药物治疗自身免疫病的传统免疫抑制剂的地位证据不足。

4 参考文献

- [1] Spaggiari GM, Capobianco A, Abdelrazik H, et al. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E2. *Blood*. 2008;111(3):1327-1333.
- [2] Spaggiari GM, Capobianco A, Becchetti S, 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. *Blood*. 2006;107(4):1484-1490.
- [3] Spaggiari GM, Abdelrazik H, Becchetti F, et al. MSCs inhibit monocyte-derived DC maturation and function by selectively interfering with the generation of immature DCs: central role of MSC-derived prostaglandin E2. *Blood*. 2009;113(26):6576-6583.
- [4] Nauta AJ, Kruisselbrink AB, Lurvink E, et al. Mesenchymal stem cells inhibit generation and function of both CD34+ derived and monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol*. 2006;177(4):2080-2087.
- [5] Benvenuto F, Ferrari S, Gerdoni E, et al. Human mesenchymal stem cells promote survival of T cells in a quiescent state. *Stem Cells*. 2007;25(7):1753-1760.
- [6] Sioud M, Mobergslien A, Boudabous A, et al. Evidence for the involvement of galectin-3 in mesenchymal stem cell suppression of allogeneic T-cell proliferation. *Scand J Immunol*. 2010;71(4):267-274.
- [7] Ye Z, Wang Y, Xie HY, et al. Immunosuppressive effects of rat mesenchymal stem cells: involvement of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2008;7(6):608-614.
- [8] Xinqiang S, Fei L, Nan L, et al. Therapeutic efficacy of experimental rheumatoid arthritis with low-dose methotrexate by increasing partially CD4(+)CD25(+)Treg cells and inducing Th1 to Th2 shift in both cells and cytokines. *Biomed Pharmacother*. 2010.
- [9] Azab NA, Bassyouni IH, Emad Y, et al. CD4+CD25+ regulatory T cells (TREG) in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: the possible influence of treatment with corticosteroids. *Clin Immunol*. 2008;127(2):151-157.
- [10] Glennie S, Soeiro I, Dyson PJ, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells induce division arrest anergy of activated T cells. *Blood*. 2005;105(7):2821-2827.
- [11] Sato K, Ozaki K, Oh I, et al. Nitric oxide plays a critical role in suppression of T-cell proliferation by mesenchymal stem cells. *Blood*. 2007;109(1):228-234.
- [12] Tabera S, Pérez-Simón JA, Díez-Campelo M, et al. The effect of mesenchymal stem cells on the viability, proliferation and differentiation of B-lymphocytes. *Haematologica*. 2008;93(9):1301-1309.
- [13] Asari S, Itakura S, Ferreri K, et al. Mesenchymal stem cells suppress B-cell terminal differentiation. *Exp Hematol*. 2009;37(5):604-615.
- [14] Bochev I, Elmadjian G, Kyurkchiev D, et al. Mesenchymal stem cells from human bone marrow or adipose tissue differently modulate mitogen-stimulated B-cell immunoglobulin production in vitro. *Cell Biol Int*. 2008;32(4):384-393.
- [15] Zhang X, Jiao C, Zhao S. Role of mesenchymal stem cells in immunological rejection of organ transplantation. *Stem Cell Rev*. 2009;5(4):402-409.

- [16] Smith-Berdan S, Gille D, Weissman IL, et al. Reversal of autoimmune disease in lupus-prone New Zealand black/New Zealand white mice by nonmyeloablative transplantation of purified allogeneic hematopoietic stem cells. *Blood*. 2007;110(4):1370-1378.
- [17] Mok CC, Poon WL, Lai J, et al. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in chinese patients with systemic lupus erythematosus(SLE). *Arthritis Rheum*. 2008;58(9):S325-S325.
- [18] Azab NA, Bassyouni IH, Emad Y, et al. CD4+CD25+ regulatory T cells (TREG) in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: the possible influence of treatment with corticosteroids. *Clin Immunol*. 2008;127(2):151-157.
- [19] El-Badri NS, Hakki A, Ferrari A, et al. Autoimmune disease: is it a disorder of the microenvironment? *Immunol Res*. 2008;41(1):79-86.
- [20] González MA, Gonzalez-Rey E, Rico L, et al. Treatment of experimental arthritis by inducing immune tolerance with human adipose-derived mesenchymal stem cells. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):1006-1019.
- [21] Slavin S, Kurkalli BG, Karussis D. The potential use of adult stem cells for the treatment of multiple sclerosis and other neurodegenerative disorders. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008;110(9):943-946.
- [22] Gordon D, Pavlovskaya G, Glover CP, et al. Human mesenchymal stem cells abrogate experimental allergic encephalomyelitis after intraperitoneal injection, and with sparse CNS infiltration. *Neurosci Lett*. 2008;448(1):71-73.
- [23] Liu M, Han ZC. Mesenchymal stem cells: biology and clinical potential in type 1 diabetes therapy. *Cell Mol Med*. 2008;12(4):1155-1168.
- [24] Madec AM, Mallone R, Afonso G, et al. Mesenchymal stem cells protect NOD mice from diabetes by inducing regulatory T cells. *Diabetologia*. 2009;52(7):1391-1399.
- [25] González MA, Gonzalez-Rey E, Rico L, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells alleviate experimental colitis by inhibiting inflammatory and autoimmune responses. *Gastroenterology*. 2009;136(3):978-989.
- [26] Czaja AJ. Current and future treatments of autoimmune hepatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;3(3):269-291.
- [27] Meltzer PS. Is Ewing's sarcoma a stem cell tumor? *Cell Stem Cell*. 2007;1(1):13-15.
- [28] Pasquet M, Golzio M, Mery E, et al. Hospicells (ascites-derived stromal cells) promote tumorigenicity and angiogenesis. *Int J Cancer*. 2010;126(9):2090-2101.
- [29] Tolar J, Nauta AJ, Osborn MJ, et al. Sarcoma derived from cultured mesenchymal stem cells. *Stem Cells*. 2007;25(2):371-379.
- [30] Huang G, Zheng Q, Sun J, et al. Stabilization of cellular properties and differentiation multipotential of human mesenchymal stem cells transduced with hTERT gene in a long-term culture. *J Cell Biochem*. 2008;103(4):1256-1269.
- [31] Kim J, Kang JW, Park JH, et al. Biological characterization of long-term cultured human mesenchymal stem cells. *Arch Pharm Res*. 2009;32(1):117-126.

关于作者: 第一作者和通讯作者构思并设计本综述, 分析并解析数据, 所有作者共同起草, 经通讯作者审核, 第一作者对本文负责。

基金资助: 福建省自然科学基金课题(C0710014)。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理批准: 无涉及伦理冲突的内容。

此问题的已知信息: MSC 可同时参与对特异性、非特异性免疫的调节, 其用于治疗自身免疫病的潜能近年也受到广泛关注。致瘤性问题目前尚未有统一的观点。

本综述增加的新信息: 综合阐述 MSC 治疗自身免疫病的可能机制, 提出致瘤性将是未来的主要研究方向。

临床应用的意义: 对于传统免疫抑制治疗无效的难治性自身免疫病患者, MSC 治疗可能有其优越的一面。