

# 间充质干细胞对类风湿关节炎的免疫调节作用研究进展

邹晓荣<sup>1</sup>, 苏 瑞<sup>1</sup>, 李 芳<sup>1</sup>, 王黎明<sup>1</sup>, 李世梅<sup>1</sup>, 孙 蓓<sup>2</sup>, 李 铭<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>空军第九八六医院肾脏病科, 陕西 西安 710054; <sup>2</sup>陕西省组织细胞库, 陕西 西安 710065)

**[摘要]** 类风湿关节炎(RA)是一种病因未明的慢性、以炎性滑膜炎为主的自身免疫性疾病。目前学术界普遍认为 RA 导致的先天性免疫和获得性免疫的改变是该病发病的关键因素。间充质干细胞(MSCs)因其具有抗炎、免疫调节以及组织修复等特性,在 RA 的疾病应用中得到越来越多的关注。本文主要针对 MSCs 对 RA 的抗炎、免疫调节等作用和研究进展进行简要综述和探讨。

**[关键词]** 间充质干细胞; 类风湿关节炎; 免疫调节

**[中图分类号]** R392.12 **[文献标志码]** A

## Research progress in immunomodulatory effect of mesenchymal stem cells on rheumatoid arthritis

ZOU Xiaorong<sup>1</sup>, SU Rui<sup>1</sup>, LI Fang<sup>1</sup>, WANG Liming<sup>1</sup>, LI Shimei<sup>1</sup>, SUN Bei<sup>2</sup>, LI Ming<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nephrology, Xijing 986 Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710054, China; <sup>2</sup>Cell-Tissue Bank of Shaanxi Province, Xi'an 710065, China

**[Abstract]** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease mainly manifested as synovitis. Its pathogenesis is still unclear. However, it is widely believed that the changes in innate and acquired immunity caused by RA are the key factors in its pathogenesis. The application of mesenchymal stem cells (MSCs) in RA has attracted more and more attention due to their properties of anti-inflammation, immunomodulation and tissue repair. This paper briefly reviewed and discussed the research progress of anti-inflammatory and immunomodulatory effects of MSCs on RA.

**[Key words]** mesenchymal stem cells; rheumatoid arthritis; immunomodulation

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以侵蚀性关节炎为主要症状的自身免疫性疾病,主要表现为关节僵硬、疼痛、炎症、活动受限以及关节侵蚀,可导致关节畸形及功能障碍,其病理基础是滑膜炎。该疾病也可累及关节外器官。RA 慢性炎症以先天性免疫和获得性免疫的改变为特征,包括针对自身抗原的免疫反应、细胞因子网络失调、免疫复合物介导的补体和破骨细胞的激活等<sup>[1-2]</sup>。RA 目前常用的治疗药物包括糖皮质激素、传统抗风湿药(disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs)、生物制剂以及靶向分子类药物,这些药物在一定程度上可改善 RA 活动性,降低 RA 患者的致残率,但依然存在患者不耐受、药物不良反应多、产生抗药性的可能<sup>[3-5]</sup>。随着近年来对间充质干细胞(mesenchymal stem cells,

MSCs)认识的加深,已有大量体内体外实验证实 MSCs 可通过抑炎反应、免疫调节和免疫耐受诱导等作用,缓解 RA 患者临床症状,提高患者的生活质量,这为 RA 治疗带来新的思路和方向。

## 1 MSCs 对 RA 的免疫调节作用

MSCs 是一种具有自我更新能力及多向分化潜能的成体干细胞,其来源广泛,几乎可从所有中胚层组织中分离,包括骨髓、脂肪组织、脐带血、脐带、胎盘、经血和牙髓<sup>[6-8]</sup>。MSCs 已被证实具有免疫调节、促进损伤修复再生、促进血管形成和防止纤维化等作用<sup>[9]</sup>,特别是对自身免疫性疾病以及炎症性疾病的临床治疗具有重要意义。例如 MSCs 能够抑制不同类型免疫细胞代谢,降低活跃分裂细胞的增殖率,从而抑

**基金项目:** 陕西省教育厅科学研究计划服务地方专项(20JC029); 陕西自然科学基金基础研究计划项目(2015JM8397)

**作者简介:** 邹晓荣, 学士, 副主任医师, 从事肾病、血液及免疫研究, Tel:13991890752, E-mail:zouxiaorong986@163.com

**通信作者:** 王黎明, Tel:13572285835, E-mail:wanglm029@126.com

**网络首发:** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1481.R.20220114.1638.004.html> (2022-01-07)

制炎性因子释放,介导强大的免疫调节作用<sup>[10]</sup>;还可促进单核细胞极化为M2巨噬细胞<sup>[11]</sup>,抑制单核细胞向树突状细胞分化,并形成耐受趋势<sup>[12]</sup>。此外,在炎症条件下,MSCs在1型辅助性T细胞(T helper cell 1, Th1)、17型辅助性T细胞(T helper cell 17, Th17)<sup>[13]</sup>以及调节性T细胞(Treg)增殖方面的作用也被多项研究证实<sup>[14]</sup>。

RA的疾病特征主要为优势致病免疫细胞释放促炎因子,同时外周免疫耐受改变所导致的免疫应答缺陷。MSCs可通过调节来自先天免疫细胞亚群及获得性免疫细胞亚群的激活、增殖及分泌功能来实现对自身免疫系统疾病的治疗。

### 1.1 MSCs对先天免疫功能的调节

**1.1.1 巨噬细胞** 巨噬细胞可产生参与RA发病的核心细胞因子,包括目前生物药物靶向的肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumour necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )等,这些因子参与组织重塑性和耐受性。除此之外,巨噬细胞还通过产生活性氧、一氧化氮中间体、基质降解酶、CXC趋化因子8和单核细胞趋化蛋白-1来促进疾病进展,而以上因子对中性粒细胞和单核细胞在关节中的募集至关重要<sup>[15]</sup>。在炎症环境中,MSCs能够通过吡哆胺2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)、C-C基序配体18及前列腺素2(prostaglandin E2, PGE2)将巨噬细胞从M1型(促炎)转化为M2表型(抑炎)。例如MSCs释放的PGE2可通过依赖性机制在IDO参与下与巨噬细胞受体EP2和EP4结合,将巨噬细胞极化为M2表型<sup>[16]</sup>。除此之外,活化后MSCs能够分泌免疫抑制因子肿瘤坏死因子 $\alpha$ 刺激基因-6(tumour necrosis factor  $\alpha$  stimulated gene 6, TSG-6),TSG-6可与巨噬细胞表达的CD44相互作用并减少核因子 $\kappa$ B的核易位,通过负反馈回路减弱炎症级联反应<sup>[17]</sup>。有研究者发现,在RA患者特异的免疫环境下,MSCs可显著抑制NLRP3炎症体介导的IL-1 $\beta$ 产生以及TNF- $\alpha$ 的分泌,同时在环氧合酶2和TSG-6信号的协同作用下诱导M2型巨噬细胞的产生,抑制RA患者循环血液中M1型巨噬细胞的活化,从而减轻关节炎的炎症反应和临床表现<sup>[18]</sup>。

**1.1.2 树突状细胞(dendritic cell, DC)** 在RA疾病过程中,DC是炎症的主要诱导者,可将抗原提呈至自身反应性T细胞,继而产生与辅助T细胞分化相关的不同细胞因子。MSCs可影响单核前体细胞向DC分化,抑制DC成熟,使DC处于耐受状态,并且还可调节DC刺激淋巴细胞增殖的能力,使其从促炎因子分泌转为抗炎因子分泌<sup>[19]</sup>。MSCs可通过分泌IL-6破

坏DC表面Toll样受体的活化来干扰DC成熟,产生耐受型DC,DC参与活化的表面标志物表达被下调后,DC无法处理抗原并提呈至T细胞,最终引起T细胞增殖下降<sup>[20]</sup>。同时MSCs和DC共培养实验显示,经过MSCs教育后的DC能诱导更多Treg细胞的扩增,而该过程和Notch/Jagged1信号途径相关<sup>[21-22]</sup>。此外,单核细胞衍生的DC可通过MSCs产生的生长调节癌基因趋化因子获得髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)的表型,这一类DC被发现具有高水平IL-10和IL-4的分泌能力以及IL-12和 $\gamma$ 干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )的低水平表达能力<sup>[20]</sup>。同时MSCs可通过分泌肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)与MDSC表达的受体c-Met相互作用,诱导信号转导和转录激活因子3磷酸化,促进MDSC的增殖,另一方面HGF还可诱导MDSC表达一氧化氮合酶和精氨酸酶,抑制T细胞活性并促进Treg的扩增<sup>[23]</sup>。

**1.1.3 自然杀伤(natural killer, NK)细胞** 研究发现MSCs影响NK细胞有多种机制,包括:细胞间直接接触;释放可溶性因子如外泌体、细胞因子[IFN- $\gamma$ 、转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、IL-1等];通过调节其他细胞如Treg,间接影响NK功能<sup>[24]</sup>。NK细胞在RA患者关节中含量丰富,在RA患者骨质破坏过程起关键作用。NK细胞的功能性可受到多种受体调节,继而产生激活或抑制信号。当静息态的NK细胞暴露于激活的细胞因子(如IL-2)环境下会增加激活受体NKp44、NKp30和NKG2D的表达,而MSCs可以通过IDO、PGE2和TGF- $\beta$ ,协同减少NK细胞激活受体的表达,显著抑制IL-2诱导的NK细胞增殖,阻止细胞毒活性和杀伤性细胞因子的产生<sup>[15]</sup>。另外,MSCs产生的TGF- $\beta$ 家族的另一成员活化素A也被证实,可通过抑制IFN- $\gamma$ 的产生来抑制NK细胞的功能<sup>[25]</sup>。

### 1.2 MSCs对获得性免疫功能调节

**1.2.1 B细胞** 如前所述,在RA发病机制中,先天免疫细胞不仅可直接诱导炎症,还可通过募集、激活获得性免疫的不同细胞,如B细胞和T淋巴细胞一同参与发病机制。其中参与RA获得性免疫相关机制中一个关键事件便是自身抗体的产生。B细胞可产生自身抗体及细胞因子,影响NK细胞、巨噬细胞和T细胞,因此在RA的发病机制中扮演重要角色。在RA患者中,其自身反应性B细胞数量约是非RA患者的3~4倍。MSCs可直接与B细胞相互作用,减少浆细胞形成,同时促进调节性B细胞的诱导。调节性B细胞可通过免疫耐受获得免疫抑制的特性<sup>[26]</sup>。有研究显

示, MSCs 可通过减少 CD69、CD86 的表达, 浆细胞分化以及免疫球蛋白 IgG 的产生, 抑制 B 细胞的增殖和激活<sup>[27]</sup>。ASARI 等<sup>[28]</sup>实验表明, MSCs 可通过降低 B 淋巴细胞诱导成熟蛋白-1 mRNA 的表达来抑制脂多糖刺激的 B 细胞增殖。其抑制程度与培养液中 B 细胞与 MSCs 的比例有关。CORCIONE 等<sup>[29]</sup>实验提示, MSCs 通过阻滞细胞周期的 G0/G1 期抑制 B 细胞增殖。该项研究表明, B 细胞经 MSCs 处理培养后, 浆细胞 IgM、IgG 和 IgA 的分泌下调。另一项关于外周血淋巴细胞的研究表明, 在 MSCs、B 细胞和外周血淋巴细胞的共培养中, MSCs 可以抑制 B 细胞的增殖、B 细胞向浆细胞的分化以及免疫球蛋白的产生<sup>[30]</sup>。在一项临床研究中, 研究人员对 13 例难治性 RA 患者静脉输注 MSCs, 12 个月后观察到患者外周血单个核细胞中 CD19<sup>+</sup> B 细胞的百分比显著下降, 同时 BR3<sup>+</sup> CD19<sup>+</sup> B 细胞和 BCMA<sup>+</sup> CD19<sup>+</sup> B 细胞百分率明显下降, 推测 MSCs 可能通过减少 B 细胞活化因子和增强诱导配体细胞因子的产生以及下调其在 B 细胞表面受体的表达而抑制 B 细胞反应性, 继而影响机体的体液反应<sup>[31]</sup>。

1.2.2 T 细胞 虽然目前对 RA 的发病机制尚未完全阐明, 但 RA 患者 T 淋巴细胞的异常活化、增殖及分化在 RA 炎症反应、免疫系统激活以及骨破坏过程中扮演重要角色。在 RA 疾病发展过程中, 大量 CD4<sup>+</sup> T 细胞浸润滑膜组织, 并在抗原和细胞因子作用下激活分化为各种具有免疫功能的 T 淋巴细胞亚群。CD4<sup>+</sup> T 细胞也称为 Th 细胞, 在免疫应答过程发挥多种作用, 包括诱导 B 细胞的分化和功能以及 CD8<sup>+</sup> T 细胞的活化<sup>[32]</sup>。目前研究最多的亚群主要有 Th1、Th2、Th17 和 Treg 等。以往的研究认为, RA 是由于 Th1/Th2 失衡所驱动, 但后来研究发现 RA 患者滑膜中主要由 Th1 细胞分泌的 IFN- $\gamma$  数量很少, Th1/Th2 失衡不足以解释 RA 的发生机制。一些研究发现, RA 患者外周血中 Th17 细胞的比例以及 IL-17、IL-23、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的水平显著增加<sup>[33-34]</sup>。Th17/Treg 失衡和 RA 的严重程度紧密相关。Th17 和 Treg 细胞是高度可塑性细胞, 当暴露于不同生理或病理条件时, 可以表现不同的表型和功能<sup>[35]</sup>。Th17 细胞主要分泌 IL-17, 可调节由 Th1 细胞介导的炎症应答, 促进 TNF- $\alpha$ 、IL-6 以及 IL-1 的表达, 并导致滑膜的持续炎症。IL-17 同时也是一种抗凋亡因子, 可导致 T 细胞和 B 细胞凋亡受阻, 诱发炎症恶性循环<sup>[36]</sup>。此外, Th17 细胞还可促进 CXCL8 趋化因子 8、C-C 趋化因子配体 2 和 3 以及基质金属蛋白酶的释放, 最终导致软骨和骨的破坏。Treg 细胞主要分泌 TGF- $\beta$  和 IL-10, 可抑制 T 细胞的异常活化和炎症因子的分泌, 并维持免疫耐受。因此, Treg 细胞与

Th17 细胞之间的平衡 (Treg/Th17 比率) 通常会影响免疫反应的结果 (免疫抑制或炎症)<sup>[37]</sup>。现已有大量证据支持 MSCs 对 CD4<sup>+</sup> T 细胞分化具有免疫调节作用, MSCs 可抑制 Th1 亚群的增殖和促炎细胞因子如 IFN- $\gamma$  和 IL-12 等的产生。MSCs 还可以促进 T 细胞分化为 Th2 亚群, 增加 IL-4 和 IL-5 的产生。除此之外, MSCs 可促进 T 细胞分化或诱导为具有免疫抑制功能的 Treg 细胞。其调节 Treg 细胞与 Th17 细胞之间的平衡可通过旁分泌可溶性因子、细胞间接触、线粒体转移机制及分泌外泌体等方式实现。在 RA 的炎性环境下, MSCs 被促炎性免疫细胞如 Th17 细胞释放的因子激活, 获得免疫调节表型和功能并进入免疫调节状态, 随后抑制 Th17 细胞的分化程序, 同时伴随有 T 细胞分泌 IL-10 并高表达 Foxp3, 直接诱导 Treg 细胞增殖, 从而抑制免疫炎症反应<sup>[38]</sup>。

因此, MSCs 的免疫调节能力可以根据 RA 患者关节局部的炎症情况而获得抗炎表型, 尽管其免疫调节机制尚未完全明确, 但已有大量体内、体外证据表明 MSCs 可诱导复杂的免疫反应, 特别是通过减少 DC、巨噬细胞、NK 细胞、B 细胞和 T 细胞的促炎表型以及促进抗炎反应来影响患者的关节局部炎症环境。

## 2 MSCs 治疗 RA 的临床前研究

在近期一项 MSCs 治疗 RA 的临床前研究 meta 分析中, RA 动物模型的临床症状、组织学评分和足爪厚度等指标显示 MSCs 可明显改善 RA 的治疗结局。但通过不同的给药途径比较临床评分时, 腹腔内注射和其他给药途径 (如静脉注射) 相比, 能更显著降低临床评分。在剂量方面, MSCs 每次  $(2 \sim 3) \times 10^6$  细胞剂量范围内的多次注射显示更佳的治疗效果。此外, 结果还显示异种 MSCs 的治疗效果比其他移植类型更显著<sup>[39]</sup>。但在一项研究中, 通过对胶原蛋白诱导关节炎 (collagen induced arthritis, CIA) 小鼠静脉单次注射  $2 \times 10^6$  细胞即可显著降低 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平, 改善小鼠临床症状和组织学评分。该机制可能与 MSCs 诱导 M2 型巨噬细胞产生及上调 FoxP3<sup>+</sup> Treg 水平相关<sup>[40]</sup>。这项研究提示, 即便单次中等剂量的注射亦可达到显著的治疗效果。除此之外, 在 MSCs 的来源方面, 有研究报道骨髓源性 MSCs (bone marrow-derived mesenchymal stem cells, BMSCs)、脐带源性 MSCs (umbilical cord-derived mesenchymal stem cells, UCMSCs) 和乳牙源性 MSCs (exfoliated deciduous teeth-derived mesenchymal stem cells, EDMSCs) 对 CIA 小鼠静脉给药后, 均可改善小鼠滑膜炎症状及关节破坏, 其中治疗效果方面, EDMSCs < BMSCs < UCMSCs<sup>[41]</sup>。因

此,在RA的临床治疗中,不同组织来源的MSCs可能会显著影响治疗效果,而脐带有可能是RA患者理想的种子细胞来源。

值得注意的是,相对MSCs在RA应用中获得的一些令人鼓舞的结果,在RA临床前研究中依旧有矛盾的发现。DJOUAD等<sup>[42]</sup>将剂量为 $1 \times 10^6$ 或 $4 \times 10^6$ 的MSCs单次静脉输注至已建立CIA或正值发作期的小鼠,均未显示出治疗效果。SULLIVAN等<sup>[43]</sup>将 $1 \times 10^6$ 数量基因错配的BMSCs从BALB/c小鼠移植至DBA/1小鼠体内,则出现了局部炎症加重,临床症状恶化的结局。另外,PAPADOPOULOU等<sup>[44]</sup>发现,除非在疾病发作之前给予MSCs,否则MSCs在体内无效。除此之外,已证实MSCs在培养扩增环节还可增加MHC-I和MHC-II类分子的表达,影响研究模型的免疫反应<sup>[45-46]</sup>。以上研究一方面提示同种异体MSCs以及MSCs扩增所带来的免疫原性变化可能在体内引起体液和细胞免疫;另一方面也提示MSCs治疗对其所处环境敏感,体内环境可能会改变其治疗潜力。

由于物种差异,临床前研究数据可能仅局限于动物模型,其结局和影响同人体的相关性还值得进一步研究。但值得注意的是动物模型数据会受MSCs来源、制备方法、细胞剂量、递送途径和疾病状态等变量的影响,而这些也可能是未来开发RA相关的MSCs细胞产品的重要指标。

### 3 MSCs治疗RA的临床研究

近年来由于MSCs的特性和治疗潜力,MSCs治疗RA已成为一种新颖且有前途的细胞治疗方案。已有大量研究将MSCs和传统DMARDs、生物制剂以及中药新药联用,减少不良反应并最大限度地发挥MSCs治疗潜力。

在一项大规模非随机对照试验中,172名对传统治疗药物反应不足的活动性RA患者中,36名患者作为对照组接受DMARDs常规治疗,136名接受 $4 \times 10^7$  UCMSCs静脉注射并联合传统DMARDs治疗。患者在输注UCMSCs期间和输注之后均未出现任何严重副作用,在实验中还观察到UCMSCs联合DMARDs在治疗12 h内,有患者关节疼痛、肿胀和僵硬等临床症状得到缓解,显示了UCMSCs治疗活动性RA的安全性及快速临床反应性。同时该实验还显示UCMSCs能够显著提升Th2细胞分泌的IL-4水平,增加外周血CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>Treg细胞百分比,降低TNF- $\alpha$ 和IL-6水平,和DMARDs对照组相比显著降低疾病活动度,且该治疗效果可维持3~6个月<sup>[47]</sup>。在另一项长达3年随访时间的前瞻性I/II期研究中,64名患者接受

$4 \times 10^7$  UCMSCs静脉注射联合个性化低剂量的DMARDs治疗,在长期安全性评估中,所有患者在治疗1年及3年后均未出现任何严重不良反应,同时RA症状减轻,健康评定问卷(Health Assessment Questionnaire, HAQ)和28处关节疾病活动性评估(disease activity score in 28 joints, DAS28)评分降低,除此之外,类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)和抗环瓜氨酸肽抗体等炎症和/或RA血清标记物水平显著降低,该治疗效果在经UCMSCs治疗后可维持3年,这提示UCMSCs联合个性化低剂量DMARDs治疗可长期维持低水平的疾病活动性,从而提高RA患者的生活质量,这可能与UCMSCs调节患者自身免疫耐受及提高RA患者抗风湿药物耐受性相关<sup>[48]</sup>。在PARK等<sup>[49]</sup>进行的Ia期临床试验中,对处于中度活动期的患者进行 $1 \times 10^8$ 人脐血MSCs的单次静脉注射并联合甲氨蝶呤治疗,治疗4周后未观察到任何毒副作用,同时有效降低第4周DAS28评分<sup>[44]</sup>。另外在一项随机三盲安慰剂对照的1/2期临床试验中,通过对15例RA患者关节内单次注射 $4 \times 10^8$  BMSCs并联合传统DMARDs治疗,随访12个月,发现西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数、视觉模拟评分法评分以及无痛步行距离均有改善趋势,特别是在随访前6个月,MSCs显示有助于降低DMARDs摄入量。但1年后膝关节的MRI成像并未显示与基线组及安慰剂组的差异,且前期临床症状的改善趋势也未能延续<sup>[50]</sup>。这提示,MSCs对于不耐受传统DMARDs或药物响应性较差的患者来说可能是一种良好的治疗策略,同时MSCs和传统DMARDs联用也在一定程度上能够降低RA的活动度。但MSCs的疗效维持时间可能受细胞来源、剂量、和疾病活跃状态等因素影响,且存在一定疗效差异。

近年来MSCs对RA的免疫调节功能已被多项研究证实具有可塑性,可由炎性微环境诱导,因此有研究者通过生物制剂的联用方案增强MSCs的免疫调节功能,用于对难治性RA患者的病情干预。在一项I/II期随机对照临床研究中,对常规治疗反应不良的RA患者联用MSCs和IFN- $\gamma$ 后,随访3个月结果显示,多数患者的临床症状和单用MSCs者相比有显著改善,ACR20应答率达93.3%。除临床症状得到缓解外,患者疾病活动性指标如CRP和ESR水平明显降低,同时患者总体状况如精神状态、体力、饮食和睡眠活动等也显著好转。经治疗后患者Treg/Th17细胞比例迅速增加,Treg细胞活性增强,这提示与IFN- $\gamma$ 联用可显著提升MSCs的免疫调节功能和治疗效果<sup>[51]</sup>。

除此之外, 中药和 MSCs 联用也已被证实能显著增加 MSCs 治疗 RA 的有效性和长期稳定性。如鹿瓜多肽 (Lugua polypeptides, LG) 在一项体外细胞实验中被证实可通过浓度依赖的方式促进 HGF、PGE2 和 TSG-6 抗炎因子的分泌, 增强 UCMSCs 的免疫调节功能<sup>[52]</sup>, 随后一项临床随机对照研究通过 LG、UCMSCs 和 DMARDs 序贯疗法对活动性 RA 患者进行临床干预, 利用 LG 刺激 UCMSCs 减少微环境中促炎因子释放, 强化 UCMSCs 的免疫调节和组织修复能力。治疗结果显示, 该方案明显缓解 RA 患者临床症状并减少 DMARDs 用药的不良反应。这提示 LG 联合 UCMSCs 可提高 UCMSCs 治疗活动性 RA 的有效性 & 稳定性, 从而改善临床疗效并减少副作用<sup>[53]</sup>。此外, 中医认为肾虚血瘀症更能全面反映 RA 的病理病机, 因此补肾活血是 RA 的重要治则之一。李世梅等<sup>[54]</sup>借鉴细胞移植前预处理机制, 通过 MSCs 和补肾强骨药 LG 以及活血化瘀药丹参酮 II 联用, 通过下调 TNF- $\alpha$  以及 IL-23 表达, 调节炎症因子释放, 增强 MSCs 迁移、归巢、修复和免疫调节等特性。经过 3 个月随访, 患者 HAQ、DAS28、ESR、CPR、RF、抗 CCP 等指标明显改善。

由于 MSCs 的治疗效果已得到大量临床案例验证, 在此基础上研究人员开始开发新策略以增强 MSCs 在 RA 中的免疫调节及抗炎特性。包括通过 MSCs 的 3D 微环境培养, 利用细胞-细胞及细胞-基质相互作用模拟体内生理环境, 使之表达高水平 PGE2、TGF- $\beta$ 1、IL-6 和 IDO 等, 激活 MSCs 的免疫调节能力<sup>[55-56]</sup>; 另一个有希望的策略是 MSCs 的预处理手段, 如 MSCs 通过联合应用缺氧及 IFN- $\gamma$  处理后, 能够对 CD4<sup>+</sup> T 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞的增殖带来抑制效果, 同时还可上调 IDO 的表达水平<sup>[57]</sup>; 利用 IL-17A 预处理 MSCs 则可抑制 T 细胞活化和增殖、Th1 细胞因子 (TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 IL-2) 的产生, 以及促进诱导性 Treg 细胞的产生<sup>[58]</sup>。除此之外还有其他策略如 MSCs 遗传修饰<sup>[59]</sup>、MSCs 支架包裹<sup>[60]</sup>及 MSCs 衍生外泌体<sup>[61]</sup>等, 均得到令人鼓舞的实验结果, 而以上新策略的临床有效性和安全性验证则还需进一步的数据积累和研究。

## 4 结语

MSCs 的免疫调节能力已被研究数年, 已证实 MSCs 可与参与免疫反应的多种因子、细胞等相互作用, 且牵扯机制广泛。因此, 在涉及巨噬细胞、DC 细胞、NK 细胞、T 细胞、B 细胞及其他细胞的 RA 病理机制下, MSCs 可作为一种具有潜力的治疗方案。虽然 MSCs 具有的免疫抑制作用被证实可改变免疫细

胞功能, 但无论临床前实验还是临床实验均提示, MSCs 可因细胞来源、剂量、给药途径、周围微环境的影响或控制等因素而表现出可塑性, 可能会改变对 RA 的临床治疗效果。因此, 基于 MSCs 治疗种子细胞的选择、细胞最优剂量、细胞用药次数和间隔时间, 以及 MSCs 免疫调节状态的启动条件等均是未来应用亟待解决的问题。

## 【参考文献】

- [1] FIRESTEIN G S, MCINNES I B. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *Immunity*, 2017, 46(2): 183-196.
- [2] SMOLEN J S, ALETAHA D, MCINNES I B. Rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 2016, 388(10055): 2023-2038.
- [3] 张晓攀, 李艳贞, 李珊珊, 等. 类风湿性关节炎治疗药物研究进展[J]. *药物评价研究*, 2018, 41(10): 1906-1910.
- [4] FAVALLI E G, RAIMONDO M G, BECCIOLINI A, et al. The management of first-line biologic therapy failures in rheumatoid arthritis: current practice and future perspectives[J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(12): 1185-1195.
- [5] CALABRESE L H, CALABRESE C, KIRCHNER E. The 2015 American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis should include new standards for hepatitis B screening: comment on the article by singh et al[J]. *Arthritis Care Res*, 2016, 68(5): 723-724.
- [6] PERRYB C, ZHOU D, WU X H, et al. Collection, cryopreservation, and characterization of human dental pulp-derived mesenchymal stem cells for banking and clinical use[J]. *Tissue Eng Part C Methods*, 2008, 14(2): 149-156.
- [7] GONZÁLEZ P L, CARVAJAL C, CUENCA J, et al. Chorion mesenchymal stem cells show superior differentiation, immunosuppressive, and angiogenic potentials in comparison with haploidentical maternal placental cells[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2015, 4(10): 1109-1121.
- [8] CRAWFORD P L, TORRES M J, FERNANDEZ A, 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.
- [9] OSHITA K, YAMAOKA K, UDAGAWA N, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit osteoclastogenesis through osteoprotegerin production[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(6): 1658-1667.
- [10] UNGERER C, LYSSY P Q, RADEKE H H, et al. Galectin-9 is a suppressor of t and b cells and predicts the immune modulatory potential of mesenchymal stromal cell preparations[J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(7): 755-766.
- [11] MERCEDES L S, ROSARIO H S, MARIA F G, et al. Cell therapy with mesenchymal stem cells induces an innate immune memory response that attenuates experimental colitis in the long term[J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 14(10): 1424-1435.
- [12] ZHANG B, RUI L, DAN S, et al. Mesenchymal stem cells induce mature dendritic cells into a novel Jagged-2-dependent regulatory dendritic cell population[J]. *Blood*, 2009, 113(1): 46-57.
- [13] ZHOU C, WU X R, LIU H S, et al. Immunomodulatory effect of urine-derived stem cells on inflammatory bowel diseases via downregulating th1/th17 immune responses in a pge2-dependent manner[J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 14(5): 654-668.
- [14] SANTALLA M L, CORVO P M, MENTA R, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells modulate experimental autoimmune

- arthritis by modifying early adaptive T cell responses[J]. *Stem Cells*, 2015, 33(12): 3493–3503.
- [15] CONTRERAS R A, FIGUEROA F E, DJOUAD F, et al. Mesenchymal stem cells regulate the innate and adaptive immune responses dampening arthritis progression[J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 3162743.
- [16] JIANG W, XU J. Immune modulation by mesenchymal stem cells[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(1): e12712.
- [17] CHOI H, LEE R H, BAZHANOV N, et al. Anti-inflammatory protein TSG-6 secreted by activated MSCs attenuates zymosan-induced mouse peritonitis by decreasing TLR2/NF- $\kappa$ B signaling in resident macrophages[J]. *Blood*, 2011, 118(2): 330–338.
- [18] SHIN T, HKIM H S, KANG T W, et al. Human umbilical cord blood-stem cells direct macrophage polarization and block inflammasome activation to alleviate rheumatoid arthritis[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(12): e2524.
- [19] LU Z, CHANG W, MENG S, et al. Mesenchymal stem cells induce dendritic cell immune tolerance *via* paracrine hepatocyte growth factor to alleviate acute lung injury[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 372.
- [20] JIANG X X, ZHANG Y, LIU B, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells[J]. *Blood*, 2005, 105(10): 4120–4126.
- [21] JAWHARI J J, SHERBINY Y, MCGONAGLE D, et al. Multipotent mesenchymal stromal cells in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus; from a leading role in pathogenesis to potential therapeutic saviors? [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 643170.
- [22] CAHILL E F, TOBIN L M, CARTY F, et al. Jagged-1 is required for the expansion of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FoxP3<sup>+</sup> regulatory T cells and tolerogenic dendritic cells by murine mesenchymal stromal cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6(1): 19.
- [23] YEN B L, YEN M L, HSU P J, et al. Multipotent human mesenchymal stromal cells mediate expansion of myeloid-derived suppressor cells *via* hepatocyte growth factor/c-met and STAT3[J]. *Stem Cell Reports*, 2013, 1(2): 139–151.
- [24] MOLOUDIZARGARI M, GOVAHII A, FALLAH M, et al. The mechanisms of cellular crosstalk between mesenchymal stem cells and natural killer cells; therapeutic implications[J]. *Cell Physiol*, 2020, 236: 2413–2429.
- [25] CHATTERJEE D, MARQUARDT N, TUFA D M, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells utilize activin-A to suppress interferon-gamma production by natural killer cells[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 662.
- [26] WEISS A, DAHLKE M. Immunomodulation by mesenchymal stem cells (MSCs): mechanisms of action of living, apoptotic, and dead MSCs[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1191.
- [27] FAN L X, HU C X, CHEN J J, et al. Interaction between mesenchymal stem cells and B-cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(5): 650.
- [28] ASARI S, ITAKURA S, FERRERI K, et al. Mesenchymal stem cells suppress B-cell terminal differentiation[J]. *Exp Hematol*, 2009, 37(5): 604–615.
- [29] CORCIONE A, BENVENUTO F, FERRETTI E, et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions[J]. *Blood*, 2006, 107(1): 367–372.
- [30] ROSADO, MANUELA M, ESTER M, et al. Inhibition of B-cell proliferation and antibody production by mesenchymal stromal cells is mediated by T cells[J]. *Stem Cells Dev*, 2015, 24(1): 93–103.
- [31] SHABGAH A G, SARABI A S, AFSHARI J T, et al. A significant decrease of BAFF, APRIL, and BAFF receptors following mesenchymal stem cell transplantation in patients with refractory rheumatoid arthritis[J]. *Gene*, 2020, 732: 144336.
- [32] MA D, XU K, ZHANG G, et al. Immunomodulatory effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells on T lymphocytes in rheumatoid arthritis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 74: 105687.
- [33] JI L, GENG Y, ZHOU W, et al. A study on relationship among apoptosis rates, number of peripheral T cell subtypes and disease activity in rheumatoid arthritis[J]. *Int J Rheum Dis*, 2016, 19(2): 167–171.
- [34] BAHARLOU R, VASMEHJANI A A, FARAJI F, et al. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in rheumatoid arthritis; regulatory effects on peripheral blood mononuclear cells activation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 47: 59–69.
- [35] UENO A, JEFFERY L, KOBAYASHI T, et al. Th17 plasticity and its relevance to inflammatory bowel disease[J]. *J Autoimmun*, 2018, 87: 38–49.
- [36] MCLNNE I B, BUCKLEY C D, ISAACS J D. Cytokines in rheumatoid arthritis-shaping the immunological landscape[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(1): 63–68.
- [37] REN J, LI B. The functional stability of FOXP3 and RORgammat in Treg and Th17 and their therapeutic applications[J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2017, 107: 155–189.
- [38] AGUIRRE C T, MORA M C, VEGA R E, et al. Mechanisms behind the immunoregulatory dialogue between mesenchymal stem cells and Th17 cells[J]. *Cells*, 2020, 9(7): 1660.
- [39] LIU L, CHI W W, HAN M, et al. Meta-analysis of preclinical studies of mesenchymal stromal cells to treat rheumatoid arthritis[J]. *EBioMedicine*, 2019, 47(9): 563–577.
- [40] LIU L, FARHOODI H P, HAN M, et al. Preclinical evaluation of a single intravenous infusion of hUC-MSC (BX-U001) in rheumatoid arthritis[J]. *Cell Transplant*, 2020, 29: 963689720965896.
- [41] ZHANG Q, LI Q H, ZHU J, et al. Comparison of therapeutic effects of different mesenchymal stem cells on rheumatoid arthritis in mice[J]. *PeerJ*, 2019, 7: e7023.
- [42] DJOUAD F, PLENCE P, BONY C, et al. Reversal of the immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells by tumor necrosis factor alpha in collagen-induced arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(5): 1595–1603.
- [43] SULLIVAN C, MURPHY J M, GRIFFIN M D, et al. Genetic mismatch affects the immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells *in vitro* and their ability to influence the course of collagen-induced arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(4): R167.
- [44] PAPADOPOULOU A, YIANGOU M, ATHANASIOU E, et al. Mesenchymal stem cells are conditionally therapeutic in preclinical models of rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(10): 1733–1740.
- [45] BLANC K L, TAMMIK C, ROSENDAHL K, et al. HLA expression and immunologic properties of differentiated and undifferentiated mesenchymal stem cells[J]. *Exp Hematol*, 2003, 31(10): 890–896.
- [46] 刘广洋, 王皓, 郑力搏, 等. 间充质干细胞治疗类风湿关节炎基础与临床研究进展[J]. *中国医药生物技术*, 2019, 14(5): 464–469.
- [47] WANG L M, WANG L H, CONG X L, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell therapy for patients with active rheumatoid arthritis: safety and efficacy[J]. *Stem Cells Dev*, 2013, 22(24): 3192–3202.
- [48] WANG L M, HUANG S G, LI S M, et al. Efficacy and safety of umbilical cord mesenchymal stem cell therapy for rheumatoid arthritis patients: a prospective phase I/II study[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 4331–4340.

- Oral Maxillofac Res, 2016, 7(2): 5–13.
- [21] FRANCISCO I, GUIMARÃES A, LOPES M, et al. Condylar form alteration on skeletal class II patients that underwent orthognathic surgery: an overview of systematic reviews[J]. J Clin Exp Dent, 2020, 12(7): 695–703.
- [22] QUAIST A, SANTANDER P, TRUTMANN J, et al. A new approach in three dimensions to define pre-and intraoperative condyle-fossa relationships in orthognathic surgery—is there an effect of general anaesthesia on condylar position?[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2020, 49(10): 1303–1310.
- [23] YIN Q, ABOTALEB B, BI R, et al. The quantitative correlation between condylar resorption and skeletal relapse following mandibular advancement in skeletal class II malocclusion patients[J]. J Craniomaxillofac Surg, 2020, 48(9): 839–844.
- [24] 胡博, 张丹. 对髁突特发性吸收与颞下颌关节盘前移位相关性的探究[J]. 口腔医学, 2020, 40(5): 471–475.
- [25] NOGAMI S, YAMAUCHI K, SATOMI N, et al. Risk factors related to aggressive condylar resorption after orthognathic surgery for females: retrospective study[J]. Cranio, 2017, 35(4): 250–258.
- [26] SAWADA E, KANEDA T, SAKAI O, et al. Increased apparent diffusion coefficient values of masticatory muscles on diffusion-weighted magnetic resonance imaging in patients with temporomandibular joint disorder and unilateral pain[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2019, 77(11): 2223–2229.
- [27] DE CARVALHO P H M, OLIVEIRA S D S, FAVARO M, et al. Which type of method shows the best mechanical behavior for internal fixation of bilateral sagittal split osteotomy in major advancements with clockwise rotation? Comparison of four methods[J]. Oral Maxillofac Surg, 2021, 25(1): 27–34.
- [28] SIGUA-RODRIGUEZ E A, CALDAS R A, GOULART D R, et al. Comparative evaluation of different fixation techniques for sagittal split ramus osteotomy in 10 mm advancements. Part two: finite element analysis[J]. J Craniomaxillofac Surg, 2019, 47(7): 1015–1019.
- [29] 黄艺聪, 周盟, 姚森, 等. 可降解生物医用金属在骨折内固定修复应用的研究进展[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2021, 14(9): 811–816.
- [30] MOBARAK K A, ESPELAND L, KROGSTAD O, et al. Mandibular advancement surgery in high-angle and low-angle class II patients: different long-term skeletal responses[J]. Am J Orthod Dentofac, 2001, 119(4): 368–381.
- [31] 赵迎帆, 张丹, 侯志明. 稳定型咬合板治疗安氏Ⅱ类 2 分类错牙合伴颞下颌关节紊乱病的临床疗效[J]. 中国医科大学学报, 2021, 50(7): 612–615.
- [32] SONG I S, CHOI J, BBIK U B, et al. Recovery pattern following bimaxillary orthognathic surgery: differences between sexes[J]. J Craniomaxillofac Surg, 2019, 47(1): 138–142.
- [33] 沈刚. 凹面畸形诊断、分类与生长趋势预判[J]. 上海口腔医学, 2019, 28(5): 449–454.
- [34] FARRONATO G, GARAGIOLA U, CARLETTI V, et al. Postsurgical orthodontic treatment planning: 5a case report with 20 years follow-up[J]. J Oral Maxillofac Res, 2011, 2(2): 2–11.
- [35] 魏文卿, 韩婧, 胡俊磊, 等. 一种基于榫卯结构的腓骨重建下颌骨固定方法的生物力学分析研究[J]. 中华整形外科杂志, 2021, 37(5): 520–527.
- [36] 焦星琦, 李阳, 伊彪. 下颌升支矢状劈开截骨术后下颌骨短期稳定性的三维分析[J]. 口腔医学研究, 2021, 37(10): 931–935.
- (2021-11-16 修稿; 2022-01-05 修回)  
(编辑: 袁天峰)
- 
- (上接第 370 页)
- [49] PARK E H, LIM H S, LEE S, et al. Intravenous infusion of umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in rheumatoid arthritis: a phase ia clinical trial[J]. Stem Cells Transl Med, 2018, 7(9): 636–642.
- [50] KAKROOD I, ABBASI F, MARDPOU R, et al. Intra-articular knee implantation of autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in rheumatoid arthritis patients with knee involvement: results of a randomized, triple-blind, placebo-controlled phase 1/2 clinical trial[J]. Cytotherapy, 2018, 20(4): 499–506.
- [51] HE X, YANG Y, YAO M W, et al. Combination of human umbilical cord mesenchymal stem (stromal) cell transplantation with IFN-gamma treatment synergistically improves the clinical outcomes of patients with rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(10): 1298–1304.
- [52] 李世梅, 李峰, 李铭, 等. 鹿瓜多肽对脐带间充质干细胞增殖、迁移和抗炎因子分泌的影响[J]. 医学综述, 2019, 25(19): 3917–3921.
- [53] QI T, GAO H, DANG Y, et al. Cervus and cucumis peptides combined umbilical cord mesenchymal stem cells therapy for rheumatoid arthritis[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(28): e21222.
- [54] 李世梅, 王黎明, 李铭, 等. 中药前期干预脐带间充质干细胞治疗类风湿关节炎临床疗效观察[J]. 陕西中医, 2015, 36(1): 26–28.
- [55] SARSENOVA M, ISSABEKOVA A, ABISHEVA S, et al. Mesenchymal stem cell-based therapy for rheumatoid arthritis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21): 11592.
- [56] PETRENKO Y, SYKOVA E, KUBINOVA S. The therapeutic potential of three-dimensional multipotent mesenchymal stromal cell spheroids[J]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8(1): 94.
- [57] WOBMA H M, KANAI M, MA S P, et al. Dual IFN- $\gamma$ /hypoxia priming enhances immunosuppression of mesenchymal stromal cells through regulatory proteins and metabolic mechanisms[J]. J Immunol Regen Med, 2018(1): 45–56.
- [58] NORONHA N C, MIZUKAMI A, COMINAL J G, et al. Priming approaches to improve the efficacy of mesenchymal stromal cell-based therapies[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 131.
- [59] TIAN S, YAN Y, QI X, et al. Treatment of type II collagen-induced rat rheumatoid arthritis model by interleukin 10 (IL-10) mesenchymal stem cells (BMSCs)[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 2923–2934.
- [60] LIU H, DING J, WANG J, et al. Remission of collagen-induced arthritis through combination therapy of microfracture and transplantation of thermogel-encapsulated bone marrow mesenchymal stem cells[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0120596.
- [61] COSENZA S, TOUPET K, MAUMUS M, et al. Mesenchymal stem cells-derived exosomes are more immunosuppressive than microparticles in inflammatory arthritis[J]. Theranostics, 2018, 8(5): 1399–1410.
- (2021-11-26 收稿; 2022-01-11)  
(编辑: 袁天峰)