

doi:10.3969/j.issn.1000-484X.2010.07.019

·实用临床免疫学·

脐带间充质干细胞治疗 17 例类风湿性关节炎患者的临床疗效观察^①

王黎明 周建军 白 雯 白 槟 李 铭 王汉裕^② 王立华^② 刘拥军^{②③}
(解放军 323 医院细胞治疗中心, 西安 710054)

中国图书分类号 R551 文献标识码 A 文章编号 1000-484X(2010)07-0659-04

[摘 要] 目的:本文应用脐带间充质干细胞(Umbilical Cord Mesenchymal stem cell, UC-MSC)探讨治疗 RA 的疗效,为临床治疗 RA 寻找新途径。方法:采用脐带间充质干细胞静脉输注的方式,细胞数为 1×10^7 /人次,对 17 例 RA 患者进行疗效观察。2 例类风湿合并强直性脊柱炎病人同时还采用局部注射。结果:全部患者在饮食、睡眠、体力、疲劳等临床症状方面均有明显改善;全部患者满足 ACR20 标准,15 例患者 28 个关节的疾病活动度评分(DAS28) < 3.2 ;12 例患者满足 ACR70 标准,DAS28 评分 < 2.6 ;1 例 JRA 患者,脐带间充质干细胞治疗 4 天后发热、皮疹消退,多关节疼痛得到控制。治疗前后患者血常规、肝肾功、血清免疫球蛋白及补体 C3、C4 检测结果无显著变化。结论:脐带间充质干细胞具有免疫调节、阻止炎性介质释放、减轻组织损伤等重要作用,可减轻和缓解 RA 的临床症状,且脐带间充质干细胞治疗对人体各项指标无明显改变,安全性很好,为临床治疗 RA,寻找到一条新途径。

[关键词] 类风湿性关节炎(RA);脐带间充质干细胞;治疗

Therapeutic efficacy of umbilical cord mesenchymal stem cells for rheumatoid arthritis in seventeen patients

WANG Li-Ming, ZHOU Jian-Jun, BAI Wen, BAI Bin, LI Ming, WANG Han-Yu, WANG Li-Hua, LIU Yong-Jun. Cell Therapy Center, 323 Military Hospital of China, Xi'an 710054, China

[Abstract] **Objective:** To explore a novel effective therapy for rheumatoid arthritis through evaluating the effect of umbilical cord mesenchymal stem cells (UC-MSC) in treatment of rheumatoid arthritis. **Methods:** A dose of 1×10^7 UC-MSCs were transfused into 17 patients individually. Besides, two patients suffering from complication of Ankylosing spondylitis received local injection at the same time. **Results:** All the parameters were improved after the treatment. 28 arthrosis of 15 patients were ameliorated by average of DAS28 score < 3.2 according to ACR20, 12 patients with DAS28 less than 2.6 according to ACR70. Four days after the treatment, one patient with complication of juvenile rheumatoid arthritis was rid of fever and skin rash. No significant difference was observed when comparing post-treatment with pre-treatment of biochemical parameters, which contains blood routine, Hepatic function, renal function, serum immunoglobulin, complement C3/C4. **Conclusion:** UC-MSCs can regulate the immune system, reduce inflammatory mediator release, and relieve suffering from RA patients. It is safe for RA patients to be treated with UC-MSCs. UC-MSCs may be a novel potential therapeutic application in RA.

[Key words] Rheumatoid arthritis; Umbilical cord mesenchymal stem cell; Therapy

类风湿性关节炎(RA)是一种慢性炎症性免疫性疾病,以血管炎和滑膜炎为基本病理特征,随着病情的发展,继而以滑膜增殖和增生、关节软骨及软骨下骨侵蚀为主要病理改变,最终导致关节强直畸形和功能丧失;目前认为自身抗原介导的超敏反应以

及非抗原特异性炎症反应是导致破坏性病变的主要原因^[1-3]。对于 RA 的治疗,传统主要使用非甾体类抗炎药物(NSADs)和慢作用抗风湿药(SAARDs),但病情复发率高,副作用很明显,而且不能改变病情的进展^[4];近年来发展的针对细胞因子靶向治疗的生物治疗方法,但生物制剂的使用容易增加各种手术后感染的发生,且对损伤的关节无明显的修复能力^[5],从而限制了其在临床上的使用。由于间充质干细胞具有再生修复实质组织器官和免疫调节的生物学特性,我们探索应用脐带间充质干细胞(Umbili-

①本文为国家自然科学基金(30872618)项目

②中国医学科学院血液学研究所 血液学国家重点实验室,天津 300020

③通讯作者, E-mail: andyliuliu2001@yahoo.com.cn

作者简介:王黎明(1954年-),女,硕士,主任医师,主要从事血液及免疫研究, E-mail: wanglm@fmmu.edu.cn.

cal Cord Mesenchymal stem cell, UC-MSC) 对 17 例 RA 患者进行治疗, 配合小剂量药物及康复锻炼, 取得了良好疗效。

1 材料与方法

1.1 临床资料

1.1.1 病历资料 自 2008 年 8 月至 2009 年 11 月我科采用 UC-MSC 治疗的 17 例 RA 患者, 男 4 例, 女 13 例; 年龄 11 ~ 72 岁; 病程 3 年 ~ 20 年; 长期使用 NSAIDs、SAARDs 及激素等药物治疗, 病情控制不佳。其中 2 例合并强直性脊柱炎 (AS), 1 例幼年类风湿 (JRA)。17 例患者均有不同程度的多关节疼痛, 疼痛关节数 > 3 个, 晨僵 > 3 小时, 28 个关节的疾病活动度评分 (DAS28) > 3.2, 伴有多个指间和指掌关节肿胀, 3 例患者伴有下颌关节肿痛, 4 例患者伴有膝关节肿胀; 5 例患者伴有指关节畸形, 呈尺偏和/或“鹅颈”样改变; 14 例患者 ESR 在 20 ~ 40 mm/h 之间, 2 例在 40 ~ 60 mm/h 之间, 1 例 ESR > 100 mm/h; 13 例患者 CRP 在 10 ~ 30 mg/L 之间, 4 例在 30 ~ 60 mg/L 之间; 14 例患者类风湿因子阳性, 检测 ANA 谱中 8 例患者 Ro-52 抗体阳性 (+ ~ +++), 抗 CCP 抗体阳性 (+ ~ +++), 10 例患者手 X 线片示指关节间隙变窄, 4 例患者胸片提示有不同程度的肺间质增生; 2 例类风湿合并 AS 患者, 伴有脊背部、髋关节疼痛, 不能自行翻身、起床、穿鞋袜, 此两例强直性脊柱炎疾病活动性指数 (BASDAI) 分别为 2.7、3.6, 血清检查 HLA-B27 阳性, 髋关节 CT 片均有模糊、边缘不清的改变, X 线均提示有胸、腰椎钙化并呈竹节样改变; 16 例患者符合 1987 年美国风湿病协会提出的诊断标准。1 例 JRA 患者, 伴有反复出现发热、皮疹, 对称性多关节疼痛以大关节为主, 类风湿因子阳性, 抗 CCP 抗体阳性, 抗 U1-nRNP 抗体 ++, 符合 1989 年美国风湿病学会幼年型类风湿性关节炎诊断标准。

1.1.2 诊断标准 1987 年美国风湿病学会 (ARA) 修订的诊断标准^[6]: ① 晨僵至少 1 小时 (≥ 6 周); ② 腕掌指关节或近端指间关节肿 (≥ 6 周); ③ 3 个或者 3 个以上关节肿 (≥ 6 周); ④ 对称性关节肿 (≥ 6 周); ⑤ 皮下类风湿结节; ⑥ 手线变化; ⑦ 类风湿因子阳性; 具有其中四项即可诊断。

1.2 脐带间充质干细胞制备 UC-MSC 制备过程简述如下^[7]: 采集新生儿脐带, 将脐带剪碎至约 1 mm × 1 mm × 1 mm, 经 0.1% 胶原酶和 0.125% 的胰酶 37℃ 分别消化 30 分钟, 先后用 100 目及 200 目滤网过滤, 去除未消化的组织。过滤后的细胞按

$1 \times 10^6/\text{cm}^2$ 接种于塑料培养瓶, 用含 DMEM-LG/F12 (Sigma, USA), 5% FCS (Gibco BRL, USA) 的培养基, 置 37℃、体积分数为 0.05 的 CO_2 培养箱培养, 4 ~ 5 天后换液, 弃非贴壁细胞, 以后每 3 ~ 4 天半量换液。待细胞 80% 融合, 0.25% 胰酶 (Sigma, USA) 消化, 按 $1 \times 10^4/\text{cm}^2$ 传代。贴壁细胞常规消化后, 以 FITC 标记的 CD105 (SH2)、CD44 抗体及其相应同型对照标记细胞, 流式细胞仪 (FACA Calibur 型, USA) 检测。获得 $(1.0 \sim 5.6) \times 10^7$ 的 UC-MSC, 流式细胞仪检测阳性率为 95%。

1.3 治疗方法 17 例患者均直接将细胞数为 1×10^7 的 UC-MSC 30 ml 静脉输注, 除 1 例 RA 患者因病情反复予以 2 次治疗外, 其余 16 例患者均给予 1 次治疗; 2 例 RA 合并 AS 患者, 在静脉输注同时, 将部分 UC-MSC 用生理盐水按 1:4 比例稀释, 沿脊柱两侧竖脊肌及骶髂关节区域点状注射。

1.4 疗效标准

1.4.1 按 RA 临床缓解标准 (ARA 标准^[8]) 临床缓解: 晨僵时间小于 15 分钟, 无乏力感, 无关节疼痛及压痛, 无关节肿胀, 血沉女性少于 30 mm/h、男性少于 20 mm/h。以上 5 项至少达到 4 项者; 显效: 晨僵、关节痛及压痛、关节肿胀、血沉和 CRP 各项进步 50%, RF 下降 30% 以上, 以上 6 项达到 4 项者; 有效: 符合显效标准 6 项中 3 项者; 无效: 达不到显效标准 6 项中 3 项者或病情恶化者。

1.4.2 28 个关节的疾病活动度评分 (DAS28)^[9] 检查双侧近端指间关节、掌指关节、腕关节、肘关节、肩关节及膝关节共计 28 个关节, 得出关节触痛数 (T28) 和肿胀关节数 (SW28), 采用以下公式计算: $\text{DAS28} = [0.56 \times \sqrt{\text{T28}} + 0.28 \times \sqrt{\text{SW28}} + 0.70 \times \ln (\text{ESR})] \times 1.08 + 0.16$ 。DAS28 ≤ 2.6 分提示病情处于缓解期; 2.6 ~ 3.2 分之间提示病情处于低活动度; 3.2 ~ 5.1 分之间提示病情为中活动度; > 5.1 分提示病情为高活动度。

1.5 安全性评估 每次随访记录患者的不良反应, 定期检查血常规、尿常规、肝肾功能、血清免疫球蛋白、C3、C4、心电图、X 线胸片、血压等指标以观察其不良反应及其转归情况。不适反应分级为: 0 无不适; 1 轻度不适, 未影响日常生活; 2 中度不适, 影响日常生活和工作; 3 重度不适, 明显影响生活, 卧床休息; 4 重度不适, 危及生命。

2 结果

2.1 有效性评估 17 例患者, 随访 4 月 ~ 14 月, 中位随访期为 11 个月, 全部患者在饮食、睡眠、体力、

疲劳等方面均有明显改善;按美国风湿病协会(ARA)制定的类风湿性关节炎疗效评估标准,全部患者满足 ARA20 标准,多关节疼痛、肿胀、压痛明显缓解,疼痛、肿胀的关节数减少,关节活动度增加,晨僵 < 1 小时;15 例患者 DAS28 < 3.2,其中 12 例患者满足 ARA70 标准,DAS28 < 2.6,多关节疼痛、肿胀、晨僵及压痛消失;1 例患者 DAS28 在 3.2 ~ 5.1 分之间,1 例 DAS28 > 5.1 分;按 DAS28 评分标准,70.6% 的患者缓解,17.6% 的患者处于低活动期。复查 ESR,5 例在 20 ~ 40 mm/h 之间,12 例正常;复查 CRP,4 例在 10 ~ 30 mg/L 之间,13 例正常。17 例患者治疗前后 CRP 和 DAS28 均明显趋向正常或缓解,向理想分布区域(CRP < 5 mg/L, DAS28 < 2.6)接近,参见图 1。复查患者手 X 线片无明显变化,4 例肺间质增生的患者,2 例肺间质增生较前减轻;2 例类风

湿合并 AS 患者,BASDAI 分别降为 1.2、2.5,脊柱部、髋关节疼痛缓解,能自行翻身、起床、穿鞋袜。16 例患者病情无反复;1 例 JRA 患者,UC-MSc 治疗 4 天后发热、皮疹消退,多关节疼痛得到控制。1 例患者在 UC-MSc 治疗 5 个月,因“感冒”病情出现复发,再次 UC-MSc 治疗,症状缓解,现随访 8 个月,病情无反复。

2.2 安全性评估 患者均无不适症状。对 17 例患者治疗前后血常规、肝肾功的各项指标检测结果,及 12 例患者治疗前后血清免疫球蛋白及补体 C3、C4 检测结果,采用 EXCEL 中的 TTEST 软件进行 *t*-配对检验分析,无统计学意义(*P* > 0.05),见表 1、2、3。

3 讨论

类风湿性关节炎至今病机病理未明^[10,11],采用 NSADs、SAARDs 及激素治疗 RA 已有数十年的历史,长期的随访和回顾发现,患者病情复发率高,NSADs 和 SAARDs 的副作用很明显,长时间服用激素还引起患者免疫降低、骨质疏松、水钠储留,患者依从性差,而且不能改变病情的进展^[4];RA 除损伤关节外,还会累及多组织、器官,传统的药物治疗未涉及到再生、修复受损组织的问题。近年来发展的针对细胞因子靶向治疗的生物治疗方法,如 TNF-α 竞争性抑制剂 Etanercept 和 TNF-α 单克隆抗体 Infliximab 广泛使用,抑制了滑膜细胞增生,减少炎症因子释放,达到了抗炎和改善 RA 病情的作用。然而,Giles 等^[5]研究发现,TNF-α 抑制剂的使用容易增加各种手术

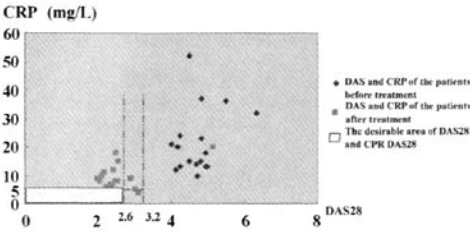


图 1 UC-MSc 治疗前后 17 例 RA 患者 DAS28 和 CRP 的分布图

Fig.1 The distribution map of DAS28 and CRP before and after treatment with UC-MSCs of seventeen patients suffering from RA

表 1 17 例患者干细胞治疗前后血常规情况($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 The changes of blood routines of the 17 patients before and after treatment with MSCs($\bar{x} \pm s$)

Period	RBC($\times 10^{12}/L$)	HB(g/L)	WBC($\times 10^9/L$)	NEU(%)	PLT($\times 10^9/L$)
Pre-treatment	3.53 $\pm$ 0.38	110.42 $\pm$ 12.52	6.51 $\pm$ 2.04	60.81 $\pm$ 13.52	182.26 $\pm$ 70.14
Post-treatment	3.48 $\pm$ 0.62	108.42 $\pm$ 11.61	6.42 $\pm$ 2.41	54.63 $\pm$ 14.57	191.20 $\pm$ 65.72
<i>P</i>	0.224	0.171	0.572	0.421	0.371

表 2 17 例患者治疗前后肾功能、肝功能及部分酶学指标变化情况($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 The changes of renal function, liver function and some enzyme levels of the 17 patients before and after treatment with MSCs($\bar{x} \pm s$)

Period	TBIL($\mu\text{mol/L}$)	TP(g/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	BUN($\mu\text{mol/L}$)	CREA($\mu\text{mol/L}$)	UA($\mu\text{mol/L}$)
Pre-treatment	10.88 $\pm$ 5.60	62.49 $\pm$ 4.82	20.51 $\pm$ 10.21	31.12 $\pm$ 8.62	4.60 $\pm$ 1.38	40.51 $\pm$ 12.76	235.51 $\pm$ 64.23
Post-treatment	10.10 $\pm$ 4.62	62.89 $\pm$ 5.12	18.56 $\pm$ 11.20	29.61 $\pm$ 9.25	4.32 $\pm$ 1.91	41.02 $\pm$ 11.53	234.38 $\pm$ 60.32
<i>P</i>	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

表 3 12 例患者治疗前后血清免疫球蛋白及补体 C3、C4 指标变化情况($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 The changes of serum levels of immunoglobulins, C3 and C4 of the 12 patients before and after treatment with MSCs($\bar{x} \pm s$)

Period	IgG	IgA	IgM	C3	C4
Pre-treatment	10.51 $\pm$ 4.51	1.21 $\pm$ 0.56	1.42 $\pm$ 0.48	1.26 $\pm$ 0.19	0.23 $\pm$ 0.10
Post-treatment	10.48 $\pm$ 4.27	1.09 $\pm$ 0.65	1.34 $\pm$ 0.52	1.20 $\pm$ 0.23	0.24 $\pm$ 0.09
<i>P</i>	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

Note: The changes of serum levels of immunoglobulins, C3 and C4 of the five patients hadn't been detected.

后感染的发生,且对损伤的关节无明显的修复能力,从而限制了其在临床上的使用。随着组织细胞工程学和细胞生物学的发展,对干细胞的研究不断深入,应用干细胞治疗 RA 将成为热点。其中间充质干细胞具有再生修复实质组织器官和免疫调节的生物学特性,为 RA 的治疗提供了全新的前景^[12]。

目前对一些难治性 RA,临床治疗极为棘手;部分患者对某类免疫抑制剂不能耐受,限制了药物的使用范围。因此,需要探索新的治疗手段。基于国内外对 UC-MSC 基础理论广泛、深入的研究,我们认识到 UC-MSC 治疗 RA 具有广阔前景。从理论上讲, MSCs 治疗 RA 具有以下优势:①基础研究证实 MSCs 在体内外可以分化为成骨、软骨、脂肪、腱、肌肉等细胞^[13-15],可能参与受损组织的再生修复;关节病变可以促进 MSCs 向病变滑膜聚集,从而修复损伤的关节组织^[16]。Gao 等^[14]报道了利用 MSCs 构建骨、软骨联合移植物的可行性,证实了在固体支撑物中加入 MSCs 可以促进缺损软骨的修复。使用原代鼠源 MSCs 腹腔注射关节炎模型小鼠,单次注射 MSCs 可预防骨和软骨严重的损伤^[17]。②MSCs 能分泌多种细胞因子,具有营养作用,能促进干细胞的增殖和分化^[18,19]。③MSCs 具有独特的免疫调节作用,自体或异体的 MSCs 加入到有丝分裂原刺激的外周血淋巴细胞培养体系中,均能明显抑制 T 淋巴细胞的增殖活化^[20,21],对免疫网络的调节起重要的作用,有望从根本上调整患者病态免疫系统^[19-22];此外,有学者发现即使 MSCs 分化成其他类型的细胞,也继续保留它的免疫调节作用^[23]。④MSCs 具有趋化作用,可以阻止炎性介质的释放,减轻炎症反应,减轻组织损伤,有利于阻止病情进展^[18,24]。

在取得 17 例患者及其家属同意后,我们对这些患者进行 UC-MSC 治疗。从我们目前治疗及随访的结果看,应用 UC-MSC 治疗 RA,能迅速缓解患者症状,特别是对于关节肿胀及晨僵的缓解,尤为明显,本文中 17 例患者一般情况,如饮食、睡眠、疲劳等方面,也有明显改善。这可能与 UC-MSC 分泌多种具有营养功能的细胞因子有关。从 17 例患者复查结果来看,70% 患者 ESR 降至正常,76% 患者 CRP 降至正常,UC-MSC 治疗 RA 能显著降低患者的炎性指标,这可能与 MSCs 具有趋化作用、阻止炎性介质的释放有关。12 例患者满足 ARA70 标准, DAS28 < 2.6,随访至今,病情平稳,治疗效果满意,这与干细胞及细胞因子之间的相互作用和对免疫网络的调整相关。从安全性评估来看,17 例患者均无不良反应;治疗前后 17 例患者血常规、肝肾功的各项指标和 12

例患者血清免疫球蛋白及补体 C3、C4 检测结果无显著变化,表明脐带间充质干细胞治疗对人体各项指标无明显改变。因此,UC-MSC 治疗 RA,是安全可行的。影像学随访资料,尚需要进一步观察。

4 参考文献

- 1 Dörner T, Burmester G R. The role of B cells in rheumatoid arthritis: mechanisms and therapeutic targets [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2003; 15(3): 246-251.
- 2 Kim W U, Kim K J. T cell proliferate response to type II collagen in the inflammatory process and joint damage in patients with rheumatoid arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2005; 32(3): 225-230.
- 3 Lubberts E, Schwarzenberger P, Huang W *et al*. Requirement of L-17 receptor signaling in radiation-resistant cells in the joint for full progression of destructive synovitis [J]. *J Immunol*, 2005; 175(5): 3360-3368.
- 4 Goldman, Bennett 总主编,王贤才总主译. 西氏内科学(第 10 分册) [M]. 第 21 版. 西安:世界图书出版公司, 2004: 117-129.
- 5 Giles J T, Bartlett S J, Gelber A C *et al*. Tumor necrosis factor inhibitor therapy and risk of serious postoperative orthopedic infection in Rheumatoid Arthritis [J]. *Arthritis Care Res*, 2006; 55(4): 333-337.
- 6 施 杞, 王和鸣. 骨伤科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 1545-1546.
- 7 吕璐璐, 刘拥军, 许贞书 *et al*. 脐带源间充质干细胞的分离和生物学性状 [J]. 福建医科大学学报, 2006; 3(2): 99-104.
- 8 卢思俭, 邵 伟, 李相如 *et al*. 甲氨蝶呤和柳氮磺胺吡啶联合中药治疗类风湿性关节炎的临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2002; 22(8): 571-573.
- 9 Van der Heijde D M, van't Hof M, van Riel P L *et al*. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists [J]. *J Rheumatol*, 1993; 20(3): 579-581.
- 10 于孟学, 刘 坚, 于 丽 *et al*. 类风湿关节炎的治疗策略及进展? [J]. 中国医疗前沿, 2007; 5(3): 79-84.
- 11 方 瑞, 都鹏飞. 幼年类风湿性关节炎发病机制的研究进展 [J]. 实用全科医学, 2008; 6(2): 190-191.
- 12 Kastrinaki M C, Papadaki H A. Mesenchymal stromal cells in rheumatoid arthritis: biological properties and chemical applications [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2009; 4(1): 61-69.
- 13 Kalwitz G, Endres M, Neumann K *et al*. Gene expression profile of adult human bone marrow-derived mesenchymal stem cells stimulated by the chemokine CXCL7 [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009; 41(3): 649-658.
- 14 Gao J, Dennis J E, Solchana L A *et al*. Tissue engineered fabrication of an osteochondral composite graft using rat bone marrow derived mesenchymal stem cells [J]. *Tissue Eng*, 2001; 7(4): 363-371.
- 15 Frangogiannis N C. The immune system and cardiac repair [J]. *Pharmacol Res*, 2008; 58(2): 88-111.
- 16 Marinova M L, Williams R O, Funa K *et al*. Inflammation is preceded by tumor necrosis factor-dependent infiltration of mesenchymal cells in experimental arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2002; 46: 507-513.
- 17 Andrea Augello. Cell therapy using allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells prevent tissue damage in collagen-induced arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2007; 56(4): 1175-1175.
- 18 Bartholomew A, Sturgeon C, Sistas M *et al*. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo [J]. *Exp Hematol*, 2002; 30: 42-48.
- 19 张 颖, 龚 伟, 孟 磊 *et al*. 脐带间充质干细胞对 T 细胞的免疫调控研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2007; 23(12): 1102-1105.
- 20 黄 鹏, 马 廉. 人脐带间充质干细胞的应用研究现状 [J]. 中国输血杂志, 2009; 22(3): 169-172.
- 21 Le Blanc K, Tammik L, Sundberg B *et al*. Mesenchymal stem cells inhibit and stimulate mixed lymphocyte cultures and mitogenic responses independently of the major histocompatibility complex [J]. *Scand J Immunol*, 2003; 57: 11-20.
- 22 王黎明, 李亚红, 王小燕 *et al*. 造血干细胞移植治疗自身免疫性疾病 4 例. [J]. 第四军医大学学报, 2007; 28(10): 946-946.
- 23 Le Blanc K, Tammik K, Rosendahl K *et al*. HLA expression and immunologic properties of differentiated and undifferentiated mesenchymal stem cells [J]. *Exp Hematol*, 2003; 31: 890-896.
- 24 宋希拿, 何 伟, 韩俊领 *et al*. 人脐带间充质干细胞的生物学特性及其在血液系统疾病中的应用 [J]. 医学综述, 2009; 15(2): 166-169.