

胎盘间充质干细胞的免疫调节作用及机制

游丽娟^{1,2}, 朱紫文¹, 徐桂灵¹, 乔荆¹

(1. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心 儿内科, 上海 200127; 2. 上海市浦东新区机场社区卫生服务中心, 上海 201202)

摘要: 足月分娩的胎盘是获得优质间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)的丰富来源, MSC 具有强大的再生能力和免疫抑制作用。因胎盘间充质干细胞(placental mesenchymal stem cell, PMSC)具有免疫抑制作用, 且容易从医院的妇产科获得而不会引起伦理问题, 被认为是最有前途的移植细胞, 被广泛应用于抗移植宿主排斥反应、自身免疫性疾病和伴有炎症成分的非免疫性疾病。该文就 PMSC 的特点、免疫调节机制进行综述, 旨在为 PMSC 的临床应用提供新思路。

关键词: 胎盘; 间充质干细胞; 免疫调节

中图分类号: R392.1

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2025)03-0344-06

在过去的十年中, 胎盘间充质干细胞(placental mesenchymal stem cell, PMSC)显示出潜在的临床应用价值。人类足月胎盘是一种主要的干细胞来源, 含有大量不同类型的胎儿和母体干细胞。近年来, 大量研究集中在 PMSC 的免疫调节功能上。人间充质基质细胞目前是再生医学中的原型细胞, 是临床前和临床试验中研究最广泛的细胞类型^[1]。PMSC 相对于其他组织来源的间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)有许多优势: PMSC 的分离不需要使用侵入性方法, 分离出的细胞是同质群体, 培养时增殖率高于其他组织 MSC, 未接触有害物质和其他应激源, 临床疗效和安全性高于其他组织 MSC。此外, PMSC 免疫抑制能力较强, 无衰老问题^[2-3]。本文对 PMSC 进行综述, 旨在为 PMSC 的临床应用提供新思路。

1 PMSC 的特征

1.1 母胎界面组织来源 MSC 的特点 胎盘分为羊膜上皮(amniotic epithelium, AE)、羊膜(amniotic membrane, AM)、绒毛膜(chorionic membrane, CM)、绒毛膜绒毛(chorionic villi, CV)、不含绒毛的绒毛膜滋养层(chorionic trophoblast without villi, CT-V)、蜕膜(decidua, DC)和全胎盘(whole placenta, Pla)^[4]。通过对胎盘组织源性 MSC 进行核

型分析, 将胎盘组织源性 MSC 分为脐带(umbilical cord, UC)、AM、CM、CV 和 DC 5 种类型 MSC。其中 CM-MSC 和 CV-MSC 来源于胎儿, 而 DC-MSC 来源于母体组织^[5]。母胎细胞在免疫原性上没有差异, 但母源性细胞与胎源性细胞在免疫调节能力上存在差异。胎源性细胞能够更强地抑制 T 细胞增殖和细胞毒性, 抑制 NK 细胞并诱导巨噬细胞向 M2 型转化, 而母源性细胞能够更强地诱导 Treg 并触发 Th2 亚群的极化^[6]。

1.2 不同胎盘层 MSC 的特征 免疫表型分析结果显示, 胎盘各层细胞表面标志物表达相似, MSC 谱一致, CD44、CD73、CD90 和 CD105 表达强烈, 而不表达 CD34 和 CD45 造血标志物^[7-8]。MSC 经长期培养后, 仍可保持其干细胞特征^[7]。人胎盘间充质干细胞(human placental mesenchymal stem cell, hPMSC)典型地表现为成纤维细胞形态。足月胎盘不同层 MSC 的增殖率和分化潜力不同。与 CM-MSC、CT-V-MSC、CV-MSC 和 DC-MSC 相比, AE-MSC 和 AM-MSC 具有更高的增殖能力和分化潜力^[9]。

此外, 有研究发现, 与 AM-MSC、CM-MSC 和 DC-MSC 相比, CV-MSC 分泌的多种旁分泌因子水平更高, 因此推测 CV-MSC 可能是更合适的用于治疗疾病的细胞来源^[5]。绒毛膜板(chorionic plate, CP)来源的 MSC(CP-MSC)具有较好的成脂诱导作用。通过分析整体基因表达模式推测, CP-MSC 可能在无血清培养液中具有更高的增殖能力^[10]。这些结果表明, CP-MSC 优于其他胎盘来源的 MSC,

收稿日期: 2024-02-26

作者简介: 游丽娟(1984—), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事儿童生长发育及免疫相关疾病研究

通信作者: 乔荆(E-mail: qiaojing@tongji.edu.cn)

且无血清培养体系更适合胎儿来源的 MSC 增殖。此外, CP-MSC 具有更高的增殖能力, 高表达 CD106, 具有较强的迁移能力, 更强的调节巨噬细胞从 M1 转化到 M2 的能力^[11]。

人羊膜源性干细胞(human amnion-derived stem cell, hADSC)包括人羊膜上皮干细胞(human amniotic epithelial stem cell, hAESC)和人羊膜间充质干细胞(human amniotic mesenchymal stem cell, hAMSC)。hAMSC 低表达 MHC-I 类抗原, 不表达 MHC-II 类抗原和 $\beta 2$ 微球蛋白, 不表达共刺激分子如 CD80、CD86 和 CD40^[12]。hADSC 的成骨分化率较高。与其他干细胞相比, hADSC 具有更新、多分化潜能、无致瘤性、低/无免疫原性、无伦理或法律问题等巨大优势, 其强大的旁分泌作用, 特别是免疫调节作用使其可能成为多种疾病细胞治疗的干细胞来源^[13]。

这些发现表明, 从胎盘的特定层分离的 MSC 可以获得更均匀的细胞群^[9]。本研究团队认为, 在未来的临床应用中, 特定层 MSC 变异较少的特点应被视为一种优势, 可以使临床结果更一致。

2 PMSC 对免疫细胞的免疫调节机制

PMSC 可以通过分泌可溶性介质或细胞-细胞接触机制对 T 细胞、B 细胞、树突状细胞、单核细胞、NK 细胞等免疫细胞发挥免疫调节作用^[14]。此外, 炎症细胞因子启动 hPMSC 可增强其免疫调节作用^[6]。

2.1 PMSC 对 T 细胞的免疫抑制作用 首先, PMSC 通过分泌可溶性介质对 T 细胞发挥免疫抑制作用。炎症环境在 PMSC 的免疫抑制特性中起着关键作用。活化的免疫细胞产生促炎因子, 如 IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 α 和 IL-1 β 。在炎症环境下, hAMSC 开始合成免疫抑制可溶性介质吲哚胺-2,3-双加氧酶(indoleamine-2,3-dioxygenase, IDO)、前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 和 IL-10^[15-16]。被 IFN- γ 激活的 PMSC 使可溶性介质 IDO 和 PGE2 的合成增加, 外泌体(exosome, EXO)衍生 miRNA 上调, 抗炎因子(IL-10、IL-4 和 IL-6)分泌增加^[16-17], 促炎因子(IL-2、IL-12、TNF- α 和 IFN- γ)分泌减少^[18]。

IDO 是色氨酸分解代谢的第 1 个限速酶。色氨酸缺乏会阻碍活化 T 细胞的细胞周期进程, 导致细胞周期停滞在 G1 中期, 此时 T 细胞容易发生凋

亡^[19-20]。犬尿氨酸代谢产物是一种内源性配体, 可激活芳基烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR), AhR 信号通路可诱导 IDO 表达。AhR 的激活使 T 细胞向免疫抑制的 Foxp3⁺ Treg 而不是促炎 Th17 的分化倾斜^[21]。T 细胞亚群也可受到犬尿氨酸代谢产物的影响, 如 3-羟基靛氨酸(3-hydroxyanthranilic acid, 3-HAA)和喹啉酸。据报道, 3-HAA 和喹啉酸可诱导 TH1.3-HAA, 还可通过抑制树突状细胞活化和 CD4⁺ T 细胞增殖来抑制 T 细胞功能^[22]。在 EXO 衍生的 miRNA 中, 有 9 个参与调控 T 细胞激活/无能和抑制单核细胞向 M2 表型分化的关键蛋白^[23]。TLR 的触发可能在调节 MSC 方面发挥重要作用^[24-25], Bulati 等^[17]研究发现, 刺激 hAMSC 上的 TLR3 和 TLR4 诱导了许多参与免疫调节的基因转录, 但这种刺激不足以产生旁分泌因子(细胞因子、EXO 衍生的 miRNA)。PGE2 是 MSC 介导的 T 细胞免疫抑制的重要脂质因子, 它可降低 T 细胞增殖, 刺激 IL-4 和 IL-10 分泌, 促进适应性 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Treg 生成^[16]。同时, 高水平的抗炎因子(如 IL-10、IL-4、IL-6)对免疫抑制作用很重要, 仅 hAMSC 就能产生高水平的 IL-6。IL-6 是一种众所周知的促炎因子, 但在某些情况下, 其也可以发挥间接抑制作用, 通过诱导 T 细胞的无能来降低树突状细胞对 T 细胞的激活作用, 从而抑制免疫反应^[26]。IL-10 能够控制促炎因子和抗炎因子的平衡, 并促进 Th1 调节, 这为 Th1 驱动的疾病治疗开辟了新的途径。IL-10 也可能由 PMSC 分泌。IL-4 促进 Th1 中 IL-10 的产生^[27]。hPMSC 增加 IL-10 的产生, 降低 IL-17 的水平, 以抑制淋巴和血液中的 Th17, 纠正哮喘大鼠中的 Th17/Treg 失衡^[28]。

其次, PMSC 通过细胞-细胞接触机制对 T 细胞起免疫抑制作用。强免疫调节许可信号来自于 hAMSC 和受刺激的 PBMC 之间的直接作用。PD-1/PD-L1 信号通路抑制免疫应答的起始和作用阶段, 是维持免疫稳态的重要组成部分之一^[29]。据报道, 该通路可能在 MSC 接触依赖性介导的免疫调节中起重要作用^[30]。PMSC 通过 PD-1 抑制受体 PD-L1 介导的物理接触机制抑制 T 细胞的增殖^[31]。当这些细胞共培养时, hAMSC 上的 PD-L1 和激活的 PBMC 上的 PD-1 均上调^[32-33]。PD-L1 通过细胞-细胞接触机制影响 T 细胞抑制。当 PMSC 暴露于激活免疫细胞产生的促炎因子 IFN- γ 时, hAMSC 上的

PD-L1 和激活的 PBMC 上的 PD-1 上调, 导致 T 细胞萎缩、T 细胞正常诱导和 T 细胞凋亡^[29-30]。

然后, PMSC 通过 MSC 衍生的小细胞外囊泡 (MSC-derived small extracellular vesicles, MSC-sEV) 对 T 细胞发挥免疫抑制作用。MSC 通过分泌旁分泌因子发挥作用, sEV 是这种分泌组的重要组成部分^[17]。PD-L1-PD1 轴不仅可以通过细胞-细胞接触机制发挥免疫抑制作用, 还可以通过 sEV 发挥免疫抑制作用^[31]。在炎症组织中观察到 PD-L1 细胞外囊泡 (PD-L1 extracellular vesicles, MSC-sEV-PD-L1) 的显著高积累^[32]。来自 MSC 的 sEV

表达广泛的趋化因子受体, 这些受体响应炎症位点产生趋化因子^[17]。炎症组织中血管渗透性增加使细胞外囊泡通过小血管到达受影响组织^[34]。MSC-sEV-PD-L1 可被多种活化免疫细胞识别, 通过减少促炎因子的表达和增强抗炎因子的生成, 使局部免疫微环境发生重构, 从而导致 T 细胞无能、T 细胞常规诱导和 T 细胞效应消除的结果^[32]。MSC-sEV-PD-L1 是治疗自身免疫性疾病的良好天然载体平台。综上所述, PMSC 可能通过释放旁分泌因子将炎症环境转变为抗炎环境, 最终导致免疫抑制^[18]。PMSC 对 T 细胞的免疫调节机制详见图 1。

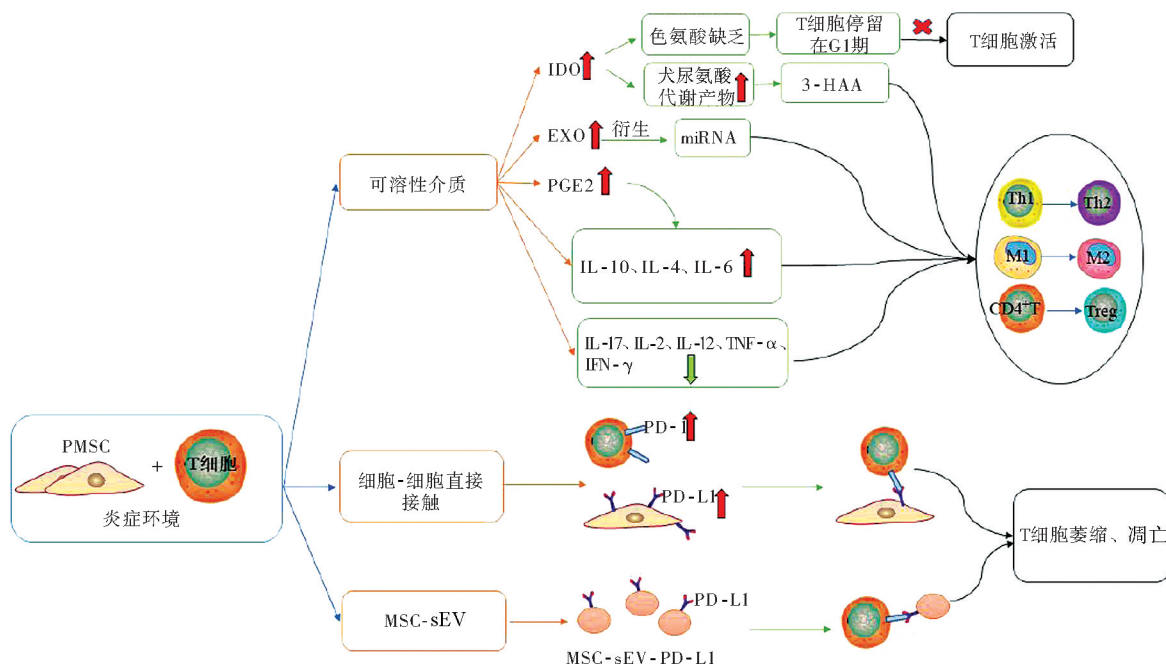


图 1 PMSC 对 T 细胞的免疫调节机制

2.2 PMSC 对 B 细胞的免疫抑制作用 多项研究表明, 来自骨髓的 MSC (bone marrow MSC, BM-MSC) 和脂肪组织的 MSC (adipose tissue-derived MSC, ASC) 强烈抑制 B 细胞增殖^[35-36]。BM-MSC 和 ASC 需要通过炎症刺激和 T 细胞接触来启动其对 B 细胞的调节作用^[36-37], 而 hAMSC 能够降低 CpG 传感器 (CD205、TLR9 和 CD14) 的表达以及 IL-1 受体相关激酶 4 的表达, 从而影响早期 CpG 诱导的 B 细胞激活, 抑制整个下游信号通路, 进而强烈抑制 CpG 激活的 B 细胞增殖^[38]。目前, 关于 PMSC 与 B 细胞相互作用的研究很少。PMSC 与其他组织源性 MSC 在 B 细胞上的作用机制及临床应用差异有待进一步研究。

2.3 PMSC 对 APC 的免疫抑制作用 树突状细胞

是最高效的 APC, 其环境依赖性适应在体内 Th 分化中起着关键作用。许多因素涉及调节 Th 分化程序, 包括共刺激、肽-MHC-II-TCR 相互作用、树突状细胞的成熟程度^[39]。PMSC 通过抑制单核细胞向树突状细胞分化和成熟发挥免疫抑制作用, 这与 CD80 和 CD83 的表达降低有关^[40]。此外, PMSC 可以增加树突状细胞免疫抑制分子 (B7H3、B7H4、CD273、CD274) 和 IDO 的表达, 减少 IL-12、IL-23 的分泌, 并增加树突状细胞分泌 IL-10。树突状细胞通过上述机制促进 Th1 向 Th2 的转化, 从而发挥免疫抑制作用^[14]。

巨噬细胞是另一种高效的 APC。巨噬细胞主要分为 2 类: 经典激活的 M1 型巨噬细胞和交替激活的 M2 型巨噬细胞。M1 型巨噬细胞主要参与促

炎和吞噬反应,有效清除病原体;M2型巨噬细胞主要参与抗炎反应,促进血管生成、组织修复和伤口愈合^[41]。MSC及其细胞外囊泡可诱导经典炎症单核细胞向非经典抗炎状态转变,也可诱导M1型巨噬细胞转化为M2型巨噬细胞^[42],主要由以下机制调节:首先,PMSC对巨噬细胞分化的免疫调节作用是由可溶性分子肌动蛋白介导的^[43]。hPMSC分泌的胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)、胎盘生长因子(placental growth factor, PGF)、PGE2等细胞因子可能参与了M2型巨噬细胞的极化。以壳聚糖(chitosan, CS)为基础的可注射水凝胶与固定化IGF-1C结构域肽(immobilized IGF-1C domain peptide, CS-IGF-1C)水凝胶可促进hPMSC的产生和M2型巨噬细胞IL-10的分泌,从而抑制炎症反应^[44]。其次, MSC来源的EXO在巨噬细胞极化中发挥重要作用。MSC-EXO富集了300多种miRNA,其中miR-let7家族约占总表达量的四分之一。MSC-EXO通过miR-let7/高迁移率族蛋白A2/NF- κ B信号通路^[45]和miR-21a-5p/Krüppel样因子6/细胞外信号调节蛋白激酶2信号通路促进M2型巨噬细胞极化^[46]。然后,趋化因子的协同作用对巨噬细胞招募和巨噬细胞编程也很重要^[47]。MSC趋化因子,特别是C-C基序趋化因子配体2(C-C motif chemokine ligand 2, CCL2),以及最近在MSC分泌组中发现的C-C/C-X-C趋化因子异源二聚体发挥着免疫调节的生物学作用^[48]。在被趋化因子C-C基序受体2标记的巨噬细胞中, MSC分泌的CCL2和C-X-C基序趋化因子配体12(C-X-C motif chemokine ligand 12, CXCL12)作为异源二聚体共同上调IL-10的表达,导致肠道驻留的B细胞和T细胞中IL-10的旁邻表达^[49]。

3 展望

尽管各种组织来源的MSC已进入临床试验,但仍存在一些问题,如MSC生存率低以及可能发生癌变、血栓形成和栓塞的风险。来自不同胎盘层的MSC具有不同的特征,可见细胞起源非常重要。为了实现更精准的治疗,在每一项研究中,需要指定用于获得hPMSC的胎盘区域,需要用严格的标准来规范MSC来源的选择、培养基组成、培养条件、给药途径、药物剂量、疗程、应用适应证等。还需要探索哪些胎盘来源的细胞群可能在未来更有前

途/适合于特定的免疫疾病。此外,有研究表明,仅用MSC-sEV治疗即可获得PMSC的临床益处,但需要进一步的研究来探讨给药时机和策略问题。

参考文献

- [1] Cuesta-Gomez N, Graham GJ, Campbell JDM. Chemokines and their receptors: predictors of the therapeutic potential of mesenchymal stromal cells[J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 156.
- [2] Pishavar E, Copus JS, Atala A, *et al.* Comparison study of stem cell-derived extracellular vesicles for enhanced osteogenic differentiation[J]. Tissue Eng Part A, 2021, 27(15-16): 1044-1054.
- [3] Khoury O, Atala A, Murphy SV. Stromal cells from perinatal and adult sources modulate the inflammatory immune response *in vitro* by decreasing Th1 cell proliferation and cytokine secretion[J]. Stem Cells Transl Med, 2020, 9(1): 61-73.
- [4] Parolini O, Alviano F, Bagnara GP, *et al.* Concise review: isolation and characterization of cells from human term placenta: outcome of the first international Workshop on Placenta Derived Stem Cells[J]. Stem Cells, 2008, 26(2): 300-311.
- [5] Yi X, Chen F, Liu F, *et al.* Comparative separation methods and biological characteristics of human placental and umbilical cord mesenchymal stem cells in serum-free culture conditions[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 183.
- [6] Papait A, Vertua E, Magatti M, *et al.* Mesenchymal stromal cells from fetal and maternal placenta possess key similarities and differences: potential implications for their applications in regenerative medicine[J]. Cells, 2020, 9(1): 127.
- [7] Semenov OV, Koestenbauer S, Riegel M, *et al.* Multipotent mesenchymal stem cells from human placenta: critical parameters for isolation and maintenance of stemness after isolation[J]. Am J Obstet Gynecol, 2010, 202(2): 193.e1-193.e13.
- [8] Moffett A, Loke C. Immunology of placentation in eutherian mammals[J]. Nat Rev Immunol, 2006, 6(8): 584-594.
- [9] Choi YS, Park YB, Ha CW, *et al.* Different characteristics of mesenchymal stem cells isolated from different layers of full term placenta[J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0172642.
- [10] Ma J, Wu J, Han L, *et al.* Comparative analysis of mesenchymal stem cells derived from amniotic membrane, umbilical cord, and chorionic plate under serum-free condition[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 19.
- [11] Huang Q, Yang Y, Luo C, *et al.* An efficient protocol to generate placental chorionic plate-derived mesenchymal stem cells with superior proliferative and immunomodulatory properties[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 301.
- [12] Srinivasan RC, Strom SC, Gramignoli R. Effects of cryogenic storage on human amnion epithelial cells[J]. Cells, 2020, 9

- (7): 1696.
- [13] Liu QW, Huang QM, Wu HY, *et al.* Characteristics and therapeutic potential of human amnion-derived stem cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 970.
 - [14] Abumaree MH, Abomaray FM, Alshabibi MA, *et al.* Immunomodulatory properties of human placental mesenchymal stem/stromal cells[J]. *Placenta*, 2017, 59: 87-95.
 - [15] Deng Z, Zhou J, Mu X, *et al.* Regulatory T cells improved the anti-cirrhosis activity of human amniotic mesenchymal stem cell in the liver by regulating the TGF- β -indoleamine 2, 3-dioxygenase signaling[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 737825.
 - [16] Cheung TS, Dazzi F. Mesenchymal-myeloid interaction in the regulation of immunity[J]. *Semin Immunol*, 2018, 35: 59-68.
 - [17] Bulati M, Miceli V, Gallo A, *et al.* The immunomodulatory properties of the human amnion-derived mesenchymal stromal/stem cells are induced by INF- γ produced by activated lymphomonocytes and are mediated by cell-to-cell contact and soluble factors[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 54.
 - [18] Zhu Z, Han C, Xian S, *et al.* Placental mesenchymal stromal cells (PMSCs) and PMSC-derived extracellular vesicles (PMSC-EVs) attenuated renal fibrosis in rats with unilateral ureteral obstruction (UUO) by regulating CD4⁺ T cell polarization[J]. *Stem Cells Int*, 2020, 2020: 2685820.
 - [19] Fazio F, Lionetto L, Curto M, *et al.* Cinnabarinic acid and xanthurenic acid: two kynurenine metabolites that interact with metabotropic glutamate receptors[J]. *Neuropharmacology*, 2017, 112(Pt B): 365-372.
 - [20] Chang RQ, Li DJ, Li MQ. The role of indoleamine-2,3-dioxygenase in normal and pathological pregnancies[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2018, 79(4): e12786.
 - [21] Liu Y, Liang X, Yin X, *et al.* Blockade of IDO-kynurenine-AhR metabolic circuitry abrogates IFN- γ -induced immunologic dormancy of tumor-repopulating cells[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15207.
 - [22] Proding J, Loacker LJ, Schmidt RL, *et al.* The tryptophan metabolite picolinic acid suppresses proliferation and metabolic activity of CD4⁺ T cells and inhibits c-Myc activation[J]. *J Leukoc Biol*, 2016, 99(4): 583-594.
 - [23] Yukawa M, Jagannathan S, Vallabh S, *et al.* AP-1 activity induced by co-stimulation is required for chromatin opening during T cell activation[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(1): e20182009.
 - [24] Rostami Z, Khorashadizadeh M, Naseri M. Immunoregulatory properties of mesenchymal stem cells: micro-RNAs[J]. *Immunol Lett*, 2020, 219: 34-45.
 - [25] Li Y, Huang L, Cai Z, *et al.* A study of the immunoregulatory function of TLR3 and TLR4 on mesenchymal stem cells in ankylosing spondylitis[J]. *Stem Cells Dev*, 2019, 28(20): 1398-1412.
 - [26] Andreeva E, Bobyleva P, Gornostaeva A, *et al.* Interaction of multipotent mesenchymal stromal and immune cells: bidirectional effects[J]. *Cytotherapy*, 2017, 19(10): 1152-1166.
 - [27] Mitchell RE, Hassan M, Burton BR, *et al.* IL-4 enhances IL-10 production in Th1 cells: implications for Th1 and Th2 regulation[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11315.
 - [28] Li Y, Li H, Cao Y, *et al.* Placenta-derived mesenchymal stem cells improve airway hyperresponsiveness and inflammation in asthmatic rats by modulating the Th17/Treg balance[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6): 8137-8145.
 - [29] Wykes MN, Lewin SR. Immune checkpoint blockade in infectious diseases[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(2): 91-104.
 - [30] Davies LC, Heldring N, Kadri N, *et al.* Mesenchymal stromal cell secretion of programmed death-1 ligands regulates T cell mediated immunosuppression[J]. *Stem Cells*, 2017, 35(3): 766-776.
 - [31] Li MZ, Soder R, Abhyankar S, *et al.* WJMSC-derived small extracellular vesicle enhance T cell suppression through PD-L1[J]. *J Extracell Vesicles*, 2021, 10(4): e12067.
 - [32] Xu F, Fei Z, Dai H, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles with high PD-L1 expression for autoimmune diseases treatment[J]. *Adv Mater*, 2022, 34(1): e2106265.
 - [33] Mardomi A, Limoni SK, Rahbarghazi R, *et al.* PD-L1 overexpression conveys tolerance of mesenchymal stem cell-derived cardiomyocyte-like cells in an allogeneic mouse model[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(9): 6328-6343.
 - [34] Bai L, Yi W, Chen J, *et al.* Two-stage targeted bismuthene-based composite nanosystem for multimodal imaging guided enhanced hyperthermia and inhibition of tumor recurrence[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(22): 25050-25064.
 - [35] Franquesa M, Mensah FK, Huizinga R, *et al.* Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells abrogate plasma-blast formation and induce regulatory B cells independently of T helper cells[J]. *Stem Cells*, 2015, 33(3): 880-891.
 - [36] Rosado MM, Bernardo ME, Scarsella 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.
 - [37] Palomares Cabeza V, Hoogduijn MJ, Kraaijeveld R, *et al.* Pediatric mesenchymal stem cells exhibit immunomodulatory properties toward allogeneic T and B cells under inflammatory conditions[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2019, 7: 142.
 - [38] Magatti M, Masserdotti A, Bonassi Signoroni P, *et al.* B lymphocytes as targets of the immunomodulatory properties of human amniotic mesenchymal stromal cells[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1156.
 - [39] Abbasi-Kangevari M, Ghamari SH, Safaeinejad F, *et al.* Potential therapeutic features of human amniotic mesenchymal stem cells in multiple sclerosis: immunomodulation, inflammation suppression, angiogenesis promotion, oxidative stress inhibition, neurogenesis induction, MMPs regulation, and

- remyelination stimulation[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 238.
- [40] Abomaray FM, Al Jumah MA, Kalionis B, *et al.* Human chorionic villous mesenchymal stem cells modify the functions of human dendritic cells, and induce an anti-inflammatory phenotype in CD1⁺ dendritic cells[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2015, 11(3): 423-441.
- [41] Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization; *in vivo* veritas[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(3): 787-795.
- [42] Jin L, Deng Z, Zhang J, *et al.* Mesenchymal stem cells promote type 2 macrophage polarization to ameliorate the myocardial injury caused by diabetic cardiomyopathy[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 251.
- [43] Abumaree MH, Al Jumah MA, Kalionis B, *et al.* Human placental mesenchymal stem cells (pMSCs) play a role as immune suppressive cells by shifting macrophage differentiation from inflammatory M1 to anti-inflammatory M2 macrophages[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2013, 9(5): 620-641.
- [44] Cao X, Duan L, Hou H, *et al.* IGF-1C hydrogel improves the therapeutic effects of MSCs on colitis in mice through PGE2-mediated M2 macrophage polarization[J]. *Theranostics*, 2020, 10(17): 7697-7709.
- [45] Li J, Xue H, Li T, *et al.* Exosomes derived from mesenchymal stem cells attenuate the progression of atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice *via* miR-let7 mediated infiltration and polarization of M2 macrophage[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 510(4): 565-572.
- [46] Ma J, Chen L, Zhu X, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-21a-5p promotes M2 macrophage polarization and reduces macrophage infiltration to attenuate atherosclerosis[J]. *Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai)*, 2021, 53(9): 1227-1236.
- [47] Sant'Ana AN, Araújo AB, Gonçalves FDC, *et al.* Effects of living and metabolically inactive mesenchymal stromal cells and their derivatives on monocytes and macrophages [J]. *World J Stem Cells*, 2021, 13(9): 1160-1176.
- [48] Galipeau J. Macrophages at the nexus of mesenchymal stromal cell potency: the emerging role of chemokine cooperativity[J]. *Stem Cells*, 2021, 39(9): 1145-1154.
- [49] Giri J, Das R, Nylen E, *et al.* CCL2 and CXCL12 derived from mesenchymal stromal cells cooperatively polarize IL-10⁺ tissue macrophages to mitigate gut injury[J]. *Cell Rep*, 2020, 30(6): 1923-1934.e4.

Immunomodulatory effect and mechanism of placental mesenchymal stem cells

YOU Lijuan^{1,2}, ZHU Ziwen¹, XU Guiling¹, QIAO Jing¹ (1. *Department of Pediatrics, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China*; 2. *Shanghai Pudong New Area Airport Community Health Service Center, Shanghai 201202, China*)

Abstract: The placenta obtained from a full-term delivery provides abundant tissue source for obtaining high-quality mesenchymal stromal cells (MSC). These cells are recognized for their robust regenerative capacity and immunosuppressive effects. Because placenta MSC have immunosuppressive effects and are easily obtained from the obstetrics and gynecology department without raising ethical concerns, they are considered to be the most promising transplantation cells and are widely used in the treatment of anti-graft host rejection, autoimmune diseases and non-immune diseases with inflammatory components. This review summarizes the characteristics and immune regulatory mechanisms of placental mesenchymal stem cells (PMSC), aiming to present new ideas for the clinical utilization of PMSC.

Key words: placental; mesenchymal stem cell; immunomodulatory effect