

· 综述 ·

脂肪与骨髓间充质干细胞的免疫调节作用及协同治疗潜力分析

刘沐芸^{1,2,3} 侯凯翔^{1,3} 韩奇鹏^{1,3,6} 崔诗慧^{1,3} 魏殿华^{1,3} 符业优^{1,3} 丁关焱^{1,3}
从丽萍^{1,3} 梁晓^{1,4} 安刚⁵

【摘要】 脂肪间充质干细胞 (ADMSCs) 与骨髓间充质干细胞 (BMSCs) 作为成体干细胞的重要来源, 在免疫调节和组织修复领域展现出巨大的潜力。本文系统综述 ADMSCs 与 BMSCs 对 T 细胞 (Th1/Th2/Th17/Treg)、B 细胞、树突状细胞、巨噬细胞及自然杀伤 (NK) 细胞的调控机制, 揭示二者在免疫抑制途径上的共性与特性。二者通过时空协同效应提升疗效, 而异源细胞混合治疗面临生物安全性挑战。本文进一步提出标准化质量控制体系及动态剂量调控策略, 为优化干细胞治疗提供理论依据与转化路径。

【关键词】 骨髓间充质干细胞; 脂肪间充质干细胞; 免疫调节; 干细胞治疗

Potential immunomodulatory effects and combined application of adipose-derived mesenchymal stem cells and bone marrow-derived mesenchymal stem cells Liu Muyun^{1,2,3}, Hou Kaixiang^{1,3}, Han Qipeng^{1,3,6}, Cui Shihui^{1,3}, Wei Dianhua^{1,3}, Fu Yeyou^{1,3}, Ding Guanyan^{1,3}, Cong Liping^{1,3}, Liang Xiao^{1,4}, An Gang⁵. ¹Shenzhen Kono Laboratory of Medical Laboratory, Shenzhen 518000, China; ²National Engineering Research Center of Key Generic Technologies for Cell Industry, Shenzhen 518000, China; ³Shenzhen Yunnuo Biotechnology Co., LTD., Shenzhen 518000, China; ⁴Shenzhen Beike Biotechnology Co., LTD., Shenzhen 518057, China; ⁵Fujian Women and Children's Hospital-Cell Medicine Center, Fuzhou 350000, China; ⁶College of Animal Science and Tehnology, Hunan Agricultural University, Changsha 410128, China

Corresponding author: An Gang, Email: angang@fjsfy.com

【Abstract】 Adipose-derived mesenchymal stem cells (ADMSCs) and bone marrow-derived mesenchymal stem cells (BMSCs), as crucial sources of adult stem cells, exhibiting significant potential in the fields of immunomodulation and tissue repair. This article systematically reviews the regulatory mechanisms of ADMSCs and BMSCs on T cells (Th1/Th2/Th17/Treg), B cells, dendritic cells, macrophages, and natural killer (NK) cells, elucidating their shared and distinct characteristics in immunosuppressive pathways. Their spatiotemporal synergistic effects significantly enhance therapeutic efficacy, while heterologous cell combination therapy faces biosafety challenges. Furthermore, this study proposes a standardized quality control system and dynamic dosage regulation strategy, providing a theoretical foundation and translational pathway for optimizing stem cell therapy.

【Key words】 Bone marrow-derived mesenchymal stem cells; Adipose-derived mesenchymal stem cells; Immunomodulation; Stem cell therapy

骨髓间充质干细胞 (bone marrow-derived mesenchymal stem cells, BMSCs) 具有免疫抑制特性, 在体内持续存在^[1],

但其来源有限、取材困难和产量低等缺点限制其广泛应用^[2]。脂肪间充质干细胞 (adipose-derived mesenchymal stem cells, ADMSCs) 与 BMSCs 具有相似的免疫调节能力^[3], 分泌免疫抑制因子, 促进免疫因子表达或直接接触细胞抑制免疫应答, 从而发挥免疫调节作用^[4]。ADMSCs 具有来源丰富、增殖速度较快、取材方便和免疫原性低等特点^[5]。不同来源的 ADMSCs 治疗效果差异显著, 部分来源的 ADMSCs 甚至可能产生负面效果^[6]。因此, 推测 BMSCs 和 ADMSCs 联合应用, 可以充分地发挥它们各自的优势, 同时减少其他因素的不利影响, 从而在临床治疗中实现更优的疗效。

在再生医学领域中, 干细胞治疗已成为研究热点。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2025.04.005

基金项目: 细胞产业关键共性技术国家工程研究中心建设项目 (发改高技 [2023] 447 号); 深圳市非侵入性细胞质量在线监测和分析平台 (F-2022-Z99-502233)

作者单位: 518000 深圳科诺医学检验实验室¹; 518000 深圳, 细胞产业关键共性技术国家工程研究中心²; 518000 深圳芸诺生物科技有限公司³; 518057 深圳市北科生物科技有限公司⁴; 350000 福州, 福建省妇幼保健院细胞医学中心⁵; 410128 长沙, 湖南农业大学动物科学技术学院⁶

通信作者: 安刚, Email: angang@fjsfy.com

BMSCs 和 ADMSCs 作为重要的成体干细胞来源,其免疫调节功能备受关注。深入理解它们各自的免疫调节作用及机制,探索联合应用的潜力,有望为临床治疗提供更有效的策略。本文主要阐述 BMSCs 和 ADMSCs 免疫调控作用、机理及临床应用,从机理和应用 2 个维度讨论其联合应用的可行性。

1 BMSCs 对免疫细胞的调节作用

BMSCs 是一种多能祖细胞,可从骨髓组织中获取。在特定培养条件下, BMSCs 能分化为肌肉、骨、胰岛细胞和脂肪等类型^[7]。此外, BMSCs 具有组织修复、自我更新、促进造血和免疫调节等功能^[8]。进入机体后, BMSCs 能根据微环境特点调节免疫反应。BMSCs 对免疫细胞作用见表 1。

1.1 调控 T 细胞和 B 细胞活性

BMSCs 通过降低白细胞介素 (interleukin, IL)-17、IL-22、干扰素- γ (interferon-gamma, IFN- γ) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor-alpha, TNF- α) 水平,抑制 CD4 阳性 T 淋巴细胞 (CD4-positive T lymphocyte, CD4⁺ T) 向辅助性 T 细胞 1 型 (T helper cell type 1, Th1) 细胞分化,减少 Th1 细胞数量,同时增加辅助性 T 细胞 2 型 (T helper

cell type 2, Th2) 细胞,改变 Th1/Th2 比例。在炎症环境中, BMSCs 还能通过 C-C 趋化因子受体 6 型 (c-c chemokine receptor type 6, CCR6) 抑制 Th1 细胞黏附,促进调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 的抗炎作用^[9]。

BMSCs 通过直接接触和分泌可溶性因子 [如转化生长因子- β (transforming growth factor-beta, TGF- β)、一氧化氮、前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂)、IL-6、肝细胞生长因子和吲哚胺 2,3-双加氧酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) 等] 调节 T 淋巴细胞增殖与分化,主要发挥抑制作用^[10]。其中, TGF- β 能抑制 T 细胞增殖、IL-2 分泌及自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞活性,并通过促进叉头框蛋白 p3 (forkhead box protein p3, Foxp3) 表达增强 Treg 扩增。此外,在炎症环境下, TGF- β 还能促进 IL-17 的产生^[11]。

BMSCs 可直接抑制 CD4⁺ T 细胞增殖,并增强 Treg 功能。这种抑制作用不受主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 限制^[12],且与 BMSCs 来源无关。BMSCs 分泌 TGF- β ,上调 CD4⁺ T 淋巴细胞、CD25 阳性 T 淋巴细胞 (CD25-positive T lymphocyte, CD25⁺ T) 和 Treg,抑制 IFN- γ 等促炎因子^[13]。BMSCs 通过两种主要机制抑制 CD8 阳性 T 淋巴细胞 (CD8-positive T lymphocyte,

表 1 BMSCs 免疫调节作用机制与功能效应

免疫细胞类型	作用机制	涉及的因子 / 分子	功能效果
CD4 ⁺ T 细胞	直接抑制增殖; 抑制 IL-2 分泌及自然杀伤细胞活性; 上调 CD4 ⁺ CD25 ⁺ Treg 细胞, 抑制 IFN- γ 、IL-4 等促炎因子 ^[13] ; 在炎症环境中促进 IL-17 产生 ^[11]	TGF- β 、Foxp3、IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-17 ^[9]	抑制 T 细胞活化 ^[10] 和炎症反应 ^[9] , 促进免疫耐受
Th1/Th2 细胞	降低 IL-17、IL-22、IFN- γ 、TNF- α 水平; 抑制 CD4 ⁺ T 细胞向 Th1 分化; 增加 Th2 细胞数量, 改变 Th1/Th2 比例; 通过 CCR6 抑制 Th1 细胞黏附 ^[9]	IL-17、IL-22、IFN- γ 、TNF- α 、CCR6 ^[9]	抑制促炎反应, 增强抗炎作用, 促进 Treg 细胞功能 ^[9]
Treg	TGF- β 促进 Fox3 表达, 增强 Treg 扩增 ^[11] ; 通过分泌可溶性因子增强 Treg 的抗炎作用 ^[11]	TGF- β 、Foxp3、IL-10 ^[11]	增强免疫抑制和抗炎功能 ^[11]
CD8 ⁺ T 细胞	直接接触抑制: 通过 BMSCs 表面 MICA/B 与 CD8 ⁺ T 细胞 NKG2D 结合, 下调 NKG2D 表达; 分泌 PGE2、IDO、TGF- β 抑制活性 ^[10]	MICA/B、NKG2D、PGE2、IDO、TGF- β ^[14]	抑制增殖和细胞毒性功能 ^[14]
B 细胞	直接抑制 B 细胞增殖 ^[11]	未明确具体因子	抑制 B 细胞活化和抗体产生 ^[11]
DCs	抑制 IL-1 等细胞因子, 减少促炎因子 (IFN- γ 、IL-12、TNF- α) 分泌; 促进抗炎因子 IL-10 分泌 ^[11,15]	IL-1、IFN- γ 、IL-12、TNF- α 、IL-10 ^[11,15]	降低 DCs 对 T 细胞的刺激能力, 抑制炎症反应 ^[15]
巨噬细胞 / 小胶质细胞	促进 M1 型 (促炎) 向 M2 型 (抗炎) 转化 ^[16] ; 减少 TNF- α 、IL-1 β 分泌, 增加 IL-10、TGF- β 分泌 ^[17] ; 通过调节 AMPK/NF- κ B 通路抑制活化 ^[18] ; 分泌 TSG-6 抑制 TLR2/MyD88/NF- κ B 通路 ^[18]	TNF- α 、IL-1 β 、IL-10、TGF- β 、AMPK/NF- κ B、TSG-6 ^[16-18]	减轻神经炎症和中枢敏化 ^[18] , 缓解疼痛, 抑制过度免疫反应 ^[16]
NK 细胞	抑制静息态 NK 细胞增殖和 IFN- γ 分泌 (通过 IDO、PGE2) ^[19] ; 增强 IL-12/IL-18 预激活 NK 细胞的 IFN- γ 分泌 (保留细胞毒性功能) ^[19] ; 抑制 IL-12/IL-18 诱导的 NK 细胞活性 ^[19]	IDO、PGE2、IL-12、IL-18、IFN- γ ^[19-20]	双向调节: 抑制静息态 NK 细胞功能, 增强激活态 NK 细胞的抗病毒、肿瘤反应能力 ^[19]

注: BMSCs 为骨髓间充质干细胞; Treg 为调节性 T 细胞; DCs 为树突状细胞; TGF- β 为转化生长因子- β ; IL 为白细胞介素; IFN- γ 为干扰素- γ ; CCR6 为 C-C 趋化因子受体 6 型; IDO 为吲哚胺 2,3-双加氧酶; Foxp3 为叉头框蛋白 p3



CD8⁺ T) 活性: (1) 直接接触抑制: BMSCs 表面表达的 MHC I 类链相关蛋白 A/B (MHC class I polypeptide-related sequence A/B, MICA/B) 与 CD8⁺ T 细胞表面的 NK 细胞 2 族成员 D (natural killer group 2, member D, NKG2D) 结合, 这种相互作用下调 NKG2D 表达, 从而抑制 CD8⁺ T 细胞的增殖和功能。(2) 可溶性因子调节: BMSCs 分泌 PGE₂、IDO 和 TGF-β, 三者独立 (非叠加) 地参与免疫调节, 共同抑制 CD8⁺ T 细胞活性^[14]。此外, BMSCs 还能抑制 B 细胞增殖和 IL-2 诱导的 NK 细胞活性^[11]。

1.2 调节树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 功能

BMSCs 通过抑制 IL-1 等细胞因子, 减少 DCs 释放促炎因子 (如 IFN-γ、IL-12、TNF-α), 同时促进抗炎因子 IL-10 分泌, 从而降低 DCs 对 T 细胞的刺激能力^[11, 15]。

1.3 调节巨噬细胞 / 小胶质细胞功能

BMSCs 能将促炎的 M1 型巨噬细胞 / 小胶质细胞转化为抗炎的 M2 型^[16]。M1 型分泌 TNF-α 和 IL-1β 等促炎因子, 而 M2 型释放 TGF-β 和 IL-10 等抗炎因子^[17]。鞘内注射 BMSCs 可促使 M1 转为 M2 型, 降低 TNF-α 和 IL-1β 表达, 减轻神经炎症和中枢敏化, 同时增加抗炎因子 IL-4 和 IL-10。BMSCs 通过调节 AMP 依赖的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) / 核因子 κB (nuclear factor kappa B, NF-κB) 通路, 抑制小胶质细胞和星形胶质细胞活化, 缓解慢性束缚应激 (chronic restraint stress, CRS) 导致的痛觉过敏。同时 BMSCs 分泌的肿瘤坏死因子刺激基因 -6 (tumor necrosis factor-stimulated gene-6, TSG-6) 能抑制 Toll 样受体 2 (toll-like receptor 2, TLR2) / 髓样分化初

级反应蛋白 88 (myeloid differentiation primary response 88, MyD88) / NF-κB 通路, 减轻坐骨神经慢性压迫损伤 (chronic constriction injury, CCI) 模型的神经炎症, 改善机械痛和热痛敏^[16]。

1.4 调节 NK 细胞功能

BMSCs 与 NK 细胞的相互作用呈现动态双向调节特征: BMSCs 通过分泌可溶性因子 (如 IDO、PGE₂) 和细胞接触机制, 抑制静息态 NK 细胞的增殖和 IFN-γ 分泌, 但对 IL-12/IL-18 预激活的 NK 细胞则表现出增强其 IFN-γ 产生的相反效应, 同时保留其细胞毒性功能^[19]。尽管 BMSCs 具有低免疫原性, 活化的 NK 细胞仍能通过受体 - 配体识别介导对同种异体 BMSCs 的杀伤作用, 这种状态依赖性的双向调控为优化基于 BMSCs 和 NK 细胞的联合治疗策略提供关键理论依据^[20]。

2 ADMSCs 免疫调节作用机制与功能效应

ADMSCs 是一种具有免疫调节作用的多能干细胞, 其通过多种机制对免疫系统中的关键细胞类型进行调节, 从而在免疫平衡、疾病治疗和再生医学中展现出重要潜力。以下从几个方面详细论述 ADMSCs 对不同免疫细胞的调节作用及其机制 (表 2)。

2.1 ADMSCs 对 T 细胞的免疫调节作用

ADMSCs 能够通过分泌细胞因子和直接接触的方式抑制 T 细胞的增殖和活化。研究表明, ADMSCs 可以分泌 TGF-β 和 L-10 等抗炎因子, 这些因子能够抑制 T 细胞的活化信号传导, 减少 Th1 和 Th17 细胞的生成, 同时促进

表 2 ADMSCs 免疫调节作用机制与功能效应

免疫细胞类型	作用机制	涉及的因子 / 分子	功能效果
T 细胞	抑制 T 细胞增殖与活化; 诱导 T 细胞凋亡或失能	TGF-β、IL-10、PGE ₂ 、IDO ^[21, 23]	减少 T 细胞过度活化, 维持免疫耐受 ^[21]
Th1 细胞	抑制 Th1 分化与功能 ^[24] ; 下调 Th1 相关转录因子 ^[25]	IDO (降解色氨酸)、TGF-β、STAT1/4 抑制、T-bet 下调 ^[24-25]	降低 IFN-γ 和 TNF-α 分泌, 减轻 Th1 介导的炎症 ^[24-25]
Th2 细胞	调节 Th1/Th2 平衡, 可能增强 Th2 反应 (微环境依赖性) ^[26]	上调 GATA-3 ^[33] , IL-4/IL-5/IL-13 分泌增加 (间接调控)	抑制 Th1/Th17 主导的炎症, 但可能加重 Th2 相关过敏性疾病 ^[26]
Th17 细胞	抑制 Th17 分化与 IL-17A 分泌; 阻断 IL-23 信号通路	IL-10、TGF-β、IL-6/IL-23 受体抑制、RORγt 下调 ^[28-29]	减少 Th17 介导的自身免疫损伤 ^[28-29]
Treg	促进 Treg 扩增与功能活化 ^[30] ; 抑制 Treg 向 Th17 转化 ^[32]	IDO、TGF-β、IL-10、Foxp3 上调 ^[34]	增强免疫抑制功能, 缓解 GVHD 和自身免疫病 ^[31]
B 细胞	抑制 B 细胞增殖与抗体产生; 调节浆细胞分化 ^[35]	分泌 IL-10 和 TGF-β ^[35]	减少 T 细胞激活, 促进免疫耐受 ^[35]
DCs	抑制树突细胞成熟与抗原呈递功能 ^[36]	分泌 IL-10 和 PGE ₂ , 减少 CD80 和 CD86 表达 ^[36-37]	减轻炎症反应并维持免疫耐受 ^[37]
巨噬细胞 / 小胶质细胞	促炎 M1 型向抗炎 M2 型极化 ^[38, 30]	分泌抗炎因子 IL-10 和 TGF-β, 激活巨噬细胞中的 STAT3 信号通路 ^[38]	减轻组织炎症, 促进修复 ^[39]

注: ADMSCs 为脂肪间充质干细胞; Treg 为调节性 T 细胞; IL 为白细胞介素; TGF-β 为转化生长因子 -β; DCs 为树突状细胞; GVHD 为移植植物抗宿主病

Treg 的形成,从而维持免疫耐受^[21]。此外,ADMSCs 还能通过下调 T 细胞表面的共刺激分子(如 CD28)抑制其功能^[22],也能通过分泌 PGE₂ 等因子进一步调节 T 细胞的免疫反应^[23]。

ADMSCs 通过以下机制抑制 Th1 细胞功能:(1)直接作用:分泌 IDO,下调 Th1 关键转录因子 [T 盒转录因子 21 (t-box transcription factor 21, T-bet)、信号转导和转录激活因子 1/4 (signal transducer and activator of transcription 1/4, STAT1/4)],阻断初始 CD4⁺ T 细胞向 Th1 分化^[24]。(2)间接作用:诱导树突细胞免疫耐受,并促进 Treg、CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ 生成,间接抑制 Th1 免疫应答^[25]。

ADMSCs 能抑制 Th1/Th17 免疫反应,增强 Th2 反应,从而将 Th1/Th17 主导的炎症转为 Th2 型,发挥治疗作用^[26]。目前认为 ADMSCs 可能通过旁分泌或直接接触起效,但具体机制仍需更多证据支持^[27]。

ADMSCs 可抑制 Th17 细胞反应,通过扩增 Treg 和 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ 诱导免疫耐受进行间接抑制^[28];阻断 IL-23 受体信号通路,减少初始 CD4⁺ T 细胞向 Th17 分化进行直接抑制^[29]。

ADMSCs 促进 Treg 扩增与活化,其机制可能涉及 IDO、白血病抑制因子 (leukemia inhibitory factor, LIF) 等可溶性因子^[30]。这一作用在多发硬化、移植物抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) 和 I 型糖尿病等疾病中已获验证^[31]。但在炎症环境中,Treg 可能向促炎表型(如 Th17)转化^[32],但 ADMSCs 是否影响这一过程尚不明确。

研究表明,ADMSCs 通过调节 Th1/Th2 平衡发挥免疫调节作用,具体表现为:促进 Th2 型免疫反应(细胞因子水平变化证实)、下调 Th1 关键转录因子 T-bet 的表达、上调 Th2 关键转录因子 GATA 结合蛋白 3 (GATA binding protein 3, GATA-3) 的表达,这种调节作用可能是通过分泌可溶性因子实现的^[33]。此外,ADMSCs 通过双重机制改善免疫功能,降低促炎因子 IL-4、IL-6,提升 IFN- γ 水平,维持 Th1/Th2 平衡调节,剂量依赖性增加免疫调节因子 IL-10 表达,促进 Treg 活化,调节 Treg 功能缺陷^[34]。

2.2 ADMSCs 对 B 细胞的免疫调节作用

ADMSCs 对 B 细胞的调节主要体现在抑制其增殖和抗体生成方面。研究显示,ADMSCs 能够通过分泌 IL-10 等抗炎因子抑制 B 细胞的活化和增殖。此外,ADMSCs 还能通过与 B 细胞直接接触,减少其对 T 细胞依赖的抗体生成过程。具体而言,ADMSCs 通过分泌 TGF- β 等因子,能够诱导 B 细胞向非分泌型或调节性 B 细胞分化,从而减少炎症反应。这种调节作用对于治疗自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮具有潜在价值^[35]。

2.3 ADMSCs 对 DCs 的免疫调节作用

DCs 是重要的抗原呈递细胞,ADMSCs 通过分泌可溶性因子和直接接触的方式对其产生抑制作用。研究发现,ADMSCs 能够分泌 IL-10 和 PGE₂ 等抗炎因子,这些因子能够抑制 DCs 的成熟和抗原呈递能力^[36]。

ADMSCs 还可以通过与 DCs 直接接触,减少其表面共刺激分子(如 CD80 和 CD86)的表达,从而降低其激活 T 细胞的能力。这种抑制作用有助于减轻炎症反应并维持免疫耐受^[37]。

2.4 ADMSCs 对巨噬细胞的免疫调节作用

ADMSCs 能够通过分泌多种因子诱导巨噬细胞极化为抗炎的 M2 型巨噬细胞。研究表明,ADMSCs 分泌的 IL-10 和 TGF- β 等因子能够激活巨噬细胞中的信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路,从而促进 M2 型巨噬细胞的形成^[38]。M2 型巨噬细胞具有抗炎和组织修复功能,能够分泌抗炎因子如 IL-10 和 PGE₂,从而减轻炎症反应并促进组织修复^[39]。此外,ADMSCs 还能通过抑制 Toll 样受体 (toll-like receptor, TLR) 信号通路减少促炎型 M1 巨噬细胞的活性^[40]。

2.5 ADMSCs 对 NK 细胞的免疫调节作用

这种抑制作用可能与 ADMSCs 分泌的 IL-10 和 TGF- β 等因子有关,这些因子能够直接作用于 NK 细胞并抑制其活化信号通路。此外,ADMSCs 还能够通过旁分泌方式抑制 NK 细胞与其他免疫细胞(如 T 细胞和 B 细胞)的相互作用,从而进一步维持免疫平衡^[41]。

3 BMSCs 与 ADMSCs 免疫调节的共性与差异

尽管 BMSCs 和 ADMSCs 共享 IDO、PGE₂ 等核心免疫抑制通路,但其组织来源的微环境印记赋予二者独特的调控偏好性^[42-43]。这种“共性框架下的特异性分化”模式,为开发疾病微环境适配的精准细胞治疗策略提供了关键突破口。下文将从分子通路、细胞亚群互作及临床转化潜力三方面系统解析其异同。

3.1 共同调节途径

BMSCs 和 ADMSCs 通过分泌 IDO、PGE₂ 和 TGF- β 等可溶性因子,以双重机制(可溶性因子分泌与接触依赖途径)调控免疫应答:(1)IDO 在 IFN- γ 诱导下通过耗竭微环境色氨酸抑制 T 细胞增殖,同时激活 Treg 细胞分化^[42];(2)PGE₂ 经 EP₂/EP₄ 受体抑制 NK 细胞分泌 IFN- γ ,并通过增强髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 的 TGF- β 分泌诱导 M2 型巨噬细胞极化^[43];(3)TGF- β 不仅直接抑制促炎因子产生,还与 IDO 协同增强 Treg 的免疫抑制功能^[44]。这种多靶点协同作用使间充质干细胞能够同时抑制 T 细胞活化、重塑免疫细胞亚群 (Treg/M2 巨噬细胞) 并调控细胞因子网络,最终形成级联式免疫抑制效应^[41-45]。

3.2 特异性调节机制

3.2.1 BMSCs 的独特机制

NR2E3-MICA/B 通路:通过直接接触抑制 CD8⁺ T 细胞活性,阻断其细胞毒性作用^[46]; AMPK/NF- κ B 通路:AMPK 激活抑制 NF- κ B 信号,减少促炎因子(如 TNF- α 、IL-6)释放,缓解神经炎症^[47]; TSG-6 介导的 TLR2/MyD88 通路抑制:特异性减轻神经痛^[48]。

3.2.2 ADMSCs 的独特机制

IL-23 受体信号阻断: 直接抑制 Th17 分化, 减少 IL-17 分泌, 从而减轻自身免疫性疾病中的炎症反应^[49]。T-bet/GATA-3 转录因子调控: 通过下调 Th1 关键转录因子 (T-bet)、上调 Th2 转录因子 (GATA-3) 重塑 Th1/Th2 平衡^[50]。

3.3 对免疫细胞亚群的差异化调控

两种间充质干细胞均通过多靶点调节免疫稳态, 但呈现显著的细胞来源依赖性差异。在 T 细胞调控中, BMSCs 以 TGF- β 介导的广谱 T 细胞增殖抑制及 Treg 功能强化为特征^[51], 而 ADMSCs 则通过 IDO 依赖性色氨酸耗竭实现 Th1/Th17 亚群特异性抑制, 并协同促进 Treg 扩增^[52]。针对巨噬细胞极化, BMSCs 通过 PI3K/AKT 信号轴直接驱动 M1 促炎表型向 M2 抗炎表型转化^[53], ADMSCs 虽同样促进 M2 极化但分子机制尚未完全解析^[53]。NK 细胞的双向调控 (静息态抑制 / 激活态增强) 为 BMSCs 独有特性, ADMSCs 对其作用仍存知识空白^[54]。在 DCs 调控层面, BMSCs 通过抑制 IL-12 分泌削弱抗原提呈能力^[55], 而 ADMSCs 直接诱导耐受性 DCs 分化, 揭示二者在调控获得性免疫应答中的不同策略^[56]。这些机制差异为精准选择间充质干细胞来源治疗自身免疫病、移植物抗宿主病等免疫相关疾病提供了分子依据。(表 3)

3.4 分子通路与关键调控因子对比

BMSCs 与 ADMSCs 在免疫调控和组织修复中展现出分子机制的特异性分化。在免疫抑制方面, BMSCs 主要通过 TGF- β /Smad 信号级联激活、IDO-Kynurenine 代谢通路以及 PGE₂-EP₂/EP₄ 受体介导的免疫耐受作用实现抑制效应^[57], 而 ADMSCs 则侧重于通过 IDO 抑制 T-bet 驱动的 Th1 分化, 并利用 IL-23R-STAT3 通路的阻断来限制促炎反应^[58]。在促修复机制层面, BMSCs 依赖 PI3K/AKT 通路的抗凋亡功

能以及 TSG-6 通过 TLR2/MyD88 信号抑制炎症微环境^[59], 而 ADMSCs 则通过 GATA-3 转录因子促进 Th2 型免疫极化, 并借助 Foxp3 调控的 Treg 扩增来增强组织修复能力^[60]。这些差异揭示不同来源间充质干细胞在临床应用中的功能偏好性, 相关分子靶点可为精准化细胞治疗策略提供理论依据。(表 4)

4 BMSCs 和 ADMSCs 临床应用

4.1 GVHD

GVHD 是移植物的免疫细胞炎症条件下被激活, 释放炎症因子, 进而攻击受体的器官和组织, 引发一系列排斥反应。异体骨髓和血液移植, 约有 50 % 患者发生急性 GVHD^[61]。多达 40 % GVHD 患者发生胃肠和肝脏受累, 这种情况的死亡率可高达 85 %。目前, 糖皮质激素是治疗急性 GVHD 的特效药物, 但其应答率只有 50 % ~80 %^[62]。

BMSCs 通过分泌 TGF- β 抑制异体 T 淋巴细胞反应, 预防 GVHD 的发生。此外, BMSCs 同样可以调节 Th1/Th2 和 Th17/Treg 细胞^[63], 抑制移植部位或器官发生 GVHD。因此, 静脉注射 ADMSCs 和 BMSCs 成为预防 GVHD 及治疗急性 GVHD 的新策略。

ADMSCs 通过免疫调节作用, 能够增加急性 GVHD 初始治疗效果, 并增加患者长期生存率^[64]。静脉注射 ADMSCs, ADMSCs 能主动迁移到移植部位, 通过抑制 C-C 趋化因子受体 4 型 (c-c chemokine receptor type 4, CCR4) 和 C-C 趋化因子受体 8 型 (c-c chemokine receptor type 8, CCR8) 在 CD4⁺ T 淋巴细胞表达, 抑制免疫募集^[65]。此外, ADMSCs 的外囊泡可通过抑制 CD4⁺ T 淋巴细胞和 CD8⁺ T 淋巴细胞浸润, 并促进 Treg 调节细胞功能, 减少 GVHD 患者的病理损伤, 从而延长 GVHD 患者的存活时间^[66]。

表 3 BMSCs 和 ADMSCs 对免疫细胞亚群的差异化调控

免疫细胞类型	BMSCs 作用特征	ADMSCs 作用特征
T 细胞	(1) 抑制 CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T 增殖 (非 MHC 限制性); (2) 通过 TGF- β 增强 Treg 功能 ^[51]	(1) 优先抑制 Th1/Th17 分化; (2) 通过 IDO 促进 Treg 扩增 ^[52]
巨噬细胞	促进 M1 \rightarrow M2 极化 (PI3K/AKT 通路激活) ^[53]	间接调控 M2 极化 (文献未明确通路) ^[53]
NK 细胞	双向调节: 抑制静息态 NK 活性, 增强 IL-12/IL-18 激活的 NK 功能	未明确直接作用 ^[54]
DCs	抑制 IL-12 分泌, 降低 T 细胞活化能力 ^[55]	诱导耐受性 DCs 生成 ^[56]

注: BMSCs 为骨髓间充质干细胞; ADMSCs 为脂肪间充质干细胞; TGF- β 为转化生长因子 - β ; Treg 为调节性 T 细胞; NK 为自然杀伤; IL 为白细胞介素; DCs 为树突状细胞

表 4 BMSCs 和 ADMSCs 的分子通路与关键调控因子对比

通路 / 因子	BMSCs 主要关联	ADMSCs 主要关联
免疫抑制通路	TGF- β /Smad、IDO-Kynurenine、PGE ₂ -EP ₂ /EP ₄ ^[57]	IDO-T-bet 抑制、IL-23R-STAT3 阻断 ^[58]
促修复通路	PI3K/AKT (抗凋亡)、TSG-6- TLR2/ MyD88 (抗炎) ^[59]	GATA-3 介导的 Th2 极化、Foxp3-Treg 扩增 ^[59]

注: BMSCs 为骨髓间充质干细胞; ADMSCs 为脂肪间充质干细胞; TGF- β 为转化生长因子 - β ; IDO 为吲哚胺 2,3- 双加氧酶; PGE₂ 为前列腺素 E₂; TSG-6 为肿瘤坏死因子刺激基因 -6; MyD88 为髓样分化初级反应蛋白 88; GATA-3 为 GATA 结合蛋白 3; Foxp3 为叉头框蛋白 p3

BMSCs 通过调节 T 细胞亚群平衡与 ADMSCs 抑制免疫细胞募集与激活可以协同增效免疫调节作用,可以有效增加初始治疗效果和长期生存率,同时 BMSCs 抑制免疫排斥反应和 ADMSCs 减轻病理损伤,进而全方位保护移植器官和组织,为预防 GVHD 和治疗急性 GVHD 提供新的策略。

4.2 自身免疫性疾病

4.2.1 多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)

MS 与慢性中枢神经系统相关,其特征是自身免疫细胞攻击神经髓鞘,致使大脑内部和大脑与身体之间的神经通信受阻。长期的自身免疫攻击会导致神经系统的病变和功能障碍,以及认知障碍和身体障碍^[67]。BMSCs 具有再生、修复和免疫抑制及免疫调节功能,对多发性硬化症的治疗是有效安全的。静脉注射 BMSCs 可以抑制促炎性 T 细胞生成 IFN- γ 和 CD4⁺ T 淋巴细胞分泌 IL-17,且 BMSCs 的作用具有持续性^[68]。ADMSCs 可以减少 Th1 和 Th17 细胞的数量,同时促进 Th2 细胞释放 IL-4 并增加抗炎细胞因子水平^[69],这些作用有助于促进髓鞘再生和减轻神经症状。在移植小鼠模型中,ADMSCs 的胞外囊泡通过抑制 Th1 和 Th17 细胞因子的释放,实现对多发性硬化症的免疫调节^[70]。此外,ADMSCs 能改善 MS 视觉诱发反应和视敏度及脑脊髓炎症。

上述表明,ADMSCs 和 BMSCs 免疫调节协同增效主要是通过持续免疫抑制作用和平衡 Th 细胞亚群,BMSCs 再生和修复功能与 ADMSCs 协同,共同促进受损神经组织的修复和功能恢复,进而改善大脑和身体之间的神经通信,减轻身体认知障碍,为 MS 治疗带来全面、有效的解决方案。

4.2.2 类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)

RA 是一种慢性自身免疫疾病,主要是白细胞渗透异常,关节内蛋白酶促使滑膜持续发炎,致使骨和软骨破坏。BMSCs 抑制血液和脾脏中 CD4⁺ T 淋巴细胞增殖,诱导 Th17 细胞表型的变化,降低 Th1/Th17 比率,并降低血清中 TNF- α 水平,促进 Treg 细胞增多,进而改善 RA 自身免疫细胞攻击。此外, BMSCs 还可抑制 Th 细胞分化,阻碍 B 细胞分化,导致 B 细胞分化受阻^[71]。ADMSCs 在治疗 RA 中的效果明显,它们通过抑制 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 转录表达水平,发挥免疫调节作用。尽管 ADMSCs 治疗 RA 的效果显著,但其具体的作用机制和靶点仍需进一步研究^[72]。

ADMSCs 和 BMSCs 协同作用在类风湿性关节炎治疗中,通过免疫调节协同、关节组织保护和综合治疗效益提升等方面发挥优势,为 RA 治疗带来新的思路 and 希望,尽管仍需进一步研究其协同机制,但已显示出广阔的应用前景。

4.3 BMSCs 与 ADMSCs 联合治疗的协同机制与临床优势

BMSCs 和 ADMSCs 的联合应用在免疫调节和组织修复方面展现出协同效应。BMSCs 和 ADMSCs 均通过分泌可溶性因子(如 TGF- β 、PGE₂、IDO)抑制 T 细胞增殖,并诱导 Treg 分化。而 ADMSCs 则通过外泌体(如 miR-146a)调控巨噬细胞极化,快速抑制局部炎症反应^[73]。这种互补机制使联合治疗能够更有效地控制免疫紊乱,减少疾病复发并改善患者长期预后。在组织修复方面,ADMSCs 分泌的细胞

外基质(extracellular matrix, ECM)成分可抑制纤维化并促进血管生成^[74],而 BMSCs 通过 TSG-6 抑制巨噬细胞活化^[75]。与其他疗法的整合可进一步提升治疗效果。例如,“髓鞘碱性蛋白(myelin protein basic, MPB)三联法”(间充质干细胞+富血小板血浆+补肾中药)通过增强间充质干细胞存活率和旁分泌功能,使整体疗效提升 40% 以上,这提示联合生物活性材料或中药成分可优化细胞功能^[76]。联合策略在移植前后分阶段发挥作用:移植前 BMSCs 预处理可降低免疫排斥风险,移植后 ADMSCs 进一步调节局部微环境,抑制炎症并促进修复。这种多靶点、分阶段的协同作用,结合辅助疗法的增效作用,使联合治疗成为提高移植成功率、实现个性化治疗及拓展适应症(如骨关节炎、自身免疫性疾病)的潜在优化方案。

5 BMSCs 和 ADMSCs 联合应用面临的挑战与解决策略

5.1 细胞质量控制

BMSCs 和 ADMSCs 联合治疗的质量控制需严格遵循《细胞治疗产品 GMP 附录》标准,确保无血清培养体系的应用,并通过支原体、内毒素等无菌检测保障细胞安全性。流式细胞术鉴定要求细胞表面标志物 CD73、CD90、CD105 阳性率 $\geq 95\%$,同时 CD34、CD45 阴性率 $\leq 2\%$ ^[77-78]。功能验证方面,需通过混合淋巴细胞反应评估免疫调节活性(抑制率 $\geq 60\%$),检测 IL-10 等关键因子的分泌能力,并采用成软骨诱导(甲苯胺蓝染色)验证分化潜能^[79]。然而,联合应用中仍面临细胞质量稳定性和功能一致性的重大挑战,不同来源、培养条件和传代次数的细胞可能在免疫调节能力、表面标志物表达及分化潜能等方面存在差异,尤其是 BMSCs 的免疫抑制因子分泌水平波动可能影响其调节功能^[79]。

为此,必须建立严格的细胞质量标准 and 检测方法,规范从分离、培养到扩增的全流程,采用统一标准评估表面标志物表达和成脂、成骨和成软骨等多向分化能力,同时定量分析 IDO、PGE₂ 和 TGF- β 等免疫调节因子的分泌水平。通过建立标准化细胞库并进行严格的质量筛选分级,才能确保联合治疗所用细胞的可靠性和批次间一致性。

5.2 剂量和比例

研究表明, BMSCs 与 ADMSCs 的联合治疗需根据疾病阶段动态调整细胞比例,以优化治疗效果。在急性炎症期,采用高剂量 ADMSCs (1:2) 可抑制 T 细胞增殖,快速控制炎症反应;而在组织修复期,增加 BMSCs 比例 (1:10) 则更有利于促进软骨再生^[80]。这种时序性比例调整策略可通过局部关节腔注射联合全身静脉输注的方式实现,既能靶向调节关节局部免疫微环境,又能发挥系统性抗炎作用^[81]。例如,在 GVHD 治疗中,可能需要不同的细胞剂量和比例达到最佳治疗效果^[82]。

为解决这一问题,需要通过系统的体外共培养实验和临床前动物模型研究,建立基于疾病特征的剂量-效应关系;同时结合数学模型模拟细胞体内动力学行为,为临床剂量选

择提供理论依据。在临床转化阶段,应采用剂量递增/递减的研究设计,通过动态监测患者治疗反应和安全性指标,逐步优化个体化治疗方案,最终建立精准的细胞比例调控体系。

5.3 生物安全风险及防控措施

5.3.1 免疫原性

尽管 BMSCs 和 ADMSCs 在免疫调节方面具有一定优势,但在联合应用或长期治疗过程中仍面临免疫原性和致瘤性双重挑战。在免疫原性方面,细胞表面的人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)分子等可能引发宿主的免疫排斥反应,影响治疗效果和细胞存活^[83]。针对这一问题,可通过基因编辑技术如 CRISPR-Cas9 对 HLA-I/II 分子进行靶向敲除,同时结合输注前的免疫抑制预处理(如低剂量免疫抑制剂)降低排斥风险。此外,长期免疫监测至关重要,需定期检测血清抗 HLA 抗体水平和 Th17/Treg 细胞比例,以早期识别潜在的免疫排斥反应^[84]。

5.3.2 致癌性风险

在致癌性风险方面,ADMSCs 可能因 CD34⁺ 细胞残留增加自发转化倾向,而 BMSCs 在长期培养中易出现染色体异常^[85],这需要通过核型分析和人端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)表达检测进行严格质控。同时,长期影像学[如每6个月磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)评估软骨厚度及 T2 mapping 信号]可监测组织修复效果并早期发现异位骨化等异常改变^[86]。对于异体来源细胞, NK 细胞可能通过 NKp30/NKG2D 受体途径触发排斥反应^[84],采用自体细胞来源、HLA 配型优化或 IFN- γ 预处理降低 MHC-II 表达等措施,可有效规避相关风险^[87]。

6 结论与展望

BMSCs 和 ADMSCs 在免疫调节和组织修复方面展现出独特的优势和广阔的应用前景,已在多种免疫相关疾病及骨性关节炎等疾病的治疗中显示出积极的效果^[88]。BMSCs 与 ADMSCs 联合治疗通过互补免疫调节机制和协同的微环境重塑作用,为疾病治疗提供多靶点干预策略。然而,当前临床应用仍面临细胞质量差异、治疗方案标准化不足以及剂量和递送模式不统一等挑战。未来研究需重点优化细胞比例、递送时序及功能增强技术,同时建立全球统一的生物安全监测标准。随着技术进步,自体细胞来源与智能化生产流程(如蜂巢培养系统)将成为临床转化的主流方向,而联合生物材料或中药等增效策略有望进一步提升治疗效果。通过深入探索免疫调节机制、完善质量控制体系并推动标准化治疗方案的制定, BMSCs 和 ADMSCs 的联合应用将为免疫疾病和退行性疾病的治疗开辟更安全有效的新途径。

参 考 文 献

- Liechty KW, Mackenzie TC, Shaaban AF, et al. Human mesenchymal stem cells engraft and demonstrate site-specific differentiation after in utero transplantation in sheep[J]. Nat Med, 2000, 6(11):1282-1286.

- Wu CC, Wang F, Rong S, et al. Enhancement of osteogenesis of rabbit bone marrow derived mesenchymal stem cells by transfection of human BMP-2 and EGFP recombinant adenovirus via Wnt signaling pathway[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(5):4030-4036.
- Yang CY, Chang PY, Chen JY, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells attenuate dialysis-induced peritoneal fibrosis by modulating macrophage polarization via interleukin-6[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1):193.
- Chen CC, Chen RF, Shao JS, et al. Adipose-derived stromal cells modulating composite allotransplant survival is correlated with B cell regulation in a rodent hind-limb allotransplantation model[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1):478.
- Ma XF, Ma XB, Qian WJ, et al. Co-culture of adipose-derived stem cells and chondrocytes with transforming growth factor-beta 3 promotes chondrogenic differentiation[J]. J Craniofac Surg, 2020, 31(8):2355-2359.
- Eljaafari A, Pestel J, Le Magueresse-Battistoni B, et al. Adipose-tissue-derived mesenchymal stem cells mediate PD-L1 overexpression in the white adipose tissue of obese individuals, resulting in T cell dysfunction[J]. Cells, 2021, 10(10):2645.
- Chao KC, Chao KF, Fu YS, et al. Islet-like clusters derived from mesenchymal stem cell in Wharton's jelly of the human umbilical cord for transplantation to control type 1 diabetes[J]. PLoS One, 2008, 3(1):e1451.
- Coenen JJ, Koenen HJ, van Rijssen E, et al. CTLA-4 engagement and regulatory CD4⁺ CD25⁺ T cells independently control CD8⁺-mediated responses under costimulation blockade[J]. J Immunol, 2006, 176(9):5240-5246.
- Jui HY, Lin CH, Hsu WT, et al. Autologous mesenchymal stem cells prevent transplant arteriosclerosis by enhancing local expression of interleukin-10, interferon- γ , and indoleamine 2,3-dioxygenase[J]. Cell transplantation, 2012, 21(5):971-984.
- 汤天生. 同基因骨髓间充质干细胞诱导大鼠心脏移植免疫耐受[D]. 福州:福建医科大学, 2012.
- 赵敏. 骨髓间充质干细胞通过 Treg 细胞及 IL-10 延长大鼠异位移植心脏存活[D]. 郑州:郑州大学, 2018.
- 清泉, 黄长形. CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞和感染免疫[J]. 医学研究生学报, 2006, 19(8):741-744.
- 付裕, 滕银燕, 徐朝伟, 等. 骨髓间充质干细胞对实验性自身免疫性重症肌无力大鼠的治疗作用[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2012, 12(1):161-165.
- 李明芬. 骨髓间充质干细胞对 CD8⁺ T 淋巴细胞的免疫调节功能及其机制研究[D]. 南宁:广西医科大学, 2014.
- Menard C, Pacelli L, Bassi G, et al. Clin-grade mesenchymal stromal cells produced under various good manufacturing practice processes differ in their immunomodulatory properties:standardization of immune quality controls[J]. Stem Cells Dev, 2013, 22(12):1789-1801.
- Zhong Z, Chen A, Fa Z, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells upregulate PI3K/AKT pathway and down-regulate NF- κ B pathway by secreting glial cell-derived neurotrophic factors to regulate microglial polarization and alleviate deafferentation pain in rats[J]. Neurobiol Dis, 2020, 143:104945.
- Teng Y, Zhang Y, Yue S, et al. Intrathecal injection of bone marrow stromal cells attenuates neuropathic pain via inhibition of P2X4R in spinal cord microglia[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1):271.
- Huh Y, Ji RR, Chen G. Neuroinflammation, bone marrow stem cells, and chronic pain[J]. Front Immunol, 2017, 8:1014.
- Cui R, Rekasi H, Hepner-Schefczyk M, et al. Human mesenchymal

- stromal/stem cells acquire immunostimulatory capacity upon cross-talk with natural killer cells and might improve the NK cell function of immunocompromised patients[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7(1):88.
- 20 Götherström C, Lundqvist A, Duprez IR, et al. Fetal and adult multipotent mesenchymal stromal cells are killed by different pathways[J]. *Cytotherapy*, 2011, 13(3):269-278.
 - 21 朱希山, 台卫平, 施薇, 等. 骨髓和脂肪来源间充质干细胞的免疫调节作用[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(36):6683-6686.
 - 22 Engela AU, Baan CC, Peeters AM, et al. Interaction between adipose tissue-derived mesenchymal stem cells and regulatory T-cells[J]. *Cell Transplant*, 2013, 22(1):41-54.
 - 23 Mahmoud M, Abdel-Rasheed M. Influence of type 2 diabetes and obesity on adipose mesenchymal stem/stromal cell immunoregulation[J]. *Cell Tissue Res*, 2023, 394(1):33-53.
 - 24 Yañez R, Oviedo A, Aldea M, et al. Prostaglandin E2 plays a key role in the immunosuppressive properties of adipose and bone marrow tissue-derived mesenchymal stromal cells[J]. *Exp Cell Res*, 2010, 316(19):3109-3123.
 - 25 Peng W, Gao T, Yang ZL, et al. Adipose-derived stem cells induced dendritic cells undergo tolerance and inhibit Th1 polarization[J]. *Cell Immunol*, 2012, 278(1-2):152-157.
 - 26 Payne NL, Dantanarayana A, Sun G, et al. Early intervention with gene-modified mesenchymal stem cells overexpressing interleukin-4 enhances anti-inflammatory responses and functional recovery in experimental autoimmune demyelination[J]. *Cell Adh Migr*, 2012, 6(3):179-189.
 - 27 Xiao J, Zhang C, Zhang Y, et al. Transplantation of adipose-derived mesenchymal stem cells into a murine model of passive chronic immune thrombocytopenia[J]. *Transfusion*, 2012, 52(12):2551-2558.
 - 28 Zhou Y, Yuan J, Zhou B, et al. The therapeutic efficacy of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells on experimental autoimmune hearing loss in mice[J]. *Immunology*, 2011, 133(1):133-140.
 - 29 Lai K, Zeng K, Zeng F, et al. Allogeneic adipose-derived stem cells suppress Th17 lymphocytes in patients with active lupus *in vitro*[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2011, 43(10):805-812.
 - 30 Crop MJ, Baan CC, Korevaar SS, et al. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells induce explosive T-cell proliferation[J]. *Stem Cells Dev*, 2010, 19(12):1843-1853.
 - 31 González MA, Gonzalez-Rey E, Rico L, et al. Treatment of experimental arthritis by inducing immune tolerance with human adipose-derived mesenchymal stem cells[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(4):1006-1019.
 - 32 Afzali B, Mitchell P, Lechler RI, et al. Translational mini-review series on Th17 cells: induction of interleukin-17 production by regulatory T cells[J]. *Clin Exp Immunol*, 2010, 159(2):120-130.
 - 33 王棕, 徐敏, 张慕华, 等. 人脂肪间充质干细胞与再生障碍性贫血患者 T 淋巴细胞的体外共培养[J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(10):1603-1608.
 - 34 肖二彬, 赵宝建, 张驰. 脂肪间充质干细胞可调节变应性鼻炎 T 细胞的免疫状态[J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(10):1373-1381.
 - 35 Kotani T, Saito T, Suzuka T, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell therapy for connective tissue diseases and complications[J]. *Inflamm Regen*, 2024, 44(1):35.
 - 36 Sozzani S, Del Prete A, Bosio D. Dendritic cell recruitment and activation in autoimmunity[J]. *J Autoimmun*, 2017, 85:126-140.
 - 37 Favaro E, Carpanetto A, Caorsi C, et al. Human mesenchymal stem cells and derived extracellular vesicles induce regulatory dendritic cells in type 1 diabetic patients[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(2):325-333.
 - 38 Zhao H, Shang Q, Pan Z, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells attenuate adipose inflammation and obesity through polarizing M2 macrophages and beiging in white adipose tissue[J]. *Diabetes*, 2018, 67(2):235-247.
 - 39 Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(1):175-184.
 - 40 Phinney DG, Di Giuseppe M, Njah J, et al. Mesenchymal stem cells use extracellular vesicles to outsource mitophagy and shuttle microRNAs[J]. *Nat Commun*, 2015, 6:8472.
 - 41 Mahmoud M, Abdel-Rasheed M, Galal ER, et al. Factors defining human adipose stem/stromal cell immunomodulation *in vitro*[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2024, 20(1):175-205.
 - 42 Molnar V, Pavelić E, Vrdoljak K, et al. Mesenchymal stem cell mechanisms of action and clinical effects in osteoarthritis: a narrative review[J]. *Genes*, 2022, 13(6):949.
 - 43 Shuai Z, Zheng S, Wang K, et al. Reestablish immune tolerance in rheumatoid arthritis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1012868.
 - 44 Liang C, Jiang E, Yao J, et al. Interferon- γ mediates the immunosuppression of bone marrow mesenchymal stem cells on T-lymphocytes *in vitro*[J]. *Hematology*, 2018, 23(1):44-49.
 - 45 Refaie AF, Elbassouny BL, Kloc M, et al. From mesenchymal stromal/stem cells to insulin-producing cells: immunological considerations[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:690623.
 - 46 Yao Y, Li L, Wang H, et al. Activated AMP-activated protein kinase prevents hepatic steatosis, oxidative stress and inflammation in primary chicken hepatocytes[J]. *Front Physiol*, 2022, 13:974825.
 - 47 Cai J, Wang Y, Wang X, et al. AMPK attenuates SHH subgroup medulloblastoma growth and metastasis by inhibiting NF- κ B activation[J]. *Cell Biosci*, 2023, 13(1):15.
 - 48 王俊龙, 贾慧雨, 冯志海, 等. 中医药调控 AMPK 信号通路防治肥胖 2 型糖尿病的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(21):264-273.
 - 49 Hao Y, Wu L, Deng H, et al. Anti-inflammatory protein TSG-6 secreted by bone marrow mesenchymal stem cells attenuates neuropathic pain by inhibiting the TLR2/MyD88/NF- κ B signaling pathway in spinal microglia[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1):154.
 - 50 Jenner RG, Townsend MJ, Jackson I, et al. The transcription factors T-bet and GATA-3 control alternative pathways of T-cell differentiation through a shared set of target genes[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(42):17876-17881.
 - 51 Hwang ES, Szabo SJ, Schwartzberg PL, et al. T helper cell fate specified by kinase-mediated interaction of T-bet with GATA-3[J]. *Science*, 2005, 307(5708):430-433.
 - 52 Zhu J. Seventeen-year journey working with a master[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:960.
 - 53 Usui T, Preiss JC, Kanno Y, et al. T-bet regulates Th1 responses through essential effects on GATA-3 function rather than on IFNG gene acetylation and transcription[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(3):755-766.
 - 54 刘琨, 罗新, 李君, 等. 巨噬细胞极化调控颌骨再生的研究进展[J]. *口腔颌面修复学杂志*, 2023, 24(1):60-64.
 - 55 沈玉凤. 巨噬细胞 ROR α 感知 IGF1/AMPK 信号招募 BMSCs 促进糖尿病骨再生[D]. 武汉: 华中科技大学, 2023.
 - 56 聂利. 炎症微环境下 BMSCs-GelMA/MS-BMP9 的成骨作用及对巨噬细胞生物学行为影响和机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2023.

- 57 李贝贝. BMSCs 来源的外泌体通过 PINK1/Parkin 信号通路调节巨噬细胞极化减轻大鼠骨关节炎 [D]. 锦州: 锦州医科大学, 2023.
- 58 刘琨. 巨噬细胞外泌体基于 miR-21a-5p/GATA2 促成骨分化的机制研究 [D]. 济南: 山东大学, 2022.
- 59 蔡慧华. 间充质干细胞诱导调节性 T 细胞治疗卵巢早衰的实验研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2017.
- 60 朱舜之. 阳和平喘颗粒对骨髓间充质干细胞移植后哮喘大鼠气道炎症的干预作用及 Treg、STAT6 的影响 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2015.
- 61 Jagasia M, Perales MA, Schroeder MA, et al. Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHD (REACH1): a multicenter, open-label phase 2 trial[J]. *Blood*, 2020, 135(20):1739-1749.
- 62 Im A, Rashidi A, Wang T, et al. Risk factors for graft-versus-host disease in haploidentical hematopoietic cell transplantation using post-transplant cyclophosphamide[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26(8):1459-1468.
- 63 Lim JY, Park MJ, Im KI, et al. Combination cell therapy using mesenchymal stem cells and regulatory T-cells provides a synergistic immunomodulatory effect associated with reciprocal regulation of TH1/TH2 and th17/treg cells in a murine acute graft-versus-host disease model[J]. *Cell Trans*, 2014, 23(6):703-714.
- 64 Ziemer M, Dumann K. Cutaneous manifestations of acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation[J]. *Hautarzt*, 2020, 71(7):557-568.
- 65 Lim JY, Ryu DB, Lee SE, et al. Mesenchymal stem cells (MSCs) attenuate cutaneous sclerodermatous graft-versus-host disease (Scl-GVHD) through inhibition of immune cell infiltration in a mouse model[J]. *J Invest Dermatol*, 2017, 137(9):1895-1904.
- 66 Alexander M, Lakshmi T, Surendar A, et al. Mesenchymal stem/stromal cells as a valuable source for the treatment of immune-mediated disorders[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):192.
- 67 Dulamea A. Mesenchymal stem cells in multiple sclerosis-translation to clinical trials[J]. *J Med Life*, 2015, 8(1):24-27.
- 68 Llufrui S, Sepúlveda M, Blanco Y, et al. Randomized placebo-controlled phase II trial of autologous mesenchymal stem cells in multiple sclerosis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12):e113936.
- 69 Wu X, Mu Y, Yao J, et al. Adipose-derived stem cells from patients with ulcerative colitis exhibit impaired immunosuppressive function[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:10822772.
- 70 Chetan M, Vinod K, Aruna R, et al. Safety and efficacy of autologous mesenchymal stromal cells transplantation in patients undergoing living donor kidney transplantation: a pilot study[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2015, 20(1):25-33.
- 71 Qin Y, Zhou Z, Zhang F, et al. Induction of regulatory B-cells by mesenchymal stem cells is affected by SDF-1a-CXCR7[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(1):117-130.
- 72 余逸凡, 刘科杰, 麦提图尔荪, 等. 脂肪干细胞治疗类风湿性关节炎的研究进展 [J]. *中国当代医药*, 2024, 31 (15):189-193, 198.
- 73 王静, 蔡霞, 王志国, 等. 分离与鉴定人脂肪间充质干细胞来源的外泌体 [J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(17):2651-2658.
- 74 Vasse GF, Van Os L, De Jager M, et al. Adipose stromal cell-secretome counteracts profibrotic signals from IPF lung matrices[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12(1):669037.
- 75 孙素和, 王鹏, 苏春燕, 等. 强直性脊柱炎患者骨髓间充质干细胞调控巨噬细胞的功能异常 [J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(1):13-19.
- 76 Pan W, Li S, Li K, et al. Mesenchymal stem cells and extracellular vesicles: therapeutic potential in organ transplantation[J]. *Stem cells international*, 2024, 2024:2043550.
- 77 吴邦耀. 新型组织工程神经支架材料的生物安全性评价 [D]. 西安: 第四军医大学, 2008.
- 78 协会召开《GMP 附录 - 细胞治疗产品》征求意见座谈会 [J]. *中国医药生物技术*, 2020, 15(1):39.
- 79 Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The international society for cellular therapy position statement[J]. *Cytotherapy*, 2006, 8(4):315-317.
- 80 林柱坚. 不同来源 MSCs 治疗膝骨关节炎疗效的网状 Meta 分析 [D]. 广州: 广东药科大学, 2022.
- 81 张蒙. 自体脂肪间充质干细胞联合胫骨高位截骨术治疗膝关节炎性骨性关节炎临床研究 [D]. 济南: 山东大学, 2020.
- 82 Trivedi A, Miyazawa B, Gibb S, et al. Bone marrow donor selection and characterization of MSCs is critical for pre-clinical and clinical cell dose production[J]. *J Transl Med*, 2019, 17 (1):128.
- 83 Fu X, Chen Y, Xie FN, et al. Comparison of immunological characteristics of mesenchymal stem cells derived from human embryonic stem cells and bone marrow[J]. *Tissue Eng Part A*, 2015, 21(3-4):616-626.
- 84 Ankrum JA, Ong JF, Karp JM. Mesenchymal stem cells: immune evasive, not immune privileged[J]. *Nature biotechnology*, 2014, 32(3):252-260.
- 85 Kim YG, Choi TG, Park J, et al. Comparative analysis of porcine adipose and Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells[J]. *Animals*, 2023, 13(18):2947.
- 86 袁晓阳, 程刚, 吴玉娇, 等. iPSC-MSCs 体外对骨关节炎患者关节软骨组织的基质保护作用 [J]. *安徽医科大学学报*, 2022, 57(8):1247-1251.
- 87 Cuiping Z, Mina D, Peng H, et al. IL-10 mRNA engineered MSCs demonstrate enhanced anti-inflammation in an acute GVHD model[J]. *Cells*, 2021, 10(11):3101.
- 88 王大伟, 陆雅斐, 皇甫少华, 陈玉婷, 陈澳, 江滨. 间充质干细胞通过调控免疫机制促进创面愈合的研究进展 [J/OL]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2024, 14(6): 361-366.

(收稿日期: 2025-02-17)

(本文编辑: 陈媛媛)

刘沐芸, 侯凯翔, 韩奇鹏, 等. 脂肪与骨髓间充质干细胞的免疫调节作用及协同治疗潜力分析 [J/OL]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2025, 15 (4) :220-228.