

脐带间充质干细胞体外调节 SLE 患者淋巴细胞亚群功能的相关研究

叶青¹, 杜卫星², 陶洪¹, 曹小燕¹, 付坤¹, 熊焰¹

[1. 十堰市人民医院(湖北医药学院附属人民医院) 风湿免疫科, 十堰 442000; 2. 十堰市人民医院(湖北医药学院附属人民医院) 感染科, 十堰 442000]

摘要: 为探讨体外脐带间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cell, UCMSC)对 SLE 患者淋巴细胞亚群的调节, 随机选取 2017 年 8 月至 2019 年 2 月于十堰市人民医院(湖北医药学院附属人民医院)住院诊治的 SLE 患者 12 例, 该院同期门诊健康体检者 10 例则作为对照。从 1 例脐带供者中分离获得 UCMSC, 抽取两组受试者静脉血并分离淋巴细胞亚群后分组: A 组为淋巴细胞, B 组为淋巴细胞+UCMSC (UCMSC: 淋巴细胞数量为 1:20), C 组为淋巴细胞+UCMSC (UCMSC: 淋巴细胞数量为 1:5)。MTT 法检测淋巴细胞增殖抑制率, FACS 检测细胞凋亡率与 Treg 百分比, ELISA 检测淋巴细胞 IL-6、TNF- α 、M-CSF 表达水平。结果显示, 细胞共培养 48 h 后, B 组与 C 组的 T 细胞增殖抑制率、IL-6、TNF- α 、M-CSF 表达水平显著高于 A 组($P < 0.05$), B 组也显著高于 C 组($P < 0.05$); B 组与 C 组的 T 细胞凋亡率低于 A 组($P < 0.05$), C 组显著高于 B 组($P < 0.05$); B 组与 C 组的 Treg 百分比降低($P < 0.05$), B 组显著低于 C 组($P < 0.05$)。由此, UCMSC 能在体外激活 SLE 患者 T 细胞亚群功能, 具体表现为促进 IL-6、TNF- α 、M-CSF 表达, 抑制 T 细胞增殖和凋亡, 抑制其向 Treg 分化。

关键词: 脐带间充质干细胞; 系统性红斑狼疮; T 淋巴细胞亚群; 调节性 T 细胞

中图分类号: R318

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2020)04-0306-06

SLE 是一种临床上比较危重的自身免疫性结缔组织病, 在我国的患病率接近万分之一^[1-2]。该病是主要以全身多器官受累为特征的弥漫性结缔组织病, 具有很高的致残率与致死率^[3]。SLE 的具体发病机制还不明确, 可能与性激素分泌异常、环境与遗传等多种因素有关。SLE 在我国的患病率约为 70/10 万^[4-5], 其临床表现多样并伴有多脏器受损^[6]。SLE 是以淋巴细胞亚群异常活化导致体内大量致病性自身抗体产生和免疫复合物沉积为特征的自身免疫性疾病, 其中 T 细胞的异常活化发挥重要作用, 主要表现为 CTL 亚群功能减退与 Th 亚群功能增强, 从而诱发疾病^[7-8]。脐带间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cell, UCMSC)为一种单胚层多能干细胞, 在维持造血微环境稳定方面发挥重要作用^[9], 具有自我更新和多向分化潜能, 能在体外被诱导分化成肾小管上皮细

胞、脂肪细胞、心肌细胞等, 可作为种子细胞用于各种组织替代工程^[10-11]。UCMSC 能够分泌 IL-6、TNF- α 、巨噬细胞集落刺激因子(macrophage-colony stimulating factor, M-CSF)、肥大细胞生长因子(mast cell growth factor, MGF)等, 在脐带微环境中参与多种细胞调节^[12]。研究表明, MSC 具有免疫调控和疾病治疗功能, 也具有一定治疗 SLE 的作用^[13-14]。研究探讨了 MSC 体外调节 SLE 患者淋巴细胞亚群的能力, 有望为 SLE 的治疗提供一定理论依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 随机收集 2017 年 8 月至 2019 年 2 月于十堰市人民医院(湖北医药学院附属人民医院)住院诊治的 SLE 患者 12 例, 均达到 1982 年美国风湿病学会制定的 SLE 分类诊断标准, 且患者入院前未接受激素或免疫抑制剂治疗, SLEDAI ≥ 10 分。其中男性 7 例, 女性 5 例; 年龄 22~43 岁, 平均年龄(34.58 $\pm$ 4.19)岁。选择同期该院门诊健康体检者 10 例, 其中男性 5 例, 女性 5 例; 年龄 25~44 岁, 平均年龄(35.02 $\pm$ 3.29)岁。两组

收稿日期: 2019-05-06

作者简介: 叶青(1978—), 女, 硕士生, 副主任医师, 主要从事风湿病基础与临床相关研究

通信作者: 杜卫星(E-mail: duweixing85@163.com)

受试者在性别、年龄等方面差异无统计学意义。

1.2 材料与试剂 DMEM2LG/F12 培养液, 购自 Sigma-Aldrich 公司; 5% FCS, 购自 Gibco/BRL 公司; FACSCalibur 型 FCM, 来自 BD 公司; 淋巴细胞分离液, 购自 Sigma-Aldrich 公司; Annexin V/PI 凋亡试剂盒, 购自生工生物工程(上海)股份有限公司。

1.3 UCMSC 的分离获取 按照 $1\text{ mm} \times 1\text{ mm} \times 1\text{ mm}$ 标准剪碎脐带, 在 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下用 0.1% 胶原酶与 0.125% 胰酶消化 30 min 。通过 $100\text{ }\mu\text{m}$ 滤网过滤消化液, 再用 $200\text{ }\mu\text{m}$ 滤网过滤去除未消化组织。按 1×10^6 个/ cm^2 标准将过滤所得细胞接种于塑料培养瓶中, 于 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、 5% CO_2 培养箱中培养。培养 $4\sim 5\text{ d}$ 后更换新鲜培养液, 弃去非贴壁细胞, 此后每 $3\sim 4\text{ d}$ 更换 $1/2$ 体积培养液。细胞铺底率达 80% 时, 经 0.25% 胰酶消化, 按 1×10^4 个/ cm^2 标准传代。贴壁细胞常规消化后, 经 FACS 检测获得 $(1.0\sim 5.6) \times 10^7$ 个 UCMSC, 阳性率为 95% 。

1.4 淋巴细胞的分离培养 无菌抽取 SLE 患者与健康人群静脉抗凝血 20 mL , 用 0.01 mol/L PBS 倍比稀释并混匀。加入淋巴细胞分离液分离, 分离液与被分离液的体积比为 $1:2$, $800 \times g$ 离心 15 min , 吸取中间白色层后 PBS 漂洗 2 次; 常规培养 2 h 后, 收集到的悬浮细胞即为淋巴细胞。

1.5 MTT 法检测淋巴细胞增殖抑制率 取 $3\sim 6$ 代 UCMSC, 消化与计数之后按 1×10^4 个/孔分别接种于 96 孔板。待细胞完全贴壁后弃上清, 淋巴细胞按 2×10^5 个/孔接种于 UCMSC 上; 加入一定量的植物血凝素加速 T 细胞的分化与增殖。

实验分组: A 组为淋巴细胞; B 组为淋巴细胞 + UCMSC (UCMSC: 淋巴细胞数量为 $1:20$); C 组为淋巴细胞 + UCMSC (UCMSC: 淋巴细胞数量为 $1:5$)。每组各设 3 个复孔。

细胞常规培养 48 h 后, 培养结束前 4 h 在各孔中加入 5 mg/mL MTT, $20\text{ }\mu\text{L}$ /孔, 后 $800 \times g$ 离心 10 min 。弃去上清液, 加入一定量的 DM-SO, $150\text{ }\mu\text{L}$ /孔。室温条件下静置 10 min , 待结晶沉淀完全溶解后用行酶标仪测定, 计算细胞增殖抑制率。

1.6 FACS 检测淋巴细胞凋亡率 细胞共培养 48 h 后, 收集各组淋巴细胞, FACS 检测其早期凋亡率, 按 Annexin V/PI 凋亡试剂盒说明书严格操作。

1.7 FACS 检测 T 细胞亚群 Treg 百分比 细胞共培养 48 h , 用抗 CD4-PE-Cy5、抗 CD25-FITC 抗体于 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育 30 min , 甲醛固定 20 min ; 再用抗 Foxp3-PE 抗体孵育 30 min , 后进行 FACS 检测。

1.8 ELISA 检测淋巴细胞 IL-6、TNF- α 、M-CSF 表达水平 细胞共培养 48 h 后收集上清液, 双抗体夹心 ELISA 法检测培养上清中 IL-6、TNF- α 、M-CSF 表达水平。

1.9 统计学处理 数据统计分析采用 SPSS 19.0 软件, 定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 样本均数间比较采用 t 检验, 多组间比较采用 One-Way ANOVA 分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 UCMSC 的形态特征 正常 UCMSC 经 3 代培养后, 显微镜下梭形细胞占 95% 以上[随着传代数增加, 细胞得到纯化(纯度 $\geq 95\%$)](图 1)。

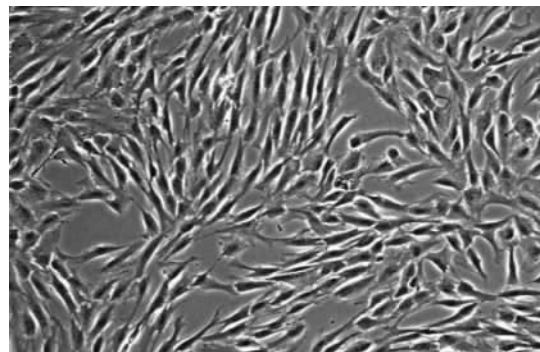


图 1 UCMSC 镜下特征 ($\times 400$)

2.2 淋巴细胞增殖抑制率比较 细胞共培养 48 h 后, SLE 患者与健康人群 B 组与 C 组的 T 细胞增殖抑制率显著高于 A 组 ($P < 0.05$), B 组也显著高于 C 组 ($P < 0.05$)。(表 1)

表 1 不同人群不同组别淋巴细胞的增殖抑制率比较 ($\bar{x} \pm s$, %)

组别	例数(n)	T 细胞增殖抑制率
SLE 患者		
A 组	12	22.11 ± 2.49
B 组	12	$56.30 \pm 3.88^*$
C 组	12	$30.86 \pm 4.10^{* \#}$
健康人群		
A 组	10	23.77 ± 3.19
B 组	10	$57.02 \pm 4.55^*$
C 组	10	$29.77 \pm 3.71^{* \#}$

注: 与 A 组相比, $*P < 0.05$; 与 B 组相比, $\#P < 0.05$

2.3 淋巴细胞凋亡率比较 细胞共培养 48 h 后, SLE 患者与健康人群 B 组和 C 组的 T 细胞凋亡率显著低于 A 组($P < 0.05$), B 组也显著低于 C 组($P < 0.05$)。(表 2)

表 2 不同人群不同组别淋巴细胞的凋亡率比较($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	<i>n</i>	T 细胞凋亡率
SLE 患者		
A 组	12	18.33±2.10
B 组	12	4.67±1.44*
C 组	12	7.03±2.74*#
健康人群		
A 组	10	18.40±3.11
B 组	10	6.99±2.10*
C 组	10	10.89±3.11*#

注:与 A 组相比, * $P < 0.05$;与 B 组相比, # $P < 0.05$

2.4 Treg 百分比比较 细胞共培养 48 h 后, SLE 患者与健康人群 B 组和 C 组的 Treg 百分比显著低

于 A 组($P < 0.05$), B 组也显著低于 C 组($P < 0.05$)。(表 3)

表 3 不同人群不同组别 Treg 百分比比较($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	<i>n</i>	Treg%
SLE 患者		
A 组	12	34.00±3.10
B 组	12	10.55±2.49*
C 组	12	23.76±3.11*#
健康人群		
A 组	10	35.29±2.48
B 组	10	10.01±3.19*
C 组	10	24.01±2.77*#

注:与 A 组相比, * $P < 0.05$;与 B 组相比, # $P < 0.05$

2.5 细胞因子表达水平比较 细胞共培养 48 h 后, SLE 患者与健康人群 B 组与 C 组的 IL-6、TNF- α 、M-CSF 表达水平显著高于 A 组($P < 0.05$), B 组也显著高于 C 组($P < 0.05$)。(表 4)

表 4 不同人群不同组别细胞因子的表达水平比较($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

组别	<i>n</i>	IL-6	TNF- α	M-CSF
SLE 患者				
A 组	12	2.44±1.49	7.29±1.44	8.09±2.17
B 组	12	34.22±2.10*	132.09±12.47*	78.77±10.55*
C 组	12	13.09±4.19*#	78.39±11.47*#	36.01±9.11*#
健康人群				
A 组	10	2.67±1.00	7.45±1.03	8.21±1.47
B 组	10	32.76±1.47*	133.03±11.73*	56.87±6.77*
C 组	10	12.19±2.48*#	76.20±10.33*#	37.09±5.60*#

注:与 A 组相比, * $P < 0.05$;与 B 组相比, # $P < 0.05$

3 讨论

SLE 是风湿内科的常见疾病之一,是一种以全身多器官受累为特征、自身免疫介导、炎症反应为表现的弥漫性结缔组织病,具有很高的致残率与致死率^[15]。在 SLE 的发病机制中,淋巴细胞的异常活化发挥重要作用,其主要免疫病理特征是自身核抗原刺激机体大量自身反应性 B 细胞活化,而后者对这类自身核抗原的应答是 T 细胞依赖性的^[16],所以同时需要重点考虑 SLE 发病机制中 T 细胞的作用。

当前有研究显示机体所有的免疫细胞均来自脐带造血干细胞, SLE 患者脐带造血干细胞在发育中存在明显异常,主要由于其所处造血微环境发生

改变^[17-18]。MSC 是一类干细胞,产生于中胚层,存在多潜能特性,多向分化潜能和自我增殖能力非常强^[19],可以从肌肉、肺、肝脏、胰腺、脐带、脂肪、滑膜等组织中分离和制备。UCMSC 是构成脐带造血微环境非常重要的组分,其分化障碍与数量缺陷均可能引起干细胞所处内环境的改变,导致 SLE 发生^[20-21]。本研究获得的 UCMSC 高表达 CD105,而 CD34、CD45 表达阴性,符合 UCMSC 的免疫表型。

研究表明, SLE 患者的 Th 亚群功能增强, Tc 亚群功能减弱,使得 CTL 不能抑制 CD4⁺ T 细胞,导致自身免疫反应的持续存在^[22]。UCMSC 具有免疫调节、多向分化、支持造血等多种功能,能有效抑制 GVHD^[23]。已有研究显示 UCMSC 可影

响固有免疫及适应性免疫中免疫细胞表型与功能,其中就包括淋巴细胞亚群^[24]。本研究显示UCMSC与淋巴细胞混合可抑制健康成人及SLE患者T细胞的凋亡,抑制其增殖,且有剂量依赖性。同时也有研究显示UCMSC可减少SLE患者体内T细胞数量,抑制健康人和SLE患者体内T细胞增殖^[25]。

SLE患者T细胞表面分子表达和多种信号转导途径存在缺陷,其MSC与健康人相比,存在结构与功能缺陷。特别地,这一缺陷会破坏脐带基质微环境平衡,诱导造血干细胞出现继发损伤和缺陷^[26]。Treg对SLE的发病有着重要的调节作用,在维持自身免疫耐受中发挥重要作用^[27]。Foxp3是Treg的特异性转录因子,现SLE患者外周血Treg和Foxp3 mRNA的变化可能是导致患者疾病发生及发展的关键因素之一^[28-29]。本研究显示细胞共培养48 h后,SLE患者与健康人群B组和C组的Treg百分比显著低于A组($P < 0.05$),B组也显著低于C组($P < 0.05$),表明UCMSC能抑制Treg分化,提示UCMSC或能用于SLE治疗。当前也有研究显示UCMSC还可影响Th1/Th2免疫平衡,可能对SLE有免疫治疗潜能^[30]。

除了UCMSC及其分化的其他基质细胞与造血干细胞直接接触、粘附,非细胞成分即UCMSC分泌的细胞因子也参与调节造血干细胞的细胞周期全过程^[31]。特别是T细胞分泌的细胞因子如IL-6、TNF- α 、M-CSF等在诱导T细胞增殖活化及免疫调节中具有重要作用^[32]。本研究显示细胞共培养48 h后,SLE患者与健康人群B组和C组的IL-6、TNF- α 、M-CSF表达水平显著高于同人群A组($P < 0.05$),B组也显著高于C组($P < 0.05$)。IL-6、TNF- α 参与刺激自身抗体的产生和抑制细胞免疫应答,如SLE患者体内高水平的IL-6、TNF- α 与抗dsDNA自身抗体的产生密切相关。UCMSC抑制了T细胞IL-6、TNF- α 的表达,有利于调节机体免疫平衡,或有助于治疗疾病。M-CSF是一种典型的II型细胞因子,可抑制T细胞的活化^[33]。有研究显示在疾病活动期SLE患者外周血中M-CSF表达显著升高,提示M-CSF在SLE中可能起到加剧病情恶化的作用^[34]。本研究也有一定的不足,UCMSC在体对SLE患者的具体作用机制还不明确,也没有得到动物实验验证,这将在后续研究中进一步分析。

总之,体外UCMSC可激活SLE患者T细胞亚群的功能,促进IL-6、TNF- α 、M-CSF的表达,抑制T细胞增殖及凋亡,抑制其向Treg分化,具有潜在的治疗价值。

参考文献

- [1] 陈海凤,邹耀红,孙凌云. 瘦素对骨髓间充质干细胞及免疫细胞亚群的调控作用及其对狼疮鼠病情的影响[J]. 中华风湿病学杂志, 2018, 22(8): 516-521.
- [2] Barbado J, Tabera S, Sanchez A, *et al.* Therapeutic potential of allogeneic mesenchymal stromal cells transplantation for lupus nephritis[J]. *Lupus*, 2018, 27(13): 2161-2165.
- [3] Choi EW, Lee M, Song JW, *et al.* Mesenchymal stem cell transplantation can restore lupus disease-associated miRNA expression and Th1/Th2 ratios in a murine model of SLE[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(2): 38237.
- [4] 魏姗姗,赖宽,曾抗. 间充质干细胞移植治疗系统性红斑狼疮的研究进展[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2017, 24(1): 57-60.
- [5] Deng D, Zhang P, Guo Y, *et al.* A randomised double-blind, placebo-controlled trial of allogeneic umbilical cord-derived mesenchymal stem cell for lupus nephritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(8): 1436-1439.
- [6] Dorraji SE, Hovd AK, Kanapathippillai P, *et al.* Mesenchymal stem cells and T cells in the formation of tertiary lymphoid structures in lupus nephritis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 7861.
- [7] Fathollahi A, Gabalou NB, Aslani S. Mesenchymal stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus, a mesenchymal stem cell disorder[J]. *Lupus*, 2018, 27(7): 1053-1064.
- [8] Franceschetti T, De Bari C. The potential role of adult stem cells in the management of the rheumatic diseases[J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2017, 9(7): 165-179.
- [9] Gao L, Bird AK, Meednu N, *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells from patients with systemic lupus erythematosus have a senescence-associated secretory phenotype mediated by a mitochondrial antiviral signaling protein-interferon-beta feedback loop [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(8): 1623-1635.
- [10] Geng L, Tang X, Zhou K, *et al.* MicroRNA-663 induces immune dysregulation by inhibiting TGF- β 1 production in bone marrow-derived mesenchymal stem cells in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16(3): 260-274.
- [11] He X, Zhang Y, Zhu A, *et al.* Suppression of interleukin 17 contributes to the immunomodulatory effects of adipose-derived stem cells in a murine model of systemic lupus erythematosus[J]. *Immunol Res*, 2016, 64(5-6): 1157-1167.
- [12] Lee JH, Lee HK, Kim HS, *et al.* CXCR3-deficient mesenchymal stem cells fail to infiltrate into the nephritic kidney and do not ameliorate lupus symptoms in MRL. Fas(lpr) mice[J]. *Lupus*, 2018, 27(11): 1854-1859.
- [13] Lim TO, Deng D, Zhang P, *et al.* Response to: 'Umbilical

- cord mesenchymal stem cells for the treatment of autoimmune diseases: be ware of cell to cell contact' by Alunno et al[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(3): e15.
- [14] Ma H, Liu C, Shi B, *et al*. Mesenchymal stem cells control complement C5 activation by factor H in lupus nephritis[J]. *EBioMedicine*, 2018, 32: 21-30.
- [15] Mai S, Zou L, Tian X, *et al*. Double-edged effect of hydroxychloroquine on human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells treating lupus nephritis in MRL/lpr mice [J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(5): 1800-1813.
- [16] Mondal N, Dykstra B, Lee J, *et al*. Distinct human alpha(1, 3)-fucosyltransferases drive Lewis-X/sialyl Lewis-X assembly in human cells[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(19): 7300-7314.
- [17] Pachon-Pena G, Donnelly C, Ruiz-Canada C, *et al*. A glyco-variant of human CD44 is characteristically expressed on human mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cells*, 2017, 35(4): 1080-1092.
- [18] 蔡心珍,倪军,李邹,等. UCMSC 对 MRL/lpr 小鼠免疫炎性易栓状态的调节作用[J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23(6): 1697-1701.
- [19] Phillips CD, Wongsaisri P, Htut T, *et al*. Purified umbilical cord derived mesenchymal stem cell treatment in a case of systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Transl Med*, 2017, 6(1): 31.
- [20] Ruan GP, Yao X, Liu JF, *et al*. Establishing a tree shrew model of systemic lupus erythematosus and cell transplantation treatment[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7(1): 121.
- [21] Sattwika PD, Mustafa R, Paramaiswari A, *et al*. Stem cells for lupus nephritis: a concise review of current knowledge [J]. *Lupus*, 2018, 27(12): 1881-1897.
- [22] Tani C, Vagnani S, Carli L, *et al*. Treatment with allogeneic mesenchymal stromal cells in a murine model of systemic lupus erythematosus[J]. *Int J Stem Cells*, 2017, 10(2): 160-168.
- [23] 黄赛赛,王丹丹,邓伟,等. UCMSC 对狼疮鼠免疫细胞亚群的调节作用[J]. *中华风湿病学杂志*, 2016, (1): 4-7.
- [24] Tomaru Y, Yoshioka T, Sugaya H, *et al*. Mid-term results of concentrated autologous bone marrow aspirate transplantation for corticosteroid-associated osteonecrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus[J]. *Int Orthop*, 2018, 42(7): 1623-1630.
- [25] Wang D, Wang S, Huang S, *et al*. Serum IFN-gamma predicts the therapeutic effect of mesenchymal stem cells transplantation in systemic lupus erythematosus patients[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(9): 1777-1785.
- [26] Wang D, Wang S, Huang S, *et al*. Serum IFN-gamma predicts the therapeutic effect of mesenchymal stem cells transplantation in systemic lupus erythematosus patients[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(9): 1777-1785.
- [27] Wang D, Zhang H, Liang J, *et al*. A long-term follow-up study of allogeneic mesenchymal stem/stromal cell transplantation in patients with drug-resistant systemic lupus erythematosus[J]. *Stem Cell Reports*, 2018, 10(3): 933-941.
- [28] 李俊霞,林强,陈建,等. UCMSC 对增殖型狼疮性肾炎的临床疗效观察[J]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2016, 6(3): 174-178.
- [29] Yang X, Yang J, Li X, *et al*. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells inhibit T follicular helper cell in lupus-prone mice[J]. *Lupus*, 2018, 27(1): 49-59.
- [30] 宋冬明,崔婷,裴影影,等. 肿瘤坏死因子- α 抑制狼疮鼠 (MRL/lpr) 骨髓间充质干细胞成骨分化参与骨质疏松机制的体内研究[J]. *中华风湿病学杂志*, 2015, (6): 364-368.
- [31] 孔玮,张卓亚,黄赛赛,等. 骨髓间充质干细胞对骨髓细胞诱导狼疮样症状的作用研究[J]. *中华风湿病学杂志*, 2015, 19(12): 796-800.
- [32] Zhang Z, Feng R, Niu L, *et al*. Human umbilical cord mesenchymal stem cells inhibit T follicular helper cell expansion through the activation of iNOS in lupus-prone B6. MRL-Fas(lpr) mice [J]. *Cell Transplant*, 2017, 26(6): 1031-1042.
- [33] Zhu Y, Feng X. Genetic contribution to mesenchymal stem cell dysfunction in systemic lupus erythematosus[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 149.
- [34] 张卓亚,孔玮,陈经纬,等. UCMSC 移植调节 Th17/调节性 T 细胞平衡延缓 MRL/lpr 鼠狼疮进展[J]. *中华风湿病学杂志*, 2015, 19(3): 152-155.

Study on the function of mesenchymal stem cells in regulating lymphocyte subsets in SLE patients *in vitro*

YE Qing¹, DU Wei-xing², TAO Hong¹, CAO Xiao-yan¹, FU Kun¹, XIONG Yan¹ [1. *Department of Rheumatology and Immunology, Shiyan City People's Hospital (Renmin Hospital, Hubei University of Medicine), Shiyan 442000, China*; 2. *Department of Infectious Diseases, Shiyan City People's Hospital (Renmin Hospital, Hubei University of Medicine), Shiyan 442000, China*]

Abstract: To investigate the function of mesenchymal stem cells in regulating lymphocyte subsets in patients with SLE, 12 SLE patients who were hospitalized from August 2017 to February 2019 in Shiyan City People's Hospital (Renmin Hospital, Hubei

(下转第 315 页)