

间充质干细胞在变应性鼻炎中的作用研究进展*

李文瑾^{1,2} 王艳杰² 程冯丽² 祁雪萍² 安云芳² 赵长青²

[摘要] 变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是以上气道高反应为主要特征的鼻黏膜慢性炎症,涉及多种免疫细胞及炎性介质,目前以药物、免疫和手术治疗为主。研究发现,间充质干细胞具有免疫调节能力,在 AR 的治疗中具有临床应用前景。本文将从间充质干细胞的作用机制、其对 AR 关键细胞的免疫调节作用及目前应用面临的挑战展开综述,以期为 AR 的治疗提供新的思路。

[关键词] 变应性鼻炎;间充质干细胞;免疫调节

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2024.05.018

[中图分类号] R765.21 **[文献标志码]** A

Research advances of mesenchymal stem cell in allergic rhinitis

LI Wenjin^{1,2} WANG Yanjie² CHENG Fengli² QI Xueping²AN Yunfang² ZHAO Changqing²

(¹Second School of Clinical Medicine, Shanxi Medical University, Taiyuan, 030001, China; ²Department of Otorhinolaryngology Head Neck Surgery, the Second Hospital, Shanxi Medical University, Key Research Laboratory of Airway Neuroimmunology)

Corresponding author: ZHAO Changqing, E-mail: fahyj@126.com

Abstract Allergic rhinitis is a chronic nasal mucosal inflammation characterized by upper airway hyperresponsiveness, involving a variety of immune cells and inflammatory mediators. Drugs, immunotherapy, and surgical operation are the principal treatments at present. The study found that mesenchymal stem cells have the ability of immune regulation and have a promising clinical application in the treatment of allergic rhinitis. In this review, the action mechanism of mesenchymal stem cells, the immunomodulatory effect of mesenchymal stem cells on the key cells of allergic rhinitis, and the challenges of clinical application are reviewed, to provide new directions for the treatment of allergic rhinitis.

Key words allergic rhinitis; mesenchymal stem cell; immune regulation

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是易感个体接触变应原后,由 IgE 介导的鼻黏膜非感染性慢性炎症,以鼻高反应性为主要特征,典型临床表现为鼻痒、打喷嚏、鼻塞及流涕^[1]。AR 的治疗方法包括药物治疗、免疫治疗及手术治疗。上皮细胞、树突状细胞、T 细胞及肥大细胞等多种免疫细胞均参与 AR 的发生与发展。间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)是一种来源于发育早期中胚层的成体干细胞,具有高度自我更新能力及多向分化潜能。MSC 通过分泌多种生物活性物质发挥免疫调节作用,在移植抗宿主反应^[2]、糖尿病^[3]、多发性硬化症^[4]和克罗恩病^[5]等疾病中发挥积极治疗作用。体内研究表明, MSC 对 AR 的免疫调节

作用主要通过抑制 Th2 样炎症反应,调节全身及局部免疫细胞比例,迁移至损伤组织发挥治疗作用。本文扼要介绍目前 MSC 在调控 AR 发生发展的相关研究及 MSC 应用面临的挑战。

1 MSC 治疗 AR 研究现状

1.1 MSC 对 AR 动物模型的影响

研究表明脂肪来源 MSC(ADMSC)^[6-8]、骨髓来源 MSC(BMSC)^[9-10]、人脐带组织来源 MSC(hUMSC)^[11-12]、扁桃体来源 MSC^[13-14]、鼻黏膜来源 MSC^[15]、及脱落乳牙组织来源 MSC(SHED)^[16]可以在不同程度上缓解 AR 小鼠症状,减少局部及全身免疫细胞数量,抑制 Th2 细胞因子水平的增加。

Cho 等^[6]研究小鼠脂肪来源 MSC 在 OVA 致敏小鼠中的作用,腹腔注射含荧光示踪剂的 MSC,鼻黏膜染色局部可观察到大量荧光标记的 MSC,首次证实了 MSC 可迁移至鼻黏膜局部发挥免疫作用。李冠雪等^[7]研究与上述结果相似,利用不同浓度 MSC 对小鼠进行处理,发现治疗效果具有一定

*基金项目:国家自然科学基金资助(No: 81870707, 82171119, 82171120, 82201263)

¹山西医科大学第二临床医学院(太原, 030001)

²山西医科大学第二医院耳鼻咽喉头颈外科山西省气道炎症疾病神经免疫(重点培育)实验室

通信作者:赵长青, E-mail: fahyj@126.com

的剂量相关性。Ebrahim 等^[8]研究利用大鼠 ADMSC 对大鼠进行治疗,与白三烯受体拮抗剂孟鲁司特比较,MSC 的治疗效果更优。MSC 表面存在 T 细胞高亲和力受体,可以通过细胞接触发挥免疫调节作用。Dai 等^[16]首次利用人类脱落乳牙来源间充质干细胞,通过腹腔注射将其注入 AR 小鼠(OVA 致敏)体内,证明 SHED 可以减轻鼻部症状和炎症浸润情况,说明了 SHED 的治疗作用,此外,将 SHED 与人外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)体外共培养,CD4⁺亚群中 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Tregs 的比率显著增加,培养上清中 IL-4 和 IL-17A 的减少以及

IFN- γ 的增加,SHED 可以增加 Treg 及 Th1/Th2 比率并纠正体外 AR 的免疫失衡,其作用强于 BM-SC,为 MSC 的获取提供新的来源。人诱导多能干细胞(iPSC-MSC)由于具有更高的增殖和分化能力,免疫调节作用更强,已成为另一种有价值的干细胞来源。研究表明在 2 型气道炎性小鼠模型中,iPSC-MSC 及其培养液成分在减轻气道炎症方面也表现出一定的治疗作用。iPSC-MSC 及其培养液成分体内注射均可减少炎症因子释放从而减轻炎症反应^[17-18]。目前 MSC 治疗 AR 的相关动物实验研究基本情况见表 1。

表 1 MSC 对 AR 小鼠模型的治疗作用

MSC 来源	动物模型	给药途径	给药剂量	治疗效果	参考文献
脂肪	Balb/c 小鼠	静脉注射	2×10 ⁷ cells/mL,0.1 mL	(+)	[6]
脂肪	Balb/c 小鼠	静脉注射	高浓度 3×10 ⁷ cells/mL,0.1 mL 低浓度 1×10 ⁷ cells/mL,0.1 mL	(+)	[7]
脂肪	大鼠	腹腔注射	1×10 ⁶ cells/mL,0.5 mL	(+)	[8]
骨髓	Balb/c 小鼠	静脉注射	0.5×10 ⁶ cells/mL,0.1 mL	(+)	[19]
骨髓	Balb/c 小鼠	腹腔注射	细胞总量 1×10 ⁶ cells 2×10 ⁶ cells	(+)	[20]
骨髓	Balb/c 小鼠	腹腔注射	含 1×10 ⁶ cells 上清	(+)	[10]
脐带	Balb/c 小鼠	腹腔注射	1×10 ⁵ cells/mL,0.1 mL	(+)	[12]
人脱落乳牙	Balb/c 小鼠	腹腔注射	5×10 ⁶ cells/mL,0.1 mL	(+)	[16,21]
鼻黏膜	小鼠	尾静脉注射	2×10 ⁷ cells/mL,0.1 mL	(+)	[15]
多能干细胞	Balb/c 小鼠	腹腔注射	5×10 ⁶ cells/mL,0.1 mL	(+)	[18]
多能干细胞	Balb/c 小鼠	静脉注射	1×10 ⁸ cells/kg,0.2 mL	(+)	[17]

1.2 MSC 治疗 AR 的潜在作用机制

目前,较多研究证实了 MSC 可以通过分泌可溶性物质或细胞直接接触调节免疫细胞的功能进而调控机体的免疫状态,发挥免疫抑制作用。研究表明,在促炎因子 INF- γ 的作用下,MSC 可以分泌可溶性物质介导免疫调节反应。MSC 可以分泌 IL-10、IL-6、前列腺素 E2 及吲哚胺 2,3-双加氧酶(indoleamine2,3-dioxygenase,IDO)等多种免疫调节物质对全身或局部免疫炎症进行调节^[22]。将 MSC 与活化 PBMC 共培养,同时加入 IL-10 的特异性中和抗体,MSC 对 PBMC 增殖的抑制作用有所减轻,说明 MSC 的抑制作用可能部分依赖于 IL-10。IL-6 通过不同信号通路分别发挥促炎和抗炎作用。研究表明,MSC 可分泌 IL-6 发挥抗炎及修复受损神经功能^[23]。MSC 的分泌物可检测出 IDO,这种物质可抑制 T 细胞的增殖,这种作用加入 IDO 的抗体 1-MT 后消失^[24]。

近年来,MSC 分泌的外泌体(MSC-exos)也成为研究热点。MSC-exos 是旁分泌机制的重要载体,其内部含有多种遗传物质:如 mRNA、微小

RNA 和长链非编码 RNA,以及蛋白质和线粒体等细胞器,纳米体积为细胞信息传递提供有利条件^[25]。在 AR、哮喘和急性呼吸窘迫综合征等气道炎性疾病中,关于间充质干细胞及其外泌体免疫调节作用的研究越来越多。Yu 等^[26]总结了多种来源 MSC 及其外泌体对多种类型哮喘的作用,均具有积极治疗效果。

2 MSC 对免疫细胞的调节作用

AR 发病过程中涉及多种免疫细胞,主要包括树突状细胞(dendritic cell,DC)、T 细胞、上皮细胞(epithelial cell,EC)及肥大细胞(mast cell,MC)等。在 AR 的发展过程中,树突状细胞的过度成熟激活 Th2 细胞分泌 Th2 型细胞因子,加剧了嗜酸性粒细胞介导的气道炎症;作为固有免疫的首要防线,上皮细胞损伤可导致气道炎症加重。外源性 MSC 或 MSC-exos 进入机体后,分泌可溶性因子或通过直接细胞接触途径对这些重要细胞进行免疫调节。MSC 对 AR 发生过程中关键细胞的免疫调节作用见图 1。

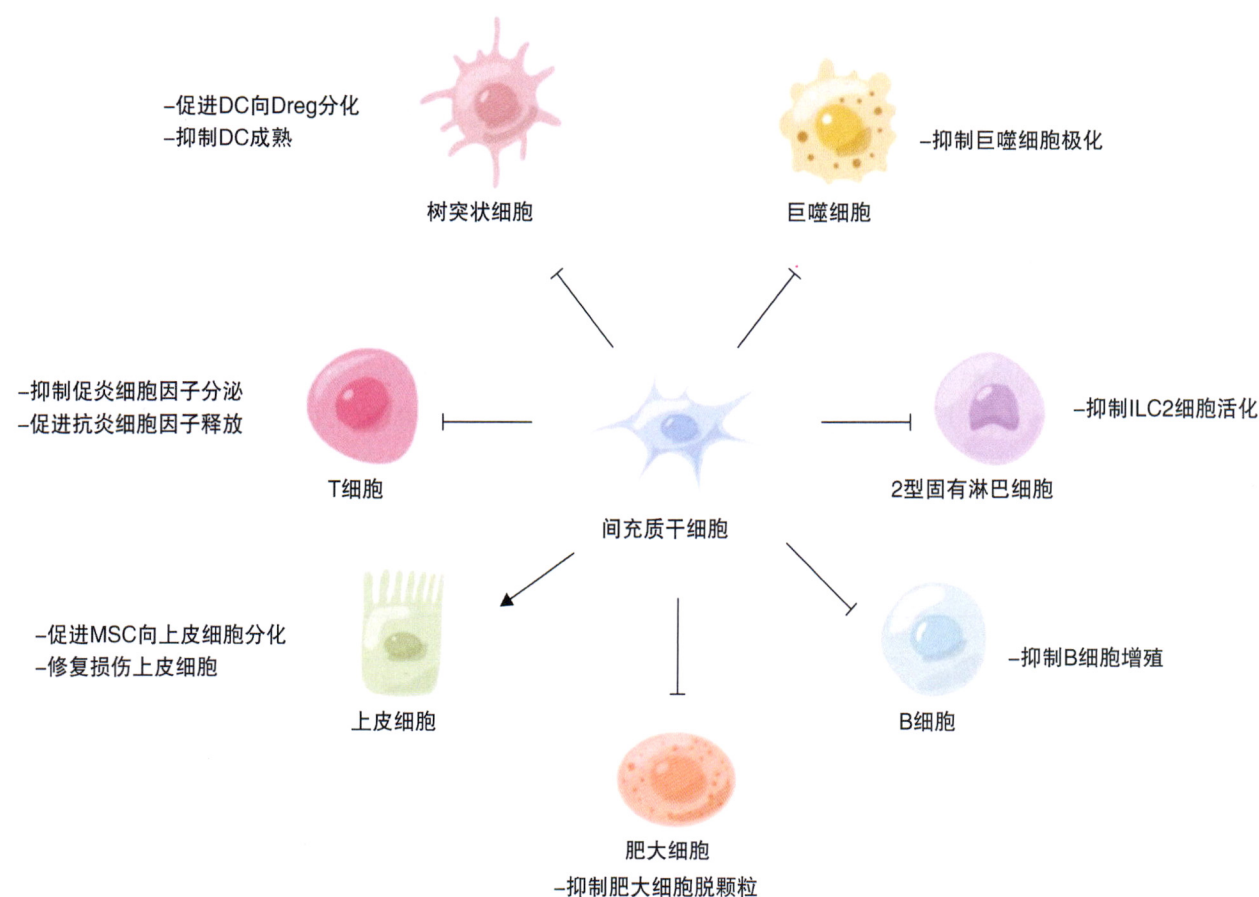


图 1 间充质干细胞对免疫细胞的作用

2.1 树突状细胞

DC是机体内重要的抗原提呈细胞,DC激活初始T细胞是启动免疫应答的中心环节,在鼻黏膜变应性炎症的早期进程具有重要作用^[27]。根据成熟状态,DC可分为未成熟DC(imature DC,iDC)和成熟DC(mature DC,mDC),部分DC具有负向免疫调节作用,维持免疫耐受,称为调节性DC(DCreg)。MSC通过调控DC的分化减轻气道炎症反应。在急性气道炎症小鼠模型中,MSC治疗可以下调mDC的百分比,通过结合Jagged1激活Notch通路诱导DCreg产生,介导免疫耐受^[28]。MSC-exos通过下调CD40、CD80、CD86和HLA-DR的表达抑制人单核细胞向iDC分化。MSC-exos还可以减轻mDCs对Th2细胞的促进作用^[29]。

2.2 T淋巴细胞

传统机制研究认为AR发病机制主要为Th1/Th2免疫反应失衡,出现以Th2细胞应答亢进,Th1细胞应答抑制的变应性炎症反应^[30]。有研究表明,MSC可以通过恢复Th1/Th2平衡从而发挥对AR的治疗作用。诱导多能干细胞(iPSC-MSC)指通过导入特定的转录因子将终末分化的体细胞重编程为多能性干细胞。提取外周血单个核细胞(PBMC)与其共培养,发现iPSC-MSC可促进淋巴细胞增殖,上调和激活Treg细胞,调节Th1/Th2细胞因子水平^[31]。Ebrahim等^[8]利用脂肪来源MSC得到同样的结果,且鼻黏膜组织中可检测到

细胞荧光示踪剂CM-Dil。MSC-exos中的miR-146a-5p能显著抑制哮喘小鼠体内免疫细胞浸润,降低Th2相关细胞因子水平,减轻气道炎症反应^[32]。Serp family B member 2(SERPINB2)是miR-146a-5p的潜在作用靶点,在Th2介导的免疫应答中发挥重要作用^[33]。MSC-exos可通过调控miR-146a-5p/SERPINB2通路抑制Th2细胞的分化^[34]。

Th17/Tregs比例失衡也在AR中占有重要地位。Th17细胞可以通过分泌炎症因子IL-17A、IL-17F及TNF- α 介导气道炎症。Tregs可以分泌抗炎性因子IL-10维持免疫平衡。MSC可以调节Th17/Tregs比例发挥抗炎作用。Dai等^[16]研究观察到人类iPSC-MSC可以上调AR患者和健康志愿者静息PBMC中CD4⁺CD25⁺Treg细胞的百分比。Cahill等^[35]研究表明,MSC介导的保护作用与肺中Treg的增强和脾细胞中IL-10水平的显著升高有关。

2.3 上皮细胞

上皮细胞作为接触外界刺激的第一道屏障,是固有免疫的首要防线。AR患者鼻黏膜EC及其纤毛结构损伤,导致分泌物残留,进一步加重上皮损伤。MSC可以向EC分化恢复上皮结构的完整性。在小气道上皮细胞生长培养液诱导条件下,过表达MSC的FoxM1基因可提高肺上皮细胞特异性标志物的表达水平^[36]。MSC的上皮分化潜能对于损

伤上皮的移植提供了新的细胞来源,但经过体外诱导后的体内移植仍需考虑其安全性。

MSC 可以通过分泌细胞因子及外泌体修复损伤的上皮细胞。Kavuzlu 等^[37]将含有脂肪 MSC 细胞薄片植入损伤兔鼻黏膜中,其鼻上皮纤毛的形态结构均有所改善,说明 MSC 可以促进上皮愈合。在哮喘小鼠模型中, MSC-exos 通过抑制氧化应激诱导的细胞凋亡,减少上皮的损伤^[38]。Duan 等^[39]利用辐射损伤鼻黏膜的豚鼠模型,注射的 MSC 可迁移至鼻黏膜组织,但局部未见上皮特异标记物的表达。这些研究表明 MSC 在体内并不以细胞替代途径取代受损的黏膜,而是通过细胞因子、生长因子及外泌体等旁分泌机制修复受损粘膜。

2.4 肥大细胞

AR 早期反应的关键特征之一是特异性 IgE 介导的 MC 脱颗粒,产生组胺、白三烯等炎性介质。目前,在 AR 领域, MSC 对 MC 的调控作用并不明确。在过敏性疾病如特应性皮炎中, MSC-exos 可以减轻特应性皮炎小鼠模型皮肤损伤部位肥大细胞的浸润^[40]。Lin 等^[41]研究表明, MSC-exos 通过抑制 STAT 和 NF- κ B 信号通路,减少促炎因子的产生,抑制 IgE 刺激的肥大细胞脱颗粒,且这种作用呈剂量依赖性。

2.5 B 淋巴细胞

B 淋巴细胞是接受 T 淋巴细胞及抗原刺激后产生 IgE 抗体的关键细胞,除此之外, B 细胞还可分化为调节性 B 细胞(Breg)诱导免疫耐受过程,在过敏原特异性免疫疗法中具有重要潜力。Corcione 等^[42]研究首次发现 MSC 与 B 淋巴细胞共培养可以使细胞周期停留在 G0/G1 期,抑制 B 细胞的增殖, MSC 诱导 B 淋巴细胞趋化因子受体表达降低, B 淋巴细胞趋化性被抑制。Khare 等^[43]利用骨髓来源 MSC-exos 与多种免疫细胞体外共培养,分析 mRNA 差异表达谱,发现 MSC-exos 对 B 淋巴细胞的增殖、细胞运输具有抑制作用。

2.6 2 型固有淋巴细胞

2 型固有淋巴细胞近年来在 AR 中的作用逐渐被认识。 ILC2 在上皮源性细胞因子刺激后可产生 IL-5 等炎性介质,启动 2 型免疫反应。 Fan 等^[44]研究发现 iPSC-MSC 通过 ICOS-ICOSL 作用于分选的 ILC2 或 Lin⁻ 细胞,促进 ILC2 的功能,而 iPSC-MSC 与 PBMC 共培养时,通过 ICOS-ICOSL 作用激活 Treg 细胞从而抑制 ILC2,说明 iPSC-MSC 是通过诱导 Treg 细胞分泌 IL-10 与 ICOS-ICOSL 相互作用抑制 ILC2。 MSC-exos 能够有效抑制 ILC2 的活化,降低嗜酸性粒细胞浸润炎症,这种作用可能通过 MSC-exos 中的 miR-146a-5p 实现^[32]。

2.7 巨噬细胞

巨噬细胞的极化在过敏性气道炎症性疾病中具有重要作用, MSC-exos 抑制单核细胞向巨噬细胞的分化和 M2 巨噬细胞的极化。 Lou 等^[45]研究发现 AR 患者下鼻甲中 M2 巨噬细胞明显高于对照组,且与 AR 严重程度呈正相关。 Fang 等^[46]利用提取 IPSC-exos,静脉注射入 AR 小鼠体内,发现其可以减少单核细胞来源巨噬细胞,降低 M2 巨噬细胞比例。巨噬细胞与 MSC-exos 体外共培养后 M2 型细胞标志物 mRNA 水平降低,极化被抑制。

3 MSC 应用面临的挑战

目前, MSC 治疗免疫相关疾病如移植物抗宿主病、克罗恩病及银屑病等已有较多临床试验结果。 Panes 等^[47]证实了 MSC 治疗克罗恩病合并肛周病变的积极效果,其安全性及远期疗效可靠。 Cheng 等^[48]研究发现, MSCs 可有效减轻银屑病症状,随访时间长达 6 年,未观察到复发和严重不良反应。 MSC 对呼吸系统疾病如特发性肺间质纤维化的安全性和有效性也得到了证实^[49]。有关 MSC 治疗气道炎症性疾病包括哮喘和 AR 在动物实验中疗效肯定,但仍处于临床前阶段,暂无相关临床研究验证。

截至 2022 年 12 月,根据对 ClinicalTrials. gov 的检索,有 2 项研究在官方临床实验中心注册。其中一项为宋西成教授团队在 2021 年开展的一项前瞻性开放单中心临床研究(NCT05151133),该研究选取单纯尘螨过敏的中重度持续性过敏性鼻炎患者,给予不同剂量 UCMSC 静脉途径干预,评估 MSC 的安全性及有效性。另一项研究是由白俄罗斯国家科学院生物物理与细胞工程研究组织开展的嗅黏膜来源 MSC 对 AR 及慢性鼻窦炎的治疗(NCT05167552),试验预计招募 60 例参与者,随访 1 年以验证 MSC 治疗 AR 的安全性和有效性。虽然 MSC 在 AR 治疗中的应用已在动物模型中得到验证,但仍需更多临床试验研究证明其安全性及有效性。

MSC 的多向分化潜能和迁移能力使其成为研究热点细胞。然而在进入临床应用还面临许多问题。 MSC 的来源较多,不同物种、组织来源的治疗效果还需进一步评估; MSC 需要在体外环境进行培养及扩增,如何批量培养细胞以及培养条件精准控制方面还存在不足;对于 MSC 注射安全性评估需设置足够的给药间隔和随访时间,观察不良事件的发生;通过药代动力学研究评估 MSCs 在体内的具体分布、存活时间和代谢情况,以确定最佳剂量、给药时机及给药方式,提高间充质干细胞的临床疗效^[50]。

4 小结及展望

近年来,细胞疗法发展迅速,成为许多难治性

疾病的治疗策略。以干细胞为基础的治疗方案也开展了大量研究。MSC 可以从多种组织中获得,取材容易,在多种疾病的治疗方面已开展相关的临床研究及临床应用。在 AR 中, MSC 主要是通过影响免疫细胞的增殖、募集、功能发挥免疫调节作用,如抑制树突细胞成熟,降低趋化因子和受体表达;抑制淋巴细胞增生,抑制促炎细胞因子合成,促进抗炎细胞因子产生;抑制肥大细胞脱颗粒;促进巨噬细胞由促炎的 M1 型巨噬细胞向抗炎的 M2 型巨噬细胞转化等。探索 MSC 作用于 AR 发病关键细胞的免疫调控机制至关重要。目前关于 MSC 治疗 AR 的临床前研究结果提示其较好的治疗前景,但临床证据有限,还需开展更多临床高质量研究。国家对于干细胞发展的大力支持,相关研究的开展和持续推进将为该领域带来积极影响。随着新技术、新材料的诞生和多学科融合发展,干细胞的规范化生产及体内运输将得到有力保障, MSC 应用范围得到进一步拓宽。相信未来相关机制研究的不断深入和 MSC 制备工艺和修饰手段的不断进步, MSC 将为 AR 治疗提供一种新的选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022 年,修订版)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2022,57(2):106-129.
- [2] Zhao K, Lin R, Fan Z, et al. Mesenchymal stromal cells plus basiliximab, calcineurin inhibitor as treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease: a multicenter, randomized, phase 3, open-label trial[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 22.
- [3] Lu J, Shen SM, Ling Q, et al. One repeated transplantation of allogeneic umbilical cord mesenchymal stromal cells in type 1 diabetes: an open parallel controlled clinical study[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 340.
- [4] Petrou P, Kassiss I, Levin N, et al. Beneficial effects of autologous mesenchymal stem cell transplantation in active progressive multiple sclerosis[J]. Brain, 2020, 143(12): 3574-3588.
- [5] Vieujean S, Loly JP, Boutaffala L, et al. Mesenchymal stem cell injection in crohn's disease strictures: a phase I-II clinical study[J]. J Crohns Colitis, 2022, 16(3): 506-510.
- [6] Cho KS, Park HK, Park HY, et al. IFATS collection: Immunomodulatory effects of adipose tissue-derived stem cells in an allergic rhinitis mouse model[J]. Stem cells, 2009, 27(1): 259-265.
- [7] 李冠雪, 刘艳慧, 申聪香, 等. 脂肪来源间充质干细胞调控变应性鼻炎小鼠 T 细胞免疫状态的研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(1): 50-56.
- [8] Ebrahim N, Mandour Y, Farid A, et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cell modulates the immune response of allergic rhinitis in a rat model[J]. In J Mol Sci, 2019, 20(4): 873.
- [9] Zou B, Zhuang RX, Sun XY, et al. Analysis of the expression changes of IL-17+ gammadelta T cells and Treg cells in bone marrow mesenchymal stem cells targeted therapy for allergic rhinitis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(7): 2858-2865.
- [10] Zou W, Zou P, Zhang J, et al. Conditioned medium from the bone marrow mesenchymal stem cells modulates immune response via signal transduction and activator of transcription 6 signaling pathway in an allergic rhinitis mouse model[J]. Allergol Immunopathol(Madr), 2022, 50(4): 105-114.
- [11] Fu Y, Kong Y, Li J, et al. Mesenchymal stem cells combined with traditional Chinese medicine (qi-fang-bi-min-tang) alleviates rodent allergic rhinitis[J]. J Cell Biochem, 2020, 121(2): 1541-1551.
- [12] Kan XL, Pan XH, Zhao J, et al. Effect and mechanism of human umbilical cord mesenchymal stem cells in treating allergic rhinitis in mice[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 19295.
- [13] Park IS, Kim DK, Kim JH, et al. Increased anti-allergic effects of secretome of low-level light treated tonsil-derived mesenchymal stem cells in allergic rhinitis Mouse Model[J]. Am J Rhinol Allergy, 2022, 36(2): 261-268.
- [14] Park I, Kim JH, Bae J, et al. The supernatant of tonsil-derived mesenchymal stem cell has antiallergic effects in allergic rhinitis mouse model[J]. Mediators Inflamm, 2020, 2020: 1-7.
- [15] Yang C, Li J, Lin H, et al. Nasal mucosa derived-mesenchymal stem cells from mice reduce inflammation via modulating immune responses[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e118849.
- [16] Dai Y, Ni S, Ma K, et al. Stem cells from human exfoliated deciduous teeth correct the immune imbalance of allergic rhinitis via Treg cells in vivo and in vitro[J]. Stem Cell Res. Ther, 2019, 10(1): 39.
- [17] Ma SY, Zhao N, Cui L, et al. Therapeutic effects of human pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells on a murine model of acute type-2-dominated airway inflammation[J]. Stem Cell Rev Rep, 2022, 18(8): 2939-2951.
- [18] Zhong H, Fan XL, Fang SB, et al. Human pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells prevent chronic allergic airway inflammation via TGF-beta1-Smad2/Smad3 signaling pathway in mice[J]. Mol Immunol, 2019, 109: 51-57.
- [19] Zhao N, Liu Y, Liang H, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells reduce immune reaction in a mouse model of allergic rhinitis[J]. Am J Transl Res, 2016, 8(12): 5628-5636.
- [20] Işık S, Karaman M, Adan A, et al. Intraperitoneal

- mesenchymal stem cell administration ameliorates allergic rhinitis in the murine model[J]. *Eur. Arch. Oto-Rhino-L*, 2017, 274(1):197-207.
- [21] Samivel R, Kim EH, Chung YJ, et al. Immunomodulatory effect of tonsil-derived mesenchymal stem cells in a mouse model of allergic rhinitis[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2015, 29(4):262-267.
- [22] Darlan DM, Munir D, Putra A, et al. MSCs-released TGF β generate CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) in T-reg cells of human SLE PBMC[J]. *J Formos Med Assoc*, 2021, 120(1 Pt 3):602-608.
- [23] Guo Y, Peng Y, Zeng H, et al. Progress in mesenchymal stem cell therapy for ischemic stroke[J]. *Stem Cells Int*, 2021, 2021:9923566.
- [24] Lee HJ, Jung H, Kim DK. IDO and CD40 may be key molecules for immunomodulatory capacity of the primed tonsil-derived mesenchymal stem cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11):5772.
- [25] Marofi F, Alexandrovna KI, Margiana R, et al. MSCs and their exosomes: a rapidly evolving approach in the context of cutaneous wounds therapy[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):597.
- [26] Yu X, Yu L, Guo B, et al. A narrative review of research advances in mesenchymal stem cell therapy for asthma[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(21):1461.
- [27] 赵长青, 索利敏, 何韶衡, 等. 树突状细胞参与呼吸道过敏性疾病的研究进展[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 25(12):575-576.
- [28] Lu Z, Meng S, Chang W, et al. Mesenchymal stem cells activate Notch signaling to induce regulatory dendritic cells in LPS-induced acute lung injury[J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1):241.
- [29] Peng YQ, Wu ZC, Xu ZB, et al. Mesenchymal stromal cells-derived small extracellular vesicles modulate DC function to suppress Th2 responses via IL-10 in patients with allergic rhinitis[J]. *Eur J Immunol*, 2022, 52(7):1129-1140.
- [30] Scadding GK, Scadding GW. Innate and adaptive immunity, ILC2 and Th2 cells in upper and lower airway allergic diseases[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(5):1851-1857.
- [31] Fu QL, Chow YY, Sun SJ, et al. Mesenchymal stem cells derived from human induced pluripotent stem cells modulate T-cell phenotypes in allergic rhinitis[J]. *Allergy*, 2012, 67(10):1215-1222.
- [32] Fang SB, Zhang HY, Wang C, et al. Small extracellular vesicles derived from human mesenchymal stromal cells prevent group 2 innate lymphoid cell-dominant allergic airway inflammation through delivery of miR-146a-5p[J]. *J Extracell Vesicles*, 2020, 9(1):1723260.
- [33] Zhao A, Yang Z, Sun R, et al. SerpinB2 is critical to Th2 immunity against enteric nematode infection[J]. *J Immunol*, 2013, 190(11):5779-5787.
- [34] Zhou J, Lu Y, Wu W, et al. HMSC-derived exosome inhibited Th2 cell differentiation via regulating miR-146a-5p/SERPINB2 pathway[J]. *J Immunol Res*, 2021, 2021:1-11.
- [35] Cahill EF, Tobin LM, Carty F, et al. Jagged-1 is required for the expansion of CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ regulatory T cells and tolerogenic dendritic cells by murine mesenchymal stromal cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6(1):19.
- [36] Zeng M, Chen Q, Ge S, et al. Overexpression of FoxM1 promotes differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells into alveolar type II cells through activating Wnt/ β -catenin signalling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 528(2):311-317.
- [37] Kavuzlu A, Tatar EÇ, Karagöz T, et al. The effects of the stem cell on ciliary regeneration of injured rabbit sinonasal epithelium[J]. *Eur Arch Oto-Rhino-L*, 2017, 274(8):3057-3064.
- [38] 严秀蕊, 陶金, 梁雪云. 人胎盘间充质干细胞来源外泌体保护氧化应激损伤肺上皮细胞的机制[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(19):2994-2999.
- [39] Duan HG, Ji F, Zheng CQ, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate nasal mucosa radiation damage in a guinea pig model[J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(2):331-338.
- [40] Cho BS, Kim JO, Ha DH, et al. Exosomes derived from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells alleviate atopic dermatitis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1):187.
- [41] Lin TY, Chang TM, Huang HC. Extracellular vesicles derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells attenuate mast cell activation[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(11):2279.
- [42] Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions[J]. *Blood*, 2006, 107(1):367-372.
- [43] Khare D, Or R, Resnick I, et al. Mesenchymal stromal cell-derived exosomes affect mRNA expression and function of B-lymphocytes[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:3053.
- [44] Fan X, Xu ZB, Li CL, et al. Mesenchymal stem cells regulate type 2 innate lymphoid cells via regulatory T cells through ICOS-ICOSL interaction[J]. *Stem Cells*, 2021, 39(7):975-987.
- [45] Lou H, Huang Y, Chen H, et al. M2 macrophages correlated with symptom severity and promote type 2 inflammation in allergic rhinitis[J]. *Allergy*, 2019, 74(11):2255-2257.
- [46] Fang SB, Zhang HY, Meng XC, et al. Small extracellular vesicles derived from human MSCs prevent allergic airway inflammation via immunomodulation on pulmonary macrophages[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(6):409.

(上接第 447 页)

- [47] Panes J, Garcia-Olmo D, Van Assche G, et al. Long-term efficacy and safety of stem cell therapy(Cx601) for complex perianal fistulas in patients with crohn's disease[J]. Gastroenterology, 2018, 154 (5): 1334-1342.
- [48] Cheng L, Wang S, Peng C, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells for psoriasis;a phase 1/2a, single-arm study[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1):263.
- [49] Campo A, Gonzalez-Ruiz JM, Andreu E, et al. Endobronchial autologous bone marrow-mesenchymal stromal cells in idiopathic pulmonary fibrosis; a phase I trial[J]. ERJ Open Res, 2021, 7(2):00773-2020.
- [50] Galipeau J, Sensebe L. Mesenchymal stromal cells: clinical challenges and therapeutic opportunities[J]. Cell Stem Cell, 2018, 22(6):824-833.

(收稿日期:2023-02-01 修回日期:2023-03-15)