

- [42] Azzouz D, Palaniyar N. ROS and DNA repair in spontaneous versus agonist-induced NETosis; context matters[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1033815. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1033815.
- [43] Yotsumoto S, Muroi Y, Chiba T, et al. Hyperoxidation of ether-linked phospholipids accelerates neutrophil extracellular trap formation[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16026. DOI: 10.1038/s41598-017-15668-z.
- [44] Yang Y, Wang Y, Guo L, et al. Interaction between macrophages and ferroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4): 355. DOI: 10.1038/s41419-022-04775-z.
- [45] Matsushita M, Freigang S, Schneider C, et al. T cell lipid peroxidation induces ferroptosis and prevents immunity to infection[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(4): 555-568. DOI: 10.1084/jem.20140857.
- [46] Kumar A, Ye C, Nkansah A, et al. Iron regulates the quiescence of naive CD4 T cells by controlling mitochondria and cellular metabolism[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, 121(17): e2318420121. DOI: 10.1073/pnas.2318420121.
- [47] Matsushita M, Freigang S, Schneider C, et al. T cell lipid peroxidation induces ferroptosis and prevents immunity to infection[J]. *Exp Med*, 2015, 212(4): 555-568. DOI: 10.1084/jem.20140857.
- [48] Beesley CF, Goldman NR, Taher TE, et al. Dysregulated B cell function and disease pathogenesis in systemic sclerosis[J]. *Front Immunol*, 2023, 13: 999008. DOI: 10.3389/fimmu.2022.999008.
- [49] Endale HT, Tesfaye W, Mengstie TA. ROS induced lipid peroxidation and their role in ferroptosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11(1): 1226044. DOI: 10.3389/fcell.2023.1226044.
- [50] Bertolotti M, Sitia R, Rubartelli A. On the redox control of B lymphocyte differentiation and function[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 16(10): 1139-1149. DOI: 10.1089/ars.2011.4252.
- [51] Wei J, Zhu H, Lord G, et al. Nrf2 exerts cell-autonomous antifibrotic effects: compromised function in systemic sclerosis and therapeutic rescue with a novel heterocyclic chalcone derivative[J]. *Transl Res J Lab Clin Med*, 2017, 16(10): 71-86. DOI: 10.1089/ars.2011.4252.

(收稿日期: 2024-08-07)

(本文编辑: 凌建春)

• 综述 •

干细胞组织修复作用在干燥综合征中的研究进展

师蓉静 逯阳阳 何文勤 张莉芸 马丹

山西医科大学第三医院 山西白求恩医院(山西医学科学院)同济山西医院风湿免疫科, 太原 030032

通信作者: 马丹, Email: dandan840509@163.com

【摘要】 干燥综合征(SS)是一种以 T 细胞、B 细胞异常增殖为主要特征, 侵犯泪腺、涎腺等外分泌腺的弥漫性结缔组织病, 目前治疗尚无法修复疾病晚期损伤。干细胞具有多向分化潜能, 可分化为具有特殊功能的成熟细胞, 且其可通过自分泌及旁分泌各种细胞因子发挥组织修复作用, 经干细胞培养的各类器官可在结构和功能上模拟真实器官, 因此在 SS 组织修复领域具有广阔的应用前景。

【关键词】 干燥综合征; 干细胞; 组织修复

基金项目: 中国博士后科学基金面上项目(2023M732147); 山西省卫健委科研项目(2023004); 山西省免疫与风湿性疾病临床诊疗技术创新中心科研项目(CXZX-202301)

DOI: 10.3760/cma.j.cn141217-20240913-00272

干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)是一种全身性自身免疫病, 主要特征是淋巴细胞过度活化, 进而累及外分泌腺, 如涎腺和泪腺, 导致不可逆的腺体损伤以及分泌功能丧失。在 SS 患者的涎腺中, 自身抗原被抗原呈递细胞如树突状细胞识别, 导致 T 细胞和 B 细胞活化, 细胞因子产生, B 细胞产生自身抗体, 形成异位生发中心, 破坏涎腺上皮细胞, 导致腺体分泌功能减退, 临床症状主要表现为口干、眼干, 常伴有脏器损害, 如肺脏、消化系统、肾脏等, 部分患者可向恶性淋巴瘤发展^[1]。目前 SS 治疗以糖皮质激素、改善病

情抗风湿药为主, 生物制剂如 TNF- α 抑制剂、IL-1 抑制剂临床研究证实无效, 抗 CD20 单抗临床疗效各不相同, Janus 激酶(JAK)抑制剂、B 细胞激活因子(BAFF)、B 细胞激活因子受体(BAFFR)抑制剂还在临床研究中^[2], 上述治疗均以调节免疫为主, 对于晚期损伤的腺体则无法修复, 且增加感染等风险, 因此需进一步找到有效的腺体修复、改善腺体功能的策略。干细胞是一类具有免疫调节、多向分化与组织修复潜能的细胞, 在特定条件下其可以分化成不同类型具有特征形态、特异分子标志和特殊功能的成熟细胞, 如涎腺上皮细

胞、内皮细胞等,因此本文就干细胞组织修复作用在 SS 中的研究进展做综述。

1 干细胞分类及其作用

干细胞分类据其发育阶段分为胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESCs)和成体干细胞(adult stem cell, ASCs)。根据其分化潜能分为全能干细胞、多能干细胞(pluripotent stem cell, PSCs)、单能干细胞。ESCs 又称全能干细胞,来源于胚胎中期胚胎的内细胞团,具有发育全能性,因其涉及到道德、伦理和法律的问题,故很少用于临床治疗,与其相反的是诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)是通过导入特定的转录因子将终末分化的体细胞重新编程逆转为多能性干细胞,不受伦理限制,因此其在细胞治疗方面有很大应用价值。ASCs 在分化过程中能够形成有限数量的细胞类型,且易于采集和移植,可来源于患者自身,避免了免疫排斥作用,故成为目前干细胞研究的热点,以间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)为代表的 ASCs 已经开展了许多临床前研究和临床试验,因其低免疫原性、无免疫排斥、多向分化潜能、免疫调节等优点,已作为新的治疗方法应用自身免疫性疾病的治疗。

干细胞中 MSCs 具有免疫调节作用,可抑制 DCs、单核巨噬细胞、T 细胞、B 细胞的活化、增殖及分化、诱导 M1 样巨噬细胞向 M2 样巨噬细胞转变、改变 NK 细胞表型等发挥免疫调节作用,因此可用于自身免疫性疾病的治疗。同时,干细胞还具有组织修复作用,主要体现在直接分化为多种组织细胞,如脂肪细胞、成骨细胞、涎腺上皮细胞和胰岛细胞等^[3],另外可通过旁分泌发挥作用,如分泌成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)^[4]、肝细胞生长因子、血管内皮细胞生长因子、基质细胞衍生因子-1、角质细胞生长因子和胰岛素样生长因子-1 等以及细胞外基质蛋白促进增殖和组织损伤修复^[5]。此外,干细胞在静息或应激状态下可释放细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs),根据大小不同可分为外泌体(exosomes, Exos)、微粒(microparticles, MPs)和凋亡小体(apoptotic bodies),EVs 内容物包括 DNA、mRNA 和 miRNA、脂质、蛋白质、细胞因子、趋化因子和生长因子等^[6],可模拟 MSCs 的免疫调节及组织修复作用。近期研究发现,干细胞来源的类器官是具有一定空间和功能的组织类似物,结构和功能上模拟真实器官,在人体受损组织器官修复方面亦有很大的应用潜力。由此可见,干细胞在 SS 的治疗,包括免疫调节及组织修复作用方面均具有广阔的应用前景(见表 1)。

2 干细胞在 SS 中的组织修复作用

2.1 干细胞分化作用

SS 主要累及涎腺,涎腺含有水通道蛋白 5(AQP5)阳性的腺泡细胞、细胞角蛋白 18(CK18)阳性的导管、CK5/14 阳性的基底细胞和 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)阳性的肌上皮细胞^[6],由于病毒感染、免疫炎症等因素导致腺上皮细胞凋亡增加,增殖能力下降,因此基于干细胞的再生疗法有望替换和修复受损的涎腺腺泡细胞或直接再生涎腺组织,目前

已有大量的体外试验证实与涎腺共培养的 BM-MSCs 可向腺泡细胞分化^[7-8],Maria 等^[7]将 BM-MSCs 与人涎腺体外共培养发现,有 20%~40%的 BM-MSCs 表达紧密连接蛋白以及其他上皮标志物如 AQP5,分泌 α -淀粉酶(α -AMY),E-钙黏附素,与人涎腺上皮细胞结构相似,表明 BM-MSCs 可向涎腺上皮细胞表型转变,但该研究培养时间短,上皮细胞的转变可能是暂时的。Park 等^[8]进一步探讨了 MSCs 转分化的具体调控因素,通过 2-DE 蛋白质组学确定与转化相关的 3 个差异蛋白 Ankrd56、Hmg20b 和 Tcf3,或可成为 BM-MSCs 向唾液上皮细胞转分化的潜在调节分子,指导 BM-MSCs 促进涎腺修复。在动物实验^[9]中则发现 NOD 小鼠经 BM-MSCs 干预后,唾液流率(salivary flow rate, SFR)水平显著升高,功能保留率为 75%~100%,AQP5、AQP4、 α -SMA、CK5 阳性表达显著高于对照组,表明 BM-MSCs 上调了腺体修复的关键基因,在保护 NOD 小鼠的涎腺功能方面有效。

有研究表明,SS 患者涎腺干细胞(SGSCs)无法维持体内平衡和唾液产生,Pringle 等^[10]进一步研究了 SGSCs 在 SS 唾液分泌不足中的作用,发现 SS 患者样本中 SGSCs 数量较少、分化能力较差,而且可能正在衰老,分化为腺泡细胞的过程受阻,用于治疗 SS 的抗风湿药物不太可能恢复唾液产生,需补充新鲜的 SGSC 以恢复唾液产生。随后 Jeong 等^[11]将 SGSCs 分离并扩增,移植到辐射受损的大鼠涎腺中发现大鼠唾液流速增加 2 倍,涎腺表现为紧凑腺泡结构,类似于未受损的正常大鼠组织,涎腺照射 1 周后,SGSCs 的组中未观察到凋亡细胞,该研究表明 SGSCs 可以用作受损涎腺的细胞治疗剂,该研究可为 SGSCs 修复 SS 涎腺受损提供借鉴。在泪腺周围也存在干细胞通过其自我增殖能力进行修复,已有研究从成年小鼠 LG 组织中分离扩增出干细胞^[12],但需要大量的 LG 来分选,为了解决这一问题,Xiao 等^[13]将成年小鼠泪腺干细胞(LGSCs)在有表皮生长因子(EGF)、FGF10、Wnt3A 和 Y-27632 的 Matrigel 三维无血清培养条件下培养,发现 LGSCs 可以连续传代并长期扩增,表达干细胞/祖细胞标记物 CK14、CK5、p63,在体外可分化为腺泡或导管样细胞,移植到病变 LG 内可减轻干眼病症状,为单能干细胞治疗的临床研究提供了理论和技术参考。

然而,细胞分离的侵入性操作、分离细胞的数量有限、细胞扩增能力不足以及细胞的异质性限制了成体细胞在临床治疗中的广泛应用^[14]。近年来,PSCs 及其衍生细胞的免疫调节和组织再生作用受到越来越多的关注,已有报道通过与涎腺细胞共培养、使用涎腺细胞条件培养液和直接涎腺移植等方法诱导 ESCs 和 iPSCs 分化为涎腺细胞。Kawakami 等^[15]将小鼠早期 ESCs 与人涎腺成纤维细胞共培养,发现早期 ESCs 表达淀粉酶等涎腺相关标志物,具有与涎腺细胞相似的特征,将共培养获得的涎腺细胞移植到正常小鼠颌下腺后,移植组小鼠颌下腺较未移植组明显增大,组织学检查未见明显异常,提示可形成功能性涎腺组织。Meng 等^[16]在腮腺细胞条件培养液中处理 iPSCs,发现涎腺腺泡样和导管样结构的形成以及淀粉酶的表达。Zhang 等^[17]首次通过模拟视黄

表 1 干细胞组织修复作用在干燥综合征中的应用

研究分类	作用机制	干细胞种类	结果	参考文献
基础研究	分化作用	BM-MSCs	体外共培养发现有 20%~40% 的 BM-MSCs 表达紧密连接蛋白以及其他上皮标志物如 AQP5, 分泌 α -AMY, E-钙黏附素, 与人涎腺上皮细胞结构相似	[7]
		BM-MSCs	提高了 NOD 小鼠 SFR、功能保留率, 增加了 AQP5、AQP4、 α -SMA、CK5 阳性表达	[9]
		SGSCs	增加大鼠唾液流速增, 修复了涎腺, 表现为紧凑腺泡结构, 类似于未受损的正常大鼠组织	[11]
		LGSCs	LGSCs 体外培养可以连续传代并长期扩增, 表达 CK14、CK5、p63, 分化为腺泡或导管样细胞, 减轻干眼病症状	[13]
		iPSCs	体外培养发现涎腺腺泡样和导管样结构的形成以及淀粉酶的表达	[16]
		iPSCs	iPSCs 直接分化为 SGEPs, 表达 SOX9、CK5 和 CK19, 表达恢复受损涎腺功能的 CD24 和 α -SMA 阳性细胞	[17]
	旁分泌作用	AD-MSCs	分泌 BMP6、TGF- β_1 , 抑制氧化应激介导的细胞凋亡, 促进 C57BL/6 小鼠涎腺修复	[18]
		DPSC-Exos	促进 NOD/lj 小鼠唾液率, 增加了 AQP5、CPER 表达	[19]
		BM-MSCs、BM-MSCs-Exos	促进了 NOD 小鼠 EGF、FGF2 分泌, 修复涎腺	[9]
		SG-MSCs-EVs	SG-MSCs-EVs 在组织修复、黏蛋白等方面较 AD-MSCs 显著改善, 促进涎腺功能恢复	[20]
	类器官	ESCs	产生腺泡样细胞、导管样细胞和肌上皮样细胞组成的涎腺器官样细胞, 重建了腮腺缺陷小鼠涎腺功能所需的传入和传出神经通路	[22]
		iPSCs	产生与人类胚胎涎腺相似的涎腺器官, 移植入腮腺缺陷小鼠后在腺泡细胞附近检测到 CD31+ 内皮细胞和 TUBB3+ 神经纤维	[23]
		hSMGepi/PCs	形成了涎腺组织, 形态和表型与人类涎腺相似	[24]
临床研究		UC-MSCs	显著缓解了 SS 口干、眼干症状, 降低了 SSDAI 和 VAS, 对受累器官均得到改善且安全	[25]
		AD-MSCs	明显缓解了患者口干、眼干症状, 改善了涎腺和泪腺分泌功能, SSDAI 评分及 ESSPRI 评分, 降低了 IgG、IgM、C3、C4、ESR	[26]
		AD-MSCs	显著改善了 OSDI 评分、泪膜破裂时间、泪液渗透压和 Schirmer 试验评分	[27]
		MSCs	不良事件大多与原发病及原发病并发症相关, 表明 MSCs 输注是 SS 患者的一种相对安全治疗方法	[28]

注: BM-MSCs: 骨髓间充质干细胞; SGSCs: 涎腺干细胞; LGSCs: 泪腺干细胞; iPSCs: 诱导多能干细胞; AD-MSCs: 脂肪间充质干细胞; DPSC-Exos: 牙髓干细胞来源外泌体; BM-MSCs-Exos: 骨髓间充质干细胞来源外泌体; SG-MSCs-EVs: 涎腺间充质干细胞来源的细胞外囊泡; ESCs: 胚胎干细胞; hSMGepi/PCs: 人颌下腺/祖细胞; UC-MSCs: 脐带间充质干细胞; SFR: 唾液流量; AQP5: 水通道蛋白 5; α -AMY: α -淀粉酶; α -SMA: α -平滑肌肌动蛋白; SGEPs: 涎腺上皮祖细胞; BMP: 骨形态发生蛋白; TGF- β_1 : 转化生长因子 β_1 ; EGF: 表皮生长因子; FGF2: 成纤维细胞生长因子 2; TUBB3: 微管蛋白 β_3 ; SSDAI: SS 疾病活动指数; ESSPRI: SS 患者报告指数; ESR: 红细胞沉降率; OSDI: 眼表疾病指数

酸和 Wnt 信号将 iPSCs 直接分化为涎腺上皮祖细胞 (SGEPs), 发现 iPSC-SGEPs 表达 SRY-box 转录因子 9 (SOX9)、CK5 和 CK19 等涎腺发育重要祖细胞标志物以及可以恢复受损涎腺功能的 CD24 和 α -SMA 阳性细胞, 且 RNA 测序显示 iPSC-SGEPs 类似于人类胎儿颌下腺的转录谱, 为生成功能性 iPSC 衍生的涎腺腺泡细胞和三维类器官奠定了基础, 提示多能干细胞有望成为治疗 SG 的潜在重要来源, 但由于其多分化特性, 需要密切监测细胞分化和特定谱系发育的控制, 且目前尚未有 PSCs 治疗 SG 的临床研究报道。

2.2 干细胞旁分泌作用

近期研究发现, 干细胞通过其旁分泌作用修复受损组织, Kang 等^[18]发现将脂肪来源的 MSCs (AD-MSCs) 植入 C57BL/6 小鼠颌下腺中后除了有再生的唾液导管, CK18 基因高表达外, RNA 测序发现 AD-MSCs 可通过旁分泌途径释

放骨形态发生蛋白 6 (BMP6)、转化生长因子 β_1 (TGF β_1) 等抑制氧化应激介导的细胞凋亡, 并可激活 Wnt 下游启动子活性, 诱导抗氧化作用, 促进腺泡细胞进入修复周期从而起组织修复作用, 表明 AD-MSCs 可通过旁分泌作用抑制腺泡细胞凋亡。Hu 等^[19]研究了牙髓干细胞来源的外泌体 (DPSC-Exos) 对 SS 涎腺的作用, 用 IFN- γ 处理涎腺上皮细胞 (SGEC) 体外模拟 SS, 发现 DPSC-Exos+INF- γ 组 SGEC 存活率、AQP5 的表达量更高, 将 DPSC-Exos 经尾静脉注入 NOD/ITJ 雌性小鼠发现促进了小鼠唾液率, 甚至较羟氯喹治疗组 (阳性对照组) 对唾液率的影响更明显, AQP5、环磷酸腺苷效应元件结合蛋白 (CPER) 表达量也是增加的, 且该研究发现 DPSC-Exos 可能是通过 GPER 介导的 cAMP/PKA/CREB 途径使 SS 涎腺上皮细胞功能恢复活力, 为 SS 治疗提供了新思路。

据报道来自 BM-MSCs、AD-MSCs 和 Wharton 的凝胶 MSCs(WJ-MSCs)的具有治疗各种免疫疾病的潜力。EGF 是涎腺导管细胞分泌的生长因子,参与涎腺的生长、再生和维持,同时抑制涎腺上皮细胞凋亡;FGF-2 可促进涎腺的再上皮化。Ghada 等^[9]将 BM-MSCs 及 BM-MSCs-Exos 经尾静脉注射入 NOD 小鼠体内,发现 2 组均促进更多 EGF 分泌,且 FGF2 表达水平为对照组的 2.5 倍,而 TNF- α 、TGF- β_1 、MMP2、胱天蛋白酶 3 (CASP3) 和 IL-1 β 表达下调,表明 MSCs 可通过旁分泌作用促进血清 EGF 及 FGF2 表达水平,有效修复涎腺。另外涎腺间充质干细胞(SG-MSCs)是生长于涎腺的组织干细胞,具有较强的免疫调节作用和较高的再生潜能。Lim 等^[20]发现 SG-MSCs 比 WJ-MSCs 或 AD-MSCs 的增殖能力强,将 SG-MSCs 和 WJ-MSCs 来源 EV 分别经导管后注入涎腺导管结扎模型 C57BL/6 小鼠,发现 SG-MSCs-EVs 在组织修复、黏蛋白等方面较 WJ-MSCs、AD-MSCs 显著改善,表明可促进 SG 功能恢复,但本研究涎腺导管结扎模型有可逆性可能,仍需进一步验证。

2.3 干细胞与类器官

类器官是指利用体细胞、成体干细胞或多能干细胞进行体外三维培养而形成的具有一定空间结构的组织类似物,虽然它不是真正意义上的人体器官,但在结构和功能上模拟真实器官,研究数据更能代表人体内细胞真实的生理反应过程并且在长期扩增的同时保持遗传和表型稳定^[21]。类器官培养技术日益发展,给再生医学研究和疾病治疗带来了新思路,有望为干燥综合征的研究提供可能。

涎腺类器官为了产生唾液并将其输送到口腔,应该具有腺泡状结构(产生唾液)、管状结构(传送唾液)、肌上皮细胞(协助唾液分泌)和相应的唾液分泌神经调节系统。Tanaka 等^[22]首次将几个小分子(BMP4、SB-431542、LDN-193189 和 FGF2)首先在体外诱导小鼠 ESCs 分化为口腔外胚层,然后过表达 Sox9 和 Foxc1,激活 FGF7 和 FGF10,产生由 AQP5 阳性腺泡样细胞、CK18 阳性导管样细胞和 α -SMA 阳性肌上皮样细胞组成的涎腺器官样细胞,将胶原蛋白包裹的涎腺类器官原位移植到腮腺缺陷的小鼠体内后,小鼠 ESCs 来源的涎腺类器官与周围组织连接并成熟,且在味觉刺激后,涎腺类器官移植小鼠的唾液产量显著增加,这表明原位移植的涎腺类器官重建了调节涎腺功能所需的传入和传出神经通路。Tanaka 等^[23]的另一项研究在改变部分培养条件后,成功地诱导人 iPSCs 产生与人类胚胎涎腺相似的涎腺器官,将形成的类器官与胚胎小鼠涎腺间充质组织共移植到腮腺缺陷小鼠体内后,观察到涎腺类器官的进一步发育和成熟,并在腺泡细胞附近检测到 CD31+内皮细胞和 TUBB3+神经纤维。

另外除 ESCs、iPSCs 外,基于单能干细胞的类器官目前也有报道。Sui 等^[24]将人颌下腺干/祖细胞(hSMGepiS/PCs)进行三维培养生成类器官,在体外由 FGF10 诱导,在第 14 天,FGF10 诱导芽和规则导管样结构的形成,其中包含位置特异性 K19 阳性细胞和 α SMA 阳性细胞。腺泡和肌上皮标

记物的表达增加,表明 FGF10 有助于从 hSMGepiS/PCs 分化为腺泡和肌上皮细胞;随后将 FGF10 处理的 hSMGepiS/PCs 与小鼠颌下腺间充质重建,随后被移植到裸鼠的肾包膜中发现,接近生理的涎腺组织形成,其形态和表型与人类涎腺相似,具有强大的分泌功能,该研究表明 FGF10 在体外促进了 hSMGepiS/PCs 衍生的涎腺类器官的发育,分化为具有成熟特征的涎腺组织,为涎腺疾病的再生治疗提供了基础。目前尚无涎腺类器官用于治疗 SG 疾病模型报道,但基于该领域研究的快速进展,有望取代功能低下的涎腺而发挥治疗作用。

2.4 临床研究

目前干细胞用于治疗 SS 的相关临床研究较少,但均显示出较好的临床疗效。Xu 等^[25]对 24 例 SS 患者(11 例涎腺受损,13 例存在多器官受累)静脉注射脐带间充质干细胞(UC-MSCs),发现 UC-MSCs 移植显著缓解了 SS 口干、眼干症状,降低了 SS 疾病活动指数(SSDAI)和 VAS,且安全,对其器官受累如血液系统、SS 相关免疫性肝炎均得到改善,证明 UC-MSCs 是一种可靠的 MSCs 细胞来源,其输注是 SS 的一种新治疗方法。除静脉注射外,Li 等^[26]评估了 64 例腺体局部注射 AD-MSCs 的 SS 患者,在 6 个月随访期内,SS 患者口干、眼干症状明显缓解,涎腺和泪腺分泌功能、SSDAI 评分及 SS 患者报告指数(ESSPRI)评分明显改善,免疫球蛋白(Ig)G、IgM、C3、C4、ESR 均明显降低,安全性方面除了 2 例患者皮肤瘙痒感持续不超过 2 h 外,无其他不良事件,分析其原因可能与干细胞扩增和培养的方法有关,该研究使用人血小板裂解物作为培养基,这可能具有减少动物源性因子免疫反应的优势。近期 Michael 等^[27]对 54 例继发于 SS 的重度干眼症患者局部泪腺注射 AD-MSCs 研究,12 个月的随访中显示 AD-MSCs 组眼表疾病指数(OSDI)评分、泪膜破裂时间、泪液渗透压和 Schirmer 试验评分显著改善,患者主观和客观体征和症状均显著改善,提示 AD-MSCs 局部注射入腺体对 SS 患者疗效显著。在其安全性问题上,Liang 等^[28]研究了 72 例 SS 患者接受 MSCs 移植治疗后的不良事件,9 例患者出现超急性不良事件(包括发热、头痛、心悸等症状),随访期间 1 例发生恶性肿瘤,8 例发生死亡,死亡病例多发生于 MSCs 治疗后的前 3 年内,大多与原发病及原发病并发症相关,表明 MSCs 输注是 SS 患者的一种相对安全治疗方法,不良事件发生率均可接受,但该研究并未明确报道 SS 患者治疗后感染率以及 MSCs 具体种类。

综上所述,目前对于干细胞治疗 SS 患者的临床研究均显示较好的疗效,但细胞来源、给药方式、细胞培养方法、移植后在体内能否发挥长期稳定功能、细胞浓度及治疗持续时间等不同对其治疗效果、不良反应均有影响,如 Lamo-Espinosa 等^[29]报告设定了不同的细胞剂量组,结果显示高剂量组 MSCs 并没有产生更好的细胞增殖效果,因此,以上均为在未来临床试验中需要关注和解决的问题。

干细胞具有自我更新能力、多向分化潜能、免疫调节能力、旁分泌因子作用决定了其在组织修复与再生中的广泛

应用与无限潜力,促使其显示出巨大的应用前景。目前大多数临床研究仍处于早期阶段,在研究中也存在一些问题,在细胞培养方面,长时间的体外培养,可能会导致细胞出现基因变异或染色体异常,同时应使用化学成分明确的无血清培养基,避免使用动物血清产生相关免疫反应。其次,在干细胞规模化生产方面,由于 MSCs 具有异质性,成本较高,阻碍了细胞制备工艺的标准化进程,因此评估产品安全性和有效性仍具有挑战性。此外,对于临床应用,必须保证 MSCs 治疗的安全性,循环系统输注(动脉或静脉输注) MSCs 相对安全,但也存在诱发肿瘤、炎症反应和纤维化的风险,同时,由于 MSCs 可抑制免疫系统,并促进新血管的形成,这可能会造成肿瘤的生长及转移,且在修复过程中,纤维化反应也可能发生,因为 MSCs 也可分化为成纤维细胞。

与 MSCs 相比,其来源的 Exos 具有更强的靶向性,体积更小,可穿过血脑屏障,更好地发挥作用,但在临床应用中存在诸多挑战,首先由于 Exos 的循环半衰期较短,因此向靶部位提供治疗剂量的 Exos 一直是一个挑战。其次不同的保存条件也会影响外泌体的活性。在-80℃反复冻融后,外来体部分聚集或融合,减少了外来体和活性物质的总数^[30]。Exos 之间存在异质性,调控 MSC 产生 Exos 的过程并对其进行修饰以提高 Exos 在疾病应用中的一致性也是至关重要的。近期,有较多的研究集中于将 MSCs 或 MSCs-exos 通过各种技术进行修饰,例如基因工程、表面修饰和组织工程,以增强其靶向归巢和治疗效率,用于治疗自身免疫性疾病,在抗炎和修复方面,与非工程化 MSCs 相比具有更大的优势,但工程化技术在 SS 中的研究较少。综上所述,虽然目前存在诸多挑战,但以干细胞为基础的组织工程依然代表了未来再生医学治疗领域的发展方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Nocturne G, Pontarini E, Bombardier M, et al. Lymphomas complicating primary Sjögren's syndrome: from autoimmunity to lymphoma [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(8): 3513-3521. DOI:10.1093/rheumatology/kez052.
- [2] Skarlis C, Marketos N, Mavragani CP. Biologics in Sjögren's syndrome [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 31(9):104389. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104389
- [3] Lin CY, Chang FH, Chen CY, et al. Cell therapy for salivary gland regeneration [J]. *J Dental Res*, 2011, 90(3):341-346. DOI:10.1177/0022034510386374.
- [4] Liu H, Li R, Liu T, et al. Immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells and mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in rheumatoid arthritis[J]. *Front Immunol*, 2020, 11(8):1912. DOI:10.3389/fimmu.2020.01912.
- [5] Borger V, Bremer M, Ferrer-Tur R, et al. Mesenchymal stem/stromal cell-derived extracellular vesicles and their potential as novel immunomodulatory therapeutic agents [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7):1450. DOI:10.3390/ijms18071450.
- [6] Yasuhara R, Kang S, Irlé T, et al. Role of Snai2 and Notch signaling in salivary gland myoepithelial cell fate [J]. *Lab Invest*, 2022, 102(11): 1245-1256. DOI:10.1038/s41374-022-00814-7.
- [7] Maria OM, Tran SD. Human mesenchymal stem cells cultured with salivary gland biopsies adopt an epithelial phenotype [J]. *Stem Cells Dev*, 2011, 20(6): 959-967. DOI:10.1089/scd.2010.0214.
- [8] Park YJ, Koh J, Gauna AE, et al. Identification of regulatory factors for mesenchymal stem cell-derived salivary epithelial cells in a co-culture system [J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e112158. DOI: 10.1371/journal.pone.0112158
- [9] Abughanam G, Elkashty OA, Liu Y, et al. Mesenchymal stem cells extract (MSCsE)-based therapy alleviates xerostomia and keratoconjunctivitis sicca in Sjögren's syndrome-like disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19):4750. DOI: 10.3390/ijms20194750.
- [10] Pringle S, Wang X, Verstappen G, et al. Salivary gland stem cells age prematurely in primary Sjögren's syndrome [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(1): 133-142. DOI: 10.1002/art.40659.
- [11] Jeong J, Baek H, Kim Y J, et al. Human salivary gland stem cells ameliorate hyposalivation of radiation-damaged rat salivary glands [J]. *Exp Mol Med*, 2013, 45(11): e58. DOI: 10.1038/emmm.2013.121.
- [12] Gromova A, Voronov DA, Yoshida M, et al. Lacrimal gland repair using progenitor cells [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(1): 88-98. DOI: 10.5966/sctm.2016-0191.
- [13] Xiao S, Zhang Y. Establishment of long-term serum-free culture for lacrimal gland stem cells aiming at lacrimal gland repair [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 20. DOI: 10.1186/s13287-019-1541-1.
- [14] Zhou T, Yuan Z, Weng J, et al. Challenges and advances in clinical applications of mesenchymal stromal cells [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 24. DOI: 10.1186/s13045-021-01037-x.
- [15] Kawakami M, Ishikawa H, Tachibana T, et al. Functional transplantation of salivary gland cells differentiated from mouse early ES cells *in vitro* [J]. *Hum Cell*, 2013, 26(2): 80-90. DOI:10.1007/s13577-013-0061-z.
- [16] Meng C, Huang S, Cheng T, et al. Induction of salivary gland-like tissue by induced pluripotent stem cells *in vitro* [J]. *Tissue Eng Regen Med*, 2022, 19(2): 389-401. DOI:10.1007/s13770-021-00402-8.
- [17] Zhang S, Sui Y, Zhang Y, et al. Derivation of human salivary epithelial progenitors from pluripotent stem cells via activation of RA and wnt signaling [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2023, 19(2): 430-442. DOI:10.1007/s12015-022-10431-y.
- [18] Kang S, Yasuhara R, Tokumasu R, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells promote salivary duct regeneration via a paracrine effect [J]. *J Oral Biosci*, 2023, 65(1): 104-110. DOI:10.1016/j.job.2023.01.006.
- [19] Hu S, Chen B, Zhou J, et al. Dental pulp stem cell-derived exos-

- omes revitalize salivary gland epithelial cell function in NOD mice via the GPER-mediated cAMP/PKA/CREB signaling pathway [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 361. DOI:10.1186/s12967-023-04198-0.
- [20] Kim D, Lim KM, Cho JM, et al. Ductal delivery of extracellular vesicles promote the recovery from salivary gland inflammation [J]. *J Control Release*, 2023, 40(5): 235-248. DOI:10.1016/j.jconrel.2023.03.055.
- [21] Kaluthantrige A, Don F, Huch M. Organoids, where we Stand and where we go [J]. *Trends Mol Med*, 2021, 27(5):416-418. DOI:10.1016/j.molmed.2021.03.001.
- [22] Tanaka J, Ogawa M, Hojo H, et al. Generation of orthotopically functional salivary gland from embryonic stem cells [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4216. DOI:10.1038/s41467-018-06469-7.
- [23] Tanaka J, Senpuku H, Ogawa M, et al. Human induced pluripotent stem cell-derived salivary gland organoids model SARS-CoV-2 infection and replication [J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(11): 1595-1605. DOI: 10.1038/s41556-022-01007-6.
- [24] Sui Y, Zhang S, Li Y, et al. Generation of functional salivary gland tissue from human submandibular gland stem/progenitor cells [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):127. DOI:10.1186/s13287-020-01628-4.
- [25] Xu J, Wang D, Liu D, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell treatment alleviates experimental and clinical Sjögren's syndrome [J]. *Blood*, 2012, 120(15): 3142-3151. DOI: 10.1182/blood-2011-11-391144.
- [26] Li F, Lu J, Shi X, et al. Effect of adipose tissue-derived stem cells therapy on clinical response in patients with primary Sjögren's syndrome [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 13521. DOI: 10.1038/s41598-023-40802-5.
- [27] Moller-Hansen M, Larsen AC, Wiencke AK, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell therapy for dry eye disease in patients with Sjögren's syndrome: a randomized clinical trial [J]. *Ocul Surf*, 2024, 31(1):1-8. DOI:10.1016/j.jtos.2023.11.007.
- [28] Liang J, Zhang H, Kong W, et al. Safety analysis in patients with autoimmune disease receiving allogeneic mesenchymal stem cells infusion: a long-term retrospective study [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 312. DOI:10.1186/s13287-018-1053-4.
- [29] Summer S, Rossmanith E, Pasztorek M, et al. Mesenchymal stem cells support human vascular endothelial cells to form vascular sprouts in human platelet lysate-based matrices [J]. *PLoS One*, 2022, 17(12): e0278895. DOI:10.1371/journal.pone.0278895
- [30] Wu JY, Li YJ, Hu XB, et al. Preservation of small extracellular vesicles for functional analysis and therapeutic applications: a comparative evaluation of storage conditions [J]. *Drug Deliv*, 2021, 28(1): 162-170. DOI:10.1080/10717544.2020.1869866.
- (收稿日期:2024-09-13)
(本文编辑:张跃)

《中华风湿病学杂志》第五届编辑委员会通讯编委组成名单

本刊编辑部

(以下按姓氏汉语拼音排序)

蔡小燕 曾家顺 陈 盛 陈君敏 陈 真 程永静 崔刘福 段利华 耿 研 郭东更 黄安斌 金京春
孔晓丹 李 芳 李 茹 刘 斌 刘 坚 刘晓敏 梅轶芳 莫汉有 钱 龙 史晓飞 汤建平 王 晨
王庆文 魏 华 吴 锐 许韩师 许 珂 杨 静 张改连 赵福涛 赵久良 赵 令 赵彦萍 赵 义
郑朝晖 周惠琼 周 炜 周 芸