

## • 综述 •

## 强直性脊柱炎的干细胞研究及其治疗应用

冯新哲 徐卫东

**【摘要】** 强直性脊柱炎(AS)是一种主要以中轴关节受累的慢性、系统性、炎症性疾病,其发病原因尚不十分清楚。研究证实,遗传、环境和免疫因素在AS的发病中发挥重要作用。目前,人们针对此疾病的流行病学、发病机制、诊断、治疗等方面都有较为广泛和深入的研究,同时有大量研究成果发表。近年来,干细胞的研究作为科学研究的新方向,给人们研究AS的发病机制和治疗AS提供了新的思路。AS的干细胞研究虽起步较晚,但进展很快。同时,这一领域也存在诸多难题等待攻克。本文综述了AS发病过程中干细胞的功能研究,以及干细胞治疗AS的最新进展。为AS的诊断、治疗和预防提供依据

**【关键词】** 脊柱炎,强直性; 干细胞; 研究; 治疗

**Research and therapeutic applications of stem cells in ankylosing spondylitis** Feng Xinzhe, Xu Weidong. Department of Joint Surgery and Sports Medicine, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Xu Weidong, Email: xuwdshanghai@126.com

**【Abstract】** Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic, systemic, inflammatory disease mainly involving the central axis joint. The etiology of the disease is not yet clear. Studies confirm that genetic, environmental and immune factors play an important role in the pathogenesis of AS. At present, people have had a wide range of in-depth studies on the epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of this disease, with numerous research results published. In recent years, the research of stem cells, as the new direction of scientific research, has provided a new idea for people to study the pathogenesis of AS and treat AS. Although stem cell research in AS started late, it progressed rapidly. At the same time, there are many problems waiting to be overcome in this area. This paper reviewed the functional studies of stem cells in the process of AS and the latest advances in stem cell therapy for AS, which provided evidence for the diagnosis, treatment and prevention of AS.

**【Key words】** Spondylitis, ankylosing; Stem cells; Research; Therapeutics

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种血清阴性脊柱关节病,它以骶髂关节慢性进行性炎症为主要特征。炎症病变常向上蔓延至中轴骨骼、向下累及外周关节,晚期可导致脊柱或髋关节周围软组织纤维性或骨性强直,甚至造成严重畸形和残疾<sup>[1]</sup>。

AS的发病机制目前仍不十分清楚。故针对AS发病机制的研究显得尤其重要,其每一点进步都可能为治疗AS提供新的突破口。HLA-B27作为强直性脊柱炎AS的一个重要

的遗传学标志被发现,在AS的研究中具有里程碑式的意义。特别是近年来全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)在AS中的应用使很多与AS相关的基因被发现,加深了人们对AS发病机制的认识。基于这些发现,目前形成了各种关于AS发病机制的多种假说,诸如:致关节炎抗原肽假说、蛋白错误折叠假说、细胞表面HLA-B27同源二聚体假说等<sup>[2]</sup>。干细胞研究作为当前的一个热点的科研方向,多种疾病被证实与其相关,这也引起了人们对AS干细胞研究的兴趣。已有学者发现,AS发病过程中干细胞的免疫调节和定向分化功能异常。一些临床实验证实,干细胞移植对减轻AS的症状有效<sup>[3]</sup>。

由于AS发病过程中的干细胞的功能以及移植治疗的研究都处于初期阶段,系统性的总结和回顾较少,故作者对国内外在AS的干细胞研究和治疗方面的进展作一综述。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-134X.2017.06.018

作者单位: 200433 上海,第二军医大学附属长海医院关节骨病外科

通信作者: 徐卫东, Email: xuwdshanghai@126.com

## 一、干细胞的来源和分类及其生物学特性

### (一) 干细胞的来源和分类

干细胞是一类具有自我更新和多向分化潜能的细胞,它存在于人体或动物个体发育的各个阶段的组织器官中,是各种分化细胞或特化细胞的初始来源。干细胞是个体发育、组织器官的结构和功能的动态平衡,以及其损伤后的再生修复等生命现象发生的细胞学基础<sup>[4]</sup>。干细胞根据分化潜能,可分为单能、多能和全能干细胞。根据来源分类,可分为胚胎干细胞和成体干细胞。胚胎干细胞存在于早期胚胎组织中,具有多向分化潜能,并且能够分化为胎儿或成体组织中的各种细胞类型。成体干细胞主要分布于成体组织或器官中,可自我复制和分化产生多种前体细胞,根据组织分布不同,可分为造血干细胞、间充质干细胞等。

### (二) 干细胞的生物学特性

干细胞的生物学特性中,最主要的是多能性和全能性。除此之外,还有自我更新和高度增殖的能力。最新的研究还发现成体干细胞中的间充质干细胞具有很强的免疫调节能力。De Miguel等<sup>[5]</sup>证实,间充质干细胞除了因很强的自我更新能力及多向分化潜能而具有促进损伤组织再生修复的作用外,对机体的免疫功能也具有很强的调控作用,主要表现为通过影响免疫细胞的增殖、分化和免疫因子分泌而抑制免疫反应。肿瘤坏死因子 $\alpha$ 诱导蛋白(tumor necrosis factor-inducible gene 6 protein, TSG-6)作为一种具有保护性的炎症调控因子,可以反馈性抑制炎症细胞的迁移、黏附,并降低促炎症因子的分泌,从而起到局限炎症的作用<sup>[6]</sup>。Wisniewski等<sup>[7]</sup>发现,炎症环境能够刺激间充质干细胞分泌大量 TSG-6以抑制炎症细胞促炎因子的表达,从而削弱其引起的促炎级联反应。由此可见,间充质干细胞在调节免疫反应、促进微环境的稳态方面有着独特的优势。这也为强直性脊柱炎等自身免疫性疾病的干细胞治疗提供了理论依据。

## 二、干细胞在 AS 发病中的作用

### (一) AS 病人干细胞成骨分化能力增强

有学者发现,相比正常人,AS 患者间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)成骨分化相关的长链非编码 RNA 和 mRNA 存在表达差异性<sup>[8]</sup>,提示 AS 患者 MSCs 存在成骨分化能力异常。随着研究的深入,人们注意到 AS 病人干细胞在成骨行为中扮演着重要角色,表现为各种原因所致的成骨分化能力增强。

多项干细胞体外培养实验表明,在外部致病因素刺激下,AS 病人的干细胞较正常人往往表现出成骨分化能力增强。有研究发现 MSCs 通过影响骨矿化组织非特异性碱性磷酸酶(non-specific alkaline phosphatase, TNAP)的活性调节骨矿化<sup>[9]</sup>。TNAP 是由碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)编码的酶基因,已被报道在骨化中起作用<sup>[10]</sup>。Ding 等<sup>[11]</sup>通过研究肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和白细胞介素 1B(Interleukin 1 Beta, IL-1B)对人骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)的成骨分化的影响,来探索类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)和脊柱关节炎(spondyloarthritis, SpA)中骨代谢异常的

原因。有趣的是,实验证实 TNF- $\alpha$  和 IL-1B 抑制胶原表达并刺激 TNAP 活性。这些细胞因子对胶原蛋白表达和 TNAP 活性的差异作用可能有助于解释为什么在 RA 中,炎症与骨侵蚀有关,而在 SpA 中会导致新骨形成。Osta 等<sup>[12]</sup>最先证明两种促炎细胞因子白细胞介素 17A(interleukin 17A, IL-17A)和 TNF- $\alpha$  能相互作用诱导人类 MSCs 成骨分化。通过复杂的相互作用,IL-17A 可以增强 TNF- $\alpha$  的影响,表现为 TNF- $\alpha$  的诱导进一步增强了 IL-17A 的协同作用。另一项研究进一步阐明了 TNF- $\alpha$  在 AS 病人 BMSCs 成骨分化中的作用机制。Briolay 等<sup>[13]</sup>发现, TNF- $\alpha$  刺激 BMSCs 来源的成骨细胞 Wnt 家族成员 5A(Wnt5a)的表达,而 Wnt5a 抑制剂能够显著减少成骨分化水平。因此研究人员推测, Wnt5a 或许可成为抑制 AS 新骨形成的作用靶点。同样, Yang 等<sup>[14]</sup>证明了 AS 和正常受试者 PADI4 的表达不同。TNF- $\alpha$  以剂量和时间依赖的方式增加人 BMSCs 中 IV 型肽酰基精氨酸脱亚胺酶(peptidylarginine deiminase 4, PADI4)的蛋白表达。研究表明, PADI4 在由 TNF- $\alpha$  诱导的 BMSCs 增殖和分化中起作用。

为探究影响 AS 病人 BMSCs 成骨分化的因素, Xie 等<sup>[15]</sup>招募了 19 名 AS 患者和 21 名对照受试者,并收集了两组人群的 BMSCs 和外周血单核细胞(peripheral blood nuclear cells, PBMCs)。实验结果显示,由于 BMSCs 分泌更多的骨形态发生蛋白 2(bone morphogenetic protein 2, BMP2)、较少的人头蛋白(noggin, NOG)导致 AS 患者的 BMSCs 比正常供体的 BMSCs 具有更强的成骨分化能力。作者推测,这种状态可能有助于 AS 中潜在的病理性成骨。最近有实验表明, BMSCs 能够合成分泌多种物质,其中包括单核细胞化学引诱物蛋白-1(macrophage chemoattractant protein-1, MCP-1),也称为趋化因子(C-C 基序)配体-2(CCL)。MCP-1 具有趋化单核细胞和嗜碱性粒细胞的能力<sup>[3]</sup>。Xie 等<sup>[15]</sup>还观察到,在 MSCs 的成骨分化过程中, AS 患者比正常受试者的 MSCs 分泌更多的 MCP-1。单核细胞迁移增加, M1 型巨噬细胞超极化, AS 患者来源的 MSCs 分泌更多 MCP-1。和对照组相比,细胞的异常成骨亢进、TNF- $\alpha$  分泌增加。而 ERK1/2 抑制剂和 MSC 中 MCP-1 的下调消除了观察到的现象。他们确定细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)1/2 通路过度活化与之相关。作者推测 MCP-1 触发了 MSC 异常成骨分化过程中的单核细胞功能障碍,提出了 AS 中病理性成骨导致炎症的假说。

除内分泌因素外, BMSCs 膜表面某些特异性受体可能成为外部因素促进其成骨分化的“桥梁”。Toll 样受体(toll-like receptors, TLR)是一种单个的跨膜非催化性蛋白质,可以识别来源于微生物的具有保守结构的模式识别受体,激发炎症并辅助适应性免疫应答。人 BMSCs 能表达不同的 TLR,导致不同的免疫调节作用,并且影响 BMSCs 的分化<sup>[16]</sup>。已有研究证实, TLR3 能识别某些病毒携带的双链 RNA(double strand ribonucleic acid, dsRNA),激活基质细胞和 BMSCs,缓解炎症,促进人脂肪基质细胞的成骨分化,与 HLA-B27 相关性疾病的软骨下骨形成和脊柱硬化有关<sup>[17]</sup>。

综上所述,针对 AS 干细胞成骨分化功能失常是内因还

是外因的问题,有越来越多的证据表明,BMSCs的内在成骨分化潜能可能不是真正的“凶手”,而存在于内环境中,支持BMSCs作用的各类细胞及细胞因子功能的异常可能在BMSCs异位骨化过程中起着某种关键的作用<sup>[18]</sup>。并且,AS患者BMSCs的异常成骨分化并不是单独存在的,往往伴随炎症状态、免疫功能失调等生物学行为。

### 三、干细胞免疫调节功能失常促进机体形成炎症微环境

研究发现,与健康捐献者BMSCs相比,虽然从AS患者获得的BMSCs显示出正常的增殖能力、细胞活力、表面标记和多重分化的特征,但其免疫调节能力显著降低<sup>[19]</sup>。干细胞免疫调节功能失常往往促进机体炎症微环境的形成,表现为抑制炎症能力减弱和促进炎症的能力增强。

#### (一)AS病人干细胞促炎能力增强

特定环境干预下,AS病人BMSCs可表现为促炎能力增强。李玉溪等<sup>[20]</sup>认为由于AS长期处于炎症环境中,MSCs的相关免疫调节功能很可能发生了变化。于是他们选择了TNF- $\alpha$ 和 $\gamma$ -干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )共同刺激来模拟炎性环境,并试图通过全基因组表达谱芯片的分析方法找出AS-MSC中的相关基因和潜在信号通路。研究发现,AS-MSC中得分最高的两条信号通路分别是丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路和TLR信号通路,表示炎性模拟环境下AS-MSC中MAPK信号通路和TLR信号通路活跃。提示其促进炎症的能力增强。Xie等<sup>[15]</sup>发现,AS病人MSC成骨分化能力增强。相比对照组,在其病理性成骨过程中,分泌更多MCP-1,以致单核细胞功能障碍,使其分泌更多TNF- $\alpha$ 等炎症因子,加重了AS病人体内的炎症环境。可见,AS病人MSCs功能异常是炎症微环境形成的重要因素之一。Li等<sup>[21]</sup>发现,由于TRAF4的表达升高,经脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的AS患者MSCs中的自噬功能弱于正常人MSCs,推测其可能与Beclin-1磷酸化改变有关。有研究已经证明,细胞自噬功能失调有助于许多自身免疫性疾病的发生发展,也会加重AS病人的肠道炎症<sup>[22]</sup>。故在感染条件下,AS患者MSCs自噬水平失调可加重自身炎症反应。不仅如此,MSCs衍生的脂肪细胞也可能在SpA的发病机制中起作用。在自身免疫性疾病中,脂肪组织作为炎症因子的来源不是罕见的现象<sup>[23]</sup>,其分泌抵抗素水平常升高。抵抗素主要见于人体脂肪组织,可增加白细胞介素12(interleukin-12, IL-12)和TNF- $\alpha$ 等促炎因子分泌增多<sup>[24]</sup>。在AS中,抵抗素已经被认为与炎性标志物相关,也被证明是预测脊柱病变影像学进展和骨赘形成的重要指标<sup>[25]</sup>。

#### (二)AS病人干细胞抑炎能力下降

AS患者BMSCs还表现为抑制炎症的能力下降。有学者通过对BMSCs和巨噬细胞共培养之后发现:AS患者的BMSCs抑制巨噬细胞活化的功能减弱,可能致使AS患者体内TNF- $\alpha$ 升高,从而最终导致AS的发病<sup>[26]</sup>。任明亮等<sup>[27]</sup>研究发现,AS患者的外周血中辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)/调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)失衡,并且AS患者的BMSCs可体外诱导处于平衡状态下的外周血

Th17/Treg失衡。Th17细胞与Treg细胞是一对功能上相互拮抗的免疫细胞,前者的主要效应细胞因子是IL-17,而白细胞介素23(interleukin-23, IL-23)能促进Th17细胞分泌IL-17<sup>[28]</sup>。所以,IL-23-Th17/Treg-IL-17在功能上组成了一个轴,共同参与机体的免疫平衡调节。可见,AS病人MSCs对辅助性T细胞免疫调控异常,干扰了正常适应性免疫应答,加重了炎症微环境,也因此影响骨质重塑。Wu等<sup>[19]</sup>通过共培养实验对51例AS患者BMSCs进行了研究。虽然从AS患者获得的BMSCs显示出正常的增殖能力,细胞活力,表面标记和多重分化特征,但其免疫调节能力显著低于健康捐献者。此外,AS患者PBMCs中,Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞的比例有所减少,同时伴随CCR4<sup>+</sup>CCR6<sup>+</sup>Th17细胞增加。动物实验显示,Th17细胞表现为促炎,而Treg细胞表现为抗炎。由此得出结论,BMSCs免疫调节能力减弱造成AS炎症加重,其诱导了CCR4<sup>+</sup>CCR6<sup>+</sup>Th17/Treg细胞在外周血不平衡。

由此可见,MSCs免疫调节和分化功能异常与AS的炎症和骨化相关,为AS中的炎症和骨化搭建了桥梁。相信AS中MSCs功能失调相关机制的研究能够有助于人们进一步加深对AS炎症和骨化关系的认识,也为抑制炎症和骨化打开“突破口”。

### 四、干细胞治疗AS的进展及其风险

#### (一)干细胞移植对缓解AS病人症状有效

动物实验证实,干细胞移植MSCs能够抑制诱导分化成Th1和Th17细胞的CD4<sup>+</sup>T细胞的增殖、激活和分化,伴随着功能诱导的CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg的百分比的增加细胞和IL-4分泌增加。该研究进一步证明了MSCs在注射小鼠后,观察到Th17细胞受抑制和CD4<sup>+</sup>-CD25<sup>+</sup>-Foxp3<sup>+</sup>-Treg细胞百分比的增加<sup>[29]</sup>。可见干细胞移植能够增强免疫调节能力。目前,干细胞移植研究主要针对RA、系统性红斑狼疮、多发性硬化等常见的自身免疫病。AS的干细胞移植研究报道较少。

国外较早报道了关于AS的干细胞移植的疗效。此处值得一提的是,虽然AS症状常表现严重,但通常不危及生命。因此,干细胞移植很少用于这些患者。对于那些接受过干细胞移植作为AS的治疗的患者,其中的大多数往往伴随血液系统疾病。2012年国际上报道了第1例自体造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)治疗AS的案例<sup>[30]</sup>。1名HLA-B27阳性男性AS患者在46岁时接受了高剂量化疗和自体HSCT,患者在整个两年的随访期内实现了临床缓解。另一例报告中,1名39岁同时患有活动性AS和急性髓性白血病(acute myelogenous leukemia, AML)的男性被给予移植前全身照射和环磷酰胺化疗,然后进行同种异体外周血SCT。他经历了临床缓解和放射学症状部分好转,并在移植后3年末服用任何药物且无疾病症状<sup>[31]</sup>。

近年来,国内研究人员也开始在人体干细胞移植治疗AS方面做了一些尝试。王亚莉等<sup>[32]</sup>采用人脐带间充质干细胞移植治疗10例强直性脊柱炎并随访1年的疗效。干细胞移植治疗后3个月、6个月、12个月患者的Bath强直性脊柱炎病情活动指数(Bath ankylosing spondylitis disease activity

index, BASDAI)、夜间疼痛评分(VAS)和 Bath 强直性脊柱炎功能指数(Bath ankylosing spondylitis functional index, BASFI)均明显好于治疗前;干细胞移植治疗后3个月、6个月、12个月患者的血沉较移植前有明显下降;免疫球蛋白G在干细胞移植治疗后3个月、6个月较移植前有明显下降。宋庆林等<sup>[33]</sup>对36例接受过MSCs移植的AS患者进行了回顾性研究,经过4~11个月的随访后发现,所有患者的晨僵时间、关节疼痛、关节肿胀、血沉指数和C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)指标均有改善。患者进行复查时,对患者进行血常规及肝肾功能检查,与传统治疗相比,差异具有统计学意义。Wang等<sup>[34]</sup>研究了针对非甾体抗炎药物治疗失败的AS患者静脉滴注同种异体MSC的效果和安全性,进行了为期20周的临床试验。在研究中,31例AS患者在第0、7、17?和21天接受了四次MSC的静脉滴注。据报道,试验第4周末,依据AS疗效评估标准进行评估,有效应答者达到77.4%,反应时间约7.1周。CRP在第四周降低并于20周升高。通过MRI检测平均总炎症程度降低,未观察到不良反应。研究结论认为,MSC的静脉滴注是安全、可行的,有希望用于AS的治疗。

## (二)干细胞移植治疗AS存在并发症风险

近年来,干细胞移植治疗AS虽然获得了不少令人欣喜的疗效,但是也发生了一些较为严重的并发症事件。

其中,虽然少有报道HSCT治疗AS的并发症事件,但是我们不妨从HSCT治疗各种自身免疫病、血液系统疾病中吸取经验。有证据显示,HSCT治疗后可能继发二次自身免疫病,包括关节炎、系统性红斑狼疮、血管炎、硬皮病等<sup>[35]</sup>。2000年的一例病例报告描述了3位HLA-B27阳性患者自体SCT后首次出现SpA症状。3名患者中有两人X线显示患有骶髂关节炎。所有3例患者均有肌腱端炎的病变。SpA症状在SCT后的4到15.5年之间出现<sup>[36]</sup>。2010年,另一例病例报告描述了同种异体SCT后26岁男性患者未分化SpA的发展。患者在10岁被诊断患有急性B淋巴细胞白血病,并从他父亲那里获得了同种异体SCT。患者SCT后10年出现了SpA征象<sup>[37]</sup>。诸多HSCT并发症事件促使研究人员把目光转向了MSC移植治疗的研究。MSC特有的免疫调节功能使其成为颇有价值的治疗工具。尽管如此,MSC已被报道涉及白血病发生和支持各种类型的癌症中的肿瘤生长<sup>[38]</sup>。所以,进一步认识和解决干细胞移植治疗中并发症发生和疗效时间短的问题,成为干细胞治疗方法能否普及的关键所在。并且如何优化干细胞材料选择、取材方法和治疗时机也是值得我们关注的地方。

## 五、总结和展望

AS的干细胞研究虽起步较晚,却成果颇丰。干细胞的功能失常贯穿了AS发生发展的整个过程,其以独特的生物学特性为治疗自身免疫性疾病带来了希望。目前,干细胞参与AS发病的具体机制仍不十分清楚,其与AS中最有代表性的炎症和骨化的发生究竟有何种关联也不得而知,而解决这些难题显得很有必要。虽然干细胞移植治疗AS已经取得了一些令人欣喜的疗效,但是目前依然缺乏大样本、长期的流

行病学研究,对其并发症的发生机制尚不清楚。干细胞治疗的最佳用法、用量、取材方法和材料选择等还需通过进一步临床实践去验证。治疗后症状缓解具有时效性的现象也是一个亟待解决的难题。相信在不久的将来,这些问题的解决一定能够大大推动人们对AS发病机制和治疗的认知,也为最终攻克这一疾病提供宝贵的经验。

## 参 考 文 献

- [1] 周文钰,顾洪生,董文武,等. 依那西普改善强直性脊柱炎相关性髋关节病变关节功能的临床研究[J/CD]. 中华关节外科杂志:电子版,2014,8(4):461-465.
- [2] 吴震,古洁若. HLA-B27与强直性脊柱炎的免疫生物学发病机制研究进展[J]. 中华风湿病学杂志,2007,11(11):684-687.
- [3] Luft FC. Mesenchymal stem cells provide novel insights into ankylosing spondylitis[J]. J Mol Med (Berl), 2017, 95(2): 119-121.
- [4] Kolf CM, Cho E, Tuan RS. Mesenchymal stromal cells. Biology of adult mesenchymal stem cells: regulation of niche, self-renewal and differentiation[J]. Arthritis Res Ther, 2007, 9(1): 204.
- [5] De Miguel MP, Fuentes-Julián S, Blázquez-Martínez A, et al. Immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells: advances and applications[J]. Curr Mol Med, 2012, 12(5): 574-591.
- [6] Milner CM, Higman VA, Day AJ. Milner CM, higman VA, day AJ. TSG-6: A pluripotent inflammatory mediator? [J]. Biochem Soc Trans, 2006, 34(3): 446-450.
- [7] Wisniewski HG, Vilcek J. Cytokine-induced gene expression at the crossroads of innate immunity, inflammation and fertility: TSG-6 and PTX3/TSG-44[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2004, 15(2/3): 129-146.
- [8] Xie Z, Li J, Wang P, et al. Differential expression profiles of long noncoding RNA and mRNA of osteogenically differentiated mesenchymal stem cells in ankylosing spondylitis [J]. J Rheumatol, 2016, 43(8): 1523-1531.
- [9] Weiss MJ, Henthorn PS, Lafferty MA, et al. Isolation and characterization of a cDNA encoding a human liver/bone/kidney-type alkaline phosphatase[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1986, 83(19): 7182-7186.
- [10] Hessle L, Johnson KA, Anderson HC, et al. Tissue-nonspecific alkaline phosphatase and plasma cell membrane glycoprotein-1 are central antagonistic regulators of bone mineralization[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99(14): 9445-9449.
- [11] Ding J, Ghali O, Lencel P, et al. TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  inhibit RUNX2 and collagen expression but increase alkaline phosphatase activity and mineralization in human mesenchymal stem cells[J]. Life Sci, 2009, 84(15/16): 499-504.
- [12] Osta B, Lavocat F, Eljaafari A, et al. Effects of interleukin-17a on osteogenic differentiation of isolated human mesenchymal stem cells[J]. Front Immunol, 2014, 5: 425.
- [13] Briolay A, Lencel P, Bessueille L, et al. Autocrine stimulation of osteoblast activity by Wnt5a in response to TNF- $\alpha$  in human mesenchymal stem cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 430(3): 1072-1077.
- [14] Yang Y, Dai M. Expression of PADI4 in patients with ankylosing

- spondylitis and its role in mediating the effects of TNF- $\alpha$  on the proliferation and osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells[J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36(2): 565–570.
- [15] Xie Z, Wang P, Li J, et al. MCP1 triggers monocyte dysfunctions during abnormal osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells in ankylosing spondylitis[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2017, 95(2): 143–154.
- [16] Hwa Cho H, Bae YC, Jung JS. Role of toll-like receptors on human adipose-derived stromal cells[J]. *Stem Cells*, 2006, 24(12): 2744–2752.
- [17] Pöllänen R, Sillat T, Pajarinen J, et al. Microbial antigens mediate HLA-B27 diseases via TLRs[J]. *J Autoimmun*, 2009, 32(3/4): 172–177.
- [18] Rifas L. T-cell cytokine induction of BMP-2 regulates human mesenchymal stromal cell differentiation and mineralization[J]. *J Cell Biochem*, 2006, 98(4): 706–714.
- [19] Wu Y, Ren M, Yang R, et al. Reduced immunomodulation potential of bone marrow-derived mesenchymal stem cells induced CCR4 + CCR6 + Th/Treg cell subset imbalance in ankylosing spondylitis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(1): R29.
- [20] 李玉希, 刘婷, 谢中瑜, 等. 模拟炎性环境下强直性脊柱炎患者 MSC 的基因表达[J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2016, 37(6): 845–851.
- [21] Li J, Wang P, Xie Z, et al. Elevated TRAF4 expression impaired LPS-induced autophagy in mesenchymal stem cells from ankylosing spondylitis patients[J]. *Exp Mol Med*, 2017, 49(6): e343.
- [22] Ciccia F, Accardo-Palumbo A, Rizzo A, et al. Evidence that autophagy, but not the unfolded protein response, regulates the expression of IL-23 in the gut of patients with ankylosing spondylitis and subclinical gut inflammation[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(8): 1566–1574.
- [23] Jastrzebska M, Kontny E, Janicka I, et al. Rheumatoid adipose tissue is a potent source of cytokines[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(2): A53.
- [24] Silswal N, Singh AK, Aruna B, et al. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF- $\alpha$  and IL-12 in macrophages by NF- $\kappa$ B-dependent pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 334(4): 1092–1101.
- [25] Syrbe U, Callhoff J, Conrad K, et al. Serum adipokine levels in patients with ankylosing spondylitis and their relationship to clinical parameters and radiographic spinal progression[J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 67(3): 678–685.
- [26] 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.
- [27] 任明亮, 刘鹤, 王潇婷, 等. 强直性脊柱炎骨髓间充质干细胞诱导 Th17/Treg 失衡[J]. *脊柱外科杂志*, 2016, 14(5): 281–285.
- [28] Wang X, Lin Z, Wei Q, et al. Expression of IL-23 and IL-17 and effect of IL-23 on IL-17 production in ankylosing spondylitis[J]. *Rheumatol Int*, 2009, 29(11): 1343–1347.
- [29] Luz-Crawford P, Kurte M, Bravo-Alegría J, et al. Mesenchymal stem cells generate a CD4 + CD25 + Foxp3 + regulatory T cell population during the differentiation process of Th1 and Th17 cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2013, 4(3): 65.
- [30] Britanova OV, Bochkova AG, Staroverov DB, et al. First autologous hematopoietic SCT for ankylosing spondylitis: a case report and clues to understanding the therapy[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(11): 1479–1481.
- [31] Yang HK, Moon SJ, Shin JH, et al. Regression of syndesmophyte after bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in a patient with ankylosing spondylitis: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2012, 6(1): 250.
- [32] 王亚莉, 齐江彤, 崔玉华, 等. 人脐带间充质干细胞移植治疗强直性脊柱炎[J]. *免疫学杂志*, 2015(1): 90–92.
- [33] 宋庆林. 间充质干细胞治疗强直性脊柱炎 36 例临床分析[J]. *中国医学装备*, 2014(s1): 183–184.
- [34] Wang P, Li YX, Huang L, et al. Effects and safety of allogenic mesenchymal stem cell intravenous infusion in active ankylosing spondylitis patients who failed NSAIDs: A 20-Week clinical trial[J]. *Cell Transplant*, 2014, 23(10): 1293–1303.
- [35] Daikeler T, Tichelli A, Passweg J. Complications of autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with autoimmune diseases[J]. *Pediatr Res*, 2012, 71(4 Pt 2): 439–444.
- [36] Koch B, Kranzhöfer N, Pfreundschu M, et al. First manifestations of seronegative spondylarthropathy following autologous stem cell transplantation in HLA-B27-positive patients[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2000, 26(6): 673–675.
- [37] Karia VR, Cuchacovich R, Espinoza LR. Undifferentiated spondyloarthritis following allogeneic stem cell transplantation[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2010, 11(1): 132.
- [38] Wong RS. Mesenchymal stem cells: angels or demons? [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2011; 459510. doi: 10.1155/2011/459510. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/459510>.

(收稿日期: 2017-11-09)

(责任编辑: 张姝江、林敏颖)

冯新哲, 徐卫东. 强直性脊柱炎的干细胞研究及其治疗应用[J/CD]. *中华关节外科杂志: 电子版*, 2017, 11(6): 661–665.