

- [21] Szychlinska MA, Castrogiovanni P, Trovato FM, et al. Physical activity and Mediterranean diet based on olive tree phenolic compounds from two different geographical areas have protective effects on early osteoarthritis, muscle atrophy and hepatic steatosis[J]. Eur J Nutr, 2019, 58(2): 565-1581. DOI: 10.1007/s00394-018-1632-2.
- [22] Bellucci F, Meini S, Cucchi P, et al. Synovial fluid levels of bradykinin correlate with biochemical markers for cartilage degradation and inflammation in knee osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2013, 21(11): 1774-1780. DOI: 10.1016/j.joca.2013.08.014.
- [23] Allen PI, Conzemius MG, Evans RB, et al. Correlation between synovial fluid cytokine concentrations and limb function in normal dogs and in dogs with lameness from spontaneous osteoarthritis[J]. Vet Surg, 2019, 48(5): 770-779. DOI: 10.1111/vsu.13212.

(收稿日期:2020-01-06)

(本文编辑:胡志彬)

• 综述 •

间充质干细胞及其细胞外囊泡在干燥综合征治疗中的研究进展

马丹¹ 杨和霖² 武泽文¹ 苏雅珍¹ 张莉芸³¹山西医科大学附属白求恩医院风湿免疫科,太原 030032;²山西中医药大学中西医结合临床学院,晋中 030619;³山西医学科学院 山西白求恩医院风湿免疫科,太原 030032

* 通信作者:张莉芸,Email:1315710223@qq.com

【摘要】 SS 是由于免疫紊乱导致外分泌腺破坏和多系统病变的自身免疫病,目前仍缺乏有效的治疗方法。间充质干细胞(MSCs)具有高度增殖、多向分化及免疫调节能力,成为探索 SS 治疗的新策略。MSCs 释放的细胞外囊泡(EVs)因可模拟母体细胞 MSCs 的功能,同时规避细胞治疗的一些局限性而受到广泛关注。本文就 MSCs 及 MSC-EVs 在 SS 治疗中的研究进展做一综述。

【关键词】 干燥综合征; 间充质干细胞; 细胞外囊泡; 治疗

基金项目: 国家自然科学基金(82001741),山西省科技厅应用基础研究计划(201801D221380),山西省研究生教育创新计划项目(2019BY087)

DOI:10.3760/cma.j.141217-20190430-00153

SS 是一种由于免疫紊乱导致外分泌腺破坏和多系统病变的自身免疫性疾病,我国患病率约 0.3%~0.7%,居自身免疫性疾病之首,临床表现复杂多样,主要表现为干燥性角膜结膜炎和口腔干燥,约 30% 的患者出现多系统病变,5% 的患者发展为恶性淋巴瘤危及生命,给患者、家庭、社会带来沉重的负担。目前 SS 仍以干燥症状的对症治疗和系统病变的糖皮质激素、DMARDs 为主,而生物制剂的研究尚未获得满意效果,并且前者疗效甚微,后者只针对活动期炎症,无法修复晚期损伤的组织,且增加感染等风险^[1]。因此,迫切需要寻找既可以调节 SS 免疫紊乱阻止疾病进展,又可以修复晚期损伤的组织,且安全有效的治疗策略。

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一种多能干细胞,广泛分布于骨髓、脂肪、脐带等多种组织内,具有高度增殖、多向分化及免疫调节能力,成为治疗许多疾病的新方法^[2]。近年来研究发现 MSCs 在静息或应激状态下释放的细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)因可模拟 MSCs 的功能,同时规避细胞治疗的一些局限性而受到广泛关注^[3]。本文

就 MSCs 及 MSC-EVs 在 SS 治疗中的研究进展做一综述。

1 SS 的发病机制

SS 发病机制复杂,其特点是固有免疫及适应性免疫的过度激活,疾病早期遗传易感性和环境相互作用使单核巨噬细胞、树突状细胞(DCs)等抗原递呈细胞过度活化,激活 T、B 细胞浸润外分泌腺,产生大量炎症因子、免疫球蛋白及自身抗体(抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体等),导致靶器官进行性破坏,引起一系列临床表现。

已证实 HLA-DQA1 * 0501、HLA-DQB1 * 020 和 HLA-DQB1 * 0301 是 SS 最强的遗传危险因素,可过度激活固有免疫和适应性免疫应答^[4]。在 SS 患者唾液腺和外周血单核细胞中 I 型干扰素(IFN)调节基因表达增加,巨细胞病毒、EB 病毒等可刺激 SS 患者唾液腺 DCs 分泌 IFN- α , 在 SS 患者涎腺中过表达内源性病毒样基因组重复元件 LINE-1, 引起 I 型 IFN 通路激活,促进唾液腺上皮细胞凋亡,自身抗原暴露及 T、B 细胞活化,导致自身抗体产生和免疫复合物形成^[4]。Toll 样受体(TLRs)在 SS 免疫激活中也起重要作用,SS 小鼠模型和 SS

患者唾液腺中的 TLR2 和 TLR4 表达升高, 导致 T 细胞共刺激分子 ICAM-1 和主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC)-I 上调^[4]; NLRP3 炎性小体是固有免疫系统的重要组成部分, 在 SS 患者中炎性小体过度表达可促进 IL-1 和 IL-8 分泌, 与局灶性淋巴细胞性涎腺炎和自身抗体的产生相关^[4]。

适应性免疫通常由固有免疫应答产生的信号激活, 辅助性 T 细胞 (Th)1、Th2、Th17 和滤泡辅助 T 细胞 (Tfh) 是 SS 发病的关键因素, 而调节性 T 细胞 (Treg) 则抑制活化效应 T 细胞的增殖, 维持免疫耐受。SS 发病由 Th1 和 Th17 细胞驱动, 疾病进展则以 Th2 和 Tfh 细胞为主, 其中 Th17/调节性 T 细胞平衡可调节 Th1/Th2 平衡, 在 SS 患者的外周血、唾液、泪液及外分泌腺中, 存在 Th17/调节性 T 细胞比例失衡, 由 Th17 分泌的 IL-17A 表达升高, 与组织损伤的严重程度相关, 而调节性 T 细胞分泌的 IL-10、TGF- β 等抗炎因子水平降低^[5]。Tfh 主要分泌 IL-21, 促进 B 细胞活化增殖及生发中心形成^[5]。B 细胞过度活化与非霍奇金淋巴瘤、黏膜相关淋巴组织淋巴瘤发生相关, B 细胞活化因子 (BAFF) 促进 B 细胞成熟、增殖, SS 患者血清及涎腺中 BAFF 水平升高, 并且与抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体相关; B 细胞除了产生抗体, 尚有一部分 B 细胞具有免疫调节作用, 这种调节性 B 细胞通过分泌 IL-10、IL-35、TGF- β 等抑制 T 细胞和其他促炎细胞增殖以维持免疫耐受^[5], 而在 SS 患者中调节性 B 细胞比例及功能是否正常, 尚有待进一步研究。

2 MSCs 的免疫调节作用

MSCs 具有广泛的免疫调节能力^[6]: (1) 对固有免疫的调节: MSCs 可抑制 DCs、单核巨噬细胞的活化和成熟、诱导 M1 样巨噬细胞向 M2 样巨噬细胞转变、改变 NK 细胞表型, 从而削弱抗原提呈和促炎症功能。具体机制可能与接触依赖机制及释放 IL-6、吲哚胺-2,3-双加氧酶 (IDO)、一氧化氮 (NO)、前列腺素 E₂ (PGE₂)、TNF-诱导基因 (TSG)-6、IL-1 受体拮抗剂 (IL1RA) 等炎性因子有关。(2) 对适应性免疫的调节: ① T 细胞: MSCs 通过上调细胞周期负性调节蛋白 p27 的表达及 IDO 的活性, 抑制 T 淋巴细胞增殖; 通过产生 NO、PGE₂、TGF- β 及肝细胞生长因子 (HGF), 抑制 CD4⁺T 淋巴细胞增殖, 下调 Th1、Th17 细胞及抑制 IFN- γ 、IL-17A 分泌, 上调 Th2 细胞、调节性 T 细胞及促进 IL-4、IL-10、TGF- β 分泌, 调节 Th1/Th2、Th17/调节性 T 细胞平衡; 还可通过上调一氧化氮合酶 (iNOS), 抑制 CD8⁺T 淋巴细胞的增殖及细胞毒作用。② B 细胞: MSCs 直接或间接通过 Th 细胞及在 IFN- γ 存在时释放 IDO, 抑制 B 细胞活化、增殖、向浆细胞分化、抗体的产生及趋化因子受体的表达。

3 MSCs 在 SS 治疗中的研究进展

MSCs 因广泛的免疫调节作用成为探索 SS 治疗的新策略。研究发现 SS 动物模型 NOD 小鼠骨髓 MSCs (BMSCs)、SS 患者 BMSCs 及唾液腺来源的 MSCs 增殖、分化及免疫调节能力降低, 不适于自体移植^[7]。而异基因 MSCs 移植可改善 NOD 小鼠唾液腺分泌功能, 减少涎腺淋巴细胞浸润, 该作用可能

通过抑制 T 细胞增殖, 下调 CD4⁺T 细胞亚群 (Th1、Th17 和 Tfh)^[7-8]、CD8⁺T 细胞及 CD19⁺B 细胞比例^[8], 增加调节性 T 细胞比例^[7-8], 分泌 PGE₂ 和 IDO 抑制活化 B 细胞增殖及 miRNA-155 表达^[9], 抑制 IFN- γ ^[10]、IL-2^[10]、TNF- α ^[8-9]、BAFF^[8] 表达, 促进 IL-10、TGF- β 、HGF、PGE₂ 表达及改变 CD4⁺T 细胞 miRNA 谱变化^[10]实现的。此外, 异基因 MSCs 还可通过抑制 IL-6、IL-17A、TNF- α 、IFN- γ ^[11]和泪腺水通道蛋白 5^[12]表达, 促进 NOD 小鼠的泪液生成, 虽治疗后泪腺淋巴细胞数目没有改变, 但病灶减少了 40.5%^[12]。体外实验也发现将 SS 患者外周血与 MSCs 共培养后, MSCs 通过分泌 IDO 抑制 Tfh 细胞分化^[13]; 通过分泌 IL-10、TGF- β 抑制 CD4⁺T 细胞活化增殖^[14], 部分逆转活化 CD4⁺T 细胞下调的 miR-125b^[9], 也可抑制 DCs 产生 IL-12^[7], 促进其产生 IL-27^[15], 从而调节 Th17/调节性 T 细胞失衡。

SS 局部治疗主要以涎腺、泪腺替代治疗为主, 其必须建立在腺体仍有足够腺泡细胞的基础上, MSCs 因多向分化潜能而具有修复受损组织的作用。研究发现 NOD 小鼠输注绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein, GFP) 标记的异体 BMSCs 后, 唾液腺中可见 GFP 阳性的细胞, 基质细胞源性因子 1 (SDF-1)/趋化因子受体 4 (CXCR4) 是调节 MSCs 的细胞因子, 在 NOD 小鼠唾液腺中 SDF-1 明显增高, 提示 SDF-1 可能是诱导 BMSCs 迁移到炎症部位的重要因子^[16]。在放射性因素导致涎腺损伤时, MSCs 可分化为涎腺上皮细胞、腺泡细胞及血管内皮细胞修复受损腺体, 重建腺体功能^[17]。MSCs 也可通过旁分泌作用改善腺体功能, 表皮生长因子 (EGF) 是涎腺导管细胞分泌的生长因子, 参与涎腺生长、再生和维持, 同时抑制涎腺上皮细胞凋亡; 成纤维细胞生长因子-2 (FGF-2) 可促进涎腺的再上皮化; MSCs 可通过增加 NOD 小鼠涎腺 EGF 及 FGF-2 表达水平, 有效修复 NOD 小鼠涎腺^[8]。MSCs 可能通过其分化作用促进泪腺修复, 也可能在泪腺周围存在干细胞, 利用其自我增殖能力进行修复, 已有研究从泪腺组织中分离扩增出干细胞, 其定居在导管周围附近, 组织损伤后其数量急剧增加, 但具体修复机制还有待进一步的研究^[18]。

目前 MSCs 已在临床上用于治疗 SS 患者, Xu 等^[16]选取 24 例应用糖皮质激素及 DMARDs 治疗疗效不佳的患者, 接受脐带 MSCs (UCMSCs) 治疗, 患者唾液流率增加, 疾病活动性评分 (SSDAI) 及疾病总体 VAS 评分下降, 血浆抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体降低, 具体机制与 UCMSCs 促进 Th2 和调节性 T 细胞分化, 抑制 Th17 和 Tfh 分化有关。虽然在临床前模型中发现异基因 MSCs 作为细胞治疗, 静脉输注可能存在被肺毛细血管截流^[19]、异位成骨^[20]、成瘤^[21]、诱导同种免疫反应^[22]等风险, 并且由于 MSCs 抑制在感染及肿瘤免疫监视中起重要作用的多种免疫细胞和 TNF- α 等细胞因子而可能引起感染或肿瘤。但在系统综述及荟萃分析中发现 1 012 例^[23]及 1 148 例^[24]接受 MSCs 治疗的患者, 并未发现与治疗相关的急性毒性、并发症、感染或恶性肿瘤事件; Liang 等^[25]也对包括 SS 在内的 404 例接受 MSCs 治疗的自身免疫病患者进行回顾性分析证实其安全有效。此外, 研究发现 MSCs 可分泌抗菌肽、增加宿主免疫细胞的吞噬活性而具有抗感染作用, 患者接受

MSCs 治疗后呼吸道感染的发生率和(或)持续时间降低^[25]。究其原因,可能与用于基础研究和临床应用的 MSCs 来自于不同的制造商或实验室,细胞来源、预处理方式、培养基、培养环境及储存等均可能影响 MSCs 的表型和临床效能,因此还需继续开发为临床级 MSCs 提供质量保证的标准化检测方法。

4 MSC-EVs 在 SS 治疗中的研究进展

MSCs 在静息或应激状态下释放的 EVs,可模拟 MSCs 的免疫调节及组织修复作用,包括外泌体(exosomes, Exos)、微粒(microparticles, MPs)和凋亡小体。MSC-EVs 是纳米大小的膜结合囊泡,膜富含胆固醇、鞘磷脂、神经酰胺和脂蛋白,通过受体-配体相互作用或内吞作用实现与靶细胞膜的融合及传递其内容物^[26]。EVs 内容物包括 MSC 来源的生物活性分子 mRNA 和 miRNA、酶、细胞因子、趋化因子和生长因子,可调节免疫细胞的表型、功能、存活和归巢^[26]。研究发现 MSC-EVs 可通过传递 miRNA 和调节蛋白实现其免疫调节作用,包括抑制 T 细胞、B 细胞及 NK 细胞增殖,促进 T 细胞凋亡,上调调节性 T 细胞及促进 IL-10、TGF- β 表达,下调 Th17 细胞及抑制 IL-17A 表达,并且对 T 细胞的作用呈剂量依赖性,还可引起巨噬细胞 M1 向 M2 表型的转换^[27]。通过传递 mRNA 和 miRNA, MSC-EVs 可激活自噬和/或抑制细胞的凋亡、坏死及氧化应激,上调 EGF、FGF、血管内皮生长因子(VEGF)及血小板衍生生长因子(PDGF),促进细胞存活和再生^[27]。

在临床前模型中发现注射异基因 MSCs 可能诱导同种免疫反应,包括产生记忆性 T 细胞、功能性抗体和供体细胞的特异性清除^[28]。而异基因 MSC-EVs 是否具有免疫原性,有研究表明来源于 DCs 的 Exos 可转移 MHC 分子等潜在的免疫原性蛋白^[29],似乎表明 MSC-EVs 也可能含有 MHC 分子,但现阶段尚不清楚 MSC-EVs 是否含有 MHC 分子,是否可以转移到其他细胞以及是否可能诱导同种免疫反应,通过优化 MSC-EVs 的来源、分离、鉴定、剂量和给药途径,以便在保持疗效同时尽量减少免疫原性反应。此外,由于 MSC-EVs 的免疫调节和组织再生能力具有显著的组织来源和年龄依赖性差异,通过对 MSCs 体外预处理可调节 MSC-EVs 特性,从而产生特异性更强 MSC-EVs,由此可作为疾病无细胞治疗的一种新疗法。

目前 MSC-EVs 在风湿性疾病尤其是 SS 中的研究较少,且均为临床前研究。MSC-EVs 通过剂量依赖性抑制 T 细胞增殖^[28],下调 RA 患者外周血 Th17 细胞比例及抑制 IL-17A 表达,上调调节性 T 细胞比例及促进 TGF- β 分泌^[29];MSC-Exos 通过减少浆细胞数量及增加调节性 B 细胞比例改善 RA 动物模型胶原诱导关节炎小鼠的关节炎症状,且外泌体的免疫调节作用强于微粒^[28]。在大鼠骨软骨缺损模型中发现 MSC-EVs 可增加 II 型胶原基质合成与硫酸氨基聚糖促进软骨和软骨下骨的再生^[27]。在 SS 的研究中发现诱导多能干细胞(iPSCs)来源的 MSC-EVs 可降低 NOD 小鼠 Th17 细胞、Tfh 细胞、B 细胞及浆细胞比例,抑制 IL-6、IL-12 表达,减轻涎腺淋巴细胞浸润,降低血清抗 SSA/Ro52 抗体及抗 SSB/La 抗体水平,抑制人唾液腺上皮细胞诱导的外周血 Th17、Tfh 细胞分化及

APCs 的活化^[30];另一项研究发现骨髓 MSCs 培养上清液可减轻 NOD 小鼠涎腺和泪腺淋巴细胞浸润,降低外周血抗 SSA 抗体^[31]。

5 总结与展望

MSCs 具有高度增殖、多向分化及免疫调节能力,目前已在临床上用于治疗多种风湿性疾病。MSC-EVs 作为非细胞治疗与 MSCs 相比具有一些优势,如较高的安全性、较低的免疫原性和具有跨越生物屏障的能力,还可避免因细胞治疗诱导的异位肿瘤、肺毛细血管截流和免疫排斥反应引起的并发症,使其未来应用显示出独特的优势。但目前主要是在临床前研究中证明其作用,与 MSCs 相比,真正应用于临床还有许多问题需要解决,如应确定疾病特异性的 MSCs 供体和组织来源,大规模生产、分离和保存方法、快速准确定量和表征方法、内容物成分、药代动力学、靶向性和转移机制以及确定最佳临床剂量和安全性,如果这些问题得到解决,其将作为一种新的治疗药物发挥其广泛的应用潜力。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(1): 3-18. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216114.
- [2] Chen W, Yu Y, Ma J, et al. Mesenchymal stem cells in primary Sjögren's syndrome: prospective and challenges[J]. Stem Cells Int, 2018, 2018: 4357865. DOI: 10.1155/2018/4357865.
- [3] 刘洋, 张莉芸, 高晋芳, 等. 间充质干细胞来源的微粒在风湿性疾病中的研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2017, 21(7): 495-498. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2017.07.016.
- [4] Cafaro G, Croia C, Argyropoulou OD, et al. One year in review 2019: Sjögren's syndrome[J]. Clin Exp Rheumatol, 2019, 118(3): 3-15.
- [5] Psianou K, Panagoulas I, Papanastasiou AD, et al. Clinical and immunological parameters of Sjögren's syndrome[J]. Autoimmun Rev, 2018, 17(10): 1053-1064. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.05.005.
- [6] Li H, Shen S, Fu H, et al. Immunomodulatory functions of mesenchymal stem cells in tissue engineering[J]. Stem Cells Int, 2019, 2019: 9671206. DOI: 10.1155/2019/9671206.
- [7] Shi B, Qi J, Yao G, et al. Mesenchymal stem cell transplantation ameliorates Sjögren's syndrome via suppressing IL-12 production by dendritic cells[J]. Stem Cell Res Ther, 2018, 9(1): 308. DOI: 10.1186/s13287-018-1023-x.
- [8] Khalili S, Liu Y, Kornete M, et al. Mesenchymal stromal cells improve salivary function and reduce lymphocytic infiltrates in mice with Sjögren's-like disease[J]. Plos One, 2012, 7(6): e38615. DOI: 10.1371/journal.pone.0038615.g001.
- [9] 龚邦东, 路臻豪, 景波, 等. 间充质干细胞对干燥综合征患者活化 CD4⁺T 细胞 miRNA 表达谱的影响[J]. 中华风湿病学杂志, 2015, 19(7): 435-439. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2015.03.001.

- [10] Ruan GF, Zheng L, Huang JS, et al. Effect of mesenchymal stem cells on Sjögren's-like mice and the microRNA expression profiles of splenic CD4⁺T cells[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(6): 2828-2838. DOI: 10.3892/etm.2017.4313.
- [11] 黄守强, 付艳霞, 毛科杰, 等. 人脐带间充质干细胞移植对小鼠干燥综合征的治疗作用及其机制[J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34(9): 780-785. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095_0160.2016.09.003.
- [12] Aluri HS, Samizadeh M, Edman MC, et al. Delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves tear production in a mouse model of Sjögren's syndrome[J]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017: 3134543. DOI: 10.1155/2017/3134543.
- [13] Liu R, Su D, Zhou M, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells inhibit the differentiation of circulating T follicular helper cells in patients with primary Sjögren's syndrome through the secretion of indoleamine 2,3-dioxygenase[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54(2): 332-342. DOI: 10.1093/rheumatology/keu316.
- [14] Alunno A, Montanucci P, Bistoni O, et al. *In vitro* immunomodulatory effects of microencapsulated umbilical cord Wharton jelly-derived mesenchymal stem cells in primary Sjögren's syndrome[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54(1): 163-168. DOI: 10.1093/rheumatology/keu292.
- [15] Yao G, Qi J, Liang J, et al. Mesenchymal stem cell transplantation alleviates experimental Sjögren's syndrome through IFN- β /IL-27 signaling axis[J]. *Theranostics*, 2019, 9(26): 8253-8265. DOI: 10.7150/thno.37351.
- [16] 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.
- [17] Yoo C, Vines JB, Alexander G, et al. Adult stem cells and tissue engineering strategies for salivary gland regeneration: a review[J]. *Biomater Res*, 2014, 18: 9. DOI: 10.1186/2055-7124-18-9.
- [18] 路臻豪, 汤建平. 间充质干细胞在干燥综合征发病机制中的作用与治疗前景[J]. *中华风湿病学杂志*, 2013, 17(7): 492-494. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2013.07.016.
- [19] Wang S, Guo L, Ge J, et al. Excess integrins cause lung entrapment of mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cells*, 2015, 33(11): 3315-3326. DOI: 10.1002/stem.2087.
- [20] Fennema EM, Tchang LAH, Yuan H, et al. Ectopic bone formation by aggregated mesenchymal stem cells from bone marrow and adipose tissue: a comparative study[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2018, 12(1): e150-e158. DOI: 10.1002/term.2453.
- [21] Jeong JO, Han JW, Kim JM, et al. Malignant tumor formation after transplantation of short-term cultured bone marrow mesenchymal stem cells in experimental myocardial infarction and diabetic neuropathy[J]. *Circ Res*, 2011, 108(11): 1340-1347. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.239848.
- [22] Lohan P, Treacy O, Griffin MD, et al. Anti-donor immune responses elicited by allogeneic mesenchymal stem cells and their extracellular vesicles: are we still learning?[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1626. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01626.
- [23] Lalu MM, McIntyre L, Pugliese C, et al. Safety of cell therapy with mesenchymal stromal cells (SafeCell): a systematic review and meta-analysis of clinical trials[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47559. DOI: 10.1371/journal.pone.0047559.g001.
- [24] Lalu MM, Mazzarello S, Zlepnić J, et al. Safety and efficacy of adult stem cell therapy for acute myocardial infarction and ischemic heart failure (Safe Cell Heart): a systematic review and meta-analysis[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2018, 7(12): 857-866. DOI: 10.1002/scmt.18-0120.
- [25] 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.
- [26] Pegtel DM, Gould SJ. Exosomes [J]. *Annu Rev Biochem*, 2019, 88: 487-514. DOI: 10.1146/annurev-biochem-013118111902.
- [27] Cosenza S, Ruiz M, Maumus M, et al. Pathogenic or therapeutic extracellular vesicles in rheumatic diseases: role of mesenchymal stem cell-derived vesicles[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(4): 889. DOI: 10.3390/ijms18040889.
- [28] Cosenza S, Toupet K, Maumus M, et al. Mesenchymal stem cells-derived exosomes are more immunosuppressive than microparticles in inflammatory arthritis[J]. *Theranostics*, 2018, 8(5): 1399-1410. DOI: 10.7150/thno.21072.
- [29] Ma D, Xu K, Zhang G, et al. Immunomodulatory effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells on T lymphocytes in rheumatoid arthritis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 74: 105687. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105687.
- [30] Hai B, Shigemoto-Kuroda T, Zhao Q, et al. Inhibitory effects of iPSC-MSCs and their extracellular vesicles on the onset of sialadenitis in a mouse model of Sjögren's syndrome [J]. *Stem Cells Int*, 2018, 2018: 2092315. DOI: 10.1155/2018/2092315.
- [31] 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.

(收稿日期:2019-04-30)

(本文编辑:葛虹)