

· 综述 ·

间充质干细胞治疗炎性关节炎的研究进展

冯星¹ 靳洪涛¹ 马隽^{2,4} 宋永周^{3,4} 刘爱京^{1,4}

【摘要】 炎性关节炎(IA)是一组可累及多关节的慢性炎症性疾病,包括强直性脊柱炎、类风湿关节炎和银屑病关节炎等,早期诊断和治疗对患者预后尤为关键。目前临床主要治疗药物以非甾体类抗炎药、缓解病情抗风湿药以及靶向合成药物为主,但仍有部分患者存在疗效差、易复发和副作用大的问题。近年来,间充质干细胞(MSCs)因来源广泛、易获取、分化能力强、免疫调节及抗炎等优点被越来越多应用于IA的治疗。本文对MSCs治疗IA的作用机制、来源、剂量、给药方式和疗效等进行综述,旨在为IA的治疗提供新思路。

【关键词】 炎性关节炎; 间充质干细胞; 细胞治疗

Progress in the treatment of inflammatory arthritis with mesenchymal stem cells Feng Xing¹, Jin Hongtao¹, Ma Jun^{2,4}, Song Yongzhou^{3,4}, Liu Aijing^{1,4}. ¹Department of Rheumatology and Immunology, ³Department of Orthopedics, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China; ²Department of Anatomy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China; ⁴Hebei Stem Cell Medical Transformation Engineering Research Center, Shijiazhuang 050000, China
Corresponding author: Liu Aijing, Email: laj111@126.com

【Abstract】 Inflammatory arthritis (IA) is a group of chronic inflammatory diseases that influence multiple joints, including ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and so on. And early diagnosis and treatment are critical for the prognosis of patients. Currently, non-steroidal anti-inflammatory drugs, disease-modifying anti-rheumatic drugs, and biological agents are the main clinical drugs. However, some patients still suffer from poor efficacy, recurrence, and side effects. In recent years, mesenchymal stem cells (MSCs) have been increasingly applied in treating IA due to their advantages, such as various sources, easy access, strong differentiation potential, and immunomodulatory and anti-inflammatory abilities. This article reviewed the mechanisms, sources, dosages, administration methods, and efficacy of MSCs in treating IA, aiming to provide new ideas for the treatment of IA.

【Key word】 Inflammatory arthritis; Mesenchymal stem cells; Cell therapy

炎性关节炎(inflammatory arthritis, IA)是一组主要累及关节及周围组织的慢性炎症性疾病,以关节肿胀和疼痛为主要临床症状。根据病因可将其分为感染性关节炎、免疫相关性关节炎以及晶体性关节炎。其中感染相关的关节炎包括化脓性关节炎和莱姆关节炎等,晶体性关节炎主要以痛风及假痛风为主,而免疫相关性关节炎主要包括类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)、银屑病关节炎(psoriatic arthritis, PSA)、幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)、炎症性肠病关节炎、未分化脊柱关节炎(undifferentiated spondyloarthropath, USpA)以及反应性关节炎等^[1]。

IA的发病机制复杂且尚未完全明确,主要受遗传、环

境及表观遗传学等相互调控。其中免疫相关性关节炎的病理改变主要以成纤维细胞样滑膜细胞(fibroblast-like synoviocytes, FLS)为主的炎性细胞浸润与滑膜增生。然而痛风性关节炎与假痛风主要与关节及周围组织内钠尿酸盐和二水焦磷酸钙等晶体沉积有关,沉积的晶体可触发白介素(interleukin, IL)-1 β 为主的促炎因子释放以及激活多种炎症信号通路从而导致关节炎的发生。早期IA的年发病率为0.115%~0.271%,有13%~54%的USpA患者最终发展为RA^[2-3]。随着IA持续发展,患者不仅可出现关节肿痛,还容易合并肺动脉高压和间质性肺疾病等内脏损害,严重影响生活质量。研究表明,IA已成为心血管疾病发生的独立危险因素^[4],关节病变经早期积极治疗能有效控制其炎症、减缓疾病进展并防止复发,一旦出现侵蚀及骨破坏,则大多不可逆转,最终导致关节畸形及残疾。因此早期诊断及治疗对IA患者尤为重要。关于IA目前的药物治疗主要以非甾体类抗炎药(non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、缓解病情抗风湿药(disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs)以及靶向合成

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2023.02.004

作者单位: 050000 石家庄,河北医科大学第二医院风湿免疫科¹, 骨科³; 050000 石家庄,河北医科大学解剖教研室²; 050000 石家庄,河北省干细胞医学转化工程研究中心⁴

通信作者: 刘爱京, Email: laj111@126.com

药物为主,但上述药物具有不同程度肝肾毒性、胃肠道反应及感染等副作用,生物 DMARDs 感染相关风险高于传统 DMARDs^[5],且经上述治疗仍有部分难治性 IA 患者结局不尽人意。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)因具有多分化潜能、自我更新能力、免疫调节、抗炎及强大的生理学功能而被逐渐应用于内分泌疾病、心血管疾病及神经系统疾病等领域,且在自身免疫性疾病的治療中崭露头角,同时也为 IA 的治疗提供新手段^[6-9]。

1 MSCs 概述

MSCs 是一种来源于中胚层的非造血干细胞,最初于骨髓中分离出,1995 年首次应用于临床。MSCs 来源广泛,可同时存在于脂肪、滑膜、脐带、骨髓和鼻黏膜等多种组织及器官中。根据国际细胞治疗协会定义,需要同时符合:(1)贴壁生长;(2)细胞表面表达 CD73、CD90、CD105、CD71、CD44 及 CD106,而缺乏 CD34、CD45、CD11b、CD14、CD31 表面标记;(3)具有向脂肪细胞、成骨细胞及软骨细胞分化潜力要求的细胞才可称之为 MSCs,因此 MSCs 是一种有着多向分化潜能的细胞,在体内或体外诱导下可分化为软骨细胞和神经元等^[10]。除此之外,还因其本身低水平表达主要组织相容复合体(major histocompatibility complex, MHC)-I 类分子并缺乏 MHC-II 类分子,从而具有低免疫原性,因此异体甚至异种之间进行 MSCs 移植,较少出现免疫排斥反应,以上优势使得 MSCs 在再生医学、移植抗宿主病以及自身免疫性疾病治疗中的前景越来越广阔^[11]。

2 MSCs 治疗 IA 机制

MSCs 治疗 IA 的机制尚不完全明确,目前研究发现,其可通过免疫调控、抗炎及再生修复 3 个方面发挥积极作用。

MSCs 可通过细胞接触以及旁分泌机制调节固有免疫及适应性免疫。在固有免疫中, MSCs 可以抑制 M1 型巨噬细胞的功能,并诱导巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞转化从而减少肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的分泌,除此之外还可以抑制树突状细胞、自然杀伤细胞及肥大细胞的增殖^[12-13]。对适应性免疫而言, T 细胞的异常增殖及 B 细胞的活化在 IA 的发病机制中至关重要。MSCs 能够抑制 T 细胞增殖,并诱导 T 细胞向调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)分化,并可以抑制 B 细胞的增殖及趋化功能,从而减少自身抗体分泌。另外, MSCs 还可以通过直接分泌一氧化氮等物质直接起到免疫调节作用^[14-15]。MSCs 还可以降低 IA 患者体内 TNF- α 和 IL-17 等促炎因子水平,升高 IL-10 和 IL-4 等抗炎因子水平从而起到抗炎作用。同时 MSCs 的外泌体及微粒在 IA 中也发挥了抗炎作用,且外泌体抗炎效果优于微粒^[16-18]。MSCs 也可在趋化因子作用下,向损伤及炎症部位趋化,分化为软骨细胞,从而修复损伤关节^[19]。

3 MSCs 治疗 IA 现状

3.1 MSCs 在 AS 中的应用

AS 是一种以中轴关节受累为主的慢性进行性炎症性

疾病,为 SpA 最具代表性的临床类型,主要表现为炎性腰痛、晨僵及关节炎等,最终可发展为脊柱及关节功能受限。其发病机制尚不完全明确,但与人类白细胞抗原 B27 (human leukocyte antigen B27) 具有很强的关联性。目前 AS 药物治疗以 NSAIDs 及 DMARDs 为主,但仍有部分患者因药物副作用及治疗价格等原因中断治疗,疾病反复甚至进展。近年来, MSCs 为治疗 AS 提供了良好的应用前景。

Li 等^[20]对 5 例 AS 患者进行了静脉输注脐带间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cells, UC-MSCs),在治疗后 6 个月,所有患者晨僵、腰痛和髋关节痛等症状较输注前改善, Schober 试验及双 4 字试验阳性率也较治疗前减低。此外,所有 AS 患者血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C-反应蛋白(c-reactive protein, CRP)、bath 强直性脊柱炎疾病活动指数(bath ankylosing spondylitis disease activity, BASDIA)以及 bath 强直性脊柱炎关节功能活动指数水平较输注前下降,且在治疗 1 年时,5 例患者均病情稳定,无复发。在治疗期间,有 3 例患者仅在输注 2~6 h 内出现一过性发热,很快自行缓解,在治疗后随访期间均无其他不良反应发生,提示 MSCs 对于 AS 患者的治疗安全有效。曲海洪等^[21]在微创针刀镜引导下,直接将不同剂量(分别含 $0.7 \times 10^7 \sim 1 \times 10^7$ 个、 $1.4 \times 10^7 \sim 2 \times 10^7$ 个、 $2 \times 10^7 \sim 3 \times 10^7$ 个) UC-MSCs 通过克氏针分别输注到 30 例 AS 患者髋关节病变部位的骨坏死区内,发现在治疗 6 个月后,所有患者的 CRP 和 ESR 均降低, Harris 髋关节评分均升高,并且中等剂量治疗效果优于低剂量及高剂量,且所有接受治疗患者均未出现不良反应。王黎明等^[22]对 2 例 RA 合并 AS 的患者进行单次 UC-MSCs 静脉输注(MSCs 细胞数为 1×10^7 个)以及在脊柱两侧以及骶髂关节处点状注射 UC-MSCs (具体细胞数量不详),结果显示,2 例患者腰部及髋部疼痛较前减轻, BASDAI 评分降低,生活质量改善。

目前关于不同来源 MSCs 是否存在同等临床效应仍存在争议。研究发现, AS 发病机制与巨噬细胞异常活化有关,因此 AS 患者骶髂关节处 TNF- α 水平高于正常人群^[23]。Xie 等^[24]认为 AS 患者自体来源的骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BM-MSCs)可以促进单核细胞趋化蛋白-1 表达,成骨及新生血管生成,进一步导致异位骨化,加剧 AS 患者疾病进展。体外研究试验表明, AS 患者骶髂关节处高 TNF- α 环境对无论是自体来源还是正常个体来源的 BM-MSCs 成骨均有抑制作用,可减轻 AS 患者的影像学进展^[25]。

虽然小样本临床研究证实 MSCs 治疗 AS 有效,副作用少,但 MSCs 的使用种类、剂量和给药方式等尚无统一论,临床应用的安全性及有效性仍需更多临床试验进行评估。

3.2 MSCs 在 RA 中的应用

RA 是一种以侵蚀性和对称性多关节炎为主要临床表现的慢性、全身性自身免疫性疾病。其病理特征主要为滑膜炎及血管翳的形成,最终导致关节畸形甚至残疾,严重影响患者生活质量。随着新型生物制剂以及靶向合成药不断推陈出新, RA 的药物治疗方案逐渐增多,但仍有部分患者存在治疗禁忌或应答不佳,病情反复,发展为难治性 RA^[26]。

随着 MSCs 在风湿病领域中的应用逐渐广泛,其治疗 RA 的基础及临床研究日渐增多。一项共纳入 48 篇基础研究文献的 meta 分析共包含 94 个治疗组,其中 86.2 % 为小鼠模型、13.8 % 为大鼠模型,给药方式包括静脉注射、腹腔注射以及关节内注射, MSCs 种类包括 UC-MSCs、BM-MSCs、脂肪间充质干细胞 (adipose mesenchymal stem cells, AD-MSCs) 以及牙龈来源的 MSCs。研究结果显示 MSCs 治疗 RA 动物模型有效,可减轻动物的关节肿胀程度以及病理学评分^[27]。一项多中心单盲安慰剂随机对照的 I b/II a 期临床试验结果显示,53 例难治性 RA 患者经静脉注射不同剂量 (细胞数分别为 1×10^6 个/kg、 2×10^6 个/kg 和 4×10^6 个/kg) AD-MSCs 后,3 种剂量均能有效缓解 RA 患者关节疼痛症状,并且达到美国风湿病协会 (American College of Rheumatology, ACR) 20 和 ACR70 的患者人数较对照组升高,且治疗 1 个月时,低剂量组达到 ACR20 人数多于中高剂量组,3 个月时高剂量组人数多于中剂量组。AD-MSCs 治疗还能够降低 RA 患者 ESR 和 CRP 水平以及 28 个关节疾病活动度评分 (disease activity score in 28 joints, DAS28),3 个月 RA 患者临床获益不显著,可能与 MSCs 治疗临床效果需多频次给药有关。安全性评估结果显示患者耐受性良好,出现发热、呼吸道感染等轻度不良反应,均可自行好转,有 1 例出现了较为严重的不良反应 (腔隙性脑梗死),但该研究与 MSCs 输注并无相关性^[28]。Ghoryani 等^[29] 研究结果显示,9 例难治性 RA 患者在接受自体来源的 BM-MSCs (细胞数为 1×10^6 个/kg) 静脉输注后,RA 患者的关节疼痛较前好转,DAS28 以及疼痛视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS) 均较前下降,并且患者外周血中的 Treg 和 IL-4 水平较前升高,Th17、TNF- α 及 IL-17A 水平较输注前下降,证实 MSCs 通过免疫调节和抗炎作用能够缓解 RA 患者临床症状、降低疾病活动性并改善患者生活质量。然而有学者认为 RA 的滑膜炎与成纤维样滑膜细胞的异常增生有关,RA 患者自体 BM-MSCs 有一部分可以从软骨下直接迁移到滑膜处,分泌较多的 IL-6,从而加剧 RA 疾病的发展^[30]。

大多数文献显示 MSCs 可以通过免疫调控以及再生修复等作用对 RA 治疗起积极作用,具体作用机制目前仍在探索中。新的研究表明, MSCs 释放的微粒及外泌体也具有抗炎作用,且外泌体效果优于微粒,尤其含 microRNA-192-5p 的外泌体其抗炎作用明确^[18,31]。

组织来源、给药方式和剂量、培养条件以及预处理与否则均影响 MSCs 的临床治疗效果。一项基础研究结果显示 UC-MSCs 对胶原诱导性关节炎小鼠模型的治疗效果优于人乳牙脱落干细胞^[32]。在移植前预处理 BM-MSCs 可使其在患者体内的存活能力增强^[33]。Ankrum 等^[34] 发现使用布地奈德等糖皮质激素预处理后的 MSCs 与未处理过的 MSCs 相比具有更强咽喉胺 2,3- 双加氧酶活性,从而使其在受体内免疫调控能力更强,随着 MSCs 治疗 RA 的临床试验逐渐增多,相信 MSCs 应用中的技术问题将逐渐达成共识并形成规范。

3.3 MSCs 在 PSA 中的应用

PSA 是一种与银屑病相关异质性较强的慢性炎症性关节炎,可累及中轴关节及外周关节,常出现炎症性肠病、

前葡萄膜炎、心血管疾病以及皮肤和指甲损害等关节外表现。PSA 可分为多关节炎型、单/寡关节炎型、中轴关节炎型和附着点炎型 4 种临床类型^[35]。目前 PSA 的发病机制尚不清楚,但已有研究证实遗传因素如 HLA-Cw06、HLA-B27、HLA-DR7、TNF-857T、IL-13 和 TRAF3IP2 等基因位点与其发病密切相关,且不同基因型其临床表现不同,抗风湿药物的治疗反应不同^[36-39]。NSAIDs 和 DMARDs 也是 PSA 的主要治疗药物,在 NSAIDs 和 DMARDs 治疗期间可能出现胃肠道反应、皮损加重及骨髓抑制等不良反应,> 50 % 的 PSA 患者虽经上述治疗仍出现影像学进展,最终导致残疾,影响生活质量^[40]。此外,皮肤病变的迁延与进展也给患者的心理带来了巨大负担及压力。

近年来学者们一直在探讨关于 MSCs 作用机制与银屑病 (psoriasis, PS) 发病机制之间的相关性。有研究发现用 PS 患者血清处理的 MSCs 可以降低 IL-10、前列腺素 E2 和 Toll 样受体 4 的表达水平以及抑制活化 T 细胞的增殖能力降低,从而降低 MSCs 的免疫调节功能^[41]。PS 患者皮损真皮层及表皮层中 MSCs 免疫调节能力较差、分化能力低并且高表达 HLA-I 类抗原,这些特点均有可能促进疾病的发展^[42]。

目前关于应用 MSCs 治疗 PSA 的临床报道较少,且疗效不一。1 项病例报道表明,给与甲氨蝶呤应答不佳的 PSA 患者自体 AD-MSCs (细胞数为 0.5×10^6 个/kg ~ 3.1×10^6 个/kg) 输注 2 次,在治疗后随访的 10 个月内,患者未出现不良反应,皮疹严重程度较前好转,但关节肿胀和疼痛程度较前无变化^[43]。另一项研究显示给对 TNF- α 抑制剂不耐受的 PSA 患者 UC-MSCs 静脉输注 5 次 (前 2 次细胞数为 1×10^6 个,后 3 次为 5×10^7 个)、关节腔注射 3 次,1 个月该患者的关节疼痛较输注前好转且皮损范围较前缩小,ESR、CRP 水平降至正常,但治疗 8 个月后,ESR、CRP 水平轻度升高^[44]。但 Braitch 等^[45] 研究发现在接受自体造血干细胞移植后,PSA 患者关节疼痛症状完全缓解,且未产生任何不良反应。

有学者认为 PSA 疾病进展严重程度与患者体内升高的血清免疫球蛋白 E、IL-6 和 TNF- α 等水平相关,且关节炎与皮损之间存在一定关联性^[46]。如前所述, MSCs 可降低 RA 患者体内 TNF- α 水平,是否也能通过降低体内 TNF- α 等炎症因子水平改善 PSA 关节及皮损表现并降低疾病活动程度,相关机制正在进一步研究中。MSCs 治疗 PSA 的有效性及安全性有待于更多临床研究结论得以证实。

3.4 MSCs 在 SLE 关节炎中的应用

SLE 是一种以多种自身抗体及免疫复合物形成为主要特征,易累及多个组织及器官的弥漫性结缔组织病。95 % 的 SLE 患者可出现肌肉骨骼受累,并且有 50 % 的 SLE 患者以关节疼痛等为首发症状^[47],其关节病变大多数呈游走性及可逆性,但最终有 5 % ~ 15 % 患者发展为侵袭性关节炎,导致关节破坏及功能障碍^[48]。SLE 关节炎的辅助检查缺乏特异性。有研究表明,肌肉骨骼超声下可见滑膜增生、关节腔积液及骨赘等表现,肩关节更容易出现骨侵蚀,而膝关节和近端指间关节更易形成骨赘,且 SLE 关节病变与 Rhupus 综合征比较更容易出现骨破坏^[49]。目前 SLE 关节炎的治疗以

NSAIDs、糖皮质激素及 DMARDs 为主。

一项临床研究纳入 18 例 SLE 患者,其中有 8 例存在肌肉骨骼病变,所有患者给与 UC-MSCs 静脉输注 2 次(细胞总数为 1×10^8 个),治疗 1 个月后结果显示,18 例患者 SLE 疾病活动度较前减低,并且有 5 例患者关节痛症状较前减轻,除此之外,合并有血管炎以及皮肤黏膜损害的患者较治疗前也均有好转,所有患者均无不良反应^[50]。另一项应用 MSCs 治疗 SLE 的研究发现,对 10 例难治性 SLE 患者进行 UC-MSCs 静脉输注 5 次(细胞总数为 5×10^6 个/kg),经过 3 年随访发现其中 4 例患者关节肿痛减轻,1 例患者髌关节痛减轻。3 例 SLE 患者出现发热,1 例出现呕吐,均经对症治疗后改善^[51]。

目前关于应用 MSCs 治疗 SLE 的临床试验逐渐增多,大多数试验证明 MSCs 治疗 SLE 安全有效。最新专家共识建议对于治疗 SLE 应首选异基因 MSCs,静脉输注疗效更佳,应用环磷酸胺预处理不仅不能增加疗效,反而会增加感染风险^[52]。有研究表明在 SLE 患者体内 FMS 样酪氨酸激酶 3 配体低于正常水平,用 IFN- γ 预处理后的 UC-MSCs 表面 FMS 样酪氨酸激酶 3 配体增多,从而抑制 SLE 的免疫炎症反应^[53-54]。有研究发现在降低血清炎症因子水平方面,UC-MSCs 联合利妥昔单抗治疗效果优于单用 UC-MSCs 治疗^[55],但关于 MSCs 与联合用药的相互作用尚不完全明确。研究表明 SLE 患者体内高表达 miR-153-3p 的环境可以降低 UC-MSCs 增殖和迁移,并且可通过抑制 E3 泛素连接酶 PELI1 表达使 MSCs 的免疫调控能力减弱^[56]。由于 SLE 患者的自体 BMSCs 在表型衰老、免疫调节及增殖等方面存在缺陷,有学者认为异基因 BMSCs 移植效果较自体 BMSCs 效果好^[57]。目前关于 MSCs 治疗狼疮性肾炎研究居多,对 SLE 导致的关节炎是否有效研究较少,仍需将来更多的研究进一步评估。

3.5 MSCs 在 JIA 中的应用

JIA 是一组以关节肿胀、疼痛为主要临床症状的慢性炎症性关节炎,主要发病年龄为 16 周岁前,且病程持续 6 周

及以上,发病机制尚不明确。其临床分型包括全身型、类风湿因子阳性型、附着点炎/脊柱关节炎相关型、早发抗核抗体阳性型、其他 JIA 及未分类 JIA^[58]。亚洲人 JIA 的发病率约为 0.1%,并且全身型最为常见^[59]。JIA 的治疗方案与 RA 等疾病大致相同,但高达 50% 的患者对标准治疗反应欠佳。

一项非随机对照临床试验显示,6 例难治性 JIA 患者接受同种异体 BM-MSCs 静脉输注 1~2 次,每次输注细胞数为 2×10^6 个,在治疗 8 周后结果显示患者关节疼痛较前好转,VAS、幼年关节炎疾病活动评分系统(juvenile arthritis disease activity scoring system, JADAS)10 及 JADAS71 较前下降。其中 1 例患者治疗后出现双肺炎,1 例患者发生肠梗阻,另 1 例患者巨噬细胞活化综合征再次复发,但均认为与 MSCs 治疗无关^[60]。另一项临床研究中,10 例 JIA 患者静脉输注 2 次 UC-MSCs,每次输注细胞数为 4×10^7 个,治疗后 3 个月所有患者关节肿痛症状均较前好转,DAS28 及 CRP、ESR 水平较前减低。且患者体内 Treg 水平较前升高,TNF- α 、IL-6 水平较前减低,在随访 2 年期间所有患者病情稳定均无复发。所有患者在输注时及输注后均未出现不良反应^[61]。

不同临床分型可采取不同给药方式,有学者认为对于少关节炎型 JIA 可通过关节腔内注射 MSCs 减轻局部炎症反应,从而达到最佳获益效果^[62]。目前关于 MSCs 治疗 JIA 的相关临床研究不多,且纳入患者数量较少,因此尚需更多临床试验评估其安全性及疗效(表 1)。

4 结语

MSCs 因具有抗炎、自我修复以及免疫调节等优点成为 IA 新的潜在治疗手段,目前临床研究中常用的 MSCs 主要来源于骨髓、脐带以及脂肪组织,注射方式以静脉输注多见。但相关临床研究仍较少,且关于 MSCs 的来源、注射方式、注射频次与微环境之间相互作用等方面仍存在争议。关于 MSCs 治疗 IA 的安全性和疗效以及如何使其发挥最大的治疗效果需要更多的临床研究加以评估。

表 1 纳入文献的基本特征

IA 病种	第一作者	样本量	MSCs 种类	输注方式	输注次数	随访时间	疗效	不良反应
AS	Li ^[20]	5	UC-MSCs	静脉注射	1~3 次	1 年	有效	一过性轻微发热
AS	曲海洪 ^[21]	30	UC-MSCs	局部注射	1 次	6 个月	有效	无
RA 合并 AS	王黎明 ^[22]	2	UC-MSCs	静脉+局部注射	1 次	4~14 个月	有效	无
RA	Álvaro-Gracia ^[28]	53	AD-MSCs	静脉注射	3 次	6 个月	有效	感染、发热、腔隙性脑梗死等
RA	Ghoryani ^[29]	9	BM-MSCs	静脉注射	1 次	12 个月	有效	无
PSA	De Jesus ^[43]	1	AD-MSCs	静脉注射	2 次	12 个月	不明显	无
PSA	Coutts ^[44]	1	UC-MSCs	静脉+关节腔注射	2 次	12 个月	有效	流感样症状
SLE 关节炎	朱宁 ^[50]	18	UC-MSCs	静脉注射	2 次	3 个月	有效	无
SLE 关节炎	白茹 ^[51]	10	UC-MSCs	静脉注射	3~5 次	3 年	有效	输注过程中发热、呕吐
JIA	Swart ^[59]	6	BM-MSCs	静脉注射	1~2 次	3 个月	有效	无
JIA	Wang ^[60]	10	UC-MSCs	静脉注射	2 次	2 年	有效	无

参 考 文 献

- Poudel P, Goyal A, Bansal P, et al. Inflammatory arthritis[M]. StatPearls, 2020.
- Sewerin P, Brinks R, Schneider M, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis in turkey: a nationwide study[J]. Arch Rheumatol, 2017, 33(2):128-136.
- 潘显阳. 痛风性关节炎发病的炎性机制研究进展 [J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(7):1167-1171.
- Hansildaar R, Vedder D, Baniaamam M, et al. Cardiovascular risk in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis and gout[J]. Lancet Rheumatol, 2021, 3(1):e58-e70.
- Chiu YM, Chen DY. Infection risk in patients undergoing treatment for inflammatory arthritis: non-biologics versus biologics[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2020, 16(2):207-228.
- Pistoia V, Raffaghello L. Mesenchymal stromal cells and autoimmunity[J]. Int Immunol, 2017, 29(2):49-58.
- Yagyu T, Yasuda S, Nagaya N, et al. Long-term results of intracardiac mesenchymal stem cell transplantation in patients with cardiomyopathy[J]. Circ J, 2019, 83(7):1590-1599.
- Pixley JS. Mesenchymal stem cells to treat type 1 diabetes[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020, 1866(4):165315. doi: 10.1016/j.bbdis.2018.10.033.
- Deng L, Peng Q, Wang H, et al. Intrathecal injection of allogenic bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in treatment of patients with severe ischemic stroke: study protocol for a randomized controlled observer-blinded trial[J]. Transl Stroke Res, 2019, 10(2):170-177.
- Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The international society for cellular therapy position statement[J]. Cytotherapy, 2006, 8(4):315-317.
- Han Y, Li X, Zhang Y, et al. Mesenchymal stem cells for regenerative medicine[J]. Cells, 2019, 8(8):886. doi: 10.3390/cells8080886.
- Magatti M, Vertua E, De Munari S, et al. Human amnion favours tissue repair by inducing the M1-to-M2 switch and enhancing M2 macrophage features[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2017, 11(10):2895-2911.
- Magatti M, Vertua E, Cagnoni A, et al. The immunomodulatory properties of amniotic cells: the two sides of the coin[J]. Cell Transplant, 2018, 27(1):31-44.
- 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.
- Khosravi M, Bidmeshkipour A, Moravej A, et al. Induction of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells by mesenchymal stem cells is associated with RUNX complex factors[J]. Immunol Res, 2018, 66(1):207-218.
- MacDonald GI, Augello A, De Bari C. Role of mesenchymal stem cells in reestablishing immunologic tolerance in autoimmune rheumatic diseases[J]. Arthritis Rheum, 2011, 63(9):2547-2557.
- Nauta AJ, Fibbe WE. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells[J]. Blood, 2007, 110(10):3499-3506.
- 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.
- Fu X, Liu G, Halim A, et al. Mesenchymal stem cell migration and tissue repair[J]. Cells, 2019, 8(8):784. doi: 10.3390/cells8080784.
- Li A, Tao Y, Kong D, et al. Infusion of umbilical cord mesenchymal stem cells alleviates symptoms of ankylosing spondylitis[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(2):1538-1546.
- 曲海洪, 李晓昊, 张军. 不同剂量脐带间充质干细胞在针刀镜下定植治疗强直性脊柱炎患者病变关节的临床观察 [J]. 国际感染杂志(电子版), 2019, 8(2):67-69.
- 王黎明, 周建军, 白雯, 等. 脐带间充质干细胞治疗 17 例类风湿性关节炎患者的临床疗效观察 [J]. 中国免疫学杂志, 2017, 7:659-662.
- François RJ, Neure L, Sieper J, et al. Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: detection of tumour necrosis factor α in two patients with early disease and transforming growth factor beta in three more advanced cases[J]. Ann Rheum Dis, 2006, 65(6):713-720.
- 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.
- 米汝佳, 蔡兆鹏, 苏鸿君, 等. 肿瘤坏死因子 α 对强直性脊柱炎患者间充质干细胞成骨分化的影响 [J]. 免疫学杂志, 2020, 36(3):254-259.
- Calabresi E, Petrelli F, Bonifacio AF, et al. One year in review 2018: pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2018, 36(2):175-184.
- Liu L, Wong CW, Han M, et al. Meta-analysis of preclinical studies of mesenchymal stromal cells to treat rheumatoid arthritis[J]. EBioMedicine, 2019, 47:563-577.
- Álvaro-Gracia JM, Jover JA, García-Vicuña R, et al. Intravenous administration of expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells in refractory rheumatoid arthritis (Cx611): results of a multicentre, dose escalation, randomised, single-blind, placebo-controlled phase Ib/IIa clinical trial[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(1):196-202.
- Ghoryani M, Shariati-Sarabi Z, Tavakkol-Afshari J, et al. Amelioration of clinical symptoms of patients with refractory rheumatoid arthritis following treatment with autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells: a successful clinical trial in Iran[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109:1834-1840.
- Feng Z, Zhai Y, Zheng Z, Yang L, et al. Loss of A20 in BM-MSCs regulates the Th17/Treg balance in Rheumatoid Arthritis[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):427. doi: 10.1038/s41598-017-18693-0.
- Zheng J, Zhu L, Iok In I, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells-secreted exosomal microRNA-192-5p delays inflammatory response in rheumatoid arthritis[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 78:105985. doi: 10.1016/j.intimp.2019.105985.
- Zhang Q, Li Q, Zhu J, et al. Comparison of therapeutic effects of different mesenchymal stem cells on rheumatoid arthritis in mice[J]. PeerJ, 2019, 7:e7023. doi: 10.7717/peerj.7023.
- 侯婧瑛, 于萌蕾, 郭天柱, 等. 缺氧预处理激活 HIF-1 α /MALAT1/VEGFA 通路促进骨髓间充质干细胞生存和血管再生 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(7):985-990.
- Ankrum JA, Dastidar RG, Ong JF, et al. Performance-enhanced mesenchymal stem cells via intracellular delivery of steroids[J]. Sci Rep, 2014, 4:4645. doi: 10.1038/srep04645.
- Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(6):700-712.
- Chandran V, Schentag CT, Brockbank JE, et al. Familial aggregation of psoriatic arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2009, 68(5):664-667.
- Nair RP, Stuart PE, Nistor I, et al. Sequence and haplotype analysis

- supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene[J]. *Am J Hum Genet*, 2006, 78(5):827-851.
- 38 Brewerton DA, Caffrey M, Nicholls A, et al. HL-A 27 and arthropathies associated with ulcerative colitis and psoriasis[J]. *Lancet*, 1974, 1(7864):956-8.
- 39 Qian Y, Liu C, Hartupée J, et al. The adaptor Act1 is required for interleukin 17-dependent signaling associated with autoimmune and inflammatory disease[J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(3):247-256.
- 40 杨琴, 张改连, 温晓婷, 等. 银屑病关节炎治疗新进展[J]. *中华风湿病学杂志*, 2020, 24(01):64-67.
- 41 王方迪, 侯瑞霞, 赵新程, 等. 银屑病患者血清对真皮间充质干细胞基因表达及功能的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(15):1867-1871.
- 42 Castro-Manrreza ME, Bonifaz L, Castro-Escamilla O, et al. Mesenchymal stromal cells from the epidermis and dermis of psoriasis patients: morphology, immunophenotype, differentiation patterns, and regulation of T cell proliferation[J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019:4541797. doi: 10.1155/2019/4541797.
- 43 De Jesus MM, Santiago JS, Trinidad CV, et al. Autologous adipose-derived mesenchymal stromal cells for the treatment of psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis: A case report[J]. *Cell Transplant*, 2016, 25(11):2063-2069.
- 44 Coutts M, Soriano R, Naidoo R, et al. Umbilical cord blood stem cell treatment for a patient with psoriatic arthritis[J]. *World J Stem Cells*, 2017, 9(12):235-240.
- 45 Braith F, Hymes SR, Giralt SA, et al. Complete remission of psoriasis after autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(27):4511-4513.
- 46 桑雨婷, 朱芸, 马晶晶, 等. 银屑病关节炎患者皮损进展与血清总 IgE 及 IL-6、TNF- α 水平的关系[J]. *中国现代医生*, 2020, 58(3):12-15.
- 47 Zoma A. Musculoskeletal involvement in systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2004, 13(11):851-853.
- 48 Drenkard C, Bao G, Dennis G, et al. The burden of systemic lupus erythematosus on employment and work productivity: data from a large cohort in the southeastern United States[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014, 66(6):878-887.
- 49 耿研, 李伯睿, 张卓莉. 系统性红斑狼疮患者有症状关节病变的肌肉骨骼超声特点[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2020, 52(1):163-168.
- 50 朱宁, 毛静, 张小莲, 等. 脐带间充质干细胞移植在系统性红斑狼疮患者中的应用研究[J]. *疑难病杂志*, 2016, 15(1):44-47.
- 51 白茹, 戚燕, 吕昭萍, 等. 脐带间充质干细胞移植治疗难治性系统性红斑狼疮 3 年随访[J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(6):905-909.
- 52 中华医学会风湿病学分会, 中国医院协会临床新技术应用专业委员会. 异体间充质干细胞治疗系统性红斑狼疮专家共识[J]. *中华风湿病学杂志*, 2022, 26(1):1-8.
- 53 Yuan X, Qin X, Wang D, et al. Mesenchymal stem cell therapy induces FLT3L and CD1c⁺ dendritic cells in systemic lupus erythematosus patients[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):2498. doi: 10.1038/s41467-019-10491-8.
- 54 丁会玲. 脐带间充质干细胞联合利妥昔单抗治疗系统性红斑狼疮临床研究[J]. *临床研究*, 2016, 24(7):10-11.
- 55 Li D, Li X, Duan M, et al. MiR-153-3p induces immune dysregulation by inhibiting PELI1 expression in umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Autoimmunity*, 2020, 53(4):201-209.
- 56 Cheng RJ, Xiong AJ, Li YH, et al. Mesenchymal stem cells: allogeneic MSC may be immunosuppressive but autologous MSC are dysfunctional in lupus patients[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7:285. doi: 10.3389/fcell.2019.00285.
- 57 Martini A, Ravelli A, Avcin T, et al. Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: first steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus[J]. *J Rheumatol*, 2019, 46(2):190-197.
- 58 Marzetti V, Breda L, Miulli E, et al. Clinical characteristics of juvenile idiopathic arthritis in an area of central Italy: a population-based study[J]. *Ann Ig*, 2017, 29(4):281-292.
- 59 Swart JF, de Roock S, Nievelstein RAJ, et al. Bone-marrow derived mesenchymal stromal cells infusion in therapy refractory juvenile idiopathic arthritis patients[J]. *Rheumatology*, 2019, 58(10):1812-1817.
- 60 Wang L, Zhang Y, Li H, et al. Clinical observation of employment of umbilical cord derived mesenchymal stem cell for juvenile idiopathic arthritis therapy[J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016:9165267. doi: 10.1155/2016/9165267.
- 61 Orczyk K, Smolewska E. Are we right to consider mesenchymal stem cells to be a new perspective for patients with juvenile idiopathic arthritis?[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2018, 66(4):267-271.

(收稿日期:2021-11-14)

(本文编辑:蔡晓珍)

冯星, 靳洪涛, 马隽, 等. 间充质干细胞治疗炎症性关节炎的研究进展[J/OL]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2023, 13(2): 87-92.