

• 综述 •

## 间充质干细胞对免疫细胞的抑制作用及其机制

王晓宇<sup>1)</sup> § , 侯玲玲<sup>1)</sup> §\* , 马海滨<sup>1)</sup> , 关伟军<sup>2)</sup>\* , 马月辉<sup>2)</sup>\*

(<sup>1)</sup>北京交通大学生命科学与生物工程研究院,北京 100044; <sup>2)</sup>中国农业科学院北京畜牧兽医研究所,北京 100193)

**摘要** 间充质干细胞是一群来源于发育早期中胚层的具有自我更新和多向分化潜能的干细胞,具有分化为脂肪细胞、肝细胞、成骨细胞、软骨细胞、神经细胞等多种细胞的能力。近年来的相关研究表明,间充质干细胞具有低免疫原性,它可以通过抑制淋巴细胞的增殖、抑制抗原呈递细胞分化成熟及功能发挥、抑制细胞毒性T淋巴细胞的形成、增加调节性T细胞比例等多种途径发挥免疫调节作用,从而成为移植领域、各种退行性和衰竭性疑难病症的替代治疗的研究热点。本文就间充质干细胞对免疫细胞的抑制作用及其机制的研究进展进行综述。

**关键词** 间充质干细胞;免疫调节;机制

中图分类号 Q813

## Immunosuppressive Effect and Mechanism of Mesenchymal Stem Cells on Immunocytes

WANG Xiao-Yu<sup>1)</sup> § , HOU Ling-Ling<sup>1)</sup> §\* , MA Hai-Bin<sup>1)</sup> , GUAN Wei-Jun<sup>2)</sup>\* , MA Yue-Hui<sup>2)</sup>\*

(<sup>1)</sup> College of Life Sciences and Bioengineering, Beijing Jiaotong University, Beijing 100044, China;

<sup>2)</sup> Institute of Animal Science of Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100193, China)

**Abstract** Mesenchymal stem cells (MSCs) are self-renewed and multipotential stem cells that are isolated from many adult tissues, including bone marrow, liver tissue, lung tissue, amnion tissue, adipose tissue and umbilical cord. It was proved that MSCs could differentiate into mesodermal and ectodermal cell types, such as adipocytes, liver cells, osteoblasts, chondrocytes and neural cells. In recent years, the relevant studies show that MSCs are low immunogenic. It plays an important role in immunoregulation by inhibiting the proliferation of lymphocytes, the differentiation, maturity and function of the antigen-presenting cell and the formation of (cytotoxic T lymphocyte, CTL), as well as by increasing the proportion of the regulatory T cells. Based on the special immunological characteristics, MSCs study becomes a "hot spot" in the fields of transplantation and also the replacement therapy of many degenerative and prostrating diseases. This review summarized the inhibition effect and mechanism of MSCs on immunocytes.

**Key words** mesenchymal stem cells; immunoregulation; mechanism

收稿日期: 2010-11-23; 接受日期: 2011-02-26

国家“十一五”科技支撑计划重点项目 (No. 2008BAK41B01-5); 国家科技基础条件平台建设项目 (No. 2005DKA21101); 转基因生物新品种培育科技重大专项 (No. 2008ZX08009-003)

§ 王晓宇和侯玲玲是同等贡献作者

\* 联系人 Tel: 010-51688577; E-mail: llhou@bjtu.edu.cn; weijunguan301@gmail.com; Yuehui\_Ma@hotmail.com

Received: November 23, 2010; Accepted: February 26, 2011

Supported by Key Projects in the National Science and Technology Pillar Program during the Eleventh Five-Year Plan Period (No. 2008BAK41B01-5), and National Infrastructure of Natural Science and Technology Program (No. 2005DKA21101), and the Ministry of Agriculture of China for Transgenic Research Program (No. 2008ZX08009-003)

§ Two authors contributed equally to this work

\* Corresponding author Tel: 010-51688577; E-mail: llhou@bjtu.edu.cn; weijunguan301@gmail.com; Yuehui\_Ma@hotmail.com

间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是一群来源于发育早期中胚层的具有自我更新和多向分化潜能的多能干细胞,具有分化为肌细胞、肝细胞、成骨细胞、软骨细胞、基质细胞等多种细胞的能力。MSCs 已被证明可通过分泌生长因子、细胞因子、抗纤维化或者血管生成介质等实现旁分泌效应<sup>[1]</sup>。近年来的研究发现, MSCs 免疫原性很弱,在体外不但不诱发免疫应答,而且还具有抑制免疫反应的作用,表明 MSCs 既具备再生修复医学中作为种子细胞的潜能,又可用于异体组织修复和移植<sup>[2]</sup>。正是由于 MSCs 所具备的这些免疫学特性,使其在自身免疫性疾病以及各种替代治疗等方面具有广阔的应用前景。

## 1 间充质干细胞的免疫抑制作用

### 1.1 间充质干细胞对 T 细胞的抑制作用

研究表明,体外培养的 MSCs 能够抑制混合淋巴细胞反应 (mixed lymphocyte reaction, MLR) 中植物血凝素 (phytohemagglutinin, PHA) 或抗 CD<sub>3</sub> 和抗 CD<sub>28</sub> 抗体刺激引起的 T 淋巴细胞的增殖,而这种抑制作用对不同的 T 细胞亚群均有效<sup>[3]</sup>。在 Djouad 等<sup>[4]</sup>设计的 1 个混合淋巴细胞反应体系中,反应细胞和刺激细胞均来源于人的外周血单个核细胞,加入小鼠 MSCs 细胞系 C3H10T1/2 (C3 MSCs) 与其共孵育,仍然能够产生对混合淋巴细胞反应的抑制作用。Glennie 等<sup>[5]</sup>认为, MSCs 对 T 细胞的抑制主要表现在抑制 T 细胞的增殖,与 MSCs 共培养的 T 细胞的周期被抑制在 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期, T 细胞中促进 G<sub>1</sub>/S 期转换的周期蛋白 CyclinD<sub>2</sub> 的表达下调,而抑制细胞增殖的蛋白 p27Kip1 上调;而且, MSCs 的这种调节作用并不是针对 T 细胞的某个亚群,而是抑制所有种类的 T 细胞增殖。郭娟等<sup>[6]</sup>研究发现,将第 4-5 代的 MSCs 与羧基荧光素乙酰乙酸琥珀酰亚胺酯标记的 CD4<sup>+</sup> T 细胞 (CD4<sup>+</sup> T 细胞纯度为 80% 以上) 共培养,发现  $\gamma$  干扰素 (interferon gamma, IFN- $\gamma$ ) 处理 24 h 后的对 CD4<sup>+</sup> T 细胞的增殖有明显的抑制作用,而未处理的 MSCs 对 CD4<sup>+</sup> T 细胞的增殖抑制作用不明显。

### 1.2 间充质干细胞对 B 细胞的抑制作用

研究<sup>[7,8]</sup>显示, MSCs 可以增加 B 细胞活力,但是抑制 B 细胞增殖,使更多的 B 细胞停留在细胞周期的 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期;同时, MSCs 还可以抑制 B 细胞分化,进而抑制其分泌免疫球蛋白 IgA、IgG 和 IgM。MSCs 可以使 B 细胞表达的 CXCR4、CXCR5、CCR7、

CXCL12 和 CXCL13 配体下调,但是 B 细胞共刺激分子的产生和细胞因子分泌并不受 MSCs 的影响,从而认为 MSCs 影响了 B 细胞的趋化功能<sup>[9]</sup>。武令启等<sup>[10]</sup>用羊抗人 IgM 单克隆抗体在体外刺激与 MSCs 共培养的外周血 B 淋巴细胞,结果显示, MSCs 及其培养上清明显抑制 B 淋巴细胞的增殖,并且这种抑制作用与 MSCs 的数量及其上清的浓度有关。Rasmusson 等<sup>[11]</sup>研究显示,在不同水平脂多糖 (lipopolysaccharide) 或病毒抗原的刺激下, MSCs 可以刺激或抑制 B 细胞分泌 IgG,表明 MSCs 对 B 细胞功能的调节作用受多种因素的影响。

### 1.3 间充质干细胞和自然杀伤细胞的相互作用

自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK cell) 是机体重要的免疫细胞,不仅与抗肿瘤、抗病毒感染和免疫调节有关,而且在某些情况下参与超敏反应和自身免疫性疾病的发生。另外, NK 细胞是重要的细胞毒效应细胞,能清除转化的或被感染的细胞。Sotiropoulou 等<sup>[12]</sup>发现, MSCs 可以改变 NK 细胞的表型,进而减低 CD56 的表达,减少 NK 细胞肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10) 的分泌。Spaggiari 等<sup>[13]</sup>研究发现, NK 细胞表面存在抑制型受体,主要有针对 HLA-I 的受体 KLRs 和针对 HLA-E 的受体 CD94/NKG2A, MSCs 能强烈抑制白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2) 诱导的静止型 NK 细胞的增殖,对激活的 NK 细胞也有部分的抑制作用。Rasmusson 等<sup>[14]</sup>发现,如果在 6 d 的混合淋巴细胞反应 (mixed lymphocyte reaction, MLR) 一开始就加入 MSCs,其细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 介导的细胞溶解效应将降低 70%。如果在混合淋巴细胞反应开始后第 3 d 加入 MSCs,因为 CTL 已形成,则对细胞溶解效应没有任何影响。当把 MSCs 和淋巴细胞用 Transwell 分搁共培养, MSCs 仍具有抑制 CTL 形成的作用,说明 MSCs 是通过可溶性分子的分泌发挥此作用的。但是, MSCs 并没有减弱 NK 细胞对肿瘤细胞 K562 的杀伤作用, MSCs 本身也不能引起淋巴细胞增殖和被 CTL 或 NK 所溶解。

### 1.4 间充质干细胞对抗原递呈细胞的抑制作用

抗原递呈细胞 (antigen-presenting cell, APC) 是指能够摄取、加工、处理抗原,并将处理过的抗原呈递给 T 淋巴细胞的一类免疫细胞。B 淋巴细胞是参与体液免疫应答的重要细胞,也是一类重要的专职 APC。B 淋巴细胞能摄取、加工、处理抗原,并以抗原

肽 MHC-II 类分子复合物的形式表达于细胞表面,供特异性 Th 细胞识别<sup>[15]</sup>. APC 识别和呈递抗原给 T 淋巴细胞是体内免疫反应的第一步. 因此,人们在研究 MSCs 的免疫调节功能时也非常关心 MSCs 对 APC 的影响. 树突状细胞 (dendritic cells, DC) 是激活初始 T 细胞最重要的 APC. Jiang 等<sup>[16]</sup> 证明, MSCs 抑制了 CD14<sup>+</sup> 单核细胞向 DC 的分化; MSCs 在 DC 成熟的过程中下调了 APC 相关分子如 CD1a、CD40、CD80、CD83、CD86 和 HLA-DR 的表达, 体系中如去除 MSCs 并加入 DC 的诱导剂后可逆转这种抑制作用; 和 MSCs 共培养后的 DC 与单纯 DC 相比, 其刺激 CD14<sup>+</sup> 细胞增殖的能力有所减弱, 炎性因子如 IFN- $\gamma$ 、白细胞介素-12 (interleukin-12, IL-12)、TNF- $\alpha$  分泌减少, 炎性抑制因子如白 L-10 分泌增加. Nauta 等研究小组<sup>[17]</sup> 发现, MSCs 可以抑制 CD14<sup>+</sup> CD1a<sup>-</sup> 的树突前体细胞分化为真皮和肠道的成熟的 DC 细胞, 但是并不影响产生 CD1a<sup>+</sup> 的郎罕氏细胞, 同时 MSCs 也抑制 DC 细胞分泌 TNF- $\alpha$ . 这些结果提示, MSCs 介导的淋巴细胞增殖抑制的关键机制在于诱导成熟中的抗原递呈细胞表达抑制表型, 从而导致 T 细胞的反应减弱.

MSCs 通过调节各类淋巴细胞分泌和表达的相关分子来发挥免疫抑制作用, 总结如 Table 1.

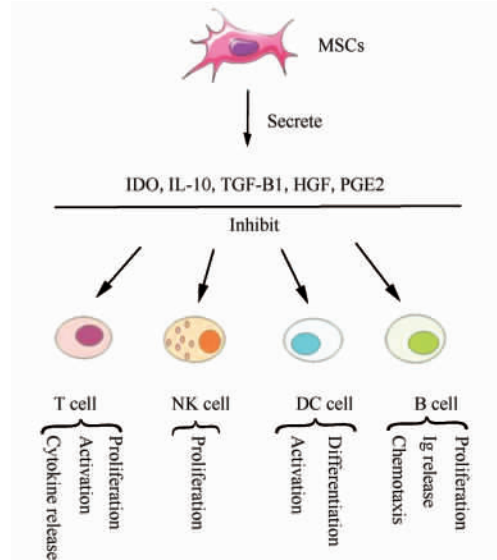
**Table 1** MSCs inhibits the expression of various types of lymphocyte-associated factors

Cell types	Protein down regulation	Protein up regulation
T cell	CyclinD <sub>2</sub>	p27KiP1
B cell	CXCR4, CXCR5, CCR7, CXCL12, CXCL13	
NK cell	TNF- $\alpha$ , IL-10	
APC cell	CD1a, CD40, CD80, CD83, CD86, HLA-DR, TNF- $\alpha$	IL-10

## 2 间充质干细胞发挥免疫抑制作用的机制

MSCs 在体内外实验中所表现出来的免疫抑制作用, 使其在移植领域具有广阔的临床应用前景. 因此, 引起了基础与临床很多学者的浓厚兴趣. 目前已证明, MSCs 通过分泌多种因子发挥免疫调节作用, 其中主要包括肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、转化生长因子- $\beta$ 1 (transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)、肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF)、前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE-2)、白细胞介素-10

(interleukin-10, IL-10)、吲哚胺-2,3-双加氧酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) 和一氧化氮 (nitric oxide, NO) 等<sup>[18-20]</sup>. 可能还包括很多还没有被发现的细胞因子, 而实际上 MSCs 的免疫调节作用更可能是需要同时分泌多种因子来共同调节的. 到目前为止, 关于 MSCs 免疫调节机制的研究尽管已取得一定进展, 但尚不完全清楚.



**Fig. 1** Schematic representation of the interactions between mesenchymal stem cells and immune cells<sup>[21]</sup>

After activation, mesenchymal stem cells secrete soluble factors such as nitricoxide (NO), prostaglandin (PGE2), indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), IL-6, and human leukocyte antigen (HLA)-G. These factors regulates the proliferation and function of a variety of immune cells

### 2.1 间充质干细胞抑制 T、B 细胞增殖的机制

Di Nicola 等<sup>[22]</sup> 认为, MSCs 与 T 细胞之间的接触虽然可以增加其抑制作用, 但细胞之间接触并非必需. 将 T 细胞和 DC 在 Transwell 体系中培养, 避免 MSCs 与 T 细胞之间的直接接触, 发现 T 细胞增殖仍明显受到抑制. 但如果允许 MSCs 与 T 细胞直接接触, 则抑制 T 细胞增殖作用会进一步增强. Sheng 等<sup>[23]</sup> 检测 MSCs 与 T 淋巴细胞共培养的上清液, 结果发现 IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  有较高水平, 未发现 IL-10、IL-12 及 TGF- $\beta$ 1. 而 IFN- $\gamma$  可以促使 MSCs 表达 B7-H1 上调, 在激发 MSCs 的免疫抑制作用中起重要作用. Krampera 等<sup>[24]</sup> 认为, MSCs 发挥免疫抑制作用需要与混合淋巴细胞反应 (mixed lymphocyte reaction, MLR) 体系直接接触. 他们采用微孔膜法将 MSCs 与 MLR 体系进行物理性的分隔, 与 MSCs 直接参与

MLR 体系的实验条件相比,反应细胞增生被抑制的程度显著减弱.另外,对条件培养基进行测试,发现条件培养基没有抑制效应. Kuci 等<sup>[25]</sup>研究表明, CD271<sup>+</sup> MSCs 在混合淋巴细胞反应中具有明显的抑制同种 T 细胞的作用,并且发现发挥免疫抑制效应的是 PGE<sub>2</sub> 水平的升高,而不是 NO 的作用.而 Krampera 等<sup>[26]</sup>研究表明, MSCs 对 B 细胞增殖的抑制作用并不依赖于细胞接触,而需要 IFN- $\gamma$  的参与,后者能诱导 MSCs 产生免疫抑制性 IDO.因此,对于 MSCs 对 B 淋巴细胞的免疫调节作用及相关机制有待进一步深入研究.

对于 MSCs 与 T 细胞凋亡的关系,目前有不同的观点. Plumas 等<sup>[27]</sup>研究认为, MSCs 抑制 T 细胞增殖是通过诱导活化的 T 细胞凋亡,但是对静止的 T 细胞不起作用,这种作用和 MSCs 分泌 IDO 使色氨酸转化为尿氨酸有关.也有研究认为, MSCs 的免疫抑制作用与诱导 T 细胞凋亡无关. Benvenuto 等<sup>[28]</sup>报道, MSCs 抑制 T 细胞增殖不是通过诱导其凋亡来实现的.事实上, MSCs 能拯救 T 细胞免于自发凋亡,保护其不受 Fas 途径诱发的细胞凋亡. Di Nicola 等<sup>[22]</sup>在 MLR 和 MSCs 共培养系统培养 7 d 后,检测 CD3<sup>+</sup> PI<sup>+</sup> 细胞以及表达 CD10 抗原的细胞的百分比.结果发现, CD3<sup>+</sup> PI<sup>+</sup> 细胞低于 2%,且所检测的 CD2<sup>+</sup> 细胞在其表面均没有表达 CD10 抗原,由此认为, MSCs 的免疫抑制作用与诱导 T 细胞凋亡无关.因此,对于 MSCs 的免疫抑制作用是否与 T 细胞凋亡相关,还有待于进一步的研究.

## 2.2 间充质干细胞参与免疫调节与抗原呈递细胞的关系

近年来有文献<sup>[29]</sup>报道, APC 经过 IFN- $\gamma$  等细胞因子诱导可以表达 IDO,该酶催化色氨酸转化成犬尿素,这种转化可以抑制体内 T 淋巴细胞对异抗原的免疫反应.为了研究这一过程是否参与了 MSCs 的免疫抑制作用, Meisel 等<sup>[20]</sup>检测 IDO 在 MSCs 中的表达情况,结果发现,在 MSCs 和 MLR 共培养体系中存在足量的 IFN- $\gamma$ ,诱导 MSCs 表达 IDO. MSCs 和 MLR 共培养组与 MSCs 单独培养组及单独 MLR 组相比,色氨酸的浓度降低而犬尿素的浓度升高;在 MSCs 和 MLR 共培养体系中加入色氨酸后, T 细胞的增殖可以获得明显恢复.由此推论, IDO 所催化的色氨酸转化为犬尿素可能是 MSCs 发挥免疫抑制作用的原因之一. Beyth 等<sup>[30]</sup>研究发现,在 MSCs 与纯化的 T 细胞共培养中,增加 APC 的量,能抑制 T 细胞应答和增殖,这种抑制是细胞接触和浓度依赖的.

MSCs 还可以影响 APC 的成熟,进而对 T 细胞的抑制是通过将 APC 细胞锁定在未成熟期或者半成熟期<sup>[31,32]</sup>.当加入促使 APC 成熟的因子时, MSCs 对 T 细胞抑制作用被部分地减弱.说明 MSCs 参与免疫调节是间接地通过依赖 APC 的诱导调节,而 APC 数量的增长又受控于组织的微环境<sup>[30]</sup>. MSCs 抑制体内单核细胞和 CD34<sup>+</sup> 造血祖细胞成熟为 DC 细胞,既可以下调细胞表面表达的 MHC-II 类和共刺激分子,也可以下调 IL-12 和 TNF- $\alpha$ <sup>[33,34]</sup>.这种效应是通过激活 MSCs 细胞分泌 IL-6 介导<sup>[35]</sup>或由直接控制 DC 细胞成熟的关键因子 PGE<sub>2</sub> 介导<sup>[36]</sup>. Nemeth 等<sup>[36,37]</sup>也证明, MSCs 分泌的 PGE<sub>2</sub> 作用于巨噬细胞进而刺激 IL-10 的产生,作用于单核细胞主要是阻止其向 DC 细胞方向分化.

## 2.3 间充质干细胞和肿瘤的关系

2003 年有研究<sup>[4]</sup>报道, MSCs 移植可以促进异基因的黑色素肿瘤 (B16 细胞系) 在异基因的小鼠体内生长.在具有免疫能力的同种异基因小鼠全身输注 MSCs 或在黑色素肿瘤细胞附近皮下注射 MSCs 均增加肿瘤的形成机会.因此研究者认为,这是 MSCs 抑制了体内的淋巴细胞反应的结果. Ramasamy 等<sup>[38]</sup>也在体内实验中发现 MSCs 是促进肿瘤细胞增殖的.然而值得关注的是, Ramasamy 等的体外研究却得到了相反的结论——MSCs 可以抑制肿瘤细胞的增殖,且主要是可以抑制肿瘤细胞的周期,使更多的细胞停滞在 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期而不进入 S 期.但是 Ramasamy 并没有用 MSCs 的免疫调节作用来解释这一点,而是认为 MSCs 在体内促进肿瘤增殖的原因是可以提供肿瘤干细胞增殖的微环境 (niche).而 Ohlsson 等<sup>[39]</sup>得出的结果又与前者不同, Ohlsson 的研究发现,无论是体内还是体外, MSCs 都可以抑制大鼠大肠癌细胞的增殖. MSCs 在体外可诱导肿瘤细胞产生细胞周期负调节蛋白 p21,将肿瘤细胞暂时阻滞在细胞周期的 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期;同时下调抗凋亡因子 Bcl-2,并诱导产生凋亡因子 caspase-3,促进肿瘤细胞凋亡<sup>[40,41]</sup>. Otsu 等<sup>[42]</sup>研究发现,将 MSCs 直接接种到皮下黑色素瘤后,发现 MSCs 可诱发细胞凋亡及毛细血管退化,抑制肿瘤生长,并证实高剂量的 MSCs 具有潜在杀伤活性,当其在肿瘤组织中局部注射时,可作为有效抗血管生成因子用于抗肿瘤的治疗.在我们目前进行的 MSCs 作用于肝癌细胞的体内外实验中,均可见 MSCs 具有一定程度的肿瘤抑制作用.目前,关于 MSCs 抑制机制的研究尽管有一些报道,但尚不深入,仍需要进

一步研究.

### 3 结语

MSCs 具有低免疫原性和免疫调节作用,使其成为现代研究领域的热点之一.现在,人们已可以从多种物种的多种成体组织中分离出 MSCs,来源广泛.所以, MSCs 这种低免疫原性使 MSCs 的异体组织修复和移植具有更广阔的应用前景.希望通过对 MSCs 免疫抑制机制进行系统的研究,使 MSCs 能够作为一种通用型的细胞制剂,为人类的疾病提供更多更好的治疗策略和处理方案.

### 参考文献 (References)

- [ 1 ] Djouad F, Bouffi C, Ghannam S, *et al.* Mesenchymal stem cells: innovative therapeutic tools for rheumatic diseases [J]. *Nat Rev Rheumatol* 2009, **5**(7):392-399
- [ 2 ] Itakura S, Asari S, Rawson J, *et al.* Mesenchymal stem cells facilitate the induction of mixed hematopoietic chimerism and islet allograft tolerance without GVHD in the rat [J]. *Am J Transplant*, 2007, **7**(2): 336-346
- [ 3 ] Aggarwal S, Pittenger M F. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses [J]. *Blood*, 2005, **105**(4):1815-1822
- [ 4 ] Djouad F, Plence P, Bony C, *et al.* Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animals [J]. *Blood*, 2003, **102**(10):3837-3844
- [ 5 ] Glennie S, Soeiro I, Dyson PJ, *et al.* Bone marrow mesenchymal stem cells induce division arrest anergy of activated T cells [J]. *Blood*, 2005, **105**(7):2821-2827
- [ 6 ] 郭娟, 范华, 钱燕翔, 等. 干扰素- $\gamma$  增强人脐带间充质干细胞免疫抑制作用的研究 [J]. *诊断学理论与实践* (Guo Juan, Fan Hua-Hua, Qian Yan-Xiang, *et al.* IFN- $\gamma$  can promote the immunosuppressive capacity of human umbilical cord mesenchymal stem cells by expression of indoleamine 2,3-dioxygenase [J]. *J Diagn Concept Pract*), 2010, **9**(2):181-185
- [ 7 ] Tabera S, Perez-Simon JA, Diez-Campelo M, *et al.* The effect of mesenchymal stem cells on the viability, proliferation and differentiation of B-lymphocytes [J]. *Haematologica*, 2008, **93**(9):1301-1309
- [ 8 ] Asari S, Itakura S, Ferreri K, *et al.* Mesenchymal stem cells suppress B-cell terminal differentiation [J]. *Exp Hematol* 2009, **37**(5):604-615
- [ 9 ] Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, *et al.* Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions [J]. *Blood*, 2006, **107**(1):367-372
- [10] 武令启, 白海, 王存帮, 等. 间充质干细胞对异体 B 淋巴细胞增殖和凋亡的影响 [J]. *中华医学杂志* (Wu Ling-Qi, Bai Hai, Wang Cun-Bang, *et al.* Effects of mesenchymal stem cells on proliferation and apoptosis of allogeneic B lymphocytes [J]. *Chin Med J*), 2008, **88**(36):2562-2565
- [11] Rasmusson I, Le Blanc K, Sundberg B, *et al.* Mesenchymal stem cells stimulate antibody secretion in human B cells [J]. *Scand J Immunol*, 2007, **65**(4):336-343
- [12] Sotiropoulou PA, Perez SA, Gritzapis AD, *et al.* Interactions between human mesenchymal stem cells and natural killer cells [J]. *Stem Cells*, 2006, **24**(1):74-85
- [13] Spaggiari G M, Capobianco A, Becchetti S, *et al.* Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation [J]. *Blood*, 2006, **107**(4):1484-1490
- [14] Rasmusson I, Ringden O, Sundberg B, *et al.* Mesenchymal stem cells inhibit the formation of cytotoxic T lymphocytes, but not activated cytotoxic T lymphocytes or natural killer cells [J]. *Transplantation*, 2003, **76**(8):1208-1213
- [15] 龚非力, 熊思东, 王玲, 等. 《医学免疫学》[M]. 北京: 科学出版社 (Gong Fei-Li, Xiong Si-Dong, Wang Ling, *et al.* *Medical Immunology* [M]. Beijing: Science Press), 2007 81-84
- [16] Jiang XX, Zhang Y, Liu B, *et al.* Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells [J]. *Blood*, 2005, **105**(10):4120-4126
- [17] Nauta A J, Kruisselbink AB, Lurvink E, *et al.* Mesenchymal stem cells inhibit generation and function of both CD34<sup>+</sup>-derived and monocyte-derived dendritic cells [J]. *J Immunol*, 2006, **177**(4):2080-2087
- [18] Rasmusson I, Ringden O, Sundberg B, *et al.* Mesenchymal stem cells inhibit lymphocyte proliferation by mitogens and alloantigens by different mechanisms [J]. *Exp Cell Res*, 2005, **305**(1):33-41
- [19] Sato K, Ozaki K, Oh I, *et al.* Nitric oxide plays a critical role in suppression of T-cell proliferation by mesenchymal stem cells [J]. *Blood*, 2007, **109**(1):228-234
- [20] Meisel R, Zibert A, Laryea M, *et al.* Human bone marrow stromal cells inhibit allogeneic T-cell responses by indoleamine 2,3-dioxygenase-mediated tryptophan degradation [J]. *Blood*, 2004, **103**(12):4619-4621
- [21] Ghannam S, Bouffi C, Djouad F, *et al.* Immunosuppression by mesenchymal stem cell: mechanism and clinical applications [J]. *Stem Cell Res Ther* 2010, **1**(1):2
- [22] Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M, *et al.* Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli [J]. *Blood*, 2002, **99**(10):3838-3843
- [23] Sheng H, Wang Y, Jin Y, *et al.* A critical role of IFN $\gamma$  in priming MSC-mediated suppression of T cell proliferation through up regulation of B7-H1 [J]. *Cell Res*, 2008, **18**(8):846-857
- [24] Krampera M, Glennie S, Dyson J, *et al.* Bone marrow mesenchymal stem cells inhibit the response of naive and memory antigen-specific T cells to their cognate peptide [J]. *Blood*, 2003, **101**(9):3722-3729
- [25] Kuci S, Kuci Z, Kreyenberg H, *et al.* CD271 antigen defines a subset of multipotent stromal cells with immunosuppressive and

- lymphohematopoietic engraftment-promoting properties [J]. *Haematologica*, 2010, **95**(4): 651-659
- [26] Krampera M, Cosmi L, Angeli R, *et al.* Role for interferon- $\gamma$  in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cells*, 2006, **24**(2):386-398
- [27] Plumas J, Chaperot L, Richard MJ, *et al.* Mesenchymal stem cells induce apoptosis of activated T cells[J]. *Leukemia*, 2005, **19**(9):1597-1604
- [28] Benvenuto F, Ferrari S, Gerdoni E, *et al.* Human mesenchymal stem cells promote survival of T cells in a quiescent state[J]. *Stem Cells*, 2007, **25**(7):1753-1760
- [29] Munn DH, Sharma MD, Lee JR, *et al.* Potential regulatory function of human dendritic cells expressing indoleamine 2,3-dioxygenase [J]. *Science*, 2002, **297**(5588):1867-1870
- [30] Beyth S, Borovsky Z, Mevorach D, *et al.* Human mesenchymal stem cells alter antigen-presenting cell maturation and induce T-cell unresponsiveness[J]. *Blood*, 2005, **105**(5):2214-2219
- [31] Steinman RM, Hawiger D, Nussenzweig MC. Tolerogenic dendritic cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 2003, **21**:685-711
- [32] Lutz MB, Schuler G. Immature, semi-mature and fully mature dendritic cells: which signals induce tolerance or immunity? [J]. *Trends Immunol*, 2002, **23**(9):445-449
- [33] Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses [J]. *Blood*, 2005, **105**(4):1815-1822
- [34] Nauta AJ, Krusselbrink AB, Lurvink E, *et al.* Mesenchymal stem cells inhibit generation and function of both CD34<sup>+</sup>-derived and monocyte-derived dendritic cells[J]. *J Immunol*, 2006, **177**(4):2080-2087
- [35] Djouad F, Charbonnier LM, Bouffi C, *et al.* Mesenchymal stem cells inhibit the differentiation of dendritic cells through an interleukin-6-dependent mechanism [J]. *Stem Cells*, 2007, **25**(8):2025-2032
- [36] Spaggiari GM, Abdelrazik H, Becchetti F, *et al.* MSCs inhibit monocytederived DC maturation and function by selectively interfering with the generation of immature DCs: central role of MSC-derived prostaglandin E2 [J]. *Blood*, 2009, **113**(26):6576-6583
- [37] Nemeth K, Leelahavanichkul A, Yuen PS, *et al.* Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E2-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production [J]. *Nat Med*, 2009, **15**(1):42-49
- [38] Ramasamy R, Lam EW, Soeiro I, *et al.* Mesenchymal stem cell inhibit proliferation and apoptosis of tumor cells: impact on in vivo tumor growth[J]. *Leukemia*, 2007, **21**(2):304-310
- [39] Ohlsson LB, Varas L, Kjellman C, *et al.* Mesenchymal progenitor cell-mediated inhibition of tumor growth in vivo and in vitro in gelatin matrix[J]. *Exp Mol Pathol*, 2003, **75**(3):248-255
- [40] Sun B, Roh KH, Park JR, *et al.* Therapeutic potential of mesenchymal stromal cells in a mouse breast cancer metastasis model[J]. *Cytotherapy*, 2009, **11**(3):289-298
- [41] Lu YR, Yuan Y, Wang XJ, *et al.* The growth inhibitory effect of mesenchymal stem cells on tumor cells in vitro and in vivo [J]. *Cancer Biol Ther*, 2007, **7**(2):245-251
- [42] Otsu K, Des S, Houser SD, *et al.* Concentration dependent inhibition of angiogenesis by mesenchymal stem cells[J]. *Blood*, 2009, **113**(18):4197-4205