

· 前沿论坛 ·

间充质干细胞治疗炎性疾病的研究进展

袁福临, 张毅

(军事科学院军事医学研究院辐射医学研究所, 北京 100850)

张毅, 医学博士, 研究员, 博士生导师, 国家公共脐带血造血干细胞库首席科学家。留学美国, 并获得美国国立卫生院海外学者基金。目前担任中国医药生物技术协会再生医学专业委员会常务委员、全军器官移植专业委员会委员、国家干细胞备案评审专家、国家干细胞检查专家、国家自然科学基金评审专家和北京市科学技术委员会评审专家。主要从事干细胞与再生医学的基础和应用研究, 尤其在间充质干细胞和围产干细胞研究中获得大量创新性发现。获得军队科技进步一等奖、北京市科学技术进步三等奖和中国科协期刊优秀学术论文奖各 1 项; 申请专利 16 项; 发表文章 125 篇; 主译学术专著 1 部, 参编 2 部。



摘要: 间充质干细胞(MSC)是具有低免疫原性和强大免疫调节特性的成体干细胞, 在平衡体内的免疫紊乱和减轻炎症状态中发挥重要作用, 被广泛用于炎性疾病的研究和治疗。MSC 通过调控辅助性 T 细胞 1 (Th1)、Th17 和调节性 T 细胞亚群的分化及相关炎症因子的分泌, 降低移植物抗宿主病和类风湿性关节炎的炎症反应; 通过促进胰岛再生、抑制胰岛素抵抗和调节肝糖原的新陈代谢等, 治疗由自身免疫反应引起的胰岛素缺陷的 1 型糖尿病和由胰岛素抵抗引起的 2 型糖尿病; 通过抑制滤泡辅助性 T 细胞增殖、B 细胞分化和抗体产生, 促进调节性 B 细胞增殖和抑炎因子的分泌。另外, MSC 还可有效治疗系统性红斑狼疮。因此, 以 MSC 为主的细胞治疗有望成为替代传统治疗的新方式。本文就 MSC 的免疫调节特性及其在炎性疾病方面的研究进展进行综述。

关键词: 间充质干细胞; 炎性疾病; 移植物抗宿主病; 类风湿性关节炎; 糖尿病; 系统性红斑狼疮

中图分类号: R979.5

文献标志码: A

文章编号: 1000-3002-(2021)03-0161-08

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2021.03.001

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)是具有低免疫原性和强大免疫调节能力的成体干细胞, 可从脂肪、骨髓、脐带、牙髓和围生期胎盘等多种组织分离获得。基于独特的免疫调节特性, MSC 具有广阔的临床应用前景, 尤其是对炎性疾病的治疗。炎性疾病是由长期的免疫调节功能紊乱或长期服用免疫抑制剂导致人体内免疫抑制功能逐渐被破坏所致的疾病。具有免疫调节特性的 MSC 作为免疫抑制剂的理想替代物, 可有效治疗炎性疾病。本文就 MSC 在治疗炎性疾病中的研究进展予以综述。

1 MSC 的免疫调节作用

MSC 的免疫调节作用依赖免疫调节介质, 如趋

化因子、细胞因子、生长因子、色氨酸分解代谢酶吲哚胺 2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)等。在促炎因子的刺激下, MSC 分泌免疫调节介质, 抑制 T 细胞的活性和增殖。转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、肝细胞生长因子、白血病抑制因子、前列腺素 E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)、肿瘤坏死因子刺激基因 6 蛋白、血红素加氧酶 1、半乳糖凝集素和外泌体均可抑制辅助性 T 细胞 1(T helper 1, Th1)、Th17、M1 型巨噬细胞、自然杀伤细胞和 B 细胞等促炎免疫细胞的增殖和功能, 促进 M2 型巨噬细胞、调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)、调节性 B 细胞(regulatory B cells, Breg)等抗炎免疫细胞增加^[1]。抗炎免疫细胞又可进一步抑制促炎免疫细胞的活性和功能, 进而促进损伤组织的修复。TGF- β 是 MSC 诱导 Treg 和抑制淋巴细胞活化的关键^[2]。有研究表明, 骨髓源性 MSC

基金项目: 国家重点研发计划(2016YFC1000305)

通讯作者: 张毅, E-mail: zhangyi612@hotmail.com

(bone marrow derived MSC, BM-MS C) 中 IL-6 的缺失可有效减弱 BM-MS C 支持 T 细胞存活的作用^[3]。MS C 产生的趋化因子配体 2 (CC-chemokine ligand 2, CCL2) 可调节 T 细胞的免疫检查点程序性死亡受体 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 的表达, 同时, 可抑制 Th17 细胞的功能^[4]。另外, MS C 分泌的趋化因子可将 T 细胞招募至 MS C 周围, 进而使 MS C 产生 iNOS 和 IDO, 抑制 T 细胞的活性和增殖, 影响炎症的发生发展过程^[1]。NOS 有 3 种同工酶亚型, 神经元型 NOS、内皮型 NOS 和 iNOS^[5]。MS C 通过 NO 抑制狼疮易感小鼠的滤泡辅助性 T 细胞 (follicular Th, Tfh) 的增殖, iNOS 是这一过程中的重要介质。iNOS 催化产生的 NO 通过影响 Janus 激酶信号转导和转录激活因子信号通路致 T 细胞周期停滞^[2]。除直接抑制 T 细胞增殖外, NO 的增加还可调节丝裂原活化蛋白激酶和 NF- κ B 的活性, 干扰巨噬细胞产生促炎性细胞因子。另外, MS C 表达的 IDO 通过诱导单核细胞分化为 M2 型巨噬细胞来调节先天免疫活性, 从而减轻炎症^[6]。IDO 发挥免疫抑制作用的具体机制目前尚不清楚, 有一种可能是由于色氨酸的分解代谢, 导致其水平降低, 从而影响免疫细胞的存活。

2 MS C 在治疗炎性疾病中的应用

由于其强大的免疫抑制作用, MS C 在治疗炎性疾病中具有广阔的临床应用前景, 并在临床试验和临床前研究中得到广泛关注。目前, 全球 MS C 临床注册项目已达约 1000 项^[7]。

2.1 移植物抗宿主病

移植物抗宿主病 (graft versus host disease, GvHD) 是异基因造血干细胞移植后的主要并发症, 由供者 T 细胞攻击受者同种异型抗原所致, 是移植致死的主要原因之一。许多研究表明, MS C 可抑制 T 细胞增殖, 尤其是抑制 Th1 和 Th17 亚群的分化, 促进 Treg 的生成。但只有当微环境出现高浓度的炎症因子时, MS C 才发挥免疫抑制功能, 如当炎症细胞因子 IL-17 存在时, MS C 介导的免疫抑制在体外和体内均可进一步增强^[8]。实验研究表明, 类固醇通过下调 MS C 中 IDO 和 iNOS 的表达而抑制 MS C 的免疫抑制能力。因此, MS C 联合类固醇治疗效果弱于单独用 MS C。同样, 在心脏移植大鼠模型中, 低剂量环孢素可削弱 MS C 的免疫抑制作用^[9]。另外, 使用经干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ) 预处理的 MS C 可显著提高 GvHD 小鼠的存活

率^[10]。由此说明, 炎性微环境对 MS C 发挥免疫抑制作用至关重要。因此, 传统的临床抗炎治疗方法由于改变了炎性微环境而不利于 MS C 发挥作用。有研究发现, 随着 CD5⁺B 细胞产生 IL-10 的增加, 慢性移植物抗宿主病 (chronic GvHD, cGvHD) 患者的临床症状得到改善^[11]。经 MS C 治疗后, cGvHD 患者 CD5⁺B 细胞又可使 IL-10 表达显著增加, 但 IL-10 又可阻断 MS C 的免疫抑制功能^[11], 提示 MS C 在体内发挥免疫调节作用的复杂性。

另外, MS C 外泌体 (mesenchymal stem cell exosome, MS C-Exo) 对参与 cGvHD 发病机制的自身反应性 T 细胞的活化和迁移具有抑制作用。MS C-Exo 可能通过抑制致病性 Th17 细胞进入靶器官而显著降低 Th17 细胞的数量, 同时促进 Treg 的生成, 进而减轻 cGvHD 的症状^[12]。有研究表明, 凋亡的 MS C 通过诱导受体吞噬细胞产生 IDO 的水平升高, 从而在 GvHD 小鼠模型中发挥免疫抑制作用; 经腹腔注射凋亡的 MS C 后, 小鼠的 GvHD 症状得到缓解; 但经静脉注射相同量的凋亡 MS C 后, GvHD 症状却无明显改善^[13]。因此, 不同的注射途径对 MS C 治疗作用的影响仍值得研究和关注。此外, 有实验研究表明, 低氧和钙离子诱导的小 MS C (small MS C primed with hypoxia and calcium ions, SHC-MS C) 比大且扁平的 MS C 表现出更强的免疫调节功能^[14]。分析发现, SHC-MS C 中的 polo-样激酶 1 (polo-like kinase-1, PLK1) 表达上调。在人源化小鼠模型中, 与注射单纯的 MS C 的小鼠相比, PLK1 过表达的 MS C 可显著提高 GvHD 小鼠的生存率, 并减轻 GvHD 小鼠靶器官的组织病理学损伤, 表明 SHC-MS C 对 GvHD 治疗的有效性。一项 II 期临床研究结果显示, 对 55 例类固醇耐药的严重 GvHD 患者使用 MS C, 其中 30 例完全缓解, 9 例好转 (总缓解率为 70%)^[15]。由此可见, MS C 的应用治疗还有很多亟待解决的问题, 如不同的注射方式对治疗效果的影响和 MS C 在体内参与免疫调节的机制等, 需要深入探讨。

2.2 类风湿性关节炎

免疫紊乱是类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 的主要发病机制, 其由活化的 CD4⁺T 细胞和 MHC-II 型阳性的抗原递呈细胞浸润关节滑膜所致。主要表现为关节滑膜的血管增生和炎症细胞浸润, 临床对于该病主要以抗炎药物、抗风湿药物和糖皮质激素治疗为主, 但对人体产生很大的不良反应, 且只能暂时控制患者的疼痛症状, 并不能遏制病情的进展。此外, 在治疗的后期, 很多

患者表现出对药物的耐受。因此,具有抑制 T 细胞增殖和产生抗炎作用的 MSC 受到关注。MSC 是 Th1 和 Th17 细胞增殖的有效抑制剂,并能显著降低其产生促炎因子 IFN- γ 、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 、IL-17 和 IL-22 的能力。RA 的发病机制与 Th17 和 Treg 细胞之间的失衡密切相关,二者的分化途径相近,但功能完全相反^[16]。已有报道,在 RA 患者的滑液中发现高水平的 IL-17,表明 Th17 与疾病的严重程度呈正相关^[17]。RA 患者关节液中 Treg 细胞较为丰富,但炎症仍然存在,表明 Treg 细胞的功能在 RA 患者体内可能已发生变化。从活动期 RA 患者中分离的 Treg 细胞对效应 T 细胞释放的促炎因子如 IFN- γ 和 TNF- α 的分泌无抑制作用^[17]。TNF- α 可抑制 Treg 的抑制功能,说明 RA 患者关节液中富含的 Treg 细胞可能已转化为促炎的 Th17 细胞,而不能发挥免疫调节功能。研究表明,MSC 与纯化的 CD4⁺T 细胞共培养后,以接触依赖的方式诱导 CD4⁺T 细胞表面的 CD25 和 FoxP3 表达。CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ Treg 的产生部分依赖于 MSC 表面诱导型共刺激分子配体(inducible co-stimulator ligand)的表达^[16]。共刺激分子表达在激活的记忆 T 细胞上,包括 Th17 细胞,因此通过细胞接触机制,MSC 可能与记忆 Th17 细胞相互作用并产生记忆 Treg 细胞。因此,MSC 移植治疗 RA 的潜在机制可能是 MSC 通过纠正失衡的 Th17/Treg 水平,从而恢复了机体免疫平衡。除此之外,RA 患者关节液中存在大量 $\gamma\delta$ T 细胞,这些细胞分泌 IFN- γ 、IL-2 和 IL-17 等炎症因子。MSC 可抑制 $\gamma\delta$ T 细胞的增殖与细胞溶解反应,同时,MSC 通过释放 PGE₂ 作用于 $\gamma\delta$ T 细胞上的 PGE 受体 2 和 4,从而抑制细胞因子的产生^[17]。众所周知,Tfh 细胞辅助 B 细胞的增殖和抗体的产生。研究发现,从 RA 患者体内分离的 CD4⁺T 细胞向 Tfh 细胞分化时,可被由 IFN- γ 刺激后的人脐带来源的 MSC(human umbilical cord derived MSC, hUC-MSC) 产生的 IDO 所抑制^[18]。另外,MSC 还可抑制 Tfh 细胞向 Tfh1, Tfh2 和 Tfh17 的分化,从而降低自身反应性 B 细胞的数量和自身抗体的产生^[18]。由此可见,MSC 对 T 细胞的抑制作用是多方面的。

除 MSC 移植外,MSC 来源的胞外囊泡(MSC-derived extracellular vesicles, MSC-EV)也能发挥免疫调节功能。MSC-EV 有 2 种形式,分别是直径 \leq 150 nm 的外泌体(exosomes, Exo)和直径在 150~1000 nm 的微粒(microparticles, MP)^[19]。研究表明,MSC 来源的 MP 和 Exo 发挥免疫抑制功能的方

式类似,都是通过减少 T 细胞和 B 细胞增殖以及诱导 Treg 细胞发挥免疫调节作用。在抑制关节炎方面,Exo 比同等数量的 Mp 更有效,但总 EV 对关节炎有更全面的保护作用^[20]。

成纤维细胞样滑膜细胞的增生和分泌是造成 RA 的主要病因,有研究报道,与人 MSC-EV 相比,人 MSC 来源的过表达 miR-124a 的外泌体(miR-124a over expressing human MSC-derived exosomes, hMSC-124a-Exo)与 RA 相关成纤维细胞样滑膜细胞系(MH7A 细胞)共培养时,能更加显著地抑制 MH7A 细胞增殖和体外迁移;miR-124a 还促进 MH7A 细胞的凋亡^[21]。因此,hMSC-124a-Exo 为 RA 的治疗提供了新的希望。研究表明,输注脂肪来源的 MSC(adipose-derived MSC, AD-MSC)后,小鼠 RA 严重程度显著下降,并伴随脾和外周血致病性 GM-CSF⁺CD4⁺T 细胞数量减少;在淋巴结中,Treg 不同亚群,如 FoxP3⁺CD4⁺T 细胞和 IL-10⁺IL-17⁻CD4⁺T 细胞的数量增加^[22]。此外,研究显示,牙龈组织来源的 MSC 可显著降低关节炎病理评分的严重程度,下调促炎因子 IFN- γ 和 IL-17A 的产生,导致 CD4⁺CD39⁺FoxP3⁺Treg 的增加^[23]。总之,尽管各种组织来源的 MSC 在治疗 RA 中显示出良好的应用前景,但其作用的机制和临床应用的标准尚需进一步研究。

2.3 糖尿病

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是由胰岛素分泌和(或)胰岛素作用缺陷引起的疾病,主要分 4 型:1 型糖尿病(type 1 DM, T1DM)、T2DM、妊娠糖尿病和其他特殊类型糖尿病。T1DM 属于自身免疫性疾病,患者缺乏自身免疫耐受,胰腺 β 细胞受到免疫系统攻击破坏。T2DM 表现为胰岛素分泌不足或靶细胞对胰岛素不敏感。研究表明,MSC 可促进胰岛功能的恢复和胰岛 β 细胞的增加,通过降低胰天蛋白酶 3 活性并减少胰岛 β 细胞凋亡,从而修复胰岛细胞。同时,旁分泌血管生成因子如血管内皮生长因子、胰岛素样生长因子 1、肝细胞生长因子和血管性血友病因子的释放可促进胰岛血管化,进而参与细胞再生。MSC 还具有分化为胰岛素分泌细胞的潜能^[24]。

Treg 细胞可抑制免疫系统,防止过度激活和自身免疫损伤。有研究表明,应用与 hUC-MSC 共培养的 CD4⁺CD62L⁺Treg 治疗非肥胖糖尿病小鼠可显著减轻自发性自身免疫性胰腺炎,恢复血中 Th1/Th2 细胞因子平衡,并诱导浸润胰岛的白细胞凋亡^[25]。因此,Treg 细胞对 T1DM 的病情缓解有重要

作用。迄今为止,只在 DM 动物模型中观察到 MSC 对胰岛 β 细胞的保护作用,因此尚需深入探讨其在人体内是否对胰岛 β 细胞产生保护作用。另外, MSC 对 T2DM 治疗作用的研究表明, MSC 输注可显著提高机体对胰岛素的敏感性,胰岛素靶组织中磷酸化胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate, IRS-1)、蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 和葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, GLUT4) 均有所升高,而胰岛素抵抗的发生可能与这些蛋白的表达缺陷有关^[24]。研究表明, AD-MSC 可通过促进肝糖原的合成,抑制肝葡萄糖生成,调节肝葡萄糖的新陈代谢^[26]。同时, AD-MSC 通过激活 IRS/Akt/GLUT4 途径和减轻先天免疫反应和获得性免疫反应,改善脂肪、肌组织和肝等器官的胰岛素抵抗作用。有研究显示,人脐带沃顿胶 (Wharton jelly) 来源的 MSC 不仅可提高对糖代谢的控制和 β 细胞的功能,还可减少炎症因子和 T 细胞的数量^[27]。BM-MSC 移植后,在 DM 小鼠中发现显著的 β 细胞再生,但再生的胰岛 β 细胞中检测到只有 1.7%~3.0% 来自骨髓^[28],表明这些 β 细胞的生成还有另外的途径。此外, MSC 在治疗 DM 方面,还未达到临床上的大规模生产胰腺前体细胞或 β 细胞的水平。

另外,外源性胰岛素的作用只是部分降低并发症的风险,并不如内源性胰岛素的作用精确。目前胰岛移植作为临床重建内源性胰岛素分泌的主要手段,其联合 MSC 治疗可有效降低胰岛移植物的炎症和排斥反应^[29]。同时, MSC 介导的血运重建通过缩短移植后缺血期也有助于胰岛移植存活^[30]。

DM 患者长期的代谢紊乱导致体内自由基水平急剧增加,引起细胞损伤,削弱免疫系统功能。因此, DM 患者常有并发症发生,如糖尿病肾病、糖尿病性视网膜病变和神经系统并发症等。糖尿病肾病主要是由高糖引起的线粒体功能障碍引起, MSC 通过多种机制保护受损的肾或移植肾,如通过促进肾细胞存活,减少上皮细胞凋亡,抑制异常免疫反应和重塑细胞外基质。最近一项研究表明, BM-MSC 线粒体移植在结构和功能上对糖尿病肾病中的肾近端小管上皮细胞有修复作用。体内实验表明,分离的线粒体移植可改善链脲佐菌素导致的肾近端小管上皮细胞损伤的管状基底膜及刷状缘结构^[30]。白藜芦醇 (resveratrol, RSV) 是在葡萄和红酒中发现的一种天然多酚,基于其强大的抗 DM、抗氧化和抗炎特性,有研究将 RSV 与 MSC 结合治疗 DM 神经病变。小鼠模型实验结果表明, MSC 联合 RSV 组小鼠血糖和 C 肽水平较其他 DM

组有明显改善,轴突直径、有髓神经纤维数量和髓鞘深度、神经生长因子、髓鞘碱性蛋白和 NF- κ B 水平显著高于 MSC 组和 RSV 组,因此 RSV 联合 MSC 在降低高血糖和改善 DM 神经病变方面具有显著疗效^[31]。总之, MSC 对 DM 的治疗具有极大的开发潜力,但其作用机制和治疗方案尚需进一步研究。

2.4 系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种多系统损害的免疫系统疾病,因为 T 和 B 细胞的大量活化, B 细胞产生的大量的自身抗体与自身抗原结合形成免疫复合物,从而导致大量组织损伤。目前急性期的主要治疗方案为肾上腺皮质激素加免疫抑制剂,但面对病情危重或治疗困难病例时,细胞治疗发挥重要作用, MSC 是治疗 SLE 的首选细胞。研究结果表明,大部分难治性 SLE 患者在移植来自健康的非自身免疫性个体的同种异体 BM-MSC 后,临床症状获得缓解。在 SLE 患者中, IL-1 β 和 TNF- α 刺激的 BM-MSC 产生促炎作用,促进 T 细胞增殖和 Th 效应细胞亚群分化,而未经 TNF- α 和 IL-1 β 刺激的 BM-MSC 表现抗炎免疫调节功能^[32]。IDO 主要由树突状细胞和巨噬细胞分泌,是一种介导色氨酸降解为免疫抑制代谢物的酶。IDO 在同种异体 BM-MSC 介导的抑制 SLE 患者 T 细胞增殖中起着不可或缺的作用, IFN- γ 可以增强这种作用^[33]。然而,活动期 SLE 患者的 BM-MSC 在 IFN- γ 刺激下 IDO 却产生不足^[33]。另外, hUC-MSC 介导的抑制 SLE 患者 T 细胞增殖中,抗 TGF- β 抗体的使用可抑制 Treg 细胞数量, PGE₂ 抑制剂的使用可显著抑制 Th17 细胞数量的减少,但 IDO 抑制剂对 Treg 和 Th17 细胞无影响^[34]。由此可见,不同来源的 MSC 发挥不同的免疫调节机制。

Tfh 细胞的主要功能是辅助 B 细胞增殖和产生抗体, MSC 可通过产生 NO 抑制狼疮易感小鼠的 Tfh 细胞增殖。iNOS 在体内是合成 NO 的重要限速酶, iNOS 的特异性抑制剂 L-单甲基精氨酸在体外可部分恢复被 MSC 抑制的 Tfh 细胞的增殖^[35]。因此,保证 NO 的生成量和 iNOS 的稳定将更有助于提高 MSC 治疗的临床效果的稳定性。有实验证明, MSC 促进 Breg 的增殖和 IL-10 的分泌, Breg 可能对 CD4⁺T 细胞的增殖及其 IFN- γ 的分泌有明显的抑制作用^[11]。另外, MSC 也可抑制 B 细胞向浆细胞分化,减少免疫球蛋白的产生,下调细胞表面趋化因子受体的表达^[11]。

最新研究结果表明, SLE 患者的 MSC 形态和功能均发生异常改变。与正常对照组相比, SLE 患

者的 BM-MSc 生长缓慢,更易发生凋亡和衰老,分泌细胞因子的水平也降低,抑制 T 细胞和 B 细胞增殖分化的功能亦存在缺陷^[37]。一项研究表明,由于趋化因子 2 水平降低,狼疮样小鼠和 SLE 患者的 BM-MSc 抑制正常 B 细胞的增殖和分化功能受损^[36]。另外,SLE 患者的 BM-MSc 在体外的增殖潜力非常有限,纤维状肌动蛋白细胞骨架异常,细胞内活性氧和线粒体抗病毒信号蛋白(mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS)水平升高,并呈现出体积膨胀、核仁深染和细胞衰老现象^[37]。有研究表明,SLE 患者 BM-MSc 的促炎和衰老表型由 MAVS 介导,MAVS 沉默可下调 IFN- β , P53 和 P16 蛋白表达,且能改变细胞因子的产生^[37]。这一新发现的途径可能为 SLE 自身免疫的细胞机制提供重要的见解。

有研究显示,在 SLE 患者 BM-MSc 中,miR-663 通过抑制 TGF- β_1 的产生,进而诱导 Tfh 细胞数量减少和 Treg 细胞数量增加,从而调节患者体内的免疫功能状态。miR-663 的过表达削弱了 BM-MSc 的治疗作用;当抑制 miR-663 表达时,小鼠的 SLE 症状则得以缓解^[38]。因此,miR-663 是 SLE 患者 BM-MSc 调控的关键介质,可能成为狼疮治疗的新的治疗靶点。由于 SLE 患者体内的 MSC 呈现明显的衰老特征,有研究结果表明,SLE 患者血清中的瘦素和中性粒细胞激活肽可促进 MSC 的衰老^[39];也有研究显示,瘦素可促进自身反应性 T 细胞的增殖并抑制其凋亡^[40]。因此,减少 SLE 患者血清中的瘦素和中性粒细胞激活肽将成为患者病情调节的一项重要手段。一项多中心临床研究表明,在 12 个月的随访期间,32.5% 患者达到完全临床缓解,27.5% 患者达到部分临床缓解,17.5% 患者在移植后 6 个月疾病复发并再次进行 MSC 移植^[41]。因此,为获得更好的临床疗效并为临床治疗提供更有力的依据,对 MSC 的免疫调控作用机制的深入认识仍有待完善。

3 结语

由于对 MSC 作用机制的了解尚不完全,关于 MSC 对炎症性疾病的治疗和作用机制仍需深入探讨,一些问题仍亟待解决。如在某些情况下,MSC 分泌的细胞因子可增强免疫反应。在结肠炎的小鼠模型中,T 细胞是导致疾病复发的关键因素,而 MSC 释放的 IL-7 对支持记忆 T 细胞的生存至关重要。因此,MSC 的免疫抑制和促炎特性可能部分是由

MSC 分泌的细胞因子所介导,如何调整这些因素用于调节 MSC 的免疫作用仍需进一步的研究。另外,凋亡的 MSC 也可发挥免疫抑制作用,未来是否有必要增加 MSC 移植后的体内生存能力或者与直接输注凋亡的 MSC 用于治疗相比,2 种疗法的疗效对比等仍需深入探讨。此外,如何准确结合患者自身情况,精确把握 MSC 的注射剂量;不同来源的 MSC 的疗效对比等也是临床应用前需考虑的因素。目前很多临床研究属于小样本试验,观察期短,缺乏长期安全性的可信度,还需要进一步扩大临床研究的样本量。但大量实验研究已证明 MSC 治疗炎症性疾病的有效性,有理由相信 MSC 治疗炎症性疾病终将成为一种安全且高效治疗方法。

参考文献:

- [1] Shi YF, Yu W, Qing L, *et al.* Immunoregulatory mechanisms of mesenchymal stem and stromal cells in inflammatory diseases[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(8): 493-507.
- [2] Su J, Chen X, Huang Y, *et al.* Phylogenetic distinction of iNOS and IDO function in mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression in mammalian species[J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(3): 388-396.
- [3] Song JY, Kang HJ, Ju HM, *et al.* Umbilical cord-derived mesenchymal stem cell extracts ameliorate atopic dermatitis in mice by reducing the T cell responses[J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 6623 [2020-11-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31036853/>. DOI: 10.1038/s41598-019-42964-7.
- [4] Rafei M, Campeau PM, Aguilar-Mahecha A, *et al.* Mesenchymal stromal cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting CD4 Th17 T cells in a CC chemokine ligand 2-dependent manner[J]. *J Immunol*, 2009, 182(10): 5994-6002.
- [5] Ren G, Zhang L, Zhao X, *et al.* Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide[J]. *Cell Stem Cell*, 2008, 2(2): 141-150.
- [6] Francois M, Romieu-Mourez R, Li M, *et al.* Human MSC suppression correlates with cytokine induction of indoleamine 2,3-dioxygenase and bystander M2 macrophage differentiation[J]. *Mol Ther*, 2012, 20(1): 187-195.
- [7] Andrzejewska A, Lukomska B, Janowski M. Concise review: mesenchymal stem cells: from roots to boost

- [J]. *Stem Cells*, 2019, 37(7): 855-864.
- [8] Han X, Yang Q, Lin L, *et al.* Interleukin-17 enhances immunosuppression by mesenchymal stem cells[J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(11): 1758-1768.
- [9] Inoue S, Popp FC, Koehl GE, *et al.* Immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells in a rat organ transplant model[J]. *Transplantation*, 2006, 81(11): 1589-1595.
- [10] Kim DS, Jang IK, Lee MW, *et al.* Enhanced immunosuppressive properties of human mesenchymal stem cells primed by interferon-gamma[J]. *EBioMedicine*, 2018, 28: 261-273.
- [11] Peng Y, Chen X, Liu Q, *et al.* Mesenchymal stromal cells infusions improve refractory chronic graft versus host disease through an increase of CD5⁺ regulatory B cells producing interleukin 10[J]. *Leukemia*, 2015, 29(3): 636-646.
- [12] Lai P, Chen X, Guo L, *et al.* A potent immunomodulatory role of exosomes derived from mesenchymal stromal cells in preventing cGVHD[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 135 [2020-11-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30526632/>. DOI: 10.1186/s13045-018-0680-7.
- [13] Galleu A, Riffo-Vasquez Y, Trento C, *et al.* Apoptosis in mesenchymal stromal cells induces *in vivo* recipient-mediated immunomodulation[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(416): eaam7828 [2020-11-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29141887/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.aam7828.
- [14] Kim Y, Jin HJ, Heo J, *et al.* Small hypoxia-primed mesenchymal stem cells attenuate graft-versus-host disease[J]. *Leukemia*, 2018, 32(12): 2672-2684.
- [15] Le Blanc K, Frassonni F, Ball L, *et al.* Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study[J]. *Lancet*, 2008, 371(9624): 1579-1586.
- [16] Luz-Crawford P, Hernandez J, Djouad F, *et al.* Mesenchymal stem cell repression of Th17 cells is triggered by mitochondrial transfer[J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 232 [2020-11-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31370879/>. DOI: 10.1186/s13287-019-1307-9.
- [17] Luque-Campos N, Contreras-Lopez RA, Jose Paredes-Martinez M, *et al.* Mesenchymal stem cells improve rheumatoid arthritis progression by controlling memory T cell response[J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 798 [2020-11-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31040848/>. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00798.
- [18] Liu R, Li X, Zhang Z, *et al.* Allogeneic mesenchymal stem cells inhibited T follicular helper cell generation in rheumatoid arthritis[J / OL]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12777 [2020-11-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26259824/>. DOI: 10.1038/srep12777.
- [19] Harrell CR, Fellabaum C, Jovicic N, *et al.* Molecular mechanisms responsible for therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived secretome[J/OL]. *Cells*, 2019, 8(5): 467 [2020-11-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31100966/>. DOI: 10.3390/cells8050467.
- [20] 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.
- [21] Meng HY, Chen LQ, Chen LH. The inhibition by human MSCs-derived miRNA-124a overexpression exosomes in the proliferation and migration of rheumatoid arthritis-related fibroblast-like synovial cell[J/OL]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020, 21(1): 150 [2020-11-20]. <http://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/S12891-020-3159y>.
- [22] Lopez-Santalla M, Mancheno-Corvo P, Menta R, *et al.* Human adipose-derived mesenchymal stem cells modulate experimental autoimmune arthritis by modifying early adaptive T cell responses[J]. *Stem Cells*, 2015, 33(12): 3493-3503.
- [23] Chen M, Su W, Lin X, *et al.* Adoptive transfer of human gingiva-derived mesenchymal stem cells ameliorates collagen-induced arthritis via suppression of Th1 and Th17 cells and enhancement of regulatory T cell differentiation[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(5): 1181-1193.
- [24] Hu J, Fu Z, Chen Y, *et al.* Effects of autologous adipose-derived stem cell infusion on type 2 diabetic rats[J]. *Endocr J*, 2015, 62(4): 339-352.
- [25] Wen D, Peng Y, Liu D, *et al.* Mesenchymal stem cell and derived exosome as small RNA carrier and immunomodulator to improve islet transplantation [J]. *J Control Release*, 2016, 238: 166-175.
- [26] Xie M, Hao HJ, Cheng Y, *et al.* Adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorate hyperglycemia through regulating hepatic glucose metabolism in type 2 diabetic rats[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 483(1): 435-441.
- [27] Liu X, Zheng P, Wang X, *et al.* A preliminary evaluation of efficacy and safety of Wharton's jelly mesenchymal stem cell transplantation in patients with type 2 diabetes mellitus [J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2014, 5(2):57 [2020-11-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24759263/>. DOI: 10.1186/scrt446.

- [28] Lanus A, Holz GG, Theise ND, *et al.* *In vivo* derivation of glucose-competent pancreatic endocrine cells from bone marrow without evidence of cell fusion[J]. *J Clin Invest*, 2003, 111(6): 843-850.
- [29] Arzouni AA, Vargas-Seymour A, Nardi N, *et al.* Using mesenchymal stromal cells in islet transplantation[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2018, 7(8): 559-563.
- [30] Konari N, Nagaishi K, Kikuchi S, *et al.* Mitochondria transfer from mesenchymal stem cells structurally and functionally repairs renal proximal tubular epithelial cells in diabetic nephropathy *in vivo* [J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5184 [2020-11-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30914727/>. DOI: 10.1038/s41598-019-40163-y.
- [31] Wang C, Chi J, Che K, *et al.* The combined effect of mesenchymal stem cells and resveratrol on type 1 diabetic neuropathy[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(5): 3555-3563.
- [32] Dorraji SE, Hovd A-MK, Kanapathippillai P, *et al.* Mesenchymal stem cells and T cells in the formation of tertiary lymphoid structures in lupus nephritis [J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 7861 [2020-11-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29777158/>. DOI: 10.1038/s41598-018-26265-z.
- [33] Wang D, Feng X, Lu L, *et al.* A CD8 T cell/indoleamine 2,3-dioxygenase axis is required for mesenchymal stem cell suppression of human systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(8): 2234-2245.
- [34] Wang D, Huang S, Yuan X, *et al.* The regulation of the Treg/Th17 balance by mesenchymal stem cells in human systemic lupus erythematosus[J]. *Cell Mol Immunol*, 2017, 14(5): 423-431.
- [35] 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.
- [36] Che N, Li X, Zhang L, *et al.* Impaired B cell inhibition by lupus bone marrow mesenchymal stem cells is caused by reduced CCL2 expression[J]. *J Immunol*, 2014, 193(10): 5306-5314.
- [37] Gao L, Bird AK, Meednu N, *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells from patients with systemic lupus erythematosus have a senescence-associated secretory phenotype mediated by a mitochondrial antiviral signaling protein-interferon-beta feedback loop[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(8): 1623-1635.
- [38] Geng L, Tang X, Zhou K, *et al.* MicroRNA-663 induces immune dysregulation by inhibiting TGF-beta1 production in bone marrow-derived mesenchymal stem cells in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16(3): 260-274.
- [39] Chen H, Shi B, Feng X, *et al.* Leptin and neutrophil-activating peptide 2 promote mesenchymal stem cell senescence through activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(9): 2383-2393.
- [40] Chen H, Shi B, Feng X, *et al.* Leptin and neutrophil-activating peptide 2 promote mesenchymal stem cell senescence through activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(9): 2383-2393.
- [41] Wang D, Li J, Zhang Y, *et al.* Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in active and refractory systemic lupus erythematosus: a multicenter clinical study[J/OL]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(2): R79 [2020-11-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24661633/>. DOI: 10.1186/ar4520.

Research progress in inflammatory disease therapy by mesenchymal stem cells

YUAN Fu-lin, ZHANG Yi

(Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

Abstract: As adult stem cells with low immunogenicity and strong immunomodulatory, mesenchymal stem cells (MSCs) play important roles in balancing the immune disorder in the body and reducing inflammation. It is widely used in research and treatment of inflammatory diseases. MSCs alleviate inflammatory response of rheumatoid arthritis and graft-versus-host disease by regulating the differenti-

ation of T helper cells 1(Th1), Th17, and regulatory T cells subsets and the secretion of related inflammatory factors. MSCs can effectively promote islet regeneration, improve insulin resistance, and regulate liver glycogen metabolism in case of both Type 1 diabetes mellitus caused by pancreatic islet cell injury and Type 2 diabetes mellitus caused by insulin resistance. MSCs can also help treat systemic lupus erythematosus effectively by inhibiting the proliferation of follicular helper T cells, the differentiation of B cells, and the production of antibodies while facilitating the proliferation of regulatory T cells and the secretion of anti-inflammatory cytokine. Therefore, a cell therapy based on MSCs is expected to become a potential replacement of a traditional therapy. This review focuses on the immunomodulatory properties of MSCs and the research progress of MSCs in inflammation related diseases.

Key words: mesenchymal stem cells; inflammatory diseases; graft *versus* host disease; rheumatoid arthritis; diabetes mellitus; systemic lupus erythematosus

Foundation item: National Key Research and Development Program of China(2016YFC1000305)

Corresponding author: ZHANG Yi, E-mail: zhangyi612@hotmail.com

(收稿日期: 2021-01-15 接受日期: 2021-02-09)

(本文编辑: 齐春会)

《中国药理学与毒理学杂志》编辑部投稿温馨提示

结合本刊的稿约及平时常见的问题,编辑部温馨提示:

1. 在线(http://202.38.153.236:81/Jweb_cjpt)投稿成功后,请尽快在线上传“版权专有使用授权书”,编辑部收到全部材料后方开始稿件的处理工作。

2. “版权专有使用授权书”可在本刊网站的“投稿指南”下载;签名作者的顺序一定要与稿件署名顺序一致;不方便签字者,可由第一作者或通讯作者代签;加盖单位公章。

3. 本刊中英文稿件兼收,优秀英文稿件优先刊出。

4. 为方便修改,文稿要采用 Word 文档格式;提供中英文的文题、摘要、作者单位、关键词及基金项目名称。摘要的结果部分不能只进行结论性描述,要给出重要的数据。为便于国际交流,中文稿件的英文摘要可以比中文摘要更详细。

5. 为便于文中插图的编辑处理及排版,由数据利用软件绘出的柱图或线图,要以原图的形式插入(双击能够进入作图软件),不要以图片形式插入,同时用表格形式给出作图数据($\bar{x} \pm s$)。图表和参考文献一律用英文,但中文文献的中文刊名或书名需放在英文刊名或书名后的括号内。要求图表自明。

6. 为缩短稿件的处理时间,请一定尽快修改稿件,及时发回编辑部。