

## · 综述 ·

# 间充质干细胞在器官移植中发挥免疫抑制作用及机制探讨的研究进展

张礼翼 仝彩玲 安珂 钟佳颖 于胜男 林清如 马云瀚 陈映宇 夏俊杰 齐忠权

**【摘要】** 器官移植是终末期器官衰竭患者最有效的治疗手段。将间充质干细胞（MSC）用于器官移植已成为细胞疗法的重要组成部分。然而，MSC发挥免疫抑制作用的机制还有待进一步地挖掘，且影响MSC发挥免疫抑制作用的因素很多，这些原因导致MSC难以达到预期疗效。在本综述中将通过介绍MSC的免疫抑制作用及机制、影响MSC发挥免疫抑制作用的因素以及MSC的临床应用等方面来阐述MSC在器官移植领域的研究进展。

**【关键词】** 间充质干细胞；器官移植；免疫抑制作用；凋亡；调节性T细胞；移植物抗宿主病

**【中图分类号】** R617, R392.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2019) 05-0025-05

尽管当前同种异体移植物短期存活率已极大提高，但如何使移植物长期存活仍是移植医师面临的一大挑战。器官移植术后抗排斥反应仍然以联合应用钙神经蛋白抑制剂（calcineurin inhibitor, CNI）、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）抑制剂、抗增殖剂等免疫抑制剂为主，不可避免地也抑制了受者的免疫系统，导致不同程度的免疫缺陷，进而引发感染、恶性肿瘤等并发症。此外，免疫抑制剂对慢性排斥反应不敏感，移植物往往难以长期存活。因此，我们亟需一种新的抑制免疫排斥反应的方法。

间充质干细胞（mesenchymal stem cell, MSC）来源于发育早期的中胚层和外胚层，表达主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex, MHC）I、CD90、CD105和CD73，不表达CD45、CD34、CD14、CD11b，具有自我更新、多向分化和归巢的能力，在特定的环境下，能够被诱导分化为神经、心脏、肝脏、骨、软骨、肌腱、脂肪、上皮等多种组织细胞。有研究已经证实MSC具有免疫抑制作用，可通过干扰抗原提呈细胞（antigen-presenting cell, APC）的激活和成熟、抑制T淋巴细胞的增殖、诱导活化T淋巴细胞的凋亡、影响树突状细胞（dendritic cell, DC）的分化、成熟与功能来起免疫调节作用<sup>[1]</sup>。本文系统地总结了影响MSC发挥免疫抑制作用的因素，并归纳

了MSC治疗移植物抗宿主疾病（graft-versus-host disease, GVHD）和移植方面的临床应用。

## 1 间充质干细胞的免疫抑制作用及机制

MSC通过诱导调节性T细胞（regulatory T cell, Treg）和调节性B细胞（regulatory B cell, Breg）的生成，抑制效应细胞和记忆细胞的免疫应答，从而调节固有免疫和适应性免疫。此外，MSC可以使调节性DC、Treg和Breg数目增加，诱导T淋巴细胞无能，从而调节机体免疫功能<sup>[1-3]</sup>。Cho等<sup>[4]</sup>研究表明，骨髓MSC（bone marrow MSC, BM-MSC）可以使骨髓来源的巨噬细胞从M1型转变为M2型，并促进M2型巨噬细胞增殖，增强巨噬细胞抑制炎症的能力而削弱促炎能力。Vasandan等<sup>[5]</sup>研究表明人BM-MSC与人巨噬细胞共培养时，人BM-MSC通过分泌前列腺素E<sub>2</sub>（prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>）将人巨噬细胞的表型转变为M1型来杀灭侵入的病原体。此外，人BM-MSC还会将已活化的M1型巨噬细胞转化为M2型巨噬细胞，从而减轻炎症反应<sup>[5]</sup>。人BM-MSC还被证实可以通过改变自然杀伤（natural killer, NK）细胞的表型及细胞间接触等方式抑制NK细胞的增殖和细胞毒性作用，并且在不同比例共培养下均可通过细胞间接触和跨膜系统抑制恒定自然杀伤T（invariant natural killer T, iNKT）细胞和 $\gamma\delta$ T淋

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.05.025

基金项目：国家重点研发项目（2018YFA0108304）；国家自然科学基金（81771721、81671583）

作者单位：361101 厦门大学器官移植研究所

作者简介：张礼翼，男，1993年生，硕士研究生，研究方向为器官移植与干细胞，Email: 289443035@qq.com

通信作者：齐忠权，男，1960年生，博士后，教授，研究方向为器官移植、免疫学及干细胞，Email: zqqi@xmu.edu.cn；夏俊杰，男，1985年生，博士，高级实验师，研究方向为器官移植、免疫学及干细胞，Email: xia@xmu.edu.cn

巴细胞<sup>[6]</sup>。

有研究表明,当MSC旁分泌机制启动时,可通过直接分泌抗炎细胞因子如转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- $\beta$ 、白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-10、吲哚胺2,3-双加氧酶(indolamine 2,3-dioxygenase, IDO)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule, ICAM)、PGE<sub>2</sub>和表达抑制性共刺激分子如程序性死亡配体(programmed death ligand-1, PD-L1)从而影响免疫细胞的数量,达到抑制免疫反应的效果<sup>[7]</sup>。因此,即使MSC在体内很快消失,这些细胞因子依然可以长时间地抑制机体的免疫水平。有趣的是,在C57BL/6小鼠GVHD模型中,术后3d通过静脉注射人BM-MSC至小鼠体内,当人BM-MSC发生“凋亡”并被巨噬细胞吞噬后,激活了人BM-MSC的免疫抑制效应机制,产生大量的IDO导致脾脏和肺部的炎症浸润显著减少<sup>[8]</sup>。

## 2 影响间充质干细胞发挥免疫抑制作用的因素

MSC具有免疫抑制作用,但体内实验得到的结果却不尽相同。本综述总结了5点可能影响MSC疗效的因素。首先,细胞来源的差别导致了MSC疗效的差异。其次,MSC的剂量依赖性仍然有待进一步研究。此外,当MSC通过动、静脉及局部注射等途径到达体内后,在各种因素的调节下,如氧气浓度和细胞因子的改变等使MSC的表型改变,这对MSC在体内的疗效有着极大的影响。另外,免疫抑制剂与MSC的联合应用不一定会产生更好的疗效,这进一步增加了干细胞疗法的复杂性。与此同时,MSC外泌体在抗原提呈和免疫调节方面发挥关键作用。因此,了解这些因素对于未来干细胞疗法的改进尤为重要。

### 2.1 不同来源的间充质干细胞免疫抑制作用和机制存在差异

不同物种来源的MSC影响免疫调节的方式不尽相同。小鼠、大鼠、仓鼠、兔子和马来来源的MSC可以通过诱导型一氧化氮合成酶产生一氧化氮(nitric oxide, NO)使T淋巴细胞失去反应性,而在人、猴子和猪的MSC中,对免疫抑制起着重要作用的是IDO,其通过降解色氨酸和在微环境中形成次级代谢物起到免疫抑制的作用<sup>[9]</sup>。同一物种不同组织来源的MSC的免疫抑制作用和机制也存在差异。比如,同种异体和自体人MSC均能诱导CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T淋巴细胞,然而只有同种异体的人MSC可以使CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>细胞毒T淋巴细胞抗原(cytotoxic T lymphocyte antigen, CTLA)-4<sup>+</sup>T淋巴细胞比例增加<sup>[10]</sup>。脂肪间充质干细胞(adipose MSC, AD-MSC)与BM-MSC相比,减少凋亡、纤维化和炎症的因子更多,且AD-MSC高表达免疫球蛋白超家族成员ICAM-1,可以在炎症刺激时表达上调<sup>[11]</sup>。在黏附和迁移能力对比上脐带间充质干细胞(umbilical cord MSC, UC-MSC)较人BM-MSC和来自小梁骨的MSC要强,且较不易扩散<sup>[12]</sup>。此外,同一物种同一来源的MSC在不同

时期也有不同的变化。通过对支气管肺泡灌洗,分离并培养肺常驻MSC(lung resident MSC, LR-MSC)并进行基因芯片测序发现其与人BM-MSC相比具有独特的细胞因子和生长因子,同时在没有直接细胞间接触的情况下,LR-MSC可以通过分泌可溶性介质如PGE<sub>2</sub>来抑制T淋巴细胞增殖从而调节免疫<sup>[13]</sup>。因此,同种异体的人AD-MSC和人UC-MSC可能具有良好的临床应用前景。

### 2.2 间充质干细胞的剂量

研究表明,小鼠静脉注射MSC的数目通常为 $5 \times 10^7/\text{kg}$ ,而人通过静脉注射可接受的MSC剂量通常为 $1 \sim 2 \times 10^6/\text{kg}$ ,最多不超过 $1.2 \times 10^7/\text{kg}$ ,皮下注射和心肌注射的剂量为 $1.2 \sim 6.0 \times 10^6/\text{kg}$ <sup>[9]</sup>。与大鼠AD-MSC相比,大鼠BM-MSC在体外呈现明显剂量依赖性,但大鼠AD-MSC会表现出更强的免疫抑制性。大鼠血管化复合同种异体移植的结果表明,无论是 $1 \times 10^6/\text{kg}$ 还是 $5 \times 10^6/\text{kg}$ 大鼠AD-MSC或者大鼠BM-MSC,均可以联合0.5 mg/kg的他克莫司(tacrolimus, FK506)诱导免疫耐受<sup>[14]</sup>。在小鼠同种异体心脏移植中,术前4d分别尾静脉注射 $0.5 \times 10^6/\text{kg}$ 和 $1.0 \times 10^6/\text{kg}$ 供体来源的小鼠BM-MSC,联合应用吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)的供心生长期分别为( $32 \pm 11$ )d和( $27 \pm 14$ )d<sup>[15]</sup>。以上的研究表明,移植物的生存期不一定与MSC的剂量呈正相关,所以目前尚无法明确MSC在体内的剂量依赖性,仍待更多的实验进行验证,这或许是今后MSC研究的又一方向。

### 2.3 间充质干细胞的微环境

2.3.1 间充质干细胞与氧气浓度 Estrada等<sup>[16]</sup>研究发现低氧环境可以通过限制氧化应激、DNA损伤、端粒缩短和染色体畸变来延长BM-MSC的寿命,而正常的氧浓度下可诱导氧化应激产生活性氧,使得细胞DNA和蛋白质被破坏。同时,低氧可以在保留BM-MSC性质不变的情况下,大大增强其免疫抑制作用。但同时低氧状态下的BM-MSC分化能力和增殖能力会有所下降,这说明低氧状态下BM-MSC的多向潜能性能够得到提高<sup>[17]</sup>。有趣的是,不同组织分离出的MSC在低氧条件时的表现亦不相同,例如AD-MSC在低氧状态的增殖能力会升高<sup>[18]</sup>。这些研究说明不同组织来源的MSC的增殖、干性、免疫抑制作用可能也不尽相同,但现无相关研究表明其具体差异。

缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)通路是MSC在低氧条件下激活的关键信号通路,可以帮助保持稳定的细胞形态。其中,HIF-1 $\alpha$ 和HIF-2 $\alpha$ 是对MSC有保护作用的关键分子。Zhu等<sup>[19]</sup>研究表明HIF-2 $\alpha$ 通过MAPK/ERK通路提高人胎盘MSC的增殖能力,Lv等<sup>[20]</sup>研究表明HIF-1 $\alpha$ 可能通过抑制p53途径提高大鼠BM-MSC存活率,Liu等<sup>[21]</sup>研究表明HIF-1 $\alpha$ 可能通过核因子(nuclear factor, NF)- $\kappa$ B通路提高了大鼠BM-MSC的抗凋亡能力,这均有助于促进细胞适应低氧状态。Lan等<sup>[22]</sup>研究表明低氧诱导的小鼠BM-MSC和人牙龈源性MSC使抗炎细胞因子表达增多,其机制可能是通过抑制促炎细胞因子肿瘤坏



死因子 (tumor necrosis factor, TNF) -  $\alpha$  的产生并提高抗炎细胞因子 IL-10 的生成来实现的<sup>[22-23]</sup>。除此之外,低氧状态还可以提高 BM-MSC 的迁移能力<sup>[21]</sup>。总的来说,低氧浓度有利于 MSC 保持原始特性,并发挥出更强的免疫抑制作用。因此,充分把握好氧浓度,可以使 MSC 在器官移植领域发挥更大的作用。

**2.3.2 间充质干细胞的“授权”与激活** MSC 需要在特定的微环境中发挥免疫作用。因此,为了启动 MSC 的免疫抑制活性,必须用促炎细胞因子即干扰素 (interferon, IFN) -  $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  或 IL-17 等进行“授权” (licensing), 使得其抑制性表面分子 PD-L1 上调<sup>[24]</sup>。然而,不同浓度的 IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  可能会导致 MSC 产生不同的反应。低浓度的 IFN- $\gamma$  使得大鼠 BM-MSC 可以有效授权并激活,高浓度则导致大鼠 BM-MSC 不能有效激活<sup>[17]</sup>。促炎细胞因子可激活 MSC 并产生多种可溶性细胞分子,包括 IDO、NO、PGE<sub>2</sub> 以及 TGF- $\beta$  等,抑制效应 T 细胞的增殖<sup>[2,25]</sup>。

正常情况下, MSC 表面存在低水平的 ICAM。经适当浓度的促炎性细胞因子如 IFN- $\gamma$  预处理 MSC 后, ICAM 如半乳糖凝集素-1、血管细胞黏附分子-1 等分泌增加,造成接触依赖效应 (contact-dependent effects), 即 ICAM 数量越多,其免疫抑制作用越大,从而增加了 MSC 对 T 淋巴细胞的抑制作用。与此同时,促炎细胞因子还诱导 MSC 分泌趋化因子配体-9、CXC 趋化因子配体 10 (CXC chemokine ligand 10, CXCL-10) 和 CC 趋化因子配体 2 (CC chemokine ligand 2, CCL2) 等的产生,这些因子均具有募集效应 T 细胞的作用。一旦 MSC 和效应 T 细胞接触, NO 或 Fas/FasL 配体便使效应 T 细胞发生凋亡<sup>[9,25]</sup>。

## 2.4 间充质干细胞与免疫抑制剂

器官移植受者通常在移植术后联合使用免疫抑制剂,延长移植术后生存期。免疫抑制剂如 CNI、mTOR 抑制剂和抗增殖剂等,通过抑制免疫细胞的数量而改善移植功能,从而减少免疫排斥反应。Hajkova 等<sup>[26]</sup>研究表明, MSC 能削弱药物对免疫系统产生的负面影响。在许多动物器官移植模型中,不同免疫抑制剂对 MSC 的疗效亦有不同影响。Inoue 等<sup>[27]</sup>研究表明, MSC 在体外表现出免疫抑制作用,但在 Lewis 大鼠移植到 ACI 大鼠的心脏移植模型中,术后 5~9 d 每日腹腔注射低剂量环孢素 (cyclosporin, CsA), 同时在术后 0 d 和 3 d 分别从门静脉系统和尾静脉注射供体大鼠 BM-MSC, 不但无法延长移植生存期,反而使 CsA 对移植物的保护作用被逆转,缩短了移植物的生存期。这可能是由于 CsA 破坏促炎细胞因子环境,导致抗供体反应加重,进而阻止 MSC 的活化引起的。有趣的是,在小鼠的同种异体皮肤移植模型中的研究表明,在移植物的下方植入纳米纤维材料,并在其上植入受体小鼠 AD-MSC 及 10% 重量百分比的 CsA, 24 h 后发现巨噬细胞由 M1 型转变为 M2 型,同时产生高水平的 IL-10,起到免疫抑制的作用从而延长了移植生存期<sup>[28]</sup>。

在 C57BL/6 小鼠移植到 Balb/c 小鼠的同种异体心脏移植模型中,在术后 24 h 分别静脉注射 C57BL/6、Balb/c 和 C3H 来源的 BM-MSC,并在术后 0~13 d 每日灌胃低剂量西罗莫司 (sirolimus, SRL), 均可以有效延长移植生存期。在小鼠同种异体心脏移植模型中,术前 4 d 注射供体小鼠 BM-MSC 并联合腹腔注射 MMF、CsA 或 SRL 均可延长移植生存期<sup>[15,29]</sup>。Song 等<sup>[30]</sup>研究表明,在大鼠同种异体后肢移植中,多点注射受体大鼠 BM-MSC 并联合肌肉注射 FK506 有助于术后神经恢复和移植物的生存。An 等<sup>[31]</sup>研究表明 PGE<sub>2</sub> 的局部分泌是 MSC 诱导产生 Treg 的重要途径,而糖皮质激素则是通过阻断全身 PGE<sub>2</sub> 的生物合成起免疫抑制作用,这可能与 MSC 发挥免疫抑制功能相冲突,因此 MSC 可能不适合与糖皮质激素联用。以上结果表明,由于受体微环境的影响或与 MSC 的相互作用,不同的免疫抑制剂的疗效可能不同。因此,选择合适的免疫抑制剂联合 MSC 可以起到事半功倍的效果,反之则影响器官移植受体的预后。

## 2.5 间充质干细胞外泌体与移植

外泌体最早于 1983 年在绵羊网织红细胞发现,1987 年 Johnstone 认为其作用是清理废物,即在网织红细胞成熟的过程中清除特定的蛋白质,并将其命名为“exosome”。

MSC 通过分泌细胞因子和可溶性物质介导免疫调控作用,而 MSC 外泌体和 MSC 有着相似的功能,包括促进组织修复、免疫抑制以及神经保护作用。在小鼠支气管肺泡发育不良模型中, MSC 外泌体可以通过调节巨噬细胞 M1/M2 表型的改变来降低高氧状态带来的炎症损伤<sup>[32]</sup>。在小鼠自身免疫性脑脊髓炎模型中, MSC 外泌体可以降低神经炎症并增加 Treg 的数量。在体外, IFN- $\gamma$  刺激后得到的外泌体使得外周血单个核细胞增殖减少,促炎性因子减少而免疫抑制性因子 IDO 增加<sup>[33]</sup>。一项临床研究表明 MSC 的外泌体可以在体内降低外周血单个核细胞释放促炎因子的能力<sup>[34]</sup>。此外,通过监测供心外泌体信号,可以准确了解移植术后免疫排斥反应的强度,这将是一种新颖而有效的生物标记方法<sup>[35]</sup>。鉴于现有的关于 MSC 外泌体在移植领域中的研究较少,这几乎是一个全新的领域,也是值得研究的领域。

## 3 间充质干细胞的临床应用

由于 MSC 在器官移植中的潜力,许多临床研究使用 MSC 来改善移植受者预后,除了使用药物外,还使用 MSC 作为辅助治疗。根据美国临床试验数据库的搜索表明,目前有超过 700 项关于 MSC 的临床试验登记在案 <https://clinicaltrials.gov>, 中国临床试验数据库有超过 100 项登记在案 [www.chictr.org.cn](http://www.chictr.org.cn)。我们收集了近几年来 **MSC 在治疗 GVHD 及移植领域的临床应用 (见二维码 1、2)**<sup>[36-48]</sup>。这些研究表明, MSC 具有降低 GVHD 风险、改善移植功能和保护移植存活的作用。



①

②

扫描二维码 1 可见 MSC 在 GVHD 治疗中的应用, 扫描二维码 2 可见 MSC 在移植领域的应用

#### 4 小 结

MSC 具有强大的免疫抑制能力, 并且具备很少的不良反应, 甚至可以降低免疫抑制剂带来的不良反应。然而, MSC 具有很强的可塑性, 在不同来源、剂量、微环境等条件下免疫抑制能力不尽相同。因此, 需要在未来的临床试验中通过改变上述条件来进一步探索、改良、验证 MSC 的安全性、有效性和低毒性, 才能做到高效化、个体化。此外, 通过分离出稳定的大量外泌体来替代 MSC 稳定地发挥免疫调节的作用, 这些将是未来细胞疗法需要努力的方向。通过这些方面的探索, MSC 可能会在器官移植舞台上发挥出更好的作用。

#### 参考文献:

- [1] HOOGDUIJN MJ, LOMBARDO E. Concise review: mesenchymal stromal cells anno 2019: dawn of the therapeutic era?[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2019, DOI:10.1002/scmt.19-0073 [Epub ahead of print].
- [2] VAN MEGEN KM, VAN'T WOUT ET, LAGES MOTTA J, et al. Activated mesenchymal stromal cells process and present antigens regulating adaptive immunity[J]. *Front Immunol*, 2019,10:694. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00694.
- [3] LUK F, CARRERAS-PLANELLA L, KOREVAAR SS, et al. Inflammatory conditions dictate the effect of mesenchymal stem or stromal cells on B cell function[J]. *Front Immunol*, 2017,8:1042. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01042.
- [4] CHO DI, KIM MR, JEONG HY, et al. Mesenchymal stem cells reciprocally regulate the M1/M2 balance in mouse bone marrow-derived macrophages[J]. *Exp Mol Med*, 2014,46:e70. DOI:10.1038/emmm.2013.135.
- [5] VASANDAN AB, JAHNAVI S, SHASHANK C, et al. Human mesenchymal stem cells program macrophage plasticity by altering their metabolic status via a PGE<sub>2</sub>-dependent mechanism[J]. *Sci Rep*, 2016,6:38308. DOI: 10.1038/srep38308.
- [6] PRIGIONE I, BENVENUTO F, BOCCA P, et al. Reciprocal interactions between human mesenchymal stem cells and gammadelta T cells or invariant natural killer T cells[J]. *Stem Cells*, 2009,27(3):693-702. DOI: 10.1634/stemcells.2008-0687.
- [7] DAVIES LC, HELDRING N, KADRI N, et al. Mesenchymal stromal cell secretion of programmed death-1 ligands regulates T cell mediated immunosuppression[J]. *Stem Cells*, 2017,35(3):766-776. DOI: 10.1002/stem.2509.
- [8] GALLEU A, RIFFO-VASQUEZ Y, TRENTO C, et al. Apoptosis in mesenchymal stromal cells induces in vivo recipient-mediated immunomodulation[J]. *Sci Transl Med*, 2017,9(416). DOI:10.1126/scitranslmed.aam7828.
- [9] GALIPEAU J, SENSÉBÉ L. Mesenchymal stromal cells: clinical challenges and therapeutic opportunities[J]. *Cell Stem Cell*, 2018,22(6):824-833. DOI: 10.1016/j.stem.2018.05.004.
- [10] CASTRO-MANRREZA ME, MONTESINOS JJ. Immunoregulation by mesenchymal stem cells: biological aspects and clinical applications[J]. *J Immunol Res*, 2015:394917. DOI:10.1155/2015/394917.
- [11] KOCAN B, MAZIARZ A, TABARKIEWICZ J, et al. Trophic activity and phenotype of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells as a background of their regenerative potential[J]. *Stem Cells Int*, 2017:1653254. DOI: 10.1155/2017/1653254.
- [12] ALANAZI A, MUNIR H, ALASSIRI M, et al. Comparative adhesive and migratory properties of mesenchymal stem cells from different tissues[J]. *Biorheology*, 2019,56(1):15-30. DOI:10.3233/BIR-180185.
- [13] JARVINEN L, BADRI L, WETTLAUER S, et al. Lung resident mesenchymal stem cells isolated from human lung allografts inhibit T cell proliferation via a soluble mediator[J]. *J Immunol*, 2008,181(6):4389-4396.
- [14] PLOCK JA, SCHNIDER JT, ZHANG W, et al. Adipose- and bone marrow-derived mesenchymal stem cells prolong graft survival in vascularized composite allotransplantation[J]. *Transplantation*, 2015,99(9):1765-1773. DOI: 10.1097/TP.0000000000000731.
- [15] EGGENHOFER E, RENNERT P, SOEDER Y, et al. Features of synergism between mesenchymal stem cells and immunosuppressive drugs in a murine heart transplantation model[J]. *Transpl Immunol*, 2011, 25(2/3):141-147. DOI: 10.1016/j.trim.2011.06.002.
- [16] ESTRADA JC, ALBO C, BENGURÍA A, et al. Culture of human mesenchymal stem cells at low oxygen tension improves growth and genetic stability by activating glycolysis[J]. *Cell Death Differ*, 2012,19(5):743-755. DOI: 10.1038/cdd.2011.172.
- [17] KADLE RL, ABDOU SA, VILLARREAL-PONCE AP, et al. Microenvironmental cues enhance mesenchymal stem cell-mediated immunomodulation and regulatory T-cell expansion[J]. *PLoS One*, 2018,13(3):e0193178. DOI:10.1371/journal.pone.0193178.
- [18] FOTIA C, MASSA A, BORIANI F, et al. Hypoxia enhances proliferation and stemness of human adipose-derived mesenchymal stem cells[J]. *Cytotechnology*, 2015,67(6):1073-1084. DOI: 10.1007/s10616-014-9731-2.
- [19] ZHU C, YU J, PAN Q, et al. Hypoxia-inducible factor-2 alpha promotes the proliferation of human placenta-derived mesenchymal stem cells through the MAPK/ERK signaling pathway[J]. *Sci Rep*, 2016,6:35489. DOI: 10.1038/srep35489.
- [20] LV B, LI F, FANG J, et al. Hypoxia inducible factor 1 $\alpha$  promotes survival of mesenchymal stem cells under hypoxia[J]. *Am J Transl Res*, 2017,9(3):1521-1529.
- [21] LIU C, TSAI AL, LI PC, et al. Endothelial differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells applicable to hypoxia and increased migration through Akt and NF $\kappa$ B signals[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017,8(1):29. DOI: 10.1186/s13287-017-0470-0.
- [22] LAN YW, CHOO KB, CHEN CM, et al. Hypoxia-preconditioned mesenchymal stem cells attenuate bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015,6:97. DOI:10.1186/s13287-015-

- 0081-6.
- [23] JIANG CM, LIU J, ZHAO JY, et al. Effects of hypoxia on the immunomodulatory properties of human gingiva-derived mesenchymal stem cells[J]. *J Dent Res*, 2015,94(1):69-77. DOI:10.1177/0022034514557671.
- [24] WOBMA HM, KANAI M, MA SP, et al. Dual IFN- $\gamma$ /hypoxia priming enhances immunosuppression of mesenchymal stromal cells through regulatory proteins and metabolic mechanisms[J]. *J Immunol Regen Med*, 2018,1:45-56. DOI: 10.1016/j.regen.2018.01.001.
- [25] SALA E, GENUA M, PETTI L, et al. Mesenchymal stem cells reduce colitis in mice via release of TSG6, independently of their localization to the intestine[J]. *Gastroenterology*, 2015,149(1):163-176. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.013.
- [26] HAJKOVA M, HERMANKOVA B, JAVORKOVA E, et al. Mesenchymal stem cells attenuate the adverse effects of immunosuppressive drugs on distinct T cell subpopulations[J]. *Stem Cell Rev*, 2017,13(1):104-115. DOI: 10.1007/s12015-016-9703-3.
- [27] 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.
- [28] HAJKOVA M, JAVORKOVA E, ZAJICOVA A, et al. A local application of mesenchymal stem cells and cyclosporine A attenuates immune response by a switch in macrophage phenotype[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2017,11(5):1456-1465. DOI: 10.1002/term.2044.
- [29] GE W, JIANG J, BAROJA ML, et al. Infusion of mesenchymal stem cells and rapamycin synergize to attenuate alloimmune responses and promote cardiac allograft tolerance[J]. *Am J Transplant*, 2009,9(8):1760-1772. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02721.x.
- [30] SONG Y, WANG Z, WANG Z, et al. Use of FK506 and bone marrow mesenchymal stem cells for rat hind limb allografts[J]. *Neural Regen Res*, 2012,7(34):2681-2688. DOI:10.3969/j.issn.1673-5374.2012.34.005.
- [31] AN JH, SONG WJ, LI Q, et al. Prostaglandin E<sub>2</sub> secreted from feline adipose tissue-derived mesenchymal stem cells alleviate DSS-induced colitis by increasing regulatory T cells in mice[J]. *BMC Vet Res*, 2018,14(1):354. DOI: 10.1186/s12917-018-1684-9.
- [32] WILLIS GR, FERNANDEZ-GONZALEZ A, ANASTAS J, et al. Mesenchymal stromal cell exosomes ameliorate experimental bronchopulmonary dysplasia and restore lung function through macrophage immunomodulation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018,197(1):104-116. DOI: 10.1164/rccm.201705-0925OC.
- [33] RIAZIFAR M, MOHAMMADI MR, PONE EJ, et al. Stem cell-derived exosomes as nanotherapeutics for autoimmune and neurodegenerative disorders[J]. *ACS Nano*, 2019,13(6):6670-6688. DOI: 10.1021/acsnano.9b01004.
- [34] KORDELAS L, REBMANN V, LUDWIG AK, et al. MSC-derived exosomes: a novel tool to treat therapy-refractory graft-versus-host disease[J]. *Leukemia*, 2014,28(4):970-973. DOI:10.1038/leu.2014.41.
- [35] HABERTHEUER A, KORUTLA L, ROSTAMI S, et al. Donor tissue-specific exosome profiling enables noninvasive monitoring of acute rejection in mouse allogeneic heart transplantation[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018,155(6):2479-2489. DOI:10.1016/j.jtcvs.2017.12.125.
- [36] LIU Z, ZHANG Y, XIAO H, et al. Cotransplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe aplastic anemia: an interim summary for a multicenter phase II trial results[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017,52(7):1080. DOI: 10.1038/bmt.2017.85.
- [37] GOTO T, MURATA M, TERAKURA S, et al. Phase I study of cord blood transplantation with intrabone marrow injection of mesenchymal stem cells: a clinical study protocol[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018,97(17):e0449. DOI: 10.1097/MD.00000000000010449.
- [38] CETIN M, AKYOL G, GONEN ZB, et al. Additional infusions of mesenchymal stem cells improve response rate in multidrug-resistant GVHD patients[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017,52(5):783-785. DOI: 10.1038/bmt.2017.1.
- [39] JURADO M, DE LA MATA C, RUIZ-GARCÍA A, et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells as part of therapy for chronic graft-versus-host disease: a phase I/II study[J]. *Cytotherapy*, 2017,19(8):927-936. DOI: 10.1016/j.jcyt.2017.05.002.
- [40] DOTOLI GM, DE SANTIS GC, ORELLANA MD, et al. Mesenchymal stromal cell infusion to treat steroid-refractory acute GVHD III/IV after hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017,52(6):859-862. DOI: 10.1038/bmt.2017.35.
- [41] WANG Z, YU H, CAO F, et al. Donor-derived marrow mesenchymal stromal cell co-transplantation following a haploidentical hematopoietic stem cell transplantation trial to treat severe aplastic anemia in children[J]. *Ann Hematol*, 2019,98(2):473-479. DOI:10.1007/s00277-018-3523-2.
- [42] SALMENNIEMI U, ITÄLÄ-REMES M, NYSTEDT J, et al. Good responses but high TRM in adult patients after MSC therapy for GVHD[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017,52(4):606-608. DOI: 10.1038/bmt.2016.317.
- [43] VANIKAR AV, TRIVEDI HL, KUMAR A, et al. Co-infusion of donor adipose tissue-derived mesenchymal and hematopoietic stem cells helps safe minimization of immunosuppression in renal transplantation - single center experience[J]. *Ren Fail*, 2014,36(9):1376-1384. DOI:10.3109/0886022X.2014.950931.
- [44] PAN GH, CHEN Z, XU L, et al. Low-dose tacrolimus combined with donor-derived mesenchymal stem cells after renal transplantation: a prospective, non-randomized study[J]. *Oncotarget*, 2016,7(11):12089-12101. DOI: 10.18632/oncotarget.7725.
- [45] DETRY O, VANDERMEULEN M, DELBOUILLE MH, et al. Infusion of mesenchymal stromal cells after deceased liver transplantation: a phase I-II, open-label, clinical study[J]. *J Hepatol*, 2017,67(1):47-55. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.001.
- [46] PERICO N, CASIRAGHI F, TODESCHINI M, et al. Long-term clinical and immunological profile of kidney transplant patients given mesenchymal stromal cell immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2018,9:1359. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01359.
- [47] ZHANG YC, LIU W, FU BS, et al. Therapeutic potentials of umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells for ischemic-type biliary lesions following liver transplantation[J]. *Cytotherapy*, 2017,19(2):194-199. DOI: 10.1016/j.jcyt.2016.11.005.
- [48] REINDERS ME, DREYER GJ, BANK JR, et al. Safety of allogeneic bone marrow derived mesenchymal stromal cell therapy in renal transplant recipients: the neptune study[J]. *J Transl Med*, 2015,13:344. DOI: 10.1186/s12967-015-0700-0.

( 收稿日期 : 2019-06-13 )

( 本文编辑 : 王维辛 吴秋玲 )