

成人骨髓间充质干细胞对实体器官移植之影响☆

在诱导耐受中已成为有意义的候选细胞

刘奎利, 石炳毅

Influence of adult bone marrow mesenchymal stem cells on solid organ transplantation: Significant candidate cells during tolerance induction

Liu Kui-li, Shi Bing-yi

Abstract

BACKGROUND: Mesenchymal stem cells (MSCs) from adult bone marrow can alter alloimmune response *in vitro* and *vivo*. Their potentiality is great in solid organ transplantation.

OBJECTIVE: To develop MSC antirejection therapy and identify behind mechanism of MSCs immunomodulation ability.

METHODS: We searched Pubmed (1994-Mar.2009) with the key words of "mesenchymal stem cells, solid organ transplantation, tolerance, immunosuppression, animal model".

RESULTS AND CONCLUSION: Totally 262 English articles about influence and mechanism of action of adult bone marrow mesenchymal stem cells on solid organ transplantation were collected. The 49 suitable articles were included without earlier publication time, repeated and analogous study. Human mesenchymal stem cells did not express MHC2 II antigen and T cell costimulatory molecules B7. Coculture with allogenic T lymphocytes could not induce T cell proliferation, but inhibited mixed lymphocyte reaction and mitogenstimulated T cell proliferation. Inhibitory effects of mesenchymal stem cells on T cell proliferation were not limited by major histocompatibility complex. Mesenchymal stem cells no matter from donors or recipients had similar immunoregulation effects. Allogene mesenchymal stem cells could cause immunereaction *in vivo*, no complete immune privilege. The *in vivo* effects of mesenchymal stem cells will strongly depend on their localization and migration pattern after injection. Therefore, MSCs are interesting candidate cells for tolerance induction in clinical organ transplantation.

Liu KL, Shi BY. Influence of adult bone marrow mesenchymal stem cells on solid organ transplantation: Significant candidate cells during tolerance induction. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(1): 147-151. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

Organ Transplantation Center, Second Affiliated Hospital of General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100091, China

Liu Kui-li☆, Studying for doctorate, Attending physician, Organ Transplantation Center, Second Affiliated Hospital of General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100091, China liukuili1975@163.com

Correspondence to: Shi Bing-yi, Chief physician, Professor, Organ Transplantation Center, Second Affiliated Hospital of General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100091, China shibingyi@medmail.com.cn

Received: 2009-11-04 Accepted: 2009-12-02

摘要

背景: 来源于成人骨髓的间充质干细胞在体内外能够改变同种异体免疫反应, 在实体器官移植中具有很大的应用潜力。

目的: 发展间充质干细胞的抗排斥治疗, 进一步明确间充质干细胞免疫调节能力的机制。

方法: 应用计算机检索 Pubmed 数据库(1994/2009-03), 以 Mesenchymal stem cells, Solid organ transplantation, Tolerance, Immunosuppression, Animal model 为检索词。

结果与结论: 共收集 262 篇关于成人骨髓间充质干细胞对实体器官移植的影响及作用机制的文献, 全部为英文。排除发表时间较早、重复及类似研究, 纳入 49 篇符合标准的文献。人间充质干细胞不表达 MHC2 II 类抗原和 T 细胞共刺激分子 B7, 与同种异体 T 淋巴细胞共培养不引起 T 细胞增殖, 此外还抑制混合淋巴细胞反应及丝裂原刺激的 T 细胞增殖。间充质干细胞对 T 细胞增殖的抑制作用不受主要组织相容性复合物的限制, 无论是来自供者、受者的间充质干细胞均具有相似的免疫调节作用。异基因间充质干细胞在体内能够引起免疫反应, 不是完全免疫豁免的。间充质干细胞在注射后, 在体内的效应强烈依靠其位置和迁移模式。在诱导耐受的临床器官移植研究中, 间充质干细胞是有意义的候选细胞。

关键词: 移植; 免疫调节; 人; 骨髓间充质干细胞; 干细胞

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.01.031

刘奎利, 石炳毅. 成人骨髓间充质干细胞对实体器官移植之影响: 在诱导耐受中已成为有意义的候选细胞[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(1):147-151. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

来源于成人骨髓的间充质干细胞在体外和体内能够改变同种异体免疫反应。间充质干细胞能够通过培养扩增到很大数量, 因此在实体器官移植中具有很大的应用潜力。为发展间充质干细胞的抗排斥治疗, 间充质干细胞免疫调节能力背后机制有必要进一步明确。目前, 间充质干细胞作用于免疫系统效应细胞的可

能机制已经被大量报道, 但是其在体内的作用机制还不清楚。

1 资料和方法

1.1 资料来源 由第一作者应用计算机进行检索。以 Mesenchymal stem cells, Solid organ transplantation, Tolerance, Immunosuppression, Animal model 为检索词, 检索 Pubmed 数据库(1994-01/2009-03)。文献

解放军总医院第二附属医院器官移植中心, 北京市 100091

刘奎利☆, 男, 1975年生, 吉林省辽源市人, 汉族, 解放军军医进修学院在读博士, 主治医师, 主要从事泌尿外科及器官移植方面的研究。
liukuilili1975@163.com

通讯作者: 石炳毅, 主任医师, 教授, 解放军总医院第二附属医院器官移植中心, 北京市 100091
shibingyi@medmail.com.cn

中图分类号: R394.2
文献标识码: A
文章编号: 1673-8225 (2010)01-00147-05

收稿日期: 2009-11-04
修回日期: 2009-12-02
(20091104002/ZS-Q)

检索语种限制为英文。

1.2 资料筛选及评价

纳入与排除标准: 有关成人骨髓间充质干细胞对实体器官移植作用机制的随机对照试验, 包括临床、动物和细胞学观察。

结局测量指标: 移植物的存活时间、受者的生存时间、移植物的病理及免疫检查等。

资料提取与文献质量评价: 对每一篇符合纳入标准的文献进行以下几个方面的评价: ①随机分配方法。②是否采用盲法。③是否采用意向治疗分析。④动物脱落或患者失访情况。文献筛选和质量评价由2位作者独立进行并交叉核对, 如有分歧, 则通过讨论解决。

计算机初检得到262英文文献, 阅读标题和摘要进行初筛, 排除因研究目的与此文无关的109篇, 内容重复性的研究104篇, 共保留49篇文献进行综述。

2 文献证据综合提炼

器官移植对于许多危重疾病如肝、肾、心脏和其他器官是惟一明确的治疗手段, 但需要长期应用免疫抑制剂来防止器官排斥, 对患者来说仍然是一个沉重的负担。通常用于维持免疫耐受的药物都是非特异性的免疫抑制剂, 并有严重的不良反应。形成肿瘤和机会感染的风险, 在接受长期免疫抑制治疗的移植受者中显著增加^[1]。肿瘤可能和机会感染不能被避免, 因为这些风险是由于人们期望的免疫抑制效果所引起, 这种抑制结效果不仅影响排斥反应, 而且作用于整个免疫系统。另外, 个别药物引起非免疫性副反应, 这些副反应对患者的影响更大, 例如FK-506有神经毒性^[2], CsA有肾毒性^[3]。尽管如此, 在接受移植的患者中, 使用免疫抑制剂仍是不可缺少的, 因为它们的撤除会引起典型的器官移植排斥。

来源于成人骨髓的间充质干细胞是近年来研究中最有希望的用于诱导耐受的细胞群, 已经证明在体外这些细胞能有效调节同种异体免疫反应^[4]。间充质干细胞很容易从成人骨髓的抽取物获得, 或者是从其他组织如肾周围脂肪获得, 并能够大量培养扩增, 这对于它的临床应用是一个重要前提条件。间充质干细胞能够从进行活体器官移植的每个供者获得, 可以使基于间充质干细胞治疗的受者进行个体化治疗。

在临床中, 间充质干细胞已经被用于预防

和治疗移植抗宿主病^[5]、骨发育不良^[6]和其他情况。对于这些用途, 间充质干细胞需要被准确的鉴定, 有标准化的生产方式, 确保每个被移植的细胞在体内都能发挥同样的效应。间充质干细胞能够通过黏附于塑料表面形成成纤维样克隆的特性, 从骨髓中被分离。当通过流式细胞仪分析时, 目前尚没有哪个细胞表面标志可以单独用来鉴定间充质干细胞。人类和大鼠的间充质干细胞CD90表达阳性, CD90是大鼠造血干细胞特征性的表面标志。间充质干细胞表达MHC I类抗原, 但不表达MHC II类抗原。另外, 人类间充质干细胞CD73和CD105是阳性的。间充质干细胞不表达CD45, CD45是成熟白细胞的主要标志, 此外间充质干细胞也不表达CD4, CD25以及造血干细胞的标志CD34。间充质干细胞的共刺激分子CD86的染色也是阴性的, 但是有研究观察到它们微弱的表达CD80^[7], 暗示其在体内有作为抗原递呈细胞的功能。能分化形成脂肪细胞、软骨细胞和格根包尔氏细胞, 是鉴定间充质干细胞公认的必要条件, 但并不是每一个塑料黏附的、由骨髓获得的细胞都能分化成所有的3种间充质组织, 提示所谓的间充质干细胞培养物是不同成分的混合物, 真正且完全能够分化成所有间充质组织的干细胞是其中很小的组成部分。

通过供者细胞的输注而获得同种异体移植耐受, 并不是一个全新的概念。已经有研究证明随着移植植物被移植进入的过客白细胞具有免疫调节效应, 能够导致移植物的耐受^[8]。因此, 和移植器官一起进入的供者细胞, 能够和宿主免疫系统相互作用, 有能够诱导免疫耐受的潜力。供者白细胞的使用, 是促进移植器官耐受的很好的范例, 至少在动物模型中是这样的^[9-10]。为发展关于间充质干细胞在临床器官移植中的免疫耐受的应用, 间充质干细胞和免疫系统细胞的相互作用必须被彻底弄清。目前, 其在体外的免疫调节作用基本得到公认, 但是它们在体内的作用仍然存在争议, 一些关键性问题还没有搞清楚, 如在通过静脉、门脉和动脉注射以后, 在活体内间充质干细胞功能发生了何种变化? 间充质干细胞在体内能否永久的和免疫系统细胞相互作用? 是通过细胞与细胞接触的作用还是通过释放可溶性因子发挥作用呢?

2.1 间充质干细胞是否能够引起免疫反应 迄今为止大部分报道提示, 通过静脉系统注射的间

充质干细胞是免疫豁免的, 能够逃脱宿主免疫系统的监视^[11-12]。自体绿色荧光蛋白转染的来源于狒狒的间充质干细胞, 通过静脉注射, 被检测超过19个月; 在静脉注射入各种组织后, 然后使用实时定量PCR来检测各个组织, 异基因间充质干细胞在被注射后9个月仍然能够从组织中被鉴定^[12-13]。同这些来自于狒狒的实验数据相似, 来自于异基因大鼠的经静脉内注射的间充质干细胞不会被排斥, 甚至能保持分化成骨的特性^[14]。另外有报道显示, 异基因间充质干细胞在混合淋巴反应中作为刺激物, 不会引起脾细胞的增殖^[15]。但是, 同这些早期的研究相反, 近来报道提示异基因间充质干细胞在某些特定条件下, 会被宿主的免疫系统排斥。被移植给异基因鼠的促红细胞生成素转导的间充质干细胞不能够支持造血, 同注射同样细胞给同基因鼠相反^[16]。而且, 异基因间充质干细胞能够诱导一个记忆性T细胞反应, 如Nauta等^[17]做的一个细胞毒实验中, 它被脾细胞消灭。注射猪间充质干细胞给局部缺血的心肌组织, 可以被同种特异性免疫球蛋白M和免疫球蛋白G发现, 因此Poncelet等^[18]推断间充质干细胞能够引起一个体液反应。Popp等^[19]所建模型中, 经门静脉注射受体肝脏中的异基因鼠的间充质干细胞, 这些细胞在7 d内可从肝脏内清楚看见。使用PCR检测, 注射后4 d在雌性受者的腹部淋巴结中发现了雄性异基因鼠的间充质干细胞, 但是在脾脏、胸腺和肺中没有发现。相似的关于鼠的结果已经被Sudres等^[20]报道。总之, 间充质干细胞不是完全免疫豁免的, 在体内, 异基因间充质干细胞或许会引起一个免疫应答导致其被排斥, 因为间充质干细胞在从体内被清除后就不能有效地参与耐受的维持, 了解间充质干细胞在器官移植后在体内和免疫系统间如何相互作用是很重要的。另外, 大多数体外实验表明当间充质干细胞不能近距离接触效应细胞的时候, 连续的旁分泌效果在体内是无用的。

2.2 间充质干细胞在体外影响免疫反应的机制 很多作者已经独立证明间充质干细胞在混合淋巴反应中可抑制T细胞增殖^[4, 15, 21-22]。几种作用机制被提出并用来解释这种现象, 其中最可能的机制是间充质干细胞通过不止一种方式和免疫系统相互作用。

间充质干细胞能够激活CD4/CD25双阳性调节性T细胞^[23], 这些T细胞在体外和体内都是强力的免疫反应抑制剂^[24]。调节性T细胞能够延长皮肤移植物的存活时间^[25], 在骨髓移植后减轻移植物抗宿主病^[26]。

间充质干细胞分泌的可溶性细胞因子已经被发现在体外能够抑制T细胞增殖。Aggarwal 等^[4]认为前列腺素E2能够改变T细胞功能, 在他们的模型中, 额外添加前列腺素E2合成酶抑制剂吲哚美辛可部分恢复T细胞的增殖。Sato等^[27]报道, 间充质干细胞拥有一氧化氮合酶, 因此能够生成一氧化氮。一氧化氮可以抑制T细胞增殖,

来自于氧化氮合酶敲除鼠的间充质干细胞抑制T细胞增殖的能力减弱。

间充质干细胞在体外用 γ 干扰素刺激时, 表达吲哚胺2, 3加氧酶, 当加入混合淋巴反应中^[28], 能够抑制T细胞应答。吲哚胺2, 3加氧酶是一种胞质酶, 可以催化必需氨基酸色氨酸转化成3-氨苄酰丙氨酸。表达吲哚胺2, 3加氧酶的间充质干细胞抑制T细胞应答, 是因为吲哚胺2, 3加氧酶剥夺了同种反应性T细胞克隆的色氨酸, 它是T细胞增殖必须的氨基酸^[29]。吲哚胺2, 3加氧酶的表达也被认为是在抗原递呈细胞和T细胞的相互作用中T细胞的主要抑制机制^[30-32], 并且已经被证明是在妊娠中胚胎耐受的主要调控机制^[33]。因此, 吲哚胺2, 3加氧酶在外周耐受的建立和维持中扮演着一个关键性的角色。另外, 吲哚胺2, 3加氧酶和色氨酸的代谢产物在体外能够直接抑制T细胞的增殖, 在体内能延长移植物的存活^[34-35]。相反, Gieseke等^[36]提出间充质干细胞不能够通过表达吲哚胺2, 3加氧酶起作用, 在他们的模型中, 带有 γ 干扰素受体突变的间充质干细胞不表达吲哚胺2, 3加氧酶, 但也能像对照组间充质干细胞一样有效抑制外周血单核细胞的增殖。总结这些资料, 相信间充质干细胞抑制T细胞增殖至少在部分上是通过表达吲哚胺2, 3加氧酶来完成的。

另外, 除了直接抑制免疫应答, 间充质干细胞和抗原递呈细胞相互作用, 能够改变APC的免疫活性。同基因和异基因的间充质干细胞在共培养中, 都能够抑制树突状细胞的分化和增值^[23, 37]。间充质干细胞也能够减少树突状细胞分泌肿瘤坏死因子 α , 缺乏肿瘤坏死因子 α 能够干扰树突状细胞的成熟、迁移到淋巴结和刺激T细胞^[38-41]。Nauta等^[42]报道间充质干细胞抑制单核细胞分化成树突状细胞; Beyth等^[43]报道间充质干细胞能够通过接触和剂量依赖的模式把单核细胞变成免疫抑制性的。另外, 间充质干细胞能够吞噬脾细胞^[7, 44], 在用干扰素 γ ^[45]刺激时表达MHC II类抗原, 其自身可以作为APC发挥作用。Stagg等^[46]因此提出间充质干细胞是一个新的APC亚群, 因为同基因的干扰素 γ 处理的间充质干细胞在体内能诱导抗原特异性细胞毒性CD8⁺T细胞。Chan等^[44]证实间充质干细胞发挥了APC的功能, 因为用小剂量抗原处理的间充质干细胞能够刺激抗原活化的CD4⁺T细胞的增殖。因此, 间充质干细胞的APC性质可以被利用诱导异体抗原的耐受。

总之, 目前资料显示间充质干细胞和免疫系统间是一个复杂的相互作用机制, 没有一个机制被证明是惟一一对间充质干细胞诱导抑制T细胞增殖起作用的机制。在简单的体外环境中获得的结果不能自动适用于一个动物活体实验, 因此需要阐明是否间充质干细胞在体内能够永久的改变免疫应答。

2.3 间充质干细胞在体内是否能够诱导免疫耐受 因为间

充质干细胞在体外有力的免疫抑制特性, 自然的猜想是间充质干细胞在体内同样能够抑制免疫应答。Bartholomew等^[47]报道间充质干细胞在体内, 能够在一定程度内延长皮肤移植物的存活时间, 作用的可能机制是通过一个非特异性反应, 因为第三方皮肤移植物的存活被延长到同样的时间。Inoue等^[7]报道, 在单独应用间充质干细胞在大鼠心脏移植模型中, 对于移植物的存活没有任何效果。在这个完全的异基因血管移植模型中, 无论是移植后立即注射供者来源的间充质干细胞, 还是3 d后再次注射, 都不能影响心脏移植物的存活。注射受者来源的间充质干细胞也是同样, 额外使用5 d的环孢霉素保护间充质干细胞不被排斥, 但结果却缩短了心脏移植物的存活时间。同上述相反, Zhou等^[48]发现在心脏移植前使用间充质干细胞并且在移植后反复使用, 能够显著延长移植物的存活时间, 间充质干细胞的使用时间和累积的使用剂量, 在这个模型中明确影响移植物的存活时间。

总之, 间充质干细胞在体内的效应不像其在体外那样清楚, 在某些情况下间充质干细胞能够引起排斥, 在某些情况下它们能够促进长期的移植存活, 大概间充质干细胞在体内的效应受其所处的微环境影响很大。另外, 细胞的使用时间和总细胞数量对于间充质干细胞在实体器官移植后的效应扮演着重要角色。

2.4 间充质干细胞在体内发挥效应的可能机制 假定间充质干细胞在体内就像在体外发挥一样的功能是不正确的。因为越来越多的资料表明, 异基因的间充质干细胞能够引起一个免疫反应和从宿主体内被清除, 如果间充质干细胞需要置于效应细胞附近才能发挥作用, 它们有效地发挥免疫抑制作用似乎是不可能的。例如, 可溶性细胞因子像NO和PGE2在体内不可能引起间充质干细胞效应。因此, 间充质干细胞静脉注射应用后, 注射位置和迁移的模式将会显著影响其作用机制。假定间充质干细胞转移到淋巴组织, 同免疫细胞相互作用, 引导免疫应答向耐受发展, 最后从宿主体内被清除。有报道证明间充质干细胞能够永久改变T细胞的增殖能力, 甚至在被清除后。Glennie等^[35]报道在间充质干细胞存在的情况下, T细胞被阻止在细胞周期的G₁阶段, 在间充质干细胞被清除以后, T细胞在再次接受刺激和使用白介素2的情况下仍不能增殖。

另外, 目前的体外资料支持干扰素 γ 处理的间充质干细胞能够作为APC发挥作用这种假设^[44, 46], 间充质干细胞能够吞噬其他细胞和微弱表达CD80支持这种观点。间充质干细胞在用干扰素 γ 刺激下也能表达IDO, 在APC介导的诱导耐受中, 它扮演着一个重要角色^[32, 49]。因为APC本身是致耐受的^[32, 41, 49], 间充质干细胞充当致耐受的APC, 是诱导体内移植耐受背后的关键机制。前面提到的间充质干细胞的位置和迁移模式或许有

力影响其在体内的特性。Stagg等^[46]报道, 间充质干细胞作为APC, 必须同效应细胞群接触才能发挥作用, 因此间充质干细胞在体内并不是直接的抑制免疫应答, 而是间接地通过其他细胞来抑制免疫应答。

3 结论

间充质干细胞在注射后, 在体内的效应强烈依靠其位置和迁移模式, 需要接近效应细胞而发挥作用的机制, 如分泌可溶性细胞因子, 或许在体内并不适用, 因为间充质干细胞很早就从宿主体内被清除。宿主体内同基因间充质干细胞通过分泌可溶性因子抑制T细胞增殖, 但是研究提示异基因间充质干细胞能够比同基因间充质干细胞更有力的抑制免疫应答。

近年来体内实验表明, 间充质干细胞在某些条件下能诱导长期的移植耐受, 细胞的使用时间和总细胞数量对于间充质干细胞在实体器官移植后的效应扮演着重要角色, 因此在诱导耐受的临床器官移植研究中, 间充质干细胞是有意义的候选细胞。

另外, 在用于人体之前, 大动物移植模型将会帮助进一步阐明间充质干细胞在体内的效应。为了这个最终目的, 非人类的灵长类同种异体肾移植后应用间充质干细胞是一个合适的模型。初期的临床研究已经证明自体移植的安全性, 但仍然没有进行异基因输注间充质干细胞, 进行实体器官移植患者间充质干细胞的临床实验将很快证实间充质干细胞的潜在能力。

4 参考文献

- [1] Harzallah K, Abderrahim E. Cancers after renal transplantation: multicenter experience. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2008;19(5): 825-830.
- [2] Mueller AR, Platz KP, Schattenfroh N, et al. Neurotoxicity after orthotopic liver transplantation in cyclosporine A- and FK 506-treated patients. Transpl Int. 1994; 7(suppl 1): S37-42.
- [3] Cattaneo D, Perico N, Gaspari F, et al. Nephrotoxic aspects of cyclosporine. Transplant Proc. 2004; 36(suppl 2): 234S-239S.
- [4] Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. Blood. 2005; 105(4): 1815-1822.
- [5] Ringden O, Uzunel M, Rasmussen I, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease. Transplantation. 2006;81(10): 1390-1397.
- [6] Giordano A, Galderisi U, Marino IR. From the laboratory bench to the patient's bedside: An update on clinical trials with mesenchymal stem cells. J Cell Physiol. 2007; 211(1): 27-35.
- [7] Inoue S, Popp FC, Koehl GE, et al. Immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells in a rat organ transplant model. Transplantation. 2006; 81(11): 1589-1595.
- [8] Horwitz EM, Le Blanc K, Dominici M, et al. Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy. 2005; 7(5): 393-395.
- [9] Ko S, Deiwick A, Jaeger MD, et al. The functional relevance of passenger leukocytes and microchimerism for heart allograft acceptance in the rat. Nat Med. 1999; 5(11): 1292-1297.
- [10] Souillou JP. Donor-specific transfusion-induced tolerance: Mechanisms revisited. Transplant Proc. 1998; 30(5): 2438-2440.
- [11] Yang L, Du Temple B, Khan Q, et al. Mechanisms of long-term donor-specific allograft survival induced by pretransplant infusion of lymphocytes. Blood. 1998; 91(1): 324-330.
- [12] Devine SM, Bartholomew AM, Mahmud N, et al. Mesenchymal stem cells are capable of homing to the bone marrow of non-human primates following systemic infusion. Exp Hematol. 2001; 29(2): 244-255.

- [13] Devine SM, Cobbs C, Jennings M, et al. Mesenchymal stem cells distribute to a wide range of tissues following systemic infusion into nonhuman primates. *Blood*. 2003; 101(8): 2999-3001.
- [14] Djouad F, Plence P, Bony C, et al. Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animals. *Blood*. 2003; 102(10): 3837-3844.
- [15] 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. *Blood*. 2003; 101(9): 3722-3729.
- [16] Eliopoulos N, Stagg J, Lejeune L, et al. Allogeneic marrow stromal cells are immune rejected by MHC class I- and class II-mismatched recipient mice. *Blood*. 2005; 106(13): 4057-4065.
- [17] Nauta AJ, Westerhuis G, Kruisselbrink AB, et al. Donor-derived mesenchymal stem cells are immunogenic in an allogeneic host and stimulate donor graft rejection in a nonmyeloablative setting. *Blood*. 2006; 108(6): 2114-2120.
- [18] Poncelet AJ, Vercruysse J, Saliez A, et al. Although pig allogeneic mesenchymal stem cells are not immunogenic in vitro, intracardiac injection elicits an immune response in vivo. *Transplantation*. 2007; 83(6): 783-790.
- [19] Popp FC, Slowik P, Eggenhofer E, et al. No contribution of multipotent mesenchymal stromal cells to liver regeneration in a rat model of prolonged hepatic injury. *Stem Cells*. 2007; 25(3): 639-645.
- [20] Sudres M, Norol F, Trenado A, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro but fail to prevent graft-versus-host disease in mice. *J Immunol*. 2006; 176(12): 7761-7767.
- [21] 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. *Blood*. 2002; 99(10): 3838-3843.
- [22] Jiang XX, Zhang Y, Liu B, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells. *Blood*. 2005; 105(10): 4120-4126.
- [23] Maccario R, Podesta M, Moretta A, et al. Interaction of human mesenchymal stem cells with cells involved in alloantigen-specific immune response favors the differentiation of CD4⁺ T-cell subsets expressing a regulatory/suppressive phenotype. *Haematologica*. 2005; 90(4): 516-525.
- [24] Wood KJ, Sakaguchi S. Regulatory T cells in transplantation tolerance. *Nat Rev Immunol*. 2003; 3(3): 199-210.
- [25] Lee MK IV, Moore DJ, Jarrett BP, et al. Promotion of allograft survival by CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells: Evidence for in vivo inhibition of effector cell proliferation. *J Immunol*. 2004; 172(11): 6539-6544.
- [26] Edinger M, Hoffmann P, Ermann J, et al. CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells preserve graft-versus-tumor activity while inhibiting graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Nat Med*. 2003; 9(9): 1144-1150.
- [27] Sato K, Ozaki K, Oh I, et al. Nitric oxide plays a critical role in suppression of T-cell proliferation by mesenchymal stem cells. *Blood*. 2007; 109(1): 228-234.
- [28] 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. *Blood*. 2004; 103(12): 4619-4621.
- [29] Fallarino F, Grohmann U, You S, et al. The combined effects of tryptophan starvation and tryptophan catabolites down-regulate T cell receptor zeta-chain and induce a regulatory phenotype in naive T cells. *J Immunol*. 2006; 176(11): 6752-6761.
- [30] Hwu P, Du MX, Lapointe R, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase production by human dendritic cells results in the inhibition of T cell proliferation. *J Immunol*. 2000; 164(7): 3596-3599.
- [31] Munn DH, Shafizadeh E, Attwood JT, et al. Inhibition of T cell proliferation by macrophage tryptophan catabolism. *J Exp Med*. 1999; 189(91): 1363-1372.
- [32] Munn DH, Sharma MD, Lee JR, et al. Potential regulatory function of human dendritic cells expressing indoleamine 2,3-dioxygenase. *Science*. 2002; 297(5588): 1867-1870.
- [33] Munn DH, Zhou M, Attwood JT, et al. Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science*. 1998; 281(5380): 1191-1193.
- [34] Bauer TM, Jiga LP, Chuang JJ, et al. Studying the immunosuppressive role of indoleamine 2,3-dioxygenase: Tryptophan metabolites suppress rat allogeneic T-cell responses in vitro and in vivo. *Transpl Int*. 2005; 18(1): 95-100.
- [35] Glennie S, Soeiro I, Dyson PJ, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells induce division arrest anergy of activated T cells. *Blood*. 2005; 105(7): 2821-2827.
- [36] Gieseke F, Schuutt B, Viebahn S, et al. Human multipotent mesenchymal stromal cells inhibit proliferation of PBMCs independently of IFN- γ signaling and IDO expression. *Blood*. 2007; 110(6): 2197-2200.
- [37] Zhang W, Ge W, Li C, et al. Effects of mesenchymal stem cells on differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. *Stem Cells Dev*. 2004; 13(3): 263-271.
- [38] Abe K, Yarovinsky FO, Murakami T, et al. Distinct contributions of TNF and LT cytokines to the development of dendritic cells in vitro and their recruitment in vivo. *Blood*. 2003; 101(4): 1477-1483.
- [39] Maldonado-Lopez R, Moser M. Dendritic cell subsets and the regulation of Th1/Th2 responses. *Semin Immunol*. 2001; 13(5): 275-282.
- [40] Ritter U, Meissner A, Ott J, et al. Analysis of the maturation process of dendritic cells deficient for TNF and lymphotoxin- α reveals an essential role for TNF. *J Leukoc Biol*. 2003; 74(2): 216-222.
- [41] Steinman RM, Hawiger D, Nussenzweig MC. Tolerogenic dendritic cells. *Annu Rev Immunol*. 2003; 21: 685-711.
- [42] Nauta AJ, Kruisselbrink AB, Lurvink E, et al. Mesenchymal stem cells inhibit generation and function of both CD34⁺-derived and monocytederived dendritic cells. *J Immunol*. 2006; 177(4): 2080-2087.
- [43] Beyth S, Borovsky Z, Mevorach D, et al. Human mesenchymal stem cells alter antigen-presenting cell maturation and induce T-cell unresponsiveness. *Blood*. 2005; 105(5): 2214-2219.
- [44] Chan JL, Tang KC, Patel AP, et al. Antigen-presenting property of mesenchymal stem cells occurs during a narrow window at low levels of interferon- γ . *Blood*. 2006; 107(12): 4817-4824.
- [45] Romieu-Mourez R, Francois M, Boivin MN, et al. Regulation of MHC class II expression and antigen processing in murine and human mesenchymal stromal cells by IFN- γ , TGF- β , and cell density. *J Immunol*. 2007; 179(3): 1549-1558.
- [46] Stagg J, Pommey S, Eliopoulos N, et al. Interferon- γ -stimulated marrow stromal cells: A new type of nonhematopoietic antigen-presenting cell. *Blood*. 2006; 107(6): 2570-2577.
- [47] Bartholomew A, Sturgeon C, Siatskas M, et al. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo. *Exp Hematol*. 2002; 30(1): 42-48.
- [48] Zhou HP, Yi DH, Yu SQ, et al. Administration of donor-derived mesenchymal stem cells can prolong the survival of rat cardiac allograft. *Transplant Proc*. 2006; 38(9): 3046-3051.
- [49] Morelli AE, Thomson AW. Tolerogenic dendritic cells and the quest for transplant tolerance. *Nat Rev Immunol*. 2007; 7(8): 610-621.

来自本文课题的更多信息--

关于作者: 文章资料收集、成文为第一作者, 审校是第二作者, 由第一作者对文章负责。

利益冲突: 无利益冲突。

伦理批准: 没有与相关伦理道德冲突的内容。

此问题的已知信息: 人间充质干细胞不表达 MHC2 II 类抗原和 T 细胞共刺激分子 B7, 与同种异体 T 淋巴细胞共培养不引起 T 细胞增殖。除了这种低免疫原性外, 间充质干细胞还抑制混合淋巴细胞反应及丝裂原刺激的 T 细胞增殖。动物实验表明, 间充质干细胞在体内可以诱导免疫耐受。最近研究明确指出, 间充质干细胞对 T 细胞增殖的抑制作用不受主要组织相容性复合物的限制, 无论是来自供体、受体的间充质干细胞均具有相似的免疫调节作用, 在预防和治疗移植抗宿主病、诱导器官移植免疫耐受等领域有较好的应用前景。

本综述增加的新信息: 异基因间充质干细胞在体内能够引起免疫反应, 不是完全免疫豁免的。间充质干细胞在注射后, 在体内的效应强烈依靠其位置和迁移模式。间充质干细胞在某些条件下能诱导长期的移植耐受, 细胞的使用时间和总细胞数量对于间充质干细胞在实体器官移植后的效应扮演重要角色。

临床应用的意义: 在诱导耐受的临床器官移植研究中, 间充质干细胞是有意义的候选细胞。