

炎症因子干预影响间充质干细胞的免疫调控特性

王 婕^{1,2}, 余丽梅^{1,2,3} (¹遵义医科大学附属医院贵州省细胞工程重点实验室, 贵州省遵义市 563000; ²贵州省骨髓与羊膜干细胞基础与临床研究科技创新人才团队, 贵州省遵义市 563000; ³遵义市干细胞与再生医学工程研究中心, 贵州省遵义市 563000)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2054

ORCID: 0000-0003-4724-0848(王婕)

文章快速阅读:

文章特点—

- (1)概述了间充质干细胞对多种免疫细胞的调控作用;
- (2)描述了间充质干细胞在炎症因子干预前后的免疫功能变化;
- (3)炎症微环境在塑造间充质干细胞免疫调节特性方面起重要作用, 为研发免疫增强型间充质干细胞制剂以及疾病精确治疗新策略提供一定的理论基础。

间充质干细胞免疫调节特性:

- (1)低免疫原性;
- (2)对多种免疫细胞有调控作用;
- (3)免疫调控功能具有可塑性。

炎症因子干预对间充质干细胞免疫调控功能的影响:

- (1)干扰素 γ 干预提高间充质干细胞的免疫调控特性;
- (2)转化生长因子 β 1 干预影响间充质干细胞对创面的修复;
- (3)白细胞介素 17 干预影响间充质干细胞归巢及调节性 T 细胞百分比;
- (4)白细胞介素 35 干预促进间充质干细胞分泌抗炎因子;
- (5)前列腺素 E2 干预影响间充质干细胞分泌炎症因子。

王婕, 女, 1991 年生, 河南省信阳市人, 遵义医科大学在读硕士, 主要从事干细胞工程学研究。

通讯作者: 余丽梅, 博士, 硕士生导师, 遵义医科大学附属医院贵州省细胞工程重点实验室, 贵州省遵义市 563000; 贵州省骨髓与羊膜干细胞基础与临床研究科技创新人才团队, 贵州省遵义市

563000; 遵义市干细胞与再生医学工程研究中心, 贵州省遵义市 563000

文献标识码:A

来稿日期: 2019-09-09

送审日期: 2019-09-12

采用日期: 2019-10-24

在线日期: 2020-01-17



Wang Jie, Master candidate, Key Laboratory of Cell Engineering of Guizhou Province, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

Corresponding author: Yu Limei, MD, Master's supervisor, Key Laboratory of Cell Engineering of Guizhou Province, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China; Science and Technology Innovation Talent Team of Bone Marrow and Amniotic Stem Cell Foundation and Clinical Research in Guizhou Province, Zunyi 563000, Guizhou Province, China; Center of Stem Cell and Regenerative Medicine Engineering of Zunyi, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

文题释义:

免疫调节的可塑性: 患者免疫系统对炎症反应的应答程度, 局部微环境炎症递质的种类、浓度及参与的免疫细胞都会发生不同程度的改变, 此时输注间充质干细胞既可以促进免疫应答也可以抑制免疫反应。

炎症因子影响间充质干细胞免疫调节特性研究的意义: 间充质干细胞的免疫调节特性是其发挥疾病治疗作用的重要机制之一, 在自身免疫性疾病和多种炎症损伤性疾病的治疗中显示了良好疗效。不同炎症环境对间充质干细胞功能、特性的改变也直接影响间充质干细胞的免疫调控作用, 阐明间充质干细胞、免疫细胞和炎症环境 3 者之间的相互作用和变化, 不但有利于明确间充质干细胞的作用机制, 更有利于针对不同疾病病理机制精确提供疾病治疗的新策略, 尤其是有的放矢地研发免疫增强型间充质干细胞制剂, 进一步提高疗效, 恢复免疫平衡, 提供治疗学理论基础和实验依据。

摘要

背景: 间充质干细胞拥有强大的免疫调节能力, 主要表现在调控免疫细胞的增殖、分化和功能状态, 调节炎症因子的分泌等。间充质干细胞的免疫调节能力受炎症因子调控, 依据微环境中炎症因子的种类、水平, 间充质干细胞的免疫调节功能也会发生变化。

目的: 综述炎症因子影响间充质干细胞免疫调控特性的研究进展。

方法: 应用计算机检索 PubMed 数据库、Elsevier 数据库、CNKI 数据库, 中文检索关键词或主题词为“间充质干细胞, 免疫调节, 可塑性, 干扰素 γ , 转化生长因子 β , 白细胞介素 17, 白细胞介素 35, 前列腺素 E2”, 英文检索关键词为“mesenchymal stem cells, immune regulation, plasticity, interferon gamma, transforming growth factor beta, interleukin17, interleukin 35, prostaglandin E2”。纳入炎症因子干预影响间充质干细胞免疫调控特性的相关文献。

结果与结论: 采用干扰素 γ 、转化生长因子 β 、白细胞介素 17、白细胞介素 35 和前列腺素 E2 干预或预处理后, 间充质干细胞的生物学特性随之改变, 不但可重塑组织微环境、影响炎症反应, 而且可重建免疫平衡, 进而治疗疾病或缓解疾病进展。针对炎症、免疫反应的不同, 在疾病的不同阶段进行合理的个体化、差异化治疗, 都有望进一步提高间充质干细胞对免疫炎症性疾病的治疗效果。

关键词:

间充质干细胞; 免疫调节; 可塑性; 干扰素 γ ; 转化生长因子 β ; 白细胞介素 17; 白细胞介素 35; 前列腺素 E2

中图分类号: R459.9; R394.2; R392.12

基金资助:

贵州省科技重大专项(黔科合重大专项字[2011]6002), 项目负责人: 余丽梅

Immunomodulatory characteristics of mesenchymal stem cells mediated by inflammatory factors

Wang Jie^{1,2}, Yu Limei^{1,2,3} (¹Key Laboratory of Cell Engineering of Guizhou Province, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China; ²Science and Technology Innovation Talent Team of Bone Marrow and Amniotic Stem Cell Foundation and Clinical Research in Guizhou Province, Zunyi 563000, Guizhou Province, China; ³Center of Stem Cell and Regenerative Medicine Engineering of Zunyi, Zunyi 563000, Guizhou Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Mesenchymal stem cells possess strong immunomodulatory capacity, mainly involved in the proliferation, differentiation and functional status of immune cells, and the secretion of inflammatory factors. The immunomodulatory capacity of mesenchymal stem cells is regulated by inflammatory factors. As the type and level of inflammatory factors in the microenvironment change, the immune regulation function of mesenchymal stem cells also changes.

OBJECTIVE: To review the research progress of inflammatory factor intervention in the immune regulation of mesenchymal stem cells.

METHODS: A computer-based retrieval of PubMed, Elsevier and CNKI databases was performed. The keywords were "mesenchymal stem cells, immune regulation, plasticity, interferon gamma, transforming growth factor beta, interleukin-17, interleukin-35, prostaglandins E2" in Chinese and English, respectively. The articles concerning the effects of inflammatory factor intervention on the immune regulation of mesenchymal stem cells were included.

RESULTS AND CONCLUSION: After intervention and pre-treatment of interferon- γ , transforming growth factor- β , interleukin-17, interleukin-35 and prostaglandin E2, the biological characteristics of mesenchymal stem cells have also changed. The interventions cannot only reshape the tissue microenvironment and affect the inflammatory response, but also reconstruct the immune balance, which further treats or alleviates the disease progression. Reasonable individualized and differentiated treatments will be performed at different disease stages according to inflammatory and immunological reaction of the disease. All of them are expected to further improve the therapeutic effect of mesenchymal stem cells on immuno-inflammatory diseases.

Key words: mesenchymal stem cells; immune regulation; plasticity; interferon- γ ; transforming growth factor- β ; interleukin-17; interleukin 35; prostaglandin E2

Funding: the Major Science and Technology Project of Guizhou Province, No. [2011]6002 (to YLM)

0 引言 Introduction

间充质干细胞具有很强的自我更新能力和多向分化潜能,除了可明显促进损伤组织再生修复外,还具有明显的调控免疫功能,从而发挥抗炎作用,改善炎症环境,明显缓解甚至对多种免疫性或炎症性疾病产生突出的疗效。由于间充质干细胞易于获得、体外快速增殖和自体移植的可行性,已成为再生医学应用于临床的首选干细胞^[1]。脐带间充质干细胞和胎盘间充质干细胞均具有类似于骨髓间充质干细胞的免疫调节特性^[2]。间充质干细胞通过免疫调节治疗各种免疫性疾病和促进组织再生,主要在于间充质干细胞能够与各类免疫细胞相互作用,包括T细胞、B细胞、自然杀伤细胞、巨噬细胞、树突状细胞、中性粒细胞和肥大细胞,间充质干细胞与免疫细胞直接或间接接触分泌多种生长因子和免疫调节因子^[3]。干细胞疗法作为一种新兴的治疗免疫排斥及抗免疫炎症的生物治疗手段逐渐成为国内外研究的重点之一^[3]。然而,间充质干细胞的作用并非一成不变的,而是严格受到炎症因子种类和水平的调节。间充质干细胞介导的免疫调节影响先天免疫系统和适应性免疫系统,而病原体相关的分子模式、损伤相关的分子模式或促炎性细胞因子等对环境的反应,提示间充质干细胞对于缓解炎症及损伤组织的愈合和再生至关重要^[4]。由于间充质干细胞免疫抑制功能的激活需要一定水平的炎症刺激,其疗效的高低可能取决于个体炎症水平存在的差异。此外,临床上应用的抗炎治疗可能会改变组织微环境中炎症因子谱,从而影响间充质干细胞的疗效。炎症因子的浓度和种类可以调节间充质干细胞发挥免疫抑制或增强作用。在疾病初期或复发初期等炎症水平较低的情况下,输注间充质干细胞的治疗效果会明显降低,甚至促进疾病的发展^[5]。转化生长因子 β 、白细胞介素17、白细胞介素35、前列腺素E2是炎症反应的重要介质,均能参与免疫反应的调控。由于炎症在组织再生过程中对间充质干细胞的免疫调节可塑性起着重要的作用,用干扰素 γ 或肿瘤坏死因子 α 联合白细胞介素1预

处理间充质干细胞能提高其在IV型超敏反应、肝损伤、结肠炎、移植物抗宿主病、关节炎中的治疗功效^[6],说明间充质干细胞输注前先用炎症因子预处理或基因修饰,能显示出优异的免疫抑制特性,可能作为强化间充质干细胞免疫抑制能力的有效方式。间充质干细胞具有归巢潜力,已用于靶向和抑制由可溶性/生物活性因子释放介导的各种类型的癌症^[7]。间充质干细胞迁移到受损组织、炎症部位和肿瘤部位,直接或间接有助于恢复体内平衡。间充质干细胞具有较低的免疫原性且能逃逸免疫监视,从而使其能够到达预期的作用部位^[8]。研究表明经过修饰或未经修饰的间充质干细胞已被用于治疗多种肿瘤,包括黑色素瘤、结肠癌、肝癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌和卵巢癌^[9]。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 检索PubMed数据库、Elsevier数据库、CNKI数据库。检索时间范围:2001年1月至2019年8月。中文检索关键词或主题词为“间充质干细胞,免疫调节,可塑性,干扰素 γ ,转化生长因子 β ,白细胞介素17,白细胞介素35,前列腺素E2”,英文检索关键词为“mesenchymal stem cells, immune regulation, plasticity, interferon gamma, transforming growth factor beta, interleukin17, interleukin 35, prostaglandin E2”。

1.2 文献筛选标准

1.2.1 纳入标准 ①间充质干细胞分泌多种细胞因子及免疫调控的相关研究;②间充质干细胞影响免疫调节的相关研究;③论点、论据可靠的高质量文章;④发表在权威杂志的文献优先。

1.2.2 排除标准 ①重复文献;②内容陈旧;③与主题无关。

1.3 资料提取与文献质量评价 对文献标题和摘要进行初步筛选,排除陈旧及重复的文献,查阅全文内容,根据纳入标准,最后选择关联性较强的58篇文献进行综述。

2 结果 Results

2.1 炎症因子对间充质干细胞免疫调节可塑性的影响

间充质干细胞可以从各种成体组织中分离, 例如骨髓、脐带、脂肪、外周血、肝脏和牙根^[10-11]。多种来源间充质干细胞均显示出较低的免疫原性和突出的免疫调节能力, 不仅能在外周免疫耐受、移植耐受、自身免疫、肿瘤逃避中发挥作用, 还能在母-胎耐受中进行调节^[12], 原因在于间充质干细胞低表达人类白细胞抗原和主要组织相容性复合体, 不表达或低表达CD80、CD86及CD40L等免疫共刺激分子。间充质干细胞能分泌一氧化氮、吲哚胺2, 3-双加氧酶、前列腺素E2、白细胞介素6、白细胞介素10等, 均对树突状细胞、自然杀伤细胞、巨噬细胞、B细胞以及CD4⁺和CD8⁺T细胞有免疫调控作用^[13-14]。间充质干细胞本身对多种免疫细胞具有调控作用^[15], 见图1。这一效应需要一定水平炎症因子预先刺激, 如干扰素 γ 或至少一种其他细胞因子, 特别是肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素1 α 或白细胞介素1 β ^[16-17]。炎症细胞因子刺激的间充质干细胞能上调诱导型一氧化氮合酶和环加氧酶2表达, 增强一氧化氮和前列腺素E2调节免疫反应^[18]。

由于免疫炎症性疾病中炎症状态常常发生变化, 因此炎症微环境中不同亚群免疫细胞的数量和功能、免疫调控分子和炎症因子的功能和水平等因素, 均能影响间充质干细胞的免疫调节特性。间充质干细胞拥有促炎和抑炎2种能力, 微环境中的炎症水平决定了间充质干细胞的免疫调节趋势。微环境中细胞因子或分子介质可以诱导间充质干细胞从静息状态极化成促炎型MSC1或抑炎型MSC2。当微环境中的炎症水平较低时, 间充质干细胞可以促进免疫反应; 当炎症水平较高时, 间充质干细胞则可以大幅抑制免疫反应。高浓度的一氧化氮或者色氨酸分解产物吲哚胺2, 3-双加氧酶能够发挥间充质干细胞的免疫抑制能力; 当一氧化氮或者色氨酸水平较低时, 间充质干细胞发挥免疫促进能力^[19]。炎症因子刺激间充质干细胞分泌大量的免疫抑制因子、趋化因子, 并表达黏附分子, 其中趋化因子大量分泌将导致免疫细胞趋向间充质干细胞, 也可分泌大量抗炎因子, 增加或

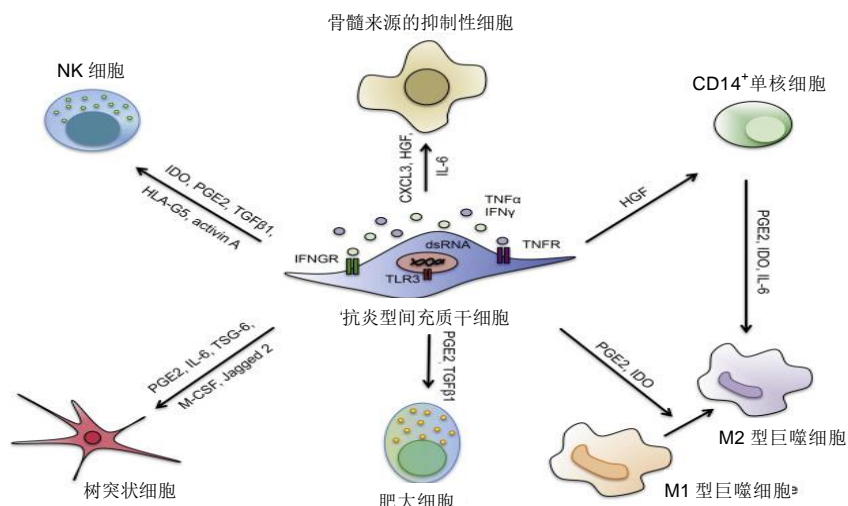
减少miRNA的生成而影响炎症反应与免疫功能。在这种微环境下间充质干细胞在局部分泌的免疫抑制因子发挥效应将产生强有力的免疫抑制效果^[20]。在没有T细胞激活信号的情况下, 将间充质干细胞和T细胞共培养, 间充质干细胞并不能抑制T细胞的增殖, 将间充质干细胞暴露于干扰素 γ 、肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素1环境时, 间充质干细胞则完全抑制T细胞杂交瘤和T细胞母细胞的增殖^[21]。T细胞激活时释放的干扰素 γ 协同肿瘤坏死因子 α 或白细胞介素1对间充质干细胞的免疫抑制功能有决定性的作用^[5]。

2.2 炎症因子预处理间充质干细胞的免疫调控特性变化

2.2.1 干扰素 γ 预处理的间充质干细胞

间充质干细胞具有免疫调节特性, 可通过分泌吲哚胺-2, 3-双加氧酶和前列腺素E2来发挥免疫调节作用, 同时又能在炎症因子如干扰素 γ 的预刺激下增强间充质干细胞的免疫调节功能^[22]。干扰素 γ 预处理的骨髓间充质干细胞与淋巴细胞共培养, 能明显抑制CD8⁺T淋巴细胞的增殖, 随着干扰素 γ 浓度的增加, 抑制能力逐渐增强, 且加入干扰素 γ 抑制剂后, 依剂量依赖的方式逆转其对CD8⁺T淋巴细胞的增殖作用^[23]。用干扰素 γ 预处理的脂肪间充质干细胞低表达MHC-I, 高表达MHC-II, 细胞培养上清液中白细胞介素10水平明显增加, 转化生长因子 β 水平明显降低, 且Jagged-2分子表达增加, 而Delta-1不表达, 干扰素 γ 预处理脂肪间充质干细胞可能通过Notch信号通路中Jagged-2配体来增强免疫抑制活性^[24]。

促炎因子能够影响间充质干细胞的MHC-II分子表达水平, 低浓度干扰素 γ 能刺激间充质干细胞MHC-II表达上调, 高浓度的干扰素 γ 则抑制MHC-II表达, 同时上调程序性死亡配体1。间充质干细胞中程序性死亡配体1表达的下调会减弱间充质干细胞的免疫抑制作用^[25]。因此, 存在一个干扰素 γ 水平决定的反馈环路, 即影响间充质干细胞的MHC-II和程序性死亡配体1表达, 也导致免疫反应的增强或减弱^[26]。当间充质干细胞暴露在损伤因素下如细菌感染时, 低浓度干扰素 γ 促进间充质干细胞MHC-II分子表达上调, 促进细菌抗原的呈递, 导致T细胞活化并分泌干扰素 γ ; 高浓度干扰素



图注: IL-6: 白细胞介素 6; CXCL3: 趋化因子 3; HGF: 肝细胞生长因子; IDO: 吲哚胺-2,3-双加氧酶; PGE2: 前列腺素 E2; TGF- β 1: 转化生长因子 β 1; HLA-G5: 白细胞抗原 G5; TSG-6: 肿瘤坏死因子 α 刺激基因 6; IFN- γ : 干扰素 γ ; TNF α : 肿瘤坏死因子 α ; M-CSF: 巨噬细胞集落刺激因子; IFNGR: 干扰素 γ 受体; TLR3: Toll 受体 3; TNFR: 肿瘤坏死因子受体

图 1 间充质干细胞对不同细胞的免疫抑制机制和抗炎反应

γ 抑制间充质干细胞 MHC-II分子表达,关闭间充质干细胞抗原呈递作用并上调程序性死亡配体1表达,抑制T细胞活化。然而利用RNA干扰技术沉默大鼠骨髓间充质干细胞的干扰素 γ 基因表达,与大鼠脾淋巴细胞共培养之后,脾淋巴细胞活力明显降低,肿瘤坏死因子 α 水平增加,而白细胞介素10水平明显降低^[27]。利用炎症因子干扰素 γ 、肿瘤坏死因子 α 或miRNA干扰技术适当对间充质干细胞进行预处理,可能是提高间充质干细胞治疗免疫相关疾病可行方法之一。

2.2.2 转化生长因子 β 预处理的间充质干细胞 转化生长因子 β 1作为免疫系统家族的重要调控分子,不但参与了免疫反应的调控,还能在调节受损组织细胞增殖和神经系统分化等方面起重要作用。排斥反应和移植物抗宿主病是许多器官和细胞移植后的常见并发症,间充质干细胞预防排斥反应也越来越多地受到关注。间充质干细胞可通过自分泌的方式产生大量的转化生长因子 β 1,直接调节免疫功能^[28]。与未修饰的人羊膜间充质干细胞相比,转化生长因子 β 1基因修饰的人羊膜间充质干细胞分泌更多的转化生长因子 β 1和白细胞介素22,并能明显减轻小鼠移植异种外周神经的排斥反应^[13]。研究表明,转化生长因子 β 1预处理骨髓间充质干细胞表达黏附分子CD51、CD29、CD61含量明显增加^[29],通过整合素激酶FAK介导的Smad通路来增强细胞迁移和黏附能力,提高大鼠背部创面治疗效果。与未干预的脐带间充质干细胞相比,转化生长因子 β 1预处理的脐带间充质干细胞表型和成骨成脂肪分化能力未发生变化,增殖能力明显增强,且在受损肺部存活较长时间,明显减轻脂多糖诱导的肺损伤^[30]。携带转化生长因子 β 1基因慢病毒转染骨髓间充质干细胞治疗缺血性再灌注损伤小鼠,转染的骨髓间充质干细胞明显集中于损伤的肾组织,且转化生长因子 β 1和CXCR4表达量明显增加,表明转化生长因子 β 1和CXCR4能促进间充质干细胞的归巢^[31]。研究表明,转化生长因子 β 1干预骨髓间充质干细胞明显增加半乳糖苷酶和线粒体活性氧表达,减少超氧化物歧化酶的产生,加快间充质干细胞衰老进程^[32]。

2.2.3 白细胞介素17预处理的间充质干细胞 白细胞介素17主要由Th17细胞产生,是免疫反应中的关键炎症性细胞因子。白细胞介素17家族尤其是白细胞介素17A在自身免疫性疾病、过敏性疾病和宿主防御感染中的作用得到了广泛的研究^[33-35]。白细胞介素17信号由白细胞介素17RA和白细胞介素17RC组成的异聚体受体复合物介导^[36]。变态反应性脑脊髓膜炎是以特异性致敏性的CD4⁺T细胞介导的自身免疫性疾病,抗白细胞介素17治疗能延缓脑脊髓膜炎的发生,逆转其进展^[37]。与未处理的脐带间充质干细胞相比,白细胞介素17B预处理脐带间充质干细胞的增殖能力和迁移能力明显增强,且干性基因的表达增加^[38]。白细胞介素17A预处理的骨髓间充质干细胞向抗炎型MSC2方向分化,明显高表达Toll样受体3和Toll样受体4,且增殖能力增强^[39]。背部移植异体皮肤的小鼠注射白细胞介素17预处理的骨髓间充质干

细胞,在移植部位发现骨髓间充质干细胞数量增多,且小鼠脾脏Treg细胞比例明显增加,血清白细胞介素10和转化生长因子 β 增多,干扰素 γ 显著降低,表明白细胞介素17干预的骨髓间充质干细胞增强了归巢能力,提高了免疫抑制功能^[40]。白细胞介素17干预的骨髓间充质干细胞与未干预的骨髓间充质干细胞一样,低表达MHC-I,不表达MHC-II,成骨、成脂肪和成软骨分化能力没有差异,白细胞介素17预处理的间充质干细胞与T淋巴细胞共培养,有利于诱导CD4⁺CD25⁺调节性T细胞,且共培养上清液中检测到较高浓度的前列腺素E2^[41]。白细胞介素17A预处理间充质干细胞治疗急性肾缺血再灌注损伤小鼠,可显著降低小鼠血清白细胞介素6、肿瘤坏死因子 α 和干扰素 γ 水平,明显提高血清白细胞介素10水平和脾、肾Treg细胞百分比,此外血清环氧合酶2和前列腺素E2水平升高较明显,提示白细胞介素17预处理间充质干细胞可能通过环氧合酶2/前列腺素E2途径增加Treg细胞百分比而增强间充质干细胞对T细胞的免疫抑制功能^[42]。

2.2.4 白细胞介素35预处理的间充质干细胞 白细胞介素35是一种免疫调控细胞因子,属于白细胞介素12家族。不同于白细胞介素12其他家族成员,白细胞介素35由Treg细胞^[43]、调节性B细胞等产生^[44]。白细胞介素35是免疫抑制因子,其可以抑制效应T细胞增殖,同时诱导幼稚T细胞向CD4⁺CD25⁺Treg细胞转化^[43]。大量研究证明白细胞介素35可以抑制Th17细胞的分化和功能。因此,白细胞介素35在平衡Th17细胞和Treg细胞两者之间发挥关键作用。最近的研究明白白细胞介素35促使人类B细胞朝Breg细胞方向分化,Breg细胞也产生白细胞介素35和白细胞介素10^[44]。脐带间充质干细胞不产生白细胞介素35,慢病毒载体携带白细胞介素35基因转染脐带间充质干细胞明显产生白细胞介素35,与小鼠脾淋巴细胞共培养能明显抑制CD4⁺T细胞增殖,增加CD4⁺CD25⁺Treg细胞百分比^[45]。白细胞介素35基因转染的大鼠骨髓间充质干细胞与大鼠T淋巴细胞共培养,明显降低CD8⁺T细胞的比例,提高CD4⁺CD25⁺Treg细胞水平,转染的间充质干细胞与加入脂多糖的树突状细胞共培养,上清液白细胞介素12水平明显下降,抑制了脂多糖所诱导的树突状细胞的成熟^[46]。与未转染白细胞介素35的脂肪间充质干细胞移植组相比,白细胞介素35基因慢病毒载体转染脂肪间充质干细胞移植小鼠血清白细胞介素35水平明显增加,转染组和未转染组小鼠脾淋巴细胞共培养,上清液白细胞介素35和白细胞介素10水平明显增加,白细胞介素17A水平明显降低,且CD4⁺CD25⁺Treg比例显著升高,CD4⁺T细胞比例降低^[47],说明转染白细胞介素35的脂肪间充质干细胞通过下调Th17细胞而上调CD4⁺CD25⁺Treg细胞,促进抗炎细胞因子白细胞介素10的表达,抑制CD4⁺T细胞的增殖和功能。与单纯脂肪间充质干细胞治疗组相比,白细胞介素35基因修饰脂肪间充质干细胞治疗组肝组织检测到白细胞介素35修饰的脂肪间充质干细胞,还可通过

JAK1-STAT1/STAT4信号通路降低肝组织干扰素 γ 的分泌量^[48], 表明白细胞介素35修饰后的脂肪间充质干细胞具有更强大的免疫调节功能, 可能在器官移植耐受领域有广泛的应用前景。

2.2.5 前列腺素E2预处理的间充质干细胞 前列腺素E2是细胞膜磷脂的代谢产物花生四烯酸在环氧合酶以及前列腺素E2合酶作用下产生的终产物之一, 在体内发挥重要的生理功能, 特别是对免疫系统具有调节作用, 与免疫耐受、自身免疫病、移植以及肿瘤免疫的关系密切^[49]。前列腺素E2通过G蛋白偶联受体作用于靶细胞。与前列腺素E2结合发挥作用的4个受体转导信号是不同的, 最主要的是受体是EP2和EP4。受体信号激活G蛋白偶联受体, 刺激腺苷酸环化酶活性以提高细胞内cAMP浓度发挥作用^[50]。前列腺素E2抑制Th1相关细胞因子的分泌, 提高Th2型细胞因子的产生, 能够调节Th免疫细胞反应^[51]。

前列腺素E2也是间充质干细胞免疫调节活性的关键递质, 在间充质干细胞抑制T细胞增殖、分化和功能, 影响树突状细胞分化与成熟及抗原呈递, 以及多种炎症因子产生方面都具有重要作用^[52]。脂肪间充质干细胞释放的前列腺素E2, 可通过上调Treg细胞比例、降低促炎因子肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1β 、干扰素 γ 、白细胞介素6水平, 提高抗炎因子白细胞介素4和白细胞介素10水平来减轻葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠结肠炎症状^[53]。间充质干细胞产生前列腺素E2发挥免疫抑制功能, 主要是抑制T细胞增殖, 而不是诱导T细胞凋亡, 前列腺素E2在间充质干细胞保护T细胞凋亡过程中还发挥一定的作用, 间充质干细胞抗T细胞凋亡的机制可能涉及下调Fas或者其配体FasL的表达来实现的^[54-55]。前列腺素E2预处理骨髓间充质干细胞后, 血管内皮生长因子明显增加, 且迁移的骨髓间充质干细胞明显增多^[56]。携带EP2基因慢病毒载体转染骨髓间充质干细胞治疗小鼠急性肺损伤, 骨髓间充质干细胞归巢到损伤的肺组织, 肺组织中白细胞介素 1β 和肿瘤坏死因子 α 水平降低, 白细胞介素10水平明显升高, 改善了肺部炎症^[57], FAK及其下游的ERK1/2是介导迁移的关键信号分子^[58]。间充质干细胞在肿瘤部位的归巢表明间充质干细胞通过增加炎症浸润、抑制血管生成、抑制Wnt信号传导和AKT信号传导以及诱导细胞周期停滞和凋亡来抑制肿瘤生长。间充质干细胞的归巢表现出向病灶迁移特性, 利用这一特性可将间充质干细胞作为肿瘤治疗靶向传递载体的潜在工具。

3 展望 Prospects

炎症因子干预的间充质干细胞的免疫调节功能变化, 提示不同炎症状态、疾病不同时期或转归状态都将会明显影响间充质干细胞的疗效。如上所述, 较高炎症水平时移植间充质干细胞能更好地发挥间充质干细胞的免疫抑制作用, 进而减轻排斥反应和移植植物抗宿主病, 减轻免疫炎症损伤, 而在疾病早期炎症水平较低的时候移植间充质干细胞, 其治疗效果较差。如何提高间充质干细胞的临床治

疗效果, 将是一个很重要的研究方向。根据不同的炎症状态, 建立可行的间充质干细胞可塑性调节方法、方式和标准, 将有益于发挥间充质干细胞的治疗潜能, 进一步减少免疫过激活等导致的严重不良反应。癌症是一种慢性炎症状态, 基于间充质干细胞归巢于肿瘤的可能性以及间充质干细胞在肿瘤中的靶向递送和整合力, 在使用抗癌药物的同时, 利用间充质干细胞作为抗癌药物的传递载体进行癌症治疗将是一个新的研究领域。

作者贡献: 所有作者均参与了文章的撰写和评估。

经费支持: 该文章接受了“贵州省科技重大专项(黔科合重大专项字[2011]6002)”的资助。所有作者声明, 经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

写作指南: 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- JAVAN MR, KHOSROJERDI A, MOAZZENI SM. New Insights Into Implementation of Mesenchymal Stem Cells in Cancer Therapy: Prospects for Anti-angiogenesis Treatment. *Front Oncol*. 2019;9:840.
- LI N, HUA J. Interactions between mesenchymal stem cells and the immune system. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(13):2345-2360.
- 蒋珊珊, 王峰, 余丽梅. 间充质干细胞免疫调节特性及在器官移植中的应用[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(1):103-109.
- LIN T, PAJARINEN J, KOHNO Y, et al. Trained murine mesenchymal stem cells have anti-inflammatory effect on macrophages, but defective regulation on T-cell proliferation. *FASEB J*. 2019;33(3):4203-4211.
- WANG Y, CHEN X, CAO W, et al. Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: pathological and therapeutic implications. *Nat Immunol*. 2014;15(11):1009-1016.
- SZABÓ E, FAJKA-BOJA R, KRISTON-PÁL É, et al. Licensing by Inflammatory Cytokines Abolishes Heterogeneity of Immunosuppressive Function of Mesenchymal Stem Cell Population. *Stem Cells Dev*. 2015;24(18):2171-2180.
- KALAMEGAM G, SAIT KHW, ANFINAN N, et al. Cytokines secreted by human Wharton's jelly stem cells inhibit the proliferation of ovarian cancer (OVCAR3) cells in vitro. *Oncol Lett*. 2019;17(5):4521-4531.
- SOHNI A, VERFAILLIE CM. Mesenchymal stem cells migration homing and tracking. *Stem Cells Int*. 2013;2013:130763.
- LEE HY, HONG IS. Double-edged sword of mesenchymal stem cells: Cancer-promoting versus therapeutic potential. *Cancer Sci*. 2017;108(10):1939-1946.
- HASS R, KASPER C, BÖHM S, et al. Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): A comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC. *Cell Commun Signal*. 2011;9:12.
- ELAHI KC, KLEIN G, AVCI-ADALI M, et al. Human Mesenchymal Stromal Cells from Different Sources Diverge in Their Expression of Cell Surface Proteins and Display Distinct Differentiation Patterns. *Stem Cells Int*. 2016;2016:5646384.
- KRISTJÁNSSON B, HONSAWEK S. Mesenchymal stem cells for cartilage regeneration in osteoarthritis. *World J Orthop*. 2017;8(9):674-680.

- [13] 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.
- [14] RHEE KJ, LEE JI, EOM YW. Mesenchymal Stem Cell-Mediated Effects of Tumor Support or Suppression. *Int J Mol Sci*. 2015;16(12):30015-30033.
- [15] LE BLANC K, DAVIES LC. Mesenchymal stromal cells and the innate immune response. *Immunol Lett*. 2015;168(2):140-146.
- [16] MUNN DH. Blocking IDO activity to enhance anti-tumor immunity. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2012;4:734-745.
- [17] 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.
- [18] LING W, ZHANG J, YUAN Z, et al. Mesenchymal stem cells use IDO to regulate immunity in tumor microenvironment. *Cancer Res*. 2014;74(5):1576-1587.
- [19] 朱雅姝,赵春华.间充质干细胞的免疫调节能力——临床治疗的希望[J].*中国科学(C辑:生命科学)*,2009,39(8):727-735.
- [20] CHAI HH, CHEN MB, CHEN GZ, et al. Inhibitory effect of TGF- β gene modified human amniotic mesenchymal stem cells on rejection after xenotransplantation of peripheral nerves. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(8):3198-3205.
- [21] REN G, ZHANG L, ZHAO X, et al. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide. *Cell Stem Cell*. 2008;2(2):141-150.
- [22] 韩秋青,师帅南,王玉亮.脂肪来源间充质干细胞与免疫调节因子间作用的研究进展[J].*天津医药*,2018,46(1):109-112.
- [23] HONG J, HUECKELHOVEN A, WANG L, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase mediates inhibition of virus-specific CD8(+) T cell proliferation by human mesenchymal stromal cells. *Cytherapy*. 2016;18(5):621-629.
- [24] XISHAN Z, BIN Z, HAIYUE Z, et al. Jagged-2 enhances immunomodulatory activity in adipose derived mesenchymal stem cells. *Sci Rep*. 2015;5:14284.
- [25] 何骁,黄宏,徐祥.间充质干细胞在炎症调节中的研究进展[J].*中国细胞生物学学报*,2015,37(8):1173-1179.
- [26] SHENG H, WANG Y, JIN Y, et al. A critical role of IFN γ in priming MSC-mediated suppression of T cell proliferation through up-regulation of B7-H1. *Cell Res*. 2008;18(8):846-857.
- [27] 兰绍阳,谭梅傲,陶双友,等.沉默IFN- γ R表达对大鼠BMMSCs免疫调节能力的影响[J].*中国病理生理杂志*,2019,35(3):559-564.
- [28] XU C, YU P, HAN X, et al. TGF- β promotes immune responses in the presence of mesenchymal stem cells. *J Immunol*. 2014;192(1):103-109.
- [29] GHOSH D, MCGRAIL DJ, DAWSON MR. TGF- β 1 Pretreatment Improves the Function of Mesenchymal Stem Cells in the Wound Bed. *Front Cell Dev Biol*. 2017;5:28.
- [30] LI D, LIU Q, QI L, et al. Low levels of TGF- β 1 enhance human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell fibronectin production and extend survival time in a rat model of lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Mol Med Rep*. 2016;14(2):1681-1692.
- [31] SI X, LIU X, LI J, et al. Transforming growth factor- β 1 promotes homing of bone marrow mesenchymal stem cells in renal ischemia-reperfusion injury. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(10):12368-12378.
- [32] WU J, NIU J, LI X, et al. TGF- β 1 induces senescence of bone marrow mesenchymal stem cells via increase of mitochondrial ROS production. *BMC Dev Biol*. 2014;14:21.
- [33] LÓPEZ P, RODRÍGUEZ-CARRIO J, CAMINAL-MONTERO L, et al. A pathogenic IFN α , BlyS and IL-17 axis in Systemic Lupus Erythematosus patients. *Sci Rep*. 2016;6:20651.
- [34] LORÉ NI, CIGANA C, RIVA C, et al. IL-17A impairs host tolerance during airway chronic infection by *Pseudomonas aeruginosa*. *Sci Rep*. 2016;6:25937.
- [35] TIAN J, RUI K, TANG X, et al. IL-17 down-regulates the immunosuppressive capacity of olfactory ecto-mesenchymal stem cells in murine collagen-induced arthritis. *Oncotarget*. 2016;7(28):42953-42962.
- [36] TOY D, KUGLER D, WOLFSON M, et al. Cutting edge: interleukin 17 signals through a heteromeric receptor complex. *J Immunol*. 2006;177(1):36-39.
- [37] PARK H, LI Z, YANG XO, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol*. 2005;6(11):1133-1141.
- [38] BIE Q, ZHANG B, SUN C, et al. IL-17B activated mesenchymal stem cells enhance proliferation and migration of gastric cancer cells. *Oncotarget*. 2017;8(12):18914-18923.
- [39] HE T, HUANG Y, ZHANG C, et al. Interleukin-17A-promoted MSC2 polarization related with new bone formation of ankylosing spondylitis. *Oncotarget*. 2017;8(57):96993-97008.
- [40] MA T, WANG X, JIAO Y, et al. Interleukin 17 (IL-17)-Induced Mesenchymal Stem Cells Prolong the Survival of Allogeneic Skin Grafts. *Ann Transplant*. 2018;23:615-621.
- [41] SIVANATHAN KN, ROJAS-CANALES DM, HOPE CM, et al. Interleukin-17A-Induced Human Mesenchymal Stem Cells Are Superior Modulators of Immunological Function. *Stem Cells*. 2015;33(9):2850-2863.
- [42] BAI M, ZHANG L, FU B, et al. IL-17A improves the efficacy of mesenchymal stem cells in ischemic-reperfusion renal injury by increasing Treg percentages by the COX-2/PGE2 pathway. *Kidney Int*. 2018;93(4):814-825.
- [43] COLLISON LW, CHATURVEDI V, HENDERSON AL, et al. IL-35-mediated induction of a potent regulatory T cell population. *Nat Immunol*. 2010;11(12):1093-1101.
- [44] SHEN P, ROCH T, LAMPROPOULOU V, et al. IL-35-producing B cells are critical regulators of immunity during autoimmune and infectious diseases. *Nature*. 2014;507(7492):366-370.
- [45] AMARIA, EBTEKAR M, MOAZZENI SM, et al. In Vitro Generation of IL-35-expressing Human Wharton's Jelly-derived Mesenchymal Stem Cells Using Lentiviral Vector. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2015;14(4):416-426.
- [46] 张志强. IL-35修饰的间充质干细胞免疫调节性能初探[D]. 天津:天津医科大学, 2015.
- [47] GUO H, ZHAO N, GAO H, et al. Mesenchymal Stem Cells Overexpressing Interleukin-35 Propagate Immunosuppressive Effects in Mice. *Scand J Immunol*. 2017;86(5):389-395.
- [48] WANG W, GUO H, LI H, et al. Interleukin-35 Gene-Modified Mesenchymal Stem Cells Protect Concanavalin A-Induced Fulminant Hepatitis by Decreasing the Interferon Gamma Level. *Hum Gene Ther*. 2018;29(2):234-241.
- [49] HARRIS SG, PADILLA J, KOUMAS L, et al. Prostaglandins as modulators of immunity. *Trends Immunol*. 2002;23(3):144-150.
- [50] BREYER RM, BAGDASSARIAN CK, MYERS SA, et al. Prostanoid receptors: subtypes and signaling. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2001;41:661-690.
- [51] WOOLARD MD, WILSON JE, HENSLEY LL, et al. Francisella tularensis-infected macrophages release prostaglandin E2 that blocks T cell proliferation and promotes a Th2-like response. *J Immunol*. 2007;178(4):2065-2074.
- [52] ROZENBERG A, REZKA A, BOIVIN MN, et al. Human Mesenchymal Stem Cells Impact Th17 and Th1 Responses Through a Prostaglandin E2 and Myeloid-Dependent Mechanism. *Stem Cells Transl Med*. 2016;5(11):1506-1514.
- [53] AN JH, SONG WJ, LI Q, et al. Prostaglandin E2 secreted from feline adipose tissue-derived mesenchymal stem cells alleviate DSS-induced colitis by increasing regulatory T cells in mice. *BMC Vet Res*. 2018;14(1):354.
- [54] ZHUANG Y, ZHAO F, LIANG J, et al. Activation of COX-2/mPGES-1/PGE2 Cascade via NLRP3 Inflammasome Contributes to Albumin-Induced Proximal Tubule Cell Injury. *Cell Physiol Biochem*. 2017;42(2):797-807.
- [55] LUZ-CRAWFORD P, JORGENSEN C, DJOUAD F. Mesenchymal Stem Cells Direct the Immunological Fate of Macrophages. *Results Probl Cell Differ*. 2017;62:61-72.
- [56] 曾宽,张露,邓保平,等. 前列腺素E1干预大鼠骨髓间充质干细胞的旁分泌和迁移[J].*中国组织工程研究*, 2018,22(17):2656-2660.
- [57] HAN J, LU X, ZOU L, et al. E-Prostanoid 2 Receptor Overexpression Promotes Mesenchymal Stem Cell Attenuated Lung Injury. *Hum Gene Ther*. 2016;27(8):621-630.
- [58] 韩继斌. PGE2/EP2介导间充质干细胞向急性肺损伤小鼠肺组织归巢的效应和机制研究[D].南京:东南大学,2016.