

间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎：可能与可行

<https://doi.org/10.12307/2021.021>

梁园¹, 江小柯², 白阳秋², 罗晓英², 张炳勇²

投稿日期: 2020-06-08

送审日期: 2020-06-11

采用日期: 2020-07-20

在线日期: 2020-12-07

中图分类号:

R459.9; R392.3; R574.62

文章编号:

2095-4344(2021)25-04065-05

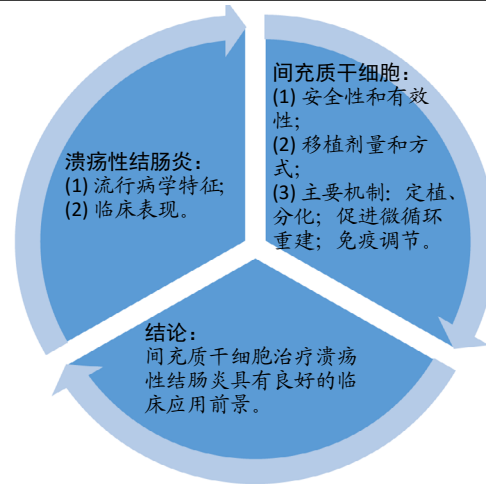
文献标识码: A

文章快速阅读:

文章特点一

△ 溃疡性结肠炎反复发作, 治疗效果欠佳, 间充质干细胞具有调节免疫功能、促进组织修复的特性, 有助于治疗溃疡性结肠炎;

△ 重点对间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎在临床研究方面的相关问题进行综述, 以期为溃疡性结肠炎提供安全有效的治疗方案。



文题释义:

溃疡性结肠炎: 以慢性、反复复发、病因不明为特征, 是结肠黏膜层和黏膜下层的连续性炎症, 通常先累及直肠, 逐渐向全结肠蔓延, 主要表现为反复黏液脓血便, 其症状取决于疾病的程度和严重性。

间充质干细胞: 是一种多功能干细胞, 具有干细胞的所有共性, 可从骨髓、脂肪、脐带等多种组织中提取, 能分泌各种细胞因子, 调节免疫功能, 促进组织的修复与再生。

摘要

背景: 溃疡性结肠炎是一种由免疫紊乱介导而造成的肠道慢性非特异性炎症性疾病, 随着病程延长, 癌变发生率迅速增加。近年来, 溃疡性结肠炎发生率逐年上升, 发病年龄趋于年轻化, 但传统的治疗方案对部分患者效果欠佳。间充质干细胞是一种具有强大自我更新、多向分化、低免疫原性和调节免疫功能的细胞, 相关的动物和临床研究表明, 间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎安全有效, 但多数研究的样本量较少。

目的: 总结溃疡性结肠炎的流行病学特征和治疗现状, 展望间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎的临床应用前景。

方法: 检索中国知网、万方和PubMed、GreenMedical数据库, 以“炎症性肠病, 溃疡性结肠炎, 间充质干细胞, inflammatory bowel disease, IBD, ulcerative colitis, UC, mesenchymal stem cells, MSCs”为检索词, 检索时间为2001年1月至2020年4月, 检索得到文献115篇, 选择42篇文献进行归纳。文献类型包括实验分析、病例分析及综述。

结果与结论: 干细胞具有归巢、分化、免疫调节作用, 为其治疗溃疡性结肠炎提供了可能。相关的动物实验和临床研究表明, 间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎安全有效, 但是有关移植细胞的剂量及途径尚存在争议。随着对间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎的进一步研究和临床试验的开展, 间充质干细胞移植有望成为一种治疗溃疡性结肠炎的可期方案。

关键词: 干细胞; 间充质干细胞; 移植; 治疗; 溃疡性结肠炎; 免疫调节; 综述

Mesenchymal stem cells for the treatment of ulcerative colitis: possibility and feasibility

Liang Yuan¹, Jiang Xiaoke², Bai Yangqiu², Luo Xiaoying², Zhang Bingyong²

¹Zhengzhou University People's Hospital, Zhengzhou 450000, Henan Province, China; ²Department of Gastroenterology, Zhengzhou University People's Hospital, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Liang Yuan, Master candidate, Zhengzhou University People's Hospital, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Corresponding author: Zhang Bingyong, MD, Chief physician, Master's supervisor, Department of Gastroenterology, Zhengzhou University People's Hospital, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Abstract

BACKGROUND: Ulcerative colitis is a chronic nonspecific inflammatory disease of the intestine caused by immune disorders. As the course of disease prolongs, the incidence of canceration increases rapidly. In recent years, the incidence of ulcerative colitis has increased year by year, and the age of onset tends to be younger, but the traditional treatments have not been effective for some patients. Mesenchymal stem cells are a kind of cells with strong self-renewal, multi-

¹ 郑州大学人民医院, 河南省郑州市 450000; ² 郑州大学人民医院消化内科, 河南省郑州市 450000

第一作者: 梁园, 女, 河南省正阳县人, 汉族, 郑州大学人民医院在读硕士, 主要从事消化系病学方面的研究。

通讯作者: 张炳勇, 博士, 主任医师, 硕士生导师, 郑州大学人民医院消化内科, 河南省郑州市 450000

<https://orcid.org/0000-0002-2275-2903>(梁园)

基金资助: 河南省卫计委医学科技攻关省部共建项目(201701024), 项目负责人: 张炳勇

引用本文: 梁园, 江小柯, 白阳秋, 罗晓英, 张炳勇. 间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎: 可能与可行 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(25):4065-4069.



directional differentiation, low immunogenicity and immune regulation. The studies relevant animal and clinic have shown that mesenchymal stem cells are safe and effective in treating ulcerative colitis, but most studies have smaller sample sizes.

OBJECTIVE: To summarize the epidemiological characteristics and treatment status of ulcerative colitis, and to prospect the clinical application prospects of mesenchymal stem cells in the treatment of ulcerative colitis.

METHODS: We searched articles published in CNKI, Wanfang, PubMed and GreenMedical databases from January 2001 to April 2020 with the key words of “inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, mesenchymal stem cells, inflammatory bowel disease, IBD, ulcerative colitis, UC, mesenchymal stem cells, MSCs”. A total of 115 articles were retrieved, and 42 articles were selected for summary. It includes experiments analysis, case analysis and review.

RESULTS AND CONCLUSION: The stem cells with homing, differentiation, and immune regulation have provided the possibility for the treatment of ulcerative colitis. Relevant animal experiments and clinical studies have shown that mesenchymal stem cells are safe and effective for ulcerative colitis, but the dosage and route of transplanted cells are still controversial. With the further research and clinical trials of mesenchymal stem cells in the treatment of ulcerative colitis, mesenchymal stem cell transplantation is expected to become a promising treatment for ulcerative colitis.

Key words: stem cells; mesenchymal stem cells; transplantation; treatment; ulcerative colitis; immune regulation; review

Funding: the Joint Provincial and Ministry Project of Henan Provincial Health and Family Planning Commission Medical Science and Technology, No. 201701024 (to ZBY)

How to cite this article: LIANG Y, JIANG XK, BAI YQ, LUO XY, ZHANG BY. Mesenchymal stem cells for the treatment of ulcerative colitis: possibility and feasibility. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2021;25(25):4065-4069.

0 引言 Introduction

溃疡性结肠炎是炎症性肠病的一种,其发病率逐年上升,发病年龄趋于年轻化,已成为一种全球性疾病。中国溃疡性结肠炎年发病率为1.18/10万人^[1],北方地区溃疡性结肠炎患者的平均诊断年龄为48.9岁,性别差异不明显^[2]。随着病程延长,10年复发率高达70%~80%,诊断后的5年和10年结肠累积切除率为10%~15%,癌变发生率比一般人群高5%~10%,病程超过35年者的癌变率可达30%^[3-4]。传统的治疗方法主要包括5-氨基水杨酸、糖皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂、外科手术、中医中药治疗。药物治疗对部分患者效果欠佳且不良反应大:5-氨基水杨酸可导致肝肾功能损伤、急性胰腺炎;糖皮质激素引起生殖毒性、肾上腺皮质功能不全、骨质疏松、白内障、痤疮、高血压、高血糖、体质量增加等,此外还可降低机体免疫力,增加机会性感染的概率;免疫抑制剂可引起骨髓抑制、脱发,使患者对细菌、真菌、病毒的易感性增加,研究发现1/4的患者因无法耐受免疫抑制剂的不良反应而停用^[5];外科手术明显降低患者的生活质量。这些治疗方法难以彻底治愈溃疡性结肠炎,还给患者的生理和心理带来极大的影响。

近年来,国家陆续颁布了一系列政策鼓励干细胞研究和临床转化应用。间充质干细胞是一种多功能干细胞,不表达主要组织相容性复合体II类分子,具有低免疫原性,可分泌细胞因子和外泌体双向调节免疫功能,促进组织的损伤和修复。随着对间充质干细胞特性、功能和临床研究的深入,间充质干细胞将作为“种子”细胞被广泛应用到临床疾病的治疗领域。国际上已有干细胞治疗克罗恩病的3期随机双盲对照的文献报道^[6],结果显示使用间充质干细胞治疗克罗恩病,其缓解率明显增加。但间充质干细胞在溃疡性结肠炎治疗中的作用尚待进一步探讨,为此文章针对此做一综述。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 文献检索 由第一作者应用计算机进行检索,检索时间为2001年1月至2020年4月,国内部分文献源自于中国知网、万方数据库,国外部分文献源自于PubMed、GreenMedical

数据库。中文检索词:炎症性肠病,溃疡性结肠炎,间充质干细胞;英文检索词:inflammatory bowel disease, IBD, ulcerative colitis, UC, mesenchymal stem cells, MSCs。

1.2 检索标准

纳入标准: ①与溃疡性结肠炎流行病学和治疗现状相关的文献; ②间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎的临床病例分析、随机对照研究、动物实验、综述以及间充质干细胞在其他疾病方面的相关研究。

排除标准: 排除各数据库中的重复文献及重复使用的数据。

1.3 资料提取与数据分析 根据制定的纳入和排除标准,通过题目及摘要进行初步筛选,检索到115篇符合条件的相关文献,对符合纳入标准的文献进行全文阅读,最终纳入42篇文献,其中2篇综述,5篇文献介绍了溃疡性结肠炎的流行病学,1篇文献介绍了间充质干细胞名字的来源,4篇文献介绍了间充质干细胞的特点,7篇文献阐述了相关动物实验,8篇文献阐述了临床研究,14篇文献讲述了相关机制,1篇文献介绍了间充质干细胞的临床应用。检索流程见图1。

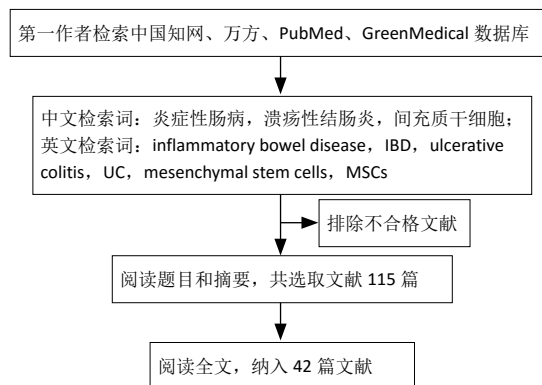


图1 | 文献检索流程

2 结果 Results

2.1 干细胞在溃疡性结肠炎中的应用 干细胞是一类具有高度繁殖、自我更新和分化潜能的细胞,分为全能、多能和单能干细胞。1991年CAPLAN在前人研究的基础上^[7],首次将可分化为间质/基质细胞谱系并为造血干细胞提供造血微环

境的基质干细胞命名为间充质干细胞。间充质干细胞是一类起源于中胚层的成体干细胞,属于多能干细胞,来源广泛,免疫原性低,具有自我更新、多项分化、分泌和免疫调节功能,可在不同诱导条件下分化为成骨细胞、脂肪细胞、软骨细胞和其他类型的细胞,直接参与受损器官的修复与再生^[8]。目前已有13项有关间充质干细胞的项目被批准使用,如急性心肌梗死、膝关节软骨缺损、移植物抗宿主病、克罗恩病、血栓闭塞性动脉炎等疾病,表现出了强大的治疗潜力。大量文献报道显示,用于研究溃疡性结肠炎的间充质干细胞主要包括骨髓间充质干细胞、脂肪间充质干细胞、脐带间充质干细胞。

2.1.1 骨髓间充质干细胞 骨髓是第一个被报道含有间充质干细胞的组织,骨髓间充质干细胞既往称为骨髓基质成纤维细胞,不仅对骨髓中的造血干细胞有机械支持作用,分泌各种生长因子来支持造血,还具有间充质干细胞的共同特性。既往文献报道中,多采用骨髓间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎,但抽取骨髓是有创性操作,并且细胞的寿命和分化潜能随着年龄的增长而减弱^[9],限制了其在临床方面的研究进展。

2.1.2 脂肪间充质干细胞 主要来源于皮下脂肪组织,取材方便,可从减脂术中获得的脂肪组织中提取,其提取效率是骨髓间充质干细胞的40倍,且增殖速率快^[10]。与骨髓间充质干细胞不同,脂肪干细胞的附着力与增殖能力与年龄无关,而与供者的体质有关,不会随着供者年龄的增加而降低。目前已有关于脂肪间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎的I/II期随机对照临床研究的项目备案。

2.1.3 脐带间充质干细胞 以往认为骨髓和脂肪组织来源的间充质干细胞最有希望应用于临床,相关的研究报道也较多,但随着对间充质干细胞研究的进一步深入,脐带来源间充质干细胞逐渐引起大家的关注。脐带间充质干细胞无成脂性,分离成功率虽然较骨髓间充质干细胞、脂肪间充质干细胞低,但脐带组织中含有的间充质干细胞数量明显高于骨髓和脂肪组织(每厘米脐带 5×10^4 个,每克脂肪组织 5×10^3 个,0.01%骨髓单核细胞),分泌能力强于骨髓间充质干细胞,在大多数情况下,脐带间充质干细胞分泌生物活性因子的浓度比骨髓间充质干细胞分泌的生物活性因子浓度高出10~100倍^[11],并且脐带来源间充质干细胞具有取材方便、免疫原性低、分化潜能高、增殖能力强^[9]、伦理学争议少、制备周期短等特点,有可能成为最具有临床研究和应用前景的多功能干细胞。

3种间充质干细胞的特点见表1。

表1 | 骨髓、脂肪和脐带来源间充质干细胞的特点

种类	搜集细胞的创伤性	提取效率	分泌能力	组织含有间充质干细胞的数量	国内治疗溃疡性结肠炎临床研究备案情况
骨髓间充质干细胞	+++	+	+	+	无
脂肪间充质干细胞	++	++	不详	++	有
脐带间充质干细胞	无	不详	++	+++	有

2.2 间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎的安全性和有效性

2.2.1 间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎的安全性 间充质干细胞的生物安全性一直是备受关注的问题。何小文等^[12]在葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎小鼠模型中发现,间充质干细胞不仅能明显改善小鼠的结肠病变,还能抑制结肠炎向恶性肿瘤转化。HU等^[13]对接受脐带间充质干细胞治疗的34例溃疡性结肠炎患者进行了长达2年的随访,在随访期间未发现恶性肿瘤、免疫排斥反应等远期并发症。KNYAZEV等^[14]对140例溃疡性结肠炎患者(56例接受间充质干细胞治疗和84例进行标准治疗)进行了5年的随访,比较两组患者的不良反应发生率,研究发现:与标准治疗组相比,接受间充质干细胞治疗的患者除了偶有短暂发热外,在急性输血后反应、严重感染、恶性肿瘤等致命性的不良反应方面,两组无显著性差异。

2.2.2 间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎的疗效 一项Meta分析共纳入了7项间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎的临床研究($n=312$)^[15],其中包括4项单臂试验^[16-19]($n=117$)和3项对照试验^[13, 20-21]($n=195$)。4项单臂试验显示,间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎有效率的比例明显高于无效率的比例;3项对照试验显示,与标准治疗组相比,间充质干细胞能够显著提高溃疡性结肠炎的缓解率($RR=3.08$, $95\%CI: 2.15-4.41$)。

由此可见,间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎安全有效,无移植物排斥、致瘤、严重感染等并发症。但由于目前纳入研究的样本数量较少,尚需要大量的随机双盲对照试验来进一步评价间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎的安全性和疗效。

2.3 间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎的移植剂量和方式 目前间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎的最佳剂量和输注方式尚不明确。明确间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎的最佳移植剂量和移植方式,可为临床应用提供个体化治疗。

2.3.1 移植剂量 明确间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎的最佳剂量,不仅可以减少取材,降低生产成本,还可优化治疗方案。熊轩轩等^[22]比较了输注不同剂量间充质干细胞(1×10^5 , 1×10^6 , 1×10^7)的溃疡性结肠炎小鼠在疾病活动指数、大体形态、组织学评分等方面的差异,结果显示:当输注剂量为 1×10^6 , 1×10^7 时,与剂量 1×10^5 相比,疾病活动指数、大体形态、组织学评分均明显下降,三者差异有显著性意义($P < 0.05$);输注剂量为 1×10^6 与 1×10^7 相比,三者改变无显著性差异($P > 0.05$),故提示最佳治疗剂量为 1×10^6 。ROBINSON等^[23]研究表明,在葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎动物模型中,当间充质干细胞输注剂量为 1×10^5 时,间充质干细胞迁移到结肠后主要集中在黏膜固有层;剂量为 1×10^6 时,间充质干细胞可跨壁迁移,并移植入肌间神经节,且结肠病变处白细胞数量明显下降;与剂量为 1×10^5 相比,剂量为 1×10^6 , 3×10^6 治疗的结肠黏膜层和黏膜肌层白细胞数量明显减少(均 $P < 0.01$);与 3×10^6 相比,治疗剂量为 1×10^6 的黏膜层白细胞数量减少($P < 0.01$)。由此推测,间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎的最佳剂量为 1×10^6 。但临床研究方面,尚无统一的治疗剂量。

2.3.2 移植方式 目前了解到间充质干细胞的输注方式包括静脉注射、腹腔注射、灌肠、内镜下局部黏膜注射、肠系膜下动脉注射^[19]，尚未发现关于最佳移植方式的临床研究。在动物研究层面上注射方式使用最多的是腹腔注射和静脉注射。GONCALVES等^[24]和葛翠翠^[25]通过对照研究间充质干细胞治疗结肠炎小鼠模型，发现与腹腔注射相比，受损肠黏膜在静脉移植治疗后明显改善；而WANG等^[26]从体质量变化、大便潜血情况、小鼠生存率及间充质干细胞迁移到结肠组织的数量等方面比较了静脉移植治疗组和腹腔注射组的差异，其认为腹腔注射可能是最佳的移植方式；PAN等^[27]在间充质干细胞治疗结肠炎小鼠模型中，从体质量变化、生存率、疾病活动指数方面也证实腹腔注射比静脉注射有效。目前尚未得出统一的结论，需要更多的研究进一步探索最佳的移植方式，以指导临床试验方案的进行。但是静脉注射简单易行，创伤性小，且静脉可为间充质干细胞的迁移、归巢、分化创造适宜的微环境，修复受损肠黏膜。因此在临床研究中，采用静脉注射移植的方式比较多。

2.4 间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎的作用机制

2.4.1 定植、分化 干细胞定向迁移的数量与组织的损伤程度有关。随着损伤的加重，间充质干细胞迁移率增加，恢复期数量则明显减少^[28-29]。当肠道出现炎症时，间充质干细胞可在体内迁移并定居于肠黏膜表面，增殖并分化为新的结肠黏膜上皮细胞从而修复损伤部位^[19, 30]。BRITTAN等^[31]在诱导的溃疡性结肠炎动物模型中发现，骨髓间充质干细胞移植后可在肠道定植并分化成肠上皮肌成纤维细胞，通过改善肠道微环境促进肠黏膜修复和新生血管形成。在人体内，间充质干细胞是直接分化为肠黏膜上皮细胞还是分化为肌成纤维细胞，通过改善肠道微环境来促进肠上皮细胞修复和新生血管形成，尚需要进一步研究证实。

2.4.2 促进微循环重建 研究提示，血管内皮生长因子可增加血管通透性，促进炎症细胞浸润，在溃疡性结肠炎的发病机制中起着重要作用^[32]。结肠微血管功能障碍和新生血管异常生成所致组织持续低灌注和缺血，最终导致溃疡性结肠炎反复发作，溃疡迁延不愈。动物实验表明，间充质干细胞可迁移至结肠分化为血管内皮细胞进而促进受损部位新生血管的形成^[33-35]，促进微循环的重建，从而有利于结肠黏膜炎症的修复。间充质干细胞是否通过调节血管内皮生长因子促进肠黏膜血运重建，需要进一步探讨。

2.4.3 免疫调节作用 免疫功能紊乱被认为在溃疡性结肠炎的发生发展中发挥关键作用。研究提示间充质干细胞可能通过抑制不适当的免疫反应并提供各种细胞因子而不是直接恢复受损细胞来协助组织再生^[36]。

溃疡性结肠炎发病的机制尚不明确。研究发现，在活动性溃疡性结肠炎患者的肠黏膜中，存在细胞因子风暴，特别是白细胞介素17水平明显增高^[37]。调节性T细胞(Regulatory T cells, Tregs)/辅助性T细胞17(T help cell 17, Th17)比例失衡可能与溃疡性结肠炎的发生发展有关。仅有Foxp3表达的

CD4⁺CD25⁺调节性T细胞才有免疫调节作用，Foxp3与核受体结合可明显抑制白细胞介素17的转录，从而影响Th17细胞的分化^[38]。研究发现，Rab27A和Rab27B是与外泌体有关的GTP酶，与外泌体的分泌及其在各种细胞中质膜的对接有关。与健康对照组相比，在活动性溃疡性结肠炎组的结肠黏膜中可观察到Rab27A⁺或Rab27B⁺肠道免疫细胞数量明显增加，这表明外泌体介导的免疫反应在溃疡性结肠炎的发病机制中起着重要的作用^[39]。间充质干细胞可通过分泌外泌体，诱导T淋巴细胞凋亡，刺激单核细胞分泌白细胞介素10和转化生长因子β，促使CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性T细胞上调，降低炎症因子白细胞介素4水平，增加抗炎因子白细胞介素10水平来调节免疫应答。转化生长因子β、白细胞介素10等抗炎因子又能够刺激体外间充质干细胞更有效地分泌外泌体，反过来促进调节性T细胞上调，减轻肠道炎症反应，促进受损组织的修复与再生^[40-41]。

3 讨论 Discussion

3.1 存在的问题 溃疡性结肠炎是一种原因不明的非特异性肠道炎症性疾病，病变主要局限在大肠黏膜与黏膜下层，自直肠逆行性向近端发展，累及全结肠，以反复黏液脓血便、腹痛、腹泻、营养不良为主要表现，并发症多，癌变率高。近年来的研究表明，免疫因素占主导地位。当易感人群受环境因素的影响，先天免疫系统无法清除肠道内微生物或食物等抗原时，肠黏膜屏障功能减弱或破坏，肠上皮黏膜通透性增加，最终导致过度的免疫反应。肠道免疫系统识别错误，释放大量的细胞因子和炎症递质如白细胞介素17，刺激炎症免疫应答逐级放大，最终导致组织损伤；病理组织检查可发现肠黏膜中淋巴细胞浸润，隐窝结构紊乱。

间充质干细胞免疫原性低，可以异体移植，根据机体需要双向调节免疫反应。相关的动物和临床研究表明，间充质干细胞可通过损伤趋化作用在肠道黏膜表面定植、分化，促进组织修复与再生，改善肠道微环境，促进微血管重建，调节炎症因子，抑制免疫应答来治疗溃疡性结肠炎，但间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎的具体信号传导通路尚不清楚。关于间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎还需要以下几个方面继续探索：虽然动物实验和临床研究证实间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎有效，但既往多数研究的样本量少，尚需高质量的随机双盲对照试验进一步验证其作用和机制；相关动物实验提示间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎的最佳治疗剂量在 1×10^6 左右，但由于小鼠与人存在物种的差异，临床上需进一步研究确定最佳输注剂量及治疗间隔；间充质干细胞的输注方式包括静脉注射、腹腔注射、灌肠、内镜下局部黏膜注射、肠系膜下动脉注射等，静脉输注简单方便，且可为间充质干细胞的迁移、归巢创造适宜的微环境，故临床上多采用静脉输注的方式，但同样需要设计合理的试验来评估最佳移植途径以及其治疗效果与年龄分层、输注次数的关系。

3.2 结论 溃疡性结肠炎发病率逐年上升，发病年龄趋于年

轻化, 药物治疗对部分患者效果欠佳。为了减轻患者的痛苦, 急需寻找新的治疗方法来指导临床工作。目前间充质干细胞应用于临床治疗溃疡性结肠炎仍面临巨大困难, 但近两年中国干细胞在“双轨管理模式”下规范快速发展, 现已有 74 个干细胞临床研究项目通过国家备案, 这些项目大多采用的是间充质干细胞。欧盟国家已将间充质干细胞写入难治性移植抗宿主病的治疗指南^[42]。截至 2020 年 4 月, 国内已有 3 项关于间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎的临床研究项目备案。目前间充质干细胞分离、体外培养及扩增等技术非常成熟, 随着对间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎的进一步研究和临床试验的开展, 间充质干细胞移植有望成为一种治疗溃疡性结肠炎的可期方案, 广泛应用于临床为患者提供个性化的治疗, 改善患者预后, 提高生活质量。

作者贡献: 江小柯负责综述构思设计, 张炳勇负责文章写作校对, 梁园负责文献收集、分析总结, 张炳勇、江小柯、白阳秋、罗晓英负责项目指导。全体作者都阅读并同意最终的文本。

经费支持: 该文章接受了“河南省卫计委医学科技攻关省部共建项目(201701024)”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表宗旨。

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

[1] LI X, SONG P, LI J, et al. The Disease Burden and Clinical Characteristics of Inflammatory Bowel Disease in the Chinese Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(3):238.

[2] YANG H, LI Y, WU W, et al. The incidence of inflammatory bowel disease in Northern China: a prospective population-based study. *PLoS One*. 2014; 9(7):e101296.

[3] ROGLER G. Chronic ulcerative colitis and colorectal cancer. *Cancer Lett*. 2014;345(2):235-241.

[4] 王晓蕾, 欧阳春晖, 高翔, 等. 溃疡性结肠炎阶梯治疗对象的选择 [J]. *中华炎性肠病杂志*, 2020,4(1):67-70.

[5] GEARRY RB, BARCLAY ML. Azathioprine and 6-mercaptopurine pharmacogenetics and metabolite monitoring in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(8):1149-1157.

[6] PANÉS J, GARCÍA-OLMO D, VAN ASSCHE G, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10051):1281-1290.

[7] 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.

[8] UDER C, BRÜCKNER S, WINKLER S, et al. Mammalian MSC from selected species: Features and applications. *Cytometry A*. 2018;93(1):32-49.

[9] YU YB, SONG Y, CHEN Y, et al. Differentiation of umbilical cord mesenchymal stem cells into hepatocytes in comparison with bone marrow mesenchymal stem cells. *Mol Med Rep*. 2018;18(2):2009-2016.

[10] 刘美辰, 刘霞, 肖苒, 等. 脂肪间充质干细胞治疗皮肤老化的研究进展 [J]. *组织工程与重建外科杂志*, 2014,10(4):236-239.

[11] ROMANOV YA, VOLGINA NE, VTORUSHINA VV, et al. Comparative Analysis of Secretome of Human Umbilical Cord- and Bone Marrow-Derived Multipotent Mesenchymal Stromal Cells. *Bull Exp Biol Med*. 2019;166(4): 535-540.

[12] 何小文, 陈泽贤, 张珑涓, 等. 骨髓间充质干细胞移植治疗炎症性肠病小鼠结肠炎的有效性及肿瘤学安全性 [J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(23):3696-3701.

[13] HU J, ZHAO G, ZHANG L, et al. Safety and therapeutic effect of mesenchymal stem cell infusion on moderate to severe ulcerative colitis. *Exp Ther Med*. 2016;12(5):2983-2989.

[14] KNYAZEV OV, PARFENOV AI, KONOPLYANNIKOV AG, et al. Safety of mesenchymal stromal cell therapy for inflammatory bowel diseases: results of a 5-year follow-up. *Ter Arkh*. 2015;87(2):39-44.

[15] SHI X, CHEN Q, WANG F. Mesenchymal stem cells for the treatment of ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis of experimental and clinical studies. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):266.

[16] LIANG J, ZHANG H, WANG D, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in seven patients with refractory inflammatory bowel disease. *Gut*. 2012;61(3):468-469.

[17] LAZEBNIK LB, KONOPLYANNIKOV AG, KNYAZEV OV, et al. Use of allogeneic mesenchymal stem cells in the treatment of intestinal inflammatory diseases. *Ter Arkh*. 2010;82(2):38-43.

[18] LAZEBNIK LB, KNYAZEV OV, KONOPLYANNIKOV AG, et al. Allogeneic mesenchymal stromal cells in patients with ulcerative colitis: two years of observation. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2010;(11):3-15.

[19] KNYAZEV O, KAGRAMANOVA A, FADEEVA N, et al. Relative frequency of relapses in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease treated with mesenchymal stromal cells-5 years of follow-up. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(5):A291.

[20] 杨波, 赵振林, 樊强. 自体骨髓间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎疗效分析 [J]. *临床医药实践*, 2015,24(7):493-497.

[21] KNYAZEV OV, PARFENOV AI, KONOPLYANNIKOV AG, et al. Use of mesenchymal stem cells in the combination therapy of ulcerative colitis. *Ter Arkh*. 2016;88(2):44-48.

[22] 熊轩轩, 吴克俭, 费素娟, 等. 骨髓间充质干细胞治疗大鼠溃疡性结肠炎的作用及机制研究 [J]. *中华临床医师杂志 (电子版)*, 2013,7(7):3029-3035.

[23] ROBINSON AM, RAHMAN AA, MILLER S, et al. The neuroprotective effects of human bone marrow mesenchymal stem cells are dose-dependent in TNBS colitis. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):87.

[24] GONÇALVES FDA C, SCHNEIDER N, PINTO FO, et al. Intravenous vs intraperitoneal mesenchymal stem cells administration: what is the best route for treating experimental colitis? *World J Gastroenterol*. 2014;20(48): 18228-18239.

[25] 葛翠翠. 人脐带间充质干细胞对炎症性肠病小鼠模型的治疗作用及移植相关问题探讨 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2013.

[26] WANG M, LIANG C, HU H, et al. Intraperitoneal injection (IP), Intravenous injection (IV) or anal injection (AI)? Best way for mesenchymal stem cells transplantation for colitis. *Sci Rep*. 2016;6:30696.

[27] PAN XH, LI QQ, ZHU XQ, et al. Mechanism and therapeutic effect of umbilical cord mesenchymal stem cells in inflammatory bowel disease. *Sci Rep*. 2019;9(1):17646.

[28] 林艳, 郑长青. 干细胞移植治疗炎症性肠病: 造血干细胞和间充质干细胞的应用 [J]. *华西医学*, 2015,30(3):565-568.

[29] 段征, 徐艳华, 陈小云, 等. 间充质干细胞移植后在溃疡性结肠炎大鼠体内的迁移 [J]. *重庆医科大学学报*, 2010,35(8):1152-1155.

[30] 翟俊山, 李方, 孙亚梅, 等. 人脐带间充质干细胞对小鼠实验性溃疡性结肠炎的疗效 [J]. *中华细胞与干细胞杂志 (电子版)*, 2017,7(2):87-92.

[31] BRITTAN M, HUNT T, JEFFERY R, et al. Bone marrow derivation of pericryptal myofibroblasts in the mouse and human small intestine and colon. *Gut*. 2002;50(6):752-757.

[32] TOLSTANOVA G, KHOMENKO T, DENG X, et al. New molecular mechanisms of the unexpectedly complex role of VEGF in ulcerative colitis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;399(4):613-616.

[33] DENG X, SZABO S, CHEN L, et al. New cell therapy using bone marrow-derived stem cells/endothelial progenitor cells to accelerate neovascularization in healing of experimental ulcerative colitis. *Curr Pharm Des*. 2011;17(16):1643-1651.

[34] HAYASHI Y, TSUJI S, TSUJII M, et al. Topical implantation of mesenchymal stem cells has beneficial effects on healing of experimental colitis in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;326(2):523-531.

[35] 张夏梦, 寿折星, 石月萍, 等. 骨髓间充质干细胞对溃疡性结肠炎大鼠结肠组织血管内皮的修复作用 [J]. *世界华人消化杂志*, 2013,21(28):2908-2914.

[36] GIRDLESTONE J. Mesenchymal stromal cells with enhanced therapeutic properties. *Immunotherapy*. 2016;8(12):1405-1416.

[37] CHRISTOPHI GP, RONG R, HOLTZAPPLE PG, et al. Immune markers and differential signaling networks in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(12):2342-2356.

[38] ZHANG F, MENG G, STROBER W. Interactions among the transcription factors Runx1, RORgammat and Foxp3 regulate the differentiation of interleukin 17-producing T cells. *Nat Immunol*. 2008;9(11):1297-1306.

[39] XU AT, LU JT, RAN ZH, et al. Exosome in intestinal mucosal immunity. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2016;31(10):1694-1699.

[40] 刘与进, 范恒, 刘星星. 炎症性肠病与干细胞源性微囊泡的研究进展 [J]. *华中科技大学学报 (医学版)*, 2017,46(6):709-714.

[41] 朱立伟, 朱达坚. 外泌体在炎症性肠病中的研究进展 [J]. *广东医科大学学报*, 2018,36(6):609-612.

[42] 张丹, 肖凤军, 聂文博, 等. 间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎的研究现状与展望 [J]. *军事医学*, 2019,43(10):797-801.

(责任编辑: MZH, ZN, JY)