

# 间充质干细胞移植后免疫重建和抗巨细胞病毒的免疫作用

https://doi.org/10.12307/2022.413

陈达兵, 杨婷

投稿日期: 2020-11-19

采用日期: 2021-01-23

修回日期: 2021-06-05

在线日期: 2021-06-21

中图分类号:

R459.9; R318; R552

文章编号:

2095-4344(2022)25-04052-06

文献标识码: A

## 文章快速阅读:

### 造血干细胞移植后的免疫重建机制

- T细胞在细胞免疫和体液免疫中发挥重要作用,促进T细胞应答库多样性的恢复,是免疫重建和抗病毒治疗优化的关键;
- 移植后免疫重建障碍的主要根源在于移植相关性的胸腺功能衰竭,重建胸腺功能促进T细胞再生,对于维持T细胞免疫应答至关重要。

### 当前巨细胞病毒感染及治疗现状

- 移植后巨细胞病毒感染主要是体内潜伏的巨细胞病毒重新激活所引起;
- 当前巨细胞病毒感染治疗成果有限;
- 移植后免疫重建状态对巨细胞病毒激活尤为关键。

### 间充质干细胞发挥生物学作用的机制及局限性

- 间充质干细胞治疗有利于机体免疫重建的恢复,及时阻断巨细胞病毒感染/再激活,发挥免疫调节和组织损伤修复功能;
- 间充质干细胞具有一定的局限性,miR-21基因修饰间充质干细胞有望为移植后免疫重建和抗病毒免疫提供新思路和新策略。

### 间充质干细胞的免疫重建和抗巨细胞病毒免疫作用机制

- 间充质干细胞具有逆转胸腺衰老、修复胸腺损伤和促进胸腺再生的功能;
- 间充质干细胞通过多靶点和多重机制发挥抗病毒效应并保护宿主免受病毒攻击。

## 文题释义:

**造血干细胞移植:**是指患者进行化疗、全身放疗和免疫抑制剂预处理后,将供者来源造血干细胞或自体造血细胞移植入患者体内,使之进行造血重建,建立正常的造血和免疫功能。

**免疫重建:**是指免疫缺陷病患者通过移植正常供者的免疫器官或组织,使患者恢复免疫功能。

## 摘要

**背景:**异基因造血干细胞移植是治愈白血病等恶性血液病、重症再生障碍性贫血和遗传性血液病的最有效方法,但移植后早期常因免疫重建延迟,显著增加巨细胞病毒感染/再激活的风险。只有促进早期免疫重建,才能激发机体产生巨细胞病毒特异性免疫应答,真正有效的长期控制病毒复制。

**目的:**总结间充质干细胞移植后免疫重建和抗巨细胞病毒免疫作用的研究进展,并分析目前面临的问题及其未来发展方向。

**方法:**以“allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, mesenchymal stem cells, immune reconstruction, CMV”为关键词检索PubMed数据库,检索时限为2016-2020年,排除与文章研究目的无关及重复性文章,纳入符合标准的46篇文献进行综述。

**结果与结论:**胸腺功能的恢复有利于促进T细胞应答库多样性的恢复,是免疫重建和抗病毒治疗优化的关键。免疫学最新进展表明,间充质干细胞可能具有逆转胸腺衰老、修复胸腺损伤和促进胸腺再生的功能,并通过多靶点和多重机制发挥抗病毒效应并保护宿主免受病毒攻击,但仍然存在许多局限性,miR-21基因修饰间充质干细胞有望为移植后免疫重建和抗病毒免疫提供新思路和新策略,这些将是未来细胞疗法需要努力的方向。

**关键词:**干细胞; 间充质干细胞; 异基因造血干细胞移植; 免疫重建; 抗巨细胞病毒免疫; 基因; 综述

## Immune reconstruction and anti-cytomegalovirus immunity of mesenchymal stem cells after transplantation

Chen Dabing, Yang Ting

Fujian Institute of Hematology, Fujian Provincial Key Laboratory of Hematology, Department of Hematology of Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Chen Dabing, Master candidate, Fujian Institute of Hematology, Fujian Provincial Key Laboratory of Hematology, Department of Hematology of Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Corresponding author:** Yang Ting, MD, Chief physician, Professor, Fujian Institute of Hematology, Fujian Provincial Key Laboratory of Hematology, Department of Hematology of Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

## Abstract

**BACKGROUND:** Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is the most effective method to cure leukemia and other malignant hematological diseases, severe aplastic anemia, and hereditary hematological diseases. However, immune reconstitution is often delayed in the early stage after transplantation, which

福建省血液病研究所, 福建省血液病重点实验室, 福建医科大学附属协和医院血液科, 福建省福州市 350001

第一作者: 陈达兵, 福建医科大学附属协和医院在读硕士, 主要从事造血干细胞移植相关研究。

通讯作者: 杨婷, 博士, 主任医师, 教授, 福建省血液病研究所, 福建省血液病重点实验室, 福建医科大学附属协和医院血液科, 福建省福州市 350001

https://orcid.org/0000-0002-5737-2417(陈达兵); https://orcid.org/0000-0003-0174-8072(杨婷)

基金资助: 国家自然科学基金项目(81870138), 项目负责人: 杨婷; 福建省卫生委员会与福建省教育厅联合项目(2019-WJ-24),

项目负责人: 杨婷; 福建省科学技术厅项目(2017Y9056, 2018Y0031), 项目负责人: 杨婷

引用本文: 陈达兵, 杨婷. 间充质干细胞移植后免疫重建和抗巨细胞病毒的免疫作用 [J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(25):

4052-4057.



significantly increases the risk of cytomegalovirus infection/reactivation. Only promoting early immune reconstitution can produce a cytomegalovirus-specific immune response and truly and effectively control virus replication for a long time.

**OBJECTIVE:** To summarize the research progress of immune reconstruction and anti-cytomegalovirus immune function of mesenchymal stem cells after transplantation, and analyze the current problems and future development directions.

**METHODS:** The PubMed database was searched with "allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, mesenchymal stem cells, immune reconstruction, CMV" as key words. The search time limit was from 2016 to 2020. Repetitive articles irrelevant to the research purpose of the article were excluded, and 46 articles that met the criteria were included for review.

**RESULTS AND CONCLUSION:** The restoration of thymus function is beneficial to promote the restoration of the diversity of T cell response pools, and is the key to immune reconstitution and antiviral therapy optimization. The latest progress of immunology indicates that mesenchymal stem cells may have the functions of reversing thymic aging, repairing thymus damage and promoting thymus regeneration, and exert antiviral effects through multiple targets and multiple mechanisms and protect the host from virus attack. However, there are still many limitations. The miR-21 genetically modified mesenchymal stem cells are expected to provide new ideas and new strategies for immune reconstruction and anti-viral immunity after transplantation. These will be the direction of future cell therapy.

**Key words:** stem cells; mesenchymal stem cells; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; immune reconstruction; anti-cytomegalovirus immunity; gene; review

**Funding:** National Natural Science Foundation of China, No. 81870138 (to YT); Joint Project of Fujian Provincial Healthy Commission and the Education Department of Fujian Province, No. 2019-WJ-24 (to YT); Project of Fujian Province Department of Science & Technology, No. 2017Y9056, No. 2018Y0031 (to YT)  
**How to cite this article:** CHEN DB, YANG T. Immune reconstruction and anti-cytomegalovirus immunity of mesenchymal stem cells after transplantation. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu.* 2022;26(25):4052-4057.

## 0 引言 Introduction

异基因造血干细胞移植是治愈血液系统疾病的最有效方法之一，但移植后早期常因免疫重建延迟，显著增加了并发感染的风险。病毒感染以原发性巨细胞病毒感染或潜伏的巨细胞病毒再激活最常见<sup>[1]</sup>，免疫系统正常的患者在初次感染后很少发生巨细胞病毒症状，病毒通常保持无活性或终生潜伏在体内，但在异基因造血干细胞移植状态下，由于预处理放化疗和免疫抑制剂治疗使宿主的免疫力减弱，极易发生巨细胞病毒感染或再激活，发生率高达80%。巨细胞病毒进入人体后，可能借助淋巴细胞或单核细胞播散全身，还会进一步加重机体免疫缺陷，增加其他病原体如细菌、真菌和其他病毒感染的风险，可引起巨细胞病毒血症或巨细胞病毒终末器官病变，表现为间质性肺炎、肝炎、胃肠炎、出血性膀胱炎、视网膜炎和继发性植入不良等多系统、多脏器的损害，是移植失败及死亡的重要原因，也是当前亟待解决的科学问题和临床难题。

当前可用的标准抗巨细胞病毒药物如更昔洛韦、阿昔洛韦等均为病毒抑制剂，无法彻底清除病毒，对于高载量病毒和症状性感染往往无效，预防、抢先或维持的治疗方式都有可能诱导耐药复发，而且药物的骨髓抑制不良反应会进一步加重免疫缺陷，增加晚期巨细胞病毒感染的发生率和病死率。近年虽然也陆续推出了一些抗巨细胞病毒新药，比如Maribavir、Letermovir、CMX-001等，但还未有大样本临床研究数据证实它们的疗效和安全性。由此可见，现有的抗巨细胞病毒手段有限，寻找新的治疗方法已迫在眉睫。

在一系列研究进程中，最具有临床转化潜力的科学发现是间充质干细胞。间充质干细胞具有逆转胸腺衰老、修复胸腺损伤和促进胸腺再生的功能<sup>[2]</sup>，是治疗免疫重建迟缓的重要手段，研究表明，其可促进机体免疫重建发挥抗巨细胞病毒效应。尽管间充质干细胞具有良好的疗效，但在其应用过程中也暴露了局限性，这制约了间充质干细胞的应用发展。最近的研究表明，间充质干细胞的效应主要是由细胞外泌体介导的<sup>[3]</sup>，间充质干细胞来源外泌体中所含有的miRNAs是间充质干细胞发挥作用的重要因子，其中miR-21在间充质干细胞的生物学行为和功能中扮演了重要的角色。miR-21基因修饰间充质干细胞有望为移植后免疫重建和抗病毒免疫提供新思路和新策略。

## 1 资料和方法 Data and methods

**1.1 资料来源** 以“allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, mesenchymal stem cells, immune reconstruction, CMV”为关键

词检索PubMed数据库，检索时限为2016–2020年，排除与文章研究目的无关及重复性文章，纳入符合标准的46篇文献进行综述。

**1.2 入选标准** ①与间充质干细胞促进免疫重建和抗巨细胞病毒的相关研究；②权威杂志在近期发表的文章；③与研究内容关系密切的文章。

**1.3 排除标准** 与文章研究目的无关及重复性文章。

**1.4 质量评估及数据提取** 初检得到文献156篇，通过阅读标题与摘要进行初步筛选，排除与研究内容重复、无关且设计不合理的文章，根据纳入标准进一步筛选后，共保留文献46篇，见图1。

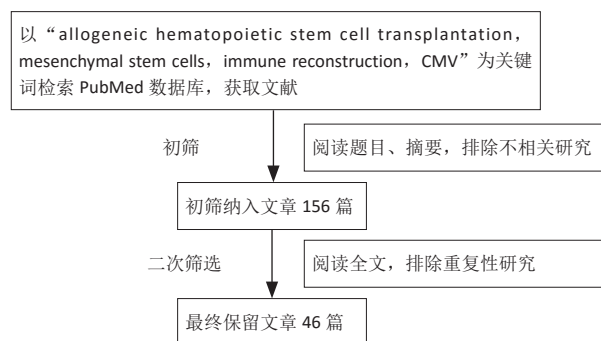


图1 | 文献筛选流程图

## 2 结果 Results

**2.1 造血干细胞移植后的免疫重建机制** 免疫重建是造血干细胞移植后患者恢复的一个重要进程，受多种因素影响和调控。由于大剂量放化疗或其他免疫抑制剂的移植预处理，患者在移植后失去了自身原有的细胞免疫功能。在造血功能重建之后，粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞等固有免疫防御屏障也快速恢复，而淋巴细胞的适应性免疫功能重建却明显滞后于细胞数量的恢复，往往需要数月甚至更长的时间，故此缺乏针对巨细胞病毒的特异性免疫应答反应。在适应性免疫应答中，T细胞既是抗原特异性的细胞毒效应细胞，在清除病原体（如病毒）感染细胞和异常分化细胞过程中发挥重要作用，也是体液免疫功能的调节者，受抗原刺激的B细胞在分化成熟过程中需要依赖T细胞释放的细胞因子；T细胞还可进一步激活固有免疫细胞如吞噬细胞等，从而更有效地杀死病原体。因此，促进T细胞应答库多样性的恢复，是免疫重建和抗病毒治疗优化的关键，这是当前的研

究焦点和热点问题。

移植初期,患者体内会有一些来源于供者的初始T细胞和记忆细胞,以及预处理后残留的受者成熟T细胞,这些T细胞可以快速转化为效应细胞,为机体提供短暂却不完整的免疫保护作用。然而,稳定持久的免疫重建需要通过胸腺选择才能实现<sup>[4]</sup>。研究证实,异基因造血干细胞移植患者免疫重建障碍的主要根源在于移植相关性的胸腺功能衰竭<sup>[5-6]</sup>,移植后新生的初始T细胞只有在经过胸腺的阴性和阳性选择之后,才能分化发育为成熟T细胞形成完整的免疫系统。但是,胸腺功能可能因个体衰老或病理损伤而衰退,导致成熟T细胞的输出量减少,细胞免疫功能下降<sup>[7]</sup>。相对于胸腺再生能力较强的儿童,成人患者在移植后由于胸腺成熟而恢复较慢。此外,预处理放化疗、免疫抑制治疗和移植抗宿主病均会对胸腺上皮微环境造成急性损伤,表现为胸腺细胞减少和基质细胞成分改变,导致T细胞再生延迟。移植抗宿主病还可干扰胸腺细胞的成熟,表现为胸腺萎缩退化、胸腺小体消失和皮髓质差别消失,严重阻碍了T细胞的正常发育。

随着对增龄性胸腺衰退和移植后胸腺损伤的认识,如何重建胸腺功能促进T细胞再生,对于维持T细胞免疫应答至关重要。既往的研究主要集中在细胞因子对胸腺再生的刺激作用<sup>[8]</sup>,如角化细胞生长因子和白细胞介素7。角化细胞生长因子可能通过改善胸腺微循环促进免疫重建<sup>[9]</sup>,白细胞介素7虽是维持体内T细胞内稳态的重要因子<sup>[10]</sup>,但高浓度的白细胞介素7是否能增加胸腺细胞输出,尚缺乏证据;另有研究报道,粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子与白细胞介素7融合后的细胞因子(GIFT7)可促进CD44<sup>hi</sup>CD25<sup>+</sup>双阴性胸腺祖细胞的扩增和巨细胞病毒特异性T细胞数量增加。最近研究发现,上调胸腺上皮细胞特异性转录因子(FOXN1)基因、过继性输注胸腺上皮祖细胞样细胞能逆转增龄性胸腺衰退,而c-Met和Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路可能参与调控胸腺再生。然而,上述方法对于胸腺功能的恢复成果有限,因此迫切需要探索进一步的方法。

**2.2 巨细胞病毒感染/再激活的主要机制** 巨细胞病毒感染的细胞类型十分广泛,其中CD34<sup>+</sup>造血干细胞和间充质干细胞容易感染巨细胞病毒,是巨细胞病毒在体内终身潜伏、重新激活和扩散传播的主要站点。更为严峻的是,间充质干细胞受染后功能受损,对机会性感染的防御能力也显著降低,以致移植患者体内呈现出巨细胞病毒特异性的免疫缺陷状态,在患者免疫重建以前,这种免疫缺陷状态会持续存在很长一段时间。此外,巨细胞病毒感染还常侵犯体内多个脏器或系统,其中以肝、肺损害最多见。研究者发现巨细胞病毒肺炎并非产毒型的感染,不会引起病毒的激活和传播,而肝脏组织中却可以检测到巨细胞病毒的广泛性裂解复制。因此,造血干细胞、间充质干细胞、肝脏组织是研究巨细胞病毒潜伏/持续感染所需的细胞和组织来源。

移植后巨细胞病毒感染主要是由移植前血清学阳性患者(R<sup>+</sup>)体内潜伏的巨细胞病毒重新激活所引起的,而移植前血清学阴性患者(R<sup>-</sup>)的原发感染主要源自血清学阳性供者(D<sup>+</sup>)的造血干细胞,由于现行的献血者筛查防范和去白细胞血制品的广泛应用,输血传播的巨细胞病毒原发感染已很少见。巨细胞病毒再激活大多发生在移植后早期(<100 d),但移植后期也可能因为移植抗宿主病的强化免疫抑制治疗,或因巨细胞病毒本身及抗病毒药物对造血的抑制作用,导致机体免疫重建延迟,巨细胞病毒反复再激活而呈持续性症状感染。目前已知供、患者的巨细胞病毒血清学状态可以直接影响移植后巨细胞病毒感染的发生率和移植预后。例如,当供者阴性、患者阳性(D<sup>-</sup>/R<sup>+</sup>)时,因移植中几乎没有巨细胞病毒特异性T细胞,移植后巨细胞

病毒感染的概率会明显增高;而供、患者巨细胞病毒均为阳性(D<sup>+</sup>/R<sup>+</sup>)时,因移植中含有大量的巨细胞病毒特异性T细胞,移植后巨细胞病毒感染的概率会明显降低。

**2.3 当前巨细胞病毒感染/再激活的治疗现状** 移植后巨细胞病毒感染/再激活的治疗仍是目前临床工作中较为棘手的难题。虽然近年来有新的病毒检测技术和治疗手段,但从诊断到治疗仍存在很多问题。巨细胞病毒感染治疗的最终目标是避免病毒反复重新激活、降低病毒载量以及阻止或减轻巨细胞病毒终末器官病变的发生,但现有的治疗手段十分有限,疗效也不甚理想。过早停用或者减少免疫抑制剂可能增加移植抗宿主病的风险;阿昔洛韦、更昔洛韦等抗病毒药物虽然能抑制病毒复制,但不能完全清除病毒,对高负荷的病毒载量(>500 IU/mL)和巨细胞病毒症状性感染往往无效,单用易产生耐药性,如给予普遍性预防则有发生迟发性巨细胞病毒病的潜在危险。此外,药物的不良反应如更昔洛韦的骨髓抑制和膦甲酸钠的肾毒性也令人担忧,抗病毒药物的骨髓抑制作用不仅阻碍了造血恢复,还影响了细胞毒性T淋巴细胞的产生,以致机体自身的免疫防御功能被削弱或延迟。因此,即使积极给予药物治疗,死亡率仍较高。近年陆续推出的抗病毒新药包括Maribavir、Letermovir、CMX-001等,尚无大样本的临床研究数据证实疗效。

临床研究显示,与血清学阴性供者(D<sup>-</sup>/R<sup>+</sup>)相比,血清学阳性供者(D<sup>+</sup>/R<sup>+</sup>)的移植中因富含巨细胞病毒特异性细胞毒性T细胞,可以发挥过继性的抗巨细胞病毒作用,巨细胞病毒感染的概率明显降低<sup>[11]</sup>。鉴于此,国内外开展了多项供者巨细胞病毒特异性细胞毒性T细胞输注治疗的临床试验,均能取得一定的疗效<sup>[12-13]</sup>。北大人民医院血研所团队发表的最近研究提出,供者巨细胞病毒特异性细胞毒性T细胞能促进受者内源性的巨细胞病毒特异性免疫重建,有免疫保护作用<sup>[13]</sup>。另有临床试验证实,输注供者抗原特异性的巨细胞病毒特异性细胞毒性T细胞能够过继转移抗病毒的免疫功能<sup>[14]</sup>,治疗安全且有效,但是由于制备时间长且操作繁杂而无法规模化使用。研究还发现,巨细胞病毒特异性细胞毒性T细胞单次输注的复发率较高,为30%-50%,重复输注可能在一定程度上延缓或避免复发。究其原因,其疗效主要还是受制于患者体内的巨细胞病毒负荷和免疫受损程度,只有促进早期免疫重建,才能激发机体产生巨细胞病毒特异性免疫应答,真正有效地长期控制病毒复制,以实现稳定持久的抗巨细胞病毒效应。

**2.4 机体免疫重建与巨细胞病毒感染/再激活的相关因素** 目前已知移植后免疫重建是一个高度复杂而有序的动态变化过程。一方面,病毒血症需要免疫重建来控制清除,另一方面,巨细胞病毒特异性免疫应答建立又需要来自巨细胞病毒抗原的刺激<sup>[13, 15-16]</sup>。如D<sup>-</sup>/R<sup>-</sup>组合因为缺乏病毒抗原的刺激,不会发生巨细胞病毒特异性免疫应答<sup>[17]</sup>;倘若有巨细胞病毒抗原的持续刺激,供者巨细胞病毒特异性细胞毒性T细胞也可能在受者体内不断增殖形成持久的病毒学应答,从而有效控制巨细胞病毒感染<sup>[13]</sup>。以免疫重建不佳或不稳定重建是巨细胞病毒反复再激活的主要发病机制,而巨细胞病毒感染/再激活又反过来会对移植后免疫重建规律产生影响。机体的免疫状态是巨细胞病毒激活的关键因素,造血干细胞移植后的免疫重建是一个缓慢的过程,研究已经证实移植后细胞免疫重建较早,主要包括T淋巴细胞和自然杀伤细胞重建,在移植早期T细胞的功能直接影响造血干细胞移植后早期并发症的发生,对移植早期巨细胞病毒激活尤为关键。移植后免疫重建延迟增加了巨细胞病毒的激活率,不利于机体的抗病毒免疫。已经有大量的临床证据表明,细胞免疫特别是T细胞介导的免疫应答在机体防御巨细胞病毒

感染中起着核心的作用。移植过程中患者自身免疫系统被清除，而供者免疫系统重建需要数月甚至更长时间。患者一旦获得免疫重建就能拥有健康完整的适应性免疫应答体系，不需要抗巨细胞病毒药物治疗也能自发清除巨细胞病毒的亚临床激活，但在还未获得免疫重建之前或免疫重建不全时，巨细胞病毒感染/再激活的发生风险很高。

在免疫重建过程中，与巨细胞病毒感染相关的影响因素主要有以下几个方面：细胞毒性T细胞多为CD8<sup>+</sup>的细胞毒性T细胞<sup>[16]</sup>，它通过主要组织相容性复合物限制性识别病毒肽复合物发挥杀伤效应，此过程有赖于CD4<sup>+</sup> Th细胞的辅助；在首次清除病毒抗原之后，一部分T细胞需要分化为记忆性细胞毒性T细胞群，才能在再次免疫应答反应中发挥重要作用。更重要的是，病毒血症与免疫重建之间还存在双向调控的关系，病毒血症需要免疫重建来控制清除，而免疫重建也需要病毒抗原来刺激抗原特异性T细胞的增殖活化。临床研究发现：①当供、患者均为血清学阴性(D<sup>-</sup>/R<sup>-</sup>)时，因缺乏病毒抗原的刺激，患者体内不能检测到抗病毒免疫应答反应；②受低水平病毒抗原的不断刺激，第三方细胞毒性T细胞有可能会在患者体内增殖活化，形成持久的病毒学应答；③若病毒抗原持续存在，也可能发生T细胞功能性耗竭，丧失其活化增殖能力、细胞因子分泌功能和细胞毒作用，导致免疫保护功能障碍，巨细胞病毒再感染的风险增高。另外，移植体抗宿主病的发生及强化免疫抑制治疗均可导致免疫重建延迟，造成持续性症状感染。这些研究表明，T细胞免疫重建不佳或不稳定重建是巨细胞病毒反复重新激活的主要危险因素，而巨细胞病毒再激活也会对免疫重建的基本规律造成干扰。

## 2.5 间充质干细胞发挥生物学作用的机制及局限性

○ 间充质干细胞发挥生物学作用的机制

○ 间充质干细胞的局限性

○ miR-21 在间充质干细胞生物学行为中发挥的作用

**2.5.1 间充质干细胞发挥生物学作用的机制** 在一系列研究过程中，最具有临床转化潜力的科学发现是间充质干细胞。间充质干细胞是维持骨髓生态中的关键元素，其能够提供物理支持并分泌可溶性因子来控制并维持造血干细胞<sup>[18]</sup>。间充质干细胞联合移植可改善造血干细胞的治疗效果<sup>[19]</sup>。作为一种重要的免疫调节细胞，间充质干细胞可以改变炎症环境，上调脾脏和肝脏中CD4<sup>+</sup>IL-10<sup>+</sup>IFN- $\gamma$ <sup>+</sup> T细胞的产生并下调血清白细胞介素27水平<sup>[20]</sup>，抑制T细胞、B细胞、自然杀伤细胞的增殖，调节Treg/Th17, Th1/Th2等平衡，诱导移植后的免疫重建，通过选择性阻止免疫细胞迁移并下调趋化因子和趋化因子受体来调节免疫重建<sup>[21]</sup>。尤为独特的是，间充质干细胞具有强大的自我更新能力和多向分化潜能，在不同条件下可诱导分化为多种造血细胞以外的组织细胞，正是这种多向分化潜能使其在组织修复中发挥重要作用，它既可以诱导分化为很多组织细胞，直接修复替代损伤的组织，也可以通过旁分泌效应，分泌细胞因子参与组织修复。理论上而言，早期应用间充质干细胞治疗巨细胞病毒感染，有利于机体免疫重建的恢复，及时阻断巨细胞病毒感染/再激活，也能发挥免疫调节和组织损伤修复功能，有效控制病情，恢复正常的生理功能。另外，间充质干细胞来源广泛、免疫原性低、没有主要组织相容性复合体的限制性、取材方便、无道德伦理问题限制、易于体外培养制备等优点，应用前景十分广阔。除此之外，间充质干细胞在造血干细胞移植后的移植体抗宿主病、自身免疫性肝病、系统性红斑狼疮等疾病的治疗上也显示出一定的应用优势和前景。

**2.5.2 间充质干细胞的局限性** 尽管间充质干细胞在临床具有广泛的应用，但在其应用过程中也暴露了其局限性：体外扩增效率差异大；培养需时较长，无法及时满足病情需要；危重患者的疗效较差；需要多次回输；即便治疗有效也可能因脏器功能衰竭而最终死亡等，这些问题制约了间充质干细胞的应用发展。间充质干细胞日益凸显的局限性，源于对间充质干细胞的作用机制了解甚微，尚不足以准确高效地指导临床应用。当前，迫切需要研发调控间充质干细胞增殖、迁移、分化和免疫抑制功能的关键技术，提高疗效和无病生存率。此前有研究发现，间充质干细胞经体外扩增培养后回输，在受者骨髓中无法检测出外源性的间充质干细胞。随后的动物实验证实，外源性间充质干细胞回输后很快迁移至淋巴组织或组织损伤部位，发挥组织修复功能和免疫调节作用。

**2.5.3 miR-21 在间充质干细胞生物学行为中发挥的作用** 最近研究表明，间充质干细胞的效应主要由细胞外泌体介导<sup>[3]</sup>。间充质干细胞来源外泌体在组织损伤部位发挥作用，能促进转化生长因子 $\beta$ 诱导的CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T淋巴细胞转化为Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞，抑制淋巴细胞产生和分泌干扰素 $\gamma$ 、白细胞介素6、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 等炎性细胞因子，发挥免疫调节功能。间充质干细胞来源外泌体可以通过抑制Th17细胞并诱导Treg细胞来调节免疫应答<sup>[22]</sup>。此外，间充质干细胞来源外泌体还能直接激活受体细胞，或作为递质转运生物活性物质进入受体细胞中，参与细胞间的信息传递，促进间充质干细胞的增殖和迁移能力，介导损伤修复和组织再生。已有研究表明，间充质干细胞来源外泌体中所含有的miRNAs是间充质干细胞发挥生物学作用的重要因子，它们可以通过调控其靶基因的表达来调节间充质干细胞的生物学行为和功能。miR-21是哺乳动物细胞中含量最丰富的microRNA之一，是一类内源性的具有调控功能的非编码RNA，可通过与靶基因碱基互补配对，引起其降解或阻遏mRNA翻译，在转录后水平对基因进行调控，由于其在调节细胞凋亡和致癌性转化中的作用而被深入研究。研究发现，miR-21、miR-23a和miR-210表达升高时间充质干细胞的抗凋亡能力增强，而表达下调则加速细胞凋亡，揭示miRNA对间充质干细胞自我更新的调控作用。FANG等<sup>[23]</sup>以脐带间充质干细胞来源外泌体为研究对象，经过测序、过表达和knockdown等实验技术揭示了外泌体中miR-21、miR-23、miR-125b和miR-145对组织功能修复起主导作用。此外，有研究表明间充质干细胞来源外泌体通过miR-21抑制细胞凋亡<sup>[24]</sup>，miR-21表达升高通过多种途径产生旁分泌因子，从而下调细胞中促凋亡基因产物PDCD4、PTEN、Peli1和FasL的表达<sup>[25-26]</sup>，过表达miR-21还可增强间充质干细胞的增殖、侵袭和分化<sup>[27]</sup>。miR-21基因修饰可以增强干细胞活性，并通过调节血管生成基因的表达促进新血管形成<sup>[28-29]</sup>。miR-21保留了间充质干细胞的纤维化机械记忆，参与并促进间充质干细胞向脂肪细胞、神经细胞等分化，作用机制与转化生长因子 $\beta$ 信号通路的抑制相关<sup>[30-31]</sup>。以上研究提示miR-21在间充质干细胞的生物学行为和功能中扮演了重要的角色。

此外，miRNAs还被认为是免疫调控的关键因素，参与淋巴细胞的选择和增殖，以及T细胞的分化和恒定，在自身免疫性疾病研究中，miR-21通过抑制T细胞活化，减轻免疫反应。研究表明，miR-21可以抑制Th1表达促炎症因子干扰素 $\gamma$ ，上调Th2表达抗炎因子白细胞介素4，诱导Th1/Th2平衡向Th2偏移，以及促进Treg细胞的分化，发挥免疫抑制作用。另有学者认为，miR-21是双向调节剂，一方面可以刺激记忆性T细胞的活化，另一方面通过下调趋化因子受体7表达抑制初始T细胞的活化。综上，miR-21具有一定的免疫调节能力，这一发现

为移植后免疫重建和抗病毒免疫提供新的研究方向及相应的理论依据。鉴于 miR-21 参与调控间充质干细胞的自我更新、组织修复和免疫抑制功能，补充外源性 miR-21 将有可能弥补间充质干细胞体外扩增效率的差异，促进间充质干细胞向损伤组织迁移并修复，增强免疫重建，减轻病毒感染等相关并发症。因此，miR-21 基因修饰间充质干细胞有望为移植后免疫重建和抗病毒免疫提供新思路和新策略。

## 2.6 间充质干细胞的免疫重建和抗巨细胞病毒免疫作用机制

**2.6.1 间充质干细胞的免疫重建机制** 研究表明，间充质干细胞具有逆转胸腺衰老、修复胸腺损伤和促进胸腺再生的功能<sup>[2]</sup>，其可能的作用机制包括：①在衰老大鼠模型中，显著提高胸腺指数和脾脏指数，增强 T 淋巴细胞活性<sup>[32]</sup>；②通过血液循环迁移至受损胸腺组织，改善胸腺中淋巴细胞和细胞因子的免疫微环境，重建免疫平衡<sup>[2]</sup>；③通过上调 Treg 细胞，发挥抗移植宿主病的作用并修复胸腺损伤<sup>[2]</sup>；④促进白细胞介素 7 的分泌<sup>[33]</sup>。此外，间充质干细胞可分泌多种可溶性细胞因子如集落刺激因子、白细胞介素、转化生长因子 β、肝上皮生长因子、血管内皮生长因子、前列腺素、基质金属蛋白酶 2 等发挥免疫调节作用。同时，间充质干细胞也是细胞微环境的建造者，其为免疫细胞构建生长所需的微环境，并分泌各种细胞因子维护其功能，这一系列研究表明间充质干细胞参与了免疫重建的进程。

**2.6.2 间充质干细胞抗巨细胞病毒免疫的机制** 人巨细胞病毒感染具有种属和细胞特异性，造血干细胞、间充质干细胞和肝窦内皮细胞是巨细胞病毒在人体内潜伏、重新激活和扩散传播的主要站点，更为严峻的是，间充质干细胞受染后功能受损，对机会性感染的防御能力也显著降低，以致移植患者体内呈现出巨细胞病毒特异性的免疫缺陷状态，在患者免疫重建以前，这种免疫缺陷状态会持续存在很长一段时间。移植前患者可能因巨细胞病毒感染使得造血干细胞和间充质干细胞功能受损，供者 CD34<sup>+</sup> 干细胞移植可以替换患者原有的病态造血干细胞，但仍保留患者自身的间充质干细胞。移植前巨细胞病毒血清学阳性患者可因巨细胞病毒潜伏在间充质干细胞而成为巨细胞病毒再激活并持续感染的重要危险因素；而且间充质干细胞作为造血微环境的主要基质细胞，其受染后的功能缺陷还严重阻碍了造血功能重建。间充质干细胞与造血干细胞联合移植有望在患者免疫功能重建前的过渡阶段起到一定的保护作用，从而达到促进造血恢复、遏制巨细胞病毒重新激活和发挥抗巨细胞病毒效应的治疗目的。

间充质干细胞兼具有造血支持、免疫调节和组织修复功能，在移植免疫中的应用研究已经取得较好的进展，近年来先后在加拿大、新西兰和日本获批用于治疗难治性移植宿主病。除移植宿主病之外，间充质干细胞在防治病毒感染方面也具有巨大潜力。

研究也发现，间充质干细胞在调节机体适应性免疫应答方面具有双重作用，它既可以抑制宿主对同种异型抗原的免疫应答，抑制组织器官移植诱导的免疫排斥反应和系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等自身免疫反应，避免移植宿主病的发生，也可以发挥抗病毒免疫作用，以保护宿主免受病毒攻击。PD-1/PD-L1 信号轴和吲哚胺 2, 3-双加氧酶代谢通路可能参与了间充质干细胞的免疫调控<sup>[45]</sup>，其中吲哚胺 2, 3-双加氧酶通路还可能直接操控间充质干细胞免疫功能双向调控的切换。此外，有研究发现，间充质干细胞通过分泌 miR-21 介导调节性 T 细胞的 AKT/GSK-3β/Foxp3 信号通路改变<sup>[46]</sup>，发挥免疫调节和组织修复功能。体外研究发现，间充质干细胞不影响巨细胞病毒特异性细胞毒性 T 细胞的抗病毒活性，还能分泌干扰素 γ 协助介导病毒特异性细胞毒效应；临床研究也表明，间充质干细胞治疗没有增加移植宿主病患者病毒复发的危险或损害宿主免疫应答；一项多中心回顾性研究显示，间充质干细胞共移植治疗组中巨细胞病毒血症发生率明显低于对照组。因此，有理由认为间充质干细胞对抗病毒免疫具有一定的疗效。

## 3 总结 Summary

间充质干细胞具有调节机体免疫系统的潜力，是治疗免疫重建迟缓的一种有前景的治疗策略。其可通过逆转胸腺衰老、修复胸腺损伤和促进胸腺再生参与免疫重建的进程，并通过多靶点和多重机制发挥抗病毒效应并保护宿主免受病毒攻击。目前在大多数研究中都显示了间充质干细胞具有加强免疫重建和抗病毒免疫的潜力，然而仍然存在许多局限性，例如体外扩增效率差异大；培养需时较长，无法及时满足病情需要；危重患者的疗效较差等，这些问题制约了间充质干细胞的应用发展。miR-21 基因修饰间充质干细胞有望为移植后免疫重建和抗病毒免疫提供新思路和新策略，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，间充质干细胞可能会在移植后免疫重建和抗病毒免疫舞台上发挥出更好的作用。

**作者贡献：** 陈达兵负责综述构思设计，陈达兵负责文章写作校对，陈达兵参与文献收集、分析总结，杨婷负责项目指导。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“国家自然科学基金项目 (81870138)”“福建省卫生委员会与福建省教育厅联合项目 (2019-WJ-24)”及“福建省科学技术厅项目 (2017Y9056, 2018Y0031)”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。

人类免疫缺陷病毒<sup>[34]</sup>、乙型肝炎病毒和流感病毒的治疗研究结果显示间充质干细胞可能通过多靶点和多重机制发挥抗病毒效应并保护宿主免受病毒攻击<sup>[35-37]</sup>

- ①稳定肺微血管和肺泡上皮细胞屏障<sup>[38]</sup>;
- ②保护肺支气管上皮细胞和内皮细胞避免凋亡<sup>[39]</sup>;
- ③降解肝内过量沉积的细胞外基质，减轻肝纤维化<sup>[40]</sup>;
- ④促进巨噬细胞的吞噬抗炎功能<sup>[41]</sup>;
- ⑤分泌小分子物质和细胞因子，包括粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子和肝细胞生长因子等，促进抗炎<sup>[42]</sup>;
- ⑥促进受损组织器官的干细胞增殖，修复组织器官<sup>[43]</sup>;
- ⑦免疫抑制作用，减轻病毒感染后期的过激免疫反应及组织持续损伤<sup>[44]</sup>。

## 4 参考文献 References

- [1] MARTINS JP, ANDONIOU CE, FLEMING P, et al. Strain-specific antibody therapy prevents cytomegalovirus reactivation after transplantation. *Science*. 2019;363(6424):288-293.
- [2] ZHAN Y, WANG L, LIU G, et al. The Reparative Effects of Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells in the Chemotherapy-Damaged Thymus. *Stem Cells Dev*. 2019;28(3):186-195.
- [3] DE LUCA L, TRINO S, LAURENZANA I, et al. Mesenchymal Stem Cell Derived Extracellular Vesicles: A Role in Hematopoietic Transplantation? *Int J Mol Sci*. 2017;18(5):1022.
- [4] ROH KH, ROY K. Engineering approaches for regeneration of T lymphopoiesis. *Biomater Res*. 2016;20:20.
- [5] DUINHOUWER LE, BEIJE N, VAN DER HOLT B, et al. Impaired thymopoiesis predicts for a high risk of severe infections after reduced intensity conditioning without anti-thymocyte globulin in double umbilical cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2018; 53(6):673-682.
- [6] DA ROCHA LKA, FRESCHI DE BARROS S, BANDEIRA F, et al. Thymopoiesis in Pre- and Post-Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol*. 2018;9:1889.
- [7] FAHY GM, BROOKE RT, WATSON JP, et al. Reversal of epigenetic aging and immunosenescent trends in humans. *Aging Cell*. 2019;18(6):e13028.
- [8] CHAUDHRY MS, VELARDI E, DUDAKOV JA, et al. Thymus: the next (re) generation. *Immunol Rev*. 2016;271(1):56-71.
- [9] LI L, SHANG L, GAO J, et al. Janus kinase inhibitor ruxolitinib blocks thymic regeneration after acute thymus injury. *Biochem Pharmacol*. 2020;171:113712.
- [10] KUMMOLA L, ORTUTAY Z, CHEN X, et al. IL-7Ralpha Expression Regulates Murine Dendritic Cell Sensitivity to Thymic Stromal Lymphopoietin. *J Immunol*. 2017;198(10):3909-3918.
- [11] OGONEK J, VARANASI P, LUTHER S, et al. Possible Impact of Cytomegalovirus-Specific CD8+ T Cells on Immune Reconstitution and Conversion to Complete Donor Chimerism after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(7):1046-1053.
- [12] KAEUFERLE T, KRAUSS R, BLAESCHKE F, et al. Strategies of adoptive T-cell transfer to treat refractory viral infections post allogeneic stem cell transplantation. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):13.
- [13] ZHAO XY, PEI XY, CHANG YJ, et al. First-line Therapy With Donor-derived Human Cytomegalovirus (HCMV)-specific T Cells Reduces Persistent HCMV Infection by Promoting Antiviral Immunity After Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Clin Infect Dis*. 2020;70(7):1429-1437.
- [14] OGONEK J, VERMA K, SCHULTZE-FLOREY C, et al. Characterization of High-Avidity Cytomegalovirus-Specific T Cells with Differential Tetramer Binding Coappearing after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *J Immunol*. 2017;199(2):792-805.
- [15] REDDEHASE MJ. Mutual Interference between Cytomegalovirus and Reconstitution of Protective Immunity after Hematopoietic Cell Transplantation. *Front Immunol*. 2016;7:294.
- [16] GABEL M, BAUMANN NS, OXENIUS A, et al. Investigating the Dynamics of MCMV-Specific CD8+ T Cell Responses in Individual Hosts. *Front Immunol*. 2019;10:1358.
- [17] STYCZYNSKI J. Who Is the Patient at Risk of CMV Recurrence: A Review of the Current Scientific Evidence with a Focus on Hematopoietic Cell Transplantation. *Infect Dis Ther*. 2018;7(1):1-16.
- [18] CRIPPA S, SANTI L, BOSOTTI R, et al. Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells: A Novel Target to Optimize Hematopoietic Stem Cell Transplantation Protocols in Hematological Malignancies and Rare Genetic Disorders. *J Clin Med*. 2019;9(1):2.
- [19] ARJMAND B, GOODARZI P, AGHAYAN HR, et al. Co-transplantation of Human Fetal Mesenchymal and Hematopoietic Stem Cells in Type 1 Diabetic Mice Model. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:761.
- [20] YI J, CHEN Z, XU F, et al. IL-27 Promotes Human Placenta-Derived Mesenchymal Stromal Cell Ability To Induce the Generation of CD4+IL-10+IFN- $\gamma$ + T Cells via the JAK/STAT Pathway in the Treatment of Experimental Graft-versus-Host Disease. *J Immunol*. 2019;202(4):1124-1136.
- [21] LIM JY, RYU DB, LEE SE, et al. Mesenchymal Stem Cells (MSCs) Attenuate Cutaneous Sclerodermatous Graft-Versus-Host Disease (Scl-GVHD) through Inhibition of Immune Cell Infiltration in a Mouse Model. *J Invest Dermatol*. 2017;137(9):1895-1904.
- [22] LAI P, CHEN X, GUO L, et al. A potent immunomodulatory role of exosomes derived from mesenchymal stromal cells in preventing cGVHD. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):135.
- [23] FANG S, XU C, ZHANG Y, et al. Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomal MicroRNAs Suppress Myofibroblast Differentiation by Inhibiting the Transforming Growth Factor- $\beta$ /SMAD2 Pathway During Wound Healing. *Stem Cells Transl Med*. 2016; 5(10):1425-1439.
- [24] CHENG X, ZHANG G, ZHANG L, et al. Mesenchymal stem cells deliver exogenous miR-21 via exosomes to inhibit nucleus pulposus cell apoptosis and reduce intervertebral disc degeneration. *J Cell Mol Med*. 2018;22(1):261-276.
- [25] LUTHER KM, HAAR L, MCGUINNESS M, et al. Exosomal miR-21a-5p mediates cardioprotection by mesenchymal stem cells. *J Mol Cell Cardiol*. 2018;119:125-137.
- [26] LI JW, WEI L, HAN Z, et al. Mesenchymal stromal cells-derived exosomes alleviate ischemia/reperfusion injury in mouse lung by transporting anti-apoptotic miR-21-5p. *Eur J Pharmacol*. 2019;852:68-76.
- [27] ZENG YL, ZHENG H, CHEN QR, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells overexpressing miR-21 efficiently repair myocardial damage in rats. *Oncotarget*. 2017;8(17):29161-29173.
- [28] FENG Z, CHEN H, FU T, et al. miR-21 modification enhances the performance of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for counteracting urethral stricture formation. *J Cell Mol Med*. 2018; 22(11):5607-5616.
- [29] ZHOU Y, ZHU Y, ZHANG L, et al. Human Stem Cells Overexpressing miR-21 Promote Angiogenesis in Critical Limb Ischemia by Targeting CHIP to Enhance HIF-1 $\alpha$  Activity. *Stem Cells*. 2016;34(4):924-934.
- [30] LI CX, TALELE NP, BOO S, et al. MicroRNA-21 preserves the fibrotic mechanical memory of mesenchymal stem cells. *Nat Mater*. 2017; 16(3):379-389.
- [31] AN X, MA K, ZHANG Z, et al. miR-17, miR-21, and miR-143 Enhance Adipogenic Differentiation from Porcine Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells. *DNA Cell Biol*. 2016;35(8):410-416.
- [32] CHO JW, SEO MS, KANG KK, et al. Effect of human thymus adipose tissue-derived mesenchymal stem cells on myocardial infarction in rat model. *Regen Ther*. 2019;11:192-198.
- [33] ZHANG X, TU H, YANG Y, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells promote resistance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia via the IL-7/JAK1/STAT5 pathway. *J Biol Chem*. 2019; 294(32):12167-12179.
- [34] CHANDRA PK, GERLACH SL, WU C, et al. Mesenchymal stem cells are attracted to latent HIV-1-infected cells and enable virus reactivation via a non-canonical PI3K-NF $\kappa$ B signaling pathway. *Sci Rep*. 2018;8(1):14702.
- [35] LIN BL, CHEN JF, QIU WH, et al. Allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stromal cells for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: A randomized controlled trial. *Hepatology*. 2017; 66(1):209-219.
- [36] KHATRI M, RICHARDSON LA, MEULIA T. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate influenza virus-induced acute lung injury in a pig model. *Stem Cell Res Ther*. 2018;9(1):17.
- [37] LOY H, KUOK DIT, HUI KPY, et al. Therapeutic Implications of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stromal Cells in Attenuating Influenza A(H5N1) Virus-Associated Acute Lung Injury. *J Infect Dis*. 2019;219(2): 186-196.
- [38] LOPES-PACHECO M, ROBBAC A, ROCCO PRM, et al. Current understanding of the therapeutic benefits of mesenchymal stem cells in acute respiratory distress syndrome. *Cell Biol Toxicol*. 2020;36(1):83-102.
- [39] URBANEK K, DE ANGELIS A, SPAZIANO G, et al. Intratracheal Administration of Mesenchymal Stem Cells Modulates Tachykinin System, Suppresses Airway Remodeling and Reduces Airway Hyperresponsiveness in an Animal Model. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158746.
- [40] AN SY, JANG YJ, LIM HJ, et al. Milk Fat Globule-EGF Factor 8, Secreted by Mesenchymal Stem Cells, Protects Against Liver Fibrosis in Mice. *Gastroenterology*. 2017;152(5):1174-1186.
- [41] WILLIS GR, FERNANDEZ-GONZALEZ A, ANASTAS J, et al. Mesenchymal Stromal Cell Exosomes Ameliorate Experimental Bronchopulmonary Dysplasia and Restore Lung Function through Macrophage Immunomodulation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(1):104-116.
- [42] JAFRI MA, KALAMEGAM G, ABBAS M, et al. Deciphering the Association of Cytokines, Chemokines, and Growth Factors in Chondrogenic Differentiation of Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Using an ex vivo Osteochondral Culture System. *Front Cell Dev Biol*. 2020;7: 380.
- [43] QI K, LI N, ZHANG Z, et al. Tissue regeneration: The crosstalk between mesenchymal stem cells and immune response. *Cell Immunol*. 2018; 326:86-93.
- [44] 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. *Cytotherapy*. 2016; 18(5):621-629.
- [45] KADLE RL, ABDU SA, VILLARREAL-PONCE AP, et al. Microenvironmental cues enhance mesenchymal stem cell-mediated immunomodulation and regulatory T-cell expansion. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193178.
- [46] ZHU H, LAN L, ZHANG Y, et al. Epidermal growth factor stimulates exosomal microRNA-21 derived from mesenchymal stem cells to ameliorate aGVHD by modulating regulatory T cells. *FASEB J*. 2020; 34(6):7372-7386.

(责任编辑: MZH, ZN, JY)