

间充质干细胞辅助治疗耐多药结核病的研究进展

宋瑞娟 李锋 卢水华

【摘要】 化学治疗是近代人类对抗结核病的最重要手段,抗结核化疗药物的出现在一定程度上降低了结核病对人类的威胁。随着耐药结核病的出现及流行,加上抗结核新药开发进度缓慢,抗结核化疗出现了瓶颈。在探索抗结核药物治疗方案的道路上,人类逐渐认识到免疫治疗的重要性,近年来间充质干细胞(MSCs)在急性炎症和细菌性肺炎中的免疫调节作用得到了认可。有研究表明,间充质干细胞对于结核病有潜在的治疗作用。作者对 MSCs 辅助治疗耐多药结核病(MDR-TB)的进展进行综述。

【关键词】 间质干细胞; 结核,抗多种药物性; 免疫调节; 治疗,临床研究性; 综述

The research progress of mesenchymal stem cells as the adjuvant therapy of multidrug-resistant tuberculosis SONG Rui-juan, LI Feng, LU Shui-hua. Department of Tuberculosis, Shanghai Public Health Clinical Center Affiliated Fudan University, Shanghai 201508, China
Corresponding author: LU Shui-hua, Email: tubercle@shaphc.org

【Abstract】 Chemotherapy is the most important means for human to fight against tuberculosis in modern times. To a certain extent, anti-tuberculosis chemotherapy reduces the threat of tuberculosis to human beings. But with the prevalence of drug-resistant tuberculosis and the development of new drug slowly, anti-tuberculosis chemotherapy fell into a bottleneck. On the way of exploring anti-tuberculosis treatment in recent years, people gradually realized the importance of immunotherapy. The immunomodulation of mesenchymal stem cells (MSCs) in acute inflammation and bacterial pneumonia has been recognized. Several studies have indicated that MSCs may have the potential therapeutic effect for tuberculosis. In this article, the research progress of the adjuvant therapy multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) of MSCs have been summarized.

【Key words】 Mesenchymal stem cells; Tuberculosis, multidrug-resistant; Immunomodulation; Therapies, investigational; Review

全球约 1/3 的人口感染结核分枝杆菌(MTB),其中 1/10 可能发展为活动性结核病^[1]。尽管人类已经接种结核病疫苗(卡介苗)100 多年了,但结核病仍然是当今世界上排名第二位的致死性传染病。近年来,随着艾滋病、糖尿病等并发疾病的流行及抗生素的滥用,全球耐多药结核病(multidrug-resistant tuberculosis,MDR-TB)和广泛耐药结核病(extensively drug-resistant tuberculosis,XDR-TB)患者明显增多。WHO 结核病报告(2015 年)显示,2014 年全球 3.3%的新发结核病和 20.5%复治结核病为 MDR-TB,约有 48 万例 MDR-TB 新发患者,其中 9.7%为 XDR-TB^[2]。目前,MDR-TB 的治疗成功率不高,且二线抗结核药物价格高昂、不良反应大,患者耐受性差,部分药物还可诱导 MTB 产生耐药的风险,迫切需要新的药物来改善现状;尽管氯法齐明、德拉马尼、贝达喏啉等已经被纳入 MDR-TB 化疗方案中,但最终疗效并不乐观^[3-4],人类仍在寻找更有效的治疗手段。在抗生素出现

之前,约 30%的菌阳肺结核患者可依靠自身免疫力获得痊愈^[5],提示免疫治疗可能为耐药结核病的治愈带来新的希望。当前,间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)辅助治疗 MDR-TB、XDR-TB、脓肿分枝杆菌等的研究尝试取得了一定疗效,笔者对 MSCs 辅助治疗 MDR-TB 的进展进行综述如下。

MSCs 的免疫调节作用和对结核病的作用

一、免疫调节

吞噬细胞是固有免疫系统的重要组成部分,MTB 进入肺泡后首先被肺泡巨噬细胞吞噬,被胞内溶体酶杀灭;但当入侵的菌量较多或毒力较强时,部分 MTB 侥幸存活,继而感染肺定植巨噬细胞,分泌细胞因子、趋化因子,导致大量外周血单核细胞、T 细胞、中性粒细胞、树突状细胞等至感染部位,启动适应性免疫应答^[6]。研究认为,MSCs 可直接间接地下调白细胞介素-10(IL-10)、IL-6 等炎症相关基因表达,促进吞噬细胞吞噬病原体^[7],并分泌前列腺素 E2(PGE2)促进感染了 MTB 的巨噬细胞的转录因子蛋白(NF- κ B)信号通路活化,增加自由基(如 NO)的产量,抑制胞内 MTB 的生长^[8]。同时,MSCs 可以利用细胞膜表面清道

夫受体介导 MTB 内吞作用,抑制 MTB 的生长;雷帕霉素可诱导激活 MSCs,强化其对 MTB 的吞噬杀伤作用^[9]。另外,人们还发现 γ 干扰素(INF- γ)可以诱导 MSCs 呈现出主要组织相容性复合体 II (MHC-II) 分子介导的胞内抗原提呈作用,以及 MHC-I 分子介导的胞外可溶性抗原提呈作用^[10]。进一步研究发现,当 INF- γ 水平低下时, MSCs 细胞表达 MHC-II 分子增加,具有类似抗原提呈细胞(APC)的作用; INF- γ 水平升高时, MHC-II 表达下降, MSCs 失去 APC 细胞性能^[11]。

适应性免疫是人类抵抗 MTB 感染的关键。肉芽肿的形成是适应性免疫应答的形式之一,肉芽肿主要由吞噬 MTB 的巨噬细胞等组成,限制 MTB 的活动和炎症损伤^[12]。研究发现, MSCs 聚集于肉芽肿的边缘,可能在肉芽肿的形成过程中有重要辅助作用^[13];细胞免疫的激活是适应性免疫应答的另一表现,较弱的免疫反应不能有效地限制 MTB 的生长繁殖,较强的免疫反应会对机体产生免疫损伤^[5]。Shahemabadi 等^[14]研究发现,来源于药物敏感结核病(drug-sensitivity tuberculosis, DS-TB)和 MDR-TB 的 CD4⁺ T 细胞受到 MTB 脂抗原刺激后,增殖及分泌 INF- γ 均较健康人明显减少,分泌 IL-4 增加^[14]; Tan 等^[15]研究显示, DS-TB 或 MDR-TB 感染均可抑制辅助性 T 细胞(Th1、Th2)活化,下调 INF- γ 、IL-2,上调 IL-4、IL-6、促炎性细胞因子[如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)]的表达。但 Lim 等^[16]研究指出,在 DS-TB 和 MDR-TB 患者中调节性 T 细胞(Treg)水平均较正常人群增高; Fan 等^[17]的研究也指出, MDR-TB 患者外周血中 Treg 水平明显增加,且自然杀伤细胞(NK)活性减低。

Raghuvanshi 等^[18]研究认为, MTB 的侵袭招募 MSCs 至感染部位, MSCs 在 INF- γ 的作用下分泌 NO 抑制 T 淋巴细胞免疫增殖;但 Li 等^[19]研究发现,当 INF- γ 水平低下,不能诱导 MSCs 产生足够的 NO 时, MSCs 可分泌化学因子促进 T 细胞增殖;祝秉东等^[20]用 MTB 抗原持续刺激小鼠造成 T 细胞功能“耗竭”, INF- γ 、IL-2 水平降低,此时用 MSCs 干预治疗,但未能恢复 T 细胞功能; Kim 等^[8]研究发现, MSCs 能够提高 MDR-TB 小鼠外周血 IFN- γ 、TNF- α 、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、NO 和 PGE2 等细胞因子水平,促进单核细胞、巨噬细胞、CD4⁺ T 淋巴细胞、CD8⁺ T 淋巴细胞在肺部感染病灶聚集。

Sun 等^[21]研究发现, MSCs 可通过分泌细胞因子促进 Treg 细胞的增殖、T 细胞向 Th1 表型分化、抑制过度炎症反应和组织损伤。另外,在细胞免疫低下时, NK 细胞分泌微量的 INF- γ 即可促进 MSCs 合成大量 CC 趋化因子配体 2 (CCL2), CCL2 反过来和 IL-12、IL-18 共同促进 NK 细胞分泌大量 INF- γ , 形成正反馈循环,强化 NK 细胞的免疫应答^[22], 增强其对 MTB 的杀伤作用。

二、组织修复和抗菌作用

MSCs 的自我更新和多向分化潜能,使其具备了再生和组织修复的能力。外源性输入的 MSCs 可在多种炎症因子

的诱导下迁移到肺组织,在损伤部位聚集,分化成肺泡细胞和毛细血管内皮细胞等修复受损组织^[23];同时可能通过表达 IL-1R 拮抗剂,减少中性粒细胞、炎症因子、巨噬细胞炎症蛋白 2(MIP-2)的产生,发挥抗炎、抗纤维化作用^[24]。

MSCs 在病原体的刺激下能够直接分泌人抗菌肽-37 (LL-37)^[25], LL-37 是人类抗菌肽家族的唯一成员,具有微弱的抗菌活性,能够调节感染了 MTB 的巨噬细胞的免疫活性,调控抗炎和促炎细胞因子的分泌^[26]。Sisto 等^[27]研究发现, MSCs 能够摄取环丙沙星(INN),并在条件培养内释放,被释放的 INN 经测试仍具有抗菌活性,因此 MSCs 可能作为 INN 或其他抗生素的运载工具,依靠“归巢活动”,将抗生素释放到骨髓、内脏等深部组织,杀灭深部 MTB。

MSCs 在临床治疗其他疾病上取得的效果

移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)是 MSCs 治疗免疫相关疾病的典型代表。2002 年报道了首例联合输注人类白细胞抗原(HLA)单倍体相合的 MSCs 和肝星状细胞(HSC)治疗 20 岁女性急性骨髓性白血病(AML),移植物迅速存活且未发生 GVHD,随访 3 年无病生存^[28]。Baron 等^[29]在造血干细胞移植前 0.5~2 h 输注第三方 MSCs 治疗恶性血液性疾病,成功降低了急慢性 GVHD 的发生率,对于已经发生 GHVD 的患者有治疗缓解作用。Muroi 等^[30]进行一项多中心 I / II 期临床研究,用第三方无关供者的骨髓 MSCs 治疗急性激素难治性 GHVD,共纳入 14 例恶性血液病患者,9 例系 II 级急性 GHVD,5 例系 III 级急性 GHVD;10 例累及胃肠道,9 例累及皮肤,3 例累及肝脏,7 例累及 2 个脏器;给予 MSCs 静脉滴注 2 次/周, 2×10^6 个 $\cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{次}^{-1}$,连续 4 周,必要时再继续给予 4 周;4 周末,13 例患者对治疗有反应,8 例症状完全缓解,5 例部分缓解;随访 24 周末,11 例存活,其中 10 例完全缓解,1 例部分缓解;96 周末,8 例完全缓解者存活,6 例死亡,死亡者中仅 2 例系 GHVD 复发;所有患者治疗过程中未见明显 MSCs 注射相关不良反应。

糖尿病(DM)为当今社会的常见病、高发病,对人类社会安全有极大威胁,免疫紊乱、胰岛细胞损伤可能是其病因, MSCs 为糖尿病的治疗提供了新的手段。于文龙等^[31]用自体 MSCs 联合胰岛素治疗 6 例新发 1 型糖尿病,对照组单用胰岛素控制血糖,9 个月后治疗组空腹血糖、糖化血红蛋白及 C 肽均较治疗前明显改善,对照组变化不明显;即使并发有酮症酸中毒的严重 1 型糖尿病,静脉滴注 MSCs 也能获益^[32]; Guan 等^[33]纳入不同医院的 6 名胰岛素治疗控制不佳的 2 型糖尿病,给予脐带血提取的 MSCs 移植术,随访 2 年后空腹血糖及餐后 2 h 血糖均较稳定,3 例脱离胰岛素治疗,另外 3 例胰岛素使用剂量减少; Hu 等^[34]用脐带血 MSCs 辅助 30 例 2 型糖尿病患者进行基础治疗,对照组 30 例仅用基础降糖方案,随访超过 2 年,不仅明显改善患者胰腺功能、减少并发症,且未见明显急慢性不良反应。

MSCs 治疗系统性红斑狼疮(SLE)、多发性硬化症(MS)

等自身免疫性疾病的效果也得到肯定, Wang 等^[35]对 87 例接受 MSCs 移植的重症、难治性 SLE 患者随访 4 年, 总存活率达 94%, 总康复率 50%, 复发率 23%。Llufriu 等^[36]进行了一项随机、双盲、安慰剂对照的 MS II 期患者临床研究, 9 例常规药物治疗效果不佳的患者随机分出 5 例接受 MSCs 治疗, 4 例给予安慰剂对照, 治疗前两组患者头颅 MRI 增强显示钆平均累计增强病灶数差异无统计学意义, 随访至 6 个月末时 1 例安慰剂组患者因病情反复退出, 其余患者进行头颅 MRI 增强显示: 治疗组病灶处对比剂钆平均累计增强病灶数较对照组降低 (3.1 个, 95% CI = 1.1 ~ 8.8; 12.3 个, 95% CI = 4.4 ~ 32.5); 随后两组治疗方案对调, 继续随访 6 个月, 复查增强 MRI 显示, 两组钆平均累计增强病灶数均较治疗前降低。

有报道指出, MSCs 在治疗克罗恩病、类风湿性关节炎、系统性硬化等疾病均有涉及^[37], MSCs 对免疫紊乱性疾病的疗效越来越得到广泛认可, 间接说明了 MSCs 的免疫调节机制的通用性可能。

间充质干细胞用于治疗结核病的研究

MSCs 在多种疾病中的疗效启发人们探索其治疗肺部疾病的可能。Guan 等^[38]研究发现, MSCs 能够下调肺损伤小鼠肺部 TNF- α 、IL-1 β 、MCP-1、IL-6 和基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 9、MMP12, 上调血管内皮生长因子 (VEGF)、血管内皮细胞生长因子受体 2 (VEGFR2) 和转化生长因子 (TGF)- β 1, 减少肺组织细胞坏死, 改善肺气肿和肺功能。郝豈芳和耿立霞^[39]用骨髓 MSCs 静脉注射治疗脓毒败血症大鼠, 对照组静脉注射等量磷酸缓冲液 (PBS); 结果显示, 治疗组大鼠存活率明显高于对照组, 肺部组织病变程度、IL-6、IL-17、TNF- α 、CCL2 等炎症因子的 mRNA 和蛋白表达较对照组均明显降低。Mao 等^[40]分别用高剂量、低剂量和 PBS 治疗铜绿假单胞菌感染的小鼠, 结果显示高剂量 MSCs 可明显降低肺部、肺泡灌洗液及血液中的细菌载量, 且肺泡灌洗液中中性粒细胞、髓过氧化物酶、巨噬细胞炎症蛋白和总蛋白浓度也明显减少。

MSCs 在急性肺损伤、肺部感染方面的作用体现了 MSCs 的免疫调节、组织修复和抗菌作用, 那么它在结核病中的疗效如何呢? 2008 年, Erokhin 等^[41]进行一项历时 3 年的前瞻性研究, 纳入 15 例 MDR-TB 和 12 例 XDR-TB 患者, 所有患者均为播散性肺结核, 长期抗结核药物治疗效果不佳, 其中 17 例并发慢性纤维性空洞, 均进行自体 MSCs 全身移植辅助化疗; 结果显示, 所有患者临床症状均改善, 20 例患者治疗 3~4 个月后痰菌阴转, 6 例肺部纤维性空洞消失, 9 例长期随访无复发。2012 年 Skrahina 等^[42]用患者自体 MSCs 全身移植治疗 MDR-TB, 发现患者肺部空洞缩小甚至闭合; 后于 2014 年纳入 60 例 MDR-TB 患者, 进行 MSCs 辅助抗 MDR-TB 治疗的安全性和有效性的 I 期临床研究, 将 30 例化疗后 4 周内接受单剂量 MSCs 注射治疗的患者作为实验组, 将 30 例只接受化学治疗的患者作为对照组; 结果显

示, 实验组治愈率 (53.3%, 16/30) 是对照组 (16.7%, 5/30) 的近 3 倍, 且安全性、耐受性较好, 无注射相关不良反应 (胆固醇升高、恶心、淋巴细胞减少、贫血、一过性血钾及 γ -谷氨酰胺转移酶升高等)^[43]。2016 年韩国的一项研究采用脓肿分枝杆菌感染小鼠模拟 MDR-TB 小鼠 (取等量小鼠随机分为两组, 即实验组和对照组), 并予以实验组 MSCs [MSCs 2.5×10^5 个/只、MSCs 1.0×10^5 个/只] 干预治疗和对照组静脉注射 PBS; 结果显示, 实验组小鼠肺部和脾脏载菌量较对照组明显降低; 注射了 MSCs 的小鼠存活 > 15 d 的概率较高, 且剂量越大, 存活率越高^[8]。虽然目前可获得的 MSCs 辅助治疗结核病的相关研究的文献有限, 但上述文献科学性较好、证据级别较高, 对临床治疗结核病有一定的指导意义。

MSCs 治疗结核病面临的问题

MSCs 的低免疫源性及容易获得性使其广泛用于临床。近年来, 人们看到其在结核病治疗方面的可能前景, 但成为一项成熟的临床治疗技术仍面临很多困难。

一、缺乏国内研究数据的支持

由于国内外人群体质或所感染菌种的差别, 任何治疗手段在拟引入国内时都需再次进行各种基础、临床前研究, 我国关于 MSCs 治疗结核病的研究极少, 需要大量相关试验填补空白, 完善国内数据。

二、自体骨髓 MSCs 移植的隐患

无论自体还是异体, 骨髓可能是 MSCs 最容易获得的途径, 但多项研究注意到骨髓 MSCs 可能携带 MTB。Beamer 等^[44]指出受气溶胶攻击的小鼠肺部 MTB 可迅速播散到骨髓, 并可较长时间维持高载菌量; 在抗结核药物治疗后, 因大部分活性菌存在于 MSCs 丰富的组织, 使得 MTB 仍可低浓度存在于骨髓。Das 等^[45]研究发现, 即使治疗成功的结核病患者, 其骨髓 MSCs 中仍可检测到有活性的 MTB; Garhyan 等^[46]用治愈后的结核病小鼠的骨髓 MSCs 注入健康小鼠体内, 可致其发生活动性肺结核, 可见骨髓 MSCs 可能为 MTB 提供了一个逃避免疫和药物杀伤的庇护所, 可能是结核病复发或播散的源头。有研究指出, 无论小鼠还是人类, MTB 优先感染并持续潜伏于骨髓中表达神经生长因子受体 CD271 的特定 MSCs^[45], 从骨髓 MSCs 中经细胞分离复苏 MTB, 大部分也是来源于 CD271 富集的细胞^[44]; 因此对于自体骨髓 MSCs 移植是否有必要纯化去除 CD271 + MSCs, 筛除 CD271 + MSCs 是否影响疗效等问题都需要进一步探究。

三、MSCs 治疗结核病的适应证

目前, MSCs 只是作为难治性 MDR-TB 或 XDR-TB 的补救措施, 由于部分 MDR-TB 或 XDR-TB 特别是初治 MDR-TB 或 XDR-TB 对化学治疗仍较敏感, 建议首选抗结核药物治疗。难治性 MDR-TB 或许有一定的免疫特征, 阐明难治性 MDR-TB 的免疫调控机制有助于早期有效的免疫干预。

四、MSCs 治疗、管理缺乏规范

无论结核病还是非结核病, MSCs 治疗最佳切入时间

点、剂量、频次、途径、疗程等均尚未达成统一共识,或许不同疾病有不同的最佳治疗方案。MSCs 干预治疗结核病领域尚未深入,需要更多高质量的研究去明确。另外, MSCs 的最佳制剂条件、储藏、运输等问题也尚未完全解决。

五、MSCs 的双面作用

随着对结核病研究的增加、认知的完善,结核感染所形成的肉芽肿不再被单纯地视为机体的免疫保护机制。近年来,多项研究认为 MSCs 治疗形成的肉芽肿,一方面限制了 MTB 的活动,另一方面也抑制了 T 细胞的免疫活性,可能协助了 MTB 的免疫逃逸和长期潜伏,为结核病复发留下隐患;且在感染器官形成免疫抑制性微环境,增加对病原微生物的易感性^[13, 47]。另一项研究发现,大部分含有 MTB 的 MSCs 被证实具有抗酸性,肺结核患者的淋巴结切片内也存在抗酸染色阳性的 MTB,不排除 MSCs 作为 MTB 播散的媒介,导致肺外结核的发生^[9]。

小 结

综上所述,MDR-TB 预后较差,新药开发进度缓慢, MSCs 为难治性结核病的治疗带来了希望。虽然研究发现,骨髓 MSCs 内有 MTB 潜伏,具有免疫抑制性作用,但仍被证实临床治疗有效,可以提高 MDR-TB 患者生存率、痰菌阴转率,以及促进肺部病灶吸收等,但尚未能完全阐明其免疫调节机制,需要未来更多的研究进一步证明。期待随着国内外对 MSCs 治疗结核病研究的深入,结核病所面临的问题得以攻破,让 MSCs 真正成为治愈耐药结核病的强大武器。

参 考 文 献

- [1] Joshi L, Chelluri LK, Gaddam S. Mesenchymal stromal cell therapy in MDR/XDR tuberculosis: a concise review. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2015, 63(6):427-433.
- [2] World Health Organization. WHO global tuberculosis report 2015. Geneva: World Health Organization, 2015.
- [3] Hoagland DT, Liu J, Lee RB, et al. New agents for the treatment of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. Adv Drug Deliv Rev, 2016, 102:55-72.
- [4] World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization, 2016.
- [5] Parida SK, Poiret T, Zhenjiang L, et al. T-cell therapy: options for infectious diseases: table 1. Clin Infect Dis, 2015, 61 (Suppl 3):S217-S224.
- [6] Choi HG, Choi S, Back YW, et al. *Mycobacterium tuberculosis* Rv2882c protein induces activation of macrophages through TLR4 and exhibits vaccine potential. PLoS One, 2016, 11 (10):e0164458.
- [7] Mei SH, Haitisma JJ, Dos Santos CC, et al. Mesenchymal stem cells reduce inflammation while enhancing bacterial clearance and improving survival in sepsis. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182(8):1047-1057.
- [8] Kim JS, Cha SH, Kim WS, et al. A novel therapeutic approach using mesenchymal stem cells to protect against *Mycobacterium abscessus*. Stem Cells, 2016, 34(7):1957-1970.
- [9] Khan A, Hunter RL, Jagannath C. Emerging role of mesenchymal stem cells during tuberculosis: the fifth element in cell mediated immunity. Tuberculosis (Edinb), 2016: 101S;

- S45-S52.
- [10] Hoogduijn MJ. Are mesenchymal stromal cells immune cells. Arthritis Res Ther, 2015, 17:88.
- [11] Zachar L, Bačenkova D, Rosocha J. Activation, homing, and role of the mesenchymal stem cells in the inflammatory environment. J Inflamm Res, 2016, 9:231-240.
- [12] Mattila JT, Ojo OO, Kepka-Lenhart D, et al. Microenvironments in tuberculous granulomas are delineated by distinct populations of macrophage subsets and expression of nitric oxide synthase and arginase isoforms. J Immunol, 2013, 191(2): 773-784.
- [13] 黄艺, 袁俐. 间充质干细胞在结核分枝杆菌感染免疫反应中的作用研究进展. 中国病原生物学杂志, 2012, 7(8):629-631.
- [14] Shahenabadi AS, Hosseini AZ, Shaghsempour S, et al. Evaluation of T cell immune responses in multi-drug-resistant tuberculosis (MDR-TB) patients to *Mycobacterium tuberculosis* total lipid antigens. Clin Exp Immunol, 2007, 149 (2): 285-294.
- [15] Tan Q, Xie WP, Min R, et al. Characterization of Th1- and Th2-type immune response in human multidrug-resistant tuberculosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2012, 31(6):1233-1242.
- [16] Lim HJ, Park JS, Cho YJ, et al. CD4⁺FoxP3⁺ T regulatory cells in drug-susceptible and multidrug-resistant tuberculosis. Tuberculosis(Edinb), 2013, 93(5):523-528.
- [17] Fan R, Xiang Y, Yang L, et al. Impaired NK cells' activity and increased numbers of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* patients. Tuberculosis(Edinb), 2016, 98:13-20.
- [18] Raghuvanshi S, Sharma P, Singh S, et al. *Mycobacterium tuberculosis* evades host immunity by recruiting mesenchymal stem cells. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107 (50): 21653-21658.
- [19] Li W, Ren G, Huang Y, et al. Mesenchymal stem cells: a double-edged sword in regulating immune responses. Cell Death Differ, 2012, 19(9):1505-1513.
- [20] 祝秉东, 刘勋, 李小平, 等. 结核分枝杆菌持续大量刺激致免疫功能低下的临床观察和动物实验研究//中国免疫学会. 第十届全国免疫学学术大会汇编, 北京, 2015. 北京:中国免疫学会, 2015:81-82.
- [21] Sun J, Han ZB, Liao W, et al. Intrapulmonary delivery of human umbilical cord mesenchymal stem cells attenuates acute lung injury by expanding CD4⁺CD25⁺Foxp3 (FOXP3)⁺ regulatory T cells and balancing anti- and pro-inflammatory factors. Cell Physiol Biochem, 2011, 27 (5): 587-596.
- [22] Cui R, Rekasi H, Hepner-Schefczyk M, et al. Human mesenchymal stromal/stem cells acquire immunostimulatory capacity upon cross-talk with natural killer cells and might improve the NK cell function of immunocompromised patients. Stem Cell Res Ther, 2016, 7(1):88.
- [23] Wang YY, Li XZ, Wang LB. Therapeutic implications of mesenchymal stem cells in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. Stem Cell Res Ther, 2013, 4(3):45.
- [24] Martínez-González I, Roca O, Masclans JR, et al. Human mesenchymal stem cells overexpressing the IL-33 antagonist soluble IL-1 receptor - like - 1 attenuate endotoxin-induced acute lung injury. Am J Respir Cell Mol Biol, 2013, 49(4): 552-562.
- [25] Krasnodembskaya A, Song Y, Fang X, et al. Antibacterial effect of human mesenchymal stem cells is mediated in part from secretion of the antimicrobial peptide LL-37. Stem Cells, 2010, 28(12):2229-2238.
- [26] Torres-Juarez F, Cardenas-Vargas A, Montoya-Rosales A, et al. LL-37 immunomodulatory activity during *Mycobacterium*

- tuberculosis infection in macrophages. *Infect Immun*, 2015, 83 (12):4495-4503.
- [27] Sisto F, Bonomi A, Cavicchini L, et al. Human mesenchymal stromal cells can uptake and release ciprofloxacin, acquiring in vitro anti-bacterial activity. *Cytotherapy*, 2014, 16 (2): 181-190.
- [28] 陈伟. 间充质干细胞防治移植宿主病的研究进展. *国际输血及血液学杂志*, 2013, 36(6):510-513.
- [29] Baron F, Lechanteur C, Willems E, et al. Cotransplantation of mesenchymal stem cells might prevent death from graft-versus-host disease (GVHD) without abrogating graft-versus-tumor effects after HLA-mismatched allogeneic transplantation following nonmyeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16(6):838-847.
- [30] Muroi K, Miyamura K, Ohashi K, et al. Unrelated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells for steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a phase I/II study. *Int J Hematol*, 2013, 98(2):206-213.
- [31] 于文龙, 高宏, 余霄龙, 等. 脐带间充质干细胞移植治疗初发 1 型糖尿病. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(23): 4363-4366.
- [32] Li L, Hui H, Jia X, et al. Infusion with human bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves β -cell function in patients and non-obese mice with severe diabetes. *Sci Rep*, 2016, 6:37894.
- [33] Guan LX, Guan H, Li HB, et al. Therapeutic efficacy of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in patients with type 2 diabetes. *Exp Ther Med*, 2015, 9(5):1623-1630.
- [34] Hu J, Wang Y, Gong H, et al. Long term effect and safety of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells on type 2 diabetes. *Exp Ther Med*, 2016, 12(3):1857-1866.
- [35] Wang D, Zhang H, Liang J, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in severe and refractory systemic lupus erythematosus: 4 years of experience. *Cell Transplant*, 2013, 22(12):2267-2277.
- [36] Llufriu S, Sepúlveda M, Blanco Y, et al. Randomized placebo-controlled phase II trial of autologous mesenchymal stem cells in multiple sclerosis. *PLoS One*, 2014, 9(12):e113936.
- [37] Wei X, Yang X, Han ZP, et al. Mesenchymal stem cells: a new trend for cell therapy. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34(6): 747-754.
- [38] Guan XJ, Song L, Han FF, et al. Mesenchymal stem cells protect cigarette smoke-damaged lung and pulmonary function partly via VEGF-VEGF receptors. *J Cell Biochem*, 2013, 114 (2):323-335.
- [39] 郝昱芳, 耿立霞. 骨髓间充质干细胞注射抑制败血症大鼠的炎症反应. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, 32(9):1158-1163.
- [40] Mao YX, Xu JF, Seeley EJ, et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells attenuate pulmonary infection caused by *Pseudomonas aeruginosa* via Inhibiting overproduction of prostaglandin E2. *Stem Cells*, 2015, 33(7):2331-2342.
- [41] Erokhin VV, Vasil'eva IA, Konopliannikov AG, et al. Systemic transplantation of autologous mesenchymal stem cells of the bone marrow in the treatment of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *Probl Tuberk Bolezn Legk*, 2008, (10):3-6.
- [42] Skrahina A, Hurevich H, Zalutskaya A, et al. Alarming levels of drug-resistant tuberculosis in Belarus: results of a survey in Minsk. *Eur Respir J*, 2012, 39(6):1425-1431.
- [43] Skrahin A, Ahmed RK, Ferrara G, et al. Autologous mesenchymal stromal cell infusion as adjunct treatment in patients with multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: an open-label phase 1 safety trial. *Lancet Respir Med*, 2014, 2 (2):108-122.
- [44] Beamer G, Major S, Das B, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells provide an antibiotic-protective niche for persistent viable *Mycobacterium tuberculosis* that survive antibiotic treatment. *Am J Pathol*, 2014, 184(12):3170-3175.
- [45] Das B, Kashino SS, Pulu I, et al. CD271⁺ bone marrow mesenchymal stem cells may provide a niche for dormant *Mycobacterium tuberculosis*. *Sci Transl Med*, 2013, 5(170): 170ra13.
- [46] Garhyan J, Bhuyan S, Pulu I, et al. Preclinical and clinical evidence of *Mycobacterium tuberculosis* persistence in the hypoxic niche of bone marrow mesenchymal stem cells after therapy. *Am J Pathol*, 2015, 185(7):1924-1934.
- [47] Ramakrishnan L. Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12(5):352-366.

(收稿日期:2016-09-08)

(本文编辑:孟莉 范永德)