

间充质干细胞的免疫调节功能及抗炎作用 在肾脏疾病中的应用进展

张 健, 赵正言

浙江大学医学院附属儿童医院儿保科, 浙江 杭州 310006

[摘 要] 间充质干细胞(MSC)为干细胞家族重要成员之一,存在于体内多处组织,具有多向分化潜能。MSC有先天性低免疫原性优势,可通过直接接触、分泌可溶性因子作用于体内免疫细胞而发挥免疫调节功能;还可趋向定位于炎症部位发挥抗炎作用。因此,MSC在免疫、炎症相关疾病中有着巨大应用前景。应用MSC治疗急性肾损伤、免疫性肾病、糖尿病肾病和终末期肾病等肾脏疾病已有大量研究。本文着重综述MSC在体内的免疫调节机制及其在肾脏疾病中的应用现状及前景。

[关键词] 骨髓细胞/细胞学;间质干细胞/免疫学;肾疾病/病理生理学;炎症;综述
[中图分类号] R392;R692 **[文献标志码]** A

Research advances on immunoregulation and anti-inflammation function of mesenchymal stem cells and their application in treatment of renal diseases

ZHANG Jian, ZHAO Zheng-yan (Affiliated Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China)

Corresponding author: ZHAO Zheng-yan, E-mail: zhaozy@zju.edu.cn

[Abstract] Mesenchymal stem cell (MSC) can differentiate into multiple lines in various tissues. MSC has the advantage of congenital hypimmunogenicity and can interact with both innate and adaptive immunocytes, exerting immunoregulatory function via direct cell-cell contact and secreting soluble factors. It also can migrate to tissue injury sites to dampen inflammatory reactions. MSC can be potentially applied to treat immunological and inflammatory diseases, such as acute renal injury, immune kidney diseases, diabetic nephropathy and end-stage renal diseases. This review summarizes the biological characteristics of MSC and the prospects of its application in treatment of renal diseases.

[Key words] Bone marrow cells/ cytology; Mesenchymal stem cells/ immunology;

收稿日期:2013-09-19 接受日期:2014-01-06 在线优先出版日期:2014-04-15

基金项目:国家“十一五”科技重大专项(2009BAI80B03);浙江省教育厅基金(Y201225859)。

作者简介:张 健(1988-),男,硕士研究生,主要从事间充质干细胞定向诱导分化研究;E-mail: 453893352@qq.com

通讯作者:赵正言(1953-),男,硕士,博士生导师,主要从事儿童保健方面研究;E-mail: zhaozy@zju.edu.cn

[J Zhejiang Univ (Medical Sci) , 2014,43(3) : 372-378.]

间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)是干细胞家族重要成员之一,起源于早期发育的中、外胚层,具有自我更新和多向分化潜能。近年来, MSC 逐渐受到国内外学者的关注,不单在于其可向各胚层分化和转分化,更主要是它在免疫调节、炎症过程中发挥的重要作用。MSC 体内来源丰富、获取方便,并易于体外培养扩增,为其用于免疫、炎症方面疾病的治疗开辟了广阔的应用前景。本文就 MSC 生物学特性,免疫调节、抗炎过程中的相应机制及其在肾脏相关疾病中的应用现状和前景作一综述。

1 MSC 的生物学特性及其免疫调节作用

1.1 MSC 的生物学特性

MSC 首次分离于骨髓基质,之后又不断从胎盘、脐带、脂肪、羊膜、肝脏等组织中分离得到^[1-4]。研究发现 MSC 不仅可分化为中胚层细胞,还可跨胚层分化为神经、肝脏、胰岛 β 细胞等^[5-7],大大拓展了 MSC 的临床应用。MSC 表达 MHC I 类分子,不表达或极少表达 MHC II 类和共刺激分子。除低免疫原性外, MSC 还可参与机体免疫调节过程,作用机制尚未完全清楚,目前认为主要通过与免疫细胞直接接触及分泌 HLA-G、吡啶胺 2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)、前列腺素 E_2 (prostaglandin, PGE_2) 等可溶性分子两种机制协同作用。最新研究表明 MSC 的免疫调节能力还受多种微小 RNA 影响,其中微小 RNA-146a、微小 RNA-155 均起负性调节作用^[8-9]。

1.2 MSC 对先天性免疫细胞的作用

中性粒细胞和巨噬细胞是介导先天性免疫最主要的细胞,可吞噬入侵体内的病原体及异物抗原。在移植过程中,中性粒细胞和巨噬细胞释放促炎性细胞因子,激活特异性 T 淋巴细胞引发免疫排斥,导致移植体损伤。Sica 等^[10]发现巨噬细胞也可发挥抗炎修复功能,主要归因于 MSC 对其的改造作用。MSC 可抑制激活的巨噬细胞释放促炎性细胞因子,并促进抗炎因子分泌。其机制可能涉及肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和脂多糖等作用 MSC 表面受体启动的两条负反馈通路:①MSC

内环加氧酶 2 表达增高,促使 PGE_2 合成分泌增多,作用于巨噬细胞相应的 EP2/EP4 受体,使巨噬细胞向抗炎表型转化^[11];②激活 MSC 通过分泌肿瘤坏死因子诱导蛋白 6 (TSG-6) 作用巨噬细胞表面 CD44 分子抑制 Toll 样受体 2 (TLR2)/核因子 κ B (NF- κ B) 通路来减少炎症介质的释放^[12]。

MSC 也可改变自然杀伤细胞表型,抑制其增殖、细胞因子分泌及细胞杀伤作用。其机制主要依赖于细胞间相互接触及可溶性因子如转化生长因子 β 1、 PGE_2 的释放。Spaggiari 等^[13]发现 MSC 对 IL-2 诱导增殖的静止期的自然杀伤细胞有明显的抑制作用,但对激活的自然杀伤细胞作用较弱。MSC 还可通过分泌 HLA-G 作用于自然杀伤细胞表面特异性受体 KIR2DL4 和 ILT-2 来抑制其粘附、迁移和细胞溶解功能^[14]。MSC 作用于树突细胞主要涉及迁移、分化、成熟和抗原提呈等过程,可间接通过削弱树突细胞抗原提呈能力及对 T 淋巴细胞的刺激来诱导 T 淋巴细胞耐受^[15]。MSC 分泌的白细胞介素(IL)-6 也参与相关过程^[16]。

1.3 MSC 对适应性免疫细胞的作用

作为多能免疫调节者, MSC 以多种方式抑制免疫反应。在混合淋巴细胞反应中, MSC 可减轻异基因淋巴细胞的相互刺激作用^[17]。在人体内, MSC 诱导 T 淋巴细胞停留在分裂间期致使其无效能^[18]。MSC 还可促使效应 T 细胞转变为调节性 T 细胞,该过程与 IDO 的表达、分泌有关。此外,色氨酸是 T 淋巴细胞增殖的必需氨基酸,若色氨酸缺乏, T 淋巴细胞将停滞于 G_1 期。在 γ 干扰素 (IFN- γ) 刺激下由 MSC 分泌的 IDO 可通过降解局部组织微循环中的色氨酸来抑制 T 淋巴细胞增殖。IDO 还可通过分解色氨酸产生的犬尿酸等产物来发挥抑制作用。低浓度的犬尿酸在无 Fas-FasL 诱导信号作用下即可诱导 T 淋巴细胞凋亡,其中活化 T 淋巴细胞最先受到影响,随后所有 T 淋巴细胞均受抑制^[19]。在鼠类动物体内, MSC 相应作用机制却有所不同,主要通过一氧化氮合成增多来调节免疫抑制而非分泌的 IDO^[20]。

B 淋巴细胞是介导体液免疫的重要细胞,其接受抗原刺激后分化为浆细胞发挥作用。MSC

对 B 淋巴细胞的作用效果目前说法不一。Corcione、Scheda 等^[21-22]认为 MSC 可抑制 B 淋巴细胞增殖和免疫球蛋白产生。接触依赖性机制为抑制性分子 PD-1 与其配体 PD-L1/PD-L2 的相互作用^[23];旁分泌机制主要依赖于 MSC 来源的趋化因子 CCL2、CCL7^[24]。Youd 等^[25]则认为 MSC 具有促进 B 淋巴细胞增殖作用。这些结果的不一致可能与细胞纯化程度不同有关。

1.4 MSC 在炎症过程中的作用

MSC 在体内外炎症反应中也发挥重要作用。大量实验证明 MSC 对炎症部位有定向趋化能力。在肾损伤模型中,静脉注入的 MSC 可在肾小球、肾小管及周围毛细血管内被发现^[26]。MSC 的这一定向趋化能力主要为人基质细胞衍生因子及其受体(SDF-1/CXCR4)和透明质酸与 CD44 这两对分子共同作用的结果。刘楠梅等^[27]发现促红细胞生成素可通过作用 MSC 表面促红细胞生成素受体来加强 MSC 抑制炎症的作用,这可能与促使肾组织内 SDF-1 表达增多有关。已有体外实验证实透明质酸可促进 MSC 迁移,并呈剂量依赖性,且该作用可被抗 CD44 抗体拮抗^[28]。MSC 迁移入炎症部位,通过旁分泌抗炎因子、抑制促炎性细胞因子分泌来发挥抗炎作用。MSC 应用于小鼠缺血再灌注模型后,肾内促炎性细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 、IFN-1 水平下降,而抗炎因子 IL-10、碱性成纤维细胞生长因子、Bcl-2 水平升高^[29]。

旁分泌抗炎因子可能非 MSC 作用的唯一机制。Bi 等^[30]发现腹腔内注射 MSC 培养基也有抗炎作用,表明 MSC 亦能通过内分泌抗炎因子发挥效应。MSC 还可分泌表皮生长因子和骨形态发生蛋白(BMP-7)等,可与 IL-10 协同作用降低促炎性细胞因子表达,抑制组织纤维化。

2 MSC 在肾脏相关疾病中的应用

为了将 MSC 用于临床治疗肾脏相关疾病,国内外学者进行了大量实验。Koblas 等^[31]尝试诱导 MSC 分化为胰岛素分泌细胞并移植到糖尿病鼠体内,观察到一定的降血糖效果。Fu 等^[32]则于体外将 MSC 诱导分化为多巴胺神经元细胞并试图用来治疗帕金森病。在一项欧洲 II 期临床试验中, MSC 被用来治疗 55 例激素治疗无效的急性移植物抗宿主病患者,疗效也较明显。除血液系统疾病外, MSC 在急性肾损伤、免疫性肾病、糖

尿病肾病和终末期肾病等肾脏疾病中也有巨大的应用潜力。

2.1 急性肾损伤

急性肾损伤是以肾功能迅速下降为特征的一组临床综合征,病因复杂多变,病情进展至后期常演变为急性肾衰竭,单一的药物治疗往往得不到很好的效果。缺血再灌注损伤是其中重要致病因素之一,主要的病理机制为缺氧造成的内皮细胞和微血管系统损伤。利用 MSC 在免疫排斥和炎症反应中的特有优势, Duffield 等^[33]在肾缺血再灌注后注入骨髓来源的 MSC,显著抑制了血清肌酐的上升。Hara 等^[34]则在延长冷缺血时间制备的再灌注鼠模型静脉内注入自体 MSC, 3 d 后获取移植组织进行基因学检查,结果显示 MSC 注入组体内促炎性细胞因子、炎症趋化因子和细胞间黏附分子-1 基因表达显著下降。Zhuo 等^[35]也得到类似的结果,并进一步解释其机制可能为 MSC 在体内发挥的抗氧化作用。在由顺铂造成的急性肾损伤模型中, MSC 依旧可发挥肾损伤修复作用,通过应用 MSC 明显改善了受损的肾功能^[36]。目前认为 MSC 修复肾损伤机制主要涉及如下几个方面:①MSC 于体内直接转分化为肾小管上皮等肾组织细胞;②MSC 改善局部微环境,保护并促使残存的肾组织细胞增生与转分化;③MSC 通过旁分泌、内分泌等作用分泌各种细胞因子抑制组织凋亡、调节免疫炎症反应,并促进血管再生。特别是在急性肾损伤早期,此时 MSC 尚不可能分化为肾小管上皮细胞,旁分泌功能是其早期肾脏保护作用的主要机制。但是实际体内应用 MSC 治疗肾损伤效果并不理想。刘楠梅等^[37]发现在肾损伤环境下部分 MSC 会出现增殖能力受抑制甚至凋亡,导致促肾修复的 MSC 数量减少,发挥效果减弱。而由静脉注入的 MSC 也会因低迁移率大部分停留在心、肺、脾等器官不能到达肾损伤部位发挥功能。为克服上述缺点,有学者采用多种方法对 MSC 进行体外处理以期提高治疗效果,包括基因修饰、药物预适应、低氧预处理等。Hagiwara 等^[38]尝试将人缓激肽释放酶基因转染至 MSC(TK-MSC),体外实验发现 TK-MSC 可分泌人缓激肽释放酶及较高浓度的血管内皮生长因子,且能减少氧化应激导致的细胞凋亡;而将 TK-MSC 于颈动脉注入动物模型则显著降低肾小管凋亡、间质炎症细胞浸润及 TNF、单核细胞趋化

蛋白1、细胞间黏附分子1等各种损伤性细胞因子表达。Tian等^[39]将MSC在添加250 nmol/L的14S,21R-diHDHA的培养基中预处理12 h后再注入小鼠急性肾损伤模型体内,结果发现预处理组能更为显著地抑制肾组织结构改变、肾小管上皮细胞的凋亡及血清肌酐水平上升。但如何使MSC在受损肾脏内发挥完全的修复能力,使其效果最大化,仍需进一步研究。

2.2 免疫性肾病

免疫性肾病是一组多病因引起的具有相同免疫病理特征的慢性肾小球疾病,包括狼疮肾炎、IgA肾病等,主要由免疫系统功能紊乱所致,产生的免疫复合物沉积于肾脏,对肾固有细胞造成损伤。狼疮肾炎是以肾脏损害为主要表现的系统性红斑狼疮,累及多个系统、器官,并伴有明显的免疫紊乱。MSC因其强大的免疫抑制能力,被视为狼疮肾炎可能的治疗手段之一。Makino等^[40]从人多生牙组织中分离出MSC(SNTSC),并用于狼疮肾炎的治疗。体外实验结果表明SNTSC不仅抑制了T淋巴细胞增殖活性,而且减弱了CD4⁺IL-17⁺IFN γ -Th17细胞的分化能力及IL-17的分泌。此外,体内应用SNTSC显著降低系统性红斑狼疮鼠血清自身抗体水平,减少狼疮肾炎样肾组织结构改变和外周Th17细胞数量,表明SNTSC可通过抑制T淋巴细胞来抑制狼疮肾炎的高免疫状态。Li等^[41]则以MSC为载体,将人缓激肽释放酶基因转导入MSC(hKLK1-MSC),再用hKLK1-MSC治疗自身抗体诱导的狼疮肾炎。体内外实验结果均显示相较于MSC治疗组,hKLK1-MSC有着更强的降低蛋白尿、血尿素氮及减轻肾损伤作用。其机制主要通过抑制巨噬细胞、T淋巴细胞的侵入来减轻炎症反应及提高组织抗氧化应激所致凋亡的能力。

2.3 IgA肾病

IgA肾病是全世界范围内最常见的原发性肾小球疾病,特征性病理表现为IgA分子在肾小球系膜区的大量沉积。确切发病机制至今未明,但肯定的是,它是一组免疫性疾病。鉴于此,MSC被尝试用于IgA肾病的修复治疗。彭伟等^[42]于IgA鼠尾静脉内输注 2×10^6 的5-溴脱氧尿嘧啶(5-BrdU)标记的骨髓来源的MSC,观察其对大鼠IgA肾病的修复作用。免疫组织化学结果显示MSC主要分布在肾小球系膜区及肾小管,移植1

周后MSC组蛋白尿水平比对照组明显下降,4周后肾脏病理变化、IgA荧光沉积亦有显著改善,表明MSC治疗可以减轻肾小球系膜增殖及硬化的程度,促进大鼠IgA肾病的修复。

2.4 糖尿病肾病

糖尿病肾病是糖尿病常见的并发症,早期表现为足细胞数量减少和裂孔隔膜相关蛋白表达下调,引发基底膜增厚、滤膜功能障碍,最终导致肾衰竭。糖尿病分为1型和2型糖尿病,其中1型糖尿病是由T淋巴细胞介导的特异性破坏胰岛 β 细胞的进行性自身免疫病。注射外源性胰岛素和口服降糖药对血糖控制均不理想,无法阻止糖尿病肾病等并发症的发生和发展。MSC被视为细胞替代疗法治疗1型糖尿病的新细胞源。Wang等^[43]于糖尿病肾病大鼠早期左肾动脉注射MSC,结果发现MSC可显著减轻糖尿病肾病大鼠肾脏病理改变,阻止其肾小球硬化进程,证实了MSC可通过旁分泌BMP-7参与修复足细胞损伤并促进再生,且此作用与对血糖水平的调控无关。结果预示MSC在早期干预治疗糖尿病肾病上具有重要应用价值。

2.5 终末期肾病

肾移植为治疗终末期肾病的有效手段,与之最为密切相关的是移植后排斥。随着组织配型方法改进及新型免疫抑制剂的使用,肾移植术后急性排斥得到较大改善,但患者长期存活率并无明显提高。肾移植联合应用MSC移植,不同研究疗效存在差异。De Martino等^[44]尝试单独使用MSC来预防鼠移植后排斥有一定作用。Perico等^[45]则第一次将自体MSC于移植术后第7天注入两例肾移植受者静脉内,并联合T淋巴细胞消减诱导治疗和维持治疗。结果显示:术后7~14 d两例患者血清肌酐有所升高,且第2例患者出现急性排斥,但最终都有较稳定的移植肾功能。免疫学检查显示外周血中调节性T细胞均有所增多,CD8⁺T细胞活性降低较明显。Tan等^[46]进行了应用MSC替代抗体诱导治疗的随机对照试验。研究对象共分3组,组一、组二患者于移植两星期后注入自体MSC,其中组一接受标准剂量的钙调磷酸酶抑制剂(CNI),组二接受低剂量的CNI,而组三患者接受单克隆抗体加标准剂量CNI治疗。通过监测1年急性排斥发生率、肾功能、移植存活率及不良反应来评价各组效果。相较于

抗体治疗组,应用自体 MSC 可显著减少急性排斥发生率和机会感染。Casiraghi 等^[47]则分别于鼠模型移植前后注入 MSC,观察两者效果差异。结果显示:移植后注入组相较于非 MSC 注入组血尿素氮水平更高,且较早发生移植物功能丧失,移植前注入组则相反。免疫学检查发现移植后注入组较移植前注入组移植物内有更多的中性粒细胞浸润和补体沉积。移植后注入的 MSC 大部分被招募进入移植物内,在特定炎症环境刺激下,上调促炎性细胞因子表达,致使中性粒细胞浸润和补体沉积。此过程可能与 MSC 表面 TLR3、TLR4 激活相关。而移植前注入 MSC 主要定居于脾脏内,与脾内免疫细胞作用,发挥免疫抑制^[48]。

3 小 结

尽管 MSC 的免疫抑制能力已公认,但体内应用并未达到预期效果。主要与 MSC 来源、注入时间、方式、剂量以及免疫抑制剂的联合使用有关。不同组织来源的 MSC 免疫调节能力存在差异,脂肪来源 MSC 可分泌更高水平免疫调节因子,比骨髓来源的 MSC 有更强的免疫调节能力。Casiraghi 等^[47]认为移植前比移植后注入 MSC 可获更好的免疫抑制效果。Marcella 等^[49]却发现延迟的单次 MSC 注入对于肾移植物长期功能亦起有益作用。不同的 MSC 注入方式效果也有差异。De Martino 等^[44]采用由肾动脉内注入 MSC 的方法,相较于 Zhang 等^[50]静脉内注入法免疫抑制效果更优。静脉内注入 MSC 进入血液循环,由于体积过大易停留在肺毛细血管床,导致 MSC 大都不能进入目标组织发挥作用。多数报道称 MSC 应用剂量在 $(0.4 \sim 10) \times 10^6/\text{kg}$ 体质量较为合适,不引起明显的不良反应。MSC 的应用虽不能完全替代免疫抑制剂,但可适当减少免疫抑制剂用量,两者具体配伍用量仍需更多学者关注。

MSC 应用前景巨大,但可能出现的不良反应仍不能被忽视。使用 MSC 后可因其异常分化而变为非正常组织^[51]。应用 MSC 是否会增加机体患肿瘤的风险?尽管有学者认为 MSC 可通过改变肿瘤血管生成来抑制实体肿瘤生成^[52],但该问题依旧需要关注。

综上所述,MSC 由于其组织来源丰富、体外扩增便捷、无明显治疗相关不良反应及其在免疫炎症方面发挥的作用,有望选作理想的细胞治疗

方法应用到临床中,但大规模使用前仍需对其人体内作用机制进行更全面的研究。

参考文献:

- [1] WANG L, YANG Y, ZHU Y, et al. Characterization of placenta-derived mesenchymal stem cells cultured in autologous human cord blood serum [J]. **Mol Med Rep**, 2012, 6(4): 760-766.
- [2] SIMOES I N, BOURA J S, DOS SANTOS F, et al. Human mesenchymal stem cells from the umbilical cord matrix: successful isolation and ex vivo expansion using serum-/xeno-free culture media [J]. **Biotechnol J**, 2013, 8(4): 448-458.
- [3] KISIEL A H, MCDUFFEE L A, MASAOUD E, et al. Isolation, characterization, and *in vitro* proliferation of canine mesenchymal stem cells derived from bone marrow, adipose tissue, muscle, and periosteum [J]. **Am J Vet Res**, 2012, 73(8): 1305-1317.
- [4] NOGAMI M, TSUNO H, KOIKE C, et al. Isolation and characterization of human amniotic mesenchymal stem cells and their chondrogenic differentiation [J]. **Transplantation**, 2012, 93(12): 1221-1228.
- [5] JIN W, XING Y Q, YANG A H. Epidermal growth factor promotes the differentiation of stem cells derived from human umbilical cord blood into neuron-like cells via taurine induction in vitro [J]. **In Vitro Cell Dev Biol Anim**, 2009, 45(7): 321-327.
- [6] TAO X R, LI W L, SU J, et al. Clonal mesenchymal stem cells derived from human bone marrow can differentiate into hepatocyte-like cells in injured livers of SCID mice [J]. **J Cell Biochem**, 2009, 108(3): 693-704.
- [7] CHAO K C, CHAO K F, FU Y S, et al. Islet-like clusters derived from mesenchymal stem cells in Wharton's Jelly of the human umbilical cord for transplantation to control type 1 diabetes [J]. **PLoS One**, 2008, 3(1): e1451.
- [8] MATYSIAK M, FORTAK-MICHALSKA M, SZYMANSKA B, et al. MicroRNA-146a negatively regulates the immunoregulatory activity of bone marrow stem cells by targeting prostaglandin E_2 synthase-2 [J]. **J Immunol**, 2013, 190(10): 5102-5109.
- [9] XU C, REN G, CAO G, et al. MiR-155 regulates immune modulatory properties of mesenchymal stem cells by targeting TAK1-binding protein 2 [J]. **J Biol Chem**, 2013, 288(16): 11074-11079.
- [10] SICA A, MANTOVANI A. Macrophage plasticity and polarization: *in vivo* veritas [J]. **J Clin Invest**, 2012, 122(3): 787-795.
- [11] NEMETH K, LEELAHAVANICHKUL A, YUEN P

- S, et al. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E(2)-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production [J]. **Nat Med**,2009,15(1):42-49.
- [12] PROCKOP D J. Concise review:two negative feedback loops place mesenchymal stem/stromal cells (MSCs) at the center of early regulators of inflammation [J]. **Stem Cells**,2013,31(10):2042-2046.
- [13] SPAGGIARI G M, CAPOBIANCO A, BECCHETTI S, et al. Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions; evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation [J]. **Blood**, 2006,107(4):1484-1490.
- [14] SELMANI Z, NAJI A, GAIFFE E, et al. HLA-G is a crucial immunosuppressive molecule secreted by adult human mesenchymal stem cells [J]. **Transplantation**,2009,87:S62-S66.
- [15] ENGLISH K, WOOD K J. Mesenchymal stromal cells in transplantation rejection and tolerance [J]. **Cold Spring Harb Perspect Med**, 2013, 3(5):a015560.
- [16] ENGLISH K, BARRY F P, MAHON B P. Murine mesenchymal stem cells suppress dendritic cell migration, maturation and antigen presentation [J]. **Immunol Lett**,2008,115(1):50-58.
- [17] 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 [J]. **Blood**,2002,99(10):3838-3843.
- [18] GLENNIE S, SOEIRO I, DYSON P J, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells induce division arrest anergy of activated T cells [J]. **Blood**, 2005, 105(7):2821-2827.
- [19] HAINZ U, JÜRGENS B, HEITGER A. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase in transplantation [J]. **Transpl Int**,2007,20(2):118-127.
- [20] REN G, SU J, ZHANG L, et al. Species variation in the mechanisms of mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression [J]. **Stem Cells**, 2009,27(8):1954-1962.
- [21] CORCIONE A, BENVENUTO F, FERRETTI E, et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions [J]. **Blood**,2006,107(1):367-372.
- [22] SCHENA F, GAMBINI C, GREGORIO A, et al. Interferon-gamma-dependent inhibition of B cell activation by bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a murine model of systemic lupus erythematosus [J]. **Arthritis Rheum**,2010,62(9):2776-2786.
- [23] AUGELLO A, TASSO R, NEGRINI S M, et al. Bone marrow mesenchymal progenitor cells inhibit lymphocyte proliferation by activation of the programmed death 1 pathway [J]. **Eur J Immunol**, 2005,35(5):1482-1490.
- [24] RAFEI M, CAMPEAU P A, AGUILAR-MAHECHA A, et al. Mesenchymal stromal cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting CD4 Th17 T cells in a CC chemokine ligand 2-dependent manner [J]. **J Immunol**,2009, 182(10):5994-6002.
- [25] YOUNG M, BLICKARZ C, WOODWORTH L, et al. Allogeneic mesenchymal stem cells do not protect NZBx NZW F-1 mice from developing lupus disease [J]. **Clin Exp Immunol**,2010,161(1):176-186.
- [26] YOKOO T, FUKUI A, OHASHI T, et al. Xenobiotic kidney organogenesis from human mesenchymal stem cells using a growing rodent embryo [J]. **J Am Soc Nephrol**,2006,17(4):1026-1034.
- [27] 刘楠梅,田 军,韩国锋,等. 促红细胞生成素对骨髓间充质干细胞移植修复小鼠急性肾损伤的作用机制[J]. **肾脏病与透析肾移植杂志**,2012,21(5):444-489.
- LIU Nan-mei, TIAN Jun, HAN Guo-feng, et al. EPO intervention on controlling of acute kidney injury repair by bone marrow mesenchymal stem cells transplantation for mice [J]. **Chinese Journal of Nephrology, Dialysis & Transplantation**, 2012,21(5):444-489. (in Chinese)
- [28] HERRERA M B, BUSSOLATI B, BRUNO S, et al. Exogenous mesenchymal stem cells localize to the kidney by means of CD44 following acute tubular injury [J]. **Kidney Int**,2007,72(4):430-441.
- [29] TOGEL F, HU Z, WEISS K, et al. Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation-independent mechanisms [J]. **Am J Physiol Renal Physiol**, 2005,289(1):F31-F42.
- [30] BI B, SCHMITT R, ISRAILOVA M, et al. Stromal cells protect against acute tubular injury via an endocrine effect [J]. **J Am Soc Nephrol**,2007, 18(9):2486-2496.
- [31] KOBLAS T, HARMAN SM, SAUDEK F. The application of umbilical cord blood cells in the treatment of diabetes mellitus [J]. **Rev Diabet Stud**,2005,2(4):228-234.
- [32] FU Y S, CHENG Y C, LIN M Y, et al. Conversion of human umbilical cord mesenchymal stem cells in Wharton's jelly to dopaminergic neurons in vitro;

- potential therapeutic application for Parkinsonism [J]. **Stem Cells**, 2006, 24(1):115-124.
- [33] DUFFIELD J S, PARK K M, HSIAO L L, et al. Restoration of tubular epithelial cells during repair of the postischemic kidney occurs independently of bone marrow-derived stem cells [J]. **J Clin Invest**, 2005, 115(7):1743-1755.
- [34] HARA Y, STOLK M, RINGE J, et al. *In vivo* effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a rat kidney transplantation model with prolonged cold ischemia [J]. **Transpl Int**, 2011, 24(11):1112-1123.
- [35] ZHUO W, LIAO L, XU T, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate ischemia-reperfusion-induced renal dysfunction by improving the antioxidant/oxidant balance in the ischemic kidney [J]. **Urol Int**, 2011, 86(2):191-196.
- [36] MORIGI M, IMBERTI B, ZOJA C, et al. Mesenchymal stem cells are renotropic, helping to repair the kidney and improve function in acute renal failure [J]. **J Am Soc Nephrol**, 2004, 15(7):1794-1804.
- [37] 刘楠梅, 田 军, 王巍巍, 等. 急性肾损伤微环境对培养骨髓间充质干细胞分化及分裂增殖的影响[J]. **肾脏病与透析肾移植杂志**, 2010, 19(5):435-439.
- LIU Nan-mei, TIAN Jun, WANG Wei-wei, et al. Differentiation, division and proliferation of cultured mesenchymal stem cells under acute kidney injury microenvironment [J]. **Chinese Journal of Nephrology, Dialysis & Transplantation**, 2010, 19(5):435-439. (in Chinese)
- [38] HAGIWARA M, SHEN B, CHAO L, et al. Kallikrein-modified mesenchymal stem cell implantation provides enhanced protection against acute ischemic kidney injury by inhibiting apoptosis and inflammation [J]. **Hum Gene Ther**, 2008, 19(8):807-819.
- [39] TIAN H, LU Y, SHAH S P, et al. 14S, 21R-dihydroxy-docosahexaenoic acid treatment enhances mesenchymal stem cell amelioration of renal ischemia/reperfusion injury [J]. **Stem Cells Dev**, 2012, 21(7):1187-1199.
- [40] MAKINO Y, YAMAZA H, AKIYAMA K, et al. Immune therapeutic potential of stem cells from human supernumerary teeth [J]. **J Dent Res**, 2013, 92(7):609-615.
- [41] LI Y, RAMAN I, DU Y, et al. Kallikrein transduced mesenchymal stem cells protect against anti-GBM disease and lupus nephritis by ameliorating inflammation and oxidative stress [J]. **PLoS One**, 2013, 8(7):e67790.
- [42] 彭 伟, 刘郑荣, 任 昊, 等. 骨髓间充质干细胞促进大鼠 IgA 肾病修复[J]. **中华肾脏病杂志**, 2008, 24(10):743-750.
- PENG Wei, LIU Zheng-rong, REN Hao, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells contribute to renal repair in IgA nephropathy rat [J]. **Chinese Journal of Nephrology**, 2008, 24(10):743-750. (in Chinese)
- [43] WANG S, LI Y, ZHAO J, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate podocyte injury and proteinuria in a type 1 diabetic nephropathy rat model [J]. **Biol Blood Marrow Transplant**, 2013, 19(4):538-546.
- [44] DE MARTINO M, ZONTA S, RAMPINO T, et al. Mesenchymal stem cells infusion prevents acute cellular rejection in rat kidney transplantation [J]. **Transplant Proc**, 2010, 42(4):1331-1335.
- [45] PERICO N, CASIRAGHI F, INTRONA M, et al. Autologous mesenchymal stromal cells and kidney transplantation: a pilot study of safety and clinical feasibility [J]. **Clin J Am Soc Nephrol**, 2011, 6(2):412-422.
- [46] TAN J, WU W, XU X, et al. Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kidney transplants: a randomized controlled trial [J]. **JAMA**, 2012, 307(11):1169-1177.
- [47] CASIRAGHI F, AZZOLLINI N, TODESCHINI M, et al. Localization of mesenchymal stromal cells dictates their immune or proinflammatory effects in kidney transplantation [J]. **Am J Transplant**, 2012, 12(9):2373-2383.
- [48] PAREKKADAN B, TILLES A W, YARMUSH M L. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells ameliorate autoimmune enteropathy independently of regulatory T cells [J]. **Stem Cells**, 2008, 26(7):1913-1919.
- [49] FRANQUESA M, HERRERO E, TORRAS J, et al. Mesenchymal stem cell therapy prevents interstitial fibrosis and tubular atrophy in a rat kidney allograft model [J]. **Stem Cells Dev**, 2012, 21(17):3125-3135.
- [50] ZHANG W, QIN C, ZHOU Z M. Mesenchymal stem cells modulate immune responses combined with cyclosporine in a rat renal transplantation model [J]. **Transplant Proc**, 2007, 39(10):3404-3408.
- [51] BREITBACH M, BOSTANI T, ROELL W, et al. Potential risks of bone marrow cell transplantation into infarcted hearts [J]. **Blood**, 2007, 110(4):1362-1369.
- [52] KERAMIDAS M, DE FRAIPONT F, KARAGEORGIS A, et al. The dual effect of mscs on tumour growth and tumour angiogenesis [J]. **Stem Cell Res Ther**, 2013, 4(2):41.

[本文编辑 蒋婉洁]