

• 综述 •

间充质干细胞在系统性风湿病中的应用:现状与前景

苏传昕¹, 朱振航², 王 旺¹, 梁容珍¹, 郑颂国¹, 赵福涛²

(1.上海交通大学医学院松江医院风湿免疫科 细胞和基因研究院 松江研究院,上海 201600;

2.上海交通大学医学院附属第九人民医院免疫风湿科,上海 200011)

[摘要] 间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)作为一种具有多向分化能力和免疫调节特性的细胞类型,近年来在系统性风湿病的治疗中受到广泛关注。系统性风湿病包括系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)和干燥综合征(Sjögren syndrome, SS)等,这些疾病常导致患者生活质量显著下降,且现有治疗手段存在局限性。因此,探索MSC在这些疾病中的应用具有重要意义。现有研究表明, MSC可通过调节免疫反应、促进组织修复及减轻炎症等多种机制发挥治疗作用。然而,尽管部分临床研究已表明MSC在系统性风湿病中的潜在疗效,仍存在细胞来源选择、治疗方案优化及长期安全性评估等问题亟待解决。本文旨在系统回顾MSC在系统性风湿病中的应用现状,分析其疗效及安全性,并展望未来研究方向,以为该领域发展提供参考。

关键词: 间充质干细胞; 系统性风湿病; 系统性红斑狼疮; 干燥综合征

中图分类号: R593.2 **文献标志码:** C **文章编号:** 1673-6087(2024)06-0422-05

DOI: 10.16138/j.1673-6087.2024.06.13

Application of mesenchymal stem cells in systemic rheumatic diseases: current situation and prospectsSU Chuanxin¹, ZHU Zhenhang², WANG Wang¹, LIANG Rongzhen¹, ZHENG Songguo¹, ZHAO Futao²

1. Department of Rheumatology and Immunology, School of Cell and Gene Therapy, Songjiang Research Institute, Songjiang Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201600, China; 2. Department of Rheumatology and Immunology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China

[Abstract] Mesenchymal stem cell (MSC), a type of cell with the ability to differentiate into multiple lineages and immunomodulatory properties, have gained widespread attention in the treatment of systemic rheumatic diseases recently. Systemic rheumatic diseases such as systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and Sjögren syndrome often led to a significant decline in patients' quality of life, while current treatment methods have limitations. Therefore, it's important to explore new method, and the application of MSC in these diseases has great significance. Current research indicates that MSC can exert therapeutic effects through various mechanisms, including regulating immune responses, promoting tissue repair, and reducing inflammation, and some clinical studies have showed the potential efficacy of MSC in systemic rheumatic diseases. However, many issues still need to be addressed, such as the source of cells, optimization of treatment protocols, and long-term safety assessments. This article systematically reviews the current application status of MSC in systemic rheumatic diseases, analyze their efficacy, safety, and future research directions, to provide a reference for development in this field.

Key words: Mesenchymal stem cell; Systemic rheumatic diseases; Systemic lupus erythematosus; Sjögren syndrome

系统性风湿病是一类由自身免疫异常引发的全身性疾病,主要包括系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)和干燥综合征(Sjögren syndrome, SS)等。这些疾病通常表现为关节、肌肉、皮肤及其

他脏器的自身免疫性炎症和组织损伤,严重影响患者的身体机能及生活质量,严重者可危及生命。根据致病机制不同,系统性风湿病可分为自身免疫性疾病、炎症性疾病和代谢性疾病等。尽管均与自身免疫异常相关,但不同疾病的免疫病理机制存在差异,因此治疗策略也不尽相同^[1]。

传统治疗手段如非甾体抗炎药、糖皮质激素和免疫抑制剂等虽能一定程度缓解症状,但存在明显局限性,如长期使用可致胃肠道损伤、感染风险增加及肾功能损害等不良反应^[2]。此外,传统药物治疗往往难以快速、有效地控制疾

基金项目: 松江区科技攻关项目(2024SJKJGG070);上海市卫生健康委员会科研项目(202140411)

通信作者: 郑颂国 E-mail: Song.Zheng@shsmu.edu.cn;

赵福涛 E-mail: ftzhao@moisten.org

病进展,许多患者仍面临复发和病情加重的风险。因此,探索新型治疗手段显得尤为重要。

近年,间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)在再生医学领域受到广泛关注。作为具有多向分化潜能的成体干细胞, MSC 不仅能在体内分化成为其他细胞, 还可通过分泌多种生物活性因子调节周围细胞功能, 进而改善炎症反应并促进组织再生^[3]。

本文旨在探讨 MSC 在系统性风湿病治疗中的应用潜力, 分析其作用机制并展望未来研究方向, 将详细介绍系统性风湿病的分类、传统治疗的局限性、MSC 的特性及其在再生医学中的应用。

2 MSC 的概况

2.1 MSC 的基本特性

2.1.1 MSC 的来源及分离技术: MSC 是具有免疫调节、自我更新和分化功能的细胞, 来源于多种组织, 常见的有骨髓间充质干细胞(bone marrow stem cell, BMSC)、脂肪 MSC(adipose-derived mesenchymal stem cell, ADMSC)和脐带 MSC(umbilical cord-derived mesenchymal stem cell, UC-MSC)^[4]。最早被广泛研究的 BMSC 具有显著增殖能力和分化潜能。UC-MSC 相较于 BMSC 增殖能力更强、免疫原性更低且存活率更高; ADMSC 则凭借易获取性和高成活率成为近年研究热点; 牙龈 MSC(gingiva-derived mesenchymal stem cell, GMSC)也展示出独特优势^[5]。

不同来源 MSC 生物学特性和分化能力存在差异, 如人 UC-MSC(human umbilical cord mesenchymal stem cell, hUC-MSC)因无创采集和低免疫原性而受到广泛关注^[6]。在分离技术方面, 传统离心技术虽然应用广泛但细胞回收率较低。微流控技术可高效快速分离细胞并提高细胞回收率, 为 MSC 高效分离提供了新的解决方案^[7]。此外, 流式细胞术可对分离出的 MSC 进行表型分析, 以确保其特性符合干细胞标准。

2.1.2 MSC 的多向分化能力: MSC 可分化成多种细胞, 为再生医学的广泛应用提供了可能。然而, MSC 的分化过程受多种因素影响, 如细胞外基质组成、细胞间信号传递以及微环境变化等^[8]。如 GMSC 可分化为脂肪细胞、软骨细胞和成骨细胞^[9]。BMSC 在特定培养条件下可有效分化为成骨细胞, 而在其他环境下则可分化为脂肪细胞或软骨细胞^[10]。此外, MSC 在骨缺损修复、软骨再生及脂肪组织工程等领域的应用, 为多种疾病的治疗提供了新的策略和方向^[11]。

2.1.3 MSC 的免疫调节机制: MSC 具有显著的免疫调节特性。研究表明, MSC 可通过分泌免疫抑制因子, 释放调节性细胞因子以及免疫细胞直接相互作用等机制调节免疫反应^[12]。在炎症微环境中, MSC 可通过改变表型和分泌谱来发挥更有效的免疫调节作用, 为自身免疫疾病和组织损伤治疗提供良好的应用前景^[13]。MSC 分泌的细胞因子如白介素-10(interleukin-10, IL-10)和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)可抑制 T 细胞和 B 细胞活性, 降

低免疫反应强度^[14]。GMSC 可通过 CD39-CD73-腺苷通路抑制免疫应答, 或通过肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor 1, HGF-1)抑制嗜酸粒细胞, 从而干预严重哮喘进展^[15-16]。

2.2 MSC 在疾病中的应用

在临床应用中, MSC 因易于体外培养扩增且免疫原性低, 在大规模异体细胞移植中优势显著。在治疗 SLE 中, 细胞因子和生长因子相关试剂帮助调节免疫反应和促进组织修复, 可显著改善患者症状。HUC-MSC 可有效改善患者的胰岛素敏感性和血糖控制。在心血管疾病领域, 研究显示, 通过注射 BMSC 可促进心肌梗死后的心脏再生并改善心功能。此外, 血小板富集血浆常与 MSC 联合应用, 可增强修复效果, 为患者提供新选择^[4, 17]。

2.2.1 MSC 在 SS 中的应用: MSC 在 SS 治疗中的潜力逐渐受到关注。MSC 可改善 SS 患者的唾液腺功能, 缓解病理损伤。研究结果表明, 静脉或腹腔注射 MSC 可改善患者的唾液分泌功能, 减少唾液腺内淋巴细胞浸润^[18]。此外还有研究指出, 特定来源的 MSC, 如 GMSC 可有效调节免疫反应并促进腺体再生^[19]。调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg 细胞)在免疫耐受平衡与自身免疫调控中起核心作用^[20-21]。MSC 通过分泌多种免疫调节因子如 TGF- β 和干扰素- β (interferon- β , IFN- β)来调节免疫反应, 促进 Treg 细胞增殖, 从而恢复 Th17 细胞与 Treg 细胞平衡, 抑制自身免疫反应^[22]。此外, MSC 分泌的细胞外囊泡(extracellular vesicle, EV)可调节巨噬细胞极化和 T 细胞增殖而发挥免疫调节作用^[23-24], 在 SS 相关干眼症模型中, MSC-EV 可促进 M2 型巨噬细胞形成以减轻炎症^[25]。尽管现有临床试验数量有限, 这些发现仍为 MSC 治疗 SS 的机制提供了新依据。

临床研究显示 MSC 治疗通常耐受性良好且安全性较高。在多项试验中未观察到 MSC 治疗导致的严重不良事件, 且多数患者在治疗后症状改善^[26]。但 MSC 来源、移植途径及剂量等因素可能影响疗效和安全性, 需对不同来源的 MSC 进行系统的安全性评估。尽管有研究表明 MSC 治疗可能会引发暂时的免疫反应, 但通常可控^[27]。未来研究应继续关注 MSC 治疗的长期安全性, 更深入地探索不同患者群体反应, 以确保 MSC 治疗能够安全广泛地应用。

2.2.2 MSC 在 SLE 中的应用: MSC 治疗狼疮动物模型(特别是狼疮肾病)的研究基础上, 多项临床试验表明 MSC 可改善 SLE 患者的临床症状^[28]。但由于细胞功能受损, 自体 BMSC 在 SLE 患者中的移植效果受限, 而 hUC-MSC 和人羊膜上皮干细胞(human amniotic epithelial stem cell, hAESC)显示出更好的免疫耐受性和分化潜能, 为 SLE 的治疗提供新方向。临床试验结果显示, MSC 治疗可有效降低 SLE 患者的尿蛋白含量和 SLE 疾病活动指数(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI), 且不良反应发生率低于传统治疗方法^[29]。

MSC 治疗 SLE 的机制主要涉及免疫调节和促进组织修复。研究表明, MSC 可促进 Treg 细胞和 Th2 细胞增殖, 抑制 Th1 细胞和 Th17 细胞活性, 从而恢复免疫系统平衡。此外,

MSC还可通过分泌多种细胞因子和外泌体调节周围细胞功能,减轻炎症反应。如UC-MSC通过上调外周耐受性树突状细胞数量增强机体对自身抗原的耐受性,减轻SLE患者症状。然而,MSC疗效存在个体差异,可能与MSC来源、患者病理状态及其免疫环境等因素密切相关,需进一步研究来阐明。

尽管MSC治疗SLE前景良好,但仍面临诸多挑战。首先,MSC的来源问题仍是重要研究方向。自体MSC存在功能损伤,而异体MSC则可能引发免疫排斥反应。其次,MSC的制备和存储条件也影响其临床效果,标准化的操作流程尚未建立。此外,MSC治疗的长期安全性和有效性尚需通过大规模临床试验验证。为克服这些挑战,研究者正在探索改进MSC培养技术,以增强其免疫调节能力和治疗效果^[29-30]。未来研究需进一步优化MSC的应用策略和个体化治疗方案,以提高SLE患者的治疗效果。

2.2.3 MSC在神经免疫疾病中的应用:多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是累及脑和脊髓的慢性脱髓鞘性自身免疫性疾病。UC-MSC在减轻神经炎症和修复脱髓鞘损伤方面优于其他来源的干细胞,可有效降低复发率和减轻残疾程度^[31-32]。有研究发现神经诱导的MSC(neuralized mesenchymal stem cell, NMSC)可显著改善实验性变态反应性脑脊髓炎(experimentally allergic encephalomyelitis, EAE)小鼠模型的神经功能,并减少炎症反应^[33]。同时,多项临床研究显示,使用UC-MSC可显著降低患者的年复发率,并改善扩展残疾状态量表(expanded disability status scale, EDSS)评分^[34]。MSC的治疗效果不仅体现在临床症状的改善,还包括生物标志物的变化。研究发现,接受自体MSC移植的患者虽未出现血清神经丝轻链浓度的显著变化,但其影像学指标与疾病活动度相关^[35]。此外,MSC衍生的EV在减少炎症和促进神经保护方面效果良好,为无细胞治疗策略提供了新方向^[36]。这些研究为MSC在MS治疗中的应用提供了新的视角和可能性,但仍需进一步临床验证和长期随访研究。

3 MSC的未来方向与挑战

MSC在再生医学和免疫调节领域应用潜力巨大,尤其在系统性风湿病治疗中。未来研究方向应集中于优化MSC的治疗策略及机制探索。首先,尽管大量临床前研究支持MSC的应用,但其在人体移植后存活率和功能维持的系统性数据仍不足,限制了真实治疗效果评估。尽管MSC的免疫原性相对较低,但大规模异体细胞移植仍存在一定免疫排斥风险。如何进一步降低或调节仍需深入研究。通过基因工程技术提高MSC的移植效率和存活率,免疫调节和再生能力更强^[37]。其次,MSC-EV作为新兴的治疗手段,值得进一步关注其在自身免疫疾病中的应用潜力^[38]。此外,还应关注MSC的来源及其对疗效的影响,特别是不同来源的MSC在临床应用中的差异^[39]。最后,随着对MSC生物学理解的深入,探索MSC与其他治疗方法的联用,以期达到更好

的协同治疗效果。

3.1 技术进步与应用前景

随着技术的不断进步,MSC的来源、特征化和标准化等方面均取得显著进展。单细胞RNA测序技术可更深入了解MSC异质性,为开发疾病的个性化治疗提供新的可能性^[40]。现代细胞培养与扩增技术,如三维培养和微流控技术,提高了MSC的活性和扩增效率。基因工程技术,如规律间隔成簇短回文重复序列及相关蛋白9(clustered regularly interspaced short palindromic repeats - associated protein 9, CRISPR/Cas9)可精准提高MSC分泌生长因子能力。这些细胞的多向分化潜能不限于成骨细胞和软骨细胞,还能分化为神经细胞和心肌细胞^[41]。有效改善MSC在缺血环境中的存活率和功能可提高其疗效^[42]。同时,将MSC与其他疗法(如生长因子和免疫调节剂)相结合有助于提升疗效。此外,改进MSC的安全性及有效性以降低不良反应,可确保其在异质性患者中的适用性。未来,结合个性化医疗和精准治疗的MSC有望在再生医学领域发挥更重要的作用。整体而言,这些技术进步不仅扩大了MSC的治疗适应证范围,也为提高患者的生活质量提供了新希望^[43]。

3.2 伦理和安全性问题

在MSC的应用中,伦理和安全性问题不可忽视。MSC的来源问题引发伦理讨论,尤其是细胞来源于人类胚胎涉及生命伦理和个人权利等复杂议题^[44]。此外,MSC治疗的安全性需严格监控,临床试验中应关注免疫反应及其长期影响^[45]。现有研究表明,MSC的免疫调节特性可能导致肿瘤发生的风险,临床应用前需进行深入安全性评估^[42]。因此,建立完善的伦理审查机制和安全监测体系,有助于确保MSC治疗的安全性和有效性。

3.3 个体化治疗的可能性

个体化治疗在MSC应用中前景广阔。随着对患者基因组和表型特征研究的深入,可根据个体生物学特征制定更精准的MSC治疗方案。通过基因组学与表观遗传学结合,识别特定患者对MSC治疗的响应差异,从而优化治疗策略^[46]。同时,MSC的分泌因子和外泌体在调节免疫和促进组织修复中的作用为个体化治疗提供新思路^[47]。然而,实现真正个体化治疗仍需解决MSC的来源、制备和标准化等技术难题,并加强对个体差异的理解^[43]。未来研究应整合多种组学数据,推动MSC个体化治疗的临床转化。

MSC在系统性风湿病中的应用现状显示出其潜在疗效,尤其在减轻炎症、调节免疫反应以及促进组织修复等方面。尽管多项临床研究初步验证了MSC的安全性和有效性,但不同研究结果仍存在异质性。未来需进一步明确MSC的作用机制和最佳治疗方案,以实现个体化治疗目标。研究者可通过大规模随机对照临床试验验证MSC在不同类型系统性风湿病患者中的疗效,推动其临床应用。此外,对MSC来源、处理方法和给药途径的标准化研究也至关重要,将提高治疗的一致性和可重复性。基础研究应聚焦MSC与免疫系统的相互作用,深入探讨其在疾病模型中的作用机制。结合现代生物技术,如单细胞测序与多组学分析,可为

MSC 的功能特性提供更全面的理解。

综上所述, MSC 在系统性风湿病治疗中的前景值得期待, 但要实现其潜力仍需通过系统的基础和临床研究解决现存问题。只有在科学验证的基础上, 才能为患者提供更安全有效的治疗选择。

[参考文献]

- [1] Bizzaro N, Mazzoni A, Carbone T, et al. Issues in autoantibody tests used in the classification criteria for autoimmune rheumatic diseases: the laboratory autoimmunologist's perspective[J]. *Autoimmun Rev*, 2024, 23(9): 103604.
- [2] Joerns EK, Adams TN, Sparks JA, et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features: what the rheumatologist needs to know[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2022, 24(6): 213-226.
- [3] Wu W, Xiao Z, Chen Y, et al. CD39 Produced from human GMSCs regulates the balance of osteoclasts and osteoblasts through the Wnt/ β -Catenin pathway in osteoporosis[J]. *Mol Ther*, 2020, 28(6): 1518-1532.
- [4] Ding DC, Shyu WC, Lin SZ. Mesenchymal stem cells[J]. *Cell Transplant*, 2011, 20(1): 5-14.
- [5] Dang J, Xu Z, Xu A, et al. Human gingiva-derived mesenchymal stem cells are therapeutic in lupus nephritis through targeting of CD39-CD73 signaling pathway[J]. *J Autoimmun*, 2020, 113: 102491.
- [6] Shen R, Lu Y, Cai C, et al. Research progress and prospects of benefit-risk assessment methods for umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in the clinical treatment of spinal cord injury[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 196.
- [7] Tan Kwan Zen N, Zeming KK, et al. Scalable mesenchymal stem cell enrichment from bone marrow aspirate using deterministic lateral displacement (DLD) microfluidic sorting[J]. *Lab Chip*, 2023, 23(19): 4313-4323.
- [8] Sun H, Shi C, Ye Z, et al. The role of mesenchymal stem cells in liver injury[J]. *Cell Biol Int*, 2022, 46(4): 501-511.
- [9] Zhang X, Huang F, Li W, et al. Human gingiva-derived mesenchymal stem cells modulate monocytes/macrophages and alleviate atherosclerosis[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 878.
- [10] Wu C, Chen L, Huang YZ, et al. Comparison of the proliferation and differentiation potential of human urine-, placenta decidua basalis-, and bone marrow-derived stem cells[J]. *Stem Cells Int*, 2018, 2018: 7131532.
- [11] Deng Y, Huang G, Chen F, et al. Hypoxia enhances buffalo adipose-derived mesenchymal stem cells proliferation, stemness, and reprogramming into induced pluripotent stem cells[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 17254-17268.
- [12] Wang Y, Qi Z, Yan Z, et al. Mesenchymal stem cell immunomodulation: a novel intervention mechanism in cardiovascular disease[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 9: 742088.
- [13] Chen J, Zheng CX, Jin Y, et al. Mesenchymal stromal cell-mediated immune regulation: a promising remedy in the therapy of type 2 diabetes mellitus[J]. *Stem Cells*, 2021, 39(7): 838-852.
- [14] 曹雪琛, 鲁严. 应重视间充质干细胞在免疫性皮肤病治疗中的应用[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(16): 1123-1127.
- [15] Huang F, Chen M, Chen W, et al. Human gingiva-derived mesenchymal stem cells inhibit xeno-graft-versus-host disease via cd39-cd73-adenosine and ido signals[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 68.
- [16] Fang Q, Wu W, Xiao Z, et al. Gingival-derived mesenchymal stem cells alleviate allergic asthma inflammation via HGF in animal models[J]. *iScience*, 2024, 27(5): 109818.
- [17] Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(9): 726-736.
- [18] Chihaby N, Orliaguet M, Le Pottier L, et al. Treatment of sjögren's syndrome with mesenchymal stem cells: a systematic review[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10474.
- [19] Genç D, Bulut O, Günaydin B, et al. Dental follicle mesenchymal stem cells ameliorated glandular dysfunction in Sjögren's syndrome murine model[J]. *PLoS One*, 2022, 17(5): e0266137.
- [20] Lu L, Lan Q, Li Z, et al. Critical role of all-trans retinoic acid in stabilizing human natural regulatory T cells under inflammatory conditions[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(33): E3432-40.
- [21] Du Y, Fang Q, Zheng SG. Regulatory T cells: concept, classification, phenotype, and biological characteristics[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1278: 1-31.
- [22] Yao G, Qi J, Liang J, Shi B, et al. Mesenchymal stem cell transplantation alleviates experimental Sjögren's syndrome through IFN- β /IL-27 signaling axis[J]. *Theranostics*, 2019, 9(26): 8253-8265.
- [23] Chen J, Shi X, Deng Y, et al. miRNA-148a-containing GMSC-derived EVs modulate Treg/Th17 balance via IKKB/NF- κ B pathway and treat a rheumatoid arthritis model[J]. *JCI Insight*, 2024, 9(10): e177841.
- [24] Chen J, Huang F, Hou Y, et al. TGF- β -induced CD4⁺ FoxP3⁺ regulatory T cell-derived extracellular vesicles modulate Notch1 signaling through miR-449a and prevent collagen-induced arthritis in a murine model[J]. *Cell*

- Mol Immunol, 2021,18(11):2516-2529.
- [25] Li N, Gao Z, Zhao L, et al. MSC-derived small extracellular vesicles attenuate autoimmune dacryoadenitis by promoting m2 macrophage polarization and inducing Tregs via miR-100-5p[J]. Front Immunol, 2022,13:888949.
- [26] I T, Kanai R, Hasegawa K, et al. Recent progress in regenerative therapy for damaged salivary glands: from bench to bedside[J]. Oral Dis, 2024,30(1):38-49.
- [27] Shi Y, Jiang N, Li M, et al. Mesenchymal stem cells and connective tissue diseases: From bench to bedside[J]. J Transl Int Med, 2022,11(1):30-45.
- [28] Shi X, Liao T, Chen Y, et al. Dihydroartemisinin inhibits follicular helper T and B cells: implications for systemic lupus erythematosus treatment[J]. Arch Pharm Res, 2024, 47(7):632-644.
- [29] Xu L, Dai Q, Zhang Y, et al. Prospects for the application of transplantation with human amniotic membrane epithelial stem cells in systemic lupus erythematosus[J]. Cell Transplant, 2024,33:9636897241236586.
- [30] Sun W, Yan S, Yang C, et al. Mesenchymal stem cells-derived exosomes ameliorate lupus by inducing m2 macrophage polarization and regulatory T Cell expansion in MRL/lpr Mice[J]. Immunol Invest, 2022, 51(6): 1785 - 1803.
- [31] Liu Y, Ma Y, Du B, et al. Mesenchymal stem cells attenuated blood-brain barrier disruption via downregulation of aquaporin-4 expression in EAE mice[J]. Mol Neurobiol, 2020,57(9):3891-3901.
- [32] Mehdi pour A, Ebrahimi A, Shiri-Shahsavari MR, et al. The potentials of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in the treatment of multiple sclerosis[J]. Rev Neurosci, 2019,30(8):857-868.
- [33] Ben-Zvi M, Petrou P, Halimi M, et al. Neuralized mesenchymal stem cells (NMSC) exhibit phenotypical, and biological evidence of neuronal transdifferentiation and suppress EAE more effectively than unmodified MSC[J]. Immunol Lett, 2019,212:6-13.
- [34] Fan L, Zhang Y, Huang S, et al. Effects of multiple treatments with stem cell therapy in patients with multiple sclerosis[J]. Mult Scler Relat Disord, 2024,92:105944.
- [35] Baldassari LE, Planchon SM, Bermel RA, et al. Serum neurofilament light chain concentration in a phase 1/2 trial of autologous mesenchymal stem cell transplantation [J]. Mult Scler J Exp Transl Clin, 2019, 5(4): 2055217319887198.
- [36] Kandeel M, Morsy MA, Alkhodair KM, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: an emerging diagnostic and therapeutic biomolecules for neurodegenerative disabilities[J]. Biomolecules, 2023,13(8):1250.
- [37] Andrzejewska A, Dabrowska S, Lukomska B, et al. Mesenchymal stem cells for neurological disorders[J]. Adv Sci (Weinh), 2021,8(7):2002944.
- [38] Chen Y, Chen M, Liu Y, et al. BAFF promotes follicular helper T cell development and germinal center formation through BR3 signal[J]. JCI Insight, 2024,9(21):e183400.
- [39] Biglari N, Mehdizadeh A, Vafaei Mastanabad M, et al. Application of mesenchymal stem cells (MSCs) in neurodegenerative disorders: history, findings, and prospective challenges[J]. Pathol Res Pract, 2023,247:154541.
- [40] Cyr-Depauw C, Cook DP, Mižik I, et al. Single-cell RNA sequencing reveals repair features of human umbilical cord mesenchymal stromal cells[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2024, 210(6):814-827.
- [41] Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow[J]. Nature, 2002,418(6893):41-49.
- [42] Wang X, He W, Huang H, et al. Recent advances in hydrogel technology in delivering mesenchymal stem cell for osteoarthritis therapy[J]. Biomolecules, 2024, 14(7):858.
- [43] Lee BW, Kwok SK. Mesenchymal stem/stromal cell-based therapies in systemic rheumatic disease: from challenges to new approaches for overcoming restrictions[J]. Int J Mol Sci, 2023,24(12):10161.
- [44] Gao F, Mao X, Wu X. Mesenchymal stem cells in osteoarthritis: the need for translation into clinical therapy[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2023,199:199-225.
- [45] Li H, Tian Y, Xie L, et al. Mesenchymal stem cells in allergic diseases: current status[J]. Allergol Int, 2020,69(1): 35-45.
- [46] Mohamad T, Jyotsna F, Farooq U, et al. Individualizing medicinal therapy post heart stent implantation: tailoring for patient factors[J]. Cureus, 2023,15(8):e43977.
- [47] Nguyen-Truong M, Hematti P, Wang Z. Current status of myocardial restoration via the paracrine function of mesenchymal stromal cells[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2021,321(1):H112-H127.

(收稿日期:2024-11-22)

(本文编辑:田 甜)