

# 间充质干细胞移植在治疗自身免疫性疾病中的应用进展

束庆<sup>1</sup>, 范晴晴<sup>1</sup>, 刘蕴星<sup>1</sup>, 王丹丹<sup>2</sup>, 孙凌云<sup>2\*</sup>

(1. 南京大学医学院附属鼓楼医院药学部, 江苏 南京 210008; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院风湿免疫科, 江苏 南京 210008)

**[摘要]** 自身免疫性疾病发病机制复杂, 传统治疗方法对难治性自身免疫性疾病治疗效果有限, 难以得到满意的结果。间充质干细胞因具有强大的免疫调节功能, 已被应用于自身免疫性疾病、移植抗宿主病、糖尿病等疾病的治疗。综述间充质干细胞发挥免疫调节的机制、间充质干细胞移植临床前研究以及在治疗自身免疫性疾病方面的临床应用进展。

**[关键词]** 间充质干细胞移植; 自身免疫性疾病; 免疫调节

**[中图分类号]** R593.2; R457.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2019) 04-0276-06

## Progress in the Application of Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Autoimmune Diseases

SHU Qing<sup>1</sup>, FAN Qingqing<sup>1</sup>, LIU Yunxing<sup>1</sup>, WANG Dandan<sup>2</sup>, SUN Lingyun<sup>2</sup>

(1. Department of Pharmacy, The Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China; 2. Department of Rheumatology and Immunology, The Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China)

**[Abstract]** The pathogenesis of autoimmune diseases is complex, and the therapeutic effects of traditional treatments on refractory autoimmune diseases are limited and unsatisfactory. Mesenchymal stem cells have been used in the treatment of diseases such as autoimmune diseases, graft-versus-host diseases and diabetes due to their strong immunomodulatory properties. This review summarizes the progress in the immunomodulatory mechanisms of mesenchymal stem cells, the pre-clinical study of mesenchymal stem cell transplantation and its clinical application in the treatment of autoimmune diseases.

**[Key words]** mesenchymal stem cells transplantation; autoimmune disease; immunomodulation

自身免疫性疾病(autoimmune diseases)病因复杂, 可累及全身多器官多系统, 传统治疗方案以糖皮质激素和免疫抑制剂为主, 而对于部分难治性患者, 传统治疗方法效果差, 因此, 发展新的有效的治疗方法十分重要。

近年来, 相关研究表明: 自身免疫性疾病的发病机制与骨髓环境的缺陷有关。干细胞具有高度自我更新能力和多向分化潜能, 并且有强大的组织修复和免疫调节能力, 干细胞移植主要指造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)移植和间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)移植。HSCs是一种具有多分化潜能的成体干细胞, 自20世纪90年代以来, HSCs移植逐渐被用于难治性自身免疫性疾病的治疗。意大利学者Marmont等<sup>[1]</sup>于1996年报道了1例采用自体骨髓移

植治疗成功救治的重症系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患者, 笔者所在课题组于同年在国内开展了自体干细胞移植治疗多种难治性自身免疫性疾病的研究, 包括重症SLE、类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)等, 均显示出一定的疗效。HSCs移植可缓解部分患者病情, 但由于治疗费用高、并发症发生率高, 且病情复发率高达40%~50%, 因此难以作为常规治疗方案在临床推广<sup>[2]</sup>。

MSCs是一种主要存在于骨髓中, 具有多向分化潜能、低免疫原性和免疫调节特性的成体干细胞。除骨髓外, 其亦可从几乎所有的成体组织中分离培养, 如胎盘、脐带、脐血及脂肪组织。MSCs具有强大的免疫调节功能, 可诱导免疫耐受, 且促进造血和组织修复。研究表明, MSCs存在以下几个特性: 抑制包括T、B淋巴细胞在内的多种同种免疫细胞的增殖反应<sup>[3]</sup>; 影响免疫细胞的细胞因子分泌, 从而诱导其抗炎作用<sup>[4]</sup>; 可释放可溶性因子, 参与免疫调节<sup>[5]</sup>。此外, MSCs不表达主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) II类分子, 而主要表达MHC I类分子, 这使得其具有低免疫原性<sup>[6]</sup>。

**接受日期:** 2019-01-10

**项目资助:** 南京市医学科技发展资金项目(No. QRX17140); 江苏省医学创新团队项目(No. CXTDA2017041); 江苏省药学会-奥赛康医院药学基金项目(No. A201704); 南京鼓楼医院新技术发展基金项目(No. XJSFZJJ201806)

**\*通讯作者:** 孙凌云, 教授;

**研究方向:** 系统性红斑狼疮发病机制及干细胞研究;

**Tel:** 025-83106666-61420; **E-mail:** linyunsun@nju.edu.cn

由于具有多向分化潜能、免疫调节、造血支持以及低免疫原性、无免疫排斥等特点, 近年来 MSCs 已在难治性和重症自身免疫性疾病的治疗中得到应用, 为患者提供了安全有效的新治疗选择。

## 1 间充质干细胞移植治疗自身免疫性疾病机制

MSCs 可通过抑制 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤细胞 (natural killer cells, NKs) 和树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 的增殖与活化, 而发挥其免疫调节特性<sup>[7-8]</sup>。研究发现, SLE 患者的 MSCs 存在数量改变、细胞骨架异常、迁移能力下降、多向分化潜能异常和基础细胞因子分泌异常等多方面的问题<sup>[9-10]</sup>。SLE 患者 MSCs 免疫调节功能存在异常, 使得其抑制 T、B 淋巴细胞活化, 诱导抗体分泌及激活 NKs 的功能受损, 从而导致疾病活动和器官损伤。目前认为, MSCs 可抑制多类同种异体免疫细胞的增殖反应<sup>[11]</sup>, 对 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、巨噬细胞、DCs 和 NKs 发挥免疫调节功能。此外, MSCs 可通过分泌多种调节细胞因子发挥免疫调节作用, 如白细胞介素 (interleukin, IL)-4、IL-7、IL-10、 $\gamma$ -干扰素 (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 等。

近期临床前研究结果进一步阐释了 MSCs 通过影响 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞和巨噬细胞参与免疫调节的机制。例如, 已知转基因 MSCs 移植对 B 淋巴细胞有一定的直接或间接抑制作用。MSCs 通过可溶性细胞因子影响 B 淋巴细胞表面趋化因子的表达<sup>[12-13]</sup>, 从而发挥免疫调节作用。MSCs 亦可通过与 IFN- $\gamma$  协同作用抑制 B 淋巴细胞发挥作用<sup>[14]</sup>。

SLE 患者体内调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 数目和功能均存在异常, Treg 在 SLE 的发病中扮演重要角色。可溶性人类白细胞抗原 G (soluble human leukocyte antigen, sHLA-G) 可抑制 T 细胞增殖、上调 Treg 细胞水平<sup>[15-17]</sup>, 是 MSCs 分泌的关键调控因子。本课题组近年来的研究提示<sup>[18]</sup>, SLE 患者体内 sHLA-G 表达异常, MSCs 可上调 sHLA-G 和 Treg 水平, 可能是通过调控 sHLA-G 上调 Treg 水平来发挥免疫调节作用。此外, 本课题组研究显示: MSCs 还可通过调节狼疮转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 和 PGE2 的表达上调 Treg 并下调辅助性 T 细胞 17 (T-helper cell 17, Th17) 水平以发挥治疗作用<sup>[19]</sup>。

巨噬细胞在 SLE 发病机制中扮演重要角色。SLE

患者巨噬细胞表型、抗炎细胞因子表达、免疫调节能力和吞噬功能均存在异常。MSCs 可改善 SLE 患者巨噬细胞表型、免疫调节能力和吞噬功能, 但对促炎-抗炎相关因子的产生影响较小。该研究结果提示 MSCs 对 SLE 巨噬细胞的调控可能是 MSCs 发挥治疗作用的机制之一<sup>[20]</sup>。

综上所述, 目前认为 MSCs 主要通过抑制 T 淋巴细胞增殖、抑制 B 淋巴细胞增殖分化、调节 NKs 活性和阻止 DCs 成熟, 从而发挥其免疫调节功能, 但目前 MSCs 发挥免疫调节的机制仍未完全阐明, 有待进一步探究。

## 2 间充质干细胞移植治疗自身免疫性疾病的动物实验研究

### 2.1 治疗系统性红斑狼疮

本课题组动物研究结果表明: 单用 MSCs 或合用环磷酰胺治疗 SLE 模型小鼠 MRL/lpr 效果优于单用环磷酰胺, 分别表现在逆转狼疮小鼠多器官功能障碍和改善蛋白尿和肾脏病理损害方面<sup>[21-22]</sup>。此外, 研究证实不同来源 MSCs 在狼疮模型小鼠研究中均可以控制模型鼠疾病进展, 改善疾病表现: 脐血来源 MSCs 也可有效缓解狼疮模型小鼠病情<sup>[23]</sup>; 脂肪来源 MSCs 对于狼疮所造成的免疫系统损害有一定改善作用, 可以减轻肾脏的损害<sup>[24]</sup>。

### 2.2 治疗类风湿关节炎

基础研究显示, 腹腔注射 MSCs 能够有效缓解小鼠关节炎的症状<sup>[25]</sup>。骨髓来源、脂肪来源和脐血来源等多种 MSCs 移植治疗均能够有效缓解类风湿关节炎模型小鼠的症状<sup>[26-28]</sup>。既往研究认为, 由于缺少免疫原性且具有显著的局部免疫抑制能力, 来自脐带基质组织的 MSCs 可以更安全地用于同种异体移植, 不需事先诱导激活即可在体内发挥其免疫调节作用, 已逐渐替代骨髓来源 MSCs<sup>[29]</sup>。脐带 MSCs 的特异性可能是由于基因和蛋白质表达谱存在差异, 即免疫调节表面蛋白如 CD200、CD273、CD274, 细胞因子如 IL-1 $\beta$ 、IL-8、白血病抑制因子 (leukemia inhibitory factor, LIF) 和 TGF- $\beta$ 2 的表达增加<sup>[30]</sup>。

### 2.3 治疗多发性硬化症

MS 是自身免疫相关性中枢神经脱髓鞘疾病。基础研究显示: MSCs 通过抑制 T 淋巴细胞增殖, 减少 INF- $\gamma$  和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ,

TNF- $\alpha$ ) 表达水平, 进而改善自身免疫性脑脊髓炎模型小鼠的临床症状; 此外, MSCs 可聚集于外周免疫器官, 使外周 T 淋巴细胞发生免疫耐受<sup>[31-32]</sup>。研究发现, TGF- $\beta$  和 IL-4 也参与 MSCs 对 MS 的免疫调节<sup>[33-34]</sup>。

### 3 间充质干细胞移植在治疗自身免疫性疾病中的临床应用

#### 3.1 治疗系统性红斑狼疮

SLE 是一种以自身抗体形成为主要表现并累及多器官多系统的自身免疫性疾病。SLE 常见于育龄期女性, 其临床表现复杂多样, 确切发病机制尚未证实。目前 SLE 的主要治疗方案为糖皮质激素和免疫抑制剂, 该方案对部分难治性狼疮患者疗效较差, 且不良反应较多, 对患者生存质量影响较大。

本课题组自 2007 年将异基因骨髓及脐带来源 MSCs 移植疗法应用于难治性 SLE 的治疗, 并开展了相关临床研究。研究结果表明: MSCs 移植临床疗效显著, 可稳定患者病情, 减少患者病情反复; 患者接受 MSCs 移植后无排斥反应, MSCs 具有良好的安全性<sup>[35-36]</sup>。其中一项研究对 4 名接受异基因骨髓来源 MSCs 移植治疗的患者进行为期 12 个月的随访, 结果显示该疗法对难治性 SLE 患者的有效性<sup>[35]</sup>, 患者 SLE 疾病活动度指数 (systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI) 显著下降。在此基础上, 本课题组采用异基因骨髓及脐带来源 MSCs 移植治疗难治性 SLE。2010 年, 15 名难治性 SLE 患者接受骨髓来源异基因 MSCs 移植治疗。随访结果显示进行 MSCs 移植的 15 例患者疾病均得到控制<sup>[37]</sup>。随后的临床研究显示, 脐带来源 MSCs 移植可显著缓解疾病发展进程<sup>[36]</sup>。

随后, 本课题组进一步开展了异基因骨髓或脐带来源 MSCs 移植治疗 SLE 的 II 期临床研究<sup>[38]</sup>。研究纳入 87 例难治性 SLE 患者, 平均随访时间为 27 个月。结果显示, MSCs 移植治疗具有良好的临床安全性, 无严重移植相关不良反应发生, 第 4 年随访完全缓解率达 50%, 整体生存率达 94%。随后又进行了 MSCs 移植治疗 SLE 的多中心临床研究, 共纳入 4 家中心的 40 名患者。研究结果显示, 移植后总体生存率为 92.5%, 无严重移植相关不良反应发生<sup>[39]</sup>。

此外, 本课题组针对 9 名难治性 SLE 患者长达 6 年的长期随访显示, MSCs 输注之前和之后 6 年, 血清肿瘤标志物未增加<sup>[40]</sup>。表明在这类患者中, 同种异体

脐带来源 MSCs 移植治疗具有良好的安全性。可见, 对于难治性 SLE, MSCs 移植治疗有较好的安全性。

#### 3.2 治疗类风湿关节炎

本课题组报道了一项纳入了 4 名 RA 患者的研究结果, 该研究旨在确定 MSCs 移植治疗在难治性 RA 中的安全性和有效性<sup>[41]</sup>。4 名 RA 患者接受了同种异体 MSCs 移植治疗, 所有患者均处于疾病活动期。通过视觉模拟量表 (visual analogue scale, VAS)、C 反应蛋白、红细胞沉降率和 28 关节疾病活动评分 (28 joint disease activity score, DAS-28) 来进行疗效评估。结果显示, 移植后 1 个月和 6 个月, 4 名患者中有 3 名患者的红细胞沉降率、DAS-28 和 VAS 评分降低。其中 2 名患者在第 6 个月达到了欧洲抗风湿联盟规定的缓解要求<sup>[42]</sup>, 研究中无严重不良反应发生。对于难治性 RA, 异体 MSCs 移植是安全的, 但有效性和治疗机制还需研究阐明。

#### 3.3 治疗其他自身免疫性疾病

在前期研究基础上, 本课题组予 5 例重症系统性硬化症 (systemic sclerosis, SSc) 患者脐带来源 MSCs 移植治疗。MSCs 移植后, 所有患者皮肤厚度评分和生活质量评分都显著改善, 血清抗核抗体水平显著下降, 无患者出现移植相关不良反应。

Cohen 等<sup>[43]</sup>通过对 24 名患者的试验, 进一步评估自体 MSCs 移植治疗 MS 的可行性、安全性和耐受性。其中, 10 例患者为复发缓解型 MS, 14 例患有继发性进行性 MS。输注的平均细胞剂量为  $1.9 \times 10^6$  个/kg, 结果未发现严重的不良事件或疾病复发。截至 2018 年, 所有针对 MS 的注册临床试验仍处于第 1 阶段或第 2 阶段, 标准用法为静脉或鞘内注入 MSCs  $2 \times 10^6$  个/kg。

除上述疾病外, 目前国内外还采用异体 MSCs 移植治疗其他难治性自身免疫性疾病, 包括干燥综合征 (Sjogren's syndrome, SS)<sup>[44-45]</sup>、皮肌炎/多发性肌炎 (dermatomyositis/polymyositis, DM/PM)<sup>[46]</sup>、移植抗宿主病 (graft versus-host disease, GVHD)、克罗恩病 (Crohn's disease, CD)、1 型糖尿病 (type 1 diabetes, T1D)、特应性皮炎 (atopic dermatitis, AD)、实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 和急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP), 均有良好的疗效。

针对 SS 患者的研究显示<sup>[44]</sup>, 患者移植后临床症状明显缓解, 疼痛评分、口干量表评分显著改善。移植后

静态、动态唾液流率显著升高, 干燥综合征疾病活动指数 (Sjogren's syndrome disease activity index, SSDAI) 显著改善。10 例 DM/PM 患者 (DM 4 例, PM 6 例) 接受异体骨髓或脐带来源 MSCs 移植治疗, 移植后患者总体疼痛评分及手工肌力评分较治疗前有明显改善。移植后 6 个月, 患者血清肌酸激酶、血清肌酸激酶同工酶水平显著下降<sup>[46]</sup>。7 例炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 患者接受骨髓或脐带来源 MSCs 移植治疗后腹泻频率降低、腹痛程度明显改善, 疾病活动指数显著降低<sup>[47]</sup>。3 例严重的皮肤和黏膜损伤的 Stevens-Johnson 综合征患者接受脐带来源 MSCs 移植治疗后, 病变和糜烂皮肤开始脱落, 黏膜溃疡逐渐愈合, 随后, 皮肤变干并开始结痂脱落, 新皮肤生长; 同时, 红细胞沉降率、C-反应蛋白、白细胞水平均降至正常<sup>[48]</sup>。本课题组针对 MSCs 移植治疗自身免疫性疾病引起的终末期肝病开展了临床研究, 共纳入 26 例自身免疫性疾病引起的肝硬化患者。移植后 6 个月、1 年和 2 年, 患者丙氨酸转氨酶平均值下降, 总胆红素平均值下降, 平均血清白蛋白水平有所改善, 且无严重不良事件发生。可见, 异体 MSCs 移植治疗对肝硬化患者有明显的疗效且具有良好的安全性, 异基因 MSCs 移植治疗是治疗自身免疫性疾病所致肝硬化的一种潜在选择方案<sup>[49]</sup>。

此外, 本课题组回顾性评价了自身免疫性疾病

患者接受 MSCs 移植治疗的安全性<sup>[50]</sup>, 共考察包括 SLE、SS 和 SSc 在内的患者共计 404 例, 考察不良事件主要包括感染和恶性肿瘤。结果显示, 患者 5 年和 8 年生存率分别为 90.4% 和 88.9%, 感染发生率为 29.5% (119/404), 严重感染发生率为 12.9% (52/404), 5 例患者 (1.2%) 出现恶性肿瘤; 45 例患者死亡, 移植相关死亡率为 0.2%, 研究发现最常见的死亡原因是疾病复发和与潜在疾病相关的并发症。可见, MSCs 移植治疗对自身免疫性疾病具有良好的安全性。

## 4 展望

MSCs 具有抗增殖、抗炎症特性, 通过输注可抑制免疫细胞的活化, 从而诱导免疫耐受, 且具有不易发生免疫排斥反应, 移植后感染、肿瘤发生率低等优点; 其针对自身免疫性疾病的治疗已经取得了很多成果, 为难治性自身免疫性疾病提供了新的治疗方法, 具有良好的应用前景。但 MSCs 移植治疗自身免疫性疾病在临床上的应用尚处于初期阶段, 其对不同自身免疫性疾病的调控机制尚未完全阐明, 在临床应用中的给药途径、剂量、频次等问题均有待商榷, 未来需要多中心的临床与基础研究来探明, 形成指导性的共识或指南, 指导临床合理应用。

## [ 参考文献 ]

- [1] Marmont A M, Van Lint M T, Gualandi F, *et al.* Autologous marrow stem cell transplantation for severe systemic lupus erythematosus of long duration[J]. *Lupus*, 1997, 6(6): 545-548.
- [2] Tyndall A, Gratwohl A. Haemopoietic stem and progenitor cells in the treatment of severe autoimmune diseases[J]. *Ann Rheum Dis*, 1996, 55(3): 149-151.
- [3] Sotiropoulou P A, Perez S A, Gritzapis A D, *et al.* Interactions between human mesenchymal stem cells and natural killer cells[J]. *Stem Cells*, 2006, 24(1): 74-85.
- [4] Aggarwal S, Pittenger M F. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses[J]. *Blood*, 2005, 105(4): 1815-1822.
- [5] Carrion F A, Figueroa F E. Mesenchymal stem cells for the treatment of systemic lupus erythematosus: is the cure for connective tissue diseases within connective tissue?[J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2011, 2(3): 23[2019-01-10]. <https://doi.org/10.1186/scrt64>.
- [6] Najjar M, Raicevic G, Kazan H F, *et al.* Immune-related antigens, surface molecules and regulatory factors in human-derived mesenchymal stromal cells: the expression and impact of inflammatory priming[J]. *Stem Cell Rev*, 2012, 8(4): 1188-1198.
- [7] Chamberlain G, Fox J, Ashton B, *et al.* Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing[J]. *Stem Cells*, 2007, 25(11): 2739-2749.
- [8] Ben-Ami E, Berrih-Aknin S, Miller A. Mesenchymal stem cells as an immunomodulatory therapeutic strategy for autoimmune diseases[J]. *Autoimmun Rev*, 2011, 10(7): 410-415.
- [9] Sun L Y, Zhang H Y, Feng X B, *et al.* Abnormality of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2007, 16(2): 121-128.
- [10] Li X, Liu L, Meng D, *et al.* Enhanced apoptosis and senescence of bone-marrow-derived mesenchymal stem cells in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Stem Cells Dev*, 2012, 21(13): 2387-2394.

- [11] Sotiropoulou P A, Perez S A, Gritzapis A D, *et al.* Interactions between human mesenchymal stem cells and natural killer cells[J]. *Stem Cells*, 2006, 24(1): 74-85.
- [12] DelaRosa O, Lombardo E, Beraza A, *et al.* Requirement of IFN- $\gamma$ -mediated indoleamine 2, 3-dioxygenase expression in the modulation of lymphocyte proliferation by human adipose-derived stem cells[J]. *Tissue Eng Part A*, 2009, 15(10): 2795-2806.
- [13] Asari S, Itakura S, Ferreri K, *et al.* Mesenchymal stem cells suppress B-cell terminal differentiation[J]. *Exp Hematol*, 2009, 37(5): 604-615.
- [14] 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.
- [15] Rizzo R, Bortolotti D, Bolzani S, *et al.* HLA-G molecules in autoimmune diseases and infections[J/OL]. *Front Immunol*, 2014, 5: 592[2019-01-10]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00592>.
- [16] Rizzo R, Hviid T V F, Govoni M, *et al.* HLA-G genotype and HLA-G expression in systemic lupus erythematosus: HLA-G as a putative susceptibility gene in systemic lupus erythematosus[J]. *Tissue Antigens*, 2008, 71(6): 520-529.
- [17] Wu F X, Wu L J, Luo X Y, *et al.* Lack of association between HLA-G 14-bp polymorphism and systemic lupus erythematosus in a Han Chinese population[J]. *Lupus*, 2009, 18(14): 1259-1266.
- [18] Chen C, Liang J, Yao G, *et al.* Mesenchymal stem cells upregulate Treg cells via sHLA-G in SLE patients[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 44: 234-241[2019-01-10]. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.01.024>.
- [19] Wang D, Huang S, Yuan X, *et al.* The regulation of the Treg/Th17 balance by mesenchymal stem cells in human systemic lupus erythematosus[J]. *Cell Mol Immunol*, 2017, 14(5): 423-431.
- [20] Deng W, Chen W, Zhang Z, *et al.* Mesenchymal stem cells promote CD206 expression and phagocytic activity of macrophages through IL-6 in systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Immunol*, 2015, 161(2): 209-216.
- [21] Sun L, Akiyama K, Zhang H, *et al.* Mesenchymal stem cell transplantation reverses multiorgan dysfunction in systemic lupus erythematosus mice and humans[J]. *Stem Cells*, 2009, 27(6): 1421-1432.
- [22] Zhou K, Zhang H, Jin O, *et al.* Transplantation of human bone marrow mesenchymal stem cell ameliorates the autoimmune pathogenesis in MRL/lpr mice[J]. *Cell Mole Immunol*, 2008, 5(6): 417-424.
- [23] Chang J W, Hung S P, Wu H H, *et al.* Therapeutic effects of umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell transplantation in experimental lupus nephritis[J]. *Cell Transplant*, 2011, 20(2): 245-257.
- [24] Park M J, Kwok S K, Lee S H, *et al.* Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells induce expansion of interleukin-10-producing regulatory B cells and ameliorate autoimmunity in a murine model of systemic lupus erythematosus[J]. *Cell Transplant*, 2015, 24(11): 2367-2377.
- [25] Yan X, Cen Y, Wang Q. Mesenchymal stem cells alleviate experimental rheumatoid arthritis through microRNA-regulated I $\kappa$ B expression[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 28915[2019-01-10]. <https://www.nature.com/articles/srep28915>. Doi: 10.1038/srep28915.
- [26] Augello A, Tasso R, Negrini S M, *et al.* Cell therapy using allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells prevents tissue damage in collagen-induced arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(4): 1175-1186.
- [27] González M A, Gonzalez-Rey E, Rico L, *et al.* Treatment of experimental arthritis by inducing immune tolerance with human adipose-derived mesenchymal stem cells[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(4): 1006-1019.
- [28] Liu Y, Mu R, Wang S, *et al.* Therapeutic potential of human umbilical cord mesenchymal stem cells in the treatment of rheumatoid arthritis[J/OL]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(6): R210[2019-01-10]. <https://doi.org/10.1186/ar3187>.
- [29] Chen F H, Tuan R S. Mesenchymal stem cells in arthritic diseases[J/OL]. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(5): 223[2019-01-10]. <https://doi.org/10.1186/ar2514>.
- [30] Barcia R N, Santos J M, Filipe M, *et al.* What makes umbilical cord tissue-derived mesenchymal stromal cells superior immunomodulators when compared to bone marrow derived mesenchymal stromal cells?[J/OL]. *Stem Cells Int*, 2015, 2015: 583984. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/583984>.
- [31] Kassis I, Grigoriadis N, Gowda-Kurkalli B, *et al.* Neuroprotection and immunomodulation with mesenchymal stem cells in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Arch Neurol*, 2008, 65(6): 753-761.
- [32] Rafei M, Campeau P M, 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.
- [33] Cristofanilli M, Harris V K, Zigelbaum A, *et al.* Mesenchymal stem cells enhance the engraftment and myelinating ability of allogeneic

- oligodendrocyte progenitors in dysmyelinated mice[J]. *Stem Cells Dev*, 2011, 20(12): 2065-2076.
- [34] Payne N L, Dantanarayana A, Sun G, *et al*. Early intervention with gene-modified mesenchymal stem cells overexpressing interleukin-4 enhances anti-inflammatory responses and functional recovery in experimental autoimmune demyelination[J]. *Cell Adh Migr*, 2012, 6(3): 179-189.
- [35] Sun L, Akiyama K, Zhang H, *et al*. Mesenchymal stem cell transplantation reverses multiorgan dysfunction in systemic lupus erythematosus mice and humans[J]. *Stem Cells*, 2009, 27(6): 1421-1432.
- [36] Sun L, Wang D, Liang J, *et al*. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in severe and refractory systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(8): 2467-2475.
- [37] Liang J, Zhang H, Hua B, *et al*. Allogeneic mesenchymal stem cells transplantation in refractory systemic lupus erythematosus: a pilot clinical study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(8): 1423-1429.
- [38] Wang D, Zhang H, Liang J, *et al*. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in severe and refractory systemic lupus erythematosus: 4 years of experience[J]. *Cell Transplantation*, 2013, 22(12): 2267-2277.
- [39] Wang D, Li J, Zhang Y, *et al*. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in active and refractory systemic lupus erythematosus: a multicenter clinical study[J/OL]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(2): R79[2019-01-10]. <https://doi.org/10.1186/ar4520>.
- [40] Wang D, Niu L, Feng X, *et al*. Long-term safety of umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation for systemic lupus erythematosus: a 6-year follow-up study[J]. *Clin Exp Med*, 2017, 17(3): 333-340.
- [41] Liang J, Li X, Zhang H, *et al*. Allogeneic mesenchymal stem cells transplantation in patients with refractory RA[J]. *Clin Rheumatol*, 2012, 31(1): 157-161.
- [42] Felson D T, Smolen J S, Wells G, *et al*. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(3): 573-586.
- [43] Cohen J A, Imrey P B, Planchon S M, *et al*. Pilot trial of intravenous autologous culture-expanded mesenchymal stem cell transplantation in multiple sclerosis[J]. *Mult Scler*, 2018, 24(4): 501-511.
- [44] Xu J, Wang D, Liu D, *et al*. Allogeneic mesenchymal stem cell treatment alleviates experimental and clinical Sjögren's syndrome[J]. *Blood*, 2012, 120(15): 3142-3151.
- [45] Kim H S, Lee J H, Roh K H, *et al*. Clinical trial of human umbilical cord blood - derived stem cells for the treatment of moderate - to - severe atopic dermatitis: phase I/IIa studies[J]. *Stem Cells*, 2017, 35(1): 248-255.
- [46] Wang D, Zhang H, Cao M, *et al*. Efficacy of allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in patients with drug-resistant polymyositis and dermatomyositis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(7): 1285-1288.
- [47] Liang J, Zhang H, Wang D, *et al*. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in seven patients with refractory inflammatory bowel disease[J]. *Gut*, 2012, 61(3): 468-469.
- [48] Li X, Wang D, Lu Z, *et al*. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in drug-induced Stevens - Johnson syndrome[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013, 27(5): 659-661.
- [49] Liang J, Zhang H, Zhao C, *et al*. Effects of allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in the treatment of liver cirrhosis caused by autoimmune diseases[J]. *Int J Rheum Dis*, 2017, 20(9): 1219-1226.
- [50] Liang J, Zhang H, Kong W, *et al*. Safety analysis in patients with autoimmune disease receiving allogeneic mesenchymal stem cells infusion: a long-term retrospective study[J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 312[2019-01-10]. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-1053-4>.