

间充质干细胞在自身免疫性疾病治疗中的临床应用进展

王亚静¹, 马丹¹, 武泽文¹, 张莉芸^{1#}, 郝慧琴^{1,2*} (¹山西医科大学第三医院, 山西白求恩医院, 山西医学科学院, 同济山西医院风湿免疫科, 太原 030032; ²山西中医药大学基础医学院; *通讯作者, E-mail: hhq@sxtcm.edu.cn; #共同通讯作者, E-mail: 1315710223@qq.com)

关键词: 间充质干细胞; 自身免疫性疾病; 系统性红斑狼疮; 干燥综合征; 多发性肌炎/皮肌炎; 系统性硬化症
中图分类号: R593 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-6611(2022)02-0251-06 **DOI:** 10.13753/j.issn.1007-6611.2022.02.020

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是来源于早期中胚层的干细胞,具有高度自我更新能力和多向分化潜能^[1]。20世纪70年代Friedenstein等^[2]首次发现从骨髓中分离可在体外培养增殖的纤维样细胞,将其移植到皮下后能够形成骨组织和重建造血微环境。大量研究表明,MSCs来源广泛,可以从骨髓、皮肤、脂肪及脐带等组织中获取,且免疫原性低,能够逃避免疫监视^[3]、参与免疫调控。MSCs表达低水平的组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) I类分子,不表达MHC II类分子,因此不能作为有效的抗原提呈细胞来促进免疫应答^[4]。虽然确切的分子机制尚不清楚,但已有报道MSCs对T细胞、B细胞、自然杀伤细胞和树突状细胞均发挥免疫调节作用^[5-8]。其他研究表明,骨髓间充质干细胞(BM-MSCs)抑制T淋巴细胞生成,调节炎症介质的表达,显著降低血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)水平,产生调节性T细胞(regulatory T cell, Treg),促进骨和软骨的修复^[9]。自身免疫性疾病是在某些遗传因素和环境因素等诱因下自身免疫耐受状态被打破或自身免疫性细胞调节异常,免疫系统对自身抗原产生持续迁延的免疫应答,造成了自身组织细胞损伤或功能异常而导致的临床病症。随着研究的深入越来越多疾病相继被列为自身免疫性疾病。然而对于自身免疫性疾病的治疗一直是令人困扰的问题,巨大的经济负担和病痛折磨使得患者苦不堪言。MSCs的免疫调节作用和组织修复能力为治疗严重的难治性自身免疫性疾病提供了一种很有前途的新疗法。本文综述了间充质干细胞在自身免疫性疾病治疗中的

临床应用进展。

1 MSCs与类风湿关节炎

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种常见的自身免疫性疾病,其主要特征是破骨细胞的形成,淋巴细胞浸润关节形成滑膜炎,导致关节肿痛以及关节骨质受损等,对患者生活和工作造成了极大负担。而且,RA患者动脉粥样硬化的风险增加,从而导致心血管问题,成为死亡的重要原因^[10]。用于治疗RA的常规药物包括非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs),皮质醇类和改善病情抗风湿药(disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs),例如甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)、柳氮磺吡啶、羟氯喹和来氟米特等。近年来,RA的治疗选择有所增加,MTX与生物DMARDs联合使用,例如TNF- α 受体拮抗剂、阿巴西普和托法替布等,已被证明有效。然而,它们仍然受到某些患者疗效不佳,以及感染和恶性肿瘤等并发症的限制。MSCs具有强大的免疫调节和抗炎作用,能通过细胞间相互作用和多种因子的分泌来调节局部环境和活化内源性祖细胞,从而发挥修复受损组织的作用。MSCs还可以产生多种生长因子如转化生长因子- β 1(transforming growth factor, TGF- β 1)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和细胞因子如白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)等,对组织修复和重塑具有重要作用^[11,12]。这些特性使得MSCs成为治疗RA较为理想的工具。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81771768,82001741)

作者简介:王亚静,女,1994-08生,在读硕士,E-mail:wyj202013@163.com

收稿日期:2021-11-04

Liang 等^[13]报道了一项纳入了 4 名难治性 RA 患者的研究,所有患者经静脉按 $1 \times 10^6/\text{kg}$ MSCs 方式注入体内。结果显示,未能诱导病情缓解;然而,没有观察到严重的不良事件,移植剂量低可能是失败的原因之一。Ghoryani 等^[14]在 2019 年报道了一项纳入了 9 例难治性 RA 患者,所有患者均接受单次静脉注射 $1 \times 10^6/\text{kg}$ 的自体骨髓间充质干细胞 (BM-MSCs),并在 1,6,12 个月进行随访。移植后,28 个关节疾病活动度评分 (28-joint disease activity score, DAS28)、视觉模拟量表 (visual analog scale, VAS) 和红细胞沉降率 (electron spin resonance, ESR) 显著降低,且未观察到不良事件。这些结果表明,自体 BM-MSCs 可以缓解难治性 RA 的病情活动度。

王黎明等^[15]采用脐带间充质干细胞 (UC-MSCs) 静脉输注的方式 (细胞数为 $1 \times 10^7/\text{人次}$) 对 17 例 RA 患者进行疗效观察,输注后饮食、睡眠、体力、疲劳均有显著改善,而肝肾功能、血清免疫球蛋白、C3、C4 无显著变化,疾病活动下降。2013 年,该课题组进行了进一步的研究,实验组 136 例患者以 3,6,8 个月为间隔二次输注 UC-MSCs,UC-MSCs 输注后无副作用且连续治疗可保持临床疗效^[16]。一项多中心、单盲、随机对照 I b/II a 期试验^[17]中,实验组 46 名患者随机分为 3 组多次经静脉注射且数量递增 ($1 \times 10^6/\text{kg}$, $2 \times 10^6/\text{kg}$, $4 \times 10^6/\text{kg}$) 脂肪来源的 MSCs (第 1,5,18 天),总共报告了 141 例不良事件,其中 133 例为轻度或中度。最常见的不良事件为发烧、呼吸道感染、头痛、尿路感染、恶心、关节痛、乏力和不适,没有恶性肿瘤、血栓栓塞事件或死亡的报道。给予 MSCs 治疗 3 个月后的 RA 患者所获得的临床效益趋于减弱或波动,提示可进行二次移植。

Park 等^[18]在 2018 年报道了一项纳入 9 名难治性 RA 患者的临床 1a 期研究,9 名患者分 3 组分别接受了细胞量为 2.5×10^7 , 5×10^7 , $1 \times 10^8/\text{人次}$ 的单次静脉输注 UC-MSCs 的治疗。结果显示 9 名患者症状和血清学好转,试验期间无严重的不良事件。但该研究样本量相对较小,移植 UC-MSCs 后的随访时间较短,没有安慰剂组与 UC-MSCs 实验作进一步比较。

Gowhari 等^[19]研究表明 MSC 移植通过减少 B

细胞激活因子 (B cell activating factor, BAFF) 和增殖诱导配体 (a proliferation-inducing ligand, APRIL) 的产生并降低其受体在 B 细胞表面的表达来抑制 B 细胞。MSC 移植后 BAFF 和 APRIL 的血浆水平显著下降,表明 MSCs 移植对体液免疫有显著影响。这些发现表明 BAFF 可能是进一步研究 RA 发病机制的目标。

综上, MSCs 移植是治疗 RA 的有效方法,可显著改善患者的临床症状,提高生活质量,阻止病情进展;二次移植可以进一步巩固首次移植效果。MSCs 移植可能成为临床治疗 RA 的新选择。

2 MSCs 与系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种异质性的慢性自身免疫性疾病,血清中出现以抗核抗体为代表的多种自身抗体和多系统受累是 SLE 的两个重要特征。Lisnevskaja 等^[20]认为遗传易感性与外界因素如药物、紫外线、感染、压力等共同参与了 SLE 发病。尽管影响因素不同,但基本和最终的途径是大量免疫细胞的失调,导致 B 细胞活化、自身抗体和免疫复合物的产生^[21]。有研究表明, SLE 患者的 MSCs 在结构和生理上存在缺陷,自体 MSCs 移植不能改善 SLE 疾病活动性^[22],多采用异体干细胞移植。

在 2010 年,孙凌云等^[23]对 16 例活动性 SLE 患者采用单次静脉注射 $1 \times 10^6/\text{kg}$ 进行异体 UC-MSCs 移植。移植后患者生物学指标、肾功能明显改善。随后该课题组进一步开展了经静脉单次移植 $1 \times 10^6/\text{kg}$ 异体 BM-MSCs 或 UC-MSCs 治疗 87 例难治性 SLE 患者 II 期临床研究^[24]。MSCs 移植第 4 年随访时完全缓解率达 50%,整体生存率达 94%。MSCs 移植使难治性 SLE 患者的器官功能障碍得到临床缓解和改善,治疗具有良好的临床安全性。所有不良事件认定与 MSC 移植无关。一项来自 4 个临床中心的研究结果^[25],40 例 SLE 患者均输注 UC-MSCs 两次 (每次 $1 \times 10^6/\text{kg}$, 间隔 1 周)。随访 12 个月后总生存率为 92.5%,狼疮肾炎患者肾功能与移植前比明显改善。杨桂鲜等^[26]的研究亦有相似的结果,且剂量与疗效呈正相关。

近年来,已经公布试点单中心的临床研究中,报道了异基因 BM 或 UC-MSCs 治疗难治性 SLE 患者

的有效性和安全性,但是长期随访过程中有复发的病例。一项长达6年的随访研究^[27],9例SLE患者均输注BM-MSCs两次(每次 $1 \times 10^6/\text{kg}$,间隔1周),未观察到移植相关不良事件,如心慌、头痛、恶心或呕吐等,移植前后血清肿瘤标志物AFP、CEA、CA125、CA199均未见升高。此外,Liang等^[28]报道的一项长期回顾性研究,178名SLE患者经静脉注射 $1 \times 10^6/\text{kg}$ UC-MSCs。随访过程中,18例患者出现超急性不良事件,15例患者出现带状疱疹,2例患者出现癌症,14例患者死亡证实与移植无关。

之前有报道称,活动性SLE患者的Treg细胞数量和功能均降低^[29]。然而,两者都可以通过激素治疗来恢复^[30],表明Treg细胞在SLE的发病机制中发挥作用。已经有研究表明,转录因子FoxP3在Treg发育和功能中充当关键分子,因此被广泛用作Treg的标记物^[31]。孙凌云等^[23]观察到UC-MSC移植后3个月显著上调外周血单核细胞中 CD4^+ FoxP3⁺ Treg细胞的百分比。此外,Treg细胞的恢复与TGF- β 表达的增加有关,TGF- β 是在Treg细胞活化和功能中起重要作用的细胞因子^[32]。Treg细胞通路的上调可能是机制之一。

综上所述,MSCs移植联合免疫抑制剂治疗能明显改善SLE患者的病情活动,且疗效呈现剂量依赖性;同时,反复多次注射可延缓病情进展,减少复发。但最合适的剂量,多次输注间隔时间仍需大规模的实验来验证。

3 MSCs与干燥综合征

干燥综合征(sjogren's syndrome,SS)作为一种慢性全身性自身免疫性疾病,其特征是泪腺和唾液腺等外分泌腺淋巴细胞浸润。临床表现复杂,最常见的症状是口干、眼干,且常伴有脏器损害,部分患者可向恶性淋巴瘤发展^[33]。MSCs具有高度增殖、免疫调节及多向分化能力,可抑制多种免疫细胞增殖分化、炎症因子分泌及抗体产生等,同时促进损伤组织修复,因此MSCs移植成为探索SS治疗的新方法。

Xu等^[34]对24名SS患者(11例唾液腺受损,13例存在多器官受累)静脉注射UC-MSCs,该研究结果显示,UC-MSCs移植显著缓解了SS症状,降低了干燥综合征疾病活动指数(Sjogren's syndrome

disease activity index,SSDAI)和VAS,且未观察到相关副作用。这项研究证实,MSCs的治疗作用是通过其免疫调节活性,调节 CD4^+ T细胞、促进Treg和辅助型T细胞2(Th2)发育以及抑制Th17和滤泡辅助T细胞(Tfh)的炎症反应。此外,作者还证明了基质细胞衍生因子-1/C-X-C趋化因子受体4型(stromal cell-derived factor-1/chemokine receptor 4, SDF-1/CXCR4)轴在改善唾液腺功能方面发挥着重要作用。

多项研究发现MSCs可抑制NOD小鼠 CD4^+ T细胞增殖^[35],抑制Th17细胞分化^[36],降低IL-17A表达,改善NOD小鼠唾液腺及泪腺分泌功能。有实验证明SS患者的BM-MSCs免疫功能存在缺陷^[34],可能参与了SS的发生。

综上,UC-MSCs移植能显著增加SS患者的唾液流率,改善临床症状,并抑制炎症反应,同种异体MSCs移植治疗SS是一种新的、有效的、安全的方法。

4 MSCs与多发性肌炎/皮肌炎

多发性肌炎/皮肌炎(polymyositis/dermatomyositis,PM/DM)是一种自身免疫性疾病,以近端骨骼肌无力和明显的皮肤表现为特点,可累及肌肉、肺、肾等多个器官^[37]。目前PM/DM的发病机制尚不明确,有研究认为Th细胞相关的细胞功能紊乱在PM/DM发生、发展中起着重要作用^[38]。因此,MSCs移植有望成为治疗PM/DM的新型治疗手段,多项研究表明该方法有较满意的临床效果^[28,38,39]。

Liang等^[28]报道的一项长期回顾性研究中,32名PM/DM患者经静脉注射 $1 \times 10^6/\text{kg}$ MSCs,根据9年的随访结果显示,11例患者死亡均证实与移植无关,患者症状和血清学指标均有改善。赖勤等^[38]和Wang等^[39]的研究亦有相似的结果,显示出MSCs移植治疗PM/DM的有效性和安全性。

赖勤等^[38]观察到UC-MSCs移植后,IFN- γ 水平升高,而IL-4水平显著降低。Th1细胞表达上调和相关分泌的炎症因子水平升高,而IL-4水平的降低说明Th2细胞表达下调,表明UC-MSCs可能参与了Th细胞平衡的调节,从而导致PM/DM患者临床症状的缓解。

目前关于PM/DM的研究较少,需要进行更大

规模和随机的临床研究,以评估 PM/DM 患者 MSCs 移植的长期有效性及安全性,包括肿瘤、感染等风险,及最佳移植剂量浓度。

5 MSCs 与系统性硬化症

系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)是一种以皮肤增厚和纤维化进而萎缩为特征并且可引起多系统损害为表现的结缔组织病,年轻女性发病率较高,并可能导致残疾,临床表现具有异质性,皮肤和其他器官胶原异常沉积导致多器官功能障碍,肺、心脏或肾脏受累的个体预后较差^[40]。目前尚不清楚纤维化的具体机制,且纤维化不可逆转,尚无安全有效的治疗方法^[41]。MSCs 具有分化为成骨细胞、肌肉细胞以及内皮细胞的潜力。与健康人相比,SSc 患者的 MSCs 表现出异常的细胞功能,如 TGF- β 和 VEGF 的表达增加,内皮细胞分化受损,这可能在 SSc 纤维化的发展过程中起关键作用^[42,43]。基于这些发现,同种异体 MSCs 移植似乎是治疗 SSc 的一种有希望的治疗方法。

Liang 等^[28]报道的一项长期回顾性研究中,39 名 SSc 患者经静脉注射 1×10^6 /kg MSCs。根据 9 年的随访结果显示,6 例患者死亡均证实与移植无关,所有患者皮肤症状和血清学指标均有改善,显示 MSCs 移植治疗 SSc 的有效性和安全性。

Keyszer 等^[44]在 2011 年报道了一项对 5 名重症 SSc 患者采用静脉注射 $(0.2 \sim 1.8) \times 10^6$ /kg MSCs 的研究,3 例患者肺部受累(1 例合并肺纤维化),4 例患者有皮肤溃疡,2 例患者合并有肌炎。主要指标为“改良”罗德南皮肤评分(modified Rodnan total skin thickness score, MRSS 评分)、肺功能、氧饱和度,次要指标为抗体滴度及细胞变化水平。随访时间为 6~19 个月。1~6 个月间有 4 名患者皮肤症状有所改善,3 例肢端坏死明显减轻。由于病例的异质性,对 BM-MSCs 移植的疗效不能得出确切的结论。从研究结果看,BM-MSCs 移植是安全的,治疗效果最显著的是皮肤溃疡愈合。

在已发表的病例里,2 例 SSc 患者除接受血浆置换和利妥昔单抗治疗外^[45],还进行了异体 UC-MSCs 移植。在另一项开放研究中^[46],14 例 SSc 患者(3 例合并肺间质性疾病)采用单次静脉注射 BM-MSCs 联合血浆置换方法治疗 SSc。研究过程中,

MRSS 评分随着抗 - Scl70 抗体滴度的降低而下降,肺部受累也有所改善。

6 小结与展望

MSCs 移植多采用静脉注射方式,骨髓或脐带来源的干细胞在实际中较易获得。MSCs 移植剂量一般为 1×10^6 /kg 不超过 1×10^8 /kg, MSCs 移植重复给药较单次治疗效果好。MSCs 移植治疗自身免疫性疾病的有效性已得到广泛证实,考虑其安全性问题,感染和癌症是 MSCs 移植的两个重点,也是关键问题。一项长期随访显示^[30], MSCs 移植之前和之后 6 年,血清肿瘤标志物未增加,仍没有 MSCs 移植与感染和癌症发生率之间相关性的报道。基线水平时,由于慢性炎症和免疫系统受损,与普通人群相比,自身免疫病患者更有可能患感染和癌症。此外,激素和免疫抑制剂的广泛使用,也会增加感染的风险和癌症的发病率。其对不同自身免疫性疾病的调控机制尚未完全阐明,仍缺乏更大规模和随机的多中心临床研究。干细胞治疗科学领域期望高质量的临床证据,以支持干细胞转化应用,临床研究也可以为干细胞基础研究指明未来发展方向^[47]。可以相信,随着人们对 MSCs 的生物学特性和临床应用认识的逐步提高, MSCs 移植必将有更广泛的应用前景。

参考文献:

- [1] Yang YJ, Li XL, Xue Y, et al. Bone marrow cells differentiation into organ cells using stem cell therapy[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(13): 2899 - 2907.
- [2] Friedenstein AJ, Chailakhyan RK, Latsinik NV, et al. Stromal cells responsible for transferring the microenvironment of the hemopoietic tissues. Cloning *in vitro* and retransplantation *in vivo* [J]. Transplantation, 1974, 17(4): 331 - 340.
- [3] 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.
- [4] Le Blanc K, Tammik C, Rosendahl K, et al. HLA expression and immunologic properties of differentiated and undifferentiated mesenchymal stem cells[J]. Exp Hematol, 2003, 31(10): 890 - 896.
- [5] Spaggiari GM, Abdelrazik H, Becchetti F, et al. MSCs inhibit monocyte-derived DC maturation and function by selectively interfering with the generation of immature DCs: central role of MSC-derived prostaglandin E2 [J]. Blood, 2009, 113(26): 6576 - 6583.

- [6] Sotiropoulou PA, Perez SA, Gritzapis AD, *et al.* Interactions between human mesenchymal stem cells and natural killer cells [J]. *Stem Cells*, 2006, 24(1):74–85.
- [7] Liu Y, Wang L, Kikui T, *et al.* Mesenchymal stem cell-based tissue regeneration is governed by recipient T lymphocytes via IFN-gamma and TNF-alpha [J]. *Nat Med*, 2011, 17(12):1594–1601.
- [8] Liu J, Liu Q, Chen X. The immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells on regulatory B cells [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1843.
- [9] Augello A, Tasso R, Negrini SM, *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.
- [10] Burggraaf B, van Breukelen-Van DSD, de Vries MA, *et al.* Effect of a treat-to-target intervention of cardiovascular risk factors on subclinical and clinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(3):335–341.
- [11] Maxson S, Lopez EA, Yoo D, *et al.* Concise review: role of mesenchymal stem cells in wound repair [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2012, 1(2):142–149.
- [12] Pankajakshan D, Agrawal DK. Mesenchymal stem cell paracrine factors in vascular repair and regeneration [J]. *J Biomed Technol Res*, 2014, 1(1):doi: 10.19104/jbtr.2014.107.
- [13] 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.
- [14] Ghoryani M, Shariati-Sarabi Z, Tavakkol-Afshari J, *et al.* Amelioration of clinical symptoms of patients with refractory rheumatoid arthritis following treatment with autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells: a successful clinical trial in Iran [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109:1834–1840.
- [15] 王黎明, 周建军, 白雯, 等. 脐带间充质干细胞治疗 17 例类风湿性关节炎患者的临床疗效观察 [J]. *中国免疫学杂志*, 2010, 26(7):659–662.
- [16] Wang L, Wang L, Cong X, *et al.* Human umbilical cord mesenchymal stem cell therapy for patients with active rheumatoid arthritis: safety and efficacy [J]. *Stem Cells Dev*, 2013, 22(24):3192–3202.
- [17] Alvaro-Gracia JM, Jover JA, Garcia-Vicuna R, *et al.* Intravenous administration of expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells in refractory rheumatoid arthritis (Cx611): results of a multicentre, dose escalation, randomised, single-blind, placebo-controlled phase I b/II a clinical trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(1):196–202.
- [18] Park EH, Lim HS, Lee S, *et al.* Intravenous infusion of umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in rheumatoid arthritis: a phase I a clinical trial [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2018, 7(9):636–642.
- [19] Gowhari SA, Shariati-Sarabi Z, Tavakkol-Afshari J, *et al.* A significant decrease of BAFF, APRIL, and BAFF receptors following mesenchymal stem cell transplantation in patients with refractory rheumatoid arthritis [J]. *Gene*, 2020, 732:144336.
- [20] Lisnevskaia L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus [J]. *Lancet*, 2014, 384(9957):1878–1888.
- [21] Liu Z, Davidson A. Taming lupus—a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances [J]. *Nat Med*, 2012, 18(6):871–882.
- [22] Carrion F, Nova E, Ruiz C, *et al.* Autologous mesenchymal stem cell treatment increased T regulatory cells with no effect on disease activity in two systemic lupus erythematosus patients [J]. *Lupus (Lupus)*, 2010, 19(3):317–322.
- [23] 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.
- [24] 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 Transplant*, 2013, 22(12):2267–2277.
- [25] 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]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(2):R79.
- [26] 杨桂鲜, 潘丽萍, 陈志琴, 等. 脐带间充质干细胞治疗系统性红斑狼疮的疗效关系 [J]. *云南医药*, 2015, 36(6):579–584.
- [27] 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.
- [28] 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]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9:312.
- [29] Valencia X, Yarboro C, Illei G, *et al.* Deficient CD4⁺CD25^{high} T regulatory cell function in patients with active systemic lupus erythematosus [J]. *J Immunol*, 2007, 178(4):2579–2588.
- [30] Azab NA, Bassyouni IH, Emad Y, *et al.* CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells (TREG) in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: the possible influence of treatment with corticosteroids [J]. *Clin Immunol*, 2008, 127(2):151–157.
- [31] Bacchetta R, Passerini L, Gambineri E, *et al.* Defective regulatory and effector T cell functions in patients with FOXP3 mutations [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(6):1713–1722.
- [32] Marie JC, Letterio JJ, Gavin M, *et al.* TGF-beta1 maintains suppressor function and Foxp3 expression in CD4⁺CD25⁺ regulatory

- T cells[J]. *J Exp Med*,2005,201(7):1061-1067.
- [33] Nocturne G, Pontarini E, Bombardieri M, *et al.* Lymphomas complicating primary Sjogren's syndrome: from autoimmunity to lymphoma[J]. *Rheumatology (Oxford)*,2019,60(8):3513-3521.
- [34] Xu J, Wang D, Liu D, *et al.* Allogeneic mesenchymal stem cell treatment alleviates experimental and clinical Sjogren syndrome[J]. *Blood*,2012,120(15):3142-3151.
- [35] 龚邦东,路臻豪,景波,等. 间充质干细胞对干燥综合征患者活化 CD4⁺T 细胞 miRNA 表达谱的影响[J]. *中华风湿病学杂志*,2015,19(7):435-439.
- [36] Yao G, Qi J, Liang J, *et al.* Mesenchymal stem cell transplantation alleviates experimental Sjogren's syndrome through IFN- β /IL-27 signaling axis[J]. *Theranostics*,2019,9(26):8253-8265.
- [37] Liang J, Zhang H, Kong W. An overview of polymyositis and dermatomyositis[J]. *Muscle Nerve*,2015,51(5):638-656.
- [38] 赖勤,余莲,邱永荣,等. 脐血间充质干细胞移植治疗多发性肌炎/皮肌炎:Th 细胞因子的变化[J]. *中国组织工程研究*,2015,19(14):2186-2191.
- [39] 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.
- [40] van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, *et al.* 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative[J]. *Arthritis Rheum*,2013,65(11):2737-2747.
- [41] Johnson SR, Goek ON, Singh-Grewal D, *et al.* Classification criteria in rheumatic diseases: a review of methodologic properties. [J]. *Arthritis Rheum*,2007,57(7):1119-1133.
- [42] Vanneaux V, Farge-Bancel D, Lecourt S, *et al.* Expression of transforming growth factor β receptor II in mesenchymal stem cells from systemic sclerosis patients[J]. *BMJ Open*,2013,3(1):e001890.
- [43] Guiducci S, Manetti M, Romano E, *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells from early diffuse systemic sclerosis exhibit a paracrine machinery and stimulate angiogenesis *in vitro* [J]. *Ann Rheum Dis*,2011,70(11):2011-2021.
- [44] Keyszer G, Christopheit M, Fick S, *et al.* Treatment of severe progressive systemic sclerosis with transplantation of mesenchymal stromal cells from allogeneic related donors: report of five cases [J]. *Arthritis Rheum*,2011,63(8):2540-2542.
- [45] Wehbe T, Abi SM, Abi CN, *et al.* Mesenchymal stem cell therapy for refractory scleroderma: a report of 2 cases[J]. *Stem Cell Investig*,2016,3:48.
- [46] Zhang H, Liang J, Tang X, *et al.* Sustained benefit from combined plasmapheresis and allogeneic mesenchymal stem cells transplantation therapy in systemic sclerosis [J]. *Arthritis Res Ther*,2017,19(1):165.
- [47] 李奕萱,谢丽,吕文文,等. 新型冠状病毒肺炎疫情下把握干细胞非注册临床研究的质量要素[J]. *中国医药生物技术*,2020,15(2):109-112.