

间充质干细胞治疗系统性红斑狼疮的机制及研究进展

舒兆平¹,袁媛²,付强³

(1.南华大学附属第一医院感染管理科,湖南衡阳421001;2.南华大学衡阳医学院,湖南衡阳421001;3.南华大学附属第一医院风湿免疫科,湖南衡阳421001)

摘要 系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是常见的自身免疫性疾病之一,其发病机制与炎症性和调节性细胞因子平衡的改变有关。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)能无限自我增殖,具有免疫调节特性和免疫抑制作用,可用于治疗自身免疫性疾病。本文从MSCs分泌可溶性因子,调控免疫细胞;MSCs调节细胞自噬,清除凋亡细胞;MSCs分泌的细胞外囊泡影响细胞间的信号传递等方面来具体叙述MSCs移植治疗SLE的作用机制。MSCs移植治疗SLE已经进行了临床试验,验证了MSCs移植治疗SLE的可行性,但在临床应用之前仍有许多挑战需要克服,其有效性和安全性问题需要进一步研究。

关键词 间充质干细胞;系统性红斑狼疮;治疗;研究进展

中图分类号:R593 文献标识码:A 文章编号:2095-9664(2024)02-0075-06

Mechanisms and research advances of mesenchymal stem cell therapy for systemic lupus erythematosus

SHU Zhaoping¹, YUAN Yuan², FU Qiang³

(1.Department of Healthcare-associated Infection Management, The First Affiliated Hospital, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang 421001, Hunan, China; 2.Hengyang Medical College, University of South China, Hengyang 421001, Hunan, China; 3.Department of Rheumatology and Immunology, The First Affiliated Hospital, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang 421001, Hunan, China)

Corresponding author: FU Qiang, Email: fuqiang1990621@126.com

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种复杂的自身免疫病,以存在多种自身抗体和免疫复合物为特征,涉及多个系统,病因和发病机制不明确。一般认为SLE与先天性免疫和适应性免疫的过度激活相关。目前治疗SLE的常用药物有羟氯喹、糖皮质激素、免疫抑制剂,但长期服用会产生不良反应^[1]。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是具有多谱系分化潜力的非造血干细胞,可以很容易从多种生物组织中分离和扩增,主要来源有骨髓、脂肪组织、脐带和胎盘组织^[2]。MSCs具有免疫调节,低免疫原性,修复受损组织,靶向分化,趋化性及归巢的功能和特性,这为治疗SLE提供新的选择^[3]。越来越多的实验和临床数据表明,MSCs移植将是一种治疗SLE的有前途的治疗策

略^[4-5]。本文将总结近年来MSCs治疗SLE的机制研究和临床治疗进展,旨在为下一阶段的实验研究提供新的思路和方法。

1 MSCs分泌可溶性因子,调控免疫细胞

MSCs能通过抑制巨噬细胞、自然杀伤细胞(natural killer cells, NK)、树突状细胞(dendritic cells, DC)等先天性免疫细胞的炎症反应抑制系统性红斑狼疮进展^[6]。MSCs诱导巨噬细胞的抗炎作用,并影响巨噬细胞的功能。MSCs通过产生吲哚胺2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)、环氧合酶2/前列腺素E2(cyclooxygenase 2/prostaglandin E2, COX-2/PGE2)和TNF- α 刺激基因-6(TNF- α -stimulating gene-6, TSG-6)推动促炎巨噬细

胞 M1 极化为抗炎巨噬细胞 M2^[7]。MSCs 提高巨噬细胞分泌 IL-10、IL-6 和吞噬的能力,降低 IL-12 和 TNF- α 的表达^[8]。正常情况下, MSCs 对树突状细胞具有抑制作用。MSCs 可以通过 TSG-6、IL-6 和 COX-2/PGE2 抑制单核细胞分化为 DC 以及 DC 的成熟和功能^[9-10]。脐带来源的间充质干细胞(umbilical cord-derived mesenchymal stem cell, UC-MSCs)通过上调 FLT3L 的表达水平促进耐受性 CD1c+ DC 的增殖,进而抑制 SLE 患者的炎症反应^[11]。Cahill 等^[12]发现小鼠 MSCs 与 DC 共培养可以诱导更多的 Treg 细胞,说明 MSCs 具有抑制 DC 的成熟、迁移和抗原呈递的能力。NK 是先天免疫系统和适应性免疫系统之间的桥梁, MSCs 对 NK 的抑制作用一般通过免疫调节因子介导^[13]。研究表明, SLE 患者外周血中 NK 的比例和 NK 总数相较于健康对照组明显下降,并且 SLE 患者的一级亲属的外周血中 NK 的杀伤活性存在缺陷^[14]。骨髓来源的间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cell, BM-MSCs)通过 IDO 和 PGE2 抑制 IL-2 诱导的 NK 细胞增殖,抑制 NK 细胞毒性和细胞因子 IFN- γ 产生^[15-16]。这些研究说明了 MSCs 通过调节先天性免疫细胞抑制 SLE 的炎症反应,防止 SLE 进一步发展。

MSCs 能通过调节 B 细胞、T 细胞等适应性免疫细胞的功能抑制系统性红斑狼疮进展。SLE 患者异常活化的 B 细胞能产生大量自身抗体、促炎细胞因子(IL-6 和 IFN- γ)和抗炎细胞因子(IL-10 和 TGF-

β)^[17]。MSCs 通过 IFN- γ 和与程序性死亡配体通路 PD-1/PD 配体通路有关的细胞间接触,抑制 B 细胞的活化和抗体的产生^[18]。BM-MSCs 通过基质金属蛋白酶剪切修饰自分泌的 CCL2 而抑制 B 细胞的活化^[19]。UC-MSCs 通过 TGF- β 1 促进 Bregs 表达 IL-10,有效纠正 SLE 患者 Treg/Th17/Th1 的失衡,预防小鼠 SLE 的发生^[20]。T 细胞异常活化、Th1/Th2 亚群失衡与 SLE 的发病机制有关。MSCs 以剂量依赖性方式抑制 T 细胞活化,抑制狼疮 T 细胞的 G1/S 期转变,纠正 SLE 患者中异常激活的 T 细胞亚群。MSCs 通过细胞间接触和 iNOS 的激活抑制 CD4⁺ T 细胞分化为 Tfh 细胞,并且 MSCs 还能抑制 CD4⁺ T 细胞分化为 Th1、Th17 和 IL-12 的分泌,促进 Treg 的增殖和 IL-10 的分泌,发挥间接调控 T 细胞的功能^[21-23]。UC-MSCs 通过 Sirt4/p1 通路促进狼疮小鼠脾脏 CD4⁺ T 细胞的衰老,延缓 SLE 进展^[24]。目前,由于间充质干细胞的免疫调节特性, MSCs 治疗 SLE 的方法受到重点关注。但现在对 MSCs 的了解并不全面, MSCs 疗法还处于临床应用的早期阶段,需要进一步探究 MSCs 的免疫调节机制。MSCs 的具体功能见图 1。

2 MSCs 调节细胞自噬,清除凋亡细胞

自噬是真核生物依靠溶酶体降解蛋白质和细胞器的过程。在 SLE 患者中,自噬缺陷会导致难以清除的细胞碎片和过度分泌的炎性细胞因子^[25-26]。而 MSCs 能调节自噬相关基因的 mRNA 和蛋白质水

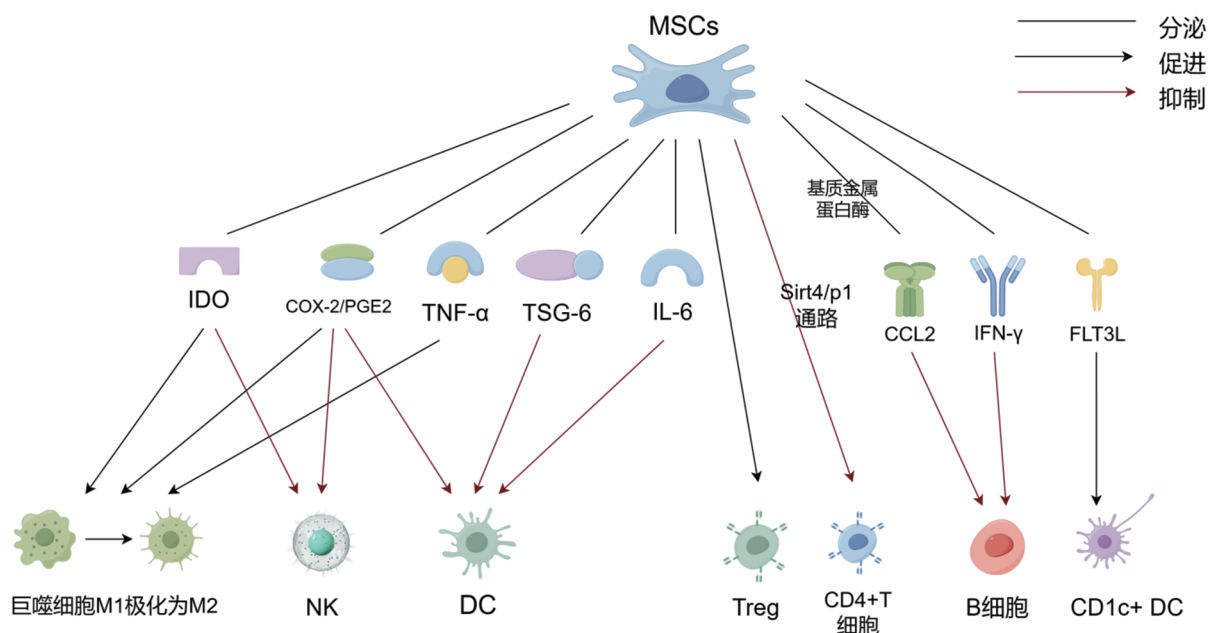


图1 MSCs 的具体功能 (本图由 Figdraw 绘制)

平,进而调控相关细胞的自噬,如mTOR、p-Akt、p-AMPK、p-ULK1、LC3B II和Beclin1等^[27]。相关研究表明,MSCs能调控T细胞、内皮细胞、巨噬细胞、骨髓细胞的自噬。MSCs可以减少由于T细胞过度活化增殖而引发的强烈的自噬和凋亡^[28],这与MSCs具有维持T细胞线粒体稳态的功能有一定的关联^[29]。MSCs能通过抑制脑微血管内皮细胞的凋亡和自噬来降低SLE患者神经系统病变的几率^[30]。MSCs还能通过降低自噬蛋白Beclin-1、LC3- I和LC3- II的表达,抑制自噬信号的传导,作用于相关细胞,进而保护肺部组织^[31]。MSCs调节肺部微血管内皮细胞中的PI3K/Akt信号通路,提高内皮细胞的自噬水平,降低内皮细胞的通透性,从而减轻肺部损伤^[32]。研究表明,MSCs可以通过抑制巨噬细胞的自噬,实现对肺部损伤的修复和免疫反应的调节。在矽肺大鼠实验模型中,经过MSCs治疗后,大鼠体内的肺泡巨噬细胞中的自噬相关蛋白、微管相关蛋白轻链-3(microtubule-associated protein light chain 3, LC-3)和自噬相关基因Beclin-1的表达水平下降^[33]。此外,MSCs还通过诱导骨髓细胞的自噬来修复损伤的骨髓细胞,有人推测这可能与MSCs调节PI3K/AKT通路有关^[27]。

研究发现,凋亡细胞(apoptotic cells, ACs)的清除缺陷与SLE的发病机制密切相关。一般认为,NF- κ B信号通路的激活对炎症反应有促进作用,但有研究表明,NF- κ B信号通路的激活与MSCs的抗炎因子的释放和免疫抑制功能的发挥联系密切。MSCs吞噬ACs形成AC-MSCs,AC-MSCs通过表达COX2来促进PGE2的生成,PGE2抑制T细胞反应,发挥免疫抑制功能。这其中涉及到NF- κ B信号通路的激活^[34]。Zhang等^[35]发现BM-MSCs衍生的microRNA-16和microRNA-21外泌体推动巨噬细胞向抗炎方向极化。极化巨噬细胞通过提高吞噬凋亡细胞碎片和募集调节性T细胞的能力缓解狼疮性肾炎小鼠的症状。

3 MSCs分泌的细胞外囊泡影响细胞间的信号传递

MSCs主要通过分泌细胞外囊泡进行细胞之间的信号传递和物质运输^[2]。间充质干细胞来源的细胞外囊泡(mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles, MSCs-EVs)可促进炎症细胞表型(如M1巨噬细胞、DC、Th1和Th17细胞)向免疫抑

制细胞表型(如M2巨噬细胞、耐受性DC和调节性T细胞)转化,进而抑制炎症反应,减缓SLE进一步发展^[36]。MSCs-EVs能通过多种方式抑制T细胞的功能。MSCs-EVs能调节糖酵解和细胞因子信号通路,抑制T细胞增殖。MSCs-EVs还能包裹T细胞中的miR-23a-3p和TGF- β 受体2,促进CD4⁺T细胞分化为调节性T细胞。间充质干细胞衍生的外泌体(mesenchymal stem cell-derived exosomes, MSCs-Exo)通过p27kip1/Cdk2信号通路使T细胞周期阻滞并抑制T细胞增殖。MSC-Exo也能增加IL-10和TGF- β 的表达,促进活化T细胞凋亡和Treg的生成^[36-37]。

MSCs-Exo是最常见的MSCs-EVs类型,能影响MSCs和免疫细胞之间的信号传递。MSCs-Exo的表面标记物有CD8,CD9,CD44,CD73和CD90^[38],参与细胞迁移、免疫应答、细胞分化、抗原提呈等过程。BM-MSCs分泌的外泌体表达miR-146a-5p,抑制白细胞介素-1受体相关激酶1(interleukin-1 receptor-associated kinases 1, IRAK1)的表达,调节Th17/Treg细胞的比例,进而减少促炎细胞因子的产生^[39]。此外,MSCs-Exo还通过介导TGF- β /Smad信号的转导抑制NK细胞的增殖和激活。MSCs-Exo抑制活化的NK细胞释放IFN- γ 和TNF- α ,降低NK细胞的细胞毒作用,从而减轻炎症反应^[38]。同时,MSCs-Exo能传递miRNA-155和miRNA-146,调节DC介导的内毒素诱导的炎症反应^[36]。MSCs-Exo能影响MSCs和巨噬细胞之间的信号传递,促进巨噬细胞极化为M2表型。MSCs-Exo诱导巨噬细胞极化,促使IL-17+Treg细胞增殖,这可能与巨噬细胞上的CCL20和IL-17+Treg细胞上高表达的CCR相互识别结合有关^[35]。MSCs-Exo还能通过抑制巨噬细胞M1极化来缓解SLE的疾病进展,这可能与tsRNA-21109的转移有关^[40]。在体外培养,MSCs-Exo不仅能抑制巨噬细胞M1表达CD68和HLA-DR,而且能促进巨噬细胞M2表达CD20和CD163,进而改善肾炎和其他关键器官的损伤,缓解SLE小鼠的病情进展^[41]。此外,MSCs-Exo还具有缓解神经炎症,促进血管重建的功能,但确切的分子机制尚不清楚^[2]。MSCs-EVs的具体功能见表1。

4 MSCs治疗SLE的临床进展

MSCs移植在治疗SLE的临床研究方面已经取得初步进展^[42]。Zhou等^[43]对MSCs治疗狼疮性肾炎

表1 MSCS-EVS的具体功能

类型	作用机制	作用
MSCS-EVS	调节糖酵解和细胞因子信号通路	抑制T细胞增殖
MSCS-EVS	传递MIR-23A-3P	促进CD4 ⁺ T细胞分化为TREG
MSCS-EXO	调节P27KIP1/CDK2信号通路	阻滞T细胞周期并抑制T细胞增殖
BM-MSCS-EXO	传递MIR-146A-5P	调节TH17/TREG细胞失衡
MSCS-EXO	调节TGF- β /SMAD信号通路	抑制NK细胞的增殖
MSCS-EXO	传递MIRNA-155和MIRNA-146	调节DC介导的内毒素诱导的炎症反应
MSCS-EXO	转移TSRNA-21109	抑制巨噬细胞M1极化

动物模型进行meta分析,发现MSCs治疗会引起IL-2、IL-12、IL-17和IFN- γ 水平降低,导致ds-DNA、ANA、Scr、BUN、蛋白尿和肾硬化评分水平降低,白蛋白水平升高。研究发现,与普通SLE治疗方式相比,接受UC-MSCs治疗的10例SLE患者,其临床症状及体征显著改善,SLEDAI评分和自身抗体滴度下降,血清中CXCL13、IL-4、BDNF、BMP-4、EGF、 β -NGF含量下降^[44]。研究者通过对60例SLE患者进行随访6个月发现,与对照组相比,静脉注入UC-MSCs的实验组病情可明显改善,复发率降低,体内炎症因子和免疫复合物降低,并且随访中未发现移植相关并发症^[45]。Liang等^[46]对接受同种异体MSCs移植的SLE患者进行了为期六年的随访观察,发现所有患者对治疗的耐受性良好,肿瘤形成或感染的风险没有增加。研究者对接受同种异体MSCs移植治疗的87例重度难治性SLE患者进行了四年的随访观察,发现MSCs移植与不良反应的发生无关,初步证明MSCs移植是难治性SLE患者的一种可行且安全的治疗方法^[47]。

尽管大多数研究表明MSCs移植可以改善系统性红斑狼疮患者的疾病状况,但少数研究表明MSCs治疗无效甚至存在安全风险。BM-MSCs对SLE小鼠抗dsDNA或蛋白尿的产生没有影响^[18]。一项临床研究发现,在标准免疫抑制治疗的基础上,与安慰剂组相比,MSCs治疗组的蛋白尿、血清白蛋白、补体和肾功能水平没有显著差异,说明UC-MSCs在标准免疫抑制治疗的基础上无明显附加效果^[48]。此外,随着供体年龄的增长,BM-MSCs逐渐衰老,功能逐渐减弱,导致移植后效果不佳^[49]。大多数静脉输注的MSCs会在肺部聚集并被清除,这可能是间充质干细胞治疗无效的原因之一^[50-51]。因此,MSCs移植治疗SLE在临床应用之前仍有许多挑战需要克服,其有效性和安全性问题需要进一步研究。

5 小结与展望

MSCs具有免疫调节,低免疫原性,修复受损组织,靶向分化,趋化性及归巢的功能和特性。研究表明,MSCs可以通过分泌可溶性因子,调控免疫细胞;调节细胞自噬,清除凋亡细胞;分泌细胞外囊泡影响细胞间的信号传递的作用机制参与SLE患者的治疗。有实验和临床研究表明MSCs移植可以明显改善SLE患者的疾病状况和生存质量,但少数研究发现MSCs治疗SLE无效甚至存在安全风险,这可能与MSCs被受体的免疫细胞清除以及MSCs的衰老有关。尽管MSCs移植已被证实能显著提高SLE患者的治疗效果,并改善其生存质量和预后,但还缺乏前瞻性的随机对照试验(RCT)作为支持。目前,已有多项关于使用异体MSCs治疗SLE的临床研究在clinicaltrials.gov上进行注册。这些RCT研究的结果将是至关重要的,它们将进一步验证异体MSCs治疗SLE的疗效。虽然MSCs移植在SLE治疗中的应用还处于临床应用的早期阶段,它的有效性和安全性问题还需要进一步研究,但是它具有广阔的应用前景,有望成为治疗SLE新的治疗方式。

参考文献

- [1] Ameer MA, Chaudhry H, Mushtaq J, et al. An Overview of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Pathogenesis, Classification, and Management[J]. Cureus, 2022, 14(10): e30330.
- [2] Maqsood M, Kang M, Wu X, et al. Adult mesenchymal stem cells and their exosomes: Sources, characteristics, and application in regenerative medicine [J]. Life Sci, 2020, 256: 118002.
- [3] 中华医学会风湿病学分会, 中国医院协会临床新技术应用专业委员会. 异体间充质干细胞治疗系统性红斑狼疮专家共识[J]. 中华风湿病学杂志, 2022, 26(1):

- 1-8.
- [4] Kamen DL, Wallace C, Li Z, et al. Safety, immunological effects and clinical response in a phase I trial of umbilical cord mesenchymal stromal cells in patients with treatment refractory SLE[J]. *Lupus Sci Med*, 2022, 9(1):e000704.
- [5] 马琳洁, 薛文涛, 谭举朋. 诱导性多能干细胞移植治疗小鼠系统性红斑狼疮[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(33):5286-5292.
- [6] Herrada AA, Escobedo N, Iruretagoyena M, et al. Innate Immune Cells' Contribution to Systemic Lupus Erythematosus[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:772.
- [7] Pajarinen J, Lin T, Gibon E, et al. Mesenchymal stem cell-macrophage crosstalk and bone healing[J]. *Biomaterials*, 2019, 196:80-89.
- [8] Kim J, Hematti P. Mesenchymal stem cell - educated macrophages: a novel type of alternatively activated macrophages[J]. *Exper Hemat*, 2009, 37(12):1445-1453.
- [9] Liu Y, Yin Z, Zhang R, et al. MSCs inhibit bone marrow-derived DC maturation and function through the release of TSG-6[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 450(4):1409-1415.
- [10] 裘影影, 何建强, 汤郁, 等. 间充质干细胞对系统性红斑狼疮患者树突状细胞的免疫抑制作用[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2015, 25(6):477-481.
- [11] Yuan XR, Qin XD, Wang DD, et al. Mesenchymal stem cell therapy induces FLT3L and CD1c⁺ dendritic cells in systemic lupus erythematosus patients[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):2498.
- [12] Cahill EF, Tobin LM, Carty F, et al. Jagged-1 is required for the expansion of CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ regulatory T cells and tolerogenic dendritic cells by murine mesenchymal stromal cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6(1):19.
- [13] Seo Y, Kang MJ, Kim HS. Strategies to Potentiate Paracrine Therapeutic Efficacy of Mesenchymal Stem Cells in Inflammatory Diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7):3397.
- [14] Green MR, Kennell AS, Larche MJ, et al. Natural killer cell activity in families of patients with systemic lupus erythematosus: demonstration of a killing defect in patients[J]. *Clin Exp Immunol*, 2005, 141(1):165-173.
- [15] 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.
- [16] 刘鑫, 李洋. 间充质干细胞对免疫细胞的影响及其在自身免疫性疾病中的应用[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2017, 36(5):881-885.
- [17] Karrar S, Cunninghame Graham DS. Abnormal B Cell Development in Systemic Lupus Erythematosus: What the Genetics Tell Us[J]. *Arthritis Rheum*, 2018, 70(4):496-507.
- [18] Schena F, Gambini C, Gregorio A, et al. Interferon- γ 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.
- [19] Che N, Li X, Zhang L, et al. Impaired B cell inhibition by lupus bone marrow mesenchymal stem cells is caused by reduced CCL2 expression[J]. *J Immunol*, 2014, 193(10):5306-5314.
- [20] Chun W, Tian J, Zhang Y. Transplantation of mesenchymal stem cells ameliorates systemic lupus erythematosus and upregulates B10 cells through TGF- β 1[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):512.
- [21] Luz - Crawford P, Kurte M, Bravo - Alegría J, et al. Mesenchymal stem cells generate a CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cell population during the differentiation process of Th1 and Th17 cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2013, 4(3):65.
- [22] Yang X, Yang J, Li X, et al. Bone marrow - derived mesenchymal stem cells inhibit T follicular helper cell in lupus-prone mice[J]. *Lupus*, 2018, 27(1):49-59.
- [23] Zhang Z, Feng R, Niu L, et al. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Inhibit T Follicular Helper Cell Expansion Through the Activation of iNOS in Lupus - Prone B6. MRL-Fas^{lpr} Mice[J]. *Cell Transplant*, 2017, 26(6):1031-1042.
- [24] Cheng T, Ding S, Liu S, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell therapy ameliorates lupus through increasing CD4⁺ T cell senescence via MiR-199a-5p/Sirt1/p53 axis[J]. *Theranostics*, 2021, 11(2):893-905.
- [25] Qi YY, Zhou XJ, Zhang H. Autophagy and immunological aberrations in systemic lupus erythematosus [J]. *Eur J Immunol*, 2019, 49(4):523-533.
- [26] Jin M, Zhang Y. Autophagy and Autoimmune Diseases [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1207:405-408.
- [27] Wang Z, Shi Y, Chen W, et al. Mesenchymal stem cells repair bone marrow damage of aging rats and regulate autophagy and aging genes [J]. *Cell Biochem Funct*, 2020, 38(6):792-800.
- [28] Ceccariglia S, Cargnoni A, Silini AR, et al. Autophagy: a potential key contributor to the therapeutic action of

- mesenchymal stem cells[J]. *Autophagy*,2020,16(1):28-37.
- [29] Chen J, Wang Q, Feng X, et al. Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells Suppress Autophagy of T Cells in Patients with Systemic Lupus Erythematosus via Transfer of Mitochondria[J]. *Stem Cells Int*,2016,2016:4062789.
- [30] Tan N, Xin W, Huang M, et al. Mesenchymal stem cell therapy for ischemic stroke: Novel insight into the crosstalk with immune cells[J]. *Front Neurol*,2022,13:1048113.
- [31] Lin KC, Yeh JN, Chen YL, et al. Xenogeneic and Allogeneic Mesenchymal Stem Cells Effectively Protect the Lung Against Ischemia - reperfusion Injury Through Downregulating the Inflammatory, Oxidative Stress, and Autophagic Signaling Pathways in Rat [J]. *Cell Transplant*,2020,29:963689720954140.
- [32] Li J, Zhou J, Zhang D, et al. Bone marrow - derived mesenchymal stem cells enhance autophagy via PI3K/AKT signalling to reduce the severity of ischaemia/ reperfusion - induced lung injury [J]. *J Cell Mol Med*,2015,19(10):2341-2351.
- [33] Zhu HX, Gao JL, Zhao MM, et al. Effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on the autophagic activity of alveolar macrophages in a rat model of silicosis [J]. *Exp Ther Med*,2016,11(6):2577-2582.
- [34] Zhang Z, Huang S, Wu S, et al. Clearance of apoptotic cells by mesenchymal stem cells contributes to immunosuppression via PGE2 [J]. *EBioMedicine*,2019,45:341-350.
- [35] Zhang M, Johnson - Stephenson TK, Wang W, et al. Mesenchymal stem cell - derived exosome - educated macrophages alleviate systemic lupus erythematosus by promoting efferocytosis and recruitment of IL - 17 (+) regulatory T cell [J]. *Stem Cell Res Ther*,2022,13(1):484.
- [36] Yang C, Sun J, Tian Y, et al. Immunomodulatory Effect of MSCs and MSCs-Derived Extracellular Vesicles in Systemic Lupus Erythematosus [J]. *Front Immunol*,2021,12:714832.
- [37] Shandil RK, Dhup S, Narayanan S. Evaluation of the Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells (MSCs) in Preclinical Models of Autoimmune Diseases [J]. *Stem Cells Int*,2022,2022:6379161.
- [38] Shen Z, Huang W, Liu J, et al. Effects of Mesenchymal Stem Cell - Derived Exosomes on Autoimmune Diseases [J]. *Front Immunol*,2021,12:749192.
- [39] Liu YJ, Miao HB, Lin S, et al. Current Progress in Treating Systemic Lupus Erythematosus Using Exosomes/ MicroRNAs [J]. *Cell Transplant*,2023,32:9636897221148775.
- [40] Dou R, Zhang X, Xu X, et al. Mesenchymal stem cell exosomal tsRNA - 21109 alleviate systemic lupus erythematosus by inhibiting macrophage M1 polarization [J]. *Mol Immunol*,2021,139:106-114.
- [41] 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.
- [42] Zhao L, Chen S, Yang P, et al. The role of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation: prevention and treatment of graft-versus-host disease [J]. *Stem Cell Res Ther*,2019,10(1):182.
- [43] Zhou T, Liao C, Li HY, et al. Efficacy of mesenchymal stem cells in animal models of lupus nephritis: a meta-analysis [J]. *Stem Cell Res Ther*,2020,11(1):48.
- [44] 王颖翠. 人脐带间充质干细胞制备及治疗系统性红斑狼疮的临床研究 [D]. 昆明:昆明医科大学,2019.
- [45] 杨桂鲜,潘丽萍,曹礼应,等. 脐带间充质干细胞治疗难治性系统性红斑狼疮的临床研究 [J]. *云南医药*,2018,39(1):38-41.
- [46] 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(1):312.
- [47] 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.
- [48] Deng D, Zhang P, Guo Y, et al. A randomised double-blind, placebo - controlled trial of allogeneic umbilical cord-derived mesenchymal stem cell for lupus nephritis [J]. *Ann Rheum Dis*,2017,76(8):1436-1439.
- [49] Cheng RJ, Xiong AJ, Li YH, et al. Mesenchymal Stem Cells: Allogeneic MSC May Be Immunosuppressive but Autologous MSC Are Dysfunctional in Lupus Patients [J]. *Front Cell Dev Biol*,2019,7:285.
- [50] Wang X, Chen H, Zeng X, et al. Efficient lung cancer-targeted drug delivery via a nanoparticle/MSC system [J]. *Acta Pharm Sin B*,2019,9(1):167-176.
- [51] Masterson CH, Tabuchi A, Hogan G, et al. Intra - vital imaging of mesenchymal stromal cell kinetics in the pulmonary vasculature during infection [J]. *Sci Rep*,2021,11(1):5265.

(收稿日期:2023-08-31)

(本文编辑:欧阳菁)