

间充质干细胞在器官移植中的应用研究进展

曲泽澎 贾兆锋 黄曦 蔡志明 牟丽莎

【摘要】 器官移植是终末期器官功能衰竭的有效治疗方法。然而，移植受体需长期使用免疫抑制剂以降低器官移植免疫排斥反应。间充质干细胞（MSC）具有独特的免疫学特性，有望在器官移植中发挥重要作用。本文总结了MSC的免疫学特性，并就其在器官移植中减轻免疫排斥反应、诱导免疫耐受、促进组织修复、诱导新生血管形成以及在异种器官移植中的作用等方面的研究进展进行了简述，以期MSC应用于器官移植提供参考。

【关键词】 间充质干细胞；器官移植；移植免疫；免疫调节；免疫耐受；新生血管；异种器官移植

【中图分类号】 R617, R392.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2018) 05-0005-06



作者简介：牟丽莎，深圳市高层次领军人才，博士后合作导师。现任中华医学会器官移植学分会第七届委员会异种移植学组委员，国家自然科学基金、广东省自然科学基金、深圳市科技评审专家。兼任《器官移植》杂志通讯编委。主持参与各级科研项目10余项，其中主持国家重点研发计划子课题1项、国家自然科学基金1项、广东省自然科学基金1项、广东省医学科学基金1项、中国博士后基金1项、深圳市学科布局项目1项、深圳市国际合作项目2项、深圳市基础研究计划1项、深圳市科技计划项目1项。在《Cell Research》、《Human Genetics》等杂志上发表SCI论文34篇。成功申请国际和国内发明专利30余项。

器官移植是终末期器官功能衰竭的有效治疗方法，甚至成为许多的危重患者赖以生存的唯一途径。然而，接受移植手术的受体需长期使用免疫抑制剂来抵抗免疫排斥反应，维持免疫耐受，防止供体器官被排斥。一方面，免疫抑制剂能够缓解急性免疫排斥反应，但可能无法避免慢性免疫排斥反应及其造成的移植器官功能丧失；另一方面，长期使用免疫抑制剂多伴有严重的不良反应，如增加糖尿病和心血管疾病风险等，还容易引起反复感染甚至恶性肿瘤。因此，现阶段的研究者亟需探索降低器官移植免疫排斥的新方法，寻找临床上可行的诱导移植器官耐受而维持其长期存活的新途径。

近年来，联合细胞移植来减轻器官移植过程中的免疫排斥反应逐渐成为新的研究热点，树突状细胞、造血干细胞、间充质干细胞（mesenchymal stem cell, MSC）等先后被用于诱导免疫耐受的研究并取得了良好的结果。其中，MSC受到越来越多的重视并取得了许多令人兴奋的效果，有望成为抵抗免疫排斥、诱导免疫耐受、长期维持移植器官功能的理想细胞。

1 MSC的免疫学特性

MSC是来源于发育早期中胚层的一类异质性多能干细胞，广泛分布于骨髓、脂肪、脐带等多种组织。根据国际细胞治疗协会（International Society for

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2018.05.005

基金项目：国家重点研发计划（2017YFC1103704）；深圳市医疗卫生三名工程（SZSM201412020）；深圳市医学高水平学科建设（2016031638）；深圳市科技计划（JCJY20160229204849975、GJHZ20170314171357556、JCYJ20170818103626421）；深圳市卫生计生系统科研项目（SZXJ2017021、SZXJ2018059）

作者单位：510275 广州，中山大学中山医学院（曲泽澎、黄曦、牟丽莎）；深圳市第二人民医院（曲泽澎、贾兆锋、蔡志明、牟丽莎）

作者简介：曲泽澎，男，1983年生，博士，助理研究员，研究方向为MSC在异种胰岛移植中的应用，Email: zepengqu@gmail.com

通讯作者：牟丽莎，女，1983年生，博士，副研究员，研究方向为异种胰岛移植，Email: lishamou@gmail.com

Cellular Therapy, ISCT) 的鉴定标准, 人 MSC 至少具备 3 个基本特征: (1) 在标准培养条件下具有塑料表面黏附性; (2) 表达特定细胞表面标志物 CD105、CD73、CD90, 同时不表达 CD45、CD34、CD14 (或 CD11b)、CD79 α (或 CD19) 和人类白细胞抗原 (HLA)-DR, 不同物种 MSC 表达的表面标志物与人相比略有差异; (3) 能够在体外定向诱导分化为成骨细胞、脂肪细胞和软骨细胞。此外, MSC 在特定的条件下能够跨系、甚至跨胚层分化为其他类型组织细胞。近年来研究发现, MSC 具有独特的免疫学特性, 有望在器官移植中发挥重要作用。

首先, MSC 本身具有极低的免疫原性和较低的抗原提呈能力。MSC 本身表达低水平的主要组织相容性复合体 (MHC) I 类分子, 几乎不表达 MHC II 类分子和 Fas 配体 (Fas ligand, FasL), 以及共刺激分子 CD80、CD86、CD40 和 CD40L 等, 通常不会刺激机体产生强烈的免疫反应。由于缺乏共刺激分子, 使其本身的抗原提呈能力也较低, 不容易引起严重的免疫排斥反应。不过, MSC 并非完全能够逃逸免疫系统的杀伤作用, 有研究显示经腹腔注射的 MSC 移植到免疫缺陷小鼠体内后, 能够存在超过 120 d, 其在免疫系统健全的同基因型小鼠体内尚能存在大约 40 d, 在同种异基因小鼠体内却仅能存在大约 20 d^[1]。Schmuck 等^[2]发现经颈静脉注射的人 MSC 移植到 SD 大鼠体内后会迅速分布于体内不同器官, 不过移植 8 d 后, 仅有 0.06% 能被检测到。然而, MSC 在受体内存活是其发挥作用的前提, 目前在应用中通常会多次输注 MSC 以维持其在体内发挥作用的时间。

其次, MSC 具有免疫调节能力, 可以降低受体免疫排斥反应。MSC 能够依赖旁分泌各种免疫因子对各种免疫细胞包括 T 细胞、B 细胞、树突状细胞等发挥免疫调节作用, 有效抑制这些免疫细胞引起的免疫排斥反应。Bartholomew 等^[3]在体外实验中证明 MSC 能够抑制混合淋巴细胞反应中的淋巴细胞增殖。Wu 等^[4]发现应用 MSC 能够延长同种异体移植的大鼠心脏在受体内存活时间, 并且通过病理学分析发现 MSC 能够有效减少炎症细胞在供体组织中的渗透。不仅如此, MSC 的免疫调节作用甚至能跨越物种, 不受 MHC 限制, 供体、受体和第三方来源的 MSC 均能抑制异种抗原引起的免疫应答。MSC 发挥免疫抑制功能并非一成不变, 而是依赖于其所处的炎症微环境。MSC 的免疫调节功能需要炎症微环境中

炎症介质的“赋权”, 并且表现出在低炎症状态下“促炎”或在高炎症状态下“抗炎”的免疫调节作用^[5]。器官移植引起的免疫排斥反应强烈, 通常都是处于高炎症状态, 利用 MSC 的免疫调节作用来保护移植物在受体内存活对于器官移植来说是个极具应用前景的选择。

最后, MSC 具有迁移和趋化作用, 能够被招募到炎症或组织损伤部位, 参与抵抗促炎症因子的释放和组织修复。MSC 表达的基质细胞衍生因子 (stromal cell-derived factor-1 alpha, SDF-1 α) 与趋化因子受体 CXCR4 的相互作用被认为是促使 MSC 迁移至移植损伤部位的关键因素, 而 T 细胞分泌的炎症因子白细胞介素 (IL)-3 也被证明能够促进 SDF-1 α -CXCR4 信号通路对 MSC 的迁移作用^[6]。Teo 等^[7]观察到静脉注射的 MSC 在 2 h 后就能穿过血管壁进入炎症部位, 证明 MSC 具有很强的趋化和迁移能力。在器官移植中, MSC 的这一特性有助于其定位到移植造成损伤部位, 发挥靶向治疗作用。

2 MSC 在器官移植中的应用

器官移植术后复杂的免疫排斥反应是影响移植器官长期存活和发挥功能的巨大障碍, 而非特异性的免疫抑制剂的不良反应会严重影响器官移植受体的预后和生活质量。基于 MSC 的免疫学特性, 越来越多的研究者致力于利用其免疫调节作用降低器官移植受体对移植物的免疫排斥进而诱导长期免疫耐受, 同时利用移植部位的炎症损伤来招募更多的 MSC 参与组织靶向修复从而保护移植器官长期发挥功能。事实上, 已有临床研究尝试用 MSC 来代替某些免疫抑制剂来长期保护移植器官的功能。Pan 等^[8]对 32 例接受肾移植的受体进行了长达 2 年的随访, 发现 MSC 可以部分替代具有肾毒性的免疫抑制剂, 进而维持移植肾脏对受体免疫排斥的抵抗能力。近年来, MSC 在器官移植中的应用研究已取得了丰富的进展。

2.1 利用 MSC 减轻免疫排斥反应

MSC 已经被用于治疗多种疾病的临床研究, 如移植物抗宿主病 (GVHD)、多发性硬化症、糖尿病、心血管疾病以及自身免疫性疾病等, 而且在加拿大和日本 MSC 已被批准作为治疗 GVHD 的药物 (分别为 Prochymal[®] 和 Temcell[®]) 上市。近年来, 将 MSC 应用于器官移植中抗免疫排斥反应的临床研究也陆续得以开展。

早在 2002 年, Batholomew 等^[3]发现狒狒的 MSC 不仅能够体外混合淋巴细胞共培养实验中抑制 T 细胞增殖, 而且能够在体内皮肤移植中延长供体皮片在受体的存活时间, 并且证明无论供体、受体或者第三方来源的 MSC 都具有这种功能。这一发现为应用 MSC 保护移植器官存活奠定了基础。随后, Ren 等^[9]发现 MSC 在炎症环境中的受到干扰素 (IFN) - γ 和其它促炎症因子“赋权”才会引出高水平的免疫抑制因子表达。Soares 等^[10]在大鼠同种异基因皮肤移植模型中证明, 经过 IFN- γ 或低氧环境“赋权”的 MSC 抑制 T 细胞增殖的能力和免疫调节能力显著增强, 能够延长移植物在受体体内的存活时间。小鼠 MSC 受到刺激后诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 可产生一氧化氮 (nitric oxide, NO) 来抑制 T 细胞的免疫应答, 而促炎症因子 IL-17 可以下调促信使核糖核酸 (mRNA) 降解的因子 AU 碱基富集区 RNA 结合因子 1 (AU-rich element RNA-binding factor 1, AUF1), 增强 iNOS mRNA 的稳定性从而促进 MSC 的免疫抑制功能^[11]。与小鼠不同, 人 MSC 受到刺激是通过表达吡哆胺-2, 3-双加氧酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) 来执行与 NO 类似功能的。IDO 是一种可以催化分解色氨酸的酶, 而色氨酸是 T 细胞增殖的必需氨基酸。有报道 IDO 和色氨酸的代谢产物不仅能够在体外直接抑制 T 细胞的增殖而且能够延长移植物在体内的存活时间^[12]。

除了 NO 和 IDO, MSC 受到炎症刺激还可能通过产生肿瘤坏死因子 α 刺激基因 6 (tumor necrosis factor α stimulated gene 6, TSG-6)、前列腺素 E_2 (prostaglandin E_2 , PGE₂) 等发挥免疫抑制功能。Oh 等^[13]用小鼠角膜移植模型证明了人 MSC 对小鼠移植物具有保护作用, 他们发现缺失 TSG-6 的人 MSC 无法抑制移植早期的炎症反应, 也无法延长移植物的存活时间。Ko 等^[14]在类似模型中的研究进一步阐明人 MSC 是通过表达 TSG-6 影响小鼠肺部单核细胞和巨噬细胞诱导免疫耐受, 进而抵抗移植免疫排斥。Tian 等^[15]在小鼠肝移植模型中发现 MSC 能减少枯否细胞凋亡、抑制辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th) 1/Th17 免疫应答从而缓解供肝损伤并延长移植物在受体体内的存活时间。他们进一步在体外实验证明中 MSC 是通过分泌 PGE₂ 来发挥保护移植供体的作用。除此之外, Wu 等^[16]发现 MSC 还能通过外分泌囊泡增强树突状细胞表达微小核糖核酸 (microRNA,

miRNA, miR)-146a 来保护小鼠同种异体移植的肾脏。以上研究表明 MSC 能够通过不同的免疫调节机制发挥抵抗器官移植免疫排斥反应的作用。

2.2 利用 MSC 诱导免疫耐受

诱导免疫耐受是器官移植术后移植物长期存活的基础。器官移植先驱 Starzl 提出“微嵌合理论”认为, 器官移植术后供体和受体中的细胞相互迁移, 少量供体细胞在免疫抑制条件下存活后, 形成微嵌合体, 从而诱导受体对移植物的长期耐受。后来的研究证实诱导稳定的嵌合体能够形成对供体的特异性耐受而促进移植物长期存活。Westenfelder 等^[17]发现 MSC 与胰岛形成的嵌合体能够在不使用免疫抑制剂的情况下在受体体内长期存活并发挥功能。Plock 等^[18]则发现骨髓和脂肪来源的 MSC 能够在大鼠后肢移植模型中诱导形成微嵌合体, 他们认为免疫调节功能对移植物的保护只是暂时的, 而微嵌合体的形成可以维持移植物的长期存活。

调节性 T 细胞 (Treg 细胞) 向来被认为是诱导移植免疫耐受的关键, 它不仅维持对自身抗原耐受, 而且能够降低对异种抗原过度免疫应答。MSC 能够抑制效应性 T 细胞的增殖, 并促进 CD4⁺T 细胞向 Foxp3⁺Treg 方向分化, 同时抑制其向 Th1、Th2 或 Th17 等方向分化。分化的 Treg 能够诱导移植器官的免疫耐受, 延长其在受体体内的存活时间。Obermajer 等^[19]在小鼠同种异体心脏移植模型中发现 MSC 诱导免疫耐受的一个重要机制是诱导 Th-17 转化为 Treg。Rajeshkumar 等^[20]在小鼠同种异体皮肤移植模型中证明, 联合使用 MSC 和共刺激因子阻断剂能够有效诱导免疫耐受, 使 Treg 增多, 移植的皮肤在受体的存活时间延长。Mudrabettu 等^[21]对接受肾移植受体的临床研究也发现, 应用 MSC 能够有效保护移植物的功能, 受体中 Treg 的数量明显增加, 同时 CD4⁺T 细胞的增殖受到抑制。Zhang 等^[22]发现 MSC 能够通过分泌的外泌体促进 CD4⁺T 细胞转化为 Treg, 而且在小鼠同种异基因皮肤移植模型中证明 MSC 外泌体能够延长移植物的存活时间。Gregorini 等^[23]在大鼠肾移植模型中应用 MSC 后, 能够降低血清中促炎症因子 IFN- γ 和 IL-6 的水平, 同时增加抗炎因子 IL-10 的表达, 抑制 Th1 并招募 Treg 诱导免疫耐受。Merino 等^[24]在大鼠同种异体肾移植模型中研究发现应用 MSC 后早期能够降低外周血中 T 细胞和 B 细胞的比例并增加 Foxp3 在 Treg 中的表达, 晚期能够降

低外周血中 IL-1 β 和转化生长因子 (TGF) - β 的水平并提高外周血中 IL-10 和 IL-4 的水平。他们认为在肾移植前 7 日应用 MSC 比移植前 4 日能够更好地降低急性免疫排斥反应的发生率并维持移植物存活时间。有研究者通过基因工程改造 MSC, 使其携带 Treg 特异性基因 Foxp3, 并将其用于器官移植受体, 能够有效诱导免疫耐受并延长移植物存活时间^[25]。与之不同的是, Jiang 等^[26] 在小鼠同种异体心脏移植模型中证明 MSC 也可以不依赖 Treg 而保护移植物在受体体内存活。因而对于 MSC 在体内诱导器官移植免疫耐受可能还有一些新的机制有待深入研究。

2.3 利用 MSC 诱导组织损伤修复

缺血-再灌注损伤 (IRI) 严重影响了移植器官的存活和功能。临床上, 对于器官移植造成的 IRI 仅能采取保守措施, 尚无切实可行的靶向治疗手段, 而 MSC 的应用却能有效减轻甚至修复 IRI。动物模型实验证实, MSC 及其分泌的囊泡均能显著改善 IRI 造成的肾脏损伤^[27]。Montanari 等^[28] 在大鼠心脏移植模型中发现输注 MSC 能够改善异位移植心脏的功能, 增强心室结构、减少心脏纤维化、增强新血管的生成并且降低心肌细胞凋亡, 从而有效减轻 IRI。Baulier 等^[29] 在猪肾移植模型中发现羊水来源的 MSC 能够有效减轻肾移植过程中的 IRI, 避免纤维化并保护移植肾的功能。近年来, 不同研究组在小鼠肺移植实验中证实, 应用 MSC 能够有效减轻 IRI 对移植物造成的损伤和细胞凋亡^[30-31]。Tian 等^[31] 发现 MSC 能够通过减少受体中促炎症因子 TNF- α 、IL-6 表达同时增加抗炎因子 TSG-6 表达来抵抗免疫细胞浸润, 从而保护移植物的功能。

器官移植过程中的手术损伤和免疫排斥会使淋巴细胞聚集形成局部炎症环境, MSC 能够被招募至此参与组织修复。当 MSC 迁移到损伤部位后, 除了自身可能分化成不同组织细胞直接参与修复外, 更多的情况是在各种炎症因子等的刺激下释放生长因子, 促进成纤维细胞、内皮细胞和组织干细胞参与组织再生。Yu 等^[32] 通过大鼠肾移植实验证实 MSC 能够有效减轻慢性同种异体免疫排斥造成的组织损伤。Yip 等^[33] 通过大鼠同种异体心脏移植实验证实 MSC 能够有效缓解脑死亡造成的器官损伤, 并能够抑制移植后受体的免疫攻击, 保护移植心脏的功能。Chambers 等^[34] 研究发现应用 MSC 可用于治疗肺移植后的慢性移植物排斥反应。上述研究均表明, MSC 能够在一定程度

上诱导损伤组织的修复, 对移植术后器官的长期存活和功能维护具有重要意义。

2.4 利用 MSC 诱导新生血管形成

MSC 能够促进内皮细胞的迁移, 诱导内皮细胞形成管状结构, 而且能够稳定这种新生的血管并促进成熟, 在这一过程中 MSC 与内皮细胞相互接触发挥作用, 扮演着类似周细胞的角色。已有研究表明 MSC 能够分泌多种促血管生成的因子, MSC 自身也能形成血管状结构^[35]。李睿等^[36] 在小鼠糖尿病模型中发现用 MSC 联合胰岛移植治疗不仅可以减少胰岛细胞凋亡、促进细胞再生, 而且能够促进移植胰岛周围生成新生血管, 增加血供从而保护了移植胰岛的活性和功能。由此可见, MSC 诱导新生血管的功能对于延长移植器官的存活时间具有重要作用。

2.5 MSC 在异种器官移植中的作用

供体器官短缺的问题严重制约了器官移植手术的开展, 仅在我国每年就有 30 万人亟需器官移植, 但最终能得到供体接受移植的患者还不到 1 万例。因此, 许多人寄希望于用异种器官来解决供体器官不足的燃眉之急, 然而, 机体对异种器官的免疫排斥反应更加强烈。猪作为异种器官移植的供体, 经过基因改造后其器官可有效降低超急性免疫排斥反应并长期在受体体内存活。尽管如此, 其他形式的免疫排斥反应依然存在并且会损伤异种移植的移植器官。近期已有研究发现联合 MSC 共移植能够有效缓解异种胰岛移植中的免疫排斥反应^[37]。研究利用 MSC 来诱导异种移植器官的免疫耐受, 有助于加速异种器官移植的临床应用, 从而缓解器官短缺的难题。

3 小结与展望

MSC 的早期研究和临床实验结果让我们看到了其在器官移植中应用的优势。随着研究的开展和深入, 我们需要更加严谨地考究其安全性, 尽管目前尚未发现 MSC 具有致瘤性, 但 MSC 可通过分泌的因子与肿瘤微环境相互作用, 促进肿瘤血管生成而促进肿瘤生长和发展。此外, 在器官移植中引入 MSC 尚有许多问题有待解决, 如 MSC 的来源和种类问题, MSC 的干预时间、途径以及剂量问题, MSC 移植受体的差异化问题, MSC 与其他药物的联合使用及相互作用问题等等。综上所述, 随着基础研究的深入和临床研究的开展, MSC 在器官移植领域将有可能发挥重要作用, 前景广阔。

参考文献：

- [1] ZANGI L, MARGALIT R, REICH-ZELIGER S, et al. Direct imaging of immune rejection and memory induction by allogeneic mesenchymal stromal cells[J]. *Stem Cells*, 2009, 27(11): 2865-2874. DOI: 10.1002/stem.217.
- [2] SCHMUCK EG, KOCH JM, CENTANNI JM, et al. Biodistribution and clearance of human mesenchymal stem cells by quantitative three-dimensional cryo-imaging after intravenous infusion in a rat lung injury model[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5(12): 1668-1675.
- [3] BARTHOLOMEW A, STURGEON C, SIATSKAS M, et al. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo[J]. *Exp Hematol*, 2002, 30(1): 42-48.
- [4] WU SM, ZHANG WX, WANG MH, et al. Proteomic analysis of the immunosuppressive effects of mesenchymal stem cells in a rat heart transplantation model[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2013, 22(6): 785-794.
- [5] WANG Y, CHEN X, CAO W, et al. Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: pathological and therapeutic implications[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(11): 1009-1016. DOI: 10.1038/ni.3002.
- [6] BARHANPURKAR-NAIK A, MHASKE ST, POTE ST, et al. Interleukin-3 enhances the migration of human mesenchymal stem cells by regulating expression of CXCR4[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 168. DOI: 10.1186/s13287-017-0618-y.
- [7] TEO GS, YANG Z, CARMAN CV, et al. Intravital imaging of mesenchymal stem cell trafficking and association with platelets and neutrophils[J]. *Stem Cells*, 2015, 33(1): 265-277. DOI: 10.1002/stem.1848.
- [8] PAN GH, CHEN Z, XU L, et al. Low-dose tacrolimus combined with donor-derived mesenchymal stem cells after renal transplantation: a prospective, non-randomized study[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(11): 12089-12101. DOI: 10.18632/oncotarget.7725.
- [9] REN G, ZHANG L, ZHAO X, et al. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide[J]. *Cell Stem Cell*, 2008, 2(2): 141-150. DOI: 10.1016/j.stem.2007.11.014.
- [10] SOARES MA, MASSIE JP, RIFKIN WJ, et al. Ex vivo allotransplantation engineering: delivery of mesenchymal stem cells prolongs rejection-free allograft survival[J]. *Am J Transplant*, 2018, 18(7): 1657-1667. DOI: 10.1111/ajt.14668.
- [11] HAN X, YANG Q, LIN L, et al. Interleukin-17 enhances immunosuppression by mesenchymal stem cells[J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(11): 1758-1768. DOI: 10.1038/cdd.2014.85.
- [12] BAUER TM, JIGA LP, CHUANG JJ, et al. Studying the immunosuppressive role of indoleamine 2,3-dioxygenase: tryptophan metabolites suppress rat allogeneic T-cell responses in vitro and in vivo[J]. *Transpl Int*, 2005, 18(1): 95-100.
- [13] OH JY, LEE RH, YU JM, et al. Intravenous mesenchymal stem cells prevented rejection of allogeneic corneal transplants by aborting the early inflammatory response[J]. *Mol Ther*, 2012, 20(11): 2143-2152. DOI: 10.1038/mt.2012.165.
- [14] KO JH, LEE HJ, JEONG HJ, et al. Mesenchymal stem/stromal cells precondition lung monocytes/macrophages to produce tolerance against allo- and autoimmunity in the eye[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(1): 158-163. DOI: 10.1073/pnas.1522905113.
- [15] TIAN Y, WANG J, WANG W, et al. Mesenchymal stem cells improve mouse non-heart-beating liver graft survival by inhibiting Kupffer cell apoptosis via TLR4-ERK1/2-Fas/FasL-caspase3 pathway regulation[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7(1): 157.
- [16] WU XQ, YAN TZ, WANG ZW, et al. BM-MSCs-derived microvesicles promote allogeneic kidney graft survival through enhancing micro-146a expression of dendritic cells[J]. *Immunol Lett*, 2017, 191: 55-62. DOI: 10.1016/j.imlet.2017.09.010.
- [17] WESTENFELDER C, GOOCH A, HU Z, et al. Durable control of autoimmune diabetes in mice achieved by intraperitoneal transplantation of "neo-islets," three-dimensional aggregates of allogeneic islet and "mesenchymal stem cells"[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(7): 1631-1643. DOI: 10.1002/sctm.17-0005.
- [18] PLOCK JA, SCHNIDER JT, ZHANG W, et al. Adipose- and bone marrow-derived mesenchymal stem cells prolong graft survival in vascularized composite allotransplantation[J]. *Transplantation*, 2015, 99(9): 1765-1773. DOI: 10.1097/TP.0000000000000731.
- [19] OBERMAJER N, POPP FC, SOEDER Y, et al. Conversion of Th17 into IL-17A(neg) regulatory T cells: a novel mechanism in prolonged allograft survival promoted by mesenchymal stem cell-supported minimized immunosuppressive therapy[J]. *J Immunol*, 2014, 193(10): 4988-4999. DOI: 10.4049/jimmunol.1401776.
- [20] RAJESHKUMAR B, AGRAWAL P, RASHIGHI M, et al. Mesenchymal stem cells and co-stimulation

- blockade enhance bone marrow engraftment and induce immunological tolerance[J]. *Int J Organ Transplant Med*, 2015, 6(2): 55-60.
- [21] MUDRABETTU C, KUMAR V, RAKHA A, et al. Safety and efficacy of autologous mesenchymal stromal cells transplantation in patients undergoing living donor kidney transplantation: a pilot study[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2015, 20(1): 25-33. DOI: 10.1111/nep.12338.
- [22] ZHANG B, YIN Y, LAI RC, et al. Mesenchymal stem cells secrete immunologically active exosomes[J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(11): 1233-1244. DOI: 10.1089/scd.2013.0479.
- [23] GREGORINI M, BOSIO F, ROCCA C, et al. Mesenchymal stromal cells reset the scatter factor system and cytokine network in experimental kidney transplantation[J]. *BMC Immunol*, 2014, 15: 44. DOI: 10.1186/s12865-014-0044-1.
- [24] MERINO A, RIPOLL E, DE RAMON L, et al. The timing of immunomodulation induced by mesenchymal stromal cells determines the outcome of the graft in experimental renal allotransplantation[J]. *Cell Transplant*, 2017, 26(6): 1017-1030. DOI: 10.3727/096368917X695010.
- [25] QI H, CHEN G, HUANG Y, et al. Foxp3-modified bone marrow mesenchymal stem cells promotes liver allograft tolerance through the generation of regulatory T cells in rats[J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 274. DOI: 10.1186/s12967-015-0638-2.
- [26] JIANG X, LIU C, HAO J, et al. CD4(+)CD25 (+) regulatory T cells are not required for mesenchymal stem cell function in fully MHC-mismatched mouse cardiac transplantation[J]. *Cell Tissue Res*, 2014, 358(2): 503-514. DOI: 10.1007/s00441-014-1956-z.
- [27] 谭建明, 王萍. 间充质干细胞改善实体器官移植效果的临床研究 [J/CD]. *中华细胞与干细胞杂志 (电子版)*, 2016, 6(5): 263-269. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2016.05.001.
- TAN JM, WANG P. Mesenchymal stem cells to improve solid organ transplant outcome: clinical trials[J/CD]. *Chin J Cell Stem Cell(Electr Edit)*, 2016, 6(5): 263-269. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2016.05.001.
- [28] MONTANARI S, DAYAN V, YANNARELLI G, et al. Mesenchymal stromal cells improve cardiac function and left ventricular remodeling in a heart transplantation model[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2015, 34(11): 1481-1488. DOI: 10.1016/j.healun.2015.05.008.
- [29] BAULIER E, FAVREAU F, LE CORF A, et al. Amniotic fluid-derived mesenchymal stem cells prevent fibrosis and preserve renal function in a preclinical porcine model of kidney transplantation[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2014, 3(7): 809-820. DOI: 10.5966/sctm.2013-0186.
- [30] WATANABE T, HOSHIKAWA Y, ISHIBASHI N, et al. Mesenchymal stem cells attenuate ischemia-reperfusion injury after prolonged cold ischemia in a mouse model of lung transplantation: a preliminary study[J]. *Surg Today*, 2017, 47(4): 425-431. DOI: 10.1007/s00595-016-1391-8.
- [31] TIAN W, LIU Y, ZHANG B, et al. Infusion of mesenchymal stem cells protects lung transplants from cold ischemia-reperfusion injury in mice[J]. *Lung*, 2015, 193(1): 85-95. DOI: 10.1007/s00408-014-9654-x.
- [32] YU P, WANG Z, LIU Y, et al. Marrow mesenchymal stem cells effectively reduce histologic changes in a rat model of chronic renal allograft rejection[J]. *Transplant Proc*, 2017, 49(9): 2194-2203. DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.09.038.
- [33] YIP HK, LEE MS, SUN CK, et al. Therapeutic effects of adipose-derived mesenchymal stem cells against brain death-induced remote organ damage and post-heart transplant acute rejection[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(65): 108692-108711. DOI: 10.18632/oncotarget.21433.
- [34] CHAMBERS DC, ENEVER D, LAWRENCE S, et al. Mesenchymal stromal cell therapy for chronic lung allograft dysfunction: results of a first-in-man study[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(4): 1152-1157. DOI: 10.1002/sctm.16-0372.
- [35] MA S, XIE N, LI W, et al. Immunobiology of mesenchymal stem cells[J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(2): 216-225. DOI: 10.1038/cdd.2013.158.
- [36] 李睿, 董红丽, 刘汝斌, 等. 骨髓间充质干细胞移植可促进移植胰岛周围新生血管形成 [J]. *器官移植*, 2017, 8(2): 149-153. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2017.02.011.
- LI R, DONG HL, LIU RB, et al. Effect of bone mesenchymal stem cell transplantation on accelerating the vascularization surrounding transplant pancreatic islet[J]. *Organ Transplant*, 2017, 8(2): 149-153. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2017.02.011.
- [37] CORRADI-PERINI C, SANTOS TM, CAMARA NOS, et al. Co-transplantation of xenogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells alleviates rejection of pancreatic islets in non-obese diabetic mice[J]. *Transplant Proc*, 2017, 49(4): 902-905. DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.01.064.

(收稿日期: 2018-07-10)
(本文编辑: 石梦辰 吴秋玲)