

炎症性肠病与间充质干细胞的研究进展

林 艳, 郑长青

林艳, 郑长青, 中国医科大学附属盛京医院第二消化内科 辽宁省沈阳市 110022

林艳, 讲师, 主治医师, 主要从事炎症性肠病的研究.

沈阳市科学技术基金资助项目, No. F13-318-1-42

作者贡献分布: 本文综述由林艳完成; 郑长青审校.

通讯作者: 林艳, 讲师, 主治医师, 110022, 辽宁省沈阳市铁西区滑翔路39号, 中国医科大学附属盛京医院第二消化内科. lin_yan02@sina.com

电话: 024-96615-26211

收稿日期: 2013-11-20 修回日期: 2013-12-25

接受日期: 2014-01-08 在线出版日期: 2014-02-08

Inflammatory bowel disease and mesenchymal stem cells

Yan Lin, Chang-Qing Zheng

Yan Lin, Chang-Qing Zheng, Second Department of Gastroenterology, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110022, Liaoning Province, China

Supported by: the Science and Technology Project of Shenyang, No. F13-318-1-42

Correspondence to: Yan Lin, Lecturer, Attending Physician, Second Department of Gastroenterology, Shengjing Hospital, China Medical University, 39 Huaxiang Street, Tiexi District, Shenyang 110022, Liaoning Province, China. lin_yan02@sina.com

Received: 2013-11-20 Revised: 2013-12-25

Accepted: 2014-01-08 Published online: 2014-02-08

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of chronic non-specific inflammatory disease with unknown etiology; it is associated with genetic factors, immune factors, intestinal flora, infection, and other factors. In recent years, mesenchymal stem cells (MSCs) have attracted more and more attention in the treatment of IBD, and the therapeutic effects may be associated with their anti-inflammatory and immunomodulatory effects as well as intestinal epithelium reconstruction. In this article, we will review the causes of IBD and possible mechanisms of MSCs in treating IBD.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Mesenchymal stem cells; Etiology; Treatment

Lin Y, Zheng CQ. Inflammatory bowel disease and

mesenchymal stem cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(4): 521-526 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/521.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i4.521>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组病因未明的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 其发病与遗传、免疫、肠道菌群、感染等多方面因素有关. 近年来间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)在IBD治疗中的作用得到越来越多的重视, 其治疗IBD可能与其抗炎、免疫调节及肠上皮重建等多方面机制有关. 本研究将对IBD的病因以及MSCs在治疗IBD中的可能机制进行综述.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 炎症性肠病; 间充质干细胞; 病因; 治疗

核心提示: 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)作为一种病因尚未完全明确的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 其传统的治疗方法多不能使患者的病情得到长期的缓解及控制复发. 而间充质干细胞在IBD治疗中的作用得到了较多的认可和一定程度的进展. 本文通过综述国内外文献对上述问题进行探讨.

林艳, 郑长青. 炎症性肠病与间充质干细胞的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(4): 521-526 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/521.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i4.521>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病, 其具体的病因还未完全明确, IBD主要分为溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)两种类型. 本病呈慢性复发迁延病程, 治疗效果不佳, 多数患者的生活质量受到严重影响^[1]. 近年来, 随着人们不断提高的生活水平以及类似于西方化生活方式的转变, 我国IBD的

■背景资料

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)呈慢性复发迁延病程, 传统的治疗效果不佳. 近年来, 间充质干细胞移植来修复机体的受损组织从而治疗或者治愈疾病成为医学界的热点研究. 本文将对间充质干细胞与IBD的研究进展进行综述, 探讨间充质干细胞治疗IBD的可能机制.

■同行评议者

潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科

■ 研发前沿

本文通过对国内外文献的综述来探讨IBD的可能病因以及间充质干细胞治疗IBD的可能机制,为间充质干细胞在临床中的应用提出一定的理论依据。

发病率逐年上升。其明确的病因和发病机制尚未完全清楚,最有可能的是具有易感基因的人群在环境和肠道菌群作用下,发生免疫紊乱以及炎症反应失调。目前IBD的治疗主要还是集中在控制IBD患者的炎症活动和调节IBD患者的免疫紊乱两个方向,5-氨基水杨酸、糖皮质激素、免疫抑制剂和生物制剂往往是临床治疗过程中常采取的方案,但上述治疗均存在一定的不良反应,且不能使IBD患者的病情得到长期的缓解及控制复发。近年来,利用干细胞移植来修复机体的受损组织从而治疗或者治愈疾病成为医学界的热点研究,并且在国内外也有较多的报道证明了干细胞移植在IBD患者治疗中的作用,所以说这为IBD的治疗提供了新的选择。在国内外的研究中,间充质干细胞在IBD治疗中的作用得到了较多的认可和一定程度的进展。因此,本文将对间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)与IBD的研究进展作一综述,探讨MSCs治疗IBD的可能机制。

1 IBD的病因

IBD是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病,包括UC与CD,两者在组织学和临床表现上具有较大的差异。其中CD可发生于消化系统的任何部位(从口腔至肛门均可以受累),但多见于末段回肠和邻近的结肠,呈现出非连续性的肉芽肿性病变,表现为节段性或跳跃性的分布,病变间的黏膜正常;UC最常见于直肠和结肠,其病变累及部位多自肛端的直肠逆行向近段发展,病变局限于黏膜层以及黏膜下层,呈连续性病变,表现为肠道黏膜充血水肿以及糜烂或者浅溃疡形成。目前国内外的学者多认为IBD是多因素共同作用的结果,现将其病因简述如下:(1)易感基因:IBD具有家族聚集的现象和遗传倾向,目前多数研究显现出IBD的地域、种族的差异以及单卵双生子的高共患率,以上这些均证明了遗传因素在IBD的发病过程当中起着重要的作用,当前的研究指出*NOD2/CARD15*和*ATG16L1*基因是西方犹太人与白种人群CD的重要易感基因^[2,3],此外CD的相关基因*IL23R*、*PTPN2*也被认为与CD患者的自主免疫紊乱有关联^[4];而对于UC的患者而言,*MICA*和*MICB*发生基因突变之后,其与受体NKG2D的结合能力可能发生改变,进而可以影响免疫系统的活性,诱发UC的发病^[5];此外*TNF-308A*基因发生突变以后,TNF- α 的活性增加或者是分泌增多进而可以导致患者肠

道黏膜致炎因子与抑炎因子的失衡,提示*TNF-308A*可能为UC患者的易感基因^[6];(2)肠道微生物:国内外众多的学者经过研究认为肠道内大量的微生物可能在IBD的发病过程有着一定的作用,由致病菌分泌的毒素能够同肠道上皮细胞膜表面的特异性受体相结合,从而导致肠道黏膜损伤或诱发炎症反应^[7],Antonelli等^[8]通过研究指出空肠弯曲菌、难辨性梭状芽孢杆菌以及巨细胞病毒可能参与在IBD患者的急性发作过程中。其中,难辨性梭状芽孢杆菌在IBD患者的发病以及转归的过程之中,尤其是在使用了抗生素治疗的患者当中可能发挥着重要的作用^[9,10];(3)肠道黏膜上皮的损伤:肠黏膜屏障是肠道防御的重要组成部分,肠黏膜上皮细胞是肠内容物与固有层免疫细胞之间的天然屏障,其与IBD间的关系一直受到较为广泛的关注,曾敬清等^[11]通过研究指出肠黏膜上皮细胞在病原微生物的刺激下可在炎症的早期即通过转化行使DC样专职抗原提呈细胞的作用,从而诱发肠黏膜Th2促炎应答进而参与IBD患者的发病,而Dotan等^[12]通过研究指出IBD患者的肠道黏膜上皮细胞通过增强Th0细胞的活化和增殖并使其向Th1细胞分化,分泌干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)等炎症因子,加重结肠的炎症反应;(4)肠道免疫:免疫因素,无论是肠黏膜的固有免疫还是肠黏膜的获得性免疫,均在IBD的发病中起着重要的作用和地位,这一点也得到了国内外学者和专家的广泛认可,各国学者也在肠道免疫方向进行着较多和深入的研究。最新的研究发现,肠黏膜组织中固有性免疫应答调节功能的异常与缺失在IBD患者的发病过程中发挥着重要的地位和作用^[13,14]。肠道内的致病微生物抗原特异性激活IBD患者肠道黏膜内的淋巴细胞[如B细胞、T细胞、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)、M ϕ 和DC细胞等]是IBD患者免疫学的重要特点^[15-17]。上述免疫系统的异常应答可以导致体内多种炎症因子如介白素(interleukin, IL)-12、IL-1 β 、IFN- γ 、IL-17、IL-4、IL-13等分泌增加,引发或者加重肠道黏膜的免疫损伤。此外,近年来也有较多的证据表明miRNA在肠道黏膜上皮的差异性表达对肠道的屏障功能也有着显著的影响,miRNA也与IBD的发生以及发展过程密切相关^[18],miRNA表达谱也有可能成为IBD患者有效的诊断工具与治疗靶点^[19];(5)其他因素,如维生素,Ikoma等^[20]通过研究指出补充了维生素D和维生素E对IBD的模型大鼠肠道黏

膜的愈合具有明显的促进作用, 以上研究表明维生素在IBD患者的发病过程可能发挥着一定的作用。

2 间充质干细胞与IBD

2.1 间充质干细胞 MSCs最初是20世纪70年代由Friedenstein等^[21]发现的基质细胞, 随后的进一步研究证实了这些细胞的可塑性并被命名为MSCs。MSCs不仅可以来源于骨髓, 还可以来源于成人的组织如脂肪、肝脏、肺、羊水、肌肉以及肾脏等, MSCs具有较强的自我更新能力和多向分化的潜能, 在适当的诱导条件下MSCs能够向成骨细胞、脂肪细胞、肌细胞、神经细胞、肝脏细胞、心肌细胞和表皮细胞分化^[22]。国际细胞治疗协会将MSCs定义^[23]为: (1)贴壁性, 具有类似脂肪细胞的形态; (2)表达基质细胞的表面抗原, 但不表达造血细胞表面抗原; (3)拥有向成骨细胞、脂肪细胞以及软骨细胞分化的潜能。目前在临床和基础研究中使用的MSCs主要来自骨髓以及脐带血。

2.2 间充质干细胞治疗IBD的可能机制 MSCs用于治疗IBD在国内外均有相关的报道, Garcia-Olmo等^[24]报道了将自体MSCs局部注射进入克隆氏病患者的9个瘻管中, 8 wk后复查发现75%的瘻管愈合。我国学者刘静等^[25]亦报道了对1例顽固性溃疡性结肠炎患者采用脐带血MSCs治疗得到了良好的效果。通过国内外大量的动物实验和临床试验研究, 考虑MSCs治疗IBD的可能机制主要有以下几个方面。

2.2.1 MSCs在IBD治疗中的抗炎作用: MSCs对IBD患者损伤和炎症的部位具有很强的趋向性^[26,27], MSCs这类在体内微环境下主动迁徙至损伤部位并且进行修复的作用被称为MSCs的“归巢”作用^[28-31]。段征等^[32]对UC大鼠模型的均尾静脉注射入1 mL使用了荧光标记的骨髓间充质干细胞并进行观察, 发现第14天时UC模型大鼠病变部位的LA值高于同组其余消化系各段以及正常组大鼠的结肠($P<0.05$), 这指出迁移至炎性或损伤部位的结肠的骨髓间充质干细胞要显著高于正常的结肠。MSCs具有分泌抗炎细胞因子, 如前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)、IL-10、吲哚胺2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)的功能, 也有促进Th2细胞和DC祖细胞释放IL-4、IL-10的作用^[33], Aggarwal等^[34]通过研究发现MSCs可以分泌PGE2, 在培养基中加入TNF- α 或IFN- γ , MSCs分泌PGE2增加,

这进一步说明炎症因子可增强MSCs分泌PGE2, 从而进一步去抑制T细胞、DC以及NK细胞。Liang等^[35]利用人脐带血来源的MSCs治疗肠炎模型的小鼠, 发现人脐带血来源的MSCs不仅能够抑制IFN- γ 基因的表达式, 还能够阻断肠黏膜固有层内浸润的单核细胞释放IL-17, 进而使炎症和损伤处的IFN- γ 、IL-17含量降低。以上这些均证明了MSCs可以通过其“归巢”作用迁移至肠黏膜的受损部位, 并通过其抗炎的作用治疗IBD。

2.2.2 MSCs在IBD治疗中的免疫调节作用: 上文已指出, 尽管目前IBD的发病机制尚不完全清楚, 但国内外许多学者都认为自身免疫异常和紊乱在IBD患者的发病过程中起着重要的作用, 多种免疫性淋巴细胞在IBD患者的免疫异常与紊乱过程中有着重要的地位。MSCs具有多种免疫调节的作用, MSCs可以通过抑制T细胞的增殖、抑制DC的成熟和功能、抑制B细胞的增殖以及最后分化进行免疫调节, 对其他的免疫细胞如NK细胞和巨噬细胞也有着免疫调节的作用^[36]。Krampera等^[37]通过对小鼠模型的研究指出MSCs可通过细胞接触依赖机制进而明显下调幼稚性T细胞以及记忆性抗原特异性T细胞对其同源肽的反应。Comoli等^[38]通过研究指出MSCs可以阻止外周血单核细胞中富集的B细胞产生免疫球蛋白, Krampera等^[37]也同样通过研究证明了MSCs具有影响B细胞的分化、抗体产生和趋化行为的能力。Aggarwal等^[34]通过研究提出MSCs可以导致髓样DC细胞TNF- α 表达的下降, 上调淋巴样DC细胞IL-1的表达; Nauta等^[39]通过研究表明MSCs可以通过产生IL-6抗体和抗巨噬细胞集落刺激因子抗体进而阻断DC的免疫抑制。Sotiropoulou等^[40]通过研究证明MSCs可抑制被IL-2激活的NK细胞分泌IL-10、TNF- α 、INF- γ 等炎症因子。以上学者的研究证实了MSCs可能是通过对多种免疫细胞的调节而影响IBD病程中的免疫异常与紊乱, 从而达到治疗IBD的目的。

2.2.3 MSCs在IBD治疗中的上皮重建作用: 在IBD的治疗过程中, MSCs可以定植在受损的肠道组织中修复肠上皮, 其可能机制在于以下三个方面: (1)MSCs分化为肠上皮细胞和内皮细胞修复受损肠上皮: Komori等^[41]将来源于转基因小鼠且表达绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP)的骨髓移植进入使用三硝基苯磺酸(trinitro-benzene-sulfonic acid, TNBS)诱导的结肠炎大鼠体内, 发现给予TNBS 28 d以后, 大鼠结肠上皮细胞中的表达GFP阳性的细胞占到

■相关报道

Garcia-Olmo等报道了将自体MSCs局部注射进入克隆氏病患者的9个瘻管中, 8 wk后复查发现75%的瘻管愈合。我国学者刘静等亦报道了对1例顽固性溃疡性结肠炎患者采用脐带血MSCs治疗得到了良好的效果。

■ 创新盘点

本文回顾大量文献,对间充质干细胞治疗IBD的机制及研究进展进行了较全面综述。

总数的37.6%,这些表明骨髓MSCs是肠黏膜中再生细胞的重要来源。Brittan等^[42]通过研究指出,TNBS结肠炎模型小鼠行异基因骨髓移植以后,骨髓来源的内皮细胞、周细胞和血管平滑肌细胞散在分布于血管壁上,且能够见到完全由骨髓来源的细胞构成的血管。这说明MSCs能够分化成肠道上皮细胞以及内皮细胞,进而发挥修复肠道组织的功能;(2)MSCs分泌细胞因子促进肠上皮重建:Kim等^[43]通过研究显示MSCs能够分泌粒细胞集落刺激因子、粒-巨噬细胞集落刺激因子、巨噬细胞集落刺激因子等多种集落刺激因子。而Liu等^[44]通过对脐带血来源的MSCs的检测发现其能够分泌较多IL-6、IL-8、基质金属蛋白酶抑制剂1(tissue inhibitor of metalloproteinases 1, TIMP-1)、TIMP-2等细胞因子。Weil等^[45]通过研究证实MSCs可以通过旁分泌IL-6、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等多种细胞,并且通过下调凋亡信号通路进而使受到缺氧而损伤的胎儿肠黏膜上皮细胞的存活和增殖能力增强。上述细胞因子在肠道黏膜屏障的保护和肠道上皮的修复的过程中发挥着关键性的作用。IL-6可以通过调节bcl-2和fas抑制由于缺氧而诱导的肠黏膜细胞的凋亡^[46];HGF能够通过抑制肠上皮细胞凋亡,进而诱导肠黏膜的再生^[47];VEGF能够促进血管的生成,提高移植的干细胞的成活率^[48]。所以说,MSCs可以通过直接或间接分泌多种细胞因子促进肠上皮的重建;(3)MSCs调节肠道干细胞微环境促进肠上皮重建:国外学者^[49,50]通过研究表明在受损的肠黏膜组织中,MSCs不但可以分化为肌成纤维细胞进而修复受损组织,而且在肠上皮组织自我更新的过程也发挥着关键性的作用。Brittan等^[51]通过研究发现骨髓来源的成纤维细胞能够分泌多种细胞因子,进而调节肠黏膜上皮干细胞的微环境,进而间接维持肠黏膜上皮的稳定。所以说,移植的MSCs与其定植部位肠道的微环境间存在相互作用的效应。

3 结论

MSCs是近年来IBD治疗的重点,具有广泛的研究空间与前景。但MSCs对IBD的治疗仍然处于一个实验性的时期,仍有许多临床研究或者基础研究的问题需要解决,如MSCs移植的途径与数量和最佳时机的选择,MSCs移植后的免疫重建、分化途径以及在其IBD治疗中的具体作用,

MSCs在机体内存活以及维持效应的有效时间, MSCs在体内是否会诱发肿瘤等,以上仍有较多的问题需要在以后的研究中不断探索。但相信,随着MSCs移植技术的不断发展,会有更多的IBD患者从中受益,也为未来IBD的治疗提供了一个新的方法及方向。

4 参考文献

- 1 Wing K, Sakaguchi S. Regulatory T cells exert checks and balances on self tolerance and autoimmunity. *Nat Immunol* 2010; 11: 7-13 [PMID: 20016504 DOI: 10.1038/ni.1818]
- 2 Gerseemann M, Wehkamp J, Stange EF. Innate immune dysfunction in inflammatory bowel disease. *J Intern Med* 2012; 271: 421-428 [PMID: 22324936 DOI: 10.1111/j.1365-2796.2012.02515.x]
- 3 Maloy KJ, Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature* 2011; 474: 298-306 [PMID: 21677746 DOI: 10.1038/nature10208]
- 4 Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448: 427-434 [PMID: 17653185 DOI: 10.1038/nature06005]
- 5 Li Y, Xia B, Lü M, Ge L, Zhang X. MICB0106 gene polymorphism is associated with ulcerative colitis in central China. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 153-159 [PMID: 19662431 DOI: 10.1007/s00384-009-0787-y]
- 6 Fan W, Maoqing W, Wangyang C, Fulan H, Dandan L, Jiaojiao R, Xinshu D, Binbin C, Yashuang Z. Relationship between the polymorphism of tumor necrosis factor- α -308 G > A and susceptibility to inflammatory bowel diseases and colorectal cancer: a meta-analysis. *Eur J Hum Genet* 2011; 19: 432-437 [PMID: 21248737 DOI: 10.1038/ejhg.2010.159]
- 7 Castellarin M, Warren RL, Freeman JD, Dreolini L, Krzywinski M, Strauss J, Barnes R, Watson P, Allen-Vercoe E, Moore RA, Holt RA. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res* 2012; 22: 299-306 [PMID: 22009989 DOI: 10.1101/gr.126516.111]
- 8 Antonelli E, Baldoni M, Giovenali P, Villanacci V, Essatari M, Bassotti G. Intestinal superinfections in patients with inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 154-159 [PMID: 22325169 DOI: 10.1016/j.crohns.2011.07.012]
- 9 Kariv R, Navaneethan U, Venkatesh PG, Lopez R, Shen B. Impact of *Clostridium difficile* infection in patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 34-40 [PMID: 21272802 DOI: 10.1016/j.crohns.2010.09.007]
- 10 Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, Sears P, Gorbach S. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 281-289 [PMID: 22321770 DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70374-7]
- 11 曾敬清, 刘伟, 林凯, 杨芬, 张彦洁, 章丽雅, 王俊祺, 周同, 许春娣. DC SIGN在小鼠炎症性肠病上皮细胞表达及其黏膜损伤的免疫调节. *现代免疫学* 2012; 32: 109-1114
- 12 Dotan I, Allez M, Nakazawa A, Brimnes J, Schulder-Katz M, Mayer L. Intestinal epithelial cells from

- inflammatory bowel disease patients preferentially stimulate CD4⁺ T cells to proliferate and secrete interferon-gamma. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G1630-G1640 [PMID: 17347451 DOI: 10.1152/ajpgi.00294.2006]
- 13 Marks DJ. Defective innate immunity in inflammatory bowel disease: a Crohn's disease exclusivity? *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 328-334 [PMID: 21483259 DOI: 10.1097/MOG.0b013e3283463b45]
 - 14 Casanova JL, Abel L. Revisiting Crohn's disease as a primary immunodeficiency of macrophages. *J Exp Med* 2009; 206: 1839-1843 [PMID: 19687225 DOI: 10.1084/jem.20091683]
 - 15 Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012; 380: 1606-1619 [PMID: 22914296 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60150-0]
 - 16 Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012; 380: 1590-1605 [PMID: 22914295 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60026-9]
 - 17 Manichanh C, Borrueh N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 599-608 [PMID: 22907164 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.152]
 - 18 Pekow JR, Kwon JH. MicroRNAs in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 187-193 [PMID: 21425211 DOI: 10.1002/ibd.21691]
 - 19 Archanioti P, Gazouli M, Theodoropoulos G, Vaio-poulou A, Nikiteas N. Micro-RNAs as regulators and possible diagnostic bio-markers in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 520-524 [PMID: 22115369 DOI: 10.1016/j.crohns.2011.05.007]
 - 20 Ikoma D, Ichikawa D, Tani N, Ikoma H, Tomita H, Sai S, Okamoto K, Kikuchi S, Fujiwara H, Ueda Y, Hagiwara A, Yamagishi H. [Plasma methylation-specific polymerase chain reaction as a diagnostic tool for esophageal cancer patients]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2006; 33: 1717-1719 [PMID: 17212085]
 - 21 Friedenstein AJ, Deriglasova UF, Kulagina NN, Panasuk AF, Rudakowa SF, Luriá EA, Ruadkow IA. Precursors for fibroblasts in different populations of hematopoietic cells as detected by the in vitro colony assay method. *Exp Hematol* 1974; 2: 83-92 [PMID: 4455512]
 - 22 Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Circ Res* 2007; 100: 1249-1260 [PMID: 17495232 DOI: 10.1161/01.RES.0000265074.83288.09]
 - 23 Horwitz EM, Le Blanc K, Dominici M, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini FC, Deans RJ, Krause DS, Keating A. Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2005; 7: 393-395 [PMID: 16236628 DOI: 10.1080/14653240500319234]
 - 24 García-Olmo D, García-Arranz M, Herreros D, Pascual I, Peiro C, Rodríguez-Montes JA. A phase I clinical trial of the treatment of Crohn's fistula by adipose mesenchymal stem cell transplantation. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1416-1423 [PMID: 15933795 DOI: 10.1007/s10350-005-0052-6]
 - 25 刘静, 韩冬梅, 薛梅, 朱玲, 王志东, 闫洪敏, 郭子宽, 王恒湘. 脐带间充质干细胞输注治疗顽固性溃疡性结肠炎. *组织工程与重建外科杂志* 2011; 7: 258-260
 - 26 Le Blanc K, Ringdén O. Immunomodulation by mesenchymal stem cells and clinical experience. *J Intern Med* 2007; 262: 509-525 [PMID: 17949362 DOI: 10.1111/j.1365-2796.2007.01844.x]
 - 27 Ozaki K, Sato K, Oh I, Meguro A, Tatara R, Muroi K, Ozawa K. Mechanisms of immunomodulation by mesenchymal stem cells. *Int J Hematol* 2007; 86: 5-7 [PMID: 17675259 DOI: 10.1532/IJH97.07003]
 - 28 Wu Y, Wang J, Scott PG, Tredget EE. Bone marrow-derived stem cells in wound healing: a review. *Wound Repair Regen* 2007; 15 Suppl 1: S18-S26 [PMID: 17727462 DOI: 10.1111/j.1524-475X.2007.00221.x]
 - 29 Kuo TK, Hung SP, Chuang CH, Chen CT, Shih YR, Fang SC, Yang VW, Lee OK. Stem cell therapy for liver disease: parameters governing the success of using bone marrow mesenchymal stem cells. *Gastroenterology* 2008; 134: 2111-2121, 2121.e1-3 [PMID: 18455168 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.015]
 - 30 Tögel F, Yang Y, Zhang P, Hu Z, Westenfelder C. Bioluminescence imaging to monitor the in vivo distribution of administered mesenchymal stem cells in acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295: F315-F321 [PMID: 18480180 DOI: 10.1152/ajprenal.00098.2008]
 - 31 Hara M, Murakami T, Kobayashi E. In vivo bioimaging using photogenic rats: fate of injected bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. *J Autoimmun* 2008; 30: 163-171 [PMID: 18222064 DOI: 10.1016/j.jaut.2007.12.007]
 - 32 段征, 徐艳华, 陈小云, 汪维伟. 间充质干细胞移植后在溃疡性结肠炎大鼠体内的迁移. *重庆医科大学学报* 2010; 35: 367-369
 - 33 Auletta JJ, Deans RJ, Bartholomew AM. Emerging roles for multipotent, bone marrow-derived stromal cells in host defense. *Blood* 2012; 119: 1801-1809 [PMID: 22228625 DOI: 10.1182/blood-2011-10-384354]
 - 34 Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005; 105: 1815-1822 [PMID: 15494428 DOI: 10.1182/blood-2004-04-1559]
 - 35 Liang L, Dong C, Chen X, Fang Z, Xu J, Liu M, Zhang X, Gu DS, Wang D, Du W, Zhu D, Han ZC. Human umbilical cord mesenchymal stem cells ameliorate mice trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)-induced colitis. *Cell Transplant* 2011; 20: 1395-1408 [PMID: 21396175 DOI: 10.3727/096368910X557245]
 - 36 Yi T, Song SU. Immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells and their therapeutic applications. *Arch Pharm Res* 2012; 35: 213-221 [PMID: 22370776 DOI: 10.1007/s12272-012-0202-z]
 - 37 Krampera M, Cosmi L, Angeli R, Pasini A, Liotta F, Andreini A, Santarlasci V, Mazzinghi B, Pizzolo G, Vinante F, Romagnani P, Maggi E, Romagnani S, Annunziato F. Role for interferon-gamma in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2006; 24: 386-398 [PMID: 16123384 DOI: 10.1634/stemcells.2005-0008]
 - 38 Comoli P, Ginevri F, Maccario R, Avanzini MA, Marconi M, Groff A, Cometa A, Cioni M, Porretti L, Barberi W, Frassoni F, Locatelli F. Human mesenchymal stem cells inhibit antibody production induced in vitro by allostimulation. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1196-1202 [PMID: 18029377 DOI: 10.1093/ndt/gfm740]
 - 39 Nauta AJ, Kruisselbrink AB, Lurvink E, Willemze R, Fibbe WE. Mesenchymal stem cells inhibit generation and function of both CD34⁺-derived and monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* 2006; 177: 2080-2087 [PMID: 16887966]

■应用要点

通过本文对国内外文献的综述, 为将来在临床工作中应用间充质干细胞治疗IBD提出了一定的理论依据。

■名词解释

间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 定义为: (1) 贴壁性, 具有类似脂肪细胞的形态; (2) 表达基质细胞表面抗原, 但不表达造血细胞表面抗原; (3) 拥有向成骨细胞、脂肪细胞以及软骨细胞分化的潜能。

■同行评价

本文综述立题有依据,目的明确,内容集中,举例贴切,分析讨论客观,参考文献适中,较全面综述MSCs治疗IBD的疗效及其疗效机制,对IBD的临床治疗研究有参考意义。

- 40 Sotiropoulou PA, Perez SA, Gritzapis AD, Baxevanis CN, Papamichail M. Interactions between human mesenchymal stem cells and natural killer cells. *Stem Cells* 2006; 24: 74-85 [PMID: 16099998 DOI: 10.1634/stemcells.2004-0359]
- 41 Komori M, Tsuji S, Tsujii M, Murata H, Iijima H, Yasumaru M, Nishida T, Irie T, Kawano S, Hori M. Involvement of bone marrow-derived cells in healing of experimental colitis in rats. *Wound Repair Regen* 2005; 13: 109-118 [PMID: 15659043 DOI: 10.1111/j.1067-1927.2005.130114.x]
- 42 Brittan M, Chance V, Elia G, Poulson R, Alison MR, MacDonald TT, Wright NA. A regenerative role for bone marrow following experimental colitis: contribution to neovasclogenesis and myofibroblasts. *Gastroenterology* 2005; 128: 1984-1995 [PMID: 15940631 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.028]
- 43 Kim DH, Yoo KH, Choi KS, Choi J, Choi SY, Yang SE, Yang YS, Im HJ, Kim KH, Jung HL, Sung KW, Koo HH. Gene expression profile of cytokine and growth factor during differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cell. *Cytokine* 2005; 31: 119-126 [PMID: 15919213 DOI: 10.1016/j.cyto.2005.04.004]
- 44 Liu CH, Hwang SM. Cytokine interactions in mesenchymal stem cells from cord blood. *Cytokine* 2005; 32: 270-279 [PMID: 16377203 DOI: 10.1016/j.cyto.2005.11.003]
- 45 Weil BR, Markel TA, Herrmann JL, Abarbanell AM, Meldrum DR. Mesenchymal stem cells enhance the viability and proliferation of human fetal intestinal epithelial cells following hypoxic injury via paracrine mechanisms. *Surgery* 2009; 146: 190-197 [PMID: 19628073 DOI: 10.1016/j.surg.2009.03.031]
- 46 Rollwagen FM, Madhavan S, Singh A, Li YY, Wolcott K, Maheshwari R. IL-6 protects enterocytes from hypoxia-induced apoptosis by induction of bcl-2 mRNA and reduction of fas mRNA. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 347: 1094-1098 [PMID: 16870148 DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.07.016]
- 47 Schwartz MZ, Kato Y, Yu D, Lukish JR. Growth-factor enhancement of compromised gut function following massive small-bowel resection. *Pediatr Surg Int* 2000; 16: 174-175 [PMID: 10786975 DOI: 10.1007/s003830050716]
- 48 von Dobschuetz E, Meyer S, Thorn D, Marme D, Hopt UT, Thomusch O. Targeting vascular endothelial growth factor pathway offers new possibilities to counteract microvascular disturbances during ischemia/reperfusion of the pancreas. *Transplantation* 2006; 82: 543-549 [PMID: 16926599 DOI: 10.1097/01.tp.0000229434.92523.99]
- 49 Hayashi Y, Tsuji S, Tsujii M, Nishida T, Ishii S, Nakamura T, Eguchi H, Kawano S. The transdifferentiation of bone-marrow-derived cells in colonic mucosal regeneration after dextran-sulfate-sodium-induced colitis in mice. *Pharmacology* 2007; 80: 193-199 [PMID: 17587885 DOI: 10.1159/000104148]
- 50 Tanaka H, Arimura Y, Yabana T, Goto A, Hosokawa M, Nagaishi K, Yamashita K, Yamamoto H, Sasaki Y, Fujimiya M, Imai K, Shinomura Y. Myogenic lineage differentiated mesenchymal stem cells enhance recovery from dextran sulfate sodium-induced colitis in the rat. *J Gastroenterol* 2011; 46: 143-152 [PMID: 20848145 DOI: 10.1007/s00535-010-0320-7]
- 51 Brittan M, Hunt T, Jeffery R, Poulson R, Forbes SJ, Hodivala-Dilke K, Goldman J, Alison MR, Wright NA. Bone marrow derivation of pericryptal myofibroblasts in the mouse and human small intestine and colon. *Gut* 2002; 50: 752-757 [PMID: 12010874 DOI: 10.1136/gut.50.6.752]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利

