

干细胞治疗溃疡性结肠炎的研究进展

徐萌, 范恒

■背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 的发病机制迄今尚不清楚, 而目前普遍认为其发病机制与免疫紊乱和黏膜血管的病变有关。干细胞(stem cells)具有免疫调节和促进血管增生的功能, 近年来关于干细胞对UC的免疫调节和促进受损血管生成方面的研究取得了突破性的进展。

徐萌, 范恒, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科 湖北省武汉市 430022

作者贡献分布: 此论文写作由徐萌与范恒完成; 范恒指导。

通讯作者: 范恒, 教授, 主任医师, 博士生导师, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科。fanheng009@aliyun.com

电话: 027-85726395 传真: 027-85726395

收稿日期: 2014-11-10 修回日期: 2014-11-28

接受日期: 2014-12-08 在线出版日期: 2015-01-18

Advances in stem cell treatment of ulcerative colitis

Meng Xu, Heng Fan

Meng Xu, Heng Fan, Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Correspondence to: Heng Fan, Professor, Chief Physician, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1277 Jiefang Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. fanheng009@aliyun.com

Received: 2014-11-10 Revised: 2014-11-28

Accepted: 2014-12-08 Published online: 2015-01-18

Abstract

Stem cells have the characteristics of multipotent differentiation and self-renewal and can modulate the immune system and promote angiogenesis. The etiology and pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD), which includes ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), are still not clear. It is currently widely recognized that the pathogenesis of UC is related with immune disorders and vascular lesions of the colonic mucosa. This article reviews the effect of stem cells on immune regulation and angiogenesis in UC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colitis; Ulcerative; Stem cells; Immunity; Neovascularization; Treatment

■同行评议者

任粉玉, 教授, 延边大学附属医院消化内科

Xu M, Fan H. Advances in stem cell treatment of ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(2): 214-220
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/214.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.214>

摘要

干细胞(stem cells)不仅具有多向分化潜能和自我复制的能力, 还具有免疫调节和促进血管增生的功能。炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种病因和发病机制尚不明确的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。目前普遍认为UC的发病机制与免疫紊乱和黏膜血管的病变有关。本文就干细胞对UC的免疫调节和促进受损血管生成两方面的作用作一论述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结肠炎; 溃疡性; 干细胞; 免疫; 血管; 治疗

核心提示: 干细胞移植可抑制过度活化和增殖的效应细胞和炎症细胞因子, 增加抗炎因子的产生, 调整失衡的免疫系统; 亦可促进溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)患者结肠黏膜血管的生成, 使氧和营养物质输送到局部损伤组织, 而修复受损的结肠黏膜。

徐萌, 范恒. 干细胞治疗溃疡性结肠炎的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(2): 214-220 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/214.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.214>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是炎症性肠病的一种。它以结肠黏膜的炎症为主要特征, 始发于直肠以连续的方式向近侧延伸至部分或全结肠^[1]。其临床主要表现为黏液血便, 可伴有腹痛、尿急、里急后重等, 有发作期和缓解期^[2]。与正常人相比, UC可增加结肠癌的发病风险, 左半结肠炎患者发展为结肠癌的是正常人的2.8倍, 全结肠炎为15倍。在童年时期患有全结肠炎的患者, 其患结肠癌的风险可高达162倍^[3]。UC在北美和欧洲北部的发病率和患病率最高, 而在南半球和东方国家的发病率最低^[4]。据2013年最新英国UC的临床指南报道, 在英国UC每年的发病率约为10/10万人, 大约240/10万人的发病率, 相当于

大约有14.6万例被诊断患有UC^[5]. 近年来随着我国工业的不断发展及国民的生活方式和饮食结构的变化, UC在我国的发病率也不断增加^[6].

然而, UC的病因尚不明确^[4]. 有报道^[7]认为, 家族遗传是最重要的独立危险因素^[1]. 超过160个基因位点与炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)易感性相关. Satsangi等^[8]证实, 在染色体3、7和12上存在克罗恩病(Crohn's disease, CD)和UC的易感基因位点. 大量文献报道, UC是遗传易感性个体对肠道共生微生物的先天性和获得性免疫异常引起的^[9], 且与结肠黏膜的血管的病变更有关^[10].

干细胞(stem cells)是具有多向分化潜能和自我复制能力的原始的未分化的细胞, 包括胚胎干细胞(embryonic stem cell)、成人间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)和造血干细胞(hemopoietic stem cells, HSCs)等.

1 干细胞对UC的作用机制

1.1 MSCs对UC的免疫调节作用 MSCs是存在于成人骨髓, 具有广泛的增殖潜能和保持向多组织谱系分化能力, 包括成骨细胞、软骨细胞和脂肪细胞等. 从这些组织来源的细胞可在体外扩增为骨、扁桃体、牙髓、硬膜、脂肪、软骨、关节液、皮肤和头发. 然而, 在许多研究中MSCs在受损组织中的分化能力仍不清楚^[11-16]. MSCs除了多向分化的再生能力, 还具有免疫调节作用^[17]. 他可通过抑制促炎细胞因子的释放, 并与各种免疫细胞的相互作用而诱导外周免疫耐受, 下调炎症反应和促进组织修复, 在炎症性疾病治疗中的作用被广泛应用^[18].

活动性UC宿主的肠道内免疫细胞和分子与肠道菌群之间相互作用的机制, 主要是通过先天免疫系统[巨噬细胞、树突状细胞(dendritic cells, DCs)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)、信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription-3, STAT-3)等]和适应性免疫系统(B细胞和T细胞)而发挥作用的^[19]. MSCs可增加IL-10的生成, 抑制T淋巴细胞的增殖和活化, 及细胞毒性和自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)产生的细胞因子而发挥广泛免疫调节作用^[20].

1.1.1 IL-10: IL-10是由T细胞、某些B细胞和巨噬细胞产生的具有多效抗炎作用的细胞因子. Toll样受体2(Toll-like receptors 2, TLR2)、转录因子GATA3、转录因子MAF、Jun蛋白、STAT

蛋白等均可影响IL-10的产生, 并且不同分子的调节使对IL-10在先天性和适应性免疫系统的表达不同. IL-10可通过与细胞表面的IL-10受体(IL-10 receptor, IL-10R)和STAT3的活化诱导抗炎应答; 通过作用于DCs和巨噬细胞, 而抑制Th1细胞的应答发生; 通过增强调节性T(regulatory T, Treg)细胞的分化, 而提供了正向调节环路^[21].

全基因组关联研究指出IL-10轴在IBD发病机制中起着重要作用. 巨噬细胞分泌的IL-10依赖于肠道内环境的稳定和Treg细胞的维持, 而IL-10R表达的缺失可削弱巨噬细胞的调节作用, 导致严重的结肠炎发生^[22]. IL-10作用IL-10R后通过其下游的信号可阻断核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)依赖性信号而抑制对促炎细胞因子的诱导^[23].

Engelhardt等^[24]认为IL-10和IL-10R的缺乏, 是由编码IL-10或IL-10R的基因突变引起, 导致原发性免疫缺陷而造成免疫系统严重失调. 由于UC患者存在IL-10的缺乏或IL-10R的缺陷, 故造血干细胞移植应及早成为治疗结肠炎的选择.

1.1.2 DCs: DCs在人体的免疫防御系统中参与抗原摄取、加工、提呈, 是人体最有效的抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC), 能够调节T淋巴细胞的活化^[25,26]. DCs表达大量的微生物模式识别受体, 包括TLR和NOD-样受体. TLR具有抵御病原体和保护上皮的作用, 从而促进肠道内环境的稳定和维护上皮屏障. 正常肠上皮细胞主要表达TLR3和TLR5, 而缺乏TLR2和TLR4. UC患者的TLR4表达却增加, 活化的TLR可激活先天和适应性免疫反应, 导致NF- κ B和其他重要的转录因子的活化, 而促进肠道炎症的发生^[1]. Siddiqui等^[27]实验发现使用E-钙黏蛋白刺激的DCs, 在T细胞介导的结肠炎肠道和肠道相关淋巴组织大量积聚, 且高表达TLR, 并促进辅助性T17细胞在肠道的反应, 产生促进肠道炎症的细胞因子, 如IL-6和IL-23, 进而促进肠道慢性炎症的病理反应.

MSCs可从DCs最初的分化和IL-12的分泌, 及DCs对T淋巴细胞的活化刺激作用发挥免疫抑制效应. DCs引发免疫应答的能力依赖于他们从抗原处理到抗原提呈过程中主要组织相容性复合体II类(major histocompatibility complex II, MHC-II)类分子和T细胞表面的共刺激分子(CD80、CD86)的表达. 在成熟的DC中, MSCs能够下调共刺激分子CD80和CD86的表达, 降低IL-12的分泌, 从而抑制T细胞的活化和增殖^[25].

■ 研发前沿

干细胞移植可调整失衡的免疫系统和修复受损的结肠黏膜. 然而干细胞发挥免疫抑制或增强的作用是否与其所处的微环境有关, 其最佳移植途径是静脉注射还是局部注入, 及其在缓解期和发病期分别是如何发挥作用的等等都是今后研究过程中亟待解决的.

■相关报道

成人间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)可通过调节机体的先天免疫系统和适应性免疫系统而发挥广泛的免疫调节作用;干细胞“归巢”到受损的黏膜组织可促进新血管的形成及增加VP,而防止UC的发展。

1.1.3 T淋巴细胞: T淋巴细胞分为CD4⁺ T细胞(辅助性Th细胞)和CD8⁺ T细胞(细胞毒性T细胞)。CD4⁺ T细胞在抵抗病原菌和肠道菌群过度繁殖中起着关键性作用, CD4⁺ T细胞失调致使某一亚群过度活化可导致IBD的发生。普遍认为UC的发病机制主要由Th2细胞介导^[9,28]。Neurath等^[29]报道UC患者的黏膜炎症和上皮增生是由Th2细胞因子增高所致, 如IL-5和IL-13。Fuss等^[30]通过实验证明UC与非典型Th2细胞反应有关, 通过非经典NKT细胞介导产生IL-13和对上皮细胞具有细胞毒性潜力。

MSCs不仅可在免疫应答的第一步抑制DCs的分化和成熟, 而且可直接作用于T淋巴细胞进行免疫调节。MSCs与胸腺上皮细胞表面有共同的标志物。他们表达参与T淋巴细胞相互作用的黏附分子, 包括血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和白细胞功能相关抗原-3(leukocyte function-associated antigen-3, LFA-3)。他表达MHC-I分子, 但不表达MHC II类分子及B7-1、B7-2、CD40或CD40L^[13,14,31]。MSCs介导的免疫抑制机制主要通过细胞表面分子和可溶性因子作用的, 他可选择性地抑制T淋巴细胞和B淋巴细胞的增殖。骨髓MSCs通过可溶性因子可有效地抑制B淋巴细胞的增殖, 通过细胞-细胞间的接触, 经程序性死亡分子-1(programmed death-1, PD-1)与其配体PD-L1、PD-L2作用激活程序性死亡-1(programmed death-1 pathway)通路而抑制T淋巴细胞的增殖^[32]。

不少研究^[33]发现Th17细胞在IBD的发病机制中亦有重要作用。幼稚的CD4⁺细胞具有分化成Th1细胞、Th2细胞和诱导Treg细胞和Th17细胞成熟的潜力。Th17细胞是自身免疫组织损伤相关的促炎性CD4⁺ T细胞的细胞群体^[34]。Th17细胞的分化需要STAT-3的调节, STAT-3不仅可调节产生Th17细胞因子(IL-17、IL-21)的基因和IL-23受体, 而且还可调节Th17细胞分化所必需的转录因子, 即ROR γ t、IRF4和BATE。ROR γ t表达于Th17细胞, 是T细胞发育和分化的关键转录因子^[35]。

MSCs在体外阻止幼稚的CD4⁺ T细胞向Th17细胞分化并抑制Th17细胞产生IL-17、IL-22、IFN- γ 和TNF- α 。Ghannam等^[20]研究发现可通过促炎性细胞因子调节MSCs的黏附分子的表达, 促进Th17细胞黏附到MSCs而发挥免

疫调节作用。MSCs表达CD54水平较低, 在炎性细胞因子TNF- α 和IFN- γ 协同作用下可高表达CD54, 从而使T细胞表达的C11a/CD18与其配体CD54结合, 并使Th17细胞分泌的CCL20与MSCs趋化因子受体CCR6结合, 从而诱导Th17细胞与MSCs黏附。MSCs可诱导FOXP3基因座的启动子上的组蛋白H3K4me3三甲基化, 而抑制Th17细胞的RORC基因对应区域的三甲基化, 抑制CD4⁺ T细胞的增殖活化, 而发挥免疫抑制作用。

转录因子FOXP3可调控幼稚T细胞向Treg细胞发育, 是Treg细胞发育的关键调控基因^[36]。Treg细胞是表达CD4、CD25和转录因子FOXP3的T淋巴细胞, 即CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ T细胞, 可保护机体防止自身免疫的发生, 在维持肠道免疫耐受中起着核心作用。Treg细胞受到抗原激活后产生IL-10和/或转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)发挥抗炎作用而维持肠道的免疫稳态。Treg细胞在免疫反应过程失衡可导致慢性肠道炎症的发生^[19]。Treg细胞在数量和功能上的缺失, 以及效应T细胞对Treg细胞介导的抑制作用的缺陷, 都可能导致T细胞的调节失衡, 在许多实验模型中这些缺陷导致自身免疫性疾病的发生已被证实^[37]。

Valmori等^[34]曾报道人类Th17细胞在IL-2和IL-1 β 存在时可优先从FOXP3⁺的幼稚Treg(naive Treg, NTreg)分化而来, 而非幼稚的CD4⁺ T细胞。Ueno等^[38]发现循环中IL-17⁺FOXP3⁺双表达的CD4⁺ T淋巴细胞在IBD患者中增加。这种双表达ROR γ t和FOXP3的CD4⁺ T淋巴细胞的Treg细胞对自体T细胞增殖的抑制能力下降, 从而有利于Treg细胞向Th17细胞转换。Danese等^[39]认为骨髓MSCs不仅可抑制Th17细胞的生成, 还可促进Th17细胞重编程为表达抑制性FOXP3的Treg细胞。FOXP3与核受体ROR γ t相互作用可明显抑制IL-17的转录, 从而影响Th17细胞的分化^[40]。

1.2 干细胞对受损血管的作用 UC患者的黏膜血管的病变多表现为黏膜血管纹理模糊、紊乱或消失、充血、水肿、质脆、出血等。平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMCs)过度积累在血管性疾病的发病机制中起关键作用。以往大量的研究致力于SMCs的迁移和增殖, 而阻止血管损伤的治疗方法仍未取得明显效果^[41]。胃肠组织损伤后的修复过程需要肉芽组织的生成, 如成纤维细胞的增殖, 结缔组织基质的沉积, 以及最为重要的黏膜微血管的生成^[42]。干细胞的靶向动员、

归巢、分化和增殖有助于受损器官组织的病理重塑, 为治疗血管相关的疾病提供了新的治疗方法。

1.2.1 SDF-1与CXCR4: Deng等^[43,44]通过实验发现, 反复的炎症刺激结肠黏膜可导致结肠黏膜生成病理性血管, 病理性血管的生成是导致UC反复发作和愈合不良的关键因素。结肠黏膜的微血管功能障碍和内皮屏障缺陷造成组织持续低灌注和缺血, 并且结肠黏膜早期释放的组胺和血管内皮生长因子促进血管通透性(vascular permeability, VP)增加, 导致血管周围组织水肿、血管瘀血和缺氧、炎症细胞浸润, 导致结肠糜烂或溃疡。采用骨髓来源的内皮祖细胞(bone marrow-derived endothelial progenitor cells, BMD-EPCs)来介导损伤的血管内皮的再生和新生血管的发生。在组织修复过程中, 基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)及其受体CXCR4在BMD-EPC“归巢”到受损部位和新血管的形成中起到重要作用, 并且可增加VP而阻止UC的发展。

SDF-1是趋化因子CXC亚家族的一员, 最初是从小鼠骨髓基质细胞分离, 被认为在造血干细胞归巢中发挥重要作用的细胞因子。目前唯一已知的SDF-1受体即CXCR4, 是七跨膜G-蛋白偶联受体, 也是感染HIV-1型毒株的主要辅助受体。SDF-1可诱导CXCR4转染细胞的趋化性^[45]。Tachibana等^[46]通过研究CXCR4基因敲除对小鼠血管的影响, 发现在缺乏CXCR4或PBSF/SDF-1的小鼠中, 胃肠道大血管形成中是存有缺陷的, 小肠表现为多处出血或充血, 表明CXCR4负责小肠肠系膜血管的分支和血管内皮细胞的正常发生, PBSF/SDF-1和CXCR4的相互作用在器官血管发育中起着重要的生理作用。

Yamaguchi等^[47]通过切除无胸腺小鼠的股动脉致使后肢缺血, 静脉移植EPCs后立即局部肌注SDF-1, 发现局部的SDF-1可与EPCs表面大量表达的CXCR4相互作用, 使EPCs迁移到缺血区域, 促进新生血管的生成。Kalka等^[48]亦将人EPCs移植到无胸腺裸鼠的缺血后肢, 发现缺血后肢的血流恢复, 并且局部毛细血管密度均明显改善, 肢体损失率显著下降。因此, 体外扩增hEPCs可能作为治疗新生血管的一个新策略。

HSCs不仅可作用于受损器官的愈合过程, 而且有助于病理重塑。Sata等^[41]实验建立血管成形术后再狭窄、血管移植植物和高血脂引起的动

脉粥样硬化的小鼠模型, 发现HSCs可促进血管祖细胞归巢至受损血管, 并分化成平滑肌细胞或内皮细胞促进血管重塑。Möhle等^[49]通过分离急性髓细胞白血病患者外周血中原代白细胞, 发现CXCR4是一种显著表达于CD34⁺造血祖细胞的表面抗原, 其表达与SDF-1诱导内皮迁移效能有关, 并且在HSCs的归巢中发挥作用。

1.2.2 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF): 在胚胎脉管系统发育过程中, VEGF是内皮细胞分化和血管生成必不可少的细胞因子, 并且在各种疾病状态下可诱导血管的生成, 他在调控血管生成过程中起着核心作用。缺氧和某些细胞因子可使VEGF的表达上调, 从而诱导内皮细胞增殖, 促进细胞迁移, 抑制细胞凋亡, 且可增加血管通透性^[50]。

Sandor等^[42]推测UC愈合速度之所以慢, 是由结肠黏膜的血管生成和抗血管生成之间的平衡失调引起的。其中, 抗血管生成的因子包括血管抑素和内皮抑素。实验表明在炎症发生早期, 不仅VEGF的表达水平增加, 而且血管抑素和内皮抑素也显著增加。血管抑素和内皮抑素是通过被裂解的细胞外基质及渗出的血浆蛋白激活的蛋白酶所产生, 蛋白酶水平的升高可降低VEGF的水平^[51]。

Hayashi等^[52]在UC模型大鼠病变的结肠壁周围局部注射MSCs, 结果发现MSCs可加速大鼠结肠炎的愈合, 认为MSCs可能分化为结肠间质细胞, 并为受损组织提供VEGF和TGF- β 1, 促进血管生成和调节免疫系统, 以加速结肠炎的愈合。

Frysz-Naglak等^[53]通过测定UC患者血清和血浆中VEGF的浓度, 发现VEGF的浓度与UC的临床活动度呈正相关。在活动期, VEGF基因及其Flt-1受体基因的表达比正常对照组和非活动期UC显著增高。与此相反, Kapsoritakis等^[54]发现活动期UC患者血浆VEGF水平均较正常健康对照组低, VEGF的浓度与UC活动与否无明显关系, 并认为UC的病理过程不依赖VEGF。不少学者推测VEGF在UC患者中表达的差异可能与遗传背景有关, 不同的环境因素和地理区域造成UC患者的血管生成成分的不同, VEGF的表达水平亦不同^[53]。

2 结论

近年来关于干细胞治疗UC已成为研究热点, 并取得了一定成就。在免疫方面, 干细胞移植可抑

■创新盘点

UC患者反复发作是否与肠道CD4⁺记忆T细胞长期存在及结肠黏膜的血管生成和抗血管生成之间的平衡失调有关。MSCs在治疗UC时发挥免疫抑制或增强的作用是否与其所处的微环境有关。

■应用要点

大量实验均表明干细胞移植可调节UC患者失衡的免疫系统及促进受损黏膜血管的新生。这些理论依据使干细胞为临床治疗UC成为可能。

制过度活化和增殖的效应细胞和炎性细胞因子, 增加抗炎因子的产生, 调整失衡的免疫系统; 在受损血管方面, 干细胞可促进UC患者结肠黏膜血管的生成, 使氧和营养物质可以输送到局部损伤组织, 而修复受损的结肠黏膜。

虽然, UC的发病机制从遗传、免疫和受损血管等方面都取得了突破性的进展, 但至今仍未完全明确, 这也使得干细胞治疗UC的研究受到一定的限制。人们普遍认为MSCs可以下调炎症, 而也有些报道提出骨髓MSCs可能是产生IL-7的主要来源, 维持IBD患者肠道CD4⁺记忆T细胞使炎症长期存在而发挥病理作用; MSCs发挥免疫抑制或增强的作用与其所处的微环境有关。故关于干细胞治疗UC的机制亦有不少问题, 如干细胞的最佳移植途径是静脉注射还是消化内镜局部注入, 干细胞移植体内后在缓解期和发病期分别是如何发挥作用的, 干细胞移植后是否改变UC相关结肠癌的发病率, 以及干细胞移植体内后存活时间及与体内内环境的相互作用等等。这些问题是今后研究干细胞治疗UC过程中亟待解决的, 并使干细胞为临床治疗UC提供充足的理论依据。

3 参考文献

- 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]
- Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, Eaden JA, Rutter MD, Atkin WP, Saunders BP, Lucassen A, Jenkins P, Fairclough PD, Woodhouse CR. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut* 2010; 59: 666-689 [PMID: 20427401 DOI: 10.1136/gut.2009.179804]
- Botoman VA, Bonner GF, Botoman DA. Management of inflammatory bowel disease. *Am Fam Physician* 1998; 57: 57-68, 71-72 [PMID: 9447214]
- Adams SM, Bornemann PH. Ulcerative colitis. *Am Fam Physician* 2013; 87: 699-705 [PMID: 23939448]
- Stenke E, Hussey S. Ulcerative colitis: management in adults, children and young people (NICE Clinical Guideline CG166). *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2014; 99: 194-197 [PMID: 24821990 DOI: 10.1136/archdischild-2013-305512]
- Wang Y, Ouyang Q. Ulcerative colitis in China: retrospective analysis of 3100 hospitalized patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1450-1455 [PMID: 17716349]
- Knights D, Lassen KG, Xavier RJ. Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. *Gut* 2013; 62: 1505-1510 [PMID: 24037875 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303954]
- Satsangi J, Parkes M, Louis E, Hashimoto L, Kato N, Welsh K, Terwilliger JD, Lathrop GM, Bell JL, Jewell DP. Two stage genome-wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3, 7 and 12. *Nat Genet* 1996; 14: 199-202 [PMID: 8841195]
- Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2066-2078 [PMID: 19923578 DOI: 10.1056/NEJMra0804647]
- Danese S, Sans M, de la Motte C, Graziani C, West G, Phillips MH, Pola R, Rutella S, Willis J, Gasbarrini A, Fiocchi C. Angiogenesis as a novel component of inflammatory bowel disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2006; 130: 2060-2073 [PMID: 16762629]
- Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284: 143-147 [PMID: 10102814]
- Deans RJ, Moseley AB. Mesenchymal stem cells: biology and potential clinical uses. *Exp Hematol* 2000; 28: 875-884 [PMID: 10989188]
- Bartholomew A, Sturgeon C, Siatskas M, Ferrer K, McIntosh K, Patil S, Hardy W, Devine S, Ucker D, Deans R, Moseley A, Hoffman R. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo. *Exp Hematol* 2002; 30: 42-48 [PMID: 11823036]
- Djouad F, Plence P, Bony C, Tropel P, Apparailly F, Sany J, Noël D, Jorgensen C. Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animals. *Blood* 2003; 102: 3837-3844 [PMID: 12881305]
- Weiss ML, Anderson C, Medicetty S, Seshareddy KB, Weiss RJ, VanderWerff I, Troyer D, McIntosh KR. Immune properties of human umbilical cord Wharton's jelly-derived cells. *Stem Cells* 2008; 26: 2865-2874 [PMID: 18703664 DOI: 10.1634/stemcells.2007-1028]
- Petrie Aronin CE, Tuan RS. Therapeutic potential of the immunomodulatory activities of adult mesenchymal stem cells. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2010; 90: 67-74 [PMID: 20301222 DOI: 10.1002/bdrc.20174]
- Zhang B, Liu R, Shi D, Liu X, Chen Y, Dou X, Zhu X, Lu C, Liang W, Liao L, Zenke M, Zhao RC. Mesenchymal stem cells induce mature dendritic cells into a novel Jagged-2-dependent regulatory dendritic cell population. *Blood* 2009; 113: 46-57 [PMID: 18832657 DOI: 10.1182/blood-2008-04-154138]
- Nemoto Y, Kanai T, Takahara M, Oshima S, Nakamura T, Okamoto R, Tsuchiya K, Watanabe M. Bone marrow-mesenchymal stem cells are a major source of interleukin-7 and sustain colitis by forming the niche for colitogenic CD4 memory T cells. *Gut* 2013; 62: 1142-1152 [PMID: 23144054 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302029]
- Elson CO, Cong Y, McCracken VJ, Dimmitt RA, Lorenz RG, Weaver CT. Experimental models of inflammatory bowel disease reveal innate, adaptive, and regulatory mechanisms of host dialogue with the microbiota. *Immunol Rev* 2005; 206: 260-276 [PMID: 16048554]
- Ghannam S, Pène J, Moquet-Torcy G, Jorgensen C, Yssel H. Mesenchymal stem cells inhibit human Th17 cell differentiation and function and induce a T regulatory cell phenotype. *J Immunol* 2010; 185: 302-312 [PMID: 20511548 DOI: 10.4049/

- jimmunol.0902007]
- 21 Saraiva M, O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 170-181 [PMID: 20154735 DOI: 10.1038/nri2711]
 - 22 Zigmund E, Bernshtein B, Friedlander G, Walker CR, Yona S, Kim KW, Brenner O, Krauthgamer R, Varol C, Müller W, Jung S. Macrophage-restricted interleukin-10 receptor deficiency, but not IL-10 deficiency, causes severe spontaneous colitis. *Immunity* 2014; 40: 720-733 [PMID: 24792913 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.03.012]
 - 23 Shouval DS, Biswas A, Goettel JA, McCann K, Conaway E, Redhu NS, Mascanfroni ID, Al Adham Z, Lavoie S, Ibourek M, Nguyen DD, Samsom JN, Escher JC, Somech R, Weiss B, Beier R, Conklin LS, Ebens CL, Santos FG, Ferreira AR, Sherlock M, Bhan AK, Müller W, Mora JR, Quintana FJ, Klein C, Muise AM, Horwitz BH, Snapper SB. Interleukin-10 receptor signaling in innate immune cells regulates mucosal immune tolerance and anti-inflammatory macrophage function. *Immunity* 2014; 40: 706-719 [PMID: 24792912 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.03.011]
 - 24 Engelhardt KR, Shah N, Faizura-Yeop I, Kocacik Uygün DF, Frede N, Muise AM, Shteyer E, Filiz S, Chee R, Elawad M, Hartmann B, Arkwright PD, Dvorak C, Klein C, Puck JM, Grimbacher B, Glocker EO. Clinical outcome in IL-10- and IL-10 receptor-deficient patients with or without hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 825-830 [PMID: 23158016 DOI: 10.1016/j.jaci.2012.09.025]
 - 25 Jiang XX, Zhang Y, Liu B, Zhang SX, Wu Y, Yu XD, Mao N. Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells. *Blood* 2005; 105: 4120-4126 [PMID: 15692068]
 - 26 Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M, Milanese M, Longoni PD, Matteucci P, Grisanti S, Gianni AM. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood* 2002; 99: 3838-3843 [PMID: 11986244]
 - 27 Siddiqui KR, Laffont S, Powrie F. E-cadherin marks a subset of inflammatory dendritic cells that promote T cell-mediated colitis. *Immunity* 2010; 32: 557-567 [PMID: 20399121 DOI: 10.1016/j.immuni.2010.03.017]
 - 28 Iqbal N, Oliver JR, Wagner FH, Lazenby AS, Elson CO, Weaver CT. T helper 1 and T helper 2 cells are pathogenic in an antigen-specific model of colitis. *J Exp Med* 2002; 195: 71-84 [PMID: 11781367]
 - 29 Neurath MF, Finotto S, Glimcher LH. The role of Th1/Th2 polarization in mucosal immunity. *Nat Med* 2002; 8: 567-573 [PMID: 12042806]
 - 30 Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, Leon F, Yoshida M, Fichtner-Feigl S, Yang Z, Exley M, Kitani A, Blumberg RS, Mannon P, Strober W. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest* 2004; 113: 1490-1497 [PMID: 15146247]
 - 31 Frank MH, Sayegh MH. Immunomodulatory functions of mesenchymal stem cells. *Lancet* 2004; 363: 1411-1412 [PMID: 15121399]
 - 32 Augello A, Tasso R, Negrini SM, Amateis A, Indiveri F, Cancedda R, Pennesi G. Bone marrow mesenchymal progenitor cells inhibit lymphocyte proliferation by activation of the programmed death 1 pathway. *Eur J Immunol* 2005; 35: 1482-1490 [PMID: 15827960]
 - 33 Dong Z, Du L, Xu X, Yang Y, Wang H, Qu A, Qu X, Wang C. Aberrant expression of circulating Th17, Th1 and Tc1 cells in patients with active and inactive ulcerative colitis. *Int J Mol Med* 2013; 31: 989-997 [PMID: 23446770 DOI: 10.3892/ijmm.2013.1287]
 - 34 Valmori D, Raffin C, Raimbaud I, Ayyoub M. Human ROR γ t+ TH17 cells preferentially differentiate from naive FOXP3+Treg in the presence of lineage-specific polarizing factors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 19402-19407 [PMID: 20962281 DOI: 10.1073/pnas.1008247107]
 - 35 Raza A, Yousaf W, Giannella R, Shata MT. Th17 cells: interactions with predisposing factors in the immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2012; 8: 161-168 [PMID: 22288454 DOI: 10.1586/eci.11.96]
 - 36 Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003; 299: 1057-1061 [PMID: 12522256]
 - 37 Buckner JH. Mechanisms of impaired regulation by CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 849-859 [PMID: 21107346 DOI: 10.1038/nri2889]
 - 38 Ueno A, Jijon H, Chan R, Ford K, Hirota C, Kaplan GG, Beck PL, Iacucci M, Fort Gasia M, Barkema HW, Panaccione R, Ghosh S. Increased prevalence of circulating novel IL-17 secreting Foxp3 expressing CD4+ T cells and defective suppressive function of circulating Foxp3+ regulatory cells support plasticity between Th17 and regulatory T cells in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2522-2534 [PMID: 24097227 DOI: 10.1097/MIB.0b013e3182a85709]
 - 39 Danese S, Rutella S, Vetrano S. Mesenchymal stromal cells in inflammatory bowel disease: conspirators within the 'colitogenic niche'? *Gut* 2013; 62: 1098-1099 [PMID: 23263523 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303903]
 - 40 Zhang F, Meng G, Strober W. Interactions among the transcription factors Runx1, ROR γ and Foxp3 regulate the differentiation of interleukin 17-producing T cells. *Nat Immunol* 2008; 9: 1297-1306 [PMID: 18849990 DOI: 10.1038/ni.1663]
 - 41 Sata M, Saiura A, Kunisato A, Tojo A, Okada S, Tokuhisa T, Hirai H, Makuuchi M, Hirata Y, Nagai R. Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat Med* 2002; 8: 403-409 [PMID: 11927948]
 - 42 Sandor Z, Deng XM, Khomenko T, Tarnawski AS, Szabo S. Altered angiogenic balance in ulcerative colitis: a key to impaired healing? *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 350: 147-150 [PMID: 17011522]
 - 43 Deng X, Szabo S, Chen L, Paunovic B, Khomenko T, Tolstanova G, Tarnawski AS, Jones MK, Sandor Z. New cell therapy using bone marrow-derived stem cells/endothelial progenitor cells to accelerate neovascularization in healing of experimental ulcerative colitis. *Curr Pharm Des* 2011; 17: 1643-1651 [PMID: 21548863]
 - 44 Deng X, Szabo S, Khomenko T, Tolstanova G, Paunovic

■名词解释

MSCs归巢: MSCs在靶组织的脉管系统里被捕获,随后跨越内皮细胞迁移至靶组织的过程。

■同行评价

本文对干细胞治疗UC研究进展做了详尽的论述、条理清晰、文献较全面,对UC的治疗及进一步的研究具有参考价值。

- B, French SW, Sandor Z. Novel pharmacologic approaches to the prevention and treatment of ulcerative colitis. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 17-28 [PMID: 22950505]
- 45 Bleul CC, Farzan M, Choe H, Parolin C, Clark-Lewis I, Sodroski J, Springer TA. The lymphocyte chemoattractant SDF-1 is a ligand for LESTR/fusin and blocks HIV-1 entry. *Nature* 1996; 382: 829-833 [PMID: 8752280]
- 46 Tachibana K, Hirota S, Iizasa H, Yoshida H, Kawabata K, Kataoka Y, Kitamura Y, Matsushima K, Yoshida N, Nishikawa S, Kishimoto T, Nagasawa T. The chemokine receptor CXCR4 is essential for vascularization of the gastrointestinal tract. *Nature* 1998; 393: 591-594 [PMID: 9634237]
- 47 Yamaguchi J, Kusano KF, Masuo O, Kawamoto A, Silver M, Murasawa S, Bosch-Marce M, Masuda H, Losordo DW, Isner JM, Asahara T. Stromal cell-derived factor-1 effects on ex vivo expanded endothelial progenitor cell recruitment for ischemic neovascularization. *Circulation* 2003; 107: 1322-1328 [PMID: 12628955]
- 48 Kalka C, Masuda H, Takahashi T, Kalka-Moll WM, Silver M, Kearney M, Li T, Isner JM, Asahara T. Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 3422-3427 [PMID: 10725398]
- 49 Möhle R, Bautz F, Rafii S, Moore MA, Brugger W, Kanz L. The chemokine receptor CXCR-4 is expressed on CD34+ hematopoietic progenitors and leukemic cells and mediates transendothelial migration induced by stromal cell-derived factor-1. *Blood* 1998; 91: 4523-4530 [PMID: 9616148]
- 50 Abu-Ghazaleh R, Kabir J, Jia H, Lobo M, Zachary I. Src mediates stimulation by vascular endothelial growth factor of the phosphorylation of focal adhesion kinase at tyrosine 861, and migration and anti-apoptosis in endothelial cells. *Biochem J* 2001; 360: 255-264 [PMID: 11696015]
- 51 Cao Y. Endogenous angiogenesis inhibitors and their therapeutic implications. *Int J Biochem Cell Biol* 2001; 33: 357-369 [PMID: 11312106]
- 52 Hayashi Y, Tsuji S, Tsujii M, Nishida T, Ishii S, Iijima H, Nakamura T, Eguchi H, Miyoshi E, Hayashi N, Kawano S. Topical implantation of mesenchymal stem cells has beneficial effects on healing of experimental colitis in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 326: 523-531 [PMID: 18448866 DOI: 10.1124/jpet.108.137083]
- 53 Frysz-Naglak D, Fryc B, Klimacka-Nawrot E, Mazurek U, Suchecka W, Kajor M, Kurek J, Stadnicki A. Expression, localization and systemic concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors in patients with ulcerative colitis. *Int Immunopharmacol* 2011; 11: 220-225 [PMID: 21115119 DOI: 10.1016/j.intimp.2010.11.023]
- 54 Kapsoritakis A, Sfridaki A, Maltezos E, Simopoulos K, Giatromanolaki A, Sivridis E, Koukourakis MI. Vascular endothelial growth factor in inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18: 418-422 [PMID: 12761641]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

