

间充质干细胞介导白细胞介素因子调节免疫反应的机制研究

秦 菊 江 滨 陆柏江 袁明俊 周 影

摘 要 间充质干细胞是一种具有多向分化潜能的成体干细胞,具有强大的免疫调控作用。目前大多数研究认为干细胞的分泌功能是其发挥免疫调节能力的主要途径。白细胞介素是一种在细胞间传递信息、激活与调节免疫细胞的淋巴因子,亦是间充质干细胞分泌的主要细胞因子之一,参与多种炎性、免疫性疾病的发生与发展,在机体免疫调节中起重要作用。间充质干细胞通过介导白细胞介素,进一步激活与调节免疫细胞,调控其增殖、活化、分化及分泌等多种生物进程,现将间充质干细胞介导白细胞介素调节免疫反应的相关机制做一综述。

关键词 间充质干细胞 白细胞介素 免疫细胞 T 淋巴细胞

中图分类号 R63 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.02.004

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是具有多向分化潜能且具有较强免疫调节活性的成体干细胞,可以分化为骨细胞、软骨细胞和脂肪细胞等多种组织细胞,存在于人体骨髓、脂肪、脐带和胎盘等多种组织和器官。目前已被广泛应用为组织工程及再生医学的原材料,或作为治疗炎症性疾病的免疫调节剂。MSCs 包括 CD11b⁻、CD14⁻、CD34⁻、CD45⁻、HLA-DR⁻、CD73⁺、CD90⁺、CD105⁺等免疫表型,具有广谱的免疫调节能力,因而有一定的抗炎及免疫抑制作用,既是炎性反应的感受器,又是炎性反应的调节器^[1]。其对于损伤组织的再生修复也展露出一定的治疗优势及广阔的应用前景。目前大多数研究认为, MSCs 主要是通过可溶性细胞因子的释放和(或)细胞间接触而进行免疫调控。其与免疫调节相关的包括白细胞介素、前列腺素及吲哚胺 2,3-双加氧酶等多种细胞因子,而这些免疫调节因子在 MSCs 介导的免疫调节中的相关作用机制尚未完全阐明,明确其关键作用机制对今后 MSCs 在临床疾病治疗中的推广至关重要^[2]。

一、白细胞介素功能概述

白细胞介素(interleukin, IL),简称白细胞介素,

是指在白细胞或免疫细胞间相互作用的细胞因子,在调控机体免疫反应的过程中发挥重要作用。IL 种类繁多,功能复杂,包括 IL-1 家族、IL-2 家族、趋化因子家族、IL-6 家族、IL-10 家族、IL-12 家族、IL-17 家族及其他类,包含 IL-1、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10 等多种白细胞介素,不同种类白细胞介素来源于不同免疫细胞,同时又靶向作用于各种免疫细胞,从而调节免疫细胞增殖、活化及分化等生物进程,进而调节炎性反应和机体免疫性疾病,是细胞内最为重要的炎性反应介质^[3]。与 MSCs 调节免疫相关的白细胞介素分子主要功能详见表 1^[4]。

二、MSCs 介导白细胞介素调节免疫细胞的研究概况

1. 对 T 淋巴细胞的调节作用:T 淋巴细胞在细胞免疫中起着核心作用,目前大多数研究认为 MSCs 调节免疫主要依赖 T 淋巴细胞^[5]。

(1)调控 Th17/Treg 平衡:Th17 细胞是原始 T 淋巴细胞(Th0)在 IL-6、TGF- β 等可溶性细胞因子的刺激下诱导分化形成的辅助性 T 细胞。Treg 细胞是外周成熟 T 淋巴细胞在持续性抗原刺激及 IL-10、TGF- β 等细胞因子的作用下诱导产生的调节性 T 细胞。Th17/Treg 比值的变化与机体的炎性反应状态密切相关。研究发现, MSCs 可通过分泌免疫抑制性细胞因子(如 IL-6、IL-8、IL-10、TGF- β 和 HGF)来抑制促炎性 Th17 细胞的发育并刺激 Treg 细胞分化,如 MSCs 通过降低 IL-6 的水平,抑制 Th0 分化成为 Th17;同时, MSCs 分泌 IL-10 又通过下调单核

基金项目:江苏省卫生健康委员会医学科研重点项目(ZDB2020002);江苏省研究生科研与实践创新计划项目(SJCY22-0824)

作者单位:210022 中医药大学附属南京中医院

通信作者:江滨,主任医师,博士生导师,电子信箱:fsyy00234@

njucm.edu.cn

表 1 各类白细胞介素因子来源及功能

分类	来源细胞	目标细胞	主要功能
IL-1	巨噬细胞、B 淋巴细胞、单核细胞、树状细胞	辅助性 T 淋巴细胞； B 淋巴细胞； NK 细胞； 巨噬细胞、内皮细胞和其他细胞	共同刺激； 成熟和增生； 活化； 发炎、少量急性期反应，大量将导致发烧
IL-2	CD4 ⁺ 和 CD8 ⁺ 活化的 T 淋巴细胞、DCs、NK 细胞、NKT 淋巴细胞	CD4 ⁺ 和 CD8 ⁺ 活化的 T 淋巴细胞， NK 细胞，B 淋巴细胞	效应 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞增殖，Treg 细胞发育，NK 细胞和 B 淋巴细胞生长因子的分化与增殖
IL-4	Th2 细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、NKT 淋巴细胞、 γ/δ T 细胞	T 淋巴细胞 T 淋巴细胞	增殖及分化，IgG1 和 IgE 合成，引起过敏反应的重要角色（IgE） 增生，诱导 T 细胞分化成辅助 T2 细胞
IL-6	巨噬细胞、Th2 细胞、B 淋巴细胞、星形胶质细胞、内皮细胞	肝细胞、白细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、造血细胞	肝脏：合成急性期蛋白； 白细胞：运输、活化； T 淋巴细胞：分化、活化、存活； B 淋巴细胞：分化、产生 IgG、IgM、IgA； 造血细胞：造血
IL-7	骨髓及淋巴间质细胞	B 淋巴细胞、T 淋巴细胞、NK 细胞	淋巴前驱细胞分化及增殖，参与 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞、NK 细胞之存活、生长及平衡， $\uparrow$ 炎症细胞因子
IL-8 (CXXL8)	单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、内皮细胞、上皮细胞、成纤维细胞、角质形成细胞、软骨细胞、滑膜细胞、肝细胞	中性粒细胞、NK 细胞、T 淋巴细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞、内皮细胞	嗜中性粒细胞、NK 细胞、T 淋巴细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞的化学引诱剂；造血干细胞的动员；血管生成
IL-10	单核细胞、Th2 细胞、细胞毒性 T 细胞、肥大细胞、巨噬细胞、B 淋巴细胞	巨噬细胞、B 淋巴细胞、肥大细胞、Th1 细胞、Th2 细胞	免疫抑制，例如抑制 Th1 生成细胞因子（IFN- γ 、TNF- β 、IL-2）
IL-12	树突状细胞、B 淋巴细胞、T 淋巴细胞、巨噬细胞	活化的 T 淋巴细胞（Th1）； NK 细胞	在 IL-2 条件下分化为细胞毒性 T 细胞， $\uparrow$ TIFN- γ 、TNF- α 、 $\downarrow$ JIL-10； $\uparrow$ TIFN- γ 、TNF- α
IL-13	活化的 Th2 细胞、肥大细胞、NK 细胞	Th2 细胞、B 淋巴细胞、巨噬细胞	刺激 B 淋巴细胞生成及分化（IgE），抑制 Th1 细胞及巨噬细胞炎症细胞因子制造（如 IL-1、IL-6）、 $\downarrow$ IL-8、IL-10、IL-12
IL-16	T 淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、单核细胞、DCs、成纤维细胞、上皮细胞、巨噬细胞等	T 淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞	CD4 ⁺ 化学诱发物，T 淋巴细胞应答的调节
IL-18		Th1 细胞、NK 细胞、巨噬细胞等	$\uparrow$ IFN γ 、NK 细胞活性
IL-21	T 淋巴细胞（主要为 Th17）、NKT 细胞	CD4 ⁺ T 细胞、CD8 ⁺ T 细胞、B 淋巴细胞、DCs、巨噬细胞、角质形成细胞	共同刺激 CD8 ⁺ T 细胞生成及活化，增加 NK 细胞毒性，增加 CD4 诱导 B 淋巴细胞分化及免疫球蛋白类型转换，促进 Th17 细胞分化
IL-23	巨噬细胞、树状细胞、DCs	T 淋巴细胞（主要为 Th17）、巨噬细胞	刺激促炎性 IL-17 的生成，促进 T 细胞增殖
IL-25	T 淋巴细胞、肥大细胞、嗜酸性球、巨噬细胞、黏膜上皮细胞	Th2 记忆细胞	诱导 Th2 应答，诱导 IgE、IgG1、IL-4、IL-5、IL-13 和 IL-9 生成
IL-26	T 淋巴细胞（主要为 Th17）、NKT 细胞	上皮细胞	增加 IL-10 及 IL-8 分泌，上皮组织表皮细胞上 CD54 的表达
IL-27	巨噬细胞、树突状细胞、上皮细胞	T 淋巴细胞、NK 细胞	调节 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞的活性
IL-31	活化的 CD4T 细胞（Th2 细胞）和 CD8 ⁺ T 细胞	角质形成细胞、上皮细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞	诱导嗜酸性粒细胞中 IL-6、IL-8、CXCL1、CXCL8、CC 趋化因子配体 2 和 CC 趋化因子配体 8 的产生，上调角质形成细胞中趋化因子 mRNA 的表达，上皮细胞中生长因子和趋化因子的表达，抑制上皮细胞的增殖和凋亡
IL-32	单核细胞、巨噬细胞、NK 细胞、T 淋巴细胞、上皮细胞	巨噬细胞、DCs、T 淋巴细胞、PBMCS、单核细胞	诱使单核细胞和巨噬细胞分泌 TNF- α 、IL-8 和 CxCL2
IL-35	Treg 细胞	不同的 T 淋巴细胞亚型	抑制 T 淋巴细胞活化，抑制免疫应答
IFN- γ	NK 和 INKT 细胞、巨噬细胞、骨髓单核细胞、Th1 细胞、CTL 和 B 淋巴细胞	上皮细胞、巨噬细胞、DCs、NK 细胞、T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞	抗病毒特性，促进细胞毒活性，Th1 分化，MHC I 类和 II 类上调，抑制细胞生长，促凋亡作用和控制 AICD，调节局部白细胞内皮相互作用，增强微生物杀伤能力

细胞表面主要组织相容性复合体 II 类抗原 (MHC II 类) 的表达, 减弱其抗原递呈作用, 促进原始 T 淋巴细胞向 Treg 方向分化, 抑制炎症细胞的激活、迁移和黏附^[6]。Th17 细胞增殖受到抑制: 一方面, 由 Th17 细胞分泌的 IL-17、IL-21 等炎症细胞因子减少。另一方面, IL-17 的减少又从一定程度上负反馈抑制 T 淋巴细胞增殖及活化, 减轻炎症反应。IL-17 是一种多效性细胞因子, 不仅可直接诱导巨噬细胞产生 IL-6、IL-8 等促炎性细胞因子, 同时又能通过丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 途径或经核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路刺激内皮细胞、上皮细胞和成纤维细胞分泌粒细胞-巨噬细胞刺激因子, 进一步促进中性粒细胞在炎症部位的募集, 触发 T 淋巴细胞增殖及活化, 上调部分促炎性细胞因子最终诱发机体炎症反应^[7]。Treg 细胞增多: 一方面通过表达 FoxP3 蛋白 (控制 Treg 细胞发育和功能的关键转录因子之一) 和分泌 IL-10、TGF- β 等抗炎性细胞因子直接发挥抗炎作用; 同时又能抑制 T 淋巴细胞的异常活化和减少部分炎症细胞因子 (如 IL-1 β 、TNF- α 和 IFN- γ) 的分泌, 协同调控免疫炎症反应^[8]。另有研究指出, MSCs 分泌产生的 IL-10 不仅可直接促进 Th0 细胞向 Treg 方向分化, 又能诱导成熟的 Th17 细胞向 Treg 转化, 同时还能刺激 Treg 上的程序性死亡配体 1 (PD-L1, T 淋巴细胞表面的一种共刺激分子, 主要表达于活化的 T 淋巴细胞表面) 高表达, 而增强 MSCs 的免疫抑制能力, 其机制与 Foxp3 蛋白通路相关^[9]。其他相关研究示 MSCs 调节 Th17/Treg 平衡的机制可能与 STAT3/STAT5 信号通路相关, STAT5 磷酸化会抑制 Th17 细胞的分化, 减少 IL-17 的产生, 同时促进 Treg 细胞的分化和 FoxP3 蛋白的表达^[10]。也有研究认为 MSCs 调节 Th17/Treg 平衡与 FAS/FASL 通路、IL-6-JAK-STAT3 轴及转录因子 ROR γ t 和 ROR α 表达水平相关^[11]。

(2) 调控 Th1/Th2 平衡: Th1/Th2 平衡对于维持机体正常的免疫功能至关重要。Th1/Th2 平衡偏向 Th1, Th1 细胞分泌 IL-2、IFN- γ 、TNF- α 等炎症细胞因子, 激活 NF- κ B 炎症通路, 同时促进 IL-1 β 及其他炎症细胞因子的产生, 导致炎症发生; Th1/Th2 平衡偏向 Th2, Th2 主要分泌 IL-4、IL-10 等抗炎性细胞因子, 通过抑制 Th1 的分化及 IFN- γ 、TNF- β 等炎症细胞因子生成, 而发挥抑制炎症的作用^[12]。Chen 等^[13]研究发现, 骨髓来源 MSCs 和外周血单核

细胞共培养, 能促进辅助性 T 细胞 Th1 向 Th2 方向转换, 并显著减少促炎性细胞因子 IL-1 β 和 TNF- α 水平。有研究认为, 不同的白细胞介素因子对 MSCs 的免疫调节作用也有差异。Xu 等^[14]研究发现, IL-27 可通过 JAK/STAT1 途径提高 MSC 的 PD-L1 的表达水平, 不仅可调节 MSC 的增殖、黏附和迁移等功能, 同时也增强了 MSC 对 Th1 和 Th2 细胞的调控作用。此外, IL-33 也可诱导 T 淋巴细胞由 Th1 向 Th2 方向转换, 有利于炎症的缓解^[15]。也有研究认为, MSCs 分泌的 IDO 在抑制淋巴细胞活性和增强调节性 T 细胞的功能方面发挥主要作用。

2. 对巨噬细胞的调节作用: 巨噬细胞是广泛分布的先天性免疫细胞, 是固有免疫的重要组成部分, 在不同的微环境刺激下, 巨噬细胞可通过极化分型而发挥不同的生物学作用。研究发现, MSCs 分泌的 IL-6 可直接改善系统性红斑狼疮小鼠中 CD206⁺ 巨噬细胞的比例及其生物活性^[16]。相关研究证明, MSCs 可显著抑制 NLRP3 炎症体介导的 IL-1 β 及 TNF- α 的分泌, 同时在环氧合酶 2 (cyclooxygenase2, COX-2) 和肿瘤坏死因子 α 刺激基因-6 (tumor necrosis factor alpha stimulated gene-6, TSG-6) 信号通路的协同作用下诱导 M2 型巨噬细胞的产生, 抑制 M1 型巨噬细胞的活化, 从而减轻炎症反应^[17]。此外, MSCs 分泌的 PGE2、IDO 等细胞因子也可协同促进 M1 巨噬细胞向 M2 的转化。M1 型巨噬细胞受到抑制, IL-1 β 、IL-6、IL-12、IL-23、TNF- α 、IFN- γ 等炎症相关细胞因子表达减少, 进而 Th1、Th17 等促炎性免疫细胞活化减少, 炎症反应减轻^[18]; M2 型增多, 则通过 M2 型分泌的 IL-10、精氨酸酶-1 (Arg-1) 及血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等细胞因子增加, 不仅可抑制机体炎症反应, 同时也可促进损伤组织修复等生物进程。因此, 有研究提出, MSCs 能促进 M2 巨噬细胞活化和基质金属蛋白酶-13 (matrix metalloproteinase 13, MMP13) 的表达, 具有阻止组织纤维化进展的作用, 有望成为今后抗纤维化治疗的靶点^[19]。此外, 有研究发现, MSCs 可通过激活 S1P/SK1/S1PR1、miR-let7/HMGA2/NF- κ B 等途径促进巨噬细胞 M2 极化^[20,21]。或者通过 MSC 表面表达上调的 CD200 与 M1 巨噬细胞受体 CD200R 之间相互作用而致巨噬细胞重新编程, 最终促进 M2 型巨噬细胞活化^[22]。

3. 对树突状细胞的调节作用: 树突状细胞 (dendritic cell, DC) 是机体内最主要的抗原递呈细胞, 是

先天性免疫和适应性免疫之间的桥梁,成熟 DC 通过膜表面的抗原肽 MHC I 类和抗原肽 MHC II 类分子复合物将抗原递呈给相应的 T 淋巴细胞,诱导 T 淋巴细胞增殖活化,启动 T 淋巴细胞介导的适应性免疫^[23]。DC 分为未成熟型和成熟型:未成熟型具有较强的吞噬和吞饮作用,而抗原递呈能力弱;成熟型抗原递呈能力强,吞噬能力较弱。研究证实,MSCs 可通过分泌 IL-6、单核细胞集落刺激因子而进一步抑制和破坏 DC 表面 Toll 样受体 2 (toll-like receptors 2, TLR2) 的活化,抑制 NF- κ B 信号转导通路来抑制 DC 的分化、内吞作用,影响单核前体细胞向 DC 分化,抑制 DC 成熟,使 DC 处于耐受状态,同时又可调节 DC 刺激淋巴细胞的增殖,使其从分泌促炎性细胞因子转为分泌抗炎性细胞因子^[24]。另一方面,IL-6 能够减弱 DC 识别和摄取抗原的能力,抑制 DC 参与活化的表面标志物的表达,减弱 DC 处理抗原及向 T 淋巴细胞递呈抗原的能力,减少 T 淋巴细胞的增殖^[25]。此外,IL-10 也通过 JAK-STAT 途径的下游信号转导参与了 DC 的分化和成熟^[26]。相关研究进一步发现,MSCs 通过其分泌的 PGE2、IL-10、半乳糖凝集素-1 (galectin-1, Gal-1) 和 Gal-3 等细胞因子,进而下调单核细胞衍生分化为 DC 过程中 CD1a、CD40、CD80、CD86 和 HLA-DR 的表达,同时阻止 DC 成熟过程中 CD40、CD86 和 CD83 的表达,最终抑制 DC 内吞作用和分泌 IL-12 能力,阻止其活化^[27]。其中,PGE2 主要是促进生成 IL-10,通过下调 MHC II 类分子,阻碍单核细胞向 DC 的分化。另有研究认为 MSC 可通过 Notch/Jagged1 信号通路使 DC 诱导更多 Treg 细胞的扩增。

4. 对自然杀伤细胞的调节作用:自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 是体内重要的免疫细胞之一,能在不依赖 T、B 淋巴细胞的情况下发挥细胞毒性作用,参与机体免疫反应。研究发现,MSCs 可通过分泌 IL-1、IDO、PGE2、可溶性的 HLA-G5 和 TGF- β 等细胞因子,对抗 IL-2 和 IL-15 诱导自然杀伤细胞的增殖效应,阻止细胞毒活性和杀伤性细胞因子的产生。且 MSCs 对 NK 细胞的增殖、活化及细胞毒性等不同生物进程均有不同程度的影响。MSC 不仅可以抑制未激活的 NK 细胞的增殖,尚能抑制激活的 NK 细胞增殖,同时还可抑制 NK 细胞的细胞毒性以及受体 CD69、CD94D、NKp G2 和 NKp30 等的表达^[28]。其可能机制为 MSCs 通过分泌细胞因子激活 JAK/STAT 信号通路,上调细胞因子信号转导抑制因子 3 的目的

基因,从而抑制自然杀伤细胞的增殖,最终发挥免疫抑制作用。

三、展 望

MSC 取材容易、用途广泛等优势使得 MSCs 在目前的众多研究中占有独特地位,是细胞疗法可靠的种子细胞之一。目前越来越多的研究认为 MSC 的免疫调节作用是其发挥治疗作用的主要功能特性,而 MSCs 调节免疫的作用机制复杂多样,目前仍不十分明确,需进一步的研究和验证。与此同时,虽然 MSCs 分泌的白细胞介素因子对于炎症反应的调控作用已被目前大量研究所证实,但 MSCs 调控白细胞介素因子的途径复杂多样,包括直接分泌白细胞介素因子调节免疫反应和(或)通过分泌其他的细胞因子调控免疫细胞的增殖、分化及分泌等功能而间接调节免疫反应。细胞因子种类繁多,作用靶点广,对于不同的免疫细胞又可表现出不同的功能特性。且目前研究证实,MSC 的免疫调节作用受细胞来源及所在微环境的影响可发生一定程度的变化。因此,明确 MSC 介导白细胞介素调控免疫反应的作用机制,以及不同种类白细胞介素因子对 MSC 功能的影响,对于今后 MSC 在临床治疗中的应用至关重要。此外,白细胞介素因子种类繁多,作用复杂,对于免疫细胞的调控方式具有多样性,因此,MSC 对于各种不同白细胞介素因子的研究仍有待于进一步探索和细化。

参考文献

- 1 Pittenger MF, Discher DE, Péault BM, *et al.* Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress[J]. NPJ Regenerative Medicine, 2019, 4(11): 22-37
- 2 黄庆雷, 沈丽, 邓钺. 间充质干细胞作用机制的研究进展[J]. 中国科学: 生命科学, 2019, 49(2): 108-128
- 3 陈新颖, 张正平. 以白细胞介素家族不同成员为靶点的药物研究进展[J]. 药学进展, 2017, 41(12): 896-901
- 4 Akdis M, Burgler S, Cramer R, *et al.* Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : receptors, functions, and roles in diseases[J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 127(3): 701-721
- 5 周春根, 江滨, 张睿, 等. 间充质干细胞来源外泌体对 T 细胞的免疫调控作用[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(21): 2602-2607
- 6 Aleksandra MW, Marta K, Marcin M, *et al.* The pros and cons of mesenchymal stem cell-based therapies[J]. Cell Transplantation, 2019, 28(7): 801-812
- 7 李欣, 刘拥军, 刘广洋. IL-17 信号通路及其在银屑病中的作用[J]. 中国医药生物技术, 2021, 16(6): 546-552
- 8 Li Q, Shan Q, Sang X, *et al.* Total glycosides of peony protects against inflammatory bowel disease by regulating IL-23/IL-17 axis and Th17/Treg balance[J]. Ame J Chin Med, 2019, 47(1): 1-25
- 9 Yan Z, Zhuansun Y, Chen R, *et al.* Immunomodulation of mesenchymal stromal cells on regulatory T cells and its possible mechanism[J]. Experim Cell Res, 2014, 324(1): 65-74
- 10 Fu ZW, Zhang ZY, Ge HY. Mesenteric injection of adipose-derived mesenchymal stem cells relieves experimentally-induced colitis in

- rats by regulating Th17/Treg cell balance[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(1): 54–66
 - 11 Keiko, Yasuda, Yusuke, *et al.* The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases[J]. *Semi Immunopathol*, 2019, 41(3): 283–297
 - 12 Chen YF, Zheng JJ, Qu C, *et al.* Inonotus obliquus polysaccharide ameliorates dextran sulphate sodium induced colitis involving modulation of Th1/Th2 and Th17/Treg balance[J]. *Artif Cells Nanomed B*, 2019, 47(1): 757–766
 - 13 Chen W, Huang Y, Han J, *et al.* Immunomodulatory effects of mesenchymal stromal cells – derived exosome [J]. *Immunologic Research*, 2016, 64(4): 831–840
 - 14 Xu FH, Yi JZ, Wang ZY, *et al.* IL – 27 regulates the adherence, proliferation, and migration of MSCs and enhances their regulatory effects on Th1 and Th2 subset generations [J]. *Immunologic Research*, 2017, 65(4): 903–912
 - 15 Dinarello CA. The IL – 1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(10): 612–632
 - 16 Deng W, Chen WW, Zhang ZY, *et al.* Mesenchymal stem cells promote CD206 expression and phagocytic activity of macrophages through IL – 6 in systemic lupus erythematosus [J]. *Clin Immunol*, 2015, 161(2): 209–216
 - 17 Shin TH, Kim HS, Kang TW, *et al.* Human umbilical cord blood – stem cells direct macrophage polarization and block inflammasome activation to alleviate rheumatoid arthritis[J]. *Cell Death & Disease*, 2016, 7(12): 2524–2535
 - 18 Davies SC, Nguyen TM, Parker CE, *et al.* Anti – IL – 12/23p40 antibodies for maintenance of remission in Crohn’s disease[J]. *Cochrane DB Sys Rev*, 2019, 12(12): 1–48
 - 19 Luo XY, Meng XJ, Cao DC, *et al.* Transplantation of bone marrow mesenchymal stromal cells attenuates liver fibrosis in mice by regulating macrophage subtypes[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 16–27
 - 20 Deng SQ, Zhou XJ, Ge ZR, *et al.* Exosomes from adipose – derived mesenchymal stem cells ameliorate cardiac damage after myocardial infarction by activating S1P/SK1/S1PR1 signaling and promoting macrophage M2 polarization [J]. *Int J Biochem Cell D*, 2019, 114: 105564–105573
 - 21 Li J, Xue H, Li T, *et al.* Exosomes derived from mesenchymal stem cells attenuate the progression of atherosclerosis in ApoE – / – mice via miR – let7 mediated infiltration and polarization of M2 macrophage [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2019, 510(4): 565–572
 - 22 Li Y, Zhang D, Xu L, *et al.* Cell – cell contact with proinflammatory macrophages enhances the immunotherapeutic effect of mesenchymal stem cells in two abortion models[J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16(12): 908–920
 - 23 Balan S, Saxena M, Bhardwaj N. Dendritic cell subsets and locations [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2019, 348: 1–68
 - 24 Lu Z, Chang W, Meng S, *et al.* Mesenchymal stem cells induce dendritic cell immune tolerance via paracrine hepatocyte growth factor to alleviate acute lung injury[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 372–388
 - 25 张丹丹, 韩汶润, 朱彦, 等. 中药调控免疫系统治疗动脉粥样硬化研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2021, 35(12): 937–948
 - 26 Wei HX, Wang B, Li B. IL – 10 and IL – 22 in mucosal immunity: driving protection and pathology [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1315–1326
 - 27 韩睿, 李琳, 王润清, 等. 间充质干细胞来源分泌体对免疫功能调控的作用与应用前景[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(17): 2762–2769
 - 28 刘曦晴, 孙银花, 郭薇. 间充质干细胞在固有免疫中的作用研究进展[J]. *药物生物技术*, 2021, 28(6): 635–664
 - (收稿日期: 2022 – 05 – 19)
 - (修回日期: 2022 – 06 – 16)
-
- (接第 157 页)
- 5 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版) [J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(12): 938–961
 - 6 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(11): 846–865
 - 7 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019 年版) [J]. *中华消化外科杂志*, 2020, 19(1): 1–20
 - 8 Busch K, Thimme R. Natural history of chronic hepatitis B virus infection [J]. *Med Microbiol Immunol*, 2015, 204(1): 5–10
 - 9 Shiani A, Narayanan S, Pena L, *et al.* The Role of diagnosis and treatment of underlying liver disease for the prognosis of primary liver cancer [J]. *Cancer Control*, 2017, 4(3): 1073274817729240
 - 10 Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: new trends [J]. *J Hepatol*, 2020, 72(2): 250–261
 - 11 Yang T, Xing H, Wang GQ, *et al.* A novel online calculator based on serum biomarkers to detect hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis B [J]. *Clin Chem*, 2019, 65(12): 1543–1553
 - 12 Liu M, Tseng TC, Jun DW, *et al.* Transition rates to cirrhosis and liver cancer by age, gender, disease and treatment status in Asian chronic hepatitis B patients [J]. *Hepatol Inter*, 2021, 15(1): 71–81
 - 13 Kim SS, Hwang JC, Lim SG, *et al.* Effect of virological response to entecavir on the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis B viral cirrhotic patients: comparison between compensated and decompensated cirrhosis [J]. *Ame J Gastroenterol*, 2014, 109(8): 1223–1233
 - 14 Liu ZQ, Suo C, Mao XH, *et al.* Global incidence trends in primary liver cancer by age at diagnosis, sex, region, and etiology, 1990 – 2017 [J]. *Cancer*, 2020, 126(10): 2267–2278
 - 15 李敏, 苏健婷, 武珊珊, 等. 乙型肝炎肝硬化患者年龄和性别与肝病相关死亡风险的关系 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2021, 29(5): 403–408
 - 16 Liu WC, Liu QY. Molecular mechanisms of gender disparity in hepatitis B virus – associated hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(20): 6252–6261
 - 17 Qi FM, Zhou AH, Yan L, *et al.* The diagnostic value of PIVKA – II, AFP, AFP – L3, CEA, and their combinations in primary and metastatic hepatocellular carcinoma [J]. *J Clin Laboratory Analysis*, 2020, 34(5): e23158
 - 18 田华华, 周丽华, 高聪. 血清甲胎蛋白、碱性磷酸酶、维生素 K 缺乏诱导蛋白联合检查对原发性肝癌患者的临床意义及相关性分析 [J]. *中国基层医药*, 2020, 27(23): 2846–2850
 - 19 Gurakar A, Ma M, Garonzik – Wang J, *et al.* Clinicopathological distinction of low – AFP – secreting vs. high – AFP – secreting hepatocellular carcinomas [J]. *Annals Hepatol*, 2018, 17(6): 1052–1066
 - 20 胡仁智, 赵世巧, 申波, 等. 血清甲胎蛋白及其异质体和异常凝血酶原对原发性肝癌的诊断价值 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(8): 634–637
 - 21 Feng HL, Li BL, Li Z, *et al.* PIVKA – II serves as a potential biomarker that complements AFP for the diagnosis of hepatocellular carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 401
 - 22 Yang JG, He XF, Huang B, *et al.* Rule of changes in serum GGT levels and GGT/ALT and AST/ALT ratios in primary hepatic carcinoma patients with different AFP levels [J]. *Cancer Biomarkers*, 2018, 21(4): 743–746
 - (收稿日期: 2022 – 04 – 14)
 - (修回日期: 2022 – 04 – 19)