

羊膜间充质干细胞的免疫调节功能研究进展

欧阳文^{1,2} 廖正权^{1,2} 夏增飞^{1,2} 高雅³ 郭燕舞^{1,2} 孙海涛^{1,2}

【摘要】 羊膜间充质干细胞是一类来源于羊膜的干细胞。相比较其他来源的干细胞,羊膜间充质干细胞具有低免疫原性和免疫抑制的特点,这使得羊膜间充质干细胞的移植副作用相对较小。羊膜间充质干细胞移植治疗一些炎症相关疾病,取得了较好的效果,相关的临床试验也逐步开展。现针对羊膜间充质干细胞在免疫调节方面的机制虽然有一定的认识,但仍不是很清楚。本文针对现阶段关于羊膜间充质干细胞的免疫调节功能进行讨论,为进一步开展相关方面的研究奠定理论基础。

【关键词】 羊膜间充质干细胞; 免疫调节; 单核巨噬细胞; T淋巴细胞; 树突细胞

Progress of immune regulatory function of Amniotic mesenchymal stem cells Ouyang Wen^{1,2}, Liao Zhengquan^{1,2}, Xia Zengfei^{1,2}, Gao Ya³, Guo Yanwu^{1,2}, Sun Haitao^{1,2}. ¹Department of neurosurgery, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, China; ²The Second School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510282, China; ³Department of Hematology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China
Corresponding author: Sun Haitao, Email: msunhaitao1988@126.com

【Abstract】 The amniotic mesenchymal stem cell is a stem cell derived from the amnion. Compared with other sources of stem cells, the amniotic mesenchymal stem cell possesses the characteristics of low immunogenicity and immunosuppression, for which makes the side effect of transplantation of the amniotic mesenchymal stem cell relatively smaller. The efficient effects of the treatment have been shown in some diseases, which are associated with inflammation. Relevant clinical trials were carried out. Although some of the mechanisms of immunomodulation of amniotic mesenchymal stem cell has been found, but they are not completely clarified. This review outlines the immune regulatory function of the amniotic mesenchymal stem cell, which provides some information for the further studies.

【Key words】 Amniotic mesenchymal stem cell; Immunomodulation; Macrophage; T cell; Dendritic cell

羊膜间充质干细胞来源于胚胎中胚层。它表达干细胞的特征性表面标志物,具有干细胞的特性。羊膜间充质干细胞的分裂增殖能力极强,并且可以分化为多种细胞。羊膜间充质干细胞可以在体外诱导成骨细胞、脂肪细胞和软骨细胞等^[1]。与其他间充质干细胞不同的是,羊膜间充质干细胞不表达主要组织相容性复合物II类分子,并且具有免疫调节的能力,因此,羊膜间充质干细胞的移植不会产生很强的移植排斥反应^[2]。

如今,羊膜间充质干细胞的移植已经成功运用在许多疾病的动物模型中,例如:肝纤维化^[3]和肾小球肾炎^[4]等。此外,在肌萎缩侧索硬化症^[5]中,羊膜间充质干细胞分泌的细胞因子不仅可以降低损伤部位积累的炎症反应,还可以发挥营养作用。羊膜间充质干细胞虽然在众多疾病的动物模型中成功移植,但是有关临床方面的研究还很少被报道。本文将对羊膜间充质干细胞免疫调节做一综述,为相关研究奠定理论基础。

一、羊膜间充质干细胞对单核巨噬细胞的调节

(一) 细胞功能调节

羊膜间充质干细胞能够影响单核巨噬细胞的分化、增殖、趋化、抗原呈递和分泌细胞因子等能力。

羊膜间充质干细胞通过改变单核细胞表面抗原的表达,使要向M1型巨噬细胞分化的单核细胞转变为M2样巨噬细胞^[6]。在有利于向M2型细胞分化条件下,羊膜间充质

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2017.05.011

基金项目: 国家自然科学基金(81671193, 81701243); 广东省自然科学基金(2014A030310373); 广州市珠江科技新星专项(201710010047); 中国科学院再生生物学重点实验室开放课题资助(KLRB201503)

作者单位: 510282 广州, 南方医科大学珠江医院神经外科¹; 510282 广州, 南方医科大学第二临床医学院²; 510515 广州, 南方医科大学南方医院血液科³

通信作者: 孙海涛, Email: msunhaitao1988@126.com

干细胞能够使单核细胞保留 M2 样巨噬细胞的特征,但是会使单核细胞提高 CD23 的表达和降低 CD80 的表达。虽然羊膜间充质干细胞能够影响单核细胞向巨噬细胞的分化,但是羊膜间充质干细胞无法将已经分化为 M1 型的巨噬细胞转分化为 M2 型巨噬细胞^[7]。

羊膜间充质干细胞能抑制单核细胞的增殖能力。单核细胞在受到植物凝集素或者促分裂原刺激时,自身会进行增殖。单核细胞的这种增殖能力会被羊膜间充质干细胞抑制,并且随着共培养的羊膜间充质干细胞数目的增多,这种抑制现象会更加明显^[8]。研究表明,羊膜间充质干细胞能够使脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的单核细胞的细胞周期基本停滞在 G0 期^[9]。羊膜间充质干细胞通过下调与细胞周期相关的基因和细胞周期蛋白依赖性激酶 2、4、6 的表达,上调细胞周期负性调节蛋白如 p15 和 p21,阻滞单核细胞的细胞周期在 G0/G1 期^[10]。值得注意的是,羊膜间充质干细胞抑制单核细胞的增殖,不严格依赖于细胞与细胞的接触,主要由羊膜间充质干细胞释放的可溶性因子介导^[9]。

羊膜间充质干细胞能够抑制巨噬细胞的趋化能力^[11]。羊膜间充质干细胞能改善结肠炎中单核细胞趋化因子-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)上调的不利影响,抑制巨噬细胞分泌 MCP-1,从而使得 MCP-1 维持在一个较低的水平,减少巨噬细胞的浸润^[12]。在急性胰腺炎的小鼠模型中,羊膜间充质干细胞的移植也会抑制巨噬细胞对胰腺的浸润^[13]。这些研究表明,羊膜间充质干细胞能够抑制巨噬细胞募集到炎症部位,降低巨噬细胞的浸润。

吞噬是巨噬细胞的另一个重要的功能^[7],羊膜间充质干细胞能够维持巨噬细胞的吞噬能力在特定的水平。在诱导单核细胞分化为 M1 型巨噬细胞的培养基中,羊膜间充质干细胞能够提高巨噬细胞的吞噬能力。相反,在诱导单核细胞分化为 M2 型巨噬细胞的培养基中,巨噬细胞的吞噬能力被羊膜间充质干细胞抑制^[14]。羊膜间充质干细胞虽然维持了巨噬细胞的吞噬能力,但是却降低巨噬细胞的抗原呈递作用。羊膜间充质干细胞通过抑制巨噬细胞呈递抗原,抑制了 CD4⁺T 淋巴细胞的活化,降低了淋巴细胞内的蛋白酶粒 B 的表达^[7]。

在急性炎症阶段,巨噬细胞会通过肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)和干扰素(interferon- γ , IFN- γ)信号通路,产生炎症信号,转变为经典激活的 M1 表型,分泌促进炎症的细胞因子,比如白介素-6(interleukin-6, IL-6), TNF- α 和白介素-1(interleukin-1, IL-1)。相比之下, M2 型巨噬细胞通过分泌抗炎因子,比如白介素-10(interleukin-10, IL-10),转化生长因子(transform growth factor- β , TGF- β)等^[15]。羊膜间充质干细胞可以抑制 LPS 刺激下的单核细胞产生的一些促进炎症因子,比如 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 等,这种抑制作用随共培养的羊膜间充质干细胞数目的增多而增加,呈

现剂量依赖性^[16]。另一方面,羊膜间充质干细胞能促进抗炎因子 IL-10, TGF- β 等的分泌^[2]。实验证实,部分羊膜间充质干细胞通过抑制 NF- κ B 活化和 ERK 和 JNK 磷酸化,下调促进炎症基因的表达,上调抗炎基因的表达,从而改变巨噬细胞分泌的细胞因子^[12, 17]。

(二) 调节机制

涉及到上述的机制研究并不是十分详尽,以下对可能的一些机制进行归纳总结。羊膜间充质干细胞既能够通过细胞接触,又可以通过分泌细胞因子来发挥上述的作用,但主要通过分泌的细胞因子发挥作用^[8-9]。另外,细胞接触也可能增强羊膜间充质干细胞产生抑制性可溶性细胞因子,间接发挥作用^[18]。

在与外周血单核细胞一起培养时,羊膜间充质干细胞能够分泌前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)、IL-6、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、吲哚胺 2,3 双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)、TGF- β 和可溶性人白细胞抗原-G(soluble human leukocyte antigen-G, sHLA-G)等^[16, 19-21]。Magatti 等^[7]和 Lange-Consiglio 等^[22]通过 transwell 系统和含有羊膜间充质干细胞分泌物的条件培养基分别培养巨噬细胞,巨噬细胞的功能均被抑制,证实了上述分泌的细胞因子在羊膜间充质干细胞对巨噬细胞的免疫调节中发挥作用。

羊膜间充质干细胞的免疫抑制的作用主要是 PGE2 发挥主要作用。前列腺素 E2 是前列腺素家族中的一员。这种分子已被公认为具有抗炎和免疫调节效应^[23]。炎症细胞因子(例如 IL-1)通过激活转录因子核因子- κ B,增加羊膜间充质干细胞内环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)的表达,进而促进 PGE2 的产生。Magatti 等^[7]人利用了 COX-2 的抑制剂——吲哚美辛,阻断羊膜间充质干细胞分泌 PGE2,削弱了粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子刺激下的巨噬细胞分泌炎症因子的能力。羊膜间充质干细胞释放的 PGE2 通过结合巨噬细胞表面前列腺素受体 EP2 和 EP4,继而激活 G 蛋白,提高巨噬细胞内 cAMP 的水平,巨噬细胞内高浓度的 cAMP 会影响巨噬细胞的吞噬作用和促炎因子的分泌^[24]。

此外, IL-6 也在羊膜间充质干细胞发挥免疫调节功能时发挥一定的作用。有研究报道, IL-6 也可以促进巨噬细胞 CD206 和吞噬活性^[25],在阻断羊膜间充质干细胞产生 IL-6 的情况下,部分巨噬细胞分泌的炎症因子(IL-1、TNF- α 等)也有一定程度增加^[7]。其他的羊膜间充质干细胞分泌的细胞因子,例如 IDO 和 HGF 等,在羊膜间充质干细胞的免疫抑制功能中发挥的作用很小^[23]。

另一方面,羊膜间充质干细胞发挥免疫抑制作用也可能是通过促进单核细胞的抗炎因子 IL-10 的分泌,间接发挥免疫抑制的作用。IL-10 不仅可以抑制炎症,还可以促进羊膜间充质干细胞产生 sHLA-G, sHLA-G 可以作用在巨噬细胞

胞上从而发挥免疫抑制的功能^[18]。

以上就是羊膜间充质干细胞对巨噬细胞发挥免疫抑制的一些可能的机制,但是在不同的疾病模型中,羊膜间充质干细胞发挥作用的机制各不相同,主要取决于疾病发病的特点和作用于何种细胞。

二、羊膜间充质干细胞对 T 淋巴细胞的调节作用

(一) 细胞功能调节

羊膜间充质干细胞能够影响 T 淋巴细胞分化,增殖和分泌细胞因子。

羊膜间充质干细胞影响了 T 淋巴细胞的分化。羊膜间充质干细胞显著降低了 Th1 数目,但是不影响 Th2 亚群数目和表面标志物的表达。不仅如此,羊膜间充质干细胞能够诱导调节性 T 淋巴细胞(regulatory T lymphocyte, Treg)的产生,提示羊膜间充质干细胞能够通过改变 T 淋巴细胞亚群的比例来发挥免疫调节功能^[25]。

羊膜间充质干细胞能够抑制 T 淋巴细胞的增殖。当 T 淋巴细胞与羊膜间充质干细胞共同培养,或者用培养过羊膜间充质干细胞的培养基培养 T 淋巴细胞时,在有凝集素或者丝裂原激活的情况下,辅助性 T 淋巴细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞的增殖能力被抑制,并且这种抑制的效果呈现剂量依赖^[26]。在羊膜间充质干细胞和 T 淋巴细胞共培养中,羊膜间充质干细胞能诱导初始 T 淋巴细胞和 Treg 细胞数目的增加,减少记忆 T 淋巴细胞数目。羊膜间充质干细胞还能诱导 T 淋巴细胞向 Th2 和 Th17 亚群极化,抑制 T 淋巴细胞向 Th1 亚群极化^[27]。

羊膜间充质干细胞能够抑制 T 淋巴细胞分泌促炎因子,比如与 Th1 相关的 TNF、IFN 和 IL-1,与 Th2 相关的 IL-5 和 IL-6,与 Th19 相关的 IL-9 和与 Th17 相关的 IL-17A 和 IL-22^[28]。Kang 等^[18]人证实,当外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBM)与羊膜间充质干细胞共培养时, PBMC 产生的 IFN- 和 IL-17 显著降低, IL-10 和 TGF- 的产生量增加。

(二) 调节机制

羊膜间充质干细胞对 T 淋巴细胞的免疫抑制作用与两种机制有关:一种是通过可溶性细胞因子^[30],如 IDO、PGE2、TGF-、sHLA-G 等;另一种是通过细胞与细胞的接触^[31]。现认为是以前者为主。

羊膜间充质干细胞主要是通过旁分泌诱导对 T 细胞的免疫调节。研究说明,羊膜间充质干细胞通过分泌某种低分子量、非蛋白质、热稳定的化合物来发挥对 T 淋巴细胞的调节作用。其中,前列腺素是羊膜间充质干细胞发挥免疫调节功能的关键效应分子之一^[23]。其他一些羊膜间充质干细胞的分泌物,如 TGF-、HGF 和 IDO 在培养羊膜间充质干细胞的上清液中能被检测到,也可能是羊膜间充质干细胞发挥对 T 淋巴细胞免疫调节功能的重要分子^[18]。这些分子直接结合到 T 淋巴细胞表面受体,激活相应的信号通路,直接影响了

T 淋巴细胞的功能。

三、羊膜间充质干细胞对树突状细胞的调节作用

羊膜间充质干细胞影响了树突状细胞表型。羊膜间充质干细胞通过抑制单核细胞获得树突状细胞的表面标志,例如:特殊标志物(CD1a)、共激分子(CD80 和 CD86)、激活分子(CD83 和 CD197) 和 HLA-DR 等,从而影响了单核细胞向树突状细胞的分化^[9, 32]。这些不能分化为树突状谱系的单核细胞,转而分化为一种与 M2 巨噬细胞接近的巨噬细胞类型^[33],并且 Dabrowski 等^[21]人证明,即使分离与羊膜间充质干细胞共培养的单核细胞后,用 LPS 的刺激,也不能分化为树突状细胞,说明羊膜间充质干细胞诱导单核细胞的分化具有不可逆性。

羊膜间充质干细胞也影响了树突状细胞的功能^[14]。与羊膜间充质干细胞一起培养时,树突状细胞只能诱导较低水平的 T 淋巴细胞的增殖,说明树突状细胞的抗原呈递作用被削弱。不仅如此,羊膜间充质干细胞阻滞树突状细胞周期中的 G0 期,抑制树突状细胞的增殖。在树突状分泌细胞因子的功能方面,羊膜间充质干细胞能够阻断树突状细胞分泌 IL-12p70 和 TNF- 等^[33]。

羊膜间充质干细胞对树突状细胞的免疫调节现象出现在细胞共培养系统和 transwell 系统中^[9],提示羊膜间充质干细胞分泌的细胞因子参与了羊膜间充质干细胞对树突状细胞的免疫调节中^[34]。

四、展望

干细胞移植为许多疾病提供了一种新的治疗思路和方案,但由于干细胞难以获得以及免疫排斥的原因,干细胞移植没有在临床中普遍使用。不同于其他的干细胞来源,羊膜间充质干细胞具有容易获得、能诱导免疫耐受和没有伦理障碍等优点,这将使得羊膜间充质干细胞移植的临床前景十分广阔。羊膜间充质干细胞移植已经在许多疾病动物模型中被成功验证,羊膜间充质干细胞移植的临床研究也正进一步开展中。随着研究的深入,在不久的将来,羊膜间充质干细胞将会应用到临床患者的治疗中。

参 考 文 献

- 1 Chang YJ, Hwang SM, Tseng CP, et al. Isolation of mesenchymal stem cells with neurogenic potential from the mesoderm of the amniotic membrane[J]. *Cells Tissues Organs*, 2010, 192(2):93-105.
- 2 Cargnoni A, Piccinelli EC, Ressel L, et al. Conditioned medium from amniotic membrane-derived cells prevents lung fibrosis and preserves blood gas exchanges in bleomycin-injured mice-specificity of the effects and insights into possible mechanisms[J]. *Cytherapy*, 2014, 16(1):17-32.
- 3 Sant'anna LB, Cargnoni A, Ressel L, et al. Amniotic membrane application reduces liver fibrosis in a bile duct ligation rat model[J]. *Cell Transplant*, 2011, 20(3):441-453.
- 4 Tsuda H, Yamahara K, Ishikane S, et al. Allogenic fetal membrane-derived mesenchymal stem cells contribute to renal repair in

- experimental glomerulonephritis[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 299(5):F1004-F1013.
- 5 Sun H, Hou Z, Yang H, et al. Multiple systemic transplantations of human amniotic mesenchymal stem cells exert therapeutic effects in an ALS mouse model[J]. *Cell Tissue Res*, 2014, 357(3):571-582.
- 6 何姐, 彭琳, 黄生建, 等. 三种成体干细胞对脂多糖诱导RAW264.7细胞炎症状态的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2014 (11):1627-1631.
- 7 Magatti M, Vertua E, De Munari S, et al. Human amnion favours tissue repair by inducing the M1-to-M2 Switch and enhancing M2 macrophage features[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2016 .
- 8 Wolbank S, Peterbauer A, Fahrner MA, et al. Dose-dependent immunomodulatory effect of human stem cells from amniotic membrane: A comparison with human mesenchymal stem cells from adipose tissue[J]. *Tissue Eng*, 2007, 13(6):1173-1183.
- 9 Magatti M, De Munari S, Vertua E, et al. Amniotic mesenchymal tissue cells inhibit dendritic cell differentiation of peripheral blood and amnion resident monocytes[J]. *Cell Transplant*, 2009, 18(8):899-914.
- 10 Magatti M, De Munari S, Vertua E, et al. Amniotic membrane-derived cells inhibit proliferation of cancer cell lines by inducing cell cycle arrest[J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(9):2208-2218.
- 11 Tan JL, Chan ST, Wallace EM, et al. Human amnion epithelial cells mediate lung repair by directly modulating macrophage recruitment and polarization[J]. *Cell Transplant*, 2014, 23(3):319-328.
- 12 Onishi R, Ohnishi S, Higashi R, et al. Human Amnion-Derived mesenchymal stem cell transplantation ameliorates dextran sulfate Sodium-Induced severe colitis in rats[J]. *Cell Transplant*, 2015, 24(12):2601-2614.
- 13 Kawakubo K, Ohnishi S, Fujita H, et al. Effect of fetal Membrane-Derived mesenchymal stem cell transplantation in rats with acute and chronic pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2016, 45(5):707-713.
- 14 Kronsteiner B, Peterbauer-Scherb A, Grillari-Voglauer R, et al. Human mesenchymal stem cells and renal tubular epithelial cells differentially influence monocyte-derived dendritic cell differentiation and maturation[J]. *Cell Immunol*, 2011, 267(1):30-38.
- 15 He H, Zhang S, Tighe S, et al. Immobilized heavy chain-hyaluronic acid polarizes lipopolysaccharide-activated macrophages toward M2 phenotype[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(36):25792-25803.
- 16 Yamahara K, Harada K, Ohshima M, et al. Comparison of angiogenic, cytoprotective, and immunosuppressive properties of human amnion- and chorion-derived mesenchymal stem cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88319.
- 17 Shu J, He X, Zhang L, et al. Human amnion mesenchymal cells inhibit lipopolysaccharide-induced TNF- α and IL-1 β production in THP-1 cells[J]. *Biol Res*, 2015, 48(1):69.
- 18 Kang JW, Koo HC, Hwang SY, et al. Immunomodulatory effects of human amniotic membrane-derived mesenchymal stem cells[J]. *J Vet Sci*, 2012, 13(1):23-31.
- 19 Li C, Zhang W, Jiang X, et al. Human-placenta-derived mesenchymal stem cells inhibit proliferation and function of allogeneic immune cells[J]. *Cell Tissue Res*, 2007, 330(3):437-446.
- 20 Toda A, Sawada K, Fujikawa T, et al. Targeting inhibitor of γ B kinase prevents Inflammation-Induced preterm delivery by inhibiting IL-6 production from amniotic cells[J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(3):616-629.
- 21 Dabrowski FA, Burdzinska A, Kulesza A, et al. Mesenchymal stem cells from human amniotic membrane and umbilical cord can diminish immunological response in an in vitro allograft model[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2017, 82(3):267-275.
- 22 Lange-Consiglio A, Rossi D, Tassan S, et al. Conditioned medium from horse amniotic membrane-derived multipotent progenitor cells: immunomodulatory activity in vitro and first clinical application in tendon and ligament injuries *in vivo*[J]. *Stem Cells Dev*, 2013, 22(22):3015-3024.
- 23 Rossi D, Pianta S, Magatti M, et al. Characterization of the conditioned medium from amniotic membrane cells: prostaglandins as key effectors of its immunomodulatory activity[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e46956.
- 24 Zaslona Z, Serezani CH, Okunishi K, et al. Prostaglandin E2 restrains macrophage maturation via E prostanoid receptor 2/protein kinase A signaling[J]. *Blood*, 2012, 119(10):2358-2367.
- 25 Deng W, Chen W, Zhang Z, 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.
- 26 宋洁, 高雅, 卓伟彬, 等. 人羊膜间充质干细胞与骨髓间充质干细胞对外周血淋巴细胞的免疫调节作用比较[J]. *南方医科大学学报*, 2017, 37(6):780-785.
- 27 La Rocca G, Lo Iacono M, Corsello T, et al. Human wharton's jelly mesenchymal stem cells maintain the expression of key immunomodulatory molecules when subjected to osteogenic, adipogenic and chondrogenic differentiation in vitro: new perspectives for cellular therapy[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2013, 8(1):100-113.
- 28 Mareschi K, Castiglia S, Sanavio F, et al. Immunoregulatory effects on T lymphocytes by human mesenchymal stromal cells isolated from bone marrow, amniotic fluid, and placenta[J]. *Exp Hematol*, 2016, 44(2):138-150.e1.
- 29 Pianta S, Bonassi Signoroni P, Muradore I, et al. Amniotic membrane mesenchymal cells-derived factors skew T cell polarization toward Treg and downregulate Th1 and Th17 cells subsets[J]. *Stem Cell Rev*, 2015, 11(3):394-407.
- 30 Xue Y, Miao Z, Sun H. Effects of human amniotic mesenchymal stromal cells on rabbit T-cell responses in a xenolymphocyte reaction assay[J]. *Exp Clin Transplant*, 2014, 12(3):253-260.
- 31 Sato K, Ozaki K, Oh I, et al. Nitric oxide plays a critical role in suppression of T-cell proliferation by mesenchymal stem cells[J]. *Blood*, 2007, 109(1):228-234.
- 32 Pianta S, Magatti M, Vertua E, et al. Amniotic mesenchymal cells from pre-eclamptic placentae maintain immunomodulatory features as healthy controls[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(1):157-169.
- 33 Magatti M, Caruso M, De Munari S, et al. Human amniotic Membrane-Derived mesenchymal and epithelial cells exert different effects on Monocyte-Derived dendritic cell differentiation and function[J]. *Cell Transplant*, 2015, 24(9):1733-1752.
- 34 Banas R, Miller C, Guzik L, et al. Amnion-derived multipotent progenitor cells inhibit blood monocyte differentiation into mature dendritic cells[J]. *Cell Transplant*, 2014, 23(9):1111-1125.

(收稿日期: 2017-06-11)

(本文编辑: 蔡晓珍)