

间充质干细胞调节炎症反应的研究进展

孔旭辉 综述 黄梁浒 审校

【摘要】 间充质干细胞(MSCs) 因具有免疫调节、分泌细胞因子和取材方便等优点而备受关注,成为细胞治疗的理想种子细胞。MSCs 在炎症反应进程中起着重要调节作用,可通过与炎症细胞的相互作用来调节炎症反应,包括减弱中性粒细胞和淋巴细胞黏附于内皮细胞的能力、调节巨噬细胞向促进炎症的 M1 型和抑制炎症的 M2 型巨噬细胞之间的相互转化、调节促进炎症的 T 细胞与抗炎作用的调节性 T 细胞(Tregs) 之间的平衡等机制来调节炎症反应。炎性环境中, MSCs 能够通过自身肿瘤坏死因子 α 刺激基因 6 的高表达来抵御炎性环境。不同的炎性介质作用于 MSCs, 可使其呈现出不同的促炎或抗炎特性,可为众多炎症性疾病的治疗提供了新思路和方法。

【关键词】 间质干细胞; 炎症; 细胞因子

A review of the role of mesenchymal stem cells in inflammation Kong Xuhui, Huang Lianghu. Fujian Provincial Key Laboratory of Transplant Biology, Fuzhou General Hospital, Xia Men University Affiliated Dong Fang Hospital, Fuzhou 350025, China
Corresponding author: Huang Lianghu, Email: huanglianghu@xmu.edu

【Abstract】 Mesenchymal stem cells (MSCs) are a group of highly perfect seeding cells for cell therapy for the potential ability of regulating immune system, secreting cytokine and collecting convenient. MSCs play an important role in the regulation of inflammation to interact with inflammatory cells to modulate this process, including decreasing the adhesion to endothelial cells of the neutrophil and lymphocyte, facilitating the differentiation of mononuclear cells to M1 or M2 macrophage, balancing the reciprocal transformation between M1 and M2 cells, regulating the balance of T-lymphocyte and regulated T-lymphocyte (Tregs). MSCs could resist an inflammatory environment by high expression of tumor necrosis factor α -stimulated gene-6. And MSCs have different effects in promoting or resisting inflammation under different cytokines environment.

【Key words】 Mesenchymal stem cells; Inflammation; Endothelial cells; Macrophage

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs) 是由 Friendenstein 等^[1]1968 年首次在体外从骨髓中分离出来,由 Caplan 等^[2]进行命名,并被应用到越来越多的临床研究中。MSCs 不仅从骨髓、脐带和脂肪等组织中提取出来,也存在于骨髓、胸腺和隐静脉等组织中。它具有多向分化的潜能,可分化为中胚层细胞,也可在适当的条件下分化为成骨细胞、成软骨细胞、成脂肪细胞、心肌细胞、肝细胞、内皮细胞(endothelial cells, ECs)、平滑肌细胞和神经元细胞等。虽然 MSCs 在各个组织中的数量并不多,但是它们发挥着重要作用。不同来源的 MSCs 已被证实,在免疫调节、促进细胞增殖和组织损伤修复等方面都有显著作用。

在伤口愈合过程中, MSCs 通过调控损伤组织的炎症过程来促进组织愈合。Di Trapani 等^[3]发现,在动物损伤模型中外源性的 MSCs 通过抑制 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞的数量来抑制炎症反应。并且 MSCs 释放免疫抑制因子下调免疫应答, MSCs 被招募到损伤部位影响伤口愈合。这些特性使它们成为同种移植反应中理想的免疫抑制因子。MSCs 不仅分泌生长因子促进伤口愈合,并且在伤口愈合过程中减少纤维疤痕的产生。除此之外,研究还发现, MSCs 在移植物抗宿主反应、克罗恩病、成骨不全性疾病和脊髓损伤等都有较好的疗效^[4-7]。这些疾病的发生进展过程中,炎症反应都参与其中。那么 MSCs 在其中起着何种调节作用以及发挥何种临床意义本文将逐一探讨。

一、MSCs 调节炎症反应的分子机制

炎症反应是组织器官受损伤后机体所进行的一系列复杂防御机制。组织损伤的传统治疗方案是基于药物抗炎治疗,而 MSCs 则为炎症的治疗提供了新的思路,大量临床前

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2017.06.012

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81270431)

作者单位: 350025 福州总医院(厦门大学附属东方医院)全军器官移植研究所

通信作者: 黄梁浒, Email: huanglianghu@xmu.edu

期研究表明, MSCs 的免疫抑制和抗炎作用使其在组织工程医学和再生医学中有很好的发展前景^[8]。组织受损伤或病原体侵袭时, 损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMP) 和白介素(Interleukin, IL) -1 被损伤组织释放, 或者病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP) 被感染组织释放而通过巨噬细胞表面的模式识别受体(pattern recognition receptors, PRR) 作用于巨噬细胞, 使巨噬细胞活化, 活化的巨噬细胞能够产生炎症因子, 例如 IL-1 α 、IL-1 β 或者肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF α) 等去诱发炎症反应的瀑布效应。与此同时, 损伤细胞产生前炎症因子或者其他信号去激活 MSCs 分泌抗炎因子, 激活基因蛋白 6 (gene protein 6)、前列腺素 E (prostaglandin E, PGE) 等抗炎因子, 并且 MSCs 也可调节损伤组织原本定居的巨噬细胞, 或者通过其他途径来减弱促进炎症细胞因子的分泌效应。这些作用的净效应是通过实质细胞分泌 IL-6、趋化因子 1 来抑制促进炎症反应的信号扩大化, 并且减弱中性粒细胞募集^[9]。

二、MSCs 通过与炎症细胞的相互作用来调节炎症反应

机体发生炎症反应时, 参与炎症反应的细胞包括组织固有细胞、巨噬细胞、肥大细胞和 ECs 等。MSCs 与免疫细胞的相互作用对炎症反应产生较大影响。

(一) MSCs 通过与 ECs 相互作用调节炎症反应

ECs 可以通过细胞因子或其他免疫应答产物的作用而活化, 进而增加对单核细胞、中性粒细胞和其他循环系统细胞的黏附作用来参与炎症反应过程。并且活化的 ECs 可表达主要组织相容性复合物 II (major histocompatibility complex II, MHC II) 类分子, 表现出抗原提呈功能; 也可分泌 IL-1 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子来调节免疫应答^[10]。而 MSCs 对于炎症的影响可以通过调节 ECs 的功能来实现。应用 TNF α 、IL-1 或者 γ 干扰素 (Interferon γ , IFN γ) 处理 ECs (给 ECs 营造炎症环境), 继而 MSCs 与 ECs 共培养, 发现 MSCs 降低中性粒细胞和淋巴细胞对于 ECs 的黏附性, 并且影响中性粒细胞和淋巴细胞的迁移能力。Munir 等^[10]进一步发现, MSCs 对于炎症细胞的作用是通过其高分泌 IL-6 实现的; 当 MSCs 的 IL-6 基因敲除后, 共培养的 ECs 其抗炎作用也就消失, 进一步说明 IL-6 在该通路中起着关键性作用。为了模拟人体中的状态, Munir 等^[10]将 MSCs 与 ECs 共培养后, 观察 ECs 对于流动介质中中性粒细胞的招募能力, 发现 MSC 处理过的 ECs 减弱了对中性粒细胞的招募能力。实验结果表明, MSCs 下调 ECs 对于炎症因子的应答能力。

Luu 等^[11]研究也发现, MSCs 黏附于管腔内外侧面的 ECs 上, 并且这种黏附能力使 MSCs 与 ECs 之间相互作用, 从而对疾病进行干预治疗。MSCs 对于 ECs 细胞的抗炎作用与 MSCs 数量有一定的相关性。Luu 等^[11]发现 MSCs 抑制淋巴细胞对于 ECs 的能力并不受限于淋巴细胞的类型。

在两种细胞共培养的过程中, MSCs 高分泌白介素 6 受体 (Sil-6R) 和转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF β), 这两种因子促使 ECs 呈现抗炎效果。而 ECs 的细胞表面黏附分子 1 和血管细胞黏附分子 1 的低表达抑制了中性粒细胞和淋巴细胞的黏附与迁移。

(二) MSCs 通过与单核细胞(巨噬细胞) 相互作用调节炎症反应

当单核细胞穿过 ECs 层后进入组织中即转化为巨噬细胞。在起始的免疫应答反应中, 巨噬细胞引发炎症反应并控制炎症反应。巨噬细胞到达组织后根据炎症环境决定向 M1 型或 M2 型巨噬细胞分化。M1 型巨噬细胞分泌促进炎症反应的细胞因子例如 IL-1、IL-6、TNF α 和 IFN γ 等。M2 高水平分泌 IL-10、TGF β 1 等抑制炎症反应的因子和低水平分泌促进炎症反应的因子, 并且这两个过程相互影响相互作用共同促进组织的炎症修复^[12]。

MSCs 通过持续分泌 IL-6, 促使单核细胞向 M2 型巨噬细胞分化^[13]; 这种分化可能是通过与 MSCs 之间的接触和(或) 通过 MSCs 分泌吲哚胺 2,3- 双加氧酶(indolamine 2,3-dioxygenase, IDO)、PGE2 所启动。当 MSCs 分泌 IL-6 的量不足时, MSCs 通过分泌 IFN γ 和 TNF α , 诱导巨噬细胞表面表达 CD40L 来促使巨噬细胞向 M1 型分化。M1 型巨噬细胞高分泌 IFN γ 和 TNF α , 在细胞表面表达共刺激分子, 后者能够促进 T 细胞增殖。活化的 T 细胞和 M1 型巨噬细胞又高水平分泌促炎信号, 反过来促使 MSCs 调节巨噬细胞向抗炎的 M2 型分化来抑制炎症反应过程。这两种相反的通路调节促进损伤部位对于应激的应答, 它们一起构成了一个环路, 相互影响相互制约相互作用来保护组织避免过强的应答反应, 从而促进组织修复^[14]。Mantovani 等^[15]和 François 等^[16]发现, TNF α 、IFN γ 、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS) 通过增加 BM-MSCs 的环氧酶 2 和 IDO 表达, 促进巨噬细胞向抑制炎症反应的 M2 型分化, 从而增强了机体的自稳定状态。另外, MSCs 除了作用于巨噬细胞调节炎症反应, 还可加强中性粒细胞将淋巴细胞招募至炎症损伤部位的能力^[17], 从而调节炎症反应的过程。

(三) MSCs 通过与 T 细胞的相互作用调节炎症反应

MSCs 通过调节促进炎症的 T 细胞与抗炎的 Tregs 细胞之间的平衡来调节炎症反应。一些研究已经证明 T 细胞被 MSCs 影响而向 Tregs 转化, 这是 MSCs 调节炎症反应的一个重要机制^[18]。MSCs 通过自身与 T 细胞的直接接触和非直接接触作用去影响 Tregs 的产生, 其中非直接接触作用主要通过 MSCs 分泌 TGF β 所介导; 其他能够调节 T 细胞的因子, 例如 PGE2 和可溶性可溶性白细胞抗原 G (sHLA-G) 等也参与到 Tregs 的产生中^[14]。MSCs 持续分泌的 TGF β 直接诱导产生单核细胞依赖的 Tregs 细胞。通过调节免疫系统中细胞因子的分泌, 诱导 Tregs 的产生, 从而获得了抗炎效果。细胞实验中 MSCs 通过细胞之间的直接接触或者通过分泌

细胞因子(包括 TGF β 、HGF、PGE₂、IDO、NO 等)去抑制 T 细胞的增殖;在 TNF α 和 IFN γ 的作用下,通过强化 MSCs 的刺激作用而影响 T 细胞,但并不能增强 MSCs 对于这些调节因子的表达量^[19]。并有研究者发现 MSCs 对于 DC 和 T 细胞抑制作用可通过 PGE₂ 实现^[20]。

MSCs 通过影响 T 细胞的增殖和 T 细胞因子的分泌来调节炎症反应。MSCs 对 CD8⁺ T 细胞的抑制作用强弱与其培养时两种细胞的比率有关。主要组织相容性复合体 I 类相关分子 A/B (MHC class I chain-related A/B molecule, MIC A/B) 一般在肿瘤细胞和 CD4⁺ T 细胞表面表达,通过影响 CD8⁺ T 细胞表面的 NKGD 表达来影响 CD8⁺ T 细胞的增殖。Li 等^[21] 发现在 MSCs 表面表达 MIC A/B 从而抑制 CD8⁺ T 细胞的增殖。MSCs 抑制 CD8⁺ T 细胞炎症因子 IL-2、粒酶 B (granzyme B)、IFN- γ 的表达从而来调节炎症反应。

三、MSCs 自身对于炎症反应的应答

MSCs 参与炎症反应过程中,肿瘤坏死因子激活基因 6 (tumor necrosis factor-stimulated gene-6, TSG-6) 基因的表达倍受关注。TSG-6 基因是一个保护性炎症反应基因,是在筛选 TNF α 干预的人纤维细胞 cDNA 文库时发现的一个新基因,在多种炎症性疾病或类似炎症的过程中高度表达,受 TNF α 调节,参与炎症反应。损伤组织激活 MSCs 的 TSG-6 基因,并且通过分泌 TSG-6 蛋白去修复组织损伤^[22]。

为了探索 MSCs 在炎症过程中究竟承担何种角色,Danchuk 等^[23] 实验发现,LPS 诱导造成的小鼠急性肺损伤模型注射 MSCs 后,明显减轻了小鼠的急性肺损伤炎症反应,但进一步研究发现 MSCs 对炎症的影响作用,其机制不是通过 MSCs 迁移定植到损伤部位并分化所引起的,因为只有极少数的 MSCs 定植于肺组织内。MSCs 可能在很大程度上是通过旁分泌,或者细胞之间的直接接触对炎症反应进行多样化调控。作者通过基因芯片检测技术还发现, MSCs 注射到 LPS 诱导的急性肺损伤小鼠后, TSG-6 表达量明显增高;并且抑制 TSG-6 基因表达后, MSCs 的抗炎作用被大大弱化,再次给予人工合成的 TSG-6 蛋白可恢复 MSCs 的抗炎水平。这些结果表明, TSG-6 基因在 MSCs 的抗炎水平上起关键作用。另外的研究也报道 MSCs 在下列疾病中,通过 TSG-6 发挥显著的抗炎作用,包括急性肺损伤^[24]、实验性急性心肌梗死^[25]、急性腹膜炎和腹膜损伤^[26]、脑损伤^[27] 等。

研究证实,激活不同的 TLR 受体能够使 MSCs 分别向促炎或抗炎方向分化,并且将这些不同功能的 MSCs 分别称为 MSC1 和 MSC2^[28]。应用 poly (I:C) 激活 TLR3 受体能够诱导出 MSC2 并促使其分泌一系列的免疫抑制物质,进一步促进 CCL10 (IP10)、CCL5 (RANTES) 和 IL-10 的分泌;当 LPS 诱导激活 TLR4 时分化的 MSC1 能够表现出促炎的特性,并呈现出上述因子相反的分泌情况,同时 IDO、PGE₂ 这些抑制炎症因子的表达量都是明显低于 MSC2。应用诱导产生的 MSC1 和 MSC2 细胞分别对肺部炎症损伤小鼠进

行治疗, MSC1 组小鼠炎症损伤加重, MSC2 组小鼠出现相反的结果,其炎症得到了改善^[29]。LPS 通过活化 TLR4 促使 MSC1 生成,减少了免疫抑制因子 NO 生成,促进了炎症的发生进展^[13]。

探索 MSCs 在炎症反应中所承担角色的过程中,研究人员进行了多方位的实验。Prockop 等^[30] 提出, MSCs 能通过两条通路对炎症早期进行调节。促炎因子作用于 MSCs,使后者上调表达环氧酶 2, PGE₂ 的分泌量增加 PGE₂ 作用于巨噬细胞,使其从 M1 型向能够分泌抗炎分子的 M2 型巨噬细胞分化。另外的分子机制是:组织损伤时释放热休克蛋白 B4,激活 MSCs 分泌 TSG-6, TSG-6 与巨噬细胞表面的 CD44 分子结合,从而减少 TLR2-NF- κ B 的信号传导,减弱 TNF α 等的释放,进而减轻了炎症反应。MSCs 在最初的免疫应答中,它们兼有促炎和抗炎的双重特性。在缺乏炎症因子的环境中(如低水平的 TNF α 和 IFN γ , MSCs 转化为促炎的 MSC1,并且具有通过分泌炎症因子加强了 T 细胞将淋巴细胞招募到炎症部位的特性^[31-32]。

MSCs 表达一系列的 TLRs,并且在体外刺激 TLRs 影响 MSCs 的免疫应答反应^[33]。低氧环境中,或者将 MSCs 置于促炎因子环境中, TLRs 的表达增高,增加了 MSCs 对于炎症环境的敏感性^[34]。并且延长刺激 TLRs 的时间,可使 TLR2 和 TLR4 的表达下调^[28]。这些现象说明 MSCs 本身可能存在自我调节机制,在免疫应答过程中防止过度应答。

综上所述, MSCs 参与炎症调节是一个复杂过程,不仅依赖于本身对于炎症环境的应答作用,还取决于与炎症细胞,例如单核细胞、中性粒细胞、T 淋巴细胞、巨噬细胞的相互作用,并且多条通路共同参与调节,促炎与抗炎过程又相互影响相互制约来促进组织损伤的修复。由于成体干细胞治疗的较少并发症与毒副作用,存在较少的伦理学障碍, MSCs 研究日益受到广泛关注,在细胞治疗、组织工程等领域具有极为重要的地位和应用价值,显示出越来越广阔的应用前景。

参 考 文 献

- 1 Friedenstain AJ, Petrakova KV, Kurolesova AI, et al. Heterotopic transplants of bone marrow[J]. Transplantation, 1968, 6(2):230-247.
- 2 Caplan AI, Bruder SP. Mesenchymal stem cells: building blocks for molecular medicine in the 21st century[J]. Trends Mol Med, 2001, 7(6):259-264.
- 3 Di Trapani M, Bassi G, Midolo M, et al. Differential and transferable modulatory effects of mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles on T, B and NK cell functions[J]. Sci Rep, 2016, 6:24120.
- 4 Zhao K, Lou R, Huang F, et al. Immunomodulation effects of mesenchymal stromal cells on acute graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(1):97-104.
- 5 Gotherstrom C, Westgren M, Shaw SW, et al. Pre-and postnatal transplantation of fetal mesenchymal stem cells in osteogenesis imperfecta: a two-center experience[J]. Stem Cells Transl Med, 2014,

- 3(2):255-264.
- 6 Dalal J, Gandy K, Domen J. Role of mesenchymal stem cell therapy in Crohn's disease[J]. *Pediatr Res* 2012,71(4):445-451.
- 7 Shrestha B, Coykendall K, Li YC, et al. Repair of injured spinal cord using biomaterial scaffolds and stem cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2014, 5(4):91.
- 8 Ankrum J, Karp JM. Mesenchymal stem cell therapy: Two steps forward, one step back[J]. *Trends Mol Med*, 2010, 16(5):203-209.
- 9 Gao F, Chiu SM, Motan D, et al. Mesenchymal stem cells and immunomodulation: current status and future prospects[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7:e2062.
- 10 Munir H, Luu NT, Clarke LS, et al. Comparative ability of mesenchymal stromal cells from different tissues to limit neutrophil recruitment to inflamed endothelium [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0155161.
- 11 Luu NT, McGettrick HM, Buckley CD, et al. Crosstalk between mesenchymal stem cells and endothelial cells leads to downregulation of Cytokine-Induced leukocyte recruitment[J]. *Stem Cells*, 2013, 31(12):2690-2702.
- 12 Mantovani A. MSCs, macrophages, and cancer: a dangerous Menage-a-Trois[J]. *Cell Stem Cell*, 2012, 11(6):730-732.
- 13 Eggenhofer E, Hoogduijn MJ. Mesenchymal stem cell-educated macrophages[J]. *Transplant Res*, 2012, 1(1):12.
- 14 Bernardo ME, Fibbe WE. Mesenchymal stromal cells: sensors and switchers of inflammation[J]. *Cell Stem Cell*, 2013, 13(4):392-402.
- 15 Mantovani A, Biswas SK, Galdiero MR, et al. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling[J]. *J Pathol*, 2013, 229(2):176-185.
- 16 François M, Romieu-Mourez R, Li M, et al. Human MSC suppression correlates with cytokine induction of indoleamine 2,3-dioxygenase and bystander M2 macrophage differentiation[J]. *Mol Ther*, 2012, 20(1):187-195.
- 17 Li W, Ren G, Huang Y, et al. Mesenchymal stem cells: a double-edged sword in regulating immune responses[J]. *Cell Death Differ*, 2012, 19(9):1505-1513.
- 18 Burr SP, Dazzi F, Garden OA. Mesenchymal stromal cells and regulatory T cells: the Yin and Yang of peripheral tolerance?[J]. *Immunol Cell Biol*, 2013, 91(1):12-18.
- 19 Stagg J, Galipeau J. Mechanisms of immune modulation by mesenchymal stromal cells and clinical translation[J]. *Curr Mol Med*, 2013, 13(5):856-867.
- 20 Van Den Berk LC, Jansen BJ, Snowden S, et al. Cord blood mesenchymal stem cells suppress DC-T Cell proliferation via prostaglandin B2[J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(14):1582-1593.
- 21 Li M, Sun X, Kuang X, et al. Mesenchymal stem cells suppress CD8⁺ T cell-mediated activation by suppressing natural killer group 2, member D protein receptor expression and secretion of prostaglandin E2, indoleamine 2, 3-dioxygenase and transforming growth factor-beta[J]. *Clin Exp Immunol*, 2014, 178(3):516-524.
- 22 Liu LY, Song HF, Duan HJ, et al. TSG-6 secreted by human umbilical cord-MSCs attenuates severe burn-induced excessive inflammation via inhibiting activations of P38 and JNK signaling[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:30121.
- 23 Danchuk S, Ylostalo JH, Hossain F, et al. Human multipotent stromal cells attenuate lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice via secretion of tumor necrosis factor-alpha-induced protein 6[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2011, 2(3):1-15.
- 24 Foskett AM, Bazhanov N, Ti XY, et al. Phase-directed therapy: TSG-6 targeted to early inflammation improves bleomycin-injured lungs[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 306(2):L120-L131.
- 25 Wang SS, Hu SW, Zhang QH, et al. Mesenchymal stem cells stabilize atherosclerotic vulnerable plaque by Anti-Inflammatory properties[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8):e0136026.
- 26 Choi H, Lee RH, Bazhanov N, et al. Anti-inflammatory protein TSG-6 secreted by activated MSCs attenuates zymosan-induced mouse peritonitis by decreasing TLR2/NF-kappa B signaling in resident macrophages[J]. *Blood*, 2011, 118(2):330-338.
- 27 Watanabe J, Shetty AK, Hattiangady B, et al. Administration of TSG-6 improves memory after traumatic brain injury in mice[J]. *Neurobiol Dis*, 2013, 59:86-99.
- 28 Chen X, Zhang ZY, Zhou H, et al. Characterization of mesenchymal stem cells under the stimulation of Toll- like receptor agonists[J]. *Dev Growth Differ*, 2014, 56(3):233-244.
- 29 Waterman RS, Tomchuck SL, Henkle SL, et al. A new mesenchymal stem cell (MSC) paradigm: polarization into a pro-inflammatory MSC1 or an immunosuppressive MSC2 phenotype[J]. *PLoS One*, 2010, 5(4): e10088.
- 30 Prockop DJ. Concise review: two negative feedback loops place mesenchymal stem/stromal cells at the center of early regulators of inflammation[J]. *Stem Cells*, 2013, 31(10):2042-2046.
- 31 Keating A. Mesenchymal stromal cells: new directions[J]. *Cell Stem Cell*, 2012, 10(6):709-716.
- 32 Le Blanc K, Mougiakakos D. Multipotent mesenchymal stromal cells and the innate immune system[J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12(5):383-396.
- 33 Delarosa O, Dalemans W, Lombardo E. Toll-like receptors as modulators of mesenchymal stem cells[J]. *Front Immunol*, 2012, 3:182.
- 34 Raicevic G, Rouas R, Najar M, et al. Inflammation modifies the pattern and the function of Toll-like receptors expressed by human mesenchymal stromal cells[J]. *Hum Immunol* 2010,71(3):235-244.

(收稿日期: 2017-06-09)

(本文编辑: 李少婷)

孔旭辉, 黄梁许. 间充质干细胞调节炎症反应的研究进展 [J/CD]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2017, 7 (6): 374-377.