

## 间充质干细胞在血液系统疾病中的研究现状及应用前景

韩娜 肖扬

**Research status and application prospect of mesenchymal stem cells in hematological diseases** Han Na, Xiao Yang  
Corresponding author: Xiao Yang, Department of Hematology, Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command of PLA, Southern Medical University, Guangdong 510010, China

间充质干细胞(MSC)是来源于胚胎发育早期中胚层的一种具备自我更新、多向分化潜能且经体外规模化扩增仍能保持其生物学特性的成体干细胞,最早由Friedenstein等<sup>[1]</sup>从骨髓中分离发现,具有贴壁性,呈纤维状。MSC的治疗作用目前认为有两个方面:一是MSC对于受损部位组织的定向分化及替代修复;二是MSC的旁分泌作用。MSC具有来源丰富、制备简单、多向分化潜能、低免疫原性和低致瘤性等特点,国际范围内已开展多项临床试验和临床应用。早期体内外研究发现MSC可促进造血干细胞移植(HSCT)后的造血功能重建。此外,因其表达HLA-I类抗原,不表达或低表达HLA-II类抗原,具有低免疫原性及抑制T细胞增殖的特性,在防治移植抗宿主病(GVHD)及治疗血液疾病等方面具有临床价值,使其成为继造血干细胞(HSC)后又一成体干细胞的研究热点,本文我们就其在血液系统疾病中的研究现状及应用前景综述如下。

### 一、MSC防治GVHD的临床研究

GVHD是异基因HSCT(allo-HSCT)后最易发生且最为严重的并发症之一,糖皮质激素为一线治疗方案。但激素治疗GVHD有效率仅30%~50%<sup>[2]</sup>,其他二线药物因耐药、感染、削弱移植抗白血病效应(GVL)等原因在临床上的应用受到限制。因此,研究者仍在不断探索新的治疗策略,以期获得更理想的疗效。

2004年Le等<sup>[3]</sup>首次报道采用单倍体相合供者来源MSC治疗1例allo-HSCT后激素耐药的急性GVHD(aGVHD)患儿获得成功。此后,一项随机对照试验<sup>[4]</sup>探讨了供者来源骨髓间充质干细胞(BMSC)对GVHD的预防作用,相较单独HSCT组,BMSC输注组II~IV aGVHD发生率明显降低

(5.3%对38.9%, $P=0.002$ ),表明MSC可有效预防GVHD。Zhao等<sup>[5]</sup>通过一项随机对照试验研究MSC治疗GVHD的有效性,纳入47例激素耐药GVHD患者,其中MSC治疗组28例,中位输注4次,治疗反应率明显高于非MSC治疗组(75.0%对42.1%, $P=0.023$ ),同时MSC组慢性GVHD(cGVHD)及广泛型cGVHD的发生率明显降低。MSC治疗组外周血CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T细胞、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>调节性T细胞(Treg细胞)以及信号结合T细胞受体删除DNA环(sjTREC)的含量较非MSC组明显上升。有研究表明胸腺与Treg细胞在免疫耐受中扮演重要角色,预处理过程可能损伤了胸腺导致GVHD的发生,而MSC可通过上调Treg细胞并修复胸腺损伤诱导免疫耐受发挥抗GVHD的作用<sup>[5-6]</sup>。Dander等<sup>[7]</sup>在一项研究中发现,多次进行第三方BMSC输注可提高aGVHD的缓解率,并且延长患者生存期,同时经MSC输注后患者体内Th1、Th17细胞比例下降,而Treg细胞比例增加,推测MSC可能通过调节T细胞亚群,调节促炎性细胞因子与抑炎性细胞因子之间的平衡来发挥抗GVHD的作用。Te Boome等<sup>[8]</sup>通过一项II期临床试验发现MSC输注患者生存期更长,通过评估疗效预后生物学标志发现联合监测外周血TNFR- $\alpha$ 、Reg3 $\alpha$ 、HGF、IL-8、Elafin和IL2R- $\alpha$ 浓度,可评估MSC的疗效。

cGVHD是allo-HSCT后长期存活患者的主要并发症,是非复发死亡的主要原因。近年许多研究证实了MSC对cGVHD的疗效,Weng等<sup>[9]</sup>采用MSC作为挽救性治疗手段治疗19例难治性cGVHD,其中4例完全缓解,10例部分缓解,有效率为73.7%。Peng等<sup>[10]</sup>回顾性分析第三方供者来源的MSC挽救性治疗难治性cGVHD,入组23例患者,随访12个月,其中20例获得缓解,总反应率为87.0%。相较于非MSC治疗组,MSC输注并不会增加感染及肿瘤复发的危险。该团队进一步研究发现,不同于aGVHD,MSC可能通过促进CD5<sup>+</sup>B细胞的增殖,并且促进其分泌IL-10发挥抗cGVHD作用,首次证实CD5<sup>+</sup>调节性B细胞(Breg细胞)可能是MSC治疗cGVHD的靶细胞。

### 二、MSC与HSC共同输注加速造血功能重建

放射、移植前预处理相关毒副作用以及HLA不相合HSCT均可导致骨髓造血微环境严重受损,致使移植后造血重建延迟,三系恢复缓慢,感染、出血等风险增加,甚至移植失败<sup>[11]</sup>。因此尽快重建骨髓造血功能是确保移植成功的关键。体外及动物实验证实MSC可以加速造血重建<sup>[12-13]</sup>,许多临床试验也证明MSC与HSC共同输注促进造血功能恢复。Wu等<sup>[14]</sup>报道了50例难治/复发恶性血液系统疾病患者进行单倍体相合造血干细胞移植(Haplo-HSCT)联合脐带MSC

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.04.021

基金项目:国家自然科学基金(81570107);广东省自然科学基金重点专项(2014A030311006)

作者单位:510010 南方医科大学附属广州军区广州总医院血液科[韩娜、肖扬(现在广州医科大学第二附属医院干细胞转化医学中心)]

通信作者:肖扬,Email:jdxiao111@163.com

输注治疗的安全性、有效性,未发现输注相关不良反应,所有患者均达到供者植入状态并获得迅速稳定的造血能力,粒系及血小板重建的中位时间分别12 d和15 d。另一研究通过随机对照试验对高危白血病患者MSC共移植与单纯移植在造血功能恢复方面进行了比较,其中共移植组粒系及血小板重建的中位时间为12 d、30 d,明显短于单纯移植组( $P=0.003, P=0.004$ )<sup>[15]</sup>,表明MSC能够促进造血功能重建,缩短造血恢复时间。

有研究认为MSC可通过分泌SDF-1等细胞因子诱导HSC穿过血管归巢到骨髓加速造血功能恢复,急性髓系白血病患者移植后造血恢复缓慢,体内SDF-1水平较低,通过提高SDF-1水平能够缩短造血恢复时间,提示SDF-1/CXCR-4介导的MSC与HSC归巢可能是加速恢复造血重建功能的机制之一<sup>[16]</sup>。同时MSC作为骨髓基质细胞的前体细胞,可向成骨细胞、成纤维细胞等基质细胞分化,并通过分泌细胞外基质形成复杂的网状支架结构,参与构建HSC成骨细胞及网状基质龛,而尤其是骨髓造血微环境的重要组成部分,MSC通过调节定植于其中的造血细胞生理活性发挥促进造血重建的功能<sup>[17]</sup>。

### 三、MSC预防及治疗移植后植入功能不良(PGF)

PGF是allo-HSCT后的严重并发症之一。其发生率为5%~27%<sup>[18]</sup>;在排除活动性GVHD及血液学复发的条件下,若供者造血干细胞短串联重复序列PCR提示100.0%骨髓嵌合但外周血细胞计数未能恢复,即诊断为PGF<sup>[17]</sup>。PGF的病因和发病机制目前尚未阐明,多因素分析显示其与移植前血清铁蛋白浓度、预处理强度、移植的HSC来源及数量、HLA配型相合程度等因素相关<sup>[18-20]</sup>。目前临床上治疗PGF的方法主要包括输血、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)治疗、二次移植等,但疗效差、风险大、费用高。近年有研究采用MSC单独或者联合HSCT治疗PGF获得成功的报道。

Meuleman等<sup>[21]</sup>最早报道了6例移植后PGF采用供者来源的MSC输注治疗,其中2例HSCT前达完全缓解(CR)患者完全恢复造血,其余4例HSCT前未达CR患者对MSC输注无反应。后者可能因为大剂量预处理严重的破坏了骨髓基质,削弱了骨髓微环境的造血支持作用。作者推测MSC输注并不是通过促进HSC植入直接发挥作用,而是通过刺激残存的造血组织以及修复受损的骨髓微环境间接发挥作用。随后刘晓丹等<sup>[22]</sup>报道5例allo-HSCT后PGF(中位发生时间47 d)患者采用第三方供者来源的MSC输注治疗,所有患者在MSC输注前均呈完全嵌合状态;骨髓穿刺均提示完全缓解、骨髓增生减低。1例患者在首次MSC移植后恢复造血功能,余4例在二次输注MSC后造血恢复,粒系及血小板在MSC首次输注后达到造血恢复标准的中位时间为34 d与47 d。该研究表明单独MSC输注治疗PGF是一种可行的方法,有助于患者造血功能的恢复,但在随访期间有3例患者在MSC输注后出现EBV激活的现象值得关注。该团队随后开展了一项前瞻性临床研究<sup>[23]</sup>,研究对象为20例PGF患者,其中17例经MSC输注后造血功能恢复,仅3例1~3次

MSC输注无效,进一步表明MSC可以治疗移植后PGF。但值得一提的是,该20例患者在MSC输注的同时使用了G-CSF,而在Meuleman等<sup>[21]</sup>的研究中MSC为单独输注,G-CSF单独用于治疗PGF并未见明显效果,因此G-CSF联合MSC输注在治疗PGF中扮演的角色仍需进一步的临床研究。为了解MSC治疗PGF可能的机制,该研究进一步分析了MSC输注前后淋巴细胞亚群的变化,结果表明MSC输注后CD4<sup>+</sup>T细胞明显高于输注前( $P=0.012$ ),而CD8<sup>+</sup>T细胞则明显下降( $P=0.043$ ),CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值显著增高( $P=0.010$ ),Treg细胞、CD19<sup>+</sup>B细胞无明显改变。推测MSC治疗PGF的机制可能是通过调节CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>与CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>细胞之间的平衡发挥免疫调节反应。

### 四、MSC在再生障碍性贫血(AA)等骨髓衰竭性疾病中的应用

AA是以骨髓造血功能衰竭导致全血细胞减少及骨髓增生减低为主要特征性疾病,以贫血、出血、感染为主要临床特征。AA的病理机制具有高度异质性,涉及造血干/祖细胞缺陷、骨髓造血微环境异常以及免疫功能紊乱<sup>[24]</sup>。近年有研究表明AA患者自身BMSC存在功能缺陷,对造血功能支持及对T细胞分泌抑制功能的作用明显低于健康人<sup>[25]</sup>。AA患者MSC基因型及脂肪化能力的异常,可导致造血微环境异常,同时MSC功能缺陷引起免疫抑制作用减低,导致T细胞功能亢进,Treg细胞比例下降,T细胞亚群的不平衡促使机体分泌大量Th1型炎症细胞因子(IL-2、IFN- $\gamma$ ),诱导造血细胞大量凋亡,可能是导致AA发生的原因之一<sup>[26-27]</sup>。而MSC所特有的骨髓微环境修复、免疫调控作用及造血支持作用为AA的治疗提供了一个新方法。

Xiao等<sup>[28]</sup>的早期动物模型研究证实:尾静脉注射MSC后可24 h归巢到AA小鼠骨髓内并促进骨髓损伤修复,并进一步证实MSC可以通过影响Notch/RBP-J/FOXP3/ROR $\gamma$ t信号通路调节Th17/Treg细胞比例发挥治疗AA的作用<sup>[29]</sup>。2013年Xiao等<sup>[30]</sup>首次报道采用BMSC输注治疗18例免疫抑制治疗(IST)无效且无同胞全相合供者的AA患者,相比较于历史对照组(二次IST)有效率的5.56%,MSC输注组有效率为33.3%,且MSC治疗后可明显上调Treg细胞比例。该团队随后相继开展了第三方供者BMSC单独输注<sup>[31]</sup>以及供者来源的BMSC联合Haplo-HSCT<sup>[32]</sup>治疗难治性AA患者的II期多中心临床试验,其中74例IST无效或复发的AA患者接受第三方供者BMSC单独输注,中位输注剂量为(1~2) $\times 10^6$ kg,每周输注1次,输注4次为1个疗程,所有患者均接受1~2个疗程BMSC输注后进行疗效评估,总体反应率为28.4%,中位随访17个月,总生存率为87.8%,粒系、红系及巨核系中位恢复时间分别为19、17、31 d。另44例SAA患者接受BMSC联合Haplo-HSCT治疗,97.6%获得造血功能重建,1年总生存率77.6%,随访期间均无BMSC输注不良反应发生。危薇等<sup>[33]</sup>通过回顾性分析Haplo-HSCT联合BMSC输注治疗25例儿童SAA患者,观察移植后造血恢复情况以及移植相关并发症,结果全部患儿粒系植入,23例血小板植

入,中位植入时间为分别为12 d和21 d, 25例患儿中22例长期存活且脱离输血,总生存率为(86.20±7.5)%。以上研究表明, MSC单独或者联合HSCT治疗AA具有一定的疗效,为临床上治疗AA提供了一个新的方法。

#### 五、问题与展望

综上所述, MSC在HSCT后GVHD的防治、与HSC共同输注促进植入及造血功能重建、治疗PGF及AA等方面显示了一定的疗效和应用前景,但多数为单中心、小样本研究,且有许多问题尚未明确,主要包括:

1. MSC归巢与调控GVHD的机制尚未阐明:大量体内外研究证实MSC的归巢与多个受体及因子相关,但在不同疾病模型的生物体内归巢机制尚不明确。此外, MSC调节免疫的作用受机体免疫细胞及炎症介质的影响,具有两面性,如在IFN- $\gamma$ 介导下MSC具有免疫抑制功能,而当机体存在感染时, MSC通过促进免疫反应发挥抗感染作用而非抑制T细胞的增殖<sup>[34]</sup>。这种两面性使MSC在临床上的应用更为复杂。因此,深入研究MSC的两面性及其机制,对临床治疗GVHD具有重要意义。

2. MSC在不同疾病模型环境下调控与分化的机制及其作用亚群不明:不同来源MSC及不同研究机构有关MSC促进造血植入以及GVHD的疗效有不同结果。有研究认为MSC是一群多克隆的细胞群体,这些克隆亚群在细胞形态、增殖潜能以及细胞功能等方面存在差异,不同的细胞亚群可以发挥诸如免疫抑制、促进血管生成、促进造血等不同的作用,从而在不同的疾病中发挥作用<sup>[35]</sup>。因此,寻找到更好的促进造血、发挥免疫调节的亚群,针对性治疗疾病,对MSC精准或靶向治疗血液系统疾病的具有重要的意义。

3. 如何进一步提高MSC输注疗效以及远期安全等问题仍需关注:尽管目前MSC逐步应用于临床,并取得了一定的疗效,但针对不同疾病种类MSC输注窗口期、输注剂量、输注方式、输注频次尚无一致结论, MSC多次输注后是否增加第二肿瘤的风险, MSC的免疫抑制作用是否会增加感染风险,不同组织来源的MSC其生物学特性及临床疗效是否一致等问题仍值得关注和研究。

4. 期待前瞻性、多中心临床研究结果:许多临床试验结果初步显示了MSC治疗血液系统疾病的安全性与疗效。但仍缺乏大规模、多中心、前瞻性的临床研究。目前在ClinicalTrials.gov注册的有关MSC的临床研究达650余项,其中约10%与血液系统疾病相关,初步的研究结果令人鼓舞。美国、加拿大、日本等国已批准了MSC治疗GVHD的临床应用,随着MSC分离纯化、体外诱导分化、基因修饰等技术的改进,将来会有纯度更高、归巢效率更好、专属性更强的MSC进入临床研究,对GVHD、PGF、GF及AA等的治疗效果值得期待。

#### 参考文献

- [1] Friedenstain AJ, Chailakhjan RK, Lalykina KS. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells [J]. Cell Tissue Kinet, 1970, 3 (4): 393-403. DOI:10.1111/j.1365-2184.1970.tb.00347.X.
- [2] Silla L, Valim V, Amorin B, et al. A safety and feasibility study with platelet lysate expanded bone marrow mesenchymal stromal cells for the treatment of acute graft-versus-host disease in Brazil [J]. Leuk Lymphoma, 2014, 55 (5):1203-1205. DOI: 10.3109/10428194.2013.823495.
- [3] Le BK, Rasmusson I, Sundberg B, et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells [J]. Lancet, 2004, 363 (9419):1439-1441. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16104-7.
- [4] Kuzmina LA, Petinati NA, Parovichnikova EN, et al. Multipotent mesenchymal stromal cells for the prophylaxis of acute graft-versus-host disease-A phase II study [J]. Stem Cells Int, 2012, 2012:968213. DOI: 10.1155/2012/968213.
- [5] 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. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.09.030.
- [6] Alpdogan O, van den Brink MR. Immune tolerance and transplantation [J]. Semin Oncol, 2012, 39 (6):629-642. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2012.10.001.
- [7] Dander E, Lucchini G, Vinci P, et al. Mesenchymal stromal cells for the treatment of graft-versus-host disease: understanding the in vivo biological effect through patient immune monitoring [J]. Leukemia, 2012, 26 (7):1681-1684. DOI: 10.1038/leu.2011.384.
- [8] Te Boome LC, Mansilla C, van der Wagen LE, et al. Biomarker profiling of steroid-resistant acute GVHD in patients after infusion of mesenchymal stromal cells [J]. Leukemia, 2015, 29 (9):1839-1846. DOI: 10.1038/leu.2015.89.
- [9] Weng JY, Du X, Geng SX, et al. Mesenchymal stem cell as salvage treatment for refractory chronic GVHD [J]. Bone Marrow Transplant, 2010, 45 (12):1732-1740. DOI: 10.1038/bmt.2010.195.
- [10] Peng Y, Chen X, Liu Q, et al. Mesenchymal stromal cells infusions improve refractory chronic graft versus host disease through an increase of CD5 + regulatory B cells producing interleukin 10 [J]. Leukemia, 2015, 29 (3):636-646. DOI: 10.1038/leu.2014.225.
- [11] Sokolov M, Neumann R. Lessons learned about human stem cell responses to ionizing radiation exposures: a long road still ahead of us [J]. Int J Mol Sci, 2013, 14 (8):15695-15723. DOI: 10.3390/ijms140815695.
- [12] Lee WS, Suzuki Y, Graves SS, et al. Canine bone marrow-derived mesenchymal stromal cells suppress alloreactive lymphocyte proliferation in vitro but fail to enhance engraftment in canine bone marrow transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2011, 17 (4): 465-475. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.04.016.
- [13] Mielcarek M, Storb R, Georges GE, et al. Mesenchymal stromal cells fail to prevent acute graft-versus-host disease and graft rejection after dog leukocyte antigen- haploidentical bone

- marrow transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011,17(2):214-225. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.08.015.
- [14] Wu Y, Wang Z, Cao Y, et al. Cotransplantation of haploidentical hematopoietic and umbilical cord mesenchymal stem cells with a myeloablative regimen for refractory/relapsed hematologic malignancy [J]. *Ann Hematol*, 2013, 92(12):1675-1684. DOI: 10.1007/s00277-013-1831-0.
- [15] Wu KH, Tsai C, Wu HP, et al. Human application of ex vivo expanded umbilical cord-derived mesenchymal stem cells: enhance hematopoiesis after cord blood transplantation [J]. *Cell Transplant*, 2013, 22(11): 2041-2051. DOI: 10.3727/096368912X663533.
- [16] Fouillard L, Francois S, Bouchet S, et al. Innovative cell therapy in the treatment of serious adverse events related to both chemoradiotherapy protocol and acute myeloid leukemia syndrome: the infusion of mesenchymal stem cells post-treatment reduces hematopoietic toxicity and promotes hematopoietic reconstitution [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2013, 14(9):842-848.
- [17] Frenette PS, Pinho S, Lucas D, et al. Mesenchymal stem cell: keystone of the hematopoietic stem cell niche and a stepping-stone for regenerative medicine [J]. *Annu Rev Immunol*, 2013, 31:285-316. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-095919.
- [18] 师辰燕, Mamal A, 刘增慧, 等. 重型再生障碍性贫血行异基因造血干细胞移植后植入功能不良的危险因素分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(9):761-766. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.09.006.
- [19] Olsson R, Remberger M, Schaffer M, et al. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48(4):537-543. DOI: 10.1038/bmt.2012.239.
- [20] Xiao Y, Song J, Jiang Z, et al. Risk-factor analysis of poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Int J Med Sci*, 2014, 11(6): 652-657. DOI: 10.7150/ijms.6337.
- [21] Meuleman N, Tondreau T, Ahmad I, et al. Infusion of mesenchymal stromal cells can aid hematopoietic recovery following allogeneic hematopoietic stem cell myeloablative transplant: a pilot study [J]. *Stem Cells Dev*, 2009, 18(9):1247-1252. DOI: 10.1089/scd.2009.0029.
- [22] 刘晓丹, 范志平, 彭延文, 等. 第三方骨髓间充质干细胞治疗异基因造血干细胞移植后继发性植入功能不良的疗效及安全性 [J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(2):98-102. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.02.007.
- [23] Liu X, Wu M, Peng Y, et al. Improvement in poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation upon administration of mesenchymal stem cells from third-party donors: a pilot prospective study [J]. *Cell Transplant*, 2014, 23(9):1087-1098. DOI: 10.3727/096368912X661319.
- [24] Zeng Y, Katsanis E. The complex pathophysiology of acquired aplastic anaemia [J]. *Clin Exp Immunol*, 2015, 180(3):361-370. DOI: 10.1111/cei.12605.
- [25] 李罡灿, 宋艳萍, 张韵洁, 等. 间充质干细胞对再生障碍性贫血患者造血支持及T淋巴细胞分泌功能的影响 [J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(1):107-112. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2016.01.019.
- [26] Shi J, Ge M, Lu S, et al. Intrinsic impairment of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in acquired aplastic anemia [J]. *Blood*, 2012, 120(8):1624-1632. DOI: 10.1182/blood-2011-11-390708.
- [27] Tripathy NK, Singh SP, Nityanand S. Enhanced adipogenicity of bone marrow mesenchymal stem cells in aplastic anemia [J]. *Stem Cells Int*, 2014, 2014:276862. DOI: 10.1155/2014/276862.
- [28] Xiao Y, Wang Y, Li L, et al. Homing of chloromethylbenzoyl ammonia-labeled bone marrow mesenchymal stem cells in an immune-mediated bone marrow failure mouse model in vivo [J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(1):11-21. DOI: 10.4238/2014.January.3.2.
- [29] Li H, Wang L, Pang Y, et al. In patients with chronic aplastic anemia, bone marrow-derived MSCs regulate the Treg/Th17 balance by influencing the Notch/RBP-J/FOXP3/ROR $\gamma$ t pathway [J]. *Sci Rep*, 2017, 7:42488. DOI: 10.1038/srep42488.
- [30] Xiao Y, Jiang ZJ, Pang Y, et al. Efficacy and safety of mesenchymal stromal cell treatment from related donors for patients with refractory aplastic anemia [J]. *Cytherapy*, 2013, 15(7):760-766. DOI: 10.1016/j.jeyt.2013.03.007.
- [31] Pang Y, Xiao HW, Zhang H, et al. Allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stromal cells expanded in vitro for treatment of aplastic anemia: a multicenter phase II trial [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(7):1569-1575. DOI: 10.1002/sctm.16-0227.
- [32] Liu Z, Zhang Y, Xiao H, et al. Cotransplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe aplastic anemia: an interim summary for a multicenter phase II trial results [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52(5):704-710. DOI: 10.1038/bmt.2016.347.
- [33] 危薇, 王志东, 郑晓丽, 等. 单倍体相合造血干细胞移植联合骨髓间充质干细胞输注治疗儿童重型再生障碍性贫血的临床观察 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2017, 25(4):1158-1164. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2017.04.035.
- [34] Ling W, Zhang J, Yuan Z, et al. Mesenchymal stem cells use IDO to regulate immunity in tumor microenvironment [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(5):1576-1587. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1656.
- [35] He J, Teng X, Yu Y, et al. Injection of Sca-1+/CD45+/CD31+ mouse bone mesenchymal stromal-like cells improves cardiac function in a mouse myocardial infarct model [J]. *Differentiation*, 2013, 86(1-2): 57-64. DOI: 10.1016/j.diff.2013.07.002.

(收稿日期:2017-12-09)

(本文编辑:刘爽)