

间充质干细胞治疗哮喘的作用机制

王涛^{1,2}, 汪俊²

¹南昌大学医学部, 南昌 330006

²江西省人民医院(南昌医学院第一附属医院), 南昌 330006

通信作者: 汪俊 电话: 0791-86895634, 电子邮件: wangjun5087@163.com

摘要: 哮喘是一种呼吸系统的慢性炎症性疾病, 特征是气道高反应性、气道慢性炎症、黏液分泌和气道重塑。间充质干细胞(MSC)是一种多功能干细胞, 具有自我更新和多向分化能力, 参与介导哮喘的免疫应答、抗原呈递、炎症反应和细胞迁移等多种病理生理过程。MSC在支气管哮喘发病中发挥重要作用, 但其详尽机制尚未被充分研究。MSC是治疗支气管哮喘的潜在靶点。本文就MSC治疗哮喘的作用机制展开综述。

关键词: 支气管哮喘; 间充质干细胞; 作用机制

中图分类号: R562.2⁺5 文献标志码: A 文章编号: 1000-503X(2022)05-0845-12

DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.14960

Mechanism of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Asthma

WANG Tao^{1,2}, WANG Jun²

¹Department of Medicine, Nanchang University, Nanchang 330006, China

²Jiangxi Provincial People's Hospital (The First Affiliated Hospital of Nanchang Medical College),
Nanchang 330006, China

Corresponding author: WANG Jun Tel: 0791-86895634, E-mail: wangjun5087@163.com

ABSTRACT: Asthma, a chronic inflammatory disease of respiratory system, is characterized by airway hyperresponsiveness, chronic airway inflammation, mucus secretion, and airway remodeling. Mesenchymal stem cell (MSC) are a kind of multifunctional stem cells, which have the ability of self-renewal and multi-directional differentiation. They are involved in a variety of physiological processes, such as immune response, antigen presentation, inflammatory response, and cell migration. MSCs plays a key role in the pathogenesis of bronchial asthma, while the underlying mechanism remains to be studied. MSC are a potential target for the treatment of bronchial asthma. This paper reviews the mechanism of MSC in the treatment of asthma.

Key words: bronchial asthma; mesenchymal stem cell; mechanism of action

Acta Acad Med Sin, 2022, 44(5):845-856

哮喘是全球范围内常见的气道异质性炎症性疾病, 涉及多种细胞(包括嗜酸性粒细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等)参与。这些细胞释放的炎症因子会促

进气道黏液分泌增加和杯状细胞化生。此外, 上皮细胞的损伤和支气管平滑肌细胞的增殖会导致气道高反应性和气道重塑的发生。哮喘的临床特征主要表现为

基金项目: 国家自然科学基金(82160006)、江西省主要学科科学技术带头人资助计划(20172BCB22025)和江西省自然科学基金面上项目(20202BAB206003) Supported by the National Natural Science Foundation of China (82160006), the Jiangxi Provincial Cultivation Program for Academic and Technical Leaders of Major Subjects (20172BCB22025) and the Jiangxi Provincial Natural Science Foundation General Project (20202BAB206003)

反复发作的喘息、呼吸短促、伴或不伴胸闷和咳嗽等症状，常表现为可变性呼气气流受限。症状和气流受限的强度随时间呈特征性改变^[1-2]。目前全球患哮喘人数将近3亿，随着患病率的上升，3年后患病人数预计将增加1亿^[3]。我国20岁及以上人群哮喘患病率4.2%，患病人数达到4570万^[4]。

哮喘的临床及炎症异质性使其控制性差并难以确定适合特定患者的治疗方案。哮喘患者在症状、气道功能、气道重塑、气道超敏反应、炎症严重程度和类型以及药物反应方面存在差异。许多哮喘患者对 β_2 激动剂以及吸入性皮质类固醇治疗反应良好。此外，白三烯、胆碱能拮抗药物可用于抑制严重哮喘。但这些治疗只缓解症状，而未对发病的免疫因素进行调节^[5]。间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)是一种来源于多个组织的成体干细胞，具有多向分化潜能。近年来，国内外已有多种免疫性疾病在应用MSC治疗后取得良好效果，比如系统性红斑狼疮、移植物抗宿主病、干燥综合征、硬皮病、类风湿性关节炎和糖尿病并发症等^[6-7]。MSC减轻哮喘症状的机制包括免疫调节、抑制炎症、改善气道重塑。本文就MSC在哮喘治疗方面的作用机制研究进展进行综述。

哮喘的发病机制

支气管哮喘是多种细胞和细胞成分参与的慢性气道炎症性疾病，主要包括气道高反应性、气道重塑及黏液过量分泌等，其具体发病机制尚未明确。

哮喘目前较为广泛认同的发病机制：人树突状细胞(dendritic cell, DC)捕获空气过敏原，并诱导效应Th2细胞促进浆细胞分泌IgE，该IgE与在嗜碱性粒细胞和肥大细胞上表达的IgE Fc受体(Fc ϵ RI)结合。再次接触过敏原会导致Fc ϵ RI交联，导致激活的肥大细胞和嗜碱性粒细胞大量释放组胺、前列腺素和白三烯，从而诱导气道平滑肌细胞收缩和气流阻塞。此外，活化的肥大细胞和嗜碱性粒细胞会释放炎症细胞因子和趋化因子，使循环中的嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和CD4⁺Th2细胞大量积聚在发炎的气道中。CD4⁺Th2分别以白细胞介素(interleukin, IL)-5、IL-13依赖性方式促进嗜酸性粒细胞的活化和诱导杯状细胞化生。从活化的嗜酸性粒细胞和中性粒细胞释放的细胞因子和基质降解酶通过对上皮层造成损伤，促进支气管收缩和细胞外基质的沉积，为气道高反应性和气道重塑奠定基础^[8-10]。

MSC的主要种类及特点

MSC是具有自我更新能力的多能非造血干细胞，由Caplan^[11]在20世纪80年代首次命名。它们已被识别并从各种人体组织中分离出来，包括脂肪组织、骨髓、脐带血、羊水、羊膜、牙髓、子宫内膜、外周血、唾液腺和滑液等。国际细胞治疗学会已经提出了其定义的最小标准。根据共识，MSC应：(1)仅表达非特异性表面标志CD29、CD71、CD73、CD90、CD105、CD271，缺乏CD14、CD34、CD45、CD11b和CD19等造血细胞表面标志；(2)具有塑料黏附特性；(3)具有体外分化成中胚层谱系细胞的能力，包括成骨细胞、软骨细胞和脂肪细胞^[12-14]。如今，从脂肪组织、骨髓、脐带沃顿胶收获的MSC代表了最广泛描述的MSC亚群^[15]。MSC还具有低免疫原性^[16]。由于MSC上主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) II类分子、Fas配体(FasL)和T细胞共刺激分子低水平表达，因此MSC更容易逃避免疫系统的免疫排斥^[17-18]。各MSC类型如表1所示。

MSC在哮喘中的生物学特性及作用

MSC免疫调节作用 目前关于MSC治疗哮喘的免疫调节作用，主要有以下几种潜在机制：(1)抑制CD4⁺和CD8⁺T细胞增殖及分化^[30]；(2)抑制致炎性巨噬细胞和DC成熟与分化^[31]；(3)抑制嗜酸性粒细胞；(4)限制B细胞成熟和抗体产生^[32]。

MSC对DC的免疫调节 DC在哮喘的发病早期发挥重要作用，成熟的DC通过激活效应T细胞(如Th1和Th17细胞)和抑制调节性T细胞的产生，在驱动自身免疫方面起着至关重要的作用。未成熟的DC表达高水平的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)。当病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)以及损伤相关的分子模式(damage associated molecular patterns, DAMP)的广泛传入信号被PRR检测到，会导致一系列细胞内信号分子的激活，如丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、干扰素调节因子(interferon regulatory factor, IRF)，随后诱导共刺激分子的上调以及促炎细胞因子，干扰素(interferon, IFN)和趋化因子的释放^[33]。

表 1 间充质干细胞的种类及生物学特性
Table 1 Types and biological characteristics of mesenchymal stem cells

名称 Type	来源 Source	特点 Biological characteristics
骨髓间充质干细胞 Bone marrow mesenchymal stem cell (BMMSC)	骨髓 Bone marrow	易于体外扩增、易于保持细胞干性、异体移植排斥反应小、低免疫原性、致瘤风险小, 取材易造成痛苦 ^[19-21] It is easy to be proliferated and maintained in dryness <i>in vitro</i> , and has low allograft rejection, low immunogenicity, and low tumorigenic risk, while the sampling tends to cause pain
脐带间充质干细胞 Umbilical cord mesenchymal stem cell (UCMSC)	脐带血 Umbilical cord blood	与 BMMSC 相比, UCMSC 更接近胚胎干细胞, 显示更低的免疫原性, 并且取材方便, 易于保存, 可靠性高, 适宜于不同个体间的移植 ^[22-23] Compared with BMMSC, UCMSC is close to embryonic stem cells, shows lower immunogenicity, is easy to obtain and preserve, and has high reliability. It is suitable for transplantation between different individuals
脂肪间充质干细胞 Adipose-derived mesenchymal stem cell	脂肪组织 Adipose tissue	来源丰富, 低免疫原性, 增殖稳健, 具有更高的存活力, 没有发病风险, 更易于体外分离培养 ^[24-25] It has rich sources, low immunogenicity, stable proliferation ability, higher viability, and no risk of disease, and is easy to be isolated and cultured <i>in vitro</i>
胎盘间充质干细胞 Placental mesenchymal stem cell	胎盘 Placenta	取材对供者无损伤、免疫原性低且无致瘤性、较少存在免疫排斥反应 ^[26-27] It has no damage to the donor, low immunogenicity, no tumorigenicity, and rare immune rejection
羊膜间充质细胞 Amniotic mesenchymal cell	羊膜上皮细胞 Amniotic epithelial cell	细胞活性好且有易获取无伦理学问题, 免疫原性、致瘤性低等优点, 广泛用于移植治疗, 是同种异体移植和再生医学重要干细胞来源 ^[28] It has good cell activity, easy access, no ethical problems, low immunogenicity and tumorigenicity, and is widely used in transplantation. It is an important source of stem cells for allogeneic transplantation and regenerative medicine
诱导多能干细胞 Induced pluripotent stem cell (iPSC)	人工诱导 Artificial induction	增殖潜力无限, 标准化方便, 晚期传代仍保存分化能力, 治疗效果稳定; 采用 iPSC 的遗传修饰可能激活癌基因, 导致肿瘤发生 ^[29] ; 具有和骨髓来源的间充质干细胞、脂肪组织衍生的 MSC 差不多的免疫调节能力 It has unlimited proliferation potential, convenient standardization, preservation of differentiation ability in late passage, and stable therapeutic effect; genetic modification of iPSC may lead to the activation of oncogenes and further cause tumorigenesis. It has the same immunomodulatory capacity as bone marrow- and adipose-derived mesenchymal stem cells

有研究表明 MSC 衍生的外泌体 (extracellular vesicle) 能诱导耐受性树突状细胞 (tolerogenic dendritic cell, tolDC) 产生^[34-36]。miR-21-5p 是 MSC 外泌体中含量最高的 miRNA 之一, 其转染可导致 DC 的趋化因子受体 CCR7 表达减少, 迁移至淋巴组织能力降低, 从而阻碍自身成熟与分化^[37]。该抑制作用可能与 MSC 保留 E-钙黏蛋白在 DC 上的表达有关^[38-39]。

MSC 也可以通过旁分泌的方式抑制早期 DC 的成熟与分化, 前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 发挥着核心作用^[40-41]。PGE2 还能与巨噬细胞上的前列腺素 EP2 和 EP4 受体相互作用而减少巨噬细胞的激活, 并导致其释放 IL-10^[42]。IL-10 的抗炎特性被认为是 MSC 介导的免疫调节的关键因素。其功能与以下方面相关: 下调 Th2 和 Th17 衍生的细胞因子, 调节共刺激分子在 DC 上的表达, 从而诱导其耐受表型, 阻断 NF- κ B 信号传导, 抑制炎症发展等^[43]。

MSC 还能旁分泌肝细胞生长因子 (hepatocyte growth

factor, HGF), 并通过磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) / 蛋白激酶 B (Akt) 途径诱导成熟的 DC (mDC) 分化成 tolDC。HGF 增加了 PD-L1 在 DC 上的表达, 介导了调节性 T 细胞 (regulatory cell, Treg) 产生。HGF 还可以减少淋巴细胞增殖和 IL-12 分泌, 增加抗炎因子 TGF- β 和 IL-10 的产生^[44]。此外, MSC 还可以旁分泌半乳糖凝集素 3 (galectin-3, Gal-3)、肿瘤坏死因子 α 刺激基因-6 (tumor necrosis factor α stimulated gene 6, TSG-6), 降低共刺激分子 MHC II 类分子, CD80 和 CD86 的表达并干扰 DC 的抗原呈递能力, 从而诱导耐受表型^[45-46]。

MSC 也能以直接接触的方式抑制 DC 功能。Alidinucci 等^[47]发现, MSC 可与 DC 直接接触改变其细胞骨架组织, 使 DC 激活过程受到阻碍, 从而无法有效激活 T 细胞。可见, MSC 可以通过多种作用方式和作用途径诱导调节性 DC 的产生, 从而诱导抗炎细胞的形成和抗炎因子的表达。因此 MSC 抑制 DC 分化与成

熟可能是减轻哮喘炎症的可行策略。

抑制 DC 成熟或诱导其耐受可下调共刺激分子和促炎细胞因子的表达,上调抑制分子 (PDL1、CD95L、IDO) 和抗炎细胞因子 (TGF- β 、IL-10) 的表达^[33]。由于 MHC 分子、共刺激分子和 Th1/Th2 极化信号的缺失或低表达,未成熟 DC 会促使初始 T 细胞中的 Treg 发育。未成熟 DC 通过分泌一氧化氮 (NO) 调节 IL-2 信号通路的多个成员 (如 Jak3 和 Jak1 激酶) 来抑制 T 细胞增殖。未成熟 DC 旁分泌 PGE2 上调吡啶胺 2,3-双加氧酶 (IDO) 在 DC 中的表达和内源性 IL-10 的产生,从而抑制 T 细胞增殖^[48-49]。此外, PGE2 也能通过调节 IL-2 的产生和 IL-2R (CD25) 在 DC 上的表达来抑制 T 细胞的增殖^[50]。然而有其他研究表明, PGE2 介导的 EP2/EP4 \rightarrow cAMP \rightarrow IRF1 途径抑制 IL-27 的产生从而下调 IL-12、上调 IL-23 的表达,增强 DC 诱导 Th2/Th17 细胞的能力^[51]。Th2/Th17 细胞在哮喘发展中处于重要地位,这些研究表明 PEG2 不完全是抗炎的,它还具有引起炎症的能力。

MSC 影响 T 细胞作用 T 淋巴细胞的免疫应答对哮喘的发生至关重要。MSC 除了通过与 DC 的相互作用影响 T 细胞的增殖、分化、迁移,其本身也能通过直接接触或旁分泌的方式影响 T 细胞的生理活动。

抑制 T 细胞增殖:哮喘发生时, T 细胞异常增殖会引起炎症介质释放的级联反应,因此抑制 T 细胞是 MSC 抑制哮喘症状的有效方式。MSC 可直接分泌可溶性因子 (包括 IDO、NO、HO-1) 诱导 T 细胞凋亡或细胞周期停滞。IDO 可将色氨酸降解为犬尿氨酸和有毒代谢物 (喹啉酸和 3-羟基邻氨基苯甲酸),从而抑制 T 细胞的增殖或诱导其凋亡^[52-53]。而 NO 抑制 T 细胞中转录激活因子的磷酸化,从而抑制细胞增殖^[54-55]。血红素加氧酶 1 (heme oxygenase 1, HO-1) 的上调也有助于 MSC 诱导的 T 细胞抑制。细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 的磷酸化参与了细胞增殖,HO-1/CO 通过抑制 MAPK/ERK 激酶通路抑制 T 细胞增殖^[56-58]。

改善 Th1/Th2 平衡:Th1/Th2 失衡引起的 Th2 优势是嗜酸性哮喘发病机制中的主要免疫学机制^[59]。Th1 分泌的细胞因子 (IL-2 和 IFN- γ) 可抑制 Th2 分化、巨噬细胞和中性粒细胞的募集和激活。然而, Th2 分泌的细胞因子 (如 IL-4、IL-5 和 IL-13) 可引起炎症细胞的增加和募集^[60]。上调 Th1 细胞表型被认为能够保护机体免受过敏炎症反应的侵害。

研究发现 MSC 通过影响特异性 CD4T 淋巴细胞的

分化来促进 Th1 细胞表型的表达,抑制 Th2 细胞介导的变应性气道炎症,使气道炎症反应明显减轻^[61-63]。在 Th2 主导的炎症环境中,IL-4 和/或 IL-13 激活 MSC 中的信号传导及转录激活蛋白 6 (signal transducer and activator of transcription 6, STAT6),会导致 TGF- β 的产生增加,从而抑制肺部正在进行的 Th2 细胞驱动的炎症。Shin 等^[64]发现,对屋尘螨/柴油废气颗粒物诱导的哮喘小鼠应用 hUC-MSC,直接下调了哮喘小鼠 Th2 细胞和 2 型先天淋巴细胞的 IL-5 和 IL-13 的产生以改善哮喘。综上, MSC 主要通过抑制 Th2 细胞表型及其促炎因子改善 Th1/Th2 平衡。

改善 Th17/Tregs 平衡:Th17 和调节性 T 细胞 (Treg) 之间的不平衡是介导中性粒细胞向肺部募集并参与气道炎症的重要机制^[65]。Th17 细胞通过分泌炎症因子诱导哮喘,其主要分泌的 IL-17 可加重哮喘小鼠模型的气道炎症和气道高反应性,IL-17 分泌增加会抑制 IL-10 的产生。同时,IL-8 的大量分泌诱导中性粒细胞迁移至气道并释放炎症介质,从而加重气道炎症^[66-68]。Treg 细胞可以通过细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4 及其配体 B7 相互作用或促进 IL-10 和 TGF- β 的产生来诱导 DC 的 IDO 表达^[33,69]。Treg 细胞还表达高水平的 CD25 (IL-2Ra),并且被认为与免疫效应细胞竞争 IL-2,从而改善炎症环境^[70]。因此,下调 Th17/Treg 被认为能够促进机体免疫耐受,从而抑制炎症的持续发展。

据研究, Th17/Treg 失衡可能由叉头状/翅膀状螺旋转录因子 P3 (Foxp3) /维甲酸相关孤儿核受体 γ t (retinoic acid receptor-related orphan nuclear receptor γ t, ROR γ t) 改变所介导。hPMSC 可能通过表面的 CC54 与 Th17 细胞上的 CDR6 相互黏附,并通过 PGE2 诱导 FOXP3 位点启动子激活,促使 IL-10 产生和组蛋白 H3K4me3 三甲基化,随后抑制 RAR 相关孤儿受体 C (RORC)。因此, Th17 细胞失去其免疫激活特性并获得抑制 (调节) 功能,以增加 Treg 细胞量来改善哮喘中的炎症^[67,71]。与 IL-10 形成鲜明对比的是,IL-35 代表了属于 IL-12 家族的相对较新的细胞因子^[72]。IL-35 的免疫调节特性也与 Treg 的选择性扩增和 Th17 免疫应答的降低有关。此外, MSC 衍生的 IL-35 促进 B 细胞转化为产生 IL-10 的调节性 B 细胞 (Breg)^[72-73]。由此可见, MSC 的抗炎因子对调节性免疫细胞存在促进作用,这进一步表明 MSC 对哮喘的治疗价值。

MSC 外泌体 miR-1470 可以上调细胞周期蛋白激酶抑制基因 p27kip1 表达,使哮喘小鼠 Foxp3 + Treg 免疫抑制活性提高^[74]。MSC 还能通过程序性细胞死亡

配体 1 (PD-L1, 也称为 B7-H1) 和程序性细胞死亡配体 2 (PD-L2, 也称为 B7-DC) 更高的表达诱导 Treg 细胞的发生从而抑制 T 细胞反应^[75-76]。PD-L1/PD-1 相互作用还被证明可以下调 Th17 细胞活性并减少幼稚的 CD4⁺ T 细胞分化到 Th1 和 Th17 细胞。抑制 Th17 细胞的作用似乎由 IL-25/STAT3/PD-L1 轴调节^[77]。研究发现 PD-1 受体及 PD-L1 相互作用对促进诱导 Treg 细胞以及抑制 Th17 细胞至关重要。因此, MSC 可成为降低过敏性哮喘气道高反应性和气道炎症有利治疗靶点。

MSC 调节巨噬细胞极化或活化 巨噬细胞可极化为 M1 或 M2 表型, 并参与炎症的发生和消退, 这与哮喘的发展密切相关。M1 型巨噬细胞分泌的促炎因子可加重气道高反应性, 同时促进中性粒细胞趋化募集和释放炎症因子, 放大炎症效应, 损害肺组织。研究显示, M1 巨噬细胞标志物在类固醇抵抗性哮喘患者的肺泡灌洗液中大量存在, 表明 M1 型巨噬细胞在重度哮喘的发生中起关键作用。与 M1 巨噬细胞不同, M2 巨噬细胞通常发挥抗炎和免疫调节作用。M2 型巨噬细胞分泌的细胞因子 IL-4、IL-10、TGF β 可有效减轻气道炎症、促进肺损伤修复、改善气道重塑^[78-80]。研究还发现 M2 巨噬细胞能分泌趋化因子配体 18 (CCL18) 和 IL-10, 并诱导 Treg 细胞分化, 从而减轻哮喘^[81]。M2 巨噬细胞也可以通过分泌 NO、IDO 和上调表面分子 PD-L2 的表达来诱导 Treg 细胞分化^[41]。Li 等^[82]证实, M2 型巨噬细胞衍生的外泌体携带 miR-370 通过下调 MAPK/STAT1 信号通路来缓解哮喘进展。这些发现表明, 诱导 M2 巨噬细胞可能是治疗哮喘可行策略。

研究表明, MSC 可以抑制 M1 炎症因子的表达, 增加 M2 抗炎因子的表达, 并可通过旁分泌 TGF- β 所介导的 Akt/FoxO1 信号途径将巨噬细胞从炎症 M1 表型极化为抗炎 M2 表型^[83-84]。此外, MSC 外泌体也有这种作用, 可能与肿瘤坏死因子受体相关因子 1 (tumor necrosis factor receptor-associated factor, TRAF1) 介导的 NF- κ B 信号通路被抑制有关, 同时 TRAF1 表达的抑制也能激活 AKT 信号途径^[79-80, 85]。其他研究发现, MSC 外泌体 (miR-21、miR-98) 可增加巨噬细胞中 IL-10 的分泌并诱导 JAK1 磷酸化和 STAT3 激活, 而外泌体 (miR-146a) 可通过抑制 IRF5 从而减少细胞内一氧化氮合酶产生, 这些方式促进了 M2 型巨噬细胞表型^[80]。可以发现, MSC 也能通过外泌体及其旁分泌作用诱导 M2 抗炎表型。

还有研究表明, MSC 释放含有微量 RNA 的外泌体可抑制 Toll 样受体信号传导使巨噬细胞对摄入的线

粒体脱敏, 从而抑制巨噬细胞活化^[86]。由于巨噬细胞参与哮喘炎症的发生, 因此对其活性的抑制能达到有效的治疗作用。

MSC 与 B 淋巴细胞 MSC 对抗体产生以及 B 淋巴细胞的增殖发挥抑制作用。MSC 衍生的 CCL2 通过使浆细胞中的 STAT3 失活和诱导配对盒基因 5 (paired box domain gene5, Pax5) 表达抑制抗体产生^[87]。研究发现, MSC 通过抑制 ERK1/2 磷酸化诱导 B 细胞中 p38 MAPK 的激活, 这有助于 G0/G1 期的细胞周期停滞。此外, IFN- γ 刺激下的 MSC 能够通过 PD-1/PD-L1 相互作用, 抑制 B 细胞的增殖^[88-90]。有其他研究表明, MSC 通过细胞间接触、COX-2/PGE2 途径、IDO 途径促进分泌 IL-10 的调节性 B 淋巴细胞 (Breg) 生成, 改善炎症相关性疾病^[91-92]。目前最新观点认为, MSC 在未受炎症刺激下能促进 Breg 细胞, 而在炎症因子如 IFN- γ 刺激下会抑制 B 细胞增殖^[90, 92]。因此, 了解 MSC 与 B 淋巴细胞相互作用的复杂机制有利于制定哮喘的新方案。

MSC 促进上皮细胞的抗氧化与损伤修复 在一项研究中, 人支气管上皮细胞系 BEAS-2B 在模拟氯化钴 (CoCl₂) 损伤的缺氧条件下被诱导凋亡。在与 iPSC 共培养后受损的 BEAS-2B 细胞中 miR-21 高表达, 显著降低了 BEAS-2B 细胞的凋亡^[93]。Yao 等^[94]发现 iPSC 移植后与上皮细胞之间形成的隧道纳米管 (tunnel nanotube, TNT), 它增强了线粒体从 iPSC 向上皮细胞的转移, 促进了上皮损伤的修复。研究发现, 当支气管哮喘时, 线粒体 Rho-GTP 酶 1 (Miro1) 在 MSC 中会过度表达并通过促进线粒体转移进一步增强上皮修复以改善哮喘^[95-96]。MSC 外泌体携带的 miRNA 可使细胞表达高水平的过氧化氢酶、超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶从而减少活性氧产生。同时 MSC 外泌体也能够改善线粒体功能从而逆转上皮细胞氧化应激状态^[97-98]。MSC 促进上皮细胞的抗氧化与损伤修复功能在临床治疗中能有限制哮喘的发展。

MSC 改善气道重塑的作用方式 气道重塑也是哮喘的主要特征, 主要表现为上皮下细胞胶原沉积、气道黏液腺增生、平滑肌数量增加、杯状细胞增生等^[99-100]。MSC 通过限制杯状细胞增生、上皮平滑肌增生和抑制胶原沉积来减弱气道重塑^[62, 101-103]

抑制嗜酸性粒细胞数量和细胞外胶原沉积: 目前认为慢性嗜酸性粒细胞性炎症与气道重塑的发生密切相关^[104]。嗜酸性粒细胞可以增强气道平滑肌细胞中 TGF- β 1 基因表达, 并通过增加哮喘中细胞外基质蛋白的产生来促进平滑肌细胞的增殖^[105]。来自哮喘患者血

液的嗜酸性粒细胞衍生的外泌体可通过减少 JAK/STAT、PI3/AKT 信号传导损害上皮修复功能。此外,嗜酸性粒细胞衍生的外泌体增加支气管平滑肌中 VEGF-A 和 CCR3 的表达诱导 ERK1/2 磷酸化,从而导致支气管平滑肌异常增殖及支气管重塑^[106]。因此了解嗜酸性粒细胞相关的作用机制有助于发现改善气道重塑的潜在靶点。

Dai 等^[107]发现脂肪 MSC 治疗后小鼠的支气管肺泡灌洗液 (broncho-alveolar lavage fluid, BALF) 中嗜酸性粒细胞数量显著下降。Mariñas-Pardo 等^[62]发现在哮喘模型中施用 MSC 时可以降低 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 水平和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 沉积来减少组织重塑。Goldstein 等^[108]进一步证明,人类 BM-MSC 能抑制哮喘小鼠 ECM 沉积来减少气道重塑,特别是通过抑制胶原蛋白 I、胶原蛋白 III 和透明质酸的产生。这些实验进一步证实了 MSC 应用于哮喘的潜在价值。

作用于 TGF- β /Smad 信号通路和 Wnt/ β -连环蛋白信号通路: TGF- β 是一种促纤维化细胞因子, TGF- β /Smad 信号通路的激活在气道重塑的发展过程中发挥了核心作用,是哮喘的潜在治疗靶点^[109]。TGF β 1 能下调支气管上皮细胞 E-钙黏蛋白表达水平,并诱导成纤维细胞向肌成纤维细胞的转变,促进 α -SMA 的表达,从而诱导支气管上皮细胞的上皮-间充质转变 (epithelial mesenchymal transition, EMT)^[2,110]。肌成纤维细胞通常与癌细胞增殖密切相关,靶向成纤维细胞已被认为是癌症治疗中一种有前途的策略。

MSC 分泌的锡钙素-1 (stanniocalcin-1, STC1)、HGF 通过减少成纤维细胞分泌胶原,抑制内皮细胞和巨噬细胞所介导的 TGF- β /Smad 信号通路从而发挥抗纤维化作用^[111-114]。Halim 等^[115]在一项研究中发现 MSC 表达血管生成素-1 导致促炎基因 (IL-4 和 TGF- β) 的降低。值得注意的是, MSC 对外源性 TGF- β 表现为拮抗作用,而对其内源性的产生所介导是抗炎作用。

Wnt/ β -连环蛋白通路是由配体蛋白 Wnt 和膜蛋白受体结合触发的信号转导通路,它参与调节慢性哮喘气道重塑的发展^[116]。Song 等^[117]发现 MSC 衍生的外泌体可通过抑制 Wnt/ β -连环蛋白信号通路,减少哮喘大鼠肺部气道上皮的气道重塑和 EMT。研究还发现脂肪 MSC 衍生的外泌体 miR-301a-3p 可以显著抑制 STAT3 介导的 ASMC (气道平滑肌细胞) 的增殖和迁移,并减少炎症因子的分泌^[118]。这些发现表明 MSC 改善哮喘重塑的信号通路存在多样性,为限制哮喘复发的治

疗思路提供方向。

产生 IL-1ra 抑制气道重塑: 屋尘螨与肺上皮细胞上 Toll 样受体 4 (toll-like receptors4, TLR4) 结合可以诱导 IL-1 α 的快速释放, IL-1 α 在自分泌回路中扩增自身并促进另一种高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein 1, HMGB1) 的释放,以及上调 IL-25 和 IL-33 的下游生产,两者都是促 Th2 诱导的细胞因子。HMGB1 是一种在各种细胞类型中表达的基本损伤相关模式分子。HMGB1 通过与气道上皮结构域受体的作用,诱导 MAPK 和 NF- κ B 的激活。从而增加细胞自噬活性,并促进胶原蛋白沉积和气道纤维化。MSC 通过产生 IL1Ra 来减弱屋尘螨诱导的气道上皮激活。该抗炎介质破坏了 IL-1 α 自分泌环和下游细胞因子 (即 HMGB1 和 IL-25) 的扩增^[119-120]。可见,促炎介质 IL-1 α 是 MSC 改善气道重塑的作用靶点。

MSC 抑制黏液分泌的作用途径 过敏性气道黏液分泌增加是杯状细胞增生和化生的结果^[5]。Li 等^[121]在给哮喘大鼠的肺移植人胎盘 MSC 后观察到 Notch-1、Notch-2 和 jagged-1 表达减少, Notch-3、Notch-4 和 delta 样配体 4 表达增加。这些变化可能与杯状细胞增生和黏液产生的减少有关,表明 MSC 通过调节 Notch 信号通路抑制哮喘症状。另一项研究中发现脂肪 MSC 也可以使炎症气道杯状细胞数量减少^[107]。不同来源的 MSC 抑制杯状细胞的作用机制似乎存在联系,这需要额外的研究。

展 望

随着未来几年对 MSC 机制的深入了解,将有助于在临床试验中增强 MSC 对哮喘的治疗效果,降低重症难治性哮喘的发病率和死亡率。与胚胎干细胞相比, MSC 来源更加丰富,是一种很好的干细胞治疗细胞。目前已有许多关于 MSC 治疗哮喘的动物模型的研究,哮喘的治疗作用已经在动物模型上得到验证,参与了哮喘的免疫失衡、气道炎症、气道结构改变等特征性发病机制,虽然鲜有将 MSC 用于治疗哮喘患者的临床试验,但 MSC 治疗的安全性与有效性已在其他免疫相关性疾病的治疗中得到证实,因此可以预期, MSC 在哮喘的治疗中有着广阔的应用前景。

参 考 文 献

- [1] Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, et al. Global initi-

- ative for asthma strategy 2021: executive summary and rationale for key changes [J]. *Eur Respir J*, 2022, 59(1): 2102730. DOI:10.1183/13993003.02730-2021.
- [2] Wang Z, Li L, Wang C, et al. Recombinant pyrin domain protein attenuates airway inflammation and alleviates epithelial-mesenchymal transition by inhibiting crosstalk between *tgfb1* and *notch1* signaling in chronic asthmatic mice [J]. *Front Physiol*, 2020, 11:559470. DOI:10.3389/fphys.2020.559470.
- [3] Stern J, Pier J, Litonjua AA. Asthma epidemiology and risk factors [J]. *Semin Immunopathol*, 2020, 42(1):5-15. DOI:10.1007/s00281-020-00785-1.
- [4] Huang K, Yang T, Xu J, et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2019, 394(10196):407-418. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31147-X.
- [5] Akkoç T, Genç D. Asthma immunotherapy and treatment approaches with mesenchymal stem cells [J]. *Immunotherapy*, 2020, 12(9):665-674. DOI:10.2217/imt-2019-0194.
- [6] Du YM, Zhuansun YX, Chen R, et al. Mesenchymal stem cell exosomes promote immunosuppression of regulatory T cells in asthma [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 363(1):114-120. DOI:10.1016/j.yexcr.2017.12.021.
- [7] Yang CJ, Sun JM, Tian YP, et al. Immunomodulatory effect of MSC and MSC-derived extracellular vesicles in systemic lupus erythematosus [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:714832. DOI:10.3389/fimmu.2021.714832.
- [8] Tiwary M, Samarasinghe AE. Initiation and pathogenesis of severe asthma with fungal sensitization [J]. *Cells*, 2021, 10(4):913. DOI:10.3390/cells10040913.
- [9] Agache I, Eguiluz-Gracia I, Cojanu C, et al. Advances and highlights in asthma in 2021 [J]. *Allergy*, 2021, 76(11):3390-3407. DOI:10.1111/all.15054.
- [10] Holgate ST. Innate and adaptive immune responses in asthma [J]. *Nat Med*, 2012, 18(5):673-683. DOI:10.1038/nm.2731.
- [11] Caplan A. Mesenchymal stem cells [J]. *J Orthop Res*, 1991, 9(5):641-650. DOI:10.1002/jor.1100090504.
- [12] Viswanathan S, Shi Y, Galipeau J, et al. Mesenchymal stem versus stromal cells: International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT[®]) Mesenchymal Stromal Cell committee position statement on nomenclature [J]. *Cytotherapy*, 2019, 21(10):1019-1024. DOI:10.1016/j.jcyt.2019.08.002.
- [13] Tynecka M, Moniuszko M, Eljaszewicz A. Old friends with unexploited perspectives: current advances in mesenchymal stem cell-based therapies in asthma [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2021, 17(4):1323-1342. DOI:10.1007/s12015-021-10137-7.
- [14] Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement [J]. *Cytotherapy*, 2006, 8(4):315-317. DOI:10.1080/14653240600855905.
- [15] Mattar P, Bieback K. Comparing the immunomodulatory properties of bone marrow, adipose tissue, and birth-associated tissue mesenchymal stromal cells [J]. *Front Immunol*, 2015, 6:560. DOI:10.3389/fimmu.2015.00560.
- [16] Bühring HJ, Battula VL, Treml S, et al. Novel markers for the prospective isolation of human MSC [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1106:262-271. DOI:10.1196/annals.1392.000.
- [17] 颢孙永勋, 张伟, 杜雨末, 等. 间充质干细胞对去除 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞哮喘小鼠气道炎症的影响 [J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21(5):742-747. DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2017.05.015.
- [18] Lee HJ, Kang KS, Kang SY, et al. Immunologic properties of differentiated and undifferentiated mesenchymal stem cells derived from umbilical cord blood [J]. *J Vet Sci*, 2016, 17(3):289-297. DOI:10.4142/jvs.2016.17.3.289.
- [19] 所鸿, 孙嘉琳, 董京生. 骨髓间充质干细胞治疗肺部疾病的现状研究 [J]. *中国医药导报*, 2015, 12(28):29-32.
- [20] 孙涛, 夏世金, 张伟. 骨髓间充质干细胞治疗肺部疾病的展望 [J]. *成都医学院学报*, 2013, 8(1):14-16,20. DOI:10.3969/j.issn.1674-2257.2013.01.005.
- [21] Ahmadi M, Rezaie J. Ageing and mesenchymal stem cells derived exosomes: Molecular insight and challenges [J]. *Cell Biochem Funct*, 2021, 39(1):60-66. DOI:10.1002/cbf.3602.
- [22] 程昊, 牟艳玲. 间充质干细胞治疗卵巢早衰研究进展 [J]. *生理科学进展*, 2021, 52(6):439-444. DOI:10.3969/j.issn.0559-7765.2021.06.008
- [23] Ma C, Luan J, Kopp JB, et al. Emerging role of circular RNAs in kidney diseases in nephrology [J]. *Curr Drug Targets*, 2022, 23(4):330-343. DOI:10.2174/1389450122666210806124425.
- [24] 费杨厚雪, 张鸽, 张云, 等. 脂肪间充质干细胞治疗骨关节炎研究进展 [J]. *中国药业*, 2021, 30(23):116-120. DOI:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.23.033
- [25] Seo Y, Shin TH, Kim HS. Current strategies to enhance adipose stem cell function: an update [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15):3827. DOI:10.3390/ijms20153827.
- [26] 高珊, 黄东静, 洪海漫. 人胎盘间充质干细胞及诱导的胰岛样细胞移植治疗妊娠期糖尿病大鼠效果比较 [J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(25):3981-3987.
- [27] 朱少芳, 何援利, 卢国辉, 等. 人胎盘间充质干细胞生物学特性和抗凋亡细胞因子的分泌 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(6):1005-1008. DOI:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.06.013.

- [28] 胡景伟, 蔡哲, 周忠蜀. 人羊膜间充质细胞的生物学特征研究进展[J]. 自然科学进展, 2009, 19(6):585-590. DOI:10.3321/j.issn:1002-008X.2009.06.001.
- [29] 毕冉冉, 白睿, 刘志强, 等. 人诱导多能干细胞来源间充质干细胞与骨髓间充质干细胞的生物学性状比较[J]. 军事医学, 2018, 42(12):941-948. DOI:10.7644/j.issn.1674-9960.2018.12.012.
- [30] Zhou Y, Day A, Haykal S, et al. Mesenchymal stromal cells augment CD4⁺ and CD8⁺ T-cell proliferation through a CCL2 pathway [J]. *Cytotherapy*, 2013, 15(10):1195-1207. DOI:10.1016/j.jcyt.2013.05.009.
- [31] Deng Y, Zhang Y, Ye L, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells instruct monocytes towards an IL10-producing phenotype by secreting IL6 and HGF [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:37566. DOI:10.1038/srep37566.
- [32] Luz-Crawford P, Djouad F, Toupet K, et al. Mesenchymal stem cell-derived interleukin 1 receptor antagonist promotes macrophage polarization and inhibits B cell differentiation [J]. *Stem Cells*, 2016, 34(2):483-492. DOI:10.1002/stem.2254.
- [33] Liu J, Cao X. Regulatory dendritic cells in autoimmunity: a comprehensive review [J]. *J Autoimmun*, 2015, 63:1-12. DOI:10.1016/j.jaut.2015.07.011.
- [34] Naji A, Rouas-Freiss N, Durrbach A, et al. Concise review: combining human leukocyte antigen G and mesenchymal stem cells for immunosuppressant biotherapy [J]. *Stem Cells*, 2013, 31(11):2296-2303. DOI:10.1002/stem.1494.
- [35] Shahir M, Mahmoud Hashemi S, Asadirad A, et al. Effect of mesenchymal stem cell-derived exosomes on the induction of mouse tolerogenic dendritic cells [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(10):7043-7055. DOI:10.1002/jcp.29601.
- [36] Dupin C, Lhuillier E, Létuvé S, et al. Inhibition of T cell alloreactivity by bronchial epithelium is impaired in lung transplant recipients, through pathways involving TGF- β , IL-10 and HLA-G [J]. *Transplantation*, 2017, 101(9):2192-2199. DOI:10.1097/TP.0000000000001553.
- [37] Reis M, Mavin E, Nicholson L, et al. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles attenuate dendritic cell maturation and function [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:2538. DOI:10.3389/fimmu.2018.02538.
- [38] Chiesa S, Morbelli S, Morando S, et al. Mesenchymal stem cells impair *in vivo* T-cell priming by dendritic cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(42):17384-17389. DOI:10.1073/pnas.1103650108.
- [39] English K, Barry FP, Mahon BP. Murine mesenchymal stem cells suppress dendritic cell migration, maturation and antigen presentation [J]. *Immunol Lett*, 2008, 115(1):50-58. DOI:10.1016/j.imlet.2007.10.002.
- [40] Spaggiari GM, Abdelrazik H, Becchetti F, et al. MSC inhibit monocyte-derived DC maturation and function by selectively interfering with the generation of immature DCs: central role of MSC-derived prostaglandin E2 [J]. *Blood*, 2009, 113(26):6576-6583. DOI:10.1182/blood-2009-02-203943.
- [41] Ma OK, Chan KH. Immunomodulation by mesenchymal stem cells: interplay between mesenchymal stem cells and regulatory lymphocytes [J]. *World J Stem Cells*, 2016, 8(9):268-278. DOI:10.4252/wjsc.v8.i9.268.
- [42] Fontaine MJ, Shih H, Schäfer R, et al. Unraveling the mesenchymal stromal cells' paracrine immunomodulatory effects [J]. *Transfus Med Rev*, 2016, 30(1):37-43. DOI:10.1016/j.tmr.2015.11.004.
- [43] Tynecka M, Moniuszko M, Eljaszewicz A. Old friends with unexploited perspectives: current advances in mesenchymal stem cell-based therapies in asthma [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2021, 17(4):1323-1342. DOI:10.1007/s12015-021-10137-7.
- [44] 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. DOI:10.1186/s13287-019-1488-2.
- [45] Nikolic A, Simovic Markovic B, Gazdic M, et al. Intraperitoneal administration of mesenchymal stem cells ameliorates acute dextran sulfate sodium-induced colitis by suppressing dendritic cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 100:426-432. DOI:10.1016/j.biopha.2018.02.060.
- [46] Liu Y, Yin Z, Zhang R, et al. MSC inhibit bone marrow-derived DC maturation and function through the release of TSG-6 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 450(4):1409-1415. DOI:10.1016/j.bbrc.2014.07.001.
- [47] Aldinucci A, Rizzetto L, Pieri L, et al. Inhibition of immune synapse by altered dendritic cell actin distribution: a new pathway of mesenchymal stem cell immune regulation [J]. *J Immunol*, 2010, 185(9):5102-5110. DOI:10.4049/jimmunol.1001332.
- [48] Wakkach A, Fournier N, Brun V, et al. Characterization of dendritic cells that induce tolerance and T regulatory 1 cell differentiation *in vivo* [J]. *Immunity*, 2003, 18(5):605-617. DOI:10.1016/s1074-7613(03)00113-4.
- [49] Svensson M, Maroof A, Ato M, et al. Stromal cells direct local differentiation of regulatory dendritic cells [J]. *Immunity*, 2004, 21(6):805-816. DOI:10.1016/j.immuni.2004.10.012.
- [50] Volarevic V, Gazdic M, Simovic Markovic B, et al. Mesenchymal stem cell-derived factors: immuno-modulatory effects and therapeutic potential [J]. *Biofactors*, 2017, 43(5):633-644. DOI:10.1002/biof.1374.
- [51] Hooper KM, Yen JH, Kong WM, et al. Prostaglandin E2

- inhibition of IL-27 production in murine dendritic cells: a novel mechanism that involves IRF1 [J]. *J Immunol*, 2017, 198(4):1521-1530. DOI:10.4049/jimmunol.1601073.
- [52] Chinnadurai R, Copland IB, Patel SR, et al. IDO-independent suppression of T cell effector function by IFN- γ -licensed human mesenchymal stromal cells [J]. *J Immunol*, 2014, 192(4):1491-1501. DOI:10.4049/jimmunol.1301828.
- [53] Najar M, Raicevic G, Crompton E, et al. The immunomodulatory potential of mesenchymal stromal cells: a story of a regulatory network [J]. *J Immunother*, 2016, 39(2):45-59. DOI:10.1097/CJI.0000000000000108.
- [54] Bernardo ME, Fibbe WE. Mesenchymal stromal cells: sensors and switchers of inflammation [J]. *Cell Stem Cell*, 2013, 13(4):392-402. DOI:10.1016/j.stem.2013.09.006.
- [55] Najar M, Melki R, Khalife F, et al. Therapeutic mesenchymal stem/stromal cells: value, challenges and optimization [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:716853. DOI:10.3389/fcell.2021.716853.
- [56] Chabannes D, Hill M, Merieau E, et al. A role for heme oxygenase-1 in the immunosuppressive effect of adult rat and human mesenchymal stem cells [J]. *Blood*, 2007, 110(10):3691-3694. DOI:10.1182/blood-2007-02-075481.
- [57] Pae HO, Oh GS, Choi BM, et al. Carbon monoxide produced by heme oxygenase-1 suppresses T cell proliferation via inhibition of IL-2 production [J]. *J Immunol*, 2004, 172(8):4744-4751. DOI:10.4049/jimmunol.172.8.4744
- [58] Gazdic M, Volarevic V, Arsenijevic N, et al. Mesenchymal stem cells: a friend or foe in immune-mediated diseases [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2015, 11(2):280-287. DOI:10.1007/s12015-014-9583-3.
- [59] Chan CK, Lin TC, Huang YA, et al. The modulation of Th2 immune pathway in the immunosuppressive effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells in a murine asthmatic model [J]. *Inflamm Res*, 2016, 65(10):795-801. DOI:10.1007/s00011-016-0961-y.
- [60] Liang P, Peng S, Zhang M, et al. Huai Qi Huang corrects the balance of Th1/Th2 and Treg/Th17 in an ovalbumin-induced asthma mouse model [J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(6):BSR20171071. DOI:10.1042/BSR20171071.
- [61] Goodwin M, Sueblinvong V, Eisenhauer P, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells inhibit Th2-mediated allergic airways inflammation in mice [J]. *Stem Cells*, 2011, 29(7):1137-1148. DOI:10.1002/stem.656.
- [62] Mariñas-Pardo L, Mirones I, Amor-Carro O, et al. Mesenchymal stem cells regulate airway contractile tissue remodeling in murine experimental asthma [J]. *Allergy*, 2014, 69(6):730-740. DOI:10.1111/all.12392.
- [63] Gao P, Zhou Y, Xian L, et al. Functional effects of TGF- β 1 on mesenchymal stem cell mobilization in cockroach allergen-induced asthma [J]. *J Immunol*, 2014, 192(10):4560-4570. DOI:10.4049/jimmunol.1303461.
- [64] Shin JW, Ryu S, Ham J, et al. Mesenchymal stem cells suppress severe asthma by directly regulating Th2 cells and type 2 innate lymphoid cells [J]. *Mol Cells*, 2021, 44(8):580-590. DOI:10.14348/molcells.2021.0101.
- [65] Fang SB, Zhang HY, Jiang AY, et al. Human iPSC-MSC prevent steroid-resistant neutrophilic airway inflammation via modulating Th17 phenotypes [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1):147. DOI:10.1186/s13287-018-0897-y.
- [66] Lathrop MJ, Brooks EM, Bonenfant NE, et al. Mesenchymal stromal cells mediate Aspergillus hyphal extract-induced allergic airway inflammation by inhibition of the Th17 signaling pathway [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2014, 3(2):194-205. DOI:10.5966/sctm.2013-0061.
- [67] Li Y, Li H, Cao Y, et al. Placenta-derived mesenchymal stem cells improve airway hyperresponsiveness and inflammation in asthmatic rats by modulating the Th17/Treg balance [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6):8137-8145. DOI:10.3892/mmr.2017.7605.
- [68] Ghazavi A, Ganji A, Keshavarzian N, et al. Cytokine profile and disease severity in patients with COVID-19 [J]. *Cytokine*, 2021, 137:155323. DOI:10.1016/j.cyto.2020.155323.
- [69] Hong MMY, Maleki Vareki S. Addressing the elephant in the immunotherapy room: effector T-cell priming versus depletion of regulatory T-cells by anti-CTLA-4 therapy [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(6):1580. DOI:10.3390/cancers14061580.
- [70] Jagger A, Shimojima Y, Goronzy JJ, et al. Regulatory T cells and the immune aging process: a mini-review [J]. *Gerontology*, 2014, 60(2):130-137. DOI:10.1159/000355303
- [71] Ghannam S, Pène J, Moquet-Torcy G, et al. Mesenchymal stem cells inhibit human Th17 cell differentiation and function and induce a T regulatory cell phenotype [J]. *J Immunol*, 2010, 185(1):302-312. DOI:10.4049/jimmunol.0902007.
- [72] Dong J, Wong CK, Cai Z, et al. Amelioration of allergic airway inflammation in mice by regulatory IL-35 through dampening inflammatory dendritic cells [J]. *Allergy*, 2015, 70(8):921-932. DOI:10.1111/all.12631.
- [73] Cho KA, Lee JK, Kim YH, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate B-cell-mediated immune responses and increase IL-10-expressing regulatory B cells in an EB13-dependent manner [J]. *Cell Mol Immunol*, 2017, 14(11):895-908. DOI:10.1038/cmi.2016.59.
- [74] Zhuansun Y, Du Y, Huang F, et al. MSC exosomal miR-1470 promotes the differentiation of CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺

- Tregs in asthmatic patients by inducing the expression of P27KIP1 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 77:105981. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105981.
- [75] Li H, Wang W, Wang G, et al. Interferon- γ and tumor necrosis factor- α promote the ability of human placenta-derived mesenchymal stromal cells to express programmed death ligand-2 and induce the differentiation of CD4⁺ interleukin-10⁺ and CD8⁺ interleukin-10⁺ Treg subsets [J]. *Cytotherapy*, 2015, 17(11):1560-1571. DOI:10.1016/j.jcyt.2015.07.018.
- [76] Ni K, Liu M, Zheng J, et al. PD-1/PD-L1 pathway mediates the alleviation of pulmonary fibrosis by human mesenchymal stem cells in humanized mice [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2018, 58(6):684-695. DOI:10.1165/ajrmb.2017-0326OC.
- [77] Wang WB, Yen ML, Liu KJ, et al. Interleukin-25 mediates transcriptional control of PD-L1 via STAT3 in multipotent human mesenchymal stromal cells (hMSC) to suppress Th17 responses [J]. *Stem Cell Reports*, 2015, 5(3):392-404. DOI: 10.1016/j.stemcr.2015.07.013.
- [78] Tiotiu A, Zounemat Kermani N, Badi Y, et al. Sputum macrophage diversity and activation in asthma: role of severity and inflammatory phenotype [J]. *Allergy*, 2021, 76(3):775-788. DOI:10.1111/all.14535.
- [79] Shang Y, Sun Y, Xu J, et al. Exosomes from mmu_circ_0001359-modified ADSCs attenuate airway remodeling by enhancing FoxO1 signaling-mediated M2-like macrophage activation [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19:951-960. DOI:10.1016/j.omtn.2019.10.049
- [80] Arabpour M, Saghazadeh A, Rezaei N. Anti-inflammatory and M2 macrophage polarization-promoting effect of mesenchymal stem cell-derived exosomes [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 97:107823. DOI:10.1016/j.intimp.2021.107823.
- [81] Melief SM, Schrama E, Brugman MH, et al. Multipotent stromal cells induce human regulatory T cells through a novel pathway involving skewing of monocytes toward anti-inflammatory macrophages [J]. *Stem Cells*, 2013, 31(9):1980-1991. DOI:10.1002/stem.1432.
- [82] Li C, Deng C, Zhou T, et al. MicroRNA-370 carried by M2 macrophage-derived exosomes alleviates asthma progression through inhibiting the FGF1/MAPK/STAT1 axis [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(7):1795-1807. DOI:10.7150/ijbs.59715.
- [83] Zheng YH, Deng YY, Lai W, et al. Effect of bone marrow mesenchymal stem cells on the polarization of macrophages [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(3):4449-4459. DOI: 10.3892/mmr.2018.8457.
- [84] Liu F, Qiu H, Xue M, et al. MSC-secreted TGF- β regulates lipopolysaccharide-stimulated macrophage M2-like polarization via the Akt/FoxO1 pathway [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1):345. DOI:10.1186/s13287-019-1447-y.
- [85] Dong B, Wang C, Zhang J, et al. Exosomes from human umbilical cord mesenchymal stem cells attenuate the inflammation of severe steroid-resistant asthma by reshaping macrophage polarization [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):204. DOI:10.1186/s13287-021-02244-6.
- [86] Phinney DG, Di Giuseppe M, Njah J, et al. Mesenchymal stem cells use extracellular vesicles to outsource mitophagy and shuttle microRNAs [J]. *Nat Commun*, 2015, 6:8472. DOI:10.1038/ncomms9472.
- [87] Seo Y, Kang MJ, Kim HS. Strategies to potentiate paracrine therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells in inflammatory diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7):3397. DOI:10.3390/ijms22073397.
- [88] Tabera S, Pérez-Simón JA, Díez-Campelo M, et al. The effect of mesenchymal stem cells on the viability, proliferation and differentiation of B-lymphocytes [J]. *Haematologica*, 2008, 93(9):1301-1309. DOI:10.3324/haematol.12857.
- [89] Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions [J]. *Blood*, 2006, 107(1):367-372. DOI:10.1182/blood-2005-07-2657.
- [90] Luk F, Carreras-Planella L, Korevaar SS, et al. Inflammatory conditions dictate the effect of mesenchymal stem or stromal cells on B cell function [J]. *Front Immunol*, 2017, 8:1042. DOI:10.3389/fimmu.2017.01042.
- [91] Chen X, Cai C, Xu D, et al. Human mesenchymal stem cell-treated regulatory CD23⁺ CD43⁺ B cells alleviate intestinal inflammation [J]. *Theranostics*, 2019, 9(16):4633-4647. DOI:10.7150/thno.32260.
- [92] Liu J, Liu Q, Chen X. The Immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells on regulatory B cells [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1843. DOI:10.3389/fimmu.2020.01843.
- [93] Li CL, Xu ZB, Fan XL, et al. MicroRNA-21 mediates the protective effects of mesenchymal stem cells derived from iPSCs to human bronchial epithelial cell injury under hypoxia [J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(3):571-583. DOI:10.1177/0963689718767159.
- [94] Yao Y, Fan XL, Jiang D, et al. Connexin 43-mediated mitochondrial transfer of iPSC-MSC alleviates asthma inflammation [J]. *Stem Cell Reports*, 2018, 11(5):1120-1135. DOI: 10.1016/j.stemcr.2018.09.012.
- [95] Li B, Zhang Y, Li H, et al. Miro1 regulates neuronal mitochondrial transport and distribution to alleviate neuronal damage in secondary brain injury after intracerebral hemorrhage in rats [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2021, 41(4):795-812. DOI: 10.1007/s10571-020-00887-2.

- [96] Ahmad T, Mukherjee S, Pattnaik B, et al. Miro1 regulates intercellular mitochondrial transport & enhances mesenchymal stem cell rescue efficacy [J]. *EMBO J*, 2014, 33(9):994-1010. DOI:10.1002/embj.201386030.
- [97] Cao H, Cheng Y, Gao H, et al. *In vivo* tracking of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles improving mitochondrial function in renal ischemia-reperfusion injury [J]. *ACS Nano*, 2020, 14(4):4014-4026. DOI:10.1021/acsnano.9b08207.
- [98] Zhang Q, Cheng X, Zhang H, et al. Dissecting molecular mechanisms underlying H₂O₂-induced apoptosis of mouse bone marrow mesenchymal stem cell: role of Mst1 inhibition [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):526. DOI:10.1186/s13287-020-02041-7.
- [99] Banno A, Reddy AT, Lakshmi SP, et al. Bidirectional interaction of airway epithelial remodeling and inflammation in asthma [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(9):1063-1079. DOI:10.1042/CS20191309.
- [100] Hough KP, Curtiss ML, Blain TJ, et al. Airway remodeling in asthma [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7:191. DOI:10.3389/fmed.2020.00191.
- [101] Ge X, Bai C, Yang J, et al. Effect of mesenchymal stem cells on inhibiting airway remodeling and airway inflammation in chronic asthma [J]. *J Cell Biochem*, 2013, 114(7):1595-1605. DOI:10.1002/jcb.24501.
- [102] Urbanek K, De Angelis A, Spaziano G, et al. Intratracheal administration of mesenchymal stem cells modulates tachykinin system, suppresses airway remodeling and reduces airway hyperresponsiveness in an animal model [J]. *PLoS One*, 2016, 11(7):e0158746. DOI:10.1371/journal.pone.0158746.
- [103] Ogulur I, Gurhan G, Aksoy A, et al. Suppressive effect of compact bone-derived mesenchymal stem cells on chronic airway remodeling in murine model of asthma [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 20(1):101-109. DOI:10.1016/j.intimp.2014.02.028.
- [104] Fehrenbach H, Wagner C, Wegmann M. Airway remodeling in asthma: what really matters [J]. *Cell Tissue Res*, 2017, 367(3):551-569. DOI:10.1007/s00441-016-2566-8.
- [105] Januskevicius A, Vaitkiene S, Gosens R, et al. Eosinophils enhance WNT-5a and TGF- β 1 genes expression in airway smooth muscle cells and promote their proliferation by increased extracellular matrix proteins production in asthma [J]. *BMC Pulm Med*, 2016, 16(1):94. DOI:10.1186/s12890-016-0254-9.
- [106] Cañas JA, Sastre B, Rodrigo-Muñoz JM, et al. Eosinophil-derived exosomes contribute to asthma remodelling by activating structural lung cells [J]. *Clin Exp Allergy*, 2018, 48(9):1173-1185. DOI:10.1111/cea.13122.
- [107] Dai R, Liu J, Cai S, et al. Delivery of adipose-derived mesenchymal stem cells attenuates airway responsiveness and inflammation in a mouse model of ovalbumin-induced asthma [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(5):2421-2428.
- [108] Goldstein BD, Lauer ME, Caplan AI, et al. Chronic asthma and mesenchymal stem cells: hyaluronan and airway remodeling [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2017, 14:18. DOI:10.1186/s12950-017-0165-4.
- [109] Ge Y, Cheng R, Sun S, et al. Fangxiao formula alleviates airway inflammation and remodeling in rats with asthma via suppression of transforming growth factor- β /Smad3 signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 119:109429. DOI:10.1016/j.biopha.2019.109429.
- [110] Dayer C, Stamenkovic I. Recruitment of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) to the fibroblast cell surface by lysyl hydroxylase 3 (LH3) triggers transforming growth factor- β (TGF- β) activation and fibroblast differentiation [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(22):13763-13778. DOI:10.1074/jbc.M114.622274.
- [111] Mazziotta C, Lanzillotti C, Iaquineta MR, et al. MicroRNAs modulate signaling pathways in osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5):2362. DOI:10.3390/ijms22052362.
- [112] Zhong H, Fan XL, Fang SB, et al. Human pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells prevent chronic allergic airway inflammation via TGF- β 1-Smad2/Smad3 signaling pathway in mice [J]. *Mol Immunol*, 2019, 109:51-57. DOI:10.1016/j.molimm.2019.02.017.
- [113] Ono M, Ohkouchi S, Kanehira M, et al. Mesenchymal stem cells correct inappropriate epithelial-mesenchyme relation in pulmonary fibrosis using stanniocalcin-1 [J]. *Mol Ther*, 2015, 23(3):549-560. DOI:10.1038/mt.2014.217.
- [114] Kobayashi T, Kim H, Liu X, et al. Matrix metalloproteinase-9 activates TGF- β and stimulates fibroblast contraction of collagen gels [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 306(11):L1006-L1015. DOI:10.1152/ajplung.00015.2014.
- [115] Halim NSS, Ch'ng ES, Kardina E, et al. Aerosolised mesenchymal stem cells expressing angiopoietin-1 enhances airway repair [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2019, 15(1):112-125. DOI:10.1007/s12015-018-9844-7.
- [116] Jia S, Guo P, Lu J, et al. Curcumin ameliorates lung inflammation and airway remodeling via inhibiting the abnormal activation of the Wnt/ β -catenin pathway in chronic asthmatic mice [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15:2641-2651. DOI:10.2147/DDDT.S292642.
- [117] Song J, Zhu XM, Wei QY. MSC reduce airway remodeling in the lungs of asthmatic rats through the Wnt/ β -catenin signaling

- pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(21): 11199-11211. DOI:10.26355/eurrev_202011_23608.
- [118] Feng CY, Bai SY, Li ML, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell-derived exosomal mir-301a-3p regulates airway smooth muscle cells during asthma by targeting STAT3 [J]. *J Asthma Allergy*, 2022, 15:99-110. DOI:10.2147/JAA.S335680.
- [119] Liu M, Shan M, Zhang Y, et al. Progranulin protects against airway remodeling through the modulation of autophagy via HMGB1 suppression in house dust mite-induced chronic asthma [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14:3891-3904. DOI:10.2147/JIR.S322724.
- [120] Duong KM, Arikatt J, Ullah MA, et al. Immunomodulation of airway epithelium cell activation by mesenchymal stromal cells ameliorates house dust mite-induced airway inflammation in mice [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2015, 53(5):615-624. DOI:10.1165/ajrmb.2014-0431OC.
- [121] Li Y, Qu T, Tian L, et al. Human placenta mesenchymal stem cells suppress airway inflammation in asthmatic rats by modulating Notch signaling [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(4): 5336-5343. DOI:10.3892/mmr.2018.8462.

(收稿日期: 2022-02-28)