

间充质干细胞防治单倍体造血干细胞移植后急性移植物抗宿主病的研究进展

张杉杉^{1,2}, 张茜^{1,2*}

(1. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000;
2. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院血液科, 甘肃 兰州 730000)

摘要: 单倍体造血干细胞移植 (haploidentical hematopoietic stem cell transplantation, haplo-HSCT) 作为治疗血液系统疾病的一种重要方法, 近年来被广泛应用, 减轻急性移植物抗宿主病 (acute graft-versus-host disease, aGVHD) 发生率, 减少移植后并发症、提高患者生存时间及生存质量是目前亟待解决的问题。目前主要采用免疫抑制药物预防和治疗 aGVHD, 多数患者对其产生耐药。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 的出现, 为 haplo-HSCT 后 aGVHD 的预防和治疗提供了一个新的治疗方法。MSCs 作为一类非造血干细胞, 不仅具有自我更新和多向分化潜能, 同时亦具有低免疫原性及免疫调节功能, 是预防和减轻 aGVHD 的一种有效治疗手段。本综述简要总结了 MSCs 在防治 haplo-HSCT 后 aGVHD 方面的应用及作用机制, 以期对 aGVHD 的预防和治疗提供新的思路与见解。

关键词: 间充质干细胞; 单倍体移植; 急性移植物抗宿主病;

中图分类号: R551.3

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2023.015.001

本文引用格式: 张杉杉, 张茜. 间充质干细胞防治单倍体造血干细胞移植后急性移植物抗宿主病的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2023, 23(015): 1-7.

Research Progress of Mesenchymal Stem Cells in the Prevention and Treatment of Acute Graft-versus-host Disease after Haploid Hematopoietic Stem Cell Transplantation

ZHANG Shan-shan^{1,2}, ZHANG Qian^{1,2*}

(1. The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou Gansu 730000; 2. Department of Hematology, the 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese PLA, Lanzhou Gansu 730000)

ABSTRACT: Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (Haplo-HSCT) is an important treatment for hematological diseases and has been widely used in recent years. It is urgent to reduce the incidence of acute graft-versus-host disease (aGVHD), reduce complications after transplantation, and improve the survival time and quality of life of patients. At present, immunosuppressive drugs are mainly used to prevent and treat aGVHD, and most patients are resistant to it. The emergence of mesenchymal stem cells (MSCs) provides a new therapeutic approach for the prevention and treatment of aGVHD after Haplo-HSCT. As a class of non-hematopoietic stem cells, MSCs not only have self-renewal and multidirectional differentiation potential, but also have low immunogenicity and immunomodulatory functions. MSCs are an effective treatment for preventing and alleviating aGVHD. This review briefly summarizes the application and possible mechanism of MSCs in the prevention and treatment of aGVHD after Haplo-HSCT, in order to provide new ideas and insights for the prevention and treatment of aGVHD.

基金项目: 甘肃省自然科学基金 (21JR1A183); 甘肃省卫生健康行业科研计划项目 (GSWSKY2021-044); 西北民族大学中央高校重大需求培育项目 (31920220110); 联勤保障部队第九四〇医院基础和临床培育项目 (2021yxky042)。

作者简介: 张杉杉 (1991-), 女, 河南灵宝, 在读硕士, 医师, 主要从事血液系统疾病研究。

通信作者*: 张茜 (1966-), 女, 甘肃武威, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 主要从事血液系统疾病研究。



KEY WORDS: mesenchymal stem cells; haploid transplant; acute graft-versus-host disease

0 引言

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是治疗恶性血液系统疾病一种有效的方法^[1-2]。aGVHD是移植后最常见和最严重的并发症^[3],尤其是haplo-HSCT后,严重影响疗效和生存。aGVHD是一种全身炎症性疾病,其为供体的免疫细胞(主要是T细胞)识别受体组织抗原并发动免疫攻击所致。对于aGVHD的治疗,目前一线治疗方案仍然以糖皮质激素为主,约一半患者对其耐药,长期使用往往导致严重的副作用^[4]。二线治疗目前无统一标准,可供选择的有新型免疫抑制性药物(麦考酚酸酯、他克莫司)、细胞因子抗体(TNF抗体)、细胞毒性抗体(CD25单抗)、体外光照射疗法、抗白介素2受体抗体(IL-2RA)单抗(巴利昔单抗)、芦可替尼等^[5-7]。细胞疗法(间充质干细胞、调节性T细胞)和免疫调节剂(蛋白酶体抑制剂)对haplo-HSCT后激素耐药的aGVHD疗效较好。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)具有独特的免疫原性及免疫调节能力,用于预防和治疗haplo-HSCT后aGVHD取得了显著疗效^[8]。为提高haplo-HSCT患者的临床疗效及生存质量,就MSCs的生物学特性,在防治haplo-HSCT后aGVHD的作用机制及临床应用经验进行综述如下。

1 aGVHD的发病机制

根据美国国立研究院(NIH)标准将aGVHD定义为allo-HSCT后100d内供者细胞与受者组织之间发生反应导致的临床综合征,主要累及的器官与组织是皮肤、肝与胃肠道^[2,9]。与HLA全相合造血干细胞移植相比,

haplo-HSCT不合是aGVHD发生的主要因素。aGVHD的发生分为连续的3个病理阶段。首先由造血干细胞移植前的预处理方案导致移植患者组织损伤并进一步诱导抗原提呈细胞(APC)活化;其次因APC的活化进一步引发造血干细胞移植供者T淋巴细胞的激活和增殖,并分泌诸多炎症细胞因子如干扰素、白细胞介素2(IL-2)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等,最终导致炎症细胞因子风暴的形成;最后主要表现为效应细胞介导细胞毒作用攻击造血干细胞移植患者的皮肤、肝脏、胃肠道等靶组织,最终引起移植患者器官组织损伤及全身aGVHD的发生^[10]。若无有效的干预措施,机体的损害可进一步活化APC形成恶性循环,从而使aGVHD难以控制。近年来,随着技术的进步以及新药物的研发,针对aGVHD的诊治取得了一定进步,但仍然缺乏有效的预防和治疗药物。已知糖皮质激素疗法虽有强大的抗淋巴细胞和抗炎作用,近一半患者易发生激素抵抗及严重的副反应限制了其应用。同样,抗胸腺细胞球蛋白(ATG)和抗淋巴细胞球蛋白(ALG)制剂可降低移植物抗宿主病的发生率,然而这两种药物都不能提高患者总体生存期(overall survival, OS)。而MSCs具有支持造血、促进造血重建及低免疫原性,在预防和治疗haplo-HSCT后aGVHD方面有更好的前景。

2 MSCs的生物学特性

MSCs为一类多能祖细胞,最为常见的来源为骨髓、脂肪与脐带血。无论来源组织如何,MSCs均具有以下特征^[11-13],MSCs呈纺锤形,易黏附于塑料培养皿,表达CD73、CD90与CD105,并且在适当的培养条件下可以分化为骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞,甚至神经元细胞^[14-17];MSCs表现出特异性生物学特征,

包括免疫调节作用及低免疫原性等^[18]，其独特的免疫调节能力，能够归巢至损伤组织等，因而在创伤修复、组织功能再生与重建、治疗等领域被广泛应用。大量证据表明，MSCs可抑制T细胞增殖、活化和细胞因子分泌，显著上调Treg细胞比例，抑制自然杀伤（natural killer, NK）细胞的功能，影响树突状细胞（dendritic cell, DC）的成熟^[19-21]，对haplo-HSCT后aGVHD有良好的防治效果。

3 MSCs对T细胞的免疫调节作用

aGVHD主要是供者T细胞大量活化、增殖产生炎症风暴促成。T细胞分为CD4⁺T细胞及CD8⁺T细胞，CD4⁺T细胞包括辅助性T细胞（helper T cell, Th）1, Th2和调节性T细胞（regulatory T cell, Treg）3个细胞亚群，CD8⁺T细胞包括细胞毒性T淋巴细胞（cytotoxicity T lymphocyte, CTL）和Treg。研究表明，MSCs可诱导Treg生成、促进Treg扩增、增强Treg功能等作用^[22]。MSCs可分泌吲哚胺2,3-双加氧酶（IDO）、前列腺素E2（PGE2）、一氧化氮（NO）和转化生长因子β（TGF-β）等多种细胞因子促进Treg的生成，但外泌体对Treg生成起到一定的作用^[23]。MSCs外泌体中miR-21表达的增加，促进Treg中Foxp3的表达，增强Treg的稳定性^[24]。研究表明，向小鼠aGVHD模型中输注MSCs外泌体，可引起Treg的数量升高，且小鼠aGVHD的严重程度及死亡率降低^[23]。Pierini等^[25]通过aGVHD小鼠模型的体内试验证实，CD4⁺CD25⁺Treg控制CD4⁺CD8⁺T细胞的增殖，具有抗aGVHD作用，并且与aGVHD的发生密切相关。杨凯等^[26]纳入30例接受allo-HSCT的血液系统恶性疾病患者的研究结果显示，移植后13例接受高CD4⁺CD25⁺Treg绝对数输注患者的aGVHD发生率明显低于17例接受低CD4⁺CD25⁺Treg绝对数输注者（61.54%比

94.12%， $P=0.027$ ）。该研究结果证实，CD4⁺CD25⁺Treg能促进患者移植后免疫功能重建，降低移植后aGVHD的发生率。

4 MSCs对DC的免疫调节作用

aGVHD是一个复杂的免疫应答过程。DC分为成熟DC和不成熟DC，是目前功能最强大的抗原提呈细胞，具备向T细胞呈递抗原的功能，MSCs可通过直接作用或者旁分泌作用抑制DC的增殖、分化和成熟，从而抑制DC的抗原呈递能力。MSCs能够强烈的抑制CD34⁺细胞前体、脐带来源的造血干细胞、单核细胞向DC分化，DC成熟过程中CD11c、CD40、CD86、CD80、CD83等一些分子的上调能被MSCs抑制，进而抑制未成熟DC向成熟DC的转化^[21]。MSCs可诱导调节性DC表达耐受性细胞因子IL-10，提示MSCs可能会诱导DC向免疫抑制表型转化，这种免疫抑制型DC在小鼠体内被证实有阻止aGVHD发生的作用^[27]。人们用MSCs的上清处理成熟DC时发现，MSCs分泌大量IL-6，抑制成熟DC的表面分子MHC II、CD40、CD86等表达，导致成熟DCs趋向未成熟状态，且T细胞增殖下降。而加入抗IL-6抗体后，成熟DC表面分子的表达部分恢复，提示IL-6在MSCs抑制DC分化成熟的过程中起重要作用^[28]。

5 MSCs对NK的免疫调节作用

NK细胞是机体免疫应答的重要组成部分，一些促炎细胞因子，如IL-2、IL-15和IL-21以及细胞表面受体（激活或抑制）参与NK细胞的生物学特性的调控。Spaggiari等^[29]研究发现，NK细胞和MSCs细胞之间可以相互作用。添加IL-2、IL-15细胞因子至MSCs与NK细胞在体外共培养体系中，可诱导NK细胞的增殖、降低裂解活性。MSCs只能部分抑制已经激活

的NK细胞增殖。由此可知，移植前NK细胞激活的状态与haplo-HSCT效果相关^[30]。NK细胞的抗肿瘤特性在移植物抗白血病效应（GVL）中特别重要，尤其对于防治haplo-HSCT后aGVHD进展和白血病复发。

6 MSCs的治疗剂量及输注时机

目前，MSCs治疗aGVHD的平均治疗剂量为 $(1\sim 10) \times 10^6/\text{kg}$ ，最常用治疗剂量为 $(1\sim 2) \times 10^6/\text{kg}$ ^[31]。Hashmi等^[32]纳入13篇研究包括336例患者的Meta分析结果显示MSCs治疗aGVHD时，儿童与成人使用MSCs的剂量对aGVHD缓解率差异无统计学意义。MSCs尽早输注效果更好。Ball等^[33]报道糖皮质激素开始治疗aGVHD至首次MSCs输注的中位间隔时间为13d（5~85d）。糖皮质激素治疗后5~12d接受MSCs治疗的患者OS较糖皮质激素治疗后13~85d接受治疗的患者OS高。

7 MSCs治疗aGVHD的临床应用

近年，MSCs凭借其强大的造血支持及免疫调节作用逐渐成为haplo-HSCT后aGVHD的新型治疗手段^[34]。MSCs治疗aGVHD逐步成为相关研究的热点。目前已经有诸多针对MSCs单独治疗或者联合治疗haplo-HSCT后aGVHD的相关研究。虽然部分结果仍存在争议，但是大多数研究结果表明，MSCs治疗haplo-HSCT后aGVHD疗效显著^[35]。在一项多中心研究中，采用MSCs联合haplo-HSCT治疗35例重度再生障碍性贫血（SAA）患者，结果显示全部患者获得造血重建，检测嵌合呈完全嵌合，中性粒细胞和血小板的中位植入时间分别为14d和18d，II-IV度aGVHD发生率分别为25.71%，中位随访22个月，总存活率为85.71%，提示haplo-HSCT联合MSCs输注治疗SAA在预防aGVHD的发生有一定的优

势^[36]。2004年，LeBlanc等^[37]报道了1名患急性淋巴细胞白血病的9岁男孩，在haplo-HSCT后发生肠道和肝脏难治性aGVHD IV级，给予输注MSCs后痊愈，这为MSCs的临床应用奠定了基础。林剑波等^[38]研究纳入18例接受haplo-HSCT患者，收集移植后不同阶段的血清样本，用酶联免疫吸附试验法检测血清TNF- α 、INF- γ 、IL-6的变化曲线，记录haplo-HSCT后aGVHD的发生概率。aGVHD发生率为22.2%，重度aGVHD发生率为11.1%。与未发生GVHD的患者组比较，GVHD组的血清TNF- α 、INF- γ 、IL-6水平均显著升高，结果提示haplo-HSCT后GVHD的发生率和严重程度与MSCs输注有关。LIU等^[39]进行一项多中心前瞻性研究纳入44例SAA患者，经预处理后接受haplo-HSCT的同时联合输注MSCs（ $3.68 \times 10^6/\text{kg}$ ，+1d，+14d），其中3例患者于移植早期阶段死亡，II-IV级aGVHD的发生率为29.3%，OS为77.3%，中位随访时间为12个月（0.9~30.8个月），数据表明，haplo-HSCT联合输注MSCs可以降低移植物失败率和严重aGVHD的风险。Wang等^[40]进行了一项随机临床研究纳入50例急性白血病或骨髓增生异常综合征患者随机分为MSCs组与非MSCs组，MSCs组在进行haplo-HSCT前4~6小时给予输注MSCs $1 \times 10^6/\text{kg}$ ，对照组不给予MSCs。结果显示与对照组相比，MSCs组的II级或以上aGVHD显著降低，而不会增加复发率。LI等^[41]研究17例SAA患者，经预处理后行haplo-HSCT联合MSCs（ $6 \times 10^6/\text{kg}$ ，d0）输注，观察移植失败及对GVHD的影响。16例患者实现造血重建。中性粒细胞和血小板的中位植入时间分别为12d和14d，II-IV级aGVHD发生率为23.5%。所有患者3个月和6个月生存率分别为88.2%和76.5%，平均生存时间为56.5个月。结果表明haplo-HSCT联合MSCs输注在治疗SAA方面是安全的，能有效降低严重aGVHD的发生率，提高患者的生存率。Dotoli等^[42]报

道, 46例Ⅲ/Ⅳ度激素难治性aGVHD患者接受MSCs静脉输注治疗, 输注1~7次(中位输注次数为3次), 累积输注剂量为 $6.81 \times 10^6/\text{kg}$ 。该研究结果显示, 50%患者的临床症状有所改善, 其中, 完全缓解(completeremission, CR)率与部分缓解(partial remission, PR)率分别为13%与61%, 26%患者出现短暂性PR; 4.3%患者出现急性治疗相关不良反应, 如视力模糊、呕吐、恶心等^[42]。该研究中部分患者对MSCs治疗反应较差的原因可能与其疾病严重程度相关(约80%患者为Ⅳ度激素难治性aGVHD患者), 以及患者开始接受MSCs静脉输注的时间较晚。通常推荐在确诊为激素难治性aGVHD的数天内开始静脉输注MSCs, 但是该研究中患者在确诊后25d才开始接受MSCs静脉输注。该研究中, 患者2年OS仅为17%(8/46)^[42]。虽然OS较低, 但是对于难治性aGVHD患者, 该结果仍然是可观的, 说明MSCs静脉输注治疗激素难治性aGVHD的有效性。

8 总结与展望

综上所述, haplo-HSCT逐渐成为血液系统疾病的重要治疗手段, 但移植后aGVHD严重影响患者的预后及生存, MSCs因其低免疫原性及免疫调节能力在防治haplo-HSCT后aGVHD的临床应用中展示出了极大的优势, 成为haplo-HSCT后aGVHD的一种新型细胞疗法。haplo-HSCT或联合输注MSCs的安全性及可行性均被证实。MSCs利用其强大的迁移能力迁移至损伤及炎症区域, 发挥分化增殖、抗炎及组织修复作用, 促进损伤部位修复等方式来减轻aGVHD。MSCs作为aGVHD的理想治疗药物, 未来MSCs的研究仍需要大样本、多中心、前瞻性的研究, 以进一步优化MSCs的治疗方案用以指导临床工作。

参考文献

- [1] KARL F, HUDECEK M, BERBERICH-SIEBELT F, et al. T-Cell Metabolism in Graft Versus Host Disease[J]. *Frontiers in immunology*, 2021, 12: 760008.
- [2] 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(Ⅲ)——急性移植物抗宿主病(2020年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(07): 529-536.
- [3] MHANDIRE K, SAGGU K, BUXBAUM N P. Immunometabolic Therapeutic Targets of Graft-versus-Host Disease (GvHD)[J]. *Metabolites*, 2021, 11(11): 736.
- [4] CHOE H, FERRARA J L M. New therapeutic targets and biomarkers for acute graft-versus-host disease (GVHD)[J]. *Expert opinion on therapeutic targets*, 2021, 25(9): 761-771.
- [5] BATGI H, DAL M S, ERKURT M A, et al. Extracorporeal photopheresis in the treatment of acute graft-versus-host disease: A multicenter experience[J]. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association: official journal of the European Society for Haemapheresis*, 2021, 60(5): 103242.
- [6] JAGASIA M, PERALES M A, SCHROEDER M A, et al. Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHD (REACH1): a multicenter, open-label phase 2 trial[J]. *Blood*, 2020, 135(20): 1739-1749.
- [7] PRZEPIORKA D, LUO L, SUBRAMANIAM S, et al. FDA Approval Summary: Ruxolitinib for Treatment of Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease[J]. *The oncologist*, 2020, 25(2): e328-e334.
- [8] ZHAO L, CHEN S, YANG P, et al. The role of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation: prevention and treatment of graft-versus-host disease[J]. *Stem cell research & therapy*, 2019, 10(1): 182.
- [9] ZEISER R, TESHIMA T. Nonclassical manifestations of acute GVHD[J]. *Blood*, 2021, 138(22): 2165-2172.
- [10] MICHNIACKI T F, CHOI S W, PELTIER D C. Immune Suppression in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation[J]. *Handbook of experimental pharmacology*, 2022, 272: 209-243.
- [11] SANGIORGI B, PANEPUCCHI R A. Modulation of



- Immunoregulatory Properties of Mesenchymal Stromal Cells by Toll-Like Receptors: Potential Applications on GVHD[J]. *Stem cells international*,2016: 9434250.
- [12] SERVAIS S, BEGUIN Y, DELENS L, et al. Novel approaches for preventing acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Expert opinion on investigational drugs*,2016,25(8): 957-972.
- [13] MUNNEKE J M, SPRUIT M J, CORNELISSEN A S, et al. The Potential of Mesenchymal Stromal Cells as Treatment for Severe Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease: A Critical Review of the Literature[J]. *Transplantation*,2016,100(11): 2309-2314.
- [14] JIN C, TIAN H, LI J, et al. Stem cell education for medical students at Tongji University: Primary cell culture and directional differentiation of rat bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Biochemistry and molecular biology education : a bimonthly publication of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology*,2018,46(2):151-154.
- [15] REN J, WARD D, CHEN S, et al. Comparison of human bone marrow stromal cells cultured in human platelet growth factors and fetal bovine serum[J]. *Journal of translational medicine*,2018,16(1):65.
- [16] HU Y, LOU B, WU X, et al. Comparative Study on In Vitro Culture of Mouse Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells[J]. *Stem cells international*,2018: 6704583.
- [17] DUNAVIN N, DIAS A, LI M, et al. Mesenchymal Stromal Cells: What Is the Mechanism in Acute Graft-Versus-Host Disease?[J]. *Biomedicines*,2017, 5(3): 39.
- [18] FUJII S, MIURA Y, FUJISHIRO A, et al. Graft-Versus-Host Disease Amelioration by Human Bone Marrow Mesenchymal Stromal/Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Is Associated with Peripheral Preservation of Naive T Cell Populations[J]. *Stem cells (Dayton, Ohio)*,2018,36(3):434-445.
- [19] OH J Y, KIM H, LEE H J, et al. MHC Class I Enables MSCs to Evade NK-Cell-Mediated Cytotoxicity and Exert Immunosuppressive Activity[J]. *Stem cells (Dayton, Ohio)*, 2022,40(9):870-882.
- [20] PIEKARSKA K, URBAN-WÓJCIUK Z, KURKOWIAK M, et al. Mesenchymal stem cells transfer mitochondria to allogeneic Tregs in an HLA-dependent manner improving their immunosuppressive activity[J]. *Nature communications*,2022,13(1): 856.
- [21] HARRELL C R, VOLAREVIC A, DJONOV V G, et al. Mesenchymal Stem Cell: A Friend or Foe in Anti-Tumor Immunity[J]. *International journal of molecular sciences*,2021,22(22): 12429.
- [22] CHAN Y L T, ZUO J, INMAN C, et al. NK cells produce high levels of IL-10 early after allogeneic stem cell transplantation and suppress development of acute GVHD[J]. *European journal of immunology*,2018,48(2):316-329.
- [23] ZHANG B, YEO R W Y, LAI R C, et al. Mesenchymal stromal cell exosome-enhanced regulatory T-cell production through an antigen-presenting cell-mediated pathway[J]. *Cytotherapy*,2018,20(5): 687-696.
- [24] ZHU H, LAN L, ZHANG Y, et al. Epidermal growth factor stimulates exosomal microRNA-21 derived from mesenchymal stem cells to ameliorate aGVHD by modulating regulatory T cells[J]. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*,2020, 34(6): 7372-7386.
- [25] PIERINI A, COLONNA L, ALVAREZ M, et al. Donor Requirements for Regulatory T Cell Suppression of Murine Graft-versus-Host Disease[J]. *Journal of immunology (Baltimore, Md :1950)*,2015,195(1):347-355.
- [26] YANG K, FAN Z P, LIU Q F, et al. Effect of donor CD4+CD25+ regulatory T cells on hematopoietic and immune reconstitution, GVHD and disease-free survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Nan fang yi ke da xue xue bao = Journal of Southern Medical University*,2008,28(4): 537-541.
- [27] BEYTH S, BOROVSKY Z, MEVORACH D, et al. Human mesenchymal stem cells alter antigen-

- presenting cell maturation and induce T-cell unresponsiveness[J]. *Blood*,2005,105(5):2214–2219.
- [28]DJOUAD F, CHARBONNIER L M, BOUFFI C, et al. Mesenchymal stem cells inhibit the differentiation of dendritic cells through an interleukin-6-dependent mechanism[J]. *Stem cells (Dayton, Ohio)*,2007,25(8): 2025–2032.
- [29]SPAGGIARI G M, CAPOBIANCO A, ABDELRAZIK H, et al. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E2[J]. *Blood*,2008,111(3):1327–1333.
- [30]LI H, JIANG Y, JIANG X, et al. CCR7 guides migration of mesenchymal stem cell to secondary lymphoid organs: a novel approach to separate GvHD from GvL effect[J]. *Stem cells (Dayton, Ohio)*,2014,32(7):1890–1903.
- [31]BOZDAĞ S C, TEKGÜNDÜZ E, ALTUNTAŞ F. Treatment of acute graft versus host disease with mesenchymal stem cells: Questions and answers[J]. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association: official journal of the European Society for Haemapheresis*,2016,54(1): 71–75.
- [32]HASHMI S, AHMED M, MURAD M H, et al. Survival after mesenchymal stromal cell therapy in steroid-refractory acute graft-versus-host disease: systematic review and meta-analysis[J]. *The Lancet Haematology*,2016, 3(1): e45–52.
- [33]BALL L M, BERNARDO M E, ROELOFS H, et al. Multiple infusions of mesenchymal stromal cells induce sustained remission in children with steroid-refractory, grade III–IV acute graft-versus-host disease[J]. *British journal of haematology*,2013,163(4):501–509.
- [34]ZHAO K, LIN R, FAN Z, et al. Mesenchymal stromal cells plus basiliximab, calcineurin inhibitor as treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease: a multicenter, randomized, phase 3, open-label trial[J]. *Journal of hematology & oncology*,2022,15(1): 22.
- [35]PARODY R, SUREDA A. Mesenchymal stromal cells for steroid-refractory acute GVHD[J]. *The Lancet Haematology*,2016, 3(1): e8–9.
- [36]WANG Z, YU H, CAO F, et al. Donor-derived marrow mesenchymal stromal cell co-transplantation following a haploidentical hematopoietic stem cell transplantation trial to treat severe aplastic anemia in children[J]. *Annals of hematology*,2019, 98(2): 473–479.
- [37]LE BLANC K, RASMUSSEN I, SUNDBERG B, et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells[J]. *Lancet (London, England)*,2004, 363(9419): 1439–1441.
- [38]林剑波,林进宗,鹿全意. 间充质干细胞输注对半相合造血干细胞移植后急性移植物抗宿主病的预防效果[J].*中国实用医刊*,2017, 44(1): 13–15.
- [39]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 transplantation*,2017, 52(5): 704–710.
- [40]WANG X, ZHANG M, HE P. Pre-infusion single-dose mesenchymal stem cells promote platelet engraftment and decrease severe acute graft versus host disease without relapse in haploidentical peripheral blood stem cell transplantation[J]. *The Journal of international medical research*,2020, 48(5): 300060520920438.
- [41]LI X H, GAO C J, DA W M, et al. Reduced intensity conditioning, combined transplantation of haploidentical hematopoietic stem cells and mesenchymal stem cells in patients with severe aplastic anemia[J]. *PloS one*,2014, 9(3): e89666.
- [42]DOTOLI G M, DE SANTIS G C, ORELLANA M D, et al. Mesenchymal stromal cell infusion to treat steroid-refractory acute GvHD III/IV after hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Bone marrow transplantation*,2017, 52(6): 859–862.