李宁,金世柱,杨宁宁. 间充质干细胞通过免疫调节机制治疗炎症性肠病的研究进展［J］. 中国比较医学杂志, 2021, 31(12): 121-125.
Li N, Jin SZ, Yang NN. Advances in the study of mesenchymal stem cells for the treatment of inflammatory bowel disease by immunoregulation［J］. Chin J Comp Med, 2021, 31(12): 121-125.
doi: 10. 3969/j.issn.1671-7856. 2021. 12. 019

间充质干细胞通过免疫调节机制治疗炎症性肠病的研究进展

李　宁,金世柱*,杨宁宁

(哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科,哈尔滨　150086)

【摘要】 炎症性肠病(inflammatory bowel disease,IBD)是一种病因尚不明确的,与自身免疫相关的慢性炎症性疾病。肠道黏膜免疫系统的异常是导致 IBD 发生发展的关键性因素。间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)是一类具有自我更新和多向分化潜能的细胞,这一特征使其被视为治疗多种疾病的重要方法。越来越多的研究者认为 MSC 的免疫调节功能对 IBD 的治疗至关重要,当组织受到损伤后,MSC 通过调节免疫反应改善炎症微环境,在组织修复的过程中发挥重要作用。本文主要对 MSC 通过免疫调节机制治疗 IBD 的研究进展作一概述。

【关键词】 间充质干细胞;炎症性肠病;免疫调节
【中图分类号】R-33　【文献标识码】A　【文章编号】1671-7856 (2021) 12-0121-05

Advances in the study of mesenchymal stem cells for the treatment of inflammatory bowel disease by immunoregulation

LI Ning, JIN Shizhu*, YANG Ningning
(Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

【Abstract】 Inflammatory bowel disease (IBD) is an autoimmune chronic inflammatory disease of unknown etiology. An abnormality in the intestinal mucosal immune system is a major factor in the development of IBD. Mesenchymal stem cells (MSC) have a self-renewal capacity and multipotent differentiation potential, which makes them important for the treatment of various diseases. Increasingly more researchers believe that the immunomodulatory function of MSCs is essential for the treatment of IBD. Upon tissue injury, MSCs improve the inflammatory microenvironment by regulating the immune response, which plays an important role in the process of tissue repair. This article mainly summarizes the research progress of MSCs in the treatment of IBD through immunomodulatory mechanisms.

【Keywords】 mesenchymal stem cells; inflammatory bowel disease; immunomodulation

正常的肠道黏膜免疫系统处于相对稳定的状态,这依赖于促炎细胞因子和抗炎细胞因子之间的平衡来维持,一旦平衡被打破,可能会导致效应细胞过度增殖或调节细胞功能下降,从而引起黏膜炎症。目前炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的确切病因和发病机制尚不清楚,但已有研究

[作者简介]李宁(1995—),女,硕士研究生,研究方向:消化系病的内镜下诊治。E-mail: 2770025117@qq.com
[通信作者]金世柱(1977—),男,博士,主任医师,教授,博士生导师,研究方向:消化系病的内镜下诊治。
E-mail: drshizhujin@hrbmu.edu.cn

表明遗传易感性、环境、微生物菌群失调等与 IBD 的过度免疫反应和肠道黏膜损伤有关,而这种持续的异常免疫反应主要是由肠上皮屏障功能障碍和肠黏膜免疫调节缺陷所致[1]。间充质干细胞(mesenchymal stem cell,MSC)具有诱导损伤组织再生和细胞分化的潜力,它能使移植后的机体具有耐受性,这些特征使其成为治疗 IBD 的有效手段[2]。MSC 可以调控免疫反应,改善炎症微环境,从而发挥抗炎作用,这也是 MSC 治疗 IBD 的重要机制。

1 MSC 的概述

1966 年研究人员首次从豚鼠骨髓中分离出 MSC,并将其培养,此后,人们对其特点及治疗作用的研究从未间断[3]。MSC 可从多种组织中分离培养,如骨髓、脐带血、胎盘、脂肪组织等。MSC 是一种具有自我更新和多向分化潜能的成纤维细胞样的基质细胞[4],具有转分化为多种中胚层细胞类型(如脂肪细胞、心肌细胞、软骨细胞、成骨细胞等)的能力[5]。MSC 具有低免疫原性和免疫调节特性,在多种炎症性疾病中具有治疗作用,另外,MSC 可以在损伤部位释放细胞因子抑制炎症,表达生长因子刺激愈合,分泌免疫调节蛋白改变宿主免疫应答并分泌抗凋亡因子等[6]。但 MSC 的储存和运输困难,在体内存留时间短等弊端也为 MSC 的移植带来了挑战[5]。有研究表明,MSC 可以分泌外泌体,调节肠道免疫微环境,从而促进损伤部位的细胞再生和组织修复[7]。基于这些特性,以 MSC 为基础的细胞疗法可能为某些难治性的炎症性疾病和自身免疫性疾病的治疗带来了新的希望。

2 IBD 的概述

IBD 是一种复杂的免疫介导的胃肠道慢性复发性炎症性疾病,它主要包括克罗恩病(Crohn's disease,CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis,UC)。研究表明,肠道组织中异常激活的 $CD4^+$T 细胞浸润是 IBD 的核心特征,$CD4^+$T 细胞主要包括辅助性 T(helper T,Th)1、Th2、Th17 细胞和调节性 T(regulatory T,Tregs)细胞[8-9]。虽然 CD 和 UC 都是由过度的免疫反应引起,但导致疾病发生的 T 细胞亚群不同。CD 由产生干扰素(interferon,IFN)-γ 的 Th1 细胞介导,而 UC 与 Th2 细胞介导的免疫应答相关[10-11]。Th17 细胞可以产生促炎细胞因子,如白细胞介素(interleukin,IL)-17、IL-21、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)-α 等,现已证明 Th17 细胞在 CD 和 UC 的肠道炎症中均发挥关键作用[12]。另外,Tregs 细胞也与 IBD 的发病机制密切相关,并且在维持肠道免疫系统稳态的过程中有重要作用[13]。所以,Tregs 细胞与 Th1、Th2 和 Th17 细胞之间的平衡失调会促进炎症的发展,从而导致黏膜损伤和疾病进展,这也是 IBD 发生发展的关键性因素。

3 MSC 治疗 IBD 的免疫调节机制

在 IBD 动物模型的临床前研究和临床试验中,MSC 治疗 IBD 已经取得了一定的研究进展。MSC 经静脉注射后,可归巢至肠道损伤部位并定植于肠黏膜,在局部控制炎症的发展,改善局部微循环,修复受损组织[14]。研究表明,MSC 治疗 IBD 主要是通过细胞间直接接触以及旁分泌作用对 T 细胞亚群,树突状细胞(dendritic cell,DC)和巨噬细胞进行免疫调节,恢复肠黏膜屏障,促进损伤组织的修复[15-16]。以下将详细介绍 MSC 治疗 IBD 的免疫调节机制。

3.1 MSC 对 T 细胞亚群的调节

3.1.1 Th1 与 Th2 细胞

当 IBD 发生时,免疫系统的平衡受到破坏,Th 细胞被肠道分泌物,肠道细菌和免疫相关蛋白激活,Th1 细胞引起黏膜炎症,而 Th2 细胞可以通过调节 Th1 与 Th2 的比率抑制过度的炎症反应[17-18]。MSC 通过抑制 Th1 型促炎因子如 TNF-α,IFN-γ 的表达,并增强 Th2 型抗炎因子如 IL-10 的表达来发挥免疫调节作用[19]。另外,MSC 可以通过表达吲哚胺 2,3-双加氧酶(indoleamine2,3-dioxygenase,IDO)诱导 Th2 细胞的分化和成熟,从而导致色氨酸耗竭以及色氨酸代谢产物的产生,而色氨酸代谢产物也促进了 Th1 细胞的凋亡[20]。

3.1.2 Th17 细胞

Th17 细胞是 T 细胞的促炎亚型,当 Th17 细胞过多时会导致组织损伤,同时 IL-17 的表达明显增加,而 IL-17 是 IBD 发生的关键性因素,它可以使中性粒细胞聚集到周围组织,以放大局部炎症[21]。研究表明,在 IBD 的动物模型中应用 MSC 后,IL-17 的表达明显降低,同时也降低了脾脏中 IL-17/IFN-γ 产生细胞的频率,减少了中性粒细胞在肠道中的积累[19,22]。另外,MSC 可抑制信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription,

STAT)3 通路,使 IL-17 的表达下降,从而抑制 Th17 细胞的分化,促进 IBD 损伤组织的修复[23]。

3.1.3　Tregs 细胞

肠道炎症的调节与肠道中 Tregs 细胞的存在及其功能密切相关,Tregs 细胞可以抑制过度的炎症反应,分泌抗炎因子 IL-10 和转化生长因子-β(transforming growth factoR-β,TGF-β),并表达叉头状转录因子 P3(fork-like transcription factor P3,FoxP3)[24]。FoxP3 的高表达可通过活化的抗原呈递细胞直接或间接抑制效应 T 细胞,从而导致其对自身抗原产生免疫耐受,保护组织免受伤害[25]。MSC 主要通过与细胞直接接触或产生 IL-10,TGF-β 等抗炎因子,同时抑制 IFN-γ,IL-17 等促炎因子的分泌,从而促进 $CD4^+$ T 细胞中 Tregs 细胞的分化并抑制 Th1 和 Th17 细胞的分化[11,26]。所以,在应用 MSC 治疗 IBD 后,肠炎的改善可能与 Tregs 细胞直接或间接调控炎症反应有关。

3.1.4　Th17/Tregs 的平衡

$CD4^+$T 细胞亚群是 IBD 发生与发展的病理学基础,它在固有层中含量丰富,在与胃肠道中的食物和微生物抗原接触后被激活。其中,Th17 细胞和 Tregs 细胞之间的平衡尤为重要。有研究表明,MSC 改善 IBD 患者病情的重要机制之一就是抑制 Th17 细胞介导的免疫反应并增强体内 Tregs 细胞的功能[27]。Th17 细胞通过表达维甲酸相关孤儿受体 γt(retinoic acid-related orphan receptor γt,RORγt)并分泌 IL-17,IL-6 等因子发挥促炎作用;相反,Tregs 细胞通过表达 FoxP3 并分泌 IL-10,TGF-β 等因子在抗炎过程中发挥作用[28]。尽管这是两种截然不同的表型,但在细胞因子依赖性分化过程中,Th17 细胞和 Tregs 细胞可以相互转换和调节。另外,STAT3 与 STAT5 的磷酸化水平与 Th17 细胞和 Tregs 细胞之间的平衡也密切相关。在应用 MSC 治疗后,STAT3 磷酸化被抑制,同时诱导了 STAT5 的磷酸化。STAT3 磷酸化会使 RORγt 表达增加,从而导致促炎细胞因子的表达水平升高;STAT5 磷酸化会抑制 Th17 细胞的分化和细胞因子 IL-17 的产生,同时增加了 Tregs 细胞的分化和 FoxP3 的表达[23]。所以,通过调节 STAT3/STAT5 信号通路,可以调节 IBD 患者的 Th17/Tregs 之间的平衡。

3.2　MSC 对 DC 的调节

DC 在免疫系统中扮演着重要角色,它是先天性免疫和适应性免疫之间的桥梁。DC 的致病作用已在小鼠 IBD 模型的研究中得到证实,DC 能够激活幼稚 T 细胞,从而启动免疫反应。另外,DC 也可诱导免疫耐受以及下调免疫应答,这取决于其成熟状态和所涉及到的特定亚群[29]。研究表明,MSC 可下调 DC 中 CD80,CD86 和 IL-12 的表达,从而抑制 DC 的成熟和激活。而对于成熟的 DC,MSC 可以抑制其迁移,从而降低炎症因子的表达并削弱 DC 的抗原呈递能力[30-31]。MSC 还能诱导 DC 获得耐受性表型,即耐受性树突状细胞(tolerogenic dendritic cell,tDC),tDC 通过抑制效应 T 细胞,诱导和激活 Tregs 细胞,在维持和重建组织稳态中发挥重要作用[32]。

3.3　MSC 对巨噬细胞的调节

在炎症环境下,MSC 可以招募巨噬细胞到达炎症部位,增强组织再生和免疫调节功能。在 IBD 的受损肠道组织中,我们可以观察到两种类型的巨噬细胞:M1(促炎症表型)和 M2(抗炎症表型),这些细胞在调节炎症反应中具有重要作用[10]。M1 型巨噬细胞通过诱导 I 型免疫应答,产生大量的炎症因子,在促炎反应中发挥重要作用;相反,M2 型巨噬细胞通过清除残基和促进血管生成参与 II 型免疫应答,它们还可以通过抑制核因子 κB(nuclear factor kappa-B,NF-κB)和 STAT 信号通路,在免疫调节和组织修复中发挥关键作用[33]。研究表明,IBD 发生时,促炎因子如 TNF-α,IFN-γ 的表达水平增加,从而刺激 MSC 分泌免疫调节可溶性因子,如前列腺素 E2(prostaglandin E2,PGE2)和肿瘤坏死因子 α 刺激基因-6(tumour necrosis factor α stimulated gene-6,TSG-6)[34-35]。PGE2 可与巨噬细胞上的受体结合,使巨噬细胞从 M1 型转变为 M2 型;TSG-6 被认为是一种有效的中性粒细胞迁移抑制剂,抑制组织常驻免疫细胞中炎症信号的传导,并使巨噬细胞极化为 M2 型,从而抑制炎症反应[36-37]。

3.4　MSC 来源的外泌体(MSC-derived exosome,MSC-Exo)介导的免疫调节

MSC 可以通过旁分泌的方式发挥免疫调节作用,其中最重要的旁分泌物质之一就是外泌体。外泌体是细胞分泌的具有磷脂双分子层结构的纳米级囊泡,它包含蛋白质,microRNA,mRNA 等多种物质[38]。有研究表明 MSC-Exo 可以使巨噬细胞极化至 M2 型,从而下调炎症反应,维持肠道黏膜屏障的完整性[39]。另外,MSC-Exo 还可以抑制 T 细胞的增殖和分化,促进活化 T 细胞的凋亡,同时它也可以

聚集 Tregs 细胞,并最终导致促炎细胞因子 TNF-α, IFN-γ 等表达下降,抗炎细胞因子 IL-10,TGF-β 等表达增加,从而促进肠道损伤组织的修复[15,40]。此外,MSC-Exo 还可以抑制氧化应激反应,使氧化诱导因子如髓过氧化物酶(myeloperoxidase,MPO),丙二醛(malondialdehyde,MDA)的表达下降,抗氧化因子如谷胱甘肽(glutathione,GSH),超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)的表达升高,从而缓解 IBD 患者的症状[39]。

4 总结

目前,IBD 的发病率逐年上升,由于其反复发作,难以治愈,患者需要长期服用激素等药物治疗,而药物所致的副作用也给患者的身心带来了严重的影响。虽然 IBD 病因尚不明确,但越来越多的研究证实免疫失调是 IBD 发生与发展的重要因素之一。现阶段,MSC 疗法的试验为 IBD 患者带来了希望。MSC 可以通过多种方式治疗 IBD,随着关于 Th 细胞和 Tregs 细胞相互调节的新信息不断被揭示,免疫干预的新策略也正在迅速出现。目前的研究显示,MSC 治疗 IBD 主要是通过细胞直接接触,诱导可溶性分子,以及分泌外泌体等方式发挥免疫抑制作用。MSC 调节着 Th 细胞与 Tregs 细胞之间的平衡,这对于维持肠道稳态至关重要,而这种方式能否长期起到调节作用,还需要进一步的实验去证实。MSC 疗法对免疫系统的调节作用不仅为 IBD 的治疗提供了新的策略,也为临床上其他难以治愈的炎症性疾病和自身免疫性疾病开辟了新的前景。

参考文献:

[1] Ahlawat S, Kumar P, Mohan H, et al. Inflammatory bowel disease: tri-directional relationship between microbiota, immune system and intestinal epithelium [J]. Crit Rev Microbiol, 2021, 47(2): 254-273.

[2] Lu Y, Xu Y, Zhang S, et al. Human gingiva-derived mesenchymal stem cells alleviate inflammatory bowel disease via IL-10 signalling-dependent modulation of immune cells [J]. Scand J Immunol, 2019, 90(3): e12751.

[3] Friedenstein AJ, Chailakhyan RK, Gerasimov UV. Bone marrow osteogenic stem cells: *in vitro* cultivation and transplantation in diffusion chambers [J]. Cell Tissue Kinet, 1987, 20(3): 263-272.

[4] Borzou B, Mehrabani D, Zare S, et al. The effect of age and type of media on growth kinetics of human amniotic fluid stem cells [J]. Biopreserv Biobank, 2020, 18(5): 389-394.

[5] Zhang X, Wang S, Ding X, et al. Potential methods for improving the efficacy of mesenchymal stem cells in the treatment of inflammatory bowel diseases [J]. Scand J Immunol, 2020, 92(3): e12897.

[6] Mishra R, Dhawan P, Srivastava AS, et al. Inflammatory bowel disease: therapeutic limitations and prospective of the stem cell therapy [J]. World J Stem Cells, 2020, 12(10): 1050-1066.

[7] Li Y, Altemus J, Lightner AL. Mesenchymal stem cells and acellular products attenuate murine induced colitis [J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 515.

[8] Sanctuary MR, Huang RH, Jones AA, et al. miR-106a deficiency attenuates inflammation in murine IBD models [J]. Mucosal Immunol, 2019, 12(1): 200-211.

[9] Fu J, Zang Y, Zhou Y, et al. Exploring a novel triptolide derivative possess anti-colitis effect via regulating T cell differentiation [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 94: 107472.

[10] Kawata Y, Tsuchiya A, Seino S, et al. Early injection of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cell after inflammation ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice through the induction of M2 macrophages and regulatory T cells [J]. Cell Tissue Res, 2019, 376(2): 257-271.

[11] Qin Z, Wang PY, Wan JJ, et al. MicroRNA124-IL6R mediates the effect of nicotine in inflammatory bowel disease by shifting Th1/Th2 balance toward Th1 [J]. Front Immunol, 2020, 11: 235.

[12] Li K, Hao Z, Du J, et al. Bacteroides thetaiotaomicron relieves colon inflammation by activating aryl hydrocarbon receptor and modulating $CD4^+$T cell homeostasis [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 90: 107183.

[13] Ding X, Bin P, Wu W, et al. Tryptophan metabolism, regulatory T cells, and inflammatory bowel disease: a mini review [J]. Mediators Inflamm, 2020, 2020: 9706140.

[14] Pan XH, Li QQ, Zhu XQ, et al. Mechanism and therapeutic effect of umbilical cord mesenchymal stem cells in inflammatory bowel disease [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 17646.

[15] Tian J, Zhu Q, Zhang Y, et al. Olfactory ecto-mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate experimental colitis via modulating Th1/Th17 and Treg cell responses [J]. Front Immunol, 2020, 11: 598322.

[16] Giuffrida P, Cococcia S, Delliponti M, et al. Controlling gut inflammation by restoring anti-inflammatory pathways in inflammatory bowel disease [J]. Cells, 2019, 8(5): 397.

[17] Chen YF, Zheng JJ, Qu C, et al. Inonotus obliquus polysaccharide ameliorates dextran sulphate sodium induced colitis involving modulation of Th1/Th2 and Th17/Treg balance [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1): 757-766.

[18] Chen Q, Li Y, Chen Z, et al. Anti-VCAM 1 antibody-coated mesenchymal stromal cells attenuate experimental colitis via immunomodulation [J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 4457-4468.

[19] Alves VBF, de Sousa BC, Fonseca MTC, et al. A single administration of human adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells (MSC) induces durable and sustained long-term regulation of inflammatory response in experimental colitis [J].

Clin Exp Immunol, 2019, 196(2): 139-154.

[20] Mounayar M, Kefaloyianni E, Smith B, et al. PI3kα and STAT1 interplay regulates human mesenchymal stem cell immune polarization [J]. Stem Cells, 2015, 33(6): 1892-1901.

[21] Latella G, Viscido A. Controversial contribution of Th17/IL-17 toward the immune response in intestinal fibrosis [J]. Dig Dis Sci, 2020, 65(5): 1299-1306.

[22] Chehimi M, Vidal H, Eljaafari A. Pathogenic role of IL-17-producing immune cells in obesity, and related inflammatory diseases [J]. J Clin Med, 2017, 6(7): 68.

[23] Fu ZW, Zhang ZY, Ge HY. Mesenteric injection of adipose-derived mesenchymal stem cells relieves experimentally-induced colitis in rats by regulating Th17/Treg cell balance [J]. Am J Transl Res, 2018, 10(1): 54-66.

[24] 陈坤威, 童亚林, 姚咏明. 调节性 T 细胞在组织损伤修复中的作用及其调控机制研究进展 [J]. 中华烧伤杂志, 2019, 35(11): 828-832.

[25] Kim SH, Jung J, Cho KJ, et al. Immunomodulatory effects of placenta-derived mesenchymal stem cells on T cells by regulation of FoxP3 expression [J]. Int J Stem Cells, 2018, 11(2): 196-204.

[26] Terraza-Aguirre C, Campos-Mora M, Elizondo-Vega R, et al. Mechanisms behind the immunoregulatory dialogue between mesenchymal stem cells and Th17 cells [J]. Cells, 2020, 9(7): 1660.

[27] Yan JB, Luo MM, Chen ZY, et al. The function and role of the Th17/Treg cell balance in inflammatory bowel disease [J]. J Immunol Res, 2020, 2020: 8813558.

[28] Li Q, Shan Q, Sang X, et al. Total glycosides of peony protects against inflammatory bowel disease by regulating IL-23/IL-17 axis and Th17/Treg balance [J]. Am J Chin Med, 2019, 47(1): 177-201.

[29] Abbasi-Kenarsari H, Heidari N, Baghaei K, et al. Synergistic therapeutic effect of mesenchymal stem cells and tolerogenic dendritic cells in an acute colitis mouse model [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 88: 107006.

[30] Liu X, Ren S, Ge C, et al. Sca-1^+ Lin^- $CD117^-$ mesenchymal stem/stromal cells induce the generation of novel IRF8-controlled regulatory dendritic cells through Notch-RBP-J signaling [J]. J Immunol, 2015, 194(9): 4298-4308.

[31] García JR, Quirós M, Han WM, et al. IFN-γ-tethered hydrogels enhance mesenchymal stem cell-based immunomodulation and promote tissue repair [J]. Biomaterials, 2019, 220: 119403.

[32] Wang Y, Chen X, Cao W, et al. Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: pathological and therapeutic implications [J]. Nat Immunol, 2014, 15(11): 1009-1016.

[33] Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease [J]. J Cell Physiol, 2018, 233(9): 6425-6440.

[34] Song WJ, Li Q, Ryu MO, et al. Canine adipose tissue-derived mesenchymal stem cells pre-treated with TNF-alpha enhance immunomodulatory effects in inflammatory bowel disease in mice [J]. Res Vet Sci, 2019, 125: 176-184.

[35] Li Y, Ma K, Zhang L, et al. Human umbilical cord blood derived-mesenchymal stem cells alleviate dextran sulfate sodium-induced colitis by increasing regulatory T cells in mice [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 604021.

[36] An JH, Li Q, Bhang DH, et al. TNF-α and INF-γ primed canine stem cell-derived extracellular vesicles alleviate experimental murine colitis [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 2115.

[37] Cao X, Duan L, Hou H, et al. IGF-1C hydrogel improves the therapeutic effects of MSCs on colitis in mice through PGE_2-mediated M2 macrophage polarization [J]. Theranostics, 2020, 10(17): 7697-7709.

[38] Watanabe Y, Tsuchiya A, Terai S. The development of mesenchymal stem cell therapy in the present, and the perspective of cell-free therapy in the future [J]. Clin Mol Hepatol, 2021, 27(1): 70-80.

[39] Ocansey DKW, Zhang L, Wang Y, et al. Exosome-mediated effects and applications in inflammatory bowel disease [J]. Biol Rev Camb Philos Soc, 2020, 95(5): 1287-1307.

[40] Ma ZJ, Wang YH, Li ZG, et al. Immunosuppressive effect of exosomes from mesenchymal stromal cells in defined medium on experimental colitis [J]. Int J Stem Cells, 2019, 12(3): 440-448.

〔收稿日期〕2020-12-22