

间充质干细胞调控巨噬细胞极化在溃疡性结肠炎中的研究进展*

蒋子寅¹ 韩昌鹏^{1Δ}

[摘要] 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种常见的全球范围性的炎症性肠病。因难以治愈且易复发,治疗费用高昂,严重影响患者的生活质量。目前 UC 的发病机制尚不明确,临床尚无特异性治疗方案。巨噬细胞在 UC 病理发展中发挥了关键作用,可诱导促炎表型的 M1 巨噬细胞以及抗炎表型的 M2 巨噬细胞免疫稳态。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)具有多向分化潜能和免疫调节能力,可调控巨噬细胞极化,维持巨噬细胞免疫稳态,改善体内炎症环境。本文综述 MSCs 调控巨噬细胞极化在 UC 中的功能和在治疗中的作用,以及其可能的作用机制,期望为未来 UC 的治疗提供新的见解。

[关键词] 间充质干细胞;巨噬细胞极化;溃疡性结肠炎

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.11.15

[中图分类号] R574.62 **[文献标志码]** A

Research progress of mesenchymal stem cells regulating macrophage polarization in ulcerative colitis

JIANG Ziyin HAN Changpeng

(Department of Proctology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200437, China)

Corresponding author: HAN Changpeng, E-mail: 13918314533@163.com

Abstract Ulcerative colitis(UC) is a common global inflammatory bowel disease that is difficult to cure and prone to recurrence, leading to high treatment costs and severely impacting patients' quality of life. The pathogenesis of UC is currently unclear, and there are no specific treatment plans in clinical practice. Macrophages play a critical role in the pathological development of UC by inducing the pro-inflammatory M1 phenotype and the anti-inflammatory M2 phenotype to maintain immune homeostasis. Mesenchymal stem cells(MSCs) have multi-directional differentiation potential and immunomodulatory capabilities, and can regulate macrophage polarization to maintain immune homeostasis and improve the inflammatory environment in the body. This article summarizes the functions of MSCs in regulating macrophage polarization and their potential mechanisms of action in UC, as well as their roles in treatment, to provide new insights for future UC therapy.

Key words mesenchymal stem cell; macrophage polarization; ulcerative colitis

作为一种慢性、非特异性的炎症性肠道疾病,溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的病变部位在直肠至结肠近端之间,并累及结肠黏膜和黏膜下层^[1]。据最新研究显示,UC 的全球年发病率已经达到 7.6/10 万,且在众多发展中国家 UC 患病率呈大幅上升^[2]。已有研究发现 UC 患者肠道黏膜中存在大量的巨噬细胞,可极化成促炎巨噬细胞(M1 型)和抗炎巨噬细胞(M2 型)^[3]。在 UC 进展

过程中, M1 和 M2 巨噬细胞的稳态不仅可以防止肠道组织过度促炎症化,还能有效清除体内的有害物质,促进肠道组织损伤的修复,因此调节巨噬细胞稳态对 UC 至关重要。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一种来源于中胚层的多功能干细胞,具有多向分化潜能、迁移能力、免疫调节以及促血管生成功能,可以从多种器官或组织(如骨髓、脐带、脂肪、牙髓、胎盘、子宫内膜组织、角膜缘和羊膜)中分离或制备^[4]。最近研究发现, MSCs 可以通过调节巨噬细胞表型来调控巨噬细胞的功能并实现肠道内的免疫稳态环境。

UC 的发病机制尚不明确,多数理论认为 UC 的关键危险因素包括遗传学、环境因素、自身免疫

*基金项目: 国家自然科学基金(No: 82174393, No: 81874468)

¹上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院肛肠科(上海, 200437)

^Δ审校者

通信作者: 韩昌鹏, E-mail: 13918314533@163.com

性和肠道微生物群^[1]。目前临床上对 UC 的治疗,主要分为药物和手术治疗,前者疗效有限且耐药性和疾病复发问题难以解决,后者是侵入性治疗且有并发症风险^[5],二者虽有一定治疗作用,但患者预后普遍较差。因此,迫切需要将更有效和安全的治疗方法引入 UC 的治疗。MSCs 作为一种细胞疗法,已在脓毒症^[6]、系统性红斑狼疮^[7]等诸多疾病领域表现出了治疗潜力。基于 MSCs 影响巨噬细胞的治疗方法在 UC 中也展现出了良好的应用前景。

然而,目前笔者尚未见全面总结 MSCs 调控巨噬细胞极化的作用和机制的研究,本文综述巨噬细胞在 UC 中的病理表现,重点介绍目前已知的 MSCs 调控巨噬细胞极化治疗 UC 的机制和功能,特别强调其预后和治疗潜力。

1 UC 中异常的巨噬细胞行为

1.1 M1 巨噬细胞与 UC

M1 巨噬细胞的活化过程通常被称为经典活化。巨噬细胞主要是在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 和 Th1 相关的细胞因子如干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 刺激过程中分化为 M1 表型^[3]。

在 UC 的早期阶段,肠道巨噬细胞呈 M1 极

化,释放大量炎症细胞因子和递质,一方面促进肠道炎症反应,充当了“哨兵”的 M1 巨噬细胞会招募中性粒细胞和其他免疫细胞消灭入侵的病原体;另一方面, M1 巨噬细胞的过度极化会导致炎症细胞过度积累,造成肠道黏膜组织的受损^[8]。

1.2 M2 巨噬细胞与 UC

M2 巨噬细胞的活化过程被称为替代活化。巨噬细胞在糖皮质激素、IL-4、IL-10、IL-13、转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β) 以及 Th2 等反应下激活为 M2 表型。值得注意的是, M2 巨噬细胞可以进一步分为 4 个亚型: M2a、M2b、M2c 和 M2d (表 1)。

在 UC 疾病进程中, M2 巨噬细胞对组织修复发挥了重要的作用。在炎症消退阶段,一方面 M2 巨噬细胞通过释放抗炎细胞因子和下调炎症递质,抑制了肠道的炎症反应,吞噬了凋亡的中性粒细胞和其他受损细胞;另一方面 M2 巨噬细胞可产生多种生长因子,诱导参与修复受损组织细胞的增殖,推动肠道受损黏膜组织的修复过程^[8-9]。

因此,维持 M1 和 M2 巨噬细胞在肠道内的平衡稳态,有助于控制肠道的炎症反应,保护肠黏膜的完整性,可以被看作是一种有广阔潜力的 UC 治疗方法。

表 1 M2 巨噬细胞亚型特征

M2 亚型	激活因子	表面标志物	分泌因子	功能作用
M2a	IL-4、IL-13、真菌或蠕虫感染	IL-1 受体、CD206、Arg-1、FIZZ1、Ym1/2	IL-10、IL-1 受体拮抗剂、TGF- β 、CCL17、CCL18、CCL22、CCL24	消除炎症、愈合伤口、杀灭寄生虫
M2b	免疫复合物、TLR/IL-1 β 配体	IL-6 受体、IL-10 受体、IL-12 受体、CD86	IL-1、IL-6、IL-10、TNF- α 、CCL1	增强 Th2 分化、加强感染、促进肿瘤进程
M2c	糖皮质激素、IL-10、TGF- β	CD163、CD206、TLR-1、TLR-8、Arg-1	IL-10、TGF- β 、CCL13、CCL16、CCL18	免疫抑制、凋亡细胞的吞噬作用
M2d	IL-6、TLR 拮抗剂	IL-10 受体、IL-12 受体	IL-10、IL-12、TNF- α 、TGF- β 、VEGF	血管生成、促进肿瘤进程

2 MSCs 调控巨噬细胞极化在 UC 内的表现或作用

尽可能地愈合患者肠黏膜以保持黏膜的完整,是 UC 治疗最理想的目标^[10],来自多种器官或组织间的 MSCs 可以通过调节巨噬细胞的表型 (图 1),使肠道炎症控制在合理的水平,减缓肠黏膜损伤,以此达到缓解 UC 和提高预后的目的。

有研究证实,在脐带间充质干细胞 (human umbilical cord mesenchymal stem cells, HUC-MSCs) 干预下,结肠炎和结肠癌小鼠血浆中巨噬细胞分泌的 TNF- α 和 IL-6 表达水平显著下降, IL-10 表达水平上升, HUC-MSCs 明显促使巨噬细胞由 M1 向 M2 表型转变,并可能通过降低巨噬细胞比

例来调节肠道炎症反应,进而抑制结肠肿瘤的发生^[11]。

体内研究表明,人胎盘源间充质干细胞 (human placenta-derived mesenchymal stem cells, hP-MSCs) 产生前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 介导巨噬细胞向 M2 型极化,促进了结肠炎小鼠肠道功能和结构的恢复^[12]。子宫内膜再生细胞 (endometrial regenerative cells, ERCs) 是 MSCs 的一种类型, IL-1 β 预刺激下的 ERCs 与对照组相比,可显著提高结肠炎小鼠脾脏内 IL-4、IL-10 等抗炎因子表达水平,促进 CD206⁺ M2 巨噬细胞群产生,同时抑制 IL-6、IFN- γ 、TNF- α 等细胞因子的表达,

ERCs 治疗显著减轻了结肠炎小鼠结肠损伤和结肠长度缩短的情况^[13]。

生物信息学分析表明,UC 病程中的巨噬细胞和肠细胞通过配体-受体对进行沟通,且脂肪源间充质干细胞(adipose tissue-derived mesenchymal stem cells,ADMSCs)可以通过与巨噬细胞沟通来阻断炎症表达,从而减轻 UC^[14]。用 ADMSCs 治疗 DSS 诱导的结肠炎小鼠,减少了 M1 巨噬细胞浸润程度,小鼠结肠炎活动指数显著降低,抗炎因子基因(IL-10、TGF- β 等)的组织 mRNA 水平增加,炎症因子基因(IL-6、TNF- α 等)的 mRNA 水平下降,同时抑制琥珀酸积累,提高 PHD2 以防止 M1 巨噬细胞过度表达 HIF-1 α ,从而改变了 M1 巨噬

细胞糖酵解途径;M1 巨噬细胞分泌的琥珀酸可以诱导 ADMSCs 分泌 PGE2,这将进一步促使巨噬细胞表型由 M1 向 M2 转变^[15]。

人腭扁桃体源的间充质干细胞(tonsils mesenchymal stem cells,TMSCs)是一种独特的 MSCs 群体,TNF- α 预处理的 TMSCs 可通过上调前列腺素内过氧化物合酶(PTGS)/PGE 的表达来增强免疫能力,且在体外实验中有效抑制了 Th1 细胞分化,诱导 M2 抗炎巨噬细胞的极化^[16]。

以上研究均证实,MSCs 可以通过调节促炎和抗炎巨噬细胞的平衡,减轻 UC 炎症微环境中的炎症反应和肠组织病理学变化。

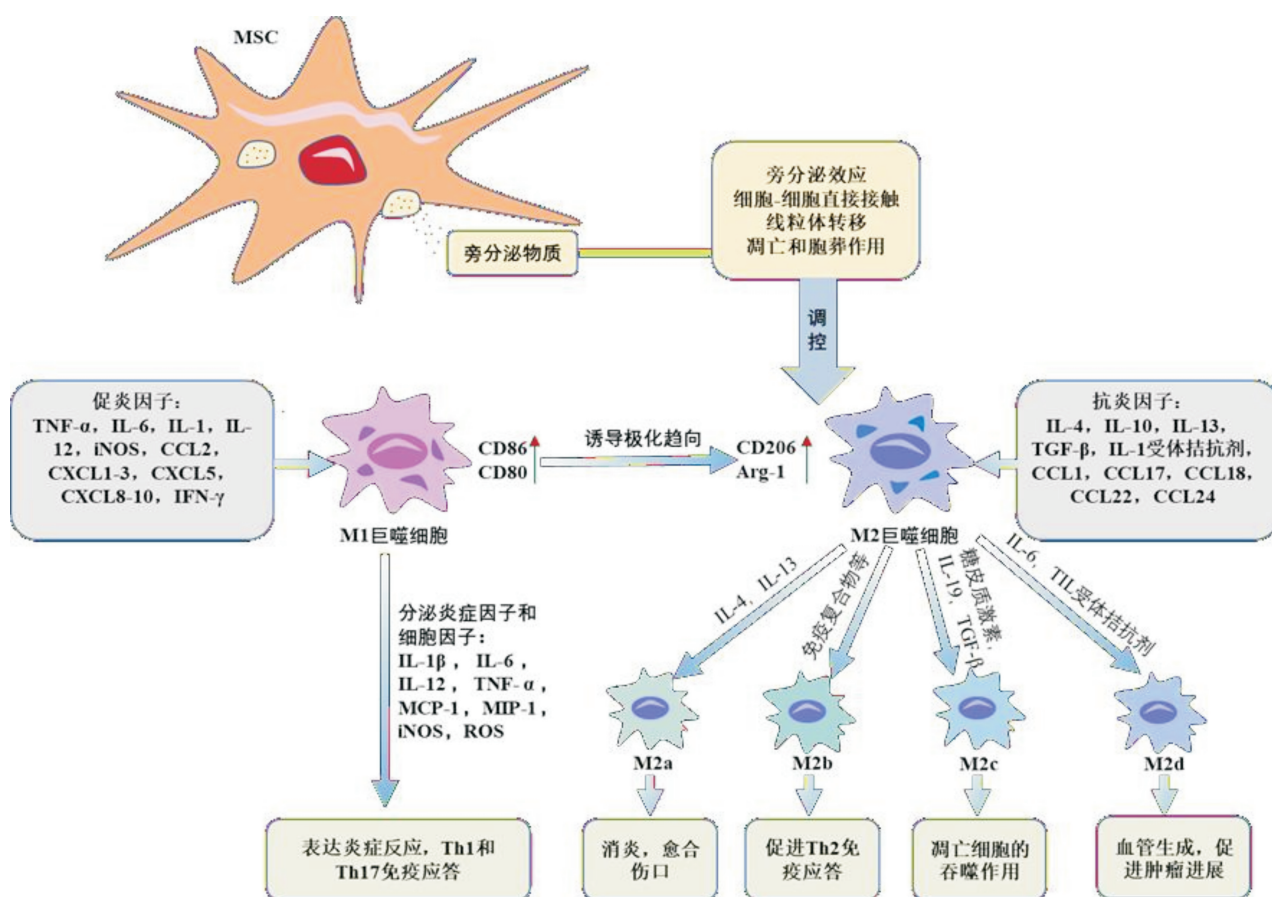


图 1 MSCs 调控巨噬细胞极化

3 MSCs 调节巨噬细胞极化可能的机制

3.1 旁分泌效应

细胞在增殖的时候,对邻近靶细胞产生生物作用的同时会释放一种信号,这个信号发生的过程叫“旁分泌效应”。MSCs 通过两个主要机制调控巨噬细胞来显示其治疗功能:一种是细胞因子和激素的旁分泌因子介导的机制,另一种是 RNA 和其他分子的外泌体介导的机制^[17]。

MSCs 在炎症性肠病的治疗效果方面表现出了明显的异质性,归巢于结肠受损组织处的 MSCs

数量不足,持续时间也较短,因此可以推测 MSCs 的归巢性和多向分化并不是治疗 UC 等炎症性肠病的关键机制^[18]。而旁分泌作用则可能是 MSCs 参与组织损伤与修复的主要机制。MSCs 在炎症区域的存活能力较差,通过分泌可溶性因子如趋化因子、细胞因子和生长因子等来发挥旁分泌作用调节巨噬细胞极化,造成抗炎和免疫抑制效应,达到缓解 UC 等炎症性疾病的目的^[17]。MSCs 通过分泌血管内皮生长因子-A (vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A)、PGE2、NO、趋化因子

配体 2(C-C motif chemokine ligand 2, CCL2) 等旁分泌因子来促进巨噬细胞的募集反应, 将单核细胞向 M2 亚群转变, 有效逆转肠道炎症环境^[19]。Liu 等^[20]的研究发现, 腹膜内递送 MSCs 后, 其分泌的血栓反应素-1(thrombospondin-1, THBS-1) 可诱导 TGF- β 的活化, 一方面与 B 细胞上的 TGF- β 受体结合, 另一方面刺激巨噬细胞向 M2 表型极化, 二者共同促使 IL-10 抗炎因子的产生, 有效控制结肠炎的进展和复发。研究表明, 在炎症结肠中 MSCs 最低程度表达特异性趋化因子受体 CXCR2, 而当 CXCR2 在 MSCs 中表达时结肠炎程度显著增加, 故 MSCs 可通过分泌趋化因子缓解炎症性肠病, 推测此过程与 MSCs 上的信号蛋白 7A 高表达诱导巨噬细胞极化为 M2 型并产生 IL-10 密切相关^[21]。此外, 其他可溶性因子如 PGE2^[12,15-16]、IDO^[22]、IL-6^[13,23] 也可能通过旁分泌调节巨噬细胞极化治疗 UC。

MSCs 来源的细胞外囊泡(extracellular vesicles, Evs) 根据形态分为外泌体(exosomes, 30~150 nm)、微囊泡(microvesicles, 100~1 000 nm)、凋亡囊泡(apoptotic vesicles, 50~5 000 nm)。Evs 是一种脂质双层膜微粒, 几乎所有细胞类型都会释放 Evs 作为细胞之间以及细胞-生物体之间的通讯信号, 许多证据显示, Evs 除了具有信号传递功能, 还在细胞分化与增殖、血管生成、免疫信号传导、肠道微生态重建等方面发挥重要作用, 有助于 UC 的治疗和恢复^[24]。此外, MSCs 来源的 Evs 可调控巨噬细胞的表型, 从而有效逆转肠道炎症程度。研究发现, ADMSCs 的 Evs 能够诱导单核细胞向巨噬细胞 M2 表型转化来缓解 UC^[19,25]。An 等^[26]证实, ADMSCs 的 Evs 是通过 TNF- α 刺激基因 6, 来降低结肠中 TNF- α 、IL-6、IFN- γ 等炎症因子的表达, 并诱导巨噬细胞从 M1 向 M2 转化。Qian 等^[27]发现, ADMSCs 来源的外泌体可通过转移 miR-216a-5p 至巨噬细胞中显著富集, 激活 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路进而促进巨噬细胞向 M2 转化, 且在缺氧状态下转化效率更高。此外, 研究表明, BM-MSCs 来源的外泌体主要作用于 UC 小鼠结肠处的巨噬细胞, 且显著增加了结肠中 M2 巨噬细胞标志物的表达, 推测 BM-MSCs 来源的外泌体调控巨噬细胞极化是通过促进巨噬细胞分泌 IL-10 实现^[28]。另外, 多项研究证实, MSCs-Evs 可以诱导肠道巨噬细胞从 M1 向抗炎表型 M2 转化, 降低受损肠道上皮细胞的炎症因子表达, 促进肠黏膜的愈合^[29]。

3.2 细胞-细胞的直接接触

MSCs 虽然主要通过旁分泌效应调控巨噬细胞极化, 但细胞间的直接接触也是不可忽视的调控机制之一。Hydroactive 凝胶是一种用于伤口处理

的无菌透明凝胶, 包裹此凝胶的 WJ-MSCs 激活了细胞-细胞相互作用, 促进了巨噬细胞由 M1 向 M2 转化, 以及伤口处新生血管的生成^[30]。另有研究发现, M1 巨噬细胞与 MSCs 之间的细胞接触作用是 MSCs 治疗 LPS 诱导的流产的关键机制^[31]。人羊水干细胞具有 MSCs 的特性, 能够以细胞-细胞接触方式释放旁分泌因子, 进一步诱导腹膜巨噬细胞由 M1 向 M2 极化, 并显著降低 IL-6、TNF- α 等促炎因子的表达^[32]。

3.3 线粒体转移

MSCs 与包括巨噬细胞在内的衰老受损细胞之间的线粒体转移, 可以替换有缺陷的线粒体, 恢复衰老受损细胞的生物能, 促进受损组织的损伤修复, 进而改善炎症性疾病^[33]。

MSCs 的线粒体转移作用机制在调控巨噬细胞极化中起了重要作用。研究发现, MSCs 通过 Evs 介导的线粒体转移促进了巨噬细胞的氧化磷酸化, 增加了巨噬细胞标志物 CD206 的表达, 将巨噬细胞表型由促炎表型 M1 转向抗炎表型 M2, 同时 MSCs 向巨噬细胞进行线粒体转移还增强了巨噬细胞的吞噬功能, 这可能有助于提高炎症性疾病中病原微生物的清除能力^[34]。此外, Yuan 等^[35]的研究发现, MSCs 可以通过隧道纳米管(TNT)样结构向巨噬细胞进行线粒体转移, 并增强了获得线粒体转移的巨噬细胞的吞噬能力, 增强了巨噬细胞的线粒体功能, 且会部分促进巨噬细胞向 M2 型极化。

3.4 凋亡和胞葬作用

MSCs 在作用过程中会发生必要的凋亡并释放凋亡囊泡, 凋亡的 MSCs 具有抗炎特性和调控免疫细胞的作用, 且吞噬细胞发挥胞葬作用(efferocytosis)清除凋亡细胞, 会产生抗炎递质并影响巨噬细胞的极化^[36]。

Zheng 等^[37]研究发现在钙网蛋白的介导下, MSCs 释放的凋亡囊泡可以通过胞葬作用依赖性的方式在转录水平上诱导巨噬细胞重新编程, 抑制了 2 型糖尿病小鼠肝脏中巨噬细胞的积聚, 诱导了巨噬细胞向 M2 抗炎表型的转化。Liu 等^[38]的研究再次证实, MSCs 释放的凋亡囊泡能促进巨噬细胞由 M1 向 M2 表型极化, 促进皮肤伤口的愈合。另有研究发现, 凋亡的 MSCs 除了能调控巨噬细胞表型和增强巨噬细胞的吞噬能力, 还可以降低 TNF- α 和 NO 的产生, 并提高 IL-10 的水平^[39]。

4 小结

MSCs 通过多种机制调节巨噬细胞的极化状态, 从而在 UC 的治疗中发挥作用。MSCs 可通过旁分泌效应、直接细胞间接触、线粒体转移、影响凋亡和胞葬等方式, 调控巨噬细胞的数量和功能, 减少肠道组织炎症, 并促进肠道黏膜的损伤修复。

然而, MSCs 调节巨噬细胞极化虽然在 UC 治疗中具有巨大潜力,但在充分理解 MSCs 调节巨噬细胞极化的分子机制之前,其在临床应用中的安全性和有效性仍然存在不确定性,还需要进行更多的基础研究和临床试验来推动 MSCs 治疗在临床上的应用。另外,在治疗 UC 过程中, MSCs 可能引发免疫反应,导致治疗效果不稳定,甚至产生不良反应。因此,在进行 MSCs 治疗研究时,应该谨慎考虑剂量、频次以及个体差异等因素,并在治疗过程中进行严密监测和评估。

在进一步的研究中,我们可以探索不同来源的 MSCs 对巨噬细胞极化的影响差异,以及寻找最佳治疗剂量和给药时机,开发更加有效的 MSCs 治疗策略。此外,我们还可以探讨 MSCs 调节巨噬细胞极化在其他炎症性疾病中的应用价值,为更广泛的临床应用提供依据。

综上, MSCs 调节巨噬细胞极化作为一种新型治疗策略,为 UC 患者带来了新的希望,但也面临着一些潜在的风险和挑战。通过不断努力,相信 MSCs 调节巨噬细胞极化的应用前景将不断扩展,为 UC 患者带来更好的治疗效果和生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Schlegel N, Boerner K, Waschke J. Targeting desmosomal adhesion and signalling for intestinal barrier stabilization in inflammatory bowel diseases-Lessons from experimental models and patients [J]. *Acta Physiol(Oxf)*, 2021, 231(1): e13492.
- [2] GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(1): 17-30.
- [3] Pan X, Zhu Q, Pan LL, et al. Macrophage immunometabolism in inflammatory bowel diseases: From pathogenesis to therapy [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 238: 108-176.
- [4] Park MD, Silvén A, Ginhoux F, et al. Macrophages in health and disease [J]. *Cell*, 2022, 185(23): 4259-4279.
- [5] Chhibba T, Ma C. Is there room for immunomodulators in ulcerative colitis? [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2020, 20(4): 379-390.
- [6] Eshghi F, Tahmasebi S, Alimohammadi M, et al. Study of immunomodulatory effects of mesenchymal stem cell-derived exosomes in mouse model of LPS induced systemic inflammation [J]. *Life Sci*, 2022: 120938.
- [7] Zhang M, Johnson-Stephenson TK, Wang W, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosome-educated macrophages alleviate systemic lupus erythematosus by promoting efferocytosis and recruitment of IL-17(+) regulatory T cell [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 484.
- [8] Kaluzna A, Olczyk P, Komosinska-Vassev K. The Role of Innate and Adaptive Immune Cells in the Pathogenesis and Development of the Inflammatory Response in Ulcerative Colitis [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(2): 400.
- [9] Yunna C, Mengru H, Lei W, et al. Macrophage M1/M2 polarization [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 877: 173090.
- [10] Du G, Xiong L, Li X, et al. Peroxisome Elevation Induces Stem Cell Differentiation and Intestinal Epithelial Repair [J]. *Dev Cell*, 2020, 53(2): 169-184.
- [11] Fu Y, Li J, Li M, et al. Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Inflammation-Related Tumorigenesis via Modulating Macrophages [J]. *Stem Cells Int*, 2022, 2022: 1617229.
- [12] Cao X, Duan L, Hou H, et al. IGF-1C hydrogel improves the therapeutic effects of MSCs on colitis in mice through PGE2-mediated M2 macrophage polarization [J]. *Theranostics*, 2020, 10(17): 7697-7709.
- [13] Yu D, Zhao Y, Wang H, et al. IL-1 β pre-stimulation enhances the therapeutic effects of endometrial regenerative cells on experimental colitis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 324.
- [14] Zhang N, Chen Y, Huang C, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells may reduce intestinal epithelial damage in ulcerative colitis by communicating with macrophages and blocking inflammatory pathways: an analysis in silico [J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(6): 2665-2677.
- [15] Yuan Y, Ni S, Zhuge A, et al. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Reprogram M1 Macrophage Metabolism via PHD2/HIF-1 α Pathway in Colitis Mice [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 859806.
- [16] Shin TH, Ahn JS, Oh SJ, et al. TNF- α Priming Elicits Robust Immunomodulatory Potential of Human Tonsil-Derived Mesenchymal Stem Cells to Alleviate Murine Colitis [J]. *Biomedicines*, 2020, 8(12): 561.
- [17] Alvites R, Branquinho M, Sousa AC, et al. Mesenchymal Stem/Stromal Cells and Their Paracrine Activity-Immunomodulation Mechanisms and How to Influence the Therapeutic Potential [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(2): 381.
- [18] Zheng Z, Wang J. Bone marrow mesenchymal stem cells combined with Atractylodes macrocephala polysaccharide attenuate ulcerative colitis [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(1): 824-833.
- [19] Altemus J, Dadgar N, Li Y, et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells' acellular product extracellular vesicles as a potential therapy for Crohn's disease [J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(7): 3001-3011.
- [20] Liu J, Lai X, Bao Y, et al. Intraperitoneally Delivered

- Mesenchymal Stem Cells Alleviate Experimental Colitis Through THBS1-Mediated Induction of IL-10-Competent Regulatory B Cells[J]. *Front Immunol*, 2022,13:853894.
- [21] Li Q, Lian Y, Deng Y, et al. mRNA-engineered mesenchymal stromal cells expressing CXCR2 enhances cell migration and improves recovery in IBD[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021,26:222-236.
- [22] Kang JY, Oh MK, Joo H, et al. Xeno-Free Condition Enhances Therapeutic Functions of Human Wharton's Jelly-Derived Mesenchymal Stem Cells against Experimental Colitis by Upregulated Indoleamine 2,3-Dioxygenase Activity[J]. *J Clin Med*, 2020,9(9):2913.
- [23] Ortiz-Virumbrales M, Menta R, Perez LM, et al. Human adipose mesenchymal stem cells modulate myeloid cells toward an anti-inflammatory and reparative phenotype; role of IL-6 and PGE2[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020,11(1):462.
- [24] Shen Q, Huang Z, Yao J, et al. Extracellular vesicles-mediated interaction within intestinal microenvironment in inflammatory bowel disease[J]. *J Adv Res*, 2022,37:221-233.
- [25] An JH, Li Q, Bhang DH, et al. TNF-alpha and INF-gamma primed canine stem cell-derived extracellular vesicles alleviate experimental murine colitis[J]. *Sci Rep*, 2020,10(1):2115.
- [26] An JH, Li Q, Ryu MO, et al. TSG-6 in extracellular vesicles from canine mesenchymal stem/stromal is a major factor in relieving DSS-induced colitis[J]. *PLoS One*, 2020,15(2):e220756.
- [27] Qian W, Huang L, Xu Y, et al. Hypoxic ASCs-derived Exosomes Attenuate Colitis by Regulating Macrophage Polarization via miR-216a-5p/HMGB1 Axis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2023;29(4):602-619.
- [28] Liu H, Liang Z, Wang F, et al. Exosomes from mesenchymal stromal cells reduce murine colonic inflammation via a macrophage-dependent mechanism[J]. *JCI Insight*, 2019,4(24):e131273.
- [29] Gan J, Sun L, Chen G, et al. Mesenchymal Stem Cell Exosomes Encapsulated Oral Microcapsules for Acute Colitis Treatment[J]. *Adv Healthc Mater*, 2022,11(17):e2201105.
- [30] Jiao Y, Chen X, Nong B, et al. Transplantation of Wharton's jelly mesenchymal stem cells encapsulated with Hydroactive(R)Gel promotes diabetic wound antifibrotic healing in type 2 diabetic rats[J]. *J Mater Chem B*, 2022,10(40):8330-8346.
- [31] Li Y, Zhang D, Xu L, et al. Cell-cell contact with proinflammatory macrophages enhances the immunotherapeutic effect of mesenchymal stem cells in two abortion models[J]. *Cell Mol Immunol*, 2019,16(12):908-920.
- [32] Abe Y, Ochiai D, Sato Y, et al. Prophylactic Therapy with Human Amniotic Fluid Stem Cells Improves Long-Term Cognitive Impairment in Rat Neonatal Sepsis Survivors[J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(24):9590.
- [33] Velarde F, Ezquerro S, Delbruyere X, et al. Mesenchymal stem cell-mediated transfer of mitochondria: mechanisms and functional impact[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022,79(3):177.
- [34] Lu D, Jiao X, Jiang W, et al. Mesenchymal stem cells influence monocyte/macrophage phenotype; Regulatory mode and potential clinical applications[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023,165:115042.
- [35] Yuan Y, Yuan L, Li L, et al. Mitochondrial transfer from mesenchymal stem cells to macrophages restricts inflammation and alleviates kidney injury in diabetic nephropathy mice via PGC-1alpha activation[J]. *Stem Cells*, 2021,39(7):913-928.
- [36] Boada-Romero E, Martinez J, Heckmann BL, et al. The clearance of dead cells by efferocytosis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020,21(7):398-414.
- [37] Zheng C, Sui B, Zhang X, et al. Apoptotic vesicles restore liver macrophage homeostasis to counteract type 2 diabetes[J]. *J Extracell Vesicles*, 2021,10(7):e12109.
- [38] Liu J, Qiu X, Lv Y, et al. Apoptotic bodies derived from mesenchymal stem cells promote cutaneous wound healing via regulating the functions of macrophages[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020,11(1):507.
- [39] Ghahremani PM, Soudi S, Ghanbarian H, et al. Effect of efferocytosis of apoptotic mesenchymal stem cells (MSCs) on C57BL/6 peritoneal macrophages function[J]. *Life Sci*, 2018,212:203-212.

(收稿日期:2023-07-02)