综　述 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003876

骨髓间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎的机制研究进展

王甜甜[1]，米博文[1]，王海强[2]
（1.黑龙江中医药大学第一临床医学院，哈尔滨　150040；2.黑龙江中医药大学附属第一医院消化二科，哈尔滨　150040）

【摘　要】目前，溃疡性结肠炎（ulcerative colitis，UC）全球发病率逐年攀升，传统疗法难以有效修复受损组织并重建免疫稳态，且临床缓解率普遍低于50%，大多数患者面临治疗耐药、黏膜屏障不可逆损伤及纤维化等难题，亟需新型治疗手段。近年研究发现，骨髓间充质干细胞（bone marrow mesenchymal stem cells，BMSCs）凭借多向分化潜能与炎症趋化特性，通过分泌抗炎介质及免疫调节蛋白精准调控微环境，显著促进结肠黏膜再生与功能恢复。基于这些发现，BMSCs已成为UC治疗领域的重要研究方向。因此，本文整合现有治疗体系，系统解析BMSCs治疗机制，以期为UC的治疗提供新的理论依据和临床指导。

【关键词】骨髓间充质干细胞；溃疡性结肠炎；归巢；免疫调节；肠道微生态
【中图分类号】R574.1　　【文献标志码】A

Research advances in the mechanism of bone marrow mesenchymal stem cells treating ulcerative colitis

Wang Tiantian[1]，*Mi Bowen*[1]，*Wang Haiqiang*[2]
（*1.The First Clinical Medical College of Heilongjiang University of Chinese Medicine；2. Second Department of Gastroenterology，The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine*）

【**Abstract**】Currently，the global incidence rate of ulcerative colitis（UC） is increasing year by year. Conventional therapies cannot effectively repair damaged tissue and reconstruct immune homeostasis，with a clinical remission rate of <50%，and most of the patients are facing problems such as drug resistance，irreversible damage to the mucosal barrier，and fibrosis，which require novel therapeutic methods. Recent studies have shown that bone marrow mesenchymal stem cells（BMSCs），with the help of their characteristics of multipotential differentiation and inflammatory chemotaxis，can precisely modulate the microenvironment by secreting anti-inflammatory mediators and immunomodulatory proteins and significantly promote the regeneration and functional recovery of colonic mucosa. Based on these findings，BMSCs have become an important research direction in the field of UC treatment. Therefore，this article integrates existing therapeutic systems and systematically analyzes the therapeutic mechanism of BMSCs，in order to provide a new theoretical basis and clinical guidance for the treatment of UC.

【**Key words**】bone marrow mesenchymal stem cells；ulcerative colitis；homing；immune regulation；gut microecology

溃疡性结肠炎（ulcerative colitis，UC）是一种以结肠黏膜慢性炎症为特征的复发性肠道疾病，近年来全球发病率呈持续上升趋势，已成为严重威胁人类健康的公共卫生问题。传统治疗虽可缓解症状，但疗效有限，易复发，且难以逆转肠道损伤实现根治。近年来，骨髓间充质干细胞（bone marrow mesenchymal stem cells，BMSCs）因具备自我更新、多向分化及免疫调节等特性，成为UC治疗的新兴策略。BMSCs可定向归巢于病变部位，参与组织修复，调节免疫稳态，改善肠道微环境，展现出良好的治疗潜力。本文旨在系统综述BMSCs治疗UC的机制与研究进展，为其临床转化提供理论支持。

作者介绍：王甜甜，Email：w15023523@126.com，
研究方向：中西医结合治疗消化系统疾病。
通信作者：王海强，Email：haiqiang915@163.com。
基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：PYMS202501016）；国家中医药管理局第五批全国中医临床优秀人才研修资助项目（编号：国中医药人教函[2022]1号）；黑龙江中医药大学“优秀青年骨干教师”计划资助项目（编号：15041190018）
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.r.20250605.1634.010
（2025-06-06）

1　UC与BMSCs的概述

1.1　UC的治疗现状

UC作为一种慢性非特异性肠道炎症性疾病，其病因和发病机制涉及遗传易感性、免疫稳态失衡及环境因素交互作用；病理生理学特征涵盖上皮屏障破坏、肠道菌群失调驱动的异常免疫激活，表现为T细胞免疫失衡以及白细胞募集导致的炎症级联反应，最终导致黏膜持续性损伤与功能紊

乱[1]。临床上以反复发作、预后不佳为特点。流行病学数据显示，全球现症患者约500万例，预计2025年我国炎症性肠病人数将突破150万[2]。现行治疗方案包含氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂及生物制剂等西医治疗手段，或辅以参苓白术散等中药复方。尽管当前的药物治疗能够缓解部分患者的病情，但仍存在初始治疗无效、治疗后病情反复发作以及药物失应答等难题[2-3]。因此，迫切需要新的、更有效的、更安全的治疗方法。近年多项研究发现，骨髓间充质干细胞（bone marrow mesenchymal stem cells，BMSCs）移植可通过促进结肠黏膜再生显著改善葡聚糖硫酸钠（dextran sulfate sodium salt，DSS）诱导的结肠炎模型病理进程，为突破治疗瓶颈提供新方向[4]。

1.2 BMSCs

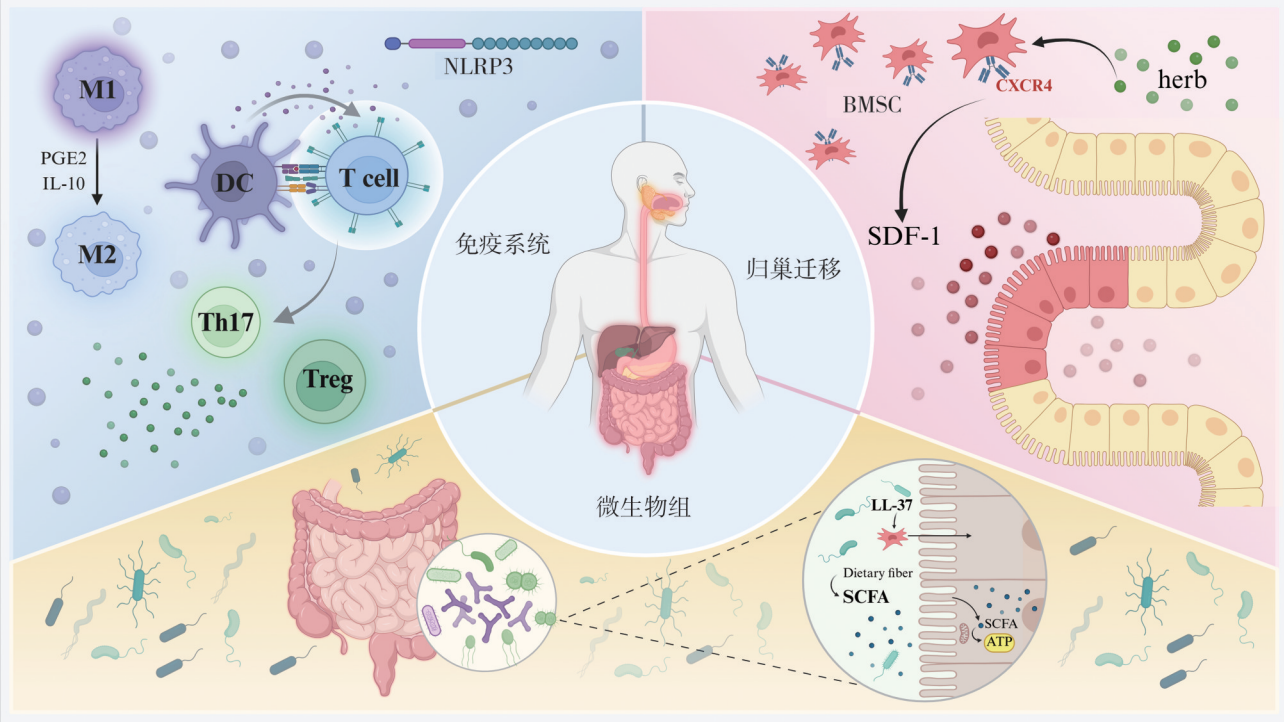
间充质干细胞（mesenchymal stem cells，MSCs）是一类具有自我更新能力和多向分化潜能的成体干细胞，广泛分布于骨髓、脂肪、脐带等间充质组织。其常见亚型包括骨髓间充质干细胞、脂肪间充质干细胞、脐带间充质干细胞和牙龈间充质干细胞。1976年Friedenstein团队首次从骨髓中分离出非造血的骨髓基质细胞，因该细胞群易于分离培养且体外多谱系分化特性卓越，在实验模型中占据主导地位[5-6]。BMSCs通过定向迁移至炎症病灶、分泌抗炎因子调节免疫稳态、重塑肠道菌群结构三重主要机制，促进结肠黏膜的修复与重建，从而改善UC的临床症状，为UC的治疗提供了一种新型途径，具有良好的应用前景[4]。因此，本文整合BMSCs在UC治疗中的作用机制（图1）及其最新的临床研究进展，综述如下。

2 BMSCs治疗UC的作用机制

2.1 BMSCs归巢分化，修复肠道炎症区域

2002年Saito等[7]首次揭示MSCs的归巢特性，发现MSCs响应损伤信号向受损部位迁移分化以修复组织的现象。Karp团队在后续研究中进一步定义了“MSCs归巢”，认为其是指“MSCs在靶组织的血管系统中被捕获，并随后穿越血管内皮细胞迁移至靶组织”的过程[8]。BMSCs作为MSCs中的一个重要子集，除具备上述归巢特性外，还具有高度的分化潜能及低免疫原性的特性[9]，使其能安全定植于炎症区域分化为多种功能细胞，实现高效无排异修复受损组织[10]。

BMSCs的归巢能力与其表面趋化因子受体群（chemokine receptor 3/4/5，CXCR3/4/5）直接相关[11]，当炎症区域释放基质细胞衍生因子-1（stromal cell-derived factor-1，SDF-1）等趋化因子时，这些受体特别是CXCR4能特异性识别并启动响应机制[12]。研究揭示CXCR4/SDF-1轴通过双重作用驱动组织修复：一方面介导细胞黏附、增殖等生物学行为，另一方面引导BMSCs沿SDF-1浓度梯度定向迁移至结肠损伤区，通过细胞分化执行修复功能[9,13-15]。值得注意的是，胰岛素样生长因子可通过上调CXCR4表达增强BMSCs向SDF-1迁移的趋化效应[16]。虽然BMSCs归巢特性的效率较低，但利



注：M1：M1型巨噬细胞；M2：M2型巨噬细胞；DC：树突状细胞；T cell：T淋巴细胞；Th17：辅助性T细胞；Treg：调节性T细胞；NLRP3：NLRP3炎症小体；BMSC：骨髓间充质干细胞；herb：中草药；CXCR4：趋化因子受体；SDF-1：基质细胞衍生因子-1；LL-37：抗菌肽；SCFA：短链脂肪酸；Dietary fiber：膳食纤维；ATP：腺嘌呤核苷三磷酸

图1 BMSC治疗UC机制图

用慢病毒载体转染CXCR4基因，能有效提升其靶向迁移能力和治疗效果[17-18]。

BMSCs分泌的胞外囊泡（extracellular vesicle，EVs）具有BMSCs的大部分功能，无恶性分化且免疫原性更低[19]。基于此特性，Yu T等[20]将编码EphB2的慢病毒载体转染到BMSCs中，EphB2高表达的BMSCs-EVs在DSS诱导的结肠炎模型中表现出更强的组织靶向性，从而有效重建黏膜屏障并抑制氧化应激与炎症反应。此外，在UC病理进程中，肠道上皮的损伤和内皮细胞黏附分子（如I型血管细胞黏附蛋白，vascular cell adhesion molecule-1，VCAM-1、细胞间黏附因子1，intercellular cell adhesion molecule-1，ICAM-1）的表达上调，为BMSCs的黏附创造了有利条件，进一步推动了其向炎症部位的迁移[21]。现代药理学研究表明，牛膝/麝香等中药成分通过丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）信号通路有效促进BMSCs向受损组织的定向迁移。这一发现与中医理论中“引经报使”的归巢效应形成机理关联[16,22]。值得注意的是，Ma YM等[23]通过系统研究证实，化浊解毒复方对UC的治疗效应正是基于其增强BMSCs向病灶部位特异性归巢的能力。

BMSCs依托其多向分化潜能与归巢靶向特性，经由CXCR4/SDF-1趋化因子受体-配体轴介导的跨内皮迁移机制，实现向炎症病灶的精准定位。在此过程中，黏附因子的表达增强有效促进血管外渗效率，而慢病毒技术则通过基因修饰优化损伤部位的再生条件。此外，中医药治疗可协同提升归巢特异性与修复效率，形成综合调控网络（图2）。

2.2 BMSCs调控免疫细胞、炎症因子抑制炎症反应

UC患者普遍呈现明显免疫失衡，其结肠病变区中巨噬细胞及抗原提呈细胞异常活化，促使趋化因子过度表达，触发免疫细胞-内皮黏附级联反应，驱动炎性细胞浸润并破坏Th17/Treg（T helper cell 17/regulatory T cell）之间的平衡[24]。BMSCs通过调控免疫细胞表型的转化、抑制促炎介质的分泌进而缓解炎症进程，核心机制主要包括以下方面。

2.2.1 BMSCs调节固有免疫 BMSCs通过调节巨噬细胞极化表型、抑制中性粒细胞浸润、阻断树突状细胞成熟调节固有免疫[10]。在UC结肠黏膜病变中，浸润的M1型巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）等促炎因子，而M2巨噬细胞型释放白细胞介素-10（interleukin-10，IL-10）、转化生长因子-β（transforming growth factor-beta，TGF-β）等抗炎介质。BMSCs经分泌前列腺素E2（prostaglandin E2，PGE2）、IL-10诱导M1向M2表型转换，该过程通过EVs激活Janus激酶1/信号转导因子及转录激活因子1/6（janus kinase 1/signal transducer and activator of transcription 1/6，JAK1/STAT1/STAT6）通路实现，显著缓解DSS诱导的UC炎症[1,25]。

NLRP3炎症小体（NLRP3 inflammasome）是机体的第一道防线，被认为是固有免疫的重要组分，激活后促进白细胞介素-1β/白细胞介素-18（interleukin-1 beta/interleukin-18，IL-1β/IL-18）释放[26]。Gong J等[27]证实BMSCs通过抑制NLRP3及其下游因子表达缓解炎症，其外泌体携带的miR-539-5p通过靶向NLRP3阻断半胱天冬酶-1/气孔蛋白D（cysteine-aspartic acid protease-1/gasdermin D，Caspase-1/GSDMD）通路抑制细胞焦亡[28-29]。

中性粒细胞浸润引发活性氧（reactive oxygen species，ROS）释放增多，导致肠上皮细胞紧密连接破坏及DNA损伤[30]。Zhu F等[31]在研究中表明，BMSC-EVs可以抑制DNA损伤标志物，且缺氧预处理能增强其ROS清除与抗凋亡能力。

核因子κB（nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells，NF-κB）信号通路异常激活是UC核心机制，Du YQ等[32]研究发现BMSCs联合三七皂苷（panax notoginseng saponins，PNS）通过上调miR-146a-5p抑制白细胞介素-1受体相关激酶1/肿瘤坏死因子受体相关因子6/核因子κB（interleukin-1 receptor-associated kinase 1/TNF receptor-associated factor 6//NF-κB，IRAK1/TRAF6/NF-κB）通路，显著降低氧化应激与炎症水平。值得注意的是，Deng YF团队[33-34]在完全弗氏佐剂（complete freund's adjuvant，CFA）诱导的炎症模型中，利用行为学测序及抑制剂验证的实验方式揭示：BMSCs通过下调P2X嘌呤受体3（介导ATP依赖性中性粒细胞活化）表达，抑制小胶质细胞中促炎因子的释放，发挥镇痛作用，为UC相关的内脏痛的治疗提供新靶点。

树突状细胞（dendritic cell，DC）是桥接固有免疫和适应性免疫的重要细胞类型，其成熟态特征性高表达主要组织相容性复合体Ⅱ类（major histocompatibility complex class Ⅱ，MHC-II）及CD40/80/86等共刺激分子。DC异常活化通过促进T细胞免疫紊乱而加剧炎症反应[35-36]。研究表明BMSCs通过多重机制抑制DC功能：阻断IL-1/CD40L信号轴及JAK/STAT3通路抑制其分化成熟；干扰内吞功能减少IL-12/TNF-α分泌；下调CD83/CD86等表面抗原降低T细胞激活能力[10,35,37]。BMSCs外泌体通过过表达吲哚胺2，3-双加氧酶（indoleamine 2，3-dioxygenase，IDO）诱导程序性死亡配体（programmed cell death ligand 1，PD-L1）上调并抑制MHC-II/CD40表达[38]，同时miR-23b过表达抑制p50/p65核转位阻断NF-κB通路，双重调控DC免疫活性[39]。

2.2.2 BMSCs调节适应性免疫 在适应性免疫中，Th17/Treg平衡对维持免疫稳态具有核心作用[40]。Wang H等[41]在研究中指出，BMSCs通过抑制CD4、CD8 T细胞增殖、降低

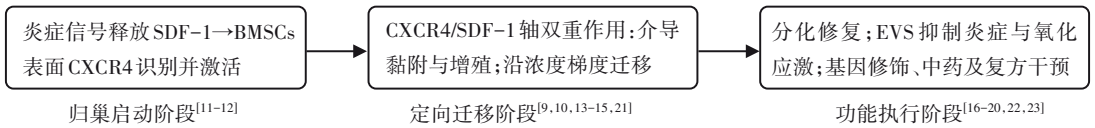


图2 BMSCs归巢机制与调控流程图

IL-2和IL-6、促进潘氏细胞再生并降低SIgA水平，表明其通过免疫抑制机制修复肠道免疫功能，具有免疫调节潜力。

叉头盒蛋白P3（Forkhead box P3，FOXP3）是Treg细胞功能的核心转录因子，其表达水平直接决定免疫抑制效能。王艳国等[42]通过UC小鼠模型证实，BMSCs通过双重作用机制缓解炎症：一方面恢复脾脏TNF-α/IL-10的生理平衡，另一方面显著上调FOXP3表达以促进Treg分化。磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/雷帕霉素靶蛋白（phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B/mechanistic target of rapamycin，PI3K/Akt/mTOR）信号通路作为初始T细胞分化的关键调控者，其活性抑制可促进Treg发育。PD-L1作为核心调控因子，通过抑制PI3K/Akt/mTOR通路驱动Treg分化[43-44]。Gao F等[44]研究发现，BMSCs通过PD-L1依赖性阻断Akt磷酸化，抑制Akt/mTOR信号级联，进而提升Treg比例及IL-10水平。BMSCs-EVs中miR-29a-3p可抑制Th17极化[45]，同时He HX等[46]利用BMSCs-EVs递送PD-L1证实其可同步改善Th17/Treg失衡与氧化损伤。

BMSCs通过调节固有免疫和先天性免疫，并借助外泌体抑制多个炎症通路，减少促炎因子的释放，修复肠道损伤，从而纠正UC的免疫失衡并缓解炎症反应（表1）。

2.3 BMSCs调节肠道微生态

肠道微生物群作为胃肠道内细菌、病毒及真菌等共生微生物的复杂生态系统，通过发挥“定植抗性”抵抗异常微生物的定植和病原菌的扩增，在维护宿主健康方面发挥着至关重要的作用[47]。UC患者的菌群呈现显著紊乱特征：厚壁菌门（Firmicutes，F）/拟杆菌门（Bacteroidetes，B）丰度降低导致F/B比值失衡、变形菌门异常增殖破坏生态稳态。研究表明，BMSCs可通过增强短链脂肪酸（short-chain fatty acid，SCFA）合成、调节宿主的免疫反应和修复肠上皮紧密连接等多重途径，重塑肠道菌群结构并缓解炎症进程[48-49]。

健康肠道微生物群以厚壁菌门和拟杆菌门为主（占比>90%），其代谢产生的SCFA（如丁酸盐）通过诱导Treg分化及抑制中性粒细胞浸润维持肠道稳态[48]。研究证实静脉移植BMSCs可恢复肠道厚壁菌/拟杆菌比例及丰度的同时，还可促进乳酸菌增殖，增强丁酸盐合成，为“肠-脑轴”机制研究奠定基础[50-51]。此外，Tan X等[52-53]研究表明，BMSCs通过上调Muribaculaceae和Lachnospiraceae丰度，不仅缓解应激性肠道疾病的疼痛，还通过增强紧密连接蛋白表达修复肠道屏障，抑制病原菌及其产物穿透肠道黏膜屏障进而改善UC症状。

作为间充质干细胞中抗菌机制研究最深入的来源，BMSCs的抗菌效应主要依赖LL-37抗菌肽（LL-37 antimicrobial peptide）[54-55]。LL-37在类固醇受体4（toll-like receptor 4，TLR4受体）依赖途径中作为配体直接激活细胞迁移[56]，或经形式趋化因子受体1（formyl peptide receptor like 1，FPRL1受体）介导的表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）反式激活及血管生成效应间接促进迁移[57]。研究进一步揭示，LL-37表达调控对肠道屏障功能具有双向调节作用，其水平下调可通过上调紧密连接蛋白-1（zonula occludens-1，ZO-1）增强黏膜防御；选择性抑制大肠杆菌等致病菌增殖，同时促进益生菌（如双歧杆菌）定植[58]。

作为肠道稳态的核心调控者，微生物群通过SCFA代谢与定植抗性维持屏障功能。BMSCs通过调控菌群数量、促进益生菌增殖及借助LL-37介导抗菌效应，协同修复上皮紧密连接，逆转UC病理进程中的菌群-免疫失衡。

3 BMSCs治疗UC的临床实验

已有大量基础研究证实，通过促进BMSCs向DSS或三硝基苯磺酸（trinitrobenzenesulfonic acid，TNBS）诱导的实验性结肠炎模型小鼠结肠组织的靶向归巢，可显著增强其治疗效果[4,12,21,59]。在1项调查BMSCs在UC中安全性和有效性评估的IB/IIA期随机对照临床试验中，研究了6例患者，患者在BMSCs治疗2周后Mayo内镜严重程度评分降低，症状减轻。治疗3个月后，根据炎症性肠病患者报告的治疗影响，所有患者对BMSCs治疗非常满意或满意[19,60]。

1项包含7例受试者的临床研究显示，在输注骨髓来源的间充质干细胞5个月后，UC患者腹泻和腹痛频率逐渐改善、内镜下活动指数从7分降至5分，以及肠道黏膜炎症区域的范围和黏膜固有层的淋巴细胞浸润均显著减少。数据显示BMSCs是有助于UC患者的临床改善[61]。

通过12例中重度UC患者的1项对照研究发现，BMSCs

表1 BMSCs免疫调节核心机制

免疫类型	靶细胞	调控机制	参考文献
固有免疫	巨噬细胞极化	PGE2、IL-10分泌→JAK1/STAT1/STAT6通路→M1向M2转换	[1,25]
	NLRP3炎症小体	抑制NLRP3活化及IL-1β/IL-18↓	[27-29]
		miR-539-5p阻断细胞焦亡通路	
	中性粒细胞浸润	清除ROS、DNA损伤标志物的释放↓	[31,33-34]
		P2X3受体表达↓→促炎因子释放↓	
	树突状细胞成熟	抑制IL-1/CD40L轴及JAK/STAT3通路	[10,35,37-38]
		PD-L1↑→MHC-Ⅱ↓	
适应性免疫	Th17/Treg平衡	FOXP3↑→Treg↑	[42,44-46]
		PD-L1抑制PI3K/Akt/mTOR→炎症因子↓、Treg↑	
		miR-29a-3p→Th17极化↓	

联合疗法使UC患者2年复发风险降3倍（P=0.03），缓解期延长5个月（P=0.049），临床评分改善显著（P=0.001），证实早期应用BMSCs可增强疗效[62]。

另外1项通过针对103名炎症性肠病患者（包括56例UC患者）的5年临床跟踪调查研究发现，接受BMSCs联合抗炎治疗的患者，在慢性炎症复发、重症感染、恶性转化及死亡发生率等安全性指标上，与208名接受标准疗法（5-氨基水杨酸、糖皮质激素、免疫抑制剂）的对照组患者相比，除短暂发热外未观察到统计学差异，证明BMSCs创新疗法在IBD临床治疗中具有明确的安全性，为其推广应用提供了重要依据[63]。

4 小结与展望

BMSCs通过分化为肠上皮细胞等迁移至受损组织部位，促进组织修复和再生，并抑制免疫细胞活化以平衡免疫稳态、减少炎症因子释放。同时，BMSCs来源的外泌体携带生物活性物质进行信号传导与免疫调节，较细胞移植更具稳定性和安全性。此外联合疗法（如免疫抑制剂/生长因子）可以增强疗效，为UC的治疗提供了新策略。尽管BMSCs在UC治疗方面展现出巨大潜力，但其临床应用仍存在多重挑战：骨髓来源的侵入性采集、体外扩增难度高；归巢效率低；有循环清除风险；治疗参数（剂量/途径）未标准化；临床证据多限于小样本研究，需大样本RCT验证长期安全性和疗效。

外泌体作为保留BMSCs复杂生物功能的仿生纳米载体，具备优异的生物相容性特征，在避免系统性清除的同时可显著延长体内循环半衰期。将其工程化为靶向炎症精准递送和个性化高性能治疗技术的开发提供了新思路。相较于全身循环给药，局部注射策略能实现治疗成分在炎症部位的快速富集，从而显著提升干预效率。此外，当前细胞规模化培养多依赖含2%~10%胎牛血清的培养体系，但血清批次差异和保存条件波动常导致实验可重复性受限，因此开发成分稳定的无血清培养基体系已成为实现标准化细胞培养的关键环节。值得注意的是，有部分临床研究显示，少数受试者出现轻微或严重的不良反应，提示其有潜在尚未阐明的生物安全隐患。因此，聚焦于阐明BMSCs的生物学特性及其作用机制，可为完善临床试验受试者筛选体系及指导安全治疗方案的开发提供科学支撑。

综上所述，随着细胞治疗技术的不断进步，BMSCs治疗UC具有独特优势和广阔前景，但仍面临一些局限性和挑战。未来需突破归巢效率、扩增工艺优化、联合治疗策略开发及推进多中心临床试验，以推动BMSCs的临床转化。

参 考 文 献

[1] Cao L, Xu HX, Wang G, et al. Extracellular vesicles derived from bone marrow mesenchymal stem cells attenuate dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis by promoting M2 macrophage polarization[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 72: 264-274.

[2] 中国中西医结合学会. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗指南[J]. 中国中西医结合杂志, 2024, 44(9): 1029-1035.
Chinese Association of Integrative Medicine. Guidelines for diagnosis and treatment of ulcerative colitis with integrative medicine[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2024, 44(9): 1029-1035.

[3] Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis[J]. Lancet, 2023, 402(10401): 571-584.

[4] Hosseini-Asl SK, Mehrabani D, Karimi-Busheri F. Therapeutic effect of mesenchymal stem cells in ulcerative colitis: a review on achievements and challenges[J]. J Clin Med, 2020, 9(12): 3922.

[5] Li YY, Zhu ZB, He S, et al. Shenling Baizhu Decoction treats ulcerative colitis of spleen-deficiency and dampness obstruction types by targeting 'gut microbiota and galactose metabolism-bone marrow' axis[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 335: 118599.

[6] 袁 潇, 梁松林, 谢亚楠, 等. 不同来源间充质干细胞治疗炎症性肠病[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(31): 6811-6820.
Yuan X, Liang SL, Xie YN, et al. Mesenchymal stem cells from different sources in treatment of inflammatory bowel disease[J]. Chin J Tissue Eng Res, 2025, 29(31): 6811-6820.

[7] Xiang X, Liu H, Wang LY, et al. Ultrasound combined with SDF-1α chemotactic microbubbles promotes stem cell homing in an osteoarthritis model[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(18): 10816-10829.

[8] Karp JM, Leng Teo GS. Mesenchymal stem cell homing: the devil is in the details[J]. Cell Stem Cell, 2009, 4(3): 206-216.

[9] Wang FN, Dai HB, Zhou ZR, et al. *Astragalus polysaccharides* augment BMSC homing *via* SDF-1/CXCR4 modulation: a novel approach to counteract peritoneal mesenchymal transformation and fibrosis[J]. BMC Complement Med Ther, 2024, 24(1): 204.

[10] 赵 洁, 姜笃银. 骨髓间充质干细胞免疫学特性及临床应用的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(31): 2525-2528.
Zhao J, Jiang DY. Research progress on immunological characteristics and clinical application of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Natl Med J China, 2016, 96(31): 2525-2528.

[11] 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): E1660.

[12] Pervin B, Gizer M, Şeker ME, et al. Bone marrow mesenchymal stromal cells support regeneration of intestinal damage in a colitis mouse model, independent of their CXCR4 expression[J]. Clin Transl Sci, 2024, 17(5): e13821.

[13] Cheng G, Wang XL, Zhang F, et al. Reparative homing of bone mesenchymal stem cells induced by iMSCs *via* the SDF-1/CXCR4 axis for articular cartilage defect restoration[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 181: 117649.

[14] 崔树婷, 刘喜平, 崔国宁, 等. 参苓白术散与痛泻要方对溃疡性结肠炎大鼠BMSCs向结肠黏膜组织归巢作用的影响[J]. 中成药, 2020, 42(2): 480-484.
Cui ST, Liu XP, Cui GN, et al. Effects of Shenling Baizhu Powder and Tongxie Yaofang on BMSCs homing to colonic mucosa in rats with ulcerative colitis[J]. Chin Tradit Pat Med, 2020, 42(2): 480-484.

[15] 朱 磊, 连紫宇, 胡静怡, 等. 健脾补肾、清肠化湿复方及其拆方对骨髓间充质干细胞增殖趋化的影响及机制研究[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(8): 4568-4572.

Zhu L, Lian ZY, Hu JY, et al. Study on the effects and mechanism of Jianpi Bushen, Qingchang Huashi Compound and its decomposed prescriptions on proliferation and chemotaxis of BMSCs[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(8): 4568-4572.

[16] 徐 鹏，于栋华，周 琦，等. 牛膝引经功效与骨髓间充质干细胞相关性研究进展[J]. 中药药理与临床，2024，40(7)：118-123.

Xu P, Yu DH, Zhou Q, et al. Research progress on the correlation between achyranthis bidentatae *Radix* and bone marrow mesenchymal stem cells based on "Yinjing" theory[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2024, 40(7): 118-123.

[17] 陈 伟，周 典，李亚茹，等. 慢病毒载体介导的CXCR4基因过表达对骨髓间充质干细胞归巢影响[J]. 中国实验血液学杂志，2018，26(5)：1543-1547.

Chen W, Zhou D, Li YR, et al. Effect of lentiviral vector-mediated CXCR4 gene overexpression on mesenchymal stem cell homing capacity [J]. J Exp Hematol, 2018, 26(5): 1543-1547.

[18] 修光辉，孙 洁，尹云玉，等. CXCR4基因慢病毒载体及其过表达骨髓间充质干细胞株的建立[J]. 华中科技大学学报（医学版），2019，48(2)：177-182.

Xiu GH, Sun J, Yin YY, et al. Construction of lentivirus vectorcarrying CXCR4 gene and bone mesenchymal stem cells over-expressing *CXCR4* gene[J]. Acta Med Univ Sci Technol Huazhong, 2019, 48(2): 177-182.

[19] 杨少鹏，张晓岚. 间充质干细胞来源的外泌体在炎症性肠病治疗中的作用机制及应用前景[J/OL]. 中华细胞与干细胞杂志（电子版），2020，10(6)：368-372.

Yang SP, Zhang XL. Mechanism and application prospect of exosomes derived from mesenchymal stem cells in the treatment of inflammatory bowel disease[J/OL]. Chin J Cell Stem Cell Electron Ed, 2020, 10(6): 368-372.

[20] Yu T, Chu S, Liu XX, et al. Extracellular vesicles derived from EphB2-overexpressing bone marrow mesenchymal stem cells ameliorate DSS-induced colitis by modulating immune balance[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 181.

[21] Li X, Wang Q, Ding L, et al. Intercellular adhesion molecule-1 enhances the therapeutic effects of MSCs in a dextran sulfate sodium-induced colitis models by promoting MSCs homing to murine colons and spleens[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 267.

[22] 李应福，张亚维，张 堃，等. 麝香含药血清介导MAPK信号通路对骨髓间充质干细胞迁移的影响[J]. 时珍国医国药，2024，35(10)：2330-2336.

Li YF, Zhang YW, Zhang K, et al. Effects of Musk containing serum on the migration of bone marrow mesenchymal stem cells mediated by MAPK signaling pathway[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2024, 35(10): 2330-2336.

[23] Ma YM, Li YZ, Zhang S, et al. Study on the function of Huazhuo Jiedu Decoction in promoting the homing of bone marrow mesenchymal stem cells and contributing to the treatment of ulcerative colitis[J]. Heliyon, 2023, 9(8): e18802.

[24] Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, et al. Ulcerative colitis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6: 74.

[25] 何 萌，陈 娟，伍金林. 间充质干细胞通过调控巨噬细胞极化实现免疫应答的研究现状[J/OL]. 中华妇幼临床医学杂志（电子版），2019，15(5)：492-496.

He M, Chen J, Wu JL. Current status of immune response of mesenchymal stem cells by regulating the polarization of macrophages[J/OL]. Chin J Obstet Gynecol Pediatr Electron Ed, 2019, 15(5): 492-496.

[26] Huang Y, Lu DM, Ma WK, et al. miR-223 in exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells ameliorates rheumatoid arthritis *via* downregulation of NLRP3 expression in macrophages[J]. Mol Immunol, 2022, 143: 68-76.

[27] Gong J, Xiong ZM, Yu WD, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells alleviate acute severe pancreatitis and promote lung repair *via* inhibiting NLRP3 inflammasome in rat[J]. Dig Dis Sci, 2024, 69(1): 135-147.

[28] Wang DD, Xue H, Tan JF, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes containing miR-539-5p inhibit pyroptosis through NLRP3/caspase-1 signalling to alleviate inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Res, 2022, 71(7/8): 833-846.

[29] Bai ZB, Hu HL, Hu FF, et al. Bone marrow mesenchymal stem cellsderived exosomes stabilize atherosclerosis through inhibiting pyroptosis[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2023, 23(1): 441.

[30] Danne C, Skerniskyte J, Marteyn B, et al. Neutrophils: from IBD to the gut microbiota[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2024, 21(3): 184-197.

[31] Zhu F, Wei CZ, Wu H, et al. Hypoxic mesenchymal stem cell-derived exosomes alleviate ulcerative colitis injury by limiting intestinal epithelial cells reactive oxygen species accumulation and DNA damage through HIF-1α[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 113(Pt A): 109426.

[32] Du YQ, Chen WJ, Li YS, et al. Study on the regulatory effect of *Panax notoginseng* saponins combined with bone mesenchymal stem cell transplantation on IRAK1/TRAF6-NF-κB pathway in patients with diabetic cutaneous ulcers[J]. J Orthop Surg Res, 2023, 18(1): 80.

[33] Deng YF, Yuan DD, Deng ZZ, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells attenuate complete Freund's adjuvant-induced inflammatory pain by inhibiting the expression of P2X3[J]. Cell Prolif, 2023, 56(10): e13461.

[34] 吴海姣，王冬梅. $P2X_3$受体在病理性疼痛中的研究进展[J]. 福建师范大学学报（自然科学版），2023，39(2)：113-121，136.

Wu HJ, Wang DM. Research progress of $P2X_3$ receptor in pathological pain[J]. J Fujian Norm Univ Nat Sci Ed, 2023, 39(2): 113-121, 136.

[35] 谢 焕，刘 琳，王振玲，等. 骨髓间充质干细胞通过JAK/STAT3信号通路抑制树突状细胞成熟[J]. 中国生物化学与分子生物学报，2018，34(5)：556-564.

Xie H, Liu L, Wang ZL, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells inhibit dendritic cell maturation *via* the JAK/STAT3 signaling pathway[J]. Chin J Biochem Mol Biol, 2018, 34(5): 556-564.

[36] Li XJ, Dong YL, Yin H, et al. Mesenchymal stem cells induced regulatory dendritic cells from hemopoietic progenitor cells through Notch pathway and TGF-β synergistically[J]. Immunol Lett, 2020, 222: 49-57.

[37] Jo H, Eom YW, Kim HS, et al. Regulatory dendritic cells induced by mesenchymal stem cells ameliorate dextran sodium sulfate-induced chronic colitis in mice[J]. Gut Liver, 2018, 12(6): 664-673.

[38] 谢巧丽，李贝贝，撒亚莲，等. 过表达IDO的骨髓间充质干细胞分泌外泌体下调树突状细胞免疫促进分子表达和上调Treg细胞数

量[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志，2018，27(5)：416-421.
Xie QL，Li BB，Sa YL，et al. Exosome secreted by bone marrow mesenchymal stem cells overexpressing IDO down-regulates the expression of immunostimulatory molecules on dendritic cells and upregulates the number of Treg cells[J]. Chin J Histochem Cytochem，2018，27(5)：416-421.
[39] Wu JG，Ji CB，Cao FF，et al. Bone marrow mesenchymal stem cells inhibit dendritic cells differentiation and maturation by microRNA-23b[J]. Biosci Rep，2017，37(2)：BSR20160436.
[40] Zhang SF，Zhong RQ，Tang SL，et al. Metabolic regulation of the Th17/Treg balance in inflammatory bowel disease[J]. Pharmacol Res，2024，203：107184.
[41] Wang H，Wang K，Liu B，et al. The efficacy of bone marrow mesenchymal stem cells on rat intestinal immune-function injured by ischemia/reperfusion[J]. Heliyon，2023，9(5)：e15585.
[42] 王艳国，李得春，张 坤，等. 骨髓间充质干细胞对溃疡性结肠炎模型小鼠的研究[J]. 中国临床药理学杂志，2022，38(13)：1496-1500.
Wang YG，Li DC，Zhang K，et al. Research of bone marrow mesenchymal stem cells on ulcerative colitis model mice[J]. Chin J Clin Pharmacol，2022，38(13)：1496-1500.
[43] Chen DD，Tang P，Liu LX，et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote cell proliferation of multiple myeloma through inhibiting T cell immune responses *via* PD-1/PD-L1 pathway[J]. Cell Cycle，2018，17(7)：858-867.
[44] Gao F，Cui DD，Zuo DM，et al. BMSCs improve TNBS-induced colitis in rats by inducing Treg differentiation by expressing PD-L1[J]. Biotechnol Lett，2022，44(11)：1263-1275.
[45] Tang ZB，Chen MQ，Chen C，et al. BMSCs-derived extracellular VesiclemiR-29a-3p improved the stability of rat myasthenia gravis by regulating treg/Th17 cells[J]. Immunol Invest，2024，53(8)：1422-1438.
[46] He HX，Chen QY，Fan H，et al. Extracellular vesicles produced by bone marrow mesenchymal stem cells overexpressing programmed death-ligand 1 ameliorate dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis in rats by regulating Th17/Treg cell balance through PTEN/PI3K/AKT/mTOR axis[J]. J Gastroenterol Hepatol，2022，37(12)：2243-2254.
[47] Amoroso C，Perillo F，Strati F，et al. The role of gut microbiota biomodulators on mucosal immunity and intestinal inflammation[J]. Cells，2020，9(5)：E1234.
[48] Qiao YR，Tang XH，Liu ZY，et al. Therapeutic prospects of mesenchymal stem cell and their derived exosomes in the regulation of the gut microbiota in inflammatory bowel disease[J]. Pharmaceuticals (Basel)，2024，17(5)：607.
[49] Liu AR，Li CY，Wang C，et al. Impact of mesenchymal stem cells on the gut microbiota and microbiota associated functions in inflammatory bowel disease：a systematic review of preclinical evidence on animal models[J]. Curr Stem Cell Res Ther，2024，19(7)：981-992.
[50] Li JY，Wang L，Chen Y，et al. Intravenous transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improved behavioral deficits and altered fecal microbiota composition of BTBR mice[J]. Life Sci，2024，336：122330.
[51] Zhao LN，Ma SW，Xiao J，et al. Bone marrow mesenchymal stem cell therapy regulates gut microbiota to improve post-stroke neurological function recovery in rats[J]. World J Stem Cells，2021，13(12)：1905-1917.
[52] Tan X，Wang DN，Lu P，et al. Bone marrow mesenchymal stem cells alleviate stress-induced hyperalgesia *via* restoring gut microbiota and inhibiting neuroinflammation in the spinal cord by targeting the AMPK/NF-κB signaling pathway[J]. Life Sci，2023，314：121318.
[53] Zhu YQ，Chen BR，Zhang XY，et al. Exploration of the *Muribaculaceae* family in the gut microbiota：diversity，metabolism，and function[J]. Nutrients，2024，16(16)：2660.
[54] Alcayaga-Miranda F，Cuenca J，Khoury M. Antimicrobial activity of mesenchymal stem cells：current status and new perspectives of antimicrobial peptide-based therapies[J]. Front Immunol，2017，8：339.
[55] Silva-Carvalho AÉ，Cardoso MH，Alencar-Silva T，et al. Dissecting the relationship between antimicrobial peptides and mesenchymal stem cells[J]. Pharmacol Ther，2022，233：108021.
[56] Krasnodembskaya A，Song YL，Fang XH，et al. Antibacterial effect of human mesenchymal stem cells is mediated in part from secretion of the antimicrobial peptide LL-37[J]. Stem Cells，2010，28(12)：2229-2238.
[57] Esfandiyari R，Halabian R，Behzadi E，et al. Performance evaluation of antimicrobial peptide ll-37 and hepcidin and β-defensin-2 secreted by mesenchymal stem cells[J]. Heliyon，2019，5(10)：e02652.
[58] 丁 康，赵学龙，武 晗，等. 愈疡方治疗溃疡性结肠炎的临床观察及对抗菌肽LL-37和炎症因子表达的影响[J]. 现代中药研究与实践，2024，38(6)：71-75.
Ding K，Zhao XL，Wu H，et al. Clinical observation of Yuyangfang in the treatment of ulcerative colitis and its effects on antimicrobial peptide LL-37 and inflammatory factor expression[J]. Res Pract Chin Med，2024，38(6)：71-75.
[59] 崔国宁，刘喜平. 骨髓间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎研究进展[J]. 中华中医药学刊，2018，36(4)：846-848.
Cui GN，Liu XP. Review on treatment of UC by using BMSCs[J]. Chin Arch Tradit Chin Med，2018，36(4)：846-848.
[60] Lightner AL，Dadgar N，Matyas C，et al. A phase IB/IIA study of remestemcel-L，an allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cell product，for the treatment of medically refractory ulcerative colitis：an interim analysis[J]. Colorectal Dis，2022，24(11)：1358-1370.
[61] Dias IE，Dias IR，Franchi-Mendes T，et al. A comprehensive exploration of therapeutic strategies in inflammatory bowel diseases：insights from human and animal studies[J]. Biomedicines，2024，12(4)：735.
[62] Knyazev OV，Parfenov AI，Konoplyannikov AG，et al. Use of mesenchymal stem cells in the combination therapy of ulcerative colitis[J]. Ter Arkh，2016，88(2)：44-48.
[63] Knyazev OV，Parfenov AI，Konoplyannikov AG，et al. Safety of mesenchymal stromal cell therapy for inflammatory bowel diseases：results of a 5-year follow-up[J]. Ter Arkh，2015，87(2)：39-44.

（收稿：2025-03-25；修回：2025-04-22；录用：2025-04-30）
（责任编辑：李青颖）
本文引用格式：
王甜甜，米博文，王海强. 骨髓间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎的机制研究进展[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(11)：1594-1600.