文章编号:1000-5404(2012)24-2437-05

专家述评

重视造血干细胞移植中的造血微环境问题



张 曦,张 诚,陈幸华 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院血液科,全军血液病中心)

[关键词] 造血干细胞移植;造血微环境
[中图法分类号] R322.2;R617 [文献标志码] A

Pay close attention to hematopoietic inductive microenvironment in hematopoietic stem cell transplantation

Zhang Xi, Zhang Cheng, Chen Xinghua (Department of Hematology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] Hematopoietic stem cell transplantation is a therapeutic method in treatment of various hematologic neoplastic disorders. Successful transplantion relies on the normal proliferation, differentiation of the transplanted hematopoietic stem cells in the recipients, and the low occurence of complications. In previous studies, more attention has been paid to the hematopoietic stem cells rather than the hematopoietic inductive microenvironment, which is actually necessary for the survival and function of the transplanted hematopoietic stem cells. Results from our studies indicate that the hematopoietic inductive microenvironment is as important as the hematopoietic stem cells in the transplantation therapy.

[**Key words**] hematopoietic stem cell transplantation; hematopoietic inductive microenvironment

Supported by the National Basic Research Program (973 Program, 2012CB518103) and the National Natural Science Foundation of China (81070388).
Corresponding author: Zhang Xi, Tel:86-23-68755609, E-mail: zhangxxi@sina.com.cn

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(973 计划,2012CB518103);国家自然科学基金(81070388)
[通信作者] 张 曦,男,博士,副主任医师,副教授,硕士研究生导师。担任中华医学会血液学分会青年委员会委员,中国病理生理学会实验血液学专业委员会委员,中国抗癌协会血液肿瘤委员会委员,中国免疫学会血液免疫分会流式细胞学组委员,中华(两岸三地)造血干细胞移植合作组委员,海峡两岸医药卫生交流协会血液病学专家专业委员会委员,中国人民解放军血液专委会青年委员会副主任委员,重庆市血液学专业委员会委员兼秘书、重庆市中西医结合学会理事,重庆市中西医结合学会血液专委会常务副主任委员,重庆市中西医结合学会肿瘤专业委员会副主任委员,中华血液学会西南血液病协作组常务委员,重庆市生物医学工程学会分子生物工程专业委员会委员,重庆市儿童白血病专家组成员,欧洲血液病学会会员,重庆市自然科学基金评审专家。获国家自然科学基金 3 项、973 课题子课题 1 项、重庆市自然科学基金重点课题 1 项、面上项目 1 项、重庆市卫生局中医药课题 1 项、第三军医大学科研基金 2 项等基金资助;获重庆市科技进步一等奖 1 项、军队医疗成果二等奖 2 项、军队科技进步二等奖 1 项。以第一作者发表 SCI 论著 11 篇,统计源期刊论著 54 篇,主编与参编专著 3 部,参编全国高等学校统编教材 1 部;担任《检验医学与临床》、《中华中西医杂志》常务编委,《中国医院药物管理杂志》、《中国输血杂志》等编委。主要从事造血干细胞移植与造血微环境功能损伤机制及重建新策略的临床与基础研究。电话:(023)68755609,E-mail: zhangxxi@sina.com.cn

造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)是治疗血液肿瘤、非恶性血液病、遗传性疾病、代谢性疾病、急性放射病的有效手段之一,已在临床应用 35 年。造血干细胞移植的成败主要取决于供者造血干细胞能否在宿主的造血微环境中正常地增殖和分化,且尽量避免和降低移植并发症所带来的风险。既往对造血干细胞配型、移植物抗宿主病、移植失败和移植后疾病复发等问题的研究多侧重在造血干细胞方面,而对造血干细胞赖以生存的微环境缺乏足够的重视和研究[1-2]。本研究主要阐述造血微环境功能在造血干细胞移植过程中的主要变化和作用,以期引起对该问题足够的重视和关注。

20 世纪 70 年代初 Tentin 首先提出了造血诱导微环境(hematopoietic inductive microenvironment, HIE)的概念,之后的大量研究发现:骨髓造血微环境是造血干细胞(种子)赖以增殖、分化和成熟的“土壤”,其中骨髓基质细胞(bone marrow stromal cell, BMSC)是造血微环境的重要组成成分,通过产生、分泌多种可溶性的和膜结合形式的细胞生长因子(growth fac-

tor,GF)、细胞粘附分子(cell adhesion molecules,CAMs)和细胞外基质成分(extracellular matrix,ECM),调节造血干细胞归巢定位、增殖分化、迁移、凋亡,其结构和功能的完整性对于保持机体正常造血功能的稳定具有十分重要的作用[3]。

1 关于骨髓基质细胞

基质"stroma"一词源自希腊语,释为"床"或"床垫"之意,是造血细胞赖以生存、不可缺少的物理支柱。基质细胞并非由单一的细胞群体组成,根据基质细胞的形态特点可将其分为成纤维样细胞、网状细胞、脂肪细胞、脂肪细胞前体、平滑肌样细胞、毯子样细胞(blanket cell)、内皮样细胞和上皮样细胞。

2 基质细胞的功能

2.1 形成支持造血实质细胞赖以生存的造血微环境

HIE是支持和调节造血细胞定居、增殖、分化、发育和成熟的内环境,而骨髓基质细胞是HIE的重要组成成分。对骨髓原位结构的研究表明,骨髓基质细胞通过与造血细胞密切接触而起到支持和营养造血实质细胞的作用。在骨髓长期培养体系中,造血细胞的生长依赖由多种基质细胞组成的粘附层支持。

2.2 基质细胞的粘附结构调节造血干/祖细胞的回髓定位

造血干/祖细胞特异的回髓定位以及造血细胞和基质细胞密切接触的构象关系是人们长期以来探讨的问题。近年来,随着单克隆抗体和分子克隆技术的迅猛发展,人们开始认识到细胞间相互粘附和作用的基础是由细胞膜上的CAMs介导的。大量研究表明,CAMs是一类能介导细胞与细胞、细胞与ECM间粘附的糖蛋白。它由细胞产生并位于膜上或释放到ECM中,其功能相当复杂,如对细胞的活化、增殖、分化,细胞游走与定位、炎症反应、免疫应答,肿瘤细胞转移,动脉粥样硬化形成,神经修复等方面都有重要意义[4]。CAMs是造血干/祖细胞回髓定位和信息传递的分子基础。整合素(integrins)是广泛表达于造血实质细胞表面糖蛋白分子的粘附受体家族,VCAM-1(vascular cell adhesion molecule-1)和VLA-4(very late appearing antigen)是参与造血干/祖细胞和骨髓基质细胞间粘附的重要的粘附分子。此外,基质细胞产生的穿膜型细胞因子如SLF(steel factor)和粒-巨噬系集落刺激因子(GM-CSF),以及细胞外基质上的各种细胞因子都可能结合带有相应受体的造血细胞,在调节细胞粘附和增殖分化中起重要作用。

2.3 基质细胞分泌的细胞因子调控造血

造血生长因子的作用是保证干细胞和各系祖细胞的增殖及其终末分化,满足血液循环的需要。骨髓基质细胞是产生调控造血的细胞因子的主要来源,如GM-CSF、G-CSF、M-CSF、干细胞因子(SCF)、白细胞介素(interleukins,如IL-1β、IL-6、IL-7、IL-8、IL-11)、白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor,LIF)、胰岛素样生长因子(insulin like growth factor,IGF)、β型转化生长因子(TGF-β)和其他活性物质。基质细胞一方面通过与造血实质细胞密切接触而发挥近距离调节,另一方面通过分泌刺激因子和抑制因子,从正、负两方面调节造血以维持机体造血的动态平衡。

另外研究发现,成骨细胞是构建造血生态位区的主要成分,成骨细胞也具有促进造血的作用,其促进造血的作用主要是通过调控破骨细胞[5]。破骨细胞是造血干细胞分化而来,能吸收矿化的组织。成骨细胞可以调控造血,主要是基于成骨细胞能诱导造血祖细胞分化为破骨细胞,并促进破骨细胞增殖和成熟,激活破骨性骨质吸收。另一方面,成骨细胞可以调控造血细胞的细胞周期。再有,成骨细胞可表达大量的粘附分子和细胞因子如G-CSF、GM-CSF、M-CSF、IL-1、IL-6、IL-7等参与造血的调控[6]。

3 造血干细胞移植中基质细胞的损伤

造血干细胞移植是一个复杂的系统工程,从预处理到移植,再到移植后各种并发症的防治,许多环节和因素均可能导致造血微环境功能损伤。越来越多的事实表明,这一过程中的生物、化学或物理因素均可通过损伤造血微环境而影响造血功能,从而直接影响造血干细胞移植的成败和质量[7]。

3.1 病毒感染

巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染是异基因造血干细胞移植后常见的病毒感染。造血干细胞移植患者感染CMV后,植入的造血细胞不易成活,常常造成移植失败。Apperley等用CMV感染骨髓基质细胞,发现骨髓基质细胞核膜区出现病毒颗粒,整个基质细胞层的结构因CMV感染而被严重破坏,出现大量老化的巨型脂肪细胞。Steinberg等用CMV感染来源于人骨髓的基质细胞株BS-1,3 h后再和骨髓细胞共同培养,结果表明,受CMV感染的基质细胞支持造血的能力与对照组比较显著降低。

乙肝病毒(HBV)除抑制红系(CFU-E)、粒系(G-CFU)和淋巴系(L-CFU)祖细胞生长外,还可感染骨髓基质细胞影响造血功能。Chai等采用HBV感染的骨髓细胞悬浮培养法研究了HBV与骨髓贴壁和非贴壁细胞相互作用的关系。结果表明,经HBV感染的骨髓细胞建立的基质粘附层其细胞构成比发生改变,造血支持能力下降。

3.2 电离辐射的影响

全身照射(total body irradiation, TBI)是造血干细胞预处理方案中的常用方法,目的在于摧毁患者的造血和免疫系统以便于供者造血干细胞的植入,主要用于淋巴系统血液肿瘤的移植。造血组织对电离辐射高度敏感,骨髓基质细胞的辐射敏感性虽低于造血干细胞,但预处理的辐射剂量(一般为8.0~10.0 Gy)会导致患者骨髓基质细胞的损伤。研究表明,引起造血微环境功能损伤所需的辐射剂量约为5.0 Gy,7.0~8.0 Gy照射后则导致造血微环境支持造血干细胞集落的生长功能严

重受损[8-9]。随着照射剂量的增大,造血微环境功能损伤在放射病造血功能障碍发病机制中的重要性亦不断增加。这种损伤或明显影响造血功能的恢复速度;或潜隐存在,当骨髓再度损伤时将影响造血重建的速度;甚至成为长期性永久性骨髓再生低下的影响因素,导致造血干细胞移植的失败。

造血微环境的辐射敏感性还受辐射剂量率的影响,骨髓基质贴壁细胞的辐射敏感性与受照射的剂量率成正相关。如γ射线照射的剂量率分别为4.0 Gy/min和0.016 Gy/min时,前者对造血微环境的损伤效应大于后者。人的CFU-GM的辐射敏感性与照射剂量率无关,但人的骨髓基质细胞的辐射敏感性与照射剂量率有一定的依存关系。人的基质细胞在一次大剂量率照射下,其D_0值为0.99~1.30 Gy。当辐射剂量率从2.0 Gy/min降至为0.05 Gy/min时,则D_0值从0.99 Gy升至1.46 Gy,n值从1.03 Gy升至2.0 Gy。γ射线能直接破坏基质细胞层的结构而影响造血,如γ射线照射后基质层中前脂细胞消失,从而失去支持造血的能力。γ射线除能直接破坏造血微环境外,还可通过上调TNF和某些癌基因如c-fos和c-jun的表达而间接影响造血功能。

3.3 化学药物

关于造血干细胞移植预处理中的化学药物对骨髓基质细胞影响的研究相对较少。国内顾小峰等采用骨髓基质细胞培养法观察了大剂量阿糖胞苷(35 g/ml)对人骨髓基质细胞合成前列腺素(prostaglandin, PG)的影响。结果表明,大剂量阿糖胞苷作用后2 d,基质细胞合成PG明显下降,同时有PG的组成变化。对照组基质细胞层中残留PG量为42%,而实验组基质细胞层中残留PG量降为20%。烷化剂,如环磷酰胺,也是移植预处理中使用得较多的药物,其对骨髓基质细胞的损伤而导致的生长因子及其受体基因的表达异常在白血病发生中可能具有重要作用。

3.4 造血干细胞移植前预处理对造血微环境功能损伤的临床评估

我科在国内率先对造血干细胞移植患者骨髓造血微环境功能进行了评估,观察了接受外周血干细胞移植(peripheral blood stem cell transplantation,PBSCT)治疗的恶性血液病及实体瘤患者共21例,按照预处理方式的不同分为单独化疗组和放疗+化疗组[10]。研究发现:①外周血干细胞移植患者预处理后骨髓基质细胞不同程度损伤,放化组基质细胞的损伤重于单化组,是导致造血功能恢复缓慢的重要原因;②造血干细胞移植预处理后骨髓基质细胞周期比例和DNA含量的改变可能是导致移植后某些患者造血功能恢复缓慢的主要机制之一;③造血干细胞移植后骨髓基质细胞表达细胞粘附分子的功能障碍可能与移植后某些患者造血功能恢复过程缓慢有关。

3.5 骨髓基质细胞功能在白血病造血干细胞移植后复发中的作用

我科观察了白血病患者骨髓基质细胞对人急性淋巴细胞白血病株Jurkat细胞抵抗柔红霉素(daunorubicin, DNR)杀伤的屏蔽效应,结果表明,白血病骨髓基质细胞能够保护白血病细胞免受化疗药物杀伤;骨髓基质细胞抑制化疗药物诱导的白血病细胞凋亡,提示骨髓微环境在骨髓白血病细胞获得耐药、抗凋亡特性以及残留白血病形成过程中起着重要作用,通过改造白血病患者造血微环境有可能抑制残留白血病的形成及减少复发,可望成为新的靶点[11]。最近,阻断造血干细胞与骨髓基质细胞粘附的药物——CXCR4拮抗剂——已经开始进行临床研究,开启了基于改造微环境进行白血病靶向治疗的尝试。部分移植患者出现白血病复发,大多是由于宿主体内残存的白血病克隆,但也有一些患者是由于供者健康细胞恶变,这可能与微环境功能异常关系密切。当然,究竟是造血微环境的改变继发于急性白血病还是先于急性白血病,还有待继续研究。深入了解白血病造血微环境缺陷的分子学基础,可对白血病的造血微环境因素进行更合理地评价。

4 造血干细胞移植中基于骨髓基质细胞的治疗

4.1 促进造血功能恢复

骨髓干细胞移植的成败取决于供体干细胞是否能在宿主体内的造血微环境中产生增殖和分化,但在骨髓移植前进行的全身照射和/或烷化剂治疗造成一些骨髓移植受体的骨髓基质细胞功能损伤,从而导致移植失败。骨髓基质细胞移植可纠正造血微环境功能缺陷。Werts等报道,基质祖细胞可经血循环迁移而使小鼠受照射肢体的造血得到重建。关于对致死剂量照射小鼠进行骨髓移植后检测出供者起源的基质细胞的研究也不乏报道。骨髓基质细胞输注能促进化疗后造血功能的恢复,缩短骨髓抑制期。这一方面国内学者的研究较多。高汉林等研究胸腺基质细胞对骨髓移植小鼠的免疫功能重建作用发现,胸腺基质细胞可能通过促进胸腺微环境重建,促进T细胞在胸腺内发育成熟,从而促进T细胞及其介导的细胞免疫功能的早期重建。于洪臣等观察混输脾基质细胞和骨髓细胞对大剂量(8.0 Gy)辐射小鼠的存活率及造血干细胞(CFU-S)的影响,结果表明,输入体内的脾基质细胞可经血循环进入脾脏定居、增殖,进而支持造血免疫干细胞的增殖与分化。赵杰等观察了22例骨髓象完全缓解的急性早幼粒白血病(M3)患者接受相同的方案化疗,12例在化疗结束后第2天回输体外扩增的自体骨髓基质细胞。化疗后实验组外周血象较对照组下降缓慢,且下降到最低点的时间提前,而达到最低点的血象值显著高于对照组($P<0.01$),血象恢复至正常的时间也较对照组提前。骨髓基质细胞能够促进γ射线照射后小鼠的造血恢复。秦凤华等用5 Gy γ射线照射BALB/c小鼠建立造血功能缺损动物模型,并将基质细胞输入到照射小鼠体内,在照射后第10天,辐射损伤小鼠骨髓有核细胞数增加,CFU-GM、CFU-E和mBFU-E集落数增加。在照射后第20天,可促进外周血WBC、RBC、Hct和Hb的恢复。说明骨髓基质细胞可促进辐射损伤小鼠造

血功能恢复。在这些研究中,基质细胞促进造血的作用机制主要是通过分泌大量的造血生长因子,修复损伤的造血微环境,为造血干细胞的生长发育提供合适的土壤。另一方面,基质细胞及造血干细胞共同表达各种分子促进细胞的归巢,如SDF-1和它的受体CXCR4、蛋白酶(如基质蛋白酶和羧肽酶M)、补体蛋白(如C1q、C3a、C5a和膜攻击复合物)、鞘氨醇磷酸酯等[12]。

4.2 促进机体免疫调节功能

骨髓基质细胞具有抗原提呈功能,经抗原预激的骨髓基质细胞能特异性地刺激同种抗原致敏的T淋巴细胞增殖和分泌高水平的IL-2;单抗阻断试验发现,MHC-Ⅱ类分子和B7-2分子的联合阻断能有效地抑制致敏T淋巴细胞分泌IL-2,证实MHC-Ⅱ类分子和B7-2分子在骨髓基质细胞抗原提呈中发挥了重要作用。此外,骨髓造血基质细胞对白血病细胞具有逆转分化作用。傅勤等研究发现,正常人骨髓造血基质细胞对人急性早幼粒白血病HL-60细胞株有逆转分化作用。表现在促分化和抑制增殖作用两方面,主要以直接接触而发挥其调控作用。

间充质干细胞(mesenchymal stem cells,MSCs)是骨髓基质细胞的前体细胞,MSCs表达中等量人类白细胞抗原(human leucocyte antigen,HLA)I类分子,不表达HLA-Ⅱ类分子,也不表达FAS配体和共刺激分子,如B7-1、B7-2、CD40L,即使在CD28刺激性抗体存在的条件下,MSCs与HLA不相合淋巴细胞共培养仍不能诱导T细胞增殖。动物实验表明,异基因MSCs植入具有免疫活性机体后,能在体内存活,且在局部微环境作用下能修复损伤组织,这一特点为MSCs的异体移植提供了理论依据。除此之外,MSCs还具有独特的免疫调节特性,能抑制T细胞在混合淋巴细胞培养(MLCs)或有丝分裂原刺激中的增殖反应,证实MSCs植入人体内能够发挥免疫抑制效应,可用于预防和治疗移植物抗宿主病(GVHD)。目前的临床研究已经证明了MSCs的功效,只是作为第3类细胞治疗技术,需要进行规范管理,合理应用[13-19]。MSCs非特异性的阻抑免疫细胞增生活化,主要依靠细胞与细胞之间的相互接触,及分泌可溶性的细胞因子,如前列腺素E_2(PGE_2)、一氧化氮(NO)、TGF-β、干扰素-γ(IFN-γ)和白介素-1β(IL-1β)等[20]。

MSCs来源的成骨细胞具有免疫调控能力[21]。新近研究发现,诱导的成骨细胞在体外能够通过细胞凋亡途径抑制T细胞的增殖,特别是$CD8^+$[22],但这种抑制不是特别强,表明诱导的成骨细胞虽有一定的免疫性,但其免疫性较低。成骨细胞是否具有免疫抑制的作用,目前的相关研究较少,且处于研究的起步阶段及体外的结果,需要进一步研究其免疫抑制的机制及进行在体的研究。

4.3 骨髓基质细胞作为基因治疗靶细胞在白血病治疗中的作用

骨髓基质细胞是良好的基因载体且能够归巢到骨髓,因此可以尝试作为基因治疗的载体细胞,通过改造造血微环境功能而调控造血,参与白血病残留病的治疗。譬如,我科应用RNA干扰技术阻抑骨髓基质细胞SDF-1表达,与急性白血病Jurkat细胞共培养,可促进白血病细胞的凋亡,使Jurkat细胞粘附减少,对阿霉素的敏感性增加,同时,Jurkat细胞增殖活性受抑、凋亡增多[23]。采用Cx43腺病毒载体转染白血病骨髓间充质干细胞,改造白血病骨髓微环境的基质细胞[24]。研究发现:转染Cx43的BMSC细胞间荧光弥散时间缩短($P<0.01$),细胞间间隙连接通讯功能恢复,从而部分恢复化疗药物对耐药白血病细胞的杀伤作用。上述研究结果提示基于骨髓基质细胞的基因治疗具有辅助治疗恶性血液病的应用前景。

5 展望

造血干细胞移植在治愈某些恶性血液病方面显示出令人鼓舞的希望之光,但是,造血干细胞移植带来的高风险和并发症也严重威胁着患者的生命安全。造血微环境及其骨髓基质细胞由于自身异常或受到损伤将直接或间接导致造血调控功能异常、白血病残留等严重后果,是影响造血干细胞移植成败的重要因素。虽然目前在临床上采用外周血造血干细胞联合骨髓移植取得了一定的效果,但仍然存在造血失败、排斥反应重等问题,在造血干细胞的归巢、植入的相关机制还不清楚,需要对移植归巢、植入相关机制及靶点进行深入研究。另一方面,由于患者骨髓微环境的损伤,不适合行自体骨髓移植,而异基因骨髓采集增加患者的危险和痛苦,寻找新的修复造血干细胞移植后造血微环境的新方法势在必行。我科首先从脐血中分离培养一种人脐血源基质细胞,研究发现其具有促进造血干细胞移植后造血重建及抑制GVHD的作用,其初步成效较好,并且发现其在造血重建及免疫抑制方面明显优于骨髓基质细胞及间充质干细胞[19-31],有望应用于临床。总之,重视造血干细胞移植过程中的造血微环境问题,将有利于我们全面认识造血干细胞移植,为造血干细胞移植过程中的诸多问题提供有效的解决措施。

参考文献:

[1] Chen X H, Zhang C, Zhang X, *et al*. Role of antithymocyte globulin and granulocyte-colony stimulating factor-mobilized bone marrow in allogeneic transplantation for patients with hematologic malignancies[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2009, 15(2): 266-273.

[2] Koh L P, Chao N J. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplant using mismatched/haploidentical donors: a review [J]. Blood Cells Mol Dis, 2008, 40(1): 20-24.

[3] 陈幸华, 孔佩艳, 张曦. HLA不全相合造血干细胞移植[M]. 重庆: 西南师范大学出版社, 2012: 156-192.

[4] Odoms K, Shanley T P, Wong H R. Short-term modulation of interleukin-1beta signaling by hyperoxia: uncoupling of IkappaB kinase activation and NF-kappaB-dependent gene expression[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2004, 286(3): L554-L562.

[5] Bianco P, Sacchetti B, Riminucci M. Osteoprogenitors and the hema-

topoietic microenvironment[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2011, 24(1): 37-47.

[6] 智伟, 邓力, 杨志明, 等. 成骨细胞参与骨髓造血微环境的构建及发挥调控作用[J]. 中国修复重建外科杂志, 2007, 21(5): 517-522.

[7] Zhang C, Zhang X, Chen X H. Granulocyte-colony stimulating factor-mobilized mesenchymal stem cells: A new resource for rapid engraftment in hematopoietic stem cell transplantation[J]. Med Hypotheses, 2011, 76(2): 241-243.

[8] 张曦, 司英健, 陈幸华, 等. $Co^{60}\gamma$辐照对裸鼠血像及造血微环境功能影响的动态观察[J]. 检验医学与临床, 2008, 5(3): 129-132.

[9] 张曦, 司英健, 陈幸华, 等. 裸鼠造血微环境损伤实验动物模型的建立[J]. 西部医学, 2008, 20(1): 38-41.

[10] 陈幸华, 王苹, 张曦, 等. 干细胞移植预处理对骨髓基质细胞形态及生长能力的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2005, 21(12): 2462-2465.

[11] 李忠俊, 陈幸华, 滕本秀, 等. 白血病骨髓基质细胞促进Jurkat细胞抗药物诱导凋亡研究[J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(21): 2121-2124.

[12] Marquez-Curtis L A, Turner A R, Sridharan S, *et al*. The ins and outs of hematopoietic stem cells: studies to improve transplantation outcomes[J]. Stem Cell Rev, 2011, 7(3): 590-607.

[13] Le-Blanc K, Ringden O. Immunobiology of human mesenchymal stem cells and future use in hematopoietic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2005, 11(5): 321-334.

[14] Le-Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, *et al*. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells[J]. Lancet, 2004, 363(9419): 1439-1441.

[15] Ringden O, Uzunel M, Rasmusson I, *et al*. Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease[J]. Transplantation, 2006, 81(10): 1390-1397.

[16] Ning H, Yang F, Jiang M, *et al*. The correlation between cotransplantation of mesenchymal stem cells and higher recurrence rate in hematologic malignancy patients: outcome of a pilot clinical study[J]. Leukemia, 2008, 22(3): 593-599.

[17] Lazarus H M, Koc O N, Devine S M, *et al*. Cotransplantation of HLA-identical sibling culture-expanded mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells in hematologic malignancy patients[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2005, 11(5): 389-398.

[18] Le-Blanc K, Samuelsson H, Gustafsson B, *et al*. Transplantation of mesenchymal stem cells to enhance engraftment of hematopoietic stem cells[J]. Leukemia, 2007, 21(8): 1733-1738.

[19] Ball L M, Bernardo M E, Roelofs H, *et al*. Cotransplantation of *ex vivo* expanded mesenchymal stem cells accelerates lymphocyte recovery and may reduce the risk of graft failure in haploidentical hematopoietic stem-cell transplantation[J]. Blood, 2007, 110(7): 2764-2767.

[20] Yi T, Song S U. Immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells and their therapeutic applications[J]. Arch Pharm Res, 2012, 35(2): 213-221.

[21] 江小霞, 张毅, 李秀森, 等. 间充质干细胞来源的成骨细胞具有免疫调控能力[J]. 中国实验血液学杂志, 2005, 13(1): 50-53.

[22] 盘荣贵, 范锲, 邓耀良, 等. 同种异基因成骨细胞对混合淋巴细胞反应体系中T细胞的免疫抑制[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(27): 5035-5038.

[23] Kong P Y, Yang W B, Liang X, *et al*. RNAi-mediated Suppression of Stromal cell derived factor-1 expression in Bone Marrow Stromal Cells: Effects on the Co-cultured Jurkat Cells[J]. Health Med, 2011, 5(5): 1022-1032.

[24] Zhang X, Liu Y, Si Y J, *et al*. Effect of Cx43 gene-modified leukemic bone marrow stromal cells on the regulation of Jurkat cell line *in vitro*[J]. Leuk Res, 2012, 36(2): 198-204.

[25] Zhang C, Chen X H, Zhang X, *et al*. Human umbilical cord blood-derived stromal cells: a new resource in hematopoietic reconstitution in mouse haploidentical transplantation[J]. Transplant Proc, 2010, 42(9): 3739-3744.

[26] Sun H P, Zhang X, Chen X H, *et al*. Human umbilical cord blood-derived stromal cells are superior to human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in inducing myeloid lineage differentiation *in vitro*[J]. Stem Cells Dev, 2012, 21(9): 1429-1440.

[27] Liu Y, Chen X H, Si Y J, *et al*. Reconstruction of hematopoietic inductive microenvironment after transplantation of VCAM-1-modified human umbilical cord blood stromal cells[J]. PLoS One, 2012, 7(2): e31741.

[28] Zhang C, Chen X H, Zhang X, *et al*. Regulation of acute graft-versus-host disease by human umbilical cord blood derived stromal cells in haploidentical stem cell transplantation in mice through very late activation antigen-4[J]. Clin Immunol, 2011, 39(1): 94-101.

[29] Zhang C, Chen X H, Zhang X, *et al*. Human umbilical cord blood-derived stromal cells, a new resource in the suppression of acute graft-versus-host disease in haploidentical stem cell transplantation in sublethally irradiated mice[J]. J Biol Chem, 2011, 286(15): 13723-13732.

[30] Liu Y, Yi L, Zhang X, *et al*. Cotransplantation of human umbilical cord blood-derived stromal cells enhances hematopoietic reconstitution and engraftment in irradiated BABL/c mice[J]. Cancer Biol Ther, 2011, 11(1): 84-94.

[31] Feng Y, Gao L, Chen X. Hematopoietic stromal cells and megakaryocyte development[J]. Hematology, 2011, 16(2): 67-72.

(**收稿**:2012-10-23;**修回**:2012-11-14)

(编辑 王 红)