

干细胞移植在炎症性肠病中的治疗

瞿勇, 缪应雷

■背景资料

IBD病因未明, 迄今为止还没有彻底治愈IBD的方法, 药物及手术治疗均不能获得满意疗效。

瞿勇, 缪应雷, 昆明医学院第一附属医院消化内科 云南省昆明市 650032

作者贡献分布: 本文综述由瞿勇与缪应雷完成; 缪应雷审校。

通讯作者: 缪应雷, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 昆明医学院第一附属医院消化内科. myldu@sina.com

电话: 0871-5324888-2532

收稿日期: 2010-09-21 修回日期: 2010-11-23

接受日期: 2010-12-01 在线出版日期: 2010-12-18

hua Zazhi 2010; 18(35): 3772-3777

Stem cell transplantation for the treatment of inflammatory bowel disease

Yong Qu, Ying-Lei Miao

Yong Qu, Ying-Lei Miao, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Correspondence to: Ying-Lei Miao, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. myldu@sina.com

Received: 2010-09-21 Revised: 2010-11-23

Accepted: 2010-12-01 Published online: 2010-12-18

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is comprised of ulcerative colitis and Crohn's disease and characterized by chronic inflammation of the intestinal tract. The etiology of IBD is still unknown. Traditional treatment mainly controls active inflammation and regulates immunologic derangements. Commonly used drugs include 5-aminosalicylic acid, glucocorticoid and immunosuppressant. Some cases of IBD require surgical treatment eventually. Due to multiple etiologies, IBD should be managed comprehensively. The appearance of biological agents, genetically modified methods, anticoagulant therapies, and stem cell transplantation therapies has made it more likely to cure IBD. Stem cell transplantation represents a new type of treatment for IBD. In this article, we review the role of stem cell transplantation in the treatment of IBD.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Stem cell transplantation; Treatment

Qu Y, Miao YL. Stem cell transplantation for the treatment of inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(35): 3772-3777

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组病因未明的慢性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD). IBD的病因仍不明确, 传统治疗主要是控制活动性炎症和调节免疫紊乱, 常用药物包括5-氨基水杨酸、糖皮质激素和免疫抑制剂等, 部分病例最终需手术治疗. 目前治疗IBD应针对多种发病机制, 采取综合性措施. 随着治疗研究的进一步发展出现了生物制剂、转基因方法、抗凝治疗、干细胞移植, 使治愈IBD成为可能. 其中干细胞移植是一种新兴的IBD治疗方法, 近年来成为治疗研究领域的热点之一, 本文就干细胞移植治疗IBD的研究现状及作用机制进行概述.

关键词: 炎症性肠病; 干细胞移植; 治疗

瞿勇, 缪应雷. 干细胞移植在炎症性肠病中的治疗. 世界华人消化杂志 2010; 18(35): 3772-3777

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3772.asp>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)病因未明, 发病机制复杂, 患者数量呈逐年增加趋势, 发达国家发病率高于发展中国家. 据调查, 10%-20%的患者中其家庭成员至少有1人患IBD^[1,2], 患病时间超过10年者具有发生结肠癌的高风险率. 2003-2005年在一些发达国家(例如丹麦, 瑞典)的调查研究发现, 克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)每年发病率分别为8.6/10万、13.4/10万^[3], 发病高峰年龄为10-40岁人群, 年轻患者较普遍; 同时, IBD首次发作也可见于任何年龄段, 15%的患者在确诊时年龄已超过60岁^[1,2,4,5]. IBD病程迁延、反复发作, 多数患者因疼痛生活质量受到严重影响^[6]. 近年来随着人们生活水平的不断提高IBD在我国的发病率也渐呈上升趋势, Lok等^[2]对我国UC患者人口流行病学及临床学特征进行调

■同行评议者

郝卫东, 副研究员, 北京大学人民医院临床分子生物学研究所/中心实验室

查研究后发现, UC患者在我国正逐年增加并对年轻患者影响较大, 其中一部分呈严重暴发起病, 虽多数患者病情可为内科药物治疗所缓解, 但少数病例仍需手术治疗或者死亡. 由于IBD病因未明, 迄今为止还没有彻底治愈IBD的方法, 这使得广大学者寻求一种新的治疗途径, 其中干细胞移植给IBD的临床治疗带来了全新的思路, 干细胞移植可调节或重建患者免疫系统, 修复受损肠道黏膜并可恢复肠道黏膜正常功能, 拥有其他治疗方法无法替代的作用. 干细胞移植将有望成治愈IBD的重要方法, 本文就干细胞移植在IBD的治疗研究进展及作用机制方面作一综述.

1 IBD的治疗研究现状

目前, IBD的治疗主要着眼于控制活动性炎症和调节免疫紊乱, 传统药物包括5-氨基水杨酸、糖皮质激素、免疫抑制剂等. 上述药物对CD与UC的缓解率分别为70%和80%, 但临床疗效欠佳, 长期应用不良反应多, 难以维持长期缓解, 不能有效缩短IBD的自然病程, 对危重病例疗效有限, 存在停药后复发等问题. 与过去30年相比, 免疫抑制剂在IBD的治疗中使用更加频繁, 但并未有效降低CD的肠道并发症^[7], 对患者长期的生活质量并没有明显改善. Lix等^[8]研究发现, 随着时间的推移CD患者较UC患者具有较高的心理压力、焦虑情绪及病痛灾难感, 这些负面情绪可加重IBD的自然病程, 进一步降低患者的生活质量. 在手术治疗方面, 该疗法主要用于内科治疗无效、合并严重并发症及结肠炎癌变患者, 最终目的是挽救生命、改善患者健康状况, 但术后存在不同程度复发, 其中CD复发率很高. 随之, 在传统药物治疗的基础上出现了生物制剂、转基因方法、抗凝治疗及干细胞移植等新的治疗方法. 在生物治疗方面, 最常使用新型生物制剂Infliximab作为IBD的治疗药物, 该药较多数传统药物起效迅速, 不良反应小, 研究表明Infliximab可有效治疗CD, 愈合瘘管提高患者生活质量^[9-11], 对IBD的治疗具有积极作用, 但其临床效果明显时间仅持续2-4 mo, 部分治疗有效的患者可能出现急性肠梗阻, 对可产生Infliximab抗体的患者疗效较差, 在长期用药过程中部分患者可能会产生严重的不良反应^[12-14]. 传统IBD的治疗目标主要是控制发作、维持缓解、预防复发、防治并发症及保证生活质量. 近年出现的新型治疗目标主要是早期控制发作、长期维

持缓解、改变自然病程、使肠黏膜愈合并试图最终恢复肠道黏膜正常功能、甚至治愈疾病.

2 干细胞移植与IBD的关系

在诸多治疗IBD的研究中, 干细胞移植作为治疗IBD的新方法主要起源于对造血系统恶性肿瘤合并IBD患者进行干细胞移植后, 观察发现IBD病情在临床及内镜下得到了长期维持缓解, 再次启发了人们研究治疗IBD的新思路, 当前干细胞移植治疗IBD在实验动物研究和临床观察方面均取得了一定的进展.

2.1 干细胞与肠黏膜损伤修复 干细胞根据发育阶段不同分为胚胎干细胞和成体干细胞. 成体干细胞包括造血干细胞、间充质干细胞、肠道干细胞等. 肠道干细胞即肠道上皮干细胞, 位于肠道隐窝内, 越靠近肠隐窝底部其增殖能力越强, 越近肠腔增殖能力越弱. 肠道上皮干细胞具有持续更新与分裂增殖能力, 能修复受损肠道黏膜并恢复正常功能, 对维持肠道黏膜的更新及内环境稳定发挥着重要作用, 近两年研究报道, 肠道上皮干细胞移植后可持续生长并稳定表达基因产物^[15,16]. 在结合基因技术的基础上, 肠道干细胞可望作为基因载体细胞治疗肠道疾病. 采用干细胞移植治疗IBD造成的肠道黏膜损伤中, 最佳干细胞来源为肠道上皮干细胞, 但由于其数量来源有限, 在体外不能长期培养扩增, 因此可采用造血干细胞作为移植来源. 在干细胞中, 间充质干细胞是一种无造血功能的干细胞, 他有助于组织损伤的修复, 具有较高的可塑性及可移植性, 成人的任何器官组织中均存在该细胞, 在特定条件下间充质干细胞能诱导分化为脂肪细胞、成骨细胞、软骨细胞等多种非造血组织细胞. 2007年Philippe在UC大鼠动物模型中进行骨髓间充质干细胞移植实验中, 发现这类干细胞能定居于受体的肠道上皮^[17,18]. 具有正常功能的肠道组织能使炎症所导致的急性肠道损伤得以修复, 间充质干细胞在控制炎症活动、修复肠道黏膜、恢复肠壁完整中起着重要作用. 研究表明, 间充质干细胞可促进放射性损伤的肠上皮的修复^[19,20]. 间充质干细胞在修复肠道损伤过程中, UC患者通常能恢复正常的肠道组织结构, 但CD患者则由于过度纤维化常导致肠腔狭窄和梗阻, 这与间充质干细胞持久增生、组织破坏和胶原纤维沉积有关. 目前, 间充质干细胞已成功应用于循环系统、骨关节病等自身免疫性疾病的治疗.

■研发前沿

目前, 干细胞移植治疗IBD的研究主要集中于造血干细胞和骨髓间充质干细胞移植, 在基础和临床研究方面均取得了一定的进展, 但移植后免疫重建的研究、干细胞在体内的转化过程及机制、移植适应证的选择、个体化治疗方案、如何进一步提高移植成功率等都是未来研究的关键.

■相关报道

研究表明干细胞移植后可迁移至受损肠道参与损伤组织修复和功能重建,并可恢复肠道正常的免疫功能,国内外仍在进行临床研究探索。

2.2 干细胞移植的理论基础 干细胞移植的实践与概念始于造血干细胞,并被几十年的动物实验所支持,在对患有血液系统疾病或恶性肿瘤的患者进行干细胞移植后发现他们原来患有的IBD得到了意想不到的缓解^[21,22]。目前,干细胞移植在造血系统疾病方面应用较成熟,在治疗自身免疫性疾病方面也得到了进一步发展。自身免疫性疾病的治疗以提高宿主的免疫耐受性为重点,而IBD患者对肠道共生菌的免疫耐受发生障碍,这促使我们考虑从促进免疫细胞耐受性治疗入手,改变IBD的自然病程。IBD是多基因病,易感点位于第3、7、12、16号染色体上。研究表明,突变是IBD的易感因素,Hugot等^[23]和Inohara等^[24]在2001年报道了IBD的第1个易感基因NOD2/CARD15,该基因主要存在于单核细胞、巨噬细胞、潘氏细胞、树突状细胞、肠道上皮细胞以及T、B淋巴细胞内^[25-27],NOD2/CARD15编码的蛋白质仅在外周血单核细胞中表达,其作用是介导细胞凋亡以及诱导核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的激活。NOD2/CARD15存在3个突变位点,突变在IBD肠黏膜的严重损伤中具有重要作用,使患者体内合成大量蛋白,其蛋白表达可能在造血干细胞内。因此,通过造血干细胞移植可重建患者免疫系统从而达到治疗目的。

在骨髓源性干细胞中含有多种干细胞组分,具有多向分化能力,可直接定居于肠道或与肠道干细胞融合并促进受损微循环的重建等多种机制修复黏膜、恢复正常的肠上皮功能,也可能其中还参与了肠道的免疫调节,研究证明骨髓干细胞移植能使IBD模型小鼠受损的肠黏膜组织微循环得以重建,最终加速受损组织的修复^[28],骨髓干细胞可能成为肠上皮再生的可替代来源。

3 干细胞移植治疗IBD的机制及临床试验研究

3.1 造血干细胞移植 在干细胞移植中造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)应用的较为普遍,HSCT指通过大剂量放、化疗或其他免疫抑制剂的预处理方法清除受体异常的造血和免疫系统,阻断其发病机制,然后将供者的造血干细胞移植入受体内,以替代原有的病理性造血干细胞,使受体质量建造血及免疫功能,最终达到治疗目的。HSCT按造血干细胞的来源分为骨髓移植、外周血造血干细胞移植、脐带血干细胞移植和纯化CD34⁺细胞移植等。据造血干细胞供者和受者关系及遗传

背景分为自体移植、同基因移植和异基因移植。在进行异基因HSCT时首先要经过移植前预处理,要求受者和供者具有相匹配的人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)系统,并有一定数量的造血干细胞作为前提。IBD肠道炎症的发生、发展和转归过程与肠道黏膜免疫系统密切相关。在人体免疫调节中,T淋巴细胞是重要的免疫细胞,分为辅助性T淋巴细胞(helper T cells,Th)、细胞毒T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)和调节性T淋巴细胞,其中调节性T淋巴细胞对自身免疫调节起着重要作用^[29],主要使机体的自身免疫耐受与自身免疫反应维持平衡^[6];T淋巴细胞功能异常可导致多种疾病^[30-32],同时也是IBD发病的重要因素;IBD患者受累肠段能产生大量抗体,当T淋巴细胞产生免疫应答时:Th1为主的免疫应答发展为CD,此时促炎介质IL-2、INF- γ 、TNF释放增加,引起炎症反应或迟发型超敏反应;Th2为主的免疫应答发展为UC,此时抗炎介质IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13释放增加,从而增强体液免疫应答。正常情况下,肠道成纤维细胞可产生基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs),其作用可降解细胞外基质阻止其大量沉积,而活化的具有正常功能的T淋巴细胞可激活成纤维细胞产生MMPs^[33],研究表明,IBD病变肠黏膜中MMPs的表达均明显高于正常的肠黏膜,MMPs在IBD的发病机制中起着重要作用^[34]。IBD肠道成纤维细胞与正常肠道成纤维细胞相比具有显著的增殖和胶原分泌能力,这表明IBD患者肠道产生免疫反应时功能异常的T淋巴细胞激活成纤维细胞,使MMPs产生异常,从而导致病程的进一步发展。因此,造血干细胞移植治疗IBD的可能机制为:(1)移植后的干细胞能参与IBD患者受损肠黏膜的修复,取代肠黏膜中受损的细胞成分,还可参与调节肠道内的免疫反应;(2)调节T淋巴细胞功能使肠道正常表达MMPs;(3)移植的前提是摧毁机体病态免疫,在此基础上进行自体或异体HSCT,可恢复正常免疫,阻止了机体对自身组织的免疫攻击,使IBD的免疫发病机制根除;与此同时,在干细胞动员及预处理时应用的超常剂量免疫抑制剂对IBD的治疗具协同作用。针对IBD的发病机制采用HSCT,当IBD患者接受HSCT治疗后全身免疫系统得以恢复正常、异常的T淋巴细胞会消失,通过免疫系统重建可恢复全身正常的免疫反应,从而治愈IBD。

3.2 骨髓间充质干细胞移植 骨髓间充质干细胞

(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 是骨髓基质细胞的前体细胞, 是由中胚层分化而来的一种具有多向分化潜能的非造血成体干细胞, 主要存在于骨髓, 可塑性很强, 在不同诱导条件下可分化为多种细胞^[35-37], 诸如心肌细胞、肝细胞、神经细胞、血管内皮细胞等. BMSCs移植治疗IBD的可能机制为: 首先, 受损肠道对BMSCs可能有特异性趋化作用, 可释放趋化性细胞因子使BMSCs归巢, 对UC大鼠模型进行BMSCs移植后发现, 迁移至受损结肠的BMSCs高于正常结肠^[38]. 在修复消化系损伤过程中, BMSCs随损伤的加重迁移率增加, 恢复期则明显下降^[39]. 研究还证实, 移植后的BMSCs能在大鼠UC模型的肠道中定位^[40], 从而分化成具有一定功能的肠道上皮细胞, 可参与消化系损伤修复和功能重建^[41], 与此同时BMSCs可抑制T、B淋巴细胞增殖, 降低树突状细胞抗原呈递作用以及改变自然杀伤(natural killer, NK)细胞的功能^[42,43], 从而抑制肠道的异常免疫反应, 还可调节细胞因子IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8和TNF- α ^[44]等的分泌, 进一步调节受损肠道的炎症反应; 其次, BMSCs还可参与受损肠道微环境的重建, 促进新生血管形成^[45], 从而有利于肠道黏膜的修复过程; 最终达到治愈IBD的目的, 移植后重建的免疫系统功能替代了原有的导致肠道慢性炎症的异常的免疫系统功能. BMSCs移植后并发症少、骨髓采集安全方便、对机体损伤小, 易于分离、纯化和体外扩增, 不涉及伦理道德问题, 因此是干细胞移植治疗IBD的理想细胞.

3.3 HSCT治疗IBD的临床试验研究 1993年, Drakos报道了第1例淋巴瘤合并CD患者在接受同种异体HSCT后其CD病情得到了改善. 随后, 至少有22例癌症合并CD患者在接受自体造血干细胞移植(*autologous hematopoietic stem cell transplantation*, AHSCT)后病情得到缓解, 其中19例移植后中位随访时间7年达长期缓解, 18例在中位随访时间超过20 mo后仍达到临床缓解, 18例中有2例同时服用传统药物^[46]. 这表明在不服用任何药物的情况下AHSCT也能带来长期的临床缓解疗效, 这引起了人们极大的关注, 使IBD临床治疗方法出现了全新的思路. 2003年报道, 对2例Infliximab疗效较差的CD患者进行HSCT发现CD活动指数(*Crohn's disease activity index*, CDAI)完全正常^[47]; 同时, Burt等^[48]也作了报道; 在IBD的治疗中, 有两例关于AHSCT作为CD主要治疗方法的报道, 第1例来自于芝加哥的I期

临床试验, 包括12例活动性中重度CD患者, 在使用传统治疗和抗TNF- α 单克隆抗体治疗无效情况下, 用环磷酰胺联合粒细胞集落刺激因子动员后采集外周血干细胞, 经CD34⁺纯化处理, 在移植前用环磷酰胺和抗胸腺球蛋白进行预处理, 结果发现出院时CDAI和CD症状均得到改善, 在随访7-37(中位时间为18.5) mo后发现影像学及内镜异常均逐渐改善, 其中11例获得维持缓解(CDAI \leq 150)^[49]; 另1例报道来自米兰的I-II临床试验, Cassinotti等^[50]对4例难治性CD患者进行自体造血干细胞移植后, 撤出所有传统治疗药物, 4例患者有3例经中位随访时间16.5 mo后临床和内镜评估达到了维持缓解; 在这2例报道中进行HSCT后均无患者死亡. 目前欧洲正进行III期临床试验, 旨在调查大剂量免疫抑制剂加用AHSCT所带来的潜在临床疗效. 国外报道了1例出生后10 mo患有IBD合并CD3 γ 缺陷的患儿, 出生后2 mo时经常发生顽固性腹泻、反复肺部感染、口腔念珠菌病, 在进行严格的移植前准备后为该患儿进行第1次异基因HSCT, 并在5 mo后进行第2次移植, 在第2次移植后的第19天患儿由IBD导致的严重腹泻、肛周病变、直肠瘘得到了显著改善^[51]. 国内报道, 2004年对5例复发性CD患者进行自体AHSCT治疗, 有4例缓解, 1例术后6 mo复发^[52]. 所有这些相关报道在HSCT治疗IBD的进一步研究中给人们产生了巨大鼓舞.

4 结论

干细胞移植治疗IBD具有广阔的应用前景, 他可从遗传和免疫方面对IBD起到治疗作用, 能够改变IBD的自然病程、达到长期维持缓解、愈合受损肠道黏膜、恢复肠道正常功能并显著提高患者生活质量. 当前干细胞移植对IBD的治疗还处于试验性阶段, 主要用于对难治性CD试验性治疗的研究, 尚缺乏大量的临床资料, 有待于更多病例研究和长期随访. 随着干细胞移植技术的迅速发展, 成纤维细胞、骨髓细胞诱导成多能干细胞相继报道, 给干细胞移植治疗IBD的研究和应用打开了新的前景. 此外, 干细胞移植在基础和临床研究方向上仍存在着有待解决的问题, 如干细胞移植治疗最佳时机的选择; 移植适应证的选择; 合理的预处理方案; 自体移植去除T淋巴细胞的利弊; 如何进行个体化治疗; 并发症的防治; 移植后激素减量的方法; 移植后免疫重建的研究; 干细胞移植后在体内的转化过

■创新盘点

本文就干细胞移植治疗IBD的研究进展进行综述, 并对其治疗的可能机制进行了概括总结.

同行评价

本文科学性较好, 综述全面, 为读者了解干细胞移植治疗炎症性肠病的研究进展奠定基础。

程及机制; 如何进一步提高移植成功率等都是未来研究的方向, 随着基础研究的深入和临床实践经验的不断积累, IBD患者有望得到彻底的治愈。我们期待着干细胞移植能在IBD的治疗中得到广泛和有效的应用。在未来的一段时间内, 随着技术的不断创新, 治疗经验的不断丰富, 会有越来越多的患者得到更好的救治, 重获健康。干细胞移植治疗在IBD中的应用将仍是消化系统疾病的研究热点, 相信不久的将来应用干细胞移植治疗IBD将会成为必然趋势。

参考文献

- Collins P, Rhodes J. Ulcerative colitis: diagnosis and management. *BMJ* 2006; 333: 340-343
- Lok KH, Hung HG, Ng CH, Kwong KC, Yip WM, Lau SF, Li KK, Li KF, Szeto ML. Epidemiology and clinical characteristics of ulcerative colitis in Chinese population: experience from a single center in Hong Kong. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 406-410
- Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjaer M, Bak Andersen I, Wewer V, Nørregaard P, Moesgaard F, Bendtsen F, Munkholm P. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1274-1282
- Jin HY, Ye H, Wu KL, Zhu Y, Zhang JH, Liu P, Zhang TE, Ding YJ. [Indications for colonoscopy examination and its disease distribution: a report of 5690 cases]. *Zhonghua Weichang Waike Zazhi* 2006; 9: 214-216
- Jiang L, Xia B, Li J, Ye M, Deng C, Ding Y, Luo H, Ren H, Hou X, Liu H, Xu H, Cheng H, Yang H. Risk factors for ulcerative colitis in a Chinese population: an age-matched and sex-matched case-control study. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 280-284
- Wing K, Sakaguchi S. Regulatory T cells exert checks and balances on self tolerance and autoimmunity. *Nat Immunol* 2010; 11: 7-13
- Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugier L, Afchain P, Tirez E, Gendre JP. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005; 54: 237-241
- Lix LM, Graff LA, Walker JR, Clara I, Rawsthorne P, Rogala L, Miller N, Ediger J, Pretorius T, Bernstein CN. Longitudinal study of quality of life and psychological functioning for active, fluctuating, and inactive disease patterns in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1575-1584
- Miheller P, Lakatos PL, Horváth G, Molnár T, Szamosi T, Czeglédi Z, Salamon A, Czimmer J, Rumi G, Palatka K, Papp M, Jakab Z, Szabó A, Gelley A, Lakatos L, Barta Z, Balázs C, Rácz I, Zeher M, Döbrönte Z, Altorjay I, Hunyady B, Simon L, Papp J, Banai J, Nagy F, Lonovics J, Ujszászy L, Muzes G, Herszényi L, Tulassay Z. Efficacy and safety of infliximab induction therapy in Crohn's Disease in Central Europe—a Hungarian nationwide observational study. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 66
- Teshima CW, Thompson A, Dhanoa L, Dieleman LA, Fedorak RN. Long-term response rates to infliximab therapy for Crohn's disease in an outpatient cohort. *Can J Gastroenterol* 2009; 23: 348-352
- Ruemmele FM, Lachaux A, Cézard JP, Morali A, Maurage C, Giniès JL, Viola S, Goulet O, Lamireau T, Scaillon M, Breton A, Sarles J. Efficacy of infliximab in pediatric Crohn's disease: a randomized multi-center open-label trial comparing scheduled to on demand maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 388-394
- Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, Colombel JF, Egan LJ. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 929-936
- D'Haens G. Risks and benefits of biologic therapy for inflammatory bowel diseases. *Gut* 2007; 56: 725-732
- Passarini B, Infusino SD, Barbieri E, Varotti E, Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, Tambasco R, Campieri M. Cutaneous manifestations in inflammatory bowel diseases: eight cases of psoriasis induced by anti-tumor-necrosis-factor antibody therapy. *Dermatology* 2007; 215: 295-300
- Spitkovsky D, Hescheler J. Adult mesenchymal stromal stem cells for therapeutic applications. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2008; 17: 79-90
- Arthur A, Zannettino A, Gronthos S. The therapeutic applications of multipotential mesenchymal/stromal stem cells in skeletal tissue repair. *J Cell Physiol* 2009; 218: 237-245
- Okamoto R, Watanabe M. Molecular and clinical basis for the regeneration of human gastrointestinal epithelia. *J Gastroenterol* 2004; 39: 1-6
- Okamoto R, Watanabe M. Cellular and molecular mechanisms of the epithelial repair in IBD. *Dig Dis Sci* 2005; 50 Suppl 1: S34-S38
- Sémont A, François S, Mouiseddine M, François A, Saché A, Frick J, Thierry D, Chapel A. Mesenchymal stem cells increase self-renewal of small intestinal epithelium and accelerate structural recovery after radiation injury. *Adv Exp Med Biol* 2006; 585: 19-30
- Sémont A, Mouiseddine M, François A, Demarquay C, Mathieu N, Chapel A, Saché A, Thierry D, Laloi P, Gourmelon P. Mesenchymal stem cells improve small intestinal integrity through regulation of endogenous epithelial cell homeostasis. *Cell Death Differ* 2010; 17: 952-961
- Kashyap A, Forman SJ. Autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma resulting in long-term remission of coincidental Crohn's disease. *Br J Haematol* 1998; 103: 651-652
- Söderholm JD, Malm C, Juliusson G, Sjö Dahl R. Long-term endoscopic remission of crohn disease after autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukaemia. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 613-616
- Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain CA, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Cortot A, Modigliani R, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Macry J, Colombel JF, Sahbatou M, Thomas G. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 599-603
- Inohara N, Ogura Y, Chen FF, Muto A, Nuñez G. Human Nod1 confers responsiveness to bacterial lipopolysaccharides. *J Biol Chem* 2001; 276: 2551-2554
- Gutierrez O, Pipaon C, Inohara N, Fontalba A, Ogura Y, Prosper F, Nunez G, Fernandez-Luna JL.

- Induction of Nod2 in myelomonocytic and intestinal epithelial cells via nuclear factor-kappa B activation. *J Biol Chem* 2002; 277: 41701-41705
- 26 Rosenstiel P, Fantini M, Bräutigam K, Kühbacher T, Waetzig GH, Seegert D, Schreiber S. TNF-alpha and IFN-gamma regulate the expression of the NOD2 (CARD15) gene in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology* 2003; 124: 1001-1009
- 27 Lala S, Ogura Y, Osborne C, Hor SY, Bromfield A, Davies S, Ogunbiyi O, Nuñez G, Keshav S. Crohn's disease and the NOD2 gene: a role for paneth cells. *Gastroenterology* 2003; 125: 47-57
- 28 Khalil PN, Weiler V, Nelson PJ, Khalil MN, Moosmann S, Mutschler WE, Siebeck M, Huss R. Nonmyeloablative stem cell therapy enhances microcirculation and tissue regeneration in murine inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007; 132: 944-954
- 29 Kim JM, Rasmussen JP, Rudensky AY. Regulatory T cells prevent catastrophic autoimmunity throughout the lifespan of mice. *Nat Immunol* 2007; 8: 191-197
- 30 Flores-Borja F, Jury EC, Mauri C, Ehrenstein MR. Defects in CTLA-4 are associated with abnormal regulatory T cell function in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 19396-19401
- 31 Lindley S, Dayan CM, Bishop A, Roep BO, Peakman M, Tree TI. Defective suppressor function in CD4(+)CD25(+) T-cells from patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 92-99
- 32 Valencia X, Yarbora C, Illei G, Lipsky PE. Deficient CD4+CD25high T regulatory cell function in patients with active systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2007; 178: 2579-2588
- 33 Monteleone G, Caruso R, Fina D, Peluso I, Gioia V, Stolfi C, Fantini MC, Caprioli F, Tersigni R, Alessandrini L, MacDonald TT, Pallone F. Control of matrix metalloproteinase production in human intestinal fibroblasts by interleukin 21. *Gut* 2006; 55: 1774-1780
- 34 廖应雷, 欧阳钦, 段丽平, 李晓燕. 基质金属蛋白酶-1、基质金属蛋白酶-2和基质金属蛋白酶-3在溃疡性结肠炎患者肠黏膜的表达. *临床内科杂志* 2005; 22: 682-684
- 35 Clavin NW, Fernandez J, Schönmeier BH, Soares MA, Mehrara BJ. Fractionated doses of ionizing radiation confer protection to mesenchymal stem cell pluripotency. *Plast Reconstr Surg* 2008; 122: 739-748
- 36 Zhang G, Zhou J, Fan Q, Zheng Z, Zhang F, Liu X, Hu S. Arterial-venous endothelial cell fate is related to vascular endothelial growth factor and Notch status during human bone mesenchymal stem cell differentiation. *FEBS Lett* 2008; 582: 2957-2964
- 37 晏开力, 汪健, 李庆, 郭志伟, 徐修才, 徐静玮, 翟志敏. 成人骨髓间充质干细胞分化为血管内皮细胞的研究. *中国修复重建外科杂志* 2007; 21: 76-80
- 38 段征, 徐艳华, 陈小云, 汪维伟. 间充质干细胞移植后在溃疡性结肠炎大鼠体内的迁移. *重庆医科大学学报* 2010; 35: 1152-1154
- 39 Okamoto R, Yajima T, Yamazaki M, Kanai T, Mukai M, Okamoto S, Ikeda Y, Hibi T, Inazawa J, Watanabe M. Damaged epithelia regenerated by bone marrow-derived cells in the human gastrointestinal tract. *Nat Med* 2002; 8: 1011-1017
- 40 段进粮, 聂玉强, 李瑜元, 杜艳蕾, 沙卫红, 何慧华, 董伟华. 大鼠骨髓间充质干细胞移植后在溃疡性结肠炎模型肠道的定位. *广州医学院学报* 2006; 34: 1-4
- 41 Yabana T, Arimura Y, Tanaka H, Goto A, Hosokawa M, Nagaishi K, Yamashita K, Yamamoto H, Adachi Y, Sasaki Y, Isobe M, Fujimiya M, Imai K, Shinomura Y. Enhancing epithelial engraftment of rat mesenchymal stem cells restores epithelial barrier integrity. *J Pathol* 2009; 218: 350-359
- 42 Kim JA, Hong S, Lee B, Hong JW, Kwak JY, Cho S, Kim CC. The inhibition of T-cells proliferation by mouse mesenchymal stem cells through the induction of p16INK4A-cyclin D1/cdk4 and p21waf1, p27kip1-cyclin E/cdk2 pathways. *Cell Immunol* 2007; 245: 16-23
- 43 Prigione I, Benvenuto F, Bocca P, Battistini L, Uccelli A, Pistoia V. Reciprocal interactions between human mesenchymal stem cells and gammadelta T cells or invariant natural killer T cells. *Stem Cells* 2009; 27: 693-702
- 44 Zubov DO. [Immunoregulatory role of mesenchymal stem cells in bone repair processes]. *Fiziol Zh* 2008; 54: 30-36
- 45 Gong Z, Niklason LE. Small-diameter human vessel wall engineered from bone marrow-derived mesenchymal stem cells (hMSCs). *FASEB J* 2008; 22: 1635-1648
- 46 Fortun PJ, Hawkey CJ. The role of stem cell transplantation in inflammatory bowel disease. *Autoimmunity* 2008; 41: 654-659
- 47 Craig RM, Traynor A, Oyama Y, Burt RK. Hematopoietic stem cell transplantation for severe Crohn's disease. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32 Suppl 1: S57-S59
- 48 Burt RK, Traynor A, Oyama Y, Craig R. High-dose immune suppression and autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory Crohn disease. *Blood* 2003; 101: 2064-2066
- 49 Oyama Y, Craig RM, Traynor AE, Quigley K, Statkute L, Halverson A, Brush M, Verda L, Kowalska B, Krosnjak N, Kletzel M, Whittington PF, Burt RK. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 552-563
- 50 Cassinotti A, Annaloro C, Ardizzone S, Onida F, Della Volpe A, Clerici M, Usardi P, Greco S, Maconi G, Porro GB, Deliliers GL. Autologous haematopoietic stem cell transplantation without CD34+ cell selection in refractory Crohn's disease. *Gut* 2008; 57: 211-217
- 51 Özgür TT, Asal GT, Cetinkaya D, Orhan D, Kiliç SS, Usta Y, Ozen H, Tezcan I. Hematopoietic stem cell transplantation in a CD3 gamma-deficient infant with inflammatory bowel disease. *Pediatr Transplant* 2008; 12: 910-913
- 52 杨英, 陈隆典. 85例克罗恩病的临床研究. *胃肠病学* 2006; 11: 222-225

编辑 李薇 电编 何基才