

• 综 述 •

不同来源间充质干细胞对自然杀伤细胞的影响

刘秀丽,王洪波,谢 鹏,江 明<sup>△</sup>

(新疆医科大学第一附属医院血液病科,新疆 乌鲁木齐 830000)

[摘 要] 间充质干细胞(MSC)抑制 T 淋巴细胞的能力促使其用于移植物抗宿主病的治疗。由于 MSC 还能调节自然杀伤(NK)细胞的活性,而 NK 细胞在移植物抗白血病反应中具有重要作用。因此,在移植后给予间充质干细胞治疗或预防移植物抗宿主病的同时也可能会影响 NK 细胞的抗白血病作用。MSC 可从多种来源扩增,尤其是骨髓和脂肪,但细胞来源是否对其免疫调节能力产生影响尚不清楚。该文综述了不同来源 MSC 对 NK 细胞的免疫调节作用,以确定使用何种来源的 MSC 更有利于保护 NK 细胞活性,从而保护移植物抗白血病效应。

[关键词] 间充质干细胞; 自然杀伤细胞; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.03.044 中图法分类号:R329.2

文章编号:1009-5519(2025)03-0776-03 文献标识码:A

Effects of mesenchymal stem cells from different sources on natural killer cells\*

LIU Xiuli,WANG Hongbo,XIE Peng,JIANG Ming<sup>△</sup>

(Department of Hematology,The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University,Urumqi,Xinjiang 830000,China)

[Abstract] The ability of mesenchymal stem cells (MSCs) to inhibit T lymphocytes promotes their use in the treatment of graft-versus-host disease. Since MSC can also regulate the activity of natural killer (NK) cells,NK cells play an important role in graft-versus-leukemia response. Therefore,the treatment of mesenchymal stem cells after transplantation or the prevention of graft-versus-host disease may also affect the anti-leukemia effect of NK cells. MSC can be amplified from a variety of sources,especially bone marrow and fat, but it is not clear whether the cell source has an effect on its immune regulation ability. This article reviews the immunomodulatory effects of MSC from different sources on NK cells to determine which source of MSC is more conducive to protecting NK cell activity and thus protecting graft anti-leukemia effects.

[Key words] Mesenchymal stem cells; Natural killer cells; Review

间充质干细胞(MSC)是一种多能成体干细胞,具有向不同中胚层谱系分化的能力和免疫调节能力。MSC 传统上是从骨髓中分离出来的(BM-MSC),但也有文献报道了许多其他来源的 MSC<sup>[3]</sup>。其中脂肪 MSC(AT-MSC)因获取容易且涉及的伦理学问题少等优点,被认为是临床应用中获得 MSC 的一个有吸引力的替代方法<sup>[4]</sup>。关于 MSC 的免疫调节作用,体外研究表明,MSC 可抑制 T、B 淋巴细胞和 NK 细胞的增殖和活性,还抑制树突状细胞的分化和成熟,促进调节性 T 淋巴细胞的产生<sup>[5]</sup>。MSC 的免疫调节特性使其用于造血干细胞后移植物抗宿主病(GVHD)的预防和治疗。GVHD 是异体造血干细胞移植术后

复发和死亡的主要原因,主要由供体 T 淋巴细胞攻击受体组织所致。用于抑制 GVHD 发展的免疫抑制方案也阻碍了同种异体造血干细胞移植的有益作用,如移植物抗白血病(GVL)反应,降低了肿瘤复发的风险。自然杀伤(NK)细胞被认为是介导 GVL 的主要效应细胞之一,首先是因为 NK 细胞在移植后早期迅速恢复,其次是因为其能杀死由于逃避机制(如主要组织相容性复合体 I 类分子(MHC-I)下调或缺乏特异性肿瘤抗原)而逃避 T 淋巴细胞反应的肿瘤细胞<sup>[2]</sup>。因此,在抑制 T 淋巴细胞免疫的同时保持 NK 细胞应答的策略可能有利于 GVL、GVHD 的正平衡。输注对 NK 细胞免疫抑制作用减弱的 MSC 可改善同

<sup>△</sup> 通信作者,E-mail:1458278262@qq.com。  
网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250226.1709.004\(2025-02-27\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250226.1709.004(2025-02-27))

种异体造血干细胞移植的结果。有研究比较了来自不同来源的 MSC 的免疫调节特性<sup>[1]</sup>。现将不同来源 MSC 对 NK 细胞的免疫调节作用综述如下。

### 1 不同来源 MSC 对 NK 细胞增殖的影响

NK 细胞的增殖在很大程度上受细胞因子的调节,同时也受 MSC 的调节。在 MSC、NK 细胞共培养的影响方面一些研究报道了相互矛盾的结果。虽然报道了抑制 NK 细胞增殖的作用,但也观察到刺激作用。人顶叶蜕膜 MSC/多能基质细胞以剂量依赖的方式刺激白细胞介素-2(IL-2)诱导的静止 NK 细胞和活化 NK 细胞的增殖, MSC/多能基质细胞可能产生多种具有增殖功能的细胞因子,如 IL-12,可刺激 NK 细胞增殖。BLANCO 等<sup>[1]</sup>对 BM-MSC、AT-MSC 的体外作用进行了比较,将 BM-MSC、AT-MSC 分别与 NK 细胞共培养,PKH-67 染色的 CD56<sup>+</sup>CD3<sup>-</sup>细胞在 IL-15 存在下单独或与 AT-MSC 或 BM-MSC 共培养,结果显示, BM-MSC、AT-MSC 均诱导 NK 细胞增殖明显下降, BM-MSC 对 NK 细胞增殖抑制更为明显。NK 细胞的细胞周期分析显示,与 MSC 共培养时进入 S 期和 G2/M 期的细胞百分比下降,未观察到 2 种 MSC 之间的差异。同样,用流式细胞术分析在 MSC 存在下刺激 5 d 的 PKH 染色 NK 细胞上 CD56 的细胞表面表达,2 种 MSC 中高 CD56 的百分比均有所下降。然而另一项研究表明,与 BM-MSC 比较,来自人诱导多能干细胞对 NK 细胞增殖具有显著抑制作用<sup>[3]</sup>。VALENCIA 等<sup>[6]</sup>比较了人 BM-MSC、AT-MSC 对 NK 细胞增殖的影响,结果显示,人 BM-MSC、AT-MSC 均诱导 NK 细胞增殖减少,2 种来源的 MSC 的效果无显著差异。

### 2 不同来源 MSC 对 NK 细胞细胞毒活性的影响

NK 细胞介导的靶细胞杀伤是一个多步骤的过程,最终在含有穿孔素和颗粒酶的细胞毒性颗粒的免疫突触上脱颗粒。NK 细胞膜上溶酶体相关膜蛋白-1 的上调被认为是 NK 细胞膜活化后脱粒的标志。一些文献报道了 MSC 对 NK 细胞的细胞毒性作用的积极影响。YEN 等<sup>[7]</sup>发现,人胚胎干细胞衍生间充质细胞比 BM-MSC 更明显地抑制活化的 NK 细胞对 K562 的细胞毒性作用。人胚胎干细胞衍生间充质细胞与 NK 细胞共培养后 IL-2、IL-15 激活的 NK 细胞对 K562 细胞毒性分别从 51.40% 降至 3.56%、28.96% 降至 1.96%, 与新分离的 BM-MSCs 比较,效果仍然存在。BLANCO 等<sup>[1]</sup>评估了 MSC 对 NK 细胞的细胞毒活性的影响, CD56<sup>+</sup>CD3<sup>-</sup> 细胞在存在或不存在 MSC 的情况下用 IL-15 培养 4 d 收集 NK 细胞,

以不同的效应靶比与钙黄蛋白染色的靶细胞孵育,以 NK 敏感肿瘤细胞系 MCF-7 为靶细胞,测定裂解靶细胞释放到上清液中的荧光,结果显示, BM-MSC、AT-MSC 预孵育均降低了 NK 细胞的细胞毒活性,但与 AT-MSC 比较, BM-MSC 对 NK 细胞毒性具有更大的抑制作用。DELAROSA 等<sup>[8]</sup>研究也表明,与 AT-MSC 比较, BM-MSC 对 NK 细胞毒性具有更大的抑制作用。

### 3 不同来源的 MSC 对 NK 细胞因子分泌的影响

NK 细胞能产生多种细胞因子,包括  $\gamma$  干扰素 (IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 等,使其能参与炎症和免疫反应的独立调节,至少部分是由于其细胞毒性功能。已有文献报道了 MSC 对 NK 细胞介导的 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  分泌的不同影响,部分文献报道了 MSC 对 NK 细胞介导的 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  产生的刺激作用<sup>[5]</sup>。BM-MSC 增强了 IL-12/IL-18 激活的 NK 细胞分泌 IFN- $\gamma$  的能力,并以剂量依赖性的方式通过细胞间接触及分泌的可溶性因子。这样 MSC 增强了 NK 细胞的激活,可能提高了其在损伤部位的抗微生物功能<sup>[12]</sup>。此外 DELAROSA 等<sup>[8]</sup>研究表明,人 ASC、人 BM-MSC 同样能诱导 IL-2 活化的 NK 细胞产生 IFN- $\gamma$ 。相反 BLANCO 等<sup>[1]</sup>观察了 NK 细胞与 BM-MSC、AT-MSC 共培养后 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-10 的分泌情况,用 IL-15 刺激 CD56<sup>+</sup>CD3<sup>-</sup> 细胞,48 h 后加入 IL-12 和 IL-18,观察到 BM-MSC 比 AT-MSC 更有效地抑制了 IFN- $\gamma$  的分泌, BM-MSC、AT-MSC 存在时 TNF- $\alpha$  均明显降低。RIBEIRO 等<sup>[9]</sup>观察到 BM-MSC、脐带基质间充质干细胞 (UCM-MSC) 在抑制 CD56dim NK 细胞活化,以及 TNF- $\alpha$ 、穿孔素 mRNA 表达的能力相似,只有 AT-MSCs 能明显下调活化 NK 细胞分泌 TNF- $\alpha$ <sup>[10-12]</sup>。需更多的研究验证 MSC 是否能更有效抑制 NK 细胞分泌 TNF- $\alpha$ 。关于颗粒酶 BmRNA 的表达, UCM-MSC 诱导这种细胞毒性蛋白在活化的 NK 细胞上的表达增加,而 BM-MSC、AT-MSC 则略微降低其表达<sup>[13-14]</sup>。VALENCIA 等<sup>[6]</sup>研究表明, BM-MSC、AT-MSC 均明显降低了 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-10 分泌,而粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子的分泌则无明显影响。2 种 MSC 的效果未发现明显差异。

### 4 小 结

MSC 可有效调节 NK 细胞的受体、细胞因子分泌、细胞毒性功能和增殖。由于基于 NK 细胞的免疫疗法在癌症治疗中具有巨大的前景,这些特征在通过促进或至少维持 NK 细胞的 GVL 作用靶向特异性抗

肿瘤作用时可能非常重要。同种异体造血干细胞移植的成功与 GVL 效应的发展有关,降低了复发的风险。寻找控制 GVHD 同时保持 GVL 效果的治疗方法仍具有挑战性。

近年来, MSC 输注已成为治疗 GVHD 的一种有前景的方法。临床试验表明,该方法安全且耐受性良好,可改善类固醇难治性急性 GVHD 患者的预后。从人类白细胞抗原相同的兄弟供体、单倍体相同的供体或第三方获得 MSC 的效果未观察到有差异。有趣的是已考虑了基于 MSC 输注并旨在将 GVHD 与 GVL 效应分离的方法,并显示出令人鼓舞的结果。MSC 对 NK 细胞的作用已被大量文献报道,但有关不同来源的 MSC 对 NK 细胞的影响尚未得出统一的结论。通过比较不同来源 MSC 对 NK 细胞的影响对临床 MSC 的应用至关重要,选择使用对 NK 细胞活性影响较小的 MSC 有利于保护 GVL 效应。

参考文献

[1] BLANCO B, HERRERO-SANCHEZ M D, RODRIGUEZ-SERRANO C, et al. Immunomodulatory effects of bone marrow versus adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells on NK cells: implications in the transplantation setting[J]. Eur J Haematol, 2016, 97(6): 528-537.

[2] ZAFARANI A, TAGHAVI-FARAHABADI M, RAZIZADEH M H, et al. The role of NK cells and their exosomes in graft versus host disease and graft versus leukemia[J]. Stem Cell Rev Rep, 2023, 19(1): 26-45.

[3] CAMPAGNOLI C, ROBERTS I A, KUMAR S, et al. Identification of mesenchymal stem/progenitor cells in human first-trimester fetal blood, liver, and bone marrow [J]. Blood, 2001, 98(8): 2396-2402.

[4] BUNNELL B A. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells[J]. Cells, 2021, 10(12): 3433.

[5] SONG N, SCHOLTEMEIJER M, SHAH K. Mesenchymal Stem Cell Immunomodulation: mechanisms and therapeutic potential[J]. Trends Pharmacol Sci, 2020, 41(9): 653-664.

[6] VALENCIA J, BLANCO B, YANEZ R, et al. Compar-

ative analysis of the immunomodulatory capacities of human bone marrow-and adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells from the same donor[J]. Cytotherapy, 2016, 18(10): 1297-1311.

[7] YEN B L, CHANG C J, LIU K J, et al. Brief report: human embryonic stem cell-derived mesenchymal progenitors possess strong immunosuppressive effects toward natural killer cells as well as T lymphocytes [J]. Stem Cells, 2009, 27(2): 451-456.

[8] DELAROSA O, SANCHEZ-CORREA B, MORGADO S, et al. Human adipose-derived stem cells impair natural killer cell function and exhibit low susceptibility to natural killer-mediated lysis[J]. Stem Cells Dev, 2012, 21(8): 1333-1343.

[9] RIBEIRO A, LARANJEIRA P, MENDES S, et al. Mesenchymal stem cells from umbilical cord matrix, adipose tissue and bone marrow exhibit different capability to suppress peripheral blood B, natural killer and T cells[J]. Stem Cell Res Ther, 2013, 4(5): 125.

[10] GIULIANI M, OUDRHIRI N, NOMAN Z M, et al. Human mesenchymal stem cells derived from induced pluripotent stem cells down-regulate NK-cell cytolytic machinery[J]. Blood, 2011, 118(12): 3254-3262.

[11] ABUMAREE M H, BAHATTAB E, ALSADOUN A, et al. Characterization of the interaction between human decidua parietalis mesenchymal stem/stromal cells and natural killer cells[J]. Stem Cell Res Ther, 2018, 9(1): 102.

[12] THOMAS H, JAGER M, MAUEL K, et al. Interaction with mesenchymal stem cells provokes natural killer cells for enhanced IL-12/IL-18-induced interferon-gamma secretion[J]. Mediators Inflamm, 2014, 2014: 143463.

[13] KRZEWSKI K, COLIGAN J E. Human NK cell lytic granules and regulation of their exocytosis[J]. Front Immunol, 2012, 3: 335.

[14] NAJAR M, FAYYAD-KAZAN M, MERIMI M, et al. Mesenchymal stromal cells and natural killer cells; a complex story of love and hate[J]. Curr Stem Cell Res Ther, 2019, 14(1): 14-21.

(收稿日期: 2024-07-28 修回日期: 2024-09-17)