

干细胞移植在炎性肠病治疗中的临床应用

【作者】 曹晓沧 王邦茂 陈梦诗

天津医科大学总医院消化科 (天津 300052)

【摘要】 近年来,随着对干细胞以及在 IBD 基础、临床等方面研究的深入,干细胞移植在 IBD 治疗中的应用日益受到人们的关注。虽然干细胞移植治疗 IBD 早期临床数据结果十分喜人,但临床疗效仍需大规模、严格的临床对照研究加以验证,同时进一步探索其治疗的作用机制也将为探求 IBD 的发病机制揭开新的篇章。

【关键词】 炎性肠病;移植;干细胞

【中图分类号】 R574.62

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-02-0021-06

炎性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD),传统治疗方法的疗效欠佳,且不良反应较多。生物制剂的应用虽然使 IBD 的药物治疗现状得到一定程度上的改善,然而距离真正控制疾病的目标依然非常遥远。因此,寻找新的治疗方法一直是人们关注的研究热点之一。上世纪研究者就已经注意到一些合并血液系统疾病的 IBD 患者在接受造血干细胞移植(haematopoietic stem cell transplant, HSCT)后 IBD 的病情得到缓解。随着近年来对干细胞以及在 IBD 基础、临床方面的深入研究,干细胞移植在 IBD 治疗中的应用日益受到人们的关注。

1 干细胞与干细胞移植

1.1 干细胞

干细胞是具有自我复制和潜在分化能力的细胞总称。干细胞存在于多种组织中,但目前其出现频率、确切作用和特点并不是十分清楚。干细胞按发生学来源可分为:胚胎干细胞(embryonic stem cells)和成体干细胞(adult stem cells)。成体干细胞包括造血干细胞(haematopoietic stem cell, HSCs)、间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)和神经干细胞、肝干细胞、肌肉卫星细胞、皮肤表皮干细胞、肠上皮干细胞、视网膜干细胞、胰腺干细胞等各种组织器官特异的干细胞。

1.2 干细胞移植

干细胞移植是指将自体或异体干细胞移植给受体,以达到对受体治疗的目的。胚胎干细胞移植因涉及伦理学问题和潜在的不良反应,其研究受到一定程度的限制。在目前的研究中,与 IBD 有关的干细胞移植主要是 HSCT 和间充质干细胞移植(mesenchymal stem cell transplant, MSCT)。

2 HSCT 在治疗 IBD 中的应用

2.1 HSCs 与 HSCT

HSCs 可直接从骨髓中获取,或者经动员后从外周血中通过细胞分离法获取。HSCs 可分化为髓系及淋巴系等多种血细胞成分,CD34 是其目前应用最广泛的表面标志物。

早在 50 年前 HSCT 已开始应用于治疗疾病,主要用于治疗血液系统及淋巴系统肿瘤。来自动物模型及临床病例的报道均提示 HSCT 可能还是治疗自身免疫疾病的一种有效方式。目前自体 HSCT 用于自身免疫疾病患者治疗的最常见适应证:系统性硬化、多发性硬化、类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮^[1]。

HSCT 前需进行预处理,包括高剂量化疗、全身放疗和(或)抗淋巴抗体治疗。在自体 HSCT 中,患者进行预处理后行自体造血干细胞获取,移植前需特异性去除 T 细胞以避免自身反应性细胞的再次注入。在异体移植中, HSCs 来源于 HLA 配型吻合

的供体。除了与预处理相关的并发症外,异体 HSCT 还可发生移植相关致死事件,例如移植抗宿主病、再生障碍性贫血及血液系统恶性疾病,尤其是有 15%~25% 死亡率的移植抗宿主病。由于异体移植的风险更高,大部分自身免疫疾病患者选择自体 HSCT。

2.2 HSCT 在 IBD 机会性应用

2.2.1 自体 HSCT 在 IBD 机会性应用

自体 HSCT 用于 IBD 的治疗始于因其他适应证接受移植的 IBD 患者,术后发现其 IBD 病情得到明显改善。首例报道发表于 1993 年,1 例合并非霍奇金淋巴瘤的 CD 患者接受自体 HSCT 后随访 6 个月获得长期临床缓解^[2]。1996 年,Castro 等^[3]报道 2 例活动期 IBD 患者因乳腺癌应用自体 HSCT 后均获得 2 年的临床缓解。1998 年,又有临床报道称 1 例合并非霍奇金淋巴瘤的 CD 患者接受自体 HSCT 获得 7 年临床缓解,同时实验室指标也恢复正常^[4]。另外,2000 年 Musso 等^[5]报道 1 例合并霍奇金淋巴瘤的重度 CD 患者应用自体 HSCT 后,3 年的随访中两种疾病均获得缓解;2002 年 Soderholm 等^[6]报道 1 例 CD 患者因急性髓系白血病接受移植后第 1、2、3、5 年肠镜均未见异常。

早期 HSCT 除大多机会性用于治疗 CD 外,也有应用于 UC 的报道。2001 年 Marti 等^[7]报道了 1 例合并乳腺癌的 UC 患者应用自体 HSCT 后获得 20 个月的临床缓解的病例。

2.2.2 异体 HSCT 在 IBD 机会性应用

异体 HSCT 最初也是应用于同时患有恶性血液疾病的 IBD 患者。1992 年和 1994 年 Lin Yin 等^[8-9]共报道 2 例伴发脓皮病的 UC 患者因白血病接受异体 HSCT,其分别在移植后 4 年和 12 年维持临床缓解。1998 年,Talbot 等^[10]报道 1 例合并急性白血病的 CD 患者经异体 HSCT 治疗后 8 年 CD 症状消失。同年,Lopez-Cubero 等^[11]报道 6 例合并白血病的 CD 的患者,其中 5 例在移植前有活动性 CD 临床表现,接受异体 HSCT 后除 1 例患者在移植后 97d 死于败血症外,其余 5 例在移植后 1 年仍维持缓解,这些患者经 15 年随访仅 1 例复发。一项发

表 2003 年的回顾性研究中,11 例因血液恶性肿瘤接受异体 HSCT 的 IBD 患者在移植后 18 个月行肠镜检查未见活动期 CD 表现,10 例患者经平均 34 个月随访未出现临床症状^[12]。2004 年,Hawkey 等^[13]报道 1 例 CD 患者因淋巴瘤行异体 HSCT,随访 18 个月仍维持临床和内镜缓解。

2.3 自体 HSCT 对 CD 的针对性治疗

HSCT 在合并其他疾病的 IBD 治疗中显示出较好的效果,提示干细胞移植在 IBD 治疗中的重要价值。2003 年 Kreisel 等^[14]首次报道了自体 HSCT 针对性治疗 CD 的临床结果,接受治疗的 5 例 CD 患者(重度活动、对传统药物和抗 TNF- α 抗体均无效)治疗期间未发生移植相关并发症,但移植后 1 年一些患者肠镜检查结果显示仍有持续轻度炎症反应。2005 年,Oyama 等^[15]报道了对 12 例难治性 CD 患者进行自体 HSCT 的结果,显示移植后所有患者临床症状和克罗恩病活动指数(CDAI)在出院前就有明显改善,出院后随访 7~37 个月(平均 18.5 个月)中 11 例患者在未服用药物情况下能维持临床缓解,CDAI ≤ 150 ,随访数月数年影像学 and 结肠镜下病变均得到改善。Zelinkova 等(DDW 2005)对 3 例顽固性 CD 患者行自体 HSCT,其中 1 例对免疫抑制药联合英夫利昔单抗治疗无效的顽固性广泛小肠受累患者,经 HSCT 治疗 8w 后达到临床完全缓解,体重增加,不需要额外肠外营养,内镜检查显示炎症部位明显好转,然而残留狭窄仍然存在;另 2 例对抗 TNF、抗 CD3(维西珠单抗)治疗均无效的顽固性 CD 患者进行了自体 HSCT 后,其中 1 例男患者在活动期仅达到部分应答,进行移植后达到临床和内镜完全缓解,随后重新应用硫唑嘌呤(AZA)治疗,2 年的随访中维持缓解,另 1 例女性患者在动员期获得缓解,因此未进行移植,2 年随访中她获得临床和内镜完全缓解且成功怀孕。2008 年 Cassinotti 等^[16]报道了 4 例经 HSCT 治疗的活动期 CD 患者其中 3 例获得内镜缓解。

2.4 HSCT 在 IBD 治疗中的问题

现有资料提示 IBD 可能主要由遗传易感体质决定,免疫调节紊乱是关键的、直接的发病机制,肠

道菌群是这种免疫损伤过程的重要激发因素,环境、精神等因素可能是发病的诱因,患者自身存在的某种免疫缺陷导致胃肠菌丛与黏膜免疫系统之间的相互作用出现紊乱,最终造成黏膜内持续的过度炎症反应,所以治疗的关键在于控制这种过度反应,恢复应有的免疫平衡状态^[17]。

目前认为自体 HSCT 的治疗作用可能是通过清除患者体内致病的活性细胞实现的^[18-19]。由于没有根本解决患者遗传易感性问题,因此存在疾病复发的可能,但由于其可缩短移植后中性粒细胞减低的时间间隔,因而比较而言相对较为安全。在对 390 例因各种自身免疫病行自体 HSCT 治疗的研究中发现动员相关致死率为 1.5%,总治疗相关致死率为 9%^[20]。早期毒性作用主要是在免疫抑制药预处理后 10~12d 因骨髓再生障碍引起的感染、出血或药物引起的直接器官损害,后期毒性作用是与化疗或放疗相关的恶性疾病。

异体 HSCT 受体的免疫造血系统可被供者替代从而实现重建免疫,达到弥补患者免疫缺陷的目的,因此,比较而言经后者治疗的患者复发率较低。但其治疗相关的致病率(肝静脉栓塞病和急性慢性移植抗宿主病)和致死率也相应增高,同时异体 HSCT 的供体有限是不争的事实,而且治疗成功的前提是确保供者没有 IBD 遗传易感性^[17],然而在相关研究确定 IBD 易感基因前业界尚不能确保供者遗传背景安全,这也限制了异体 HSCT 的临床应用。

因此尽管 HSCT 在理论上可治疗 IBD,但这些限制尤其是与治疗相关的致病率和致死率,使其仅作为那些晚期且对免疫抑制药无反应的患者以及不适宜行手术治疗的患者的最后选择,而用于少数 IBD 患者。

3 MSCT 在 IBD 中的应用

无论是源自自体细胞还是异体细胞,HSCT 似乎都不能很好地解决 IBD 的临床治疗问题。大量研究表明 MSC 具有强大的免疫调节作用,MSCT 在治疗移植抗宿主病和自身免疫性疾病的成功经验更使人们对 MSCT 治疗 IBD 抱有极大的期待。

3.1 MSCs

由于缺乏公认的标志物,为了后期的 MSCs 同源性研究,国际细胞治疗协会(ISCT)规定了 MSCs 的基本定义^[21]:①在培养基中可黏附于塑料;②在体外分化条件下至少可分化成成骨细胞、脂肪细胞和软骨;③CD105、CD73 及 CD90 阳性率至少 95%;血细胞生成抗原(如 CD45、CD34)和单核细胞、巨噬细胞标志物(CD14 或 CD11b)和 B 细胞标志物(CD79、CD19)均阴性(阳性率 $\leq 2\%$);在未受如 IFN- γ 刺激下不表达 HLA-DR。

3.2 骨髓来源的 MSCs 在 IBD 的应用

最近研究显示骨髓源性间质干细胞(bone marrow-derived MSC, BM-MSCs)具有免疫调节作用,体外实验中表现对 T 细胞增殖、B 细胞功能、树突状细胞成熟的抑制作用^[22-23]。已有研究报道 BM-MSCs 可应用于治疗移植排斥反应、移植抗宿主病、实验性自身免疫性脑脊髓炎及胶原性关节炎。

3.2.1 自体 BM-MSCs 在 IBD 的应用 IBD 患者较健康对照组的 BM-MSCs 功能上是否存在缺陷目前还尚无定论,因此目前自体 BM-MSCs 的临床应用仍有争议。近期一项来自荷兰的研究^[24]对 10 例中重度 CD 采用静脉输注自体 BM-MSCs 6 周后,临床疗效显示 5 例患者 CDAI 指数改善,3 例患者达到临床应答(CDAI 下降 >70);2 例结肠广泛受累患者的内镜下克罗恩病严重指数(CDEIS)分别下降 10.0 和 24.7。整个过程仅有 1 例因发生过敏反应。同时,该小组还发现 CD 患者 BM-MSCs 与健康对照组相比在形态学、表型和生长潜能上无显著性差异,且前者可在体外显著降低外周血单个核细胞的增殖能力从而发挥免疫调制作用,因此患者 BM-MSCs 功能上与健康对照组的差异还有待进一步的研究。

3.2.2 异体 BM-MSCs 在 IBD 的应用 在美国一种名为 Prochyma 的干细胞产品已获 FDA 批准开始临床试验,它是取自于 18~32 岁健康志愿者骨髓的静脉注射制剂类 MSCs,目前已经通过针对 CD 治疗的 II 期临床试验,并正进行 III 期临床试验^[25]。II 期临床试验针对对激素、英夫利昔单抗和其他抑制药均无效的 10 例中重度 CD 患者(CDAI >220),

患者随机接受两种剂量的 MSCs 注射。结果显示,注射后第 7 天,平均 CDAI 下降 62,大部分患者症状得到改善,注射后第 28 天,平均 CDAI 显著下降^[26]。1/3 患者炎症性肠病问卷(IBDQ)得分 ≥ 170 ,提示其得到临床缓解。一项俄国的研究将 MSC 应用于 UC 患者,也取得较好疗效^[27]。该研究对 39 例 UC 和 11 例 CD 患者采用异体 BM-MSCs 静脉治疗,对照组为 30 例 UC 和 10 例 CD,继续原有治疗。两组均在治疗前 2~3w 停用免疫抑制药,将激素量减少至 $15 \sim 20 \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$,氨基水杨酸类药物维持 $2 \text{g} \cdot \text{d}^{-1}$,随访共 4~8w。结果显示:试验组临床评分(CAI 和 CDAI)和组织学评分(Mayo 指数和 Gebs 指数)较对照组均显著下降,试验组中 34 例患者完全戒断激素,其中 7 例患者激素减量至 $5 \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ (CAI 为结肠炎活动指数)。该研究表明 BM-MSCs 治疗可显著降低患者疾病活动程度。

3.3 脂肪来源的 MSCs 在 IBD 的应用

由于充足的自体 BM-MSCs 不易获得,但 MSCs 在身体内其他部分特别是皮下脂肪组织中分布广泛,从中分离出来的脂肪来源间充质干细胞(Adipose-derived mesenchymal stem cells, ASCs)最近成为最具吸引力的替代品,其可在受损组织的修复与再生中发挥重要作用。研究发现 ASCs 不仅可抑制炎症反应,同时还具有定向分化的潜能,且有研究认为其与 BM-MSCs 在免疫调节功能上相似。

近年来,应用 ASCs 在 CD 肛周瘘管治疗中显示出较好的应用前景。人群调查显示 CD 肛周瘘管的累计发病率为 20%~25%,其导致局部疼痛与不适大大影响患者的生活质量。CD 肛周瘘管治疗的最终目标是瘘管的完全持续闭合,从而避免手术治疗,提高患者生活质量。但在大多数患者,即使通过持续药物和手术治疗,仍然无法达到瘘管的完全愈合。Garcia—Olmo^[28]的首例试验是针对 1 例年轻的 CD 伴反复直肠阴道瘘的患者,其通过各种手术治疗及药物治疗(包括英夫利昔单抗)后直肠阴道瘘症状仍无法控制。该研究先用手术将阴道后壁直肠黏膜开口处用可吸收缝线缝合,后采用自体 ASC 进行该缝合处直肠黏膜局部注射。1w 后

伤口完全愈合且无不良事件发生。后续的 I 期临床试验该研究又对 5 例 CD 合并有瘘管的患者进行自体 ASCs 治疗^[29]。1 例患者因在体外培养过程中,ASCs 受细菌污染而退出试验,余 4 例共 8 处瘘管接受了自体 ASC 瘘管局部注射,随访 12~30 个月(平均 22 个月)。结果显示,6 处瘘管呈完全闭合,另 2 处部分闭合,流出物减少,未发现不良反应。以上初步研究结果显示了 ASCs 对 CD 及其并发症具有治疗作用。Garcia-Olmo 等^[30]的 II 期临床试验纳入 49 例肛瘘患者,其中 14 例为 CD 相关肛瘘,将其随机接受 ASC 复合纤维蛋白胶或单一纤维蛋白胶治疗。肛瘘愈合以引流物的消失以及外口完全上皮化为界。结果显示:总体上,复合治疗组的肛瘘愈合率是对照组的 4 倍($RR = 4.43$),生活质量前者高于后者;在肛瘘亚组 CD 人群中,ASC 复合纤维蛋白胶治疗组 7 例患者 5 例愈合,而对照组 7 例患者仅 1 例愈合;未发现 ASC 治疗 CD 瘘管的严重不良事件。

3.4 MSCT 在 IBD 治疗中的问题

作为移植供体,MSC 来源广泛、免疫原性极小,临床应用时甚至可以不用严格配型^[31],术前不需要化疗预处理,这些特点使其更易于在未来可能的临床治疗中推广使用。调查显示 100 多例接受 MSCT 的患者中急性毒性作用发生率很低,但长期不良反应仍不清楚^[32]。

早期有研究称 MSCs 可刺激小鼠体内肿瘤的生长和转移,而且肿瘤生长的高危因素在人体内仍不明确,因此在 MSCs 使用前患者需要进行全身扫描,以减少因应用 MSCs 促进不明肿瘤的生长可能^[33-34]。另外,有学者曾提出体外大量扩增的干细胞可能导致恶变的观点,研究中曾发现人体 ASCs 在长期体外培养后(4~5 个月)可能引起自发性转变,然而,Bernardo 等^[35]将 10 名健康志愿者的 BM-MSCs 增殖至 44w 直至其老化或达 25 代时未见任何畸形。因此,在 MSCs 体外培养时应注意鉴定标识核型和表型,以使患者安全性得到最大保障。

综上所述,目前干细胞移植对 IBD 的治疗研究多集中于传统治疗无效的难治性 IBD,尤其是 CD,

目前对 UC 的治疗报道少见,但理论上传统治疗无效的慢性 UC 患者应可从中获益。异体 HSCT 可能通过预处理阶段的免疫抑制药应用,以及替换黏膜固有层中致病的免疫细胞,从而使 CD 患者获得临床缓解。当疾病恶化,应用化疗会发生较高致病率和致死率时,自体 HSCT 可作为一种治疗选择。MCST 作为一种新兴的干细胞治疗方法,骨髓或脂肪组织来源的 MSCs 均可作为移植治疗的细胞来源。虽其不取代固有层致病的炎症细胞,但可通过某些 MSCs 来源的信号起到抑制炎症区域免疫细胞的作用,而且由于其缺乏 MHCII 类抗原, MSCs 几乎不引起免疫排斥反应故有利于异体移植^[31],此外不需要化疗预处理是 MSCs 的又一大优势,使其未来临床应用更为方便。但究竟自体还是异体 MSCT 中哪个是更合适的治疗办法目前尚无定论。MSCs 对 CD 患者的进一步临床研究正在欧美多个中心紧锣密鼓地进行,实际应用效果值得期待。

【参考文献】

- [1] van Laar JM, Tyndall A. Adult stem cells in the treatment of autoimmune diseases[J]. Rheumatology (Oxford), 2006, 45: 1187-1193.
- [2] Drakos PE, Nagler A, Or R. Case of Crohn's disease in bone marrow transplantation[J]. Am J Hematol, 1993, 43: 157-158.
- [3] Castro J, Bentsch HL, Smith L, et al. Prolonged clinical remission in patients with inflammatory bowel disease after high dose chemotherapy (HDC) and autologous blood stem cell transplantation[J]. ASH Annu Meet Abstr, 1996, 88: A133.
- [4] Kashyap A, Forman SJ. Autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma resulting in long-term remission of coincidental Crohn's disease[J]. Br J Haematol, 1998, 103: 651-652.
- [5] Musso M, Porretto F, Crescimanno A, et al. Crohn's disease complicated by relapsed extranodal Hodgkin's lymphoma; prolonged complete remission after unmanipulated PBPC autotransplant[J]. Bone Marrow Transplant, 2000, 26: 921-923.
- [6] Soderholm JD, Malm C, Juliusson G, et al. Long-term endoscopic remission of crohn disease after autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukaemia[J]. Scand J Gastroenterol, 2002, 37: 613-616.
- [7] Marti JL, Mayordomo JI, Isla MD, et al. PBSC autotransplant for inflammatory bowel disease; a case of ulcerative colitis[J]. Bone Marrow Transplant, 2001, 28: 109-110.
- [8] Lin Yin JA, Jowitt SN. Resolution of immune-mediated diseases following allogeneic bonemarrowtransplantation for leukaemia[J]. Bone Marrow Transplant, 1992, 9: 31-33.
- [9] Lin Yin JA. Transplantation for new indications; autoimmune diseases. In: Atkinson K, editor. Clinical Bone Marrow Transplantation [M]. Cambridge; Cambridge University Press, 1994: 699-703.
- [10] Talbot DC, Montes A, Teh WL, et al. Remission of Crohn's disease following allogeneic bone marrow transplant for acute leukaemia[J]. Hosp Med, 1998, 59: 580-581.
- [11] Lopez-Cubero SO, Sullivan KM, McDonald GB. Course of Crohn's disease after allogeneic marrow transplantation[J]. Gastroenterology, 1998, 114: 433-440.
- [12] Ditschkowski M, Einsele H, Schwerdtfeger R, et al. Improvement of inflammatory bowel disease after allogeneic stem-cell transplantation[J]. Transplantation, 2003, 75: 1745-1747.
- [13] Hawkey CJ. Stem cell transplantation for Crohn's disease[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2004, 17: 317-325.
- [14] Kreisel W, Potthoff K, Bertz H, et al. Complete remission of Crohn's disease after high-dose cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2003, 32: 337-340.
- [15] Oyama Y, Craig RM, Traynor AE, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory Crohn's disease[J]. Gastroenterology, 2005, 128: 552-563.
- [16] Cassinotti A, Annaloro C, Ardizzone S, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation without CD34+ cell selection in refractory Crohn's disease[J]. Gut, 2008, 57: 211-217.
- [17] Anumakonda V, Hayee B, Chung-Faye G. Remission and Relapse of Crohn's disease following Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation for Non-Hodgkin's Lymphoma[J]. Gut, 2007, 56: 1325.
- [18] Folwaczny C, Glas J, Folwaczny M, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory Crohn's disease; a feasible therapeutic approach[J]. Gastroenterology, 2005, 128: 2180.
- [19] Strober W, Fuss I, Mannon P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease[J]. J Clin Invest, 2007, 117: 514-521.
- [20] Tyndall A, Passweg J, Gratwohl A. Haematopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe autoimmune diseases 2000[J]. Ann Rheum Dis, 2001, 60: 702-707.
- [21] Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement[J]. Cytotherapy, 2006, 8: 315-7.
- [22] Krampera M, Cosmi L, Angelini R, et al. Role for interferon gamma in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Stem Cells, 2006, 24: 386-398.

炎症肠病的基因疗法

【作者】 吕超蓝 智发朝
南方医科大学南方医院消化科 (广州市 510515)

【摘要】 炎症肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn's disease, CD), 其致病原因尚不清楚。目前常用的药物治疗伴有明显不良反应而且无法完全治愈疾病。最近几年 IBD 基因治疗引起关注。通过抑制炎症因子基因以及上调免疫调节因子基因表达来恢复肠道细胞因子的平衡是一种有前途的治疗 IBD 的方法。本文简要介绍几个可以用于 IBD 基因治疗的分子 (如 TNF- α 、IL-10、NF- κ B 和 IL-22 等) 以及它们相应的动物临床试验结果和未来展望。

【关键词】 炎症肠病; 溃疡性结肠炎; 克罗恩病; 基因治疗

【中图分类号】 R574.62;R394

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384 (2011)-02-00026-07

炎症肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn's disease, CD)。目前病因尚不十分清楚, 可能与基因、环境、免疫因素有关^[1]。众多研究表明 CD 与 Th1 细胞介导的免疫反应关联较大, 而 UC 与 Th2 有关。参与致病的相关因子包括 α 肿瘤

坏死因子 (tumour necrosis factor alpha, TNF- α), γ 干扰素 (interferon gamma, IFN- γ), 白细胞介素 12 (interleukin-12, IL-12) 和白细胞介素 18 (interleukin-18, IL-18), 抗炎因子包括白细胞介素 10 (interleukin-10, IL-10) 和 β 转化生长因子 (transforming growth factor - beta, TGF- β) 等。通过抑制炎症因子

[23] Nauta AJ, Kruisselbrink AB, Lurvink E, et al. Mesenchymal stem cells inhibit generation and function of both CD34+ - derived and monocyte - derived dendritic cells [J]. J Immunol, 2006, 177: 2080-2087.

[24] Duijvestein M, Vos AC, Roelofs H, et al. Autologous bone marrow - derived mesenchymal stromal cell treatment for refractory luminal Crohn's disease: results of a phase I study [J]. Gut, 2010, 59: 1662-1669.

[25] Osiris Therapeutics I. Evaluation of PROCHYMAL [tm] Adult Human Stem Cells for Treatment - Resistant Moderate - to - Severe Crohn's Disease. www.clinicaltrials.gov NCT00482092 ed. 2007.

[26] Taupin P. OTI - 010 Osiris Therapeutics/JCR Pharmaceuticals [J]. Curr Opin Investig Drugs, 2006, 7: 473-481.

[27] Lazebnik LB, Konopliannikov AG, Kniazev OV, et al. Use of allogeneic mesenchymal stem cells in the treatment of intestinal inflammatory diseases [J]. Ter Arkh, 2010, 82: 38-43.

[28] Garcia - Olmo D, Garcia - Arranz M, Garcia LG, et al. Autologous stem cell transplantation for treatment of rectovaginal fistula in perianal Crohn's disease: a new cell - based therapy [J]. Int J Colorectal Dis, 2003, 18: 451-454

[29] Garcia - Olmo D, Garcia - Arranz M, Herreros D, et al. A phase I clinical trial of the treatment of Crohn's fistula by adipose mesenchymal stem cell transplantation [J]. Dis Colon Rectum, 2005, 48: 1416-1423.

[30] Garcia - Olmo D, Herreros D, Pascual I, et al. Expanded Adipose - Derived Stem Cells for the Treatment of Complex Perianal Fistula: a Phase II Clinical Trial [J]. Dis Colon Rectum, 2009, 52: 79-86

[31] 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: 1439-1441

[32] 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: 321-334.

[33] Studeny M, Marini FC, Champlin RE, et al. Bone marrow - derived mesenchymal stem cells as vehicles for interferon - beta delivery into tumors [J]. Cancer Res, 2002, 62: 3603-3608.

[34] Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis [J]. Nature, 2007, 449: 557-563.

[35] Bernardo ME, Zaffaroni N, Novara F, et al. Human bone marrow derived mesenchymal stem cells do not undergo transformation after long - term in vitro culture and do not exhibit telomere maintenance mechanisms [J]. Cancer Res, 2007, 67: 9142-9149.