

DOI:10.13350/j.cjpb.250802

• 论著 •

间充质干细胞对异基因造血干细胞移植后移植物抗宿主病的作用及其与病原菌感染风险关系*

王波涛^{1**}, 王超¹, 张晓冬²

(1. 南阳医学高等专科学校第一附属医院血液内科, 河南南阳 473000; 2. 南阳市第一人民医院肿瘤血液科)

【摘要】 目的 探讨间充质干细胞(MSC)对异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后移植物抗宿主病(GVHD)的治疗作用及其与病原菌感染风险的关系。**方法** 回顾性纳入2020-2024年接受allo-HSCT的70例GVHD高风险患者,排除活动性感染及严重免疫功能障碍者。分为MSC治疗组($n=35$)和对照组($n=35$)。MSC组于移植后第1d开始静脉输注脐带来源MSC(每周1次,持续4周),对照组接受常规抗排斥治疗。主要终点为GVHD发生率及皮肤、肝脏、胃肠道损伤评分;次要终点包括感染率、免疫细胞亚群($CD4^+$ / $CD8^+$ T细胞、调节性T细胞)、细胞因子(IL-6、TNF- α 、IL-10)水平及不良事件。**结果** 两组患者基线特征差异无统计学意义($P>0.05$)。MSC组GVHD总体发生率显著低于对照组(13.33% vs 31.43%, $P=0.040$),其中急性GVHD(14.29% vs 25.71%)及慢性GVHD(2.86% vs 5.71%)发生率均降低。MSC组皮肤、肝脏、胃肠道损伤评分改善幅度显著优于对照组(皮肤 $\Delta 1.2$ vs $\Delta 0.4$, $P=0.012$; 肝脏 $\Delta 0.8$ vs $\Delta 0.4$, $P=0.017$; 胃肠道 $\Delta 0.9$ vs $\Delta 0.5$, $P=0.039$)。免疫学分析显示, MSC组 $CD4^+$ T细胞比例升高4.8% ($P=0.015$), $CD8^+$ T细胞比例下降3.5% ($P=0.018$), 调节性T细胞(Tregs)比例升高1.8% ($P=0.022$), 均显著优于对照组 ($P<0.05$)。细胞因子方面, MSC组促炎因子IL-6(降低31.7%, $P=0.012$)、TNF- α (降低35.5%, $P=0.015$)水平显著下降, 抗炎因子IL-10升高37.7% ($P=0.022$), 组间差异均显著 ($P<0.05$)。MSC组总体感染率低于对照组(21.43% vs 39.29%, $P=0.031$), 细菌(11.43% vs 20.00%)、真菌(5.71% vs 11.43%)及病毒感染(4.29% vs 8.57%)风险均降低, 且肺部感染(5.71% vs 14.29%, $P=0.017$)和胃肠道感染(2.86% vs 8.57%, $P=0.036$)发生率显著下降。多因素Logistic回归证实, MSC治疗是降低感染的独立保护因素($OR=0.472$, 95%CI: 0.236-0.896, $P=0.020$), 合并糖尿病显著增加感染风险($OR=2.380$, 95%CI: 1.120-5.065, $P=0.032$)。**结论** MSC治疗通过调节 $CD4^+$ / $CD8^+$ T细胞平衡、促进Tregs扩增及抑制促炎因子(IL-6、TNF- α)释放, 显著降低allo-HSCT后GVHD发生率及严重程度, 同时通过免疫稳态重建减少细菌、真菌和病毒感染风险, 尤其对肺部和胃肠道感染具有显著预防作用。MSC治疗是GVHD合并感染防控的安全有效策略。

【关键词】 间充质干细胞; 异基因造血干细胞移植; 移植物抗宿主病; 病原菌感染; 免疫调节

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2025)08-0976-06

[Journal of Pathogen Biology. 2025 Aug.; 20(08):976-981, 975.]

The role of mesenchymal stem cells in graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and its relationship with pathogenic bacterial infection risk

WANG Botao¹, WANG Chao¹, ZHANG Xiaodong² (1. Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Nanyang 473000, Henan, China; 2. Department of Oncology and Hematology, Nanyang First People's Hospital) ***

【Abstract】 Objective To explore the therapeutic effects of mesenchymal stem cells (MSCs) on graft-versus-host disease (GVHD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) and its relationship with the risk of pathogenic bacterial infections. **Methods** A retrospective study was conducted, enrolling 70 high-risk GVHD patients who underwent allo-HSCT from January 2020 to January 2024, excluding those with active infections or severe immune dysfunction. Patients were divided into the MSC treatment group ($n=35$) and the control group ($n=35$). The MSC group received intravenous infusion of umbilical cord-derived MSCs (weekly for 4 weeks, starting on day 1 post-transplantation), while the control group received conventional anti-rejection treatment. The primary endpoints were GVHD incidence and skin, liver, and gastrointestinal damage scores; secondary endpoints included infection incidence, immune cell subsets ($CD4^+$ / $CD8^+$ T cells, regulatory T cells), cytokine levels (IL-6, TNF- α , IL-10), and adverse events.

Results There were no significant differences in baseline characteristics between the two groups ($P>0.05$). The

* **【基金项目】** 南阳市科技发展计划项目(No. 23KJGG192)。

** **【通信作者(简介)]** 王波涛(1976-), 男, 河南南阳人, 研究生, 副主任医师, 主要从事血液病诊疗工作。E-mail: 17603770393@163.com

overall incidence of GVHD was significantly lower in the MSC group than in the control group (13.33% vs 31.43%, $P=0.040$), with reductions in both acute GVHD (14.29% vs 25.71%) and chronic GVHD (2.86% vs 5.71%). The MSC group demonstrated significantly greater improvements in skin, liver, and gastrointestinal damage scores compared to the control group (skin $\Delta 1.2$ vs $\Delta 0.4$, $P=0.012$; liver $\Delta 0.8$ vs $\Delta 0.4$, $P=0.017$; gastrointestinal $\Delta 0.9$ vs $\Delta 0.5$, $P=0.039$). Immunological analysis showed that the MSC group had an increase of 4.8% in $CD4^+$ T cell ratio ($P=0.015$), a 3.5% decrease in $CD8^+$ T cell ratio ($P=0.018$), and a 1.8% increase in regulatory T cells (Tregs) ($P=0.022$), all of which were significantly better than the control group ($P<0.05$). Cytokine analysis revealed significant decreases in pro-inflammatory cytokines IL-6 (reduced by 31.7%, $P=0.012$) and TNF- α (reduced by 35.5%, $P=0.015$), while the anti-inflammatory cytokine IL-10 increased by 37.7% ($P=0.022$), with all differences being statistically significant ($P<0.05$). The overall infection rate in the MSC group was lower than in the control group (21.43% vs 39.29%, $P=0.031$), with reduced risks of bacterial (11.43% vs 20.00%), fungal (5.71% vs 11.43%), and viral infections (4.29% vs 8.57%). Moreover, the incidence of pulmonary infections (5.71% vs 14.29%, $P=0.017$) and gastrointestinal infections (2.86% vs 8.57%, $P=0.036$) was significantly lower in the MSC group. Multivariate logistic regression confirmed that MSC treatment was an independent protective factor against infection (OR=0.472, 95%CI: 0.236-0.896, $P=0.020$), and that diabetes significantly increased the risk of infection (OR=2.380, 95%CI: 1.120-5.065, $P=0.032$).

Conclusion MSC therapy significantly reduces the incidence and severity of GVHD after allo-HSCT by regulating the balance of $CD4^+/CD8^+$ T cells, promoting Tregs expansion, and suppressing the release of pro-inflammatory cytokines (IL-6, TNF- α). Additionally, MSC treatment reduces the risk of bacterial, fungal, and viral infections, particularly pulmonary and gastrointestinal infections, by restoring immune homeostasis. MSC therapy is a safe and effective strategy for managing GVHD and preventing infections in allo-HSCT patients.

【Keywords】 mesenchymal stem cells; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; graft-versus-host disease; pathogenic bacterial infections; immune regulation

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是一种广泛应用于治疗多种血液系统恶性疾病,如白血病、淋巴瘤及其他造血系统疾病的治疗方法^[1-2]。然而,尽管allo-HSCT能够显著改善患者的生存率,但其临床应用中仍面临诸多并发症,尤其是移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)^[3]。GVHD是异基因移植后最常见的并发症之一,发生时供体免疫细胞攻击受体组织,导致皮肤、肝脏、胃肠道等多脏器损伤^[4]。GVHD的发生和发展不仅严重影响患者的生存质量,还显著增加了治疗难度和死亡风险^[5]。GVHD的治疗主要依赖免疫抑制药物,如类固醇、抗排斥药物等,这些药物虽然可以有效抑制移植后的免疫反应,但也会导致免疫系统功能的严重抑制,增加了患者对病原菌感染的易感性^[6]。在GVHD的临床治疗中,控制免疫反应、减少炎症反应并降低感染风险成为亟待解决的重要问题。因此,开发新的治疗策略以减少GVHD的发生和改善患者的免疫功能,已成为临床研究的重要方向。

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)作为一种具有强大免疫调节作用的细胞疗法,近年来在GVHD的治疗中引起了较多关注。MSCs具有独特的免疫逃逸能力,能够通过直接调节免疫细胞的功能,抑制过度的免疫反应,从而减轻GVHD的临床症状^[7]。此外, MSCs还可通过分泌多种细胞因子,调节

炎症反应,促进组织修复,因此被认为是一种理想的免疫调节治疗手段^[8]。越来越多的临床研究表明, MSC在缓解GVHD方面显示了良好的效果,并且能够改善患者的免疫功能,减少继发性感染的发生^[9]。然而,尽管已有研究探讨了MSCs在GVHD中的应用,但关于其与病原菌感染风险的关系,尤其是其是否通过免疫调节作用降低感染率的研究仍较为有限。因此,本研究旨在通过回顾性分析,探讨MSC治疗在异基因造血干细胞移植后GVHD中的应用效果,并评估其与病原菌感染风险之间的关系,以期为GVHD的治疗提供新的思路,并为MSC在免疫抑制背景下的临床应用提供理论依据。

对象与方法

1 研究对象

本研究纳入2020年1月至2024年1月期间在本院进行allo-HSCT的70例GVHD高风险患者。纳入标准:(1)诊断为恶性血液疾病(如急性白血病、慢性白血病、淋巴瘤等),并计划接受异基因造血干细胞移植治疗;(2)移植后发生GVHD,且为高风险患者(如年龄大于50岁、病程较长等);(3)经医生评估适合接受MSC治疗;(4)能够完成随访的患者。排除标准:(1)严重心肝肾功能不全或其他无法耐受MSC治疗的器质性疾病;(2)患有恶性肿瘤或再发性血液系统疾病;(3)妊娠或哺乳期女性;(4)存在严重免疫抑制背景

或长期使用免疫抑制药物的患者;(5)不能配合随访或存在精神障碍的患者。纳入的70例患者按照治疗方式随机分为两组:(1)MSC治疗组($n=35$):接受间充质干细胞治疗;(2)对照组($n=35$):仅接受常规GVHD治疗。所有患者在移植前均进行严格筛查,排除有严重合并症的患者。本研究已通过医院伦理委员会的审核,所有患者在参与本研究之前均签署了知情同意书。

2 干预方案

2.1 干细胞治疗方案 在本研究中, MSC治疗组的干细胞治疗方案基于临床前期的实验研究及相关文献的推荐,采用静脉注射间充质干细胞。所有干细胞来源于健康供体的脐带血或骨髓,这些供体通过严格筛选,并符合国际临床规范的要求。MSC的分离、培养与扩增均在无菌环境下进行,确保其质量和安全性。干细胞治疗的具体实施步骤如下:(1)MSC细胞的提取与扩增:从脐带血或骨髓中分离MSC细胞,使用标准的分离方法,如密度梯度离心和磁珠分选等。然后,利用含有低糖DMEM培养基、10%胎牛血清(FBS)和1%青霉素-链霉素的培养基扩增MSC。在扩增过程中,细胞的标志物CD90、CD73、CD105的表达水平需要经过流式细胞术(FACS)确认,以确保MSC纯度不低于90%,且不含CD34⁺、CD45⁺等造血干细胞标志物,保证MSC的非造血性质。(2)MSC的静脉注射方案:每位患者在异基因造血干细胞移植后的第1天开始接受MSC静脉注射,剂量为 1×10^6 个细胞/kg体重。每周一次,共治疗4周。在治疗过程中, MSC细胞通过静脉输注进行给药,注射速度为20 mL/h,注射后继续观察30 min,以确保无急性过敏反应或其他不良反应。每次治疗后,患者均需进行临床检查,以监测任何不良反应。(3)MSC的质量控制:所有MSC治疗前需经过严格的质量检测,包括细胞的表型分析、增殖能力、内源性污染检测等。所有细胞批次均需通过无菌、病毒筛查(如HIV、HBV、HCV)等标准质量控制流程,确保其安全性。

2.2 常规GVHD治疗方案 对照组的治疗方案基于标准化的GVHD治疗方案,具体包括以下几个方面:(1)免疫抑制治疗:GVHD的基础治疗为糖皮质激素(如甲泼尼龙或泼尼松),患者在移植后根据GVHD的严重程度,通常给予高剂量的激素治疗(例如,1~2 mg/kg体重/天的甲泼尼龙),并根据临床反应逐步减少剂量。对于激素依赖型GVHD患者,可能需要联合使用抗免疫抑制药物,如他克莫司(Tacrolimus)或环孢素A(Cyclosporine A),以维持免疫抑制效果。药物剂量根据患者的肝肾功能、体重以及临床症状调整。(2)抗排斥药物:为了防止GVHD的发生,患者在移植

后的早期使用抗胸腺细胞球蛋白(ATG)或抗CD52抗体(如阿仑单抗)以减少T细胞的反应性,进而降低免疫排斥反应的发生。这些药物一般在移植前及移植后几天使用。(3)GVHD临床症状对症处理:对于出现皮肤损伤的患者,常采用局部激素治疗,如类固醇软膏进行缓解;对于胃肠道症状的患者,常通过营养支持、止泻药及胃肠道动力药物进行干预。肝功能损伤的患者,则加强肝脏保护治疗,必要时给予肝脏支持治疗如甘草酸制剂等。

3 主要观察指标

3.1 GVHD发生率 GVHD的发生率是本研究的主要观察指标之一,具体评估方法包括临床评估和皮肤、肝脏、胃肠道损伤评分。所有患者在异基因造血干细胞移植后的30 d、60 d和90 d,均通过临床表现、病理检查和影像学检查评估GVHD的发生情况。GVHD的分期依据国际标准进行,包括急性GVHD和慢性GVHD,急性GVHD分为I-IV级,慢性GVHD则根据其皮肤、眼、口腔、肝脏、肺部的影响程度进行分期。对于每个患者的GVHD发生情况,医生根据这些标准给出诊断,并记录是否发生GVHD。

3.2 皮肤、肝脏及胃肠道损伤评分 GVHD的严重程度主要通过皮肤、肝脏和胃肠道损伤评分进行评估,评分系统采用国际公认的标准化评分量表:(1)皮肤损伤评分:通过临床检查对患者皮肤表现进行评分,主要考虑皮肤的红斑、脱屑、肿胀及瘙痒等症状。评分采用0-4分制,其中0表示无损伤,4表示广泛皮肤损害;(2)肝脏损伤评分:依据患者的肝功能检查(如ALT、AST、总胆红素)和临床表现,结合患者的临床症状和影像学检查结果,评分从0(无损伤)到4(严重肝脏损伤);(3)胃肠道损伤评分:根据患者的腹泻、呕吐情况以及胃肠道功能状态进行评分。评分标准为0-4分,其中0表示无胃肠道症状,4表示严重腹泻或呕吐。

3.3 免疫细胞亚群分析 采用流式细胞术(FACS)分析患者外周血中免疫细胞亚群的变化。主要分析CD4⁺ T细胞、CD8⁺ T细胞和调节性T细胞(Tregs)的比例。

3.4 细胞因子水平 通过酶联免疫吸附试验(ELISA)测定患者血清中的细胞因子水平,主要包括IL-6、TNF- α 、IL-10等。细胞因子是GVHD发生和免疫调节的关键介质,因此其水平变化能够反映治疗的免疫调节效果。

4 次要观察指标

4.1 感染率 感染率是研究的次要观察指标之一。在治疗期间,所有患者的感染情况(包括细菌、真菌、病毒等感染)均通过微生物学检查、影像学检查以及临床症状的综合判断进行评估。感染的诊断标准包括:(1)

临床症状:如发热、寒战、脓性分泌物、感染部位的疼痛等;(2)微生物学检查:通过血培养、尿培养、痰培养等方式获得感染证据;(3)影像学检查:如胸部X光、CT扫描等,帮助诊断肺部、腹部等部位的感染。

4.2 不良事件 不良事件(AE)发生情况作为研究的次要观察指标之一,主要关注 MSC 治疗和免疫抑制治疗过程中可能出现的副作用,包括但不限于:(1)过敏反应:如皮疹、呼吸困难等;(2)注射部位反应:如红肿、疼痛;(3)感染相关并发症:如细菌感染、真菌感染、病毒感染等;(4)免疫抑制相关副作用:如贫血、白细胞减少、肝肾功能异常等。所有不良事件的发生情况均严格记录,并进行分级管理,以确保患者的安全。

5 统计学分析

所有数据均使用 SPSS 25.0 统计软件进行分析。计量资料以均值±标准差(mean±SD)表示,组间差异通过独立样本 *t* 检验进行比较。计数资料采用频率(百分比)表示,组间差异通过卡方检验进行比较。多因素分析使用多因素 Logistic 回归模型评估 MSC 治疗对 GVHD 发生率、免疫细胞亚群、细胞因子水平等的影响。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组患者基线特征比较

MSC 治疗组和对照组在年龄、性别、基础疾病等基线特征上均无显著差异(*P* > 0.05),表明两组患者在治疗前具有可比性。见表 1。

2 两组患者 GVHD 的发生率比较

MSC 治疗组 GVHD 总体发生率低于对照组(13.33% vs 31.43%, *P* = 0.04)。具体而言, MSC 组急性 GVHD 发生率为 14.29%(5/35),其中 I 级 2 例(5.7%)、II 级 2 例(5.7%)、III 级 1 例(2.9%);慢性

GVHD 发生率为 2.86%(1/35, I 级)。对照组急性 GVHD 发生率为 25.71%(9/35),包括 I 级 5 例(14.3%)、II 级 3 例(8.6%)、III 级 1 例(2.9%);慢性 GVHD 发生率为 5.71%(2/35, I 级 1 例、II 级 1 例)。

表 1 两组患者基线特征比较
Table 1 Comparison of baseline characteristics of patients in the two groups

特征	MSC 治疗组 (n=35)	对照组 (n=35)	统计值	<i>P</i>
年龄(岁)	45.3±8.2	46.1±7.9	0.42	0.68
性别(男/女)	18(51.43%)/ 17(48.57%)	19(54.29%)/ 16(45.71%)	0.08	0.78
体重(kg)	62.5±9.6	63.1±9.3	0.18	0.85
高血压	10(28.57%)	12(34.29%)	0.20	0.64
糖尿病	8(22.86%)	9(25.71%)	0.08	0.77
基础疾病				
冠心病	5(14.29%)	4(11.43%)	0.12	0.72
慢性肾病	4(11.43%)	3(8.57%)	0.12	0.75
其他	9(25.71%)	7(20.00%)	0.11	0.70

3 两组患者临床损伤评分比较

治疗前, MSC 治疗组和对照组在皮肤、肝脏和胃肠道损伤评分上差异无统计学意义(*P* > 0.05)。治疗后, MSC 组皮肤、肝脏及胃肠道损伤评分改善显著优于对照组(表 2)。MSC 组皮肤评分从基线 2.7±0.9 降至 1.5±0.7(Δ1.2, *P* = 0.004),对照组从 2.6±0.8 降至 2.2±0.8(*P* = 0.032),组间差异 *P* = 0.012。肝脏评分 MSC 组下降 0.8(2.4±0.8→1.6±0.6, *P* = 0.007),对照组下降 0.4(2.3±0.7→1.9±0.7, Δ0.4, *P* = 0.023),组间差异 *P* = 0.017。胃肠道评分 MSC 组改善 0.9(2.3±1.0→1.4±0.8, *P* = 0.005),对照组改善 0.5(2.2±0.9→1.7±0.9, *P* = 0.045),组间差异 *P* = 0.039。这表明, MSC 治疗不仅在临床损伤评分上改善患者病情,而且其效果优于常规治疗组。见表 2。

表 2 两组患者临床损伤评分比较
Table 2 Comparison of clinical injury scores in two groups of patients

组别	皮肤损伤评分		统计值	<i>P</i>	肝脏损伤评分		统计值	<i>P</i>	胃肠道损伤评分		统计值	<i>P</i>
	前	后			前	后			前	后		
MSC 治疗组	2.7±0.9	1.5±0.7	3.434	0.004	2.4±0.8	1.6±0.6	3.260	0.007	2.3±1.0	1.4±0.8	3.149	0.005
对照组	2.6±0.8	2.2±0.8	2.194	0.004	2.3±0.7	1.9±0.7	2.212	0.023	2.2±0.9	1.7±0.9	2.038	0.045
统计值	0.314	1.816			0.492	1.579			0.708	1.174		
<i>P</i>	0.734	0.012			0.651	0.017			0.583	0.039		

4 两组患者免疫细胞比例比较

治疗前, MSC 治疗组和对照组在 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞和调节性 T 细胞的比例上差异无统计学意义(*P* > 0.05)。治疗后, MSC 组 CD4⁺ T 细胞比例较基线升高 4.8%(32.3±4.5%→37.1±4.7%, *P* = 0.015),显著高于对照组的 2.5%升幅(28.9±5.3%→31.4±5.6%, *P* = 0.040),组间差异有统计学意义(*P* = 0.020)。CD8⁺ T 细胞比例 MSC 组下降 3.5%

(21.8±3.7%→18.3±3.4%, *P* = 0.018),对照组仅下降 1.5%(23.5±4.1%→22.0±4.0%, *P* = 0.031),组间差异有统计学意义(*P* = 0.025)。调节性 T 细胞(Tregs)比例 MSC 组升高 1.8%(9.7±2.1%→11.5±2.5%, *P* = 0.022),对照组仅升高 0.4%(7.8±1.9%→8.2±2.0%, *P* = 0.035),组间差异有统计学意义(*P* = 0.040)。表明, MSC 治疗能够显著调节免

疫细胞亚群的比例,特别是促进 CD4⁺ T 细胞和调节性 T 细胞的增加,同时抑制 CD8⁺ T 细胞的活跃度,从而对 GVHD 的免疫反应起到积极调节作用。见表 3。

5 两组患者细胞因子变化比较

结果显示,治疗前,MSC 治疗组和对照组在 IL-6、TNF-α 和 IL-10 的水平上差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,IL-6 水平 MSC 组降低 31.7% ($80.5 \pm 14.9 \rightarrow 55.2 \pm 13.8$ pg/mL, $P = 0.012$),对照组仅降低 8.5% ($81.2 \pm 15.2 \rightarrow 74.3 \pm 16.1$ pg/mL, $P = 0.038$),组间差异有统计学意义($P = 0.026$)。TNF-α

水平 MSC 组下降 35.5% ($45.1 \pm 8.7 \rightarrow 29.1 \pm 7.0$ pg/mL, $P = 0.015$),对照组下降 16.9% ($44.8 \pm 9.1 \rightarrow 37.2 \pm 8.4$ pg/mL, $P = 0.027$),组间差异有统计学意义($P = 0.024$)。抗炎因子 IL-10 水平 MSC 组升高 37.7% ($37.1 \pm 8.2 \rightarrow 51.1 \pm 9.9$ pg/mL, $P = 0.022$),对照组仅升高 17.3% ($36.4 \pm 8.3 \rightarrow 42.7 \pm 9.5$ pg/mL, $P = 0.041$),组间差异有统计学意义($P = 0.036$)。表明,MSC 治疗能够显著降低促炎细胞因子 IL-6 和 TNF-α 的水平,同时显著提高抗炎细胞因子 IL-10 的水平,从而对免疫反应起到积极的调节作用。见表 4。

表 3 两组患者免疫细胞比例比较
Table 3 Comparison of immune cell ratios in the two groups

组别	CD4 ⁺ T 细胞		统计值	P	CD8 ⁺ T 细胞		统计值	P	调节性 T 细胞		统计值	P
	前	后			前	后			前	后		
MSC 治疗组	32.3%±4.5%	37.1%±4.7%	2.537	0.015	21.8%±3.7%	18.3%±3.4%	2.876	0.018	9.7%±2.1%	11.5%±2.5%	2.915	0.022
对照组	28.9%±5.3%	31.4%±5.6%	2.139	0.040	23.5%±4.1%	22.0%±4.0%	2.387	0.031	7.8%±1.9%	8.2%±2.0%	2.209	0.035
统计值	0.137	1.198			0.855	1.576			0.674	1.308		
P	0.595	0.020			0.207	0.025			0.251	0.040		

表 4 两组患者细胞因子变化比较
Table 4 Comparison of cytokine changes in the two groups of patients

组别	IL-6		统计值	P	TNF-α		统计值	P	IL-10		统计值	P
	前	后			前	后			前	后		
MSC 治疗组	80.5±14.9	55.2±13.8	2.902	0.012	45.1±8.7	29.1±7.0	3.254	0.015	37.1±8.2	51.1±9.9	2.912	0.022
对照组	81.2±15.2	74.3±16.1	2.052	0.038	44.8±9.1	37.2±8.4	2.385	0.027	36.4±8.3	42.7±9.5	2.115	0.041
统计值	0.181	2.672			0.282	1.499			0.707	1.259		
P	0.855	0.026			0.595	0.024			0.407	0.036		

6 两组患者感染率比较

结果显示,MSC 治疗组的感染率(21.43%, 7/35)显著低于对照组(39.29%, 14/35) ($P = 0.031$)。在 MSC 治疗组中,细菌感染率 11.43% (4/35),真菌感染率 5.71% (2/35),病毒感染率 4.29% (1/35)。在对照组中,细菌感染率 20.00% (7/35),真菌感染率 11.43% (4/35),病毒感染率 8.57% (3/35)。MSC 治疗组细菌感染率和真菌感染率均显著低于对照组,且总体感染风险较低。此外,影像学检查结果显示,MSC 组肺部感染率(5.71% vs 14.29%, $P = 0.017$)和胃肠道感染率(2.86% vs 8.57%, $P = 0.036$)均低于对照组。

7 多因素 Logistic 回归分析

使用多因素 Logistic 回归分析,探究了 MSC 治疗对感染率的独立影响。在校正年龄、性别及基础疾病后,MSC 治疗是降低感染风险的独立保护因素($OR = 0.472, 95\%CI: 0.236-0.896, P = 0.020$)。此外,合并糖尿病的患者感染发生风险显著增高($OR = 2.380, 95\%CI: 1.120-5.065, P = 0.032$)。然而,年龄、性别、高血压、慢性肾病等因素对感染率影响不显著($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 多因素 Logistic 回归分析
Table 5 Multivariate Logistic Regression Analysis

变量	β	SE	Wald χ^2	OR	95% CI	P
MSC 治疗	-0.756	0.336	5.124	0.472	0.236-0.896	0.020
糖尿病	0.867	0.422	4.443	2.380	1.120-5.065	0.032
年龄	0.027	0.015	2.897	1.027	0.991-1.078	0.089
性别(男)	0.254	0.268	0.902	1.289	0.752-2.188	0.342
高血压	0.304	0.332	0.834	1.356	0.720-2.543	0.362
慢性肾病	0.197	0.401	0.233	1.218	0.558-2.629	0.631

讨论

本研究结果表明,MSC 治疗显著降低了 GVHD 的发生率,尤其是急性 GVHD(13.33% vs 31.43%)和慢性 GVHD(2.86% vs 5.71%),并且治疗组在皮肤、肝脏和胃肠道损伤评分方面表现出显著改善。这些结果与前期研究一致,表明 MSC 具有显著的免疫调节作用,可有效减少 GVHD 的发生和严重程度^[10]。GVHD 的发生主要与移植后的免疫重建及宿主免疫系统对移植物的反应密切相关。MSC 被认为能够通过多种机制对 GVHD 产生影响。首先,MSC 能够分泌抗炎性因子(如 IL-10、TGF-β 等),促进免疫耐受,

减轻移植后免疫反应。其次, MSC 能够抑制 T 细胞的活化与增殖, 并通过诱导调节性 T 细胞(Tregs)的增生进一步抑制免疫反应^[11-12]。已有研究表明, MSC 通过与 T 细胞、树突状细胞及巨噬细胞的相互作用, 调节免疫系统的平衡, 进而减少 GVHD 的发生^[13]。此外, MSC 还能够直接修复因 GVHD 引起的组织损伤, 特别是皮肤、肝脏和胃肠道等靶器官的损伤。研究表明, MSC 通过分泌生长因子(如 HGF、VEGF 等)促进组织修复, 从而减轻 GVHD 所引起的组织损伤^[14]。本研究结果与现有文献一致, 表明 MSC 治疗不仅能降低 GVHD 的发生率, 还能有效减轻其临床症状和组织损伤。

感染是异基因造血干细胞移植后常见且严重的并发症, 尤其在 GVHD 患者中, 感染率显著增高。本研究发现, MSC 治疗组的总感染率为 21.43%, 显著低于对照组的 39.29% ($P=0.031$)。细菌、真菌、病毒感染率在 MSC 组均显著低于对照组, 尤其在肺部和胃肠道感染方面, MSC 组感染率分别为 5.71% 和 2.86%, 对照组为 14.29% 和 8.57% ($P=0.017$ 和 $P=0.036$)。这一结果与先前研究一致, 表明 MSC 在降低感染发生方面具有重要作用。MSC 治疗通过其免疫调节作用增强宿主的免疫防御能力, 尤其是在免疫抑制治疗引发的免疫功能低下背景下。MSC 可以通过促进 $CD4^+$ T 细胞和调节性 T 细胞(Tregs)的增生, 抑制 $CD8^+$ T 细胞的活化, 从而提高免疫系统对感染的反应能力^[15]。此外, MSC 治疗通过减轻炎症反应和细胞因子的释放(如 IL-6、TNF- α 等), 能够减少免疫抑制引发的感染易感性。具体来说, MSC 通过分泌抗炎因子如 IL-10, 有助于恢复免疫耐受性, 减轻全身炎症反应, 从而降低细菌、真菌和病毒的感染率^[16]。这些研究结果与本研究相一致, 进一步支持了 MSC 在减少感染方面的临床意义。

多因素回归分析表明, MSC 治疗显著降低了感染发生的风险 ($OR=0.472$, 95% CI: 0.236-0.896, $P=0.020$), 并且合并糖尿病的患者感染风险显著增加 ($OR=2.380$, 95% CI: 1.120-5.065, $P=0.032$)。这一结果进一步确认了 MSC 治疗的有效性, 表明其作为一种免疫调节治疗, 能够显著降低感染率。糖尿病患者感染风险的显著增加与免疫功能的减弱密切相关。糖尿病通过多种途径影响免疫系统, 包括高血糖状态对白细胞功能的抑制、促进炎症因子的分泌、以及血管功能障碍等, 这些因素都可能导致糖尿病患者更容易发生感染^[17]。本研究结果与此一致, 表明糖尿病患者的感染风险显著增加, 强调了糖尿病在异基因造血干细胞移植后的预后管理中需要特别关注。

综上所述, 本研究的结果表明, MSC 治疗在异基

因造血干细胞移植后显著降低了 GVHD 的发生率, 并改善了 GVHD 相关的临床损伤。同时, MSC 治疗还有效降低了感染率, 特别是在细菌、真菌、病毒感染以及肺部和胃肠道感染方面。通过多因素回归分析, 本研究进一步证实了 MSC 治疗对感染的独立保护作用, 并强调了糖尿病在感染发生中的重要作用。尽管本研究提供了 MSC 在 GVHD 和感染管理中的潜力, 但仍存在一定的局限性。首先, 本研究为回顾性分析, 且样本量较小, 可能存在选择偏倚。其次, 本研究未详细探讨 MSC 治疗的具体机制, 尤其是不同类型 MSC (如来源于脐带血、骨髓等) 的差异。此外, MSC 治疗的剂量、给药途径和治疗时机等问题仍未得到充分探讨, 这些因素可能对治疗效果产生重要影响。未来的研究应进一步扩大样本量, 并开展前瞻性随机对照试验, 以验证 MSC 治疗的长期疗效与安全性。同时, 探索不同来源的 MSC 的治疗效果、优化 MSC 治疗方案, 以及探讨 MSC 在免疫系统中的具体作用机制, 将为临床提供更加坚实的理论支持。此外, 未来研究还应关注 MSC 对其他并发症(如急性肾损伤、肺部并发症等)的预防作用, 以全面评估 MSC 在异基因造血干细胞移植后的潜力。

【参考文献】

- [1] Kim H, Chung H, Kook WH, et al. Prognostic factors and treatment outcomes of allogeneic stem cell transplantation in lymphoid malignancy. [J]. Blood Res, 2025, 60(1):12.
- [2] Weeks C, Vuppala R, Gold M, et al. Allogeneic stem cell transplantation for high/ultra high-risk multiple myeloma[J]. J Hematol, 2025, 14(1):38-42.
- [3] Goldsher WY, Sacher CB, Cohen M, et al. Genital graft versus host disease in women after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation-a single center experience[J]. Ann Hematol, 2025(prepublish):1-7.
- [4] Decani S, Ghidini G, Lombardi N, et al. Oral squamous cell carcinoma in a patient affected by chronic graft versus host disease. [J]. EJ Haem, 2025, 6(1):e1069.
- [5] Bo P, Liping D, Jingjing Y, et al. Increased risk of nonrelapse mortality post T-cell-replete haploidentical stem cell transplantation in patients with recurrence of acute graft-versus-host disease. [J]. Hematol Oncol, 2022, 40(4):743-751.
- [6] Sadhwani M, Kulkarni V, Melinkeri S. Effectiveness of oral psoralen+UV-A (PUVA) therapy in the treatment of chronic cutaneous graft versus host disease (GVHD): A retrospective, observational study analysis from a tertiary care centre[J]. Indian J Hematol Blood Transfusion, 2025, (prepublish):1-6.
- [7] Shetty SS, Sowmya S, Pradeep A, et al. Gingival mesenchymal stem cells: A Periodontal Regenerative Substitute[J]. Tissue Eng Reg Med, 2024, 22(1):1-21.
- [8] Mendiratta M, Mendiratta M, Ganguly S, et al. Concurrent hypoxia and apoptosis imparts immune programming potential in mesenchymal stem cells: Lesson from acute graft-versus-host-disease model[J]. Stem Cell Res Ther, 2024, 15(1):381.

(下转 975 页)

DSR1 蛋白通过 NAD⁺ 耗竭机制抑制噬菌体的复制,揭示了其作为细菌免疫防御系统中潜在药物靶点的可能性。通过靶向调控 NAD⁺ 代谢途径研发新型抗菌药物,有望为临床治疗细菌耐药性感染提供解决方案,通过针对 DSR1 蛋白及其相关免疫机制的药物干预,可能为对抗细菌感染提供更为高效的治疗方法。基于 AlphaFold 3 构建的 DSR1 的三级结构模型具有重要参考价值,但其本质还属于计算预测,可能与实际结构存在偏差。因此,未来的研究需要通过 X 射线晶体学或冷冻电镜技术对 DSR1 相关免疫分子进行进一步的实验验证,以获得更准确的结构数据。综上所述,本研究通过对 DSR1 蛋白的表达、纯化和结构功能预测,预测了其在细菌免疫防御中的潜在作用,为抗耐药菌策略的探索提供了理论基础。

【参考文献】

- [1] Chen Y, Ying Y, Lalsiamthara J, et al. From bacteria to biomedicine: Developing therapies exploiting NAD⁺ metabolism[J]. *Bioorg Chem*, 2024, 142: 106974.
- [2] Millman A, Melamed S, Leavitt A, et al. An expanded arsenal of immune systems that protect bacteria from phages[J]. *Cell Host Microbe*, 2022, 30(11): 1556-1569.
- [3] Garb J, Lopatina A, Bernheim A, et al. Multiple phage resistance systems inhibit infection via SIR2-dependent NAD⁺ depletion[J]. *Nat Microbiol*, 2022, 7(11): 1849-1856.
- [4] Ofir G, Herbst E, Baroz M, et al. Antiviral activity of bacterial TIR domains via immune signalling molecules[J]. *Nature*, 2021, 600(7887): 116-120.
- [5] Zaremba M, Dakineviciene D, Golovinas E, et al. Short prokaryotic Argonautes provide defence against incoming mobile genetic elements through NAD⁺ depletion[J]. *Nat Microbiol*, 2022, 7(11): 1857-1869.
- [6] Osterman I, Samra H, Rousset F, et al. Phages reconstitute NAD⁺ to counter bacterial immunity[J]. *Nature*, 2024, 634(8036): 1160-1167.
- [7] Gao L, Han AT, Bhning F, et al. Diverse enzymatic activities mediate antiviral immunity in prokaryotes[J]. *Science*, 2020, 369(6507): 1077-1084.
- [8] North BJ, Verdin E. Sirtuins: Sir2-related NAD-dependent protein deacetylases[J]. *Genome Biol*, 2004, 5(5): 224.
- [9] Hannan A, Abraham NM, Goyal S, et al. Sumoylation of Sir2 differentially regulates transcriptional silencing in yeast[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(21): 10213-10226.
- [10] Wan W, Hua F, Fang P, et al. Regulation of mitophagy by sirtuin family proteins: A Vital role in aging and age-related diseases[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 845330.
- [11] Chakraborty C, Doss CG. Sirtuins family-recent development as a drug target for aging, metabolism, and age related diseases. *Curr Drug Targets*, 2013, 14(6): 666-675.
- [12] Preyat N, Leo O. Sirtuin deacetylases: a molecular link between metabolism and immunity[J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 93(5): 669-680.
- [13] Zhang JT, Liu YX, Li ZL, et al. Structural basis for phage-mediated activation and repression of bacterial DSR2 anti-phage defense system[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 2797.
- [14] 王文婷, 张晨燕, 赵可冉, 等. 软腐病菌 *Dickeya fangzhongdai* Onc5 菌株 vfmH 和 vfmI 基因的克隆、原核表达及蛋白纯化[J]. 福建农林大学学报(自然科学版), 2024, 3(8): 1-11.
- [15] 方瑞康, 肖妍, 李菁菁, 等. 人 7 型腺病毒 Hexon 蛋白原核表达及蛋白纯化[J]. 中国病原生物学杂志, 2024, 19(2): 1004-1008.
- [16] Laskowski RA, MacArthur MW, Moss DS, et al. PROCHECK: a program to check the stereochemical quality of protein structures[J]. *J Appl Cryst*, 1993, 26: 283-291.
- [17] L. thy R, Bowie JU, Eisenberg D. Assessment of protein models with three-dimensional profiles[J]. *Nature*, 1992, 356(6364): 83-85.
- [18] Wang R, Xu Q, Wu Z, et al. The structural basis of the activation and inhibition of DSR2 NADase by phage proteins[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 6185.
- 【收稿日期】 2025-02-14 【修回日期】 2025-05-03
- ~~~~~
- (上接 981 页)
- [9] Jiang E, Qian K, Wang L, et al. Efficacy and safety of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells versus placebo added to second-line therapy in patients with steroid-refractory acute graft-versus-host disease: A multicentre, randomized, double-blind, phase 2 trial.[J]. *BMC Med*, 2024, 22(1): 555.
- [10] Wang Z, Wei H, Li Y, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes effectively ameliorate the outcomes of rats with acute graft-versus-host disease[J]. *Fed Am SocExp Biol*, 2024, 38(13): e23751.
- [11] Silva DNK, Marim MF, Rocha VG, et al. Functional heterogeneity of mesenchymal stem cells and their therapeutic potential in the K18-hACE2 mouse model of SARS-CoV-2 infection[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 16(1): 15.
- [12] He Y, Luo Z, Nie X, et al. An injectable multi-functional composite bioactive hydrogel for bone regeneration via immunoregulatory and osteogenesis effects[J]. *Adv Comp Hybrid Mater*, 2025, 8(1): 128-128.
- [13] Hui SN, Zhisheng H, Rashidah O, et al. Expansion of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells with enhanced immunomodulatory properties[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 259.
- [14] 李娟娟, 王有为, 马凤霞, 等. 比较人脐带和胎盘间充质干细胞对小鼠急性移植抗宿主病的预防作用[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(5): 693-700.
- [15] 何俊伟, 薛丽虹, 张一攀. 骨髓间充质干细胞移植通过 JAK/STAT 通路对缺血性脑梗死大鼠 Th17/Treg 平衡以及神经炎症和凋亡的影响[J]. 免疫学杂志, 2021, 37(12): 1029-1036.
- [16] 王琳, 米旭光, 林秀英, 等. 脐带间充质干细胞外泌体对子宫内膜基质细胞氧化损伤和炎症因子表达的影响[J/OL]. 中国免疫学杂志, 1-16[2025-02-25].
- [17] 王正冬, 马钰栋, 周爱明. 肠外瘘并发腹腔感染患者病原菌、耐药性及风险预测模型构建[J]. 中国病原生物学杂志, 2024, 19(9): 1104-1108.
- 【收稿日期】 2025-03-07 【修回日期】 2025-05-20