

· 专家论坛 ·

干细胞治疗炎症性肠病：方法、途径与机制

邓傲剑^{1,2} 王芬^{1,2}¹中南大学湘雅三医院消化内科, 长沙 410013; ²湖南省炎癌重点实验室, 长沙 410006

通信作者: 王芬, Email: wfen-judy@csu.edu.cn



王芬, 医学博士, 中南大学湘雅三医院主任医师, 教授, 博士生导师, 消化内科副主任。现任中国中西医结合学会消化内镜专业委员会超声学组委员, 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组委员, 中华医学会消化内镜分会胃疾病协作组委员, 湖南省医学会消化病学专业委员会副主任委员。先后主持国家级、省部级科研项目 10 余项, 科研主攻超声内镜诊断及治疗技术、幽门螺杆菌基础与临床、炎症性肠病与肠道微生态等, 在 *EBioMedicine*, *INTERNATIONAL PSYCHOGERIATRICS*, *Stem Cell Research & Therapy* 等重要期刊发表学术论文 110 余篇, 是国内相关领域知名专家, 相关工作荣获“第十八届湖南医学科技奖一等奖”

【提要】 炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一种免疫系统介导的慢性持续性肠道炎症性疾病, 主要包括克罗恩病和溃疡性结肠炎。IBD 的发病机制复杂, 目前的临床治疗方案包括药物治疗、消化内镜下治疗以及手术治疗等。近年来, 干细胞治疗 IBD 受到了广泛关注, 展现出了较好的应用前景。本文基于近年来发表的临床和基础研究的文献, 重点探讨干细胞治疗 IBD 的方法与途径。

【关键词】 干细胞; 克罗恩病; 炎症性肠病; 溃疡性结肠炎

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82270594)

Stem cell therapy for inflammatory bowel disease: methods, approaches and mechanismsDeng Aojian^{1,2}, Wang Fen^{1,2}¹Department of Gastroenterology, The Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, China; ²Hunan Key Laboratory of Non-resolving Inflammation and Cancer, Changsha 410006, China

Corresponding author: Wang Fen, Email: wfen-judy@csu.edu.cn

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一种免疫系统介导的病因复杂的慢性持续性肠道炎症性疾病, 主要包括克罗恩病和溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC)^[1-2]。西方国家的 IBD 发病率一直居高不下, 随着生活方式的改变, 亚洲、拉丁美洲的发病率也呈迅速上升的趋势, 造成了极大的卫生经济负担^[3-4]。近年来, 干细胞的研究日益火

热^[5-6], 越来越多的研究也证明干细胞能够有效控制 IBD 的病情发展^[7-8]。本文结合近些年发表的相关文献, 对目前 IBD 的临床治疗方案及干细胞治疗 IBD 的进展进行了总结, 并着重探讨干细胞治疗 IBD 的方法与途径。

一、IBD 临床治疗的困境

随着国际 IBD 研究组织提出第一版和第二版

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20250122-00570

收稿日期 2025-01-22 本文编辑 钱程

引用本文: 邓傲剑, 王芬. 干细胞治疗炎症性肠病: 方法、途径与机制[J]. 中华消化内镜杂志, XXXX, XX (XX): 1-6. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20250122-00570.



IBD 治疗目标选择(selecting therapeutic targets in IBD, STRIDE)以来,IBD 的治疗逐步形成了以临床缓解和消化内镜下黏膜愈合为长期目标,症状缓解及血清粪便标志物正常化为短期目标,组织学愈合辅助评判疾病缓解程度的 IBD 临床治疗目标体系^[9-10]。从治疗手段上看,药物治疗依然是目前临床上 IBD 的主要治疗手段,特别是各种针对炎症信号通路的新生物制剂不断面世,进一步提高了 IBD 的临床治疗效果,手术治疗一般仅在临床控制欠佳时使用^[1-2]。

然而,目前的药物治疗仅能缓解部分患者的病情,部分患者对生物制剂不敏感,并且初期有效的患者可能随着治疗时间的延长,疗效逐渐降低,即存在原发性耐药和继发性耐药的现象;并且生物制剂的使用还存在免疫过分抑制继发感染的风险^[11]。因此,探索新的 IBD 治疗手段一直是医师和患者的关注焦点。

二、干细胞治疗 IBD 的临床方案

1. 用于治疗 IBD 的干细胞分类

干细胞从发育阶段来看可分为胚胎干细胞和成体干细胞,成体干细胞又包括了间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)、造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)、神经干细胞等;按分化潜能分类分为全能干细胞、多能干细胞和专能干细胞^[12]。目前用于 IBD 治疗的干细胞类型主要包括 MSCs、HSCs、肠道干细胞和诱导多能干细胞^[13]。临床上 HSCs 已被用于治疗多种血液系统疾病,具有较为成熟的制备和移植途径^[14],但由于 HSCs 具有较高的免疫原性,需要进行免疫抑制,会造成患者较大的感染风险,限制了其在 IBD 治疗的应用推广^[8, 13]。MSCs 有高度自我更新能力和多向分化潜能,还具有低免疫原性的特点,并且来源广泛,包括脐带 MSCs、脂肪 MSCs 和骨髓 MSCs 等,是目前临床治疗 IBD 的主要干细胞^[12, 15]。一项纳入了 216 例 UC 患者的 Meta 分析发现,干细胞治疗 UC 患者的有效率高且不良反应少^[7];另一项纳入 632 例克罗恩病患者的 Meta 分析也得到了类似的结论^[16],证明干细胞治疗 IBD 是一种安全有效的方法。

2. 干细胞的采集、制备方法

HSCs 采集前一般需要用环磷酰胺、粒细胞集落刺激因子等促进 HSCs 从骨髓释放到外周血中,然后分选出 CD34⁺ 细胞进行移植^[17],也可不分选直接进行移植^[18]。脐带 MSCs 一般为异体 MSCs,可直

接从足月新生儿脐带中采集或从人脐带 MSCs 库获取,并在体外扩增、传代数培养后移植给患者,但由于获取较为困难,临床研究中相对较少使用^[19-20]。骨髓 MSCs 可以为自体或同种异体来源,一般从髂嵴采集的骨髓中分离获得,同样需要在体外进行培养扩增达到足够数量后才会进行移植^[21-22]。在克罗恩病相关瘘管的治疗中使用最多的是脂肪 MSCs,其来源也可以是自体或同种异体^[23],从脂肪组织中提取 MSCs 后可以直接进行移植^[24],也可以进行培养扩增后再移植给患者^[25-27]。

3. 干细胞的移植途径

干细胞移植途径主要取决于 IBD 的具体类型和症状,针对肠道管腔 IBD,主要通过结肠镜下注射或静脉给药的方式进行移植治疗;而针对克罗恩病相关瘘管病变,如肛周瘘和阴道直肠瘘,主要采用瘘管局部注射的方法进行移植给药^[28]。

(1) 经结肠镜肠道黏膜下注射途径:目前有研究选择经结肠镜在肠道黏膜下直接注射干细胞进行治疗^[29-31]。一项纳入了 10 例肠道狭窄克罗恩病患者的研究中,结肠镜下干细胞注射方案为:从健康供体获取骨髓 MSCs 扩增培养后,在结肠镜下直接均等注射到狭窄肠壁黏膜下层的四个象限中。局部 MSCs 注射短期耐受性良好,未见肠穿孔、脓肿或新发腹腔内瘘等等不良反应。50% 接受 MSCs 治疗的患者在 12 周时狭窄完全或部分改善;48 周时,随访期间未接受其他手术或扩张治疗的患者中,有 57.1% 狭窄完全缓解^[29]。一项纳入了 17 例 UC 患者的研究中,结肠镜下干细胞注射方案为:在患者髂后上棘穿刺抽取骨髓扩增培养,在结肠镜下直接分点注射进结直肠病变周围黏膜下,总共注射 3 次,每次间隔 1 个月;药物对照组为激素或免疫抑制剂治疗。3 个月后 71.4% 的干细胞治疗组患者完全缓解,药物对照组中 60% 患者完全缓解;在后续 14 个月的随访中,干细胞治疗组患者无复发或加重,而药物对照组复发率 77.8%^[30]。一项纳入了 6 例 UC 患者的 I B/II A 期临床研究的结肠镜下干细胞注射方案为:在结肠镜下选择盲肠、远端横结肠、近端横结肠、降结肠、乙状结肠和直肠共 6 个部位,将健康供体的骨髓 MSCs 进行黏膜下注射。2 周后患者 Mayo 内镜评分均下降,6 周后达到临床及内镜下缓解,并且无严重不良事件发生^[31]。综合目前文献报道,经结肠镜直接黏膜下注射 MSCs 安全性良好,不会引起肠穿孔、脓肿或新发腹腔内瘘等不良反应,并且对克罗恩病肠管狭窄和 UC 有一定治疗作

用^[29-31],但仍需大量临床试验和长期随访证实其安全性和有效性。

(2)静脉途径:静脉给药主要用于治疗肠道管腔 IBD 患者,具体给药剂量及次数频率在不同研究中也略有不同。对于采用 HSCs 移植的患者,一般需要在静脉输注 HSCs 前 2~5 d 进行预处理,在移植前给予患者环磷酰胺、抗胸腺细胞球蛋白等,方案与传统 HSCs 移植基本类似,但具体给药时间略有差异^[17-18, 32, 33]。如前所述,MSCs 由于其低免疫原性,在移植前一般不需要进行移植前准备,但在采集后需要传代扩增,移植次数在不同文献报道中也各不相同,可以单次静脉注射^[21],也可选择多次注射,每次注射间隔一周^[19]或数周^[34]。目前大多数经外周静脉途径注射干细胞治疗 IBD 的研究纳入患者相对较少,研究异质性较大。一项纳入 82 例克罗恩病患者的研究发现,连续 4 周每周一次外周静脉输注同种异体脐带 MSCs 治疗后,相较于对照组,接受脐带 MSCs 治疗的患者克罗恩病活动指数(Crohn disease activity index, CDAI)、Harvey-Bradshaw 指数和皮质类固醇使用剂量都明显下降^[19]。一项纳入 18 项静脉输注干细胞研究、包含 360 例克罗恩病患者的 Meta 分析表明,干细胞静脉输注能够降低 CDAI,达到临床缓解且相对安全性良好^[8]。一项纳入 70 例 UC 患者的研究中,试验组接受了两次同种异体脐带 MSCs 治疗,一次手背静脉注射,另一次间隔 7 d 后通过介入导管插入肠系膜上动脉注射,治疗 3 个月后 Mayo 内镜评分降低 ≥ 3 分或 Mayo 内镜评分 ≤ 1 分的试验组患者占比为 85.3%,远高于对照组 15.7%^[20]。

(3)瘘管局部注射途径:临床试验表明干细胞局部注射治疗克罗恩病相关瘘管的效果良好。目前较为成熟的干细胞治疗克罗恩病肛瘘的步骤主要包括:确定内瘘口位置,去除瘘管上皮,清理瘘管,缝合内瘘口,将一半剂量干细胞注射至缝合的内口周围,另一半剂量经外口注射至瘘管壁中^[35]。Cx601(darvadstrocel)是从人源性脂肪组织中提取扩增的 MSCs 悬浮液^[36]。在一项纳入了 212 例患者的临床试验中,研究者分别经肛管和瘘管外口将 Cx601 悬浮液注射到缝合的瘘管内口周围组织和瘘管壁内,在第 24 周时有 51% 接受 Cx601 局部注射联合药物(肿瘤坏死因子抑制剂或免疫调节剂)治疗的患者达到临床和影像学联合缓解,即外瘘口闭合且手指轻按无流脓,磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)评估治疗的瘘管在三维切

面中至少两个方位的脓腔最大径 ≤ 2 cm,而药物治疗组仅 36% 患者达到联合缓解^[26];在第 52 周时,Cx601 治疗的患者联合缓解率达到了 56.3%,药物治疗组则为 38.6%,整个治疗期间两组肛周脓肿、肛管疼痛等不良反应发生率接近(Cx601 组 76.7% 比药物组 72.5%)^[27]。此外,还可以将 MSCs 与 Gore® Bio-A® 瘘管塞(MATRIX)共同置于聚丙烯生物反应器中培养,制备出负载 MSCs 的瘘管塞(MSC-MATRIX),并将 MSC-MATRIX 固定于瘘管内,83.3% 的患者在 6 个月时瘘管完全愈合^[37]。针对克罗恩病阴道直肠瘘的研究相对纳入患者较少,给药方式与肛瘘类似,清理瘘管后在阴道口和瘘管黏膜下注射干细胞^[38-39],也可以将 MSC-MATRIX 固定于瘘管内治疗阴道直肠瘘^[40],都有较好的疗效和安全性。

总的来说,目前的临床研究证明了干细胞治疗 IBD 的安全性和有效性,但总体研究仍处于探索阶段,尚未形成十分标准的操作流程。结肠镜下直接干细胞注射治疗 IBD 的研究相对较少,但目前的少量研究也证明了其安全性和有效性^[29-31];外周静脉注射在肠道管腔 IBD 的安全性和疗效得到了证实,但不同研究选择的具体输注频率、次数相差较大^[17-21, 32-34],缺乏相对固定的静脉给药方案;局部直接注射干细胞治疗克罗恩病相关瘘管的研究相对开展最多^[26-27, 35-40],并且多数研究也证明该治疗方案安全且有一定疗效。

三、干细胞治疗 IBD 的机制

尽管目前的前期临床研究已经证明干细胞可用于治疗 IBD,但是干细胞发挥作用的具体机制尚不明确。动物研究发现腹腔注射 MSCs 只有大约 1% 会最终归巢到病变肠道,但仍能发挥抑制肠道炎症的效果^[41]。因此干细胞发挥作用的机制并非完全依赖于干细胞直接转变为肠道细胞,还可能与调节免疫反应、修复黏膜屏障、维持肠道稳态等有关^[13]。

干细胞调节免疫反应是一个复杂、多途径共同参与的过程。干细胞可以通过调节白细胞介素(interleukin, IL)-10、IL-1 β 、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)等细胞因子水平,分泌外泌体,影响免疫细胞的平衡,如抑制树突状细胞的分化,削弱其抗原呈递能力^[42-44];促进巨噬细胞向抑炎型 M2 型巨噬细胞转化^[45-46];调节 T 细胞的平衡,抑制辅助性 T 细胞(T helper cell, Th)1、

Th17 的分化,增加调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)的比例^[47-49],最终抑制炎症反应。

干细胞还可以通过分泌细胞因子和外泌体修复肠黏膜屏障功能。一方面,动物实验证明,MSCs 可以通过分泌外泌体或细胞因子上调紧密连接蛋白,降低实验性肠炎小鼠的肠道通透性,保护其肠屏障功能^[50-51];另一方面,MSCs 还可以通过下调炎症性细胞因子水平,抑制氧化应激,促进肠上皮细胞增殖或减少肠上皮细胞凋亡,进而维护肠黏膜屏障^[52-53]。而归巢到肠道的干细胞也会有部分直接分化成为肠间质细胞,参与肠屏障修复^[54-55]。

此外,干细胞分泌的某些细胞因子如 IL-10、IL-17、PGE2 等也会对肠道菌群造成影响^[56-57],可能会间接参与疾病的进展。MSCs 还可以分泌某些促血管生成因子,如包括血管内皮生长因子、血小板衍生生长因子、TGF- β 等^[58-59],归巢到肠道的 MSCs 也可能直接分化成血管内皮细胞^[60],促进新生血管的形成,加速肠道愈合。MSCs 还可以通过分泌肿瘤坏死因子刺激基因 6 蛋白、调节炎症环境、抑制 TGF- β /Smad 信号通路进而逆转上皮-间充质转化,缓解肠纤维化^[61-62]。

四、总结与展望

目前的研究证据表明,干细胞治疗 IBD 安全有效,具有较广阔的应用前景,但在干细胞治疗 IBD 临床应用推广之前,仍有许多问题亟需解决。其一,经结肠镜直接肠道黏膜下注射干细胞的研究样本量小、随访时间短,虽然呈现出不错的疗效,但仍需要更大样本、更长时间随访证明其长期疗效和安全性;其二,外周静脉注射治疗肠道管腔 IBD 在不同研究中给药方案和途径存在较大差异,需要更多研究证明不同给药方案之间的优劣。

在未来开展研究和临床应用时,应着重关注以下几点:(1)形成标准化、流程化的干细胞采集方案,解决如干细胞来源、采集部位、体外干细胞培养扩增时间等问题;(2)增加病例量和随访时间以探究不同给药途径之间疗效和安全性差异,对每种途径形成固定的给药方案,并进一步探究每种方案如何与其他 IBD 治疗方案联合使用以达到更好的疗效;(3)虽然前期研究发现干细胞对各种类型的 IBD 治疗都显示有效,但仍需针对不同 IBD 患病人群及合并症(如老年、儿童 IBD 患者,IBD 合并肛瘘、肠梗阻等)进行探索,明确每种给药方案的适应证。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Dolinger M, Torres J, Vermeire S. Crohn's disease[J]. Lancet, 2024, 403(10432): 1177-1191. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02586-2.
- [2] Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis[J]. Lancet, 2023, 402(10401): 571-584. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00966-2.
- [3] Windsor JW, Kaplan GG. Evolving epidemiology of IBD[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2019, 21(8): 40. DOI: 10.1007/s11894-019-0705-6.
- [4] Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 12(12): 720-727. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.150.
- [5] Yamanaka S. Pluripotent stem cell-based cell therapy-promise and challenges[J]. Cell Stem Cell, 2020, 27(4): 523-531. DOI: 10.1016/j.stem.2020.09.014.
- [6] Pendse S, Vaidya A, Kale V. Clinical applications of pluripotent stem cells and their derivatives: current status and future perspectives[J]. Regen Med, 2022, 17(9): 677-690. DOI: 10.2217/rme-2022-0045.
- [7] Shi X, Chen Q, Wang F. Mesenchymal stem cells for the treatment of ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis of experimental and clinical studies[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 266. DOI: 10.1186/s13287-019-1336-4.
- [8] Wang R, Yao Q, Chen W, et al. Stem cell therapy for Crohn's disease: systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 463. DOI: 10.1186/s13287-021-02533-0.
- [9] Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target[J]. Am J Gastroenterol, 2015, 110(9): 1324-1338. DOI: 10.1038/ajg.2015.233.
- [10] Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: an update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD[J]. Gastroenterology, 2021, 160(5): 1570-1583. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.12.031.
- [11] Friedrich M, Pohin M, Powrie F. Cytokine networks in the pathophysiology of inflammatory bowel disease[J]. Immunity, 2019, 50(4): 992-1006. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.017.
- [12] Gopalarethinam J, Nair AP, Iyer M, et al. Advantages of mesenchymal stem cell over the other stem cells[J]. Acta Histochem, 2023, 125(4): 152041. DOI: 10.1016/j.acthis.2023.152041.
- [13] Tian CM, Zhang Y, Yang MF, et al. Stem cell therapy in inflammatory bowel disease: a review of achievements and challenges[J]. J Inflamm Res, 2023, 16: 2089-2119. DOI: 10.2147/JIR.S400447.
- [14] Goodell M. Introduction to a review series on hematopoietic stem cells[J]. Blood, 2015, 125(17): 2587. DOI: 10.1182/blood-2015-03-615005.
- [15] Maldonado VV, Patel NH, Smith EE, et al. Clinical utility of mesenchymal stem/stromal cells in regenerative medicine and cellular therapy[J]. J Biol Eng, 2023, 17(1): 44. DOI: 10.1186/s13036-023-00361-9.
- [16] Qiu Y, Li C, Sheng S. Efficacy and safety of stem cell therapy for Crohn's disease: a meta-analysis of randomized controlled

- trials[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1):28. DOI: 10.1186/s13287-024-03637-z.
- [17] Oyama Y, Craig RM, Traynor AE, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory Crohn's disease[J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(3): 552-563. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.11.051.
 - [18] 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(2): 211-217. DOI: 10.1136/gut.2007.128694.
 - [19] Zhang J, Lv S, Liu X, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell treatment for Crohn's disease: a randomized controlled clinical trial[J]. *Gut Liver*, 2018, 12(1):73-78. DOI: 10.5009/gnl17035.
 - [20] Hu J, Zhao G, Zhang L, et al. Safety and therapeutic effect of mesenchymal stem cell infusion on moderate to severe ulcerative colitis[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(5): 2983-2989. DOI: 10.3892/etm.2016.3724.
 - [21] Dhore T, Copland I, Garcia M, et al. The safety of autologous and metabolically fit bone marrow mesenchymal stromal cells in medically refractory Crohn's disease - a phase I trial with three doses[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 44(5):471-481. DOI: 10.1111/apt.13717.
 - [22] Molendijk I, Bonsing BA, Roelofs H, et al. Allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stromal cells promote healing of refractory perianal fistulas in patients with Crohn's disease[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(4): 918-927. e6. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.06.014.
 - [23] Garcia-Olmo D, Guadalajara H, Rubio-Perez I, et al. Recurrent anal fistulae: limited surgery supported by stem cells[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(11):3330-3336. DOI: 10.3748/wjg.v21.i11.3330.
 - [24] Laureti S, Gionchetti P, Cappelli A, et al. Refractory complex Crohn's perianal fistulas: a role for autologous microfragmented adipose tissue injection[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2020, 26(2):321-330. DOI: 10.1093/ibd/izz051.
 - [25] de la Portilla F, Alba F, García-Olmo D, et al. Expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASCs) for the treatment of complex perianal fistula in Crohn's disease: results from a multicenter phase I / II a clinical trial[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2013, 28(3): 313-323. DOI: 10.1007/s00384-012-1581-9.
 - [26] Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 388(10051): 1281-1290. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31203-X.
 - [27] Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, et al. Long-term efficacy and safety of stem cell therapy (Cx601) for complex perianal fistulas in patients with Crohn's disease[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(5):1334-1342.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.12.020.
 - [28] Che Z, Ye Z, Zhang X, et al. Mesenchymal stem/stromal cells in the pathogenesis and regenerative therapy of inflammatory bowel diseases[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 952071. DOI: 10.3389/fimmu.2022.952071.
 - [29] Vieujean S, Loly JP, Boutafala L, et al. Mesenchymal stem cell injection in Crohn's disease strictures: a phase I - II clinical study[J]. *J Crohns Colitis*, 2022, 16(3):506-510. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab154.
 - [30] 杨波, 赵振林, 樊强. 自体骨髓间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎疗效分析[J]. *临床医药实践*, 2015, 24(07):493-497. DOI: 10.16047/j.cnki.cn14-1300/r.2015.07.005.
 - [31] Lightner AL, Dadgar N, Matyas C, et al. A phase I B/II A study of remestemcel-L, an allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cell product, for the treatment of medically refractory ulcerative colitis: an interim analysis[J]. *Colorectal Dis*, 2022, 24(11):1358-1370. DOI: 10.1111/codi.16239.
 - [32] Burt RK, Craig RM, Milanetti F, et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe anti-TNF refractory Crohn disease: long-term follow-up[J]. *Blood*, 2010, 116(26):6123-6132. DOI: 10.1182/blood-2010-06-292391.
 - [33] Clerici M, Cassinotti A, Onida F, et al. Immunomodulatory effects of unselected haematopoietic stem cells autotransplantation in refractory Crohn's disease[J]. *Dig Liver Dis*, 2011, 43(12):946-952. DOI: 10.1016/j.dld.2011.07.021.
 - [34] Gregoire C, Briquet A, Pirenne C, et al. Allogeneic mesenchymal stromal cells for refractory luminal Crohn's disease: a phase I - II study[J]. *Dig Liver Dis*, 2018, 50(11): 1251-1255. DOI: 10.1016/j.dld.2018.08.015.
 - [35] Georgiev-Hristov T, Guadalajara H, Herreros MD, et al. A step-by-step surgical protocol for the treatment of perianal fistula with adipose-derived mesenchymal stem cells[J]. *J Gastrointest Surg*, 2018, 22(11): 2003-2012. DOI: 10.1007/s11605-018-3895-6.
 - [36] Bisleri G, Wolthuis A, Van Assche G, et al. Cx601 (darvadstrocel) for the treatment of perianal fistulizing Crohn's disease[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2019, 19(7):607-616. DOI: 10.1080/14712598.2019.1623876.
 - [37] Dietz AB, Dozois EJ, Fletcher JG, et al. Autologous mesenchymal stem cells, applied in a bioabsorbable matrix, for treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(1): 59-62. e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.001.
 - [38] García-Arranz M, Herreros MD, González-Gómez C, et al. Treatment of Crohn's-related rectovaginal fistula with allogeneic expanded-adipose derived stem cells: a phase I - II a clinical trial[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5(11): 1441-1446. DOI: 10.5966/sctm.2015-0356.
 - [39] Nikolic M, Stift A, Reinisch W, et al. Allogeneic expanded adipose-derived stem cells in the treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease[J]. *Colorectal Dis*, 2021, 23(1): 153-158. DOI: 10.1111/codi.15324.
 - [40] Lightner AL, Dozois EJ, Dietz AB, et al. Matrix-delivered autologous mesenchymal stem cell therapy for refractory rectovaginal Crohn's fistulas[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2020, 26(5):670-677. DOI: 10.1093/ibd/izz215.
 - [41] Sala E, Genua M, Petti L, et al. Mesenchymal stem cells reduce colitis in mice via release of TSG6, independently of their localization to the intestine[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(1):163-176.e20. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.013.
 - [42] Djouad F, Charbonnier LM, Bouffi C, et al. Mesenchymal stem cells inhibit the differentiation of dendritic cells through an interleukin-6-dependent mechanism[J]. *Stem Cells*, 2007, 25(8):2025-2032. DOI: 10.1634/stemcells.2006-0548.
 - [43] Jiang XX, Zhang Y, Liu B, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells[J]. *Blood*, 2005, 105(10): 4120-4126. DOI: 10.1182/blood-2004-02-0586.
 - [44] García JR, Quirós M, Han WM, et al. IFN- γ -tethered

- hydrogels enhance mesenchymal stem cell-based immunomodulation and promote tissue repair[J]. *Biomaterials*, 2019,220:119403. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.119403.
- [45] Yang R, Gao H, Chen L, et al. Effect of peripheral blood-derived mesenchymal stem cells on macrophage polarization and Th17/Treg balance in vitro[J]. *Regen Ther*, 2020,14:275-283. DOI: 10.1016/j.reth.2020.03.008.
- [46] Cao X, Duan L, Hou H, et al. IGF-1C hydrogel improves the therapeutic effects of MSCs on colitis in mice through PGE (2)-mediated M2 macrophage polarization[J]. *Theranostics*, 2020,10(17):7697-7709. DOI: 10.7150/thno.45434.
- [47] Heidari N, Abbasi-Kenarsari H, Namaki S, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell-secreted exosome alleviates dextran sulfate sodium-induced acute colitis by Treg cell induction and inflammatory cytokine reduction[J]. *J Cell Physiol*, 2021,236(8):5906-5920. DOI: 10.1002/jcp.30275.
- [48] Heidari N, Abbasi-Kenarsari H, Namaki S, et al. Regulation of the Th17/Treg balance by human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes protects against acute experimental colitis[J]. *Exp Cell Res*, 2022, 419(1): 113296. DOI: 10.1016/j.yexcr.2022.113296.
- [49] Heidari M, Pouya S, Baghaei K, et al. The immunomodulatory effects of adipose-derived mesenchymal stem cells and mesenchymal stem cells-conditioned medium in chronic colitis [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(11): 8754-8766. DOI: 10.1002/jcp.26765.
- [50] Yang S, Liang X, Song J, et al. A novel therapeutic approach for inflammatory bowel disease by exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells to repair intestinal barrier via TSG-6[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):315. DOI: 10.1186/s13287-021-02404-8.
- [51] Rager TM, Olson JK, Zhou Y, et al. Exosomes secreted from bone marrow-derived mesenchymal stem cells protect the intestines from experimental necrotizing enterocolitis[J]. *J Pediatr Surg*, 2016, 51(6): 942-947. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2016.02.061.
- [52] Yang J, Liu XX, Fan H, et al. Extracellular vesicles derived from bone marrow mesenchymal stem cells protect against experimental colitis via attenuating colon inflammation, oxidative stress and apoptosis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0140551. DOI: 10.1371/journal.pone.0140551.
- [53] Duan L, Huang H, Zhao X, et al. Extracellular vesicles derived from human placental mesenchymal stem cells alleviate experimental colitis in mice by inhibiting inflammation and oxidative stress[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 46(4):1551-1561. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4679.
- [54] Hayashi Y, Tsuji S, Tsujii M, et al. Topical implantation of mesenchymal stem cells has beneficial effects on healing of experimental colitis in rats[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 326(2):523-531. DOI: 10.1124/jpet.108.137083.
- [55] Komori M, Tsuji S, Tsujii M, et al. Involvement of bone marrow-derived cells in healing of experimental colitis in rats [J]. *Wound Repair Regen*, 2005,13(1):109-118. DOI: 10.1111/j.1067-1927.2005.130114.x.
- [56] Alcayaga-Miranda F, Cuenca J, Martin A, et al. Combination therapy of menstrual derived mesenchymal stem cells and antibiotics ameliorates survival in sepsis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015,6:199. DOI: 10.1186/s13287-015-0192-0.
- [57] Yagi H, Chen AF, Hirsch D, et al. Antimicrobial activity of mesenchymal stem cells against *Staphylococcus aureus*[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 293. DOI: 10.1186/s13287-020-01807-3.
- [58] Manieri NA, Mack MR, Himmelrich MD, et al. Mucosally transplanted mesenchymal stem cells stimulate intestinal healing by promoting angiogenesis[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(9):3606-3618. DOI: 10.1172/JCI81423.
- [59] Tao H, Han Z, Han ZC, et al. Proangiogenic features of mesenchymal stem cells and their therapeutic applications[J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 1314709. DOI: 10.1155/2016/1314709.
- [60] Wang C, Li Y, Yang M, et al. Efficient differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells into endothelial cells in vitro [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2018, 55(2): 257-265. DOI: 10.1016/j.ejvs.2017.10.012.
- [61] Lian L, Huang Q, Zhang L, et al. Anti-fibrogenic potential of mesenchymal stromal cells in treating fibrosis in Crohn's disease[J]. *Dig Dis Sci*, 2018,63(7):1821-1834. DOI: 10.1007/s10620-018-5082-8.
- [62] Li X, Chen J, Xie M, et al. Adipose-derived mesenchymal stromal cells alleviate intestinal fibrosis: the role of tumor necrosis factor-stimulated gene 6 protein[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 139: 112693. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.112693.