

引文格式:王希莲,路晓晓,杨丽媛,粘红,魏瑞华. 间充质干细胞对自身免疫性干眼的免疫调控作用研究进展[J]. 眼科新进展,2017,37(5):480-483. doi:10. 13389/j. cnki. rao. 2017. 0122

【文献综述】

间充质干细胞对自身免疫性干眼的免疫调控作用研究进展[△]

王希莲 路晓晓 杨丽媛 粘红 魏瑞华

作者简介:王希莲,女,1967年11月出生,天津市,副主任医师。联系电话:15692290091;E-mail:15102282-636@126.com;ORCID:0000-0002-3566-9105

About WANG Xi-Lian: Female, born in November, 1967. Tel: 1569229-0091; E-mail: 15102282636 @ 126. com; ORCID: 0000-0002-3566-9105

收稿日期:2017-02-01
修回日期:2017-02-18
本文编辑:方红玲

△基金项目:国家自然科学基金资助(编号:81100646);天津市科委自然科学基金资助(编号:11JCYBJC26000、13JCYBJC23300);教育部留学回国人员科研启动基金资助项目(第48批);天津市北辰区科技发展计划项目(编号:BC2014-10)

作者单位:300400 天津市,天津北辰医院眼科(王希莲);300384 天津市,天津医科大学眼科医院眼视光学院(路晓晓,粘红,杨丽媛,魏瑞华)

通讯作者:魏瑞华, E-mail: weirhua2009@126.com; ORCID: 0000-0003-3343-6460

Received date: Feb 1, 2017

Accepted date: Feb 18, 2017

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No: 81100646); Natural Science Foundation of Tianjin Science Committee (No: 11JCYBJC26000, 13JCYBJC23300); Scientific Research Foundation for the Returned Overseas Chinese Scholars, State Education Ministry (No: 48); Science and Technology Foundation of Beichen District of Tianjin (No: BC2014-10)

From the Tianjin Beichen Hospital (WANG Xi-Lian), Tianjin 300400, China; The Eye Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin Medical University Eye Institute (LU Xiao-Xiao, NIAN Hong, YANG Li-Yuan, WEI Rui-Hua), Tianjin 300384, China

Responsible author: WEI Rui-Hua, E-mail: weirhua2009@126.com; ORCID: 0000-0003-3343-6460

调节功能存在的反馈机制:激活的淋巴细胞分泌 INF- γ ,能活化 MSCs 的免疫调节功能,反过来抑制 INF- γ

Recent advances in immune regulation of mesenchymal stem cells on autoimmune dry eye

WANG Xi-Lian, LU Xiao-Xiao, YANG Li-Yuan, NIAN Hong, WEI Rui-Hua

【Key words】 mesenchymal stem cells; autoimmune dry eye; immunoregulation

【Abstract】 Mesenchymal stem cells (MSCs) have good immune regulatory function, can inhibit many immune cell proliferation, direct effects on activation and proliferation of T cell, play a role in immune regulation by Treg cells or by the secretion of soluble factors regulating Th1/Th2 secretion and reaction equilibrium, inhibit the inflammation through the anti-inflammatory, regulation of cytokines expression at the same time, so reduce the expression levels of matrix metalloproteinase-2 and -9, which may promote lacrimal gland tissue damage, and thus play a role in immune regulation. MSCs can reduce the autoimmune dry eye clinical index, recovery secretion function of part lacrimal gland. This article reviews the research advances in immune regulation of MSCs on autoimmune dry eye.

【中图分类号】 R777.3

【关键词】 间充质干细胞;自身免疫性干眼;免疫调节

【摘要】 间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)具有良好的免疫调节功能,可以抑制多种免疫细胞群增殖,直接作用抑制T淋巴细胞的活化增殖,上调Treg细胞或通过分泌可溶性因子调节Th1/Th2反应平衡而发挥免疫调节作用,通过抗炎、调控各类性细胞因子的表达等方面抑制炎症因子的分泌同时促进抑炎因子分泌,降低基质金属蛋白酶2(MMP-2)、MMP-9等可能促进泪腺组织损害因子的表达水平,进而发挥其免疫调节作用, MSCs能减轻自身免疫性干眼的临床指标,恢复部分泪腺组织的分泌功能,本文就MSCs对自身免疫性干眼免疫调控的研究进展进行综述。

自身免疫性干眼是较为难治和复杂的干眼类型,发病机制为自身泪腺组织的免疫炎症反应,目前人工泪液的替代疗法暂时缓解眼表症状,却不能长期治愈。具有抗炎性质的药物如糖皮质激素和免疫抑制剂在长期治疗中具有较大的毒副作用。因此寻找有效的干眼治疗方法一直是眼科临床亟待解决的问题^[1-2]。而间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)能避免以上药物的不足,并有免疫调节、抗炎反应和组织修复等独特优势,已用于多种自身免疫病的治疗研究, MSCs 治疗自身免疫性干眼已逐渐引起眼科研究者的关注。

1 MSCs 的作用机制

MSCs 发挥免疫抑制作用的主要机制是通过细胞接触和分泌可溶性的因子^[3]。调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)主要以主动方式诱导和维持机体外周免疫耐受,调节机体免疫平衡,它在免疫反应调节中具有重要的作用, MSCs 起免疫调节作用的另一种可能机制涉及调节性T细胞的中介作用, MSCs 能提高调节性T细胞(CIM CD25 FoxP3 T细胞)的比例,生成的Treg抑制T细胞的增殖。MSCs 通过分泌可溶性因子调节Th1/Th2反应平衡而发挥免疫调节作用,有研究报道^[4],激活的淋巴细胞分泌INF- γ 与MSCs的免疫调的产生,以此来调节炎症过程。在炎症反应的情况下,促炎因子IFN- γ 、可溶性因子吡啶胺2,3-加双氧

酶和抗炎细胞因子 IL-10、IL-6 能抑制 MSCs 的作用^[5],其中 IL-10 是 MSCs 起抑制作用的一个重要机制^[6],IL-6 能阻止淋巴细胞和中性粒细胞进入凋亡,并抑制单核细胞分化成树突细胞。近年研究发现,在 MSCs 介导的免疫调节中起作用的其他可溶性分子还包括肝细胞生长因子、转化生长因子 β (transforming growth factor,TGF- β)1、前列腺素 E2、可诱导的 NO 合成酶、可溶性的 HLA-G5 和半乳凝素-3 (Galectin-3)等^[7-8]。TGF- β 是 Treg 细胞的重要促分化因子,TGF- β 对 Treg 与 Th17 分化过程均是必不可少的,高浓度的 TGF- β 抑制 T17 细胞分化,低浓度的 TGF- β 促进 T17 细胞分化^[9],T17 细胞介导炎症反应、自身免疫性干眼等的发生和发展^[10],有研究表明 TGF- β 和肝细胞生长因子介导了 MSCs 的抑制作用^[11-12]。由此可见,MSCs 有抗炎、抑制自身免疫疾病、减弱移植治疗过程中的排斥反应等作用。在治疗自身免疫性疾病方面具有其独特的优势,有传统药物无法比及的长处^[13]。

2 MSCs 免疫调控作用

MSCs 的免疫调节作用是多方面多层次的,MSCs 可以通过抑制免疫细胞群的增殖、改变免疫细胞群的比例及平衡发挥免疫抑制作用。自身免疫性干眼是以 CD4 + T 细胞为主的泪腺淋巴细胞浸润,有研究报道细胞因子在自身免疫性干眼的发生发展中起到重要作用^[14]。Treg 是具有免疫抑制功能的CD4 + T 细胞亚群,调节机体免疫平衡,能够抑制辅助性 T 淋巴细胞的增殖和活化。CD4 + CD25 + 的细胞在自体免疫调节方面起着重要作用,Treg 在人外周血中占 CD4 + 细胞的 5% ~ 10%。据报道,MSCs 能显著提高 CD4 + CD25 T 细胞的比例,但如果将 CD4 + 细胞中 CD25 + 细胞去除后用异种单个核细胞加以刺激,则 MSCs 的共培养 Treg 的比例不产生任何影响,结果表明 MSCs 在免疫反应中提高 Treg 细胞的扩增潜能。XU 等^[15]研究报道 MSCs 治疗 Sjögren's 综合征相关干眼的动物模型和临床试验中 Treg 细胞比例下降。我们前期实验中采用流式细胞学和 RT-PCR 的检测方法,检测了泪腺组织和脾脏组织中 Foxp3 + T 细胞的比例以及泪腺组织中 Foxp3 mRNA 的表达水平,结果显示 hUC-MSCs 治疗组泪腺组织 Treg 的比例较干眼模型组升高,同时泪腺组织中 Foxp3 mRNA 的表达水平显著升高,差异具有统计学意义,与 XU 等^[15]研究报道结果一致。

1986 年,MOSMANN 等^[16]首次提出将 Th 分为两个亚群:Th1 和 Th2,Th1 主要分泌 IL-2、IFN- γ 等为炎性细胞亚群,Th2 分泌 IL-4、IL-6、IL-10 等为抗炎性细胞亚群,Th2 细胞特征性的细胞因子 IL-4,抑制 Th1 细胞相关细胞因子 IFN- γ 的产生和分泌,参与 Th1 和 Th2 细胞之间平衡的调控。有研究发现^[17],MSCs 下调炎性细胞因子(TNF- γ 、IL-12 和 IL-

17)的产生,上调抗炎细胞因子(IL-4 和 IL-10)的产生,改变 Th1/Th2 的平衡,并抑制体外单核细胞的成熟,削弱树突状细胞的抗原呈递功能和促炎症潜能。有学者研究发现原发性干燥综合征患者外周血中 Th2 相关细胞因子 IL-4 的表达水平升高,干燥综合征患者唾液腺 Th2 相关细胞因子 IL-4 的表达水平升高。通常以 IFN- γ 和 IL-4 的比例作为反映 Th1 和 Th2 细胞之间平衡的指标,SS 患者颌下腺和外周血中 IFN- γ 和 IL-4 的比例升高,反映干燥综合征患者以 Th1 细胞相关细胞因子的作用为主要作用。促炎因子 IL-6 自身免疫性疾病如类风湿性关节炎和干眼的炎症反应过程中起着重要的作用^[18-19]。有报道指出 IL-6 发挥作用是由于促进细胞产生胶原酶和前列腺素 E2,增加炎性因子 TNF- α 的作用,并参与其他炎性因子的分泌,导致组织的破坏和炎症反应的进一步加重。ROESCHER 等^[21]研究显示在干燥综合征患者的血清和唾液中,IL-6 的水平显著升高。PF-HIGFELDER 等^[22]报道干眼患者结膜组织中 IL-6 等多种炎性因子的表达也是显著升高的。同样研究报道,在人脐带间充质干细胞治疗自身免疫性疾病如类风湿性关节炎后,患者临床指标和症状均有所缓解并且炎性因子 IL-6 等的表达水平显著降低。推测低表达水平的 IL-6 在泪腺组织中可发挥多种作用抑制 T 细胞增殖与分化,从而减轻炎症反应的进一步发展。

白细胞介素 1 β (interleukin1 β ,IL-1 β)也是一种促炎细胞因子,生物学效应较为广泛,也是炎症反应的诱导剂,研究显示炎症组织损伤后 IL-1 β 的分泌和释放能加重组织淋巴细胞的浸润,使炎症反应加重并持续进行,同时 IL-1 β 还能促进其他炎症因子的合成和释放。ARONOWSKI 等^[23]报道在脑组织中 IL-1 β 还可以激活小胶质细胞,小胶质细胞即可释放细胞因子和氧自由基等,导致组织的损伤,参与到脑组织的炎症反应。我们前期实验显示炎症期 IL-1 β 的分泌和释放能加重组织淋巴细胞的浸润,加重炎症反应,干眼模型组泪腺组织中 IL-1 β 的表达水平较正常对照组显著升高,而 hUC-MSCs 治疗组泪腺组织中 IL-1 β 的表达水平较干眼模型组显著降低,治疗后泪腺组织炎症反应得以控制,炎症因子 IL-1 β 在泪腺组织的含量也下降^[24]。

3 MSCs 对自身免疫性干眼的组织病理学影响

MSCs 能减低内源性基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,MMP)-2、MMP-9 的表达水平,MMP 是一组结构和功能相关的能够降解细胞外基质的锌依赖性的内肽酶,是一族蛋白酶家族。MMP 家族中有 26 个成员,根据作用底物以及片断同源性,可以将其分为 6 大类,为胶原酶、明胶酶、基质降解素、基质溶解素、furin 活化的 MMP 和其他分泌型 MMP。

MMP-2、MMP-9 是分解型胶原、纤粘连蛋白(FN)和层粘连蛋白(LN)的明胶酶。MMP 在炎症反应、细胞迁移、血管生成、细胞迁移、恶性肿瘤的浸润转移和自身免疫性疾病等一系列的生理病理过程中发挥重要作用^[25]。在角膜化学烧伤模型中,角膜上皮高表达 MMP-2、MMP-9,提示在局部组织浓度升高的 MMP 对眼表角膜组织的损害具有加速作用^[26]。在正常腺体中 MMPs 的表达量很低,但在其他细胞因子如 IL-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α) 等诱导下 MMP-2 和 MMP-9 合成增加^[27]。其他疾病研究中发现 IL-17 可通过激活 NF- κ B 信号通路上调 MMP-2 和 MMP-9 的表达。研究报道在干燥综合征患者和小鼠干燥综合征的模型中唾液腺和泪液中 MMP-2、MMP-9 表达水平升高。MMP 降解细胞外基质,角膜上皮屏障被破坏,眼表微环境改变,使干眼炎症反应进一步加重。所以 MMP 家族成员 MMP-2、MMP-9 可能参与到兔自身免疫性干眼泪腺、眼表组织的损害和炎症反应的发展。YANG 等^[28]研究发现骨髓来源的 MSCs 能减低内源性 MMP-2、MMP-9 的表达水平。经脐带治疗的自身免疫性干眼兔的泪腺组织中 MMP-2、MMP-9 的表达水平较干眼模型组下降^[29],推测泪腺组织中 MMP-2、MMP-9 表达水平的降低能减少泪腺细胞外基质的破坏和降解,减轻眼表组织淋巴细胞的浸润和炎症反应的进一步加重。

4 MSCs 对干眼相关因子的调控作用

近年来发现 Th17 细胞参与宿主的免疫防御反应,是干眼等自身免疫性疾病发病的主要细胞^[30]。在干眼发病过程中,Th17 细胞的过度活化及功能亢进,诱导相关炎症因子、趋化因子的产生,在破坏角膜上皮的基础上参与泪腺组织炎症细胞的浸润和组织破坏,导致炎症反应的发生^[31],研究结果显示 Th17 细胞相关的细胞因子 IL-17 在干眼模型组较正常对照组显著升高^[32]。REN 等^[18]研究报道,hUC-MSCs 治疗组 TGF- β 的表达水平显著升高,而 IL-6 的表达水平降低,同时实验结果显示 hUC-MSCs 治疗组 Th17 细胞效应因子 IL-17 的表达显著下降,推测高浓度的 TGF- β 和低表达水平的 IL-6 抑制 T 细胞向 Th17 细胞方向分化,导致 IL-17 的表达水平降低,组织炎症细胞浸润和功能破坏减轻。

实验还采用聚合酶链反应方法检测泪腺组织中与自身免疫性干眼相关细胞因子 IL-4、TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的 mRNA 表达水平,发现 hUC-MSCs 输注后除了 IL-4 的表达上调外其余细胞因子表达均有不同程度的降低^[31]。上述结果进一步表明各种细胞因子不同程度地参与了自身免疫性泪腺炎的病理生理过程,说明 hUC-MSCs 治疗组能减轻以上相关炎症因子的表达水平以及增加抑炎因子的表达,从而减轻泪腺组织的损害和炎症反应的加重。

TNF- α 也是参与到干眼的一种促炎细胞因子,具有多种的生物学效应。TNF- α 在炎症反应的过程中能够破坏血管内皮细胞的完整性,从而使血管的通透性增加,进而诱导炎症反应的损伤级联放大,还可以促进炎症因子如 IL-6 等的释放,使炎症组织部位淋巴细胞浸润增加及组织结构和功能破坏,使炎症反应进一步加重。YANG 等^[28]报道干眼患者泪液中 TNF- α 水平显著升高。同样 TROUSDAL 等^[32]研究发现将腺病毒介导的抗 TNF- α 转基因的方法,观察其对兔自身免疫性干眼的作用,可显著增加泪液的分泌量,泪膜稳定性升高、角膜荧光素钠染色着色减轻并且泪腺组织淋巴细胞浸润减轻。TNF- α 的低表达能抑制炎症因子的激活和释放,减轻泪腺组织的炎症反应。

5 MSCs 对自身免疫性干眼的临床表现影响

在疾病早期阶段通过耳缘静脉输注 hUC-MSCs 能减轻兔自身免疫性干眼的临床表现,即泪液分泌量和泪膜稳定性增加,角膜荧光素钠染色减轻,同时组织病理学显示泪腺中的淋巴细胞浸润减轻^[31]。这和国内外学者研究结果一致^[33-34]。为探讨 hUC-MSCs 发挥的免疫调控作用,进一步检测发现 hUC-MSCs 输注后泪腺组织中 Th1/Th17 相关细胞因子 (IFN- γ 、IL-17) 及其转录因子 (T-bet、RORC) mRNA 的表达水平较干眼组显著降低。同时 hUC-MSCs 治疗后泪腺中的 CD4 + Foxp3 + T 细胞的比例较干眼组明显增加^[31]。

综上所述,MSCs 主要通过抗炎、调控各类细胞因子的表达等方面对自身免疫性干眼进行免疫调控作用。MSCs 可以抑制 T 淋巴细胞的活化增殖,同时上调 Treg、Th2 细胞的功能,抑制炎症因子的分泌同时促进抑炎因子分泌,同时降低 MMP-2、MMP-9 等可能促进泪腺组织损害因子的表达水平,进而发挥其免疫调节作用,从而控制疾病的进展。MSCs 能减轻自身免疫性干眼的临床指标,恢复部分泪腺组织的分泌功能,同时组织病理学显示能减轻泪腺组织、结膜等眼表组织淋巴细胞的浸润,减轻组织的损伤同时恢复泪腺组织的分泌功能。随着 MSCs 调控机制的深入研究,相信在不久的将来,MSCs 可以在各种免疫相关性疾病中发挥其免疫调节机制,更好地造福人类。

参考文献

- [1] MESSMER EM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2015, 112 (5): 71-132.
- [2] YAGCI A, GURDAL C. The role and treatment of inflammation in dry eye disease [J]. *Int Ophthalmol*, 2014, 34 (6): 1291-1301.
- [3] De MIGUEL MP, FUENTES-JULIAN S, BLAZQUEZ-MARTINEZ A, PASCUAL CY, ALLER MA, ARIAS J, et al. Immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells: advances and applications [J]. *Curr Mol Med*, 2012, 12 (5): 574-591.

- [4] POLCHERT D, SOBINSKY J, DOUGLAS GW, KIDD M, MOAD-SIRI A. IFN- γ activation of mesenchymal stem cells for treatment and prevention of graft versus host disease[J]. *Eur J Immunol*, 2008, 38(6):1745-1755.
- [5] 奚正德. 间充质干细胞治疗自身免疫性疾病机制的研究进展[J]. 中华临床医师杂志, 2012, 6(11):147-149.
- [6] XI ZD. Research progress in the mechanism of mesenchymal stem cells in the treatment of autoimmune diseases[J]. *Chin J Clinicians*, 2012, 6(11):147-149.
- [7] YANG SH, PARK MJ, YOON IH, KIM SY, HONG SH, SHIN JY. Soluble mediators from mesenchymal stem cells suppress T cell proliferation by inducing IL-10[J]. *Exp Mol Med*, 2009, 41(5):315-324.
- [8] SIOUD M, MOBERGSLIEN A, BOUDABOUS A, FLØISAND Y. Evidence for the involvement of galectin-3 in mesenchymal stem cell suppression of allogeneic T-cell proliferation[J]. *Scand J Immunol*, 2010, 71:267-274.
- [9] SIOUD M, MOBERGSLIEN A, BOUDABOUS A, FLØISAND Y. Mesenchymal stem cell-mediated T cell suppression occurs through secreted galectins[J]. *Int J Oncol*, 2011, 38:385-389.
- [10] ARAKAWA Y, HASHIDA N, OHGURO N, YAMAZAKI N, ONDA M. Eye-concentrated distribution of dexamethasone carried by sugar-chain modified liposome in experimental autoimmune uveoretinitis mice[J]. *Biomed Res*, 2007, 28(6):331-334.
- [11] JANG JU, LEE SH, CHOI CU, BAHK SC, CHUNG HT, YANG YS. Effects of heme oxygenase-1 inducer and inhibitor on experimental autoimmune uveoretinitis[J]. *Korean J Ophthalmol*, 2007, 21(4):238-243.
- [12] HANIFFA MA, WANG XN, HOLTICK U, RAE M, ISAACS JD. Adult human fibroblasts are potent immunoregulatory cells and functionally equivalent to mesenchymal stem cells[J]. *J Immunol*, 2007, 179(3):1595-1604.
- [13] FIORINA P, JUREWICZ M, AUGELLO A, VERGANI A, DADA S. Immunomodulatory function of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in experimental autoimmune type 1 diabetes[J]. *J Immunol*, 2009, 183(2):993-1004.
- [14] LISIANYI MI. Mesenchymal stem cells and their immunological properties[J]. *Fiziologichnyi Zhurnal*, 2013, 59(3):126-134.
- [15] KARABIYIK A, PECK AB, NGUYEN CQ. The important role of T cells and receptor expression in Sjögren's syndrome[J]. *Scand J Immunol*, 2013, 78(2):157-166.
- [16] XU J, WANG D, LIU D, FAN Z, ZHANG H, LIU O, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell treatment alleviates experimental and clinical Sjögren syndrome[J]. *Blood*, 2012, 120(15):3142-3151.
- [17] MOSMANN VR, CHERWINSKI H, BOND MW, GIEDLIN MA, COFFMAN RL. Two types of murine T-cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins[J]. *J Immunol*, 1986, 136(17):2348-2357.
- [18] BASSI EJ, De ALMEIDA DC, MORAES-VIEIRA PM, CAMARA NO. Exploring the role of soluble factors associated with immune regulatory properties of mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cell Rev*, 2012, 8(2):329-342.
- [19] REN H, SANG Y, ZHANG F, LIU Z, QI N, CHEN Y. Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from umbilical cord, dental pulp, and menstrual blood as sources for cell therapy[J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016:3516574.
- [20] TTURNER K, PFLUGFELDER SC, JI Z, FEUER WJ, STERN M, REIS BL. Interleukin-6 levels in the conjunctival epithelium of patients with dry eye disease treated with cyclosporine ophthalmic emulsion[J]. *Cornea*, 2000, 19(4):492-496.
- [21] MADDUR MS, MIOSEC P, KAVERI SV, BAYRY J. Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies[J]. *Am J Pathol*, 2012, 181(1):8-18.
- [22] ROESCHER N, TAK PP, ILLEI GG. Cytokines in Sjögren's syndrome: potential therapeutic targets[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(6):945-948.
- [23] PFLUGFELDER SC. What causes dryness in Sjögren's syndrome patients and how can it be targeted[J]? *Exp Rev Clin Immunol*, 2014, 10(4):425-427.
- [24] ARONOWSKI J, ZHAO X. Molecular pathophysiology of cerebral hemorrhage; secondary brain injury[J]. *Stroke J Cerebral Circulat*, 2011, 42(6):1781-1786.
- [25] 王希莲, 杨丽媛, 粘红, 路晓晓, 李雪, 刘勋, 等. 人脐带间充质干细胞对兔自身免疫性干眼的作用[J]. 眼科新进展, 2017, 37(1):19-23.
- [26] WANG XL, YANG LY, NIAN H, LU XX, LI X, LI X, et al. Treatment effect of mesenchymal stem cells on rabbit-autoimmune dry eye[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2017, 37(1):19-23.
- [27] WANG D, LI SP, FU JS, BAI L, GUO L. Resveratrol augments therapeutic efficiency of mouse bone marrow mesenchymal stem cell-based therapy in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2016, 49:60-66.
- [28] ZAPPAL E, CASAZZA S, PEDEMONTE E, BENWENUTO F, BONANNI I, GERDONI E, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T-cell anergy[J]. *Blood*, 2005, 106(5):1755-1761.
- [29] MOHAMMADZADEH A, POURFATHOLLAH AA, SHAHROKHI S, HASHEMI SM, MORADI SL, SOLEIMANI M. Immunomodulatory effects of adipose-derived mesenchymal stem cells on the gene expression of major transcription factors of T cell subsets[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 20(2):316-321.
- [30] YANG JM, CHOI W, KIM N, YOON KC. Comparison of topical cyclosporine and diquafosol treatment in dry eye[J]. *Optom Vis Sci*, 2015, 92(9):e296-302.
- [31] LI X, LU X, SUN D, WANG X, YANG L, ZHAO S, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells reduce lymphocytic infiltration in a rabbit model of induced autoimmune dacryoadenitis[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(13):5161-5170.
- [32] EL ANNAN J, CHAUHAN SK, ECOIFFIER T, ZHANG Q, SABAN DR, DANA R. Characterization of effector T cells in dry eye disease[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(8):3802-3807.
- [33] BETTELLI E, CARRIER Y, GAO W, KORN T, STROM TB, OUKKA M, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector Th17 and regulatory T cells[J]. *Nature*, 2006, 441(7090):235-238.
- [34] TROUSDALE MD, ZHU Z, STEVENSON D, SCHECHTER JE, RITTER T, Mircheff AK. Expression of TNF inhibitor gene in the lacrimal gland promotes recovery of tear production and tear stability and reduced immunopathology in rabbits with induced autoimmune dacryoadenitis[J]. *J Autoimmune Dis*, 2005, 2:6.
- [35] XU J, WANG D, LIU D, FAN Z, ZHANG H, LIU O, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell treatment alleviates experimental and clinical Sjogren syndrome[J]. *Blood*, 2012, 120(15):3142-3151.
- [36] GUO Z, SONG D, AZZAROLO AM, SCHECHTER JE, WARREN DW, WOOD RL, et al. Autologous lacrimal-lymphoid mixed-cell reactions induce dacryoadenitis in rabbits[J]. *Exp Eye Res*, 2000, 71(1):23-31.