

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2017.09.017

· 综述 ·

## 间充质干细胞在骨髓增生异常综合征发生发展中的作用

### Roles of mesenchymal stem cells in development and progression of myelodplastic syndrome

庞艳彬<sup>1</sup>综述;薛华<sup>1</sup>,杜欣<sup>2</sup>审阅(1.河北大学附属医院 血液内科,河北保定 071000; 2.广东省人民医院/广东省医学科学院 华南理工大学医学院第一临床学院 血液内科,广东广州 510080)

**[摘要]** 骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)是以骨髓无效造血并伴有向急性髓系白血病转化风险为特点的一组造血系统肿瘤性疾病。肿瘤细胞的识别并清除,不仅需要肿瘤特异性T细胞的产生,还需要免疫细胞能够在肿瘤微环境中增殖以增加免疫细胞的数量从而控制肿瘤细胞。肿瘤细胞免于T细胞的清除说明MDS肿瘤细胞周围存在免疫抑制性微环境,其中,间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)促进MDS免疫抑制性微环境的形成,若能克服MSC对T细胞的抑制,将能促进免疫治疗改善MDS的治疗效果。笔者对近年来MSC(MDS-MSC)抑制T细胞在骨髓微环境中的增殖和效应功能、促进调节T细胞分化的研究进展进行回顾。

**[关键词]** 骨髓增生异常综合征;间充质干细胞;T淋巴细胞;免疫治疗

**[中图分类号]** R737.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2017)09-0851-05

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)是一组造血系统的肿瘤性疾病,以骨髓无效造血并高度向急性髓系白血病(acute myelogenous leukemia, AML)转化为特点<sup>[1-2]</sup>。肿瘤细胞中遗传分子异常是MDS的主要发病机制,但是这些改变不能清晰地阐明MDS形成和进展的原因<sup>[3]</sup>。越来越多的研究<sup>[4-7]</sup>显示,骨髓微环境的改变在MDS的发生发展中发挥了重要的作用。间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)是造血干细胞龕中的关键成分,具有自我更新和多向分化潜能,在调控正常造血过程中发挥了不可替代的作用<sup>[8-9]</sup>。动物实验结果<sup>[4-5]</sup>表明, MSC中基因和功能改变与MDS发生发展密切相关。MSC的免疫调节功能受炎性微环境的影响<sup>[10]</sup>,导致对免疫细胞的增殖、释放效应分子的免疫调节功能发生改变,同时在疾病进展过程中诱导T细胞分化为调节T细胞(Treg)的能力增强,在肿瘤细胞周围形成免疫抑制性微环境<sup>[11-12]</sup>,既抑制了正常造血过程,又不利于免疫细胞发挥抗肿瘤效应<sup>[13]</sup>。因此,加深对MDS来源MSC(MDS-MSC)免疫功能及在疾病进展中的认识,是促进免疫治疗在MDS中取得进展的理论基础。

#### 1 MDS治疗的现状

虽然近10年来,随着第二代测序技术在临床研究的广泛应用,发现有超过40个基因突变不仅和MDS患者的预后相关,而且其本身就可能是治疗的靶点<sup>[3]</sup>,因此2016年WHO建议将基因突变作为评估

MDS的风险因素<sup>[1]</sup>。但分子遗传学异常并非MDS所特有<sup>[3]</sup>,目前不同临床模式仍是根据外周血细胞减少的程度、骨髓中原始细胞的数量及遗传学特点将MDS分为相对低危组和相对高危组<sup>[14]</sup>。这种分组反映了潜在发病机制和治疗方式不同:低危组MDS以凋亡增加并伴有自身免疫性疾病特征为特点,而高危组MDS则与免疫逃逸和遗传学异常有关,肿瘤细胞获得生存优势发展为AML<sup>[15]</sup>。低危组可采用支持治疗、细胞因子及免疫调节治疗;高危组患者通常采用化疗、去甲基化药物治疗或骨髓移植。异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)是唯一可能治愈MDS的方法,但MDS多为老年患者及HSCT本身的限制,只有约10%患者可进行移植<sup>[4,16]</sup>。MDS治疗上最大的进展是来那度胺(lenalidomide)和去甲基化药物在临床上的使用。来那度胺使低危MDS患者获得血液学反应,但不能延缓疾病的进展。阿扎胞苷是唯一被证明能够延长患者生存期的药物;地西他滨可以改善老年

**[基金项目]** 广州市科技计划资助项目(No. 20140000000-4, 201400000003-1)。Project supported by the Science and Technology Program of Guangzhou City(No. 20140000000-4, 201400000003-1)

**[作者简介]** 庞艳彬(1980-),男,硕士,主治医师,主要从事骨髓微环境中的间充质干细胞在MDS发病机制中的研究, E-mail: 1113911251@qq.com

**[通信作者]** 杜欣(DU Xin, corresponding author),博士,主任医师,教授,博士生导师,主要从事MDS造血微环境与免疫调节和血液肿瘤的细胞免疫治疗研究, E-mail: miyadu@hotmail.com

患者血液学指标。但是只有50%患者对去甲基化药物产生治疗反应,其中大部分患者最终在2年内对去甲基化药物耐药,一旦耐药患者中位生存期为4~6个月<sup>[16-18]</sup>,因此迫切需要探索其他治疗方式以改善治疗效果。HSCT成功的一部分原因是移植物抗白血病效应的实现,说明免疫因素参与了疾病的进展<sup>[18]</sup>。最近动物实验<sup>[7]</sup>证明,MDS-MSC产生的炎症微环境诱导造血干细胞基因损伤,导致MDS形成,使MDS-MSC及其免疫特点在MDS进展中的作用再次成为关注的焦点。

## 2 MSC参与了MDS的形成

造血干细胞具有自我更新和多向分化潜能,终生保持造血,但是造血干细胞具有自我更新潜能未必能够保持造血稳定,还需要骨髓微环境提供保护以降低应激因素对染色体的损伤<sup>[9]</sup>。骨髓微环境由MSC、成骨细胞、脂肪细胞、巨核细胞、免疫细胞及交感神经等多种细胞组成<sup>[8,19]</sup>。各种细胞相互协调通过直接接触和或分泌细胞因子对造血过程进行精细调控,骨髓微环境的细胞外信号对造血干细胞的调控发挥了主导作用<sup>[9]</sup>。MSC自身含有造血调控的多种基因,并在交感神经的支配下脉冲式释放趋化因子CXCL-12调节造血干细胞动员的昼夜节律,是造血微环境中的重要构成成分<sup>[8,20]</sup>。

MDS的肿瘤细胞起源于发生了遗传学和分子学转化的正常造血干细胞,保留了自我更新和多向分化潜能的干细胞属性,同样受骨髓微环境的调控<sup>[21]</sup>。MSC的功能变化在MDS发生发展过程中发挥了重要的作用:动物实验证明敲除核酸内切酶III的基因*Dicer1*导致骨髓出现MDS样表现,部分小鼠甚至转化为AML<sup>[4]</sup>。即使MSC中单个基因*SDS*变化足以诱导MDS的形成<sup>[7]</sup>。此外,原位异种移植试验证明,MDS-MSC比正常的MSC更有利于MDS肿瘤细胞的增殖<sup>[5]</sup>;改善MSC功能则使其支持正常造血的功能得以部分恢复,并延缓MDS向急性白血病的转化<sup>[6]</sup>。但MDS-MSC促进疾病进展的机制有待阐明。

## 3 MDS-MSC的免疫特点是促进疾病的进展

MDS-MSC的遗传学、表观遗传学及分子学异常促进MDS的形成和疾病进展中的研究取得显著进展<sup>[4-6,22-23]</sup>,目前对于MDS-MSC免疫功能的研究相对有限,但仍清楚地证明MDS-MSC免疫调节功能促进MDS进展和向AML转化<sup>[7,11-12]</sup>。

MSC在骨髓微环境中具有独特的空间分布特点,其分布于血管周围,形成血管与骨髓的交界面,任何进出骨髓的免疫细胞都要和MSC紧密接

触<sup>[8,24]</sup>。MSC趋化因子、共刺激抑制分子及细胞因子的异常<sup>[25-29]</sup>,导致其免疫调节功能发生改变:调控T细胞的增殖、活化、分化为Treg的功能发生改变,使T细胞有过度活化状态转为免疫抑制状态,促进MD-SPD<sup>[7,11-12]</sup>。这些变化可能与MDS-MSC为肿瘤细胞提供保护性微环境有关<sup>[26]</sup>。

### 3.1 低危MDS-MSC免疫抑制功能下降

CXCL-12(SDF-1)受体CXCR4是G蛋白偶联受体,CXCL-12参与免疫细胞的迁移、活化等过程。虽然体外培养结果<sup>[29]</sup>显示,MDS-MSC中CXCL-12的表达下降;但是MDS骨髓活检的免疫组化结果<sup>[26]</sup>显示,MDS-MSC中CXCL-12的密度升高,造成这种差异的原因可能是因为实验方法的不同,说明体外实验不能完全反映体内情况<sup>[22]</sup>。MDS-MSC中CXCL-12表达增高可能通过趋化作用诱导循环中T细胞进入骨髓<sup>[30]</sup>。由于低危组MDS-MSC抑制DC增殖、活化和分泌细胞因子的能力明显低于正常MSC,导致低危MDS骨髓中抗原提呈功能最强的DC过度活化<sup>[12]</sup>,可能使进入骨髓中T细胞过度增殖、活化。有临床研究<sup>[15]</sup>也证明,低危MDS骨髓中CTL比例明显高于对照组,且存在寡克隆扩增,而CD4<sup>+</sup>T细胞存在多克隆扩增。过度活化T细胞通过释放的促炎性分子,在诱导正常造血干细胞大量凋亡,同时可能造成造血干细胞中的DNA损伤,使正常的造血干细胞转化为肿瘤细胞<sup>[7,15]</sup>。然而CTL的数量增加并未有效清除肿瘤细胞,说明MDS骨髓存在免疫抑制性微环境,抑制效应细胞对肿瘤细胞的清除反应<sup>[14]</sup>。

### 3.2 高危MDS-MSC促进免疫抑制微环境的形成

抗肿瘤免疫反应不仅需要免疫细胞在肿瘤微环境中有效增殖以提供足够数量的免疫细胞,并且需要抗肿瘤细胞能有效活化,发挥抗肿瘤效应<sup>[31]</sup>。高危MDS-MSC抑制T细胞的增殖、活化的能力明显优于低危MDS-MSC<sup>[11]</sup>。可能与MDS-MSC上CXCL-12表达增高与免疫细胞形成稳定的免疫突触后<sup>[32]</sup>,为其释放TGF- $\beta$ 、IDO等细胞因子在局部空间发挥有效免疫抑制功能有关<sup>[10-11,33]</sup>。体外实验也证实高危MDS-MSC通过分泌TGF- $\beta$ 抑制效应T细胞增殖的能力明显高于低危MDS-MSC<sup>[11]</sup>。更重要的是,在局部高浓度TNF- $\alpha$ 和INF- $\gamma$ 作用下,可能通过细胞中的AKT-mTOR、NF- $\kappa$ B、Cdk5信号通路促使肿瘤细胞上的免疫抑制分子程序性死亡分子配体1(programmed death ligand 1,PD-L1)表达升高,与T细胞上的受体PD-1结合后显著抑制T细胞抗肿瘤效应<sup>[34-37]</sup>。因此,MDS-MSC抑制效应性T细胞活化、增殖和效应功能,使肿瘤细胞周围的免疫细胞不能有效发挥抗肿瘤效应,从而加速了疾病进展。

高危MDS-MSc不仅抑制T细胞的增殖和活化,并且诱导活化T细胞分化为Treg的能力明显高于低危MDS-MSc<sup>[11]</sup>。MDS-MSc通过TGF- $\beta$ 、Jagged-1、PD-L1等的作用,通过不同的信号通路激活转录因子NFAT、Samd3、CBF1诱导活化T细胞中特异性转录因子Foxp3表达上调,使活化的T细胞分化为Treg<sup>[38-41]</sup>。Treg或在免疫抑制性的骨髓来源抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)共同作用下促进免疫抑制性微环境的形成,Treg增加提示MDS疾病进展且预后不良<sup>[42]</sup>。

高危和低危MDS-MSc免疫调节功能发生改变的原因,可能与不同的免疫微环境有关。在炎症环境的影响下,MSc的免疫调节功能发生改变,由促炎表型转化免疫抑制表型<sup>[40]</sup>。体外培养的MDS-MSc中TNF- $\alpha$ 和INF- $\gamma$ 的基因表达水平以及MDS中骨髓上清中TNF- $\alpha$ 和INF- $\gamma$ 表达明显高于对照组,可能在旁分泌的TNF- $\alpha$ 和INF- $\gamma$ 作用下使MDS-MSc中PD-L1/2合成和分泌增加,通过分泌PD-L1/2降低T细胞内AKT的磷酸化并上调转录因子Foxo3,从而抑制CD4<sup>+</sup>T细胞的活化、增殖并促进T细胞的凋亡<sup>[43]</sup>。MDS中的免疫抑制性微环境使造血干细胞处于休眠期,从而抑制正常造血功能<sup>[44]</sup>,同时为肿瘤细胞提供了保护性微环境,使肿瘤细胞免于效应性免疫细胞的破坏,并降低对化疗的敏感性<sup>[15]</sup>。

### 3.3 MDS-MSc在疾病进展中的作用

MSc在炎症微环境的作用下,免疫调节功能发生改变,促进免疫抑制微环境的形成,使肿瘤细胞发生免疫逃逸<sup>[11-12]</sup>。因此,MSc数量或功能的改变是MDS预后不良的重要指标。高危MDS患者MSc的密度明显高于低危患者;在低危MDS患者中MSc密度增加的患者总生存期明显下降(18 vs 47个月, $P < 0.05$ ),死亡的风险为低/中等MSc密度患者的3.4倍、进展为AML的风险是低/中等MSc密度患者的2倍<sup>[45]</sup>。动物实验及前瞻性临床研究结果进一步为上述回顾性临床研究提供了理论依据:动物实验表明MSc通过促炎性因子S100A9/8导致造血干细胞转化为肿瘤细胞;前瞻性临床研究表明S100A9/8阳性的MSc参与MDS疾病进展:S100A9/8阳性组中AML和RAEB发病率为29.4%,阴性组的发病率为14.2%,S100A9/8阳性的患者向AML转化的时间和无病生存期分别为3.4个月和11.5个月,明显低于阴性组患者的18.5个月和53个月( $P < 0.05$ )<sup>[7]</sup>。说明MDS-MSc功能改变参与了疾病的进展。

## 4 干预MDS-MSc的功能可能延缓疾病的进展

近年来,免疫机制在MDS进展中的作用日益受

到重视<sup>[3,15]</sup>。T细胞可以识别MDS肿瘤细胞上的特异性抗原,并将其清除,以肿瘤特异性抗原为基础的疫苗或细胞治疗增强宿主免疫功能的策略在MDS获得客观治疗反应,为免疫治疗MDS提供了证据<sup>[46]</sup>。免疫检查点阻滞剂能够特异性阻断肿瘤细胞对免疫细胞的抑制效应,在以黑色素瘤为代表的实体肿瘤中取得成功<sup>[47]</sup>。因此,有研究者在血液肿瘤进行尝试该策略。在另一项多中心、研究者发起的I期临床试验(NCT01822509)<sup>[48]</sup>中:12例骨髓移植失败的白血病患者,接受CTLA-4的阻滞剂易普利姆玛(ipilimumab)治疗,5例患者获得完全血液学反应,其中1例MDS转化的AML患者的完全反应时间超过15个月。然而,免疫治疗在MDS中进展缓慢,免疫抑制性微环境的存在显著抑制免疫细胞的抗肿瘤效应可能是重要原因<sup>[47]</sup>。如能克服免疫抑制性微环境对免疫细胞的抑制,将显著提高MDS免疫治疗中的作用,并成为髓系肿瘤治疗的重要选择<sup>[49]</sup>。

清除持续存在的耐药肿瘤细胞是治愈MDS的关键,然而由于免疫失调以及微环境功能的异常为肿瘤细胞提供了保护性微环境,只针对异常肿瘤细胞的治疗可能并不能最终治愈MDS,需要同时清除肿瘤细胞、重建抗肿瘤免疫功能、削弱微环境对肿瘤细胞的保护作用<sup>[8]</sup>。来那度胺和去甲基化药物能够削弱MSc对肿瘤细胞的保护作用<sup>[8,27]</sup>。动物实验也证明,功能正常的MSc显著延缓了MDS细胞向AML的转化<sup>[9]</sup>。此外,本课题组的研究结果<sup>[7]</sup>也表明小剂量地西他滨能够改善MDS-MSc形成的免疫抑制功能。因此,干预MDS-MSc为MDS肿瘤细胞提供的保护性微环境可能是MDS治疗的一种选择。

## 5 结论

随着免疫学、骨髓微环境构成及其功能在正常造血和疾病中的认识日益深入,MDS-MSc的免疫调节功能异常在MDS的发生发展中的作用受到越来越多的重视。MDS-MSc为MDS肿瘤细胞提供保护性微环境,使其免于免疫细胞的抗肿瘤效应,同时降低对化疗的敏感性。因此干预MSc与肿瘤细胞之间的相互作用,可能有效延缓疾病的进展。目前能够同时对MDS的肿瘤细胞、骨髓微环境和免疫系统的治疗方案正处于不同的临床试验阶段。因此,充分认识MDS-MSc免疫特点及在疾病进展中的作用是形成新的治疗方式的理论基础。

## [参考文献]

- [1] GANGAT N, PATNAIK M M, TEFFERI A. Myelodysplastic syndromes: contemporary review and how we treat[J]. Am J Hematol, 2016, 91(1): 76-89. DOI: 10.1002/ajh.24253.



- [2] 王琳,许小平.骨髓增生异常综合征去甲基化药物治疗的研究进展[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2012,19(5):550-555. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2012.05.018
- [3] GLENTHØJ A, ØRSKOV AD, HANSEN JW, et al. Immune mechanisms in myelodysplastic syndrome[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(6): 944[2017-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4926477/>. DOI: 10.3390/ijms17060944.
- [4] RAAIJMAKERS MH, MUKHERJEE S, GUO S, et al. Bone progenitor dysfunction induces myelodysplasia and secondary leukemia[J]. *Nature*, 2010, 464(7290): 852-857. DOI: 10.1038/nature08851.
- [5] MEDYOUF H, MOSSNER M, JANN J C, et al. Myelodysplastic cells in patients reprogram mesenchymal stromal cells to establish a transplantable stem cell niche disease unit[J]. *Cell Stem Cell*, 2014, 14(6): 824-837. DOI: 10.1016/j.stem.2014.02.014.
- [6] BALDERMAN S R, LI A J, HOFFMAN C M, et al. Targeting of the bone marrow microenvironment improves outcome in a murine model of myelodysplastic syndrome[J]. *Blood*, 2016, 127(5): 616-625. DOI: 10.1182/blood-2015-06-653113.
- [7] ZAMBETTI N A, PING Z, CHEN S, et al. Mesenchymal inflammation drives genotoxic stress in hematopoietic stem cells and predicts disease evolution in human pre-leukemia[J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 19(5): 613-627. DOI: 10.1016/j.stem.2016.08.021.
- [8] PLEYER L, VALENT P, GREIL R. Mesenchymal stem and progenitor cells in normal and dysplastic hematopoiesis-masters of survival and clonality?[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(7): 1009[2017-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4964385/>. DOI: 10.3390/ijms17071009.
- [9] BOULAIS P E, FRENETTE P S. Making sense of hematopoietic stem cell niches[J]. *Blood*, 2015, 125(17): 2621-2629. DOI: 10.1182/blood-2014-09-570192.
- [10] WANG Y, CHEN X, CAO W, et al. Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: pathological and therapeutic implications[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(11): 1009-1016. DOI: 10.1038/ni.3002.
- [11] ZHAO Z, WANG Z, LI Q, et al. The different immunoregulatory functions of mesenchymal stem cells in patients with low-risk or high-risk myelodysplastic syndromes[J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e45675[2017-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3448671/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0045675.
- [12] WANG Z, TANG X, XU W, et al. The different immunoregulatory functions on dendritic cells between mesenchymal stem cells derived from bone marrow of patients with low-risk or high-risk myelodysplastic syndromes[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e57470[2017-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC387596/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0057470.
- [13] RIETHER C, SCHÜRCH C M, OCHSENBEIN A F. Regulation of hematopoietic and leukemic stem cells by the immune system[J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(2): 187-198. DOI: 10.1038/cdd.2014.89
- [14] KOMROKJI R S. Treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes after failure of hypomethylating agents[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2015, 15(Suppl): S56-59. DOI: 10.1016/j.clml.2015.03.010.
- [15] ZAHID M F, PATNAIK M M, GANGAT N, et al. Insight into the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes: targets for novel therapy[J]. *Eur J Haematol*, 2016, 97(4): 313-320. DOI: 10.1111/ejh.12771.
- [16] JABBOUR E J, GARCIA-MANERO G, STRATI P, et al. Outcome of patients with low-risk and intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome after hypomethylating agent failure[J]. *Cancer*, 2015, 121(6): 876-882. DOI: 10.1002/cncr.29145.
- [17] DAN C, CHI J, WANG L, et al. Molecular mechanisms of the progression of myelodysplastic syndrome to secondary acute myeloid leukaemia and implication for therapy[J]. *Ann Med*, 2015, 47(3): 209-217. DOI: 10.3109/07853890.2015.1009156.
- [18] BEJAR R, STEENSMA D P. Recent developments in myelodysplastic syndromes[J]. *Blood*, 2014, 124(18): 2793-2803. DOI: 10.1182/blood-2014-04-522136.
- [19] KFOURY Y, SCADDEN D T. Mesenchymal cell contributions to the stem cell niche[J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 16(3): 239-253. DOI: 10.1016/j.stem.2015.02.019.
- [20] MÉNDEZ-FERRER S, MICHURINA T V, FERRARO F, et al. Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche[J]. *Nature*, 2010, 466(7308): 829-834. DOI: 10.1038/nature09262.
- [21] COGLE C R, SAKI N, KHODADI E, et al. Bone marrow niche in the myelodysplastic syndromes[J]. *Leuk Res*, 2015, 39(10): 1020-1027. DOI: 10.1016/j.leukres.2015.06.017.
- [22] FLORES-FIGUEROA E, GRATZINGER D. Beyond the niche: myelodysplastic syndrome topobiology in the laboratory and in the clinic[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(4): 553[2017-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4849009/>. DOI: 10.3390/ijms17040553.
- [23] FALCONI G, FABIANI E, FIANCHI L, et al. Impairment of PI3K/AKT and WNT/b-catenin pathways in bone marrow mesenchymal stem cells isolated from patients with myelodysplastic syndromes[J/OL]. *Exp Hematol*, 2016, 44(1): 75-83[2017-04-05]. <http://www.sciencedirect.com/science/journal/0301472X>. DOI: 10.1016/j.exphem.2015.10.005.
- [24] ACAR M, KOCHERLAKOTA K S, MURPHY M M, et al. Deep imaging of bone marrow shows non-dividing stem cells are mainly perisinusoidal[J]. *Nature*, 2015, 526(7571): 126-130. DOI: 10.1038/nature15250.
- [25] XIONG H, YANG XY, HAN J, et al. Cytokine expression patterns and the bone marrow microenvironment of patients with myelodysplastic syndromes[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2015, 48(3): 207-213. DOI: 10.1590/1414-431X20144051.
- [26] ABE-SUZUKI S, KURATA M, ABE S, et al. CXCL12<sup>+</sup> stromal cells as bone marrow niche for CD34<sup>+</sup> hematopoietic cells and their association with disease progression in myelodysplastic syndromes[J]. *Lab Invest*, 2014, 94(11): 1212-1223. DOI: 10.1038/labinvest.2014.110.
- [27] FERRER R A, WOBUS M, LIST C, et al. Mesenchymal stromal cells from patients with myelodysplastic syndrome display distinct functional alterations that are modulated by lenalidomide[J]. *Haematologica*, 2013, 98(11): 1677-1685. DOI: 10.3324/haematol.2013.083972.
- [28] KODE A, MANAVALAN JS, MOSIALOU I, et al. Leukemogenesis induced by an activating  $\beta$ -catenin mutation in osteoblasts[J]. *Nature*, 2014, 506(7487): 240-244. DOI: 10.1038/nature12883.
- [29] PAVLAKI K, PONTIKOGLOU C G, DEMETRIADOU A, et al. Im-

- paired proliferative potential of bone marrow mesenchymal stromal cells in patients with myelodysplastic syndromes is associated with abnormal WNT signaling pathway[J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(14):1568-1581. DOI: 10.1089/scd.2013.0283.
- [30] GEYH S, OZ S, CADEDDU RP, et al. Insufficient stromal support in MDS results from molecular and functional deficits of mesenchymal stromal cells[J]. *Leukemia*, 2013, 27(9): 1841-1851. DOI:10.1038/leu.2013.193.
- [31] JOYCE J A, FEARON D T. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment[J]. *Science*, 2015, 348(6230): 74-80. DOI: 10.1126/science.aaa6204.
- [32] CASCIO G, MARTÍN-CÓFRECES N B, RODRÍGUEZ-FRADE JM, et al. CXCL12 regulates through JAK1 and JAK2 formation of productive immunological synapses[J]. *J Immunol*, 2015, 194(11): 5509-5519. DOI: 10.4049/jimmunol.1402419.
- [33] KIM M, HWANG S, PARK K, et al. Increased expression of interferon signaling genes in the bone marrow microenvironment of myelodysplastic syndromes[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0120602 [2017-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4372597/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0120602.
- [34] ZHANG L, GAJEWSKI T F, KLINE J. PD-1/PD-L1 interactions inhibit antitumor immune responses in a murine acute myeloid leukemia model[J]. *Blood*, 2009, 114(8): 1545-1552. DOI: 10.1182/blood-2009-03-206672.
- [35] LASTWIKA K J, WILSON W 3rd, LI Q K, et al. Control of PD-L1 expression by oncogenic activation of the AKT-mTOR pathway in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(2): 227-238. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3362.
- [36] DORAND R D, NTHALE J, MYERS J T, et al. Cdk5 disruption attenuates tumor PD-L1 expression and promotes antitumor immunity[J]. *Science*, 2016, 353(6297): 399-403. DOI: 10.1126/science.aae0477.
- [37] NOH H, HU J, WANG X, et al. Immune checkpoint regulator PD-L1 expression on tumor cells by contacting CD11b positive bone marrow derived stromal cells[J/OL]. *Cell Commun Signal*, 2015, 13:14 [2017-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4353689/>. DOI: 10.1186/s12964-015-0093-y.
- [38] CHINNADURAI R, COPLAND I B, PATEL S R, IDO-independent suppression of T cell effector function by IFN- $\gamma$ -licensed human mesenchymal stromal cells[J]. *J Immunol*, 2014, 192(4): 1491-1501. DOI: 10.4049/jimmunol.1301828.
- [39] KAHN J D, CHAMULEAU M E, WESTERS T M, et al. Regulatory T cells and progenitor B cells are independent prognostic predictors in lower risk myelodysplastic syndromes[J/OL]. *Haematologica*, 2015, 100(6): e220-e222 [2017-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4450633/>. DOI:10.3324/haematol.2014.116657.
- [40] CAHILL E F, TOBIN LM, CARTY F, et al. Jagged-1 is required for the expansion of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FoxP3<sup>+</sup> regulatory T cells and tolerogenic dendritic cells by murine mesenchymal stromal cells[J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6: 19 [2017-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4414370/>. DOI: 10.1186/s13287-015-0021-5.
- [41] HADASCHIK EN, ENK AH. TGF- $\beta$ 1-induced regulatory T cells[J]. *Hum Immunol*, 2015, 76(8): 561-564. DOI: 10.1016/j.humimm.2015.06.015.
- [42] KITTANG A O, KORDASTI S, SAND K E, et al. Expansion of myeloid derived suppressor cells correlates with number of T regulatory cells and disease progression in myelodysplastic syndrome[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2015, 5(2): e1062208 [2017-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4801428/>. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1062208.
- [43] DAVIES LC, HELDRING N, KADRI N, et al. Mesenchymal stromal cell secretion of programmed death-1 ligands regulates T cell mediated immunosuppression[J]. *Stem Cells*, 2017, 35(3): 766-776. DOI: 10.1002/stem.2509.
- [44] FUJISAKI J, WU J, CARLSON AL, et al. In vivo imaging of Treg cells providing immune privilege to the haematopoietic stem-cell niche[J]. *Nature*, 2011, 474(7350): 216-219. DOI: 10.1038/nature10160.
- [45] JOHNSON R C, KURZER J H, GREENBERG P L, et al. Mesenchymal stromal cell density is increased in higher grade myelodysplastic syndromes and independently predicts survival[J]. *Am J Clin Pathol*, 2014, 142(6): 795-802. DOI: 10.1309/AJCP71OPHKOTLSUG.
- [46] CURRAN E, CORRALES L, KLINE J. Targeting the innate immune system as immunotherapy for acute myeloid leukemia[J/OL]. *Front Oncol*, 2015, 5:83 [2017-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4391043/>. DOI: 10.3389/fonc.2015.00083.
- [47] ARMAND P. Immune checkpoint blockade in hematologic malignancies[J]. *Blood*, 2015, 125(22): 3393-3400. DOI: 10.1182/blood-2015-02-567453.
- [48] DAVIDS M S, KIM H T, BACHIREDDY P, et al. Ipilimumab for patients with relapse after allogeneic transplantation[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(2):143-153. DOI: 10.1056/NEJMoa1601202.
- [49] KROEMER G, GALLUZZI L. Immunotherapy of hematological cancers: PD-1 blockade for the treatment of Hodgkin's lymphoma[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2015, 4(6): e1008853 [2017-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4485757/>. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1008853.
- [50] 邓程新, 吴萍, 翁建宇, 等. 地西他滨治疗骨髓增生异常综合征的临床疗效及P15甲基化变化研究[J]. *中国实用内科杂志*, 2015, 35(6): 531-533. DOI: 10.7504/nk2015050408.

[收稿日期] 2017-04-04

[修回日期] 2017-06-03

[本文编辑] 党瑞山