doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2506018

论著·实验研究

间充质干细胞对系统性红斑狼疮B1细胞和Tfh细胞的调控作用

佘周　吴飞凤　毛珏怡　文川

（中南大学湘雅二医院儿童医学中心，湖南长沙　410011）

［摘要］**目的**　研究系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus, SLE）患儿体内B1细胞和滤泡辅助性T细胞（follicular helper T cell, Tfh）水平，探讨间充质干细胞（mesenchymal stem cell, MSC）能否调控SLE患儿外周血中B1细胞和Tfh细胞水平。**方法**　分离并检测SLE患儿及对照组外周血单个核细胞（peripheral blood mononuclear cell, PBMC）中的B1细胞、Tfh细胞，并分析两组间细胞差异，以及SLE患儿细胞群与临床指标的相关性。人脐带间充质干细胞（human umbilical cord mesenchymal stem cell, hUCMSC）与PBMC按照PBS对照组、hUCMSC∶PBMC（1∶10）组、hUCMSC∶PBMC（1∶20）组共培养48 h，再次检测培养后B1细胞、Tfh细胞比例。**结果**　hUCMSC贴壁生长并呈梭形，生长良好，并成骨和成脂分化。B1细胞、Tfh细胞在SLE病人中，均高于对照组（$P<0.05$），但与血清补体、免疫球蛋白、抗体水平、系统性红斑狼疮疾病活动度评分等无显著相关性（$P>0.05$）。Tfh细胞与血清C4、IgM有相关性趋势。PBMC与hUCMSC共培养后，各组之间的B1细胞、Tfh细胞差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论**　B1细胞和Tfh细胞在SLE组与对照组中数量有差异，可能参与了SLE的发展过程。hUCMSC可能不通过调控外周血中B1细胞和Tfh细胞数量对SLE发挥治疗作用。

［中国当代儿科杂志，2026，28（2）：242-249］

［关键词］系统性红斑狼疮；间充质干细胞；B1细胞；Tfh细胞；儿童

Regulatory effects of mesenchymal stem cells on B1 cells and Tfh cells in children with systemic lupus erythematosus

SHE Zhou, WU Fei-Feng, MAO Jue-Yi, WEN Chuan. Children's Medical Center, The Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China (Wen C, Email: chuanwen@csu.edu.cn)

Abstract: Objective　To investigate B1 cell and follicular helper T (Tfh) levels in children with systemic lupus erythematosus (SLE) and to assess whether mesenchymal stem cells (MSCs) regulate peripheral blood B1 cells and Tfh cells in pediatric SLE. **Methods**　Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were isolated from children with SLE and from controls. B1 and Tfh cells were measured, differences between groups were analyzed, and correlations with clinical indices were evaluated. Human umbilical cord mesenchymal stem cells (hUCMSCs) were co-cultured with PBMCs for 48 hours at hUCMSC:PBMC ratios of 1:10 and 1:20, with PBS-treated PBMCs as control; post-culture proportions of B1 and Tfh cells were re-assessed. **Results**　hUCMSCs adhered to plastic with spindle-shaped morphology, showed robust growth, and exhibited osteogenic and adipogenic differentiation. B1 and Tfh cell levels were higher in children with SLE than in controls ($P<0.05$) and were not significantly correlated with serum complement, immunoglobulins, antibody levels, or SLE Disease Activity Index scores ($P>0.05$). Tfh cells showed a trend toward association with serum C4 and IgM. After co-culture, no statistically significant differences in B1 or Tfh cell proportions were detected among the PBS control and hUCMSC co-culture groups ($P>0.05$). **Conclusions**　B1 cells and Tfh cells differ between children with SLE and controls and may be involved in SLE pathogenesis. hUCMSCs do not appear to

［收稿日期］2025-06-04；［接受日期］2025-11-19

［基金项目］国家临床重点专科重大专项（Z2023032）；国家自然科学基金面上项目（82470757）；国家自然科学基金面上项目（82070758）。

［作者简介］佘周，男，博士研究生。

［通信作者］文川，男，主任医师。Email：chuanwen@csu.edu.cn。

exert therapeutic effects in SLE by regulating peripheral blood B1 and Tfh cell numbers.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(2): 242-249]
Key words: Systemic lupus erythematosus; Mesenchymal stem cell; B1 cell; Tfh cell; Child

系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus, SLE）是一种慢性系统性自身免疫性疾病，多种免疫细胞参与了疾病的发生，T细胞亚群失衡、调节功能障碍，B细胞被激活后记忆性B细胞生成、浆细胞分化成熟，自身抗体产生增多，沉积在各器官造成损伤。B1细胞是一类能够自发分泌免疫球蛋白（immunoglobulin, Ig）M的B细胞，它与T细胞接触刺激其向辅助T细胞（helper T cell, Th）1型、Th17型分化，产生炎性因子，导致炎症反应和组织损伤；滤泡辅助性T细胞（follicular helper T cell, Tfh）及其分泌的白细胞介素（interleukin, IL）-21，具有维持生发中心稳定的功能，在B细胞分化成熟过程中起到促进作用[1-3]。

间充质干细胞（mesenchymal stem cell, MSC）是一类保留多能性并具有强大免疫调节作用的干细胞，来源广泛，并且不表达主要组织相容性复合体-Ⅱ类分子，免疫原性低[4-5]。通过直接接触或旁分泌作用，MSC可调节包括B细胞、T细胞、中性粒细胞在内的多种免疫细胞[6]。MSC强大的免疫调节能力、炎症抑制功能及低免疫原性使其成为干细胞移植治疗中的最佳候选者，目前已在诸多自身免疫疾病治疗中发挥了作用[7-8]。《中国狼疮肾炎诊治和管理指南（2025版）》[9]已将间充质干细胞治疗难治性狼疮性肾炎纳入推荐建议，《异体间充质干细胞治疗系统性红斑狼疮专家共识》[10]详细阐述了MSC治疗SLE的适应证等，部分临床试验取得了一定的成果，通过静脉注射MSC，部分复发性或难治性SLE患者病情得到改善，并且MSC治疗的安全性、持续性均有所保证[11-13]。有假说提出MSC可能通过修复组织、改善微环境、抑制炎性细胞等方式在SLE治疗中发挥作用[7, 14-15]，在SLE动物模型中，发现移植的MSC可以抑制淋巴细胞的增殖分化，调节Th1/Th2免疫平衡[12, 16-17]。但对于MSC在人类SLE中发挥作用的机制研究较少，仅有部分研究发现，MSC可调控SLE患者的T细胞，修复抑炎型调节性T细胞的数量及功能，抑制Th17细胞的过度活化[12, 16]。MSC调节SLE的机制仍有待探究，如MSC是否对SLE的B1细胞或其他细胞有调节作用，MSC如何介入SLE的免疫调节以及介入时机等，而这些在儿童SLE中的情况更是知之甚少。深入了解MSC治疗SLE的作用机制，有利于补充SLE疾病治疗方式，改善难治性和复发性SLE患者的预后。

本实验利用流式细胞术检测儿童SLESLE组及健康对照组外周血中B1细胞（$CD20^+CD27^+CD43^+$）、Tfh细胞（$CD4^+CD185^+CD279^+$）水平，研究B1细胞、Tfh细胞在不同疾病中表达的差异性以及与SLE疾病活动度的相关性；并将外周血进行离心获取外周血单个核细胞（peripheral blood mononuclear cell, PBMC）与人脐带间充质干细胞（human umbilical cord mesenchymal stem cell, hUCMSC）或培养基（空白对照）共培养48 h，再次检测B1细胞、Tfh细胞水平，探究MSC能否通过调控B1细胞、Tfh细胞在SLE中发挥作用。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取2021年8月—2022年3月就诊于中南大学湘雅二医院儿童医学中心的儿童。SLE组纳入标准：根据2019年欧洲抗风湿病联盟/美国风湿病学会分类标准[18]诊断为SLE。排除标准：（1）伴有其他自身免疫性疾病；（2）3个月内接受过大剂量激素冲击治疗；（3）伴有其他感染性疾病。在本院体检的健康儿童选为对照组，获取其外周血以及相关临床资料。本次研究通过湘雅二医院伦理委员会审批（LYEC2024-0257），并取得患儿监护人知情同意。

1.2 细胞处理

hUCMSC来自既往研究中扩增的3~4代hUCMSC，在无血清培养基中培养，并进行成骨诱导鉴定以及成脂诱导鉴定。从采集到的外周血中分离PBMC，SLE患儿PBMC与hUCMSC在1640完全培养基中，以37℃、5%CO_2、饱和湿度条件下共培养48 h。共培养按照hUCMSC与PBMC比例设置3个组，分别是PBMC+PBS，hUCMSC：PBMC（1∶10），hUCMSC：PBMC（1∶20）[19-20]。

1.3 流式细胞术检测

收集细胞后，用以下抗人抗体标记细胞，CD4、CD20、CD27、CD43、CD185、CD279（以上抗体均来自美国Biolegend），通过流式细胞仪检测，并用FlowJo软件分析数据。按照以下标记圈出

T细胞（$CD4^+$）和Tfh细胞（$CD4^+CD185^+CD279^+$），B细胞（$CD20^+$）和B1细胞（$CD20^+CD27^+CD43^+$）。

1.4 数据收集

收集目标儿童相关临床资料，包括性别、年龄、肾功能、尿常规、尿沉渣、抗核抗体、抗双链DNA抗体、血清补体C3、血清补体C4、IgG、IgM、IgE、IgA、治疗方式、系统性红斑狼疮疾病活动度评分（Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, SLEDAI）评分，以备分析。

1.5 统计学分析

应用SPSS25.0软件进行统计学分析。对符合正态分布的计量资料，数据以均数±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，非正态分布的计量资料以中位数（四分位数间距）［M（P_{25}，P_{75}）］表示。不同浓度组培养结果采用方差分析及克鲁斯卡尔–沃利斯检验，疾病组、对照组的细胞亚群采用独立样本t检验进行统计分析；对细胞亚群与临床特征通过拟合曲线，进行皮尔逊或斯皮尔曼相关性分析。

2 结果

2.1 hUCMSC鉴定

倒置生物显微镜观察hUCMSC细胞贴壁生长情况，细胞呈梭形。成骨诱导25 d，茜素红染色细胞，其表面的钙化结节呈明显的红色。成脂诱导14 d，油红O染色细胞，其胞质中的脂滴呈红色（图1）。



图1 hUCMSC的基本特征 A：hUCMSC贴壁生长并呈梭形（×100）；B：hUCMSC分化为成骨细胞（茜素红染色阳性，×200）；C：hUCMSC分化为脂肪细胞（油红O染色阳性，×400）。

2.2 SLE组与对照组B1细胞、Tfh细胞分析

共纳入对照组儿童10例，SLE组患儿19例。对照组与SLE组中B1细胞占$CD20^+$细胞群的百分比分别是1.09%±0.22%、2.38%±0.48%，差异有统计学意义（P<0.05）；对照组与SLE组中Tfh细胞占$CD4^+$细胞群百分比分别是1.86%±0.30%、3.12%±0.52%，差异有统计学意义（P<0.05）（表1、图2）。

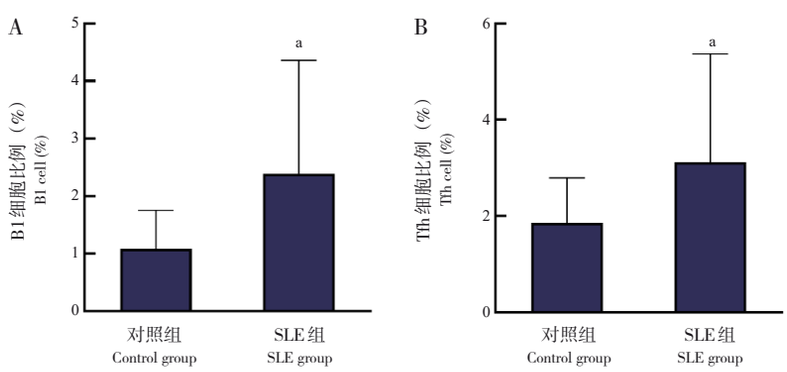


图2 对照组与SLE组B1细胞、Tfh细胞水平 A：对照组、SLE组中B1细胞占$CD20^+$细胞群的百分比；B：对照组、SLE组中Tfh细胞占$CD4^+$细胞群百分比。a示与对照组比较，P<0.05。

表 1　对照组与 SLE 组 B1 细胞、Tfh 细胞水平

（$\bar{x} \pm s$，%）

项目	对照组（n=10）	SLE 组（n=19）	t 值	P 值
B1 细胞	1.09 ± 0.22	2.38 ± 0.48	2.465	0.022
Tfh 细胞	1.86 ± 0.30	3.12 ± 0.52	2.128	0.043

2.3　SLE 组中 B1 细胞、Tfh 细胞与临床指标相关性分析

对 SLE 患儿外周血中 B1 细胞、Tfh 细胞水平与临床指标进行统计学相关性分析，均未发现明显相关性（表 2）。

2.4　SLE 患儿 PBMC 与 hUCMSC 培养

检测完 SLE 患儿外周血中 B1 和 Tfh 细胞基础值后，随机挑选 6 例患儿的 PBMC 与不同浓度的 hUCMSC 以及空白 PBS 进行共培养。hUCMSC 与 SLE 患儿 PBMC 共培养 48 h 后，不同浓度培养组之间，B1 细胞占 $CD20^+$ 细胞群的百分比及 Tfh 细胞占 $CD4^+$ 细胞群的百分比差异均无统计学意义（P>0.05）。见表 3、图 3。

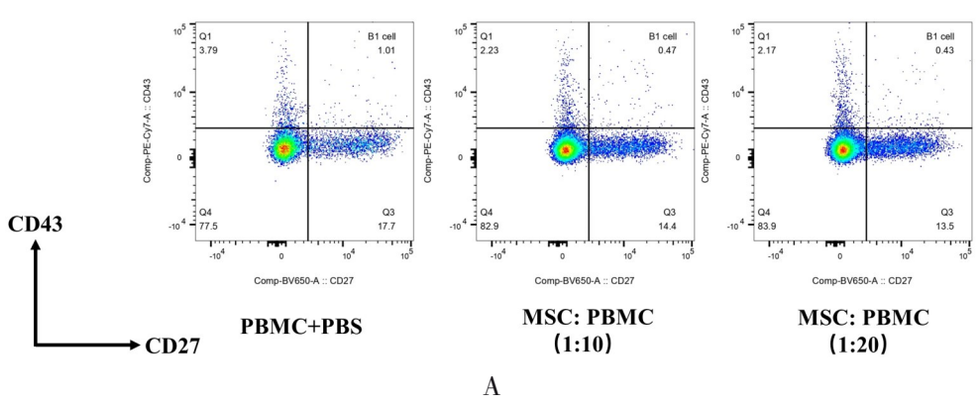
表 2　SLE 患儿临床指标与 B1 细胞、Tfh 细胞相关性分析

项目	外周血 B1 细胞百分比	外周血 Tfh 细胞百分比
血清 C3	0.172	−0.173
血清 C4	0.337	−0.263
IgA	−0.366	−0.132
IgM	−0.074	0.434
SLEDAI 评分	0.072	0.007
抗核抗体 (滴度)	−0.084	0.085
抗双链 DNA 抗体 (阳性度)	0.046	−0.148

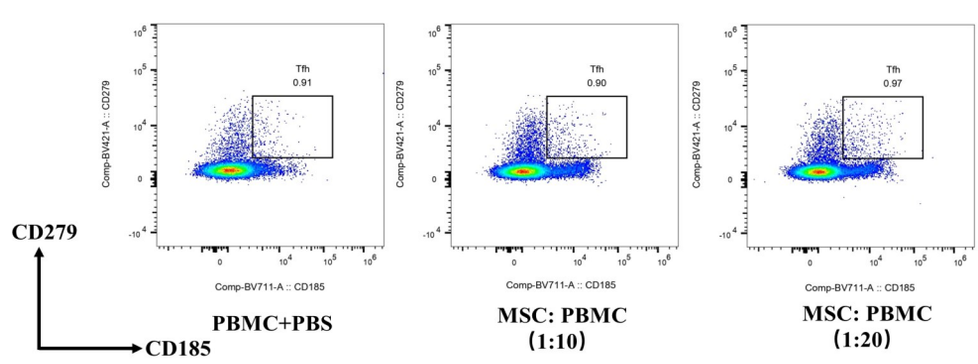
注：表中数据为相关系数，均 P>0.05。［IgA］免疫球蛋白 A；［IgM］免疫球蛋白 M；［SLEDAI］系统性红斑狼疮疾病活动度评分。

表 3　各组 B1、Tfh 细胞占 $CD20^+$ 细胞群的百分比

项目	PBMC	MSC: PBMC (1:10)	MSC: PBMC (1:20)	H/F 值	P 值
B1 细胞比例	1.01(0.46, 3.41)	1.06(0.55, 5.17)	1.34(0.44, 4.02)	0.090	0.956
Tfh 细胞比例	0.92 ± 0.71	0.86 ± 0.40	1.07 ± 0.67	0.156	0.857



A



B

图 3　各培养组中细胞流式图　A：各组 B1 细胞占 $CD20^+$ 细胞群的百分比流式图；B：各组 Tfh 细胞占 $CD4^+$ 细胞群的百分比流式图。

3 讨论

MSC 是一类具有多分化潜力的干细胞，能够作用于免疫反应的各个环节，调节诸多免疫细胞的增殖、分化及分泌功能，是一种可行的自身免疫性疾病治疗方式[21-22]。MSC 可通过抑制炎症反应、调控免疫细胞功能或直接定向分化等方式在治疗 SLE 中发挥作用[12, 23-28]。多项 MSC 治疗 SLE 的临床试验结果表明，相较于传统药物治疗组，接受了 MSC 治疗的难治性或复发性 SLE 患者各项指标有所改善，血清白蛋白、补体 C3、补体 C4 水平升高，抗体滴度、尿蛋白水平下降，且肾炎相关临床症状缓解。在长期的随访观察中，MSC 移植治疗表现出良好的安全性，疾病复发率较药物治疗组低[13, 29-31]。MSC 可调控的细胞类型广泛，在 SLE 中是否可以调控其他细胞活性还不清楚。本研究通过 hUCMSC 与儿童 SLE-PBMC 共培养，探究 MSC 对 SLE 中 B1 细胞、Tfh 细胞的影响，为之后进一步的研究打下基础。

B1 细胞能够自我更新，通过分泌具有多反应性的 IgM 抗体，在体内发挥免疫作用。在 SLE 小鼠中，清除 B1 细胞可以在一定程度上延缓疾病进展，而异常扩增的 B1 细胞群体，则会增加小鼠发生肾小球肾炎的风险[32-34]。B1 细胞会被 SLE 小鼠体内异常表达的 B 淋巴细胞趋化因子所吸引，迁移并聚集在肾脏等免疫器官。在此过程中，B1 细胞发生类别转换，产生更多的自身免疫性抗体；同时分泌 IL-10，刺激 $CD4^+$T 细胞向 Th1、Th17 细胞分化，诱导炎症反应，最终导致器官免疫损伤[35-37]。还有研究发现，B1 细胞分泌抗磷脂酰丝氨酸抗体，加重狼疮性肾炎的进展[38]。Griffin 等[39]通过功能学实验，证实人类 B1 细胞的表型为 $CD20^+CD27^+CD43^+$。在脐带血 $CD20^+$B 细胞中，$CD27^+CD43^+$B 细胞约占 6.1%±1.1%，在外周血中占比约 12.7%±1.6%。值得注意的是，不同研究团队报道的 B1 细胞比例存在显著差异：Kraljevic 等[40]在健康人群中测得的 B1 细胞占总 B 细胞的（1.2%±1.9%），Tørring 等[41]报道的数据为（1.7%±0.4%），Quách 等[42]观察到的数据为（1%±0.12%）。而本研究测得的 SLE 患儿外周血中 B1 细胞占 $CD20^+$B 细胞的 2.38%±0.48%，这些检测结果的异质性可能与人种差异、年龄等因素有关。有研究指出，B1 细胞数量及其分泌抗体的能力会随年龄增长而下降[43]。

本研究结果显示，B1 细胞群比例在 SLE 组中显著高于对照组，但其水平与 SLE 患儿补体水平、免疫球蛋白、抗体水平、SLEDAI 评分等无显著相关性，拟合曲线显示 B1 细胞群与 SLEDAI 评分呈正相关，这些结果提示 B1 细胞可能参与了 SLE 的发生，并起到促进作用。目前有关 B1 细胞在 SLE 患儿体内水平的研究较少，仅有少数针对 $CD5^+$B1 细胞的研究发现，$CD5^+$B1 细胞在成人 SLE 患者中与 SLEDAI 评分呈负相关[44]。本研究与既往研究结果不同，可能与测得的 B1 细胞表型不同有关。B1 细胞在免疫细胞中占比较少，但仍在 SLE 中发挥重要作用。目前研究表明，B1 细胞是一群具有自我更新能力的细胞，暂未发现可调控人 B1 细胞增殖分化功能的细胞或因子[35]。本研究将 hUCMSC 与 SLE 患儿 PBMCs 共培养 48 h 后，未观察到 B1 细胞群的明显变化，表明 hUCMSC 对外周血中 B1 细胞比例无调控作用，但是否能够影响 B1 细胞的关键功能（如抗体分泌功能、细胞因子分泌能力、对 $CD4^+$T 细胞的促进作用），还需要进一步探究。

Tfh 细胞可以辅助 B 细胞活化，通过经典表面标志物 $CD4^+CD185^+CD279^+$定义。诱导 SLE 模型小鼠体内 Tfh 细胞过度表达，形成大量生发中心，出现狼疮样表现；而阻断 Tfh 活化过程中的关键配体 ICOS 的信号，或拮抗 IL-21，均可抑制这一过程[45-46]。在 SLE 患者体内，Tfh 的数量变化与生发中心形成有着高度相关性，有研究发现在狼疮性肾炎患者异位生发中心，存在一类表达 CD278、CD279、B 细胞淋巴瘤 6 和 IL-21 的 Tfh 样细胞[47]。本次研究中，发现 SLE 患儿外周血中 Tfh（3.12%±0.52%）明显高于对照组（1.86%±0.30%）（P<0.05）。这提示外周血中 Tfh 细胞可能参与了 SLE 的发展，与既往研究结论相符合[45-47]。有研究发现，SLE 患者外周血中各 Tfh 样细胞群的比例较健康对照组增加，且与 SLEDAI 评分、抗体滴度水平呈正相关[18, 48]。本研究未发现 Tfh 细胞与临床指标间的相关性，可能与样本人群以及样本量有关。

有学者通过向 SLE 模型小鼠注射骨髓来源 MSC，延缓了狼疮性肾炎的发展，并发现小鼠体内 Tfh 细胞水平及 IL-21 水平均有下降。随后使用 MSC 与 SLE 小鼠脾脏来源的初始 $CD4^+$T 细胞共培养，发现 MSC 抑制了 $CD4^+$T 细胞向 Tfh 细胞的分化以及分泌 IL-21 的能力[19-20, 49]。但是尚无 MSC 对人体 Tfh 细胞调控研究。本实验中，将 hUCMSC 与 SLE 患儿 PBMC 共培养 48 h 后，Tfh 细胞群无明显变化，未能观察到 hUCMSC 对外周血中 Tfh 细胞比例的调控

作用。

本研究初步探究了SLE患儿体内B1、Tfh细胞水平与健康儿童的差异，以及MSC对PBMC中B1、Tfh细胞的刺激作用。本研究仍存在不足，实验获取的样本量较少，hUCMSC与PBMC共培养实验可增加刺激时间并控制样本背景实验结果的代表性有限。后续拟扩大样本量，并增加相应功能检测实验，进一步探究B1、Tfh细胞在不同SLE亚型中差异，挖掘B1、Tfh细胞在SLE中的作用机制。

本次研究在儿童SLE患者中测定了外周血中B1细胞比例，并发现SLE患儿外周血中B1细胞高于健康儿童，B1细胞比例与SLEDAI评分可能具有相关性，提示B1细胞在SLE的发生发展中起到一定作用。SLE患儿外周血中Tfh细胞高于健康儿童，表明Tfh细胞可能参与了SLE的进展。hUCMSC不能直接影响外周血中B1细胞和Tfh细胞的生存或增殖。

作者贡献声明：佘周负责采集数据、实验和文章撰写；吴飞凤、毛珏怡负责统计分析；文川负责研究设计和文章审阅。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

［参 考 文 献］

[1] Tsokos GC. Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus[J]. Nat Immunol, 2020, 21(6): 605-614. PMID: 32367037. PMCID: PMC8135909. DOI: 10.1038/s41590-020-0677-6.

[2] Jin W, Luo Z, Yang H. Peripheral B cell subsets in autoimmune diseases: clinical implications and effects of B cell-targeted therapies[J]. J Immunol Res, 2020, 2020: 9518137. PMID: 32280720. PMCID: PMC7125470. DOI: 10.1155/2020/9518137.

[3] Konya C, Paz Z, Tsokos GC. The role of T cells in systemic lupus erythematosus: an update[J]. Curr Opin Rheumatol, 2014, 26(5): 493-501. PMID: 25050923. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000082.

[4] Sharma J, Hampton JM, Valiente GR, et al. Therapeutic development of mesenchymal stem cells or their extracellular vesicles to inhibit autoimmune-mediated inflammatory processes in systemic lupus erythematosus[J]. Front Immunol, 2017, 8: 526. PMID: 28539924. PMCID: PMC5423896. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00526.

[5] Ryan JM, Barry FP, Murphy JM, et al. Mesenchymal stem cells avoid allogeneic rejection[J]. J Inflamm (Lond), 2005, 2: 8. PMID: 16045800. PMCID: PMC1215510. DOI: 10.1186/1476-9255-2-8.

[6] Xie M, Xiong W, She Z, et al. Immunoregulatory effects of stem cell-derived extracellular vesicles on immune cells[J]. Front Immunol, 2020, 11: 13. PMID: 32117221. PMCID: PMC7026133. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00013.

[7] Vizoso FJ, Eiro N, Costa L, et al. Mesenchymal stem cells in homeostasis and systemic diseases: hypothesis, evidences, and therapeutic opportunities[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(15): 3738. PMID: 31370159. PMCID: PMC6696100. DOI: 10.3390/ijms20153738.

[8] Cras A, Farge D, Carmoi T, et al. Update on mesenchymal stem cell-based therapy in lupus and scleroderma[J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17: 301. PMID: 26525582. PMCID: PMC4631077. DOI: 10.1186/s13075-015-0819-7.

[9] 中国狼疮肾炎诊治和管理指南工作组, 国家肾脏疾病临床医学研究中心. 中国狼疮肾炎诊治和管理指南（2025版）[J]. 中华医学杂志, 2025, 105(22): 1783-1819. PMID: 40340258. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20250327-00748.

[10] 中华医学会风湿病学分会, 中国医院协会临床新技术应用专业委员会. 异体间充质干细胞治疗系统性红斑狼疮专家共识[J]. 中华风湿病学杂志, 2022, 26(1): 1-8. DOI: 10.3760/cma.j.cn141217-20210923-00381.

[11] 白茹, 戚燕, 吕昭萍, 等. 脐带间充质干细胞移植治疗难治性系统性红斑狼疮3年随访[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(6): 905-909. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2017.06.020.

[12] Sun L, Wang D, Liang J, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in severe and refractory systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(8): 2467-2475. PMID: 20506343. DOI: 10.1002/art.27548.

[13] Liang J, Zhang H, Hua B, et al. Allogenic mesenchymal stem cells transplantation in refractory systemic lupus erythematosus: a pilot clinical study[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(8): 1423-1429. PMID: 20650877. DOI: 10.1136/ard.2009.123463.

[14] Tang WY, Liu JH, Peng CJ, et al. Functional characteristics and application of mesenchymal stem cells in systemic lupus erythematosus[J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2021, 69(1): 7. PMID: 33713197. DOI: 10.1007/s00005-021-00603-y.

[15] Yang C, Sun J, Tian Y, et al. Immunomodulatory effect of MSCs and MSCs-derived extracellular vesicles in systemic lupus erythematosus[J]. Front Immunol, 2021, 12: 714832. PMID: 34603289. PMCID: PMC8481702. DOI: 10.3389/fimmu.2021.714832.

[16] Yuan L, Xiao ZT, Huang XZ, et al. Human embryonic mesenchymal stem cells alleviate pathologic changes of MRL/Lpr mice by regulating Th7 cell differentiation[J]. Ren Fail, 2016, 38(9): 1432-1440. PMID: 27416851. DOI: 10.3109/0886022X.2015.1136894.

[17] Zhou K, Zhang H, Jin O, et al. Transplantation of human bone marrow mesenchymal stem cell ameliorates the autoimmune pathogenesis in MRL/lpr mice[J]. Cell Mol Immunol, 2008, 5 (6): 417-424. PMID: 19118507. PMCID: PMC4072411. DOI: 10.1038/cmi.2008.52.

[18] Nakayamada S, Tanaka Y. Clinical relevance of T follicular helper cells in systemic lupus erythematosus[J]. Expert Rev Clin

Immunol, 2021, 17(10): 1143-1150. PMID: 34469695.
DOI: 10.1080/1744666X.2021.1976146.

[19] Zhang Z, Feng R, Niu L, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells inhibit T follicular helper cell expansion through the activation of iNOS in lupus-prone B6. MRL- *Fas*^{lpr} mice[J]. Cell Transplant, 2017, 26(6): 1031-1042. PMID: 28105982. PMCID: PMC5657746.
DOI: 10.3727/096368917X694660.

[20] Yang X, Yang J, Li X, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells inhibit T follicular helper cell in lupus-prone mice[J]. Lupus, 2018, 27(1): 49-59. PMID: 28537524.
DOI: 10.1177/0961203317711013.

[21] Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M, et al. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli[J]. Blood, 2002, 99(10): 3838-3843. PMID: 11986244.
DOI: 10.1182/blood.v99.10.3838.

[22] BARTHOLOMEW A, STURGEON C, SIATSKAS M, et al. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival *in vivo*[J]. Exp Hematol, 2002, 30(1): 42-48. PMID: 11823036.
DOI: 10.1016/s0301-472x(01)00769-x.

[23] Li K, Han Q, Yan X, et al. Not a process of simple vicariousness, the differentiation of human adipose-derived mesenchymal stem cells to renal tubular epithelial cells plays an important role in acute kidney injury repairing[J]. Stem Cells Dev, 2010, 19(8): 1267-1275. PMID: 19874085. DOI: 10.1089/scd.2009.0196.

[24] Gu Z, Akiyama K, Ma X, et al. Transplantation of umbilical cord mesenchymal stem cells alleviates lupus nephritis in MRL/lpr mice[J]. Lupus, 2010, 19(13): 1502-1514. PMID: 20647254. DOI: 10.1177/0961203310373782.

[25] Wang D, Huang S, Yuan X, et al. The regulation of the Treg/Th17 balance by mesenchymal stem cells in human systemic lupus erythematosus[J]. Cell Mol Immunol, 2017, 14(5): 423-431. PMID: 26435067. PMCID: PMC5423084.
DOI: 10.1038/cmi.2015.89.

[26] Che N, Li X, Zhou S, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells suppress B-cell proliferation and differentiation[J]. Cell Immunol, 2012, 274(1/2): 46-53. PMID: 22414555.
DOI: 10.1016/j.cellimm.2012.02.004.

[27] Deng W, Chen W, Zhang Z, et al. Mesenchymal stem cells promote CD206 expression and phagocytic activity of macrophages through IL-6 in systemic lupus erythematosus[J]. Clin Immunol, 2015, 161(2): 209-216. PMID: 26209923.
DOI: 10.1016/j.clim.2015.07.011.

[28] 梁军, 孙凌云. 间充质干细胞治疗系统性红斑狼疮的基础和临床研究[J]. 浙江医学, 2017, 39(21): 1836-1841.
DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2017.39.21.2017-1690.

[29] Wang D, Li J, Zhang Y, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in active and refractory systemic lupus erythematosus: a multicenter clinical study[J]. Arthritis Res Ther, 2014, 16(2): R79. PMID: 24661633. PMCID: PMC4060570. DOI: 10.1186/ar4520.

[30] Wang D, Zhang H, Liang J, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in severe and refractory systemic lupus erythematosus: 4 years of experience[J]. Cell Transplant, 2013, 22(12): 2267-2277. PMID: 24388428. PMCID: PMC11849135. DOI: 10.3727/096368911X582769c.

[31] Wang D, Niu L, Feng X, et al. Long-term safety of umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation for systemic lupus erythematosus: a 6-year follow-up study[J]. Clin Exp Med, 2017, 17(3): 333-340. PMID: 27270729.
DOI: 10.1007/s10238-016-0427-0.

[32] Mohan C, Morel L, Yang P, et al. Accumulation of splenic B1a cells with potent antigen-presenting capability in NZM2410 lupus-prone mice[J]. Arthritis Rheum, 1998, 41(9): 1652-1662. PMID: 9751099.
DOI: 10.1002/1529-0131(199809)41: 9<1652:: AID-ART17>3.0.CO;2-W.

[33] Murakami M, Yoshioka H, Shirai T, et al. Prevention of autoimmune symptoms in autoimmune-prone mice by elimination of B-1 cells[J]. Int Immunol, 1995, 7(5): 877-882. PMID: 7547714. DOI: 10.1093/intimm/7.5.877.

[34] Xu Z, Potula HH, Vallurupalli A, et al. Cyclin-dependent kinase inhibitor Cdkn2c regulates B cell homeostasis and function in the NZM2410-derived murine lupus susceptibility locus Sle2c1 [J]. J Immunol, 2011, 186(12): 6673-6682. PMID: 21543644. PMCID: PMC3774832. DOI: 10.4049/jimmunol.1002544.

[35] She Z, Li C, Wu F, et al. The role of B1 cells in systemic lupus erythematosus[J]. Front Immunol, 2022, 13: 814857. PMID: 35418972. PMCID: PMC8995743.
DOI: 10.3389/fimmu.2022.814857.

[36] Moreth K, Brodbeck R, Babelova A, et al. The proteoglycan biglycan regulates expression of the B cell chemoattractant CXCL13 and aggravates murine lupus nephritis[J]. J Clin Invest, 2010, 120(12): 4251-4272. PMID: 21084753. PMCID: PMC2993585. DOI: 10.1172/JCI42213.

[37] Sato T, Ishikawa S, Akadegawa K, et al. Aberrant B1 cell migration into the thymus results in activation of CD4 T cells through its potent antigen-presenting activity in the development of murine lupus[J]. Eur J Immunol, 2004, 34(12): 3346-3358. PMID: 15495164. DOI: 10.1002/eji.200425373.

[38] Ma K, Du W, Wang S, et al. B1-cell-produced anti-phosphatidylserine antibodies contribute to lupus nephritis development via TLR-mediated Syk activation[J]. Cell Mol Immunol, 2023, 20(8): 881-894. PMID: 37291237. PMCID: PMC10250184. DOI: 10.1038/s41423-023-01049-2.

[39] Griffin DO, Holodick NE, Rothstein TL. Human B1 cells in umbilical cord and adult peripheral blood express the novel phenotype $CD20^+$ $CD27^+$ $CD43^+$ $CD70^-$[J]. J Exp Med, 2011, 208 (1): 67-80. PMID: 21220451. PMCID: PMC3023138.
DOI: 10.1084/jem.20101499.

[40] Kraljevic K, Wong S, Fulcher DA. Circulating phenotypic B-1 cells are decreased in common variable immunodeficiency and correlate with immunoglobulin M levels[J]. Clin Exp Immunol, 2013, 171(3): 278-282. PMID: 23379434. PMCID:

PMC3569535. DOI: 10.1111/cei.12008.

[41] Tørring C, Petersen CC, Bjerg L, et al. The B1-cell subpopulation is diminished in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. J Neuroimmunol, 2013, 262(1/2): 92-99. PMID: 23856341. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2013.06.002.

[42] Quách TD, Rodríguez-Zhurbenko N, Hopkins TJ, et al. Distinctions among circulating antibody-secreting cell populations, including B-1 cells, in human adult peripheral blood [J]. J Immunol, 2016, 196(3): 1060-1069. PMID: 26740107. PMCID: PMC5351554. DOI: 10.4049/jimmunol.1501843.

[43] Rodriguez-Zhurbenko N, Quach TD, Hopkins TJ, et al. Human B-1 cells and B-1 cell antibodies change with advancing age[J]. Front Immunol, 2019, 10: 483. PMID: 30941130. PMCID: PMC6433875. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00483.

[44] 陈俊伟, 景晓娜, 郝美华, 等. 系统性红斑狼疮患者$CD5^{+}$B细胞的变化及其意义[J]. 中华风湿病学杂志, 2017, 21(8): 513-517, 后插1. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2017.08.003.

[45] Linterman MA, Rigby RJ, Wong RK, et al. Follicular helper T cells are required for systemic autoimmunity[J]. J Exp Med, 2009, 206(3): 561-576. PMID: 19221396. PMCID: PMC2699132. DOI: 10.1084/jem.20081886.

[46] Vinuesa CG, Cook MC, Angelucci C, et al. A RING-type ubiquitin ligase family member required to repress follicular helper T cells and autoimmunity[J]. Nature, 2005, 435(7041): 452-458. PMID: 15917799. DOI: 10.1038/nature03555.

[47] Liarski VM, Kaverina N, Chang A, et al. Cell distance mapping identifies functional T follicular helper cells in inflamed human renal tissue[J]. Sci Transl Med, 2014, 6(230): 230ra46. PMID: 24695686. PMCID: PMC4129446. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008146.

[48] Choi JY, Ho JH, Pasoto SG, et al. Circulating follicular helper-like T cells in systemic lupus erythematosus: association with disease activity[J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(4): 988-999. PMID: 25581113. PMCID: PMC4450082. DOI: 10.1002/art.39020.

[49] Jang E, Jeong M, Kim S, et al. Infusion of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells alleviates autoimmune nephritis in a lupus model by suppressing follicular helper T-cell development[J]. Cell Transplant, 2016, 25(1): 1-15. PMID: 25975931. DOI: 10.3727/096368915X688173.

（本文编辑：张辉）

（©《中国当代儿科杂志》编辑部，开放获取CC BY-NC-ND 4.0协议）
（© Editorial Office of *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. OA under CC BY-NC-ND 4.0 license）