间充质干细胞治疗强直性脊柱炎的研究进展

刘东翰[1]　谭龙旺[2]　朱　钰[3]

1.陕西中医药大学第一临床医学院，陕西咸阳　712000；2.陕西中医药大学附属医院脊柱骨科，陕西咸阳　712000；3.宁夏大学教育学院，宁夏银川　750021

[摘要] 强直性脊柱炎是临床中一种发病率较高的自身免疫性疾病，其特征是脊柱和骶髂关节异常骨化和强直，并且随着疾病的进一步发展，最终导致患者生活质量急剧下降。目前此病的治疗在临床上仍然是一个难点问题。考虑现有（非甾体抗炎药、糖皮质激素、抗风湿药和生物药物）治疗方法的局限性，寻求一种副作用少、潜力高的治疗途径是非常有必要的。间充质干细胞作为一种在免疫调节及抗炎方面有良好作用的细胞，随着干细胞理论与技术的发展，极有可能是治疗强直性脊柱炎的一个新的途径。本文就近些年来关于间充质干细胞治疗强直性脊柱炎的基础与临床研究进行了综述，以期为今后的研究应用提供新的思路。

[关键词] 强直性脊柱炎；间充质干细胞；免疫调节；抗炎

[中图分类号] R593　[文献标识码] A　[文章编号] 1673-7210(2022)11(a)-0044-05

DOI：10.20047/j.issn1673-7210.2022.31.10

Research progress of mesenchymal stem cells in the treatment of ankylosing spondylitis

LIU Donghan[1]　*TAN Longwang*[2]　*ZHU Yu*[3]

1.The First Clinical Medical College, Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Province, Xianyang　712000, China; 2.Department of Spinal Orthopedics, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Province, Xianyang　712000, China; 3.Institute of Edcation, Ningxia University, Ningxia Hui Autonomous Region, Yinchuan 750021, China

[Abstract] Ankylosing spondylitis is an autoimmune disease with a high clinical incidence. It is characterized by abnormal ossification and rigidity of the spine and sacroiliac joints, and with the further development of the disease, the patient's quality of life is dramatically reduced. At present, the treatment of this disease is still a difficult problem in clinic. Considering the limitations of existing therapies (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, antirheumatics, and biologic drugs), it is necessary to seek a treatment pathway with fewer side effects and higher potential. With the development of stem cell theory and technology, mesenchymal stem cells may be a new way to treat ankylosing spondylitis. This article reviews the basic and clinical research of mesenchymal stem cells in the treatment of ankylosing spondylitis in recent years, in order to provide new ideas for future research and application.

[Key words] Ankylosing spondylitis; Mesenchymal stem cells; Immune regulation; Anti-inflammatory

强直性脊柱炎（ankylosing spondylitis，AS）是一种进行性的自身免疫性疾病，临床表现一般为腰部及骶髂关节间歇性、反复性晨僵、疼痛，严重者会出现关节强直，活动受限，从而导致生活质量急剧下降[1]。临床中常使用非甾体消炎药或免疫抑制剂等治疗AS，尽管这些治疗减轻了炎症反应，缓解了临床症状，改善了AS患者的生活质量，但仍然伴随着治疗效果不及预期或副作用较多的情况出现[2]。既往研究表明，AS患者骨髓来源的间充质干细胞（mesenchymal stem cell，MSC）免疫调节能力显著下降[3]，亟须补充正常的MSC来修复AS患者异常的免疫功能。MSC具有显著的免疫调节、抗炎及再生特性，可以通过细胞间接触和分泌可溶性因子来减轻炎症反应，帮助组织修复。此外，骨髓MSC不表达人类白细胞抗原，这使其成为免疫介导疾病的有利治疗选择；随着近些年MSC理论和技术的不断发展与完善，为临床治疗AS提供了新的途径[4-5]。本文就MSC治疗AS的研究进行综述，以期为相关基础研究提供参考，以此来进一步探究临床应用

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目（81774349）；陕西省科技计划项目（2018SF-348）；陕西省中医管理局中医药科研中标项目（JCPT020）。

[作者简介] 刘东翰（1994-），男，陕西中医药大学第一临床医学院2021级中西医结合骨科专业在读硕士研究生；研究方向：脊柱脊髓损伤。

[通讯作者] 谭龙旺（1972-），男，硕士，主任医师；研究方向：脊柱脊髓损伤。

的可行性。

1 MSC 概述

1968 年，国外学者首次从骨髓中提取到一种可在体外进行自我增殖和分化的细胞，并将其命名为 MSC[6]。随后的研究发现，MSC 具有免疫调节、抗炎、再生修复等作用，并可从多种组织中获得，如脐带、骨髓、脂肪组织等[7-9]。近些年来，MSC 已被广泛应用于一些临床疾病的治疗之中，特别是在免疫调节及损伤修复方面展现出了极佳的效果；MSC 的治疗途径是通过分泌旁分泌因子或直接作用于患者体内的各种免疫细胞，刺激或抑制免疫应答[10-11]；在免疫系统过度激活时发挥抑制炎症的作用，以此平衡机体的炎症反应来维持组织稳态[12]；另外，MSC 还可分化成不同的细胞群，定点迁移到受损组织或器官中，并在其中起着组织修复的关键作用[13]。基于这些方式，MSC 通过影响细胞的免疫功能、调控机体的炎症、提高受损细胞的成活率，从而发挥免疫调节、平衡炎症、损伤修复的作用，使它在免疫、炎性及组织损伤疾病的治疗中具有良好效果。

2 MSC 治疗 AS 的基础研究

2.1 MSC 的免疫调节作用

HLA-B27 抗原在临床中被认为是 AS 发病的重要免疫遗传标志物。目前有关 HLA-B27 诱导 AS 的发病机制主要集中在 3 个领域：第一是 HLA Ⅰ类分子通过关节源性肽向 $TCD8^+$ 细胞呈递异常抗原，诱发 T 细胞的特异性免疫反应[14]；第二是 HLA-B27 重链的异常及其在免疫效应细胞上的白细胞免疫球蛋白受体识别[15]；第三是 HLA-B27 重链错误折叠引发的内在生物学效应[16]。此外，B 细胞、T 细胞同样被证明通过参与不同的免疫反应在 AS 免疫发病过程中扮演重要角色[17-18]。因此，重建正常的免疫功能，是治疗 AS 的最终目的。MSC 已在多项临床研究中被证实可发挥高效免疫调节的作用，例如：由 MSC 所分泌的肝细胞生长因子可作用于 $CD14^+$ 单核细胞，并可调节异体 T 细胞功能、抑制 T 细胞增殖，发挥免疫抑制的作用，显示了 MSC 免疫调节的多形性[19]。在临床中，患者在进行 MSC 移植后的 24 h 内，$CD4^+$、$CD25^+$ 调节性 T 细胞的比例上升，淋巴细胞增殖下降，MSC 移植后患者的免疫程序立即启动，说明了 MSC 在整个免疫反应过程中发挥着不可替代的作用[20]。除此之外，凋亡细胞被证实可刺激 MSC 表达诱生型环氧化酶，同时增加前列腺素 E2 的产生，以此来达到增强免疫抑制功能的作用，再次证明了 MSC 在免疫疾病的治疗中不可或缺[21]。总而言之，MSC 可凭借不同途径参与人体的免疫活动，抑制 T 细胞的增殖，最终达到免疫抑制的目的。当前，关于 MSC 对 B 细胞的抑制作用，在临床中也被广泛关注。有研究显示，将 MSC 注射到早期阶段的自发性狼疮模型小鼠体内，当小鼠体内的 MSC 被 γ 干扰素激活后，可抑制小鼠 B 细胞增殖，从而减轻疾病的临床症状，显露了较好的免疫治疗效果[22]；然而人体中骨髓来源的 MSC 无法直接抑制人类 B 细胞，需借助一定的媒介，才能发挥作用。随后，有研究首次发现佛柏酯可能是激活人体内 MSC 抑制 B 细胞的良好工具化合物[23]，但因研究例数相对较少，未来还需更进一步的探索研究。综上所述，MSC 所呈现的免疫调节特点同样适用于 AS 的免疫治疗，未来或许能够在临床中取得意想不到的成效。

2.2 MSC 的炎症抑制作用

白细胞介素（interleukin，IL）-23 是一种使血清水平显著升高的炎症细胞因子，已被证明能在 AS 的发病过程中诱发慢性炎症，并引起 AS 患者骶髂关节长期疼痛[24-25]。在一些临床研究中，MSC 可通过抑制血清中的 IL-23，从而发挥抑制炎症的作用[26-28]；例如：肝移植后输注骨髓来源的 MSC 可显著降低 IL-23 的细胞因子水平，进而减轻患者的排异反应，提高移植的成功率[26]；来源于脂肪组织的 MSC 可大幅降低 IL-23 受体的表达，下调血清 IL-23 的水平，从而实现减轻神经炎症的目的[27]；值得注意的是，MSC 及其细胞外囊泡可同时下调 IL-23 和 IL-22 的产生，由此增强调节性巨噬细胞的抗炎表型，在机体中实现炎症抑制[28]。如上所述，IL-23 是引起 AS 慢性炎症的重要影响因素，而 MSC 又能有效降低血清中 IL-23 的因子水平，改善患者的炎症表现，因此对于 AS 的抗感染治疗而言，将 MSC 作为首选方案是可行的。

2.3 MSC 的再生修复作用

研究表明，AS 患者机体中的自然杀伤细胞（natural killer cell，NK）细胞亚群血清水平明显升高，而随着 NK 细胞数量的增加，会促使脊柱及骶髂关节的损伤逐渐加重，加速 AS 的疾病进程，严重时可出现关节畸形，最终造成 AS 患者的脊柱及骶髂关节活动受限[29]。因此对于临床中晚期 AS 患者来讲，治疗的重心在于修复关节的损伤。MSC 通过分化成不同的细胞群的方式，包括（中胚层、外胚层或内胚层细胞），借此促使许多组织和器官进行再生修复；与此同时，MSC 衍生的细胞外囊泡可经过释放外泌体加速成骨和血管生成，从而体现了 MSC 在再生修复方面拥有巨大的潜力[30]；另外，骨髓来源的 MSC，能为受损的心肌结构和功能提供全面的恢复和再生，且无不良事件发生，这

反映出 MSC 在器官损伤方面的应用安全有效，值得广泛推广[31]。总之，MSC 一方面具有极强再生修复作用，另一方面致使 NK 细胞的活性降低[32]，这将为未来使用 MSC 修复 AS 患者受损的关节和组织提供有力的理论支撑。

3 MSC 治疗 AS 的临床研究

近些年，应用 MSC 治疗 AS 在炎症控制及免疫抑制方面取得了良好的效果，既往研究表明，这或许是一种安全有效且无明显严重副作用的治疗选择[33-40]。在临床研究中，通常将 AS 患者的免疫学、炎症指标作为观测 MSC 是否发挥出治疗作用的一个标准。

3.1 免疫因子变化

研究证实，MSC 参与了 AS 的患者的免疫活动，在 MSC 治疗后，患者的免疫球蛋白 G 水平降低，临床症状得到改善，但此研究局限性在于未能观测到 MSC 对 C 反应蛋白水平的调控[33]；苏鸿君等[34]发现 MSC 可降低患者细胞黏附分子、血清肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α 水平，随后免疫抑制功能立即启动，再次反映出 MSC 在 AS 的免疫调节治疗上具有多形性。同样，在使用 MSC 治疗后，发现了特异性免疫抑制会立即启动，AS 患者的血清 TNF-α 及 IL-23 水平可在短时间内大幅度降低，之后患者的临床症状逐渐缓解、关节功能逐渐恢复[35]。除此之外，MSC 还能借助抑制巨噬细胞的活性来下调血清 TNF-α 水平，以此在 AS 患者的治疗中达到重建正常免疫应答的目的[36]。由此可知，MSC 的免疫治疗特点既有多形性，又有高效性，同时反映了 MSC 可借助不同途径来调控 AS 的异常免疫功能。

3.2 炎症因子变化

研究显示，MSC 能够显著降低 AS 患者的 C 反应蛋白、血沉水平，从而来缓解 AS 患者的疼痛，并首次发现了中剂量组的 MSC 疗效最佳[37]；Wang 等[38]首次证明静脉输注异体 MSC 对活动性 AS 患者是一种安全有效的治疗方法，同时发现治疗后血清 C 反应蛋白水平降低、患者脊柱影像学表现明显改善。宋庆林[39]同样采用静脉输注 MSC 治疗 AS，而后观察到患者 C 反应蛋白水平降低，睡眠、饮食、关节活动度明显改善，但此研究局限性在于没有对照研究，不能充分说明 MSC 的有效性。此外，MSC 与药物的首次对比研究，表明了 MSC 可降低 AS 患者的血清白细胞水平，更进一步发现 MSC 的疗效显著优于抗风湿药[40]，但是此方面的研究相对较少，为了得到确切的结论，未来还需在此领域加强探索。根据上述，MSC 能阻止炎症介质的释放，减轻炎症反应，缓解 AS 患者临床症状。

以上均为 MSC 疗效的探索性研究，尽管观测指标不同，但都能说明 MSC 治疗 AS 是一种安全、可行的选择。由于目前 MSC 治疗 AS 的相关临床研究规模较小，以至于尚未形成统一的治疗标准，因此未来还需要进一步在该领域探索。

4 结语

目前，AS 的主流治疗方法或多或少存在一定的副作用，且长期使用容易出现耐药，而 MSC 的出现及发展为 AS 的治疗提供了新的希望。近年来研究表明，MSC 在 AS 的治疗过程中是相对安全、高效的，它调节了 AS 患者体内活化的免疫细胞并在随后的慢性炎症过程中发挥抗炎及再生修复的作用。尽管如此，在正式临床推广 MSC 治疗 AS 之前，仍存在一些不足之处需要完善，例如：需要确定 MSC 的来源、MSC 的最佳治疗剂量、MSC 的给药方式及给予干预治疗的最佳时期。未来仍需要进行大规模、高质量的研究，来探索 MSC 治疗 AS 的可行性。

[参考文献]

[1] Poddubnyy D. Classification vs diagnostic criteria: the challenge of diagnosing axial spondyloarthritis [J]. Rheumatology (Oxford), 2020, 59(Suppl4): v6-v17.

[2] Navarro-Comp á n V, Sepriano A, El-Zorkany B, *et al*. Axial spondyloarthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2021, 80(12): 1511-1521.

[3] 刘鹄，任明亮，王潇娉，等.强直性脊柱炎患者骨髓间充质干细胞的生物学及免疫学特性[J].中国脊柱脊髓杂志，2012，22(6)：559-566.

[4] Kuca-Warnawin E, Janicka I, Bonek K, *et al*. Modulatory Impact of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells of Ankylosing Spondylitis Patients on T Helper Cell Differentiation [J]. Cells, 2021, 10(2): 280.

[5] Kuca-Warnawin E, Pleba ń czyk M, Bonek K, *et al*. Direct anti-proliferative effect of adipose-derived mesenchymal stem cells of ankylosing spondylitis patients on allogenic CD4$^+$ cells [J]. Reumatologia, 2021, 59(1): 12-22.

[6] Friedenstein AJ, Petrakova KV, Kurolesova AI, *et al*. Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues [J]. Transplantation, 1968, 6(2): 230-247.

[7] Zhang Y, Pan Y, Liu Y, *et al*. Exosomes derived from human umbilical cord blood mesenchymal stem cells stimulate regenerative wound healing via transforming growth factor-β receptor inhibition [J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 434.

[8] Purwaningrum M, Jamilah NS, Purbantoro SD, *et al*. Comparative characteristic study from bone marrow-derived

mesenchymal stem cells [J]. J Vet Sci, 2021, 22(6): e74.

[9] Chen HH, Chen YC, Yu SN, *et al*. Infrapatellar fat pad-derived mesenchymal stromal cell product for treatment of knee osteoarthritis: a first-in-human study with evaluation of the potency marker [J]. Cytotherapy, 2022, 24(1): 72-85.

[10] Bulati M, Miceli V, Gallo A, *et al*. The Immunomodulatory Properties of the Human Amnion-Derived Mesenchymal Stromal/Stem Cells Are Induced by INF-γ Produced by Activated Lymphomonocytes and Are Mediated by Cell-To-Cell Contact and Soluble Factors [J]. Front Immunol, 2020, 11: 54.

[11] Kim YJ, Ahn HJ, Lee SH, *et al*. Effects of conditioned media from human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in the skin immune response [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 131: 110789.

[12] Merimi M, Buyl K, Daassi D, *et al*. Transcriptional Profile of Cytokines, Regulatory Mediators and TLR in Mesenchymal Stromal Cells after Inflammatory Signaling and Cell-Passaging [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(14): 7309.

[13] Sun J, Xing F, Zou M, *et al*. Comparison of chondrogenesis-related biological behaviors between human urine-derived stem cells and human bone marrow mesenchymal stem cells from the same individual [J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 366.

[14] Yorifuji H, Arase N, Kohyama M, *et al*. Transport of cellular misfolded proteins to the cell surface by HLA-B27 free heavy chain [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 511(4): 862-868.

[15] Londono J, Santos AM, Rueda JC, *et al*. Association of ERAP2 polymorphisms in Colombian HLA-B27+ or HLA-B15+ patients with SpA and its relationship with clinical presentation: axial or peripheral predominance [J]. RMD Open, 2020, 6(2): e001250.

[16] Jah N, Jobart-Malfait A, Ermoza K, *et al*. HLA-B27 Subtypes Predisposing to Ankylosing Spondylitis Accumulate in an EndoplASmic Reticulum-Derived Compartment Apart From the Peptide-Loading Complex [J]. Arthritis Rheumatol, 2020, 72(9): 1534-1546.

[17] Wilbrink R, Spoorenberg A, Arends S, *et al*. CD27 (-) CD38 (low)CD21 (low) B-Cells Are Increased in Axial Spondyloarthritis [J]. Front Immunol, 2021, 12: 686273.

[18] Liu D, Liu B, Lin C, *et al*. Imbalance of Peripheral Lymphocyte Subsets in Patients With Ankylosing Spondylitis: A Meta-Analysis [J]. Front Immunol, 2021, 12: 696973.

[19] Chen PM, Liu KJ, Hsu PJ, *et al*. Induction of immunomodulatory monocytes by human mesenchymal stem cell-derived hepatocyte growth factor through ERK1/2 [J]. J Leukoc Biol, 2014, 96(2): 295-303.

[20] Karussis D, Karageorgiou C, Vaknin-Dembinsky A, *et al*. Safety and immunological effects of mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis [J]. Arch Neurol, 2010, 67(10): 1187-1194.

[21] Zhang Z, Huang S, Wu S, *et al*. Clearance of apoptotic cells by mesenchymal stem cells contributes to immunosuppression *via* PGE2 [J]. EBioMedicine, 2019, 45: 341-350.

[22] Lee HK, Kim EY, Kim HS, *et al*. Effect of Human Mesenchymal Stem Cells on Xenogeneic T and B Cells Isolated fromLupus-Prone MRL.FAS (lpr) Mice [J]. Stem Cells Int, 2020, 2020: 5617192.

[23] Lee HK, Kim HS, Pyo M, *et al*. Phorbol ester activates human mesenchymal stem cells to inhibit B cells and ameliorate lupus symptoms in MRL.Fas (lpr) mice [J]. Theranostics, 2020, 10(22): 10186-10199.

[24] Zhong L, Wang W, Song H. Complex role of IL-23R polymorphisms on ankylosing spondylitis: a meta-analysis [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2018, 14(7): 635-643.

[25] Lee YH, Song GG. ASsociations between interleukin-23R polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility: an updated meta-analysis [J]. Z Rheumatol, 2019, 78(3): 272-280.

[26] Yang Y, Shen ZY, Wu B, *et al*. Mesenchymal stem cells improve the outcomes of liver recipients *via* regulating $CD4^+$ T helper cytokines in rats [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2016, 15(3): 257-265.

[27] Bi Y, Lin X, Liang H, *et al*. Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells in Parkinson's Disease: Inhibition of T Helper 17 Cell Differentiation and Regulation of Immune Balance Towards a Regulatory T Cell Phenotype [J]. Clin Interv Aging, 2020, 15: 1383-1391.

[28] Hyvärinen K, Holopainen M, Skirdenko V, *et al*. Mesenchymal Stromal Cells and Their Extracellular Vesicles Enhance the Anti-Inflammatory Phenotype of Regulatory Macrophages by Downregulating the Production of Interleukin (IL)-23 and IL-22 [J]. Front Immunol, 2018, 9: 771.

[29] Ren C, Li M, Zheng Y, *et al*. Single-cell RNA-seq reveals altered NK cell subsets and reduced levels of cytotoxic molecules in patients with ankylosing spondylitis [J]. J Cell Mol Med, 2022, 26(4): 1071-1082.

[30] Wu D, Qin H, Wang Z, *et al*. Bone Mesenchymal Stem Cell-Derived sEV-Encapsulated Thermosensitive Hydrogels Accelerate Osteogenesis and Angiogenesis by Release of

Exosomal miR-21 [J]. Front Bioeng Biotechnol,2021,9:829136.

[31] Zheng Z,Guo Z,Zhong F,*et al*. A dual crosslinked hydrogel-mediated integrated peptides and BMSC therapy for myocardial regeneration [J]. J Control Release,2022,347:127-142.

[32] Abomaray F,Wagner AK,Chrobok M,*et al*. The Effect of Mesenchymal Stromal Cells Derived From Endometriotic Lesions on Natural Killer Cell Function [J]. Front Cell Dev Biol,2021,9:612714.

[33] 王亚莉,齐江彤,崔玉华,等.人脐带间充质干细胞移植治疗强直性脊柱炎[J].免疫学杂志,2015,31(1):90-92.

[34] 苏鸿君,邓雯,冯佩.脐带间充质干细胞移植治疗强直性脊柱炎患者的效果分析[J].临床医学工程,2020,27(3):295-296.

[35] 李晓昊,张军,曲海洪.经筋理论指导下微创针刀镜定植间充质干细胞治疗强直性脊柱炎髋关节病变的研究[J].现代中西医结合杂志,2019,28(19):2063-2066.

[36] 孙素和,王鹏,苏春燕,等.强直性脊柱炎患者骨髓间充质干细胞调控巨噬细胞的功能异常[J].中国组织工程研究,2016,20(1):13-19.

[37] 曲海洪,李晓昊,张军.不同剂量脐带间充质干细胞在针刀镜下定植治疗强直性脊柱炎患者病变髋关节的临床观察[J].国际感染病学(电子版),2019,8(2):67-69.

[38] Wang P,Li Y,Huang L,*et al*. Effects and safety of allogenic mesenchymal stem cell intravenous infusion in activeankylosing spondylitis patients who failed NSAIDs:a 20-week clinical trial [J]. Cell Transplant,2014,23(10):1293-1303.

[39] 宋庆林.间充质干细胞治疗强直性脊柱炎 36 例临床分析[J].中国医学装备,2014,11(B08):183-184.

[40] 彭肖,张艳,徐凤金,等.间充质干细胞治疗强直性脊柱炎的临床疗效[J].河北医学,2017,23(11):1864-1867.

(收稿日期:2022-03-03)

(上接第 34 页)

[17] Liu YL,Cadoo KA,Maio A,*et al*. Early age of onset and broad cancer spectrum persist in MSH6- and PMS2-associated Lynch syndrome [J]. Genet Med,2022,24(6):1187-1195.

[18] Hinrichsen I,Kemp M,Peveling-Oberhag J,*et al*. Promoter methylation of MLH1,PMS2,MSH2 and p16 is a phenomenon of advanced-stage HCCs [J]. PLoS One,2014,9(1):e84453.

[19] Helal TE,Khamis NS,El-Sharkawy TM,*et al*. Immunohistochemical expression of mismatch repair genes (hMSH2 and hMLH1)in hepatocellular carcinoma in Egypt [J]. APMIS,2010,118(12):934-940.

[20] Li J,Li N,Azhar MS,*et al*. Analysis of mutations in DNA damage repair pathway gene in Chinese patients with hepatocellular carcinoma [J]. Sci Rep,2022,12(1):12330.

[21] Zhu X,Wang Z,Qiu X,*et al*. Rs2303428 of MSH2 Is Associated with Hepatocellular Carcinoma Prognosis in a Chinese Population [J]. DNA Cell Biol,2018,37(7):634-641.

[22] Wang L,Bani-Hani A,Montoya DP,*et al*. hMLH1 and hMSH2 expression in human hepatocellular carcinoma [J]. Int J Oncol,2001,19(3):567-570.

[23] 张翠娟,李晓明,丘礼武,等.DNA 错配修复基因甲基化在肝细胞癌发生发展中的作用[J].中华病理学杂志,2004,33(5):36-39.

[24] Zekri AR,Sabry GM,Bahnassy AA,*et al*. Mismatch repair genes (hMLH1,hPMS1,hPMS2,GTBP/hMSH6,hMSH2)in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterol,2005,11(20):3020-3026.

[25] Karahan B,Argon A,Yıldırım M,*et al*. Relationship between MLH-1,MSH-2,PMS-2,MSH-6 expression and clinicopathological features in colorectal cancer [J]. Int J Clin Exp Pathol,2015,8(4):4044-4053.

(收稿日期:2022-07-03)