

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.05.033

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191126.1009.002.html>(2019-11-26)

# 抗炎因子白细胞介素-10 与骨关节炎的研究进展\*

谢婷婷<sup>1</sup>, 郑 雄<sup>1</sup>, 李璘麟<sup>1</sup>综述, 周小莉<sup>2△</sup>审校

(1. 贵州中医药大学研究生院, 贵阳 550025; 2. 重庆市中医院风湿病科, 重庆 400021)

**[摘要]** 骨关节炎(OA)是以疼痛为主要症状的慢性退行性病变,严重威胁中老年人的健康。近年来研究发现,组织损伤的持续刺激激活机体天然免疫广泛参与 OA 的发病,免疫细胞因子网络失衡是关键因素。免疫细胞因子在 OA 发病机制的研究中越来越受到重视,抗炎因子白细胞介素-10(IL-10)是近年来研究的热点之一。现就 IL-10 在 OA 中的研究进展做一综述,旨在为 OA 的防治寻找新的靶点和途径。

**[关键词]** 白细胞介素-10;骨关节炎;免疫因子**[中图分类号]** R684.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)05-0837-05

## Research progress of anti-inflammatory factor interleukin-10 and osteoarthritis\*

XIE Tingting<sup>1</sup>, ZHENG Xiong<sup>1</sup>, LI Linlin<sup>1</sup>, ZHOU Xiaoli<sup>2△</sup>

(1. Graduate School, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou 550025, China; 2. Department of Rheumatism, Chongqing Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021, China)

**[Abstract]** Osteoarthritis (OA) is a chronic degenerative disease with pain as the main symptom, seriously threatens the health of the middle-aged and elderly people. In recent years, the studies find that the continuous stimulation of tissue damage activates the innate immunity of the organism, which is widely involved in the pathogenesis of OA. The imbalance of immunocytokine network is the key factor. Immunocytokines have been attracted more and more attention in the study of the pathogenesis of OA. In recent years, Anti-inflammatory factor IL-10 is one of the study hotspots. This paper reviews the research progress of IL-10 in OA in order to find new targets and ways for the prevention and treatment of OA.

**[Key words]** interleukin-10; osteoarthritis; immunologic factors

骨关节炎(Osteoarthritis, OA)是由多种因素引起的关节软骨纤维化、皴裂、溃疡、脱失而导致的以关节疼痛为主要症状的慢性退行性病变,严重威胁中老年人的健康<sup>[1]</sup>。OA 发病随着年龄增长而增加,65 岁以上人群 80% 有 OA 影像学证据<sup>[2]</sup>。长期以来认为 OA 主要由退行性病变或代谢紊乱等引起,是一种“磨损和撕裂”病变,免疫因素不参与 OA 发病<sup>[3]</sup>。但是近年来研究发现,物理创伤或长期重复的微创伤导致关节损伤,机械性超负荷,滑膜、软骨和软骨下骨组织的炎性反应,组织损伤的持续刺激激活机体天然免疫广泛参与 OA 的发病,免疫细胞因子网络失衡是关键因素<sup>[4]</sup>。免疫细胞因子在 OA 发病机制的研究中越来越受到重视,包括促炎因子如白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis fac-

tor, TNF)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-15(IL-15)、白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-18(IL-18)和抗炎细胞因子如白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-10(IL-10)和白细胞介素-13(IL-13)<sup>[5]</sup>。其中抗炎因子 IL-10 是近年来研究的热点之一,本文就 IL-10 在 OA 中的研究进展综述如下。

### 1 IL-10 的产生和功能

IL-10 是一类由活化的单核细胞、T 细胞、B 细胞等分泌的高活性多功能蛋白质多肽分子,又叫细胞因子合成抑制因子。它主要由单核巨噬细胞和 T 辅助细胞合成,树突状细胞, B 细胞, 细胞毒性 T 细胞, 自然杀伤(NK)细胞, 肥大细胞及中性粒细胞和嗜酸性细胞也能合成<sup>[6-7]</sup>。最近发现一些拥有类似于 IL-10 的分子结构的因子,如 IL-19、IL-20、IL-22、IL-24、IL-

\* 基金项目: 国家中医药管理局张嗣兰全国名老中医药专家传承工作室项目(国中医药人教发[2014]20号); 重庆市卫生和计划生育委员会中医科技重点项目(ZY20131024); 重庆市卫生和计划生育委员会中医科技项目(ZY201802061); 重庆市江北区中青年创新拔尖人才项目[重庆市江北委办(2019)12号]。作者简介: 谢婷婷(1992-), 硕士在读, 主要从事中医药防治风湿免疫疾病的临床与基础研究。△ 通信作者, E-mail: tiny1976@163.com。

26,被统称为 IL-10 家族。他们与 IL-10 基因结构、生物学特性相似,是基因位置相近的同源性基因<sup>[8-9]</sup>。IL-10 是一种多细胞来源、多功能的细胞因子,参与调节细胞的生长与分化。而且它能够促进抗炎因子的释放和抗原的递呈,在调节炎症反应和免疫反应中具有十分重要的作用<sup>[10]</sup>。

## 2 IL-10 与 OA

在正常生理条件下,软骨的合成与分解代谢处于动态平衡状态;当发生 OA 时,软骨内这一平衡被打破,软骨细胞合成减少,细胞外基质降解,软骨变性。而 IL-10 通过多种途径可以抑制促炎因子的产生,促进细胞外基质合成,减缓软骨的分解代谢,增强软骨组织的修复能力,进而保持软骨的稳态性和完整性,减缓了 OA 的发生和发展。

### 2.1 抑制炎症作用

IL-10 是一种强大的抗炎因子,对 OA 的抗炎作用机制研究主要集中在 Janus 激酶(JAK)、信号转导及转录激活因子(STAT)和细胞因子信号转导抑制因子(SOCS)等信号通路。IL-10 主要是通过诱导 SOCS-3 的表达,抑制细胞因子受体激活诱导的 Janus 激酶信号转导和转录激活因子(JAK-STAT)信号转导;同时也可通过抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )信使核糖核酸(mRNA)的蛋白质稳定从而达到抑制炎症的作用<sup>[11-12]</sup>。YING 等<sup>[13]</sup>研究发现羧甲基壳聚糖通过上调 IL-10 和激活 JAK,抑制诱导型一氧化氮(iNO)产生,对大鼠软骨细胞产生抗炎作用。另外也有研究表明,IL-10 介导的软骨保护作用还与其通过 BMP/BPT 途径产生的抗炎作用有关<sup>[14]</sup>。

### 2.2 刺激软骨细胞增殖,抑制软骨细胞凋亡

软骨细胞是关节软骨中唯一的细胞,它负责细胞外基质的合成和更新,维持基质的完整<sup>[15]</sup>。研究<sup>[16]</sup>发现,IL-10 是对软骨具有保护作用的细胞因子,可促进软骨细胞代谢,抑制软骨细胞凋亡,延缓软骨退变。JUNG 等<sup>[17]</sup>用 IL-10 处理异种器官培养小鼠,证明 IL-10 可刺激软骨细胞分化及软骨细胞的增殖,诱导软骨和骨的生成,培养器官蛋白质的生长。IL-10 在体内和体外均能通过 BMP/Smad 信号途径促进软骨细胞的增殖及分化。IL-10 的遗传缺失不仅导致胚胎生长板的增殖区减少,也使得在异基因诱导分化过程中的表达减少,提示 IL-10 在软骨分化和形成过程中具有重要作用。

### 2.3 减少软骨基质降解

软骨基质是关节软骨组织的重要组成部分,由胶原、蛋白多糖和水组成。软骨基质的降解退变是 OA 的重要病理改变之一。IL-10 可在体外诱导 II 型胶原和蛋白多糖的合成,直接促进软骨外植体蛋白多糖的合成<sup>[18]</sup>。软骨基质金属蛋白酶(MMP)可加速软骨的降解,同时促进软骨基质降解,并随着 OA 的发展降

解增加;而基质金属蛋白酶抑制剂(TIMP)可以抑制 MMP 活动而延缓 OA 病程。在 OA 大鼠模型中,IL-10 可减少 OA 软骨细胞 MMP-3、MMP-13 表达,同时增加 TIMP,抑制 MMP 活性,从而发挥软骨保护作用<sup>[19]</sup>。BEHRENDT 等<sup>[20]</sup>研究证实 IL-10 通过降低 ADAMTS-4、MMP-13、MMP-3 的转录速率,抑制基质降解酶,保护软骨。

### 2.4 减轻软骨氧化应激(oxidative stress,OS)

近年研究表明,氧化应激自由基清除机制的失衡是 OA 重要的发病机制之一,OS 参与炎症介质的分泌,导致软骨破坏,基质降解,促进从临床无症状的软骨破坏到明显 OA 的过渡<sup>[21]</sup>。体外研究发现,IL-10 能抑制机械压力损伤的软骨细胞活性氮自由基一氧化氮合酶(NOS)mRNA 的表达,减少 NO 的释放,减轻氧化应激损伤<sup>[22]</sup>。国内也有学者研究发现,OA 患者外周血中 IL-10 水平与血清中 B、T 淋巴细胞衰减因子(B and T lymphocyte attenuator,BTLA)呈正相关,并伴有抗氧化酶超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)的损伤降低,产生大量的氧自由基丙二醛(methane dicarboxylic aldehyde,MDA),从而引起滑膜组织和软骨细胞膜性结构的严重损伤,介导软骨破坏<sup>[23]</sup>。

由此可见,IL-10 可从多方面影响关节软骨的代谢平衡,并抑制软骨及其周围组织的炎症反应,也可减少软骨降解破坏产物及各种促炎因子的产生,延缓 OA 病程。

## 3 不同治疗方法对 OA 患者 IL-10 的影响

到目前为止,还没有发现能有效干预 OA 进展的治疗方案,消炎止痛药物、改善生活方式、物理治疗等是目前缓解 OA 疼痛的措施。

### 3.1 运动

运动疗法已经被证明对缓解 OA 疼痛和调节身体机能有益。ASSIS 等<sup>[24]</sup>对光生物调节(PBM)结合水上有氧运动训练进行研究,观察关节软骨中 IL-10 对 OA 退行性病变的影响。结果发现与 PBM 相关的运动方案和有氧运动都增加了 IL-10 的表达,这可能会调节软骨细胞的异常代谢,减缓软骨组织退化,保护关节软骨和维持关节组织的完整性。HELMARK 等<sup>[25]</sup>观察急性阻力运动对膝关节 OA 女性患者的影响,结果表明患者运动后血流和静水压增加,滑膜和关节腔内抗炎细胞因子 IL-10 水平均显著升高,可促进软骨降解产物软骨寡聚基质蛋白(cartilage oligomeric matrix protein,COMP)的清除,提示运动对 OA 患者软骨保护性抗炎细胞因子反应有积极作用。

### 3.2 控制体质量

长期以来,肥胖是公认的引起 OA 危险因素之一。超重和肥胖尤其增加髋关节、膝关节 OA 的风险,这不仅是超负荷负重的结果,更是持续性低水平

的免疫炎症反应影响肌肉、骨骼等的结果<sup>[26-27]</sup>。肥胖受试者白色脂肪组织中促炎途径的异常激活有助于促炎细胞因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-8 和 IL-18)的合成,促进滑膜炎和软骨降解酶的释放<sup>[28]</sup>。控制体质量可预防 OA 发生,也可以缓解 OA 的疼痛症状,改善关节功能,提高 OA 患者的生活质量<sup>[29]</sup>。JUNG 等<sup>[30]</sup>发现肥胖 OA 患者体质量减轻后,血清中抗炎因子 IL-10 水平显著升高,而促炎因子(IL-6、TNF- $\alpha$ )水平显著下降。在体外培养的软骨肉瘤细胞系 OUMS-27 中,高糖状态导致 IL-10 水平降低,同时影响细胞外基质成分蛋白黏糖和 SOX9 的合成,给予超生理浓度的 IL-10(10 ng/mL)后,细胞增殖增加,代谢活性恢复<sup>[31]</sup>。

### 3.3 体外冲击波(ESW)

ESW 被用于足底筋膜炎、钙化性肌腱炎、股骨头坏死和假性关节炎等疾病,近年来也广泛用于治疗 OA<sup>[32]</sup>。IANNONE 等<sup>[33]</sup>发现使用 ESW 能改变 IL-10 在成骨细胞的表达,增加成骨细胞内 IL-10 的分泌,抑制破骨细胞分化,刺激成骨细胞的合成,有利于骨生长和愈合。MORETTI 等<sup>[34]</sup>观察 ESW 对离体的软骨细胞代谢的影响,在不同脉冲参数下接受 ESW 处理,检测对 IL-10 和 TNF- $\alpha$  的影响。研究发现未使用 ESW 处理过的 OA 组细胞内 IL-10 表达水平明显高于正常软骨组,ESW 治疗后 OA 和正常软骨 IL-10 水平均明显下降。

### 3.4 富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)疗法

MOUSSA 等<sup>[35]</sup>研究表明 PRP 可促进 OA 软骨细胞增殖,增强软骨细胞自噬,诱发软骨细胞静止状态,抑制软骨细胞凋亡,使促炎症细胞因子下降(COX-2 和 IL-6)、抗炎细胞因子(IL-10、IL-4 和 IL-13)上调,降低 OA 软骨细胞 MMPs 表达,增加胶原和聚集素表达,从而逆转软骨细胞的衰老,促进软骨细胞的再生。

### 3.5 IL-10 基因治疗

基因转染可以将编码抗炎因子或生长因子等物质的基因转入关节内的细胞,从而改善关节内结构退化性和炎症状况来保护关节的内环境,将目的基因转入关节软骨细胞或滑膜细胞来进行基因治疗是目前趋势。BROEREN 等<sup>[36]</sup>通过实验获得由成纤维细胞和巨噬细胞组成的 3D 滑膜微组件模型,构建含有 CXCL10 启动子的慢病毒载体转染,结果发现,滑膜模型抗炎因子 IL-10 水平增加,同时可以下调 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  mRNA 的表达,抑制 IL-1 $\beta$  和 IL-6 的产生,减少滑膜炎性反应,提示 CXCL10p-IL-10 载体基因治疗可能是一种有前途的方法,对早期局部治疗 OA 具有积极作用。在对胶原酶诱导的 OA 小鼠模型研究中发现,人间充质干细胞(HMSCs)增强 IL-10 病毒载体(vIL-10)可长期使活化的 T 细胞减少,降低

OA 的严重程度,延缓 OA 病程<sup>[37]</sup>。

## 4 问题与展望

复杂的免疫细胞因子调控着关节软骨的代谢平衡及关节滑膜的炎症反应,在 OA 的发病过程中发挥着重要作用。目前研究表明,IL-10 作为抗炎因子可延缓 OA 病程,是 OA 的保护因子之一,可作为 OA 治疗的新靶点和新途径。但目前的研究多从 IL-10 单一因子的作用机制进行研究,而对其在免疫因子网络中与其他细胞因子间相互关联机制尚未作深入研究;且 IL-10 在 OA 治疗中的研究也局限于小样本单一因子作用的研究,基因靶向治疗更是处于实验室研究阶段,离临床还有一段距离。因此,从整体水平分析 IL-10 及受体的基因表达,研究 IL-10 与其他细胞因子之间的交叉和协同作用,以及下游信号传导通路的机制,为 IL-10 作为治疗 OA 的新途径提供更多依据。

## 参考文献

- [1] KRAUS V B, BLANCO F J, ENGLUND M, et al. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use[J]. *Osteo Cart*, 2015, 23(8): 1233-1241.
- [2] GLYN-JONES S, PALMER A J, AGRICOLA R, et al. Osteoarthritis [J]. *Lancet*, 2015(386): 376-387.
- [3] BERENBAUM F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!) [J]. *Osteo Cart*, 2013, 21(1): 16-21.
- [4] VARADY N H, GRODZINSKY A J. Osteoarthritis year in review 2015: mechanics [J]. *Osteo Cart*, 2016, 24(1): 27-35.
- [5] HIKMAT N, DAGHE S, VIRGINIA B, et al. Inflammatory biomarker in osteoarthritis [J]. *Osteo Cart*, 2015, 23(11): 1890-1896.
- [6] JASENKA T, LARISA M, ZELJKO D, et al. Pathologic patterns of interleukin 10 expression: a review [J]. *Biochem Med (Zagreb)*, 2015, 25(1): 36-48.
- [7] BAZZONI F, TAMASSIA N, ROSSATO M, et al. Understanding the molecular mechanisms of the multifaceted IL-10-mediated anti-inflammatory response: lessons from neutrophils [J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(9): 2360-2368.
- [8] JOCHUM S, MOOSMANN A, LANG S, et al. The EBV Immuno-evasins vIL-10 and BNLF2a Protect newly infected B cells from immune recognition and elimination [J]. *PLoS Patho-*

- gens, 2012, 8(5):e1002704.
- [9] LIN S S, LEE D C W, LAW A H Y, et al. A role for protein kinase PKR in the mediation of Epstein-Barr virus latent membrane protein-1-induced IL-6 and IL-10 expression [J]. *Cytokine*, 2010, 50(2):210-219.
- [10] EDDIE W E, NAMIKO H, DROR S, et al. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages [J]. *Science*, 2017, 356(6337):513-519.
- [11] SHUAI K, LIU B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3(11):9000-9011.
- [12] RAJASINGH J, BORD E, LUEDEMANN C, et al. IL-10-induced TNF-alpha mRNA destabilization is mediated via IL-10 suppression of p38 MAP kinase activation and inhibition of HuR expression [J]. *FASEB J*, 2006, 20(12):2112-2114.
- [13] YING K, ZHANG Y M, ZHAO X W, et al. Carboxymethyl-chitosan attenuates inducible nitric oxide synthase and promotes interleukin-10 production in rat chondrocytes [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(6):5641-5646.
- [14] HUANG T L, HSU H C, YANG K C, et al. Hyaluronan up-regulates IL-10 expression in fibroblast-like synoviocytes from patients with tibia plateau fracture [J]. *J Orthop Res*, 2011, 29(4):495-500.
- [15] EDITH C, BISERKA R, CÉLINE D, et al. Insights on molecular mechanisms of chondrocytes death in osteoarthritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(12):2146.
- [16] WALY NE, REFAIY A, ABOREHAB N M. IL-10 and TGF- $\beta$ : Roles in chondroprotective effects of glucosamine in experimental osteoarthritis? [J]. *Pathophysiology*, 2017, 24(1):45-49.
- [17] JUNG Y K, KIM G W, PARK H R, et al. Role of interleukin-10 in endochondral bone formation in mice: anabolic effect via the bone morphogenetic protein/Smad pathway [J]. *Arthritis Rheumatism*, 2013, 65(12):3153-3164.
- [18] MUELLER M B, TUAN R S. Anabolic/Catabolic balance in pathogenesis of osteoarthritis: identifying molecular targets [J]. *PM R*, 2011, 3(6):3-11.
- [19] JI Y K, SEUNG H, HYUN-SIK N, et al. Kar-togenin inhibits pain behavior, chondrocyte inflammation, and attenuates osteoarthritis progression in mice through induction of IL-10 progression in mice through induction of IL-10 [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):13832.
- [20] BEHRENDT P, FELDHEIM M, PREUSSE-P RANG E A, et al. Chondrogenic potential of IL-10 in mechanically injured cartilage and cellularized collagen ACI grafts [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26(2):264-275.
- [21] ERTURK C, ALTAY M A, BILGE A, et al. Is there a relationship between serum ox-LDL, oxidative stress, and PON1 in knee osteoarthritis? [J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36(12):2775-2780.
- [22] BEHRENDT P, PREUSSE-PRANGE A, KLU TER T, et al. IL-10 reduces apoptosis and extracellular matrix degradation after injurious-compression of mature articular cartilage [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(11):1981-1988.
- [23] 程园园, 刘健, 万磊, 等. 新风胶囊对膝骨关节炎患者 B、T 淋巴细胞衰减因子及氧化应激的影响 [J]. *免疫学杂志*, 2013, 29(5):416-421.
- [24] ASSIS L, CARLA T, ANGELA M, et al. Interleukin-10 and collagen type II immunorepression are modulated by photobiomodulation associated to aerobic and aquatic exercises in an experimental model of osteoarthritis [J]. *Lasers Med Sci*, 2018, 33(9):1875-1882.
- [25] HELMARK I C, MIKKELSEN U R, BØRGL UM J, et al. Exercise increases interleukin-10 levels both intraarticularly and peri-synovially in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial [J]. *Arth Res Thera*, 2010, 12(4):126.
- [26] CARLEN R, KIRSTEN M L, GEORGE P, et al. Association between overweight and obesity and risk of clinically diagnosed knee, hip, and hand osteoarthritis: a population-based cohort study [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(8):1869-1875.
- [27] IANNONE F, LAPADULA G. Obesity and inflammation-targets for OA therapy [J]. *Curr Drug Targets*, 2010, 11:586-598.
- [28] SCHWARZ S, MROSEWSKI I, SILAWAL S, et al. The interrelation of osteoarthritis and diabetes mellitus: considering the potential role

- of interleukin-10 and in vitro models for further analysis[J]. *Inflamm Res*, 2018, 67(4): 285-300.
- [29] BLIDDAL H, R LEEDS A, CHRISTENSEN R. Osteoarthritis, obesity and weight loss: evidence, hypotheses and horizons-a scoping review[J]. *Obes Rev*, 2014, 15(7): 578-586.
- [30] JUNG S H, PARK H S, KIM K S, et al. Effect of weight loss on some serum cytokines in human obesity: increase in IL-10 after weight loss [J]. *J Nutritional Biochemistry*, 2008, 19(6): 371-375.
- [31] SANDEEP S, MAXIMILIAN W, GUNDULA S T, et al. IL-10 could play a role in the interrelation between diabetes mellitus and osteoarthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): 768.
- [32] 李涛, 宋奇志, 斐建祥, 等. 体外冲击波治疗早中期膝关节骨关节炎的近期疗效观察[J]. *重庆医学*, 2017, 46(3): 338-340.
- [33] IANNONE F, MORETTI B, NOTARNICOLA A, et al. Extracorporeal shock waves increase interleukin-10 expression by human osteoarthritic and healthy osteoblasts in vitro[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2009, 27(5): 794-799.
- [34] MORETTI B, IANNONE F, NOTARNICOLA A, et al. Extracorporeal shock waves down-regulate the expression of interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha in osteoarthritic chondrocytes[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2008, 9(1): 16-20.
- [35] MOUSSA M, LAJEUNESSE D, HILAL G, et al. Platelet rich plasma (PRP) induces chondroprotection via increasing autophagy, anti-inflammatory markers, and decreasing apoptosis in human osteoarthritic cartilage[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 352(1): 146-156.
- [36] BROEREN M G A, MARIEKE DE V, MIRANDA B, BENNINK, et al. Suppression of the inflammatory response by disease-inducible interleukin-10 gene therapy in a three-dimensional micromass model of the human synovial membrane[J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18: 186.
- [37] ERIC F, NIAMH F, AIDEEN E, et al. vIL-10-overexpressing human MSCs modulate native and activated T lymphocytes following induction of collagenase-induced osteoarthritis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7(1): 74.
- (收稿日期: 2019-06-07 修回日期: 2019-10-24)
- 
- (上接第 836 页)
- survival[J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(11): 3048-3056.
- [31] 崔劲驰, 唐腾骞, 甘浪, 等. 肝胆管结石相关性肝内胆管癌的外科治疗及预后分析[J]. *中华消化外科杂志*, 2019, 18(2): 152-159.
- [32] SUR M D, IN H, SHARPE S M, et al. Defining the benefit of adjuvant therapy following resection for intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(7): 2209-2217.
- [33] BRIDGEWATER J, GALLE P R, KHAN S A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *J Hepatol*, 2014, 60(6): 1268-1289.
- [34] ZHU Q D, ZHOU M T, ZHOU Q Q, et al. Diagnosis and surgical treatment of intrahepatic hepatolithiasis combined with cholangiocarcinoma [J]. *World J Surg*, 2014, 38(8): 2097-2104.
- [35] LEE J Y, KIM J S, MOON J M, et al. Incidence of cholangiocarcinoma with or without previous resection of liver for hepatolithiasis [J]. *Gut Liver*, 2013, 7(4): 475-479.
- [36] KIM H J, KIM J S, SUH S J, et al. Cholangiocarcinoma risk as long-term outcome after hepatic resection in the hepatolithiasis patients [J]. *World J Surg*, 2015, 39(6): 1537-1542.
- [37] KIM H J, KANG T U, SWAN H, et al. Incidence and prognosis of subsequent cholangiocarcinoma in patients with hepatic resection for bile duct stones [J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(12): 3465-3473.
- (收稿日期: 2019-06-22 修回日期: 2019-09-12)