

间充质干细胞临床研究与应用进展

彭定伟¹, 徐 健^{2*}, 董化江^{2*}

¹天津大学新城医院神经外科, 天津

²武警后勤学院, 天津

收稿日期: 2022年1月23日; 录用日期: 2022年2月14日; 发布日期: 2022年2月25日

摘 要

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一类具有分化、增殖能力, 能再生多种组织和器官的“种子细胞”, 当前MSCs在免疫治疗、细胞治疗、损伤组织修复等诸多领域显示出治疗优势和应用前景, 是多种疑难杂症治疗的明星细胞。MSCs获取简单, 扩增能力强, 免疫调节能力强大, 无需进行严格的配型, 致瘤性低, 使用安全, 治疗效果可靠, 为广大科研和医务工作者所青睐。本文就MSCs在支持造血、促进血管再生、缺血性疾病的防治、糖尿病的治疗、肝硬化的治疗、神经系统疾病的治疗、风湿免疫性疾病的治疗以及再生方面的应用进行综述。

关键词

细胞替代治疗, 间充质干细胞, 免疫调节, 血管新生

Advances in Clinical Research and Application of Mesenchymal Stem Cells

Dingwei Peng¹, Jian Xu^{2*}, Huajiang Dong^{2*}

¹The Neurosurgery Department of Tianjin University Xincheng Hospital, Tianjin

²Logistics College of the Chinese People's Armed Police Force, Tianjin

Received: Jan. 23rd, 2022; accepted: Feb. 14th, 2022; published: Feb. 25th, 2022

Abstract

Mesenchymal stem cells (MSCs) are a kind of “seed cell” which can differentiate and proliferate and regenerate to such tissues and organs. At present, MSCs have shown therapeutic advantages and application prospects in many fields such as immunotherapy, cell therapy, repair of damaged

*通讯作者。

tissues, etc., which are the star cells for the treatment of various incurable diseases. MSCs have the advantages of simple acquisition, strong amplification ability, strong immuno-regulation ability, no need for strict matching, low tumorigenicity, safe use and reliable treatment effects, and are favored by the majority of scientific research and medical workers. This article reviews the application of MSCs in supporting hematopoiesis, promoting blood vessel regeneration, preventing and treating ischemic diseases, diabetes, liver cirrhosis, nervous system diseases, rheumatic immune diseases and regeneration.

Keywords

Cell Replacement, Mesenchymal Stem Cells, Immunological Regulation, Angiogenesis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. MSCs 与造血

研究证实 MSCs 的免疫调节作用能为造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)移植并存活提供适宜的植入微环境[1]。基于 MSCs 的造血支持和免疫调节作用, 有研究者将 MSCs 和 HSCs 共同移植治疗白血病、再生障碍性贫血等。移植物排斥、植入失败以及移植物抗宿主疾病(graft-versus-host disease, GVHD)是影响 HSCT 疗效和成功与否的主要原因[2], 而 MSCs 强大的免疫调节特性可较好地治疗上述问题, MSCs 的植入能有效调节 T 细胞的活化, 且 MSCs 对 T 细胞的抑制不需依赖主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC), 其作用的维持细胞与细胞之间接触并非必要[3]; 与此同时 MSCs 尚可通过分泌可溶性细胞因子来介导和发挥免疫调节的功能[4]。另有研究报道: 粒细胞功能的恢复时间比常规的移植组更加提前, 且差异显著, 有统计学意义; 查阅相关文献, 有课题组证实: 将人类的白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)表型相合的个体进行细胞联合移植手术, 证实 HLA 配型完全相合的同类个体供者 MSCs 移植是行之有效且安全性较高的, 然而 MSCs 与 HSC 完全相合或同胞、同源供者的几率较低, 这在一定程度上限制了 MSCs 的广泛应用。由于 MSCs 的低免疫原性, 亲缘供者和五官供者 MSCs 的获取更为简洁、直接和广泛, 研究者逐渐将 MSCs 扩展到 HLA 半相合的亲缘供者甚至是无关供者, 这在一定程度上使 MSCs 在血液病的应用更为切实可行[3], MSCs 扩展至 HLA 半相合的亲缘供者或是无关供者, MSC 的治疗效果仍能显现出来(免疫豁免), 甚至有学者推荐将 MSCs 作为 HSC 植入失败的一线治疗措施。

2. MSCs 与糖尿病

当前, 糖尿病(diabetes mellitus, DM)的发病率已成为除肿瘤、心脑血管病之外的第三大健康杀手[5]。DM 在全球流行病学呈现出隐匿、高发的态势, 致残率高, 治疗花费大, 为社会、家庭带来极大负担, 目前全球 DM 患者超过 2.8 亿人, 另有 3.44 亿人处于 DM 发病前期, 我国 DM 患者达到 9700 万人, 高居全球首位。目前尚无“治本”措施可以治愈 DM 患者, 临床上常用的胰岛素也仅仅是对症治疗, 攻克 DM 是当前全世界范围内的医学难题并亟待解决。广大科研工作者和医疗卫生工作者寄希望于干细胞技术的飞速发展以治愈 DM, 造福 DM 患者。

长期以来, 大部分干细胞的研究主要集中在调控他们的分化以替换特定受损的生理功能[6], 同时

MSCs 可发挥其免疫调节功能, 实现自身免疫的调控, 使处于免疫失调状态下的胰岛细胞得到“休息”延缓疾病进展, 纠正自身免疫, 其作为一种新颖的、有效的疗法应用于临床并取得令人鼓舞的效果[7]; 通过 MSCs 的植入患者体内效应性 T 细胞或(和)调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)能在 MSCs 的影响下形成局部免疫微环境, 通过细胞间的接触或(和)可溶性细胞因子的参与进行免疫微环境的调节和改善, 为攻克 DM 提供了新的思路[8]。对于 1 型 DM, 脐带血来源的间充质干细胞可以将 T-reg 和胰岛内的 β 类细胞特异的 T 细胞进行增殖以此调节自身免疫反应, 亦是体现 MSCs 的免疫调节特性, 基于上述文献调研, 临床上创建了一种新的疗法——干细胞免疫教育治疗技术[9]。对于 2 型 DM 的 MSCs 治疗而言, 其主要的机理为通过 MSCs 的分化与增殖替代病变的细胞以及促进胰岛细胞的再生重建、通过分泌自身胰岛细胞所需的各类生物活性物质促进自身细胞的生长、通过免疫调节特性降低胰岛素抵抗等途径。与此同时国内外尚有研究团队对自体 MSCs 治疗 DM 进行了相应的探索, 患者 DM 症状得到较好的改善, 对于出现糖尿病足的患者可以发现有新生的血管出现, 其治疗效果亦得到确认, 其主要作用机理为 MSCs 分化为诱导性多能干细胞并释放胰岛素, 促进自身胰岛细胞再生, 通过免疫调节等保护内源性胰岛细胞以及降低胰岛素抵抗等, 见图 1 [10]。

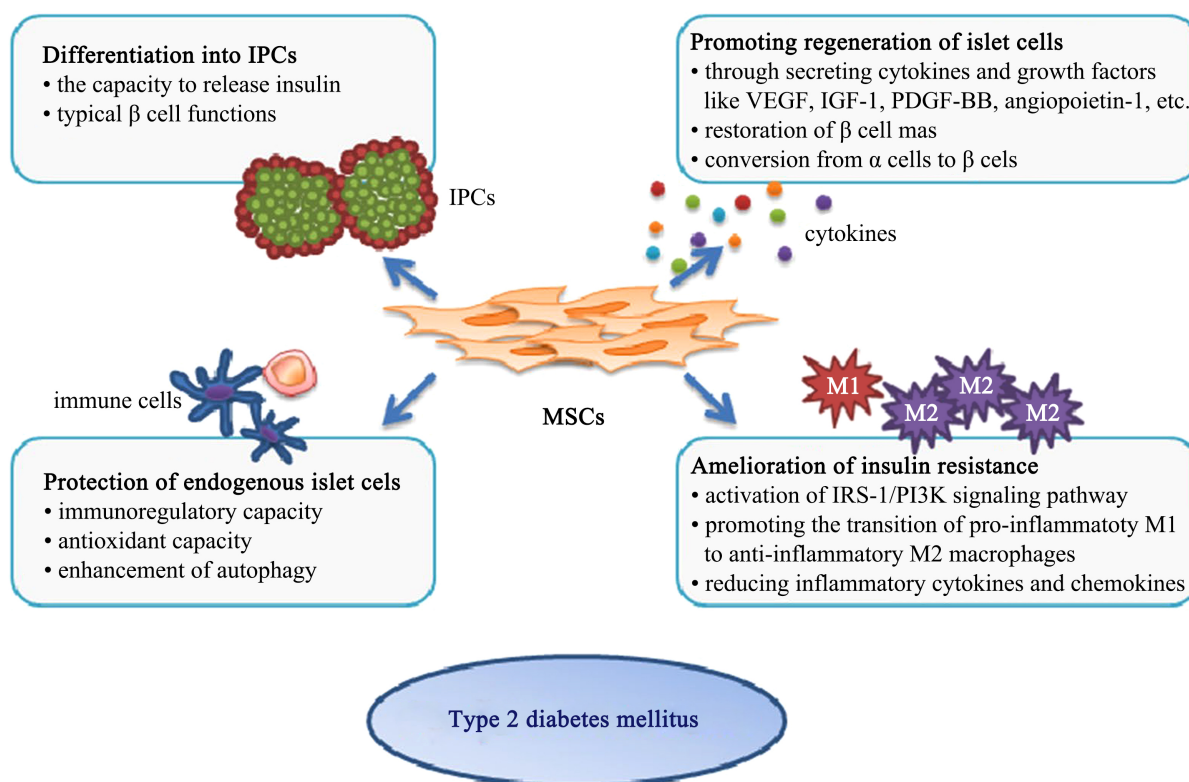


Figure 1. The model of MSCs in treating diabetes

图 1. MSCs 治疗糖尿病的模式图[10]

合理利用干细胞治疗 DM 是再生医学领域的有益尝试, 目前距离大规模应用于临床仍有很远的距离, 其确切的作用机理、长期预后、细胞类型的选择等仍需进一步探索和明确。

3. MSCs 与肝病的治疗

肝硬化(liver cirrhosis)是一类由慢性乙肝、丙肝、脂肪肝、酒精肝等发展而来了肝脏失代偿性肝病

变,是一种常见病和疑难症,其特征性的改变为肝脏结构紊乱,肝假小叶形成,是一种不可逆转的疾病,临床缺乏特效药,治疗难度大。肝硬化的临床治疗主要是通过干扰素进行免疫调节、较少胶原形成等对症治疗,临床效果不尽人意。随着干细胞技术的不断发展干细胞的临床应用是近年来的研究热点,目前国内外有较多干细胞治疗肝硬化的研究。目前全球多家医疗和科研机构开展了 MSCs 干预治疗临床肝硬化的相关研究和治疗尝试,细胞治疗的治疗涵盖了多种组织来源的 MSCs 等[11]。虽然因样本数相对较少,标准难以统一,获得的统计数据差异较大,总体上看多数病人经过治疗后临床症状均有较大程度的缓解,治疗效果确切且无明显不良反应[12]。随着临床病例的不断扩大在肝硬化不同阶段均可尝试进行干细胞治疗,在肝硬化早中期肝功能损害尚不明显,此时进行干细胞移植治疗其最主要的意义在于可因干细胞的植入逆转肝硬化程度,晚期肝硬化病人因干细胞的植入可分化为干细胞代偿部分肝功能[13]。

MSCs 移植治疗肝病的研究尝试为肝功能衰竭患者的改善病情提供了新的方法手段,应用前景广阔,研究证实:骨髓来源和脐带血干内提取的 MSCa 可以分化为具有功能的肝脏细胞,即干细胞替代成熟的肝细胞治疗肝病,实现细胞替代治疗,另有研究证实干细胞分泌物质和外泌体同样对肝脏的再生和功能重建具有显著的治疗作用[14],该研究成果应用广阔,研究突破可为肝病患者提供新的、效果好、损伤小甚至是无创伤的治疗途径。干细胞治疗失代偿肝硬化所选择的治疗途径包括门静脉、肝内、外周浅静脉、腹腔、股动脉、肝固有动脉等,各种途径具有其优缺点,如,动脉途径是应用最多和最为成熟的途径,肝内移植具有出血的潜在风险,外周静脉途径需经过全身循环后方可到达肝脏,经过肺等器官过滤后的细胞数量明显降低,因此如何选择才是最佳的治疗途径仍需深入探讨[15];对于干细胞移植治疗肝病的研究干细胞在体内如何归巢和定[16],细胞如何分化等问题仍需进一步探索,随着上述问题的解决干细胞在治疗肝病方面将有着更为广阔的应用前景,为广大肝病患者带来希望。

4. MSCs 与神经损伤和神经凋亡性疾病的治疗

目前全球报道的多数神经系统疾病的原因均为神经细胞(神经元)的损伤或(和)变性、凋亡、死亡,如神经创伤、脑创伤(trauma brain injury, TBI)、中风、神经退行性疾病、神经变性疾病等[17]。损伤后神经元的及时且有效的补充对神经系统疾病防治保证正常的神经功能是至关重要的, MSCs 具有定向分化成神经细胞的潜能,可以在受损的神经组织内生存、增殖和分化,并成为神经样细胞或神经元[18],从而补充受损的病变细胞提高神经学功能,改善患者的生存状态。MSCs 是一类免疫豁免细胞,免疫原性低无需配型,是神经系统疾病治疗的一类理想的“种子细胞”[19]。

5. MSCs 与脑血管病

在全球流行病学报道中,心脑血管疾病的发生是当前人类第二大健康杀手,发病率好,损伤严重,家庭负担重,社会影响面广,无有效治疗手段,患者发病后主要临床表现谵偏瘫、偏盲、偏感觉障碍失语等,严重威胁病人的生活质量。研究证实神经元为不可再生细胞,死亡后无法修复,相应的神经功能缺失,干细胞技术产业的新兴为此类疾病提供损伤细胞替代的可能性。在机体的中枢神经系统中有多个神经干细胞(neural stem cell, NSC),其功能为分化为缺失神经元或者胶质细胞并可在某些诱导条件下进行激活、活化、归巢(homing)至损伤环境,替代损伤细胞[20]。文献报道: MSCs 通过血液途径或者原位移植到神经损伤区域或缺血损伤组织中,机体的神经损伤表现有所改善,神经损伤评分显著提高,充分证明 MSCs 移植可用于治疗中枢神经系统损伤或缺血缺氧性疾病[21]。

在大鼠模型上,利用脐带华通氏胶来源的脐带源 MSCs 通过外周血输送至缺血损伤区域和脑出血周围区域,可有效提高损伤区域微血管密度,支持 MSCs 的植入对免疫微环境调节,内源性 NSCs 激活有意义,为损伤区域再生重建提供有利条件[22] [23];另外有研究团队报道:骨髓提取的 MSCs 和脂肪内来

源的 MSCs 移植可产生同样的治疗效果且不同的移植途径均能显现出治疗效果。除细胞移植治疗以外, 利用 MSCs 换液的培养基提取物进行过滤提取各类生长因子、分泌因子或(和)外泌体同样可产生治疗效果, 有学者将其称为细胞“伪旁观者作用” [24] [25]。

6. 展望

MSCs 在多种机体组织中广泛存在, 获得容易, 易于扩增, 分化潜能大, 移植治疗效果好, 除此之外 MSCs 的分泌因子、细胞代谢产物等 cell-free 成分亦展现出良好的治疗效果, 为进一步标准化推广提供可能性[25], 随着干细胞技术的不断突破, 研究的不断深入, 材料技术的不断发展、学科整合亚学科的新生, 干细胞治疗越来越显示出具有广阔的应用前景, 必将成为医疗行业的“明星细胞”和“种子细胞”惠及各类需要干细胞治疗的患者。

基金项目

国家自然科学基金资助项目(81801240), 后勤学院院级课题资助(WHJ202016)。

参考文献

- [1] 谷涌泉, 韩忠朝, 付小兵. 干细胞临床研究与应用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [2] 韩忠朝. 间充质干细胞基础与临床[M]. 北京: 科学出版社, 2012.
- [3] Agadi, S. and Shetty, A.K. (2015) Concise Review: Prospects of Bone Marrow Mononuclear Cells and Mesenchymal Stem Cells for Treating Status Epilepticus and Chronic Epilepsy. *Stem Cells*, **33**, 2093-2103. <https://doi.org/10.1002/stem.2029>
- [4] Ankrum, J. and Karp, J.M. (2010) Mesenchymal Stem Cell Therapy: Two Steps Forward, One Step Back. *Trends in Molecular Medicine*, **16**, 203-209. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2010.02.005>
- [5] Baksh, D., Yao, R. and Tuan, R.S. (2007) Comparison of Proliferative and Multilineage Differentiation Potential of Human Mesenchymal Stem Cells Derived from Umbilical Cord and Bone Marrow. *Stem Cells*, **25**, 1384-1392. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2006-0709>
- [6] Berardis, S., Dwisthi Sattwika, P., Najimi, M., et al. (2015) Use of Mesenchymal Stem Cells to Treat Liver Fibrosis: Current Situation and Future Prospects. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 742-758. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i3.742>
- [7] Cerri, S., Greco, R., Levandis, G., et al. (2015) Intracarotid Infusion of Mesenchymal Stem Cells in an Animal Model of Parkinson's Disease, Focusing on Cell Distribution and Neuroprotective and Behavioral Effects. *Stem Cells Translational Medicine*, **4**, 1073-1085. <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0023>
- [8] Choi, M., Ban, T. and Rhim, T. (2014) Therapeutic Use of Stem Cell Transplantation for Cell Replacement or Cytoprotective Effect of Microvesicle Released from Mesenchymal Stem Cell. *Molecules and Cells*, **37**, 133-139. <https://doi.org/10.14348/molcells.2014.2317>
- [9] Ding, D.C., Chang, Y.H., Shyu, W.C., et al. (2015) Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells: A New Era for Stem Cell Therapy. *Cell Transplantation*, **24**, 339-347. <https://doi.org/10.3727/096368915X686841>
- [10] 刘群, 王志文, 吕泉锐, 等. 间充质干细胞治疗糖尿病足病的研究进展[J]. 重庆医科大学学报, 2020, 45(3): 306-311.
- [11] Zhao, M.L., et al. (2018) Meeting Prometheus: The Mechanism of MSC-Based Therapies—Cell Replacement or “Pretended Bystander Effects”? *Turkish Neurosurgery*, **29**, 622-623. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.24661-18.0>
- [12] Li, G., Yang, Y., Dong, H.-J., et al. (2017) The Research Progress of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Traumatic Brain Injury. *Turkish Neurosurgery*. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.20829-17.1>
- [13] Shang, C.Z., Yin, H.J., et al. (2018) Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell (UC-MSC) Transplantations for Cerebral Palsy. *American Journal of Translational Research*, **10**, 901-906.
- [14] Thakkar, U.G., Vanikar, A.V. and Trivedi, H.L. (2014) Co-Infusion of Autologous Adipose Tissue Derived Neuronal Differentiated Mesenchymal Stem Cells and Bone Marrow Derived Hematopoietic Stem Cells, a Viable Therapy for Post-Traumatic Brachial Plexus Injury: A Case Report. *Biomedical Journal*, **37**, 237-240. <https://doi.org/10.4103/2319-4170.132893>

-
- [15] Walker, P.A., Harting, M.T., Jimenez, F., *et al.* (2010) Direct Intrathecal Implantation of Mesenchymal Stromal Cells Leads to Enhanced Neuroprotection via an NFkappaB-Mediated Increase in Interleukin-6 Production. *Stem Cells and Development*, **19**, 867-876. <https://doi.org/10.1089/scd.2009.0188>
- [16] Xiao, E., He, L., Wu, Q., *et al.* (2017) Microbiota Regulates Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Lineage Differentiation and Immunomodulation. *Stem Cell Research & Therapy*, **8**, 213. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0670-7>
- [17] Klontzas, M.E., Kenanidis, E.I., Heliotis, M., *et al.* (2015) Bone and Cartilage Regeneration with the Use of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **15**, 1541-1552. <https://doi.org/10.1517/14712598.2015.1068755>
- [18] Li, G., Zhang, X.A., Wang, H., *et al.* (2009) Comparative Proteomic Analysis of Mesenchymal Stem Cells Derived from Human Bone Marrow, Umbilical Cord, and Placenta: Implication in the Migration. *Proteomics*, **9**, 20-30. <https://doi.org/10.1002/pmic.200701195>
- [19] Gong, W., Han, Z., Zhao, H., *et al.* (2012) Banking Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stromal Cells for Clinical Use. *Cell Transplantation*, **21**, 207-216. <https://doi.org/10.3727/096368911X586756>
- [20] Nagamura-Inoue, T. and He, H. (2014) Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells: Their Advantages and Potential Clinical Utility. *World Journal of Stem Cells*, **6**, 195-202. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v6.i2.195>
- [21] Wang, L.T., Ting, C.H., Yen, M.L., *et al.* (2016) Human Mesenchymal Stem Cells (MSCs) for Treatment towards Immune- and Inflammation-Mediated Diseases: Review of Current Clinical Trials. *Journal of Biomedical Science*, **23**, Article No. 76. <https://doi.org/10.1186/s12929-016-0289-5>
- [22] Lou, G., Chen, Z., Zheng, M., *et al.* (2017) Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes as a New Therapeutic Strategy for Liver Diseases. *Experimental & Molecular Medicine*, **49**, e346. <https://doi.org/10.1038/emm.2017.63>
- [23] Dong, H.J., Li, X.H., Chen, Y.S., *et al.* (2018) Hypothermia-Modulating Matrix Elasticity of Injured Brain Promoted Neural Lineage Specification of Mesenchymal Stem Cells. *Neuroscience*, **377**, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.02.013>
- [24] Lu, K., Li, H.Y., Yang, K., *et al.* (2017) Exosomes as Potential Alternatives to Stem Cell Therapy for Intervertebral Disc Degeneration: *In-Vitro* Study on Exosomes in Interaction of Nucleus Pulposus Cells and Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cell Research & Therapy*, **8**, Article No. 108. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0563-9>
- [25] Dong, H., *et al.* (2019) The Hope for Pandora's Box: Mesenchymal Stem Cells (MSCS) for Promoting Angiogenesis in Stroke and Trauma Brain Injury. *Turkish Neurosurgery*, **29**, 620-621. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.23552-18.2>