

间充质干细胞治疗在椎间盘退变中的研究与应用进展

周鑫, 皮雅雯

成都中医药大学临床医学院, 四川 成都

收稿日期: 2024年11月3日; 录用日期: 2024年11月28日; 发布日期: 2024年12月5日

摘要

椎间盘退变是一种严重影响患者生活质量的疾病, 其治疗一直是医学研究的热点。近年来, 间充质干细胞因具有多向分化、免疫调节和分泌细胞因子等的能力, 在治疗椎间盘退变方面展现出巨大潜力。本文通过检索了知网、万方、维普、Pubmed等数据库近三年来国内外相关研究文献, 综述了间充质干细胞治疗椎间盘退变的最新研究进展, 包括其作用机制、治疗效果及临床应用等方面, 目的在于为未来间充质干细胞治疗椎间盘退变的研究及临床应用方面提供参考依据。

关键词

间充质干细胞, 椎间盘退变, 研究进展

Research and Application Progress of Mesenchymal Stem Cell Therapy in Intervertebral Disc Degeneration

Xin Zhou, Yawen Pi

Clinical Medical College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: Nov. 3rd, 2024; accepted: Nov. 28th, 2024; published: Dec. 5th, 2024

Abstract

Intervertebral disc degeneration is a disease that seriously affects the quality of life of patients. Its treatment has always been a hot spot in medical research. In recent years, mesenchymal stem cells have shown great potential in the treatment of intervertebral disc degeneration due to their abilities of multi-directional differentiation, immune regulation and secretion of cytokines. This article

reviews the latest research progress of mesenchymal stem cells in the treatment of intervertebral disc degeneration by retrieving relevant research literatures at home and abroad in the past three years from databases such as CNKI, Wanfang, VIP and Pubmed, including its mechanism of action, therapeutic effect and clinical application. The purpose is to provide a reference for the research and clinical application of mesenchymal stem cells in the treatment of intervertebral disc degeneration in the future.

Keywords

Mesenchymal Stem Cells, Intervertebral Disc Degeneration, Research Progress

Copyright © 2024 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. 引言

椎间盘退变(IVDD)概述: 椎间盘(IVD)由髓核(NP)、纤维环(AF)和软骨终板(CEPs)构成。NP 是高度水合的凝胶组织, 主要包含水、蛋白聚糖、胶原蛋白及非胶原蛋白。AF 是以 I 型胶原蛋白为主的无血管和神经组织。CEPs 由透明软骨组成, 是 IVD 的营养供给途径。正常的 IVD 中, 这些结构可吸收冲击、维持脊柱运动并分配轴向与扭转力。不过, 遗传、昼夜节律、衰老、机械负荷等多种因素可能使受力失衡, 进一步破坏 CEPs 和 AF 的完整性, 降低 IVD 高度。这些变化会引发神经根受压、椎管狭窄、关节突关节撞击、椎间盘突出等病理改变。患者可能出现疼痛、神经功能障碍等神经系统症状。IVDD 症状影响各年龄段人群, 从儿童到老人均有, 是全球致残的主要原因。据估算, 其在美国的年度社会经济影响超 1000 亿美元, 在澳大利亚超 48 亿澳元[1]。由于 IVDD 机制复杂, 近年来常提及的机制包括 NP 细胞凋亡与衰老、细胞外基质(ECM)合成代谢 - 分解代谢失衡、AF 破裂和 CEPs 钙化等。当前治疗主要是保守治疗和手术减压以缓解症状[2]。所以, 为预防 IVDD 和促进 IVDD 早期恢复探索新治疗靶点意义重大。

间充质干细胞(Mesenchymal Stem Cells, MSCs)的特性和分类:

1.1. MSCs 的基本特性

1.1.1. 自我更新能力

MSCs 能够自我复制, 维持自身细胞数量的稳定。这一特性确保了在适当的条件下, 细胞群体可以不断扩增, 为组织修复和再生提供足够的细胞来源。例如, 在体外培养环境中, MSCs 可以在特定的培养条件下进行多次传代, 同时保持其干细胞特性[3]。

1.1.2. 多项分化潜能

MSCs 具备分化成多种细胞类型的能力, 包含了中胚层、外胚层和内胚层来源的细胞。① 中胚层分化: 这是相对易于出现的分化路径, 因为 MSCs 本身就起源于中胚层。其中囊括了向脂肪细胞(adipogenesis)、成骨细胞(osteogenesis)和软骨细胞(chondrogenesis)的分化。在特定的诱导环境下, 诸如添加特定的生长因子或者化学物质, MSCs 能够开启相应的分化流程, 形成具有特定功能的细胞。例如, 在治疗骨关节炎或者椎间盘退变(IVD 退变)等病症时, 期望 MSCs 能够分化为软骨细胞, 以修复受损的软骨组织[3] [4]。② 外胚层分化: 虽然相对较难, 但在特定的体外培养条件以及多步骤诱导方案下, MSCs 可以分化为与外胚层组织相关的细胞, 比如用于伤口愈合的角质形成细胞、毛发再生相关细胞、汗腺修复细胞以及神经元

细胞等。这一特性为神经损伤修复和皮肤组织工程等领域提供了潜在的细胞治疗策略[4]。③ 内胚层分化: 通过复杂的诱导方式, MSCs 还能够分化为内胚层组织, 例如肝脏细胞和胰腺细胞等。这为肝脏疾病和糖尿病等内胚层来源器官的疾病治疗提供了新的研究趋向[5]。

1.1.3. 免疫调节功能

MSCs 能够通过多种途径调节免疫系统的反应。它们可以分泌一系列细胞因子和生长因子, 如转化生长因子- β (TGF- β)、白细胞介素-10 (IL-10)等, 这些因子能够抑制免疫细胞的活性, 降低炎症反应。此外, MSCs 还能够通过细胞间的直接接触来调节免疫细胞的功能。例如, 在自身免疫性疾病或者组织炎症损伤的情况下, MSCs 可以抑制过度活跃的免疫系统, 防止组织进一步受损, 同时推动组织的修复和再生[5]。

1.2. MSCs 的来源类别

MSCs 依据其组织来源可划分为多种类别, 不同类别的 MSCs 具有各自独特的特质和优势。

1.2.1. 骨髓间充质干细胞(BMSCs)

BMSCs 是从骨髓中分离获取的。骨髓穿刺是获取骨髓样本的常用方式, 之后通过密度梯度离心等技术进一步分离出 BMSCs。然而, 这种获取途径相对繁杂, 对患者有一定侵入性, 并且骨髓中 BMSCs 的数量有限。BMSCs 具有较强的增殖能力和多向分化潜能, 能够分化为多种中胚层细胞类型, 如脂肪细胞、软骨细胞和骨细胞等。在体外培养条件下, BMSCs 可在合适的培养环境中快速扩增, 且能通过添加不同的诱导因子来引导其分化方向[6]。

1.2.2. 脂肪间充质干细胞(ASCs)

ASCs 可以从脂肪组织中获取。脂肪组织来源广泛, 能通过手术切除、抽脂等方法获得。比如, 腹部脂肪是常见的获取部位。获取的脂肪组织经过消化、离心等处理步骤, 可分离出 ASCs。这种获取方式相对简易, 对供体部位损伤较小, 并且可以获得大量细胞。ASCs 具有来源丰富、获取容易、供体部位发病率低、增殖率高和分化能力强等优点。它可以分化为多种细胞类型, 包括脂肪细胞、软骨细胞和骨细胞等, 与 BMSCs 有相似的分化潜能。此外, ASCs 还具备免疫调节功能, 能够通过旁分泌作用释放细胞因子和生长因子, 促进组织修复[7]。

1.2.3. 椎间盘源性间充质干细胞

① 髓核源性间充质干细胞(NP-MSCs): 源于 IVD 的髓核组织。获取流程较为复杂, 需从正常或退变的 IVD 组织中分离出髓核细胞, 进而再筛选出具有 MSCs 特征的细胞。由于 NP 的特殊性, 其分离与纯化方法仍需进一步改进。② 纤维环源性间充质干细胞(AF-MSCs): 取自 IVD 的纤维环组织。同样需要繁杂的分离与筛选过程, 以获取具备干细胞特性的细胞。目前针对 AF-MSCs 的研究相对较少, 其生物学特性和应用潜力有待进一步探索。③ 软骨终板源性间充质干细胞(CE-MSCs): 源自 IVD 的软骨终板组织。其获取也存在一定难度, 需要特定的技术和方法进行分离与纯化。CE-MSCs 可能在 IVD 的修复和再生中具有独特作用, 但相关研究尚处于起步阶段[8]。

椎间盘源性间充质干细胞对 IVD 微环境有较好的适应性, 或许更利于在 IVD 中发挥修复作用。然而, 因其来源组织的复杂与特殊, 其分离、培养和应用都面临一些技术难题[9]。

2. MSCs 治疗 IVDD 的理论基础

2.1. MSCs 的多向分化潜能

MSCs 拥有强劲的多向分化能力, 在特定的诱导状况下, 能够分化为多种细胞类别, 这对于治疗 IVDD

起着极为重要的作用。

2.1.1. 向髓核细胞分化

依据 Chen 等人[10]的研究显示, MSCs 可以在特定的生长因子以及细胞外基质环境里, 朝着髓核细胞的方向进行分化。经过诱导之后, 细胞开始表达髓核细胞特有的标志物质, 例如聚集蛋白聚糖(Aggregan)和II型胶原蛋白(Collagen II)等。在动物实验当中, 把经过诱导分化的 MSCs 注入到退变的 IVD 之后, 观察到髓核组织的细胞数量有所增加, ECM 成分得到了补充, IVD 的高度和结构也出现了明显的好转。

2.1.2. 向纤维环细胞分化

Dong 等人[11]提到, MSCs 同样具备向纤维环细胞分化的能力。在合适的培养条件之下, 间充质干细胞能够表达纤维环细胞相关的标志物质, 如I型胶原蛋白(Collagen I)等。这种分化能力使得 MSCs 可以参与 AF 的修复, 增强 IVD 的稳定性。

2.2. 间充质干细胞对 IVDD 微环境的调节作用

2.2.1. 免疫调节

在 IVDD 进程中, 局部微环境会产生大量的炎症因子, 像是肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)等, 这些炎症因子会进一步使得 IVD 的退变加重。MSCs 能够通过多种机制发挥免疫调节的作用。MSCs 可以分泌抗炎因子如白细胞介素-10 (IL-10)、转化生长因子- β (TGF- β)等, 抑制炎症因子的释放, 减轻炎症反应[12]。例如, 在体外实验里, 将 MSCs 与炎症细胞共同培养, 发现炎症细胞释放的 TNF- α 和 IL-1 β 明显减少。此外, MSCs 还能够调节免疫细胞的活性。MSCs 可以抑制 T 淋巴细胞的增殖和活化, 促进调节性 T 细胞的生成, 从而调节免疫反应, 营造有益于 IVD 修复的微环境[13]。

2.2.2. 营养支持

MSCs 能够分泌多种生长因子和细胞因子, 为 IVD 提供营养支撑。Hao 等人[14]指出, MSCs 可以分泌胰岛素样生长因子(IGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)等, 这些因子能够刺激内源性细胞的增殖和分化, 促进 IVD 的修复。例如, 在细胞培养实验中, 加入 MSCs 分泌的生长因子后, IVD 细胞的增殖速率显著加快, ECM 的合成也有所增加。

MSCs 还可以通过旁分泌作用影响周围细胞的代谢和功能。MSCs 分泌的外泌体中含有多种生物活性分子, 如 microRNA 等, 能够调节 IVD 细胞的基因表达, 促进细胞的存活和修复[15]。

2.3. MSCs 在 IVDD 中的再生机制

2.3.1. 细胞替代

由于 IVDD 通常伴随着髓核细胞和纤维环细胞的减少和功能受损, MSCs 可以通过分化为这些细胞类型, 直接补充受损的 IVD 中的细胞数量。MSCs 在注入退变的 IVD 后, 能够在局部微环境的诱导下分化为髓核细胞和纤维环细胞, 从而恢复 IVD 的细胞组成和结构。例如, 在动物实验中, 通过影像学和组织学分析发现, 移植 MSCs 的 IVD 区域出现了新的细胞, 并且这些细胞表达了髓核细胞和纤维环细胞的标志物[11]。MSCs 的细胞替代作用不仅可以增加细胞数量, 还可以改善细胞的功能。有研究表明分化后的 MSCs 可以合成和分泌细胞外基质成分, 如胶原蛋白和蛋白聚糖等, 恢复 IVD 的生物力学性能[12]。

2.3.2. 基质合成

MSCs 可以促进 ECM 的合成, 增加 IVD 的含水量和弹性。有研究提到 MSCs 可以刺激 IVD 细胞合成聚集蛋白聚糖和II型胶原蛋白等, 这些基质成分对于维持 IVD 的正常结构和功能至关重要。例如, 在细胞培养实验中, 加入 MSCs 后, IVD 细胞合成的 ECM 成分明显增加[13]。MSCs 还可以调节基质金属

蛋白酶(MMPs)和金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)的平衡,减少细胞外基质的降解。MSCs 可以分泌 TIMPs,抑制 MMPs 的活性,从而保护 IVD 的细胞外基质[14]。

2.3.3. 血管生成调节

虽然 IVD 是一个相对无血管的组织,可适当的血管生成或许有助于营养物质的供应以及代谢废物的清除,促进 IVD 的修复。MSCs 在一定程度上能够调节 IVD 内部的血管生成。MSCs 可分泌血管内皮生长因子(VEGF)等促血管生长因子,促进局部血管的形成[15]。然而,过度的血管生成也可能带来负面效应,比如引发疼痛和炎症反应。所以,需要精确地控制间充质干细胞的血管生成调节作用,以实现最优的治疗效果。

3. MSCs 治疗 IVDD 的研究进展

3.1. MSCs 来源的选择

3.1.1. 骨髓来源

1) 优势与应用

① 高增殖潜能: BMSCs 拥有较强的增殖能力,能够在体外实现大量扩增,为治疗提供充裕的细胞来源。比如,相关研究中[16]指出, BMSCs 在适宜的培养条件下,能够迅速增殖,契合临床治疗的要求。② 多向分化能力: BMSCs 能够分化为软骨细胞、髓核细胞以及纤维环细胞等,参与 IVD 的修复和再生。研究表明[14],通过特定的诱导条件,可以促使 BMSCs 朝着椎间盘细胞方向分化,像是添加特定的生长因子和细胞因子,成功诱导 BMSCs 分化为具备椎间盘细胞特征的细胞。③ 调节细胞功能: BMSCs 还可以分泌多种生物活性分子,例如生长因子、细胞因子和细胞外囊泡等,这些分子能够调节椎间盘细胞的功能,抑制炎症反应和细胞凋亡,促进 IVD 的修复和再生[15] [17]。

2) 治疗机制

① 信号通路调节: 1) Wnt/ β -catenin 信号通路: 该信号通路在 BMSCs 的分化和功能发挥中起着关键作用。激活 Wnt/ β -catenin 信号通路能够促进 BMSCs 向软骨细胞分化,增加 ECM 的合成,进而有助于改善 IVD 的结构和功能[11]。2) TGF- β 信号通路: TGF- β 信号通路参与了 BMSCs 对椎间盘细胞的调节作用,通过调节 ECM 的合成与降解,维持 IVD 的稳态[18]。② 免疫调节作用: BMSCs 具有低免疫原性和免疫调节功能,在被移植到体内后,能够抑制免疫细胞的激活以及炎症反应,减少免疫排斥反应的出现,为 IVDD 的治疗创造了有利的环境[19]。

3.1.2. 脂肪来源

1) 特点与优势

① 取材方便: 脂肪组织相对容易获取,可通过抽脂等常规手术进行采集,为 MSCs 的大规模制备提供了便利[7]。② 免疫原性低: AMSCs 的免疫原性较低,在异体移植时引起免疫排斥反应的风险较小,有利于治疗的长期效果[20]。

2) 治疗作用

① 细胞分化: AMSCs 可以分化为软骨细胞和髓核细胞,参与 IVD 的修复和再生。研究表明, AMSCs 在特定的诱导条件下,能够表达软骨细胞和髓核细胞的标志物,如胶原蛋白 II 等[20]。② 分泌生物活性分子: 1) 血管生长因子: AMSCs 能够分泌血管内皮生长因子(VEGF)等,促进血管生成,改善 IVD 的营养供应[14]。2) 抗炎因子: AMSCs 还可以分泌抗炎细胞因子,如 IL-10、IL-4 等,抑制炎症反应,减轻 IVD 的炎症损伤[13]。

3.1.3. 脐带来源

1) 特点与优势

① 增殖能力强脐带间充质干细胞具备极强的增殖能力,能够在体外迅速扩增,为临床治疗供应了充足的细胞资源。Yu 等人[18]通过对脐带间充质干细胞进行培养和扩增,获取了大量具有活性的细胞。② 多向分化能力:脐带间充质干细胞可以分化为多种细胞类型,涵盖软骨细胞、髓核细胞以及纤维环细胞等,具有广阔的应用前景。③ 组织修复潜力:脐带间充质干细胞还拥有较强的组织修复潜力,能够分泌多种生物活性分子,推动组织修复和再生。④ 免疫原性低:脐带间充质干细胞的免疫原性较低,在移植到体内后,能够较好地适应宿主环境,减少免疫排斥反应的发生[18]。

2) 治疗机制

① 细胞间通讯:脐带间充质干细胞可以通过分泌细胞外囊泡等方式,与其他细胞进行通讯和信息传递。细胞外囊泡中含有多种生物活性分子,如 miRNA、蛋白质和脂质等,能够调节靶细胞的功能,促进组织修复和再生[21]。② 免疫调节与抗炎作用:脐带间充质干细胞能够调节免疫细胞的功能,抑制炎症反应,减轻炎症损伤。同时,脐带间充质干细胞还可以分泌抗炎细胞因子,如 IL-10、IL-4 等[22],进一步发挥抗炎作用。

3.1.4. 其他来源

1) 骨髓来源

① 特性与潜力:骨髓组织中含有一定数量的 MSCs,具有增殖能力和多向分化潜能。骨髓间充质干细胞可以分化为软骨细胞和髓核细胞,参与 IVD 的修复和再生[23][24]。② 治疗应用探索:虽然骨髓间充质干细胞在 IVDD 治疗中的应用研究相对较少,但已经显示出一定的潜力,未来有望进一步深入研究,开发出更有效的治疗方法。

2) 胎盘来源

① 来源与特点胎盘组织内也含有 MSCs,具有免疫调节和组织修复功能。胎盘 MSCs 在体外培养及扩增过程中,呈现出良好的生物学特性[25]。② 治疗作用机制:胎盘间充质干细胞的治疗作用机制可能和其他来源的 MSCs 类似,主要通过分泌生物活性分子以及分化为 IVD 细胞等方式[26],发挥治疗作用。

综上所述,不同来源的 MSCs 在治疗 IVDD 方面各有优势。BMSCs 具有高增殖潜能和多向分化能力;AMSCs 取材方便、免疫原性低;脐带间充质干细胞增殖能力强、分化潜能高。未来的研究可以进一步探索不同来源 MSCs 的联合应用,以提高治疗效果。同时,还需要加强对 MSCs 治疗 IVDD 的作用机制的研究,为临床应用提供更坚实的理论基础。

3.2. 间充质干细胞的治疗策略

3.2.1. 细胞干预策略

① 细胞来源与选择:MSCs 可来源于骨髓、脂肪、脐带、胎盘等组织。例如, Hu 等人使用大鼠骨髓间充质干细胞(BMSCs)进行实验,证明了 BMSCs 在治疗 IVDD 中的潜力。BMSCs 具有多向分化潜能,可分化为软骨细胞、骨细胞等[13]。② 细胞特性评估:使用 MSCs 治疗前需评估细胞特性,包括表面标志物表达、多向分化能力等。通过流式细胞术、成骨、成脂和软骨形成诱导分化等方法检测 MSCs 的纯度和分化能力。如 Hu [13]等对提取的 BMSCs 进行表面标志物检测,包括 CD105、CD90、CD34、CD45 等,以确保细胞纯度。③ 细胞培养与扩增:1):培养条件优化:MSCs 培养需优化培养基成分,如血清、生长因子等,以满足细胞生长和分化需求,同时严格控制培养环境的温度、湿度、二氧化碳浓度等。2):扩增倍数与活性保持:进行细胞治疗前需扩增 MSCs 以获取足够数量细胞,但过度扩增可能导致细胞老

化和分化能力下降[27]。因此需控制扩增倍数, 确保细胞活性和治疗潜力。

3.2.2. 细胞移植方式

① IVD 内注射: 是最常用的移植方式之一, 通过将 MSCs 直接注射到退变的 IVD 内, 使细胞直接作用于病变部位发挥修复作用。例如 Hao [25]将 MSC 来源的外泌体通过 IVD 内注射方式治疗 IVDD, 取得较好效果。② 椎体内注射: 除 IVD 内注射外, 椎体内注射也是有效移植方式。将 MSCs 注射到椎体内, 细胞可沿骨小梁扩散到 IVD 内发挥治疗作用。J 等人[21]通过椎体内注射 MSCs 治疗大鼠尾 IVD 退变, 发现 MSCs 可迁移到 IVD 内, 改善 IVD 的结构和功能。③ 联合载体: 1. 生物材料结合: 将 MSCs 与生物材料结合, 如透明质酸、胶原蛋白、壳聚糖等, 可形成复合支架, 提高 MSCs 的留存率和治疗效果。这些生物材料能为 MSCs 提供良好微环境, 促进细胞存活和分化。有研究表明[13]使用 RGD-DNP 复合水凝胶作为载体, 携带 MSCs 和丹酚酸 B 治疗 IVDD, 取得较好效果。2. 纳米载体: 利用纳米技术, 将 MSCs 包裹在纳米载体中, 如脂质体、聚合物纳米颗粒等, 可提高 MSCs 的靶向性和治疗效果[28]。纳米载体可通过被动靶向或主动靶向方式, 将 MSCs 输送到病变部位。

3.2.3. 联合治疗策略

1) 与药物联合

① 药物选择: 与抗炎药物、抗氧化药物、止痛药物等联合使用, 可增强 MSCs 的治疗效果, 减轻炎症反应和氧化应激对 IVD 的损伤, 缓解疼痛症状。如 Akeda 等人[24]将富血小板血浆(PRP)与 MSCs 联合使用治疗椎间盘源性腰痛, 取得较好效果。② 联合治疗的机制: 药物与 MSCs 联合使用可发挥协同作用, 通过不同机制促进 IVDD 的修复。例如, PRP 可通过释放多种生长因子和细胞因子, 促进 MSCs 的存活和分化, 增强 MSCs 的治疗效果; 同时, PRP 还可抑制炎症反应和氧化应激, 减轻 IVD 的损伤[24]。

2) 与物理治疗联合

① 物理治疗方式: 与磁疗、电疗、热疗等物理治疗方式联合使用, 可促进 MSCs 的存活和分化, 提高治疗效果。例如 Zhang [28]将 MSCs 与物理治疗联合使用, 治疗腰椎间盘突出性疼痛, 取得较好效果。② 联合治疗的优势: 物理治疗可改善 IVD 的血液循环和营养供应, 促进 MSCs 的存活和分化, 同时缓解疼痛症状, 提高患者生活质量。

3.2.4. 细胞预处理策略

① 基因转染: 通过基因转染技术, 将目的基因导入 MSCs 中, 如过表达或敲低特定基因, 可调节 MSCs 的功能, 增强其治疗效果。如 Dong [11]通过转染 Sox9 和 TGF β 1 基因, 促进 MSCs 的分化和增殖, 增强其对 IVDD 的治疗效果。② 基因编辑: 利用基因编辑技术, 如 CRISPR-Cas9 系统, 可对 MSCs 的基因进行精确编辑, 删除或替换特定基因, 从而调节 MSCs 的功能[21]。基因编辑技术可为 MSCs 治疗 IVDD 提供更精确的治疗手段。

3.2.5. 组织工程化策略

① 生物活性支架构建: 利用生物材料构建生物活性支架, 如胶原支架、透明质酸支架、丝素蛋白支架等, 为 MSCs 的存活和分化提供良好微环境。生物活性支架可通过模拟 IVD 的 ECM 成分和结构, 促进 MSCs 的粘附、增殖和分化, 同时释放生物活性分子, 如生长因子、细胞因子等, 促进组织修复[29]。② 组织再生: 通过组织工程技术, 将 MSC 与生物活性支架结合, 构建组织工程化 IVD, 实现 IVD 的再生和修复。组织工程化 IVD 可通过体外培养和扩增 MSC, 然后将其种植到生物活性支架上, 形成具有生物活性的 IVD 组织。最后, 将组织工程化 IVD 植入体内, 修复退变的 IVD [30]。

4. MSCs 治疗 IVDD 的未来展望及面临的挑战

4.1. 间充质干细胞治疗 IVDD 的未来展望

4.1.1. 治疗效果

① 有效修复组织: MSCs 具有多向分化潜能, 能分化为软骨细胞、骨细胞等, 有望修复退变的 IVD 组织, 恢复 IVD 的结构和功能。例如, 一些研究中, MSCs 移植后能促进椎间盘细胞的增殖和分化, 增加 ECM 的合成, 改善 IVD 的形态和功能[11]。② 缓解疼痛症状: MSCs 可通过分泌多种生物活性分子, 如生长因子、细胞因子和外泌体等, 抑制炎症反应、减少细胞凋亡, 从而缓解 IVDD 引起的疼痛。临床研究表明, MSCs 治疗后, 患者疼痛症状明显改善[7]。③ 协同治疗作用: MSCs 可与其他治疗方法联合应用, 如生物材料、基因治疗和细胞治疗等, 发挥协同作用, 提高治疗效果。例如, 将 MSCs 与生物材料相结合, 可构建具有生物活性的支架, 为 IVD 再生提供良好微环境[29]。④ 个性化治疗优势: 根据患者具体病情和个体差异, 定制个性化的 MSCs 治疗方案, 有望提高治疗的针对性和有效性。

4.1.2. 基础研究深入

① 机制研究进展: 对 MSCs 治疗 IVDD 的机制研究不断深入, 有助于更好理解 MSCs 的作用方式和治疗效果, 为临床应用提供更坚实理论基础。例如, 研究发现 MSCs 通过分泌外泌体传递生物活性分子, 调节 IVD 细胞功能, 从而发挥治疗作用[31]。② 新的应用领域: MSCs 在治疗其他疾病方面的研究为 IVDD 的治疗提供了新思路和方法。MSCs 可通过调节免疫反应、促进组织修复等方式治疗炎症性疾病和自身免疫性疾病[12], 这些研究成果可能应用于 IVDD 的治疗中。

4.2. MSCs 治疗 IVDD 面临的挑战

4.2.1. 细胞特性方面

① 微环境影响: IVD 的微环境对 MSCs 的存活和迁移有重要影响, 如缺氧、营养缺乏、炎症因子和细胞外基质的改变等, 可能导致 MSCs 的功能受损。例如, 一些研究发现, 在退变的 IVD 内, MSCs 的存活和迁移能力受抑制, 治疗效果不佳[27]。② 优化策略需求: 需进一步优化 MSCs 的培养和预处理方法, 提高其在 IVD 微环境中的存活和迁移能力。③ 分化调控: 1. 分化不完全: MSCs 在体内分化往往不完全, 可能导致治疗效果不理想。例如, 一些研究发现, 移植的 MSCs 可能分化为脂肪细胞、软骨细胞等, 而非椎间盘细胞, 无法有效修复退变的 IVD [13]。2. 精确调控困难: 目前对 MSCs 分化的调控机制尚不完全清楚, 难以实现精确的分化控制[15]。需进一步研究 MSCs 分化的分子机制, 寻找有效的调控方法。

4.2.2. 免疫相关方面

① 免疫原性问题: MSCs 是异体细胞, 移植过程中可能引起宿主的免疫排斥反应, 降低治疗效果。如使用同种异体 MSCs 治疗时, 患者会出现免疫排斥反应, 影响 MSCs 的存活和功能[5][11]。② 免疫调节策略: 需进一步研究和开发有效的免疫调节策略, 如使用免疫抑制剂、基因编辑技术等, 降低免疫排斥反应的发生。③ 免疫调节功能有限: 虽然 MSCs 具有免疫调节功能, 但在 IVDD 的治疗中, 其免疫调节功能可能不足以完全控制炎症反应和免疫反应, 仍需进一步优化。例如, 一些研究发现, 在炎症反应强烈的患者中, MSCs 的免疫调节功能可能无法有效发挥作用, 导致治疗效果不佳[19]。

4.2.3. 临床应用方面

① 治疗效果差异: 不同患者对 MSCs 治疗的反应存在差异, 可能与患者年龄、性别、病情严重程度、免疫状态等因素有关。例如, 一些研究发现, 年轻患者、病情较轻的患者对 MSCs 治疗的反应较好, 而

老年患者、病情较重的患者则效果较差[3]。② 治疗方案优化: 需进一步优化 MSCs 的治疗方案, 如选择合适的细胞来源、移植方式、剂量和治疗时机等[4], 以提高治疗效果的一致性。③ 长期效果和安全性: 1. 长期随访研究不足: 目前关于 MSCs 治疗 IVDD 的临床研究大多为短期随访, 缺乏长期的随访数据, 难以评估 MSCs 治疗的长期效果和安全性。2. 潜在风险评估: MSCs 治疗 IVDD 还可能存在一些潜在风险, 如肿瘤发生、感染和免疫反应等, 需进一步评估和监测[4]。

5. 总结

近年来 MSCs 治疗 IVDD 取得了一定的研究进展。在治疗效果方面, MSCs 展现出显著的潜力, 能够有效改善 IVD 的结构和功能, 同时 MSCs 联合其他治疗方法展现出良好的前景, 个性化治疗方案有望提高治疗的针对性和有效性。此外, 对 MSCs 治疗 IVDD 的机制研究不断深入, 为开发更有效的治疗方法提供了坚实基础。然而, 该领域仍面临一些挑战。细胞层面, MSCs 在 IVD 微环境中的存活和迁移受到限制, 分化调控也存在困难。免疫方面, 免疫排斥反应和免疫调节功能有限是主要问题。临床应用中, 治疗效果存在个体差异, 技术操作要求高, 且缺乏长期随访数据和对潜在风险的全面评估。总体而言, MSCs 治疗 IVDD 具有广阔的应用前景, 但需要进一步解决当前面临的挑战, 以实现更有效的治疗。

参考文献

- [1] Shi, Z.-W., *et al.* (2023) Roles of Hippo—Yap/Taz Signalling in Intervertebral Disc Degeneration. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **159**, Article ID: 114099. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.114099>
- [2] Ge, Y., Chen, Y., Guo, C., Luo, H., Fu, F., Ji, W., *et al.* (2022) Pyroptosis and Intervertebral Disc Degeneration: Mechanistic Insights and Therapeutic Implications. *Journal of Inflammation Research*, **15**, 5857-5871. <https://doi.org/10.2147/jir.s382069>
- [3] Romaniyanto, F., Mahyudin, F., Prakoeswa, C.R.S., Notobroto, H.B., Tinduh, D., Ausrin, R., *et al.* (2022) Adipose-derived Stem Cells (ASCS) for Regeneration of Intervertebral Disc Degeneration: Review Article. *Stem Cells and Cloning: Advances and Applications*, **15**, 67-76. <https://doi.org/10.2147/sccaa.s379714>
- [4] Zhang, J., Zhang, W., Sun, T., Wang, J., Li, Y., Liu, J., *et al.* (2022) The Influence of Intervertebral Disc Microenvironment on the Biological Behavior of Engrafted Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells International*, **2022**, Article ID: 8671482. <https://doi.org/10.1155/2022/8671482>
- [5] Peng, B. and Yan, X. (2022) Barriers to Mesenchymal Stromal Cells for Low Back Pain. *World Journal of Stem Cells*, **14**, 815-821. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v14.i12.815>
- [6] Li, W., Xu, Y. and Chen, W. (2022) Bone Mesenchymal Stem Cells Deliver Exogenous lncRNA CAHM via Exosomes to Regulate Macrophage Polarization and Ameliorate Intervertebral Disc Degeneration. *Experimental Cell Research*, **421**, Article ID: 113408. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2022.113408>
- [7] Chen, D., Jiang, X. and Zou, H. (2023) hASCs-Derived Exosomal miR-155-5p Targeting TGF β R2 Promotes Autophagy and Reduces Pyroptosis to Alleviate Intervertebral Disc Degeneration. *Journal of Orthopaedic Translation*, **39**, 163-176. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2023.02.004>
- [8] Hu, Y., Zhang, X., Lin, M., Zhou, H., Cong, M., Chen, X., *et al.* (2023) Nanoscale Treatment of Intervertebral Disc Degeneration: Mesenchymal Stem Cell Exosome Transplantation. *Current Stem Cell Research & Therapy*, **18**, 163-173. <https://doi.org/10.2174/1574888x17666220422093103>
- [9] Liu, Z., Bian, Y., Wu, G. and Fu, C. (2022) Application of Stem Cells Combined with Biomaterial in the Treatment of Intervertebral Disc Degeneration. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **10**, Article ID: 1077028. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.1077028>
- [10] Di Martino, A., Barile, F., Fiore, M., Ruffilli, A. and Faldini, C. (2022) Are Injectable Regenerative Therapies Effective in the Treatment of Degenerative Disc Disease? a Systematic Review. *Journal of Neurosurgical Sciences*, **66**, 399-405. <https://doi.org/10.23736/s0390-5616.21.05389-3>
- [11] Dong, X., Hu, F., Yi, J., Zhang, Y., Liu, C., Geng, P., *et al.* (2022) DPSCs Protect Architectural Integrity and Alleviate Intervertebral Disc Degeneration by Regulating Nucleus Pulposus Immune Status. *Stem Cells International*, **2022**, Article ID: 7590337. <https://doi.org/10.1155/2022/7590337>
- [12] Chen, Q., Yang, Q., Pan, C., Ding, R., Wu, T., Cao, J., *et al.* (2023) Quiescence Preconditioned Nucleus Pulposus Stem Cells Alleviate Intervertebral Disc Degeneration by Enhancing Cell Survival via Adaptive Metabolism Pattern in Rats.

- Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **11**, Article ID: 1073238. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1073238>
- [13] Hu, J., Li, C., Jin, S., Ye, Y., Fang, Y., Xu, P., *et al.* (2022) Salvianolic Acid B Combined with Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Piggybacked on HAMA Hydrogel Re-Transplantation Improves Intervertebral Disc Degeneration. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **10**, Article ID: 950625. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.950625>
- [14] Peng, Y., Chen, X., Liu, S., Wu, W., Shu, H., Tian, S., *et al.* (2023) Extracellular Vesicle-Conjugated Functional Matrix Hydrogels Prevent Senescence by Exosomal miR-3594-5p-Targeted HIPK2/p53 Pathway for Disc Regeneration. *Small*, **19**, e2206888. <https://doi.org/10.1002/smll.202206888>
- [15] Chen, J., Qi, F., Li, G., Deng, Q., Zhang, C., Li, X., *et al.* (2023) Identification of the Hub Genes Involved in Stem Cell Treatment for Intervertebral Disc Degeneration: A Conjoint Analysis of Single-Cell and Machine Learning. *Stem Cells International*, **2023**, Article ID: 7055264. <https://doi.org/10.1155/2023/7055264>
- [16] Chen, X., Li, Q. and Wang, H. (2023) Sequencing and Bioinformatics Analysis of miRNA from Rat Endplate Chondrogenic Exosomes. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **25**, Article No. 267. <https://doi.org/10.3892/etm.2023.11966>
- [17] Tilotta, V., Vadalà, G., Ambrosio, L., Cicione, C., Di Giacomo, G., Russo, F., *et al.* (2023) Mesenchymal Stem Cell-Derived Secretome Enhances Nucleus Pulposus Cell Metabolism and Modulates Extracellular Matrix Gene Expression *In Vitro*. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **11**, Article ID: 1152207. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1152207>
- [18] Yu, Y., Li, W., Xian, T., Tu, M., Wu, H. and Zhang, J. (2023) Human Embryonic Stem-Cell-Derived Exosomes Repress NLRP3 Inflammasome to Alleviate Pyroptosis in Nucleus Pulposus Cells by Transmitting Mir-302c. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 7664. <https://doi.org/10.3390/ijms24087664>
- [19] Hou, Y., Shi, J., Guo, Y. and Shi, G. (2023) DNMT1 Regulates Polarization of Macrophage-Induced Intervertebral Disc Degeneration by Modulating SIRT6 Expression and Promoting Pyroptosis *In Vivo*. *Aging*, **15**, 4288-4303. <https://doi.org/10.18632/aging.204729>
- [20] Wang, B., Xu, N., Cao, L., Yu, X., Wang, S., Liu, Q., *et al.* (2022) Mir-31 from Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Alleviates Intervertebral Disc Degeneration by Inhibiting NFAT5 and Upregulating the Wnt/ β -Catenin Pathway. *Stem Cells International*, **2022**, Article ID: 2164057. <https://doi.org/10.1155/2022/2164057>
- [21] Schol, J., Sakai, D., Warita, T., Nukaga, T., Sako, K., Wangler, S., *et al.* (2022) Homing of Vertebral-Delivered Mesenchymal Stromal Cells for Degenerative Intervertebral Discs Repair—An *In Vivo* Proof-of-Concept Study. *JOR Spine*, **6**, e1228. <https://doi.org/10.1002/jsp2.1228>
- [22] Wang, Z., Liu, B., Ma, X., Wang, Y., Han, W. and Xiang, L. (2022) LncRNA ZFAS1 Promotes Intervertebral Disc Degeneration by Upregulating AAK1. *Open Medicine*, **17**, 1973-1986. <https://doi.org/10.1515/med-2022-0530>
- [23] Khalid, S., Ekram, S., Ramzan, F., Salim, A. and Khan, I. (2023) Co-Regulation of Sox9 and TGF β 1 Transcription Factors in Mesenchymal Stem Cells Regenerated the Intervertebral Disc Degeneration. *Frontiers in Medicine*, **10**, Article ID: 1127303. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1127303>
- [24] Akeda, K., Fujiwara, T., Takegami, N., Yamada, J. and Sudo, A. (2023) Retrospective Analysis of Factors Associated with the Treatment Outcomes of Intradiscal Platelet-Rich Plasma-Releaseate Injection Therapy for Patients with Discogenic Low Back Pain. *Medicina*, **59**, Article No. 640. <https://doi.org/10.3390/medicina59040640>
- [25] Hao, Y., Zhu, G., Yu, L., Ren, Z., Zhang, P., Zhu, J., *et al.* (2022) Extracellular Vesicles Derived from Mesenchymal Stem Cells Confer Protection against Intervertebral Disc Degeneration through a MicroRNA-217-Dependent Mechanism. *Osteoarthritis and Cartilage*, **30**, 1455-1467. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2022.08.009>
- [26] Gao, D., Hu, B., Ding, B., Zhao, Q., Zhang, Y. and Xiao, L. (2022) N6-Methyladenosine-Induced Mir-143-3p Promotes Intervertebral Disc Degeneration by Regulating Sox5. *Bone*, **163**, Article ID: 116503. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2022.116503>
- [27] Gong, Y., Qiu, J., Jiang, T., Li, Z., Zhang, W., Zheng, X., *et al.* (2022) Maltol Ameliorates Intervertebral Disc Degeneration through Inhibiting PI3K/Akt/NF- κ B Pathway and Regulating NLRP3 Inflammasome-Mediated Pyroptosis. *Inflammopharmacology*, **31**, 369-384. <https://doi.org/10.1007/s10787-022-01098-5>
- [28] Zhang, W., Wang, D., Li, H., Xu, G., Zhang, H., Xu, C., *et al.* (2023) Mesenchymal Stem Cells Can Improve Discogenic Pain in Patients with Intervertebral Disc Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **11**, Article ID: 1155357. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1155357>
- [29] Wang, J., Xia, Z., Su, Z., *et al.* (2023) Knockdown of microRNA-96-5p Resists Oxidative Stress-Induced Apoptosis in Nucleus Pulposus Cells. *American Journal of Translational Research*, **15**, 4912-4921.
- [30] Chen, Z., Liao, Z., Liu, M., Lin, F., Chen, S., Wang, G., *et al.* (2023) Nucleus Pulposus-targeting Nanocarriers Facilitate Mirna-Based Therapeutics for Intervertebral Disc Degeneration. *Advanced Healthcare Materials*, **12**, e2301337. <https://doi.org/10.1002/adhm.202301337>
- [31] Chen, W., Deng, Z., Zhu, J., Yuan, L., Li, S., Zhang, Y., *et al.* (2023) Rosuvastatin Suppresses TNF- α -Induced Matrix Catabolism, Pyroptosis and Senescence via the Hmgb1/NF- κ B Signaling Pathway in Nucleus Pulposus Cells. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, **55**, 795-808. <https://doi.org/10.3724/abbs.2023026>