

人脐带间充质干细胞在脊髓损伤修复中的研究进展

王 泊

陕西乐杰医疗科技有限公司 陕西西安 710000

【摘要】伴随着我国经济和社会的飞速发展,SCI的发病率在逐年上升。MSC是一种起源于中胚层并有着多向分化能力的干细胞的一种类型,广泛分布于人体骨髓及新生儿的脐带等当中。MSC既可分化为脂肪细胞、骨和成肌细胞,又有着分化神经元的能力。MSC因其来源丰富、提取过程简单、免疫原性低、易于扩增和多方向分化等优点,已被应用于心血管和神经系统和骨骼肌等临床治疗中,且效果明显。

【关键词】人脐带间充质干细胞;脊髓损伤修复;研究进展

引言

SCI是指因外伤而引起的肢体运动能力下降,目前的治疗方法主要有外科手术、手术、药物、对症支持、术后康复训练等,然而由于SCI的发病机制十分复杂,且机体无法进行神经元的自我修复,现有的疗法只能延缓其进一步的损害。脊髓损伤患者大部分的神经功能都会存在严重的损伤,有的也会因为脊髓难以再生,目前尚无有效的治疗方法。目前,临床上急需探索新型有效的SCI干预手段。迄今尚无一种安全、高效的SCI治疗方法。细胞疗法被认为是一种非常有前途的疗法,尤其是干细胞疗法。干细胞因其多向分化及自我更新的特性,可有效替代损伤的神经元,进而促进损伤后的神经修复。近年来,间充质干细胞(MSC)作为一种新型的间充质干细胞,现已被广泛运用于神经组织损伤临床治疗中。

1 脊髓损伤的病理生理和分子病理机制

脊髓神经功能在遭受创伤后,其神经功能的改善程度与其发病的各个阶段有很大关系。脊髓损伤后2周以内主要表现为免疫炎性反应;亚急性(22月)以神经元程序性死亡为主,并伴随有大量的神经抑制性分子的增加;慢性阶段(>2月)以轴突退化、空洞及胶质疤痕等为主要特征,可造成永久性的神经损伤。从分子水平上讲,SCI可以划分为原发性和继发性两种类型。SCI后继发损伤涉及炎症反应、神经元死亡及局部微环境失调等多个环节。SCI后局部微环境的失调是制约其再生的重要原因。因此,如何通过抗炎、神经营养、免疫调控等手段,有效地缓解SCI后神经功能紊乱^[1],是实现SCI疗效的重要途径。

2 人脐带间充质干细胞的来源及生物学特性

人脐带作为联系母婴的重要器官,其结构由三个组分组成,即:羊膜腔上皮,脐静脉,华通氏胶。hUC-MSC可分为四类:①hWJ-MSC,其组织学特征为:hWJ-MSC,其外形为类似于纤维母细胞的类型;②hWJ-MSC,其组织学特征为:①hWJ-MSC为一种类似于人华通氏胶的细胞,其形状为梭状,含有丰富的胞浆和较大的细胞核。FCM分析显示

hWJ-MSC高表达白细胞分化抗原CD29, CD44, CD90, CD105等,但无CD45和CD34等血液干细胞标记,因此,hWJ-MSC的免疫原性较差,对受损组织的修复无明显影响^[2-3]。研究发现,hWJ-MSC可通过分泌IL-10、IL-6、TGF- β 、VEGF等多种细胞因子,参与机体的损伤修复和机体的免疫调控。②hUC-MSC:已知脐血中既含HSCs,又富含MSC。③去除华通氏胶和羊膜,在体外构建双脐动脉和一条脐静脉的hUC-MSC,经体外循环诱导^[4],获得了较多的成纤维细胞克隆。④体外包被人脐静脉羊膜间充质干细胞,通过体外培养获得具有成脂、成骨和软骨分化能力的人脐静脉羊膜基质干细胞,流式细胞术证实其高表达CD73, CD90, CD105。已有研究证实AMSC对创面有一定的免疫调控作用,将AMSC植入创面创面可加速创面修复。但是,现在的使用中,干细胞的起源都是以这两种干细胞为基础的,所以我们一般都将其称为hUC-MSC。

3 人脐带间充质干细胞的特点与优势

3.1 人脐带间充质干细胞的特点

- (1)移植痛苦小,副作用小,不易引起感染;
- (2)移植病程短,从培养、分离、纯化,再到移植人体,需要时间较短;
- (3)移植费用低,病人易于接受;
- (4)目前移植效果大大提高;
- (5)移植短时;间内可以改变皮肤硬化、肌肉无力等症状。

3.2 人脐带间充质干细胞的优势

脐带间充质干细胞为一种多潜能的多潜能干细胞,其增殖周期较快,免疫原性较低;容易提取、分离、纯度高、不受癌细胞的污染;降低了病毒和病原微生物的传染和传染几率;具备良好的可塑修复能力^[5-6];在细胞水平上进行高密度的细胞增殖,扩增速度更快,系统标准化,质量控制更容易;该方法制备的种子细胞具有低温保存、重复利用、低温保存后的细胞损耗少,且方便储存和运输。

4 人脐带间充质干细胞在脊髓损伤修复中的修复机制

4.1 人脐带间充质干细胞单独移植治疗

体外培养足月正常出生的人脐带间充质干细胞,经 5 代体外定向分化为少突胶质前体细胞,建立脊髓损伤大鼠动物模型,给予 5 μ l 含 1 $\times$ 10⁶ 个 OPCs 前体的生理盐水,植入损伤部位,进行体内免疫实验。结果显示,移植 8 周后,脊髓损伤部位的脊髓背角有明显的纤维束分布^[7-8],并用免疫荧光法证明其来源于 CNS;研究发现,人脐带间充质干细胞向少突干细胞定向诱导的转化,可提高 OPCs 的修复能力^[9-10]与疗效,并具有较好的免疫耐受能力。

4.2 人脐带间充质干细胞联合移植治疗

由于 SCI 的发病机制和较差的局部组织微环境,单一的疗法难以有效地修复脊髓损伤,因而将干细胞与其它成分结合用于脊髓损伤的治疗已逐渐受到关注。综合运用药物、细胞因子、基因改造、生物材料等多种手段,探索各成分间的协同效应,为脊髓损伤的修复提供良好的环境。同时将褪黑素与人脐带间充质干细胞共注入大鼠脊髓损伤部位。超顺磁氧化铁(Fe₃O₄)修饰的干细胞(MSC)被引入到脊髓损伤部位^[10-11],是目前研究的焦点,其与脊髓损伤部位的复合治疗方法,可显著改善干细胞的治疗效果,并有可能用于临床。

5 讨论

SCI 是一种常见的外伤,它在创伤面之下,可引起神经源性膀胱、神经源性直肠炎、神经病理性疼痛和痉挛等多种表现,同时还伴有泌尿系统感染、呼吸道感染、褥疮等并发症,导致病人的日常生活能力严重受损,生活自理能力下降,这对自身的生存品质有很大的影响,同时也给家庭和社会带来了一些压力^[12]。根据其机理,可以将其划分为原发性损伤和继发性损伤,其中原发性损伤是指在受到外力的刺激下,通过压迫、牵拉、撕裂、剪切等生理原因,导致了细胞的死亡,通常是在受到猛烈的攻击时以及随后的短暂的一段时间里就已经出现了。而后者主要表现为神经元凋亡坏死,炎症反应,脊髓组织水肿,缺血缺氧,轴突再生障碍,胶质疤痕化,兴奋性氨基酸毒性及氧化应激等一系列生物学反应^[13-14]。SCI 具有较高的致残率,严重影响了病人的身心健康,对其进行有效的治疗与恢复是当前医学界面临的难题。目前,对脊髓损伤的治疗主要采用药物、手术及康复训练等手段,但仅能缓解患者的症状,难以根治受损的脊髓。

随着医疗水平的不断提升,SCI 的院前急救、院前临床治疗及护理水

平的不断提升,SCI 病人的病死率由 4.42%下降到 0.44%,很多治疗与康复手段都能有效地提高病人的生活质量,延长病人的生存期。急性脊髓损伤病人因长期卧床和活动受限,易出现压疮和肺部感染等并发症,对病人的身体和心理健康造成很大的危害^[15]。因此,在急性脊髓损伤的治疗中,要积极地应用一些能够加快其功能恢复的药物,同时还能够缓解多种临床症状,同时还能够抑制炎症反应。

脐带间充质干细胞(hUC-MSCs)是存在于脐带华通氏胶和血管周围组织中的一种间充质干细胞。主要来源于脐带的间充质干细胞,其取材方便,无道德伦理争议,可获取的细胞数量多、增殖能力强、免疫调节作用大,分泌细胞生长因子的总量也非常高,便于扩增和传代,同时脐带间充质干细胞具有以下作用:

干细胞具有替代和修复死亡和受损伤的细胞的作用。

干细胞能激活处于休眠和处于抑制状态的细胞。

干细胞具有旁分泌的作用,可以通过分泌各种蛋白质、酶与多种因子及调节肽

和信号分子等多种生物活性因子,作用于周围细胞,发挥旁分泌的作用。

干细胞起着免疫调节机制作用,强调通过修复调控人体免疫细胞来治疗疾病。脐带间充质干细胞在移植时,没有配型、排异等问题,极其适合用于临床研究和应用,是间充质干细胞的理想来源。由于脐带 MSC 具有良好的生物学特性,近年来受到了越来越多的关注。

6 结束语

综上所述,在脊髓损伤修复中,人脐带间充质干细胞的的治疗方式有利于提升患者的生活能力和运动功能,且治疗过程十分安全,临床应用价值较高,值得进一步推广。

脊髓损伤 -SCI

间充质干细胞 -MSC

急性脊髓损伤 ASCI

人脐带间充质干细胞 hUC-MSC

参考文献:

- [1]许盼盼,李才,吴楠,等.脊髓损伤的细胞治疗策略[J].骨科,2021,12(3):287-292.
- [2]樊洪,郝定均.急性脊髓损伤治疗的研究进展[J].中华创伤杂志,2019,35(4):340-347.