

间充质干细胞在神经和运动系统相关疾病再生康复中的应用

赵红波¹, 金昊¹, 廖成成², 梁龙曼³, 冉海洋¹, 邓猛¹, 熊伟³

1.遵义医科大学第一临床学院, 贵州遵义 563003; 2.遵义医科大学研究生院, 贵州遵义 563003; 3.遵义医科大学附属医院运动康复科, 贵州遵义 563000

[摘要] 再生康复是康复医学和再生医学的结合, 有助于根据患者个体情况制定个性化治疗方案, 促进患者的功能恢复, 提高其生活质量。间充质干细胞具有自我更新、多能性、再生性和免疫调节等特点, 在相关疾病的再生康复中发挥重要作用。本文对间充质干细胞在神经和运动系统相关疾病再生康复中的应用进展进行综述。

[关键词] 间充质干细胞; 再生康复; 再生医学; 康复医学

[中图分类号] R493

[文献标识码] A

[DOI] 10.3969/j.issn.1673-9701.2023.21.024

再生康复将再生医学和康复医学相结合, 对患者进行组织再生修复并进行康复治疗, 促进患者的功能恢复, 提高其生活质量。再生医学的治疗方法主要包括细胞治疗、基因治疗和组织工程等^[1]。间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 是具有自我更新、多向分化能力及免疫调节能力的祖细胞。当机体自我修复功能退化时, 干细胞可持续促进组织再生^[2]。MSC 对再生康复具有重要意义。近年来, 多项研究证实 MSC 具有重要的临床应用价值, 但有研究证明其存在一定的局限性^[3]。本文现对 MSC 在神经和运动系统相关疾病再生康复中的应用进展进行综述。

1 引言

再生康复将再生医学和康复医学相结合, 通过组织再生修复和康复治疗, 最大限度促进患者的功能恢复, 提高患者生活质量, 使其回归家庭、重返社会^[4]。再生器官需适应现有内环境稳态, 使治疗达到最佳效果, 康复医学与再生医学的结合至关重要^[5]。Friedenstein 等^[6]因发现骨髓间充质干细胞 (bone marrow stem cell, BMSC) 而认识 MSC。研究者随后从不同类型组织中分离出脐带间充质干细胞、脂肪间充质干细胞及人脐带沃顿胶间充质干细胞等^[7]。MSC 可分化为神经元。MSC 移植可改善患者的神经功能, 具有促进内源性神经生长等作用^[8]。

2 MSC 在神经系统相关疾病再生康复中的应用

2.1 脑卒中

MSC 可减少炎症并发挥免疫调节作用。Kondziolka

等^[9]利用美国国立卫生研究院卒中量表等神经损伤和功能评估量表对经 MSC 治疗的脑卒中患者的临床功能恢复情况进行研究, 结果显示, 与对照组相比, 实验组患者的各项功能评定指标均有明显提高; 患者的呼吸和言语等功能有所改善^[10]。Tsang 等^[11]对严重神经功能障碍患者的研究发现, 经 MSC 联合康复治疗, 脑卒中患者 16 周后的改良巴氏指数 (modified Barthel index, MBI) 等指标均有所提高, 提示 MSC 联合康复治疗在脑卒中患者的恢复期及后遗症期的治疗中具有不可取代的作用。

2.2 周围神经损伤性疾病

创伤、代谢性疾病和遗传性疾病会损伤患者的周围神经功能, 神经功能的恢复程度取决于损伤的严重程度等。Zink 等^[12]研究显示, 康复治疗在维持关节活动度、预防关节僵硬、改善肌力、恢复感觉功能等方面起重要作用。研究发现, MSC 可促进损伤神经轴突的恢复^[13]。BMSC 是神经系统恢复中最具研发价值的干细胞, 现已证明在各种类型的神经导管和支架中植入 BMSC 后均可形成神经髓鞘^[14]。Yousefi 等^[15]研究发现, BMSC 可释放参与髓磷脂构建、损伤轴突修复的细胞外基质及参与神经连接的突触分子。研究证实, BMSC 可修复人正中神经和尺神经损伤^[16]。BMSC 具有促进神经功能自我修复的作用, 其可迁移至损伤区域, 产生富含抗氧化剂的分泌体等, 保护神经元的再次受损, 且其损伤后的愈合速度更快^[17]。综上, MSC 可在一定程度上修复损伤的神经功能。

2.3 脊髓损伤

MSC 联合康复治疗在急性期、恢复期及后遗症

基金项目: 遵义医科大学 2021 年大学生创新创业训练计划项目 (ZYDC2021166)

通信作者: 熊伟, 电子信箱: 2320938686@qq.com

期脊髓损伤患者中均起重要作用。Hachem 等^[18]研究显示, BMSC 对促进脊髓损伤患者的功能恢复可发挥积极作用; BMSC 的植入可填补脊髓创伤产生的空腔, 而 BMSC 通过该空腔可促进神经轴突的再生^[19]。Park 等^[20]将 BMSC 移植至患者的脊髓损伤部位, 利用 MBI、Katz 独立指数等对患者进行评估, 结果显示通过 BMSC 的治疗, 患者的上述评价指标均有所改善^[21]。Geng 等^[22]对接受胸 9 节段椎板切除术的大鼠进行 BMSC 联合高压氧治疗, 结果显示与对照组相比, 高压氧处理组和联合处理组大鼠的运动功能提高更多, 且联合处理组较高压氧处理组大鼠的恢复情况更好。

2.4 孤独症谱系障碍

孤独症谱系障碍是指受遗传、环境、社交和沟通技能受损等因素引起的重复行为疾病^[23]。MSC 具有免疫调节特性, 其旁分泌再生机制对孤独症谱系障碍具有治疗作用。因此, 孤独症谱系障碍患者的免疫系统失调等病理学特点是 MSC 治疗的潜在靶点。Ha 等^[24]将脂肪间充质干细胞移植至新生胎鼠大脑中, 结果发现这种早期干预可减少小鼠的重复性行为及焦虑的发生, 并有助于改善其社会缺陷。Sharma 等^[25]在孤独症谱系障碍患者中将含有 BMSC 的自体骨髓单个核细胞进行鞘内移植, 细胞移植 6 个月后的计算机断层扫描结果显示, 患者额叶、小脑、杏仁核、海马及颞叶内侧区域的 ¹⁸F-氟脱氧葡萄糖摄取增加; 随访 26 个月后, 大部分患者的情绪、语言、交流、行为模式、感觉和认知等方面的量表评分均有所改善。

3 MSC 在运动系统相关疾病再生康复中的应用

3.1 肌肉损伤

肌肉损伤后的康复进程包括变性、炎症、再生和纤维化等^[26]。急性和较轻肌肉损伤患者的康复结局较为乐观, 但慢性及严重肌肉损伤患者的康复结局并不乐观。损伤肌肉在愈合后常会纤维化或形成瘢痕组织, 损伤的组织很难完全修复。再生医学认为, 可通过促进肌纤维再生、抑制瘢痕的形成等途径对肌肉损伤进行治疗。转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 是促进瘢痕组织形成的因素之一, 可通过 TGF- $\beta 1$ 拮抗剂抑制组织瘢痕的生成。研究发现 TGF- $\beta 1$ 拮抗剂可显著降低动物模型的肌肉纤维化, 同时提高肌纤维的再生能力^[27]。肌纤维的再生主要由 MSC 完成。在损伤的肌肉微环境中, 微环境因子使 MSC 由肌源性向纤维源性谱系分化, 从而增加瘢痕组织形成的速度。Chan 等^[28]研

究认为, 可通过移植 MSC 增强退化骨骼肌的再生潜力。康复治疗有助于提高损伤肌肉的再生能力。多项研究表明, 即使在患者生命晚期开始康复治疗, 也可增加其损伤肌肉的愈合能力、减缓肌肉组织的退化。将 MSC 移植至大鼠严重损伤的肌肉中, 其跑步后供体细胞的肌源有所增加, 推测康复治疗 and MSC 之间的协同作用是存在的^[29]。

3.2 软骨损伤

软骨损伤患者主要采用手术联合康复治疗的方法进行治疗, 有助于预防和改善患者的功能活动。动物实验和临床研究证实, MSC 具有治疗软骨损伤的潜力, 可改善患者的软骨、椎间盘疾病; BMSC 可促进软骨组织的再生。Stanovici 等^[30]利用 BMSC 对膝盖软骨退化进行治疗, 康复评定结果显示所有接受该治疗的患者的骨性关节炎严重程度及疼痛程度均有所改善。Centeno 等^[31]对 2 例膝关节炎患者的疼痛、软骨体积及日常生活能力等进行研究, 结果显示患者的改良视觉模拟评分法指数显著提高。综上, MSC 在软骨损伤的治疗中具有巨大潜力。

4 小结与展望

以往的研究已发现 MSC 在神经和运动系统疾病再生康复中的潜在应用价值; MSC 可在脑卒中、周围神经损伤、脊髓损伤、肌肉损伤等疾病中发挥治疗作用。但目前纳入上述研究的临床分期试验患者较少, 且随访时间较短, 后续应注重大样本临床研究和长期随访观察, 制定统一的评估标准和方法, 并深入探索 MSC 的治疗机制, 以推动这一领域的发展和应用。

[参考文献]

- [1] YANIZ-GALENDE E, CHEN J, CHEMALY E, et al. Stem cell factor gene transfer promotes cardiac repair after myocardial infarction via in situ recruitment and expansion of c-kit⁺ cells[J]. Circ Res, 2012, 111(11): 1434-1445.
- [2] PORRELLO E R, MAHMOUD A I, SIMPSON E, et al. Transient regenerative potential of the neonatal mouse heart[J]. Science, 2011, 331(6020): 1078-1080.
- [3] HASTY K A, CHO H. Stem cell considerations for the clinician[J]. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2016, 27(4): 855-870.
- [4] WARDLAW J M, MURRAY V, BERGE E, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: An updated systematic review and

- Meta-analysis[J]. *Lancet*, 2012, 379(9834): 2364–2372.
- [5] ZUK P A, ZHU M, ASHJIAN P, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells[J]. *Mol Biol Cell*, 2002, 13(12): 4279–4295.
- [6] FRIEDENSTEIN A J, CHAILAKHYAN R K, GERASIMOV U V. Bone marrow osteogenic stem cells: In vitro cultivation and transplantation in diffusion chambers[J]. *Cell Tissue Kinet*, 1987, 20(3): 263–272.
- [7] HAO L, ZOU Z, TIAN H, et al. Stem cell-based therapies for ischemic stroke[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 468748.
- [8] WANG F, TANG H, ZHU J, et al. Transplanting mesenchymal stem cells for treatment of ischemic stroke[J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(12): 1825–1834.
- [9] KONDIOLKA D, WECHSLER L, GOLDSTEIN S, et al. Transplantation of cultured human neuronal cells for patients with stroke[J]. *Neurology*, 2000, 55(4): 565–569.
- [10] CHANG Z, MAO G, SUN L, et al. Cell therapy for cerebral hemorrhage: Five year follow-up report[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(6): 3535–3540.
- [11] TSANG K S, NG C P S, ZHU X L, et al. Phase I / II randomized controlled trial of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell therapy for chronic stroke[J]. *World J Stem Cells*, 2017, 9(8): 133–143.
- [12] ZINK P J, PHILIP B A. Cortical plasticity in rehabilitation for upper extremity peripheral nerve injury: A scoping review[J]. *Am J Occup Ther*, 2020, 74(1): 7401205030p1-7401205030p15.
- [13] KIZILAY Z, AKTAS S, KAHRAMAN CETIN N, et al. Effect of systemic application of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on healing of peripheral nerve injury in an experimental sciatic nerve injury model[J]. *Turk Neurosurg*, 2018, 28(4): 654–662.
- [14] SCHULZE M, TOBIASCH E. Artificial scaffolds and mesenchymal stem cells for hard tissues[J]. *Adv Biochem Eng Biotechnol*, 2012, 126: 153–194.
- [15] YOUSEFI F, LAVI ARAB F, SAEIDI K, et al. Various strategies to improve efficacy of stem cell transplantation in multiple sclerosis: Focus on mesenchymal stem cells and neuroprotection[J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 328: 20–34.
- [16] SOWA Y, KISHIDA T, IMURA T, et al. Adipose-derived stem cells promote peripheral nerve regeneration in vivo without differentiation into schwann-like lineage[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2016, 137(2): 318e–330e.
- [17] OLIVEIRA J T, BITTENCOURT-NAVARRETE R E, DE ALMEIDA F M, et al. Enhancement of median nerve regeneration by mesenchymal stem cells engraftment in an absorbable conduit: Improvement of peripheral nerve morphology with enlargement of somatosensory cortical representation[J]. *Front Neuroanat*, 2014, 8: 111.
- [18] HACHEM L D, AHUJA C S, FEHLINGS M G. Assessment and management of acute spinal cord injury: From point of injury to rehabilitation[J]. *J Spinal Cord Med*, 2017, 40(6): 665–675.
- [19] SUHH I, MIN J, CHOI K H, et al. Axonal regeneration effects of Wnt3a-secreting fibroblast transplantation in spinal cord-injured rats[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2011, 153(5): 1003–1010.
- [20] PARK J H, KIM D Y, SUNG I Y, et al. Long-term results of spinal cord injury therapy using mesenchymal stem cells derived from bone marrow in humans[J]. *Neurosurgery*, 2012, 70(5): 1238–1247.
- [21] WALLACE M, SHELKEY M, Hartford Institute for Geriatric Nursing. Katz index of independence in activities of daily living (ADL)[J]. *Urol Nurs*, 2007, 27(1): 93–94.
- [22] GENG C K, CAO H H, YING X, et al. Effect of mesenchymal stem cells transplantation combining with hyperbaric oxygen therapy on rehabilitation of rat spinal cord injury[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2015, 8(6): 468–473.
- [23] TURNER D, BRIKEN P, SCHÖTTLE D. Autism-spectrum disorders in adolescence and adulthood: Focus on sexuality[J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2017, 30(6): 409–416.
- [24] HA S, PARK H, MAHMOOD U, et al. Human adipose-derived stem cells ameliorate repetitive behavior, social deficit and anxiety in a VPA-induced autism mouse model[J]. *Behav Brain Res*, 2017, 317: 479–484.
- [25] SHARMA A, GOKULCHANDRAN N, SANE H, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell therapy for autism: An open label proof of concept study[J]. *Stem Cells Int*, 2013, 2013: 623875.
- [26] LIU Q, CHEN M X, SUN L, et al. Rational use of mesenchymal stem cells in the treatment of autism spectrum disorders[J]. *World J Stem Cells*, 2019, 11(2): 55–72.

(下转第 110 页)