

· 综述 ·

间充质干细胞的炎症调控作用及其在心力衰竭中的应用前景

韩 雪^{1,2}, 郭永珍², 彭 露², 陶 凌², 许晓明², 夏云龙², 闫文俊^{1,2}

(1. 西安医学院, 陕西 西安 710068; 2. 空军军医大学第一附属医院心血管内科, 陕西 西安 710032)

摘要: 我国心力衰竭的患病率仍持续增高, 且死亡率居高不下。心力衰竭患者的心脏存在持续的低度炎症, 但目前尚无针对心脏炎症的干预策略。间充质干细胞因具有抗炎及免疫调节作用, 可通过多种途径调控先天性免疫(如调节巨噬细胞、中性粒细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞等)和适应性免疫(如调节 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞等), 从而维持免疫稳态, 有助于改善衰竭心脏的结构和功能, 从而在多种炎症性疾病的治疗中展示出临床应用前景。大量临床研究表明间充质干细胞治疗可以调控心脏炎症、有效逆转心室重构、改善心衰患者的心脏功能, 将有望改变心力衰竭的治疗现状。

关键词: 心力衰竭; 间充质干细胞; 免疫调节; 炎症调控; 心室重构

中图分类号: R541.6

文献标识码: A

文章编号: 1009-7236(2025)03-0345-08



DOI: 10.12125/j.chj.202406033

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

网络出版地址: <http://www.heartj.cn/article/doi/10.12125/j.chj.202406033>

Regulatory role of mesenchymal stem cells in inflammation and application prospects in heart failure

HAN Xue^{1,2}, GUO Yong-zhen², PENG Lu², TAO Ling², XU Xiao-ming², XIA Yun-long², YAN Wen-jun^{1,2}

(1. Xi'an Medical College, Xi'an 710068, Shaanxi, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, First Affiliated Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi, China)

Abstract: The incidence of heart failure in our country continues to rise, with a high and persistent mortality rate. Patients with heart failure have a constant low-level inflammation in the heart, but currently there is no intervention strategy specifically targeting cardiac inflammation. Mesenchymal stromal cells (MSCs), owing to their anti-inflammatory and immune modulatory properties, possess the capability to regulate both innate immunity (comprising of macrophages, neutrophils, natural killer cells and dendritic cells, etc.) and adaptive immunity (encompassing T lymphocytes and B lymphocytes) via diverse signaling pathways. This regulation plays a pivotal role in preserving immune homeostasis and potentially enhancing the structure and function of compromised hearts, thus highlighting the promising clinical applications of MSCs in treating a wide range of inflammatory ailments. Numerous clinical studies have shown that MSCs therapy can regulate cardiac inflammation, effectively reverse ventricular remodeling and improve cardiac function in patients with heart failure, and MSCs therapy is expected to change the current treatment status of heart failure.

Key words: heart failure; mesenchymal stromal cells; immunomodulation; inflammation regulation; ventricular remodeling

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82370252, 82370386); 国家自然科学基金青年项目(82200371); 陕西省重点项目—关键核心技术攻关—社会发展领域(2024SF-GJHX-44)

通讯作者: 闫文俊, 研究员, 主要从事缺血性心衰的基础与转化研究 Email: wenjunyan@fmmu.edu.cn

作者简介: 韩雪, 硕士生 Email: 1820259530@qq.com

心血管疾病具有高患病率、高致残率和高病死率的特点,严重威胁人类健康。心力衰竭(heart failure, HF)是各种心脏疾病的终末阶段。全世界约6 430万HF患者,且预计2012~2030年间HF患者将增加近1倍。然而,HF的治疗目前仍然是一个临床难题。在过去的几十年间,再生医学取得了令人瞩目的进展。其中,干细胞疗法作为再生医学的重要分支,为多种难治性疾病带来了新的希望。干细胞疗法是通过干细胞的多向分化、增殖、旁分泌等功能恢复或替代功能失调的组织和器官^[1],为HF的治疗开辟了新的途径。《自体干细胞移植治疗心力衰竭中国专家共识(2022)》已经明确指出,自体干细胞移植治疗HF是安全可行的,且移植后可有效改善患者的HF症状、提高活动耐量、改善心功能^[2]。

1 HF治疗现状

目前HF的治疗方法有限,包括 β -肾上腺素受体阻滞剂、肾素-血管紧张素系统抑制剂(ACEI或ARB)、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)、盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)^[3]。近年来研究表明,钠葡萄糖共转运蛋白2(SGLT2)抑制剂在HF的治疗中也发挥重要作用^[4]。目前,联合使用ARNI、 β 受体阻滞剂、MRA及SGLT2抑制剂可以降低患者病死率和住院率^[5],但不能扭转心肌损伤,因此,仍需寻找HF治疗新方法。

现有的临床研究显示,缺血性或非缺血性HF患者的心肌组织中存在持续的低度炎症,且射血分数降低的HF与循环中促炎细胞因子水平升高相关,提示免疫系统在HF发病机制中可能具有重要作用^[6]。在HF进程中,先天免疫系统的激活导致促炎细胞因子和趋化因子的水平增加,进而通过激活B细胞和T细胞调动体液免疫的激活,导致慢性炎症并引起左室重塑和功能障碍。基于此,在先天免疫细胞方面,临床前研究已经证实CCL2-CCR2信号轴和浸润性促炎单核细胞是缺血性和非缺血性HF的潜在干预靶点。动物研究证实,在缺血和非缺血情况下,通过使用小分子CCR2拮抗剂、抗CCR2单克隆抗体等多种方法抑制促炎单核细胞浸润可有效改善HF^[7];在适应性免疫方面,临床前研究已经确定CD4⁺T细胞(包括CD4⁺TH1细胞)、功能失调的Tregs细胞和B细胞以及CXCR3-CXCL9/CXCL10信号轴是缺血性和非缺血性HF的潜在治疗靶点。目前,一项I/II期临床研究正在评估单次注射利妥昔单抗(抗CD20)消耗B细胞对于急性ST段抬高

型心肌梗死患者的治疗效果^[8]。

因此,如何有效地调控免疫系统、控制炎症是治疗HF新的潜在方向。干细胞因其具有强大的免疫调节功能,在先天免疫或适应性免疫系统中通过调控炎症细胞介导炎症反应,目前,已成为慢性炎症或自身免疫性疾病的潜在治疗策略^[9]。

2 间充质干细胞的炎症调控作用及机制

干细胞是一种低分化细胞,具有自我更新和多向分化的特性,在一定条件下能产生高度分化且具有各种功能的细胞。一般来说,干细胞主要分为胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)、诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSC)和成体干细胞。间充质干细胞(mesenchymal stromal cells, MSCs)是一种来源于中胚层的多能成体干细胞,可分化成多种细胞类型,具有自我更新和分化能力,广泛存在于骨髓、脂肪组织和脐带组织中。MSCs主要通过旁分泌和调节免疫细胞来逆转心室重构,最终改善HF患者的心功能。其中,骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)通过旁分泌、抗炎及免疫调节功能,而不是转化为心肌细胞来发挥修复作用;脂肪间充质干细胞(adipose-derived mesenchymal stem cells, ADSCs)可分泌促血管生成因子(如VEGF和PDGF)来促进血管生成、抗凋亡、促进巨噬细胞极化改善免疫微环境促进心脏功能恢复;脐带间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cells, UC-MSCs)相比其它类型的细胞分化功能更强,虽然难以直接分化为心肌细胞,但是可以通过抑制T细胞、B细胞和NK细胞增殖以及旁分泌等功能在HF中发挥作用^[10]。而ADSCs与BMSCs相比有更强的免疫调节功能,且其取材方便、易于扩增,是目前最有研究潜力的细胞类型。基于此,MSCs因具有免疫排斥低、无致癌风险的优点,同时兼具抗炎和免疫调节功能,被认为是多种疾病治疗的新希望。如心肌梗死(myocardial infarction, MI)^[11]、急性呼吸窘迫综合征^[12]、移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)和克罗恩病等疾病。目前,MSCs的免疫调节功能越来越受到重视, MSCs在治疗炎症性疾病的研究中尤其广泛。

研究证实,在持续高水平炎症微环境中, MSCs可以通过直接影响先天性和适应性免疫(如调节巨噬细胞、中性粒细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞、T淋巴细胞和B淋巴细胞等)来恢复免疫稳态,从而阻断免疫反应的级联激活^[13](图1)。

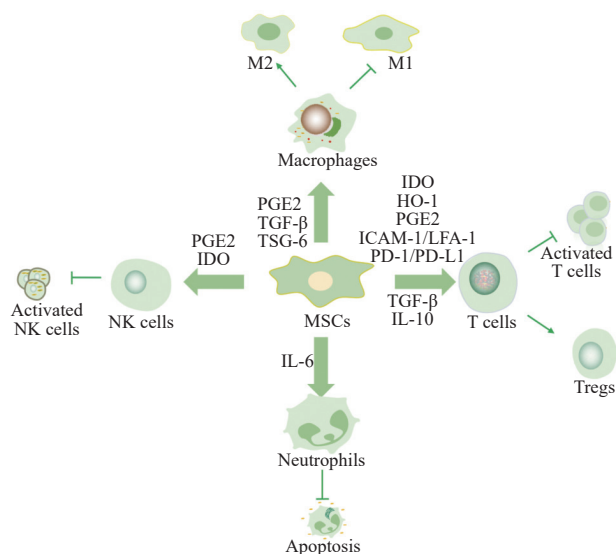


图1 MSCs的炎症调控作用及机制

2.1 MSCs对巨噬细胞极化、吞噬及促进组织修复功能的影响 巨噬细胞是先天免疫系统的特化吞噬细胞,对于维持组织微环境免疫稳态和组织修复至关重要。巨噬细胞在不同信号刺激后,可以分化成M1或M2表型。其中M1型巨噬细胞表达和分泌包括TNF- α 和IL-1 β 在内的多种促炎因子,并促进炎症反应、杀伤细菌和肿瘤细胞,强化抗微生物免疫反应;而M2型巨噬细胞可以分泌IL-10、TGF- β 等细胞因子,调节修复过程、抗炎反应,促进组织再生和血管生成,促进免疫耐受。

现有的证据表明MSCs可以调节巨噬细胞的极化、吞噬作用和促进组织修复功能。在缺血性心肌病的持续高水平炎症微环境下, MSCs通过旁分泌途径释放PGE2、TGF- β 、TSG-6等可溶性因子,促使单核细胞或活化的促炎型M1型巨噬细胞转化为抗炎M2型巨噬细胞^[14];研究表明MSCs来源的凋亡囊泡(MSC-apoV)同样具有上述作用^[15]。此外, MSCs与M1型巨噬细胞接触后,会上调其自身CD54的水平,从而增强MSCs对T细胞增殖的抑制作用。在LPS诱导的脓毒症模型中, MSCs可通过分泌TGF- β 使促炎型巨噬细胞向M2极化,并通过激活Akt/FoxO1通路提高巨噬细胞的吞噬能力,最终减轻炎症反应^[16]。更为重要的是,研究证实发生铁死亡的MSCs具有增加巨噬细胞吞噬能力的作用^[17],为脓毒症提供潜在的治疗策略。另外,在高炎状态下, MSCs可分泌巨噬细胞的主要趋化因子CCL2、CCL4,介导巨噬细胞的募集和巨噬细胞表型调节,促进心肌修复、伤口和脊柱损伤的愈合^[18]。研究表明,在HF模型中注射MSCs可显著增加修复型巨噬细胞向心肌损伤局部的募集,促进心肌修

复。综上所述, MSCs可通过调节巨噬细胞的多种功能,在调控炎症反应、促进组织再生与修复方面发挥关键作用。

2.2 MSCs对中性粒细胞免疫调控作用的影响

中性粒细胞是负责抵御病原体的第一道防线,一般在感染后24 h达到募集峰值,并可通过释放炎症细胞因子、直接吞噬病原体或释放中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NET)进行捕获和杀伤病原微生物,在免疫系统中发挥重要作用。但是, NET的功能是一把双刃剑,其主要功能是抗炎,而NET的异常积累会造成组织损伤。此外,活化的中性粒细胞会产生高浓度的抗菌活性氧(reactive oxygen species, ROS)和超氧阴离子(O₂⁻),最终导致炎症反应的持续激活。

大量研究表明, MSCs可通过调控中性粒细胞活化促进组织修复。其中,在LPS诱导的急性肺损伤(acute lung injury, ALI)中, MSCs来源的条件培养基通过诱导中性粒细胞凋亡修复受损的肺脏组织^[19]。并且MSCs分泌的IL-6以极低的浓度通过STAT-3依赖的机制有效抑制中性粒细胞的体外凋亡和活性氧的产生,而不会损害其吞噬作用和趋化性^[20];此外,大量的中性粒细胞浸润会加重炎症, MSCs也可减少浸润中性粒细胞的数量从而减轻炎症过度激活。研究证实, IFN- γ 和TNF- α 预处理的MSCs具有强大的抗炎和免疫抑制能力,被用于治疗各种炎症性疾病。在银屑病模型中,预处理的MSCs可以有效抑制中性粒细胞的浸润从而减轻炎症反应^[21];在LPS诱导的ALI模型中, MSCs处理可增加中性粒细胞的吞噬能力从而更有效地清除细菌^[22];另一项研究表明, MSCs还可通过上调CD24的表达,将活化的中性粒细胞转变为衰老表型,从而减弱其趋化性,并减少其ROS产生、NADPH氧化和颗粒酶分泌,最终促进ALI的恢复^[23]。

2.3 MSCs对自然杀伤细胞(NK细胞)增殖、活化和释放细胞毒性物质的影响

NK细胞是先天免疫系统中的细胞毒性淋巴细胞,可通过细胞上的特殊受体(NKG2D、KIR等)检测并杀死病毒或癌细胞^[24]。而MSCs可以通过调节NK细胞的增殖、活化和释放细胞毒性物质对NK细胞功能发挥调节作用。多项研究表明, MSCs可抑制活化NK细胞的增殖,并且MSCs的抑制能力主要取决于诱导NK细胞活化的细胞因子,研究发现, MSCs不仅可以通过分泌吡啶胺2,3双加氧酶(IDO)、PGE2抑制IL-2诱导的NK细胞增殖,还能减轻NK细胞毒性并减少其释放炎症因子,从而抑制炎症反应^[25]。此外, MSCs

以剂量依赖的方式增强了 IL-12/IL-18 刺激的 NK 细胞分泌 IFN- γ 的能力,这对于提高损伤部位对感染的防御能力、并影响组织再生具有重要意义。还有研究表明, MSCs 可以影响穿孔素和颗粒酶、以及 NK 细胞表面受体的表达来降低 NK 细胞的毒性; MSCs 还可以通过分泌可溶性因子影响 NK 细胞的凋亡^[26]。

2.4 MSCs 对 Tregs 细胞活化及 T 细胞增殖的影响

T 细胞是适应性免疫中的主要细胞。T 细胞通过识别体内外的抗原,参与细胞免疫和体液免疫,协调整个免疫系统的应答,保护机体免受感染和异常细胞的侵害。根据 T 细胞表面 CD4 和 CD8 蛋白的表达,可以将其分为不同亚群,主要为:①CD4⁺ T 细胞,也称为辅助性 T 细胞,根据分泌的细胞因子不同,可进一步分为 Th1 细胞、Th2 细胞、Th17 细胞和 Tregs 细胞等;②CD8⁺ T 细胞,也称为细胞毒性 T 细胞。每种 T 细胞亚群在特定病原体感染或疾病状态下扮演着独特的角色,共同构建机体的免疫保护网。

CD4⁺ T 细胞主要识别由抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC)提呈的外来抗原,引起 T 细胞自身活化和分化,从而调动 B 细胞释放抗体或者 CD8⁺ T 细胞释放穿孔素和颗粒酶等方式诱导细胞凋亡产生免疫应答。而 CD4⁺ T 的过度活化会导致炎症反应的加重和自身免疫性疾病。多项研究表明,一方面, MSCs 可通过旁分泌途径直接抑制 T 细胞的活化与增殖,这其中包括释放可溶性分泌因子,如 IDO、血红素加氧酶-1(HO-1)、PGE2^[27]、IL-10^[28]等;以及通过细胞间接触的方式,如 ICAM-1/LFA-1^[29]、PD-1/PD-L1^[30]相互作用来抑制 T 细胞的活化与增殖;另一方面, MSCs 可通过调节 Tregs 细胞发挥免疫抑制作用, Tregs 细胞是一类具有免疫抑制的 T 细胞亚群,对机体的免疫反应起到负性调节的作用。MSCs 可以通过分泌 TGF- β ^[31]、IL-10^[32]促进 Tregs 细胞的产生和募集,也可通过 Notch 信号通路激活 Toll 样受体促进 Tregs 细胞分化^[33]。另外, MSCs 可以影响促炎型 Th17 细胞的活化和分化,在炎症微环境下, MSCs 通过趋化因子受体 6(CCR6)直接黏附在 Th17 细胞上,并促进 Th17 细胞分化为 Tregs 细胞。MSCs 释放的外泌体包含的 MicroRNA 通过抑制 Th17 的分化降低促炎因子的表达,进而上调 Stat-3 并促进 Tregs 细胞的分化^[34],进一步抑制自身反应性 T 细胞的活化与增殖。MSCs 不仅可以发挥直接免疫调节作用,发生凋亡的 MSCs 在炎症反应中也起着关键作用,最近的一些研究表明, MSC

的凋亡囊泡(MSC-apoV)在炎症性关节炎、GVHD 和脓毒症的治疗方面具有良好的免疫抑制疗效^[35]。MSC-apoVs 可通过剂量依赖的方式抑制效应 T 细胞的活化,或者通过分泌 IL-2 直接调节 T 细胞活性^[36]。综上所述, MSCs 可通过活化 Tregs 细胞、抑制 T 细胞增殖等起到免疫抑制的作用。

3 MSCs 调控 HF 免疫稳态的实验证据

综上所述,当暴露于炎症环境时, MSCs 可以通过释放各种介质(包括免疫抑制分子、生长因子、外泌体、趋化因子、补体成分和各种代谢物)来协调局部和全身先天性和适应性免疫反应^[37]而长期以来,我们发现 HF 的发生发展与炎症反应密切相关, HF 的血流动力学改变,触发心肌细胞和成纤维细胞释放一系列促炎细胞因子,如 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等^[38],进而激活先天免疫和适应性免疫,最终加重 HF^[39]。目前,临床前研究已经证实, MSCs 的抗炎特性在 HF 的治疗过程中发挥重要作用。MI 后,心肌细胞的大量死亡促发了炎症级联反应,进一步加重组织损伤,上述过程最终导致心室不良重构和 HF。研究发现,给 MI 大鼠心包内注射 MSCs 来源的外泌体后,外泌体会积聚在纵膈淋巴结中,通过诱导 Foxo3 活化进一步促进 Tregs 细胞分化减轻心脏炎症反应,并诱导中性粒细胞凋亡和巨噬细胞的抗炎性极化,最终达到修复受损心肌、改善心脏功能的效果^[32]。此外,研究表明在猪的 MI 模型中,通过心包脱细胞支架给受损心脏局部递送 MSCs 来源外泌体,可显著改善 MI 周边区微血管数量、纤维化程度,有效逆转心室重构、改善心功能。进一步研究发现 MSCs 来源外泌体使受损心肌组织中的单核细胞、巨噬细胞发生明显改变。单核细胞、巨噬细胞是 MI 后介导组织修复的重要细胞类型,因为它们负责从炎症期向修复期的转换,并参与纤维修复的全过程。在 MI 6 d 后, MSCs 来源外泌体治疗组 CCR2⁺炎性巨噬细胞的数量及其组织浸润明显减少,现已证实 CCR2⁺巨噬细胞的丰度与 HF 患者的左心室重塑和心功能恶化呈正相关;在 MI 30 d 后,治疗组 CD73⁺巨噬细胞较对照组增加,表明 MSCs 来源外泌体促进抗炎细胞亚群募集到损伤心肌组织中,促进血管生成及心肌修复^[40]。

扩张型心肌病(DCM)是全球最常见、伴有结构和功能异常、且以 HF 为主要表现的心肌病。目前, DCM 尚缺乏有效治疗策略。在 DCM 的疾病进程中,受损的心肌细胞诱发炎症,导致促炎型 Th1、Th17 细胞和其他分泌 IFN- γ 和 TNF- α 等炎症因子

的细胞大量浸润。既往研究表明,多次输注 MSCs 显著增强 DCM 大鼠心脏中 Tregs 细胞的抗炎能力,并抑制了促炎型 Th1 和 Th17 细胞,最终减轻心肌细胞凋亡和心脏纤维化^[41]。

4 MSCs 治疗 HF 的临床研究

在临床试验中, MSCs 通常可通过外周静脉输注、基于导管的冠状动脉内输注或心肌内注射等多种方法输送。目前,临床试验已经证明 MSCs 移植治疗 HF 的安全性^[42]及初步有效性。MSC-HF 试验是在丹麦哥本哈根大学医院进行的一项二期、单中心、随机、双盲、安慰剂对照研究。患者分别以 2:1 的比例随机分配至心肌内注射 MSCs 组或安慰剂组,6 个月随访结果表明, MSCs 组患者的平均左心室收缩末容积、射血分数、每搏输出量和收缩末心肌重量较基线均显著改善,且优于对照组;两组间左心室舒张末容积或左心室舒张末心肌重量未见差异。和基线相比, MSCs 组患者的 NYHA 分级、6 分钟步行距离、Kansas 心肌病问卷等指标均显著改善,但和安慰剂组相比无显著差异。最终的 4 年结果于 2020 年更新,其中 MSCs 组患者尽管住院率和生存率较安慰剂组没有显著差异,但因心绞痛的住院次数明显减少^[43]。

DREAM-HF 是一项 3 期、国际多中心、随机、双盲、假手术对照临床试验,在 NYHA II 或 III 级 HFrEF 的患者中进行,是迄今为止最大的利用 MSCs 治疗 HFrEF 的临床试验。该试验评估了 565 例接受指南指导治疗的 HFrEF 患者,给予单次间充质前体细胞(mesenchymal precursor cells, MPCs)经心内膜注射治疗或假手术对照处理。进行为期 12 月的观察。最终结果显示, MPCs 治疗组并未改善 HFrEF 患者的复发率、非致死性失代偿性心衰事件、以及危及生命的室性心律失常的发生率,并且对左心室收缩功能和容积并无显著影响。但是在高敏 C 反应蛋白 ≥ 2 mg/L 的炎症患者中, MPCs 治疗组患者的左心室射血分数增加,并且 MPCs 治疗使 MI 或卒中的风险降低了 58%。上述结果提示 MPCs 可能在局部和全身发挥抗炎和免疫调节作用,逆转内皮功能障碍,减少高水平炎症患者的非致死性 MI、非致死性卒中和心血管死亡的发生率^[44]。

POSEIDON-DCM 是一项 I/II 期随机对照临床试验,该试验评估了非缺血性 DCM 的患者接受经心内膜注射 MSCs 后的心脏功能。并进行为期 12 个月的观察,最终结果显示,与基线相比,接受 MSCs 治疗后血清标志物 TNF- α 在前 6 个月明显下

降,左心室的结构与功能、NYHA 分级以及心力衰竭生活问卷均有明显改善^[45]。

CONCERT-HF 是第一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 II 期临床试验,该试验纳入了 125 例 NYHA 分级为 II/III 的 HF 患者,随机分为经心内膜注射 MSCs 联合 c-kit 阳性心脏细胞(CPC)、单独 MSCs、单独 CPC 或安慰剂组。随访 12 月后,与安慰剂组相比,单独使用 MSCs 和 MSCs+CPC 明显降低了 HF 住院率,并且显著改善了生活质量。然而左心室射血分数、左心室容积、瘢痕大小、6 分钟步行距离和峰值耗氧量无统计学意义^[46]。

美国于 2016 年第一次采用静脉注射 MSCs 的方式进行了一项 II-A 期临床试验,研究将 LVEF $\leq 40\%$ 、年龄 ≥ 18 岁、NYHA 分级为 II/III 级的慢性非缺血性心脏病患者纳入研究范围,结果表明 MSCs 治疗 90 d 后,治疗组的 NYHA 分类与基线相比有显著改善,而对照组无显著变化。另外在本项研究中发现, MSCs 静脉输注的 30 d 内 NK 细胞数量逐渐减少,并且 NK 细胞的数量与左室射血分数之间呈现显著的反比关系,即 NK 细胞减少的程度与 90 d LVEF 改善的程度相关。上述结果进一步揭示在 HF 患者中 MSCs 免疫调节和抗炎机制的重要性^[47]。另一项同样采用静脉输注 MSCs 的 RIMECARD 试验,在 3 个月、6 个月和 12 个月的随访中发现输注 MSCs 的治疗组左心室射血分数、NYHA 分级以及 HF 生活问卷较对照组均有显著改善^[48]。已有大量临床试验表明 MSCs 在 HF 的治疗方面发挥重要作用,而其治疗作用的机制是多方面的,其中调控受损心肌组织在高炎症情况下的免疫稳态,逐渐被认为是 MSCs 发挥心肌保护的重要途径。

5 展望

HF 是一种常见且严重的心血管疾病,其发展受多种因素的影响,其中炎症反应的过度激活是导致心脏组织损伤和功能下降的重要原因之一。MSCs 作为一种有望用于治疗 HF 的新方法,具有独特的免疫调节和抗炎特性,可以通过多种途径调节和抑制炎症反应,从而有望抑制 HF 的发生发展。

HF 和炎症反应互相影响。心脏在应激条件下释放促炎细胞因子,诱发免疫级联反应激活,而最早对损伤作出反应的是组织驻留巨噬细胞,巨噬细胞的耗竭会导致炎症小体激活和心功能不全。同时心脏的炎症环境会募集单核细胞和中性粒细胞浸润, NK 细胞释放穿孔素和颗粒酶,细胞毒性 T 细胞和促炎型 T 细胞的活化和增殖,进而加重 HF 进展。

研究表明, MSCs 具有显著的抗炎特性, 能够调节和抑制炎症反应。MSCs 可以通过抑制炎症细胞的活性和炎症介质的释放, 减轻心脏组织的炎症反应, 从而保护心肌细胞免受损伤。除了抗炎作用外, MSCs 还具有调节免疫反应的能力。它们可以调节各种免疫细胞的活性, 包括促进巨噬细胞极化为抗炎表型, 增强巨噬细胞的吞噬能力; 诱导中性粒细胞凋亡、减轻中性粒细胞浸润、增强其吞噬能力; 抑制 NK 细胞增殖、活化以及细胞毒性物质的释放; 活化 Tregs 细胞、抑制 T 细胞增殖等, 从而维持机体免疫稳态, 减少自身免疫性损伤。以上研究表明 MSCs 具有通过调节免疫反应改善 HF 的潜力。

临床前研究已经证实, MSCs 可以通过促进巨噬细胞极化、诱导中性粒细胞凋亡、促进 Tregs 细胞活化以及抑制促炎型 Th1、Th17 细胞等机制在 HF 中调控炎症反应, 延缓 HF 进展。但是现阶段, 采用 MSCs 治疗 HF 的临床试验结果并非都尽如人意。在临床试验 DREAM-HF 中, MSCs 治疗虽然并未改善 HFrEF 患者主要终点的复发率、非致死性失代偿性 HF 事件、以及危及生命的室性心律失常的发生率, 并且对左心室收缩功能和容积并无显著影响, 但是在高敏 C 反应蛋白 ≥ 2 mg/L 的炎症患者中, 心功能有明显改善, MI 及卒中的风险都显著降低。以上研究结果进一步提示 MSCs 在 HF 的治疗中, 其机制可能是以影响炎症调控为主, 这为后续的研究提供了新方向。虽然大量的体外动物实验及临床试验都取得了诸多进展, 但是仍然存在众多的局限性。比如 MSCs 在治疗中的安全性是否能经受得住临床考验; 部分临床试验证实移植 MSCs 的效果不确切, 虽然研究数量较少, 但仍然值得我们重视。这可能是由于 MSCs 移植后保留率低且极易发生凋亡。临床试验一致表明, MSCs 移植到梗死心脏的保留率相当低, 这可能是因为缺血缺氧及炎症刺激导致心肌微环境差^[49], 引起移植细胞发生死亡, 包括坏死或凋亡。目前, 有许多关于如何提高 MSCs 在缺血心肌中的保留率的研究。如通过水凝胶或细胞补片^[50]促进干细胞生存改善心肌微环境; 采用多次静脉注射 MSCs 的方式增加给药次数以及对 MSCs 进行基因改造^[51]等方式提高其在缺血心肌中的保留率。此外, 移植排斥反应也是需要考虑的重要因素, 尤其细胞来源是同种异体细胞时。静脉移植细胞向缺血心肌归巢率低也是影响 MSCs 心脏保护作用的重要因素。但是研究表明, 静脉注射的 MSCs 并不会大量到达受损的心肌组织, 而是存在于肺脏、肝脏或脾脏^[52]。MSCs 的迁移和活化受趋化因子及

趋化因子受体的调控, 先前的研究表明, SDF-1/趋化因子受体 4 型(CXCR4)轴是调节 MSCs 对损伤组织趋化性的关键信号, 而通过基因改造, 静脉注射过表达 CSF2RB 的 MSCs 可增加其在心脏的归巢率^[52]。这更加提示采用 MSCs 治疗 HF 时的策略选择的重要性, 如 MSCs 的移植方式、给药次数以及是否经过药物预处理或基因干预等。

《自体干细胞移植治疗心力衰竭中国专家共识(2022)》对干细胞移植过程中的相关关键技术问题进行规范, 指出自体干细胞移植是安全可行的, 并且可改善 HF 患者的临床症状。但是仍需要夯实研究基础, 以期望广泛应用于临床。还需要我们做的有以下几点: ①由于现阶段的临床试验大多为数据分散的单中心研究, 样本量有限, 观察指标主要专注于细胞的近期疗效, 因此亟需设计多中心、前瞻性、随机、双盲、大样本临床研究更准确地评估其安全性及有效性; ②我们也需要对患者适应证选择、种子细胞制备、移植细胞剂量、细胞移植方法和移植时机等细胞移植过程中的关键技术环节进行标准化并不断优化, 评估干细胞移植的近期和远期疗效; ③目前研究仅限于对各种心血管疾病导致的射血分数降低性 HF, 针对射血分数保留性 HF, 还需要开展更多的临床前研究及临床研究。

与 MSCs 移植相比, MSCs 来源的外泌体可以通过传递自身携带的内容物作用于靶细胞, 具有免疫抑制性低、毒性低、生物相容性及膜稳定性等特点, 在治疗 HF 的研究领域也越来越受到重视。MSCs 来源的外泌体也可通过抗炎及免疫调节功能在 MI 中发挥保护效应。但是其安全性及有效性仍需要大量的临床试验进行验证, 以及外泌体的分离和纯化、体内及体外的作用机制需要进一步探索。

综上所述, MSCs 通过调控炎症反应及免疫稳态治疗 HF 具有广阔的发展前景。随着对 MSCs 治疗 HF 机制的深入研究和临床应用的不断推进, 相信 MSCs 有望成为未来治疗 HF 的重要手段之一, 并为改善 HF 患者的生存质量带来新希望。

参考文献:

- [1] Cossu G, Birchall M, Brown T, *et al.* Lancet commission: stem cells and regenerative medicine[J]. *Lancet*, 2018, 391(10123): 883 – 910.
- [2] 中华医学会组织修复与再生分会心脏再生学组. 自体干细胞移植治疗心力衰竭中国专家共识(2022)[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(18): 1376 – 1385.
- [3] Kwak MJ, Wang Q, Onyebeke C, *et al.* How do we define high and low dose intensity of heart failure medications: a scoping review[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2023, 23(1): 478.

- [4] Braunwald E. SGLT2 inhibitors: the statins of the 21st century[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(11): 1029 – 1030.
- [5] Bauersachs J. Heart failure drug treatment: the fantastic four[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(6): 681 – 683.
- [6] Adamo L, Rocha-Resende C, Prabhu SD, *et al*. Reappraising the role of inflammation in heart failure[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(5): 269 – 285.
- [7] Rurik JG, Aghajanian H, Epstein JA, *et al*. Immune cells and immunotherapy for cardiac injury and repair[J]. *Circ Res*, 2021, 128(11): 1766 – 1779.
- [8] Zhao TX, Aetesam-Ur-Rahman M, Sage AP, *et al*. Rituximab in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: an experimental medicine safety study[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(3): 872 – 882.
- [9] Garbern JC, Lee RT. Heart regeneration: 20 years of progress and renewed optimism[J]. *Dev Cell*, 2022, 57(4): 424 – 439.
- [10] Guo Y, Yu Y, Hu S, *et al*. The therapeutic potential of mesenchymal stem cells for cardiovascular diseases[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(5): 349.
- [11] Barrère-Lemaire S, Vincent A, Jorgensen C, *et al*. Mesenchymal stromal cells for improvement of cardiac function following acute myocardial infarction: a matter of timing[J]. *Physiol Rev*, 2024, 104(2): 659 – 725.
- [12] Zhang X, Wei X, Deng Y, *et al*. Mesenchymal stromal cells alleviate acute respiratory distress syndrome through the cholinergic anti-inflammatory pathway[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 307.
- [13] Song N, Scholtemeijer M, Shah K. Mesenchymal stem cell immunomodulation: mechanisms and therapeutic potential[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2020, 41(9): 653 – 664.
- [14] Liao Y, Li G, Zhang X, *et al*. Cardiac nestin+ mesenchymal stromal cells enhance healing of ischemic heart through periostin-mediated M2 macrophage polarization[J]. *Mol Ther*, 2020, 28(3): 855 – 873.
- [15] Zheng C, Sui B, Zhang X, *et al*. Apoptotic vesicles restore liver macrophage homeostasis to counteract type 2 diabetes[J]. *J Extracell Vesicles*, 2021, 10(7): e12109.
- [16] Liu F, Qiu H, Xue M, *et al*. MSC-secreted TGF- β regulates lipopolysaccharide-stimulated macrophage M2-like polarization via the Akt/FoxO1 pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 345.
- [17] Pan Y, Li J, Wang J, *et al*. Ferroptotic MSCs protect mice against sepsis via promoting macrophage efferocytosis[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(9): 825.
- [18] Pajarinen J, Lin T, Gibon E, *et al*. Mesenchymal stem cell-macrophage crosstalk and bone healing[J]. *Biomaterials*, 2019, 196: 80 – 89.
- [19] Su VY, Lin CS, Hung SC, *et al*. Mesenchymal stem cell-conditioned medium induces neutrophil apoptosis associated with inhibition of the NF- κ B pathway in endotoxin-induced acute lung injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9): 2208.
- [20] Raffaghello L, Bianchi G, Bertolotto M, *et al*. Human mesenchymal stem cells inhibit neutrophil apoptosis: a model for neutrophil preservation in the bone marrow niche[J]. *Stem Cells*, 2008, 26(1): 151 – 162.
- [21] Ding Y, Gong P, Jiang J, *et al*. Mesenchymal stem/stromal cells primed by inflammatory cytokines alleviate psoriasis-like inflammation via the TSG-6-neutrophil axis[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(11): 996.
- [22] Kwon MY, Ghanta S, Ng J, *et al*. Expression of stromal cell-derived factor-1 by mesenchymal stromal cells impacts neutrophil function during sepsis[J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(5): e409 – e417.
- [23] Feng B, Feng X, Yu Y, *et al*. Mesenchymal stem cells shift the pro-inflammatory phenotype of neutrophils to ameliorate acute lung injury[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 197.
- [24] Myers JA, Miller JS. Exploring the NK cell platform for cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(2): 85 – 100.
- [25] Spaggiari GM, Capobianco A, Abdelrazik H, *et al*. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2, 3-dioxygenase and prostaglandin E2[J]. *Blood*, 2008, 111(3): 1327 – 1333.
- [26] Abbasi B, Shamsasenjan K, Ahmadi M, *et al*. Mesenchymal stem cells and natural killer cells interaction mechanisms and potential clinical applications[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 97.
- [27] Dhirga S, Li P, Huang XP, *et al*. Preserving prostaglandin E2 level prevents rejection of implanted allogeneic mesenchymal stem cells and restores postinfarction ventricular function[J]. *Circulation*, 2013, 128 (11 Suppl 1): S69 – S78.
- [28] Kim YH, Wee YM, Choi MY, *et al*. Interleukin (IL)-10 induced by CD11b(+) cells and IL-10-activated regulatory T cells play a role in immune modulation of mesenchymal stem cells in rat islet allografts[J]. *Mol Med*, 2011, 17(7-8): 697 – 708.
- [29] Ma VP, Hu Y, Kellner AV, *et al*. The magnitude of LFA-1/ICAM-1 forces fine-tune TCR-triggered T cell activation[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(8): eabg4485.
- [30] Qi H, Chen G, Huang Y, *et al*. Foxp3-modified bone marrow mesenchymal stem cells promotes liver allograft tolerance through the generation of regulatory T cells in rats[J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 274.
- [31] Lynch K, Treacy O, Chen X, *et al*. TGF- β 1-Licensed murine MSCs show superior therapeutic efficacy in modulating corneal allograft immune rejection in vivo[J]. *Mol Ther*, 2020, 28(9): 2023 – 2043.
- [32] Zhu D, Liu S, Huang K, *et al*. Intrapericardial exosome therapy dampens cardiac injury via activating Foxo3[J]. *Circ Res*, 2022, 131(10): e135 – e150.
- [33] Rashedi I, Gómez-Aristizábal A, Wang XH, *et al*. TLR3 or TLR4 activation enhances mesenchymal stromal cell-mediated Treg induction via Notch signaling[J]. *Stem Cells*, 2017, 35(1): 265 – 275.
- [34] Guo G, Tan Z, Liu Y, *et al*. The therapeutic potential of stem cell-derived exosomes in the ulcerative colitis and colorectal cancer[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 138.
- [35] Karbani N, Abutbul A, El-Amore R, *et al*. Apoptotic cell therapy for cytokine storm associated with acute severe sepsis[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(7): 535.
- [36] Wang R, Hao M, Kou X, *et al*. Apoptotic vesicles ameliorate lupus and arthritis via phosphatidylserine-mediated modulation of T cell receptor signaling[J]. *Bioact Mater*, 2022, 25: 472 – 484.
- [37] Shi Y, Wang Y, Li Q, *et al*. Immunoregulatory mechanisms of mesenchymal stem and stromal cells in inflammatory diseases[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(8): 493 – 507.
- [38] Nakayama H, Otsu K. Translation of hemodynamic stress to sterile inflammation in the heart[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2013, 24(11): 546 – 553.
- [39] Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, *et al*. Inflammation in heart failure: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(11): 1324 – 1340.
- [40] Monguió-Tortajada M, Prat-Vidal C, Martínez-Falguera D, *et al*. Acellular cardiac scaffolds enriched with MSC-derived extracellular vesicles limit ventricular remodelling and exert local and systemic immunomodulation in a myocardial infarction porcine model[J]. *Theranostics*, 2022, 12(10): 4656 – 4670.
- [41] Gong C, Chang L, Sun X, *et al*. Infusion of two-dose mesenchymal stem cells is more effective than a single dose in a dilated cardiomyopathy rat model by upregulating indoleamine 2, 3-dioxygenase expression[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 409.
- [42] Qayyum AA, van Klarenbosch B, Friljak S, *et al*. Effect of allogeneic adipose tissue-derived mesenchymal stromal cell

- treatment in chronic ischaemic heart failure with reduced ejection fraction - the SCIENCE trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2023, 25(4): 576 – 587.
- [43] Mathiasen AB, Qayyum AA, Jørgensen E, *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment in patients with ischaemic heart failure: final 4-year follow-up of the MSC-HF trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(5): 884 – 892.
- [44] Perin EC, Borow KM, Henry TD, *et al.* Randomized trial of targeted transendocardial mesenchymal precursor cell therapy in patients with heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81(9): 849 – 863.
- [45] Florea V, Rieger AC, Natsumeda M, *et al.* The impact of patient sex on the response to intramyocardial mesenchymal stem cell administration in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(13): 2131 – 2141.
- [46] Bolli R, Mitrani RD, Hare JM, *et al.* A Phase II study of autologous mesenchymal stromal cells and c-kit positive cardiac cells, alone or in combination, in patients with ischaemic heart failure: the CCTRN CONCERT-HF trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(4): 661 – 674.
- [47] Butler J, Epstein SE, Greene SJ, *et al.* Intravenous allogeneic mesenchymal stem cells for nonischemic cardiomyopathy: Safety and efficacy results of a phase II-A randomized trial[J]. *Circ Res*, 2017, 120(2): 332 – 340.
- [48] Bartolucci J, Verdugo FJ, González PL, *et al.* Safety and efficacy of the intravenous infusion of umbilical cord mesenchymal stem cells in patients with heart failure: a phase 1/2 randomized controlled trial (RIMECARD trial [randomized clinical trial of intravenous infusion umbilical cord mesenchymal stem cells on cardiopathy])[J]. *Circ Res*, 2017, 121(10): 1192 – 1204.
- [49] Sun K, Li YY, Jin J. A double-edged sword of immunomicroenvironment in cardiac homeostasis and injury repair[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 79.
- [50] Yu S, Yu S, Liu H, *et al.* Enhancing mesenchymal stem cell survival and homing capability to improve cell engraftment efficacy for liver diseases[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 235.
- [51] Yan W, Lin C, Guo Y, *et al.* N-Cadherin overexpression mobilizes the protective effects of mesenchymal stromal cells against ischemic heart injury through a β -Catenin-dependent manner[J]. *Circ Res*, 2020, 126(7): 857 – 874.
- [52] Qi T, Xu X, Guo Y, *et al.* CSF2RB overexpression promotes the protective effects of mesenchymal stromal cells against ischemic heart injury[J]. *Theranostics*, 2023, 13(6): 1759 – 1773.

(收稿日期: 2024-06-12; 接受日期: 2024-10-21)

(上接第 344 页)

- [31] Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases[J]. *Circ Res*, 2020, 126(11): 1477 – 1500.
- [32] Sigutova R, Evin L, Stejskal D, *et al.* Specific microRNAs and heart failure: time for the next step toward application?[J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palack Olomouc Czech Repub*, 2022, 166(4): 359 – 368.
- [33] Li M, Tang X, Liu X, *et al.* Targeted miR-21 loaded liposomes for acute myocardial infarction[J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8(45): 10384 – 10391.
- [34] Moghaddam AS, Afshari JT, Esmaili SA, *et al.* Cardioprotective microRNAs: lessons from stem cell-derived exosomal microRNAs to treat cardiovascular disease[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 285: 1 – 9.

(收稿日期: 2023-06-20; 接受日期: 2023-11-08)