

间充质干细胞治疗急性胰腺炎的研究进展

薛小军, 涂小煌*, 陈少全

(南京军区普通外科研究所 福州总医院, 福建 福州 350025)

摘要: 间充质干细胞具有强大的免疫调节能力和促进组织修复的巨大潜能。在急性胰腺炎的发病过程中, 间充质干细胞能够抑制 T、B 淋巴细胞及多种炎性因子, 并能“归巢”至损伤胰腺, 促进损伤胰腺组织修复, 参与了急性胰腺炎的病理生理过程。本文将对间充质干细胞在急性胰腺炎病程中的作用作一综述。

关键词: 间充质干细胞; 急性胰腺炎; 免疫调节; 修复

中图分类号: R 459.9 文献标志码: A

Progress in the treatment of acute pancreatitis with mesenchymal stem cells

XUE Xiao-jun, TU Xiao-huang*, CHEN Shao-quan

(Research Institute of General Surgery, Fuzhou General Hospital of Nanjin Military Command, Fuzhou 350025, China)

Abstract: Recent studies have shown that mesenchymal stem cells (MSCs) have immunomodulatory properties and tissue repairing potential. In the process of acute pancreatitis, MSCs suppress T and B cells and a variety of inflammatory factors, and the homing to injured pancreas to promote pancreatic tissue repairing. MSCs play an important role in pathophysiological progresses of acute pancreatitis. The review is on the effect of MSCs on acute pancreatitis.

Key words: mesenchymal stem cells; acute pancreatitis; immunomodulation; repair

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是常见的外科急腹症之一, 在其病理生理过程中, 过度激活的白细胞及瀑布样反应的炎性因子加速了病情的恶化, 增加了治疗的难度。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是一种多能干细胞, 具有巨大增殖潜能, 能向多种类型的细胞分化, 参与组织器官的重建, 是近年研究较多的干细胞之一。

1 间充质干细胞

MSCs 存在于哺乳动物的骨髓中, 可以方便地分离得到, 胎盘脐带血、胎肺、胎肝以及成人的外周血、肌肉及脂肪等组织中也存在一定量的 MSCs。其表

达多种表面分子, 有学者将 CD105、CD166 作为人 MSCs 的特征性标志^[1]。

1.1 MSCs 具有强大的免疫调节能力

有关 MSCs 的实验都证实其有很强的免疫调节作用, 主要为免疫抑制作用。其免疫调节作用是通过其分泌的多种细胞因子发挥的, 如白细胞介素类细胞因子、粒细胞集落刺激因子、基质源性因子 1 (stromal cell derived factor-1, SDF-1)、巨噬细胞集落形成因子、TNF- β 等等。由于 MSCs 能够抑制多种免疫细胞的活性, 如抗原呈递细胞、T、B 淋巴细胞等, 目前已将 MSCs 输注应用于治疗心肌梗死的急性炎症反应、各种自身免疫性疾病及对抗器官移植

的排斥反应和缺血再灌注损伤的研究中。在大鼠同种异体胰岛移植治疗糖尿病的实验中,联合移植 MSCs 的糖尿病大鼠移植后血糖水平恢复正常,而单独移植胰岛的糖尿病大鼠血糖仍然保持高水平^[2]。

1.2 MSCs 具有多向分化潜能

体外实验证明, MSCs 在不同的诱导条件下可分化为成熟的间质细胞,如脂肪细胞、成骨细胞、成软骨细胞、肌腱细胞及血管内皮细胞等,在某些条件下还可表现出神经细胞、肝细胞、心肌细胞及胰岛细胞的特征。在组织工程和细胞治疗的研究中, MSCs 作为种子细胞已被用于修复骨组织、软骨组织、神经组织、心血管系统、心肌、皮肤及小肠的研究中。

2 MSCs 与 AP

2.1 MSCs 能够抑制 AP 过激的全身炎性反应

在 AP 病理生理过程中,白细胞过度激活、炎性因子级联瀑布反应起着重要的作用, MSCs 由于没有免疫原性,能够抑制多种免疫细胞,并能够分泌多种抑制性细胞因子,因而在 AP 过度激活的全身炎性反应中能够发挥免疫抑制作用。

树突状细胞(dendritic cells, DCs)是激活初始 T 细胞最重要的抗原呈递细胞,介导细胞免疫反应的第一步。将未成熟髓系 DCs 与 MSCs 共培养, MSCs 能够下调 DCs 的 MHC-II 类分子的表达,并能抑制 DCs 将抗原肽-MHC II 类分子复合物表达于细胞表面,从而抑制 DCs 的成熟^[3]。在 DCs 迁移至外周淋巴结的过程中, MSCs 可通过抑制 DCs 表达 CCR7、DCs 向 CCL 迁移的能力及 TNF- α 下调 DCs 表达钙黏蛋白的作用等途径而抑制 DCs 向外周迁移。

在 AP 病程中, T 细胞大量过度激活加剧了病情恶化, MSCs 不能提供 T 细胞激活的“双识别”信号,不能激活 T 淋巴细胞免疫反应,反而起到抑制 T 淋巴细胞增殖的作用,并能抑制和逃避 CTL 细胞的杀伤作用。大量实验证明, MSCs 在体内外对 T 细胞均有免疫抑制作用。 MSCs 能够抑制由异体抗原或非特异性丝裂原植物血凝素、葡萄球菌蛋白 A 及刀豆蛋白 A 引起的 T 细胞增殖反应。自体 MSCs 输注治疗女性 SLE 过程中, MSCs 能够提高调节性 T 细胞的水平,未发现不良反应^[4]。体外实验证明, MSCs 也通过调节 Th1/Th2 平衡而发挥免疫调节作用^[5]。

MSCs 对 B 淋巴细胞也有抑制作用。将 BALB/c

小鼠的骨髓 MSCs 和 BXSb 小鼠的 B 细胞共培养, MSCs 可以抑制 LPS 诱导的 B 细胞的增殖、活化及 IgG 的分泌,并能抑制 B 细胞 CD40L 的异位表达^[6]。将人骨髓 MSCs 与 B 淋巴细胞共培养, MSCs 能够通过物理性接触抑制和非接触抑制作用而抑制 B 细胞增殖,同时抑制 B 细胞分泌 IgG、IgM、IgA^[7]。

在 AP 的病理生理过程,动员 MSCs 可减轻 SAP 的病情,改善预后^[8]。 MSCs 能够对 TNF 发生反应^[9],抑制 IFN- γ 、IL-12、TNF- α 等的产生,分泌 IL-4、IL-10 等抑制性炎性介质^[10],而后者通过抑制巨噬细胞和 T 细胞功能,对抗 IL-1、IL-6、IL-8 等参与 SAP 全身炎性反应综合征最初启动的炎性介质。

2.2 MSCs 能够促进坏死胰腺的组织修复

当组织损伤后,骨髓 MSCs 被迅速动员迁移至病变处,而通过各种途径引入体内的外源性 MSCs 也会定向迁移至损伤处。一般认为, MSCs 是在趋化性细胞因子的介导下通过受体-配体作用定向迁移至损伤组织的。 SDF-1 是只对 CXCR4 作出移动反应的一种趋化因子,血管损伤后平滑肌细胞分泌 SDF-1, MSCs 细胞表面表达 CXCR4,在 SDF-1 作用下, MSCs 向损伤组织迁移。 IGF-1 能够提高 CXCR4 的表达水平,并能提高 MSCs 对 SDF-1 的反应^[11]。 MSCs 到达局部组织后,通过细胞的变形作用迁移出血管,定位于损伤组织,并能够促进新生血管的生成,从而促进组织细胞的增殖^[12]。在 MSCs 离开骨髓定位至损伤部位的过程中,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)起着降解 I 型胶原的作用^[13]。

研究表明, MSCs 在体内外可诱导分化为胰腺内分泌细胞。用鼠胰腺提取物处理 MSCs 后,后者可分化形成胰岛素分泌细胞,并表达 4 种胰腺激素:胰岛素、胰高血糖素、胰多肽及生长抑素^[14]。 MSCs 对胰腺外分泌功能也有一定的修复作用。在大鼠 AP 模型中,将 MSCs 标记并跟踪测定,在坏死胰腺区能够见到 MSCs,主要集中于炎性反应损伤较重的腺泡及导管部位,并可分化为成熟的胰腺细胞^[15],同时可以观察到胰腺组织结构的再生修复、胰岛素的表达和血淀粉酶的降低^[16]。将 MSCs 体外诱导后原位移植到胰腺坏死大鼠的胰腺坏死区,2 周后取胰腺组织显示,坏死的胰腺组织外观基本恢复,组织病理学切片可见组织细胞结构完整,实验组大鼠存活

率分别达 80% 和 75%, 而对照组仅为 20%^[17]。

目前对 MSCs 在胰腺组织结构及功能修复的研究主要集中在建立糖尿病模型、探讨 MSCs 分化为胰岛素分泌细胞方面, 而通过建立 AP 模型探讨 MSCs 修复胰腺外分泌功能的研究较少。虽然 MSCs 在组织工程中的应用已取得了很大的进展, 但仍存在一些尚待解决的问题: (1) MSCs 在不同条件下的诱导分化

机制仍不清楚; (2) 经过多次传代后, 如超过 15 代, MSCs 有恶性转化倾向; MSCs 分泌的 SDF-1 是造血干细胞小生境 (niche) 的成分, 在肿瘤转移方面起重要作用^[18]; 同种异体 MSCs 移植受者有可能发生甲状腺毒症^[19]; (3) MSCs 的细胞表面分子标志尚不确定, 故 MSCs 的鉴定仍缺乏统一的标准。

参考文献:

- [1] Rogers I, Yamanaka N, Bielecki R, *et al.* Identification and ananlysis of *in vitro* cultured CD45-positive cells capable of multi-lineage differentiation [J]. *Exp Cell Res*, 2007, 313: 1839 – 1852.
- [2] Figliuzzi M, Cornolti R, Perico N, *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells improve islet graft function in diabetic rats [J]. *Transplant Proc*, 2009, 41: 1797 – 1800.
- [3] English K, Barry FP, Mahon BP. Murine mesenchymal stem cells suppress dendritic cell migration, maturation and antigen presentation [J]. *Immunol Lett*, 2008, 115: 50 – 58.
- [4] Carrion F, Nova EL, Ruiz CS, *et al.* Autologous mesenchymal stem cell treatment increased T regulatory cells with no effect on disease activity in two systemic lupus erythematosus patients [J]. *Lupus*, 2010, 19: 317 – 322.
- [5] 赵霞, 贺韦东, 马秀明, 等. 骨髓间充质干细胞体外对 T 淋巴细胞分泌 IL-2、IL-4 功能的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2008, 24: 126 – 130.
- [6] 赵慧丰, 高燕, 杜涌瑞, 等. 异基因骨髓源间充质干细胞对 BXS B 小鼠 T、B 细胞的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2008, 24: 195 – 199.
- [7] 刘沉涛, 杨于嘉, 谢岷, 等. 人骨髓间充质干细胞对异体 B 淋巴细胞的免疫调节作用 [J]. *中华血液学杂志*, 2009, 28: 616 – 620.
- [8] Omary MB, Lugea A, Lowe AW, *et al.* The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases [J]. *Clin Invest*, 2007, 117: 50 – 59.
- [9] van den Berk LC, Jansen BJ, Siebers-Vermeulen KG, *et al.* Mesenchymal stem cells respond to TNF but do not produce TNF [J]. *J Leukoc Biol*, 2010, 87: 283 – 289.
- [10] 贾忠, 封光华. 骨髓间充质干细胞移植对重症急性胰腺炎早期炎症级联反应的调控机制 [J]. *医学前沿*, 2008, 37: 22 – 24.
- [11] Li Yangxin, Yu Xiyong, Lin Shuguang, *et al.* Insulin-like growth factor 1 enhances the migratory capacity of mesenchymal stem cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 356: 780 – 784.
- [12] Alison MR, Lovell MJ, Direkze NC, *et al.* Stem cell plasticity and tumor formation [J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42: 1247 – 1256.
- [13] Lu Changlian, Li Xiaoyan, Hu Yuexian, *et al.* MT1-MMP controls human mesenchymal stem cell trafficking and differentiation [J]. *Blood*, 2010, 115: 221 – 229.
- [14] Choi KS, Shin JS, Lee JJ, *et al.* *In vitro* trans-differentiation of rat mesenchymal cells into insulin-producing cells by rat pancreatic extract [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 330: 1299 – 1305.
- [15] 江学良, 李兆申, 崔慧斐. 骨髓间充质干细胞在胰腺生理更新和病理再生中的作用 [J]. *世界华人消化杂志*, 2006, 14: 398 – 404.
- [16] 滕春燕, 于庭, 于艳辉, 等. 骨髓间充质干细胞对胰腺损伤模型大鼠血清生化指标的影响 [J]. *中国生物制品学杂志*, 2009, 22: 252 – 255.
- [17] 叶海青, 范东燕, 刘雅娟. 胰腺源间充质干细胞对大鼠胰腺损伤的修复作用 [J]. *吉林大学学报: 医学版*, 2008, 34: 551 – 555.
- [18] Neiva K, Sun YX, Taichman RS. The role of osteoblasts in regulating hematopoietic stem cell activity and tumor metastasis [J]. *Brazil J Med Biol Res*, 2005, 38: 1449 – 1454.
- [19] Perz JB, Marin D, Szydlo RM, *et al.* Incidence of hyperthyroidism after unrelated donor allogeneic stem cell transplantation [J]. *Leuk Res*, 2007, 31: 1433 – 1436.