

间充质干细胞治疗代谢综合征的机制研究进展

谢敏, 郝好杰, 刘杰杰, 母义明
解放军总医院 内分泌科, 北京 100853

摘要: 代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是一种以胰岛素抵抗和肥胖为主要病理生理基础的代谢紊乱综合征, 目前的治疗并不能从根本上改善。间充质干细胞是一种具有极强自我复制能力和多向分化潜能的成纤维基质细胞, 基于其分泌效应、免疫调节功能、直接参与损伤修复等多种作用机制, 已被广泛应用于糖尿病、冠状动脉粥样硬化等疾病治疗的研究。随着对代谢综合征发病机制以及间充质干细胞移植在胰岛素抵抗、糖脂代谢紊乱、心血管病及肾病中作用机制的研究, 相信间充质干细胞移植可以成为一种治疗代谢综合征的新手段。

关键词: 间充质干细胞; 代谢综合征; 胰岛素抵抗

中图分类号: R 589 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2017)07-0700-03 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2017.07.026

网络出版时间: 2017-04-14 17:07 **网络出版地址:** http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20170414.1707.012.html

Advances in mechanism of mesenchymal stem cells in treatment of metabolic syndrome

XIE Min, HAO Haojie, LIU Jiejie, MU Yiming

Department of Endocrinology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: MU Yiming. Email: muyiming@301hospital.com.cn

Abstract: Obesity and insulin resistance are the major mechanisms of the occurrence and development of metabolic syndrome, which can not be cured by current treatments. Mesenchymal stem cells (MSCs) are of fibroblast-like stromal cells, which have strong self-renewal and multipotent differentiation capacities. Based on its function of secretion, immune regulation and damage repair, MSCs have been widely applied to the research on treatment of various diseases, such as diabetes and coronary atherosclerosis. With increasing researches on molecular mechanisms of MSCs transplantation on insulin resistance, glucose and lipid metabolism disorders, cardiovascular disease and kidney disease, we believe that mesenchymal stem cells transplant may become a new method for the treatment of metabolic syndrome.

Keywords: mesenchymal stem cells; metabolic syndrome; insulin resistance

代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是以胰岛素抵抗为主要特点, 可引起肥胖、高血压、高血糖以及血脂紊乱等聚集发病, 并且导致心血管疾病和糖尿病发病风险明显增高的一组代谢性疾病的总称^[1-2]。随着 MS 发病率的逐年增高, 临床对于 MS 的预防手段和治疗方式的研究也逐渐深入。目前 MS 的治疗主要以改善生活方式和药物治疗为主, 这些治疗要求患者有较强的依从性, 存在药物不良反应, 且较难从根本上改善和治愈 MS。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是一种具有自我复制能力和多项分化潜能的细胞, 目前 MSCs 在糖脂代谢紊乱、胰岛素抵抗、高血压及心血管疾病等相关病变中的应用已有报道^[3-8], 而有关 MSCs 移植治疗 MS 的报道仍然较少。MSCs 移植既然能够治疗作为代谢综合征重要组分的胰岛素抵抗、肥胖等, 那么将 MSCs 应用于代谢综合征的治疗也是有希望的。目前应用于治疗代谢综合征的主要有胚胎、脐带、骨髓和脂肪

来源的间充质干细胞^[9-11], 本文主要就 MSCs 治疗 MS 可能的作用机制进行讨论, 以期为临床治疗 MS 提供新思路。

1 间充质干细胞治疗代谢综合征的作用机制

1.1 间充质干细胞的分泌效应抑制慢性炎症减轻肥胖
研究证实, 肥胖是一种系统性慢性低度炎症^[12], 这种炎症状态为 MS 的发生发展提供了最佳“环境”。肥大的脂肪细胞通过分泌 MCP-1 等趋化因子招募单核细胞和巨噬细胞聚集于脂肪组织引起炎症反应, 同时分泌大量炎性因子; 其次, 脂肪组织的局部缺氧、内质网应激等都能通过激活炎症信号通路促进炎性因子 (IL-6、TNF- α 等) 的表达和分泌。除此之外, 白色脂肪组织炎症可显著降低肝、脂肪和骨骼肌对胰岛素的敏感性, 是导致胰岛素抵抗的重要始发因素。因此, 控制肥胖相关炎症是控制 MS 发生发展的关键环节。MSCs 作为再生修复的重要细胞, 已经被证实可以通过其分泌机制, 发挥抗炎与免疫调节作用。在脂代谢紊乱时, 脂肪酸、神经酰胺、游离胆固醇、胰岛淀粉样肽等能引起 NLRP3 炎性小体的活化^[13-14], NLRP3 炎性小体的活化又可以激活 IL-1 β 、IL-18 等炎性因子, 影响脂肪组织、肝和骨骼肌等胰岛素信号转导, 导致胰岛素抵抗^[15]。初步研究表明, 肥胖时通过干预 NLRP3 炎性小体的活化能有效控制炎症的发生发展。当收到由受损环境发出的炎症分子信号 (IL-1、IL-2、TNF- α 和 INF- γ 等) 后, MSCs 会分泌

收稿日期: 2017-02-13

基金项目: 国家高技术研究发展计划 (863 计划) 项目 (2013AA020105)
Supported by the National High Technology Research and Development Program of China (2013AA020105)

作者简介: 谢敏, 女, 硕士, 医师。研究方向: 间充质干细胞治疗糖尿病的基础研究。Email: liuxun626@163.com

通信作者: 母义明, 男, 主任医师, 博士生导师。Email: muyiming@301hospital.com.cn

一系列生长因子与抗炎蛋白,通过复杂的反馈调节机制修复炎症的微环境。进一步的研究发现, MSCs分泌的PGE₂、TSG-6等可溶性因子,可抑制巨噬细胞分泌TNF- α 、TL-1、TL-6并增加IL-10的产生。同时, MSCs分泌的STC-1有效地抑制了巨噬细胞中NLRP3炎症小体的激活,可以降低ROS水平^[16]。除此之外,对肥胖模型小鼠进行MSCs干预治疗的研究证实, MSCs能够缓解肥胖诱发的慢性炎症以及胰岛素抵抗,并且通过体内外实验共同证明了MSCs可以通过促进巨噬细胞从促炎型(M1)向抑炎型(M2)转化来抑制脂肪组织炎症^[17]。以上结果为MSCs移植治疗炎症从而减轻肥胖和治疗MS提供了理论基础,也为MSCs作为免疫调节细胞在临床上治疗代谢性疾病提供了新的思路。

1.2 间充质干细胞的分泌作用有效改善机体的胰岛素抵抗

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是MS另一个重要的触发因素,而炎症又是引起IR的重要原因。炎症因子可激活胰岛素信号传导途径中的丝氨酸激酶,导致PI3K信号通路中IRS和PI3K亚单位内丝/苏氨酸残基磷酸化,阻碍胰岛素刺激下的IRS与PI3K的蛋白络氨酸磷酸化,使胰岛素信号传导受阻,导致IR的发生。Zhao等^[18]在2011年、Gopurappilly和Bhonde^[19]在2012年先后提出了“MSCs通过调节IR治疗2型糖尿病”的假说。同时,一项通过输注骨髓来源间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMMSCs)治疗由高糖高脂饮食联合注射链霉菌素诱导的2型糖尿病大鼠的实验研究,进一步证实了静脉输注大鼠BMMSCs明显改善了大鼠的IR指数,增强了胰岛素靶组织中的PI3K-AKT的信号,促进了葡萄糖转运蛋白4的表达与膜转位,继而改善了大鼠的高血糖,也发现了胰岛不同程度的再生^[20-22]。2014年的一项MSCs治疗2型糖尿病的临床试验中,研究者将MSCs以 $1 \times 10^6/\text{kg}$ 经外周静脉直接输注和经脾静脉导入胰腺两种方式分别于第5天和第10天两次输注给22例招募的糖尿病患者,观察其细胞治疗前后相关指标的变化。此项研究证实MSCs输注后患者的胰岛素抵抗明显改善,并且发现细胞输注6个月后患者血清中IL-1 β 和IL-6的水平明显下降^[23]。提示MSCs可能通过调节炎症相关因子的分泌和改善IR治疗MS。2012年,解放军总医院基础医学生命科学院通过一项MSCs治疗2型糖尿病大鼠的动物实验研究,在Diabetes杂志上首次提出并证实输注早期BMMSCs可以通过改善胰岛 β 细胞功能和外周靶组织胰岛素抵抗达到缓解高血糖的目的,而输注晚期则主要通过改善外周组织胰岛素抵抗来达到长期控制血糖的目的^[20]。体外实验证实BMMSCs通过活化骨骼肌、脂肪和肝胰岛素受体底物-1-AKT-GLUT信号通路改善外周组织胰岛素抵抗从而达到降低血糖的目的^[24]。近期研究还发现,由胚胎或成体干细胞来源的MSCs所分化成的胰岛 β 样细胞,不仅可以恢复原始的胰岛素分泌模式,也通过其免疫调节的作用打断 β 细胞自体免疫破坏的恶性循环^[25]。上述研究提出了MSCs通过改善胰岛素抵抗治疗糖尿病的观点,同样也为MSCs通过改善胰岛素抵抗治疗MS提供了理论基础。

1.3 间充质干细胞促进血管再生和修复心肌的作用有效改

善血液循环 当机体组织和细胞受到损伤时,损伤的血管、细胞以及释放的炎症因子(TNF- α , IL-1 β 等)激活巨噬细胞、中性粒细胞、T细胞和B细胞等免疫细胞改变受损组织的微环境, MSCs被招募到损伤部位分化为血管内皮细胞、心肌细胞和平滑肌细胞,直接参与血管再生和受损心肌的修复^[26-27]。由于MSCs输注后的细胞移植存活率有限,越来越多的报道倾向于认为MSCs的细胞旁分泌功能是改善心脏功能和延缓心脏功能衰退的主要作用机制^[3,28],释放的旁分泌因子通过调节心脏功能凋亡信号,以及对炎症、纤维化、心肌收缩能力、宿主干细胞活化和代谢过程的监管,发挥其对受损区域微环境的改善作用^[29]。除此之外, MSCs可以分泌促血管生成分子,如血管内皮生长因子、肝细胞生长因子、碱性成纤维细胞生长因子、转化生长因子- β 和胰岛素样生长因子-1,促进血管的自我修复^[30]。总的来说,各种实验数据和临床证据都表明, MSCs移植可促进血管再生和修复受损心肌细胞,从而改善心脏功能和血液循环。

2 间充质干细胞治疗代谢综合征研究存在的问题

虽然通过动物实验已经证实MSCs治疗MS的安全性和有效性,但应用于临床尚有很多问题需要解决。目前成体干细胞的分离、培养、体外扩增等技术已相当成熟,但何种来源的MSCs是治疗MS的最佳选择,以及其移植的剂量、次数、时机、何种移植途径能够获得最佳治疗效果仍然没有确切答案,持续多系统损伤引起的内源性MSCs池中细胞“耗竭”而失能的机制也缺乏深入探讨。其次, MSCs移植虽可分别改善胰岛素抵抗和动脉粥样硬化,调节糖、脂代谢,促进心血管及肾脏系统修复,但当上述病变作为MS组分聚集在同一个体时,是否还能发挥其综合治疗效应仍需进一步研究。再者,进入血液循环的MSCs,尤其是通过静脉系统移植的MSCs,在归巢到靶细胞之前会被其他器官截留,对于其截留的比例、到达靶器官后发挥作用的时间以及其远期效果都缺乏针对性研究;且在受损组织器官的微环境下, MSCs具体是怎样迁移分化的,都有待进一步的动物实验研究。另外,以慢性炎症为主要特征微环境对移植细胞的影响也有待进一步解析。

MSCs治疗要实现临床化,需针对性地解决不同患者的各种临床问题,提高MS的临床疗效,此外,还需要考虑合格的生产规范,选择最佳的细胞类型,适合的细胞制备、储存方法及选择合理的运输时间、方式等,尽可能把控好MSCs从细胞库走向临床的每个关键环节。另外,还需保证临床所需MSCs的丰富性和多样性,临床治疗需求的及时性。

3 结语

间充质干细胞通过再生、直接修复、免疫调节等机制治疗多种疾病的理论基础和实验研究,为临床上运用MSCs治疗代谢综合征提供了新思路。虽然目前对于MSCs治疗代谢综合征的研究并不多,且仍存在一些尚未解决的问题,但MSCs移植在胰岛素抵抗、糖脂代谢紊乱、心血管病及肾病中的作用及分子机制,为进一步探讨MSCs移植治疗代谢综合征提供了更多希望和可能性,也为将来的动物实验和临床研究提供一定的背景支持。

参考文献

- Garg PK, Biggs ML, Carnethon M, et al. Metabolic syndrome and risk of incident peripheral artery disease : the cardiovascular health study [J] . Hypertension, 2014, 63 (2) : 413-419.
- Dunstan DW, Daly RM, Owen N, et al. Home-based resistance training is not sufficient to maintain improved glycemic control following supervised training in older individuals with type 2 diabetes [J] . Diabetes Care, 2005, 28 (1) : 3-9.
- Hughey CC, Ma L, James FD, et al. Mesenchymal stem cell transplantation for the infarcted heart : therapeutic potential for insulin resistance beyond the heart [J] . Cardiovasc Diabetol, 2013, 12 : 128.
- Hashemian SJ, Kouhnavard M, Nasli-Esfahani E. Mesenchymal Stem Cells : Rising Concerns over Their Application in Treatment of Type One Diabetes Mellitus [J] . J Diabetes Res, 2015, 2015 : 1-19.
- Hao H, Liu J, Shen J, et al. Multiple intravenous infusions of bone marrow mesenchymal stem cells reverse hyperglycemia in experimental type 2 diabetes rats [J] . Biochem Biophys Res Commun, 2013, 436 (3) : 418-423.
- Farini A, Sitzia C, Erratico S, et al. Clinical applications of mesenchymal stem cells in chronic diseases [J/OL] . <https://www.hindawi.com/journals/sci/2014/306573>.
- Xie M, Hao HJ, Cheng Y, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorate hyperglycemia through regulating hepatic glucose metabolism in type 2 diabetic rats [J] . Biochem Biophys Res Commun, 2017, 483 (1) : 435-441.
- Cheng SK, Park EY, Pehar A, et al. Current progress of human trials using stem cell therapy as a treatment for diabetes mellitus [J] . Am J Stem Cells, 2016, 5 (3) : 74.
- Nae S, Bordeianu I, Stăncioiu AT, et al. Human adipose-derived stem cells : definition, isolation, tissue-engineering applications [J] . Rom J Morphol Embryol, 2013, 54 (4) : 919-924.
- Nagamura-Inoue T, Mukai T. Umbilical Cord is a Rich Source of Mesenchymal Stromal Cells for Cell Therapy [J] . Curr Stem Cell Res Ther, 2016, 11 (8) : 634-642.
- Ohishi M, Schipani E. Bone marrow mesenchymal stem cells [J] . J Cell Biochem, 2010, 109 (2) : 277-282.
- Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders [J] . Nature, 2006, 444 (7121) : 860-867.
- Wen H, Gris D, Lei Y, et al. Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling [J] . Nat Immunol, 2011, 12 (5) : 408-415.
- Dixit VD. Nlrp3 inflammasome activation in type 2 diabetes : is it clinically relevant [J] . Diabetes, 2013, 62 (1) : 22-24.
- Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance [J] . Nat Med, 2011, 17 (2) : 179-188.
- Oh JY, Ko JH, Lee HJ, et al. Mesenchymal stem/stromal cells inhibit the NLRP3 inflammasome by decreasing mitochondrial reactive oxygen species [J] . Stem Cells, 2014, 32 (6) : 1553-1563.
- Xie Z, Hao H, Tong C, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells elicit macrophages into an anti-inflammatory phenotype to alleviate insulin resistance in type 2 diabetic rats [J] . Stem Cells, 2016, 34 (3) : 627-639.
- Zhao Y, Jiang Z, Guo C. New hope for type 2 diabetics : targeting insulin resistance through the immune modulation of stem cells [J] . Autoimmun Rev, 2011, 11 (2) : 137-142.
- Gopurappilly R, Bhonde R. Can multiple intramuscular injections of mesenchymal stromal cells overcome insulin resistance offering an alternative mode of cell therapy for type 2 diabetes [J] . Med Hypotheses, 2012, 78 (3) : 393-395.
- Si Y, Zhao Y, Hao H, et al. Infusion of mesenchymal stem cells ameliorates hyperglycemia in type 2 diabetic rats : identification of a novel role in improving insulin sensitivity [J] . Diabetes, 2012, 61 (6) : 1616-1625.
- 程愈, 申晶, 郝好杰, 等. 骨髓间充质干细胞移植促进糖尿病大鼠 β 细胞再生的机制 [J] . 解放军医学院学报, 2013 (6) : 610-613.
- 程愈, 申晶, 郝好杰, 等. 单次大剂量链脲佐菌素诱导的糖尿病模型 β 细胞凋亡的研究及意义探讨 [J] . 解放军医学院学报, 2013 (7) : 756-759.
- Liu X, Zheng P, Wang X, et al. A preliminary evaluation of efficacy and safety of Wharton's jelly mesenchymal stem cell transplantation in patients with type 2 diabetes mellitus [J] . Stem Cell Res Ther, 2014, 5 (2) : 57.
- Sun X, Hao H, Han W, et al. Effects of conditioned media for rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells on palmitic acid-induced insulin resistance in HepG2 cells [J] . Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2015, 54 (5) : 439-444.
- Calafiore R, Montanucci P, Basta G. Stem cells for pancreatic β -cell replacement in diabetes mellitus : actual perspectives [J] . Curr Opin Organ Transplant, 2014, 19 (2) : 162-168.
- Acosta SA, Franzese N, Staples M, et al. Human Umbilical Cord Blood for Transplantation Therapy in Myocardial Infarction [J] . J Stem Cell Res Ther, 2013, 123 (Suppl 4) : e783-e789.
- Shi Y, Su J, Roberts AI, et al. How mesenchymal stem cells interact with tissue immune responses [J] . Trends Immunol, 2012, 33 (3) : 136-143.
- Der Sarkissian S, Levesque T, Noiseux N. Optimizing stem cells for cardiac repair : Current status and new frontiers in regenerative cardiology [J] . World J Stem Cells, 2017, 9 (1) : 9-25.
- Wollert KC, Drexler H. Cell therapy for the treatment of coronary heart disease : a critical appraisal [J] . Nat Rev Cardiol, 2010, 7 (4) : 204-215.
- Kong P, Xie X, Li F, et al. Placenta mesenchymal stem cell accelerates wound healing by enhancing angiogenesis in diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats [J] . Biochem Biophys Res Commun, 2013, 438 (2) : 410-419.

本刊对来稿中统计学符号书写要求

本刊常用统计学符号书写要求如下:

样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} , 不用大写 \bar{X} , 也不用 Mean, 标准差用英文小写 s , 不用 SD. 标准误用英文小写 $S_{\bar{x}}$, 不用 $S_{\bar{E}}$ 也不用 standard error. t 检验用英文小写 t . F 检验用英文大写 F . 卡方检验用希文小写 χ^2 . 相关系数用英文小写 r . 样本数用英文小写 n . 概率用英文大写 P .