

间充质干细胞治疗阿尔茨海默病的研究进展

张宇, 杨萌萌, 康红军

解放军总医院 重症医学科, 北京 100853

摘要: 阿尔茨海默病是以进行性认知功能障碍为主要临床表现的神经退行性疾病, 目前尚缺乏有效的治疗手段。间充质干细胞在促进神经再生、调控免疫反应等方面具有独特的功能, 使其在阿尔茨海默病的治疗研究中成为热点。不同类型的间充质干细胞在阿尔茨海默病的治疗中作用不同。本文主要就间充质干细胞对阿尔茨海默病治疗研究的现状做一综述。

关键词: 阿尔茨海默病; 间充质干细胞; β 淀粉样蛋白

中图分类号: R 742 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2017)06-0565-04 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2017.06.020

网络出版时间: 2017-04-06 09:34

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20170406.0934.006.html>

Progress on the application of mesenchymal stem cells in treatment to Alzheimer's disease

ZHANG Yu, YANG Mengmeng, KANG Hongjun

Department of Critical Care Medicine, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: KANG Hongjun. Email: doctorklbd@126.com

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease characterized by progressive cognitive impairment. Functional recovery of the injured nerve is an important intervention strategy, but there is still no effective treatment. Mesenchymal stem cells (MSCs) play a unique role in promoting nerve regeneration and regulating immune response, and is promising in the treatment of Alzheimer's disease. Mesenchymal stem cells can be derived from different sources including bone marrow, umbilical cord, fat, amniotic membrane and so on. Different types of mesenchymal stem cells play different roles in the treatment of Alzheimer's disease. Thus, the application of mesenchymal stem cells in the treatment of Alzheimer's disease is reviewed here.

Keywords: Alzheimer's disease; mesenchymal stem cells; amyloid protein β

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是以进行性认知功能障碍为主的中枢神经系统疾病, 主要表现为记忆力减退、定向力和抽象思维障碍并伴有社会生活和行动能力减退, 是老年痴呆最常见类型^[1-2]。根据国际阿尔茨海默病协会(Alzheimer's Disease International, ADI)2016年公布的数据, 截至2015年, 全球大约有4 680万例AD患者, 2050年将达到1.315亿例左右^[3]。我国 ≥ 65 岁人群AD患病率为3.21%, 全国约有500万AD患者^[4]。据ADI报告, 即便是在发达国家, 也只有50%的AD患者获得明确诊断, 而这一数字在发展中国家更是不足10%, 全世界每年用于AD的治疗和护理费用超过8 180亿美元, 但目前尚无有效控制疾病的手段^[5]。干细胞作为具有多向分化潜能的细胞群, 是细胞替代治疗的理想方案, 在神经损伤、脑缺血、帕金森病等疾病研究的已经初步证实有效^[5-7]。本文就干细胞对阿尔茨海默病治疗研究的现状做一综述。

1 间充质干细胞概述

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)在AD乃至多种中枢神经系统疾病的治疗中得以应用与其自身的一些特点是分不开的。MSCs的来源广泛, 最初从骨髓中分离

出来^[8-12]。由于数目稀少, 当时MSCs被认为是骨髓基质细胞。但随后的研究陆续发现MSCs也存在于脂肪等组织中^[13], 甚至在羊膜^[14]、胎盘^[15]、脐带^[16]等胎外组织中也发现有MSCs的存在。MSCs的获取容易, 可以通过微创甚至无创的步骤提取出来, 培养和扩增也相对容易。MSCs与胚胎干细胞不同, 没有伦理学问题的约束, 这也是科学研究和临床应用中MSCs受到重视的重要因素^[17]。胚胎干细胞等移植后可以引发较强的免疫反应, 也有一定的形成肿瘤(如畸胎瘤)的风险, 而MSCs的免疫原性和潜在成瘤风险都要低得多, 在一定程度上提高了医患接受度和安全性^[18]。

MSCs是一群专能干细胞的总称, 近些年来其亚群分类也逐渐细化。根据表面分子不同, MSCs又可以分为Stro-1+MSCs、CD271+MSCs、CD105+MSCs、CD106+MSCs、CD146+MSCs、PDGFR α +MSCs、PDGFR β +MSCs、CXCR4+MSCs等^[19]。根据来源不同, MSCs可以分为骨髓来源MSCs(bone marrow-derived MSCs, BMSCs)、脐带来源MSCs(umbilical cord-derived MSCs, UC-MSCs)、脂肪来源MSCs(adipose-derived MSCs, AD-MSCs)、羊膜来源MSCs(amniotic membrane-derived MSCs, AM-MSCs)、肌肉来源MSCs(muscle-derived MSCs, MDSCs)等^[20]。

2 间充质干细胞治疗阿尔茨海默病的机制研究

2.1 MSCs研究的一般策略 干细胞在中枢神经系统疾病或损伤治疗研究中的策略一般有两种:一种是体外分化, 即在体外将干细胞诱导分化为所需要的特定细胞类型, 然后将此细胞移植到病变或损伤部位^[21];另一种是体内分化, 即将

收稿日期: 2017-02-06

基金项目: 国家自然科学基金项目(81671966)

Supported by the National Natural Science Foundation of China(81671966)

作者简介: 张宇, 男, 在读硕士。研究方向: 重症医学。Email: 17326926542@163.com

通信作者: 康红军, 男, 博士, 主任医师, 副主任。Email: doctorklbd@126.com

干细胞直接移植到病变或损伤部位,然后诱导成需要的细胞类型^[22]。 β 淀粉样蛋白和Tau蛋白异常堆积造成中枢神经系统损伤是AD的主要病理机制,而小胶质细胞、星形胶质细胞等介导的免疫损伤也参与AD发病^[23]。因此,不同于通常的神经干细胞替换受损神经元、重建神经功能机制,AD治疗中MSCs的应用策略通常是以神经生长支持为目的,重建神经微环境,通过降低损害正常神经结构的因素(如减少 β 淀粉样蛋白等的异常堆积)来促进受损神经单元的恢复,最终利于AD的病理恢复和临床缓解。

2.2 骨髓来源间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cell, BMSCs)的作用机制 BMSCs是最早发现的MSCs,也是最重要的MSCs之一,已经成为MSCs研究的“金标准”。在AD的相关研究中,BMSCs也是走在前面的。Lee等^[24]在AD动物模型中研究发现,给予模型小鼠脑内回输BMSCs后, β 淀粉样蛋白的堆积明显减少,记忆减退情况有所改善;更有意思的是,脑内小胶质细胞功能有所恢复,表现为替代活化标记物表达上调,TNF- α 等炎症因子降低, β 淀粉样蛋白降解因子表达上调。在随后的研究中,他们还发现对仅有神经病理改变而没有症状的早期模型小鼠回输BMSCs依然可以有效减少 β 淀粉样蛋白的堆积^[25]。 β 淀粉样蛋白的异常堆积是AD发病和进展的重要原因,当前很多针对AD的治疗方案均是围绕降低 β 淀粉样蛋白堆积来展开的。BMSCs对 β 淀粉样蛋白堆积的改善作用,也在一定程度上说明BMSCs作为AD有效治疗手段的可行性。

在机制挖掘的过程中,Naaldijk等^[26]的研究团队在AD模型小鼠中观测到了BMSCs可以缩小pE3-A β 斑块,其内在机制是通过影响小胶质细胞功能、降低炎症反应来实现的。Jin等^[27]在体外研究中发现, β 淀粉样蛋白也可以作用于BMSCs,通过NPY/5-HT2BR-ERK1/2信号通路促进BMSCs的神经元样分化。这些研究虽然都是基于动物和细胞模型的结论,但也从一个侧面证实,BMSCs确实是改善AD病情的有效治疗手段。

2.3 脐带来源间充质干细胞(umbilical cord marrow mesenchymal stem cell, UC-MSCs)的作用机制 UC-MSCs是唯一兼具产前干细胞和产后干细胞双重属性的MSCs,其获取过程不存在伦理问题,加上其具有显著的增殖和分化潜能、无致瘤性、核型高度稳定、高免疫调节活性等特点,使得UC-MSCs的分离、培养、应用均日趋成熟^[28]。美国和欧洲多家UC-MSCs库相继成立,为临床应用提供UC-MSCs,也为UC-MSCs的推广应用提供了便利。

UC-MSCs在脊髓损伤、脑缺血等疾病的治疗中已有应用^[29-30]。有研究指出,将人UC-MSCs移植给AD模型小鼠后,可以通过减少 β 淀粉样蛋白堆积缓解模型小鼠记忆和学习能力的下降速度,改善AD的病情进展^[31]。Kim等^[32]也发现,人UC-MSCs在淀粉样蛋白 β 42(A β 42)存在的条件下与小胶质细胞共培养,可以通过上调小胶质细胞中 β 淀粉样蛋白降解酶Nephrilysin (NEP)进而减少A β 42的水平,而这一过程是由UC-MSCs分泌的可溶性胞外黏附分子(soluble intracellular adhesion molecule-1, sICAM1)介导的。

这可能是UC-MSCs可以有效缓解AD病情的一个重要机制,即降低 β 淀粉样蛋白的水平。

在后续的研究中,研究人员还发现UC-MSCs可以通过分泌GDF15介导神经干细胞分化,促进内源性神经再生,并增强神经突触活性^[33]。这也提示UC-MSCs用于AD治疗的另一机制,即重建了神经微环境,有利于损伤神经细胞恢复。总之,UC-MSCs在AD治疗的研究方面已经有所突破,在机制挖掘中也取得了一定的进展,为未来的临床应用提供了思路。

2.4 脂肪来源间充质干细胞(adipose-derived marrow mesenchymal stem cell, AD-MSCs)的作用机制 AD-MSCs是存在于脂肪组织中的MSCs,来源丰富,目前为MSCs研究中的热门。AD-MSCs不仅拥有多谱系分化潜能,更可以归巢至损伤部位,并具备整合和再生功能,甚至免疫调控功能^[34]。在AD治疗领域,研究人员发现脑内输注AD-MSCs可以促进小胶质细胞的替代活化,即M2型活化,降低炎症损伤,减轻神经病理学改变,缓解AD模型小鼠的病情进展^[35]。这是AD-MSCs免疫调控功能在AD治疗中的机制体现。在后续的研究中,Yan等^[36]通过给予AD模型小鼠回输AD-MSCs,发现回输后可以提高小鼠SVZ区的神经再生活性,同时还能降低自由基损伤和胶原生成,促进神经功能恢复。AD-MSCs对AD的干预是多方面的,既在免疫调控环节抑制炎症损伤,又可以促进神经再生,加快神经修复。

在机制探索中,胞外囊泡(如外泌体)引起了研究人员的关注。Katsuda等^[37]发现,AD-MSCs分泌的胞外囊泡可以缓解AD的病情;进一步研究揭示,AD-MSCs胞外囊泡中含有活化的脑啡肽酶,而后者是脑内最重要的 β 淀粉样蛋白降解酶,揭示了AD-MSCs作用的新途径。目前,有关AD-MSCs的研究尚不深入,在AD中的作用还需进一步确认。

2.5 羊膜来源间充质干细胞(amnion marrow mesenchymal stem cell, AM-MSCs)的作用机制 AM-MSCs具有潜在的免疫调控活性和内分泌效应。目前,有关AM-MSCs在AD治疗中的相关研究尚处于初步阶段。Kim等^[38]研究发现,AM-MSCs回输给AD模型小鼠后,小鼠的学习能力有所提高,进一步检测发现脑内 β 淀粉样蛋白斑块明显减小, β 淀粉样蛋白降解相关的酶类(基质金属蛋白酶-9、胰岛素降解酶)表达上调,IL-1、TNF- α 等促炎性介质表达下调,而抑炎细胞因子IL-10、TGF- β 等表达上调。李祥生等^[39]的研究证实,给AD模型小鼠尾静脉注射AM-MSCs后,小鼠认知明显改善,病理检测发现 β 淀粉样蛋白堆积减少。可见,在降低 β 淀粉样蛋白水平的同时,AM-MSCs的免疫调控功能在AD症状缓解的作用同样不可忽视。然而,关于AM-MSCs的作用机制,目前尚无深入研究,相关调控分子有待进一步发现。

3 结语

AD是全球性的疾病,随着社会的老龄化趋势,AD的预防和治疗将越来越受到人们的关注。它不但是个人的健康问题,也是一个社会性问题,寻求合适的治疗方案将是科研和临床领域的重要任务。MSCs是目前研究最多的干细

胞类型之一,多种动物实验研究显示,骨髓、脐带、脂肪、羊膜等来源的MSCs对AD模型动物有一定的改善作用。由于AD的发病原因和病理机制比较复杂,动物模型很难完全模拟AD的病情变化,部分临床研究已经证实靶向 β 淀粉样蛋白的干预未必有效。因此,MSCs的临床应用还有很长的路要走,其在AD中的作用也有待进一步研究。

参考文献

- Huang Y, Mucke L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies [J]. *Cell*, 2012, 148 (6): 1204–1222.
- Shin JY, Park HJ, Kim HN, et al. Mesenchymal stem cells enhance autophagy and increase β -amyloid clearance in Alzheimer disease models [J]. *Autophagy*, 2014, 10 (1): 32–44.
- World Alzheimer Report 2016 | Alzheimer's Disease International [EB/OL]. <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2016>.
- Jia J, Wang F, Wei C, et al. The prevalence of dementia in urban and rural areas of China [J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(1): 1–9.
- Cao Q, Benton RL, Whittemore SR. Stem cell repair of central nervous system injury [J]. *J Neurosci Res*, 2002, 68 (5): 501–510.
- Burns TC, Verfaillie CM, Low WC. Stem cells for ischemic brain injury: a critical review [J]. *J Comp Neurol*, 2009, 515 (1): 125–144.
- Fu MH, Li CL, Lin HL, et al. Stem cell transplantation therapy in Parkinson's disease [J]. *Springerplus*, 2015, 4: 597.
- Wu J, Izpisua Belmonte JC. Stem Cells: A Renaissance in Human Biology Research [J]. *Cell*, 2016, 165 (7): 1572–1585.
- Matchynski-Franks JJ, Pappas C, Rossignol J, et al. Mesenchymal Stem Cells as Treatment for Behavioral Deficits and Neuropathology in the 5xFAD Mouse Model of Alzheimer's Disease [J]. *Cell Transplant*, 2016, 25 (4): 687–703.
- Oh SH, Kim HN, Park HJ, et al. Mesenchymal Stem Cells Increase Hippocampal Neurogenesis and Neuronal Differentiation by Enhancing the Wnt Signaling Pathway in an Alzheimer's Disease Model [J]. *Cell Transplant*, 2015, 24 (6): 1097–1109.
- Ruzicka J, Kulijewicz-Nawrot M, Rodriguez-Arellano JJ, et al. Mesenchymal Stem Cells Preserve Working Memory in the 3xTg-AD Mouse Model of Alzheimer's Disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(2): E152.
- Friedenstein AJ, Chailakhjan RK, Lalykina KS. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells [J]. *Cell Tissue Kinet*, 1970, 3 (4): 393–403.
- Dmitrieva RI, Minullina IR, Bilibina AA, et al. Bone marrow- and subcutaneous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells: differences and similarities [J]. *Cell Cycle*, 2012, 11 (2): 377–383.
- Seo MS, Park SB, Kim HS, et al. Isolation and characterization of equine amniotic membrane-derived mesenchymal stem cells [J]. *J Vet Sci*, 2013, 14 (2): 151–159.
- Yang ZX, Han ZB, Ji YR, et al. CD106 identifies a subpopulation of mesenchymal stem cells with unique immunomodulatory properties [J]. *PLoS ONE*, 2013, 8 (3): e59354.
- Xu J, Liao W, Gu D, et al. Neural ganglioside GD2 identifies a subpopulation of mesenchymal stem cells in umbilical cord [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2009, 23 (4–6): 415–424.
- Lopez-Verrilli MA, Caviedes A, Cabrera A, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes from different sources selectively promote neuritic outgrowth [J]. *Neuroscience*, 2016, 320: 129–139.
- Salgado AJ, Sousa JC, Costa BM, et al. Mesenchymal stem cells secretome as a modulator of the neurogenic niche: basic insights and therapeutic opportunities [J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 249.
- Mo M, Wang S, Zhou Y, et al. Mesenchymal stem cell subpopulations: phenotype, property and therapeutic potential [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73 (17): 3311–3321.
- Fellows CR, Matta C, Zakany R, et al. Adipose, Bone Marrow and Synovial Joint-Derived Mesenchymal Stem Cells for Cartilage Repair [J]. *Front Genet*, 2016, 7: 213.
- Kim JH, Auerbach JM, Rodríguez-Gómez JA, et al. Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease [J]. *Nature*, 2002, 418 (6893): 50–56.
- Bjorklund LM, Sánchez-Pernaute R, Chung S, et al. Embryonic stem cells develop into functional dopaminergic neurons after transplantation in a Parkinson rat model [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99 (4): 2344–2349.
- Duyckaerts C, Delatour B, Potier MC. Classification and basic pathology of Alzheimer disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2009, 118 (1): 5–36.
- Lee JK, Jin HK, Endo S, et al. Intracerebral transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells reduces amyloid- β deposition and rescues memory deficits in Alzheimer's disease mice by modulation of immune responses [J]. *Stem Cells*, 2010, 28 (2): 329–343.
- Bae JS, Jin HK, Lee JK, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells contribute to the reduction of amyloid- β deposits and the improvement of synaptic transmission in a mouse model of pre-dementia Alzheimer's disease [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2013, 10(5): 524–531.
- Naaldijk Y, Jager C, Fabian C, et al. Effect of systemic transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on neuropathology markers in APP/PS1 Alzheimer mice [J/OL]. <https://assays.cancer.gov/CPTAC-327>.
- Jin HK, Bae JS, Furuya S, et al. Amyloid beta-derived neuroplasticity in bone marrow-derived mesenchymal stem cells is mediated by NPY and 5-HT_{2B} receptors via ERK1/2 signalling pathways [J]. *Cell Prolif*, 2009, 42 (5): 571–586.
- Arutyunyan I, Elchaninov A, Makarov A, et al. Umbilical Cord as Prospective Source for Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy [J/OL]. <https://www.hindawi.com/journals/sci/2016/6901286>.
- Cheng H, Liu X, Hua R, et al. Clinical observation of umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in treatment for sequelae of thoracolumbar spinal cord injury [J]. *J Transl Med*, 2014, 12: 253.
- Zhu Y, Guan YM, Huang HL, et al. Human umbilical cord blood mesenchymal stem cell transplantation suppresses inflammatory responses and neuronal apoptosis during early stage of focal cerebral ischemia in rabbits [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2014, 35 (5): 585–591.
- Lee HJ, Lee JK, Lee H, et al. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells improve neuropathology and cognitive impairment in an Alzheimer's disease mouse model through modulation of neuroinflammation [J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(3): 588–602.
- Kim JY, Kim DH, Kim JH, et al. Soluble intracellular adhesion molecule-1 secreted by human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell reduces amyloid- β plaques [J]. *Cell Death Differ*, 2011, 19 (4): 680–691.
- Kim DH, Lee D, Chang EH, et al. GDF-15 secreted from human umbilical cord blood mesenchymal stem cells delivered through the cerebrospinal fluid promotes hippocampal neurogenesis and synaptic activity in an Alzheimer's disease model [J]. *Stem Cells Dev*, 2015, 24 (20): 2378–2390.
- Marfia G, Navone SE, Hadi LA, et al. The Adipose Mesenchymal Stem Cell Secretome Inhibits Inflammatory Responses of Microglia: Evidence for an Involvement of Sphingosine-1-Phosphate Signalling [J]. *Stem Cells Dev*, 2016, 25 (14): 1095–1107.

(上接567页)

- 35 Ma T, Gong K, Ao Q, et al. Intracerebral transplantation of adipose-derived mesenchymal stem cells alternatively activates microglia and ameliorates neuropathological deficits in Alzheimer's disease mice [J]. Cell Transplant, 2013, 22 (Suppl 1) : S113-S126.
- 36 Yan Y, Ma T, Gong K, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell transplantation promotes adult neurogenesis in the brains of Alzheimer's disease mice [J]. Neural Regen Res, 2014, 9 (8) : 798-805.
- 37 Katsuda T, Oki K, Ochiya T. Potential application of extracellular vesicles of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in Alzheimer's disease therapeutics [J]. Methods Mol Biol, 2015, 1212 : 171-181.
- 38 Kim KS, Kim HS, Park JM, et al. Long-term immunomodulatory effect of amniotic stem cells in an Alzheimer's disease model [J]. Neurobiol Aging, 2013, 34 (10) : 2408-2420.
- 39 李祥生, 关方霞, 李国栋, 等. 人羊膜间充质干细胞移植对阿尔茨海默病转基因小鼠的行为学和 β -淀粉样蛋白的影响 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12 (51) : 10068-10072.