

间充质干细胞在早产儿脑室周围白质软化的研究进展

王紫娟¹, 朱艳萍^{2*}

¹新疆医科大学儿科学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学第一附属医院新生儿科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年3月17日; 录用日期: 2024年4月11日; 发布日期: 2024年4月18日

摘要

脑室周围白质软化(periventricular leukomalacia, PVL)是早产儿特有且最为严重的一种脑损伤形式之一。目前对早产儿脑损伤的治疗仍然主要是支持性的, 在保护未成熟的大脑或修复损伤以改善长期预后方面疗效甚微。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCS)是干细胞家族的重要成员, 由于其多向分化潜能、免疫调节和分泌多种营养因子等特点, 具有减少脑损伤的潜力, 主要是通过抗炎和免疫调节机制, 也通过它们释放神经营养或生长因子来促进内源性神经发生。本文就PVL的发病机制、病理特征以及间充质干细胞治疗效果背后的潜在机制进行综述。

关键词

早产儿, 脑室周围白质软化, 间充质干细胞

Research Progress of Mesenchymal Stem Cells in Periventricular Leukomalacia of Premature Infants

Zijuan Wang¹, Yanping Zhu^{2*}

¹School of Pediatrics, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Department of Neonatology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Mar. 17th, 2024; accepted: Apr. 11th, 2024; published: Apr. 18th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 王紫娟, 朱艳萍. 间充质干细胞在早产儿脑室周围白质软化的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 1174-1178. DOI: 10.12677/acm.2024.1441139

Abstract

Periventricular leukomalacia (PVL) is one of the most serious forms of brain injury unique to pre-term infants. Current treatments for brain injury in preterm infants remain largely supportive, with little efficacy in protecting the immature brain or repairing the damage to improve long-term outcomes. Mesenchymal stem cells (MSCs) are important members of the stem cell family. Due to their multi-directional differentiation potential, immune regulation and secretion of a variety of nutritional factors, they have the potential to reduce brain injury, mainly through anti-inflammatory and immunomodulatory mechanisms. They also promote endogenous neurogenesis by releasing neurotrophic or growth factors. This article reviews the pathogenesis, pathological features and potential mechanisms behind the therapeutic effect of mesenchymal stem cells on PVL.

Keywords

Premature, Periventricular Leukomalacia, Mesenchymal Stem Cell

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

早产儿大脑容易受到损伤和正常大脑发育破坏(即成熟障碍)的影响,表现在长期的认知、行为和/或智力缺陷等方面出现神经发育障碍,脑室周围白质软化(periventricular leukomalacia, PVL)是早产儿特有且最为严重的一种脑损伤形式之一。

2. 早产儿脑白质软化

2.1. 病理特征及发病原因

研究表明脑室周围白质软化症(PVL)是早产儿长期神经发育障碍的主要病因[1], PVL 的严重程度与长期不良神经系统预后之间存在线性关系[2]。其病理特征包括:(1) 囊性 PVL, 最严重, 导致白质神经元坏死;(2) 非囊性 PVL, 涉及与神经胶质疤痕相关的直径 1 毫米或更小的微囊;(3) 弥漫性白质神经胶质增生,其特征性的前少突胶质细胞的急性变性并伴有反应性星形细胞增生和活化的小胶质细胞增生[3]。由于新生儿重症监护技术的进步,与过去几十年所遇到的严重囊性 PVL 病变相比,当前早产儿人群经历的 PVL 程度较轻,以非囊性 PVL 及弥漫性白质神经胶质增生为主[4]。PVL 发病机制复杂,缺氧缺血和感染炎症是 PVL 的两种常见的病因[5]。Zhang 等人在系统综述中分析了 14 个与 PVL 相关的缺氧缺血危险因素,发现母亲羊水过少、低 Apgar 评分、呼吸暂停、呼吸窘迫综合征和惊厥发作等与早产儿发生 PVL 有统计学意义[6]。Romero 等人在中对 PVL 的发病率和危险因素进行了系统回顾,指出绒毛膜羊膜炎和胎膜早破是 PVL 的重要危险因素[7]。然而,之前的两篇文章都评估病因有限,并且这些文章没有阐明危险因素与 PVL 之间关联的证据确定性[6] [7]。在大多数情况下,存在两种或两种以上不同程度的损伤的混合模式(同时包括缺氧缺血损伤及感染损伤)。PVL 的复杂因果关系及其对长期神经发育结果的有害影响,综合评估其所有可能的病因是很重要的。

2.2. 发病机制

2.2.1. 血管及生理因素

早产儿脑室周围血管生理因素及解剖结构是发生 PVL 的基础, 早产儿出生胎龄越小, 脑发育越不成熟, 越容易发生 PVL。脑室周围血管主要起源于自于大脑中动脉, 在 24~28 周时出现其长穿支从大脑软脑膜表面穿透脑皮质和皮质下白质, 终止于深部白质, 短穿支终止于大脑的表浅白质, 妊娠 32~40 周发育最活跃, 在 32 周左右才开始与长穿支吻合, 这种特殊血管解剖结构的发展产生了动脉末端区和边界区, 脑白质血流量维持在边缘状态, 使白质的血流量较少, 仅为灰质和皮质血流的四分之一, 且供应白质血流的小动脉发育不成熟, 所以早产儿脑白质容易发生缺氧缺血而形成 PVL[8]。此外, 早产儿动脉穿支肌层发育不成熟, 容易发生低血压, 且其不能完全自动调节血流[9], 脑血流极易受全身瞬间血流动力学影响, 不同的因素(低氧血症、低血压、低碳酸血症或高碳酸血症等因素)也可能导致脑血管自我调节的受损, 造成缺血/再灌注的损伤, 早产儿脑白质的这种压力被动性脑血流特点和对动脉血压波动的自我调节受损是其容易发生 PVL 的另一重要原因[9] [10]。

2.2.2. 前少突胶质细胞的易损性

在 PVL 发病中两种上游机制为: 炎症和缺氧缺血, 两者经常共存, 并对早产儿脑白质产生不利影响[11]。两种相关的下游机制是兴奋毒性和氧化应激, 主要针对脆弱的成熟少突胶质细胞(OL)谱系[12]。少突胶质细胞(OL)谱系的成熟分为四个阶段: 少突祖细胞、前少突胶质细胞(或 OL 晚期祖细胞;单克隆抗体 O4 阳性), 未成熟少突胶质细胞(单克隆抗体 O4 和 O1 阳性), 以及产生髓磷脂的成熟少突胶质细胞[12]。大量的人类和实验文献支持前 OL 特别容易受到自由基介导的成熟依赖机制的影响, 而早期和晚期的 OL 谱系阶段对体内和体外氧化应激的内在外在来源都有更强的抵抗力[13]。妊娠后 23~32 周为早产儿 PVL 易感性高峰, 与白质中前少突胶质细胞的发育相吻合, 构成了一个易感性增强的发育窗口, 在人类髓鞘前白质发育的这一漫长窗口期, 在妊娠 28 周左右, 前 OL 占 OL 总数的 90%, 随后出现未成熟 OL 以及髓鞘形成轴突分化为成熟的产生髓磷脂的成熟少突胶质细胞[12]。这与 PVL 在临床人群中的发病率高峰出现在妊娠 28 周重叠。在脑白质损伤的急性期, 由缺氧缺血造成坏死和 caspase 介导的细胞凋亡共同引起急性前 OL 死亡及新增殖的 preOL 以取代急性脑白质损伤期间退化的 preOL。尽管新增殖的 preOL 以取代急性脑白质损伤期间退化的 preOL, 但慢性期髓鞘形成的紊乱似乎不是由髓鞘形成的 OL 的丧失引起的, 而是由多种机制共同作用, 包括表观遗传学改变和炎症反应, 其共同作用会导致小胶质细胞激活和星状胶质细胞增生, 造成脑白质损伤区域小胶质细胞聚集, 释放如自由基、谷氨酸和促炎细胞因子, 包括 TNF- α 、IL-17、IFN- γ 和 IL-1 β 等对少突胶质细胞谱系细胞存在毒性的有毒化合物, 破坏 OL 前分化和发育中的白质髓鞘形成的正常过程。在脑损伤的慢性期, preOL 的持续存在及成熟障碍, 超过其发育时间窗, 进一步增加了脑白质对缺氧缺血或兴奋性毒性损伤的敏感性[14]。

3. 早产儿脑白质软化与间充质干细胞

优化标准的围产期护理和产前用药对预防未成熟脑损伤是重要的。此外, 科学家们已经测试了治疗早产儿脑白质损伤的各种方法。EPO 可以促进正常大脑发育中的血管生成、神经生成和胶质生成。然而, Juul [15]等发现大剂量 EPO 治疗并不能获得更好的神经发育结局或降低 2 岁时的死亡风险。Francesca [16]等研究褪黑激素是一种具有抗氧化、抗炎和抗凋亡作用的强效药物可以作为早产儿神经保护的新工具;然而, 褪黑素在新生儿中的临床研究缺乏。Kimberly 等研究发现脐带延迟结扎 30~60 秒, 能够减少因贫血而输血的需要, 并降低坏死性小肠结肠炎的风险, 可能会改善血液动力学稳定性和大脑自动调节, 并间接防止脑损伤。然而, 在早产儿中, 与立即脐带结扎相比, 延迟脐带结扎并没有降低死亡和主要并发症

的总发生率[17]。间充质干细胞(MSCs)具有抗炎特性, 免疫调节等功能, 临床前研究表明被认为是许多神经疾病(包括白质疾病)的有效治疗工具[18]。由于早产儿发育中的脑中的前少突胶质细胞被认为对围产期炎症和缺氧缺血高度敏感, 导致前少突胶质细胞成熟受到干扰是早产儿脑白质损伤的关键机制。对于间充质干细胞治疗早产儿脑白质损伤可能与以下机制相关: (1) 通过免疫调节减轻炎症: 炎症反应将小胶质细胞从静止状态转变为激活状态, 并分泌促炎细胞因子[19]。MSCs 移植到动物模型中时, 它们会产生炎症介质并影响细胞因子的表达[20]。MSCs 通过调节这些细胞因子, 影响免疫细胞和免疫反应的几个通路, 从而减少炎症, 增加抗炎细胞因子如白细胞介素-4 (IL-4)、白细胞介素-10 (IL-10)、肿瘤坏死因子 β (TNF- β)的分泌, 降低促炎细胞因子的表达, 包括白细胞介素-1 (IL-1)、干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和膜辅助因子蛋白-1 (MCP-1) [21]。(2) 释放营养因子包括胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)和脑源性神经营养因子(BDNF)等神经营养因子, 还包括血管内皮生长因子(VEGF)、神经生长因子(NGF)和血小板源性生长因子(PDGF)等生长因子[22]。BDNF 基因的表达可引导 MSC 进入神经分化途径[23]。黄等人发现 NGF 可以防止神经元凋亡和促进神经元增殖, VEGF 能够促进血管生成[24], PDGF 促进细胞迁移、原代皮质神经元生长、血管生成和轴突生长, 以及抑制神经炎症[25]。吴[26]等人研究表明早期静脉注射间充质干细胞的大鼠的行为恢复和神经发生比晚期静脉注射间充质干细胞的大鼠更明显。(3) MSCs 高表达血管生成素-1 (Ang1)、酪氨酸-蛋白激酶受体(Tie2)、VEGF、VEGF 受体 2 (Flk1)等与血管生成和动脉密度相关的因子。Tie2 是 Ang1 的受体, Flk1 是 VEGF 的受体。VEGF/Flk1 系统和 Ang1/Tie2 系统有助于血管生成的增强。在星形胶质细胞和与 BMSCs 共同培养的内皮细胞中, VEGF、Ang1 和 Tie2 的表达显著升高。此外, 在 2 型糖尿病(T2DM)大鼠卒中后单次静脉注射骨髓间充质干细胞也增加了 Ang1 和 Tie2 的表达[27]。总的来说 MSCs 在脑白质软化治疗中具有促血管生成作用, 主要是通过促进生长因子分泌和结合趋化因子的机制。综上所述, 间充质干细胞在早产儿脑白质损伤的治疗中具有巨大的潜力, 但仍面临一些挑战。间充质干细胞可以通过多种途径, 如脑内注射、静脉注射、鼻内注射等, 选择移植途径、时间和剂量以获得最佳治疗效果成为了亟待解决的问题。

4. 小结

综上所述, 间充质干细胞通过多种机制参与早产儿脑白质的修复过程, 但目前该方法在临床应用中还存在一些挑战和困难, 如治疗时间、细胞来源、安全性、治疗方法等, 进一步的研究和临床实践治疗仍然是必要的。总的来说, 间充质干细胞治疗早产儿脑白质软化具有较好的前景, 但仍需要更多的努力和研究来解决相关问题, 为早产儿的健康发展提供更有效的治疗方法。

参考文献

- [1] Gotardo, J.W., Volkmer, N., Stangler, G.P., *et al.* (2019) Impact of Peri-Intraventricular Haemorrhage and Periventricular Leukomalacia in the Neurodevelopment of Preterms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **14**, e223427. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223427>
- [2] Agut, T., Alarcon, A., Cabanas, F., *et al.* (2020) Preterm White Matter Injury: Ultrasound Diagnosis and Classification. *Pediatric Research*, **87**, 37-49. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0781-1>
- [3] Kurimoto, T., Ibara, S., Kamitomo, M., *et al.* (2020) Assessment of Risk Factors for Cystic Periventricular Leukomalacia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **46**, 2383-2389. <https://doi.org/10.1111/jog.14473>
- [4] Schneider, J. and Miller, S.P. (2019) Chapter 7—Preterm Brain Injury: White Matter Injury. *Handbook of Clinical Neurology*, **162**, 155-172. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64029-1.00007-2>
- [5] Dan, B. (2018) What Causes the Encephalopathy of Prematurity? *Developmental Medicine and Child Neurology*, **60**, 114. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13662>
- [6] Huang, J., Zhang, L., Kang, B., *et al.* (2017) Association between Perinatal Hypoxic-Ischemia and Periventricular Leukomalacia in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **12**, e184993.

- <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184993>
- [7] Romero-Guzman, G.J. and Lopez-Munoz, F. (2017) Prevalence and Risk Factors for Periventricular Leukomalacia in Preterm Infants. A Systematic Review. *Revista de Neurologia*, **65**, 57-62.
- [8] 延新新, 梁玉美. 早产儿脑白质损伤的研究新进展[J]. 医学理论与实践. 2019, 32(10): 1486-1488.
- [9] 司冉冉, 宋红, 宋焕清, 等. 早产儿脑白质损伤早期相关高危因素[J]. 中国实用神经疾病杂志. 2022, 25(1): 49-52.
- [10] Verhagen, E.A., Hummel, L.A., Bos, A.F., *et al.* (2014) Near-Infrared Spectroscopy to Detect Absence of Cerebrovascular Autoregulation in Preterm Infants. *Clinical Neurophysiology*, **125**, 47-52.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.07.001>
- [11] Kurimoto, T., Ibara, S., Kamitomo, M., *et al.* (2020) Assessment of Risk Factors for Cystic Periventricular Leukomalacia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **46**, 2383-2389. <https://doi.org/10.1111/jog.14473>
- [12] Baranano, K. and Burd, I. (2022) CNS Malformations in the Newborn. *Maternal Health, Neonatology and Perinatology*, **8**, 1. <https://doi.org/10.1186/s40748-021-00136-4>
- [13] Motavaf, M. and Piao, X. (2021) Oligodendrocyte Development and Implication in Perinatal White Matter Injury. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **15**, Article 764486. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.764486>
- [14] Guillot, M. and Miller, S.P. (2021) The Dimensions of White Matter Injury in Preterm Neonates. *Seminars in Perinatology*, **45**, Article 151469. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2021.151469>
- [15] Juul, S.E., Comstock, B.A., Wadhawan, R., *et al.* (2020) A Randomized Trial of Erythropoietin for Neuroprotection in Preterm Infants. *The New England Journal of Medicine*, **382**, 233-243. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1907423>
- [16] Garofoli, F., Longo, S., Pisoni, C., *et al.* (2021) Oral Melatonin as a New Tool for Neuroprotection in Preterm Newborns: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Trials*, **22**, Article No. 82.
<https://doi.org/10.1186/s13063-021-05034-w>
- [17] Berglund, S., Magalhaes, I., Gaballa, A., *et al.* (2017) Advances in Umbilical Cord Blood Cell Therapy: The Present and the Future. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **17**, 691-699. <https://doi.org/10.1080/14712598.2017.1316713>
- [18] Sisa, C., Kholia, S., Naylor, J., *et al.* (2019) Mesenchymal Stromal Cell Derived Extracellular Vesicles Reduce Hypoxia-Ischaemia Induced Perinatal Brain Injury. *Frontiers in Physiology*, **10**, Article 282.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00282>
- [19] Levard, D., Buendia, I., Lanquetin, A., *et al.* (2021) Filling the Gaps on Stroke Research: Focus on Inflammation and Immunity. *Brain, Behavior, and Immunity*, **91**, 649-667. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.09.025>
- [20] Xiang, E., Han, B., Zhang, Q., *et al.* (2020) Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells Prevent the Progression of Early Diabetic Nephropathy through Inhibiting Inflammation and Fibrosis. *Stem Cell Research & Therapy*, **11**, Article No. 336. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01852-y>
- [21] He, J., Zhang, N., Zhu, Y., *et al.* (2021) MSC Spheroids-Loaded Collagen Hydrogels Simultaneously Promote Neuronal Differentiation and Suppress Inflammatory Reaction through PI3K-Akt Signaling Pathway. *Biomaterials*, **265**, Article 120448. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120448>
- [22] Wagenaar, N., de Theije, C., de Vries, L.S., *et al.* (2018) Promoting Neuroregeneration after Perinatal Arterial Ischemic Stroke: Neurotrophic Factors and Mesenchymal Stem Cells. *Pediatric Research*, **83**, 372-384.
<https://doi.org/10.1038/pr.2017.243>
- [23] Borkowska, P., Zielinska, A., Paul-Samojedny, M., *et al.* (2021) Synergistic Effect of the Long-Term Overexpression of Bcl-2 and BDNF Lentiviral in Cell Protecting against Death and Generating TH Positive and CHAT Positive Cells from MSC. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 7086. <https://doi.org/10.3390/ijms22137086>
- [24] Liu, D., Ye, Y., Xu, L., *et al.* (2018) Icaritin and Mesenchymal Stem Cells Synergistically Promote Angiogenesis and Neurogenesis after Cerebral Ischemia via PI3K and ERK1/2 Pathways. *Biomedicine & pharmacotherapy*, **108**, 663-669. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.071>
- [25] Hagmeijer, M.H., Korpershoek, J.V., Crispim, J.F., *et al.* (2021) The Regenerative Effect of Different Growth Factors and Platelet Lysate on Meniscus Cells and Mesenchymal Stromal Cells and Proof of Concept with a Functionalized Meniscus Implant. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, **15**, 648-659.
<https://doi.org/10.1002/term.3218>
- [26] Li, W.Y., Choi, Y.J., Lee, P.H., *et al.* (2008) Mesenchymal Stem Cells for Ischemic Stroke: Changes in Effects after *ex Vivo* Culturing. *Cell Transplant*, **17**, 1045-1059. <https://doi.org/10.3727/096368908786991551>
- [27] Xiang, J., Hu, J., Shen, T., *et al.* (2017) Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells-Conditioned Medium Enhances Vascular Remodeling after Stroke in Type 2 Diabetic Rats. *Neuroscience Letters*, **644**, 62-66.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.02.040>