

人脐带间充质干细胞在子痫前期治疗中的研究进展

王妍青, 杨海澜*

山西医科大学第一医院, 山西 太原

收稿日期: 2022年12月28日; 录用日期: 2023年1月21日; 发布日期: 2023年1月31日

摘要

妊娠期高血压给孕妇和胎儿的健康带来了严重影响, 子痫前期作为妊娠期高血压比较常见的一个临床类型近几年来受到广泛关注。子痫前期的病因复杂、学说众多, 目前的治疗方法主要是对症治疗, 没有针对根本病因的治疗方法。人脐带间充质干细胞(human umbilical cord MSC, hUCMSC)是继骨髓间充质干细胞后受到广泛关注的一种多能间充质干细胞。随着进一步探索, 众多学者发现hUCMSC在多种疾病的治疗中都有着巨大的潜能。

关键词

人脐带间充质干细胞, 子痫前期, 治疗

Research Progress of Human Umbilical Cord MSC in the Treatment of Preeclampsia

Yanqing Wang, Hailan Yang*

The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan Shanxi

Received: Dec. 28th, 2022; accepted: Jan. 21st, 2023; published: Jan. 31st, 2023

Abstract

Gestational hypertension has a serious impact on the health of pregnant women and fetuses. As a common clinical type of gestational hypertension, preeclampsia has been widely concerned in recent years. The etiology of preeclampsia is complex and there are many theories. The current treatment methods are mainly symptomatic treatment, but there is no treatment for the root

*通讯作者。

cause. Human umbilical cord MSC (hUCMSC) is a kind of pluripotent mesenchymal stem cells. With further exploration, many scholars found that hUCMSC has great potential in the treatment of various diseases.

Keywords

Human Umbilical Cord MSC, Preeclampsia, Treatment

Copyright © 2023 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

妊娠 20 周以后, 子痫前期的孕妇可以出现蛋白尿, 高血压或其他系统损害的症状[1]。子痫前期呈持续性进展, 患者如果没有及时得到治疗, 疾病进一步发展将会造成严重后果[2] [3]。子痫前期的病因有血管内皮损伤及功能降低学说、免疫学说、循环毒性因子学说等多种学说, 目前普遍认为子痫前期是子宫螺旋动脉重铸受损, 胎盘释放大量炎症因子损伤血管内皮细胞导致的。子痫前期发病机制复杂, 可以造成患者全身小血管痉挛和血管内皮细胞损伤, 进而出现一系列严重后果, 影响孕妇和胎儿的生命安全。目前, 临床上对于子痫前期患者主要是对症治疗, 必要时可以终止妊娠[4]。但是这些方法都不是针对根本病因进行治疗的, 而近几年新兴的 hUCMSC 为子痫前期的患者提供了新的治疗方法。

干细胞替代治疗是疾病治疗的一种前沿科学[5], 目前研究比较广泛的是骨髓间充质干细胞(bone marrow derived MSC, BMSC), 但由于不同个体的健康差异, BMSC 增值、扩增的能力有所下降, 而且, BMSC 的提取过程中容易受到细菌及病毒的污染, 这可能会影响未来对 BMSC 的研究。而 hUCMSC 作为一种新的多能间充质细胞, 因为来源广泛, 易于分离, 增殖率高, 免疫原性低, 所受医学伦理学限制较少, 所以其临床应用具有更加广阔的研究前景, 受到各界关注。目前有研究表明 hUCMSC 在心脑血管疾病[6]、神经系统疾病[7]、免疫疾病[8]、血液系统疾病[9]、肝脏疾病等治疗中有巨大的潜力。现今有关 hUCMSC 治疗妇产科疾病的研究主要是妇科肿瘤与子痫前期方面的, 本篇综述主要讨论 hUCMSC 治疗子痫前期的作用机制。

2. 修复损伤血管

一方面, hUCMSC 可以分泌具有血管修复功能的细胞因子; 另一方面, hUCMSC 分泌的外泌体(hucMSCs-Exo)可以调节免疫功能, 促进血管修复[10] [11] [12] [13] [14]。有研究表明, hUCMSC 可以分泌成纤维样生长因子、血管内皮生长因子、胰岛素样生长因子、转化生长因子等, 改善组织微环境, 促进血管生成; 也有众多研究者做了 hUCMSC 与血管再生修复的研究, Koh 等[15]和 Cao 等[16]也通过实验发现 hUCMSC 对缺血性疾病有治疗作用。Liao 等[17]发现注射 hUCMSC 混合物的裸鼠中出现了含有血液的血管结构, 进一步说明了干细胞的血管修复作用。胡克苏[18]发现注入 hUCMSC 后, 其他细胞可以分泌细胞因子, 这些细胞因子可以向损伤部位游走, 形成微血管结构。Ang-I 可以通过磷酸化激酶受体参与新生血管的调节与生成。萧鸿[19]等通过 hUCMSC 构建了 Ang-I 基因表达载体, 并通过 Western blot 法检测到 Ang-I 基因表达, 这也进一步说明了 hUCMSC 对血管的生成与调节作用。另有研究表明 hUCMSC 在一定条件下可以整合到受损血管, 分化成为内皮细胞, 形成血管样结构, 直接参与受损血管的修复与

再生, 改善血流灌注[20]。人脐带间充质干细胞源外泌体(hucMSCs-Exo)是由 hucMSCs 分泌的膜性小泡[21], 熊智慧[22]等研究表明, 外泌体可以参与免疫调节, 调整 vEGF 与 sFlt-1 的表达, 促进受损血管内皮细胞恢复。另外, hUCMSC 容易与外源基因转染, 其基因表达有一定组织特异性, 因而可能成为基因治疗载体。或许我们可以把血管生成因子的基因转载到 hUCMSC, 将携带血管生成因子基因的 hUCMSC 定向输入到受损血管部位, 进而达到修复血管的目的。

3. 归巢作用

hUCMSC 有向损伤或炎症部位定向移动的作用, 这被称为归巢作用[23]。分形素(fractalkine CX3CL1)-CX3CR1 (Fractalkine receptor CX3CL1)具有相互作用, CX3CR1 为 CX3CL1 的受体, 而 hUCMSC 具有 CX3CR1, 二者的相互作用可能造成了 hUCMSC 的归巢作用。有体外研究表明子痫前期患者的血清可以损伤人脐静脉内皮细胞(Human umbilical vein endothelial cells, HUVEC), hUCMSC 可以通过归巢作用移动到受损部位, 这也为用 hUCMSC 治疗子痫前期的患者提供了基础[24]。

4. 减轻炎症反应

hUCMSC 在归巢后可以分泌细胞因子来减轻炎症反应。hUCMSC 的这种归巢作用可能与黏附分子等相关。付丽华[25]的实验发现 hUCMSC 可以通过归巢作用减轻炎症, 作者认为这可能是由于 hUCMSC 抑制了免疫细胞释放炎症因子。同样, 外泌体可以通过调整 M1 型巨噬细胞和 M2 型巨噬细胞的比例减轻炎症反应。M2 型巨噬细胞可以抑制炎症反应, 促进组织修复, 减少炎症因子的释放, 而 M1 型巨噬细胞可以促进炎症反应, 分泌炎症物质[26] [27]。Li 等[28]研究表明外泌体可以减少 M1 型巨噬细胞生成, 减少促炎因子的释放, 进而减轻炎症反应。另有研究表明[29] [30]发现处理过的 hucMSCs-Exo 可以刺激 M2 型巨噬细胞极化, 减轻炎症反应, 降低小鼠死亡率。

5. 调节免疫反应

hUCMSC 可以从多个方面调节免疫反应。hUCMSC 可以抑制 T 淋巴细胞及 B 淋巴细胞的增值能力。hUCMSC 还可以改变免疫细胞分泌的细胞因子, 外泌体也可以通过调整辅助性 T 细胞与调节性 T 细胞的比例减轻免疫反应。hUCMSC 可以改变自然杀伤细胞或树突状细胞分泌的细胞因子, 产生各种抗炎或耐受表型, 调节免疫和炎症反应[23]。辅助性 T 细胞与调节性 T 细胞具有拮抗反应, 辅助性 T 细胞可以促进炎症反应, 而调节性 T 细胞可以减轻炎症反应。Liu 等[31]发现外泌体可以上调调节性 T 细胞的比例, 同样, 郭礼妍等[32]发现外泌体可以减少辅助性 T 细胞数目, 增加调节性 T 细胞的数目, 进而减轻炎症反应。Horwitz 等[33]研究发现 hUCMSC 可以抑制移植物抗宿主反应, 这可能与 hUCMSC 作为有分化潜能的细胞可以修复组织, 也可以分泌修复损伤组织的细胞因子有关。4~8 代 hUCMSC 甚至可以表达共刺激分子和 HLA II 类分子, 这可以使 hUCMSC 存活于异体, 免于 NK 细胞和 T 淋巴细胞的识别。

6. 分泌多种细胞因子

hUCMSC 可以经过自分泌或旁分泌作用分泌多种细胞因子, 这些种类繁多的细胞因子可以促进血管内皮细胞生长与损伤组织的修复。有报道表明 hUCMSC 的细胞因子谱范围广阔, 包含白血病抑制因子、血管内皮生长因子、白介素 6、巨细胞集落刺激因子等, 可以促进血管内皮细胞生长和增殖[34] [35] [36]。崔雪梅[37]等的实验表明向大鼠体内移植 hUCMSC 可以减少内皮损伤因子 Ang II 和 ET-1 含量减少, 说明 hUCMSC 可能会通过调节内皮损伤因子的表达来缓解妊娠期高血压。张丹[38]的实验表明 hUCMSC 可以降低血压并改善螺旋动脉重铸, 推测是 hUCMSC 通过旁分泌机制促进血红蛋白酶 1 的释放导致的。关洪

波等发现子痫前期患者的血清可以破坏脐静脉内皮细胞, 而 hUCMSC 干预脐静脉细胞则导致细胞上清中 NO 含量增加, 内皮素 1 含量减少, 这有可能是 hUCMSC 分泌细胞因子导致的[36] [39]。

与其他间充质干细胞相比, hUCMSC 有更明显的优势和广阔的应用前景。hUCMSC 用于子痫前期的治疗是一个切实可行的研究方向, 但是应用 hUCMSC 进行治疗仍有一些问题亟待解决。首先是有关 hUCMSC 自身致瘤性的问题, hUCMSC 长期传代培养会不会恶变, 出现恶变后应该怎样鉴定与解决[40]; 其次, 如何将 hUCMSC 应用到临床治疗中, 只依靠临床试验并不能全面准确的验证 hUCMSC 的疗效, 注射 hUCMSC 的剂量与频率, 注射后有无副作用都需要进行大量相关的动物实验研究和临床试验, 尽可能避免对人体的伤害。尽管有很多问题尚不确定, 但 hUCMSC 治疗依旧值得我们研究探索。

参考文献

- [1] Mol, B.W.J., Roberts, C.T., Thangaratinam, S., *et al.* (2016) Pre-Eclampsia. *Lancet*, **387**, 999-1011. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00070-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00070-7)
- [2] Wirka, R.C. and Quertermous, T. (2017) Circulating Peptide Prevents Preeclampsia. *Science*, **357**, 643-644. <https://doi.org/10.1126/science.aao2642>
- [3] Ghulmiyyah, L. and Sibai, B. (2012) Maternal Mortality from Preeclampsia/Eclampsia. *Seminars in Perinatology*, **36**, 56-59. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2011.09.011>
- [4] Hale, S.A., Sobel, B., Benvenuto, A., *et al.* (2012) Coagulation and Fibrinolytic System Protein Profiles in Women with Normal Pregnancies and Pregnancies Complicated by Hypertension. *Pregnancy Hypertension*, **12**, 152-157. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2012.01.004>
- [5] Patel, D.M., Shah, J. and Srivastava, A.S. (2013) Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells in Regenerative Medicine. *Stem Cells International*, **2013**, Article ID: 496218. <https://doi.org/10.1155/2013/496218>
- [6] Chen, A.Q., Siow, B., Blamire, A.M., Lako, M. and Clowry, G.J. (2010) Transplantation of Magnetically Labeled Mesenchymal Stem Cells in a Model of Perinatal Brain Injury. *Stem Cell Research*, **5**, 255-266. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2010.08.004>
- [7] Lim, J.Y., Park, S.I., Kim, S.M., *et al.* (2011) Neural Differentiation of Brain-Derived Neurotrophic Factor-Expressing Human Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells in Culture via TrkB-Mediated ERK and β -Catenin Phosphorylation and Following Transplantation into the Developing Brain. *Cell Transplantation*, **11**, 1855-1866. <https://doi.org/10.3727/096368910X557236>
- [8] Cavaglieri, R.C., Martini, D., Sogayar, M.C. and Noronha, I.L. (2009) Mesenchymal Stem Cells Delivered at the Subcapsule of the Kidney Ameliorate Renal Disease in the Rat Remnant Kidney Model. *Transplantation Proceedings*, **41**, 947-951. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.01.072>
- [9] Jang, Y.K., Jung, D.H., Jung, M.H., *et al.* (2006) Mesenchymal Stem Cells Feeder Layer from Human Umbilical Cord Blood for Ex Vivo Expanded Growth and Proliferation of Hematopoietic Progenitor Cells. *Annals of Hematology*, **85**, 212-225. <https://doi.org/10.1007/s00277-005-0047-3>
- [10] Nagaya, N., Fujii, T., Iwase, T., *et al.* (2004) Intravenous Administration of Mesenchymal Stem Cells Improves Cardiac Function in Rats with Acute Myocardial Infarction through Angiogenesis and Myogenesis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **287**, H2670-H2676. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01071.2003>
- [11] Chen, D.Y., Wei, H.J., Lin, K.J., *et al.* (2013) Three-Dimensional Cell Aggregates Composed of HUVECs and cbMSCs for Therapeutic Neovascularization in a Mouse Model of Hindlimb Ischemia. *Biomaterials*, **34**, 1995-2004. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.11.045>
- [12] Kwon, Y.W., Heo, S.C., Jeong, G.O., *et al.* (2013) Tumor Necrosis Factor- α -Activated Mesenchymal Stem Cells Promote Endothelial Progenitor Cell Homing and Angiogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1832**, 2136-2144. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.08.002>
- [13] Huang, C.C., Chen, D.Y., Wei, H.J., *et al.* (2013) Hypoxia-Induced Therapeutic Neovascularization in a Mouse Model of an Ischemic Limb Using Cell Aggregates Composed of HUVECs and cbMSCs. *Biomaterials*, **34**, 9441-9450. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.09.010>
- [14] 万江波, 蔡黔, 刘毅. 小腿肌肉移植骨髓间充质干细胞治疗大鼠糖尿病足溃疡的疗效观察[J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(12): 1730-1736.
- [15] Koh, S.-H., Kim, K.-S., Choi, M.-R., *et al.* (2008) Implantation of Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells as a Neuroprotective Therapy for Ischemic Stroke in Rats. *Brain Research*, **1229**, 233-248.

- <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.06.087>
- [16] Cao, H.L., Qian, H., Xu, W.R., *et al.* (2010) Mesenchymal Stem Cells Derived from Human Umbilical Cord Ameliorate Ischemia/Reperfusion-Induced Acute Renal Failure in Rats. *Biotechnology Letters*, **32**, 725-732. <https://doi.org/10.1007/s10529-010-0207-y>
- [17] Liao, W.B., Xie, J., Zhong, J., *et al.* (2009) Therapeutic Effect of Human Umbilical Cord Multipotent Mesenchymal Stromal Cells in a Rat Model of Stroke. *Transplantation*, **87**, 350-359. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318195742e>
- [18] 胡克苏. 人脐带间充质干细胞移植对大鼠烧伤治疗作用及其机制[D]: [博士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2011.
- [19] 萧鸿, 刘帅, 李群秀, 等. 人血管生成素-1 基因真核表达载体的构建及其在人脐带间充质干细胞中的表达[J]. 眼科研究, 2010, 28(9): 846-850.
- [20] Nesselmann, C., Li, W.Z., Ma, N. and Steinhoff, G. (2010) Stem Cell-Mediated Neovascularization in Heart Repair. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, **4**, 27-42. <https://doi.org/10.1177/1753944709353338>
- [21] Jiang, N., Xiang, L.S., He, L., *et al.* (2017) Exosomes Mediate Epithelium-Mesenchyme Crosstalk in Organ Development. *ACS Nano*, **11**, 7736-7746. <https://doi.org/10.1021/acsnano.7b01087>
- [22] 熊智慧, 王欣晨, 官海涟, 金美媛. hucMSCs-Exo 对子痫前期孕妇血清 sFlt-1 VEGF 的影响[J]. 浙江临床医学, 2019, 21(4): 439-441
- [23] 谢田琴, 刘建萍. 脐带间充质干细胞在糖尿病治疗中的研究进展[J]. 生命科学, 2020, 32(8): 837-844.
- [24] 史丽, 赵喜娃, 李青梅, 董晓静, 尹洁, 王娟, 姜秉芬. 人脐间充质干细胞治疗子痫前期的可行性体外实验[J]. 中国输血杂志, 2013, 26(6): 517-520.
- [25] 付丽华. 人脐带间充质干细胞治疗妊娠期高血压疾病的实验研究[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2010.
- [26] Di Benedetto, P., Ruscitti, P., Vadasz, Z., Toubi, E. and Giacomelli, R. (2019) Macrophages with Regulatory Functions, a Possible New Therapeutic Perspective in Autoimmune Diseases. *Autoimmunity Reviews*, **18**, Article ID: 102369. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102369>
- [27] Murray, P.J. (2017) Macrophage Polarization. *Annual Review of Physiology*, **79**, 541-566. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034339>
- [28] Li, X., Liu, L.Y., Yang, J., *et al.* (2016) Exosome Derived from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Mediates miR-181c Attenuating Burn-Induced Excessive Inflammation. *eBio Medicine*, **8**, 72-82. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.04.030>
- [29] Song, Y.X., Dou, H., Li, X.J., *et al.* (2017) Exosomal miR-146a Contributes to the Enhanced Therapeutic Efficacy of Interleukin-1 β -Primed Mesenchymal Stem Cells against Sepsis. *Stem Cells*, **35**, 1208-1221. <https://doi.org/10.1002/stem.2564>
- [30] Ti, D.D., Hao, H.J., Tong, C., *et al.* (2015) LPS-Preconditioned Mesenchymal Stromal Cells Modify Macrophage Polarization for Resolution of Chronic Inflammation via Exosome-Shuttled Let-7b. *Journal of Translational Medicine*, **13**, Article No. 308. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0642-6>
- [31] 刘明, 汪劲松, 刘沐芸, 等. 人脐带间充质干细胞外泌体免疫调节功能的研究[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(32): 2630-2633.
- [32] 郭礼妍, 赖沛龙, 耿素霞, 等. 人脐带间充质干细胞来源外泌体对 Treg 和 TH17 细胞的调节作用[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(1): 221-226.
- [33] Horwitz, E.M. and Prather, W.R. (2009) Cytokines as the Major Mechanism of Mesenchymal Stem Cell Clinical Activity: Expanding the Spectrum of Cell Therapy. *Israel Medical Association Journal*, **11**, 209-211.
- [34] Lu, L.L., Liu, Y.J., Yang, S.G., *et al.* (2006) Isolation and Characterization of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells with Hematopoiesis-Supportive Function and Other Potentials. *Haematologica*, **91**, 1017-1026.
- [35] 关洪波, 乔宠, 付丽华, 尚涛. 人脐带间充质干细胞体外修复子痫前期重度患者血清损伤后血管内皮细胞的内分泌功能[J]. 中国医科大学学报, 2012, 41(4): 351-353
- [36] Bermudez, M.A., Sendon-Lago, J., Seoane, S., *et al.* (2016) Anti-Inflammatory Effect of Conditioned Medium from Human Uterine Cervical Stem Cells in Uveitis. *Experimental Eye Research*, **149**, 84-92. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2016.06.022>
- [37] 崔雪梅, 景笑笑. 脐血干细胞移植干预妊娠期高血压模型大鼠的作用[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(45): 6795-6800.
- [38] 张丹. 人脐带间充质干细胞治疗 AT1-AA 诱导的妊娠期高血压疾病大鼠的潜能及机制研究[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2012.

- [39] Zagoura, D.S., Roubelakis, M.G., Bitsika, V., *et al.* (2012) Therapeutic Potential of a Distinct Population of Human Amniotic Fluid Mesenchymal Stem Cells and Their Secreted Molecules in Mice with Acute Hepatic Failure. *Gut*, **61**, 894-906. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300908>
- [40] Lee, A.S., Tang, C., Rao, M.S., Weissman, I.L. and Wu, J. C. (2013) Tumorigenicity as a Clinical Hurdle for Pluripotent Stem Cell Therapies. *Nature Medicine*, **19**, 998-1004. <https://doi.org/10.1038/nm.3267>