Advances in Clinical Medicine 临床医学进展, 2021, 11(12), 5767-5777
Published Online December 2021 in Hans. http://www.hanspub.org/journal/acm
https://doi.org/10.12677/acm.2021.1112853

Hans汉斯

胎盘不同结构间充质干细胞生物学特性研究进展

袁一暄[1,2]，陶　红[2*]，李　秀[2]

[1]大连医科大学，辽宁　大连
[2]山东省青岛市市立医院妇产科，山东　青岛

收稿日期：2021年11月16日；录用日期：2021年12月6日；发布日期：2021年12月20日

摘　要

近些年来，随着干细胞的基础知识和临床应用经验的不断积累，科研人员发现间充质干细胞具有独特的特性包括较强的增殖能力、多向分化潜能、免疫调节特性以及免疫抑制特性。间充质干细胞获取的来源有很多，例如骨髓、脂肪组织、脐带血和胎盘。其中，研究最多的间充质干细胞的来源为骨髓，但骨髓的采集是一种有创性操作，且随着捐献者年龄的增长能采集到的细胞数量也随之减少。胎盘在产妇生产之后一般会被丢弃，但同时胎盘中存在丰富的干细胞，通过一定的方法可以获得充足的间充质干细胞。胎盘存在多层结构，每种组织来源的间充质干细胞也存在着不同。本文主要对胎盘不同结构来源的间充质干细胞在增殖能力、多向分化潜能、免疫调节特性以及免疫抑制等生物学特性方面进行综述。

关键词

间充质干细胞，胎盘，生物学特性

Progress in Research of Biological Characteristics of Mesenchymal Stem Cells from Different Placental Structures

Yixuan Yuan[1,2], Hong Tao[2*], Xiu Li[2]

[1]Dalian Medical University, Dalian Liaoning
[2]Department of Obstetrics and Gynecology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

Received: Nov. 16th, 2021; accepted: Dec. 6th, 2021; published: Dec. 20th, 2021

*通讯作者。

文章引用：袁一暄，陶红，李秀. 胎盘不同结构间充质干细胞生物学特性研究进展[J]. 临床医学进展，2021，11(12): 5767-5777. DOI: 10.12677/acm.2021.1112853

Abstract

In recent years, with the continuous accumulation of basic knowledge and clinical application experience of stem cells, researchers have found that mesenchymal stem cells have unique characteristics, including strong proliferation ability, multidirectional differentiation potential, immunoregulatory and immunosuppressive properties. There are many sources of mesenchymal stem cells, such as bone marrow, adipose tissue, umbilical cord blood and placenta. The most studied source of mesenchymal stem cells is bone marrow, but bone marrow harvesting is an invasive procedure and the number of cells collected decreases as the donor ages. The placenta is generally discarded after childbirth, but at the same time, there are abundant stem cells in the placenta, and sufficient mesenchymal stem cells can be obtained through certain methods. The placenta has multi-layer structure, and each tissue comes from different mesenchymal stem cells. This article reviews biological characteristics of the mesenchymal stem cells from each placental layer, such as proliferative ability, multidirectional differentiation potential, immunoregulation and immunosuppression.

Keywords

Mesenchymal Stem Cells, Placenta, Biological Characteristics

Copyright © 2021 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

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一类具有可以向多个胚层谱系分化潜能的成体干细胞。MSCs 可以在多种成人组织中被分离出来(如肝脏、骨髓、脂肪组织、肌肉、羊水、脐带血和胎盘[1]-[6]。MSCs 除了具备多向分化能力外，同时在免疫层面也具备特异性，如免疫抑制和免疫调节特性，依据 MSCs 的免疫特性，对多发性硬化(multiple sclerosis, MS)和移植物抗宿主(graft versus-host disease, GVHD)等免疫系统疾病在治疗应用等领域有一定的研究价值[7] [8] [9]。在目前临床研究中，骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BM-MSCs)是一类应用最为广泛的干细胞。然而，骨髓的采集属于有创性的采集并且随着供体年龄的不断增长，BM-MSCs 获得的数量和分化潜能也在降低，使得 BM-MSCs 在组织工程和临床上的应用受到了一定的局限性[10]。人胎盘不仅在胎儿发育、营养、耐受等方面发挥着基础性的作用，而且还具有 MSCs 库的功能[11]。胎盘在孕妇生产之后一般会被当成医疗废物进行处理，因此会较容易获得。胎盘是 MSCs 的丰富来源，并且从胎盘中获得的 MSCs 被称之为胎盘间充质干细胞(placental mesenchymal stem cells, PMSCs) [12]。PMSCs 具有体外再生能力、表面表达能力、分化潜能和贴壁能力等特点[13]。PMSCs 的获取无须侵入性的收集，与胚胎干细胞相比，其使用没有巨大的伦理争议。胎盘是由多层结构组织组成，包括由羊膜与叶状绒毛膜所构成的胎儿部分及由底蜕膜构成的母体部分。PMSCs 已成为科研人员的主要研究对象，本文主要对胎盘不同结构来源间充质干细胞的生物学特性进行综述。

2. PMSCs 的来源

胎盘(placenta)是具有参与母体与胎儿之间气体交换、营养物质供应、代谢产物排出，对一些细菌、

病原体及药物起屏障防御作用，和分泌人绒毛膜促性腺激素、雌激素、孕激素等与维持妊娠状态相关激素的作用，同时也在怀孕期间保护胎儿免受母体免疫系统影响的胎儿与母体之间最重要的器官[7] [14]。产后的胎盘大多呈盘状，直径 16~20 厘米，平均重 500 克，其主要细胞类型有滋养层细胞、间充质细胞和血管内皮细胞[15]。

胎盘中含有丰富的 MSCs，现已经可以从胎盘不同结构中获得 MSCs，分离出羊膜间充质干细胞(amniotic mesenchymal stem cells, AMSCs)、绒毛膜间充质干细胞(chorionic mesenchymal stem cells, CMSCs)以及蜕膜间充质干细胞(decidua basalis mesenchymal stem cells, DMSCs) [16] [17] [18]。PMSCs 通常通过外植体或酶法分离获得。外植体法，是指从各自来源的组织中分离并用冰冷磷酸盐缓冲盐水清洗之后，将组织块切碎并放置在培养皿上，然后将其放置在 37℃下在含 5%二氧化碳的加湿室中进行培养[2]。用蛋白酶法分离 PMSCs，将组织块切碎，之后用胰蛋白酶/胶原酶进行分离[12] [17] [19]。有研究发现为了获得最佳的分离效果，去除滋养层细胞和只培养成纤维细胞样绒毛膜细胞，必须使用双酶消化法，同时使用胶原酶Ⅳ和消化酶[20]。Arau'jo 等人用蛋白酶分离不同的 PMSCs 进行比较，在获取 AMSCs 方法中发现，仅胰蛋白酶方案导致在一个样本中的异种培养现象，类似于通过联合酶消化获得的培养物，但具有更好的生长能力；若单用胶原酶分离的 AMSCs 异质性较小，但生长也较低；分离 CMSCs 方法中，仅使用胶原酶的方案较使用胶原酶和胰蛋白酶联合方法更具有优势，因前者的分离速度更快，成本更低并且第一次传代的时间短；使用胶原酶获得 DMSCs 的方法是相对优势方法[16]。

2006 年国际细胞疗法协会认定间充质干细胞需满足以下 3 个标准：① 间充质干细胞在标准组织培养条件下能贴壁生长；② 细胞表达一些特定的表面抗原，高表达分化簇(cluster of differentiation, CD) 90、CD73、CD105，不表达 CD14/CD11b、CD79a/CD19、CD45、CD34、HLA class II；③ 多向分化潜能，指在体外特定的诱导条件下可以向成骨细胞、脂肪细胞、软骨细胞等不同种类的组织细胞分化[21]。近些年，PMSCs 的研究不断增多，对不用胎盘组织来源的 MSCs 取得一定的成果，得出不同来源的 PMSCs 的表面标记存在些许不同。AMSCs、DMSCs、CMSCs 在表达表面标记以及表面标记缺乏之间存在差异[20] [22]-[32]，具体差异如下方表 1[1]。

Table 1. Differences in the expression of surface markers among AMSCs, DMSCs and CMSCs
表 1. AMSCs、DMSCs、CMSCs 表面标记物表达差异

表面标记物 PMSCs 分类	AMSCs	DMSCs	CMSCs
表达类型	CD29、CD44、CD49d、CD49e、CD56、CD73、CD90、CD105、CD166	CD29、CD44、CD73、CD90、CD105、CD166	CD29、CD44、CD73、CD90、CD105、CD146、CD166、CD200、Sox-2、Nestin
缺乏类型	CD11b、CD14、CD19、CD34、CD45、HLA-DR	CD11b、CD14、CD31、CD34、CD40、CD40L、CD45、CD80、CD86L、CD106、HLA-DR	CD11b、CD14、CD19、CD31、CD34、CD40、CD45、CD80、CD83、CD86、HLA-DR

3. PMSCs 生物学特性

MSCs 具有广泛增殖能力、多向分化潜能，免疫抑制与免疫调节等生物学特性。PMSCs 同样也具有

[1]AMSCs 表达不同水平的表面标记包括 CD29、CD44、CD49d、CD49e、CD56、CD73、CD90、CD105 和 CD166，同时缺乏 CD11b、CD14、CD19、CD34、CD45 和 HLA-DR [22] [23] [24] [25]。DMSCs 对 CD11b 、CD14、CD31、CD34、CD40、CD40L、CD45、CD80、CD86L、CD106 和 HLA-DR 呈阴性，而对标记。CD29、CD44、CD73、CD90、CD105 和 CD166 呈阳性[26] [27] [28]。CMSCs 表达 CD29、CD44、CD73、CD90、CD105、CD146、CD166、CD200，Sox-2 和 Nestin，对 CD11b、CD14、CD19、CD31、CD34、CD40、CD45、CD80、CD83、CD86 和 HLA-DR 呈阴性[20] [29] [30] [31] [32]。

这些生物学特性，对不同结构来源的PMSCs，包括AMSCs、CMSCs、DMSCs，具备MSCs的共性，同时各有各的特点。本文将在增殖能力、分化潜能，免疫抑制、免疫调节等方面对不同结构来源的PMSCs进行阐述。

3.1. 增殖能力

胎盘源性单细胞悬液的初始原代培养产生了主要为成纤维细胞和上皮样形态的异质群体，在胰蛋白酶化和随后的亚培养中，成纤维细胞主导原代培养并继续增殖，上皮样群体从培养物中消失，在随后的传代中不再出现[33]。有关研究显示：CMSCs和DMSCs的第一代均为成纤维细胞样细胞，但AMSCs呈现出强异质性，并且通过比较各组形态学分析的标准差，从统计学上证明了AMSCs培养物的异质性[17] [18]。PMSCs表现为贴壁细胞，细胞贴壁后形态均一，呈长梭形，平行或漩涡状生长[14] [34]。

Shalini Vellasamy等人研究发现早期的PMSCs具有快速的生长动力学，但是，在第15代以后PMSCs的生长动力学是缓慢的，包括前期的滞后和对数阶段，并且需要更长的时间才能达到汇合[33]。白金萍等人在增殖能力方面对PMSCs进行研究得出：PMSCs具有传代能力，但是当细胞传代培养到25代时，细胞形态开始发生改变，由长梭形变成缩短形，生长速度变快，但是细胞贴壁不牢，易消化[34]。25代之后，PMSCs细胞形态的改变及生长速度变快的现象目前没有更好的证据证明其原因，需要进一步的研究。

AMSCs、CMSCs、DMSCs在增殖能力上存在不同性。相关研究发现，在首次传代培养平均时间中，AMSCs用时最短，之后为CMSCs，最后为DMSCs用时最长；第一代各组织细胞平均产量中，羊膜来源细胞获得最多，其次为绒毛膜，最后为胎盘蜕膜[17]。有相关研究表明AMSCs和CMSCs具有相似的生长特性，其中DMSCs的生长速率明显较高[18]。Yoo Shin Choi等人研究也佐证了上述观点，并得出相关研究结果如下：在细胞传代第二代中发现DMSCs与AMSCs和CMSCs相比具有较高的细胞活性，与来自羊膜和绒毛膜的细胞相比来自蜕膜的细胞显示出更高的生长速率；从第2代到第6代，CMSCs和DMSCs的增值率均高于AMSCs [35]。

3.2. 分化潜能

MSCs具备向多个胚层分化的潜能，如可分化成中胚层(成脂细胞、成骨细胞、软骨细胞、心肌细胞)、内胚层(肝细胞、胰岛β细胞)和外胚层(神经细胞)谱系的细胞。根据MSCs的多向分化潜能，对来自不同胎盘结构的MSCs在3个胚层谱系的分化能力进行阐述。

相关研究得出AMSCs、CMSCs、DMSCs具有向成骨细胞、成脂细胞、软骨细胞分化能力[2] [18] [36] [37] [38]。Choi YS等人对对不同胎盘组织来源的MSCs在成脂、成骨及软骨细胞分化能力进行比较得出：CMSCs、DMSCs在成脂细胞、成骨细胞和软骨细胞分化潜能中均显著高于AMSCs的分化潜能[35]。但又有相关研究提出：AMSCs、CMSCs、DMSCs在成骨分化能力中依次减弱[39]。由此在成骨分化能力中胎盘各层次来源的MSCs存在着差异，需要进一步进行比较。

除了在成脂细胞、成骨细胞及软骨细胞方面具有分化能力，AMSCs、CMSCs在肝脏细胞分化中也存在着相应的潜能[40] [41]。在神经培养基的诱导下CMSCs出现神经元样的形态学改变并且有许多神经元突起，成熟神经元标志物(NF-200)和胶质细胞标志物(GFAP)分析呈现为阳性，因此可以证明CMSCs具备向神经元分化潜能[42]。

3.3. 免疫调节

3.3.1. CMSCs免疫调节

PMSCs与受刺激的单核细胞共培养，将人单核细胞从M1炎性细胞分化为M2炎性细胞，下调共刺激分子(CD40、CD80和CD86)的表达，诱导共抑制蛋白(CD273、CD274和B7H4)的表达，诱导巨噬细胞

产生抗炎表型，这一过程部分是通过作用于糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)和孕激素受体(progesterone receptor, PR)的可溶性因子介导的[43]。GR 和 PR 参与抗炎蛋白的产生，促进凋亡细胞的吞噬和抗炎 M2 巨噬细胞的分化。

从人胎盘绒毛膜取得的 PMSCs 可通过直接或间接接触机制或非刺激性 PMSCs 分泌的可溶性因子诱导人 M2 巨噬细胞分化，CMSCs 可溶性因子可部分作用于 GR 或 PR，诱导巨噬细胞产生免疫抑制表型，并证明 PMSCs 对巨噬细胞分化的这种作用是可逆的[43]。F. M. Abomaray 等人在研究中发现绒毛膜来源的 PMSCs 通过直接或间接的接触机制，或未经共培养的 PMSCs 分泌的可溶性因子，抑制人树突状细胞(dendritic cells, DCs)的分化，PMSCs 可以调节 DCs 分化过程并诱导 CD1+阳性 DCs 免疫抑制表型，而且这种作用是可逆的[29]。

调节性 T (regulatory T, Treg)细胞参与 MSCs 的免疫抑制作用，诱导对自身抗原的耐受和免疫系统的调节。Treg 细胞存在 CD4、CD25、叉头样转录因 3 (forkhead box P3, FoxP3)和白细胞介素(Interleukin, IL)-2 受体 α 链的高表达特点。Treg 细胞的发育和维持高度依赖于多种细胞因子的共同刺激，包括 IL-2、转化生长因子 β (transforming growth factor-beta, TGF-β)和细胞因子信号转导抑制因子-1 [44]。Treg 细胞的鉴定可以通过转录因子 FoxP3 和细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)的表达实现。其中，FoxP3 参与了 Treg 细胞的成熟，并在成熟的 Treg 细胞中稳定表达。高表达的 FoxP3 所导致的对自身和非自身的免疫耐受，主要是通过活化的抗原提呈细胞直接或间接抑制效应 T 细胞的方式所呈现[44]。CMSCs 可能通过 FoxP3 促进幼稚 T 细胞向 CD4+、CD25+、FoxP3+、Treg 细胞方向分化进而调控 T 细胞分化，研究表明 CMSC 可以通过多种炎症和抗炎细胞因子调节 Treg 中 Foxp3 的表达[44]。结合上段内容，表明 CMSCs 对免疫抑制的调节能力有一定的作用，因此可凭借此特点进一步探讨 CMSCs 在免疫系统疾病方面的应用。

3.3.2. AMSCs 免疫调节

AMSCs 可以抑制单核细胞的分化，AMSCs 产生高水平的辅助型 T 细胞 2 (T helper 2 cell, Th2)相关细胞因子 CCL2、CXCL8 和 IL-6，这与抑制 CD34+细胞和单核细胞向 DCs 分化有关，同时 AMSCs 对抗原提呈细胞的免疫调节作用可通过阻止单核细胞成熟为树突状细胞来实现，单核细胞在 AMSCs 存在下，暴露于 DC 分化和成熟条件下，显示发育受损，无法表达 CD1a，无法上调共刺激分子 CD80、CD86 和 CD83 [24]。

AMSCs 能通过分泌可溶性因子，如 IL-10、TGF-β、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)和吲哚胺 2,3-双加氧酶(indoleamine-pyrrole 2,3-dioxygenase, IDO)，起到抑制细胞增殖、抑制促炎信号等间接免疫调节作用[45] [46]。IL-10 是通过抑制 IL-1、TNF-α 和其他促炎因子的产生而发挥作用的一种广谱抗炎细胞因子[47]。AMSCs 和外周血单个核细胞(Peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)共培养的上清液中 IL-10 水平升高，但是 AMSCs 不分泌 IL-10，说明 IL-10 不是由 AMSCs 产生的，而是由 PBMCs 分泌的，提示 T 细胞或抗原提呈细胞可能受到旁分泌效应的影响[45]。TGF-β 是一种有效的抗炎细胞因子，在 AMSCs 和 PBMCs 共培养的培养上清液中 TGF-β 水平升高，表明 TGF-β 可能参与了 AMSCs 对 PBMCs 的免疫调节作用[45]。IDO 是一种通过色氨酸耗竭抑制 T 细胞增殖并促进免疫耐受的免疫抑制因子，IDO mRNA 在 AMSCs 中没有组成性表达，然而，当 AMSCs 和 PBMCs 共培养时，IDO mRNA 和犬尿氨酸(色氨酸的一种代谢产物)的产生增加，提示 IDO 是由共培养诱导的参与 AMSCs 的免疫调节[45]。PGE2 是一种由花生四烯酸经环氧酶(cyclo-oxygen-ase, COX)-1 和 COX-2 酶合成，调节 DC 的成熟和抗原提呈，抑制 T 细胞增殖和细胞因子产生的重要的免疫调节因子，AMSCs 可以分泌大量 PGE2，特别是与人 CD4+ T 细胞共培养时[45] [48]。AMSCs 可以通过多种方式起到免疫调节

作用进而发挥免疫抑制功能，但是这种免疫调节的作用机制尚不是非常明确，有待进一步研究。

3.3.3. DMSCs 免疫调节

在 DMSCs 的调节作用下，DMSCs 不能诱导巨噬细胞的抗炎表型，而是促使单核细胞向炎症 M1 样巨噬细胞分化，DMSC 可显著降低巨噬细胞 CD36、CD163、CD204 和 CD206 的表达，与此同时，DMSC 可通过 M1 样巨噬细胞增加炎性细胞因子的表达，包括 IL-1β、γ-干扰素(interferon gamma, IFN-γ)和 TNF-α，并且能通过巨噬细胞减少对其他炎症分子的表达，包括 IL-6 和 IL-12 [49]。Mohamed H. Abumaree 等人实验结果表明，DMSCs 是免疫刺激细胞，通过其诱导具有抗癌活性的 M1 样巨噬细胞分化的能力，使其具有对抗癌细胞的潜力，除此之外，DMSCs 也可诱导巨噬细胞对 CD4+ T 细胞的产生 M1 样的刺激作用，而 CD4+ T 细胞也能对抗癌细胞[49]。

自然杀伤细胞(natural killer cells, NK)具有特定的免疫功能，可以清除病毒感染细胞和肿瘤细胞。FU 等人研究发现，与单独培养的蜕膜自然杀伤细胞(decidual natural killer cell, dNKs)相比，dNKs 与 DMSCs 共培养降低了自然细胞毒性触发受体 3 (Natural Cytotoxicity Triggering Receptor 3, NCR3/NKp30)的表达，提高了杀伤细胞免疫球蛋白样受体 2DL1 (killer cell immunoglobulin-like receptor 2DL1, KIR2DL1)表达 dNK 细胞的百分率，此外，与 DMSCs 共培养可降低 dNK 细胞的穿孔素、IFN-γ 和 TNF-α 的产生，上调 IL-4 和 IL-10 的表达[26]。Abumaree 等人的研究进一步证明，DMSCs 可以刺激静息未激活的 NK 细胞(IL-2 诱导 NK 细胞增殖)和激活的 NK 细胞(IL-2 预培养的 NK 细胞)的增殖，同时激活的 NK 细胞受体 NKG2D、CD69、NKp30 和 NKp44 介导了对 DMSCs 的杀伤活性，然而，DMSCs 也通过 CD69 直接诱导 NK 细胞溶解活性[50]。此外，DMSCs 不抑制 NK 细胞对癌细胞的杀伤活性。DMSCs 诱导 NK 细胞表达炎性受体，包括 IL-18 受体(IL-18Rα，IL-18Rβ)和 TLR-7，这些受体介导 NK 细胞的抗肿瘤活性，同时也发现，即使抑制 DPMSC 分泌 IL-12 可降低 NK 细胞 IL-18R 的表达，也不影响 NK 细胞对癌细胞的杀伤活性，提示 DMSCs 预处理的 NK 细胞具有抗肿瘤的治疗潜力[50]。结合上段 DMSCs 对 M1 样巨噬细胞的调节作用，可得出 DMSCs 在肿瘤治疗中具有潜在的应用价值。

相关研究对胎儿来源的 PMSCs (AMSCs、CMSCs)和母体来源的 PMSCs (DMSCs)进行比较，发现此二者在 CD200 和 HGF 具有特殊的意义。CD200 是一种介导免疫抑制信号的细胞表面糖蛋白，已被证明通过多发性骨髓细胞类型调节免疫反应，特别是树突状细胞和巨噬细胞；HGF 是一种重要的生长因子，不仅促进细胞生长、形态发生和组织再生，而且在诱导耐受性树突状细胞和调节性 T 细胞中发挥调节作用[51]。Zhu 等人在研究中发现，胎儿而非母体 PMSCs 表达 CD200 达到显著水平，并且这种表达在小鼠皮肤移植模型中介导了抗排斥[51]。Jian Wang 等人的研究发现，CD200 阳性的 CMSCs (CD200 + CMSCs)可通过 CD200-CD200R 轴下调多种免疫细胞活性，抑制巨噬细胞分 TNF-a、上调抗凋亡蛋白 Bcl-xL 抑制肝细胞凋亡，以及对人肝细胞的再生具有支持作用，并由此提出 CD200-PCMSCs 可能成为炎症性肝病干细胞治疗地理想选择[31]。胎儿 PMSCs 高表达 HGF，在胎儿 MSC 条件培养基，发现类似于重组 HGF，并且在体外刺激血管生成，而且用抗 HGF 抗体可消除了这种作用，这表明 HGF 参与 MSC 介导的血管生成[51]。PAZ L 等人进一步证明，与母体 PMSCs 相比，CMSCs 显示出良好的血管生成潜能[30]。与母体 PMSCs 相比，胎儿 PMSCs 表达的 CD200 和 HGF 水平较高，胎儿 PMSCs 可能更适合应用于细胞再生、组织修复和免疫抑制治疗潜力功能。

3.4. 免疫抑制

CMSCs 较母体来源的 PMSCs 具有更高的抑制 T 细胞增殖的能力[30]。绒毛膜来源的 PMSCs 可以将巨噬细胞从炎症 M1 转化为抗炎 M2 表型，提示 CMSCs 具有一种新的免疫抑制特性，可用于炎症性疾病

相关炎症的解决和组织修复[43]。除此之外，有研究发现，在抗 CD3 和 CD28 抗体刺激的人 CD4 + T 细胞增殖条件下，T 细胞的数量明显增加，但与 CMSCs 共培养时，T 细胞的数量明显减少[48]。F. M. Abomaray 等人的研究结果进一步证明并发现，CMSCs 与未成熟树突状细胞(immature dendritic cells, iDCs)和成熟树突状细胞(mature dendritic cells, mDCs)共培养导致表型和功能改变，表现为共刺激分子(CD40、CD80、CD83 和 CD86)表达减少，刺激 CD4+ T 细胞增殖的能力降低；PMSCs 与 iDCs 或 mDCs 共培养可增加免疫抑制分子 B7H3、B7H4、CD273、CD274 和 IDO 的表达，且与 CMSCs 共培养的 iDCs 和 mDCs 对 IL-12 和 IL-23 的分泌也明显减少；CMSCs 与 mDCs 共培养降低了 IL-12 和 INF-γ 这两种炎性细胞因子的分泌，同时增加了 IL-10 抗炎因子的分泌，此外，还发现与 CMSCs 共培养可抑制单核细胞向未成熟树突状细胞(iDCs)的分化，pMSCs 对 iDC 分化的抑制作用呈剂量依赖性[29]。后续也有研究发现，将 T 细胞与 CMSCs 共同培养出现 T 细胞簇的形成明显减少，并且增殖抑制作用呈剂量依赖性[44]。由这些研究结果可得出 CMSCs 在人类巨噬细胞和树突状细胞中诱导抗炎表型，并抑制 T 细胞的增殖。

AMSCs 通过植物血凝素(phytohemagglutinin, PHA)或异基因培养细胞的细胞间接触抑制活化的 PBMCs 的增殖，并且以剂量依赖的方式抑制混合淋巴细胞反应(mixed lymphocyte reaction, MLR)，随着 AMSCs 数量的增加，PBMCs 增殖减少[24] [47]。Parolini 等人研究也发现，AMSCs 可以抑制类风湿关节炎患者 PBMCs 的增殖[52]。相关研究发现，AMSCs 可以较 CMSCs 明显改善了急性移植物抗宿主病模型的病理状况，并且，AMSCs 对 Th1/Th17 细胞的分化和增殖有明显的抑制作用，因此 AMSCs 可以有效地抑制 Th1/Th17 细胞的免疫，改善 GVHD 的预后[48]。Dabrowski 等人不仅发现, 在同种异体移植模型中，AMSCs 具有很强的抑制淋巴细胞增殖的潜能，同时也发现在 MLR 中加入胎儿来源的 PMSCs 可明显抑制受刺激淋巴细胞的增殖[22]。由此可以提出，在可能治疗新生儿期炎症相关疾病的情况下，胎儿组织似乎是间充质细胞的完美来源，且快速分离同质细胞群对早产儿进行快速、预防性的自体细胞移植存在可能性，因此，在未来，它们可能被用于治疗早产儿以及移植后的免疫治疗。

在妊娠期间，母体和胎儿的免疫细胞在蜕膜中相互直接接触，蜕膜在母体和发育中的胎儿之间起着免疫屏障的作用[28]。DMSCs 的免疫抑制特性主要是通过抑制有丝分裂原和异基因诱导的 PBMCs 增殖而表现出来，这种抑制作用具有剂量依赖性和应变无关性，但从机制上讲，DMSCs 的抑制作用不是通过诱导淋巴细胞凋亡，而是通过上调 Treg 细胞的水平来实现的，Treg 细胞是介导免疫耐受的关键因素之一[53] [54]。此外，有研究表明，可溶性因子如 TGF-β、IL-10、诱导型一氧化氮合酶(Inducible Nitric Oxide Synthase, iNOS)、COX-2、IDO 和人白细胞抗原-G (human leucocyte antigen-G, HLA-G)在 MSC 介导的免疫抑制中发挥重要作用[55]。BEHNAM 等人，将 IL-10、PGE2、IDO、IFN-γ 和程序性死亡配体-1 等免疫抑制基因导入 DMSCs，结果发现转染和未转染的 DMSCs 在体外和体内表现出相似的作用，并且提出尽管 DMSCs 输注降低了 GVHD 评分，但没有改善[54]。Lu 等人发现 DMSCs 至少可以扩增 24 代，并且没有任何染色体异常的迹象[53]。综上所述，DMSCs 由于其具有较强的增殖活性和免疫抑制特性，且具有基因不可转化性，可以成为干细胞移植治疗临床应用的良好候选者，但是仍需结合临床进一步研究如何改善。

除了上述 DMSCs 的抑制作用之外，DMSCs 对单核细胞诱导内皮细胞增殖及其与内皮细胞粘附有抑制作用[56]。Alshabibi 等人的研究发现，DMSCs 不仅能降低单核细胞与内皮细胞的粘附，而且也能降低单核细胞在 H_2O_2 存在下对内皮细胞增殖的刺激作用，同时还发现，DMSCs 可以增加由 H_2O_2 处理过的内皮细胞中谷胱甘肽和硫氧还蛋白还原酶的活性[57]。由此可以提出，DMSCs 通过保护内皮细胞免受氧化应激损伤在炎症性疾病，如动脉粥样硬化等方面具有潜在的治疗应用价值，但还需要更多地研究来进一步阐明这一点。

4. 结语

胎盘是胎儿与母体之间进行物质交换的重要器官，由于胎盘的获得具有无创性，符合伦理要求，并且胎盘中存在大量的间充质干细胞，使得胎盘已成为间充质干细胞主要获取来源。综合本文所述内容，不同胎盘组织来源的间充质干细胞都具有强大的增殖能力以及多向分化潜能，在免疫调节和免疫抑制中都具有不同的作用。根据不同胎盘组织来源 MSCs 的免疫抑制和免疫调节特性可以提出：1) 胎儿 PMSCs 可能更适合应用于细胞再生、组织修复和免疫抑制治疗潜力功能；2) DMSCs 在肿瘤治疗中具有潜在的应用价值；3) DMSCs 由于其具有较强的增殖活性和免疫抑制特性，在 GVHD 中存在一定的应用价值，但是需要进一步研究如何提高 GVHD 的存活率和改善组织病理学的改变；4) DMSCs 也要和胎儿 PMSCs (尤其是 CMSCs)在免疫治疗能力以及治疗应用方面进行比较，从而得出在免疫治疗方面相对适宜的方法；5) DMSCs 在保护内皮细胞免受氧化应激损伤在炎症性疾病方面具有潜在的治疗应用价值。

参考文献

[1] Sung, H.J., Hong, S.C., Yoo, J.H., *et al*. (2010) Stemness Evaluation of Mesenchymal Stem Cells from Placentas According to Developmental Stage: Comparison to Those from Adult Bone Marrow. *Journal of Korean Medical Science*, **25**, 1418-1426. https://doi.org/10.3346/jkms.2010.25.10.1418

[2] Abumaree, M.H., Al Jumah, M.A., Kalionis, B., *et al*. (2013) Phenotypic and Functional Characterization of Mesenchymal Stem Cells from Chorionic Villi of Human Term Placenta. *Stem Cell Reviews and Reports*, **9**, 16-31. https://doi.org/10.1007/s12015-012-9385-4

[3] Kanematsu, D., Shofuda, T., Yamamoto, A., *et al*. (2011) Isolation and Cellular Properties of Mesenchymal Cells Derived from the Decidua of Human Term Placenta. *Differentiation*, **82**, 77-88. https://doi.org/10.1016/j.diff.2011.05.010

[4] Augello, A., Kurth, T.B. and De Bari, C. (2010) Mesenchymal Stem Cells: A Perspective from *in Vitro* Cultures to *in Vivo* Migration and Niches. *European Cells & Materials*, **20**, 121-133. https://doi.org/10.22203/eCM.v020a11

[5] Gronthos, S., Arthur, A., Bartold, P.M., *et al*. (2011) A Method to Isolate and Culture Expand Human Dental Pulp Stem Cells. *Methods in Molecular Biology*, **698**, 107-121. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-999-4_9

[6] Pelagiadis, I., Relakis, K., Kalmanti, L., *et al*. (2012) CD133 Immunomagnetic Separation: Effectiveness of the Method for CD133(+) Isolation from Umbilical Cord Blood. *Cytotherapy*, **14**, 701-706. https://doi.org/10.3109/14653249.2012.663487

[7] Ringden, O., Baygan, A., Remberger, M., *et al*. (2018) Placenta-Derived Decidua Stromal Cells for Treatment of Severe Acute Graft-versus-Host Disease. *Stem Cells Translational Medicine*, **7**, 325-331. https://doi.org/10.1002/sctm.17-0167

[8] Fisher-Shoval, Y., Barhum, Y., Sadan, O., *et al*. (2012) Transplantation of Placenta-Derived Mesenchymal Stem Cells in the EAE Mouse Model of MS. *Journal of Molecular Neuroscience*, **48**, 176-184. https://doi.org/10.1007/s12031-012-9805-6

[9] Selim, A.O., Selim, S.A., Shalaby, S.M., *et al*. (2016) Neuroprotective Effects of Placenta-Derived Mesenchymal Stromal Cells in a Rat Model of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Cytotherapy*, **18**, 1100-1113. https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2016.06.002

[10] Abomaray, F.M., Al Jumah, M.A., Alsaad, K.O., *et al*. (2016) Phenotypic and Functional Characterization of Mesenchymal Stem/Multipotent Stromal Cells from Decidua Basalis of Human Term Placenta. *Stem Cells International*, **2016**, Article ID: 5184601. https://doi.org/10.1155/2016/5184601

[11] Wu, M., Zhang, R., Zou, Q., *et al*. (2018) Comparison of the Biological Characteristics of Mesenchymal Stem Cells Derived from the Human Placenta and Umbilical Cord. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 5014. https://doi.org/10.1038/s41598-018-23396-1

[12] Kusuma, G.D., Manuelpillai, U., Abumaree, M.H., *et al*. (2015) Mesenchymal Stem Cells Reside in a Vascular Niche in the Decidua Basalis and Are Absent in Remodelled Spiral Arterioles. *Placenta*, **36**, 312-321. https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.12.014

[13] Park, S., Koh, S.E., Hur, C.Y., *et al*. (2013) Comparison of Human First and Third Trimester Placental Mesenchymal Stem Cell. *Cell Biology International*, **37**, 242-249. https://doi.org/10.1002/cbin.10032

[14] Pelekanos, R.A., Sardesai, V.S., Futrega, K., *et al*. (2016) Isolation and Expansion of Mesenchymal Stem/Stromal Cells Derived from Human Placenta Tissue. *Journal of Visualized Experiments*, No. 112, 54204. https://doi.org/10.3791/54204

[15] Pogozhykh, O., Prokopyuk, V., Figueiredo, C., *et al*. (2018) Placenta and Placental Derivatives in Regenerative Therapies: Experimental Studies, History, and Prospects. *Stem Cells International*, **2018**, Article ID: 4837930. https://doi.org/10.1155/2018/4837930

[16] Araújo, A.B., Furlan, J.M., Salton, G.D., *et al*. (2018) Isolation of Human Mesenchymal Stem Cells from Amnion, Chorion, Placental Decidua and Umbilical Cord: Comparison of Four Enzymatic Protocols. *Biotechnology Letters*, **40**, 989-998. https://doi.org/10.1007/s10529-018-2546-z

[17] Araújo, A.B., Salton, G.D., Furlan, J.M., *et al*. (2017) Comparison of Human Mesenchymal Stromal Cells from Four Neonatal Tissues: Amniotic Membrane, Chorionic Membrane, Placental Decidua and Umbilical Cord. *Cytotherapy*, **19**, 577-585. https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2017.03.001

[18] Indumathi, S., Harikrishnan, R., Mishra, R., *et al*. (2013) Comparison of Feto-Maternal Organ Derived Stem Cells in Facets of Immunophenotype, Proliferation and Differentiation. *Tissue Cell*, **45**, 434-442. https://doi.org/10.1016/j.tice.2013.07.007

[19] Mathew, S.A., Rajendran, S., Gupta, P.K., *et al*. (2013) Modulation of Physical Environment Makes Placental Mesenchymal Stromal Cells Suitable for Therapy. *Cell Biology International*, **37**, 1197-1204. https://doi.org/10.1002/cbin.10154

[20] Rus Ciucă, D., Soriţău, O., Suşman, S., *et al*. (2011) Isolation and Characterization of Chorionic Mesenchyal Stem Cells from the Placenta. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, **52**, 803-808.

[21] Dominici, M., Le Blanc, K., Mueller, I., *et al*. (2006) Minimal Criteria for Defining Multipotent Mesenchymal Stromal Cells. The International Society for Cellular Therapy Position Statement. *Cytotherapy*, **8**, 315-317. https://doi.org/10.1080/14653240600855905

[22] Dabrowski, F.A., Burdzinska, A., Kulesza, A., *et al*. (2017) Mesenchymal Stem Cells from Human Amniotic Membrane and Umbilical Cord Can Diminish Immunological Response in an *in Vitro* Allograft Model. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, **82**, 267-275. https://doi.org/10.1159/000449199

[23] Magatti, M., Vertua, E., Cargnoni, A., *et al*. (2018) The Immunomodulatory Properties of Amniotic Cells: The Two Sides of the Coin. *Cell Transplantation*, **27**, 31-44. https://doi.org/10.1177/0963689717742819

[24] Insausti, C.L., Blanquer, M., García-Hernández, A.M., *et al*. (2014) Amniotic Membrane-Derived Stem Cells: Immunomodulatory Properties and Potential Clinical Application. *Stem Cells Cloning*, **7**, 53-63. https://doi.org/10.2147/SCCAA.S58696

[25] Manochantr, S., U-pratya, Y., Kheolamai, P., *et al*. (2013) Immunosuppressive Properties of Mesenchymal Stromal Cells Derived from Amnion, Placenta, Wharton's Jelly and Umbilical Cord. *Internal Medicine Journal*, **43**, 430-439. https://doi.org/10.1111/imj.12044

[26] Fu, Q., Man, X., Yu, M., *et al*. (2017) Human Decidua Mesenchymal Stem Cells Regulate Decidual Natural Killer Cell Function via Interactions between Collagen and Leukocyt-Associated Immunoglobulin-Like Receptor 1. *Molecular Medicine Reports*, **16**, 2791-2798. https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6921

[27] Chen, L., Huang, Y.Z., *et al*. (2018) Comparison of the Proliferation and Differentiation Potential of Human Urine-, Placenta Decidua Basalis-, and Bone Marrow-Derived Stem Cells. *Stem Cells International*, **2018**, Article ID: 7131532. https://doi.org/10.1155/2018/7131532

[28] Chen, G., Yue, A., Ruan, Z., *et al*. (2015) Comparison of Biological Characteristics of Mesenchymal Stem Cells Derived from Maternal-Origin Placenta and Wharton's Jelly. *Stem Cell Research & Therapy*, **6**, 228. https://doi.org/10.1186/s13287-015-0219-6

[29] Abomaray, F.M., Al Jumah, M.A., Kalionis, B., *et al*. (2015) Human Chorionic Villous Mesenchymal Stem Cells Modify the Functions of Human Dendritic Cells, and Induce an Anti-Inflammatory Phenotype in CD1+ Dendritic Cells. *Stem Cell Reviews and Reports*, **11**, 423-441. https://doi.org/10.1007/s12015-014-9562-8

[30] González, P.L., Carvajal, C., Cuenca, J., *et al*. (2015) Chorion Mesenchymal Stem Cells Show Superior Differentiation, Immunosuppressive, and Angiogenic Potentials in Comparison with Haploidentical Maternal Placental Cells. *Stem Cells Translational Medicine*, **4**, 1109-1121. https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0022

[31] Wang, J., Zhu, Z., Huang, Y., *et al*. (2014) The Subtype CD200-Positive, Chorionic Mesenchymal Stem Cells from the Placenta Promote Regeneration of Human Hepatocytes. *Biotechnology Letters*, **36**, 1335-1341. https://doi.org/10.1007/s10529-014-1468-7

[32] 张睿婷, 韩之波, 王涛, 等. 人胎盘绒毛膜来源间充质干细胞的生物学特性[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(10): 1823-1826.

[33] Vellasamy, S., Sandrasaigaran, P., Vidyadaran, S., *et al*. (2012) Isolation and Characterisation of Mesenchymal Stem Cells Derived from Human Placenta Tissue. *World Journal of Stem Cells*, **4**, 53-61. https://doi.org/10.4252/wjsc.v4.i6.53

[34] 白金萍, 李秀英, 李雪, 等. 胎盘间充质干细胞传代后的增殖能力[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(10):

1591-1596.

[35] Choi, Y.S., Park, Y.B., Ha, C.W., *et al*. (2017) Different Characteristics of Mesenchymal Stem Cells Isolated from Different Layers of Full Term Placenta. *PLoS ONE*, **12**, e0172642. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172642

[36] Lu, G., Zhu, S., Ke, Y., *et al*. (2013) Transplantation-Potential-Related Biological Properties of Decidua Basalis Mesenchymal Stem Cells from Maternal Human Term Placenta. *Cell and Tissue Research*, **352**, 301-312. https://doi.org/10.1007/s00441-013-1560-7

[37] Ventura Ferreira, M.S., Bienert, M., Müller, K., *et al*. (2018) Comprehensive Characterization of Chorionic Villi-Derived Mesenchymal Stromal Cells from Human Placenta. *Stem Cell Research & Therapy*, **9**, 28. https://doi.org/10.1186/s13287-017-0757-1

[38] Silini, A.R., Spoldi, V., De Munari, S., *et al*. (2018) Immunological and Differentiation Properties of Amniotic Cells Are Retained after Immobilization in Pectin Gel. *Cell Transplantation*, **27**, 70-76. https://doi.org/10.1177/0963689717738786

[39] 王留娣, 刘威, 谢园园, 等. 三种人胎盘组织来源间充质干细胞的生物学特性[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(9): 1377-1383.

[40] Lee, H.J., Jung, J., Cho, K.J., *et al*. (2012) Comparison of *in Vitro* Hepatogenic Differentiation Potential Between Various Placenta-Derived Stem Cells and Other Adult Stemcells as an Alternative Source of Functional Hepatocytes. *Differentiation*, **84**, 223-231. https://doi.org/10.1016/j.diff.2012.05.007

[41] Fanti, M., Gramignoli, R., Serra, M., *et al*. (2017) Differentiation of Amniotic Epithelial Cells into Various Liver Cell Types and Potential Therapeutic Applications. *Placenta*, **59**, 139-145. https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.03.020

[42] Miao, Z., Sun, H. and Xue, Y. (2017) Isolation and Characterization of Human Chorionic Membranes Mesenchymal Stem Cells and Their Neural Differentiation. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, **14**, 143-151. https://doi.org/10.1007/s13770-017-0025-6

[43] Abumaree, M.H., Al Jumah, M.A., Kalionis, B., *et al*. (2013) Human Placental Mesenchymal Stem Cells (pMSCs) Play a Role as Immune Suppressive Cells by Shifting Macrophage Differentiation from Inflammatory M1 to Anti-Inflammatory M2 Macrophages. *Stem Cell Reviews and Reports*, **9**, 620-641. https://doi.org/10.1007/s12015-013-9455-2

[44] Kim, S.H., Jung, J., Cho, K.J., *et al*. (2018) Immunomodulatory Effects of Placenta-Derived Mesenchymal Stem Cells on T Cells by Regulation of FoxP3 Expression. *International Journal of Stem Cells*, **11**, 196-204. https://doi.org/10.15283/ijsc18031

[45] Kang, J.W., Koo, H.C., Hwang, S.Y., *et al*. (2012) Immunomodulatory Effects of Human Amniotic Membrane-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Journal of Veterinary Science*, **13**, 23-31. https://doi.org/10.4142/jvs.2012.13.1.23

[46] Silini, A.R., Magatti, M., Cargnoni, A., *et al*. (2017) Is Immune Modulation the Mechanism Underlying the Beneficial Effects of Amniotic Cells and Their Derivatives in Regenerative Medicine? *Cell Transplantation*, **26**, 531-539. https://doi.org/10.3727/096368916X693699

[47] Shi, Y., Su, J., Roberts, A.I., *et al*. (2012) How Mesenchymal Stem Cells Interact with Tissue Immune Responses. *Trends in Immunology*, **33**, 136-143. https://doi.org/10.1016/j.it.2011.11.004

[48] Yamahara, K., Harada, K., Ohshima, M., *et al*. (2014) Comparison of Angiogenic, Cytoprotective, and Immunosuppressive Properties of Human Amnion- and Chorion-Derived Mesenchymal Stem Cells. *PLoS ONE*, **9**, e88319. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088319

[49] Abumaree, M.H., Al Harthy, S., Al Subayyil, A.M., *et al*. (2019) Decidua Basalis Mesenchymal Stem Cells Favor Inflammatory M1 Macrophage Differentiation *in Vitro*. *Cells*, **8**, pii: E173. https://doi.org/10.3390/cells8020173

[50] Abumaree, M.H., Bahattab, E., Alsadoun, A., *et al*. (2018) Characterization of the Interaction between Human Decidua Parietalis Mesenchymal Stem/Stromal Cells and Natural Killer Cells. *Stem Cell Research & Therapy*, **9**, 102. https://doi.org/10.1186/s13287-018-0844-y

[51] Zhu, Y., Yang, Y., Zhang, Y., *et al*. (2014) Placental Mesenchymal Stem Cells of Fetal and Maternal Origins Demonstrate Different Therapeutic Potentials. *Stem Cell Research & Therapy*, **5**, 48. https://doi.org/10.1186/scrt436

[52] Parolini, O., Souza-Moreira, L., O'Valle, F., *et al*. (2014) Therapeutic Effect of Human Amniotic Membrane-Derived Cells on Experimental Arthritis and Other Inflammatory Disorders. *Arthritis & Rheumatology*, **66**, 327-339. https://doi.org/10.1002/art.38206

[53] Lu, G., Zhu, S., Ke, Y., *et al*. (2013) Transplantation-Potential-Related Biological Properties of Decidua Basalis Mesenchymal Stem Cells from Maternal Human Term Placenta. *Cell and Tissue Research*, **352**, 301-312. https://doi.org/10.1007/s00441-013-1560-7

[54] Sadeghi, B., Heshmati, Y., Khoein, B., *et al*. (2015) Xeno-Immunosuppressive Properties of Human Decidual Stromal

Cells in Mouse Models of Alloreactivity *in Vitro* and *in Vivo*. *Cytotherapy*, **17**, 1732-1745. https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2015.09.001

[55] Kaplan, J.M., Youd, M.E. and Lodie, T.A. (2011) Immunomodulatory Activity of Mesenchymal Stem Cells. *Current Stem Cell Research & Therapy*, **6**, 297-316. https://doi.org/10.2174/157488811797904353

[56] Alshabibi, M.A., Al Huqail, A.J., Khatlani, T., *et al*. (2017) Mesenchymal Stem/Multipotent Stromal Cells from Human Decidua Basalis Reduce Endothelial Cell Activation. *Stem Cells and Development*, **26**, 1355-1373. https://doi.org/10.1089/scd.2017.0096

[57] Alshabibi, M.A., Khatlani, T., Abomaray, F.M., *et al*. (2018) Human Decidua Basalis Mesenchymal Stem/Stromal Cells Protect Endothelial Cell Functions from Oxidative Stress Induced by Hydrogen Peroxide and Monocytes. *Stem Cell Research & Therapy*, **9**, 275. https://doi.org/10.1186/s13287-018-1021-z