

骨髓间充质干细胞治疗脑出血后 神经功能障碍的研究进展

王 童, 刘 阳*, 朱业洵

(绵阳市第三人民医院·四川省精神卫生中心, 四川 绵阳 621000)

*通信作者: 刘 阳, E-mail: ly10012002@163.com)

【摘要】 本文目的是对骨髓间充质干细胞治疗脑出血后功能障碍的研究进展进行综述, 为脑出血的治疗提供参考。脑出血是一种对脑组织损害严重的疾病, 在全世界范围内造成了沉重的公共健康负担。该病具有高致残率、高死亡率的特点, 且治疗效果欠佳。骨髓间充质干细胞在移植后具有能定向分化为神经元并旁分泌神经营养因子的功能, 成为治疗脑出血的新选择。

【关键词】 脑出血; 骨髓间充质干细胞; 神经干细胞

中图分类号: R749

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20181113003

Research development of bone mesenchymal stem cells for treating in intracerebral hemorrhage induced neurological dysfunction

Wang Tong, Liu Yang*, Zhu Yetao

(The Third Hospital of Mianyang·Sichuan Mental Health Center, Mianyang 621000, China)

*Corresponding author: Liu Yang, E-mail: ly10012002@163.com)

【Abstract】 This review aims to elaborate the latest research development of bone mesenchymal stem cells in the treatment of neurological dysfunction after intracerebral hemorrhage. Intracerebral hemorrhage is a devastating disease that damages brain tissue, causing a heavy public health burden worldwide. The disease is characterized by high disability rate and high mortality, and the treatment is not effective. Direct differentiation into neurons and their functional characteristics of bone mesenchymal stem cells after transplantation makes it become a new choice for treating intracerebral hemorrhage.

【Keywords】 Intracerebral hemorrhage; Bone mesenchymal stem cells; Neural stem cells

脑出血 (Intracerebral hemorrhage, ICH) 是指非外伤性脑实质内血管破裂引起的出血, 属于出血性脑卒中的一种, 其病因主要为血压骤升致大脑动脉破裂, 发病率约为脑卒中的 13%^[1], 临床表现主要有运动、语言等神经功能障碍等。脑出血通常发生于脑基底节区, 出血后原发性和继发性脑损害导致组织损伤, 缺血缺氧、水肿周边的神经细胞变性、坏死、凋亡均可导致神经网络的完整性受损和突触联系中断, 从而出现神经功能障碍^[2]。常规的神经保护和促进神经元再生的治疗效果欠佳, 其主要原因是神经元再生极为困难。成年哺乳动物大脑中存在一种能自我增殖、分化为神经元的神经干细胞 (Neural stem cells, NSCs)^[3], NSCs 被认为是一种治疗脑出血后神经系统损伤的新选择。近年来, 替代治疗 (移植外源性干细胞) 成为修复中枢神经系

统损伤的研究热点。骨髓间充质干细胞 (Bone mesenchymal stem cells, BMSCs) 具有自我更新和多项分化潜能, 可对多种组织进行修复。脑室内或静脉移植 BMSCs 后, BMSCs 能自动迁徙到受伤的脑组织处并分化为神经元, 同时还能通过旁分泌方式产生神经生长因子 (Nerve growth factor, NGF)、脑源性神经营养因子 (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 等, 以提高 BMSCs 增殖、分化为神经元的能力, 促进脑功能恢复^[4-5]。本文对近年来采用 BMSCs 治疗脑出血后神经功能障碍的研究进行综述, 为脑出血的治疗提供参考。

1 脑出血病理过程及 BMSCs 效应

1.1 脑出血病理过程

脑出血的病理过程可分为两个时期。第一个时期为原发性脑损害, 即脑血管破裂后血液溢出至脑组织周围形成水肿, 脑水肿的占位和机械性压迫

项目基金: 四川省医学会资助项目 (S16038); 绵阳市卫计委资助项目 (201615, 201502); 绵阳市第三人民医院资助项目 (重点培育项目)

使神经元及神经胶质细胞受损,同时导致血肿周围脑组织水肿、血液中神经递质释放障碍和线粒体功能失调^[6]。第二个时期为继发性脑损害,即脑血肿增大和血肿周围脑组织水肿范围增大,其特点是通过凝血级联反应和血栓中的血红蛋白降解产物激活小胶质细胞,小胶质细胞释放神经递质诱导血脑屏障破坏和血管源性水肿。有研究表明,脑出血后小胶质细胞和单核-巨噬细胞的聚集与炎症反应增强有关^[7-8]。以上两个阶段均会导致不同方式的细胞死亡,如在人体和啮齿类动物中观察到的细胞坏死和细胞凋亡^[9-11],而在胶原酶诱导的脑出血小鼠模型中存在细胞自噬死亡和铁死亡^[12]。

1.2 BMSCs 的特性

BMSCs 是一种具有自我增殖和更新能力的多能干细胞,能直接从自体骨髓中获得,较神经干细胞更易获得,并可在体外大量扩增。BMSCs 的主要神经功能是促进神经元生成及突触形成^[13],能定向分化为神经元并提高神经元的存活能力^[14],减轻炎症反应和促进血管生成^[15-16]。Cai 等^[17]对成人 BMSCs 进行体外研究后,发现其能直接定向分化为类施旺细胞,同时具有成熟施旺细胞的功能。有研究显示,BMSCs 也具有旁分泌功能,能分泌一些神经营养因子,如 NGF、BDNF、促血管生成细胞因子等,这种旁分泌功能对修复受损的脑组织有重要作用^[18-19]。Chen 等^[20]研究表明,对脑出血模型大鼠进行静脉移植 BMSCs 后,可抑制过氧亚硝酸盐对血脑屏障的损伤,保护血脑屏障的完整性并促进神经组织修复。Wang 等^[21]研究显示,对大鼠尾静脉移植 BMSCs 后,BMSCs 通过提高紧密连接蛋白的阻断素和 IV 型胶原蛋白水平,从而增强血脑屏障的完整性。Hu 等^[22]通过荟萃分析探索不同类型干细胞对脑出血大鼠的治疗效果,结果显示 BMSCs 和神经干细胞疗效相当,且经脑室内给药是疗效最佳的给药途径,治疗时间窗广,在脑出血发生 1 周后进行干细胞治疗,大鼠行为学表现和脑结构的恢复较好。综上所述,BMSCs 在治疗脑出血的过程中不仅自身可分化为神经元,还能通过旁分泌神经营养因子、保护血脑屏障等方式减轻炎症反应和脑组织水肿,为神经元的生长和新生神经元整合入神经网络提供良好的微环境。与神经干细胞疗效相当且具有可获得性(自体或异体来源)、能大量体外扩增等优点,可考虑作为治疗脑出血的方案。

2 BMSCs 治疗脑出血后神经功能障碍

脑出血后由于原发性和继发性损害,导致脑组织受损出现神经功能障碍,不同的脑功能区受损将导致不同的功能障碍。脑出血患者可能发生多种神经功能障碍,如运动功能、记忆障碍和抑郁障碍等^[23-24]。脑实质出血、蛛网膜下腔出血或硬膜下血肿易导致认知功能障碍^[25];海马区域出血易导致记忆力受损和社会功能障碍^[26];前额叶皮质出血可能导致认知功能缺损和情感变化^[27]。研究显示,抑郁是脑出血的常见并发症,在一些症状严重、年轻女性患者中更易发生^[24]。Sun 等^[28]采用经低氧预处理后的异体大鼠 BMSCs,经鼻移植入 ICH 小鼠模型,采用改良大鼠神经功能缺损评分(Modified Neurological Severity Score, mNSS)、转棒试验等行为学评分及神经营养作为评估标准,结果显示,与未移植 BMSCs 的对照组小鼠相比,接受 BMSCs 移植小鼠的 mNSS、转棒试验等评分较低,且干预后脑内 BDNF、胶质细胞源性神经营养因子、血管内皮生长因子在脑组织中的表达较干预前高,提示 BMSCs 移植对脑出血小鼠的运动功能和神经功能恢复有一定作用。Cui 等^[29]研究显示,通过移植 BMSCs 可减轻脑出血模型大鼠的神经功能缺损,促进轴突再生。这种保护作用可能与激活 ERK1/2 和 PI3K/Akt 信号通路从而增加生长相关蛋白-43(GAP-43)的表达有关。由于 BMSCs 的分化能力及存活能力在移植后普遍较低^[30],故有研究采用含干细胞分泌物质的条件培养基或有神经营养因子修饰的 BMSCs 作为新的选择,以代替单纯的 BMSCs 移植。Cui 等^[31]分别以 BMSCs 及含有 BMSCs 分泌物质的条件培养基对脑出血大鼠进行移植,结果显示 BMSCs 移植与条件培养基移植对脑出血后脑水肿的神经保护作用相似,既能减轻脑出血后脑水肿的严重程度,又能改善神经功能,提示 BMSCs 旁分泌产生的各种营养因子对神经元的修复有重要作用,且含有 BMSCs 分泌物质的条件培养基治疗可能是脑出血的潜在治疗方式。Zhang 等^[32]采用 BDNF 基因修饰的 BMSCs 对脑卒中大鼠进行干预后,采用行为学评分及突触素的表达作为评价标准,经 BDNF 修饰的 BMSCs 组平衡木行走、旋转棒行走和屏幕测试评分均低于对照组,且突触素的表达高于对照组,提示 BDNF 修饰的 BMSCs 对出血性脑卒中的临床疗效更好。

3 小结与展望

由于脑出血的病理生理机制错综复杂,常规的营养神经、消除自由基等治疗方法难以取得理想的效果。原发性及继发性脑损伤带来的脑神经损害和脑内稳态被破坏,可导致神经功能障碍。BMSCs 作为一种可跨系统分化为多种组织细胞的多能干细胞,不仅能在脑组织内定向分化为神经元从而修复及补充受损的内源性神经细胞,同时还具有维持新生神经细胞的生长、促进突触再生等神经发生功能,也能分泌神经生长因子等神经营养素,以加强脑组织的神经发生功能,具有抗炎、保护血脑屏障的作用,为神经功能的恢复提供了必要条件。但 BMSCs 对脑出血的治疗是通过 BMSCs 的定向分化直接发挥作用还是通过分泌营养因子间接发挥作用,或是两种作用相互协同目前尚不清楚,其作用机制需进一步的研究。已有研究表明,以外源性神经营养因子基因修饰 BMSCs 来治疗 ICH 有效,但相关研究较少,未来可用不同类型神经营养因子基因修饰后的 BMSCs 来治疗 ICH,以完善 ICH 治疗体系,为临床治疗提供全面有效的新选择。

参考文献

- [1] Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2018, 137(12): e467–e492.
- [2] Zhu W, Gao Y, Wan J, et al. Changes in motor function, cognition, and emotion-related behavior after right hemispheric intracerebral hemorrhage in various brain regions of mouse [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 69: 568–581.
- [3] Gage FH. Mammalian neural stem cells[J]. *Science*, 2000, 287(5457): 1433–1438.
- [4] Wei T, Lv Y. Immediate intraportal transplantation of human bone marrow mesenchymal stem cells prevents death from fulminant hepatic failure in pigs[J]. *Hepatology*, 2013, 58(1): 451–452.
- [5] Shi LL, Liu FP, Wang DW. Transplantation of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells improves survival rates in a rat model of acute hepatic necrosis[J]. *Am J Med Sci*, 2011, 342(3): 212–217.
- [6] Qureshi AI, Ali Z, Suri MF, et al. Extracellular glutamate and other amino acids in experimental intracerebral hemorrhage: an in vivo microdialysis study [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(5): 1482–1489.
- [7] Wang W, Li M, Chen Q, et al. Hemorrhagic transformation after tissue plasminogen activator reperfusion therapy for ischemic stroke: mechanisms, models, and biomarkers [J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 52(3): 1572–1579.
- [8] Lan X, Han X, Li Q, et al. Modulators of microglial activation and polarization after intracerebral haemorrhage [J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(7): 420–433.
- [9] Wang KY, Wu CH, Zhou LY, et al. Ultrastructural changes of brain tissues surrounding hematomas after intracerebral hemorrhage[J]. *Eur Neurol*, 2015, 74(1–2): 28–35.
- [10] Zhu L, Cao M, Ni Y, et al. Up-regulation of TAB3 is involved in neuronal apoptosis after intracerebral hemorrhage [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37(4): 607–617.
- [11] Sun H, Tang Y, Li L, et al. Effects of local hypothermia on neuronal cell apoptosis after intracerebral hemorrhage in rats [J]. *J Nutr Health Aging*, 2015, 19(3): 291–298.
- [12] Li Q, Han X, Lan X, et al. Inhibition of neuronal ferroptosis protects hemorrhagic brain [J]. *JCI Insight*, 2017, 2(7): e90777.
- [13] Seyfried D, Ding J, Han Y, et al. Effects of intravenous administration of human bone marrow stromal cells after intracerebral hemorrhage in rats [J]. *J Neurosurg*, 2006, 104(2): 313–318.
- [14] Wang SP, Wang ZH, Peng DY, et al. Therapeutic effect of mesenchymal stem cells in rats with intracerebral hemorrhage: reduced apoptosis and enhanced neuroprotection [J]. *Mol Med Rep*, 2012, 6(4): 848–854.
- [15] Bao XJ, Liu FY, Lu S, et al. Transplantation of Flk-1+ human bone marrow-derived mesenchymal stem cells promotes behavioral recovery and anti-inflammatory and angiogenesis effects in an intracerebral hemorrhage rat model [J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31(5): 1087–1096.
- [16] Liao W, Zhong J, Yu J, et al. Therapeutic benefit of human umbilical cord derived mesenchymal stromal cells in intracerebral hemorrhage rat: implications of anti-inflammation and angiogenesis [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2009, 24(3–4): 307–316.
- [17] Cai S, Tsui YP, Tam KW, et al. Directed differentiation of human bone marrow stromal cells to fate-committed schwann cells[J]. *Stem Cell Reports*, 2017, 9(4): 1097–1108.
- [18] Liu L, Yu Y, Hou Y, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation promotes cutaneous wound healing of severe burned rats[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88348.
- [19] Jo H, Jung M, Seo DJ, et al. The effect of rat bone marrow derived mesenchymal stem cells transplantation for restoration of olfactory disorder[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 467(2): 395–399.
- [20] Chen M, Li X, Zhang X, et al. The inhibitory effect of mesenchymal stem cell on blood-brain barrier disruption following intracerebral hemorrhage in rats: contribution of TSG-6 [J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 61.
- [21] Wang C, Fei Y, Xu C, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells ameliorate neurological deficits and blood-brain barrier dysfunction after intracerebral hemorrhage in spontaneously hypertensive rats[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(5): 4715–4724.

- [22] Hu Y, Liu N, Zhang P, et al. Preclinical studies of stem cell transplantation in intracerebral hemorrhage: a systemic review and meta-analysis [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53 (8) : 5269-5277.
- [23] Brainin M, Tuomilehto J, Heiss WD, et al. Post-stroke cognitive decline: an update and perspectives for clinical research [J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22(2): 229-238, e13-e16.
- [24] Koivunen RJ, Harno H, Tatlisumak T, et al. Depression, anxiety, and cognitive functioning after intracerebral hemorrhage [J]. *Acta Neurol Scand*, 2015, 132(3): 179-184.
- [25] Brand C, Alber B, Fladung AK, et al. Cognitive performance following spontaneous subarachnoid haemorrhage versus other forms of intracranial haemorrhage [J]. *Br J Neurosurg*, 2014, 28 (1): 68-80.
- [26] Rubin RD, Watson PD, Duff MC, et al. The role of the hippocampus in flexible cognition and social behavior [J]. *Front Hum Neurosci*, 2014, 8: 742.
- [27] Moulin S, Labreuche J, Bombois S, et al. Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(8): 820-829.
- [28] Sun J, Wei ZZ, Gu X, et al. Intranasal delivery of hypoxia-preconditioned bone marrow-derived mesenchymal stem cells enhanced regenerative effects after intracerebral hemorrhagic stroke in mice [J]. *Exp Neurol*, 2015, 272: 78-87.
- [29] Cui J, Cui C, Cui Y, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell transplantation increases GAP-43 expression via ERK1/2 and PI3K/Akt pathways in intracerebral hemorrhage [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(1): 137-144.
- [30] Li X, Luo Q, Sun J, et al. Conditioned medium from mesenchymal stem cells enhances the migration of hepatoma cells through CXCR4 up-regulation and F-actin remodeling [J]. *Biotechnol Lett*, 2015, 37(3): 511-521.
- [31] Cui C, Cui Y, Gao J, et al. Intraparenchymal treatment with bone marrow mesenchymal stem cell-conditioned medium exerts neuroprotection following intracerebral hemorrhage [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(4): 2374-2382.
- [32] Zhang Y, Qiu B, Wang J, et al. Effects of BDNF-transfected BMSCs on neural functional recovery and synaptophysin expression in rats with cerebral infarction [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(5): 3813-3824.

(收稿日期:2018-11-13)

(本文编辑:吴俊林)