

自体干细胞移植治疗缺血性脑卒中的研究进展

陈典达 林 峰 综述 曾而明 审校

【关键词】缺血性脑卒中;细胞移植;自体干细胞
【文章编号】1009-153X(2023)12-0721-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 743

脑卒中是目前世界范围内导致死亡和残疾的主要原因之一,分为出血性和缺血性脑卒中^[1],其中 87% 为缺血性脑卒中,可导致神经功能障碍^[2,3]。急性缺血性脑卒中需要立即进行治疗以恢复脑供血,使用重组组织纤溶酶原激活剂进行静脉溶栓是美国食品药品监督管理局批准的唯一治疗急性缺血性脑卒中的药物^[4,5]。2015 年起,全球开始推行有创治疗方法,如血管内血栓切除术、使用支架或导管取栓,这使得缺血性脑卒中的病死率明显降低,然而其导致的残疾人数却在增加^[3,6,7]。

中枢神经系统对缺血性脑卒中的内在修复能力十分有限^[8]。过去几年内,干细胞在治疗缺血性疾病方面的研究取得了重大进展,已有多种干细胞被证明具有显著的神经保护作用,基于自体干细胞移植的疗法有望促进缺血性脑卒中后神经功能恢复。本文就自体干细胞移植治疗缺血性脑卒中的研究进展进行综述。

1 研究概况

目前,干细胞的研究愈来愈多,不论是从类型上还是数量上来看,研究都有着很好的进展。在缺血性脑卒中治疗方面,多种干细胞在动物卒中模型、临床试验中均被证实可以在缺血后组织中存活,并能促进神经功能的恢复、降低脑梗死后的神经元损害^[9,10]。干细胞治疗脑卒中的作用机制并未完全明确,主要包括细胞分化、“旁观者”效应、旁分泌机制和细

胞外小泡介导的修复效应,可能涉及五种变化:细胞迁移、血管生成、神经发生、神经保护、神经可塑性和免疫调节^[9-13]。移植后的干细胞通过分化为神经元或血管细胞,向损伤部位迁移,从而修复组织损伤^[11]。这些干细胞能够分泌各种因子,如血管内皮生长因子、肝细胞生长因子、脑源性神经营养因子、胶质源性神经营养因子、成纤维细胞生长因子等,发挥再生作用,恢复受损神经元回路或再生新的神经元回路^[9,11]。另外,干细胞免疫调节作用可以调节缺血性脑卒中引起的炎症反应,从而减轻脑组织损伤^[11]。

尽管异体干细胞移植在临床前研究有着好的应用前景,但仍面临着许多问题,如取材不便、传播感染风险、免疫排斥风险、伦理及法律争议等,而自体干细胞移植能够规避上述问题,并且已有部分自体干细胞应用于临床前实验研究^[14,15]。2018 年,美国一项前瞻性、随机、假对照、双盲、多中心研究,使用自体骨髓源性衍生的 ALD-401 干细胞治疗稳定型缺血性脑卒中,并与假输液进行比较,证实颈动脉内输送自体 ALD-401 干细胞的安全性,这为自体干细胞移植治疗缺血性脑卒中提供了可靠依据^[8]。2019 年,王佳等^[16]从脑梗死病人废弃脑组织中获取神经干细胞,通过改进原代培养方法,发现这些神经干细胞不仅能在体外存活,还具有向神经元分化的潜能,使自体神经干细胞移植治疗脑损伤后神经功能缺失成为可能^[16]。因此,自体干细胞移植治疗受到越来越多的关注,自体干细胞类型也越来越多。

2 自体干细胞的类型

2.1 骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) BMSCs 是一种在人出生后具有自我更新能力和多分化潜能的干细胞,可以保护、修复、分化代替受损的神经组织^[15,17]。BMSCs 容易获取,无需进行培养及诱导便具有增殖潜力,已成为目前最受欢迎的自体移植细胞^[15,17]。BMSCs 具有抗凋

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2023.12.014
基金项目:江西省重点研发计划(2020BBG73030);江西省卫健委课题(20165114)
作者单位:330006 南昌,南昌大学第一临床医学院(陈典达、林峰);330006 南昌,南昌大学第一附属医院神经外科(陈典达、林峰、曾而明)
通讯作者:曾而明,E-mail:ermingzeng@aliyun.com

亡、抑制炎症、促血管生成、释放生长因子、神经保护、抗纤维化和化学吸引等特性^[18],这为其疾病治疗提供了广阔的前景。BMSCs 移植后通过向受损的中枢神经系统组织迁移,促进缺血性脑卒中后运动和认知功能的恢复;通过与趋化因子的相互作用向梗死周围区域迁移,分化为神经细胞;通过释放神经营养因子、激活血管生成以及抑制炎症反应来减少神经细胞凋亡、减少梗死面积、修复受损的神经功能^[9, 13, 19]。2021 年,一项 2 期、单中心、随机对照研究通过对静脉输注自体 BMSCs 的缺血性脑卒中与标准治疗方式的缺血性脑卒中进行比较,证明了静脉输注自体 BMSCs 治疗缺血性脑卒中是一项安全的、可行的方法^[13]。

2.2 脂肪间充质干细胞(adipose-derived mesenchymal stem cells, ADMSCs) ADMSCs 具有多向分化能力及免疫调节能力等特点,并且含量丰富、再生能力强、获取方便、其数量不受年龄的影响等,因此是临床上常用的干细胞之一^[20]。动物模型研究发现,ADMSCs 能够促进缺血性脑卒中的功能恢复^[12, 20-22]。研究发现,自体 ADMSCs 移植在治疗范围、存活率、存活时间及细胞凋亡方面均比异体 ADMSCs 要好^[21]。2021 年,一项单中心、开放性 1 期临床研究证明自体 ADSCs 移植治疗慢性缺血性脑卒中是安全的和有效的^[14]。ADMSCs 能够分泌促进神经保护、血管生成和神经发生的细胞因子;可分化为神经元、胶质细胞和血管内皮细胞,有利于脑组织再生^[14, 23]。研究表明,ADMSCs 可通过细胞替代、抗凋亡、神经营养支持、炎症调节、促进神经重建等机制来治疗神经疾病,但是,ADMSCs 具有致瘤性,因此在临床实践之前仍需要进行更长时间的观察^[14, 20, 21, 23]。

2.3 成人多潜能嗅觉干细胞(adulthuman pluripotent-like olfactory stem cells, APOSCs) 是一种新型成人多能样干细胞,存在于成人嗅粘膜组织中,具有独特的终身神经发生能力;能够迁移到缺血部位存活和分化为神经元、神经胶质、内皮细胞等类型,促进神经功能修复^[24]。这使 APOSCs 成为自体干细胞移植治疗缺血性脑卒中的一个非常具有吸引力的来源。

2.4 牙髓干细胞(dental pulp stem cells, DPSCs) DPSCs 位于在牙髓血管周围壁龛内的神经嵴衍生干细胞,具有强大的免疫调节、分泌各种因子、神经元再生、血管生成及炎症调节能力^[5, 12]。动物模型研究表明,DPSCs 治疗可改善缺血性卒中动物模型的神经行为功能^[12]。2016 年,澳大利亚一项 1 期、开放性、单盲临床试验表明,对 65 岁以上且保留牙齿的缺血性

脑卒中,自体 DPSCs 治疗是安全可行的^[25]。目前仍处于临床前研究之中,因此需要更多的基础研究来证明缺血性卒中中进行 DPSCs 移植的安全性、有效性。

2.5 神经干细胞(neural stem cells, NSCs) NSCs 作为仅存在于神经系统中的一类干细胞,可以分化为神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞,有着自我更新、免疫原性低、组织相容性好以及多向分化潜能等优点^[26]。研究发现 NSCs 可阻止神经元凋亡,发挥免疫调节作用;增加神经元再生和血管生成,有助于改善神经功能^[12]。然而,NSCs 仅存在于大脑特定部位,不易获取,同时其本身致瘤性等,所以,目前大多数研究仅针对外源性 NSCs 移植,对于自体 NSCs 移植而言,还需克服众多的困难和风险^[26]。

3 影响治疗效果的因素

许多因素能够影响自体干细胞移植的疗效,例如病人自身条件、移植时机、干细胞类型、干细胞数量、干细胞移植途径、移植后出现并发症、移植前是否接受早期治疗等^[10, 12, 13, 19]。

在移植途径方面,动脉移植、静脉移植、鞘内移植及手术移植是自体干细胞移植技术中常用的几种方法。手术移植(直接移植)可以有效地将供体细胞植入到脑内受损组织,然而这较其他几种移植技术而言,创伤性较大,并不是最佳选择;动脉移植较直接移植创伤小,能够有效地分布到缺血部位;静脉移植、鞘内移植更具有创伤小、安全的特点,是较受欢迎的选择,但是与直接移植相比,静脉及鞘内移植的移植效果欠佳,容易扩散到其他器官以及受到血脑屏障的影响,导致真正进入病灶处并发挥作用的干细胞减少^[9, 10, 12-15]。

在移植时间的选择方面,由于血脑屏障的存在,急、慢性期病人静脉移植的效果也是不同的^[25]。研究表明卒中后 24 h 内血脑屏障处于开放状态,这时予以干细胞治疗,可以增加干细胞植入数量,能在短期达到显著的神经功能保护作用^[12, 25]。另外,在急性期,由于血脑屏障受损,干细胞更容易到达脑缺血部位,能够产生较好的治疗效果;而在慢性期,由于血脑屏障的恢复,血脑屏障会干扰干细胞到达缺血部位,从而影响疗效^[10, 25]。因此,移植时间的选择对移植后治疗效果有着密切的关系。

在移植细胞方面,细胞直径大小对移植疗效有很大的影响。对于直径较大的干细胞,当注入颈动脉时,会导致微血管阻塞和脑血流减少,从而导致梗死;对于直径更小的干细胞而言,应用于临床更具有

安全性^[8,12]。

在进行自体干细胞移植过程中,也需要关注其不良反应,例如细胞抽取处瘀斑形成、移植后出现疼痛、发热(感染性及非感染性)、脏器损害、卒中复发、过敏反应等^[10,13,27]。不良反应的出现及其程度也会间接影响疗效。

4 展望

当前,缺血性脑卒中即使采取急诊溶栓、介入取栓、神经营养以及后续康复治疗等综合治疗措施,也仍有较高的致残率。自体干细胞移植在缺血性脑卒中后神经功能恢复方面具有较好发展前景。目前,由于大多数自体干细胞移植研究仍处于临床前期阶段,因此未来应针对自体干细胞移植的作用机制、细胞类型、移植方式和剂量、治疗窗口等方面进行更加深入研究。自体干细胞移植治疗缺血性脑卒中中能否进入临床试验、临床应用,还需大量临床前研究基础、专业技术创新、相关法律及法规修订等。如果自体干细胞移植治疗缺血性脑卒中中能在临床上应用,这将极大改善缺血性脑卒中病人的诊疗效果,具有巨大社会效益。

【参考文献】

[1] HASSANI N, TAURIN S, ALSHAMMARY S. Meta-analysis: the clinical application of autologous adult stem cells in the treatment of stroke [J]. *Stem Cells Cloning*, 2021, 14: 81-91.

[2] QIN C, YANG S, CHU YH, *et al.* Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 215.

[3] CHENG W, ZHAO Q, LI C, *et al.* Neuroinflammation and brain-peripheral interaction in ischemic stroke: a narrative review [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1080737.

[4] FRANK D, ZLOTNIK A, BOYKO M, *et al.* The development of novel drug treatments for stroke patients: a review [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10): 5796.

[5] BARTHEL D, DAS H. Current advances in ischemic stroke research and therapies [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(4): 165260.

[6] Patil S, Rossi R, Jabrah D, *et al.* Detection, diagnosis and treatment of acute ischemic stroke: current and future perspectives [J]. *Front Med Technol*, 2022, 4: 748949.

[7] KHATRI P. Intravenous thrombolysis before thrombectomy for acute ischaemic stroke [J]. *Lancet*, 2022, 400(10346): 76-78.

[8] SAVITZ SI, YAVAGAL D, RAPPARD G, *et al.* A phase 2 randomized, sham-controlled trial of internal carotid artery infusion of autologous bone marrow-derived ALD-401 cells in patients with recent stable ischemic stroke (RECOVER-Stroke) [J]. *Circulation*, 2019, 139(2): 192-205.

[9] KAWABORI M, SHICHINOHE H, KURODA S, *et al.* Clinical trials of stem cell therapy for cerebral ischemic stroke [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7380.

[10] ABDULLAHI AM, ABDULLAHI IM, SARMAST ST, *et al.* Stem cell therapies for ischemic stroke: a systematic review [J]. *Cureus*, 2021, 13(2): e13139.

[11] LI J, ZHANG Q, WANG W, *et al.* Mesenchymal stem cell therapy for ischemic stroke: a look into treatment mechanism and therapeutic potential [J]. *J Neurol*, 2021, 268(11): 4095-4107.

[12] SUDA S, NITO C, YOKOBORI S, *et al.* Recent advances in cell-based therapies for ischemic stroke [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6718.

[13] LAW ZK, TAN HJ, CHIN SP, *et al.* The effects of intravenous infusion of autologous mesenchymal stromal cells in patients with subacute middle cerebral artery infarct: a phase 2 randomized controlled trial on safety, tolerability and efficacy [J]. *Cytotherapy*, 2021, 23(9): 833-840.

[14] CHIU TL, BASKARAN R, TSAI ST, *et al.* Intracerebral transplantation of autologous adipose-derived stem cells for chronic ischemic stroke: a phase I study [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2022, 16(1): 3-13.

[15] 袁春花,崔珍珍,吴德. 自体骨髓间充质干细胞移植治疗缺血性脑卒中的 Meta 分析[J]. *中国组织工程研究*, 2021,25(31):5018-5024.

[16] 王佳,史铁钧,赵全军,等. 大面积脑梗塞病人自体神经干细胞的培养与鉴定[J]. *神经解剖学杂志*,2019,35(3): 300-304.

[17] WANG Z, WANG X, LIAO Y, *et al.* Immune response treated with bone marrow mesenchymal stromal cells after stroke [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 991379.

[18] ZHOU G, WANG Y, GAO S, *et al.* Potential mechanisms and perspectives in ischemic stroke treatment using stem cell therapies [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 646927.

specific correlation of hemodynamics and growth in a longitudinal study [J]. *Stroke*, 2008, 39(11): 2997–3002.

[18] MOREL S, SCHILLING S, DIAGBOUGA MR, *et al.* Effects of low and high aneurysmal wall shear stress on endothelial cell behavior: differences and similarities [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 727338.

[19] KULCSR Z, UGRON A, MAROSFOI M, *et al.* Hemodynamics of cerebral aneurysm initiation: the role of wall shear stress and spatial wall shear stress gradient [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011, 32(3): 587–594.

[20] SHOJIMA M, OSHIMA M, TAKAGI K, *et al.* Magnitude and role of wall shear stress on cerebral aneurysm: computational fluid dynamic study of 20 middle cerebral artery aneurysms [J]. *Stroke*, 2004, 35(11): 2500–2505.

[21] AOKI T, YAMAMOTO K, FUKUDA M, *et al.* Sustained expression of MCP-1 by low wall shear stress loading concomitant with turbulent flow on endothelial cells of intracranial aneurysm [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2016, 4(1): 48.

[22] ZHONG W, DU Y, KUANG H, *et al.* Hemodynamic characteristic analysis of aneurysm wall enhancement in unruptured middle cerebral artery aneurysm [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 781240.

[23] KIM T, OH CW, BANG JS, *et al.* Higher oscillatory shear index is related to aneurysm recanalization after coil embolization in posterior communicating artery aneurysms [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2021, 163(8): 2327–2337.

[24] GLOR FP, LONG Q, HUGHES AD, *et al.* Reproducibility study of magnetic resonance image-based computational fluid dynamics prediction of carotid bifurcation flow [J]. *Ann Biomed Eng*, 2003, 31(2): 142–151.

[25] STAARMANN B, SMITH M, PRESTIGIACOMO CJ. Shear stress and aneurysms: a review [J]. *Neurosurg Focus*, 2019, 47(1): E2.

[26] GLOR FP, ARIFF B, HUGHES AD, *et al.* Image-based carotid flow reconstruction: a comparison between MRI and ultrasound [J]. *Physiol Meas*, 2004, 25(6): 1495–1509.

[27] RAJAGOPAL N, YAMADA Y, BALAJI A, *et al.* Multiples of multiple: case series of mirror aneurysms and review of literature [J]. *Int J Surg Case Rep*, 2019, 61: 141–146.

(2023-03-09 收稿, 2023-06-27 修回)

(上接第 726 页)

[19] JAILLARD A, HOMMEL M, MOISAN A, *et al.* Autologous mesenchymal stem cells improve motor recovery in subacute ischemic stroke: a randomized clinical trial [J]. *Transl Stroke Res*, 2020, 11(5): 910–923.

[20] WANG J, HAO R, JIANG T, *et al.* Rebuilding hippocampus neural circuit with hADSC-derived neuron cells for treating ischemic stroke [J]. *Cell Biosci*, 2022, 12(1): 40.

[21] ZHANG Y, TANG WY, SU XW, *et al.* Immunological effects of the intraparenchymal administration of allogeneic and autologous adipose-derived mesenchymal stem cells after the acute phase of middle cerebral artery occlusion in rats [J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 339.

[22] LIAN C, HUANG Q, ZHONG X, *et al.* Pentraxin 3 secreted by human adipose-derived stem cells promotes dopaminergic neuron repair in Parkinson’s disease via the inhibition of apoptosis [J]. *FASEB J*, 2021, 35(7): e21748.

[23] ZHANG Y, DONG N, HONG H, *et al.* Mesenchymal stem cells: therapeutic mechanisms for stroke [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5): 2550.

[24] FAN J R, LEE H T, LEE W, *et al.* Potential role of CBX7 in regulating pluripotency of adult human pluripotent-like olfactory stem cells in stroke model [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(5): 502.

[25] NAGPAL A, KREMER KL, HAMILTON-BRUCE MA, *et al.* TOOTH (The Open study Of dental pulp stem cell Therapy in Humans): Study protocol for evaluating safety and feasibility of autologous human adult dental pulp stem cell therapy in patients with chronic disability after stroke [J]. *Int J Stroke*, 2016, 11(5): 575–585.

[26] ZHANG G, ZHU Z, WANG Y. Neural stem cell transplantation therapy for brain ischemic stroke: review and perspectives [J]. *World J Stem Cells*, 2019, 11(10): 817–830.

[27] KIM HJ, CHO KR, JANG H, *et al.* Intracerebroventricular injection of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells in patients with Alzheimer’s disease dementia: a phase I clinical trial [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 154.

(2022-11-03 收稿, 2023-02-13 修回)