

文献综述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003105

间充质干细胞迁移治疗脊髓损伤的研究进展

郭 栋,常素娥,贺西京,李嘉熙,杨于冰
(西安交通大学第二附属医院骨二科,西安 710004)

【摘 要】脊髓损伤(spinal cord injury,SCI)通常会导致严重的神经功能障碍。间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)是治疗 SCI 最有前途的干细胞类型之一。MSC 移植后的低迁移效率、低存活率和低分化率严重限制了 MSC 移植在临床上的应用。此外,大量研究显示不论是静脉注射还是脊髓内注射,很少有细胞发生定向迁移和整合。近年研究显示, MSC 的定向迁移受细胞因子、基因转录表达和组织工程影响。本文从细胞因子、基因表达调控及组织工程 3 个方面对 MSC 迁移的作用进行总结,同时归纳近年通过促进 MSC 迁移治疗 SCI 策略的研究进展,为进一步提高治疗 SCI 的效果、实现精准医疗提供思路。

【关键词】脊髓损伤;迁移;间充质干细胞

【中图分类号】R651

【文献标志码】A

【收稿日期】2022-03-21

Advances in mesenchymal stem cell migration for treating spinal cord injury

Guo Dong, Chang Sue, He Xijing, Li Jiaxi, Yang Yubing

(The Second Department of Orthopaedics, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University)

【Abstract】Spinal cord injury (SCI) usually leads to severe neurological dysfunction. Mesenchymal stem cell (MSC) are considered as one of the most promising stem cell types to treat SCI. However, the low migration efficiency, low survival rate and low differentiation rate after MSC transplantation seriously limit the clinical application of MSC transplantation. In addition, numerous studies have shown that targeted migration and integration occurs to very little cells either by intravenous or intraspinal injection. Recent studies have shown that the directional migration of MSC is influenced by cytokine induction, transcriptional gene expression, and tissue engineering. In this review, we summarize the role of MSC migration in terms of cytokines, gene expression regulation, tissue engineering, and the progress of recent research on strategies to treat SCI by promoting MSC migration. It will provide ideas to further improve the effectiveness of treatment of SCI and realize precision medicine.

【Key words】spinal cord injury; migration; mesenchymal stem cell

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一种高致残性神经系统损伤性疾病。脊髓在受到原发性机械性损伤后,局部微环境的改变和星形胶质瘢痕的形成严重抑制了细胞迁移和轴突再生^[1]。

干细胞移植在大量研究中已经证实对 SCI 具有良好的修复作用。其中,间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)是治疗 SCI 最有前途的干细胞类型之一^[2]。目前应用于治疗 SCI 的 MSC 有骨髓来源的 MSC(bone marrow-derived mesenchymal stromal cell, BMSC)、脐带来源的 MSC(umbilical

cord mesenchymal stem cell, UC-MSC)和脂肪组织来源的 MSC(adipose-derived stem cell, ADSC)等,其中应用最广泛的是 BMSC 和 UC-MSC。最近的研究表明, MSC 可以通过分泌多种生物活性分子发挥神经保护作用,促进受损神经元和少突胶质细胞存活,还能分化成神经元和神经胶质细胞与受伤的脊髓发生整合^[3]。此外, MSC 还能通过促进损伤区血管生成来发挥神经保护作用 and 通过分泌白细胞介素、前列腺素 E2 等发挥免疫调节作用。不同来源的 MSC 具有不同的生物学功能。与 BMSC 相比, UC-MSC 具有更强的免疫调节特性,而 BMSC 具有更强的归巢潜力^[4]。

影响 MSC 移植治疗效果的原因之一是移植的细胞在静脉输注后,很少有细胞迁移到受伤的脊髓组织。一些移植的细胞存留在肺和其他器官中,同时许多细胞在迁移过程中死亡^[5]。另一方面,将细胞注射到病变区域或其邻近区域后,部分原位注射的 MSC 会迅速死亡,很少有细胞会向损伤部位迁移,也并没有观察到与宿主脊髓组织的大量整合^[6]。MSC 在病

作者介绍:郭 栋, Email: 542878974@qq.com,

研究方向:脊髓损伤的修复。

通信作者:贺西京, Email: xijing_h@vip.tom.com。

基金项目:国家自然科学基金国家重点研发计划资助项目(编号:2018YFE0114200)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220928.1456.002.html>
(2022-09-30)

变脊髓中的迁移效率低下也是影响 MSC 临床应用的原因之一^[7-8]。Yi XM 等^[8]研究发现,神经调节蛋白-1 可以通过提高 BMSC 的迁移效率来促进 SCI 后的功能恢复。为了提高 MSC 移植的治疗效果,有必要增加 MSC 向受损部位迁移的数量。

大量研究显示 SCI 后局部各种细胞因子和趋化因子表达上调,可以在 MSC 迁移过程中参与信号转导途径。此外, MSC 来源的外泌体富含大量 RNA、蛋白质和转录因子等,可以通过旁分泌途径参与对细胞本身的生物学功能调控。近些年,组织工程研究有了极大的发展,生物支架的应用可以减少胶质瘢痕,并为促进细胞生长、迁移和分化提供空间。需要更深入的研究来了解与生物材料结合后细胞的生物学行为,以便更好地设计适合 SCI 修复的组织工程支架。目前尚无 MSC 迁移治疗 SCI 系统性和全面的综述,下面针对 MSC 迁移过程中细胞因子、基因表达调控及组织工程作用 3 个方面对其进行总结及讨论,探索其在 SCI 修复过程中的作用。

1 细胞因子对 SCI 后 MSC 迁移的影响

具有较高迁移能力的 MSC 可以更好地促进 SCI 后功能的恢复。研究表明,SCI 后局部会释放大量的趋化因子和各种生长因子,如肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 和基质细胞衍生因子 1 α (stromal derived factor 1 α , SDF-1 α) 等^[9]。近年,国内研究者也发现 MSC 在低氧预处理后可能通过缺氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1) 促进趋化因子受体 4 (chemokine receptor type 4, CXCR4) 在细胞表面表达,从而促进 MSC 向损伤区域迁移归巢和定植^[10]。探索移植细胞到病变部位精准迁移的可能机制对未来进一步提高 MSC 治疗效果非常有意义。

1.1 TNF- α

TNF- α 是一种主要由巨噬细胞分泌的促炎细胞因子。虽然这个名字意味着坏死和(或)凋亡作用,但 TNF- α 预激活的 MSC 在大量研究中显示出更好的增殖、迁移能力和细胞活性^[11]。TNF- α 在 SCI 后损伤局部迅速增多,抑制 TNF- α 表达可减轻脊髓的病理变化并促进功能恢复^[12]。最近研究发现, TNF- α 可以通过激活 N⁶-甲基腺嘌呤 (N⁶-methyadenosine, m⁶A) 来修饰吞噬细胞运动蛋白 1 (engulfment and cell motility 1, ELMO1), 加速 MSC 定向迁移^[13]。此外, TNF- α 可以通过激活蛋白激酶 C 相关激酶 1 相关蛋白 (associated with PRK1, AWP1) 来增强活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 依赖性核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 通路, 促进 MSC 迁移^[14]。虽然有研究显示, CXCR4 表达不受 TNF- α 影响, 但 TNF- α 可以通过增强其对 SDF-1 的敏感性来促进 MSC 迁移^[15]。需要进一步的研究来确定 TNF- α 是否通过直接激活细胞内信号级联反应而不是通过增强其他因子/受体之间的相互作用来增强 MSC 迁移。

1.2 VEGF

VEGF 是一种同源二聚糖蛋白, VEGF 高表达可以改善 SCI 功能的恢复。VEGF-A 是 VEGF 家族中高度活跃的成员, Ball SG 等^[16]发现 VEGF-A 可以增强人类 MSC 迁移。因此, VEGF-A 对脊髓神经功能恢复的促进作用可能与 MSC 向受损区域迁移的刺激有关。此外, 与单独使用血小板源性生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 或 VEGF 相比, PDGF 和 VEGF 的组合在介导骨髓来源的 MSC 迁移方面更有效^[17]。最近研究发现, 促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 可以通过促进脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 和 VEGF 表达来促进 MSC 招募到 SCI 局部, 促进 SCI 后神经功能恢复^[18]。

1.3 HGF

MSC 可以分泌大量 HGF, HGF 在神经系统从胚胎到成年的发育过程中发挥神经保护作用^[19]。Son BR 等^[20]的 1 项体外研究证实, HGF 可以提高 MSC 的迁移能力。因此, 上调的 HGF 表达有助于 MSC 迁移到受损区域。Zheng B 等^[21]的研究发现, HGF 对不同神经分化状态的 MSC 表现出不同的趋化反应。进一步研究发现, HGF 可以诱导对 MSC 趋化性至关重要的 F-肌动蛋白重排, 这在细胞间生物学行为的调控中起关键作用^[21]。此外, 近年发现 N-钙黏蛋白可以调节 MSC 的迁移和增殖, 其发挥作用的原因是 N-钙黏蛋白可以诱导 HGF 表达^[22]。HGF 还促进细胞间质上皮转换因子 (cellular-mesenchymal epithelial transition factor, c-Met) 磷酸化, 这些激活的受体随后可以激活磷脂酰肌醇三激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 途径, 导致细胞迁移^[23]。HGF 介导的 MSC 迁移可能是发挥神经保护作用并进一步促进 SCI 功能恢复的关键因素。

1.4 PDGF

PDGF 是一种非常稳定的细胞分子, 只有在被组织纤溶酶原、尿激酶纤溶酶原激活剂、纤溶酶和马曲酶等蛋白酶处理后才能发挥活性分子的作用^[24]。PDGF 可以在 SCI 后发挥神经保护作用。PDGF 具有多种表型, 如 PDGF-A、PDGF-B、PDGF-D 和 PDGF-D₂。Hata N 等^[25]证实, PDGF-B 表达的上调有助于 MSC 的靶向迁移, 因此上调 PDGF-B 表达可以诱导 MSC 迁移到脊髓的受损区域。此外, 人脐血来源的 MSC 在体外和体内都显示出对胶质瘤细胞的趋向性, 而这种迁移作用依赖胶质瘤细胞中 PDGF-D 的表达水平, 并且已经观察到 PDGF-D 的局部浓度梯度可以导致细胞定向迁移^[26]。令人欣喜的是, 近年研究发现进行三维微球培养的 MSC 与普通培养相比, 可以分泌大量 PDGF, 表现出能够向病变方向迁移和分化为神经元或星形胶质细胞样细胞的能力^[27]。这拓展了 MSC 在治疗 SCI 中的应用。

1.5 碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF)

bFGF 是一种有丝分裂原, 可以刺激各种类型细胞迁移。有研究发现, 过表达 bFGF 的 MSC 可以通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/糖原合成激酶 3 β (phosphatidylinositol 3

kinase-protein kinase B-glycogen synthase kinase-3 β , PI3K-Akt-GSK-3 β) 信号通路促进脊髓损伤的功能恢复^[28]。Schmidt A 等^[29]观察到低浓度的 bFGF 可以诱导 MSC 定向迁移, 而高浓度的 bFGF 表现为抑制 MSC 迁移。吴晓明等^[30]应用中药盐酸川芎嗪促进骨髓来源的 MSC 迁移, 提高了对 SCI 的修复作用。其研究发现 bFGF 表达升高, 但并没有进一步研究其可能的机制通路。这些结果表明, bFGF 通过多种途径诱导 MSC 迁移, 而与中药联合应用可以为临床治疗脊髓损伤提供新的思路和途径, 有良好的治疗应用前景。

1.6 胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)

IGF-1 是一种多肽激素, 可以通过主动转运机制从血浆通过脉络丛到达中枢神经系统, 也可以由神经元和神经胶质细胞在局部分泌, IGF-1 参与调节中枢神经系统中的多种生理过程^[4]。在 SCI 的相关研究中, 大多数研究者通常将目光集中在 IGF-1 的神经保护作用, 如抑制神经元凋亡并减少炎症反应^[31]。MSC 介导的一部分神经保护作用可以归因于 IGF-1 受体介导的信号传导。在进一步的机制研究中发现, IGF-1 可以提高 CXCR4 的表达水平, 通过 PI3K/Akt 途径增强 MSC 对 SDF-1 的反应, 并提高细胞迁移能力^[32]。近年研究证明, 过表达 IGF-1 的 MSC 可以提高移植细胞的存活率, 促进髓鞘形成和 SCI 后的功能改善^[33]。这些结果表明, 通过 IGF-1 促进 MSC 的迁移可以增加其治疗潜力。

1.7 SDF-1 α

SDF-1 α 主要是由骨髓基质细胞产生的 CXC 类趋化蛋白, 是已知唯一能与受体 CXCR4 结合的天然趋化因子^[7]。过表达 SDF-1 α 的 MSC 可以增强神经干细胞在体外的迁移, 进一步促进 SCI 的功能恢复^[34]。有研究发现 SDF-1 α 可能在 CXCR4 信号传导过程中改善移植 MSC 的趋化迁移和进一步发挥神经保护作用^[35]。陈少强等^[7]的研究证明, 过表达 SDF-1 α 对 BMSC 迁移能力有影响。此外, 低氧预处理 BMSC 可以上调 SDF-1 表达, 通过 CXC 趋化因子受体-4-黏着斑激酶 (chemokine receptor type 4-focal adhesion kinase, CXCR4-FAK) 信号通路促进 MSC 向大鼠脊髓损伤区迁移并整合, 从而发挥神经保护作用^[36]。最近的研究表明, MSC 的迁移受 P 物质、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 和 SDF-1 之间复杂信号转导相互作用调节, TGF- β 预处理不影响 MSC 响应 P 物质所介导的迁移, 但是会抑制其响应 SDF-1 的迁移, 而 P 物质的预处理可以对 MSC 中 TGF- β 介导的迁移起抑制作用^[37]。因此需要更多的研究来了解这些信号分子的复杂相互作用。

MSC 迁移至损伤区在治疗 SCI 中发挥巨大作用, 同时微环境中多种细胞因子也在不同信号转导通路中影响 MSC 的趋化性。未来也需要更多的研究去探索它们的影响。在此总结的只是研究较多的细胞因子, 除此之外还有很多因子也参与了 MSC 的迁移过程, 如巨噬细胞集落刺激因子、前列腺素 E₂、 γ 干扰素、降钙素基因相关肽等。此外, 细胞与细胞之间通讯后的局部细胞因子改变也会进一步影响 MSC 的迁移, 这可能更多的是因为 MSC 的免疫调节作用, 如 MSC 可以介

导 M1 型巨噬细胞向 M2 型转变。MSC 可以通过分泌 IL-4、IL-13 和 IL-10 等促进小胶质细胞/巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞极化。大量研究显示 M2 型巨噬细胞可以通过抑制损伤区炎症反应来发挥神经保护作用, 而 M1 型巨噬细胞则会加重损伤区炎症反应抑制 SCI 功能恢复。

2 基因调控对 SCI 后 MSC 迁移的影响

许多研究揭示了微小核糖核酸 (microRNA, miRNA) 作为 SCI 后一系列病理学进展中基因表达的调节作用。此外, 外泌体也在近年的 SCI 研究中广泛出现, 同时取得了很好的效果。外泌体可以作为运输蛋白质、信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 和 miRNA 的载体, 在细胞通讯中起重要作用。大量研究证明外泌体具有调节免疫功能及细胞迁移、增殖和分化的作用。下面将从这 2 个方面探究基因表达对 SCI 后 MSC 迁移的影响。

2.1 miRNA

miRNA 属于内源性非编码 RNA, 在细胞的一系列生物学行为中起至关重要的作用, miRNA 可引起 mRNA 的降解或抑制其翻译, 进而调控细胞增殖、迁移和代谢^[38]。有研究显示, 受体酪氨酸激酶表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 激活后可以促进细胞增殖, 抑制细胞凋亡、黏附和迁移, 而 miR-21 和 miR-26 可以通过促进 EGFR 表达来抑制细胞迁移^[38]。此外, Liu Y 等^[39]研究发现 miR124 可以明显促进细胞迁移, miR21-5p 可以明显提高 MSC 的细胞增殖能力, 而 miR124 和 miR21-5p 可以共同发挥协同作用促进 MSC 分化为神经元。此外, 也有研究发现部分 miRNA 会降低神经元表面突触靶标的表达, 抑制神经再生和延伸^[40]。然而, 细胞迁移作为 MSC 的一种生物学行为, 在近些年的独立研究中还较少, 这可能是因为大多数研究者通常将目光集中在 miRNA 调控细胞增殖分化和外泌体的研究中。

2.2 外泌体

外泌体治疗 SCI 可能代表神经修复领域的一种新策略。在 SCI 的相关研究中, 外泌体可以通过促进血管生成、发挥神经保护作用、调节细胞增殖及改善损伤区炎症来促进 SCI 功能恢复。

近年研究中, 大量研究者对外泌体在 MSC 生存微环境中的作用及相关细胞生物学功能进行了广泛研究^[41]。Zhang Y 等^[42]证明, 来自 MSC 的外泌体可以促进神经元轴突生长和促进脊髓损伤功能恢复, 这意味着它们的潜在临床应用。在另一项研究中, MSC 来源的外泌体可以明显促进嗅鞘细胞在缺氧条件下的存活和迁移^[43]。此外, MSC 来源的外泌体包含大量转录因子, 如外泌体可以通过递送信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT 3) 后促进 VEGF 和 HIF-1 的表达, 进而提高 MSC 的迁移能力^[44]。此外, 锌指 E-box 结合同源盒 1 (zinc finger E-box binding homeobox 1, Zeb1) 作为上皮间质转化和肿瘤转移的关键调节因子与人类的神经系统发育有关^[45]。抑制神经元特异性转录

因子包括 HB9、Islet1、Islet2 的表达,可以促进中枢神经系统内的信号转导。然而其中信号转导通路仍然是复杂多样的,已经证实的有神经粘连因子和神经导向因子 Slit-特异性受体 Robo (slit glycoprotein-Roundabout receptor, Slit-Robo) 信号通路作为 Islet1/2 的下游介质,可以抑制运动神经元迁移到周围神经系统^[46]。近年,国内的部分学者也将目光集中在转录因子对 MSC 迁移的影响,发现 TGF- β 能促进 MSC 来源的转录因子 Snail 的转录及蛋白的表达,明显提高 MSC 的迁移力,而且进一步发现细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase, ERK1/2) 及 PI3K 转导通路的激活在此过程中具有调控作用^[47-48]。

综上,来自 MSC 的外泌体可能是治疗 SCI 有前途的治疗工具。然而并没有独立的研究去验证外泌体对 MSC 迁移的影响及其进一步对 SCI 的修复作用。此外,外泌体内复杂的小分子物质可能会激活不同的信号传导通路。因此,对于未来的研究来说,设计更严谨的实验及制备含有个性化分子的外泌体递送系统十分重要,也更能拓展基于外泌体的精准医疗。

3 组织工程对 SCI 后 MSC 迁移的影响

MSC 的迁移受其存在的三维微环境影响,这可能是在复杂环境下细胞通讯的结果。有研究者认为, MSC 的迁移受机械应变、剪切应力、基质刚度和微重力影响^[49]。此外,不同生物材料及支架结构对细胞迁移也具有一定影响。

3.1 物理机械因素

MSC 迁移过程中的物理环境会影响其迁移分化^[49]。有研究显示,循环机械拉伸 (10%, 8 h) 可以通过 FAK-ERK1/2 信号通路促进 BMSC 迁移,但通过 PI3K/Akt 信号通路抑制 1 型膜基质金属蛋白酶 (membrane-type 1 matrix metalloproteinase, MT1-MMP) 的表达抑制 MSC 的迁移^[50]。也有研究显示,虽然 MSC 在 1 Pa/ μm 、10 Pa/ μm 和 ≥ 100 Pa/ μm 3 个等级的刚度梯度研究中表现出向刚度更高区域的迁移,但是在较软 (2 kPa) 的基质中培养时可以分泌更多的细胞因子,也具备良好的迁移特性^[51]。近年研究大多通过制备更有利于细胞生长和延展的组织工程支架来改善 SCI 后的功能恢复。进一步研究发现,100~1 000 Pa 更有利于神经元的延展和迁移,也更符合脊髓本身的弹性模量^[52]。这些研究在组织工程领域是很有价值的,有助于研究 MSC 在不同物理条件下的生物学行为。

3.2 支架材料与结构

大量研究表明, MSC 与生物材料联合应用可能更有利于 SCI 后的功能恢复。有研究显示,丝素蛋白纳米纤维可以促进神经突生长和星形胶质细胞迁移^[53]。生物支架的直径大小可能会影响细胞在体外的生长行为。近年研究将分层排列的纤维蛋白水凝胶用作 MSC 载体,同时利用对齐的纤维结构诱导 MSC 定向排列黏附,形成微尺度的细胞纤维。研究发现这种超细纤维的植入增强了 MSC 的迁移和神经分化,同时也观察到宿主神经元向长节段损伤间隙的迁移,并明显促进 SCI 后

神经纤维再生^[54]。Wang C 等^[55]研究表明,与随机方向的纺丝相比,定向对齐的静电纺丝纤维更能促进血管形成和再生轴突,这可能是由于导电复合支架可以促进细胞黏附和迁移。此外,Hyatt AJ 等^[56]发现通过支架递送的 MSC 可以向脊髓病变部位定向迁移。同时,负载 MSC 的多孔生物支架与单通道的支架相比更有利于 SCI 后大鼠的轴突再生和髓鞘形成^[55]。近年研究中,Liu XY 等^[57]利用 3D 打印技术开发出一种富含 BDNF 的胶原/壳聚糖支架作为一种新型的人工控制释放系统,可以延长 BDNF 的释放时间,促进 MSC 的迁移,用于治疗 SCI。然而,目前的研究依然较少,仍然需要进一步研究 MSC 与生物支架结合后的生物学行为,以便为神经组织工程支架的设计和开发提供建议。

组织工程领域在近些年取得了突飞猛进的发展,设计适合 MSC 定向迁移、分化、整合的组织工程支架也具有良好的前景,针对不同的细胞植入方式及细胞来源进行不同的研究也是极为迫切的,结合先进的 3D 打印技术和靶向纳米给药技术可以进一步提高治疗 SCI 的效果,从而实现精准医疗。

4 展望

MSC 移植治疗 SCI 具有巨大的潜力,也有很好的临床研究基础,然而 MSC 的归巢潜力会影响其进一步发挥作用。虽然有研究显示,静脉输注的 MSC 可以通过调节机体免疫反应和促进损伤区血管生成来发挥作用,但是其治疗效果是有限的,仍然缺乏大量的实验去评估静脉输注 MSC 与脊髓内直接注射治疗 SCI 的效果,以及不同治疗方式下向损伤脊髓迁移的 MSC 细胞数量对 SCI 修复效果的影响。提高 MSC 定向迁移能力的研究是有意义的。目前存在的问题在于各种细胞因子在信号转导通路中的作用并不十分清楚,以及 SCI 后损伤区复杂的炎性微环境也对细胞间通讯的作用仍然存在相互矛盾的证据。未来仍然需要更严谨和精准的研究去探究 MSC 靶向迁移的机制。此外,组织工程研究为 MSC 的定向迁移和分化提供了另外一个方向,在组织工程领域比较前沿的生物 3D 打印研究中也设计了一种促进 MSC 靶向迁移整合的定制化生物支架,但是目前的研究依然较少。需要进一步探索促进 MSC 靶向迁移的理想生物材料和结构。总之, MSC 治疗 SCI 是非常有前景的,未来可以通过基因编辑技术及组织工程支架的综合策略用于临床治疗,进而实现精准医疗。

参考文献

- [1] Zweckberger K, Ahuja CS, Liu Y, et al. Self-assembling peptides optimize the post-traumatic milieu and synergistically enhance the effects of neural stem cell therapy after cervical spinal cord injury[J]. Acta Biomater, 2016, 42: 77-89.
- [2] Melo FR, Bressan RB, Forner S, et al. Transplantation of human skin-derived mesenchymal stromal cells improves locomotor recovery after

- spinal cord injury in rats[J]. Cell Mol Neurobiol, 2017, 37(5): 941–947.
- [3] Liao L, Looi Q, Chia W. Treatment of spinal cord injury with mesenchymal stem cells[J]. Cell Biosci, 2020, 10: 112.
- [4] Cofano F, Boido M, Monticelli M, et al. Mesenchymal stem cells for spinal cord injury: current options, limitations, and future of cell therapy[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(11): E2698.
- [5] White SV, Czirsz CE, Han MH, et al. Intravenous transplantation of mesenchymal progenitors distribute solely to the lungs and improve outcomes in cervical spinal cord injury[J]. Stem Cells, 2016, 34(7): 1812–1825.
- [6] Takahashi S, Nakagawa K, Tomiyasu M, et al. Mesenchymal stem cell-based therapy improves lower limb movement after spinal cord ischemia in rats[J]. Ann Thorac Surg, 2018, 105(5): 1523–1530.
- [7] 陈少强, 吴碧莲, 王姗姗, 等. 过表达基质细胞衍生因子 1 基因促进骨髓间充质干细胞增殖和迁移[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(1): 32–39.
- Chen SQ, Wu BL, Wang SS, et al. Overexpression of stromal cell-derived factor-1 promotes the proliferation and migration of bone marrow mesenchymal stem cells *in vitro*[J]. Chin J Tissue Eng Res, 2018, 22(1): 32–39.
- [8] Yi XM, Chen Y, Tu GJ. Neuregulin 1 impacting bone marrow mesenchymal stem cell migration is conducive to functional recovery following spinal cord injury[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(1): 41–48.
- [9] Zachar L, Bačenković D, Rosocha J. Activation, homing, and role of the mesenchymal stem cells in the inflammatory environment[J]. J Inflamm Res, 2016, 9: 231–240.
- [10] 孟庆溪, 王伟恒, 孟庆美, 等. 低氧预处理骨髓间充质干细胞移植治疗大鼠急性脊髓损伤的实验研究[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2018, 28(10): 933–943.
- Meng QX, Wang WH, Meng QM, et al. Effects of hypoxic preconditioning of bone marrow mesenchymal stem cells on acute spinal cord injury in rats[J]. Chin J Spine Spinal Cord, 2018, 28(10): 933–943.
- [11] Li MR, Jiang YF, Hou Q, et al. Potential pre-activation strategies for improving therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells: current status and future prospects[J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 146.
- [12] Andrzejewska A, Dabrowska S, Lukomska B, et al. Mesenchymal stem cells for neurological disorders[J]. Adv Sci (Weinh), 2021, 8(7): 2002944.
- [13] Xie ZY, Yu WH, Zheng G, et al. TNF- α -mediated m⁶A modification of ELMO1 triggers directional migration of mesenchymal stem cell in ankylosing spondylitis[J]. Nat Commun, 2021, 12: 5373.
- [14] Segers VF, van Riet I, Andries LJ, et al. Mesenchymal stem cell adhesion to cardiac microvascular endothelium: activators and mechanisms[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006, 290(4): H1370–H1377.
- [15] Kristocheck M, Dias LD, Ghem C, et al. The homing of bone marrow stem cells is differentially activated in ischemic and valvular heart diseases and influenced by beta-blockers[J]. J Transl Med, 2018, 16(1): 133.
- [16] Ball SG, Shuttleworth CA, Kiely CM. Vascular endothelial growth factor can signal through platelet-derived growth factor receptors[J]. J Cell Biol, 2007, 177(3): 489–500.
- [17] Lee SH, Lee YJ, Song CH, et al. Role of FAK phosphorylation in hypoxia-induced hMSCS migration: involvement of VEGF as well as MAPKs and eNOS pathways[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2010, 298(4): C847–C856.
- [18] Li J, Guo WC, Xiong M, et al. Erythropoietin facilitates the recruitment of bone marrow mesenchymal stem cells to sites of spinal cord injury[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(5): 1806–1812.
- [19] Desole C, Gallo S, Vitacolonna A, et al. HGF and MET: from brain development to neurological disorders[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 683609.
- [20] Son BR, Marquez-Curtis LA, Kucia M, et al. Migration of bone marrow and cord blood mesenchymal stem cells *in vitro* is regulated by stromal-derived factor-1-CXCR4 and hepatocyte growth factor-c-Met axes and involves matrix metalloproteinases[J]. Stem Cells, 2006, 24(5): 1254–1264.
- [21] Zheng B, Wang CY, He LH, et al. Neural differentiation of mesenchymal stem cells influences chemotactic responses to HGF[J]. J Cell Physiol, 2013, 228(1): 149–162.
- [22] Yan WJ, Lin C, Guo YZ, et al. N-cadherin overexpression mobilizes the protective effects of mesenchymal stromal cells against ischemic heart injury through a β -catenin-dependent manner[J]. Circ Res, 2020, 126(7): 857–874.
- [23] Gentilini D, Busacca M, di Francesco S, et al. PI3K/Akt and ERK1/2 signalling pathways are involved in endometrial cell migration induced by 17 β -estradiol and growth factors[J]. Mol Hum Reprod, 2007, 13(5): 317–322.
- [24] Papadopoulos N, Lennartsson J. The PDGF/PDGFR pathway as a drug target[J]. Mol Aspects Med, 2018, 62: 75–88.
- [25] Hata N, Shinojima N, Gumin J, et al. Platelet-derived growth factor BB mediates the tropism of human mesenchymal stem cells for malignant gliomas[J]. Neurosurgery, 2010, 66(1): 144–156.
- [26] Gondi CS, Veeravalli KK, Gorantla B, et al. Human umbilical cord blood stem cells show PDGF-D-dependent glioma cell tropism *in vitro* and *in vivo*[J]. Neuro Oncol, 2010, 12(5): 453–465.
- [27] Deng JH, Li M, Meng FQ, et al. 3D spheroids of human placenta-derived mesenchymal stem cells attenuate spinal cord injury in mice[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(12): 1096.
- [28] Huang FF, Gao TY, Wang WQ, et al. Engineered basic fibroblast growth factor-overexpressing human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells improve the proliferation and neuronal differentiation of endogenous neural stem cells and functional recovery of spinal cord injury by activating the PI3K-Akt-GSK-3 β signaling pathway[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 468.
- [29] Schmidt A, Ladage D, Schinköthe T, et al. Basic fibroblast growth factor controls migration in human mesenchymal stem cells[J]. Stem Cells, 2006, 24(7): 1750–1758.
- [30] 吴晓明, 高文山, 王静, 等. 盐酸川芎嗪联合骨髓间充质干细胞移植对脊髓损伤模型大鼠的神经保护[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(1): 95–101.
- Wu XM, Gao WS, Wang J, et al. Neuroprotection of ligustrazine hydrochloride combined with bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in rats with spinal cord injury[J]. Chin J Tissue Eng Res, 2016, 20(1): 95–101.

- [31] Begenisic T, Pavese C, Aiachini B, et al. Dynamics of biomarkers across the stages of traumatic spinal cord injury—implications for neural plasticity and repair[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2021, 39(5): 339–366.
- [32] Li YX, Yu XY, Lin SG, et al. Insulin-like growth factor 1 enhances the migratory capacity of mesenchymal stem cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 356(3): 780–784.
- [33] Allahdadi KJ, de Santana TA, Santos GC, et al. IGF-1 overexpression improves mesenchymal stem cell survival and promotes neurological recovery after spinal cord injury[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 146.
- [34] Stewart AN, Matyas JJ, Welchko RM, et al. SDF-1 overexpression by mesenchymal stem cells enhances GAP-43-positive axonal growth following spinal cord injury[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2017, 35(4): 395–411.
- [35] Hu YQ, Chen W, Wu L, et al. Hypoxic preconditioning improves the survival and neural effects of transplanted mesenchymal stem cells via CXCL12/CXCR4 signalling in a rat model of cerebral infarction[J]. *Cell Biochem Funct*, 2019, 37(7): 504–515.
- [36] 王丽萍, 郭晓明, 高贤伟, 等. CXCR4-FAK 信号通路在低氧预处理骨髓间充质干细胞向大鼠脊髓缺血再灌注损伤组织迁移和黏附中的作用[J]. *中华麻醉学杂志*, 2013, 33(6): 752–757.
- Wang LP, Guo XM, Gao XW, et al. Role of CXCR4-FAK signaling pathway in migration and adhesion of hypoxia-preconditioned bone marrow mesenchymal stem cells towards damaged tissues resulting from spinal cord ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *Chin J Anesthesiol*, 2013, 33(6): 752–757.
- [37] Nam D, Park A, Dubon MJ, et al. Coordinated regulation of mesenchymal stem cell migration by various chemotactic stimuli[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): E8561.
- [38] Zhou X, Ren Y, Moore L, et al. Downregulation of miR-21 inhibits EGFR pathway and suppresses the growth of human glioblastoma cells independent of PTEN status[J]. *Lab Invest*, 2010, 90(2): 144–155.
- [39] Liu Y, Zhang XF, Gao C, et al. microRNA124 and microRNA21-5p regulate migration, proliferation and differentiation of rat bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(10): BSR20193531.
- [40] Wilton DK, Dissing-Olesen L, Stevens B. Neuron-Glia signaling in synapse elimination[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2019, 42: 107–127.
- [41] Natasha G, Gundogan B, Tan A, et al. Exosomes as immunotherapeutic nanoparticles[J]. *Clin Ther*, 2014, 36(6): 820–829.
- [42] Zhang Y, Chopp M, Liu XS, et al. Exosomes derived from mesenchymal stromal cells promote axonal growth of cortical neurons[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(4): 2659–2673.
- [43] Zhang Y, Wang WT, Gong CR, et al. Combination of olfactory ensheathing cells and human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes promotes sciatic nerve regeneration[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(10): 1903–1911.
- [44] 范林, 孙石峰, 江琼, 等. 骨髓间充质干细胞外泌体改善缺氧诱导内皮细胞损伤与 STAT3 的相关性[J]. *福建医科大学学报*, 2020, 54(6): 371–377, 390.
- Fan L, Sun SF, Jiang Q, et al. Exosomes from bone marrow mesenchymal stem cell alleviate hypoxia-induced endothelial cell injury and its correlation with STAT3[J]. *J Fujian Med Univ*, 2020, 54(6): 371–377, 390.
- [45] Wang HH, Xiao ZT, Zheng JL, et al. ZEB1 represses neural differentiation and cooperates with CTBP2 to dynamically regulate cell migration during neocortex development[J]. *Cell Rep*, 2019, 27(8): 2335–2353.e6.
- [46] Lee H, Kim M, Kim N, et al. Slit and Semaphorin signaling governed by Islet transcription factors positions motor neuron somata within the neural tube[J]. *Exp Neurol*, 2015, 269: 17–27.
- [47] 杜维民, 张裕民, 谭雪莹, 等. 人脐带间充质干细胞促进 Siha 细胞侵袭和迁移作用机制研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27(11): 864–870.
- Du WM, Zhang YM, Tan XY, et al. Effect and underline mechanism of human umbilical cord mesenchymal stem cells enhances invasion and migration ability of Siha cervical cancer cell[J]. *Chin J Cancer Prev Treat*, 2020, 27(11): 864–870.
- [48] 郑丽芳, 梅元武, 姜丹, 等. 转化生长因子 $\beta 1$ 促进骨髓间充质干细胞 Snail 表达的信号转导通路[J]. *解剖学报*, 2010, 41(5): 702–708.
- Zheng LF, Mei YW, Jiang D, et al. TGF- $\beta 1$ stimulates Snail production in rat bone mesenchymal stem cells through activation of ERK and PI3K pathways[J]. *Acta Anat Sin*, 2010, 41(5): 702–708.
- [49] Fu XR, Liu G, Halim A, et al. Mesenchymal stem cell migration and tissue repair[J]. *Cells*, 2019, 8(8): 784.
- [50] Fu XR, Halim A, Tian BR, et al. MT1-MMP downregulation via the PI3K/Akt signaling pathway is required for the mechanical stretching-inhibited invasion of bone-marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 14133–14144.
- [51] Vincent LG, Choi YS, Alonso-Latorre B, et al. Mesenchymal stem cell durotaxis depends on substrate stiffness gradient strength[J]. *Biotechnol J*, 2013, 8(4): 472–484.
- [52] Mota C, Camarero-Espinosa S, Baker MB, et al. Bioprinting: from tissue and organ development to *in vitro* models[J]. *Chem Rev*, 2020, 120(19): 10547–10607.
- [53] Qu J, Wang D, Wang HH, et al. Electrospun silk fibroin nanofibers in different diameters support neurite outgrowth and promote astrocyte migration[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2013, 101(9): 2667–2678.
- [54] Yao SL, He F, Cao Z, et al. Mesenchymal stem cell-laden hydrogel microfibers for promoting nerve fiber regeneration in long-distance spinal cord transection injury[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2020, 6(2): 1165–1175.
- [55] Wang C, Yue HB, Feng Q, et al. Injectable nanoreinforced shape-memory hydrogel system for regenerating spinal cord tissue from traumatic injury[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(35): 29299–29307.
- [56] Hyatt AJ, Wang DF, van Oterendorp C, et al. Mesenchymal stromal cells integrate and form longitudinally-aligned layers when delivered to injured spinal cord via a novel fibrin scaffold[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 569: 12–17.
- [57] Liu XY, Chen C, Xu HH, et al. Integrated printed BDNF/collagen/chitosan scaffolds with low temperature extrusion 3D printer accelerated neural regeneration after spinal cord injury[J]. *Regen Biomater*, 2021, 8(6): rbab047.

(责任编辑:冉明会)