

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.21.045

干细胞在妇产科若干疾病中研究及应用 *

孙 欣¹ 田思萌² 杨舒奇¹ 黄凌佳¹ 李 慧¹ 黄明莉^{1Δ}

(1 哈尔滨医科大学附属第一医院产科 黑龙江 哈尔滨 150001; 2 哈尔滨市第九中学 黑龙江 哈尔滨 150000)

摘要: 干细胞是一类具有自我更新和增殖分化能力的细胞,按其发育阶段可分为胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)和成体干细胞(adult stem cell, ASC)。由于干细胞这种特殊的增殖分化潜能,使其具备着多学科临床治疗的可塑性,研究意义巨大。随着子宫内膜干细胞的发现以及对其他类型干细胞提取手段的进步,干细胞为治疗子宫内膜相关性疾病带来了全新的思路。此外,宫内干细胞移植治疗胎儿疾病,干细胞介导损伤后血管内皮的修复以及改善生育功能、治疗不孕症等几个领域的研究也取得了显著的成果。本文参考近7年国内外文献,以干细胞治疗妇产科几种常见疾病的最新研究进展为主要内容进行综述。

关键词: 干细胞; 妇产科; 子宫内膜疾病; 宫内干细胞移植; 妊娠期高血压疾病; 生殖医学

中图分类号: R329.2; R711.71 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2018)21-4198-04

New Progress of Stem Cells in Several Diseases in Obstetrics and Gynecology*

SUN Xin¹, TIAN Si-meng², YANG Shu-qi¹, HUANG Ling-jia¹, LI Hui¹, HUANG Ming-li^{1Δ}

(1 Department of Obstetrics and Gynecology, The First Hospital Affiliated to Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China; 2 Harbin No.9 High School, Harbin, Heilongjiang, 150000, China)

ABSTRACT: Stem cells have the ability to self renew and proliferate and differentiate, which can be divided into embryonic stem cells(ESC) and adult stem cells(ASC) according to their developmental stages. Stem cells have considerable plasticity in multidisciplinary clinical treatment because of the special potential, which is of great significance. With the discovery of endometrial stem cells and the progress of extraction methods, stem cells have brought new ideas for the treatment of endometrial related diseases. Besides, significant results have been achieved in several fields of research, such as in utero stem cell transplantation for the treatment of fetal diseases, pleriosis of injured vascular endothelial cells induced by stem cell, improvement of fertility function and treatment of infertility. This paper gave a review on the recent research of several common diseases in obstetrics and gynecology at home and abroad in the last 7 years.

Key words: Stem cell; Obstetrics and gynecology; Endometrium disease; In utero stem cell transplantation; Hypertensive disorder complicating pregnancy; Reproductive medicine

Chinese Library Classification(CLC): R329.2; R711.71 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)21-4198-04

前言

干细胞是21世纪生命科学研究的热点之一,随着再生医学、组织工程学的飞速发展,干细胞在组织器官修复及再造领域中展现了巨大的潜力^[1-3]。在国内外学者不断的探索和创新下,对干细胞的分离、提取以及体外培养的方法日趋成熟,如近年来备受关注的共培养诱导干细胞分化方法,凭借其低成本、高效率以及能更好的维持干细胞生理状态等优点,已经从一定程度上解决了组织器官再造的种子细胞供应问题^[4,5]。干细胞医学所取得的诸多进步,使其在妇产科领域应用的深度与广度得以不断拓展,本文将分别从妇科、产科及生殖医学三方面介绍干细胞在妇产科几种常见疾病中的最新研究及应用进展。

1 干细胞在妇科疾病中的研究现状

1.1 干细胞在宫腔粘连治疗中的研究与应用

人工流产及清宫术等宫腔操作所导致的子宫内膜机械性损伤是宫腔粘连常见发病原因,近年来宫腔镜的广泛使用更是使宫腔粘连的发生率明显升高^[6],已成为生育期女性不孕的主要原因之一^[7],严重影响女性身心健康以及生活质量。国内外诸多研究已经证实子宫内膜存在干细胞,并在内膜损伤及月经周期中参与内膜的再生修复^[8],有国外学者认为创伤与感染等损伤因素使子宫内膜干细胞数量减少或功能减低,从而导致的内膜瘢痕性修复是宫腔粘连的重要原因^[9]。Alawadhi等^[10]认为干细胞对损伤或妊娠子宫内膜的应答作用是通过某种修复机制实现的,并非直接替代在月经中损伤的内膜细胞,而修复性干细胞供应不足可能是内膜损伤后修复的一个限制因素,并通过研究证实内膜损伤可使骨髓来源干细胞向子宫内膜基质迁移,进一步研究发现宫腔粘连模型组小鼠在骨髓来源干细胞移植

* 基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(81401203)

作者简介:孙欣(1992-),女,硕士研究生,主要研究方向:子宫干细胞,电话:15663819236, E-mail: sunxin0932@163.com

Δ 通讯作者:黄明莉,女,硕士生导师,副教授,主要研究方向:子宫干细胞,产科疾病, E-mail: doctor_hml@163.com

(收稿日期:2018-03-06 接受日期:2018-03-31)

后生育能力明显改善,与正常对照组无明显差异^[11]。王冰玉等人^[12]实验证实骨髓间充质干细胞通过调控转化生长因子 β /Smad3 信号转导通路抑制转化生长因子 β 与 Smad3 蛋白的表达,从而减少成纤维细胞大量分泌 I 型胶原,抑制组织纤维化,进而达到改善和治疗宫腔粘连的效果。从干细胞角度对子宫内膜修复机制及宫腔粘连的深入了解,将为子宫内膜损伤性疾病的预防和治疗开辟一条全新而有效的道路。

1.2 异位子宫内膜与干细胞关系研究

近年来,子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)的干细胞起源假说已成为诸多学者广泛关注的研究热点,这一理论认为:在位子宫内膜基底层干/祖细胞异常脱落并逆流进入盆腔,最终发展为子宫内膜异位病灶^[13]。早在 2007 年, Gargett 等人^[14]就已提出子宫内膜的周期性再生是由子宫内膜干/祖细胞(stem/progenitor cell, SC)所介导,并认为 EMs 可能是一种干/祖细胞疾病。在这一理论基础上,已有国外学者通过体外实验证实卵巢子宫内膜异位囊肿中存在干细胞^[15]。Kao 等人从异位子宫内膜中成功分离出异位内膜干细胞,通过与同一供体的在位内膜干细胞对比发现,二者具有大致相同的细胞表型和分化能力,这些共同点可能说明二者具有相同的细胞起源,但异位内膜干细胞有更强的增殖能力,进一步通过活体小鼠模型证实异位内膜干细胞具备向周围组织附着、迁移以及侵袭的能力,与在位内膜干细胞具有不同的生物学行为,这可能是 EMs 发生发展的重要原因之一^[16]。王宇全等人^[17]通过标记滞留细胞技术追踪定位出了具有慢周期特性的异位子宫内膜干细胞,并证实异位子宫内膜中存在上皮和间质两种干细胞,多位于异位病灶与正常组织交界处,这一研究作为准确定位干细胞的新途径,在纯化、富集异位子宫内膜干细胞方面具有重要意义。

2 干细胞在产科疾病中的研究

2.1 宫内干细胞移植

随着干细胞体外培养及宫内治疗手段的进步,人们对宫内干细胞移植的认识越来越深入,其中以宫内造血干细胞移植治疗胎儿疾病所取得的进步更为瞩目。宫内造血干细胞移植通过重建胎儿造血系统和免疫系统达到治疗血红蛋白病、免疫缺陷病以及一些其他先天性疾病的目,经过对大量动物模型的研究探索,高剂量细胞移植的手段已经成功增加了嵌合体水平^[18]。但在以往的移植实验中,为抑制宿主对供体细胞的免疫排斥反应从而得到高水平嵌合体,细胞毒性药物的应用不可避免,近来 Derderian 等人^[19]通过小鼠模型研究发现,向宿主子宫内注射抗 c-Kit 受体的抗体可以耗竭宿主体内原有造血干细胞,降低免疫排斥效应,不仅显著增加了嵌合体水平,同时有效的避免了细胞毒性药物对胎儿器官组织的损害。

除造血干细胞外,其他类型干细胞,如胎盘及羊水来源干细胞,由于其取材方便,伦理争议较低,已逐渐成为宫内干细胞移植领域的新兴热点。2013 年, Turner 的研究组从鼠羊水中分离提取出神经干细胞,利用经羊膜腔干细胞植入法(Transamniotic stem cell therapy, TRASCET)^[20]直接注入受体羊膜腔内,证实 TRASCET 可以有效治疗脊柱裂、脑脊髓膜膨出等先天性神经管畸形,进一步在动物模型中对比研究发现,胎盘来源干细胞与羊水来源干细胞对脊柱裂动物模型均有可观的修复能力

^[21],这一研究为宫内干细胞移植提供了更多可选择的细胞来源和全新便捷的移植途径,而且其供体细胞来源广泛,取材方便,从一定程度上解决了干细胞难以获取和数量微少的难题。

2.2 干细胞与妊娠期高血压疾病关系研究

妊娠期高血压疾病作为产科常见并发症,严重危害母婴健康,迄今为止病因尚未明确,其中炎症免疫过度激活、损伤性炎症介质释放以及氧化应激反应等原因造成的血管内皮细胞损伤是妊娠期高血压疾病的基本病理变化,因此,修复及预防内皮损伤多年来始终是研究妊娠高血压治疗的重点所在。干细胞由于其分化特性和分泌作用能够通过多种途径对损伤的内皮细胞进行修复。除在特定环境下定向分化为血管内皮细胞,对损伤内皮直接进行替代性修复之外,干细胞还可以通过旁分泌途径分泌具有修复作用的细胞因子、生长因子、抗炎因子以及炎症趋化因子,调整组织局部微环境,影响细胞间信号传导,刺激组织修复及血管再生。这些细胞因子在免疫调节和细胞保护方面发挥着重要的作用, Dan Z 等人研究发现人脐血干细胞在改善妊娠高血压大鼠的血压水平,增加胎儿体重,减轻肾脏损害等方面作用显著,并认为其通过旁分泌途径作用于其他组织细胞,上调具有舒张胎盘血管作用的细胞因子 HO-1 和抗炎因子 IL-10,减少炎症因子 TNF- α 的表达,抑制炎症免疫反应,改善螺旋动脉重铸,从而产生旁分泌性细胞保护作用。最新研究发现在子痫前期患者蜕膜间充质干细胞中, MicroRNA-136(miR-136)表达明显增多,高水平的 miR-136 通过抑制干细胞增殖和 VEGF 表达,促进细胞凋亡,从而导致妊娠早期血管发生和滋养细胞浸润障碍,可能是妊娠期高血压疾病的潜在发病原因之一。

3 干细胞向生殖细胞分化及治疗不孕症研究

近年来,我国不孕不育发病率成明显升高趋势,其中生殖细胞产生障碍是导致不孕症的重要原因之一,而干细胞诱导分化为生殖细胞将为攻克这一难题带来曙光。诸多研究已证实多种类型干细胞均可在体外条件下经诱导分化成为生殖细胞样细胞,如皮肤干细胞、胰腺干细胞等成体间充质干细胞,但目前为止,仅有胚胎干细胞(ESCs)及诱导多能干细胞(iPSCs)能够分化为有生物学功能的生殖细胞,从而产生健康的后代,有学者认为这是由于其他类型干细胞虽与胚胎干细胞具有相同遗传 DNA,但可能因在分化过程中缺乏全基因组 DNA 去甲基化修饰以及组蛋白修饰等表观遗传调控导致其生殖细胞样生物学功能缺失,因此,基因调控有可能是实现多种干细胞向生殖细胞成功分化的关键步骤之一。

Murakoshi 等人研究发现不孕症女性卵子内线粒体 DNA 水平表达过低,且随女性年龄增长,线粒体 DNA 的表达呈下降趋势,而已有研究证实出生后的卵巢中存在能够进行有丝分裂的卵巢干细胞,这些干细胞中蕴含着数量可观的线粒体资源, Michael 等人经观察统计后报道,线粒体添加在提高 IVF 成功率及胚胎质量上是安全有效的,因此干细胞作为线粒体资源供体,可能具备改善卵子质量的重要能力,为治疗不孕症提供全新的临床思路,然而对此方法的研究尚在动物试验阶段。在雌性个体中,原始生殖细胞经过减数分裂形成卵母细胞后便失去了分化、增殖等干细胞潜能,而与卵母细胞不同的是,精原母细

胞在出生后仍能够继续增殖,并迁移至曲细精管继续发育成为精原干细胞。早在数年前已有研究证实精原干细胞可以成功进行同种异体移植,是治疗无精症的有效方法,对干细胞诱导分化以代替精原干细胞进行移植近年来已成为这一领域的研究热点。2012年 Charles 等人通过试验证实含有胶质细胞源性神经营养因子 (Glial cell line derived neurotrophic factor, GDNF) 的培养基中,人胚胎干细胞和多能干细胞能够快速有效的分化为精原干细胞样细胞,并能通过减数分裂生成表达精蛋白 1 的精子样细胞。成人性腺组织中存在少量极小胚胎样干细胞 (Very small embryonic-like stem cells, VSELs), 是一种处于休眠状态的多能干细胞,能够通过非对称性细胞分裂形成精原干细胞,随后经过对称性细胞分裂,快速增殖分化形成精子。2015年 Anand 等人从小鼠睾丸中提取出了 VSELs,体外培养于睾丸细胞培养基中,证实在无任何生长因子诱导的条件下, VSELs 能够自发地分化并通过减数分裂形成精子细胞,但人体外精子发生这一过程尚未完全模拟成功,有待于进一步研究。

综上所述,干细胞能够直接或间接地应用于产科疾病的治疗,随着各个学科领域以不同角度和方法的深入研究,干细胞被发现以不同的形态存在于人体多个器官组织之中,虽数量甚微,但其取材来源日益丰富,提取和培养的手段更加便捷有效,增殖和分化机制愈加明朗,而伦理争议渐微,这些进步将为未来干细胞更加广泛的应用于临床研究和治疗提供有力的保障。

参考文献 (References)

- [1] Zhang C, Yu L, Liu S, et al. Human amnion-derived mesenchymal stem cells promote osteogenic and angiogenic differentiation of human adipose-derived stem cells[J]. Plos One, 2017, 12(10): e0186253
- [2] Mei H, González S, Nakatsu M N, et al. Human adipose-derived stem cells support the growth of limbal stem/progenitor cells [J]. Plos One, 2013, 11(Suppl-1, M7): 225-240
- [3] Baylis O, Figueiredo F, Henein C, et al. 13 years of cultured limbal epithelial cell therapy: a review of the outcomes [J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2011, 112(4): 993
- [4] Yang Y H, Lee A J, Barabino G A. Coculture-Driven Mesenchymal Stem Cell-Differentiated Articular Chondrocyte-Like Cells Support Neocartilage Development [J]. Stem Cells Translational Medicine, 2012, 1(11): 843-854
- [5] Leyh M, Seitz A, Dürselen L, et al. Subchondral bone influences chondrogenic differentiation and collagen production of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells and articular chondrocytes[J]. Arthritis Research & Therapy, 2014, 16(5): 1-18
- [6] 中华医学会妇产科学分会. 宫腔粘连临床诊疗中国专家共识 [J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(12): 881-887
Chinese Medical Association obstetrics and Gynecology branch. Chinese expert consensus on the clinical diagnosis and treatment of intrauterine adhesions[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2015, 50(12): 881-887
- [7] Gargett C E, Healy D L. Generating receptive endometrium in Asherman's syndrome[J]. Journal of Human Reproductive Sciences, 2011, 4(1): 49
- [8] Kato K. Stem cells in human normal endometrium and endometrial cancer cells: Characterization of side population cells [J]. Kaohsiung Journal of Medical Sciences, 2012, 28(2): 63
- [9] Gargett C E, Ye L. Endometrial reconstruction from stem cells[J]. Fertility & Sterility, 2012, 98(1): 11
- [10] Alawadhi F, Du H, Naqvi H, Taylor H S. Ischemia/Reperfusion Injury Promotes and Granulocyte-Colony Stimulating Factor Inhibits Migration of Bone Marrow-Derived Stem Cells to Endometrium [J]. Stem Cells & Development, 2012, 21(18): 3324
- [11] Alawadhi F, Du H, Cakmak H, et al. Bone Marrow-Derived Stem Cell (BMDSC) transplantation improves fertility in a murine model of Asherman's syndrome[J]. Plos One, 2014, 9(5): e96662
- [12] 王冰玉, 姬霞. 骨髓间充质干细胞移植联合益母草碱治疗宫腔粘连[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(32): 4771-4777
Wang Bing-yu, Ji Xia. Chinese expert consensus on the clinical diagnosis and treatment of intrauterine adhesions [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2016, 20(32): 4771-4777
- [13] 王姝, 郎景和. 子宫内位异位症 -- 一种干细胞疾病?[J]. 现代妇产科进展, 2008, 17(10): 721-724
Wang Shu, Lang Jing-he. Endometriosis - a stem cell disease? [J]. Progress in Obstetrics and Gynecology, 2008, 17(10): 721-724
- [14] Gargett C E, Chan R W, Schwab K E. Endometrial stem cells[J]. Current Opinion in Obstetrics & Gynecology, 2007, 19(4): 377
- [15] Chan R W S. Identification of cells with colony-forming activity, self-renewal capacity, and multipotency in ovarian endometriosis[J]. American Journal of Pathology, 2011, 178(6): 2832-2844
- [16] Kao A P, Wang K H, Chang C C, et al. Comparative study of human eutopic and ectopic endometrial mesenchymal stem cells and the development of an in vivo endometriotic invasion model [J]. Fertility & Sterility, 2011, 95(4): 1308-1315
- [17] 王宇全, 尹利荣, 郭蕊萌. 异位子宫内膜干细胞的检测及其标志物研究[J]. 天津医药, 2013, 41(5): 482-485
Wang Yu-quan, Yin Li-rong, Guo Rui-meng. The Study of Identification of Ectopic Endometrial Stem Cells and Its Markers in Mouse Model of Endometriosis[J]. Tianjin Medicine, 2013, 41(5): 482-485
- [18] Vrecenak J D, Pearson E G, Santore M T, et al. Stable long-term mixed chimerism achieved in a canine model of allogeneic in utero hematopoietic cell transplantation[J]. Blood, 2014, 124(12): 1987-1995
- [19] Derderian SC, Togarrati PP, King C, et al. In utero depletion of fetal hematopoietic stem cells improves engraftment after neonatal transplantation in mice[J]. Blood, 2014, 124(6): 973
- [20] Turner C G, Pennington E C, Gray F L, et al. Intra-amniotic delivery of amniotic-derived neural stem cells in a syngeneic model of spina bifida[J]. Fetal Diagnosis & Therapy, 2013, 34(1): 38
- [21] Feng C, C D G, Connors J P, et al. A comparison between placental and amniotic mesenchymal stem cells for transamniotic stem cell therapy (TRASCET) in experimental spina bifida[J]. Journal of Pediatric Surgery, 2016, 51(6): 1010-1013