

# 间充质干细胞对急性胰腺炎缓解作用的研究进展



曲元旭<sup>1</sup>, 丁乙轩<sup>1</sup>, 郑智<sup>1</sup>, 卢炯地<sup>1</sup>, 李非<sup>1,2</sup>

- 1. 首都医科大学宣武医院普通外科 (北京 100053)
- 2. 首都医科大学急性胰腺炎临床诊疗与研究中心 (北京 100053)

**【摘要】** 目的 总结间充质干细胞在急性胰腺炎动物模型中的研究进展, 以探讨间充质干细胞治疗急性胰腺炎的潜力。方法 收集国内外关于间充质干细胞在急性胰腺炎动物模型中的研究并作综述。结果 在急性胰腺炎的动物模型中, 间充质干细胞的输注可以降低炎性因子水平, 调节免疫细胞的表达, 抑制胰腺细胞的凋亡和自噬, 并抗氧化应激以及促进血管再生, 对急性胰腺炎有缓解作用。结论 间充质干细胞的输注可以缓解动物模型中的急性胰腺炎, 在急性胰腺炎的临床治疗中具有很大的潜力。

**【关键词】** 急性胰腺炎; 间充质干细胞; 治疗

## Advancement of mesenchymal stem cells in relieving acute pancreatitis

QU Yuanxu<sup>1</sup>, DING Yixuan<sup>1</sup>, ZHENG Zhi<sup>1</sup>, LU Jiongdi<sup>1</sup>, LI Fei<sup>1,2</sup>

- 1. Department of General Surgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, P. R. China
- 2. Clinical Center for Acute Pancreatitis, Capital Medical University, Beijing 100053, P. R. China

Corresponding author: LI Fei, Email: feili36@ccmu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To summarize the research progress of mesenchymal stem cells in acute pancreatitis animal models, and to explore the potential of mesenchymal stem cells in the treatment of acute pancreatitis. **Method** We collected domestic and foreign studies on mesenchymal stem cells in acute pancreatitis animal models and made a review. **Results** In the animal model of acute pancreatitis, the infusion of mesenchymal stem cells could reduce the expression of inflammatory factors, regulate the expression of immune cells, inhibit pancreatic cell apoptosis and autophagy, resist oxidative stress, and promote angiogenesis. Mesenchymal stem cells had a relieving effect on acute pancreatitis. **Conclusion** The infusion of mesenchymal stem cells can relieve acute pancreatitis in animal models, and has great potential in the clinical application of acute pancreatitis.

**【Keywords】** acute pancreatitis; mesenchymal stem cell; therapy

间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是一种存在于骨髓、脂肪组织、脐带组织及胎膜组织中的多能干细胞, 具有多向分化潜能<sup>[1]</sup>。由于 MSCs 的抗炎作用和免疫调节作用, 目前 MSCs 已被研究应用于再生医学<sup>[2]</sup>。此外, 由于 MSCs 表面不表达主要组织相容性复合物 (major histocompatibility complex, MHC) II 类抗原, 因此即使在同

种异体移植后也不会发生排斥反应<sup>[3]</sup>。在动物模型<sup>[4-6]</sup>和临床试验<sup>[7]</sup>中, 许多研究都表明了 MSCs 对消化系统疾病具有缓解作用。急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 作为一种常见的消化系统急重症, 发病率逐年升高, 目前已达到 34/10 000, 病死率为 20% ~ 40%<sup>[8]</sup>。在动物模型中应用 MSCs 治疗 AP 的研究较多<sup>[9]</sup>。笔者现总结 MSCs 对 AP 的缓解作用及其潜在的作用机制。

### 1 MSCs

MSCs 是一种具有多向分化潜能的非造血干细胞, 可以在体外或体内分化为脂肪、骨骼、软骨、肌肉、肝脏、心肌等<sup>[11]</sup>。MSCs 来源包括骨髓来源、人

DOI: 10.7507/1007-9424.202011100

基金项目: 首都医科大学临床医学高精尖学科建设项目 (项目编号: 1192070312); 北京市科学技术委员会首都临床特色应用研究与成果推广项目 (项目编号: Z171100001017077); 首都卫生发展科研专项项目 (项目编号: 首发 2020-1-2012)

通信作者: 李非, Email: feili36@ccmu.edu.cn

脐带来源、脂肪来源、人胎盘来源等。MSCs 具有抗炎特性<sup>[6]</sup>和免疫调节特性<sup>[10-11]</sup>，并且 MSCs 的表面仅表达 MHC I 类抗原而不表达 MHC II 类抗原，因此 MSCs 具有较低的免疫原性<sup>[3]</sup>，不易发生排斥反应。长期以来，干细胞疗法一直被认为是治疗许多难治性疾病的一种有前途的策略。MSCs 通过降低促炎细胞因子的水平并抑制免疫球蛋白和活化免疫细胞的产生来发挥其免疫抑制作用；此外 MSCs 分泌抗炎细胞因子，抑制炎前细胞因子并调节免疫细胞的活化，通过免疫调节减少急性炎症反应的发生<sup>[12]</sup>。MSCs 还可以减少局部缺氧和氧化应激。有研究<sup>[13]</sup>表明，当机体受到严重损伤时，骨髓来源的 MSCs 会迁移到伤口处并促进受伤的组织重建，目前 MSCs 已用于治疗伤口组织损伤和急性炎症。

骨髓来源间充质干细胞 (BMSCs) 最初于 1968 年在豚鼠骨髓和脾细胞中被发现和分离<sup>[14]</sup>，并于 2009 年首次应用于 AP 动物模型的研究。许多研究<sup>[15-25]</sup>表明，MSCs 具有缓解胰腺炎的作用，表现为下调炎症因子、减轻氧化应激、调节 T 细胞的分化以及降低胰腺的组织学评分；少数研究<sup>[26-27]</sup>还检测了反映血管通透性的指标——水通道蛋白-1 (AQP-1) 和水通道蛋白-5 (AQP-5) 的水平，这些指标反映了 AP 发生时 MSCs 对胰腺外器官(肺、肾和小肠)的损伤程度。AP 动物模型中关于 MSCs 的研究<sup>[15-37]</sup>见表 1。

## 2 AP 的病理生理改变

AP 是一种由多病因导致的胰腺局部出现的炎症反应，有些病情较重的患者会出现全身炎症反应综合征，严重者可伴有器官功能障碍<sup>[38]</sup>。AP 发病的病理生理改变主要包括以下 3 个方面。

### 2.1 白细胞趋化、细胞因子的释放以及氧化应激

在胰腺炎的早期阶段，胰腺组织内存在巨噬细胞和多形核白细胞浸润<sup>[39]</sup>。腺泡细胞释放的炎症因子募集并激活循环白细胞，白细胞过度激活导致大量促炎细胞因子和反应性氧代谢产物释放入血，从而引起呼吸爆发、产生大量的氧自由基，且释放量超出了内源性抗氧化系统的清除能力，这些物质还可作用于胰腺微循环，增强血管通透性，进而诱使高凝状态下微血栓形成并引起出血，加重胰腺坏死。

### 2.2 胰腺的微循环障碍

胰腺微循环障碍是使 AP 转变为重症急性胰腺炎 (SAP) 的重要因素。局部液体聚集导致的循环血容量不足、毛细血管通透性增强、血管痉挛、微血栓形成等都是导致胰腺微循环障碍的原因。胰

腺微循环障碍导致了胰腺缺血；另外，毛细血管内皮损伤还可能诱导氧自由基产生，进一步加重了胰腺局部的炎症反应和多器官功能障碍。

### 2.3 细菌移位诱发感染

循环血容量不足和炎症介质可共同诱发肠黏膜缺血缺氧，导致肠黏膜屏障受损、胃肠道动力障碍、细菌过度生长；此外，肠黏膜缺血再灌注损伤使其通透性增强、胃肠道屏障受损、细菌移位，引起局部和全身性感染<sup>[40]</sup>。细菌移位可能导致已经激活的巨噬细胞产生过量的炎症因子，导致炎症反应的进一步加重。

## 3 MSCs 对 AP 的治疗作用及机制

### 3.1 抗炎作用和抗氧化应激作用

MSCs 通过发挥抗炎作用以及抗氧化应激作用缓解 AP。Jung 等<sup>[28]</sup>于 2009 年首次使用人骨髓源性克隆 MSCs (human bone marrow-derived clonal MSCs, hcMSCs) 来治疗 AP 模型大鼠，通过 3 次腹腔内注射雨蛙素 (100 μg/kg)，于最后一次注射后 2 h 时建立了轻症 AP 模型，并采用 3% 牛磺胆酸钠溶液胰腺实质内注射 2 h 后诱导 SAP 模型，研究结果发现，在 AP 模型大鼠中 hcMSCs 减轻了炎症反应和胰腺组织损伤，并且降低了促炎细胞因子水平。许多研究<sup>[15-16, 18-21, 23, 25-26, 30, 33-34]</sup>表明，MSCs 可以抑制炎症因子和促炎因子的释放，降低血清和胰腺中转化生长因子 (TGF)-β4 和 β1 的水平，并降低血清中肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、白细胞介素 (IL)-1β、IL-6、IL-12、IL-17、IL-23 和干扰素-γ (IFN-γ) 的水平。MSCs 还可上调抗炎细胞因子的水平，例如 IL-4 和 IL-10，在 AP 中起抗炎作用<sup>[16, 21, 33]</sup>。Jung 等<sup>[17]</sup>和 Ma 等<sup>[41]</sup>发现，BMSCs 可以降低 AP 模型大鼠中丙二醛和活性氧的水平，提高总谷胱甘肽 (T-GSH)、超氧化物歧化酶 (SOD) 和过氧化氢酶 (CAT) 的水平，通过抗氧化应激起到缓解胰腺炎的作用。He 等<sup>[32]</sup>发现，人骨髓 MSCs (hMSCs) 可通过分泌 TNF-α 刺激基因/白 6 (TSG-6) 来改善 AP，该结果表明，SAP 时氧化应激增加，核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族 pyrin 结构域蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体激活和核因子 κB (NF-κB) 信号转导通路激活；在给予 hMSCs 或 TSG-6 后，SAP 基本上被抑制，这依赖于腺泡细胞中 CD-44 受体的存在。

### 3.2 免疫调节作用

机体的免疫系统是一个复杂的网络调控体系，包括固有免疫和适应性免疫，其中 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞的分化、聚集以及细胞因子释放在免疫反

表 1 AP 动物模型中关于 MSCs 的研究

研究	动物模型	MSCs 来源	炎症因子及氧化应激指标	组织学改变	淀粉酶和脂肪酶水平	Foxp3 <sup>+</sup> Treg 数量、CD3 <sup>+</sup> T 细胞数量、水通道蛋白水平
Jung 2011 <sup>[28]</sup>	SD 大鼠	hcMSCs	↓: TGF-β、TNF-α	-	-	↑: Foxp3 <sup>+</sup> Treg ↓: CD3 <sup>+</sup> T 细胞
Wu 2012 <sup>[26]</sup>	SD 大鼠	BMSCs	↓: TNF-α、IL-1	-	-	↑: AQP-1、AQP-5
Meng 2013 <sup>[15]</sup>	SD 大鼠	UC-MSCs	↓: IL-1β、IL-6	↓: 水肿、坏死、炎性细胞浸润	↓	-
Yang 2013 <sup>[30]</sup>	大鼠	huc-MSCs	↓: TNF-α、INF-γ	↓: 水肿、坏死、胰腺干湿比	↓	-
Gong 2014 <sup>[31]</sup>	大鼠	BMSCs	↓: TNF-α、INF-γ	-	-	-
Jung 2015 <sup>[17]</sup>	SD 大鼠	hcMSCs	↓: 丙二醇 ↑: T-GSH、SOD	-	↓	-
Yin 2015 <sup>[18]</sup>	SD 大鼠	BMSCs	↓: TNF-α、IL-1β、IL-1α、IL-6	↓: 水肿、坏死	↓	-
Qian 2015 <sup>[16]</sup>	大鼠	BMSCs	↓: TNF-α、IL-1β、IL-6 ↑: IL-4、IL-10、TGF-β、VEGF、ANG-1、HGF、CD31	-	-	-
Kim 2016 <sup>[21]</sup>	SD 大鼠	cAT-MSCs	↓: TNF-α、INF-γ、IL-1β、IL-6、IL-12、IL-17、IL-23 ↑: IL-4、IL-10	-	-	↑: Foxp3 <sup>+</sup> Treg ↓: CD3 <sup>+</sup> T 细胞
Yin 2016 <sup>[19]</sup>	SD 大鼠	BMSC-MV	↓: TNF-α、IL-1β、IL-1α、IL-6	↓: 水肿、坏死	↓	-
Zhao 2016 <sup>[20]</sup>	大鼠	BMSCs	↓: TNF-α、IL-1β	-	-	-
He 2016 <sup>[32]</sup>	小鼠	hcMSCs	↓: TNF-α、IL-6	-	-	-
Qian 2017 <sup>[22]</sup>	大鼠	BMSCs	↓: TNF-α、IL-1β、IL-6、HMGB1、MPO、CD68 ↑: IL-4、IL-10、TGF-β、Reg4、PTF1、PDX1	-	-	-
Lu 2017 <sup>[27]</sup>	SD 大鼠	BMSCs	↓: TNF-α	-	↓	↑: AQP-1
Qian 2018 <sup>[29]</sup>	大鼠	BMSCs	↑: ANG-1、TIE-2、PI3K、AKT、p-AKT、CD31、CD34 ↓: VE-钙黏着蛋白、β-连环素	-	-	-
Li 2018 <sup>[33]</sup>	小鼠	hAT-MSCs	↓: TNF-α、IL-1β、IL-6 ↑: IL-10	-	-	-
Cai 2019 <sup>[23]</sup>	SD 大鼠	BMSCs	↓: TNF-α、IL-6	↓: 胰腺组织学评分、腹水量	↓	-
Lin 2019 <sup>[35]</sup>	SD 大鼠	BMSCs	↓: TNF-α ↑: IL-10	-	↓	-
Ma 2019 <sup>[24]</sup>	大鼠	BMSCs	↓: 丙二醇、活性氧 ↑: T-GSH、SOD、CAT	↓: 水肿、坏死、炎性细胞浸润	↓	-
Song 2019 <sup>[36]</sup> 、 Song 2020 <sup>[37]</sup>	大鼠	BMSCs	↓: TNF-α、IL-1β、IL-6 ↑: IL-4、IL-10、TGF-β	-	-	-
Dong 2020 <sup>[25]</sup>	SD 大鼠	BMSCs	↓: TNF-α、IL-1β、IL-6	↓: 水肿、坏死	-	-
Li 2020 <sup>[34]</sup>	SD 大鼠	BMSCs	↓: 血管生成素、TNF-α、IL-1β、IL-6 ↑: IL-4、IL-10	-	↓	-

↑: 升高或增加或加重; ↓: 降低或减少或减轻; -: 研究中未描述; UC-MSCs: 脐带来源间充质干细胞; huc-MSCs: 人脐带血来源间充质干细胞; cAT-MSCs: 犬脂肪来源间充质干细胞; BMSC-MV: 骨髓来源间充质干细胞来源微囊泡; hAT-MSCs: 人脂肪来源间充质干细胞; VEGF: 血管内皮生长因子; ANG: 血管紧张素; HGF: 肝细胞生长因子; VE-钙黏着蛋白: 血管内皮-钙黏着蛋白; HMGB1: 高迁移率族蛋白 B1; MPO: 髓过氧化物酶; Reg4: 重组人胰腺再生蛋白 4; PTF1: 胰腺特异转录因子 1; PDX1: 胰十二指肠同源盒 1; TIE-2: 人血管生成素受体酪氨酸激酶 2; PI3K: 磷脂酰肌醇 3-激酶; AKT: 蛋白激酶 B; p-AKT: 磷酸化 AKT 蛋白

应中起到至关重要的作用。调节性 T 细胞 (Treg) 具有免疫抑制效应, 在免疫病理、移植物耐受、抑制自身免疫反应和维持机体免疫平衡中都起着重

要作用。MSCs 对于 AP 中 Treg 的调节可以减轻炎症反应。Jung 等<sup>[28]</sup>的研究发现, hcMSCs 在大鼠淋巴细胞中抑制了混合淋巴细胞反应并上调了 Treg

标志物 Foxp3 的表达; 在大鼠轻症 AP 或 SAP 模型中减少了胰腺组织中 CD3<sup>+</sup> T 细胞的数量, 上调了 Foxp3 的表达, 通过调节免疫稳态, 抑制过度炎症反应, 对 AP 起到了缓解作用。Kim 等<sup>[21]</sup>的研究也发现, cAT-MSCs 可以降低 CD3<sup>+</sup> T 细胞数量, 提高 Foxp3<sup>+</sup> Treg 的数量, 起到缓解胰腺炎的作用。MSCs 是一种治疗 AP 的可能策略。

### 3.3 抗凋亡作用和抗自噬作用

有研究<sup>[15]</sup>表明, MSCs 在 AP 动物模型中可通过抗凋亡作用减轻胰腺炎。Ma 等<sup>[24]</sup>的研究发现, BMSCs 能明显减轻受损胰腺的炎症反应和氧化应激反应, 减少细胞凋亡, 其机制可能是靶向作用于血红加氧素酶-1 (HO-1)。Li 等<sup>[33]</sup>的研究表明, hAT-MSCs 分泌的 TSG-6 显著抑制内质网应激诱导的细胞凋亡和 NF- $\kappa$ B 活性, 从而保护了 SAP 模型小鼠的腺泡细胞。Li 等<sup>[34]</sup>的研究发现, BMSCs 通过分泌 miR-181a-5p 靶向调节磷脂酶和张力蛋白同源物 (PTEN)/AKT/TGF- $\beta$ 1 信号通路, 减少炎症反应和细胞凋亡, 减轻 SAP, 结果提示, BMSCs-miR-181a-5p 有可能作为 SAP 的潜在治疗靶点。Song 等<sup>[42]</sup>发现, BMSCs 可通过抑制自噬减轻大鼠 SAP 引起的多器官损伤; 在其随后的研究<sup>[37]</sup>中发现, 长链非编码 RNA (LncRNA) H19 通过 miR-138-5p/蛋白酪氨酸激酶 2 (PTK2)/局部黏着斑激酶 (FAK) 通路和 miR-141-3p/ $\beta$ -catenin 途径有效地提高了 BMSCs 对 SAP 的治疗效果, LncRNA H19 过表达的 MSCs 可以发挥竞争内源 RNA 的作用, 下调 miR-138-5p 的表达, 并可上调 PTK2 (编码 FAK) 的表达, 显著地增强 MSCs 的抗炎能力, 通过促进 FAK 相关途径来抑制自噬。MSCs 的抗凋亡和抗自噬作用均可减轻 AP 的严重程度。

### 3.4 降低血管通透性

AP 发生时, 大量液体聚集, 血管通透性增加, 可能诱发急性肺损伤、急性肾损伤及胃肠道屏障功能受损, 导致细菌移位, 引起局部和全身性感染。Wu 等<sup>[26]</sup>和 Lu 等<sup>[27]</sup>研究发现, MSCs 可以上调 AQP-1 或 AQP-5 的水平, 降低血管通透性, 从而减轻了 AP。

### 3.5 促进血管再生作用

Qian 等<sup>[16, 22, 29]</sup>、Song 等<sup>[36, 42-43]</sup>、Ma 等<sup>[24, 41]</sup>、Liu 等<sup>[44]</sup>、Gong 等<sup>[31]</sup>于 2015-2020 年期间的研究表明, BMSCs 培养上清液 (BMSC-CM) 除了发挥抗炎作用外 (TNF- $\alpha$   $\downarrow$ 、IL-1 $\beta$   $\downarrow$ 、IL-6  $\downarrow$ 、IL-4  $\uparrow$ 、IL-10  $\uparrow$ 、TGF- $\beta$   $\uparrow$ ), 还能促进血管生成和组织修复 (VEGF  $\uparrow$ 、血管生成素  $\uparrow$ 、HGF  $\uparrow$ 、TGF- $\beta$   $\uparrow$ 、CD31  $\uparrow$ )。Qian 等<sup>[16]</sup>发现, BMSCs 通过分泌细胞生长因子参与基质细胞衍

生因子-1 $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ )/趋化因子受体 4 (CXCR4) 轴修复胰腺坏死组织并促进血管生成, 尤其是在 SDF-1 $\alpha$  刺激后; 在体内, BMSCs 的迁移受 SDF-1 $\alpha$ /CXCR4 轴的调控, SDF-1 $\alpha$ /CXCR4 轴对 BMSCs 的迁移有调节作用。移植的 BMSCs 可明显减轻 SAP, 减轻全身炎症反应, 促进组织修复和血管生成, 表明 BMSCs 改善了 AP。Ma 等<sup>[24]</sup>通过向大鼠腹腔注射的 HO-1 活性抑制剂锌原卟啉 (ZnPP) 可部分中和 BMSCs 的保护作用, 该研究发现, BMSCs 对 SAP 的减轻机制可能是通过诱导 HO-1 表达进而发挥抗炎和抗氧化作用、减少细胞凋亡、促进血管生成来实现的。Qian 等<sup>[29]</sup>发现, miR-9 修饰的 BMSCs 通过分泌 miR-9 促进血管生成来修复大鼠 SAP 造成的损伤。Yang 等<sup>[45]</sup>发现, ANG-II 预处理 huc-MSCs 后, 可以通过促进血管生成和改善内皮细胞功能障碍来改善基于 MSCs 的 SAP 治疗结果, 这是一种 VEGF 受体 2 依赖的方式。血管生成素-1 在调节内皮细胞存活、血管稳定和血管生成中起重要作用。Hua 等<sup>[46]</sup>发现, 转染血管生成素-1 的 MSCs 不仅能进一步减轻胰腺损伤和降低血清促炎细胞因子水平, 而且能促进胰腺血管生成, 提示 MSCs 和血管生成素-1 在 SAP 的治疗中具有协同作用。血管生成素-1 基因修饰的 BMSCs 有望成为治疗 SAP 的一种新的治疗策略。

MSCs 在 AP 中促进血管再生和改善内皮功能的作用可以帮助修复胰腺组织, 减少胰腺组织出血坏死, 缓解胰腺组织的微循环障碍, 减少因血管内皮障碍而产生的氧自由基对胰腺组织的进一步损伤, 同 MSCs 的抗炎抗氧化、调节免疫、抗凋亡和自噬及降低血管通透性的作用互相协同, 缓解 AP 的严重程度, 并通过抑制 AP 的瀑布效应减缓疾病的进展。

## 4 MSCs 在 AP 治疗中的应用前景

MSCs 移植目前被认为相对安全, 但其长期安全性尚不清楚<sup>[47]</sup>。MSCs 移植在许多疾病中都有应用, 在同种异体或自体治疗方法方面, MSCs 移植仍存争议, 主要体现在以下两个方面。

### 4.1 MSCs 来源的选择

Roziar 等<sup>[48]</sup>质疑 MSCs 来源的选择, 他认为关于将自体 MSCs 用于临床, 可能需要对其功能特性进行进一步研究。Ahmed 等<sup>[9]</sup>在 2018 年的一篇系统综述中检索了 276 项研究, 只有 18 项达到了纳入标准, 故该研究者提出: 现有数据不足以确定 MSCs 是胰腺炎治疗的最佳来源。有学者<sup>[49]</sup>认为,

在 MSCs 移植成为常规治疗方法之前, 需要进行大规模的对照和双盲临床试验来评估 MSCs 的安全性, 并且在进行大规模临床试验之前必须建立客观标准化的评估标准, 以评估 MSCs 移植治疗程序的安全性和有效性。

#### 4.2 MSCs 输送途径的选择

Goodman 等<sup>[49]</sup>认为, MSCs 的输送途径和剂量应是目前 MSCs 移植用于胰腺炎治疗研究的重点。众所周知, 静脉内输注是 MSCs 最常见的输送途径, 但 MSCs 会在肺内聚集<sup>[50]</sup>。Braid 等<sup>[51]</sup>进行了一项实验, 探索了健康无胸腺小鼠中 MSCs 的分布和存活情况以及可能的替代输送途径, 包括静脉内、腹膜内、皮下和肌内, 结果表明, 肌内途径可以延长脐带和成人骨髓来源的 MSCs 的存活时间。Parekkadan 等<sup>[12]</sup>认为, MSCs 移植提供的治疗作用是短暂的, 并且受到 MSCs 和宿主细胞之间相互的旁分泌作用的影响。此外有学者<sup>[52]</sup>提出, 旁分泌因子的应用比直接静脉内注射 MSCs 更安全、更实用。Yin 等<sup>[19]</sup>研究了 BMSC-MV 输注对 AP 大鼠模型的作用, 发现 BMSC-MV 降低了 AP 炎症因子的水平。微囊泡(或外泌体)作为细胞向外发送的信使或许可以一定程度介导细胞的功能, 并且因为其直径较小(30~150 nm), 故不易发生肺栓塞。虽然有研究<sup>[53-54]</sup>表明, MSCs 来源的外泌体可以携带 MSCs 中的信号分子(miRNA、蛋白质等), 在许多疾病中起到减轻炎症反应、修复组织损伤及促进再生的作用, 但其在 AP 中的研究仍较少。

近年来 MSCs 的治疗作用得到了广泛的重视, MSCs 具有抗炎特性、调节免疫特性, 发挥抗凋亡、抗自噬及促进血管再生的作用, 在 AP 的动物模型中可以有效地缓解 AP 的严重程度, 减缓疾病进展, 但其来源的选择和输送途径的选择存在争议, 使得 MSCs 应用于人 AP 的治疗受限。目前暂时未有人源性 MSCs 针对人 AP 进行治疗输注的临床试验。MSCs 在 AP 的治疗中存在极大的潜力, 为了尽早应用于临床还需要对干细胞治疗所产生的可能不良反应进行进一步研究, 明确来源选择和输送途径的选择, 从而保证 MSCs 移植的安全性。

## 5 展望

由于 AP 发病的始动因素不明, 发生隐匿, 且在临床中患者来诊之时往往错过了对于 AP 发病初始因素进行控制的时期。因此对人 AP 发病的始动因素的控制较为困难, 目前也依然是 AP 治疗的难点, 但这并不在本综述讨论范围之内。

本综述主要对 AP 发病后症状减轻以及避免其加重的研究进行综述, 其关注点在于 AP 发病以后炎症风暴的控制以及 MSCs 的免疫调节功能, 寄希望将 AP 中机体抗炎、抑炎这两个互相转化互相拮抗的病理生理过程进行调控, 从而避免对机体造成更大的损伤, 利用 MSCs 的抗氧化、抗凋亡、抗自噬、促血管再生等作用, 减轻组织损伤, 促进组织再生。从现有的研究看, MSCs 在 AP 动物模型中发挥减轻炎症作用是明确的, 但动物模型在模拟人的 AP 发病过程中确实存在病程较短的缺陷。目前从动物模型的造模到动物的处死大多在 24~48 h 内完成, 最晚不超过 72 h。目前的研究也均在动物模型造模完成后数小时内输注 MSCs, 无法确切地模拟出人 AP 病程后期远期并发症产生的病理生理状况, 但在人 AP 发病的前期, 炎症风暴的形成加重了 AP 的病情, 成为 AP 瀑布效应中的一环, 在动物模型中能一定程度模拟 AP 时人体中炎症因子的动态变化。Norman<sup>[55]</sup>的研究表明, AP 进展的时程表明了以抗炎作用治疗 AP 的治疗窗口。大多数 AP 患者会在疼痛发作后 18 h 内出现炎症因子的升高, 此后通常紧接着持续数天的促炎细胞因子产生(发病 36 h 出现 IL-6 的高峰, 促炎细胞因子总的高峰在 24~36 h, 发病 7 d 后 TNF 和 IL-1 仍处于较高水平)。尽管某些患者偶尔会出现远处器官功能障碍, 但绝大多数患者出现严重的胰腺炎全身表现是在发病后的 2~4 d, 在此窗口期可以施用特定的炎症介质拮抗剂以减轻或阻止远处器官功能障碍或衰竭的发生。因此动物模型中早期出现的炎症因子的升高较为贴近人 AP 的促炎细胞因子的改变。笔者认为, 动物模型中 MSCs 对 AP 的缓解作用对在人 AP 中应用 MSCs 作为治疗手段之一有一定的指导意义, 但对于 AP 病程后期的病理生理改变以及远期并发症的预防或缓解作用目前仍不具有参考作用。

#### 重要声明

利益冲突声明: 本文全体作者阅读并理解了《中国普外基础与临床杂志》的政策声明, 我们没有相互竞争的利益。

作者贡献声明: 曲元旭, 文献检索和文稿撰写; 丁乙轩, 提出修改意见; 郑智和卢炯地, 文献检索; 李非, 指导论文写作以及提出修改意见。

#### 参考文献

- 1 Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*, 1999, 284(5411): 143-147.

- 2 Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(9): 726-736.
- 3 Oh W, Kim DS, Yang YS, *et al.* Immunological properties of umbilical cord blood-derived mesenchymal stromal cells. *Cell Immunol*, 2008, 251(2): 116-123.
- 4 Qin T, Liu CJ, Zhang HW, *et al.* Effect of the Ikb $\alpha$  mutant gene delivery to mesenchymal stem cells on rat chronic pancreatitis. *Genet Mol Res*, 2014, 13(1): 371-385.
- 5 Meier RP, Müller YD, Morel P, *et al.* Transplantation of mesenchymal stem cells for the treatment of liver diseases, is there enough evidence? *Stem Cell Res*, 2013, 11(3): 1348-1364.
- 6 Zhang S, Chen L, Liu T, *et al.* Human umbilical cord matrix stem cells efficiently rescue acute liver failure through paracrine effects rather than hepatic differentiation. *Tissue Eng Part A*, 2012, 18(13-14): 1352-1364.
- 7 Trounson A, McDonald C. Stem cell therapies in clinical trials: Progress and challenges. *Cell Stem Cell*, 2015, 17(1): 11-22.
- 8 Xiao AY, Tan ML, Wu LM, *et al.* Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1(1): 45-55.
- 9 Ahmed SM, Morsi M, Ghoneim NI, *et al.* Mesenchymal stromal cell therapy for pancreatitis: A systematic review. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 3250864.
- 10 Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, *et al.* Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. *Blood*, 2006, 107(1): 367-372.
- 11 Abumaree MH, Abomaray FM, Alshabibi MA, *et al.* Immunomodulatory properties of human placental mesenchymal stem/stromal cells. *Placenta*, 2017, 59: 87-95.
- 12 Parekkadan B, Milwid JM. Mesenchymal stem cells as therapeutics. *Annu Rev Biomed Eng*, 2010, 12: 87-117.
- 13 Hu MS, Leavitt T, Malhotra S, *et al.* Stem cell-based therapeutics to improve wound healing. *Plast Surg Int*, 2015, 2015: 383581.
- 14 Friedenstein AJ, Chailakhjan RK, Lalykina KS. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. *Cell Tissue Kinet*, 1970, 3(4): 393-403.
- 15 Meng HB, Gong J, Zhou B, *et al.* Therapeutic effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in rat severe acute pancreatitis. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(12): 2703-2712.
- 16 Qian D, Gong J, He Z, *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells repair necrotic pancreatic tissue and promote angiogenesis by secreting cellular growth factors involved in the SDF-1  $\alpha$ /CXCR4 axis in rats. *Stem Cells Int*, 2015, 2015: 306836.
- 17 Jung KH, Yi T, Son MK, *et al.* Therapeutic effect of human clonal bone marrow-derived mesenchymal stem cells in severe acute pancreatitis. *Arch Pharm Res*, 2015, 38(5): 742-751.
- 18 Yin G, Hu G, Wan R, *et al.* Role of bone marrow mesenchymal stem cells in L-arg-induced acute pancreatitis: effects and possible mechanisms. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(5): 4457-4468.
- 19 Yin G, Hu G, Wan R, *et al.* Role of microvesicles from bone marrow mesenchymal stem cells in acute pancreatitis. *Pancreas*, 2016, 45(9): 1282-1293.
- 20 Zhao H, He Z, Huang D, *et al.* Infusion of bone marrow mesenchymal stem cells attenuates experimental severe acute pancreatitis in rats. *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 7174319.
- 21 Kim HW, Song WJ, Li Q, *et al.* Canine adipose tissue-derived mesenchymal stem cells ameliorate severe acute pancreatitis by regulating T cells in rats. *J Vet Sci*, 2016, 17(4): 539-548.
- 22 Qian D, Wei G, Xu C, *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells (BMSCs) repair acute necrotized pancreatitis by secreting microRNA-9 to target the NF- $\kappa$ B1/p50 gene in rats. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 581.
- 23 Cai J, Zhou X, Yu H, *et al.* Effect of bone marrow mesenchymal stem cells on RhoA/ROCK signal pathway in severe acute pancreatitis. *Am J Transl Res*, 2019, 11(8): 4809-4816.
- 24 Ma Z, Song G, Zhao D, *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells ameliorate severe acute pancreatitis in rats via hemoxygenase-1-mediated anti-oxidant and anti-inflammatory effects. *Cytotherapy*, 2019, 21(2): 162-174.
- 25 Dong H, Wang Z, Chen Y, *et al.* Protective effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on insulin secretion and inflammation in the treatment of severe acute pancreatitis in rats. *Transplant Proc*, 2020, 52(1): 333-344.
- 26 Wu Q, Wang F, Hou Y, *et al.* The effect of allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation on lung aquaporin-1 and -5 in a rat model of severe acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59(116): 965-976.
- 27 Lu F, Wang F, Chen Z, *et al.* Effect of mesenchymal stem cells on small intestinal injury in a rat model of acute necrotizing pancreatitis. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 12.
- 28 Jung KH, Song SU, Yi T, *et al.* Human bone marrow-derived clonal mesenchymal stem cells inhibit inflammation and reduce acute pancreatitis in rats. *Gastroenterology*, 2011, 140(3): 998-1008.
- 29 Qian D, Song G, Ma Z, *et al.* MicroRNA-9 modified bone marrow-derived mesenchymal stem cells (BMSCs) repair severe acute pancreatitis (SAP) via inducing angiogenesis in rats. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 282.
- 30 Yang B, Bai B, Liu CX, *et al.* Effect of umbilical cord mesenchymal stem cells on treatment of severe acute pancreatitis in rats. *Cytotherapy*, 2013, 15(2): 154-162.
- 31 Gong J, Meng HB, Hua J, *et al.* The SDF-1/CXCR4 axis regulates migration of transplanted bone marrow mesenchymal stem cells towards the pancreas in rats with acute pancreatitis. *Mol Med Rep*, 2014, 9(5): 1575-1582.
- 32 He Z, Hua J, Qian D, *et al.* Intravenous hMSCs ameliorate acute pancreatitis in mice via secretion of tumor necrosis factor- $\alpha$  stimulated gene/protein 6. *Sci Rep*, 2016, 6: 38438.
- 33 Li Q, Song WJ, Ryu MO, *et al.* TSG-6 secreted by human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells ameliorates severe acute pancreatitis via ER stress downregulation in mice. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 255.
- 34 Li HY, He HC, Song JF, *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells repair severe acute pancreatitis by secreting miR-181a-5p to target PTEN/Akt/TGF- $\beta$ 1 signaling. *Cell Signal*, 2020, 66: 109436.
- 35 Lin R, Li M, Luo M, *et al.* Mesenchymal stem cells decrease blood-brain barrier permeability in rats with severe acute pancreatitis. *Cell Mol Biol Lett*, 2019, 24: 43.
- 36 Song G, Ma Z, Liu D, *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells ameliorate severe acute pancreatitis by inhibiting necroptosis in rats. *Mol Cell Biochem*, 2019, 459(1-2): 7-19.
- 37 Song G, Zhou J, Song R, *et al.* Long noncoding RNA H19 regulates the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells in rats with severe acute pancreatitis by sponging miR-138-5p and miR-141-3p. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 420.
- 38 Chan YC, Leung PS. Acute pancreatitis: animal models and recent

- advances in basic research. *Pancreas*, 2007, 34(1): 1-14.
- 39 Sweiry JH, Mann GE. Role of oxidative stress in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 1996, 219: 10-15.
- 40 Krivoruchko IA, Gusak IV, Smachilo RM, *et al.* The role of the intestines in the pathogenesis of acute pancreatitis: oxygen extraction and bacteria translocation in rats. *Klin Khir*, 1999, (12): 40-42.
- 41 Ma Z, Song G, Liu D, *et al.* N-Acetylcysteine enhances the therapeutic efficacy of bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation in rats with severe acute pancreatitis. *Pancreatology*, 2019, 19(2): 258-265.
- 42 Song G, Liu D, Geng X, *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells alleviate severe acute pancreatitis-induced multiple-organ injury in rats *via* suppression of autophagy. *Exp Cell Res*, 2019, 385(2): 111674.
- 43 Song G, Ma Z, Liu D, *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells attenuate severe acute pancreatitis *via* regulation of microRNA-9 to inhibit necroptosis in rats. *Life Sci*, 2019, 223: 9-21.
- 44 Liu D, Song G, Ma Z, *et al.* Resveratrol improves the therapeutic efficacy of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in rats with severe acute pancreatitis. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80: 106128.
- 45 Yang J, Su J, Xi SS, *et al.* Human umbilical cord mesenchymal stem cells pretreated with angiotensin- II attenuate pancreas injury of rats with severe acute pancreatitis. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117: 109052.
- 46 Hua J, He ZG, Qian DH, *et al.* Angiopoietin-1 gene-modified human mesenchymal stem cells promote angiogenesis and reduce acute pancreatitis in rats. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(7): 3580-3595.
- 47 Si YL, Zhao YL, Hao HJ, *et al.* MSCs: Biological characteristics, clinical applications and their outstanding concerns. *Ageing Res Rev*, 2011, 10(1): 93-103.
- 48 Rozier P, Maria A, Goulabchand R, *et al.* Mesenchymal stem cells in systemic sclerosis: allogenic or autologous approaches for therapeutic use? *Front Immunol*, 2018, 9: 2938.
- 49 Goodman RR, Jong MK, Davies JE. Concise review: The challenges and opportunities of employing mesenchymal stromal cells in the treatment of acute pancreatitis. *Biotechnol Adv*, 2020, 42: 107338.
- 50 Eggenhofer E, Benseler V, Kroemer A, *et al.* Mesenchymal stem cells are short-lived and do not migrate beyond the lungs after intravenous infusion. *Front Immunol*, 2012, 3: 297.
- 51 Braid LR, Wood CA, Wiese DM, *et al.* Intramuscular administration potentiates extended dwell time of mesenchymal stromal cells compared to other routes. *Cytherapy*, 2018, 20(2): 232-244.
- 52 Wang Y, Han ZB, Song YP, *et al.* Safety of mesenchymal stem cells for clinical application. *Stem Cells Int*, 2012, 2012: 652034.
- 53 Gong J, Zhang G, Tian F, *et al.* Islet-derived stem cells from adult rats participate in the repair of islet damage. *J Mol Histol*, 2012, 43(6): 745-750.
- 54 Fang B, Song YP, Li N, *et al.* Resolution of refractory chronic autoimmune thrombocytopenic purpura following mesenchymal stem cell transplantation: a case report. *Transplant Proc*, 2009, 41(5): 1827-1830.
- 55 Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg*, 1998, 175(1): 76-83.

收稿日期: 2020-11-25 修回日期: 2021-03-15

本文编辑: 罗云梅

