

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.09.012

◆ 校庆约稿 ◆



莫显明

专家简介

莫显明(1965 -),男,博士,教授,四川大学华西医院干细胞生物医学研究室主任。1983年毕业于川北医学院。中国细胞生物学会发育生物学会分会和细胞工程与转基因生物分会委员,中国动物学会斑马鱼学会委员,四川省细胞生物学会理事长,中华医学会医学细胞生物学会常委、副主委。德国洪堡大学、美国佐治亚医学院分子医学与遗传学研究所博士后,德国 Max-Delbruck 分子医学中心高级科学家。主要从事胚胎与肿瘤组织细胞来源、谱系、构筑与靶向方面的研究。在 *Molecular Cell*、*Genes & Development*、*Plos Biology*、*PNAS*、*Nucleic Acids Research*、*Signal Transduction and Targeted Therapy*、*Cell Research*、*Development*、*Stem Cells*、*JBC* 等杂志发表相关研究性论文。

疾病的干细胞基础

莫显明

(四川大学华西医院生物治疗国家重点实验室干细胞生物医学研究室,四川 成都 610041)

【摘要】 胚胎期特异胚胎细胞分化发育构筑特定功能组织器官时出现变异;在成熟过程中,由组织器官内的成体干细胞分化及重塑发育为成熟组织器官时出现变异;成体内成体干细胞分化及重塑维持特定功能的组织器官时发生变异;在成年个体内成体干细胞分化及重塑并维持正常组织器官内细胞数量和功能,当成体干细胞自我更新减弱与分化能力减弱,可导致功能细胞的形成减少,不能满足组织器官功能的需要,导致相应组织器官的功能衰竭;这些组织器官变异均导致非营养不良和非外因损伤性疾病。

【关键词】 成体干细胞;非营养不良和外因性疾病;组织器官构筑变异

【中图分类号】 R774.1 **【文献标志码】** A

Stem cell basis of disease

MO Xian-ming

(Laboratory of Stem Cell Biology, State Key Laboratory of Biotherapy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

【Abstract】 Variation occurs during the differentiation and development of specific embryonic cells to construct specific functional tissues and organs. In the process of maturation, there are variation of mature organelles formed by differentiation and remodeling of adult stem cells in tissues and organs, differentiation and remodeling of adult stem cells in adult individuals is capable to cause the architectural variation of tissues and organs. Adult stem cells differentiate and remodel in adult individuals, and maintain the number and function of cells in normal tissues and organs. The weakening of self-renewal and differentiation of somatic stem cells can lead to the reduction of the formation of functional cells, which can't meet the needs of tissue and organ function, resulting in the functional failure of corresponding tissues and organs. These tissue and organ variations lead to non malnutrition and non external injury diseases.

【Key words】 Adult stem cells; Non malnutrition and exogenous diseases; Structural variation of tissues and organs

大约在 15 年前,应主编杨志明老师邀请,在《中国修复重建外科杂志》发表了“成体干细胞与干细胞疾病”,在文中提出了退行性疾病和增生性疾病可能源于成体干细胞功能障碍,为干细胞疾病。随着对胚胎发育探索深入和对干细胞特别是成体干

细胞认知深入,对疾病发病机理理解深入,认识到疾病特别是非营养性和非外因损伤性疾病的发病基础均有机体组织器官结构变异。而组织器官结构变异可能是胚胎发育过程中组织器官结构构筑出现变异,也可能是在出生后机体成熟过程中组织器官生长重

塑过程出现变异,抑或是在成熟期组织器官维持重塑出现变异,这些变异均可成为疾病的发病基础,而这些组织器官的变异基础均可源于胚胎期的母细胞或成体干细胞变异。本文将梗概探讨疾病的干细胞基础相关问题,不涉及细胞和分子表型及机制。

1 干细胞概述

正常生命个体在生长发育、成熟过程中组织器官内均存在原始细胞,这类细胞在胚胎发育时期,分化发育形成各种细胞,构建组装为机体内各种组织器官^[1]。在胚胎期发育成熟个体出生后,继续发育到成熟期个体,在这一过程中,位于各组织器官中的具有多种分化潜能的原始细胞,分化形成各类功能细胞,除补充维持在生长过程中由各种因素导致耗损的组织细胞外,增大组织器官体积,使组织器官到达个体成熟后的体积与大小。在个体成熟后,组织器官内多种分化潜能的原始细胞分化形成各类功能细胞维持各种因素导致耗损的组织细胞及个体适应性构筑所需的组织细胞,维持个体的稳态^[2]。这些在生命个体中具有多种分化潜能的原始细胞即为干细胞,干细胞的根本性特征为多向分化能力与自我更新能力^[3]。在机体生命周期内目前确定有两类干细胞。一类是胚胎干细胞,是早期胚胎发育过程中存在的干细胞,具有形成生命个体并能传代的细胞。一类是组织干细胞或称为成体干细胞,这类细胞位于各组织器官中,分化形成各类特定组织细胞,构筑和维持特定组织器官结构与功能^[4-5]。

干细胞与其他具有分化能力的细胞比较,其根本特性为自我更新能力^[3]。在细胞进行分裂的时候,形成与分裂前细胞一致的两个完全一样的细胞,这种分裂方式即为自我更新。鉴定干细胞自我更新能力的手段是动物体内实验测定。胚胎干细胞的测定是在动物体内能够发育形成完全的胚胎,并能形成胚胎内的生殖细胞,在胚胎发育成熟后,胚胎干细胞来源的个体具有生殖能力,能够传代。成体干细胞需要进行二次动物体内移植实验证明其自我更新的能力。第一次移植后测试的细胞能够在动物体内分化形成相应的组织器官,然后分离出具有测试细胞性质的细胞,进行第二次动物体内移植,测试细胞能够再次分化形成相应的组织器官,证明成体干细胞的自我更新能力^[3]。由于人体研究的伦理,不能应用人体实验证明人体干细胞的自我更新能力,通常可以通过体外单细胞分析实验以及免疫缺陷性动物体内连续移植实验证明人体干细胞的自我更新能力。

2 成体组织干细胞

在发育完成的组织器官中理论上均存在成体干

细胞。在生长期的个体,成体干细胞是组织器官体积增大及适应性重塑的来源细胞^[1]。成体干细胞经过一系列分化过程,最终形成具有功能的成熟细胞,构建组织器官。在发育成熟的个体中,成体干细胞是维持组织器官稳态的细胞,是组织器官损伤、耗损以及适应改构的来源细胞。在组织器官内,成体干细胞分化与自我更新保持平衡,才能够维持组织器官的稳态与功能^[1]。当成体干细胞老化,导致其分化与自我更新的能力下降,不能维持组织器官的稳态与功能,组织器官功能衰退,导致组织器官老化,进而导致个体老化。

2.1 骨髓干细胞

1908年俄国组织学家 Alexander Maksimov 通过分析骨髓细胞,提出了“干细胞”的概念,他认为在血细胞中有一种类似淋巴细胞的细胞具有形成多种血细胞的能力,这种细胞就是干细胞。1924年他从骨髓间充质中分离到一种能够分化为多种细胞的“前体细胞”,该细胞后来被证实为骨髓间充质干细胞。科学家们对血细胞来源的干细胞认识来源于放射线照射的人体和动物。人体经过大剂量放射线照射后,导致造血衰竭。在经过放射线照射的动物体内移植骨髓细胞,可在受体动物脾脏内形成包含有红系、髓系、淋巴系及多核巨细胞的集落,显示骨髓内有形成各种血细胞的细胞。后经过一系列的研究证明骨髓内有造血干细胞,并建立了干细胞测试体系^[6]。在个体发育过程中,胚胎 AGM 区的生血内皮细胞^[7],分化形成造血干细胞,在人体中先迁移到肝脏,后迁移到骨髓,成为终身维护机体血细胞的细胞。造血干细胞在骨髓内自我更新维持造血干细胞数量,分化形成所有的血细胞包括淋巴细胞、髓系细胞、红细胞及巨核细胞及其子代血小板,随着年龄的增加,造血干细胞自我更新能力下降,分化能力下降,分化谱系发生改变,导致造血系统老化。最终,造血系统不能维持正常功能而衰竭。

2.2 皮肤干细胞

皮肤干细胞是目前研究较为充分的干细胞。现已知皮肤的干细胞包括了能够形成毛发和表皮的干细胞、能够形成毛发的毛囊干细胞以及形成表皮的表皮干细胞三种干细胞。经过实验证实表皮干细胞位于皮肤毛囊与表皮间的漏斗部^[8];毛囊干细胞位于毛囊的穹隆部;具有形成毛发和表皮能力的干细胞位置目前还没有完全清晰,有实验显示该类干细胞位于穹隆部和漏斗部交界处。目前还没有证据证明这三种皮肤干细胞间的关系。皮肤干细胞是维持皮肤结构的关键细胞,毛囊干细胞功能不全或有障碍时,毛发形成不全或不能形成毛发。在毛发移植

时,如果不能移植毛囊干细胞,则毛发生长脱落后,就不能再生。如表皮干细胞的功能不能被维持,则表皮结构不能维持,出现缺损。

2.3 肠道干细胞

在 1960 年代,通过对肠道上皮细胞更新的研究,显示肠道上皮存在一类细胞,具有更新肠道各种上皮细胞的能力,即存在肠道上皮干细胞^[9]。通过转基因诱导标记和特异性的基因敲入与敲出证实,在肠道肠道绒毛隐窝部有 Lgr5 阳性的细胞^[10-11],具有分化为所有肠道上皮细胞的能力,包括分泌性细胞、吸收细胞、潘氏细胞等,并具有自我更新的能力,为肠道干细胞,表达 Bmi1 等特异性蛋白。当个体老化后,肠道干细胞同样老化,不能很好的补充肠道上皮细胞的耗损,出现肠道功能的紊乱。

理论上,机体内各种组织器官均有成体干细胞,以维持组织器官功能与结构所需细胞的日常耗损、损伤修复和结构功能重塑^[2]。目前已鉴定出的组织器官内成体干细胞有造血干细胞、骨骼肌干细胞、神经干细胞及肺上皮干细胞等。过去有多种心肌干细胞被报道,然而这些鉴定出的心肌干细胞要么不能被重复,要么发现研究结果造假,到目前还没有确切的心肌干细胞被发现。心脏是机体内最繁忙的器官,在运行过程中发生耗损、损伤和结构功能变化等,需要功能细胞快速的补充、修复和结构功能重塑,以维持心脏功能的稳定和机体的稳定,需要心肌干细胞参与这些过程,因此,心肌干细胞亟待认真鉴定并获得充分研究的。

2.4 成体干细胞的特性

成体干细胞在机体内是会老化。目前研究显示,老人的骨髓内造血干细胞分化能力、自我更新能力下降,分化谱系改变,淋巴细胞形成能力下降,髓性细胞生成增多,红细胞形成减少,严重时形成重度贫血。神经系统内神经干细胞老化,导致神经细胞的再生能力下降,神经功能下降,不能维持正常的神经功能等。成体干细胞的老化,可能与干细胞本身的自我更新的次数有关。成体干细胞老化后,对应组织器官功能与结构细胞的日常耗损、损伤修复和结构功能重塑能力下降或缺失,导致相应组织器官衰竭。目前对成体干细胞老化机制认识甚少。

3 组织器官构筑变异导致非营养障碍和非外因损伤性疾病

3.1 组织器官构筑变异与心血管疾病的关系

动脉粥样硬化症波及大血管,导致受累器官出现缺血性病变,是目前最主要发病与死亡的疾病。动脉粥样硬化症经典病理描述已经有上百年历史,

对于该病变的发病机制的认识近期才有所进展。动脉粥样硬化症发病起始现在已经明确是由于动脉血管内皮细胞功能与结构变异而引起的^[12]。动脉血管内皮细胞是高度可变的,在受到血液压力、高脂、氧化脂蛋白、细菌、病毒、炎性因子等各种系统性和局部性刺激可导致血管内皮细胞损伤,改变内皮细胞的结构与构筑方式。当血管内皮细胞受到刺激损伤后,来自血管壁和血液的干细胞分化成功能性的内皮细胞,修复替代功能和结构变异的内皮细胞,维持血管壁内皮层的完整性,保障血管的结构和功能的完整性,以适应环境的变化。在受到刺激损伤后,血管内皮细胞修复功能障碍,不能维持保障血管的结构和功能的完整性,来自血液的物质如脂蛋白等进入到血管壁,诱导一系列的炎症反应,最终导致泡沫细胞形成、血管平滑肌增生等病理改变,继而进一步发展为粥样斑块,诱导一系列的继发病变如血栓形成等,导致相应组织器官出现缺血性病变^[13]。

3.2 组织器官构筑变异与肿瘤的关系

肿瘤包括白血病是由肿瘤细胞和支持组织构筑而成,白血病的肿瘤组织位于其发生部位骨髓。肿瘤组织内含有与成体干细胞性质一致的肿瘤细胞^[14],该类细胞在动物模型中能够形成与来源肿瘤高度一致或相似的肿瘤组织并具有自我更新的能力。分离的胃癌、结直肠癌、肝癌和肺癌的肿瘤干细胞在动物模型中可以形成血管和神经等关键的支持组织,显示肿瘤细胞可能形成其本身所需的支持组织^[15]。虽然在动物体内获得人肿瘤细胞能够形成支持组织不能排除是由于肿瘤细胞适应性所致,这一结果提示肿瘤细胞具有潜在能力形成肿瘤细胞外的其他组织细胞,构成肿瘤组织,维持肿瘤的生长。上述结果也显示目前对肿瘤发生和增长的认知可能与人体内肿瘤发生与生长有明显的差距,需要更多的探索。从成体干细胞维持组织器官的稳定性方面入手,可能更好的寻求肿瘤发生与生长的内在驱动力;也有可能肿瘤本身就是组织器官构筑变异形成的。

3.3 组织器官构筑变异与精神疾病的关系

目前认为精神障碍类疾病如精神分裂症、抑郁、心境障碍等由神经系统结构性变异导致的^[16]。由中脑腹侧被盖区的多巴胺能神经元投射到腹侧纹状体部的伏隔核构成的奖赏回路结构构筑变异可能导致心境障碍。精神分裂症涉及到大脑神经连接网络变异;神经元的突起-轴突与树突形成变异、突触连接变异、神经元间回路变异、神经元分化形成变异、胶质细胞形成变异、神经髓鞘变异、小胶质细胞变异等导致神经连接回路变异可导致精神分裂症。中枢

神经内的局部炎症可导致精神障碍类疾病。这些神经组织结构与功能变异包括大脑局部炎症反应,可由神经系统在发育过程和成体内神经系统维持中出现变异导致。如大脑内如果血脑屏障的结构构筑变异,可导致炎性细胞进入到大脑组织内,导致无感染性炎症反应;神经细胞分化功能改变,可导致其子代细胞比例发生改变,导致神经元与小胶质细胞比例发生改变,诱导大脑局部炎症等。因此,认识精神障碍类疾病需要认识神经组织的构筑,寻找疾病的结构基础,才能更好的认识这类疾病。

3.4 组织器官构筑变异与其他疾病的关系

非营养性不良与非外因损伤性的其他疾病如老年性不明原因贫血、老年性糖尿病、甲亢、骨质增生、老年痴呆症、糖尿病、自身免疫性疾病以及各类罕见病等均可能由组织器官结构变异引起。感染性疾病如病毒感染疾病的发生与发展依赖机体免疫反应与组织器官反应与维持。乙型肝炎导致肝脏病变的基础除机体对病毒的免疫反应外,肝脏的构筑变异是主要病理改变基础。2019-nCoV 导致的肺部病变除病毒性炎症反应外,II 型肺泡细胞功能变异可能是关键的病理变异基础。

透过疾病的病理基础,认为非营养性与非外因损伤性疾病的发生发展的基础是组织器官构筑变异。在胚胎发育过程中,由于胚胎期前体细胞变异,可导致组织器官构筑变异,形成先天性疾病或机体成熟后的相应疾病如血管瘤等。在个体出生后,由于成体干细胞功能变异,不能维持和重塑体积、功能细胞数量与结构性细胞的数量,以维持与机体状态一致的组织器官构筑,可导致各类关联性疾病包括肿瘤。由于这些组织器官构筑变异的基础是源于胚胎期的前体细胞与出生后的成体干细胞功能变异,可以将这类疾病归为干细胞疾病^[3]。胚胎期特异胚胎细胞分化发育构筑特定功能组织器官时出现变异;在成熟过程中,由组织器官内的成体干细胞分化及重塑发育为成熟组织器官出现变异,形成发育性疾病;成体内成体干细胞分化及重塑维持特定功能的组织器官发生变异;在成年个体内成体干细胞分化及重塑并维持正常组织器官内细胞数量和功能,当成体干细胞自我更新减弱与分化能力减弱,可导致功能细胞的形成减少,不能满足组织器官功能的需要,导致相应组织器官的功能衰竭均导致非营养不良和非外因性损伤性疾病。当成体干细胞的自我更新能力增强,和/或分化障碍时,细胞增殖能力变强,引起增生性疾病^[3];当成体干细胞的自我更新减弱,提前老化,或分化不全时,可导致功能细胞的

形成减少,不能满足组织器官功能的需要,导致相应器官的功能衰竭,形成退行性疾病^[3]。要认知干细胞疾病,需要更好的认识胚胎期组织器官构筑过程与机制;需要建立分离成体干细胞的技术体系,获得足够的与机体内特性与功能一致的成体干细胞,充分探索成体干细胞的形成、分布、维持与老化机制,探索个体的成熟过程与机制、成熟个体维持与重塑过程与机制,认识成熟个体老化过程与机制,才能寻找到控制干细胞疾病的方案。

参考文献

- [1] Fuchs E, Blau HM. Tissue Stem Cells: Architects of Their Niches [J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 27(4): 532 - 556.
- [2] Wells JM, Watt FM. Diverse mechanisms for endogenous regeneration and repair in mammalian organs [J]. *Nature*, 2018, 557(7705): 322 - 328.
- [3] 莫显明. 成体干细胞与干细胞疾病[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2007, 21(7): 759 - 762.
- [4] Wu J, Izpisua Belmonte JC. Stem Cells: A Renaissance in Human Biology Research [J]. *Cell*, 2016, 165(7): 1572 - 1585.
- [5] Bortle K, Corces VG. Spinning the web of cell fate [J]. *Cell*, 2013, 152(6): 1213 - 1217.
- [6] Yoshimoto M, Yoder MC. Developmental biology: Birth of the blood cell [J]. *Nature*, 2009, 457(7231): 801 - 803.
- [7] Lancrin C, Sroczynska P, Stephenson C, et al. The haemangioblast generates haematopoietic cells through a haemogenic endothelium stage [J]. *Nature*, 2009, 457(7231): 892 - 895.
- [8] Yin C, Zhang T, Qiao L, et al. TLR7-expressing cells comprise an interfollicular epidermal stem cell population in murine epidermis [J]. *Sci Rep*, 2014, 4(1): 5831.
- [9] Hageman JH, Heinz MC, Kretzschmar K, et al. Intestinal Regeneration: Regulation by the Microenvironment [J]. *Dev Cell*, 2020, 54(4): 435 - 446.
- [10] Tian H, Biehs B, Warming S, et al. A reserve stem cell population in small intestine renders Lgr5-positive cells dispensable [J]. *Nature*, 2011, 478(7368): 255 - 259.
- [11] Barker N, Van Es JH, Kuipers J, et al. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5 [J]. *Nature*, 2007, 449(7165): 1003 - 1007.
- [12] Libby P. Inflammation in atherosclerosis [J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 868 - 874.
- [13] Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis [J]. *Nature*, 2011, 473(7347): 317 - 325.
- [14] Nguyen LV, Vanner R, Dirks P, et al. Cancer stem cells: an evolving concept [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(2): 133 - 143.
- [15] Fan CW, Chen T, Shang YN, et al. Cancer-initiating cells derived from human rectal adenocarcinoma tissues carry mesenchymal phenotypes and resist drug therapies [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4(10): e828.
- [16] Willsey AJ. The Psychiatric Cell Map Initiative: A Convergent Systems Biological Approach to Illuminating Key Molecular Pathways in Neuropsychiatric Disorders [J]. *Cell*, 2018, 174(3): 505 - 520.