

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2018.05.014

• 文献综述 •

中药对干细胞的作用研究进展*

吕梦婷¹ 黄晓桃² 吴云霞^{1△}

¹华中科技大学同济医学院药学院, 中药/药理系, 武汉 430030

²华中科技大学同济医学院附属湖北省妇幼保健院, 武汉 430070

干细胞是一类具有多向分化潜能和自我复制功能的早期未分化细胞,按其来源不同可分为胚胎干细胞和成体干细胞。在特定条件下,干细胞可以分化成功能不同的细胞,形成多种组织和器官。近年来,随着研究的逐渐深入,在越来越多的组织和器官中均发现了干细胞的存在^[1]。干细胞的多向分化潜能和自我复制功能,使其在组织结构和功能的维护更新及损伤修复中发挥重要作用,因此干细胞的应用将为临床某些疾病的治疗提供新方法和新思路^[2]。中医药具有几千年悠久历史,不仅是中华民族的宝贵财富,也是世界传统医学的重要组成部分。中药材来源广泛、作用靶点多且毒副作用小,在各类疾病的治疗中发挥着重要作用。随着对中医药的不断深入研究,许多学者发现,中药能够促进干细胞的增殖和分化,并能直接在干细胞治疗中产生协同效应,为疾病的治疗开辟新前景。近年来有关中药干预干细胞的研究成为热门领域,现本文从基础和临床两个方面对中药复方、单味药及其有效成分对干细胞作用的研究作如下综述。

1 中药对干细胞的作用

1.1 中药复方对干细胞的作用

目前,中药大多以复方的形式治疗疾病。复方体现了中药之间的协同效应,达到增效减毒的目的,因此对复方的研究与实际临床应用更贴近。近年来,中药复方对胚胎干细胞、骨髓间充质干细胞、造血干细胞乃至毛囊干细胞的作用均有较多文献报道,其为中药联合干细胞移植治疗相关疾病奠定基础。

安红梅等^[3]以食用左归丸的大鼠含药血清培养小鼠胚胎干细胞 CRL-1825 细胞株,以探讨补肾阳中药对小鼠胚胎干细胞的影响,结果发现补肾阳中药可

以有效抑制 CRL-1825 细胞凋亡。刘光旺等^[4]以补肾填精方(熟地黄、龟板、鹿角胶、制首乌、枸杞子、淫羊藿、蛇床子、川牛膝等)的大鼠含药血清培养去势小鼠骨髓间充质干细胞(BMSCs),结果发现补肾填精方含药血清能促进去势小鼠 BMSCs 的增殖以及成骨基因的表达和钙结节的形成,且这种促进作用与 Wnt/ β -catenin 信号通路存在密切关系。唐干益等^[5]发现当归补血复方也具有促进 BMSCs 增殖的作用。许淑芬等^[6]通过检测服用中药组方的健康志愿者外周血细胞及血中各造血细胞生长因子的表达发现,中药组方能通过增强造血生长因子 IL-3、GM-CSF 的基因表达水平,从而刺激造血干细胞的分化成熟。马勇等^[7]研究发现,补肾中药血清联合骨形态发生蛋白 BMP-2 可协同促进体外培养的人脐血间充质干细胞增殖,且增殖效应与干预时间和中药血清浓度具有相关性。中药复方(牛黄、西洋参)可以通过细胞因子体系调节肝脏干细胞 WB-F344 的增殖与分化,从而促进肝再生和损伤修复^[8]。在研究中药益发复方对大鼠毛囊干细胞作用的研究中,朱培成等^[9]发现中药益发复方能促进毛囊干细胞增生及相关特异性标记物的基因表达,为中药益发复方治疗脱发提供实验依据。

1.2 单味药及其有效成分对干细胞的作用

中药复方有着独特的治疗功效,但其成分复杂、靶点较多,不利于具体机制的研究。研究^[10]发现单味药及其有效成分对干细胞也有一定作用。因此对单味药及其有效成分的研究不仅利于了解中药复方中各药物的治疗作用及作用机制,并且能更好地指导中药复方配伍,扬长避短,增效减毒,使每味药材都能发挥最佳疗效。

近年来,大量研究发现单味中药及其有效成分如黄芪、丹参、淫羊藿、何首乌、补骨脂等对不同类型干细胞的增殖分化均有不同程度的促进作用。王明宁等^[11]分别研究参麦、生脉、黄芪、刺五加等 4 种中药注射液对大鼠 BMSCs 的增殖作用,其中参麦、生脉为复方制剂,黄芪、刺五加为单味药。结果发现参麦、生

*十二·五国家重大新药创制专项(Na 2012ZX09103101-047);国家自然科学基金(Na 81373873)

△通信作者,Corresponding author,E-mail:wuyunxia@hust.edu.cn

脉、刺五加均能诱导 BMSCs 增殖,其中以刺五加的作用最强。该结果表明单味药及其有效成分也可单独对干细胞产生影响,且某些药物单味药作用甚至强于复方制剂。黄进等^[12]发现黄芪多糖对体外培养 BMSCs 增殖和干细胞因子表达均有刺激作用。另外,张爱国等^[13]研究了单味中药黄芪、丹参、淫羊藿、雪莲花对大鼠 BMSCs 增殖活性的作用。实验分别以黄芪、丹参、淫羊藿、雪莲花的含药血清培养大鼠 BMSCs,并以 15%、10%、5%和 1%的浓度梯度探索每种药物的有效浓度,MTT 法检测活细胞数量。结果显示丹参、淫羊藿煎剂无明显促进大鼠 BMSCs 增殖的作用,在某些药物浓度甚至呈现抑制细胞增殖的效应,而黄芪煎剂和雪莲花醇提液的 4 个浓度组均显著促进细胞增殖。张金生等^[14]关于 BMSCs 向心肌样细胞增殖与分化的研究结果表明,三七总皂苷、红景天皂苷以及黄芪有效组分均可促进 BMSCs 增殖分化,防止心肌梗死后心肌重塑。在薛晶等^[15]的研究中,黄芩苷对牙髓干细胞的增殖虽然无明显影响,但其可促进牙髓干细胞成牙、成骨分化。雷勋明等^[16]发现三七总皂甙能促进缺氧、缺血性脑损伤新生鼠内源性神经干细胞的增殖分化。补肾中药补骨脂、女贞子、何首乌的有效成分分别为补骨脂素、齐墩果酸以及二苯乙烯苷,张玉莲等^[17]研究发现它们均能促进阿尔茨海默病小鼠胚胎神经干细胞的自我更新,并能促进其向神经元方向分化。

2 中药联合干细胞移植的研究

干细胞是具有自我复制和多向分化潜能的早期未分化细胞,在一定条件下,干细胞可以转化为特定细胞。因此将干细胞移植到体内使其增殖分化以替代受损细胞发挥作用是治疗许多疾病的新思路和新方法,并在本质上发展了干细胞治疗技术^[18]。中医药无论是复方还是单味药及其有效成分均对干细胞有着不同程度的作用,这使得中药联合干细胞移植治疗某些难治性疾病成为可能。目前,已有中药联合干细胞移植治疗应用于临床,并有大量文献报道中药协同干细胞移植的治疗作用更为显著,能提高干细胞移植治疗效率。

2.1 中药复方联合干细胞移植的研究

中药复方对干细胞移植治疗作用的研究已有较多报道,无论是在临床疾病模型中的研究还是在临床治疗的观察中均显现出较好疗效。BMSCs 是一种具有自我复制能力和多向分化潜能的成体干细胞,能够发育成硬骨、软骨、脂肪和其他类型的细胞,其分化为

何种类型的细胞取决于其注射的部位,可用于治疗多种疾病。近年来,大量学者做了中药干预 BMSCs 移植治疗相关疾病模型的研究,证实了中药联合干细胞移植治疗疾病的有效性。孙传秀等^[19]采用干细胞移植联合中药方剂外敷治疗糖尿病足,结果发现 BMSCs 移植配合中药治疗糖尿病足可促进溃疡创面的愈合,且溃疡局部血管内皮生长因子(VEGF)mRNA 和蛋白水平表达明显增高。成雪等^[20]观察 BMSCs 联合益气养阴化痰中药对犬糖尿病股动脉介入成形术后血管再狭窄的影响发现,与单纯中药治疗相比,BMSCs 联合益气养阴化痰方效果更为显著,其为临床防治糖尿病下肢动脉介入成形术后血管再狭窄发生提供一种安全、有效的手段。黄凤等^[21]研究 BMSCs 联合中药对糖尿病大鼠后肢血流的影响,结果发现,BMSCs 联合中药能有效改善糖尿病大鼠后肢血液供应。李鑫辉等^[22]以柴胡、丹参、红花、檀香、赤芍、川芎、当归制成舒肝活血中药复方并研究其对 BMSCs 移植心肌缺血再灌注损伤(IRI)模型大鼠心肌细胞凋亡及相关基因表达的影响,发现疏肝活血中药能抑制 BMSCs 移植 IRI 大鼠心肌细胞的凋亡,从而保护心肌细胞。对于中药联合 BMSCs 移植治疗大鼠缺血再灌注脑损伤,研究^[23-25]表明,中药复方制剂可促进 BMSCs 移植治疗大鼠缺血再灌注脑损伤的作用,可提高脑源性神经营养因子水平,保护神经元,减轻脑水肿,比单纯 BMSCs 移植优势更为明显。

目前,中药联合干细胞移植治疗神经系统、免疫系统及其他疾病也已运用于临床,经临床研究表明中药联合干细胞移植疗效确切。马海涛等^[26]利用自体骨髓干细胞移植联合当归活血汤治疗糖尿病足取得较好疗效,治疗组各项指标与单独的骨髓干细胞移植相比,均有明显好转。卢爱丽等^[27]运用脐带间充质干细胞(UC-MSC)结合补肾中药治疗遗传性共济失调,结果发现中药联合干细胞治疗可延缓病情发展;吴洁琼等^[28]发现 UC-MSC 移植联合中药治疗肝硬化可有效改善肝功能,减少不良反应和并发症;另外中药前期干预 UC-MSC 治疗类风湿关节炎也具有良好效果^[29]。对于翼状胬肉,目前最理想的治疗方法为手术切除联合自体角膜缘干细胞移植加口服中药,该治疗方案能减少术后胬肉复发,又可促进创面愈合,缩短术后恢复期^[30-31]。杨博华等^[32]采用自体骨髓干细胞移植联合中药治疗下肢动脉闭塞性疾病,发现益气活血中药后可提高自体骨髓干细胞移植后的治疗效果,显著改善临床症状和缺血部位的局部氧浓度,表明中药联合干细胞移植能促进缺血肢体的局部血液循环。

此外,中药联合自体造血干细胞移植治疗难治性急性髓细胞白血病、自身免疫病以及外周静脉穿刺中心静脉置管所导致的机械性静脉炎疗效均优于单独使用中药或进行干细胞移植治疗^[33-35]。

2.2 单味药及其有效成分联合干细胞移植的研究

单味药及其有效成分对干细胞移植治疗作用的临床研究较少,但在动物模型的研究中我们仍可发现单味药及其有效成分对干细胞移植治疗具有显著疗效。研究^[36]表明,黄芪在造血干细胞移植后造血重建后期发挥促进作用,其与 G-CSF、IL-11 联用促进移植后造血重建疗效明显。MSCs 移植是治疗脊髓损伤的有效方法,黄芪注射液在体内具有诱导 MSCs 向神经细胞分化的能力,并协同 MSCs 促进大鼠脊髓损伤修复^[37]。黄芪皂甙 IV 联合 BMSCs 促进脑缺血再灌注损伤大鼠血管生成和神经功能恢复的作用优于单独治疗组,且黄芪皂甙 IV 联合 BMSCs 移植对脑缺血再灌注神经元细胞凋亡有协同抑制作用,其机制可能与黄芪皂甙 IV 上调脑缺血区 SDF-1、Bcl-2 表达和 Bcl-2/Bax 比值,抑制 Bax、caspase-3 表达,促进 BMSCs 迁移和存活有关^[38-39]。此外,在虫草多糖联合 BMSCs 移植治疗肝硬化大鼠、丹参干预 BMSCs 移植治疗急性心肌梗死大鼠以及三七总皂甙联合神经干细胞诱导分化多巴胺能神经元移植治疗帕金森病大鼠的实验研究中,单味药及其有效成分联合干细胞移植效果均较单独干细胞移植显著^[40-42]。

3 问题与展望

目前有关中药对干细胞的影响成为最活跃的研究领域,但无论是中药复方还是单味药及其有效成分,其作用靶点及机制仍不十分清楚。中药联合干细胞移植治疗的研究还处于起步阶段,仍需要更多深入的研究与探讨。但毫无疑问,中药联合干细胞移植在治疗相关疾病方面已显示出较好的治疗效果,将具有广泛的应用前景。

参 考 文 献

[1] BAGNO L, HATZISTERGOS KE, BALKAN W, et al. Mesenchymal stem cell-based therapy for cardiovascular disease: progress and challenges[J]. *Mol Ther*, 2018, 26(7):1610-1623.

[2] SNEDDON JB, TANG Q, STOCK P, et al. Stem cell therapies for treating diabetes: progress and remaining challenges[J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 22(6):810-823.

[3] 安红梅,胡兵,史云峰,等. 补肾阳中药对小鼠胚胎干细胞活动及相关基因表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2008,

23(9):774-776.

[4] 刘光旺,高娟,郭含军,等. 补肾填精中药血清对去势小鼠骨髓干细胞 Wnt/ β -catenin 成骨分化信号通路的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2013, 19(4):324-329.

[5] 唐干益,詹晓敏,李敏,等. 当归补血汤对小鼠骨髓间充质干细胞增殖的影响及作用机制[J]. *广东药学院学报*, 2014, 30(5):612-615.

[6] 许淑芬,王英凯,马寅英,等. 中药组方对外周血造血干细胞的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(23):6714-6715.

[7] 马勇,郭杨,鲁俊山,等. 补肾中药血清联合 BMP-2 对大鼠骨髓间充质干细胞增殖及形态学的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(1):13-18.

[8] 陈利锋,赵映前,刘建忠,等. 中药复方调控肝干细胞分化及机制的实验研究[J]. *中国医药导报*, 2012, 9(12):33-35,38.

[9] 朱培成,侯志庄,张娴,等. 中药益发复方含药血清对毛囊干细胞增殖及 K19、 β 1 整合素 mRNA 表达的调控作用[J]. *中国中西医结合皮肤性病学杂志*, 2013, 12(6):356-358.

[10] 宋晓玲,易健,刘柏炎. 单味中药及有效成分对体外干细胞的影响研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2011, 17(3):319-320,331.

[11] 王明宁,胡琳,胡火珍,等. 四种中药注射液对大鼠骨髓间充质干细胞增殖作用的影响[J]. *四川动物*, 2008, 27(6):1130-1132.

[12] 黄进,张进,徐志伟. 黄芪多糖对体外培养骨髓间充质干细胞增殖和干细胞因子表达的刺激作用[J]. *复旦学报(医学版)*, 2011, 38(4):343-348.

[13] 张爱国,蔡建平,谭湘陵,等. 五种中药对体外培养的大鼠骨髓间充质干细胞增殖活性的作用[J]. *辽宁中医杂志*, 2012, 39(1):158-161.

[14] 张金生,张宝霞,张阳阳,等. 不同治法中药干预心肌梗死边缘区归巢骨髓间充质干细胞的增殖与分化[J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(36):5774-5781.

[15] 薛晶,俞艳,王利娟,等. 中药黄芩苷对牙髓干细胞增殖及成牙成骨分化能力的影响[J]. *口腔生物医学*, 2015, 6(1):11-14.

[16] 雷勋明,陈全景,张晓芬,等. 三七总皂甙对缺氧缺血性脑损伤新生鼠内源性神经干细胞增殖分化的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(4):684-687.

[17] 张玉莲,张琳琳,宋宛珊,等. 三种补肾中药有效成分对 AD 小鼠胚胎神经干细胞自我更新及神经元样分化作用研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(10):1245-1249.

[18] WEI X, YANG X, HAN ZP, et al. Mesenchymal stem cells: a new trend for cell therapy[J]. *Acta Pharmacol Sin* [J]. 2013, 34(6):747-754.

- [19] 孙传秀, 赵文志, 何盛为, 等. 骨髓基质干细胞移植联合中药治疗糖尿病足溃疡的疗效及血管内表皮生长因子基因表达[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(11): 3188-3192.
- [20] 成雪, 王意忠, 丁明超, 等. 骨髓间充质干细胞联合益气养阴化痰中药干预糖尿病下肢动脉再狭窄模型犬[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(18): 2872-2879.
- [21] 黄凤, 董建勋, 段行武, 等. 经穴注射骨髓间充质干细胞联合中药对糖尿病大鼠后肢缺血血流的影响[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(12): 3922-3926.
- [22] 李鑫辉, 黄政德, 杜建芳, 等. 疏肝活血中药对骨髓间充质干细胞移植心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌细胞凋亡及相关基因表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(3): 56-59.
- [23] 邓秀君. 骨髓干细胞移植与中药联合治疗对大鼠缺血再灌注损伤的作用[J]. 中国实用医药, 2014, 9(35): 225-226.
- [24] 池欣欣, 郑洪新. 蛛网膜下腔移植骨髓干细胞与中药联合治疗对缺血再灌注大鼠脑内 BDNF 的影响[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(7): 1643-1645.
- [25] 潘峰, 郭建文, 李俊雅, 等. 调节“脑中血海”法中药联合骨髓间充质干细胞移植对缺血再灌注大鼠的保护作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(5): 506-509.
- [26] 马海涛, 周涛, 邱文森, 等. 自体骨髓干细胞移植联合当归活血汤治疗糖尿病足[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(50): 8139-8143.
- [27] 卢爱丽, 刘锐楷, 冯梅, 等. 脐带间充质干细胞联合补肾中药治疗遗传性共济失调 31 例临床观察[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(6): 1462-1463.
- [28] 吴洁琼, 张伟, 史英, 等. 脐带血间充质干细胞移植联合中药治疗肝硬化的临床研究[J]. 基层医学论坛, 2014, 18(1): 16-18.
- [29] 李世梅, 王黎明, 李铭, 等. 中药前期干预脐带间充质干细胞治疗类风湿关节炎临床疗效观察[J]. 陕西中医, 2015, 36(1): 26-28.
- [30] 尹兴荣, 咎海霞, 张忠梅, 等. 翼状胫肉自体干细胞移植术后口服中药治疗 60 例临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2014, 23(4): 78-79.
- [31] 李淑琴, 周志明, 李芸, 等. 角膜缘干细胞移植联合中药治疗翼状胫肉的临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(13): 122-124.
- [32] 杨博华, 林冬阳, 杨文利. 自体骨髓干细胞移植联合中药治疗下肢动脉闭塞性疾病的临床研究[J]. 北京中医药, 2009, 28(5): 326-328.
- [33] 王茂生, 杨淑莲, 段连凤, 等. 中药联合自体造血干细胞移植治疗难治性急性髓细胞白血病临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(6): 847-850.
- [34] 沈建平, 叶宝东, 周郁鸿, 等. 中药联合自体造血干细胞移植治疗难治性重症自身免疫病的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(3): 212-215.
- [35] 孙琛, 周淑君, 刘晓琴. 中药塌渍治疗干细胞移植患者 PICC 置管致机械性静脉炎效果观察[J]. 光明中医, 2014, 29(9): 1977-1978.
- [36] 周凌, 郝云良, 孙道萍, 等. 黄芪注射液促进造血干细胞移植后造血重建的临床研究[J]. 山东中医药大学学报, 2010, 34(1): 52-53, 55.
- [37] 余勤, 白月双, 林洁, 等. 黄芪注射液联合间质干细胞对大鼠脊髓损伤修复作用的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(4): 393-397.
- [38] 王莹, 李文媛, 李明秋, 等. 黄芪皂甙 IV 联合骨髓间充质干细胞对脑缺血再灌注大鼠血管生成的影响[J]. 解剖学研究, 2011, 33(5): 323-326, 343.
- [39] 王莹, 李文媛, 贾桦, 等. 黄芪皂甙 IV 联合骨髓间充质干细胞移植对大鼠脑缺血/再灌注损伤海马神经元凋亡及相关基因表达的影响[J]. 解剖科学进展, 2011, 17(4): 355-360, 363.
- [40] 杨谕晨, 宋雅芳, 张久梅, 等. 虫草多糖联合骨髓间充质干细胞移植对肝硬化大鼠 MMP-13 和 TIMP-1 表达的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2014, 25(2): 144-148.
- [41] 隋吉峰, 杨关林, 陈岩, 等. 丹参干预骨髓间充质干细胞移植治疗急性心肌梗死的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(6): 1253-1256.
- [42] 柯春龙, 陈白莉, 郭少雷, 等. 三七总皂甙对神经干细胞诱导分化多巴胺能神经元移植帕金森病大鼠的影响研究[J]. 中国老年学杂志, 2008, 28(19): 1881-1883.

(收稿日期: 2018-08-30)