

间充质干细胞与成纤维细胞生物学特性的比较及研究进展

赵强¹ 白海¹ 苏毅² 姚浩^{1,2*}

(¹中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院血液科, 兰州 730050; ²中国人民解放军西部战区总医院血液科, 成都 610083)

摘要 间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)具有多向分化潜能和免疫调节能力, 且不具伦理争议的特点使其数十年来在基础和临床研究中得到广泛应用。然而, MSCs在形态上并不能和成纤维细胞有所区分。该文对这两种细胞在生物学特性及临床应用方面的异同点和两者可能存在的关系进行了综述。结果表明: 这两种细胞在细胞免疫表型、增殖、分化甚至基因表型和免疫调节能力方面几乎完全一样; 不同之处在于, MSCs在上述能力上比成纤维细胞表现得更加高效。目前, 并没有特异性的标志可以区分这两种细胞, 但两者的甲基化谱略有不同, 而两者之间的差异类似于不同代数的MSCs之间的区别, 某些细胞表面标志物的表达也表现出类似的现象。按照现行的国际细胞治疗学会对MSCs的定义, 成纤维细胞甚至也可以被命名为MSCs。因此, 两者可能是同一种细胞, 只是成纤维细胞是代数比较高的MSCs。

关键词 间充质干细胞; 成纤维细胞; 免疫调节; 细胞表面标志物; 基因表达; 甲基化

The Comparative Study on the Characterization of Mesenchymal Stem Cells and Fibroblasts

ZHAO Qiang¹, BAI Hai¹, SU Yi², YAO Hao^{1,2*}

(¹Department of Hematology, the 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730050, China; ²Department of Hematology, the General Hospital of Western Theater Command of Chinese People's Liberation Army, Chengdu 610083, China)

Abstract MSCs (mesenchymal stem cells) have the abilities of multi-differentiation and immune regulation, which makes them unique in the research of many adult tissue stem cells for decades. However, MSCs cannot be distinguished from fibroblasts in morphology. The similarities and differences between these two kinds of cells and the possible relationship were reviewed in this article. The results showed that the two kinds of cells were almost identical in cell immunophenotype, proliferation, differentiation and even gene phenotype and immune regulation ability. The difference is that MSCs are more efficient than fibroblasts in above-mentioned abilities. Meanwhile, there are no specific markers to distinguish the two kinds of cells, but their methylation profiles are slightly different. Interestingly, some of the differences between them are similar to that of MSCs with different passages, and the expression of some cell surface markers also show similar phenomenon. According to the current definition

收稿日期: 2021-01-07 接受日期: 2021-03-08

西部战区总医院学科助推基金(批准号: 41732E7)和甘肃省科技计划项目(批准号: 20JR5RA602)资助的课题

*通讯作者。Tel: 028-86571292, E-mail: yaohao9001@163.com

Received: January 7, 2021 Accepted: March 8, 2021

This work was supported by the Subject Boosting Foundation of General Hospital of Western Theater Command (Grant No.41732E7), and the Science and Technology Project of Gansu Province (Grant No.20JR5RA602)

*Corresponding author. Tel: +86-28-86571292, E-mail: yaohao9001@163.com

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5541>

of MSCs by the International Society of Cell Therapy, fibroblasts can even be named as MSCs. Therefore, they may be the same cells. However, fibroblasts are aging MSCs.

Keywords MSCs; fibroblasts; immunoregulation; cell surface marker; gene expression; methylation

干细胞的广泛应用潜能使其成为当下研究的热点。干细胞对中风、移植物抗宿主病、心脏缺血损伤、糖尿病、神经退行性疾病、自体免疫性疾病及诸如自闭症之类的心理疾病均有潜在的治疗作用^[1]。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)自50年前被发现以来,就具有两大特点:自我更新和分化能力。胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)和诱导型多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSC)均具有多向分化能力,但ESCs具有很大的伦理争议,并且两者都有形成畸胎瘤的风险^[2]。但MSCs在体内不具有致瘤性,并且与ESCs相比,也不具有伦理争议。MSCs可以从骨骼肌、脂肪、脐带血、滑膜、唾液腺和牙髓等多种组织中分离获得^[1]。它们在体外培养时具有贴壁生长、成纤维样形态以及强大的增殖和分化特性,其在形态上并不能和成纤维细胞有所区分。

1 成纤维细胞

成纤维细胞是构成基质组织的主要细胞,可分泌胶原等细胞外基质成分;其又被定义为具有贴壁生长能力的间质细胞,在组织发育、维持和修复方面具有重要作用^[3];其在形态上表现为细长的梭形,表达间质细胞表面标志,不表达上皮和造血细胞表面标志。全身几乎所有组织中都存在成纤维细胞。目前已从皮肤、脂肪、心脏、角膜和肌肉组织中分离培养出成纤维细胞^[3]。虽然对成纤维细胞的研究已经持续数十年,但目前其仍缺乏特异性的定义。

大多数研究认为,成纤维细胞是终末分化的细胞,其主要在伤口愈合过程中促进疤痕组织的形成^[4-6]。成纤维细胞在研究中常被用来当作MSCs分化能力鉴定过程中的阴性对照。但是,越来越多的证据表明,成纤维细胞同样具有和MSCs类似的分化能力,因此逐渐减少了MSCs作为阴性对照的使用率。成纤维细胞的类型众多,从不同组织分离获得的成纤维细胞虽然在形态和功能上具有或多或少的相似之处,但仍存在异质性(表1),其在调控发育相关重要基因的表达上也有很大的差异^[7]。调控皮肤成纤维细胞生长和分化的基因基本上包括转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)信号通路

(BMP4、inhibin、follistatin)、Wnt信号通路(Wnt2、Wnt5、WISP2和DAAM2)以及G蛋白信号通路(GPRC1、GPRC48)等相关信号分子^[6]。其中TGF- β 和Wnt信号通路在发育和上皮转化的稳态中起着至关重要的作用^[6]。CHANG等^[8]发现,上皮-间质转化对肺脏支气管及其他肺脏上皮细胞的发育过程至关重要,如FOXF1和FOXP1特异性表达于胚胎肺脏成纤维细胞,FOXF1表达不足会破坏小鼠支气管形成以及肺小叶融合。而在正常成纤维细胞受到诸如DNA损伤(放疗、化疗)、生理应激(ROS及代谢紊乱)、炎症信号(IL-1、IL-6和TNF)及细胞外基质(强度、组成变化)刺激时,也可以诱变为肿瘤成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)^[9]。但由于目前缺乏以上及其他组织来源成纤维细胞的系统研究,特别是缺乏细胞特异性表面标志,加上其与MSCs的相似性,其前体细胞仍属未知。而这两种细胞在增殖和免疫调节能力上的相似性更是加剧了两者是否为同一细胞的疑问。

2 间充质干细胞(MSCs)

1976年, FRIEDENSTEIN等^[10]首次从骨髓中分离并鉴定出MSCs,发现其与造血干细胞不同, MSCs在体外培养时具有贴壁能力,即在体外具有很强的自我更新能力,并且在活体移植时可分化为骨细胞。因此, MSCs最初又被称为骨干细胞或骨髓间质细胞。CAPLAN^[11]于1991年首次提出了间充质干细胞的概念,并发现该细胞具有多向分化能力,因此又将其命名为多能间充质细胞(multipotent mesenchymal stromal cells)或间充质细胞(mesenchymal stromal cells)。最近的研究表明, CD271^{pos}/CD140^{aneg}的MSCs符合严格意义上的干细胞标准,其在活体内经过序列移植后仍保持自我更新和三向分化能力^[1]。

MSCs的来源同样很广泛,其中包括牙髓、滑膜液和骨骼肌等组织。研究表明, MSCs在体外不仅可以向中胚层细胞分化,还能分化为内胚层和外胚层细胞^[11,12]。国际细胞治疗学会(International Society for Cellular Therapy, ISCT)于2006年对间充质干细胞定义的标准为:首先,在体外特定培养条件下必须具有贴壁特性;其次,必须表达CD105、CD73和CD90,

表1 不同来源成纤维细胞异同点

Table 1 The similarities and differences of fibroblasts from different origins

细胞类型 Cell type	来源/分布 Origin/distribution	功能 Function
Primitive fibroblasts	Embryonic fibroblasts from epithelial mesenchymal transformation during gastrula formation	Give rise to fibroblasts of all tissues
Quiescent fibroblasts	Stroma origin, distributed in different postembryonic tissues, showing tissue specificity for different injuries	Responsible for extracellular matrix homeostasis and plays an important physiological role in organ development
Senescence-related fibroblasts	Tissue aging results in excessive activation and/or modification of resting fibroblasts	Adapte to environmental stress
Wound-related fibroblasts	Origin from injured and tissue repair process	Promote wound repair by activating proliferation
Fibrosis-related fibroblasts	Origin from scar formation during and after tissue injured	Usually continuously activated or out of control, thus damaging parenchymal cell function and organ failure
Tumor-related fibroblasts	Solid tumors	Anti-/promote tumor formation
Bone marrow-related fibroblasts	Origin from chemostasis of the bone marrow after tissue were injured by wound, fibrosis or tumor	CD45 ⁺ , promote tissue regeneration
Fibroblasts	May origin from bone marrow and circulate throughout of the body	CD45 ⁺ , participate in collagen deposition and mesothelial cell activation
Vascular adventitial fibroblasts	The outermost layer of the large vessels	Vascular fibrosis remodeling
Perivascular fibroblasts	Peripheral blood vessels	Have great heterogeneity and maybe the potential vascular precursor cells
Synovial fibroblasts	The synovium of the joint	Involved in the formation of rheumatioid arthritis
Adipofibroblasts	Lung specific fibroblasts	Involved in the production of lung surfactants and maturation of alveolar epithelial cells and contains lipid droplets

不表达 CD45、CD34、CD14、CD11b、CD79 α 、CD19和HLA-DR等细胞表面分子标志；最后，在体外特定条件下必须能够被诱导分化为骨细胞、软骨细胞和脂肪细胞^[12]。

3 增殖能力

与终末分化细胞不同，干细胞的一个主要特征是在理论上具有无限的增殖能力。CAPLAN^[11]的研究表明，MSCs不受固定有丝分裂次数的限制。实际上，干细胞只是在经过长期的自我更新后仍能保持自身的生物学特性，而成纤维细胞被定义为终末分化的细胞，其通常被认为在经过少量的有丝分裂后便达到衰老状态。端粒长度和端粒酶活性常被用作衡量细胞增殖能力的重要标准，有研究表明，肿瘤细胞和多种永生化细胞系的端粒酶活性和端粒长度均不受生长代数的影响。端粒活性丧失和端粒长度降

低是引起体细胞衰老的重要机制，短端粒的细胞系的增殖能力更低，二倍体成纤维细胞在衰老前端粒长度也出现持续降低的现象^[13]。以上说明，成纤维细胞的增殖性衰老可能是由端粒DNA的持续丢失所造成的。

然而，有研究表明诸如MSCs之类的成体干细胞不具有端粒酶活性，而端粒酶的缺失不仅会影响其增殖，还会对其分化能力造成影响。反之，将端粒酶引入MSCs中则会增强其增殖和分化能力。同样，使成纤维细胞瞬时表达hTERT可将其增殖能力提高50%^[14]。造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)虽然具有端粒酶活性，但并不足以维持其端粒的长度，随着年龄的增加，端粒长度会不断降低，从而影响其增殖能力。PHILIPPEOS等^[4]对比了健康百岁老人及其他不同年龄段来源的成纤维细胞端粒长度，发现端粒的平均长度不受供体年龄的影响。

因此, 在体外观察到的细胞衰老现象并不能完全代表体内细胞的状态。鉴于此, 评估成纤维细胞在活体内的端粒酶活性以及衰老过程是一个很重要的研究。

4 分化能力

MSCs的另外一个重要特征是在体外可被诱导分化为骨细胞、脂肪细胞和软骨细胞。研究表明, MSCs在特定条件下也可被诱导分化为表皮细胞、神经元和肝细胞。然而, 没有直接证据表明它们在体内也可分化为这几种细胞。虽然成纤维细胞与MSCs之间最大的区别在于分化能力, 但有研究表明其在体外可被诱导分化为骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞、肝细胞、表皮细胞、肌肉细胞、神经细胞、角膜上皮细胞和胰腺细胞(表2)^[3]。然而, 以上研究结果仍存有争议。

成纤维细胞的异质性能很好地解释以上争议, 即其中混有前体细胞或干细胞, 所有的分化结果均是由这些细胞分化而来^[3]。有研究分析并鉴定了25份商业化人原代成纤维样细胞的分化能力, 发现所有细胞至少可以向骨、软骨和脂肪细胞三种细胞中的一种分化^[3]。无论是成纤维细胞还是MSCs, 在分化时极易受到培养条件和活体微环境的影响, MSCs和间质前体细胞(mesenchymal progenitor cells, MPCs)存在于各个组织中, 这可能是造成这种分化差异的主要原因。THOMAS等^[15]研究发现, 真皮成纤维细胞在接种于由藻酸钙微珠构成的生物反应器中, 在低氧条件下可分化为软骨细胞, 成人支气管成纤维细胞(bronchial fibroblast-like cell, Br)在体外特定条件下可分化为骨、软骨和脂肪细胞。SANGHO等^[16]通过谱系重编程的方式将人真皮成纤维细胞过表达ER71/ETV2后转分化为内皮细胞, JOHAN等

^[17]将人源真皮成纤维细胞用30%的人血清进行培养, 发现其可被诱导为不仅在基因和蛋白表达上与内皮细胞类似, 并且还具有摄取低密度脂蛋白和形成管状结构等内皮细胞特有的生理功能特征; 并且, MSCs会随着体外培养代数和供体年龄的增加, 出现增殖和分化能力降低的现象, 而以上研究并未提及所用细胞的代数和培养条件。

YU等^[18]对47个人包皮来源的成纤维细胞单克隆研究后发现, 其中只有5个克隆具有单向分化能力, 3个克隆可以三向分化。具有三向分化能力的克隆中有1个可以向肝脏细胞和神经细胞分化。另一研究表明, 骨髓间质成纤维细胞来源的单克隆细胞系有60%在体内可以分化为骨细胞, 而MSCs在骨髓单核细胞中的比例只有0.01%^[11]。因此, 如此高的分化效率单纯用MSCs来解释略显不足, 也就是说, 虽然以上研究没有说明分化的细胞是来自前体细胞还是成纤维细胞, 但并不能因此忽视成纤维细胞具有分化能力的判断, 成纤维细胞在体内也可能具有分化能力。无论如何, 随着成纤维细胞在体内外分化研究的不断深入, 成纤维细胞可以作为组织工程潜在的供体细胞来源仍让人兴奋不已。

5 细胞表面标志

细胞表面标志常用来区分和分离不同类型的细胞。按照现行ISCT标准, MSCs需表达CD105、CD73和CD90, 不表达CD45、CD14、CD34、CD19、CD9 α 和HLA-DR等表面标志^[12]。但研究表明, 成纤维细胞的表面标志几乎与MSCs相同, 上述25份原代成纤维样细胞中, 几乎所有的细胞都表达CD44、CD90和CD105, 不表达CD14、CD34和CD45^[3]。成纤维细胞表达MSCs样细胞表面标志,

表2 MSCs与成纤维细胞生物学特性的异同

Table 2 The similarities and differences in biological characteristics of MSCs and fibroblasts

项目 Subject	成纤维细胞 Fibroblasts	间充质干细胞 MSCs
Distribution	Dermis, blood vessels, lung, synovium, etc	Bone marrow, dental pulp, umbilical cord, fat, etc
Phenotype	Fibroblast-like	Fibroblast-like
Number	Plenty	Less under normal physiological conditions
Proliferation	Normal	Robust
Differentiation	Bone, cartilage and adipocytes (weak)	Bone, cartilage, adipose, liver, epidermis and neuron
Immunomodulation (<i>in vivo</i>)	Inflammation regulation factor (promote inflammation response)	Prostaglandin E2, IDO, NO, etc (inhibit the proliferation of T/B/NK cells)
Clinical application	None	Yes

表3 MSCs与成纤维细胞表面分子标志的异同

Table 3 Similarities and differences of surface markers in MSCs and fibroblasts

分子标志 Surface marker	成纤维细胞 Fibroblasts	间充质干细胞 MSCs
CD105	+	+
CD73	+	+
CD90	+	+
CD45	-	-
CD34	-	-
CD14	-	-
CD19	-	-
HLA-DR	-	-
CD10	+/-	+/-
CD271	+/-	+/-
Stro-1	+/-	+/-
CD106	-	+/-
CD146	-	+/-
SSEA4	-	+
CD9	+	+/-

+代表阳性表达; -代表阴性表达; +/-代表不同组织来源的细胞对该基因的表达有差异。

+ means positive; - means negative; +/- means that gene expression of cells are vary according to different origins.

MSCs也同样表达Collagen、Vimentin、成纤维细胞表面蛋白(fibroblast surface protein, FSP)、热休克蛋白47(heat shock protein 47, HSP47)及 α 平滑肌肌动蛋白(alpha-smooth muscle actin, α -SMA)等成纤维细胞表面分子标志^[1]。

因此,目前最大的问题是缺乏特异性的细胞表面分子标志来区分这两种细胞。这些细胞通常用多种非特异性的分子标志组合起来加以鉴定,而缺少特异性分子标志。也有部分细胞表面标志可以区分MSCs和成纤维细胞,但这些不同可能是由于组织来源不同、供体的异质性及缺乏足够研究来特异性地鉴定和区分这两种细胞所造成的。有研究表明, MSCs特异性表达CD106、CD146、ITGA11、SSEA-4和GD-2,而原本认为MSCs特异性表达的CD10,在不同的研究中有的成纤维细胞表达,有的则不表达^[19]。也有研究发现,CD10在MSCs中通常为阴性,深入的研究发现,在正常皮肤组织中的原位成纤维细胞为阴性CD10,而在寻常性牛皮癣、慢性湿疹和扁平苔藓等疾病患者皮肤中成纤维细胞为CD10阳性^[20]。

尽管两者在细胞表面标志的表达上很类似,但在诸如CD166、CD146和CD9等分子标志的表达量上却存在很大的差异,IGF-2、MMP-1、MMP-3及整合素 α 11的表达水平也各有不同^[21]。其中,CD106、CD146及整合素 α 11的表达量会随着MSCs代数的增

加和分化而不断降低,CD9则不断增加。与成纤维细胞相比, MSCs中CD146的表达水平明显要高,而CD9则明显低于成纤维细胞。类似Sto-1和CD271这些在MSCs中特异表达的分子标志,会随着体外传代次数的增多而不断降低,并且在不同供体来源的细胞中,其表达量也各不相同(表3)^[20]。以上研究说明,这两种细胞在细胞表面标志上有较高的相似性。

6 基因表达

有研究比对了MSCs和成纤维细胞中的9 600个基因,发现两者在基因表达,特别是在发育和干细胞功能方面的差异较为明显。但也有研究通过对比两种细胞的全基因表达谱,发现这两种细胞在基因表达上极为相似,相关系数可高达0.93,差异基因主要集中在跨膜基因及肿瘤相关基因上^[13]。ZHENG等^[22]比对了小鼠特络细胞与MSCs和成纤维细胞之间的基因表达谱,在分析的所有39 000个基因中, MSCs和成纤维细胞在基因表达上非常相似,但文中并没有给出相关系数。有研究分析了约500个microRNA后发现,这些microRNA在这两种细胞中的表达水平也很相似,相关系数为0.9^[13]。

表观遗传学也可以作为区分两种细胞的一种手段。研究表明,这两种细胞在甲基化上最大的不同出现在衰老上, MSCs在长期培养和衰老时可维持

整体甲基化水平不变,但成纤维细胞的甲基化程度会随着培养时间的增长或者衰老不断降低^[1]。DNA甲基化转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)的降低与成纤维细胞的衰老有着重要关系,研究发现, DNMT的表达水平在永生化的成纤维细胞中保持不变,而在培养的MSCs中加入DNMT抑制剂则有抗衰老的效果,这说明甲基化可作为区分这两种细胞的重要手段^[23]。体内外年轻和衰老MSCs的甲基化程度有所不同,年轻和衰老成纤维细胞的甲基化程度也有差异,长期培养会大大改变MSCs和成纤维细胞的甲基化程度^[24]。然而,考虑到之前研究中所用细胞的组织来源问题,在表观遗传学上还需更加深入的研究来区分这两种细胞。

7 免疫调节

MSCs不仅具有免疫逃逸功能,其在体内外还具有很强的免疫抑制能力。MSCs可分泌大量的炎症细胞因子作用于各种免疫细胞,从而抑制T细胞的增殖和激活,甚至可诱导生成T-reg细胞,最终起到免疫抑制作用^[25-26]。基于此,针对MSCs治疗新型冠状病毒免疫损伤的临床研究也进行得如火如荼,并取得了一定的效果。除了直接调控T细胞功能, MSCs还可破坏抗原呈递和T细胞反应,从而抑制单核细胞向树突细胞(dendritic cell, DC)的成熟^[27]。MSCs在体外可抑制B细胞的增殖、分化和趋化能力,破坏自然杀伤(natural killer, NK)细胞的增殖能力和细胞因子释放过程^[1]。目前的研究认为, MSCs的免疫抑制主要是通过分泌前列腺素E₂、吲哚胺2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)和一氧化氮等可溶性细胞因子来发挥作用,其具体的作用机制目前仍未完全清楚(表2)。在体内, MSCs的免疫抑制作用主要通过移植物抗宿主病的作用显示出来。有意思的是,低剂量的炎症细胞因子可提高MSCs的免疫抑制作用,如低水平的干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)可诱导MSCs的抗原呈递能力^[1]。

成纤维细胞的主要作用是分泌炎症调节因子,其在促进炎症反应及类风湿性关节炎和肿瘤等诸多慢性疾病中扮演着主要作用^[13]。成纤维细胞分泌的趋化因子可激活炎症反应,促使炎症细胞到达炎症部位。研究表明,类风湿性关节炎和正常生理状况下的成纤维细胞有所不同,这种区别可能是由器官内的炎症加剧所引发的。将从类风湿性关节炎患

者体内分离的滑膜成纤维细胞移植入联合免疫缺陷(severe combined immunodeficient, SCID)小鼠体内,可观察到其可入侵和破坏人的正常软骨组织^[13]。

有研究表明,成纤维细胞和MSCs的免疫调节能力非常相似。研究发现,两者对T细胞增殖均具有抑制能力,但MSCs的抑制作用更强,不同的是, MSCs可以抑制单核细胞分化为DCs,而成纤维细胞不行^[27]。在IFN- γ 的刺激下,人牙龈成纤维细胞也具有抗原呈递的作用,尽管其可以轻微抑制T细胞的增殖,但作用非常有限,其中的原理可能主要是细胞与细胞的直接接触从而导致T细胞增殖效率下降^[1]。也有研究表明, IFN- γ 在MSCs对T细胞和NK细胞的免疫抑制方面有着十分重要的作用,其不是通过细胞接触抑制发挥抑制作用,而主要是通过分泌的IDO来实现^[7]。两者的免疫抑制作用在体内的差别更为明显,研究表明, MSCs(而非心肌成纤维细胞)在实验性心肌炎中表现出免疫抑制作用^[27]。

8 结论

按照现行ISCT标准,成纤维细胞符合MSCs的部分特性,并且两者在免疫特性、分化潜能和增殖能力上均具有相似之处。然而,从已知的文献来看,仍存有争议。目前,众多文章研究的重点主要集中在区分两者的细胞表面标志物上,但两者很难严格区分,这也给鉴别分离获得的细胞究竟是哪种细胞造成了很大的困扰,而两者类似的免疫调节能力又增加了区分的难度。不同的甲基化类型似乎可以解决这个问题,但目前缺少足够多直接比较两者甲基化水平的研究,所以也很难说这是作为区分两者较好的方法。本综述的观点类似于盲人摸象获得的信息,如何界定MSCs和成纤维细胞尚无较好的方法,也许临床上广泛应用的MSCs就是成纤维细胞也未可知。但不可否认的是,成纤维细胞在一定条件下确实具有临床治疗的潜能。

尽管诸多研究认为, MSCs和成纤维细胞是同一种细胞,但从成纤维细胞的低增殖能力、低分化潜能和较低的免疫调节能力来看,虽然成纤维细胞具有MSCs的细胞表面标志,但这些特性和代数比较高的MSCs更为相似。因此,我们可以认为MSCs是成纤维细胞的前体/祖细胞,成纤维细胞则是代次较高的MSCs。按照某些研究观点,成纤维细胞除了是由自身增殖和上皮-间质转化而来外,还有可能从MSCs增

殖分化而来^[28]。关于成纤维细胞来源的研究主要集中在纤维化或损伤时的细胞聚集,但在某种条件下,MSCs可以高效促进成纤维细胞的聚集,也有观点认为在肺脏、心脏纤维化和肿瘤相关的纤维化过程中,MSCs是成纤维细胞的潜在来源细胞^[29-30]。也有研究认为成纤维细胞是终末分化的细胞,因此可将两者的区别理解为不同分化阶段的细胞,也可以解释为衰老的过程^[30-31],然而以上观点需要进一步的体内外研究来加以验证。

参考文献 (References)

- [1] HAN Y, LI X, ZHANG Y, et al. Mesenchymal stem cells for regenerative medicine [J]. *Cells*, 2019, 8(8): 886.
- [2] SHEU J J, SUNG P H, WALLACE C G, et al. Intravenous administration of iPS-MSC(SPIONs) mobilized into CKD parenchyma and effectively preserved residual renal function in CKD rat [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(6): 3593-610.
- [3] LYNCH M D, WATT F M. Fibroblast heterogeneity: implications for human disease [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(1): 26-35.
- [4] PHILIPPEOS C, TELERMAN S B, OULES B, et al. Spatial and single-cell transcriptional profiling identifies functionally distinct human dermal fibroblast subpopulations [J]. *J Invest Dermatol*, 2018, 138(4): 811-25.
- [5] JIANG D, RINKEVICH Y. Scars or regeneration?—dermal fibroblasts as drivers of diverse skin wound responses [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, doi: 10.3390/ijms21020617.
- [6] GRIFFIN M F, DESJARDINS-PARK H E, MASCHARAK S, et al. Understanding the impact of fibroblast heterogeneity on skin fibrosis [J]. *Dis Model Mech*, 2020, doi:10.1242/dmm.044164.
- [7] D'ANGELO W, CHEN B, GURUNG C, et al. Characterization of embryonic stem cell-differentiated fibroblasts as mesenchymal stem cells with robust expansion capacity and attenuated innate immunity [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 278.
- [8] CHANG H Y, CHI J T, DUDOIT S, et al. Diversity, topographic differentiation, and positional memory in human fibroblasts [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(20): 12877-82.
- [9] SAHAI E, ASTSATUROV I, CUKIERMAN E, et al. A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(3): 174-86.
- [10] FRIEDENSTEIN A J. Precursor cells of mechanocytes [J]. *Int Rev Cytol*, 1976, 47: 327-59.
- [11] CAPLAN A I. Mesenchymal stem cells [J]. *J Orthop Res*, 1991, 9(5): 641-50.
- [12] DOMINICI M, LE BLANC K, MUELLER I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. the international society for cellular therapy position statement [J]. *Cytotherapy*, 2006, 8(4): 315-7.
- [13] SUN L, CHIANG J Y, CHOI J Y, et al. Transient induction of telomerase expression mediates senescence and reduces tumorigenesis in primary fibroblasts [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(38): 18983-93.
- [14] CHENG D, ZHAO Y, ZHANG F, et al. Engineering a humanized telomerase reverse transcriptase gene in mouse embryonic stem cells [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 9683.
- [15] THOMAS E. ICHIM P O H S. Fibroblasts as a practical alternative to mesenchymal stem cells [J]. *J Tran Med*, 2018, doi: 10.1186/s12967-018-1536-1.
- [16] LEE S, PARK C, HAN J W, et al. Direct reprogramming of human dermal fibroblasts into endothelial cells using ER71/ETV2 [J]. *Cir Res*, 2017, 120(5): 848-61.
- [17] JUNKER J P, LÖNNQVIST S, RAKAR J, et al. Differentiation of human dermal fibroblasts towards endothelial cells [J]. *Differentiation*, 2013, 85(3): 67-77.
- [18] YU W, GUO Z, LIANG P, et al. Expression changes in protein-coding genes and long non-coding RNAs in denatured dermis following thermal injury [J]. *Burns*, 2020, 46(5): 1128-35.
- [19] HALFON S, ABRAMOV N, GRINBLAT B, et al. Markers distinguishing mesenchymal stem cells from fibroblasts are downregulated with passaging [J]. *Stem Cells Dev*, 2011, 20(1): 53-66.
- [20] CANO E, GEBALA V, GERHARDT H. Pericytes or mesenchymal stem cells: is that the question [J]? *Cell Stem Cell*, 2017, 20(3): 296-7.
- [21] EL A E, KRAMANN R, SCHNEIDER R K, et al. Mesenchymal stem cells in fibrotic disease [J]. *Cell Stem Cell*, 2017, 21(2): 166-77.
- [22] ZHENG Y, ZHANG M, QIAN M, et al. Genetic comparison of mouse lung telocytes with mesenchymal stem cells and fibroblasts [J]. *J Cell Mol Med*, 2013, 17(4): 567-77.
- [23] ASHAPKIN V V, KUTUEVA L I, VANYUSHIN B F. Epigenetic clock: just a convenient marker or an active driver of aging [J]? *Adv Exp Med Biol*, 2019, doi: 10.1007/978-3-030-25650-0_10.
- [24] YU Y C, HUI T Z, KAO T H, et al. Transient DNMT3L expression reinforces chromatin surveillance to halt senescence progression in mouse embryonic fibroblast [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 103.
- [25] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506.
- [26] CHEN N, ZHOU M, DONG X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 507-13.
- [27] SHAH N J, MAO A S, SHIH T Y, et al. An injectable bone marrow-like scaffold enhances T cell immunity after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Nat Biotechnol*, 2019, 37(3): 293-302.
- [28] CHONG S G, SATO S, KOLB M, et al. Fibrocytes and fibroblasts—where are we now [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 116: 105595.
- [29] SALZER M C, LAFZI A, BERENQUER-LLERGO A, et al. Identity noise and adipogenic traits characterize dermal fibroblast aging [J]. *Cell*, 2018, 175(6): 1575-90.
- [30] MAHMOUDI S, MANCINI E, XU L, et al. Heterogeneity in old fibroblasts is linked to variability in reprogramming and wound healing [J]. *Nature*, 2019, 574(7779): 553-8.
- [31] LI F, TANG Y, SONG B, et al. Nomenclature clarification: synovial fibroblasts and synovial mesenchymal stem cells [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 260.