

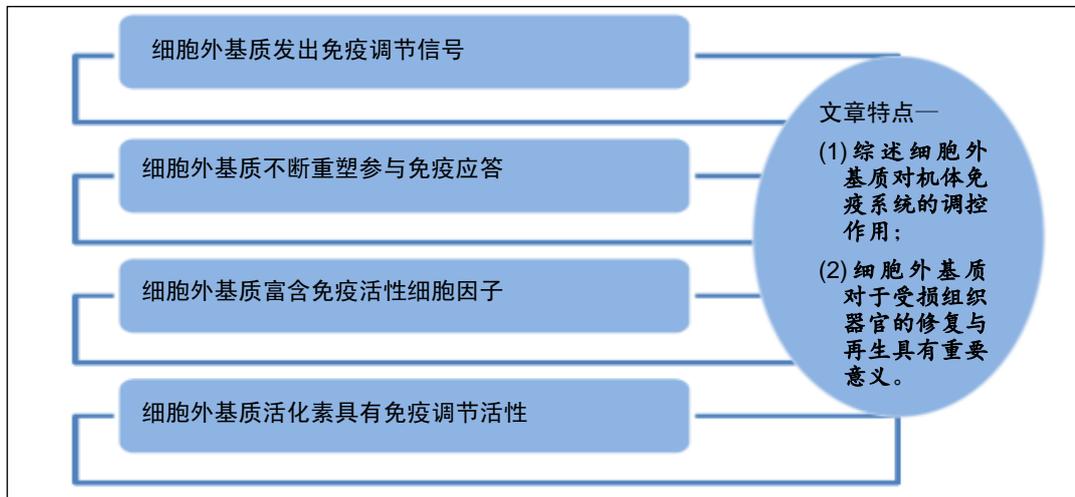
细胞外基质免疫调节及在组织再生中的作用

杨文箫, 杨宁, 刘尧(中国医科大学口腔医学院儿童口腔医学教研室, 辽宁省口腔疾病重点实验室, 辽宁省沈阳市 110002)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2873

ORCID: 0000-0002-0155-0499(杨文箫)

文章快速阅读:



杨文箫, 女, 1997 年生, 辽宁省大连人, 汉族, 中国医科大学在读硕士, 主要从事口腔组织再生研究。

通讯作者: 刘尧, 博士, 副教授, 中国医科大学口腔医学院儿童口腔医学教研室, 辽宁省口腔疾病重点实验室, 辽宁省沈阳市 110002

文献标识码:A

投稿日期: 2020-03-09

送审日期: 2020-03-14

采用日期: 2020-04-15

在线日期: 2020-05-21



文题释义:

免疫调节: 是指生物有机体依靠自身免疫系统中的免疫分子、免疫细胞、免疫组织和免疫器官, 通过与机体其他功能系统, 如神经系统、内分泌系统等相互调节、相互影响, 识别并清除抗原性异物, 维持自身生理动态平衡与相对稳定的生理功能。

免疫应答: 是指机体免疫系统对抗原刺激所产生的以排除抗原为目的的生理过程。这个过程是免疫系统各部分生理功能的综合体现, 包括了抗原递呈、淋巴细胞活化、免疫分子形成及免疫效应发生等一系列的生理反应。

摘要

背景: 在生物有机体中, 细胞外基质和机体免疫系统之间存在相互调控作用。免疫细胞参与调控细胞外基质的不断重塑过程, 细胞外基质中的蛋白及细胞因子等影响免疫细胞黏附、迁移、增殖和分化等功能。

目的: 从细胞外基质发出免疫调节信号、参与免疫应答、富含免疫活性因子等方面对细胞外基质的免疫调节作用与机制作以综述。

方法: 作者以“细胞外基质, 免疫调节, 免疫微环境, 组织再生, extracellular matrix, immune regulation, immune microenvironment, tissue regeneration”等为关键词对中国知网、PubMed 数据库进行检索, 检索 2002 年至 2019 年的相关文献, 排除与文章研究目的和研究内容无关、质量较低及重复性文章, 选取 60 篇文章进行综述。

结果与结论: 细胞外基质不仅可以为组织细胞正常的生理活动提供结构支撑, 其丰富的蛋白成分及免疫活性分子在机体应对外界刺激时, 还发挥着不可或缺的免疫调节作用, 在机体稳态和病理状态下细胞外基质均可参与机体免疫反应, 同时也为组织再生提供适宜的微环境, 在组织的修复和再生中发挥作用。对于重建受损或缺失的组织器官, 临床上主要采用同种异体的组织或器官移植, 但因供体短缺、移植排斥等问题, 不能达到很好的疗效。组织工程技术为重建受损的组织器官提供了新的方向。然而细胞外基质在组织再生中的作用机制、最优化的应用方式、细胞外基质生物支架的标准化制备及产业化等方面仍有诸多问题有待深入研究。

关键词:

免疫细胞; 细胞外基质; 免疫; 免疫调节; 免疫微环境; 细胞因子; 细胞外基质蛋白; 组织再生

中图分类号: R446; R496; R318

基金资助:

国家自然科学基金(81600825), 项目负责人: 刘尧; 沈阳市“高层次创新人才计划”项目(RC190480), 项目负责人: 刘尧

缩略语:

透明质酸介导的细胞游走受体: receptor for hyaluronan-mediated motility, RHAMM; 高分子量透明质酸: high molecular weight hyaluronan, HMW-HA

Yang Wenxiao, Master candidate, Department of Children's Stomatology, School of Stomatology, China Medical University, Liaoning Provincial Key Laboratory of Oral Diseases, Shenyang 110002, Liaoning Province, China

Corresponding author: Liu Yao, MD, Associate professor, Department of Children's Stomatology, School of Stomatology, China Medical University, Liaoning Provincial Key Laboratory of Oral Diseases, Shenyang 110002, Liaoning Province, China

Immunomodulation of extracellular matrix and its role in tissue regeneration

Yang Wenxiao, Yang Ning, Liu Yao (Department of Children's Stomatology, School of Stomatology, China Medical University, Liaoning Provincial Key Laboratory of Oral Diseases, Shenyang 110002, Liaoning Province, China)

Abstract

BACKGROUND: In biological organisms, there is a mutual regulation between the extracellular matrix and immune system. Immune cells are involved in the continuous remodeling of the extracellular matrix. Proteins and cytokines in the extracellular matrix influence the adhesion, migration, proliferation and differentiation of immune cells.

OBJECTIVE: To review the immunomodulatory effect and mechanism of the extracellular matrix that sends immunomodulatory signals, participates in immune response and is rich in immunoreactive factors.

METHODS: The authors searched the articles published from 2002–2019 in PubMed and CNKI with the keywords of "extracellular matrix, immune regulation, immune microenvironment; tissue regeneration" in English and Chinese, respectively. Articles irrelevant to the purpose of the present article, and articles of low quality and repeatability were excluded, and 60 articles were finally selected for review.

RESULTS AND CONCLUSION: The extracellular matrix can not only provide structural support for tissue cells in normal physiological activities, and its rich protein components and immunoreactive molecules also play an indispensable role in immune regulation when the body responds to external stimuli. The extracellular matrix can participate in the immune response in both steady-state and pathological state, provide a suitable microenvironment for tissue regeneration and play a role in tissue repair and regeneration. Allogeneic tissue or organ transplantation is mainly used in the clinical reconstruction of damaged or defected tissues and organs, but usually cannot achieve good results due to shortage of donors and transplant rejection. Tissue engineering technology provides a new direction for the reconstruction of damaged tissues and organs. However, there are still many problems to be further studied, including the mechanism of extracellular matrix in tissue regeneration, optimized application method, standardized preparation and industrialization of extracellular matrix bioscaffolds.

Key words: immune cells; extracellular matrix; immune; immunomodulation; immune microenvironment; cytokine; extracellular matrix protein; tissue regeneration

Funding: the National Natural Science Foundation of China, No. 81600825 (to LY); Shenyang High-Level Innovative Talent Project, No. RC190480 (to LY)

0 引言 Introduction

细胞外基质是由细胞分泌到细胞外间质中的大分子物质所构成的复杂网架结构,由间质基质和基底膜构成。间质基质主要由细胞分泌产生,是一种以I型和III型胶原蛋白、纤连蛋白、弹性蛋白和多种蛋白聚糖为主要成分的松散的胶原纤维网络结构。基底膜是由IV型胶原蛋白、层粘连蛋白、巢蛋白以及硫酸乙酰肝素蛋白聚糖等构成的致密薄片状蛋白网络结构,它能够与细胞周围的基质分开,作为物质运输的屏障发挥作用^[1]。

完整的细胞外基质结构为组织细胞正常生理活动提供物理支撑,并作为细胞表面受体的配体聚合物,形成独特的细胞微环境,调节细胞生物学功能。细胞外基质不仅可以通过合成、降解、重组和化学修饰调控组织微环境的稳态,还可同时作为包括炎症递质在内的信号分子存储库,将外界刺激传递到增殖、分化和迁移的细胞,进行免疫调控^[2]。

细胞外基质生物支架已被应用于组织再生和功能重建。近几年研究发现,细胞外基质在机体稳态和病理状态下均参与免疫反应,调节细胞外微环境,参与组织修复和再生。文章就细胞外基质的免疫调节性能及其在组织再生中作用的研究进展做一综述。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 第一作者于2019年12月在中国知网、PubMed数据库检索2002年1月至2019年12月相关文章,以“extracellular matrix; immune regulation; immune microenvironment; immune cell; immune cytokine; tissue regeneration”为英文检索词。检索文

献类型:综述性论文、研究性论文及著作等。

1.2 入选标准

纳入标准: ①与细胞外基质相关的文献; ②与免疫调节有关的研究; ③研究内容与组织再生相关。

排除标准: ①与主题相关性不高的文献; ②证据等级不高、质量较低的文献; ③内容重复的文献。

1.3 质量评估 通过上述标准进行检索,根据纳入标准共检索到文献1 184篇。根据排除标准,通过阅读题目和摘要进行初步筛选,排除与研究目的和研究内容相关性差、质量较低及重复性文献,最终纳入60篇符合标准的文献进行综述。

1.4 数据的提取 研究内容由杨文箫进行提取,并通过与刘尧讨论解决分歧,分别探讨细胞外基质免疫调节信号、细胞外基质蛋白免疫调节性能、细胞外基质中生长因子的免疫调节活性、细胞外基质活化素的免疫调节活性及以上在组织再生过程中发挥的作用,并探讨细胞外基质在组织工程中的应用。文献筛选流程图见图1。

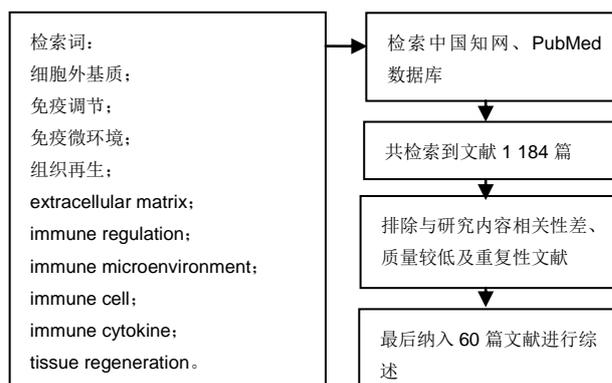


图1 文献检索流程图

2 结果 Results

2.1 细胞外基质向细胞表面受体发出免疫调节信号 在机体发生炎症或有感染入侵时,组织中细胞外基质蛋白能够特异性识别免疫细胞表面受体,如整合素,并发出免疫调节信号,激活机体免疫功能^[3]。整合素是一种 $\alpha\beta$ 异二聚体跨膜黏附受体,普遍存在于脊椎动物细胞表面,它能够将细胞内的肌动蛋白细胞骨架与细胞外环境连接起来,在细胞膜上发挥双向传递信号的功能^[4]。

研究表明,在流感病毒的刺激下,细胞外基质中胶原蛋白能够识别T淋巴细胞表面的特异性受体整合素 $\alpha1\beta1$,介导 $CD8^+$ T细胞向肺部淋巴组织招募^[5]。另有研究发现在炎症过程中,细胞外基质基底膜中的层粘连蛋白也能发出信号,上调中性粒细胞表面的血小板内皮细胞黏附分子1,进而上调其表面的整合素 $\alpha6\beta1$ 受体表达,促进中性粒细胞的跨膜转运及免疫细胞向损伤炎症组织浸润^[6]。

2.2 不断重塑的细胞外基质参与免疫应答反应 在机体稳态下,完整结构的细胞外基质具有免疫屏障作用,参与机体免疫耐受;在机体受到病原体入侵时,入侵的病原体与机体免疫细胞之间相互作用,劫持宿主蛋白水解系统,进而调控局部细胞外基质重构,诱导免疫细胞迁移至局部受损组织,介导免疫反应^[7]。细胞外基质蛋白主要包括胶原蛋白、蛋白聚糖、糖胺聚糖和黏附蛋白等,其结构与成分的重塑与组织局部免疫应答密切相关。

2.2.1 胶原蛋白 胶原蛋白是哺乳动物体内含量最丰富的蛋白质,主要沉积于细胞外基质中,具有维持组织形状、结构和机械性能的功能^[8]。基质金属蛋白酶是降解细胞外基质中胶原蛋白的主要酶群,根据其结构及底物特异性可分为六类,分别为:胶原酶、明胶酶、基质溶解素、基质分解素、膜型基质金属蛋白酶和其他非分类基质金属蛋白酶^[9]。在机体损伤或病原体入侵时,激活的单核细胞及巨噬细胞产生基质金属蛋白酶,调控细胞外基质中胶原蛋白不断重塑,促进免疫细胞迁移到疾病部位,发挥免疫调节作用^[10]。在肿瘤免疫中,骨肉瘤细胞能够通过激活STAT3信号通路,高表达基质金属蛋白酶2及基质金属蛋白酶9,裂解细胞外基质基底膜中IV型胶原,促进肿瘤细胞的快速生长和侵袭^[11]。有学者报道骨髓干细胞可诱导癌细胞中基质金属蛋白酶12的高表达,导致间质基质中的I型胶原降解,促进前列腺癌侵袭和转移^[12]。

金属蛋白酶组织抑制剂是基质金属蛋白酶的关键调控因子,通过与基质金属蛋白酶结合抑制其活性,参与细胞外基质重塑。研究发现,在急性肺损伤小鼠模型中,金属蛋白酶组织抑制剂1基因能够抑制肺泡组织中基质金属蛋白酶9活性,抑制中性粒细胞向损伤部位的迁移,降低肺部的炎症反应,促进肺损伤修复^[13]。

2.2.2 糖胺聚糖与蛋白聚糖 糖胺聚糖是广泛存在于

动物细胞表面和细胞外基质中的线性多糖。在细胞外基质中,除透明质酸外,其他糖胺聚糖均以共价键附着在核心蛋白上,并以蛋白聚糖的形式存在于细胞外基质中。糖胺聚糖的种类和结构具有多样性,能够使蛋白聚糖具有不同的生物学活性。细胞外基质中的蛋白聚糖在细胞的黏附、迁移、增殖和分化等方面发挥重要功能^[14]。

透明质酸(hyaluronan, HA)是唯一不含硫酸根且不与核心蛋白结合的糖胺聚糖。透明质酸由透明质酸合成酶(hyaluronan synthase, HAS)合成于细胞内并被释放到细胞外参与形成细胞外基质。在健康组织细胞外基质中,透明质酸以高分子量透明质酸(high molecular weight hyaluronan, HMW-HA)的形式(>1 000 kD)存在, HMW-HA结构稳定,被证实具有一定的免疫耐受作用^[15];当组织损伤,在活性氧或透明质酸酶(hyaluronidase, HYAL)等的作用下,促炎性的碎片化透明质酸(< 250 kD)分解释放,进而识别免疫细胞表面的Toll样受体,刺激促炎性细胞因子的释放,维持炎症反应;当炎症消退后, HMW-HA的合成恢复正常并重新在细胞外基质中占据主导地位^[16]。透明质酸可与多种蛋白质共价结合,如与CD44和透明质酸介导的细胞游走受体(Receptor for hyaluronan-mediated motility, RHAMM)结合,影响机体的免疫过程。CD44基因缺陷型小鼠急性肺损伤后,由于CD44的缺失,透明质酸片段在损伤部位不断累积,中性粒细胞清除不足,同时抑制转化生长因子 $\beta1$ 的活化,加重小鼠肺损伤,抑制损伤后修复重建^[17]。RHAMM是一种与细胞运动迁移相关的透明质酸受体,在稳态时很少检测到;而组织损伤后, RHAMM出现快速短暂的表达升高,积极参与透明质酸介导的细胞外基质重塑、细胞迁移和细胞分化等过程,表明透明质酸介导的RHAMM分子信号对组织损伤后的修复过程具有重要意义^[18]。

多功能蛋白聚糖是一种含有硫酸软骨素的蛋白多糖,多功能蛋白聚糖通过其核心蛋白中的特定结构域与透明质酸相互作用。在机体发育的早期,细胞外基质呈松散且开放的网络结构,有利于细胞增殖、迁移和分化,促进组织生长发育;在组织损伤的修复过程中,细胞外首先重塑形成松散且开放的细胞外基质,有利于细胞向损伤部位的迁移,促进组织损伤修复^[19]。由透明质酸、多功能蛋白聚糖及多种纤维蛋白构成的这种开放且松散的细胞外基质称为“临时基质”,这种离散状态的细胞外基质呈缆索状,有利于白细胞黏附^[20]。研究表明,将脐带间充质干细胞移植到损伤小鼠角膜,在脐带间充质干细胞表面发现的含有透明质酸、多功能蛋白聚糖等的复合物具有免疫抑制特性,且对T细胞和巨噬细胞的促炎表型都有所抑制,可以保护干细胞免受免疫过程破坏,促进修复受损组织^[21]。

硫酸乙酰肝素蛋白聚糖由核心蛋白和硫酸乙酰肝

素糖链组成。硫酸乙酰肝素产生于细胞内的高尔基体, 通过共价键连接核心蛋白形成蛋白多糖, 随后通过正常的胞吐机制分泌到细胞外基质中^[22]。硫酸乙酰肝素蛋白聚糖的强阴离子性质及其高度可变的结构, 能够为许多具有免疫活性的蛋白配体提供结合位点, 发挥免疫调控作用。在炎症环境中, 硫酸乙酰肝素蛋白聚糖可作为白细胞表面选择素的配体, 直接参与调控白细胞的招募。硫酸乙酰肝素蛋白聚糖还可分解为可溶性硫酸乙酰肝素片段, 可溶性硫酸乙酰肝素片段固定血管和淋巴管内皮细胞表面的趋化因子, 形成内皮细胞表面的浓度梯度, 引导白细胞的定向迁移^[23]。硫酸乙酰肝素可以结合多种细胞因子, 有助于保存细胞因子的活性, 并形成局部细胞外基质细胞因子储存库, 在发生炎症时释放细胞因子, 发挥免疫调节作用; 此外, 硫酸乙酰肝素还可以激活树突状细胞表面的TLR4受体, 诱导树突状细胞释放促炎性细胞因子, 激活机体免疫反应^[24]。

2.2.3 黏附蛋白 层粘连蛋白作为细胞外基质主要的黏附蛋白, 是构成细胞外基质基底膜的重要组成部分, 其结构域可以识别细胞表面的特异性受体, 促进细胞迁移及各种因子黏附。

白细胞外渗发生在毛细血管后小静脉, 在这一过程中, 白细胞需要穿过内皮细胞、血管内皮基底膜及实质基底膜三层结构。层粘连蛋白411广泛分布于所有内皮细胞基底膜, 而层粘连蛋白511主要分布于毛细血管和毛细血管后小静脉基底膜^[25]。白细胞穿过单层内皮细胞需要2-5 min, 但穿透基底膜需要20-30 min, 这表明基底膜是白细胞外渗过程中关键的限速因素^[26]。

研究表明, 在层粘连蛋白411基因缺陷小鼠的血管中, 层粘连蛋白511会出现代偿性表达升高, 且与野生型小鼠相比, 层粘连蛋白411基因缺陷小鼠由于选择性减少了T淋巴细胞的外渗, 其疾病易感性和严重程度明显降低。当抑制了层粘连蛋白411的主要受体, 即整合素 $\alpha 6 \beta 1$ 后, 也得到了相似的结果。上述表明, 层粘连蛋白511抑制了整合素 $\alpha 6 \beta 1$ 介导的T淋巴细胞在含层粘连蛋白411的基底膜上的迁移, 提示T淋巴细胞与血管内皮基底膜中的层粘连蛋白411直接相互作用, 促进T淋巴细胞外渗^[27]。

2.3 细胞外基质富含具有免疫调节活性的细胞因子 细胞因子是细胞能够在胞浆内合成的大量可溶性小分子蛋白物质并分泌至细胞外, 通过旁分泌、自分泌或内分泌的方式发挥作用^[28], 其中生长因子、肿瘤坏死因子及趋化因子等与免疫细胞的增殖、分化和迁移密切相关。这些小分子蛋白物质不断沉积、储存于细胞间, 成为细胞外基质重要组成成分, 与细胞外基质其他成分协同调控免疫细胞的基本活动与功能。

生长因子是一类通过与特异性受体结合, 发挥调节细胞生长、参与创伤愈合、调节免疫应答等功能的多肽类物质。转化生长因子 β 已被证实可调控体内外大多数

免疫细胞的激活、增殖和分化, 参与免疫反应的几乎所有阶段^[29]。转化生长因子 β 分泌之前, 前期转化生长因子 β 多肽与附着在细胞外基质纤连蛋白结构域上的转化生长因子 β 结合蛋白结合, 二者相互作用激活并促进转化生长因子 β 的分泌, 参与调控免疫应答^[30-31]。

肿瘤坏死因子 α 是一种主要由巨噬细胞和单核细胞产生的促炎性细胞因子, 它既是免疫刺激剂, 又是宿主抵抗感染源和某些恶性肿瘤的必要介质^[32]。研究证明肿瘤坏死因子 α 与细胞外基质中胶原蛋白、纤连蛋白及层粘连蛋白结构域结合, 在整合素 $\beta 1$ 的介导下, 增强CD4⁺T细胞的黏附能力, 为T细胞的迁移提供停止信号^[33]。当与纤连蛋白结合时, 肿瘤坏死因子 α 还可刺激单核细胞中基质金属蛋白酶9的表达, 调控免疫细胞的迁移^[34]。且体外研究表明, 肿瘤坏死因子 α 可以显著增强肥大细胞中基质金属蛋白酶9的mRNA表达, 上调基质金属蛋白酶9的活性, 促进局部细胞外基质蛋白水解, 增强肥大细胞浸润^[35]。

趋化因子是具有协调免疫细胞迁移和定位功能的细胞因子, 分泌至细胞外的趋化因子以可溶性形式或与细胞外基质成分结合, 形成浓度梯度, 将免疫效应细胞引导到感染或炎症部位, 发挥趋化功能, 并协调免疫细胞之间的相互作用, 对于产生初级和次级适应性细胞和体液免疫应答至关重要^[36]。研究证实, 趋化因子可以与细胞外基质中层粘连蛋白协同作用, 促进白细胞对内皮细胞的黏附, 增强淋巴细胞转移, 促进胸腺内T淋巴细胞分化成熟^[37]。

2.4 细胞外基质降解形成具有免疫调节活性的细胞外基质片段 细胞外基质重塑过程中, 通过酶或化学方式裂解较大的细胞外基质分子, 产生一种作为细胞或细胞受体生理信号的生物活性肽, 称为细胞外基质活化素(Matrikines)^[38]。当机体发生炎症或感染入侵时, Matrikines通过独特的模式识别受体, 对成纤维细胞、上皮细胞或免疫细胞传递分子信号, 激活免疫系统清除病原体及促进修复损伤组织, 调控免疫炎症反应^[39]。

Matrikines已经被证实具有完整细胞外基质分子所没有的趋化性能。基质金属蛋白酶8和基质金属蛋白酶9可裂解细胞外基质中胶原蛋白, 形成脯氨酸-甘氨酸-脯氨酸序列的细胞外基质多肽, 脯氨酸-甘氨酸-脯氨酸多肽与白细胞介素8具有结构同源性, 它可以激活CXCR1/2受体, 导致中性粒细胞趋化, 促进慢性肺炎炎症级联反应的发生^[40]; 丝氨酸蛋白酶如中性粒细胞弹性酶, 可裂解细胞外基质中层粘连蛋白332, 产生的生物多肽可以促进中性粒细胞的趋化^[41]; 基质金属蛋白酶12裂解细胞外基质中弹性蛋白, 形成的棕榈酰六肽(Pal-VGVAPG)被证实具有诱导单核细胞趋化、促进巨噬细胞向损伤组织募集的能力^[42]。

此外, 细胞外基质中多功能蛋白聚糖可被基质细胞来源的聚蛋白多糖酶1(ADAMTS1)裂解, 产生含有N-

末端G1结构域的多功能蛋白聚糖活性片段,命名为Versikine。Versikine片段通过Batf3分子信号调控树突状细胞分化,促进T细胞介导的免疫应答过程^[43]。Versikine还可影响巨噬细胞功能,促进炎症细胞因子白细胞介素6、白细胞介素1 β 的释放^[44]。

2.5 细胞外基质在组织工程中的应用与免疫调节 对于重建受损或缺失的组织器官,临床上主要采用同种异体的组织或器官移植,但常因供体短缺、移植排斥等问题,不能达到很好的疗效。组织工程技术为重建受损的组织器官提供了新的方向。组织工程技术的三大基本要素包括:种子细胞、生长因子和支架材料(图2)。

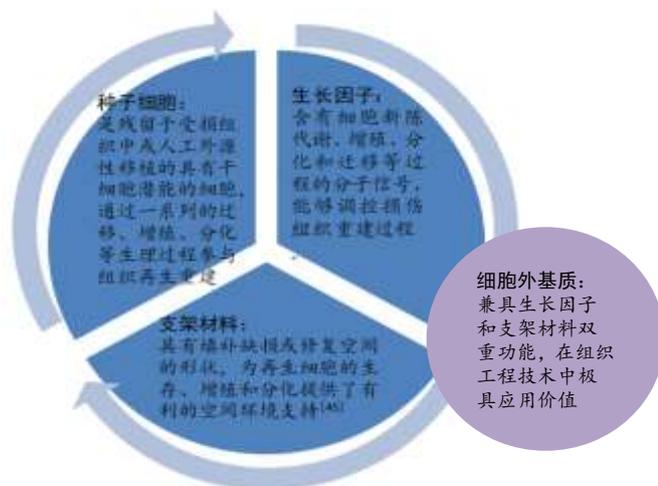


图2 组织工程技术的三大基本要素与细胞外基质

学者提出将细胞与天然或合成的支架结合使用,确保细胞能够在这些支架上附着、整合,有序地进行增殖和分化,最终形成组织器官^[46]。目前,应用于组织工程的支架材料主要分为人工支架材料和生物支架材料两大类,包括:以聚乳酸(poly-lactic acid, PLA)、聚己内酯(polycaprolactone, PCL)和聚乙交酯(polyglycolic acid, PGA)等合成材料制备的人工合成支架;以胶原蛋白、蚕丝蛋白、明胶和壳聚糖等制备的天然聚合物支架;以天然组织器官等支撑的天然生物支架。人工合成支架材料的亲水性、弹性和硬度等性能不佳,组织相容性较差,且研发需要大量的时间和经济支持;天然聚合物材料的机械性显著低于天然组织,且不具有天然组织细胞之间复杂紧密的层次和结构;天然生物支架具有良好的生物相容性,但存在异种或异体间免疫反应,且来源不足、费用高昂,无法广泛应用于临床^[47]。

在组织再生领域,移植物的免疫排斥反应直接影响组织再生疗效。同种异体移植的排斥反应是先天免疫系统和获得性免疫系统协调作用的结果,受体T细胞识别供体来源的同种异体抗原,启动免疫排斥反应,受体T细胞激活并进行克隆扩增,分化为效应细胞,攻击破坏移植体^[48]。低免疫原性的移植体可以减少机体的免疫排斥,显著提升组织再生疗效。研究表明,细胞外基质生

物支架不含主要组织相容性复合体I类和II类抗原,且具有抗炎和免疫抑制作用,可延缓体内生物降解速度,降低体外致敏T细胞增殖活性及促炎性细胞因子白细胞介素2、干扰素- γ 水平,并促进巨噬细胞向M2表型极化,下调受体T细胞的异种免疫排斥反应,对组织工程疗法的临床应用具有重要意义^[49]。与天然生物支架相比,通过脱细胞技术获得的细胞外基质生物支架可以在不破坏原始组织结构及成分的情况下去除细胞外基质中的细胞残留物,消除不同机体间的免疫排斥反应,不仅保留了天然细胞外基质的机械性能,且富含多种生长因子,有利于为组织再生提供良好的环境^[50-51]。因此,细胞外基质生物支架的低免疫原性,使其在组织再生领域具有广泛临床应用前景。

随着对组织器官来源的细胞外基质生物支架研究的深入,其免疫调节性能在组织再生中的作用倍受关注。脱细胞肝脏支架植入大鼠腹壁缺损进行肝脏再生研究,发现较少的炎症细胞和大量抑炎性M2表型的巨噬细胞浸润,肝组织再生疗效明显提高^[52]。将脱细胞胸腺支架与胸腺上皮细胞植入无胸腺小鼠体内,观察到骨髓源性淋巴祖细胞的归巢,提示细胞外基质促进了T淋巴细胞介导的适应性免疫建立^[53]。但是,组织来源细胞外基质支架仍存在着供体组织稀少、医源性创伤、病原体转移、机械性能和降解动力学不可控等问题^[54-55]。

间充质干细胞是一种具有高度的自我更新能力、多向分化潜能和免疫调节能力的多能干细胞。在异体器官移植、自身免疫性疾病治疗中,应用间充质干细胞免疫调节性能,诱导机体免疫耐受所取得的疗效受到广泛关注^[56]。细胞来源细胞外基质支架能够避免组织来源细胞外基质支架潜在的供体病原体转移等问题,其含有丰富的组织再生相关分子信号,并可根据修复组织的不同需求进行体外自组设计,高度仿真模拟细胞生理微环境以诱导组织的再生与重塑过程^[57]。间充质干细胞-细胞外基质是一种生物活性强、生物相容性好的天然生物材料。研究表明,将人骨髓来源间充质干细胞的细胞外基质与软骨细胞混合植入小鼠皮下,14 d后观察到明显的软骨形成且无免疫排斥反应,表明骨髓间充质干细胞-细胞外基质是一种潜在的适用于软骨细胞扩展的培养基质以及体内软骨再生的生物活性基质^[58]。与骨髓间充质干细胞单独植入免疫缺陷小鼠相比,同时植入间充质干细胞-细胞外基质组在细胞的生存力、血管密度和骨形成方面的能力明显优于单独植入骨髓间充质干细胞组^[59]。使用骨髓间充质干细胞-细胞外基质对人工合成的蚕丝蛋白-壳聚糖支架进行修饰,用于治疗大鼠坐骨神经离断损伤,结果显示,骨髓间充质干细胞-细胞外基质组在再生神经纤维的强度、神经标志物的表达量和再生神经功能的恢复上都明显优于人工支架组,表明骨髓间充质干细胞-细胞外基质有效促进了神经功能恢复及周围神经的再生^[60]。间充质干细胞-细胞外基

质可能为基于干细胞的组织再生治疗提供适宜的免疫微环境, 从而促进组织再生和修复, 值得更深一步的研究。

3 讨论 Discussion

近年来研究表明, 细胞外基质与免疫系统及免疫应答密不可分。细胞外基质不仅可以为组织细胞正常的生理活动提供结构支撑, 其丰富的蛋白成分及免疫活性分子在机体应对外界刺激时, 还发挥着不可或缺的免疫调节作用, 同时也为组织再生提供适宜的微环境。然而细胞外基质在组织再生中的作用机制、最优化的应用方式、细胞外基质生物支架的标准化制备及产业化等方面仍有诸多问题有待深入研究。细胞外基质生物支架显示出其他支架材料不可比拟的优势, 已经在骨髓、神经、皮肤等组织再生中取得了令人欣喜的疗效, 有望实现受损器官再生与重建。因此, 细胞外基质免疫调节性能方面的相关研究有望为促进组织再生提供新的思路 and 方向。

作者贡献: 综述构思及设计为通讯作者, 第一作者进行检索、文献分析及综述撰写, 其他作者进行综述修改校对。

经费支持: 该文章接受了“国家自然科学基金(81600825)”、“沈阳市‘高层次人才计划’项目(RC190480)”的资助。经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程不存在利益冲突。

写作指南: 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南)。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] THEOCHARIS AD, SKANDALIS SS, GIALELI C, et al. Extracellular matrix structure. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016;97:4-27.
- [2] BONNANS C, CHOU J, WERB Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014; 15(12):786-801.
- [3] SUN Z, GUO SS, FÄSSLER R. Integrin-mediated mechanotransduction. *J Cell Biol.* 2016;215(4):445-456.
- [4] ZHU J, LUO BH, XIAO T, et al. Structure of a complete integrin ectodomain in a physiologic resting state and activation and deactivation by applied forces. *Mol cell.* 2008;32(6):849-861.
- [5] RAY SJ, FRANKI SN, PIERCE RH, et al. The collagen binding alpha1beta1 integrin VLA-1 regulates CD8 T cell-mediated immune protection against heterologous influenza infection. *Immunity.* 2004;20(2):167-179.
- [6] DANGERFIELD J, LARBI KY, HUANG MT, et al. PECAM-1 (CD31) homophilic interaction up-regulates alpha6beta1 on transmigrated neutrophils in vivo and plays a functional role in the ability of alpha6 integrins to mediate leukocyte migration through the perivascular basement membrane. *J Exp Med.* 2002;196(9): 1201-1211.
- [7] CHOU J, CHAN MF, WERB Z. Metalloproteinases: A functional pathway for myeloid cells. *Microbiol Spectr.* 2016;4(2):10.
- [8] RICARD-BLUM S. The collagen family. *Cold Spring Harbor Perspect Biol.* 2011;3(1):a004978.
- [9] JABŁOŃSKA-TRYPUĆ A, MATEJCZYK M, ROSOCHACKI S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2016;31(sup1): 177-183.
- [10] WEBSTER NL, CROWE SM. Matrix metalloproteinases, their production by monocytes and macrophages and their potential role in HIV-related diseases. *J Leukoc Biol.* 2006;80(5):1052-1066.
- [11] WANG Y, CHU Y, YUE B, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells promote osteosarcoma proliferation and metastasis by activating the STAT3 pathway. *Oncotarget.* 2017;8(14): 23803-23816.
- [12] NABHA SM, DOSSANTOS EB, YAMAMOTO HA, et al. Bone marrow stromal cells enhance prostate cancer cell invasion through type I collagen in an MMP-12 dependent manner. *Int J Cancer.* 2008;122(11):2482-2490.
- [13] KIM KH, BURKHART K, CHEN P, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 deficiency amplifies acute lung injury in bleomycin-exposed mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005; 33(3): 271-279.
- [14] SCHAEFER L, SCHAEFER RM. Proteoglycans: From structural compounds to signaling molecules. *Cell Tissue Res.* 2010;339(1): 237-246.
- [15] TIAN X, AZPURUA J, HINE C, et al. High-molecular-mass hyaluronan mediates the cancer resistance of the naked mole rat. *Nature.* 2013;499(7458):346-349.
- [16] LEE-SAYER SS, DONG Y, ARIF AA, et al. The where, when, how, and why of hyaluronan binding by immune cells. *Front Immunol.* 2015;6:150.
- [17] TOLG C, MCCARTHY JB, YAZDANI A, et al. Hyaluronan and RHAMM in wound repair and the “cancerization” of stromal tissues. *Biomed Res Int.* 2014;2014:103923
- [18] TEDER P, VANDIVIER RW, JIANG D, et al. Resolution of lung inflammation by CD44. *Science.* 2002;296(5665):155-158.
- [19] EVANKO SP, CHAN CK, JOHNSON PY, et al. The biochemistry and immunohistochemistry of versican. *Methods Cell Biol.* 2018; 143:261-279.
- [20] WIGHT TN. Provisional matrix: A role for versican and hyaluronan. *Matrix Biol.* 2017;60-61:38-56.
- [21] COULSON-THOMAS VJ, GESTEIRA TF, HASCALL V, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells suppress host rejection: The role of the glycocalyx. *J Biol Chem.* 2014;289(34):23465-23481.
- [22] SARRAZIN S, LAMANNA WC, ESKO JD. Heparan sulfate proteoglycans. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3(7): a004952.
- [23] WEBER M, HAUSCHILD R, SCHWARZ J, et al. Interstitial dendritic cell guidance by haptotactic chemokine gradients. *Science.* 2013;339(6117):328-332.
- [24] COLLINS LE, TROEBERG L. Heparan sulfate as a regulator of inflammation and immunity. *J Leukoc Biol.* 2019;105(1):81-92.
- [25] HALLMANN R, HORN N, SELG M, et al. Expression and function of laminins in the embryonic and mature vasculature. *Physiol Rev.* 2005;85(3):979-1000.
- [26] YADAV R, LARBI KY, YOUNG RE, et al. Migration of leukocytes through the vessel wall and beyond. *Thromb Haemost.* 2003; 90(4):598-606.

- [27] WU C, IVARS F, ANDERSON P, et al. Endothelial basement membrane laminin alpha5 selectively inhibits T lymphocyte extravasation into the brain. *Nat Med*.2009;15(5):519-527.
- [28] DUITMAN EH, ORINSKA Z, BULFONE-PAUS S. Mechanisms of cytokine secretion: A portfolio of distinct pathways allows flexibility in cytokine activity. *Eur J Cell Biol*. 2011;90(6-7):476-483.
- [29] TRAVIS MA, SHEPPARD D. TGF- β activation and function in immunity. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:51-82.
- [30] JOHNSTON CJ, SMYTH DJ, DRESSER DW, et al. TGF- β in tolerance, development and regulation of immunity. *Cell Immunol*. 2016;299:14-22.
- [31] ZILBERBERG L, TODOROVIC V, DABOVIC B, et al. Specificity of latent TGF- β binding protein (LTBP) incorporation into matrix: Role of fibrillins and fibronectin. *J Cell Physiol*. 2012;227(12):3828-3836.
- [32] WATERS JP, POBER JS, BRADLEY JR. Tumour necrosis factor in infectious disease. *J Pathol*. 2013;230(2):132-147.
- [33] SEN A, PAINE SK, CHOWDHURY IH, et al. Assessment of gelatinase and tumor necrosis factor- α level in the vitreous and serum of patients with Eales disease: Role of inflammation-mediated angiogenesis in the pathogenesis of Eales disease. *Retina*.2011;31(7):1412-1420.
- [34] LIMB GA, DANIELS JT, PLEASS R, et al. Differential expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 by glial Müller cells: Response to soluble and extracellular matrix-bound tumor necrosis factor- α . *Am J Pathol*. 2002;160(5):1847-1855.
- [35] DIGIROLAMO N, INDOH I, JACKSON N, et al. Human mast cell-derived gelatinase B (matrix metalloproteinase-9) is regulated by inflammatory cytokines: Role in cell migration. *J Immunol*. 2006;177(4):2638-2650.
- [36] SOKOL CL, LUSTER AD. The chemokine system in innate immunity. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015;7(5):a016303.
- [37] SAVINO W, MENDES-DA-CRUZ DA, GOLBERT DC, et al. Laminin-mediated interactions in thymocyte migration and development. *Front Immunol*.2015;6:579.
- [38] GAGGAR A, WEATHINGTON N. Bioactive extracellular matrix fragments in lung health and disease. *J Clin Invest*. 2016;126(9):3176-3184.
- [39] GORDON S. Pattern recognition receptors: Doubling up for the innate immune response. *Cell*. 2002;111(7):927-930.
- [40] ABDULRODA M, FERNSTRAND AM, REDEGELD FA, et al. Thematikine PGP as a potential biomarker in COPD. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015;308(11):L1095-L1101.
- [41] MYDEL P, SHIPLEY JM, ADAIR-KIRK TL, et al. Neutrophil elastase cleaves laminin-332 (laminin-5) generating peptides that are chemotactic for neutrophils. *J Biol Chem*. 2008;283(15):9513-9522.
- [42] TADDESE S, WEISS AS, JAHREIS G, et al. In vitro degradation of human tropoelastin by MMP-12 and the generation of matrikines from domain 24. *MatrixBiol*. 2009;28(2):84-91.
- [43] NANDADASA S, FOULCER S, APTE SS, et al. The multiple, complex roles of versican and its proteolytic turnover by ADAMTS proteases during embryogenesis. *Matrix Biol*. 2014;35:34-41.
- [44] HOPE C, FOULCER S, JAGODINSKY J, et al. Immunoregulatory roles of versican proteolysis in the myeloma microenvironment. *Blood*. 2016;128(5):680-685.
- [45] 夏商,姜立铭,陈旭.组织工程技术应用于牙周膜再生研究进展[J].中国实用口腔科杂志,2016,9(9):557-560.
- [46] ROSSO F, GIORDANO A, BARBARISI M, et al. From cell-ECM interactions to tissue engineering. *J Cell Physiol*. 2004;199(2):174-180.
- [47] DU J, CHEN H, QING L, et al. Biomimetic neural scaffolds: A crucial step towards optimal peripheral nerve regeneration. *Biomater Sci*. 2018;6(6):1299-1311.
- [48] INGULLI E. Mechanism of cellular rejection in transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(1):61-74.
- [49] FISHMAN JM, LOWDELL MW, URBANI L, et al. Immunomodulatory effect of a decellularized skeletal muscle scaffold in a discordant xenotransplantation model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(35):14360-14365.
- [50] RANA D, ZREIQAT H, BENKIRANE-JESSEL N, et al. Development of decellularized scaffolds for stem cell-driven tissue engineering. *J Tissue Eng Regen Med*. 2015;11(4):942-965.
- [51] CHENG CW, SOLORIO LD, ALSBERG E. Decellularized tissue and cell-derived extracellular matrices as scaffolds for orthopaedic tissue engineering. *Biotechnol Adv*. 2014;32(2):462-484.
- [52] WANG Y, BAO J, WU X, et al. Genipin crosslinking reduced the immunogenicity of xenogeneic decellularized porcine whole-liver matrices through regulation of immune cell proliferation and polarization. *Sci Rep*.2016;6:24779.
- [53] TAJIMA A, PRADHAN I, GENG X, et al. Construction of thymus organoids from decellularized thymus scaffolds. *Methods Mol Biol*. 2019;1576:33-42.
- [54] VELASCO MA, NARVÁEZ-TOVAR CA, GARZÓN-ALVARADO DA. Design, materials, and mechanobiology of biodegradable scaffolds for bone tissue engineering. *Biomed Res Int*.2015;2015:729076.
- [55] SKÓRA J, PUPKA A, DOROBISZ A, et al. Evaluation of the humoral and cellular immune responses after implantation of a PTFE vascular prosthesis. *Postępy Hig Med Dosw(Online)*. 2012;66:469-474.
- [56] NAJAR M, RAICEVIC G, FAYYAD-KAZAN H, et al. Mesenchymal stromal cells and immunomodulation: A gathering of regulatory immune cells. *Cytotherapy*. 2016;18(2):160-171.
- [57] NA S, ZHANG H, HUANG F, et al. Regeneration of dental pulp/dentine complex with a three-dimensional and scaffold-free stem-cell sheet-derived pellet. *J Tissue Eng Regen Med*. 2013;10(3):261-270.
- [58] YANG Y, LIN H, SHEN H, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular matrix enhances chondrogenic phenotype of and cartilage formation by encapsulated chondrocytes in vitro and in vivo. *Acta Biomater*. 2018;69:71-82.
- [59] HOCH AI, MITTAL V, MITRA D, et al. Cell-secreted matrices perpetuate the bone-forming phenotype of differentiated mesenchymal stem cells. *Biomaterials*. 2015;74:178-187.
- [60] GU Y, LI Z, HUANG J, et al. Application of marrow mesenchymal stem cell-derived extracellular matrix in peripheral nerve tissue engineering. *J Tissue Eng Regen Med*.2017;11(8):2250-2260.