

脐带血间充质干细胞在治疗慢性阻塞性肺疾病方面的研究进展

王锦 汪伟民

【摘要】 慢性阻塞性肺疾病(COPD)是以慢性气道炎症及渐进的肺实质的毁坏为特征,大部分情况是由于吸烟引起的^[1],居当前世界上死亡原因的第四位,主要是通过摧毁终末支气管及肺泡壁来增加通气量。患者通常死于肺气肿的对症治疗(包括:氧疗、抗感染、止咳化痰、解痉平喘、舒张支气管等)的无效及逐渐出现的呼吸衰竭^[2]。人们在不断地寻找治疗 COPD 的方法,除早期干预及对症支持处理外,肺移植成为主要的根治方法。但随着科学技术的不断发展,干细胞疗法受到了广大研究者的关注,其中脐带血间充质干细胞(UCB-MSCs)治疗 COPD 尤为瞩目。本文就此项研究的相关进展综述如下。

【关键词】 干细胞;间充质干细胞;慢性阻塞性肺疾病

Umbilical cord blood mesenchymal stem cell in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease progress of study WANG Jin, WANG Wei-min. Department of Geriatric Respiratory Medicine, the First Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230000, China
Corresponding author: WANG Wei-min, Email: wangwm7@tom.com

【Abstract】 Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) which in the current world fourth to the cause of death, is a chronic airway inflammation and gradual destruction of lung parenchyma as feature, most of the situation is due to smoking causes^[1], mainly by destroying terminal bronchial and alveolar walls, to increase ventilation. Patients usually died of emphysema semeiologically treats (including: oxygen cure, anti-infection, reduce phlegm, smooth wheezing, diastolic spasm of bronchial etc) invalid and gradually appear of respiratory failure^[2]. People are constantly looking for treatment method of COPD, in addition to early intervention and semeiologically support in the disposal, lung transplant to become a major radical method. But along with the development of science and technology, stem cell therapy by the mass of the attention, the umbilical cord blood mesenchymal stem cells (MSCs) treatment of COPD UCB-particularly outstanding. This article reviewed the relevant research progress are as follows.

【Key words】 Stem cell; Mesenchymal stem cell; Chronic obstructive pulmonary disease

近年来有关间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSCs)的提取、培养及诱导分化方面的研究逐渐增多,并且发现脐带血来源的 MSCs 有其特有的优点。干细胞在不同的诱导环境下可以向上皮组织、脂肪组织、骨等不同胚层的组织分化,对一些组织的不可逆性损害进行修复。是否可应用于临床,特别是逆转慢性阻塞性肺疾病(COPD)的气道损害目前还没有确切的报道,有待更进一步的研究。

1 干细胞

1.1 定义 一般认为,干细胞是指具有自我更新能力和向多种细胞分化能力的细胞^[3]。关于干细胞的定义众说纷纭:有人认为干细胞的定义应包含未分化特征,若引入未分化特征将排除如上皮层基底部、胰腺及胆管的一些干细胞。干细胞也常被认为进行不对称分裂,即产生一个干细胞后代和一个定型祖细胞,但不对称分裂不是干细胞的必须特征;还有人认为干细胞的定义应容纳单能性和多能性,正常组织细胞的更新主要由单能性干细胞完成,而损伤后组织再生可能也有多能性干细胞的参与^[4]。

1.2 分类 干细胞可分为胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESC)和成体干细胞(adult stem cells,

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-436X. 2011. 020. 014

作者单位: 230000 合肥, 安徽医科大学第一附属医院老年呼吸内科

通信作者: 汪伟民, Email: wangwm7@tom.com

ASC),前者具有全能性,即几乎可以向所有的成年组织分化,但在临床应用中受到伦理学和免疫排斥等因素的限制。后者具有多能性,可分为:造血干细胞、MSCs、肝脏干细胞、胰腺干细胞、神经干细胞、成骨干细胞、视网膜干细胞、肌肉干细胞及内胚层干细胞等;其有以下特点:①ASC体积小,细胞器少, RNA含量低,在增殖过程中处于相对静止状态,在组织结构中有相对固定的位置。②ASC数量少,即使在含量丰富的骨髓中,每10 000~15 000个骨髓细胞中只有一个造血干细胞^[5],其基本功能是参与组织更新、创伤修复及维持机体内环境稳定。③ASC的增殖与分化受控于含有各种信号分子的特定微环境及ESC的自身功能。④目前ASC的来源还没有明确:有研究者推测,ASC是胚胎发育过程中保存下来的未分化的细胞,但缺乏依据。

2 MSCs

2.1 定义 MSCs是一种来自于发育早期中胚层的基质细胞,既可自我更新,也具有分化为其他各种细胞系的潜能,与造血干细胞、多能干细胞一起组成人体三大干细胞系统。除了骨髓之外, MSCs还存在于脂肪组织、外周血、脐带血、肝脏以及胎儿组织^[6]。国际间质和组织干细胞治疗委员会最近更新了定义 MSCs的最低标准: MSCs可以分化为多种类型的成熟细胞及可能有免疫调节的性能^[7]。

2.2 MSCs分泌的细胞因子及其调节作用 MSCs

通过分泌大量的生物活性因子,如血管内皮生长因子(VEGF)、肝细胞生长因子(HGF)、干细胞派生因子-1(SDF-1)、转化生长因子-β₁(TGF-β₁)等在组织损伤修复过程中发挥重要的作用^[8]。如下图所示:间充质干细胞在TLR配体主要因子的作用下可以分泌HGF、IL-2、PGE2、IDO、NO、PDL-1、TGF-β₁、IL-6、IL-8、IL-1RA、VEGF、SDF-1等细胞因子,它们分别作用于T细胞、B细胞、NK细胞及Mac细胞并使其活化,产生TNF-α、IL-12、IL-5、IFN-γ等各种因子从而达到免疫调控的目的。

MSCs体外分泌各种生物活性物质及其免疫调节作用如图1^[2]。

2.3 MSCs的免疫表型 MSCs有很强的临床治疗的潜力,因为其低表达或不表达HLA-I,不表达HLA-II(HLA-DR和HLA-DQ)及共刺激分子:CD40、CD40L、CD80或CD86,因此可以逃避免疫系统的自我识别能力^[9]。脐带血间充质干细胞(UCB-MSCs)表面MHC-I表达阳性,MHC-II表达阴性,这样就使UCB-MSCs免受NK细胞的杀伤作用,即逃避了同种异体CD4⁺T细胞的识别。流式细胞仪检测显示:第3代、第5代和第10代细胞间免疫表型无明显差异,均强表达CD13、CD29、CD73、CD90、CD105和CD44,弱表达CD106,不表达CD14、CD34、CD11a、CD31、CD45及HLA-II抗原,低表达或不表达HLA-I抗原及免疫排斥相关的表

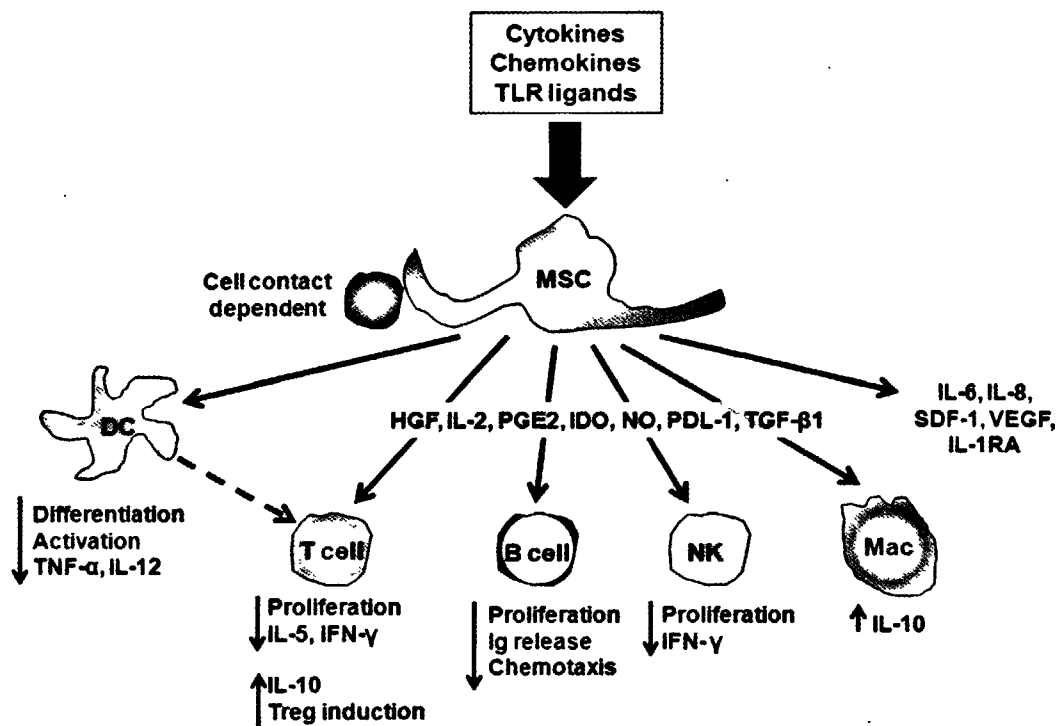


图1 MSCs体外分泌各种生物活性物质及其免疫调节作用

面标记 CD80 (B7-1)、CD86 (B7-2)、CD40、CD40L, 表明细胞高表达 MSCs 相关的标记而不表达造血干细胞、内皮细胞特异性抗原及移植排斥相关的细胞表面标记, 是一类免疫缺陷细胞, 避免了同种异体的排斥反应, 具有较高的组织相容性, 从而支持 UCB-MSCs 治疗 COPD 的临床可行性、安全性及其价值^[10-11]。

2.4 MSCs 在不同因素诱导下的分化

2.4.1 上皮细胞 方利君等^[12]将 MSCs 在 EGF 与条件培养基联合诱导下能向上皮组织分化。王艳等^[13]将损伤肺组织单细胞悬液与 MSCs 体外共培养后, 通过检测 SP-C 及 AQP5 的表达量 ($P < 0.01$), 证明其可分化为肺泡上皮细胞 (I 型及 II 型), 这对于肺损伤修复的治疗提供了理论依据; 还有研究将 MSCs 体外诱导分化为肠上皮等组织从而修复其损伤, 但是均未用于人体内, 其临床应用价值有待进一步研究。

2.4.2 脂肪细胞 取第 3 代细胞 MSCs 以脂肪诱导分化液进行培养, 油红 O、苏木精染色后, 显微镜下观察胞质中可见红色颗粒, 说明 MSCs 在脂肪诱导剂的作用下具有分化为脂肪组织的能力^[14]。

2.4.3 骨 Mohr 等^[15]将人胎盘 MSCs 接种于绒毛膜支架后, 置入含胎牛血清、地塞米松、1, 25-(OH)₂ VitD₃、抗坏血酸和 β -甘油磷酸的高糖型 DMEM 培养液中, 通过检测碱性磷酸酶活性和 Ca²⁺ 浓度, 显示其可分化为骨移植物。

2.4.4 神经细胞 Kopen 等^[16]将 MSCs 注射至新生鼠的侧脑室后可分化为神经元和神经胶质细胞, 并具有一定的迁移能力。其中枢神经系统微环境下能分泌多种生长因子, 或者刺激损伤部位产生内源性因子, 促进损伤组织的修复并减少细胞凋亡^[17]。亦可分化成血管内皮细胞和细胞外基质, 帮助保护神经、促进血管发生^[18]。

2.4.5 心肌细胞 UCB-MSCs 经 5-氮胞苷诱导分化后, 呈现成纤维细胞样形态和克隆增殖特点; 且免疫组织化学染色和反转录聚合酶链反应可检测到肌钙蛋白 I, GATA4 和 β -肌球蛋白重链的表达^[19]。

2.4.6 胰岛细胞 迟作华等^[20]将 UCB-MSCs 培养至 3 代, 相继用含有 β -巯基乙醇的 DMEM/F12 (不含 FBS) 及添加了活化素 A (activin A) 和 HGF 的 H-DMEM 培养基诱导, 最终聚集成胰岛样细胞团 (胰岛素免疫荧光染色阳性)。

2.4.7 肝细胞 Oyagi 等^[21]将 MSCs 和 CCl₄ 诱导的损伤肝细胞一起培养时, 分泌的 HGF 明显增多, HGF 不仅能诱导 MSCs 分化成肝细胞, 还抑制

TGF- β_1 的产生, 阻止肝细胞凋亡及肝脏纤维化^[22-24]。

在不同诱导因素作用下 MSCs 可以向不同方向分化并用于治疗相关系统疾病, 但是具体操作时受到很多因素的影响: 包括 MSCs 的分离、培养、纯化, 诱导剂、生长微环境及检测方法等。MSCs 用于各种组织损伤的修复有其潜在的发展空间, 但是其分化的具体机制尚未明了, 是否存在无效增殖及致癌作用还有待进一步研究。

3 UCB-MSCs

3.1 特点 大量研究发现, MSCs 主要来源于骨髓, 但是随着年龄的增长, 有效细胞数和增殖及分化的能力在下降, 骨髓来源的 MSCs 不能满足需求; 因此大部分的注意力被放在了具有高增殖能力及分化潜能、低污染风险的胚胎组织上。首先, 人类胎儿出生后的脐带及其胎盘是被丢弃的, 所以可以很容易获得, 也不违背人道主义; 其次, 脐带血有天然的胎盘屏障保护, 被污染的可能性较小, 使用时安全性大; 第三, 当个体发生时, 胚胎就包含了大量的由胚胎外的中胚层形成的间质, 因此 MSCs 是在脐带血及胎盘中提取的^[25]; 第四, Kögler 等^[26]检测了 UCB-MSCs 与 BMSCs 的端粒长度提示: UCB-MSCs 4 代和 6 代细胞为 8.93 kb, 13 代时为 8.60 kb, 明显长于 BMSCs 的端粒长度 (4 代和 9 代分别为 7.27 kb 和 7.11 kb), 这说明 UCB-MSCs 具有更强的传代能力。

3.2 UCB-MSCs 的体外培养、分离扩增 脐带血培养出 MSCs 需要选择合适的培养基, 可以有以下的选择: 低糖 DMEM (Dulbecco 改良的 Eagle 培养基)、高糖 DMEM、低糖 DMEM + 干细胞因子、与 Mesencult TM (一种特殊成分的液体培养基, 与其添加物配合使用可促进 MSCs 分化为脂肪细胞)。从作用效果 (MSCs 的存活率和扩增情况) 及经济效益方面来比较, Mesencult TM 为最合适的 MSCs 的培养基; 但现阶段研究中使用最多的是 DMEM + 干细胞因子培养基。目前, MSCs 的体外分离方法主要有: ①贴壁培养筛选法; ②密度梯度离心法; ③流式细胞仪或免疫磁珠分选法。其中贴壁培养筛选法是 Fridenshtein 等^[27]在 1982 年发现并建立的, 被认为是 MSCs 分离扩增的主要方法。

3.3 UCB-MSCs 的鉴定 目前还没发现有 MSCs 的特异性表面抗原, 故检测 MSCs 有一定的难度; 国际细胞治疗协会在 2006 年提出了关于 MSCs 鉴定的最低标准: ①在标准的培养条件下可以贴塑料瓶壁生长; ② 95% 以上的细胞表达 CD90、CD73、

CD105,同时 95% 以上的细胞不表达 CD14、CD34、CD45 或 CD11b、CD79 α 或 CD19、HLA-DR;③在不同的诱导条件下能够分化为骨细胞、脂肪细胞及软骨细胞^[28]。

3.4 UCB-MSCs 的体内归巢及分化 UCB-MSCs 输入人体后会在肺内定植并分化为血管内皮细胞、上皮细胞,参与损伤肺的修复过程。Yan 等^[29]通过体内和体外的研究,证明了 MSCs 立即注入肺内具有修复损伤肺组织的作用,而间隔一段时间后注入则参与了肺纤维化的形成,其作用受内环境包括 VEGF、HGF、SDF-1、TGF- β_1 等细胞因子的影响。MSCs 移植后,可以出现于各器官和组织,并且在没有组织器官受损的情况下,其定植的地方与移植方式有关,随着时间的推移,再重新分配;当有组织器官受损的情况下,其优先定植于受损伤的靶器官,与移植方式、途径和移植后的时间无明显关系。可能靶器官受损可导致机体产生某些使干细胞趋化、定植的因子,至于趋化因子的本质、来源及作用机制尚待进一步研究^[11]。

4 UCB-MSCs 在 COPD 方面的研究进展

①Gupta 等^[30]把 MSCs 注入大肠杆菌内毒素处理过的小鼠气道内,通过监测小鼠的生存率及肺泡灌洗液内蛋白的含量,与磷酸盐缓冲液组相比较,证明了 MSCs 可以增加抗炎细胞因子 IL-10 的含量,明显降低内毒素诱发小鼠的急性肺损伤及提高生存率。②Rojas 等^[31]研究了 MSCs 对博莱霉素所致的小鼠的肺损伤的修复作用,证明了 MSCs,可以提高粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)(有动员内生干细胞的能力)的循环水平,可以减少炎症细胞因子,触发了生长因子的修复及产生。Lee 等^[32]通过全身移植 MSCs 至博莱霉素诱导的急性肺损伤及肺纤维化小鼠模型体内,通过测定亚硝酸盐、硝酸盐及炎症因子,证实了 MSCs 可以下调 NO 的代谢产物、炎症细胞因子及血管生成因子。③Sueblinvong 等^[2]招募了来自美国六个洲的 62 例患有 COPD 的志愿者,将 MSCs 灌注入患者体内,未发现有毒性及不良反应的病例,并且显著地降低患者循环炎症标志物 C 反应蛋白(CRP)的含量,证明了 MSCs 的安全性及减轻慢性炎症的作用,最终改善肺功能(可以同时改善第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)及患者生活质量的作用。④李宝平等^[33]研究了 MSCs 治疗肺气肿模型小鼠,结果显示:平均肺泡数增加,平均肺泡面积及平均内衬间隔减小,肺内血管新生;从而得出:MSCs 可以逆转肺气肿的病理

改变。⑤Zhen 等^[34]证明了 MSCs 在木瓜蛋白酶及 Co 照射后诱导的肺气肿大鼠模型中可以分化为肺泡上皮 II 型细胞^[2]并且上调了大鼠细胞凋亡相关基因 Bcl-2 和 Bax 的表达,从而抑制了肺泡细胞的死亡,逆转肺气肿的气道结构的改变。⑥张超凤等^[35],通过烟熏法建立 COPD 模型后,大鼠尾静脉注射用细胞膜荧光染料 PKH26 标记的 BMSCs 进行生物治疗;通过荧光显微镜观察 BMSCs 能够归巢到 COPD 大鼠的肺组织并存活;BMSCs 治疗组与模型组相比,血清中超氧化物歧化酶(SOD)的活性明显增高、活性丙二醛(MDA)含量显著降低($P < 0.05$);支气管肺泡灌洗液(BALF)中细胞总数明显减少,中性粒细胞总数及比例均减小($P < 0.05$);病理有明显的改善,肺平均内间隔(MLI)减小,平均肺泡数(MAN)增大($P < 0.05$)。从而证明了 BMSCs 对 COPD 大鼠具有治疗作用。

以上相关研究均说明了 MSCs 在治疗肺部疾病(急性肺损伤、肺气肿等)方面存在其无限的应用前景, MSCs 自静脉系统进入 COPD 模型或患者体内后可在损伤的肺组织定植并存活,具有其安全性,能够提高 G-CSF 和 GM-CSF 的循环水平,减少炎症细胞因子;增加抗炎细胞因子 IL-10 的含量;下调 NO 的代谢产物及血管生成因子;可以分化为肺泡上皮 II 型细胞^[2]并且上调了大鼠细胞凋亡相关基因 Bcl-2 和 Bax 的表达,从而抑制了肺泡细胞的死亡;并且显著地降低患者循环炎症标志物-CRP 的含量,证明了 MSCs 的安全性及减轻慢性炎症的作用,最终改善肺功能(可以同时改善 FEV₁ 及 FVC)及患者生活质量的作用。目前全世界关于 MSCs 治疗 COPD 的研究大部分局限于动物模型,其对逆转慢性肺组织损伤的机制尚未明了,有待更进一步的研究。

5 UCB-MSCs 在治疗 COPD 方面的局限性

MSCs 在脐带血中的含量没有骨髓中的多,培养时难度较大;目前全世界关于 UCB-MSCs 治疗 COPD 的研究不多,还没有大样本的临床 III 期试验;目前的分离方法得到的 UCB-MSCs 不是单一的细胞成分,纯化技术要求较高;没有特异性表型,不能准确的验证其归巢及扩增;UCB-MSCs 对 COPD 引起的气道炎性改变及肺气肿的器质性病变不能百分之百的逆转,并且其逆转程度及其作用机制有待进一步研究、证实。

6 UCB-MSCs 治疗 COPD 方面的前景/展望

在不断发展的信息科技时代,细胞疗法已被越来越多的临床及科学研究者接受。综上所述其在

神经系统、结缔组织、骨的再生等部分领域里已取得较好的疗效;UCB-MSCs 被用于治疗 COPD 是存在其可行性、安全性及可观的探索价值的,通过来自内生的和外生的干细胞可以使肺组织再生,这是一个有前景的治疗策略^[36]。目前医学界已开始广泛关注其对于 COPD 的治疗,有望在不远的将来该项研究可以得到进一步的成果,以致推广至临床 III 期试验并最终解决 COPD 的气道不可逆性损害,使肺气肿修复及肺小叶的重塑,给广大的 COPD 患者带来新的希望。

参 考 文 献

- [1] Demedts IK, Demoor T, Bracke KR, et al. Role of apoptosis in the pathogenesis of COPD and pulmonary emphysema. *Respir Res*, 2006, 7: 53.
- [2] Sueblinvong V, Weiss DJ. Stem cells and cell therapy approaches in lung biology and diseases. *Transl Res*, 2010, 156: 188-205.
- [3] Weissman IL, Baltimore D. Disappearing stem cells, disappearing science. *Science*, 2001, 292: 601.
- [4] Slack JM. Stem cells in epithelial tissues. *Science*, 2000, 287: 1431-1433.
- [5] Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell*, 2000, 100: 157-168.
- [6] Bobis S, Jarocho D, Majka M. Mesenchymal stem cells: characteristics and clinical applications. *Folia Histochem Cytobiol*, 2006, 44: 215-230.
- [7] Weiss DJ, Kolls JK, Ortiz LA, et al. Stem cells and cell therapies in lung biology and lung diseases. *Proc Am Thorac Soc*, 2008, 5: 637-667.
- [8] Tang J, Wang J, Guo L, et al. Mesenchymal stem cells modified with stromal cell-derived factor 1 alpha improve cardiac remodeling via paracrine activation of hepatocyte growth factor in a rat model of myocardial infarction. *Mol Cells*, 2010, 29: 9-19.
- [9] 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. *Cytotherapy*, 2006, 8: 315-317.
- [10] Lama VN, Smith L, Badri L, et al. Evidence for tissue-resident mesenchymal stem cells in human adult lung from studies of transplanted allografts. *J Clin Invest*, 2007, 117: 989-996.
- [11] 向国安, 张刚庆, 方驰华, 等. 同种异体骨髓间质干细胞移植在大鼠肝内定居能力初步研究. *第一军医大学学报*, 2005, 25: 994-997.
- [12] 方利君, 付小兵, 王玉新, 等. 体外诱导骨髓间充质干细胞分化为上皮细胞的研究. *中华实验外科杂志*, 2004, 21: 171-172.
- [13] 王艳, 杨志军, 何玺玉, 等. 体外非接触共培养诱导骨髓间充质干细胞向肺泡上皮细胞的分化. *西安交通大学学报医学版*, 2010, 31: 54-58, 105.
- [14] 迟作华, 张涓, 陆琰. 脐血间充质干细胞的分离鉴定及其向脂肪和成骨的分化. *基础医学与临床*, 2006, 26: 319-322.
- [15] Mohr S, Portmann-Lanz CB, Schoeberlein A, et al. Generation of an osteogenic graft from human placenta and placenta-derived mesenchymal stem cells. *Reprod Sci*, 2010, 17: 1006-1015.
- [16] Kopen GC, Prockop DJ, Phinney DG. Marrow stromal cells migrate throughout forebrain and cerebellum, and they differentiate into astrocytes after injection into neonatal mouse brains. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96: 10711-10716.
- [17] Dezawa M. Insights into autotransplantation; the unexpected discovery of specific induction systems in bone marrow stromal cells. *Cell Mol Life Sci*, 2006, 63: 2764-2772.
- [18] Kim YJ, Park HJ, Lee G, et al. Neuroprotective effects of human mesenchymal stem cells on dopaminergic neurons through anti-inflammatory action. *Glia*, 2009, 57: 13-23.
- [19] 黄景玲, 杨水祥. 人脐血源性间充质干细胞向心肌细胞的诱导分化. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12: 9367-9370.
- [20] 迟作华, 陆琰, 张涓. 体外诱导脐血间充质干细胞向胰岛 β 样细胞分化的初步研究. *细胞生物学杂志*, 2008, 30: 383-386.
- [21] Oyagi S, Hirose M, Kojima M, et al. Therapeutic effect of transplanting HGF-treated bone marrow mesenchymal cells into CCl₄-injured rats. *J Hepatol*, 2006, 44: 742-748.
- [22] Oe H, Kaido T, Mori A, et al. Hepatocyte growth factor as well as vascular endothelial growth factor gene induction effectively promotes liver regeneration after hepatectomy in Solt-Farber rats. *Hepatogastroenterology*, 2005, 52: 1393-1397.
- [23] Shi MN, Huang YH, Zheng WD, et al. Relationship between transforming growth factor beta1 and anti-fibrotic effect of interleukin-10. *World J Gastroenterol*, 2006, 12: 2357-2362.
- [24] Matsuda Y, Matsumoto K, Ichida T, et al. Hepatocyte growth factor suppresses the onset of liver cirrhosis and abrogates lethal hepatic dysfunction in rats. *J Biochem*, 1995, 118: 643-649.
- [25] Li CD, Zhang WY, Li HL, et al. Mesenchymal stem cells derived from human placenta suppress allogeneic umbilical cord blood lymphocyte proliferation. *Cell Res*, 2005, 15: 539-547.
- [26] Kögler G, Sensken S, Airey JA, et al. A new human somatic stem cell from placental cord blood with intrinsic pluripotent differentiation potential. *J Exp Med*, 2004, 200: 123-135.
- [27] Fridenshtein Al. Stromal bone marrow cells and the hematopoietic microenvironment. *Arkh Patol*, 1982, 44: 3-11.
- [28] 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. *Cytotherapy*, 2006, 8: 315-317.
- [29] Yan X, Liu Y, Han Q, et al. Injured microenvironment directly guides the differentiation of engrafted Flk-1 (+) mesenchymal stem cell in lung. *Exp Hematol*, 2007, 35: 1466-1475.

[30] Gupta N, Su X, Popov B, et al. Intrapulmonary delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves survival and attenuates endotoxin-induced acute lung injury in mice. *J Immunol*, 2007, 179:1855-1863.

[31] Rojas M, Xu J, Woods CR, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells in repair of the injured lung. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2005, 33:145-152.

[32] Lee SH, Jang AS, Kim YE, et al. Modulation of cytokine and nitric oxide by mesenchymal stem cell transfer in lung injury/fibrosis. *Respir Res*, 2010, 11:16.

[33] 李宝平, 赵晓建, 宋永明, 等. 骨髓间充质干细胞移植对实验性肺气肿大鼠动脉血气及肺组织病理学变化的影响. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007, 11:10176-10180.

[34] Zhen G, Liu H, Gu N, et al. Mesenchymal stem cells transplantation protects against rat pulmonary emphysema. *Front Biosci*, 2008, 13:3415-3422.

[35] 张超凤, 区庆坚, 王志红, 等. 骨髓间充质干细胞移植治疗大鼠慢性阻塞性肺疾病. *心肺血管病杂志*, 2011, 30:62-66.

[36] Hackett TL, Knight DA, Sin DD. Potential role of stem cells in management of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2010, 5:81-88.

(收稿日期:2011-04-20)

· 简讯 ·

《心血管病防治知识》杂志约稿

《心血管病防治知识》(半月刊)是由国家新闻出版总署批准, 中华人民共和国卫生部、中国科学技术协会、中华医学会心血管病学会、卫生部心血管病防治研究中心指导, 广东科学技术协会主管主办的国家一级专业性学术刊物。

《心血管病防治知识》创刊于 2002 年, 2010 年 7 月 5 日经广东省新闻出版局批准为半月刊, 每月出版两期, 上半月为科普, 下半月为专业学术, 本刊以广大心脑血管疾病的预防与临床工作者为主要读者对象, 报道最新专业领域资讯及临床领先的科研成果和经验, 以及对临床有指导作用且与临床紧密结合的基础理论研究。本刊国际刊号: ISSN1672-3015, 国内刊号: CN44-1581/R, 邮发代号: 46-192, 定价: 8 元, 月刊。全国各大邮局均可订阅。

办刊宗旨: 贯彻党和国家的卫生工作方针政策, 贯彻理论与实践、普及与提高相结合的方针, 反映我国疾病预防及临床与科研工作的重大进展, 促进国内外的学术交流。

本刊栏目为论著、临床观察/研究、综述与进展、专题报告、理论探讨、经验交流、病例讨论、临床护理等栏目的稿件, 欢迎投稿。

投稿信箱: 北京市北京大学 100871-009 信箱 邮编: 100871

投稿邮箱: xxgbfz@163.com

咨询电话: 010-52580688

网址: <http://www.hao910.com/xxgfz>

作者: [王锦, 汪伟民, WANG Jin, WANG Wei-min](#)
 作者单位: [安徽医科大学第一附属医院老年呼吸内科, 合肥, 230000](#)
 刊名: [国际呼吸杂志](#) **ISTIC**
 英文刊名: [International Journal of Respiration](#)
 年, 卷(期): 2011, 31(20)

参考文献(36条)

1. [Rojas M;Xu J;Woods CR Bone marrow-derived mesenchymal stem cells in repair of the injured lung](#)[外文期刊] 2005
2. [Gupta N;Su X;Popov B Intrapulmonary delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves survival and attenuates endotoxin-induced acute lung injury in mice](#) 2007
3. [Hackett TL;Knight DA;Sin DD Potential role of stem cells in management of COPD](#) 2010
4. [张超凤;区庆坚;王志红 骨髓间充质干细胞移植治疗大鼠慢性阻塞性肺疾病](#) 2011
5. [Zhen G;Liu H;Gu N Mesenchymal stem cells transplantation protects against rat pulmonary emphysema](#) 2008
6. [李宝平;赵晓建;宋永明 骨髓间充质干细胞移植对实验性肺气肿大鼠动脉血气及肺组织病理学变化的影响](#) 2007
7. [Lee SH;Jang AS;Kim YE Modulation of cytokine and nitric oxide by mesenchymal stem cell transfer in lung injury/ fibrosis](#)[外文期刊] 2010
8. [Kim YJ;Park H J;Lee G Neuroprotective effects of human mesenchymal stem cells on dopaminergic neurons through anti-inflammatory action](#) 2009
9. [Dezawa M Insights into autotransplantation:the unexpected discovery of specific induction systems in bone marrow stromal cells](#) [外文期刊] 2006
10. [Kopen GC;Prockop DJ;Phinney DG Marrow stromal cells migrate throughout forebrain and cerebellum, and they differentiate into astrocytes after injection into neonatal mouse brains](#)[外文期刊] 1999
11. [Mohr S;Portmann-Lanz CB;Schoeberlein A Generation of an osteogenic graft from human placenta and placenta-derived mesenchymal stem cells](#) 2010
12. [迟作华;张涓;陆琰 脐血间充质干细胞的分离鉴定及其向脂肪和成骨的分化](#) 2006
13. [王艳;杨志军;何玺玉 体外非接触共培养诱导骨髓间充质干细胞向肺泡上皮细胞的分化](#) 2010
14. [方利君;付小兵;王玉新 体外诱导骨髓间充质干细胞分化为上皮细胞的研究](#) 2004
15. [Yan X;Liu Y;Han Q Injured microenvironment directly guides the differentiation of engrafted Flk-1 \(+\)mesenchymal stem cell in lung](#)[外文期刊] 2007
16. [Dominici M;Le Blanc K;Mueller I Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement](#)[外文期刊] 2006
17. [Fridenshtein AIa Stromal bone marrow cells and the hematopoietic microenvironment](#) 1982
18. [K\(o\)gler G;Sensken S;Airey JA A new human somatic stem cell from placental cord blood with intrinsic pluripotent differentiation potential](#) 2004
19. [Li CD;Zhang WY;Li HL Mesenchymal stem cells derived from human placenta suppress allogeneic umbilical cord blood lymphocyte proliferation](#)[外文期刊] 2005
20. [Matsuda Y;Matsumoto K;Ichida T Hepatocyte growth factor suppresses the onset of liver cirrhosis and abrogates lethal hepatic dysfunction in rats](#) 1995
21. [Shi MN;Huang YH;Zheng WD Relationship between transforming growth factor beta1 and anti-fibrotic effect of interleukin-10](#) 2006
22. [Oe H;Kaido T;Mori A Hepatocyte growth factor as well as vascular endothelial growth factor gene induction effectively promotes liver regeneration after hepatectomy in Solt-Farber rats](#) 2005
23. [Oyagi S;Hirose M;Kojima M Therapeutic effect of transplanting HGF-treated bone marrow mesenchymal cells into CCl4-injured rats](#) [外文期刊] 2006
24. [迟作华;陆琰;张涓 体外诱导脐血间充质干细胞向胰岛β样细胞分化的初步研究](#) 2008
25. [黄景玲;杨水祥 人脐血源性间充质干细胞向心肌细胞的诱导分化](#) 2008
26. [向国安;张刚庆;方驰华 同种异体骨髓间充质干细胞移植在大鼠肝内定居能力初步研究](#) 2005

27. [Lama VN;Smith L;Badri L Evidence for tissueresident mesenchymal stem cells in human adult lung from studies of transplanted allografts](#)[外文期刊] 2007
28. [Dominici M;Le Blanc K;Mueller I Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement](#)[外文期刊] 2006
29. [Tang J;Wang J;Guo L Mesenchymal stem cells modified with stromal cell-derived factor 1 alpha improve cardiac remodeling via paracrine activation of hepatocyte growth factor in a rat model of myocardial infarction](#)[外文期刊] 2010
30. [Weiss DJ;Kolls JK;Ortiz LA Stem cells and cell therapies in lung biology and lung diseases](#) 2008
31. [Bobis S;Jarocha D;Majka M Mesenchymal stem cells:characteristics and clinical applications](#) 2006
32. [Weissman IL Stem cells:units of development,units of regeneration,and units in evolution](#)[外文期刊] 2000
33. [Slack J M Stem cells in epithelial tissues](#)[外文期刊] 2000
34. [Weissman IL;Baltimore D Disappearing stem cells,disappearing science](#)[外文期刊] 2001
35. [Sueblinvong V;Weiss DJ Stem cells and cell therapy approaches in lung biology and diseases](#)[外文期刊] 2010
36. [Demedts IK;Demoor T;Bracke KR Role of apoptosis in the pathogenesis of COPD and pulmonary emphysema](#)[外文期刊] 2006

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_gwyx-hxxt201120014.aspx