

• 综述 •

# 干细胞治疗急性肺损伤的研究进展

贺宏丽 邱海波

【关键词】 急性肺损伤； 干细胞； 移植

肺泡上皮细胞(AEC)、血管内皮细胞损伤及炎症反应是急性肺损伤(ALI)的主要特点。近年来,随着对干细胞多向分化潜能研究的深入,发现干细胞能再生修复 ALI 的 AEC 和内皮细胞,重建损伤的肺组织结构和功能,成为 ALI 治疗的新靶点,并可能是未来治疗 ALI 患者的关键所在。

## 1 ALI 与干细胞

在各种原因导致 ALI 的组织修复过程中,干细胞都发挥着重要的作用。与肺损伤修复有关的干细胞包括内源性肺干细胞和外源性肺干细胞。

**1.1 内源性肺干细胞:**内源性肺干细胞是指位于肺组织内能自我更新,并能在特定条件下分化为肺组织的细胞。当肺损伤后,内源性肺干细胞迅速增殖分化生成短暂扩增细胞,并最终形成终末分化细胞以修复损伤的上皮组织,其中与肺泡上皮修复关系密切的内源性肺干细胞包括 I 型肺泡上皮细胞(AEC I)、支气管肺泡干细胞(BASC)、肺八聚体模体结合转录因子-4<sup>+</sup>(Oct-4<sup>+</sup>)干细胞 3 种。

**1.1.1 AEC I:**AEC I 具有自我更新和修复损伤 AEC I 的能力。20 世纪 70 年代,人们就发现利用高压氧造成肺损伤后,肺泡壁上一种富含颗粒的立方状细胞数量明显增加,经电镜证实,该细胞就是 AEC I。另有研究也证实,AEC I 通过胞体延伸、变薄,呈现出 AEC I 的形态特征,逐渐覆盖裸露的胶原,从而达到修复的目的<sup>[1]</sup>。因此,在正常的细胞更新及损伤修复过程中,AEC I 可以分化为 AEC I,覆盖裸露的胶原,也可以通过有丝分裂产生子代 AEC I 以维持正常的细胞群<sup>[2]</sup>,因此,AEC I 被认为是

AEC 的干细胞。

**1.1.2 BASC:**BASC 是 AEC I 的亚型,也被认为是肺泡上皮干细胞。BASC 位于终末细支气管和肺泡连接处,可表达肺泡表面活性物质相关蛋白 C(SP-C)和 Clara 细胞分泌蛋白(CCSF)。在肺组织受损时,BASC 可以快速增殖、分化为 AEC I,并且在不同的体外培养条件下能够分化为其他肺上皮细胞,如 Clara 细胞(SP-C<sup>-</sup>/CCSP<sup>+</sup>)、AEC I [(SP-C<sup>+</sup>/水通道蛋白 5<sup>+</sup>(AQP5<sup>+</sup>))]及 AEC I (SP-C<sup>+</sup>/CCSP<sup>-</sup>)<sup>[3]</sup>,可见,BASC 可向 AEC 分化,参与损伤组织的修复。

**1.1.3 肺 Oct-4<sup>+</sup>干细胞:**肺 Oct-4<sup>+</sup>干细胞具有干细胞的标志,并可向 AEC 分化。肺 Oct-4<sup>+</sup>干细胞位于终末细支气管和肺泡连接处,可以表达干细胞标志细胞抗原-1(Sca-1)和阶段特异性表面抗原-1(SSEA-1),但不表达 SP-C 和 AQP5;在体外培养过程中,可序贯表达 SP-C 和 AQP5,呈现 AEC I 和 AEC I 样分化<sup>[4]</sup>,因此,肺 Oct-4<sup>+</sup>干细胞也可能是肺泡上皮干细胞。

**1.2 外源性肺干细胞:**外源性肺干细胞是指来源于肺脏以外组织的干细胞,主要包括胚胎干细胞、骨髓源性干细胞以及其他组织干细胞,它们都可以向肺干细胞乃至成熟肺细胞分化。

**1.2.1 胚胎干细胞:**胚胎干细胞主要存在于胚胎发育早期的内层细胞团,是一种高度未分化细胞,具有全能性,可自我更新并有分化为体内所有组织的能力。Rippon 等<sup>[5]</sup>研究表明,在体内外培养条件下,胚胎干细胞都能分化为 AEC。可见,胚胎干细胞具有向肺泡上皮分化的能力,能参与肺组织的更新修复。

**1.2.2 骨髓源性干细胞:**骨髓源性干细胞包括造血干细胞(HSC)、内皮祖细胞(EPC)、间充质干细胞(MSC)和多能成体祖细胞(MAPC)等。HSC、MSC 及 MAPC 具有多向分化潜能,在体内可分化为 AEC。EPC 是血管内皮细胞的前体细胞,在体内具有明显的内皮修复及促血管新生作用。异性骨髓移植的研究发

现,女性受体肺组织出现了包含 Y 染色体的供体肺上皮细胞和内皮细胞<sup>[6]</sup>。可见,骨髓源性干细胞可向肺组织定植,并分化为上皮细胞和内皮细胞。

**1.2.3 其他组织干细胞:**通过羊膜腔穿刺术从人羊水中分离出的人羊水来源干细胞(hAFSC)具有分化为内、中、外胚层的潜能,能整合或分化为 AEC 和 Clara 细胞<sup>[7]</sup>。胰干细胞(PSC)在特定的条件下能表达角蛋白 7、8、18、19 和紧密连接蛋白-1(ZO-1)、连环蛋白 β1 等上皮细胞标记,说明 PSC 也有分化为肺上皮细胞的潜能<sup>[8]</sup>。因此,hAFSC 和 PSC 也被认为是外源性肺干细胞。

## 2 ALI 的干细胞治疗机制

AEC 和毛细血管内皮细胞损伤及炎症反应是 ALI 的主要病理特点。干细胞治疗 ALI 则主要针对 ALI 的病理损伤机制,通过修复损伤的上皮细胞和内皮细胞,调节炎症反应而发挥治疗作用。

**2.1 干细胞对 AEC 的修复:**肺损伤后干细胞对损伤的肺上皮细胞具有修复作用,存在以下几种修复方式<sup>[9]</sup>。

**2.1.1 内源性肺干细胞的修复:**肺损伤后,内源性肺干细胞可以修复损伤组织。损伤因子致 AEC I 死亡后,体内产生多种细胞因子和生长因子,并导致蛋白基质的改变,这些共同调控 AEC I、BASC 增殖分化形成肺泡上皮,恢复肺泡上皮的完整性。其机制可能与发育过程中上皮的重构有着相似的途径。

**2.1.2 外源性肺干细胞的修复:**外源性肺干细胞亦可通过转分化或细胞融合方式参与肺损伤组织的修复。循环中骨髓源性干细胞归巢至损伤肺组织,通过直接或间接方式转分化为 AEC I,或通过 AEC I 融合方式转分化为 AEC I。转分化和细胞融合是干细胞可塑性的两种最重要机制。Spees 等<sup>[10]</sup>采用人 MSC 与热休克处理的人源小气道上皮细胞共培养时发现,部分细胞直接分化成上皮细胞;部分细胞与上皮细胞融合变成双核细胞,且表达上皮细胞表面抗原。Harris

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.01.016

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81070049)

作者单位:210009 江苏南京,东南大学附属中大医院重症医学科

通信作者:邱海波,Email:haiboq2000@yahoo.com.cn

等<sup>[11]</sup>在动物实验研究中发现,骨髓细胞并未发生细胞融合,而是以转分化的方式分化为 AEC。在损伤修复过程中究竟是分化还是融合尚有很大争议,两种模式的存在可进一步说明外源性肺干细胞修复可作为自然修复机制的补充。

**2.2 干细胞对肺内皮细胞的修复:**干细胞也有修复肺内皮细胞的功能,主要通过循环中骨髓源性 EPC 发挥作用。血管内皮损伤后,损伤的内皮细胞释放血管生长因子及趋化因子,促进骨髓中 EPC 增殖,并动员 EPC 进入外周血循环,迁移定居在血管损伤处,修复损伤内皮。其修复血管的机制可能有两方面:一是 EPC 迁移到局部分化为成熟血管内皮细胞;二是 EPC 通过自分泌和旁分泌机制分泌血管内皮生长因子(VEGF)、肝细胞生长因子(HGF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)等促血管生成物质,既可促进成熟血管内皮细胞再生修复,也可促进 EPC 自身增殖分化为内皮细胞,参与损伤修复<sup>[12]</sup>。因此,EPC 能通过迁移分化和分泌促血管生成物质修复损伤内皮。

**2.3 调节免疫炎症反应:**干细胞移植不仅可以对损伤的肺组织进行修复重建,而且还能够调节肺部及全身的免疫炎症反应。MSC 对各种免疫细胞如 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、抗原呈递细胞、自然杀伤细胞等均具有免疫调节作用<sup>[13]</sup>。MSC 可以通过直接或间接接触的方式抑制树突细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和自然杀伤细胞的活化,减少促炎因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、 $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )的释放,增加抗炎因子如白细胞介素(IL-10、IL-4)的分泌<sup>[14]</sup>。Gupta 等<sup>[15]</sup>在脂多糖(LPS)诱导的 ALI 模型中证实, MSC 移植可下调肺泡及血浆中的促炎因子如 TNF- $\alpha$ 、巨噬细胞炎性蛋白-2(MIP-2)等,增加抗炎因子 IL-10 水平,且 IL-13 和 IL-1 受体拮抗剂(IL-1ra)也有所上升,从而调节促炎与抗炎的平衡;另一项研究也发现,静脉输入 EPC 后能抑制 ALI 模型兔体内诱导型一氧化氮合酶(iNOS)表达<sup>[16]</sup>,减少一氧化氮(NO)的生成,从而减少肺组织的氧化应激损伤。因此,干细胞移植可以调节机体的免疫炎症反应,可能在 ALI 的干细胞治疗中发挥重要的作用。

### 3 ALI 的干细胞治疗途径

肺干细胞增殖分化与功能细胞损伤

丢失失衡是造成疾病发生的重要原因,因此,ALI 的干细胞治疗可以通过内源性肺干细胞的诱导和外源性肺干细胞的移植,增加外周血循环中的干细胞数量,从而促进肺损伤组织的修复。

**3.1 体内肺干细胞的诱导:**细胞因子、趋化因子等多种因素可影响体内肺干细胞动员、归巢、定植、分化、修复损伤肺组织,人为干预这些因素可诱导体内肺干细胞,促进肺损伤组织修复。

**3.1.1 细胞因子的调节:**HGF、G-CSF 等多种细胞因子都具有刺激骨髓增殖、动员骨髓源性干细胞进入外周血循环的能力。在弹性蛋白酶诱导的肺气肿动物模型中,用全反式维甲酸或 G-CSF 治疗后,动物骨髓源性干细胞增殖,死亡率降低<sup>[17]</sup>。Ishizawa 等<sup>[18]</sup>向肺弹性蛋白酶诱导的肺气肿小鼠分别注入 HGF 及生理盐水,结果显示,HGF 组小鼠 EPC 数较生理盐水组明显增加;组织学显示,HGF 组肺气肿病理损伤明显减轻。以上研究表明,给予外源性细胞因子可以增加外周血中干细胞的数量,促进肺损伤的修复,改善 ALI 的预后。

**3.1.2 信号通路的调节:**调节干细胞增殖分化的信号通路无翅有关的鼠乳腺癌病毒整合位点(Wnt)路径亦可诱导干细胞的增殖分化。有研究发现,转录因子 GATA 结合蛋白 6(GATA6)通过直接调控 Wnt 路径中卷曲蛋白(Fzd2)从而抑制 Wnt 路径,而 GATA6 的缺失则会激活 Wnt 路径,最终增加 BASC 的数量<sup>[19]</sup>。Wnt 路径可用锂等物质进行药理学调控,应用这些物质可以使肺内的一些关键干细胞群进行强制性扩张和分化,以修复损伤的肺组织<sup>[19]</sup>。因此,调节干细胞增殖分化的信号通路,成为体内肺干细胞诱导的又一切入点。

**3.2 外源性肺干细胞的移植:**体内肺干细胞的作用是有限的,特别是在严重肺损伤时不能进行有效修复,因此外源性肺干细胞移植的优势则十分突出。骨髓源性干细胞治疗 ALI 是目前的研究热点,全骨髓、MSC、HSC、EPC 等的移植均被证实可重建局部肺实质细胞。

**3.2.1 上皮细胞的修复:**外源性肺干细胞移植可以修复损伤的肺泡上皮,减轻肺损伤。研究发现,单一的外源性 HSC 可以在小鼠损伤的肺组织中定植并分化为肺上皮细胞<sup>[20]</sup>;Rojas 等<sup>[21]</sup>将绿色荧光蛋白(GFP)阳性的 MSC 植入接

受非致死剂量照射的博来霉素诱导肺损伤小鼠后发现,供体来源的 MSC 在受体肺内定植,可减轻肺组织病理损伤,并出现供体源性的成纤维细胞、成肌纤维细胞、AEC I 以及 AEC II;全骨髓移植也显示有供体来源的 AEC I、AEC II 和成纤维细胞形成。因此,外源性肺干细胞具有修复重建肺泡上皮的功能。

**3.2.2 内皮细胞的修复:**外源性肺干细胞移植能修复血管内皮细胞,维持毛细血管内皮的完整性及功能,减轻肺损伤。在人 HSC 移植的研究中发现,受体肺内出现供体源性上皮细胞和内皮细胞<sup>[6]</sup>;Yamada 等<sup>[22]</sup>在 LPS 诱导的鼠肺损伤模型研究中发现,正常小鼠气道内滴入 LPS 可诱导 EPC 快速动员到血循环中促进损伤肺的修复,而骨髓抑制小鼠的肺组织则出现明显的结构破坏和肺气肿样改变,静脉补充骨髓细胞后发现其能定植于受损肺组织,并可减轻上述病理改变;Lam 等<sup>[16]</sup>在油酸诱导的兔 ALI 模型中观察到,自体 EPC 移植后肺动脉内皮功能在应用 EPC 治疗后明显改善。可见外源性肺干细胞移植能改善肺血管内皮功能,维持肺泡-毛细血管的完整性。

**3.3 基因治疗:**干细胞不仅通过外源性肺干细胞移植参与肺损伤组织的修复,还可作为载体,转入外源基因进行基因治疗。骨髓源性 MSC 可作为基因治疗的载体,携带血管生成素-1 基因进入受损肺组织,减轻血管内皮通透性,抑制炎性细胞聚集,与干细胞的治疗产生协同作用<sup>[23]</sup>。因此,基因治疗为外源性肺干细胞治疗 ALI 提供了更广阔的前景。

### 4 ALI 干细胞治疗的困境

ALI 的干细胞治疗已成为研究的热点,为 ALI 患者带来了新的希望,但目前还存在很多问题。

**4.1 疗效不确切:**目前,不同研究中干细胞治疗 ALI 的效果不尽相同。大多数研究表明,骨髓源性干细胞移植可修复损伤的肺实质细胞,减轻肺组织病理损伤;但也有研究发现干细胞移植对损伤的肺组织没有修复作用<sup>[24]</sup>,这可能与采用骨髓源性干细胞的种类(单一骨髓细胞、全骨髓细胞、HSC、MSC、MAPC)、实验条件、肺损伤模型(博来霉素、LPS、弹性蛋白酶)、移植的途径(气管内、静脉内、肺内)以及移植干细胞的数量不同有关。不同的实验条件可诱导干细胞向不同功能细胞分化。常颖等<sup>[25]</sup>研究发现,

成人骨髓 MSC 在不同的诱导条件下可向成骨细胞、脂肪细胞、神经细胞等多种细胞分化。因此,干细胞治疗 ALI 的确切效果尚有待进一步的研究。

**4.2 促进肺纤维化:**ALI 的干细胞治疗有促进肺纤维化的可能。成纤维细胞、成肌纤维细胞在肺内的大量增殖是肺纤维化的重要原因。研究表明,骨髓源性成体干细胞移植在肺内不仅可以定植分化为上皮细胞、内皮细胞,还可分化为成纤维细胞、成肌纤维细胞。肺纤维化小鼠在骨髓移植后,肺纤维化组织内多达 80% 的成纤维细胞和成肌纤维细胞来源于供体<sup>[24]</sup>。因此,通过干细胞治疗 ALI 有可能促进肺纤维化,导致疾病进一步加重而不可逆转,仍需进一步研究证实。

**4.3 潜在的致癌作用:**ALI 的干细胞治疗还有潜在的致癌作用。越来越多的学者认为肿瘤干细胞起源于正常的干细胞。2005 年 Kim 等<sup>[3]</sup>首次报道 BASC 是肺腺癌干细胞;MSC 移植小鼠模型中亦发现肉瘤形成<sup>[27]</sup>。对经静脉途径行干细胞移植的患者,大量干细胞随血流迁移至全身多个器官,可引起肺外其他器官不必要的血管新生,可能导致血管瘤等并发症<sup>[28]</sup>。除此之外,干细胞移植还可导致其他并发症。如移植过程中容易出现寒战、发热等现象,有报道称干细胞移植可加速动脉粥样硬化的形成,并减少斑块稳定性相关标记物,导致斑块不稳定性增加<sup>[28]</sup>。因此,干细胞治疗 ALI 的安全性还有待进一步研究。

总之,内/外源性肺干细胞均可参与 ALI 的组织修复、功能重建及免疫炎症调节,并且干细胞还可以作为基因的载体进行基因治疗。虽然 ALI 的干细胞治疗还面临着许多的问题与挑战,但其仍然具有广阔的前景。

参考文献

[1] 柳琪林,胡森,盛志勇.肺泡 I 型上皮细胞形态与功能的研究进展.中国危重病急救医学,2003,15:445-446.

[2] Griffiths MJ, Bonnet D, Janes SM. Stem cells of the alveolar epithelium. Lancet, 2005, 366: 249-260.

[3] Kim CF, Jackson EL, Woolfenden AE, et al. Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer. Cell, 2005, 121: 823-835.

[4] Ling TY, Kuo MD, Li CL, et al. Identification of pulmonary Oct-4<sup>+</sup> stem/progenitor cells and demonstration of their susceptibility to SARS coron-

avirus (SARS-CoV) infection in vitro. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103: 9530-9535.

[5] Rippon HJ, Lane S, Qin M, et al. Embryonic stem cells as a source of pulmonary epithelium in vitro and in vivo. Proc Am Thorac Soc, 2008, 5: 717-722.

[6] Suratt BT, Cool CD, Serls AE, et al. Human pulmonary chimerism after hematopoietic stem cell transplantation. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 168: 318-322.

[7] Carraro G, Perin L, Sedrakyan S, et al. Human amniotic fluid stem cells can integrate and differentiate into epithelial lung lineages. Stem Cell, 2008, 26: 2902-2911.

[8] Meier K, Lehr CM, Daum N. Differentiation potential of human pancreatic stem cells for epithelial and endothelial-like cell types. Ann Anat, 2009, 191: 70-82.

[9] Neuringer IP, Randell SH. Stem cells and repair of lung injuries. Respir Res, 2004, 5: 6.

[10] Spees JL, Olson SD, Ylostalo J, et al. Differentiation, cell fusion, and nuclear fusion during *ex vivo* repair of epithelium by human adult stem cells from bone marrow stroma. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100: 2397-2402.

[11] Harris RG, Herzog EL, Bruscia EM, et al. Lack of a fusion requirement for development of bone marrow-derived epithelia. Science, 2004, 305: 90-93.

[12] Hristov M, Erl W, Weber PC. Endothelial progenitor cells; mobilization, differentiation and homing. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 23: 1185-1189.

[13] 朱峰,王红梅,郭光华,等.骨髓间充质干细胞在急性肺损伤中抗炎作用的研究进展.中国危重病急救医学,2009, 21: 700-702.

[14] Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. Blood, 2005, 105: 1815-1822.

[15] 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.

[16] Lam CF, Liu YC, Hsu JK, et al. Autologous transplantation of endothelial progenitor cells attenuates acute lung

injury in rabbits. Anesthesiology, 2008, 108: 392-401.

[17] Ishizawa K, Kubo H, Yamada M, et al. Bone marrow-derived cells contribute to lung regeneration after elastase-induced pulmonary emphysema. FEBS Lett, 2004, 556: 249-252.

[18] Ishizawa K, Kubo H, Yamada M, et al. Hepatocyte growth factor induces angiogenesis in injured lungs through mobilizing endothelial progenitor cells. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 324: 276-280.

[19] Zhang Y, Goss AM, Cohen ED, et al. A Gata6-Wnt pathway required for epithelial stem cell development and airway regeneration. Nat Genet, 2008, 40: 862-870.

[20] Krause DS, Theise ND, Collector MI, et al. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. Cell, 2001, 105: 369-377.

[21] 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.

[22] Yamada M, Kubo H, Kobayashi S, et al. Bone marrow-derived progenitor cells are important for lung repair after lipopolysaccharide-induced lung injury. J Immunol, 2004, 172: 1266-1272.

[23] Xu J, Qu J, Cao L, et al. Mesenchymal stem cell-based angiopoietin-1 gene therapy for acute lung injury induced by lipopolysaccharide in mice. J Pathol, 2008, 214: 472-481.

[24] Wagers AJ, Sherwood RI, Christensen JL, et al. Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells. Science, 2002, 297: 2256-2259.

[25] 常颖,齐欣,卜丽莎,等.成人骨髓间充质干细胞体外多向分化潜能特性的研究.中国危重病急救医学,2005,17: 95-97.

[26] McAnulty RJ. Fibroblasts and myofibroblasts; their source, function and role in disease. Int J Biochem Cell Biol, 2007, 39: 666-671.

[27] Tolar J, Nauta AJ, Osborn MJ, et al. Sarcoma derived from cultured mesenchymal stem cells. Stem Cells, 2007, 25: 371-379.

[28] 朱智明,高连如.干细胞移植治疗缺血性心脏病的可行性.中国危重病急救医学,2008,20: 252-254.

(收稿日期:2010-03-26)  
(本文编辑:李银平)

作者: 贺宏丽, 邱海波, HE Hong-li, QIU Hai-bo  
作者单位: 东南大学附属中大医院重症医学科, 江苏南京, 210009  
刊名: 中国危重病急救医学 ISTIC PKU  
英文刊名: CHINESE CRITICAL CARE MEDICINE  
年, 卷(期): 2011, 23(1)

## 参考文献(28条)

1. 柳琪林, 胡森, 盛志勇. 肺泡 II 型上皮细胞形态与功能的研究进展 2003(7)
2. Griffiths MJ, Bonnet D, Janes SM. Stem cells of the alveolar epithelium 2005
3. Kim CF, Jackson EL, Woolfenden AE. Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer 2005
4. Ling TY, Kuo MD, Li CL. Identification of pulmonary Oct-4+ stem/progenitor cells and demonstration of their susceptibility to SARS coronavirus (SARS-CoV) infection in vitro 2006
5. Rippon HJ, Lane S, Qin M. Embryonic stem cells as a source of pulmonary epithelium in vitro and in vivo 2008
6. Suratt BT, Cool CD, Serls AE. Human pulmonary chimerism after hematopoietic stem cell transplantation 2003
7. Carraro G, Perin L, Sedrakyan S. Human amniotic fluid stem cells can integrate and differentiate into epithelial lung lineages 2008
8. Meier K, Lehr CM, Daum N. Differentiation potential of human pancreatic stem cells for epithelial and endothelial-like cell types 2009
9. Neuringer IP, Randell SH. Stem cells and repair of lung injuries 2004
10. Spees JL, Olson SD, Ylostalo J. Differentiation, cell fusion, and nuclear fusion during ex vivo repair of epithelium by human adult stem cells from bone marrow stroma 2003
11. Harris RG, Herzog EL, Bruscia EM. Lack of a fusion requirement for development of bone marrow-derived epithelia 2004
12. Hristov M, Erl W, Weber PC. Endothelial progenitor cells: mobilization, differentiation and homing 2003
13. 朱峰, 王红梅, 郭光华, 詹剑华. 骨髓间充质干细胞在急性肺损伤中抗炎作用的研究进展 2009(11)
14. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses 2005
15. 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
16. Lam CF, Liu YC, Hsu JK. Autologous transplantation of endothelial progenitor cells attenuates acute lung injury in rabbits 2008
17. Ishizawa K, Kubo H, Yamada M. Bone marrow-derived cells contribute to lung regeneration after elastase-induced pulmonary emphysema 2004
18. Ishizawa K, Kubo H, Yamada M. Hepatocyte growth factor induces angiogenesis in injured lungs through mobilizing endothelial progenitor cells 2004

19. [Zhang Y, Goss AM, Cohen ED A Gata6-Wnt pathway required for epithelial stem cell development and airway regeneration 2008](#)
20. [Krause DS, Theise ND, Collector MI Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell 2001](#)
21. [Rojas M, Xu J, Woods CR Bone marrow-derived mesenchymal stem cells in repair of the injured lung 2005](#)
22. [Yamada M, Kubo H, Kobayashi S Bone marrow-derived progenitor cells are important for lung repair after lipopolysaccharide-induced lung injury 2004](#)
23. [Xu J, Qu J, Cao L Mesenchymal stem cell-based angiopoietin-1 gene therapy for acute lung injury induced by lipopolysaccharide in mice 2008](#)
24. [Wagers AJ, Sherwood RI, Christensen JL Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells 2002](#)
25. 常颖, 齐欣, 卜丽莎, 徐忠信 成人骨髓间充质干细胞体外多向分化潜能特性的研究 2005(2)
26. [McAnulty RJ Fibroblasts and myofibroblasts: their source, function and role in disease 2007](#)
27. [Tolar J, Nauta AJ, Osborn MJ Sarcoma derived from cultured mesenchymal stem cells 2007](#)
28. 朱智明, 高连如 干细胞移植治疗缺血性心脏病的安全性 2008(4)

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zgwzbjyx201101016.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgwzbjyx201101016.aspx)