

·综述·

间充质干细胞治疗急性肺损伤作用机制研究进展

陈齐红 邱海波 杨毅

【关键词】 间充质干细胞； 急性肺损伤； 机制

急性肺损伤(ALI)是临床常见危重症,主要病理特点为弥漫性肺泡毛细血管膜损伤。由于缺乏特异有效的治疗措施,病死率仍高达40%^[1]。间充质干细胞(MSC)具有易获得、易培养、免疫耐受及不存在伦理道德问题等特点,常用于临床细胞移植治疗^[2]。ALI时MSC移行至肺损伤部位,参与肺泡上皮及肺血管内皮的修复,并通过免疫调节等多种机制调控炎症反应,减轻肺损伤^[3]。所以近年来MSC成为ALI治疗研究的热点。因此,深入了解MSC治疗ALI作用机制显得尤为重要。

1 MSC 的生物学特性

MSC是起源于中胚层的具有高度自我更新和多向分化潜能的干细胞。MSC细胞表面稳定表达CD105、CD90、CD73,但不表达CD45、CD34、CD14及CD11b。在不同诱导刺激下,MSC可分化为肌细胞、软骨细胞、骨细胞、脂肪细胞等中胚层细胞,同时还可以越过胚层界限向外胚层的神经细胞、神经胶质细胞和内胚层的肝卵圆细胞分化^[4]。MSC作为理想的种子来源,在再生医学的细胞治疗领域具有许多优点:易获得、易培养、免疫耐受及不存在伦理道德问题等。近年来MSC已经被用于心肌梗死、糖尿病、克隆病、移植抗宿主疾病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)等疾病的实验和临床研究^[3]。

2 MSC 在治疗 ALI 中的作用

ALI目前尚无特异、有效的治疗措

施,基于MSC的细胞疗法已成为ALI治疗研究的新热点。MSC可减轻肺损伤,延缓肺纤维化,降低ALI病死率。

2.1 MSC 减轻肺损伤,改善肺功能:ALI基本病理生理改变是肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞损伤造成的弥漫性肺间质及肺泡水肿。外源性MSC可减轻肺毛细血管内皮细胞及肺泡上皮细胞损伤,改善肺功能。Danchuk等^[5]研究发现,MSC可明显改善ALI模型小鼠肺损伤评分,减轻肺水肿。在人ALI的间接体内研究中, Lee等^[6]发现,内毒素可引起肺血管通透性增加3倍,肺水显著增加;MSC可使肺血管通透性及肺水恢复正常,肺损伤明显改善。机械通气是ALI支持治疗的重要手段,呼吸机相关性肺损伤(VILI)是机械通气常见并发症。研究表明,用MSC治疗VILI模型小鼠可减轻肺损伤程度,减少肺水肿,提高氧合指数,恢复肺静态顺应性^[7];用MSC治疗烟雾吸入性模型兔可减轻肺损伤,减少肺水肿,改善肺功能^[8]。

2.2 MSC 延缓 ALI 肺纤维化:ALI在发病5~7d时纤维细胞及II型肺泡上皮细胞大量增生,透明膜机化和胶原沉着,导致肺泡和肺间质弥漫性纤维化,纤维化的严重程度与病死率明显相关。MSC能修复损伤的肺组织,阻止肺纤维化。在博莱霉素诱导小鼠ALI模型的研究中, Moodley等^[9]发现,外源性注射MSC可上调肺基质金属蛋白酶(MMPs)表达,下调金属蛋白酶组织抑制剂(TIMP)水平,减轻肺纤维化;另一个研究也证实,MSC减少免疫相关性细胞因子表达及增加生长因子水平,促进内源性干细胞从骨髓动员,协助肺修复,减轻肺纤维化^[10]。然而Yan等^[11]研究发现,在ALI发生4h后输注的MSC迁移到肺部,并分化为肺泡上皮;而60d及120d注射的MSC则归巢至肺间质,分化为成纤维细胞,提示在ALI晚期使用MSC治疗可加重肺纤维

化。因此,治疗ALI时机十分关键,MSC在ALI早期具有抗纤维化作用,而在晚期则为致纤维化作用。

2.3 MSC 降低 ALI 病死率:由于缺乏特异有效的治疗措施,ALI病死率居高不下。近来动物实验研究证实,MSC可改善ALI预后,降低死亡率。Gupta等^[12]通过小鼠气道内注射大肠杆菌内毒素建立ALI模型,4h后气道给予MSC,发现外源性MSC治疗大大提高了48hALI小鼠的存活率(80%比42%)。Lee等^[13]研究也表明,MSC可明显降低博莱霉素诱导ALI小鼠死亡率。Sun等^[14]在随后的研究中通过气道内注入内毒素建立小鼠ALI模型,4h后气道内注入人脐带血MSC,发现小鼠活动增多,体重增加,存活率明显高于对照组。以上动物实验证实MSC可降低ALI病死率,为临床治疗ALI带来了新的希望。

3 MSC 治疗 ALI 的作用机制

MSC迁移、归巢到肺损伤部位后向肺上皮细胞分化、增殖,并通过免疫调节调控炎症反应,增加肺水清除,以及降低肺泡毛细血管渗漏等机制减轻肺损伤,促进损伤修复,从而降低病死率。

3.1 MSC 归巢和分化作用:肺-毛细血管膜损伤是ALI主要病理特征。外源性MSC迁移、归巢到损伤肺部,分化为肺泡上皮细胞和血管内皮细胞,参与损伤肺组织的再生、修复^[15]。许多细胞因子通过促进MSC与骨髓基质细胞接触,动员MSC进入血液循环,然后迁移、归巢到损伤肺部,并分化为肺泡上皮细胞和肺血管内皮,从而对损伤肺进行结构和功能修复^[16-17]。Sueblinong等^[18]研究证实,脐带来源的MSC在体外培养时转化为II型肺泡上皮细胞,并表达肺表面活性物质相关蛋白C。Krause等^[19]也发现,骨髓来源的干细胞移植至小鼠体内,20%移植干细胞定植在肺,并分化为肺泡上皮细胞。因此,肺损伤时MSC向损伤肺

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.10.020

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81070049,81170057);国家自然科学基金青年基金项目(81000828);江苏省科技计划项目(BK2011600)

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

组织定植、归巢,并分化为肺泡上皮细胞,参与损伤肺功能和结构重建。

利用 MSC 向 ALI 损伤部位迁移、归巢的特性,可将 MSC 作为细胞基因治疗的载体用于 ALI 的治疗。血管生成素-1 (Ang-1) 促进肺血管生成,改善血管通透性及减轻肺内炎症反应。Xu 等^[20]用转染 Ang-1 基因的 MSC 注入脂多糖(LPS)诱导的 ALI 鼠体内,较未转染 Ang-1 基因的 MSC 能进一步减少肺部炎症反应及肺血管通透性。Mei 等^[21]在 LPS 诱导的 ALI 鼠模型研究中发现,LPS 可引起肺通透性增加,而 Ang-1 转染的 MSC 几乎使肺通透性恢复正常。以 MSC 为载体的基因治疗可能为 ALI 患者的治疗带来新的希望。然而研究发现,外源性 MSC 治疗后再生的肺泡上皮细胞不足 1%^[22]。提示 MSC 迁移、归巢到损伤肺部后,除了直接分化修复外,可能通过其他机制促进损伤肺血管内皮及肺泡上皮修复。

3.2 MSC 免疫调节作用:MSC 迁移、归巢到损伤肺部后,发挥免疫调节作用。研究表明,MSC 通过抑制内源性和外源性免疫细胞活性,在 ALI 中发挥免疫调节作用^[23]。MSC 免疫调节主要表现在 4 个方面:①抑制 T 细胞和 B 细胞的分化、增殖,影响树突细胞成熟和功能;②免疫调节自然杀伤细胞(NK 细胞)和巨噬细胞;③减少 γ -干扰素(IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症细胞因子的分泌;④增加抗炎细胞因子白细胞介素(IL-10、IL-4)等分泌^[24]。因此,MSC 可能通过复杂的免疫调节作用在治疗 ALI 中发挥有益作用。

MSC 通过免疫调节作用调控炎症反应,减轻肺损伤,改善肺功能和预后^[25]。Mei 等^[26]通过对结肠结扎穿孔建立的脓毒症小鼠模型研究后发现,MSC 通过免疫调节作用减少全身及肺内细胞因子水平,减轻肺损伤,改善器官功能和预后。另有研究表明,MSC 肺保护的主要机制不是通过 MSC 在肺部归巢、分化,而主要是通过分泌 TNF- α 诱导蛋白 6 发挥抗炎作用^[5]。MSC 除了抑制促炎症反应,还增加抗炎介质水平,调整促炎及抗炎的平衡。Németh 等^[27]研究发现,MSC 促进肺单核细胞和巨噬细胞分泌 IL-10,改善脓毒症小鼠器官功能,降低病死率;用 IL-10 或 IL-10 受体抗体预处理后,

MSC 的这种有益作用消失;该研究还发现,MSC 通过抑制淋巴细胞、树突细胞活化,减少 TNF- α 和巨噬细胞炎症蛋白-2 (MIP-2)等促炎因子分泌,增加 IL-10、IL-4 等抗炎因子释放。因此,MSC 对炎症反应具有双重调节作用。

3.3 MSC 增加肺水清除:生理情况下,肺泡液体从肺泡腔被转运到组织间隙或血管,由淋巴及循环系统清除。肺泡液体清除(AFC)由跨肺泡上皮钠通道转运驱动。影响钠通道转运主要包括:内皮钠通道(ENaC)、Na⁺-K⁺-ATP 酶、囊性纤维化跨膜转运调节系统(CFTR)等。这些离子转运异常都可能引起 AFC 降低。ALI 患者常出现 AFC 能力下降,II 型肺泡上皮细胞在 AFC 中起了重要作用。肺损伤时 II 型肺泡上皮细胞分泌表面活性物质和内皮祖细胞,促使肺泡上皮再生,增加 AFC^[28]。Deng 等^[29]研究发现,ALI 时血管紧张素 II (Ang II)分泌增加,Ang II 通过下调环磷酸腺苷(cAMP)和 ENaC 表达,抑制 AFC,增加肺水肿;而 Ang II 受体拮抗剂能抑制 Ang II 的作用,增加 AFC。可见 AFC 降低是 ALI 重要特征。

近年来研究发现,MSC 增加肺损伤 AFC。Yi 等^[30]在研究博莱霉素诱导的肺损伤大鼠中发现,MSC 促进角化生长因子(KGF)分泌,KGF 可显著减少肺灌洗液总蛋白含量,促进 AFC,减轻肺损伤,改善 ALI 预后。KGF 部分通过上调 ENaC(上皮细胞 Na⁺通道)基因表达和增加 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性改善 AFC。在间接体内灌注肺的研究中证实,内毒素诱导肺损伤 1 h 后经气管内注入 MSC,AFC 能力明显增加。进一步研究其机制发现,MSC 增加 KGF 水平,KGF 通过提高细胞 ENaC 蛋白水平增加肺水跨肺泡上皮转运,改善 AFC^[7]。因此,MSC 通过分泌 KGF 增加 AFC。

3.4 MSC 降低肺泡-毛细血管通透性:ALI 主要特征是肺毛细血管内皮和肺泡上皮通透性增加引起的弥漫性肺间质及肺泡水肿。完整的肺微血管内皮和肺泡上皮在阻止血浆中富含蛋白液体渗出和炎性细胞在肺泡聚集具有重要作用。MSC 可能通过旁分泌 Ang-1 等可溶性因子,在维持肺微血管内皮和肺泡上皮完整性中发挥重要作用。Ang-1 是内皮血管生成素受体(Tie2)配体,通过促进

内皮细胞黏附分子和细胞连接,抑制白细胞和内皮间相互作用,从而减少肺血管内皮通透性^[31]。Fang 等^[32]在 II 型肺泡上皮细胞体外培养的研究中发现,IL-1、TNF- α 等细胞因子使 II 型肺泡上皮细胞蛋白通透性增加 5 倍,经过 MSC 治疗使通透性恢复至正常。其机制可能为 MSC 增加 Ang-1 合成,而 Ang-1 抑制核转录因子- κ B(NF- κ B),因此减少了肌动蛋白应激纤维形成,使水闸蛋白解体。肝细胞生长因子(HGF)是 MSC 分泌的另一种特殊上皮生长因子,具有血管内皮通透性调节作用。研究表明,HGF 通过抑制 RhoGTP 酶和肌动蛋白应激纤维的形成,稳定肺微血管内皮细胞,减少肺血管内皮细胞通透性^[33]。因此,MSC 通过调控细胞因子,降低肺泡-毛细血管通透性。此外,MSC 还能通过稳定细胞骨架,保护细胞间连接,降低肺泡-毛细血管通透性。MSC 与肺微血管内皮细胞共培养,减少损伤因素诱导的血管内皮通透性,并促进血管的发生和内皮细胞的增殖^[34]。LaFemina 等^[35]研究发现,MSC 通过分泌 KGF,稳定肌动蛋白细胞骨架结构,改善肺泡屏障功能。与肺泡上皮细胞共培养还证实,MSC 保护细胞间黏附连接,抑制白细胞聚集,降低上皮细胞通透性。提示 MSC 既能通过分泌可溶性因子间接降低肺泡上皮通透性,也能保护细胞间连接,直接改善肺泡上皮屏障功能^[36]。

3.5 MSC 的抗菌作用:感染是 ALI 发生的主要原因。近年来发现 MSC 可增加细菌清除。Kim 等^[37]用大肠杆菌诱导鼠 ALI 的研究发现,人脐带血来源的 MSC 可减少支气管肺灌洗液中细菌浓度;体外研究中也发现 MSC 有抑制细菌生长的作用。Németh 等^[27]也证实,MSC 可减少脓毒症鼠血及腹水中细菌数量,改善器官功能,降低死亡率。进一步研究表明,MSC 可能部分通过旁分泌可溶性因子如 IL-10 及前列腺素 E₂(PGE₂)发挥抗菌作用。Gonzalez-Rey 等^[38]在鼠结肠炎和脓毒症研究中发现,皮下脂肪组织来源鼠 MSC 具有增加细菌清除的保护作用。因此,MSC 可能通过其抗菌作用,在 ALI 治疗中发挥有益作用。

巨噬细胞和单核细胞在促进脓毒症炎症介质的产生中起着重要作用,它们是 MSC 发挥保护作用的重要细胞。Mei

等^[26]报道了 MSC 治疗盲肠结扎穿孔术 (CLP)制备的脓毒症鼠,可能是通过增强脾单核细胞和巨噬细胞吞噬细菌活性,下调炎症反应基因,促进细菌清除。Kim 和 Hematti^[39]也报道了体外培养人 MSC 使单核细胞来源的巨噬细胞吞噬作用增强。研究证实人 MSC 和巨噬细胞共培养表现为巨噬细胞的抗炎反应和吞噬细菌的交替现象。另外, MSC 还可能通过分泌抗菌肽抑制细菌生长。研究发现骨髓来源的 MSC 减少肺组织及肺泡灌洗液中细菌浓度, MSC 治疗后抗微生物肽 LL-37 mRNA 和蛋白表达增加,而给予 LL-37 抗体后 MSC 的抑制细菌作用消失^[40]。然而最近 Gupta 等^[41]研究表明,外源性 MSC 通过上调脂钙蛋白 2 水平增加细菌性肺炎小鼠模型细菌清除,提高 48 h 存活率。提示 MSC 具有抗菌活性,但作用机制尚不完全清楚,有待于进一步深入研究。

3.6 MSC 抗氧化应激作用:ALI 患者氧自由基增多,氧化应激增强,而且氧化应激严重程度与 ALI 患者预后相关^[42]。机体炎症反应时激活中性粒细胞和巨噬细胞产生氧自由基,如过氧化氢(H₂O₂)、超氧化物离子(O₂⁻)和一氧化氮(NO)。氧自由基反过来激活炎症反应,引起组织细胞损伤、坏死。研究表明, MSC 含有抗氧化保护基因^[43]。骨髓来源的成纤维细胞株 V54/2 比外周血来源成纤维细胞株 L87/4 能表达更高水平的谷胱甘肽-S-转移酶,谷胱甘肽-S-转移酶与谷胱甘肽(GSH)连接后发挥抗氧化作用。Iyer 等^[44]在内毒素诱导的 ALI 小鼠研究中发现, MSC 改善肺损伤,增加血浆具有抗氧化作用的半胱氨酸及 GSH 水平。因此,抗氧化应激可能是 MSC 治疗 ALI 的机制之一。

4 展望

总之,近年来 MSC 治疗 ALI 的机制研究取得了很大进展,但仍不完全清楚,而且停留在动物实验研究,距离临床治疗还存在很大差距。MSC 治疗 ALI 的时机、剂量以及干预方式不确定。另外, MSC 治疗 ALI 的安全性问题引起人们广泛关注,是否会促肺纤维化及潜在的致癌作用^[45],还有待于进一步深入研究。

参考文献

[1] Dushianthan A, Grocott MP, Postle AD,

et al. Acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Postgrad Med J*, 2011, 87:612-622.

[2] Yang S, Huang S, Feng C, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells: strategies, challenges, and potential for cutaneous regeneration. *Front Med*, 2012, 6:41-47.

[3] Hayes M, Curley G, Laffey JG, et al. Mesenchymal stem cells—a promising therapy for acute respiratory distress syndrome. *F1000 Med Rep*, 2012, 4:2.

[4] Kuroda Y, Kitada M, Wakao S, et al. Bone marrow mesenchymal cells: how do they contribute to tissue repair and are they really stem cells?. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2011, 59:369-378.

[5] Danchuk S, Ylostalo JH, Hossain Fossain, et al. Human multipotent stromal cells attenuate lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice via secretion of tumor necrosis factor- α -induced protein 6. *Stem Cell Res Ther*, 2011, 2:27.

[6] Lee JW, Fang X, Gupta N, et al. Allogeneic human mesenchymal stem cells for treatment of *E. coli* endotoxin-induced acute lung injury in the ex vivo perfused human lung. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106:16357-16362.

[7] Curley GF, Hayes M, Ansari B, et al. Mesenchymal stem cells enhance recovery and repair following ventilation-induced lung injury in the rat. *Thorax*, 2012, 67:496-501.

[8] 朱峰, 郭光华, 黄松, 等. 骨髓间充质干细胞移植对烟雾吸入性损伤兔早期肺组织的影响. *中国危重病急救医学*, 2011, 23:18-20.

[9] Moodley Y, Atienza D, Manuelpillai, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells reduce fibrosis of bleomycin-induced lung injury. *Am J Pathol*, 2009, 175:303-313.

[10] Ortiz LA, Dutreil M, Fattman C, et al. Interleukin 1 receptor antagonist mediates the antiinflammatory and antifibrotic effect of mesenchymal stem cells during lung injury. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007, 104:11002-11007.

[11] 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.

[12] 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.

[13] 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.

[14] Sun J, Han ZB, Liao W, et al. Intrapulmonary delivery of human umbilical cord mesenchymal stem cells attenuates acute lung injury by expanding CD4⁺CD25⁺ forkhead boxp3 (FOXP3)⁺ regulatory T cells and balancing anti- and pro-inflammatory factors. *Cell Physiol Biochem*, 2011, 27:587-596.

[15] Chino T, Tamai K, Yamazaki T, et al. Bone marrow cell transfer into fetal circulation can ameliorate genetic skin diseases by providing fibroblasts to the skin and inducing immune tolerance. *Am J Pathol*, 2008, 173:803-814.

[16] Abreu SC, Antunes MA, Pelosi P, et al. Mechanisms of cellular therapy in respiratory diseases. *Intensive Care Med*, 2011, 37:1421-1431.

[17] 晋金兰, 庄汉屏, 韦建瑞, 等. Notch 信号在大鼠骨髓间充质干细胞向内皮细胞分化中的作用研究. *中国危重病急救医学*, 2011, 23:355-358.

[18] Sueblinvong V, Loi R, Eisenhauer PL, et al. Derivation of lung epithelium from human cord blood-derived mesenchymal stem cells. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177:701-711.

[19] 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.

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

[21] Mei SH, McCarter SD, Deng Y, et al. Prevention of LPS-induced acute lung injury in mice by mesenchymal stem cells overexpressing angiotensin 1. *PLoS Med*,

- 2007,4:e269.
- [22] Kotton DN, Fabian AJ, Mulligan RC. Failure of bone marrow to reconstitute lung epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2005,33:328-334.
- [23] English K, French A, Wood KJ. Mesenchymal stromal cells: facilitators of successful transplantation?. *Cell Stem Cell*, 2010,7:431-442.
- [24] Yi T, Song SU. Immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells and their therapeutic applications. *Arch Pharm Res Vol*, 2012,35:213-221.
- [25] 陈雯,朱峰,郭光华,等.骨髓间充质干细胞对烟雾吸入性损伤兔早期炎症因子分泌的影响. *中国危重病急救医学*, 2011,23:21-23.
- [26] Mei SH, Haitma JJ, Dos Santos CC, et al. Mesenchymal stem cells reduce inflammation while enhancing bacterial clearance and improving survival in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010,182:1047-1057.
- [27] Németh K, Leelahavanichkul A, Yuen PS, et al. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E₂-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production. *Nat Med*, 2009,15:42-49.
- [28] Morty RE, Eickelberg O, Seeger W. Alveolar fluid clearance in acute lung injury: what have we learned from animal models and clinical studies?. *Intensive Care Med*, 2007,33:1229-1240.
- [29] Deng J, Wang DX, Deng W, et al. Regulation of alveolar fluid clearance and ENaC expression in lung by exogenous angiotensin II. *Respir Physiol Neurobiol*, 2012,181:53-61.
- [30] Yi ES, Salgado M, Williams S, et al. Keratinocyte growth factor decreases pulmonary edema, transforming growth factor-beta and platelet-derived growth factor-BB expression, and alveolar type II cell loss in bleomycin-induced lung injury. *Inflammation*, 1998,22:315-325.
- [31] McCarter SD, Mei SH, Lai PF, et al. Cell-based angiopoietin-1 gene therapy for acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007,175:1014-1026.
- [32] Fang X, Neyrinck AP, Matthay MA, et al. Allogeneic human mesenchymal stem cells restore epithelial protein permeability in cultured human alveolar type II cells by secretion of angiopoietin-1. *J Biol Chem*, 2010,285:26211-26222.
- [33] Birukova AA, Alekseeva E, Mikaelyan A, et al. HGF attenuates thrombin-induced endothelial permeability by Tiam1-mediated activation of the Rac pathway and by Tiam1/Rac-dependent inhibition of the Rho pathway. *FASEB J*, 2007,21:2776-2786.
- [34] Duffy GP, Ahsan T, O'Brien T, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote angiogenic processes in a time- and dose-dependent manner in vitro. *Tissue Eng Part A*, 2009,15:2450-2470.
- [35] LaFemina MJ, Rokkam D, Chandrasena A, et al. Keratinocyte growth factor enhances barrier function without altering claudin expression in primary alveolar epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2010,299:L724-734.
- [36] Pati S, Gerber MH, Menge TD, et al. Bone marrow derived mesenchymal stem cells inhibit inflammation and preserve vascular endothelial integrity in the lungs after hemorrhagic shock. *PLoS One*, 2011,6:e25171.
- [37] Kim ES, Chang YS, Choi SJ, et al. Intratracheal transplantation of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells attenuates *Escherichia coli*-induced acute lung injury in mice. *Respir Res*, 2011,15:108.
- [38] Gonzalez-Rey E, Anderson P, González MA, et al. Human adult stem cells derived from adipose tissue protect against experimental colitis and sepsis. *Gut*, 2009,58:929-939.
- [39] Kim J, Hematti P. Mesenchymal stem cell-educated macrophages: a novel type of alternatively activated macrophages. *Exp Hematol*, 2009,37:1445-1453.
- [40] Krasnodembkaya A, Song Y, Fang X, et al. Antibacterial effect of human mesenchymal stem cells is mediated in part from secretion of the antimicrobial peptide LL-37. *Stem Cells*, 2010,28:2229-2238.
- [41] Gupta N, Krasnodembkaya A, Kapetanaki M, et al. Mesenchymal stem cells enhance survival and bacterial clearance in murine *Escherichia coli* pneumonia. *Thorax*, 2012,67:533-539.
- [42] Quinlan GJ, Lamb NJ, Tilley R, et al. Plasma hypoxanthine levels in ARDS: implications for oxidative stress, morbidity, and mortality. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997,155:479-484.
- [43] Conrad C, Zeindl-Eberhart E, Moosmann S, et al. Alkaline phosphatase, glutathione-S-transferase-P, and cofilin-1 distinguish multipotent mesenchymal stromal cell lines derived from the bone marrow versus peripheral blood. *Stem Cells Dev*, 2008,17:23-27.
- [44] Iyer SS, Torres-Gonzalez E, Neujahr DC, et al. Effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on endotoxin-induced oxidation of plasma cysteine and glutathione in mice. *Stem Cells Int*, 2010,8:868076.
- [45] 贺宏丽,邱海波.干细胞治疗急性肺损伤研究进展. *中国危重病急救医学*, 2011,23:52-54.

(收稿日期:2012-07-21)

(本文编辑:李银平)

欢迎订阅《中国中西医结合急救杂志》

中国中西医结合学会主办 中文核心期刊 中国科技论文统计源期刊

全国各地邮局订阅,邮发代号:6-93;本刊社邮购电话:022-23197150

《中国危重病急救医学》杂志和《中国中西医结合急救杂志》

入编《中文核心期刊要目总览》2011年版(第6版)核心期刊临床医学类