

间充质干细胞微泡的组织修复及其机制的研究进展

王利 赵莎莎 赵小利 魏华萍 谷振阳 罗澜 王莉莉 刘代红 高春记

组织修复是危重病急救医学的重要内容。间充质干细胞(MSC)是一种起源于中胚层,具有自我更新和多向分化潜能的干细胞。在不同诱因刺激下, MSC 可分化为骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞等中胚层细胞,也可越过胚层界限向外胚层的神经细胞、神经胶质细胞以及内胚层的肝卵圆细胞分化^[1]。MSC 主要存在于骨髓中,同时存在于脂肪、肌肉、皮肤、脐带、胎盘等多种组织中^[2],具有易获得、易培养、遗传学稳定、使用不存在伦理道德问题等特点^[1-3]。MSC 免疫原性低,具备独特的免疫调节能力,能够“归巢”至损伤组织等^[3],因而在创伤修复、组织功能再生与重建、免疫调节与治疗等领域被广泛应用^[4-6]。既往的观点认为, MSC 主要通过定向分化、旁分泌途径分泌多种细胞因子等参与组织修复^[7-11]。近年来的研究提示, MSC 也可能通过释放胞外囊泡(EV)参与细胞增殖及凋亡、血管生成、免疫调节等环节,从而发挥组织修复作用^[12-13],是目前干细胞治疗在再生医学领域的研究热点。

1 间充质干细胞微泡(MSC-MV)的概念

细胞能够释放多种类型的囊泡,统称为 EV, EV 主要包括外来体、微泡(MV)及凋亡小体 3 种^[14]。

多囊体与细胞质膜融合,将腔内囊泡释放至细胞外形成的较小囊泡(30~100 nm)称为外来体。外来体常通过超速离心(100 000×g)分离得到,富含分化抗原簇 CD9、CD63、CD81 及热休克蛋白(HSP60、HSP70、HSP90),并常表达肿瘤易感性基因(TSG)、网格蛋白及“母细胞”特异蛋白等标志分子。

MV 是指在钙蛋白酶参与下、依赖钙内流、通过细胞骨架重组,直接由存活细胞膜出芽、脱落形成的较大囊泡(100~1 000 nm)。MV 常通过超速离心(10 000~20 000×g)分离得到,富含胆固醇、鞘磷脂、神经酰胺及脂筏相关蛋白,常表达磷脂酰丝氨酸。

而濒死细胞脱落形成的囊泡(1~5 μm)称为凋亡小体,常通过低速离心(<2 000×g)分离得到。

EV 具备脂质外膜,能特异性地将“母细胞”中的某些蛋白、RNA 等物质包被其内,并传递至靶细胞中,是细胞间联系的一种重要方式。MSC-EV 是 MSC 在静息、缺氧、饥饿等应激条件下释放的一群同质性囊泡结构,能表达 CD13、CD29、CD44、CD73、CD105 等 MSC 标志分子,包含蛋白、mRNA、微小 RNA(microRNA, miRNA)等物质^[15]。参与组

织修复的 EV 主要是 MSC 来源的外来体及 MV,在已发表的文献中多将两者统称为“MV”。

2 MV 的提取

MV 的提取方法主要包括离心法、微量过滤法、磁珠分选法、微流体法、试剂盒提取法 5 种。

2.1 离心法

2.1.1 差速离心法:差速离心法是目前用于提取 MV 最常用的方法。尽管各实验室流程不尽一致,但主要步骤基本相同:低速离心(300×g, 10 min)除去死亡细胞及大的凋亡碎片;高速离心(各实验室不同,1 000~20 000×g)除去大的囊泡及碎片;超速离心(100 000×g)沉淀 MV。如需得到纯度更高的 MV,可将 MV 沉淀再次超速离心(100 000×g)1 次。应用差速离心法分离 MV 过程中,一些蛋白质、凋亡小体、核小体碎片会随 MV 沉淀在一起,导致 MV 的纯度降低。同时各实验室间离心参数不同,如离心时间、相对离心力、温度、离心机转子性能等因素均会影响 MV 的分离效率^[14]。此外,高速离心会导致细胞的破裂及活化,造成 MV 的“人为”释放。

2.1.2 蔗糖梯度离心法:基于蛋白、凋亡小体、核小体碎片等具有不同的悬浮密度(MV 1.08~1.22 g/mL),蔗糖梯度离心法能将 MV 从上述物质中纯化出来。

2.2 微量过滤法:与微滤膜不结合的蛋白,如膜联蛋白 V 能通过微量过滤法被提取,但 TSG 等能与微滤膜结合的物质不能通过此法分离;同时微量过滤法存在不能将 MV 凝集、微滤过程中易掺杂其他物质等问题。

2.3 磁珠分选法:磁珠分选法基于几乎所有 MV 表达 CD9、CD63、CD81 等表面标志物的原理,此法获得的 MV 能够很好地应用于后续的流式、免疫荧光检测;但磁珠分选不适用于大样本的处理,且磁珠分离出的 MV 洗脱后能否保持原有功能尚无定论。

2.4 微流体法:微流体法具有样本需求小、花费低等优点,但同样不适用于大样本 MV 的提取。

2.5 试剂盒提取法:试剂盒提取法是近年来出现的较为便捷的 MV 提取方法,将样本与 MV 沉淀液共孵育一定时间即可将 MV 沉淀出来。

各种 MV 分离方法的效率报道不一,各种方法互相并不排斥,部分技术的结合可使 MV 分离效率更佳。更有效、稳定、可重复的 MV 标准分离方法亟需建立,以便为其功能研究、应用方面的研究打下基础。

3 MV 的检测

MV 的检测技术主要包括光学、非光学方法。

3.1 电镜技术:电镜技术包括透射电镜、冷冻蚀刻电镜等,

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2014.11.018

基金项目:国家自然科学基金(81270642)

作者单位:100853 北京,解放军总医院血液科

通信作者:高春记, Email: gaochunji@hotmail.com

电镜能够直观提供 MV 的结构,因而在 MV 的研究领域被广泛应用。

3.2 原子力显微镜:原子力显微镜具备纳米级分辨率,特别适用于 MV 形态的观察。

3.3 纳米粒子跟踪分析技术 (NTA):NTA 能够获得 MV 的浓度、大小分布等参数;但光散射模式下的 NTA 不能区分蛋白聚集物与 MV。

3.4 电阻脉冲检测:电阻脉冲检测是 NTA 的替代技术,通过纳米孔离子电流的变化探测 MV。

3.5 动态光散射检测技术 (DLS):DLS 适用于单分散性的 EV。对于异质性的 MV 而言,DLS 的实用性较低,且结果因分析软件的不同而异。X 射线小角散射技术、体积排阻色谱联合 DLS 技术现已成功用于 MV 的追踪检测^[16]。

3.6 流式细胞术 (FCM):FCM 是唯一能用于 MV 定性兼定量检测的技术,常规的流式检测下限为 500 nm,新型仪器能检测到直径 100 nm 的物质,因而 FCM 适用于直径大于仪器检测阈值 MV 的检测;同时 FCM 检测出的 MV 信号不能区分是单个较大的 MV 抑或一群较小的 MV;将 MV 结合到微米级乳胶颗粒上可方便地用于 FCM,但不能再定量检测。

3.7 蛋白印迹法:蛋白印迹法是通过检测 MV 表面标志物,如 CD9、CD63、CD81 来反映 MV,不适用于 MV 定量。

尽管检测技术众多,但尚无标准的检测方法,实践中常将几种方法联合用于 MV 的检测。精确、可靠、快速检测方法的建立是 MV 研究亟待解决的问题。

4 MSC-MV 的组织修复作用

4.1 肾组织修复:Bruno 等^[17]将 MSC-MV 与肾小管上皮细胞 (TEC) 共孵育,发现 MSC-MV 在促进 TEC 增殖的同时可抑制其凋亡,将 MSC-MV 应用于甘油诱发的急性肾损伤 (AKI) 小鼠模型,结果与体外实验一致,小鼠血尿素氮、肌酐等指标明显下降,MSC-MV 对肾损伤修复作用与 MSC 相当。在肾次全切除、缺血/再灌注 (I/R) 损伤、顺铂诱导小鼠 AKI 模型中,MSC-MV 同样具备组织修复功能^[18-22]。

4.2 心肌修复:Lai 等^[23]研究发现,MSC 培养液对小鼠梗死心肌具有保护作用,经分离、鉴定显示 MSC-MV 发挥了心肌保护作用。Bian 等^[24]研究发现,MSC-MV 能够加速小鼠急性梗死心肌血流恢复,减小梗死面积,保持心肌收缩、舒张期功能。Feng 等^[25]研究发现,MSC-MV 可明显减轻心肌纤维化。Arslan 等^[26]研究发现,MSC-MV 可减小 I/R 损伤小鼠心肌梗死面积,增强 I/R 损伤心肌细胞的生存能力。

4.3 神经修复:Xin 等^[27]研究发现,MSC-MV 能够促进神经突触的生长;在小鼠大脑中动脉闭塞卒中模型中,MSC-MV 可改善神经突触的可塑性及神经突触的重构,促进神经及血管再生,加快卒中小鼠神经功能的恢复^[28-29]。Raisi 等^[30]研究发现,MSC-MV 可促进小鼠受损坐骨神经的功能恢复。

4.4 肺组织修复:Lee 等^[31]研究发现,在小鼠缺氧性肺动脉高压模型中,MSC-MV 可抑制缺氧所致的血管重构、降低炎症及增生介质的水平,对缺血性肺动脉高压血管具有保护作用。Zhu 等^[32]研究发现,在大肠杆菌内毒素致小鼠急性肺损

伤 (ALI) 模型中,MSC-MV 具有抗炎、加快恢复肺蛋白渗透率的作用。

4.5 肝组织修复:Li 等^[33]研究发现,在四氯化碳诱导的肝纤维化模型中,MSC-MV 可减轻肝脏炎症反应及胶原沉积,抑制上皮细胞向间质细胞转化,发挥肝组织修复作用。

4.6 皮肤创伤修复:Zhang 等^[34]研究发现,MSC-MV 可促进热刺激后皮肤细胞的增殖,并抑制其凋亡,在大鼠皮肤烧伤模型中,MSC-MV 能促进烧伤部位的再上皮化,加快伤口愈合。

4.7 移植物抗宿主病 (GVHD) 组织修复:Kordelas 等^[35]报道了 1 例采用 MSC-MV 治疗 GVHD 的患者,结果显示,患者皮肤、黏膜及肠道的临床表现得到明显缓解,激素用量明显减少,证实了 MSC-MV 在 GVHD 组织修复方面的功效。

4.8 糖尿病 (DM) 受损胰腺细胞修复:1 型 DM 是由自身免疫介导下胰腺 B 细胞群受损所引起。MSC-MV 具备独特的免疫调节作用,目前针对其在 DM 受损细胞修复方面的临床研究正在进行。

4.9 关节退行性变、风湿性疾病组织修复:Strassburg 等^[36]研究发现,MV 与髓核细胞的相互作用可能是 MSC 促进退化的椎间盘结构恢复的一种机制。MSC-MV 因其抗纤维化、抗凋亡、免疫调节功能,可能在骨关节炎、风湿性关节炎等疾病中发挥组织修复作用^[15]。

5 MSC-MV 的作用机制

5.1 促进细胞增殖、抑制细胞凋亡:Bruno 等^[18]研究发现,MSC-MV 通过上调抗凋亡基因 *bcl-xl*、*bcl2*、*birc8* 及下调促凋亡基因 *Casp1*、*Casp8*、*LTA* 发挥组织修复作用。Zhou 等^[21]研究发现,MSC-MV 可上调 *bcl2*、下调促凋亡基因 *bax*,抑制细胞凋亡;同时活化细胞外信号调节激酶,以促进细胞增殖,发挥组织修复的作用。

5.2 免疫调节:Zou 等^[20]研究发现,MSC-MV 可降低巨噬细胞趋化蛋白 *CX3CL1* 的表达及巨噬细胞的浸润,下调肿瘤坏死因子 (TNF),上调白细胞介素 -10 (IL-10),促进组织修复。Kordelas 等^[35]研究发现,MSC-MV 可降低 GVHD 患者 *IL-1 β* 、*TNF- α* 及 γ -干扰素水平,促进受损组织修复。

5.3 促血管生成:Bian 等^[24]研究发现,MSC-MV 通过促进血管生成发挥组织修复作用,其中促血管生成作用可能是通过 MV 传递具有血管生成功能的蛋白,或者通过传递 miRNA,在转录后水平调节基因表达,参与血管的生成。Zhang 等^[37]在体内外实验均发现,MSC-MV 具有促进血管生成的作用。

5.4 投递 mRNA:对 MSC-MV 内 RNA 进行微阵列芯片分析发现,MSC-MV 内富含涉及细胞增殖、免疫调节、转录的 mRNA,采用 RNA 酶处理 MSC-MV 后,其组织修复作用消失^[17]。说明 MSC-MV 可能通过传递 mRNA 至靶细胞中发挥组织修复作用。Tomasoni 等^[38]研究发现,MSC-MV 通过传递胰岛素样生长因子 1 受体的 mRNA 至 TEC 中发挥组织修复功能。Zhu 等^[32]研究发现,MSC-MV 通过增加受损肺泡中角化细胞生长因子 mRNA 水平发挥组织修复作用。

5.5 投递 miRNA:Zou 等^[20]研究发现,MSC-MV 可能通过

传递 miRNA-15a、miRNA-15b、miRNA-16 至靶细胞中发挥组织修复作用。Lindoso 等^[39]研究发现, MSC-MV 能够传递 miRNA 至靶细胞并调节 miRNA 的表达, 通过下调涉及细胞凋亡、细胞骨架重构相关的 mRNA 发挥组织修复作用。Feng 等^[25]研究发现, MSC-MV 富含 miRNA-22, miRNA-22 通过与甲基化 CpG 结合蛋白(一类能与甲基化 CpG 特异性结合并相互作用的蛋白质, 在基因沉默中发挥关键作用)结合发挥抗凋亡作用, 以促进组织修复。Yu 等^[40]研究发现, MSC-MV 通过传递 miRNA-221 抑制凋亡, 发挥心肌保护功能。Xin 等^[27-29]研究发现, MSC-MV 传递 miRNA-133b 至神经细胞及星形胶质细胞, 通过调控细胞增殖、凋亡及其他因子功能, 促进神经突触生长。Lee 等^[31]研究发现, MSC-MV 可以通过抑制缺氧活化的信号转导及转录激活因子 3, 下调 miRNA-17, 上调 miRNA-204 (在肺动脉高压患者中降低的一种关键 miRNA), 发挥组织修复功能。

5.6 投递蛋白: Arslan 等^[26]研究发现, MSC-MV 通过传递特定蛋白至靶细胞, 增加三磷酸腺苷(ATP)水平, 降低氧化应激, 活化磷脂酰肌醇 3 激酶/丝氨酸激酶(PI3K/AKT)通路(一种参与调节细胞增殖、分化、凋亡、迁移等多种细胞功能的信号通路), 增强心肌生存能力, 避免不利心肌重塑, 发挥组织修复作用。Zhang 等^[34]研究发现, MSC-MV 传递 Wnt4 至靶细胞, 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路(一种参与调节细胞增殖、分化、极化、凋亡等细胞功能的信号通路)及 AKT 的活化, 上调 bcl2 蛋白水平, 抑制细胞凋亡, 同时 AKT 的活化可促进细胞增殖, 共同发挥组织修复作用。

综上, MSC-MV 作为一种传递介质, 在蛋白、mRNA、miRNA 水平投递特定内容物至靶细胞中, 通过调控细胞增殖和凋亡、血管再生、免疫调节等多种途径发挥组织修复的功能。

6 展望

目前 MSC 广泛应用于组织再生修复领域。与 MSC 比较, 作为非细胞成分的 MSC-MV 具有操作更简便(分离方法相对简单, 直接使用)、性能更稳定(-80℃保存 2 年仍能保持其生物学功能)、规避了 MSC 自身副作用等特点。与可溶性信号转导物质不同, MV 的脂质双分子层结构使其所传递的信号物质不会被细胞外介质稀释, 这种“载体式”信号转导方式使 MV 具备更好的信号转导效率。因而 MSC-MV 在再生医学方面具有广阔的应用前景。

参考文献

- [1] 陈齐红, 邱海波, 杨毅. 间充质干细胞治疗急性肺损伤作用机制研究进展[J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(10): 637-640.
- [2] 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[J]. 中国危重病急救医学, 2009, 21(11): 700-702.
- [3] 李琼, 张珉, 郭志坤, 等. 间充质干细胞的生物学特性及心血管修复潜能的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2012, 34(1): 75-84.
- [4] 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[J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(1): 18-20.
- [5] 郭子宽. 间充质干细胞及其临床应用中的几个问题[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(1): 1-10.
- [6] Morigi M, Benigni A. Mesenchymal stem cells and kidney repair[J]. Nephrol Dial Transplant, 2013, 28(4): 788-793.
- [7] 杨国勋, 刘唐威, 钟国强, 等. 骨髓间充质干细胞移植对心肌梗死后心功能的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(7): 428-430.
- [8] 曲丽霞, 朱巧, 张雷. 复方丹参滴丸对骨髓干细胞移植梗死心肌胶原蛋白表达的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16(3): 162-164.
- [9] 罗庆, 张晨, 宋关斌. 骨髓间充质干细胞旁分泌作用在组织损伤修复中的研究进展[J]. 生物医学工程学杂志, 2012, 29(5): 999-1002.
- [10] 田甜, 贾赤宇. 骨髓间充质干细胞诱导分化为血管内皮细胞在组织损伤修复中的研究现状[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2012, 7(4): 418-421.
- [11] 陈岩, 杨关林, 白雪松, 等. 穴位注射骨髓间充质干细胞对急性心肌梗死模型大鼠血流动力学的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20(4): 223-226.
- [12] Sabin K, Kikyo N. Microvesicles as mediators of tissue regeneration[J]. Transl Res, 2014, 163(4): 286-295.
- [13] 李志勇, 郭子宽. 释放膜微粒: 间充质干细胞治疗的新机制[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2012, 8(3): 164-166.
- [14] Cvjetkovic A, Lötvall J, Lässer C. The influence of rotor type and centrifugation time on the yield and purity of extracellular vesicles[J]. J Extracell Vesicles, 2014: 3.
- [15] Maumus M, Jorgensen C, Noël D. Mesenchymal stem cells in regenerative medicine applied to rheumatic diseases: role of secretome and exosomes[J]. Biochimie, 2013, 95(12): 2229-2234.
- [16] Varga Z, Yuana Y, Grootemaat AE, et al. Towards traceable size determination of extracellular vesicles[J]. J Extracell Vesicles, 2014: 3.
- [17] Bruno S, Grange C, Deregibus MC, et al. Mesenchymal stem cell-derived microvesicles protect against acute tubular injury[J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(5): 1053-1067.
- [18] Bruno S, Grange C, Collino F, et al. Microvesicles derived from mesenchymal stem cells enhance survival in a lethal model of acute kidney injury[J]. PLoS One, 2012, 7(3): e33115.
- [19] Gatti S, Bruno S, Deregibus MC, et al. Microvesicles derived from human adult mesenchymal stem cells protect against ischaemia-reperfusion-induced acute and chronic kidney injury[J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(5): 1474-1483.
- [20] Zou X, Zhang G, Cheng Z, et al. Microvesicles derived from human Wharton's Jelly mesenchymal stromal cells ameliorate renal ischemia-reperfusion injury in rats by suppressing CX3CL1[J]. Stem Cell Res Ther, 2014, 5(2): 40.
- [21] Zhou Y, Xu H, Xu W, et al. Exosomes released by human umbilical cord mesenchymal stem cells protect against cisplatin-induced renal oxidative stress and apoptosis in vivo and in vitro[J]. Stem Cell Res Ther, 2013, 4(2): 34.
- [22] He J, Wang Y, Sun S, et al. Bone marrow stem cells-derived microvesicles protect against renal injury in the mouse remnant kidney model[J]. Nephrology (Carlton), 2012, 17(5): 493-500.
- [23] Lai RC, Arslan F, Lee MM, et al. Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Stem Cell Res, 2010, 4(3): 214-222.
- [24] Bian S, Zhang L, Duan L, et al. Extracellular vesicles derived from human bone marrow mesenchymal stem cells promote angiogenesis in a rat myocardial infarction model[J]. J Mol Med (Berl), 2014, 92(4): 387-397.
- [25] Feng Y, Huang W, Wani M, et al. Ischemic preconditioning potentiates the protective effect of stem cells through secretion of exosomes by targeting Mecp2 via miR-22[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e88685.
- [26] Arslan F, Lai RC, Smeets MB, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes increase ATP levels, decrease oxidative stress

and activate PI3K/Akt pathway to enhance myocardial viability and prevent adverse remodeling after myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Stem Cell Res*, 2013, 10 (3): 301-312.

[27] Xin H, Li Y, Buller B, et al. Exosome-mediated transfer of miR-133b from multipotent mesenchymal stromal cells to neural cells contributes to neurite outgrowth [J]. *Stem Cells*, 2012, 30 (7): 1556-1564.

[28] Xin H, Li Y, Liu Z, et al. MiR-133b promotes neural plasticity and functional recovery after treatment of stroke with multipotent mesenchymal stromal cells in rats via transfer of exosome-enriched extracellular particles [J]. *Stem Cells*, 2013, 31 (12): 2737-2746.

[29] Xin H, Li Y, Cui Y, et al. Systemic administration of exosomes released from mesenchymal stromal cells promote functional recovery and neurovascular plasticity after stroke in rats [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013, 33 (11): 1711-1715.

[30] Raisi A, Azizi S, Delirez N, et al. The mesenchymal stem cell-derived microvesicles enhance sciatic nerve regeneration in rat: a novel approach in peripheral nerve cell therapy [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2014, 76 (4): 991-997.

[31] Lee C, Mitsialis SA, Aslam M, et al. Exosomes mediate the cytoprotective action of mesenchymal stromal cells on hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. *Circulation*, 2012, 126 (22): 2601-2611.

[32] Zhu YG, Feng XM, Abbott J, et al. Human mesenchymal stem cell microvesicles for treatment of *Escherichia coli* endotoxin-induced acute lung injury in mice [J]. *Stem Cells*, 2014, 32 (1): 116-125.

[33] Li T, Yan Y, Wang B, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate liver fibrosis [J]. *Stem Cells Dev*, 2013, 22 (6): 845-854.

[34] Zhang B, Wang M, Gong A, et al. HucMSC-exosome mediated-Wnt4 signaling is required for cutaneous wound healing [J/OL]. *Stem Cells*, 2014 [2014-05-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24964196>. [published online ahead of print June 25, 2014].

[35] Kordelas L, Rebmann V, Ludwig AK, et al. MSC-derived exosomes: a novel tool to treat therapy-refractory graft-versus-host disease [J]. *Leukemia*, 2014, 28 (4): 970-973.

[36] Strassburg S, Hodson NW, Hill PI, et al. Bi-directional exchange of membrane components occurs during co-culture of mesenchymal stem cells and nucleus pulposus cells [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (3): e33739.

[37] Zhang HC, Liu XB, Huang S, et al. Microvesicles derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells stimulated by hypoxia promote angiogenesis both in vitro and in vivo [J]. *Stem Cells Dev*, 2012, 21 (18): 3289-3297.

[38] Tomasoni S, Longaretti L, Rota C, et al. Transfer of growth factor receptor mRNA via exosomes unravels the regenerative effect of mesenchymal stem cells [J]. *Stem Cells Dev*, 2013, 22 (5): 772-780.

[39] Lindoso RS, Collino F, Bruno S, et al. Extracellular vesicles released from mesenchymal stromal cells modulate miRNA in renal tubular cells and inhibit ATP depletion injury [J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23 (15): 1809-1819.

[40] Yu B, Gong M, Wang Y, et al. Cardiomyocyte protection by GATA-4 gene engineered mesenchymal stem cells is partially mediated by translocation of miR-221 in microvesicles [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (8): e73304.

(收稿日期: 2014-07-23)
(本文编辑: 李银平)

• 消息 •

中国科技信息研究所 2014 年版《中国科技期刊引证报告》(核心版)
——临床医学综合类期刊影响因子和综合评价总分前 10 位排序表

期刊名称	影响因子	排位	期刊名称	综合评价总分	排位
中华危重病急救医学	1.465	1	中华危重病急救医学	68.1	1
中国中西医结合急救杂志	1.076	2	实用医学杂志	61.3	2
中国全科医学	0.899	3	中国全科医学	61.1	3
中华全科医学	0.866	4	中国中西医结合急救杂志	48.7	4
中国疼痛医学杂志	0.862	5	中华急诊医学杂志	44.1	5
中国血液净化	0.803	6	中国血液净化	42.6	6
中华急诊医学杂志	0.763	7	中国临床医学	42.5	7
临床血液学杂志	0.746	8	中国急救医学	41.8	8
中国输血杂志	0.736	9	中华全科医学	41.5	9
实用医学杂志	0.676	10	中国疼痛医学杂志	41.4	10

——中西医结合医学类期刊影响因子和综合评价总分前 10 位排序表

期刊名称	影响因子	排位	期刊名称	综合评价总分	排位
中国中西医结合急救杂志	1.076	1	中国中西医结合杂志	76.2	1
中国中西医结合杂志	0.978	2	Journal of Intergerative Medicine	53.4	2
Journal of Intergerative Medicine	0.640	3	现代中西医结合杂志	52.8	3
中西医结合肝病杂志	0.584	4	中国中西医结合急救杂志	45.7	4
中国中西医结合肾病杂志	0.583	5	中国中西医结合心脑血管病杂志	39.1	5
中国中西医结合心脑血管病杂志	0.547	6	世界中西医结合杂志	36.8	6
现代中西医结合杂志	0.503	7	中西医结合肝病杂志	34.3	7
世界中西医结合杂志	0.482	8	中国中西医结合外科杂志	33.8	8
中国中西医结合外科杂志	0.377	9	中国中西医结合肾病杂志	29.4	9
中国中西医结合皮肤性病学杂志	0.332	10	中国中西医结合消化杂志	27.2	10