

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.01309

CD34 阳性骨髓干细胞归巢兔栓塞肺组织

顾俊¹,倪松石^{1*},黄华²

1. 南通大学附属医院呼吸内科, 南通 226001
2. 南通大学附属医院病理科, 南通 226001

[摘要] **目的** 观察骨髓干细胞(BMSCs)动员后向栓塞肺组织归巢的情况,初步探讨 BMSCs 归巢栓塞肺组织的可能机制。**方法** 选取 30 只健康的中国大耳白兔,雌雄不拘,随机分成 2 组:肺血栓栓塞症(PTE)组(模型组)、PTE+粒细胞集落刺激因子(G-CSF)动员组(实验组),每组 15 只。经股静脉穿刺置管注入自体血栓,建立兔急性 PTE 模型。其中,模型组仅建立 PTE 模型;实验组在建立模型前 4 d 每天及建立模型后即刻按 $10 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 皮下注射 G-CSF,共 5 d。两组均于建立模型后 24 h 处死动物,观察大体标本,行 HE 染色进行病理检查,用免疫组化法检测肺组织栓塞区、边缘区、正常区 CD34 及 SDF-1 的表达,使用医用图像处理系统对肺组织 CD34 和 SDF-1 的免疫组化染色切片进行图像分析,计算其相对含量。**结果** (1)大体标本观察:两组兔肺组织均存在损伤性改变,表现为片状出血灶、局部肺组织苍白区、肺组织膨胀不全等。(2)光镜下病理观察:两组兔肺组织栓塞区均表现为肺间质水肿充血、肺泡腔出血渗出,其中实验组栓塞区肺间质中可见较多体积较大的单个核细胞浸润。(3)肺组织 CD34 免疫组化染色与图像分析结果:CD34 主要表达在栓塞区,边缘区少量表达,正常区很少表达。实验组栓塞区 CD34 的表达高于模型组($P < 0.01$),且实验组栓塞区内浸润的 CD34 阳性单个核细胞较多,而模型组少见。(4)肺组织 SDF-1 免疫组化染色与图像分析结果:SDF-1 主要表达在栓塞区,边缘区、正常区均无表达。实验组栓塞区 SDF-1 的表达高于模型组($P < 0.01$)。**结论** PTE 发生后存在 CD34 阳性 BMSCs 向栓塞肺组织归巢现象;PTE 发生后肺组织栓塞区 SDF-1 表达加强可能是吸引 CD34 阳性 BMSCs 归巢栓塞肺组织的机制之一;使用 G-CSF 动员后能加强 PTE 后肺组织栓塞区 SDF-1 的表达,从而吸引更多的 CD34 阳性 BMSCs 归巢到栓塞肺组织。

[关键词] 肺栓塞;粒细胞集落刺激因子;骨髓干细胞;归巢;基质细胞衍生因子 1;CD34 抗原

[中图分类号] R 563.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2012)12-1309-06

CD34⁺ bone marrow stem cells homing to embolized rabbit lung tissue

GU Jun¹, NI Song-shi^{1*}, HUANG Hua²

1. Department of Respiratory Medicine, The Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu, China
2. Department of Pathology, The Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu, China

[Abstract] **Objective** To observe the homing of bone marrow stem cells (BMSCs) to the embolized lung tissues after mobilization and to investigate the potential mechanisms. **Methods** Thirty healthy Chinese big-ear rabbits were randomized into two groups regardless of gender: pulmonary thromboembolism (PTE) group (model group), PTE+granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) mobilization group (experimental group), with each group having 15 animals. Stable PTE models were established by injecting autologous thrombus into the femoral veins of the animals (model group). The animals in the experimental group received daily hypodermic injection of G-CSF ($10 \mu\text{g}/[\text{kg} \cdot \text{d}]$) for five days, which was started 4 days before the establishing PTE models and ended at one day after the models were established. The animals were sacrificed 24 hours after modeling in both groups for general sample observation. Hematoxylin-eosin (HE) staining was done for the samples. Immunohistochemical analysis was done to detect the expressions of CD34 and SDF-1 in the embolized area, edge area, and normal area. A medical image processing software was used to analyze the results of immunohistochemical results to calculate the relative contents of CD34 and SDF-1. **Results** (1)General sample observation: the animals exhibited the damage of lung tissues in both groups, including splinter hemorrhage sites, local pale region and atelectasis. (2)Microscopic pathological observation: the embolized areas of all animals exhibited interstitial edema and hyperemia, and many red blood cells entered the pulmonary alveoli. Increased monocyte infiltration was detected in the experimental group. (3)Results of immunohistochemical analyses and image analyses of CD34: Most CD34 expression was found in the embolized area, very weak expression was found

[收稿日期] 2012-09-27 **[接受日期]** 2012-10-23

[基金项目] 南通市社会发展项目(S2008017). Supported by Society Development Project of Nantong City (S2008017).

[作者简介] 顾俊, 硕士, 主治医师. E-mail: docgj@126.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 0513-81161621, E-mail: jsntnss@163.com

in the edge area, and hardly any was detected in the normal area. CD34 expression in embolized area was significantly higher in the experimental group than that in the model group ($P < 0.01$). More monocytes expressing CD34 were seen in the experimental group and only a small number of them were found in the model group. (4) Results of immunohistochemical analyses and image analyses of SDF-1: Most SDF-1 expression was found in the embolized area, and no expression was found in the edge area and normal area. SDF-1 expression in embolized area was significantly higher in experimental group than in the model group ($P < 0.01$). **Conclusion** BMSCs expressing CD34 can home to the embolized lung tissues after PTE. The increased SDF-1 expression may be one of the mechanisms of BMSCs homing to embolized lung tissues after PTE. Mobilization with G-CSF can increase SDF-1 expression in embolized area, which can attract more BMSCs to home to embolized lung tissues.

[**Key words**] pulmonary embolism; granulocyte colony-stimulating factor; bone marrow stem cells; homing; stromal cell-derived factor-1; CD34 antigens

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(12): 1309-1314]

肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE)为来自静脉系统或右心的血栓阻塞肺动脉及其分支所致的疾病,以肺循环和呼吸功能障碍为其主要临床和病理生理特征^[1]。在美国,未经治疗的PTE患者病死率高达25%~30%,在临床死因中仅次于肿瘤、心肌梗死^[2]。因此,PTE的预防、早期诊断和治疗越来越受到人们的重视。

PTE常用的治疗措施包括溶栓治疗、抗凝治疗、外科治疗、介入治疗等,而以上治疗对于已经发生坏死、纤维化的肺脏组织不能起到修复作用。骨髓干细胞(bone marrow stem cells, BMSCs)是一类具有无限或较长期增殖、自我更新和分化潜能的细胞,其在体内外可以分化为组织细胞,并修复那些不能再生或修复缓慢的组织器官。Abreu等^[3]研究表明,BMSCs能够参与肺组织的再生修复、抑制炎症反应和免疫调节等功能;Chistiakov等^[4]研究发现,内源性和外源性干细胞在修复肺组织损伤并且在再生上皮结构中起着很重要的作用。粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)是BMSCs强有力的动员剂,可以使外周血BMSCs数目增加,从而有利于其向损伤坏死组织归巢和进一步分化。Ishizawa等^[5]用注射全反式维甲酸、G-CSF分别或联合治疗弹性蛋白酶诱导的肺气肿动物模型,结果显示全反式维甲酸、G-CSF都能促进肺脏的再生和增加肺泡中骨髓来源的干细胞数量,促进BMSCs向肺泡上皮细胞转化,从而改善肺气肿模型肺泡结构重建,且两者联合治疗时出现累加效应。近年来研究发现肺组织损伤发生后局部骨髓来源的干细胞数量增多,可能达到修复甚至再生肺脏组织的目的,且其对损伤肺组织的修复更接近生理性修复,更有可能恢复肺脏组织原有的解剖结构和功能,提示BMSCs动员将可能成为PTE治疗的新手段^[6]。

本实验通过建立中国大耳白兔急性PTE模型,分别检测各组实验动物肺组织栓塞区、边缘区、正常区CD34及基质细胞衍生因子(stromal cell-derived

factor 1, SDF-1)的表达,观察BMSCs动员后向栓塞肺组织归巢的情况,并初步探讨BMSCs归巢栓塞肺组织的可能机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物 选取健康中国大耳白兔30只,雌雄不拘,体质量2.5~3.0 kg,6~8个月龄,由南通大学实验动物中心提供和代为饲养。

1.2 主要药品、试剂和仪器 重组人G-CSF[惠尔血,麒麟鲲鹏(中国)生物药业有限公司];兔抗兔CD34多克隆抗体(浓缩型,武汉博士德生物工程有限公司,编号:BA3414);兔抗兔SDF-1多克隆抗体(浓缩型,武汉博士德生物工程有限公司,编号:BA1389);二步法免疫组化检测试剂盒(北京中山金桥生物技术有限公司,包括:3% H₂O₂去离子水、聚合物辅助剂、辣根过氧化物酶标记羊抗兔/小鼠IgG多聚体);DAB试剂盒(北京中山金桥生物技术有限公司);自动免疫组化染色仪(美国Lab Vision公司);LOGENE-I医用图像处理系统(无锡朗珈生物医学工程有限公司)。

1.3 动物分组及给药 使用随机数字表法,将30只中国大耳白兔随机分成2组:PTE组(模型组)、PTE+G-CSF动员组(实验组),每组15只。模型组:仅建立兔PTE模型;实验组:在建立兔PTE模型前4 d每天以及建立模型后即刻按10 μg/(kg·d)剂量皮下注射G-CSF,共5 d。两组均至兔PTE模型建立后24 h处死动物。

1.4 兔PTE模型的建立 实验前从兔耳缘静脉采血约1.5 ml,置于预先消毒的玻璃平板上,室温下静置45 min后放入恒温水浴箱中,60℃水浴10 min,用消毒手术刀裁成约2 mm×2 mm×5 mm大小的血栓20个,悬浮在装有10 ml生理盐水的无菌注射器中备用;3%戊巴比妥钠经兔耳缘静脉注射麻醉后,将兔背位固定于专用手术台上,于腹股沟韧带下方2 cm沿着股动脉走向切开皮肤,暴露、游离股静

脉,用密闭式静脉留置针(20 GA×1.16 IN)行股静脉穿刺插管,接装有自体血栓的注射器,经留置针加压推注注入自体血栓,建立兔急性 PTE 模型;结扎股静脉,逐层缝合肌肉、筋膜及皮肤。处死前寄养于南通大学实验动物中心,按常规喂养。

1.5 动物处理、取材及肺组织观察 在建立 PTE 模型后 24 h,以切开颈总动脉放血方法处死动物。打开胸廓,完整取出肺组织,观察大体标本,随后立即固定于 10% 甲醛溶液中 24~48 h,捞出后观察肺栓塞后肺组织的表面情况,区分栓塞区、正常区及介于两者之间的边缘区,分别用锋利刀片沿肺动脉垂直方向取材,将组织标本修切成 0.5 cm×0.5 cm×0.3 cm 大小,再固定 6 h。常规石蜡包埋、切片,行 HE 染色进行常规病理检查。

1.6 免疫组化检测肺组织中 CD34 及 SDF-1 的表达 采用二步法,按免疫组化检测试剂盒说明书操作。

1.7 免疫组化染色程度判断和图像分析

1.7.1 免疫组化染色强度判定 采用双盲法,由 2 位病理科医师在事先不知道实验目的的情况下观察诊断,根据染色强度分为阴性(-)、弱阳性(+)、阳性(++)、强阳性(+++)。阴性为阴性对照的背景染色,弱阳性为强于背景的浅黄色染色;强阳性为棕褐色或深棕色,染色阳性介于弱阳性与强阳性之间。

1.7.2 对肺组织各区 CD34 和 SDF-1 的免疫组化染色切片进行图像分析 每张切片随机选取 5 个中倍显微镜视野(×200),对图像进行背底处理、平滑处理、三值分割,计算该视野的积分光密度值(integrated optical density, IOD)及这 5 个视野 IOD 的平均值,以该平均值代表该切片中 CD34 或 SDF-1 的相对含量。

1.8 统计学处理 应用 SAS 9.1.3 软件进行统计学分析,实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较采用方差分析,利用线性组合构建 Contrast 进行两两比较,检验水平(α)为 0.05。

2 结果

2.1 中国大耳白兔建立 PTE 模型后的一般表现 30 只大耳白兔建立 PTE 模型后即刻至 10 min 内出现鼻翼扇动、躁动、口唇发绀、呼吸加深加快、心率加快等表现。模型组及实验组各有 1 只兔发生猝死,按同样规格由南通大学实验动物中心提供补充。

2.2 肺组织大体标本观察 建立 PTE 模型后 24 h,两组动物均可见部分肺组织膨胀不全,肺组织表面可见较多出血灶,多分布在膈叶,以右侧明显,部

分肺组织可见片状苍白区,部分肺动脉开口处可见血栓(图 1)。

2.3 肺组织 HE 染色观察 模型组和实验组动物均可见肺动脉内血栓栓塞,证实造模成功(图 2A)。两组动物肺组织栓塞区均可见肺间质增厚、水肿,其间见大量炎性细胞浸润、红细胞渗出,肺泡腔内可见粉染蛋白样渗出物、巨噬细胞、淋巴细胞、红细胞等,并可见肺膨胀不全、肺不张(图 2B、2C),其中实验组栓塞区肺间质中可见较多体积较大的单个核细胞浸润,其胞核较大而圆,胞质较少(图 2D),推测可能是 BMSCs 浸润;两组动物肺组织边缘区肺泡间隔均轻度增厚水肿,内见少许炎性细胞浸润、红细胞渗出,肺泡腔可见少许巨噬细胞(图 2E);两组动物肺组织正常区肺泡结构完整,肺泡内无明显出血及渗出,肺间质内见少许炎性细胞浸润。

2.4 各组动物 CD34 和 SDF-1 在肺组织的表达

2.4.1 免疫组化染色结果 实验组栓塞区 CD34 染色最强,呈强阳性(图 3A),可见到较多 CD34 阳性的单个核细胞浸润(图 3B);模型组栓塞区 CD34 染色呈阳性,仅见少许 CD34 阳性的单个核细胞浸润(图 3C)。实验组边缘区 CD34 染色阳性,并可见少许 CD34 染色阳性的单个核细胞浸润(图 3D);模型组边缘区 CD34 染色呈弱阳性,未见 CD34 染色阳性的单个核细胞。两组动物正常区 CD34 染色均呈弱阳性(图 3E)。实验组栓塞区 SDF-1 染色最强,呈强阳性(图 3F),模型组栓塞区 SDF-1 染色呈阳性(图 3G),而两组动物边缘区、正常区 SDF-1 染色均呈阴性(图 3H、3I)。

CD34 和 SDF-1 的免疫组化阳性反应产物均呈棕黄色。其中 CD34 的阳性信号主要位于细胞胞质中,主要表达在栓塞区,边缘区少量表达,正常区很少表达;SDF-1 的阳性信号主要位于细胞胞质及细胞外基质中,只表达在栓塞区,而边缘区、正常区均未见表达。详见表 1。

2.4.2 肺组织切片免疫组化染色图像分析结果 模型组栓塞区 CD34 的 IOD 值与同组边缘区、正常区比较差异有统计学意义($P < 0.01$),而边缘区、正常区 CD34 的 IOD 值比较差异无统计学意义($P > 0.05$);实验组栓塞区 CD34 的 IOD 值与同组边缘区、正常区比较差异有统计学意义($P < 0.01$),而边缘区 CD34 的 IOD 值与同组正常区比较差异有统计学意义($P < 0.01$);实验组栓塞区与边缘区 CD34 的 IOD 值与模型组相应区域比较差异有统计学意义($P < 0.01$),实验组正常区 CD34 的 IOD 值与模型组正常区比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 2。

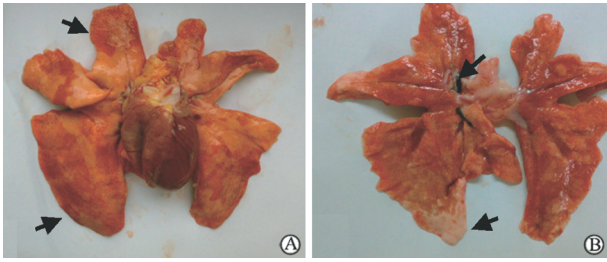


图 1 兔肺组织大体标本观察

Fig 1 General sample observation of rabbit pulmonary tissue

A: Model group. Arrows indicate the splinter hemorrhage sites. B: Experimental group. Arrows indicate the native thrombus and local pale region

模型组栓塞区 SDF-1 的 IOD 值与同组边缘区、正常区比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 而边缘区、正常区 SDF-1 的 IOD 值比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 实验组栓塞区 SDF-1 的 IOD 值与同组边缘区、正常区比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 而边缘区 SDF-1 的 IOD 值与同组正常区比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 实验组栓塞区 SDF-1 的 IOD 值与模型组栓塞区比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 实验组边缘区、正常区 SDF-1 的 IOD 值与模型组相应区域比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。详见表 2。

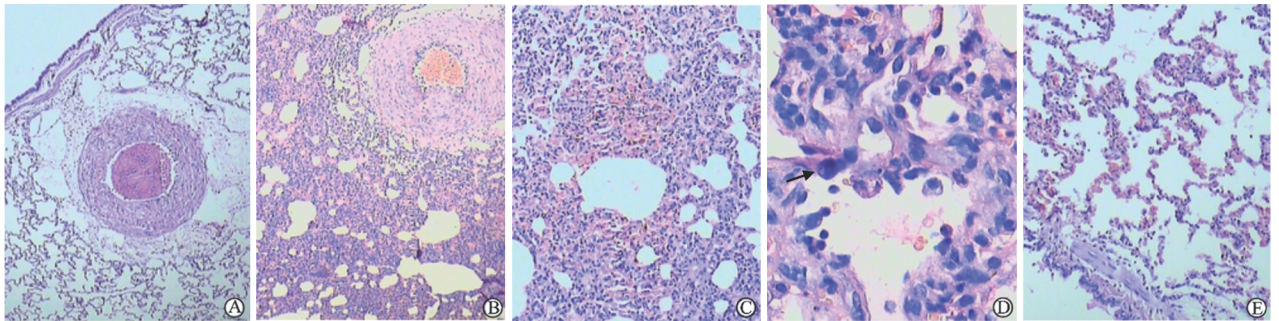


图 2 兔肺组织 HE 染色结果

Fig 2 HE staining of rabbit pulmonary tissues

A, B, E: Model group; C, D: Experimental group. B-D: Embolized area; E: Edge area. Arrow indicates the mononuclear cell infiltration. Original magnification: $\times 40$ (A, B); $\times 100$ (C, E); $\times 400$ (D)

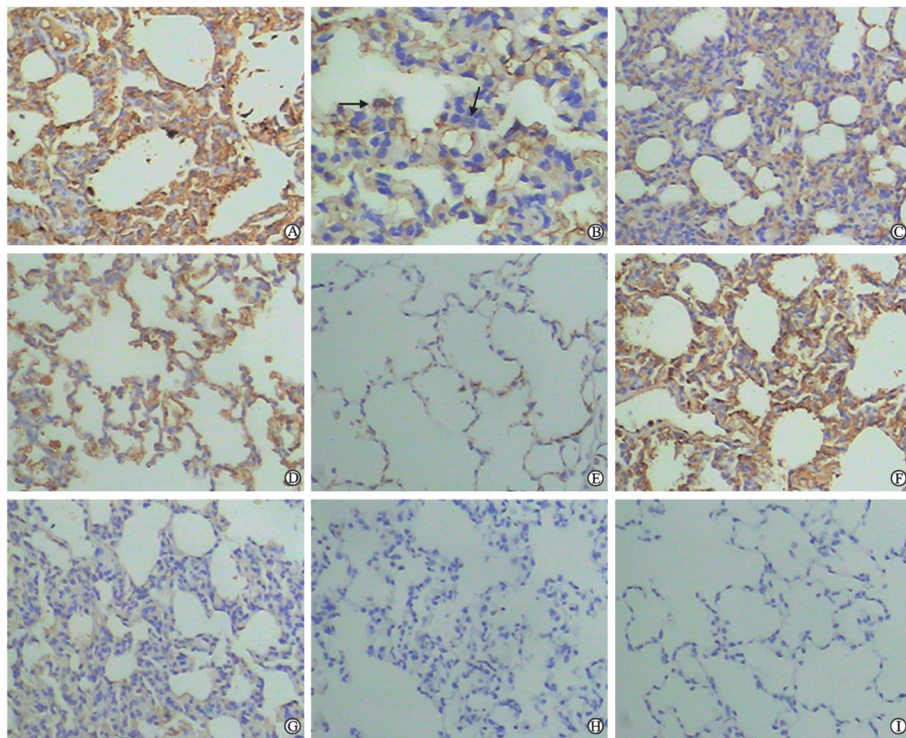


图 3 兔肺组织 CD34、SDF-1 免疫组化染色结果

Fig 3 Immunohistochemical staining of CD34 and SDF-1 in rabbit pulmonary tissues

A, B, D-F, I: Experimental group; C, G, H: Model group. A-E: CD34; F-I: SDF-1. A-C, F, G: Embolized area; D, H: Edge area; E, I: Normal area. Arrows indicate CD34⁺ mononuclear cell infiltration. Original magnification: $\times 200$ (A, C-I); $\times 400$ (B)

表 1 各组动物肺组织各区域 CD34 及 SDF-1 免疫组化染色水平

Tab 1 Immunohistochemical staining of CD34 and SDF-1 in different areas of pulmonary tissues in each group

Group		Embolized area	Edge area	Normal area
CD34	Model	++	+	+
	Experimental	+++	++	+
SDF-1	Model	++	—	—
	Experimental	+++	—	—

表 2 各组动物肺组织各区域 CD34、SDF-1 的 IOD 值

Tab 2 IOD values of CD34 and SDF-1 in different areas of pulmonary tissues in each group

n=15, $\bar{x} \pm s$

Group		Embolized area	Edge area	Normal area
CD34	Model	8.96±0.78	4.36±0.30**	4.28±0.24**
	Experimental	18.72±1.32▲▲	6.05±0.65**▲▲	4.41±0.16**△△
SDF-1	Model	7.10±0.54	2.89±0.12**	2.91±0.19**
	Experimental	15.80±1.13▲▲	2.94±0.21**	2.83±0.23**

** P<0.01 vs embolized area of the same group; △△ P<0.01 vs edge area of the same group; ▲▲ P<0.01 vs same area of the model group

3 讨 论

越来越多的研究表明, BMSCs 可以在体内外分化为各种类型的组织细胞, 在生理或病理情况下可能被“募集”到循环中, 利用干细胞“自发”地向损伤组织“归巢”, 并在特定的组织微环境作用下分化为受损组织细胞的特性, 起到修复缺血损伤组织、参与远处多种组织再生的作用^[7-8]。Rojas 等^[9]研究博来霉素诱导的小鼠肺损伤模型发现, 损伤肺分泌的可溶因子能引起骨髓间充质干细胞数量增加并迁移向损伤肺组织, 通过抑制炎症因子、激发生长因子的双向调控拮抗肺损伤和肺纤维化, 实现对肺的保护作用; Neuringer 等^[10]研究发现, 移植的干细胞可以修复肺泡上皮细胞、增加肺表面活性物质分泌, 借此可治疗新生儿或成人呼吸窘迫综合征。目前对 BMSCs 的鉴定、分离、纯化主要是通过细胞表面的表面标志进行的, 大多数研究将 CD34 阳性的单个核细胞视为干细胞^[11-12]。本实验通过建立中国大耳白兔急性 PTE 模型发现, 两组动物栓塞区均可见体积较大、胞核较大而圆、胞质较少的单个核细胞浸润, 其 CD34 免疫组化染色呈阳性, 证实 PTE 发生后存在 BMSCs 向栓塞肺组织归巢现象, 从而为 BMSCs 参与局部损伤肺组织修复及再生提供了可能。

干细胞向损伤靶器官归巢必须具备两个条件: 循环中有高水平的干细胞^[13]和靶器官的损伤。通常情况下, 外周血中 BMSCs 数量很少, 因此, 往往需要使用 BMSCs 动员剂将 BMSCs“驱赶”到外周血中, 从而使外周血干细胞达到治疗数量。G-CSF 是 BMSCs 强有力的动员剂^[14], G-CSF 不仅可以刺激骨髓 CD34 阳性细胞的增殖^[15], 而且可以动员 BM-

SCs(包括 CD34 阳性和 CD34 阴性细胞)至外周血, 使外周血的 CD34 阳性细胞数量增高数十倍, 而外周血中干细胞数量的升高是其向损伤坏死组织归巢和进一步分化的基础, 故本实验采用 G-CSF 作为 BMSCs 的动员剂。G-CSF 促进 BMSCs 增殖、释放入外周血也存在时间效应, 研究显示人或动物在应用 G-CSF 5~6 d 后外周血 BMSCs 数量达到最高峰^[16], 为使 PTE 发生后外周血有充足的 BMSCs 可供“募集”, 本研究中实验组动物选择在建立模型前 4 d 和建立模型当天使用 10 μg/(kg·d) G-CSF 皮下注射。结果发现, 实验组动物栓塞区 CD34 阳性的单个核细胞数明显多于模型组, 实验组动物栓塞区 CD34 的 IOD 值水平高于模型组, 差异有统计学意义, 证实使用 G-CSF 动员能够促进更多的 CD34 阳性 BMSCs 归巢到栓塞肺组织。

PTE 发生后, 局部肺组织发生损伤及一系列病理生理改变, 炎症因子的表达也发生相应改变。BMSCs 之所以能归巢到受损伤的肺组织, 可能是由于损伤的肺中产生了一些特殊的信号^[17]。肺内的趋化因子、黏附分子及气道上皮细胞释放的可溶性细胞因子在促使 BMSCs 分化为肺组织细胞或其前体细胞的过程中发挥了重要作用^[9], 尤其是肺释放的可溶性细胞因子, 如 SDF-1 与 BMSCs 表面的趋化因子受体(CXCR4)相结合, 促使 BMSCs 定向到肺组织内继而分化为成熟的肺组织细胞^[18]。研究表明, SDF-1 及其受体 CXCR4 是 BMSCs 动员和归巢的关键因子, SDF-1 是唯一高水平诱导 BMSCs 直接迁移的强有力的趋化因子^[19-20]。SDF-1 属于趋化因子 CXC 亚家族成员, CXCR4 是 SDF-1 的唯一受体。CXCR4 在造血细胞中广泛表达, 包括早期的

CD34 阳性祖细胞和髓系、淋系定向祖细胞。体外实验表明,在 transwell 体系中可诱导 CD34 阳性 BMSCs 向高浓度 SDF-1 方向迁移^[19]。本研究发现,PTE 发生后,局部栓塞肺组织内 SDF-1 的表达增加,从而“吸引”CD34 阳性的 BMSCs 向栓塞肺组织定向归巢,但这种“吸引”作用较弱,而使用 G-CSF 动员后可明显提高栓塞区肺组织 CD34 阳性细胞数量和增强栓塞区肺组织 SDF-1 的表达,从而吸引更多的 BMSCs 归巢到栓塞肺组织,为 BMSCs 参与局部肺组织的损伤修复提供了可能。而且,由于 SDF-1 仅在栓塞区表达,使得 BMSCs 能够更加准确地找到“损伤位置”。

总之,PTE 发生后存在 CD34 阳性 BMSCs 向栓塞肺组织归巢的现象;PTE 发生后肺组织栓塞区 SDF-1 的表达增强可能是吸引 CD34 阳性 BMSCs 归巢栓塞肺组织的机制之一;使用 G-CSF 动员能明显增强 PTE 后肺组织栓塞区 SDF-1 的表达,从而吸引更多的 CD34 阳性 BMSCs 归巢到栓塞肺组织。我们有理由相信,随着对肺组织再生理论认识的不断深入和实验方法的不断改进,BMSCs 动员可能会成为 PTE 治疗的一项新手段。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 陆再英,钟南山,谢毅,胡品津.内科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2009:79.

[2] Claus K. Advance in the diagnosis and treatment of pulmonary embolism[J]. Respiration,2003,70:4-6.

[3] Abreu S C, Antunes M A, Pelosi P, Morales M M, Rocco P R. Mechanisms of cellular therapy in respiratory diseases[J]. Intensive Care Med,2011,37:1421-1431.

[4] Chistiakov D A. Endogenous and exogenous stem cells: a role in lung repair and use in airway tissue engineering and transplantation[J]. J Biomed Sci,2010,17:92.

[5] Ishizawa K, Kubo H, Yamada M, Kobayashi S, Numasaki M, Ueda S, et al. Bone marrow-derived cells contribute to lung regeneration after elastase-induced pulmonary emphysema[J]. FEBS Lett,2004,556(1-3):249-252.

[6] Wan J, Lu L J, Miao R, Liu J, Xu X X, Yang T, et al. Alterations of bone marrow-derived endothelial progenitor cells following acute pulmonary embolism in mice[J]. Exp Biol Med (Maywood),2010,235:989-998.

[7] Steinert A F, Rackwitz L, Gilbert F, Nöth U, Tuan R S. Concise review: the clinical application of mesenchymal stem cells for musculoskeletal regeneration: current status and perspectives

[J]. Stem Cells Transl Med,2012,1:237-247.

[8] Li X H, Fu Y H, Lin Q X, Liu Z Y, Shan Z X, Deng C Y, et al. Induced bone marrow mesenchymal stem cells improve cardiac performance of infarcted rat hearts[J]. Mol Biol Rep,2012,39:1333-1342.

[9] Rojas M, Xu J, Woods C R, Mora A L, Spears W, Roman J, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells in repair of the injured lung[J]. Am J Respir Cell Mol Biol,2005,33:145-152.

[10] Neuringer I P, Randell S H. Stem cells and repair of lung injuries[J]. Respir Res,2004,5:6.

[11] Huss R. Isolation of primary and immortalized CD34⁺ hematopoietic and mesenchymal stem cells from various sources[J]. Stem Cells,2000,18:9-11.

[12] Adesida A B, Mulet-Sierra A, Jomha N M. Hypoxia mediated isolation and expansion enhances the chondrogenic capacity of bone marrow mesenchymal stromal cells[J]. Stem Cell Res Ther,2012,3:9.

[13] Sakakibara Y, Nishimura K, Tambara K, Yamamoto M, Lu F, Tabata Y, et al. Prevascularization with gelatin microspheres containing basic fibroblast growth factor enhances the benefits of cardiomyocyte transplantation [J]. J Thorac Cardiovasc Surg,2002,124:50-56.

[14] Shi Q, Hodara V, Butler S D, Thomas C A 3rd, Hubbard G B, VandeBerg J L, et al. Differential bone marrow stem cell mobilization by G-CSF injection or arterial ligation in baboons[J]. J Cell Mol Med,2009,13(8B):1896-1906.

[15] Zanjani E D, Almada-Porada G, Ascensao J L, MacKintosh F R, Flake A W. Transplantation of hematopoietic stem cells in utero[J]. Stem Cells,1997,15:79-92.

[16] Petit I, Szyper-Kravitz M, Nagler A, Lahav M, Peled A, Habler L, et al. G-CSF induces stem cell mobilization by decreasing bone marrow SDF-1 and up-regulating CXCR4[J]. Nat Immunol,2002,3:687-694.

[17] Ortiz L A, Gambelli F, McBride C, Gaupp D, Baddoo M, Kaminski N, et al. Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects [J]. Proc Nat Acad Sci USA,2003,100:8407-8411.

[18] Zielske S P, Braun S E. Cytokines: value-added products in hematopoietic stem cell gene therapy[J]. Mol Ther J Am Soc Gene Ther,2004,10:211-219.

[19] Möhle R, Bautz F, Ralfi S, Moore M A, Brugger W, Kanz L, et al. The chemokine receptor CXCR-4 is expressed on CD34⁺ hematopoietic progenitors and leukemic cells and mediates transendothelial migration induced by stromal cell-derived factor-1[J]. Blood,1998,91:4523-4530.

[20] Yu J, Li M, Qu Z, Yan D, Li D, Ruan Q. SDF-1/CXCR4-mediated migration of transplanted bone marrow stromal cells toward areas of heart myocardial infarction through activation of PI3K/Akt[J]. J Cardiovasc Pharmacol,2010,55:496-505.

[本文编辑] 尹 茶