

## 基础研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.07.005

## 骨髓间充质干细胞改善高氧致肺纤维化的研究

姚 兰<sup>1</sup>, 刘成军<sup>1</sup>, 罗 冲<sup>2</sup>, 许 峰<sup>1</sup>, 黄 英<sup>3</sup>, 舒 畅<sup>3</sup>(重庆医科大学附属儿童医院 1. 重症医学科、儿童发育疾病研究省部共建教育部重点实验室; 2. 肾内科;  
3. 呼吸科, 重庆 400014)

【摘要】目的:探讨骨髓间充质干细胞(Bone marrow mesenchymal stem cells, BM-MSCs)移植对高氧致新生大鼠肺纤维化的影响。方法:将 SD 雄性大鼠来源的 BM-MSCs 移植入受体大鼠体内。将受体大鼠分为正常对照组、正常 BM-MSCs 移植组、高氧对照组、高氧 BM-MSCs 移植组 4 组。实验第 14 天取各组大鼠肺组织行病理学检查和羟脯氨酸含量测定;提取雌性大鼠肺组织 DNA,PCR 检测性别决定基因 Sry 基因表达。结果:高氧对照组肺组织结构紊乱,纤维化明显,羟脯氨酸含量较正常对照组明显升高,高氧 BM-MSCs 移植组病理改变较高氧对照组减轻,羟脯氨酸含量亦明显降低;PCR 结果显示,正常 BM-MSCs 移植组和高氧 BM-MSCs 移植组均可检测到 Sry 基因,高氧 BM-MSCs 移植组较正常 BM-MSCs 移植组表达增高。结论:体内移植 BM-MSCs 可减轻高氧致新生大鼠肺纤维化。

【关键词】骨髓间充质干细胞;肺纤维化;高氧肺损伤

【中国图书分类法分类号】R563.9

【文献标志码】A

【收稿日期】2011-12-20

## Improvement of hyperoxia-induced pulmonary fibrosis by bone marrow mesenchymal stem cells

YAO Lan<sup>1</sup>, LIU Chengjun<sup>1</sup>, LUO Chong<sup>2</sup>, XU Feng<sup>1</sup>, HUANG Ying<sup>3</sup>, SHU Chang<sup>3</sup>

(1. Intensive Care Unit, Key Laboratory of Child Development and Disorder Co-founded by Provincial Government and Ministry of Education; 2. Department of Nephrology; 3. Department of Respiratory, the Children's Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the effects of bone marrow mesenchymal stem cells (BM-MSCs) on the pulmonary fibrosis in neonatal rats suffering from hyperoxia. Methods: BM-MSCs were isolated from male SD rats and transplanted into receptor rats. The receptor rats were divided into normal control group, normal BM-MSCs group, hyperoxia control group and hyperoxia BM-MSCs group. On the 14th day, the rats were killed and pulmonary tissue samples were taken for pathological examination and hydroxyproline level test. DNA was isolated from female pulmonary tissues and Sry gene expression was detected by reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). Results: Pathological examination showed significant fibrosis and structural disorder in pulmonary tissue of hyperoxia control group. The hydroxyproline level in pulmonary tissue samples was significantly higher in hyperoxia control group than in normal control group. The thickness of alveolar wall and the content of hydroxyproline in the lung were reduced significantly in hyperoxia BM-MSCs group. The results from PCR indicated that Sry gene was detected in normal BM-MSCs group and hyperoxia BM-MSCs group, however, the Sry gene expression was increased in hyperoxia BM-MSCs group compared with that in normal BM-MSCs group. Conclusion: BM-MSCs could ameliorate pulmonary fibrosis in neonatal rats suffering from hyperoxia.

【Key words】bone marrow mesenchymal stem cells; pulmonary fibrosis; hyperoxia-induced lung injury

肺纤维化是多种原因所致肺损伤后的异常修复过程,严重影响患者的肺功能。目前尚无特别有

作者介绍:姚 兰(1985-),女,博士,

研究方向:高氧肺损伤。

通信作者:舒 畅,女,主治医师,Email:maggielangshu@126.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:30700915);重庆市自然科学基金资助项目(编号:CSTC2008BB5388)。

效的治疗方法。氧疗是临床治疗急性缺氧性疾病的常用手段,但高浓度氧暴露又可导致急性肺损伤,晚期亦面临肺纤维化<sup>[1]</sup>。骨髓间充质干细胞(Bone marrow mesenchymal stem cells, BM-MSCs)由于易获得、易培养扩增及低免疫原性等特点成为多种难治性疾病的研究热点。近年研究发现 BM-MSCs 在纤

维化形成中具有促纤维化和抗纤维化两面性,其作用同细胞移植后所处的微环境密切相关。本实验将 BM-MSCs 移植入高氧肺损伤的新生大鼠体内,观察 BM-MSCs 在高氧肺损伤微环境中所发挥的作用,为 BM-MSCs 在高氧纤维化中的应用研究提供基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物及试剂

6~8 周龄 SPF 级 SD 大鼠,雄性,体质量( $100 \pm 20$ ) g,用于提取骨髓间充质干细胞;自然分娩的 SPF 级新生 SD 大鼠,体质量( $5 \pm 0.5$ ) g,雌雄不限,用于高氧肺纤维化动物研究。实验动物均购自重庆医科大学实验动物中心。DMEM/F12 培养基(Dulbecco's modified eagle medium/Ham's nutrient mixture F12)和胎牛血清购自美国 Hyclone 公司;胰蛋白酶购自美国 Sigma 公司;CD11b-PE,CD29-FITC,CD31-PE 均购自美国 BD Biosciences;CD90-PE 购自美国 Biolegend 公司;Masson 染色试剂盒购自重庆迈新生物科技有限公司;羟脯氨酸试剂盒购自南京建成生物有限公司;细胞/组织基因组 DNA 提取试剂盒(离心柱型)和 2 × Taq PCR MasterMix 购自北京百泰克生物技术有限公司;引物由上海鼎安生物科技有限公司合成,GAPDH 序列:上游 5'-GCA AGT TCA ACG GCA CAG TCA-3',下游 5'-TCA CCC CAT TTG ATG TTA GCG-3',扩增长度:106 bp。Sry 序列:上游 5'-CCA TGT CAA GCG CCC CATGAA-3',下游 5'-GGC TTC TGT AAG GCT TTT CCA CT-3',扩增长度:118 bp;DNA marker 购自北京天根生化科技有限公司。

### 1.2 实验方法

**1.2.1 原代大鼠 BM-MSCs 的培养鉴定** 6~8 周龄 SPF 级 SD 雄性大鼠脱颈处死,无菌条件下分离出股骨、胫骨,DMEM/F12 培养基冲洗出骨髓,1 000 r/min 离心 5 min,弃上清,接种于含 10%胎牛血清的 DMEM/F12 培养基中,置 37 °C、5%的 CO<sub>2</sub> 孵箱中培养。24 h 后首次换液,以后每 3~4 d 换液 1 次。细胞长至 80%融合时,胰酶消化传代。收集 3~8 代 BM-MSCs 备用。

第 3 代 BM-MSCs 消化离心后,含 1%胎牛血清的磷酸盐缓冲液(Phosphate buffer saline,PBS)重悬细胞,加入推荐浓度的 CD11b-PE,CD29-FITC,CD31-PE,CD90-PE 抗体,室温避光孵育 30 min 后,PBS 洗 2 次后,用 FACSC-anto II 系统和 CellQuest Pro 软件对细胞表面 CD11b、CD29、CD31、CD90 的表达进行分析。

**1.2.2 新生大鼠肺纤维化模型制作及实验动物分组** 1 日龄新生 SD 大鼠 24 只按随机数字表法分为 4 组:正常对照组、正常 BM-MSCs 移植组、高氧对照组、高氧 BM-MSCs 移植组。按照参考文献[2]将高氧组大鼠置动物氧仓中,持续通入纯氧,数字测氧仪检测氧浓度,保证氧体积分数 $\geq 0.95$ ,正常组

大鼠置于同一室内空气中。实验第 4 天,正常对照组和高氧对照组大鼠经腹腔注射 PBS 50  $\mu$ l;正常 BM-MSCs 移植组和高氧 BM-MSCs 移植组大鼠腹腔注射 PBS 50  $\mu$ l,含 BM-MSCs  $8 \times 10^5$  个。实验第 14 天,用 10%水合氯醛麻醉新生鼠,每组雌性大鼠 3、4 只,迅速打开胸腔取出肺组织,左肺 4%多聚甲醛固定,右肺置于-80 °C冰箱保存,用于 PCR 和羟脯氨酸检测。

**1.2.3 Sry 基因表达测定** 采取离心柱法提取大鼠肺组织基因组 DNA,紫外分光光度计检测 DNA 的纯度和浓度。PCR 扩增的反应体系为 2 × Taq PCR MasterMix 12.5  $\mu$ l、10  $\mu$ mol/L 的引物各 1  $\mu$ l,基因组 DNA 2  $\mu$ l(约 500 ng),ddH<sub>2</sub>O 8.5  $\mu$ l。PCR 循环参数为:94 °C 预变性 5 min,94 °C 变性 1 min,60 °C 退火 1 min,72 °C 延伸 1 min,扩增 35 个循环,72 °C 延伸 10 min,4 °C 保存。取 10  $\mu$ l PCR 扩增产物,2%琼脂糖凝胶电泳,110 V,电泳 25 min,用凝胶成像系统观察并照相。

**1.2.4 肺组织病理变化** 4%多聚甲醛固定肺组织 24 h 后,冲水,脱水,石蜡包埋,Masson 染色,光镜下观察肺组织病理改变。用 NIS-Elements BR 3.2 图像分析软件分析 Masson 染色总密度与总面积( $\mu$ m<sup>2</sup>)。其中每只动物取 3 张切片,每张切片于高倍光镜下计算 6 个视野。

**1.2.5 水解法检测肺组织羟脯氨酸含量** 按说明书,准确称取肺组织湿重 50~100 mg,加入 1 ml 水解液沸水浴水解 20 min 后,加入指示剂,调定 pH 值,加入相应试剂充分反应后,离心,取上清测定 550 nm 处吸光度。根据公式计算出肺组织的羟脯氨酸含量( $\mu$ g/g 肺湿重)。

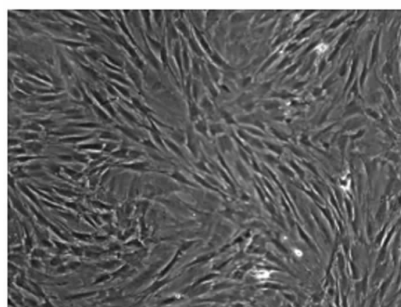
### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 16.0 统计软件对所得数据进行统计分析,计量数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,数据采用析因方差分析,以  $\alpha=0.05$  作为检验水准, $P<0.05$  为有统计学意义。

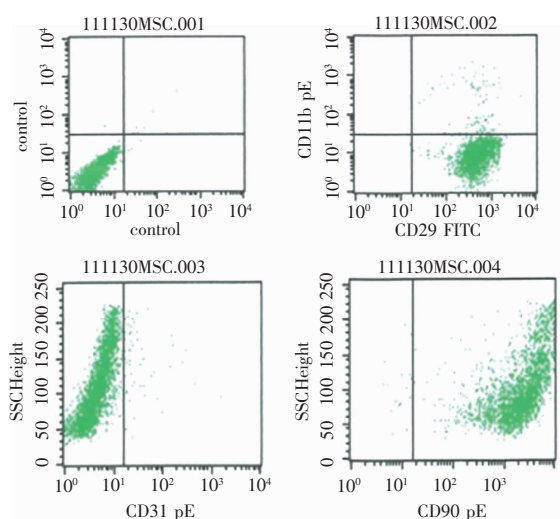
## 2 结果

### 2.1 BM-MSCs 的鉴定

全骨髓贴壁法获得的 BM-MSCs 传代后多呈梭形,漩涡状生长(图 1A)。流式细胞仪检测结果显示培养的第 3 代大鼠 BM-MSCs 表达 CD29(96.38%),CD90(99.01%),基本不表达 CD11b(3.58%)和 CD31(1.6%)(图 1B),表明获得的细胞为纯度较高的 BM-MSCs。



A. 第 3 代大鼠 BM-MSCs (100 ×)



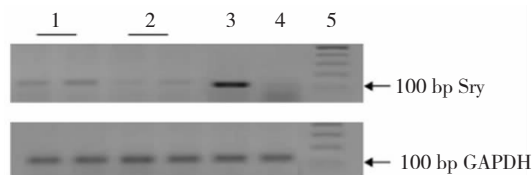
B. 流式细胞术检测大鼠 BM-MSCs 表面标记

图 1 BM-MSCs 的形态学观察和鉴定

Fig.1 Morphology and identification of BM-MSCs of the third generation of rats

## 2.2 肺组织 Sry 基因表达

BM-MSCs 对照组和 BM-MSCs 治疗组大鼠肺组织均有少量 Sry 基因表达,且 BM-MSCs 治疗组表达略有增高(图2)。



1. 高氧 + BM-MSCs, 雌鼠肺组织; 2. 空气 + BM-MSCs, 雌鼠肺组织;
3. 阳性对照, 雄鼠肺组织; 4. 阴性对照, 空气 + PBS, 雌鼠肺组织;
5. Marker

图 2 PCR 检测肺组织内 Sry 基因表达

Fig.2 Expression of Sry gene in pulmonary tissue determined by PCR

## 2.3 肺组织病理观察

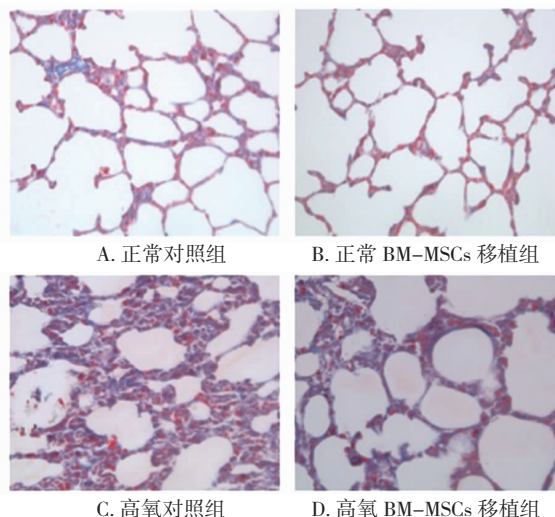
新生大鼠高氧暴露 14 d 后,同正常组比较,肺组织结构明显紊乱,间隔明显增宽,间质细胞和肺上皮细胞明显增生。Masson 染色后胶原纤维染成蓝色,细胞质、肌细胞及红细胞等染成红色,细胞核染成蓝褐色,图像分析软件对切片中蓝色的总吸光度值和总面积( $\mu\text{m}^2$ )进行分析,反应胶原纤维含量。结果示高氧暴露后肺组织胶原纤维含量明显增多,纤维化明显,BM-MSCs 移植后减少了肺组织胶原含量,减轻肺纤维化(见图 3)。

## 2.4 肺组织羟脯氨酸含量检测结果

正常对照组、正常 BM-MSCs 移植组、高氧对照组、高氧 BM-MSCs 移植组的肺组织羟脯氨酸含量分别为  $(578.07 \pm 41.99)$ 、 $(589.57 \pm 58.29)$ 、 $(979.78 \pm 96.01)$ 、 $(797.46 \pm 131.39)$   $\mu\text{g/g}$  肺湿重。与正常对照组肺组织羟脯氨酸含量比较,正常 BM-MSCs 移植组无明显变化;高氧对照组、高氧 BM-MSCs

移植组均显著升高,高氧 BM-MSCs 移植组升高幅度明显低于高氧对照组,差异有统计学意义(见图 4)。

①



②

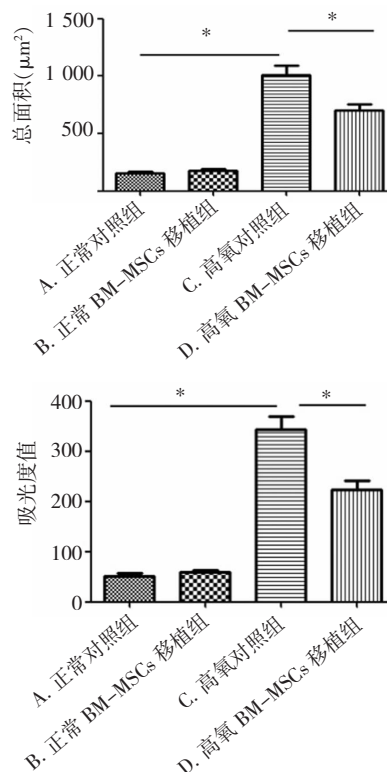
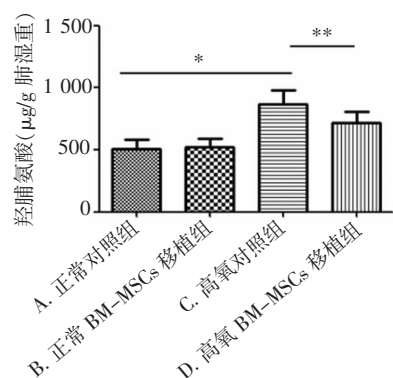
①Masson 染色 ( $400\times$ ); ②半定量分析; \*:  $P < 0.05$ 

图 3 Masson 染色观察大鼠肺组织病理变化和胶原纤维含量

Fig.3 Content of collagen in pulmonary tissue observed by Masson staining

## 3 讨论

肺纤维化是多种重症肺部疾病的一种终末病理过程,其实质为肺泡上皮细胞损伤后肌成纤维细



\*: 与正常对照组比较,  $P < 0.01$ ; \*\*: 与高氧对照组比较,  $P < 0.05$

图 4 碱水解法测定各组大鼠肺组织羟脯氨酸含量

Fig.4 Content of hydroxyproline in pulmonary tissue determined by basic hydrolysis method

胞的异常增殖,胶原的过多堆积所致的病态损伤修复过程<sup>[3]</sup>。氧疗是新生儿肺部疾病的一个常规治疗手段,但鉴于新生儿的生理特点,氧疗同时可能导致新生儿肺纤维化的发生,如何预防及避免肺纤维化的发生,除了调整用氧时间和用氧浓度外,寻求抑制肺纤维化发生的手段尤为重要。BM-MSCs 是细胞基础治疗肺损伤的主要细胞来源之一<sup>[4,5]</sup>。但 BM-MSCs 在肺损伤中的作用存在争议:有研究发现在内毒素、放射等所致的肺损伤中,BM-MSCs 移植后可迁移至肺并分化为肺泡上皮细胞、血管内皮细胞修复肺损伤<sup>[6-9]</sup>,也可以分化为成纤维细胞、肌成纤维细胞而参与纤维化进程<sup>[10,11]</sup>,BM-MSCs 的分化机制目前尚不明确,这可能同 BM-MSCs 移植的时间及移植后所处的微环境有关<sup>[6-11]</sup>。本研究建立新生大鼠高氧肺纤维化模型,模拟新生儿氧疗所致肺损伤纤维化过程。观察 BM-MSCs 在高氧损伤微环境中主要是发挥促纤维化还是抗纤维化作用。

病理观察见高氧对照组大鼠较正常对照组肺组织结构紊乱,间隔明显增宽,间质细胞和肺上皮细胞明显增生,纤维化明显。Masson 染色分析和羟脯氨酸含量测定均可反映肺组织中胶原纤维含量,评估肺纤维化程度,结果均显示高氧对照组胶原含量较空气对照组明显升高,表明纤维化模型成功构建。静脉和腹腔是目前 BM-MSCs 移植最常用的有效安全途径,由于本实验动物为新生鼠,静脉途径移植操作困难,选取腹腔注射移植途径。将雄性大鼠来源的 BM-MSCs 移植入高氧肺损伤大鼠体内,由于雌性大鼠的细胞内本身无 Y 染色体,不表达性别决定基因 Sry,14 d 后通过检测雌性大鼠肺组织的 Sry 基因表达判断 BM-MSCs 移植后是否迁移至肺组织。

结果发现 BM-MSCs 移植组雌性大鼠肺组织均有少量的 Sry 基因表达,高氧 BM-MSCs 移植组较正常 BM-MSCs 组表达略增多,表明 BM-MSCs 经腹腔移植途径能迁移至肺,高氧损伤后能一定程度的促进 BM-MSCs 向肺的迁移。高氧 BM-MSCs 移植组肺组织病理改变较高氧对照组明显改善,Masson 染色分析和羟脯氨酸含量测定结果均显示高氧 BM-MSCs 移植组肺组织胶原含量较高氧对照组明显减少,表明 BM-MSCs 移植可减轻高氧致新生大鼠肺纤维化。

由于到达损伤组织的 BM-MSCs 很少,目前 BM-MSCs 对损伤的保护机制研究焦点已转移至 BM-MSCs 改变损伤组织的微环境<sup>[12]</sup>。有研究发现炎症介质或损伤组织匀浆液可刺激 BM-MSCs 分泌角质细胞生长因子、上皮细胞生长因子、血管内皮细胞生长因子等促进血管生成和组织修复<sup>[13]</sup>。亦有研究发现 BM-MSCs 的抗纤维化作用还可能同 BM-MSCs 分泌 IL-1 受体拮抗剂和血管紧张素 I 有关<sup>[14,15]</sup>。本实验发现腹腔注射途径移植 BM-MSCs 能迁移至高氧致新生大鼠肺损伤组织,并主要发挥保护作用,减轻了肺纤维化,而 BM-MSCs 改善高氧肺纤维化的机制同高氧微环境及 BM-MSCs 分化的关系有待进一步研究。

## 参 考 文 献

- [1] 刘成军,许 峰,匡凤梧,等.地塞米松对高氧肺损伤大鼠肺组织基质金属蛋白酶及其组织抑制剂表达的影响[J].中国危重急救医学,2004,16(10):618-621.
- [2] Liu C J,Xu F,Kuang F W,et al.Study on effect of dexamethasone on the expression of matrix metalloproteinase and its tissue inhibitors in hyperoxia-induced lung injury[J].Chin Crit Care Med,2004,16(10):618-621.
- [3] 姚 兰,许 峰,罗 冲,等.CXCL12/CXCR4 在高氧致新生大鼠肺损伤中的动态变化及意义[J].第三军医大学学报,2011,33(18):1920-1923.
- [4] Yao L,Xu F,Luo C,et al.Dynamic changes of CXCL12/CXCR4 in neonatal rats with hyperoxia-induced lung injury and their significance [J].Journal of Third Military Medical University,2011,33(18):1920-1923.
- [5] Noble P W.Idiopathic pulmonary fibrosis:new insights into classification and pathogenesis usher in a new era in therapeutic approaches [J].Am J Respir Cell Mol Biol,2003,29(1):27-31.
- [6] Le Blanc K,Pittenger M.Mesenchymal stem cells:progress toward promise[J].Cytotherapy,2005,7(1):36-45.
- [7] Ortiz L F,Gambelli F,McBride C,et al.Mesenchymal stem cell en-

## 基础研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.07.006

## 人 LMP-1 基因腺病毒重组体的构建及其在骨肉瘤细胞 U2OS 中的表达

刘会文<sup>1</sup>, 黄路<sup>2</sup>, 韩智敏<sup>1</sup>, 罗嘉全<sup>1</sup>, 杨东<sup>1</sup>, 詹平<sup>1</sup>, 戴闽<sup>1</sup>, 曹凯<sup>1</sup>

(1. 南昌大学第一附属医院骨科, 南昌 330006; 2. 江西省妇幼保健院儿保科, 南昌 330006)

**【摘要】**目的: 构建表达人 LIM 矿化蛋白-1 (LIM mineralization protein-1, LMP-1) 基因的腺病毒重组体, 体外感染骨肉瘤 (Osteosarcoma, OS) 细胞系 U2OS, 并鉴定 LMP-1 基因在 U2OS 中的表达。方法: 以 K562 细胞的 cDNA 为文库, 采用 PCR 方法对 LMP-1 进行扩增, 通过 TA 克隆与 pGEM-T 载体连接并 DNA 测序。双酶切后将目的基因插入至腺病毒穿梭质粒 pAdtrack-CMV, 对腺病毒穿梭质粒 pAdtrack-CMV-LMP-1 行双酶切和 DNA 测序鉴定, 并通过荧光显微镜、RT-qPCR 和 Western blot 检测 pAdtrack-CMV-LMP-1 在 HEK-293T 细胞中的表达。线性化 pAdtrack-CMV-LMP-1, 在 BJ5183 菌内完成与骨架质粒 pAdeasy-1 的同源重组, 构建重组腺病毒质粒 Ad-LMP-1。通过脂质体介导, 在 HEK-293A 细胞内包装出复制缺陷的重组腺病毒 Ad-LMP-1, 大量扩增、纯化并测定滴度。用 Ad-LMP-1 感染 OS 细胞系 U2OS, 通过荧光显微镜、RT-qPCR 和 Western blot 检测 LMP-1 在 U2OS 细胞中的表达。结果: 双酶切和 DNA 测序鉴定穿梭质粒 pAdtrack-CMV-LMP-1 构建成功, 荧光显微镜证实转染了 pAdtrack-CMV-LMP-1 质粒的 HEK-293T 细胞内有绿色荧光蛋白表达, RT-qPCR 和 Western blot 验证了 LMP-1 基因的表达量明显高于对照组。通过扩增、纯化, Ad-LMP-1 滴度达到  $1.5 \times 10^9$  pfu/ml。荧光显微镜下观察重组腺病毒感染的 U2OS 内有绿色荧光蛋白表达, RT-qPCR 和 Western blot 检测发现重组腺病毒感染 U2OS 后, LMP-1 的 mRNA 和蛋白表达量明显高于对照组。结论: 成功构建了人 LMP-1 基因腺病毒重组体, 为进一步的实验研究奠定了基础。

**【关键词】**LIM 矿化蛋白-1; 重组腺病毒载体; 表达载体构建; 骨肉瘤细胞

**【中国图书分类法分类号】**R738.1

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2012-01-28

作者介绍: 刘会文 (1985-), 男, 硕士,

研究方向: 恶性骨肿瘤基础与临床。

通信作者: 曹凯, 男, 副教授, Email: osteo.caokai@yahoo.com.cn。

基金项目: 江西省教育厅科研基金资助项目 (编号: GJJ07095, GJJ08076);

江西省自然科学基金资助项目 (编号: 2009GQY0204)。

graftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100 (100): 8407-8411.

[6] Kotton D N, Ma B Y, Cardoso W Y, et al. Bone marrow-derived cells as progenitors of lung alveolar epithelium[J]. Development, 2001, 128(24): 5181-5188.

[7] Yan X, Liu Y, Han Q, et al. Injured microenvironment directly guides the differentiation of engrafted flk-1(+) mesenchymal stem cell in lung[J]. Exp Hematol, 2007, 35(9): 1466-1475.

[8] Epperly M W, Franicola D, Zhang X, et al. Reduced irradiation pulmonary fibrosis and stromal cell migration in smad3S/S marrow chimeric mice[J]. In Vivo, 2006, 20(5): 573-582.

[9] Popov B V, Serikov V B, Petrov N S, et al. Lung epithelial cells induce endodermal differentiation in mouse mesenchymal bone marrow stem cells by paracrine mechanism[J]. Tissue Eng, 2007, 13(10): 2441-2450.

[10] Field-Corbett C, O'Dea S. Soluble signals from mechanically disrupted lung tissue induce lung-related gene expression in bone mar-

row-derived cells in vitro[J]. Stem Cells Dev, 2007, 16(2): 231-242.

[11] Xu J, Woods C R, Mora A L, et al. Prevention of endotoxin-induced systemic response by bone marrow-derived mesenchymal stem cells in mice[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2007, 293(1): 131-141.

[12] Sueblinvong V, Weiss D J. Cell therapy approaches for lung diseases: current status[J]. Curr Opin Pharmacol, 2009, 9(3): 268-273.

[13] Liu Y, Dulchavsky D S, Gao V, et al. Wound repair by bone marrow stromal cells through growth factor production[J]. J Surg Res, 2006, 136(2): 336-341.

[14] Ortiz L A, Dutreil M, Fattman C, et al. Interleukin 1 receptor antagonist mediates the antiinflammatory and antifibrotic effect of mesenchymal stem cells during lung injury[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(26): 11002-11007.

[15] 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]. J Pathol, 2008, 214(4): 472-481.

(责任编辑: 关蕴良)