

移植骨髓间充质干细胞治疗胰腺炎的研究进展

李霞, 曲波, 金世柱

■背景资料

使用骨髓间充质干细胞治疗动物模型胰腺炎、肝硬化等炎症性疾病中取得了很好的效果,然而由于很难解释急性胰腺炎的发病机制,使得骨髓间充质干细胞在临床上仍受到一定程度的限制。

李霞, 曲波, 金世柱, 哈尔滨医科大学附属第二临床医院消化内科, 黑龙江省哈尔滨市 150086

李霞, 主要从事骨髓间充质干细胞治疗急性重症胰腺炎的基础研究。

哈尔滨市科委青年科技创新人才基金资助项目, No. 2018rfqys103

作者贡献分布: 本文综述由李霞完成; 曲波与金世柱审核。

通讯作者: 曲波, 副教授, 副主任医师, 150086, 黑龙江省哈尔滨市南岗区保健路148号, 哈尔滨医科大学附属第二临床医院消化内科. qubo_1970@hotmail.com

电话: 0451-86605143

收稿日期: 2012-12-06 修回日期: 2013-01-05

接受日期: 2013-01-11 在线出版日期: 2013-01-28

the functional recovery of the pancreas in patients with severe acute pancreatitis.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Bone marrow mesenchymal stem cells; Severe acute pancreatitis; Transplantation ways

Li X, Qu B, Jin SZ. Progress in treatment of pancreatitis with bone marrow mesenchymal stem cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(3): 226-232

Progress in treatment of pancreatitis with bone marrow mesenchymal stem cells

Xia Li, Bo Qu, Shi-Zhu Jin

Xia Li, Bo Qu, Shi-Zhu Jin, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

Supported by: the Youth Science and Technology Innovation Fund of Harbin, No. 2018rfqys103

Correspondence to: Bo Qu, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 148 Baojian Road, Nangang District, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. qubo_1970@hotmail.com

Received: 2012-12-06 Revised: 2013-01-05

Accepted: 2013-01-11 Published online: 2013-01-28

Abstract

Severe acute pancreatitis, characterized by a rapid onset and the heaviness of the disease, has a mortality rate of 20%-40%. The major causes of acute pancreatitis are symptomatic gallstone disease and excessive alcohol intake. Drugs, toxins, infections, trauma, ischemia, anatomic variants, hypercalcemia, hyperlipidemia and autoimmune disease are rare causes. Although revolutionary progress has been made in the diagnosis and treatment of severe acute pancreatitis, its mortality rate is still high. Currently, too much attention is paid to restraining pancreatic enzyme secretion and preventing multiple organ secondary damage in the treatment of severe acute pancreatitis, and promotion of functional recovery of the pancreas is less considered. Bone marrow mesenchymal stem cells can be used to promote

摘要

急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)起病急,发病重,早期可致患者死亡,死亡率大约为20%-40%,急性胰腺炎主要是由胆石症和过度饮酒引起的,药物、毒素、感染、创伤、局部缺血、解剖异常、高钙血症、高脂血症、免疫疾病均可引起急性胰腺炎,但少见。尽管对于急性重症胰腺炎的诊治已经有了革命性的进步,但其死亡率仍较高。目前,对于急性重症胰腺炎的治疗方法多偏重于以抑制胰酶分泌、防止多个器官继发损害为主的原则,而对于胰腺本身功能恢复治疗的关注研究较少。因此,利用骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)对急性重症胰腺炎的研究有广泛的研究前景和较为重大的临床意义。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 骨髓间充质干细胞; 重症胰腺炎; 移植途径

李霞, 曲波, 金世柱. 移植骨髓间充质干细胞治疗胰腺炎的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21(3): 226-232

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/226.asp>

0 引言

急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是由各种病因引起胰腺内的胰酶被激活,导致胰腺组织自身消化、水肿、出血和坏死的炎性反应,又称出血坏死性胰腺炎^[1,2]。SAP常继发感染性腹膜炎、休克、全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome,

■同行评议者

巩鹏, 教授, 大连医科大学附属第一医院普外二科

SIRS)和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)等严重并发症,预后极差,是一种危害人类健康的常见病和多发病^[3]。SAP患者促炎细胞因子的产生,如:白介素-1 β (intelligence, IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factors, TNF- α)、IL-6、IL-8和抗炎反应系统,如:IL-4、IL-10的失衡^[4],这些促炎细胞因子和抗炎因子的相互作用,导致了胰腺的坏死,水肿等严重并发症。目前,临床上SAP的治疗,内科治疗主要是禁食水,营养支持,抑制胰酶分泌,抗生素治疗等;外科治疗主要是手术治疗,最常用的是坏死组织清除加引流术。无论是内科保守治疗还是外科手术治疗,更多的是侧重维持患者生命,而没有太多关注胰腺本身功能的恢复。随着干细胞的研究进展,有望使细胞移植在SAP治疗方面取得重大突破。

BMSCs是存在于骨髓中的间充质干细胞,具有定向或多向分化的潜能,目前的研究证明^[5],有治疗急性胰腺炎的潜能,主要通过向损伤部位迁移并增殖,转化为胰腺干细胞,参与组织再生,修复血管内皮,改善血流,调控炎症相关的细胞因子,减轻炎症反应以及免疫调节功能来发挥其治疗作用,为临床上SAP的治疗提供了新的思路。

1 骨髓间充质干细胞及胰腺干细胞

1987年Friedenstein等^[6]发现在塑料培养皿中培养的贴壁的骨髓单个细胞在一定条件下可分化为多种类型的细胞,而且经过20-30个培养周期仍能保持其多向分化潜能。骨髓中的这种多能细胞能够分化为多种中胚层来源的间质细胞,BMSCs是存在于骨髓的成体细胞,在特定的条件下诱导分化为多种组织细胞,如心肌细胞、神经细胞、肝细胞和胰腺干细胞^[7]。BMSCs不仅有强大的免疫调节功能和多向分化能力^[8],最近的研究表明BMSCs起着抑制炎症反应和促进组织修复的作用^[9],由于BMSCs能够抑制多种免疫细胞的活性,如抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC)、T、B淋巴细胞等,目前已将BMSCs输注应用于治疗SAP老鼠模型的急性炎症反应^[10],各种自身免疫性疾病及对抗器官移植的排斥反应和缺血再灌注损伤的研究中。胰腺干细胞能分化形成胰腺导管、胰岛及胰腺外分泌腺泡等特定的胰腺组织细胞,并具有无限分裂和自我更新能力,胰腺干细胞^[11]属未分化细

胞,可表达干细胞的一些分子标志,但尚未发现其特异性分子标志,胰腺干细胞参与胰腺的病理生理过程,为SAP的治疗开辟了新的领域。Seaberg等^[12]通过研究小鼠的胰腺干细胞、认为胰腺干细胞为成体干细胞具有高度增殖的多向分化能力,具备分化为胰腺内分泌细胞、腺泡细胞和导管细胞的潜能,胰腺干细胞不是起源于中胚层。近年来有关胰腺干细胞标志的研究取得了较大进展其中胰腺十二指肠同源异型盒-1(pancreatic duodenal homeobox 1, PDX-1)、Nestin及神经元素3(Ngn3)是研究较多的胰腺干细胞标志。PDX-1为胰腺干细胞发育过程中表达最早的分子标志,有人研究了表达PDX-1阳性的分化细胞在SAP的细胞增殖与分化过程中的作用^[13],结果证实PDX-1表达阳性的导管上皮细胞在总导管的分化中所起的作用至关重要。巢蛋白最初被认定为一个标记的神经干细胞或祖细胞^[14],巢蛋白也被认为是在胰腺的胰岛中细胞表达,体外研究证明巢蛋白细胞是从胰腺胰岛中分离获得的,可分化成胰腺内分泌细胞和外分泌细胞^[15]。Ishiwata等^[16]通过腹腔内注射L-精氨酸诱导大鼠胰腺炎,使用免疫印迹法发现巢蛋白在上皮细胞及星状细胞周围管状结构中的表达增加,结果表明巢蛋白可表达于使L-精氨酸诱导的胰腺炎胰腺组织再生的干细胞或祖细胞。Ngn3是胰腺内分泌细胞分化过程中起关键性作用的转录因子^[17],其功能的缺失可导致内分泌细胞的缺失。

2 BMSCs的免疫特性

2.1 BMSCs的免疫调节抑制作用 人出生时体内CD8+T细胞基本上均表达CD28-受体,但随着年龄的增长,CD8+ CD28-细胞数量增加。与BMSCs共培养的T细胞经PHA作用后,CD8+ CD28-群所占的比例较未经BMSCs处理的T细胞显著增加,而PHA引起的T细胞增殖作用呈BMSCs剂量依赖性,说明上调CD8+ CD28-群是BMSCs发挥其抑制作用的重要环节。BMSCs可通过上调CD8+ CD28-T细胞发挥其抑制作用^[18]。

2.1.1 BMSCs对自然杀伤: BMSCs具有抑制NK细胞诱导分化的T淋巴细胞增殖分化的作用。且T淋巴细胞与BMSCs共培养后,T细胞亚群由辅助性T细胞Th1、杀伤性T细胞Tc1向Th2、Tc2极化。这可能与BMSCs的负性免疫调节作用有关。体外研究发现,在与效应性T细胞或纯化的NK

■研究前沿

关于急性胰腺炎发病机制的模型是今后研究的焦点,L-精氨酸诱发急性胰腺炎可能与一氧化氮、细胞因子、氧自由基等介导的组织细胞损伤有关,目前还不能全面解释急性胰腺炎发病的机制。因此,今后其治疗机制仍需进一步研究,最终为临床治疗提供理论依据。

■相关报道

Dawra等提出L-精氨酸的代谢中诱导型一氧化氮合酶(iNOS)在早期起了重要作用,大鼠血中L-精氨酸和iNOS浓度的升高导致了NO的升高,进而造成胰腺腺泡细胞的损伤。

细胞共培养时, BMSCs可降低Th1细胞和NK细胞IFN- γ 的分泌水平和提高Th2细胞分泌IL-4的水平^[19]。

2.1.2 BMSCs对树突状细胞的影响: BMSCs抑制树突状细胞(dendritic cells, DCs)诱导的淋巴细胞增殖, 且该抑制作用与BMSCs的细胞数量呈正相关。该作用的发生可能与BMSCs分泌的细胞因子有关。BMSCs与活化的DCs共培养可使TNF分泌减少, IL-10分泌增加^[20]。

2.2 BMSCs与SAP

2.2.1 BMSCs能够抑制SAP过激的全身炎症反应: 在SAP病理生理中, 炎症扮演了重要角色, 胰腺炎发病过程中, 其临床表现是由于不同的促炎细胞因子和抗炎细胞因子的释放引起的^[21], 产生的主要促炎细胞因子TNF- α 、IL-1 β 和IL-6, 研究表明在胰腺炎动物实验模型中抗细胞因子(如: TNF- α 、IL-1 β 和IL-6)的治疗是一种预防性措施。另外, 有学者^[22]研究表明重症胰腺炎增加了IL- α 和IL-6的水平, 证实了上述结果。除此之外, 推测IFN- γ 与许多炎症性疾病有关^[23]。确实, Hayashi等^[24]观察到随着胰腺组织的破坏和大量嗜酸性粒细胞浸润, 轻度胰腺炎增加了胰腺内IFN- γ mRNA和蛋白的表达。此外, 还增加了TGF- β 的产生和诱导NO合酶, 他们都与人类和动物实验的胰腺炎有关^[25,26]。在一项研究^[27]中, BMSCs可减少促炎细胞因子的表达, 其他细胞因子和介质同时减少抗炎细胞因子在轻型和重型胰腺炎中。Zhang等^[28]和Guo等^[29]也报道了相似的结果, 证明了在心肌梗死和结肠炎中, 从人类牙龈中获得BMSCs降低了TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-17、IFN- γ 的水平。在SAP的病理生理过程中, 动员BMSCs可减轻SAP的病情, 改善预后^[30]。BMSCs分泌IL-4、IL-10等抑制性炎症介质, 从而抑制巨噬细胞和T细胞功能, 对抗IL-1、IL-6、IL-8等参与SAP全身炎症反应综合征最初启动的炎症介质。

2.2.2 BMSCs能够促进坏死胰腺的组织修复: BMSCs能够促进坏死胰腺的组织修复, 当组织损伤后, 骨髓BMSCs被迅速动员迁移至病变处, 而通过尾静脉途径引入体内的外源性BMSCs也会定向迁移至损伤处^[21]。

2.3 BMSCs具有多向分化潜能 BMSCs是来源于中胚层的具有高度自我更新能力和多向分化潜能的一种干细胞, BMSCs除了具有较强的自我更新和增殖、分化潜能外, 还具有较大的可塑

性, 在特定的条件下还可跨胚层及横向分化其他成熟细胞。

2.3.1 横向分化系统: 是指在一定环境诱导下干细胞转变为其他组织系统的细胞^[31], 这是20世纪末干细胞领域的突破性进展, 有人称之为“可塑性”、“脱分化”、“反向分化”或“转决定”。Arikura等^[32]将先天性白蛋白缺乏症大鼠肝脏做70%切除后, 立即通过门静脉植入正常大鼠骨髓间充质干细胞, 4 wk后在受体肝脏检测到白蛋白阳性并表达白蛋白mRNA的肝细胞, 血清中也检测到白蛋白。关于横向分化的调控机制目前还不清楚, 大多数观点认为干细胞的分化与微环境密切相关。

2.3.2 跨胚层分化系统: BMSCs不仅能分化为中胚层的多种成熟组织细胞, 如脂肪、肌肉、骨和软骨细胞等。近年来研究报道BMSCs还能分化为其他胚层组织细胞, 如肝脏、肾、肺、皮肤、胃肠道、神经、心肌和骨骼肌、胰腺干细胞等。有研究表明成功利用小鼠细胞基底模型在活体外使胚胎干细胞分化成为胰腺腺泡样细胞。多项试验证实, 由胚胎干细胞诱导为胰腺干细胞已经成为可能。

3 BMSCs治疗SAP对于抑制胰酶分泌、防止多个器官继发损害的关系及影响

SAP及其并发症的病理基础就是大量活化的胰蛋白酶释放后, 激活的机体多种酶系统和补体系统导致的全身炎症反应及多器官功能衰竭以至死亡的重要原因和发病机制, 尤其是SAP早期急性炎症期的炎症级联反应是影响SAP病程发展的关键环节, 但其机制并不完全清楚。目前, 其作用机制推测有以下几点: (1)间充质干细胞在抗炎反应中并在参与调节细胞凋亡中发挥了积极的作用。目前的一些研究提示间充质干细胞具有控制炎症并抑制免疫反应的功能。其机制可能与通过减少细胞因子的释放有关。Wang等^[33]研究表明BMSCs能分化成肺泡内皮细胞, 从而在损伤的肺组织来替代损伤的肺泡内皮细胞和抑制炎症反应, 在胰腺炎相关肺损伤减少了mRNA表达TNF- α 和P物质; (2)间充质干细胞在对改变调节NF- κ B激活水平上的作用^[34], 可能是抑制SAP早期炎症级联反应的重要信号传导机制, NF- κ B目前作为炎症反应中起中心调控作用的转录因子, 已成为抗炎机制研究的新热点。NF- κ B广泛存在于体内各种细胞中, 是调

控多种细胞因子、细胞黏附分子和某些急性期蛋白基因表达所必需的转录因子。金善丰等^[35]研究证明绿色荧光蛋白转基因小鼠BMSCs干预重症胰腺炎大鼠后在多脏器的稳定分布, 结果表明在肾脏组织中荧光灰度值最高, 脑组织最低, 但是就SAP是否对肾脏损伤最严重, 对脑组织损害最轻还不能下结论, 需要进一步的实验研究及更多的实验数据来作为评估依据。证实了BMSCs可以在SAP大鼠主要损害的器官出现, 为骨髓间充质干细胞治疗SAP并发的多器官功能障碍提供最直接的形态学依据。但是其治疗机制还需要进一步的研究, 并最终为其临床治疗提供理论依据。

4 SAP的动物模型

SAP起病急、进展快、病情重、死亡率高, 发病机制尚未完全阐明, 故复制SAP模型进行病因学和治疗学研究是必要的。因SAP并发症多, 至少尚未找到一种能全面解释SAP发病机制的模型, 继续探索仍是今后的科研焦点。最近几年有SAP建模及其相关机制进展报道^[36], 对腹腔注射左旋精氨酸诱导急性坏死性胰腺炎大鼠模型报道比较多。1984年Mizunuma等^[37]开创L-精氨酸复制SAP, 此后L-精氨酸便用于动物SAP模型研究, 方法: 腹腔注射L-精氨酸(2-3 g/kg)2次或3次, 每次间隔1 h, L-精氨酸诱发SAP的机制还未明了, 许多研究表明与一氧化氮(nitrogen monoxidum, NO)、细胞因子、氧自由基等介导组织细胞损伤有关。Shen等^[38]在L-精氨酸诱导的胰腺炎模型中观察到了GFBP-4上调, 其免疫组织化学的变化与组织形态学变化具有相关性。McClave^[39]则认为氧化应激与胰腺炎的发生具有相关性。Dawra等^[40]提出L-精氨酸的代谢中诱导型一氧化氮合酶(iNOS)在早期起了重要作用, 大鼠血中L-精氨酸和iNOS浓度的升高导致了NO的升高, 进而造成胰腺腺泡细胞的损伤。Booth等^[41]在实验中发现线粒体、Ca²⁺、ROS的变化引起了胰腺腺泡细胞的死亡。胰腺腺泡细胞的自溶作用是目前胰腺炎研究的热点^[42]。蛋白激酶K受体的缺失减轻了胰腺炎的炎症反应^[43], 可能是由于蛋白激酶K受体介导了线粒体通透性的增加^[44]。Bhagal等^[45]研究认为抗氧化剂阻止坏死, 因此增加ROS的水平会加重坏死。有研究结果表明^[46], 非正常的Ca²⁺信号通过线粒体的去极化和下调ATP加重了胰腺腺泡细胞的坏死。Yubero

等^[47]发现急性胰腺炎时趋化因子增加。Ramudo等^[48]认为NF- κ B的上调在胰腺炎的发生中起着重要的作用。L-精氨酸诱导的急性胰腺炎模型操作简便、稳定、成模率高, 与人SAP发病过程相似, 可短时间内大量复制, 能更好的使我们理解SAP的发病机制、病理过程和药物干预后的作用, SAP的发病机制有待于我们进一步研究。

5 BMSCs的不同移植途径

BMSCs增殖能力强, 患者自体骨髓细胞移植消除了免疫排斥反应, 同时作为一种微侵入、微损伤的治疗方法, BMSCs移植的技术方法日渐成熟, 在重症急性胰腺炎的治疗方面展现出了及其诱人的临床应用价值, 但是最佳的移植途径仍存在争议。目前国内、国外有文献报道用于治疗SAP的BMSCs移植途径主要是尾静脉, 滕春燕等^[49]研究证明应用贴壁法分离、纯化、扩增大鼠BMSCs, 经流式细胞仪检测其细胞周期及表面标志后, 用DAPI标记, 经尾静脉注入胰腺损伤模型大鼠体内, 15 d后在激光共聚焦显微镜下观察BMSCs在大鼠胰腺组织定位, 组织病理切片观察胰腺损伤组织的病理改变, 结果显示BMSCs对大鼠胰腺组织具有修复作用。滕春燕等^[50]还研究证明了通过尾静脉输注BMSCs来观察胰腺损伤模型大鼠血清生化指标, 结果显示BMSCs对胰腺组织损伤的模型大鼠具有治疗作用。已经有很多研究表明在SAP老鼠模型中通过尾静脉注BMSCs^[51], 结果表明以BMSCs治疗SAP的方法是有效的, 他可以作为调节细胞控制胰腺细胞死亡、炎症免疫反应和组织再生。这些诸多的研究提供了令人信服的证据。目前, 国内外尚没有文献对不同途径移植BMSCs对SAP的治疗研究, 但有报道称, 不同移植途径的BMSCs治疗终末期肝病在体内可产生大量的干细胞, 为了准确的观察, Chamberlain等^[52]分别经腹腔和肝脏两种途径移植从成人骨髓中分离克隆的人BMSCs, 他们发现, 尽管两种途径BMSCs均产生了大量的肝细胞, 但相比之下, 肝内途径的效果更为有效。因此, 关于门静脉、肠系膜上静脉、胰腺局部注射不同途径移植BMSCs治疗重症急性胰腺炎, 哪一种移植途径更有效有待进一步研究。

6 结论

BMSCs移植在治疗诸多损伤性疾病方面具有巨

■创新盘点

本文综述了移植骨髓间充质干细胞治疗胰腺炎, 急性胰腺炎的发病机制, 不同途径移植骨髓间充质干细胞治疗胰腺炎, 哪种途径效果更佳有待于进一步研究。

■应用要点

前期研究得出骨髓间充质干细胞通过尾静脉治疗胰腺炎、肝硬化等炎症性疾病,明显参与组织修复,改善血流,调控炎症相关的细胞因子,减轻炎症反应及免疫调节功能来发挥其治疗作用,本文进一步探讨急性胰腺炎的发病机制以及提出多种途径移植治疗胰腺炎,哪种途径效果更佳,为临床治疗提供可靠的依据。

大的潜力,其强大的分化增殖能力,有着自身特殊免疫特性,使得BMSCs能够安全有效的修复损伤的组织,达到治疗疾病的目的。但因为目前其临床应用尚处于起步阶段,有关骨髓干细胞的分离^[53]、筛选、体外扩增及获得效率、最佳的移植途径、移植数量和移植时间窗、移植后定位跟踪^[54]及体内分化以及移植适应症、禁忌症、并发症、远期疗效等问题仍需要大量长期的基础实验研究及大规模、多中心的临床观察。因此,BMSCs治疗SAP仍然一项挑战和争议,包括怎样在最佳时机预防多器官功能衰竭、诊断时间和手术干预的时间^[55]。

7 参考文献

- Bradley EL, Dexter ND. Management of severe acute pancreatitis: a surgical odyssey. *Ann Surg* 2010; 251: 6-17 [PMID: 20009748 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181c72b79]
- Talukdar R, Vege SS. Recent developments in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: S3-S9 [PMID: 19896095 DOI: 10.1016/j.cgh.2009]
- Bai Y, Liu Y, Jia L, Jiang H, Ji M, Lv N, Huang K, Zou X, Li Y, Tang C, Guo X, Peng X, Fang D, Wang B, Yang B, Wang L, Li Z. Severe acute pancreatitis in China: etiology and mortality in 1976 patients. *Pancreas* 2007; 35: 232-237 [PMID: 17895843]
- Granger J, Remick D. Acute pancreatitis: models, markers, and mediators. *Shock* 2005; 24 Suppl 1: 45-51 [PMID: 16374372]
- 滕春燕, 于庭, 于艳辉, 曲雅琴, 陈玉芮, 金春香. 骨髓间充质干细胞对胰腺损伤模型大鼠血清生化指标的影响. *中国生物制品学杂志* 2009; 22: 252-255
- Friedenstein AJ, Chailakhyan RK, Gerasimov UV. Bone marrow osteogenic stem cells: in vitro cultivation and transplantation in diffusion chambers. *Cell Tissue Kinet* 1987; 20: 263-272 [PMID: 3690622]
- Rovira M, Delaspre F, Massumi M, Serra SA, Valverde MA, Lloreta J, Dufresne M, Payré B, Konieczny SF, Savatier P, Real FX, Skoudy A. Murine embryonic stem cell-derived pancreatic acinar cells recapitulate features of early pancreatic differentiation. *Gastroenterology* 2008; 135: 1301-1310, 1310. e1-e5 [PMID: 18725222 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.06.049]
- Matysiak M, Orlowski W, Fortak-Michalska M, Jurewicz A, Selmaj K. Immunoregulatory function of bone marrow mesenchymal stem cells in EAE depends on their differentiation state and secretion of PGE2. *J Neuroimmunol* 2011; 233: 106-111 [PMID: 21354631 DOI: 10.1016/j.jneuroim.2010.12.004]
- Hanson SE, Gutowski KA, Hematti P. Clinical applications of mesenchymal stem cells in soft tissue augmentation. *Aesthet Surg J* 2010; 30: 838-842 [PMID: 21131458 DOI: 10.1177/1090820X10386364]
- Jung KH, Song SU, Yi T, Jeon MS, Hong SW, Zheng HM, Lee HS, Choi MJ, Lee DH, Hong SS. Human bone marrow-derived clonal mesenchymal stem cells inhibit inflammation and reduce acute pancreatitis in rats. *Gastroenterology* 2011; 140: 998-1008 [PMID: 21130088 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.11.047]
- Li J, Zhu L, Qu X, Li J, Lin R, Liao L, Wang J, Wang S, Xu Q, Zhao RC. Stepwise differentiation of human adipose derived mesenchymal stem cells towards definitive endoderm and pancreatic progenitor cells by mimicking pancreatic development in vivo. *Stem Cells Dev* 2012 Dec 23. [Epub ahead of print] [PMID: 23259909]
- Seaberg RM, Smukler SR, Kieffer TJ, Enikolopov G, Asghar Z, Wheeler MB, Korbitt G, van der Kooy D. Clonal identification of multipotent precursors from adult mouse pancreas that generate neural and pancreatic lineages. *Nat Biotechnol* 2004; 22: 1115-1124 [PMID: 15322557]
- Mitnala S, Pondugala PK, Guduru VR, Rabella P, Thiyyari J, Chivukula S, Boddupalli S, Hardikar AA, Reddy DN. Reduced expression of PDX-1 is associated with decreased beta cell function in chronic pancreatitis. *Pancreas* 2010; 39: 856-862 [PMID: 20467340 DOI: 10.1097/MPA.0b013]
- Zhou SY, Zhang YS, Li Q, Zhang Y, Qi H, Zhou HX, Deng CY, Li FR. Protective effect of rat pancreatic progenitors cells expressing Pdx1 and nestin on islets survival and function in vitro and in vivo. *J Physiol Biochem* 2012; 68: 603-610 [PMID: 22644623 DOI: 10.1007/s13105-012-0180-0]
- Wei P, Li L, Qi H, Zhou HX, Deng CY, Li FR. Reversible immortalization of Nestin-positive precursor cells from pancreas and differentiation into insulin-secreting cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 418: 330-335 [PMID: 22266322 DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.01.021]
- Ishiwata T, Kudo M, Onda M, Fujii T, Teduka K, Suzuki T, Korc M, Naito Z. Defined localization of nestin-expressing cells in L-arginine-induced acute pancreatitis. *Pancreas* 2006; 32: 360-368 [PMID: 16670618]
- Swales N, Martens GA, Bonn   S, Heremans Y, Borup R, Van de Casteele M, Ling Z, Pipeleers D, Ravassard P, Nielsen F, Ferrer J, Heimberg H. Plasticity of adult human pancreatic duct cells by neurogenin3-mediated reprogramming. *PLoS One* 2012; 7: e37055 [PMID: 22606327 DOI: 10.1371/journal.pone.0037055]
- 金世柱, 韩明子. 骨髓间充质干细胞免疫调节作用的研究进展. *胃肠病学* 2007; 12: 308-310
- Yi T, Song SU. Immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells and their therapeutic applications. *Arch Pharm Res* 2012; 35: 213-221 [PMID: 22370776 DOI: 10.1007/s12272-012-0202-z]
- Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005; 105: 1815-1822 [PMID: 15494428]
- Tu XH, Song JX, Xue XJ, Guo XW, Ma YX, Chen ZY, Zou ZD, Wang L. Role of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a rat model of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2270-2279 [PMID: 22611322 DOI: 10.3748/wjg.v18.i18.2270]
- Ishibashi T, Zhao H, Kawabe K, Oono T, Egashira K, Suzuki K, Nawata H, Takayanagi R, Ito T. Blocking of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) activity attenuates the severity of acute pancreatitis in rats. *J Gastroenterol* 2008; 43: 79-85 [PMID: 18297440 DOI: 10.1007/s00535-007-2126-9]
- De Miguel MP, Fuentes-Jul  n S, Bl  zquez-Mart  nez A, Pascual CY, Aller MA, Arias J, Arnalich-Montiel F. Immunosuppressive properties of mesenchymal

- stem cells: advances and applications. *Curr Mol Med* 2012; 12: 574-591 [PMID: 22515979]
- 24 Hayashi T, Ishida Y, Kimura A, Iwakura Y, Mukaida N, Kondo T. IFN-gamma protects cerulein-induced acute pancreatitis by repressing NF-kappa B activation. *J Immunol* 2007; 178: 7385-7394 [PMID: 17513789]
 - 25 Genovese T, Mazzone E, Di Paola R, Muià C, Crisafulli C, Malleo G, Esposito E, Cuzzocrea S. Role of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha in acute pancreatitis induced by cerulein. *Immunology* 2006; 118: 559-570 [PMID: 16764691]
 - 26 Wildi S, Kleeff J, Mayerle J, Zimmermann A, Böttinger EP, Wakefield L, Büchler MW, Friess H, Korc M. Suppression of transforming growth factor beta signalling aborts caerulein induced pancreatitis and eliminates restricted stimulation at high caerulein concentrations. *Gut* 2007; 56: 685-692 [PMID: 17135311]
 - 27 Larsen S, Lewis ID. Potential therapeutic applications of mesenchymal stromal cells. *Pathology* 2011; 43: 592-604 [PMID: 21876470 DOI: 10.1097/PAT.0b013e3]
 - 28 Zhang Q, Shi S, Liu Y, Uyanne J, Shi Y, Shi S, Le AD. Mesenchymal stem cells derived from human gingiva are capable of immunomodulatory functions and ameliorate inflammation-related tissue destruction in experimental colitis. *J Immunol* 2009; 183: 7787-7798 [PMID: 19923445 DOI: 10.4049/jimmunol.0902318]
 - 29 Guo J, Lin GS, Bao CY, Hu ZM, Hu MY. Anti-inflammation role for mesenchymal stem cells transplantation in myocardial infarction. *Inflammation* 2007; 30: 97-104 [PMID: 17497204]
 - 30 Omary MB, Lugea A, Lowe AW, Pandol SJ. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases. *J Clin Invest* 2007; 117: 50-59 [PMID: 17200706]
 - 31 王晓东, 任军, 杨仁杰. 骨髓间充质干细胞向肝细胞的横向分化. *中华临床康复* 2006; 10: 121-124
 - 32 Arikura J, Inagaki M, Huiling X, Ozaki A, Onodera K, Ogawa K, Kasai S. Colonization of albumin-producing hepatocytes derived from transplanted F344 rat bone marrow cells in the liver of congenic Nagase's analbuminemic rats. *J Hepatol* 2004; 41: 215-221 [PMID: 15288469]
 - 33 Wang L, Tu XH, Zhao P, Song JX, Zou ZD. Protective effect of transplanted bone marrow-derived mesenchymal stem cells on pancreatitis-associated lung injury in rats. *Mol Med Report* 2012; 6: 287-292 [PMID: 22613963 DOI: 10.3892/mmr.2011]
 - 34 Schmid RM, Adler G. NF-kappaB/rel/IkappaB: implications in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2000; 118: 1208-1228 [PMID: 10833496]
 - 35 金善丰, 陈志耀, 黄鹤光. 绿色荧光蛋白转基因小鼠骨髓间充质干细胞干预重症急性胰腺炎大鼠后在多脏器的分布. *中国组织工程研究与临床康复* 2012; 16: 1711-1715
 - 36 杨元生, 崔淑兰, 陈垦, 王晖. 重症急性胰腺炎实验动物模型的研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 2601-2606
 - 37 Mizunuma T, Kawamura S, Kishino Y. Effects of injecting excess arginine on rat pancreas. *J Nutr* 1984; 114: 467-471 [PMID: 6199486]
 - 38 Shen JQ, Shen J, Wang XP. Expression of insulin-like growth factor binding protein-4 (IGFBP-4) in acute pancreatitis induced by L-arginine in mice. *Acta Histochem* 2012; 114: 379-385 [PMID: 21839495 DOI: 10.1016/j.acthis.2011.07.0]
 - 39 McClave SA. Drivers of oxidative stress in acute pancreatitis: the role of nutrition therapy. *J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36: 24-35 [PMID: 22235106 DOI: 10.1177/0148607111424410]
 - 40 Dawra R, Sharif R, Phillips P, Dudeja V, Dhaulakhandi D, Saluja AK. Development of a new mouse model of acute pancreatitis induced by administration of L-arginine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G1009-G1018 [PMID: 17170029]
 - 41 Booth DM, Murphy JA, Mukherjee R, Awais M, Neoptolemos JP, Gerasimenko OV, Tepikin AV, Petersen OH, Sutton R, Criddle DN. Reactive oxygen species induced by bile acid induce apoptosis and protect against necrosis in pancreatic acinar cells. *Gastroenterology* 2011; 140: 2116-2125 [PMID: 21354148 DOI: 10.1053/j.gastro.2]
 - 42 Galluzzi L, Morselli E, Kepp O, Vitale I, Rigoni A, Vacchelli E, Michaud M, Zischka H, Castedo M, Kroemer G. Mitochondrial gateways to cancer. *Mol Aspects Med* 2010; 31: 1-20 [PMID: 19698742 DOI: 10.1016/j.mam.2009.08.002]
 - 43 He S, Wang L, Miao L, Wang T, Du F, Zhao L, Wang X. Receptor interacting protein kinase-3 determines cellular necrotic response to TNF-alpha. *Cell* 2009; 137: 1100-1111 [PMID: 19524512 DOI: 10.1016/j.cell.2009.05.021]
 - 44 Galluzzi L, Kepp O, Kroemer G. RIP kinases initiate programmed necrosis. *J Mol Cell Biol* 2009; 1: 8-10 [PMID: 19679643 DOI: 10.1093/jmcb/mjp007]
 - 45 Bhogal RH, Curbishley SM, Weston CJ, Adams DH, Afford SC. Reactive oxygen species mediate human hepatocyte injury during hypoxia/reoxygenation. *Liver Transpl* 2010; 16: 1303-1313 [PMID: 21031546 DOI: 10.1002/lt.22157]
 - 46 Baumgartner HK, Gerasimenko JV, Thorne C, Ferdik P, Pozzan T, Tepikin AV, Petersen OH, Sutton R, Watson AJ, Gerasimenko OV. Calcium elevation in mitochondria is the main Ca²⁺ requirement for mitochondrial permeability transition pore (mPTP) opening. *J Biol Chem* 2009; 284: 20796-20803 [PMID: 19515844 DOI: 10.1074/jbc.M109.025353]
 - 47 Yubero S, Ramudo L, Manso MA, De Dios I. The role of redox status on chemokine expression in acute pancreatitis. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792: 148-154 [PMID: 19111613 DOI: 10.1016/j.bbdis.2008]
 - 48 Ramudo L, Yubero S, Manso MA, Vicente S, De Dios I. Signal transduction of MCP-1 expression induced by pancreatitis-associated ascitic fluid in pancreatic acinar cells. *J Cell Mol Med* 2009; 13: 1314-1320 [PMID: 19604316 DOI: 10.1111/j.1582-49]
 - 49 滕春燕, 于庭, 王春娥, 陈玉丙, 金春香. 骨髓间充质干细胞对大鼠胰腺组织的修复作用. *中国生物制品学杂志* 2009; 4: 344-347
 - 50 滕春燕, 于庭, 于艳辉, 曲雅勤, 陈玉丙, 金春香. 骨髓间充质干细胞对胰腺损伤模型大鼠血清生化指标的影响. *中国生物制品学杂志* 2009; 22: 252-255
 - 51 Schneider G, Saur D. Mesenchymal stem cells: therapeutic potential for acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2011; 140: 779-782 [PMID: 21266210 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.026]
 - 52 Chamberlain J, Yamagami T, Colletti E, Theise ND, Desai J, Frias A, Pixley J, Zanjani ED, Porada CD, Almeida-Porada G. Efficient generation of human hepatocytes by the intrahepatic delivery of clonal human mesenchymal stem cells in fetal sheep.

同行评价

利用骨髓间充质干细胞治疗急性重症胰腺炎的研究有广泛的研究前景和较为重大的临床意义,因此本文具有一定的理论指导意义。

- Hepatology 2007; 46: 1935-1945 [PMID: 17705296]
53 高福来, 韩明子, 金世柱, 胡宗晶, 车德馨. 骨髓干细胞分离技术的探讨. 胃肠病学和肝病学杂志 2010; 19: 569-572
54 金世柱, 孟祥伟, 韩明子. 干细胞示踪技术的研究进展.

- 胃肠病学和肝病学杂志 2009; 18: 319-321
55 Chauhan S, Forsmark CE. The difficulty in predicting outcome in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 443-445 [PMID: 20139877 DOI: 10.1038/ajg.2009.623]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》出版流程

本刊讯 《世界华人消化杂志》[ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊, 每月8、18、28号按时出版. 具体出版流程介绍如下:

第一步 作者提交稿件: 作者在线提交稿件(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 提交稿件中出现问题可以发送E-mail至submission@wjgnet.com咨询, 编务将在1个工作日内回复.

第二步 审稿: 送审编辑对所有来稿进行课题查新, 并进行学术不端检测, 对不能通过预审的稿件直接退稿, 通过预审的稿件送交同行评议专家进行评议. 编辑部主任每周组织定稿会, 评估审稿人意见, 对评审意见较高, 文章达到本刊发表要求的稿件送交总编辑签发拟接受, 对不能达到本刊发表要求的稿件退稿.

第三步 编辑、修改稿件: 科学编辑严格根据编辑规范要求编辑文章, 包括全文格式、题目、摘要、图表科学性和参考文献; 同时给出退修意见送作者修改. 作者修改稿件中遇到问题可以发送E-mail至责任科学编辑, 责任科学编辑在1个工作日内回复. 为保证文章审稿意见公平公正, 本刊对每一篇文章均增加该篇文章的同行评议者和同行评论, 同时配有背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点和名词解释, 供非专业人士阅读了解该领域的最新科研成果.

第四步 录用稿件: 作者将稿件修回后, 编辑部主任组织第2次定稿会, 评估作者修回稿件质量. 对修改不合格的稿件通知作者重修或退稿, 对修改合格的稿件送总编辑终审, 合格后发正式录用通知. 稿件正式录用后, 编务通知作者缴纳出版费, 出版费缴纳后编辑部安排生产, 并挂号将缴费发票寄出.

第五步 排版制作: 电子编辑对稿件基本情况进行审核, 核对无误后, 进行稿件排版及校对、图片制作及参考文献核对. 彩色图片保证放大400%依然清晰; 中文参考文献查找全文, 核对作者、题目、期刊名、卷期及页码, 英文参考文献根据本杂志社自主研发的“参考文献检测系统”进行检测, 确保作者、题目、期刊名、卷期及页码准确无误. 排版完成后, 电子编辑进行黑马校对, 消灭错别字及语句错误.

第六步 组版: 本期责任电子编辑负责组版, 对每篇稿件图片校对及进行质量控制, 校对封面、目次、正文页码和书眉, 修改作者的意见, 电子编辑进行三校. 责任科学编辑制作整期中英文摘要, 并将英文摘要送交英文编辑进一步润色. 责任电子编辑再将整期进行二次黑马校对. 责任科学编辑审读本期的内容包括封面、目次、正文、表格和图片, 并负责核对作者、语言编辑和语言审校编辑的清样, 负责本期科学新闻稿的编辑.

第七步 印刷、发行: 编辑部主任和主编审核清样, 责任电子编辑通知胶片厂制作胶片, 责任科学编辑、电子编辑核对胶片无误送交印刷厂进行印刷. 责任电子编辑制作ASP、PDF、XML等文件. 编务配合档案管理员邮寄杂志.

第八步 入库: 责任电子编辑入库, 责任科学编辑审核, 包括原始文章、原始清样、制作文件等.

《世界华人消化杂志》从收稿到发行每一步都经过严格审查, 保证每篇文章高质量出版, 是消化病学专业人士发表学术论文首选的学术期刊之一. 为保证作者研究成果及时公布, 《世界华人消化杂志》保证每篇文章四月内完成.