

骨髓间充质干细胞治疗胰腺疾病研究现状与前景

寻权, 王宏, 何福

■背景资料

临床上对慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)、胰腺癌的治疗效果一直欠佳, 对急性重症胰腺炎患者, 也有较高的死亡率。骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)在大量实验的基础上, 对胰腺疾病具有一定的治疗效果, 可能也是胰腺疾病治疗方面新的曙光。

寻权, 王宏, 何福, 长沙医学院附属浏阳医院肝胆胰外科 湖南省浏阳市 410300

王宏, 副教授, 副主任医师, 主要从事肝胆胰外科的临床和基础研究。

作者贡献分布: 本文由王宏和寻权共同完成, 两人贡献分布均等; 何福审校。

通讯作者: 王宏, 副教授, 副主任医师, 410300, 湖南省浏阳市人民中路119号, 长沙医学院附属浏阳医院肝胆胰外科。317209130@qq.com
电话: 0731-83605762

收稿日期: 2016-03-29
修回日期: 2016-04-22
接受日期: 2016-05-03
在线出版日期: 2016-07-28

Bone marrow mesenchymal stem cells for treatment of pancreatic diseases: Research status and prospects

Quan Xun, Hong Wang, Fu He

Quan Xun, Hong Wang, Fu He, Department of Hepatobiliary Surgery, Liuyang Hospital Affiliated to Changsha Medical University, Liuyang 410300, Hu'nan Province, China

Correspondence to: Hong Wang, Associate Chief Physician, Associate Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, Liuyang Hospital Affiliated to Changsha Medical University, 119 Renmin Middle Road, Liuyang 410300, Hu'nan Province, China. 317209130@qq.com

Received: 2016-03-29
Revised: 2016-04-22
Accepted: 2016-05-03
Published online: 2016-07-28

Abstract

The incidence of pancreatic diseases is

increasing year by year. Current treatments for pancreatic diseases are mainly symptomatic, and the research on the repair and restoration of function of the pancreatic cells progresses slowly. Stem cells have been widely used in the treatment of diseases in recent years because of their ability of multi-directional differentiation and repair of cell damage caused by disease and injury. Numerous studies confirm that pancreatic stem cells after transplantation can differentiate into pancreatic cells and play an important role in the recovery of external secretory function and repair of the damaged pancreatic cells. Particularly, both *in vivo* and *in vitro* studies show that bone marrow mesenchymal stem cells have achieved remarkable results in the treatment of pancreatic diseases, laying a theoretical and practical basis for clinical treatment of pancreatic diseases with stem cells. This article outlines the progress in treatment of acute pancreatitis, chronic pancreatitis and pancreatic cancer with bone marrow mesenchymal stem cells, demonstrating that stem cells are expected to become one of new methods for the treatment of pancreatic diseases.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bone marrow mesenchymal stem cells; Stem cell transplantation; Pancreatic diseases

Xun Q, Wang H, He F. Bone marrow mesenchymal stem cells for treatment of pancreatic diseases: Research status and prospects. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(21): 3232-3237 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3232.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3232>

■同行评议者

谭晓冬, 教授, 中国医科大学附属盛京医院

摘要

胰腺疾病的发病率逐年增加, 目前针对胰腺疾病治疗以控制临床症状为主, 但胰腺细胞损伤修复及功能恢复研究进展缓慢. 目前干细胞因其多向分化增殖和对损伤与疾病导致的细胞损伤有修复功能, 近年在疾病治疗方面应用广泛. 已有大量实验证实, 胰腺干细胞在移植后能分化胰腺功能细胞, 在胰腺内外分泌功能恢复及胰腺细胞损伤修复中扮演重要作用. 尤其是骨髓间充质干细胞, 在治疗胰腺疾病方面的体内外研究成果显著, 为干细胞治疗应用于胰腺疾病的临床治疗奠定了理论和实践基础. 本文概述该细胞在慢性胰腺炎及胰腺癌的研究进展及不足, 证实了干细胞有望成为治疗胰腺疾病新方法之一.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 骨髓间充质干细胞; 干细胞移植; 胰腺疾病

核心提示: 骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)移植后能分化胰腺功能细胞, 在胰腺内、外分泌功能恢复及胰腺细胞损伤修复中扮演重要作用. 同时BMSCs可减轻急性胰腺炎大鼠胰腺组织损伤和炎症反应, 移植入胰腺癌体内后, 可强烈抑制胰腺癌细胞的增殖和迁移. BMSCs在胰腺疾病治疗中具有重要的理论基础和实验基础.

寻权, 王宏, 何福. 骨髓间充质干细胞治疗胰腺疾病研究现状与前景. 世界华人消化杂志 2016; 24(21): 3232-3237 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3232.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i21.3232>

0 引言

随着科技水平进步, 干细胞移植已经成为医学研究热点之一. 而胰腺干细胞移植近年来在胰腺疾病治疗研究中也越来越引起众多学者重视^[1-3]. 胰腺干细胞移植后能分化成胰腺功能细胞, 其在胰腺内、外分泌功能恢复和胰腺细胞损伤修复中扮演着重要作用. 干细胞是一类具有自我更新和多向分化增殖能力的原始细胞, 能产生表现型和基因型与自己完全相同的子细胞, 既具有生理性的更新能力, 又对损伤与疾病导致的反应有修复功能^[4-10]. 研究^[11]表明, 胰腺相关干细胞有骨髓间充质干细胞(bone

marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)、胰源性干细胞、神经源性干细胞、成体小肝细胞、肠源性干细胞等, 这些干细胞在体内、外实验中均证实可以诱导分化成为胰腺干细胞, 且各类细胞的分离、纯化、移植途径及剂量均有大量报道, 这也为胰腺干细胞应用于胰腺治疗提供了细胞学基础. 目前BMSCs在胰腺疾病治疗方面成果显著^[12-14], 本文主要阐述了近年BMSCs在治疗胰腺疾病方面的体内、外研究成果, 希望BMSCs移植能成为临床治疗胰腺疾病的一种新方法.

1 BMSCs与慢性胰腺炎

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)为多病因所致的胰腺实质细胞纤维化, 继发胰腺组织和功能不可逆改变的慢性炎症性疾病和胰管高压所致症状. 最终导致胰腺内、外分泌功能永久性丧失. 其基本病理特征包括胰腺实质慢性炎症损害和间质纤维化、胰腺实质钙化、胰管扩张及胰管结石等改变. CP治疗非常复杂, 不同治疗手段各有利弊^[15,16]. 目前CP的治疗主要着眼于缓解慢性顽固性腹痛, 解除胰管梗阻, 改善胰腺内外分泌功能及并发症的控制, 保护和改善残存的胰腺功能. 手术对缓解CP患者顽固性疼痛效果较好, 但对内外分泌功能不全的效果欠佳, 长期病死率仍较高, 临床疗效欠佳. 实际上很多CP患者胰腺呈弥漫性慢性炎症病变, 并不适合手术治疗, 因此, 寻找能够延迟或预防胰腺实质和功能损害的治疗新方法仍是今后研究工作的主要方向. 胰腺干细胞尤其是BMSCs, 在CP治疗中已有一定实验基础^[13,17].

Marrache等^[18]用BMSCs移植治疗老鼠CP模型, 研究结果显示该细胞体内迁移后可作用于胰腺星状细胞群, 表明该细胞对抑制胰腺组织纤维化有一定的作用. 小鼠BMSCs移植后可诱导分化胰岛组织细胞, 分泌胰岛素, 且这些细胞表达鼠胰岛素 I 和 II, 且其表达受葡萄糖诱导, 将细胞移植入患有糖尿病小鼠体内, 能显著降低小鼠血糖水平^[19]. BMSCs移植组外周血和骨髓有核细胞数量明显增多, 且CD29⁺、CD44⁺、CD45⁺细胞比例显著高于未移植组, 表明BMSCs功能状态与CP病情相关, BMSCs能在CP时发挥保护作用, 促进损伤修复^[20]. 刘洪斌等^[21]将BMSCs移植入慢性胰腺损伤的大鼠, 结果显示经BMSCs

■ 研发前沿

当前BMSCs对胰腺疾病的治疗, 主要研究方向为, 体内移植后细胞定迁徙情况、迁徙至受损部位的调节机制, 以及BMSCs在胰腺细胞损伤修复及胰腺细胞内外分泌功能恢复作用及机制. 但如何选择最佳的MSCs类型、移植途径、移植细胞数等问题仍有待进一步实验解决, 如何提高细胞的功能修复水平也很重要, 临床实验也较少.

■ 相关报道

Marrache等用BMSCs移植治疗老鼠CP模型, 显示该细胞体内迁移后可作用于胰腺星状细胞群, 有抑制胰腺组织纤维化的作用. 这是治疗CP的基础. BMSCs移植后也可减轻AP大鼠胰腺组织损伤和炎症反应, 减少腺泡细胞变性, 胰腺水肿, 减轻胰腺炎炎症细胞浸润, 并在不同程度的胰腺炎中减少炎症介质和细胞因子的表达, 这也是治疗急性胰腺炎的理论基础. Sun等发现, BMSCs可以作为胰腺癌靶向基因治疗的载体. 这些都是BMSCs治疗胰腺疾病的重点和热点, 是下一步研究的基础.

■ 创新盘点

本文概述了BMSCs治疗胰腺疾病(包括CP、急性胰腺炎和胰腺肿瘤这三种疾病)的一些研究进展、研究方向和目前一些亟需解决的研究问题,较为全面。为下一步研究奠定了基础,并指明了方向,同时为转化为临床需要也提出了设想。

治疗的CP大鼠胰腺病变程度及纤维化程度显著减轻,胰腺组织内结缔组织生长因子、转化生长因子 β 、I、III型胶原水平及髓过氧化物酶活性显著降低,提示BMSCs对CP大鼠胰腺损伤有显著的修复作用,其机制可能和抑制结缔组织生长因子、转化生长因子 β 产生、抑制炎症反应、减少胶原增生有关。BMSCs亦可抑制自然杀伤细胞(NK细胞)增殖,减少其毒性,减少细胞因子产生^[22]。在临床方面, Thakkar等^[23]用1例CP患者自己的脂肪组织来源的BMSCs和骨髓造血干细胞分泌诱导的胰岛素入皮下组织注射,所需的胰岛素计量仅为提取胰岛素的一半,并提供了安全可行的治疗1型糖尿病方法。Lazebnik等^[24]将BMSCs植入CP动物模型中,探讨得出列移植细胞最佳剂量和作用时间长短,为BMSCs进行临床研究提供了理论基础。

2 BMSCs与急性胰腺炎

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是外科常见急腹症,起病急骤,死亡率高,预后差,反复发作性AP可引起CP和胰腺癌。BMSCs已被报道具有潜在的治疗作用,但具体的机制尚不清楚。BMSCs具有免疫调节作用,降低炎症反应,帮助患者修复受损组织及恢复器官功能^[25-27]。

BMSCs移植可减轻AP大鼠胰腺组织损伤和炎症反应,可进行自我更新和多向分化能力和免疫调节功能,减少腺泡细胞变性,胰腺水肿,减轻胰腺炎炎症细胞浸润,并在不同程度的胰腺炎中减少炎症介质和细胞因子的表达,同时诱导调节性T细胞的数量增加^[28]。BMSCs在AP多脏器功能损伤方面起到保护作用,体外实验表明他可以防止胰腺炎通过外分泌调节炎症细胞因子的释放^[29]。研究显示BMSCs具有抗炎作用并对重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)具有保护作用^[30,31], BMSCs明显降低AP炎症及AP相关性肺损伤,具有降低血清白介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α),降低IL-1、IL-6及胰腺组织中TNF- α 及核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)的表达,体外实验表明他可以防止胰腺炎通过外分泌调节炎症细胞因子的释放^[32]。NF- κ B是一种多效调节因子,许多基因与应激和炎症过程的关键,这是大多数细胞胞浆作为定位一

种未加工的前体蛋白活性的配合物^[33]。体内移植的BMSCs定位是由于被动地困在相关的器官,但不主动归巢于AP早期胰腺的炎症部位, BMSCs在AP时起到很多脏器功能损伤时的保护作用。Choi等^[34]实验显示BMSCs受基质细胞衍生因子1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)及其趋化因子受体4(chemokine receptor-4, CXCR4)等多种趋化因子的影响,可迁移至受损组织处,局部定向分化为受损细胞,从而作为组织损伤替代治疗供体。研究结果表明, BMSCs可改善SDF-1/CXCR4轴参与SAP受损胰腺细胞的修复和再生过程,移植的BMSCs能明显减少系统性炎症(TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-4下降, IL-10和TGF- β 增加,促进组织修复和新生血管形成(血管内皮生长因子 \uparrow , Ang-1 \uparrow , HGF \uparrow , TGF- β \uparrow , CD31 \uparrow)^[35]。SDF-1/CXCR4在骨髓间充质干细胞迁移的重要调节剂。然而,这种作用在AP的机制尚未调查。在研究中^[36], 用BMSCs特异的细胞表面标志及分化潜能鉴定,体内细胞跟踪,一方面,完全阻断CXCR4表达可抑制BMSCs的迁徙,另一方面,通过SDF-1/CXCR4轴调节BMSCs的迁移,促进胰腺损伤的修复, SDF-1与CXCR4与BMSCs体内迁移的相互作用,表明BMSCs的迁移对AP的胰腺损伤修复具有重要的调节作用。

临床试验方面,将大鼠胰腺60%部分切除,2 d后处死并取出胰腺,处理后取其上清液,在BMSCs已生长至融合时加入培养基,培养1 wk后得到表达胰岛素、胰高血糖素、生长抑素、胰多肽的胰岛内分泌细胞,并能感受葡萄糖刺激而分泌胰岛素^[34]。Cui等^[37]通过移植BMSCs或注射粒细胞集落刺激因子的方法治疗L-精氨酸诱导的SAP,结果治疗组48 h和72 h AMY水平明显低于对照组,病理检查结果显示治疗组胰腺损伤程度亦轻于对照组。国内、外研究表明^[38,39], BMSCs通过分泌调节蛋白和细胞因子等发挥调节细胞凋亡和抑制SAP时大鼠自噬增强,同种异体BMSCs移植能有效减轻SAP时的肾损伤,可能与BMSCs早期通过某信号通路抑制胰腺腺泡细胞自噬,减轻炎症反应有关。同时有学者证实间充质细胞移植可改善AP所致的肾功能损害^[9]。亦证实SAP相关肺损伤有一定作用^[12,40,41]。另外, BMSCs培养基的旁分泌因子移植,作为一个新的安全和操作方便的治疗手段,能与细胞移植同等有效,但生

物安全风险将大大降低, 将含有旁分泌因子的细胞培养悬液注入将是AP治疗细胞移植治疗措施中行之有效的办法^[42]。另有研究通过移植BMSCs的方法治疗L-精氨酸诱导的SAP, 结果治疗组48 h和72 h测得的血淀粉酶水平明显低于对照组, 病理检查结果显示治疗组胰腺损伤程度亦轻于对照组, 提示BMSCs有助于减轻SAP的病情, 这也为治疗重型胰腺炎提供了新的方法^[43]。

3 BMSCs与胰腺癌

胰腺癌主要指胰外分泌腺癌, 是一种最常见的胰腺肿瘤。干细胞定向分化移植在晚期胰腺肿瘤的应用已取得一定成果^[44]。NK4为肝细胞生长因子受体拮抗剂, 常被作为候选靶向治疗^[45]。Sun等^[46]将带有NK4腺病毒转染的BMSCs植入大鼠胰腺癌模型体内, 不仅对胰腺癌细胞有明显趋向性, 而且强烈抑制胰腺癌细胞的增殖和迁移。这些研究结果表明, BMSCs可以作为胰腺癌靶向基因治疗的载体。有学者还发现与健康对照组相比胰腺癌患者高水平表达IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 、IL-23浓度。在胰腺癌患者, IL-6、IL-8、IL-10水平, 和IL-23表达与外周血骨髓间充质细胞和胚胎样干细胞水平密切相关, 因此BMSCs移植可能改变胰腺癌临床症状^[47]。此外, Moniri等^[48]研究发现, 转染肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体的BMSCs也显著抑制胰腺癌细胞的生长。李亚红等^[49]采用局部放疗联合自体干细胞移植支持下的大剂量化疗治疗手术无法切除的胰腺癌, 取得了较好的疗效。术后应用干细胞移植进行治疗, 将给患者带来希望。

4 结论

BMSCs在胰腺疾病治疗方面已积累了大量经验, 已形成了BMSCs统一的提取、纯化、保存方法, 证实了BMSCs体内移植后细胞定迁徙情况、迁徙至受损部位的的调节机制, 并通过体内外的实验证实了BMSCs能分化成胰腺功能样细胞并发挥胰腺细胞的功能。大量实验结果阐明了BMSCs在胰腺细胞损伤修复及胰腺细胞内外分泌功能恢复作用及机制。为胰腺疾病的治疗, 提功了安全、有效的一类治疗方案。然而, BMSCs移植治疗胰腺疾病广泛应用于临床, 还需长期的前期研究, 仍存在很多盲点, 使

BMSCs应用于临床存在许多有待解决的问题。如: (1)目前所熟知的MSCs生物学特性均是在细胞培养扩增状态下, 而对原始状态MSCs的生物学功能却知之甚少。此外, 如何选择最佳的MSCs类型、移植途径、移植细胞数等问题仍有待解决; (2)不同个体来源的胚胎干细胞其组织相容性抗原不尽相同, 进行移植将引起免疫排斥反应, 如何避免异源组织之间的相互排斥仍需进一步解决; (3)研究表明, 诱导分化得到的胰岛细胞的胰岛素分泌量小, 不能满足临床的需要。而有效产生胰岛素的细胞不能很好地增殖, 如何保持二者之间的平衡, 给干细胞的研究带来了新的难题。相信随着当今科技的迅猛发展及对干细胞的不断深入研究, 将有助于我们进一步认识BMSCs在替代治疗中的利弊, 并最终为BMSCs在胰腺疾病应用于临床提供依据。

5 参考文献

- 1 Yin F, Battiwalla M, Ito S, Feng X, Chinian F, Melenhorst JJ, Koklanaris E, Sabatino M, Stroncek D, Samsel L, Klotz J, Hensel NF, Robey PG, Barrett AJ. Bone marrow mesenchymal stromal cells to treat tissue damage in allogeneic stem cell transplant recipients: correlation of biological markers with clinical responses. *Stem Cells* 2014; 32: 1278-1288 [PMID: 24452962 DOI: 10.1002/stem.1638]
- 2 Chen Z, Lu F, Fang H, Huang H. Effect of mesenchymal stem cells on renal injury in rats with severe acute pancreatitis. *Exp Biol Med* (Maywood) 2013; 238: 687-695 [PMID: 23918880 DOI: 10.1177/1535370213490629]
- 3 Lanzoni G, Oikawa T, Wang Y, Cui CB, Carpino G, Cardinale V, Gerber D, Gabriel M, Dominguez-Bendala J, Furth ME, Gaudio E, Alvaro D, Invernardi L, Reid LM. Concise review: clinical programs of stem cell therapies for liver and pancreas. *Stem Cells* 2013; 31: 2047-2060 [PMID: 23873634 DOI: 10.1002/stem.1457]
- 4 Zhou HX, Liu ZG, Liu XJ, Chen QX. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation combined with hyperbaric oxygen treatment for repair of traumatic brain injury. *Neural Regen Res* 2016; 11: 107-113 [PMID: 26981097 DOI: 10.4103/1673-5374.175054]
- 5 Shafiq M, Jung Y, Kim SH. Insight on stem cell preconditioning and instructive biomaterials to enhance cell adhesion, retention, and engraftment for tissue repair. *Biomaterials* 2016; 90: 85-115 [PMID: 27016619 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.03.020]
- 6 Jadasz JJ, Lubetzki C, Zalc B, Stankoff B, Hartung HP, Küry P. Recent achievements in stem cell-mediated myelin repair. *Curr Opin Neurol* 2016; 29: 205-212 [PMID: 27035898 DOI: 10.1097/WCO.0000000000000323]
- 7 Okada K, Kawao N, Yano M, Tamura Y,

应用要点

BMSCs治疗胰腺疾病研究目前主要还是集中在细胞实验和动物实验阶段, 但为大家的临床应用指明了方向和前景, 是研究人员下一步研究的目标。

■ 名词解释

BMSCs: 可以诱导分化成为胰腺干细胞,是具有多向分化增殖能力和的自我更新的原始细胞,不仅能产生表现型和基因型与自己完全相同的子细胞,并且具有更新能力,在细胞因子作用下定分化受损细胞,又对损伤与疾病导致的细胞损伤有修复功能的细胞。

- 8 Kurashimo S, Okumoto K, Kojima K, Kaji H. Stromal cell-derived factor-1 mediates changes of bone marrow stem cells during the bone repair process. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2016; 310: E15-E23 [PMID: 26530150 DOI: 10.1152/ajpendo.00253.2015]
- 9 Abdelwahid E, Kalvelyte A, Stulpinas A, de Carvalho KA, Guarita-Souza LC, Foldes G. Stem cell death and survival in heart regeneration and repair. *Apoptosis* 2016; 21: 252-268 [PMID: 26687129 DOI: 10.1007/s10495-015-1203-4]
- 10 Scarfi S. Use of bone morphogenetic proteins in mesenchymal stem cell stimulation of cartilage and bone repair. *World J Stem Cells* 2016; 8: 1-12 [PMID: 26839636 DOI: 10.4252/wjsc.v8.i1.1]
- 11 Li X, Yuan Z, Wei X, Li H, Zhao G, Miao J, Wu D, Liu B, Cao S, An D, Ma W, Zhang H, Wang W, Wang Q, Gu H. Application potential of bone marrow mesenchymal stem cell (BMSCs) based tissue-engineering for spinal cord defect repair in rat fetuses with spina bifida aperta. *J Mater Sci Mater Med* 2016; 27: 77 [PMID: 26894267 DOI: 10.1007/s10856-016-5684-7]
- 12 白一彤, 蒋贺宇, 陈少夫. 干细胞治疗慢性胰腺炎展望. *实用药物与临床* 2009; 12: 61-63
- 13 Kawakubo K, Ohnishi S, Fujita H, Kuwatani M, Onishi R, Masamune A, Takeda H, Sakamoto N. Effect of Fetal Membrane-Derived Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Rats With Acute and Chronic Pancreatitis. *Pancreas* 2016; 45: 707-713 [PMID: 26646279 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000541]
- 14 Gautam A. Islet cell transplantation for patients with chronic pancreatitis. *Indian J Surg* 2015; 77: 470-471 [PMID: 26722212 DOI: 10.1007/s12262-015-1367-8]
- 15 Gong J, Wang Y, Cao Y. Migration path of stem cells involved in the repair of damaged pancreatic tissue caused by pancreatitis. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 2438-2445 [PMID: 24966954]
- 16 Stroescu C, Dima S, Scarlat A, Ivanov B, Bouaru O, Ionescu M, Vasilescu C, Popescu I. Surgical treatment of chronic pancreatitis--a 14 years experience. *Chirurgia (Bucur)* 2010; 105: 21-30 [PMID: 20405676]
- 17 Vardanyan M, Rilo HL. Pathogenesis of chronic pancreatitis-induced pain. *Discov Med* 2010; 9: 304-310 [PMID: 20423674]
- 18 Qin T, Liu CJ, Zhang HW, Pan YF, Tang Q, Liu JK, Wang YZ, Hu MX, Xue F. Effect of the IkB α mutant gene delivery to mesenchymal stem cells on rat chronic pancreatitis. *Genet Mol Res* 2014; 13: 371-385 [PMID: 24535864 DOI: 10.4238/2014.January.21.5]
- 19 Marrache F, Pendyala S, Bhagat G, Betz KS, Song Z, Wang TC. Role of bone marrow-derived cells in experimental chronic pancreatitis. *Gut* 2008; 57: 1113-1120 [PMID: 18367560 DOI: 10.1136/gut.2007.143271]
- 20 Lumelsky N, Blondel O, Laeng P, Velasco I, Ravin R, McKay R. Differentiation of embryonic stem cells to insulin-secreting structures similar to pancreatic islets. *Science* 2001; 292: 1389-1394 [PMID: 11326082 DOI: 10.1126/science.1058866]
- 21 董育玮, 赵航, 张汝玲. 骨髓干预处理L-精氨酸诱导慢性胰腺炎模型的影响. *胃肠病学* 2013; 18: 341-345
- 22 刘洪斌, 杨静, 李东华. 骨髓间充质干细胞移植修复大鼠慢性胰腺损伤. *中国组织工程研究与临床康复* 2010; 14: 4257-4261
- 23 Spaggiari GM, Capobianco A, Abdelrazik H, Becchetti F, Mingari MC, Moretta L. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E2. *Blood* 2008; 111: 1327-1333 [PMID: 17951526 DOI: 10.1182/blood-2007-02-074997]
- 24 Thakkar UG, Vanikar AV, Trivedi HL. Co-infusion of autologous adipose tissue derived neuronal differentiated mesenchymal stem cells and bone marrow derived hematopoietic stem cells, a viable therapy for post-traumatic brachial plexus injury: a case report. *Biomed J* 2014; 37: 237-240 [PMID: 25116721 DOI: 10.4103/2319-4170.132893]
- 25 Lazebnik LB, Trubitsyna IE, Agafonov MA, Kniazev OV, Liundup AV. [Mesenchymal stromal cells transplantation in acute and chronic pancreatitis in rats]. *Eksp Klin Gastroenterol* 2011; (7): 28-31 [PMID: 22363996]
- 26 Hua J, He ZG, Qian DH, Lin SP, Gong J, Meng HB, Yang TS, Sun W, Xu B, Zhou B, Song ZS. Angiopoietin-1 gene-modified human mesenchymal stem cells promote angiogenesis and reduce acute pancreatitis in rats. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 3580-3595 [PMID: 25120736]
- 27 Tu XH, Huang SX, Li WS, Song JX, Yang XL. Mesenchymal stem cells improve intestinal integrity during severe acute pancreatitis. *Mol Med Rep* 2014; 10: 1813-1820 [PMID: 25109509 DOI: 10.3892/mmr.2014.2453]
- 28 Fantuzzi G. Mesenchymal stem cells in models of acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2013; 145: 256-257 [PMID: 23727495 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.058]
- 29 Jung KH, Yi T, Son MK, Song SU, Hong SS. Therapeutic effect of human clonal bone marrow-derived mesenchymal stem cells in severe acute pancreatitis. *Arch Pharm Res* 2015; 38: 742-751 [PMID: 25142942 DOI: 10.1007/s12272-014-0465-7]
- 30 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]
- 31 Cyranoski D. Stem cells: a national project. *Nature* 2008; 451: 229 [PMID: 18202606 DOI: 10.1038/451229a]
- 32 Scolding N, Marks D, Rice C. Autologous mesenchymal bone marrow stem cells: practical considerations. *J Neurol Sci* 2008; 265: 111-115 [PMID: 17904159 DOI: 10.1016/j.jns.2007.08.009]
- 33 Yin G, Hu G, Wan R, Yu G, Cang X, Ni J, Xiong J, Hu Y, Xing M, Fan Y, Xiao W, Qiu L, Wang S, Wang X. Role of bone marrow mesenchymal stem cells in L-arg-induced acute pancreatitis: effects and possible mechanisms. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 4457-4468 [PMID: 26191136]
- 34 Xiao WQ, Yin GJ, Fan YT, Qiu L, Cang XF, Yu G, Hu YL, Xing M, Wu de Q, Wang XP, Hu GY, Wan R. Catalpol ameliorates sodium taurocholate-induced acute pancreatitis in rats via inhibiting activation

- of nuclear factor kappa B. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 11957-11972 [PMID: 25000266 DOI: 10.3390/ijms150711957]
- 34 Choi KS, Shin JS, Lee JJ, Kim YS, Kim SB, Kim CW. In vitro trans-differentiation of rat mesenchymal cells into insulin-producing cells by rat pancreatic extract. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 330: 1299-1305 [PMID: 15823584 DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.03.111]
 - 35 Qian D, Gong J, He Z, Hua J, Lin S, Xu C, Meng H, Song Z. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells repair necrotic pancreatic tissue and promote angiogenesis by secreting cellular growth factors involved in the SDF-1 α /CXCR4 axis in rats. *Stem Cells Int* 2015; 2015: 306836 [PMID: 25810724 DOI: 10.1155/2015/306836]
 - 36 Liao A, Shi R, Jiang Y, Tian S, Li P, Song F, Qu Y, Li J, Yun H, Yang X. SDF-1/CXCR4 axis regulates cell cycle progression and epithelial-mesenchymal transition via up-regulation of survivin in glioblastoma. *Mol Neurobiol* 2016; 53: 210-215 [PMID: 25421212 DOI: 10.1007/s12035-014-9006-0]
 - 37 Cui HF, Bai ZL. Protective effects of transplanted and mobilized bone marrow stem cells on mice with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2274-2277 [PMID: 14562392 DOI: 10.3748/wjg.v9.i10.2274]
 - 38 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 DOI: 10.1172/JCI30082]
 - 39 Moore KA, Lemischka IR. Stem cells and their niches. *Science* 2006; 311: 1880-1885 [PMID: 16574858]
 - 40 Wu Q, Wang F, Hou Y, Chen S, Wang B, Lu F, Huang H, Chen Y. The effect of allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation on lung aquaporin-1 and -5 in a rat model of severe acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 965-976 [PMID: 22456279 DOI: 10.5754/hge12094]
 - 41 Sukheeja D, Agarwal L, Choudhary P, Vashist N, Rai NN. Metastatic small cell carcinoma of lung to pancreas mimicking as acute pancreatitis: A case report. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: ED13-ED14 [PMID: 26155488 DOI: 10.7860/JCDR/2015/12685.5980]
 - 42 Chen K, Zhou Z, Zhou B, Li Y. [Potential therapeutic effect of paracrine factors from bone marrow-derived mesenchyme stem cells in the treatment of severe acute pancreatitis]. *Shengwu Yixue Gongchengxue Zazhi* 2015; 32: 245-248 [PMID: 25997300]
 - 43 贾忠, 封光华. 骨髓间充质干细胞移植对重症急性胰腺炎早期炎症级联反应的调控机制. *医学研究杂志* 2008; 37: 22-24
 - 44 Gong J, Robbins LA, Lugea A, Waldron RT, Jeon CY, Pandol SJ. Diabetes, pancreatic cancer, and metformin therapy. *Front Physiol* 2014; 5: 426 [PMID: 25426078 DOI: 10.3389/fphys.2014.00426]
 - 45 Zhu Y, Cheng M, Yang Z, Zeng CY, Chen J, Xie Y, Luo SW, Zhang KH, Zhou SF, Lu NH. Mesenchymal stem cell-based NK4 gene therapy in nude mice bearing gastric cancer xenografts. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 2449-2462 [PMID: 25525335]
 - 46 Sun YP, Zhang BL, Duan JW, Wu HH, Wang BQ, Yu ZP, Yang WJ, Shan YF, Zhou MT, Zhang QY. Effect of NK4 transduction in bone marrow-derived mesenchymal stem cells on biological characteristics of pancreatic cancer cells. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 3729-3745 [PMID: 24595237 DOI: 10.3390/ijms15033729]
 - 47 Błogowski W, Deskur A, Budkowska M, Sałata D, Madej-Michniewicz A, Dąbkowski K, Dołęgowska B, Starzyńska T. Selected cytokines in patients with pancreatic cancer: a preliminary report. *PLoS One* 2014; 9: e97613 [PMID: 24849506 DOI: 10.1371/journal.pone.0097613]
 - 48 Moniri MR, Sun XY, Rayat J, Dai D, Ao Z, He Z, Verchere CB, Dai LJ, Warnock GL. TRAIL-engineered pancreas-derived mesenchymal stem cells: characterization and cytotoxic effects on pancreatic cancer cells. *Cancer Gene Ther* 2012; 19: 652-658 [PMID: 22767216 DOI: 10.1038/cgt.2012.46]
 - 49 李亚红, 王黎明, 张艳. 自体外周血干细胞移植治疗晚期胰腺癌1例. *西北国防医学杂志* 2005; 26: 193

同行评价

本文综述了骨髓间充质干细胞在胰腺疾病中的应用, 整体行文流畅, 条理清楚, 具有一定的科学性和创新性, 具有一定的临床应用与指导价值。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

