

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 11 月 28 日 第 25 卷 第 33 期 (Volume 25 Number 33)



33 / 2017

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘 (Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘 (EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志 (Abstract Journal, AJ)》数据库收录.



述评

2921 难治性胃食管反流病: 现状与进展

郭梦舟, 孟立娜

2929 代谢在肝内胆管癌发病机制及临床诊治中的研究进展

魏妙艳, 汤朝晖, 全志伟

2938 炎症性肠病的诱导缓解策略

张爱芬, 缪应雷

2945 直肠肿瘤经肛全直肠系膜切除术的合理性和局限性

马晓龙, 郭晓波, 靖昌庆

2950 儿童功能性便秘的研究现状

吴学东

基础研究

2956 人脐带间充质干细胞治疗环磷酰胺导致的大鼠药物性肝损伤

王晓媛, 李栋, 周盼盼, 金敏, 鞠秀丽

临床研究

2967 不同分化程度食管鳞癌的能谱CT参数特征及其诊断效能

傅昭昭, 蔡志奇, 周志明, 龚如林, 陶敏敏

2973 比较药物性肝损伤的不同临床分型方法

邢敏丹, 李嘉, 李谦, 高敏, 文君

文献综述

2981 乙醛脱氢酶2基因多态性与肝脏疾病

邵爽, 刘春燕, 孙晶, 董洪静, 李艳清, 高沿航

临床实践

2987 综合护理干预对腹腔镜胃癌手术患者术后高凝状态影响的效果观察

姜午娟

2992 环状RNAs作为肿瘤标志物的系统综述

沈艺, 郭旭东, 丁元杰, 魏文强, 刘芬

病例报告

3000 升血小板胶囊致重型缺血性结肠炎1例并文献复习

武军, 田宇彬, 徐永红, 丁雪丽, 王小玮, 任琳琳

附录

I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知
I 2017年国内国际会议预告

志谢

I - II 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 2937 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 2944 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 2949 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
- 2972 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 2980 《世界华人消化杂志》正文要求
- 2991 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 2999 《世界华人消化杂志》外文字符标准
- 3004 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 吴学东, 教授, 硕士生导师, 671000, 云南省大理市嘉士伯大道32号, 大理大学第一附属医院小儿外科. 主要从事小儿外科基础与临床研究. 现任国家科技专家库、教育部学位与研究生教育评估专家库和高教研究中心专家库专家, 中华医学会医学伦理学分会委员、云南省医学会小儿外科学和全科医学分会副主任委员, 为云南省教学名师, 云南省中青年学术和技术带头人. 主持过国家自然科学基金等科研项目10项, 发表论文100余篇, 参编专著7部.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 李瑞芳; 组版编辑 李瑞芳; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 闫晋利; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2017-11-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王峻平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Cheical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 25 Number 33 November 28, 2017

EDITORIAL

2921 Refractory gastroesophageal reflux disease: Current status and perspectives

Guo MZ, Meng LN

2929 Intrahepatic cholangiocarcinoma: Role of metabolism in pathogenesis, clinical diagnosis, and treatment

Wei MY, Tang ZH, Quan ZW

2938 Strategies for remission induction of inflammatory bowel disease

Zhang AF, Miao YL

2945 Rationale and limitations of transanal total mesorectal excision for rectal tumors

Ma XL, Guo XB, Jing CQ

2950 Progress in research of functional constipation in children

Wu XD

BASIC RESEARCH

2956 Human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate cyclophosphamide-induced liver injury in rats

Wang XY, Li D, Zhou PP, Jin M, Ju XL

CLINICAL RESEARCH

2967 Energy spectral CT imaging of esophageal squamous cell carcinoma with different levels of differentiation:

Parameter characteristics and diagnostic efficacy

Fu ZZ, Cai ZQ, Zhou ZM, Gong RL, Tao MM

2973 Comparative analysis of different clinical typing methods for drug-induced liver injury

Xing MD, Li J, Li Q, Gao M, Wen J

REVIEW

- 2981 Aldehyde dehydrogenase 2 gene polymorphisms and liver diseases

Shao S, Liu CY, Sun J, Dong HJ, Li YQ, Gao YH

CLINICAL PRACTICE

- 2987 Effect of comprehensive nursing intervention on postoperative hypercoagulation in patients after laparoscopic surgery for gastric cancer

Jiang WJ

- 2992 Systematic review of circular RNAs as tumor biomarkers for tumor detection

Shen Y, Guo XD, Ding YJ, Wei WQ, Liu F

CASE REPORT

- 3000 Severe ischemic colitis induced by Sheng Xuexiaoban Capsules: A case report and literature review

Wu J, Tian ZB, Xu YH, Ding XL, Wang XW, Ren LL

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 33 November 28, 2017

APPENDIX

I – V Instructions to authors
I Calendar of meetings and events in 2017

ACKNOWLEDGMENT

I – II Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xue-Dong Wu, Professor, Department of Pediatric Surgery, the First Affiliated Hospital and Clinical Medical Research Center of Dali University, 32 Jiashibo Avenue, Dali 671000, Yunnan Province, China

Indexed/Abstracted by

Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan*, *Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Rui-Fang Li*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date November 28, 2017

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wjcd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

人脐带间充质干细胞治疗环磷酰胺导致的大鼠药物性肝损伤

王晓媛, 李 栋, 周盼盼, 金 敏, 鞠秀丽

王晓媛, 李栋, 周盼盼, 鞠秀丽, 山东大学齐鲁医院儿科 山东省济南市 250012

金敏, 山东大学齐鲁医院麻醉科 山东省济南市 250012

王晓媛, 在读硕士, 主要从事血液病与干细胞方向的研究。

基金项目: 山东大学基本科研资助项目, No. 2014QLKY02; 山东省自然科学基金资助项目, Nos. ZR2015HM053, ZR2014HP053; 国家自然科学基金资助项目, No. 81473484.

作者贡献分布: 课题设计、文章修改由鞠秀丽与李栋完成; 研究过程、数据分析及论文写作由王晓媛完成; 实验指导由周盼盼与金敏完成。

通讯作者: 鞠秀丽, 教授, 250012, 山东省济南市历下区文化西路107号, 山东大学齐鲁医院儿科, jxlqlyy@163.com

收稿日期: 2017-09-20

修回日期: 2017-10-19

接受日期: 2017-11-04

在线出版日期: 2017-11-28

Human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate cyclophosphamide-induced liver injury in rats

Xiao-Yuan Wang, Dong Li, Pan-Pan Zhou, Min Jin, Xiu-Li Ju

Xiao-Yuan Wang, Dong Li, Pan-Pan Zhou, Xiu-Li Ju, Department of Pediatrics, Qilu Hospital, Shandong University, Ji'nan 250012, Shandong Province, China

Min Jin, Department of Anesthesia, Qilu Hospital, Shandong University, Ji'nan 250012, Shandong Province, China

Supported by: Basic Research Project of Shandong University, No. 2014QLKY02; Natural Science Foundation of Shandong Province, No. ZR2015HM053 and No. ZR2014HP053; National Natural Science Foundation of China, No. 81473484.

Correspondence to: Xiu-Li Ju, Professor, Department of Pediatrics, Qilu Hospital, Shandong University, 107 Wenhua West

Road, Lixia District, Ji'nan 250012, Shandong Province, China. jxlqlyy@163.com

Received: 2017-09-20

Revised: 2017-10-19

Accepted: 2017-11-04

Published online: 2017-11-28

Abstract

AIM

To assess the effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells (UC-MSCs) on cyclophosphamide (CTX)-induced liver injury.

METHODS

UC-MSCs were isolated from the human umbilical cord. Male SD rats were randomly divided into three groups: control group, CTX group, and CTX + UC-MSC group. The CTX group and CTX + UC-MSC group were intraperitoneally injected with CTX. After that, the control group and CTX group were injected with water *via* the tail vein, and the CTX + UC-MSC group was injected with MSCs *via* the tail vein. Six rats of each group were selected randomly and sacrificed at different time points. Blood samples were taken to measure serum alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), alkaline phosphatase (ALP), and total bilirubin (TBIL). Liver tissues were collected for biochemical assays of malondialdehyde (MDA), lipid peroxide (LPO), NO, glutathione (GSH), glutathione peroxidase (GSH-PX), and total superoxide dismutase (T-SOD). qPCR was used to test the expression of Bcl-2, Bax, and vascular endothelial growth factor (VEGF). A. Histological examination (HE staining) and immunohistochemical staining for α -smooth muscle actin (α -SMA) and Ki-67 were also performed.

RESULTS

Compared with the control group, the levels of ALT, AST, ALP, and TBIL were significantly higher, the SOD, GSH, and GSH-PX contents were significantly lower, MDA, LPO, and NO were significantly higher, cell apoptosis significantly increased, and the expression of VEGFA significantly decreased in the CTX group. Compared with the CTX group, the ALT, AST, ALP, and TBIL were significantly lower, the SOD, GSH, and GSH-PX contents were significantly higher, and MDA, LPO, and NO were significantly lower in the CTX + UC-MSC group ($P < 0.05$). The expression of Bax was lower and Bcl-2 and VEGFA expression was higher in the CTX + UC-MSC group than in the CTX group ($P < 0.05$). Pathological analysis showed that liver status was better in the CTX + UC-MSC group than in the CTX group. The α -SMA⁺ cells in the CTX + UC-MSC group were less than and Ki-67⁺ cells were more than those in the CTX group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

UC-MSCs injected *via* the tail vein could alleviate CTX-induced hepatotoxicity in rats.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Umbilical cord-mesenchyma stem cells; Cyclophosphamide; Liver injury; Cell therapy

Wang XY, Li D, Zhou PP, Jin M, Ju XL. Human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate cyclophosphamide-induced liver injury in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(33): 2956-2966 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i33/2956.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i33.2956>

摘要

目的

研究脐带间充质干细胞(umbilical cord-mesenchyma stem cell, UC-MSC)对环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)导致的大鼠药物性肝损伤的治疗作用。

方法

首先分离培养UC-MSC. SD大鼠腹腔注射CTX建立肝损伤模型, 分别给予尾静脉注射UC-MSC或生理盐水, 将其分为Control组、CTX组和CTX+UC-MSC组. 在不同时间点检测血清谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和总胆红素(total bilirubin, TBIL)的浓度. 肝组织均浆中检测丙二醛(malondialdehyde, MDA)、脂质过氧化物(lipid peroxide, LPO)、一氧化氮(NO)、总超氧化物歧化酶(total superoxide dismutase, T-SOD)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)、

谷胱甘肽过氧化物(glutathione peroxidase, GSH-PX)的水平. qPCR检测肝组织中Bax、Bcl-2、血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)A基因mRNA表达情况. 肝组织切片行HE染色和 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、Ki-67染色.

结果

与Control组相比, CTX组ALT、AST、ALP和TBIL含量明显增高, SOD、GSH和GSH-PX表达下降, MDA、LPO和NO表达增加, 凋亡增加, VEGFA表达减少, 肝细胞水肿明显. CTX+UC-MSC组ALT、AST、ALP和TBIL均值均低于CTX组($P < 0.05$). CTX+UC-MSC组的SOD、GSH和GSH-PX均高于CTX组, MDA、LPO和NO均低于CTX组($P < 0.05$). CTX+UC-MSC组的Bax的表达低于CTX组, BCL-2和VEGFA的mRNA水平高于CTX组($P < 0.05$). HE染色示CTX+UC-MSC组的肝细胞水肿、出血等损伤低于CTX组. CTX+UC-MSC组的 α -SMA⁺细胞少于CTX组, Ki-67⁺细胞多于CTX组($P < 0.05$).

结论

UC-MSC治疗可缓解CTX导致的大鼠药物性肝损伤。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 脐带间充质干细胞; 环磷酰胺; 药物性肝损伤; 细胞治疗

核心提要: 本文探讨了人脐带间充质干细胞在环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)导致的大鼠药物性肝损伤的作用, 其短期作用包括减少肝细胞损伤, 降低肝酶, 减少CTX导致的肝细胞氧化应激损伤, 长期作用包括减少肝脏纤维化, 促进肝细胞再生。

王晓媛, 李栋, 周盼盼, 金敏, 鞠秀丽. 人脐带间充质干细胞治疗环磷酰胺导致的大鼠药物性肝损伤. *世界华人消化杂志* 2017; 25(33): 2956-2966 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i33/2956.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i33.2956>

0 引言

环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)广泛应用于各种肿瘤的治疗, 包括淋巴瘤、乳腺癌和白血病等^[1]. 然而, 由于其严重的不良反应, 尤其是肝毒性, 极大程度地限制了CTX的临床应用^[2]. CTX的代谢始于肝脏, 在肝脏微粒体混合功能氧化酶系(主要是2B6和CYP2C)的作用下分解成4-羟基环磷酰胺, 后者的同分异构体是醛磷酰胺, 两者在3',5'-核酸内切酶的作用下降解成磷酰胺芥氮和丙烯醛^[3], 前者是抗肿瘤的主要成分, 后者

表 1 PCR引物设计

基因	引物
<i>Bax</i>	上游引物 5'-TGGCGATGAAGTGGACAACA-3' 下游引物 5'-CACGGAAGAAGACCTCTCGG-3'
<i>Bcl-2</i>	上游引物 5'-GACTGAGTACCTGAACCGGC-3' 下游引物 5'-AGTTCCACAAAGGCATCCCAG-3'
<i>VEGFA</i>	上游引物 5'-ACCATGCCAAGTGGTGAAGT-3' 下游引物 5'-GGAAGATGTCCACCAGGGTC-3'
<i>GAPDH</i>	上游引物 5'-AGTGCCAGCCTCGTCTCATA-3' 下游引物 5'-TGAAGTGGCGTGGGTAGAG-3'

是产生不良反应的主要成分^[4]。丙烯醛是一种高活性 α,β -不饱和醛,可诱导脂质过氧化反应,导致严重的细胞损伤^[5]。目前临床上对于CTX导致的药物性肝损伤的治疗主要是保肝药物的应用,不能预防和改善其预后。现已有文献报道人脐带间充质干细胞(umbilical cord-mesenchyma stem cell, UC-MSC)在临床上应用于酒精性肝损伤^[6]、终末期肝硬化和失代偿期肝硬化患者^[7],取得较好的疗效。而UC-MSC对于CTX导致的药物性肝损伤以及纤维化是否有疗效,尚无文献报道。间充质干细胞(mesenchyma stem cell, MSC)是来源于成人组织的多功能干细胞,具有自我更新和多向分化能力,可分化为软骨细胞、骨细胞、脂肪细胞和肝脏细胞^[8]。本实验中,我们研究了UC-MSC在CTX诱导的肝毒性的生化、氧化应激损伤、凋亡和组织病理等方面的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 主要试剂:健康成年♂ SPF级SD大鼠72只(8周龄),购自北京维通利华实验动物技术有限公司,体质量240-250 g。SD大鼠的饲养及实验流程符合《山东大学齐鲁医院实验动物伦理审查办法》的规定。CTX购自江苏恒瑞医药股份有限公司;戊巴比妥钠购自美国Sigma公司;丙二醛(malondialdehyde, MDA)、脂质过氧化物(lipid peroxide, LPO)、一氧化氮(nitric oxide, NO)、总超氧化物歧化酶(total superoxide, T-SOD)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)和谷胱甘肽过氧化物(glutathione peroxidase, GSH-PX)检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所;TRIzol购自Ambion公司;反转录试剂盒和SYBR qPCR Mix购自日本东洋纺公司;引物由济南博尚生物科技有限公司合成;柠檬酸缓冲液和SP Rabbit and Mouse HRP Kit(DAB)购自北京康为世纪生物科技有限公司;抗大鼠 α -SMA(货号ab5694)和Ki-67(货号ab15580)抗体购自Abcam公司;苏木素染液购自北京索莱宝科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 UC-MSC的分离、培养和鉴定:实验所用脐带由

山东大学齐鲁医院产科提供,均由产妇签署知情同意书。UC-MSC的分离培养和鉴定遵循本实验室先前发表的操作程序^[9]。取第4代增殖稳定的贴壁细胞消化后计数,将 10^6 个细胞重悬于PBS中,加入下列鼠抗人单克隆抗体:CD29、CD31、CD34、CD44、CD45、CD73、CD90、CD105和CD271,孵育后,应用流式细胞仪进行分析鉴定。

1.2.2 实验动物分组处理:SD大鼠饲养于SPF级环境下,温度和湿度适宜,12 h明暗交替,给予充足的水和食物。待大鼠适应环境1 wk后进行实验。所有实验过程均重复3次。将72只大鼠随机分为3组:Control组($n = 24$),CTX组($n = 24$)和CTX+UC-MSC组($n = 24$)。实验流程如图1A,简述如下,以CTX+UC-MSC组大鼠第1次注射UC-MSC记为实验第1天,CTX+UC-MSC组在第1、4、7、10天尾静脉注射第4代UC-MSC(UC-MSC溶于生理盐水,浓度为 $5 \times 10^6/\text{mL}$,每只大鼠注射0.4 mL),CTX组和CTX+UC-MSC组第3天腹腔注射CTX 200 mg/kg,Control组在相同时间相同方式注射生理盐水。称其质量,并观察大鼠饮食、毛色等改变。分别在第4、7、10、13天从3组中随机选取6只大鼠,腹腔注射戊巴比妥钠40 mg/kg,心脏取血,快速取出肝脏,称其湿重,计算器官/体质量比率。部分肝脏组织浸入4%多聚甲醛固定,剩余组织液氮速冻后置-80℃,备用。

1.3 CTX损伤评估与UC-MSC治疗作用验证

1.3.1 外周血肝酶生化指标检测:将心脏取出的血液离心3500 g, 20 min,取上清,应用全自动生化分析仪(Cobas, c701)检测血清谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和总胆红素(total bilirubin, TBIL)。

1.3.2 氧化应激损伤指标检测:在本实验中将肝脏组织在预冷的生理盐水中漂洗,滤纸拭干,称取0.1 g于Ep管,加生理盐水0.9 mL,采用超声波碎细胞法制成10%组织匀浆,频率为10 s/次,间隔10 s,重复5次。离心取上清。按照各自试剂盒说明书,分别检测组织均浆中MDA(TAB法)、LPO、NO(硝酸还原酶法)、T-SOD(WST-1法)、GSH(分光光度法)和GSH-PX(比色法)的含量。

1.3.3 定量PCR检测凋亡相关蛋白以及大鼠VEGFA mRNA表达:取50 mg组织液氮速冻研磨后,加1 mL TRIzol,提取RNA后反转录成cDNA。*Bcl-2*、*Bax*、*VEGFA*和*GAPDH*基因检测引物序列如表1。在PCR仪上进行实时定量扩增。根据SYBR说明书反应体系为10 μL ,反应条件95℃ 1 min, 95℃ 15 s, 65℃ 45 s, 40个循环。以 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ [$\Delta\Delta\text{Ct} = (\text{Ct}_{\text{目的基因}} - \text{Ct}_{\text{内参基因}})_{\text{实验组}} - (\text{Ct}_{\text{目的基因}} - \text{Ct}_{\text{内参基因}})_{\text{对照组}}$]表示目的基因相对表达,将

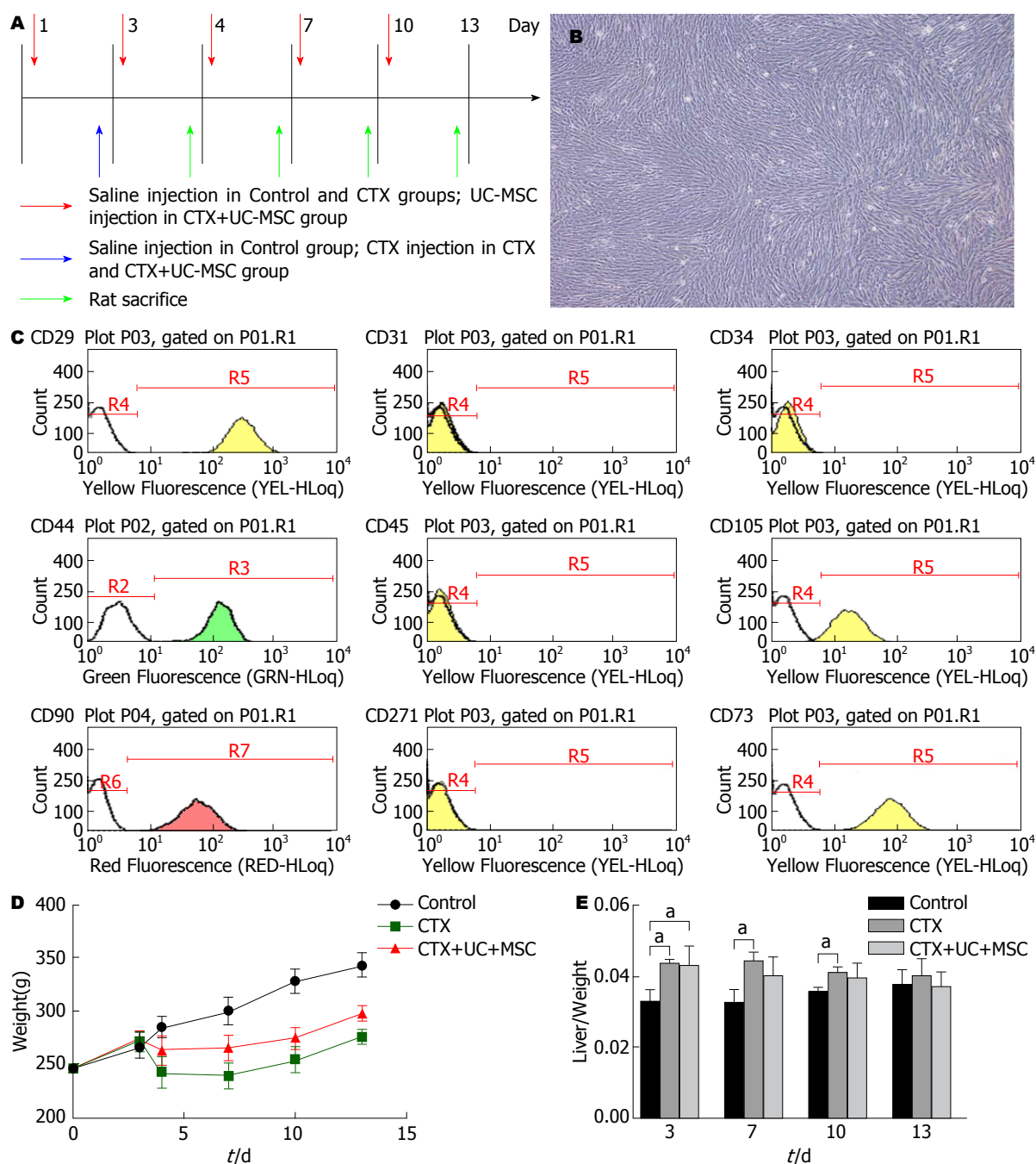


图 1 实验流程图、UC-MSC鉴定及UC-MSC缓解CTX诱导的体重及肝脏/体重改变。A: 实验流程图; B: UC-MSC形态×100; C: UC-MSC细胞表型; D: 各组大鼠体重动态改变; E: 肝脏质量/体质量的动态改变。* $P < 0.05$ vs Control组。CTX: 环磷酰胺; UC-MSC: 脐带间充质干细胞。

Control组基因相对表达量设置为1。

1.3.4 组织学检测: 为检测肝脏组织损伤及修复情况, 多聚甲醛固定后脱水, 石蜡包埋, 切成5 μm 的薄片。脱蜡、复水后根据染色步骤, 进行HE染色, 封片镜检。

1.3.5 免疫组织化学染色: 石蜡切片做 α -SMA和Ki-67免疫组织化学染色, 常规脱蜡、乙醇梯度复水, 采用微波法柠檬酸缓冲液进行抗原修复, 根据SP Rabbit and Mouse HRP Kit(DAB)说明书进行封闭, 一抗(稀释比例均为1:100)4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜, 二抗室温孵育30 min, DAB显色, 苏木素复染, 中性树脂封片, 镜检。每张切

片随机选取5个视野, 应用Image Pro plus 6.0进行统计分析。

统计学处理 数据采用IBM SPSS statistics 24.0软件进行分析, 描述为mean \pm SD, 3组样本均数间比较采用单因素方差分析, 用LSD程序进行两两比较, $P < 0.05$ 为差异具有显著统计学意义。数据制图应用Graphpad Prism6软件。

2 结果

2.1 人UC-MSC分离培养及鉴定 镜下观察第5代人UC-

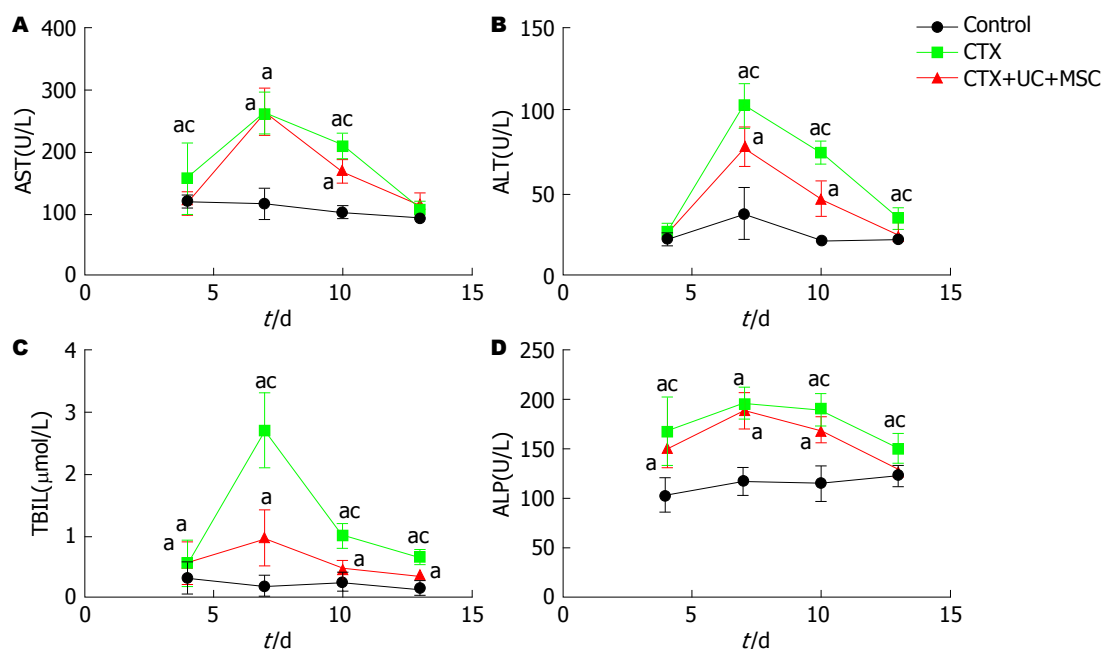


图 2 UC-MSC缓解CTX诱导的血清生化改变. A: UC-MSC缓解CTX诱导的大鼠血清中AST改变; B: UC-MSC缓解CTX诱导的大鼠血清中ALT改变; C: UC-MSC缓解CTX诱导的大鼠血清中TBIL改变; D: UC-MSC缓解CTX诱导的大鼠血清中ALP改变. $P < 0.05$ vs Control组, $P < 0.05$ vs CTX+UC-MSC组. CTX: 环磷酰胺; UC-MSC: 脐带间充质干细胞; AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; TBIL: 总胆红素; ALP: 碱性磷酸酶.

MSC, 形态学上呈漩涡样贴壁生长, 状态良好, 如图1B. 应用流式细胞技术对其免疫表型进行鉴定, 结果显示培养的细胞高表达CD29、CD44、CD73、CD90和CD105, 不表达CD31、CD34、CD45和CD271(图1C), 符合间充质干细胞的一般标准.

2.2 UC-MSC缓解CTX诱导的肝脏损伤

2.2.1 大鼠体征改变: Control组大鼠皮毛光滑, 反应灵活, 饮食正常, 大便固体成形, 体质量平稳增长. CTX组大鼠毛色晦暗无光泽, 饮食较差, 口鼻处有出血, 大便带血, 体质量下降, CTX+UC-MSC组大鼠整体状况优于CTX组, 结果如图1D所示. 与Control组相比, CTX组和CTX+UC-MSC组在第4天大鼠肝脏/体质量显著增加($P < 0.05$), 且CTX组重于CTX+UC-MSC组($P < 0.05$), 第7天CTX+UC-MSC组大鼠肝脏/体质量与对照组相比, 无明显差异($P > 0.05$), 结果如图1D.

2.2.2 UC-MSC可缓解CTX诱导的大鼠血清肝功能生化指标: 与Control组相比, CTX注射后, 大鼠AST均开始上升, 第7天达高峰, 第10天开始下降. 在各个时间点, CTX+UC-MSC组的血清AST水平均低于CTX组, 第13天与Control组相比无显著差异($P > 0.05$, 图2A). CTX注射后, 大鼠ALT值在第7天开始显著上升并达峰值($P < 0.05$), 第10天开始下降, CTX+UC-MSC组ALT升高幅度低于CTX组, 第13天与Control组相比无显著差异($P > 0.05$, 图2B). 如图2C和2D示, CTX注射后, TBIL和ALP在第4天均开始上升($P < 0.05$), 第7天达高峰, 第

10天开始下降, CTX+UC-MSC组TBIL和ALP升高幅度低于CTX组, 第13天时与Control组相比无显著差异($P > 0.05$).

2.2.3 UC-MSC可缓解CTX诱导的大鼠氧化应激损伤: 与Control组相比, CTX注射后, 大鼠肝组织SOD、GSH-PX和GSH水平在第4天均下降, 第7天开始上升, CTX+UC-MSC组肝组织SOD、GSH-PX和GSH在任意时间点均高于CTX组, 结果如图3A-C. 与Control组相比, CTX注射后, 大鼠肝组织NO水平在第4天上升, 第7天达高峰, 而后开始下降, UC-MSC处理后的大鼠, NO的含量均低于CTX组($P < 0.05$, 图3D). 如图3E所示, CTX注射后, 大鼠肝组织MDA在第4天升高, 而后开始下降, UC-MSC处理后的大鼠, MDA的含量均低于CTX组. 与Control组相比, CTX注射后, 大鼠LPO在第4天均上升, 第10天达高峰, 而后开始下降, UC-MSC处理后的大鼠肝组织中LPO水平均低于CTX组($P < 0.05$, 图3F).

2.2.4 UC-MSC改变凋亡相关蛋白基因表达及促进VEGFA基因表达: 如图4A所示, CTX注射后, 大鼠肝组织内Bax mRNA表达量第7天明显上升, 而后逐渐下降. CTX+UC-MSC组上升幅度低于CTX组, 第13天与Control组相比无明显差异($P > 0.05$). 与对照组相比, CTX注射后, 大鼠肝组织内Bcl-2基因表达量均在第4天上升, CTX+UC-MSC组上升幅度高于CTX组($P > 0.05$, 图4B). 本实验中, 与Control组和CTX组相比, CTX+UC-MSC组大鼠肝脏组织中大鼠VEGFA表达量

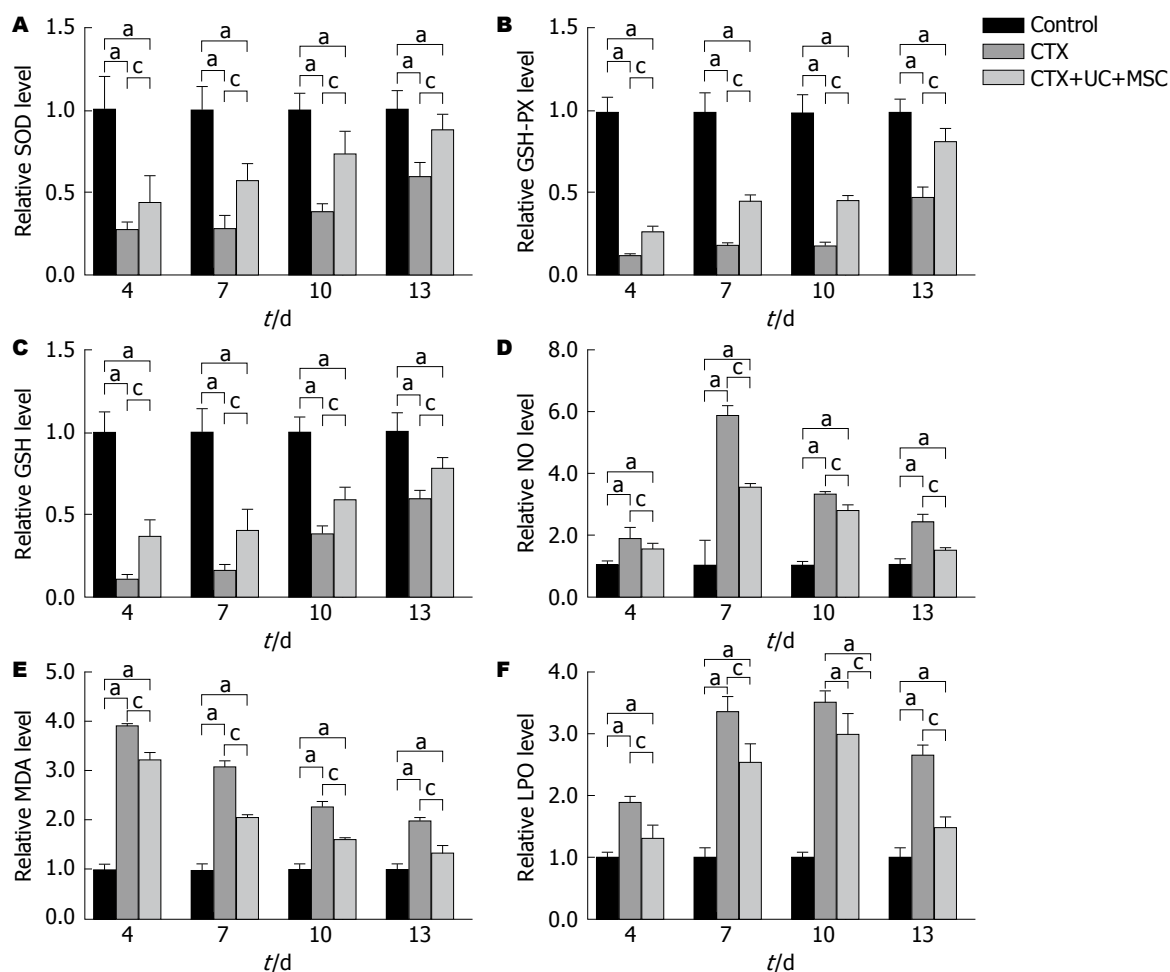


图 3 UC-MSC缓解CTX诱导的组织均浆中氧化应激改变. A: UC-MSC缓解CTX导致的肝脏组织匀浆中SOD改变; B: UC-MSC缓解CTX导致的肝脏组织匀浆中GSH-PX改变; C: UC-MSC缓解CTX导致的肝脏组织匀浆中GSH改变; D: UC-MSC缓解CTX导致的肝脏组织匀浆中NO改变; E: UC-MSC缓解CTX导致的肝脏组织匀浆中MDA改变; F: UC-MSC缓解CTX导致的肝脏组织匀浆中LPO改变. * $P < 0.05$ vs Control组, $P < 0.05$ vs CTX+UC-MSC组. CTX: 环磷酰胺; UC-MSC: 脐带间充质干细胞.

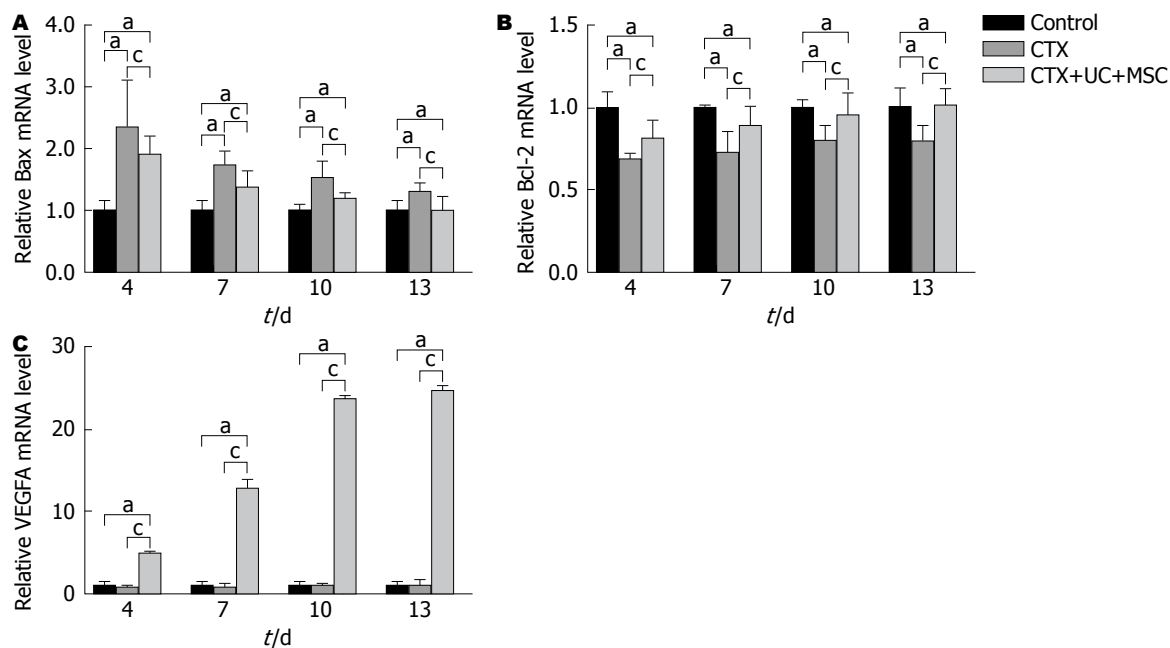


图 4 UC-MSC缓解CTX导致的细胞凋亡及促进VEGFA基因的表达. A: UC-MSC改变CTX导致的大鼠肝脏中Bax的表达; B: UC-MSC改变CTX导致的大鼠肝脏中Bcl-2的表达; C: UC-MSC改变CTX导致的大鼠肝脏中VEGFA的表达. * $P < 0.05$ vs Control组, $P < 0.05$ vs CTX+UC-MSC组. CTX: 环磷酰胺; UC-MSC: 脐带间充质干细胞.

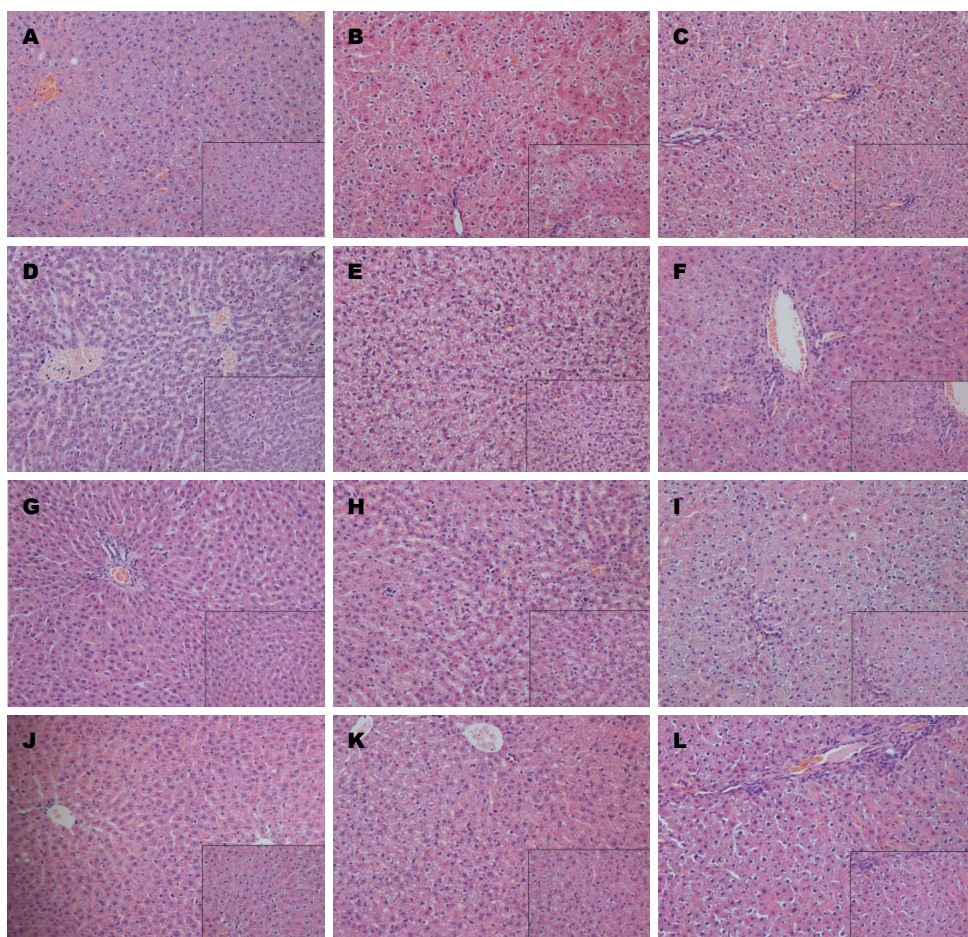


图 5 UC-MSC缓解CTX引起的肝脏组织病理学改变(HE染色, $\times 200$). A: Control组第4天; B: CTX组第4天; C: CTX+UC-MSC组第4天; D: Control组第7天; E: CTX组第7天; F: CTX+UC-MSC组第7天; G: Control组第10天; H: CTX组第10天; I: CTX+UC-MSC组第10天; J: Control组第13天; K: CTX组第13天; L: CTX+UC-MSC组第13天. CTX: 环磷酰胺; UC-MSC: 脐带间充质干细胞.

明显上升, 随着UC-MSC注射次数的增加, VEGFA表达量随之增加($P < 0.05$, 图4C).

2.2.5 UC-MSC缓解CTX诱导的组织损伤: HE染色示, CTX诱导的肝脏组织肝索紊乱, 肝细胞基质疏松淡染, 呈气球样变. 部分细胞内可见脂肪空泡, 有的空泡较大将肝细胞核挤压靠近肝细胞膜呈月牙状. 局部可见炎细胞浸润. UC-MSC预处理的大鼠肝脏病变程度轻于CTX组(图5A-C). 腹腔注射CTX后, CTX+UC-MSC组大鼠肝脏恢复速度快于CTX组(图5D-L).

2.2.6 UC-MSC减少肝脏组织中 α -SMA⁺细胞的表达: Control组未见 α -SMA⁺细胞, CTX注射后, 肝脏组织在第4天可见散杂 α -SMA⁺细胞, 随时间推移而增加. CTX+UC-MSC组 α -SMA⁺细胞数量在各个时间点均低于CTX组(图6, $P < 0.05$).

2.2.7 UC-MSC增加肝脏组织中Ki-67⁺细胞表达: 镜下观察不同时间点Control组切片发现Ki-67⁺细胞散在分布于血管内壁, 肝脏组织内未发现Ki-67⁺细胞. CTX组切片在第4天血管内壁和肝脏组织内均未发现Ki-67⁺

细胞, 第7、10和13天的切片在血管附近和肝脏组织内可见散在少量Ki-67⁺细胞. CTX+UC-MSC组在第7天开始在肝脏组织内发现Ki-67⁺细胞, 其后逐渐增多, 第13天切片可见Ki-67⁺细胞分布于肝脏组织和大血管周围($P > 0.05$, 图7).

3 讨论

本实验中我们首先使用腹腔注射CTX造成大鼠肝损伤, 血清生化指标、氧化应激水平和病理检测等结果说明造模成功. UC-MSC预处理的大鼠肝损伤的程度低于CTX组. 肝损伤后, 尾静脉多次注射UC-MSC可加速肝损伤的修复. 腹腔注射大剂量的CTX激活肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC), 表达 α -SMA, 引起肝脏纤维化, UC-MSC缓解了这一改变. 另外, UC-MSC可刺激肝细胞再生, 增殖期细胞增多.

已知在体内和体外环境中, MSC具有分泌广泛的营养因子的能力, 包括VEGF、碱性成纤维细胞生长因子、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor,

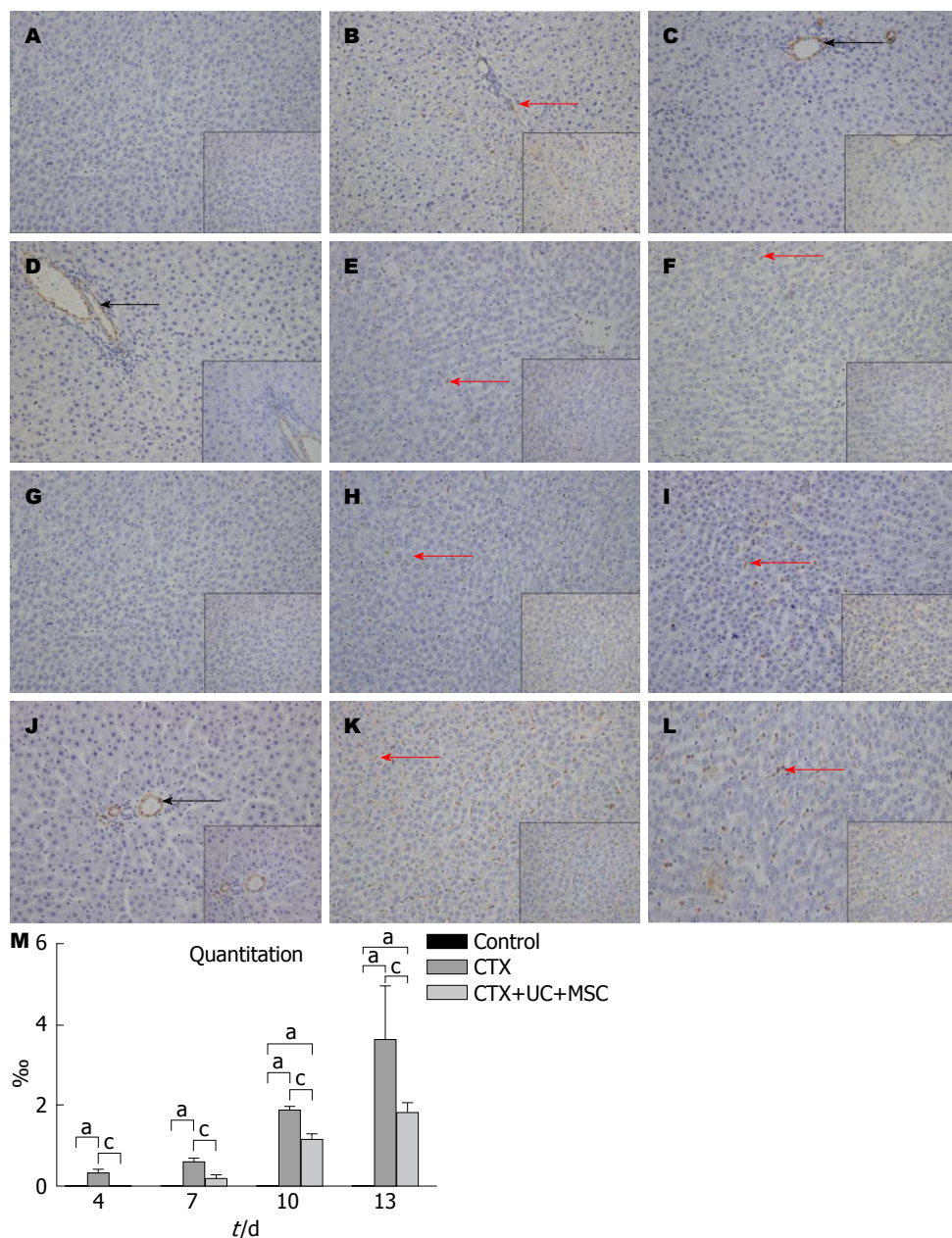


图 6 UC-MSC缓解CTX诱导的肝 α -SMA+细胞的表达($\times 200$)。黑色箭头表示正常存在于血管周围的纤维组织。红色箭头表示 α -SMA+病理性细胞, 将这部分组织进行统计分析。A: Control组第4天; B: CTX组第4天; C: CTX+UC-MSC组第4天; D: Control组第7天; E: CTX组第7天; F: CTX+UC-MSC组第7天; G: Control组第10天; H: CTX组第10天; I: CTX+UC-MSC组第10天; J: Control组第13天; K: CTX组第13天; L: CTX+UC-MSC组第13天。M: 不同时间点各组 α -SMA+细胞占该视野面积的统计图。* $P < 0.05$ vs Control组; * $P < 0.05$ vs CTX+UC-MSC组。CTX: 环磷酰胺; UC-MSC: 脐带间充质干细胞。

HGF)、血小板衍生生长因子和表皮生长因子等^[10]。另外, 当外源性UC-MSC注入动物体内, 可引起损伤部位VEGF表达的增加, 其机制可能是MSC改变肝脏微环境来诱导局部肝脏前体细胞增殖和分化, 改善损伤组织微循环和灌注, 预防实质细胞凋亡, 为损伤组织提供营养支持^[11], 而改善的血供促进周围内皮细胞增殖, 导致更多的营养因子分泌, 加速损伤组织修复^[12-14]。在体内外研究中均发现, MSC可以下调促炎因子(如IL-1 β 、TNF和IL-6等)的表达, 分泌抑炎因子(IL-10和IL-12等), 建立免疫耐受环境, 加速淋巴细胞的凋亡^[15]。

因此, MSC一旦进入损伤组织, 分泌营养因子改善微环境, 促进组织再生, 抑制炎症反应, 防止实质细胞凋亡, 促进血管形成, 避免组织纤维化^[16]。大量研究^[10,11,15]证实MSC可以缓解多种诱因导致的肝损伤, 但也存在与之相反的结论, 认为MSC可能存在潜在的致病性并增加骨质疏松或者没有任何效果^[17-19]。我们的实验结果证实UC-MSC通过分泌某些营养因子刺激肝细胞增殖, 抑制其凋亡, 促凋亡因子Bax表达下降, 抑凋亡因子Bcl-2表达增加, 同时, 增殖的肝脏内皮细胞分泌VEGFA增加, 进一步改善损伤部位的血供, 保护肝脏

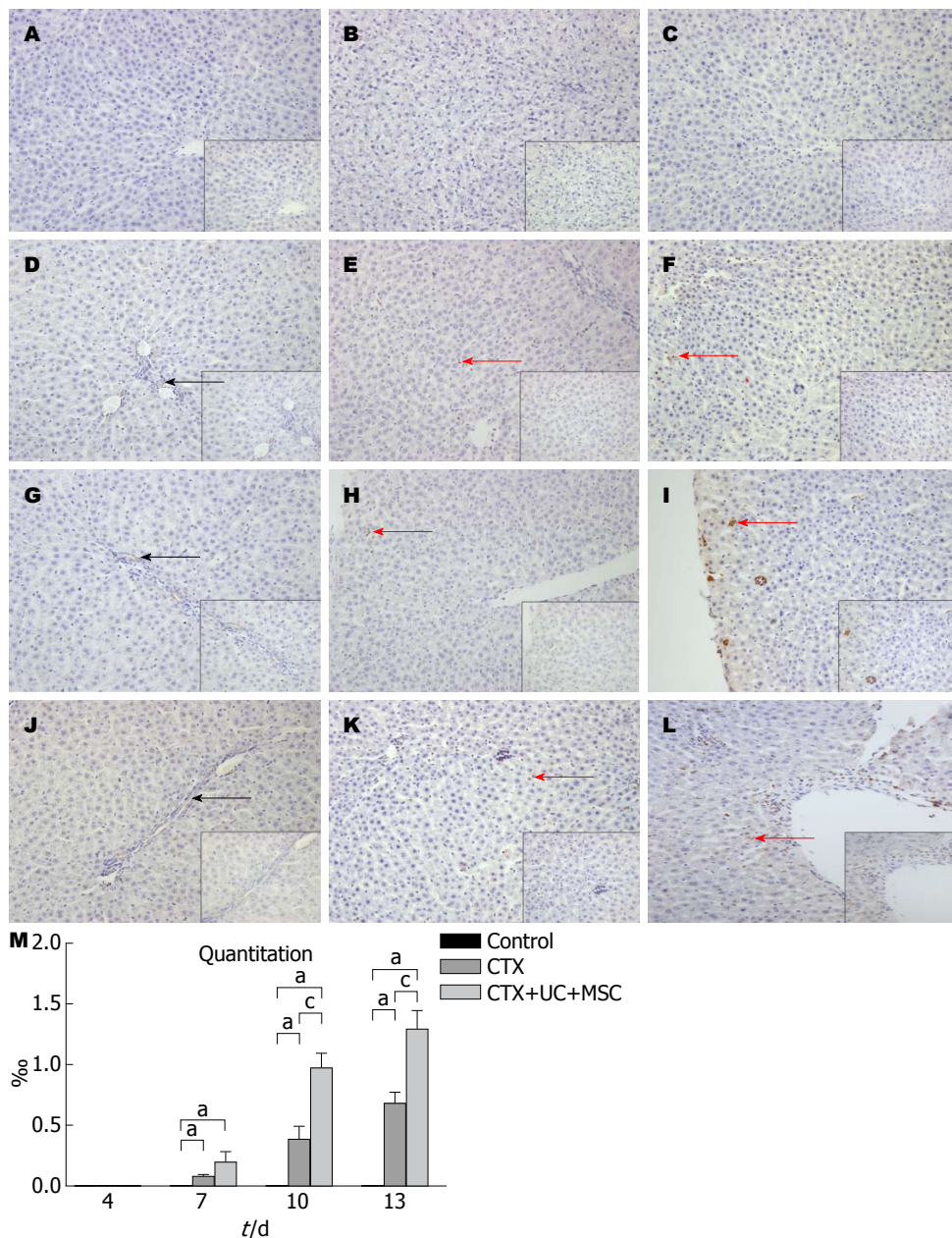


图 7 UC-MSC增加肝组织内Ki-67+细胞的表达($\times 200$)。黑色箭头表示正常表达于血管内皮的Ki-67+细胞; 红色箭头表示肝脏实质内Ki-67+细胞, 这部分细胞用于统计分析。A: Control组第4天; B: CTX组第4天; C: CTX+UC-MSC组第4天; D: Control组第7天; E: CTX组第7天; F: CTX+UC-MSC组第7天; G: Control组第10天; H: CTX组第10天; I: CTX+UC-MSC组第10天; J: Control组第13天; K: CTX组第13天; L: CTX+UC-MSC组第13天; M: 不同时间点各组Ki-67+细胞占该视野面积的统计图。* $P < 0.05$ vs Control组, * $P < 0.05$ vs CTX+UC-MSC组。CTX: 环磷酰胺; UC-MSC: 脐带间充质干细胞。

功能, 减少氧化损伤。这与部分报道存在差异^[18,19], 分析其存在的原因可能是MSC的来源和制备不同, 动物品系差异, 以及动物模型不同。Ki-67是增殖性细胞核抗原, 被认为是细胞增殖活性的标志物, 存在于细胞周期S、G₂和M期的细胞核中, 其数量反映了细胞的增殖活性^[20]。在急性肝衰竭模型中, Ki-67可作为评价肝细胞修复的指标^[21,22]。在本实验中, CTX+UC-MSC组大鼠肝脏组织中Ki-67+细胞明显高于CTX组, 同样说明UC-MSC诱导局部肝脏前体细胞增殖和分化, 加速肝损伤的修复。

肝脏纤维化的关键步骤是HSC的激活, 其激活的主要标志是 α -SMA的表达^[23]。当刺激因素损伤肝脏时, 静息状态的HSC转化成具有收缩性、增生性和纤维源性的肌成纤维细胞, 表达 α -SMA, 其表达量的大小可衡量HSC的激活程度^[24]。有研究^[25]表明UC-MSC可用于预防化疗药物引起的器官纤维化, 如博来霉素诱导的肺纤维化。MSC可通过分泌营养因子来保护HSC, 分泌的因子包括VEGFA、HGF和炎症调节因子, 在动物肝脏纤维化模型中, MSC的输注可改善肝功能, 缓解肝脏纤维化^[26]。在本实验中, 尾静脉注射UC-MSC的大鼠

肝脏组织内VEGFA的表达量增加, UC-MSC预处理的大鼠肝脏中 α -SMA⁺细胞低于CTX组, CTX激活肝星状细胞后, 尾静脉注射UC-MSC, 受损肝组织中 α -SMA⁺细胞表达量低于未注射组, 提示UC-MSC可抑制CTX刺激的肝星状细胞的激活, MSC对HSC有保护作用. 将各个时间点的肝脏切片进行Masson染色, 未见蓝色束状纤维(结果未列出), 分析原因可能是实验周期短, CTX虽激活HSC, 但尚未形成纤维.

综合现有文献报道, 我们可以得出MSC移植对损伤肝脏的干预措施主要包括以下几个方面: (1)诱导内源性增殖和分化, 即刺激肝细胞增殖, 抑制肝细胞凋亡, 改善内源性再生障碍^[27]; (2)减少肝脏纤维化, 即抑制HSC增殖, 刺激HSC凋亡和诱导细胞外基质降解^[28]; (3)炎症调节作用, 即抑制抗原提呈细胞成熟, 增殖, 活化和/或T细胞引发活性, 减少淋巴细胞增殖和刺激T调节细胞增殖^[29]; (4)转化为实质细胞, 在体内外实验中均证实MSC可以转化成肝实质细胞, 并且具备肝细胞所具备的代谢、合成和储备功能^[30], 这可能与MSC的高塑性相关. 以上过程是相互交叉, 相互促进的.

总之, 本实验结果表明静脉注射UC-MSC可减弱CTX导致的药物性肝损伤, 加快CTX诱导的肝损伤的修复. 初步证实了UC-MSC对CTX导致的肝损伤的治疗作用, 为临床上UC-MSC应用于CTX等引起的药物性肝损伤提供了一定的实验基础及理论依据.

文章亮点

背景资料

环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)是临床常用的化疗药物, 药物性肝损伤是其主要不良反应, 而临床治疗主要是保肝药物的应用, 不能预防和改善其预后. 已有文献证实脐带间充质干细胞(umbilical cord-mesenchyma stem cell, UC-MSC)在酒精性肝硬化、终末期肝硬化等肝损伤中有明显治疗作用, 间充质干细胞在其中发挥重要作用.

研发前沿

药物性肝损伤是目前临床较为常见的药物不良反应, 治疗多为对症治疗. 近年来间充质干细胞广泛应用于多种疾病, 包括肝硬化、急性肺损伤等, 其对药物性肝损伤是否有效果, 鲜有文献报道.

相关报道

近年来关于间充质干细胞与肝脏的重要研究为本文的研究结果提供了理论支撑, 更为药物性肝损伤的防治

提供重要思路.

创新盘点

本文检测了尾静脉注射UC-MSC在CTX导致的药物性肝损伤中的作用, 为药物性肝损伤的防治提供依据.

应用要点

UC-MSC缓解了CTX导致的大鼠肝损伤及纤维化, 其作用机制可能是诱导内源性增殖和分化, 抑制炎症反应, 转化成肝实质细胞, 减少纤维化. UC-MSC将是防治药物性肝损伤的新措施.

同行评价

本课题研究了UC-MSC在CTX诱导的肝毒性的生化、氧化应激损伤、凋亡及组织病理等方面的作用, 实验设计合理, 有一定的创新性, 对临床实践有一定的指导意义.

同行评议者

孟忠吉, 教授, 湖北医药学院附属太和医院感染科; 王劲, 主任医师, 中山大学附属第三医院放射科; 张卓, 副教授, 沈阳医学院公共卫生学院营养与食品卫生学教研室

4 参考文献

- Moignet A, Hasanali Z, Zambello R, Pavan L, Bareau B, Tournilhac O, Roussel M, Fest T, Awwad A, Baab K, Semenzato G, Houot R, Loughran TP Jr, Lamy T. Cyclophosphamide as a first-line therapy in LGL leukemia. *Leukemia* 2014; 28: 1134-1136 [PMID: 24280867 DOI: 10.1038/leu.2013.359]
- Tsai-Turton M, Luong BT, Tan Y, Luderer U. Cyclophosphamide-induced apoptosis in COV434 human granulosa cells involves oxidative stress and glutathione depletion. *Toxicol Sci* 2007; 98: 216-230 [PMID: 17434952 DOI: 10.1093/toxsci/kfm087]
- Wagner T. Ifosfamide clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1994; 26: 439-456 [PMID: 8070218 DOI: 10.2165/00003088-199426060-00003]
- Emadi A, Jones RJ, Brodsky RA. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6: 638-647 [PMID: 19786984 DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.146]
- Sheweita SA, El-Hosseiny LS, Nashashibi MA. Protective Effects of Essential Oils as Natural Antioxidants against Hepatotoxicity Induced by Cyclophosphamide in Mice. *PLoS One* 2016; 11: e0165667 [PMID: 27802299 DOI: 10.1371/journal.pone.0165667]
- Fong CY, Gauthaman K, Cheyyatraivendran S, Lin HD, Biswas A, Bongso A. Human umbilical cord Wharton's jelly stem cells and its conditioned medium support hematopoietic stem cell expansion ex vivo. *J Cell Biochem* 2012; 113: 658-668 [PMID: 21976004 DOI: 10.1002/jcb.23395]
- Zhang Z, Lin H, Shi M, Xu R, Fu J, Lv J, Chen L, Lv S, Li Y, Yu S, Geng H, Jin L, Lau GK, Wang FS. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve liver function and ascites in decompensated liver cirrhosis patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 Suppl 2: 112-120 [PMID: 22802299]

- 22320928 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.07024.x]
- 8 Hayes M, Curley G, Laffey JG. Mesenchymal stem cells - a promising therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. *F1000 Med Rep* 2012; 4: 2 [PMID: 22238514 DOI: 10.3410/M4-2]
- 9 Fu J, Zhang H, Zhuang Y, Liu H, Shi Q, Li D, Ju X. The role of N-acetyltransferase 8 in mesenchymal stem cell-based therapy for liver ischemia/reperfusion injury in rats. *PLoS One* 2014; 9: e103355 [PMID: 25057902 DOI: 10.1371/journal.pone.0103355]
- 10 Ghaedi M, Tuleuova N, Zern MA, Wu J, Revzin A. Bottom-up signaling from HGF-containing surfaces promotes hepatic differentiation of mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 407: 295-300 [PMID: 21382341 DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.03.005]
- 11 Prockop DJ, Kota DJ, Bazhanov N, Reger RL. Evolving paradigms for repair of tissues by adult stem/progenitor cells (MSCs). *J Cell Mol Med* 2010; 14: 2190-2199 [PMID: 20716123 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01151.x]
- 12 Ziebart T, Yoon CH, Trepels T, Wietelmann A, Braun T, Kiessling F, Stein S, Grez M, Ihling C, Muhly-Reinholz M, Carmona G, Urbich C, Zeiher AM, Dimmeler S. Sustained persistence of transplanted proangiogenic cells contributes to neovascularization and cardiac function after ischemia. *Circ Res* 2008; 103: 1327-1334 [PMID: 18927463 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.180463]
- 13 赵俊陈 陈乃耀 石峻, 王沂, 孟爱国, 韩晓燕, 赵辉. 人脐带间充质干细胞移植对创伤性脑损伤大鼠VEGF分泌及血管新生的影响. *中国神经免疫学和神经病学杂志* 2013; 20: 267-273
- 14 杨化超, 李茂, 黄文. 人脐带间充质干细胞定义小鼠皮肤创面愈合及VEGF表达的影响. *第三军医大学学报* 2016; 38: 456-462
- 15 Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005; 105: 1815-1822 [PMID: 15494428 DOI: 10.1182/blood-2004-04-1559]
- 16 Lee T. Stem cell therapy independent of stemness. *World J Stem Cells* 2012; 4: 120-124 [PMID: 23516128 DOI: 10.4252/wjsc.v4.i12.120]
- 17 di Bonzo LV, Ferrero I, Cravanzola C, Mareschi K, Rustichell D, Novo E, Sanavio F, Cannito S, Zamara E, Bertero M, Davit A, Francica S, Novelli F, Colombatto S, Fagioli F, Parola M. Human mesenchymal stem cells as a two-edged sword in hepatic regenerative medicine: engraftment and hepatocyte differentiation versus profibrogenic potential. *Gut* 2008; 57: 223-231 [PMID: 17639088 DOI: 10.1136/gut.2006.111617]
- 18 Baertschiger RM, Serre-Beinier V, Morel P, Bosco D, Peyrou M, Clément S, Sgroi A, Kaelin A, Buhler LH, Gonelle-Gispert C. Fibrogenic potential of human multipotent mesenchymal stromal cells in injured liver. *PLoS One* 2009; 4: e6657 [PMID: 19684854 DOI: 10.1371/journal.pone.0006657]
- 19 Carvalho AB, Quintanilha LF, Dias JV, Paredes BD, Mannheimer EG, Carvalho FG, Asensi KD, Gutfilen B, Fonseca LM, Resende CM, Rezende GF, Takiya CM, de Carvalho AC, Goldenberg RC. Bone marrow multipotent mesenchymal stromal cells do not reduce fibrosis or improve function in a rat model of severe chronic liver injury. *Stem Cells* 2008; 26: 1307-1314 [PMID: 18308943 DOI: 10.1634/stemcells.2007-0941]
- 20 Buchynska LG, Nesina IP, Yurchenko NP, Bilyk OO, Grinkevych VN, Svintitsky VS. Expression of p53, p21WAF1/CIP1, p16INK4A and Ki-67 proteins in serous ovarian tumors. *Exp Oncol* 2007; 29: 49-53 [PMID: 17431389]
- 21 梁梓宇, 姜海行, 覃山羽, 王东旭, 苏思标. 大鼠骨髓间充质干细胞体外诱导肝星状细胞系凋亡. *基础医学与临床* 2010; 30: 836-842
- 22 胡迪美, 郭贵海. 基于肝星状细胞的骨髓间充质干细胞治疗肝纤维化的研究现状. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 2558-2562 [DOI: 10.11569/wcjd.v18.i24.2558]
- 23 Reeves HL, Friedman SL. Activation of hepatic stellate cells--a key issue in liver fibrosis. *Front Biosci* 2002; 7: d808-d826 [PMID: 11897564 DOI: 10.2741/reeves]
- 24 Fujita T, Soontrapa K, Ito Y, Iwaisako K, Moniaga CS, Asagiri M, Majima M, Narumiya S. Hepatic stellate cells relay inflammation signaling from sinusoids to parenchyma in mouse models of immune-mediated hepatitis. *Hepatology* 2016; 63: 1325-1339 [PMID: 26248612 DOI: 10.1002/hep.28112]
- 25 Ortiz LA, Gambelli F, McBride C, Gaupp D, Baddoo M, Kaminski N, Phinney DG. Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 8407-8411 [PMID: 12815096 DOI: 10.1073/pnas.1432929100]
- 26 Raicevic G, Najar M, Najimi M, El Taghdouini A, van Grunsven LA, Sokal E, Toungouz M. Influence of inflammation on the immunological profile of adult-derived human liver mesenchymal stromal cells and stellate cells. *Cytotherapy* 2015; 17: 174-185 [PMID: 25455740 DOI: 10.1016/j.jcyt.2014.10.001]
- 27 Sato Y, Araki H, Kato J, Nakamura K, Kawano Y, Kobune M, Sato T, Miyanishi K, Takayama T, Takahashi M, Takimoto R, Iyama S, Matsunaga T, Ohtani S, Matsuura A, Hamada H, Niitsu Y. Human mesenchymal stem cells xenografted directly to rat liver are differentiated into human hepatocytes without fusion. *Blood* 2005; 106: 756-763 [PMID: 15817682 DOI: 10.1182/blood-2005-02-0572]
- 28 Li T, Yan Y, Wang B, Qian H, Zhang X, Shen L, Wang M, Zhou Y, Zhu W, Li W, Xu W. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate liver fibrosis. *Stem Cells Dev* 2013; 22: 845-854 [PMID: 23002959 DOI: 10.1089/scd.2012.0395]
- 29 Bala S, Petrasko J, Mundkur S, Catalano D, Levin I, Ward J, Alao H, Kodys K, Szabo G. Circulating microRNAs in exosomes indicate hepatocyte injury and inflammation in alcoholic, drug-induced, and inflammatory liver diseases. *Hepatology* 2012; 56: 1946-1957 [PMID: 22684891 DOI: 10.1002/hep.25873]
- 30 Hengstler JG, Brulport M, Schormann W, Bauer A, Hermes M, Nussler AK, Fandrich F, Ruhnke M, Ungefroren H, Griffin L, Bockamp E, Oesch F, von Mach MA. Generation of human hepatocytes by stem cell technology: definition of the hepatocyte. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2005; 1: 61-74 [PMID: 16922653 DOI: 10.1517/17425255.1.1.61]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, 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

