

# 骨髓干细胞移植和动员对重症急性胰腺炎肾损伤的保护作用

陆贝 蔡阳 封光华 项爱斋 张喜平

**【摘要】 目的** 探讨骨髓间充质干细胞(MSC)移植和动员对重症急性胰腺炎(SAP)大鼠急性肾损伤的保护作用。**方法** 240只SD大鼠按照随机数字表法分为假手术组、模型组、干细胞移植组、干细胞动员组和联合组,每组48只。腹腔注射L-精氨酸制作SAP大鼠模型。假手术组在制作SAP大鼠模型后腹腔注射生理盐水,干细胞移植组制作SAP大鼠模型后6h经股静脉注入自体MSC 1.2 ml,干细胞动员组制作SAP大鼠模型前连续3d皮下注入重组人粒细胞集落刺激因子(G-CSF)40 μg/kg,联合组则联合应用MSC和G-CSF。各组大鼠再按术后不同时相点分为12、24、48、72 h亚组,每组12只。在术后相应时相点观察各组大鼠的存活情况,肾脏组织的病理变化,肾小管上皮细胞Bax和Bcl-2蛋白的表达情况和细胞凋亡指数,检测血清中TNF-α、IL-6、血清尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、LDH、C反应蛋白(CRP)的含量。采用单因素方差分析各组间的指标,两两比较用SNK-q检验,大鼠存活情况用Fisher确切概率法。**结果** 假手术组大鼠全部存活。模型组大鼠术后48、72 h分别存活11只和8只。干细胞移植组、干细胞动员组和联合组术后48 h前未见大鼠死亡,术后72 h分别存活11、10和11只,与模型组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。各治疗组术后肾脏组织病理变化均较模型组减轻,联合组损伤减轻最为明显。术后12~72 h肾小管上皮细胞Bax蛋白、Bcl-2蛋白、肾小管细胞凋亡指数变化情况:模型组分别为 $12.80 \pm 1.78 \sim 20.30 \pm 2.40$ 、 $4.34 \pm 1.20 \sim 3.03 \pm 1.06$ 、 $12.65\% \pm 2.31\% \sim 35.10\% \pm 5.54\%$ ;干细胞移植组分别为 $9.68 \pm 2.11 \sim 17.01 \pm 2.54$ 、 $5.57 \pm 1.35 \sim 4.13 \pm 1.05$ 、 $6.20\% \pm 1.53\% \sim 17.50\% \pm 2.80\%$ ;干细胞动员组分别为 $10.05 \pm 2.17 \sim 16.81 \pm 2.55$ 、 $5.49 \pm 1.48 \sim 4.19 \pm 1.05$ 、 $6.41\% \pm 1.64\% \sim 17.14\% \pm 2.27\%$ ;联合组分别为 $8.33 \pm 2.06 \sim 14.03 \pm 2.27$ 、 $6.60 \pm 2.11 \sim 5.63 \pm 1.52$ 、 $5.80\% \pm 1.52\% \sim 12.30\% \pm 2.43\%$ 。联合组术后24、72 h Bax蛋白,48、72 h Bcl-2蛋白,24、48、72 h凋亡指数与干细胞移植组和干细胞动员组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );干细胞移植组与干细胞动员组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );各治疗组术后12~72 h炎症因子及肾功能指标较模型组不同程度降低,以联合组最明显。联合组术后72 h TNF-α含量,48、72 h IL-6含量,48、72 h BUN含量,48、72 h Cr含量,24、48、72 h LDH含量,72 h CRP含量与干细胞移植组和干细胞动员组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );干细胞移植组与干细胞动员组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 自体MSC移植与动员能有效减轻SPA大鼠的肾损伤,可能与MSC参与组织的病理再生修复、抗炎症及抑制细胞凋亡等机制有关。

**【关键词】** 重症急性胰腺炎; 间充质干细胞; 移植; 肾脏; 细胞凋亡

**Protective effects of bone marrow mesenchymal stem cells transplantation and mobilization for severe acute pancreatitis with acute renal injury** LU Bei, CAI Yang, FENG Guang-hua, XIANG Ai-zhai, ZHANG Xi-ping. Department of General Surgery, First People's Hospital, Hangzhou 310006, China  
Corresponding author: CAI Yang, Email: caiy68@hotmail.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the protective effects of bone marrow mesenchymal stem cells transplantation (MSCT) and mobilization on severe acute pancreatitis (SAP) with acute renal injury. **Methods** A total of 240 SD rats were randomly divided into sham operation group ( $n = 48$ ), model control group ( $n = 48$ ), MSCT group ( $n = 48$ ), bone marrow mesenchymal stem cells mobilization (MSCM) group ( $n = 48$ ) and MSCT + MSCM group ( $n = 48$ ) according to the random number table. Rat models of SAP were made by peritoneal injection of L-arginine. Rats in the MSCT group were injected with 1.2 ml of bone marrow mesenchymal stem cells via femoral vein at 6 hours after SAP model establishment; rats in the MSCM group were subcutaneously injected

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2011.05.016

基金项目:浙江省医药卫生科学研究基金(2008B144)

作者单位:310006 杭州市第一人民医院普通外科

通信作者:蔡阳,Email: caiy68@hotmail.com

with 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) at 3 days before SAP model establishment; rats in the MSCT + MSCM group were injected with 1.2 ml of MSC and 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  of G-CSF simultaneously; rats in the sham operation group were injected with equal volume of normal saline. According to different time points after operation, rats in each group were subdivided into 12 h, 24 h, 48 h and 72 h groups ( $n = 12$ ). At each time points after operation, the mortality rate, pathological changes of renal tissue, expression of Bax protein, Bcl-2 protein and apoptosis indexes of renal tubular epithelium cells were observed. The contents of tumor necrotic factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), lactate dehydrogenase (LDH) and C-reactive protein (CRP) were determined. All data were analyzed by using SNK-q test, Fisher exact probability and analysis of variance. **Results** All rats in the sham operation group were survived. The numbers of rats in the model control group survived at postoperative 48 hours and 72 hours were 11 and 8, respectively. No rat died at postoperative 48 hours in the MSCT group, MSCM group and MSCT + MSCM group. The numbers of rats survived at postoperative 72 hours in the MSCT group, MSCM group and MSCT + MSCM group were 11, 10 and 11, which were not significantly different from the number of survived rats in the model control group ( $P > 0.05$ ). The pathological injuries of renal tissues were relieved in the MSCT group, MSCM group and MSCT + MSCM group when compared with model control group. The expression of Bax protein, Bcl-2 protein, renal tubular epithelium cell apoptosis indexes at 12-72 hours were  $12.80 \pm 1.78$ - $20.30 \pm 2.40$ ,  $4.34 \pm 1.20$ - $3.03 \pm 1.06$ ,  $12.65\% \pm 2.31\%$ - $35.10\% \pm 5.54\%$  in the model control group,  $9.68 \pm 2.11$ - $17.01 \pm 2.54$ ,  $5.57 \pm 1.35$ - $4.13 \pm 1.05$ ,  $6.20\% \pm 1.53\%$ - $17.50\% \pm 2.80\%$  in the MSCT group,  $10.05 \pm 2.17$ - $16.81 \pm 2.55$ ,  $5.49 \pm 1.48$ - $4.19 \pm 1.05$ ,  $6.41\% \pm 1.64\%$ - $17.14\% \pm 2.27\%$  in the MSCM group,  $8.33 \pm 2.06$ - $14.03 \pm 2.27$ ,  $6.60 \pm 2.11$ - $5.63 \pm 1.52$ ,  $5.80\% \pm 1.52\%$ - $12.30\% \pm 2.43\%$  in the MSCT + MSCM group. There were significant differences in the expressions of Bax protein at 24 and 72 hours, Bcl-2 protein at 48 and 72 hours, renal tubular epithelium cell apoptosis index at 24, 48 and 72 hours between the MSCT group, MSCM group and MSCT + MSCM group ( $P < 0.05$ ), but no significant difference was found between the MSCT group and the MSCM group ( $P > 0.05$ ). The contents of TNF- $\alpha$ , IL-6, BUN, Cr, LDH, CRP in the MSCT group, MSCM group and MSCT + MSCM group were decreased when compared with those in the model control group, and a significant decrease of the 6 factors was observed in the MSCT + MSCM group. There were significant difference in the content of TNF- $\alpha$  at 72 hours, IL-6, BUN and Cr at 48 and 72 hours, LDH at 24, 48 and 72 hours and CRP at 72 hours between the MSCT group, MSCM group and MSCT + MSCM group ( $P < 0.05$ ), while no significant difference was observed between the MSCT group and the MSCM group ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** MSCT and MSCM can significantly protect acute renal injury in the progress of SAP, the probable mechanisms are pathological regeneration, anti-inflammatory effect and apoptosis inhibition of mesenchymal stem cells.

**【Key words】** Severe acute pancreatitis; Mesenchymal stem cells; Transplantation; Kidney; Cell apoptosis

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)常并发全身炎症反应综合征,继之发展为 MODS。胰外器官损伤中急性肾损伤发生率约为 16%,仅次于肺损伤,发展为急性肾功能衰竭后病死率高达 71%~84%<sup>[1]</sup>。近年来的研究表明,骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)可参与损伤肾组织的修复<sup>[2-3]</sup>。本研究通过建立 SAP 大鼠模型,旨在探讨 MSC 移植和动员对 SAP 肾损伤的保护作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

清洁级的健康雄性 SD 大鼠 240 只,体质量 270~330 g,购自浙江大学医学院实验动物中心。

### 1.2 主要试剂

L-精氨酸、戊巴比妥钠购自美国 Sigma 公司。兔抗鼠 Bax、Bcl-2 抗体购自美国 Santa 公司。TUNEL 试剂盒购自日本 TaKaRa 公司。重组人粒细

胞集落刺激因子(granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)购自齐鲁制药有限公司。

### 1.3 方法

**1.3.1 动物分组与模型建立:**240 只 SD 大鼠按随机数字表法分为假手术组、模型组、干细胞移植组、干细胞动员组和联合组,每组 48 只。大鼠术前 12 h 禁食,自由饮水。用 2.5% 戊巴比妥钠按 2 ml/kg 经腹腔内注射麻醉。剪开大腿皮肤暴露股静脉,建立股静脉输液通道,用微量输液泵持续输液。假手术组:按 2 g/kg 进行腹腔注射生理盐水 2 次,间隔时间 1 h,制作对照大鼠模型。模型组:按 2 g/kg 进行腹腔注射浓度为 20 g/L 的 L-精氨酸 2 次,间隔时间 1 h,制作 SAP 大鼠模型。干细胞移植组:制作大鼠 SAP 模型前 3 d,采集自体 MSC,在制作 SAP 大鼠模型后 6 h 经股静脉一次性注入 MSC 悬液 1.2 ml。干细胞动员组:制作 SAP 大鼠模型前 3 d,按 40  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$  皮下注入 G-CSF 液<sup>[4]</sup>。联合组:制作 SAP

大鼠模型前 3 d, 皮下注射 G-CSF 液, 同时经股静脉注射自体 MSC。各组再按术后不同时相点分为术后 12、24、48、72 h 亚组, 每组 12 只。

**1.3.2 自体 MSC 的采集:** 在无菌条件下行股骨穿刺抽取骨髓, 1000 r/min (离心半径为 15 cm) 离心 10 min 后弃上层液体, 无菌 PBS 离心洗涤 3 次, 弃上清液, 细胞沉淀以 PBS 混匀后叠加于 2 倍体积的淋巴细胞分离液上, 2500 r/min (离心半径为 10 cm) 离心 30 min, 收集骨髓单核细胞层再用 PBS 洗涤 2 次。利用密度梯度离心技术收集骨髓单核细胞, 洗涤后铺板培养, 根据 MSC 与造血干细胞贴壁性能的差异将两类细胞分离<sup>[5]</sup>。将 MSC 加入 1 ml PBS 悬浮备用。

**1.3.3 大鼠存活情况和肾脏组织病理变化的观察:** 记录各组大鼠的存活情况, 直到各组对应的观察时间结束。观察大鼠肾脏大体及光镜下的病理改变。

**1.3.4 肾小管上皮细胞凋亡指数的测定:** 对肾小管切片进行 TUNEL 染色, 高倍镜下 (400 倍) 观察凋亡细胞的分布, 计算凋亡指数 (AI = 视野内的阳性细胞数 / 视野内总细胞数 × 100%)。

**1.3.5 肾小管上皮细胞 Bax 和 Bcl-2 蛋白表达的检测:** 采用 SABC 免疫组织化学染色, 具体操作参照试剂盒说明书。结果判定: 利用图像分析系统分析阳性面积和阳性区域平均灰度值, 并将阳性面积和平均灰度值换算成阳性单位 (positive unit, PU), 以 PU 值大小定量<sup>[6]</sup>。

**1.3.6 血清学指标的检测:** TNF- $\alpha$ 、IL-6、血清尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、肌酐 (creatinine, Cr)、LDH、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 等指标在全自动生化分析仪上进行检测, 具体操作参照试剂盒说明书。

#### 1.4 统计学分析

应用 SPSS 16.0 统计软件进行分析, 所有计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组比较用单因素方差分析, 组间

两两比较用 SNK-*q* 检验, 各组大鼠生存情况比较用 Fisher 确切概率法。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组大鼠生存情况

假手术组大鼠全部存活, 模型组大鼠术后 48、72 h 分别存活 11 只和 8 只。干细胞移植组、干细胞动员组和联合组术后 48 h 前未见大鼠死亡, 术后 72 h 分别存活 11、10 和 11 只, 与模型组比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。

### 2.2 各组大鼠肾脏组织病理改变情况

假手术组肾脏无明显改变; 镜下肾细胞形态大多正常, 少量炎性细胞浸润。模型组术后 12 h 开始, 大体肾脏充血水肿, 颜色加深, 24 h 后可见散在灰色或紫色斑块, 随时间延长逐渐加重; 光镜下 12 h 可见肾小球肿胀、淤血, 肾小管上皮水肿变性, 管腔变窄或闭塞, 偶见肾小管上皮坏死, 肾间质水肿, 散在炎症细胞浸润, 随时间延长逐渐加重, 出现片状或大片状坏死。各治疗组术后在各时相点肾脏大体和镜下的改变均较模型组轻, 以联合组损伤最轻。见图 1~3。

### 2.3 各组大鼠肾小管上皮细胞 Bax 和 Bcl-2 蛋白的表达情况

与模型组比较, 各治疗组大鼠术后肾小管上皮细胞 Bax 蛋白表达水平总体下调, Bcl-2 蛋白表达水平上调。其中联合组较干细胞移植组和干细胞动员组变化更为明显 (P < 0.05); 干细胞移植组和干细胞动员组比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。见表 1。

### 2.4 各组大鼠肾小管上皮细胞凋亡指数

各治疗组术后凋亡指数总体较模型组有明显下降 (P < 0.05), 其中联合组与干细胞移植组和干细胞动员组比较, 差异有统计学意义 (P < 0.05); 干细胞移植组和干细胞动员组比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。见表 2。

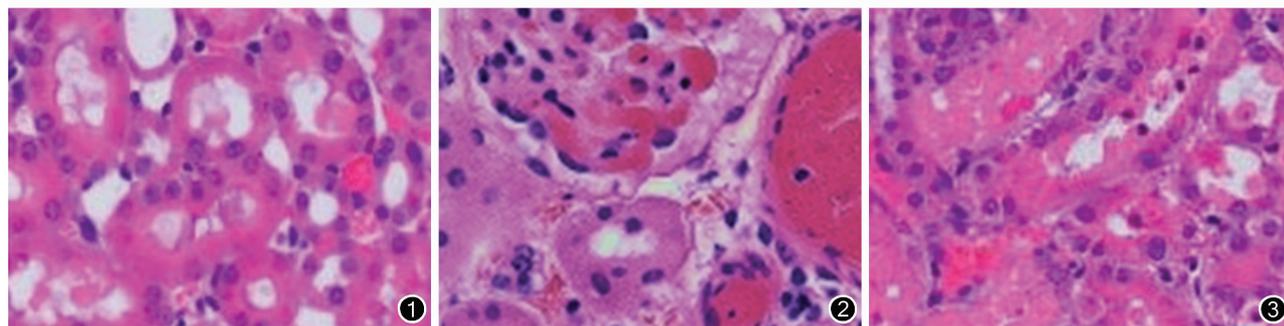


图1 假手术组建立重症急性胰腺炎大鼠模型 12 h 光镜下肾脏组织病理变化 HE × 400 图2 模型组建立重症急性胰腺炎大鼠模型 12 h 光镜下肾脏组织病理变化 HE × 400 图3 联合组建立重症急性胰腺炎大鼠模型 12 h 光镜下肾脏组织病理变化 HE × 400

表 1 各组大鼠不同时相点肾小管上皮细胞 Bax 和 Bcl-2 蛋白的表达情况( $\bar{x} \pm s$ )

组别	只数	Bax				Bcl-2			
		12 h	24 h	48 h	72 h	12 h	24 h	48 h	72 h
假手术组	48	1.60 ± 0.05 <sup>a</sup>	1.61 ± 0.06 <sup>a</sup>	1.57 ± 0.06 <sup>a</sup>	1.58 ± 0.03 <sup>a</sup>	1.60 ± 0.03 <sup>a</sup>	1.59 ± 0.03 <sup>a</sup>	1.62 ± 0.06 <sup>a</sup>	1.57 ± 0.03 <sup>a</sup>
模型组	48	12.80 ± 1.78	15.10 ± 1.90	18.20 ± 2.40	20.30 ± 2.40	4.34 ± 1.20	4.01 ± 1.14	3.74 ± 1.11	3.03 ± 1.06
干细胞移植组	48	9.68 ± 2.11 <sup>a</sup>	12.88 ± 2.35 <sup>a</sup>	15.63 ± 2.46 <sup>a</sup>	17.01 ± 2.54 <sup>a</sup>	5.57 ± 1.35 <sup>a</sup>	5.25 ± 1.28 <sup>a</sup>	4.91 ± 1.20 <sup>a</sup>	4.13 ± 1.05 <sup>a</sup>
干细胞动员组	48	10.05 ± 2.17 <sup>a</sup>	12.85 ± 2.29 <sup>a</sup>	16.23 ± 2.20 <sup>a</sup>	16.81 ± 2.55 <sup>a</sup>	5.49 ± 1.48 <sup>a</sup>	4.93 ± 1.26 <sup>a</sup>	4.88 ± 1.21 <sup>a</sup>	4.19 ± 1.05 <sup>a</sup>
联合组	48	8.33 ± 2.06 <sup>a</sup>	10.90 ± 2.05 <sup>abc</sup>	14.40 ± 2.10 <sup>ac</sup>	14.03 ± 2.27 <sup>abc</sup>	6.60 ± 2.11 <sup>a</sup>	6.45 ± 2.00 <sup>ac</sup>	6.11 ± 1.58 <sup>abc</sup>	5.63 ± 1.52 <sup>abc</sup>
F 值		3.94	4.30	4.06	4.45	3.52	3.88	4.37	4.20
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: <sup>a</sup>与模型组比较,  $P < 0.05$ ; <sup>b</sup>与干细胞移植组比较,  $P < 0.05$ ; <sup>c</sup>与干细胞动员组比较,  $P < 0.05$

表 2 各组大鼠不同时相点肾小管上皮细胞的凋亡指数( $\bar{x} \pm s, \%$ )

组别	只数	12 h	24 h	48 h	72 h
假手术组	48	1.25 ± 0.32 <sup>a</sup>	1.20 ± 0.23 <sup>a</sup>	1.30 ± 0.50 <sup>a</sup>	1.31 ± 0.35 <sup>a</sup>
模型组	48	12.65 ± 2.31	19.51 ± 3.02	28.83 ± 4.30	35.10 ± 5.54
干细胞移植组	48	6.20 ± 1.53 <sup>a</sup>	11.40 ± 2.62 <sup>a</sup>	16.80 ± 2.71 <sup>a</sup>	17.50 ± 2.80 <sup>a</sup>
干细胞动员组	48	6.41 ± 1.64 <sup>a</sup>	10.82 ± 2.05 <sup>a</sup>	17.23 ± 2.70 <sup>a</sup>	17.14 ± 2.27 <sup>a</sup>
联合组	48	5.80 ± 1.52 <sup>a</sup>	8.40 ± 1.80 <sup>abc</sup>	10.10 ± 2.00 <sup>abc</sup>	12.30 ± 2.43 <sup>abc</sup>
F 值		3.61	3.90	4.42	4.53
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: <sup>a</sup>与模型组比较,  $P < 0.05$ ; <sup>b</sup>与干细胞移植组比较,  $P < 0.05$ ; <sup>c</sup>与干细胞动员组比较,  $P < 0.05$

## 2.5 各组大鼠血清学检测指标

各治疗组术后 TNF- $\alpha$ 、IL-6、BUN、Cr、LDH、CRP 等指标与模型组比较,有不同程度下降,联合组各指标下降趋势明显。随时间延长,联合组与干细胞移植组、干细胞动员组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。干细胞移植组和干细胞动员组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

## 3 讨论

MSC 可诱导分化为多种组织细胞,参与组织器官的生理更新和病理损伤修复。前期的研究表明,外源性 MSC 能够定居于肾脏并且分化为肾脏细胞<sup>[7-8]</sup>。传统观点认为,移植的 MSC 进入血液循环后,在损伤肾脏分泌的趋化因子、黏附分子等的作用下具有向肾脏归巢的特点,锚定肾脏并分化成肾小管上皮细胞或肾细胞,从而促进肾脏功能的修复<sup>[9-10]</sup>。也有文献报道,MSC 肾脏保护作用可能主要是通过旁分泌途径或发挥调节细胞凋亡和抑制炎症反应途径实现的<sup>[11-13]</sup>。

本研究通过静脉移植 MSC 和皮下注射 G-CSF 动员 MSC 两条途径进行比较,结果显示,在各治疗组中,联合组大鼠病死率最低,肾脏病理损害最轻。这表明 MSC 对降低胰外脏器官损害及 SAP 病死率效果明显。同时我们发现 MSC 移植和动员途径均能

显著降低肾小管上皮细胞凋亡指数,下调 Bax 蛋白并上调 Bcl-2 蛋白的表达。这表明 MSC 可能参与 Bax/Bcl-2 凋亡调节机制控制肾小管上皮细胞凋亡,这种抗凋亡作用以联合组最为显著。同时联合组血清炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP 含量,反映肾脏功能的指标 BUN、Cr、LDH 含量均明显下降,调节作用在各治疗组中最为明显。这表明 MSC 在抑制 SAP 早期炎症级联反应及保护肾功能过程中作用确切,并且联合治疗效果更显著。

干细胞移植组与干细胞动员组对 SAP 后的细胞凋亡、炎症因子及肾功能等指标调控无明显差别。我们推测 MSC 移植和动员两种治疗方法技术途径不同,但治疗效果相似。我们在研究中发现,MSC 动员途径的安全性及便捷性较高,可依据剂量效应关系调节外周血 MSC 数量,但存在动员等候时间;MSC 移植途径临床应用少,技术操作要求更高,可接受程度不如 MSC 动员广泛,但优点是可在 SAP 后及时进行注射,迅速提高外周血 MSC 浓度,节省动员等候时间。本研究结果表明,联合组的实验结果优于干细胞移植组和干细胞动员组。我们推测联合治疗不仅有利于促进 MSC 数量的增加,甚至还可能与 MSC 的促协同及免疫调节作用有关。有研究结果表明,骨髓中的造血干细胞高表达 CD34、CD45 等抗原,分化产生血细胞及免疫细胞,具有强大的自我

表 3 各组大鼠各时相点血清学指标检测情况( $\bar{x} \pm s$ )

组别	只数	TNF- $\alpha$ (ng/L)				IL-6(ng/L)			
		12 h	24 h	48 h	72 h	12 h	24 h	48 h	72 h
假手术组	48	45 $\pm$ 4 <sup>a</sup>	48 $\pm$ 6 <sup>a</sup>	44 $\pm$ 4 <sup>a</sup>	51 $\pm$ 7 <sup>a</sup>	159 $\pm$ 21 <sup>a</sup>	154 $\pm$ 25 <sup>a</sup>	160 $\pm$ 22 <sup>a</sup>	155 $\pm$ 20 <sup>a</sup>
模型组	48	205 $\pm$ 3	231 $\pm$ 33	247 $\pm$ 38	237 $\pm$ 35	1224 $\pm$ 181	1408 $\pm$ 251	1375 $\pm$ 199	1289 $\pm$ 179
干细胞移植组	48	205 $\pm$ 40	210 $\pm$ 31	216 $\pm$ 32 <sup>a</sup>	204 $\pm$ 31 <sup>a</sup>	1106 $\pm$ 159	1224 $\pm$ 171 <sup>a</sup>	1170 $\pm$ 160 <sup>a</sup>	996 $\pm$ 144 <sup>a</sup>
干细胞动员组	48	204 $\pm$ 39	211 $\pm$ 32	217 $\pm$ 31 <sup>a</sup>	207 $\pm$ 30 <sup>a</sup>	1101 $\pm$ 172	1222 $\pm$ 175 <sup>a</sup>	1199 $\pm$ 164 <sup>a</sup>	1052 $\pm$ 155 <sup>a</sup>
联合组	48	203 $\pm$ 41	203 $\pm$ 32 <sup>a</sup>	190 $\pm$ 29 <sup>abc</sup>	179 $\pm$ 29 <sup>abc</sup>	1080 $\pm$ 150 <sup>a</sup>	1215 $\pm$ 172 <sup>a</sup>	1032 $\pm$ 151 <sup>abc</sup>	861 $\pm$ 141 <sup>abc</sup>
F 值		2.37	2.63	3.84	5.22	2.40	4.05	5.92	6.51
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

组别	血清尿素氮(mmol/L)				肌酐( $\mu$ mol/L)			
	12 h	24 h	48 h	72 h	12 h	24 h	48 h	72 h
假手术组	4.0 $\pm$ 0.5 <sup>a</sup>	4.0 $\pm$ 0.7 <sup>a</sup>	4.1 $\pm$ 0.6 <sup>a</sup>	4.1 $\pm$ 0.5 <sup>a</sup>	39 $\pm$ 4 <sup>a</sup>	37 $\pm$ 5 <sup>a</sup>	42 $\pm$ 6 <sup>a</sup>	40 $\pm$ 5 <sup>a</sup>
模型组	17.9 $\pm$ 6.2	22.4 $\pm$ 7.8	34.8 $\pm$ 9.7	40.1 $\pm$ 10.6	91 $\pm$ 20	115 $\pm$ 24	137 $\pm$ 26	148 $\pm$ 29
干细胞移植组	12.9 $\pm$ 4.2 <sup>a</sup>	14.1 $\pm$ 6.4 <sup>a</sup>	25.8 $\pm$ 8.7 <sup>a</sup>	32.3 $\pm$ 9.9 <sup>a</sup>	65 $\pm$ 18 <sup>a</sup>	70 $\pm$ 17 <sup>a</sup>	84 $\pm$ 19 <sup>a</sup>	92 $\pm$ 19 <sup>a</sup>
干细胞动员组	13.4 $\pm$ 4.3	16.0 $\pm$ 7.1 <sup>a</sup>	23.9 $\pm$ 8.6 <sup>a</sup>	29.5 $\pm$ 9.4 <sup>a</sup>	64 $\pm$ 16 <sup>a</sup>	72 $\pm$ 18 <sup>a</sup>	88 $\pm$ 19 <sup>a</sup>	91 $\pm$ 20 <sup>a</sup>
联合组	10.0 $\pm$ 3.8 <sup>a</sup>	12.8 $\pm$ 4.2 <sup>a</sup>	16.6 $\pm$ 7.3 <sup>abc</sup>	22.1 $\pm$ 7.7 <sup>abc</sup>	59 $\pm$ 15 <sup>a</sup>	63 $\pm$ 16 <sup>a</sup>	68 $\pm$ 17 <sup>abc</sup>	74 $\pm$ 19 <sup>abc</sup>
F 值	2.76	3.11	4.42	4.78	3.25	4.08	4.70	5.67
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

组别	LDH(U/L)				C-反应蛋白(mg/L)			
	12 h	24 h	48 h	72 h	12 h	24 h	48 h	72 h
假手术组	160 $\pm$ 22 <sup>a</sup>	157 $\pm$ 24 <sup>a</sup>	165 $\pm$ 26 <sup>a</sup>	159 $\pm$ 21 <sup>a</sup>	0.95 $\pm$ 0.24 <sup>a</sup>	1.01 $\pm$ 0.31 <sup>a</sup>	1.10 $\pm$ 0.22 <sup>a</sup>	1.06 $\pm$ 0.27 <sup>a</sup>
模型组	1306 $\pm$ 188	2454 $\pm$ 344	2299 $\pm$ 308	1973 $\pm$ 252	4.70 $\pm$ 2.52	4.85 $\pm$ 2.81	5.43 $\pm$ 2.74	5.18 $\pm$ 2.69
干细胞移植组	1185 $\pm$ 160	2025 $\pm$ 263 <sup>a</sup>	1689 $\pm$ 210	1338 $\pm$ 195 <sup>a</sup>	2.93 $\pm$ 1.82	3.90 $\pm$ 1.91	3.21 $\pm$ 2.28 <sup>a</sup>	3.16 $\pm$ 1.95 <sup>a</sup>
干细胞动员组	1204 $\pm$ 166	2107 $\pm$ 285 <sup>a</sup>	1712 $\pm$ 225 <sup>a</sup>	1345 $\pm$ 204 <sup>a</sup>	3.03 $\pm$ 2.05	3.13 $\pm$ 2.11	3.29 $\pm$ 2.02 <sup>a</sup>	3.20 $\pm$ 2.06 <sup>a</sup>
联合组	1108 $\pm$ 162 <sup>a</sup>	1665 $\pm$ 208 <sup>abc</sup>	1252 $\pm$ 181 <sup>abc</sup>	885 $\pm$ 149 <sup>abc</sup>	1.76 $\pm$ 0.65 <sup>a</sup>	1.85 $\pm$ 0.73 <sup>a</sup>	1.90 $\pm$ 0.71 <sup>ac</sup>	1.71 $\pm$ 0.58 <sup>abc</sup>
F 值	2.63	4.23	4.41	5.80	2.64	2.71	3.26	4.15
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: <sup>a</sup>与模型组比较,  $P < 0.05$ ; <sup>b</sup>与干细胞移植组比较,  $P < 0.05$ ; <sup>c</sup>与干细胞动员组比较,  $P < 0.05$

更新和分化潜能,可能是造血细胞和 MSC 的共同谱系祖先,在一定微环境下造血干细胞可以转化为组织细胞<sup>[14-15]</sup>。本研究结果表明, MSC 对 SAP 大鼠急性肾损伤的保护作用确切,可能与 MSC 参与组织的再生修复、抗炎症及抑制细胞凋亡等机制有关。

参考文献

[1] Pospelis G. Renal failure in acute pancreatitis. Timing of dialysis and surgery. *Przegl Lek*, 2000, 57(5):29-31.  
 [2] Cyranoski D. Stem cells; a national project. *Nature*, 2008, 451(7176):229.  
 [3] Scolding N, Marks D, Rice C. Autologous mesenchymal bone marrow stem cells: Practical considerations. *J Neurol Sci*, 2008, 265(1/2):111-115.  
 [4] 江学良,李兆申,崔慧斐. MSC 在胰腺生理更新和病理再生中的作用. *世界华人消化杂志*, 2006, 14(4):398-404.  
 [5] Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*, 1999, 284(5411):143-147.  
 [6] 申洪. 免疫组织化学染色定量方法研究(III). *中国组织化学与细胞化学杂志*, 1995, 4(1):89-92.  
 [7] Kale S, Karihaloo A, Clark PR, et al. Bone marrow stem cells contribute to repair of the ischemically injured renal tubule. *J Clin*

*Invest*, 2003, 112(1):42-49.  
 [8] Ito T, Suzuki A, Imai E, et al. Bone Marrow is a reservoir of repopulating mesangial cells during glomerular remodeling. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12(12):2625-2635.  
 [9] 王共先,符彦基. 骨髓间充质干细胞移植修复肾损伤. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12(38):7422-7426.  
 [10] Ponte AL, Marais E, Gallay N, et al. The in vitro migration capacity of human bone marrow mesenchymal stem cells: comparison of chemokine and growth factor chemotactic activities. *Stem Cell*, 2007, 25(7):1737-1745.  
 [11] 王飞,张悦. 肾脏疾病的干细胞治疗. *生理科学进展*, 2010, 41(1):59-61.  
 [12] 刘楠梅,田军,程劲,等. 骨髓间充质干细胞干预对急性肾损伤鼠肾脏中细胞因子的影响. *中国中西医结合肾病杂志*, 2010, 11(4):310-315.  
 [13] 万建新,郭琦,王敬瀚,等. 细胞因子在骨髓间充质干细胞修复小鼠急性肾衰竭中的作用. *中国病理生理杂志*, 2009, 25(8):1628-1634.  
 [14] Wright DE, Wagers AJ, Gulati AP, et al. Physiological migration of hematopoietic stem and progenitor cells. *Science*, 2001, 294(5548):1933-1936.  
 [15] Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*, 2001, 410(6829):701-705.  
 (收稿日期: 2011-01-10)  
 (本文编辑: 张玉琳)