



王殿华，满族，博士，教授（二级），博士生导师，九三学社云南昆明医科大学支社负责人，九三学社云南省委员会高层政治协商专家咨询委员会委员，中国病理生理学缺氧与呼吸病专业委员会委员，云南省药理学学会理事，中国高等学校自然科学学报研究会医学期刊专业委员会常务委员，山西省长治医学院特聘教授，国家、省自然科学基金项目同行评议专家，云南省新闻出版局高级职称评委，云南省科技期刊研究会原常务理事，昆明医科大学学报编辑部原主任，昆明医科大学教学指导委员会委员。

1977年毕业于河北医科大学医学系，留校在病理生理学教研室工作，历任助教、讲师、副教授、教授、室副主任。1992年和1996年获湖南医科大学病理生理学专业硕士、博士学位。1998年河北医科大学首批病理与病理生理学科博士生导师。2001年作为云南省引进高层次人才（二层次）到昆明医学院云南省天然药物药理重点实验室从事呼吸病理生理学和药理学研究工作。

主持完成国家、教育部、省自然科学基金项目6项，指导研究生获省自然科学基金、省教育厅基金项目8项。获河北省科技进步三等奖3项。在国内外各类期刊杂志上发表论文87篇。获授权专利2项，转让1项。1999年至今，招收博士研究生20名，已毕业14名；招收硕士研究生27名，已全部毕业。曾获河北医科大学科技工作先进个人，昆明医科大学“三育人”优秀教育工作者，九三学社中央委员会优秀社员等称号，获云南省新闻出版局第三届云南期刊评选优秀主编奖。

骨髓间充质干细胞移植治疗急性肺损伤研究进展

急性肺损伤（acute lung injury, ALI）是一种临床常见危重病症，进一步发展为急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome, ARDS）。ALI起病急剧，发展迅速，病情凶险，死亡率高达40%以上，治疗困难，目前仍无有效的治疗药物和措施。因此，寻找新的有效的治疗ALI/ARDS的药物和措施是目前亟待研究的重要课题。

骨髓间充质干细胞（bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs）是一种具有自我更新和多向分化潜能的多功能干细胞，目前被认为是一种较为理想的细胞移植载体和治疗性细胞，在细胞替代治疗，器官组织的修复、再生和重构以及基因治疗等方面具有广阔临床应用前景。新近研究表明，输入外源性或迁移的内源性干细胞能定植在损伤的肺组织内，分化为多种肺细胞，参与受损肺组织的修复和重构，可治疗ALI/ARDS、肺纤维化和慢性阻塞性肺疾病。这为急、慢性肺部疾病治疗提供了新的策略和新思路。

1 骨髓间充质干细胞移植治疗急性肺损伤的可能作用

ALI病理特征为炎症细胞大量浸润，肺组织大量释放多种细胞因子和炎症介质，肺泡上皮和肺毛

细血管内皮细胞广泛受损，肺泡内皮血管屏障破坏，肺毛细血管通透性增加，液体和血浆蛋白进入肺泡腔，出现肺水肿和微肺不张气体交换障碍，发生难治性低氧血症和肺水肿，最终导致急性呼吸衰竭。因此，再生修复受损的肺上皮细胞和血管内皮细胞，抑制炎症反应，增强肺泡对液体的清除能力，减少肺纤维性过度修复都将是今后干细胞治疗ALI/ARDS干预作用的靶点。

1.1 肺损伤组织内的定植和细胞替代修复作用

一些研究已经证明BMSCs能够定植于损伤的肺组织中，在损伤的微环境中表现出可塑性，获得新的表型，分化为肺泡I型和II型上皮细胞、成纤维细胞、内皮细胞、支气管上皮细胞等多种类型的肺组织细胞，替代损伤的细胞，促进组织修复。然而，这些结果目前遭到质疑。一些研究者认为定植于肺组织的干细胞数量少，在损伤肺内的存留时间有限，不足以发挥对损伤肺组织细胞的替代作用。目前一些研究认为，BMSCs对ALI的治疗作用是一种拟药理学效应，即在炎症环境下一过性释放抗炎因子，刺激内源性的修复，而不是植入BMSCs的替代修复作用。BMSCs分化为不同类型细胞的可塑机制目前尚不清楚，由于干细胞具有横向分化和细胞融合两种重要的可塑机制，大多数学者认为BMSCs在ALI/ARDS动物体内主要是与

组织细胞发生细胞融合而发挥作用,但也受其所处微环境的影响和制约。

1.2 免疫调节作用

肺部急性炎症反应是 ALI 的重要病理学特征之一。由于 BMSCs 具有免疫调节的特性,可以抑制可 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞的增殖或者减少丝裂原以及抗体的产生,具有抗免疫细胞增殖的作用。BMSCs 可以诱导增加抗炎细胞因子 IL-10、IL-1RA、IL-6 的分泌,减少促炎症细胞因子 IL-1、MIP-2、TGF- β 1、TNF- α 的释放。因此, BMSCs 通过免疫调节作用发挥对肺部炎症反应抗炎和治疗作用。

1.3 肺泡内皮血管屏障修复作用

KGF 属于纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor) 家族中的一员,被认为是维持内皮屏障稳定性的主要介质,对维持内皮屏障稳定性和肺泡内皮血管屏障的完整性起着重要作用。HGF 是 BMSCs 分泌的另一种特殊上皮生长因子,可明显促进肺气道上皮增殖和 DNA 合成。输入外源性 BMSCs 能在 ALI 肺损伤部位旁分泌 KGF 和 HGF,可促进肺损伤的修复,稳定毛细血管内皮和肺泡上皮的膜稳定性,具有抗细胞凋亡和保护肺组织的功能。

1.4 肺泡液体清除作用

肺泡液体清除率 (alveolar liquid clearance, ALC) 降低被证实是导致肺水肿和严重的肺换气功能障碍发生的重要原因,与 ALI/ARDS 发病率和死亡率之间关系密切。研究表明肺泡上皮屏障破坏,肺泡上皮细胞主动清除肺泡内液体的能力降低,使肺内液体的动态平衡遭到破坏,ALC 降低,肺泡腔内积聚大量的液体,可导致肺水肿和严重的肺换气功能障碍发生,病死率很高,预后极差。因此,提高肺泡液体清除率,可以促进肺水肿液的吸收,加速肺泡内积聚的液体的清除,有利于尽快恢复肺泡的气体交换功能,对治疗肺水肿,促进 ALI 恢复具有重要的临床意义。

近来越来越多的研究表明 BMSCs 在肺损伤局部旁分泌产生角质细胞生长因子 (keratinocyte growth factor, KGF) 和肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF),参与肺损伤的修复。研究表明 BMSCs 能旁分泌产生 KGF 可以提高肺泡液的清除率,减少肺水肿,降低肺损伤。Guery BP 等证明 KGF 能上调 Na-K ATP 酶的活性,增加肺

泡液体的清除能力。Lee JW 等研究表明 BMSCs 分泌的 KGF 能改善内毒素诱导的离体人肺 ARDS 模型的 ALC。这些结果提示 BMSCs 移植后,通过其分泌的 KGF,能增强肺泡对液体的清除能力,清除肺泡内集聚的液体,有效治疗肺水肿。

1.5 细胞凋亡抑制作用

肺泡上皮细胞丧失和过度凋亡是 ALI 发生发展中重要的事件,被认为是 ALI 发生除过度炎症反应外的另一重要病理机制。研究表明,在 LPS 致 ALI 的不同时期不同阶段都存在有肺泡上皮细胞出现过度凋亡的现象,肺泡上皮细胞的凋亡在 ALI 的病理过程中起着重要作用,促凋亡和抗凋亡机制成为了决定 ALI 病情转归的重要机制。因此,抗肺泡上皮细胞凋亡已成为 ALI 治疗的新策略,日益受到重视。

近年来许多学者开始应用于干细胞治疗 ALI/ARDS,研究发现 BMSCs 通过旁分泌 KGF、VEGF、HGF 等生物活性物质延缓肺实质细胞凋亡,促进肺实质细胞增殖,说明 BMSCs 可能对细胞凋亡具有潜在的调控作用,可能是其减轻组织损伤和修复损伤组织的重要机制。这是 BMSCs 抗 ALI 作用机制的又一个新的研究方向。

2 问题与展望

BMSCs 具有来源充足,取材方便,易于体外大量扩增,有自我更新和诱导分化能力,无免疫排斥反应、无伦理学争议等优势,已成为了目前干细胞临床治疗的首选细胞。BMSCs 应用于 ALI 的治疗目前仅仅处于动物实验阶段,尽管已取得了一些进展,但要从实验室走向临床还有一些关键问题需要克服。鉴定间充质干细胞特定的标记物, BMSCs 向损伤部位趋化的机制, BMSCs 治疗 ALI 的途径、数量和时机,提高 BMSCs 在损伤肺部的存活率和在 ALI 修复过程中的作用机制,以及植入的 BMSCs 的安全性问题将是今后的研究方向。

综上所述 BMSCs 移植治疗 ALI/ARDS 的研究方兴未艾, BMSCs 作为细胞移植载体和治疗性细胞,相信在不远的将来利用 BMSCs 能有效治疗 ALI/ARDS,降低 ALI/ARDS 死亡率。

(2012-03-10 收稿)