

## 干细胞示踪在疾病中的应用

杨晓青, 柯亭羽, 杜娟

(昆明医科大第二附属医院老年内分泌科, 云南昆明 650101)

**[摘要]** 干细胞 (Stem cells) 是一种增殖能力较强的、具有多向分化潜能和自我更新特性的细胞。它通过分化成多种细胞表型、提供细胞因子和趋化因子、抑制免疫反应、增强组织的再生从而来治疗各种疾病, 因此在疾病的临床研究中越来越受到重视。但目前, 干细胞体内移植后的归巢、迁移、分布、增殖及分化等生物学行为仍无法客观的动态监测。传统的研究通过病理组织切片来进行评估, 这种方法不适用于细胞在活体内的生物学行为监测。近年来, 分子成像技术的不断发展为干细胞移植提供无创、活体实时的评价手段。随着研究的不断深入, 越来越多的分子影像学技术广泛应用到细胞示踪领域, 从而有利于客观动态评价干细胞在疾病治疗中的作用机制及生物学行为。对干细胞示踪及分子影像学技术在疾病中的应用进行了总结。

**[关键词]** 干细胞; 示踪; 荧光成像; 生物发光成像

**[中图分类号]** R457 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 11-0172-05

## Application of Stem Cells Tracing in Diseases

YANG Xiao-qing, KE Ting-yu, DU Juan

(Dept. Endocrinology, The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650101, China)

**[Abstract]** Stem cells are a kind of undifferentiated cells with capability of easy expanding, multi-directional differentiation and self-renewal. Stem cells can differentiate into specific cells and divide to yield daughter cells, produce cytokines and chemokines, inhibit immunoreaction, promote tissue regeneration, thus can be applied in treatment of various diseases. Therefore, stem cells have been paid much attention in clinical study of diseases. However, the biological behaviors of stem cells after transplantation, including homing, migration, distribution, proliferation and differentiation, can't be monitored dynamically. Traditional studies evaluated the biological behaviors of stem cells with pathologic examination, which is not suitable for objective, real-time and dynamic monitoring the biological behaviors of stem cells in vivo. Recently, versatile imaging modalities have been developed and carried out to track the stem cells non-invasively in living systems. With the development of technology, more and more molecular imaging technologies have been applied in the field of cells tracing, which can objectively and dynamically monitor the biological behaviors and the mechanism of action of stem cells in treatment of diseases. In this review, we summarized the application of stem cells tracing and molecular imaging in diseases.

**[Key words]** Stem cells; Tracing; Fluorescence imaging; Bioluminescence imaging

干细胞是一类具有自我更新和分化潜能的特殊细胞类群。它能在体内分化成各种类型的靶向细胞<sup>[1]</sup>, 归巢至各种疾病引起的损伤部位, 并在该部位分泌活性物质及调节其免疫反应<sup>[2]</sup>, 进而修复受损的组织、减少炎症反应、促进血管再生<sup>[3]</sup>, 实现其治疗潜能。因此, 监测细胞在体内的存活、分布、增殖、分化等生物学行为对确定治疗的有

效性至关重要<sup>[4]</sup>。分子影像技术为这些实验及临床研究的实现提供了可能, 其对细胞的示踪主要通过以下几种手段实现: (1) 利用化学合成的分子探针标记细胞<sup>[5]</sup>; (2) 借助病毒或非病毒载体转染细胞, 在细胞内高表达报告基因<sup>[6]</sup>; (3) 利用商品化的纳米粒子化学修饰后标记干细胞<sup>[7]</sup>。同时, 根据成像手段的不同, 细胞体内示踪由可分为: (1)

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目 (31260223, 81260229); 云南省科技厅-昆明医科大学联合专项基金资助项目 (2012FB044)

**[作者简介]** 杨晓青 (1989~), 女, 浙江杭州市人, 硕士研究生, 主要从事内分泌与代谢病临床工作。

**[通讯作者]** 柯亭羽. E-mail: ketingu@hotmail.com

生物发光成像示踪 (Bioluminescence imaging), (2) 磁共振成像示踪 (Magnetic resonance imaging), (3) 荧光成像示踪 (Fluorescence imaging) 等. 本文就以上几种成像手段进行总结.

## 1 生物发光成像(Bioluminescence imaging)

生物荧光成像是一种利用来自荧光素酶与体内分子底物结合后, 产生生物光进而来进行细胞示踪的成像手段. 当体内或体外的荧光素在氧气和 ATP 条件下与荧光素酶发生反应, 生成氧化荧光素, 在发射波长 560 nm 的激发下在活细胞内产生发光现象形成生物光, 并且发光光强与标记细胞数目呈线性相关, 进而能更灵敏地在体内或体外进行干细胞示踪.

### 1.1 生物发光成像的优缺点

由于在体内的背景信号微弱, 生物发光成像具有极高的灵敏性, 同时, 较低的标记成本和较高的标记效率使得这种成像技术在小动物模型的细胞示踪<sup>[8]</sup>和基因治疗<sup>[9]</sup>研究中成为首选的成像手段. 这种成像技术随着细胞的分裂信号将不会有损失, 并可以长期观测. 但是, 由于光的穿透力及分辨率较低, 植入的外源性的报告基因需要的数量将比较大<sup>[10]</sup>, 标记过程中引入外源基因所造成的潜在致癌风险使生物发光成像在临床上的应用将受到限制. 并且生物发光成像只能形成二维的成像, 不能立体地观察细胞的分布情况.

### 1.2 生物发光成像示踪干细胞在疾病中的应用

**1.2.1 在治疗心血管疾病方面的应用** 胚胎源干细胞在体内能直接分化成心肌细胞和血管细胞; 成体干细胞能激活内源性心脏干细胞和分泌大量营养因子改善微环境, 同时还能抑制大部分炎症细胞如树突细胞, 中性粒细胞, 抑制不成熟的单核细胞向树突状细胞分化, 进而逆转心室重构、提高左心室功能, 改善心脏功能, 起到心脏修复的功能<sup>[11]</sup>. 而生物发光成像通过靶向细胞或疾病的分子途径不仅能在宏观上为心脏解剖及生理成像, 还能在细胞及分子水平上检测生物进程<sup>[12]</sup>. Bai X 等<sup>[13]</sup>指出示踪干细胞的存活和迁移是了解细胞治疗效果和相应机制的重要手段. 该实验用慢病毒将荧光素酶基因转染干细胞, 注射到梗死区域后通过生物发光成像直接监测细胞在体内的存活、迁移和增殖. 同时体内荧光信号逐渐衰减证实供体细胞在缺血性和炎性环境中逐渐凋亡的现象. Huang 等<sup>[14]</sup>在下肢缺血模型中, 通过生物发光成像实时、活体地观察了胚胎干细胞在损伤区的细胞行为. 这些结果证明生物发光成像能实时、非侵入性地观察细胞在体内的归巢、迁移、存活、分布的生物学特征.

**1.2.2 在肾脏疾病方面的应用** 干细胞具有保护和改善肾组织结构和功能的作用<sup>[15]</sup>. 例如在糖尿病肾病中, 干细胞能通过复杂的旁分泌行为起到肾脏保护作用<sup>[16]</sup>, 促使肾脏巨噬细胞表达多种炎症免疫因子<sup>[17]</sup>, 其中 IL-1 通过提高肾小球上皮细胞中的 ICAM-1、血管粘附分子-1 的合成<sup>[18]</sup>, 在糖尿病肾病模型中能刺激增加肾脏近端小管上皮细胞的透明质酸<sup>[19]</sup>. 不仅如此, 干细胞还能起到抗尿蛋白的作用, 更重要的是它能减少足突细胞的消失、阻止尿蛋白的发展和肾小球硬化症的发生<sup>[15]</sup>, 进而保护肾脏. Tögel 等<sup>[20]</sup>在肾脏疾病模型中运用生物发光成像监测干细胞在体内的分布情况, 在正常老鼠和肾病老鼠的肾动脉注射 luc/neo-MS-C, 通过生物发光成像分别观察细胞在不同时间点及不同老鼠体内的分布及存活情况, 为干细胞治疗疾病提供安全有效的临床前试验. Gao 等<sup>[21]</sup>在急性肾损伤模型中注射用荧光素酶基因及单体的红色荧光蛋白的基因标记干细胞, 用生物发光成像来评估支架在急性缺血组织中改善微环境的作用.

## 2 核磁共振成像(Magnetic resonance tomography)

利用核磁共振原理, 依据所释放的能量在物质内部不同结构环境中不同的衰减, 通过外加梯度磁场检测所发射出的电磁波, 即可得知构成这一物体原子核的位置和种类, 据此绘制成物体内部的结构图像. MRI 能通过软组织对比从而提供高质量的三维的功能和组织信息, 而避免了电离辐射, 因此能允许纵向评估细胞的种植和迁移<sup>[22]</sup>. 临床中, 通常将这种技术应用于人体内部结构的成像应用.

### 2.1 核磁共振成像的优缺点

用 MRI 示踪的干细胞具有高空间分辨率、低毒性等优点, 能确保干细胞的正确传递和提供可视的移植的最佳部位, 同时以最佳剂量和时间窗口注射到病人体内, 从而优化干细胞治疗体系<sup>[23]</sup>. 但是 MRI 的信号不能有效地反映细胞的存活和增殖, 因为铁离子能在死亡的细胞内有残留, 并且它能转移到邻近组织. 核成像半衰期短, 不能长时间监测, 并且高剂量的放射性示踪剂对细胞的存活和分化能力都有一定的影响<sup>[24]</sup>. 该成像很难评估初始的细胞存活或者细胞数量. 此外, 在 MRI 中应用的超顺磁性氧化铁是一个缺点, 因为当被标记的细胞凋亡时, 巨噬细胞可以吞没该微粒, 导致了细胞存活的信号有误差<sup>[25]</sup>.

### 2.2 核磁共振成像示踪干细胞在疾病中的应用

**2.2.1 在神经系统疾病方面的应用** 有报道利用超顺磁性氧化铁 (SPIO) 标记的干细胞通过核磁

共振成像评估干细胞在该系统疾病中治疗的影响<sup>[26]</sup>。Hoehn 等<sup>[27]</sup>用 SPIO 标记干细胞,注射至脑缺血大鼠大脑的非缺血区域,运用 MRI 实时监测移植后的干细胞迁移、分化进程及其再生潜能。通过成像观察到细胞沿着胼胝体迁移,填充在缺血侧大脑半球的区域。Guzman 等<sup>[28]</sup>通过 MRI 深入分析了人神经干细胞在受损大脑内的生物学行为。通过该成像技术能实时观察用 SPIO 标记的神经干细胞能分化成神经元及神经胶质细胞。并且用 MRI 动态监测在不成熟啮齿动物的大脑内用 SPIO 标记的干细胞能迁移到相应的部位,相反的,在成熟的大脑内只有在受损时才会发生相应的迁移。该研究还运用大脑皮质中风模型,用 MRI 观测神经干细胞经胼胝体的迁移及其存活。

**2.2.2 在心血管系统疾病方面** 近年来越来越多的研究通过高分辨率的 MRI 观察磁性纳米粒子标记干细胞治疗评价干细胞移植。在临床上也通过磁性纳米粒子及 MRI 的检测的技术评价干细胞的移植疗效。连续的 MRI 允许示踪确定细胞移植的部位和其持久性<sup>[29]</sup>。很多在心血管研究中运用核磁共振成像标记干细胞可行性和安全性已经得到认可。Kraitchman 等<sup>[30]</sup>在心肌梗死模型中运用 MRI 无创地观察移植干细胞的数量及其植入部位,并且能用该成像技术客观评估心肌梗死的面积及局部心脏的功能。Terrovitis 等<sup>[22]</sup>运用氧化铁粒子标记干细胞,通过 MRI 观察标记细胞的移植情况,并且验证了核磁共振成像的有效性是通过 MRI 的信号区分被标记细胞的存活来获得的。Wang 等<sup>[31]</sup>更突破性地运用了 MRI 观察到注射后的干细胞在受损的心肌中能定向分化成为内皮细胞,进而促进干细胞修复心脏。该研究还通过该成像技术观察到注射后的干细胞仅能存活较短时间,但因干细胞的旁分泌作用,通过组织学的观察可验证其对受损心肌的修复能维持较长时间。

### 3 荧光成像 (Fluorescence imaging)

荧光成像技术是利用荧光探针特异性标记细胞或者通过转染报告基因使细胞表达荧光蛋白,从而通过激发光激发而产生的发光成像的方法<sup>[32]</sup>。目前,应用在细胞标记的荧光探针包括:量子点<sup>[33]</sup>、纳米粒子<sup>[34]</sup>、碳纳米管<sup>[34]</sup>、纳米纤维<sup>[35]</sup>和纳米基质<sup>[36]</sup>等,这些材料在干细胞示踪疾病中都得到了广泛应用。

#### 3.1 荧光成像的优缺点

荧光成像的分子材料能利用细胞表面特性来标记细胞<sup>[34]</sup>,同时一些标记材料也能帮助提高干细胞体内移植后的细胞功能(如细胞迁移、旁分泌等)

<sup>[37]</sup>;增强干细胞在体内生存能力<sup>[38]</sup>;活体实时及非侵入性地跟踪干细胞在体内的移植及分布情况<sup>[39]</sup>;为干细胞的分化和移植提供共价固定生物活性分子;在干细胞分化中为细胞传递 DNA、蛋白质、多肽和小分子化合物。但荧光分子成像材料(如纳米材料等)存在一些毒性能潜在的干扰干细胞自我更新和分化<sup>[40]</sup>;这些材料易随着干细胞的分裂荧光信号逐渐丢失,并且在荧光成像时会受背景荧光信号的干扰。

#### 3.2 荧光成像示踪干细胞在疾病中的应用

**3.2.1 在血管疾病方面** 目前的研究证明,由于移植后营养因子的表达不足以及细胞在体内的生存能力低等原因,不加修饰的干细胞在体内治疗中的效果是极为有限的。因此在一些研究中通过纳米粒子携带高表达的血管内皮生长因子(VEGF)标记干细胞和胚胎干细胞。在下肢缺血模型中,被纳米粒子标记的干细胞在病灶内增加了 VEGF 的表达、细胞的生存能力和移植成活率,显著提高了损伤区新生血管的生成及保肢率,同时减少了肌肉组织的降解和纤维化。这些结果证明被纳米粒子修饰的干细胞能为治疗缺血性疾病提供良好的手段<sup>[41]</sup>。Zhao 等<sup>[5]</sup>通过荧光传感器连接到干细胞表面,从而来观测细胞表面信号。并且这种荧光传感器连接有血小板源生长因子和荧光染料,通过荧光成像监测干细胞在血管内的生物学行为。

**3.2.2 在肿瘤方面的应用** 传统治疗癌症的手段有手术切除、放疗、化疗等。而传统抗肿瘤药物的运输具有非特异性、靶向性差、生物利用度低及治疗指数低。而纳米粒子可以携带抗肿瘤药物,进入体内血液循环,并能靶向地进入肿瘤部位释放药物、改变肿瘤微环境,从而来治疗肿瘤<sup>[42]</sup>。另外纳米粒子能通过改变它的表面性质如粒径大小、疏水性质等靶向进入需治疗的部位,如肝脏、脾脏、肺脏等。它还能通过实体瘤的高通透性和滞留效应(EPR效应)特异性地识别肿瘤的特定抗原,从而到达目标肿瘤内形成示踪或治疗的目的<sup>[43]</sup>。Vlashi 等<sup>[44]</sup>研究了肿瘤干细胞在体内成像、示踪及定位。其中通过肿瘤干细胞结合荧光融合蛋白,利用荧光成像示踪干细胞进一步验证了肿瘤干细胞在体外和体内能降低 26S 蛋白酶体的表达从而更易被识别、示踪。

综上所述,再生医学领域已取得显著进展,但是干细胞治疗疾病仍处于初级阶段。临床前研究有助于理解干细胞治疗各种疾病的机制及生物学行为。分子成像则能实时动态地评估干细胞的生物学特征,为干细胞治疗疾病提供良好的平台。即使分子影像包括荧光成像、生物发光成像、核磁共振成像等都存在一定的缺陷,如潜在成瘤性、细胞毒性等,但是越来越多的无创的分子影像学技术在干细

胞示踪方面得到广泛应用, 从而有利于客观动态评价干细胞在疾病治疗中的作用机制及生物学行为。

### [参考文献]

- [1] PEARL J I, LEE A S, LEVESON-GOWER D B, et al. Short-term immunosuppression promotes engraftment of embryonic and induced pluripotent stem cells [J]. *Cell stem cell*, 2011, 8(3):309 – 317.
- [2] LAI R C, ARSLAN F, LEE M M, et al. Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Stem cell research*, 2010, 4(3):214 – 222.
- [3] KARP J M, LENG TEO G S. Mesenchymal stem cell homing: the devil is in the details [J]. *Cell stem cell*, 2009, 4(3):206 – 216.
- [4] NGUYEN P K, NAG D, WU J C. Methods to assess stem cell lineage, fate and function [J]. *Advanced drug delivery reviews*, 2010, 62(12):1 175 – 1 186.
- [5] ZHAO W, SCHAFFER S, CHOI J, et al. Cell-surface sensors for real-time probing of cellular environments [J]. *Nature nanotechnology*, 2011, 6(8):524 – 531.
- [6] WEISSELEDER R, MAHMOOD U. Molecular imaging [J]. *RADIOLOGY-OAK BROOK IL*, 2001, 219(2):316 – 333.
- [7] YANG Q, PENG J, GUO Q, et al. A cartilage ECM-derived 3-D porous acellular matrix scaffold for in vivo cartilage tissue engineering with PKH26-labeled chondrogenic bone marrow-derived mesenchymal stem cells [J]. *Biomaterials*, 2008, 29(15):2 378 – 2 387.
- [8] VAN DER BOGT K E, SHEIKH A Y, SCHREPFER S, et al. Comparison of different adult stem cell types for treatment of myocardial ischemia [J]. *Circulation*, 2008, 118(14 suppl 1):S121 – S129.
- [9] HUANG M, CHEN Z, HU S, et al. Novel minicircle vector for gene therapy in murine myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2009, 120(11 suppl 1):S230 – S237.
- [10] SADIKOT R T, BLACKWELL T S. Bioluminescence imaging [J]. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2005, 2(6):537.
- [11] WILLIAMS A R, HARE J M. Mesenchymal stem cells biology, pathophysiology, translational findings, and therapeutic implications for cardiac disease [J]. *Circ Res*, 2011, 109(8):923 – 940.
- [12] SANZ J, FAYAD Z A. Imaging of atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Nature*, 2008, 451(7181):953 – 957.
- [13] BAI X, YAN Y, SONG Y H, et al. Both cultured and freshly isolated adipose tissue-derived stem cells enhance cardiac function after acute myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(4):489 – 501.
- [14] HUANG N F, NIYAMA H, PETER C, et al. Embryonic stem cell derived endothelial cells engraft into the ischemic hindlimb and restore perfusion [J]. *Arterioscler Thromb Vac Biol*, 2010, 30(5):984 – 991.
- [15] WANG S, LI Y, ZHAO J, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate podocyte injury and proteinuria in a type 1 diabetic nephropathy rat model [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(4):538 – 546.
- [16] TGEL F, HU Z, WEISS K, et al. Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation-independent mechanisms [J]. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2005, 289(1):F31 – F42.
- [17] EZQUER F, EZQUER M, SIMON V, et al. Endovenous administration of bone marrow-derived multipotent mesenchymal stromal cells prevents renal failure in diabetic mice [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15(11):1 354 – 1 365.
- [18] NAVARRO-GONZALEZ J F, MORA-FERNANDEZ C. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(3):433 – 442.
- [19] JONES S, JONES S, PHILLIPS A O. Regulation of renal proximal tubular epithelial cell hyaluronan generation: implications for diabetic nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2001, 59(5):1 739 – 1 749.
- [20] TGEL F, YANG Y, ZHANG P, et al. Bioluminescence imaging to monitor the in vivo distribution of administered mesenchymal stem cells in acute kidney injury [J]. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2008, 295(1):F315 – F321.
- [21] GAO J, LIU R, WU J, et al. The use of chitosan based hydrogel for enhancing the therapeutic benefits of adipose-derived MSCs for acute kidney injury [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(14):3 673 – 3 681.
- [22] TERROVITIS J, STUBER M, YOUSSEF A, et al. Magnetic resonance imaging overestimates ferumoxide-labeled stem cell survival after transplantation in the heart [J]. *Circulation*, 2008, 117(12):1 555 – 1 562.
- [23] KRAITCHMAN D L, BULTE J W. Imaging of stem cells using MRI [J]. *Basic Res Cardiol*, 2008, 103(2):105 – 113.
- [24] ALT E, PINKERNELL K, SCHARLAU M, et al. Effect of freshly isolated autologous tissue resident stromal cells on cardiac function and perfusion following acute myocardial infarction [J]. *Int J Cardiol*, 2010, 144(1):26 – 35.
- [25] LI Z, SUZUKI Y, HUANG M, et al. Comparison of reporter gene and iron particle labeling for tracking fate of human embryonic stem cells and differentiated endothelial cells in living subjects [J]. *Stem Cells*, 2008, 26(4):864 – 873.
- [26] ZHU J, ZHOU L, XINGWU F. Tracking neural stem cells in patients with brain trauma [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(22):2 376 – 2 378.
- [27] HOEHN M, KSTERMANN E, BLUNK J, et al. Monitoring of implanted stem cell migration in vivo: a highly resolved in vivo magnetic resonance imaging investigation of experimental stroke in rat [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2002, 99(25):16 267 – 16 272.
- [28] GUZMAN R, UCHIDA N, BLISS T M, et al. Long-term monitoring of transplanted human neural stem cells in developmental and pathological contexts with MRI [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2007, 104(24):10 211 – 10 216.
- [29] KSTERMANN E, ROELL W, BREITBACH M, et al. Stem cell implantation in ischemic mouse heart: a high-resolution magnetic resonance imaging investigation [J]. *NMR Biomed*, 2005, 18(6):362 – 370.
- [30] KRAITCHMAN D L, HELDMAN A W, ATALAR E, et al.

- In vivo magnetic resonance imaging of mesenchymal stem cells in myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2003, 107(18):2 290 – 2 293.
- [31] WANG J, NAJJAR A, ZHANG S, et al. Molecular imaging of mesenchymal stem cell mechanistic insight into cardiac repair after experimental myocardial infarction [J]. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 2012, 5(1):94 – 101.
- [32] NTZIACHRISTOS V. Fluorescence molecular imaging [J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2006, 8:1 – 33.
- [33] EVANS C M, EVANS M E, KRAUSS T D. Mysteries of TOPSe revealed: insights into quantum dot nucleation [J]. *J Am Chem Soc*, 2010, 132(32):10 973 – 10 975.
- [34] ZHANG L, WEBSTER T J. Nanotechnology and nanomaterials: promises for improved tissue regeneration [J]. *Nano Today*, 2009, 4(1):66 – 80.
- [35] DRESSELHAUS M S, JORIO A, HOFMANN M, et al. Perspectives on carbon nanotubes and graphene Raman spectroscopy [J]. *Nano letters*, 2010, 10(3):751 – 758.
- [36] JAYAKUMAR R, PRABAHARAN M, NAIR S, et al. Novel chitin and chitosan nanofibers in biomedical applications [J]. *Biotechnology Advances*, 2010, 28(1):142 – 150.
- [37] DETCHEVERRY F A, LIU G, NEALEY P F, et al. Interpolation in the directed assembly of block copolymers on nanopatterned substrates: simulation and experiments [J]. *Macromolecules*, 2010, 43(7):3 446 – 3 454.
- [38] TAUTZENBERGER A, LORENZ S, KREJA L, et al. Effect of functionalised fluorescence-labelled nanoparticles on mesenchymal stem cell differentiation [J]. *Biomaterials*, 2010, 31(8):2 064 – 2 071.
- [39] CHATTERJEE D K, RUFAlHAH A J, ZHANG Y. Upconversion fluorescence imaging of cells and small animals using lanthanide doped nanocrystals [J]. *Biomaterials*, 2008, 29(7):937 – 943.
- [40] FERREIRA L, KARP J M, NOBRE L, et al. New opportunities: the use of nanotechnologies to manipulate and track stem cells [J]. *Cell Stem*, 2008, 3(2):136 – 146.
- [41] YANG F, CHO S W, SON S M, et al. Genetic engineering of human stem cells for enhanced angiogenesis using biodegradable polymeric nanoparticles [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010, 107(8):3 317 – 3 322.
- [42] CHO K, WANG X, NIE S, et al. Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(5):1 310 – 1 316.
- [43] BRANNON-PEPPAS L, BLANCHETTE J O. Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2012, 64:206 – 212.
- [44] VLASHI E, KIM K, LAGADEC C, et al. In vivo imaging, tracking, and targeting of cancer stem cells [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101(5):350 – 359.
- (2014 – 10 – 03 收稿)

(上接第 168 页)

术中出血和周围组织损伤是评价手术质量和衡量手术能否成功的重要因素。罗平县板桥中心卫生院为基层医疗机构，由于各种条件有限，为避免术中因缺乏相关解剖知识必须在做好充分术前准备确保手术安全的前提下实施手术。腹盆腔巨大包块（子宫巨大肌瘤？），施行手术为剖腹探查术，麻醉后开腹前由泌尿外科医师经尿道输尿管镜行双侧输尿管支架植入，术中发现肿物巨大，位置较深，突入右侧阔韧带，底部深达前穹窿处，右附件及部分瘤体与右侧盆壁粘连，右输尿管与瘤体之粘连致输尿管走行改变。整个手术过程难度大，能顺利进行了子宫和肌瘤切除，无副损伤和大量出血，术后病人痊愈出院，完全得于术前充分的准备工作。

### 3.3 术后总结

(1) 基层医疗机构设备和技术条件有限，手术风险大；(2) 术前讨论、制定正确手术方案是手术成败的关键；(3) 术前评估手术风险和预测手术副损伤，并做好防范措施是避免并发症发生有效

方法；(4) 避免副损伤和控制出血是手术成功的两个重要方面。

### [参考文献]

- [1] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013:358 – 400.
- [2] 王淑贞. 实用妇产科手术学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1987:642 – 643.
- [3] 庄会坤, 杨娜, 李春芳, 等. 36例巨大子宫肌瘤腹腔镜下原位旋切剔除的手术体会 [J]. *当代医学*, 2013, 29(2):88 – 89.
- [4] 张西琴. 巨大子宫肌瘤合并原发性输卵管癌1例 [J]. *中国保健*, 2008, 16(25):870.
- [5] 张建萍, 卢丹, 王维. 妇科腹腔镜术与剖腹手术对机体应激反应的比较研究 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2000, 10(5):39 – 40.
- [6] 董素云, 张璐芳, 杜晓辉, 等. 巨大子宫肌瘤99例临床分析 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2010, 6(4):698 – 699.
- (2014 – 09 – 10 收稿)