

间充质干细胞外泌体对大鼠急性肺损伤的保护作用

杨 尧¹, 朱耀斌¹, 李志强², 范祥明¹, 刘 扬¹, 续玉林¹, 张 晶³

(1. 首都医科大学附属北京安贞医院小儿心脏中心, 北京 100029; 2. 首都医科大学附属北京儿童医院小儿心脏中心, 北京 100037; 3. 新疆维吾尔自治区人民医院心外科, 乌鲁木齐 830001)

摘要:目的 探讨人脐带间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)外泌体对内毒素诱导大鼠急性肺损伤的保护作用及机制。方法 SD大鼠90只随机分为实验组、模型组和对照组各30只。实验组和模型组腹腔内注射内毒素3 mg/kg诱导急性肺损伤模型,对照组腹腔内注射等量生理盐水。建模后2 h,实验组经尾静脉注射0.1 mL人脐带MSC外泌体稀释液(含脐带MSC外泌体30 μ L),模型组、对照组经尾静脉注射等量生理盐水。建模后1、3、7 d各组处死10只大鼠,左肺行HE染色观察肺组织病理变化,右肺组织采用Western blot法测定肺组织磷酸化氨基末端蛋白激酶(phosphorylated amino terminal protein kinase, p-JNK)、磷酸化P38(phosphorylated P38, p-P38)、磷酸化细胞外信号调节激酶(phosphorylated extracellular signal-regulated kinase, p-ERK)蛋白相对表达量;建模3 d时处死大鼠后取眼球血,采用ELISA法测定血清白细胞介素(interleukin, IL)-10、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 水平。结果 实验组和模型组均出现肺损伤表现,建模后3 d肺损伤程度最严重,实验组各时间点肺损伤程度均较模型组轻;对照组肺组织无明显变化;建模后1、3、7 d,模型组大鼠肺损伤严重程度评分(10.02 $\pm$ 2.65、16.76 $\pm$ 3.65、7.24 $\pm$ 2.78)高于实验组(5.69 $\pm$ 1.98、7.35 $\pm$ 2.12、3.14 $\pm$ 0.99)和对照组(3.01 $\pm$ 0.38、3.12 $\pm$ 0.26、3.05 $\pm$ 0.31),实验组高于对照组(P <0.05);实验组和模型组建模后3 d肺损伤严重程度评分均高于建模后1、7 d(P <0.05);建模后3 d,实验组和模型组血清IL-10[(3.18 $\pm$ 0.46)、(1.67 $\pm$ 0.35) μ g/L]、IL-6[(3.26 $\pm$ 0.32)、(6.79 $\pm$ 0.15) μ g/L]、TNF- α [(0.58 $\pm$ 0.05)、(0.97 $\pm$ 0.09) μ g/L]、IL-1 β [(0.12 $\pm$ 0.08)、(0.25 $\pm$ 0.10) μ g/L]水平均高于对照组[(0.12 $\pm$ 0.01)、(0.56 $\pm$ 0.08)、(0.02 $\pm$ 0.00)、(0.01 $\pm$ 0.00) μ g/L](P <0.05),实验组血清IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平低于模型组,血清IL-10水平高于模型组(P <0.05);建模后3 d,实验组和模型组大鼠肺组织p-JNK(0.89 $\pm$ 0.21、1.42 $\pm$ 0.14)、p-P38(0.93 $\pm$ 0.31、1.75 $\pm$ 0.42)、p-ERK蛋白(1.21 $\pm$ 0.37、1.88 $\pm$ 0.54)水平均高于对照组(0.43 $\pm$ 0.07、0.41 $\pm$ 0.09、0.52 $\pm$ 0.11)(P <0.05),实验组大鼠低于模型组(P <0.05)。结论 人脐带MSC外泌体对内毒素诱导急性肺损伤大鼠有保护作用,其机制可能与入脐带MSCs外泌体抑制丝裂原活化蛋白激酶磷酸化有关。

关键词:急性肺损伤;间充质干细胞;白细胞介素-6;白细胞介素-10;肿瘤坏死因子- α ;白细胞介素-1 β ;大鼠

Effect of human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes on endotoxin induced acute lung injury in rats

YANG Yao*, ZHU Yao-bin, LI Zhi-qiang, FAN Xiang-ming,

LIU Yang, XU Yu-lin, ZHANG Jing

(* Pediatric Cardiac Center, Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100029, China)

Abstract: Objective To investigate the protective role and its mechanism of human umbilical cord mesenchymal stem cell (MSC)-derived exosomes on endotoxin induced acute lung injury in rats. **Methods** Ninety rats were randomly divided into experimental group, model group and control group, with 30 rats in each group. Experimental group and model group were established acute lung injury rat models by intraperitoneally injecting 3 mg/kg endotoxin, and control group was injected with equivalent volume of normal saline. In 2 h after modeling, experimental group was injected with 0.1 mL of human umbilical cord MSC exosomes including 30 μ L via the tail vein, and model group and control group were injected with equivalent volume of normal saline. Ten rats were sacrificed by day 1, 3 and 7 after modeling in each group. The histopathological changes of left lung were observed after HE staining. Western blot method was used to determine the relative expressions of phosphorylated amino terminal protein kinase (p-JNK), phosphorylated P38 (p-P38) and extracellular signal-regulated kinase (p-ERK) proteins in the right lung. By day 3 after modeling, the eye blood was taken from the ten sacrificed rats in each group to detect the levels of interleukin (IL)-10, IL-6, tumor necrosis factor- α

doi:10.13507/j.issn.1674-3474.2017.07.002

基金项目:国家自然科学基金(81371443, 81400305);新疆维吾尔自治区自然科学基金(2014211A063);北京市自然科学基金(7122056, 7142049, 7142137, 7152045);首都医科大学基础-临床科研合作基金(13JL26);北京市优秀人才培养资助项目(2014000021469G233);北京市卫生局高层次人才培养资助项目(2014-3-043, 2015-3-048, 2015-3-051);北京市属医院科研培育项目(PX2016046)。

通信作者:朱耀斌, E-mail: zhuyaobin@yeah.net。

(TNF- α) and IL-1 β by ELISA technique. **Results** Experimental group and model group were found lung injury, which was the severest by day 3 after modeling. The degree of lung injury in experimental group was significantly milder than model group, and showed no significant changes in control group at all time points. The lung injury scores were significantly higher in model group (10.02 ± 2.65 , 16.76 ± 3.65 , 7.24 ± 2.78) than those in experimental group (5.69 ± 1.98 , 7.35 ± 2.12 , 3.14 ± 0.99) and control group (3.01 ± 0.38 , 3.12 ± 0.26 , 3.05 ± 0.31) ($P < 0.05$), were significantly higher in experimental group than those in control group by day 1, 3 and 7 d after modeling ($P < 0.05$), and were significantly higher by day 3 after modeling than those by day 1 and 7 after modeling in experimental group and model group ($P < 0.05$). By day 3 after modeling, the serum levels of IL-10 ((3.18 ± 0.46) , (1.67 ± 0.35) $\mu\text{g/L}$), IL-6 ((3.26 ± 0.32) , (6.79 ± 0.15) $\mu\text{g/L}$), TNF- α ((0.58 ± 0.05) , (0.97 ± 0.09) $\mu\text{g/L}$) and IL-1 β ((0.12 ± 0.08) , (0.25 ± 0.10) $\mu\text{g/L}$) in experimental group and model group were significantly higher than those in control group ((0.12 ± 0.01) , (0.56 ± 0.08) , (0.02 ± 0.00) , (0.01 ± 0.00) $\mu\text{g/L}$) ($P < 0.05$), the serum levels of IL-6, TNF- α and IL-1 β in experimental group were significantly lower than those in model group ($P < 0.05$), and the serum IL-10 level in experimental group was significantly higher than that in model group ($P < 0.05$). The protein levels of p-JNK (0.89 ± 0.21 , 1.42 ± 0.14), p-P38 (0.93 ± 0.31 , 1.75 ± 0.42) and p-ERK (1.21 ± 0.37 , 1.88 ± 0.54) in experimental group and model group were significantly higher than those in control group (0.43 ± 0.07 , 0.41 ± 0.09 , 0.52 ± 0.11) by day 3 after modeling ($P < 0.05$), and significantly lower in experimental group than those in model group ($P < 0.05$).

Conclusion Human umbilical cord MSC-derived exosomes have a protective effect on acute lung injury induced by endotoxin in rats, and the mechanism might be that the umbilical cord MSC exosomes can inhibit mitogen-activated protein kinase phosphorylation.

Key words: Acute lung injury; mesenchymal stem cell; interleukin-6; interleukin-10; tumor necrosis factor- α ; interleukin-1 β ; rats

急性肺损伤以进行性低氧血症为主要表现,严重时可为急性呼吸窘迫综合征。机械通气治疗可改善急性呼吸窘迫综合征患者的临床症状,但病死率仍较高。间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)在急性肺损伤动物模型的治疗中取得了肯定效果^[1-3],但 MSC 移植后存活数量有限。外泌体是特定环境下细胞分泌的递质, MSC 分泌的外泌体在心肌缺血、肾缺血再灌注损伤模型中对损伤组织具有与 MSC 类似的保护作用^[4-5]。本研究探讨人脐带 MSC 外泌体对内毒素诱导大鼠急性肺损伤的保护作用及机制,报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般材料 健康、清洁、SPF 级 SD 大鼠 90 只,1 周龄,体质量 18~22 g,购自首都医科大学动物实验中心[动物许可证号 SYXK(京)2014-0018],在标准动物饲养间给予无菌食物和水饲养。将 90 只大鼠随机分为实验组、模型组和对照组各 30 只。本研究经首都医科大学附属北京安贞医院动物伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 主要试剂 内毒素(美国 GBD 公司);体积分数 10%胎牛血清、DMEM/F12 培养基(美国 Sigma 公司);ELISA 试剂盒(美国 Gibco 公司),BCA 试剂盒(上海生工生物技术有限公司);山羊抗兔 β -actin 多克隆抗体、兔抗人磷酸化氨基末端蛋白激酶(phosphorylated amino terminal protein kinase, p-JNK)抗体、兔抗人磷酸化 P38 (phosphorylated P38, p-P38)抗体、兔抗人磷酸化细胞外信号调节激酶(phosphorylated extracellular signal-regulated

kinase, p-ERK)抗体(美国 Gibco 公司)。

1.2.2 人脐带 MSC 分离培养和鉴定 收集健康志愿者产妇所产胎儿脐带,剪成肉糜状,滤网过滤后加入 PBS 液混匀,离心半径 10 cm, 1 500 r/min 离心 5 min 弃上清液,用 DMEM/F12 培养基(含体积分数 10%胎牛血清)悬浮细胞,并转移至培养瓶中,4 d 后换液,之后每 3 d 换液 1 次,待细胞生长至 90%以上融合时进行传代培养。取生长良好的第 3 代 MSC 应用流式细胞仪进行鉴定,发现分离的脐带 MSC 表达 CD44、CD29,不表达 HLA-DR、CD45、CD34、CD31、CD14,具有 MSC 特性。

1.2.3 人脐带 MSC 外泌体的分离与鉴定 取生长良好的人脐带 MSC 进行培养,收集上清液,离心半径 10 cm, 28 500 r/min 离心 1 h,弃上清液,加入 PBS 液重悬沉淀;离心半径 10 cm, 28 500 r/min 离心 1 h,加入体积分数 2%戊二醛固定;2 h 后 PBS 液洗涤,体积分数 1%锇酸固定,2 h 后 PBS 液洗涤;然后使用乙醇脱水,环氧丙烷浸泡,干燥仪上干燥 2 h, Epon812 包埋,切片后分别用铀染色和铅染色,电镜下观察提取的人脐带 MSC 外泌体。人脐带 MSC 外泌体表面标志物采用 Western blot 法进行鉴定,结果显示人脐带 MSC 外泌体表达 CD81、CD63 和 CD9。

1.2.4 急性肺损伤模型制备及处理 实验组和模型组腹腔内注射内毒素 3 mg/kg 建立急性肺损伤模型。模型成功建立的标准为组织病理显示肺组织内见大量炎症细胞浸润、不同程度充血和出血、肺间隔增厚等肺损伤表现。对照组大鼠腹腔内注射等量生理盐水。建模后 2 h,实验组经尾静脉注射 0.1 mL 人脐带 MSC

外泌体稀释液(含脐带 MSC 外泌体 30 μ L),模型组、对照组注射等量生理盐水。

1.2.5 肺组织病理及 p-JNK 等相对表达量检测 建模后 1、3、7 d,用体积分数 10%水合氯醛 4 mg/kg 腹腔注射麻醉后,3 组各断头处死 10 只大鼠,将左肺置于体积分数 4%甲醛中固定,脱水、透明、浸蜡、包埋后制成 5 μ m 厚切片行 HE 染色,显微镜(美国 GE 公司,FEI TECNAI SPIRIR 型)下观察肺组织病理学变化,参考文献[6]进行肺损伤严重程度评分:将透明膜形成、肺不张、肺泡壁增厚程度、炎症细胞浸润、肺间质水肿、肺泡水平 6 项指标均分为 5 个等级,分别记为 0、1、2、3、4 分,每张切片的评分为 6 项指标评分之和。每只大鼠取 5 张切片,每张切片取 5 个视野,计算均值。

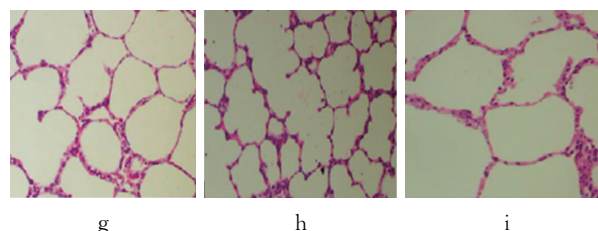
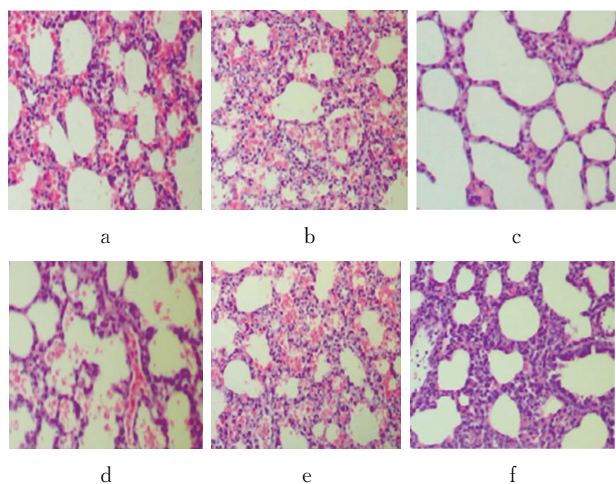
取建模后 3 d 右肺组织,加入裂解液和蛋白酶抑制剂匀浆,离心半径 10 cm,12 000 r/min 离心 30 min 取上清液,采用 Western blot 法测定肺组织 p-JNK、p-P38、p-ERK 蛋白相对表达量,以免抗人 p-JNK 抗体、兔抗人 p-P38 抗体、兔抗人 p-ERK 抗体为一抗,以 GAPDH 为内参照。p-JNK、p-P38、p-ERK 相对表达量以 p-JNK、p-P38、p-ERK 的条带灰度值与 GAPDH 条带灰度值的比值表示。

1.2.6 血清炎性因子水平检测 建模 3 d 时处死大鼠后取眼球血,离心半径 10 cm,3 000 r/min 离心 15 min 分离血清,采用 ELISA 法测定血清白细胞介素(interleukin, IL)-10、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 水平。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,比较采用重复测量方差分析和 q 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 3 组肺组织病理变化 建模后 1、3、7 d,实验组和模型组肺组织内可见大量炎症细胞浸润、不同程度充血和出血、肺间隔增厚等肺损伤表现,建模后 3 d 肺损伤程度最严重,建模后 7 d 肺损伤程度有所减轻;实验组各时间点肺损伤程度均较模型组轻。对照组肺组织无明显变化,偶见少量炎症细胞浸润。见图 1。



注:a-c 分别为实验组建模后 1、3、7 d;d-f 分别为模型组建模后 1、3、7 d;g-i 分别为对照组建模后 1、3、7 d。

图 1 3 组大鼠肺组织病理图(HE, $\times 200$)

2.2 3 组肺损伤严重程度评分比较 建模后 1、3、7 d,模型组肺损伤严重程度评分高于实验组和对照组,实验组高于对照组($P<0.05$);实验组和模型组建模后 3 d 肺损伤严重程度评分高于建模后 1、7 d($P<0.05$)。见表 1。

表 1 3 组肺损伤严重程度评分比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	建模后 1 d	建模后 3 d	建模后 7 d
实验组	5.69 $\pm$ 1.98 ^{abc}	7.35 $\pm$ 2.12 ^{bc}	3.14 $\pm$ 0.99 ^{abc}
模型组	10.02 $\pm$ 2.65 ^{ab}	16.76 $\pm$ 3.65 ^b	7.24 $\pm$ 2.78 ^{ab}
对照组	3.01 $\pm$ 0.38 ^a	3.12 $\pm$ 0.26	3.05 $\pm$ 0.31 ^a
F 值	7.387	11.426	5.232
P 值	<0.001	<0.001	0.004

注:a 与建模后 3 d 比较, $P<0.05$;b 与对照组比较, $P<0.05$;c 与模型组比较, $P<0.05$ 。

2.3 3 组血清 IL-10、IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平比较 建模后 3 d,实验组和模型组血清 IL-10、IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平均高于对照组($P<0.05$),实验组血清 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平低于模型组,血清 IL-10 水平高于模型组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 3 组血清 IL-10、IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, μ g/L)

组别	IL-10	IL-6	TNF- α	IL-1 β
实验组	3.18 $\pm$ 0.46 ^{ab}	3.26 $\pm$ 0.32 ^{ab}	0.58 $\pm$ 0.05 ^{ab}	0.12 $\pm$ 0.08 ^{ab}
模型组	1.67 $\pm$ 0.35 ^a	6.79 $\pm$ 0.15 ^a	0.97 $\pm$ 0.09 ^a	0.25 $\pm$ 0.10 ^a
对照组	0.12 $\pm$ 0.01	0.56 $\pm$ 0.08	0.02 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.00
F 值	5.243	13.215	98.034	57.342
P 值	0.006	<0.001	<0.001	<0.001

注:a 与对照组比较, $P<0.05$;b 与模型组比较, $P<0.05$ 。

2.4 3 组肺组织 p-JNK、p-P38、p-ERK 蛋白相对表达量比较 建模后 3 d,实验组和模型组大鼠肺组织 p-JNK、p-P38、p-ERK 蛋白相对表达量均高于对照组($P<0.05$),且实验组低于模型组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 3 组肺组织 p-JNK、p-P38、p-ERK 蛋白相对表达量比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	p-JNK	p-P38	p-ERK
实验组	0.89 $\pm$ 0.21 ^{ab}	0.93 $\pm$ 0.31 ^{ab}	1.21 $\pm$ 0.37 ^{ab}
模型组	1.42 $\pm$ 0.14 ^a	1.75 $\pm$ 0.42 ^a	1.88 $\pm$ 0.54 ^a
对照组	0.43 $\pm$ 0.07	0.41 $\pm$ 0.09	0.52 $\pm$ 0.11
F 值	10.214	13.254	9.342
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

注:a 与对照组比较, $P<0.05$;b 与模型组比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

MSC具有多向分化和自我更新能力,为多潜能干细胞,在骨髓、脐带、胎盘、脂肪等组织中可被分离,是理想的种子细胞^[7]。MSC可减轻急性肺损伤模型炎症反应,改善肺组织病理损伤,提高存活率,但MSC移植后存活数量有限^[8-10]。MSC对急性肺损伤的保护作用可能与MSC的旁分泌机制有关。MSC通过旁分泌多种细胞因子,减轻氧化应激,调节免疫反应,抑制损伤,促进受损的组织自我修复。MSC外泌体含有大量具有活性的生物信息传播介质,在急性肾损伤、心肌缺血等模型中具有MSC的功能^[11-13]。王汝霖等^[14]研究结果显示,骨髓MSC分泌的外泌体可减轻肾缺血再灌注损伤大鼠的肾损伤、减少细胞凋亡,降低炎症因子表达,对肾缺血再灌注损伤大鼠具有保护作用。本研究结果显示,实验组和模型组肺组织出现肺损伤表现,建模后3d肺损伤程度最严重,对照组肺组织未出现肺损伤表现;建模1、3、7d模型组大鼠肺损伤严重程度评分均高于实验组和对照组,且实验组大鼠肺损伤严重程度评分高于对照组;实验组和模型组血清炎症因子水平高于对照组,实验组血清IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平低于模型组,IL-10水平高于模型组,表明人脐带MSC外泌体可减轻内毒素诱导肺损伤大鼠的肺损伤,降低血清促炎因子IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平,促进抗炎因子血清IL-10表达,具有抑制炎症反应的作用。

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)包括JNK、P38、ERK,是重要的细胞信号传导通路。JNK在细胞凋亡中发挥重要作用,当细胞产生大量活性氧时,JNK被激活,通过正反馈机制引起细胞坏死和组织损伤。P38磷酸化可促进炎症细胞因子释放,引起过度炎症反应。ERK在调节细胞存活、分化和增殖中发挥重要作用,同时也参与氧化应激和炎症因子的调控。MAPK信号通路在急性肺损伤的发病机制中发挥重要作用^[15]。陈思伟等^[16]研究结果显示,MAPK信号通路在机械通气肺损伤中活性增加,对机械通气肺损伤具有保护作用。本研究结果显示,实验组和模型组大鼠肺组织建模后3dp-JNK、p-P38、p-ERK蛋白水平较对照组增高,实验组大鼠肺组织p-JNK、p-P38、p-ERK蛋白水平较模型组降低。因此,人脐带MSC外泌体可能通过抑制内毒素诱导急性肺损伤大鼠肺组织中p-JNK、p-P38、p-ERK蛋白表达来发挥对肺组织的保护作用。

参考文献

[1] Li D, Liu Q, Qi L, et al. Low levels of TGF- β_1 enhance human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell fibronectin production and extend survival time in a rat model of lipopolysaccharide-induced acute lung injury[J]. Mol Med Rep, 2016,14(2):1681-1692.

- [2] 涂惠英,吴本清,陈丽,等.人脐带间充质干细胞防治新生大鼠急性肺损伤的作用[J].中国组织工程研究,2013,17(49):8545-8550.
- [3] 杨尧,朱耀斌,李刚,等.辛伐他汀联合间充质干细胞治疗急性肺损伤效果研究[J].中华实用诊断与治疗杂志,2016,30(12):1170-1173.
- [4] Motavaf M, Pakravan K, Babashah S, et al. Therapeutic application of mesenchymal stem cell-derived exosomes: a promising cell-free therapeutic strategy in regenerative medicine[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2016,62(7):74-79.
- [5] 张娟,刘峰,张薇,等.人脐带间充质干细胞来源的外泌体:分离鉴定及生物学特性[J].中国组织工程研究,2014,18(37):5955-5960.
- [6] Hayes M, Curley G, Ansari B, et al. Clinical review: stem cell therapies for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: hope or hype? [J]. Crit Care, 2012,16(2):205.
- [7] 韩晓燕,汪伟民.人脐带间充质干细胞的体外培养及其对大鼠血液指标的影响[J].安徽医学,2015,36(8):911-914.
- [8] Moodley Y, Sturm M, Shaw K, et al. Human mesenchymal stem cells attenuate early damage in a ventilated pig model of acute lung injury[J]. Stem Cell Res, 2016,17(1):25-31.
- [9] 张红珊,方建培,苏浩彬,等.骨髓间充质干细胞对高氧肺损伤大鼠的治疗作用[J].中山大学学报(医学科学版),2013,34(3):351-357.
- [10] Monsel A, Zhu YG, Gudapati V, et al. Mesenchymal stem cell derived secretome and extracellular vesicles for acute lung injury and other inflammatory lung diseases[J]. Expert Opin Biol Ther, 2016,16(7):859-871.
- [11] Teng X, Chen L, Chen W, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes improve the microenvironment of infarcted myocardium contributing to angiogenesis and anti-inflammation[J]. Cell Physiol Biochem, 2015,37(6):2415-2424.
- [12] Safari S, Malekvandfard F, Babashah S, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: a novel potential therapeutic avenue for cardiac regeneration[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2016,62(7):66-73.
- [13] Rager TM, Olson JK, Zhou Y, et al. Exosomes secreted from bone marrow-derived mesenchymal stem cells protect the intestines from experimental necrotizing enterocolitis[J]. J Pediatr Surg, 2016,51(6):942-947.
- [14] 王汝霖,林森,黎力平,等.骨髓间充质干细胞来源 exosome 对大鼠肾缺血再灌注损伤的保护作用[J].中华医学杂志,2014,94(42):3298-3303.
- [15] Hung YH, Hsieh WY, Hsieh JS, et al. Alternative roles of STAT3 and MAPK signaling pathways in the MMPs activation and progression of lung injury induced by cigarette smoke exposure in ACE2 knockout mice[J]. Int J Biol Sci, 2016,12(4):454-465.
- [16] 陈思伟,肖军,钟荣,等.小窝蛋白-1通过 p38 MAPK 信号链通路对大鼠机械通气所致肺损伤的保护机制研究[J].中国急救医学,2014,34(12):1133-1137.

收稿日期:2017-01-21 修回日期:2017-03-17 本文编辑:李立华