

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.07.005

骨髓间充质干细胞移植对急性肝功能衰竭大鼠肝再生、炎症反应及转换生长因子- β 受体的影响*

彭方毅¹ 罗德¹ 方程¹ 李波¹ 何雷² 苏松^{1Δ}

(1 西南医科大学附属医院肝胆外科 四川 泸州 646099; 2 成都医学院第一附属医院肝胆胰外科 四川 成都 610500)

摘要 目的: 探讨骨髓间充质干细胞(BMSCs)移植对急性肝功能衰竭(ALF)大鼠肝再生、炎症反应及转换生长因子- β 受体(TGF- β R)的影响。**方法:** 将90只SD级大鼠以随机数表法分成模型组(n=30)、健康组(n=30)及治疗组(n=30)。健康组不予以任何处理,模型组和治疗组大鼠则通过四氯化碳蓖麻油溶液腹腔注射制作ALF大鼠模型,治疗组大鼠取BMSCs通过门静脉注射治疗,模型组则予以等量生理盐水干预。造模后第7d,比较三组大鼠的肝功能指标水平,炎症反应以及TGF- β R相关指标表达情况,并进行相关性分析。**结果:** 模型组与治疗组大鼠血清谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)以及总胆红素(TBIL)水平均高于健康组,但治疗组大鼠上述肝功能指标水平低于模型组(均 $P<0.05$)。模型组与治疗组大鼠血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平以及肝组织TNF- α mRNA表达均高于健康组,但治疗组大鼠血清TNF- α 水平以及肝组织TNF- α mRNA表达低于模型组(均 $P<0.05$)。模型组与治疗组大鼠TGF- β R1和TGF- β R2蛋白表达均高于健康组,但治疗组大鼠上述蛋白表达低于模型组(均 $P<0.05$)。经Spearman相关性分析发现:ALT、AST及TBIL水平与血清TNF- α 、TNF- α mRNA及TGF- β R1、TGF- β R2蛋白表达水平均呈正相关关系(均 $P<0.05$)。**结论:** BMSCs移植在促进ALF大鼠肝再生方面效果显著,且有效减轻炎症反应、下调TGF- β R1和TGF- β R2表达水平。

关键词: 急性肝功能衰竭;骨髓间充质干细胞;肝再生;炎症反应;转换生长因子- β 受体

中图分类号: R-33;R575.3;R331.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2021)07-1224-04

Effects of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Transplantation on Liver Regeneration, Inflammatory Response and Conversion Growth Factor- β receptor in Rats with Acute Liver Failure*

PENG Fang-yi¹, LUO De¹, FANG Cheng¹, LI Bo¹, HE Le², SU Song^{1Δ}

(1 Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan, 646099, China;

2 Department of Hepatobiliary Pancreatic Surgery, The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College,

Chengdu, Sichuan, 610500, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) transplantation on liver regeneration, inflammatory response and TGF- β receptor (TGF- β R) in rats with acute liver failure (ALF). **Methods:** 90 SD rats were randomly divided into model group (n=30), healthy group (n=30) and treatment group (n=30) according to the random number table method. The healthy group was given no treatment, the rats in the model group and the treatment group were intraperitoneal injected with the solution of castor oil tetrachloride to make the ALF rat model. Rats in the treatment group were treated with BMSCs via portal vein injection, while rats in the model group were treated with the same amount of normal saline. On 7 day after modeling, the liver function indicators levels, inflammatory responses and TGF- β R-related indicators of the three groups of rats were compared, and the correlation was analyzed. **Results:** The levels of serum alanine aminotransferase (ALT), transglutaminase (AST) and total bilirubin (TBIL) in the model group and the treatment group were higher than those in the healthy group, and the levels of above indexes of liver function in the treatment group were lower than those in the model group (all $P<0.05$). The level of serum tumor necrosis factor- α (TNF- α) and liver tissue TNF- α mRNA expressions in the model group and the treatment group were higher than those in the healthy group, and the level of serum TNF- α and liver tissue TNF- α mRNA expressions in the treatment group were lower than those in the model group (all $P<0.05$). The expression of TGF- β R1 and TGF- β R2 in the model group and the treatment group were higher than those in the healthy group, and the expression of the above proteins in the treatment group were lower than those in the model group (all $P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that the levels of ALT, AST and TBIL were positively correlated with the expression levels of serum TNF- α and TNF- α mRNA and TGF- β R1, TGF- β R2 (all $P<0.05$). **Conclusion:** BMSCs transplantation has a significant effect on promoting liver

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(31571184);四川省科学技术厅联合科研专项基金项目(Z1428)

作者简介:彭方毅(1987-),男,硕士,住院医师,研究方向:肝胆外科,E-mail:drpfy25@163.com

Δ 通讯作者:苏松(1978-),男,博士,教授/主任医师,研究方向:肝胆外科,E-mail:susong1978@yeah.net

(收稿日期:2020-08-16 接受日期:2020-09-10)

regeneration of ALF rats, effectively reducing inflammatory response, and down-regulating the expression levels of TGF- β R1 and TGF- β R2.

Key words: Acute liver failure; Bone marrow mesenchymal stem cells; Liver regeneration; Inflammatory response; Conversion growth factor - β receptor

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R575.3; R331.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)07-1224-04

前言

急性肝功能衰竭(Acute liver failure, ALF)属于临床上较为常见的一种危急重症,主要是由于干细胞的大量凋亡,从而引起的严重肝功能异常,如不给予及时有效的干预,短期内便会发展成肝性脑病,具有病情发展迅速、死亡率高以及预后不良等特点,迄今为止,该病的治疗仍是全球性难题之一^[1-3]。原位肝移植是目前国际上公认的治疗 ALF 最有效手段,然而,因存在共同器官极为短缺以及移植免疫排斥等问题,导致该治疗方式的临床应用存在一定的局限性^[4-6]。骨髓间充质干细胞(Bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)主要是指机体骨髓内非造血干细胞,其具有自我复制以及高度增殖的特点,且有多向分化潜能,加之来源途径较多、免疫原性较低等特点,近年来开始受到国内外广大研究学者的重视。有相关研究报道表明^[7-9], BMSCs 移植治疗应用于终末期肝病者可获得明显的效果,有效解决了肝脏移植,生物人工肝等肝源短缺的问题,具有较高的研究价值。鉴于此,本研究通过探讨 BMSCs 移植对 ALF 大鼠肝再生、炎症反应及转换生长因子- β 受体(Conversion growth factor - β receptor, TGF- β R)的影响,旨在为 BMSCs 应用于 ALF 的治疗提供理论依据,现作以下报道。

1 对象与方法

1.1 实验动物

将 90 只 SD 级大鼠纳入研究,遵循随机数表法分成模型组($n=30$)、健康组($n=30$)及治疗组($n=30$)。所有大鼠的体质量为 200~240g;均由成都百裕制药股份有限公司提供,动物合格证号为 SYXK(川)2019-222。饲养条件如下:温度 24℃,湿度 55%~60%,自由饮水、进食。

1.2 相关材料与试剂

四氯化碳(购自美国 Sigma 公司),DMEM 低糖培养基(购自美国 Gibco 公司),Trizol 试剂(购自美国 Invitrogen 公司),反转录试剂盒(购自北京百泰克生物技术有限公司),TNF- α 酶联免疫吸附试剂盒(购自美国 BD 公司),TGF- β R1 和 TGF- β R2 相关抗体(购自美国 Abcam 公司)。

1.3 研究方法

(1)ALF 大鼠模型建立:模型组、治疗组大鼠禁食 12h 后取 4ml/kg 剂量的四氯化碳蓖麻油溶液进行腹腔注射,健康组大鼠不进行任何处理。(2)BMSCs 分离培养:另取 SD 级健康大鼠,以脱颈法处死后获取股骨和胫骨,对骨髓进行切除,暴露骨髓腔,采用 DMEM 培养液完成骨髓腔的冲洗,采集细胞悬液,按照 8000 r/min 的条件离心 10 min。再次以 DMEM 重复冲洗 2 次,悬浮在 DMEM 培养基内。放置在 37℃ 条件下的 5%二氧化碳培养箱中培养,间隔 2d 换液 1 次。通过显微镜明确细胞生长

状况,直至细胞于瓶底汇合超过 90%时倾倒入培养液,采集细胞完成传代培养,并取 2 代细胞保存备用。(3)干预方式:造模后 24 h,治疗组大鼠取 BMSCs 通过门静脉注射治疗,模型组则予以等量生理盐水干预。(4)血清肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)及肝功能指标检测:采集各组大鼠的尾静脉血 2 mL,给予 15 min 3000 r/min 的离心后提取血清,采用酶联免疫吸附法检测 TNF- α 水平,通过日本日立公司的 7170A 全自动生化分析仪及仪器配套试剂检测血清谷丙转氨酶(Alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(Aspartate transaminase, AST)以及总胆红素(Total bilirubin, TBIL)水平,具体操作遵循试剂盒说明书完成。(5)TNF- α mRNA 检测:采用实时定量 PCR 法进行检测^[10],且以 β -actin 作为内参,结果以 $2^{-\Delta\Delta C_T}$ 表示。(6)TGF- β R1 和 TGF- β R2 蛋白表达水平检测:以 Western blot 法进行检测,首先取大鼠的肝脏组织 100 mg,采用 PBS 重复冲洗 2 次,加入细胞裂解液混匀,按照 12000 r/min 的条件离心 10 min,获取上清液通过 BCA 试剂盒完成蛋白浓度检测,予以凝胶电泳、转膜处理。然后将凝胶置于 PVDF 膜上,分别滴加 TGF- β R1 和 TGF- β R2 一抗,震荡后过夜。取 PBS 洗膜 2 次后置入含有碱性磷酸酶标记的二抗内进行时长为 60 min 的孵育。放射显影,完成条带灰度值的测量,且以 GAPDH 为内参,两者灰度比值作为蛋白相对表达水平。

1.4 统计学处理

上述数据应用 SPSS 22.0 软件分析,计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,实施 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,计数资料以 [n (%)] 表示,实施 χ^2 检验,肝功能和炎症细胞因子以及 TGF- β R1、TGF- β R2 蛋白表达采用 Spearman 相关性进行分析,将 $P < 0.05$ 记作差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组大鼠血清 ALT、AST 以及 TBIL 水平对比

模型组与治疗组大鼠血清 ALT、AST 以及 TBIL 水平均高于健康组,但治疗组大鼠上述肝功能指标水平低于模型组(均 $P < 0.05$),见表 1。

2.2 三组大鼠血清 TNF- α 水平以及肝组织 TNF- α mRNA 表达对比

模型组与治疗组大鼠血清 TNF- α 水平以及肝组织 TNF- α mRNA 表达均高于健康组,但治疗组大鼠血清 TNF- α 水平以及肝组织 TNF- α mRNA 表达低于模型组(均 $P < 0.05$),见表 2。

2.3 三组大鼠 TGF- β R1 和 TGF- β R2 蛋白表达对比

模型组与治疗组大鼠 TGF- β R1 和 TGF- β R2 蛋白表达均高于健康组,但治疗组大鼠上述蛋白表达低于模型组(均 $P < 0.05$),见表 3。

表 1 三组大鼠血清 ALT、AST 以及 TBIL 水平对比($\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison of serum ALT, AST and TBIL levels in three groups of rats($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μ mol/L)
Model group	30	614.82 $\pm$ 22.01 [#]	721.05 $\pm$ 38.29 [#]	91.84 $\pm$ 9.37 [#]
Healthy group	30	40.82 $\pm$ 4.87	40.81 $\pm$ 7.49	14.92 $\pm$ 1.39
Treatment group	30	487.27 $\pm$ 31.85 ^{#*}	541.92 $\pm$ 27.85 ^{#*}	55.47 $\pm$ 1.05 ^{#*}
F	-	33.598	42.015	39.852
P	-	0.000	0.000	0.000

Note: Compared with healthy group, [#] $P < 0.05$; compared with model group, * $P < 0.05$.

表 2 三组大鼠血清 TNF- α 以及肝组织 TNF- α mRNA 表达对比($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of serum TNF- α and liver tissue TNF- α mRNA expression in three groups of rats($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	TNF- α (pg/mL)	TNF- α mRNA
Model group	30	88.72 $\pm$ 9.24 [#]	18.74 $\pm$ 2.26 [#]
Healthy group	30	20.48 $\pm$ 6.11	1.00 $\pm$ 0.01
Treatment group	30	45.68 $\pm$ 8.05 ^{#*}	6.29 $\pm$ 1.39 ^{#*}
F	-	25.923	19.853
P	-	0.000	0.000

Note: Compared with healthy group, [#] $P < 0.05$; compared with model group, * $P < 0.05$.

表 3 三组大鼠 TGF- β R1 和 TGF- β R2 蛋白表达对比($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of TGF- β R1 and TGF- β R2 protein expression in three groups of rats($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	TGF- β R1	TGF- β R2
Model group	30	2.05 $\pm$ 0.05 [#]	2.61 $\pm$ 0.04 [#]
Healthy group	30	0.13 $\pm$ 0.01	0.43 $\pm$ 0.01
Treatment group	30	1.02 $\pm$ 0.03 ^{#*}	1.67 $\pm$ 0.03 ^{#*}
F	-	11.305	12.044
P	-	0.000	0.000

Note: Compared with healthy group, [#] $P < 0.05$; compared with model group, * $P < 0.05$.

2.4 肝功能和炎症细胞因子以及 TGF- β R1、TGF- β R2 蛋白表达的相关性分析 血清 TNF- α 、TNF- α mRNA 及 TGF- β R1、TGF- β R2 蛋白表达水平均呈正相关关系(均 $P < 0.05$),见表 4。

经 Spearman 相关性分析发现:ALT、AST 及 TBIL 水平与

表 4 肝功能和炎症细胞因子以及 TGF- β R1、TGF- β R2 蛋白表达的相关性分析Table 4 Correlation analysis of liver function and inflammatory cytokines and TGF- β R1, TGF- β R2 protein expression

Related indicators	ALT		AST		TBIL	
	r	P	r	P	r	P
TNF- α	0.523	0.001	0.577	0.000	0.504	0.008
TNF- α mRNA	0.487	0.015	0.615	0.000	0.499	0.012
TGF- β R1	0.613	0.000	0.633	0.000	0.603	0.000
TGF- β R2	0.682	0.000	0.547	0.000	0.598	0.000

3 讨论

ALF 是一种由多因素共同导致的严重肝损害,患者主要表现为合成、解毒及生物转化等功能受损或失代偿,继而导致凝血功能障碍、黄疸以及腹水等一系列临床症状,具有较

高的发病率以及致死率,对患者的生存质量造成了极大的影响^[11-13]。迄今为止,针对 ALF 的治疗尚无统一有效标准,原位肝移植是国际公认的最有效手段,但该治疗方式存在医疗费用昂贵以及肝源严重不足等缺陷,不利于临床推广应用^[14-16]。由此可见,寻找一种新型的、效果显著且医疗费用较低的治疗手段显

得尤为重要。随着近年来干细胞研究的日益深入,干细胞移植治疗开始进入研究学者的视野,其具有重现性较佳、操作简便以及费用较低等优势^[17-19]。BMSCs是目前临床上应用最为广泛的种子细胞之一,其可于生长因子的刺激下分化成软骨细胞、成骨细胞以及神经元样细胞等一系列非造血组织来源的组织细胞^[20-22]。

本研究结果表明,模型组与治疗组大鼠血清 ALT、AST 以及 TBIL 水平均高于健康组,但治疗组大鼠上述肝功能指标水平低于模型组,张美华等人的研究也显示^[23],BMSCs 移植可有效促进 ALF 大鼠的肝再生。BMSCs 作为一种具有多向分化潜能的干细胞,其不但可分化成软骨细胞、心肌细胞以及脂肪细胞等,而且于肝脏环境内可直接分化成干细胞以及胆管细胞等,直接介导了肝细胞的修复以及重构,进一步达到促进肝再生,改善肝功能的功效。另有相关研究指出^[24-26],BMSCs 的移植可直接分泌相关因子或(和)诱导机体合成、分泌相关因子,从而为肝损伤的修复创造有利条件。同时,BMSCs 移植后可诱导受体自身的 BMSCs、成熟肝细胞等参与肝细胞的再生,继而起到修复损伤肝脏的作用。此外,模型组与治疗组大鼠血清 TNF- α 水平以及肝组织 TNF- α mRNA 表达均高于健康组,但治疗组大鼠血清 TNF- α 水平以及肝组织 TNF- α mRNA 表达低于模型组,说明 BMSCs 可显著下调 ALF 大鼠血清以及肝组织的 TNF- α 表达,减轻炎症反应,其中主要原因可能在于 ALF 会诱导机体炎症级联放大反应,并经由一系列信号通路导致巨噬细胞分泌多种促炎细胞因子,进一步促进了炎症反应的发生,而过度的免疫炎症反应会促进肝细胞凋亡,形成恶性循环,BMSCs 则可促进肝细胞的增殖、再生,继而具有抑制炎症反应的效用^[27]。转换生长因子- β (Transforming growth factor- β , TGF- β)属于调控细胞生长、分化的 TGF- β 超家族,具有促进正常成纤维细胞转化以及细胞外基质合成的作用,其过表达会导致不可逆组织纤维化的发生,从而介导了 ALF 的发生、发展过程。TGF- β R1 和 TGF- β R2 属于 TGF- β 家族成员之一,主要介导和移植组织重建以及血管硬化过程,同时可通过成纤维细胞生长因子以及血小板源性细胞因子等途径,间接调节细胞外基质的产生,最终引起间质纤维化^[28-30]。本研究结果发现模型组与治疗组大鼠 TGF- β R1 和 TGF- β R2 蛋白表达均高于健康组,但治疗组大鼠上述蛋白表达低于模型组,这提示了 BMSCs 移植治疗 ALF 大鼠的可能机制是调控 TGF- β R1 和 TGF- β R2 表达。另外,经 Spearman 相关性分析发现:ALT、AST 及 TBIL 水平与血清 TNF- α 、TNF- α mRNA 及 TGF- β R1、TGF- β R2 蛋白表达水平均呈正相关关系,这充分说明了炎症反应以及 TGF- β R1、TGF- β R2 蛋白表达和 ALF 的相关性,但关于其具体作用机制仍需进一步的研究证实。

综上所述,BMSCs 移植可有效改善 ALF 大鼠的肝功能,同时有利于减轻炎症反应,其主要作用机制之一可能和下调 TGF- β R1 和 TGF- β R2 表达有关。

参考文献(References)

- [1] Huber Y, Gehrke N, Biedenbach J, et al. Voluntary distance running prevents TNF-mediated liver injury in mice through alterations of the intrahepatic immune milieu[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(6): 2893-2895
- [2] Li FF, Liu N, Liu W, et al. Role of dihydroceramides in the progression of acute-on-chronic liver failure in rats [J]. Chin Med J (Engl), 2020, 133(2): 198-204
- [3] Kobliňová E, Mrázová I, Vaňourková Z, et al. Pharmacological stimulation of Wnt/beta-catenin signaling pathway attenuates the course of thioacetamide-induced acute liver failure [J]. Physiol Res, 2020, 69(1): 113-126
- [4] Wang Q, Lv L, Jiang H, et al. Lactobacillus helveticus R0052 alleviates liver injury by modulating gut microbiome and metabolome in D-galactosamine-treated rats[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2019, 193(23): 9673-9686
- [5] 马浩轩, 田光敏, 刘鹏, 等. 茵陈四苓颗粒联合骨髓间充质干细胞移植对急性肝衰竭大鼠 NF- κ B、iNOS 及 TNF- α 的影响研究 [J]. 中国中医急症, 2019, 28(5): 801-805
- [6] Wang YH, Wu DB, Chen B, et al. Progress in mesenchymal stem cell-based therapy for acute liver failure[J]. Stem Cell Res Ther, 2018, 9(1): 227
- [7] Pu C, Jiang C, Lang L, et al. Combination of MicroRNAs and Cytokines: a Method for Better Evaluation of Acute-on-Chronic Liver Failure[J]. Clin Lab, 2018, 64(3): 247-256
- [8] McMillin M, Grant S, Frampton G, et al. Elevated circulating TGF β 1 during acute liver failure activates TGF β 2 on cortical neurons and exacerbates neuroinflammation and hepatic encephalopathy in mice [J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 69-70
- [9] 马虎成, 王鑫, 吴旻娜, 等. 骨髓间充质干细胞对急性肝衰竭的治疗作用及机制[J]. 中华肝胆外科杂志, 2017, 23(10): 694-699
- [10] Beggs KM, Fullerton AM, Miyakawa K, et al. Molecular mechanisms of hepatocellular apoptosis induced by trovafloxacin-tumor necrosis factor- α interaction[J]. Toxicol Sci, 2014, 137(1): 91-101
- [11] Aller MA, Arias N, Blanco-Rivero J, et al. Metabolism in Acute-On-Chronic Liver Failure: The Solution More than the Problem [J]. Arch Med Res, 2019, 50(5): 271-284
- [12] 王春玮, 蔡星垚, 郭景景, 等. 乙型肝炎病毒不同基因分型与淋巴细胞亚群分布、肝功能及脂代谢的关系 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(22): 4334-4337
- [13] Chen H, Tang S, Liao J, et al. Therapeutic effect of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells combined with G-CSF on rats with acute liver failure[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 517(4): 670-676
- [14] Chen Q, Wang P, Zhang Q, et al. Preclinical studies of a death receptor 5 fusion protein that ameliorates acute liver failure [J]. J Mol Med (Berl), 2019, 97(9): 1247-1261
- [15] Wang SY, Li M, Miao LY, et al. Protective effects of a novel water-soluble biphenyl compound WLP-S-14 against acute-on-chronic liver failure in rats[J]. J Asian Nat Prod Res, 2019, 21(9): 928-938
- [16] Fang D, He Y, Luan Z. Simvastatin augments activation of liver regeneration through attenuating transforming growth factor- β 1 induced-apoptosis in obstructive jaundice rats [J]. Exp Ther Med, 2017, 14(5): 4839-4845
- [17] Lasheen NN, Elayat WM, Elrefai MFM, et al. Possible role of garlic oil in ameliorating renal injury after liver ischemia/reperfusion in rats [J]. J Physiol Pharmacol, 2019, 70(5): 10-11
- [18] Fathi-Kazerooni M, Tavosidana G, Taghizadeh-Jahed M, et al. Comparative restoration of acute liver failure by menstrual blood stem cells compared with bone marrow stem cells in mice model [J]. Cytotherapy, 2017, 19(12): 1474-1490

- incremental prognostic value over age, comorbidities, and parameters of sepsis severity[J]. *Intern Emerg Med*, 2018, 13(3): 405-412
- [17] Evans T. Diagnosis and management of sepsis [J]. *Clin Med (Lond)*, 2018, 18(2): 146-149
- [18] Rello J, Valenzuela-Sánchez F, Ruiz-Rodríguez M, et al. Sepsis: A Review of Advances in Management [J]. *Adv Ther*, 2017, 34(11): 2393-2411
- [19] 董炳信, 乔鲁军. 前列腺素 E1 对脓毒症患者疗效及炎症水平的影响[J]. *重庆医学*, 2017, 46(7): 929-930
- [20] 杨辉, 罗倩, 陈君灏, 等. 血清 PCT、CRP 及内毒素在细菌性血流感染所致脓毒症患者中的早期诊断价值 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(2): 4365-4368
- [21] 林时辉, 范晶, 廖晓辉, 等. 系统免疫炎症指数评估脓毒症严重程度和预后临床研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2019, 44(5): 622-626
- [22] Liu B, Li D, Hu X, et al. The predictive value of serum calcium for acute pancreatitis with persistent organ failure [J]. *Am J Emerg Med*, 2018, 36(4): 726-727
- [23] Shim BS, Yoon YH, Kim JY, et al. Clinical Value of Whole Blood Procalcitonin Using Point of Care Testing, Quick Sequential Organ Failure Assessment Score, C-Reactive Protein and Lactate in Emergency Department Patients with Suspected Infection [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(6): 833
- [24] Chen W, Pilling D, Gomer RH. C-reactive protein (CRP) but not the related pentraxins serum amyloid P and PTX3 inhibits the proliferation and induces apoptosis of the leukemia cell line Mono Mac 6[J]. *BMC Immunol*, 2017, 18(1): 47
- [25] Girardot T, Rimmelé T, Venet F, et al. Apoptosis-induced lymphopenia in sepsis and other severe injuries [J]. *Apoptosis*, 2017, 22(2): 295-305
- [26] Kamat IS, Ramachandran V, Eswaran H, et al. Low procalcitonin, community acquired pneumonia, and antibiotic therapy [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(5): 496-497
- [27] Ye L, Neale C, Sljoka A, et al. Mechanistic insights into allosteric regulation of the A2A adenosine G protein-coupled receptor by physiological cations[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1372
- [28] Choi JJ, McCarthy MW. Novel applications for serum procalcitonin testing in clinical practice [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2018, 18(1): 27-34
- [29] Naime ACA, Ganaes JOF, Lopes-Pires ME. Sepsis: The Involvement of Platelets and the Current Treatments [J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2018, 11(4): 261-269
- [30] Anush MM, Ashok VK, Sarma RI, et al. Role of C-reactive Protein as an Indicator for Determining the Outcome of Sepsis [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2019, 23(1): 11-14

(上接第 1227 页)

- [19] Wang K, Li Y, Zhu T, et al. Overexpression of c-Met in bone marrow mesenchymal stem cells improves their effectiveness in homing and repair of acute liver failure [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 162-164
- [20] Xu L, Wang S, Sui X, et al. Mesenchymal Stem Cell-Seeded Regenerated Silk Fibroin Complex Matrices for Liver Regeneration in an Animal Model of Acute Liver Failure [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(17): 14716-14723
- [21] Zhang ZH, Zhu W, Ren HZ, et al. Mesenchymal stem cells increase expression of heme oxygenase-1 leading to anti-inflammatory activity in treatment of acute liver failure [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 70-72
- [22] 毛云, 张兆瑞. 人参皂苷诱导骨髓间充质干细胞对急性肝功能衰竭大鼠肝组织再生及 Wnt/ β -catenin 信号表达的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2019, 24(5): 503-510
- [23] 张美华, 余卫, 王巧瑜, 等. 骨髓间充质干细胞治疗大鼠白毒伞中毒致急性肝衰竭的效果[J]. *广东医学*, 2016, 37(13): 1917-1919
- [24] Yang J, Li R, Zhao D, et al. Downregulation of microRNA-214 improves therapeutic potential of allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cell by targeting PIM-1 in rats with acute liver failure[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(8): 12887-12903
- [25] Fathi-Kazerooni M, Kazemnejad S, Khanjani S, et al. Down-regulation of miR-122 after transplantation of mesenchymal stem cells in acute liver failure in mice model [J]. *Biologicals*, 2019, 22(58): 64-72
- [26] Qin D, Yan Y, Hu B, et al. Wisp2 disruption represses Cxcr4 expression and inhibits BMSCshoming to injured liver[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(58): 98823-98836
- [27] 郑盛, 肖琼怡, 殷芳, 等. 骨髓间充质干细胞移植对急性肝功能衰竭大鼠肝组织 miRNA-155 和 TNF- α 表达的影响 [J]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2014, 4(2): 79-83
- [28] 徐士炳, 李莉, 母汉正, 等. 经门静脉注射骨髓间充质干细胞对大鼠转换生长因子 - β R1、- β R2 的影响[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2017, 24(8): 953-957
- [29] Hesari R, Keshvarinia M, Kabiri M, et al. Comparative impact of platelet rich plasma and transforming growth factor- β on chondrogenic differentiation of human adipose derived stem cells[J]. *Bioimpacts*, 2020, 10(1): 37-43
- [30] 袁淑芳, 刘志英, 阿依夏木古丽, 等. 骨髓间充质干细胞移植对急性肝衰竭大鼠基质细胞衍化生长因子 -1 α 、血管内皮生长因子表达的影响[J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(10): 750-755