

脐带间充质干细胞与再生障碍性贫血*

康鹏云¹ 周鑫磊² 张宇晶¹ 平超强¹ 李亮² 洪珞珈^{1△}

(1 哈尔滨医科大学第四附属医院血液科 黑龙江 哈尔滨 150001 ; 2 上海市克莱逊生物治疗有限公司 上海 200020)

摘要 :再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)是由于物理、化学、生物或不明因素作用使骨髓造血干细胞和骨髓微环境严重受损,造成骨髓造血功能降低或衰竭,以全血细胞减少为主要表现的一组综合征。间充质干细胞(MSC)是属于中胚层的一类多能干细胞,主要存在于结缔组织和器官间质中。不仅具有多向分化潜能,还有多种免疫调节作用。许多研究表明 MSCs 抑制同种异体效应 T 淋巴细胞增殖,还能下调 T 淋巴细胞表面的活化分子 CD25、CD38、CD69 的表达。MSCs 对 DCs 的分化、成熟和活化具有抑制作用,改变 DCs 的细胞因子分泌,使成熟的 DC1 分泌 TNF- α 减少,DC2 分泌 IL-10 增加,从而抑制 T 淋巴细胞增殖。MSCs 能够抑制 IL-2 和 IL-15 介导的 NK 细胞增殖,使 IL-2 刺激 NK 细胞分泌的 IFN- γ 减少。通过这些机制来干预再生障碍性贫血,同时研究发现 MSCs 免疫原性较低。尤其脐带 MSC,因为其独特优势,目前已经成为干细胞干预治疗 AA 的研究热点。

关键词 脐带;间充质干细胞;再生障碍性贫血;免疫性

中图分类号 R556.5 **文献标识码** A **文章编号** :1673-6273(2012)10-1965-04

Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells and Aplastic Anemia*

KANG Peng-yun¹, ZHOU Xin-lei², ZHANG Yu-jing¹, PING Chao-qiang¹, LI Liang², HONG Luo-jia^{1△}

(1 The fourth hospital of Harbin in medical university, Harbin, 150001, China;

2 Shanghai Cels Biotherapy limited company, Shanghai, 200020, China)

ABSTRACT: Aplastic anemia is all acquired bone marrow failure syndrome, characterized by an empty bone marrow, pancytopenia, as well as anemia, bleeding, infection syndrome cytokines. Mesenchymal stem cells (MSC) are widely studied as an alternative cell source for their ability to differentiate into multiple mesenchymal lineage. Studies showed that MSC might restraint T lymphocyte hybridoma and regulate down expression of T lymphocyte bioactive molecule, such as CD25, CD38, CD69. An important function for MSC for autoimmune diseases is their immunomodulatory effect on differentiation, maturity and activation of dendritic cells. UC-MSCs make TNF- α , which is secreted by maturity DC1, reduce and IL-10 augment secrete by maturity DC2. These mechanisms may be related with aplastic anemia. Umbilical cord MSCs (UC-MSCs) had a higher proliferation capacity and lower immunogenicity, which indicated that it might be a novel alternative source of human MSC for clinical application and may be a hot fields during treatment of aplastic anemia.

Key words: Umbilical cord; Mesenchymal stem cells; Aplastic anemia; Immunity

Chinese Library Classification(CLC): R556.5 **Document code**: A

Article ID:1673-6273(2012)10-1965-04

前言

再生障碍性贫血属于血液系统疾病的一种,通常指原发性骨髓造血功能衰竭综合征,病因不明,其发病率高,治愈率低,严重影响着患者的生存质量。随着医疗水平的提高,对其发病机制概括为造血干祖细胞缺陷,造血微环境异常,免疫异常。目前研究趋向于免疫异常,大多数学者认为,再生障碍性贫血属于 T 细胞功能异常亢进,细胞毒性 T 细胞直接杀伤和淋巴因子介导的造血干细胞过度凋亡引起的骨髓衰竭。间充质干细胞(MSCs)是来源于发育早期中胚层的一类多能干细胞,在不同的条件下,可以分化为脂肪、骨、软骨、肌肉、肌腱、韧带、神经、肝、心肌、内皮等多种组织细胞,可作为理想的种子细胞用于组

织工程研究。近期研究报道,脐带血中可以分离培养出间充质干细胞,并建立了脐带间充质干细胞的分离培养方法。最近研究表明,MSCs 不仅有多向分化、造血支持、组织修复等功能,还有调控免疫诱导免疫耐受的作用^[1]。就脐带间充质干细胞的特性、再生障碍性贫血的发病机制及二者的相互关系做一综述。

1 脐带间充质干细胞的特性

1.1 形态学特性

刚分离的脐带细胞呈球形悬浮于培养液中,并混有少量血细胞。接种 24 h 后可见细胞贴壁并伸展,48 h 后贴壁细胞明显增多并分裂增殖,呈梭形或多角形、分布不均,3 d 后形成多个

* 基金项目:黑龙江省留学人员归国基金(LC08C24)

作者简介:康鹏云(1984-),女,硕士研究生,医师,主要研究方向:DC-CIK 治疗急性白血病,

电话:15245123925, E-mail: kpy123456@qq.com

△通讯作者:洪珞珈, E-mail: hongluojia@126.com

(收稿日期:2011-09-05 接受日期:2011-09-30)

增殖细胞丛, 7-10 d 细胞逐渐汇集成片可以传代, 传代后细胞生长速度快, 形成较为均一的长梭形、多角形细胞, 其他形态的细胞极少见, 一般 3-5 d 便可达 80%-90% 融合, 传代培养至 23 代, 细胞形态无明显改变, 第 28 代后, 细胞生长速度减缓、部分细胞呈铺平状、胞体变大、胞浆内出现空泡等现象^[2]; 置显微镜下 UC-MSCs 与骨髓 MSCs 相似, 贴壁生长, 为典型成纤维细胞样, 多旋涡状生长, 低密度时较扁平, 密度增加时细胞细长; 扫描电镜下呈长条状纤维样, 细胞膜表面不光滑, 有小结节状物, 细胞无明显突起, 细胞间无网络状连接; 射电镜观察 UC-MSCs 核大, 不规则, 核仁明显, 常染色质多, 异染色质少, 胞浆少。胞质内细胞器较少, 以粗面内质网和线粒体为主, 内有大量游离核糖体, 部分细胞可见内质网肿胀。

1.2 表面标志

据文献报道, 间充质干细胞表达粘附分子 CD54、CD50、CD44、CD13 等, 整合素家族成员 CD29、CD49b、CD49d、CD51, 表达基质受体 CD44、CD58、CD105, 强阳性表达抗原标记 SH2(CD105)、SH3(CD166)、SH4(CD73), 不表达造血细胞表面标志如 CD34、CD45、CD133、CD135, 同时不表达 CD31、HLA-DR。间充质干细胞能够表达大量参与细胞黏附的受体及支持造血所需要的生长因子。UC-MSCs 与骨髓来源的 MSCs 一样, 能够稳定表达 CD29、CD44、CD73、CD 105 和 HLA-1, 但不表达 CD34、CD45 和 HLA-DR, 不表达协同刺激分子 CD80、CD86 和 CD40^[3]。一般认为, 整合素家族成员 CD29, 粘附分子 CD44、CD105 等是其重要标志^[3]。CD106、SH2(CD105)、HLA-1 表达低于骨髓 MSC^[4], 表明 UC-MSCs 是更原始的间充质干细胞群。有些报道发现, 传代的 UC-MSCs 表面 CD40、CD80、CD86、HLA-DR、CD34、CD45 表达阴性, 而高表达 CD105、CD90、CD29、CD49。

1.3 免疫原性

UC-MSCs 具有低免疫原性, 且不受种属、年龄、性别等的限制。UC-MSCs 表达 HLA-I, 不表达 HLA-DR, 不表达主要组织相容性复合物 MHC-Ⅱ类分子和凋亡基因配体(Fas L)、不表达或极低水平表达 MHC-Ⅰ类分子, 不表达共刺激分子 CD80(B7-1)、CD86(B7-2) 和 CD40, 说明它们缺少 T 细胞活化所必需的第二信号系统^[5,6]。研究发现^[7], 小剂量的 UC-MSCs 有刺激 T 细胞增殖的活性, 大剂量的 UC-MSCs 可明显抑制 T 淋巴细胞的增生及异基因混合淋巴细胞反应, UC-MSCs 移植入正常大鼠脑内, 未发现脑肿瘤和明显的排斥反应; 在造血系统恶性肿瘤患者接受骨髓干细胞移植的同时输注供者来源的 MSC, 观察到 MSC 移植组的移植物抗宿主病发生率明显低于未移植 MSC 组。这些初步的结果都为 MSC 的免疫原性提供了直接的证据。

1.4 脐带间充质干细胞对相关细胞因子的调节作用

1.4.1 对 T 淋巴细胞的调节 T 细胞在胸腺中发育, T 细胞在发育的每个阶段, 其 TCR、CD3、CD4、CD8 等分子的表达情况各异, 涉及严密而复杂的调节机制, 逐渐分化成成熟的 T 细胞。T 细胞依赖 TCR 识别特异性抗原, 并通过 CD3 分子向细胞内传递信号。T 细胞分为辅助性 T 细胞、细胞毒性 T 细胞、调节性 T 细胞, 其中调节性 T 细胞是具有免疫抑制功能的功能亚群, 其

CD4+CD25+Tr 细胞是目前免疫领域研究的热点。据报道, 这群细胞具有免疫无能和免疫抑制特性, 不仅能抑制自身免疫性疾病发生, 还可能参与肿瘤免疫的调节, Aggarwal 等^[8]。而 Foxp3 是免疫抑制性 CD4+CD25+Tr 调节性 T 细胞的共同标志。杨靖等人研究发现^[9]。同时检测到 MSC 组 Foxp3 的表达明显增强, 同时抑炎因子 TGF- β 、IL-10、分泌增加, 促炎因子 IFN- γ 和 IL-12 分泌减少。小剂量的 MSCs 可刺激 T 细胞的增殖, 但是大剂量的 MSCs 抑制所有种类的 T 细胞增殖。研究发现^[10]。健康小鼠与再障小鼠 MSC 及培养上清均抑制 T 细胞凋亡, 使 T 细胞活化标志 CD25 等降低^[11]。MSCs 还可以改变 T 淋巴亚群的比例。多数研究^[12]。将正常的异基因 MSCs 移植给再障的患者, 可以继续发挥对 T 细胞的免疫调节作用^[13]。UC-MSCs 移植可上调再障患者 CD4+CD25+Foxp3+T 细胞水平^[13]。UC-MSCs 除了能够抑制 T 淋巴细胞的增殖, 还能够改变 T 细胞亚群及 T 细胞分泌的细胞因子^[14], 这种抑制特性表明, UC-MSCs 对免疫反应具负调节作用, 可能为自身免疫性疾病治疗提供一条新途径, 有助于 UC-MSC 的临床应用。

1.4.2 对 B 淋巴细胞的调节 B 淋巴细胞(B lymphocyte)简称 B 细胞, 是免疫系统中的抗体产生细胞。主要存在于血液、淋巴结、脾、扁桃体及其他粘膜组织。介导体液免疫应答。此外, B 淋巴细胞还具有抗原提呈功能, 活化的 B 淋巴细胞能产生多种细胞因子参与免疫调节, 在炎症反应、造血过程中也有重要作用, 是机体另外一种重要的免疫效应细胞, 在抗原刺激下, B 细胞被激活、增殖, 产生抗体属于特异性体液免疫应答, 活化 B 细胞还具有加工和提呈抗原给 T 细胞的作用。有学者研究 MSCs 抑制 B 淋巴细胞增殖中发现, MSCs 是通过使 B 淋巴细胞停留在细胞周期的 G0 / G1 期发挥作用的, 而不是通过诱导细胞凋亡^[15], 实验结果显示还可以抑制 B 细胞分泌免疫球蛋白 IgM, IgG 和 IgA。还影响 B 细胞的趋化功能, 如 B 细胞表面 CX-CL12、CXCL13、CXCR4 配体、CXCR5 配体表达下调。

1.4.3 对 DC 细胞的调节 成熟的 DC 细胞是机体内专职的、功能强大的抗原递呈细胞, DC 对 T、B 细胞具有直接或间接的激活作用。成熟的 DC 细胞高表达 MHC-Ⅱ类分子、MHC-Ⅰ类分子、CD80、CD86 等^[16], MSC 能不能通过抑制 DC 成熟、抑制 DC 向淋巴结迁徙, 或者通过影响 DC 在抗原捕获和呈递阶段受体或协同受体的表达等多方面来发挥抑制作用呢, 目前处于研究阶段。Zhang 等^[17]抑制 DC 成熟过程中 CD40、CD86、CD83 表达的上调, 影响 DC 的胞饮作用, 减低分泌 IL-12 的能力及对异基因激活 T 淋巴细胞的活化作用。Beyth 等^[18] Aggarwal 等在实验中应用髓系来源的 CD11c+ 的 DC1 与 MSC (10:1) 在 GM-CSF+IL-4 的条件下共培养, 2 天后在培养体系中加入脂多糖, 16 小时后分析上清中 TNF- α 水平, 髓系来源的 BDCA-4+ 的 DC2 与 MSC(1:1) 在 IL-3 的条件下共培养, 2 天后加入脂多糖, 16 小时后分析上清中 IL-10 水平。结果发现 MSC 下调成熟 DC1 分泌 TNF- α 的能力, 上调成熟 DC2 分泌 IL-10 的能力, 也证实 MSC 对 DC 的影响。Karen 等^[19]。阻止 CCR7 趋化因子受体的表达, 同时降低了向淋巴组织移动的能力。以上总结 hMSC 对 DC 的作用大体有四点: ①抑制 DC 的发育及成熟。②诱导成熟 DC 分化成 Jagged-2 依赖的新型调节性 DC。③抑制细

胞因子分泌。④干扰 DC 迁移能力(CCL19 下调)。

1.4.4 对 NK 细胞的调节 杀灭肿瘤细胞 发挥 GVL 效应 杀灭受体体内的 DC ,调节 GVHD。Rasmusson 等^[20]。但也有试验将 hMSC 和无关供体的 NK 细胞 (1:1) 在 rhIL-2 的条件下共培养 24 小时收集上清检测 IFN- γ 的量,发现共培养使接受 IL-2 刺激的 NK 细胞分泌 IFN- γ 的能力下降^[8]。可以推测,共移植可以降低一些炎症因子的分泌。以上对 NK 细胞的作用总结四点:①抑制增值②改变细胞的表型(如减低 CD56 的表达)③抑制 NK 细胞因子分泌。④抑制细胞毒作用。

2 再生障碍性贫血的发病机制

2.1 造血干祖细胞缺陷

包括量和质的异常。AA 患者骨髓 CD34+ 细胞较正常人明显减少,减少程度与病情相关,其 CD34+ 细胞中具有自我更新及长期培养启动能力的“类原始细胞”明显减少。AA 造血干祖细胞集落形成能力显著降低,体外对造血生长因子反应差,免疫抑制治疗后恢复造血不完整。部分 AA 有单克隆造血证据,且可向 PNH、MDS 甚至白血病转化。(骨髓造血于细胞在量和质上均出现异常。AA 患者不仅骨髓中的祖细胞总数减少,而且集落形成细胞及 CD34 细胞与正常相比也比较低。CD34 是造血干 / 祖细胞的代表性表面标志,主要表达于早期造血干细胞、祖细胞,在造血干细胞、祖细胞的粘附和归巢过程中起作用。Scopes 等报道 AA 患者骨髓 CD34+ 细胞较正常人显著减少,减少程度与病情相关^[21]。AA 造血干祖细胞集落形成能力显著降低,骨髓祖细胞体外培养显示 CFU-GM、BFU-E、CFU-E 及 CFU-GEMM 测定均显著减少,体外对造血生长因子(HGFs)反应差,免疫抑制治疗后恢复造血不完整,经同基因骨髓移植成功后,正常造血功能很快恢复,表明再障发病机理主要是造血干细胞缺乏或异常^[22]。

2.2 造血微环境异常

AA 患者骨髓活检除发现造血细胞减少外,还有骨髓“脂肪化”、静脉窦壁水肿、出血、毛细血管坏死,部分 AA 骨髓基质细胞体外培养生长情况差,分泌的各类造血调控因子明显不同于正常人,骨髓基质细胞受损的 AA 造血干细胞移植不易成功。(造血微环境是造血细胞赖以增殖和分化的全部环境因素的总称,其中基质细胞及其产生的多种细胞因子在正常造血中发挥重要作用。造血微环境的紊乱可诱导造血干细胞某些抗原(如 Fas)表达增加,使造血干细胞易发生凋亡,从而导致 AA 的发病。内皮细胞是造血微环境的重要基质细胞之一,研究表明内皮细胞对粒系造血功能有明显的影 响,在有内皮细胞的培养体系中 CFU-GM 的产率均显著高于无内皮细胞的相应培养体系,内皮细胞的损伤将直接导致 AA 的发病^[23]。研究表明 AA 患者骨髓基质细胞分泌的多种造血调控因子出现紊乱,骨髓活检除发现造血细胞减少外,还伴有骨髓脂肪化、静脉窦壁水肿、出血、毛细血管坏死,骨髓基质细胞受损的 AA 做造血干细胞移植不易成功,提示造血微环境缺陷在再障发病中起重要作用^[24]。

2.3 免疫异常

目前主要认为其发病机制是 T 淋巴细胞的免疫功能异常,表现为不仅存在 T 细胞数量异常,其功能和表型也有明显改

变,T4 / T8 比例失调,Th1 / Th2 比例也明显高于正常对照,细胞毒 T 淋巴细胞 (CTL) 的活化,使造血负调控因子如 IL-2、IFN- γ 、TNF 分泌增加,这些细胞因子除了对造血干细胞(HSC)的增殖和分化有直接抑制作用以外,还能刺激骨髓造血细胞,特别是使 CD34+ 细胞表达 Fas 抗原,从而通过 Fas / FasL 使 CD34+ 细胞发生凋亡,最终导致造血功能衰竭。细胞毒 T 淋巴细胞(CTL)的活化与增生主要局限在骨髓(BM)中,是造成造血功能异常的主要原因。目前研究发现^[25]在 T 细胞亚群分化过程中转录因子具有重要的调节作用。近年来,转录因子对 Th1 和 Th2 两类细胞的发育分化及相关细胞因子群谱的调控作用备受关注,其中转录因子 T-bet 正调控 Th1 的发育,GATA-3 正调控 TH2 的发育,两者最终决定 Th 细胞向 Th1 方向还是向 Th2 方向极化,最后研究结果显示^[26]。同时还有研究学者认为^[27]PDC1/PDC2 比例失调,PDC 亚型之间平衡向 PDC1 的漂移可能是导致 T 细胞向 Th1 细胞反应偏移的原因;再生障碍性贫血患者 T 细胞活化所需要的共刺激信号 B7-2 途径处于高度激活状态,导致了 T 细胞的异常激活;再障患者 Th3 细胞、CD4+CD25+ 调节 T 细胞数量和血浆中调节因子(TGF- β)水平下降导致 SAA 免疫耐受被打破。

3 脐带间充质干细胞在再生障碍性贫血机制研究中的应用

研究显示,再障患者的间充质干细胞与正常人的间充质干细胞在形态学和免疫表型上基本一致,只是增值能力低于正常骨髓间充质干细胞,其传代能力也差。再障患者和正常人来源的间充质干细胞在抑制 T 淋巴细胞活性方面的区别是^[20]正常人的间充质干细胞对植物血凝素刺激下的 T 淋巴细胞具有抑制性,但是再障患者的这种抑制作用明显减弱,并且认为这种减弱的抑制作用可能发生在疾病的各个阶段。董毅等^[28]研究显示:人脐带 MSCs(human umbilical cord-MSCs, hUCMSCs)较骨髓等其他组织来源的 MSCs 具有更强的分化增殖能力、更低的免疫原性。所以来源于脐带的间充质干细胞同样可以治疗再障小鼠。

再生障碍性贫血患者外周血和骨髓 CD3+ 淋巴细胞比例增高,CD4+/CD8+ 细胞比值降低,造血负调控因子分泌增多。因此,再生障碍性贫血的治疗关键是抑制 T 细胞的活化与增殖。目前,免疫抑制剂是治疗再生障碍性贫血的常规手段,但费用高,副反应强等缺点该患者治疗带来困难,同时干细胞移植存在排斥反应及抑制物抗宿主反应成为再障治疗的难题。这就有待于我们寻找新的治疗途径。脐带间充质干细胞能抑制自身免疫性疾病患者 CD3+T 或 CD3+CD28+T 细胞的增殖和 T 细胞的增殖、改变 CD4+T/CD8+T 比例及 T 细胞分泌的 γ -干扰素,表明脐带间充质干细胞对免疫反应具负调节作用^[3]。脐带来源的干细胞具有多向分化能力,且脐带取材安全,来源广泛,因此具有用于细胞替代治疗的可能^[3]。目前对于脐带间充质干细胞治疗再障的相关机制还处于探索及研究阶段,有待于我们进一步了解。

4 展望

综上所述,免疫介导机制在获得性 AA 的发病过程中起到

非常重要的作用。AA 患者的造血干细胞上存在未知的非特异性抗原,接触致病因素后会激活异常免疫反应,破坏免疫耐受,诱发免疫排斥,从而导致造血功能受抑衰竭。MSC 有独特的免疫学特性,不表达或低表达 MHC 分子及共刺激分子,无免疫原性,能够逃逸细胞毒性 T 细胞和自然杀伤细胞攻击。被认为具有抗原提呈细胞和免疫抑制细胞的功能,并与维持骨髓造血稳态内环境有关。而从脐带中分离出的间充质干细胞低表达 HLA-DR 和 CD34,高表达 CD29、CD90、CD73,其来源广泛,易于取材、对供体无损伤和不受伦理的制约等优点受到人们的关注。对于 hMSC 调节 T 淋巴细胞来治疗再生障碍性贫血目前还处于探索及研究阶段,相信随着 hMSC 免疫调节机制的进一步阐明,将会成为治疗再生障碍性贫血提供新的思路和方法,也会使 hMSC 在干细胞移植治疗中发挥巨大作用。

参考文献(References)

- [1] 李志军.脐带间充质干细胞与系统性红斑狼疮[J].国际免疫学杂志, 010, 33(6): 459-462
Li Zhi-jun. Umbilical cord mesenchymal stem cells and systemic lupus erythematosus[J]. Int J Immunol, 010, 33(6): 459-462
- [2] 华建媛,石庆之.人脐带间充质干细胞对再生障碍性贫血 T 细胞的调节作用 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(40): 7908-7912
Hua Jian-yuan, Shi Qing-zhi. Regulatory effect of human umbilical cord-mesenchymal stem cells on T-lymphocytes of aplastic anemia patients [J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2009, 13(40): 7908-7912
- [3] 许超,廖继东,柳菁.长期培养人脐带间充质干细胞的生物活性及其限制性[J].中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(10): 1750-1754
Xu Chao, Liao Ji-dong, Liu Qing. Biological activity and restriction of human umbilical cord mesenchymal stem cells during long-term culture in vitro[J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2011, 15(10): 1750-1754
- [4] Wen X, Fu JX, Wang Y. Expression of membrane-bound IL-15 by bone marrow fibroblast-like stromal cells in aplastic anemia[J]. International Immunology, 2005, 17(4): 429-437
- [5] 吕璐璐.人脐带来源间充质干细胞生物学特性的研究及其对移植宿主病作用的初步探讨[D].福建医科大学,博士研究生毕业论文
Lv Lu-lu. Study on the Biology of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells and the Potentials on Graft-versus-host Disease[D]. Fujian Medical University, PhD thesis
- [6] 马廉.人脐带间充质干细胞的生物学特性及神经分化研究[D].汕头大学, 博士研究生毕业论文
Ma Lian. Biological characteristics of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells and their differentiation into neurocyte-like cells[D]. Shantou University, PhD thesis
- [7] 黄颖,李永志,杨弘,等.人脐带间充质干细胞对再生障碍性贫血患者 T 细胞相关因子调节的体外研究[J].昆明医学院学报, 2011, 1: 21-25
Huang Ying, Li Yong-zhi, Yang Hong, et al. Regulatory Effects of Human Umbilical Cord-mesenchymal Stem Cells on Cytokines Related to T Cells in vitro in Aplastic Anemia Patients [J]. Journal of Kunming Medical University, 2011, 1: 21-25
- [8] Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses[J]. Blood, 2005, 105: 1815-1822
- [9] Fantin MC, Becker C, Monteleone G, et al. Cutting edge: TGF beta induces a regulatory phenotype in CD4+CD25-T cells through Foxp3 induction and down regulation of smad7 [J]. J Immunol, 2004, 172: 5149-5153
- [10] Deng W, Han Q, Liao L, et al. Effects of allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells on T and B lymphocytes from BXSb mice[J]. DNA Cell Biol, 2005, 24(7): 458-463
- [11] 张颢,龚伟,孟磊,等.脐带间充质干细胞对 T 细胞的免疫调控研究 [J].中国免疫学杂志, 2007, 23(12): 1102-1104
Zhang Hao, Gong Wei, Meng Lei, et al. Immunomodulatory study of umbilical cord mesenchymal stem cells on allogeneic T lymphocytes proliferation [J]. Chinese Journal of Immunology, 2007, 23 (12): 1102-1104
- [12] Lee JH, Wang LC, Tin YT, et al. Inverse correlation between CD4+regulatory T-cell population and autoantibody levels in paediatric patients with systemic lupus erythematosus [J]. Immunology, 2006, 117(2): 280-286
- [13] Keyser KA, Beagles KE, Kiem HP. Comparison of mesenchymal stem cells from different tissues to suppress T-cell activation [J]. Cell Transplant, 2007, 16(5): 555-562
- [14] Zheng ZH, Li XY, Ding J, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell and mesenchymal stem cell-differentiated chondrocyte suppress the responses of type II collagen-reactive T cells in rheumatoid arthritis [J]. Rheumatology, 2008, 47(1): 22-30
- [15] Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions [J]. Blood, 2006, 107 (1): 367-372
- [16] English K, Barry FP, Mahon BP. Murine mesenchymal stem cells suppress dendritic cell migration, maturation and antigen presentation [J]. Immunol Lett, 2008, 115: 50-58
- [17] Zhang W, Ge W, Li C, et al. Effects of mesenchymal stem cells on differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells[J]. Stem cells Dev, 2004, 13: 263-271
- [18] Beyth S, Borovsky Z, Mevorach D, et al. Human mesenchymal stem cells alter antigen-presenting cell maturation and induce T-cell unresponsiveness[J]. Blood, 2005, 105: 2214-2219
- [19] Karen E, Frank PB, Bernard PM. Murine mesenchymal stem cells suppress dendritic cell migration, maturation and antigen presentation [J]. Immunol Lett, 2008, 115: 50
- [20] Rasmuson I, Ringden O, Sundberg B, et al. Mesenchymal stem cells inhibit the formation of cytotoxic T lymphocytes, but not activated cytotoxic T lymphocytes or natural killer cells [J]. Transplantation, 2003, 76: 1208-1213
- [21] Matsui WH, Brodsky RA, Mith BD, et al. Quantitative analysis of bone marrow CD34 cells in aplastic anemia and hypoplastic myelodysplastic syndromes[J]. Leukemia, 2006, 20(3): 458-462
- [22] Young NS, Bacigalupo A, Marsh JC. Aplastic anemia: pathophysiology and treatment [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2010, 6(1): 119-125
- [23] Furedi W, Krauth MT, Sperr WR, et al. Evaluation of angiogenesis and vascular endothelial growth factor expression in the bone marrow of patients with aplastic anemia. Am J Pathol, 2006, 168(1): 123-130

(下转第 1988 页)

受体激活时表现出神经毒性作用。然而病理条件下、缺血和增加的谷氨酸水平主要开放含 NMDA 受体的突触外 2B 亚基。尽管这些临床前期的结果暗示麻醉剂的神经保护作用,但是用于指导临床措施实验仅仅是初步实验,且缺乏严格的对照,其确切的神经保护作用有待进一步研究。

3 总结和展望

外科手术后的 POCD 是一种重要的并发症,可导致生活质量的下降。尽管有很多的研究数据,但对这些数据的解释缺乏比较性,还无法形成统一的认识,因此其生理病理机制还没有清楚地确定。进一步研究阐明其发病机制有助于对 POCD 的研究建立标准的检测、诊断和防治方法。

参考文献(References)

- [1] Mehta Y, Singh R. Cognitive dysfunction after cardiac surgery [J]. J Alzheimers Dis, 2010, 22 Suppl 3:115-120
- [2] Jungwirth B, Zieglgansberger W, Kochs E, et al. Anesthesia and postoperative cognitive dysfunction (POCD) [J]. Mini Rev Med Chem, 2009, 9(14): 1568-1579
- [3] Alexander KP, Anstrom KJ, Muhlbaier LH, et al. Outcomes of cardiac surgery in patients > or = 80 years: results from the National Cardiovascular Network[J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 35(3): 731-738
- [4] Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery[J]. N Engl J Med, 2001, 344(6): 395-402
- [5] Kadoi Y, Saito S, Fujita N, et al. Risk factors for cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery in patients with type 2 diabetes[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005, 129(3): 576-583
- [6] Leung JM, Sands LP, Wang Y, et al. Apolipoprotein E e4 allele increases the risk of early postoperative delirium in older patients undergoing noncardiac surgery [J]. Anesthesiology, 2007, 107 (3): 406-411
- [7] Mathew JP, Podgoreanu MV, Grocott HP, et al. Genetic variants in P-selectin and C-reactive protein influence susceptibility to cognitive decline after cardiac surgery [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(19): 1934-1942
- [8] Giovannini MG, Scali C, Prosperi C, et al. Experimental brain inflammation and neurodegeneration as model of Alzheimer's disease: protective effects of selective COX-2 inhibitors [J]. Int J Immunopharmacol, 2003, 16(2 Suppl): 31-40
- [9] Beracochea D. Anterograde and retrograde effects of benzodiazepines on memory[J]. ScientificWorldJournal, 2006, 6: 1460-1465
- [10] Canet J, Raeder J, Rasmussen LS, et al. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2003,47 (10):1204-1210
- [11] Rodriguez RA, Tellier A, Grabowski J, et al. Cognitive dysfunction after total knee arthroplasty: effects of intraoperative cerebral embolization and postoperative complications [J]. J Arthroplasty, 2005, 20(6): 763-771
- [12] Wang Y, Sands LP, Vaurio L, et al. The effects of postoperative pain and its management on postoperative cognitive dysfunction [J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2007, 15(1): 50-59
- [13] Urban BW, Bleckwenn M, Barann M. Interactions of anesthetics with their targets: non-specific, specific or both [J]? Pharmacol Ther. 2006, 111(3): 729-770
- [14] Rudolph U, Antkowiak B. Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics[J]. Nat Rev Neurosci, 2004, (9): 709-720
- [15] Monk TG, Price CC. Postoperative cognitive disorders[J]. Curr Opin Crit Care,2011,17(4): 376-381
- [16] Hudson AE, Hemmings HC Jr. Are anaesthetics toxic to the brain[J]? Br J Anaesth, 2011, 107(1): 30-37
- [17] Jildensl   PK, Hall   n JL, Rawal N, et al.Effect of auditory evoked potential-guided anaesthesia on consumption of anaesthetics and early postoperative cognitive dysfunction: a randomised controlled trial[J]. Eur J Anaesthesiol, 2011, 28(3): 213-219
- [18] Singh A, Antognini JF. Perioperative pharmacology in elderly patients[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2010, 23(4): 449-454
- [19] Silverstein JH, Steinmetz J, Reichenberg A, et al. Postoperative cognitive dysfunction in patients with preoperative cognitive impairment: which domains are most vulnerable [J]? Anesthesiology,2007, 106(3): 431-435
- [20] Farag E, Chelune GJ, Schubert A, et al. Is depth of anesthesia, as assessed by the Bispectral Index, related to postoperative cognitive dysfunction and recovery[J]? Anesth Analg, 2006, 103(3): 633-640

(上接第 1968 页)

- [24] 李强,李维佳,黄颖,等.间充质干细胞在再生障碍性贫血治疗中的应用[J].中国组织工程研究与临床康复, 2011,15(6):1094-1097
Li Qiang,Li Wei-jia,Huang Ying, et al. Application of mesenchymal stem cells in the treatment of aplastic anemia [J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2011,15(6):1094-1097
- [25] 杨晓红,唐旭东,许勇钢,等.转录因子 T-bet 和 GATA-3 对再生障碍性贫血免疫失衡的作用[J].广东医学, 2010, 31(3): 290-292
Yang Xiao-hong, Tang Xu-dong, Xu Yong-gang, et al. Expression of T-bet/GATA-3.mRAN in peripheral blood in patients with aplastic anemia[J]. Guangdong Medical Journal, 2010, 31(3): 290-292
- [26] Martins G A, Hutchins AS, Reiner SL. Transcriptional activators of helper Tcell fate are required for establishment but not maintenance of signature cytokine expression[J]. J Immunol, 2005, 175(9): 5981-5985
- [27] 和虹,邵宗鸿,何广胜,等.Th1 细胞在再生障碍性贫血发病机制中的作用[J].中华血液学杂志, 2002, 23: 574-577
He Hong, Shao Zong-hong, He Guang-sheng, et al. Role of Th1 cell in the pathogenesis of aplastic anemia[J]. Chinese Journal of Hematology, 2002, 23: 574-577
- [28] 董毅,朱太岗,夏瑞祥,等.骨髓间充质干细胞细胞治疗再生障碍性贫血模型鼠的机制[J].中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13 (36): 7138-7142
Dong Yi, Zhu Tai-gang, Xia Rui-xiang, et al. Mechanism of bone marrow mesenchymal stem cells for treating model mice with aplastic anemia [J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2009, 13(36): 7138-7142