

## 应用间充质干细胞治疗急性辐射损伤的研究现状与进展

包明月 刘玉龙

215004, 苏州大学附属第二医院应急中心

通信作者: 刘玉龙, Email: yulongliu2002@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.01.013

**【摘要】** 间充质干细胞是一类来源广泛的低免疫原性多能干细胞,具有多向分化、造血支持、免疫调控等特点,且易于分离、扩增和外源基因转染,在临床治疗中有广泛的应用价值,其用于急性放射损伤治疗的报道也较多。笔者主要介绍了间充质干细胞治疗急性放射损伤的研究现状和相关进展。

**【关键词】** 间充质干细胞;修复;辐射损伤

**基金项目:** 江苏省临床医学科技专项(BL2014040);江苏省卫生计生委 2014-2015 年度预防医学科研课题(Y2015024)

### Recent advances in the application of mesenchymal stem cells for treatment of acute radiation injury

Bao Mingyue, Liu Yulong

Emergency Center, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, China

Corresponding author: Liu Yulong, Email: yulongliu2002@126.com

**【Abstract】** Mesenchymal stem cells (MSCs) are a source of various multipotent stromal cells with low inherent immunogenicity. These cells can undergo multi-directional differentiation, support hematopoiesis, and regulate immune responses. MSCs can be easily collected and amplified. These cells can also be transfected using an exogenous gene. MSCs have been extensively applied in clinical treatments, such as in the therapy for acute radiation injury. This study was primarily performed to investigate the effect and mechanism of MSCs in acute radiation injury.

**【Key words】** Mesenchymal stem cell; Repair; Radiation injury

**Fund program:** Clinical Medicine Science and Technology Projects of Jiangsu Province (BL2014040); 2014-2015 Annual Preventive Medicine Scientific Research Subject of the Health and Family Planning Commission of Jiangsu Province (Y2015024)

核能的迅速发展及核技术在工业、农业、军事、医疗等各个领域被广泛应用,已取得的社会效益和经济效益令人瞩目,然而由于操作不当、管理不善或者其他原因,核与辐射事故时有发生,会造成急性辐射损伤,利用干细胞修复损伤细胞,是治疗急性辐射损伤的一个重要途径。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)具有易于外源基因转染和表达、能分泌造血因子、抗原性小、组织修复能力强等特征。目前, MSC 已广泛应用在急性心肌梗死<sup>[1]</sup>、炎症性肠病<sup>[2]</sup>、急性肝衰竭<sup>[3]</sup>、血液系统疾病<sup>[4]</sup>、脊髓损伤<sup>[5]</sup>、骨缺损<sup>[6]</sup>、自身免疫性疾病<sup>[7]</sup>等临床治疗中,同时也可用于治疗辐射损伤所致的多脏器功能不全<sup>[8]</sup>。

## 1 MSC 对辐射损伤后造血免疫系统的调控作用

### 1.1 MSC 对辐射损伤后造血系统的支持作用

造血干细胞具有高度增殖能力,属于辐射敏感组织,在机体受到辐射损伤后,造血干细胞十分容易凋亡,造血功能受到抑制,同时虽然体内细胞因子的表达在辐射损伤后有一过性增高,但由于电离辐射对骨髓的残留损伤,以及细胞因子在损伤修复过程中需求量的增加,使细胞因子数量相对不足<sup>[9]</sup>,除此之外,电离辐射对骨髓基质细胞和造血微环境造成的损伤恢复缓慢,因此治疗电离辐射引起的造血系统损伤十分复杂。

Hu 等<sup>[10]</sup>给予 8 Gy 的 X 射线剂量照射 BALB/c

小鼠后,注射不同浓度的MSC,结果发现,适当剂量的MSC可以促进辐射损伤后造血系统的恢复,从而延长小鼠的生存时间。电离辐射对造血系统引起的持续性损伤主要是由升高的活性氧所致,活性氧通过激活P38蛋白激酶-丝裂原活化蛋白激酶及p53途径,阻止细胞进入S期,从而导致细胞死亡。胡镛勋等<sup>[11]</sup>将受到5.5 Gy照射的小鼠随机分为两组,分别注射MSC和生理盐水,结果发现,MSC组细胞周期变化速度和程度均高于对照组。MSC可通过其分泌的细胞因子调节p53信号通路等,促使细胞跳出G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>阻滞,加速DNA合成和有丝分裂,减少细胞凋亡,促进造血细胞增殖。

Shim等<sup>[12]</sup>给予7 Gy的亚致死剂量照射BALB/c小鼠后,将受照小鼠分别输注脐血MSC及粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF),结果发现,MSC组的白细胞、淋巴细胞以及单核细胞再生,造血重建作用均优于G-CSF组,这是由于MSC可分化为脂肪细胞、基质细胞、成纤维细胞和内皮细胞等,因此增加微环境中的造血岛数量,修复造血微环境,造血岛中形成局部高浓度细胞因子,促进残存造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)快速增殖分化,从而恢复造血。MSC经过体外实验证实可以分泌多种造血生长因子,如G-CSF、粒细胞和巨噬细胞集落刺激因子、IL-6、IL-7、IL-8、IL-11、IL-12、IL-14、IL-15、干细胞生长因子、白血病抑制因子和血小板生成因子等,可以补充辐射损伤患者体内细胞因子的不足。国内有对非肥胖糖尿病/重症联合免疫缺陷小鼠经 $\gamma$ 射线照射后,进行HSC联合MSC移植的研究,其结果可明显促进造血重建,且不增加移植宿主病(graft versus host disease, GVHD)的发生率,这也表明MSC联合HSC植入可以重建造血<sup>[13]</sup>。

从目前的研究进展看,MSC对辐射损伤后的造血调节主要通过自身分化、改善造血微环境和促进造血干/祖细胞增殖分化、分泌多种细胞因子、减少细胞凋亡、加强细胞增殖周期变化等机制,从而快速恢复造血。

## 1.2 MSC对辐射损伤后免疫系统的调控作用

免疫器官对电离辐射高度敏感,低剂量的射线可能使免疫器官产生兴奋效应,而随着剂量增加可能造成免疫器官的损伤,导致免疫功能障碍。前苏联13例切尔诺贝利核事故中的受害者曾进行了骨髓

移植,除2例患者的骨髓自身恢复外,其余均死于GVHD以及并发的皮肤、肠道、肺部等感染。这是由于事故照射的剂量是不均匀的,患者体内部分淋巴细胞逃避了死亡,供者骨髓中一定比例的淋巴细胞会视受者组织为异物产生GVHD。而MSC特有的免疫学特性可有利于这一问题的解决。

MSC在辐射损伤的修复中能发挥作用很大一部分原因是基于MSC强大的抗炎作用及其免疫抑制作用<sup>[14]</sup>。艾辉胜等<sup>[15]</sup>对2004年山东济宁事故和2008年山西太原事故各1例患者在外周血造血干细胞移植后第14天进行了供者骨髓来源的MSC骨髓内注射,显示出良好的抗GVHD效果。Baron等<sup>[16]</sup>在20例恶性血液病患者外周血造血干细胞移植前30~120 min输注MSC,结果显示1年生存率(80%)明显优于未输注MSC组(44%)。胡镛勋等<sup>[17]</sup>用8 Gy <sup>60</sup>Co  $\gamma$ 射线照射小鼠后,输注MSC,结果发现IL-10(抑炎因子)血清浓度上升,IL-2、TNF- $\alpha$ (促炎因子)的浓度下降,证实了MSC可降低辐射损伤后多脏器衰竭的发生概率。Qiao等<sup>[18]</sup>研究表明,小鼠受到致死剂量照射后,输注MSC可以使受照小鼠干扰素(INF- $\gamma$ )、趋化因子受体5(CC chemokine receptor 5, CCR5)和趋化因子受体3(CXC chemokine receptor 3, CXCR3)表达下降,趋化因子受体7(CCR7)表达上升,从而减少活化T细胞向炎症部位的迁移,抑制辅助性T淋巴细胞的免疫功能,减轻免疫损伤,最终提高了受照小鼠的存活率。

MSC通过调节炎性因子的释放、下调抗免疫细胞增殖、免疫逃逸等途径,从而有效地修复辐射损伤器官,减少辐射损伤后多脏器衰竭的发生。

## 2 MSC对电离辐射所致肠道损伤的修复作用

肠道是电离辐射重要的靶区,由于肠黏膜上皮生长代谢活跃,对电离辐射十分敏感,电离辐射可以导致小肠隐窝基底部的肠隐窝干细胞严重破坏,可产生多种并发症,临床上尚无显著有效的治疗手段,患者生存率很低,而通过注射外源性MSC,能够帮助放射性肠道损伤的修复。

靶细胞损伤和炎症因子失衡是肠道辐射损伤发生、发展的主要因素,MSC可以植入受损的肠道组织,炎性环境可激活MSC的旁分泌机制<sup>[19]</sup>,促进肠道组织结构的修复。Okamoto等<sup>[20]</sup>证实,MSC可以植入肠道组织,他们在输注了骨髓MSC的受

体鼠肠道组织内发现了来自供体的 MSC。Semont 等<sup>[21]</sup>对免疫缺陷的非肥胖糖尿病/重症联合免疫缺陷小鼠进行腹部照射后注射 MSC, PCR 结果显示, 受照射的小肠上皮组织中有外源性的 MSC 植入, 除此之外, 照射后的小鼠小肠绒毛高度和隐窝深度的恢复速度明显快于对照组。Saha 等<sup>[22]</sup>研究了小鼠接受全身 10.4 Gy 单次照射或者腹部 18 Gy 单次照射后, 输注骨髓基质细胞, 其中的 MSC 可有效趋化至辐射损伤的肠上皮, 参与形成干细胞龛(即干细胞的集中储存部位, 骨髓的造血微环境)。Devine 等<sup>[23]</sup>对幼年狒狒进行致死剂量照射后输入 MSC 进行治疗, 采用 RT-PCR 技术进行分析, 照射区域内肾脏、肺、肝脏、胸腺、皮肤组织中均有相对较高的 MSC 植入量, 其中胃肠道 MSC 的含量最高, 解剖发现平均 16 个组织恢复至正常。Guo 等<sup>[24]</sup>报道, MSC 可以通过抑制 I 型和 III 型胶原的沉积以及基质金属蛋白酶 1 和金属蛋白酶组织抑制剂 1 等基因和蛋白的表达, 从而发挥抑制组织器官纤维化的功能, 将 MSC 植入受照小鼠体内, 其存活率明显高于对照组, 表明 MSC 对放射性肠损伤有治疗作用。

然而 Zhang 等<sup>[25]</sup>进行的骨髓来源的 MSC 修复小鼠放射性肠损伤研究中, 给予小鼠腹部单次 13 Gy 的射线照射后, 立即输注 MSC, 结果发现, 虽然 MSC 可以植入于受损的肠道, 但由于植入率太低, 发挥的治疗作用微乎其微。但是, 他们发现, 在受到照射的肠道组织中, 可高表达基质细胞衍生因子 1 蛋白, 它们是一种能够聚集协调血管上皮生成的上皮前体细胞的蛋白, 可以促进新生血管的形成, CXCR4 是基质细胞衍生因子 1 的唯一受体, 而 MSC 通过趋化表达 CXCR4 可靶向迁移归巢至受损部位, 所以转染了趋化因子受体的 MSC 在肠道含量显著增加, 并促进放射性肠损伤的修复。但是, 也有学者质疑, 虽然在放射性损伤的肠道中观察到 MSC, 但其在肠道中的移植率非常低, 只有 0.17%~0.27%, 数量过少的 MSC 不足以修复受损组织<sup>[26]</sup>。

目前 MSC 修复肠道损伤的机制尚不明确, 现有研究表明, MSC 有可能通过直接在生物体内分化为肠上皮细胞及肠上皮下成肌纤维细胞、抑制肠道损伤局部的自身免疫反应和炎症反应、促进新生上皮结构的血液供应, 以及靶向归巢到受损肠道组织等机制来参与修复放射性肠损伤。

### 3 MSC 对皮肤辐射损伤的修复作用

皮肤是人体接受外照射的必经途径, 国内外研究普遍发现大剂量照射引起的辐射损伤易形成皮肤溃烂, 经久不愈, 甚至导致截肢。MSC 可通过增加创面局部组织中血管内皮细胞、表皮细胞、成纤维细胞等细胞的数量, 促进碱性成纤维细胞生长因子的分泌, 从而促进放射性皮肤损伤创面的愈合。

朱红燕等<sup>[27]</sup>将骨髓 MSC 移植于小鼠 III 度辐射损伤模型皮损处, 结果发现, 骨髓 MSC 可加速创面新生血管形成, 促进创面修复。刘晓玉等<sup>[28]</sup>研究了 MSC 皮内移植对小鼠创面修复的作用发现, MSC 可以显著提高创面愈合速度, 移植的外源性的 MSC 也没有引起明显的免疫反应。有临床研究观察到对一些臀部放射性皮肤损伤较重的患者, 受损部位反复出现的坏死和炎症, 用手术联合干细胞治疗手段起到了很好地效果<sup>[29]</sup>。王东平等<sup>[30]</sup>对 1 例由于颈部放射治疗引起的 IV 度放射性皮肤损伤的患者在常规治疗创面无效的情况下, 进行了局部 MSC 注射, 结果在注射 12 d 后皮肤损伤完全愈合。

MSC 通过分化成为表皮及真皮细胞、促进新生血管形成、分泌生长因子等从而对辐射损伤引起的创面有良好的愈合作用。

### 4 展望与进展

MSC 在辐射损伤治疗中的应用研究仍处于起步阶段, 具体的损伤修复机制尚不明确, 但是其独特的生物学特性可以弥补急性辐射损伤传统治疗手段的不足, 临床应用前景十分广阔。目前的研究表明, 利用一些细胞因子与 MSC 结合, 可能会更好地发挥 MSC 的疗效。如王涛等<sup>[31]</sup>发现利用血管内皮生长因子基因修饰骨髓 MSC 能有效修复肌肉组织的辐射损伤。Gan 等<sup>[32]</sup>研究表明, 用超氧化歧化酶修饰的 MSC 对辐射损伤引起的造血抑制有着很好的恢复作用。臧宇等<sup>[33]</sup>发现输注 CXCR4 基因修饰的 MSC 可以增加 MSC 植入, 促进辐射损伤小鼠的造血重建。尽管如此, 仍有很多问题值得探讨, 例如辐射损伤后 MSC 的最佳治疗时机、最佳细胞数量问题尚不明确; 不同来源的 MSC 生物学特性方面和疗效差别有待进一步明确; 输注 MSC 后, 其安全性也有待验证。

**利益冲突** 本综述由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及任何利益冲突。

**作者贡献声明** 包明月负责论文撰写等工作, 刘玉龙负责论文命题的提出及论文审阅等工作。

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Santos ND, Mosqueira D, Sousa LM, et al. Human umbilical cord tissue-derived mesenchymal stromal cells attenuate remodeling after myocardial infarction by proangiogenic, antiapoptotic, and endogenous cell-activation mechanisms[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2014, 5 (1): 155–163. DOI: 10.1186/s12934-014-0394-4.
- [ 2 ] Sémont A, Demarquay C, Bessout R, et al. Mesenchymal stem cell therapy stimulates endogenous host progenitor cells to improve colonic epithelial regeneration[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8 (7): e70170. [2015-10-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3685204/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0070170.
- [ 3 ] Liu ZC, Meng FW, Li C, et al. Human umbilical cord mesenchymal stromal cells rescue mice from acetaminophen-induced acute liver failure[J]. *Cytotherapy*, 2014, 16(9): 1207–1219. DOI: 10.1016/j.jcyt.2014.05.018.
- [ 4 ] Tripathy NK, Singh SP, Nityanand S, et al. Enhanced adipogenicity of bone marrow mesenchymal stem cells in aplastic anemia[J/OL]. 2014, 2014: 276862. [2015-10-10]. <http://www.hindawi.com/journals/sci/2014/276862>. DOI: 10.1155/2015/276862.
- [ 5 ] Liu J, Han DM, Wang ZD, et al. Clinical analysis of the treatment of spinal cord injury with umbilical cord mesenchymal stem cells[J]. *Cytotherapy*, 2013, 15 (2): 185–191. DOI: 10.1016/j.jcyt.2012.09.005.
- [ 6 ] Mardones R, Jofré CM, Minquell JJ, et al. Cell therapy and tissue engineering approaches for cartilage repair and/or regeneration[J]. *Inter Stem Cells*, 2015, 8 (1): 48–53. DOI: 10.15283/ijsc.2015.8.1.48.
- [ 7 ] Luk F, De Witte SF, Bramer WM, et al. Efficacy of immunotherapy with mesenchymal stem cells in man: a systematic review[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2015, 11(5): 617–636. DOI: 10.1586/1744666X.2015.1029458.
- [ 8 ] Chapel A, Francois S, Douay L, et al. Fifteen years of preclinical and clinical experiences about biotherapy treatment of lesions induced by accidental irradiation and radiotherapy[J]. *World J Stem Cells*, 2013, 5(3): 68–72. DOI: 10.4252/wjsc.v5.i3.68.
- [ 9 ] Chua HL, Plett PA, Sampson CH, et al. Long-term hematopoietic stem cell damage in a murine model of the hematopoietic syndrome of the acute radiation syndrome[J]. *Health Phys*, 2012, 103(4): 356–366. DOI: 10.1097/HP.0b013e3182666d6f.
- [ 10 ] Hu KX, Sun QY, Guo M, et al. The radiation protection and therapy effects of mesenchymal stem cells in mice with acute radiation injury[J]. *Bri J Radiol*, 2010, 83(985): 52–58. DOI: 10.1259/bjr/61042310.
- [ 11 ] 胡镔勋, 赵士富, 郭梅, 等. 间充质干细胞对小鼠辐射早期造血组织细胞的细胞周期及凋亡的影响[J]. *中国实验血液学杂志*, 2007, 15(6): 1226–1230. DOI: 10.3969/j.issn.1009-2137.2007.06.021.
- [ 12 ] Hu KX, Zhao SF, Guo M, et al. Effects of mesenchymal stem cells on cell cycle and apoptosis of hematopoietic tissue cells in irradiated mice[J]. *J Exp Hematol*, 2007, 15(6): 1226–1230.
- [ 12 ] Shim S, Lee SB, Lee JG, et al. Mitigating effects of hUCB-MSCs on the hematopoietic syndrome resulting from total body irradiation[J]. *Exp Hematol*, 2013, 41(4): 346–353, e2. DOI: 10.1016/j.exphem.2013.01.002.
- [ 13 ] 胡佳乐, 徐立军, 徐之明, 等. 人骨髓间充质干细胞移植对辐射 NOD/SCID 小鼠造血重建的影响[J]. *实用癌症杂志*, 2013, 28(2): 111–113. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2013.02.001.
- [ 13 ] Hu JL, Xu LJ, Xu ZM, et al. Effect of human bone marrow mesenchymal stem cells transplantation on NOD/SCID mouse hematopoietic reconstruction[J]. *Pract J Cancer*, 2013, 28(2): 111–113.
- [ 14 ] Wang Y, Chen XD, Cao W, et al. Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: pathological and therapeutic implications[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(11): 1009–1016. DOI: 10.1038/ni.3002.
- [ 15 ] 艾辉胜, 余长林, 乔建辉, 等. 山东济宁 Co<sup>60</sup> 辐射事故受照人员的临床救治[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2007, 27(1): 1–5.
- [ 15 ] Ai HS, Yu CL, Qiao JH, et al. Medical management of irradiated patients in a radiation accident in Jining Shangong Province[J]. *Chin J Radiol Med Protect*, 2007, 27(1): 1–5.
- [ 16 ] Baron F, Lechanteur C, Willeas E, et al. Cotransplantation of mesenchymal stem cells might prevent death from graft-versus-host disease (GVHD) without abrogating graft-versus-tumor effects after HLA-mismatched allogeneic transplantation following nonmyeloablative conditioning[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16(6): 838–847. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.01.011.
- [ 17 ] 胡镔勋, 赵士富, 郭梅, 等. 骨髓间充质干细胞防治多脏器衰竭[J]. *中华急诊医学杂志*, 2009, 18(6): 607–610. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2009.06.014.
- [ 17 ] Hu KX, Zhao SF, Guo M, et al. Mesenchymal stem cells protecting multiple organ failure[J]. *Chin J Emerg Med*, 2009, 18(6): 607–610.
- [ 18 ] Qiao S, Ren H, Shi Y, et al. Allogeneic compact bone-derived mesenchymal stem cell transplantation increases survival of mice exposed to lethal total body irradiation: a potential immunological mechanism[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127(3): 475–482. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20132001.
- [ 19 ] Chen H, Min XH, Wang QY, et al. Pre-activation of mesenchymal stem cells with TNF-alpha, IL-1 beta and nitric oxide enhances its paracrine effects on radiation-induced intestinal injury[J]. *Sci Rep*, 2015, 5(5): 1–14. DOI: 10.1038/srep08718.
- [ 20 ] Okamoto R, Yajima T, Yamazaki M, et al. Damaged epithelia regenerated by bone marrow-derived cells in the human gastrointestinal tract[J]. *Nat Med*, 2002, 8(9): 1011–1017. DOI: 10.1038/nm755.
- [ 21 ] Semont A, Francois S, Mouiseddine M, et al. Mesenchymal stem

- cells increase self-renewal of small intestinal epithelium and accelerate structural recovery after radiation injury[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2006, 585: 19–30. DOI: 10.1007/978-0-387-34133-0\_2.
- [22] Saha S, Bhanja P, Kabarriti R, et al. Bone marrow stromal cell transplantation mitigates radiation-induced gastrointestinal syndrome in mice[J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6 (9): e24072[2015-10-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21935373?dopt=Abstract>. DOI: 10.1371/journal.pone.0024072.
- [23] Devine SM, Cobbs C, Jennings M, et al. Mesenchymal stem cells distribute to a wide range of tissues following systemic infusion into nonhuman primates [J]. *Blood*, 2003, 101 (8): 2999–3001. DOI: 10.1182/blood-2002-06-1830.
- [24] Guo J, Lin GS, Bao CY, et al. Anti-inflammation role for mesenchymal stem cells transplantation in myocardial infarction[J]. *Inflammation*, 2007, 30(3-4): 97–104. DOI: 10.1007/s10753-007-9025-3.
- [25] Zhang J, Gong JF, Zhang W, et al. Effects of transplanted bone marrow mesenchymal stem cells on the irradiated intestine of mice [J]. *J Biomed Sci*, 2008, 15 (5): 585–594. DOI: 10.1007/s11373-008-9256-9.
- [26] Herzog EL, Chai L, Krause DS. Plasticity of marrow-derived stem cells[J]. *Blood*, 2003, 102(10): 3483–3493. DOI: 10.1182/blood-2003-05-1664.
- [27] 朱红燕, 张宏, 傅晋翔, 等. 骨髓间充质干细胞与急性皮肤放射损伤的修复[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(32): 6303–6308. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8225.2009.32.020.
- Zhu HY, Zhang H, Fu JX, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells promote the regeneration of irradiation-induced acute skin injury[J]. *J Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Res*, 2009, 13 (32): 6303–6308.
- [28] 刘晓玉, 王瑞, 张涛, 等. 人脂肪间充质干细胞对皮肤创伤修复的作用[J]. *基础医学与临床*, 2013, 33(11): 1377–1381.
- Liu XY, Wang R, Zhang T, et al. Effects of human adipose-derived mesenchymal stem cells on cutaneous wound healing[J]. *Basic Med Sci Clin*, 2013, 33(11): 1377–1381.
- [29] Lataillade JJ, Doucet C, Bey E, et al. New approach to radiation burn treatment by dosimetry-guided surgery combined with autologous mesenchymal stem cell therapy[J]. *Regen Med*, 2007, 2(5): 785–794. DOI: 10.2217/17460751.2.5.785.
- [30] 王东平, 刘爱兵, 周立冬. 脐带间充质干细胞治疗放射性皮肤损伤[J]. *中国美容医学*, 2012, 21(16): 67–68. DOI: 10.3969/j.issn.1008-6455.2012.16.052.
- Wang DP, Liu AB, Zhou LD. Mesenchymal stem cells therapy for radio-skin lesion[J]. *Chin J Aesthet Med*, 2012, 21(16): 67–68.
- [31] 王涛, 廖天安, 王鸿, 等. 血管内皮生长因子基因修饰骨髓间充质干细胞移植于放射治疗后组织的实验研究[J]. *国际口腔医学杂志*, 2014, 41(2): 133–136. DOI: 10.7518/gjkk.2014.02.003.
- Wang T, Liao TA, Wang H, et al. Transplantation of vascular endothelial growth factor gene-modified bone mesenchymal stem cells into irradiated tissue[J]. *Inte J Stomatol*, 2014, 41(2): 133–136.
- [32] Gan J, Meng F, Zhou X, et al. Hematopoietic recovery of acute radiation syndrome by human superoxide dismutase-expressing umbilical cord mesenchymal stromal cells[J]. *Cytotherapy*, 2015, 17(4): 403–417. DOI: 10.1016/j.jcyt.2014.11.011.
- [33] 臧宇, 陈伟, 徐开林, 等. CXCR4 基因修饰骨髓间充质干细胞对照射损伤小鼠造血重建的影响[J]. *中国实验血液学杂志*, 2013, 21 (5): 1261–1265. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2013.05.035.
- Zang Y, Chen W, Xu KL, et al. Influence of CXCR4 overexpressed mesenchymal stem cells on hematopoietic recovery of irradiated mice[J]. *J Exp Hematol*, 2013, 21 (5): 1261–1265.

(收稿日期: 2015-10-14)