

- CA Cancer J Clin, 2013, 63(1):11-30.
- [2] Jones PA. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond[J]. Nat Rev Genet, 2012, 13(7):484-492.
- [3] Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in Cancer[J]. Nat Rev Genet, 2002, 3(6):415-428.
- [4] Esteller M, Herman JG. Cancer as an epigenetic disease: DNA methylation and chromatin alterations in human tumours[J]. J Pathol, 2002, 196(1):1-7.
- [5] Ehrlich M. DNA hypomethylation in Cancer cells[J]. Epigenomics, 2009, 1(2):239-259.
- [6] Liu H, Dong H, Robertson K, et al. DNA methylation suppresses expression of the urea cycle enzyme carbamoyl phosphate synthetase 1(CPS1) in human hepatocellular carcinoma[J]. Am J Pathol, 2011, 178(2):652-661.
- [7] Goeppert B, Schmezer P, Dutruel C, et al. Down-regulation of tumor suppressor A kinase anchor protein 12 in human hepatocarcinogenesis by epigenetic mechanisms[J]. Hepatology, 2010, 52(6):2023-2033.
- [8] Tsao CM, Yan MD, Shih YL, et al. SOX1 functions as a tumor suppressor by antagonizing the WNT/ $\beta$ -catenin signaling pathway in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2012, 56(6):2277-2287.
- [9] Nishida N, Kudo M, Nishimura T, et al. Unique association between global DNA hypomethylation and chromosomal alterations in human hepatocellular carcinoma[J]. PLoS One, 2013, 8(9):e72312.
- [10] Piao GH, Piao WH, He Y, et al. Hyper-methylation of RIZ1 tumor suppressor gene is involved in the early tumorigenesis of hepatocellular carcinoma[J]. Histol Histopathol, 2008, 23(10):1171-1175.
- [11] Li B, Liu W, Wang L, et al. CpG island methylator phenotype associated with tumor recurrence in tumor-node-metastasis stage I hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(7):1917-1926.
- [12] 陈冰琳, 郭坤, 刘银坤. 粘附分子 CD44 的表达及其糖基化与肝癌转移的相关性[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19
- 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.25.045
- (12), 898-903.
- [13] Ogunwobi OO, Puszyk W, Dong HJ, et al. Epigenetic up-regulation of HGF and c-Met drives metastasis in hepatocellular carcinoma[J]. PLoS One, 2013, 8(5):e63765.
- [14] Lv Z, Zou H, Peng K, et al. The suppressive role and aberrant promoter methylation of BTG3 in the progression of hepatocellular carcinoma[J]. PLoS One, 2013, 8(10):e77473.
- [15] Tränkenschuh W, Puls F, Christgen M, et al. Frequent and distinct aberrations of DNA methylation patterns in fibrolamellar carcinoma of the liver[J]. PLoS One, 2010, 5(10):e13688.
- [16] Nagashio R, Arai E, Ojima H, et al. Carcinogenetic risk estimation based on quantification of DNA methylation levels in liver tissue at the precancerous stage[J]. Int J Cancer, 2011, 129(5):1170-1179.
- [17] Sun FK, Fan YC, Zhao J, et al. Detection of TFPI2 methylation in the serum of hepatocellular carcinoma patients[J]. Dig Dis Sci, 2013, 58(4):1010-1015.
- [18] Li F, Fan YC, Gao S, et al. Methylation of serum insulin-like growth factor-binding protein 7 promoter in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2014, 53(1):90-97.
- [19] Tao SF, Zhang CS, Guo XL, et al. Anti-tumor effect of 5-aza-2'-deoxycytidine by inhibiting telomerase activity in hepatocellular carcinoma cells[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(19):2334-2343.
- [20] Venturelli S, Berger A, Weiland T, et al. Dual antitumor effect of 5-azacytidine by inducing a breakdown of resistance-mediating factors and epigenetic modulation[J]. Gut, 2011, 60(2):156-165.
- [21] Lin X, Asgari K, Putzi MJ, et al. Reversal of GSTP1 CpG island hypermethylation and reactivation of pi-class glutathione S-transferase(GSTP1) expression in human prostate Cancer cells by treatment with procainamide[J]. Cancer Res, 2001, 61(24):8611-8616.

(收稿日期:2014-04-03 修回日期:2014-07-01)

## 间充质干细胞通过旁分泌抑制肺纤维化的分子机制\*

钟艺, 舒畅 综述, 符州<sup>△</sup>审校

(重庆医科大学附属儿童医院呼吸中心 400014)

关键词: 间充质干细胞; 肺纤维化; 细胞因子; 作用机制

中图分类号: R563.9

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)25-3376-04

肺纤维化是以大量的成纤维细胞聚集、细胞外基质沉积并伴有炎症和损伤而导致正常的肺组织结构改变和功能丧失为

特点的一类疾病, 急性肺损伤是其常见病因, 表现为毛细血管内皮细胞与急性弥漫性肺泡上皮细胞的损伤<sup>[1-2]</sup>。多数患者在

\* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30700915)。 作者简介: 钟艺(1989-), 硕士研究生, 主要从事呼吸系统疾病的研究。

<sup>△</sup> 通讯作者, Tel: (023)63622934; E-mail: fu\_zhou79@aliyun.com。

急性肺损伤后 5~7 d 出现肺间质和肺泡纤维化,部分患者在 10~14 d 后表现出严重的肺纤维化、肺泡结构破坏和重建,急性肺损伤继发肺纤维化相关的病死率非常高,但目前除常规对症支持治疗外,尚无延缓或逆转纤维化进展的治疗措施。因此,临床急需治疗急性肺损伤安全有效的药物。

间充质干细胞来源于发育早期的中胚层与外胚层,可以从骨髓、骨骼肌、牙髓、脐带血和脂肪组织中分离<sup>[3]</sup>。间充质干细胞可以释放多种细胞因子,通过抑制 T 细胞的增殖、影响树突细胞的成熟和功能、抑制 B 细胞的增殖和分化、调节 NK 细胞和巨噬细胞的功能来减轻炎症的严重程度<sup>[4]</sup>,已被广泛用于治疗肺损伤的实验研究。因此,干细胞在改善肺炎症损伤、减轻肺纤维化中的作用及机制成为了近年呼吸医学研究的热点。

肺纤维化病程主要发生在 3 个阶段:肺泡上皮的反复损伤与细胞凋亡,炎症和胶原沉积增强,成纤维细胞和平滑肌细胞的增殖<sup>[5-7]</sup>。间充质干细胞因具有再生、抗炎及免疫调节的性质,可以控制肺的炎症和调节免疫功能<sup>[8]</sup>。现在认为干细胞参与肺损伤的修复主要是通过细胞植入机制和旁分泌/内分泌机制<sup>[9]</sup>。也有学者提出因为干细胞治疗只植入少量干细胞,即可引起移植后机体的生长因子水平发生明显变化,所以旁分泌是干细胞抑制肺纤维化的主要机制<sup>[10]</sup>。

## 1 充质干细胞通过旁分泌促进肺泡上皮细胞修复

**1.1 肝细胞生长因子** 肝细胞生长因子是一种多效因子,可以诱导肺上皮细胞和内皮细胞的增殖、迁移,促进伤口修复,也能在肺上皮细胞中发挥抗凋亡的特性<sup>[11]</sup>。在普通间质性肺炎中,肝细胞生长因子主要在肺纤维化区域的细胞中表达,骨髓间充质干细胞起源的细胞可以通过表达肝细胞生长因子,在体外诱导肺泡上皮修复创面,从而减轻肺损伤<sup>[12]</sup>。

**1.2 角质细胞生长因子** 角质细胞生长因子是一种能刺激肺上皮修复的细胞因子,可以促进肺上皮细胞增殖、迁移<sup>[13]</sup>。角质细胞生长因子可以通过上调 cyclin、CDK 等细胞周期蛋白的翻译,使细胞周期加速,促进上皮细胞增殖<sup>[14]</sup>。骨髓间充质干细胞可以通过分泌角质细胞生长因子,抑制肺上皮细胞凋亡,促进肺上皮细胞增殖、并迁移至受损区域,促进肺上皮修复<sup>[15]</sup>。

## 2 充质干细胞通过旁分泌减轻炎症损伤

**2.1 抑制 IL-8 的分泌** IL-8 是一种炎性细胞因子,过度拉伸诱导小 RNA-155(microRNA-155, miR-155)分泌增加,从而抑制含 SH2 结构域的肌醇磷酸酶 1(src homology 2 domain-containing inositol 5-phosphatase 1, SHIP1)的生成,导致 JNK 信号通路激活,引起 IL-8 的分泌增加。骨髓间充质干细胞可以通过增加分泌 IL-10,抑制 miR-155 的表达,减少 IL-8 的分泌,减轻对中性粒细胞、嗜碱性粒细胞和淋巴细胞的趋化和激活<sup>[16]</sup>。

**2.2 抑制核因子活化 B 细胞  $\kappa$  轻链增强子(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- $\kappa$ B)/核因子活化 B 细胞  $\kappa$  轻链增强子抑制因子(NF-kappa-B-repressing factor, NKRF)途径** 过高潮气量机械通气引起的急性肺损伤患者肺内炎性细胞因子和巨噬细胞炎性蛋白-2 释放增加,可以趋化和激活以中性粒细胞为主的炎性细胞,破坏肺泡上皮细胞和内皮。巨噬细胞炎性蛋白-2 是一个强有力的中性粒细胞趋化因子,在啮齿动物中功能和 IL-8 类似。NF- $\kappa$ B 的活化可导致巨噬细胞炎性蛋白-2、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和 IL-1 $\beta$  的表达,激活急性肺损伤中的炎症级联反应。NKRF 在未受刺激的细胞中抑制 IL-8 基因的基础转录,在 IL-

1 处理的人上皮细胞中 NKRF 与 NF- $\kappa$ Bp65 一起作为共活化剂刺激 IL-8 基因的表达。多能干细胞通过降低高级糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation endproducts, RAGE)水平及分泌可溶性肿瘤坏死因子受体 1(soluble tumor necrosis factor receptor 1, sTNFR1)抑制 NF- $\kappa$ B 的激活,抑制 NF- $\kappa$ B/NKRF 的共激活,减少巨噬细胞炎性蛋白-2 的生成,抑制肺部炎症反应,恢复气体交换功能,改善氧合<sup>[17-19]</sup>。

**2.3 增加 FOXP3 调节性 T 细胞(Foxp3+ regulatory T cells, FOXP3 Tregs)** FOXP3 Tregs 属于 T 淋巴细胞中表达 CD4、CD25 及转录因子 FOXP3 的亚型,对多种免疫细胞有调节、抑制的作用,可以在组织损伤的时通过上调 IL-10 和下调 TGF- $\beta$  的水平以减轻组织损伤<sup>[20]</sup>。人脐带间充质干细胞可以通过增加 FOXP3 Tregs 的表达,增加 IL-10 分泌,减少 TGF- $\beta$ 1、巨噬细胞炎性蛋白-2 及 INF- $\gamma$  等细胞因子,进而抑制肺部的炎症反应<sup>[21]</sup>。调节肺巨噬细胞的功能:活化的肺泡巨噬细胞释放的细胞因子和炎性递质在早期肺损伤中起主要作用<sup>[22]</sup>。间充质干细胞可以通过增加肺泡巨噬细胞精氨酸酶-1 活性,增强 YM1 蛋白的表达,降低诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的表达,使巨噬细胞活化为 M2 型,即一类具有抗炎活性的异质性巨噬细胞<sup>[23]</sup>。M2 型巨噬细胞可以抑制 M1 型巨噬细胞生成,产生白细胞介素-1 受体拮抗剂(IL1RN)<sup>[24]</sup>。M1 型巨噬细胞是机体免疫功能的重要防线,能吞噬杀菌,提呈抗原,分泌炎性介质,启动免疫应答。IL1RN 可以与 IL-1 竞争结合 IL-1 受体,可以阻断 IL-1 $\alpha$  依赖的 T 细胞系增殖和抑制 TNF- $\alpha$  的生产,从而抑制肺内炎症损伤<sup>[25]</sup>。M2 型巨噬细胞可以通过抑制 M1 型巨噬细胞生产,减少炎性介质的产生,和生成 IL1RN,阻断 T 细胞系增殖和 TNF- $\alpha$  的生产来减少肺部的炎症损伤。

**2.4 抑制磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB/Akt)信号** 高迁移率蛋白 1(high mobility group box 1, HMGB1)是内毒素致死效应的晚期重要炎症介质,可刺激单核巨噬细胞分泌某些促炎因子,如 IL-1、IL-8。骨髓间充质干细胞通过抑制 PI3K/Akt 信号,降低 HMGB1,可以减少 IL-1、IL-8 等促炎细胞因子的分泌,减轻肺内炎症,减少组织损伤<sup>[26]</sup>。

## 3 充质干细胞通过旁分泌减少成纤维细胞的生长及肺部胶原蛋白沉积

**3.1 抑制 CC 族趋化因子配体 2(CC-chemokine2, CCL2)及 CC 族趋化因子受体 2(CC-chemokine receptor 2, CCR2)信号轴** CCL2 主要是由 II 型肺泡上皮细胞分泌的趋化因子,在肺部炎症和纤维化时,其分泌量显著增加。CCL2 可以吸引成纤维细胞,并刺激胶原蛋白的合成和分泌。CCR2 为 CCL2 的高亲和力受体。羊水干细胞通过上调基质金属蛋白酶-2(matrix-metalloproteinases-2, MMP-2)水平诱导 CCL2 蛋白水解,形成 CCR2 受体的拮抗剂,可以与 CCR2 结合,但不产生结合后反应,使支气管肺泡灌洗液中的 CCL2 水平降低,从而减少成纤维细胞的生长及细胞外基质沉积,改善纤维化病变的发展<sup>[27]</sup>。

**3.2 增加趋化因子-10(interferon- $\gamma$ -induced protein 10, IP-10)** IP-10 是一种抗纤维化的趋化因子,可以改善肺胶原蛋白沉积,减少中性粒细胞和单核细胞聚集,抗肺纤维化。在肺部受损时干细胞可以使 IP-10 表达增加,减轻肺部炎症,减少肺部细胞外基质的产生,减轻肺纤维化的程度<sup>[28]</sup>。

**3.3 抑制气道上皮细胞 PI3K/Akt 信号** 纤溶酶原激活物抑制剂(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)是内源性纤溶酶

原激活物(plasminogen activator,PA)的主要抑制剂,通过抑制 PA 对纤维蛋白的水解,上调纤维蛋白水平,促进组织纤维增生。骨髓间充质干细胞通过抑制 PI3K/Akt 信号,降低 PAI-1 的产生,可以降低 PA 对纤维蛋白水解的抑制,促进纤维蛋白水解,抗肺纤维化<sup>[26]</sup>。

**3.4 调节肺巨噬细胞的功能** M1 型巨噬细胞可以产生 TGF- $\beta$ 、血小板源性生长因子、胰岛素样生长因-1 等致纤维化的生长因子。TGF- $\beta$  能刺激成纤维细胞增殖及胶原合成,促进肺部细胞外基质沉积,减少基质降解,血小板源性生长因子和胰岛素样生长因-1 能刺激成纤维细胞、平滑肌细胞增殖和胶原合成<sup>[29]</sup>。间充质干细胞可以通过诱导 M2 型巨噬细胞的生成,抑制 M1 型巨噬细胞活化,减少 TGF- $\beta$ 、血小板源性生长因子、胰岛素样生长因-1 等致纤维化的生长因子的生成,基质沉积和纤维增生,减轻肺纤维化的程度<sup>[23-24]</sup>。

#### 4 展 望

目前临床上对于急性肺损伤继发肺间质纤维化的慢性肺部疾病没有特异性的治疗方式。由于间充质干细胞静脉注射后主要在肺部累积,以间充质干细胞为基础的治疗已被广泛用于治疗急性肺损伤抑制肺纤维化的实验研究,为以肺部纤维增生为主要病理改变的疾病带来了希望<sup>[30]</sup>。在目前的实验模型中,干细胞抑制过度免疫反应,减轻炎症损伤及修复肺部损害的作用已得到公认,其抑制肺纤维化的机制也是研究的热点,但由于肺纤维化是一个复杂的病理生理变化结果,参与到其中的细胞因子很多,干细胞抑制肺纤维化发展的过程作用的细胞因子也很多,且每个细胞因子的传导途径各有不同,相同的细胞因子还可在不同的传导途径中扮演不同的角色,信号传导途径交织成网,构成了干细胞抑制肺纤维化的信号传导体系。综合上述研究结果可以发现在干细胞通过旁分泌细胞因子在抑制肺纤维化的过程中发挥着不可或缺的作用。但也有学者得出的实验结论是干细胞不仅不能抑制肺纤维化,反而会促进肺纤维化的发生、发展,这就需要长时间的实验观测、相关数据的检测来印证<sup>[31]</sup>。由于干细胞抑制肺纤维化尚处于动物实验阶段,且实验几乎都小于 1 年,缺乏远期疗效的观测指标,探明干细胞为基础的细胞治疗抑制肺纤维化的分子机制及其有效性和安全性,需要更多的基础和临床研究。

#### 参考文献:

- [1] 王雁,刘晨,王红阳,等.人脐血间充质干细胞的生物学特性及治疗肺纤维化的作用机制[J].河北联合大学学报:医学版,2012,14(6):797-798.
- [2] 刘剑锋.新生儿急性肺损伤的诊断与治疗策略[J].中国医药指南,2013(26):291-292.
- [3] De Miguel MP, Fuentes-Julián S, Blázquez-Martínez A, et al. Immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells: advances and applications[J]. *Curr Mol Med*, 2012, 12(5):574-591.
- [4] Yi T, Song SU. Immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells and their therapeutic applications[J]. *Arch Pharm Res*, 2012, 35(2):213-221.
- [5] Akram KM, Lomas NJ, Forsyth NR, et al. Alveolar epithelial cells in idiopathic pulmonary fibrosis display up-regulation of TRAIL, DR4 and DR5 expression with simultaneous preferential over-expression of pro-apoptotic marker p53[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(2):552-564.
- [6] Piguet PF, Collart MA, Grau GE, et al. Tumor necrosis factor/cachectin plays a key role in bleomycin-induced pneumopathy and fibrosis[J]. *J Exp Med*, 1989, 170(3):655-663.
- [7] Kligerman SJ, Franks TJ, Galvin JR. From the radiologic pathology archives organization and fibrosis as a response to lung injury in diffuse alveolar damage, organizing pneumonia, and acute fibrinous and organizing pneumonia[J]. *Radiographics*, 2013, 33(7):1951-1975.
- [8] Inamdar AC, Inamdar AA. Mesenchymal stem cell therapy in lung disorders: Pathogenesis of lung diseases and mechanism of action of mesenchymal stem cell[J]. *Exp Lung Res*, 2013, 39(8):315-327.
- [9] Qin ZH, Xu JF, Qu JM, et al. Intrapleural delivery of MSCs attenuates acute lung injury by paracrine/endocrine mechanism[J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(11):2745-2753.
- [10] Conese M, Carbone A, Castellani S, et al. Paracrine effects and heterogeneity of marrow-derived stem/progenitor cells: relevance for the treatment of respiratory diseases [J]. *Cells Tissues Organs*, 2013, 197(6):445-473.
- [11] Panganiban RM, Day RM. Hepatocyte growth factor in lung repair and pulmonary fibrosis[J]. *Acta pharmacologica Sinica*, 2011, 32(1):12-20.
- [12] Gazdhar A, Susuri N, Hostettler K, et al. HGF expressing stem cells in usual interstitial pneumonia originate from the bone marrow and are antifibrotic [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6):e65453.
- [13] Chen J, Li C, Gao X, et al. Keratinocyte growth factor gene delivery via mesenchymal stem cells protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12):e83303.
- [14] Gao N, Flynn DC, Zhang Z, et al. G(1) cell cycle progression and the expression of G(1) cyclins are regulated by PI3K/AKT/mTOR/p70S6K1 signaling in human ovarian cancer cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2004, 287(2):281-291.
- [15] Zhu YG, Feng XM, Abbott J, et al. Human mesenchymal stem cell microvesicles for treatment of Escherichia coli endotoxin-induced acute lung injury in mice [J]. *Stem Cells*, 2014, 32(1):116-125.
- [16] Kuo YC, Li YS, Zhou J, et al. Human mesenchymal stem cells suppress the stretch-induced inflammatory miR-155 and cytokines in bronchial epithelial cells[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8):e71342.
- [17] Liu YY, Li LF, Yang CT, et al. Suppressing NF-kappa B and NKRFB pathways by induced pluripotent stem cell therapy in mice with ventilator-induced lung injury[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6):e66760.
- [18] Tian Z, Li Y, Ji P, et al. Mesenchymal stem cells protects hyperoxia-induced lung injury in newborn rats via inhibiting receptor for advanced glycation end-products/nuclear factor kappaB signaling[J]. *Exp Biol Med*, 2013, 238(2):242-247.

- [19] Yagi H, Soto-Gutierrez A, Navarro-Alvarez N, et al. Reactive bone marrow stromal cells attenuate systemic inflammation via sTNFR1 [J]. *Mol Ther*, 2010, 18 (10): 1857-1864.
- [20] Li G, Ren J, Wang G, et al. T2 enhances in situ level of Foxp3<sup>+</sup> regulatory cells and modulates inflammatory cytokines in Crohn's disease [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 18(2):244-248.
- [21] Sun J, Han ZB, Liao W, et al. Intrapulmonary delivery of human umbilical cord mesenchymal stem cells attenuates acute lung injury by expanding CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Forkhead Boxp3(FOXP3)<sup>+</sup> regulatory T cells and balancing anti- and pro-inflammatory factors [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2011, 27(5):587-596.
- [22] 黄俊谦, 李永春. 肺间质纤维化的发病机制和治疗现状 [J]. *齐鲁医学杂志*, 2002, 17(1):90-92.
- [23] Ionescu L, Byrne RN, van Haaften T, et al. Stem cell conditioned medium improves acute lung injury in mice: in vivo evidence for stem cell paracrine action [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 303(11):L967-L977.
- [24] Edwards JP, Zhang X, Frauwirth KA, et al. Biochemical and functional characterization of three activated macrophage populations [J]. *J Leukocyte Biol*, 2006, 80 (6): 1298-1307.
- [25] Ortiz LA, Dutreil M, Fattman C, et al. Interleukin 1 receptor antagonist mediates the antiinflammatory and antifibrotic effect of mesenchymal stem cells during lung injury [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104 (26): 11002-11007.
- [26] Li LF, Liu YY, Yang CT, et al. Improvement of ventilator-induced lung injury by IPS cell-derived conditioned medium via inhibition of PI3K/Akt pathway and IP-10-dependent paracrine regulation [J]. *Biomaterials*, 2013, 34 (1):78-91.
- [27] Garcia O, Carraro G, Turcatel G, et al. Amniotic fluid stem cells inhibit the progression of bleomycin-induced pulmonary fibrosis via CCL2 modulation in bronchoalveolar lavage [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8):e71679.
- [28] How CK, Chien Y, Yang KY, et al. Induced pluripotent stem cells mediate the release of interferon gamma-induced protein 10 and alleviate bleomycin-induced lung inflammation and fibrosis [J]. *Shock*, 2013, 39(3):261-270.
- [29] 孔琪, 秦川. 肺纤维化的发病机制及关键靶点 [J]. *国外医学:呼吸系统分册*, 2005, 25(5):331-333, 336.
- [30] Wang N, Shao YQ, Mei Y, et al. Novel mechanism for mesenchymal stem cells in attenuating peritoneal adhesion: accumulating in the lung and secreting tumor necrosis factor alpha-stimulating gene-6 [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2012, 3(6):51.
- [31] Salazar KD, Lankford SM, Brody AR. Mesenchymal stem cells produce Wnt isoforms and TGF- $\beta$ 1 that mediate proliferation and procollagen expression by lung fibroblasts [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2009, 297(5): L1002-L1011.

(收稿日期:2014-03-09 修回日期:2014-06-14)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.25.046

## 细胞因子与慢加急性肝衰竭的关系及人工肝治疗的影响

张 聪 综述, 曾爱中<sup>△</sup> 审校

(重庆医科大学附属第一医院感染科 400016)

关键词:慢加急性肝衰竭;细胞因子;人工肝支持系统

中图分类号:R575.3

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)25-3379-03

我国为病毒性肝炎高发国家,其中以乙型肝炎病毒(HBV)感染最为常见。慢性乙型肝炎最终可发展为肝衰竭,这也是我国最常见的肝脏疾病死亡原因,临床表现以慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)为主<sup>[1]</sup>。人工肝支持系统(artificial liver support system, ALSS)是目前治疗 ACLF 的有效方法之一,能显著清除各种有害物质,发挥暂时替代肝脏部分功能的作用,为肝细胞再生及肝功能恢复创造条件或等待时机进行肝移植,对改善患者的临床症状及生化指标疗效显著。目前,国内外均有研究证实机体免疫应答异常、细胞因子表达异常在 ACLF 的发病中起重要作用<sup>[2-4]</sup>。这对病情进展与转归有着十分重要的内在联系,因此研究 ALSS 治疗 ACLF 患者细胞因子变化对于疗效评价及预后判断具有非常

重要的意义。

### 1 细胞因子在 ACLF 发病机制中的作用

目前 HBV 相关 ACLF 发病机制尚不明确,肝细胞凋亡的“二重损伤”假说得到了绝大多数国内外专家的认可,该假说认为由于慢性肝炎病毒感染导致肝组织长期处于炎症状态;一方面,病毒直接或间接损伤肝细胞,使肝脏解毒能力下降,无法清除体内一系列毒性物质,导致内毒素血症加重肝脏损伤,另一方面,当肝细胞遭受 HBV 感染或内毒素刺激时,可进一步促进肝脏内库普弗细胞、单核巨噬细胞等大量增值并释放肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)等细胞因子或补体分子,激活由多种细胞因子介导的信号传导通路,从而诱导肝细胞凋亡、坏死,加速肝脏组织破坏<sup>[3]</sup>。此外,炎症反应又可进一步发