

JB 和 HJB 对 U251 细胞的增殖有明显的抑制作用，并能够引起细胞毒性和细胞早期凋亡率升高。

细胞凋亡是基因控制的细胞自主有序的死亡，肿瘤细胞凋亡受阻是肿瘤发生的原因之一，通过诱导肿瘤细胞凋亡来筛选抗肿瘤有效药物已经成为新的研究方向<sup>[12]</sup>。Western blot 检测结果显示，JB 和 HJB 能够引起 Bcl - 2 的表达量减少，并增加了 Bax 二聚体的形成。caspase - 3 是执行细胞凋亡的效应蛋白，当其裂解成活化片段 cleaved - caspase - 3 后，能够连续传递和放大凋亡信号，从而导致细胞发生大量而快速的凋亡反应<sup>[13]</sup>。Western blot 检测结果显示，JB 和 HJB 能够使 cleaved - caspase - 3 裂解增加。研究表明，Bax 形成二聚体后能够增加线粒体外膜通透性，导致细胞色素 C 释放，最终可诱导 caspase - 3 被裂解活化而启动凋亡进程，因此推断 JB 和 HJB 均能够促进线粒体介导的细胞凋亡途径<sup>[14]</sup>。由此可见，有效诱导肿瘤细胞凋亡，可能是 JB 和 HJB 抗肿瘤作用的机制之一，二者可能对人脑胶质瘤的发生和发展有延缓作用。至于具体机制尚需进一步探讨。

#### 参考文献

- 李若彤, 王丽, 曹亭, 等. Perifosine 通过抑制 PI<sub>3</sub>K/Akt 途径调节人胶质瘤 U251 细胞增殖、凋亡与自噬 [J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(4): 644 - 650
- 汲乾坤, 李建斌, 范阳华, 等. 下调 CENP - W 对人脑胶质瘤 U87 细胞的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(2): 263 - 270
- Luo H, Wang A. Induction of apoptosis in K562 cells by jolkinolide B [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2006, 84: 959 - 965

- Wang JH, Zhou YJ, Bai X, et al. Jolkinolide B from Euphorbia fischeriana Steud induces apoptosis in human leukemic U937 cells through PI<sub>3</sub>K/Akt and XIAP pathways [J]. Mol Cells, 2011, 32: 451 - 457
- 王晓丽, 岳丽玲, 周丽, 等. 17 - 羟 - 岩大戟内酯 B 对 U251 细胞增殖及凋亡作用的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18 (18): 254 - 257
- 王晓丽, 周丽, 刘吉成. 17 - 羟 - 岩大戟内酯 B 对 K562 细胞增殖及凋亡作用的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(9): 197 - 200
- 王晓丽, 韩翠艳, 李宏铃, 等. Fas/FasL 信号途径参与 17 - 羟 - 岩大戟内酯 B 诱导 U251 细胞凋亡 [J]. 中药药理与临床, 2017, 33 (1): 46 - 48
- 谢江宁, 宋素芬, 李香, 等. 桑黄总三萜的提取及其体外抗脑胶质瘤 U251 活性 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(5): 24 - 26
- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69 - 90
- Qiu B, Zhang D, Tao J, et al. A simplified and modified procedure to culture brain glioma stem cells from clinical specimens [J]. Oncol Lett, 2012, 3(1): 50 - 54
- 么焕开, 张文婷, 郑雪晶. 狼毒大戟化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中成药, 2010, 32(8): 1404 - 1407
- 林宇, 田华. 岩大戟内酯 B 诱导乳腺癌细胞凋亡的实验研究 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 36(30): 4527 - 4528
- Damarla M, Parniani AR, Johnston L, et al. Mitogen - activated protein kinase - activated protein kinase 2 mediates apoptosis during lung vascular permeability by regulatilng movement of cleaved caspase - 3 [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2014, 50(5): 932
- 周波林. 中药有效成分调控 Bcl - 2 基因抗器官缺血再灌注损伤的研究进展 [J]. 中国药房, 2014, 25(15): 1433

(收稿日期:2017-03-23)

(修回日期:2017-04-07)

## 脂肪源性干细胞输剂量对抑制大鼠心脏移植急性排斥反应的影响

胡志斌 严志焜 王惠菊 毛文帅 葛根贤

**摘要 目的** 观察供体同系脂肪源性干细胞(ADSCs)对大鼠心脏移植急性排斥反应的抑制作用，并探讨其输剂量对其抑制作用的影响。**方法** 以 Wistar/SD 大鼠为供受体建立心脏颈部异位移植模型，术毕静脉输注不同剂量 ADSCs。实验分组：①对照组，注射等体积 3ml 0.9% NaCl；②输注 ADSCs,  $0.1 \times 10^6$ /只组；③输注 ADSCs,  $1 \times 10^6$ /只组；④输注 ADSCs,  $10 \times 10^6$ /只组；每组 12 只。比较各组移植心脏存活时间和组织病理学改变，及检测血清中 IL - 2 和 IL - 10 的表达。**结果** 对照组移植心脏平均存活  $6.2 \pm 1.2$  天，输注不同剂量 ADSCs( $0.1 \times 10^6$ /只,  $1 \times 10^6$ /只,  $10 \times 10^6$ /只)各组移植心脏平均存活分别为  $10.0 \pm 1.3$

基金项目:浙江省医药卫生科技项目 (2015KYB028)

作者单位:310014 杭州,浙江省人民医院心胸外科

通讯作者:胡志斌,电子信箱:hulinet169@163.com

天,  $13.3 \pm 2.2$  天,  $21.0 \pm 4.9$  天。与对照组比较, 输注各组移植心脏存活均得到显著延长 ( $P < 0.05$ )。病理学检查发现 ADSCs 输注组淋巴细胞浸润、心肌间质水肿、心肌细胞损害均较对照组减轻。与对照组比较, ADSCs 输注组大鼠血清中 IL-2 浓度随着 ADSCs 浓度增加而逐步降低, 且  $ADSCs 10 \times 10^6 / \text{只}$  组差异有统计学意义 ( $P = 0.021$ ); IL-10 浓度呈剂量相关性逐渐增高, 各组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论 静脉输注供体同系 ADSCs, 可以延长大鼠颈部移植心脏的存活时间, 减轻急性排斥反应的程度, 并具有一定剂量依赖性; 其中以  $10 \times 10^6 / \text{只}$  剂量的抗排斥作用最显著。

**关键词** 脂肪源性干细胞 心脏移植 急性排斥反应 免疫抑制

中图分类号 R654.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.12.013

#### Effect of Adipose - derived Mesenchymal Stem Cells by Different Doses on the Acute Rejection in Rat Cardiac Transplantation Models. Hu

Zhibin, Yan Zhikun, Wang Huiju, et al. Zhejiang Provincial People's Hospital, Zhejiang 310014, China

**Abstract Objective** To investigate effect of adipose - derived mesenchymal stem cells on the acute rejection in rat cardiac transplantation models and study the possible enhancement role by infusion more ADSCs. **Methods** Forty - eight SD rats bearing transplanted heart from Wistar rats were divided randomly into 4 groups ( $n = 12$ ): ①Control group: 3ml 0.9% NaCl solution was injected through vena after heart transplantation. ②Treatment groups (I, II, III):  $0.1 \times 10^6$  ADSCs or  $1 \times 10^6$  ADSCs or  $10 \times 10^6$  ADSCs in 3ml 0.9% NaCl solution was injected respectively through vena after heart transplantation. One week after transplantation, 6 rats randomly from each group were anaesthetized to get blood and allografts. Grafts pathology was studied. Serum levels of IL-2 and IL-10 was detected by method of ELISA. The rest 6 rats in each group was observed survival time of grafts. **Results** The survival time of grafts: Control group was  $6.2 \pm 1.2$  days, Treatment group I, II, III respectively was  $10.0 \pm 1.3$  days,  $13.3 \pm 2.2$  days,  $21.0 \pm 4.9$  days ( $P < 0.05$ ). Pathology grade: It showed that lymphocyte infiltration, myocardial interstitial edema and myocardial cell damage were decreased in treatment groups compared with the control group. Concentrations of serum IL-2: It decreased gradually with the increase of ADSCs concentration. And compared with the control group, there was significant difference in  $ADSCs 10 \times 10^6$  treatment group ( $P < 0.05$ ). IL-10: It increased gradually with the increase of ADSCs concentration. And there was significant difference each other ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Intravenous infusion of donor ADSCs could prolong the survival time of the rat cardiac allograft and inhibit acute rejection with a dose - dependent lazy. And the dose of  $10 \times 10^6 / \text{只}$  showed that inhibition was the best.

**Key words** Adipose - derived mesenchymal stem cells; Heart transplantation; Acute rejection; Immunosuppressive

如何减轻或避免移植排斥反应是目前器官移植领域研究的热点。有研究发现, 间充质干细胞(MSC)能够抑制免疫 T 细胞淋巴增殖, 提示其具有抑制排斥反应的作用; 且因不良反应少而在器官移植领域有广阔的应用前景<sup>[1~3]</sup>。但 MSC 输注剂量与作用强度的关系及作用机制尚不明确, 尤其是脂肪来源的 MSC, 在心脏移植细胞使用数量上鲜有报道。本研究旨在观察脂肪源性干细胞(ADSCs)对大鼠心脏移植急性排斥反应的抑制作用, 并探讨其输注剂量对其抑制作用的影响。

#### 材料与方法

1. 主要材料: DMEM 培养基、胎牛血清、0.25% 胰蛋白酶等干细胞培养相关试剂为美国 Gibco 公司产品。CD14/CD29/CD45 等干细胞鉴定抗体为英国 EB 公司产品。大鼠 IL-2 和 IL-10 ELISA 试剂盒为武汉博士德生物技术有限公司产品。麻醉用药戊巴比妥钠购自上海化学试剂厂。生物安全柜、CO<sub>2</sub> 细胞培养箱、流式细胞仪、高速离心机、倒置相差显微镜等主要仪器借助浙江省人民医院临床医学研究室。

2. 干细胞分离、培养和扩增: 供体 ADSCs 的分

离、培养和扩增参考 Zuk 等<sup>[4]</sup> 方法进行。取大鼠腹股沟处皮下脂肪, I 型胶原酶消化法获取原代脂肪干细胞, 接种至含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养液中重悬并培养, 待细胞生长接近融合时传代扩增。至第 4~6 代时收获细胞, 用血球计数板计数细胞浓度, 根据不同浓度悬浮于 3ml 0.9% 氯化钠注射液中备用。

3. 实验动物及实施方案: 供体为清洁级雄性 Wistar 大鼠, 体重约 180g; 受体为清洁级雄性 SD 大鼠, 体重约 220g。由浙大实验动物中心[许可证编号 SYXK(浙)2014-0008]提供。以改良 Heron 法建立大鼠颈部异位心脏移植模型; 移植心脏心跳规律、有力, 跳动 24h 以上为建模成功。每组 12 只。实验分为 4 组: ①对照组: 移植术后输注等体积 3ml 0.9% 氯化钠注射液; ②低剂量输注组: 移植术后输注 ADSCs  $0.1 \times 10^6 / \text{只}$ ; ③中剂量输注组: 移植术后输注 ADSCs  $1 \times 10^6 / \text{只}$ ; ④高剂量输注组: 移植术后输注 ADSCs  $10 \times 10^6 / \text{只}$ 。输注方法为心脏移植术毕经下腔静脉单次注入。

4. 实验检测指标及测定方法:(1) 大鼠移植心脏存活时间: 每日触诊移植心脏, 记录数据; 注意心脏跳

动幅度、节律和频率,以30天或停跳为观察终点。

(2)移植心脏病理学检查:术后第7天每组随机抽取6只大鼠,麻醉后切取移植心脏,置10%甲醛溶液中浸泡固定,石蜡包埋,切片(4 $\mu\text{m}$ 厚),HE染色,光学显微镜观察心肌显微结构。并根据国际心脏与肺移植协会(ISHLT)标准对移植心脏排斥反应进行病理学分级。分级定量化定义为:0级0分,1A级1分,1B级1.5分,2级2分,3A级3分,3B级3.5分,4级4分。(3)大鼠血清中IL-2和IL-10的表达:在上述处理同时经静脉抽取血液1ml。操作方法按试剂盒说明书进行,采用双抗夹心ELISA法检测血清IL-2和IL-10浓度。

5.统计学方法:应用SPSS 19.0统计学软件对数据进行统计分析处理,所有计量资料采用均数±标准

差( $\bar{x} \pm s$ )表示,移植心脏存活时间采用生存分析的时序检验;多组间比较采用单因素方差分析,并以Bonferroni校正进行两两比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1.大鼠移植心脏存活时间:各组移植植物平均存活时间见表1及图1。ADSCs输注各组移植植物平均存活时间较对照组均得到不同程度延长;两两比较显示,ADSCs  $10 \times 10^6/\text{只}$ 组较ADSCs  $1 \times 10^6/\text{只}$ 组、ADSCs  $0.1 \times 10^6/\text{只}$ 组显著延长,差异均具有统计学意义( $P = 0.001$ )。各组移植心脏存活时间与ADSCs输注剂量相关线性拟合关系见图2,随着ADSCs输注剂量的增加,移植心脏存活时间相应延长。

表1 各组移植植物存活时间、血清IL-2、IL-10表达水平检测结果

组别	平均存活时间(天)	平均病理学分级	IL-2浓度(pg/ml)	IL-10浓度(pg/ml)
对照组	$6.2 \pm 1.2$	$3.58 \pm 0.38$	$255.37 \pm 18.91$	$80.36 \pm 13.49$
ADSCs $0.1 \times 10^6/\text{只}$ 组	$10.0 \pm 1.3$	$2.08 \pm 0.58^*$	$236.27 \pm 35.77$	$114.48 \pm 25.16^*$
ADSCs $1 \times 10^6/\text{只}$ 组	$13.3 \pm 2.2^*$	$1.92 \pm 0.37^*$	$218.05 \pm 30.31$	$147.58 \pm 14.82^{*\#}$
ADSCs $10 \times 10^6/\text{只}$ 组	$21.0 \pm 4.9^{*\#}$	$1.42 \pm 0.38^{*\#}$	$198.54 \pm 31.56^*$	$194.51 \pm 14.40^{*\#}$

与对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与ADSCs  $0.1 \times 10^6/\text{只}$ 组比较,# $P < 0.05$ ;与ADSCs  $1 \times 10^6/\text{只}$ 组比较, $\triangle P < 0.05$

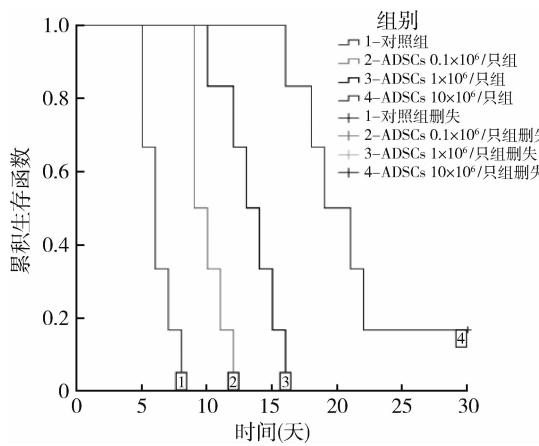


图1 各组生存曲线函数图

2.移植心脏病理学检查结果:移植心脏组织切片光镜下观察,对照组心肌组织内有大量淋巴细胞和单核细胞浸润,小血管内可见血栓形成,明显的心肌间质水肿和出血,不同程度心肌细胞变性、坏死,呈急性排斥变化。ADSCs输注各组中等数量淋巴细胞浸润,伴有不同程度灶性心肌细胞损害,血管轻度扩张渗血;其中ADSCs  $10 \times 10^6/\text{只}$ 组程度最轻。各组移植心脏病理学评分见表1。与对照组比较差异均有统

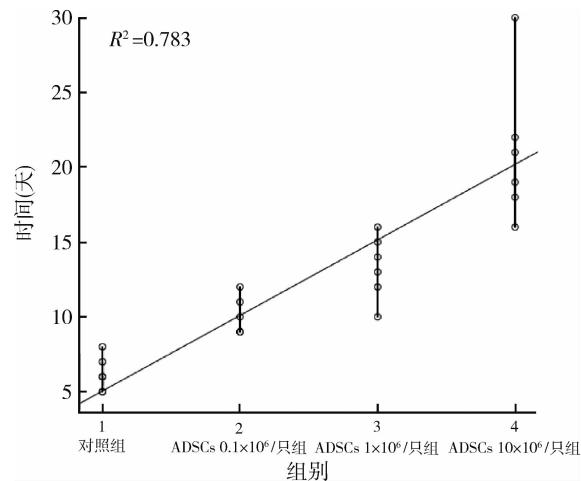


图2 各组生存时间与剂量相关散点图与线性拟合关系

计学意义( $P < 0.05$ ),ADSCs  $10 \times 10^6/\text{只}$ 组评分最低。

3.大鼠血清中IL-2和IL-10的表达:各组血清中IL-2浓度较对照组随着ADSCs细胞数量的增加而逐步降低,其中ADSCs  $10 \times 10^6/\text{只}$ 组差异有统计学意义( $P = 0.021$ );血清中IL-10浓度较对照组均有显著性增高,且呈良好的剂量相关性,组间比较

差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) , 详见表 1。

## 讨 论

器官移植排斥反应是尚未完美克服的世界性难题, 尤其在心脏移植领域, 其严重制约着器官移植的发展。因此, 如何减轻或避免排斥反应值得进一步深入研究。已有相关研究表明 MSC 独特的免疫抑制作用在这方面可能具有潜在的防治组织排斥作用<sup>[5]</sup>。2001 年 Zuk 等<sup>[4]</sup>首次成功地从脂肪组织中分离获得 ADSCs。相比于骨髓来源 MSC, 脂肪来源更广泛, 取材更方便, 而且 ADSCs 扩增能力强, 是目前最有应用前景的 MSC。在体外细胞研究和实体器官移植研究中均显示出其潜在的抗排斥反应作用<sup>[6,7]</sup>。Liu 等<sup>[8]</sup>对成人 MSC 对实体器官移植的影响进行了回顾性分析:认为 MSC 在注射后, 细胞的使用时间和总细胞数量对于 MSC 在实体器官移植后的作用扮演着重要角色。因此, 在干细胞输注时机和剂量对其抑制作用的影响方面仍值得关注和探索性研究。国外许多研究中在体型较小动物如大鼠、小鼠输注剂量通常为  $(2 \sim 10) \times 10^6/\text{kg MSCs}$ <sup>[9~11]</sup>。因此, 笔者研究设计输注 ADSCs 低、中、高 3 组剂量分别为  $0.1 \times 10^6/\text{只}$ 、 $1 \times 10^6/\text{只}$ 、 $10 \times 10^6/\text{只}$ , 呈 10 倍几何级比例, 均超出之前研究范围。

笔者采用成功率高、观察方便、实用性强的大鼠颈部异位心脏移植模型进行此项研究, 观察 ADSCs 对急性排斥反应的作用, 并探索不同输注剂量对 ADSCs 抗排斥作用的影响。结果发现, ADSCs 延长了移植心脏的存活时间。病理检查显示 ADSCs 输注各组中等数量淋巴细胞浸润, 伴有不同程度灶性心肌细胞损害, 血管轻度扩张渗血; ADSCs  $10 \times 10^6/\text{只}$  组程度最轻, 表明心肌急性排斥反应得到抑制, 并且通过移植心脏生存时间与剂量相关图线性拟合分析发现, 随着 ADSCs 输注剂量的增加, 移植心脏存活时间相应延长。这与血清学指标检测也一致。与对照组比较, 各 ADSCs 输注组血清中 IL-2 浓度逐步降低, 而 IL-10 浓度有显著性逐渐增高, 且呈良好的剂量相关性。

结果显示, IL-2 和 IL-10 是免疫相关的细胞因子, 在移植免疫排斥反应中扮演着重要角色。一般认为, IL-2 属于促炎因子, 由 Th1 细胞分泌, 主要参与介导排斥反应的发生; IL-10 属于抗炎因子, 由 Th2 细胞分泌, 可拮抗 Th1 细胞并抑制细胞毒 T 淋巴细胞的功能, 从而产生免疫抑制及诱导免疫耐受<sup>[12,13]</sup>。因此, 阻断 Th1 细胞及其分泌细胞因子的效应, 或增强 Th2 细胞及其分泌细胞因子的效应, 即下调 Th1/

Th2 细胞因子的比例, 可以减轻免疫排斥反应建立免疫耐受状态。本研究结果显示, 大鼠心脏移植术后输注 ADSCs 处理, 与对照组相比血清中 IL-2 浓度降低, 而 IL-10 浓度增高。IL-2 和 IL-10 比例的改变使 Th1/Th2 细胞因子的比例下降, 免疫排斥反应得到一定的抑制, 与病理检查结果相符。说明 ADSCs 处理使 Th1/Th2 细胞分泌的细胞因子水平发生了变化, 从而下调了免疫应答, 减弱急性排斥反应程度, 延长了移植物存活时间。进一步研究发现, 与对照组比较, ADSCs 输注组血清中 IL-2 浓度逐步降低, 且 ADSCs  $10 \times 10^6/\text{只}$  组差异有统计学意义 ( $P = 0.021$ ); 血清中 IL-10 浓度呈剂量相关性逐渐增高, 且各组间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 表明 Th1/Th2 细胞因子比例随着输注 ADSCs 数量的增加而明显下降, 也说明抑制免疫排斥反应程度随着 ADSCs 浓度的增加而逐渐加强。

综上所述, 输注供体同系 ADSCs 对大鼠心脏移植急性排斥反应具有抑制作用, 可以延长移植物存活时间, 并呈良好的剂量依赖性增强, 其中以  $10 \times 10^6/\text{只}$  ADSCs 输注剂量的治疗效果最显著, 但由于实验设定问题超过此剂量作用是否更强尚需再次研究。笔者的研究显示其下调免疫反应的作用可能是通过调整 Th1/Th2 细胞因子 IL-2 和 IL-10 的表达水平, 影响其比例倾向 Th2 细胞方向, 从而发挥抗排斥反应作用。当然, ADSCs 对免疫的调节机制是很复杂的, 且其抗移植排斥反应的应用研究还有许多值得进一步探索。

## 参考文献

- Lee JH, Jeon EJ, Kim N, et al. The synergistic immunoregulatory effects of culture-expanded mesenchymal stromal cells and CD4(+)25(+)Foxp3+ regulatory T cells on skin allograft rejection [J]. PLoS One, 2013, 8(8):e70968
- Cortinovis M, Casiraghi F, Remuzzi G, et al. Mesenchymal stromal cells to control donor-specific memory T cells in solidorgan transplantation [J]. Curr Opin Organ Transplant, 2015, 20(1):79~85
- He Y, Zhou S, Liu H, et al. Indoleamine 2, 3-dioxogenase transfected mesenchymal stem cells induce kidney allograft tolerance by increasing the production and function of regulatory T cells [J]. Transplantation, 2015, 99(9):1829~1838
- Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies [J]. Tissue Eng, 2001, 7(2):211~228
- Casiraghi F, Perico N, Cortinovis M, et al. Mesenchymal stromal cells in renal transplantation: opportunities and challenges [J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12(4):241~253

(下转第 89 页)

活,一部分活化的 JNK 就转位到细胞核中,通过磷酸化而激活多种核内转录因子,从而促进相关靶基因的转录和新蛋白质的合成,发挥相应的生物学效应。有研究报道,1,2,3,4,6-penta-O-galloyl-beta-D-glucose (PGG) 在乳腺癌、肾癌、前列腺癌、肝癌中具有较强的抗肿瘤活性,JNK 在 PGG 导致的细胞凋亡中发挥了重要作用,在 KBM-5 细胞中可以使 JNK 磷酸化水平显著升高,相反 JNK 抑制剂 D-JNKi 阻止 PGG 引起的细胞凋亡<sup>[12]</sup>。JNK 磷酸化后形成 p-JNK, 鸦胆子素 D 作用于结肠癌 HT29 细胞后, 细胞中 JNK 的表达随药物作用时间延长或药物浓度增加而降低, 而 p-JNK 的表达量与 JNK 的表达却相反。在体内实验中,JNK 及 p-JNK 的表达与鸦胆子素剂量及作用时间亦得到了验证。

综上所述,本实验初步探讨了鸦胆子素 D 在体内外抗结肠癌肿瘤的作用及可能的机制,不足之处是由于实验条件和时间的限制,只是阐述了鸦胆子素 D 抗肿瘤部分可能机制。总而言之,中药在治疗结肠癌方面的优势与日俱增,不断被大众认同,在提高 5 年生存率、复发率、无症状生存期及毒性不良反应的减少发挥了长处,鸦胆子中的一种单体鸦胆子素 D 能够抑制结肠癌细胞的增殖并诱导其凋亡,其可能的机制是通过激活 JNK 使其磷酸化实现的。

#### 参考文献

- Nasri H, Rafieiankopaei M. World Cancer Day 2014: "Increasing The Awareness" [J]. Cell J, 2014, 16(3):383-384
- Min LW. Targeting apoptosis pathways in cancer by Chinese medicine [J]. Cancer Lett, 2013, 332(2):304-312
- Shakibaee M, Kraehe P, Popper B, et al. Curcumin potentiates anti-tumor activity of 5-fluorouracil in a 3D alginate tumor microenvironment of colorectal cancer [J]. BMC Cancer, 2015, 15(1):1-15

(上接第 53 页)

- Ma T1, Liu H, Chen W, et al. Implanted adipose-derived stem cells attenuate small-for-size liver graft injury by secretion of VEGF in rats [J]. Am J Transplant, 2012, 12(3):620-629
- Kuo YR, Chen CC, Goto S, et al. Proteomic analysis in serum of rat hind-limb allograft tolerance induced by immunosuppressive therapy with adipose-derived stem cells [J]. Plast Reconstr Surg, 2014, 134(6):1213-1223
- Liu K, Shi B. Influence of adult bone marrow mesenchymal stem cells on solid organ transplantation: Significant candidate cells during tolerance induction [J]. CRTER, 2010, 14(1):147-151
- Inoue S, Popp FC, Koehl GE, et al. Immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells in a rat organ transplant model [J]. Transplantation, 2006, 81(11):1589-1595
- Eggenhofer E, Renner P, Soeder Y, et al. Features of synergism be-

- Banerjee S, Kaseb AO, Wang Z, et al. Antitumor activity of gemcitabine and oxaliplatin is augmented by thymoquinone in pancreatic cancer [J]. Cancer Res, 2009, 69(13):5575-5583
- Lau ST, Lin ZX, Leung PS. Role of reactive oxygen species in brucein D-mediated p38-mitogen-activated protein kinase and nuclear factor- $\kappa$ B signalling pathways in human pancreatic adenocarcinoma cells [J]. Br J Cancer, 2010, 102(3):583-593
- Lau ST, Lin ZX, Liao Y, et al. Brucein D induces apoptosis in pancreatic adenocarcinoma cell line PANC-1 through the activation of p38-mitogen activated protein kinase [J]. Cancer Lett, 2009, 281(1):42-52
- Li C, Ma D, Man C, et al. Ulinastatin attenuates LPS-induced human endothelial cells oxidative damage through suppressing JNK/c-Jun signaling pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 474(3):572-578
- Ansideri F, Lange A, Elgokha A, et al. Fluorescence polarization-based assays for detecting compounds binding to inactive JNK3 and p38 MAP kinase [J]. Analy Biochem, 2016, 503:28-40
- Bogoyevitch MA, Kobe B. Uses for JNK: the many and varied substrates of the c-Jun N-terminal kinases [J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2007, 70(4):1061-1095
- Liu G, Song J, Guo Y, et al. Astragalus injection protects cerebral ischemic injury by inhibiting neuronal apoptosis and the expression of JNK3 after cerebral ischemia reperfusion in rats [J]. Behav Brain Functions, 2013, 9(1):36
- Xu L, Yu J, Zhai D, et al. Role of JNK activation and mitochondrial bax translocation in allicin-induced apoptosis in human ovarian cancer SKOV3 cells [J]. Evidence-based Complementary Alternative Med: eCAM, 2013, 2014(3):378684
- Kwon TR, Jeong SJ, Lee HJ, et al. Reactive oxygen species-mediated activation of JNK and down-regulation of DAXX are critically involved in penta-O-galloyl-beta-d-glucose-induced apoptosis in chronic myeloid leukemia K562 cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 424(424):530-537

(收稿日期:2016-12-26)

(修回日期:2017-04-04)

tween mesenchymal stem cells and immunosuppressive drugs in a murine heart transplantation model [J]. Transpl Immunol, 2011, 25(2/3):141-147

- Wu S, Wang Z, Bharadwaj S, et al. Implantation of autologous urine derived stem cells expressing vascular endothelial growth factor for potential use in genitourinary reconstruction [J]. J Urol, 2011, 186(2):640-6477
- Lal G, Nakayama Y, Sethi A, et al. Interleukin-10 from marginal zone precursor B-cell subset is required for costimulatory blockade-induced transplantation tolerance [J]. Transplantation, 2015, 99(9):1817-1828
- Moon BI, Kim TH, Seoh JY. Functional modulation of regulatory T cells by IL-2 [J]. PLoS One, 2015, 10(11):e0141864

(收稿日期:2017-02-28)

(修回日期:2017-03-24)