参考文献

1 Park YM, Yoo SH, Kim SH. Adipose – derived stem cells induced EMT – like changes in H358 lung cancer cells[J]. Anticancer Res, 2013,33(10): 4421 – 4430

2 Gros J, Tabin CJ. Vertebrate limb Bud formation is initiated by localized epithelial – to – mesenchymal transition[J]. Science, 2014. 343(6176): 1253 – 1256

3 Guan X. Cancer metastases: challenges and opportunities[J]. Acta Pharm Sin B, 2015,5(5):402 – 418

4 Qian X, Anzovino A, Kim S, *et al*. N – cadherin/FGFR promotes metastasis through epithelial – to – mesenchymal transition and stem/progenitor cell – like properties[J]. Oncogene, 2014, 33(26): 3411 – 3421

5 Chen D, Liu S, Ma H, *et al*. Paracrine factors from adipose – mesenchymal stem cells enhance metastatic capacity through Wnt signaling pathway in a colon cancer cell co – culture model[J]. Cancer Cell Int, 2015, 15: 42

6 Sekine K, Ohuchi H, Fujiwara M, *et al*. Fgf10 is essential for limb and lung formation[J]. Nat Genet, 1999, 21(1): 138 – 141

7 Itoh N, Ohta H. Fgf10: a paracrine – signaling molecule in development, disease, and regenerative medicine[J]. Curr Mole Med, 2014,14(4): 504 – 509

8 Saito S, Morishima K, Ui T, *et al*. The role of HGF/MET and FGF/FGFR in fibroblast – derived growth stimulation and lapatinib – resistance of esophageal squamous cell carcinoma[J]. BMC Cancer, 2015,15: 82

9 Castro MA, de Santiago I, Campbell TM, *et al*. Regulators of genetic risk of breast cancer identified by integrative network analysis[J]. Nat Genet, 2016, 48(1): 12 – 21

10 Sun Q, Lin P, Zhang J, *et al*. Expression of fibroblast growth factor 10 is correlated with poor prognosis in gastric adenocarcinoma[J]. Tohoku J Exp Med, 2015, 236(4): 311 – 318

11 Kanehira M, Kikuchi T, Santoso A, *et al*. Human marrow stromal cells downsize the stem cell fraction of lung cancers by fibroblast growth factor 10[J]. Mole Cell Biol, 2014, 34(15): 2848 – 2856

（收稿日期:2017 – 08 – 23）
（修回日期:2017 – 10 – 09）

神经干细胞脑出血大鼠脑内移植对 T 淋巴细胞亚群的影响

高 鲁 叶 雷 李仲颖 单 明 程宏伟

摘 要 目的 探讨神经干细胞(neural stem cells,NSCs)移植入脑出血大鼠模型脑内后,观察脑组织内和血液中 T 淋巴细胞亚群的变化。**方法** 选择成年雄性 SD 大鼠作为模型动物,采用Ⅳ型胶原酶诱导法建立脑出血模型,脑出血后 3h 移植神经干细胞,3 天进行各项指标检测。应用流式细胞仪分析脑组织与血液中的 T 淋巴细胞亚群变化。应用酶联免疫吸附试验检测脑组织与血液中细胞因子的变化。通过组织免疫荧光了解 T 淋巴细胞与 NSCs 在脑出血大鼠脑内的分布情况。**结果** 在血液中,与对照组相比较,NSCs 移植组能够增加调节性 T 细胞(regulatory T cells,Treg)与 $CD4^+$ T 细胞表达,减少 γδT 与 $CD8^+$ T 细胞表达。在脑组织中,NSCs 移植组能够增加 Treg 细胞表达,减少 γδT、$CD4^+$ T 和 $CD8^+$ T 细胞表达。与对照组比较,NSCs 移植组增加血液与脑组织中 IL – 4(interleukin – 4)、IL – 10(interleukin – 10)和 TGF – β(transforming growth factor – β)的表达,并且减少 IL – 6(interleukin – 6)与 IFN – γ(interferon – γ)的表达。**结论** 脑出血早期 NSCs 脑内移植促进保护性的 T 细胞亚群和抑制破坏性的 T 细胞亚群表达,提示移植的 NSCs 可能通过发挥免疫调节作用起到神经保护作用。

关键词 脑出血 神经干细胞移植 T 淋巴细胞亚群 免疫调节作用
中图分类号 R3 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.06.014

Effects of Neural Stem Cells Intracerebral Transplantion on T Lymphocyte Subpopulations in Intracerebral Hemorrhage Rats. *Gao Lu, Ye Lei, Li Zhongying, et al. Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Anhui 230032, China*

Abstract Objective To discuss the role of neural stem cells(NSCs) intracerebral transplantation in the modulation of T lymphocyte subpopulations in the brain and blood after intracerebral hemorrhage in rats. **Methods** NSCs were injected intracerebrally at 3 hours after collagenase induced ICH in sprague dawley rat models. All experimental results were tested at 3 days after ICH. Flow cytometry was

基金项目:安徽省自然科学基金资助项目(1708085MH211)
作者单位:230032 合肥,安徽医科大学第一附属医院神经外科
通讯作者:程宏伟,电子信箱:1305345296 @ qq.com

used to quantify T lymphocyte subpopulations in the brain and blood 3 days post – ICH. Cytokine enzyme – linked immunosorbent assay (ELASA) investigated changes in the levels of inflammatory mediators. Immunohistochemistry detect distribution of injected NSCs and invaded T lymphocyte in the brain. **Results** In the blood, Treg cells and $CD4^+$ T cells increased but γδT and $CD8^+$ T cells decreased in the NSCs – ic – 3h group compared to the vehicle – injected control animals. NSCs – ic – 3h group detected Treg cells infiltration increasion and γδT, $CD4^+$ T and $CD8^+$ T cells infiltration decreasion in the brain after ICH. We also observed that expression of anti – inflammatory cytokines, IL – 4, IL – 10 and TGF – β increased while expression of pro – inflammatory cytokines, IL – 6, and IFN – γ decreased in the brain and blood after NSCs transplantation. **Conclusion** Our data suggest that early intracerebral NSCs injection after ICH protect brain injury mainly by promoting protective T lymphocyte expression and inhibiting detrimental T lymphocyte expression.

Key words ICH; NSCs transplantation; T lymphocyte subpopulations; Immunomodulatory effects

脑出血具有较高的致死率与致残率,脑出血后生存者大多留有严重的神经功能障碍,其发病机制复杂[1,2]。研究证实固有性和获得性免疫反应均参与脑出血后脑血肿及脑损伤的病理生理过程[3]。最近研究发现脑出血急性期T淋巴细胞进入脑内,同时在缺血性脑卒中研究中证实调节性T淋巴细胞可减轻脑卒中后脑损伤,认为γδT、$CD4^+$T和$CD8^+$T细胞可加重卒中后脑损伤[4~7]。

近年来,随着神经干细胞移植实验的不断深入且取得了一定的进展,多数研究认为神经干细胞促进脑出血神经功能恢复的机制是由于其分化为神经元并与出血周围原先的神经元建立突触联系[8,9]。但是,部分国外和笔者前期的研究表明神经干细胞可能是通过调节免疫反应而达到神经保护作用的[10,12]。体内与体外实验均已证实神经干细胞可调节T淋巴细胞的增殖、代谢与凋亡[13,14]。这些前期研究结果为应用神经干细胞移植调节脑出血后T淋巴细胞亚群和发挥免疫调节作用奠定了基础。

因此,本课题主要研究脑出血后大鼠脑内与血液中T淋巴亚群的分布情况以及神经干细胞在出血急性期脑内移植能否影响脑出血后的T淋巴细胞分布。

材料与方法

1. 脑出血模型建立:115只SD雄性大鼠(280~320g,由温州医科大学动物实验中心提供)经水合氯醛麻醉(0.4ml/kg),固定于立体定向仪(KOPF),根据大鼠脑立体定位图谱[15],于前囟旁开0.3mm处钻孔,暴露硬脑膜,微量注射针吸取0.25IU/μl的Ⅳ胶原酶1μl(实验对照组注射1μl生理盐水),以硬脑膜为零点,缓慢进针,深度为0.5mm,以0.2μl/min的速度缓慢注射,注射完毕后,停针3min,缓慢退针,时间约2min,退针后骨蜡封闭,缝合,术后大鼠在室温、充足水和食物下恢复。

2. 神经干细胞培养:GFP – NSCs原代购于广州赛业公司(No. MUBNF – 01001),用DMEM/F12培养液培养,培养液含20ng/ml EGF, 12.5ng/ml bFGF和1×B27。37℃、5% CO_2 培养箱中培养,根据细胞生长速度和培养液颜色变化,每4~7天进行传代1次。

3. 神经干细胞移植:脑出血术后3h,将体积5μl由无血清培养液悬浮的GFP – NSCs(细胞密度1×10^5/μl)沿原针孔注入脑组织,以硬膜平面为零点,进针深度4.0mm,缓慢注入,约10min,停针10min,缓慢拔出,骨蜡封闭,缝合,术后大鼠在室温、充足水和食物下恢复。

4. 脑组织内淋巴细胞分离提取:大鼠麻醉后经心脏灌注200ml生理盐水,取出脑组织后放入冰冷的RPMI 1640培养液中,切去中脑和小脑后沿中线将大脑分为左右两个脑半球,每个脑半球放入一个35mm的培养皿中加入2ml的冰冷的消化液(DMEM中含1mg/ml胶原酶,0.1mg/ml DNA酶),将脑组织剪碎后放入培养箱消化,37℃、180r/min离心45min。消化结束后将培养皿至于冰上终止消化。然后将消化后的脑半球通过40μm的细胞过滤网,用1ml的PBS冲洗过滤网后将收集到的细胞悬液转入15ml离心管1200r/min,离心5min,弃去上层溶液,得到沉淀用30% percoll 4ml悬浮。3.5ml,37%的Percoll置于3.5ml,70%的Percoll上后用4ml,30%的Percoll细胞悬浮液置于37% Percoll上,37℃、500×g离心20min。在Percoll的37%和70%界面收集细胞后1200r/min离心5min,弃去上清得到沉淀用PBS悬浮以备染色使用。

5. 血液中淋巴细胞提取:用EDTA抗凝管抽取大鼠静脉血1ml后加入DMEM 1ml后充分混匀,将其缓慢加入相同体积的大鼠淋巴细胞分离液之上,37℃、2000r/min离心30min。吸管吸取单核细胞层后加入5倍体积的PBS后混匀,37℃、2000r/min离心10min。去除上清液后再加入5ml PBS混匀,37℃、1500r/min离心10min。去除上清后PBS悬浮细胞以

备染色使用。

6. 流式细胞仪分析：根据 eBioscience 细胞表面和胞内抗原染色方法分别进行抗大鼠 CD3APC、CD4FITC、CD8PE、CD25FITC、$FOXP_3$PE、γδTCRPE 及其对应的同型对照抗体染色。笔者使用 BD 公司的 Calibur 流式细胞仪进行染色细胞的检测，将流式得到的数据使用 Flowjo 分析软件进行分析。

7. 细胞因子检测：取血肿周围纹状体脑组织约 100mg 加入 0.9ml 的 PBS 中，放到冰上进行组织匀浆。12000r/min 离心 30min 后取上清液放入 -80℃冻存。抽取大鼠静脉血 5ml，室温下放置 2h 后得到血清，吸出 -80℃冻存。冻存的脑组织和血清标本用 IL-4、IL-6、IL-10、TGF-β 和 IFN-γ 酶联免疫试剂盒（购买于美国 R&D 公司）检测。

8. 免疫荧光鉴定：（1）脑出血和移植后 3 天的大鼠麻醉后经心脏灌注 200ml 生理盐水，然后再用 4% 多聚甲醛 50ml 灌注。取出脑组织放入 4% 多聚甲醛中后固定 2h，再放入 30% 蔗糖中沉淀过夜，置入 -80℃冰箱中备用。（2）取进针点前后各 2mm 的脑组织切片各一张，固定于载玻片上，丙酮固定。（3）用 0.01mol/L PBS（pH 值为 7.2）漂洗 3 次，每次 5min，1% 曲通 15min，再用 0.01mol/L PBS（pH 值为 7.2）漂洗 3 次，每次 5min。（4）每张切片滴加 5% 山羊血清封闭 1h，倾去血清，加鼠抗 CD3 单克隆抗体，4℃孵育过夜。（5）用 0.01mol/L PBS 漂洗 3 次，每次 5min，加入 FITC 标记的山羊抗鼠 IgG 37℃孵育 1h。（6）用 0.01mol/L PBS 漂洗 3 次，每次 5min，抗荧光簇灭剂封片。（7）荧光显微镜下随机取 5 个视野，观察 NSCs 和 T 淋巴细胞的分布情况。

9. 统计学方法：所有数据使用 Prism 统计学软件进行统计分析，结果以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）形式表达。均数之间的比较用 t 检验和两因素方差分析（如果方差分析结果有统计学意义，则进一步进行两两比较，方法如 *Dunnett's* 检验），以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 脑出血后 T 淋巴细胞亚群在大鼠脑内分布情况：脑出血后 T 淋巴细胞进入脑实质内已得到证实[4]。笔者探究的是脑出血后 T 淋巴细胞亚群在脑内的分布情况。流式细胞分析表明 T 淋巴细胞亚群的类型在生理盐水对照组、脑出血对侧脑半球和出血侧脑半球是相同的，但是，各个亚群细胞的绝对数是不同的。与对照组和出血脑半球对侧相比，出血侧脑半球 γδT、$CD4^+$T 和 $CD8^+$T 细胞明显增加且具有统计学意义（图 1）。

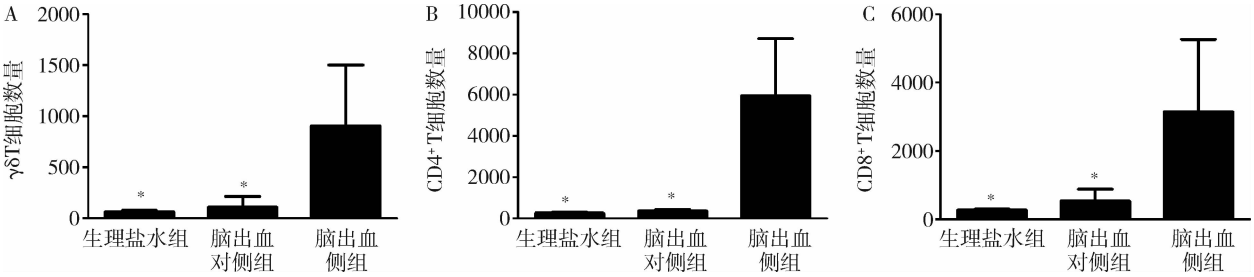


图 1 脑出血后 3 天脑组织内 T 淋巴细胞亚群分布情况

流式细胞分析表明脑出血侧组 γδT（A）、$CD4^+$T（B）和 $CD8^+$T（C）细胞明显增加；与脑出血侧组比较，$^*P < 0.05$

2. 脑出血后血液中 T 淋巴细胞亚群的改变：血液中单核细胞总数在脑出血组和生理盐水对照组无明显差别，但脑出血组 T 淋巴总数明显降低。每份血液在流式细胞仪上均计数 100000 个细胞，脑出血组 γδT 细胞明显增加（图 2A），$CD8^+$T 和 Treg 细胞在各组中比较差异无统计学意义（图 2 中 B、C）。然而，$CD4^+$T 细胞在脑出血组血液中降低，差异有统计学意义（图 2D）。

3. 神经干细胞移植对脑出血大鼠脑内 T 淋巴细胞亚群的影响：神经干细胞移植降低脑出血大鼠脑组织内 γδT、$CD4^+$T 和 $CD8^+$T 细胞的绝对数（图 3 中 A～C，图 4 中 A、B）。神经干细胞移植增加脑出血大鼠脑内 Treg 细胞绝对数以及比例（图 3D，图 4C）。

4. 神经干细胞移植改变脑出血大鼠血液内 T 淋巴细胞亚群：流式细胞仪计数每份血液 100000 个单核细胞，神经干细胞移植降低血液中 γδT 和 $CD8^+$T 细胞绝对数（图 5 中 A、C），Treg 细胞绝对数增加。神经干细胞移植恢复了脑出血后血液中 $CD4^+$T 细胞数减少（图 5 中 B、D）。

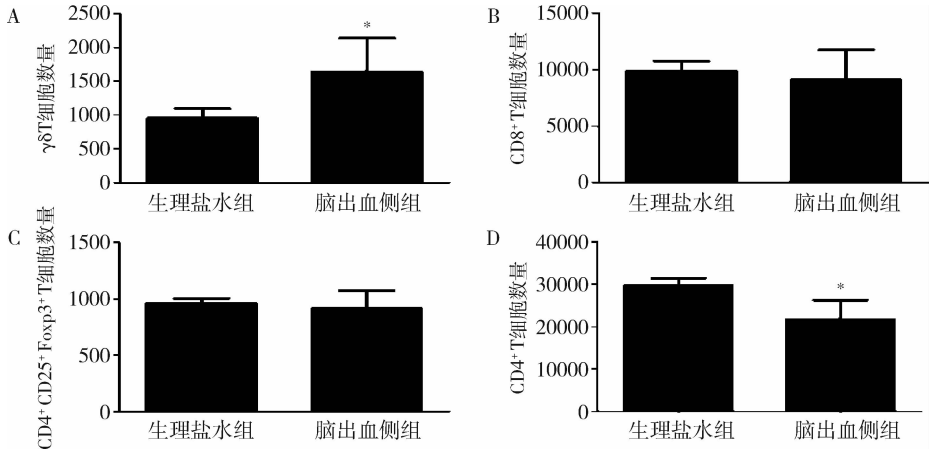


图 2　脑出血后 3 天 T 淋巴细胞亚群血液中分布情况

血液中 γδT 细胞增加(A),$CD8^+$ T 和 Treg 细胞在各组中差异无统计学意义(B、C)。$CD4^+$ T 细胞降低(D);与生理盐水组比较,$^*P<0.05$

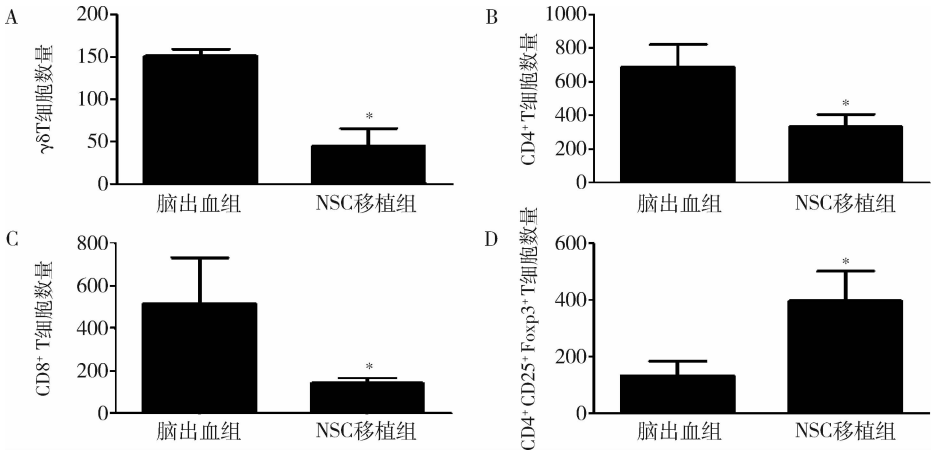


图 3　神经干细胞移植对脑出血大鼠脑内 T 淋巴细胞亚群的影响

脑出血后 3h 神经干细胞移植降低脑组织内 γδT、$CD4^+$ T 和 $CD8^+$ T 细胞(A、B、C),增加 Treg 细胞(D);与脑出血组比较,$^*P<0.05$

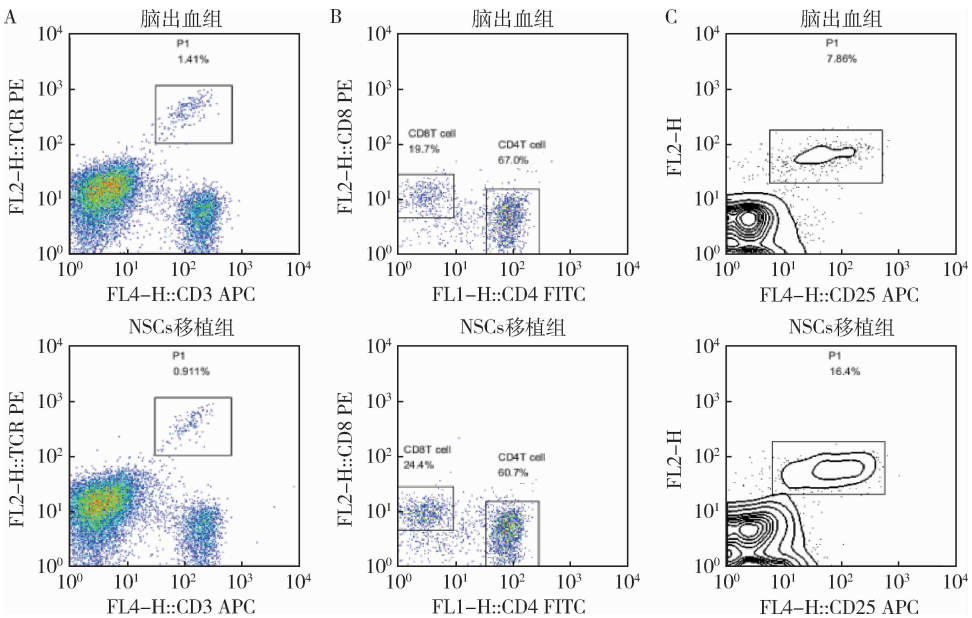


图 4　流式细胞分析表明神经干细胞移植对对脑出血大鼠脑内 T 淋巴细胞亚群的影响

神经干细胞移植降低脑组织内 γδT、$CD4^+$ T 和 $CD8^+$ T 细胞绝对数(A、B),Treg 细胞比列增加(C)

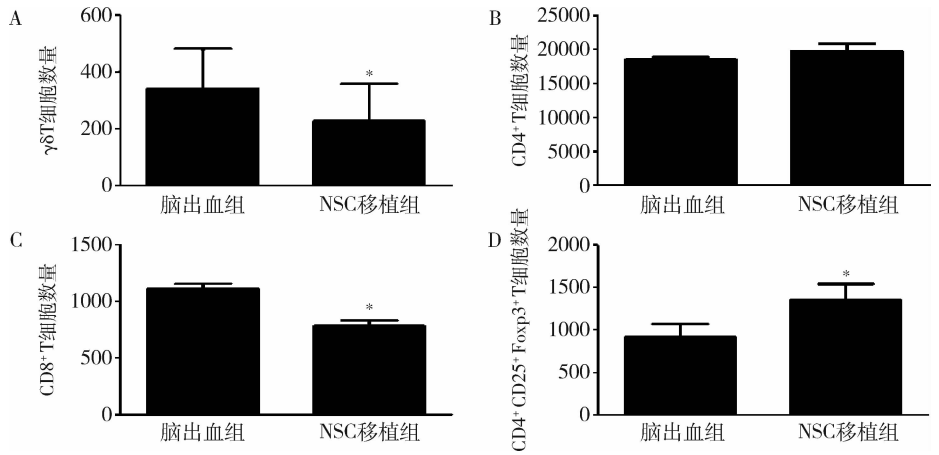


图 5　神经干细胞移植改变脑出血大鼠血液内 T 淋巴细胞亚群

神经干细胞移植降低血液中 γδT 和 $CD8^+$ T 细胞绝对数(A、C),Treg 细胞绝对数增加(D),神经干细胞移植恢复脑出血后血液中 $CD4^+$ T 细胞数减少(B);与脑出血组比较,$^*P<0.05$

5. 神经干细胞移植改变脑组织与血液中炎性因子水平:IL－6 与 IFN－γ 在脑出血大鼠脑组织内与血液中均有增加,TGF－β 与 IL－10 仅在脑出血大鼠血液中有增加,然而 IL－4 在脑出血大鼠脑组织内和血液中均无明显变化(图 6A)。神经干细胞移植降低脑组织与血液中 IL－6 与 IFN－γ 表达,增加了脑组织与血液中 TGF－β、IL－10 和 IL－4 的表达(图 6B)。

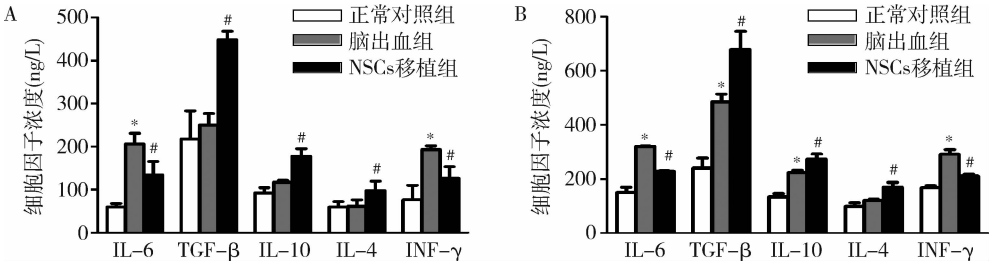


图 6　神经干细胞移植改变脑组织与血液中炎性因子表达水平

脑出血后 3 天脑组织与血液中 IL－6 和 IFN－γ 增加,TGF－β 与 IL－10 仅在血液中增加,IL－4 在脑组织与血液中均无明显变化(A)。神经干细胞移植降低脑组织与血液中 IL－6 与 IFN－γ 表达,增加了脑组织与血液中 TGF－β、IL－10 和 IL－4 的表达(B)。与正常对照组比较,$^*P<0.05$;与脑出血组比较,$^\#P<0.05$

6. 神经干细胞与 T 淋巴细胞在脑出血大鼠脑内分布:大多数 CD3 阳性的 T 淋巴细胞位于血肿中央,仅见少数位于血肿边缘(图 7A),出血对侧脑半球未见 CD3 阳性的 T 淋巴细胞(图 7B)。神经干细胞移植后 3 天神经干细胞主要位于血肿中央并向边缘迁移(图 7C)。

讨　论

本课题主要研究神经干细胞对 T 淋巴细胞的免疫调节作用,以及探讨其可能的调节机制。脑出血超急性期(脑出血后 3h)神经干细胞移植减少脑组织内破外性 T 淋巴细胞亚群数量(如 γδT、$CD4^+$ T 和 $CD8^+$ T 细胞),增加脑保护性 Treg 细胞数量。血液中 γδT、$CD8^+$ T 和 Treg 细胞数量的变化与脑组织 T 淋巴细胞亚群变化是相似的。然而,神经干细胞移植可恢复脑出血后血液中 $CD4^+$ T 淋巴细胞数量的降低。此外,神经干细胞移植可发挥抗炎作用,通过降低脑组织和血液中促炎因子的表达而增加抗炎因子的表达。

研究表明细胞与体液免疫在脑卒中后脑损伤中发挥重要作用。因此,笔者可以假设进入脑组织内不同的 T 淋巴细胞亚群可以起到加重或减轻出血性脑损伤的作用,同时也提示 T 淋巴细胞靶向治疗有可能成为脑出血一种新的治疗策略。

近年来大多数研究认为神经干细胞促进脑出血后神经功能恢复主要通过替代损失的神经元以及与原有的神经元建立神经联系[16,17]。然而,越来越多

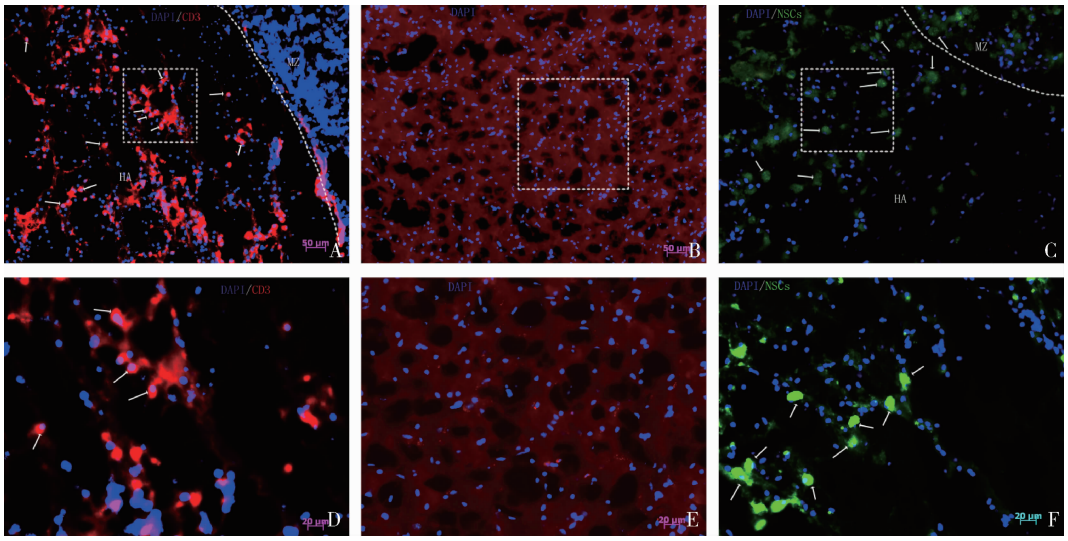


图 7　神经干细胞与 T 淋巴细胞在脑出血大鼠脑内分布

神经干细胞携带转染的绿色荧光蛋白(绿色),T 细胞使用 CD3 染色(红色)。免疫荧光研究表明 CD3 阳性的 T 淋巴细胞主要位于血肿中央,仅可见少数位于血肿边缘(A),脑出血对侧脑半球未见 CD3 阳性的 T 淋巴细胞(B)。神经干细胞主要位于血肿中央并向边缘迁移(C)。A 与 C 中虚线表示血肿边缘,D ~ F 是 A ~ C 中虚线方框的放大图像。白色箭头表示阳性细胞。HA 表示血肿区,WZ 表示血肿边缘区。A ~ C. ×200;D ~ F. ×400

的研究表明神经干细胞促进神经功能恢复是通过免疫调节作用而不是直接的替代损失的神经元。在脑脊髓炎动物模型中,移植的神经干细胞抑制 T 淋巴细胞活性和诱导 T 淋巴细胞凋亡达到神经保护作用。体外神经干细胞与 T 淋巴细胞共培养研究表明神经干细胞通过分泌因子或接触抑制阻止 T 淋巴细胞增殖[18,19]。因此,本研究首次报道脑出血超急性期神经干细胞脑内移植通过作用于 T 淋巴细胞亚群调节脑组织内和血液内免疫反应。

该实验证实脑出血后不同的 T 淋巴细胞亚群进入脑组织和超早期的神经干细胞移植可改变进入脑组织 T 淋巴细胞亚群的数量。T 淋巴细胞亚群进入脑实质内主要通过两个途径:一部分细胞从血肿区向周围迁移,一部分细胞经破坏的血 - 脑脊液屏障进入[20]。免疫荧光观察发现神经干细胞主要集中在血肿中心并向边缘迁移。因此,神经干细胞可能通过直接修复破坏的血 - 脑脊液屏障或通过接触抑制阻止破坏性的 T 淋巴细胞的跨膜转移。神经干细胞也可能通过释放趋化因子促进保护性的 T 淋巴细胞进入脑实质内。

中枢神经系统、内分泌系统和免疫系统,三者之间相互作用。移植的神经干细胞可改变脑组织内环境,如炎性因子、免疫调节因子以及生长因子表达水平发生改变,从而激活神经内分泌系统如下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴和交感神经系统[21]。这两个激活的系统随后释放皮质醇和儿茶酚胺调节免疫系统并引起血液中 T 淋巴细胞亚群的改变。

脑组织中多种细胞分泌炎性因子,其对脑卒中可产生有利或不利的作用。缺血性脑卒中研究发现,IFN - γ 主要由 T 淋巴细胞分泌,用其抗体中和IFN - γ 后可缩小梗死面积。TGF - β 由神经元、神经胶质细胞以及巨噬细胞分泌,可抑制辅助性 T 细胞反应和促进 Treg 细胞发育。与其同时,IL - 10 由多种细胞分泌包括 Treg 细胞,具有神经保护和抗炎作用。本研究表明移植的神经干细胞可降低 IFN - γ 表达,增加 TGF - β 和 IL - 10 的表达。这一结果不仅提示神经干细胞的抗炎作用,也可从另一侧面反映出脑组织和血液中 T 淋巴细胞亚群的改变。神经干细胞移植增加脑组织中 IL - 4 表达,IL - 4 主要是由 TH1 细胞分泌的抗炎因子。

综上所述,本研究为神经干细胞早期脑内移植调节脑出血后免疫反应提供了新的认识。笔者揭示了移植的神经干细胞影响脑组织和血液中 T 淋巴细胞亚群,提示 NSCs 可能发挥免疫调节效应而达到脑保护作用。

参考文献

1　Broderick JP, Adams HP, Barsan W, *et al*. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke

council, american heart association[J]. Stroke, 1999,30:905 - 915
2 Loftspring MC, Hansen C, Clark JF. A novel brain injury mechanism after intracerebral hemorrhage: The interaction between heme products and the immune system[J]. Med Hypotheses, 2010,74:63 - 66
3 Hallenbeck J, Hansson G, Becker K. Immunology of ischemic vascular disease: plaque to attack[J]. Trends Immunol,2005,26:550 - 556
4 Loftspring MC, McDole J, Lu A, *et al*. Intracerebral hemorrhage leads to infiltration of several leukocyte populations with concomitant pathophysiological changes[J]. J Cerebral Blood Flow Metab,2008,29:137 - 143
5 Liesz A, Suri - Payer E, Veltkamp C, *et al*. Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke[J]. Nat Med,2009,15:192 - 199
6 Yilmaz G. Role of T lymphocytes and interferon - γ in ischemic stroke[J]. Circulation,2006,113:2105 - 2112
7 Shichita T, Sugiyama Y, Ooboshi H, *et al*. Pivotal role of cerebral interleukin - 17 - producing γδT cells in the delayed phase of ischemic brain injury[J]. Nat Med,2009,15:946 - 950
8 Jeong SW. Human neural stem cell transplantation promotes functional recovery in rats with experimental intracerebral hemorrhage[J]. Stroke,2003,34:2258 - 2263
9 Kelly S. Transplanted human fetal neural stem cells survive, migrate, and differentiate in ischemic rat cerebral cortex[J]. Proc Nat Acad Sci,2004,101:11839 - 11844
10 李秋霖, 王振忠, 方剑波, 等. 神经干细胞在脑出血大鼠脑内移植后对 IL - 6、TNF - α 表达的影响[J]. 中华神经外科杂志, 2010,26:272 - 276
11 Pluchino S, Zanotti L, Rossi B, *et al*. Neurosphere - derived multipotent precursors promote neuroprotection by an immunomodulatory mechanism[J]. Nature,2005,436:266 - 271
12 Pluchino S QA, Brambilla E, Gritti A, *et al*. Injection of adult neurospheres induces recovery in a chronic model of multiple sclerosis[J]. Nature,2003,422: 688 - 694
13 Einstein O, Grigoriadis N, Mizrachi - Kol R, *et al*. Intraventricular transplantation of neural precursor cell spheres attenuates acute experimental allergic encephalomyelitis[J]. Mol Cell Neurosci,2003,24:1074 - 1082
14 Wang L, Shi J, van Ginkel FW, *et al*. Neural stem/progenitor cells modulate immune responses by suppressing T lymphocytes with nitric oxide and prostaglandin E_2[J]. Exp Neurol,2009,216:177 - 183
15 诸葛启钏. 大鼠脑立体定位图谱[J]. 北京:人民卫生出版社, 2005:75 - 80
16 Lee HJ, Kim KS, Kim EJ, *et al*. Brain Transplantation of immortalized human neural stem cells promotes functional recovery in mouse intracerebral hemorrhage stroke model[J]. Stem Cells, 2007, 25:1204 - 1212
17 Wennersten A, Xia M. Proliferation, migration, and differentiation of human neural stem progenitor cells after transplantation into a rat model of traumatic brain injury[J]. J Neurosurg,2004,100:88 - 96
18 Kim SY, Cho HS, Yang SH, *et al*. Soluble mediators from human neural stem cells play a critical role in suppression of T - cell activation and proliferation[J]. J Neurosci Res,2009,87:2264 - 2272
19 Knight J, Hackett C, Breton J, *et al*. Cross - talk between $CD4^+$ T - cells and neural stem/progenitor cells[J]. J Neurol Sciences,2011,306:121 - 128
20 Xi G, Keep RF, Hoff JT. Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage[J]. The Lancet Neurol,2006,5:53 - 63
21 Elenkov I, Chrousos GP, Sylvester E. The Sympathetic nerve—an integrative interface between two supersystems the brain and the immune syste[J]. Pharmacol Rev,2000,52:595 - 638

(收稿日期:2017 - 09 - 21)
(修回日期:2017 - 09 - 23)

特发性膜性肾病肾小管间质损伤与临床病理相关性研究

秦美君 李虎才 王立新

摘 要 目的 探讨特发性膜性肾病伴肾小管间质损伤的临床表现和病理特点。**方法** 回顾性分析笔者医院自 2010 年 9 月 ~2016 年 12 月经肾穿刺活检确诊并具有较完整临床资料的 329 例特发性膜性肾病患者,其中根据肾小管间质损伤程度分为 4 组,0 级(52 例)、Ⅰ级(246 例)、Ⅱ级(22 例)、Ⅲ级(9 例),各组两两比较,分析其临床及病理特点,并对有统计学意义的指标

基金项目:国家中医药管理局行业专项基金资助项目(2015KT1016)
作者单位:510405 广州中医药大学第二临床医学院、广州中医药大学第二附属医院、广东省中医院(秦美君、李虎才);广州中医药大学第二附属医院、广东省中医院(王立新)
通讯作者:王立新,教授,主任医师,博士生导师,电子信箱:wanglixin1210@163.com