

肾脏病专栏·实验研究

干细胞因子联合粒细胞集落刺激因子对单侧输尿管梗阻大鼠骨髓干细胞及内皮祖细胞的动员作用

张建江, 易著文, 党西强, 何小解, 吴小川

(中南大学湘雅二医院小儿肾脏病研究室, 湖南省小儿肾脏病临床中心, 湖南 长沙 410011)

[摘要] 目的 探讨干细胞因子(SCF)联合粒细胞集落刺激因子(G-CSF)对单侧输尿管梗阻(UUO)大鼠骨髓干细胞及内皮祖细胞的动员作用。方法 56只Wistar大鼠随机分为7组:正常对照组、SCF组、G-CSF组、SCF联合G-CSF组(SCF-G组)、假手术组、UUO组、SCF联合G-CSF用于UUO组(UUO+SCF-G组)。实验第5天采集血标本后:①流式细胞仪检测静脉血单个核细胞中CD34⁺、CD34⁺/CD133⁺细胞;②检测血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶、尿素氮、肌酐水平。结果 ①对照组大鼠静脉血单个核细胞中CD34⁺细胞为(0.13±0.01)%,假手术组CD34⁺细胞为(0.24±0.06)%与对照组比较差异无显著性($P>0.05$);其余各组与对照组比较CD34⁺细胞百分率均明显增高($P<0.05$),以UUO+SCF-G组(3.04±0.42)%及SCF-G组(2.10±0.28)%增高最为明显;②对照组大鼠静脉血单个核细胞中CD34⁺/CD133⁺细胞为(0.02±0.01)%,假手术组CD34⁺/CD133⁺细胞(0.05±0.02)%与对照组比较差异无显著性($P>0.05$);其余各组与对照组比较CD34⁺/CD133⁺细胞百分率均明显增高($P<0.05$),以UUO+SCF-G组(0.73±0.17)%增高最为明显;③7组血清尿素氮、肌酐、谷丙转氨酶水平无明显增高, UUO组谷草转氨酶水平较其他6组增高,差异有显著性。结论 SCF和G-CSF对干细胞和内皮祖细胞的动员效果并非完全呈平行关系,联合使用可提高内皮祖细胞和干细胞的动员率,短期内未见肝、肾毒副作用。

[中国当代儿科杂志, 2007, 9(2): 144-148]

[关键词] 单侧输尿管梗阻;骨髓干细胞;内皮祖细胞;干细胞因子;粒细胞集落刺激因子;大鼠

[中图分类号] R-33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2007)02-0144-05

Mobilization effects of SCF along with G-CSF on bone marrow stem cells and endothelial progenitor cells in rats with unilateral ureteral obstruction

ZHANG Jian-Jiang, YI Zhu-Wen, DANG Xi-Qiang, HE Xiao-Jie, WU Xiao-Chuan. Laboratory of Pediatric Nephrology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China (Yi Z-W, Email: yizhuwen@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective To study the mobilization effects of stem cell factor (SCF) along with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) on bone marrow stem cells and endothelial progenitor cells in rats with unilateral ureteral obstruction (UUO). **Methods** Fifty-six healthy male Wistar rats were randomly divided into seven groups: control, SCF, G-CSF, SCF + G-CSF, Sham-operated, UUO and UUO + SCF + G-CSF groups ($n=8$ each). The rats from the control, SCF, G-CSF and SCF + G-CSF groups were hypodermically injected with normal saline (2 mL/kg), SCF (200 μ g/kg), G-CSF (200 μ g/kg) and SCF along with G-CSF respectively for 5 days. The rats from the UUO and UUO + SCF + G-CSF groups were subjected to the ligation of right ureter and then were hypodermically injected with normal saline (2 mL/kg) and SCF (200 μ g/kg) + G-CSF (200 μ g/kg) respectively for 5 days. The sham-operated group had the same operative approach as the UUO and the UUO + SCF + G-CSF groups but the right ureter was not ligated. After operation they received a hypodermal injection of 2 mL/kg normal saline for 5 days. Five days later blood samples were collected. The percentages of CD34⁺ and CD34⁺/CD133⁺ cells in intravenous blood mononuclear cells were detected by flow cytometry. Serum contents of glutamate-pyruvate transaminase (GPT), glutamic oxalacetic transaminase (GOT), urea nitrogen and creatinin were measured. **Results** Except for the sham-operated group, the other five groups (SCF, G-CSF, SCF + G-CSF, UUO and UUO + SCF + G-CSF groups) had significantly higher percentage of CD34⁺ cells and CD34⁺/CD133⁺ cells in intravenous blood mononuclear cells than the control group ($P<0.05$). There were significant differences in the percentage of CD34⁺ cells and CD34⁺/CD133⁺ cells among the five groups ($P<0.05$). The UUO + SCF + G-CSF group showed the highest percentage of CD34⁺ cells and CD34⁺/CD133⁺ cells, followed by the SCF + G-CSF group. There were

[收稿日期] 2007-01-01; [修回日期] 2007-02-16

[基金资助] 国家自然科学基金(项目号:30672251、30500546);教育部博士点基金(项目号:20040533043);湖南省重点学科建设基金资助

[作者简介] 张建江,男,博士,主治医师。现在郑州大学第一附属医院儿科工作,邮编:450052。

[通讯作者] 易著文,男,教授,博士生导师,中南大学湘雅二医院儿科,邮编:410011。

no significant differences in serum contents of GPT, urea nitrogen and creatinin among the seven groups. Except the UUO group showed higher GOT contents, there were no significant differences in the GOT contents among the other six groups.

Conclusions The mobilization effects of SCF and G-CSF on bone marrow stem cells and endothelial progenitor cells were not always in parallel. A combination of SCF and G-CSF can effectively mobilize stem cells and endothelial progenitor cells, and side effects were not found in the liver and the kidney. [Chin J Contemp Pediatr, 2007, 9 (2):144-148]

Key words: Unilateral ureteral obstruction; Bone marrow stem cell; Endothelial progenitor cell; Stem cell factor; Granulocyte colony-stimulating factor; Rats

近年的研究表明,血管内皮祖细胞(endothelial progenitor cell, EPC)属于干细胞群体,是成熟血管内皮细胞的前体细胞。在动物实验中,已证明移植体外培养扩增的EPC可以有效增强缺血组织的血管再生和侧支循环。正常情况下外周血干细胞含量很低,血中循环EPC数量少于总细胞数的1%。当机体在应激、损伤等情况时,外周循环中的EPC数量可明显增多,但这种增多作用往往较弱,严重损伤时不能满足机体修复的需要。使骨髓EPC尽可能多地出现于外周血中,这个过程就是EPC的动员。除内源性缺血、损伤等能动员EPC外,迄今发现的外源性动员剂有:干细胞因子(stem cell factor, SCF)、粒细胞集落刺激因子(granulocyte - colony stimulating factor, G-CSF)、他汀类药物和血管生成素1等^[1,2]。对于骨髓干细胞动员尤其是EPC的动员,合适的动员方案尚在探索之中。鉴于骨髓干细胞移植的研究已成为目前肾组织损伤修复医学中的热点^[3],本研究拟应用SCF或/和G-CSF于正常大鼠,以观察不同方法对骨髓干细胞及EPC的动员效果;并制备存在肾间质微血管损伤的单侧输尿管梗阻(unilateral ureteral obstruction, UUO)模型,观察联合应用SCF及G-CSF对其骨髓干细胞及EPC的动员效果,为寻求自体骨髓EPC促进肾脏有效血管新生或受损血管修复的可能提供细胞基础。

1 材料与方法

1.1 实验动物

56只雄性Wistar大鼠(体重180~200g),由中南大学湘雅二医院实验动物中心提供。采用随机数字表分配,随机分为7组,每组8只。

1.2 主要材料

干细胞因子(rhSCF,批号:20040201)购于成都地奥九泓制药厂,基因重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF,商品名:瑞白,批号:20050304)购于山东齐鲁制药厂,小鼠多克隆PE-CD34抗体购于Santa Cruz公司,兔多克隆CD133抗体及山羊抗兔IgG-FITC均购于Abcam公司。

1.3 实验分组及方法

①正常对照组皮下注射生理盐水每日2 mL/kg,连续5 d。②SCF对照组皮下注射SCF每日200 μg/kg,连续5 d。③G-CSF对照组皮下注射G-CSF每日200 μg/kg,连续5 d。④SCF联合G-CSF对照组皮下注射SCF每日200 μg/kg和G-CSF每日200 μg/kg,连续5 d。⑤假手术对照组手术入路方式同UUO组,分离右输尿管但不结扎输尿管。术后当天即经皮下注射生理盐水2 mL/kg,连续5 d。⑥单侧输尿管梗阻组(UUO组),大鼠行右侧输尿管结扎术。术后当天即经皮下注射生理盐水2 mL/kg,连续5 d。⑦单侧输尿管梗阻加SCF联合G-CSF动员组(UUO+SCF-G组)。大鼠行右侧输尿管结扎术,同时参考文献^[4,5]予以皮下注射SCF 200 μg/kg和G-CSF 200 μg/kg,连续5 d。

UUO模型的制备参照文献^[6]及我们的预实验进行右侧输尿管结扎术。实验第5天将大鼠用10%的水合氯醛腹腔注射麻醉后,从腹主动脉取血5 mL,其中3 mL,离心5 min分离血清后置-70℃冰箱保存备用,另2 mL用2% EDTA抗凝(1:9),备分离单个核细胞后行流式细胞仪检测。

1.4 指标检测

检测大鼠血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶、尿素氮、肌酐水平。(日立7150型全自动生化分析仪测定)。流式细胞仪检测大鼠静脉血单个核细胞中CD34⁺、CD34⁺/CD133⁺细胞(Becton Dickinson公司FACSCalibur流式细胞仪上完成)。

1.5 统计分析

采用SPSS13.0统计软件进行统计分析,结果以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间均数采用 t 检验,多组间均数进行单因素方差分析, $P < 0.05$ 视为统计学有显著性意义。

2 结果

2.1 实验动物基本情况

正常对照组、SCF组、G-CSF组及SCF-G组大鼠体毛有光泽,反应敏捷,饮食正常。假手术组、UUO

组及 UUO + SCF-G 组术后饮食很快恢复正常,无肢体活动障碍。SCF-G 组有 1 例注射 SCF 部位皮肤发红,但 1 天后皮肤颜色恢复正常。

2.2 谷丙转氨酶、谷草转氨酶水平的变化

静脉血清谷丙转氨酶水平,在 7 组大鼠之间无显著性差异($P > 0.05$);UUO 组大鼠静脉血清谷草转氨酶水平较其余 6 组明显增高,差异有显著性($P < 0.05$),而在其余 6 组之间血清谷草转氨酶水平差异无显著性($P > 0.05$)(见表 1)。

表 1 谷丙转氨酶、谷草转氨酶水平的变化

(U/L)($\bar{x} \pm s$)

组别	血谷丙转氨酶(U/L)	谷草转氨酶(U/L)
正常对照组	46.88 ± 5.49	107.2 ± 18.6
SCF 组	48.49 ± 6.78	104.6 ± 18.5
G-CSF 组	46.39 ± 8.98	105.0 ± 28.5
SCF-G 组	48.06 ± 9.59	100.0 ± 22.7
假手术组	44.85 ± 5.76	107.0 ± 21.5
UUO 组	51.20 ± 8.80	146.5 ± 33.7 ^a
UUO + SCF-G 组	47.39 ± 7.87	111.9 ± 27.4

a 与其他 6 组比较均 $P < 0.05$

表 2 血清尿素氮、肌酐的变化

(U/L)($\bar{x} \pm s$)

组别	尿素氮(mmol/L)	肌酐(μ mol/L)
正常对照组	8.39 ± 1.15	21.89 ± 7.12
SCF	8.60 ± 1.38	26.59 ± 6.37
G-CSF	8.27 ± 1.22	25.05 ± 5.40
SCF-G	9.16 ± 1.26	22.19 ± 7.04
假手术组	8.40 ± 1.17	24.11 ± 7.88
UUO	9.36 ± 1.47	25.54 ± 7.85
UUO + SCF-G	9.27 ± 1.43	26.05 ± 6.67

2.3 尿素氮、肌酐水平的变化

7 组大鼠之间其静脉血清尿素氮、肌酐水平差异无显著性($P > 0.05$)。UUO 组及 UUO + SCF-G 组在手术后第 5 天尚未出现明显肾功能损害(见表 2)。

2.4 静脉血单个核细胞中 CD34⁺细胞百分率的变化

假手术组大鼠静脉血单个核细胞中 CD34⁺细胞(包括 CD34⁺/CD133⁺细胞)百分率与正常对照组比较差异无显著性($P > 0.05$);其余各组与正常对照组比较 CD34⁺细胞百分率均明显增高($P < 0.05$),且 SCF 组、G-CSF 组、SCF-G 组、UUO 组及 UUO + SCF-G 组这 5 组间比较亦有显著性差异($P < 0.05$),以 UUO + SCF-G 组及 SCF-G 组增高最为明显(见表 3)。

2.5 静脉血单个核细胞中 CD34⁺/CD133⁺细胞百分率的变化

假手术组大鼠静脉血单个核细胞中 CD34⁺/CD133⁺细胞百分率与正常对照组比较差异无显著性($P > 0.05$);其余各组与正常对照组比较 CD34⁺/CD133⁺细胞百分率均明显增高($P < 0.05$),以 UUO + SCF-G 组增高最为明显。SCF 组、G-CSF 组及 SCF-G 组这 3 组间比较,CD34⁺/CD133⁺细胞百分率增高水平以 SCF-G 组最为明显,SCF 组最低。UUO 组亦有动员效果,其 CD34⁺/CD133⁺细胞百分率约为正常对照组的 7 倍。(见表 3)。

表 3 单个核细胞中 CD34⁺细胞和 CD34⁺/CD133⁺细胞百分比的变化

(%, $\bar{x} \pm s$)

	CD34 ⁺	CD34 ⁺ /CD133 ⁺
正常对照组	0.13 ± 0.01	0.02 ± 0.01
SCF 组	0.95 ± 0.11	0.35 ± 0.04
G-CSF 组	1.43 ± 0.25	0.42 ± 0.08
SCF-G 组	2.10 ± 0.28	0.52 ± 0.12
假手术组	0.24 ± 0.06	0.05 ± 0.02
UUO 组	0.65 ± 0.13	0.14 ± 0.04
UUO + SCF-G 组	3.04 ± 0.42	0.73 ± 0.17
<i>F</i>	177.08	70.112
<i>P</i>	<0.01	<0.01

3 讨论

CD34 是一种分子量 105 ~ 120KD 的跨膜的唾液粘蛋白,表达在造血干细胞、一部分造血祖细胞、小血管内皮细胞等细胞表面。CD34⁺细胞是异质性的细胞群,不仅包括造血干细胞,还包括早期的造血祖细胞。目前大多数研究将 CD34⁺细胞视为骨髓干细胞,并以 CD34⁺细胞作为骨髓干细胞动员生物学活性与临床应用的源细胞标志。本实验结果显示,在正常对照组大鼠静脉血单个核细胞中 CD34⁺细胞在 0.13% 左右,提示生理状态下循环中仅存在少量干细胞。已有研究表明,当机体在应激、缺血、损伤等作用下,外周循环中的干细胞数量可明显增加。我们的结果显示,在 UUO 组其静脉血单个核细胞中 CD34⁺细胞百分率达对照组的 5 倍左右,而假手术组 CD34⁺细胞百分率未见明显增高,说明肾脏损伤对骨髓干细胞有动员作用。假手术组循环中骨髓干细胞未见增高的原因,考虑可能与假手术时大鼠虽有临时应激,但无持续的动员干细胞的因素存在有关。

本研究发现,SCF 组、G-CSF 组、SCF-G 组这 3 组大鼠静脉血单个核细胞中 CD34⁺细胞百分率均

较正常对照组明显增高,以 SCF-G 组增高最为明显,其 CD34⁺ 细胞百分率达正常对照组的 16 倍左右,其次为 G-CSF 组,其 CD34⁺ 细胞百分率达正常对照组的 11 倍左右,提示 SCF 和 G-CSF 对骨髓干细胞均有动员作用,G-CSF 的动员作用强于 SCF 的动员作用,二者联合使用动员效果更强。基础研究表明,SCF 是一种可由骨髓微环境中的基质细胞产生的酸性糖蛋白,基因重组 SCF 和天然的 SCF 有着相同的生物学活性。SCF 直接对造血干细胞及早期祖细胞的生存、增殖、分化和粘附及骨髓微环境起着关键作用,可协同多种造血生长因子促进早期祖细胞生成定向祖细胞,使其集落数增加。而 G-CSF 是作用于晚期祖细胞的生长因子,能促进静息期干细胞进入细胞周期,致其大量增殖,并通过降低细胞表面粘附分子数量促进骨髓干细胞脱离骨髓进入血液循环。G-CSF 和 SCF 的协同效应依赖于磷脂酰肌醇 3 激酶及丝裂原活化蛋白激酶,而信号传导和转录激活因子 3 可能是 SCF 与 G-CSF 受体下游信号互补途径的一个关键因素。

在 7 组大鼠中,UUO + SCF-G 组骨髓干细胞的动员效果最强,其静脉血单个核细胞中 CD34⁺ 细胞百分率达正常对照组的 23.4 倍左右,SCF-G 组的 1.5 倍左右,UUO 模型组的 4.7 倍左右。提示:在 UUO 模型中的肾损伤对干细胞的动员作用相对较弱,不能满足组织修复或再生的需要,而同时再联合应用 SCF 及 G-CSF,则可获得较高的骨髓干细胞的动员率,这可能是肾脏损伤和动员剂协同作用的结果。

血管内皮细胞及其祖细胞的鉴定,借助于细胞表面的特异性标志。一部分 CD34⁺ 细胞能分化为内皮细胞,但 CD34⁺ 不能作为区分血管 EPC 与成熟内皮细胞的表面标志。血管 EPC 与成熟的内皮细胞都表达一些相同的表面标志,包括 CD34、KDR 和 VE-钙粘着蛋白等,所以不能用这些标志来区分这两种细胞。目前认为,EPC 区别于成熟内皮细胞的主要标志是 CD133。CD133 为 120KD 的糖基化多肽,含 5 个跨膜亚基,是近年发现的一个造血干/祖细胞的表面标志。在造血干/祖细胞分化成熟过程中,CD133 的含量迅速降低。Peichev 等^[7]证实分化成熟的内皮细胞不表达 CD133。为此,我们选取 CD34⁺/CD133⁺ 作为 EPC 的标志,采用双色免疫荧光抗体标记后进行流式细胞仪检测,比单用 CD34 或 CD133 更能提高 EPC 的检测纯度^[8,9]。

本研究显示,在正常对照组大鼠静脉血单个核细胞中 CD34⁺/CD133⁺ 细胞百分率在 0.02% 左右,

提示在生理状态下仅存在极少量的循环 EPC。在生命过程中,血管内皮细胞是处在新生、成长和退化、衰亡的动态平衡之中,这些循环中的 EPC 可能参与了维持血管的正常形态和功能。我们的实验还发现,UUO 组、SCF 组、G-CSF 组、SCF-G 组和 UUO + SCF-G 组与对照组比较,其静脉血单个核细胞中 CD34⁺/CD133⁺ 细胞百分率均明显增高,进一步证实了内源性因素(UUO 组的肾脏损伤)和动员剂 SCF 及 G-CSF 对 EPC 具有动员作用。这与 Strauer^[10] 和 Kocher 等^[11] 的研究结果相接近,即 G-CSF 和 SCF 具有同时动员造血干细胞、间充质干细胞和成血管细胞的能力。值得指出的是,本研究中 SCF 组、G-CSF 组、SCF-G 组对于以 CD34⁺ 细胞为标志的骨髓干细胞的动员效果而言,三组之间差异有显著性,而对于 EPC 的动员效果,则 SCF 组和 G-CSF 组之间、G-CSF 组和 SCF-G 组之间差异无显著性,提示动员剂 SCF 和 G-CSF 对干细胞和 EPC 的动员效果并非完全呈平行关系,不能简单的用干细胞的动员效果来代替对 EPC 的动员效果的评估。

在 7 组大鼠中,UUO + SCF-G 组骨髓 EPC 的动员效果最强。UUO + SCF-G 组其静脉血单个核细胞中 CD34⁺/CD133⁺ 细胞百分率达正常对照组的 36.5 倍左右,SCF-G 组的 1.4 倍左右,UUO 模型组的 5.2 倍左右。说明在 UUO 模型中,肾损伤对 EPC 的动员作用相对较弱,而同时再联合应用 SCF 及 G-CSF,则可获得较高的 EPC 的动员率。

本研究发现,单独应用 SCF 或 G-CSF 以及二者联合使用对大鼠的饮食、活动均无明显影响。在应用动员剂的 32 例大鼠中,未见呼吸困难等严重过敏反应的发生。其中 SCF-G 组有 1 例 SCF 注射部位皮肤发红,1 天后皮肤颜色恢复正常。因为 SCF 又称肥大细胞生长因子,能促进肥大细胞趋化和组织胺等释放增多,引起局部过敏反应的发生。提示应用动员剂 SCF 有发生过敏反应的可能,但发生率较低。

本结果显示,应用了动员剂的 4 组大鼠与对照组相比,血清尿素氮、肌酐水平无明显差异,提示单独应用 SCF 或 G-CSF 以及二者联合使用短期内对肾脏无明显毒性作用。UUO 组及 UUO + SCF-G 组血清尿素氮、肌酐水平无明显增高,考虑可能与其对侧肾脏代偿有关。

由于谷丙转氨酶主要分布在肝脏,其次是骨骼肌、肾脏等组织中,谷草转氨酶则主要分布在心肌,其次是肝脏、骨骼肌和肾脏等组织中,因此测定谷丙转氨酶反映肝细胞损伤的灵敏度较谷草转氨酶为

高。本结果显示,静脉血清谷丙转氨酶水平,在7组大鼠之间差异无显著性,而血清谷草转氨酶水平UO组较其余6组明显增高,其余6组之间血清谷草转氨酶水平则无明显差异。提示单独应用SCF或G-CSF以及二者联合使用短期内对肝脏无明显毒性作用。既往有研究报道^[12],UO术后3d即可在梗阻侧肾脏检测到较多的凋亡细胞,血清谷草转氨酶水平在UO组增高考虑可能与肾脏凋亡的细胞内谷草转氨酶的释出有关。但在UO+SCF-G组中血清谷草转氨酶水平正常,那么联合使用SCF及G-CSF动员剂是否真的对肾脏能起到保护作用?已有研究表明,SCF等动员剂本身具有促进细胞增殖、上调抗凋亡基因bcl-2和bcl-xL等抑制细胞凋亡的作用^[13,14],那么是动员的干细胞趋化至肾脏起了修复作用,抑或是抑制细胞凋亡甚至二者的协同作用值得进一步探讨。

综上所述,联合使用SCF及G-CSF动员剂,可动员大量包括EPC在内的骨髓干细胞至循环血中,短期内未见明显副作用,显示出其潜在的临床应用价值。

[参 考 文 献]

- [1] Wojakowski W, Tendera M. Mobilization of bone marrow-derived progenitor cells in acute coronary syndromes[J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2005, 43 (4): 229-232.
- [2] Powell TM, Paul JD, Hill JM, Thompson M, Benjamin M, Rodrigo M, et al. Granulocyte colony-stimulating factor mobilizes functional endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25 (2): 296-301.
- [3] Dekel B, Shezen E, Even-Tov-Friedman S, Katchman H, Margalit R, Nagler A, et al. Transplantation of human hematopoietic stem cells into ischemic and growing kidneys suggests role in vasculogenesis but not tubulogenesis[J]. *Stem Cells*, 2006, 24 (5): 1185-1193.
- [4] Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Limana F, Jakoniuk I, Quaini F, et al. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98 (18): 10344-10349.
- [5] 刘洁, 马爱群. 骨髓干细胞动员剂治疗大鼠急性心肌梗死[M]. 中国医学科学院中国协和医科大学科学年会学术论文集. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2002, 375-380.
- [6] 薛痕, 樊均明, 陈亮, 苏白梅, 李孜, 胡章学, 等. 大鼠肾间质纤维化动物模型的实验研究[J]. *四川动物*, 2004, 23 (1): 16-20.
- [7] Peichev M, Naiyer AJ, Pereira D, Zhu Z, Lane WJ, Williams M, et al. Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34(+) cells identifies a population of functional endothelial precursors[J]. *Blood*, 2000, 95 (3): 952-958.
- [8] 薛丽京, 周序琰. 血管内皮干/祖细胞的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2004, 20 (5): 904-908.
- [9] Shaffer RG, Greene S, Arshi A, Supple G, Bantly A, Moore JS, et al. Flow cytometric measurement of circulating endothelial cells: the effect of age and peripheral arterial disease on baseline levels of mature and progenitor populations[J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2006, 70 (2): 56-62.
- [10] Strauer BE, Kornowski R. Stem cell therapy in perspective[J]. *Circulation*, 2003, 107 (7): 929-934.
- [11] Kocher AA, Schuster MD, Szaboelcs ML, Takuma S, Burkhoff D, Wang J, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improve cardiac function[J]. *Nat Med*, 2001, 7 (4): 412-413.
- [12] 黄陵虹, 张国强, 叶任高, 李幼姬, 陈雄辉, 关伟明. 细胞增殖与凋亡在单侧输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化发病中的意义[J]. *中华肾脏病杂志*, 2000, 16 (1): 24-27.
- [13] Zeuner A, Pedini F, Signore M, Testa U, Pelosi E, Peschle C, et al. Stem cell factor protects erythroid precursor cells from chemotherapeutic agents via up-regulation of BCL-2 family proteins[J]. *Blood*, 2003, 102 (1): 87-93.
- [14] Dhandapani KM, Wade FM, Wakade C, Mahesh VB, Brann DW. Neuroprotection by stem cell factor in rat cortical neurons involves AKT and NFkappaB[J]. *J Neurochem*, 2005, 95 (1): 9-19.

(本文编辑: 吉耕中)