

· 论 著 ·

脐血间充质干细胞移植对盐敏感性高血压大鼠心肌纤维化及细胞凋亡的影响

杨若冰¹, 廉秋芳¹, 王显利¹, 任珂宇², 褚超², 吴朝¹

1. 延安大学咸阳医院心血管内科, 陕西 咸阳 712000;

2. 西安交通大学第一附属医院心内科, 陕西 西安 710061

摘要: **目的** 探讨脐血间充质干细胞(UCMSCs)移植对盐敏感性高血压大鼠心肌纤维化和心肌细胞凋亡的影响。**方法** 60只Dahl大鼠,采用皮下注射辣椒辣素构建盐敏感性高血压实验动物模型,按随机数字表法随机分为正盐组、高盐组及UCMSCs移植组,每组20只。正盐组给予0.3%氯化钠饮食,高盐组给予8%氯化钠饮食,UCMSCs移植组予8%氯化钠饮食。8周之后,UCMSCs移植组大鼠尾静脉注射UCMSCs 1 ml(3×10^6 个/ml PKH-26标记的UCMSCs),连续治疗3d。实验2周末对大鼠进行超声心动图检测左室射血分数(LVEF)及左室短轴缩短率(FS),计算左心指数。HE染色观察心肌细胞形态,进行Van Gieson(VG)染色应用计算机图像分析系统测算胶原容积积分(CVF);荧光显微镜观察PKH-26标记的UCMSCs在心肌组织中分布情况,TUNEL法检测各组大鼠心肌细胞凋亡情况。**结果** (1)正盐组大鼠的心肌细胞排列有序,心肌间质无炎症细胞浸润及纤维化瘢痕形成;高盐组心肌细胞排列紊乱,巨噬细胞浸润明显增多同时伴有明显的纤维化重构;与高盐组相比较,UCMSCs移植组尽管有炎性细胞浸润但心肌细胞排列有序,且无纤维化瘢痕组织形成,心肌的纤维化重构较轻。(2)与正盐组相比,高盐组大鼠的LVEF和FS显著降低(P 均 <0.05),其左心指数明显上升($P < 0.05$)。与高盐组相比,UCMSCs移植干预之后大鼠的LVEF和FS明显的提高(P 均 <0.05),而左心指数降低($P < 0.05$)。(3)心脏CVF正盐组最低,UCMSCs移植组次之,而高盐组最高,各组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。(4)仅在UCMSCs移植组的实验大鼠心肌组织中可见较多的PKH-26标记的UCMSCs。(5)正盐组、高盐组、UCMSCs移植组心肌细胞凋亡率分别为0、(28.2 ± 6.3)%、(12.7 ± 2.6)%,与高盐组比较,UCMSCs移植组大鼠心肌细胞凋亡率明显降低($P < 0.05$)。**结论** UCMSCs移植能减轻盐敏感性高血压大鼠心脏纤维化,减少胶原沉积,减少心肌细胞凋亡,改善大鼠心脏功能。

关键词: 盐敏感性高血压;脐血间充质干细胞;移植;大鼠;心肌纤维化;细胞凋亡;胶原容积积分

中图分类号: R 544.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2016)11-1441-05

Effects of umbilical cord blood mesenchymal stem cells transplantation on myocardial fibrosis and cell apoptosis in salt-sensitive hypertensive rats

YANG Ruo-bing*, LIAN Qiu-fang, WANG Xian-li, REN Ke-yu, CHU Chao, WU Zhao

* Department of Cardiovascular Medicine, Xianyang Hospital, Yan'an University, Xianyang, Shanxi 712000, China

Corresponding author: LIAN Qiu-fang, E-mail: yangtingshuang1@163.com

Abstract: Objective To investigate the effects of transplantation of umbilical cord blood mesenchymal stem cells (UCMSCs) on myocardial fibrosis and cell apoptosis in rats with salt-sensitive hypertension. **Methods** The salt-sensitive hypertension experimental animal models were constructed by subcutaneous injection of capsaicin in 60 Dahl rats, and the rats were randomly divided into normal salt group, high salt group and UCMSCs transplantation group ($n = 20$ each) according to the random number table method. 0.3% sodium chloride diet was given in normal salt group; 8% sodium chloride diet was given in high salt group and UCMSCs transplantation group. After 8 weeks of feeding, UCMSCs of 1 ml (3×10^6 PKH-26-labeled UCMSCs/ml) were injected via rat tail vein for 3 days in UCMSCs transplantation group. At the end of 2 weeks of experiment, left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular short axis fractional shortening (FS) were measured by echocardiography; left cardiac index was calculated by left ventricular weight/body weight; morphology of myocardi-

al cells was observed after HE staining; collagen volume fraction (CVF) was calculated after Van Gieson (VG) staining by computer image analysis system; distribution of PKH-26 labeled UCMSCs in myocardial tissues was observed under fluorescence microscope; myocardial cell apoptosis was detected by terminal-deoxynucleotidyl transferase mediated nick end labeling (TUNEL) assay. **Results** In normal salt group, the myocardial cells were arranged in an orderly manner, and there were no inflammatory cell infiltration and fibrosis scar formation in myocardial interstitium. In high salt group, the myocardial cells presented disorder arrangement, and macrophage infiltration increased obviously and combined with obvious fibrosis remodeling. In UCMSCs transplantation group, despite the inflammatory cell infiltration, the myocardial cells arranged orderly, and fibrosis remodeling was lighter without fibrous scar formation compared with high salt group. In high salt group, LVEF and FS decreased significantly (all $P < 0.05$), and left cardiac index increased significantly ($P < 0.05$) compared with normal salt group. In UCMSCs transplantation group, LVEF and FS increased significantly (all $P < 0.05$), and left cardiac index decreased significantly ($P < 0.05$) compared with high salt group. CVF rose in turn in the order of normal salt group, UCMSCs transplantation group, high salt group ($P < 0.05$). More PKH-26 labeled UCMSCs were found only in myocardial tissues of experimental rats in UCMSCs transplantation group. The myocardial cell apoptosis rates in normal salt group, high salt group and UCMSCs transplantation group were 0%, $(28.2 \pm 6.3)\%$ and $(12.7 \pm 2.6)\%$, respectively, and the myocardial cell apoptosis rate in UCMSCs transplantation group decreased significantly compared with high salt group ($P < 0.05$). **Conclusions** The transplantation of UCMSCs could alleviate myocardial fibrosis of salt-sensitive hypertensive rats, decrease collagen deposition and myocardial cell apoptosis, improve the rat heart function.

Key words: Salt-sensitivity hypertension; Umbilical cord blood mesenchymal stem cells; Transplantation; Rats; Myocardial fibrosis; Cell apoptosis; Collagen volume fraction

据统计,我国高血压患者人数已经接近 3 亿,其发病率呈逐年上升趋势,发病人群呈年轻化趋势。50% 以上患者属于对高盐饮食敏感的高血压类型。盐敏感性高血压是引起心脑血管疾病的重要因素之一,这些患者心脑血管疾病的发病率远高于盐不敏感性患者^[1]。尽管盐敏感性高血压的发病机制研究尚不完全明了,但已有研究提示盐敏感性高血压可能会引起心脏功能障碍^[2]。

脐血间充质干细胞(umbilical cord blood mesenchymal stem cells, UCMSCs)是一种来源于胎儿脐带和胎盘近胎儿侧的血管内的血液中一种间充质干细胞,具有来源丰富,分化增殖能力较强,无免疫反应,不存在肿瘤细胞,易分离得到等优点^[3-10]。其在治疗脑梗死、帕金森病、肝硬化以及血液疾病等方面表现出令人满意的临床疗效^[11-18]。近年来研究显示,UCMSCs 在修复心肌损伤方面可以靶向性迁移促进心脏血管再生,降低心肌细胞凋亡^[19]。然而 UCMSCs 移植在盐敏感性高血压伴发的心肌纤维化和心肌细胞凋亡中的作用和疗效尚无研究。因此本文旨在通过研究 UCMSCs 移植对盐敏感性高血压大鼠心肌纤维化和心肌细胞凋亡的治疗效果,探讨其对盐敏感性高血压心脏机能障碍的治疗效果,以期为该病的治疗提供借鉴和支持。

1 材料与方法

1.1 实验动物 60 只体重 6~7 g 健康 Dahl 新生雄性大鼠由北京实验动物有限公司提供,室温 25℃,湿

度 50%~80%,SPF 环境下自由饮水和采食。

1.2 主要材料及来源 胰蛋白酶由美国 Sigma 公司购进;DMEM 培养基、胎牛血清和 PBS 磷酸缓冲液由 Hyclone 提供;细胞培养箱购自 Heraeus Sepatech 公司。生理盐水从上海交通大学医学院附属仁济医院购进。本试验细胞处理等过程中使用的超净工作台提供自艺斯高上海贸易有限公司。冻存原代 UCMSCs 购买自中国医学科学院。彩色多谱勒超声诊断仪由北京协和医院友情提供。PKH-26 标记试剂盒购买自 Sigma 公司,VG 染色试剂盒购自福州迈新生物科技有限责任公司。

1.3 方法

1.3.1 体外复苏并培养 UCMSCs 将购买自中国医学科学院的冻存原代 UCMSCs 置于 60℃ 恒温水浴箱,30 s 内进行 UCMSCs 快速复苏。将细胞融化之后迅速转入 EP 管并加入 DMEM 培养基,重复小心吹打细胞使其均匀分布,随后离心弃上清液。将复苏后的细胞用 DMEM 完全培养基调整为 $1 \times 10^6/\text{ml}$ 的密度进行培养,待 UCMSCs 汇合度达 80% 以上时,胰蛋白酶溶液消化 2~3 min 后终止消化,离心弃上清重悬细胞。调整细胞密度至 $2 \times 10^7/\text{ml}$ 。离心洗涤之后,再次低速离心使 UCMSCs 形成较为松散的团状。去上清加入 1 ml 细胞重悬液,小心吹打使细胞均匀分布,将细胞悬液加入同体积的 PKH-26 染液之中($4 \times 10^6 \text{ mol/L}$);室温孵育 5 min,每隔 30 s 对离心管进行 5~7 次颠倒使 PKH-26 染色均匀。染色完毕后向其中加入 2 ml 新生胎牛血清将染色反应终止,继续加

入 2 ml 完全 DMEM 培养液; 500 r/min 离心 8 ~ 10 min, 将细胞团转入试管并进行 3 ~ 4 次 PBS 磷酸缓冲液洗涤; 显微镜下观察细胞标记情况, 镜下可见被标记的 UCMSCs 显现出鲜艳的橘红色且颜色均匀; 用 DMEM 完全培养基将 UCMSCs 细胞密度稀释到 3×10^6 /ml 备用(实验大鼠的移植治疗)。

1.3.2 建立大鼠模型及实验分组 选取刚出生的 60 只 Dahl 实验大鼠, 出生当天下午对每只大鼠皮下注射辣椒素构建盐敏感性高血压实验动物模型。4 周龄后根据随机数字表法将 60 只模型大鼠平均随机分为正盐组、高盐组及 UCMSCs 移植组 3 组, 每组 20 只。正盐组给予 0.3% 氯化钠饮食, 高盐组给予 8% 氯化钠饮食, UCMSCs 移植组给予 8% 氯化钠饮食。饮食处理后 8 周对移植组大鼠尾静脉注射 UCMSCs 1 ml (3×10^6 个/ml PKH-26 标记的 UCMSCs), 连续治疗 3 d。

1.3.3 超声心动图检测心功能 实验 2 周末时, 从各个实验组分别选取 10 只大鼠麻醉, 脱毛膏去除左胸口毛发。使用医用胶条将大鼠四肢固定在导电块上(分别用导电胶涂抹导电块处), 胸部涂抹耦合剂进行超声心动图检验。提取大鼠超声存储参数, 并于 Vevo770 软件进行左室射血分数(left ventricle ejection fraction, LVEF) 及左室短轴缩短率(fractional shortening, FS) 的检测。于移植后 2 周后称重, 处死大鼠迅速打开其胸腔, 分离大鼠左室, 左心指数 = 左室重量/体重; 剥离出大鼠同一部位心肌组织将之分为 3 份: 1 份冰冻组织切片备用苏木精-伊红染色, 1 份冰冻切片观察 UCMSCs 在心肌组织的分布情况; 1 份石蜡切片备用 VG 染色测定。

1.3.4 HE 染色观察心肌细胞形态 麻醉处死大鼠并取出心肌组织, 用 10% 的福尔马林固定心肌组织。使用由低浓度到高浓度的酒精作脱水剂, 逐渐脱去组织块中的水份。再将组织块置于既溶于酒精, 又溶于石蜡的透明剂二甲苯中透明, 以二甲苯替换出组织块中的酒精, 随后进行浸蜡包埋。将包埋好的蜡块固定于切片机上, 切成 5 ~ 8 μ m 厚薄片。将薄片烫平, 再贴到载玻片上, 45 $^{\circ}$ C 恒温烘干。脱蜡后, 进行苏木精-伊红染色。染色后的切片经纯酒精脱水, 再经二甲苯使切片透明。将已透明的切片滴上加拿大树胶, 盖上盖玻片封固。待树胶干燥后, 荧光显微镜下观察各组大鼠心肌细胞形态变化。

1.3.5 VG 染色测算胶原容积积分 将切片进行常规脱蜡至水, 按 VG 染色试剂盒说明步骤操作。每张切片应用计算机图像分析系统(HMIAS-2000W 高清晰度彩色医学图文分析管理系统) 随机取 10 个高倍

视野($\times 400$), 选红色区域(胶原), 计算出每张切片的胶原容积积分(CVF) = 胶原总面积/图像总面积, 以每个标本的六张切片 CVF 平均值代表其 CVF。

1.3.6 荧光显微镜观察 PKH-26 标记的 UCMSCs 分布情况 移植后 1 周, 取大鼠卵巢行冰冻切片, 荧光显微镜观察 PKH-26 标记的人 UCMSCs 在心肌组织的分布情况。

1.3.7 TUNEL 法检测各组心肌细胞凋亡情况 于移植治疗 2 周后, 处死大鼠, 取其心肌组织, 每只大鼠心肌组织切片共计数 5 个, 石蜡切片常规脱蜡至水, 滴加 1 滴复合消化液(蛋白酶 K 与胃蛋白酶), 25 $^{\circ}$ C 孵化 20 min, 洗涤后滴加 TUNEL 标记反应混合液 50 μ l, 在湿盒中 37 $^{\circ}$ C 孵育 1 h, 滴加 POD2 转化液 50 μ l, 湿盒 37 $^{\circ}$ C 孵育 30 min, PBS 冲洗 3 次, DAB 显色, 苏木精-伊红复染, 显微镜下可见棕黄色细胞核的细胞为凋亡细胞。计数凋亡细胞数量并计算细胞凋亡率。

1.4 统计学方法 将所有实验数据输入 Excel 2010 表格中, 用 SPSS 16.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差, 两两比较采用 q 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 UCMSCs 形态观察 显微镜下可见, UCMSCs 经体外培养传代 72 h 后, UCMSCs 呈梭形, 可见有明显的胞浆突起; 多角形等杂细胞消失。细胞呈现出成纤维细胞样, 胞浆丰富, 核大, 平行排列或旋涡状生长, 漩涡中心细胞多层分布, 细胞形态符合 UCMSCs 一般生物学特性。见图 1。

2.2 LVEF、FS 及左心指数测量结果 与正盐组相比, 高盐组大鼠的 LVEF 和 FS 显著降低(P 均 < 0.05), 其左心指数明显上升($P < 0.05$)。与高盐组相比, UCMSCs 移植干预之后大鼠的 LVEF 和 FS 明显提高(P 均 < 0.05), 而左心指数降低($P < 0.05$)。见表 1、图 2。

2.3 各组 CVF 比较 正盐组、高盐组、UCMSCs 移植组 CVF 分别为 (0.11 ± 0.07)、(0.26 ± 0.11)、(0.17 ± 0.08), 正盐组最低, UCMSCs 移植组次之, 而高盐组最高, 各组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 3。

2.4 各组心肌细胞形态变化 正盐组大鼠的心肌细胞排列有序, 心肌间质无炎症细胞浸润及纤维化瘢痕形成; 而高盐组心肌细胞排列紊乱, 巨噬细胞浸润明显增多同时伴有明显的纤维化重构; 与高盐组相比较, UCMSCs 移植组尽管有炎症细胞浸润但心肌细胞排列有序, 且无纤维化瘢痕组织形成, 心肌的纤维化

重构较轻。见图 4。

2.5 PKH-26 标记的 UCMSCs 分布情况 正盐组和高盐组大鼠心肌组织中未见 PKH-26 标记的阳性细胞存在,而在 UCMSCs 移植组的实验大鼠心肌组织中可见较多的 PKH-26 标记的 UCMSCs。见图 5。

2.6 各组心肌细胞凋亡率比较 正盐组切片中未见凋亡的心肌细胞;而在高盐组和 UCMSCs 移植组可见到被 TUNEL 染色的心肌细胞,3 组心肌细胞凋亡率分别为 0、(28.2 ± 6.3)%、(12.7 ± 2.6)%。与高盐组比较,UCMSCs 移植组大鼠心肌细胞凋亡率明显降低($P < 0.05$)。见图 6。

表 1 LVEF、FS 及左心指数的变化 ($n = 20, \bar{x} \pm s$)

组别	LVEF	FS	左心指数
正盐组	0.97 ± 0.11	0.72 ± 0.25	2.13 ± 0.21
高盐组	0.77 ± 0.14*	0.41 ± 0.14*	2.74 ± 0.27*
UCMSCs 移植组	0.94 ± 0.12 [△]	0.63 ± 0.23 [△]	2.28 ± 0.22 [△]

注:与正盐组比较,* $P < 0.05$;与高盐组比较,[△] $P < 0.05$ 。

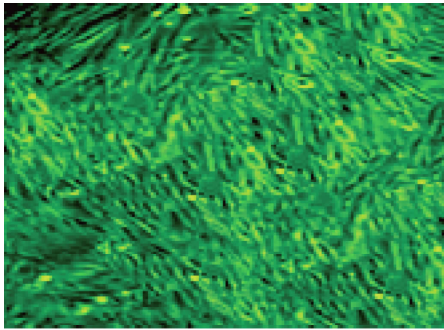


图 1 UCMSCs 传代 72 h 后形态的镜下观察(×200)

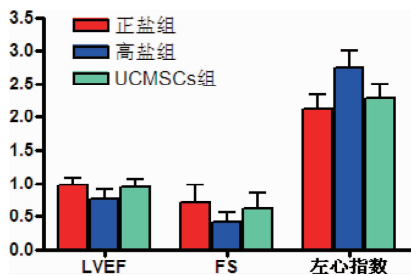


图 2 LVEF、FS 及左心指数变化的柱状图

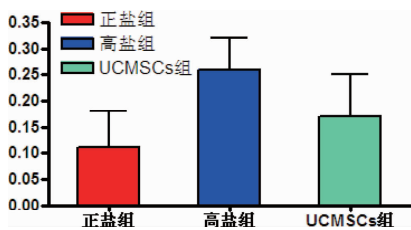
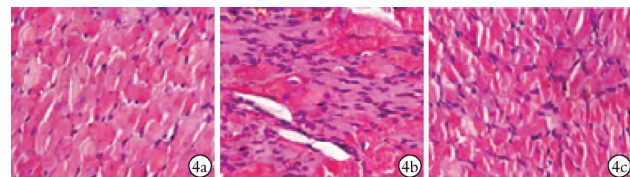


图 3 各组心脏 CVF 比较的柱状图



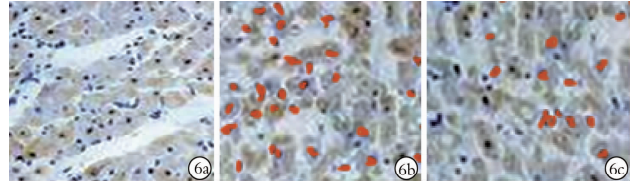
注:4a:正盐组;4b:高盐组;4c:UCMSCs 移植组。

图 4 各组心肌细胞形态观察(HE 染色,×200)



注:5a:正盐组;5b:高盐组;5c:UCMSCs 移植组。

图 5 各组大鼠心肌组织 PKH-26 标记的 UCMSCs 阳性细胞图(×200)



注:6a:正盐组;6b:高盐组;6c:UCMSCs 移植组。

图 6 各组大鼠心肌细胞凋亡情况(TUNEL 染色,×200)

3 讨论

心肌纤维化是诸多心血管疾病终末期的典型表现,心肌纤维化可能会导致心力衰竭、心律失常等,严重威胁患者的生命安全。研究表明,盐敏感性高血压可能诱发大鼠心肌纤维化和心脏机能的明显下降^[20]。本研究结果显示,高盐饮食诱使盐敏感性高血压大鼠心脏射血和心肌收缩能力以及左心的生长发育明显的异常;此外,高盐组大鼠还发生了严重的心肌纤维化和胶原沉积增加。心肌纤维化是盐敏感性高血压重要的伴发症状,但目前就 UCMSCs 移植对盐敏感性高血压心肌纤维化影响的研究尚缺乏。本研究在 UCMSCs 移植之后,在心肌组织中观察到较多 UCMSCs 染色阳性细胞分布,这提示 UCMSCs 可以靶向性向盐敏感性高血压心肌损伤部位迁移募集。UCMSCs 移植可以显著缓解盐敏感性高血压引发的心肌纤维化和心肌功能异常。

有研究显示,UCMSCs 的移植明显改善心脏功能,降低心肌梗死损伤^[21],这与本研究结果较为相近。盐敏感性高血压诱发的心肌纤维化常伴随着心肌组织的炎症反应,炎症反应也被认为是心肌纤维化的始发环节和加剧因素^[22-24]。本研究 HE 染色心肌组织观察结果显示,高盐组大鼠心肌组织中有大量的炎性细胞渗出,而移植组炎性细胞明显减少。研究表明,UCMSCs 移植可以有效抑制炎症免疫细胞的增殖^[25],降低促炎因子的水平^[26]。本研究 UCMSCs 移植减少了心肌组织中巨噬细胞的渗出,可能是其抑制心肌纤维化的重要原因之一,但有待进一步探讨。本研究结果显示,盐敏感性高血压还会引起心肌细胞凋亡,这与有关研究结果一致^[27]。盐敏感性高血压诱发的炎症反应是引起大鼠心肌细胞凋亡的重要原因。UCMSCs 移植可有效抑制机体炎症反应,该作用可能

保护心肌细胞免受炎症反应的影响。此外,UCMSCs 还有向心肌细胞分化的潜能^[28-29],此亦降低了心肌细胞的凋亡,保障心肌的正常功能^[30]。

本研究通过 UCMSCs 移植,缓解了盐敏感性高血压引起的模型大鼠心肌纤维化和心肌凋亡,提高心肌的正常功能。然而 UCMSCs 移植的这一作用机制还不十分明了,尚需要进一步深入研究。

参考文献

- [1] Doaei S, Gholamalazadeh M. The association of genetic variations with sensitivity of blood pressure to dietary salt: A narrative literature review[J]. *ARYA Atheroscler*, 2014, 10(3): 169-174.
- [2] 刘美丽,宋海旭,邵晓平,等.趋化因子配体 16 在高盐诱导的盐敏感性高血压大鼠心肌重构中的作用[J]. *解放军医学杂志*, 2015, 40(11): 873-879.
- [3] 迟作华,张涓.脐带血间充质干细胞的研究进展[J]. *国际生物医学工程杂志*, 2006, 29(1): 29-34.
- [4] 姚天华,汤晓雨,杨壮群,等.体外诱导人脐血间充质干细胞向软骨细胞分化的初步研究[J]. *中国美容医学*, 2007, 16(4): 450-454.
- [5] 陈晓岚,黄仁彬,莫艳秀,等.黄芩甙诱导人脐血间充质干细胞分化为神经元样细胞[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2007, 24(3): 278-281.
- [6] 杜江榕,张军宏,李继云,等.人脐血间充质干细胞体外向神经元样细胞分化的实验研究[J]. *实用诊断与治疗杂志*, 2007, 21(4): 254-257.
- [7] 李荣平,季凤清,孙海梅,等.人脐血间充质干细胞定向分化为多巴胺能神经元的实验研究[J]. *解剖学报*, 2007, 38(2): 148-152.
- [8] 王琪,苟三怀,陈华江.脐血间充质干细胞:骨组织工程学的理想种子细胞? [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007, 11(7): 1329-1336.
- [9] 黄晓萍.脐血间充质干细胞的研究发展与应用[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12(21): 4159-4162.
- [10] 陈光明,王海鹰,张绍志,等.脐带血干细胞玻璃化保存研究[J]. *浙江大学学报(工学版)*, 2007, 41(5): 804-808.
- [11] 宋承伟,汪洋,胡晓琴,等.脐带血间充质干细胞移植治疗脑梗死的临床疗效观察[J]. *临床合理用药*, 2013, 6(2B): 69-71.
- [12] Greene P. Cell-based therapies in Parkinson's disease[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2009, 9(4): 292-297.
- [13] Wu LK, Wang XJ, Chu SC, et al. Using umbilical cord blood mesenchymal stem cell transplantation for Parkinson's disease in 30 patients[J]. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 2009, 13(40): 7951-7954.
- [14] Jin GZ, Cho SJ, Choi EG, et al. Rat mesenchymal stem cells increase tyrosine hydroxylase cells in vitro[J]. *Cell Biol Int*, 2008, 32(11): 1433-1438.
- [15] 詹三华,张鲁峰,姚卫民,等.人脐血间充质干细胞移植治疗大鼠肝硬化模型[J]. *中国组织工程研究*, 2013, 17(19): 3461-3466.
- [16] 公建庄,杜晨旭,陈雅宁,等.脐血间充质干细胞移植治疗失代偿期肝硬化的临床疗效观察[J]. *中国全科医学*, 2014, 17(20): 2392-2395.
- [17] Jang YK, Jung MH, Jung MH, et al. Mesenchymal stem cells feeder layer from human umbilical cord blood for ex vivo expanded growth and proliferation of hematopoietic cells[J]. *Ann Hematol*, 2006, 85(4): 212-225.
- [18] 肖燕妮,张曦,刘耀,等.脐血间充质干细胞治疗 GVHD 的效果(附 5 例异基因造血干细胞移植术后 GVHD 的治疗)[J]. *中国输血杂志*, 2013, 26(4): 318-319.
- [19] 李雅娇.人脐血间充质干细胞治疗急性心肌梗死的研究[J]. *中国民族民间医药*, 2013, 22(11): 106-107.
- [20] 李谦,马礼坤,何立峰,等.伊马替尼对醋酸去氧皮质酮诱导的盐敏感性高血压大鼠心肌纤维化的干预作用[J]. *中国病理生理学报*, 2012, 28(1): 53-58.
- [21] 黄景玲.脐血间充质干细胞修复心肌的研究和干细胞临床应用[D].兰州:兰州大学,2010.
- [22] Habibi J, DeMarco VG, Ma L, et al. Mineralocorticoid receptor blockade improves diastolic function independent of blood pressure reduction in a transgenic model of RAAS overexpression[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300(4): H1484-H1491.
- [23] Usher MG, Duan SZ, Ivaschenko CY, et al. Myeloid mineralocorticoid receptor controls macrophage polarization and cardiovascular hypertrophy and remodeling in mice[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(9): 3350-3364.
- [24] Dooley R, Harvey BJ, Thomas W. The regulation of cell growth and survival by aldosterone[J]. *Front Biosci*, 2011, 16: 440-457.
- [25] Hao L, Zhang C, Chen XH, et al. Human umbilical cord blood-derived stromal cell suppress xenogeneic immune cell response in vitro[J]. *Croat Med J*, 2009, 50(4): 351-360.
- [26] Goldring MB, Marcu KB. Cartilage homeostasis in health and rheumatic diseases[J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(3): 224.
- [27] 黄幸.盐敏感性高血压大鼠 eNOS、iNOS 表达与心、肾细胞凋亡的关系[D].太原:山西医科大学,2011.
- [28] Dimitriou H, Perdikogianni CH, Martimianaki G, et al. Are mesenchymal stromal cells from children resistant to apoptosis? [J]. *Cell Prolif*, 2009, 42(3): 276-283.
- [29] Schwartz LM, Gao Z, Brown C, et al. Cell death in myoblasts and muscles[J]. *Method Mol Biol*, 2009, 559: 313-332.
- [30] 杨水祥,黄景玲,朱希山.人脐血间充质干细胞抑制心肌细胞凋亡的作用与安全性[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2010, 12(9): 829-832.

收稿日期:2016-06-10 编辑:王国品