

# 成体干细胞与肺重建\*

苏 申, 孙海燕, 张 彤, 吴丽君, 姚济荣

## Adult stem cells and lung regeneration

Su Shen, Sun Hai-yan, Zhang Tong, Wu Li-jun, Yao Ji-rong

Department of  
Neurology, Beijing  
Shijitan Hospital of  
Capital Medical  
University, Beijing  
100038, China

Su Shen, Department  
of Neurology, Beijing  
Shijitan Hospital of  
Capital Medical  
University, Beijing  
100038, China  
beijingshijitan@  
163.com

Correspondence to:  
Yao Ji-rong, Nurse in  
charge, Department  
of Neurology, Beijing  
Shijitan Hospital of  
Capital Medical  
University, Beijing  
100038, China  
beijingshijitan@  
163.com

Supported by: the  
National Natural  
Science Foundation  
of China, No.  
81100366\*

Received: 2011-08-25  
Accepted: 2011-09-21

首都医科大学附  
属北京世纪坛医  
院神经内科, 北京  
市 100038

苏申, 女, 1980  
年生, 北京人, 汉  
族, 主要从事护理  
工作。  
beijingshijitan@  
163.com

通讯作者: 姚济  
荣, 主管护师, 首  
都医科大学附属  
北京世纪坛医院  
神经内科, 北京市  
100038  
beijingshijitan@  
163.com

中图分类号: R318  
文献标识码: B  
文章编号: 1673-8225  
(2011)45-08520-05

收稿日期: 2011-08-25  
修回日期: 2011-09-21  
(20110825007/WLM ·  
W)

### Abstract

**BACKGROUND:** Stem cells with active homing function and regulation has a great application prospect to lung regeneration due to the lung tissue with complex structure and long disease cycle.

**OBJECTIVE:** To overall understand the progress of adult stem cells in treatment of lung diseases and injury.

**METHODS:** The first author retrieved PubMed for articles about adult stem cells for lung injury published before 2011. Repetitive articles were excluded.

**RESULTS AND CONCLUSION:** Totally 135 articles were retrieved, and finally 50 articles were included in result analysis. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells as the representative of adult stem cells have a strong multi-differentiation potential for the treatment of lung disease, which can involved in wound healing and tissue regeneration. However, the therapeutical mechanism and related influential factors need further studies.

Su S, Sun HY, Zhang T, Wu LJ, Yao JR. Adult stem cells and lung regeneration. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(45): 8520-8524. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

### 摘要

**背景:** 肺组织结构复杂, 病变周期长, 具有主动归巢与调控功能的干细胞植入的治疗手段具有巨大的应用前景。

**目的:** 全面了解成体干细胞治疗肺疾病与损伤的研究进展。

**方法:** 由第一作者检索 Pubmed 数据库中 2011 年前发表的有关成体干细胞与肺损伤, 多系分化及组织重建等方面的文章, 排除重复性研究。

**结果与结论:** 共检索到 135 篇相关文献, 保留其中 50 篇进行综述。研究表明以骨髓来源的间充质干细胞为代表的成体干细胞具有较强的多系分化潜能, 可用于治疗肺部疾病, 可参与损伤修复甚至组织再生。其治疗机制及相关影响因素还有待进一步研究。

**关键词:** 肺; 成体干细胞; 干细胞移植; 肺损伤; 重建

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.45.036

苏申, 孙海燕, 张彤, 吴丽君, 姚济荣. 成体干细胞与肺重建[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(45):8520-8524. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

## 0 引言

近年来, 越来越多的证据表明成体干细胞具有较强的多系分化潜能<sup>[1]</sup>。大量的研究显示成体干细胞可以向包括肺组织在内的多种非造血细胞类型分化<sup>[2-4]</sup>。

最近在小鼠模型中已观察到供体来源的成体干细胞分化成为了结构和功能完全正常的肺泡结构, 并有研究表明干细胞的植入可以缓解和抑制病理进程<sup>[5]</sup>。以晚期的肺纤维化为代表特征的多种高发间质性肺疾病和肺损伤, 目前并没有真正有效的防治方法<sup>[6]</sup>, 而以成体干细胞移植为基础的新的肺部疾病治疗方法受到关注<sup>[7]</sup>, 并显示出了巨大的发展前景。

为此, 文章综述了与肺相关的干细胞生物学的概念框架和肺疾病损伤的成体干细胞治疗的最新研究进展, 以期成体干细胞移植治疗肺损伤疾病提供依据。

## 1 资料和方法

**1.1 资料来源** 由第一作者检索 Pubmed 数据库中 2011 年前发表的有关成体干细胞与肺损伤, 多系分化及组织重建等方面的文章。检索词: “adult stem cells, lung injury, tissue reconstruction”。

### 1.2 资料的纳入与排除标准

**纳入标准:** ①文章所述内容与成体干细胞和肺损伤, 多系分化及组织重建等方面有关。②同一领域选择近期发表或者在权威杂志发表的文章。

**排除标准:** 重复性研究。

**1.3 对纳入文献的评价** 计算机检索等到 135 篇文献, 阅读标题与摘要进行筛选, 排除与此文无关的文献。对于同一领域选择近期发表或在权威杂志上发表的文章。文献的类型主要包括实验研究、临床研究及综述文献。

## 2 结果

**2.1 纳入文献基本情况** 共纳入 50 篇文献, 其中 23 篇涉及成体干细胞与肺损伤, 27 篇涉及多系分化与组织重建。

### 2.2 文献证据综合提炼

**2.2.1 成体干细胞** 干细胞是一种具有多系分化潜能及自我更新能力的原始未分化细胞。按分化能力分为以下 3 种类型: ①全能干细胞: 它具有形成完整个体的分化潜能。如胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESC), 可以分化出内、中、外 3 个胚层的所有细胞, 进一步形成机体的所有组织、器官。并且在体外培养时也可以保持未分化状态。②多能干细胞: 这种干细胞具有分化为多种细胞、组织的潜能。但丧失发育成完整个体的能力, 发育潜能受到一定的限制。③单能干细胞: 这类干细胞也称专能干细胞, 只能向一种类型或密切相关的 2 种类型的细胞分化。如上皮组织基底层的干细胞、肌肉中的成肌细胞或叫卫星细胞。

在胎儿、儿童和成人组织中存在的干细胞也称为成体干细胞, 包括多能干细胞和单能干细胞。成年动物的许多组织和器官具有修复和再生的能力, 成体干细胞在其中起着关键作用。如造血干细胞可分化成白细胞、红细胞和血小板; 皮肤干细胞可形成各种不同类型的皮肤细胞。在特定条件下, 成体干细胞或者产生新的干细胞, 或者按一定的程序分化, 形成新的功能细胞, 从而使组织和器官保持生长和衰退的动态平衡。近来, 成体干细胞研究取得了突破性的进展。研究者发现成体干细胞不仅对其所在的组织器官有重建和修复功能, 而且具有分化为其他组织细胞的特征, 不仅可以多系分化, 甚至还能够多胚层分化, 即干细胞具有可塑性。

课题组通过大量研究提出了“干细胞可塑性假说”, 认为成体内的多种干细胞亚群依其分化能力的不同形成了一种金字塔形的等级结构, 亚全能干细胞处于这种等级结构的最上层, 保留有类胚胎干细胞的基因表型 Oct-4 和 Nanog 等, 在适当的微环境下亚全能干细胞可被激活, 能分化为生殖细胞以外的三胚层各种细胞。在人体生长发育过程中亚全能干细胞存留在多种组织器官中, 并可按需进入细胞增殖周期, 以维持人体发育和组织代谢的平衡, 是生命过程中组织新陈代谢和修复再生所必需的细胞来源。即在人胚体发育的过程中, 成体干细胞是存留在多种组织中, 在适当环境下具有多系分化能力的原始干细胞群体。

在各种组织中, 骨髓是最主要的成体干细胞来源。目前认为骨髓干细胞可能含有 3 个细胞群, 即造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC), 基质干细胞(stromal stem cell, SSC)和内皮细胞前体细胞(endothelial

precursor cell, EPC)。其中 HSC 所占比重最大; 而骨髓基质干细胞又称骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC), 最初认为其仅仅为 HSC 提供必要的骨髓基质环境, 但后来研究发现它具有向多种中胚层和外胚层组织细胞分化的能力, 体内移植后可在多种组织如肺、骨、软骨、皮肤等处定位和分化, 并表现出相应的组织细胞表型<sup>[8-14]</sup>。MSC 在形态学上与成纤维细胞相似, 其数量极少, 成人骨髓平均每 10 万个有核细胞中仅含有 1 个 MSC, 并随着年龄增加逐渐减少<sup>[15-17]</sup>。间充质干细胞因其相对较易分离获取、体外培养可大量扩增、体内外均具有较强的多系分化能力, 使其较其他的干细胞更受关注。间充质干细胞最初是由 Evans 发现的, 且证明其在体外可以分化为成骨细胞及脂肪细胞<sup>[18-19]</sup>, 而后相继又有其他研究小组发现, MSCs 可以分化成为软骨细胞、肌肉细胞, 肝脏细胞和神经细胞等多种组织细胞<sup>[20]</sup>。关于前两类细胞的特性以往研究较多, 而 EPC 是从外周血分离得到的, 是否能真实代表成体骨髓干细胞的一个群体还不能肯定。研究显示, 在组织受到损伤后, 骨髓来源的干细胞流入靶组织并分化成为该组织的结构细胞或作为成纤维细胞参与病理性修复<sup>[21]</sup>。

**2.2.2 肺内干细胞** 目前认为肺干细胞属于单能干细胞, 只能向一种成体细胞定向分化。整个肺组织遍布各种上皮细胞, 包括纤毛细胞、杯状细胞、刷细胞、小颗粒细胞、基细胞、Clara 细胞、I 型肺泡细胞、II 型肺泡细胞和神经内分泌细胞。当肺组织受损后, 通常可以通过局部的修复来维持细胞的状态和功能。这说明肺组织仍保留了一定程度的再生能力。但尚未发现明确的所谓“全能肺干细胞”, 即存在于肺组织内可分化为所有功能细胞的干细胞。Summer 等<sup>[22]</sup>认为这种细胞也有可能根本不存在。这些修复能力也许只是肺组织作为一个复杂整体的综合反映。而更可能的是在局部存在特定的干细胞。

已报道肺和呼吸系统内存在一些固有的干细胞<sup>[10]</sup>, 在组织修复和自我更新过程中起到重要作用<sup>[11]</sup>。关于气管中干细胞群研究不多, 一般将其定位在黏膜下层<sup>[10]</sup>。Reynolds 等<sup>[23]</sup>把散在的人呼吸道细胞种植到去除了本身上皮细胞的小鼠气管软骨环上, 再将此气管环植到裸鼠体内, 借此发现了黏膜下腺体的祖细胞。同时有学者通过纯系分析证明, 在气管黏膜中还存在几种干细胞集落。但也有观点认为干细胞存在于气管的上皮组织中<sup>[12]</sup>。而支气管中干细胞的报道, 最早可追溯到 70 年前, Borthwick 描述了在人类末梢呼吸道内有一种无纤毛和黏液分泌的细胞类型, 而后这种 Clara 细胞在 20 世纪 70 年代被证明是气管支气管内的固有干细胞群<sup>[13]</sup>, 并在近年的研究中证实分为多个亚群<sup>[14-15]</sup>, 其中包括最近发现的 SARs 病毒易感群 Oct-4<sup>+</sup>干细胞<sup>[16]</sup>。Borthwick

等<sup>[10]</sup>证实气管黏液腺导管细胞也具备这种能力。20世纪50年代, Mackin发现II型肺泡上皮细胞在肺损伤后起重要的修复作用<sup>[17]</sup>, 而后, Mackin将其定义为肺泡上皮中的干细胞<sup>[18]</sup>, 并被大量研究结果所证实<sup>[19]</sup>。目前有关学者普遍认为肺泡II型细胞是肺泡细胞的干细胞, 因为它不但可以自我更新还能够分化产生I型肺泡细胞。

除了公认的一些传统的肺内的干细胞群, 近几年, 还提出了边缘群细胞的概念。边缘群细胞, 或称SP(side population)细胞是流式细胞仪分选组织单个核细胞得到的Hoechst 33342和PI双阴性细胞群<sup>[20]</sup>。多种组织来源的SP细胞均显示出了干细胞分化潜能<sup>[21]</sup>。肺内的SP细胞约占细胞总数的0.03%~0.07%, 呈现CD31和CD45阳性的表型<sup>[22]</sup>, 并可参与到肺损伤后的多种功能性细胞的修复过程<sup>[23]</sup>。

**2.2.3 肺损伤模型** 实验动物中使用的肺损伤模型主要是放射损伤模型和博来霉素损伤模型2种。这2种模型引发损伤的机制还不是很清楚, 但是对损伤后的病理和体内微环境改变已有比较详尽的报道。

肺的放射损伤模型一般采用全身照射或全胸照射, 小鼠的平均致死剂量为12 Gy左右。胸腔照射以后, 出现2个损伤高峰, 在损伤后首先出现放射性肺炎, 特征是间质水肿和肺泡腔水肿、肺泡萎陷、膨胀不全和血管内物质渗入肺泡腔, 炎症因子表达升高。第1阶段存活下来的动物在较长一段时间以后出现第2个损伤高峰——肺纤维化, 主要特征是成纤维细胞增殖, 肺组织间隙增厚, 出现大量胶原沉积<sup>[24-29]</sup>。

放射性肺炎的典型特征, 可能是由于肺泡表面活性物质的减少和肺泡毛细血管界面损伤所致。此期间最主要的两种靶细胞是血管内皮细胞和肺泡上皮细胞。II型细胞与产生表面活性物质相关, 它的作用是保持肺泡表面张力, 防止肺泡萎陷。II型细胞是一个增殖群体, 是不再分裂的I型细胞的祖代细胞, 其更新时间为1.0~2.0个月。照射以后的最初几天到几周(因品系而异), II型细胞释放表面活性物质, 然后膨胀, 最后从基底膜脱落。

肺纤维化是最为普遍的放射后效应之一, 由于成纤维细胞的增殖, 累及各种组织器官, 如肺组织间隙增厚。在细胞水平作为修复过程反映了肺泡上皮(II型和I型肺泡上皮细胞)损伤的程度和肺泡毛细血管内皮的破坏情况。放射性肺纤维化是以肺隔膜成纤维细胞作为大分子的主要来源, 并且具有合成各种类型的胶原的能力, 包括I型、II型和III型胶原和纤维连接蛋白。以往的研究大都着眼于细胞方面的肺泡巨噬细胞和/或肺泡II型上皮细胞和成纤维细胞之间的相互关系, 通过测定照射第7, 14, 28天对胸腺嘧啶的摄取证明肺泡巨噬细胞和肺泡II型上皮细胞释放出能引起纤维细胞增殖的细胞

因子。对成纤维细胞的刺激使之在细胞外基质内形成更多的胶原, 从而在肺内导致间质纤维化。

博来霉素模型是最有代表性的肺纤维化模型, 一般由气管内注射博来霉素溶液, I型肺泡上皮对这种药物十分敏感并在给药后马上受到损伤, 大量死亡, 而此时, 处于G<sub>0</sub>期的II型肺泡上皮受药物刺激反而开始增殖, 并以纤维化的形式修补由于I型肺泡上皮细胞大量死亡产生的组织缺失。同时, 博来霉素本身也直接刺激了纤维化的形成。在给药后很短的时间内, 如小鼠给药后4周, 实验动物的肺脏就会出现非常明显的纤维化症状<sup>[5, 30]</sup>。

博来霉素引发的肺损伤有三个阶段。一是DNA断裂引发的急性肺毒性, 特征为肺泡上皮细胞的凋亡和坏死<sup>[31-32]</sup>。二是炎症阶段, 就是在这时活化的免疫细胞迁移入肺, 释放包括肿瘤坏死因子 $\alpha$ 在内的多种因子<sup>[33-36]</sup>。三是以肺内胶原沉积增加、因成纤维细胞和平滑肌细胞增殖而造成的肺裂痕的扩大、参与损伤组织重建的基质金属蛋白酶表达增加为特征<sup>[37]</sup>。在博来霉素损伤后, 肺组织内的透明质酸和骨桥蛋白都有所增加, 而它们正是起到诱导归巢作用的CD44的受体。免疫渗透细胞分泌的细胞因子和分裂素也会影响归巢、植入和增殖。损伤造成的微血管解体也会提供一些非特异的机制。II型肺泡上皮细胞是博来霉素引发肺部凋亡信号的靶细胞<sup>[38]</sup>, 也是主要的肺干细胞, 它的再生直接影响到肺损伤的修复与纤维化进程<sup>[39-40]</sup>。

**2.2.4 成体干细胞向肺组织细胞的分化** 成体干细胞向肺组织细胞的分化研究主要集中在体内, 不同的研究者采用了不同的损伤模型、供体细胞和检测方法, 但得到的结论具有很大的一致性。首先, 绝大部分研究者认为植入的细胞能够归巢到损伤部位并分化为肺的功能细胞<sup>[41]</sup>, 但同时, 供体细胞参与修复还要满足一定的条件: 必须有组织损伤的引导, 必须在损伤后的急性期内进行细胞移植<sup>[5]</sup>。另外, 对于肺组织的修复, 研究比较集中于II型肺泡上皮细胞。同时, 作为肺泡内的重要功能细胞和典型的肺固有干细胞, II型肺泡上皮细胞的及时更新具有重要意义。

很多研究表明, MSCs可以分化为肺泡细胞。Grove等<sup>[42]</sup>将标记的雄性小鼠MSCs注入经放射线照射后的雌性小鼠体内, 得到了一组长周期更新细胞, 48h后这些细胞返回骨髓。取出这些细胞并稀释, 在保证每只雌性小鼠只获得单一雄性小鼠MSCs的前提下, 注入到第2批雌性受鼠体内。到第11个月的时候, 通过鉴定Y染色体和上皮角蛋白的表达, 证实了供体干细胞分化的组织细胞的存在, 包括超过20%表达角蛋白和表面活性物质B的肺泡II型细胞以及不到4%的气管上皮细胞为Y染色体阳性。Ortiz等<sup>[5]</sup>将来源于博来霉素耐受的雄性小鼠的MSCs注入对博来霉素敏感的雌性小鼠体内, 通过PCR方法发现雄性小鼠DNA约占雌鼠全部肺组织

DNA 的 2.21/100 万由此获得的肺泡细胞全部为 II 型细胞, 同时发现 MSCs 减弱了博莱霉素引起的炎症反应和胶原沉积。Kotton 等<sup>[41]</sup>将 MSCs 通过静脉注入到由博莱霉素诱导肺损伤的小鼠体内, 却只发现了供体来源的 I 型肺泡细胞。这些研究似乎表明移植后细胞的分化主要发生在肺泡, 而气管上皮的移植存活率很低<sup>[43-48]</sup>。而将单个标记了的 MSC 注入早期胚胎并植入未经放射线照射的大鼠体内, 4 周后在受体肺部发现了由供体干细胞分化而来的上皮细胞<sup>[44]</sup>。

反对循环细胞可以分化为肺实质细胞的证据也存在, 据 Chang 等<sup>[49]</sup>于 2005 年报道, 使用传统方法得到了和前述实验类似的结果, 但应用更为严格的实验方法, 如细胞特异启动子控制下的转基因小鼠; 或者更为精确的观测手段, 如反卷积显微镜后, 发现供者来源的 MSCs 并没有生成受体的肺细胞, 传统方法造成了假阳性结果。这说明, 在研究肺这一结构复杂细胞组成多样的器官时, 传统的方法很有可能不够可靠, 使研究者得出难以信赖的结论, 有必要应用新的技术来确证结果<sup>[44]</sup>。

**2.2.5 成体干细胞在肺损伤治疗中的其他机制** 总结近几年使用成体干细胞或全骨髓移植治疗肺损伤的相关报道可以发现, 从总体的趋势上看, 研究领域逐渐从分化性质向调控机制转移。特别是关于 MSC 具有免疫调节功能的报道大量出现<sup>[39]</sup>, 因为在肺部的病变过程中, 对细胞因子和机体微环境的调控比替代坏死细胞占据更为重要的位置<sup>[40]</sup>。

Adachi 等<sup>[50]</sup>的研究发现, 在肺气肿模型小鼠中移植全骨髓, 可有效抑制肺气肿的发病症状和病理表现。肺部的病变可以分为感染性肺炎、慢性阻塞性肺炎、限制性肺炎以及肿瘤。纤维化是多种原因引起的慢性肺病的共同结局。在对肺纤维化的治疗上, 目前尚无效果很好的办法。传统疗法主要包括使用传统药物, 如糖皮质激素、环磷酰胺等<sup>[26]</sup>, 和细胞因子拮抗剂, 如干扰素  $\gamma$ , 抗氧化剂等<sup>[37]</sup>。但这些方法所起的作用都相对单一, 对于结构与功能复杂的肺部组织病变所起作用较为有限。利用动物模型模拟肺部纤维化过程是目前肺纤维化研究的重要手段。植入的干细胞可以分化为 II 型肺泡上皮细胞, 从而加快修复过程, 为干细胞抗纤维化提供了有利的理论基础。同时也有直接证据表明, II 型肺泡上皮细胞对于肺部纤维化可产生抑制作用<sup>[38]</sup>, 植入干细胞向 II 型肺泡上皮的分化也可能由此途径对抗纤维化。

另外, 有学者发现干细胞可以产生抗肿瘤坏死因子  $\alpha$  或其他因子的拮抗剂, 从而阻断导致纤维化的信号通路<sup>[44]</sup>。MSCs 表面表达 CD44, 而 CD44 是肺内透明质酸降解产物的清除所必需的, 也有利于 MSCs 的定位归巢<sup>[41]</sup>。

### 3 讨论

肺组织结构复杂, 病变周期长, 机制不明确, 具有主动归巢与调控功能的干细胞植入的治疗手段在临床上具有巨大的应用前景。骨髓移植后的患者肺内可以观察到供体来源的功能性肺细胞<sup>[7, 45, 50]</sup>, 这与动物实验的结果是一致的, 预示着干细胞治疗肺部疾病, 参与损伤修复甚至组织再生的可能性。但干细胞移植也面临巨大的挑战, 肺的致病机制和干细胞的治疗机制还有待了解, 体内微环境对干细胞分化趋向的影响还需进一步探讨。不过, 相信随着科学研究的深入, 这些问题都将得到解决, 从而为肺损伤/疾病的干细胞治疗带来新的希望。

### 4 参考文献

- [1] Fuchs E, Segre JA. Stem cells: A new lease on life. *Cell*. 2000; 100: 143-155.
- [2] Krause DS, Theise ND, Collector MI, et al. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell*. 2001;105:369-377.
- [3] Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999;284:143-147.
- [4] Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science*. 1997;276:71-74.
- [5] Ortiz LA, Gambelli F, McBride C, et al. Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:8407-8411.
- [6] Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2001;345:517-525.
- [7] Zander DS, Cogle CR, Theise ND, et al. Donor-Derived Type II Pneumocytes Are Rare in the Lungs of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Ann Clin Lab Sci*. 2006;36:47-52.
- [8] Sadler TW. *Langman's medical embryology*. 7<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams and Wilkins. 1995:232-241.
- [9] Ten Have-Opbroek AAW, Randell SH, Stripp BR. Stem cells in lung morphogenesis, regeneration, and carcinogenesis. In: *Sell S. Stem Cells Handbook*. Totowa: Human Press. 2003:455-472.
- [10] Borthwick DW, Shahbazian M, Krantz QT, et al. Evidence for stem cell niches in the tracheal epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2001;24:662-670.
- [11] Engelhardt JF. Stem cell niches in the mouse airway. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2001;24:649-652.
- [12] Boers JE, Ambergen AW, Thunnissen FB. Number and proliferation of basal and parabasal cells in normal human airway epithelium. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:2000-2006.
- [13] Evans MJ, Babral LJ, Stephens RJ, et al. Renewal of alveolar epithelium in the rat following exposure to NO<sub>2</sub>. *Am J Pathol*. 1973; 70:175-198.
- [14] Giangreco A, Shen H, Reynolds SD, et al. Molecular phenotype of airway side population cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2009;286:624-630.
- [15] Hong KU, Reynolds SD, Giangreco A, et al. Clara cell secretory protein-expressing cells of the airway neuroepithelial body microenvironment include a label-retaining subset and are critical for epithelial renewal after progenitor cell depletion. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009;24:671-681.
- [16] Ling TY, Kuo MD, Li CL, et al. Identification of pulmonary Oct-4+ stem/progenitor cells and demonstration of their susceptibility to SARS coronavirus (SARS-CoV) infection in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(25):9530-9535.
- [17] Macklin CC. The pulmonary alveolar mucofilm and the pneumonocytes. *Lancet*. 1954;29:1099-1104.
- [18] Kapanci Y, Weibel ER, Kaplan HP, et al. Pathogenesis and reversibility of the pulmonary lesions of oxygen toxicity in monkeys. Ultrastructural and morphometric studies. *Lab Invest*. 1969;20:101-118.
- [19] Uhal BD. Cell cycle kinetics in the alveolar epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007;272:1031-1045.
- [20] Cotsarelis G, Sun TT, Lavker RM. Label-retaining cells reside in the bulge area of pilosebaceous unit: Implications for follicular stem cells, hair cycle, and skin carcinogenesis. *Cell*. 1990;61: 1329-1337.

- [21] Jackson KA, Majka SM, Wang H, et al. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. *J Clin Invest.* 2001;107:1395-1402.
- [22] Summer R, Kotton DN, Sun X, et al. Side population cells and Bcrp1 expression in the lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2008;285:97-104.
- [23] Reynolds SD, Shen H, Reynolds P, et al. Molecular and functional properties of lung side population cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007;292(4):972-983.
- [24] Galli R, Borello U, Gritti A, et al. Skeletal myogenic potential of human and mouse neural stem cells. *Nat Neurosci.* 2000;3:986-991.
- [25] Clarke DL, Johansson CB, Wilbertz J, et al. Generalized potential of adult neural stem cells. *Science.* 2009;288:1660-1663.
- [26] Ferrari G, Cusella-De Angelis G, Coletta M, et al. Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. *Science.* 1998;279:1528-1530.
- [27] Friedenstein AJ, Gorskaja JF, Kulagina NN. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. *Exp Hematol.* 1976;4(5):267-274.
- [28] Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature.* 2002;418:41-49.
- [29] Travis EL, Peters LJ, McNeill J, et al. Effect of dose-rate on total body irradiation: lethality and pathologic findings. *Radiother Oncol.* 1985;4:341.
- [30] Kolb M, Margetts PJ, Galt T, et al. Transient transgene expression of decorin in the lung reduces the fibrotic response to bleomycin. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:770-777.
- [31] Massaro GD, Massaro D. Retinoic acid treatment abrogates elastase-induced pulmonary emphysema in rats. *Nat Med.* 1997;3:675-677.
- [32] Stenmark KR, Fagan KA, Frid MG. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: cellular and molecular mechanisms. *Circ Res.* 2006;99:675-691.
- [33] Li GU, Zhu YJ, Guo ZJ, et al. Effect of IFN- $\gamma$  and dexamethasone on TGF- $\beta$ 1-induced human fetal lung fibroblast-myofibroblast differentiation. *Acta Pharmacol Sin.* 2009;25(11):1479-1488.
- [34] MacCorkle RA, Slattery SD, Nash DR, et al. Intracellular protein binding to asbestos induces aneuploidy in human lung fibroblasts. *Cell Motil Cytoskeleton.* 2006;63(10):646-657.
- [35] Carnevali S, Luppi F, D'Arca D, et al. Clusterin decreases oxidative stress in lung fibroblasts exposed to cigarette smoke. *J Respir Crit Care Med.* 2006;174(4):393-399.
- [36] Theise ND, Henegariu O, Grove J, et al. Radiation pneumonitis in mice: a severe injury model for pneumocyte engraftment from bone marrow. *Exp Hematol.* 2002;30:1333-1338.
- [37] Mauricio R, Jianguo X, Charles R W, et al. Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells in Repair of the Injured Lung. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005;33:145-152.
- [38] Epperly MW, Guo H, Gretton JE, et al. Bone marrow origin of myofibroblasts in irradiation pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2008;29:213-224.
- [39] Zhao RC, Liao L, Han Q. Mechanisms of and perspectives on the mesenchymal stem cell in immunotherapy. *J Lab Clin Med.* 2004;143(5):284-291.
- [40] Thomas AW. Fibrotic disease and the Th1/Th2 paradigm. *Nat Rev Immunol.* 2004;4:583-594.
- [41] Kotton DN, Ma BY, Cordoso WV, et al. Bone marrow-derived cells as progenitors of lung alveolar epithelium. *Development.* 2009;128:5181-5188.
- [42] Grove JE, Lutzko C, Priller J, et al. Marrow-derived cells as vehicles for delivery of gene therapy to pulmonary epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009;27:645-651.
- [43] Voswinkel R, Ziegelhoeffer T, Heil M, et al. Circulating vascular progenitor cells do not contribute to compensatory lung growth. *Circ Res.* 2003;93:372-379.
- [44] Abe S, Lauby G, Boyer C, et al. Transplanted BM and BM side population cells contribute progeny to the lung and liver in irradiated mice. *Cytotherapy.* 2003;5:623-633.
- [45] Kleeburger W, Versmold A, Rothamel T, et al. Increased chimerism of bronchial and alveolar epithelium in human lung allografts undergoing chronic injury. *Am J Pathol.* 2003;162:1487-1494.
- [46] Ishizawa K, Kubo H, Yamada M, et al. Bone marrow-derived cells contribute to lung regeneration after elastase-induced pulmonary emphysema. *FEBS Lett.* 2004;556:249-252.
- [47] Hashimoto N, Jin H, Liu T, et al. Bone marrow-derived progenitor cells in pulmonary fibrosis. *J Clin Invest.* 2004;113:243-252.
- [48] Wang G, Bunnell BA, Painter RG, et al. Adult stem cells from bone marrow stroma differentiate into airway epithelial cells: potential therapy for cystic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:186-191.
- [49] Chang J C, Summer R, Sun X, et al. Evidence that bone marrow cells do not contribute to the alveolar epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005;33:335-342.
- [50] Adachi Y, Oyaizu H, Taketani S, et al. Treatment and transfer of emphysema by a new bone marrow transplantation method from normal mice to Tsk mice and vice versa. *Stem Cells.* 2006;24(9):2071-2077.

**关于作者:** 苏申构思并设计本综述, 所有作者参与资料收集, 苏申分析并解析数据, 苏申起草, 姚济荣审核, 苏申对本文负责。

**基金资助:** 国家自然科学基金(81100366)。

**利益冲突:** 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

**临床应用的意义:** 以成体干细胞移植为基础的新的肺部疾病治疗方法受到关注, 并显示出了巨大的发展前景。为此, 文章综述了与肺相关的干细胞生物学的概念框架和肺疾病损伤的成体干细胞治疗的最新研究进展。

本刊已出版的“肿瘤干细胞研究”热点文章题录①: 学术部

- 人脐带沃顿胶间充质干细胞与脑肿瘤干细胞的共培养  
田毅, 关方霞, 胡祥, 等.  
[关键词]共培养; 脑肿瘤干细胞; CD133; 沃顿胶间充质干细胞; 人脐带  
[基金]郑州大学 211 三期建设项目“干细胞基础与临床研究”; 江苏省干细胞与生物治疗公共服务平台发展(BM2008146)项目
- 简化无血清培养基分离 U2-OS 人骨肉瘤细胞系肿瘤干细胞  
郭洪章, 王栓科, 杨忠义, 等.

- [关键词]无血清培养基; 骨肉瘤; 肿瘤干细胞  
[基金]甘肃省科技厅基金资助项目(QS0612C33232)
- 慢病毒转染绿色荧光蛋白对乳腺癌细胞系肿瘤干细胞相关亚群的影响  
刘学敏, 王水, 夏添松, 等.  
[关键词]SP 肿瘤干细胞; 骨桥蛋白; 慢病毒; 转染  
[基金]江苏省卫生厅重点人才基金一三五工程(RC2001031); 江苏省六大人才高峰基金(06-B-070)

- 肺癌细胞系中肿瘤干细胞的分离鉴定与功能分析  
吴健, 刘晶, 王秀冬, 等.  
[关键词]肿瘤干细胞; 肿瘤细胞系; 单细胞克隆; 转移潜能; 生物力学重塑  
[基金]国家自然科学基金项目(面上项目, 重点项目, 重大项目)
- 肠癌细胞系 SW-620 中肿瘤干细胞相关 SP 亚群分析  
高钢龙, 张学利, 刘文勇, 等  
[关键词]肿瘤干细胞; SW-620 细胞; SP 亚群; 肠癌; 细胞鉴定  
[基金]上海市卫生局科学基金资助项目(2007157)