

# 骨髓间充质干细胞对糖尿病肾病大鼠肾脏骨形态发生蛋白-7 干预的研究

张瑞 戴春

**【摘要】** 目的 观察骨髓间充质干细胞(MSCs)对糖尿病大鼠的肾组织骨形态发生蛋白-7(BMP-7)表达的影响。方法 SD大鼠高脂高糖喂养联合小剂量链脲佐菌素(STZ)腹腔注射建立2型糖尿病模型,并按随机数字表法分为:糖尿病肾病对照组(DN)、干细胞移植组(MSC)。非糖尿病大鼠作为正常对照组(NC)。MSCs经体外培养、鉴定、BrdU标记后,经尾静脉注射到MSC大鼠体内( $6 \times 10^6$ 个/ml),于移植细胞后7d、14d、21d测定大鼠血糖、24h尿总蛋白、血肌酐、尿素氮,采用HE染色观察大鼠肾脏病理变化并应用免疫组化检测肾组织BMP-7蛋白的表达。结果 与NC组比较, MSC组及DN组血糖、24h尿蛋白、肌酐、尿素氮均显著升高( $P < 0.05$ );与DN组比较, MSC组血肌酐、尿素氮、尿蛋白、血糖均显著降低( $P < 0.05$ );与NC组比较, DN组肾组织BMP-7表达显著降低( $P < 0.05$ );与DN组比较, MSC组肾组织BMP-7表达显著升高( $P < 0.05$ ),但仍低于NC组( $P < 0.05$ )。结论 MSCs可以显著升高BMP-7蛋白的表达,减缓糖尿病肾病的病程进展。

**【关键词】** 糖尿病肾病; 间质干细胞; 骨形态发生蛋白质类

**Effect of bone marrow mesenchymal stem cell on expression of bone morphogenetic protein-7 in kidney of rats with diabetic nephropathy** ZHANG Rui, DAI Chun. Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221000, China

Corresponding author: DAI Chun, Email: eryuandaichun@163.com.

**【Abstract】 Objective** To study the effect of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell on expression of bone morphogenetic protein-7(BMP-7) in kidney of rats with diabetic nephropathy. **Methods** SD rats were fed with high-sucrose-high-fat diet and injected with a low dose of STZ(streptozotocin) into abdominal cavity to induce diabetes. Diabetes mellitus rats were randomly divided into two groups: diabetic nephropathy control group(DN) and MSCs transplantation group(MSC). Normal rats were served as control(NC). MSCs were cultured, identified and labeled by 5-bromo-2-deoxyuridine(BrdU) *in vitro*, which were then transplanted to the rats in the MSC group via caudal vein infusion( $6 \times 10^6$  MSCs/ml). one, two, and three weeks after MSCs transplantation, blood glucose(BG), 24-hours albuminuria, urinary albumin serum creatinine(Scr), urea nitrogen(BUN) were measured. Kidney were taken for pathological examination (by HE staining). The expressions of BMP-7 in rat renal were detected respectively by immunohistochemistry. **Results** Compared with NC group, rats in MSC group and DN group had significant elevations of BG, 24-hours albuminuria, Scr and BUN levels ( $P < 0.05$ ). Compared with DN group, MSC group had significant decreases of Scr, BUN, and 24-hours albuminuria ( $P < 0.05$ ). Compared with DN group, the BMP-7 expression of rats in MSC group was increased ( $P < 0.05$ ), but still lower than that of rats in NC group ( $P < 0.05$ ). Compared with DN group, rats in MSC group had significant decreases Scr, BUN, 24-hours albuminuria. **Conclusion** MSCs can significantly increase the expression of BMP-7 protein, slowing the progression of diabetic nephropathy.

**【Key words】** Diabetic nephropathies; Mesenchymal stem cells; Bone morphogenetic proteins

糖尿病发病率高,约40%患者会发展糖尿病肾病<sup>[1]</sup>,肾间质纤维化是糖尿病肾病进展的重要标志之

一,如何延缓、阻止糖尿病肾病向肾纤维化进展是现阶段研究的重点。骨形态发生蛋白-7(bone morphogenetic protein-7, BMP-7)是转化生长因子- $\beta$ 超家族成员之一,它在胚胎肾脏的发育以及成体肾脏功能的维持上具有重要作用。BMP-7在糖尿病肾病肾小管的丢失已经得到证实<sup>[2]</sup>,并且运用人重组BMP-7

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.15.062

作者单位:221000 江苏省,徐州医学院(张瑞);徐州医学院附属医院肾脏病科(戴春)

通讯作者:戴春, Email:eryuandaichun@163.com

能够延缓糖尿病肾病间质纤维化的进展<sup>[3]</sup>。近年来,分子生物学技术的一些进展使以细胞为基础的干细胞治疗受到广泛关注,一系列的动物实验也证实了骨髓间充质干细胞(MSCs)移植是一种很有潜力的治疗方法<sup>[4-5]</sup>,研究表明, MSCs在体内能趋化、归巢到受损伤组织并在局部分化或者修复相应组织<sup>[6]</sup>。利用这一特点,我们将MSCs传代、标记后注入糖尿病肾病大鼠体内,观察MSCs对糖尿病肾病大鼠肾组织BMP-7表达的影响,探讨其对肾脏修复的干预研究。

## 材料与方法

1. 实验材料:胎牛血清(FBS)购自杭州四季青,DMEM/F-12低糖培养基(L-DMEM)购自北京赛默,anti-rat CD29、anti-rat CD90、anti-rat CD34购自Biologend公司, Brdu购自沃宏, BMP-7及Brdu一抗购自BOSTER, BMP-7、FITC标记的Brdu二抗及DAB显示剂购自中杉金桥,链脲佐菌素(STZ)购自BIOSHARP,前列地尔购自北京泰德制药股份有限公司,42只体重为(200±10)g健康雄性SD大鼠购自徐州医学院实验动物中心。

2. MSCs的培养、鉴定和标记:取90~100g雄性SD大鼠,无菌条件下取双侧股骨、胫骨,剪去股骨、胫骨两端,用生理盐水反复冲洗骨髓腔,收集骨髓细胞悬浮液,1200 r/min离心5 min后弃去上清液,在细胞沉淀中加入含10% FBS的L-DMEM培养液,混匀后接种在25 cm<sup>2</sup>培养瓶中,37℃,5% CO<sub>2</sub>孵育箱培养。待细胞生长融合至80%~90%时进行传代,通过反复传代对细胞进行扩增纯化。取扩增2代(P2)的大鼠MSCs,体外诱导成骨细胞,诱导21 d后行茜红素染色鉴定钙结节<sup>[7]</sup>;用流式细胞仪检测鉴定表型抗原CD90、CD29、CD34。P3代细胞达到80%~90%融合时,加入含2%血清的Brdu终浓度为10 μmol/L的L-DMEM培养基,37℃,5% CO<sub>2</sub>孵育3 d。

3. 造模与分组:采用完全随机法将SD大鼠分成对照组(12只)和造模组(30只)。适应性喂养1周后,造模组大鼠饲予高糖高脂饲料(在普通饲料的基础上加上20%的猪油,5%的奶粉、10%的蔗糖)。喂养8周后,造模组大鼠以35 mg/kg的剂量一次性腹腔内注射STZ(溶于0.1 mol/L柠檬酸-枸橼酸钠缓冲液,pH 4.2),对照组大鼠按相同剂量注射柠檬酸缓冲液。STZ注射2周后,尾静脉取血,随机血糖(BG)≥16.7 mmol/L伴胰岛素敏感性降低<sup>[8]</sup>,则糖尿病肾病成模。STZ注射6周后,出现尿微量白蛋白>30 mg/24 h尿,则糖尿病肾病造模成功。造模成功的SD大鼠按随机数字表法分为:糖尿病肾病组、MSC组。非糖尿病

大鼠作为NC组。按上述标准,实验研究中4只造模大鼠死亡,2只不符合标准。

4. 处理:用生理盐水将Brdu标记的P3代MSCs制成单细胞悬液,取0.5 cm经尾静脉注射(6×10<sup>6</sup>个/ml) MSC组大鼠一次,NC组、糖尿病肾病组尾静脉注射等量生理盐水。

5. 标本收集及检测:处理7 d、14 d、21 d将大鼠置于代谢笼内收集24 h尿液过滤后-80℃保存,以作尿蛋白定量测定。随后称量大鼠体重,用水合氯醛腹腔内注射麻醉,下腔静脉采血,取血清-80℃保存待测尿素氮(BUN)及血肌酐(Scr)。剖腹后取出大鼠双肾,用生理盐水灌洗后,用10%中性甲醛固定,石蜡包埋,以备免疫组织化学和HE染色普通光镜检查。

6. 肾脏病理检测:取10%甲醛溶液中固定的肾脏,经常规脱水、石蜡包埋、切5 μm薄片,行HE染色,光镜下观察其形态学改变。

7. 免疫组织化学检测BMP-7表达:将石蜡包埋的肾组织制成5 μm厚切片后行免疫组织化学分析,具体操作步骤按照试剂盒说明书进行。(1)切片常规脱蜡脱水,3%的过氧化氢室温孵育10 min以消除内源性过氧化物酶,双蒸水洗5 min,3次;(2)抗原修复:切片浸入0.01 mol/L枸橼酸缓冲液中用微波进行抗原修复,冷却后PBs洗涤3次;(3)滴加第一抗体(一抗)即兔抗鼠BMP-7,抗体(1:50稀释,4℃过夜),37℃复温30 min, PBS浸洗,3 min,2次;(4)次日每张切片滴加试剂一,37℃温箱30 min, PBS浸洗3 min 2次;(5)每张切片滴加试剂二,37℃温箱20 min。PBS浸洗,5 min 4次;(6)最后在室温、显微镜下DAB显色、观察显色效果,当显色5~20 min,观察至DAB显色呈棕黄色时用自来水终止显色;(7)DAB显色终止后,再用苏木素轻度复染、盐酸分化、碳酸锂返蓝,依次用下列酒精梯度(75%, 80%, 95%, 100% I, 100% II)脱水、二甲苯透明、封片。同时采用PBS代替第一抗体的方法作为阴性对照。结果判断:阳性着色呈棕黄色。每个标本在400倍光镜下随机选取8个视野,采用Olympus公司图像采集系统进行半定量分析,染色阳性部位的深浅以平均光密度值表示。

8. Brdu荧光免疫组化检测:5 μm石蜡切片,经二甲苯脱蜡,酒精脱水,1% Triton X-100室温作用20 min, PBS洗涤3次,5 min。2 mol/L HCl变性30 min, PBS洗涤3次,5 min。1% BSA封闭1 h,滴加Brdu一抗(1:50稀释,4℃过夜)。37℃复温30 min, FITC-IgG室温1 h,甘油封片后荧光显微镜观察。

9. 统计学处理:采用SPSS 16.0统计软件,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两独立样本均数

表1 各组大鼠血糖、Scr、BUN、24 h尿蛋白比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=12$ )

组别	时间 (d)	血糖 (mmol/L)	肌酐 ( $\mu\text{mol/L}$ )	尿素氮 (mmol/L)	尿蛋白 (mg/24 h)
NC 组	7	4.8±0.4	46.3±5.1	7.0±1.8	13.4±1.6
	14	5.2±0.4	47.9±5.0	7.3±1.5	12.9±1.8
	21	5.6±0.6	47.6±5.0	7.1±1.4	13.4±1.7
糖尿病肾病组	7	28.8±2.3 <sup>a</sup>	82.5±5.6 <sup>a</sup>	23.1±3.4 <sup>a</sup>	55.0±3.8 <sup>a</sup>
	14	28.9±1.4 <sup>a</sup>	81.4±6.3 <sup>a</sup>	24.4±2.6 <sup>a</sup>	56.8±4.5 <sup>a</sup>
	21	29.2±1.7 <sup>a</sup>	83.6±6.4 <sup>a</sup>	26.2±2.9 <sup>a</sup>	58.8±4.2 <sup>a</sup>
MSC 组	7	25.6±2.0 <sup>ab</sup>	67.0±3.5 <sup>ab</sup>	14.2±2.6 <sup>ab</sup>	41.0±3.8 <sup>ab</sup>
	14	22.1±1.2 <sup>ab</sup>	65.7±3.7 <sup>ab</sup>	12.9±2.1 <sup>ab</sup>	38.9±4.7 <sup>ab</sup>
	21	20.4±1.4 <sup>ab</sup>	63.8±3.6 <sup>ab</sup>	11.7±2.4 <sup>ab</sup>	36.3±4.2 <sup>ab</sup>

注: 与 NC 组比较, <sup>a</sup> $P<0.05$ ; 与糖尿病肾病组比较, <sup>b</sup> $P<0.05$

比较采用  $t$  检验, 2 组以上均数比较采用单因素方差分析 (One-way ANOVA), 方差齐者应用 LSD 检验进行组间两两比较, 方差不齐者用 Tamhane's T2 检验进行比较。  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. MSCs 的分离纯化、体外扩增、鉴定: 扩增第 3 代的大鼠 MSCs 呈基本一致的长梭型形态、旋涡状生长 (图 1)。体外诱导成骨细胞钙结节染色阳性, 证明成骨细胞诱导成功 (图 2)。经流式细胞仪检测, 所培养的细胞表达 CD90 阳性率为 95.98%, CD29 阳性率为 92.93%, CD34 阳性率为 2.16% (图 3)。

2. 各组大鼠 BG、Scr、BUN、24 h 尿蛋白比较: 在各时间点, 糖尿病肾病组及 MSC 组大鼠血糖、Scr、BUN、24 h 尿蛋白较 NC 组明显升高 (均  $P<0.05$ ); MSC 组大鼠 Scr、BUN、24 h 尿蛋白较糖尿病肾病组显著降低 (均  $P<0.05$ ), 见表 1。

3. 肾组织病理: 光镜下 NC 组大鼠未见肾小球、肾小管上皮细胞及间质病变; 糖尿病肾病组可见肾小球系膜区基质增生, 系膜细胞增多, 少数肾小球出现轻度硬化; 肾小管壁不规则增厚, 部分肾小管上皮细胞空泡变性, 管腔变窄; 局灶性的小管间质纤维化。MSC 组大鼠肾脏上述病理改变均有不同程度的减轻, 见图 4。

4. 肾组织 BMP-7 的表达: NC 组大鼠肾组织中 BMP-7 蛋白高表达于集合管和肾小管胞浆, 肾间质及肾血管外膜也有少量表达; 糖尿病肾病组较 NC 组 BMP-7 的表达明显减少; BMP-7 蛋白的表达在 MSC 组明显高于糖尿病肾病组。与糖尿病肾病相比, MSC 组 BMP-7 的表达量均显著升高 ( $P<0.05$ )。见表 2, 图 5。

5. 免疫荧光结果: 免疫荧光图片可见标记的 MSC 定位在肾小球、肾小管和肾间质。见图 6。

表2 各观察时间点大鼠肾组织 BMP-7 蛋白的表达 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=12$ )

组别	时间 (d)	肾 BMP-7
NC 组	7	0.319±0.070
	14	0.328±0.073
	21	0.326±0.074
糖尿病肾病组	7	0.098±0.196 <sup>a</sup>
	14	0.090±0.025 <sup>a</sup>
	21	0.086±0.020 <sup>a</sup>
MSC 组	7	0.179±0.019 <sup>ab</sup>
	14	0.185±0.179 <sup>ab</sup>
	21	0.190±0.188 <sup>ab</sup>

注: 与 NC 组比较, <sup>a</sup> $P<0.05$ ; 与糖尿病肾病组比较, <sup>b</sup> $P<0.05$

### 讨 论

糖尿病肾病是糖尿病最常见和最严重的慢性并发症之一。因此建立良好的糖尿病肾病模型对本病的防治具有重要意义。本实验采用高糖高脂饮食配合小剂量 STZ 诱导 SD 大鼠成模糖尿病肾病, 本研究显示, 造模组大鼠相对于正常对照组出现血糖、24 h 尿蛋白明显升高; HE 染色表明造模组大鼠, 部分肾小球出现轻度硬化, 局灶性的小管间质纤维化等病理变化, 说明成功建立了糖尿病肾病模型。

糖尿病肾病主要病理改变特点为肾小球细胞外基质聚集、肾小球硬化及进展性肾小管间质纤维化。纤维化是糖尿病慢性并发症的主要病理特征之一。其中 BMP-7 在糖尿病肾病肾脏纤维化中保护的作用已经得到广泛认同<sup>[9-10]</sup>。因此, 如何提高 BMP-7 的表达及活性, 是本实验研究的重点。

MSCs 具有易采集且体外大量扩增并不丢失细胞核型和表面标志、可自我更新、能向多种类型细胞分化、增殖能力强并能分泌多种细胞因子<sup>[11-13]</sup>等特点, 因而是一种具有重要应用价值的种子细胞。本研究利用全骨髓培养法体外培养的细胞呈贴壁生长, 能诱导成为成骨细胞, 并通过流式细胞仪测定其干细胞表面

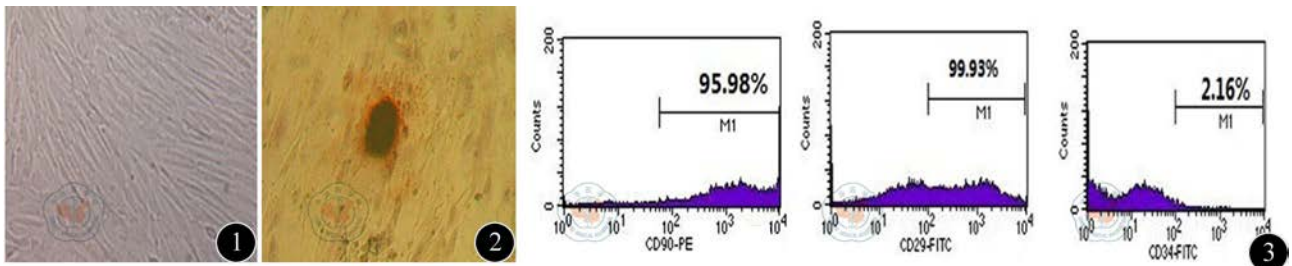


图1 P3代大鼠MSC细胞(×200) 图2 P2代大鼠MSC细胞诱导成骨(×200) 图3 P3代大鼠MSC流式细胞术鉴定结果

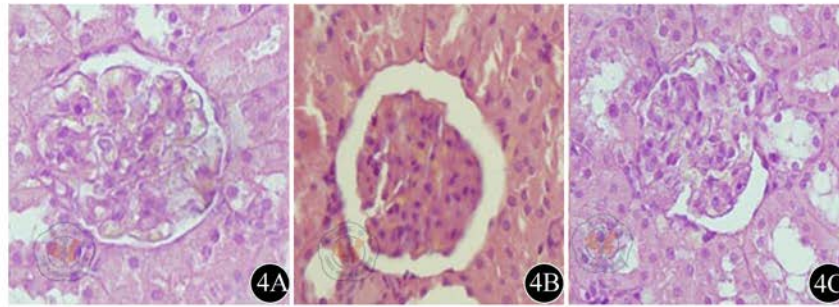


图4 第3周大鼠肾脏病理改变: 4A、4B、4C分别是大鼠肾NC组、糖尿病肾病组、MSC组(HE ×400)

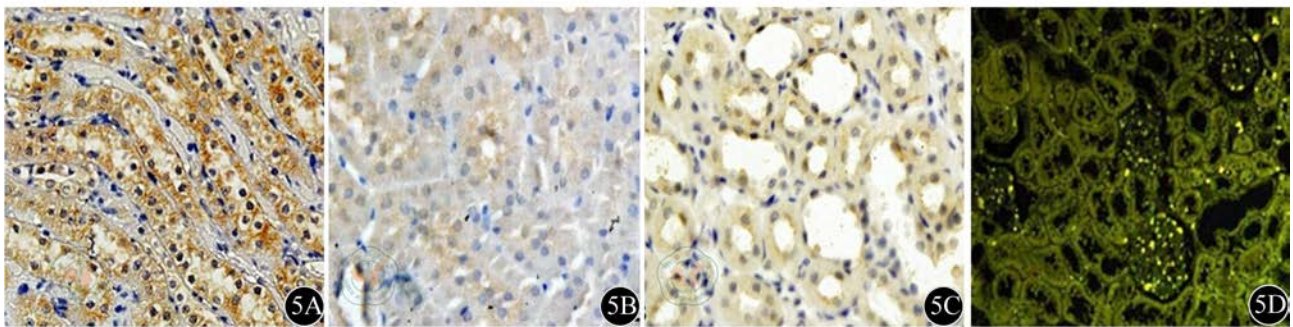


图5 5A、5B、5C分别是大鼠肾BMP-7第3周NC组、糖尿病肾病组、MSC组免疫组化染色(×400) 图6 第2周BrdU免疫荧光(×200)

抗原 CD90、CD29 为阳性, 白细胞表面特征抗原 CD34 为阴性, 说明培养的细胞为干细胞而非同样具有贴壁特性的白细胞, 从而确保输注前的细胞为具有分化功能的 MSCs<sup>[14-15]</sup>。

本研究将体外扩增并标记的 MSCs 输入到制模成功的糖尿病肾病大鼠, 经荧光免疫组化发现在肾脏中存在标记的干细胞, 说明干细胞能定向趋化到受损的肾脏。MSC 组大鼠血糖、肌酐、尿素氮、24 h 尿蛋白明显降低; 肾脏病理图片发现与糖尿病肾病组比较, MSC 组大鼠肾脏病变明显减轻, 说明 MSCs 能延缓肾脏纤维化的进程, 对肾脏有明显的保护作用; 从免疫组化方法中蛋白的表达情况来看, MSCs 对糖尿病肾病大鼠肾脏保护作用的机制可能是通过提高肾组织 BMP-7 的表达, 进而延缓糖尿病肾病的病程进展。

体内外实验发现 MSCs 可在一定的微环境下分化为肾小管上皮细胞、内皮细胞、系膜细胞等<sup>[16-17]</sup>, 故有学者认为 MSCs 通过直接分化为非成熟肾脏实质细胞和或融入受损的成熟细胞而达到结构及功能上的

修复。但进一步研究表明 MSCs 在肾脏内并没有增殖分化<sup>[18]</sup>。

其机制可能与组织受损后, 移植入的 MSC 对靶器官产生了旁分泌作用和免疫调节有关, 因为在 MSC 胞膜上有广泛的生长因子、细胞因子、黏附分子、整合素家族的受体, 提示其功能的发挥受自分泌和旁分泌的调控。一方面通过分泌多种生物活性分子如 HGF、VEGF、HO 等促进肾脏细胞的修复, 减轻肾脏纤维化<sup>[19]</sup>, 另一方面通过下调或抑制促炎因子的释放, 增加抗炎因子的释放, 从而促进组织的修复<sup>[20-21]</sup>。其中提高 BMP-7 的表达可能是 MSCs 阻止和减轻糖尿病肾病肾脏纤维化进展的作用途径之一。

#### 参 考 文 献

- [1] Bouchi R, Babazono T, Yoshida N, et al. Relationship between chronic kidney disease and silent cerebral infarction in patients with 2 diabetes. *Diabet Med*, 2010, 27: 538-543.
- [2] Wang SN, Lapage J, Hirschberg R. Loss of Tubular Bone Morphogenetic Protein-7 in Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12: 2392-2399.
- [3] Chang Q, Yan L, Wang CZ, et al. In vivo transplantation of bone marrow

- mesenchymal stem cells accelerates repair of injured gastric mucosa in rats. *Chinese Medical Journal*, 2012, 125: 1169-1174.
- [4] Kim BJ, Jin HK, Bae JS. Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Improve the Functioning of Neurotrophic Factors in a Mouse Model of Diabetic Neuropathy. *Lab Anim Res*, 2011, 27: 171-176.
- [5] Wen Q, Jin D, Zhou CY, et al. HGF-Transgenic MSCs Can Improve the Effects of Tissue Self-Repair in a Rabbit Model of Traumatic Osteonecrosis of the Femoral Head. *PLoS ONE*, 2012, 7: e37503.
- [6] Da Silva Meirelles L, Chagastelles PC, Nardi NB. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *J Cell Sci*, 2006, 119: 2204-2213.
- [7] Lee SH, Jang AS, Kim YE, et al. Modulation of cytokine and nitric oxide by mesenchymal stem cell transfer in lung injury/fibrosis. *Respiratory Research*, 2010, 8: 11-16.
- [8] 罗志锋, 牟娇, 齐伟, 等. 4-甲基丁酸对糖尿病肾病大鼠的作用. *中华肾脏病杂志*, 2010, 26: 358-362.
- [9] Sugimoto H, Grahovac G, Zeisberg M, et al. Renal Fibrosis and Glomerulosclerosis in a New Mouse Model of Diabetic Nephropathy and Its Regression by Bone Morphogenic Protein-7 and Advanced Glycation End Product Inhibitors. *Diabetes*, 2007, 56: 1825-1833.
- [10] Michos O, Goncalves A, Lopez-Rios J, et al. Reduction of BMP4 activity by gremlin 1 enables ureteric bud outgrowth and GDNF/WNT11 feedback signalling during kidney branching morphogenesis. *Development*, 2007, 134: 2397-2405.
- [11] Shen Y, Feng Z, Lin C, et al. An Oligodeoxynucleotide That Induces Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells to Osteoblasts in Vitro and Reduces Alveolar Bone Loss in Rats with Periodontitis. *Int J Mol Sci*, 2012, 13: 2877-2892.
- [12] Bae KS, Park JB, Kim HS, et al. Neuron-Like Differentiation of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Yonsei Med J*, 2011, 52: 401-412.
- [13] Tngel F. Vasculotropic, paracrine actions of infused mesenchymal stem cells are important to the recovery from acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007, 292: F1626-1635.
- [14] Bonab MM, Alimoghaddam K, Talebian F, et al. Aging of mesenchymal stem cell in vitro. *BMC Cell Biol*, 2006, 10:7-14.
- [15] Lee DH, Joo SD, Han SB, et al. Isolation and expansion of synovial CD34(-)CD44(+)/CD90(+) mesenchymal stem cells: comparison of an enzymatic method and a direct explant technique. *Connect Tissue Res*, 2011, 52: 226-234.
- [16] Marina M, Barbara I, Carla Z, et al. Mesenchymal Stem Cells Are Renotropic, Helping to Repair the Kidney and Improve Function Acute Renal Failure. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15: 1794-1804.
- [17] Rookmaaker MB, Smits AM, Tolboom H, et al. Bone-marrow-derived cells contribute to glomerular endothelial repair in experimental glomerulonephritis. *Am Pathol*, 2003, 163: 553-562.
- [18] Zhou H, Tian HM, Long Y, et al. Mesenchymal stem cells transplantation mildly ameliorates experimental diabetic nephropathy in rats. *Chinese Medical Journal*, 2009, 122: 2573-2579.
- [19] Semedo P, Correa-Costa M, Antonio Cenedeze M, et al. Mesenchymal Stem Cells Attenuate Renal Fibrosis Through Immune Modulation and Remodeling Properties in a Rat Remnant Kidney Model. *Stem Cells*, 2009, 27: 3063-3073.
- [20] Tögel F, Hu Z, Weiss K, et al. Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation-independent mechanisms. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005, 289: F31-F42.
- [21] Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood*, 2005, 105: 1815-1822.

(收稿日期: 2013-05-23)

(本文编辑: 戚红丹)

张瑞, 戴春. 骨髓间充质干细胞对糖尿病肾病大鼠肾脏骨形态发生蛋白-7 干预的研究 [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7 (15): 7059-7063.

中 华 临 床 医 师 杂 志