

## ❖ 实验研究

## Combination of mesenchymal stem cells and promoting hepatocyte growth factor for the treatment of acute liver failure in rats

LAI Li-sha<sup>1</sup>, CHEN Jun-wei<sup>2</sup>, ZHU Kang-shun<sup>2</sup>, MENG Xiao-chun<sup>2</sup>,  
LI Zheng-ran<sup>2</sup>, ZOU Yan<sup>2</sup>, SHAN Hong<sup>2\*</sup>

(1. Department of Radiology, Guangzhou First Municipal People's Hospital, Guangzhou 510180, China; 2. Department of Radiology, the Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the feasibility of combination treatment acute liver failure (ALF) rats with bone marrow mesenchymal stem cells (MSCs) and promoting hepatocyte growth factor (pHGF). **Methods** After preparation of ALF models, 37 SD rats were randomly divided into 4 groups: CCl<sub>4</sub> group (group A, n=9), CCl<sub>4</sub>/MSCs group (group B, n=9), CCl<sub>4</sub>/pHGF group (group C, n=9) and CCl<sub>4</sub>/pHGF+MSCs group (group D, n=10). MSCs had been infected with hrGFP-lentivirus, in order to trace the transplantation of MSCs into liver. Rats of groups C and D were injected pHGF when given CCl<sub>4</sub>. Rats of groups B and D were injected hrGFP-MSCs suspension into liver within 12 h of modeling. Serum ALT level 24 h, 72 h and 7 days after modeling, as well as IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  level at 72 h after modeling were detected. HE staining of liver tissue at 24 h after modeling and PCNA staining at 72 h were observed. The distribution of hrGFP-MSCs in the injection site of liver tissue were observed with cryosections, while the quantity of hrGFP gene in the non-injection of liver tissue were measured by RT-PCR at 72h. **Results** Combination of MSCs and pHGF therapy of ALF rats inhibited ALT levels, down-regulated IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$  inflammation factor, improved liver injury and enhanced liver regeneration. There was a lot of transplanted cells in the injection site, while no specific fluorescence-positive cells were observed in non-injection site of liver tissue in group B and D at 72 h. However, the quantity of hrGFP gene was detected by RT-PCR in non-injection site of liver tissue. **Conclusion** Combination therapy of MSCs and pHGF for ALF rats is more effective than MSCs or pHGF alone, for pHGF may increase the quantity of transplanted MSCs into ALF rat liver.

**[Key words]** Mesenchymal stem cell; Acute liver failure; Promoting hepatocyte growth factor; Liver regeneration

## 联合应用骨髓间充质干细胞与促肝细胞生长素治疗大鼠急性肝衰竭

赖丽莎<sup>1</sup>, 陈俊伟<sup>2</sup>, 朱康顺<sup>2</sup>, 孟晓春<sup>2</sup>, 李征然<sup>2</sup>, 邹艳<sup>2</sup>, 单鸿<sup>2\*</sup>

(1. 广州市第一人民医院放射科, 广东 广州 510180; 2. 中山大学附属第三医院放射科, 广东 广州 510630)

**[摘要]** **目的** 评价骨髓间充质干细胞(MSCs)和促肝细胞生长素(pHGF)联合治疗大鼠急性肝衰竭(ALF)的可行性。**方法** 将 ALF 造模成功的 37 只 SD 大鼠分为 4 组: CCl<sub>4</sub> 组(A 组, 9 只), CCl<sub>4</sub>/MSCs(B 组, 9 只), CCl<sub>4</sub>/pHGF 组(C 组, 9 只)和 CCl<sub>4</sub>/pHGF+MSCs 组(D 组, 10 只)。用携带 hrGFP 基因的慢病毒感染 MSCs(hrGFP-MSCs), 并以 hrGFP 示踪。

**[基金项目]** 卫生部部属(管)医院 2010—2012 年度临床学科重点项目(164)、国家自然科学基金面上项目(81070349)。

**[作者简介]** 赖丽莎(1982—), 女, 重庆人, 博士, 医师。研究方向: 影像诊断与分子影像。现工作于广州市第一人民医院。

E-mail: aliu198315@163.com

**[通讯作者]** 单鸿, 中山大学附属第三医院放射科, 510630。E-mail: shanhong@mail.sysu.edu.cn

**[收稿日期]** 2012-06-20 **[修回日期]** 2012-09-05

对 C、D 组大鼠给予  $\text{CCl}_4$ , 同时腹腔注射 pHGF; B 组和 D 组造模 12 h 后肝内注射 hrGFP-MSCs 悬液。对各组大鼠分别在造模后 24 h、72 h、7 天检测血清丙氨酸转氨酶 (ALT) 水平, 造模后 72 h 检测血清 IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$  炎症因子水平, 造模后 24 h 取肝组织行 HE 染色, 造模 72 h 行 PCNA 免疫组化染色检测肝细胞增殖情况。造模后 72 h 后取注射部位肝组织行冰冻切片观察移植 hrGFP-MSCs 肝内分布情况, 对非注射部位肝组织进行实时荧光定量 RT-PCR 检测 hrGFP 基因含量。**结果** 联合治疗后, ALF 大鼠外周血 ALT 水平降低, IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$  炎症因子水平下调, 肝脏病理组织学损害减轻, 肝细胞增殖率增高。造模后 72 h, B 组与 D 组注射部位肝组织内可见移植的 hrGFP-MSCs, 非注射部位肝组织未见 hrGFP 荧光阳性细胞, 但用实时荧光定量 RT-PCR 技术可在非注射部位肝组织内检测到 hrGFP 基因, 且 D 组含量高于 B 组。**结论** pHGF 与 MSCs 联合治疗大鼠 ALF 的疗效优于 MSCs 或 pHGF 单独治疗, 可能与 pHGF 促使其肝内定植 MSCs 增多有关。

**【关键词】** 骨髓间充质干细胞; 急性肝衰竭; 促肝细胞生长素; 肝再生

**【中图分类号】** R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-3289(2012)12-2127-05

急性肝衰竭 (acute liver failure, ALF) 是临床治疗的难点, 其病理特征是肝脏短期内大量细胞变性、坏死和炎性细胞浸润, 虽有正常肝细胞代偿增生, 但不能弥补损失的肝细胞, 因此, 致力于挽救垂死肝细胞和刺激肝细胞再生是治疗 ALF 的关键。体外实验已证实骨髓间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 能促进肝细胞增殖, 并抑制其凋亡<sup>[1-2]</sup>, 然而应用于肝损伤动物模型其后疗效并不明显, 可能与 MSCs 在肝损伤宿主体内活性降低或死亡、从而不能有效发挥旁分泌或是转分化的功能有关<sup>[3-5]</sup>。促肝细胞生长素 (promoting hepatocyte growth factor, pHGF) 可以稳定损伤肝组织的环境, 保护肝细胞, 加速肝脏修复<sup>[6]</sup>。本实验探讨联合应用 MSCs 和 pHGF 治疗大鼠 ALF 的可行性。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物与材料** 清洁级雌性 SD 大鼠 48 只, 7~8 周龄, 体质量 200~250 g; 促肝细胞生长素 pHGF; Gibco DMEM-LG 培养液; PAA 胎牛血清; Hoechst 33258 (Molecular probe); DAKO 小鼠抗 PCNA; 大鼠 IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  ELISA 试剂盒 (欣博盛生物科技有限公司); Trizol (Invitrogen); First Strand cDNA Synthesis Kit (GeneCopoeia); 2xAllinOne™ Q-PCR Mix (GeneCopoeia)。

## 1.2 方法

**1.2.1 实验分组** 将 48 只大鼠随机分成两组: I 组, 26 只, 仅注射  $\text{CCl}_4$ ; II 组 22 只, 同时注射  $\text{CCl}_4$  和 pHGF。造模 12 h 内 I 组 8 只大鼠死亡, II 组 3 组大鼠死亡。将 I 组 18 只存活大鼠分为  $\text{CCl}_4$  组 (9 只, A 组) 和  $\text{CCl}_4$ /MSCs (9 只, B 组), 将 II 组 19 只存活大鼠分为  $\text{CCl}_4$ /pHGF 组 (9 只, C 组) 和  $\text{CCl}_4$ /pHGF+MSCs 组 (10 只, D 组)。移植细胞 12 h 内 A 组 3 只大鼠死亡, B 组 1 只大鼠死亡, C 组和 D 组无死亡。

**1.2.2 动物模型建立** 新鲜配制浓度为 500 ml/L 的  $\text{CCl}_4$  和橄榄油混合液, 以 0.3 ml/100 g 体质量行腹腔注射, 制造急性肝损伤大鼠模型。

**1.2.3 pHGF 注射和细胞移植** 给予大鼠  $\text{CCl}_4$  的同时, II 组腹腔注射 pHGF 注射液 50 mg/kg 体质量, I 组注射等体积生理盐水。造模 12 h 后进行细胞移植, 麻醉大鼠后于剑突下 1.0 cm 横切 1.5 cm, 暴露肝左叶, 在左外叶肝内注射  $5 \times 10^6/100 \mu\text{l}$  的 hrGFP-MSCs 悬液 (B、D 组) 或等体积生理盐水 (A、C 组), 持续 2 min, 完毕后在注射部位用明胶海绵压迫止血。

**1.2.4 MSCs 的肝内示踪** 为示踪移植的 MSCs, 前期以携带 hrGFP 基因的慢病毒成功感染 UE7T-13 细胞株 (hrGFP-MSCs)<sup>[7]</sup>, hrGFP 阳性表达率达 99.21%。

**1.2.5 血清转氨酶和炎症因子水平评价** 实验大鼠肝功能 and 系统性炎症反应 在造模 24 h、72 h 及 7 天分别处死每组不少于 2 只大鼠, 下腔静脉采血检测转氨酶水平; 造模 72 h 检测血清 IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$  炎症因子水平。

**1.2.6 组织病理学和 PCNA 免疫组化法评价** 实验大鼠肝组织损伤程度和肝细胞增殖 造模 24 h 后, 切割左外叶相同部位肝组织, 置于 4% 甲醛溶液中固定 24 h, 石蜡包埋、切片, 行 HE 染色。造模 72 h 取肝组织, 应用 PCNA 免疫组化技术, 经苏木素复染, 于光镜下观察, 阳性细胞核为棕褐色。每张切片取 5 个视野 ( $\times 200$ ), 计数视野内所有细胞和阳性增殖细胞, 计算 PCNA 阳性细胞率 (即肝细胞增殖率) = 平均阳性染色细胞核数/所有细胞核数  $\times 100\%$ 。

**1.2.7 造模 72 h 后以肝组织冰冻切片和实时荧光定量 RT-PCR 观察、检测 hrGFP 荧光蛋白以及 hrGFP 基因表达** 取左外叶肝注射部位和非注射部位肝组织快速冰冻切片, 直接观察移植 hrGFP-MSCs 肝内分布

情况。实时荧光定量 RT-PCR 检测非注射部位肝组织内 hrGFP 基因含量: hrGFP 上游引物序列: 5'-CGAGGACATCAGCGACTT-3', 下游引物序列: 5'-GCGGCCCTTGTACTION-3', 产物长度为 154 bp;  $\beta$ -actin 上游引物序列: 5'-ATCGTCCACCGCAAATG-3', 下游引物序列: 5'-CTGCTGTACCTTCACCGT-3', 产物长度为 194 bp。用 hrGFP-MSCs 细胞行琼脂糖凝胶电泳验证 hrGFP 引物。以 Trizol 法提取 A、B、D 组大鼠非注射部位肝组织的 RNA。采用染料法 (SYBR Green I) 进行相对定量分析, 按照  $\Delta\Delta Ct$  解析法设计实验。反应参数: 预变性 95°C 10 min; 变性 95°C 15 s, 退火 55°C 15 s, 40 个循环; 延伸 72°C 15 s。通过定量 PCR 实验原始数据得出 hrGFP 和  $\beta$ -actin 扩增和融解曲线。其中,  $\Delta Ct =$  待测样品目的基因 (hrGFP) 的 Ct 平均值 - 待测样本的内参基因 ( $\beta$ -actin) 的 Ct 平均值;  $\Delta\Delta Ct1 = \Delta Ct(D \text{ 组}) - \Delta Ct(A \text{ 组})$ ,

$\Delta\Delta Ct2 = \Delta Ct(B \text{ 组}) - \Delta Ct(A \text{ 组})$ ,  $\Delta\Delta Ct3 = \Delta Ct(D \text{ 组}) - \Delta Ct(B \text{ 组})$ 。基因的表达量  $F = 2^{-\Delta\Delta Ct}$ 。

1.3 统计学分析 使用 SPSS 13.0 统计软件包。以单因素方差分析及 LSD、S-N-K、Dunnett's T3 检验比较多组均数, 独立样本 t 检验比较两组均数,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 血清 ALT 造模 24、72 h, D 组血清 ALT 水平 (403.20  $\pm$  80.56 和 239.25  $\pm$  84.4) 分别低于 A 组 (754.00  $\pm$  165.46 和 530.67  $\pm$  94.77)、B 组 (694.67  $\pm$  109.74 和 456.33  $\pm$  90.01) 和 C 组 (549.20  $\pm$  59.47 和 362.00  $\pm$  46.02), 差异均有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.05$ )。造模 7 天血清 ALT 水平 A 组 (121.50  $\pm$  44.55)、B 组 (87.33  $\pm$  18.90)、C 组 (52.33  $\pm$  12.86)、D 组 (43.00  $\pm$  9.17), 两两比较差异均无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。

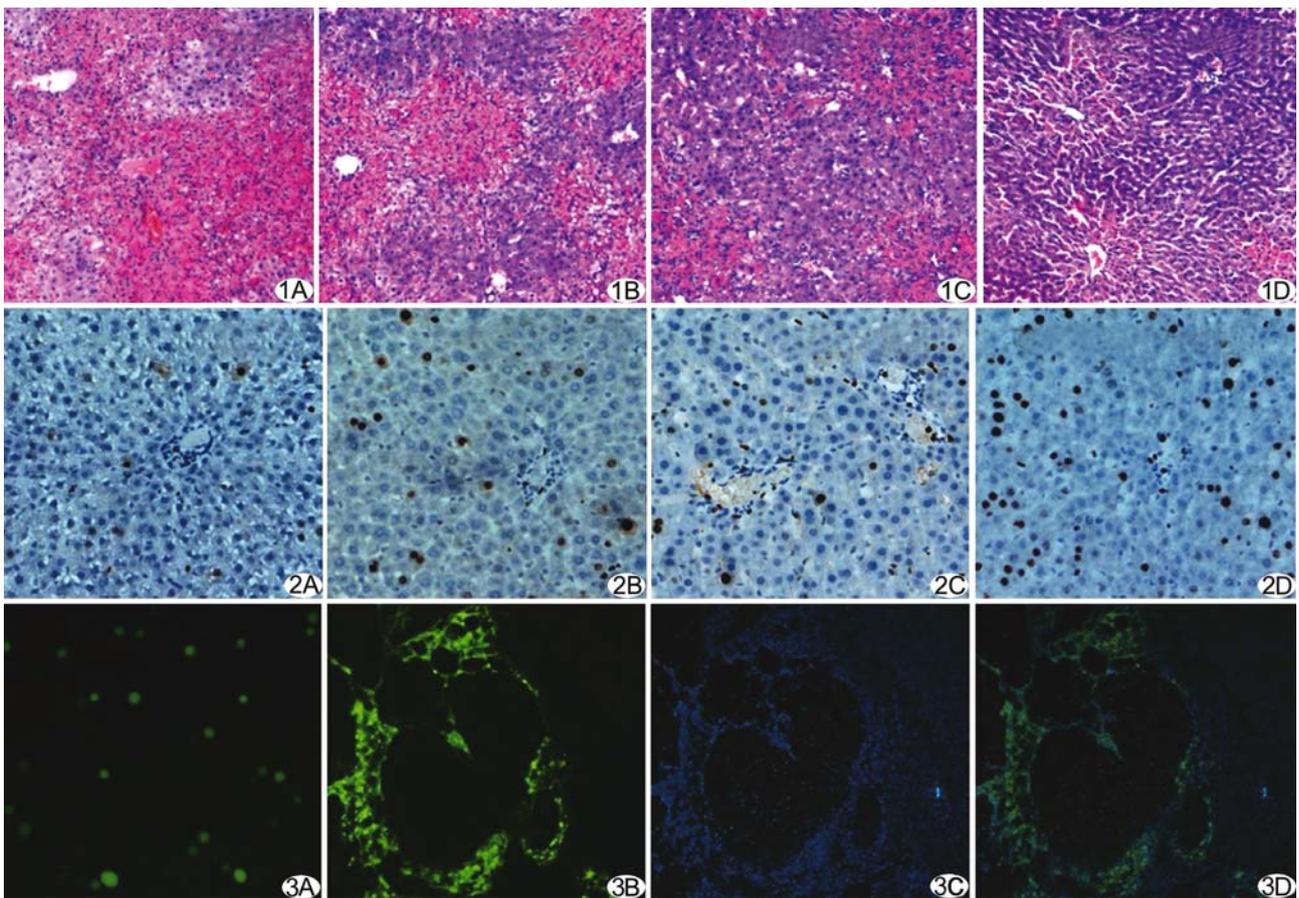


图 1 造模 24 h ALF 大鼠肝组织损伤程度 (HE,  $\times 200$ ) A. CCl<sub>4</sub> 组; B. CCl<sub>4</sub>/MSCs 组; C. CCl<sub>4</sub>/pHGF 组; D. CCl<sub>4</sub>/pHGF+MSCs 组

图 2 造模 72 h 肝组织 PCNA 免疫组化染色 (200 $\times$ ) A. CCl<sub>4</sub> 组; B. CCl<sub>4</sub>/MSCs 组; C. CCl<sub>4</sub>/pHGF 组; D. CCl<sub>4</sub>/pHGF+MSCs 组

图 3 造模 72 h CCl<sub>4</sub>/pHGF+MSCs 组注射部位肝组织冰冻切片 hrGFP 荧光图 ( $\times 40$ ) A. 移植前细胞 hrGFP 荧光图; B~D. 肝组织冰冻切片 hrGFP 荧光、Hoechst 染色图及二者融合图

2.2 造模 72 h 血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-10 D 组血清 TNF- $\alpha$ (41.44 $\pm$ 7.34) 低于 A 组(92.90 $\pm$ 4.56)、B 组(65.98 $\pm$ 5.79)和 C 组(54.04 $\pm$ 8.97); IL-6 水平: C 组(69.35 $\pm$ 11.26)和 D 组(62.65 $\pm$ 14.78) 低于 A 组(108.48 $\pm$ 10.10)和 B 组(80.57 $\pm$ 13.37); IL-10 水平: A 组(171.50 $\pm$ 47.74) 高于 B 组(94.37 $\pm$ 14.43)、C 组(71.91 $\pm$ 14.48)、D 组(75.90 $\pm$ 14.78)。以上差异有统计学意义( $P$  均 $<$ 0.05)。

2.3 造模 24 h 肝组织中央静脉周围肝细胞坏死范围 A 组 $>$ B 组 $>$ C 组 $>$ D 组(图 1)。

2.4 造模 72 h 肝组织 PCNA 免疫组化显示各组肝细胞增殖率 D 组(23.26% $\pm$ 1.53%) $>$ C 组(14.47% $\pm$ 2.47%)、B 组(11.62% $\pm$ 1.25%) $>$ A 组(4.31% $\pm$ 1.81%)，差异均有统计学意义( $P$  均 $<$ 0.05, 图 2)。

2.5 D 组与 B 组在注射部位肝组织冰冻切片均可见移植 hrGFP-MSCs 细胞, 非注射部位肝组织未见明确 hrGFP 荧光阳性细胞(图 3)。实时荧光定量 PCR 得出 hrGFP 基因相对定量结果  $\Delta\Delta Ct_1$ 、 $\Delta\Delta Ct_2$  和  $\Delta\Delta Ct_3$ , 分别为 -5.89、-4.59 和 -1.30,  $2^{-\Delta\Delta Ct_1}$ 、 $2^{-\Delta\Delta Ct_2}$  和  $2^{-\Delta\Delta Ct_3}$  分别为 60.11、24.42 和 2.50。相对于 A 组, D 组、B 组 hrGFP 基因 mRNA 的表达分别提高约 60.11 和 24.42 倍, 且 D 组约为 B 组的 2.5 倍。

### 3 讨论

pHGF 是从乳猪新鲜肝脏中提取纯化的小分子多肽类活性物质, 对 CCl<sub>4</sub> 诱导的肝细胞损伤有较好保护作用<sup>[6]</sup>。适宜浓度的 pHGF 可增强细胞抗氧化能力, 从而抑制细胞凋亡和坏死<sup>[8]</sup>。本实验造模 72 h 实时荧光定量 RT-PCR 结果显示肝内非注射部位 CCl<sub>4</sub>/MSCs+pHGF 组的 hrGFP 基因 mRNA 含量明显高于 CCl<sub>4</sub>/MSCs 组, 表明 pHGF 可使 ALF 大鼠模型肝内定植 MSCs 增多。这可能与 pHGF 对 MSCs 有趋化作用有关: pHGF 使 MSCs“停留”在损伤组织局部而发挥作用, 还可能抑制 MSCs 凋亡, 从而使 MSCs 的移植存活率升高。hrGFP-MSCs 注入肝内后, 可通过冰冻切片观察 hrGFP 荧光蛋白来示踪 MSCs 在肝内的定居、分布情况, 还可通过实时荧光定量 RT-PCR 检测 hrGFP 基因含量。但本实验以冰冻切片直接观察 hrGFP 荧光, 只能示踪注射部位大量聚集的 MSCs, 非注射部位未见明确 hrGFP 荧光蛋白, 这可能与 GFP 荧光蛋白的特性有关: GFP 蛋白为可溶性分子, 在切片或固定的情况下可能破坏细胞完整性, 引起 GFP 蛋白丢失, 或者 GFP 荧光可能在脱水、复水或固定过程中被影响<sup>[9]</sup>。实验中非注射部位的 MSCs 是由

注射部位弥散而来, 细胞数少且散在, 直接冰冻切片可能较难观察少量散在的 hrGFP-MSCs, 但可应用实时荧光定量 RT-PCR 检测 hrGFP 基因含量。

系统性炎症应答导致多器官衰竭是 ALF 高死亡率的原因之一。既往研究<sup>[1,10-11]</sup>表明, 以 MSCs 治疗肝、肺、肾损伤模型, 可下调前炎症因子(TNF- $\alpha$ 、IL-6)和上调抗炎因子(IL-10)。然而, 本实验结果表明, 造模 72 h 同时注射 CCl<sub>4</sub> 和 pHGF 大鼠体内 IL-10 水平明显低于 CCl<sub>4</sub> 组。事实上, ALF 模型中 IL-10 过度生产时, 机体处于代偿性抗炎症反应综合征(compensated anti-inflammatory response syndrome, CARS)状态, 因为抗炎反应过强, 引起机体免疫功能降低, 同样可诱导或加重多器官功能障碍综合征。本实验 CCl<sub>4</sub> 组异常高水平 IL-10 可能是导致高死亡率原因之一, 即 IL-10 适当升高有利于抗炎反应, 异常升高则可能导致 CARS 并发症<sup>[12]</sup>。本研究还发现 CCl<sub>4</sub>/pHGF 组和 CCl<sub>4</sub>/MSCs 组中 TNF- $\alpha$  水平明显均低于 CCl<sub>4</sub> 组, 用 pHGF 预处理后效果更显著。已有研究<sup>[1]</sup>证实 TNF- $\alpha$  在 CCl<sub>4</sub> 诱导肝损伤的氧化应激中扮演着重要角色。本研究中 CCl<sub>4</sub>/MSCs+pHGF 组的前炎症因子 IL-6 水平也明显低于 CCl<sub>4</sub>/MSCs 组和 CCl<sub>4</sub> 组。由此可见 pHGF 与 MSCs 联合治疗能更有效地下调系统性炎症应答, 从而减轻肝损伤, 改善 ALF 大鼠肝病理组织学, 降低转氨酶水平<sup>[13]</sup>。

刺激内源性损伤组织剩余细胞增生是 MSCs 旁分泌治疗的一个重要途径, 已在肾衰竭和脑中风模型中得到证实<sup>[2,10]</sup>。本研究证实, CCl<sub>4</sub>/MSCs+pHGF 组中肝细胞增殖明显高于 CCl<sub>4</sub>/pHGF 组和 CCl<sub>4</sub>/MSCs 组, 约为 CCl<sub>4</sub> 组的 5 倍, 可能系由 HGF 和 MSCs 协同完成这个效应: 一方面 MSCs 可以分泌 HGF、NGF 及 IL-10 等促有丝分裂、抗凋亡和抗炎因子<sup>[14]</sup>; 另一方面, pHGF 也能促进肝细胞增殖, 还能通过提高移植 MSCs 的存活率或活性来增强 MSCs 的治疗效应; pHGF 与 MSCs 联合治疗能进一步促进肝细胞增殖, 加速肝脏的修复。

综上所述, pHGF 与 MSCs 联合治疗 ALF 大鼠模型的疗效优于 MSCs 或 pHGF 单独治疗, 可能与 pHGF 促使 ALF 大鼠模型肝内定植 MSCs 细胞数增多有关。

### [参考文献]

[1] van Poll D, Parekkadan B, Cho CH, et al. Mesenchymal stem

- cell-derived molecules directly modulate hepatocellular death and regeneration in vitro and in vivo. *Hepatology*, 2008, 47(5):1634-1643.
- [2] 赖丽莎, 陈俊伟, 王劲, 等. 骨髓间充质干细胞移植治疗大鼠急性肝衰竭. *中国医学影像技术*, 2011, 27(2):232-236.
- [3] Carvalho AB, Quintanilha LF, Dias JV, et al. Bone marrow multipotent mesenchymal stromal cells do not reduce fibrosis or improve function in a rat model of severe chronic liver injury. *Stem Cell*, 2008, 26(5):1307-1314.
- [4] di Bonzo LV, Ferrero I, Cravanzola C, et al. Human mesenchymal stem cells as a two-edged sword in hepatic regenerative medicine: Engraftment and hepatocyte differentiation versus profibrogenic potential. *Gut*, 2008, 57(2):223-231.
- [5] Song H, Kwon K, Lim S, et al. Transfection of mesenchymal stem cells with the FGF-2 gene improves their survival under hypoxic conditions. *Mol Cells*, 2005, 19(3):402-407.
- [6] 崔尧丽, 雷学忠. 促肝细胞生长因子的基础及临床研究进展. *寄生虫病与感染性疾病*, 2008, 6(1):51-52.
- [7] Mori T, Kiyono T, Imabayashi H, et al. Combination of hTERT and bmi-1, E6, or E7 induces prolongation of the Life span of bone marrow stromal cells from an elderly donor without affecting their neurogenic potential. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(12):5183-5195.
- [8] 高春芳, 徐玲玲, 周长林, 等. 促肝细胞生长素及其类似物的生物活性研究. *肝脏*, 2004, 9(2):93-96.
- [9] Kusser KL, Randall TD. Simultaneous detection of EGFP and cell surface markers by fluorescence microscopy in lymphoid tissues. *J Histochem Cytochem*, 2003, 51(1):5-14.
- [10] 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(1):F31-F42.
- [11] Parekkadan B, van Poll D, Suganuma K, et al. Mesenchymal stem cell-derived molecules reverse fulminant hepatic failure. *PLoS One*, 2007, 2(9):e941.
- [12] Berry PA, Antoniadis CG, Hussain MJ, et al. Admission levels and early changes in serum interleukin-10 are predictive of poor outcome in acute liver failure and decompensated cirrhosis. *Liver Int*, 2010, 30(5):733-740.
- [13] 朱应合, 徐克, 韩金铃. 经兔肝动脉自体骨髓干细胞移植治疗肝硬化的研究. 第四届全国再生医学(干细胞与组织工程)学术研讨会暨全国人体干细胞移植技术临床应用管理高层研讨会、第一届中华医学会医学工程学分会干细胞工程专业委员会学术年会论文集. 北京: 第四届全国再生医学(干细胞与组织工程)学术研讨会暨全国人体干细胞移植技术临床应用管理高层研讨会, 2008:1321-1326.
- [14] van Poll D, Parekkadan B, Borel Rinkes IHM, et al. Mesenchymal stem cell therapy for protection and repair of injured vital organs. *Cellular and Molecular Bioengineering*, 2008, 1(1):42-50.

## 《医学影像技术操作指导(图示版)》出版

由江苏大学出版社出版、全军医学影像中心南京军区南京总医院王骏与江苏大学甘泉教授主编的《医学影像技术操作指导(图示版)》日前出版发行。

规范化的临床操作对影像技术专业学生和新上岗的人员来说极其重要,为此,《医学影像技术操作指导(图示版)》出版发行的目的就是让专业学习更为规范严格,更为贴近工作实际,更为有成效。正因为这样,作者以图文对应的形式编写本操作指导书,将书按照影像科室的不同分为 X 线检查、CT 检查、磁共振检查、超声检查四章,每章按照人体部位的典型技术检查精心编排内容,供学生和新上岗人员参考使用。针对学生临床实习的管理需要,还专门设计了实习和操作的工作笔记,用于每日工作记录和每周总结与评价。考虑到实际情况,本书特以口袋书的形式呈现。

欲购此书者,请邮寄 40 元(含包装费、邮费、挂号费)至:南京三牌楼新门口 4 号 7 幢 402 室(邮编:210002)王骏(收)。

