

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.05.048

脂肪干细胞在泌尿系统疾病中的研究进展*

董孜璞 修有成[△] 赵维明 刘 赞 金承俊 夏舜尧

(哈尔滨医科大学附属第一医院泌尿外科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:脂肪干细胞(adipose-derived stem cells, ADSCs)是一类从脂肪分离出来的具有自我更新及多向分化潜能的成体干细胞,ADSCs 具有高度的可塑性,可分化成多种类型的细胞。与其他干细胞相比,ADSCs 具有来源充足,取材方便,供体易接受等独特优势,已成为基础医学及临床治疗的研究热点。ADSCs 诱导分化和移植可有效治疗多种组织损伤性疾病,改善或修复器官功能,近年来 ADSCs 作为细胞疗法及组织工程的新型种子细胞在泌尿系统疾病治疗中取得了重大进展。本文重点讨论 ADSCs 的生物学特性及其在泌尿系统疾病中的应用前景。

关键词:脂肪干细胞;泌尿系统疾病;组织工程

中图分类号:R69;R329.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)05-978-04

The Research Progress of Adipose-derived Stem Cells in Urinary Tract Diseases*

DONG Zi-pu, XIU You-cheng[△], ZHAO Wei-ming, LIU Zan, JIN Cheng-jun, XIA Shun-yao

(The 1st Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Adipose-derived stem cells (ADSCs) is a kind of adult stem cells separated from the fat, which have the capacity of self-renewal and multi-differentiation. ADSCs have a high degree of plasticity, and could be induced to differentiate into a variety of cells. Compared with other stem cells, ADSCs have become a hot research topic in basic medical and clinical treatment due to the unique advantages of sufficient source, convenient and easy to accept the donor. The differentiation and transplantation of ADSCs can effectively treat many tissue injury diseases, improve or restore organ function. As perfect seed cells, In recent years, ADSCs for cell therapy and tissue engineering of the new seed cells have made great progress in the treatment of urinary system disease. This paper focuses on the prospect of the biological characteristics of ADSCs and its application in urinary tract diseases.

Key words: Adipose-derived stem cells; Urinary tract diseases; Tissue engineering

Chinese Library Classification(CLC): R69; R329.2 **Document code :** A

Article ID: 1673-6273(2017)05-978-04

前言

脂肪干细胞(adipose-derived stem cells, ADSCs)是从脂肪分离获得,属于中胚层来源的间充质干细胞。ADSCs 最初是由 Zuk 等^[1]人利用负压抽脂术从脂肪组织悬液中分离培养出的类成纤维样细胞,发现它们在特定诱导条件下,可定向分化成脂肪细胞,软骨细胞,成肌细胞和成骨细胞,并首次证实其为多功能干细胞。近年来,骨髓间充质干细胞(bone marrow derived stem cells, BMSCs)一直是国内外学者研究的热点,但由于其提取困难,来源较少,患者因疼痛较难接受等缺点,使其在临床应用过程中受到极大的限制。2003 年,De Ugarte 实验室首次从同一患者体内提取培养 ADSCs 和 BMSCs,对其比较发现,两者在细胞形态,生长动力学,细胞衰老,多向分化能力及基因转导效率五个方面均无显著性差异^[2]。而与 BMSCs 相比,ADSCs 具有来源充足,提取简单,易自体取材,对供体伤害小等独特优势,使其有望成为基础医学研究和临床治疗的新型种子细胞。

目前已有文献报道,ADSCs 可诱导分化成肾脏上皮细胞,并在膀胱及输尿管修复中取得了初步进展,在很大程度上解决了肾脏和泌尿器官的修复与重建及免疫排斥等诸多棘手难题^[3-6]。本文主要就 ADSCs 的生物学特性及其在泌尿系统疾病中的作用和机制作以简要综述。

1 ADSCs 的生物学特性

1.1 ADSCs 的细胞形态

ADSCs 为贴壁细胞,原代接种后 5-7d 为生长滞后期,细胞呈梭形或圆形,核多居中,部分细胞可见双核或多核,核浆比较大。经传代后,细胞增殖迅速,体积增大,细胞逐渐趋向成纤维样生长,呈涡旋状紧密排列。ADSCs 稳定性相对较好,经多次传代后细胞形态无明显改变^[1]。

1.2 ADSCs 的分离培养与鉴定

目前为止,ADSCs 主要的分离培养方式是将手术中取得的脂肪组织进行反复冲洗和剪碎,制成脂肪组织悬液,用胰酶

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81170534)

作者简介:董孜璞(1986-),男,硕士研究生,主要研究方向:多种泌尿系疾病新进展

[△] 通讯作者:修有成,电话:0451-85555831, E-mail: xiuyoucheng@163.com

(收稿日期:2016-03-31 接受日期:2016-04-26)

或胶原酶消化、离心后,弃去上层液体和残余脂肪,培养液重悬沉淀后进行培养,大多选用的培养液为经典的 10%的胎牛血清成纤维培养液,最后经 0.25%胰酶消化,逐次传至第三代后可获得大量的脂肪干细胞系^[7-9]。

另外,目前尚未研究出鉴定 ADSCs 的特异性表面标记,主要参照相关的基质细胞及干细胞的特异性标记物进行鉴别。综合以往研究结果发现,ADSCs 主要表达 CD9、CD10、CD13、CD29、CD44、CD49d、CD49e、CD54、CD55、CD58、CD59、CD90、CD105、CD146、CD166、SH-3 等,不表达 CD31、CD34、CD45、HLA-DR,其中对于 CD34 的表达尚存在争议^[10-13]。然而,有研究表明以上这些标记物的表达会因 ADSCs 获取的部位,供体种类,手术类型,细胞密度及传代次数的不同而具有差异性^[14,15]。因此,只凭某些 CD 分子的表达来鉴定 ADSCs 是无可信性的,鉴定 ADSCs 最可行性的方法是进行多系定向诱导分化,检测分化细胞的相应指标,若诱导成功则可间接证实 ADSCs 具有干细胞特性。如 ADSCs 向平滑肌分化的潜能可以根据诱导后细胞的形态及特异性标记物来鉴定。若细胞形态由成纤维样变成纺锤状肌束,且 α -平滑肌肌动蛋白、肌钙蛋白及肌球蛋白重链表达呈阳性,表明 ADSCs 已成功诱导分化为向平滑肌细胞^[16]。

2 ADSCs 在泌尿系统疾病中的应用

2.1 急性肾损伤

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是一类发病率和死亡率都很高的肾脏疾病,目前临床上最主要的治疗手段是血液透析和肾移植,而前者只能短暂的代替肾脏的一部分功能,后者最大的挑战是肾源短缺。干细胞移植的研究为肾脏疾病的治疗提供了全新的思路和方法。

Li 等人^[1]将人的脂肪干细胞(human adipose-derived stem cells, hADSCs)经尾静脉注入至缺血再灌注肾损伤模型的 C57BL/6 小鼠体内,发现在损伤早期 hADSCs 即可迁徙至小鼠肾脏,并分化成肾小管上皮细胞,这些分化的细胞逐渐增殖取代死亡的肾脏细胞,这说明, hADSCs 有效维持了肾脏结构的完整性和后续的组织修复过程。然而,另有研究表明,经小鼠尾静脉注射后,ADSCs 进入血液循环后主要归巢至肺脏,并非受损的肾脏,并且,在手术当天和术后前两天持续尾静脉注射,可有效减轻肾小管上皮细胞坏死及间质炎性细胞浸润的程度^[17]。为提高干细胞在肾脏内的归巢效率, Lee 等人^[18]采用肾内动脉直接注射法,使诱导的干细胞直接进入受损肾脏,结果显示,临近干细胞周围的肾小管上皮细胞凋亡率明显减少,这意味着肾内动脉直接注射可有效增加移植细胞的数目。但该注射法必须借助导尿术和血管造影术或 X 线才能顺利操作。综上所述,静脉注射虽操作简单、创伤性小,但干细胞向肾脏的归巢数目较少;而肾内动脉直接注射虽能提高干细胞归巢量,但操作较难,创伤性大,并且两种方法中干细胞存活率都很低。针对这一难题, Gao 等人^[4]首次将 ADSCs 与组织工程材料--温敏性氯化壳聚糖(chitosan chloride, CSCI)水凝胶相结合,以 CSCI 水凝胶为载体,直接将 ADSCs 注射至 AKI 肾脏皮质之内,结果发现, ADSCs 复合 CSCI 水凝胶共同注射移植不仅能够改善 ADSCs 在肾脏内的滞留和存活,还可以显著增加微血管密度,进而促进肾小管的修复和再生,而且 4 周后注射部位 CSCI 水凝胶为

HE 染色阴性,这说明 CSCI 水凝胶具有良好的组织相容性和生物降解性。因此,利用组织工程材料作为 ADSCs 的细胞载体在很大程度上解决了移植细胞低滞留低存活的难题,在 AKI 疾病治疗中具有广阔的应用前景。

2.2 输尿管损伤

输尿管损伤最常见的诱因为医源性和外伤性,损伤所致的并发症主要表现为输尿管狭窄、缺损,尿外渗及尿路梗阻等。若输尿管缺损程度较小,可采用输尿管断端吻合术或输尿管膀胱吻合术等手术方法进行治疗和修复。而输尿管缺损程度较大或伴随严重并发症者,通常需要进行输尿管代替。目前最常用的输尿管代替物为胃肠道,肠代输尿管法虽然解决了输尿管缺损和尿外渗,但容易引起肠粘连,慢性感染及尿结石等并发症^[19]。对此,输尿管组织工程学逐渐成为国内外研究的热点。Zhao 等人^[20]首次将 ADSCs 与生物材料相结合用于输尿管组织重建,他们首先将兔来源的 ADSCs 诱导分化成平滑肌细胞(smooth muscle cells, SMCs),然后将 SMCs 接种至血管细胞外基质(Vessel extracellular matrix, VECM)支架的表面,共培养 1 周后,将携带 SMCs 的 VECM 移植到尿路缺损的新西兰白兔动物模型中,16 周后取材发现移植处形成复层上皮组织肌束,并且静脉尿路造影未发现输尿管狭窄和肾积水并发症。而后有研究相继报道了一种新型的人工-天然复合型支架材料,该研究以聚乳酸(poly(lactide acid, PLA)为原料制作输尿管螺旋形支架的内层,以 PLA/I 型胶原为混合材料制作支架的外层,利用 Transwell 间接共培养系统诱导 hADSCs 定向分化为尿路上皮细胞并将其种植于 PLA/I 型胶原支架的外层后一并植入裸鼠背部皮下组织内,成功构建了输尿管支架皮下植入的动物模型。种植两周后取材,结果显示植入后无动物死亡、无炎症及感染发生,诱导后的 hADSCs 能浸润至支架的内部并能表达尿路上皮细胞的标志物^[9]。以上研究给我们两点提示:第一,ADSCs 可作为理想的种子细胞应用于组织工程学;第二,PLA/I 型胶原混合型三维新型支架具有良好的生物相容性。相关研究初步证实了 ADSCs 复合新型支架材料构建的组织工程化输尿管用以体内原位替代的方法是可行的。

2.3 下尿路疾病

近年来,各种原因(年龄,糖尿病,肥胖,外伤等)导致的下尿路疾病的发病率越来越高。下尿路功能障碍虽然不能构成生命威胁,但严重降低了患者的生活质量,传统的治疗方法依旧会存在不同程度的缺陷和并发症^[21]。干细胞结合组织工程技术在下尿路修复重建中的应用逐渐成为临床治疗的新策略。

近些年,许多研究显示 ADSCs 在膀胱及尿道重建的研究中已取得了初步性的进展,主要以膀胱缺损,神经源性膀胱,压力性尿失禁及尿道缺损等下尿路疾病为研究热点。ADSCs 诱导分化成平滑肌细胞和尿路上皮细胞的潜能已被证实^[6,22],这些证据为其在下尿路重建中的应用提供了可行性。Huang 等人^[23]将 ADSCs 直接注入至高脂血症大鼠动物模型的膀胱体内,结果发现 ADSCs 注射组血清总胆固醇和低密度脂蛋白水平显著降低,并伴有血管和神经密度的增加及排尿频率的减少。这说明,ADSCs 可用于改善高脂血症引起的膀胱过度综合征尿急尿频的症状。此外,ADSCs 的这种作用在糖尿病膀胱功能障碍的 2 型糖尿病大鼠模型中也得到证实^[24]。近年来,随着干细胞

和组织工程技术的发展,ADSCs 复合组织工程支架材料在膀胱及尿道修复重建中的应用已陆续被报道,而且,相比之下发现支架材料 TEPS (Tissue-engineered prepuce scaffold) 可增强 ADSCs 的抗纤维化作用,减少组织化器官纤维瘢痕的形成^[25-29]。另外,Yamamoto 实验室首次对两例压力尿失禁患者进行自体 ADSCs 移植注射治疗,他们将处理过的患者自体 ADSCs 经尿道注射至尿道括约肌和黏膜下层,经过 12 周的术后观察发现患者尿失禁的次数明显减少,超声波显示尿道血流量显著增加,并且患者术后未出现明显的不良反应^[30]。这一结果初步表明,经尿道注射自体 ADSCs 可成为临床上治疗压力性尿失禁安全可行的手术方法,实现了自体 ADSCs 移植从动物模型到临床治疗的成功过渡。

3 ADSCs 治疗泌尿系统疾病的可能机制

尽管 ADSCs 的相关报道越来越多,但仍然不能确定 ADSCs 在泌尿系统疾病中的具体修复机制。ADSCs 发挥修复作用的机制既可能为 ADSCs 多潜能分化,也可能是其自身的旁分泌作用,目前为止两方面都有证据支持。当前普遍认为 ADSCs 可诱导分化与泌尿性器官相关的多种细胞,如平滑肌细胞及尿路上皮细胞等密切联系,这些来源于 ADSCs 的细胞逐渐增殖取代死细胞留下的空隙而达到器官修复的作用^[3,31-32]。然而,Rehman 等人用不含生长因子的 5%FBS 基础培养基培养 hADSCs,72h 后发现 hADSCs 自身能够分泌大量的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor,HGF)、转化生长因子- β (TGF- β)、少量的粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony stimulating factor,GM-CSF)及碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)。在低氧环境刺激下,这些生物活性因子的含量明显增加,其中 VEGF 增加五倍之多,VEGF 含量的增加可明显改善 hADSCs 移植后血管生成的状态。这意味着,hADSCs 可通过调控自身旁分泌效应来应对外界刺激^[33]。另有研究发现,ADSCs 移植后可通过抗氧化及抗炎性反应特性发挥抗细胞凋亡作用,并能促进肾小管细胞的增殖,从而缓解大鼠急性缺血性肾损伤的症状^[34]。以上结果提示我们:将 ADSCs 或其它干细胞过表达某些生物活性因子后是否能提高干细胞移植后的治疗效果。Song 等人建立了 HGF 过表达的骨髓间充质干细胞系,并将其种植到膀胱出口梗阻(Bladder outlet obstruction,BOO)模型的大鼠体内,结果发现过表达 HGF 后可显著减少膀胱内胶原沉积^[35],这说明,干细胞过表达 HGF 后移植可成为膀胱纤维化疾病治疗的新策略。虽然体外过表达在一定程度上能提高干细胞的移植效果,但是需要我们考虑的问题还很多,比如选择的载体是否具有较高的转导效率;怎样确保载体能够长期稳定的在体内表达以及移植后的载体是否会影响宿主细胞的活力等。这些问题的探索和解决将有助于 ADSCs 在泌尿系统疾病中的临床应用。

4 结语

综上所述,ADSCs 具有来源广,易获得,诱导分化能力强,病人痛苦小、易接受等诸多优点,已成为组织工程中理想的种子来源,并在肾脏修复、输尿管及下尿路重建中取得了初步性

进展,而 ADSCs 复合支架材料共移植进一步解决了单纯支架移植后导致的支架吸收和挛缩。虽然 ADSCs 在泌尿系统疾病基础研究中取得了很大的进展,但 ADSCs 诱导分化及移植最终要过渡到人体内进行研究,而目前对 ADSCs 的研究仍处于动物试验阶段,并且 ADSCs 向泌尿系统靶器官的分化机制及其复杂的旁分泌效应依旧处在探索阶段,距临床应用还存在一定的差距,这些问题的解决将有助于我们对 ADSCs 的研究更加清晰和完整,为泌尿系统组织工程技术在临床应用中带来新的思路和突破。

参考文献(References)

- [1] Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies[J]. *Tissue Eng*, 2001, 7(2): 211-228
- [2] De Ugarte DA, Morizono K, Elbarbary A, et al. Comparison of multilineage cells from human adipose tissue and bone marrow [J]. *Cells Tissues Organs*, 2003, 174(3): 101-109
- [3] Li K, Han Q, Yan X, et al. Not a process of simple vicariousness, the differentiation of human adipose-derived mesenchymal stem cells to renal tubular epithelial cells plays an important role in acute kidney injury repairing[J]. *Stem Cells Dev*, 2010, 19(8): 1267-1275
- [4] Gao J, Liu R, Wu J, et al. The use of chitosan based hydrogel for enhancing the therapeutic benefits of adipose-derived MSCs for acute kidney injury[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(14): 3673-3681
- [5] Shi JG, Fu WJ, Wang XX, et al. Tissue engineering of ureteral grafts by seeding urothelial differentiated hADSCs onto biodegradable ureteral scaffolds[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2012, 100(10): 2612-2622
- [6] Liu J, Huang J, Lin T, et al. Cell-to-cell contact induces human adipose tissue-derived stromal cells to differentiate into urothelium-like cells in vitro[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 390(3): 931-936
- [7] Baer PC, Bereiter-Hahn J, Missler C, et al. Conditioned medium from renal tubular epithelial cells initiates differentiation of human mesenchymal stem cells[J]. *Cell Prolif*, 2009, 42(1): 29-37
- [8] Wickham MQ, Erickson GR, Gimble JM, et al. Multipotent stromal cells derived from the infrapatellar fat pad of the knee[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2003, (412): 196-212
- [9] Lin G, Garcia M, Ning H, et al. Defining stem and progenitor cells within adipose tissue[J]. *Stem Cells*, 2008, 17(6): 1053-1063
- [10] Gronthos S, Franklin DM, Leddy HA, et al. Surface protein characterization of human adipose tissue-derived stromal cells[J]. *J Cell Physiol*, 2001, 189(1): 54-63
- [11] Aust L, Devlin B, Foster SJ, et al. Yield of human adipose-derived adult stem cells from liposuction aspirates [J]. *Cytotherapy*, 2004, 6(1): 7-14
- [12] Rodriguez AM, Pisani D, Dechesne CA, et al. Transplantation of a multipotent cell population from human adipose tissue induces dystrophin expression in the immunocompetent mdx mouse [J]. *J Exp Med*, 2005, 201(9): 1397-1405
- [13] Quirici N, Scavullo C, DeGirolamo L, et al. Anti-LNGFR and-CD34 monoclonal antibodies identify multipotent mesenchymal stem cells in human adipose tissue[J]. *Stem Cells*, 2010, 19(6): 915-925
- [14] Lin CS, Xin ZC, Deng CH, et al. Defining adipose tissue-derived stem cells in tissue and in culture [J]. *Histol Histopathol*, 2010, 25(6):

807-815

- [15] Cawthorn WP, Scheller EL, MacDougald OA. Adipose tissue stem cells meet preadipocyte commitment: going back to the future [J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(2): 227-246
- [16] Lai JY, Chang PY, Lin JN. Bladder autoaugmentation using various biodegradable scaffolds seeded with autologous smooth muscle cells in a rabbit model[J]. *Pediatr Surg*, 2005, 40(12): 1869-1873
- [17] Furuichi K, Shintani H, Sakai Y, et al. Effects of adipose-derived mesenchymal cells on ischemia-reperfusion injury in kidney [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2012, 16(5): 679-689
- [18] Lee PY, Chien Y, Chiou GY, et al. Induced pluripotent stem cells without c-Myc attenuate acute kidney injury via down-regulating the signaling of oxidative stress and inflammation in ischemia-reperfusion rats[J]. *Cell Transplant*, 2012, 21(12): 2569-2585
- [19] Atala A. Regenerative medicine and tissue engineering in urology [J]. *Urol Clin North Am*, 2009, 36(2): 199-209
- [20] Zhao Z, Yu H, Xiao F, et al. Differentiation of adipose derived stem cells promotes regeneration of smooth muscle for ureteral tissue engineering[J]. *J Surg Res*, 2012, 178(1): 55-62
- [21] Baka-Ostrowska M. Bladder augmentation and continent urinary diversion in boys with posterior urethral valves. *Cent European J. Urol*, 2011, 64(4): 237-239
- [22] Salem SA, Hwie AN, Saim A, et al. Human adipose tissue derived stem cells as a source of smooth muscle cells in the regeneration of muscular layer of urinary bladder wall[J]. *Malays J Med Sci*, 2013, 20(4): 80-87
- [23] Huang YC, Shindel AW, Ning H, et al. Adipose derived stem cells ameliorate hyperlipidemia associated detrusor overactivity in a rat model[J]. *J Urol*, 2010, 183(3): 1232-1240
- [24] Zhang H, Qiu X, Shindel AW, et al. Adipose tissue-derived stem cells ameliorate diabetic bladder dysfunction in a type II diabetic rat model [J]. *Stem Cells*, 2012, 21(9): 1391-1400
- [25] Zambon JP, de Sá Barretto LS, Nakamura AN, et al. Histological changes induced by Polyglycolic-Acid(PGA) scaffolds seeded with autologous adipose or muscle-derived stem cells when implanted on rabbit bladder[J]. *Organogenesis*, 2014, 10(2): 278-288
- [26] Kajbafzadeh AM, Turchi A, Mousavian AA, et al. Bladder muscular wall regeneration with autologous adipose mesenchymal stem cells on three-dimensional collagen-based tissue-engineered prepucce and biocompatible nanofibrillar scaffold [J]. *J Pediatr Urol*, 2014, pii: S1477-5131(14)00127-2
- [27] Pokrywczynska M, Jundzill A, Adamowicz J, et al. Is the poly(L-lactide-co-caprolactone) nanofibrous membrane suitable for urinary bladder regeneration?[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e105295
- [28] Wang Y, Fu Q, Zhao RY, et al. Muscular tubes of urethra engineered from adipose-derived stem cells and polyglycolic acid mesh in a bioreactor[J]. *Biotechnol Lett*, 2014, 36(9): 1909-1916
- [29] Shi LB, Cai HX, Chen LK, et al. Tissue engineered bulking agent with adipose-derived stem cells and silk fibroin microspheres for the treatment of intrinsic urethral sphincter deficiency [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(5): 1519-1530
- [30] Yamamoto T, Gotoh M, Hattori R, et al. Periurethral injection of autologous adipose-derived stem cells for the treatment of stress urinary incontinence in patients undergoing radical prostatectomy: report of two initial cases[J]. *Int J Urol*, 2010, 17(1): 75-82
- [31] Rodríguez LV, Alfonso Z, Zhang R, et al. Clonogenic multipotent stem cells in human adipose tissue differentiate into functional smooth muscle cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(32): 12167-12172
- [32] Almeida FG, Nobre YT, Leite KR, et al. Autologous transplantation of adult adipose derived stem cells into rabbit urethral wall [J]. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2010, 21(6): 743-748
- [33] Rehman J, Traktuev D, Li J, et al. Secretion of angiogenic and anti-apoptotic factors by human adipose stromal cells [J]. *Circulation*, 2004, 109(10): 1292-1298
- [34] Shih YC, Lee PY, Cheng HA, et al. Adipose derived stem cells exhibit antioxidative and antiapoptotic properties to rescue ischemic acute kidney injury in rats[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2013, 132(6): 940e-51e
- [35] Song YS, Lee HJ, Doo SH, et al. Mesenchymal stem cells overexpressing hepatocyte growth factor (HGF) inhibit collagen deposit and improve bladder function in rat model of bladder outlet obstruction [J]. *Cell Transplant*, 2012, 21(8): 1641-1650

(上接第 942 页)

- [18] Klotz S, Heuermann K, Hanke T, et al. Outcome with peripheral versus central cannulation in acute Type A dissection[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2015, 20(6): 749-753
- [19] Konya H, Miuchi M, Satani K, et al. Hepatocyte growth factor, a biomarker of macroangiopathy in diabetes mellitus [J]. *World J Diabetes*, 2014, 5(5): 678-688
- [20] Drozhzhin EV, Ibragimov OR, Koval'chuk DN, et al. Comparative assessment of immediate outcomes of surgical treatment of patients with coronary artery disease and lesion of the brachiocephalic arteries [J]. *Angiol Sosud Khir*, 2014, 20(1): 133-140