

氧化苦参碱协同骨髓间充质干细胞治疗大鼠肝纤维化的实验研究

柴宁莉 徐世平 万 军 吴本俨

摘要 **目的** 探讨氧化苦参碱(oxymatrine, OM)协同骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)对四氯化碳(CCl_4)诱导的肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)的影响,并初步探索其机制。**方法** 50 只雄性 SD 大鼠随机分为 5 组,即正常对照组、模型组、MSCs 组、OM 组及 OM-MSCs 联合治疗组,每组 10 只。除正常对照组外,其余大鼠均复制 CCl_4 诱导的 HF 模型。造模成功后, MSCs 组尾静脉注射 MSCs 5×10^6 个/只,1 次/周; OM 组肌肉注射 OM 50 mg/kg, 3 次/周; OM-MSCs 联合治疗组肌肉注射 OM 50 mg/kg, 3 次/周,尾静脉注射 MSCs 5×10^6 个/只,1 次/周。正常对照组、模型组给予等量的生理盐水处理。共给药 8 周。8 周后检测各组大鼠血清 ALT 及 AST 水平,利用 HE 染色和 Masson 染色评价肝脏病理损伤及细胞外基质沉积情况。利用酶联免疫吸附法检测大鼠血清中白介素-4(IL-4)和白介素-10(IL-10)的表达。**结果** (1)与正常对照组比较,模型组大鼠血清中 ALT、AST 水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与模型组比较,8 周末 OM 组、MSCs 组及 OM + MSCs 联合治疗组血清 ALT、AST 水平显著下降($P < 0.05$);但 OM + MSCs 联合治疗组的血清 ALT、AST 水平显著低于 OM 组及 MSCs 组($P < 0.05$)。(2)与模型组比较, OM 组、MSCs 组及 OM + MSCs 联合治疗组的肝损伤减轻、细胞外基质沉积面积显著减少($P < 0.05$),且 OM + MSCs 联合治疗组较 OM 组、MSCs 组更为显著($P < 0.05$)。(3)与模型组比较, MSCs 组、OM + MSCs 联合治疗组血清中 IL-4 水平显著升高($P < 0.05$),且后两组比较,后者升高更为显著($P < 0.05$); OM 治疗组 IL-4 水平亦升高,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。(4) OM 组、MSCs 组及 OM + MSCs 联合治疗组的血清 IL-10 的水平显著升高($P < 0.05$),其中 OM + MSCs 联合治疗组 IL-10 的水平升高更为显著($P < 0.05$)。(5)双光子显微镜显示 MSCs 注射至大鼠体内后未在肝脏定植, OM 也未增加 MSCs 在肝脏的定植。**结论** OM 可协同 MSCs 减轻 CCl_4 诱导的 HF,这可能与增加血清中 IL-4 和 IL-10 水平有关。

关键词 氧化苦参碱;骨髓间充质干细胞;肝纤维化;白介素-4;白介素-10

Oxymatrine Could Promote Mesenchymal Stem Cell Therapy in Hepatic Fibrosis Rats: an Experimental Research CHAI Ning-li, XU Shi-ping, WAN Jun, and WU Ben-yan Department of Gastroenterology, Division of South Building, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing (100853), China

ABSTRACT **Objective** To investigate whether oxymatrine (OM) could promote mesenchymal stem cell (MSC) therapy in CCl_4 -induced hepatic fibrosis (HF) in rats and to initially explore its mechanisms. **Methods** Totally 50 male SD rats were randomly divided into five groups, i.e., the normal control group, the model group, the MSC therapy group, the OM therapy group, and the MSC combined OM therapy group, 10 in each group. Except the normal control group, the HF model was duplicated by CCl_4 induction. After successful modeling, rats in the MSC therapy group received 5×10^6 MSCs by intravenous injection via caudal vein, once a week. Rats in the OM therapy group received 50 mg/kg OM by intramuscular injection, three times a week. Rats in MSC combined OM therapy group received 5×10^6 MSCs by intravenous injection via caudal vein, once a week and 50 mg/kg OM by intramuscular injection three times a week. Equal volume of normal saline was given to those in the normal control group and the model group. All medication lasted for 8 weeks. Serum levels of ALT and AST were detected 8 weeks later. The hepatic histopathological injury and extracellular matrix deposit were assessed using HE and Masson

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81072913)

作者单位:中国人民解放军总医院南楼消化内科(北京 100853)

通讯作者:吴本俨, Tel:010-66876225, E-mail: csxlily@163.com

staining. Expressions of serum interleukin-4 (IL-4) and interleukin-10 (IL-10) were detected using enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Results (1) Compared with the normal control group, serum levels of ALT and AST significantly increased in the model group ($P < 0.05$). Compared with the model group, serum levels of ALT and AST significantly decreased in the OM therapy group, the MSC therapy group, and the MSC combined OM therapy group at the end of 8 weeks of treatment ($P < 0.05$). But serum levels of ALT and AST were significantly lower in the MSC combined OM therapy group than in the OM therapy group and the MSC therapy group ($P < 0.05$). (2) Compared with the model group, the hepatic injury was significantly lessened and the area of extracellular matrix deposit was significantly reduced in the OM therapy group, the MSC therapy group, and the MSC combined OM therapy group ($P < 0.05$). Besides, they were more significant in the MSC combined OM therapy group ($P < 0.05$). (3) Compared with the model group, the serum IL-4 level was significantly higher in the MSC therapy group and the MSC combined OM group ($P < 0.05$). It was higher in the MSC combined OM group ($P < 0.05$). Although the serum IL-4 level also increased in the OM therapy group, but with no statistical difference ($P > 0.05$). (4) The serum IL-10 level significantly increased in the OM therapy group, the MSC therapy group, and the MSC combined OM therapy group ($P < 0.05$), and it was the highest in the MSC combined OM therapy group among the three groups ($P < 0.05$). (5) Two-photon fluorescence imaging showed no signals of MSCs in liver with or without OM injection. Conclusion OM could promote mesenchymal stem cell therapy in hepatic fibrosis rats, which might be involved in increasing serum levels of IL-4 and IL-10.

KEYWORDS oxymatrine; mesenchymal stem cell; hepatic fibrosis; interleukin-4; interleukin-10

骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)可分泌多种可溶性细胞因子,通过免疫调节(如分泌细胞因子诱导损伤组织内巨噬细胞表型转换)的方式减轻多种器官的急性损伤^[1]。MSCs 分泌可溶性细胞因子水平与其减轻器官损伤的功能密切相关,有研究发现当 MSCs 不能分泌可溶性细胞因子时,其器官保护的作用即消失^[2]。现有大量研究通过基因修饰的方式促进 MSCs 分泌抗炎细胞因子,促进 MSCs 减轻器官损伤的功能。但基因修饰的方式多通过病毒转染完成,限制了其在临床的应用,迫切需要寻找新的方式促进 MSCs 分泌可溶性的细胞因子。

氧化苦参碱(oxymatrine, OM)是从中药苦豆子中提取的成分,是苦参碱的 N-氧化物。Luo SQ 和 Dong Y 等人的研究证实 OM 可能参与或者阻断了病毒作用中 T 细胞的免疫应答反应,从而发挥其对病毒性肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)治疗效果^[3,4]。此外,已有临床研究将 OM 用于乙型肝炎的治疗,发现 HF 明显改善,且血清 IL-10 的水平升高^[4]。

本实验通过建立慢性肝损伤 HF 的大鼠研究模型,观察 OM 是否可协同 MSCs 治疗 HF,并探索血清中 IL-4 及 IL-10 水平有无变化,为 OM 协同 MSCs 治疗 HF 的机制研究提供线索。

材料与方法

1 动物和试剂 清洁级 SD 大鼠 50 只,体质量约(200.0 ± 12.4)g(解放军总医院实验动物中心提

供,动物许可证号:SCXK-(军)2007-001),食用标准饲料,饮自来水。98.9%氧化苦参碱(西安大河药业有限责任公司,批号:20061002),红色荧光蛋白标记的 MSCs 即 RFP-MSCs(广州赛业公司,第 3 代),IL-4、IL-10 试剂盒(美国 E-bioscience 公司)。

2 方法

2.1 动物模型的制备及分组、给药方法 50 只雄性 SD 大鼠随机分为 5 组,即正常对照组、模型组、MSCs 组、OM 组及 OM-MSCs 联合治疗组,每组 10 只。除正常对照组外,其余各组均以 CCl₄ 按 0.75mL/kg 腹腔灌注 8 周诱导 HF 模型,正常对照组以等量生理盐水替代,具体造模方法参考文献[5]。造模成功后, MSCs 组尾静脉注射 MSCs 5 × 10⁶ 个/只,1 次/周; OM 组肌肉注射 OM 50 mg/kg, 3 次/周; OM-MSCs 联合治疗组肌肉注射 OM 50 mg/kg, 3 次/周,尾静脉注射 MSCs 5 × 10⁶ 个/只,1 次/周。正常对照组、模型组给予等量的生理盐水处理。共给药 8 周。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 ALT、AST 检测 8 周末用眶静脉取血方法获得各组大鼠血清,送检至解放军总医院生化科,检测 ALT、AST。

2.2.2 肝脏组织学检测 大鼠麻醉后,经腹正中线开腹,取肝右叶 2 × 2 cm 大小肝组织用 10% 福尔马林固定后,石蜡包埋。切片行 HE 染色观察肝损伤程度,行 Masson 染色检测细胞外基质沉积。随机选取 5 个视野光镜下观察并测量细胞外基质面积密度

(胶原纤维面积/肝组织面积×100 % ,取平均值),比较各组大鼠肝组织细胞外基质沉积差异。

2.2.3 双光子显微镜观察 RFP-MSCs 定植
经尾静脉注射 RFP-MSCs 后,于 8 周末取肝脏组织,制成冰冻切片。予以多聚甲醛固定后,双光子显微镜观察肝脏中 RFP-MSCs 的定植情况(MSCs 经红色荧光蛋白标记)。

2.2.4 血清 IL-4、IL-10 水平检测 酶联免疫吸附法检测血清 IL-4、IL-10 水平,严格按照试剂盒操作步骤进行。

3 统计学方法 统计学处理采用 SPSS 16.0 统计软件包,所有计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。参数多组间比较采用单因素方差(One - Way ANOVA)检验,非参数用Mann - Whitney U-检验比较组间差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组大鼠血清中 ALT、AST 水平比较(表 1)
与正常对照组比较,模型组大鼠血清中 ALT、AST 水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与模型组比较,8 周末 OM 组、MSCs 组及 OM + MSCs 联合治疗组血清 ALT、AST 水平显著下降 ($P < 0.05$);与 OM 组比较,MSCs 组血清 ALT、AST 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),但 OM + MSCs 联合治疗组的血清 ALT、AST 水平显著低于 OM 组及 MSCs 组($P < 0.05$)。

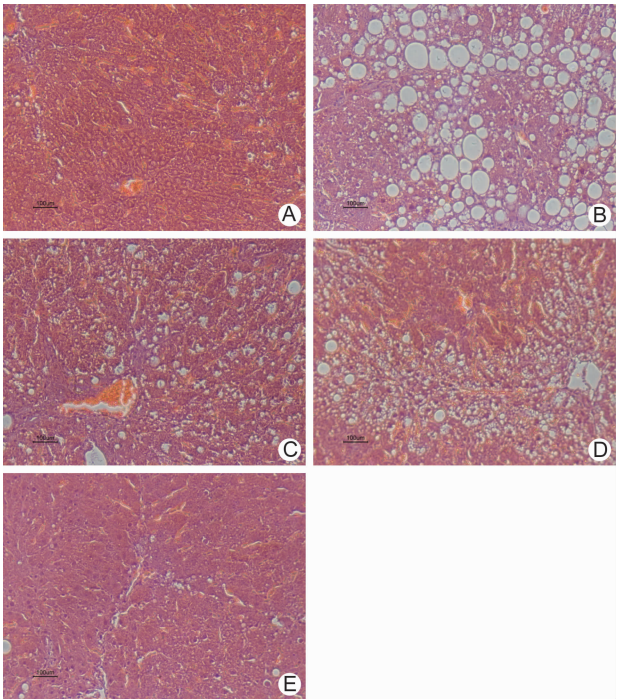
表 1 各组大鼠血清中 ALT、AST 水平比较 (U/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALT	AST
正常对照	10	60.6 ± 9.1	80.6 ± 12.2
模型	10	664.1 ± 38.7 *	868.9 ± 43.5 *
MSCs	10	332.2 ± 50.5 Δ^{Δ}	451.6 ± 45.0 Δ^{Δ}
OM	10	342.1 ± 39.9 Δ^{Δ}	443.0 ± 28.1 Δ^{Δ}
OM + MSCs 联合治疗	10	189.7 ± 17.6 Δ	323.6 ± 12.6 Δ

注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$;与 OM + MSCs 联合治疗组比较, $\Delta^{\Delta} P < 0.05$

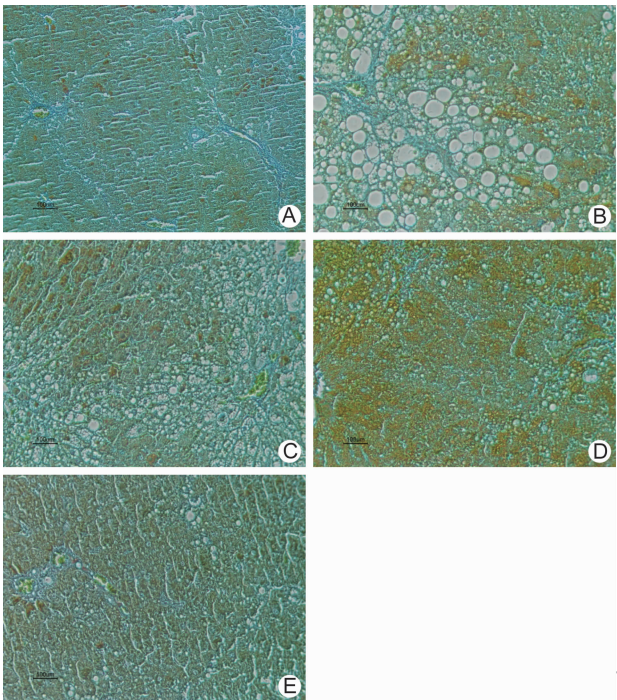
2 各组大鼠肝组织 HE 染色比较(图 1) 取 8 周末模型大鼠肝组织,HE 染色观察肝脏损伤程度。模型组病理组织学检查示肝细胞脂肪变性,以胞浆内出现大泡性脂滴为特征,细胞不同程度肿胀,大片溶解坏死的肝细胞及纤维增生处有炎性细胞浸润,肝组织内可见假小叶形成。与模型组比较,OM + MSCs 联合治疗组肝脏脂肪变和纤维化程度减轻,肝细胞脂肪变和坏死较轻,原先存在的假小叶由于肝细胞增殖而变大,但纤维隔变细。OM 组及 MSCs 组与 OM + MSCs 联合治疗组比较可见肝细胞脂肪变和坏死较

重,但与模型组比较纤维化程度减轻。
3 各组大鼠肝脏组织 Masson 染色比较(图 2,表 2) 取 8 周末模型大鼠肝组织,Masson 染色观察



注:A 为正常对照组;B 为模型组;C 为 OM 组;D 为 MSCs 组;E 为 OM + MSCs 联合治疗组

图 1 各组大鼠肝脏 HE 染色比较 (×400)



注:A 为正常对照组;B 为模型组;C 为 OM 组;D 为 MSCs 组;E 为 OM + MSCs 联合治疗组

图 2 各组大鼠肝脏组织 Masson 染色比较 (×400)

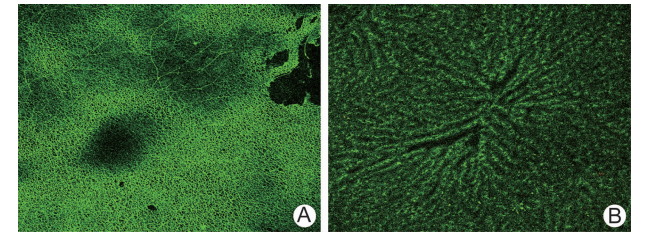
表 2 各组大鼠肝脏组织胶原面积密度比较 (%, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	胶原面积密度
正常对照	10	0.12 ± 0.07
模型	10	8.60 ± 0.50
MSCs	10	3.10 ± 0.21 * [△]
OM	10	5.21 ± 0.09 * [△]
MSCs + OM	10	0.26 ± 0.09 *

注:与模型组比较,* $P < 0.05$;与 OM + MSCs 联合治疗组比较,[△] $P < 0.05$

细胞外基质沉积情况。模型组肝纤维化多为肝小叶结构破坏,汇管区有大量纤维组织增生(4期),OM + MSCs 联合治疗组肝细胞排列紊乱,肝小叶结构完整,汇管区有少量纤维组织增生(1,2期)、OM 组及 MSCs 组肝细胞排列紊乱,肝小叶结构尚完整,部分肝小叶结构有破坏,汇管区有中等量纤维组织增生(2,3期)(图 2)。与模型组比较,OM 组和 MSCs 组胶原面积密度显著减小($P < 0.05$),OM + MSCs 联合治疗组胶原面积密度进一步减小($P < 0.05$)(表 2)。

4 大鼠肝脏中 RFP-MSCs 的定植情况(图 3) MSCs 是否可在肝脏定植与其减轻 HF 的机制密切相关,因此我们利用双光子共聚焦显微镜观察 RFP-MSCs 在大鼠肝脏定植的情况及 OM 对 MSCs 定植的影响。结果发现,RFP-MSCs 经尾静脉注射后,未在肝脏定植(图 3A)。尽管 OM 可增强 MSCs 减轻 HF 的作用,但其并未促进 MSCs 在肝脏的定植(图 3B)。提示 MSCs 减轻肝脏纤维化及 OM 促进其作用均不是通过 MSCs 定植于肝脏,分化为肝脏组织细胞。



注:A 为注射 MSCs 的 HF 模型小鼠肝组织图片;B 为同时注射 MSCs 和 OM 的 HF 模型小鼠肝组织图片

图 3 大鼠肝脏中 RFP-MSCs 的定植情况

5 各组大鼠血清中 IL-4、IL-10 水平比较(表 3) 众多研究表明,HF 发生时,血清中 IL-4 水平显著升高,血清中 IL-10 水平显著下降。IL-4 是诱导 T 细胞向 Th2 辅助性 T 细胞分化的重要分子,IL-10 是诱导 T 细胞向调节性 T 细胞分化的重要分子,二者也是 M2-巨噬细胞表型转换的重要因子,上述两种细胞在免疫调节及细胞外基质调节中具有重要作用。为了明确 OM 协同 MSCs 治疗 HF 模型中 IL-4 及 IL-10 的变

化,分离各组大鼠血清,用 ELISA 方法检测各组大鼠血清中 IL-4 及 IL-10 的表达水平有无差异。结果发现,与正常对照组比较,模型组大鼠血清 IL-4 明显上升,IL-10 水平明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与模型组比较,MSCs 组、OM + MSCs 联合治疗组血清中 IL-4 水平显著升高($P < 0.05$),但 OM 组 IL-4 水平变化差异无统计学意义($P > 0.05$);与 MSCs 组比较,OM + MSCs 联合治疗组血清 IL-4 水平进一步升高($P < 0.05$),这可能与 OM 加强 MSCs 治疗 HF 有密切关系。与模型组比较,MSCs 组、OM + MSCs 联合治疗组血清中 IL-10 水平显著升高($P < 0.05$),OM 治疗组 IL-10 水平亦升高,但差异无统计学意义($P > 0.05$);与 MSCs 治疗组比较,OM + MSCs 联合治疗组血清 IL-10 水平进一步升高($P < 0.05$),这可能与 OM 加强 MSCs 治疗肝纤维化有密切关系。

表 3 各组大鼠血清中 IL-4、IL-10 水平比较 (pg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-4	IL-10
正常对照	10	8.4 ± 0.9	92.4 ± 5.6
模型	10	12.4 ± 1.0 *	36.8 ± 4.5 *
MSCs	10	17.7 ± 1.2 [△]	44.8 ± 3.9 [△]
OM	10	12.7 ± 1.9	42.3 ± 1.6
OM + MSCs 联合治疗	10	23.4 ± 1.5 ^{△△}	74.8 ± 2.1 ^{△△}

注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,[△] $P < 0.05$;与 MSCs 组比较,^{△△} $P < 0.05$

讨 论

多种研究发现,MSCs 在减轻急性肝脏损伤、延缓纤维化进展中发挥了重要作用。但 MSCs 在体内存活时间较短,限制了其器官保护作用的发挥^[6]。OM 是从传统中药豆根槐属植物苦参或豆科植物苦豆子、山根豆中提取的主要活性成分,是一种四环喹啉类生物碱,对多种肝病的治疗,如乙型肝炎、丙型肝炎、HF 及肝癌都具有较好的疗效。近年来已有临床研究将 OM 用于乙型肝炎的治疗,发现 HF 明显改善,且血清 IL-10 的水平升高^[7]。然而 OM 半衰期短, $t_{1/2}$ 只有 0.5 h,药物清除较快。需要多次给药来维持血药浓度,给药剂量大,易导致不良反应发生。因此,本实验利用 OM 协同 MSCs 治疗 HF,并初步探索其机制。 本研究中,采用 OM 协同 MSCs 治疗 CCl₄ 诱导的 HF 大鼠,结果发现大鼠血清 ALT、AST 水平较模型组及单独使用 OM 或 MSCs 显著下降,肝脏损伤程度及细胞外基质沉积均得到明显改善。上述结果证实 OM 协同 MSCs 治疗 HF 的效果优于单独使用 OM 和 MSCs,且未出现不良反应,提示 OM 协同 MSCs 可能是未来临床治疗 HF 的有效途径。但其机制尚需进一

步研究。

有研究认为,黄芩甙可通过促进 MSCs 分化为肝脏细胞,增强其减轻 HF 的作用^[8]。事实上, MSCs 通过分化为肝脏细胞减轻纤维化的方法,依赖于相当数量的 MSCs 经静脉注射后迁移至损伤肝脏。因此在研究中,利用 RFP 标记 MSCs,通过激光共聚焦显微镜检测 MSCs 在肝脏的定植及 OM 对其的影响。结果发现,在 MSCs 注射后仅有少量 MSCs 定植于肝脏,无法解释 HF 明显好转的现象。此外,OM 并没有增加 MSCs 在肝脏的定植,因此除了 OM 通过促进 MSCs 在肝脏定植分化为肝脏细胞,减轻 HF 的可能。

在 HF 发生发展及逆转过程中,肝脏巨噬细胞发挥了重要作用。已有文献表明,肝外募集的单核细胞分化为 M1 型巨噬细胞促进 HF 的形成^[9]。而在 HF 逆转期,促纤维形成的巨噬细胞发生表型的转换,转换为抗纤维化的巨噬细胞,同时肝外募集的单核细胞分化为具有抗纤维化功能的巨噬细胞。MSCs 可通过分泌 IL-4 促进巨噬细胞表型转换,从而增加巨噬细胞分泌抗炎细胞因子,吞噬细胞外基质的作用^[10]。因此本研究检测了各组大鼠血清 IL-4 水平,结果发现 MSCs 可显著提高大鼠血清 IL-4 水平,OM 协同 MSCs 治疗可进一步提高血清中 IL-4 的水平。而 OM 对大鼠血清 IL-4 水平并无明显影响。上述结果提示,OM 可能通过促进 MSCs 分泌 IL-4,增强 MSCs 抗纤维化的功能。

此外,IL-10^[11]亦被证实可通过诱导巨噬细胞表型转换,减轻肌肉损伤,促进肌肉再生。因此本研究同时检测了各组大鼠血清 IL-10 的水平,结果发现与 HF 模型组比较, MSCs 组血清中 IL-10 水平显著升高 ($P < 0.05$), OM 组 IL-10 水平亦升高,但差异无统计学意义;与 OM 组及 MSCs 组比较, OM + MSCs 联合治疗组血清 IL-10 水平进一步升高。上述结果提示, OM 促进 MSCs 分泌 IL-10 可能也是其协同促进 MSCs 抗纤维化作用的机制之一。

综上所述,本研究首次采用 OM 协同 MSCs 治疗 CCl₄ 诱导的大鼠 HF 模型,发现联合治疗的效果明显优于单独使用 OM 或 MSCs,可为临床采用 OM 和 MSCs 治疗 HF 提供新的思路。此外,OM 可能通过促进 MSCs 分泌 IL-4、IL-10 延缓纤维化进展。但 OM 通过何种方式促进 MSCs 分泌 IL-4 和 IL-10 及上述两种细胞因子在肝脏巨噬细胞表型转换中的作用,仍需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Prockop DJ, Oh JY. Mesenchymal stem/stromal cells (MSCs): role as guardians of inflammation [J]. *Mol Therapy: J Am Society Gene Ther*, 2012, 20: 14–20.
- [2] Brunswig-Spickenheier B, Boche J, Westenfelder C, et al. Limited immune-modulating activity of porcine mesenchymal stromal cells abolishes their protective efficacy in acute kidney injury [J]. *Stem Cells Development*, 2010, 19: 719–729.
- [3] Luo SQ, Zhang LX, Wang XF, et al. Clinical research on the effect of oxymatrine on serum cholinesterase [J]. *Chin J Exp Clin Med*, 2004, 18: 186–189.
- [4] Dong Y, Xi H, Yu Y, et al. Effects of oxymatrine on the serum levels of T helper cell 1 and 2 cytokines and the expression of the S gene in hepatitis B virus S gene transgenic mice: a study on the anti-hepatitis B virus mechanism of oxymatrine [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 17: 1299–1306.
- [5] Chai NL, Fu Q, Shi H, et al. Oxymatrine liposome attenuates hepatic fibrosis via targeting hepatic stellate cells [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18: 4199–4206.
- [6] Huang CK, Lee SO, Lai KP, et al. Targeting androgen receptor in bone marrow mesenchymal stem cells leads to better transplantation therapy efficacy in liver cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2012. DOI: 10.1002/hep.26135.
- [7] Liang JX, Qu XF, Zeng WT, et al. Mechanism of oxymatrine in preventing hepatic fibrosis formation in patients with chronic hepatitis B [J]. *J Nanfang Med Univ*, 2010, 30: 1871–1873.
- [8] Qiao H, Tong Y, Han H, et al. A novel therapeutic regimen for hepatic fibrosis using the combination of mesenchymal stem cells and baicalin [J]. *Die Pharmazie*, 2011, 66: 37–43.
- [9] Karlmark KR, Weiskirchen R, Zimmermann HW, et al. Hepatic recruitment of the inflammatory Gr1 + monocyte subset upon liver injury promotes hepatic fibrosis [J]. *Hepatology*, 2009, 50: 261–274.
- [10] Nakajima H, Uchida K, Guerrero AR, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells promotes an alternative pathway of macrophage activation and functional recovery after spinal cord injury [J]. *J Neurotrauma*, 2012, 29: 1614–1625.
- [11] Deng B, Wehling-Henricks M, Villalta SA, et al. IL-10 triggers changes in macrophage phenotype that promote muscle growth and regeneration [J]. *J Immunol*, 2012, 189: 3669–3680.

(收稿:2013-03-02 修回:2013-04-16)