

TSG-6 蛋白在疾病模型中的研究进展*

Research progress of TSG-6 protein in disease model

侯林林¹ 高艳霞¹

[关键词] TSG-6 蛋白;透明质酸;炎症反应;间充质干细胞

Key words tumor necrosis factor α stimulated gene 6;hyaluronic acid;inflammatory;mesenchymal stem cell

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2019.09.008

[中图分类号] R459.7 [文献标志码] A



专家简介:高艳霞,博士,副主任医师,副教授,硕士研究生导师,郑大一附院急诊医学部副主任,郑东院区急诊内科负责人,全科医学科负责人,全科基地主任。中华急诊医学分会第九届委员会急性抗感染学组委员;河南省医师协会急诊医师分会中毒救治学组副组长;卒中重症青年委员会主任委员;河南灾难医学会青年副主委;中华医学会全科分会青年委员;中国医师协会急诊分会青年委员、中国医师协会急诊女医师协会委员、中国医师协会急诊科研与创新学组委员,河南省医学会全科医学分会常务委员;中国研究型医院学会过敏专业委员常委;擅长各种中毒类疾病、心脑血管急症、各种不明原因发热、腹痛等疑难急危症、多学科交叉的疾病的诊疗。主持国家级重大专项子课题 1 项,主持国家自然科学基金 1 项,中国医师协会急诊睿 E 基金 1 项,省部级以上课题 5 项,中国“急诊未来”杰出青年急诊医师荣誉。全省卫生系统先进工作者。

科交叉的疾病的诊疗。主持国家级重大专项子课题 1 项,主持国家自然科学基金 1 项,中国医师协会急诊睿 E 基金 1 项,省部级以上课题 5 项,中国“急诊未来”杰出青年急诊医师荣誉。全省卫生系统先进工作者。

肿瘤坏死因子 α 刺激基因-6 (tumor necrosis factor α stimulated gene 6, TSG-6) 蛋白是一种 35 kd 的炎症诱导蛋白,最初是通过 TNF 刺激的人 FS-4 成纤维细胞制备的 cDNA 文库进行鉴别筛选而发现的,位于人染色体 2q23.3, mRNA 全长 1440 bp,其启动子序列中存在白细胞介素 (interleukin, IL) 和核因子的结合位点。TSG-6 蛋白在基础代谢水平高的组织(脑、胰腺的胰岛)和具有免疫屏障作用的组织(肺、皮肤)中为组成性表达,也可在间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)等拥有分化潜能的细胞中表达。TSG-6 蛋白在正常组织或细胞中一般没有组成性表达,但可由 TNF- α 、IL-1、IL-6 等促炎介质的诱导表达,这与 TSG-6 蛋白作为组织内源性保护剂的作用是一致的,目前针对 TSG-6 蛋白的研究主要是在动物疾病模型中进行的。

1 TSG-6 蛋白的结构和功能

TSG-6 蛋白由 N 端片段、LINK 模块、CUB 模

块和 C 端区域组成,其氨基酸序列在脊椎动物中高度保守,人类和小鼠 TSG-6 蛋白的同源率可达到 93% 左右。

TSG-6 蛋白调节基质分子与细胞表面受体和细胞外信号因子(如趋化因子)结合的能力,以及介导细胞外基质组织结构重塑的能力,可能是其具有多种功能的基础(图 1)。TSG-6 蛋白可与多种糖胺聚糖(glycosaminoglycan, GAG) [如透明质酸(hyaluronic acid, HA)、肝素、硫酸软骨素、硫酸皮肤素]等蛋白质配体结合,其中最具有代表性的是 HA。TSG-6 蛋白与 HA 结合会引起 HA 构象改变,增强 HA 与细胞 CD44 结合的能力^[1],增加中性粒细胞(中性粒细胞膜表面表达 CD44)与内皮细胞(内皮细胞膜表面表达有 HA)的黏附,抑制炎症细胞向炎症部位的迁移^[2];并能抑制 Toll 样受体 2 (TLR2)/NF- κ B 信号通路,从而减少 IL-6、IL-1 β 等促炎因子和 CCL2、CXCL-1 等趋化因子的分泌,进一步抑制炎症细胞的迁移从而抑制炎症反应^[3-5]。TSG-6 蛋白与 HA、间 α -蛋白酶抑制剂(inter- α -inhibitor, I α I)共定位时,TSG-6 蛋白催化 I α I 的重链(heavy chain, HC)向 HA 共价转移形成共

* 基金项目:国家自然科学基金(No:81701893);河南省科技厅科技攻关项目(No:162102310502)

¹ 郑州大学第一附属医院急诊医学部(郑州,450052)

通信作者:高艳霞, E-mail: gaoyanxiazzu@163.com

价 HC-HA 复合物,HC-HA 复合物更容易交联形成的 HA 网络作为组织修复过程中基质再生的支架,HC-HA 复合物的形成对哺乳动物的排卵与受精有至关重要的作用^[6-8]。现已发现 TSG-6 蛋白能与 10 种趋化因子通过蛋白-蛋白直接相互作用来抑制趋化因子的功能,包括 CC 和 CXC 趋化因子亚家族成员^[9-10],见表 1。TSG-6 蛋白还能促进促炎的 M1 型巨噬细胞向抗炎的 M2 型巨噬细胞转化从而发挥抗炎作用^[11-12]。

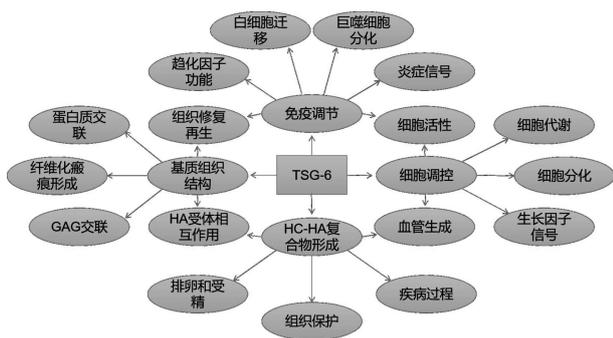


图 1 TSG-6 蛋白的主要功能

表 1 各趋化因子家族成员

趋化因子分类	各趋化因子家族成员
CC 趋化因子	CCL1、CCL2 ^{a)} 、CCL3、CCL4、CCL5 ^{a)} 、CCL6、CCL7 ^{a)} 、CCL8、CCL9/CCL10、CCL11、CCL12、CCL13、CCL14、CCL15、CCL16、CCL17、CCL18、CCL19 ^{a)} 、CCL20、CCL21 ^{a)} 、CCL22、CCL23、CCL24、CCL25、CCL26、CCL27 ^{a)} 、CCL28
CXC 趋化因子	CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL4 ^{a)} 、CXCL5、CXCL6、CXCL7、CXCL8 ^{a)} 、CXCL9、CXCL10、CXCL11 ^{a)} 、CXCL12 ^{a)} 、CXCL13、CXCL14、CXCL15、CXCL16、CXCL17
C 趋化因子	XCL1、XCL2
CX3C 趋化因子	CX3CL1

^{a)}表示目前发现的能与 TSG-6 蛋白直接相互作用的趋化因子。

有研究表明 TSG-6 蛋白能通过抑制活性氧(reactive oxygen species,ROS)的过度产生和树突状细胞 IRF7 磷酸化从而下调 IFN- α 和 TNF- α 的表达,也能通过抑制丝裂原活化蛋白激酶通路中的 p38、ERK 和 JNK 的激活来抑制炎症反应保护受损组织^[5,13-14]。

2 TSG-6 蛋白在疾病模型中的研究进展

2.1 TSG-6 蛋白在急诊常见疾病中的应用价值

TSG-6 蛋白能抑制脓毒症的发展。肝脏对中性粒细胞的捕获是脓毒症血管内免疫反应的一个重要因素,它限制血源性细菌感染的传播。肝血窦对中性粒细胞的捕获需要中性粒细胞膜表面的 CD44 与内皮细胞膜表面的 HA 之间的黏附作用^[2,15],而 TSG-6 蛋白与 HA 结合会引起 HA 构象改变,增强 HA 与细胞 CD44 结合的能力增强肝血窦对中性粒细胞的黏附,从而对中性粒细胞起到隔离作用,所以在脓毒症模型中,TSG-6 蛋白能抑制脓毒症的发展为临床控制脓毒症提供了新的治疗方法。

TSG-6 蛋白能改善胰腺水肿、坏死和炎症反应水平减轻胰腺损伤。在急性胰腺炎小鼠模型中,MSC 分泌的 TSG-6 蛋白以及重组 TSG-6 蛋白能通过抑制炎症小体形成、氧化应激、内质网应激和 NF- κ B 信号通路的激活减轻胰腺的炎症反应和损伤^[5,16]。在由脂多糖和雨蛙肽诱导的重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis,SAP)小鼠模型中,人脂肪源的间充质干细胞(human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells,hAT-MSC)通过分泌 TSG-6 蛋白抑制内质网应激和 NF- κ B 信号通路的激活改善胰腺水肿、坏死和炎症反应水平减轻胰腺损伤以及胰腺相关肺损伤^[16],而敲低 hAT-MSCs 的 TSG-6 蛋白基因的表达发现对 SAP 的保护作用消失,说明腹腔注射 hAT-MSCs 对 SAP 的保护作用是通过分泌 TSG-6 蛋白实现的,为 SAP 患者临床治疗开辟了新的领域。

TSG-6 蛋白对百草枯(paraquat,PQ)中毒引起的组织器官损害有保护作用。Xu 等^[17]的研究证明重组人 TSG-6 蛋白可通过抑制炎症反应减轻 PQ 暴露 SD 大鼠的急性肺损伤(acute lung injury,ALI),TSG-6 蛋白干预组的 ALI 病理损伤评分、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 炎症因子 mRNA 水平显著降低。也有研究发现腹腔注射重组人 TSG-6 蛋白可减轻 PQ 诱导的肾脏炎症反应缓解急性肾损伤^[18]。

2.2 TSG-6 蛋白在消化系统中的作用

研究发现 MSC 能减轻腹膜炎、胰腺炎、肝脏损伤、腹膜粘连和纤维化,但有研究发现 MSC 并没聚集到受损部位,进一步研究发现敲低 MSCs 中 TSG-6 后,这种保护作用随即消失,而腹腔或者静脉注射重组人 TSG-6 蛋白能产生相同治疗效果,说明 MSCs 保护胃肠消化组织的作用是通过分泌 TSG-6 蛋白来实现的^[19]。TSG-6 蛋白还能通过诱导巨噬细胞向 M2 型转化来改善小鼠炎症性肠病,

通过抑制炎症反应、促进自噬减少凋亡和促进肝脏再生改善肝损伤^[20]。

2.3 TSG-6 蛋白在呼吸系统中的作用

Ni 等^[21]的研究发现 TSG-6 蛋白能降低了 ALI 支气管肺泡灌洗液中性粒细胞数量对 ALI 的修复起到保护作用,在脂多糖和绿脓杆菌诱导的呼吸道感染的 ALI 模型中,受到刺激的肺泡巨噬细胞分泌 TSG-6 蛋白,内源性 TSG-6 蛋白催化 IaI 的 HC 与 HA 形成的 HC-HA 复合物降低了 ALI 支气管肺泡灌洗液中性粒细胞数量。在新生 SD 幼鼠肺支气管发育不良模型中,气管内注射过表达 TSG-6 蛋白的腺病毒,可降低模型中新生鼠肺部的炎症,改善肺部结构^[12],这一研究结果表明 TSG-6 蛋白可能对早产儿肺支气管有促进发育的作用。

2.4 TSG-6 蛋白在循环系统中的作用

研究表明 TSG-6 蛋白能通过降低血浆总胆固醇水平、巨噬细胞泡沫细胞的形成、血管平滑肌细胞的迁移和增殖以及内皮细胞和巨噬细胞的炎症反应来减缓动脉粥样硬化病变的发展^[22],还能通过下调 P38 和 JNK 信号通路抑制大鼠静脉桥的炎症反应减少血管损伤^[23],在一定程度上为预防和治疗冠状动脉粥样硬化、静脉桥再狭窄提供了新的治疗方案。

2.5 TSG-6 蛋白在神经系统中的作用

在新生鼠(Wistar 大鼠)大脑中,TSG-6 蛋白的表达有时空性,其 mRNA 水平从出生后第 1 天到第 15 天呈线性增加,在脑的不同区域表达也不同(在出生第 6 天时,皮质、丘脑和纹状体中 TSG-6 蛋白表达有区域差异),根据其功能特点,TSG-6 蛋白可能参与少突胶质细胞的成熟和神经元前体细胞的迁移。在炎症刺激条件下,TSG-6 蛋白在新生鼠大脑中的表达量增加能抑制脑内炎症反应和细胞凋亡,具有神经保护作用^[24]。在成年中枢神经系统(SD 大鼠)中,TSG-6 蛋白组成性表达,在星形胶质细胞活化和组织修复中发挥重要作用,中枢神经受到损伤后 TSG-6 蛋白表达明显升高,通过抑制 NF- κ B 信号通路的激活抑制炎症反应^[1,25]。

2.6 TSG-6 蛋白在运动系统的作用

Yang 等^[26]在细胞和动物两个层面证明了 TSG-6 蛋白能通过增加胶原蛋白-II 和蛋白聚糖的表达抑制椎间盘变性,骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSC)能通过分泌 TSG-6 蛋白抑制 TLR2/NF- κ B 信号通路减少髓核细胞表达基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP, 例如: MMP-3、MMP-13),增加胶原蛋白-II 和蛋白聚糖的表达抑制椎间盘变性,而

沉默 BMSC 中的 TSG-6 则保护作用消失,局部注射重组人 TSG-6 蛋白能起到相同的效果且具有剂量依赖性。还有研究发现 TSG-6 蛋白在骨重塑中具有双重作用:一种是保护性的,在关节炎等炎症性疾病中抑制 RANKL 诱导的骨侵蚀,另一种是平衡稳态的,其与 BMP-2 和 RANKL 的相互作用有助于平衡成骨细胞的矿化和破骨细胞的骨吸收。TSG-6 蛋白可直接与 NF- κ B 受体活化因子配体(Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand, RANKL)和骨形态发生蛋白-2(bone morphogenetic protein, BMP)结合抑制 RANKL 诱导的破骨细胞活化和 BMP-2 介导的成骨细胞活化来调节骨重塑,提示 TSG-6 蛋白在骨内平衡中发挥重要作用^[27]。

2.7 TSG-6 蛋白在生殖系统中的作用

TSG-6 蛋白对哺乳动物的排卵与受精有着至关重要的作用。卵丘基质结构稳定性依赖于 HA 多糖的交联,这个过程主要涉及 HA、TSG-6 蛋白、pentraxin-3 (PTX3)和 IaI 的 HC。卵丘细胞分泌的 TSG-6 蛋白在 IaI 的 HC 与 HA 链结合过程中起催化剂的作用,HA 是卵丘细胞外基质的结构骨架,与多聚体 PTX3 和 HC 的相互作用使 HA 链交联成为可能,这一过程对哺乳动物的排卵与受精有着至关重要的作用^[8]。有研究发现 MSC 能通过分泌 TSG-6 蛋白及直接与 M1 型巨噬细胞接触减少小鼠流产模型中的炎症反应,M1 型巨噬细胞的刺激作用可使 MSC 分泌 TSG-6 蛋白增加,同时使 MSC 细胞膜上 CD200 的表达增加;TSG-6 蛋白分泌增多进一步抑制了 T 细胞的增殖,同时加强了 CD200 介导的 MSC 与 M1 型巨噬细胞的直接作用,进而促进巨噬细胞由 M1 型向 M2 型转化,最终抑制炎症反应^[12]。

2.8 TSG-6 蛋白在泌尿系统中的作用

TSG-6 蛋白在膀胱上皮屏障的完整性中起重要作用,膀胱疼痛综合征/间质性膀胱炎(bladder pain syndrome/interstitial cystitis, BPS/IC)中 TSG-6 蛋白的表达增加,提示其可能是 BPS/IC 炎症的保护因子。在透明质酸酶诱导的 SD 大鼠 BPS/IC 模型中,尾静脉注射 TSG-6 蛋白能改善大鼠的排尿行为,并能修复膀胱屏障^[28]。另外,有研究发现 TSG-6 蛋白能通过抑制中性粒细胞浸润和促进肾小管上皮细胞增殖改善缺血-再灌注损伤大鼠急性肾损伤。

3 TSG-6 蛋白的其他作用

TSG-6 蛋白能抑制角膜炎症反应,促进角膜损伤的愈合。Roddy 等^[29]的研究发现静脉注射和腹腔注射的 MSC 发挥抗炎作用保护受损角膜是通过

分泌 TSG-6 蛋白来实现的。局部注射重组人 TSG-6 蛋白到角膜损伤后的眼前房内也能显著抑制炎症反应、淋巴管形成和新生血管形成改善角膜损伤后的混浊^[30]。有研究表明 MSC 分泌的 TSG-6 蛋白还能通过活化角膜上皮干细胞和促进巨噬细胞向 M2 型的转化促进小鼠角膜上皮创面愈合^[31]。

另有研究发现人类脂肪干细胞能通过分泌的 TSG-6 蛋白改善香烟烟雾诱导的小鼠骨髓抑制, TSG-6 蛋白对骨髓保护活性的发现为今后探索其在辐射或化疗诱导的骨髓抑制等情况下的应用提供了基础,不过 TSG-6 蛋白产生这种效应的确切机制仍有待进一步的研究探索^[32]。

4 研究前景及展望

近年来的研究表明 TSG-6 蛋白作为一种保护因子和 MSC 发挥作用的主要介质在众多疾病模型中具有显著的治疗效果,提示其可能具有巨大的临床应用价值。近几年 TSG-6 蛋白的研究逐年增多,但主要是基于细胞和动物模型,作为一种新的治疗方式,其安全性和有效性还有待进一步的研究。目前还面临重组 TSG-6 蛋白价格昂贵、合成困难等问题,对 TSG-6 蛋白合成效率、作用机制的深入研究,及其安全性和有效性临床评估体系的建立将有助于加快 TSG-6 蛋白的临床应用。

参考文献

- [1] Coulson-Thomas VJ, Lauer ME, Soleman S, et al. Tumor Necrosis Factor-stimulated Gene-6(TSG-6) Is Constitutively Expressed in Adult Central Nervous System(CNS) and Associated with Astrocyte-mediated Glial Scar Formation following Spinal Cord Injury [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(38):19939-19952.
- [2] McDonald B, McAvoy EF, Lam F, et al. Interaction of CD44 and hyaluronan is the dominant mechanism for neutrophil sequestration in inflamed liver sinusoids [J]. *J Exp Med*, 2008, 205(4):915-927.
- [3] Lesley J, Gal I, Mahoney DJ, et al. TSG-6 modulates the interaction between hyaluronan and cell surface CD44 [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(24):25745-25754.
- [4] Dyer DP, Thomson JM, Hermant A, et al. TSG-6 inhibits neutrophil migration via direct interaction with the chemokine CXCL8 [J]. *J Immunol*, 2014, 192(5):2177-21785.
- [5] He Z, Hua J, Qian D, et al. Intravenous hMSCs Ameliorate Acute Pancreatitis in Mice via Secretion of Tumor Necrosis Factor-alpha Stimulated Gene/Protein 6 [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:38438.
- [6] Tan KT, McGrouther DA, Day AJ, et al. Characterization of hyaluronan and TSG-6 in skin scarring: differential distribution in keloid scars, normal scars and unscarred skin [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011, 25(3):317-327.
- [7] Lauer ME, Loftis J, de la Motte C, et al. Analysis of the heavy-chain modification and TSG-6 activity in pathological hyaluronan matrices [J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1229:543-548.
- [8] Ploutarchou P, Melo P, Day AJ, et al. Molecular analysis of the cumulus matrix: insights from mice with O-glycan-deficient oocytes [J]. *Reproduction*, 2015, 149(5):533-543.
- [9] Day AJ, Milner CM. TSG-6: A multifunctional protein with anti-inflammatory and tissue-protective properties [J]. *Matrix Biol*, 2019, 78-79:60-83.
- [10] Dyer DP, Salanga CL, Johns SC, et al. The Anti-inflammatory Protein TSG-6 Regulates Chemokine Function by Inhibiting Chemokine/Glycosaminoglycan Interactions [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(24):12627-12640.
- [11] Song WJ, Li Q, Ryu MO, et al. TSG-6 released from intraperitoneally injected canine adipose tissue-derived mesenchymal stem cells ameliorate inflammatory bowel disease by inducing M2 macrophage switch in mice [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1):91.
- [12] Bryan C, Sasmour I, Guerra K, et al. TNFalpha-stimulated protein 6(TSG-6) reduces lung inflammation in an experimental model of bronchopulmonary dysplasia [J]. *Pediatr Res*, 2019, 85(3):390-397.
- [13] Um S, Kim HY, Lee JH, et al. TSG-6 secreted by mesenchymal stem cells suppresses immune reactions influenced by BMP-2 through p38 and MEK mitogen-activated protein kinase pathway [J]. *Cell Tissue Res*, 2017, 368(3):551-561.
- [14] Liu L, Song H, Duan H, et al. TSG-6 secreted by human umbilical cord-MSCs attenuates severe burn-induced excessive inflammation via inhibiting activations of P38 and JNK signaling [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:30121.
- [15] McDonald B, Jenne CN, Zhuo L, et al. Kupffer cells and activation of endothelial TLR4 coordinate neutrophil adhesion within liver sinusoids during endotoxemia [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013, 305(11):G797-806.
- [16] Li Q, Song WJ, Ryu MO, et al. TSG-6 secreted by human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells ameliorates severe acute pancreatitis via ER stress downregulation in mice [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1):255.
- [17] Xu J, Zhen J, Zhu J, et al. Tumor necrosis factor-alpha induced protein 6 attenuates acute lung injury following paraquat exposure [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2016, 26(1):32-35.

- [18] 许佳俊,郑建涛,朱景法. 肿瘤坏死因子- α 诱导蛋白 6 治疗减轻百草枯中毒大鼠急性肾损伤[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(6): 405-408.
- [19] Choi H, Lee RH, Bazhanov N, et al. Anti-inflammatory protein TSG-6 secreted by activated MSCs attenuates zymosan-induced mouse peritonitis by decreasing TLR2/NF-kappaB signaling in resident macrophages [J]. Blood, 2011, 118(2): 330-338.
- [20] Wang S, Lee C, Kim J, et al. Tumor necrosis factor-inducible gene 6 protein ameliorates chronic liver damage by promoting autophagy formation in mice [J]. Exp Mol Med, 2017, 49(9): e380.
- [21] Ni K, Gill A, Tseng V, et al. Rapid clearance of heavy chain-modified hyaluronan during resolving acute lung injury [J]. Respir Res, 2018, 19(1): 107.
- [22] Watanabe R, Sato Y, Ozawa N, et al. Emerging Roles of Tumor Necrosis Factor-Stimulated Gene-6 in the Pathophysiology and Treatment of Atherosclerosis [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(2): E465.
- [23] Zhang C, Zhang B, Wang H, et al. Tumor necrosis factor alpha-stimulated gene-6 (TSG-6) inhibits the inflammatory response by inhibiting the activation of P38 and JNK signaling pathway and decreases the restenosis of vein grafts in rats [J]. Heart Vessels, 2017, 32(12): 1536-1545.
- [24] Bertling F, Bendix I, Drommelschmidt K, et al. Tumor necrosis factor-inducible gene 6 protein: A novel neuroprotective factor against inflammation-induced developmental brain injury [J]. Exp Neurol, 2016, 279: 283-289.
- [25] Chen M, Li X, Zhang X, et al. The inhibitory effect of mesenchymal stem cell on blood-brain barrier disruption following intracerebral hemorrhage in rats; contribution of TSG-6 [J]. J Neuroinflammation, 2015, 12: 61.
- [26] Yang H, Tian W, Wang S, et al. TSG-6 secreted by bone marrow mesenchymal stem cells attenuates intervertebral disc degeneration by inhibiting the TLR2/NF-kappaB signaling pathway [J]. Lab Invest, 2018, 98(6): 755-772.
- [27] Mahoney DJ, Mikecz K, Ali T, et al. TSG-6 regulates bone remodeling through inhibition of osteoblastogenesis and osteoclast activation [J]. J Biol Chem, 2008, 283(38): 25952-25962.
- [28] Lv YS, Gao R, Lin QM, et al. The role of TSG-6 and uroplakin III in bladder pain syndrome/ interstitial cystitis in rats and humans [J]. Iran J Basic Med Sci, 2017, 20(11): 1242-1249.
- [29] Roddy GW, Oh JY, Lee RH, et al. Action at a distance: systemically administered adult stem/progenitor cells (MSCs) reduce inflammatory damage to the cornea without engraftment and primarily by secretion of TNF-alpha stimulated gene/protein 6 [J]. Stem Cells, 2011, 29(10): 1572-1579.
- [30] Song HB, Park SY, Ko JH, et al. Mesenchymal Stromal Cells Inhibit Inflammatory Lymphangiogenesis in the Cornea by Suppressing Macrophage in a TSG-6-Dependent Manner [J]. Mol Ther, 2018, 26(1): 162-172.
- [31] Di G, Du X, Qi X, et al. Mesenchymal Stem Cells Promote Diabetic Corneal Epithelial Wound Healing Through TSG-6-Dependent Stem Cell Activation and Macrophage Switch [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(10): 4344-4354.
- [32] Xie J, Broxmeyer HE, Feng D, et al. Human adipose-derived stem cells ameliorate cigarette smoke-induced murine myelosuppression via secretion of TSG-6 [J]. Stem Cells, 2015, 33(2): 468-478.

(收稿日期: 2019-07-31)