

乳腺炎模型大鼠注射骨髓间充质干细胞和抗生素后血清中促炎性因子浓度变化的规律探索

秦小惠 古再丽·努尔·艾麦提 邵伟 余雄*

(新疆农业大学草食动物营养实验室, 乌鲁木齐 830052)

摘要 研究乳房基部移植骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)对实验性乳腺炎大鼠血清中主要促炎性因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素-2(interleukin-2, IL-2)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、白介素-8(interleukin-8, IL-8)的影响。从70只SD正常雌性大鼠中随机选取5只于产后72 h(即实验-1 d)处死, 作为正常对照, 其余65只于产后72 h参照国内常用的建立乳头管灌注内毒素的方法从大鼠乳房基部注入0.05 mL(50 μ g)内毒素, 乳腺炎模型建立成功1 d(即实验0 d)后, 随机选取5只大鼠处死作为对照, 同时将其余60只随机分为3组: 对照组(乳房基部注射生理盐水50 μ L)、抗生素组(乳房基部注射抗生素50 μ L)、移植BMSCs组[乳房基部移植BMSCs 50 μ L(1×10^6 个)], 每组20只, 并于实验1, 3, 5, 7 d各组分别处死5只, 立即取新鲜乳腺组织, 固定后做组织切片, 并心脏采血, 制备血清, 检测血清中TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8的浓度。结果表明, 移植BMSCs能显著降低血清中炎性因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-8浓度, 促进乳腺组织的修复, 为乳腺炎的防制提供了新思路。

关键词 骨髓间充质干细胞; 乳腺炎; 促炎性细胞因子

The Exploration of the Law about the Proinflammatory concentration in the Serum of Mastitis Model Rats after Injecting Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells and Antibiotics

Qin Xiaohui, Guzailinuer·Aimaiti, Shao Wei, Yu Xiong*

(Herbivorous Animal Nutrition of Xinjiang Agricultural University, Urumqi 830052, China)

Abstract The aim of the study is to investigate the effects on serum mainly proinflammatory levels of experimental mastitis that transplanted rat bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) through breast base, mainly proinflammatory contains tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-2 (IL-2),

收稿日期: 2012-11-26 接受日期: 2013-01-14

现代农业(奶业)产业技术体系建设专项资金(批准号: CARS-37)、“十二五”国家科技支撑“牧区及农牧交错带奶牛健康养殖技术集成及产业化示范”(批准号: 2012BAD12B09)、新疆肉牛安全高效饲养关键技术研究及示范(批准号: 2011BAD47B02)、不同用途马高效、安全养殖共性技术研发(批准号: 2012BAD45B01)和“自治区重大专项”新疆农区奶牛健康养殖及疫病防控技术推广与示范(批准号: 20101230694)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0991-8763601, Email: yuxiong8763601@126.com

Received: November 26, 2012 Accepted: January 14, 2013

This work was supported by the Modern Agriculture (cows) Industrial Technology System Construction for Special Funds (Supported by China Agriculture Research System) (Grant No.CARS-37), “Twelve five” to Support Science and Technology Plan “Pastoral Areas and Agriculture and Animal Husbandry, Giving Cows Healthy Breeding Technology Integration and Industrialization Demonstration” (Grant No.2012BAD12B09), Safe and Efficient Breeding Key Technology Research and Demonstration of Xinjiang Bees (Grant No.2011BAD47B02), Efficient, Safe Breeding Generic Technology Research and Development of Different Uses of Horse (Grant No.2012BAD45B01) and the Autonomous Regions Major Projects the Dairy Healthy Breeding and Disease Prevention and Control Technology Promotion and Demonstration in Xinjiang” (Grant No.20101230694)

*Corresponding author. Tel: +86-991-8763601, E-mail: yuxiong8763601@126.com

网络出版时间: 2013-04-12 15:14 URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20130412.1514.001.html>

interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8). 5 rats selected randomly from 70 normal female SD rats were killed after 72 h of postpartum namely test -1 d, the rest of 65 rats were perfused 0.05 mL (50 μ g) endotoxin through the nipple tube as the reference to domestic common way, 5 rats that the data obtained from these rats would be equally compared and contrasted with data from other groups later were randomly selected and killed after 1 d namely test 0 d that established experimental mastitis model successfully, at the same time the rest of the 60 rats were randomly divided into three groups: control group (injection of saline in breast base, 50 μ L), antibiotic group [injection of antibiotic in breast base, 50 μ L, (5 000 U/side)] and BMSCs transplantation group [injection of BMSCs in breast base, 50 μ L (1×10^6)], $n=20$, and killed 5 rats each group at 1, 3, 5, 7 d, respectively. The mammary gland tissues were collected immediately, fixed for tissue section. Cardiac blood was collected from the dead bodies and preserved for detecting TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8. The results showed that transplanted BMSCs can significantly lower the levels of TNF- α , IL-1 β , IL-8, promote the repair of mammary gland tissue, and this provided a new way for mastitis prevention.

Key words BMSC; mastitis; proinflammatory

乳腺炎(mastitis)是乳腺受到物理、化学、微生物刺激所发生的一种炎性变化^[1]。发生乳腺炎时,病原微生物、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等均可诱导IL-1、IL-6、TNF- α 等促炎性细胞因子的产生。这些细胞因子具有趋化作用,可吸引单核吞噬细胞、中性粒细胞等聚集于乳腺炎症部位,并可诱导这些炎性细胞、血管内皮细胞和成纤维细胞活化,释放前列腺素、溶酶体酶和过氧化氢类物质以及TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6细胞因子等物质,以清除病原微生物。但随着炎症的发展,这些不完全氧化产物、中间代谢产物以及酶类、炎性介质等可造成微循环障碍,最终导致乳腺组织坏死,引起无乳、乳腺化脓、纤维化,甚至永久丧失泌乳能力^[2]。所以在乳腺炎后期,应降低血清中的炎性因子水平,控制炎症反应程度,以促进乳腺细胞的修复和机体的恢复。虽然研究者一直致力于乳腺炎防治的研究,但目前并未找到最佳的防治方法。因此,寻找一种绿色、安全、有效的乳腺炎治疗方法仍是亟需解决的问题。

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一类具有免疫调节作用和减轻炎症效应的成体干细胞。已有大量的研究证实MSCs在心血管、神经系统、运动系统、消化系统、自身免疫病、血液系统、泌尿系统、眼科和骨科等系统疾病上的临床效果^[3],且国内外研究者发现,对肺损伤大鼠移植MSCs后,移植的MSCs对受损组织有保护作用,能不同程度上减轻炎症反应的程度^[4-6]。

因此,本实验向乳腺炎模型的大鼠乳房基部

移植骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs),以研究其对乳腺炎大鼠血清中促炎细胞因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8水平的影响和乳腺的修复效果,从而为乳腺炎的炎症控制和后期恢复提供新思路。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

L-DMEM(Hyclone公司);澳洲优级胎牛血清(Gibco公司);大肠杆菌内毒素。

1.2 实验设计

SPF级SD待产雌性大鼠70只,购自新疆动物疾病控制中心。随机选取5只雌鼠于产后72 h(即实验-1 d)处死,作为三组正常对照;其余65只于产后72 h参照国内常用的建立乳头管灌注内毒素的方法从大鼠乳房基部注入0.05 mL(50 μ g)内毒素,乳腺炎模型建立成功1 d(即实验0 d)后,随机选5只处死供三组对照用,同时将其余60只随机分为3组:对照组(乳房基部注射生理盐水50 μ L)、抗生素组[乳房基部注射抗生素50 μ L(5 000 U/侧)]、移植BMSCs组[乳房基部移植BMSCs 50 μ L(1×10^6 个)],取乳腺组织切片,每组20只,并于实验第1, 3, 5, 7 d各组分别处死5只,所有处死大鼠从心脏处采血,制备血清,送检血清中TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8的浓度。

1.3 建立实验性乳腺炎模型

大鼠实验性乳腺炎模型的建立参照国内常用方法^[7]。70只雌鼠产后72 h经乳头管注入0.05 mL

(50 μ g)内毒素, 24 h后观察乳房感染情况。

1.4 骨髓间充质干细胞的移植

实验性乳腺炎模型建立后24 h进行细胞移植。采用全骨髓培养法培养大鼠骨髓间充质干细胞, 体外培养至P3代时, 胰酶消化后PBS重悬制成细胞悬液。乙醚麻醉大鼠后, 对第4对乳腺区域(腹部乳区)进行消毒, 移植BMSCs组每侧乳房移植50 μ L(1×10^6 个)BMSCs悬液, 抗生素组于乳房基部连续两天注射50 μ L抗生素溶液(5 000 U/侧), 对照组同样地注射等量的生理盐水。

1.5 石蜡切片制作与组织病理学检测

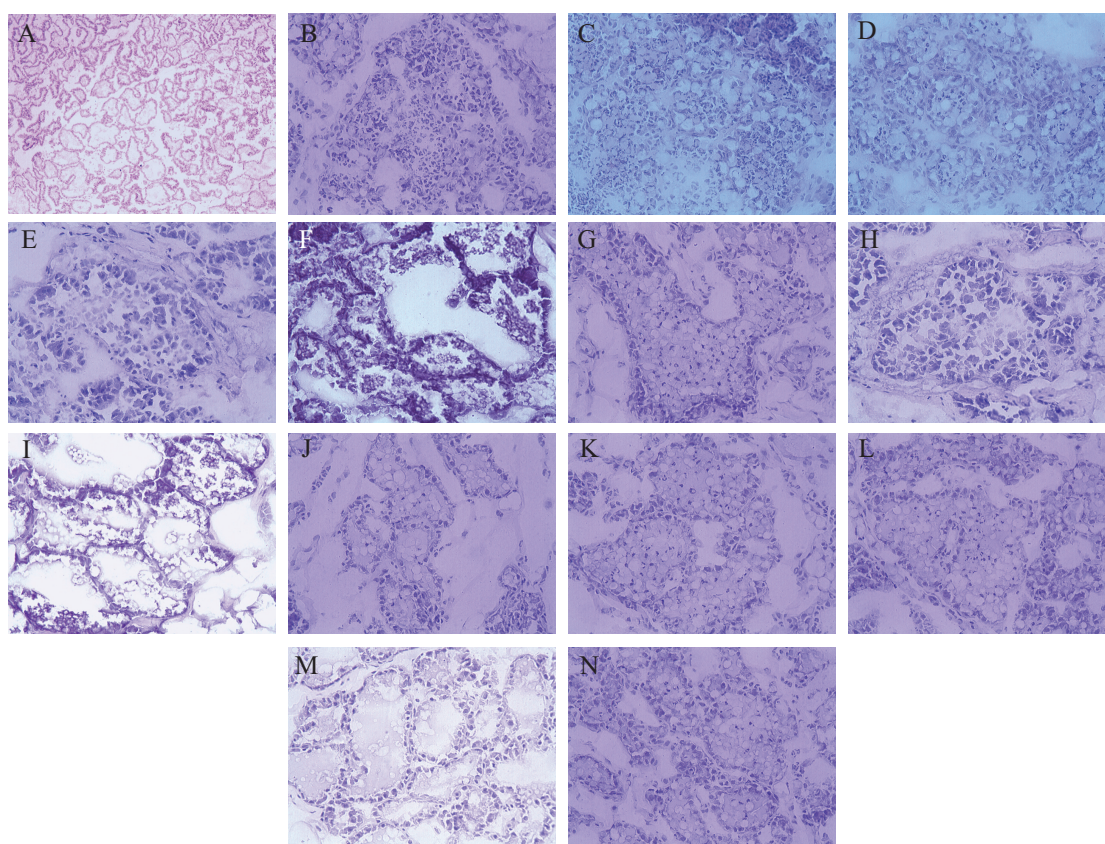
大鼠处死后, 立即取新鲜的乳腺组织、固定, 并将固定的乳腺组织进行石蜡切片, HE染色, 进行病理学观察。

1.6 血清学检测

实验-1, 0, 1, 3, 5, 7 d分别采血样, 血样3 500 r/min离心15 min, 取血清, -20°C 保存, 送至北京华英生物研究所检测。检测项目为血清中TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8的浓度。

1.7 数据统计

数据采用SPSS16.0进行单因素方差分析, 所有数据表示为平均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)。



A: 正常大鼠乳腺组织; B: 灌注内毒素24 h时大鼠乳腺组织; C: 对照组1 d时大鼠乳腺组织; D: 移植BMSCs组1 d时大鼠乳腺组织; E: 抗生素组1 d时大鼠乳腺组织; F: 对照组3 d时大鼠乳腺组织; G: 移植BMSCs组3 d时大鼠乳腺组织; H: 抗生素组3 d时大鼠乳腺组织; I: 对照组5 d时大鼠乳腺组织; J: 移植BMSCs组5 d时大鼠乳腺组织; K: 抗生素组5 d时大鼠乳腺组织; L: 对照组7 d时大鼠乳腺组织; M: 移植BMSCs组7 d时大鼠乳腺组织; N: 抗生素组7 d时大鼠乳腺组织。

A: normal rat mammary gland tissue; B: rat mammary gland tissue that 24 hours of perfusing endotoxin; C: rat mammary gland tissue of control group at 1 day; D: rat mammary gland tissue of antibiotic group at 1 day; E: rat mammary gland tissue of BMSCs transplantation group at 1 day; F: rat mammary gland tissue of control group at 3 day; G: rat mammary gland tissue of antibiotic group at 3 day; H: rat mammary gland tissue of BMSCs transplantation group at 3 day; I: rat mammary gland tissue of control group at 5 day; J: rat mammary gland tissue of antibiotic group at 5 day; K: rat mammary gland tissue of BMSCs transplantation group at 5 day; L: rat mammary gland tissue of control group at 7 day; M: rat mammary gland tissue of antibiotic group at 7 day; N: rat mammary gland tissue of BMSCs transplantation group at 7 day.

图1 不同时间点各组大鼠乳腺组织(400 $\times$)

Fig.1 Mammary gland tissue at different time point of rats in each group(400 $\times$)

2 结果

2.1 注射抗生素和BMSCs后大鼠乳腺病理变化

灌注内毒素前大鼠乳腺组织无异常变化, 乳腺上皮细胞排列整齐, 腺泡腔内可见分泌的乳汁(图1A); 灌注内毒素24 h后大鼠乳腺腺泡结构破坏严重, 局部崩溃, 腺上皮细胞脱落、坏死, 间质增宽, 大量乳腺上皮细胞脱落, 腺泡腔和间质内有大量中性粒细胞浸润(图1B)。

实验1 d时, 对照组腺泡结构破坏严重, 腺泡腔内仍有大量炎性细胞和坏死的上皮细胞浸润, 细胞有轻微的脂肪变性(图1C); 移植BMSCs组腺泡结构难分辨, 但较对照组完整, 炎性细胞和上皮细胞数量少于对照组(图1D); 抗生素组乳腺组织清晰可辨, 腺泡腔内的炎性细胞数量少于对照组和移植BMSCs组(图1E)。

实验3 d时, 对照组可见腺泡腔有所恢复, 但腺泡腔内仍有大量脱落的上皮细胞和炎性细胞, 且细胞发生了脂肪变性(图1F); 移植BMSCs组乳腺组织

清晰可辨, 腺泡腔内和间质内炎性细胞数量少于对照组和抗生素组(图1G); 抗生素组乳腺腺泡比对照组和移植BMSCs组完整, 但间质仍较宽, 间质内和腺泡腔内还有大量的炎性细胞(图1H)。

实验5 d时, 对照组乳腺腺泡腔比3 d时完整, 但腺泡腔仍有较多的炎性细胞和脂肪变性细胞(图1I); 移植BMSCs组和抗生素组腺泡腔内和间质内有少量炎性细胞, 但抗生素组炎性细胞数量多于移植BMSCs组(图1J和图1K)。

实验7 d时, 对照组腺泡恢复至移植BMSCs组3 d时的情况, 但间质和腺泡内仍有炎性细胞浸润, 且腺泡腔有缩小的现象(图1L); 移植BMSCs组基本恢复到正常情况, 只有间质内还有少量炎性细胞(图1M); 抗生素组间质内和腺泡腔内炎性细胞数量少于对照组, 但多于移植BMSCs组(图1N)。

2.2 移植BMSCs对血清中炎性因子浓度变化的影响

由表1可知, 灌注前和0 d时各组之间各因子水

表1 移植BMSCs后血清中炎性因子浓度的变化

Table 1 Changes of proinflammatory concentration after transplanting BMSCs in serum

		-1 d	0 d	1 d	3 d	5 d	7 d
TNF- α (pg/mL)	Control group	1.19 $\pm$ 0.04 ^(d)	1.99 $\pm$ 0.12 ^(a)	1.60 $\pm$ 0.10 ^(ab)	1.54 $\pm$ 0.01 ^(ab)	1.55 $\pm$ 0.04 ^(ab)	1.37 $\pm$ 0.05 ^(ac)
	Antibiotic group	1.19 $\pm$ 0.04 ^(c)	1.99 $\pm$ 0.12 ^(a)	1.35 $\pm$ 0.05 ^(b)	1.14 $\pm$ 0.07 ^(c)	1.39 $\pm$ 0.01 ^(b)	1.04 $\pm$ 0.06 ^(cd)
	BMSCs transplantation group	1.19 $\pm$ 0.04 ^(cd)	1.99 $\pm$ 0.12 ^(a)	1.43 $\pm$ 0.06 ^(b)	1.28 $\pm$ 0.03 ^(b)	0.85 $\pm$ 0.11 ^(c)	1.15 $\pm$ 0.02 ^(bd)
IL-1 β (ng/mL)	Control group	0.21 $\pm$ 0.02 ^(c)	0.33 $\pm$ 0.01 ^(a)	0.31 $\pm$ 0.01 ^(a)	0.24 $\pm$ 0.28 ^(b)	0.21 $\pm$ 0.13 ^(b)	0.24 $\pm$ 0.01 ^(ab)
	Antibiotic group	0.21 $\pm$ 0.02 ^(bc)	0.33 $\pm$ 0.01 ^(a)	0.13 $\pm$ 0.13 ^(c)	0.22 $\pm$ 0.29 ^(b)	0.23 $\pm$ 0.01 ^(ab)	0.22 $\pm$ 0.17 ^(b)
	BMSCs transplantation group	0.21 $\pm$ 0.02 ^(c)	0.33 $\pm$ 0.01 ^(a)	0.24 $\pm$ 0.01 ^(b)	0.16 $\pm$ 0.01 ^(b)	0.20 $\pm$ 0.18 ^(b)	0.14 $\pm$ 0.13 ^(b)
IL-2 (ng/mL)	Control group	6.51 $\pm$ 0.10 ^(cd)	7.15 $\pm$ 0.19 ^(a)	7.20 $\pm$ 0.26 ^(ab)	7.03 $\pm$ 0.31 ^(abc)	6.92 $\pm$ 0.12 ^(abc)	6.88 $\pm$ 0.15 ^(bc)
	Antibiotic group	6.51 $\pm$ 0.10 ^(c)	7.15 $\pm$ 0.19 ^(ab)	7.22 $\pm$ 0.08 ^(a)	7.04 $\pm$ 0.24 ^(ab)	6.83 $\pm$ 0.52 ^(bc)	6.80 $\pm$ 0.03 ^(bc)
	BMSCs transplantation group	6.51 $\pm$ 0.10 ^(b)	7.15 $\pm$ 0.19 ^(a)	7.26 $\pm$ 0.07 ^(a)	6.96 $\pm$ 0.65 ^(ab)	7.08 $\pm$ 0.49 ^(ab)	6.86 $\pm$ 0.36 ^(ab)
IL-6 (ng/mL)	Control group	106.04 $\pm$ 4.06 ^(c)	140.02 $\pm$ 7.14 ^(a)	136.62 $\pm$ 8.04 ^(b)	130.94 $\pm$ 7.56 ^(b)	129.01 $\pm$ 3.26 ^(c)	131.65 $\pm$ 8.97 ^(ab)
	Antibiotic group	106.04 $\pm$ 4.06 ^(c)	140.02 $\pm$ 7.14 ^(a)	127.38 $\pm$ 5.41 ^(a)	130.04 $\pm$ 5.34 ^(b)	137.03 $\pm$ 3.95 ^(b)	139.88 $\pm$ 3.31 ^(a)
	BMSCs transplantation group	106.04 $\pm$ 4.06 ^(c)	140.02 $\pm$ 7.14 ^(a)	139.46 $\pm$ 4.80 ^(b)	142.29 $\pm$ 5.74 ^(a)	145.56 $\pm$ 5.49 ^(a)	133.56 $\pm$ 3.10 ^(b)
IL-8 (ng/mL)	Control group	0.41 $\pm$ 0.04 ^(d)	0.77 $\pm$ 0.21 ^(a)	0.65 $\pm$ 0.09 ^(ab)	0.57 $\pm$ 0.03 ^(bc)	0.49 $\pm$ 0.04 ^(acd)	0.45 $\pm$ 0.22 ^(bcd)
	Antibiotic group	0.41 $\pm$ 0.04 ^(b)	0.77 $\pm$ 0.21 ^(a)	0.42 $\pm$ 0.38 ^(c)	0.42 $\pm$ 0.05 ^(b)	0.53 $\pm$ 0.04 ^(ab)	0.56 $\pm$ 0.01 ^(ab)
	BMSCs transplantation group	0.41 $\pm$ 0.04 ^(b)	0.77 $\pm$ 0.21 ^(a)	0.54 $\pm$ 0.02 ^(b)	0.45 $\pm$ 0.04 ^(b)	0.40 $\pm$ 0.04 ^(b)	0.41 $\pm$ 0.08 ^(c)

同列肩标中无括号字母不同表示组间差异显著($P<0.05$), 无字母或字母相同均表示差异不显著($P>0.05$); 同行括号内字母不同表示组内差异显著($P<0.05$); 无字母或字母相同均表示差异不显著($P>0.05$)。

The letters without brackets in the same column shoulder marked a significant differences between groups($P<0.05$), no letter or same letter indicated no significant difference($P>0.05$), letters in parentheses peer group with brackets indicates a significant difference in groups($P<0.05$), no letter or same letter indicated no significant difference($P>0.05$).

平差异均不显著($P>0.05$); 移植BMSCs组能显著降低乳腺炎大鼠血清中TNF- α 、IL-1 β 、IL-8浓度($P<0.05$), 1, 3, 5 d时血清中IL-6浓度显著提高($P<0.05$)。3, 7 d时移植BMSCs组血清中TNF- α 浓度显著高于抗生素组($P<0.05$), 5 d时显著低于抗生素组($P<0.05$); 1, 3, 5 d时移植BMSCs组血清中IL-6浓度显著高于抗生素组($P<0.05$), 7 d时两组无显著差异($P>0.05$); 1 d时移植BMSCs组血清中IL-8浓度显著高于抗生素组($P<0.05$), 3 d时差异不显著($P>0.05$); 5, 7 d时显著低于抗生素组($P<0.05$)。三组血清中IL-2浓度无显著差异($P>0.05$)。表明抗生素和BMSCs处理对不同时间点炎性因子的作用效果不同, 但均能降低炎性因子的浓度。

3 讨论

大肠杆菌是环境性乳腺炎的代表病原菌, 在临床型乳腺炎中最常见。LPS诱发的乳腺炎同大肠杆菌引起的乳腺炎相比, 同样表现出红、肿、热、痛、机能障碍及奶产量下降等临床特征^[8-10]。目前, LPS诱发的乳腺炎模型是国际公认的研究大肠杆菌型乳腺炎的病理模型。因此, 本实验选取大鼠为实验对象, 通过乳头管灌注内毒素的方法建立乳腺炎模型。结果发现, 灌注内毒素后, 乳腺组织发生明显的病理变化, 炎性细胞因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8浓度显著升高, 从而表明本实验成功建立了乳腺炎模型, 为进一步实验奠定了基础。

乳腺炎是一种炎性反应, 在此反应过程中, 细胞因子起着重要的调节作用。细胞因子主要由单核/巨噬细胞和激活的淋巴细胞产生, 可直接参与和促进炎症反应的发生, 如TNF- α 、IL-1 β 和IL-8等具有趋化作用, 可吸引单核吞噬细胞、中性粒细胞等炎性细胞聚集于炎症部位, 并可诱导这些炎性细胞、血管内皮细胞和成纤维细胞活化, 释放前列腺素、溶酶体酶和过氧化氢类物质等中间产物, 引起或加重炎症反应^[11-12]。

本实验数据结果显示, 移植的BMSCs能降低主要由单核/巨噬细胞分泌的TNF- α 、IL-1 β 和IL-8浓度; 病理切片也显示, 随着治疗时间的延长, 乳腺组织逐渐恢复, 7 d时已基本恢复正常。有报道也证实, 移植的MSCs对大鼠受损组织有保护作用, 能显著减少促炎因子浓度, 减轻炎症反应程度^[4-6, 13-15]。也有实验表明, 巨噬细胞和BMSCs表面均可表达Toll

样受体蛋白-4(Toll like receptor protein-4, TLR-4), 但两者表达的TLR-4作用并不相同。巨噬细胞表面表达的TLR-4主要是用来识别病原体(主要为LPS), 从而将自身激活, 以吞噬、清除病原微生物; 同时分泌TNF- α 、IL-1 β 和IL-8等炎性因子, 这些炎性因子可损伤病原微生物, 但也能促进其它炎性细胞因子的分泌与合成, 加剧炎症反应。BMSCs表达的TLR-4与LPS结合后, 不但可以促进自身的增殖、分化, 而且可以改变巨噬细胞的表型, 使其分化成以分泌抗炎性因子为主的细胞; 同时可阻止LPS与巨噬细胞结合, 降低活化的巨噬细胞的数量, 这可能是BMSCs降低乳腺炎大鼠血清中炎性因子的作用机制之一。

本实验血清学检测结果还显示, 移植的BMSCs对主要由辅助性T细胞分泌的IL-2浓度并无显著影响, 且能提高由T、B淋巴细胞, 成纤维细胞和内皮细胞分泌的IL-6浓度。这提示, 本实验中BMSCs对淋巴T、B细胞无明显的抑制作用, 这与报道的结果不完全相符, 造成这种结果的原因还需进一步深入的研究。

本实验中抗生素和BMSCs对炎性因子水平作用效果是相似的。有报道称, 抗生素可穿透细胞膜进入某些细胞, 特别是吞噬细胞与免疫活性细胞, 细胞内的药物浓度可直接改变细胞产生各种细胞因子的功能, 同时进入细胞内的抗生素能破坏巨噬细胞的吞噬功能^[19]。抗生素的这种作用机制不但会对免疫细胞造成损伤, 降低机体的免疫力, 同时损伤的细胞无法被清除也会造成微循环障碍, 进一步加重炎症。而实际生产中为了保证抗生素达到治疗浓度, 需要连续注射, 治疗期间和治疗后的一段时间乳汁不能被使用, 这样会造成经济损失; 由于抗生素容易残留, 对人类健康也有害。与抗生素相比, 目前, BMSCs在临床上有很好的疗效, 而且还未发现明显的副作用, 有望成为替代抗生素治疗乳腺炎的新制剂。

综上所述, 移植BMSCs能降低乳腺炎大鼠血清中炎性因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-8的浓度, 促进乳腺组织的修复, 在防制乳腺炎中具有良好的前景。

参考文献 (References)

- 1 孔繁瑶, 蔡宝祥. 兽医大辞典. 北京: 中国农业出版社(Kong Fanyao, Cai Baoxiang. Veterinary dictionary. Beijing: China

- Agriculture Press) 1999, 337.
- 2 Willian CR. 奶牛疾病学. 赵德明, 沈建忠, 译. 北京: 中国农业大学出版社(Willian CR. The cow disease study. Zhao Deming, Shen Jianzhong, Ed. Beijing: Chian Agriculture University Press) 1995, 395-400.
- 3 王 彤, 吴燕丰. 骨髓间充质干细胞临床研究进展. 北京: 人民卫生出版社(Wang Tong, Wu Yanfeng. Clinical research progress of bone marrow mesenchymal stem cellls. Beijing: People's Medical Publishing House) 2010, 3.
- 4 Togel F, Hu Z, Weiss K, Isaac J, Lanqe C, Wastenfeld C. Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation-independent mechanisms. *Am J Physiol Renal Physio* 2005; 289(1): F31-F42.
- 5 吴海青, 李涛平, 黄 丽. 骨髓间充质干细胞对脂多糖急性肺损伤大鼠炎症因子的影响. 实用医学杂志(Wu Haiqing, Li Taoping, Huang Li. The effects that bone marrow mesenchymal stem cells had on lipopolysaccharide acute lung injury rats' inflammatory factors. *Practical Medical Journal*) 2012; 28(12): 1971-4.
- 6 管小俊, 宋 琳, 郭雪君, 徐卫国. 肺内输入骨髓间充质干细胞对肺气肿大鼠慢性炎症的调控. 中国呼吸与危重监护杂志(Guan Xiaojun, Song Lin, Guo Xuejun, Xu Weiguo. Intrapulmonary delivery of bone marrow mesenchymal stem cell can attenuate chronic inflammation of emphysematous rats. *Chin J Respir Crit Care Med*) 2011; 10(6): 520-6.
- 7 钟 凯, 王艳玲, 邹思湘, 陈伟华. 乳头管灌注内毒素诱发大鼠实验性乳腺炎模型的建立. 农业生物技术学报(Zhong Kai, Wang Yanling, Zou Sixiang, Chen Weihua. Establishment of experimental mastitis model by endotoxin via teat duct in rat. *Journal of Agricultural Biotechnology*) 2005; 13(5): 654-8.
- 8 Bannerman DD, Paape M J, Hare WR , Sohn EJ. Increased levels of LPS-binding protein in bovine blood and milk following bacterial lipopolysaccharide challenge. *J Dairy Sci* 2003; 86(10): 3128-37.
- 9 Lee JW, Paape MJ, Elsasser TH, Zhao X. Elevated milk soluble CD14 in bovine mammary glands challenged with *Escherichia coli* lipopolysaccharide. *J Dairy Sci* 2003; 86(7): 2382-9.
- 10 Kanf AC, Vinyard BT, Bannerman DD. Effect of intramammary infusion of bacterial Lipopolysaccharide on experimentally induced *Staphylococcus* intramammary infection. *Res Vet Sci* 2007; 82(1): 39-46.
- 11 Wolfgang Langhans. Cytokines in chronic inflammation. Milan: Springer 2006, 209-14.
- 12 安庆云. 免疫学基础. 北京: 科学出版社(An Qingyun. Immunological basis. Beijing: Science Press) 1998, 95-103.
- 13 Tanaka F, Tominaga K, Ochi M, Taniqawa T, Watanabe T, Fujiwara Y, *et al.* Exogenous administration of mesenchymal stem cells ameliorate autoirates dextran sulfate sodium-induced colitis via anti-inflammatory action in damaged tissue in rats. *Life Sci* 2008; 83(23/24): 771-9.
- 14 李文媛, 王 莹, 管业秋, 张秀彪, 吕文召. 骨髓间充质干细胞对大鼠脑缺血再灌注损伤炎症细胞因子的影响. 牡丹江医学院学报(Li Wenyuan, Wang Ying, Guan Yequiu, Zhang Xiubiao, Lü Wenzhao. The anti-inflammatory effect of BMSCs after cerebral ischemia-reperfusion in rats. *Journal of Mudanjiang Medical University*) 2011; 32(2): 1-4.
- 15 黎 勇. 抗生素的免疫调节作用研究进展. 内江师范学院学报(Li Yong. Reproductive studies of the immunological modulation of antibiotics. *Journal of Neijiang Teachers college*) 2005; 20(4): 77-80.