ORIGINAL ARTICLE

Effect of Co-injection of Endothelial Progenitor Cells and Mesenchymal Stem Cells in Reducing Systemic Inflammatory Response in Sepsis Induced by Escherichia coli Lipopolysaccharide in Mouse Model

Sadaf Hoseinnia[1],
Maryam Ghane[2,3],
Jamile Norouzi[4],
Farzaneh Hosseini[2]

[1] PhD Student in Microbiology, Department of Microbiology, North Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[2] Assistant Professor, Department of Microbiology, North Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[3] Assistant Professor, Department of Biology, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran
[4] Professor, Department of Microbiology, North Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

(Received December 19, 2022 ; Accepted June 11, 2023)

Abstract

Background and purpose: Endothelial progenitor cells (EPCs) and mesenchymal stem cells (MSCs) have useful effects in treatment of sepsis, but the effects of co-injection of EPC and MSC for the treatment of sepsis have not yet been investigated. This study investigated the therapeutic effect of MSC+EPC in reducing the systemic inflammatory response in lipopolysaccharide (LPS) induced sepsis in mice.

Materials and methods: In this experimental study, mouse bone marrow MSCs and EPCs were isolated and their surface markers were investigated using flow cytometry. Four groups of mice (n= 12 per group) were included in the study. The control group had no treatment, group II received LPS intraperitoneally, group III received PBS buffer after LPS inoculation, and group IV received EPCs+MSCs after LPS inoculation. The serum and tissue levels of IL-1β, TNF-α, IL-6, and IL-10, and the serum levels of CRP and hepatic enzymes were determined by commercial kits. One-way ANOVA and post hoc test were used for comparison between groups.

Results: The surface markers of MSCs and EPCs were confirmed by flow cytometry. The co-injection of MSC+EPC significantly decreased the levels of pro-inflammatory cytokines ($P<0.001$), increased the concentration of anti-inflammatory cytokines ($P<0.001$), and increased the survival rate ($P<0.01$). Mice treated with MSC+EPC represented a significant decrease in liver enzymes ($P<0.05$), pulmonary edema ($P<0.01$), and CRP level ($P<0.05$) compared to the mice with LPS-induced sepsis.

Conclusion: Co-injection of MSC and EPC leads to a reduction of the inflammatory response. This study provides promising results for the treatment of sepsis.

Keywords: lipopolysaccharide, sepsis, endothelial progenitor cells, mesenchymal stem cells

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (222): 1-14 (Persian).

Corresponding Author: Maryam Ghane - North Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
(E-mail: ghane@iiau.ac.ir)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و سوم شماره 222 تیر سال 1402 (14-1)

بررسی اثر تزریق هم زمان سلول‌های اجدادی اندوتلیال و سلول‌های بنیادی مزانشیمی در کاهش پاسخ التهابی سیستمیک ناشی از سپسیس القا شده با لیپوپلی ساکارید *اشریشیاکولی در مدل موشی*

صدف حسین نیا[1]
مریم قانع[2,3]
جمیله نوروزی[4]
فرزانه حسینی[2]

چکیده

سابقه و هدف: سلول‌های پیش ساز اندوتلیال (EPC) و سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC) اثرات مفیدی در درمان سپسیس دارند، اما هنوز اثرات تزریق همزمان MSC و EPC در درمان سپسیس بررسی نشده است. این مطالعه با هدف بررسی اثر درمانی EPC+MSC بر کاهش پاسخ التهابی سیستمیک در مدل سپسیس القایی با لیپوپلی‌ساکارید(LPS)، انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، سلول‌های MSC و EPC مغز استخوان موش جداسازی و با استفاده از فلوسیتومتری، نشانگرهای سطحی آن‌ها بررسی شد. در مجموع 4 گروه موش (گروه‌های 12تایی) وارد مطالعه شدند. گروه کنترل که هیچ تیماری نداشتند، گروه دوم LPS به صورت درون صفاقی، گروه سوم پس از تلقیح LPS، بافر PBS و گروه چهارم پس از تلقیح LPS، سلول EPC و MSC دریافت کردند. سطح سرمی و بافتی IL-1β، TNF-α، IL-6 و IL-10 و سطوح سرمی CRP و آنزیم‌های کبدی توسط کیت تعیین شد. از آنالیز واریانس یک طرفه و post hoc برای مقایسه گروه‌ها استفاده شد.

یافته‌ها: شاخص‌های سطحی سلول‌های MSC و EPC توسط فلوسایتومتری تایید شد. تزریق EPC+MSC سطح سیتوکین‌های پیش التهابی را کاهش (P<0/001)، غلظت سیتوکین ضد التهابی را افزایش (P<0/001) و میزان بقای موش‌های ناشی از LPS را افزایش داد (P<0/01). موش‌های تحت درمان با EPC+MSC، کاهش قابل توجهی در آنزیم‌های کبدی (P<0/05)، ادم ریوی (P<0/01) و سطح CRP (P<0/05) در مقایسه با گروه سپسیس القایی با LPS نشان دادند.

استنتاج: تزریق همزمان EPC و MSC منجر به کاهش پاسخ التهابی می‌شود. این مطالعه نتایج امیدوارکننده‌ای برای درمان سپسیس ارائه می‌دهد.

واژه های کلیدی: لیپوپلی ساکارید، سپسیس، سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال، سلول‌های بنیادی مزانشیمی

مقدمه

لیپوپلی ساکارید (LPS) در غشای خارجی باکتری‌های گرم منفی مانند *اشریشیا کولی* وجود دارد و به عنوان اندوتوکسین شناخته می‌شود. این مولکول باعث ایجاد پاسخ ایمنی در انسان و حیوانات شده و در

مولف مسئول: مریم قانع - تهران: خیابان شهید صدوقی، بلوار شهید عباسپور، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال E-mail: ghane@iiau.ac.ir
1. دانشجوی دکتری میکروبیولوژی، گروه میکروبیولوژی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
2. استادیار، گروه میکروبیولوژی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
3. استادیار، گروه زیست شناسی واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران
4. استاد، گروه میکروبیولوژی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
تاریخ دریافت : 1401/9/28 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : 1401/10/11 تاریخ تصویب : 1402/3/21

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

نهایت می‌تواند منجر به پاسخ‌های التهابی قوی شود. LPS باکتریایی از سه جزء آنتی ژن O، الیگوساکارید مرکزی و لیپید A تشکیل شده است. هنگامی که باکتری توسط سیستم ایمنی تجزیه می‌شود، قسمت‌های مختلفی از غشای باکتری از جمله لیپید A وارد جریان خون می‌شود که منجر به افزایش دمای بدن و التهاب می‌شود. به علاوه، انتشار لیپیدها در خون ممکن است باعث ایجاد عوارض پاتوبیولولوژیک متعدد مانند شوک سپتیک، آسیب و مرگ شود(1).

سپسیس نوعی سندرم کشنده بالقوه است که با دخالت یک عامل عفونی شروع شده و منجر به بر هم خوردن همئوستازی مکانسیم‌های پیش التهابی و ضدالتهابی می‌شود و در این حالت سیستم ایمنی از تنظیم طبیعی برخوردار نیست(2). سپسیس می‌تواند جریان خون ورودی به اندام‌های بدن از قبیل مغز، قلب و کلیه را کاهش دهد. علائم سپسیس شامل سندرم زجر تنفسی حاد، شوک سپتیک (کاهش خطرناک فشار خون به‌دنبال عفونت شدید) و آسیب به اندام‌ها است. حتی در موارد شدید، بیماری سپسیس می‌تواند منجر به اختلال در چندین عضو بدن همچون ریه‌ها، کلیه‌ها و نارسایی‌های کبدی شود(4،3). علی‌رغم پیشرفت قابل توجهی که اخیراً در زمینه آنتی‌بیوتیک‌ها و مراقبت‌های ویژه مدرن بیمارستانی صورت گرفته، مرگ ناشی از این بیماری به شدت بالا بوده و حدود 30 درصد برای سپسیس و 50 درصد برای شوک سپتیک تخمین زده شده است(5). علاوه بر این، سالانه بیش از 19 میلیون مورد جدید مبتلا به سپسیس در سراسر جهان گزارش می‌شود(6). دستورالعمل درمانی رایج سپسیس شامل آنتی‌بیوتیک درمانی، مایع درمانی و تزریق محصولات خونی در ساعات اولیه تشخیص بیماری می‌باشد که با توجه به چالش‌های موجود، کارکرد قابل توجهی نداشته است. یکی ازمهم‌ترین چالش‌ها این است که تعریف سپسیس ممکن است خیلی گسترده باشد و گروه‌های ناهمگنی از بیماران را در برگیرد که ممکن است همان اختلال بالینی ایمونولوژیک را نداشته باشند(7). چالش‌ها در ارائه درمان با کیفیت ممکن است شامل داروهای ضد میکروبی تقلبی، مداخلات جراحی محدود و مراقبت‌های ویژه باشد که ممکن است مداخلات حمایتی یا پروتکل‌هایی برای مدیریت بیماران مبتلا به اختلالات فیزیولوژیک را داشته یا نداشته باشد(8).

به‌دلیل افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی و پیری جوامع، سپسیس در آینده به عنوان یک مشکل بالینی مهم باقی خواهد ماند. بنابراین معرفی ابزارهای جدید درمانی جهت مقابله با این مشکلات ضروری به نظر می‌رسد. سلول درمانی که شامل استفاده از سلول زنده است، گزینه درمانی نسبتا جدیدی بوده و می‌تواند در درمان بیماری‌های عفونی امید بخش باشد. اخیرا خواص تعدیل‌کنندگی ایمنی سلول‌های بنیادی مزانشیمی (Mesenchymal stem cells: MSCs) تایید شده است(9). مکانیسم تاثیر MSC در افزایش بقا در مدل سپسیس، وابسته به‌خصوصیات تعدیل ایمنی و ضد میکروبی این سلول‌ها است. تیمار با MSC در موش سپتیک منجر به باز برنامه‌ریزی ماکروفاژها به فنوتیپ ضدالتهابی تولیدکننده‌ی اینترلوکین 10 (IL-10) و کاهش سطح سایتوکاین‌های پیش التهابی در خون و اعضا و هم‌چنین کاهش نفوذ سلول‌های ایمنی به‌ویژه مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها در بافت عفونی می‌شود(10). تاکنون نتایج امیدوارکننده‌ای از تاثیر MSC در مدل‌های کوچک به دست آمده است و پیشنهاد گردید که این سلول می‌تواند گزینه درمانی موثری در بیماری سپسیس باشد(10).

در سیر بیماری سپسیس، آسیب سلول‌های اندوتلیال یکی از مهم‌ترین نشانه‌های پیشرفت بیماری به سمت آسیب‌های ریوی است. اختلال عملکرد سد اندوتلیال و نشت از عروق خونی کوچک نظیر مویرگ‌ها نقش مهمی در پاتوژنز نارسایی اندام در سپسیس و عوارض مرتبط با سپسیس مانند سندرم زجر تنفسی حاد دارد(11). سلول‌های اجدادی اندوتلیالی (Endothelial progenitor cells) (EPCs)، سلول‌های پیش‌ساز هستند که توانایی بازسازی اندوتلیال را دارند و

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

می‌توانند در ترمیم اندوتلیوم آسیب دیده، نقش قاطع داشته باشد(12). در مطالعه‌ای گزارش شد که EPCها بقا را بهبود می‌بخشد و نارسایی اندام را در سپسیس تجربی کاهش می‌دهد(13).

در مطالعه حاضر، برای اولین بار پتانسیل درمانی تزریق هم‌زمان سلول‌های اجدادی اندوتلیال و سلول‌های مزانشیمی جدا شده از مغز استخوان موش در مدل حیوانی سپسیس بررسی شد. هدف از این مطالعه بررسی اثرات درمانی تزریق همزمان سلول‌های مزانشیمی و سلول‌های اجدادی اندوتلیال در کاهش التهاب، آسیب‌های بافتی و تنظیم سیستم ایمنی در موش مدل بیماری سپسیس بوده است.

مواد و روش‌ها

حیوانات مورد مطالعه

در این مطالعه تجربی، از موش‌های C57/BL6 استفاده شد. برای این منظور 48 موش نر از دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران خریداری شد و تمام مراحل عملی و تیمار موش‌ها با تأیید انجمن حمایت از حیوانات دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، اجرا گردید. این مطالعه با کد اخلاق از دانشگاه آزاد واحد تهران شمال (IAU.TNB.REC.1400.009) تایید شد.

جداسازی و کشت سلول‌های بنیادی مزانشیمی و سلول‌های اندوتلیال اجدادی از مغز استخوان موش

سلول‌های تک هسته‌ای مغز استخوان از استخوان ران موش در مرکز تحقیقاتی آزما طب گستر سورنا استخراج شد. برای این منظور موش‌ها پس از بیهوشی با کلروفرم، با روش جا به جای گردن یوتانایز شدند و استخوان فمور آن‌ها به‌صورت استریل جدا شد. سپس سوزن شماره 18 متصل به سرنگ که حاوی محیط کشت DMEM (Dulbecco's Modified EagleMedium) با گلوکز کم (Gibco-Invitrogen, USA) بود، از یک سر استخوان وارد شد و سر دیگر آن درون پلیت 35 میلی‌متری قرار داده شد و محتویات مدولای استخوان با محیط کشت شستشو داده شد. سپس محیط کشت DMEM حاوی مغز استخوان، بر روی حجم مساوی از فایکول (Sigma-aldrich,USA) درون یک فالکون 15 میلی‌لیتری ریخته و به مدت 30 دقیقه با دور g 400 سانتریفوژ (Eppendrof, Germany) شد. بعد از سانتریفیوژ، سلول‌های تک هسته ای مغز استخوان که در محل تلاقی دو فاز به صورت لایه شیری رنگ متمایز بودند، به آرامی توسط سمپلر برداشته شد و دو بار با فسفات بافر سالین(PBS) شستشو داده شد. برای جداسازی سلول‌های بنیادی مزانشیمی، سلول‌های تک هسته ای جدا شده روی پلیت‌های 24 خانه‌ای حاوی DMEM با گلوکز کم همراه با 10 درصد سرم جنین گاوی (FBS) (Gibco) و µg/ml 50 پنی‌سیلین/ استرپتومایسین در دمای 37 درجه سانتی‌گراد، 5 درصد CO2 و 95 درصد رطوبت نسبی به مدت 72 ساعت کشت شدند. در نهایت، برای حذف سلول‌های غیر چسبیده، پلیت‌ها با PBS شسته شدند و محیط جایگزین شد. برای جداسازی و کشت سلول‌های اندوتلیال اجدادی، کف چاهک‌های پلیت 24 خانه‌ای با فیبرونکتین (Sigma-Aldrish, USA) پوشانده و به‌مدت 45 دقیقه در 37 درجه سانتی‌گراد گرماگذاری شدند و سپس سلول‌های تک هسته‌ای در محیط کشت سلول‌های اندوتلیال همراه با عامل رشد EGM-2 (Endothelial growth edium) (Lonza, USA) به همراه پنی‌سیلین و استرپتومایسین و 5 درصد سرم جنین گاوی در انکوباتور با دمای 37 درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی 95 درصد و دی‌اکسیدکربن 5 درصد کشت داده شدند. محیط کشت بعد از 24 ساعت، تعویض شد. در نهایت، محیط کشت در روز سوم و هفتم تعویض شد و سلول‌ها برای مطالعه، مورد استفاده قرار گرفتند(14). سلول‌های اجدادی اندوتلیال و سلول‌های مزانشیمی پس از تایید، به وسیله تریپسین جداسازی شدند و در فلاسک‌های حاوی محیط کشت DMEM، سرم جنین گوساله و آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین/ استرپتومایسین

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

به‌مدت 48 ساعت در دمای 37 درجه سانتی‌گراد و رطوبت 96 درجه و 5 درصد CO_2 گرماگذاری شدند و سپس سلول‌ها جدا شده و برای اهداف بعدی کار مورد استفاده قرار گرفتند. مقدار سلول‌های مزانشیمی و سلول‌های اجدادی اندوتلیال به یک نسبت (5×10^4) انتخاب شدند(9).

فلوسیتومتری

سلول‌های بنیادی مزانشیمی و سلول‌های اندوتلیال اجدادی جدا شده با استفاده از فلوسیتومتری و با استفاده از نشانگرهای سطحی آن‌ها تأیید شدند. آنتی‌بادی‌های مورد استفاده در جدول شماره 1 آمده است. برای این کار پس از تریپسینه کردن و شستشوی سلول‌های MSC و EPC با PBS، آنتی‌بادی‌های اولیه و سپس آنتی‌بادی ثانویه (goat anti- rabbit IgG H&L) (Abcam,USA) اضافه شد. سپس نمونه‌ها در لوله‌های مخصوص فلوسیتومتری ریخته و سپس توسط فلوسیتومتری (BD FACSCalibur, BD Biosciences) و توسط نرم‌افزار FlowJo نسخه 6 و 7 آنالیز شدند(15).

جدول شماره 1: آنتی بادی‌های مورد استفاده برای آنالیز فلوسیتومتری(15)

نام آنتی بادی	نوع آنتی بادی	شماره کاتالوگ
CD_{14}	PE-conjugated anti-mouse	123309,Biolegend, Inc
$CD_{11}b$	PE-conjugated anti-mouse	12-0112-81; eBioscience, Inc
CD_{105}	PE-conjugated anti-mouse	120407,Biolegend, Inc
CD_{133}	APC-conjugated rat anti-mouse	17-1331, eBioscience, Inc
Tie-2	PE-conjugated rat anti-mouse	12-5987-81; eBioscience, Inc
VEGF-R2	Pacific Blue-conjugated rat anti-mouse	121914; Biolegend, Inc
CD_{34}	PE-conjugated anti-mouse	ab187284, Abcam, Inc
CD_{45}	PE-conjugated anti-mouse	12-0451-81, eBioscience, Inc
CD90	PE-conjugated anti-mouse	ab24904, Abcam, Inc

ایجاد مدل حیوانی سپسیس و طراحی آزمایش

برای ایجاد مدل سپسیس، موش‌های نر C57BL/6با سن 12-8 هفته و وزن 25-20 گرم استفاده شد. موش‌ها تحت شرایط استاندارد دمای 37 درجه سانتی‌گراد، رطوبت، تهویه و تغذیه مناسب نگهداری شدند. تعداد موش‌های مورد نیاز برای این مطالعه، با استفاده از مطالعات مشابه پیشین تعیین شد(16). در مجموع 48 موش در این مطالعه وارد شدند و به‌طور تصادفی در چهار گروه مساوی طبقه بندی شدند. گروه کنترل هیچ تیماری دریافت نکرده بودند، گروه دوم، 400 میکروگرم LPS (Sigma-Aldrish) به صورت درون صفاقی (به ازای هر موش) دریافت کرده بودند. گروه سوم 4 ساعت پس از تلقیح LPS، 200 میکرولیتر PBS و گروه چهارم نیز 4 ساعت پس از تلقیح LPS تعداد 5×10^5 سلول EPC و 5×10^5 سلول MSC در 200 میکرولیتر PBS از طریق سیاهرگ دمی دریافت کردند. پس از 48 ساعت، موش‌ها بیهوش شده، از قلب خون‌گیری به صورت تصادفی ساده انجام و نمونه‌های خونی برای انجام تست کامل خونی در لوله‌های حاوی ماده ضد انعقاد ریخته شد. پارامترهای هماتولوژیک شامل کل گلبول‌های سفید خون (WBCs)، نوتروفیل‌ها و سلول‌های باند (band cell) با استفاده از دستگاه شمارنده سلولی خودکار (MEK-6400, Nihon Kohden) آنالیز شدند. نمونه خونی برای بررسی عوامل بیوشیمیایی و سایتوکاین التهابی با سرعت g 450 سانتریفوژ شدند. نمونه سرمی با دقت جمع‌آوری و در $80^{\circ}C$- ذخیره شدند.

روش الایزا جهت سنجش سایتوکین ها

سطح سرمی و بافتی هر یک از سایتوکین‌های اینترلوکین -1β (IL-1β) (Cat No: MLB00C, R&D Syste)، فاکتور نکروز دهنده تومور α (TNF-α) (Cat No: DY410, R&D System)، اینترلوکین -6 (IL-6) (Cat No: M6000B, R&D System) و اینترلوکین -10 (IL-10) (Cat No: DY417, R&D System) به‌وسیله کیت الایزا مطابق دستور کار سازنده کیت سنجیده شد و میزان سایتوکاین‌های موجود در هر نمونه به‌دست آمد.

آنالیز بیوشیمیایی خون

سطوح سرمی پروتئین واکنشی C (CRP)، آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آلکالین فسفاتاز (ALP) و آسپارتات آمینوترانسفراز (AST) توسط کیت‌های تجاری

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

موجود (Alpha-Classic AT Plus) و طبق دستورالعمل سازنده تجزیه و تحلیل شد.

آزمایش نسبت وزن مرطوب به وزن خشک ریه

نسبت وزن مرطوب به خشک ریه، شاخصی جهت ارزیابی میزان ادم بررسی شد. ریه‌های برداشت شده از هر چهار گروه در یک میکروتیوب از قبل توزین شده، قرار داده و وزن شدند (وزن مرطوب). میکروتیوب‌ها به مدت یک شب (16 ساعت) در آون C° 85 قرار داده و دوباره توزین شدند (وزن خشک). با تقسیم این دو عدد، نسبت وزن تر به خشک به‌دست آمد(17).

بررسی میزان زنده مانی موش‌های مدل

در سه گروه مورد آزمایش، LPS، LPS+PBS و LPS+EPC+ MSC تعداد 5 موش به ازای هر گروه وارد مطالعه شد و به‌مدت 10 روز و هر 6 ساعت یکبار مورد بررسی قرار گرفت. تعداد موش‌های مرده و زنده شمارش و با روش کاپلان- مایر(Kaplan–Meier) در صد زنده مانی موش‌های هر گروه اندازه‌گیری شد(18).

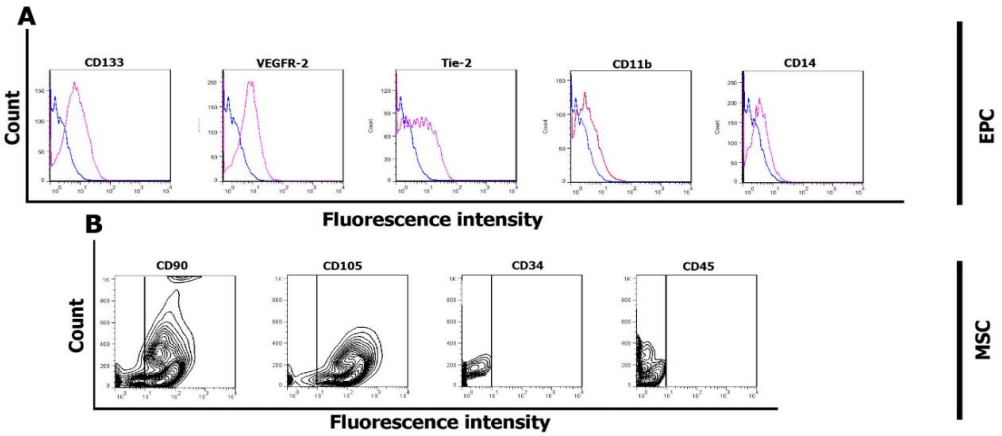
آنالیز آماری

تمامی داده‌های این مطالعه، به‌صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده‌اند. جهت تحلیل آماری داده‌ها و رسم نمودارها از نرم‌افزار GraphPad Prism نسخه 9 استفاده شد. در این مطالعه از T-test برای آنالیز بین دو گروه و از آنالیز واریانس یک‌طرفه (one-way ANOVA) و post hoc برای اختلاف بیش از دو گروه استفاده شد. مقادیر $P\leq 0/05$ از لحاظ آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. هم‌چنین در نمودارها، تفاوت آماری بین گروه‌ها به‌وسیله براکت نشان داده شد. از نرم‌افزار کاپلان مایر برای آنالیز درصد زنده ماندن موش‌ها در هر گروه استفاده شد.

یافته‌ها

بررسی مارکرهای سطحی سلول های MSC و EPC

نتایج فلوسیتومتری سلول‌های MSC و EPC در تصویر شماره 1 نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، سلول EPC شاخص‌های سطح سلولی CD133، VEGF-R2 و Tie-2 را بیان کرده‌اند. از سوی دیگر میزان بیان این سلول‌ها برای مارکرهای CD11b و CD14 منفی بوده است. این امر نشان می‌دهد که سلول‌های EPC برای مارکرهای هماتوپویتیکی منفی بوده است (تصویر شماره 1). نتایج فلوسیتومتری سلول‌های MSC نیز نشان داد که این سلول‌ها شاخص‌های سطح سلولی از قبیل CD90 و CD105 را بیان کرده‌اند. از سوی دیگر برای مارکر CD45و CD34 در حدود منفی هستند (تصویر شماره 1).



تصویر شماره 1: آنالیز فلوسیتومتری سلول‌های پیش ساز اندوتلیال (EPC) و سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC). A: هیستوگرام فلوسیتومتری EPC و B: هیستوگرام فلوسیتومتری MSC

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

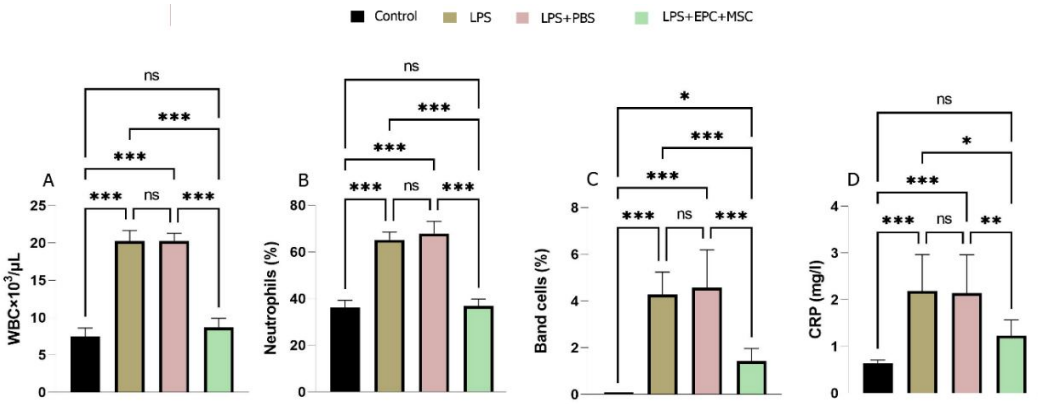
بررسی پارامترهای خون‌شناسی در گروه‌های مورد مطالعه

برخی از پارامترهای خون‌شناسی از جمله گلبول‌های سفید خون، نوتروفیل‌ها و سلول‌های باند در گروه‌های مورد مطالعه بررسی شدند (تصویر شماره 2). نتایج نشان داد که تعداد گلبول‌های سفید، نوتروفیل‌ها و سلول‌های باند در گروه سپسیس به‌طور قابل‌توجهی در مقایسه با گروه تزریق سلول و کنترل افزایش یافته است (تصویر شماره 2). تزریق همزمان EPC و MSC باعث کاهش تعداد گلبول‌های سفید، نوتروفیل‌ها و سلول‌های باند در موش‌های مبتلا به سپسیس شد (تصویر شماره 2). همچنین تزریق EPC و MSC در مدل سپسیس القایی با LPS به طور قابل توجهی غلظت CRP را در مقایسه با گروه LPS کاهش می‌دهد.

نتایج حاصل از تزریق همزمان EPC و MSC بر آنزیم‌های کبدی موش‌های مبتلا به سپسیس در تصویر شماره3 نشان داده شده است. همان‌طورکه مشاهده می‌شود، تزریق همزمان EPC و MSC در مدل سپسیس القایی با LPS، فعالیت آنزیم‌های کبدی را متعادل می‌کند. سطح آنزیم‌های کبدی در سرم، از جمله ALT، AST و ALP در موش‌های سپتیک که پیوند سلول را دریافت کرده بودند، در مقایسه با موش‌های سپتیک به‌طور معنی‌داری کاهش نشان می‌داد (تصویر شماره 3). هم‌چنین، ادم ریوی با نسبت وزن مرطوب/ خشک ریه‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت. در این مطالعه تزریق همزمان EPC و MSC کاهش قابل‌توجهی در نسبت وزن تر/ خشک نسبت به گروه‌های LPS و PBS + LPS نشان داد (تصویر شماره 3).

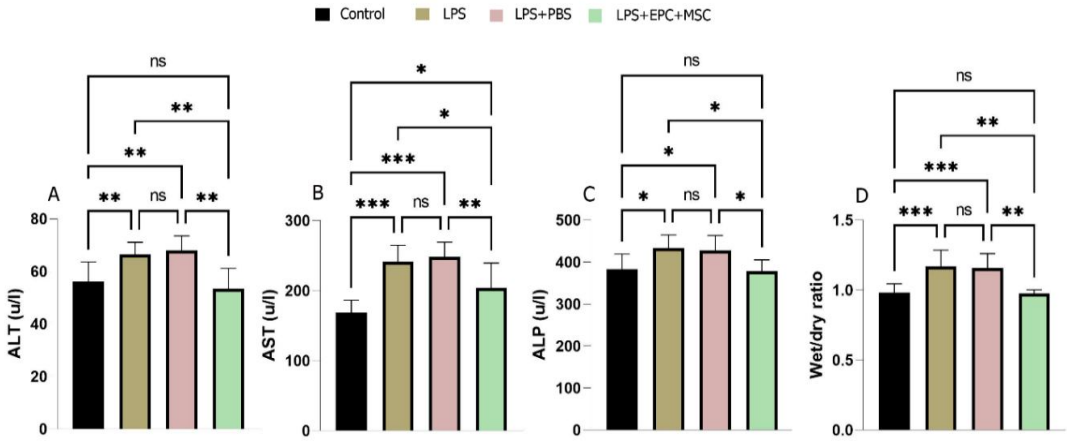
کاهش پاسخ التهابی سیستمیک توسط تزریق همزمان EPC و MSC در مدل سپسیس القایی با LPS

نتایج حاصل از بررسی سطح سرمی سایتوکاین‌های ضد التهابی و پیش التهابی در موش های سپتیک القا شده با LPS با و بدون سلول درمانی در تصویر شماره 4 نشان داده شده است. LPS به طور قابل توجهی غلظت سرمی و بافتی TNF-α، IL-6 و IL-1β را افزایش داده و سطح IL-10 را در مقایسه با گروه کنترل کاهش داد. تجویز همزمان EPC و MSC به طور قابل توجهی باعث کاهش سطح سرمی و بافتی سایتوکین‌های TNF-α، IL-6 و IL-1β مرتبط با افزایش سطح سرمی و بافتی IL-10 در مقایسه با گروه LPS می‌شود. این نتایج نشان می‌دهد که تجویز همزمان EPC و MSC می‌تواند به طور موثری پاسخ ایمنی سیستمیک ناشی از LPS را تعدیل کند.

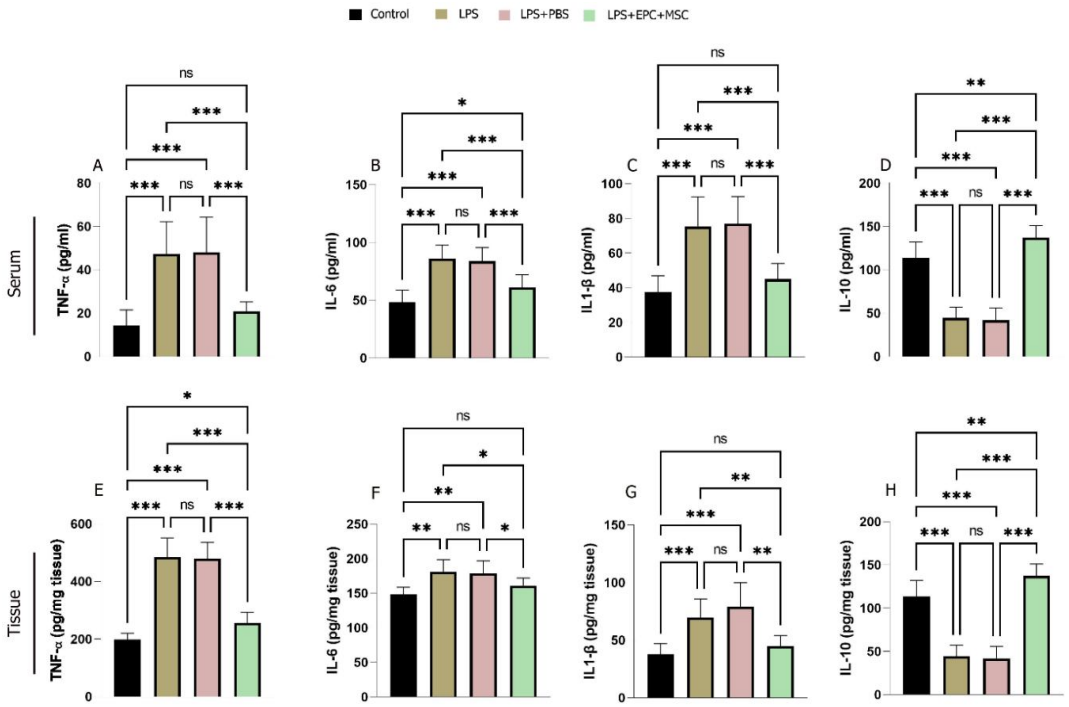


تصویر شماره 2: تجزیه و تحلیل CRP و تعداد لکوسیت‌ها در موش‌های سپتیک القا شده با LPS با و بدون سلول درمانی. (A) گلبول‌های سفید، (B) نوتروفیل‌ها و (C) سلول‌های باند. (D) کاهش سطح سرمی CRP در موش‌های سپتیک تزریق شده با MSC و EPC. داده‌ها به صورت میانگین±انحراف معیار (n =7 برای هر گروه) بیان شده است. *: P< 0/05، **: P< 0/01، ***: P< 0/001 (ANOVA یک طرفه، Post hoc). CRP، پروتئین واکنشی C، EPC، سلول پیش‌ساز اندوتلیال. LPS، لیپوپلی‌ساکارید، MSC، سلول بنیادی مزانشیمی، PBS، سالین بافر فسفات.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]



تصویر شماره 3: کاهش سطح سرمی آنزیم‌های کبدی و کاهش ادم ریوی در موش‌های سپتیک با و بدون سلول درمانی. سطح سرمی بیومارکرهای کبدی شامل (A) ALT، (B) ASTو (C) ALP در هر گروه آزمایشی بررسی شد. ادم ریه با نسبت وزن تر/ خشک (D) اندازه گیری شد. داده‌ها به صورت میانگین± انحراف معیار (n=7 برای هر گروه) بیان شده است. *: P< 0/05، **: P< 0/01، ***: P< 0/001 (ANOVA یک طرفه، Post hoc). ALP، آلکالین فسفاتاز، ALT، آلانین آمینوترانسفراز، AST، آسپارتات آمینوترانسفراز، EPC، سلول پیش‌ساز اندوتلیال. LPS، لیپوپلی‌ساکاریدها، MSC، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، PBS، سالین بافر فسفات

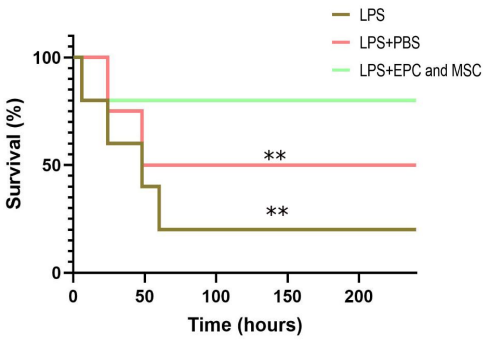


تصویر شماره 4: سطح سرمی و بافتی سیتوکین‌های التهابی و ضد التهابی در موش‌های سپتیک القا شده با LPS با و بدون سیتوتراپی. غلظت‌های سرمی: A) فاکتور نکروز دهنده تومور α، B) اینترلوکین -6، C) اینترلوکین -1β، D) اینترلوکین -10و غلظت‌های بافتی: E) فاکتور نکروز دهنده تومور α، F) اینترلوکین–6، G) اینترلوکین -1β، H) اینترلوکین -10 در مدل سپسیس القایی با LPS، با و بدون سلول درمانی. داده‌ها به صورت میانگین± انحراف معیار (n=7 برای هر گروه) بیان شده است. *: P< 0/05، **: P< 0/01، ***: P< 0/001 (ANOVA یک طرفه، Post hoc)، EPC، سلول پیش ساز اندوتلیال. LPS، لیپوپلی‌ساکارید، MSC، سلول بنیادی مزانشیمی، PBS، سالین بافر فسفات، TNF-α، فاکتور نکروز تومور -α.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

افزایش بقای حیوان با تزریق EPC و MSC در مدل سپسیس القایی با LPS

نمودار کاپلان-مایر نشان داد که میزان بقا در گروه LPS حدود 20 درصد بوده است و در این گروه، یک موش زنده به ازای 5 موش وارد شده در آزمایش باقی ماند و این در حالی است که تزریق سلول، بقای موش‌ها را تا 80 درصد افزایش داد (4 موش زنده به ازای 5 موش مورد مطالعه). در مورد گروه LPS+PBS نیز میزان بقا نزدیک به گروه LPS بوده و در مجموع 2 موش از 5 موش با میزان بقای 40 درصد زنده ماندند (تصویر شماره 5). نمودار کاپلان-مایر نشان داد که تزریق سلول‌های EPC و MSC به‌طور همزمان به‌طور قابل توجهی میزان بقای موش‌های مدل سپسیس را در مقایسه با گروه LPS افزایش داده است (80 در مقابل 20 درصد).



تصویر شماره 5: نمودار بقای کاپلان مایر در موش‌های سپتیک القا شده با LPS با و بدون سیتوتراپی. (n=5 برای هر گروه). **: P<0/01، (ANOVA یک طرفه، Post hoc). EPC، سلول پیش‌ساز اندوتلیال. LPS، لیپوپلی‌ساکارید، MSC، سلول بنیادی مزانشیمی، PBS، سالین بافر فسفات.

بحث

سپسیس به‌صورت پاسخ خارج از تنظیم سیستم ایمنی به التهاب شدید و سیستمیک ناشی از عفونت خارجی تعریف شده است که با مرگ و میر بالا به ویژه در بخش مراقبت ویژه بیمارستان همراه می‌باشد(19). افزایش میزان بقا، کنترل عفونت سیستمیک و بهبود آسیب‌های بافتی، مهم ترین اهداف درمان سپسیس است. توسعه درمان‌های جدید و موثر، مهم‌ترین هدف تیم‌های درمانی در زمینه سپسیس می‌باشد. اخیراً سلول درمانی به عنوان گزینه جدید مورد توجه قرار گرفته است.

در این مطالعه، EPCs و MSCs با موفقیت از مغز استخوان موش جداسازی و پس از بررسی مارکرهای سطحی، برای درمان موش مدل سپسیس استفاده شدند. در واقع در این مطالعه، رویکرد جدیدی برای درمان سپسیس با استفاده از تجویز همزمان EPC و MSC در مدل موش ارائه شد. نتایج این مطالعه نشان داد که تزریق همزمان EPC و MSC، 48 ساعت پس از اندوتوکسمی ناشی از LPS به‌طور خاص، میزان بقا را افزایش می‌دهد، عملکرد کبد را متعادل می‌کند، برخی از پارامترهای خون‌شناسی را بهبود می‌بخشد و پاسخ‌های التهابی سیستمیک و ریوی را به وضوح بهبود می‌بخشد. در این تحقیق، سلول‌های EPC و MSC جدا شده از مغز استخوان موش بر اساس بیان نشانگرهای سطحی، مورد ارزیابی قرار گرفتند. نتایج نشان داد که سلول‌های فوق از نظر پیش‌سازهای خونساز منفی هستند. به‌نظر می‌رسد شرایط کشت و ترکیب محیط مورد استفاده در این مطالعه، رشد پیش‌سازهای خونساز را مهار کرده است. برای مثال، هپارین مورد استفاده در این تحقیق یکی ازعواملی است که نقش مهارکنندگی برای پیش‌سازهای خونساز دارد(20). به علاوه گزارش شده این ماده در بی‌ثباتی mRNA برخی از نشانگرهای خونساز در طول رشد و تمایز دودمان‌های مختلف سلول‌های خونساز نقش دارد(21). در سال‌های اخیر، مطالعات پیش بالینی، اثرات ضدالتهابی سلول‌های بنیادی را بر روی گونه‌های مختلف حیوانات مبتلا به سپسیس ثابت کرده‌است. برخی از انواع سلول‌های بنیادی، از جمله سلول‌های بنیادی مزانشیمی و سلول‌های بنیادی خون بندناف به‌عنوان یک گزینه درمانی جدید در آزمایش‌های بالینی سپسیس مورد استفاده قرار گرفته‌اند(12،22).

در مطالعه حاضر، استفاده همزمان از سلول‌های

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

MSC و EPC برای اولین بار به عنوان منبع سلولی برای درمان عارضه سپسیس استفاده شد. ظرفیت تمایز EPC به انواع مختلف سلول‌ها و هم‌کشتی سلول‌های EPC با MSC هم در داخل آزمایشگاه و هم در مطالعات داخل بدن به اثبات رسیده است(23). اگرچه، توانایی بازسازی و درمانی هم کشتی سلول‌های EPC و MSC در چندین مدل پیش بالینی مانند سکته قلبی، ترمیم آسیب‌های نخاعی و ترمیم استخوان مورد استفاده قرار گرفته است، اما تاثیر تزریق همزمان این سلول‌ها در کارآزمایی‌های بالینی در درمان موارد عفونی هنوز مورد بررسی قرار نگرفته است(25-23). بنابراین با توجه به توانایی بازسازی این سلول‌ها در ترمیم بافت‌های آسیب دیده، تزریق همزمان این سلول‌ها می‌تواند به‌عنوان گزینه جدید مبتنی بر سلول برای مدیریت سپسیس معرفی شود. یکی از مدیریت‌های مهم در درمان بیماری‌های عفونی، حفظ تعادل بین سیتوکین‌های پیش التهابی و ضدالتهاب است. سندرم پاسخ التهابی سیستمیک یا سپسیس با ترشح سیتوکین‌ها و آسیب شدید بافتی همراه است. مطالعات نشان داده که TNF-α، IL-1β و IL-6 بیش‌ترین سیتوکین‌های التهابی ترشح شده در طی سپسیس هستند(26). بنابراین 48 ساعت پس از تزریق سلول، سطح سرمی و بافتی سایتوکین‌های پیش التهابی و ضد التهابی مورد مطالعه قرار گرفت. در این پژوهش مشاهده شد که در گروه سپسیس القایی با LPS، سایتوکین‌های پیش التهابی مانند TNF-α، IL-1β و IL-6 به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل افزایش یافت (P<0/001). هم‌چنین سطح سایتوکین‌های ضد التهابی مانند IL-10 در گروه سپسیس القایی با LPS در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری کاهش یافت(P<0/001).

مطالعات نشان داده که سلول‌های بنیادی می‌توانند سلول‌های التهابی آزاد شده به واسطه عفونت یا هر عامل خارجی را از طریق ترشح عوامل ضدالتهابی متعادل کنند(22). همسو با این نتایج، یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که علی‌رغم افزایش بیش از حد سیتوکین‌های پیش‌التهابی در سرم و بافت موش‌های ناشی از سپسیس، تجویز همزمان EPC و MSC به‌طور معنی‌داری باعث کاهش سطح سرمی TNF-α، IL-6 و IL1-β (P<0/001) و افزایش سطح سرمی و بافتی IL-10 (P<0/001) می‌شود. هم‌چنین سطح بافتی سایتوکین‌های TNF-α (P<0/001)، IL-6 (P<0/05) و IL-1β (P<0/01) در موش‌های تحت درمان با EPC و MSC در مقایسه با گروه LPS به‌طور معنی‌داری کاهش نشان می‌داد. این نتایج نشان می‌دهد که تجویز همزمان EPC و MSC می‌تواند به‌طور موثری پاسخ ایمنی سیستمیک ناشی از LPS را تعدیل کند.

افزایش تعداد گلبول‌های سفید همراه با تعداد زیادی نوتروفیل نابالغ در خون محیطی، یکی از چهار معیار تشخیص سپسیس است(27). تزریق همزمان EPC و MSC به‌طور معنی‌داری تعداد گلبول‌های سفید به خصوص نوتروفیل‌ها و سلول‌های باند را در موش‌های مبتلا به سپسیس کاهش داد (P<0/001). در تائید این یافته دیده شده است که سلول‌های بنیادی ممکن است فاگوسیتوز باکتریایی را توسط نوتروفیل‌ها افزایش داده و منجر به از بین رفتن باکتری شوند و سپسیس را بهبود ببخشند(28). کبد عضو حساس در بقای بیماران مبتلا به سپسیس و اختلالات مرتبط است. آسیب کبدی در مراحل اولیه سپسیس در نتیجه اثر اندوتوکسین و رهاسازی سایتوکین‌ها اتفاق می‌افتد که همراه با تغییرات قابل توجه سرولوژیک و بافت‌شناسی از قبیل افزایش سطح آنزیم‌های کبدی، مرگ با برنامه سلول‌های کبدی، نکروز بافتی و تجمع نوتروفیل‌ها می‌باشد(29). در مطالعه حاضر، تزریق سلول EPC و MSC توانست آسیب کبدی را از طریق کاهش سطح سرمی آنزیم‌های AST و ALT به‌عنوان مارکرهای آسیب کبدی جبران کند. تاثیر سلول‌های مورد مطالعه در بهبود آسیب کبدی با مطالعات حاصل از اثرگذاری سلول‌های MSC مشتق از مغز استخوان موش و MSC مشتق از ژله وارتون انسان مطابقت دارد(30،31).

در مورد بیماران مبتلا به سپسیس، آسیب ریوی بیش‌تر از آسیب اندام‌های دیگر مشاهده می‌شود. علائم بد عملکردی ریه به صورت تخریب اتصالات سلولی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

اندوتلیوم و افزایش تراوش رگی است که به‌صورت ادم و ترشح سلول‌های التهابی بروز می‌کند. نوتروفیل‌ها با تولید واسطه‌هایی چون سایتوکین‌ها، آنزیم‌های گرانولی و اکسیژن فعال آسیب‌های بافتی را افزایش می‌دهند(32). تجزیه و تحلیل نسبت وزن مرطوب به خشک در بسیاری از گزارش‌ها برای ارزیابی پس از تزریق LPS استفاده شده است(22). در این مطالعه ادم ریوی که با اندازه‌گیری نسبت وزن تر به خشک سنجیده شد، نشان‌دهنده نفوذ مایع در بافت به دنبال تخریب سد اندوتلیال می‌باشد که این تخریب ناشی از تلقیح LPS در موش مدل بوده و تداوم این وضعیت منجر به جراحت حاد ریه می‌شود(33). تیمار سلولی توانست به‌طور معنی‌داری نسبت وزن تر به خشک را در مقایسه با گروه LPS کاهش دهد ($P<0/01$) که این فعالیت ضد ادم با گزارش‌هایی که سلول MSCs مشتق از بند ناف و ماکروفاژهای القا شده توسط MSCs را تزریق کرده بودند، مطابقت داشت(34).

نتایج آزمایشات این پژوهش نشان داد که تزریق هم زمان سلول‌های EPC و MSC، میزان بقای موش‌های مبتلا به سپسیس را تا حدود 80 درصد افزایش داده است که این امر احتمالا به دلیل فعالیت سرکوب ایمنی در مرحله حاد بیماری، جلوگیری از گسترش آسیب بافتی و اثرات بازسازی‌کننده می‌باشد. تاثیر تزریق سلول بر افزایش میزان بقا، با مطالعاتی که در این زمینه انجام شده‌است مطابقت دارد؛ MSC مغز استخوان موش 90 درصد، MSC مشتق از بند ناف انسان 87 درصد، MSC مشتق از مغز استخوان انسان 75 درصد و MSC مشتق از ژله وارتون 87 درصد، میزان بقای موش‌های مدل را افزایش داده‌بودند(28،31،34،35).

از مهم‌ترین محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به استفاده از مدل موشی به جای مدل انسانی اشاره کرد و از آن‌جایی که زمان پیشرفت بیماری به سمت نارسایی چند عضو در اغلب مدل‌های حیوانی در طی چند روز تا چند ساعت اتفاق می‌افتد و در سپسیس انسانی این اتفاق در چند روز تا هفته رخ می‌دهد، بنابراین تعمیم نتایج اثربخشی به‌دست‌آمده در این مطالعه بر سپسیس انسانی باید با احتیاط انجام شود(12). از محدودیت‌های دیگر این تحقیق می‌توان به تزریق تنها یک دوز از سلول‌ها به مدل سپسیس اشاره نمود.

یافته‌های این پژوهش شواهدی را ارائه داد که تزریق همزمان EPC و MSC به‌طور قابل توجهی میزان بقای موش‌های ناشی از LPS را افزایش، غلظت سیتوکین‌های پیش التهابی را کاهش و سطح سیتوکین‌های ضد التهابی را افزایش می‌دهد. موش‌های سپتیک که تحت درمان با EPC و MSC قرار گرفتند، کاهش قابل توجهی در ادم ریوی، آنزیم‌های کبدی و سطح CRP در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند. این مطالعه ممکن است نتایج امیدوارکننده‌ای برای معرفی تزریق همزمان سلول‌های ایمنی برای مدیریت بیماری‌های عفونی و تعدیل پاسخ ایمنی از طریق عملکرد تنظیم‌کننده سیستم ایمنی ارائه دهد.

سپاسگزاری

این مطالعه برگرفته از پایان نامه دکتری تحت حمایت دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال می‌باشد.

References

1. Giordano NP, MB Cian, ZD Dalebroux. Outer membrane lipid secretion and the innate immune response to Gram-negative bacteria. Infection and Immunity 2020; 88(7): e00920-19.
2. Walgate R. Zsuzsanna Jakab: WHO's regional director for Europe. The Lancet 2010; 375 (9723): 1339.
3. Doi K, A Leelahavanichkul, X Hu, KL

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

Sidransky, H Zhou, Y Qin, et al. Pre-existing renal disease promotes sepsis-induced acute kidney injury and worsens outcome. Kidney international 2008; 74(8): 1017-1025.

4. Sen S, R Williams, R Jalan, S Sen, R Williams, R Jalan. The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure. Liver 2002; 22: 5-13.
5. Stevenson EK, AR Rubenstein, GT Radin, RS Wiener, AJ Walkey. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis. Critical care medicine 2014; 42(3): 625.
6. Fleischmann C, A Scherag, NK Adhikari, CS Hartog, T Tsaganos, P Schlattmann, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2016; 193(3): 259-272.
7. Ulloa L KJ Tracey. The 'cytokine profile': a code for sepsis. Trends in molecular medicine 2005; 11(2): 56-63.
8. Dondorp AM, MW Dünser, MJ Schultz. Sepsis management in resource-limited settings. 2019.
9. Horák J, L Nalos, V Martínková, J Beneš, M Štengl, M Matějovič. Mesenchymal stem cells in sepsis and associated organ dysfunction: a promising future or blind alley? Stem cells international 2017; 2017.
10. Singer NG AI Caplan. Mesenchymal stem cells: mechanisms of inflammation. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease 2011; 6: 457-478.
11. Goldenberg NM, BE Steinberg, AS Slutsky, WL Lee. Broken barriers: a new take on sepsis pathogenesis. Science translational medicine 2011; 3(88): 88ps25-88ps25.
12. Lombardo E, T van der Poll, O DelaRosa, W Dalemans. Mesenchymal stem cells as a therapeutic tool to treat sepsis. World journal of stem cells 2015; 7(2): 368.
13. Fan H, Goodwin AJ, Chang E, Zingarelli B, Borg K, Guan S, et al. Endothelial progenitor cells and a stromal cell–derived factor-1α analogue synergistically improve survival in sepsis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2014; 189(12): 1509-1519.
14. Mohammadi E, SM Nassiri, R Rahbarghazi, V Siavashi, A Araghi. Endothelial juxtaposition of distinct adult stem cells activates angiogenesis signaling molecules in endothelial cells. Cell and tissue research 2015; 362(3): 597-609.
15. Gouel-Chéron A, B Allaouchiche, C Guignant, F Davin, B Floccard, G Monneret, et al. Early interleukin-6 and slope of monocyte human leukocyte antigen-DR: a powerful association to predict the development of sepsis after major trauma. PloS One 2012; 7(3): e33095.
16. Huang W, W Fan, Y Wang, D Han, X Li, S Li, et al. Mesenchymal stem cells in alleviating sepsis-induced mice cardiac dysfunction via inhibition of mTORC1-p70S6K signal pathway. Cell Death Discovery 2017; 3(1): 1-11.
17. Hall SR, K Tsoyi, B Ith, RF Padera Jr, JA Lederer, Z Wang, et al. Mesenchymal stromal cells improve survival during sepsis in the absence of heme oxygenase-1: the importance of neutrophils. Stem cells 2013; 31(2): 397-407.
18. Hoseinnia S, M Ghane, J Norouzi, F Hosseini. Mesenchymal stem cell and endothelial progenitor cells coinjection improves LPS-induced lung injury via Tie2 activation and downregulation of the TLR4/MyD88 pathway. Journal of Cellular Biochemistry 2021; 122(12): 1791-1804.
19. Sakr Y, U Jaschinski, X Wittebole, T Szakmany, J Lipman, SA Ñamendys-Silva,

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

et al. Sepsis in intensive care unit patients: worldwide data from the intensive care over nations audit. in Open forum infectious diseases. 2018. Oxford University Press US.

20. Lecomte-Raclet L, M Alemany, AS-L Grand, J Amiral, Gr Quentin, AM Vissac, et al. New insights into the negative regulation of hematopoiesis by chemokine platelet factor 4 and related peptides. Blood, The Journal of the American Society of Hematology 1998; 91(8): 2772-2780.
21. Yang L Y-C Yang. Heparin inhibits the expression of interleukin-11 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in primate bone marrow stromal fibroblasts through mRNA destabilization. 1995.
22. Behjani ZZ, J Ai, M Soleimani, A Atashi, B Taheri, S Ebrahimi-Barough, et al. Human unrestricted somatic stem cells ameliorate sepsis-related acute lung injury in mice. Journal of cellular physiology 2019; 234(8): 13942-13950.
23. He Y, S Lin, Q Ao, X He. The co-culture of ASCs and EPCs promotes vascularized bone regeneration in critical-sized bone defects of cranial bone in rats. Stem Cell Research & Therapy 2020; 11(1): 1-12.
24. Cai M, Shen R, Song L, Lu M, Wang J, Zhao S, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells (BM-MSCs) improve heart function in swine myocardial infarction model through paracrine effects. Sci Rep2016; 6(1): 28250.
25. Dasari VR, Veeravalli KK, Dinh DH. Mesenchymal stem cells in the treatment of spinal cord injuries: A review. World J Stem Cells 2014; 6(2): 120-133.
26. Meduri GU, Headley S, Kohler G, Stentz F, Tolley E, Umberger R, et al. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS: plasma IL-1β and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. Chest 1995; 107(4): 1062-1073.
27. Mare TA, Treacher DF, Shankar-Hari M, Beale R, Lewis SM, Chambers DJ, et al. The diagnostic and prognostic significance of monitoring blood levels of immature neutrophils in patients with systemic inflammation. Crit Care 2015; 19(1): 1-11.
28. Hall SR, Tsoyi K, Ith B, Padera RF Jr, Lederer JA, Wang Z, et al. Mesenchymal stromal cells improve survival during sepsis in the absence of heme oxygenase-1: The importance of neutrophils. Stem Cells 2013; 31(2): 397-407.
29. Yan J, Li S, Li S. The role of the liver in sepsis. Int Rev Immunol 2014; 33(6): 498-510.
30. Németh K, Leelahavanichkul A, Yuen PS, Mayer B, Parmelee A, Doi K, et al. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E 2–dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production. Nat Med 2009; 15(1): 42-49.
31. Capcha JMC, Rodrigues CE, Moreira RS, Silveira MD, Dourado P, Dos Santos F, et al. Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells attenuate sepsis-induced organ injury partially via cholinergic anti-inflammatory pathway activation. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2020; 318(1): R135-R147.
32. Fujishima S. Organ dysfunction as a new standard for defining sepsis. Inflamm Regen 2016; 36(1): 24.
33. Feng C, Zhang L, Nguyen C, Vogel SN, Goldblum SE, Blackwelder WC, et al. Neuraminidase reprograms lung tissue and potentiates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. J Immunol 2013; 191(9): 4828-4837.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

34. Li J, Li D, Liu X, Tang S, Wei F. Human umbilical cord mesenchymal stem cells reduce systemic inflammation and attenuate LPS-induced acute lung injury in rats. J Inflamm 2012; 9(1): 33.
35. Krasnodembskaya A, Samarani G, Song Y, Zhuo H, Su X, Lee JW, et al. Human mesenchymal stem cells reduce mortality and bacteremia in gram-negative sepsis in mice in part by enhancing the phagocytic activity of blood monocytes. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2012; 302(10): L1003-L1013.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]