

干细胞疗法在放射性直肠损伤中的治疗前景与机制探索

向宇¹, 曾宗跃², 王佳^{1*}

¹重庆医科大学附属大学城医院妇产科, 重庆

²重庆医科大学附属第一医院检验科, 重庆

收稿日期: 2026年5月9日; 录用日期: 2026年6月3日; 发布日期: 2026年6月12日

摘要

放射性直肠损伤(Radiation-induced Rectal Injury, RRI)是盆腔放疗后常见的严重并发症, 其核心病理特征为慢性炎症、微血管破坏与进行性纤维化, 传统疗法仅能缓解症状而难以实现组织修复。近年研究揭示, Lgr5⁺肠道干细胞在辐射后特异性耗竭, 伴随Wnt/Notch信号通路抑制及纤维化基质形成的物理-生化双重屏障, 共同造成隐窝再生能力丧失与干细胞微环境崩溃, 但这一“不可逆”过程可能存在可干预的治疗窗口。干细胞治疗为此提供了新范式: 间充质干细胞(Mesenchymal stem cell, MSCs)通过旁分泌调控炎症-血管-纤维化轴; 肠道类器官移植可原位重建上皮结构与功能; 诱导多能干细胞衍生体系突破供体限制; 外泌体介导的无细胞疗法则提升安全性与可行性。

关键词

干细胞治疗, 放射性直肠损伤, 肠道干细胞, 间充质干细胞, 类器官

Therapeutic Prospects and Mechanism Exploration of Stem Cell Therapy in Radiation-Induced Rectal Injury

Yu Xiang¹, Zongyue Zeng², Jia Wang^{1*}

¹Department of Obstetrics and Gynaecology, University-Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

²Department of Laboratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: May 9, 2026; accepted: June 3, 2026; published: June 12, 2026

*通讯作者。

文章引用: 向宇, 曾宗跃, 王佳. 干细胞疗法在放射性直肠损伤中的治疗前景与机制探索[J]. 临床医学进展, 2026, 16(6): 756-764. DOI: 10.12677/acm.2026.1662274

Abstract

Radiation-induced rectal injury is a common and serious complication following pelvic radiotherapy. Its core pathological features include chronic inflammation, microvascular damage, and progressive fibrosis. Conventional therapies can only alleviate symptoms but are inadequate for achieving tissue repair. Recent studies have revealed that Lgr5⁺ intestinal stem cells are specifically depleted after radiation, and the inhibition of Wnt/Notch signaling pathways, combined with the physicochemical dual barrier formed by fibrotic stroma, collectively leads to the loss of crypt regenerative capacity and collapse of the stem cell niche. Nevertheless, this “irreversible” process may present a therapeutic window for intervention. Stem cell therapy offers a new paradigm: mesenchymal stem cells modulate the inflammation-angiogenesis-fibrosis axis via paracrine signaling; intestinal organoid transplantation enables *in situ* reconstruction of epithelial structure and function; induced pluripotent stem cell-derived systems overcome donor limitations; and exosome-mediated cell-free therapies enhance safety and feasibility.

Keywords

Stem Cell Therapy, Radiation-Induced Proctopathy, Intestinal Stem Cells, Mesenchymal Stem Cells, Organoids

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

放射性直肠损伤是盆腔肿瘤放疗后常见的严重并发症，临床常表现为腹泻、便血、肠梗阻甚至瘘管形成，显著降低患者的生活质量并限制抗肿瘤治疗的实施[1]。目前传统治疗手段如药物灌肠、营养支持及手术切除等多聚焦于症状缓解，难以逆转已形成的纤维化与微血管闭塞等核心病理改变，且高手术风险、多并发症，凸显现有疗法在组织修复层面的根本局限[2][3]。近年研究揭示，放射所致肠道干细胞微环境崩溃并非完全不可逆，尤其在损伤早期仍存在再生干预窗口[4]。在此背景下，干细胞治疗因其独特的免疫调节、促血管生成及组织再生潜能，成为突破放射性直肠损伤治疗瓶颈的新策略。本文系统梳理肠道干细胞在放射损伤中的双重失能机制，解析间充质干细胞、类器官、诱导多能干细胞及其外泌体等多元化治疗路径的作用机理。旨在推动干细胞疗法从实验走向规范化、个体化的再生性治愈新范式。

2. 放射性直肠损伤的临床困境与治疗瓶颈

2.1. 传统疗法的局限性：症状控制而非组织修复

放射性直肠损伤是盆腔恶性肿瘤放疗后常见的并发症，其临床表现包括便血、里急后重、排便困难及直肠狭窄等，严重影响患者生活质量[1]。当前临床治疗策略主要依赖对症处理，如营养支持、药物灌肠、内镜下干预，但这些方法仅能缓解症状，无法逆转已形成的组织结构损伤[5]。尤其在慢性阶段，由于肠壁纤维化和微血管闭塞，黏膜再生能力显著下降，传统疗法难以实现真正的组织修复。一项纳入 88 例慢性放射性直肠损伤患者的研究显示，肠造口术或病灶切除术可缓解部分症状[6]，但术后切口疼痛、吻合口瘘及再狭窄等问题仍频发，提示现有治疗手段存在根本性局限[7]。此外，加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)策略虽在围手术期管理中有所应用，但其核心仍聚焦于减少应激反应，而非

促进受损组织再生[8]。因此,放射性直肠损伤的管理亟需从“控制症状”向“修复组织”转变,探索能够逆转病理进程的新型治疗路径。

2.2. 纤维化与微血管破坏构成再生障碍的核心病理特征

放射性直肠损伤的慢性阶段以进行性闭塞性动脉内膜炎和间质纤维化为典型病理特征,这一过程由持续的氧化应激、炎症因子释放及成纤维细胞异常活化共同驱动[9]-[11]。研究表明,放疗后局部组织中血管抑素、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)及趋化因子 CXCL16 表达显著上调,导致内皮细胞凋亡、微血管密度下降及血流灌注不足[9]。同时, TGF- β /Smad 通路激活促使成纤维细胞向肌成纤维细胞转分化,后者大量分泌 I 型、III 型胶原。基质金属蛋白酶 MMPs 及其抑制剂 TIMPs 表达上调,但 MMP/TIMP 比例失衡导致 ECM 净沉积,形成致密交联的纤维基质并积累胶原[10][12]。这种“缺血-纤维化”恶性循环严重阻碍了上皮细胞的再生与修复。影像学研究进一步证实,CT 和 MRI 可清晰显示肠壁增厚、分层模糊,直肠腔内超声则能精准评估各层厚度变化及瘘管形成[11]。该病理特征解释了为何单纯抗炎或止血治疗在晚期病例中收效甚微,也凸显了靶向纤维化与血管再生的必要性。

2.3. 干细胞微环境崩溃揭示“不可逆损伤”的可逆性窗口

有研究发现,放射性直肠损伤并非完全不可逆,其关键在于肠道干细胞(intestinal stem cells, ISCs)微环境的破坏程度。Lgr5⁺肠道干细胞对辐射高度敏感,放疗后迅速凋亡,导致隐窝再生能力丧失[13]。然而,动物实验表明,通过类器官技术移植健康 Lgr5⁺干细胞,可有效重建受损上皮结构,恢复屏障功能[14]。此外,间充质干细胞也被证实可以促进血管生成,在放射性膀胱炎模型中显著修复尿路上皮损伤[15]。值得注意的是,即使在放疗后的组织中,基质血管成分(stromal vascular fraction, SVF)仍保留一定的促愈合潜能,提示内源性修复机制并未完全丧失[16]。这些发现为“不可逆损伤”提供了可逆性窗口——在干细胞耗竭尚未完全固化前,通过外源性干细胞补充或内源性微环境调控,有望实现功能性再生。因此,未来治疗策略应聚焦于干细胞微环境的重建,细胞治疗的多靶点干预,突破当前再生障碍的瓶颈。

3. 肠道干细胞系统在放射损伤中的双重失能机制

3.1. Lgr5⁺肠道干细胞的特异性耗竭与 DNA 损伤应答失效

Lgr5⁺肠道干细胞位于隐窝底部,是维持肠上皮稳态和再生的核心细胞群。然而,其高度增殖特性使其对电离辐射极为敏感。研究揭示了直肠上皮干细胞损伤的剂量依赖性:单次照射剂量在 10 Gy 及以下时, Lgr5⁺细胞簇结构得以保存;但当剂量达到或超过 18 Gy 时,其隐窝簇结构则几乎被完全破坏[17]。这种特异性耗竭不仅源于直接的 DNA 双链断裂,更关键的是其 DNA 损伤应答机制存在内在缺陷。正常情况下,ISCs 依赖 p53、ATM/ATR 等通路启动细胞周期阻滞或凋亡以维持基因组稳定性,但在高剂量辐射下, Lgr5⁺细胞中 STING-cGAS 通路激活不足,导致 I 型干扰素分泌减少,削弱了对 DNA 损伤的感知与修复能力[18][19]。此外,REG γ 蛋白的表达下调进一步抑制 Lgr5 转录活性,阻碍干细胞的扩增[20]。动物实验显示,照射后第 3 天,小鼠空肠组织中调控肠道干细胞功能的关键信号通路蛋白 β -catenin 表达显著下调且核转位受阻,伴随 Ki67 阳性增殖细胞显著减少,肠绒毛高度缩短,屏障功能受损[21]。这种“高增殖-低修复”特性使 Lgr5⁺细胞成为放射性肠损伤的首要靶点,其不可逆耗竭直接导致上皮再生失败。

3.2. Wnt/Notch 信号通路失衡导致隐窝再生能力丧失

Lgr5⁺干细胞的自我更新与分化严格依赖于 Wnt 和 Notch 信号通路的动态平衡。Wnt 信号维持干细胞“干性”,而 Notch 信号则抑制分泌型细胞分化,促进吸收型肠上皮细胞生成[22]。单细胞测序研究证实,放射损伤模型中维持干细胞稳态的核心信号网络的动态平衡被打破:Wnt/ β -catenin 通路的异常激活破坏

了干细胞正常的增殖 - 分化程序[23]; 同时, Notch 通路受到抑制, 导致隐窝内潘氏细胞异常增多而肠细胞减少, 破坏上皮功能极性[24]。值得注意的是, 即使部分 Lgr5⁺细胞存活, 其“干性”也因 YAP/Wnt 信号失衡而丧失, 仅表现为 CD81⁺等异质性亚群, 再生潜能有限[25]。因此, 恢复 Wnt/Notch 信号轴是重建隐窝再生能力的关键。

3.3. 纤维化基质形成物理与生化双重屏障阻碍干细胞归巢

慢性放射性肠损伤的病理核心是进行性间质纤维化, 这一过程不仅由 TGF- β 驱动成纤维细胞活化介导, 还涉及血管抑素、PDGF 等因子诱导的微血管闭塞[9]。纤维化基质沉积在隐窝周围, 形成致密的胶原网络, 构成物理屏障, 阻碍外源性或残余内源性干细胞向损伤区域迁移[26]。同时, 纤维化微环境富含炎症因子和活性氧, 进一步抑制干细胞存活与功能[27][28]。尽管 Setd4⁺等储备干细胞可在损伤后期激活并参与隐窝裂变再生[29], 但纤维化基质降低了干细胞的迁移与整合效率[30], 因此纤维化不仅造成结构性塌陷, 更通过生化信号紊乱形成“再生禁区”, 使干细胞疗法难以奏效。突破这一双重屏障, 需联合抗纤维化策略与基质重塑干预, 为干细胞归巢创造有利条件。

4. 干细胞治疗策略的多元化路径及其作用机制

4.1. 间充质干细胞通过旁分泌调控炎症 - 血管 - 纤维化轴

间充质干细胞在组织修复中的核心作用并非依赖其直接分化, 而是通过旁分泌大量生物活性因子调控微环境。研究表明, MSCs 可分泌 TSG-6、PGE2 等抗炎分子, 抑制 NF- κ B 通路活化, 从而降低 TNF- α 、IL-6 等促炎因子水平, 并促使 M1 型巨噬细胞向 M2 型极化, 形成抗炎微环境[31][32]。动物实验证实: 局部肌肉注射移骨髓来源间充质干细胞可分化为血管内皮细胞, 并上调局部血管内皮生长因子的表达, 有效增加缺血肌肉的微血管密度, 促进血管新生[33]。此外, 骨髓间充质干细胞来源的外泌体(Bone Marrow-derived Mesenchymal Stem Cell Exosomes, BMSC-Exos)能够显著抑制 TGF- β 受体及下游 Smad 蛋白的表达, 并降低 I 型胶原和 CTGF 等纤维化关键蛋白的沉积, 有效阻断纤维化进程[34]。这种“炎症 - 血管 - 纤维化”三轴协同调控机制, 使 MSCs 成为多系统损伤修复的理想候选。

4.2. 肠道类器官移植实现上皮结构的原位重建

主导类器官源自单个 Lgr5⁺肠道干细胞, 能够在三维基质中自组织形成包含隐窝 - 绒毛样结构和全部肠上皮细胞类型的微型肠道, 奠定了其作为理想再生移植物的生物学基础[35]。近年来, 研究已成功将类器官应用于放射性肠损伤的修复: 将荧光标记的人多能干细胞来源类器官移植至受损小肠后, 供体细胞能够有效地整合入宿主上皮, 并分化为表达 MUC2 (杯状细胞)和 LYZ (潘氏细胞)等功能性标志物的成熟细胞, 完成结构上的原位重建[36]。肠道类器官技术为肠上皮再生提供了革命性的策略。

4.3. 诱导多能干细胞衍生体系突破免疫排斥与供体限制

诱导多能干细胞(Induced Pluripotent Stem Cells, iPSCs)通过重编程体细胞获得多能性, 其衍生的肠道上皮细胞或类器官理论上可实现自体移植, 彻底规避免疫排斥。研究证实, 人 iPSCs 在 Activin A、Wnt3a 及 FGF4 诱导下可高效分化为 SOX17⁺/FOXA2⁺内胚层, 再经 CDX2 激活形成肠前体细胞, 最终生成功能性上皮[37]。利用 CRISPR/Cas9 技术破坏 B2M 和 CIITA 基因从而构建的 HLA 无效的 iPSC 系, 可构建“现货型”治疗产品, 适用于异体移植而不引发强烈排斥[38]。

4.4. 外泌体介导的无细胞疗法提供安全高效的替代方案

间充质干细胞来源的外泌体(Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes, MSC-Exos)作为无细胞治疗载

体,继承了母细胞的免疫调节与组织修复功能,同时避免了细胞移植相关的栓塞、致瘤及免疫原性风险。外泌体富含 miRNA、蛋白质及脂质,可通过内吞或膜融合将内容物递送至靶细胞。MSC-Exos 在治疗放射性肠损伤方面展现出潜力。研究显示,在放射性肠炎小鼠模型中, MSC-Exos 治疗能有效促进肠上皮再生并抑制细胞凋亡[39]。其作用机制可能涉及关键的抗炎通路。在肠道炎症模型中, MSC-Exos 被证实可通过上调 SIRT1 的表达,进而抑制 NLRP3/caspase-1 炎症小体通路的活化[40]。因此,靶向 SIRT1/NLRP3 轴可能是 MSC-Exos 缓解辐射所致肠道炎症与细胞死亡的重要机制之一。MSC-Exos 还可通过递送 miR-29b 发挥抗纤维化作用。肺纤维化模型中, BMSC-EVs 携带的 miR-29b-3p 能够抑制成纤维细胞活化并下调 COL1A1 的表达。在角膜纤维化模型中, BMSC-Exos 递送的 miR-29b-3p 同样能显著降低 COL3A1 等细胞外基质蛋白的表达。这些证据共同表明, MSC-Exos 携带的 miR-29b 能够靶向抑制 COL1A1 和 COL3A1 的转录,从而减缓纤维化进程[41][42]。临床前研究表明,外泌体作为递送载体具有卓越的生物屏障穿透能力:静脉注射的外泌体可在给药后数分钟内跨越血脑屏障并在靶组织达到峰值浓度[43]。行业报道也显示 MSC 外泌体的冻干制剂可实现长期稳定保存。目前基于 MSC 外泌体的细胞治疗产品已进入临床试验阶段,特别是在治疗急性呼吸窘迫综合征方面,多项研究已初步证实了其安全性[44],为肠道疾病应用奠定基础。表 1 总结了放射性直肠损伤的核心病理机制与对应的干细胞治疗策略。

Table 1. Integrated analysis of the core pathological mechanisms of radiation-induced rectal injury and stem cell treatment strategies

表 1. 放射性直肠损伤的核心病理机制与干细胞治疗策略的整合分析

病理层次	核心机制	关键分子/细胞事件	对应治疗策略	作用机理
细胞自主性耗竭	Lgr5 ⁺ 肠道干细胞特异性凋亡与 DNA 损伤应答失效	① 辐射诱导 DNA 双链断裂; ② STING-cGAS 通路激活不足致 I 型干扰素分泌减少; ③ REGγ 下调抑制 Lgr5 转录活性	肠道类器官移植 iPSCs 衍生肠上皮	移植健康 Lgr5 ⁺ 干细胞来源类器官,原位重建隐窝-绒毛结构,分化为功能性杯状细胞与潘氏细胞 Activin A/Wnt3a/FGF4 诱导 iPSCs 分化为 SOX17 ⁺ /FOXA2 ⁺ 内胚层及 CDX2 ⁺ 肠前体细胞,突破供体限制
信号通路失衡	Wnt/Notch 信号轴紊乱致隐窝再生能力丧失	① Wnt/β-catenin 异常激活破坏增殖-分化程序; ② Notch 抑制致潘氏细胞增多而吸收细胞减少; ③ YAP/Wnt 失衡使存活干细胞丧失“干性”	间充质干细胞旁分泌调控	分泌 TSG-6、PGE2 等抗炎因子,抑制 NF-κB 通路,促使 M1 型巨噬细胞向 M2 型极化,重塑再生微环境
微环境屏障形成	纤维化基质构成物理与生化双重屏障	① TGF-β/Smad 通路激活肌成纤维细胞致胶原沉积(物理屏障); ② 炎症因子与 ROS 富集抑制干细胞存活(生化屏障); ③ 血管抑素/PDGF 致微血管闭塞	MSC-Exos 无细胞疗法	① 上调 SIRT1 抑制 NLRP3/caspase-1 炎症小体活化; ② 递送 miR-29b 靶向抑制 COL1A1/COL3A1 转录减缓纤维化; ③ 避免细胞移植的栓塞与致瘤风险
内源性修复残留	Setd4 ⁺ 储备干细胞激活受限	损伤后期 Setd4 ⁺ 细胞参与隐窝裂变再生,但纤维化基质降低其迁移与整合效率	联合干预策略	抗纤维化治疗(基质金属蛋白酶激活)联合干细胞移植,为内源性修复创造有利条件

5. 临床转化瓶颈与未来展望：从机制修复到再生性治愈

5.1. 临床转化突破口

尽管多元化干细胞策略在临床前动物模型中展现了强大的上皮修复与抗纤维化潜力,但从实验台走向盆腔放疗患者的床边,仍面临挑战。结合现有临床试验数据与技术成熟度,以下三个方向可能率先进入放射性直肠损伤的临床验证阶段:

5.1.1. 无细胞疗法的应用

鉴于 MSC-Exos 具有无致瘤、无血管栓塞风险的安全性优势, Yang 等在放射性肠炎小鼠模型中发现,

静脉输注 MSC-Exos 可通过上调 miR-195 介导的 Akt 与 Wnt/ β -catenin 通路活性,有效促进 Lgr5⁺肠道干细胞的增殖与分化,从而维持辐射后肠上皮的结构性完整性[39]。同时,基于 MSC-Exos 治疗急性呼吸窘迫综合征的冻干制剂已进入临床研究阶段,这些证据显示,开展 MSC-Exos 保留灌肠治疗慢性放射性直肠损伤的临床转化具备充分的可行性与前期基础。

5.1.2. 生物材料搭载 MSCs 的局部递送

针对 MSCs 在纤维化基质中归巢效率低下的瓶颈, Moussa 等在大鼠放射性直肠炎模型中证实,将脂肪来源 MSCs 封装于硅烷化羟丙甲纤维素温敏水凝胶中经内镜局部递送后,细胞在损伤部位的滞留率与存活率显著提升,并保留了旁分泌功能,进而有效改善结肠上皮屏障功能与通透性[45]。这一策略可在不改变细胞生理状态的前提下,显著提升局部有效作用浓度,弥补静脉输注的靶向缺陷。此外 MSCs 的内容物构成复杂,含多种功能分子;未来通过工程化改造如负载特定抗纤维化药物或 miRNA、表面修饰靶向配体进一步提高其靶向性和治疗效果,这些策略有望将外泌体疗法从“概念证明”推向临床优化。

5.1.3. 标准化类器官冻存与复苏体系

建立放射性肠损伤患者自体健康直肠隐窝类器官的“保险库”,即在放疗前活检取样并扩增冻存,若后期发生严重放射性肠损伤则利用自体类器官进行原位移植,以此规避异体免疫排斥。目前,法国国家健康与医学研究院已启动一项基于患者来源类器官的临床前研究,旨在通过辐照类器官模型筛选并评估针对放射性肠损伤与炎症性肠病的多模式治疗策略,为该方向的后续转化奠定了关键的技术基础。

5.2. 远期愿景与待攻克的核心难题

放射性直肠损伤的终极治疗目标不仅是黏膜层的修复,更要实现具有生理蠕动功能的全层肠段再生,因此远期研究还需直面以下深层科学问题:

5.2.1. 血管化与神经支配的协同再生

当前类器官移植仅能恢复上皮屏障,缺乏平滑肌与肠神经系统的支持。Li 等最近通过 3D 嵌入式生物打印技术,成功构建了厘米级肠道结构,其内部不仅包含隐窝-绒毛形态,还形成了由 HUVEC 细胞自组织产生的致密毛细血管样网络[46]。未来需借助此类 3D 生物打印技术构建包含血管网络与间质细胞的肠道“组装体”,以解决移植后长期存活与功能整合问题。

5.2.2. 纤维化基质的原位逆转

现有抗纤维化策略多为“抑制进展”,而晚期放射性直肠损伤面对的是已形成的致密疤痕。目前尚无确切方法能够逆转已建立的放射性肠纤维化病理改变,纤维化的早期预防与评估仍是当前亟需突破的瓶颈[47]。因此,开发能够特异性激活基质金属蛋白酶或靶向清除衰老成纤维细胞的新一代药物,并将其与干细胞疗法联用,是逆转这一“再生禁区”的关键所在。

未来,采用自体来源的直肠类器官作为上皮种子细胞,联合负载抗纤维化 miR-29b 与促血管生成 miR-132 的工程化 MSCs,并以温敏或可注射水凝胶作为局部递送载体。该方案通过三要素协同作用,有望同时解决上皮再生不足、血管化缺失及纤维化逆转困难三大难题。

干细胞疗法的兴起,为放射性直肠损伤从“对症控制”迈向“结构修复”提供了变革性思路。间充质干细胞、类器官及外泌体等策略正逐步突破传统抗炎与营养支持的局限,通过重建免疫稳态、改善微环境及再生功能性上皮,直击该病难愈的病理核心。未来,随着对其修复机制的深入解析及临床转化研究的推进,干细胞技术有望成为逆转放射性损伤、实现组织功能性再生的关键治疗手段。

参考文献

- [1] 张慧, 章真, 袁双虎. 放射性直肠损伤的预防与治疗临床实践指南[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2023, 30(5): 245-259.
- [2] 李幼生. 放射性肠损伤的诊治现状与展望[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(8): 723-727.
- [3] 王剑, 姚丹华, 郑磊, 等. 慢性放射性肠损伤外科治疗专家共识(2019 版) [J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(4): 307-311.
- [4] Morral, C., Ayyaz, A., Kuo, H.C., et al. (2024) P53 Promotes Revival Stem Cells in the Regenerating Intestine after Severe Radiation Injury. *Nature Communications*, **15**, Article No. 3018. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-47124-8>
- [5] Araujo, I.K., Muñoz-Guglielmetti, D. and Mollà, M. (2020) Radiation-Induced Damage in the Lower Gastrointestinal Tract: Clinical Presentation, Diagnostic Tests and Treatment Options. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, **48**, Article 101707. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2020.101707>
- [6] 伊敏江·托合提, 高维鸽, 李涛, 等. 新疆地区单中心 88 例慢性放射性直肠损伤患者的临床资料分析[J]. 结直肠肛门外科, 2025, 31(1): 22-26.
- [7] 马腾辉, 王辉, 汪建平. 慢性放射性肠损伤的手术难点与对策[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(8): 728-733.
- [8] 李昀昊, 林国乐. 辩题二: 加速康复外科管理策略是否可用于放射性肠损伤手术 可应用于放射性肠损伤手术[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(8): 740-742.
- [9] 陈代词, 钟清华, 陈懿. 放射性肠损伤血管病变基础及其诊疗进展[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(8): 817-822.
- [10] Fijardo, M., Kwan, J.Y.Y., Bissey, P., Citrin, D.E., Yip, K.W. and Liu, F. (2024) The Clinical Manifestations and Molecular Pathogenesis of Radiation Fibrosis. *eBioMedicine*, **103**, Article 105089. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105089>
- [11] 王屹. 放射性肠损伤的影像诊断与评估[J]. 中华胃肠外科杂志, 2023, 26(10): 929-934.
- [12] Strup-Perrot, C., Mathé, D., Linard, C., Violot, D., Milliat, F., François, A., et al. (2004) Global Gene Expression Profiles Reveal an Increase in mRNA Levels of Collagens, MMPs, and TIMPs in Late Radiation Enteritis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **287**, G875-G885. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00088.2004>
- [13] Gao, D., Zhang, H., Sun, W., Wang, H. and Wang, H. (2024) Radiation-Induced Intestinal Injury: Molecular Mechanisms and Therapeutic Status. *DNA and Cell Biology*, **43**, 537-548. <https://doi.org/10.1089/dna.2024.0105>
- [14] Tirado, F.R., Bhanja, P., Castro-Nallar, E., Olea, X.D., Salamanca, C. and Saha, S. (2021) Radiation-Induced Toxicity in Rectal Epithelial Stem Cell Contributes to Acute Radiation Injury in Rectum. *Stem Cell Research & Therapy*, **12**, Article No. 63. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-02111-w>
- [15] Brossard, C., Pouliet, A.L., Lefranc, A., et al. (2023) Mesenchymal Stem Cells Limit Vascular and Epithelial Damage and Restore the Impermeability of the Urothelium in Chronic Radiation Cystitis. *Stem Cell Research & Therapy*, **14**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-03230-2>
- [16] Trevor, L.V., Riches-Suman, K., Mahajan, A.L. and Thornton, M.J. (2023) Stromal Vascular Fraction Cells from Individuals Who Have Previously Undergone Radiotherapy Retain Their Pro-Wound Healing Properties. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 2052. <https://doi.org/10.3390/jcm12052052>
- [17] Ghosh, S., Morita, A., Nishiyama, Y., Sakaue, M., Fujiwara, K., Morita, D., et al. (2024) Rectal Epithelial Stem Cell Kinetics in Acute Radiation Proctitis. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 11252. <https://doi.org/10.3390/ijms252011252>
- [18] Leibowitz, B.J., Zhao, G., Wei, L., Ruan, H., Epperly, M., Chen, L., et al. (2021) Interferon β Drives Intestinal Regeneration after Radiation. *Science Advances*, **7**, eabi5253. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abi5253>
- [19] Xiang, H., Woitaske-Proske, C., Bernardes, J.P., Martini, G.R., Wottawa, F., Bornhaeuser, J., et al. (2025) P0212 Non-Canonical STING Signaling in Intestinal Epithelial Cells Guides DNA Damage-Driven Stem Cell Function and Protects from Intestinal Carcinogenesis. *Journal of Crohn's and Colitis*, **19**, i620. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjae190.0386>
- [20] Zhu, X., Yang, M., Lin, Z., Mael, S.K., Li, Y., Zhang, L., et al. (2021) REG γ Drives Lgr5+ Stem Cells to Potentiate Radiation Induced Intestinal Regeneration. *Science China Life Sciences*, **65**, 1608-1623. <https://doi.org/10.1007/s11427-021-2018-7>
- [21] 王从娟. γ 射线照射对小鼠肠道黏膜上皮细胞增殖的影响[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2012.
- [22] Faizo, N.L. (2024) The Intestinal Stem Cell as a Target: A Review. *Medicine*, **103**, e39456. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000039456>
- [23] Yuan, T., Zhang, J., Zhao, Y., Guo, Y. and Fan, S. (2023) Single-Cell RNA Sequencing of Intestinal Crypts Reveals Vital Events in Damage Repair and the Double-Edged Sword Effect of the Wnt3/ β -Catenin Pathway in Irradiated Mice. *Redox*

- Biology*, **68**, Article 102942. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102942>
- [24] Kaji, I., Roland, J.T., Rathan-Kumar, S., Engevik, A.C., Burman, A., Goldstein, A.E., *et al.* (2021) Cell Differentiation Is Disrupted by MYO5B Loss through Wnt/notch Imbalance. *JCI Insight*, **6**, e150416. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.150416>
- [25] Sato, T., Sase, M., Ishikawa, S., Kajita, M., Asano, J., Sato, T., *et al.* (2020) Characterization of Radioresistant Epithelial Stem Cell Heterogeneity in the Damaged Mouse Intestine. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 8308. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64987-1>
- [26] 陈锡莹, 伊莉, 李姝璨, 等. 细胞外基质硬度在细胞行为调控与疾病进展中的作用[J]. 中国细胞生物学学报, 2025, 47(7): 1706-1722.
- [27] Xue, Q., Lai, H., Zhang, H., Li, G., Pi, F., Wu, Q., *et al.* (2024) Selenium Attenuates Radiation Colitis by Regulating cGAS-STING Signaling. *Advanced Science*, **11**, Article 2403918. <https://doi.org/10.1002/advs.202403918>
- [28] Saito, Y., Shimizu, M., Iwatsuki, K., Hanyu, H., Tadaishi, M., Sugita-Konishi, Y., *et al.* (2021) Effect of Short-Time Treatment with TNF- α on Stem Cell Activity and Barrier Function in Enteroids. *Cytotechnology*, **73**, 669-682. <https://doi.org/10.1007/s10616-021-00487-y>
- [29] Huang, X., Li, T., Li, T., Xing, S., Tian, J., Ding, Y., *et al.* (2022) Embryogenic Stem Cell-Derived Intestinal Crypt Fission Directs De Novo Crypt Genesis. *Cell Reports*, **41**, Article 111796. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111796>
- [30] Wang, F., Dai, H., Zhou, Z., Shan, Y., Yu, M., Sun, J., *et al.* (2024) Astragalus Polysaccharides Augment BMSC Homing via SDF-1/CXCR4 Modulation: A Novel Approach to Counteract Peritoneal Mesenchymal Transformation and Fibrosis. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, **24**, Article No. 204. <https://doi.org/10.1186/s12906-024-04483-5>
- [31] Skibber, M.A., Olson, S.D., Prabhakara, K.S., Gill, B.S. and Cox, C.S. (2022) Enhancing Mesenchymal Stromal Cell Potency: Inflammatory Licensing via Mechanotransduction. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 874698. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.874698>
- [32] Prockop, D.J. and Youn Oh, J. (2012) Mesenchymal Stem/Stromal Cells (MSCs): Role as Guardians of Inflammation. *Molecular Therapy*, **20**, 14-20. <https://doi.org/10.1038/mt.2011.211>
- [33] Zhang, J.C., Zheng, G.F., Wu, L., Ou Yang, L.Y. and Li, W.X. (2014) Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Overexpressing Human Basic Fibroblast Growth Factor Increase Vasculogenesis in Ischemic Rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **47**, 886-894. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20143765>
- [34] Mekawy, D.M., Sabry, D., Sabry, R.M. and Abozeid, N.F. (2024) Silymarin and MSC-Exosomes Ameliorate Thioacetamide-Evoked Renal Fibrosis by Inhibiting TGF- β /SMAD Pathway in Rats. *Molecular Biology Reports*, **51**, Article No. 529. <https://doi.org/10.1007/s11033-024-09343-6>
- [35] Sato, T., Vries, R.G., Snippert, H.J., van de Wetering, M., Barker, N., Stange, D.E., *et al.* (2009) Single Lgr5 Stem Cells Build Crypt-Villus Structures *in Vitro* without a Mesenchymal Niche. *Nature*, **459**, 262-265. <https://doi.org/10.1038/nature07935>
- [36] Poling, H.M., Sundaram, N., Fisher, G.W., Singh, A., Shiley, J.R., Nattamai, K., *et al.* (2024) Human Pluripotent Stem Cell-Derived Organoids Repair Damaged Bowel *in Vivo*. *Cell Stem Cell*, **31**, 1513-1523.e7. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2024.08.009>
- [37] Spence, J.R., Mayhew, C.N., Rankin, S.A., Kuhar, M.F., Vallance, J.E., Tolle, K., *et al.* (2011) Directed Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells into Intestinal Tissue *in Vitro*. *Nature*, **470**, 105-109. <https://doi.org/10.1038/nature09691>
- [38] Thongsin, N., Suwanpitak, S. and Wattanapanitch, M. (2023) CRISPR-Cas9-mediated Disruption of B2M and CIITA Genes Eliminates HLA Class I and II Expression in Human Induced Pluripotent Stem Cells (MUSII001-A-2). *Stem Cell Research*, **71**, Article 103138. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2023.103138>
- [39] Yang, L., Fang, C., Song, C., Zhang, Y., Zhang, R. and Zhou, S. (2023) Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Are Effective for Radiation Enteritis and Essential for the Proliferation and Differentiation of Lgr5⁺ Intestinal Epithelial Stem Cells by Regulating Mir-195/Akt/ β -Catenin Pathway. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, **20**, 739-751. <https://doi.org/10.1007/s13770-023-00541-0>
- [40] Zhou, M., Pei, B., Cai, P., Yi, C., Akanyibah, F.A., Lyu, C., *et al.* (2025) Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Repair IBD by Activating the SIRT1-FXR Pathway in Macrophages. *Stem Cell Research & Therapy*, **16**, Article No. 233. <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04365-8>
- [41] Wan, X., Chen, S., Fang, Y., Zuo, W., Cui, J. and Xie, S. (2020) Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Suppress the Fibroblast Proliferation by Downregulating FZD6 Expression in Fibroblasts via miRNA-29b-3p in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Journal of Cellular Physiology*, **235**, 8613-8625. <https://doi.org/10.1002/jcp.29706>
- [42] Liu, J., Gao, J., Lu, P., Wang, Y., Xing, S., Yan, Y., *et al.* (2024) Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes as Drug Carriers for Delivering miRNA-29b to Ameliorate Inflammation in Corneal Injury via Activating Autophagy. *Investigative*

- Ophthalmology & Visual Science*, **65**, 16. <https://doi.org/10.1167/iovs.65.6.16>
- [43] Ávila-Gálvez, M.Á., Romero-Reyes, S., López de las Hazas, M.d.C., del Saz-Lara, A., Dávalos, A., Espín, J.C., *et al.* (2024) Loading Milk Exosomes with Urolithins Boosts Their Delivery to the Brain: Comparing the Activity of Encapsulated vs. Free Urolithins in SH-SY5Y Neuroblastoma Cells. *Food Bioscience*, **61**, Article 104888. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2024.104888>
- [44] Duong, A., Parmar, G., Kirkham, A.M., Burger, D. and Allan, D.S. (2023) Registered Clinical Trials Investigating Treatment with Cell-Derived Extracellular Vesicles: A Scoping Review. *Cytotherapy*, **25**, 939-945. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2023.04.007>
- [45] Mathieu, N., Moussa, L., Demarquay, C., Semont, A., Linard, C., Chapel, A., *et al.* (2020) Strategies to Improve Adipose Mesenchymal Stromal Cell Therapeutic Effect: Application to Pelvic Radiotherapy Side Effects. *Cytotherapy*, **22**, S180. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2020.03.377>
- [46] Li, Y., Cheng, S., Shi, H., Yuan, R., Gao, C., Wang, Y., *et al.* (2024) 3D Embedded Bioprinting of Large-Scale Intestine with Complex Structural Organization and Blood Capillaries. *Biofabrication*, **16**, Article 045001. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/ad5b1b>
- [47] 陈致奋, 刘准. 放射性肠纤维化的病理学评估与药物预防[J]. 中华胃肠外科杂志, 2023, 26(10): 935-939.