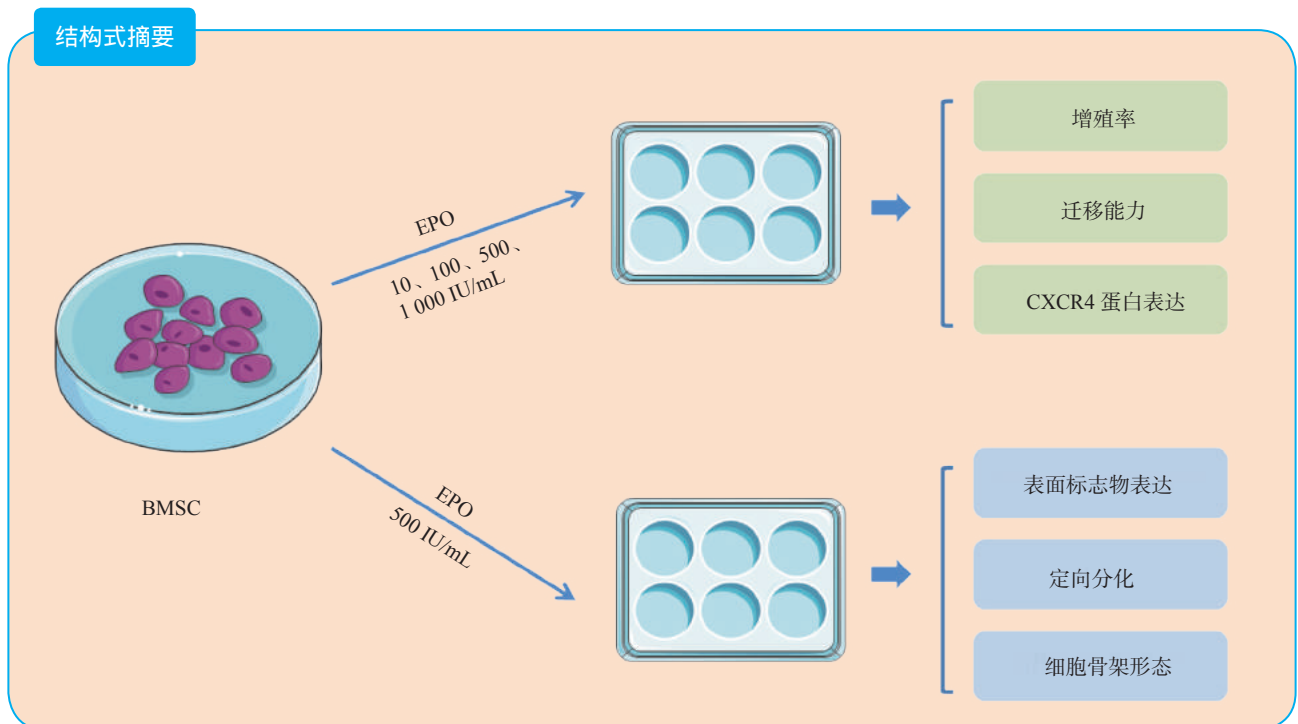


· 论著 实验研究 ·

# 促红细胞生成素预处理增强大鼠骨髓间充质干细胞定向归巢能力的初步研究

乔禹铭 周松 张亚 刘永光 赵明



**【摘要】** 目的 探讨促红细胞生成素（EPO）对大鼠骨髓间充质干细胞（BMSC）增殖及迁移能力的影响。方法 将第5代BMSC分为5组，分别为对照组（不加EPO）及10、100、500、1000 IU/mL EPO组，培养24 h和48 h后检测各组BMSC的增殖率、迁移能力以及趋化因子受体（CXCR）4的表达情况。将第5代BMSC分为BMSC组和EPO-BMSC组，培养48 h后观察EPO对两组BMSC的表面标志物、定向分化和细胞骨架形态的影响。结果 EPO与BMSC共培养48 h后，与对照组比较，100、500 IU/mL EPO组BMSC增殖率和迁移能力增强，CXCR4蛋白表达量增高（均为 $P<0.05$ ）。EPO-BMSC组BMSC表面标志物的表达和定向分化能力未受EPO影响。在EPO-BMSC组中，大多数细胞的纤维骨架沿细胞的长轴排列，呈平行状。结论 EPO可提高BMSC的增殖率、迁移能力和组织修复治疗能力，可能通过增加CXCR4的表达，促进其向损伤器官组织的定向归巢。

**【关键词】** 骨髓间充质干细胞；移植；促红细胞生成素；归巢；迁移；增殖；趋化因子受体；分化

**【中图分类号】** R617 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445（2021）01-0009-07

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2021.01.009

基金项目：广东省科技计划项目（2016A020220014）

作者单位：510280 广州，南方医科大学珠江医院器官移植科

作者简介：乔禹铭，男，1993年生，硕士研究生，研究方向为移植免疫，Email: 458033778@qq.com

通信作者：赵明，男，1962年生，博士，主任医师，研究方向为移植免疫，Email: zhaoming02@hotmail.com

**Preliminary study of effect of erythropoietin pretreatment on enhancing directional homing ability of bone marrow mesenchymal stem cells in rats** Qiao Yuming, Zhou Song, Zhang Ya, Liu Yongguang, Zhao Ming. Department of Organ Transplantation, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510280, China

Corresponding author: Zhao Ming, Email: zhaoming02@hotmail.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the effect of erythropoietin (EPO) on the proliferation and migration of bone marrow mesenchymal stem cell (BMSC) in rats. **Methods** The 5th generation BMSCs were divided into the control (without EPO) and 10, 100, 500, 1 000 IU/mL EPO groups. After 24 h and 48 h of culture, the proliferation rate, migration ability and the expression levels of CXCR4 of BMSCs were detected in each group. The 5th generation BMSCs were further divided into BMSC and EPO-BMSC groups. After 48 h of culture, the effect of EPO upon surface markers, directional differentiation and cytoskeleton morphology of BMSCs were evaluated in both groups. **Results** After the co-culture of EPO and BMSCs for 48 h, the proliferation rate and migration ability of BMSCs were significantly enhanced, and the expression level of CXCR4 protein was significantly up-regulated in the 100 IU/mL and 500 IU/mL EPO groups compared with those in the control group (all  $P < 0.05$ ). However, EPO exerted no effect upon the expression levels of surface markers and directional differentiation ability of BMSCs in the EPO-BMSC group. In the EPO-BMSC group, the fibrous skeleton of most BMSCs was arranged along the long axis in parallel. **Conclusions** EPO can improve the proliferation rate, migration ability and tissue repair capability of BMSCs, probably by promoting the directional homing of BMSCs to injured organs and tissues via up-regulating the expression level of CXCR4.

**【Key words】** Bone marrow mesenchymal stem cell; Transplantation; Erythropoietin; Homing; Migration; Proliferation; Chemokine receptor; Differentiation

骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cell, BMSC) 是当下热点研究对象之一<sup>[1]</sup>, 其广泛应用于组织工程、细胞移植、基因治疗及器官移植等领域<sup>[2]</sup>。国内外多项研究将外源 BMSC 移植到不同的动物模型体内, 探究其对神经系统、心血管系统的多种疾病的治疗效果。然而, BMSC 的治疗效果受到较多因素的限制, 例如 BMSC 向受损组织归巢率、局部缺氧和炎症微环境下 BMSC 的存活率等。且 BMSC 的最佳移植剂量和移植方式仍有争议。目前研究表明 BMSC 经静脉、动脉、局部注射途径时, 仅有一小部分 BMSC 能到达损伤组织, 且存活率较低<sup>[3]</sup>。以激素、内源性物质、细胞因子等预处理 BMSC 或改良 BMSC 的应用可以提高 BMSC 治疗效果, 是一种新的治疗策略<sup>[4-6]</sup>。

促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 可通过 EPO 受体促进骨髓中红细胞的生成, 在临床上广泛应用于各种贫血的治疗。研究证实 EPO 具有部分非造血功能, 其受体在肾脏细胞、内皮细胞、血管平滑肌细胞广泛表达, 表明 EPO 还可以起到广泛的器官保护作用<sup>[7-10]</sup>。EPO 预处理 BMSC 能否提高移植干细胞的治疗效果成为了新的研究热点。本研究通过体外细胞实验探讨 EPO 对大鼠 BMSC 增殖分化及迁移归巢

能力的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料与试剂

Sprague-Dawley (SD) 大鼠 BMSC 购自中国赛业生物公司, EPO 购自沈阳三生制药有限责任公司。四甲基偶氮唑盐 (methyl thiazolyl tetrazolium, MTT) 试剂盒购自美国 Sigma 公司, CXCR 趋化因子受体 (CXCR chemokine receptor, CXCR) 4 购自美国 Abcam 公司。CXCR4 蛋白的一抗为兔多克隆抗体,  $\beta$ -actin 的一抗为兔单克隆抗体, 二抗均为山羊抗兔多克隆抗体。

### 1.2 细胞培养及分组

将 BMSC 接种到培养皿中, 加入足量完全培养基, 放入 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养, 传代至第 5 代 BMSC 用于后续试验。增殖率测定、划痕实验、CXCR4 蛋白测定: 将第 5 代 BMSC 分为 5 组, 分别为对照组 (不加 EPO) 及 10、100、500、1 000 IU/mL EPO 组, 加入 EPO 达到相应的终浓度后共培养。表面标志物测定、成脂分化和成骨分化、细胞骨架染色: 将第 5 代 BMSC 分为 BMSC 组和 EPO-BMSC 组, EPO-BMSC 组在 BMSC 培养液中加入 EPO 使之终浓度为 500 IU/mL, BMSC 组加入等量的磷酸盐缓冲液

(phosphate buffer saline, PBS), 培养相应时间。

### 1.3 研究方法

1.3.1 增殖率的测定 5 组 BMSC 培养 24 h 和 48 h 后分别接种于 6 孔板中, 每孔中加入 20  $\mu$ L MTT 溶液孵育 4 h, 测定各孔的光密度(optical density, OD)值。

1.3.2 划痕实验 将 5 组 BMSC 培养 48 h 后接种于 6 孔板中, 当 BMSC 汇合达到 80%~90% 时, 用移液枪枪头在 6 孔板底部划痕 1 次。倒置显微镜观察 BMSC 的迁移情况。

1.3.3 CXCR4 蛋白的测定 将 5 组 BMSC 培养 48 h 后接种于 6 孔板中, 采用蛋白免疫印迹(Western blot)检测各组 BMSC 中 CXCR4 蛋白的表达情况。因 CXCR4 与  $\beta$ -actin 蛋白分子量接近, 本研究采取先孵育 CXCR4 蛋白, 洗脱之后再孵育  $\beta$ -actin 的方法。

1.3.4 表面标志物测定 将 EPO-BMSC 组和 BMSC 组的 BMSC 培养 48 h 后, 两组均分别加入藻红蛋白(phycoerythrin, PE)标记 CD45、异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate, FITC)标记 CD90、CD44 抗体, 混匀后室温孵育 30 min, 流式细胞仪检测表面标志物的表达情况。

1.3.5 成脂分化和成骨分化 EPO-BMSC 组和 BMSC 组 BMSC 培养 48 h 后, 添加成脂诱导培养基进行成脂分化, 分化 12 d, 待脂滴形成后进行油红 O 染色, 苏木素染液浸染 1 min, 倒置显微镜下观察拍照; 添加成骨诱导培养基进行成骨分化, 分化 15 d, 待矿化结节形成后, 进行硝酸银染色, 倒置显微镜下观察拍照。

1.3.6 细胞骨架染色 EPO-BMSC 组和 BMSC 组 BMSC 培养 48 h 后, 3% 多聚甲醛溶液固定, 加入抗微管蛋白的一抗 37  $^{\circ}$ C 孵育 45 min, PBS 冲洗后加入荧光标记的二抗, 荧光显微镜观察微管染色情况; 加入罗丹明-鬼笔环肽室温避光反应 30 min 后, 显微镜下观察微丝染色情况。

### 1.4 统计学方法

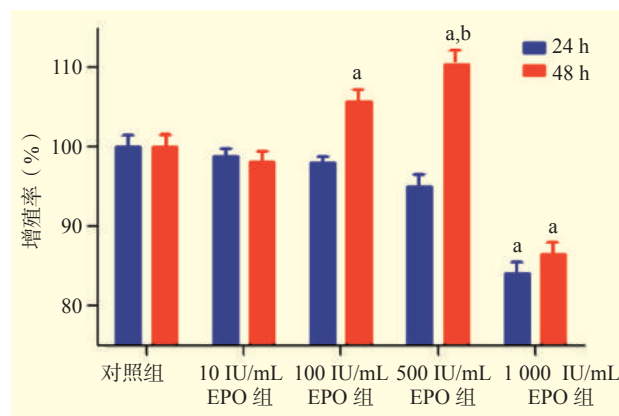
采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。对于符合正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差表示, 比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 EPO 对 BMSC 增殖率的影响

培养 24 h 和 48 h 后, EPO 对 BMSC 增殖率的影响见图 1。培养 24 h 后, 对照组与 10、100 和

500 IU/mL EPO 组间 BMSC 的增殖率比较, 差异均无统计学意义(均为  $P > 0.05$ )。培养 48 h 后, 与对照组比较, 100 IU/mL 和 500 IU/mL EPO 组 BMSC 的增殖率均提高(均为  $P < 0.05$ ); 与 100 IU/mL EPO 组比较, 500 IU/mL EPO 组 BMSC 的增殖率更高( $P < 0.05$ )。与对照组比较, 1 000 IU/mL EPO 组培养 24 h 和 48 h 后 BMSC 增殖率均降低(均为  $P < 0.05$ )。



注: 与对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 100 IU/mL EPO 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

图 1 EPO 对 BMSC 增殖率的影响

Figure 1 Effects of EPO on proliferation rate of BMSC

### 2.2 EPO 对 BMSC 迁移能力的影响

培养 48 h 后, EPO 对 BMSC 迁移能力的影响见图 2。与对照组比较, 100 IU/mL 和 500 IU/mL EPO 组划痕的距离明显被修复, 提示 BMSC 的迁移能力增强。

### 2.3 EPO 对 BMSC 中 CXCR4 蛋白表达的影响

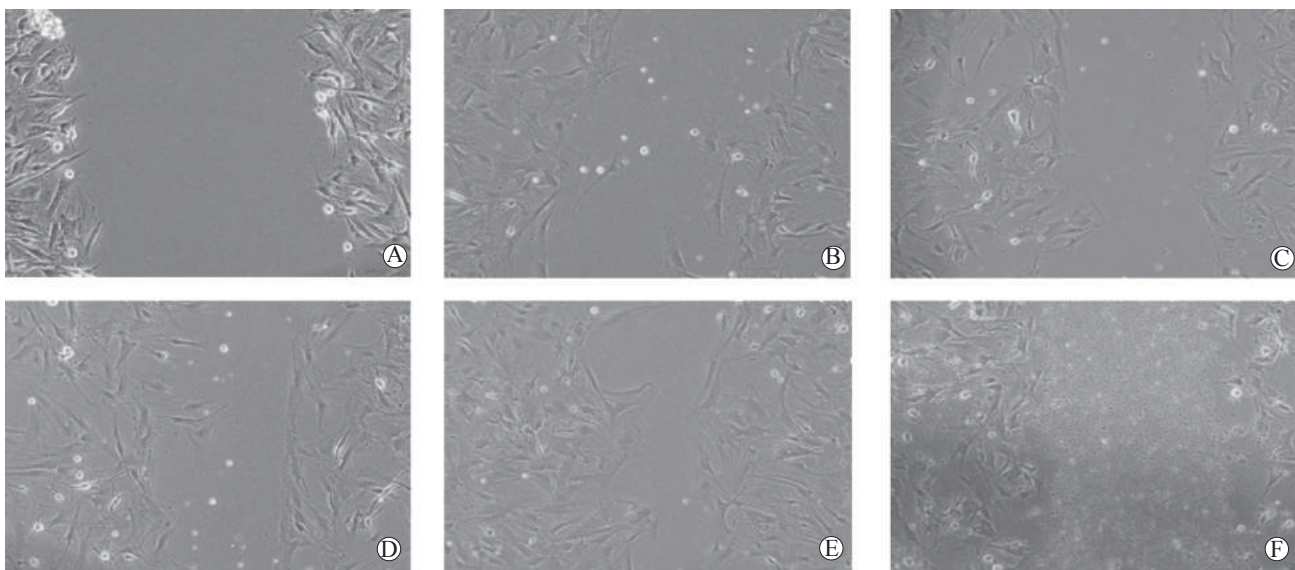
培养 48 h 后, EPO 对 BMSC 中 CXCR4 蛋白表达的影响见图 3。与对照组比较, 100 IU/mL 和 500 IU/mL EPO 组中 BMSC 的 CXCR4 蛋白表达量升高, 1 000 IU/mL EPO 组 BMSC 中 CXCR4 蛋白表达量降低(均为  $P < 0.05$ )。与 100 IU/mL EPO 组比较, 500 IU/mL EPO 组 BMSC 中 CXCR4 蛋白表达量更高( $P < 0.05$ )。

### 2.4 EPO 对 BMSC 表面标志物表达的影响

培养 48 h 后, EPO 对 BMSC 表面标志物表达情况的影响见图 4。结果显示 BMSC 组和 EPO-BMSC 组 BMSC 均高表达 CD90 和 CD44, 不表达 CD45。表明 EPO 不会影响 BMSC 表面标志物的表达。

### 2.5 EPO 对 BMSC 定向分化的影响

EPO 对 BMSC 定向分化的影响见图 5。BMSC



注：A 图为空白对照，B 图为对照组；C~F 图分别为 10、100、500、1 000 IU/mL EPO 组。

图 2 EPO 对 BMSC 迁移能力的影响 (×100)

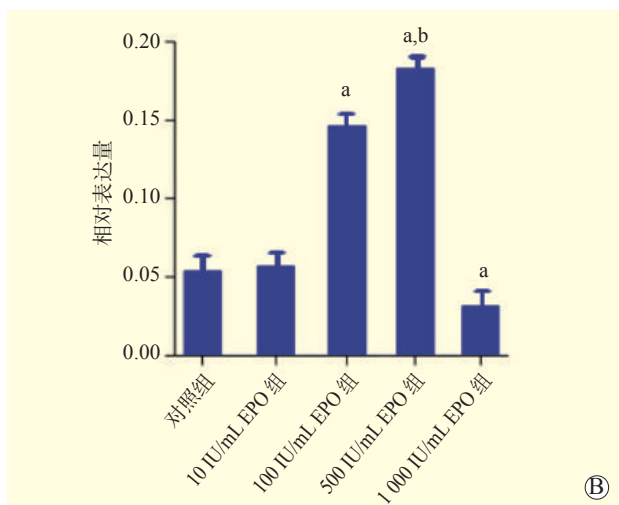
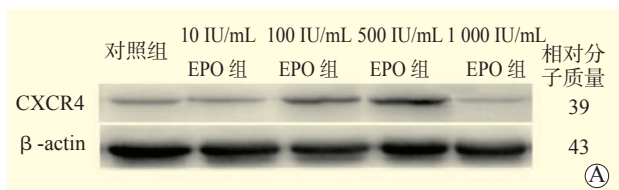
Figure 2 Effects of EPO on migration of BMSC

组和 EPO-BMSC 组 BMSC 经成骨诱导 15 d 后，均可见红色的矿化结节；经成脂诱导 12 d 后，细胞中均出现较为明显的圆形小脂滴，经油红 O 染色，可见

红色脂滴。表明 EPO 不会影响 BMSC 的定向分化。

### 2.6 EPO 对 BMSC 细胞骨架形态的影响

培养 48 h 后，EPO 对 BMSC 细胞骨架形态的影响见图 6。BMSC 组中，大多数细胞的细胞骨架杂乱排列，无固定模式；但在 EPO-BMSC 组，大多数细胞的纤维骨架沿细胞的长轴排列，呈平行状。



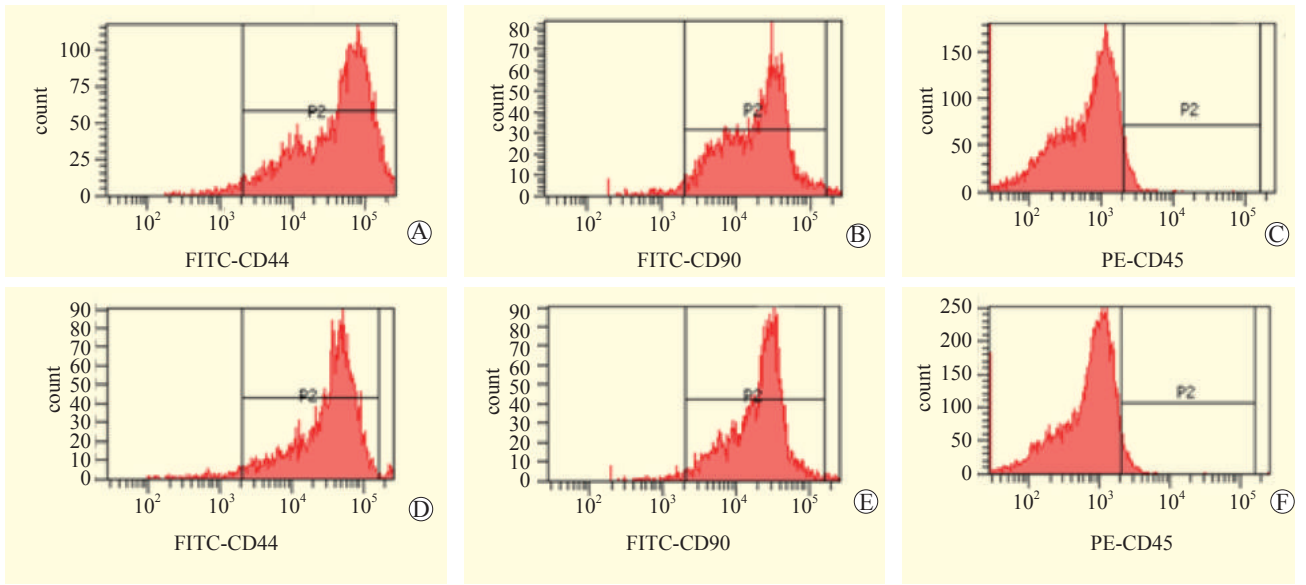
注：与对照组比较，<sup>a</sup>*P*<0.05；与 100 IU/mL EPO 组比较，<sup>b</sup>*P*<0.05。

图 3 EPO 对 BMSC 中 CXCR4 表达水平的影响

Figure 3 Effects of EPO on CXCR4 expression level in BMSC

## 3 讨论

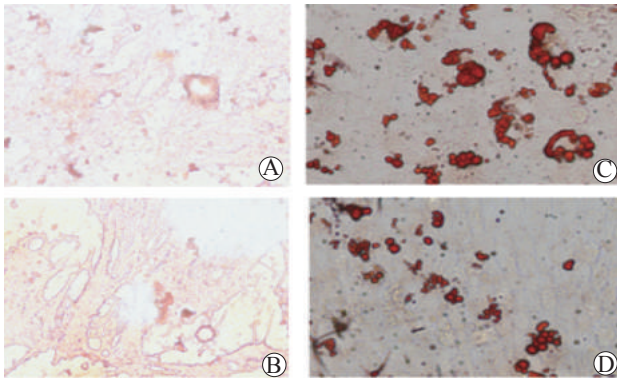
在不同的培养条件下，BMSC 能够高度增殖，并且通过诱导可以分化为骨、软骨、脂肪、肌肉、神经等组织细胞<sup>[11]</sup>。从骨髓中提取的 BMSC 集合了多种细胞的细胞群，即使来源一致，仍无法明确所提取的细胞中 BMSC 所占比例。因此，在实验过程中，对 BMSC 进行鉴定较为重要<sup>[12]</sup>。BMSC 的鉴定内容主要包括对其形态学特征、表面抗原、超微结构及多向分化能力等的检验<sup>[13]</sup>。人类 BMSC 的鉴定标准包括：（1）在标准培养条件下具有贴壁可塑性；（2）表达 CD105、CD73、CD90，不表达 CD45、CD34、CD14、CD11b、CD19 和人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) -DR 表面分子；（3）具有在体外分化为骨细胞、脂肪细胞和成软骨细胞的能力<sup>[14]</sup>。本实验中，EPO-BMSC 组和 BMSC 组 BMSC 的表面标志物表达情况均为 CD90 和 CD44 阳性，CD45 阴性；在成骨诱导中，两组 BMSC 均可见红色的致密结节出现，成脂诱导 12 d 后，可见红色脂



注：A~C 图为 BMSC 组 BMSC 表面标志物表达情况；D~F 图为 EPO-BMSC 组 BMSC 表面标志物表达情况。

图 4 EPO 对 BMSC 表面标志物表达的影响

Figure 4 Effects of EPO on expression of surface markers of BMSC



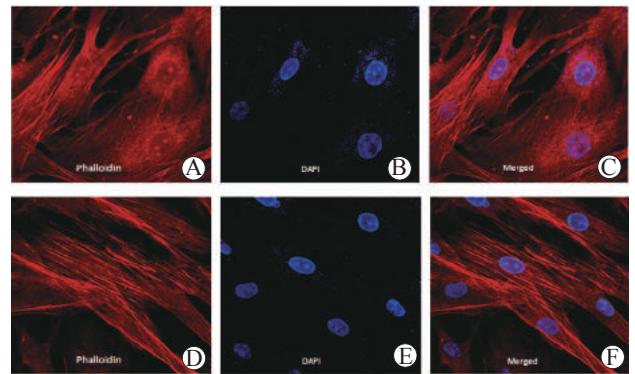
注：A、B 图分别为 BMSC 组和 EPO-BMSC 组的成骨诱导结果（硝酸银，×100）；C、D 图分别为 BMSC 组和 EPO-BMSC 组的成脂诱导结果（油红 O，×100）。

图 5 EPO 对 BMSC 定向分化的影响

Figure 5 Effects of EPO on directional differentiation of BMSC

滴，表明 EPO 与 BMSC 共培养后，EPO 并没有影响 BMSC 的定向分化。

越来越多的研究证实了 BMSC 移植治疗各种疾病的安全性、可行性和有效性。国内已经有学者在肾移植手术过程中经移植肾动脉输注 BMSC，手术顺利，术后未发生栓塞、感染等并发症，并且受者术后均采用低剂量免疫抑制方案，也未发生排斥反应，术后移植肾功能恢复良好<sup>[15]</sup>。但 BMSC 移植治疗的效果仍受到较多因素限制，如 BMSC 向受损组织归巢率、



注：A~C 图为 BMSC 组，微管染色、微丝染色呈杂乱状；D~F 图为 EPO-BMSC 组，微管、微丝染色呈平行状。

图 6 EPO 对 BMSC 细胞骨架形态的影响（免疫荧光，×400）

Figure 6 Effects of EPO on cytoskeletal morphology of BMSC

局部缺氧和炎症微环境下 BMSC 的存活率等<sup>[16]</sup>。有研究者将间充质干细胞的归巢作用定义为间充质干细胞在目标组织的脉管系统中被捕获，穿过血管内皮细胞迁移至目标组织的过程<sup>[17]</sup>。许多学者认为，间充质干细胞的归巢作用类似于白细胞向炎症组织迁移的过程，与细胞表面表达趋化因子和生长因子等受体有关，目前研究最多的是基质细胞衍生因子 1（stromal cell derived factor 1, SDF-1）、CXCR、黏附因子等<sup>[18-22]</sup>。CXCR4 是一种重要的趋化因子受体，可与配体

SDF-1 结合, 是参与 BMSC 迁移归巢的主要信号通路<sup>[23]</sup>。Liu 等<sup>[24]</sup>将 BMSC 输注到急性肾损伤小鼠体内, 结合 EPO 皮下注射, 可使受损肾组织 SDF-1 蛋白表达升高, 并且 BMSC 在肾脏组织聚积的数量也增加。也有研究显示在一定浓度范围内, EPO 可促进 BMSC 增殖, 且与浓度大小呈依赖关系<sup>[25]</sup>。本实验结果显示, EPO 与 BMSC 共培养 48 h 后, 100、500 IU/mL EPO 可促进 BMSC 增殖。此外, 我们发现与对照组比较, 100、500 IU/mL EPO 组中 BMSC 的 CXCR4 表达量增加; EPO 处理后的 BMSC 纤维骨架沿细胞的长轴排列, 呈平行状, 该细胞骨架形态表明 BMSC 迁移能力增强<sup>[26]</sup>。

综上所述, EPO 可提高 BMSC 的迁移率、增殖能力和组织修复治疗能力, 可能通过增加 CXCR4 的表达促进其向损伤器官组织的定向归巢。EPO 作为 BMSC 的预处理因素具有良好的应用前景, 这仍需进一步的动物模型, 甚至大规模的临床实验进行探索。

#### 参考文献:

- [1] JIANG W, XU J. Immune modulation by mesenchymal stem cells[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(1):e12712. DOI: 10.1111/cpr.12712.
- [2] 曲泽澎, 贾兆锋, 黄曦, 等. 间充质干细胞在器官移植中的应用研究进展 [J]. *器官移植*, 2018, 9(5):348-353. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2018.05.005.
- QU ZP, JIA ZF, HUANG X, et al. Research progress of the application of mesenchymal stem cells in organ transplantation[J]. *Organ Transplant*, 2018, 9(5):348-353. DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2018.05.005.
- [3] GLEESON BM, MARTIN K, ALI MT, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells have innate procoagulant activity and cause microvascular obstruction following intracoronary delivery: amelioration by antithrombin therapy[J]. *Stem Cells*, 2015, 33(9):2726-2737. DOI:10.1002/stem.2050.
- [4] PEIRED AJ, SISTI A, ROMAGNANI P. Mesenchymal stem cell-based therapy for kidney disease: a review of clinical evidence[J]. *Stem Cells Int*, 2016:4798639. DOI:10.1155/2016/4798639.
- [5] FAN H, ZHAO G, LIU L, et al. Pre-treatment with IL-1 $\beta$  enhances the efficacy of MSC transplantation in DSS-induced colitis[J]. *Cell Mol Immunol*, 2012, 9(6):473-481. DOI:10.1038/cmi.2012.40.
- [6] WANG S, ZHANG C, NIYAZI S, et al. A novel cytoprotective peptide protects mesenchymal stem cells against mitochondrial dysfunction and apoptosis induced by starvation via Nrf2/Sirt3/FoxO3a pathway[J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1):33. DOI:10.1186/s12967-017-1144-5.
- [7] LISOWSKA KA, DEBSKA-SLIZIEŃ A, BRYL E, et al. Erythropoietin receptor is expressed on human peripheral blood T and B lymphocytes and monocytes and is modulated by recombinant human erythropoietin treatment[J]. *Artif Organs*, 2010, 34(8):654-662. DOI:10.1111/j.1525-1594.2009.00948.x.
- [8] GENC S, KOROGLU TF, GENC K. Erythropoietin as a novel neuroprotectant[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2004, 22(2):105-119.
- [9] CUI L, GUO J, ZHANG Q, et al. Erythropoietin activates SIRT1 to protect human cardiomyocytes against doxorubicin-induced mitochondrial dysfunction and toxicity[J]. *Toxicol Lett*, 2017, 275:28-38. DOI:10.1016/j.toxlet.2017.04.018.
- [10] ZWEZDARYK KJ, COFFELT SB, FIGUEROA YG, et al. Erythropoietin, a hypoxia-regulated factor, elicits a pro-angiogenic program in human mesenchymal stem cells[J]. *Exp Hematol*, 2007, 35(4):640-652. DOI:10.1016/j.exphem.2007.01.044.
- [11] WU J, ZHANG W, RAN Q, et al. The differentiation balance of bone marrow mesenchymal stem cells is crucial to hematopoiesis[J]. *Stem Cells Int*, 2018:1540148. DOI:10.1155/2018/1540148.
- [12] 李婷, 陈莉智, 黄文华. 骨髓间充质干细胞在基础医学及临床应用中的研究进展 [J]. *中国医学物理学杂志*, 2019, 36(8):962-967. DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2019.08.019.
- LI T, CHEN LZ, HUANG WH. Research progress on bone marrow mesenchymal stem cells in basic medicine and clinical application[J]. *Chin J Med Physic*, 2019, 36(8):962-967. DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2019.08.019.
- [13] PETERBAUER-SCHERB A, VAN GRIENSVEN M, MEINL A, et al. Isolation of pig bone marrow mesenchymal stem cells suitable for one-step procedures in chondrogenic regeneration[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2010, 4(6):485-490. DOI:10.1002/term.262.
- [14] DOMINICI M, LE BLANC K, MUELLER I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. the International Society for Cellular Therapy position statement[J]. *Cytotherapy*, 2006, 8(4):315-317. DOI:10.1080/14653240600855905.
- [15] 徐璐, 马俊杰, 陈正, 等. 骨髓间充质干细胞在亲属活体肾移植中的临床应用研究 [C]// 中华医学会. 2012 中国器官移植大会论文集.
- [16] LIU N, WANG H, HAN G, et al. Alleviation of apoptosis

- of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the acute injured kidney by heme oxygenase-1 gene modification[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2015, 69:85-94. DOI:10.1016/j.biocel.2015.10.007.
- [17] KARP JM, LENG TEO GS. Mesenchymal stem cell homing: the devil is in the details[J]. *Cell Stem Cell*, 2009, 4(3):206-216. DOI:10.1016/j.stem.2009.02.001.
- [18] HAN J, FENG Z, XIE Y, et al. Oncostatin M-induced upregulation of SDF-1 improves bone marrow stromal cell migration in a rat middle cerebral artery occlusion stroke model[J]. *Exp Neurol*, 2019, 313:49-59. DOI:10.1016/j.expneurol.2018.09.005.
- [19] 段亚妮, 木拉提·阿比来列提, 朱雁秋, 等. LncRNA Xist 通过调控 SDF-1/CXCR4 轴促进大鼠骨髓间充质干细胞增殖与迁移 [J]. *中山大学学报 (医学科学版)*, 2020, 41(1):37-43.
- DUAN YN, MULATI ABLIT, ZHU YQ, et al. LncRNA Xist promotes proliferation and migration of rat BMSC by regulating CXCR4 expression[J]. *J Sun Yat-sen Univ (Med Sci)*, 2020, 41(1):37-43.
- [20] CHEN Z, CHEN Q, DU H, et al. Mesenchymal stem cells and CXC chemokine receptor 4 overexpression improved the therapeutic effect on colitis via mucosa repair[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(2):821-829. DOI:10.3892/etm.2018.6233.
- [21] GUO K, YAO X, WU W, et al. HIF-1 $\alpha$ /SDF-1/CXCR4 axis reduces neuronal apoptosis via enhancing the bone marrow-derived mesenchymal stromal cell migration in rats with traumatic brain injury[J]. *Exp Mol Pathol*, 2020, 114:104416. DOI:10.1016/j.yexmp.2020.104416.
- [22] XINARIS C, MORIGI M, BENEDETTI V, et al. A novel strategy to enhance mesenchymal stem cell migration capacity and promote tissue repair in an injury specific fashion[J]. *Cell Transplant*, 2013, 22(3):423-436. DOI:10.3727/096368912X653246.
- [23] IMPELLIZZIERI D, RIDDER F, RAEBER ME, et al. IL-4 receptor engagement in human neutrophils impairs their migration and extracellular trap formation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(1):267-279. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.01.042.
- [24] LIU N, TIAN J, CHENG J, et al. Effect of erythropoietin on the migration of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the acute kidney injury microenvironment[J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(13):2019-2027. DOI:10.1016/j.yexcr.2013.04.008.
- [25] 李正章, 沈哲, 程应樟, 等. 促红细胞生成素影响骨髓间充质干细胞增殖的量效关系 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(49):9133-9136. DOI:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.49.003.
- LI ZZ, SHEN Z, CHENG YZ, et al. Dose-dependent effect of erythropoietin on the proliferation of rabbit bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2011, 15(49):9133-9136. DOI:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.49.003.
- [26] 吴燕丽, 毕小军, 宫晨, 等. 机械生长因子对骨髓间充质干细胞迁移作用的影响及相关机制研究 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2018, 40(8):569-574. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2018.08.003.
- WU YL, BI XJ, GONG C, et al. Mechano growth factor promotes the migration of bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. *Chin J Phy Med Rehab*, 2018, 40(8):569-574. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2018.08.003.

(收稿日期: 2020-09-13)

(本文编辑: 石梦辰 吴秋玲)