

## · 论著-实验研究 ·

SDF-1/CXCR4 轴活化对 BMSCs 迁移能力  
的影响与关键分子机制研究\*郝璐<sup>1</sup> 王倩梅<sup>1</sup> 尹文<sup>1</sup> 黄杨<sup>1</sup>

**【摘要】** 目的:探讨基质细胞衍生因子-1(SDF-1)及其受体-趋化因子受体 4(CXCR4)活化对骨髓间充质干细胞(BMSCs)迁移能力的影响及其中的关键信号机制。方法:①采用 Transwell 小室法,分别于常氧(20% O<sub>2</sub>)和低氧(5% O<sub>2</sub>)条件下,检测 CXCR4 在 BMSCs 的表达情况;BMSCs 的迁移能力;CXCR4 阻断剂预处理对 BMSCs 迁移能力的影响。②将 BMSCs 分别置于常氧(20% O<sub>2</sub>)和低氧(5% O<sub>2</sub>)条件培养 3 d,检测两组 BMSCs 中 CXCR4 下游 Jak2、PI3K 和(或)Erk1/2 三条信号通路标志分子的磷酸化水平,筛选 SDF-1/CXCR4 轴活化的关键信号通路。结果:①与常氧细胞培养组相比,低氧条件下 CXCR4 表达水平极高,已不再需要过表达 CXCR4(慢病毒包装);低氧条件下培养的 BMSCs 的迁移能力明显提高,且与 SDF-1 的剂量成正比关系。②在有或无 SDF-1 刺激的情况下,特异性阻断 SDF-1/CXCR4,低氧组 BMSCs 的迁移能力与对照组相比均差异无统计学意义。③与常氧细胞培养组相比,低氧组 BMSCs 的 PI3K 和 Erk1/2 磷酸化水平显著上升,而 Jak2 磷酸化水平有所下降。④与无 SDF-1 组相比,单独应用 PI3K 或 Erk1/2 抑制剂组 SDF-1 刺激 BMSCs 的迁移作用较强( $P < 0.05$ );与无 SDF-1 组相比,PI3K 和 Erk1/2 抑制剂联合应用组 SDF-1 刺激 BMSCs 的迁移作用差异无统计学意义。⑤特异性阻断 SDF-1/CXCR4,PI3K 和 Erk1/2 磷酸化水平均显著降低。结论:SDF-1/CXCR4 主要通过 PI3K 和 Erk 通路促进 BMSCs 迁移。

**【关键词】** 基质细胞衍生因子-1;趋化因子受体 4;骨髓间充质干细胞;迁移

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2017.10.009

[中图分类号] R595 [文献标志码] A

## Effect and key molecular mechanisms of SDF-1/CXCR4 axis activation on the migration of bone mesenchymal stem cells

HAO Lu WANG Qianmei YIN Wen HUANG Yang

(Department of Emergency, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an, 710032, China)

Corresponding author: HUANG Yang, E-mail: huangy@fmmu.edu.cn

**Abstract Objective:** To investigate the effects of the SDF-1 activation and its receptor CXCR4 on the migration of BMSCs, and to identify the underlying mechanisms. **Method:** ① Transwell chamber was conducted under the conditions of normal oxygen (20% O<sub>2</sub>) and hypoxic culture (5% O<sub>2</sub>). The expression of CXCR4 in BMSCs was detected. The migration of BMSCs was measured. The effect of CXCR4 inhibitor preconditioning on the migration of BMSCs was observed. ② BMSCs were fed 3 days under the conditions of normal oxygen (20% O<sub>2</sub>) and hypoxic culture (5% O<sub>2</sub>). The cell protein phosphorylation of downstream regulators of CXCR4, such as Jak2, PI3K and/or Erk1/2 in BMSCs were detected to screen key signaling pathways of SDF-1/CXCR4 activation. **Result:** ① Compared with the normoxic cultured BMSCs, the expression of CXCR4 of the hypoxic cultured BMSCs increased markedly. So there was no need to construct the CXCR4 overexpression vector (lentivirus Package). Compared with the normoxic cultured BMSCs, the migration capacity of the hypoxic cultured BMSCs, which had a positive relationship with the dose of SDF-1, was significantly improved. ② In the presence or absence of SDF-1 stimulation, if SDF-1/CXCR4 was selectively blocked, there was no significant difference in the migration capacity of BMSCs between normal oxygen (20% O<sub>2</sub>) and hypoxic culture (5% O<sub>2</sub>) groups. ③ Compared with the normoxic cultured BMSCs, the phosphorylation levels of PI3K and Erk1/2 of the hypoxic cultured BMSCs increased significantly, whereas Jak2 decreased. ④ Compared with the "SDF-1 (0 ng/ml)" group, the BMSCs of PI3K or Erk1/2 inhibitor alone group had a stronger migration capacity; whereas the combined use of PI3K and Erk1/2 inhibitor group had no significant change. ⑤ When SDF-1/CXCR4 was selectively blocked, the phosphorylation levels of PI3K and Erk1/2 of

\* 基金项目:国家自然科学基金青年项目(No:81101413);陕西省自然科学基金资助项目(No:2016JM8144)

<sup>1</sup> 第四军医大学西京医院急诊科(西安,710032)

通信作者:黄杨, E-mail: huangy@fmmu.edu.cn

the hypoxic cultured BMSCs decreased significantly. **Conclusion:** SDF-1/CXCR4 induced migration signals, which was transduced by Erk1/2 and PI3K in BMSCs.

**Key words** stromal cell derived factor-1; chemokine receptor 4; bone marrow mesenchymal stem cells; migration

近年来多项研究表明,趋化因子家族及其受体是操控骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)动员和迁移的重要因子,其中最重要的趋化因子是基质细胞衍生因子-1(stromal cell derived factor-1, SDF-1)及其特异性受体-趋化因子受体 4(chemokine receptor 4, CXCR4)<sup>[1-2]</sup>。当机体受到各种打击时,损伤局部的组织器官多处于低氧微环境;迁移到特定部位的能力是 BMSCs 发挥修复损伤组织能力的前提<sup>[3-4]</sup>。然而目前针对 BMSCs 迁移信号机制的研究大多建立在体外常氧培养的基础上,而低氧条件下 BMSCs 迁移的信号机制有无改变仍需进一步研究。本课题组前期研究已经通过建立百草枯中毒致急性肺损伤大鼠模型,并证实低氧处理 BMSC-CXCR4 对百草枯中毒致急性肺损伤具有良好的治疗作用<sup>[5]</sup>。然而,低氧对 SDF-1 刺激 BMSCs 迁移的影响与关键信号机制尚不明确,因此,本研究拟通过观察低氧条件下 BMSCs 的迁移能力以及 SDF-1/CXCR4 轴活化在其中的作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

DMEM-F12 购自 Gibco 公司,胎牛血清购自 Hyclone 公司, Percoll 分离液购自 Sigma 公司, SDF-1、AMD3100(SDF-1/CXCR4 通路特异性阻断剂)、LY294002(PI3K 阻断剂)、PD98059(Erk 阻断剂)和 AZD1480(JAK2 阻断剂)及相关抗体均购自 Sigma 公司。

### 1.2 低氧条件与 CXCR4 表达的关系

为首先确定低氧条件与 CXCR4 表达的关系,分别于常氧(37℃、5% CO<sub>2</sub>、20% O<sub>2</sub>)和低氧(5% O<sub>2</sub>,其他培养条件不变)条件下(常氧和低氧条件后文不再赘述),检测 BMSCs 中 CXCR4 的 mRNA 和蛋白表达情况。

采用 Trizol RNA 抽提试剂提取 BMSCs 细胞总 RNA,紫外分光光度计测定 RNA 纯度和浓度,反转录,琼脂糖凝胶电泳,分析结果。其中合成 CXCR4 的 Realtime-PCR 引物:forward:5'-GAG-GAAATGGGCTCAGGG-3';reverse:5'-AGTCAG-CAGGAGGGCAGGGA-3'。按 20 μL 体系(10 μL SYBRGreen Master, 2 μL 引物, 1 μL 模板, 7 μL 水)进行 Realtime-PCR 检测(95℃ 10 min, 95℃ 30 s, 58℃ 20 s, 共 40 个循环)。

另外,常规法提取 BMSCs 细胞蛋白,BCA 定量,SDS-PAGE 电泳,转膜,封闭,加入一抗,孵育后

洗膜,加入 HRP 标记的二抗,孵育、洗膜、染色,曝光显影,采集图像。发光试剂盒曝光显影,分析结果。

### 1.3 低氧对 SDF-1 刺激 BMSCs 迁移的影响

采用 Transwell 小室法检测低氧和常氧条件下对 SDF-1 刺激 BMSCs 迁移的能力。将细胞制成单细胞悬液,加入到 Transwell 上室,将不同浓度的 SDF-1(0、50、200 ng/ml)分别加入 Transwell 下室,置于 37℃ 饱和湿度孵育箱内继续培养 4~10 h,取出 Transwell 小室,擦去上室未迁移的细胞,固定、染色并计数。

### 1.4 阻断 SDF-1/CXCR4 轴对 BMSCs 迁移的影响

特异性阻断 SDF-1/CXCR4 通路后,采用 Transwell 小室法检测低氧对 BMSCs 迁移能力的影响。低氧和常氧条件下,应用 CXCR4 阻断剂 AMD3100 预处理 BMSCs 细胞 30 min 后,再将一定浓度 SDF-1(0 和 200 ng/ml)加入 Transwell 下室,置于 37℃ 饱和湿度孵育箱内继续培养 4~10 h,取出 Transwell 小室,擦去上室未迁移的细胞,固定、染色并计数。

### 1.5 CXCR4 下游分子机制的探讨

采用 Western blot 对候选的 Jak2、PI3K 和(或)Erk1/2 三条信号通路标志分子磷酸化水平进行检测。将 BMSCs 分别置于低氧培养箱(5% O<sub>2</sub>)和普通培养箱中培养 3 d,消化细胞,裂解,离心,收集上清,BCA 定量,SDS-PAGE 电泳,转膜,封闭。加入一抗,孵育后洗膜,加入 HRP 标记的二抗,孵育、洗膜、染色,曝光显影,采集图像。

实验结束后,对磷酸化水平显著上升的相关分子,应用其特异性抑制剂,采用 Western blot 进一步观察抑制关键分子对 BMSCs 迁移的影响。

### 1.6 统计学处理

应用 SPSS11.5 统计软件进行统计学处理,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用方差分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 低氧条件诱导 CXCR4 表达升高

BMSCs 经低氧处理后,CXCR4 的 mRNA 表达水平显著提高约 7.4 倍( $P < 0.01$ ),见图 1。与 mRNA 水平一致,BMSCs 经低氧处理后,CXCR4 的蛋白表达亦显著升高( $P < 0.01$ ),见图 2。该结果提示低氧处理能够极大地刺激 CXCR4 表达达至一个很高的水平,已不再需要过表达 CXCR4。

### 2.2 低氧条件下 SDF-1 刺激 BMSCs 迁移

如图 3 所示,在无 SDF-1 刺激时,低氧组 BMSCs 的迁移能力强于对照组 ( $P < 0.01$ );在 SDF-1 的刺激下,BMSCs 迁移能力得到了更大的提升,且其提升幅度存在一定的剂量依赖性。

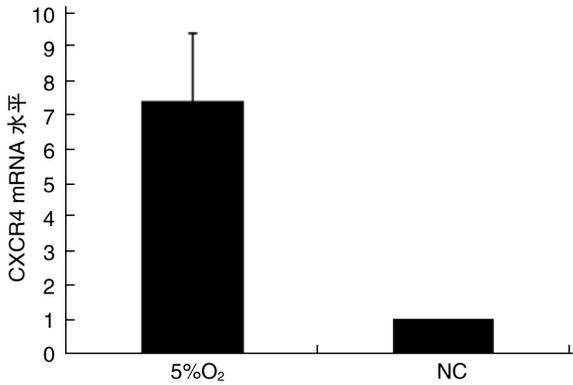
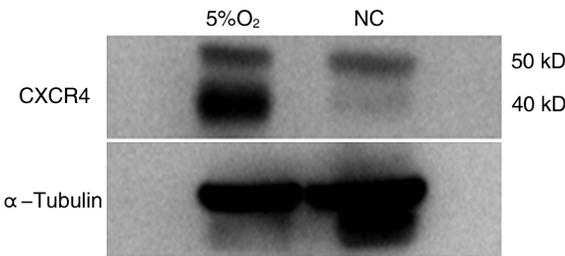
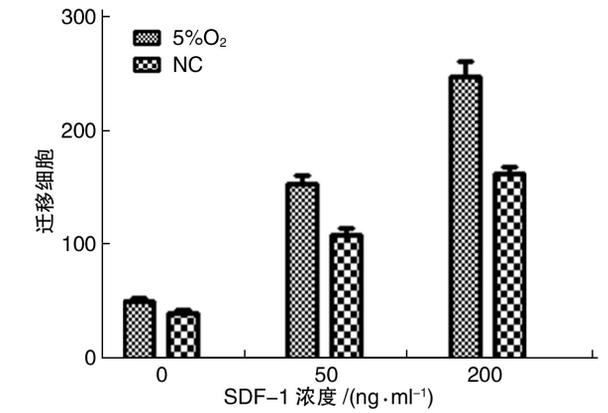
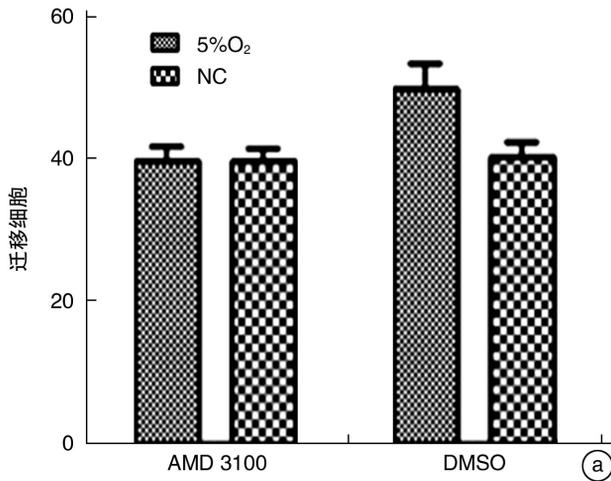


图 1 低氧条件下 BMSCs 中 CXCR4 的 mRNA 表达情况



5%O<sub>2</sub>:低氧组;NC:生理盐水组(对照组)。

图 2 低氧条件下 BMSCs 中 CXCR4 的蛋白表达情况



5%O<sub>2</sub>:低氧组;NC:生理盐水组(对照组)。

图 3 低氧条件下 SDF-1 刺激 BMSCs 迁移

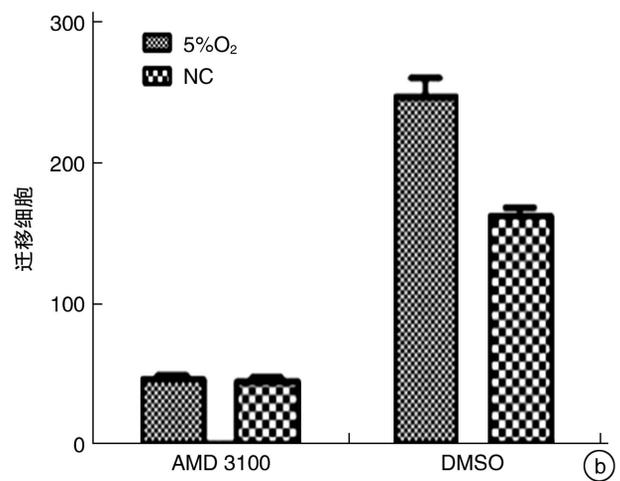
### 2.3 SDF-1/CXCR4 通路在低氧刺激 BMSCs 迁移中的作用

应用 AMD3100 特异性阻断 SDF-1/CXCR4 通路后,低氧组 BMSCs 的迁移能力与对照组相比差异无统计学意义;即使加入 SDF-1 刺激,两组 BMSCs 的迁移能力差异仍无统计学意义。该结果提示 CXCR4 激活是 BMSCs 在低氧状态下迁移能力增强的关键因素。见图 4。

### 2.4 CXCR4 下游分子机制

#### 2.4.1 CXCR4 下游信号通路信号分子的筛选

如图 5 所示,低氧组 BMSCs 的 PI3K 和 Erk1/2 磷酸化水平显著上升,而 Jak2 磷酸化水平有所下降,该结果提示低氧引起 CXCR4 表达升高继而刺激 BMSCs 增殖的作用,很有可能是通过 PI3K 和



AMD3100:SDF-1/CXCR4 抑制剂组;DMSO:二甲基亚砜组(抑制剂对照组);5%O<sub>2</sub>:低氧组;NC:生理盐水组(对照组)。a: SDF-1 0 ng/ml;b:SDF-1 200 ng/ml。

图 4 阻断 SDF-1/CXCR4 后低氧对 BMSCs 迁移的影响

Erk1/2 介导的。

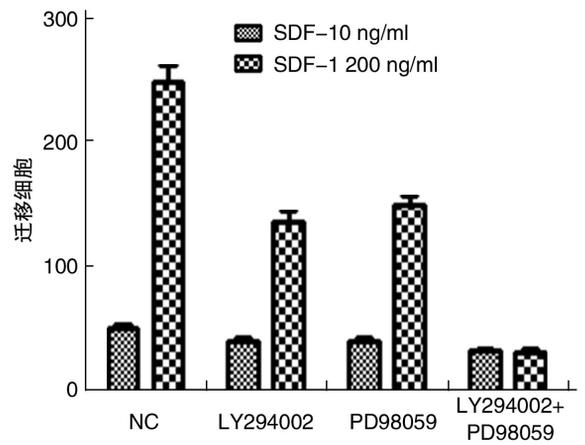
2.4.2 抑制 PI3K 和 Erk1/2 对 BMSCs 迁移的影响 分别应用 LY294002 和 PD98059 特异性抑制 PI3K 和 Erk1/2 的活性,给予 200 ng/ml SDF-1 刺

激 BMSCs,结果如图 6 所示,PI3K 和 Erk1/2 活性均被有效抑制。

单独应用 PI3K,Erk1/2 抑制剂均可明显抑制 BMSCs 迁移,然而与无 SDF-1 刺激组相比,单独使

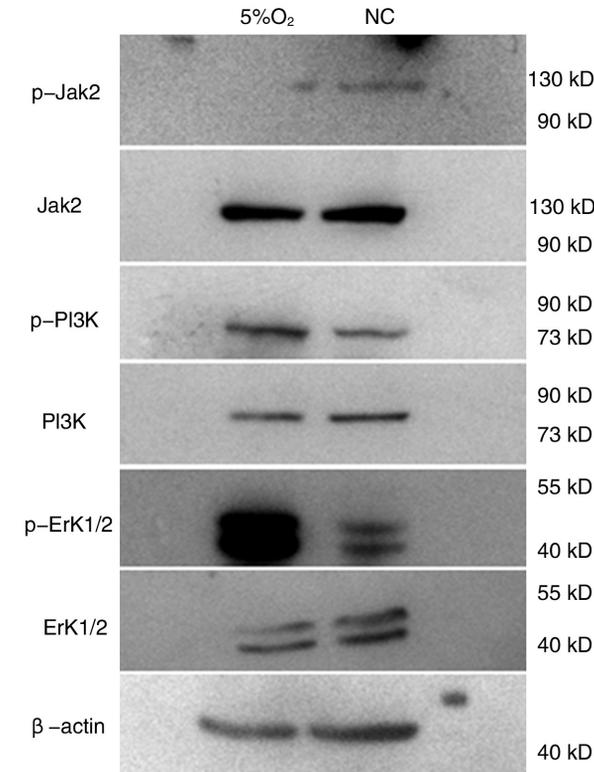
用该两种抑制剂的实验组 BMSCs 仍具有一定迁移能力,缘于 CXCR4 通路并未被完全阻断。同时使用两种抑制剂的实验组结果提示 BMSCs 迁移能力显著下降,且与无 SDF-1 刺激组相比差异无统计学意义,该结果提示 SDF-1/CXCR4 信号通路可能主要通过 PI3K 和 Erk1/2 介导调节 BMSCs 迁移(图 7)。

**2.4.3 阻断 SDF-1/CXCR4 信号通路对 PI3K 和 Erk1/2 磷酸化的影响** 应用 AMD3100 处理受 200 ng/ml SDF-1 刺激的 BMSCs,检测 PI3K 和 Erk1/2 激活水平的结果显示(图 8),AMD3100 可显著降低 PI3K 和 Erk1/2 磷酸化水平。该结果进一步表明,激活 SDF1/CXCR4 通路促进 BMSCs 迁移的作用是通过 PI3K 和 Erk1/2 活化而介导实现的。



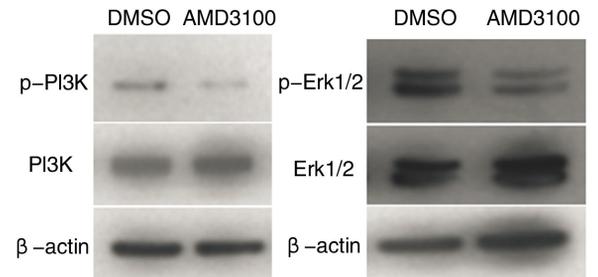
NC:生理盐水组(对照组)。

图 7 PI3K 和(或)Erk1/2 抑制剂对 BMSCs 迁移能力的影响



5% O<sub>2</sub>:低氧组;NC:生理盐水组(对照组)。

图 5 CXCR4 潜在下游信号通路中关键分子的磷酸化水平



AMD3100:SDF-1/CXCR4 抑制剂组;DMSO:二甲基亚砜组(抑制剂对照组)。

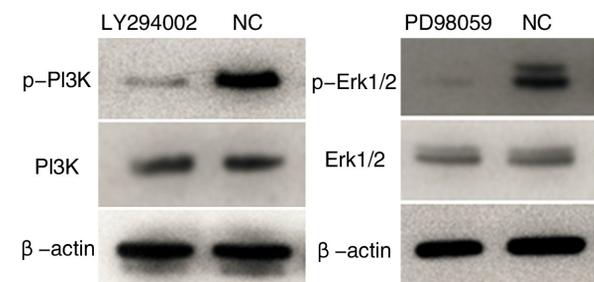
图 8 抑制 SDF-1/CXCR4 对 PI3K 和 Erk1/2 的磷酸化水平的影响

### 3 讨论

骨髓间充质干细胞(BMSCs)是一种存在于骨髓中的非造血干细胞,体外培养能迅速贴壁、增殖,并呈现较单一的一类成纤维细胞的长梭形。在特定的微环境和适宜细胞因子作用下具有跨系统、跨胚层分化潜能,可分化为中胚层和神经外胚层组织细胞,如成骨细胞、软骨细胞、内皮细胞和神经细胞等,已成为一种新型的组织修复来源<sup>[6-7]</sup>,在肺损伤治疗中的应用受到越来越多的关注,这可能为肺损伤的治疗开辟一条崭新的途径<sup>[8-9]</sup>。

当机体受到各种打击时,损伤的组织器官多处于低氧微环境中,因此 BMSCs 植入后效能的发挥与损伤部位的低氧环境密切相关,在低氧条件下研究 BMSCs 生物学特性的变化,也更符合病理生理学变化,具有重要意义。有学者认为在绝大多数的组织培养中,3%~6%的氧浓度更接近生理学浓度范围<sup>[4,10]</sup>。因此本研究选取 5% O<sub>2</sub> 作为低氧组的设定标准。

迁移到特定部位的能力是 BMSCs 发挥修复损伤组织能力的前提<sup>[11]</sup>。趋化因子家族及其受体,一直被认为是介导白细胞在正常或炎症条件下的迁



LY294002:PI3K 抑制剂组;PD98059:Erk1/2NC 抑制剂组;NC:生理盐水组(对照组)。

图 6 抑制 PI3K 和 Erk1/2 抑制剂的抑制效果

移和体内重分配的重要因子;也是操控 BMSCs 动员和迁移的重要因子,其中最重要的趋化因子是 SDF-1 及其特异性受体 CXCR4<sup>[12-13]</sup>。

大量研究显示,在低氧状态下 BMSCs 的迁移显著增加,且 CXCR4 对于 BMSCs 的迁移作用因低氧而增强。朱洁等<sup>[14]</sup>研究发现,在 3% O<sub>2</sub> 条件下能够促进 BMSCs 的 CXCR4 和 CX3CR1 的表达,认为这可能是体内移植 BMSCs 向损伤病灶定向迁移的机制之一。但目前对 BMSCs 迁移信号机制的研究大多建立在体外常氧培养的基础上,因此本研究主要基于低氧条件下深入探讨 BMSCs 迁移变化,结果显示,低氧条件下 BMSCs 的 CXCR4 的表达水平极高,换言之,欲创造高水平表达 CXCR4 的环境,已不再需要过表达 CXCR4 处理(慢病毒包装),使用低氧条件刺激即可。

SDF-1 是一种小分子量(8000—13000)的趋化因子蛋白,是目前发现对骨髓细胞趋化效应最强的因子,属于 CXC 趋化因子家族成员<sup>[15]</sup>。SDF-1 主要由低氧诱导表达,由基质细胞持续分泌,迄今发现 CXCR4 是 SDF-1 的唯一受体,属于 G 蛋白偶联受体家族。SDF-1 与 CXCR4 作用构成 SDF-1/CXCR4 轴,转导特定的信号并介导不同的效应,在胚胎发育、介导免疫和炎症反应、调控干细胞迁移及归巢等方面发挥重要作用<sup>[16-17]</sup>。

CXCR4 在正常组织细胞几乎无表达,而在局部缺血时表达有所增加。CXCR4 存在于 BMSCs 内,损伤产生的细胞因子可刺激 CXCR4 从细胞内转移至细胞表面。SDF-1 对表达 CXCR4 的 BMSCs 具有强大的化学吸引作用,其与 CXCR4 的特异结合有利于 BMSCs 的定向趋化<sup>[18]</sup>。随着损伤局部 SDF-1 浓度的增加,定向迁移的 BMSCs 数量也呈增加趋势,这表明 BMSCs 的定向迁移可能与 SDF-1 浓度相关。本研究结果发现:在无 SDF-1 刺激时,低氧条件可增强 BMSCs 的迁移能力,而在 SDF-1 的刺激下,BMSCs 迁移能力得到了更大的提升,且其提升幅度与 SDF-1 的剂量呈正比,该结果强烈提示 BMSCs 的定向迁移具有 SDF-1 浓度依赖性。

本研究还应用 AMD3100 特异性阻断 SDF-1/CXCR4 通路,结果发现低氧条件显著抑制了 BMSCs 的迁移能力;在该实验条件下,即使加入 SDF-1 刺激,对 BMSCs 的迁移能力亦无改观。该结果提示 SDF-1/CXCR4 轴的活化在 BMSCs 的定向迁移中发挥着重要作用,但 CXCR4 的下游信号通路目前仍不十分明确,其与迁移相关的信号可能通过 Jak2、PI3K 和/或 Erk1/2 转导,为深入探讨缺氧引起的 BMSC 细胞迁移能力加强的分子机制,我们采用 Western blot 对候选的 3 条信号通路标志分子磷酸化水平进行检测。结果显示,缺氧条件下

PI3K 和 Erk1/2 磷酸化水平显著上升,而 Jak2 磷酸化水平有所下降,提示缺氧引起的 CXCR4 表达升高,继而刺激 BMSC 增殖的信号很有可能是通过 PI3K 和 Erk1/2 介导的。

为进一步验证上述假设,我们分别应用 LY294002 和 PD98059 特异性抑制 PI3K 和 Erk 的活性,并采用 Western blot 方法确定抑制剂效果好。在此基础上,我们应用 SDF-1/CXCR4 通路特异性阻断剂 AMD3100 阻断 SDF-1/CXCR4 信号,结果发现 PI3K 和 Erk1/2 的磷酸化水平下降,该结果进一步表明 CXCR4 确实可通过 PI3K 和 Erk1/2 进行信号传导。再次采用 Transwell 小室实验检测低氧环境下各组 BMSCs 的迁移能力,结果表明当 PI3K 和 Erk1/2 两条信号通路分别被抑制后,BMSCs 迁移能力均有所下降,而尤其在同时抑制两条通路后,即使加入 SDF-1 刺激,BMSCs 的迁移能力也与对照组差异无统计学意义,该结果证实 SDF-1/CXCR4 的确是通过 PI3K 和 Erk 通路传递促迁移信号的。上述研究成果从细胞分子层面上深刻揭示了操控 BMSCs 迁移的重要因子 SDF-1 及其受体 CXCR4 在低氧微环境中的关键信号途径,有望为下一步 BMSCs 应用于百草枯中毒治疗的可行性和修复肺损伤的机理和手段提供可靠理论依据。

综上,低氧条件下 CXCR4 表达显著升高,SDF-1/CXCR4 轴活化,BMSCs 的迁移能力显著增强;SDF-1/CXCR4 主要通过 PI3K 和 Erk 通路促进 BMSCs 迁移;未来可靶定上述关键分子进行基础与临床百草枯中毒救治药物的研发。

#### 参考文献

- [1] 王宜青. SDF-1/CXCR4 轴以及 MCP-1/CCR2 轴对小鼠骨髓间充质干细胞迁移及归巢的影响[D]. 苏州大学,2014.
- [2] 范子扬,宋振顺,李煜环,等. SDF-1/CXCR4 轴在骨髓间充质干细胞移植促进胰岛再生中的作用[J]. 中华实验外科杂志,2011,28(2):200—202.
- [3] 张优,严卫亚,沈振亚,等. 低氧预处理诱导骨髓间充质干细胞 Pim-1 激酶高表达抑制细胞凋亡[J]. 中国组织工程研究,2016,20(14):1989—1998.
- [4] 徐巧岩,夏琳,王吉昌. 低氧预处理骨髓间充质干细胞耐受缺血缺氧的能力[J]. 中国组织工程研究,2013,17(49):8474—8480.
- [5] 王倩梅,朱朝娟,徐云云,等. CXCR4 高表达骨髓间充质干细胞对百草枯中毒肺损伤大鼠的治疗作用[J]. 解放军医药杂志,2017,29(8):1—5.
- [6] 高新星,樊菲菲,莫非,等. 骨髓间充质干细胞移植对大鼠急性肺损伤的保护机制研究[J]. 临床急诊杂志,2017,18(3):190—193.
- [7] 黄杨,尹文,刘健,等. 骨髓间充质干细胞对急性百草枯中毒肺损伤的保护作用[J]. 实用医学杂志,2011,27(5):751—754.

- [8] 邵文琳,董昭兴,张丹丹,等. 骨髓间充质干细胞对脂多糖诱导的急性肺损伤小鼠的早期治疗作用[J]. 南方医科大学学报,2012,32(3):283-290.
- [9] 林衍亮. 骨髓间充质干细胞在大鼠百草枯中毒肺损伤中的实验研究[D]. 第二军医大学,2013.
- [10] 张雁敏,邱泽武,刘广贤. 骨髓间充质干细胞治疗大鼠百草枯中毒急性肺损伤的作用[J]. 中华急诊医学杂志,2011,20(1):39-43.
- [11] 杜春彦,戴鑫,冯泽国,等. 改善骨髓间充质干细胞迁移归巢方法的研究进展[J]. 解放军医学院学报,2017,38(2):167-170.
- [12] Deng Q J, Xu X F, Ren J. Effects of SDF-1/CXCR4 on the repair of traumatic brain injury in rats by mediating bone marrow derived mesenchymal stem cells [J]. Cell Mol Neurobiol, 2017. doi:10. 1007/s10571-017-0490-4. [Epub ahead of print]
- [13] Wang G D, Liu Y X, Wang X, et al. The SDF-1/CXCR4 axis promotes recovery after spinal cord injury by mediating bone marrow-derived from mesenchymal stem cells[J]. Oncotarget, 2017, 8:11629-11640.
- [14] 朱洁,周竹娟,龚自力,等. 基质细胞衍生因子 1 及其受体 CXCR4 对人骨髓间充质干细胞向脑缺血损伤区迁移的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009,13(19):3719-3724.
- [15] Reiter J, Drummond S, Salmour I, et al. Stromal derived factor-1 mediates the lung regenerative effects of mesenchymal stem cells in a rodent model of bronchopulmonary dysplasia[J]. Respir Res, 2017, 18:137-137.
- [16] Shi H, Lu R, Wang S, et al. Effects of SDF-1/CXCR4 on Acute Lung Injury Induced by Cardiopulmonary Bypass[J]. Inflammation, 2017, 40:937-945.
- [17] Zhang B, Liu N, Gu B, et al. Effect of high glucose on migration of BMSCs through inhibiting CXCR-4[J]. Shanghai Kou Qiang Yi Xue, 2014, 23:646-650.
- [18] Li J, Guo W, Xiong M, et al. Effect of SDF-1/CXCR4 axis on the migration of transplanted bone mesenchymal stem cells mobilized by erythropoietin toward lesion sites following spinal cord injury[J]. J Dent Res, 2015, 94:1601-1609.

(收稿日期:2017-08-03)

(上接第 747 页)

- cy care to managerial control[J]. Emerg Med Australas, 2006, 18:451-456.
- [29] 史键山,牟雪枫,姚富会,等. 灾害医学紧急救援体系的现状与展望[J]. 临床急诊杂志, 2017, 18(7):484-489.
- [30] 李远建,曹钰,勾承锐. 构架灾害事故的紧急医疗救援体系[J]. 中华急诊医学杂志, 2006, 15(6):569-570.
- [31] 管晓萍. 对灾害救援护理培训的两点建议[J]. 中华护理杂志, 2009, 44(7):638-638.
- [32] 宋丽霞. 中国国际救援队参加联合国 INSARAG 亚太地区多国地震救援演练的实践[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2017, 12(1):9-11.
- [33] 侯世科. 中国灾难医学救援队建设的现状与思考[J]. 上海医学, 2012, 35(7):565-568.
- [34] 侯世科,樊毫军. 灾害医学救援中应把握的几个要点[J]. 解放军医学院学报, 2010, 31(3):280-281.
- [35] 孙莹,黄悦,房丹丹. 三级甲等军队医院灾害救援护理管理体系的构建[J]. 实用临床护理学电子杂志, 2017, 2(14):170-172.

(收稿日期:2017-08-11)