志依次是 Flk-1，Tie-2，VE-cadherin，Tie-1，CD34 和 vWF[6]，表达 Flk-1 蛋白说明 MSCs 已开始向内皮分化，而 Flk-1 阳性细胞同时开始表达 vWF 说明这些细胞的分化更为成熟和彻底。MSCs 能在局部微环境中重新编程，分化成与其周围细胞生物学特性相似的细胞[7]。干细胞的分化包括失稳态以及定向分化两个过程，但具体机制推测与细胞直接接触[3]、细胞因子调控[1]、细胞融合[7]等因素有关。正常条件下的间接共培养仅通过旁分泌细胞因子影响 MSCs 的分化，本实验结果表明单纯通过 BMECs 旁分泌细胞因子未能诱导 MSCs 向内皮分化；但是缺氧等应激条件下细胞能分泌更多的促血管生成作用细胞因子例如 VEGF、bFGF 等[8,9]，而它们正是诱导干细胞向内皮分化过程中起关键作用的细胞因子，这极有可能是本实验中缺氧条件下的间接共培养 BMECs 诱导少量 MSCs 表达 Flk-1 的原因，这一结果也与其他学者的缺氧条件 MSCs 发生迁移分化并形成毛细血管管腔样结构的结论一致[10]。在直接共培养组中，BMECs 通过细胞直接接触能诱导部分 MSCs 表达 Flk-1；而缺氧损伤条件下，细胞直接接触和缺氧诱导的细胞因子两种因素共同作用，促使了更多共培养的 MSCs 表达 Flk-1，而且更彻底地分化表达出较为成熟的内皮细胞标志 vWF。另外，实验中并未发现呈融合状态的多核细胞，同时鉴于本实验所用两种细胞来源于不同种属，故由于细胞融合所致的干细胞向内皮分化可能性很小[11]。

总之，BMECs 仅通过旁分泌细胞因子不足以诱导 MSCs 分化，BMECs 能够通过细胞直接接触诱导共培养的 MSCs 向内皮分化，缺氧在诱导 MSCs 向内皮分化的过程中起重要作用，缺氧条件下，直接共培养 BMECs 能诱导更多的 MSCs 更彻底地向内皮分化。本研究为 MSCs 应用于修复缺血性脑血管病中受损的血脑屏障和血管内皮提供了基础实验依据，但仍有待于动物实验和临床研究的进一步深入。

参考文献：

[1] Wu X，Huang L，Zhou Q，*et al*. Effect of paclitaxel and mesenchymal stem cells seeding on ex vivo vascular endothelial repair and smooth muscle cells growth[J]. J Cardiovasc Pharmacol，2005，46(6)：779－786.

[2] 刘恺鸣，迟路湘，鲁向辉，等. 大鼠脑微血管内皮细胞的原代培养[J]. 第三军医大学学报，2007，29(20)：2011－2013.

[3] Ball S G，Shuttleworth A C，Kielty C M. Direct cell contact influences bone marrow mesenchymal stem cell fate[J]. Int J Biochem Cell Biol，2004，36(4)：714－727.

[4] Lu L，Yang P Y，Rui Y Ch，*et al*. Comparative proteome analysis of rat brain and coronary microvascular endothelial cells[J]. Physiol Res，2007，56(2)：159－168.

[5] Fandrich F，Lin X，Chai G X，*et al*. Preimplantation-stage stem cells induce long-term allogeneic graft acceptance without supplementary host conditioning[J]. Nat Med，2002，8(2)：171－178.

[6] Reyes M，Dudek A，Jahagirdar B，*et al*. Origin of endothelial progenitors in human postnatal bone marrow[J]. J Clin Invest，2002，109(3)：337－346.

[7] Spees J L，Olson S D，Ylostalo J，*et al*. Differentiation，cell fusion，and nuclear fusion during ex vivo repair of epithelium by human adult stem cells from bone marrow stroma[J]. Proc Natl Acad Sci USA，2003，100(5)：2397－2402.

[8] Kinnaird T，Stabile E，Burnett M S，*et al*. Marrow-derived stromal cells express genes encoding a broad spectrum of arteriogenic cytokines and promote in vitro and in vivo arteriogenesis through paracrine mechanisms[J]. Circ Res，2004，94(5)：678－685.

[9] Wang M，Crisostomo P R，Herring C，*et al*. Human progenitor cells from bone marrow or adipose tissue produce VEGF，HGF，and IGF-Ⅰ in response to TNF by a p38 MAPK-dependent mechanism[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol，2006，291(4)：R880－R884.

[10] Annabi B，Lee Y T，Turcotte S，*et al*. Hypoxia promotes murine bone-marrow-derived stromal cell migration and tube formation[J]. Stem Cells，2003，21(3)：337－347.

[11] 常　静，雷　寒，陈建斌，等. 大鼠心肌细胞诱导人骨髓间充质干细胞向心肌样细胞分化的研究[J]. 重庆医科大学学报，2007，32(9)：907－910.

（编辑　栾　嘉）

文献标识码的标识方法

为了便于文献的统计和期刊评价，确定文献的检索范围，提高检索结果的适用性，每篇文章或资料应标识 1 个文献标识码。一般设置以下 5 种标准。

A：理论与应用研究学术论文（包括综述报告）

B：实用性技术成果报告（科技）、理论学习与社会实践总结（社科）

C：业务指导与技术管理性文章（包括领导讲话、特约评论等）

D：一般动态性信息（通讯、报道、会议活动、专访等）

E：文件、资料（包括历史资料、统计资料、机构、人物、书刊、知识介绍等）

不属于上述各类的文章以及文摘、零讯、补白、广告、启事等不加文献标识码。

本刊编辑部