DOI:10.16016/j.1000-5404.201411114

论著

严重烧伤大鼠血清对骨髓间充质干细胞迁移的影响

李茂华,滕 苗 (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院烧伤整形外科)

[摘要] **目的** 观察严重烧伤大鼠血清刺激下骨髓间充质干细胞(BMSCs)迁移能力变化,探讨PI3K/Akt信号通路在BMSCs细胞迁移中的作用。**方法** 建立严重烧伤大鼠模型,制备烧伤大鼠血清。①用体积分数10%的烧伤大鼠血清刺激BMSCs细胞不同时间后,Transwell小室检测BMSCs细胞迁移能力,Western blot检测BMSCs细胞内磷酸化p38(p-p38)和磷酸化Akt(p-Akt)表达水平。②另取BMSCs细胞随机分为4组:对照组(含10%胎牛血清)、烧伤血清组(含10%烧伤大鼠血清)、烧伤血清+抑制剂组(含10%烧伤大鼠血清+10 μmol/L的LY294002)、烧伤血清+激动剂组(含10%烧伤大鼠血清+200 ng/mL的IGF-1),Transwell小室检测各组细胞迁移情况。**结果** ①烧伤血清作用0、1、3、6、12、24 h时,BMSCs细胞较迁移数分别为0、1.0±0.7、14.6±4.6、45.0±6.4、82.8±8.3、122.2±11.4,3 h时BMSCs细胞出现迁移,6、12、24 h时BMSCs细胞数量多于3 h($P<0.01$);烧伤血清作用0、1、3、6、12、24 h时,BMSCs细胞p-p38水平分别为1.02±0.50、1.11±0.17、1.04±0.23、1.02±0.20、1.16±0.22、1.00±0.19,p-p38蛋白表达1、3、6、12、24 h变化趋势不明显,差异无统计学意义($P>0.05$);而p-Akt水平分别为0.59±0.08、0.65±0.06、0.83±0.22、1.10±0.21、1.22±0.19、1.62±0.30,6、12、24 h时较作用0 h时(加入血清后即刻)水平明显增高($P<0.05$);12、24 h时较3 h时明显增高($P<0.05$)。②对照组、烧伤血清组、烧伤血清+抑制剂组、烧伤血清+激动剂组培养24 h后,烧伤血清组BMSCs细胞迁移数量较对照组增多($P<0.01$),与烧伤血清组比较,烧伤血清+激动剂组BMSCs细胞迁移数量增多($P<0.01$),烧伤血清+抑制剂组细胞迁移数量明显减少($P<0.01$)。**结论** 严重烧伤大鼠血清可通过PI3K/Akt信号通路促进BMSCs细胞迁移。

[关键词] 烧伤;骨髓间充质干细胞;迁移;PI3K/Akt信号通路
[中图法分类号] R329.28;R331.22;R644 [文献标志码] A

Serum from severely burned rats promotes migration in rat bone marrow mesenchymal stem cells through PI3K/Akt signal pathway

Li Maohua, Teng Miao (Department of Burn and Plastic Surgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[**Abstract**] **Objective** To observe the migration ability of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) after the treatment of the serum derived from severely burned rats, and determine the role of PI3K/Akt signaling pathway in the process. **Methods** After severely burned rat model was established, the rat serum was derived. (1) After the BMSCs were treated by rat serum at volume fraction of 10% for different time periods, Transwell chambers test was used to detect the migration of BMSCs, and Western blotting to measure the expression of intracellular phosphorylation p38 (p-p38) and phosphorylated Akt (p-Akt). (2) BMSCs cells were randomly divided into 4 groups of cells, that is, control group (treated by 10% fetal bovine serum), serum group (containing 10% serum from burned rats in general rat serum), serum + inhibitor group (containing 10% serum from burned rats +10 μmol/L LY294002), serum + agonist group (containing 10% serum from burned rats +200 ng/mL IGF-1). Transwell chamber test was used to detect

[基金项目] 重庆市基础与前沿研究计划项目(CSTC2013jcyjA10069)
[通信作者] 滕 苗,E-mail:happysean2004@gmail.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150324.1125.004.html(2015-03-24)

cell migration. **Results** (1) In 0, 1, 3, 6, 12 and 24 h after burned serum treatment, the quantity of BMSCs cells migration was 0, 1.0 ± 0.7, 14.6 ± 4.6, 45.0 ± 6.4, 82.8 ± 8.3 and 122.2 ± 11.4 respectively. Cell migration was observed since 3 h, the number of migrated cells in 6, 12 and 24 h was significantly larger than that of 3 h ($P<0.01$). After burned serum treatment for 0, 1, 3, 6, 12 and 24 h, the expression level of p-p38 was 1.02 ± 0.50, 1.11 ± 0.17, 1.04 ± 0.23, 1.02 ± 0.2, 1.16 ± 0.22 and 1.00 ± 0.19 respectively, and no significant difference was seen in the expression levels among these time points ($P>0.05$). The expression level of p-Akt was 0.59 ± 0.08, 0.65 ± 0.06, 0.83 ± 0.22, 1.10 ± 0.21, 1.22 ± 0.19 and 1.62 ± 0.30 respectively for 6, 12 and 24 h treatment, and the levels were significantly higher than that of 0 h (instantly after serum adding, $P<0.05$), and that of 12 and 24 h was significantly higher than that of 3 h ($P<0.05$). (2) In the control group, burned serum group, the burned serum + inhibitors, burned serum + agonist group after 24 hours' treatment, the number of BMSCs migration was larger in the burned serum group than the control group ($P<0.01$), in the burned serum + agonist group than the burned serum group ($P<0.01$), and was the lowest in the burned serum + inhibitor group ($P<0.01$). **Conclusion** The serum derived from severe burned rats promotes the migration of BMSCs by PI3K/Akt signal pathway.

[**Key words**] burns; bone marrow mesenchymal stem cells; migration; PI3K/Akt signal pathway

Supported by the Project of Basic and Frontier Research Plan of Chongqing (CSTC2013jcyjA10069). Corresponding author: Teng Miao, E-mail: happysean2004@gmail.com

严重烧伤后,在毛细血管通透性增加、血容量显著下降之前(一般为伤后6~8 h),心肌即可发生器质性损害,包括结构损害和功能下降。由于心脏是循环动力器官,早期发生的结构和功能损害势必促成烧伤休克的发生与发展,成为烧伤后早期缺血缺氧的重要启动因素之一[1],烧伤后防治心肌损害在烧伤救治过程中具有重要意义。近年研究表明在局部缺氧的心肌组织应用干细胞可以有效改善损伤心肌细胞的活力,修复损伤的心肌组织,部分改善心脏功能[2]。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)具有低免疫源性、多向分化功能,同时具有来源广泛,易于体外分离和扩增的特点,为严重烧伤治疗提供了新的治疗措施。研究发现经尾静脉将脂肪间充质干细胞(ADSC)注射到烧伤脓毒症小鼠体内,可降低血肌酐和尿素氮水平,促进抗炎因子IL-10、COX2生成,抑制促炎因子TNF-α、IL-12释放,对烧伤脓毒症小鼠肾脏损伤有保护作用[3]。而MSCs迁移是移植治疗的关键,体外移植的MSCs定向迁移到受损组织,通过分化为特定的细胞、调节微环境,才能实现组织修复、愈合、再生。研究发现在骨再生支架中,基质细胞衍生因子1α(stromal cell derived factor 1 alpha, SDF-1α)可通过激活磷脂酰肌3-激酶信号通路(phosphoinositide 3-kinase, PI3K/Akt)促进MSCs迁移[4-5]。PI3K/Akt通路是膜受体信号向细胞内转导的重要途径,可被多种细胞因子和理化因素激活,具有调控物质代谢、基因表达、细胞迁移、增殖和存活等多种生物学功能。PI3K/Akt信号通路是否在严重烧伤微环境介导MSCs迁移,目前尚不清楚。本研究拟采用严重烧伤早期大鼠血清培养BMSCs细胞,观察其对BMSCs细胞迁移的影响,初步探讨PI3K/Akt通路在此过程中的作用,以期为临床移植BMSCs治疗严重烧伤早期心肌损害奠定理论依据。

1 材料与方法

1.1 主要材料及仪器

SD大鼠BMSCs细胞株及BMSCs完全培养基(广州赛业生物科技有限公司),胎牛血清(FBS, Gibco, USA),p38、Akt单克隆抗体(Abcam, USA),磷酸化p38(p-p38)和磷酸化Akt(p-Akt)单克隆抗体(Cell Signaling, USA),辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗兔二抗(Proteintech, USA),LY294002(Santa Cruz, USA),IGF-1(Prospecbio, Isreal),Transwell小室(Greiner bio-one, Germany),HEPA Class 100型CO_2孵箱(Thermo, USA),Fusion FX7凝胶成像分析系统(VILBER lour MAT, French)。

1.2 严重烧伤大鼠血清的制备

体质量200~280 g的雄性SD大鼠30只(第三军医大学实验动物中心提供),参考文献[6],制成40% TBSA的Ⅲ度烫伤模型。伤后6 h在无菌操作下抽取腹主动脉血,室温凝血,4 ℃过夜,使血凝块尽量收缩。吸出血清,4 ℃离心(3 000 r/min)15 min,取上清,56 ℃加热30 min以灭活补体。上清分装,-20 ℃冻存备用。

1.3 烧伤血清刺激下BMSCs细胞迁移能力检测

利用Transwell小室构建BMSCs细胞体外迁移模

型,24 孔板下室放置 0.6 mL 含体积分数 10% 烧伤血清的 BMSCs 细胞培养基,小室上室接种 0.4 mL 1×10^5/mL 的 BMSCs 细胞,放入 37 ℃、5% CO_2 培养箱继续培养。分别于 0、1、3、6、12、24 h 时,取出 Transwell 小室,将上室培养基吸尽,用棉签擦拭上室中的细胞,PBS 漂洗一次,并将小室置于 4% 多聚甲醛中室温固定 20 min,PBS 漂洗一次,将小室自然晾干后,5% 结晶紫染色 30 min,PBS 清洗,显微镜下观察、计数迁移到小室膜下表面的 BMSCs 细胞,每组按照上下左右中随机选取 5 个视野,取 5 个视野细胞总数的均数进行统计分析,以迁移至膜下表面细胞个数的均数表示细胞的迁移能力,每个时间点 5 个复孔。

1.4 Western blot 检测烧伤血清刺激下 BMSCs 细胞的 p-p38、p-Akt 蛋白表达

用含体积分数 10% 烧伤血清的 BMSCs 细胞培养基刺激 BMSCs 细胞,设刺激 0(加入烧伤血清后即刻)、1、3、6、12、24 h 6 个时间点。收集各时间点细胞进行离心沉淀,按蛋白提取试剂盒说明书提供的方法提取细胞蛋白,采用 BCA 法测定蛋白浓度。取 40 μg/孔蛋白进行 10% SDS-PAGE,转膜后经 5% BSA 室温封闭 2 h,分别加入兔抗大鼠 Akt 抗体(1∶500)、p38 抗体(1∶2 000)、p-Akt 抗体(1∶500)、p-p38 抗体(1∶500),4 ℃过夜;次日,TBST 洗膜 3 次,加入 1∶4 000 稀释的辣根过氧化物酶 HRP 标记的山羊抗兔二抗,37 ℃孵育 2 h,增强型化学发光试剂显影,获取图像,Fusion FX7 凝胶成像分析系统进行灰度分析,结果以 p-Akt 与 Akt、p-p38 与 p38 灰度值比值表示。实验重复 3 次。

1.5 Transwell 检测 LY294002、IGF-1 作用后 BMSCs 细胞迁移能力

取第 3 代生长状态良好 BMSCs,实验随机分为 4 组:对照组、烧伤血清组、烧伤血清 + 抑制剂组、烧伤血清 + 激动剂组。对照组:24 孔板下室放置 0.6 mL 含 10% FBS 的 BMSCs 培养基,小室上室接种 0.4 mL 1×10^5/mL 的 BMSCs 细胞;烧伤血清组:24 孔板下室放置 0.6 mL 含体积分数 10% 烧伤血清的 BMSCs 细胞培养基,小室上室接种 0.4 mL 1×10^5/mL 的 BMSCs 细胞;烧伤血清 + 抑制剂组:在上室加入终浓度 10 μmol/L 的 PI3K/Akt 信号通路抑制剂 LY294002,余同烧伤血清组;烧伤血清 + 激动剂组:在上室加入终浓度 200 ng/mL 的 PI3K/Akt 信号通路激动剂 IGF-1,余同烧伤血清组,培养 24 h。处理方法同 1.3。

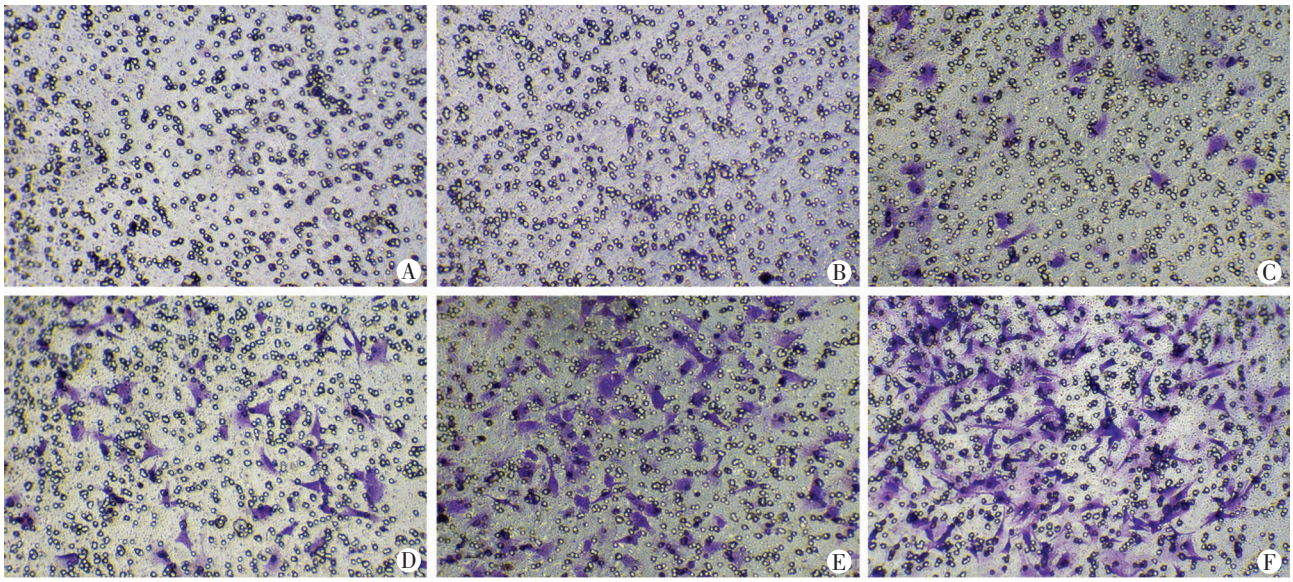
1.6 统计学分析

计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 17.0 统计软件,多组间比较采用单因素方差分析,两组比较行 LSD-t 检验。

2 结果

2.1 烧伤血清刺激下 BMSCs 细胞迁移能力检测

烧伤血清作用 0、1、3、6、12、24 h 时,BMSCs 细胞迁移数量分别为 0、1.0 ± 0.7、14.6 ± 4.6、45.0 ± 6.4、82.8 ± 8.3、122.2 ± 11.4,3 h 时 BMSCs 细胞开始出现迁移,6、12、24 h 时 BMSCs 细胞数量多于 3 h($P < 0.01$)。见图 1。

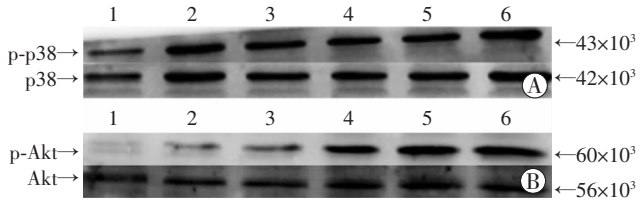


A ~ F:分别为作用 0、1、3、6、12、24 h

图 1 不同时相点 BMSCs 细胞的迁移情况 (结晶紫染色 ×100)

2.2 Western blot 检测烧伤血清刺激下 BMSCs 细胞 p-p38、p-Akt 蛋白表达

烧伤血清作用 0、1、3、6、12、24 h 时，BMSCs 细胞 p-p38 水平分别为 1.02±0.50、1.11±0.17、1.04±0.23、1.02±0.20、1.16±0.22、1.00±0.19，p-p38 蛋白表达在各时间点（1、3、6、12、24 h）变化趋势不明显，差异无统计学意义（$P>0.05$）；而 p-Akt 水平分别为 0.59±0.08、0.65±0.06、0.83±0.22、1.10±0.21、1.22±0.19、1.62±0.30，6、12、24 h 时较作用 0 h 时水平明显增高（$P<0.05$）；烧伤血清作用 3 h 时，BMSCs 细胞中 p-Akt 蛋白表达开始升高，12、24 h 时较 3 h 时明显增高（$P<0.05$），见图 2。

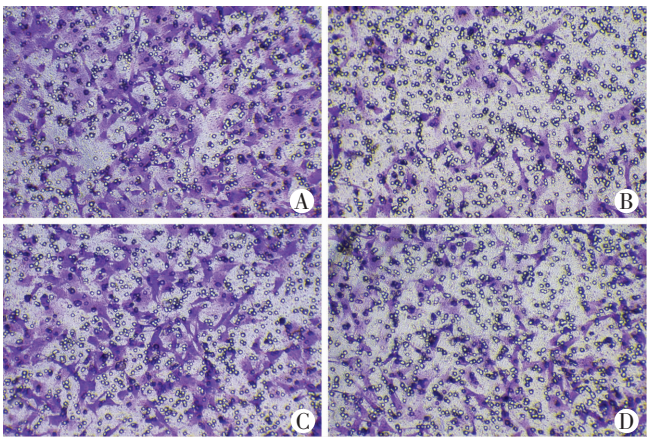


1～6：分别为作用 0、1、3、6、12、24 h

图 2 烧伤血清作用不同时相点 BMSCs 细胞 p-p38（A）、p-Akt（B）蛋白表达

2.3 LY294002、IGF-1 作用后 BMSCs 细胞迁移能力

对照组、烧伤血清组、烧伤血清＋激动剂组、烧伤血清＋抑制剂组培养 24 h 后，每 100 倍视野下 BMSCs 细胞迁移数量分别是 81.0±8.3、109.0±10.9、152.0±11.7、52.6±8.3，烧伤血清组 BMSCs 细胞迁移数量较对照组增多（$P<0.01$），与烧伤血清组比较，烧伤血清＋激动剂组 BMSCs 细胞迁移数量增多（$P<0.01$），烧伤血清＋抑制剂组细胞迁移数量明显减少（$P<0.01$，图 3）。



A：烧伤血清＋激动剂组；B：烧伤血清＋抑制剂组；C：烧伤血清组；D：对照组

图 3 PI3K/Akt 信号通路对 BMSCs 细胞迁移的影响（结晶紫染色 ×100）

3 讨论

严重烧伤后患者各器官组织都存在不同程度的损伤。研究表明，烧伤早期心肌组织即可出现严重的缺血、缺氧损害，导致心功能障碍，加重烧伤休克，乃至引发多器官功能障碍综合征（MODS）。因此，烧伤早期给予积极有效的心肌保护措施，以减轻烧伤后心肌的损害，保护心脏功能，减轻组织器官缺血、缺氧损害，维护器官功能具有重要的意义。干细胞移植治疗是一种新的治疗方法。研究发现人脐带间充质干细胞（hUC-MSCs）能促进放射性烧伤患者功能恢复，且目前 MSCs 已成为治疗放射性烧伤有效治疗方法[7-8]。目前研究发现 hUC-MSCs 移植后，能向损伤创面迁移且主要分布于创缘及基底，促进创面愈合，但是 hUC-MSCs 损伤创面定向迁移机制尚不完全清楚。大量研究表明移植 MSCs 还能治疗心肌梗死区[9]、大脑局部缺血区[10]、肢体局部缺血灶[11]等病变部位，而 MSCs 体内靶向迁移是达到临床治疗的高效性和安全性的关键。

研究发现细胞因子、趋化因子等可促进 MSCs 迁移到损伤部位，进而促进损伤组织、器官修复[12]。在细胞治疗研究中，通过 PI3K/Akt 信号通路激活剂以及高表达 PI3K/Akt，可增加 MSCs 治疗效能，促进心肌梗死细胞修复[13-14]。PI3K 是一种胞内磷脂酰肌醇激酶，根据结构和底物的不同可以分为三型，其中Ⅰ型 PI3K 参与生长因子和细胞因子激活的信号通路应答，主要介导细胞的生存、增殖、分化等生物学功能[15]。严重烧伤后，p38 激酶抑制剂 SB203580 能降低心肌细胞 TNF-α 分泌，减轻心肌细胞损伤，抑制烧伤引起的心功能不全，p38 激酶途径被激活是烧伤后心肌细胞损伤和心功能不全的重要发病机制之一[16]。而研究发现严重烧伤早期心肌细胞激活的 PI3K/Akt 途径，可抑制缺血缺氧心肌细胞凋亡[17]。烧伤大鼠血清可有效促进大鼠 MSCs 增殖并能促进其向血管内皮细胞和表皮细胞分化[18]。将 MSCs 细胞移植治疗严重烧伤，p38 和 PI3K/Akt 这 2 条信号通路是否也介导其生存及损伤组织归巢，值得探讨。

本研究结果显示，体积分数 10% 烧伤血清作用 BMSCs 细胞不同时间后，在一定时间范围内，随着作用时间延长，BMSCs 细胞迁移数量增加，且 BMSCs 细胞 p-Akt 水平增高，在各时间点表达量有所差异；虽然烧伤血清可激活 p38 信号通路，但各时间点 p-p38 变化不明显。BMSCs 细胞迁移和 PI3K/Akt 信号通路的变化趋势提示：BMSCs 细胞迁移与 PI3K/Akt 通路可能存在一定关联。为此，本研究分析 PI3K/Akt 通路抑制剂和激动剂作用下，BMSCs 细胞迁移能力变化，结

果显示,在激动剂 IGF-1 作用下,BMSCs 细胞迁移能力增强,而加入抑制剂 LY290042 后,BMSCs 细胞迁移能力明显受抑。进一步说明,在严重烧伤血清作用下,PI3K/Akt 介导了 BMSCs 的迁移。

LY294002 是目前应用较广泛的 PI3K 特异性抑制剂,通过特异性抑制 PI3Kpl10 亚单位的催化活性,阻碍下游底物 PIP3 的产生,使该通路处于失活状态。胰岛素生长因子-1(insulin-like growth factor1,IGF-1)是胰岛素样生长因子家族的一种,是通过内分泌、自分泌和旁分泌途径产生的低分子多肽。有研究表明,IGF-1 可通过趋化因子受体 4 信号增加 MSCs 的迁移,而 PI3K/Akt 信号通路可能是 IGF-1 诱导 MSCs 迁移的重要信号途径[19]。此外,IGF-1 在肿瘤侵袭中具有重要作用,可通过 PI3K 和 MAPK 信号通路调节人类乳腺癌细胞株 MCF-7 的金属基质蛋白酶(matrix metalloproteinase,MMP)活动,且 IGF-1 信号通路还与 TGF-β 信号通路交互作用,促使人类乳腺癌细胞株 MCF-7 侵袭及上皮化(epithelial to mesenchymal transitions ,EMT)。烧伤后患者血清是一种具有多种活性成分的复合物,存在集落刺激因子、转化生长因子-β(TGF-β)、血小板衍生生长因子(PDGF)、IGF-1、表皮生长因子(EGF)等改变。本实验应用 IGF-1 后,BMSCs 细胞迁移能力增强,可能提高了烧伤血清中 IGF-1 细胞因子表达,进而激活了 BMSCs 细胞 PI3K/Akt 信号通路,调控其表面趋化因子受体表达,促进其迁移,提高 BMSCs 细胞移植率。提高 BMSCs 的 IGF-1 表达,能否通过 PI3K/Akt 信号通路,促进严重烧伤早期心肌损害的修复有待进一步研究。

参考文献:

[1] 黄跃生. 烧伤后早期心肌损害与防治[J]. 中华烧伤杂志, 2008, 24(5): 369 - 371.
[2] Hare J M, Fishman J E, Gerstenblith G, *et al*. Comparison of allogeneic vs autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells delivered by transendocardial injection in patients with ischemic cardiomyopathy: the POSEIDON randomized trial[J]. JAMA, 2012, 308(22): 2369 - 2379.
[3] 李娜, 胡大海, 王耀军, 等. 脂肪间充质干细胞对烧伤脓毒症小鼠肾脏损伤的作用[J]. 中华烧伤杂志, 2013, 29(3): 249 - 254.
[4] Abazov V M, Abbott B, Acharya B S, *et al*. Precision measurement of the ratio B(t→Wb)/B(t→Wq) and extraction of V(tb)[J]. Phys Rev Lett, 2011, 107(12): 121802.
[5] Chim H, Miller E, Gliniak C, *et al*. Stromal-cell-derived factor (SDF) 1-alpha in combination with BMP-2 and TGF-beta1 induces site-directed cell homing and osteogenic and chondrogenic differentiation for tissue engineering without the requirement for cell seeding[J]. Cell Tissue Res, 2012, 350(1): 89 - 94.
[6] 郑军, 黄跃生, 黄晓元, 等. 反义 p38α 基因转染对缺氧复合烧伤血清处理心肌细胞炎性因子的表达[J]. 第三军医大学学报, 2004, 26(23): 2097 - 2101.
[7] Leclerc T, Thepenier C, Jault P, *et al*. Cell therapy of burns [J]. Cell Prolif, 2011, 44(Suppl 1): 48 - 54.
[8] Maxson S, Lopez E A, Yoo D, *et al*. Concise review: role of mesenchymal stem cells in wound repair[J]. Stem Cells Transl Med, 2012, 1(2): 142 - 149.
[9] Strauer B E, Steinhoff G. 10 years of intracoronary and intramyocardial bone marrow stem cell therapy of the heart: from the methodological origin to clinical practice[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(11): 1095 - 1104.
[10] Chen L, Qiu R, Xu Q. Stem cell therapy for ischemic stroke [J]. J Nanosci Nanotechnol, 2014, 14(1): 976 - 982.
[11] Gupta N K, Armstrong E J, Parikh S A. The current state of stem cell therapy for peripheral artery disease[J]. Curr Cardiol Rep, 2014, 16(2): 447.
[12] Ito H. Chemokines in mesenchymal stem cell therapy for bone repair: a novel concept of recruiting mesenchymal stem cells and the possible cell sources[J]. Mod Rheumatol, 2011, 21(2): 113 - 121.
[13] Hare J M, Difede D, Heldman A W. Use of stem cells for ischemic cardiomyopathy--reply [J]. JAMA, 2013, 309(14): 1458 - 1459.
[14] Cho Y H, Cha M J, Song B W, *et al*. Enhancement of MSC adhesion and therapeutic efficiency in ischemic heart using lentivirus delivery with periostin[J]. Biomaterials, 2012, 33(5): 1376 - 1385.
[15] Scrima M, De-Marco C, Fabiani F, *et al*. Signaling networks associated with AKT activation in non-small cell lung cancer (NSCLC): new insights on the role of phosphatydil-inositol 3 kinasel[J]. PLoS One, 2012, 7(2): e30427.
[16] Ballard-Croft C, White D J, Maass D L, *et al*. Role of p38 mitogen-activated protein kinase in cardiac myocyte secretion of the inflammatory cytokine TNF-alpha[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001, 280(5): H1970 - H1981.
[17] 宋华培, 黄跃生, 党永明, 等. PI3K/Akt 信号途径抑制烧伤后大鼠缺血缺氧心肌细胞凋亡[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(1): 52 - 55.
[18] 韩冰, 付小兵, 梁雪梅, 等. 烧伤大鼠血清诱导骨髓间充质干细胞分化为表皮细胞和血管内皮细胞的实验研究[J]. 解放军医学杂志, 2004, 29(8): 652 - 654.
[19] Li Y, Yu X, Lin S, *et al*. Insulin-like growth factor 1 enhances the migratory capacity of mesenchyamal stem cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 356(3): 780 - 784.

(**收稿**:2014-11-12;**修回**:2014-12-08)
(编辑 龙 亮)