doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.04.06

❖论著❖

溃疡性结肠炎大鼠中骨髓间充质干细胞 CXCR4 表达的作用及影响研究

杨宏丽,李双玲,杨静,雷晓斐,李坤,徐昌青
(山东省千佛山医院消化内科,山东 济南 250014)

【摘要】**目的**:探究溃疡性结肠炎(UC)大鼠中骨髓间充质干细胞 CXCR4 表达的作用及影响。**方法**:将使用三硝基苯磺酸成功构建 UC 大鼠模型的 90 只雄性 SD 大鼠随机分成 BMSC 组(A 组)、BMSC-CXCR4 组(B 组)、空白组(C 组),每组各 30 只。造模成功后,A 组在其尾静脉注射 BMSC,B 组注射 BMSC-CXCR4,而空白组(C 组)不做任何干预,检测在干预 0 h、8 h、12 h 后三组大鼠血清超氧化物歧化酶(SOD)水平以及炎性因子 IL-1β、TNF-α 的表达水平,并测定干预 12 h 后三组大鼠的大体积分、组织病理学积分、溃疡指数情况,比较体重、结肠长度和脾重。**结果**:干预 0 h,各组大鼠的 SOD 含量、血清 IL-1β 及 TNF-α 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。B 组大鼠血清中 SOD 含量水平明显高于 A 组和 C 组($P<0.05$),且饲养时间越长,大鼠血清中 SOD 含量水平增加越多;而 B 组大鼠血清中 IL-1β、TNF-α 的表达水平明显低于 A 组、C 组($P<0.05$),且随着饲养时间的延长,IL-1β、TNF-α 的水平随之降低。B 组大鼠的体重、结肠长度、大体积分均低于 A 组和 C 组,脾重高于 A 组和 C 组($P<0.05$)。HE 染色结果显示,B 组大鼠的病理组织学积分和溃疡指数均高于 A 组和 C 组($P<0.05$)。**结论**:骨髓间充质干细胞 CXCR4 可用于治疗 UC 大鼠。

【关键词】骨髓间充质干细胞;CXCR4;溃疡性结肠炎;超氧化物歧化酶
【中图分类号】R459.5 【文献标志码】A

Effect and influence of CXCR4 expression in bone marrow mesenchymal stem cells in rats with ulcerative colitis

YANG Hong-li, LI Shuang-ling, YANG Jing, LEI Xiao-fei, LI Kun, XU Chang-qing
(*Department of Gastroenterology, Qianfushan Hospital, Jinan* 250014, *Shandong*, *China*)

【**Abstract**】**Objective**: To explore the role and influence of CXCR4 expression in bone marrow mesenchymal stem cells in rats with ulcerative colitis. **Methods**: We will use trinitrobenzene sulfonic acid successful build big rats UC model into the study, 90 male SD rats were divided into three groups randomly, 30 building success immediately after injection, BMSC group (group A) in the caudal vein injection of BMSC, BMSC-CXCR4 group (group B) were injected into BMSC-CXCR4, and the blank group (group C) did't do any intervention. The levels of serum superoxide dismutase (SOD) and the expression of inflammatory factors IL-1 β and TNF-α were detected at 0 h, 8 h and 12 h after intervention. The general integral, histopathological integral, ulcer index of rats in the three groups were measured after 12 h of intervention. Body weight, colon length and spleen weight were compared. **Results**: There was no significant difference in SOD content, serum IL-1 β and TNF-α in all groups after 0 h of intervention ($P>0.05$). The level of SOD in the serum of rats in group B was significantly higher than that in group A and group C ($P<0.05$). The longer the feeding time was, the more SOD content in serum increased. Moreover, the levels of IL-1β and TNF-α in the serum of rats in group B were significantly lower than those in group A and group C, The levels of IL-1 β and TNF-α decreased with the increase of feeding time ($P<0.05$). The body weight, colon length and gross score of rats in group B were lower than those in group A and group C, and the spleen weight was higher than those in group A and group C ($P<0.05$). HE staining results showed that the histopathological score and ulcer index of rats in group B were higher than those in group A and group C ($P<0.05$). **Conclusion**: CXCR4 of bone marrow mesenchymal stem cells can be used to treat UC rats.

【**Key words**】Bone marrow mesenchymal stem cells; CXCR4; Ulcerative colitis; Superoxide dismutase

溃疡性结肠炎目前被认为是由多种原因相互作用形成的一种具体病因不明的疾病[1]。环境、免疫、遗传等因素与 UC 发生有关,尤其感染或饮食,可诱发肠免疫反应亢进,导致肠黏膜损伤[2]。间充

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2014WS0366);山东省科技发展计划项目(2014GGB1468)
作者简介:杨宏丽(1974-),女,博士,副主任医师。E-mail:wsz7810@163.com

质干细胞是具有免疫调节功能的多能干细胞,可抑制T细胞增殖,影响免疫应答,帮助重建免疫功能[3]。研究[4]表明,炎症反应在调节造血干细胞发生、血管生成以及淋巴细胞等多方面具有重要的作用,各生长因子可调节骨髓间充质干细胞(bone marrow stem cells,BMSCs)中CXCR4的表达,而关于其在UC大鼠中的作用目前研究较少。趋化因子受体CXCR4是趋化因子基质衍生因子-1(CXCL12)的特异性受体,CXCL12对淋巴细胞有趋化作用[5]。本研究拟通过过探究CXCR4表达对UC的影响,以期为UC的后期临床治疗提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料

实验选取90只5~6周龄的清洁级雄性SD大鼠做为研究对象,大鼠体重180~220 g,平均(190.37±5.29)g(华中科技大学同济医学院实验动物中心购入)。所有大鼠标准饲养(湿度60%,温度为23~25 ℃),饲喂自由饮水,日常光照,所有操作遵守动物伦理法。

1.2 方法

1.2.1 慢病毒质粒构建 大鼠外周静脉血抗凝离心后,Ficoll获得单个细胞,Trizol法提取总RNA。反转录,扩增CXCR4基因片段,连入载体,转化后37 ℃培养12 h,取单克隆抗体进行扩增后提取质粒,EcoR I和BamH I双酶切4 h后进行鉴定[6]。

1.2.2 病毒包装及细胞株转染 转染前1 d,用胰蛋白酶消化溶液溶解处于对数生长期的293T细胞,并向DMEM中添加10% FBS(Gibco;批号:20190422),将细胞含量调节至6×10^8个/L,转移细胞至25 cm培养皿中,并在37 ℃、5% CO_2、95%湿度培养箱中孵育。当细胞密度达到65%时,在转染前3 h更换无血清培养基,并使用1.5 mL无菌EP管,将pHelper 2.0载体(10 μg)、Pgc-LV载体(20 μg)、pHelper 1.0载体(15 μg),分别加入2.4 mL Opti-MEM和0.1 mL阳离子脂质体2000试剂内,缓慢摇动并在5 ℃下孵育5 min。上述步骤将DNA稀释液与阳离子脂质体2000稀释液制备成转染复合物。将带有阳离子脂质体转染复合物2000的DNA转移到胚胎肾细胞培养物中,缓慢摇动,用37 ℃、5% CO_2、95%湿度湿度培养箱中培养8 h。DMEM中倒出含有转染混合物,并使用残留的转染液缓慢洗涤3次,然后加入含有10% FBS DMEM25ml的瓶胚肾细胞中,用37 ℃、95%湿度、5% CO_2培养箱中培养48 h,转染72 h后,收集含有病毒的培养基上清液,以3 000 rpm的速度离心10 min,去除沉淀后检测到的病毒滴度高达1.2×10^8 TU/mL,所有病毒溶液都保存在-80 ℃的冰箱中以备后用。DMEM培养基中加入20%优质胎牛血清、0.1 g/L注射用链霉素、1×10^5 U/L注射用青霉素、内皮细胞生长因子、肝素、0.584 g/L谷氨酰胺,传代培养后取对数生长期的第三代BMSC细胞。消化后,制备1.5×10^5个/mL的细胞悬液。按100 μL/孔并将其添加到96孔板中。过夜培养,第二天使用分别包含0、2、4、6、8和10 μg/mL嘌呤霉素的培养基替换孔内的培养基。每天在显微镜下观察细胞状态,最佳浓度是在3~5 d内能够杀死所有细胞的浓度。在1×10^4个/孔的96孔板中接种BMSC,当融合度达到50%时开始转染。将终浓度为50 μg/mL的poly-brene培养液添加到空白孔中,并向每个孔中添加90 μL。在第一个孔中加入10 μL的病毒溶液,将其混合均匀,然后在第二个孔中吸收10 μL,依此类推。最后,观察细胞状态,除去上清液,然后加入新鲜的DMEM。继续在培养箱中孵育72 h,并观察荧光表达[7]。如果在荧光显微镜下可以在细胞和细胞膜表面上观察到绿色荧光,且持续稳定表达,则表明慢病毒已成功转染并表达。见图1、图2。



图1 光镜下观察细胞及细胞膜表面上荧光(×200)

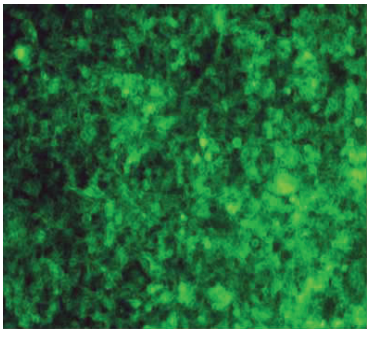


图2 荧光显微镜下观察细胞及细胞膜表面上荧光(×200)

1.2.3 模型构建及干预 采用三硝基苯磺酸进行UC大鼠模型的构建[8],具体操作如下:大鼠腹腔注射3%戊巴比妥钠(0.1 mL/100g)麻醉,在0.25 mL的50%无水乙醇中加入0.6 mL 5%的三硝基苯磺酸溶液,通过1 mL注射器注入到肛门8 cm处的导

尿管内,正常组使用0.85 mL 的生理盐水进行对照,倒置大鼠 60 s 后放回,可自由进食水。模型制备完成 3 d 内,若大鼠出现腹泻、黏液脓血便后,即可判断构建成功。造模成功后按 1×10^6 个/只尾静脉注射 BMSC(转染的空载病毒)或 BMSC-CXCR4 即刻注射,得到 BMSC 组(A 组)以及 BMSC-CXCR4 组(B 组),另一组不做任何干预为空白对照组(C 组)。

1.2.4　指标检测　(1)干预 0 h、8 h、12 h 后检测不同组别大鼠血清 SOD 水平以及炎性因子 IL-1β、TNF-α 的表达水平,所有测定方法严格按照试剂盒上操作进行。(2)组织病理学评估及溃疡指数评估:注射 12 h 后将各组大鼠处死,用苏木精-伊红(HE)染色 1 cm 近端结肠,并在显微镜下观察组织学变化。每个组织样本选择五个切片,并且每个切片随机选择 4 个视野,根据 Siegmund 等[9]的方法进行组织学积分,当两个亚积分相加时,总分为 0 ~ 6 分,0 分为不变,6 分为有广泛的细胞浸润和组织损伤。通过参考 Nirmal 等[10]的方法评估溃疡指数,即通过肉眼观察病变的大小来评估溃疡面积的总和,将损伤的总面积表示为结肠总表面积的百分比。

1.3　统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件对数据进行处理,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间及多组间比较分别采用 t 检验和方差分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　质粒构建结果

DNA 测序检测载体 pLVX-IRES-ZsGreen1 中 CXCR4 基因的序列,若结果正确,则表明构建成功。见图 3。

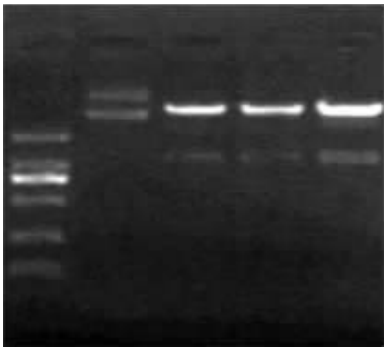


图 3　pLVX-IRES-ZsGreen1-CXCR4 质粒双酶切鉴定

M1 为 marker 条带;1 为空质粒;2、3、4 为构建的质粒(qRCR 检测 CXCR4 mRNA 的表达量)。

2.2　SOD 含量水平比较

干预 0 h 各组大鼠的 SOD 含量比较差异无统计学意义($P>0.05$)。饲养不同时间大鼠体内的 SOD 含量水平不同,饲养时间越长,SOD 含量水平越高,对比分析结果显示,B 组大鼠血清中 SOD 含量水平明显高于 A 组和 C 组,且在 12 h 时三组的 SOD 含量高于 8 h($P<0.05$)。见表 1。

表 1　SOD 含量水平比较($\bar{x}\pm s$,U/mL)

组别	SOD			t 值	P 值
	0 h	8 h	12 h		
A 组($n=30$)	9.0 ± 0.4	9.5 ± 0.2	10.3 ± 0.2	15.492	0.001
B 组($n=30$)	9.1 ± 0.3	9.9 ± 0.3	11.2 ± 0.4	14.241	0.001
C 组($n=30$)	9.0 ± 0.2	9.1 ± 0.1	9.5 ± 0.1	15.492	0.001
F 值	1.843	102.860	310.000		
P 值	0.072	0.001	0.001		

2.3　IL-1β 含量水平比较

干预 0 h 各组大鼠的血清 IL-1β 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。当饲养时间为 8 h 时,B 组大鼠血清中 IL-1β 明显低于 A 组和 C 组,且随着饲养时间的延长,B 组大鼠血清中 IL-1β 含量水平逐渐下降,当饲养 12 h 后,B 组大鼠血清中 IL-1β 含量显著低于 A 组和 C 组($P<0.05$)。见表 2。

表 2　IL-1β 含量水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	IL-1β			t 值	P 值
	0 h	8 h	12 h		
A 组($n=30$)	441.2 ± 13.2	439.2 ± 10.3	412.2 ± 12.1	9.307	0.001
B 组($n=30$)	443.4 ± 11.4	417.1 ± 7.8	341.4 ± 11.2	30.379	0.001
C 组($n=30$)	447.3 ± 10.5	451.3 ± 11.6	443.6 ± 12.9	2.431	0.018
F 值	2.539	89.780	562.80		
P 值	0.063	0.001	0.001		

2.4　TNF-α 水平比较

干预 0 h 各组大鼠的血清 TNF-α 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。当饲养时间为 8 h 时,B 组大鼠血清中 TNF-α 明显低于 A 组和 C 组,且随着饲养时间的延长,B 组大鼠血清中 TNF-α 含量水平逐渐下降,当饲养 12 h 后,B 组大鼠血清中 TNF-α 含量明显低于 A 组、和 C 组($P<0.05$)。见表 3。

表 3　TNF-α 水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	TNF-α			t 值	P 值
	0 h	8 h	12 h		
A 组($n=30$)	78.2 ± 5.0	72.8 ± 3.3	68.3 ± 2.6	5.867	0.001
B 组($n=30$)	76.4 ± 4.9	62.7 ± 2.1	55.6 ± 1.9	13.732	0.001
C 组($n=30$)	77.8 ± 5.3	78.1 ± 4.0	70.5 ± 2.7	8.626	0.001
F 值	1.439	176.000	329.680		
P 值	0.089	0.001	0.001		

2.5　体重、结肠长度、脾重及大体积分比较

B 组大鼠的体重、结肠长度、大体积分低于 A 组和 C 组,脾重高于 A 组和 C 组义($P<0.05$)。见

表4。

2.6 不同组别大鼠组织病理积分及溃疡指数比较

B组大鼠的病理组织学积分(12.57±2.34)和溃疡指数(7.82±1.15)均高于A组(11.44±1.25、7.03±1.01)和C组(11.02±1.18、6.87±0.93)($t=6.860, 7.260, P<0.05$)。见图4-图7。

表4 体重、结肠长度、脾重及大体积分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	体重(g)	结肠长度(cm)	脾重(g)	大体积分(分)
A组($n=30$)	228.74±31.20	7.87±2.24	2.82±1.09	3.21±1.77
B组($n=30$)	169.47±33.32	2.71±1.90	3.79±1.81	4.49±1.80
C组($n=30$)	240.25±30.69	8.11±2.60	2.54±0.84	3.07±0.92
F值	42.910	54.440	7.490	7.630
P值	0.001	0.001	0.001	0.001

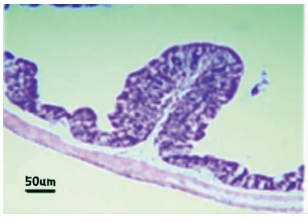


图4 A组结肠粘膜组织(HE×100)
腺体形态完整。

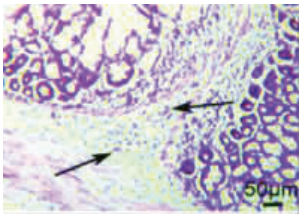


图5 B组结肠粘膜组织(HE×100)
可见炎性细胞浸润(箭头处)。

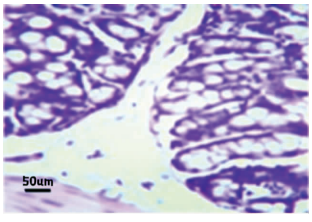


图6 A组结肠粘膜组织(HE×400)
腺体形态完整。

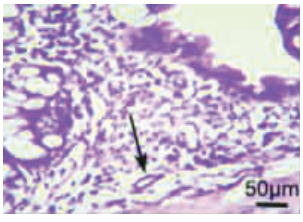


图7 B组结肠粘膜组织(HE×400)
可见炎性细胞浸润(箭头处)。

3 讨论

UC是一种反复发作的慢性疾病,病变明显处可见弥漫性多发糜烂或溃疡[11-12]。临床治疗UC的主要药物有糖皮质激素、柳氮磺胺嘧啶、免疫抑制剂等,但这些均无法有效持续缓解病情,且会导致一系列不良反应的发生。因此,寻找新的治疗方法是临床研究的重点[13]。三硝基苯磺酸诱导的UC模型是一种稳定的模型,可呈现出明显的细胞浸润,分泌大量的Th1型细胞因子[14]。本研究通过直肠灌注三硝基苯磺酸建立UC的大鼠模型,并对骨髓间充质干细胞CXCR4对其作用进行了探究。

间充质干细胞能够分化为骨细胞、脂肪细胞、软骨细胞等非造血干细胞,其移植无法重建血液系统,但可以调节宿主的免疫反应[15]。通过干细胞技术和组织工程技术可将肝细胞定向诱导为特异性细胞,弥补组织缺损和功能障碍的细胞[16]。BMSC是一种分离、纯化、体外培养均较简单的细胞,主要来源于中胚层的干细胞,存在于骨髓中,同时具备多向分化潜能、增殖传代功能较强、无排斥及伦理问题等,是常见的组织工程种子细胞,且在不同条件的影响下,BMSC可向脂肪细胞、成骨细胞、神经细胞或者软骨细胞分化,从而向损伤、炎症的组织迁移。近年来,BMSC因具备多向分化潜能和高度增殖能力,逐渐成为临床首选的治疗干细胞[17]。有学者指出,BMSC的归巢性与其表面表达的趋化因子受体存在密切相关性,利用趋化因子受体与对应的配体发生结合反应,可造成细胞内信号转导,进一步促进细胞迁移并归巢[18]。既有研究[19]表明,受损位置的SDF-1分泌提升后,其移植的BMSC在SDF-1的趋化影响下,能够移动至受损位置,从而达到修复损伤的目的。而SDF-1作为趋化因子蛋白家族成员,其受体为CXCR4,并在BMSC中表达。趋化因子受体CXCR4是调控肠道炎症免疫反应的重要因子,可调控骨髓间充质干细胞动员和迁移。因此,利用CXCR4与SDF-1的结合反应,可有效促进BMSC归巢至受损位置。同时,选择基因技术将BMSC表面的CXCR4进行上调,能提升BMSC的迁移归巢功能。

UC的致病机制之一为巨噬细胞和黏膜上皮细胞产生的炎症细胞因子损害肠道功能[20-21],如白细胞介素(IL)、干扰素(IFN)、肿瘤坏死因子以及转化生长因子-β等。其中IL-1β参与UC的发生及发展的过程,其水平的升高常预示炎症反应[22-23]。TNF-α主要由脂多糖激活的单核巨噬细胞产生,具有广泛的生物学活性,在炎症反应中有重要的调节作用,被认为是介导UC的细胞因子[24]。研究[25]表明,TNF-α在UC患者体内分泌水平明显高于正常人。TNF-α、IL-1β均属于临床常见的促炎症细胞因子,主要由T细胞、巨噬细胞产生,并可诱导、促进炎症反应,损伤肠道黏膜屏障,甚至引发溃疡,提高细胞通透性,造成中性粒细胞大量浸润。本研究发现,移植干细胞能够有效抑制炎症反应,修复大鼠的肠道屏障,且起效较快。B组大鼠的体重、结肠长度、大体积分均低于A组,脾重高于A组;B组大鼠的病理组织学积分和溃疡指数均高于A组($P<0.05$),分析其原因在于SDF-1α和CXCR4互为彼此的唯一受体,均具有较佳的亲和力,因此,局部高浓度的SDF-1α可招募循环中的白细胞到达炎症或受损组织,在肝细胞归巢、药物趋化、肿瘤转移中有重要作用[26]。SDF-1α可对CXCR4产生趋化迁移

作用,沿着 SDF-1α 的生物浓度梯度实现归巢过程。同时 SDF-1/CXCR4 信号轴通过调节核转录因子(NF)-kB 通路,可调节 IL-1β、TNF-α 等炎症因子的表达,缓解炎症反应[27]。此外,血管内皮细胞为 UC 发病的重要因素,蛋白 C 系统(PCS)其主要介体,Lin 等[28]发现 SDF-1/CXCR4 信号轴可以影响 PCS 参与内皮细胞的发病机制,从而减轻炎症性损伤。UC 大鼠炎症反应缓解后,在药物作用下溃疡处损伤得到明显缓解,缓解了肠道功能损伤,加速了恢复。

综合所述,骨髓间充质干细胞 CXCR4 可用于治疗 UC 大鼠,但其作用机制还需要临床作进一步研究。本研究仍存在一定缺陷,例如样本量较少,且观察时间较为短暂,随后临床可纳入更多样本数量,保证其多样性,同时对其结果进行远期观察,从而保证研究结果的有效性及精确性。

参考文献

[1] Lin X, Wang H, Li Y, *et al*. Functional characterization of CXCR4 in mediating the expression of protein C system in experimental ulcerative colitis[J]. Am J Transl Res, 2017, 9(11): 4821 – 4835.

[2] Wang X, Zhu Y, Zhang M, *et al*. The shifted balance between circulating follicular regulatory T cells and follicular helper T cells in patients with ulcerative colitis[J]. Cli Sci, 2017, 131(24): 2933 – 2945.

[3] 赵家锋,焦志勇,罗敏,等. CXCR4 趋化因子拮抗剂 AMD3100 对人羊水干细胞抑制作用的体外实验研究[J]. 临床和实验医学杂志,2019,18(6):587 – 589.

[4] Li L, Chu L, Fang Y, *et al*. Preconditioning of bone marrow-derived mesenchymal stromal cells by tetramethylpyrazine enhances cell migration and improves functional recovery after focal cerebral ischemia in rats[J]. Stem Cell Research Therapy, 2017, 8(1): 112 – 122.

[5] 黄晓萍,张娟,王文平,等. CXCL12 和 CXCR4 对骨髓干细胞向子宫内膜间质细胞趋化的影响[J]. 中国组织工程研究,2019,23(9):1319 – 1323.

[6] 姚心韵,高晓敏,邹晓英,等. 胞内转运对根尖牙乳头干细胞表面 CXC 趋化因子受体 4 表达的影响[J]. 北京大学学报(医学版),2019,51(5):893 – 899.

[7] Tsou L K, Huang Y H, Song J S, *et al*. Harnessing CXCR4 antagonists in stem cell mobilization, HIV infection, ischemic diseases, and oncology[J]. Med Res Rev, 2017, 38(4): 1188 – 1234.

[8] Liu H, Liu H, Deng X, *et al*. CXCR4 antagonist delivery on decellularized skin scaffold facilitates impaired wound healing in diabetic mice by increasing expression of SDF-1 and enhancing migration of CXCR4-positive cells[J]. Wound repair regen, 2017, 25(4): 652 – 664.

[9] Siegmund B, Lehr HA, Fantuzzi G, *et al*. IL-1β-converting enzyme (caspase-1) in intestinal inflammation[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(23): 13249 – 13254.

[10] Nirmal SA, Dhikale RS, Girme AS, *et al*. Potential of the plant Thespesia polulnea in the treatment of ulcerative colintis[J]. Pharm Biol, 2015, 53(9): 1379 – 1385.

[11] 黄少鹏,王晓燕,方超,等. 过表达 CXCR4 的骨髓间充质干细胞移植对抗庆大霉素耳毒作用的研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,32(5):355 – 359.

[12] Deng QJ, Xu XF, 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, 38(2): 1 – 11.

[13] 张莉,顾清,张璐,等. 美沙拉嗪联合嗜热链球菌及复方谷氨酰胺对溃疡性结肠炎患者炎性因子及免疫功能的影响[J]. 川北医学院学报,2019,169(4):325 – 328.

[14] 刘佳丽,杨坤,徐爱玲,等. 不同造模次数对 2,4,6-三硝基苯磺酸/乙醇诱导重症溃疡性结肠炎模型大鼠的影响[J]. 中国组织工程研究,2019,23(27):4363 – 4368.

[15] 杨雷,刘萍,刘暖,等. 蛋白激酶 D1 对骨髓间充质干细胞中 CXCR4 的调控作用[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版),2019,40(4):279 – 287.

[16] 黄钟炼,罗绍伟,林海明,等. SDF-1/CXCR4 介导体外冲击波促进大鼠骨髓间充质干细胞的黏附、迁移作用[J]. 颈腰痛杂志,2019,40(6):721 – 726.

[17] 赵建壹,赵璇,杨洋,等. 间充质干细胞对食管癌 EC1 细胞生物学特性的影响[J]. 中华肿瘤杂志,2019,41(2):97 – 101.

[18] 王志红,林芸,叶海燕,等. 过表达 CXCR4 促进小鼠骨髓间充质干细胞的归巢和增殖[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2019,35(5):393 – 398.

[19] Li Q, Xia S, Fang H, *et al*. VEGF treatment promotes bone marrow-derived CXCR4 + mesenchymal stromal stem cell differentiation into vessel endothelial cells[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(2): 449 – 454.

[20] 陈伟丽,李春耕,王铁钢,等. 健脾平溃汤治疗溃疡性结肠炎急性期的临床观察及对炎症因子的影响[J]. 中国中医急症,2017,26(5):857 – 859.

[21] 史萍慧,温翔. 白头翁汤加减对急性期溃疡性结肠炎患者促炎因子及 NF-κB mRNA 表达的影响[J]. 中国中医急症,2017,26(11):2059 – 2061.

[22] 张炳群. 白头翁汤联合针灸治疗溃疡性结肠炎 29 例观察[J]. 实用中医药杂志,2015,31(2):92 – 93.

[23] 刘长生,张后振,木合塔尔·阿尤甫. 加味白头翁汤保留灌肠治疗溃疡性结肠炎临床观察[J]. 新疆中医药,2015,33(1):17 – 18.

[24] 武涛,相芳,刘静. 黄连水煎液对实验性大鼠溃疡性结肠炎治疗作用的研究[J]. 药学实践杂志,2016,34(1):28 – 31.

[25] 陆红,陈永安,尹秋芳. 平溃方治疗溃疡性结肠炎疗效观察及对相关因子水平影响[J]. 福建中医药,2011,42(2):11 – 12.

[26] 喻晨,李广永,高裕,等. CXCR4 基因过表达对大鼠脂肪源性干细胞归巢修复压力性尿失禁的影响[J]. 宁夏医科大学学报,2019,41(2):121 – 126.

[27] 刘宗超,王寿勇. SDF-1/CXCR4 信号轴通过 NF-κB 通路诱导人退变髓核细胞凋亡[J]. 基础医学与临床,2017,1(11):1529 – 1534.

[28] Lin X, Wang H, Li Y, *et al*. Functional characterization of CXCR4 in mediationg the expression of protein C system in experimental ulcerative colitis[J]. Am J Transl Res, 2017, 9(11): 4821 – 4835.

(收稿日期:2020-05-23　　学术编辑:徐俊荣)