

文章编号:1004-7220(2015)01-0083-06

· 综述 ·

骨髓间充质干细胞的迁移及其相关力/化学因素调控

吴克瘟¹, 郭庆^{1,2}, 罗庆¹, 杨力¹, 宋关斌¹

(1. 重庆大学 生物工程学院, 生物流变科学与技术教育部重点实验室, 重庆 400044; 2. 昆明学院 生命科学与技术系, 昆明 650214)

摘要: 骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一类具有自我更新和多向分化潜能的多能干细胞,在损伤组织的修复和再生中起着重要作用。MSCs从骨髓中动员、进入外周血循环向损伤组织位点定向迁移是其行使损伤组织修复功能的关键环节之一。近年来研究证实,多种力学、化学因素在MSCs向损伤组织位点定向迁移过程中起着重要的调节作用。综述MSCs通过外周血循环向损伤组织位点移动过程中相关力学、化学因素对其迁移行为的影响及其可能的分子机理,以期深入认识理化因素及其耦合对MSCs迁移行为的影响特征,为体外调控MSCs的高效迁移从而更好地应用于临床发挥其组织修复功能提供理论指导。

关键词: 间充质干细胞; 迁移; 组织修复; 力化学调节; 生物力学

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.3871/j.1004-7220.2015.01.083.

Migration and mechanochemical regulation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells

WU Ke-wen¹, GUO Qing^{1,2}, LUO Qing¹, YANG Li¹, SONG Guan-bin¹ (1. Key Laboratory of Biorheological Science and Technology, Ministry of Education, College of Bioengineering, Chongqing University, Chongqing 400044, China; 2. Department of Biological Science and Technology, Kunming University, Kunming 650214, China)

Abstract: Bone marrow-derived mesenchymal stem cells (MSCs) are a kind of multi-functional stem cells with self-renewal and multi-lineage differentiation potentials, which play an important role in repair and regeneration of damaged tissues. The MSCs mobilization from bone marrow and migration through peripheral circulation into injured tissues are a key function of MSCs for tissues repairing. It has been proved in recent years' studies that various mechanical and chemical factors play a significant part in regulating the directed migration of MSCs to the damaged tissue. In this paper, the effects of mechanical and chemical factors on migration of MSCs through peripheral blood circulation to the damaged tissue are reviewed, and the possibly involved molecule mechanisms are discussed, trying to further understand the mechanochemical coupling in this process, and to provide the theoretical guidance for making mechanochemistry-induced efficient migration of MSCs in tissue repair in clinic.

Key words: Mesenchymal stem cells; Migration; Tissue repair; Mechanochemical regulation; Biomechanics

细胞迁移是多细胞生物体的一种重要生命活动,参与机体的多种生理病理过程。越来越多的研究证明,骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cells,

MSCs)在机体损伤组织修复和再生中起着重要作用。在组织修复过程中,MSCs从骨髓中动员、向损伤部位定向迁移是其行使修复功能的前提条件。该

收稿日期:2014-01-13; 修回日期:2014-02-21

基金项目:国家自然科学基金资助项目(11032012,11102240,11272365),高等学校博士学科点专项科研基金资助课题(20130191110029)。

通信作者:宋关斌,教授, Tel:(023)65102507; E-mail:song9973@126.com。

过程包括 MSCs 从干细胞壁龛 (niche) 移出、进入外周血循环、靶向迁移、进入损伤位点、增殖、分化等步骤。在此过程中, MSCs 的行为受到多种微环境因素的调控, 包括化学因素 (如可溶性信号分子)、物理因素 (如基底形态和硬度)^[1] 和机械刺激 (如血液流动产生的剪应力和张应变) 等^[2]。然而, 人们对 MSCs 动员过程的调控, 尤其是影响 MSCs 迁移行为的力学、化学因素及其分子机理还缺乏系统认识。本文主要讨论 MSCs 通过外周血循环向损伤组织位点迁移过程中相关力学、化学因素对 MSCs 迁移行为的影响及其可能的分子机理, 为深入认识这些因素对其迁移行为的影响特征提供理论基础。

1 力学因素对 MSCs 迁移的影响

组织损伤发生后, 骨髓中的 MSCs 感知损伤信号移出骨髓, 进入外周血循环向损伤组织迁移, 与靶组织血管内皮细胞黏附, 并穿过胞外基质屏障, 然后到达损伤组织进行修复。在此过程中, MSCs 的迁移行为受到血流动力作用的影响。

1.1 剪切应力对 MSCs 迁移行为的影响

血流剪切应力是血液流动产生的与血管内皮细胞间的摩擦力。研究已经证实, 剪切应力影响多种细胞的迁移过程。例如, 剪切应力对滋养层细胞^[3]、内皮细胞和平滑肌细胞^[4]的迁移能力都起着重要的调节作用。

目前, 关于剪切应力对 MSCs 迁移行为的影响还少见相关文献报道。本课题组所在实验室利用平行平板流动腔模型, 考察了不同大小剪切应力对人 MSCs 迁移行为的影响; 结果发现, 低剪切应力 (0.2 Pa) 对人 MSCs 的迁移有显著促进作用, 中等强度的剪切应力 (0.5 ~ 1.0 Pa) 对人 MSCs 的迁移没有明显影响, 但高剪切应力 (≥ 2.0 Pa) 对 MSCs 的迁移有明显抑制作用^[5]。高剪切应力虽然抑制 MSCs 的迁移, 但可诱导 MSCs 分泌血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF), 并向内皮细胞分化^[6]。

丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 级联信号通路是介导多种细胞生物学行为的重要信号系统, 是细胞感知胞外信号进行胞内信号转导的重要途径^[7]。本课题组采用免疫染色和免疫印迹 (Western blotting) 方法考察了

MAPK 在剪切应力调节 MSCs 迁移行为中的作用, 发现低剪切力使胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinase 1/2, ERK 1/2)、c-jun N 端激酶 (c-jun N-terminal kinase, JNK) 和 p38 MAPK 的磷酸化水平表达上调, 而高剪切力作用不能激活 MAPK 信号分子。ERK1/2、JNK 和 p38 MAPK 的抑制剂抑制了剪切应力对 MSCs 迁移的促进作用, 并且与剪切应力作用促进 MSCs 分泌基质细胞衍生因子-1 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1)、上调 SDF-1 受体 chemokine (C-X-C motif) receptor 4 (CXCR4) 的表达有关^[5]。Ryu 等^[8]证明, 在 SDF-1 促进人脐带血 MSCs (human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells, hUCB-MSCs) 迁移过程中, ERK1/2 和 p38 MAPK 均起到至关重要的介导作用, 敲除 ERK1/2 或 p38 MAPK 后完全抑制了 hUCB-MSCs 的迁移。与此不同的结果发现, ERK1/2 的抑制剂 PD98059 及 p38 MAPK 的抑制剂 SB203580 处理 MSCs 后, 不影响转录因子 Snail 对其迁移能力的促进作用^[9]。Kang 等^[10]证明, ERK1/2 和 p38 MAPK 信号分子不参与介导血小板来源生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 促进的人脂肪来源 MSCs 的迁移, 而 JNK 的抑制剂处理细胞后完全抑制了其迁移行为。

综上所述, 在细胞感知胞外力、化学信号并产生相应生物学行为响应过程中, MAPK 途径起着重要的信号转导作用。但由于细胞种类、力/化学刺激方式、条件等不同, MAPK 信号转导途径对 MSCs 迁移行为影响的具体机制也不尽相同, 这些信号通过 MAPK 系统中的一条或多条信号转导途径参与调控 MSCs 的迁移行为。目前, 人们对于流体剪切应力调控 MSCs 迁移行为的生物学规律及其详细分子机理的认识还不够全面, 相关研究正在深入进行之中。

1.2 张应变对 MSCs 迁移行为的影响

材料在外力作用下, 位移不变化而几何形状和尺寸发生变化, 这种形变称为应变。在血液循环中, 血管壁承受脉动血流产生的周向张应力形成的应变, 称为血管张应变。从骨髓中动员进入外周血循环向损伤组织位点定向迁移过程中, MSCs 的迁移行为不仅受到血流动力作用产生的剪切应力的影响, 也受到血管周向张应变的影响。

已有研究证明, 张应变刺激对于干细胞的增殖、分

化等多种生物学行为起着重要的调节作用。1.0 Hz、10%应变的短时间(15 min)周期拉伸加载通过局部黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)-ERK1/2 信号途径促进大鼠 MSCs 增殖,但长时间(60 min)的拉伸刺激促增殖效果并不明显^[11]。FAK 也参与调节机械拉伸诱导的人 MSCs 的重排和向肌腱成纤维性的分化^[12],并与 Ras 家族成员 A (Ras homolog gene family member A, RhoA)/Rho 相关蛋白激酶(Rho-associated protein kinase, ROCK)、细胞骨架系统共同组成信号网络感知拉伸刺激,驱动 hMSCs 的肌腱分化^[13]。在力学刺激对 MSCs 迁移行为的影响方面,黎润光等^[14]研究发现,12%张应变刺激可以明显促进 MSCs 的迁移;李晓娜等^[15]也证实,1.0 Hz、10%张应变的拉伸加载能促进大鼠 MSCs 的迁移能力。此外,三维弹性支架形成的张应变也增强了 MSCs 的迁移,有利于 MSCs 应用于组织工程器官的构建^[16]。最新的研究发现,机械拉伸上调皮肤组织 SDF-1 的表达,诱导 MSCs 向皮肤组织迁移^[17]。

总而言之,适宜的张应变刺激能直接或间接地促进 MSCs 的迁移能力。人们借鉴张应变对其他细胞(如内皮细胞、平滑肌细胞等)迁移行为的影响机理,研究张应变促进 MSCs 迁移的分子机制。机械拉伸可以上调基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)的表达,促进内皮细胞的迁移^[18];骨髓或脐带来源的 MSCs 均表达 MMP-2 和膜型基质金属蛋白酶-1(membrane type-1 matrix metalloproteinase, MT1-MMP),通过降解基底膜成分促进 MSCs 迁移^[19]。Kasper 等^[20]详细讨论了 MMP 活性在机械刺激与 MSCs 生物学行为之间的作用。研究发现,拉伸加载后 MSCs 上 MMP-2 和 MMP-9 表达增加,抑制 MMP 表达也抑制了拉伸促进的 MSCs 迁移^[15],表明拉伸通过诱导 MMP-2 和 MMP-9 的表达促进 MSCs 的迁移,这进一步证实了 MMP 在张应变影响 MSCs 迁移行为中的作用。

2 化学因素对 MSCs 迁移的调控

MSCs 通过血液循环向损伤组织迁移过程中,不仅受到血流动力作用产生的力学因素的影响,而且受到血液中多种可溶性化学因子的影响,如细胞因子、炎症因子、生长因子等对 MSCs 迁移行为均有着

重要调节作用,这些力、化学因素共同影响 MSCs 的迁移行为。

2.1 SDF-1/CXCR4 轴对 MSCs 迁移的影响

基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)可以与其受体 CXCR4 结合,形成 SDF-1/CXCR4 信号轴,在调控干细胞定向迁移至靶器官、促进正常组织发育及损伤组织修复的病理生理过程中发挥着重要作用。研究发现,SDF-1 不仅是造血干细胞和祖细胞归巢行为的重要调控者,而且是诱导 MSCs 向损伤心肌组织定向迁移的主要因素,迁移到靶点的 MSCs 进一步以分化和/或旁分泌方式参与损伤组织修复^[21]。此外,损伤肝组织、神经组织的 SDF-1 表达明显增加,诱导 MSCs 表达 CXCR4 受体,并能沿着 SDF-1 浓度梯度迁移至损伤区域发挥修复作用。当 SDF-1/CXCR4 信号轴受干扰后能够阻断这一募集反应,表明 SDF-1/CXCR4 轴也是 MSCs 向损伤肝组织、神经组织定向迁移的重要诱导因素^[22]。在 MSCs 与肿瘤细胞的交互对话中,研究证实,肝癌细胞的条件培养基可以诱导大鼠 MSCs 中 SDF-1 分泌,然后以自分泌方式上调 CXCR4 表达,通过 SDF-1/CXCR4 信号轴促进 MSCs 迁移,并且 ERK1/2 分子在此过程也起着重要的信号传递作用,形成 SDF-1/CXCR4-ERK1/2 信号通路,介导肝癌细胞条件培养基诱导的 MSCs 迁移^[23]。

越来越多的研究已经证明,SDF-1/CXCR4 信号轴调控 MSCs 的迁移过程,进而在机体发育、组织修复以及与干细胞相关的疾病中都发挥着重要作用。随着对 SDF-1/CXCR4 信号研究的不断深入,其在干细胞定向迁移、归巢及增殖、分化等整个过程中的作用及机理将被不断揭示,也将为基于 SDF-1/CXCR4 调节 MSCs 迁移为基础的干细胞疗法提供新的策略和手段。

2.1 骨桥蛋白(osteopontin, OPN)对 MSCs 迁移的影响

OPN 属于小整合素结合配体 N-连接糖蛋白家族,是在多种细胞中广泛表达的一种分泌型磷酸糖蛋白,参与细胞的多种生理病理过程,具有重要的生物学功能。研究证明,OPN 与其受体相互作用参与骨重建、炎症和免疫反应、细胞的募集、骨和血管相关疾病、细胞信号传递、肿瘤细胞的侵袭转移以及一些自身免疫疾病等^[24]。

细胞中 OPN 的表达上调会增加细胞的迁移能力。研究发现,骨细胞在缺氧条件下出现 OPN 表达升高,该条件培养基作用 MSCs 后出现迁移能力显著增加的现象,提示骨损伤后可能通过分泌 OPN 募集 MSCs 参与损伤骨的修复。细胞不仅能通过自身分泌 OPN 增强本身的迁移能力,而且分泌的 OPN 或者外源 OPN 也能作为一种趋化因子影响其它细胞的迁移能力。人肺癌细胞在外源 OPN 作用下,其迁移能力明显增加。外源 OPN 也可通过 MAPK/ERK 信号途径促进黑色素瘤细胞的迁移能力,并且现在临床上常常把血清中 OPN 浓度作为肿瘤诊断及治疗效果评价的指标之一^[25]。在骨髓环境中,骨与骨髓界面存在丰富的 OPN,作为趋化因子诱导造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)归巢,增强 HSC 的迁移能力^[26]。最近,本课题组证实了 OPN 通过诱导其受体 integrin $\beta 1$ 的表达促进大鼠 MSCs 的迁移^[27]。进一步的研究发现,OPN 通过与 integrin $\beta 1$ 结合,激活 FAK、ERK 信号分子,诱导细胞骨架 actin 的重建和伪足的形成,降低细胞硬度,促进大鼠 MSCs 的迁移能力,初步揭示了 OPN 促进 MSCs 迁移的分子机理和细胞力学机理^[28]。

OPN 在细胞迁移中具有重要作用,其与干细胞迁移的关系也受到越来越多的关注。但在 OPN 影响干细胞迁移过程中仍有很多不清楚的地方值得深入考察,如 OPN 有整合素类和非整合素类两类受体,这两类受体在不同细胞中的表达以及与 OPN 的结合模式可能不同;两类受体间的相互影响、相互作用;不同受体介导的下游信号转导途径等,这些研究将有助于全面揭示 OPN 调节干细胞迁移的分子机理。

2.3 其他化学因素对 MSCs 迁移的影响

在 MSCs 从骨髓中动员、通过血液循环迁移过程中,血液中的各种可溶性因子构成了影响 MSCs 生物学行为的主要化学因素。针对化学因子对 MSCs 迁移能力的影响,人们已开展了较为深入的研究。除了上述 SDF-1/CXCR4、OPN 等影响 MSCs 的迁移行为外,大量的研究也证明了其他可溶性化学因子等对 MSCs 迁移行为的重要调节作用,如细胞因子白介素 6(interleukin 6, IL-6)、基质细胞衍生因子 1- β (SDF1- β)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维细胞生长

因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、重组人血小板源性生长因子(PDGF-BB、PDGF-AB)、凝血酶(thrombin)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、肝素结合表皮生长因子(heparin binding EGF, HB-EGF)、转化生长因子- α (transforming growth factor- α , TGF- α)、胰岛素样生长因子-I(insulin-like growth factor-I, IGF-I)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素- γ (interferon- γ , INF- γ)等^[29]。IGF-I 在细胞的增殖、分化和个体发育中起着重要的调控作用,其选择性剪接变异体力生长因子(mechano-growth factor, MGF)是力敏感细胞响应力学刺激产生的一种力效应分子,影响细胞的多种生物学行为。最新的研究发现,外源 MGF 作用明显促进 MSCs 的迁移能力,使细胞骨架发生重构,增加 MSCs 的细胞牵引力和刚度。这些结果提示,MGF 可能通过改变 MSCs 的生物力学特性影响其迁移能力^[30]。

3 结论

MSCs 的自我更新、多向分化潜能及其他诸多优点使其成为损伤组织修复、再生医学等组织工程研究中应用最多的干细胞类型,阐明 MSCs 自我更新、分化、迁移等生物学行为的影响因素及其分子调控机制,对干细胞治疗、组织工程及再生医学等研究领域具有重要的意义。

多种力、化学因素影响 MSCs 的迁移行为。近年来,人们对 MSCs 的迁移及其相关影响因素进行了大量的研究,也取得了很多重要的研究进展,但仍有许多工作还需深入探讨。今后, MSCs 的迁移研究需着重解决以下几个关键问题:

(1) 力学、化学、生物学因素及其耦合对 MSCs 迁移行为的影响特征及规律。目前,人们对于单一因素影响 MSCs 迁移的特征及规律有了较多的认识,但体内 MSCs 所处微环境非常复杂,涉及多种力学、化学、生物学因素的协同作用。关于力学、化学、生物学等多因素耦合对 MSCs 迁移行为的影响,现在还缺乏系统认识,这些研究结果最终将有助于形成完整的力学-化学-生物学信号综合调控网络。

(2) MSCs 迁移分子调控机制的进一步阐明。深入揭示各种因素影响 MSCs 迁移的规律及分子机

理将为体外调控 MSCs 的高效迁移从而更好发挥其组织修复作用提供依据和理论基础, 而且为干细胞治疗、组织工程及修复医学的相关研究提供新思路和新方法。

(3) MSCs 迁移的体内追踪技术研究。目前人们对 MSCs 迁移特征及规律的认识大多来自体外模拟, 对其体内迁移的研究因相关技术手段的局限还涉足甚少, 故体内追踪技术将进一步拓展人们对 MSCs 在体内复杂微环境下迁移过程的认识, 也为 MSCs 的临床应用提供重要指导。

随着人们对 MSCs 相关生物学行为及其分子调控机理研究的不断深入, 影响 MSCs 迁移的各种力学、化学、生物学因素及其耦合作用的综合信号调控网络将会逐步阐明, 这对更好地利用 MSCs 进行组织修复和临床细胞治疗将具有重要意义。

参考文献:

- [1] 李振涵, 孙树津, 龙勉. 微模式化基底上大鼠骨髓间充质干细胞的增殖、分化和迁移[J]. 医用生物力学, 2009, 24(4): 256-262.
- Li ZH, Sun SJ, Long M. Proliferation, differentiation, and migration of rat bone marrow mesenchymal stem cells on micropatterned [J]. *J Med Biomech*, 2009, 24(4): 256-262.
- [2] Conway A, Schaffer DV. Biophysical regulation of stem cell behavior within the niche [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2012, 3(6): 50.
- [3] 邓小燕, 管章委, 刘万钱. 流动剪切应力下体外培养人体滋养层细胞的迁移和 $\beta 1$ 整合素表达[J]. 医用生物力学, 2008, 23(6): 420-423.
- Deng XY, Guan ZW, Liu WQ. Migration and $\beta 1$ integrin expression of cultured human trophoblast cells exposed to flow-induced shear stress [J]. *J Med Biomech*, 2008, 23(6): 420-423.
- [4] 王汉琴, 白玲, 王燕华, 等. 切应力对与内皮细胞联合培养的血管平滑肌细胞粘附的影响及其机制[J]. 医用生物力学, 2007, 22(1): 4-7.
- Wang HQ, Bai L, Wang YH, *et al.* Shear stress-induced regulation of vascular smooth muscle cells adhesion in a coculture system with endothelial cells [J]. *J Med Biomech*, 2007, 22(1): 4-7.
- [5] Yuan L, Sakamoto N, Song GB, *et al.* Low shear stress via MAPK signaling stimulates migration of human mesenchymal stem cells [J]. *Stem Cells Dev*, 2012, 21(13): 2520-2530.
- [6] Yuan L, Sakamoto N, Song GB, *et al.* High-level shear stress stimulates endothelial differentiation and VEGF secretion by human mesenchymal stem cells [J]. *Cell Mol Bioeng*, 2013, 6(2): 220-229.
- [7] Cargnello M, Roux PP. Activation and function of the MAPKs and their substrates, the MAPK-activated protein kinases [J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2011, 75(1): 50-83.
- [8] Ryu CH, Park SA, Kim SM, *et al.* Migration of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells mediated by stromal cell-derived factor-1/CXCR4 axis via Akt, ERK, and p38 signal transduction pathways [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 398(1): 105-110.
- [9] Zha YH, He JF, Mei YW, *et al.* Zinc-finger transcription factor snail accelerates survival, migration and expression of matrix metalloproteinase-2 in human bone mesenchymal stem cells [J]. *Cell Biol Int*, 2007, 31(10): 1089-1096.
- [10] Kang YJ, Jeon ES, Song HY, *et al.* Role of c-Jun N-terminal kinase in the PDGF-induced proliferation and migration of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells [J]. *J Cell Biochem*, 2005, 95(6): 1135-1145.
- [11] Yuan L, Luo Q, Yang L, *et al.* Role of FAK-ERK1/2 signaling pathway in proliferation of rat bone-marrow mesenchymal stem cells stimulated by cyclic stretching [J]. *J Med Biol Eng*, 2013, 33(2): 229-238.
- [12] Xu B, Song G, Ju Y. Effect of focal adhesion kinase on the regulation of realignment and tenogenic differentiation of human mesenchymal stem cells by mechanical stretch [J]. *Connect Tissue Res*, 2011, 52(5): 373-379.
- [13] Xu B, Song G, Ju Y, *et al.* RhoA/ROCK, cytoskeletal dynamics and focal adhesion kinase are required for mechanical stretch-induced tenogenic differentiation of human mesenchymal stem cells [J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(6): 2722-2729.
- [14] 黎润光, 邵景范, 魏明发, 等. 牵张力对体外骨髓间充质干细胞形态、排列及迁移的影响[J]. 生物医学工程与临床, 2011, 15(1): 1-5.
- [15] 李晓娜, 宋关斌, 罗庆. 机械拉伸对骨髓间充质干细胞迁移行为的影响[J]. 中国生物工程杂志, 2012, 32(5): 1-6.
- [16] Rampichová M, Chvojka J, Buzgo M, *et al.* Elastic three-dimensional poly (ϵ -caprolactone) nanofibre scaffold enhances migration, proliferation and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells [J]. *Cell Prolif*, 2013, 46(1): 23-37.
- [17] Zhou SB, Wang J, Chiang CA, *et al.* Mechanical stretch upregulates SDF-1 α in skin tissue and induces migration of circulating bone marrow-derived stem cells into the expand-

- ed skin [J]. *Stem Cells*, 2013, 31(12): 2703-2719.
- [18] Sweeney NV, Cummins PM, Cotter EJ, *et al.* Cyclic strain-mediated regulation of vascular endothelial cell migration and tube formation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 329(2): 573-582.
- [19] Son BR, Marquez-curtis LA, Kucia M, *et al.* Migration of bone marrow and cord blood mesenchymal stem cells in vitro is regulated by stromal-derived factor-1-CXCR4 and hepatocyte growth factor-c-met axes and involves matrix metalloproteinases [J]. *Stem Cells*, 2006, 24(5): 1254-1264.
- [20] Kasper G, Glaeser JD, Geissler S, *et al.* Matrix metalloprotease activity is an essential link between mechanical stimulus and mesenchymal stem cell behavior [J]. *Stem Cells*, 2007, 25(8): 1985-1994.
- [21] Ghadge SK, Mühlstedt S, Ozcelik C, *et al.* SDF-1 α as a therapeutic stem cell homing factor in myocardial infarction [J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 129(1): 97-108.
- [22] Du Z, Wei C, Yan J, *et al.* Mesenchymal stem cells overexpressing C-X-C chemokine receptor type 4 improve early liver regeneration of small-for-size liver grafts [J]. *Liver Transpl*, 2013, 19(2): 215-225.
- [23] Qin X, Luo Q, Zhang B, *et al.* Conditioned medium from hepatocellular carcinoma cells promotes mesenchymal stem cells migration through CXCR4- ERK1/2 signal pathway [J]. *J Biol Res Thessalon*, 2013, 20: 259-269.
- [24] Pagel CN, Wasgewatte Wijesinghe DK, Taghavi Esfandouni N, *et al.* Osteopontin, inflammation and myogenesis; Influencing regeneration, fibrosis and size of skeletal muscle [J]. *J Cell Commun Signal*, 2014, 8(2): 95-103.
- [25] Anborgh PH, Mutrie JC, Tuck AB, *et al.* Pre- and post-translational regulation of osteopontin in cancer [J]. *J Cell Commun Signal*, 2011, 5(2): 111-122.
- [26] Shen Y, Nilsson SK. Bone, microenvironment and hematopoiesis [J]. *Curr Opin Hematol*, 2012, 19(4): 250-255.
- [27] Zou C, Song G, Luo Q, *et al.* Mesenchymal stem cells require integrin $\beta 1$ for directed migration induced by osteopontin in vitro [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2011, 47(3): 241-250.
- [28] Zou CY, Luo Q, Qin J, *et al.* Osteopontin promotes mesenchymal stem cell migration and lessens cell stiffness via integrin $\beta 1$, FAK, and ERK pathways [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 65(3): 455-462.
- [29] Hemeda H, Jakob M, Ludwig AK, *et al.* Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha differentially affect cytokine expression and migration properties of mesenchymal stem cells [J]. *Stem Cells Dev*, 2010, 19(5): 693-706.
- [30] Wu J, Wu K, Lin F, *et al.* Mechano-growth factor induces migration of rat mesenchymal stem cells by altering its mechanical properties and activating ERK pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 441(1): 202-207.

邮箱变更通知

各位审稿专家、读者和作者：

由于编辑部原有电子邮箱 shengwulixue@gmail.com 一直不能稳定工作,本刊编辑部的电子邮箱现改为 shengwulixue@163.com,该电子邮箱自 2015 年起开始使用。不便之处,敬请谅解。

若有问题可以直接和编辑部联系,编辑部电话:(021)23271133。

本刊编辑部