

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.06.046

低氧对 MSCs 增殖和分化的影响

王宇翔 陶树清[△] 卜建龙

(哈尔滨医科大学附属第二临床医学院骨二科 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要:间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是具有自我更新、多向分化和强可塑性的细胞,具有分化为血液、骨、软骨、脂肪、肌肉、表皮、上皮、神经等组织的潜能,受到再生医学研究的关注。目前已有研究表明将 MSCs 移植到多种损伤组织中都能改善损伤组织的功能。文章在简要回顾了低氧环境对 MSCs 增殖和分化的研究内容和有关理论争论基础上重点介绍了缺氧诱导因子(HIF)通路对 MSCs 增殖和分化的影响。文章阐述了低氧环境对 MSCs 向成骨,成软骨,成脂及成神经元方向分化的影响。由于人体组织内生理条件下的氧张力远远小于大气中的氧张力(21%),采用低氧培养 MSCs 的研究方法得出的结论将更加贴近实际 MSCs 在人体内的增殖、分化情况。因此研究 MSCs 在低氧张力环境中增殖、分化的能力将为 MSCs 能成功移植到体内并发挥作用提供保障。

关键词:间充质干细胞;低氧;细胞增殖;细胞分化;再生医学

中图分类号:R329.2,R68 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)06-1177-03

The Impact of Hypoxia on the Proliferation and Differentiation of MSCs

WANG Yu-xiang, TAO Shu-qing[△], BU Jian-long

(The 2nd Department of Orthopedic Surgery, The second affiliated hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150086, China)

ABSTRACT: Mesenchymal stem cells (mesenchymal stem cells, MSCs) have the function of self-renewal, multi-differentiation and strong plasticity, which have the potential to differentiation as blood, bone, cartilage, fat, muscle, epidermis, epithelial, nerve tissue, and have been concerned of regenerationthe medical research. Studies have shown that MSCs transplantation can improve the function of the damaged tissue to a variety of injured tissues. The article briefly reviews the hypoxic environment on the proliferation and differentiation of MSCs content and related theory highlights the controversy on the basis of the hypoxia-inducible factor (HIF) pathway on the proliferation and differentiation of MSCs. The article explains the hypoxic environment of MSCs to differentiate into bone, cartilage, adipogenic differentiation into neurons affect. Under physiological conditions in human tissue oxygen tension is much less than atmospheric oxygen tension (21%), hypoxic of MSCs concluded will be closer to the actual MSCs proliferation and differentiation in the human body. Therefore, study MSCs proliferation, differentiation capacity for MSCs can be successfully transplanted into the body and play a role in providing protection in a low oxygen tension environment.

Key words: Mesenchymal stem cells; Hypoxia; Proliferation; Cell differentiation; Regenerative Medicine

Chinese Library Classification(CLC): R329.2,R68 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2014)06-1177-03

前言

间充质干细胞(MSCs)是来源于中胚层,具有很强的自我复制和多向分化潜能的细胞,由 Friedenstein 等在 1966 年首次在骨髓中发现并描述。之后直至 1999 年 Pittenger 等才证实 MSCs 是确实存在的干细胞而非由多系祖细胞组成的混合物^[1]。在随后的研究中发现 MSCs 具有分化为血液、骨、软骨、脂肪、肌肉、表皮、上皮、神经等组织的潜能。随着组织细胞工程学和基因工程学的发展,具有多项分化潜能的 MSCs 在组织工程、基因治疗及再生医学等方面的应用已成为研究的热点。虽然

MSCs 在体内分布广泛,但是细胞数量很少,因此在 MSCs 的应用过程中体外扩增便成了必不可少的步骤。细胞微环境重要的部分 - 氧张力被认为是影响细胞生物学行为的重要因素,而目前相关研究均认为,细胞在体内的氧张力低于大气中的氧张力(21%),此外机体病理状态下组织氧张力将更低。关于低氧张力环境下 MSCs 增殖和各向分化影响的研究,将为 MSCs 应用于再生医学治。

实验和临床研究虽已证实 BMSs 可促进骨修复、增加骨量,并应用于单纯骨折、骨质疏松骨折的保守治疗和手术治疗。但目前骨髓腔内低氧张力的微环境是如何调控 MSCs 增殖及干细胞属性的保持机制还不清楚,这是当前 MSCs 研究的重要问题之一。

诸多学者的实验研究表明 MSCs 在低氧张力的环境中的增殖能力是增强的,如 Dos^[2]等的研究结果证明低氧张力条件

作者简介:王宇翔(1979-),男,硕士研究生,主要研究方向:微环境对骨髓间充质干细胞分化的影响,电话:13091727455,

E-mail:wyx1997@163.com

△通信作者:陶树清, E-mail: taoshuqing@yahoo.com.cn

(收稿日期:2013-05-16 接受日期:2013-06-10)

下培养的 MSC 指数增长期开始的要早,且在整个低氧培养的过程中的每个时间点获得的细胞数都较常氧培养条件下多, MSCs 营养物质的消化也相对增多。Hung^[3]等实验表明在 1% 氧张力条件下培养 7 天的 MSCs 增殖能力有所提高,分析细胞因子抗体的数量发现,一些生长因子在 17 天低氧培养后上调,因此推测生长因子的表达差异也许能解释低氧条件下 MSCs 的增殖能力增强的原理。低氧张力培养条件不仅可以增加 MSCs 的增殖的细胞数量, Jin^[4]等研究结果还证明其可以增加 MSCs 的增殖次数,减缓细胞的衰老程度,并推测这写生物学行为和 P16 基因的表达下调有关。

近年来,缺氧诱导因子(HIF)通路倍受关注,很多研究表明低氧张力促进 MSCs 增殖的部分作用是通过 HIF 通路完成的。但有些学者的实验研究得到了不一致甚至是相反的结论。Tamama^[5]等的研究表明,低氧诱导的 MSCs 的集落形成不依赖于 HIF 通路。而 Das^[6]等研究表面低氧(1%)预处理(24h)可上调大鼠 BMSCs 的葡萄糖摄取和代谢能力,其机制涉及 HIF-1mRNA 及其下游基因 Glut-1mRNA 的表达上调,但增殖能力较常氧组无明显变化。Holzwarth^[7]等实验证实, MSCs 培养环境的氧张力从 21% 降至 1% 后, HIF-1 α 被诱导表达,同时 MSCs 的形态明显变为更短更扁, MSCs 并没有象 21% 的氧气环境下那样迅速增殖并积累在 G1 期。这些结果通过不同的方面说明低氧张力激活 HIF 通路,但是该通路对细胞增殖作用不明显或有抑制细胞增殖的作用。

1 低氧张力对 MSCs 分化的影响

1.1 低氧对 MSCs 成骨分化的影响

MSCs 用于治疗骨缺损需首先分化成成骨细胞,对 MSCs 在骨髓腔内低氧张力的环境中成骨分化的特点和调控机制目前仍不清楚,这也是 MSCs 应用于临床治疗需要解决的一个重要问题。

Lennon^[8]等发现 5% 氧张力培养下增殖的 MSCs 成骨分化能力更强,且成骨细胞的生物学活性及表面标志物表达更多,钙沉积更快, ALP 生成更多,骨形成更快、更多。Sheehy^[9]等通过茜素红染色、碱性磷酸酶活性和检测 I 型胶原蛋白等方法得到了 5% 氧张力对 MSCs 的成骨分化有促进作用的结论。有很多研究者发现不同低氧张力培养环境或低氧处理有助于 MSCs 向成骨方向分化。HIF-1 α 这种低氧环境下表达会增加的因子可诱导 MSCs 的成骨细胞基因过度表达^[10],而核心结合因子 $\alpha 1$ (Cbf $\alpha 1$) 这种转录调控因子在 Huang^[11]等的实验中被发现参与成骨分化,该研究结果还表明了低氧是可以促进 ALP 活性增加、Col I/III 的产生和 Cbf $\alpha 1$ mRNA 及 HIF-1 α mRNA 的表达增加。从这些研究结论看,低氧张力是有助于 MSCs 向成骨方向分化的,而且增强了分化后成骨细胞的能力,其部分作用是通过 Cbf α 和 HIF-1 α 来完成的,但 Huang^[11]等还认为 Cbf $\alpha 1$ 可能会受到 HIF-1 α 的负面调控,因此是否存在类似反馈的机制还有待研究。

对于低氧张力对 MSCs 的成骨分化有促进作用的观点,有很多研究者的实验研究得出了不一样的结果。Tamama^[5]等实验证实低氧张力可逆性的降低 MSCs 向成骨方向分化,而且证

明此过程的发生取决于 HIF 通路。Potier^[12]等的实验结果表明,低氧环境培养可致成骨细胞的标记持续下降。是同样 1% 氧张力王庆德^[13]等研究 hMSCs 在此氧张力环境下成骨分化被抑制, ALP、OC(骨钙素)、COL1A2(I 型胶原蛋白)及 BSP(骨粘连蛋白) mRNA 表达量都比常氧环境下低。在 2% 氧张力的环境中大鼠的 MSCs 成骨分化受抑制,而且成骨细胞的功能也受到影响, 2% 和 5% 氧张力比 20% 氧张力环境中培养成骨细胞的矿化骨结节分别下降了 11 倍和 1.7 倍, 0.2% 的氧张力环境中成骨细胞几乎不形成骨结节^[14,15]。值得关注的是 Utting^[15]等的研究结果表明,低氧使成骨细胞处于一种静止状态。

1.2 低氧张力对 MSCs 成软骨分化的影响

软骨组织的生存环境为低氧分压的环境, MSCs 在低氧张力的环境中能否分化为成软骨细胞以及分化的量的多少都对 MSCs 修复软骨组织有着很大的影响。

Gao 等实验研究得出低氧张力环境对 MSCs 的软骨方向分化有促进作用的结论。5% 氧张力环境下培养羊骨髓 MSCs 的软骨方向分化能力增强^[17], Krinner^[18]等将 MSCs 的成软骨分化的最佳氧张力定为 10%-11%。对于在低氧环境中表达增多的 HIF-1, 在 5% 氧张力的环境中对 MSCs 分化成软骨细胞有促进作用^[19]。Kanichai^[20]等证实低氧张力诱发 AKT 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶的磷酸化增加,进而激活的下游 HIF-1 是 MSCs 成软骨分化的一个重要因素。

1.3 低氧张力对 MSCs 成脂方向及神经元方向分化的影响

在 MSCs 成脂分化的问题上,有学者研究发现低氧张力对 MSCs 的成脂肪细胞方向分化有抑制作用,这种作用是可逆的,而且与未折叠蛋白反应(UPR)的激活有关^[5]。也有学者研究结果证明,低氧环境下用成脂培养基培养的 MSCs 脂滴数目是常氧条件下的 5~6 倍^[21],还有学者直接得出低氧对 MSCs 的成脂肪细胞分化有促进作用的结论^[19]。同样对于低氧张力环境下 MSCs 成脂分化是增强还是减弱仍在证明的过程中。

对被认为是无再生能力的神经元来说, MSCs 移植修复应当说是一个治疗神经系统疾病的希望。已有实验证明 MSCs 可以分化为多巴胺能神经元和胆碱能神经元^[22,23],而且在低氧张力的条件下得到分化的神经元的数量明显比常氧条件下多,这不仅使移植到神经元损伤部位的 MSCs 存活、增殖,也是治疗帕金森氏病、阿尔茨海默病及缺血性中风等危害老年人生活质量的疾病的一个新方向。

2 小结

氧是生命体生存的必要条件,也是细胞发挥生理功能的一种重要调节因素。低氧也是生命发育的基本环境,同时也是人体的一种生理或病理现象,是人体组织内 MSCs 存活微环境中重要的组成部分。目前低氧培养的研究多见于软骨细胞、真皮成纤维细胞、干细胞、内皮细胞等,对存在于人体组织中也处于低氧状态的 MSCs 来说,采用低氧培养 MSCs 的研究方法得出的结论将更加贴近实际 MSCs 在人体内的增殖、分化情况。

干细胞移植在再生医学中的运用是目前研究的热点, MSCs 存在于人体诸多组织中,并具有多向分化能力,是再生医学中较理想的种子细胞,因此其移植的相关研究也倍受关

注。根据目前的研究结果普遍认为低氧环境对 MSCs 的增殖是有促进作用的,并且对细胞的分裂次数也有影响。不同的低氧分压对 MSCs 的增殖促进程度也是不一样的,但还没有一个全面的系统的研究证明氧张力的改变与 MSCs 增殖能力有何关系。HIF 通路是近年来研究的热点,但针对 HIF 通路在低氧张力环境下对 MSCs 增殖的影响还是有分歧的。大多数研究者认为 HIF 通路在 MSCs 增殖过程中起重要作用,而且是正向的促进作用,但也有研究结果表明 HIF 通路对 MSCs 在低氧张力环境中增殖不起促进作用。对于 MSCs 在低氧张力环境中成骨分化能力的研究结果也是相差甚远。有研究表明低氧张力能够促进 MSCs 的成骨分化,并且成骨细胞的细胞功能也有所增强,但是对于同样的低氧张力环境也有研究证明 MSCs 的成骨分化是减弱的、分泌蛋白的量也是减少的。值得注意的是 30 等的研究结果表明低氧张力环境使成骨细胞处于一种静止状态,沿该思路来研究低氧张力对 MSCs 成骨分化及成骨细胞的活性影响可能有一些进展。对于 MSCs 分化成软骨细胞、脂肪细胞和神经元细胞的研究也取得了很大的进展,这将为 MSCs 移植治疗相关疾病奠定良好的理论基础。

虽然目前低氧张力环境对 MSCs 增殖、分化的研究结果有一定偏差,缺乏一致性,但可以明确的是氧张力对 MSC 的生物学作用及其在再生医学中的运用是不可忽视的。对于损伤组织低氧张力环境的特性,将 MSCs 在低氧环境中的生物学特性以及分化能力研究清楚是必要的。低氧张力对 MSCs 的增殖、各向分化是促进作用,还是抑制作用还需要更多、更全面的研究来证实,其机制也将是控制 MSCs 在损伤组织发挥作用的根本。

参考文献(References)

- [1] Pittenger M, Mackay A, Beck S, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells[J]. Science, 1999, 284: 143-147
- [2] Dos Santos F, Andrade PZ, Boura JS, et al. Ex vivo expansion of human mesenchymal stem cells: a more effective cell proliferation kinetics and metabolism under hypoxia [J]. Cell Physiol, 2010, 223(1): 27-35
- [3] Hung SP, Ho JH, Shih YR, et al. Hypoxia promotes proliferation and osteogenic differentiation potentials of human mesenchymal stem cells[J]. Orthop Res, 2012, 30(2): 260-266
- [4] Jin Y, Kato T, Furu M, et al. Mesenchymal stem cells cultured under hypoxia escape from senescence via down-regulation of p16 and extracellular signal regulated kinase [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 391(3): 1471-1476
- [5] Tamama K, Kawasaki H, Kerpedjieva SS, et al. Differential roles of hypoxia inducible factor subunits in multipotential stromal cells under hypoxic condition[J]. Cell Biochem, 2011, 112(3): 804-817
- [6] Das R, Jahr H, van Osch GJ, et al. The role of hypoxia in bone marrow-derived mesenchymal stem cells: considerations for regenerative medicine approaches[J]. Tissue Eng Part B Rev, 2010, 16(2): 159-168
- [7] Holzwarth C, Vaegler M, Gieseke F, Pfister SM, Handgretinger R, Kerst G, Muller I. Low physiologic oxygen tensions reduce proliferation and differentiation of human multipotent mesenchymal stromal cells[J]. BMC Cell Biol, 11: 11, 2010
- [8] Lennon D, Edmison J, Caplan A, et al. Cultivation of rat marrow-derived mesenchymal stem cell in reduced oxygen tension: effects on in vitro and in vivo osteochondrogenesis [J]. Cell Physiol, 2001, 187: 345-355
- [9] Sheehy EJ, Buckley CT, Kelly DJ. Oxygen tension regulates the osteogenic, chondrogenic and endochondral phenotype of bone marrow derived mesenchymal stem cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 417(1): 305-310
- [10] Zou D, Han W, You S, et al. In vitro study of enhanced osteogenesis induced by HIF-1 α -transduced bone marrow stem cells[J]. Cell Prolif, 2011, 44(3): 234-243
- [11] Huang J, Deng F, Wang L, et al. Hypoxia induces osteogenesis-related activities and expression of core binding factor $\alpha 1$ in mesenchymal stem cells[J]. Tohoku J Exp Med, 2011, 224(1): 7-12
- [12] Potier E, Ferreira E, Andriamanalijaona R, et al. Hypoxia affects mesenchymal stromal cell osteogenic differentiation and angiogenic factor expression[J]. Bone, 2007, 40(4): 1078-1087
- [13] 王庆德, 杨述华, 等. 低氧抑制人骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2008, 2, 55
Wang Qing-de, Yang Shu-hua, et al. Hypoxia inhibition of human bone marrow mesenchymal stem cells into osteoblast differentiation [J]. Huazhong University of Science and Technology University (Medical Sciences), 2008, 2, 55
- [14] 郭峰, 王坤, 张翠改. 缺氧对大鼠骨髓间充质干细胞骨向诱导分化过程中碱性磷酸酶活性的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, Jul, 19(20)
Guo Feng, Wang Gun, Zhang Cui-gai. Hypoxia induced differentiation of rat bone marrow mesenchymal stem cells in bone alkaline phosphatase activity[J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2010, 19(20)
- [15] Utting JC, Robins S P, Brandao-Burch A, et al. Hypoxia inhibits the growth, differentiation and bone-forming capacity of rat osteoblasts [J]. Experimental Cell Research, 2006, 312(10): 1693-1702
- [16] Gao F, Hu XY, Xie XJ, et al. Heat shock protein 90 protects rat mesenchymal stem cells against hypoxia and serum deprivation-induced apoptosis via the PI3K/Akt and ERK1/2 pathways[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2010, 11(8): 608-617
- [17] Zscharnack M, Poesel C, Galle J, et al. Low oxygen expansion improves subsequent chondrogenesis of ovine bone-marrow-derived mesenchymal stem cells in collagen type I hydrogel [J]. Cells Tissues Organs, 2009, 190(2): 81-93
- [18] Krinner A, Zscharnack M, Bader A, et al. Impact of oxygen environment on mesenchymal stem cell expansion and chondrogenic differentiation[J]. Cell Prolif, 2009 42(4): 471-484
- [19] 曾文, 张伟, 王君, 等. 低氧通路对骨髓间充质干细胞多向分化能力的影响[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2011, 7(31)
Zeng Wen, Zhang Wei, Wang Jun, et al. Effects of hypoxia pathway on multipotential differentiation of bone marrow stromal stem cells [J]. Journal of Shanghai Jiaotong University, 2011, 7(31): 913-917
- [20] Kanichai M, Ferguson D, Prendergast PJ, et al. Hypoxia promotes chondrogenesis in rat mesenchymal stem cells: a role for AKT and hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α . J Cell Physiol [J]. Journal of Shanghai Jiao Tong University (Medical Science Edition), 2008, 216(3): 708-715

- PRSS2-ERG fusion high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and potential clinical implications [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14: 3380-3385
- [10] Scott A, Bharathi Laxman, et al. Role of the TMPRSS2-ERG Gene Fusion in Prostate Cancer[J]. Neoplasia, 2008, 10: 177-188
- [11] Perner S, Mosquera JM, Demichelis F, et al. TMPRSS2-ERG fusion prostate cancer: an early molecular event associated with invasion[J]. Am J Surg Pathol, 2007, 31: 882-888
- [12] Evren S, Dermen A, Lockwood G, et al. mTOR-RAPTOR and 14-3-3sigma immunohistochemical expression in high grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic adenocarcinomas: a tissue microarray study[J]. J Clin Pathol, 2011, 64: 683-688
- [13] Robert E, George Zotalis. Morphoproteomic Confirmation of a Constitutively Activated mTOR Pathway in High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia and Prostate Cancer [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2008, 1: 333-342
- [14] Elkahwaji JE, Hauke RJ, et al. Chronic bacterial inflammation induces prostatic intraepithelial neoplasia in mouse prostate[J]. British Journal of Cancer, 2009, 101: 1740-1748
- [15] Michael J, Mathew C, et al. Disruption of a Sirt1 Dependent Autophagy Checkpoint in the Prostate Results in Prostatic Intraepithelial Neoplasia Lesion Formation [J]. Cancer Res, 2011 February 1, 71(3): 964-975
- [16] Sang Hyun Lee, George Poulgiannis, et al. A constitutively activated form of the p110 β isoform of PI3-kinase induces prostatic intraepithelial neoplasia in mice[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(24): 11002-11007
- [17] Kronz JD, Allan CH, Shaikh AA, et al. Predicting cancer following adiagnosis of high-grade prostatic intrathelial neoplasia on needle biopsy :data on men with more than one follow up biopsy [J]. Am J Surg Pathol, 2001, 25(8): 1079-1085
- [18] Antonelli A, Tardanico R, Giovanessi L, et al. Predicting prostate cancer at rebiopsies in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: a study on 546 patients. Prostate Cancer[J]. Prostatic Dis, 2011, 14: 173-176
- [19] Montironi R, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, et al. Mechanisms of disease: high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and other proposed preneoplastic lesions in the prostate[J]. Nat Clin Pract Urol, 2007, 4: 321-332
- [20] Bish ara T, Ramn an i DM, Ep stein JI, et al. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: risk of cancer on repeat biopsy related to number of involved cores and morphologic pattern [J]. Am J Surg Pathol 2004, 28(5): 629-633
- [21] Godoy G, Taneja SS. Contemporary clinical management of isolated high-grade prostatic intrathelial neoplasia [J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2008, 11(1): 20-31
- [22] Guillaume Ploussard, Gwendoline Plennevaux, et al. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation on initial 21-core extended biopsy scheme: incidence and implications for patient care and surveillance [J]. World J Urol, 2009, 27(5): 587-592
- [23] Weinstein MH, Epstein JI. Significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy[J]. Hum Pathol, 1993, 24(6): 624-629
- [24] San Francisco IF, Olumi AF, Kao J, et al. Clinical management of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia as diagnosed by extend needle biopsies[J]. BJU Int, 2003, 91(4): 350-354
- [25] Bostwick DG, Liu L, Qian J, et al. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia[J]. Rev Urol, 2004, 6(4): 171-179
- [26] Aldo V Bono, Roberta Mazzucchelli, et al. Bicalutamide 50 mg monotherapy in patients with isolated high-grade PIN: findings in repeat biopsies at 6 months[J]. J Clin Pathol, 2007, 60: 443-446

(上接第 1179 页)

- [21] Ren H, Cao Y, Zhao Q, et al. Proliferation and differentiation of bone marrow stromal cells under hypoxic conditions [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 347(1): 12-21
- [22] 赵彤, 李海生, 朱玲玲, 等. 低氧促进 hMSCs 向多巴胺能神经元分化[J]. 基础医学与临床, 2007, 4(27): 377-381
- Zhao Tong, Li Hai-sheng, Zhu Ling-ling, et al. Hypoxia promotes hMSCs differentiation to dopaminergic neurons [J]. Preclinical and clinical, 2007, 4(27): 377-381
- [23] 李海生, 牟心红, 孟祥艳, 等. 低氧对人骨髓间充质干细胞向胆碱能神经元分化的影响[J]. 武警医学院学报, 2010, 9: 681-684+676
- Li Hai-sheng, Mu Xin-hong, Meng Xiang-Yan, et al. Effect of hypoxia on human bone marrow mesenchymal stem cells to the cholinergic neuronal differentiation Journal of Logistics University of Capf(Medical Sciences), 2010, 9: 681-684+676