

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.05.051

丝氨酸蛋白酶抑制剂 PN-1 的研究进展 *

郭振丰^{1,2} 李天时¹ 其力木格¹ 周婉祎¹ 李雪莲^{1,3Δ}

(1 哈尔滨医科大学药理学教研室 黑龙江 哈尔滨 150081; 2 内蒙古民族大学第二临床医学院 内蒙古林业总医院 内蒙古 牙克石 022150; 3 心血管药物研究教育部重点实验室 黑龙江省生物医药工程重点实验室 - 省部共建国家重点实验室培育基地 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:丝氨酸蛋白酶抑制剂 PN-1, 由 SERPINE2 基因编码, 是丝氨酸蛋白酶抑制剂超家族中的一员, 是由多种细胞分泌的单链糖蛋白。PN-1 在血浆中表达很少, 但在多种器官和细胞类型中均有发现, 在许多生物事件中发挥着重要的调节作用。PN-1 在血液凝集、免疫反应、纤溶、血管发生、炎症和肿瘤抑制等一系列生理病理过程中发挥着重要作用。近年来对 PN-1 的研究, 日益受到人们的关注, 本文将主要综述 PN-1 在循环系统、肿瘤、神经系统以及肺部相关疾病中的最新研究进展及作用。

关键词:蛋白连接酶 -1; 丝氨酸蛋白酶抑制剂; 肿瘤; 神经; 肺部相关疾病

中图分类号:R966 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)05-989-04

Study on Serine Protease Inhibitor PN-1 *

GUO Zhen-feng^{1,2}, LI Tian-shi¹, Qi-li Mu-ge¹, ZHOU Wan-yi¹, LI Xue-lian^{1,3Δ}

(1 Department of Pharmacology, Harbin Medical University, Heilongjiang, Harbin, 150081, China;

2 The second Clinical Medical School of Inner Mongolia University for Nationalities Inner Mongolia Forestry General Hospital Inner, Yakeshi, Mongolia, 022150, China;

3 State-Province Key Laboratories of Biomedicine-Pharmaceutics of China, Key Laboratory of Cardiovascular Research, Ministry of Education Harbin, Heilongjiang, 150081, China)

ABSTRACT: Serine protease inhibitor nexin-1 (PN-1) is encoded by the SERPINE2 gene. It belongs to a member of serine protease inhibitor superfamily, and is a kind of glycoprotein which is secreted by a variety of cells. PN-1 is a serpin that is barely detectable in the plasma but is discovered in many organs and cell types, which plays a key role in the physiological and pathological processes, such as the blood coagulating, immunoreactions, plasmin fusion, inflammation and tumor suppressor. In recent years, the research of PN-1 has been paid more attention to. This article will summarize the latest research progress of PN-1 in the circulatory system, cancer, nervous system and lung-related diseases.

Key words: Protease nexin-1; Serine proteinase inhibitor; Tumour; Nervous system; Lung related diseases

Chinese Library Classification(CLC): R966 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)05-989-04

前言

丝氨酸蛋白酶抑制剂 PN-1, 又称蛋白酶连接蛋白 -1 (Protease nexin-1), 是由多种细胞分泌的单链糖蛋白, 属于丝氨酸蛋白酶抑制剂超家族中的一员, 由 SERPINE2 基因编码。最早的丝氨酸类蛋白酶抑制剂是由 Fermi 和 Pernossi 等人于 1894 年在人类血液中发现^[1], Shultze 等人于 1955 年分离得到并命名为 α 1PI^[2]。Hunt 和 Dayhoff 根据 α 1PI 与卵清蛋白和 ATIII 的序列相似性从而证明了丝氨酸蛋白酶抑制剂家族的存在^[3]。PN-1 可以由成纤维细胞分泌^[4], 在多种细胞类型中均有表达^[5], 如血管平滑肌细胞^[6], 内皮细胞^[7], 成纤维细胞^[4], 血小板颗粒^[8], 肿瘤细胞和神经及生殖系统, 正常生理条件下在血浆中很少表达, 也可作为早期诊断肿瘤转移的标志物^[9]。本文将详细介绍与

PN-1 相关的血管系统, 肿瘤, 神经和肺部相关疾病中的研究进展。

1 PN-1 与循环系统

1.1 PN-1 在血管生成中的作用

PN-1 是血管生成中重要的参与者, 研究发现 PN-1 在组织损伤部位往往高度表达^[9]。Sonia Selbonne 等人发现 PN-1 抑制血管内皮生长因子诱导的血管内皮细胞的增殖, 迁移和毛细血管的形成, 最终产生抗血管生成的作用^[9]。PN-1 可以结合于内皮细胞表面的氨基葡聚糖, 这是 PN-1 产生抗血管活性所必不可少的, 然而这种作用与其蛋白酶抑制活性并无关系。这种相互作用导致了内皮细胞反应的负调节和抑制了血管生成过程^[9]。Sonia Selbonne 等人的最新研究结果显示 PN-1 调节视网膜血

* 基金项目: 中国博士后科学基金第五批特别资助(2012T50355); 黑龙江省博士后科研启动基金项目(LBH-Q13112)

作者简介: 郭振丰(1988-), 女, 硕士研究生, 主要研究方向: 心血管药理学, E-mail: 229349291@qq.com

Δ 通讯作者: 李雪莲, 女, 硕士生导师, 副教授, 主要研究方向: 心血管药理学, 电话: 0451-86671354, E-mail: cexueer@163.com

(收稿日期: 2016-03-21 接收日期: 2016-04-18)

管的发育,在生理情况下,PN-1 强烈的限制了视网膜血管生成,这就提示对 PN-1 表达的调节,可以代表调节血管生成的一种新方式^[10]。

PN-1 在血管平滑肌细胞严格调控的方式下表达,PN-1 和细胞敏感的外源性凝血酶和内源性凝血酶原激活物有很好的相关性^[6,11]。研究结果显示,PN-1 也具有调节血管平滑肌细胞的粘附,传播,迁移等功能。在大鼠主动脉平滑肌细胞中,PN-1 具有抑制外源性凝血酶的功能,凝血酶和血管平滑肌细胞在血管反应中具有至关重要的作用^[12]。新的证据表明,PN-1 直接与玻连蛋白结合并且具有很高的亲和性^[13]。PN-1 表达的增加在细胞与玻连蛋白之间产生了特定缺陷,使得整合素在玻连蛋白上调节细胞间结合和迁移的作用被废除,这表明 PN-1 与玻连蛋白直接调控细胞间相互作用,这就提示 PN-1 可能在再狭窄和动脉粥样硬化过程中具有重要调节作用^[12]。

1.2 PN-1 在凝血过程中的作用

PN-1 属于丝氨酸蛋白酶抑制剂 E 家族,主要抑制组织型纤溶酶原激活物(tPA)和尿激酶纤维蛋白溶酶原激活剂(uPA),纤溶酶和凝血酶等^[14]。

尽管 PN-1 不属于血浆蛋白,但 PN-1 储存在血小板的 α 颗粒中,参与体内溶栓过程,是纤溶系统的一个新的重要调节因素,具有抗凝血和抗血栓形成的特性。当血小板活化时释放大量的 PN-1,产生对 uPA 和纤溶酶的抑制作用,最终达到抗纤维蛋白溶解和抗血栓形成作用^[14]。PN-1 能有效的抑制凝血酶活性影响到血栓形成和纤维蛋白溶解^[9,14]。抑制 PN-1 可以促进内源性和外源性 tPA 介导的纤维蛋白溶解,并可增强血栓溶解剂的治疗功效。总之,研究表明,PN-1 在对抗血栓形成过程具有关键的保护作用,确定 PN-1 的表达或功能修饰是否可能构成血管血栓形成的风险因素将很有意义。

1.3 PN-1 与心血管系统

PN-1 在心血管系统中的作用还有待进一步研究,目前仅限于关于主动脉的研究,Delphine Gomez 等^[15]人的研究表明 PN-1 在人类升主动脉产生的慢性动脉瘤中和在主动脉夹层中的表达具有明显的区别。结果显示表观遗传学调节 PN-1 的过表达促进了一种抗蛋白水解血管平滑肌表型的发展,并且能够促进渐进性动脉瘤扩张,而缺少这种抗蛋白水解血管平滑肌在主动脉夹层中则会导致血管的急性壁破裂。

2 PN-1 与肿瘤细胞

2.1 PN-1 与乳腺癌

通过活检发现,PN-1 在人类乳腺癌中的表达较正常乳腺组织有所升高^[16]。同时也发现,在高转移 MDA-MB-231 乳腺癌细胞系中 PN-1 表达的升高较无生癌性的细胞系更加明显^[16]。在乳腺癌肿瘤发生过程中,PN-1 表达的增加有助于 PAI-1 和 uPA 介导的肿瘤细胞运动性和迁移性,这将促进形成转移性表型肿瘤。Berengere Fayard 等人^[17]进一步发现 PN-1 通过 LRP-1 介导 MMP-9 的表达升高来调控乳腺癌转移。分析 126 位乳腺癌患者发现这些乳腺癌患者 PN-1 表达均升高,并且具有向肺转移的更高可能性,这些结果表明,PN-1 有可能成为乳腺癌治疗的预后标志物^[17]。

2.2 PN-1 与胰腺肿瘤

Malte Buchholz 等人的研究表明在具有高转移的胰腺癌细胞亚型中,PN-1 高度表达,表明 PN-1 在这一复杂过程中发挥着重要的作用。Buchholz 等^[18]人发现 PN-1 能够促进胰腺癌细胞外基质产生和胰腺肿瘤在体内的局部侵袭。并且 PN-1 显著增强裸鼠异种移植胰腺肿瘤的侵袭性潜力。

2.3 PN-1 与前列腺癌

Hedgehog (Hh)信号通路激活会加剧前列腺癌的发展,Hh ligand Sonic (SHH) 蛋白表达能够增加肿瘤细胞的生长,而 PN-1 通过降低 SHH 蛋白的表达来抑制 Hh 信号通路,最终抑制肿瘤细胞生长^[19]。

2.4 PN-1 与结直肠癌

PN-1 在人类腺瘤中的高度表达,表明在结直肠肿瘤的早期诊断中,这种分泌蛋白质可能是一个潜在的血液生物标志物。Bergeron 等^[20]人研究发现在结直肠肿瘤细胞中 Ras、BRAF 和 MEK1 等因素通过 ERK 信号通路上调 PN-1。

2.5 PN-1 与胃癌

Kun Wang 等^[21]人发现,上调 PN-1 能够促进胃癌侵袭性表型的形成,因此 PN-1 可以用作在胃癌患者的新型的预后因子和抗癌靶点。

3 PN-1 与神经系统

最初在中枢神经系统中 PN-1 被鉴定为神经胶质源性连接蛋白(glia-derived nexin,GDN)^[4],它主要是由星形胶质细胞^[22],神经胶质^[23]和神经元细胞分泌^[24]。

在大脑中,PN-1 是凝血酶介导过程中的主要生理调节剂,例如在脑损伤过程中的神经突增生,PN-1 的神经突增生活性取决于它抑制凝血酶的能力,凝血酶不仅能够阻断 PN-1 的神经突增生活性,而且也能够导致了在 PN-1 存在时的神经突收缩^[25]。有研究表明,PN-1 具有蛋白水解破坏作用,在沙土鼠缺血模型中 PN-1 的持续存在,会干扰蛋白水解平衡,并导致蛋白质的病理分解产物沉积,例如 β -淀粉样蛋白^[26]。

Valentina Pagliara 等^[27]人发现 PN-1 在 C6 胶质瘤细胞中 PN-1 通过调节 uPA 的表达水平以产生抗浸润的效果,这是通过诱导 MMP-9/2 在细胞外环境中活化而产生的。内源性 PN-1 水平的下调将导致 uPA 大量的增加,从而通过激活纤溶酶^[28]来产生活化 MMP-9/2 的作用,最终提高 C6 胶质瘤细胞的迁移和侵袭能力。然而,PN-1 是否能够在转录水平调节 MMP-9 的分子机制,仍需要进一步研究。Catherine Vaillant 等人的基因证据表明,异常 SERPINE2/PN-1 是人和小鼠髓母细胞瘤细胞增殖所必需的^[29]。数据表明,SERPINE2/PN-1 增强了髓母细胞瘤瘤前病变的恶性进展^[29]。

4 PN-1 与肺相关性疾病

4.1 PN-1 与慢性阻塞性肺疾病

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种由多个基因和环境因素影响复杂的人类疾病,最近在非东亚人群中发现,编码 PN-1 的 SERPINE2 基因与 COPD 的发病相关联^[30]。研究表明,SERPINE2 基因遗传变异体的出现,将有助于对 COPD 和肺功能表型出现风险的理解。SERPINE2 不仅与 COPD 相关,Koichi Fujimoto 等^[31]人发现

SERPINE2 也是发展成为肺气肿的危险因素,并且这种相关性似乎在吸烟者中表现的更突出。Blanca E. Himes 等^[32]人也发现 SERPINE2 与哮喘也有相关性。

4.2 PN-1 与特发性肺纤维化

特发性肺纤维化(Idiopathic pulmonary fibrosis,IPF)是一种慢性,进行性,和高致死率的肺纤维化疾病,其特点是成纤维细胞过度增殖,细胞外基质累积,最终导致肺功能丧失。Deborah Francois 等^[33]人发现在正常成纤维细胞中通过稳定转染过表达 PN-1 可以诱导纤连蛋白的表达增加,然而在已纤维化的成纤维细胞中沉默 PN-1 却能够导致纤连蛋白表达的下降。在肺成纤维细胞中 PN-1 的表达的调控,也可能在 IPF 的发展中具有重要作用,这种作用是通过 PN-1 直接影响细胞外基质蛋白的表达来实现的。

5 调控 PN-1 的因素

PN-1 由多种因素调控,近年来 ERK、SHH、FGF 等信号通路都参与了对 PN-1 编码基因 SERPINE2 的调控。Bergeron 等^[20]研究发现 Ras、BRAF 和 MEK1 等多种因素在结直肠癌肿瘤细胞中上调 PN-1。Xiaobiao Li 等^[34]的研究表明,多配体聚糖-1 通过激活 Ras-ERK 信号通路介导 PN-1 的内在化,维持细胞外基质合成和分解平衡。胚层形成和主轴的发展依赖于成纤维细胞生长因子(FGFs),在爪蟾中,分泌的丝氨酸蛋白酶 HtrA1 通过促进 FGF 信号传播诱导中胚层和后躯干以及尾结构的形成。Helena Acosta 等^[35]发现 PN-1 的转录由 FGF 信号激活,抑制中胚层和促进头部的发展,数据还表明,PN-1 是 FGF 信号的负反馈调节器,并且在外胚层和头部发展起重要作用。在前列腺癌中,PN-1 通过降低 Hh ligand Sonic (SHH) 蛋白的表达来抑制 Hh 信号通路,最终抑制肿瘤细胞生长^[19]。

PN-1 除了在以上相关疾病中的作用外,另外 Chung-Hao Lu 等人发现 PN-1 参与到卵母细胞的膨胀与成熟过程中^[36]。Robert Kuo-Kuang Lee 等人^[37]发现 SERPINE2 蛋白在子宫内膜分泌期高度表达,表明 SERPINE2 参与到涉及植入组织的重塑。

6 小结与展望

近年来 PN-1 的研究日益受到科学家们的关注,但多数研究集中在神经、肿瘤、凝血以及肺特发性纤维化等方面,但是作用机制尚不是特别明确。近几年来,PN-1 在肿瘤中的研究日渐增多,尤其以常见的发病率高的乳腺癌、胃癌、结直肠癌中的研究居多,在乳腺癌患者中发现 PN-1 高表达,并且具有向肺转移的更高可能性,这一机制表明 PN-1 很有可能成为乳腺癌治疗的预后标志物。在胃癌中,PN-1 的上调能够促进胃癌侵袭性表型的形成,因此 PN-1 可以用作在胃癌患者中的新型的预后因子和抗癌靶点,这使得敲减 PN-1 很可能成为今后治疗胃癌新的生物学靶点。

参考文献(References)

- [1] Irving J A, Steenbakkers P J, Lesk A M, et al. Serpins in prokaryotes [J]. Mol Biol Evol, 2002, 19(11): 1881-1890
- [2] Robert Kuo-Kuang Lee, Chi-Chen Fan, Yuh-Ming Hwu, et al. SERPINE2, an inhibitor of plasminogen activators, is highly expressed in the human endometrium during the secretory phase [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2011, 9(38): 1477-7827
- [3] Schulze A J, Huber R, Bode W, et al. Structural aspects of serpin inhibition[J]. FEBS Lett, 1994, 344(2-3): 117-124
- [4] Baker J B, Low D A, Simmer R L, et al. Protease-nexin: a cellular component that links Thrombin and plasminogen activator and mediates their binding to cells[J]. Cell, 1980, 21(1): 37-45
- [5] Eaton D L and J.B. Baker, Evidence that a variety of cultured cells secrete protease nexin and produce a distinct cytoplasmic serine protease-binding factor[J]. J Cell Physiol, 1983, 117(2): 175-182
- [6] Richard B., Arocas V.,Guillin M. C.,et al. Protease nexin-1: a cellular serpin down-regulated by thrombin in rat aortic smooth muscle cells [J]. J Cell Physiol, 2004, 201(1): 138-145
- [7] Bouton M C, Venisse L, Richard B, et al. Protease nexin-1 interacts with thrombomodulin and modulates its anticoagulant effect [J]. Circ Res, 2007, 100(8): 1174-1181
- [8] Boulaftali Y, Adam F, Venisse L, et al. Anticoagulant and antithrombotic properties of platelet protease nexin-1 [J]. Blood, 2010, 115(1): 97-106
- [9] Selbonne S, Azibani F, Iatmanen S, et al. In vitro and in vivo Anti-Angiogenic Properties of the Serpin Protease Nexin-1 [J]. Mol Cell Biol, 2012, 32(8): 1496-1505
- [10] Selbonne S, Francois D, Raoul W, et al. Protease nexin-1 regulates retinal vascular development [J]. Cell Mol Life Sci, 2015[Epub ahead of print]
- [11] Rossignol P, Ho-Tin-Noe B, Vranckx R, et al. Protease nexin-1 inhibits plasminogen activation-induced apoptosis of adherent cells [J]. J Biol Chem, 2004, 279(11): 10346-10356
- [12] Richard B, Pichon S, Arocas V, et al. The serpin protease nexin-1 regulates vascular smooth muscle cell adhesion, spreading, migration and response to thrombin[J]. J Thromb Haemost, 2006, 4(2): 322-328
- [13] Rovelli G, Stone S R, Preissner K T, et al. Specific interaction of vitronectin with the cell-secreted protease inhibitor glia-derived nexin and its thrombin complex[J]. Eur J Biochem, 1990, 192(3): 797-803
- [14] Boulaftali Y, Ho-Tin-Noe B, Pena A, et al. Platelet protease nexin-1, a serpin that strongly influences fibrinolysis and thrombolysis[J]. Circulation, 2011, 123(12): 1326-1334
- [15] Gomez D, Kessler K, Borges L F, et al. Smad2-dependent protease nexin-1 overexpression differentiates chronic aneurysms from acute dissections of human ascending aorta [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(9): 2222-2232
- [16] Candia B J, Hines W C, Heaphy C M, et al. Protease nexin-1 expression is altered in human breast cancer[J]. Cancer Cell Int, 2006, 6: 16
- [17] Fayard B, Bianchi F, Dey J, et al. The serine protease inhibitor protease nexin-1 controls mammary cancer metastasis through LRP-1-mediated MMP-9 expression [J]. Cancer Res, 2009, 69(14): 5690-5698
- [18] Buchholz M, Biehl A, Neesse A, et al. SERPINE2 (protease nexin I) promotes extracellular matrix production and local invasion of pancreatic tumors in vivo[J]. Cancer Res, 2003, 63(16): 4945-4951
- [19] McKee C M, Xu D, Cao Y, et al. Protease nexin 1 inhibits hedgehog signaling in prostate adenocarcinoma[J]. J Clin Invest, 2012, 122(11): 4025-4036

- [20] Bergeron S, Lemieux E, Durand V, et al. The serine protease inhibitor serpinE2 is a novel target of ERK signaling involved in human colorectal tumorigenesis[J]. *Mol Cancer*, 2010, 9(271): 1476-4598
- [21] Wang Kun, Wang Bin, Xing Ai-yan, et al. Prognostic significance of SERPINE2 in gastric cancer and its biological function in SGC7901 cells[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2015, 141(5): 805-812
- [22] Hoffmann M C, Nitsch C, Scotti A L, et al. The prolonged presence of glia-derived nexin, an endogenous protease inhibitor, in the hippocampus after ischemia-induced delayed neuronal death [J]. *Neuroscience*, 1992, 49(2): 397-408
- [23] Giau R, Carrette J, Bockart J, et al. Constitutive secretion of protease nexin-1 by glial cells and its regulation by G-protein-coupled receptors[J]. *J Neurosci*, 2005, 25(39): 8995-9004
- [24] Reinhard E, Suidan H S, Pavlik A, et al. Glia-derived nexin/protease nexin-1 is expressed by a subset of neurons in the rat brain [J]. *J Neurosci Res*, 1994, 37(2): 256-270
- [25] Cunningham DD and D. Gurwitz, Proteolytic regulation of neurite outgrowth from neuroblastoma cells by thrombin and protease nexin-1[J]. *J Cell Biochem*, 1989, 39(1): 55-64
- [26] Nitsch C, Scotti A L, Monard D, et al. The glia-derived protease nexin 1 persists for over 1 year in rat brain areas selectively lesioned by transient global ischaemia[J]. *Eur J Neurosci*, 1993, 5(3): 292-297
- [27] Pagliara V, Adornetto A, Mammi M, et al. Protease Nexin-1 affects the migration and invasion of C6 glioma cells through the regulation of urokinase Plasminogen Activator and Matrix Metalloproteinase-9/2[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 11(44): 2631-2644
- [28] Dano K, Andreasen P A, Grondahl-Hansen J, et al. Plasminogen activators, tissue degradation, and cancer [J]. *Adv Cancer Res*, 1985, 44: 139-266
- [29] Vaillant C, Valdivieso P, Nuciforo S, et al. Serpine2/PN-1 Is Required for Proliferative Expansion of Pre-Neoplastic Lesions and Malignant Progression to Medulloblastoma[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e12487
- [30] An L, Yang T, Zhang Y, et al. Association of SERPINE2 gene with the risk of chronic obstructive pulmonary disease and spirometric phenotypes in northern Han Chinese population [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(2): 1427-1433
- [31] Fujimoto K, Ikeda S, Arai T, et al. Polymorphism of SERPINE2 gene is associated with pulmonary emphysema in consecutive autopsy cases [J]. *BMC Med Genet*, 2010, 11(159): 1471-2350
- [32] Himes B E, Klanderman B, Ziniti J, et al. Association of SERPINE2 with asthma[J]. *Chest*, 2011, 140(3): 667-674
- [33] Francois D, Venisse L, Marchal-Somme J, et al. Increased expression of protease nexin-1 in fibroblasts during idiopathic pulmonary fibrosis regulates thrombin activity and fibronectin expression [J]. *Lab Invest*, 2014, 94(11): 1237-1246
- [34] Li X, Herz J, Monard D, et al. Activation of ERK signaling upon alternative protease nexin-1 internalization mediated by syndecan-1[J]. *J Cell Biochem*, 2006, 99(3): 936-951
- [35] Acosta H, Lliev D, Grah T H M, et al. The serpin PN1 is a feedback regulator of FGF signaling in germ layer and primary axis formation [J]. *Development*, 2015, 142(6): 1146-1158
- [36] Lu C H, Lee R K, Hwu Y M, et al. Involvement of the serine protease inhibitor, SERPINE2, and the urokinase plasminogen activator in cumulus expansion and oocyte maturation [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e74602
- [37] Lee R K, Fan Chi-Chen, Hwu Yuh-Ming, et al. SERPINE2, an inhibitor of plasminogen activators, is highly expressed in the human endometrium during the secretory phase [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2011, 9(38): 2-8

(上接第 984 页)

- [21] Xu Y, Dai GJ, Liu Q, et al. Effect of Ermiao Recipe with medicinal guide *Angelicae Pubescentis Radix* on promoting the homing of bone marrow stem cells to treat cartilage damage in osteoarthritis rats[J]. *Chin J Integr Med*, 2014, 20(8): 600-609
- [22] 郝秀华, 姬海婷, 杨孝来, 等. 人参皂苷 Rd-羟丙基- β -环糊精包合物的制备和表征[J]. *特产研究*, 2014, 3: 21-24
- Hao Xiu-hua, Ji Hai-ting, Yang Xiao-lai, et al. Preparation and characterization of ginsenoside rd-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex[J]. *Special Wild Economic Animal and Plant Research*, 2014, 3: 21-24
- [23] Yang JF, Zhou WW, Tang T, et al. Transfection of human VEGF I65 gene into bone marrow mesenchymal stem cells in rats [J]. *J Cent South Univ (Med Sci)*, 2006, 31(3): 313-318
- [24] Wang LJ, Zhang RP, Li JD, et al. Transplantation of neurotrophin-3-expressing bone mesenchymal stem cells improves recovery in a rat model of spinal cord injury [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2014, 156(7): 1409-1418
- [25] Zhang TY, Huang B, Yuan ZY, et al. Gene recombinant bone marrow mesenchymal stem cells as a tumor-targeted suicide gene delivery vehicle in pulmonary metastasis therapy using non-viral transfection[J]. *Nanomedicine*, 2014, 10(1): 257-267
- [26] Cai B, Li J, Wang J, et al. microRNA-124 regulates cardiomyocyte differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells via targeting STAT3 signaling[J]. *Stem Cells*, 2012, 30(8): 1746-1755
- [27] Lipovsky A, Oron U, Gedanken U, et al. Low-level visible light (LLVL) irradiation promotes proliferation of mesenchymal stem cells [J]. *Lasers Med Sci*, 2013, 28(4): 1113-1119
- [28] Primo FL, da Costa Reis MB, Porcionatto MA, et al. In vitro evaluation of chloroaluminum phthalocyanine nanoemulsion and low-level laser therapy on human skin dermal equivalents and bone marrow mesenchymal stem cells [J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18 (22): 3376-3381
- [29] Centola M, Rainer A, Spadaccio C, et al. Combining electrospinning and fused deposition modeling for the fabrication of a hybrid vascular graft[J]. *Biofabrication*, 2010, 2(1): 0141-0142
- [30] Gong Z, Niklason LE, et al. Small-diameter human vessel wall engineered from bone marrow-derived mesenchymal stem cells (hMSCs) [J]. *FASEB J*, 2008, 22(6): 1635-1648
- [31] Zhao Y, Zhang S, Zhou J, et al. The development of a tissue-engineered artery using decellularized scaffold and autologous ovine mesenchymal stem cells[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(2): 296-307