

# 缺血性脑卒中细胞死亡方式的研究进展

刘现伟 吴金亮 詹青 赵江民

**摘要** 缺血性脑卒中(cerebral ischemic stroke)后会出现神经胶质细胞的损伤甚至死亡等一系列改变。目前对于缺血性脑卒中后神经胶质细胞死亡方式的研究不断深入。近年来,除了凋亡和坏死外,很多研究者提出了自噬与胀亡的概念,关于缺血性脑卒中后神经胶质细胞的自噬与胀亡也受到越来越多的研究与关注。文章就缺血性脑卒中后神经胶质细胞所经历的各种死亡方式在病理形态学改变、诱导途径和调控机制等方面展开综述。

**关键词** 缺血性脑卒中 神经胶质细胞 细胞死亡方式

**中图分类号** R741

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.01.003

脑卒中作为主要的公众健康问题,从病理生理学上来说,它可以划分为缺血性脑卒中和出血性脑卒中两种,其中缺血性脑卒中占全部脑卒中的80%以上<sup>[1]</sup>。其发生的主要原因是大脑特定区域的血管及其分支血流量的限制性减少。脑缺血过程中,急性缺氧引起能量代谢缺乏,导致脑组织营养不足,进而产生神经胶质细胞死亡等一系列病理性改变,严重者会出现偏瘫、失语、偏盲等神经功能障碍的症状。文章根据近年来国内外的相关研究,就缺血性脑卒中神经胶质细胞死亡后在形态学变化、诱导途径和调控机制等方面展开综述。

## 一、缺血性脑卒中

典型的缺血性脑卒中,即脑梗死,由于脑血流量的减少导致血管周围脑组织缺血缺氧而引起能量代谢减低,从而形成特定的缺血区域。一个缺血区域可以划分为两个独立的病理生理学区域:即迅速死亡的缺血核心区,以及潜在可抢救的半暗带<sup>[2]</sup>。缺血核心区表现为血流量的迅速减少,所以此区域的神经胶质细胞通常会在缺血数分钟到数小时内以一种快速的坏死方式而死亡。然而在缺血后的数小时内,缺血

核心区周围将出现半暗带,它是脑血流量介于坏死区和正常脑组织之间的一部分特殊区域,通常可持续24h左右。Wasser<sup>[3]</sup>提出半暗带早期由于血-脑脊液屏障的存在,神经胶质细胞仍然可以通过残存的ETCs来产生少量ATP。除此之外,还可以依靠闭塞血管的侧支吻合支以及新生小血管增生来提供一些养分和葡萄糖,“半暗带”内的细胞由于缺少足够能量的供应,无法行使原有的正常功能。其病理改变位于功能改变和形态损害之间,是可以被挽救的区域,细胞可以保持活力数小时或者数天。然而除了上述两种主要的神经元死亡方式之外,越来越多的研究提出了胀亡、自噬等其他细胞死亡方式。

## 二、神经胶质细胞死亡方式

1. 坏死(necrosis):从病理学角度来讲,缺血核心区主要是由于大脑特定区域血流量的急剧减少而引起神经元ATP大量减少,从而出现大面积神经元的不可逆性改变-坏死。坏死在形态学上的改变以细胞核最为明显,表现为核固缩、核碎裂、核溶解,DNA降解不规律,片段大小不一,琼脂凝胶电泳呈涂片状。产生这种现象的机制主要是由于ATP的大量减少引起神经元细胞缺氧及营养不良,线粒体氧化磷酸化受抑制,导致神经元内钙超载及各种细胞器水肿,细胞酸中毒,活性氧自由基增加,从而导致神经元细胞中央性尼氏小体溶解和坏死,髓鞘和轴突崩解。最后,梗死灶会由增生的星形胶质细胞和纤维组织代替,最终形成胶质瘢痕。然而,缺血核心区在血流量迅速减少后通常会出现缺血再灌注损伤。所以,如何保护神经胶质细胞不受缺血再灌注的损伤已经引起越来越多研究者的关注<sup>[4,5]</sup>。Kiewert等<sup>[6]</sup>提出海马区可能会是探索缺血损伤后神经元保护机制以及未来药物

基金项目:上海市科委科技创新行动计划重点项目(10411953400);上海交通大学医学院项目(12XJ30061);上海市卫生计生委项目(20124194);上海市宝山区科学技术委员会科研项目(14-E-4)

作者单位:201999 上海交通大学医学院附属第九人民医院医学影像科(刘现伟);233000 蚌埠医学院(吴金亮);200137 上海中医药大学附属第七人民医院神经内科与神经康复科(詹青);201999 上海交通大学医学院附属第九人民医院医学影像科(赵江民)

通讯作者:詹青,教授,硕士生导师,电子信箱:zhanqing@tongji.edu.cn;赵江民,教授,硕士生导师,电子信箱:johnmzhao@sjtu.edu.cn

作用靶点的有效突破口。

2. 凋亡 (apoptosis): 早期缺血性脑卒中, “半暗带”通常出现在缺血后 1h, 也就是超急性期 ( $\leq 6h$ ), 一般会持续 24h, 在 VEGF 和 eNOS 的过表达下会出现微血管的重塑。Lapi 等<sup>[7]</sup> 在 小鼠 pMCAO 模型试验中已经证实了半暗带区新生小血管的存在。该区域脑细胞则被激活, 并逐渐恢复正常神经功能。从病理学角度来说, 细胞凋亡是耗能的主动过程, 是散在神经胶质细胞的程序性细胞死亡。近年来, 大部分研究者为了与自噬相区别, 称细胞凋亡为 I 型程序性细胞死亡。由于半暗带相比缺血核心区血供相对丰富, 所以, 半暗带的神经胶质细胞死亡方式与缺血核心区不同, 是以凋亡为主。凋亡在形态上和坏死相似, 表现为细胞核染色质浓缩、边缘化、染色质 DNA 断裂; 胞质萎缩, 胞核固缩。但是, 凋亡细胞 DNA 规律降解, 大小一般为 180 ~ 200bp 片段, 琼脂凝胶电泳呈特征性的“梯带状”。最后形成膜包被的凋亡小体, 被周围的实质细胞和巨噬细胞吞噬、降解。缺血性脑卒中后半暗带区域的神经胶质细胞通过细胞膜受体途径 (Fas/FasL、TNF/TNFR 等) 或线粒体途径转导, 依次激活起始 caspases (caspase - 8 或 caspase - 9) 和下游信号转导通路的关键分子执行 caspase (caspase - 3) 启动凋亡。它是促凋亡基因 (Bax/p53 等) 和抑凋亡基因 (Bcl - 2/Bcl - X 等) 共同作用的结果。但是, 周桔等<sup>[8]</sup> 认为, Bcl - 2、Bax 和 Bcl - X 三者形成一个复杂的凋亡调控系统, 因此 Bcl - 2 表达不一定抑制细胞凋亡。同时, p53 基因对防止细胞增生和保持 DNA 受损基因组的完整性有重要作用, 因此, 细胞凋亡不引起炎症反应和修复再生。目前, 临床上通用的治疗缺血性脑卒中的方法是静脉注射 rt - PA 等溶栓药物<sup>[9]</sup>。由于半暗带血供的微弱存在, 笔者可以在脑卒中的超急性期及急性期, 通过影像学 MRI 的 DWI 和 PWI 成像方式判断半暗带的存在, 由于细胞毒性水肿, 神经胶质细胞外水分子运动受限, 所以, DWI 高信号、ADC 值下降。并且将 DWI 的表观扩散系数 (ADC) 和 PWI 的脑血流量 (CBF) 相结合, 可以绘制出缺血核心区和半暗带的轮廓。为临床上及时抢救半暗带这一区域提供强有力的证据。

3. 自噬 (autophagy): 广义上讲, 自噬是细胞凋亡的一种类型。大多数研究者认为自噬是区别于经典细胞凋亡的 II 型程序性细胞死亡。在人类等哺乳动物的细胞中, 自噬是作为真核细胞中广泛存在的降解/再循环的特殊机制。目前普遍认为, 自噬主要有

3 种路径: 微自噬、分子伴侣介导的自噬、巨自噬。其中巨自噬是最普遍和最活跃的自噬形式。在缺血、缺氧等病理条件下, 神经胶质细胞会将胞内错误折叠及聚合的长寿命蛋白质以及损伤的细胞器成分包裹形成双层囊泡, 然后转运到溶酶体进行降解。最后形成具有双层膜结构的自噬体或者自噬溶酶体。通过处理错乱的蛋白质和细胞结构来维持细胞内环境稳态。所以半暗带区域的细胞很有可能同时存在凋亡和自噬两种死亡方式。近年来越来越多的研究提示二者在某些情况下可以相互拮抗或促进, 可先后发生或同时共存于同一细胞, 相同诱导因素在不同细胞中可分别诱发自噬或凋亡; 参与自噬和凋亡的分子也可能存在交叉, 这些分子在自噬与凋亡两种程序性细胞死亡中可发挥正向或负向作用。随着研究的深入, 自噬与凋亡之间的相互关系似乎变得越来越复杂。研究发现自噬的重要调控基因的 Beclin 1 也可参与细胞凋亡的调控。但是, 目前关于自噬的分子调控机制仍然不是很清楚, 越来越多的研究指出由 Atg12 和 LC3 等蛋白组成的两条泛素样蛋白系统在自噬体形成的过程中起着至关重要的作用。从严格意义上说, 自噬其实是一种通过自我消化方式来缓解神经胶质细胞压力的回收机制。Li 等<sup>[10]</sup> 指出自噬可以为维持细胞生存提供新陈代谢所必需的营养成分。最近, 许多研究者提出自噬将作为一种新的细胞死亡方式在缺血性脑卒中过程中发挥着重要的保护作用。Zuo 等<sup>[11]</sup> 提出动力相关蛋白 - 1 (Drp - 1) 的表达会触发线粒体介导的自噬进程, 并且在缺血性脑卒中早期通过清除细胞碎片, 起到保护神经元的作用。Wang 等<sup>[12]</sup> 在 小鼠实验大脑皮质中发现 Atg5 高表达可以促进星形胶质细胞的增生, 在某些大脑疾病中起到保护神经元的作用。He 等<sup>[13]</sup> 提出免疫相关 GTP 酶 M (IRGM - 1) 可以通过自噬对损伤细胞的清除以及自身免疫应答来调节幸存细胞, 早期可以防止缺血核心区神经元进一步坏死。然而, 也有一部分研究者认为, 缺血性脑卒中过程中, 自噬过程会进一步加剧神经元的损伤。Yang 等<sup>[14]</sup> 提出早期低氧环境, 自噬是可以起到保护神经元的作用的, 但是严重缺血、缺氧将会诱导小胶质细胞不断自噬和神经元的炎性损伤。Jiang 等<sup>[15]</sup> 指出 PDCD5 的表达会激活有自噬倾向的蛋白质, 如 Bcl - 2、LC3 II/LC3 I 等的表达, 加速自噬进程, 出现神经元破坏的表现。Zhang 等<sup>[16]</sup> 提出 p38、p62 的表达减低, 会放慢自噬进程, 脑水肿症状明显减轻。Jiang 等<sup>[17]</sup> 通过研究 perfusion - diffusion Mis-

match 模型比较全面地提出了凋亡和自噬的信号调控路径。分别为 p53 - Bax - Bcl - 2 - caspase3 和 p53 - AMPK - TSC2 - mTOR 的级联反应。除此之外,他还指出通过特殊化学试剂来抑制凋亡和增强自噬,可以起到神经元保护作用。尽管如此,自噬保护神经元的机制的研究仍然不是很清楚。由于人们对在缺血性脑卒中发作过程中神经元细胞自噬的分子学机制仍然缺乏深刻的理解,所以对于自噬是否同时存在对神经元的保护和损伤双重影响仍是未知的。自噬学说的提出更加丰富了神经元在缺血情况下的细胞的损伤及死亡方式。更加全面地了解自噬的分子调控机制将会对未来缺血性脑卒中的临床治疗开辟新的方向。

4. 胀亡 (oncosis): 相比上述细胞死亡方式,有关胀亡的文献报道是比较少的。胀亡是在生理或者病理条件下由细胞肿胀而引起细胞死亡的一种形式。生理状态下,例如指、趾蹼的消失;病理状态下,例如缺血性骨病变、急性胰腺炎等;以上这些都是细胞胀亡的体现。细胞胀亡是低耗能或不耗能的被动过程。胀亡主要表现细胞形态学的改变,细胞受损后体积扩大,核染色质边集、内质网膨胀、线粒体水肿、细胞膜空泡化、膜通透性增加、细胞完整性破坏。DNA 裂解为非特异性片段,琼脂凝胶电泳呈现涂片状改变。最后细胞溶解,胞质泄漏并伴有周围组织炎症反应的过程。目前关于胀亡调控机制的研究还不是很全面,Luo 等<sup>[18]</sup>在研究治疗胃癌患者时,发现癌细胞胀亡过程中自溶的钙蛋白酶 - 1 (calpain - 1) 分子质量明显减少,指出细胞胀亡途径的调控机制很可能与钙蛋白酶 - 1 的自溶有关,通过促使癌细胞胀亡的方式达到治疗的目的。同样,缺血性脑卒中后半暗带区域神经胶质细胞也是很有可能经历细胞胀亡途径的。近年来,关于胀亡与凋亡的关系也引起了越来越多研究者的兴趣,Hou 等<sup>[19]</sup>指出细胞是否经历凋亡和胀亡取决于刺激物的强度和 ATP 降低的水平,当刺激物强度低、ATP 水平高,细胞进入凋亡途径,反之则进入胀亡途径。因此脑缺血早期半暗带区域以凋亡为主,随着 ATP 水平的减低,则进入胀亡途径。张秀娟等<sup>[20]</sup>指出胀亡可能与凋亡关系密切,缺血性脑卒中早期血供相对丰富,caspases 激活,半暗带区神经胶质细胞以凋亡为主,caspases 被 ATP 水平抑制后,细胞由于缺乏能量而走向胀亡路径。敏云馨等<sup>[21]</sup>指出凋亡和胀亡的分子过程很有可能一部分是重叠的,这一段共同通路就是 caspases 通路。在细胞能量水平

下降后,有研究者指出 PARP 的高表达或者过度活化会引起细胞消耗大量 ATP,从而抑制凋亡,促进胀亡发生。Balvan 等<sup>[22]</sup>在试验中利用 MHM 对胀亡和凋亡做了比较全面的比较和区分,为下一步研究两者的复杂关系做足了准备。赵江民等<sup>[23]</sup>已经在心肌梗死早期病理改变的实验研究中观察到在心肌梗死早期细胞具有细胞凋亡的部分特性,之后进入一种比较特殊的细胞死亡方式,而这种特殊的细胞死亡方式很有可能就是胀亡,最后损伤的心肌细胞进入凝固性坏死的过程。曹旭等<sup>[24]</sup>指出之前研究发现的介导胀亡的膜特异性受体 (porim in),在缺氧、底物缺乏、ATP 进行性减少等情况下,该蛋白特异表达于将要发生胀亡的细胞表面,与抗 - porim in Ab 结合而被激活,迅速导致胞膜起泡、孔道形成等致命性损伤。将 porim in 的单克隆抗体作用于 Jurkat 细胞,可迅速诱导细胞胀亡。所以,在急性缺血性脑卒中过程中,胀亡和凋亡可能在半暗带中同时存在。因此,对于胀亡的分子调控机制、胀亡和凋亡的关系的探索将会是未来临床研究的重点。

### 三、展 望

近年来,虽然对急性缺血性脑卒中神经元胶质细胞损伤方式、分子影像学方面取得了很大的研究进展。尤其是 MRI 中 DWI 和 PWI 等特殊成像方式,对缺血分期和缺血区域轮廓的准确判断起到了巨大的帮助。通过上述的分析,我们可以得出大致的结论:缺血核心区以坏死形式为主,半暗带区域细胞代谢方式比较复杂,应该同时存在凋亡、胀亡和自噬等死亡方式,是可以被抢救的区域,若抢救不及时,则会进入坏死形式。但是,对于缺血性脑卒中的神经元细胞代谢的分子调控以及再修复的机制仍然不是非常系统而全面。而且,对于缺血性脑卒中的全方位治疗仍然是临床急于攻关的难题。Sun 等指出牛磺酸可以通过减低 PARP 和 NF -  $\kappa$ B 的表达来治疗缺血性脑卒中。此外,黄晓蕾等<sup>[25]</sup>在骨髓间充质干细胞治疗脑梗死的研究亦取得了非常重大的进展。因此,结合影像学的相关分析了解急性脑缺血过程中神经胶质细胞的凋亡、坏死、自噬、胀亡等细胞死亡方式的具体调控机制,不但对科研人员下一步研究半暗带中自噬与凋亡、胀亡与凋亡的复杂关系提供很好的思路,而且可以对临床工作者探索缺血性脑卒中后的治疗靶点提供新的方向。

### 参考文献

- 1 Zhao G, Zhang W, Li L, et al. Pinocembrin protects the brain against

ischemia – reperfusion injury and reverses the autophagy dysfunction in the penumbra area[J]. *Molecules*, 2014, 19(10): 15786 – 15798

- 2 Dhiraj DK, Chrysanthou E, Mallucci GR, *et al.* miRNAs – 19b, – 29b – 2 \* and – 339 – 5p show an early and sustained up – regulation in ischemic models of stroke[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83717
- 3 Wasser G. Ischemic stroke penumbra and extracorporeal ozone treatment[J]. *Neuroradiol J*, 2013, 26(3): 243 – 251
- 4 Sun Y, Gui H, Li Q, *et al.* MicroRNA – 124 protects neurons against apoptosis in cerebral ischemic stroke[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2013, 19(10): 813 – 819
- 5 Li H, Liu X, Zhu Y, *et al.* Magnolol derivative 002C – 3 protects brain against ischemia – reperfusion injury via inhibiting apoptosis and autophagy[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 588: 178 – 183
- 6 Kiewert C, Mdzinarishvili A, Hartmann J, *et al.* Metabolic and transmitter changes in core and penumbra after middle cerebral artery occlusion in mice[J]. *Brain Res*, 2010, 1312: 101 – 107
- 7 Lapi D, Vagnani S, Sapio D, *et al.* Long – term remodeling of rat pial microcirculation after transient middle cerebral artery occlusion and reperfusion[J]. *J Vasc Res*, 2013, 50(4): 332 – 345
- 8 周桔, 罗荣宝, 汤长发, 等. Bcl – 2 蛋白家族和 p53 基因在细胞凋亡中的调控效应[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007(10): 1950 – 1952
- 9 Qiu J, Li W, Feng S, *et al.* Transplantation of bone marrow – derived endothelial progenitor cells attenuates cerebral ischemia and reperfusion injury by inhibiting neuronal apoptosis, oxidative stress and nuclear factor – kappa B expression[J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31(1): 91 – 98
- 10 Li WL, Yu PS, Chen D, *et al.* The regulatory role of NF – kappaB in autophagy – like cell death after focal cerebral ischemia in mice[J]. *Neuroscience*, 2013, 244: 16 – 30
- 11 Zuo W, Zhang S, Xia CY, *et al.* Mitochondria autophagy is induced after hypoxic/ischemic stress in a Drp1 dependent manner; the role of inhibition of Drp1 in ischemic brain damage[J]. *Neuropharmacology*, 2014, 86: 103 – 115
- 12 Wang S, Li B, Qiao H, *et al.* Autophagy – related gene Atg5 is essential for astrocyte differentiation in the developing mouse cortex[J]. *EMBO Rep*, 2014, 15(10): 1053 – 1061

- 13 He S, Wang C, Dong H, *et al.* Immune – related GTPase M (IRGM1) regulates neuronal autophagy in a mouse model of stroke[J]. *Autophagy*, 2012, 8(11): 1621 – 1627
- 14 Yang Z, Zhong L, Zhong S, *et al.* Hypoxia induces microglia autophagy and neural inflammation injury in focal cerebral ischemia model[J]. *Exp Mol Pathol*, 2015, 98(2): 219 – 224
- 15 Jiang Z, Chen CH, Chen YY, *et al.* Autophagic effect of programmed cell death 5 (PDCD5) after focal cerebral ischemic reperfusion injury in rats[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 566: 298 – 303
- 16 Zhang L, Niu W, He Z, *et al.* Autophagy suppression by exercise pretreatment and p38 inhibition is neuroprotective in cerebral ischemia[J]. *Brain Res*, 2014, 1587: 127 – 132
- 17 Jiang Z, Watts LT, Huang S, *et al.* The effects of methylene blue on autophagy and apoptosis in MRI – Defined normal tissue, ischemic penumbra and ischemic core[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0131929
- 18 Luo D, Ni Q, Ji A, *et al.* Dehydroabietic acid derivative QC4 induces gastric cancer cell death via oncosis and apoptosis[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 2581061
- 19 Hou H, Li D, Jiang W, *et al.* 1,8 – dihydroxy – 3 – acetyl – 6 – methyl – 9,10 anthraquinone exhibits a potent radiosensitizing effect with induced oncosis in human nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(2): 965 – 970
- 20 张秀娟, 李秋实, 季宇彬. 细胞死亡方式研究进展[J]. *哈尔滨医药*, 2007, 6: 48 – 50
- 21 敏云馨, 马忠仁. 细胞程序性死亡通路的研究进展[J]. *生物技术通报*, 2009, 11: 20 – 23
- 22 Balvan J, Krizova A, Gumulec J, *et al.* Multimodal holographic microscopy: distinction between apoptosis and oncosis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0121674
- 23 赵江民, 倪炯, 李铭. 心肌梗死早期病理改变的实验研究[J]. *同济大学学报:医学版*, 2005, 6: 12 – 15
- 24 曹旭, 褚晓凡. 细胞胀亡的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2009, 12: 2473 – 2477
- 25 黄晓蕾, 周国兴, 王博成, 等. SPIO 标记 BMSCs 移植治疗局灶性脑梗死的 MRI 示踪研究[J]. *磁共振成像*, 2016, 4: 303 – 309  
(收稿日期: 2016 – 05 – 19)  
(修回日期: 2016 – 06 – 07)

(接第 100 页)

## 参考文献

- 1 Zhang Q, Shi S, Liu Y, *et al.* Mesenchymal stem cells derived from human gingiva are capable of immunomodulatory functions and ameliorate inflammation – related tissue destruction in experimental colitis[J]. *J Immunol*, 2009, 183(12): 7787 – 7798
- 2 Tomar GB, Srivastava RK, Gupta N, *et al.* Human gingiva – derived mesenchymal stem cells are superior to bone marrow – derived mesenchymal stem cells for cell therapy in regenerative medicine[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 393(3): 377 – 383
- 3 Zhang Q, Nguyen AL, Shi S, *et al.* Three – dimensional spheroid culture of human gingiva – derived mesenchymal stem cells enhances mitigation of chemotherapy – induced oral mucositis[J]. *Stem Cells Dev*, 2012, 21(6): 937 – 947
- 4 Chen M, Su W, Lin X, *et al.* Adoptive transfer of human gingiva – derived mesenchymal stem cells ameliorates collagen – induced arthritis via suppression of Th1 and Th17 cells and enhancement of regulatory T cell differentiation[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(5): 1181 – 1193
- 5 Linard C, Tissedre F, Busson E, *et al.* Therapeutic potential of gingi-

val fibroblasts for cutaneous radiation syndrome: comparison to bone marrow – mesenchymal stem cell grafts[J]. *Stem Cells Dev*, 2015, 24(10): 1182 – 1193

- 6 Liu J, Yu F, Sun Y, *et al.* Concise reviews: Characteristics and potential applications of human dental tissue – derived mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cells*, 2015, 33(3): 627 – 638
- 7 Staffend NA, Meisel RL. DiOlistic labeling of neurons in tissue slices: a qualitative and quantitative analysis of methodological variations[J]. *Front Neuroanat*, 2011, 5: 14
- 8 Deng W, Han Q, Liao L, *et al.* Engrafted bone marrow – derived flk – (1 + ) mesenchymal stem cells regenerate skin tissue[J]. *Tissue Eng*, 2005, 11(1 – 2): 110 – 119
- 9 Rombouts WJ, Ploemacher RE. Primary murine MSC show highly efficient homing to the bone marrow but lose homing ability following culture[J]. *Leukemia*, 2003, 17(1): 160 – 170
- 10 周永梅, 黄明, 燕玲, 等. 骨髓间充质干细胞在染矽尘大鼠体内示踪研究[J]. *中国职业医学*, 2015, 42(2): 128 – 135  
(收稿日期: 2016 – 05 – 10)  
(修回日期: 2016 – 06 – 07)