

SDF-1/CXCR4 在骨微环境及骨疾病中的研究进展

郑 洋 郝海静 刘晓奇

摘 要 基质细胞衍生因子-1(SDF-1)又称 CXCL12,是 CXC 家族中的一种趋化因子,能够与趋化性细胞因子受体 4(CXCR4)相互作用,属于一组小的分泌型炎症细胞因子,对特定的细胞具有趋化作用并且在体内、体外促进血管生成。SDF-1 和 CXCR4 可以在多种组织和细胞中广泛地表达,包括大脑、心脏、肺、肝脏、脾脏等器官以及免疫细胞,而且 SDF-1/CXCR4 在各大系统的发育中也都有其重要的身影。在骨再生、骨分化以及骨科疾病的发生、发展中 SDF-1 同样起着重要作用,如新生血管形成、BMSC 迁移和细胞因子分泌等。本文将介绍近年来 SDF-1/CXCR4 在骨科学方面的研究进展并对其与骨科相关疾病的关系展开综述。

关键词 基质细胞衍生因子-1 CXCR4 骨疾病 骨再生

中图分类号 R363;R7

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.01.035

基质细胞衍生因子-1(stromal cell derived factors-1,SDF-1)及其趋化因子受体(C-X-C chemokine receptor 4,CXCR4)是 CXC 类趋化因子亚家族的新成员,SDF-1 有 SDF-1 α 和 SDF-1 β 两种亚型,SDF-1 α 为其主要亚型。SDF-1 在人脑、肺、心脏、肠道、肾脏、肝脏、骨骼肌、软骨、骨髓等组织中均有表达,并且在血管内皮细胞、成骨细胞和成纤维细胞中也可以检测到 SDF-1 的存在。当缺血、缺氧和炎症等病理性反应以及在促血管生成等疾病,例如肿瘤中 SDF-1 的表达量会显著升高^[1]。在组织造血过程中 SDF-1 也扮演了主要的角色,造血干细胞释放至外周血循环时,其在骨髓微环境中表达增高。研究表明,SDF-1/CXCR4 在具有趋化作用的同时,也是其他祖细胞的生长因子。不仅如此,SDF-1/CXCR4 也是 T 淋巴细胞的共同刺激分子,它可以通过免疫调节,参与局部抗炎等相关作用。近年来,随着 SDF-1/CXCR4 的研究深入,除了在其他领域的探索,在骨科疾病(如骨关节炎、腰椎间盘突出、韧带骨化、骨肿瘤)以及基因调控、骨再生及骨修复方面也受到了广泛的关注。本文将着重介绍 SDF-1/CXCR4 近年来在骨微环境及骨疾病方面的研究进展。

一、SDF-1/CXCR4 结构特征及生物学特点

趋化因子是一类结构相似的小分子蛋白质,由

于分子 N-端的两个半胱氨酸的位置状态不同,所以趋化因子有 4 个亚类,即 CXC(插入 1 个氨基酸残基)类、CC(不插入氨基酸残基)类、C(N 端只有 1 个氨基酸)类和 C3XC(插入 3 个氨基酸残基)类,而 SDF-1 在这 4 类中归于 CXC 类趋化因子,其基因编码序列位于 10q11.1,开放读码框为 270bp,由 68 个氨基酸构成。SDF-1 α 其三维结构是 3 条反向平行的 β 链,外侧是 1 条 α 螺旋。第 1 β 链与第 2 β 链是通过 III 型转角相连,第 2 β 链与第 3 β 链是通过 I 型转角相连,最后的 β 链与 C 末端 α 螺旋相连^[2]。CXCR4 作为 G 蛋白偶联受体(G-protein-coupled receptor,GPCR),其活化过程是由与细胞膜胞质侧的异源三聚体 G 蛋白的偶合来介导。异源三聚体 G 蛋白由 G α 、G β 和 G γ 亚基组成,在其基础状态下,与鸟嘌呤核苷酸 GDP 结合。当 CXCR4 与 SDF-1 的细胞外结构域结合诱导受体结构发生变化时,G α 亚基结合的 GDP 被 GTP 替换,G α 亚基从三聚体解离成单体,与 cAMP 或 IP3 等细胞效应酶结合,激活不同的信号转导途径,如 ERK1/2、p38、SAPK/JNK 和 Bruton 酪氨酸激酶等,导致各种生物反应发生,如调控细胞存活、增殖和趋化,增加细胞内 Ca²⁺ 的释放,调控基因转录等^[3]。与其他 GPCRs 一样,SDF-1 和 CXCR4 受体之间的接触通过受体中诱导的构象变化来启动信号转导,该构象变化通过膜传递,以促进相关 G 蛋白上 GTP 对 GDP 的替代。CXCR4 激活 Gi/o 蛋白家族,进而激活磷脂酶 C、磷酸肌醇 3 激酶途径,并调节基因转录、细胞迁移和细胞黏附^[4]。

基金项目:黑龙江省自然科学基金资助项目优秀青年项目(YQ2019H008)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第二医院骨七科

通讯作者:刘晓奇,副教授,硕士生导师,电子信箱:liuxqhyd@hotmail.com

二、SDF - 1 在基因调控中小分子核糖核酸的探索

近年来随着深入的研究发现,预防及治疗骨科相关疾病除了常见的病因,还受到一定的遗传易感性影响,很多基因的多态性导致了疾病的个体差异,基因表达调控已是当今热门话题,而在许多骨科疾病中 SDF - 1 也参与着相关基因的调控。其中 SDF - 1 参与微小 RNAs (microRNAs, miRNAs) 及长非编码 RNA (long non - coding RNAs, lncRNAs) 在骨疾病及骨分化的研究引人注目。

众多文献报道,miRNA 可以参与 SDF - 1 轴的调控。有研究表明 miRNAs 在骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cell, BMSC) 成骨分化中起着重要作用^[5]。而 SDF - 1 促进了 BMSCs 旁分泌介导的组织修复过程中的伤口愈合,因此被认为是来源于 BMSCs 的关键旁分泌因子^[6]。有文献表示某些 miRNAs 与 SDF - 1 共同参与着骨形成与骨分化。miR - 149 被报道参与调节钙离子,骨基质矿化和骨吸收,以及通过多种靶向途径和基因分化来维持骨组织^[7]。有实验论证了 SDF - 1 是 miR - 149 的靶基因,miR - 149 的上调可以下调 SDF - 1 的表达,并通过增加碱性磷酸酶、骨钙素和 Runt 相关转录因子 2 的含量促进骨髓间充质干细胞的成骨分化^[8]。近年来研究发现某些 miRNA 可以通过 SDF - 1/CXCR4 途径抑制软骨分化,Zheng 等^[9]通过实验证明,miR - 221 - 3p 水平与软骨退变程度有关。miR - 223 - 3p 通过 SDF - 1/CXCR4 信号保护软骨细胞外基质降解。Xiang 等^[10]通过实验得出结论,miR - 142 - 5p 的表达有效阻断了骨关节炎患者软骨细胞中由 SDF - 1/CXCR4 轴触发的 MAPK 信号通路,从而抑制软骨细胞凋亡,降低了骨关节炎主要的危险因素。段亚妮等^[11]在研究长非编码 RNA 时也取得了一定的进展,XIST 是一种定位于 X 染色体失活中心的非编码 RNA,在降低 lncRNAXist 的表达后 BMSCs 的迁移能力下降,其机制可能是 lncRNAXist 通过降低 BMSC 膜受体 CXCR4 的表达,从而抑制 BMSC 迁移。虽然在基因调控方面 SDF - 1/CXCR4 的研究较少,但为以后的 SDF - 1 在基因表达调控方面的探索以及治疗相关疾病提供了许多良好的思路。

三、SDF - 1 对骨髓间充质干细胞的影响

SDF - 1 与骨缺损移植及骨再生方面的关系已是当今热门的研究方向。骨髓至少由两种类型的干细胞组成,即造血组织和非造血组织,它们被进一步总

结为骨髓间充质干细胞^[12]。骨髓间充质干细胞 (BMSCs) 是成骨细胞前身,具有多向分化能力,在骨折修复中,BMSCs 向骨缺损区的迁移、黏附、分化对骨折愈合具有重要意义。成骨细胞形成过程中 BMSCs 的分化对骨的构建至关重要^[13]。研究表明 SDF - 1 可以促进血管生成和干细胞招募,而且 SDF - 1 在激活和收集干细胞和祖细胞 (如表达 CXCR4 的骨髓间充质干细胞) 方面发挥着重要作用^[14]。有研究发现,SDF - 1/CXCR4 在多种因素的作用下可以对干细胞指导定向迁移至损伤组织并定植修复,也就是所谓的细胞归巢作用^[15]。SDF - 1 通过促进组织血管生成,从而为种子细胞归巢和增殖提供通道和营养,通过诱导 BMSCs 上调骨形态发生蛋白 (BMP) 的表达,促进成骨分化,并且增加局部血供^[16]。

在 SDF - 1/CXCR4 介导 BMSCs 骨再生与骨分化中的主要信号通路是 MAPK 途径。BMSCs 主要来源于骨髓和 CD44⁺ 细胞,有实验证明,MAPK 途径参与了 SDF - 1 介导 CD44 细胞的迁移,MAPK 途径已经被证明可以调节包括生存、增殖和迁移在内的多种细胞行为,在 MAPK 通路中有 3 个主要成分:细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2)、p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen - activated protein kinase, p38mapk) 和应激活化蛋白激酶 (c - Jun N - terminal kinase, JNK)。研究者通过进一步的体内实验得到了一致的结论,认为骨髓 CD44⁺ 细胞的迁移是由 SDF - 1/CXCR4 信号通路以 JNK 依赖的方式介导^[17]。Wang 等^[18]研究发现,当 SDF - 1 激活 p38 通路时,可以激活血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF),促进血管生成,加重炎症反应与软骨生成。当 SDF - 1/CXCR4 激活 p38 和 ERK1/2 信号通路时,一方面可以诱导激活蛋白 - 1 (activator protein - 1, AP - 1) 表达,当 AP - 1 被激活后,酒石酸抗性酸性磷酸酶 (tartrate - resistant acid phosphatase, TRAP),基质金属蛋白 (matrix metalloproteinase, MMPs) 和组织蛋白酶 K (cathepsin, CK) 3 种酶活性被激活^[19]。MMPs 被激活时,促进软骨细胞向成熟和凋亡^[20]。作为破骨细胞的特异性标志物的 TRAP 和 CK,则因 SDF - 1 激活 AP - 1 增加破骨细胞的分化,促进骨质吸收,降低骨质钙含量^[21]。另一方面激活周期蛋白 D1 (cyclin D1) 促进软骨细胞增殖。激活 Runx2 途径也会作用于 MMPs,诱导软骨细胞死亡^[20]。机制详见图 1。

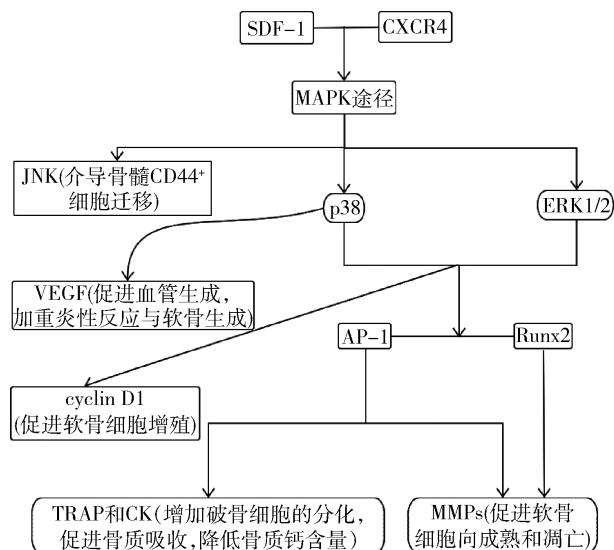


图1 SDF-1/CXCR4在骨再生与骨分化中的信号通路

四、SDF-1与骨科相关疾病的关系

近年来,SDF-1在骨科相关疾病中的探索取得了一定的成绩,SDF-1/CXCR4在介导骨再生及骨分化方面起到了很大的作用,因此,SDF-1在骨科退行性变及异位骨化方面疾病中的进程、预防以及治疗方面扮演着重要的角色。

1. SDF-1与后纵韧带骨化:有研究表明后纵韧带骨化与SDF-1的调控存在一定的关系,SDF-1/CXCR4可以对骨髓间充质干细胞指导定向迁移,而BMSCs通过软骨内骨化过程允许血管侵犯并促进韧带骨化^[22]。在正常组织中骨髓间充质干细胞在SDF-1/CXCR4轴的作用下向韧带损伤区迁移,促使韧带的恢复,通过检测韧带骨化患者组织发现BMSCs已经通过遗传或表观遗传改变转变成具有成骨特性的细胞。有研究者通过脊髓韧带骨化模型动物研究论证SDF-1/CXCR4轴在韧带异位骨化过程中的作用及其与BMSCs的关系,并且检测到韧带骨化患者的脊髓韧带SDF-1/CXCR4轴表达较高,骨化前软骨细胞SDF-1和CXCR4表达呈阳性。研究者还发现韧带骨化患者来源的BMSCs的迁移能力明显高于非来源的BMSCs,从而证明了SDF-1/CXCR4促进间充质干细胞趋化活性可能促进人脊髓韧带异位骨化。

2. SDF-1与椎间盘退变:椎间盘突出初始因素是椎间盘退行性变,主要的原因是功能性髓核细胞数量的减少。在临床试验中,自体或异体间充质干细胞移植在椎间盘修复和腰痛缓解方面显示出巨大的潜力。而合成和分解代谢失衡的椎间盘在修复过程

中也能够释放多种细胞因子和趋化因子,来达到有效招募内源性干细胞的目的^[23]。已有文献表明,SDF-1 α 及其受体CXCR4的上调与椎间盘退行性变密切相关。有实验论证了通过SDF-1/CXCR4轴,髓核细胞衍生干细胞被招募到退行性椎间盘的损伤部位,从而提高了干细胞原位再生治疗的效率。He等^[24]也论证了软骨终板干细胞介导的髓核细胞增殖是通过SDF-1/CXCR4轴部分调控,SDF-1激活了髓核细胞内ERK1/2信号通路发挥作用。而Leite等^[25]却发现SDF-1介导BMSCs迁移增强了椎间盘II型胶原表达进而缓解了退变的进程。因此,SDF-1对间盘退变的具体影响以及发生、发展的所起到的作用还需进一步的研究。

3. SDF-1与骨性关节炎:近年来,SDF-1参与骨性关节炎(OA)的病理机制受到了广泛的关注,SDF-1是OA过程中软骨下骨重塑和由此引起的异常骨形成的重要调节因子,抑制SDF-1信号转导可能是治疗OA的一种新方法。SDF-1存在于滑膜中,其受体CXCR4位于软骨细胞表面,SDF-1通过与CXCR4结合,激活ERK信号通路及其下游转录因子,这导致了在MMPs启动子上AP-1的激活和MMPs的上调,使其进一步导致OA软骨的破坏^[17]。也有研究认为SDF-1/CXCR4轴通过直接或间接诱导错误的MSCs募集,从而使OA软骨下骨损伤,并且还发现SDF-1/CXCR4轴可能通过偶合软骨下骨损伤和关节软骨退变来促进OA的进展^[26]。当然研究者也探讨了使用CXCR4抑制剂来阻断SDF-1在滑膜中的作用以防止OA发病,众多的抑制剂中,AMD3100和T140是流行的选择^[27]。但当OA形成,软骨发损伤退变时,在特定的条件下SDF-1也能够动员干细胞、祖细胞或调控相关保护因子,参与软骨的修复、重建,延缓OA的发生^[3]。由此了解到,SDF-1在OA的长期复杂病理学中的作用仍然存在许多的争议,需要更加深入探索。

4. SDF-1/CXCR4与骨肿瘤:近年来研究发现,多种实体肿瘤和血液系统恶性肿瘤中存在CXCR4病态性高表达,而高表达的CXCR4被配体SDF-1活化可促进肿瘤生长、侵袭和转移。在骨肿瘤微环境中SDF-1是关键调节因子,具有调节血管生成、破骨细胞生成、肿瘤细胞迁移和与基质细胞黏附等多种致癌过程的能力。例如,在多发性骨髓瘤中SDF-1就是一个重要因子,它能够调节与多发性骨髓瘤发展过程中恶性转化相关的许多过程,而且有研究者也研究发

现,CXCR4 在多发性骨髓瘤细胞表面表达。在骨肉瘤中,研究者发现骨肉瘤组织中 SDF-1/CXCR4 的 mRNA 含量和蛋白含量均明显高于瘤旁组织,而且 SDF-1 能够促进骨肉瘤细胞迁移和侵袭。Yu 等^[28]也研究发现,SDF-1 介导的血管内皮生长因子的表达可能促进骨肉瘤的生长和转移,导致临床预后不佳。除了骨肉瘤,Fan 等^[29]也研究发现,SDF-1 与软骨肉瘤的严重程度及复发率呈正相关。由此可以看出,SDF-1 与骨肿瘤密切相关,这可能为骨肿瘤的靶向治疗提供了新的思路。

五、展 望

SDF-1/CXCR4 的复杂网络在骨科各类疾病的发生、发展发挥着重要的生物学作用。随着近年来 SDF-1 在骨组织微环境中所产生影响的深入研究,在骨组织工程以及基因表达调控方面的研究进展已经取得了重要的成就。无论是在基因工程方面还是在骨组织工程方面,其本质上大多数都是通过介导骨髓充质干细胞来完成骨再生及骨分化,因此在未来,研究 BMSCs 与 SDF-1/CXCR4 之间的联系,了解在什么条件下,趋化因子可以促进 BMSCs 增殖分化或者抑制凋亡就显得尤为重要。目前,研究者在 SDF-1 信号通路方面也已经有了更进一步的突破,在其信号通路方面,研究者的目光更多地是集中在阻断其信号通路从而延缓骨疾病中的退变及骨增生,为更多骨疾病精准的靶向药物研究提供了一种很有前景的治疗方法。但是,SDF-1 其下游信号通路网络是一个庞大的信息库,在组织、细胞、分子等层面还需开展深入研究。相信在不久的将来,SDF-1 的研究会在干细胞的移植、基因的靶向治疗以及其拮抗剂的探索等方面取得更加重要的进步,在治疗骨科疾病上发挥更加重要的作用。

参考文献

- 1 邹杰,戴小珍,朱力. CXCR7 在 CXCL12 生物学功能中的研究进展[J]. 成都医学院学报, 2015, 10(1): 109-113
- 2 Nagarsheth N, Wicha MS, Zou W. Chemokines in the cancer microenvironment and their relevance in cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17: 559-572
- 3 邓纯博. SDF-1 信号在骨关节炎中的作用[J]. 沈阳医学院学报, 2019, 21(6): 554-558, 564
- 4 Broussas M, Boute N, Akla B, et al. A new anti-CXCR4 antibody that blocks the CXCR4/SDF-1 axis and mobilizes effector cells[J]. Mol Cancer Ther, 2016, 15(8): 1890-1899
- 5 Chen Q, Shou P, Zheng C, et al. Fate decision of mesenchymal stem cells: adipocytes or osteoblasts? [J]. Cell Death Differ, 2016, 23(7): 1128-39
- 6 Luo Q, Zhang B, Kuang D, et al. Role of stromal-derived factor-1 in mesenchymal stem cell paracrine-mediated tissue repair[J]. Curr Stem Cell Res Ther, 2016, 11(7): 585-592
- 7 Musolino C, Oteri G, Allegra A, et al. Altered microRNA expression profile in the peripheral lymphoid compartment of multiple myeloma patients with bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw[J]. Ann Hematol, 2018, 97(7): 1259-1269
- 8 Li G, Yun X, Ye K, et al. Long non-coding RNA-H19 stimulates osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells via the microR-NA-149/SDF-1 axis[J]. J Cell Mol Med, 2020: 1-12
- 9 Zheng X, Zhao FC, Pang Y, et al. Downregulation of miR-221-3p contributes to IL-1 β -induced cartilage degradation by directly targeting the SDF1/CXCR4 signaling pathway[J]. J Mol Med (Berl), 2017, 95(6): 615-627
- 10 Xiang Y, Li Y, Yang L, et al. miR-142-5p as a CXCR4-targeted microRNA attenuates SDF-1-induced chondrocyte apoptosis and cartilage degradation via inactivating MAPK signaling pathway[J]. Biochem Res Int, 2020, 2020: 4508108
- 11 段亚妮, 木拉提·阿比来列提, 朱雁秋, 等. LncRNA Xist 通过调控 SDF-1/CXCR4 轴促进大鼠骨髓间充质干细胞增殖与迁移[J]. 中山大学学报: 医学版, 2020, 41(1): 37-43
- 12 Kooshki H, Ghollasi M, Halabian R, et al. Osteogenic differentiation of preconditioned bone marrow mesenchymal stem cells with lipopolysaccharide on modified poly-L-lactic acid nanofibers[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5): 5343-5353
- 13 Gupta PK, Chullickana A, Rengasamy M, et al. Efficacy and safety of adult human bone marrow-derived, cultured, pooled, allogeneic mesenchymal stromal cells (Stempeucel(R)): preclinical and clinical trial in osteoarthritis of the knee joint[J]. Arthritis Res Ther, 2016, 18(1): 301-319
- 14 Gao Y, Lu Z, Chen C, et al. Mesenchymal stem cells and endothelial progenitor cells accelerate intra-aneurysmal tissue organization after treatment with SDF-1 α -coated coils[J]. Neurol Res, 2016, 38(4): 333-341
- 15 杨毅, 易蕾, 叶尔扎提·哈加合曼, 等. SDF-1/CXCR4 信号通路参与骨形态发生蛋白 2 在诱导骨髓间充质干细胞迁移的作用[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(41): 6098-6104
- 16 Wang F, Yang G, Xiao Y, et al. Effect of SDF-1 with biphasic ceramic-like bone graft on the repair of rabbit radial defect[J]. J Orthop Surg Res, 2019, 14(1): 231-243
- 17 Lu Y, Xing J, Yin X, et al. Bone marrow-derived CD44+ cells migrate to tissue-engineered constructs via SDF-1/CXCR4-JNK pathway and aid bone repair[J]. Stem Cells Int, 2019, 2019: 1513526
- 18 Wang S, Zhou C, Zheng H, et al. Chondrogenic progenitor cells promote vascular endothelial growth factor expression through stromal-derived factor-1[J]. Osteoarthritis Cartil, 2017, 25(5): 742-749
- 19 Ji Q, Xu X, Zhang Q, et al. The IL-1B/AP-1/miR-30a/AD-AMTS-5 axis regulates cartilage matrix degradation in human osteoarthritis[J]. J Mol Med, 2016, 94(7): 771-785

(下转第 166 页)

尹巧香	中国人民解放军空军特色医学中心	张亚飞	武汉大学中南医院
应乐安	中国人民解放军海军军医大学附属公利医院	张亚群	北京医院
游斌权	上海交通大学医学院苏州九龙医院	张园海	温州医科大学附属第二医院
于秀文	齐齐哈尔医学院	张志伟	南华大学肿瘤研究所
于振国	南方科技大学医院	章卫平	中国人民解放军第二军医大学
俞文华	杭州市第一人民医院	赵 军	中国人民解放军战略支援部队特色医学中心
虞喜豪	中国人民解放军第八五医院	赵炜疆	江南大学无锡医学院
郁 琦	北京协和医院	赵雅萍	温州医科大学附属第二医院
袁力勇	宁波市第六医院	赵振华	浙江大学绍兴医院
苑 杰	华北理工大学	赵自刚	河北北方学院
翟洪波	杭州市第一人民医院	郑立红	齐齐哈尔医学院
张 波	中日友好医院	郑明华	温州医科大学附属第一医院
张 程	贵州省人民医院	郑培奋	浙江医院
张定国	南京医科大学第一附属医院	郑晓群	温州医科大学
张国华	中国医学科学院肿瘤医院	周 华	北京大学第三医院
张 圃	中国人民解放军空军军医大学第三附属医院	周惠琼	中国人民解放军总医院第四医学中心
张 松	上海交通大学医学院附属新华医院	周新建	北京中医药大学东方医院
张 涛	成都市第五人民医院	邹敏书	中国人民解放军中部战区总医院
张晓隆	温州医科大学附属第二医院	左志贵	温州医科大学附属第一医院
张晓阳	北京协和医院		

(上接第 163 页)

- 20 Kim GW, Han MS, Park HR, *et al.* CXC chemokine ligand 12a enhances chondrocyte proliferation and maturation during endochondral bone formation [J]. *Osteoarthritis Cartil*, 2015, 23(6): 966-974
- 21 Dong Y, Liu H, Zhang X, *et al.* Inhibition of SDF-1 α /CXCR4 signalling in subchondral bone attenuates post-traumatic osteoarthritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(6): 943-955
- 22 Shi L, Cai G, Shi J, *et al.* Ossification of the posterior ligament is mediated by osterix via inhibition of the β -catenin signaling pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2016, 349(1): 53-59
- 23 Noriega DC, Ardura F, Hernández-Ramajo R, *et al.* Intervertebral disc repair by allogeneic mesenchymal bone marrow cells: a randomized controlled trial [J]. *Transplantation*, 2017, 101(8): 1945-1951
- 24 He Z, Jia M, Yu Y, *et al.* Roles of SDF-1/CXCR4 axis in cartilage endplate stem cells mediated promotion of nucleus pulposus cells proliferation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 506(1): 94-101
- 25 Leite Pereira C, Quelhas Teixeira G, Rita Ferreira J, *et al.* Stromal cell derived factor-1-mediated migration of mesenchymal stem cells enhances collagen type II expression in intervertebral disc [J]. *Tissue Eng Part A*, 2018, 24(23-24): 131-164
- 26 Qin HJ, Xu T, Wu HT, *et al.* SDF-1/CXCR4 axis coordinates crosstalk between subchondral bone and articular cartilage in osteoarthritis pathogenesis [J]. *Bone*, 2019, 125: 140-150
- 27 Wang K, Li Y, Han R, *et al.* T140 blocks the SDF-1/CXCR4 signaling pathway and prevents cartilage degeneration in an osteoarthritis disease model [J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0176048 - e0176059
- 28 Yu D, Lv F, Zhang J, *et al.* SDF-1 expression is associated with poor prognosis in osteosarcoma [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2016, 46(5): 508-514
- 29 Fan Y, Yang F, Cao X, *et al.* Gab1 regulates SDF-1-induced progression via inhibition of apoptosis pathway induced by PI₃K/AKT/Bcl-2/BAX pathway in human chondrosarcoma [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(1): 1141-1149

(收稿日期: 2020-07-03)

(修回日期: 2020-07-20)