

· 综述 ·

SDF-1 α /CXCR4 轴在干细胞治疗缺血性脑卒中的研究进展

周欣^{1,2}, 楚世峰², 万江帆², 陈晨², 张大永^{1*}, 陈乃宏^{2*}

(1. 中国药科大学, 江苏 南京 210009; 2. 中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所神经科学中心, 北京 100050)

摘要: 脑卒中具有高发病率、高致残率和高死亡率的特点, 是目前导致我国居民死亡的首位病因, 其中缺血性卒中占据了脑卒中的 87%, 但尚缺乏理想的治疗方法。干细胞是一类具有自我更新能力、高度分化潜能的细胞。干细胞移植可打破卒中后梗死区域难以恢复的传统观念。然而, 干细胞治疗缺血性卒中需要特定的趋化因子诱导其定向迁移至损伤组织部位, 基质细胞衍生因子-1 α (stromal cell-derived factor-1 α , SDF-1 α) 即是典型代表之一。SDF-1 α 和其特异性受体 CXCR4 不仅可以诱导其定向迁移, 还能够增加干细胞增殖, 促进血管新生。本文就 SDF-1 α /CXCR4 轴在干细胞治疗缺血性脑卒中的作用进行综述, 以期提升干细胞移植治疗缺血性脑卒中的疗效提供理论基础。

关键词: 缺血性脑卒中; 干细胞; 趋化因子; 基质细胞衍生因子-1 α ; CXCR4 趋化因子受体 4

中图分类号: R966

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2018) 07-1054-06

Research progress of SDF-1 α /CXCR4 axis in the treatment of ischemic stroke with stem cells

ZHOU Xin^{1,2}, CHU Shi-feng², WAN Jiang-fan², CHEN Chen², ZHANG Da-yong^{1*}, CHEN Nai-hong^{2*}

(1. China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 2. Neuroscience Center, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: Stroke is the leading cause of death in Chinese currently, characterized by high incidence, high morbidity and high mortality, of which ischemic stroke accounted for 87%. However, it still lacks the ideal treatment. Stem cells are a class of cells with self-renewal ability and high differentiation potential. Stem cell transplantation breaks the irreversibility of nerve injury to post-stroke infarct area. However, stem cells also requiring specific chemokines to promote their directional migration to the injured tissue site after transplanted. Stromal cell-derived factor-1 α (SDF-1 α) is one of the typical chemokines. SDF-1 α and its specific receptor CXCR4 can induce its migration, increase its proliferation and promote angiogenesis. In this paper, the role of SDF-1 α /CXCR4 axis in the treatment of ischemic stroke in stem cells is reviewed in order to provide a theoretical basis for enhancing the efficacy of stem cell transplantation in the treatment of ischemic stroke.

Key words: ischemic stroke; stem cell; chemokine; stromal cell-derived factor-1 α ; chemokine (C-X-C motif) receptor 4

收稿日期: 2017-10-16; 修回日期: 2017-12-18.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81730096); 国家重点实验室开放课题资助项目 (GTZK201610); 中国博士后科学基金资助项目 (2013M540066).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-25-83271307, E-mail: cpuzdy@163.com;
Tel / Fax: 86-10-63165177, E-mail: chennh@imm.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2017-1007

脑卒中具有高发病率、高致残率和高死亡率的特点, 是目前导致我国居民死亡的首位病因。缺血性卒中是脑卒中最普遍的疾病亚型, 其发生率占据脑卒中患者总数的 87%^[1]。卒中发生后, 位于梗死核心区的细胞发生不可逆损伤, 被认为是不可修复的区域。常规治疗手段如增加侧支循环、改善神经功能等,

均不能修复梗死核心区的神经功能^[2]。

干细胞是一类具有自我更新功能,具有多分化潜能的细胞。依据其来源、发育阶段和分化趋势的不同,可分为成体干细胞和胚胎干细胞。发生缺血性卒中后,不仅内源性神经干细胞被激活,骨髓中的造血干细胞等也会发生向缺血脑组织迁移的现象,来促进血管新生和神经发生,参与受损区域的修复。目前治疗脑卒中的干细胞包括胚胎干细胞、人脐带血细胞、骨髓干细胞 (bone marrow stem cells, BMSCs) 和人脂肪组织间充质细胞等。大量研究表明,不同来源的干细胞移植对脑缺血引发的损伤均有显著疗效^[3]。干细胞移植是继传统疗法后的一种新型脑卒中治疗方法^[4]。该方法打破了缺血性卒中神经损伤不能恢复的传统观点^[5]。

脑卒中后缺血组织能够诱导干细胞动员、定向移动及分化,而这些功能依赖于缺血脑组织微环境中的调控,基质细胞衍生因子-1 α (stromal cell-derived factor-1 α , SDF-1 α) 及其相应受体 CXC 趋化因子受体 4 [chemokine (C-X-C motif) receptor 4, CXCR4] 作为这种特异性调控信号的代表,在干细胞修复神经功能的过程中发挥着重要作用^[6]。SDF-1 α 不仅可以定向趋化干细胞到达损伤部位发挥修复功能,还可以促进细胞因子和生长因子的释放来增加干细胞的修复能力。本文就 SDF-1 α /CXCR4 在干细胞修复缺血性脑卒中的作用进行综述,从而为提升干细胞治疗缺血性脑卒中的疗效提供部分理论基础。

1 SDF-1 α /CXCR4 的生物学特性

1993年, Tashiro 等^[7]从鼠骨髓基质细胞中成功克隆了 SDF-1,并在随后的研究中发现 SDF-1 对于淋巴前体细胞的生长分化有重要作用,又将其称作前 B 淋巴细胞生长刺激因子^[8]。

SDF-1 (又名 CXCL12) 属于 CXC 趋化因子超家族,是一种具有 6 个亚型 (α 、 β 、 γ 、 δ 、 ϵ 、 ζ) 的小分子蛋白,分子质量约 8~12 kDa^[9]。SDF-1 普遍表达在脊椎动物组织中, SDF-1 的所有异构体都具有同一拓扑结构: N 端为 3~8 个可变动的氨基酸、一个 10~20 个氨基酸的 N 端环状残基、外有一个 α 螺旋和 3 个反向平行的 β 折叠及一个 C 末端螺旋^[10]。相比于其他亚型, SDF-1 α 表达广泛,在各个组织中起着不同的作用^[11]。目前的研究中, SDF-1 α 主要受体为 CXCR4 和 CXCR7,其中 CXCR4 一直为研究中的重点。

CXCR4 是一种与 G 蛋白偶联介导的 7 次跨膜受体,并普遍表达在各个组织中,其中包括胚胎生殖细

胞、成熟神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞^[12]。SDF-1 和 CXCR4 特异性结合是 SDF-1 发挥生物学效应的基础, SDF-1 和 CXCR4 进行特异性结合后,使 CXCR4 形成二聚体,空间构象进而改变,从而通过与其相偶联的 G 蛋白等转化为多种生物信号,来影响细胞的迁移、分化、增殖以及神经发生等生物学行为^[13]。SDF-1 α 和 CXCR4 结合后可以激活多条下游信号,如磷酸肌醇 3 激酶 (phosphoinositide-3-kinase, PI3K)-Akt 信号通路、JAK-STAT 信号通路以及激活 Ca^{2+} 离子依赖络氨酸磷酸激酶等来促进干细胞迁移、分化以及血管新生。

在动物发生卒中后, SDF-1 α 首先由被激活的星形胶质细胞和血管内皮细胞分泌。局部低氧的微环境能够上调低氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1) 的转录,进而调节血管内皮细胞 SDF-1 α 基因的表达,从而导致 SDF-1 α 在缺血组织中的含量升高^[14]。在缺血环境中,干细胞细胞膜上 CXCR4 受体表达增加,而 SDF-1 α 在缺血组织中高表达形成浓度梯度,使得干细胞往高浓度 SDF-1 α 处移动,移动的骨髓细胞部分可以进行分化增殖,另一部分参与血管新生,并共同释放细胞因子和生长因子使损伤组织得到恢复。

2 SDF-1 α /CXCR4 介导干细胞治疗缺血性卒中

2.1 骨髓干细胞

骨髓干细胞是由多种细胞组成,其中造血干细胞 (hematopoietic stem cells, HSCs) 和内皮祖细胞 (endothelial-progenitor cell, EPCs) 在干细胞实验中被研究的最多,除此之外还有间质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 被广泛应用于干细胞治疗中^[15]。

SDF-1 α 对于 BMSCs 所表达的 CXCR4 受体是一种关键性趋化因子。在干细胞迁移过程中, SDF-1 α /CXCR4 轴起着必不可少的作用。当 SDF-1 α 被分泌后,干细胞从骨髓中转移至血液来替换血细胞,之后迁移至损伤组织^[16]。在粒细胞集落刺激因子的作用下,中性粒细胞弹性蛋白酶会被激活,然后导致骨髓基质细胞中的 SDF-1 α 从与膜结合的形式中裂解,与此同时骨髓干细胞中的 CXCR4 大量表达。血浆中 SDF-1 α 浓度的升高能够激活骨髓微环境中的金属基质蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9),促进可溶性 kit 配体的释放,而可溶性 kit 配体又可以进一步促进 SDF-1 α 的上调来增加细胞动员^[17]。

2.2 造血干细胞

HSCs 是所有造血细胞与免疫细胞的起源,主要用来维持机体的造血功能。同时, HSCs 也是多功能的干细胞, HSCs 不仅可以向红系、

粒系、巨核细胞系、淋巴细胞分化,还可分化为肌肉细胞、肝细胞及神经细胞等。在骨髓、外周血和脐血中都可以发现 HSCs^[18]。HSCs 也最早用于疾病治疗,常用于造血系统疾病的治疗。

SDF-1 α 是目前对于 HSCs 研究最多的趋化因子,其在骨髓和外周血液间的浓度梯度可以诱导 HSCs 的迁移,降低骨髓中 SDF-1 α 的浓度以及增加外周血液中的浓度均可以引发 HSCs 的动员^[19]。Chen 等^[20]利用 AMD3100 (CXCR4 拮抗剂) 干扰小鼠 HSCs 动员,在供体小鼠骨髓移植 2 h 前给予 AMD3100 发现,给药组中的供体细胞数目比非给药组高,之后对供体小鼠连续给药 1 周后,供体细胞数增加更多,提示当 CXCR4 被拮抗后,干扰了 SDF-1 α /CXCR4 轴的生物学作用,从而丧失了对 HSCs 的趋化功能,使得 HSCs 释放入血。SDF-1 α 参与 HSCs 从骨髓扩散到外周血液中, SDF-1 α 在梗死核心区的半暗带中表达增加,Shyu 等^[21]在原代皮层细胞的 H₂O₂ 神经毒性损伤模型中,发现 SDF-1 α 能够调节神经营养因子的表达来发挥神经保护作用,在大鼠脑内注射 SDF-1 α 可以减少细胞凋亡蛋白从而减少梗死面积、改善运动功能,在脑缺血的绿色荧光蛋白嵌合小鼠中, SDF-1 α 的注射增加了 BMSCs 的靶向移动,并且在缺血性脑卒中的大鼠模型中,注射 SDF-1 α 能够增加缺血性皮层血管密度从而增强了脑局部血流,因此,脑内注射 SDF-1 α 能够对神经毒性损伤起保护作用,并可以增加 BMSCs 的靶向运输从而减少梗死体积并改善神经可塑性。

2.3 内皮祖细胞 EPCs 是指 1997 年 Asahara 等首次从外周血液中分离出的 CD34⁺细胞^[22]。在随后的研究中发现,脐带血、肺、血管壁周围及骨髓都存在有 EPCs。在 Asahara 等^[23]的研究中,缺血梗死区域的新生血管中发现了人脐血细胞中的 EPCs,提示人脐血中的 EPCs 也参与缺血后新生血管的形成。Griese 等^[24]在利用动物损伤的血管壁移植 EPC 细胞群的研究中,进一步提示了 EPCs 有利于损伤的血管壁修复。在发生脑缺血后,EPCs 迅速地被动员,随着外周血液迁移至缺血组织,参与血管新生^[25]。在脑卒中模型中,移植 EPCs 可以明显改善脑血管密度,增加脑血流和神经功能恢复^[26]。

SDF-1 α 在 EPCs 募集的功能上已经得到了广泛的研究。在 EPCs 表面表达的 CXCR4 载体使得 EPCs 能够向具有高浓度 SDF-1 α 的损伤区域移动。Tu 等^[27]在发现具有高活性乙醛脱氢酶的 EPCs (high activity of aldehyde dehydrogenase, Alde-High EPCs) 相比低

活性乙醛脱氢酶 EPCs 对于缺血组织有更好的治疗作用基础上,通过对 Alde-High EPCs 同微泡衍生的 Alde-Low EPCs 共培养,观察到 CXCR4 和 SDF-1 α 都显著升高,而在 Alde-Low EPCs 中, CXCR4 是通过由 shRNA 介导的 HIF-2 α 来抑制,而不是 HIF-1 α 下调所导致的,并在染色质沉淀中观察到 HIF-2 α 能够与 CXCR4 基因的启动子结合,在用 shRNA 处理的 Alde-Low EPCs 基本丧失向缺血组织迁移的能力,从而说明 SDF-1 α /CXCR4 在诱导 EPC 向缺血组织迁移的过程中, HIF-2 α 具有关键性作用。脑卒中患者中女性比例远小于男性, Hu 等^[28]发现黄体酮在此现象中有着重要作用,黄体酮可以通过增加外周循环中的 EPCs,从而改善神经功能恢复。Yu 等^[29]利用不同浓度的黄体酮处理从骨髓单核细胞中分离的 EPCs,发现 EPCs 的活性同黄体酮浓度成正比关系,而流式细胞仪和 Western blot 的检测发现黄体酮处理的 EPCs 中, CXCR4 的表达并未有明显变化,而 SDF-1 相比于空白组有显著性变化,提示黄体酮是通过影响 SDF-1,从而影响了 EPCs 活性。在黄体酮处理的 EPCs 中,分别单独加入 CXCR4 抑制剂和 PI3K 抑制剂后, EPCs 的活性都显著减弱,提示黄体酮通过促进 SDF-1/CXCR4/PI3K/pAkt 通路,来影响 EPCs 的活性。在治疗缺血性卒中时,单一因素治疗存在其限制性, Hu 等^[30]在大鼠中建立大脑中动脉梗死 (middle cerebral artery occlusion, MCAO) 24 h 后,在侧脑室组注射装载有血管生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和 SDF-1 基因的病毒载体,发现 VEGF₁₆₅ 和 SDF-1 主要表达在梗死核心区,两者的共表达能够有效改善梗死体积,除此之外, VEGF₁₆₅ 和 SDF-1 的共表达还能够改善脑血流再灌注,促进血管新生。Shao 等^[31]根据西汀类药物可以促进前体细胞的动员以及 SDF-1 能够诱导前体细胞的移动的原理,采用两者联合使用,在体内实验中发现 EPCs 数量增加,细胞增生且血管密度增加,血管新生增多;在离体实验中,证明了 SDF-1 能够增加前体细胞定向迁移和增生,减少 EPCs 凋亡,通过激活 Akt/NOS 细胞通路上调 MMP-2 和 MMP-9 表达来修复缺血组织。

2.4 间质干细胞 Friedenstein 等^[32]通过对细胞分离液进行离心,首次提取到一种具有贴壁特性的纤维细胞,即 MSCs。MSCs 在缺血性脑卒中模型中能够改善神经功能^[33]。将骨髓干细胞中的 MSCs 和星形胶质细胞共培养, MSCs 可以同星形胶质细胞分化为同一细胞系,且在脉络丛上皮细胞诱导的情况下,相比于空白组有更高的比率转化为多巴胺神经元细胞^[34]。

在 MSCs 治疗心血管疾病的近期研究中,移植 MSCs 不但可以参与受损区域的细胞分化, MSCs 还可以通过分泌生长因子和细胞因子,如脑源性营养因子、神经生长因子、VEGF 等,对损伤组织进行修复。Nakajima 等^[35]通过将大鼠造成急性脑缺血再灌注模型后,采用静脉移植 MSCs,发现移植的 MSCs 能够在损伤区域过表达 IL-10,从而抑制炎症反应对缺血组织发挥保护作用。

在组织发生缺血缺氧时,损伤组织可分泌炎症因子,从而刺激 BMSCs 内部的 CXCR4 转移到细胞表面, SDF-1 α 对 BMSCs 表面的 CXCR4 有极强的化学吸引作用,和 CXCR4 特异性结合后可以介导 BMSCs 定向迁移和归巢^[36]。Sheng 等^[37]对新生小鼠制造缺血缺氧模型后,提取造模之后脑组织的上清液与原代细胞培养的 BMSCs 在 Transwell 的双室培养体系中共同培养,检测中发现 BMSCs 模型组脑组织上清液有明显的细胞迁移,且采用 ELISA 检测发现脑组织上清液中的 SDF-1 有显著性升高,与此同时 BMSCs 中 CXCR4 发生高表达,从而说明 SDF-1/CXCR4 轴对于 BMSCs 在缺血缺氧环境下迁移过程具有重要作用。Zhu 等^[38]对大鼠制备缺血再灌注模型后,尾静脉移植人骨髓间充质干细胞,RT-PCR 检测到 BMSCs 中有 CXCR4 mRNA 的表达,免疫细胞化学染色观察到 CXCR4 主要表达在 BMSCs 的胞膜和胞浆,在损伤大鼠的脑组织中 SDF-1 mRNA 的表达显著高于假手术组,通过静脉移植的 BMSCs 主要分布在 SDF-1 高表达的缺血半暗区,研究充分说明了 SDF-1/CXCR4 轴能够诱导 MSCs 向损伤区域移动。SDF-1 还可以通过促进 MSCs 分泌 VEGF 等细胞因子来促进血管新生^[39]。

2.5 神经干细胞 神经干细胞 (neural stem cells, NSCs) 是一类存在于中枢神经系统能够自我更新的多潜能细胞, NSCs 可分化为神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞^[35]。NSCs 作为一类具有治疗潜力的细胞,拥有如下特征:能够自我维持和更新;具有多向分化潜能;拥有对损伤和疾病具有反应能力;有迁移功能^[40]。NSCs 主要存在于侧脑室下区 (subventricular zone, SVZ) 和海马齿状回的颗粒下层^[41]。成年哺乳动物的 NSCs 通常处于静息状态,当发生病变或某些刺激后, NSCs 可在相应的趋化因子动员下,迁移至损伤组织,进而分化来进行治疗^[42]。Sharp 等^[43]发现在脑缺血模型中, NSCs 数量会在双侧齿状回有明显的升高。由于 NSCs 在脑中存在的数量有限,不能对受损脑组织充分修复,目前利用 NSCs 治疗缺血

性脑卒中的重点:增强内源性 NSCs 的增殖,发挥到最大效果;利用外源性 NSCs 移植进行治疗。

SDF-1 α 和 CXCR4 在发育和成熟的中枢神经系统中都有结构性表达。在胚胎发育期, CXCR4 出现高表达,而成年时期保持低水平表达,且主要在皮质、海马神经元和室管膜细胞上表达;同样地, SDF-1 在成年时期也保持低表达。Imiyola 等^[44]发现了由损伤部位分泌的 SDF-1 能够使 NSCs 定向移动。Robin 等^[45]在此基础上,发现从正常成年 SVZ 中提取的神经元前体细胞在卒中环境下的迁移相比于正常环境有显著性差异,免疫荧光显示在卒中状态下迁移的神经元前体细胞中的 CXCR4 和 SDF-1 表达有显著性上升,虽然脑卒中状态能够增加 SDF-1 α 的分泌,但是在抑制 CXCR4 的表达后,同样会使神经元前体细胞的迁移被阻断,而单独增加 SDF-1 α 的分泌可以诱导神经元前体细胞定向移动,提示 SDF-1 α /CXCR4 轴在 NSCs 的迁移过程中有重要作用。Liu 等^[46]发现在 CXCR4 过表达的情况,若是采用 siRNA 干扰 SDF-1 的表达, NSCs 的迁移仍会受到抑制,证明 SDF-1/CXCR4 需要共同作用,才能促使 NSCs 的定向迁移。在缺血状态下,梗死核心区能够大量分泌 SDF-1,从而使得损伤组织附近的 SDF-1 的浓度升高,这种现象所产生的浓度差,为 NSCs 的定向移动提供了条件。SDF-1/CXCR4 轴治疗缺血性卒中不仅通过 NSCs 的定向迁移,还可以促进其分化。Gong 等^[47]在离体实验中,对 ERK1/2 和 PI3K 进行抑制, NPCs 的增殖明显减少,这些结果提示 SDF-1/CXCR4 通路可以激活下游的 ERK1/2 和 PI3K 来影响 NPCs 的增殖。Luo 等^[48]认为 SDF-1/CXCR4 通路能够诱导 NSCs 增殖和迁移,但并不能促进其分化。Kong 等^[49]在研究川穹治疗缺血性卒中的过程中,发现川穹通过影响 SDF-1/CXCR4/PI3K/Akt 信号通路来增加神经干细胞的增殖,并诱导 NPCs 向梗死区域迁移。

3 展望

SDF-1 α /CXCR4 在成体神经发生中有着重要的作用,它不仅可以促进干细胞的迁移、增殖和分化,还可以介导轴突生长和髓鞘再生。目前研究已经表明, SDF-1 α /CXCR4 能够介导神经发生和血管新生,这些功能对于脑卒中后的恢复有着重要作用。所以进一步了解 SDF-1 α 的表达和功能,能够有助于制定脑卒中后治疗的策略。尽管现在对于 SDF-1 已有很多研究,但是仍有许多问题没有得到阐明,比如不同的细胞类型在不同情况下, SDF-1 α /CXCR4 的激活情况以及它的下游是如何产生的影响, SDF-1 α /CXCR4 对神经

生长因子的具体调控方式。以上都需要更多的体内体外实验来进行探索及验证, 以此为依据来进一步提高干细胞治疗的效果, 亦或单一影响 SDF-1 α /CXCR4, 将其发展成新的治疗目标来促进脑卒中后的恢复。

References

- [1] Xia Y, Cai W, Thomson AW, et al. Regulatory T cell therapy for ischemic stroke: how far from clinical translation? [J]. *Transl Stroke Res*, 2016, 7: 415–419.
- [2] Minger SL, Ekonomou A, Carta EM, et al. Endogenous neurogenesis in the human brain following cerebral infarction [J]. *Regen Med*, 2007, 2: 69–74.
- [3] Chen J, Li Y, Wang L, et al. Therapeutic benefit of intracerebral transplantation of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats [J]. *J Neurol Sci*, 2001, 189: 49–57.
- [4] Tu XS. Progress of stem cell transplantation in the treatment of ischemic cerebrovascular disease research [J]. *Chin J Cerebrovasc Dis (中国脑血管病杂志)*, 2014, 11: 440–445.
- [5] Li Y, Chen J, Chen XG, et al. Human marrow stromal cell therapy for stroke in rat neurotrophins and functional recovery [J]. *Neurology*, 2002, 59: 514–523.
- [6] Cui L, Qu H, Xiao T, et al. Stromal cell-derived factor-1 and its receptor CXCR4 in adult neurogenesis after cerebral ischemia [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2013, 31: 239–251.
- [7] Tashiro K, Tada H, Heilker R, et al. Signal sequence trap: a cloning strategy for secreted proteins and type I membrane proteins [J]. *Science*, 1993, 261: 600–603.
- [8] Sun SP. Biological function of SDF-1 and its role in homing of haemopoietic stem/progenitor cells [J]. *Foreign Med Sci (Radiat Med Nucl Med) (国外医学 放射学医学核医学分册)*, 2001, 25: 272–274.
- [9] Janowski M. Functional diversity of SDF-1 splicing variants [J]. *Cell Adh Migr*, 2009, 3: 243–249.
- [10] Murphy JW, Yuan H, Kong Y, et al. Heterologous quaternary structure of CXCL12 and its relationship to the CC chemokine family [J]. *Proteins*, 2010, 78: 1331–1337.
- [11] Wang Y, Huang J, Li Y, et al. Roles of chemokine CXCL12 and its receptors in ischemic stroke [J]. *Curr Drug Targets*, 2012, 13: 166–172.
- [12] Hiller D, Chu QD. CXCR4 and axillary lymph nodes: review of a potential biomarker for breast cancer metastasis [J]. *Int Breast Cancer*, 2011, 2011: 420981.
- [13] Zhou N, Luo Z, Luo J, et al. Structural and functional characterization of human CXCR4 as a chemokine receptor and HIV-1 co-receptor by mutagenesis and molecular modeling studies [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276: 42826–42833.
- [14] Ceradini DJ, Kulkarni AR, Callaghan MJ, et al. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1 [J]. *Nat Med*, 2004, 10: 858.
- [15] Borlongan CV. Bone marrow stem cell mobilization in stroke: a ‘bonehead’ may be good after all! [J]. *Leukemia*, 2011, 25: 1674–1686.
- [16] Shyu WC, Lee YJ, Liu DD, et al. Homing genes, cell therapy and stroke [J]. *Front Biosci*, 2006, 11: 899–907.
- [17] Heissig B, Hattori K, Dias S, et al. Recruitment of stem and progenitor cells from the bone marrow niche requires MMP-9 mediated release of kit-ligand [J]. *Cell*, 2002, 109: 625–637.
- [18] Udani VM. The continuum of stem cell transdifferentiation: possibility of hematopoietic stem cell plasticity with concurrent CD45 expression [J]. *Stem Cells Dev*, 2006, 15: 1–3.
- [19] Pang W, Li YM. Research progress of stromal cell-derived factor 1 and its receptor CXCR4 on hematopoietic stem cell regulation [J]. *Acta Acad Med CPAPF (武警医学院学报)*, 2009, 18: 78–81.
- [20] Chen J, Larochelle A, Fricker S, et al. Mobilization as a preparative regimen for hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2006, 107: 3764–3771.
- [21] Shyu WC, Lin SZ, Yen PS, et al. Stromal cell-derived factor-1 α promotes neuroprotection, angiogenesis, and mobilization/homing of bone marrow-derived cells in stroke rats [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 324: 834–849.
- [22] Asahara T, Masuda H, Takahashi T, et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization [J]. *Circ Res*, 1999, 85: 221–228.
- [23] Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis [J]. *Science*, 1997, 275: 964–966.
- [24] Griese DP, Ehsan A, Melo LG, et al. Isolation and transplantation of autologous circulating endothelial cells into denuded vessels and prosthetic grafts [J]. *Circulation*, 2003, 108: 2710–2715.
- [25] Rainsford E, Reen DJ. Interleukin 10, produced in abundance by human newborn T cells, may be the regulator of increased tolerance associated with cord blood stem cell transplantation [J]. *Br J Haematol*, 2002, 116: 702–709.
- [26] Masuda H, Asahara T. Post-natal endothelial progenitor cells for neovascularization in tissue regeneration [J]. *Cardiovasc Res*, 2003, 58: 390–398.
- [27] Tu TC, Nagano M, Yamashita T, et al. A chemokine receptor, CXCR4, which is regulated by hypoxia-inducible factor 2 α , is crucial for functional endothelial progenitor cells migration to

- ischemic tissue and wound repair [J]. *Stem Cells Dev*, 2016, 25: 266–275.
- [28] Hu Z, Li Y, Fang M, et al. Exogenous progesterone: a potential therapeutic candidate in CNS injury and neurodegeneration [J]. *Curr Med Chem*, 2009, 16: 1418–1425.
- [29] Yu P, Zhang Z, Li S, et al. Progesterone modulates endothelial progenitor cell (EPC) viability through the CXCL12/CXCR4/PI3K/Akt signalling pathway [J]. *Cell Prolif*, 2016, 49: 48–57.
- [30] Hu GJ, Feng YG, Lu WP, et al. Effect of combined VEGF165/SDF-1 gene therapy on vascular remodeling and blood perfusion in cerebral ischemia [J]. *J Neurosurg*, 2017, 127: 670–678.
- [31] Shao H, Tan Y, Eton D, et al. Statin and stromal cell-derived factor-1 additively promote angiogenesis by enhancement of progenitor cells incorporation into new vessels [J]. *Stem Cells*, 2008, 26: 1376–1384.
- [32] Friedenstein AJ, Chailakhjan RK, Lalykina KS. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells [J]. *Cell Tissue Kinet*, 1970, 3: 393–403.
- [33] Börger V, Bremer M, Görgens A, et al. Mesenchymal stem/stromal cell-derived extracellular vesicles as a new approach in stem cell therapy [J]. *ISBT Sci Ser*, 2016, 11: 228–234.
- [34] Shi X, Yan C, Liu B, et al. miR-381 regulates neural stem cell proliferation and differentiation *via* regulating *hes1* expression [J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0138973.
- [35] Nakajima M, Nito C, Sowa K, et al. Mesenchymal stem cells overexpressing interleukin-10 promote neuroprotection in experimental acute ischemic stroke [J]. *Int Immunol*, 2017, 6: 102–111.
- [36] Peled A, Petit I, Kollet O, et al. Dependence of human stem cell engraftment and repopulation of NOD/SCID mice on CXCR4 [J]. *Science*, 1999, 283: 845–848.
- [37] Sheng MQ, Chu GL. Study on the potential mechanism of CXCR-4/SDF-1 axis in directional migration of BMSCs to hypoxic-ischemic brain tissue in neonatal mice [J]. *Guide China Med (中国医药指南)*, 2010, 8: 54–56.
- [38] Zhu J, Zhou ZJ, Gong ZL, et al. Effects of stromal cell-derived factor 1 and its receptor CXCR4 on the migration of human bone marrow mesenchymal stem cells into cerebral ischemic injury [J]. *Chin J Tissue Engineer Res (中国组织工程研究与临床康复)*, 2009, 13: 3719–3724.
- [39] Wang M, Zou Z. Multiple mechanisms of SDF-1 promoting VEGF-induced endothelial differentiation of mesenchymal stem cells [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 177: 1098–1099.
- [40] He ZC, Yang WZ, Xiang Y, et al. Role of stromal cell-derived factor-1 and its receptor CXCR4 axis in the treatment of cerebral infarction with endogenous neural stem cells [J]. *Chin J Brain Dis Rehabil (Electronic Edition) (中华脑科疾病与康复杂志 (电子版))*, 2013, 3: 200–203.
- [41] Emsley JG, Mitchell BD, Kempermann G, et al. Adult neurogenesis and repair of the adult CNS with neural progenitors, precursors, and stem cells [J]. *Prog Neurobiol*, 2005, 75: 321–341.
- [42] Christophidis LJ, Gorba T, Gustavsson M, et al. Growth hormone receptor immunoreactivity is increased in the subventricular zone of juvenile rat brain after focal ischemia: a potential role for growth hormone in injury-induced neurogenesis [J]. *Growth Horm IGF Res*, 2009, 19: 497–506.
- [43] Sharp KG, Yee KM, Steward O. A re-assessment of long distance growth and connectivity of neural stem cells after severe spinal cord injury [J]. *Exp Neurol*, 2014, 257: 186–204.
- [44] Imiyola J, Raddassi K, Park KI, et al. Directed migration of neural stem cell to sites of CNS injury by the stromal cell-derived factor 1 α /CXCR4 chemokine receptor 4 pathway [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101: 18117–18122.
- [45] Robin AM, Zhang ZG, Wang L, et al. Stromal cell-derived factor 1 α mediates neural progenitor cell motility after focal cerebral ischemia [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006, 26: 125–134.
- [46] Liu XS, Chopp M, Santra M, et al. Functional response to SDF1 α through over-expression of CXCR4 on adult subventricular zone progenitor cells [J]. *Brain Res*, 2008, 1226: 18–26.
- [47] Gong X, He X, Qi L, et al. Stromal cell derived factor-1 acutely promotes neural progenitor cell proliferation *in vitro* by a mechanism involving the ERK1/2 and PI-3K signal pathways [J]. *Cell Biol Int*, 2006, 30: 466–471.
- [48] Luo J, Hu X, Zhang L, et al. Physical exercise regulates neural stem cells proliferation and migration *via* SDF-1 α /CXCR4 pathway in rats after ischemic stroke [J]. *Neurosci Lett*, 2014, 578: 203–208.
- [49] Kong X, Zhong M, Su X, et al. Tetramethylpyrazine promotes migration of neural precursor cells *via* activating the phosphatidylinositol 3-kinase pathway [J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 53: 6526–6539.