

# VCAM-1 抗体包被促进骨髓间充质干细胞迁移的体外实验研究

陈倩倩, 杜海涛, 陈峥, 李毅, 万军

中国人民解放军总医院第二医学中心消化科, 北京 100853

**【摘要】** 目的 观察包被 VCAM-1 抗体(Ab-VCAM)能否改变骨髓间充质干细胞(BMSCs)的特性及增加迁移率。方法 ①利用骨片法贴壁培养小鼠 BMSCs;②利用抗体包被技术分两步将 Ab-VCAM 附着于 BMSCs, 第一步将 PPG 包被于 BMSCs, 即 PPG-MSC, 第二步将 Ab-VCAM 包被于 PPG-MSC, 即 V-MSC;③利用免疫荧光技术证实 V-MSC 的成功构建;④观察未包被 BMSCs (即 MSC)及 V-MSC 组 BMSCs 的形态、生长曲线及多向分化潜能;⑤利用 Transwell 迁移实验比较体外迁移率。结果 ①选择浓度为 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的 PPG 以及 1 : 200 的 VCAM-1 抗体浓度进行包被的效果最佳;②MSC 组、PPG-MSC 组、V-MSC 组中绿色荧光数目的数值分别为  $(2.25 \pm 1.71)$  个/视野、 $(24.75 \pm 7.63)$  个/视野、 $(66 \pm 5.72)$  个/视野, 差异具有显著统计学意义 ( $P < 0.01$ );③第四代 BMSCs 均可见正常细胞形态、生长情况一致、均可被诱导成脂肪细胞及成骨细胞;④两组细胞均具有迁移特性, V-MSC 的迁移数量  $[(34.33 \pm 9.48)$  细胞/视野]多于 MSC  $[(23 \pm 7.16)$  细胞/视野], 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论 利用抗体包被技术成功地构建了 Ab-VCAM-1 靶向性干细胞, 证实了抗体包被不影响 BMSCs 的生物学特性, 并强化了 BMSCs 的迁移特性, 可用于下一步移植治疗相关疾病。

**【关键词】** 骨髓间充质干细胞;包被 VCAM-1 抗体;包被技术;迁移;靶向治疗

**【中图分类号】** R329.2\*8 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)10-1225-05

## *In vitro* study of coating VCAM-1 antibody in promoting migration of bone marrow mesenchymal stem cells.

CHEN Qian-qian, DU Hai-tao, CHEN Zheng, LI Yi, WAN Jun. Department of Gastroenterology, the Second Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, CHINA

**【Abstract】 Objective** To observe whether coating VCAM-1 antibody (Ab-VCAM) can alter the characteristics of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) and increase its migration rate. **Methods** ① Mice BMSCs were cultivated from bone-adherent cells. ② Ab-VCAM1 was attached to BMSCs in two steps using antibody coating technique. The first step was to coat PPG in BMSCs, namely PPG-MSC. The second step was to package Ab-VCAM in PPG-MSC, namely V-MSC. ③ Successful construction of V-MSC was confirmed by immunofluorescence technique. ④ The morphology, growth curve and multi-directional differentiation potential of BMSCs were observed in uncoated BMSCs (MSC group) and V-MSC group. ⑤ *In vitro* mobility was compared using Transwell migration assay. **Results** ① PPG with a concentration of 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  and a VCAM-1 antibody of 1 : 200 were selected for optimal coating. ② The number of green fluorescence in MSC group, PPG-MSC group and V-MSC group were respectively  $(2.25 \pm 1.71)$  cells/view,  $(24.75 \pm 7.63)$  cells/view and  $(66 \pm 5.72)$  cells/view ( $P < 0.01$ ). ③ The fourth generation of BMSCs showed normal cell morphology, uniform growth, and could be induced into adipocytes and osteoblasts. ④ Both groups of cells had migration characteristics, and the number of migration of V-MSC group was  $(34.33 \pm 9.48)$  cells/view, which was more than  $(23 \pm 7.16)$  cells/view of MSC group ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Ab-VCAM-1 targeting stem cells were successfully constructed by antibody coating technique, which confirmed that antibody coating does not affect the biological characteristics of BMSCs and enhanced the migration characteristics of BMSCs. This can be used for the next step of transplantation to treat related diseases.

**【Key words】** Bone marrow mesenchymal stem cells; anti-VCAM-1 coating; Coating technique; Migration; Targeting treatment

骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)是一类具有高度自我更新能力、多向分化潜能、低免疫原性及免疫调节等特性的细胞群,是细胞移植治疗免疫或炎症相关疾病的种子细胞之一<sup>[1-4]</sup>。目前经静脉移植的干细胞多滞留在血运丰富的器官(如心脏及肺脏等),导致了到达病变局部的细胞数量有限<sup>[5]</sup>,故

寻求一种能够有效地将 BMSCs 运输到病变局部的方法成为了研究的热点。基于在靶向性治疗中配体导向性技术的应用<sup>[6]</sup>,本实验利用抗体包被技术将血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 抗体包被于 BMSCs 表面,通过配体与受体结合介导迁移这一机制以提高干细胞的靶向迁移潜能。

基金项目:国家自然科学基金(编号:81370503)

通讯作者:万军, E-mail: wanjun301@126.com

## 1 材料与方法

1.1 实验动物 BALB/c 小鼠, 2~3 周龄, 雄性, SPF 级, 用于提取 BMSCs, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司。

1.2 主要实验试剂及仪器  $\alpha$ -MEM 培养基(Hyclone 公司), 0.25% 胰蛋白酶+0.02% EDTA(Gibco 公司), 顶级胎牛血清(FBS; Gibco 公司), 小鼠胶原酶 II (Sigma 公司), 油红-O (Sigma 公司); 茜素红 S(Sigma 公司); FITC-标记的抗小鼠 CD45, PE-标记的抗小鼠 CD11b, PE CyTM-标记的抗小鼠 CD90, ALEXA-标记的抗小鼠 CD105; 棕榈酸 N-羟基琥珀酰亚胺酯(Sigma 公司); PPG (Sigma 公司); FITC 标记的山羊抗小鼠 IgG (ZSGB-BIO 公司); FITC 标记的山羊抗兔 IgG (ZSGB-BIO 公司); 倒置相差荧光显微镜及照相系统(日本 Olympus 公司); Transwell 迁移系统(Corning 公司)。

1.3 小鼠骨髓 MSCs 的分离、培养 具体步骤同前期实验<sup>[1-4]</sup>: (1) 处死小鼠后消毒、分离四肢骨、剃净肌肉、冲洗骨髓腔; (2) 将四肢骨剪成骨片, 将其移入加入 3 mL 含有双抗的  $\alpha$ -MEM 及 1 mg/mL (质量体积比) 胶原酶 II 的玻璃瓶中, 在 37°C 恒温摇床上(200 r/min) 摇 2 h, 中止消化并洗涤; (3) 洗涤后, 将 5 mL 含 10% FBS 的  $\alpha$ -MEM 置于细胞培养箱中静置培养; (4) 3 d 后首次换液, 不必除去骨片; (5) 第 6 天进行首次传代; (6) 此后, 每 2 d 换液, 待贴壁细胞密度达 85% 左右后传代。

1.4 构建 Ab-VCAM1-MS (V-MS) 具体步骤同前期实验<sup>[1-4]</sup>

### 1.4.1 不同浓度的棕榈酸蛋白 G (PPG) 包被细胞

1.4.1.1 酯化反应 (1) PPG 溶于 PBS 至终浓度为 1 mg/mL; 10 mg 棕榈酸 N-羟基琥珀酰亚胺酯溶于无水乙醇至终浓度为 10 mg/mL; 棕榈酸 N-羟基琥珀酰亚胺酯溶液溶于 PPG 溶解液至终浓度为 0.1 mg/mL。 (2) 标准曲线吸光度在 280 nm 以下, 将蛋白浓度调节至 750  $\mu$ g/mL。 (3) 过滤器(0.22  $\mu$ m) 滤过除菌, 存于 4°C 备用。

1.4.1.2 PPG 包被步骤 (1) BMSCs (第 4 代, P4) 重悬于  $\alpha$ -MEM, 浓度调整至  $3 \times 10^6$ /mL。 (2) CM-Dil 染色: 加入 3  $\mu$ L CM-Dil 工作液于含有  $1 \times 10^6$  个 cells 的  $\alpha$ -MEM 中混匀, 置于 37°C 恒温孵箱中 5 min  $\rightarrow$  4°C 冰箱中 15 min。 (3) PPG 按一定浓度梯度(0  $\mu$ g/mL、10  $\mu$ g/mL、50  $\mu$ g/mL、100  $\mu$ g/mL、150  $\mu$ g/mL、200  $\mu$ g/mL、300  $\mu$ g/mL、400  $\mu$ g/mL、500  $\mu$ g/mL 及 1 000  $\mu$ g/mL 的浓度) 加入细胞悬液中, 置于 37°C 恒温摇床(100 r/min) 上缓慢摇动 10 min。 (4) 每个浓度接种于 96 孔板的 3 个孔中( $1 \times 10^4$  细胞/孔)。 (5) 加入 50  $\mu$ L FITC-山羊抗小鼠-IgG (100  $\mu$ g/mL), 后进行荧光观察并计数(随机取 4 个视野/每孔), 计算包被率=带绿色的细胞/红色细胞  $\times$  100%, 选定最佳的 PPG 浓度。

1.4.2 VCAM-1 抗体包被步骤 (1) BMSCs (P4) 重悬于  $\alpha$ -MEM, 浓度调整至  $3 \times 10^6$ /mL。 (2) CM-Dil 染色后重悬。 (3) PPG (100  $\mu$ g/mL) 加入 BMSCs 细胞悬液中, 置于 37°C 恒温摇床(100 r/min) 上 10 min。 (4) 分别加入兔抗小鼠 VCAM-1 抗体(稀释浓度为 1 : 50、1 : 100、1 : 200、1 : 500、1 : 1 000), 冰上孵育 1 h。 (5) 以每个浓度接种 3 个孔接种于 24 孔板( $2 \times 10^5$  细胞/孔)。 (6) 每孔加入 100  $\mu$ L 的 FITC-山羊抗兔-IgG (100  $\mu$ g/mL), 37°C 恒温孵箱中孵育 1 h。 (7) 观察荧光并计数(随机取 4 个视野/每孔), 计算包被率=带绿色的细胞/红色细胞  $\times$  100%, 选定最佳的 VCAM-1 抗体稀释浓度, 并此细胞记为 V-MS。

1.4.3 MSC、PPG-MS、V-MS 包被率比较实验 (1) 以 PPG (100  $\mu$ g/mL) 及 VCAM-1 抗体浓度 (1 : 200) 重复以上步骤。 (2) 将未包被 BMSCs、单纯包被 PPG 及包被 VCAM-1 抗体的 BMSCs 接种于 24 孔板( $2 \times 10^5$  cells/孔)。 (3) 标记荧光, 观察并计数、比较。

### 1.5 MSCV-MS 的生物学活性

1.5.1 计数法测定两组 BMSCs 的生长曲线 (1) 取生长良好的 MS 及 V-MS (P3), 制成单细胞悬液每个时间点接种于 96 孔板中 3 孔( $1.0 \times 10^4$  细胞/孔)。 (2) 每天计数(第 1~12 天), 常规换液。 (3) 描绘生长曲线并比较。

1.5.2 成脂诱导分化 具体步骤同前期实验<sup>[1-4]</sup>: (1) 取 MS 及 V-MS (P4) 接种于 24 孔板中 2 孔( $5 \times 10^4$  细胞/孔)。 (2) 加入成脂诱导体系, 常规换液。 (3) 第 10 天进行油红 O 染色, 观察细胞内脂肪滴形成情况。

1.5.3 成骨诱导分化 具体步骤同前期实验<sup>[1-4]</sup>: (1) 取 MS 及 V-MS (P4), 接种于 24 孔板中 2 孔( $5 \times 10^4$  细胞/孔)。 (2) 次日更换为成骨诱导体系, 常规换液。 (3) 第 21 天进行茜素红染色, 观察骨结节形成情况。

1.6 MS 及 V-MS 的体外迁移 (1) 采用孔径为 8  $\mu$ m 的 Transwell 小室。 (2) 将 MS 及 V-MS 撤血清饥饿 12 h。 (3) 消化、重悬后加入 1% 牛血清白蛋白 (BSA) 的无血清培养基。 (4) 细胞接种于上层小室内( $2 \times 10^5$  cells/mL), 下层小室中加入 20% FBS 的  $\alpha$ -MEM 600  $\mu$ L。 (5) 细胞培养箱中培养 10 h 后刮除膜上表面的细胞, 将膜于多聚甲醛中室温固定 15 min。 (6) 加入 0.5% 结晶紫(500  $\mu$ L/孔), 染色 10 min。 (7) 去 ddH<sub>2</sub>O 洗涤后显微镜下观察。

1.7 统计学方法 应用 SPSS17.0 统计学分析软件分析数据, 计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间数据比较采用单因素方差分析, 两组间数据比较采用 *t* 检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 不同浓度 PPG 包被的结果 红色标记的 BMSCs 上可见包被着绿色荧光标记的 PPG, 随着 PPG

浓度的升高(图1A);随着包被于BMSCs上的PPG越多, BMSCs的黏附性亦增加(图1B)。由于黏附性增加会影响BMSCs的迁移,故100 μg/mL浓度的PPG效果最佳,可用于包被VCAM-1抗体。

2.2 不同浓度VCAM-1抗体包被的结果 红色标记的BMSCs上可见包被着VCAM-1抗体(图2A),

VCAM-1浓度为1:50、1:100、1:200、1:500及1:1000的包被率分别为(94.46±2.44)%、(94.52±2.39)%、(94.34±1.77)%、(80.80±2.24)%及(69.79±6.03)%。VCAM-1抗体浓度的降低导致包被的VCAM-1抗体数量的减少(图2B),故选择1:200的VCAM-1抗体浓度做下一步实验。

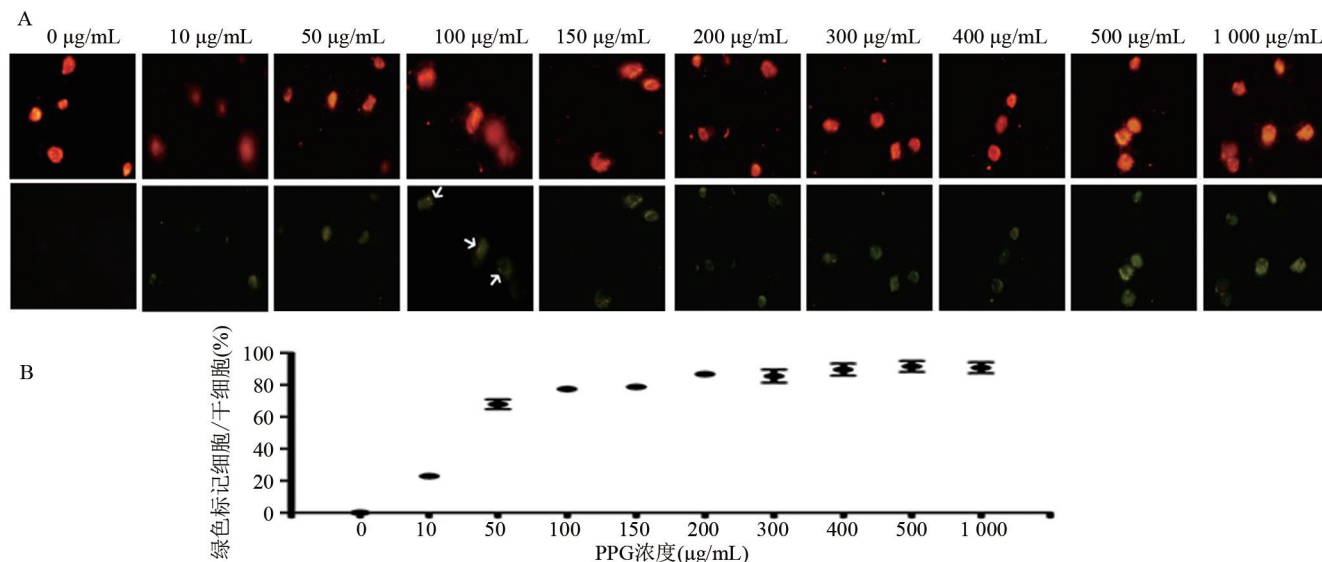


图1 不同浓度PPG包被的结果

注:A,红色荧光为CM-Dil进行标记的细胞,细胞膜上的绿色荧光为包被PPG的细胞,箭头所示为PPG-MS C(×400);B,PPG浓度梯度曲线。

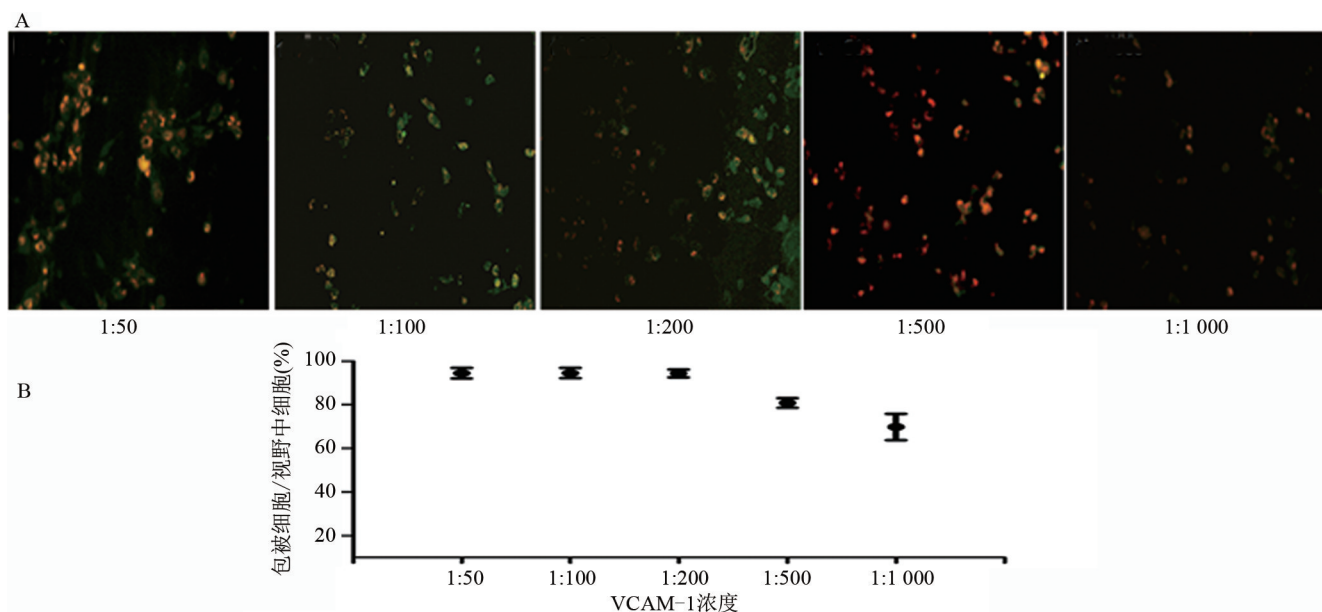


图2 不同浓度VCAM-1抗体包被的结果

注:A,红色荧光为CM-Dil标记的细胞,细胞膜上的绿色荧光为包被VCAM-1抗体的细胞(×200);B,VCAM-1抗体浓度梯度曲线。

2.3 MSC、PPG-MS C及V-MS C包被率比较 MSC、PPG-MS C、V-MS C组中可见绿色荧光(图3A),绿色荧光数目的数值分别为(2.25±1.71)个/视野、(24.75±7.63)个/视野、(66±5.72)个/视野( $P<0.01$ ),见图3B。

2.4 两组BMSCs的生物活性比较

2.4.1 形态学观察 MSC及V-MS C组中的细胞形态一致呈长梭形及小三角形,排列呈放射状或束状(图4A、4B)。包被于细胞表面的Ab-VCAM-1可因传

代导致浓度降低。CM-Dil标记的细胞在绿色荧光激发下发出与细胞膜轮廓一致的红色荧光(图4C、4D)。

2.4.2 生长曲线 两组细胞3 d后均进入快速生长期,第5~8天到达生长平台期,第9天后出现老化、死亡(图5),且两组差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

2.4.3 成脂诱导结果 MSC及V-MS C组均在镜下可见红色脂肪滴(图6),VCAM-1抗体包被技术不能影响BMSCs向脂肪细胞转化。



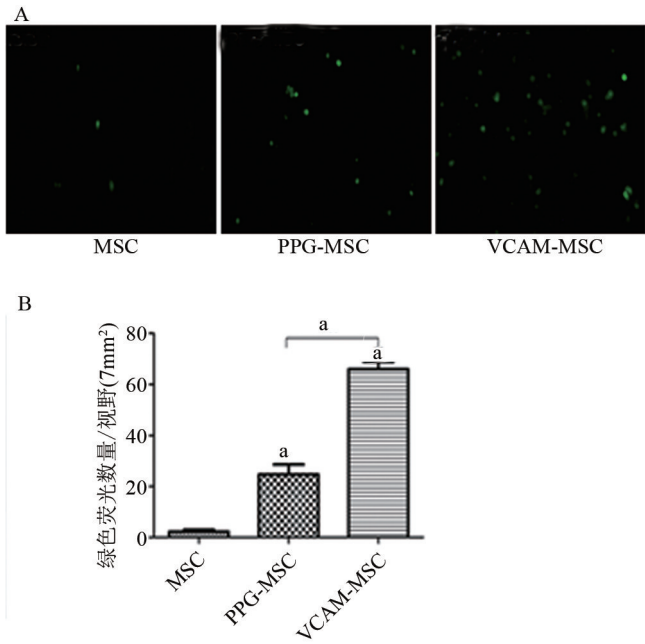


图3 MSC、PPG-MS-C、V-MS-C包被率

注:A, 三组MSC绿色荧光照片(×200); B, 数量比较图, \*P<0.05。

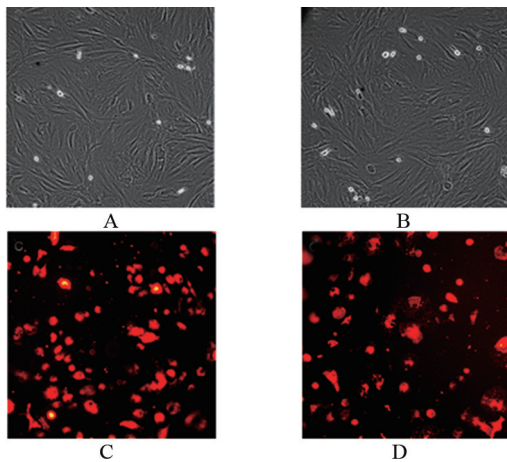


图4 形态学观察MSC及V-MS-C组细胞

注:A, P4代MSC呈克隆样生长(×200); B, P4代V-MS-C呈克隆样生长(×200); C、D, 红色荧光均匀分布于细胞膜及胞浆, 细胞核不着色(×200); C为MSC组; D为V-MS-C组。

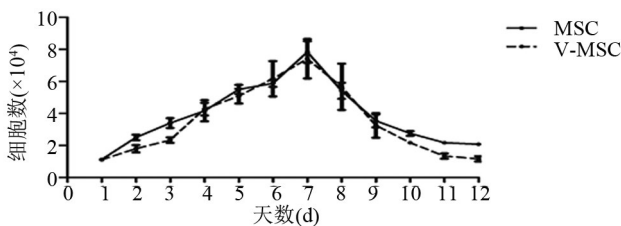


图5 MSC及V-MS-C的生长曲线图

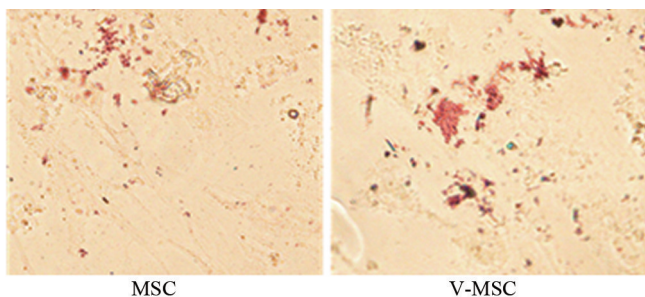


图6 橙红色的脂肪滴位于MSC及V-MS-C的细胞内(×400)

2.4.4 成骨诱导结果 两组BMSCs的纺锤形突起渐消失,且部分细胞聚集生长形成多层的骨结节,茜素红染色后可见红色磷酸盐沉积(图7)。VCAM-1抗体包被技术不能影响BMSCs向骨细胞转化。

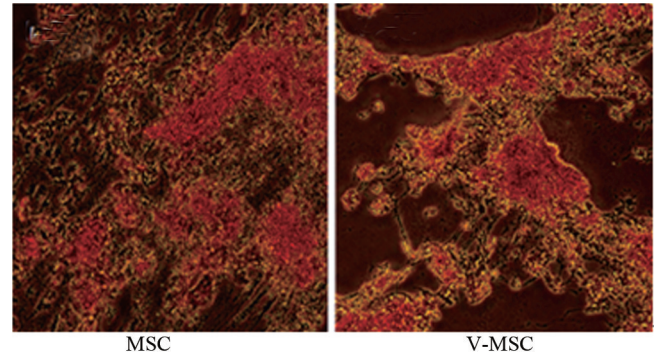


图7 MSC及V-MS-C组均可见红色的骨结节(×200)

2.5 Transwell迁移实验结果 MSC组及V-MS-C组中的迁移的BMSCs被结晶紫染为紫色(图8A、8B),且具有明显的迁移特性。V-MS-C组[(34.33±9.48)细胞/视野]向含20%血清的培养基的迁移数量多于MSC组[(23±7.16)细胞/视野],但差异无统计学意义(P>0.05),见图8C。

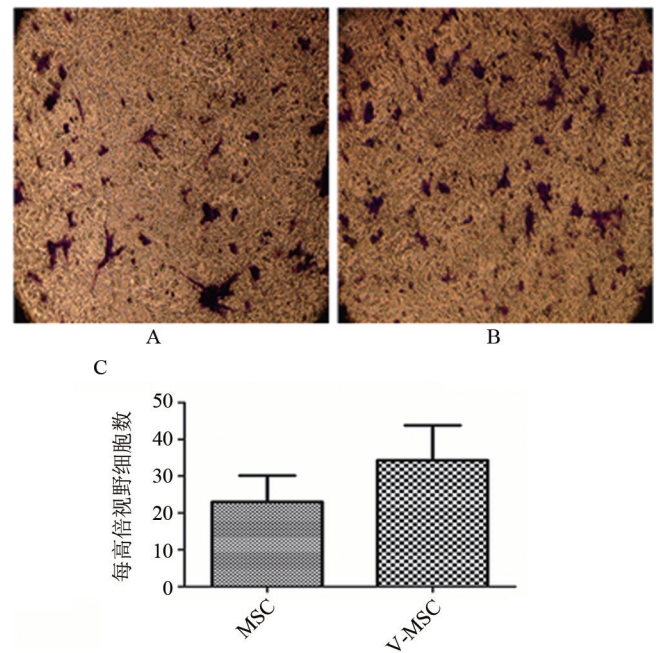


图8 MSC及V-MS-C组中Transwell小室膜上均可见结晶紫染色的BMSCs(×400)

注:A, MSC组; B, V-MS-C组; C, 数量比较图。

### 3 讨论

目前干细胞移植仍是治疗难治性IBD、神经系统疾病及自身免疫性疾病等的研究热点之一。而MSCs再生修复及免疫特性的发挥与干细胞定向迁移至病变部位的数量密切相关。尽管病变组织局部可以通过改变微环境、分泌趋化因子及黏附分子,募集MSCs定向迁移至该部位,但其向病变靶器官迁移率仍极低<sup>[7]</sup>。前期研究发现,经静脉移植BMSCs治疗TNBS

诱导的急性结肠炎小鼠模型, BMSCs 在病变肠道定植数量极少, 限制了 BMSCs 在局部发挥再生修复及免疫调节作用<sup>[1-5]</sup>。故本实验成功构建了靶向性干细胞以提高 BMSCs 的定向迁移率, 以改善不足并提高疗效。

VCAM-1 及其受体人迟抗原(very late antigen, VLA-4) 是一类细胞黏附分子对。本实验选取 VCAM-1 抗体作为靶向因子, 增加了 BMSCs 向局部损伤或炎症部位迁移的潜力。在干细胞移植治疗炎症性或免疫性疾病过程中, 体外培养的 BMSCs 由于表面不表达或低表达黏附分子 VCAM-1 及整合素 VLA-4, 无力对炎症或损伤部位中存在的大量趋化因子发出的诱导迁移信号做出相应反应, 以致于其定向迁移率较低<sup>[8-9]</sup>。有研究表明通过 TNF- $\alpha$  及 IL-1 $\beta$  的刺激可使 MSCs 诱导性高表达 VCAM-1<sup>[9]</sup>, 并将此处理的 MSCs 用于治疗心肌缺血, 结果发现其可定向迁移至损伤部位的数量增多, 并加快了受损心肌的修复。

抗体包被技术是一种利用双特异性抗体结合的方法将特定抗体包被于细胞表面的技术, 包括 2 个步骤: 第一利用脂化蛋白质-G (PPG) 与 BMSCs 共孵育来构建 PPG-MSCs; 第二将前期产物与 VCAM-1 抗体共孵育来构建 Ab-VCAM-1 靶向性干细胞。本实验将 VCAM-1 抗体成功地包被于 BMSCs 表面。利用免疫荧光技术来计算细胞表面的荧光量, 进而验证包被是否成功; 利用细胞计数法描绘生长曲线, 发现 VCAM-1 抗体包被不会影响干细胞的生长周期; 通过成脂肪及成骨诱导, 发现 VCAM-1 抗体包被不改变干细胞多项分化的特性。本实验证实了该方法不改变细胞原有的生物学特性, 并且操作简单。但此方法的缺点是包被上的抗体数量会随着细胞传代而逐渐变少。这为利用 VCAM-1 抗体包被的 BMSCs 移植治疗各种难治性疾病奠定了基础。

此外, 本实验通过体外迁移实验证实了 BMSCs 及 VCAM1-BMSCs 均可向 20% FBS 迁移, 说明了 VCAM-1 强化了 BMSCs 的迁移能力。其中 VCAM-1 与 VLA-4 的特异性结合发挥了重要作用。(1) 在造血干细胞或祖细胞黏附于骨髓基质细胞的过程中, VCAM-1/VLA-4 发挥了部分介导迁移的作用<sup>[5]</sup>; (2) VCAM-1/VLA-4 可在病变局部参与免疫应答反应并改变炎症环境; 两者特异性结合后可在特定条件下共同刺激活化的 T 淋巴细胞, 增强具有抗原递呈作用的巨噬细胞的功能, 进而引发 T 细胞介导的免疫效应<sup>[9-11]</sup>; (3) 定向迁移至损伤及炎症部位的 BMSCs 可通过 VCAM-1/VLA-4 分子对完成与血管内皮细胞外基

质间及细胞间的黏附, 这就完成了定植于局部病变部位的过程<sup>[12-13]</sup>。这为采用 Ab-VCAM-1 靶向性 BMSCs 开展炎症及免疫相关疾病的研究提供了理论依据, 同时抗体包被技术亦可用于包被其他特异性抗体, 以获得不同的特性来治疗相关疾病。

#### 参考文献

- [1] 陈倩倩, 万军, 阎丽, 等. 绿色荧光蛋白小鼠骨髓间充质干细胞培养及其示踪的可行性[J]. 军医进修学院学报, 2012, 33(5): 506-508, 521.
- [2] 陈倩倩, 万军, 阎丽, 等. 小鼠骨髓间充质干细胞移植后在炎症性肠病模型的定位[J]. 军医进修学院学报, 2012, 33(6): 638-641.
- [3] 陈倩倩. CXCR-4 基因转染联合 VCAM-1 抗体包被促 MSCs 归巢及其对实验性 IBD 小鼠肠黏膜修复机制研究[D]. 北京: 中国人民解放军总医院·解放军医学院, 2015.
- [4] 陈峥. CXCR-4 基因转染的 BMSCs 对实验性 IBD 小鼠肠黏膜修复机制研究[D]. 北京: 中国人民解放军总医院·解放军医学院, 2015.
- [5] CHEN QQ, WAN J, YAN L, et al. Mesenchymal stem cells alleviate TNBS-induced colitis by modulating inflammatory and autoimmune responses [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19 (29) : 4702-4717.
- [6] ANSBORO S, GREISER U, BARRY F, et al. Strategies for improved targeting of therapeutic cells: implications for tissue repair [J]. Eur Cell Mater, 2012, 23: 310-318.
- [7] XINARIS C, MORIGI M, BENEDETTI V, et al. A novel strategy to enhance mesenchymal stem cell migration capacity and promote tissue repair in an injury specific fashion [J]. Cell Transplant, 2013, 22 (3): 423-436.
- [8] LI Q, YU P, WANG W, et al. Gene expression profiles of various cytokines in mesenchymal stem cells derived from umbilical cord tissue and bone marrow following infection with human cytomegalovirus [J]. Cell Mol Biol Lett, 2014; 19(1): 140-157.
- [9] WANG CM, GUO Z, XIE YJ, et al. Co-treating mesenchymal stem cells with IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  increases VCAM-1 expression and improves post-ischemic myocardial function [J]. Mol Med Rep, 2014, 10(2): 792-798.
- [10] GHOBADI A, RETTIG MP, COOPER ML, et al. Bortezomib is a rapid mobilizer of hematopoietic stem cells in mice via modulation of the VCAM-1/VLA-4 axis [J]. Blood, 2014, 124(17): 2752-2754.
- [11] KAUNDAL U, BAGAI U, RAKHA A. Immunomodulatory plasticity of mesenchymal stem cells: a potential key to successful solid organ transplantation [J]. J Transl Med, 2018, 16(1): 31.
- [12] SHERIFF L, ALANAZI A, WARD LSC, et al. Origin-specific adhesive interactions of mesenchymal stem cells with platelets influence their behavior after infusion [J]. Stem Cells, 2018, 36(7): 1062-1074.
- [13] CORRADETTI B, TARABALLI F, MARTINEZ JO, et al. Hyaluronic acid coatings as a simple and efficient approach to improve MSC homing toward the site of inflammation [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 7991.

(收稿日期: 2019-01-25)