

- [10] 李琴艳,杨庆忠,付雯. TCT 与巴氏细胞学在宫颈癌筛查中的对比研究[J]. 中国妇幼保健, 2007, 22(9): 1173-1174.
- [11] 李雯,陈金培,梁颜笑. 原位杂交与免疫组化技术在 HPV 检测中的应用[J]. 广州医学院学报, 2004, 32(1): 63-65
- [12] Mauricio U, Tatiana G. Two L1-peptides are excellent tools for serological detection of HPV associated cervical carcinoma lesions [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 332(1): 224-232.
- [13] Kitchener HC, Walker PG, Nelson L, et al. HPV testing as an adjunct to cytology in the follow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia [J]. BJOG, 2008, 115(8): 1001-1007.
- [14] Catani P, Gain FZ, Ricci C, et al. Clinical performance of human papillomavirus E6 and E7 mRNA testing for high-grade lesions of the cervix [J]. J Clin Microbiol, 2009, 47(12): 3896-3899.
- [15] Klug SJ, Molijn A, Schopp B, et al. Comparison of the performance of different HPV genotyping methods for detecting genital HPV types [J]. J Med Virol, 2008, 80(7): 1264-1274.
- [16] 余丽辉. 杂交捕获二代法检测在宫颈癌筛查中的应用价值[J]. 南华大学学报: 医学版, 2009, 37(4): 403-405.
- [17] 王建捷,冯凌,靳家玉. 杂交捕获二代法检测人乳头瘤病毒 DNA 在实验宫颈病变诊断中的价值[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2006, 22(1): 51-52.
- [18] Castle PE, Schiffman M, Burk RD, et al. Restricted cross-reactivity of hybrid capture 2 with nononcogenic human papilloma virus types [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002, 11(11): 1394-1399.
- [19] Xu Q, Wang YH, Tong WJ, et al. Interaction and relationship between angiogenesis converting enzyme gene and environmental factors predisposing to essential hypertension in Mongolian population of China [J]. Biomed Environ Sci, 2004, 17(2): 177-186.
- [20] An HJ, Cho NH, Lee SY, et al. Correlation of cervical carcinoma and precancerous lesions with human papillomavirus genotypes detected with the HPV DNA chip microarray method [J]. Cancer, 2003, 97(7): 1672-1680.
- [21] 陶萍萍,卞美璐,欧华,等. 导流杂交基因芯片技术在人乳头瘤病毒检测中的应用研究[J]. 中华妇产科杂志, 2006, 41(1): 43-47.
- [22] 胡仁建,蔡家利,徐佳缘,等. HPV16 型免疫胶体金诊断试纸条的制备[J]. 重庆理工大学学报: 自然科学, 2010, 24(2): 34-39.
- [23] 方红辉,唐曙明,薄宁. 两种方法用于高危型 HPV 检测的结果分析[J]. 中国妇幼保健, 2008, 12(5): 1552-1553.
- [24] Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP, et al. Age-Based Programs for Vaccination against HPV [J]. Value Health, 2009, 38(2): 128-135.

(收稿日期: 2011-04-09 修回日期: 2011-05-12)

· 综 述 ·

造血干细胞归巢机制研究进展*

罗云¹综述,张勇²,王导新¹审校

(1. 重庆医科大学附属第二医院 400010; 2. 第三军医大学西南医院, 重庆 400038)

关键词:造血干细胞;受体,淋巴细胞;归巢;移植

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.30.039

文献标识码:A**文章编号:**1671-8348(2011)30-3107-03

造血干细胞(hemopoietic stem cell, HSC)移植已经成为治疗难治性血液病、免疫缺陷性疾病、恶性肿瘤等的重要手段之一,外周血干细胞移植由于干细胞采集方便,移植后造血重建快等优点得到广泛应用,而影响外周血干细胞移植能否成功最重要因素取决于干细胞数量、干细胞能否顺利归巢、植入。造血干细胞归巢(homing)是指定向造血干细胞通过静脉移植经外周血循环进入受体后,经复杂的分子间相互作用而介导其在骨髓内识别与定位^[1]。目前研究表明, HSC 归巢包括一系列复杂的过程:(1)移植的干细胞滚动粘附于骨髓血管内皮;(2)稳定的黏附并穿行内皮;(3)到达血管外骨髓微环境开始增殖分化,重建造血^[2]。现就干细胞归巢的过程及其相关机制进展综述如下。

1 造血干细胞与造血微环境关系

有关 HSC 归巢的分子机制涉及到骨髓微环境中,30 多年前就已提出造血干细胞微环境的概念,用生态学中的 niche 一词表示,国内文献大多译为“龕”。正常有效的造血是定向造血

干细胞与骨髓造血微环境之间相互作用的结果。一般认为骨髓微环境包括基质干细胞、细胞外基质和各种造血调节因子,是定向造血干细胞宿居、增殖和分化的场所。基质干细胞也称为间充质干细胞,在一定条件下可向成骨细胞、造血基质细胞、脂肪细胞等分化;细胞外基质有纤维连接蛋白、层黏蛋白和胶原蛋白等,而细胞因子则包括多种黏附分子、趋化因子等,共同协调 HSC 的生命活动。骨髓微环境中骨内膜区域主要由成骨细胞组成,血管区域主要由血管内皮细胞组成,前者在维持 HSC 的稳定性发挥重要作用,而后者与 HSC 的动员及归巢密切相关。近年来对造血干细胞 niche 的研究表明,骨髓中的造血干细胞 niche 是由骨内膜 niche 和血管 niche 构成的复杂系统^[3]。最近 Lo Celso 等应用 3D 体内成像技术观测移植干细胞及造血前体细胞(HSPC)在受者小鼠骨髓中归巢、定位,发现在未接受照射处理的小鼠 HSPC 呈弥散分布,而接受照射处理的小鼠绝大部分 HSPC 分布在骨内膜区域^[4]。Xie 等^[5]研究者采用荧光素酶转染干细胞的显色法在小鼠移植中同样

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目资助(30970868)。

表 1 与造血干细胞移植相关的黏附因子

| HPSC 受体 | 骨髓配体 | 作用 |
|-----------------------------|---|--------|
| CXCR4 | SDF-1/CXCL12 | 动员 |
| P-选择蛋白糖蛋白配体-1(PSGL-1/CD162) | E/L/P 选择素 CD62 | 归巢 |
| 迟现抗原 4(VLA-4/ 4β1) | 血管细胞黏附分子 1(VCAM-1/CD106), 纤维结合素 (fibronectin) | 归巢 |
| 迟现抗原 5(VLA-5/ 5β1) | 纤维结合素 | 归巢 |
| 白细胞血小板黏附分子 1(LPAM-1/ 4β7) | 粘膜血管地址素细胞黏附分子 1(MAdCAM-1) | 归巢 |
| 6β1, 6β4 | 层粘连蛋白 Laminin-8,10 | 归巢 |
| CD44/Pgp-1/ECMR II | 透明质酸 HA | 归巢 |
| N-钙黏附素(N-cadherin) | N-cadherin | 定植? |
| c-kit | 干细胞因子(SCF) | 定植, 动员 |
| Tie-2 | 促血管生成素 1(Ang-1) | 定植 |
| 骨桥蛋白(OPN) | 整合素、纤维结合素、CD44、胶原、Ca ²⁺ | 定植 |
| 钙受体 CaR | Ca ²⁺ | 定植 |

得出相似的结论。现有推测骨内膜 niche 中干细胞一般处于静默状态, 而处于血管 niche 中干细胞相对活跃。骨内膜的成骨细胞通过分泌 SDF-1 因子及表面的整合素、黏附素等使干细胞与之紧密联结, 通过 Notch、Wnt、Smad 等信号传导维持干细胞处于静默状态及保持细胞数量平衡^[6]。

2 造血干细胞归巢的分子机制

HSC 归巢涉及到骨髓微环境中众多细胞之间及细胞因子的相互作用, 成骨细胞及内皮细胞分泌的基质细胞衍生因子-1(SDF-1)与造血干细胞表面 CXCR4 受体组成的轴是干细胞归巢最关键的因素^[7-8]。首先, HSC 要离开其寄居区域, 需通过降低骨髓内的 SDF-1 的浓度或提高骨髓外 SDF-1 的浓度, 所产生出的骨髓内外 SDF-1 的浓度梯度就可以促进骨髓内的 HPSC 的动员, 随后进入受者血液循环的 HSC 在趋化因子 SDF-1 的作用下向骨髓迁移, 到达受者骨髓后, 干细胞黏附到血管内皮上。对 SDF-1 趋化反应可决定干细胞归巢能力, 同时 SDF-1 诱导的跨越内皮行为与 HSC/HPC 表面 CXCR4 密度呈正相关, Bonig 等^[9]通过动物实验证明经过动员的外周血定向造血干细胞(HPC)比未动员的骨髓 HPC 有更强的移动和归巢能力系因为增加了对 SDF-1 反应和降低 CD26 表达所致, 同时应用 CXCR4 的小分子拮抗剂 AMD3100 或 G 蛋白抑制剂百日咳毒素(PTX)可明显减少 HPC 归巢。干细胞归巢起始于干细胞和骨髓血管内皮细胞的可逆的接触即为“滚动”, 而骨髓血管内皮细胞(BMEC)是体内分割骨髓基质与窦腔的连续性屏障, 因此决定了“滚动”必须发生在 BMEC 水平。SDF-1 能促进细胞黏附到纤维蛋白原、纤维连接蛋白、间质和内皮细胞上, 这种促进作用主要是通过激活内皮细胞表面各种黏附分子实现的。目前研究较多的黏附分子有选择素家族, 免疫球蛋白超家族、整合素家族及 Ca²⁺ 依赖的粘附素(Cadherin)等, 与移植相关的黏附分子如表 1 所示^[10]。

VCAM-1 表达于血管内皮细胞表面, 与其配体 VLA-4 介导了选择蛋白非依赖性滚动穿过内皮的过程。SDF-1 诱导的跨膜转移依赖 VCAM-1 和细胞间黏附分子-1(ICAM-1), 交联的 ICAM-1 可诱导肌动蛋白压力纤维形成; 而交联的 VCAM-1 能增加骨髓内皮细胞的通透性诱导内皮层形成裂隙^[11]。有研究发现 SDF-1/CXCR4 与 VLA-4、VCAM-1 分子对有相互代偿的作用, 能协同引导 HSC 归巢。SDF-1 可诱导 VLA-4 和白细

胞功能抗原 1(LFA-1)与其相应的内皮细胞配体 VCAM-1 和 ICAM-1 相互作用, 促进滚动 CD34⁺ 细胞牢固地黏附在内皮细胞上。P-选择素也能介导 HSC 在血管内皮细胞层滚动, E-选择素具有协同 VLA-4 分子对的相互作用。由内皮细胞上的 P 与 E-选择素和 VCAM-1 共同介导, 其共同配体皮肤淋巴细胞抗原 LCA 和 P-选择蛋白糖蛋白配体-1(PSGL-1)在干细胞上表达选择蛋白的配体化过程对于激活整联蛋白可能是必需的, 其过程可能为多因子介导。FLT-3 配体能介导 HPC 归巢至骨髓微环境血管区, 还有透明质酸酶 HA、骨桥蛋白、SCF 等亦参与 HSC 归巢的过程^[12]。造血干细胞 niche 处于低氧状态有助于干细胞的自我更新, 而低氧条件下低氧诱导因子(HIF)能诱导 SDF-1 分泌增加。最近发现成骨细胞以及内皮细胞表达的 Annexin II 也在造血干细胞的黏附、归巢等方面具有重要作用, Jung 等^[13]研究发现 Annexin II 缺陷小鼠相比野生型小鼠骨髓对移植干细胞黏附能力明显下降, 采用 iRNA 干扰技术或 Annexin II 的单抗则显著削弱干细胞归巢、植入。钙黏着蛋白 cadherin(VE-cadherin)主要存在于血管内皮细胞, 参与维持骨髓内皮层的完整性。VE-cadherin 介导的内皮细胞间黏附作用的缺乏会增加人骨髓内皮层的通透性, 刺激 CD34 细胞对 SDF-1 发生应答产生穿越内皮的行为。

3 造血干细胞归巢中信号途径

HBMEC 的信号分子 VCAM-1 交联后, 通过产生下游分子信号途径导致内皮细胞肌动蛋白细胞骨架重组, 使内皮细胞表达 VE-钙黏着蛋白的区域有间隙形成。从而使 HBMECs 的通透性增加。近年来针对 SDF-1 诱导黏附分子下游信号途径进行了研究, 其中较多的是 RhoGTP 酶信号通路, 这是体内普遍存在的一条信号通路, 在细胞的信号转导通路中作为信号转换器或分子开关作用于细胞骨架或其靶蛋白后, 诱发肌动蛋白细胞骨架重排、调控基因转录及细胞周期等^[14-15]。哺乳动物 Rho 家族包括 Rho(异构体 A 至 E、G)、Rac(异构体 1~3)、Cdc42 和 TCl0 及 TCL、Rnd。RhoGTP 酶有与 GDP 结合或 GTP 结合两种失活或激活状态, 前者定位在细胞浆内, 而后者与细胞膜相结合, 其活性主要受到三类蛋白的调节: (1) 鸟苷酸交换因子 (guanine nucleotide exchange factors, GEF) 促进 GDP 转变为 GTP 产生活性形式; (2) GTP 酶激活蛋白 (GTPase activating proteins, GAP) 激活小 G 蛋白的内源性 GTP

酶活性,水解 GTP 成 GDP;(3)GDP 解离抑制蛋白(GDP dissociation inhibitor,GDI)抑制 GDP 与 GTP 的交换及 GTP 的水解,从而抑制该家族成员的激活^[16]。一般认为 Rac1 和 Rac2 表达在干细胞表面,Rac1 的活化触发了内皮细胞外周肌动蛋白丝网的组装,从而产生片状伪足和膜皱褶;Cdc42 的活化则可诱发被称为丝状伪足的富含肌动蛋白的膜表面突起,这些结构产生了细胞向前运动的驱动力。与 Rac、Cdc42 不同,Rho 通过下游的效应分子如 ROCK/Rho 激酶调节肌球蛋白介导的细胞收缩,Rho 调节的肌球蛋白的收缩力产生了在细胞胞体和尾部发生移动的驱动力。Rho 与细胞骨架相关蛋白如粘着斑激酶(FAK)、桩蛋白(paxillin)、MLC 和内收蛋白(adducin)的磷酸化直接相关且参与调节细胞运动和迁移^[17]。SDF-1 可以刺激 Rac1 激活,而 Rac 又可以刺激 c-JNK 激酶的活化,进而促进转录因子 Jun 的活化,Jun 是转录因子 AP-1 的一个亚单位,而后者可以调节基质金属蛋白酶(MMPs)和其他一些蛋白的表达^[18]。细胞的定向移动需要细胞极化,在定向信号的作用下,细胞骨架成分在细胞两极定位不同。PI3K 在放大内部信号中起到核心地位,其在趋化因子的刺激下活化,导致 PIP3 的积聚,后者活化了 Rho 家族(Rac、Cdc42)的小 GTP 酶的活性,从而诱导了移动前缘的形成^[19]。此外,Rac 也可以在紧密连接没有发生下调的情况下,促进 E-cadherin 介导的细胞间连接的稳定性。动物实验表明 Rac1 缺陷的 HSC 会出现短期植入失败并且体外集落生长减少^[20],Jansen 等^[21]通过小鼠移植及体外实验证实 Rac2 缺陷的 HSC 对造血微环境的成分黏附力下降从而可能造成干细胞长期植入失败。

基质金属蛋白酶(MMPs)是一类蛋白水解酶,其具有的共同特性是降解细胞外基质(ECM)和基底膜的组成成分,主要包括胶原蛋白、弹性蛋白、糖蛋白、蛋白多糖等。此外,MMPs 还有很多非基质成分的作用底物,如转化生长因子(TGF)- β 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、E-钙黏蛋白、CD44 等生长因子、细胞因子、连接蛋白和细胞表面的一些可溶性受体。基质金属蛋白酶-9(MMP-9)是 MMPs 家族成员之一,是 MMP 中相对分子质量最大的酶,又称为明胶酶 B 或 IV 型胶原酶,表达于多种细胞,广泛存在于组织和体液中,主要作用底物为明胶、IV、V、VII、X 型胶原;变性的 I、II、III 型胶原;纤维连接蛋白和弹性蛋白等^[22]。MMP-9 在处于稳态的正常组织中表达量极少;在 SDF-1 作用下,干细胞可以分泌出更多 MMP-9、一氧化氮和某些促进血管生长的因子,这些因子和酶都辅助参与干细胞穿过血管壁的基底膜^[23]。最近 Jalili 等^[24]及 Wysoczynski 等^[25]发现补体 C₃ 的分裂产物 C_{3a} 可以增加干细胞对 SDF-1 的反应,同时促进 MMP9 的分泌,直接调节干细胞的归巢。

总之,目前研究大多是动物实验及体外实验结果,对人体内移植归巢机制是否符合还需要大量研究证实。相信随着归巢机制认识的日臻完善,会出现更多、更有效的手段改善归巢效率,提高造血干细胞移植的成功率。

参考文献:

- [1] 范娅涵,赵树铭. CD26 与造血干细胞归巢的相关性研究[J]. 重庆医学,2007,36(24):2507-2508.
- [2] Chute JP. Stem cell homing[J]. Curr Opin Hematol,2006,13(6):399-406.
- [3] Shiozawa Y,Havens AM,Pienta KJ,et al. The bone marrow niche: habitat to hematopoietic and mesenchymal stem cells, and unwitting host to molecular parasites[J]. Leukemia,2008,22(5):941-950.
- [4] Lo Celso C,Fleming HE,Wu JW,et al. Live-animal tracking of individual haematopoietic stem/progenitor cells in their niche[J]. Nature,2009,457(7225):92-96.
- [5] Xie Y,Yin T,Wiegraabe W, et al. Detection of functional haematopoietic stem cell niche using real-time imaging. [J]. Nature,2009,457(7225):97-101.
- [6] Blank U,Karlsson G,Karlsson S. Signaling pathways governing stem-cell fate[J]. Blood,2008,111(2):492-503.
- [7] Marquez-Curtis LA,Turner AR,Larratt LM,et al. CD34⁺ cell responsiveness to stromal cell-derived factor-1alpha underlies rate of engraftment after peripheral blood stem cell transplantation[J]. Transfusion,2009,49(1):161-169.
- [8] Jung Y,Wang J,Schneider A,et al. Regulation of SDF-1 (CXCL12) production by osteoblasts;a possible mechanism for stem cell homing[J]. Bone,2006,38(4):497-508.
- [9] Bonig H,Priestley GV,Oehler V,et al. Hematopoietic progenitor cells (HPC) from mobilized peripheral blood display enhanced migration and marrow homing compared to steady-state bone marrow HPC[J]. Exp Hematol,2007,35(2):326-334.
- [10] Méndez-Ferrer S,Frenette PS. Hematopoietic stem cell trafficking; regulated adhesion and attraction to bone marrow microenvironment[J]. Ann N Y Acad Sci,2007,1116:392-413.
- [11] Quesenberry PJ,Colvin G,Abedi M. Perspective fundamental and clinical concepts on stem cell homing and engraftment: a journey to niches and beyond[J]. Exp Hematol,2005,33(1):9-19.
- [12] Zheng Y,Sun A,Han ZC. Stem cell factor improves SCID-repopulating activity of human umbilical cord blood-derived haematopoietic stem/progenitor cells in xenotransplanted NOD/SCID mouse model[J]. Bone Marrow Transplan,2005,35(1):137-142.
- [13] Jung Y,Wang J,Song J,et al. Annexin II expressed by osteoblasts and endothelial cells regulates stem cell adhesion, homing, and engraftment following transplantation [J]. Blood,2007,110(1):82-90.
- [14] Williams DA,Zheng Y,Cancelas JA. Rho GTPases and regulation of hematopoietic stem cell localization [J]. Methods Enzymol,2008,439:365-393.
- [15] Mulloy JC,Cancelas JA,Filippi MD,et al. Rho GTPases in hematopoiesis and hemopathies [J]. Blood,2010,115(5):936-947.
- [16] Cancelas JA,Williams DA. Rho GTPases in hematopoietic stem cell functions[J]. Curr Opin Hematol,2009,16(4):249-254.
- [17] 曹文枫,孙保存. Rho 蛋白与细胞骨架调节的细胞运动 [J]. 中国肿瘤临床,2009,36(14):835-837.
- [18] Wysoczynski M,Reca R,Ratajczak J,et al. Incorporation of CXCR4 into membrane lipid rafts primes homing-related responses of hematopoietic stem/progenitor cells to an SDF-1 gradient[J]. Blood,2005,105(1):45-48.
- [19] Raftopoulou M,Hall A. Cell migration:(下转第 3111 页)

预后,1 515 例高血压患者的各项指标,均较干预前有明显改善,见表 2。

表 1 1 515 例高血压患者情况

| 监测指标 | 干预前 (2008 年 6 月以前) | 干预后 (2010 年 6 月) |
|---------------|-----------------------|---------------------|
| 高血压建档数(人) | 1 515 | 1 515 |
| 管理数(人) | 685 | 1 515(4 321)* |
| 控制率(%) | 48.7 | 91.3 |
| 随访次数(次) | 按照卫生部规范一季度 1 次 | 每周 1 次 |
| 服药依从率(%) | 56.5 | 89.2 |
| 开具健康教育处方份数(份) | 397 | 1 853 |
| 健康知识普及率(%) | 58.6 | 95.1 |
| 健康行为形成率(%) | 32.1 | 64.3 |

*:到 2010 年 6 月,通过“四定服务”管理,筛查增加高血压患者 1 906 例,实际纳入高血压患者管理数共计为 4 321 例。为使研究对应,本统计处理仍按原 1 515 例资料对比处理。

表 2 干预前后相关指标($\bar{x} \pm s$)

| 监测指标 | 干预前 | 干预后 |
|-------|--------------|---------------|
| BMI | 27.01±3.48 | 24.12±3.21* |
| 腹围 | 93.27±22.37 | 85.78±22.14* |
| 收缩压 | 143.35±15.51 | 129.14±11.60* |
| 舒张压 | 92.41±8.70 | 82.24±4.13* |
| HbA1c | 8.58±5.90 | 7.24±3.82* |
| TC | 5.93±1.71 | 4.37±1.57* |
| LDL-C | 3.91±0.27 | 2.18±0.68* |

*: $P < 0.05$,与干预前比较。

4 讨 论

“四定服务”模式的开展,使社区慢性病管理服务工作得到强化,使慢性病患者的诊治规范和健康状况得到直接改善,定人、定时、定点的医患对话直接影响和改变居民的健康观念和行为习惯,可以降低多种慢性病的危险因素,减少并发症

的发生和致残。使居民从被动治病走向主动防病,促进了社区卫生服务的纵深发展。

高血压是当今世界上最广泛的慢性疾病之一,同时又是引起脑卒中、冠心病和肾功能衰竭的重要危险因素。国内外经验表明,控制高血压最有效的方法是社区防治,高血压的各种防控措施只有融入到社区卫生服务中,才能发挥其应有的效应,因此社区开展高血压防治是控制高血压日益增长趋势的关键^[8]。

随着我国社区卫生服务的广泛开展与社区功能的不断完善,为高血压的规范管理提供了机遇和条件。掌握规范的管理方法将决定高血压等慢病管理的效果。四定服务模式通过 2 年的综合干预,不仅显著改善了患者的血压控制情况,而且还改善了患者的体质量、腹围、血脂等心血管多种危险因素,四定服务模式管理是社区管理慢病的有效模式。

参考文献:

- [1] 胡红濮,梁万年.欠发达地区社区卫生服务发展模式研究[J].中国全科医学,2010,13(13):1388-1394.
- [2] 张培林,潘金国.创新管理模式提高社区卫生服务水平[C].北京:全国社区卫生经验交流会资料汇编,2010:49-53.
- [3] 李长明,顾媛.全科医师岗位培训讲义[G].北京:好医生医学教育中心,2007:217-218.
- [4] 中华人民共和国卫生部.国家基本公共卫生服务规范[S].北京:卫生部妇社司,2009-10-10.
- [5] 刘小立,冯铁建.慢性病防治工作规范[M].北京:人民卫生出版社,2011:142-166.
- [6] 刘力生.中国高血压防治指南[M].北京:人民卫生出版社,2009.
- [7] 张培林,范丽,谢文义,等.平衡计分卡对社区卫生服务成本效果控制应用研究[J].重庆医学,2009,38(1):31-33.
- [8] 黄丽勃.社区高血压自我管理干预效果评价[J].中国公共卫生,2008,24(3):287-288.

(收稿日期:2011-04-09 修回日期:2011-05-10)

(上接第 3109 页)

Rho GTPases lead the way[J]. Dev Biol,2004,265(1):23-32.

- [20] Gu Y, Filippi MD, Cancelas JA, et al. Hematopoietic cell regulation by Rac1 and Rac2 guanosine triphosphatases[J]. Science,2003,302:445-449.
- [21] Jansen M, Yang FC, Cancelas JA, et al. Rac2-deficient hematopoietic stem cells show defective interaction with the hematopoietic microenvironment and long-term engraftment failure[J]. Stem Cells,2005,23(3):335-46.
- [22] 曹敏,张学勤.基质金属蛋白酶 9 在胎盘形成中的作用及相关病理妊娠[J].医学综述,2009,15(19):2920-2922.
- [23] Rao Q, Zheng GG, Lin YM, et al. Production of matrix metalloproteinase-9 by cord blood CD34⁺ cells and its

role in migration[J]. Ann Hematol,2004,83(7):409-413.

- [24] Jalili A, Shirvaikar N, Marquez-Curtis L, et al. Fifth complement cascade protein (C5) cleavage fragments disrupt the SDF-1/CXCR4 axis: further evidence that innate immunity orchestrates the mobilization of hematopoietic stem/progenitor cells[J]. Exp Hematol,2010,38(4):321-332.
- [25] Wysoczynski M, Reza R, Lee H, et al. Defective engraftment of C3aR^{-/-} hematopoietic stem progenitor cells shows a novel role of the C3a-C3aR axis in bone marrow homing[J]. Leukemia,2009,23(8):1455-1461.

(收稿日期:2011-04-09 修回日期:2011-05-12)