

GM-CSF 及其动员的骨髓源性细胞在创伤愈合中的作用研究

郑巧伟, 糕映辰, 马文兵, 崔婷, 刘炫麟, 唐凤如, 程锴, 封卫毅^{*} (西安交通大学第一附属医院药学部, 西安 710061)

摘要: 目的 研究粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)及其动员的骨髓源性细胞促进创伤愈合的作用途径。方法 采用正常小鼠及化疗、放疗引起的骨髓抑制小鼠模型, 背部形成创面, 分别给予皮下注射高、低剂量(50, 17 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) GM-CSF, 测量创伤愈合程度; 采用 MTT 观察不同浓度下猪髂动脉内皮细胞(pig iliac endothelium cells, PIECs)增殖状况; 采用 Matrigel 基质胶培养人脐静脉内皮细胞和小鼠动脉环, 并给予 100 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ GM-CSF, 观察其微管结构形成情况。结果 在小鼠创伤愈合模型中, 高剂量 GM-CSF(50 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)组创面修复较低剂量更为明显; 在小鼠骨髓抑制模型中, 低剂量 GM-CSF 促进骨髓抑制小鼠的创伤愈合; GM-CSF 在 0.01~781.25 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 明显促进 PIECs 的增殖; GM-CSF 100 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 明显促进人脐静脉内皮细胞和动脉环周围微管形成。结论 GM-CSF 通过动员骨髓源性细胞和作用于内皮细胞促进创伤愈合。

关键词: 创伤愈合; GM-CSF; 骨髓抑制; 脐静脉内皮细胞; 动脉环

中图分类号: R965.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2019)05-0517-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.05.001

引用本文: 郑巧伟, 糕映辰, 马文兵, 等. GM-CSF 及其动员的骨髓源性细胞在创伤愈合中的作用研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(5): 517-521.

Role of GM-CSF and Mobilized Bone Marrow-derived Cells in Wound Healing

ZHENG Qiaowei, ZHUO Yingchen, MA Wenbing, CUI Ting, LIU Xuanlin, TANG Fengru, CHENG Kai, FENG Weiyi^{*} (Department of Pharmacology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the role of GM-CSF and its mobilized bone marrow-derived cells in promoting wound healing. **METHODS** The myelosuppressive mice model induced by chemotherapy and radiotherapy was established. The wounds were formed on the back and subcutaneously injected with 50, 17 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ GM-CSF to measure the degree of wound healing. MTT was used to observe the proliferation of PIECs. The cultured human umbilical vein endothelial cells and mouse arteries were cultured with matrigel, and 100 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ GM-CSF was administered to observe the formation of microtubules. **RESULTS** In the mouse wound healing model, wound repair of GM-CSF (50 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) was more obvious than GM-CSF (17 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$). A low dose of GM-CSF(17 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) promoted wound healing in myelosuppressed mice. GM-CSF at 0.01~781.25 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ significantly promoted the proliferation of PIECs. GM-CSF 100 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ significantly promoted the formation of microtubules around human umbilical vein endothelial cells and arterial rings. **CONCLUSION** GM-CSF promotes wound healing by mobilizing bone marrow-derived cells and acting on endothelial cells.

KEYWORDS: wound healing; GM-CSF; bone marrow suppression; umbilical vein endothelial cells; arterial rings

粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)是一种调节造血细胞功能的细胞因子, 其分子量为 22 kDa, 可促进骨髓细胞的分化, 动员并促进髓样细胞的成熟, 增强免疫应答。GM-CSF 主要用于恶性肿瘤放、化疗所导致的白细胞低下, 骨髓移植、再生障碍性贫血和某些白细胞低下的免疫缺陷疾病的治疗^[1-3]。创伤愈合是指机体遭受外力作

用, 皮肤等组织出现离断或缺损后的愈合过程, 包括各种组织的再生和肉芽组织增生、瘢痕形成等复杂过程^[1-2]。GM-CSF 在许多生理病理性血管新生中发挥重要作用, 研究发现 GM-CSF 不仅动员骨髓细胞, 还可调节创伤愈合及血管新生的过程。本研究通过在体骨髓抑制模型及相关的离体血管新生模型, 研究 GM-CSF 及其动员的骨髓源性细胞对鼠皮肤创伤修复的作用。

基金项目: 国家自然科学基金项目(81372379); 陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2018JM7053); 西安交通大学第一附属医院院基金(2016MS-06)

作者简介: 郑巧伟, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (029)85323243

E-mail: luoxiaosai@163.com

^{*}通信作者: 封卫毅, 男, 博士, 教授

Tel:

(029)85323242 E-mail: fengweiyi2000@163.com

1 材料与仪器

昆明小鼠, 体质量 18~22 g, ♀♂兼用, 西安交通大学实验动物中心, 合格证号: SCXK(陕)2007-001。饲养条件: 小鼠普通环境饲养, 生存环境与外界相通, 饲料和饮水符合卫生要求, 垫料经过消毒。环境温度 20~30 ℃, 自由饮水和摄取食物, 光照明暗规律交替。

猪髂动脉内皮细胞(pig iliac endothelium cells, PIECs, 上海信裕生物科技有限公司); 1640 培养基(Gibco 公司, 批号: 1830908); 新生牛血清(杭州四季青公司, 批号: 10099-141); 二甲基亚砜(天津市科密欧化学试剂有限公司); MTT(上海桑尼生物科技有限公司, 批号: 5655); PBS(西安科昊生物工程有限责任公司); 胰蛋白酶消化液(北京国昌盛生物技术有限公司, 批号: 15U10260); 乌拉坦(上海山浦化工有限公司); 注射用重组人 GM-CSF(厦门特宝生物工程股份有限公司, 国药准字号 S10980039); 生理盐水(石家庄四药有限公司, 批号: 170508181); 75%乙醇(山东利尔康医疗科技股份有限公司, 批号: 180427); Matrigel(BD Biocoat, 批号: 356234)。

TDL-408 型台式离心机(上海飞鸽仪器厂); LH-58 型普通显微镜(广州光学仪器厂); PrecisePlan 型 X-ray 辐射源(英国医科达公司)。

2 方法

2.1 创伤愈合模型的建立^[3-5]

昆明种小鼠, 适应性饲养 1 周后, 用脱毛膏将背部毛全部脱掉并清洗干净。24 h 后选择皮肤无损伤的小鼠供实验用。实验时小鼠背部用 75%乙醇消毒, 用打孔器在小鼠背部脊柱两侧分别按压出一个直径 0.5 cm 的圆形印记, 用剪刀剪去打孔器标记出的皮肤, 形成圆形创伤。造模完成后将小鼠分笼饲养, 并随机平行分组, 分别为对照组、GM-CSF 高剂量组(50 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)、GM-CSF 低剂量组(17 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$), 每组 10 只小鼠, ♀♂各半。GM-CSF 以 0.9%生理盐水稀释, 皮下注射给药, 对照组皮下注射相同体积的生理盐水。每天给药 1 次, 直至创伤愈合 100%。创伤模型建立完后测量 1 次创口的长轴和短轴, 计算伤口面积和创伤愈合率, 并照相记录。每 2 d 测定 1 次。记录每只小鼠创口完全愈合所需时间。

创伤愈合率=创伤面积/初始伤口面积 $\times 100\%$; 创伤面积 $S=\pi a/2\times b/2$ (π 为圆周率, a 、 b 分别为所测伤口的长轴和短轴)。

2.2 骨髓抑制模型的建立

2.2.1 化疗药物引起小鼠骨髓抑制模型^[6-8] 昆明小鼠, 18~22 g, ♀♂兼用, 适应性饲养 1 周后, 腹腔注射环磷酰胺 100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 每日 1 次, 连续注射 3 d, 尾静脉取血监测血液中白细胞数量, 以确定骨髓抑制模型是否建立成功。

分组情况: 对照组是正常小鼠; 造模成功小鼠随机分为模型组(生理盐水)、GM-CSF 高剂量组(50 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)和 GM-CSF 低剂量组(17 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$), 每组 10 只小鼠, ♀♂各半, 用于创伤愈合(均参照“2.1”项下方法)的观察。1 d 后开始给药, 连续给药 14 d。

2.2.2 辐射照射引起小鼠骨髓抑制模型^[9] 昆明种小鼠适应性饲养 1 周, 以 6 Gy 剂量进行辐射照射, 3 d 后, 尾静脉取血监测血液中白细胞数量, 以确定骨髓抑制模型是否建立成功。

分组情况: 对照组是正常小鼠; 造模成功小鼠随机分为模型组(生理盐水)、GM-CSF 高剂量组(50 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)和低剂量组(17 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$), 每组 10 只小鼠, ♀♂各半, 用于创伤愈合(均参照“2.1”项下方法)的观察。1 d 后开始给药, 连续给药 12 d。

2.3 MTT 比色法检测细胞活力

PIECs 细胞以 2×10^4 个 $\cdot\text{mL}^{-1}$ 接种于 96 孔板内, 每孔 100 μL 。培养 24 h 后, 弃去上清, 加入含有 GM-CSF 的 1640 完全培养基 200 μL , 培养 24, 48, 72 h 后, 弃去上清, 加入无血清 1640 培养基 180 μL , 同时加入 20 μL MTT 继续在培养箱中孵育 4 h, 弃去上清, 分别加入 150 μL 的 DMSO, 置于摇床上振摇 20 min, 在 490 nm 下测定吸光度, 每组设 5 个复孔。

2.4 微管形成试验

2.4.1 人脐静脉内皮细胞微管结构的形成^[10] 取 Matrigel 于 4 ℃下解冻, 解冻后置于冰上, 在超净台内分别取 100 μL 置于 48 孔板内, 37 ℃, 5% CO_2 , 30 min 待 Matrigel 凝固。取对数生长期的人脐静脉内皮细胞, 用 0.25%的胰酶消化, 离心悬起, 调整浓度为 2×10^5 个 $\cdot\text{mL}^{-1}$, 每孔 100 μL , 加入含药培养基, 使 GM-CSF 终浓度为 100 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 设 3 个复孔, 培养 24 h 后拍照。

2.4.2 小鼠动脉环模型方法^[11] 将 Matrigel 取出置于 4 ℃过夜解冻, 取 48 孔板, 在超净台内加基质胶每孔 100 μL , 在冰上进行操作, 注意防止基质胶起泡。37 ℃ 5% CO_2 中放置 30 min, 待 Matrigel 凝固。以乌拉坦麻醉小鼠, 取出腹主动脉和胸主动脉, 迅速置于 PBS 中。将含有动脉环的

PBS 倾入培养皿中, 迅速除去管腔中的残留血液, 剔除多余脂肪组织, 用眼科剪将动脉剪成 1 mm 长的小动脉环, 分别取动脉环置于凝固的基质胶上, 并添加 100 μL Matrigel 覆盖动脉环, 待 Matrigel 凝固, 分别加入 RPMI1640 完全培养基和含 GM-CSF 的完全培养基, 每组 5 个动脉环, 5 d 后在倒置显微镜下观察并拍照。

2.5 统计学方法

微管试验每组在 40 倍光学显微镜下选取 3 处视野, 100 倍光学显微镜下计数每个视野的管腔数。应用 SPSS 20.0 进行统计分析和处理实验数据, 除特殊标注外, 其余均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异比较用单因素方差分析方法统计, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, $P < 0.01$ 为差异具有显著统计学意义。

3 结果

3.1 GM-CSF 对正常小鼠创伤愈合的影响

在正常小鼠的创伤愈合模型中, 发现给予不同剂量的 GM-CSF 均可以促进小鼠创伤的愈合。GM-CSF($17 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 在创伤愈合的 6~8 d 发挥明显促进作用; GM-CSF($50 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 在创伤愈合的 2~6 d 促进作用明显, 结果见图 1。伤口形成的第 2 天, GM-CSF 各组伤口周围出现红晕, 肉芽组织开始生长; 而对照组伤口红晕不明显且伤口尚湿润。待伤口形成第 12 天, GM-CSF 各组伤口基本愈合, 且 GM-CSF($50 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 创面修复较 GM-CSF($17 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 明显, 而对照组的创面修复欠佳。结果提示 GM-CSF 高、低剂量均促创伤愈合的作用。

3.2 GM-CSF 对骨髓抑制小鼠创伤愈合的影响

采用大剂量环磷酰胺模拟骨髓抑制模型, 连续 3 d 给予环磷酰胺 $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 后, 小鼠尾静脉取血, 发现骨髓抑制的模型组白细胞数量明显低于对照组($P < 0.01$), 提示骨髓抑制模型成功。结果见图 2A。在骨髓抑制的创伤愈合模型中, 骨髓抑制小鼠创伤愈合速度明显低于正常对照小鼠, 在 GM-CSF 作用下, GM-CSF($17 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 促进骨髓抑制小鼠的创伤愈合, 尤其是 8~10 d 时促进作用显著。结果见图 2B。

采用 6 Gy X-Ray 辐射照射, 模拟骨髓抑制模型, 3 d 后尾静脉取血计数白细胞数量, 发现模型组白细胞计数明显低于对照组, 差异具有显著性意义($P < 0.01$)。结果见图 3A。辐射照射后骨髓抑制的模型组创伤愈合速度明显低于正常对照组。与模型组相比, $17 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ GM-CSF 在 8~10 d 时可

明显促进创伤愈合, 差异具有统计学意义。结果与环磷酰胺引起的骨髓抑制模型结果相似。结果见图 3B。

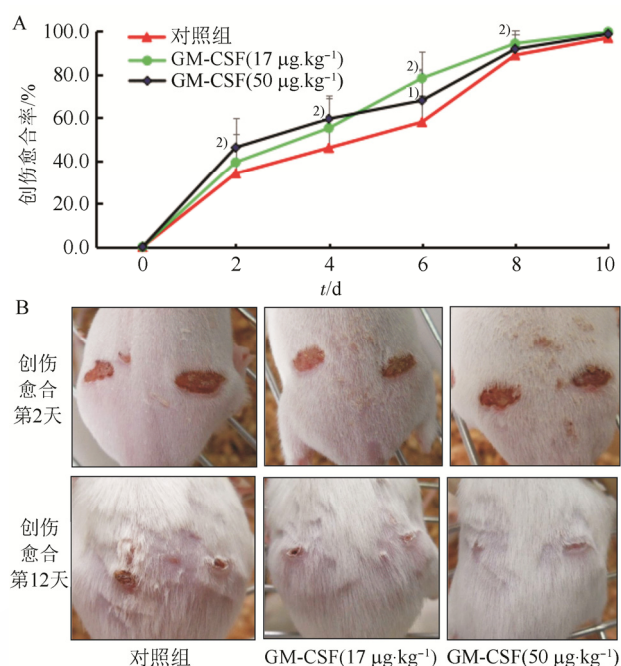


图 1 GM-CSF 对正常小鼠创伤愈合的作用影响($n=10$)

与对照组比较, $^1P < 0.05$, $^2P < 0.01$ 。

Fig. 1 Effect of GM-CSF on wound healing in normal mice($n=10$)

Compared with the control group, $^1P < 0.05$, $^2P < 0.01$.

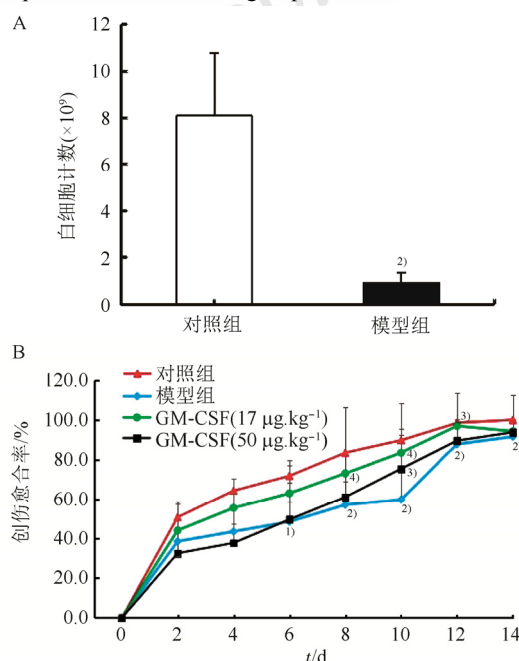


图 2 GM-CSF 对环磷酰胺化疗后骨髓抑制小鼠创伤愈合的作用($n=10$)

与对照组比较, $^1P < 0.05$, $^2P < 0.01$; 与模型组比较, $^3P < 0.05$, $^4P < 0.01$ 。

Fig. 2 Effect of GM-CSF on wound healing in mice after CTX chemotherapy with bone marrow suppression($n=10$)

Compared with control group, $^1P < 0.05$, $^2P < 0.01$; compared with model group, $^3P < 0.05$, $^4P < 0.01$.

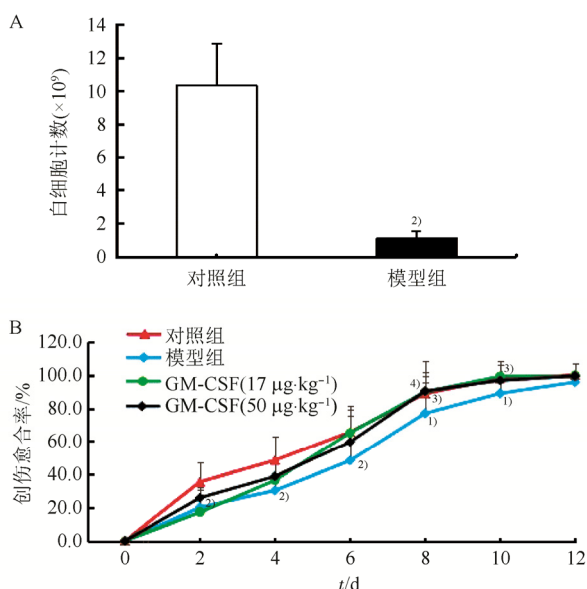


图3 GM-CSF对辐射照射后骨髓抑制小鼠创伤愈合的作用($n=10$)

与对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; 与模型组比较, ³⁾ $P<0.05$, ⁴⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 3 Effect of GM-CSF on wound healing in mice with myelosuppression after radiation exposure($n=10$)

Compared with control group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; compared with model group, ³⁾ $P<0.05$, ⁴⁾ $P<0.01$ 。

3.3 MTT 比色法检测细胞活力结果

由图4可知 GM-CSF 在 $0.01\sim 781.25\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 明显促进 PIECs 的增殖, 提示 GM-CSF 可通过促进内皮细胞增殖参与创伤愈合的过程。

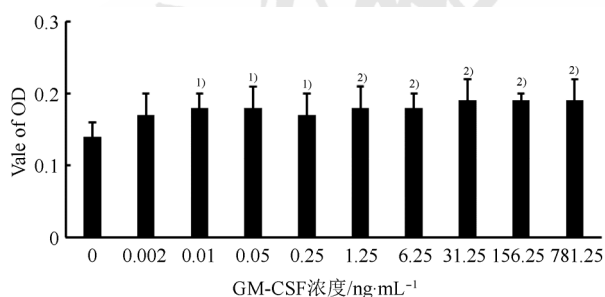


图4 不同浓度 GM-CSF 对 PIECs 增殖作用影响($n=5$)

与对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 4 Effect of different concentrations of GM-CSF on the proliferation of PIECs($n=5$)

Compared with control group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$ 。

3.4 微管结构形成

在内皮细胞培养 18 h 后, GM-CSF 组开始出现微管结构, 24 h 后形成稳定的血管。而对照组无明显的微管结构形成。在小鼠主动脉环培养 72 h 后, GM-CSF $100\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 组的动脉环周围形成茂密的微管, 而对照组微管稀疏, 与对照组比较差异均有显著的统计学意义。结果见图5。

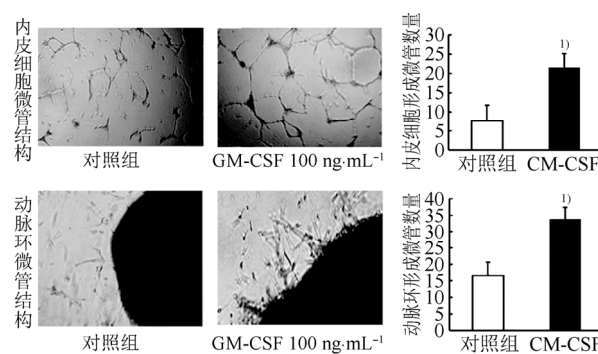


图5 GM-CSF 促进内皮细胞和动脉环微管结构的形成($n=5$, $40\times$)

与对照组比较, ¹⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 5 GM-CSF promotes the formation of endothelial cell and arterial ring microtubule structure($n=5$, $40\times$)

Compared with control group, ¹⁾ $P<0.05$ 。

4 讨论

难愈性创面一直是临床医师面临的一个难题, 特别是糖尿病血管病变导致局部缺血、中性粒细胞受损、内皮细胞异常等原因导致创伤面难以愈合。GM-CSF 是一种多功能的造血因子, 可促进骨髓造血和增强机体免疫功能, 主要用于改善放、化疗严重感染等原因导致的骨髓抑制、中性粒细胞减少, 增强疫苗的免疫原性, 还可用于抗病毒、抗真菌治疗等^[12-13]。

本研究在 GM-CSF 局部使用促进创伤愈合的基础上, 通过骨髓抑制动物模型、体外实验探讨其通过内皮细胞、骨髓源性细胞促进创伤愈合的作用途径。体外研究发现, 在一定浓度范围内的 GM-CSF 可以促进内皮细胞的增殖, $100\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ GM-CSF 促进内皮细胞、动脉环微管结构形成, 微管数量较对照组明显增加。GM-CSF 作为一种有效的促有丝分裂剂, 可以直接刺激成纤维细胞、内皮细胞的迁移和增殖以及角质化细胞的生长, 诱导新生血管的形成, 加速再上皮化进程。因此, 可以推测 GM-CSF 通过促进内皮细胞增殖参与到血管新生, 进而有助于创面肉芽组织的形成, 加速创面愈合。通常在创面新生的肉芽组织中存在大量增生的血管内皮细胞索和毛细血管, 这些血管呈螺旋状, 向表面垂直生长, 为清创和组织修复提供重要的细胞成分, 进而促进局部血管新生, 以加速皮肤伤口愈合^[14-16]。

另外动脉环模型与体内血管新生过程相似, 是研究血管新生较好的模型。本研究中操作尽量柔和, 以减少对血管的机械损伤, 尽量减少其他非内皮细胞的生长, 为动脉环血管新生提供良好的环

境。结果显示随着 GM-CSF 的加入, 动脉环出芽率明显增加, 微血管长度增加, 呈放射性向四周生长, 形成较厚的微血管, 提示 GM-CSF 促进内皮细胞的增殖。因此, GM-CSF 作用于内皮细胞、成纤维细胞等血管新生的相关细胞, 促进血管新生因子的表达, 是其促进创伤愈合的一个主要作用途径。

本研究发现 GM-CSF 促进内皮细胞增殖, 但无明显的剂量依赖性, 可能由于内皮细胞在 GM-CSF 作用下增殖作用有一定的阈值, 体外将内皮细胞与 GM-CSF 单独培养, 无其他骨髓来源细胞参与, GM-CSF 的多效性未充分发挥。本研究采用环磷酸胺、辐射照射的方式模拟小鼠的骨髓抑制模型, 皮下给予一定剂量 GM-CSF 可以明显促进骨髓抑制小鼠的创伤愈合, 这可能与其动员的骨髓源性细胞在创伤愈合处的招募、驻留密切相关。笔者前期研究发现, GM-CSF 动员 Gr-1+CD11b+髓样细胞一方面以内皮细胞样结构促进肿瘤血管新生, 另一方面通过分泌促血管新生因子参与肿瘤进展的过程。因此笔者推测其促创伤愈合作用与 GM-CSF 动员的 Gr-1+CD11b+骨髓源性细胞亚群促进血管新生相关^[17]。

在正常小鼠创伤愈合模型中, GM-CSF ($50 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)创面修复较 GM-CSF($17 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)起效更快; 而在小鼠骨髓抑制模型中, GM-CSF ($17 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)促进骨髓抑制小鼠的创伤愈合更明显, 这可能与正常小鼠和骨髓抑制小鼠免疫状态不同相关。在正常小鼠中, GM-CSF 作为一种细胞因子参与血管新生, 随剂量增加对内皮细胞和骨髓源性细胞的动员作用逐渐增强。在骨髓抑制模型中, GM-CSF 作为动员骨髓细胞的造血因子, 不同浓度下骨髓来源细胞群动员、活化程度发生差异, 导致骨髓抑制模型中活跃的免疫细胞类型不同, 进而导致促进创伤愈合的程度与 GM-CSF 浓度未成线性相关^[18-20], 具体详细机制有待于进一步深入探讨。

综上所述, GM-CSF 既可通过作用于内皮细胞促进血管新生, 加速创伤愈合; 亦可通过其动员 BMDCs 亚群发挥促进血管新生的作用, 在 2 种途径的相互作用下共同促进创伤愈合, 其具体作用机制有待进一步研究。

REFERENCES

- [1] 李玉林. 病理学[M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版, 2008: 34-35.
- [2] XUE S Z, LIU B J, DONG W T, et al. A review on molecular

- mechanisms of skin wound healing [J]. Clin J Chin Med(中医临床研究), 2014(23): 139-140, 142.
- [3] QIU X W, WANG J H, YANG L, et al. Local treatment of residual burn wounds with recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor [J]. J Pract Med(实用医学杂志), 2011, 27(7): 1195-1197.
- [4] ZHU F, FAN H, SONG Y Y, et al. Construction of experiment model of rat wound healing in pathology [J]. J Zhengzhou Univ: Med Sci(郑州大学学报: 医学版), 2013(4): 508-511.
- [5] YU H F, ZHANG L C, MO J, et al. Dragon's blood ointment promoting acute skin wound healing in rat [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med(中药药理与临床), 2013, 29(2): 91-93.
- [6] TANG Z, LI S J, WANG Y F, et al. Protective mechanism of chemotherapy attenuated soup for rats with cyclophosphamide induced bone marrow suppression [J]. Chin Gen Prac(中国全科医学), 2015, 18(27): 3360-3365.
- [7] 逢蕾, 魏敏杰. 环磷酸胺介导小鼠骨髓抑制动物模型的建立 [J]. 沈阳药科大学学报, 2008, 25(S1): 115.
- [8] ZHAO G Z, WANG X J, YU Z M. Influence of phellinus igniarius polysaccharides on growth and peripheral blood cells of rats treated by cyclophosphamide [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2017, 34(6): 832-835.
- [9] XU J, YANG J J, NING S Y, et al. The effect of SN Qiangsheng capsule on the hematopoiesis of mice [J]. Chin J Radiological Health(中国辐射卫生), 2009, 18(2): 132-134.
- [10] LEE Y H, PARK J H, CHEON D H, et al. Processing of syndecan-2 by matrix metalloproteinase-14 and effect of its cleavage on VEGF-induced tube formation of HUVECs [J]. Biochem J, 2017, 474(22): 3719-373.
- [11] BAKER M, ROBINSON S D, LECHERTIER T, et al. Hodivala-Dilke K. Use of the mouse aortic ring assay to study angiogenesis [J]. Nat Protoc, 2011, 7(1): 89-104.
- [12] CHEN X P, ZHANG Y, CHEN Y L. The efficacy of rhGM-CSF in combination with itraconazole against *Candida albicans* infection [J]. Chin J Dermatol(中华皮肤科杂志), 2004, 37(8): 31-33.
- [13] WANG J Q, WANG G D, HUANG J T, et al. Abnormal expression of granulocyte-macrophage colony stimulating factor in mice with radiation and incision combined injury and its intervention [J]. Acad J Sec Mil Med Univ(第二军医大学学报), 2016, 37(8): 949-954.
- [14] GUO M, HUANG H, XU X. Granulocyte macrophage-colony stimulating factor and wound healing [J]. J Traumatic Surg(成都医学院学报), 2010, 5(3): 215-222.
- [15] 彭瑞云, 王德文. 创伤愈合中血管再生及其调控研究进展 [J]. 现代康复, 2001, 5(6): 48-49.
- [16] 秦全红. 成纤维细胞在皮肤创伤愈合中的作用及其调控 [J]. 国外医学(创伤与外科基本问题分册), 2000, 21(1): 33-38.
- [17] ZHENG Q, LI X, CHENG X, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor increases tumor growth and angiogenesis directly by promoting endothelial cell function and indirectly by enhancing the mobilization and recruitment of proangiogenic granulocytes [J]. Tumour Biol, 2017, 39(2): 1-14.
- [18] MANN A, NIEKISCH K, SCHIRMACHER P, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is essential for normal wound healing [J]. J Invest Dermatol Symp Proc, 2006, 11(1): 87-92.
- [19] JULIER Z, PARK A J, BRIQUEZ P S, et al. Promoting tissue regeneration by modulating the immune system [J]. Acta Biomater, 2017(53): 3-28.
- [20] KAUR S, RAGGATT L J, BATOON L, et al. Role of bone marrow macrophages in controlling homeostasis and repair in bone and bone marrow niches [J]. Semin Cell Dev Biol, 2017(61): 12-21.

收稿日期: 2018-05-27

(本文责编: 蔡珊珊)