SDF-1 预处理增强骨髓间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎的实验研究

邓 翠[1]，郑 盛[2*]，杨 涓[3]，张思敏[1]，李 姣[1]

[1]大理大学临床医学院 云南大理
[2]大理大学第二附属医院消化内科 云南昆明
[3]云南大学附属医院消化内科 云南昆明

【摘要】目的 本研究探讨基质细胞衍生因子-1（SDF-1）预处理能否通过上调骨髓间充质干细胞（Bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs）表面 C-X-C 型趋化因子受体 4（CXCR4）表达，同时改善其归巢能力与免疫调节功能，从而提升溃疡性结肠炎（Ulcerative Colitis, UC）治疗效果。**方法** 分离、培养并鉴定 BALB/c 小鼠 BMSCs。体外以不同浓度 SDF-1（0～200 ng/mL）处理 BMSCs，采用 Transwell 小室和流式细胞术分别检测细胞迁移能力及 CXCR4 表达水平。将经 SDF-1 或 CXCR4 拮抗剂 AMD3100 预处理的 BMSCs 与小鼠脾细胞共培养，诱导耐受性树突状细胞（Tol-DC）、M2 型巨噬细胞及调节性 T 细胞（Treg）。体内建立葡聚糖硫酸钠（DSS）诱导的急性 UC 小鼠模型，随机分为对照组、模型组、BMSCs 组、SDF-1-BMSCs 组及 AMD3100-BMSCs 组，经尾静脉输注相应细胞。评估疾病活动指数（DAI）、结肠长度及组织病理学变化；检测肠组织和血清中炎性因子水平；流式细胞术检测脾脏中 Tol-DC、M2、Treg 比例；CM-DiI 标记法观察 BMSCs 在结肠的归巢情况。**结果** SDF-1 浓度依赖性地促进 BMSCs 迁移并上调 CXCR4 表达，以 100 ng/mL 效果最佳（P<0.001）。SDF-1 预处理显著增强 BMSCs 诱导脾细胞分化为 Tol-DC、M2 及 Treg 的能力，而 AMD3100 可逆转该效应。体内实验中，与 DSS 组相比，BMSCs 组和 SDF-1-BMSCs 组小鼠的体重下降、DAI 评分和结肠缩短均明显改善。在造模第 10 天时，SDF-1-BMSCs 组小鼠的 DAI 评分显著低于普通 BMSCs 组（1.42±0.08 比 1.92±0.08，P<0.01），结肠长度恢复显著优于普通 BMSCs 组（8.80±0.27 cm 比 8.04±0.32 cm，P<0.01），而 AMD3100-BMSCs 组的改善效果被显著抑制。SDF-1-BMSCs 组肠组织和血清中促炎因子（TNF-α、IL-6）水平低于 BMSCs 组，而抗炎因子（IL-4、IL-10）水平则更高（均 P<0.01）。同时，该组脾脏中 Tol-DC、M2、Treg 比例进一步升高，结肠组织中 CM-DiI 标记的 BMSCs 数量明显增多。AMD3100 干预后上述增强效应基本消失。**结论** SDF-1 预处理通过上调 CXCR4 表达，同步增强 BMSCs 向炎症结肠的归巢能力及系统性免疫调节功能，从而显著提升对实验性 UC 的治疗效果。

【关键词】溃疡性结肠炎；间充质干细胞；基质细胞衍生因子-1；归巢；免疫调节

【基金项目】云南省地方高校（部分）基础研究联合专项面上项目（202301BA070001-029）；云南省高层次科技人才及创新团队选拔专项——中青年学术和技术带头人后备人才项目（202405AC350067）

【收稿日期】2026 年 8 月 5 日 **【出刊日期】**2026 年 9 月 3 日 **【DOI】**10.12208/j.ijcr.20260443

SDF-1 preconditioning enhances the therapeutic effect of bone marrow mesenchymal stem cells on ulcerative colitis: An experimental study

Cui Deng[1], Sheng Zheng[2], Juan Yang[3], Simin Zhang[1], Jiao Li[1]*

[1]Clinical Medical College, Dali University, Dali, Yunnan
[2]Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Dali University, Kunming, Yunnan
[3]Department of Gastroenterology, Yunnan University Affiliated Hospital, Kunming, Yunnan

【Abstract】Objective This study investigated whether stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) pretreatment could enhance both homing and immunomodulatory capacities of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) by upregulating C-X-C chemokine receptor type 4 (CXCR4) expression, thereby improving the therapeutic efficacy for ulcerative colitis（UC）. **Methods** BMSCs were isolated, cultured, and identified from BALB/c mice. In vitro, BMSCs

*通讯作者：郑盛，硕士，副主任医师，副教授，研究方向：胃肠道与肝病学。

were treated with different concentrations of SDF-1 (0–200 ng/mL). Cell migration ability and CXCR4 expression level were assessed by Transwell assay and flow cytometry, respectively. BMSCs pretreated with SDF-1 or the CXCR4 antagonist AMD3100 were co-cultured with mouse splenocytes to induce tolerogenic dendritic cells (Tol-DCs), M2 macrophages, and regulatory T cells (Tregs). In vivo, an acute UC mouse model was established using dextran sulfate sodium (DSS). Mice were randomly divided into control, DSS, DSS+BMSCs, DSS+SDF-1-BMSCs, and DSS+AMD3100-BMSCs groups, and received corresponding cell infusions via the tail vein. Disease activity index (DAI), colon length, and histopathological changes were evaluated. Inflammatory cytokine levels in intestinal tissue and serum were measured. The proportions of Tol-DCs, M2 macrophages, and Tregs in the spleen were detected by flow cytometry. CM-DiI labeling was used to observe BMSCs homing to the colon. **Results** SDF-1 promoted BMSC migration and upregulated CXCR4 expression in a concentration-dependent manner, with the optimal effect at 100 ng/mL ($P<0.001$). SDF-1 pretreatment significantly enhanced the ability of BMSCs to induce splenocyte differentiation into Tol-DCs, M2 macrophages, and Tregs, which was reversed by AMD3100. In in vivo experiments, compared with the DSS group, the weight loss, DAI score, and colon shortening in mice belonging to the BMSCs group and the SDF-1-BMSCs group were significantly improved. On the 10th day after model establishment, the DAI score of mice in the SDF-1-BMSCs group was significantly lower than that of those in the regular BMSCs group (1.42±0.08 versus 1.92±0.08, $P<0.01$); moreover, the length of their colon recovered more significantly than in the regular BMSCs group (8.80±0.27 cm versus 8.04±0.32 cm, $P<0.01$). The improvement effects observed in the AMD3100-BMSCs group, on the other hand, were significantly reduced. The levels of pro-inflammatory cytokines (TNF-α, IL-6) in intestinal tissue and serum were lower, while those of anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10) were higher in the SDF-1-BMSCs group than in the BMSCs group (all $P<0.01$). Moreover, the proportions of Tol-DCs, M2 macrophages, and Tregs in the spleen were further increased, and the number of CM-DiI-labeled BMSCs homing to the colon was significantly higher in the SDF-1-BMSCs group. All these enhancing effects were largely abolished by AMD3100 intervention. **Conclusion** SDF-1 pretreatment enhances both the homing ability to the inflamed colon and the systemic immunomodulatory function of BMSCs by upregulating CXCR4 expression, thereby significantly improving the therapeutic efficacy in experimental UC.

【**Keywords**】Ulcerative colitis; Mesenchymal stem cells; Stromal cell-derived factor-1; Homing; Immunomodulation

溃疡性结肠炎（ulcerative colitis, UC）是一种慢性、复发性、非特异性的肠道炎症性疾病，近年全球发病率持续上升，已成为重要的公共卫生负担[1]。目前临床常用的氨基水杨酸制剂、糖皮质激素和生物制剂虽有一定疗效，但普遍存在副作用较大、易复发及原发或继发耐药等问题[2]。间充质干细胞（mesenchymal stem cells, MSCs）因具备多向分化潜能、低免疫原性和较强的免疫调节能力，被视为 UC 治疗的新型策略之一[3]。动物实验和初步临床试验已证实 MSCs 移植可缓解结肠炎症状，其机制涉及免疫平衡重建、肠道屏障修复及局部微环境调控等方面[4,5]。

然而，MSCs 的临床疗效在很大程度上受限于其向炎症结肠的归巢效率。静脉输注后，大部分细胞被肺毛细血管床截留，仅少量能抵达靶组织[6]。基质细胞衍生因子-1（stromal cell-derived factor-1, SDF-1，又称 CXCL12）与其受体 CXCR4 构成的信号轴是调控干细胞归巢的关键通路[7,8]。损伤部位高表达的 SDF-1 形成趋化梯度，引导表面表达 CXCR4 的干细胞定向迁移[9]。但体外扩增后 MSCs 表面 CXCR4 表达水平明显下降，这是其归巢能力减弱的核心原因之一[10]。因此，如何有效上调 MSCs 的 CXCR4 表达，成为优化治疗的重要切入点。

除归巢外，SDF-1/CXCR4 轴是否直接影响 MSCs 的免疫调节功能，目前尚不明确。UC 的发病涉及复杂的免疫网络，包括树突状细胞异常活化、巨噬细胞向 M1 型极化及调节性 T 细胞数量或功能不足等[11,12]。MSCs 可通过分泌可溶性因子及细胞间接触，诱导耐受性树突状细胞（tolerogenic dendritic cell, Tol-DC）、促进 M2 型巨噬细胞极化、增加调节性 T 细胞（regulatory T cell, Treg）比例，从而重塑肠道免疫平衡[13,14]。最新综述指出，MSCs 通过调控树突状细胞的成熟与迁移，在 IBD 治疗中发挥重要免疫调节作用[15]。我们推测，

激活该信号轴不仅可引导更多 MSCs 归巢，还可能增强其免疫调节潜能。

基于上述背景，本研究拟探讨以下问题：（1）SDF-1 预处理能否有效上调 BMSCs 的 CXCR4 表达并增强其迁移能力；（2）SDF-1 预处理的 BMSCs 是否通过增强归巢和免疫调节双重机制提升治疗效果。

1 材料与方法

1.1 材料

（1）实验动物

50 只雄性 BALB/c 小鼠（6～8 周龄，体重 18～22 g）购自昆明医科大学动物实验中心[许可证号：SCXK（滇）K2025-0005]。饲养于昆明医科大学动物实验中心 SPF 级动物实验室[SYXK（滇）2025-0003]，室温（22±2）℃，12 h/12 h 明暗循环，自由摄食饮水。实验前适应性喂养 1 周。所有动物实验经云南省第三人民医院实验动物伦理委员会批准（审批号：DULAE2023-016-01）。

（2）主要仪器与试剂

主要仪器：CO_2培养箱（Thermo 3111）、生物安全柜（Esco AC2-6S1）、低速离心机（凯达 KH19A）、倒置显微镜（Olympus CKX53）、荧光显微镜（Nikon SMZ25）、共聚焦显微镜（Zeiss LSM 880）、流式细胞仪（Beckman CytoFLEX）、酶标仪（Thermo Multiskan FC）、石蜡/冰冻切片机（Leica RM2235/CM1950）、Transwell 小室（Corning 3422, 3470）。主要试剂：α-MEM 培养基（Gibco）、胎牛血清（Gibco）、胰蛋白酶-EDTA（Gibco）、ACK 裂解液（Quality Biological）、DSS（MP Biomedicals）、重组小鼠 SDF-1（PeproTech）、AMD3100（Sigma-Aldrich）、LPS（Sigma-Aldrich）、抗小鼠 CD3/CD28 抗体（eBioscience）、流式抗体（PerCP-Cy5.5-CD11c，FITC-MHC II，FITC-CD68，PE-CD206，FITC-CD4，PE-CD25，PE-Foxp3，均为 BD 或 Proteintech）、ELISA 试剂盒（IL-4/IL-10/TNF-α/IL-6，SEKM 系列，Solarbio）、CM-DiI（Thermo Fisher Scientific）、茜素红 S（Solarbio）、油红 O（Solarbio）、HE 染色试剂盒（Solarbio）。

1.2 方法

（1）BMSCs 分离、培养与鉴定

颈椎脱臼处死小鼠，取双侧股骨和胫骨，冲洗骨髓腔，收集细胞悬液。ACK 裂红后，用含 10%FBS 的 α-MEM 培养基重悬，接种于 T25 瓶中，37 ℃、5% CO_2 培养。24 h 后弃非贴壁细胞，每 3 天换液。细胞融合达 80%～90%时用 0.25%胰酶消化传代，取第 3～5 代细胞用于实验。表型鉴定：取 P4 代细胞，流式细胞术检测 CD73、CD90、CD105、CD34、CD45 表达。成骨诱导 21 d 后茜素红染色，成脂诱导 14 d 后油红 O 染色，镜下观察矿化结节或脂滴。

（2）SDF-1 预处理对 BMSCs 迁移及 CXCR4 表达的影响

迁移实验：将 BMSCs（2×10^5 个/mL）加入 Transwell 上室（150 μL），下室加入含 0、25、50、100、200 ng/mL SDF-1 及 20%FBS 的培养基（800 μL），培养 24 h。固定后结晶紫染色，镜下计数迁移细胞。CXCR4 表达：BMSCs 以 5×10^4 个/孔接种于 24 孔板，用上述浓度 SDF-1 处理 72 h，收集细胞，APC-CXCR4 抗体染色，流式细胞术检测阳性率。

（3）BMSCs 与脾细胞体外共培养

分离小鼠脾细胞，制备单细胞悬液。BMSCs 分为 3 组：未处理（BMSCs）、100 ng/mL SDF-1 预处理 72 h（SDF-1-BMSCs）、1 μg/mL AMD3100 预处理 1 h 后再与 SDF-1 共培养 72 h（AMD3100-BMSCs）。采用 0.4 μm Transwell 小室，上室接种处理后 BMSCs（5×10^4 个/孔），下室接种脾细胞（2×10^5 个/孔），共培养 96 h。下室分别加入：（1）LPS（10 μg/mL）诱导 Tol-DC；（2）IL-4（100 U/mL）+LPS（10 μg/mL）诱导 M2；（3）加入抗小鼠 CD3 单克隆抗体（浓度 1 μg/mL）与抗小鼠 CD28 单克隆抗体（浓度 2 μg/mL）刺激诱导 Treg 分化。共培养 96 h 后收集下室脾细胞，PBS 洗涤后采用流式细胞术检测 Tol-DC（$CD11c^+MHCII^+$）、M2 型巨噬细胞（$CD68^+CD206^+$）及 Treg（$CD4^+CD25^+Foxp3^+$）的细胞百分比。收集下室脾细胞，流式细胞术检测 Tol-DC（$CD11c^+MHCII^+$）、M2（$CD68^+CD206^+$）及 Treg（$CD4^+CD25^+Foxp3^+$）比例。

（4）UC 小鼠模型建立与干预

本研究共使用 SPF 级 BALB/c 小鼠 50 只。其中 30 只小鼠随机分为 5 组（n＝6/组）：对照组（Control）、模型组（DSS）、DSS+BMSCs 组、DSS+SDF-1-BMSCs 组及 DSS+AMD3100-BMSCs 组，用于评估疾病活动指数、组织病理及免疫指标。除对照组外，其余各组饮用 3%DSS 溶液 7 d，随后换蒸馏水 3 d。于造模第 2、5、8 天经尾静脉注射 200 μL PBS（对照组和 DSS 组）或含 1×10^6 个相应 BMSCs 的 PBS 悬液。余下 20 只小鼠同样随机均分为上述 5 组（n＝4/组）且喂养方法同上述用于细胞归巢试验，于造模第 8 天经尾静脉注射 CM-DiI 标记的 BMSCs（5 μg/mL，37 ℃标记 15 min），

继续喂养至第 10 天与其他组小鼠一同处死，取结肠组织制备冰冻切片，DAPI 复染，荧光显微镜下观察并计数归巢至结肠的阳性细胞。

（5）疾病活动指数（DAI）

每日记录体重、粪便性状和便血情况。评分标准：体重下降率（<1%：0 分，1%～5%：1 分，5%～10%：2 分，10%～15%：3 分，≥15%：4 分）；粪便（正常：0 分，松散：1 分，稀水样：2 分）；便血（隐血阴性：0 分，阳性：2 分，肉眼血便：4 分）。DAI 为三项之和。

（6）组织病理学

第 10 天处死小鼠，取结肠测量长度。距肛门 1 cm 处取组织，4%多聚甲醛固定，石蜡包埋，4 μm 切片，HE 染色。光镜下观察黏膜结构、隐窝及炎症浸润。

（7）炎性因子检测

取结肠组织匀浆上清及血清，ELISA 法检测 TNF-α、IL-6、IL-4、IL-10 水平（按试剂盒说明书操作，450 nm 波长读取 A 值）。

（8）统计学处理

采用 GraphPad Prism 9.0 及 SPSS 26.0 分析。数据以均值±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，多组比较用单因素方差分析及 Tukey 事后检验，两组比较用独立样本 t 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BMSCs 鉴定及 SDF-1 最适浓度

分离培养的 BMSCs 呈典型梭形、漩涡状生长（图 1A）。流式细胞术显示，细胞高表达 CD73、CD90、CD105（均>99%），而 CD34（1.39%）和 CD45（0.35%）表达极低（图 1B）；成骨诱导后茜素红染色阳性（图 1C），成脂诱导后油红 O 染色阳性（图 1D），符合 MSCs 鉴定标准。Transwell 和流式结果显示，SDF-1 以浓度依赖性方式促进 BMSCs 迁移和 CXCR4 表达，100 ng/mL 时作用最强（$P<0.001$），200 ng/mL 时略有下降（图 1E-1F）。后续实验选用 100 ng/mL 作为预处理浓度。

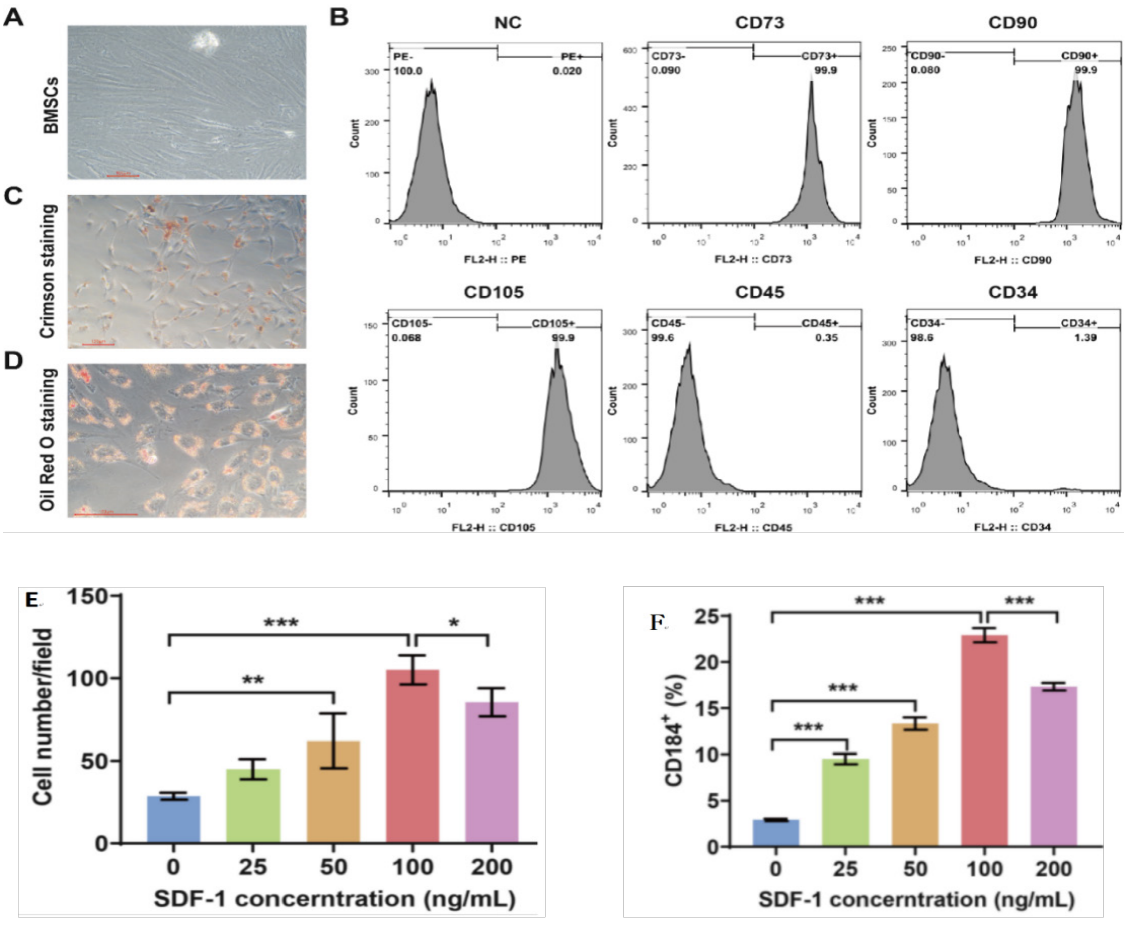


图 1　BMSCs 的表型鉴定及 SDF-1 最适浓度

注：A：第 4 代 BMSCs 形态，比例尺：100μm；B：流式细胞术分析第 4 代 BMSCs（CD73，CD90，CD105，CD45，CD34）；C：茜素红 S 染色检测 BMSCs 成骨分化，比例尺：100μm；D：油红 O 染色检测 MSCs 成脂分化。比例尺：100μm。E：不同剂量 SDF-1 预处理对 BMSCs 迁移的影响。F：不同浓度 SDF-1 处理对 CXCR4+（CD184+）的表达的影响。$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$。

2.2 SDF-1 预处理增强 BMSCs 体外免疫调节能力

流式结果显示（图 2A-C），与仅加刺激物的对照组相比，共培养 BMSCs 能明显诱导脾细胞向 Tol-DC、M2 和 Treg 分化。与未预处理 BMSCs 组相比，SDF-1-BMSCs 组对这三种免疫抑制性细胞的分化诱导能力进一步增强（P<0.01 或 P<0.001）。而 AMD3100 预处理几乎完全消除了 BMSCs 的诱导效应。这表明，SDF-1 通过 CXCR4 显著增强了 BMSCs 的体外免疫调节功能。

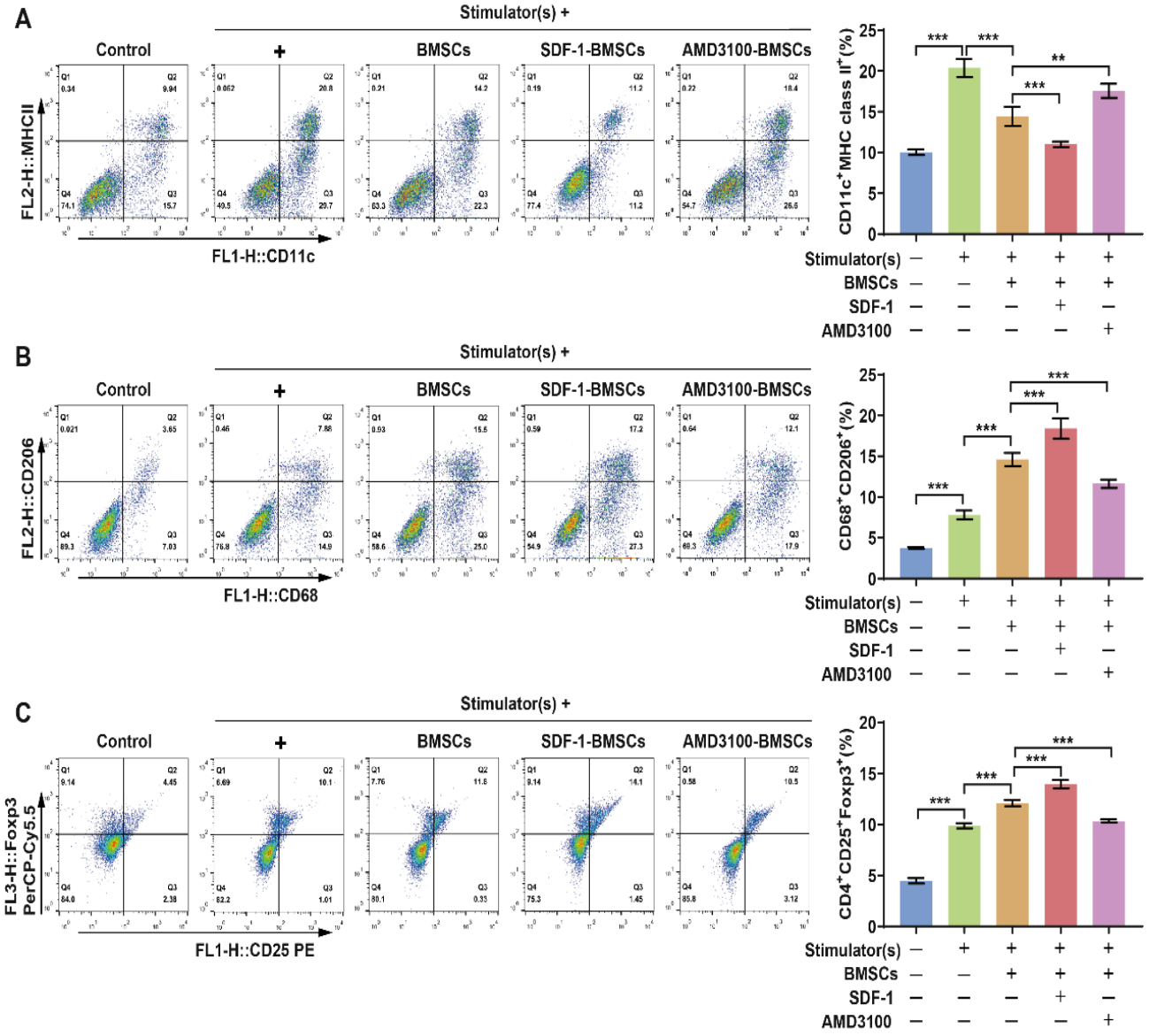


图 2　SDF-1 通过 CXCR4 介导 BMSCs 的免疫调控

注：SDF-1 通过 CXCR4 介导 BMSCs 的免疫调控。A：流式细胞术检测 Tol-DC（MHCII）的百分比；B：流式细胞术检测 M2（CD206）的百分比；C：流式细胞术检测 Tregs（Foxp3）的百分比。图中 SDF-1 代表经 SDF-1 预处理的 BMSCs，AMD3100 代表经 AMD3100 预处理的 BMSCs。**P < 0.01，***P < 0.001。

2.3 SDF-1-BMSCs 对 UC 小鼠的治疗效果优于普通 BMSCs

临床表现：与 DSS 组相比，BMSCs 组和 SDF-1-BMSCs 组小鼠的体重下降、DAI 评分和结肠缩短均明显改善（表 1、表 2）。SDF-1-BMSCs 组的改善效果优于普通 BMSCs 组（P<0.05 或 P<0.01），而 AMD3100-BMSCs 组效果显著减弱（图 3A-3C）。组织病理学：HE 染色显示，DSS 组结肠黏膜结构严重破坏，隐窝消失，大量炎症细胞浸润。BMSCs 组病理损伤减轻，SDF-1-BMSCs 组结肠结构基本恢复正常，仅见少量炎症细胞。AMD3100-BMSCs 组仍呈现明显病理损伤（图 3D）。

表 1　各组小鼠 DAI 评分比较（x̄±s）

组别	第 8 天 DAI 评分（分）	第 10 天 DAI 评分（分）
正常对照组	0.00±0.00	0.00±0.00
未治疗组	3.48±0.08	3.14±0.11
单纯 BMSCs 治疗组	2.14±0.09	1.92±0.08
SDF-1 预处理 BMSCs 治疗组	1.60±0.07	1.42±0.08
AMD3100 预处理 BMSCs 治疗组	2.74±0.09	2.52±0.08
F 值	1544.04	1050.15
P 值	<0.001	<0.001

表 2　各组小鼠结肠长度比较（x̄±s）

组别	结肠长度（cm）
正常对照组	9.24±0.13
未治疗组	6.46±0.31
单纯 BMSCs 治疗组	8.04±0.32
SDF-1 预处理 BMSCs 治疗组	8.80±0.27
AMD3100 预处理 BMSCs 治疗组	7.36±0.21
F 值	94.77
P 值	<0.001

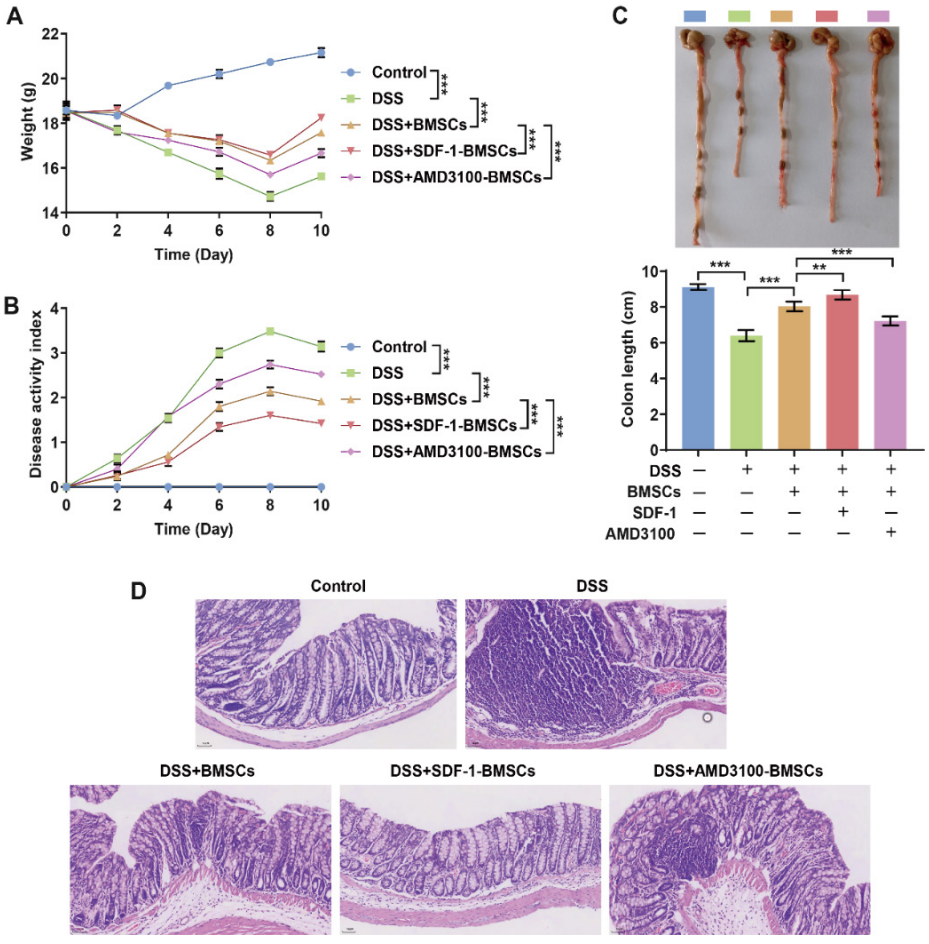


图 3　SDF-1 通过 CXCR4 介导 BMSCs 改善 DSS 诱导的小鼠肠道损伤

注：A：UC 小鼠体重变化；B：实验小鼠的 DAI 评分；C：结肠长度；D：结肠组织 HE 染色。比例尺：50μm。图中 SDF-1 代表经 SDF-1 预处理的 BMSCs，AMD3100 代表经 AMD3100 预处理的 BMSCs。**P < 0.01，***P < 0.001。

2.4 SDF-1-BMSCs 增强抗炎作用并调节脾脏免疫细胞

ELISA 结果显示（图 4A），与 BMSCs 组相比，SDF-1-BMSCs 组小鼠肠组织和血清中 TNF-α、IL-6 水平显著降低，IL-4、IL-10 水平显著升高（P<0.01）。流式分析脾脏免疫细胞表明（图 4B），SDF-1-BMSCs 移植后 Tol-DC、M2、Treg 比例进一步升高（P<0.01）。AMD3100 干预后上述变化被逆转。提示 SDF-1 预处理增强了 BMSCs 在体内重塑抗炎免疫微环境的能力。

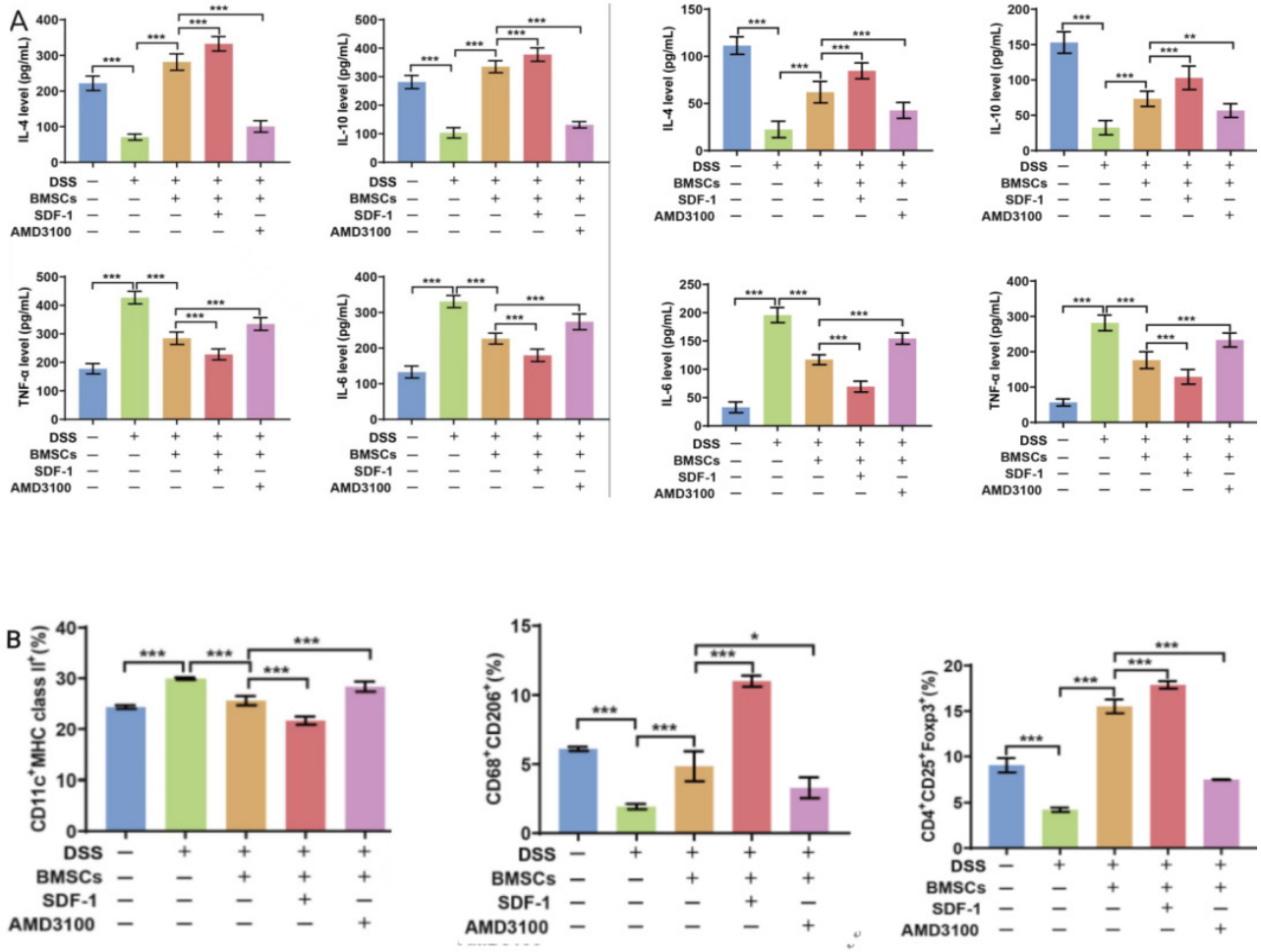


图 4　SDF-1-BMSCs 增强抗炎作用并调节脾脏免疫细胞

注：A：ELISA 法测定血清、肠道匀浆 IL-4、IL-10、TNF-α 和 IL-6 的水平。B：流式细胞术检测 Tol-DC（$CD11c^+MHCII^+$）、M2（$CD68^+CD206^+$）以及 Tregs（$CD4^+CD25^+Foxp3^+$）的百分比。**P < 0.01，***P < 0.001。

2.5 SDF-1 增强 BMSCs 向炎症结肠归巢

荧光显微镜观察显示（图 5），对照组和 DSS 组结肠组织中未见 CM-DiI 标记细胞。BMSCs 组可见少量红色荧光细胞。与 BMSCs 组相比，SDF-1-BMSCs 组结肠组织中红色荧光细胞数量显著增多（P<0.001），而 AMD3100-BMSCs 组则显著减少（P<0.01）。这直接证明 SDF-1 预处理通过 CXCR4 轴促进了 BMSCs 向炎症结肠的靶向归巢。

3 讨论

本研究揭示了 SDF-1 预处理在提升 BMSCs 治疗 UC 疗效中的双重作用机制：一方面，通过上调 CXCR4 表达增强 BMSCs 向炎症结肠的归巢能力；另一方面，通过同一信号轴增强 BMSCs 的系统性免疫调节功能。两种效应形成正向协同，显著改善了 DSS 诱导的急性结肠炎小鼠的疾病活动指数、结肠病理性损伤和炎症微环境。

归巢效率的增强机制。尽管 MSCs 治疗 UC 的临床前研究已取得多项积极结果，但一项系统分析 170 项注册临床试验的研究指出，20.6%的干细胞治疗试验因各种原因提前终止，早期试验占据主导，而归巢

效率低下正是限制疗效的核心瓶颈之一[16]。SDF-1/CXCR4 轴作为调控干细胞定向迁移的经典通路，在多种组织损伤模型中均被证实是决定归巢效率的关键[8,9,17]。Abbasifard 等系统综述了 SDF-1/CXCR4/CXCR7 轴在多种自身免疫病中的作用，指出该轴通过 NF-κB 和 PI3K 等信号通路调控炎症细胞募集和组织重塑，靶向该轴的治疗策略已显示出良好前景[18]。与基因工程策略（如病毒转染 CXCR4 或构建 CXCR4/IL10 双基因工程细胞）相比[19]，SDF-1 预处理操作简便、不涉及外源基因整合，安全性更高。近期研究还发现，二氧化硅纳米颗粒可通过阻断自噬流来上调 CXCR4 表面水平，从而增强 MSCs 的趋化迁移能力[20]，这从另一个角度印证了 CXCR4 表达水平对 MSCs 归巢效率的决定性作用。本研究中，SDF-1 预处理以浓度依赖性方式上调 BMSCs 的 CXCR4 表达，在 100 ng/mL 时达到最佳效果。AMD3100 阻断实验的反向验证进一步确认了这一增强效应的 CXCR4 依赖性。

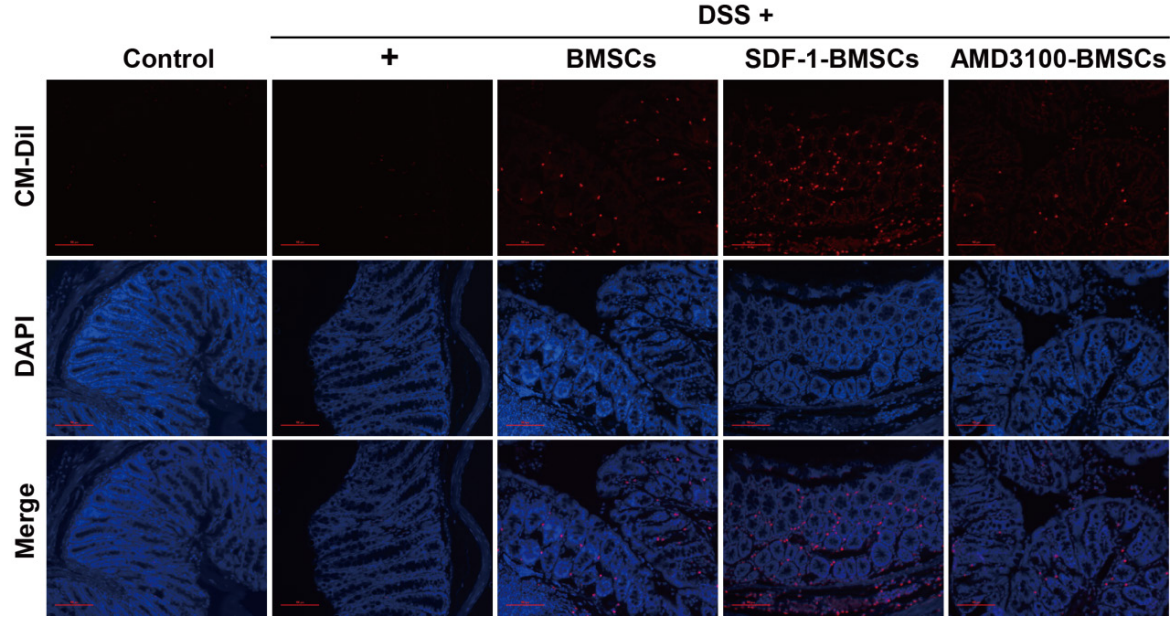


图 5　SDF-1 通过 CXCR4 促进移植的 BMSCs 归巢至炎症肠组织

注：检测 CM-DiI 标记的 BMSCs，比例尺：100μm。图中 SDF-1 代表经 SDF-1 预处理的 BMSCs，AMD3100 代表经 AMD3100 预处理的 BMSCs。$P<0.001$。

免疫调节功能的增强机制。本研究更为新颖的发现是，SDF-1 预处理不仅促进了归巢，还显著增强了 BMSCs 在体外诱导 Tol-DC、M2 和 Treg 的能力，且在 DSS 结肠炎模型中脾脏免疫细胞比例的升高也印证了这一效应。这一结果提示 CXCR4 不仅是趋化受体，还可能直接参与调控 MSCs 的免疫调节功能。关于这一现象的可能分子基础，García-Cuesta 等近期报道了 CXCR4 的变构调节可影响受体纳米簇的形成，进而调控下游信号通路的激活强度[21]。SDF-1 预处理可能通过稳定 CXCR4 在 BMSCs 表面的表达和聚集状态，使下游 PI3K/Akt 和 MAPK/ERK 等信号通路维持在预活化状态。这些通路已被证实参与调节 MSCs 分泌 PGE2、IDO 和 TGF-β 等关键免疫介质的合成与释放[12,14]。Lopez-Santalla 等构建了共表达 CXCR4 和 IL-10 的基因工程 MSCs，在 IBD 小鼠模型中实现了长期黏膜保护，进一步印证了强化该信号轴对 MSCs 免疫调节功能的正向调控作用[19]。此外，脐带源性 MSCs 可通过抑制 DUOX2 介导的氧化应激调控 T 细胞免疫，从而减轻 DSS 结肠炎[22]，而 SDF-1 预处理是否也能增强 BMSCs 的抗氧化能力，值得后续探索。

双重增强效应的临床转化价值。“归巢增强”与“免疫调节增强”之间的协同效应是本研究临床应用潜力的核心所在。一方面，更多 BMSCs 到达炎症结肠，可在局部发挥更直接的修复和免疫抑制作用；另一方面，系统性免疫调节能力的提升有助于更有效纠正 UC 中全身性的免疫紊乱，包括树突状细胞的异常活化、巨噬细胞 M1/M2 失衡以及 Th17/Treg 比例失调[11,12,23]。近年来，多项从不同来源 MSCs（如克隆性 MSCs、iPSC 源性 $CD146^+$ MSCs）治疗 UC 的研究均报告了类似的免疫调节效应，包括下调 TNF-α、IFN-γ、IL-6、IL-17

等炎症因子，抑制 NF-κB 活化，减少巨噬细胞和中性粒细胞浸润等[24-26]。这些研究与本研究的发现共同勾勒出 MSCs 治疗 UC 的核心免疫调控网络。

本研究的局限性在于：（1）DSS 急性结肠炎模型虽然稳定可靠，但无法完全模拟人类 UC 的慢性、复发性特征，后续需要在慢性结肠炎模型（如多个 DSS 周期诱导或 T 细胞转移模型）中进行验证。（2）SDF-1 激活 CXCR4 后如何具体增强免疫调节功能的下游通路尚未深入解析，后续可借助通路特异性抑制剂或基因敲减技术在体外和体内进行系统验证。（3）动物实验的结论向临床转化仍需经过大动物模型和严格设计的临床试验的进一步评估，包括长期安全性与有效性的系统观察。

尽管如此，SDF-1 预处理策略的临床转化前景值得期待。该方法只需在细胞输注前进行 72 h 的常规共培养，不改变现有 MSCs 制备流程的主要框架，易于标准化和推广。随着干细胞治疗 IBD 领域精准医学理念的不断深入[3]，未来可进一步探索将 SDF-1 预处理与其他优化策略（如三维球状培养促进内源性 CXCR4 表达[27]、水凝胶包埋增强肠道驻留[28]、或联合中药活性成分协同增强疗效相结合[29,30]，构建更为高效的 UC 干细胞治疗方案。

综上所述，SDF-1（100 ng/mL）预处理可有效上调小鼠 BMSCs 的 CXCR4 表达，从而同步增强其归巢能力和免疫调节功能。经 SDF-1 预处理的 BMSCs 在 DSS 诱导的急性 UC 小鼠模型中，通过促进向炎症结肠的靶向归巢和诱导体内抗炎免疫微环境（增加 Tol-DC、M2、Treg 比例，平衡促炎/抗炎细胞因子），显著提高了治疗效果。本研究为基于 SDF-1/CXCR4 轴优化 MSCs 治疗溃疡性结肠炎提供了新的实验依据。

参考文献

[1] Ng SC, Shi H Y, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. [J]Lancet, 2017, 390(10114): 2769-2778.

[2] Kobayashi T, Siegmund B, Le B C, et al. Ulcerative colitis. Nat Rev Dis Primers, [J]2020, 6(1): 74.

[3] Yang J Z, He L Y, Lu X Z. The therapeutic potential of mesenchymal stem cells in intestinal diseases: from mechanisms to clinical translation. [J]Stem Cell Res Ther, 2025,16(1):393.

[4] Jiang X, Luo X, Cai C, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells in ulcerative colitis treatment: efficacy and possible mechanisms. [J]Stem Cell Res Ther, 2024, 15(1): 272.

[5] Wei S, Li M, Wang Q, et al. Mesenchymal stromal cells: new generation treatment of inflammatory bowel disease. [J]J Inflamm Res, 2024, 17: 3307-3334.

[6] Sajjad U, Ahmed M, Iqbal M Z, et al. Exploring mesenchymal stem cells homing mechanisms and improvement strategies. [J]Stem Cells Transl Med, 2024, 13(12): 1161-1177.

[7] Cheng G, Wang X, Zhang F, et al. Reparative homing of bone mesenchymal stem cells induced by iMSCs via the SDF-1/CXCR4 axis for articular cartilage defect restoration. [J]Biomed Pharmacother, 2024, 181: 117649.

[8] Rintanalert D, Ishida Y, Huang A C, et al. SDF-1 involvement in orthodontic tooth movement after tooth extraction. [J]Sci Rep, 2024,14(1):5048.

[9] Zhao A, Chung M, Yang Y, et al. The SDF-1/CXCR4 signaling pathway directs the migration of systemically transplanted bone marrow mesenchymal stem cells towards the lesion site in a rat model of spinal cord injury. [J]Curr Stem Cell Res Ther, 2023, 18(2): 216-230.

[10] De B A, Riet I V. Homing and migration of mesenchymal stromal cells: how to improve the efficacy of cell therapy? [J]World J Stem Cells,2016,8(3):73-87.

[11] Liang Y, Li Y, Lee C, et al. Ulcerative colitis: molecular insights and intervention therapy. [J]Mol Biomed, 2024, 5(1): 42.

[12] Hong D, Kim HK, Yang W, et al. Integrative analysis of single-cell RNA-seq and gut microbiome metabarcoding data elucidates macrophage dysfunction in mice with DSS-induced ulcerative colitis [J]. Commun Biol. 2024;7(1):731.

[13] Huang C, Lyu C, Mok H L, et al. Tolerogenic dendritic cell-mediated regulatory T cell differentiation by Chinese herbal formulation attenuates colitis progression. [J]J Adv Res, 2025, 70: 499-513.

[14] Zhang N, Chen Y, Huang C, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells may reduce intestinal epithelial damage in ulcerative colitis by communicating with macrophages and blocking inflammatory pathways: an analysis in silico. Aging (Albany NY), [J]2022, 14(6): 2665-2677.

[15] Sun J, Liu Y, Chen X, et al. Mesenchymal stem cell in immunomodulation of dendritic cells: implications for inflammatory bowel disease therapy. Int Immunopharmacol, [J]2025, 142(Pt A): 113134.

[16] Gao J, Liu Y, Xia T,et al. Mapping the landscape and future directions of stem cell therapy for inflammatory bowel disease. [J]Stem Cell Res Ther, 2026, 17: 141.

[17] Ling L, Hou J, Liu D, et al. Important role of the SDF-1/CXCR4 axis in the homing of systemically transplanted human amnion-derived mesenchymal stem cells (hAD-MSCs) to ovaries in rats with chemotherapy-induced premature ovarian insufficiency (POI). [J]Stem Cell Res Ther,2022,13(1):79.

[18] Abbasifard M, Mohammadi-Shahrokhi V, Khorramdelazad H. Stromal-derived factor-1: the glycoprotein fueling autoimmune storms via CXCR4 and CXCR7. [J]Int J Biol Macromol, 2025, 321(Pt 2): 146374.

[19] Lopez-Santalla M, Ordoñez-Velasco M C, Fernandez-Garcia M, et al. Improved efficacy and long-term protective effects of CXCR4/IL10 bioengineered mesenchymal stromal cells in a model of inflammatory bowel disease. [J]Bioeng Transl Med,2025;11(2):e70083.

[20] Vitale E, Rossin D, Perveen S, et al. Silica nanoparticle internalization improves chemotactic behaviour of human mesenchymal stem cells acting on the SDF1α/CXCR4 axis. Biomedicines, [J]2022,10(2):336.

[21] García-Cuesta E M, Martínez P, Selvaraju K, et al. Allosteric modulation of the CXCR4:CXCL12 axis by targeting receptor nanoclustering via the TMV-TMVI domain. Elife, [J]2024,13:RP93968.

[22] Luo X, Deng J, Jiang X, et al. UMSCs suppressed DUOX2-mediated oxidative stress to attenuate DSS-induced colitis by regulating T cell-mediated immunity. Clin Transl Med, [J]2025, 15(8): e70452.

[23] Qu F, Xu B, Kang H, et al. The role of macrophage polarization in ulcerative colitis and its treatment. Microb Pathog, [J]2025, 199: 107227.

[24] Park J S, Yi T G, Park J M, et al. Therapeutic effects of mouse bone marrow-derived clonal mesenchymal stem cells in a mouse model of inflammatory bowel disease.J Clin Biochem Nutr, [J]2015,57(3):192-203.

[25] Li M, Zhang Y, Wang S, et al. Therapeutic evaluation of iPSC-derived CD146^{+} mesenchymal stem cells in ulcerative colitis: biological properties and potential mechanisms. [J]Stem Cell Res Ther, 2025, 16: 564.

[26] Kheradmand F, Rahimzadeh S F, Esmaeili S A, et al. Efficacy of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells and exosomes in conjunction with standard IBD drug on immune responses in an IBD mouse model. [J]Stem Cell Res Ther, 2025, 16(1): 5.

[27] Pervin B, Gizer M, Şeker M E, et al. Bone marrow mesenchymal stromal cells support regeneration of intestinal damage in a colitis mouse model, independent of their CXCR4 expression. [J]Clin Transl Sci. 2024;17(5): e13821.

[28] Gonzalez-Pujana A, Beloqui A, Javier A J, et al. Mesenchymal stromal cells encapsulated in licensing hydrogels exert delocalized systemic protection against ulcerative colitis via subcutaneous xenotransplantation. Eur J Pharm Biopharm, [J]2022, 172: 31-40.

[29] Ma W G, Si Y X, Zhang Y L, et al. Combining acupuncture and mesenchymal stem cell therapy offers promise as a treatment for inflammatory bowel disease[J]. World J Stem Cells, 2025, 17(7): 105371.

[30] Sun X M, Luo Z N, Wang W, et al. Trichinella spiralis adult excretory-secretory antigen promotes peripheral regulatory T cell differentiation and attenuates experimental colitis via TGF-β-like mechanisms.[J]Parasit Vectors, 2025,18(1):240.

版权声明：©2026 作者与开放获取期刊研究中心（OAJRC）所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

OPEN ACCESS