

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2024.06.0509

论著

# N 钙黏蛋白融合蛋白改性表面增强细胞活性与细胞募集能力的研究

王彪<sup>1,2</sup>, 陈国强<sup>3</sup>, 赵清乾<sup>1</sup>, 王文涛<sup>1</sup>, 杨军<sup>3</sup>, 杨强<sup>2</sup>

(1.天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2.天津大学天津医院脊柱外科, 天津 300211; 3.南开大学生命科学学院, 生物活性材料教育部重点实验室, 天津 300071)

**摘要** 目的:探究 N 钙黏蛋白融合蛋白改性表面培养人脐带间充质干细胞(HUCMSCs)对细胞活性与细胞募集能力的影响。方法:对聚苯乙烯(TCP)培养皿表面分别行磷酸缓冲盐溶液(PBS)浸润、N 钙黏蛋白融合蛋白改性处理,通过水接触角实验检测表面亲水性,将 HUCMSCs 分别接种于 PBS 浸润(对照组)和 N 钙黏蛋白融合蛋白改性(改性组)的培养皿,利用 CCK-8 评估细胞活性,通过划痕实验、迁移实验评估 N 钙黏蛋白融合蛋白改性表面培养 HUCMSCs 对细胞募集能力的影响,通过 RT-qPCR 和 ELISA 评估基质细胞衍生因子-1(SDF-1)的基因表达和旁分泌变化。结果:水接触角检测显示对照组培养皿表面水接触角高于改性组培养皿表面水接触角( $t=41.99, P<0.01$ );CCK-8 实验结果显示,培养 1 d 改性组细胞活性明显高于对照组( $t=2.907, P<0.05$ );划痕实验结果显示体外培养 12、24 h 后,改性组划痕愈合面积均高于对照组( $t=4.144, 17.75$ , 均  $P<0.05$ );迁移实验结果显示改性组募集到上室下层的细胞数量高于对照组( $t=23.14, P<0.01$ );RT-qPCR 结果显示,改性组 SDF-1 基因表达上调( $t=29.01, P<0.01$ );ELISA 结果显示,改性组 SDF-1 因子旁分泌高于对照组( $t=4.681, P<0.01$ )。结论:利用 N 钙黏蛋白融合蛋白改性表面培养 HUCMSCs,可增强细胞活性及细胞募集能力。

**关键词** 钙黏蛋白;表面改性;间充质干细胞;基质细胞衍生因子-1

中图分类号 R318

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2024)06-0509-05

## Study on surface modification with N-cadherin fusion protein to enhance cell activity and cell recruitment capability

WANG Biao<sup>1,2</sup>, CHEN Guoqiang<sup>3</sup>, ZHAO Qingqian<sup>1</sup>, WAN Wentao<sup>1</sup>, YANG Jun<sup>3</sup>, YANG Qiang<sup>2</sup>

(1. Graduate School of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of Spine Surgery, Tianjin Hospital, Tianjin University, Tianjin 300211, China; 3. The Key Laboratory of Bioactive Materials, Ministry of Education, College of Life Science, Nankai University, Tianjin 300071, China)

**Abstract Objective:** To investigate the effect of surface-modified culture of human umbilical cord mesenchymal stem cells (HUCMSCs) using N-cadherin fusion proteins on cell activity and cell recruitment capacity. **Methods:** Polystyrene (TCP) culture dishes were treated with phosphate-buffered saline (PBS) infiltration and N-cadherin fusion protein modification, respectively. Surface hydrophilicity was detected by water contact angle test. HUCMSCs were inoculated onto PBS-infiltrated (control group) and N-cadherin fusion protein-modified (modified group) culture dishes. The CCK-8 assay was used to evaluate cell viability, while wound healing assay and migration assay were used to evaluate the effect of N-cadherin fusion protein modified surfaces on the cell recruitment capability of HUCMSCs. RT-qPCR and ELISA were used to assess the gene expression and paracrine changes of the stromal cell-derived factor-1 (SDF-1). **Results:** Water contact angle measurements showed that the water contact angle of the control tissue culture dish was higher than that of the modified group ( $t=41.99, P<0.01$ ). The CCK-8 assay results showed that the cell viability of the aggregates in the modified group was significantly higher than that in the control group on day 1 ( $t=2.907, P<0.05$ ). Scratch assay results demonstrated that after 12 hours and 24 hours of *in vitro* culturing, the modified group showed larger scratch healing areas compared with the control group ( $t=4.144, 17.75$ , both  $P<0.05$ ). The results of the migration assay showed that the number of cells recruited to the lower layer of the upper chamber was higher in the modified group than in the control group ( $t=23.14, P<0.01$ ). RT-qPCR results showed SDF-1 gene expression was up-regulated in the modified group ( $t=29.01, P<0.01$ ), while ELISA results showed that the paracrine secretion of SDF-1 factor in the modified group was higher than that in the control group ( $t=4.681, P<0.01$ ). **Conclusion:** Modifying the surface of HUCMSCs with N-cadherin fusion protein can enhance cell viability and cell recruitment capability.

**Key words** cadherin; surface modification; mesenchymal stem cells; stromal cell-derived factor-1

基金项目 国家自然科学基金面上项目(81871782);天津市科学技术局应用基础研究多元投入基金重点项目(21JCZDJC01040);天津市科技计划项目(21ZXJBSY00130)

作者简介 王彪(1998-),男,硕士在读,研究方向:干细胞与组织工程;通信作者:杨强, E-mail: yangqiang1980@126.com。

间充质干细胞具有自我更新能力和多向分化潜能<sup>[1]</sup>,是组织工程中理想的种子细胞<sup>[2]</sup>。长期以来在再生医学领域,间充质干细胞的体外扩增被视为一项核心技术。然而,值得注意的是,这种体外扩增过程可能会导致干细胞信号转导的减弱<sup>[3]</sup>,并可能进一步改变其免疫原性<sup>[4-5]</sup>,这对于干细胞疗法的安全性和有效性构成了潜在挑战。内源性干细胞的募集避免了这些缺点。研究表明干细胞旁分泌因子中包含基质细胞衍生因子-1(SDF-1)<sup>[6]</sup>,通过增强SDF-1的旁分泌以增强内源性干细胞募集是主要的研究方向。钙黏蛋白是一种同型结合、Ca<sup>2+</sup>依赖的细胞黏着糖蛋白,介导组织内的细胞间黏连<sup>[7-9]</sup>。钙黏蛋白以拉链状方式与相邻细胞建立同型相互作用,能够感知力学刺激并激活机械转导信号级联,控制细胞骨架的组织、信号转导和转录事件的激活,最终驱动细胞的增殖、分化和迁移等过程。N钙黏蛋白是钙黏蛋白家族的重要成员,在神经系统、大脑、心脏、骨骼肌、血管和造血微环境的发育和功能调节中发挥重要作用<sup>[10]</sup>。N钙黏蛋白融合蛋白是一种由人N-钙黏蛋白胞外结构域和免疫球蛋白G Fc区组成的融合蛋白。本研究旨在利用N钙黏蛋白融合蛋白改性表面培养人脐带间充质干细胞(HUCMSCs),评估细胞活性及细胞募集能力的变化,为组织工程再生疗法提供新的方法。

## 1 材料与方法

1.1 试剂与仪器 N钙黏蛋白融合蛋白(天津睿创生物科技有限公司);HUCMSCs(北京贝来生物科技有限公司);TCP培养板(无锡耐思生物科技股份有限公司);DMEM/F-12培养基、青霉素/链霉素双抗、胰蛋白酶EDTA消化液、DMSO(赛默飞世尔科技公司,中国);胎牛血清(广东环凯微生物科技);磷酸缓冲盐溶液(PBS,格来赛生命科技,中国);CCK-8细胞增殖毒性检测试剂盒(成都赛乐思生物科技有限公司);Transwell培养板(武汉伯远生物科技有限公司);ELISA试剂盒(北京索莱宝生物);RT-qPCR试剂盒(南京诺为赞生物);倒置荧光显微镜(Leica公司,德国);接触角测定仪(厦门崇达智能科技有限公司);激光共聚焦显微镜(蔡司LSM900,德国)。

1.2 实验分组 以未处理的培养皿表面培养的HUCMSCs作为对照组,N钙黏蛋白融合蛋白改性的培养皿表面培养的HUCMSCs作为改性组。

1.3 培养板表面改性 将N钙黏蛋白融合蛋白的PBS溶液加入6孔板中吹打均匀,终浓度为5 μg/mL置于37℃、5%CO<sub>2</sub>细胞培养箱中静置孵育2 h。使用前将培养皿中液体轻轻吸弃。

1.4 水接触角测量 使用仪器为光学水接触角测量仪,调整工作台水平,放好样片;调整微量注射器,使针头处形成一个微液滴;上移工作台,当材料表面接触水滴后,立即下移工作台,材料上留下水滴;使用高分辨相机拍摄图像,使用Image J软件测量静态接触角。

1.5 HUCMSCs的培养 使用细胞前利用流式细胞术鉴定确认CD90、CD105和CD73阳性(≥95%),CD11b、CD19、CD34、CD45和HLA-DR阴性(≤2%)。使用DMEM/F12培养基(10%胎牛血清、1%双抗)培养,置于37℃、5%CO<sub>2</sub>饱和湿度的CO<sub>2</sub>培养箱中扩增,待细胞生长至铺满培养板底部80%~90%时传代,取第4代细胞接种于改性组和对照组培养板。

1.6 CCK-8试验 在6孔板中每孔接种50万细胞,培养24 h后,按照1:9的比例配制混合CCK-8溶液和完全培养基,配制过程避光操作;向每孔中加入2 mL CCK-8溶液,置于37℃、5% CO<sub>2</sub>细胞培养箱内孵育2 h;孵育2 h后,每孔取100 μL培养基,转移至96孔板,用酶标仪测450 nm处各组培养基的吸光度并记录。

1.7 划痕实验 先用marker笔在6孔板背后,用直尺每隔0.5~1 cm均匀的划横线,横穿过孔,每孔至少穿过5条线;处于对数生长期的细胞,胰蛋白酶消化成单细胞悬液,接种于Transwell培养板上室和下室,上室预先根据是否进行N钙黏蛋白融合蛋白改性处理分为改性组和对照组;细胞铺板100 000个/孔,每孔最终的培养基总量2 mL;培养箱中培养24 h;用200 μL枪头紧贴直尺,垂直于背后的横线划痕;PBS冲洗细胞3次,去除划下的细胞,加入无血清培养基培养1 d;擦去6孔板背后的marker横线划痕。4倍镜下进行拍照,保证划痕居中且垂直,按0、12、24 h时间点拍照。使用Image J软件随机选取5个位置,计算划痕面积愈合率。

1.8 迁移试验 在Transwell板下室改性后培养细胞,上室直接培养细胞,添加低血清培养基(5% FBS)置于37℃、5% CO<sub>2</sub>饱和湿度的CO<sub>2</sub>培养箱中培养48 h。用棉签擦去上层小室内的细胞,4%多聚甲醛室温固定20 min;结晶紫染色液染细胞,去离子水适度漂洗,去除浮色;把染色漂洗后的上室放在一片干净的载玻片上,带膜的底面贴着载玻片,拍照时保持膜湿润;应用Image J进行Transwell迁移细胞计数。

1.9 RT-qPCR 向培养皿加入TRIzol试剂,使用细胞刮刀进行研磨,室温孵育15 min,使其充分裂

解;向管中加入氯仿,混匀后静置 3 min,分层后离心,12 000 r/min,15 min,4℃,将上清转移至 EP 管中,加入异丙醇,混匀,静置 10 min 后,12 000 r/min,4℃,10 min 离心,吸弃上清,加入 75%乙醇,7 500 r/min,4℃,5 min 离心;倒掉上清,倒置晾干;用 RNase-free 水溶解 RNA,55~60℃金属浴 10~15 min,使用 Biodrop 仪器测定 RNA 含量。去除基因组 DNA:配制混合体系:4 μL RNase-free 水,4 μL 4×gDNA wipermix,8 μL 模板 RNA,42℃,2 min,在上管中加入 4 μL qRT-superMix II,配成 20 μL 体系;进行逆转录:50℃,15 min,85℃,5 s;测量 cDNA 浓度并稀释,浓度为 600~1 000 μg/mL。设计引物:根据基因信息设计引物,引物序列:*ACTB*,上游:5'-CCTGGACTTCG-AGCAAGAGATGG-3',下游:5'-CAGGAAGGAAGG-CTGGAAGAGTG-3'(扩增片段长度:142 bp);*SDF-1*,上游:5'-GTGCTGGTCCTCGTGCTGAC-3',下游:5'-AGAATCGGCATGGGCACTCTGTAG-3'(扩增片段长度:82 bp),根据说明书配制反应体系,循环参数:94℃预变性 30 s;94℃ 5 s、60℃ 10 s,40 个循环。以 *ACTB* 为内参指标,按照  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  法进行定量分析。

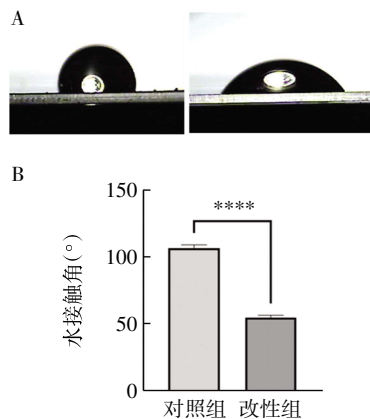
**1.10 ELISA** 取各组收集的上清液,运用 ELISA 试剂盒,并按照说明步骤对 SDF-1 含量进行检测,大致步骤如下:取检测板并设标准样品孔及待测样本孔,对应分别加入标准品及待测上清液各 50 μL 后,于 37℃孵育 30 min;用洗涤液重复洗涤 5 次并拍干后,加入酶标试剂 50 μL,并于 37℃孵育 30 min;重复洗涤后加入显色剂震荡混匀,避光显色 10 min;每孔加入 50 μL 终止液终止反应后,于酶标仪 450 nm 波长测量 OD 值,绘制标准曲线后计算浓度。

**1.11 统计学处理** 采用 Prism 9.0 统计分析软件对所得数据进行统计学分析并制作统计图表,对数据进行正态性检验及方差齐性检验,符合正态分布的计量资料用  $\bar{x} \pm s$  的形式表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 对照组和改性组培养皿的水接触角** 实验结果如图 1 所示,对照组培养皿表面水接触角为  $(106.30 \pm 2.51)^\circ$ ,改性组培养皿表面水接触角为  $(54.51 \pm 1.68)^\circ$ ,对照组比改性组培养皿表面水接触角更大,存在差异具有统计学意义( $t=41.99, P < 0.01$ )。

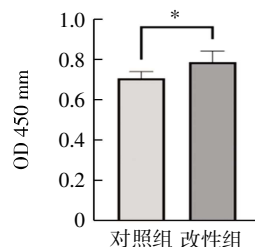
**2.2 CCK-8 实验结果** 培养 1 d 时,与对照组相比,改性组在 450 nm 处吸光度明显更高,差异具有统计学意义( $t=2.907, P < 0.05$ ),见图 2。



注:A:两组水接触角测量图像;B:两组水接触角测量结果比较(\*\*\*\* $P < 0.0001$ )

图1 两组水接触角比较

Fig.1 Comparison of water contact angles in two groups

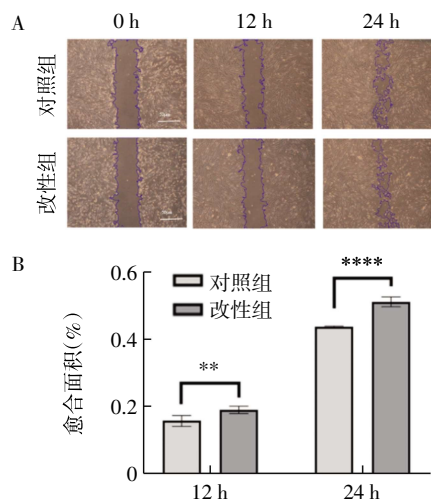


注:\* $P < 0.05$

图2 两组培养1d的CCK-8结果

Fig.2 CCK-8 results of two groups cultured for 1 d

**2.3 划痕实验结果** 实验结果显示,经过 12 h、24 h 的迁移,与对照组相比,改性组划痕的愈合更多( $t=4.144, 17.75$ ,均  $P < 0.05$ )。见图 3。



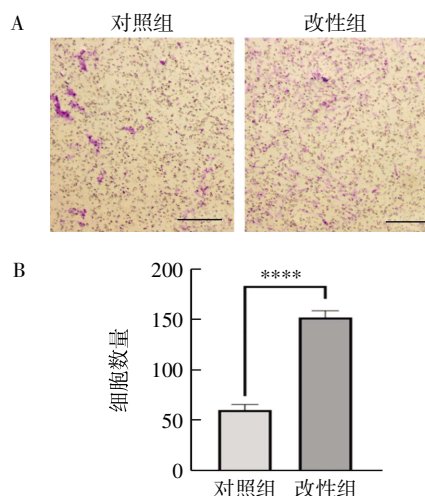
注:A:划痕随时间变化图;B:愈合面积比较,\*\* $P < 0.01$ ,\*\*\*\* $P < 0.0001$ ;标尺为 50 μm

图3 两组划痕随时间变化及愈合面积比较(40×)

Fig.3 Comparison of scratches over time and healing area in two groups(40×)

**2.4 迁移实验结果** 改性组募集到下层的细胞数

量高于对照组,差异具有统计学意义( $t=23.14, P<0.01$ ),见图4。

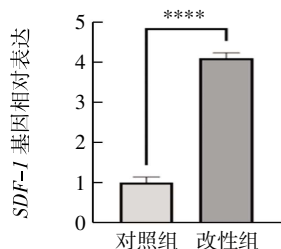


注: A: 迁移细胞结晶紫染色; B: 细胞数量统计分析; \*\*\*\* $P<0.0001$ ; 标尺为  $50\mu\text{m}$

图4 两组迁移细胞结晶紫染色及细胞数量统计分析(100 $\times$ )

Fig.4 Statistical analysis of crystal violet staining and cell number of migrated cells in two groups(100 $\times$ )

2.5 RT-qPCR 结果 RT-qPCR 结果显示, 改性组 *SDF-1* 基因表达高于对照组, 差异具有统计学意义( $t=29.01, P<0.01$ ), 见图5。

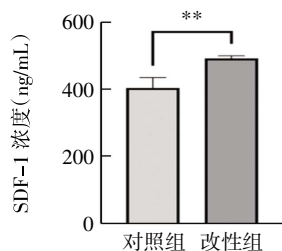


注: \*\*\*\* $P<0.0001$

图5 两组 *SDF-1* 基因表达的比较

Fig.5 Comparison of *SDF-1* gene expression in two groups

2.6 ELISA 结果 ELISA 结果显示, 改性组 *SDF-1* 分泌高于对照组, 差异具有统计学意义( $t=4.681, P<0.01$ ), 见图6。



注: \*\* $P<0.01$

图6 两组培养液中 *SDF-1* 浓度比较

Fig.6 Comparison of *SDF-1* concentration in the culture medium of the two groups factor

### 3 讨论

本研究针对培养表面改性以提高干细胞细胞活性和细胞募集能力的研究, 结果说明 N 钙黏蛋白融合蛋白改性表面可增强细胞活性与细胞募集能力, 增强 *SDF-1* 的基因表达和旁分泌。

钙黏蛋白在发育、伤口愈合和组织稳态中起着至关重要的作用<sup>[11]</sup>。钙黏蛋白相互结合作用于细胞骨架力网络<sup>[12]</sup>, 影响细胞力学微环境。Zhang 等<sup>[13]</sup>研究发现, 细胞-细胞相互作用中的 N 钙黏蛋白能够影响 YAP 的细胞质-核定位, 从而进一步调节基因表达。在肿瘤相关研究中, 或许是由于细胞种系及培养条件的不同, YAP 及其下游信号通路对促增殖和促凋亡表现出双重影响<sup>[14]</sup>。Yue 等<sup>[15]</sup>发现, N 钙黏蛋白融合蛋白表面包被可促进小鼠畸胎瘤细胞增殖。本研究发现 N 钙黏蛋白融合蛋白改性表面可增强 HUCMSCs 细胞活性, 与 Yue 等<sup>[15]</sup>的研究结果具有相似性。据报道, Notch/Delta 或 Eph/Ephrin 等细胞接触相关信号通路与细胞增殖密切相关<sup>[16]</sup>。因此, 可以认为 N 钙黏蛋白融合蛋白改性表面促进细胞增殖的作用源自其模拟的细胞-细胞间接触, 这种接触改变了 YAP 的细胞质-核定位, 并通过 Notch/Delta 或 Eph/Ephrin 等信号通路影响细胞增殖。

组织损伤再生的一个关键点是有足够数量的细胞被募集到损伤部位<sup>[17]</sup>。研究发现干细胞旁分泌 *SDF-1*, 干细胞本身具备细胞募集的能力, 但这种募集能力比较有限<sup>[18]</sup>。为了增强内源性细胞募集, 研究方向转向直接利用化学引诱剂, 如生长因子、血小板衍生生长因子、胰岛素样生长因子以及趋化因子<sup>[19]</sup>等; 另一方面, 研究者关注于如何增强干细胞旁分泌能力<sup>[20]</sup>。

N 钙黏蛋白在旁分泌功能中的重要性已经得到证实<sup>[21]</sup>, 研究发现, 通过促进细胞-细胞相互作用的生物材料可以增强间充质干细胞的治疗效力, 功能性阻断 N 钙黏蛋白对成肌细胞的分泌特性和旁分泌作用产生负面影响<sup>[22]</sup>。因此, 本研究中 N 钙黏蛋白融合蛋白改性表面增强 *SDF-1* 的旁分泌, 可能是由于 N 钙黏蛋白融合蛋白模拟了细胞-细胞相互作用, 使细胞感知到类似于生理环境下的细胞间接触。

尽管本研究说明 N 钙黏蛋白融合蛋白改性表面增强 HUCMSCs 的细胞活性和细胞募集能力, 但仍存在局限性: 未对 N 钙黏蛋白融合蛋白的浓度设置梯度, 在后续研究中, 需要进一步细化; 研究深度不足, 后续需要增加机制研究以解释 N 钙黏蛋白融

合蛋白对相关信号的影响;体内外环境差异巨大,体外的细胞募集能力并不能说明其体内的募集能力,这部分需动物实验的结果支持。

综上所述,N钙黏蛋白融合蛋白改性表面可增强HUCMSCs的细胞活性和细胞募集能力,具有促进内源性细胞修复的潜力,有望以此实现组织工程原位修复。

#### 参考文献:

- [1] WU X,JIANG J,GU Z,et al. Mesenchymal stromal cell therapies: immunomodulatory properties and clinical progress[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):345.
- [2] HETTA H F,ELSAGHIR A,SIJERCIC V C,et al. Mesenchymal stem cell therapy in diabetic foot ulcer:an updated comprehensive review[J]. *Health Sci Rep*, 2024, 7(4):e2036.
- [3] JAKL V,POPP T,HAUPT J,et al. Effect of expansion media on functional characteristics of bone marrow-derived mesenchymal stromal cells[J]. *Cells*, 2023, 12(16):2105.
- [4] DE B A,VAN H P,BAKKUS M,et al. Migration of culture-expanded human mesenchymal stem cells through bone marrow endothelium is regulated by matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-3[J]. *Haematologica*, 2007, 92(4):440-449.
- [5] GHIASI M,KHEIRANDISH Z P,DAYANI A,et al. Potential therapeutic effects and nano-based delivery systems of mesenchymal stem cells and their isolated exosomes to alleviate acute respiratory distress syndrome caused by COVID-19[J]. *Regen Ther*, 2024, 27:319-328.
- [6] ZHENG M,ZHANG H,WU H,et al. Assessing the role of combination of stem cell and light-based treatments on skin wound repair: a meta-analysis[J]. *Int Wound J*, 2023, 20(10):4272-4280.
- [7] HE J,ZHANG N,ZHU Y,et al. MSC spheroids-loaded collagen hydrogels simultaneously promote neuronal differentiation and suppress inflammatory reaction through PI3K-Akt signaling pathway[J]. *Biomaterials*, 2021, 265:120448.
- [8] EBRAHIM T,EBRAHIM A S,KANDOUZ M. Diversity of intercellular communication modes: a cancer biology perspective[J]. *Cells*, 2024, 13(6):495.
- [9] PARK D,BAE S,YOON T H,et al. Molecular mechanisms of synaptic specificity: spotlight on hippocampal and cerebellar synapse organizers[J]. *Mol Cells*, 2018, 41(5):373-380.
- [10] LIN W H,COOPER L M,ANASTASIADIS P Z. Cadherins and catenins in cancer: connecting cancer pathways and tumor microenvironment[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11:1137013.
- [11] MANUGUERRA -GAGNÉ R,BOULOS P R,AMMAR A,et al. Transplantation of mesenchymal stem cells promotes tissue regeneration in a glaucoma model through laser-induced paracrine factor secretion and progenitor cell recruitment[J]. *Stem Cells*, 2013, 31(6):1136-1148.
- [12] DAULAGALA A C,BRIDGES M C,KOURTIDIS A. E-cadherin beyond structure: a signaling hub in colon homeostasis and disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11):2756.
- [13] ZHANG C,ZHU H,REN X,et al. Mechanics-driven nuclear localization of YAP can be reversed by N-cadherin ligation in mesenchymal stem cells[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):6229.
- [14] LUO J,DENG L,ZOU H,et al. New insights into the ambivalent role of YAP/TAZ in human cancers[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1):130.
- [15] YUE X S,MURAKAMI Y,TAMAI T,et al. A fusion protein N-cadherin-Fc as an artificial extracellular matrix surface for maintenance of stem cell features[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(20):5287-5296.
- [16] CECCHINI A,CORNELISON D. Eph/ephrin-based protein complexes: the importance of cis interactions in guiding cellular processes[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 8:809364.
- [17] ZHANG Y,MAO H,QIAN M,et al. Surface modification with E-cadherin fusion protein for mesenchymal stem cell culture[J]. *J Mater Chem B*, 2016, 4(24):4267-4277.
- [18] LI H,ZHAO T,CAO F,et al. Integrated bioactive scaffold with aptamer-targeted stem cell recruitment and growth factor-induced pro-differentiation effects for anisotropic meniscal regeneration[J]. *Bioeng Transl Med*, 2022, 7(3):e10302.
- [19] WEI H,CHEN F,CHEN J,et al. Mesenchymal stem cell derived exosomes as nanodrug carrier of doxorubicin for targeted osteosarcoma therapy via SDF1-CXCR4 axis[J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 17:3483-3495.
- [20] KIM K,LEE C H,KIM B K,et al. Anatomically shaped tooth and periodontal regeneration by cell homing[J]. *J Dent Res*, 2010, 89(8):842-847.
- [21] KAPAT K,KUMBHAKARN S,SABLE R,et al. Peptide-based biomaterials for bone and cartilage regeneration[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(2):313.
- [22] QAZI T H,MOONEY D J,DUDA G N,et al. Biomaterials that promote cell-cell interactions enhance the paracrine function of MSCs[J]. *Biomaterials*, 2017, 140:103-114.

(2024-04-24 收稿)