

· 论 著 ·

p38MAPK 信号通路参与 BMP2 诱导 MSCs 的归巢效应研究

赵淦琳¹, 杨毅²

1. 成都中医药大学第三附属医院 成都市郫都区中医医院骨科, 四川 成都 610051;

2. 新疆医科大学第一附属医院骨科, 新疆 乌鲁木齐 830054

摘要: **目的** 探讨 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路在参与骨形态发生蛋白 2 (BMP2) 诱导间充质干细胞 (MSCs) 向骨组织归巢中的作用。**方法** 将 MSCs 细胞分别在含有终浓度为 0、50、100、200 $\mu\text{g/L}$ BMP2 的培养基下培养 24 h, 分析 BMP2 对细胞活力 (CCK-8 法检测)、细胞侵袭能力 (Transwell 实验检测) 以及对 p38MAPK 的影响 (Western blot 和 qPCR 分别检测 p38MAPK 的蛋白和 mRNA 表达)。将发育良好的 MSCs 分为四组: 对照组、BMP2 组 (100 $\mu\text{g/L}$)、SB202190 (p38MAPK 抑制剂, 10 $\mu\text{g/L}$) 组和 BMP2 + SB202190 组, 分析 BMP2 诱导 MSC 侵袭以及向骨组织归巢的机制。**结果** BMP2 可剂量依赖性的促进 MSCs 细胞侵袭和上调 p38MAPK 蛋白的表达 (P 均 < 0.01)。BMP2 和 p38MAPK 抑制剂 SB202190 单独作用以及联合作用对 MSCs 细胞活力的影响差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。与对照组侵袭细胞数 [(31.54 \pm 2.56) 个] 相比, BMP2 组侵袭细胞数 [(87.25 \pm 4.78) 个, $P < 0.01$] 显著增高, SB202190 组侵袭细胞数 [(9.87 \pm 2.14) 个, $P < 0.01$] 显著降低。BMP2 可以促进上调基质金属蛋白酶 (MMP) 2、MMP9 和 E-钙黏蛋白 (E-cadherin) mRNA 的水平并下调 N-钙黏蛋白 (N-cadherin) mRNA 的水平 (P 均 < 0.01), 而 SB202190 可以逆转 BMP2 对细胞的影响 ($P < 0.01$)。p38MAPK 蛋白水平在 BMP2 组显著高于对照组, 而在 SB202190 组显著低于对照组, 在 BMP2 + SB202190 组显著低于 BMP2 组 (P 均 < 0.01)。**结论** BMP2 具有促进 MSCs 侵袭和促进 MSCs 向骨组织归巢的作用, 这可能与 BMP2 上调 p38MAPK 途径有关。

关键词: 间充质干细胞; 骨形态发生蛋白 2; p38 丝裂原活化蛋白激酶; 归巢效应; 侵袭

中图分类号: R 329.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)04-0437-05

p38 mitogen-activated protein kinase signal pathway participates in the mesenchymal stem cells homing induced by bone morphogenetic protein 2

ZHAO Gan-lin-wei*, YANG Yi

* Department of Orthopedics, Chengdu Pidu District Hospital of TCM, Third Affiliated Hospital

of Chengdu University of TCM, Sichuan, Chengdu 610051, China

Corresponding author: YANG Yi, E-mail: 241820282@qq.com

Abstract: Objective To investigate the role of p38 mitogen-activated protein kinase (p38MAPK) signal pathway in the mesenchymal stem cells (MSCs) homing to bone tissue induced by bone morphogenetic protein 2 (BMP2). **Methods** MSCs were cultured in medium containing 0, 50, 100 and 200 $\mu\text{g/L}$ BMP2 for 24 hours. The effects of BMP2 on cell viability (CCK-8 assay), cell invasion (Transwell assay) and p38MAPK (Western blot and qPCR were used to detect the protein and mRNA expression of BMP2). The well-developed MSCs were divided into four groups: control group, BMP2 group (100 $\mu\text{g/L}$), SB202190 (p38MAPK inhibitor, 10 $\mu\text{g/L}$) group and BMP2 + SB202190 group. The mechanism of MSCs invasion and homing to bone tissue induced by BMP2 was analyzed. **Results** BMP2 promoted MSCs cell invasion and upregulated p38MAPK protein expression in a dose-dependent manner (all $P < 0.01$). There was no significant difference in the effect of using BMP2 or p38MAPK inhibitor SB202190 alone or in combination on MSCs cell viability (all $P > 0.05$). Compared with the number of invasive cells in the control group [(31.54 \pm 2.56)], the number of invasive cells in the BMP2 group [(87.25 \pm 4.78), $P < 0.01$] was increased significantly, and that in the SB202190 group [(9.87 \pm 2.14), $P < 0.01$] was significantly reduced. BMP2 promoted the up-regulation of MMP2, MMP9 and E-

cadherin mRNA and down-regulation of N-cadherin mRNA (all $P < 0.01$), while SB202190 reversed the effect of BMP2 on cells (all $P < 0.01$). The p38MAPK protein level of BMP2 group was significantly higher than that of control group, while the p38MAPK protein level of SB202190 group was significantly lower than that of control group, and the p38MAPK protein level of BMP2 + SB202190 group was significantly lower than that of BMP2 group (all $P < 0.01$). **Conclusion** BMP2 could promote MSCs invasion and homing to bone tissue, which may be related to the up-regulation of p38MAPK signal pathway by BMP2.

Key words: Mesenchymal stem cell; Bone morphogenetic protein 2; p38 mitogen-activated protein kinase; Homing; Invasion

Fund program: National Natural Science Foundation of China Project (81301336)

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)的“归巢效应(homing)”是指 MSCs 在特定条件的影响下向靶组织定植存活的过程,侵袭特性是 MSCs 归巢的重要特点之一^[1]。内源性 MSCs 向受损组织的转运,也被称为内源性干细胞归巢,随后的 MSCs 参与组织再生被认为是一种自然的自我修复反应;因此,刺激和加强 MSCs 的动员和归巢的策略成为再生医学中的一个关键点;MSCs 的归巢效应可以促进骨折愈合^[2]。骨形态发生蛋白 2(bone morphogenetic protein 2, BMP2)具有促进细胞分化的作用,并且过往研究也发现 BMP2 具有促进肿瘤组织骨转移的作用^[3]。最新的研究发现 BMP2 可能具有促进 MSCs 迁移的作用,但是关于其机制尚不明确^[4]。p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)参与包括细胞的增殖、迁移和侵袭等的细胞过程,可能与 MSCs 归巢相关^[5]。本研究主要分析 BMP2 及 p38MAPK 信号通路在 MSCs 向骨组织归巢效应中的作用。

1 材料与方法

1.1 实验细胞、试剂和材料 OriCell™ SD 大鼠 MSCs 购自广州赛业生物公司。MEM 培养基以及胎牛血清(Gibco, 美国)。BMP2 蛋白购自 Sigma(美国)。p38MAPK 抑制剂 SB202190 购自 Selleck 公司(美国)。CCK-8 试剂盒购自武汉华美公司(中国)。Transwell 小室购自 Corning 公司(美国)。Giemsa 购自格凡生物(中国)。抗体 p38、基质金属蛋白酶 9(MMP9)(ab73734, 78 kDa), 基质金属蛋白酶 2(MMP2)(ab37150, 72 kDa), E-钙黏蛋白(E-cadherin)(ab40772, 97 kDa), N-钙黏蛋白(N-cadherin)(ab18203, 130 kDa)以及二抗均来自 Abcam 公司(美国)。聚偏氟乙烯(PVDF)膜(Bio-Rad, 美国)。PCR 引物由 Genewiz(苏州, 中国)设计和合成。逆转录试剂盒 TaKaRa 和 SYBR Prellix Ex Taq™ 实时 PCR 试剂盒购自 TaKaRa(日本)。

1.2 细胞培养、分组及处理方法 MSCs 细胞在含有 10% 的胎牛血清的 MEM 培养基中培养,培养条件为

37 °C, 5% 的 CO₂。首先分析不同浓度 BMP2 对细胞的影响,将细胞分别在含有终浓度为 0、50、100、200 μg/L 的 BMP2 的培养基下培养 24 h,分析 BMP2 对细胞活力、细胞侵袭能力以及对 p38MAPK 的影响。将发育良好的细胞分为四组用于分析 BMP2 诱导 MSC 侵袭的机制:对照组、BMP2 组、SB202190 组和 BMP2 + SB202190 组;BMP2 组在 100 μg/L 的 BMP2 下培养 24 h;SB202190 为 p38MAPK 的抑制剂,SB202190 组细胞在 10 μg/L 条件下培养 24 h;BMP2 + SB202190 组细胞在含有 BMP2 和 SB202190 条件下共同培养 24 h。

1.3 检测指标和方法

1.3.1 细胞活力 CCK-8 法用于测定 MSCs 细胞活力。将细胞接种于 96 孔板,加入 10 μl CCK-8 试剂并在 37 °C、5% 的 CO₂ 中培养 4 h。使用酶标仪(ELX 800, Bio-Teck, USA)测量每个孔在 450 nm 处的光密度(OD)值。

1.3.2 细胞侵袭能力 Transwell 法用于检测 MSCs 的侵袭能力。在下室中加入 500 μl 全培养物,上腔室放置在下腔室中。最后,将含有 5×10^4 个细胞的细胞悬浮液垂直滴入上室。将细胞在 37 °C、5% CO₂ 中培养 6 ~ 8 h,用 Giemsa 染色,光镜下随机选取 5 个视野计数穿膜细胞数目,计数平均值。

1.3.3 qPCR qPCR 用于检测 MMP2、MMP9、E-cadherin、N-cadherin mRNA 水平, MSCs 细胞裂解后收集总 mRNA,通过在 95 °C 下激活 DNA 聚合酶 5 min 进行 PCR,然后进行 40 个循环的两步 PCR(95 °C 10 s 和 60 °C 30 s),最终延伸 75 °C 下 10 min,保持在 4 °C, GAPDH 作为内参,使用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法分析 mRNA 相对表达水平。

1.3.4 Western blot 使用 Western blot 检测 MSCs 细胞中 BMP2 蛋白水平。在液氮的保护下裂解细胞,在 12 000 rpm、4 °C 下离心 15 min 收集上清液,使用 BCA 方法确定蛋白质浓度。使用 10% 的 SDS-PAGE 凝胶用于电泳,电泳后使用 PVDF 膜转膜并在室温下用 5% 无脂牛奶封闭 2 h。加入一抗,室温震荡 2 h 后

在 4 ℃ 孵育过夜,加入二抗,洗膜后曝光显色,用 Image J 图像扫描蛋白条带,使用 GAPDH 作为内参,以 BMP2 蛋白与内参蛋白的比值为 BMP2 蛋白的相对表达量。

1.4 统计学方法 统计分析使用 SPSS 19.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) 软件。实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行单因素方差分析 (ANOVA) 和两两比较的 LSD-*t* 检验,以评估各组之间的差异。检验水准取 $\alpha = 0.05$, 双侧检验。

2 结果

2.1 BMP2 对细胞活力的影响 CCK-8 实验发现,随着 BMP2 浓度的提高,MSCs 的活力有轻微提高,但 BMP2 对 MSCs 活力影响较小 (P 均 > 0.05)。见表 1。

2.2 BMP2 对细胞侵袭能力的影响 Transwell 法结果显示,随着 BMP2 浓度的提高,MSCs 的穿膜细胞数显著增多,侵袭能力显著提高,呈剂量依赖性 ($P <$

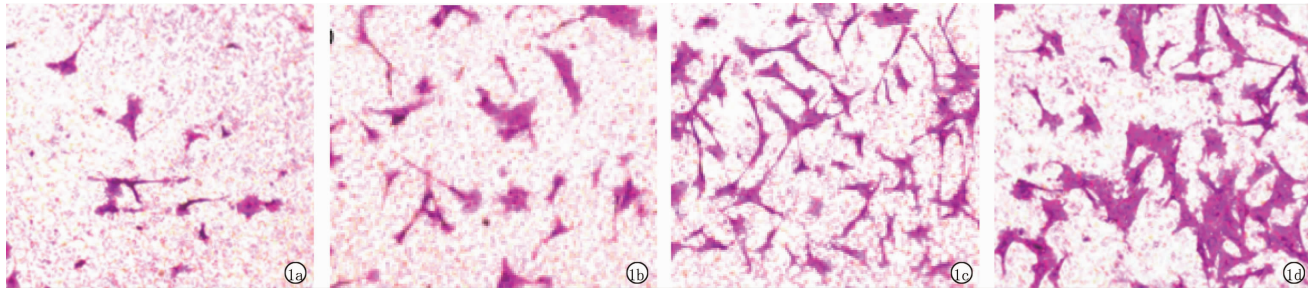
0.01)。见表 2 和图 1。

2.3 BMP2 对 p38MAPK 的影响 Western blot 结果显示,随着 BMP2 剂量的升高,p38MAPK 蛋白相对表达量也显著升高,呈剂量依赖性 ($P < 0.01$)。见表 2。

2.4 各组细胞活力比较 BMP2 和 SB202190 单独作用以及联合作用对 MSCs 的细胞活力影响差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

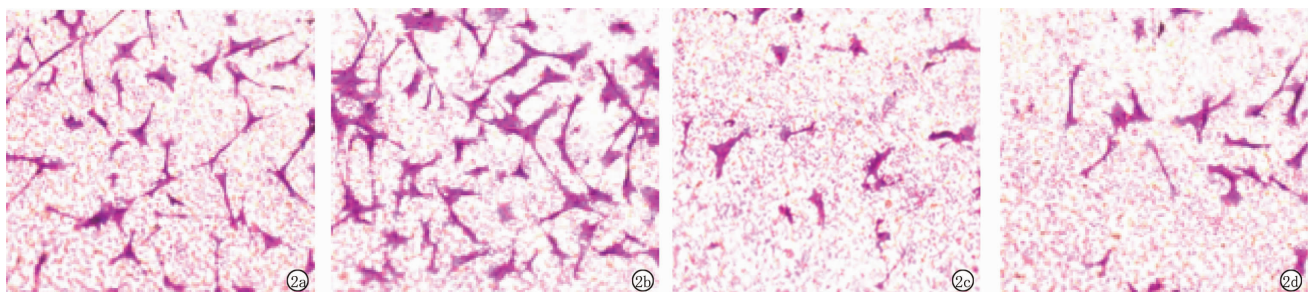
2.5 各组细胞侵袭能力比较 BMP2 组侵袭细胞数显著高于对照组 ($P < 0.01$),BMP2 抑制剂 SB202190 组的穿膜细胞数较对照组显著减少 ($P < 0.01$)。见表 4。SB202190 可显著逆转 BMP2 的促侵袭作用。见图 2。

2.6 各组 p38MAPK 蛋白的表达水平比较 BMP2 组的 p38MAPK 蛋白相对表达量显著高于对照组 ($P < 0.01$),而 SB202190 组的 p38MAPK 蛋白相对表达量显著低于对照组 ($P < 0.01$),BMP2 加 BMP2 抑制剂后 p38MAPK 蛋白水平显著低于 BMP2 组 ($P < 0.01$),但与对照组接近 ($P > 0.05$)。见表 4 和图 3。



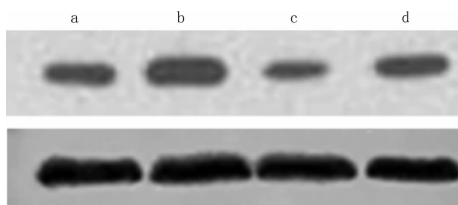
注:1a:0 μg/L;1b:50 μg/L;1c:100 μg/L;1d:200 μg/L。

图 1 Transwell 检测不同浓度 BMP2 对细胞侵袭能力的影响 (×200)



注:2a:对照组;2b:BMP2 组;2c:SB202190 组;2d:BMP2 + SB202190 组。

图 2 Transwell 检测各组细胞侵袭能力 (×200)



注:a、b、c、d 分别为对照组、BMP2 组、SB202190 组、BMP2 + SB202190 组。

图 3 Western blot 检测各组 p38MAPK 蛋白的表达水平

表 1 不同浓度 BMP2 下 MSCs 活力比较 (n=3, OD 值, $\bar{x} \pm s$)

BMP2 浓度 (μg/L)	12 h	24 h
0	0.44 ± 0.07	0.73 ± 0.10
50	0.47 ± 0.09	0.76 ± 0.11
100	0.49 ± 0.10	0.78 ± 0.13
200	0.51 ± 0.12	0.80 ± 0.15 ^a
F 值	0.286	0.235
P 值	>0.05	>0.05

注:与 0 μg/L 比较,^a $P < 0.05$ 。

表 2 BMP2 对细胞侵袭能力和 p38MAPK 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

BMP2 浓度 ($\mu\text{g/L}$)	侵袭细胞数 ($n=5$, 个)	p38MAPK 蛋白相对表达量 ($n=3$)
0	15.25 \pm 2.14	2.17 \pm 0.12
50	34.68 \pm 4.22 ^a	3.29 \pm 0.20 ^a
100	81.56 \pm 5.23 ^{ab}	5.73 \pm 0.25 ^{ab}
200	98.71 \pm 5.68 ^{abc}	6.68 \pm 0.29 ^{abc}
F 值	372.583	261.773
P 值	<0.01	<0.01

注:与 0 $\mu\text{g/L}$ 比较,^a $P < 0.01$;与 50 $\mu\text{g/L}$ 组比较,^b $P < 0.01$;与 100 $\mu\text{g/L}$ 组比较,^c $P < 0.01$ 。

表 3 各组细胞活力比较 ($n=3$, OD 值, $\bar{x} \pm s$)

组别	12 h	24 h
对照组	0.46 \pm 0.08	0.74 \pm 0.11
BMP2 组	0.49 \pm 0.10	0.78 \pm 0.13
SB202190 组	0.43 \pm 0.07	0.71 \pm 0.12
BMP2 + SB202190 组	0.45 \pm 0.08	0.73 \pm 0.14
F 值	0.271	0.165
P 值	>0.05	>0.05

表 4 各组细胞侵袭数和 p38MAPK 蛋白相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	侵袭细胞数 ($n=5$, 个)	p38MAPK 蛋白相对表达量 ($n=3$)
对照组	31.54 \pm 2.56	2.14 \pm 0.13
BMP2 组	87.25 \pm 4.78 ^a	5.73 \pm 0.25 ^a
SB202190 组	9.87 \pm 2.14 ^{ab}	1.16 \pm 0.08 ^a
BMP2 + SB202190 组	16.24 \pm 2.67 ^{ab}	1.93 \pm 0.09 ^b
F 值	603.169	530.462
P 值	<0.01	<0.01

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$;与 BMP2 组比较,^b $P < 0.01$ 。

表 5 各组 MMP2、MMP9、N-cadherin、E-cadherin mRNA 相对表达量比较 ($n=3$, $\bar{x} \pm s$)

组别	MMP2	MMP9	N-cadherin	E-cadherin
对照组	1.75 \pm 0.09	2.04 \pm 0.08	1.55 \pm 0.07	1.22 \pm 0.08
BMP2 组	3.86 \pm 0.17 ^a	4.41 \pm 0.25 ^a	0.93 \pm 0.05 ^a	2.67 \pm 0.12 ^a
SB202190 组	1.16 \pm 0.06 ^a	1.05 \pm 0.06 ^a	2.67 \pm 0.14 ^a	0.60 \pm 0.04 ^a
BMP2 + SB202190 组	1.47 \pm 0.11 ^b	1.49 \pm 0.09 ^b	2.04 \pm 0.12 ^b	0.91 \pm 0.09 ^b
F 值	341.116	333.860	157.862	329.889
P 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$;与 BMP2 组比较,^b $P < 0.01$ 。

2.7 各组 MMP2、MMP9、N-cadherin、E-cadherin mRNA 表达水平比较 BMP2 组的 MMP2、MMP9 和 E-cadherin mRNA 水平较对照组上调 (P 均 < 0.01), N-cadherin mRNA 水平较对照组下调 ($P < 0.01$); 而 BMP2 抑制剂 SB202190 组与其相反。BMP2 + SB202190 组 MMP2、MMP9 和 E-cadherin mRNA 水平较 BMP2 组下调 (P 均 < 0.01), N-cadherin mRNA 水平较 BMP2 组上调 (P 均 < 0.01)。见表 5。

3 讨论

MSCs 具有多种功能,可在特定条件下向成骨细

胞、软骨细胞以及脂肪细胞等分化,多项研究发现内源或外源性的 MSCs 具有向损伤部位优势分布的特性,在皮肤损伤、骨折愈合等方面发挥重要作用,也为骨折以及创面损伤的治疗提供新思路。MSCs 归巢的迁移或侵袭过程受到多种蛋白或因子的调节,特定组织分泌的趋化因子会产生浓度梯度,可以促进 MSCs 向靶组织由远及近的迁移;而黏附分子可以通过与 MSCs 表达的配体结合使细胞归巢至特定靶组织,上调 MSCs 的侵袭能力在促进 MSCs 归巢中具有重要作用^[6]。

BMP2 隶属于转化生长因子蛋白家族,可作用于细胞膜表面的丝/苏氨酸蛋白激酶受体并参与调节细胞的迁移、侵袭和分化^[7]。为分析 BMP2 对 MSCs 的影响,本研究首先分析不同浓度 BMP2 对 MSCs 细胞活力、侵袭能力以及 p38MAPK 蛋白水平的影响,结果显示 BMP2 对细胞活力影响较小,但是 BMP2 可以剂量依赖性的促进 MSCs 侵袭,并促进 p38MAPK 蛋白表达水平,提示 BMP2 可能通过促进 p38MAPK 表达调节侵袭和向骨组织归巢的效应。进一步的实验也显示, BMP2 具有促进细胞侵袭的作用。Chen 等^[8]的研究显示, BMP2 可以诱导骨髓 MSCs 的分化。国内有研究显示 BMP2 可以促进 MSCs 的分化能力^[9]。Zhang 等^[10]的研究结果也发现局部释放的 BMP2 可以促进内源性 MSCs 动员至靶组织并诱导 MSCs 分化促进骨再生。Liu 等^[11]的研究也认为 BMP2 可通过促进 MSCs 的归巢效应促进骨愈合。

为进一步分析 BMP2 促进 MSCs 迁移的机制,本研究使用 p38MAPK 通路抑制剂 SB202190 作为对照。p38MAPK 属于 MAPK 亚类, p38MAPK 通路的激活具有促进细胞迁移和侵袭的能力^[12]; MSCs 的侵袭和归巢能力与上皮间充质转化 (EMT) 过程有关^[13]; 结果显示, BMP2 可以促进上调 MMP2、MMP9 和 E-cadherin mRNA 在 MSCs 的表达水平并下调 N-cadherin mRNA 的表达水平,而 SB202190 可以逆转 BMP2 对细胞的影响; 并且 BMP2 可以显著上调 p38MAPK 蛋白水平,但 SB202190 可显著抑制由 BMP2 上调的 p38MAPK 的水平。过往已经有研究发现 p38 通路的激活可以促进 MSCs 的增殖和迁移的能力^[14]。Jiang 等^[15]研究发现 BMP2 可通过增强 NADPH 氧化酶 4 驱动的活性氧生成促进 p38MAPK 通路并调节 MSCs 的分化。Lafont 等^[16]的研究也发现 BMP2 对 p38MAPK 通路具有调节作用。以上提示 BMP2 可能通过促进 p38MAPK 途径,调节 EMT 并促进 MSCs 的侵袭能力,促进 MSCs 向骨组织归巢。

综上所述, BMP2 具有促进 MSCs 侵袭的作用,可

能与 BMP2 上调 p38MAPK 途径有关。关于 BMP2 及 p38MAPK 调节 MSCs 侵袭和归巢效应的机制值得进一步研究。

参考文献

- [1] Fan D, Xie X, Qi P, et al. Human mesenchymal stem cell homing induced by SKOV3 cells [J]. *Am J Trans Res*, 2017, 9 (2): 230 - 233.
- [2] Lin W, Xu L, Zwingenberger S, et al. Mesenchymal stem cells homing to improve bone healing [J]. *J Orthop Translat*, 2017, 9: 19 - 27.
- [3] Hu M, Cui F, Liu F, et al. BMP signaling pathways affect differently migration and invasion of esophageal squamous cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2017, 50 (1): 193 - 197.
- [4] 杨毅, 易蕾, 叶尔扎提·哈加合曼, 等. SDF-1/CXCR4 信号通路参与骨形态发生蛋白 2 在诱导骨髓间充质干细胞迁移的作用 [J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20 (41): 6099 - 6104.
- [5] Zhao M, Howard EW, Parris AB, et al. Alcohol promotes migration and invasion of triple-negative breast cancer cells through activation of p38 MAPK and JNK [J]. *Mol Carcinog*, 2016, 56 (3): 849 - 852.
- [6] 邓蓉蓉, 谢伊旻, 谢林. 间充质干细胞归巢的研究与进展 [J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20 (19): 2879 - 2888.
- [7] He X, Dziak R, Yuan X, et al. BMP2 genetically engineered MSCs and EPCs promote vascularized bone regeneration in rat critical-sized calvarial bone defects [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (4): e60473.
- [8] Chen Z, Wu C, Gu W, et al. Osteogenic differentiation of bone marrow MSCs by β -tricalcium phosphate stimulating macrophages via BMP2 signalling pathway [J]. *Biomaterials*, 2014, 35 (5): 1507 - 1518.
- [9] 高浚淮, 邱素均, 殷杰, 等. NAC-PCCs 载骨形态发生蛋白 2 基因纳米微球促大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化 [J]. *中国临床解剖学杂志*, 2018, 36 (2): 187 - 191.
- [10] Zhang W, Zhu C, Wu Y, et al. VEGF and BMP-2 promote bone regeneration by facilitating bone marrow stem cell homing and differentiation. [J]. *Eur Cell Mater*, 2014, 27 (12): 1 - 11.
- [11] Liu Z, Yuan X, Liu M, et al. Antimicrobial peptide combined with BMP2-modified mesenchymal stem cells promotes calvarial repair in an osteolytic model [J]. *Mol Ther*, 2018, 26 (1): 199 - 207.
- [12] Sangpairaj K, Vivithanaporn P, Apisawetakan S, et al. RUNX1 regulates migration, invasion, and angiogenesis via p38 MAPK pathway in human glioblastoma [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37 (7): 1243 - 1255.
- [13] Battula VL, Evans KW, Hollier BC, et al. Epithelial-mesenchymal transition-derived cells exhibit multilineage differentiation potential similar to mesenchymal stem cells. [J]. *Stem Cells*, 2010, 28 (8): 1435 - 1445.
- [14] Chen J, Li Y, Hao H, et al. Mesenchymal stem cell conditioned medium promotes proliferation and migration of alveolar epithelial cells under septic conditions in vitro via the JNK-P38 signaling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37 (5): 1830 - 1846.
- [15] Jiang C, Fang G. BMP-2 and icariin synergistically promote p38 MAPK-mediated cardiomyocyte differentiation of mesenchymal stem cells via enhanced NOX4-driven ROS generation [J]. *Med Chem Res*, 2017, 26 (10): 2547 - 2556.
- [16] Lafont JE, Poujade FA, Padeloup M, et al. Hypoxia potentiates the BMP-2 driven COL2A1 stimulation of Human Articular Chondrocytes via p38 MAPK [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24 (5): 856 - 867.

收稿日期: 2019-08-02 修回日期: 2019-09-05 编辑: 石嘉莹