

间充质干细胞在骨折愈合中的研究进展

刘 虎¹, 房好林^{2,3*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁市第一人民医院急诊创伤外科, 山东 济宁

³济宁市医学科学研究院创伤研究所, 山东 济宁

收稿日期: 2023年9月17日; 录用日期: 2023年10月11日; 发布日期: 2023年10月18日

摘 要

骨折的临床治疗目的是在最短的时间内获得尽可能好的功能恢复, 骨折延迟愈合或不愈合是一个常见的骨折并发症, 大约10%的骨折病例中, 可能出现骨折延迟愈合或不愈合。这不仅给患者带来巨大的痛苦, 还给患者家庭带来一定的经济负担, 同时耗费大量的社会医疗资源。如何减轻骨折病人的痛苦, 加速骨折的愈合, 对患者的快速康复具有重要意义。随着骨折愈合的深入研究, 发现间充质干细胞在骨折愈合中发挥至关重要的作用。因此, 本文综述了间充质干细胞概念、发展历程, 经处理的间充质干细胞在骨折修复中的作用与功能。

关键词

间充质干细胞, 骨折愈合, 处理措施

Research Progress of Mesenchymal Stem Cells in Fracture Healing

Hu Liu¹, Haolin Fang^{2,3*}

¹Clinical Medical College, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Emergency Trauma Surgery, The First People's Hospital of Jining, Jining Shandong

³Trauma Institute of Jining Medical Research Academy, Jining Shandong

Received: Sep. 17th, 2023; accepted: Oct. 11th, 2023; published: Oct. 18th, 2023

Abstract

The purpose of clinical treatment of fracture is to obtain the best possible functional recovery in

*通讯作者。

the shortest time. Delayed or non-union fracture is a common complication of fracture, and delayed or non-union fracture may occur in about 10% of fracture cases. This not only brings great pain to patients, but also brings a certain economic burden to patients' families, and consumes a lot of social medical resources. How to reduce the pain of fracture patients and accelerate the healing of fracture is of great significance to the rapid recovery of patients. With the further study of fracture healing, it is found that mesenchymal stem cells play a vital role in fracture healing. Therefore, this article reviewed the concept and development of mesenchymal stem cells, and the role and function of treated mesenchymal stem cells in fracture repair.

Keywords

Mesenchymal Stem Cells, Fracture Healing, Treatment Measure

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 间充质干细胞在骨折愈合的作用

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一种特殊的干细胞,源自胚胎时期的中胚层,具有十分强大的自我增殖能力并具备多向分化潜能[1]。人体几乎全部组织都存在间充质干细胞,在骨髓、脐带、胎盘、羊水、脂肪等器官或者组织中含量尤为丰富。这些不同组织来源的间充质干细胞,虽然在蛋白质表达以及其他方面的特性表现不尽相同,但它们有着基本的自我增殖,多项分化和免疫调节特性[2],且符合国际细胞治疗协会制定的鉴定标准。

骨折愈合(Fracture healing)是一个复杂而连续的过程,常根据组织学与细胞学层面的发展和变化,将其分为三个阶段——血肿炎症机化期(肉芽组织修复期)、原始骨痂形成期和骨痂改造塑形期。这三个阶段相互交织演进发展,最终形成稳定的骨组织。血肿炎症机化期阶段:髓腔内和被掀起来的骨膜下及邻近的软组织内形成血肿,6~8小时内形成含有纤维蛋白往家的血凝块,血肿周围的吞噬细胞、毛细血管和幼稚的结缔组织很快长入血肿内[3]。随着多形核白细胞、巨噬细胞以及破骨细胞侵入到骨坏死区域,骨折端渗出的红细胞、血红蛋白、胶原以及骨碎片等物质逐渐被清除。随着血肿被清除、机化、新生血管长入和血管周围大量间质细胞增生,形成肉组织。整个阶段大约2~3周内完成[3]。原始骨痂形成期阶段:骨折后的新骨形成开始于骨折后7~10天,延续到骨折愈合完成之后。首先形成内骨痂和外骨痂,包绕于骨折外围来自于骨外膜的膜内化骨及部分软骨内骨化的新生骨称为外骨痂;包绕于髓腔内层自于骨内膜的膜内化骨及部分软骨内骨化的新生骨称为内骨痂[3]。血肿机化前,来自骨外膜的成骨细胞沿着血肿外围于骨折端的外骨痂相连的骨痂称为桥梁骨痂。随着血肿机化,纤维组织经软骨骨化,使内外骨痂相连的称之为连接骨痂。内外骨痂与桥梁骨痂和连接骨痂的融合,即意味着原始骨痂的形成,这一阶段需要6~12周完成[3]。骨内、外膜增生,新生血管长入,成骨细胞大量增生,合成并分泌骨基质,使骨折端附近内、外形成的骨样组织逐渐骨化,最终形成新骨。骨痂改造塑形期:新生的骨小梁逐渐增粗,排列逐渐规则和致密骨折端的坏死骨经破骨细胞和成骨细胞的侵入,完成死骨清除和新骨形成的交替过程。原始骨痂逐渐被板层骨替代,使骨折部位形成坚强的骨性连接。随着肢体活动和负重,根据Wolff定律,成熟骨板经过成骨细胞和破骨细胞的相互作用,在应力轴线上成骨细胞相对活跃,优更多新生骨形成的板层骨,而在应力轴线外,破骨细胞相对活跃,使多余的骨痂被吸收和清除,之后髓腔重新沟通,使骨折处恢复正常骨结构。整个需要几个月至几年。

间充质干细胞主要在骨折的血肿炎症机化期与原始骨架形成期发挥作用。血肿炎症机化期分为肉芽组织形成期与纤维连接期,是骨折断端及其周围组织形成血肿、发生组织坏死、激发无菌性炎症反应、使血肿机化,并形成肉芽组织,产生纤维结缔组织将骨折断端相连接,最终形成骨样组织的过程。此过程一般发生于骨折损伤修复的最初2周,在这一阶段中,膜内成骨是哺乳动物体内主要的成骨方式,通常由骨折端释放大量的炎性因子及细胞因子等[4],引导骨内及周围间充质干细胞吸附于骨折端。释放的细胞因子能够诱导间充质干细胞向成骨细胞分化,促进骨折愈合。在转化为成骨细胞的过程中,多种转录因子参与其中。目前多项研究表明,Runx2、Sox9、OSX转录因子在成骨分化过程中发挥重要作用[5][6]。这三种转录因子的表达水平,甚至可以作为间充质干细胞骨分化方向的直接参考[7]。通过小鼠发育中的肢体中的特异性失活,发现Wnt信号传导的下游效应 β -连环蛋白被激活,它会上调Runx2表达,促进MSC分化为成骨细胞[7][8]。Sadatsuki R等研究发现perlecan(一种硫酸乙酰肝素蛋白聚糖)可以通过调节Sox9和PPAR γ 基因表达使MSC进行成软骨和成脂分化[9]。骨和软骨相关转录因子Runx2能够特异性地与Osx启动子中的元件结合,从而调节Osx转录,进而调节骨形成和成骨细胞分化[6]。此外MSCs的细胞分化进程涉及到多条信号转导通路,其中Wnt和TGF- β 超家族这两条主要的信号转导通路在细胞骨分化进程中发挥关键作用。MSCs表面的Wnt信号通路受体的激活会导致下游信号转导,调节MSCs的增殖和骨分化等细胞进程[10][11][12]。MSCs旁分泌作用也不可忽视[13]。MSCs可以产生大量的可溶性细胞因子、趋化因子和生长因子等促进组织损伤的修复,这一机制通常被认为是MSCs参与组织损伤修复的机制之一。MSCs还通过产生膜结合的小分子蛋白发挥作用,如整合素家族蛋白和黏附分子等,包括旁分泌因子和膜结合的小分子蛋白在内的大量生物活性物质协同作用形成一个复杂的复杂调控网络,可激活靶细胞内多条信号通路,抑制炎症反应,加速间充质干细胞对骨折断端损伤修复的进程。

2. 未经处理的间充质干细胞在骨折修复中的局限性

尽管间充质干细胞在促进骨折愈合中显示出了强大的作用与潜力,但未经处理的间充质干细胞在小鼠等动物骨折模型中仍有很多缺陷,其效能并不让人满意。由于骨折损伤创面环境的病理变化——骨折创面部分细胞坏死引发炎症反应,导致炎症因子富集。虽然许多炎性因子可以介导免疫细胞的趋化作用和吸附周围组织的间充质干细胞,但这些因子对间充质干细胞的凋亡以及延迟分化等过程具有不可小觑的作用。姚志涛等学者,通过研究证实THF- α 、IL-12等可以将MSCs向成骨细胞分化时间延长,并促进间充质干细胞凋亡。

营养物质匮乏对于骨折愈合初期聚集的MSCs也具有不利的影响。由于部分开放性骨折对于周围血管、神经等软组织破坏较多,骨折端的间充质干细胞常常面临缺血缺氧等营养物质缺乏的局面。在此环境中,虽有大量间充质干细胞于骨折处聚集,但其分化及生长时间显著延长,甚至会出现骨折不愈合的骨折严重并发症。因此,尽早恢复骨折端的血供是临床中治疗骨折的重大原则。而通过处理间充质干细胞来提高其对缺血缺氧的耐受力的科研思路也是一种不错的问题解决方法,极具研究价值。

此外,氧化应激反应对骨折修复也具有不可小觑的影响。氧化应激反应是指体内氧化和抗氧化系统之间的失衡导致大量活性氧的产生加剧细胞损伤及系统的过氧化。在骨折损伤的过程中,氧化应激产生的活性物质不仅可以直接促进间充质干细胞的凋亡,还可以激活其他信号通路来加剧炎症反应,从而使间充质干细胞坏死或凋亡。

3. 不同措施处理的间充质干细胞在骨折愈合中的优越性

3.1. 间充质干细胞处理措施的初步分类

已有大量研究证明,对间充质干细胞进行干预处理可以改善单纯应用间充质干细胞的局限性,如细

胞因子联合 MSCs 注射处理、低氧预处理等, 给药方式常为静脉注射或局部使用[14]。经过对多篇研究的归纳整理, 现将间充质干细胞的处理措施归纳处理后初步分类为物理干预类、细胞因子干预类、细胞共培养类、药物干预类以及基因修饰类等。物理干预间充质干细胞的措施主要体现在新材料支架的应用上[15]。通过许多体内及体外实验, 可以证实将载有间充质干细胞的新材料支架植入骨折损伤创面周围, 可以降低骨折不愈合的概率及促进损伤部位的血管神经修复的功能。随着材料学的发展, 许多学者在对钛及其合金的研究基础上, 热衷于通过添加其他合金元素, 以研究不同合金材料对 MSCs 的生物相容性与成骨诱导性[16] [17] [18]。使用细胞因子对间充质干细胞进行处理, 也可以显著提升 MSCs 的作用效能。有实验证明, 使用肿瘤坏死因子- α 预处理间充质干细胞 24 h, 可以通过上调核因子- κ B 通路促进骨髓间充质干细胞在氧化应激损伤中的分泌血管内皮生长因子和肝细胞生长因子, 从而促进损伤修复[19] [20]。王滋润等学者通过实验发现轴突导向分子 Netrin-1 具有诱导 BMSCs 分化和修复神经损伤等重要功能, 甚至还具有保护细胞抵御恶劣微环境的损伤的能力[21]。药物干预 MSCs 的应用范围也很广泛。很多研究已经证实褪黑色素[22]、双磷酸盐、姜黄素[23]等多种药物对 MSCs 的干预处理加快了其成骨分化与损伤修复进程。此外, 基因修饰可以通过上调或下调部分基因、或通过插入目的基因重新编码间充质干细胞, 从而调控其自身分泌的因子(如促炎/抗炎递质和细胞因子)的产生和表达[24], 来达到改善细胞的存活状况的目标。目前根据对众多文献资料的汇总与分析, 对间充质干细胞的干预措施在体内外实验中有着广泛的应用。

3.2. 经处理的间充质干细胞在骨折愈合中的优越性

3.2.1. 炎症反应显著减轻

严重骨折后, DAMP、PAMP 和应激激素通过 G 蛋白偶联受体激活 JNK 等信号通路, 启动炎症级联反应[25]。免疫反应通常是有益的, 但过度激活会导致细胞因子风暴、多器官功能衰竭, 甚至死亡。已经有研究表明, 在 TNF- α 100 ng/mL 构建的体外炎症微环境下, 随着 rBMSCs 线粒体自噬能力下降, 成骨分化能力受到抑制。因此, 抑制剧烈的炎症反应能够降低创面表面组织的损伤程度, 提升 MSCs 的作用效能。由炎症带来的局部发热、氧化应激损伤等加速 MSCs 凋亡的因素也将因此减少。为了抑制炎症反应, 经过对多篇文献总结, 不难发现使用少量的炎性因子对 MSCs 进行预处理在这一方面, 取得了显著效果。在类似的损伤修复实验中, 有研究证实, 轻度炎症因子预处理的策略可以诱导间充质干细胞分泌抗炎因子。LIU 等[26]发现肿瘤坏死因子- α 刺激和脂多糖预处理的人脐带间充质干细胞经尾静脉注射到实验烧伤大鼠体内后, 起可通过抑制 P38 和 JNK 信号通路来减轻严重烧伤引起的肝、肾、肺、心和脾中炎性细胞浸润, 抑制全身过度炎症, 发挥良好的抗炎作用。用 IL-1 预处理的人骨髓间充质干细胞与脂多糖刺激后的小胶质细胞共培养后, 小胶质细胞中炎症递质和凋亡蛋白均明显减少[27]。在辐射诱导的大鼠肠损伤模型中, 用肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素- 1β 和一氧化氮预处理大鼠骨髓间充质干细胞进行异体移植, 可增强其在损伤肠道内旁分泌营养因子和抗炎因子[28]。这些处理策略有助于充分发挥间充质干细胞在炎症环境中的抗炎能力, 改善移植微环境炎症因子富集和氧化应激的状态, 为骨折损伤修复研究提供不错的借鉴。

3.2.2. 创面周围血管及神经的生成加速

骨折创面恢复状态的评估, 不仅包括对骨骼愈合程度的评估, 周围神经与血管的修复也被包括在内。骨折创面周围血运的改善, 通常以正反馈的形式加速软骨质成骨及创面愈合, 被认为是促进骨折愈合的重要因素之一。陈尔曼博士经过实验证实, SIRT7 可以促进骨髓间充质干细胞成骨分化和血管生成, 并在小鼠的体内实验中取得了良好的效果[29]。Xun Sun 等, 经研究证明使用间歇诱导法处理的间充质干细胞通过体内细胞移植比传统方法更有效地修复大鼠坐骨神经缺损[30]。Qunzhou Zhang 科研团队发现, 利

用 3D 胶原水凝胶定向技术将人 GMSCs 转化为 scp 样细胞, 最终生成功能化的神经导管, 修复骨折损伤后的周围神经。血运以及神经的恢复对于骨折的愈合十分关键, 这些成果如果成功转化成临床措施, 将会大大地缩短骨折的恢复时间, 减少骨愈合不良的概率。

3.2.3. 提高对氧化应激的耐受性

由于创面周围复杂的炎症与氧化应激微环境, 大部分间充质干细胞因未能适应剧烈的刺激而凋亡。单纯应用间充质干细胞的注射疗法在实验体中存活时间仅仅为 3~7 天[31]。有研究发现, 轴突导向分子 Netrin-1 对 MSCs 的处理可以有效抑制细胞的凋亡。肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 预处理的 MSCs 可以通过上调核因子- κ B 减少骨髓间充质干细胞在氧化应激损伤中凋亡比例。缺氧预处理的间充质干细胞可以通过增加低氧诱导因子 1- α (HIF-1 α) 的表达及增强间充质干细胞旁分泌作用, 提高间充质干细胞促进组织损伤部位血管生成的潜能和提高细胞存活率。姜黄素作为一种中成药的主要成分, 与缺氧预处理相结合, 共同干预 MSCs, 能够通过改变骨髓间充质干细胞线粒体嵴的形状, 抑制线粒体细胞色素 C 的释放, 并抑制了细胞的凋亡信号, 显著改善了骨髓间充质干细胞在氧化应激环境下的耐受性, 延长了 MSCs 的存活时间, 其综合效应使骨折创面修复效能得到了极大的提升。

4. 展望与总结

由于间充质干细胞具有多向分化、自我增殖、参与修复的特性, 在损伤修复过程中展示出了无与伦比的应用潜力, 为加速骨折愈合、抑制骨愈合不良等提供了可靠的研究方向[32]。但是由于其在骨折修复初期易受到炎症反应、血运不足、氧化应激耐受能力差等因素, 间充质干细胞的效能急剧降低[33]。因此, 运用各种干预方法处理间充质干细胞以提升其适应性与存活能力, 从而达到高效的损伤修复是极其必要的。文献中列举了物理干预类、细胞因子干预类、细胞共培养类、药物干预类以及基因修饰类等干预措施。大量的实验证明了这些干预措施可以延长间充质干细胞的存活时间、诱导间充质干细胞向成骨方向分化、促进创面周围血管及神经的生成、减轻损伤周围的炎症反应。

尽管很多干预措施表现出了良好的效果, 但各种实验的评价标准不尽相同, 缺乏在同一方向中的横向对比, 且大多实验对 MSCs 的效应探究方向单一。因此, 进一步探寻多个处理策略治疗的机制, 优化和标准化间充质干细胞的来源、应用方案, 联合干预处理间充质干细胞, 从而实现间充质干细胞向高效能的目标发展很有必要性。其次, 间充质干细胞凋亡后的转归缺少足够的文献报道, 因各种因素而凋亡的 MSCs 对创面的影响尚未可知。此外, 目前研究和试验大多选择骨髓来源和脂肪来源间充质干细胞, 在体外培养足够的间充质干细胞用于自体移植需要很长时间。由于骨折愈合的时间局限性, 间充质干细胞疗法常常不能及时用于临床上的骨折修复, 而在骨折不愈合的病例中体现出了不小的价值。异体间充质干细胞也有自体干细胞的特性, 但实验证据仍不够充分。探究实现体外大规模扩增间充质干细胞和探寻异体间充质干细胞的效能作用仍是未来研究的重点。随着医学的不断发展, 我们可以相信 MSCs 未来能够在骨与软组织损伤疾病中, 为人们提供更多的选择和帮助, 推动骨折损伤治疗水平的发展。

参考文献

- [1] Karaoz, E., Aksoy, A., Ayhan, S., *et al.* (2019) Characterization of Mesenchymal Stem Cells from Rat Bone Marrow: Ultrastructural Properties Differentiation Potential and Immunophenotypic Markers. *Histochemistry and Cell Biology*, **132**, 533-546. <https://doi.org/10.1007/s00418-009-0629-6>
- [2] 王小璐, 崔宇, 张令强. 促进骨折愈合的治疗策略及机制研究进展[J]. 生命科学, 2021, 33(1): 121-130. <https://doi.org/10.13376/j.cbls/2021014>
- [3] 胥少汀, 葛宝丰, 卢世璧. 实用骨科学[M]. 郑州: 河南科学技术出版社, 2019.
- [4] 姜壮, 王华松, 丰瑞兵, 等. 生长因子在骨折愈合过程中的作用及其机制的研究进展[J]. 华南国防医学杂志,

- 2020, 34(11): 823-827. <https://doi.org/10.13730/j.issn.1009-2595.2020.11.017>
- [5] Chen, H., Ghori-Javed, F.Y., Rashid, H., *et al.* (2014) Runx2 Regulates Endochondral Ossification through Control of Chondrocyte Proliferation and Differentiation. *Journal of Bone and Mineral Research*, **29**, 2653-2665. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2287>
- [6] Nishio, Y., Dong, Y., Paris, M., *et al.* (2016) Runx2-Mediated Regulation of the Zinc Finger Osterix/Sp7 Gene. *Gene*, **372**, 62-70. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2005.12.022>
- [7] Carroll, S.H. and Ravid, K. (2017) Differentiation of Mesenchymal Stem Cells to Osteoblasts and Chondrocytes: A Focus on Adenosine Receptors. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, **15**, E1. <https://doi.org/10.1017/erm.2013.2>
- [8] 吴钰坤, 韩杰, 温帅波. 骨折愈合过程中 Runx2 基因的作用机制[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(14): 2274-2279.
- [9] Sadatsuki, R., Kaneko, H., Kinoshita, M., Futami, I., Nonaka, R., Culley, K.L., Otero, M., *et al.* (2017) Perlecan Is Required for the Chondrogenic Differentiation of Synovial Mesenchymal Cells through Regulation of Sox9 Gene Expression. *Journal of Orthopaedic Research*, **35**, 837-846. <https://doi.org/10.1002/jor.23318>
- [10] Cook, D. and Genever, P. (2013) Regulation of Mesenchymal Stem Cell Differentiation. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **786**, 213-229. https://doi.org/10.1007/978-94-007-6621-1_12
- [11] Westendorf, J.J., Kahler, R.A. and Schroeder, T.M. (2014) Wnt Signaling in Osteoblasts and Bone Diseases. *Gene*, **341**, 19-39. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2004.06.044>
- [12] 张鹤令, 景青玲, 宗群川. 人脐带间充质干细胞外泌体对大鼠骨折愈合的影响及其作用机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(22): 63-68.
- [13] Torrecillas-Baena, B., Pulido-Escribano, V., Dorado, G., Gálvez-Moreno, M.Á., Camacho-Cardenosa, M. and Casado-Díaz, A. (2023) Clinical Potential of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes in Bone Regeneration. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article No. 4385. <https://doi.org/10.3390/jcm12134385>
- [14] 娄涵潇, 刘文军, 刘军, 王欣, 张高飞, 王迪, 李佳美. 间充质干细胞预处理策略在严重烧伤治疗中的潜力[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(1): 152-159.
- [15] Onder, S., Calikoglu-Koyuncu, A.C., Kazmanli, K., *et al.* (2018) Magnesium Doping on TiN Coatings Affects Mesenchymal Stem Cell Differentiation and Proliferation Positively in a Dose-Dependent Manner. *Bio-Medical Materials and Engineering*, **29**, 427-438. <https://doi.org/10.3233/BME-181000>
- [16] 张文毓. 生物医用金属材料研究现状与应用进展[J]. 金属世界, 2020(1): 21-27.
- [17] Khare, D., Basu, B. and Dubey, A.K. (2020) Electrical Stimulation and Piezoelectric Biomaterials for Bone Tissue Engineering Applications. *Biomaterials*, **258**, Article ID: 120280.
- [18] Qi, T., Weng, J., Yu, F., *et al.* (2021) Insights into the Role of Magnesium Ions in Affecting Osteogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells. *Biological Trace Element Research*, **199**, 559-567. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02183-y>
- [19] Bai, X., Xi, J., Bi, Y., *et al.* (2017) TNF- α Promotes Survival and Migration of MSCs under Oxidative Stress via NF- κ B Pathway to Attenuate Intimal Hyperplasia in Vein Grafts. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **21**, 2077-2091. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13131>
- [20] 郝艺. TNF- α 诱导的脐带间充质干细胞外泌体对修复细胞及创面愈合的影响研究[D]: [硕士学位论文]. 遵义: 遵义医科大学, 2021. <https://doi.org/10.27680/d.cnki.gzyyc.2021.000246>
- [21] 王滋润, 梁丽芹, 肖成伟, 郝鹏. Netrin-1 增强骨髓间充质干细胞治疗骨质疏松性骨折的作用及机制研究[J]. 重庆医科大学学报, 2021, 46(3): 284-288.
- [22] Lian, C., Wu, Z., Bo, G., *et al.* (2016) Melatonin Reversed TNF α -Inhibited Osteogenesis of Human MSCs by Stabilizing SMAD1 Protein. *Journal of Pineal Research*, **61**, 317-327. <https://doi.org/10.1111/jpi.12349>
- [23] Wang, X., Shen, K., Wang, J., *et al.* (2020) Hypoxic Preconditioning Combined with Curcumin Promotes Cell Survival and Mitochondrial Quality of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells, and Accelerates Cutaneous Wound Healing via PGC-1 α /SIRT3/HIF-1 α Signaling. *Free Radical Biology and Medicine*, **159**, 164-176. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.023>
- [24] Park, J.S., Suryaprakash, S., Lao, Y.H., *et al.* (2015) Engineering Mesenchymal Stem Cells for Regenerative Medicine and Drug Delivery. *Methods*, **84**, 3-16. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2015.03.002>
- [25] Kaddoura, I., Abu-Sittah, G., Ibrahim, A., *et al.* (2017) Burn Injury: Review of Pathophysiology and Therapeutic Modalities in Major Burns. *The Annals of Fires and Burn Disaster*, **30**, 95-102.
- [26] Liu, L., Song, H., Duan, H., *et al.* (2016) TSG-6 Secreted by Human Umbilical Cord-MSCs Attenuates Severe Burn-Induced Excessive Inflammation via Inhibiting Activations of P38 and JNK Signaling. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 30121. <https://doi.org/10.1038/srep30121>

-
- [27] Redondo-Castro, E., Cunningham, C., Miller, J., *et al.* (2017) Interleukin-1 Primes Human Mesenchymal Stem Cells towards an Anti-Inflammatory and Pro-Trophic Phenotype *in Vitro*. *Stem Cell Research & Therapy*, **8**, Article No. 79. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0531-4>
- [28] Chen, H., Min, X.H., Wang, Q.Y., *et al.* (2016) Pre-Activation of Mesenchymal Stem Cells with TNF- α , IL-1 β and Nitric Oxide Enhances Its Paracrine Effects on Radiation-Induced Intestinal Injury. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 8718. <https://doi.org/10.1038/srep08718>
- [29] 陈尔曼. SIRT7 调控骨髓间充质干细胞成骨分化和血管生成促进骨修复[D]: [博士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2019.
- [30] Zolikhha, G., Kashani, I.R., Mohammad, A., *et al.* (2016) Differentiation of Adipose-Derived Stem Cells into Schwann Cell Phenotype in Comparison with Bone Marrow Stem Cells. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, **13**, 76-84.
- [31] Pesaresi, M., Sebastian-Perez, R. and Cosma, M.P. (2018) Dedifferentiation, Transdifferentiation and Cell Fusion: *In Vivo* Reprogramming Strategies for Regenerative Medicine. *The FEBS Journal*, **286**, 1074-1093. <https://doi.org/10.1111/febs.14633>
- [32] Wang, Z., Huang, M., Zhang, Y., Jiang, X. and Xu, L. (2023) Comparison of Biological Properties and Clinical Application of Mesenchymal Stem Cells from the Mesoderm and Ectoderm. *Stem Cells International*, **2023**, Article ID: 4547875. <https://doi.org/10.1155/2023/4547875>
- [33] Fan, S., Sun, X., Su, C., Xue, Y., Song, X. and Deng, R. (2023) Macrophages-Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Crosstalk in Bone Healing. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **11**, Article ID: 1193765. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1193765>