

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.05.030

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221026.1520.002.html\(2022-10-26\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221026.1520.002.html(2022-10-26))

间充质干细胞在组织修复和再生中应用的研究进展*

蔡海军 综述, 简华刚[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院急诊外科 400010)

[摘要] 近五十年来,间充质干细胞的生物学应用得到了越来越多的关注。间充质干细胞是一种具有自我更新和分化成多种细胞类型能力的多系细胞,来源广泛,很容易从骨髓、脂肪、脐带和滑膜等组织中提取,在组织愈合和再生医学中发挥着关键作用,目前是组织修复和再生的研究热点。该文概述了间充质干细胞的起源和多种生物学特性及其相关临床研究与应用,为间充质干细胞在组织修复和再生的临床应用提供参考。

[关键词] 间充质干细胞;多向分化潜能;免疫调节;旁分泌;组织修复和再生;综述

[中图分类号] R632.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)05-0782-05

Advances in the application of mesenchymal stem cells in tissue repair and regeneration*

CAI Haijun, JIAN Huagang[△]

(Department of Emergency Surgery, the Second Affiliated Hospital of Chongqing
Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] In the last 50 years, the biomedical applications of mesenchymal stem cells (MSCs) have attracted increasing attention. MSCs are multilineage cells with the ability to self-renew and differentiate into multiple cell types from a wide variety of sources. They can be extracted easily from a variety of sources, including bone marrow, fat, umbilical cord, and synovial membrane, and play a key role in tissue healing and regenerative medicine, and are currently a hot research topic in tissue repair and regeneration. In this article, the origin and various biological characteristics of MSCs, and their relevant clinical research and applications were reviewed, which will provide reference for the clinical applications of MSCs in tissue repair and regeneration.

[Key words] mesenchymal stem cells; multidirectional differentiation potential; immunoregulation; paracrine; tissue repair and regeneration; review

再生医学是指利用生物学和工程学的理论方法促进受损组织的修复和再生,使机体恢复正常的组织特征与功能。细胞和基因治疗与组织工程的结合是目前再生医学的主要研究方向,对彻底治疗疾病和损伤具有巨大的潜力。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一种具有自我更新能力和多向分化潜能的多系细胞,是再生医学治疗领域中应用最广泛的细胞来源,在组织修复愈合和再生中发挥着关键作用^[1]。本文就 MSCs 的功能特性及其在组织修复和再生中的研究进展进行综述。

1 MSCs 概述

20 世纪 60 年代, FRIEDENSTEIN 等首次从骨髓中分离出 MSCs, 其为一种非造血干细胞。2006 年, 国际细胞治疗学会提出了定义 MSCs 的 3 个最低标准: (1) MSCs 在标准培养条件下具有塑料粘附性; (2) MSCs 表达 CD105、CD73 和 CD90, 且缺乏造血标

志物 CD45、CD34、CD14 或 CD11b、CD79 α 或 CD19 和人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)-DR 的表达; (3) MSCs 在体外具有分化成成骨细胞、脂肪细胞和成软骨细胞的能力^[2]。

MSCs 丰富的来源是其广泛应用和重要基础, 可以从骨髓、牙髓、脂肪、滑膜、脐带、羊膜和胎盘等多种组织中分离和培养。脂肪组织在人体内特别丰富且容易获得, 这使它成为最安全、最可靠的干细胞分离场所^[3]。人脐带间充质干细胞(human umbilical cord mesenchymal stem cells, hUC-MSCs)主要来源于脐带血、沃顿氏胶、血管及其周围组织^[4], 被认为比骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BM-MSCs)和脂肪间充质干细胞(adipose-derived mesenchymal stem cells, AD-MSCs)具有更高的增殖和克隆能力。

MSCs 具有独特的生物学特性和功能: (1) MSCs

* 基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目(2021jstg028)。 作者简介: 蔡海军(1995—), 在读硕士研究生, 主要从事急诊外科研究。

[△] 通信作者, E-mail: hgjian@sohu.com。

具有强大自我更新能力。(2)MSCs 具有多向分化潜能,即可塑性。MSCs 不仅能分化成各种组织,如骨、软骨、肌肉、脂肪、肌腱、韧带、真皮、椎间盘等^[5],还能分化成非中胚层细胞系,如肝细胞、神经元样细胞和胰腺细胞等。(3)MSCs 具有抗炎和免疫调节特性^[6]。(4)MSCs 具有趋向性和归巢能力^[4],能够向损伤、炎症和肿瘤的部位迁移及定向迁移到特定的组织。(5)MSCs 可以表达和分泌多种生物活性因子,包括细胞因子、生长因子和趋化因子,这些细胞因子参与 MSCs 的旁分泌活动^[7]。MSCs 的这些特性和功能使其成为再生医学中最有希望的候选者,在组织再生和修复方面得到了广泛的研究。

2 MSCs 的多向分化潜能

MSCs 具有多向分化潜能,能定向分化成各种组织。MSCs 高成骨分化的特性被广泛应用于骨和软骨损伤修复^[8]。骨缺损通常伴随着创伤、关节翻修或肿瘤切除手术的恢复,自体骨移植是治疗的金标准,但其存在许多缺点,包括自体骨供应有限、手术时间和出血量增加、供体部位骨结构暂时中断、异体骨移植有排斥反应和(或)感染的风险。因此,以 MSCs 为基础的骨组织工程被认为是一种有希望和可行的骨结构和功能修复的治疗方法。在坐骨神经损伤模型中,通过局部植入 MSCs,可以促进损伤部位神经突和血管的生长,促进靶肌的神经再生^[9]。MSCs 在减轻心肌损伤中的作用于 2002 年首次被报道^[10],纯化的 BM-MSCs 移植到小鼠心肌后可分化为心肌细胞。在体外诱导 hUC-MSCs 分化为组织工程角膜内皮,移植可以维持角膜厚度和透明度,组织工程角膜内皮可能被用作治疗角膜内皮疾病的异体细胞来源^[11]。

3 MSCs 的免疫调节能力

MSCs 具有固有的免疫调节特性^[12],包括抗炎、免疫调节和免疫抑制能力。MSCs 参与先天免疫和适应性免疫,主要通过细胞间接触和分泌细胞因子、免疫细胞如 T 细胞、B 细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞、巨噬细胞、单核细胞、树突状细胞(dendritic cell, DC)和中性粒细胞相互作用发挥其免疫调节功能^[13]。MSCs 独特的免疫调节特性使其成为修复慢性炎症、移植物抗宿主病、过敏性疾病等自身免疫性疾病引起的组织/器官损伤的宝贵细胞类型。

自身免疫性疾病与宿主免疫系统、慢性炎症和对自身抗原的免疫反应有关,会导致多个组织的损伤和衰竭。MSCs 在自身免疫性疾病(包括类风湿关节炎、多发性硬化症、系统性红斑狼疮、炎症性肠病、自身免疫性肝病和干燥综合征)的治疗中具有积极影响^[14]。MSCs 能够在受损的心肌组织中建立稳定的炎症微环境,其免疫调节功能可能是治疗心血管疾病的一种新的治疗策略^[15]。MSCs 可通过抑制促炎因子[如白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、干扰素- γ 等]的表达和增加抗炎因子(如 IL-10、IL-4、IL-13、IL-35、转化生

长因子- β 等)的表达发挥免疫调节作用促进周围神经损伤的修复和再生^[16]。

4 MSCs 的旁分泌能力

4.1 旁分泌因子和条件培养基

目前多项研究表明,在组织修复过程中,移植的 MSCs 可通过分泌旁分泌因子,即能够分泌有助于组织修复再生的趋化因子、细胞因子和生长因子来促进损伤组织的愈合^[17]。hUC-MSCs 分泌 4 种主要因子,即血管生成素、白细胞介素-8、单核细胞趋化蛋白-1 和血管内皮生长因子,提高小鼠后肢缺血模型的血管再生能力^[18]。hUC-MSCs 衍生的内皮细胞的分泌因子中富集 5 种可溶性蛋白质,即血管生成素-1、血管生成素-2、成纤维细胞因子、基质金属蛋白酶-9 和血管内皮生长因子,可以促进 2 型糖尿病小鼠模型的伤口愈合^[19]。

MSCs 条件培养基(mesenchymal stem cell-conditioned media, MSC-CM)也被用于组织修复, MSC-CM 中含有 MSCs 分泌的细胞因子, MSC-CM 的使用成为干细胞治疗中一种无细胞治疗方法。研究发现,人脐带 MSC-CM 中含有许多与皮肤再生相关的旁分泌因子,如上皮生长因子、碱性成纤维细胞生长因子、血小板衍生生长因子、肝细胞生长因子、I 型胶原,特别是其中一种再生因子,即生长分化因子-11 通过刺激人真皮成纤维细胞的生长和细胞外基质的产生来诱导皮肤伤口愈合^[20]。骨髓 MSC-CM 可以保护 H9c2 心肌细胞免受缺氧/复氧诱导的损伤,其机制是通过调节 Notch2/mTOR/自噬信号通路介导的,为治疗心肌缺血/再灌注损伤及其他缺血性疾病提供了新的见解^[21]。

4.2 外泌体

外泌体由 MSCs 通过旁分泌信号通路分泌,由内溶酶体微粒内陷或向内出芽形成多泡体,随后多泡体外膜与细胞膜融合而产生^[22]。外泌体分布广泛,存在于各种体液中,如血液、尿液、唾液、脑脊液、乳汁和汗液^[7]。外泌体是具有脂质双层膜的纳米级细胞外囊泡,在显微镜下呈杯状结构,直径为 30~120 nm,密度为 1.13~1.19 g/mL,包含脂质、蛋白质和核酸,如 DNA、mRNA、非编码 RNA[包括微 RNA(microRNA, miRNA)和长链非编码 RNA(long noncoding RNA, LncRNA)]等^[22],表达特异膜蛋白 CD9、CD63 和 CD81 等。外泌体是促进细胞间通信的重要介质,不需要细胞与细胞直接接触,且具有靶向传递、低免疫原性和高修复性的优点,在组织修复和再生中具有关键作用,外泌体已经成为再生医学发展新方向。

外泌体通过其包含的蛋白质、脂质、核酸和其他生物活性分子在 MSCs 及其靶细胞之间相互转移发挥作用。源自硬膜外脂肪间充质干细胞(epidural fat mesenchymal stem cells, EF-MSCs)的外泌体可以改善大鼠脊髓损伤后的神经功能恢复,其潜在的分子机制与抑制 NLRP3 炎性小体激活,降低促炎因子 IL-

1β 、IL-18 和 TNF- α 的表达,减少神经元凋亡有关^[23]。嗅鞘细胞有利于神经再生,但受缺氧环境的限制,hUC-MSCs 来源的外泌体可调节缺氧引起的病理损伤,嗅鞘细胞和外泌体联合可以促进坐骨神经再生和功能恢复^[24]。hUC-MSCs 衍生的外泌体可通过减少氧化应激和炎症反应来调节内皮细胞功能,从而促进血管生成并最终加速糖尿病伤口的愈合^[25]。MSCs 衍生的细胞外囊泡可以抑制辅助型 T 细胞(helper T cell,Th)1、Th17 和 M1 巨噬细胞等多种促炎细胞的活化和增殖,减少促炎细胞因子(IL- 1β 、IL-6)的分泌,同时促进 M2 巨噬细胞和调节型 T 细胞等抗炎细胞的增殖,增加抗炎细胞因子(转化生长因子- β 、IL-10)的分泌,发挥免疫调节作用,改善肝脏炎症,从而缓解不同种类的肝脏疾病,包括非酒精性脂肪肝、自身免疫性肝炎、急性肝衰竭、肝纤维化和肝缺血再灌注损伤等^[26]。

外泌体中的 LncRNA 在组织修复与损伤中的作用在越来越多的研究中被发现。miRNA 被认为是一种长度约为 22 个核苷酸的非编码 RNA,是主要的外泌体效应分子之一,可调控基因表达,参与多种生理病理过程,包括细胞分化、凋亡、血管生成和炎症通路。研究发现,在具有施旺细胞表型分化的 AD-MSCs 分泌的外泌体中发现了更多的 miRNA,如 miR-132-3p 和 miR-199b-5p,与神经保护、抗炎和血管生成高度相关,能下调 M1 巨噬细胞的促炎基因表达和细胞因子分泌,保护大鼠施旺细胞免受氧化应激,并促进人脐静脉血管内皮细胞迁移和血管生成,以及诱导多能干细胞分化的感觉神经元轴突生长,增强神经再生^[27]。hUC-MSCs 衍生外泌体中的 miR-140-3p 可沉默糖皮质激素诱导激酶 1,抑制炎症、氧化应激和纤维化,减轻类风湿性关节炎大鼠的关节损伤^[28]。外泌体中的 LncRNA 在组织修复与损伤中也发挥重要的作用。来自巨噬细胞迁移抑制因子预处理的 MSCs 的外泌体通过转移 LncRNA-NEAT1 抑制 miR-221-3p,并导致 Sirt2 激活,在阿霉素诱导的心肌病中恢复心功能并发挥抗衰老作用^[29]。AD-MSCs 在缺氧条件下分泌的外泌体中 LncGm37494 表达增加,通过抑制 miR-130b-3p 和促进过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 的表达,加速了小胶质细胞 M1/M2 的极化,抑制炎症因子表达,促使功能恢复,有效修复脊髓损伤^[30]。

5 MSCs 的临床应用

目前在 Clinicaltrials.gov 上已经列出了超过 1 000 项关于“MSCs”的临床试验研究, MSCs 治疗的疾病包括自身免疫性疾病(如炎症性肠病、1 型糖尿病)、移植物抗宿主病、骨科疾病(如膝关节炎、退行性椎间盘疾病)、心肌病、肺部疾病(如急性呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺疾病)、急慢性创面修复(如烧伤、糖尿病足)、神经退行性疾病(如帕金森病)等, MSCs 的临床研究正在快速发展。在一项前瞻性、单盲、随

机对照的初步研究中,15 例膝骨关节炎患者经关节内注射自体骨髓浓缩液和富血小板血浆治疗 12 个月后,疼痛减轻、运动功能及与膝关节相关的生活质量明显改善^[31]。一项人体试验首次在 9 例慢性静脉性溃疡患者的 12 处创面使用 ABCB5⁺ 真皮 MSCs 进行局部治疗,12 周时创面中位尺寸缩小 63%,疼痛感减轻,治疗具有良好的耐受性和安全性^[32]。ZANG 等^[33]进行了一项前瞻性、单中心、随机、双盲、安慰剂对照的 II 期临床试验,对 45 例 2 型糖尿病患者静脉输注 hUC-MSCs,结果显示减少了患者对外源性胰岛素的需求,缓解了胰岛素抵抗,说明 hUC-MSCs 移植可能是 2 型糖尿病潜在的治疗选择。在一项 I ~ II 期随机临床试验中,为了评估 BM-MSCs 对急性-慢性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)2 级和 3 级患者的初始疗效和安全性,结果显示完成整个 MSCs 输注方案的患者 Child-Pugh 评分、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分和 ACLF 评分均有明显改善^[34]。在另一项临床试验中,对 10 例子宫损伤后愈合不良的患者(6 例宫内粘连、4 例剖宫产疤痕憩室)进行宫内注射临床级的 hUC-MSCs 治疗,结果显示治疗安全,对于子宫损伤后愈合不良的患者,干细胞移植可能是一种有前途的治疗方法^[35]。ZHU 等^[36]为了评估从 AD-MSCs 中提取的外泌体雾化吸入治疗新型冠状病毒感染患者的安全性,将 7 例感染患者连续 5 d 吸入临床级外泌体高达 2.0×10^9 纳米囊泡的剂量,结果表明方法可行,且患者耐受性良好,为以 MSCs 为基础治疗急性呼吸道疾病提供了依据。

6 总结与展望

MSCs 目前依然是再生医学研究的热点,自我更新能力、多向分化潜能、免疫调节能力、旁分泌因子及外泌体等决定了其在组织修复与再生中的广泛应用与无限潜力。此外,合适的诱导因子,如缺氧预处理^[37]、物理刺激^[38]、基因修饰及具有生物相容性的可降解支架^[39]等可以促进 MSCs 发挥功能。同时, MSCs 和外泌体也可以作为一种天然的生物活性物质或药物的靶向递送载体^[22,40]。当然,也存在一些问题, MSCs 及外泌体在体内如何发挥作用(生物分布、生物利用度、靶向性、药代动力学等)及如何准确给药(给药途径、剂量、间隔、效力测定等)需要进一步的研究。MSCs 的培养及外泌体的分离纯化,选择合适的支架和诱导因子对 MSCs 治疗至关重要。MSCs 及外泌体的保存、运输和储存至关重要。细胞产品临床应用的安全性、副作用的未知性应该得到密切关注。尽管目前存在诸多挑战,但以 MSCs 为基础的组织工程依然代表了未来再生医学治疗领域的发展方向。

参考文献

[1] FU X, LIU G, HALIM A, et al. Mesenchymal

- stem cell migration and tissue repair[J]. *Cells*, 2019,8(8):784.
- [2] DOMINICI M, LE BLANC K, MUELLER I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The international society for cellular therapy position statement [J]. *Cytotherapy*, 2006,8(4):315-317.
- [3] SABOL R A, BOWLES A C, CÔTÉ A, et al. Therapeutic potential of adipose stem cells[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021,1341:15-25.
- [4] UM S, HA J, CHOI S J, et al. Prospects for the therapeutic development of umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells [J]. *World J Stem Cells*, 2020,12(12):1511-1528.
- [5] KIM G B, SHON O J. Current perspectives in stem cell therapies for osteoarthritis of the knee [J]. *Yeungnam Univ J Med*, 2020,37(3):149-158.
- [6] HAN Y, LI X, ZHANG Y, et al. Mesenchymal stem cells for regenerative medicine[J]. *Cells*, 2019,8(8):886.
- [7] TANG Y, ZHOU Y, LI H J. Advances in mesenchymal stem cell exosomes: a review [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021,12(1):71.
- [8] ZHA K, TIAN Y, PANAYI A C, et al. Recent advances in enhancement strategies for osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells in bone tissue engineering[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022,10:824812.
- [9] O'ROURKE C, DAY A G E, MURRAY-DUNNING C, et al. An allogeneic 'off the shelf' therapeutic strategy for peripheral nerve tissue engineering using clinical grade human neural stem cells[J]. *Sci Rep*, 2018,8(1):2951.
- [10] TOMA C, PITTENGER M F, CAHILL K S, et al. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart[J]. *Circulation*, 2002,105(1):93-98.
- [11] YAMASHITA K, INAGAKI E, HATOU S, et al. Corneal endothelial regeneration using mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord[J]. *Stem Cells Dev*, 2018,27(16):1097-1108.
- [12] SONG N, SCHOLTEMEIJER M, SHAH K. Mesenchymal stem cell immunomodulation: mechanisms and therapeutic potential [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2020,41(9):653-664.
- [13] ZHOU Y, YAMAMOTO Y, XIAO Z, et al. The immunomodulatory functions of mesenchymal stromal/stem cells mediated via paracrine activity [J]. *J Clin Med*, 2019,8(7):1025.
- [14] JASIM S A, YUMASHEV A V, ABDELBASSET W K, et al. Shining the light on clinical application of mesenchymal stem cell therapy in autoimmune diseases[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022,13(1):101.
- [15] WANG Y, QI Z, YAN Z, et al. Mesenchymal stem cell immunomodulation: a novel intervention mechanism in cardiovascular disease [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021,9:742088.
- [16] LI X, GUAN Y, LI C, et al. Immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells in peripheral nerve injury[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022,13(1):18.
- [17] HAN Y, YANG J, FANG J, et al. The secretion profile of mesenchymal stem cells and potential applications in treating human diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022,7(1):92.
- [18] KIM H K, LEE S G, LEE S W, et al. A subset of paracrine factors as efficient biomarkers for predicting vascular regenerative efficacy of mesenchymal stromal/stem cells [J]. *Stem Cells*, 2019,37(1):77-88.
- [19] ORMAZABAL V, NOVA-LAMPETI E, ROJAS D, et al. Secretome from human mesenchymal stem cells-derived endothelial cells promotes wound healing in a type-2 diabetes mouse model [J]. *Int J Mol Sci*, 2022,23(2):942.
- [20] KIM Y J, SEO D H, LEE S H, et al. Conditioned media from human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells stimulate rejuvenation function in human skin[J]. *Biochem Biophys Rep*, 2018,16:96-102.
- [21] LI X, XIE X, YU Z, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells-derived conditioned medium protects cardiomyocytes from hypoxia/reoxygenation-induced injury through Notch2/mTOR/autophagy signaling[J]. *J Cell Physiol*, 2019,234(10):18906-18916.
- [22] ZHANG Y, BI J, HUANG J, et al. Exosome: a review of its classification, isolation techniques, storage, diagnostic and targeted therapy applications[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020,15:6917-6934.
- [23] HUANG J H, FU C H, XU Y, et al. Extracellular vesicles derived from epidural fat-mesenchymal stem cells attenuate nlrp3 inflammasome activation and improve functional recovery after spinal cord injury [J]. *Neurochem Res*, 2020,45(4):760-771.

- [24] ZHANG Y, WANG W T, GONG C R, et al. Combination of olfactory ensheathing cells and human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes promotes sciatic nerve regeneration[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(10): 1903-1911.
- [25] YAN C, XV Y, LIN Z, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes accelerate diabetic wound healing via ameliorating oxidative stress and promoting angiogenesis[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 829868.
- [26] WU R, FAN X, WANG Y, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in liver immunity and therapy[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 833878.
- [27] LIU B, KONG Y, SHI W, et al. Exosomes derived from differentiated human ADMSC with the Schwann cell phenotype modulate peripheral nerve-related cellular functions[J]. *Bioact Mater*, 2022, 14: 61-75.
- [28] HUANG Y, CHEN L, CHEN D, et al. Exosomal microRNA-140-3p from human umbilical cord mesenchymal stem cells attenuates joint injury of rats with rheumatoid arthritis by silencing SGK1[J]. *Mol Med*, 2022, 28(1): 36.
- [29] ZHUANG L, XIA W, CHEN D, et al. Exosomal LncRNA-NEAT1 derived from MIF-treated mesenchymal stem cells protected against doxorubicin-induced cardiac senescence through sponging miR-221-3p[J]. *J Nanobiotechnology*, 2020, 18(1): 157.
- [30] SHAO M, JIN M, XU S, et al. Exosomes from long noncoding RNA-Gm37494-ADSCs repair spinal cord injury via shifting microglial M1/M2 polarization[J]. *Inflammation*, 2020, 43(4): 1536-1547.
- [31] RUANE J J, ROSS A, ZIGMONT V, et al. A single-blinded randomized controlled trial of mesenchymal stem cell therapy for the treatment of osteoarthritis of the knee with active control[J]. *J Stem Cells Regen Med*, 2021, 17(1): 3-17.
- [32] KERSTAN A, NIEBERGALL-ROTH E, ESTERLECHNER J, et al. Ex vivo-expanded highly pure ABCB5(+) mesenchymal stromal cells as Good Manufacturing Practice-compliant autologous advanced therapy medicinal product for clinical use: process validation and first in-human data[J]. *Cytotherapy*, 2021, 23(2): 165-175.
- [33] ZANG L, LI Y, HAO H, et al. Efficacy and safety of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in Chinese adults with type 2 diabetes: a single-center, double-blinded, randomized, placebo-controlled phase II trial[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 180.
- [34] SCHACHER F C, MARTINS PEZZI DA SILVA A, SILLA L, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells in acute-on-chronic liver failure grades 2 and 3: a phase I - II randomized clinical trial[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 2021: 3662776.
- [35] HUANG J, LI Q, YUAN X, et al. Intrauterine infusion of clinically graded human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for the treatment of poor healing after uterine injury: a phase I clinical trial[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 85.
- [36] ZHU Y G, SHI M M, MONSEL A, et al. Nebulized exosomes derived from allogenic adipose tissue mesenchymal stromal cells in patients with severe COVID-19: a pilot study[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 220.
- [37] XIONG Y, TANG R, XU J, et al. Sequential transplantation of exosomes and mesenchymal stem cells pretreated with a combination of hypoxia and Tongxinluo efficiently facilitates cardiac repair[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 63.
- [38] KHAW J S, XUE R, CASSIDY N J, et al. Electrical stimulation of titanium to promote stem cell orientation, elongation and osteogenesis[J]. *Acta Biomater*, 2022, 139: 204-217.
- [39] LIN Y, DONG S, YE X, et al. Synergistic regenerative therapy of thin endometrium by human placenta-derived mesenchymal stem cells encapsulated within hyaluronic acid hydrogels[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 66.
- [40] LITVINOVA L S, SHUPLETSOVA V V, KHAZI AKHMATOVA O G, et al. Human mesenchymal stem cells as a carrier for a cell-mediated drug delivery[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 796111.