

本文引用: 张红强, 张冰, 李建奇, 等. 间充质干细胞实现心肌修复: 机遇与挑战 [J]. 医学研究与教育, 2022, 39(5): 25-30. DOI: 10.3969/j.issn.1674-490X.2022.05.005.

· 临床医学 ·

间充质干细胞实现心肌修复: 机遇与挑战

张红强, 张冰, 李建奇, 瞿海龙

(河北大学附属医院急诊医学科, 河北 保定 071000)

摘要: 间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是一类存在多种组织内的成体干细胞, 主要来源于骨髓、脂肪组织和脐带血。随着对 MSCs 分离、培养、鉴定的程序化、标准化, 使其成为实现心肌修复的理想种子细胞。MSCs 植入受损心肌后可分泌多种生物活性物质, 抑制心肌重构、促进新生血管形成。然而 MSCs 体内存活时间短、有形成肿瘤风险, 使其尚未大规模应用于临床。为提高 MSCs 的治疗潜能、保障其治疗安全, 基因修饰、药物诱导、生物工程等多种方法从基础走向了临床, 使 MSCs 成为实现心肌修复的优质资源, 为心肌梗死、终末阶段心力衰竭带来新的曙光。

关键词: 心肌梗死; 心力衰竭; 心肌修复; 旁分泌; 间充质干细胞

DOI: 10.3969/j.issn.1674-490X.2022.05.005

中图分类号: R54

文献标志码: A

文章编号: 1674-490X(2022)05-0025-06

Mesenchymal stem cells for cardiac repair: opportunities and challenges

ZHANG Hongqiang, ZHANG Bing, LI Jianqi, JU Hailong

(Emergency Department, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, China)

Abstract: Mesenchymal stem cells (MSCs) are a kind of adult stem cells residing in a variety of tissues, such as bone marrow, adipose tissue and umbilical cord. With the developments of standard procedures and protocols for isolation, culturing and characterization of these cells, MSCs have emerged as an ideal seed cell for myocardial repair. When transplanted into a injured heart, MSCs have paracrine effects that nurture the injured area, prevent adverse cardiac remodeling, and mediate angiogenesis capabilities. MSCs have short survival time and risk of tumor formation, so they have not been widely used in clinic. In order to improve the therapeutic potential of MSCs and ensure its therapeutic safety, many methods such as gene modification, drug induction and bioengineering have moved from basic research to clinical practices, making MSCs become a high-quality resource cells for myocardial repair, bring new opportunity to myocardial infarction and end-stage heart failure.

Key words: myocardial infarction; heart failure; myocardial repair; paracrine; mesenchymal stem cells

冠心病、心力衰竭是心血管疾患最主要的死因, 已成为 21 世纪心血管领域的重大挑战。随着中国人口老龄化, 心力衰竭患病率迅速增加, 70 岁以上人群患病率达 10% 以上^[1]。传统的药物治疗只暂缓心力衰竭症状, 致使患者反复住院。而对心力衰竭的根治性治疗“心脏移植”, 由于供体缺乏、费用高昂, 限制了其在临床中的应用。如何实现心肌细胞再生、促进受损心肌修复, 众多学者将目光投向了干

收稿日期: 2022-04-12

第一作者: 张红强 (1986—), 男, 河北高阳人, 主治医师, 硕士。E-mail: 105391300@qq.com

通信作者: 瞿海龙 (1976—), 男, 河北涞水人, 副主任医师, 硕士, 主要从事急救医学临床与科研。

E-mail: hailongju1976@sina.com

细胞,以期心力衰竭治疗另辟蹊径。然而2018年Pieri Anversa的“心脏干细胞”实验不能重复、存在虚假数据,使干细胞的研究陷入低谷、备受争议^[2]。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)却由于其独特的优势而得到更深入研究。人间充质干细胞(human mesenchymal stem cells, hMSCs)可通过旁分泌机制实现其在心肌内的迁移、分化与归巢,而且具有免疫调节作用,能够在心肌受损环境下生存,使其成为备选干细胞的种子细胞。hMSCs是一类存在骨髓、脂肪组织、脐带血、外周血等多种组织内具有多向分化潜能的成体干细胞,体外易分离、传代扩增后生物特性不变,能够特定表达某些表面分子标志物,具有相对特异性^[3]。hMSCs具有内皮细胞、平滑肌细胞、神经细胞、骨骼肌细胞、心肌细胞的表型特征,同种异体移植后不表达MHC II类分子,具有免疫耐受性^[4]。hMSCs移植到梗死心肌后能够抑制心室重构、改善心功能,其机制为hMSCs可抑制心肌纤维化、减少心肌细胞凋亡,同时还有免疫调节、促进新生血管形成的作用^[5]。临床试验将hMSCs植入心力衰竭患者体内6个月后,患者左室射血分数明显高于对照组,其结果令人鼓舞^[6]。然而,hMSCs为多潜能干细胞,具有形成肿瘤或其他组织的危险,且hMSCs在心肌炎性环境中生存时间短、存活率低,如何实现其生物学效应长期化,成为临床大规模应用必须克服的问题。随着基因修饰、药物诱导、生物工程等技术应用于hMSCs治疗,为hMSCs的临床应用带来重大突破。

1 基因工程技术

机体发生心肌梗死、心力衰竭时局部微环境会对干细胞产生不利影响,如局部缺血缺氧、高水平的氧化应激及促凋亡因子会加快移植细胞消亡。增强hMSCs治疗潜能的首要策略之一是通过病毒或非病毒载体调控相关基因的表达。对hMSCs实施基因修饰能够促进生存、迁移、黏附和血管形成所必需的细胞因子或蛋白表达。丝氨酸-苏氨酸激酶基因Akt表达可促进hMSCs存活,将此基因修饰的hMSCs移植到缺血心脏时可修复受损心肌,抑制心脏重构、改善左室射血分数,减少心肌梗死面积^[7]。转染Akt基因的hMSCs可表现出更高的抗凋亡能力,而且显示与宿主心肌细胞的融合能力增强。对hMSCs实施Akt和Ang-1双重基因修饰可使大量心肌细胞得到存活,血管形成能力明显增强,心功能得到显著改善^[8]。对hMSCs实施促存活基因Bcl-2转染后心肌细胞凋亡数量减少,血管内皮生长因子表达水平提高,且这一效应可持续很长时间。将Bcl-2修饰的MSCs移植到动物梗死模型中,心肌梗死范围减少、毛细血管密度增加^[9]。血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)是另一种保护基因,在炎症和内毒素血症环境下通过抑制高迁移率蛋白-1促进细胞存活。转染HO-1的MSCs可促进梗死周围区毛细血管和小动脉密度增加,而且其在体内的长期存活率会得到显著提高^[10]。为提高MSCs的迁移能力将趋化因子受体转染到其基因中,不仅细胞迁移能力得到加强,而且还可起到抗凋亡、促血管形成的作用^[11]。将整合素连接激酶基因转染到MSCs,可提高其在缺血心肌的黏附性,减少梗死面积及纤维化,促进微血管形成,有利于损伤心肌的修复^[12]。

基因修饰的MSCs可有效调控医务工作者感兴趣的相关因子或蛋白表达,而且表达的这些生物活性物质具有长期效益,可增强MSCs的治疗效果。然而基因修饰的MSCs安全性成为限制其临床大规模应用的重要因素,因为病毒在宿主基因组中的整合可增加致癌作用。因此为保障转染MSCs治疗的安全性,仍需从基础到临床行进一步研究,实现利益最大化,风险最小化。

2 缺氧和复氧技术

氧是细胞维持存活的基本因素之一,缺氧或无氧可导致严重的病理生理改变。低氧可降低MSCs的

活力与增殖, 然而缺氧后实施复氧可以增强细胞的存活能力。这种持续的缺氧和复氧过程可以刺激各种促生存基因的表达, 使 MSCs 可以耐受体内恶劣的微环境。将低浓度血清培养的 MSCs 暴露于 1% 氧浓度下, MSCs 显示出更强的生存能力和血管形成能力, 能够高表达血管内皮生长因子与成纤维细胞生长因子 2^[13]。MSCs 经低氧处理后可使促血管生成、促生存和促分化因子的表达增加, 将此类细胞移植到机体后可促进血管生成因子分泌增加, 促凋亡因子 caspase-3 显著减少, 进而改善心功能^[14]。MSCs 经低氧处理后在体内归巢能力明显增强, 可精准到达梗死部位。对 MSCs 在缺氧条件下培养可促进肝细胞生长因子信号通路的主要受体 cMet 的表达, 可促进细胞向缺血部位迁移^[15]。MSCs 经低氧干预后可增加钾通道和黏附斑激酶的表达水平, 从而提高细胞的运动能力。同时可促进细胞肌蛋白 PrPc 表达, 进而激活 PrPc 依赖的 JAK2 和 STAT3 途径使 MSCs 的增殖能力增强^[16]。此外, PrPc 表达增加也可通过激活过氧化氢酶和超氧化物歧化酶使凋亡途径失活, 起到抗凋亡作用。MSCs 在体内必须具备遗传稳定性和低致瘤潜能。低氧条件培养的 MSCs 存活时间延长, 与正常氧浓度下培养的细胞相比, 其 DNA 损伤减少、染色体畸变减少、端粒酶缩短减少和氧化应激减少, 表明缺氧在启动 MSCs 的遗传和染色体稳定性中起着重要的作用^[17]。MSCs 在移植前给予低氧预处理可以下调参与肿瘤发生的特定基因的表达, 从而使 MSCs 成为再生治疗的安全选择。

毫无疑问, 低氧干预后的 MSCs 具有多种积极作用, 包括提高其生存能力、增殖能力, 促进多种血管生成因子分泌和加强其归巢作用。然而低氧诱导 MSCs 仍有许多问题需要优化, 如寻找最有效的复氧浓度、缺氧和复氧最佳持续时间等。

3 药物制剂

不同药物制剂通过激活内源性细胞保护机制使 MSCs 在缺血缺氧环境中免受损伤, 从而提高 MSCs 治疗潜能。应用曲美他嗪预处理 MSCs 可提高其抗氧化应激、增加促生存因子的表达水平, 如 HIF-1 α 、Akt、survivin 和 Bcl-2 的表达, 体内移植后可观察到心功能得到改善^[18]。采用阿托伐他汀预处理 MSCs 可通过激活内皮型一氧化氮合酶提高其移植后的存活率, 应用此类 MSCs 移植后组织修复能力和心功能显著改善^[19]。经催产素干预的 MSCs 在缺氧和无血清的条件下具有较高的存活率, 通过上调 Akt 和 ERK1/2 蛋白的表达, 使细胞增殖和迁移能力得到提高。黄芪是中国的传统中草药, 也是心血管疾病常用中药。应用黄芪甲苷对 MSCs 进行干预可中和高糖条件下诱导的 TLR4 表达, 促进 MSCs 的分化与增殖^[20]。研究显示苹果提取物可通过 ERK 蛋白的磷酸化促进 MSCs 的增殖, 并促进血管内皮生长因子和白介素-6 的表达^[21]。染料木素是一种存在于大豆异黄酮中的活性化合物, 它主要参与机体的抗氧化和抗感染作用。将这种化合物对 MSCs 进行预处理, 可以通过表达过氧化物酶体增殖物激活受体增强其增殖能力^[22]。应用二甲基草酰甘氨酸预处理 MSCs 也可以促进其迁移到梗死区域, 从而减少梗死面积、加强移植后的心肌修复^[23]。

尽管目前多种药物可用于对 MSCs 干预以提高其增殖和迁移能力, 促进其在缺血缺氧条件下生存。可不同药物作用于 MSCs 的靶点不同, 其干预效果必然参差不齐。采取何种药物剂量、作用时间才能发挥最佳效应, 仍需进一步研究。

4 生物工程技术

随着生物力学和组织工程技术的进步, MSCs 的研发与生物工程越发紧密结合。二氧化硅纳米颗粒可诱导 ERK1/2 途径中的蛋白磷酸化, 进而加强 MSCs 的增殖能力^[24]。纳米螯合剂复合物 GFc7 可促进

MSCs 的增殖和归巢能力, 同时还可提高 MSCs 的抗应激能力, 抑制其自发分化。对聚苯乙烯培养皿表面采用多聚赖氨酸包被技术改良后可活化 FAK 和 MAPK 蛋白, 使 MSCs 的迁移能力得到显著提高^[25]。应用丝素蛋白和聚二丙烯酸酯合成的复合水凝胶可提高 MSCs 的生存能力和分化能力。研究发现, 在 3D 培养基上培养 MSCs, 将细胞包裹在水凝胶、多孔支架和无支架球体等生物材料中, 可显著增强 MSCs 的黏附、迁移、胞外基质表达和旁分泌作用^[26]。光生物调节也是干预 MSCs 的方法之一。应用低剂量激光照射 MSCs, 可使线粒体生物发生增加、生长因子基因表达上调, 从而起到促进 MSCs 增殖的作用^[27]。将 MSCs 暴露于脉冲电磁场时也可导致其生物学发生变化, 使细胞凋亡减少、存活率提高, 并呈时间和剂量依赖性。其机制为脉冲电磁场可诱导 Akt/Ras 信号通路, 上调 Bcl-2 和 Bad 等促生存蛋白的表达^[28]。将 MSCs 高温暴露一段时间也可提高其存活率, 其原因为高温可促进具有抗凋亡的热休克蛋白的表达^[29]。

对 MSCs 进行物理因素干预具有成本低、速度快的特点, 然而这些因素对 MSCs 存在不利影响, 如导致细胞死亡和 DNA 损伤。而且在选择最佳类型的生物材料和确定其细胞毒性及生物降解方面, 仍需得到进一步优化, 在随后实验中需进一步关注这些生物材料影响 MSCs 的潜在机制。

5 MSCs 体内应用策略

最近 Park 等^[30]开展了一项令人鼓舞的体内研究, 该团队将包含 MSCs 的三维贴片植入心肌梗死模型大鼠心脏。MSCs 移植到心脏之前常规干预策略效果不会持续较长时间, 通常只有 2~3 d。为了延长 MSCs 作用时间, 该研究提出了一项“体内处理策略”, 即将修饰后的 hMSCs 移植到心脏部位, 在体内实现诱导干细胞的作用。研究人员首先制备表达肝细胞生长因子的骨髓源性 MSCs (hepatocyte growth factor expressing MSCs, HGF-eMSCs), 将其封装入 3D 心脏补片内, 再植入心肌梗死模型的心外膜。其目的是使 HGF-eMSCs 持续分泌肝细胞生长因子, 促进梗死部位血管形成、抑制心肌纤维化。该研究利用心脏来源的细胞外基质水凝胶制作心肌补片, 模拟心脏组织特异性微环境。将 HGF-eMSCs 补片移植到大鼠心肌梗死模型后干细胞存活率提高, 存活时间长达 8 周, 可显著促进受损心肌的修复、免受缺血损伤。该研究将生物工程技术、3D 打印技术、基因修饰技术与 MSCs 实现完美结合, 为干细胞体内应用带来新的方法。

6 间充质干细胞对其他细胞的影响

MSCs 是实现心脏修复治疗的最佳类型细胞之一, 对其进行的不同干预策略可提高 MSCs 的治疗潜能, 然而 MSCs 本身也可增加其他类型细胞的治疗作用。将 MSCs 与心肌细胞共培养可起到对心肌细胞的保护作用, 促进存活基因 PKB/Akt 和 p-cAMP 的磷酸化, 抑制心肌细胞的凋亡^[31]。hMSCs 与骨髓源性内皮祖细胞共培养可通过 PDGF 和 Notch 信号通路促进细胞增殖、增强血管生成能力。将 MSCs 与软骨细胞共培养可通过 MSCs 分泌的营养因子促使软骨的形成, 而并非 MSCs 分化为软骨细胞^[32]。

Park 等^[33]将含有 hMSCs 的 3D 心脏贴膜植入到大鼠心肌梗死模型的心外膜, 将人诱导性多能干细胞来源心肌细胞 (human induced pluripotent stem cells-derived cardiomyocytes, hiPSC-CMs) 注射到梗死心肌周围, 这种双重干细胞疗法可同时实现修复受损心肌和再生血管。hMSCs 通过旁分泌活性促进内皮细胞存活和再生血管, 而 hiPSC-CMs 与原发心肌细胞在特异性基因表达、离子通道表达、结构蛋白表达、自发性收缩等方面很相似, 而且能够与宿主心肌形成有效的缝隙连接, 从而起到再生心肌的作用。由于 hMSCs 可持续分泌多种活性因子, 因此双重干细胞移植可提高 hiPSC-CMs 的成熟度及存活率, 使

干细胞的作用在体内达到最大化。

总之, 随着对 MSCs 研究技术的不断进步, 心脏再生修复治疗日益受到科研及临床的关注, 尽管目前对 MSCs 的认知取得了重大成果, 但仍需大规模的临床试验来证实该方法的可行性与安全性。

参考文献:

- [1] 刘莉, 张丹丹, 邹国良, 等. 活血化瘀法治疗冠心病合并心力衰竭临床疗效的 Meta 分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(12): 2038-2044. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2021.12.017.
- [2] CHIEN K R, FRISÉN J, FRITSCHÉ-DANIELSON R, et al. Regenerating the field of cardiovascular cell therapy[J]. Nat Biotechnol, 2019, 37(3): 232-237. DOI: 10.1038/s41587-019-0042-1.
- [3] 瞿海龙, 周英莲, 张新欣, 等. 间充质干细胞治疗 ARDS 的新观点[J]. 医学研究与教育, 2018, 35(5): 7-11. DOI: 10.3969/j.issn.1674-490X.2018.05.002.
- [4] 瞿海龙, 梁璐, 边剑飞, 等. 实现人类心肌的再生: 干细胞的风雨路[J]. 医学研究与教育, 2015, 32(4): 50-55. DOI: 10.3969/j.issn.1674-490X.2015.04.012.
- [5] FU D L, JIANG H, LI C Y, et al. microRNA-338 in MSCs-derived exosomes inhibits cardiomyocyte apoptosis in myocardial infarction[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(19): 10107-10117. DOI: 10.26355/eurev_202010_23230.
- [6] XIAO W T, GUO S P, GAO C Y, et al. A randomized comparative study on the efficacy of intracoronary infusion of autologous bone marrow mononuclear cells and mesenchymal stem cells in patients with dilated cardiomyopathy[J]. Int Heart J, 2017, 58(2): 238-244. DOI: 10.1536/ihj.16-328.
- [7] MA J, ZHAO Y Y, SUN L, et al. Exosomes derived from Akt-modified human umbilical cord mesenchymal stem cells improve cardiac regeneration and promote angiogenesis via activating platelet-derived growth factor D[J]. Stem Cells Transl Med, 2017, 6(1): 51-59. DOI: 10.5966/scrm.2016-0038.
- [8] JIANG S J, HAIDER H K, IDRIS N M, et al. Stable therapeutic effects of mesenchymal stem cell-based multiple gene delivery for cardiac repair[J]. Cardiovasc Res, 2008, 77(3): 525-533. DOI: 10.1093/cvr/cvm077.
- [9] NI X B, OU C W, GUO J B, et al. Lentiviral vector-mediated co-overexpression of VEGF and Bcl-2 improves mesenchymal stem cell survival and enhances paracrine effects in vitro[J]. Int J Mol Med, 2017, 40(2): 418-426. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3019.
- [10] SUN D, SONG H L, SHEN Z Y. Research progress in mesenchymal stem cells modified by Heme oxygenase 1[J]. Chin J Reparative Reconstr Surg, 2019, 33(7): 901-906. DOI: 10.7507/1002-1892.201812079.
- [11] HUANG J, ZHANG Z P, GUO J, et al. Genetic modification of mesenchymal stem cells overexpressing CCR1 increases cell viability, migration, engraftment, and capillary density in the injured myocardium[J]. Circ Res, 2010, 106(11): 1753-1762. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.196030.
- [12] ZENG B, LIU L, WANG S F, et al. ILK regulates MSCs survival and angiogenesis partially through AKT and mTOR signaling pathways[J]. Acta Histochem, 2017, 119(4): 400-406. DOI: 10.1016/j.acthis.2017.04.003.
- [13] HU C X, LI L J. Preconditioning influences mesenchymal stem cell properties in vitro and in vivo[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(3): 1428-1442. DOI: 10.1111/jcmm.13492.
- [14] ZHANG Z, YANG C, SHEN M Z, et al. Autophagy mediates the beneficial effect of hypoxic preconditioning on bone marrow mesenchymal stem cells for the therapy of myocardial infarction[J]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8(1): 89. DOI: 10.1186/s13287-017-0543-0.
- [15] 李佩霖, 朱恒. 间充质干细胞生物学特性的可塑性研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(2): 629-632. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2021.02.051.
- [16] HAN Y S, LEE J H, YOON Y M, et al. Hypoxia-induced expression of cellular prion protein improves the therapeutic potential of mesenchymal stem cells[J]. Cell Death Dis, 2016, 7(10): e2395. DOI: 10.1038/cddis.2016.310.
- [17] MENG S S, XU X P, CHANG W, et al. LincRNA-p21 promotes mesenchymal stem cell migration capacity and survival

- through hypoxic preconditioning[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 280. DOI: 10.1186/s13287-018-1031-x.
- [18] 胡小武, 惠杰, 沈振亚, 等. 曲美他嗪预处理 BMSCs 移植对心肌缺血再灌注大鼠心功能改善的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(14): 3799-3802.
- [19] 裴宇, 梁振兴, 郝爽, 等. 阿托伐他汀联合人脐带间充质干细胞移植治疗猪急性心肌梗死的研究[J]. *中华实验外科杂志*, 2021, 38(11): 2191-2194. DOI: 10.3760/cma.j.cn.421213-20210309-01081.
- [20] 赵静苗, 胡继宏, 王秋萍. 黄芩甲苷诱导大鼠骨髓间充质干细胞向心肌样细胞分化的研究[J]. *中国全科医学*, 2017, 20(21): 2635-2639. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.05.y11.
- [21] LEE J, SHIN M S, KIM M O, et al. Apple ethanol extract promotes proliferation of human adult stem cells, which involves the regenerative potential of stem cells[J]. *Nutr Res*, 2016, 36(9): 925-936. DOI: 10.1016/j.nutres.2016.06.010.
- [22] 康晓军, 李燕. 染料木素对大鼠骨髓间充质干细胞增殖能力的影响[J]. *实验与检验医学*, 2019, 37(5): 819-821. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1129.2019.05.014.
- [23] LIU X B, WANG J A, JI X Y, et al. Preconditioning of bone marrow mesenchymal stem cells by prolyl hydroxylase inhibition enhances cell survival and angiogenesis in vitro and after transplantation into the ischemic heart of rats[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2014, 5(5): 111. DOI: 10.1186/s13287-014-0499-9.
- [24] 吴硕, 任鹏, 郭金超, 等. 含血小板源性生长因子的载银介孔二氧化硅对大鼠 BMSCs 细胞毒性及抗菌性能的影响[J]. *中华显微外科杂志*, 2020, 43(2): 167-172. DOI: 10.3760/cma.j.cn441206-20190711-00235.
- [25] LI Z D, XU X, WANG W W, et al. Modulation of the mesenchymal stem cell migration capacity via preconditioning with topographic microstructure[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2017, 67(3/4): 267-278. DOI: 10.3233/CH-179208.
- [26] SART S, AGATHOS S N, LI Y, et al. Regulation of mesenchymal stem cell 3D microenvironment: from macro to microfluidic bioreactors[J]. *Biotechnol J*, 2016, 11(1): 43-57. DOI: 10.1002/biot.201500191.
- [27] 思黛伟, 王新涛. 低能量激光照射疗法调节间充质干细胞生物学效应研究进展[J]. *国际骨科学杂志*, 2021, 42(4): 231-235. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7083.2021.04.009.
- [28] URNUKHSIAKHAN E, CHO H, MISHIG-OCHIR T, et al. Pulsed electromagnetic fields promote survival and neuronal differentiation of human BM-MSCs[J]. *Life Sci*, 2016, 151: 130-138. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.02.066.
- [29] MOLONEY T C, HOBAN D B, BARRY F P, et al. Kinetics of thermally induced heat shock protein 27 and 70 expression by bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. *Protein Sci*, 2012, 21(6): 904-909. DOI: 10.1002/pro.2077.
- [30] PARK B W, JUNG S H, DAS S, et al. In vivo priming of human mesenchymal stem cells with hepatocyte growth factor-engineered mesenchymal stem cells promotes therapeutic potential for cardiac repair[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(13): eaay6994. DOI: 10.1126/sciadv.aay6994.
- [31] HAHN J Y, CHO H J, KANG H J, et al. Pre-treatment of mesenchymal stem cells with a combination of growth factors enhances gap junction formation, cytoprotective effect on cardiomyocytes, and therapeutic efficacy for myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(9): 933-943. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.11.040.
- [32] 刘小刚, 李甜, 张舵. 软骨组织工程中种子细胞选择的研究热点[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(31): 5059-5064.
- [33] PARK S J, KIM R Y, PARK B W, et al. Dual stem cell therapy synergistically improves cardiac function and vascular regeneration following myocardial infarction[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3123. DOI: 10.1038/s41467-019-11091-2.

(责任编辑: 高艳华)