

· 综述 ·

预处理间充质干细胞促进创面愈合的研究进展

王琼^{1,2} 刘玲英³ 巴特² 周彪²

【摘要】 各种急、慢性创面发生率较高,给患者及医疗资源带来极大负担,干细胞疗法目前被广泛应用于临床研究,移植后能够有效修复损伤组织。但由于受到感染、缺氧、炎性因子等多种因素的影响,移植后干细胞存活率低下,无法有效归巢至损伤组织。因此,增加干细胞在体效率对促进创面修复有至关重要的作用。预处理干细胞能够改变细胞生物学活性,是提高干细胞在微环境的耐受力以及归巢能力的最佳策略。本文就预处理间充质干细胞促进创面愈合的研究进展作一综述。

【关键词】 间质干细胞; 伤口愈合; 预处理; 归巢

Research progress of pretreated mesenchymal stem cell for wound healing Wang Qiong^{1,2}, Liu Lingying³, Ba Te², Zhou Biao². ¹Inner Mongolia Medical University, Huhhot 010059, China; ²Department of Burns, Inner Mongolia Burn Research Institute, Third Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Baotou 014010, China; ³Department of Burns and Plastic Surgery, First Affiliated Hospital of People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100048, China
Corresponding author: Ba Te, Email: bggybate@126.com

【Abstract】 The incidence of various acute and chronic wounds is high, which brings great burden to patients and medical resources. Stem cell therapy is widely used in clinical research and can effectively repair injured tissue after transplantation. The survival rate of stem cells after transplantation is low due to the influence of infection, hypoxia, inflammatory factors and other factors, so it is unable to effectively homing to the injured tissue. Therefore, increasing the efficiency of stem cells *in vivo* plays an important role in promoting wound repair. Pretreatment of stem cells can change the biological activity of cells, which is the best strategy to improve the tolerance and homing ability of stem cells in microenvironment. This article reviews the progress of pretreated mesenchymal stem cell in promoting wound healing.

【Key word】 Mesenchymal stem cells; Wound healing; Pretreatment; Homing

创面的修复需要经过一系列复杂的过程,皮肤损伤后创面的渗出、血管的通透性改变、多种炎性因子的迁徙是创面修复过程中巨大的挑战。创面修复是治疗皮肤缺损的关键,是亟待解决的难题。有研究表明,间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)移植于大鼠创面可促进创面的愈合^[1]。对严重烧伤患者血清进行检测,发现其中含有较高水平的白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、血小板衍生因子、胰岛素样因子-1(insulin-like factor 1, IGF-1),并且烧伤血清刺激 MSC 后能够显著促进 MSC 快速、大量增殖,凋亡减少^[1]。MSC 移植到损伤组织后可旁分泌抗炎因子,促进血管生成以及抑制多种免疫细胞因子如 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞的活化,调控细胞的免疫功能,减少促炎因子如 IL-1 和

TNF- α 以及炎性细胞的释放等,从而可以促进组织修复^[2-4]。而在损伤组织修复过程中,由于机体应激、各种慢性疾病、组织缺氧、感染、血管通透性改变、大量血管活性物质释放等因素导致 MSC 发生失巢、凋亡增加,干细胞存活率较低,不能到达损伤组织周围,导致修复过程被影响^[5]。预处理 MSC 可提高细胞的归巢能力,提高植入细胞的存活率,可以更加有效促进损伤组织愈合^[6]。而预处理策略目前被广泛应用于相关研究,利用不同的措施提前对干细胞进行处理,可明显增强干细胞的增殖、迁移、存活能力,被认为是促使细胞有效归巢至损伤组织的方法^[7-8]。

一、干细胞与创面愈合的关系

干细胞一般可以分为胚胎干细胞、成体干细胞、MSC、造血干细胞、组织器官特异性的干祖细胞等^[9]。而 MSC 包括骨髓、脂肪、组织、脐带和胎盘等多种来源,获得方便^[10-11],可治疗多种疾病,例如糖尿病难愈性创面、急性肺损伤、急性心力衰竭、心肌梗死以及促进骨与软骨再生等^[12-18]。因此, MSC 在治疗临床疾病方面具有很大潜能。干细胞注射到体内,需要转运至损伤组织周围,在跨细胞转运的时候, MSC 在血管内主动或者被动被捕获的状态称为归巢^[11]。MSC 注射于体内后归巢模式分为两种,即系统性、非系统性归巢。系统性归巢是指 MSC 直接招募进入血液循环并向病变周围

DOI:10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2018.06.015

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目(2015MS0815);内蒙古医科大学科技百万工程(联合)项目计划书[(YKD2016KJBW(LH)041)]

作者单位:010059 呼和浩特,内蒙古医科大学¹;014010 包头,内蒙古医科大学第三附属医院烧伤科 内蒙古烧伤研究所²;100048 北京,解放军总医院第一附属医院烧伤整形科³

通信作者:巴特, Email: bggybate@126.com

区域迁移,由间质区域转移至靶向部位,该过程是由趋化因子梯度介导的跨细胞或跨组织转运完成^[19]。非系统性归巢是指招募局部干细胞或者外源性移植的MSC到损伤组织的周围并发生活化,活化后的MSC能够感知损伤部位炎症反应以及炎症组织释放的炎性因子、趋化因子以及表达的特定的受体和配体,并在趋化因子、炎性因子的指导下使MSC在间质中向损伤部位迁徙^[20]。

MSC在损伤部位的迁移、黏附和浸润类似于白细胞以及造血干细胞跨细胞转运方式,在循环中主动跨细胞转运或被动捕获、滚动、黏附、爬行,经过内皮屏障、内皮基底膜,在趋化因子引导下,MSC由组织间迁移到达损伤部位后停止^[19]。但由于MSC跨细胞转运时间长,长时间停留在循环中,感染以及缺氧等因素容易减弱其迁徙能力^[21-22]。MSC在血液循环中多沉积于肺、脾脏,在微血管内被动捕获后其形态常发生改变以防止血流障碍发生^[23-24]。MSC移植于体内后可以促进成纤维细胞向损伤部位的迁移以及促进胶原蛋白表达增多,进而增强创面的修复愈合能力。此外,MSC通过旁分泌信号分泌生长因子以及趋化因子,例如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达增多可促进微血管形成,与内皮细胞的VEGF受体2结合,抑制下游促凋亡蛋白的表达和增加抗凋亡蛋白的表达,抑制免疫细胞的活化,减少炎性细胞的聚集以及IL-1、TNF- α 等炎性因子的释放;旁分泌的多种生长因子能够促进肉芽组织、胶原蛋白的形成;钙通道蛋白增多能够促进内皮细胞重塑。有研究表明,MSC移植后可以抑制胶原的降解,大量胶原纤维沉积,促使成纤维细胞的增殖,从而促进损伤组织的愈合^[25]。

二、预处理策略对MSC归巢的影响

预处理是通过不同处理策略,使移植后MSC的增殖、迁移力、抗凋亡能力增强,上调炎性介质,刺激多种生长因子如VEGF、IGF-1、前列腺素E₂、骨形态发生蛋白-2、成纤维细胞生长因子、肝细胞生长因子、转化生长因子- β 1(transforming growth factor, TGF- β 1)以及血管分泌黏附分子等的分泌^[26-30]。大量生物活性不同的因子共同发挥修复损伤组织和促进新生血管形成的作用^[22]。有研究表明,磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)下游有多种效应分子,蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)处于通路中心环节,参与细胞增殖、迁移、凋亡、血管形成等^[31]。预处理MSC能够激活细胞内的Akt信号通路,可促进细胞归巢至损伤组织,促进血管新生,提高其移植存活率^[32-33]。趋化性试验结果表明,去铁敏、丙戊酸和氯化钴预处理MSC,通过触发归巢调节信号转导途径上调趋化性细胞因子受体(chemotactic cytokine receptor, CXCR)-4、CXCR-7的表达,表面分子介导的MSC与内皮细胞的黏附是其归巢过程的核心机制。多种趋化因子受体(chemokine receptor, CCR)如CCR2、CCR4、CCR7、CCR10、CXCR-5、CXCR-6和CXCR-4在MSC中均有表达^[34]。促进MSC向损伤组织周围的迁移来提高预处理MSC的治疗作用。此外,基质细胞衍生因子-1(stromal cell derived factor-1, SDF-1)及CXCR-4两者的结合可以促进MSC的迁移,使MSC上调到损伤部位而发挥作用^[33,35-36]。整合素异二聚体是由 α 、 β 两个亚基组成的异二聚体跨膜受体,能够加强细胞与生发层的结合,通过介导细胞与细胞基

质的黏附而减少细胞发生凋亡^[37]。此外,在CCR/CXCR的作用下,可促进整合素的黏附,进一步使细胞向损伤组织周围归巢。

三、不同预处理方式对MSC活力的影响

相关文献报道,MSC在移植后由于组织损伤导致氧化应激、慢性炎症反应、缺氧、感染等因素常发生失巢、凋亡,外源性MSC凋亡后可进一步促进细胞的凋亡信号转导,细胞存活率低下,使细胞黏附能力下降,旁分泌生长因子减少^[9]。有研究表明,MSC移植于小鼠损伤肠道,但是在小鼠的肺毛细血管中发现较多的MSC,并且细胞多发生挤压、变形,而在肠道损伤周围的MSC较少^[38]。因此,预处理策略被广泛应用于调节细胞凋亡的信号转导,增强细胞黏附以及细胞存活率的研究。预处理方式不同,对细胞的归巢会有不同的影响。目前预处理常用方法有以下3种。

1. 物理方法(核磁、超声、电磁场、低氧处理等):研究表明,磁场可以促进细胞快速地向定向迁徙^[39]。无创的电磁辐射移植的MSC主要是磁场使MSC发生磁化,在磁场的作用下发生定向运动,并且电磁辐射后的MSC具有更强的修复损伤皮肤组织的能力。Meng等^[39]将氧化铁纳米粒子转染的人脐带间充质干细胞(human umbilical cord mesenchymal stem cell, hUCMSC)注射到大鼠损伤部位,然后用核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)和蛋白免疫荧光观察细胞,可见磁场作用下磁化的hUCMSC在动脉、静脉、鞘内均有明显归巢,磁场对hUCMSC的存活率基本无影响,可以促进hUCMSC的增殖。在绿色荧光下观察病毒转染的靶细胞,在移植后24、48 h, hUCMSC可归巢至损伤组织周围。Tebebi等^[40]在MSC移植后给予机械脉冲聚焦超声(pulsed focused ultrasound, pFUS)可以上调趋化因子表达,刺激组织微环境的局部分子改变,提高外源性静脉注射MSC归巢能力,旁分泌更多的VEGF,增加血管密度,并能够改善机体缺血、缺氧状态;此外,在体外迁移实验中发现, pFUS诱导趋化剂的释放,增加外源性静脉注射MSC对声纳化组织的趋向性,比单纯静脉注射MSC能表达更多的VEGF、细胞黏附分子,上调CXCR-4及SDF-1水平,增强MSC归巢能力、渗透性和存活率,能够明显改善缺血肢体的血流灌注,进一步促进创面的愈合。Burks等^[41-44]研究表明, pFUS增加病变组织表达多种细胞因子、趋化因子、细胞黏附分子等从而改善细胞的增殖、抗凋亡能力,促进损伤组织愈合。Zimolag等^[45]研究表明,在MSC移植后,施加强直流电场给予刺激,可明显促进MSC的定向迁移运动,促进MSC对损伤创面的修复,并在施加的外部电场中观察到,贴壁的MSC可以高速地向两个相反的方向移动, MSC向阴极移动,巨噬细胞向阳极移动,细胞内途径分析显示巨噬细胞趋电性主要取决于Rho家族的小鸟苷三磷酸酶和钙离子,而电场可以定位损伤组织,从而诱导MSC迁移。有研究表明, MSC在低氧预处理后可以增加细胞黏附分子、整合素的表达,激活Akt信号通路,使MSC迁移、增殖以及抗凋亡的能力增强^[46-47]。此外,过表达Akt的MSC可分泌多种细胞因子,并通过PI3K/Akt信号通路来增强细胞迁移、增殖以及抗凋亡能力,促进创面血管化的能力。

2. 化学方法(包括化学物质、细胞因子等):趋化因子及

其受体的表达增强是干细胞移植基础治疗的重要因素之一。Bidkhor 等^[48]认为化学修饰如去铁敏及丙戊酸钠等药物预处理 MSC 移植后可诱导缺氧诱导因子-1 α 蛋白、CXCR-7 基因、CXCR-4 基因的表达。Li 等^[13]研究表明,使用阿托伐他汀预处理 MSC 可以上调 CXCR-4 的表达,能显著提高干细胞对抗应激损伤因子的增殖和存活,进一步增加 MSC 的迁移能力从而达到改善心脏性能的目的,这表明,阿托伐他汀预处理 MSC 刺激 CXCR-4 过表达能够诱导 MSC 存活、迁移活性增强,是一种有治疗潜力的措施。Ghosh 等^[5]研究表明,TGF- β 1 具有调控 MSC 增殖、分化、黏附、迁移、凋亡的功能,TGF- β 1 预处理 MSC 可以增加 MSC 的粘接力、牵引力,通过旁分泌细胞因子,并分化为多种细胞表型等来增强细胞迁移和黏附能力;并在体外研究表明,TGF- β 1 预处理 MSC 与未处理 MSC 移植于损伤组织相比较,TGF- β 1 预处理 MSC 移植后能够明显促进创面愈合;TGF- β 1 预处理增强 MSC 黏附强度并上调整合素表达、激活整合素黏着斑激酶介导的机械敏感通路,提高细胞在体附着率,提高创面治疗效果;此外该研究还发现,在去除体外刺激后 MSC 迁移和黏附能力仍持续存在。

3. 基因修饰:利用病毒或非病毒转染技术,调控 MSC 表面受体或分子表达。研究表明,基因修饰 MSC 可增强大鼠冠状动脉缺血-再灌注后 CXCR-4 表达并在注射携带绿色荧光蛋白基因细胞后 24 h,可以在损伤创面周围的血管中检测到该基因,给予电磁场刺激后可明显增加细胞的迁移活动^[39]。有研究表明,慢病毒载体转染 MSC 可以提高细胞的黏附力,增强 CXCR-4 的表达,减少细胞发生失巢凋亡^[37]。

四、总结

创面修复过程较为复杂,治疗过程中常发生感染,导致创面不愈合,如合并基础疾病,创面愈合时间会延长,愈合后常遗留瘢痕可致多种畸形并给患者带来危害。因此,MSC 在治疗创面方面具有很大前景。但是如何改善损伤组织微环境、提高外源性 MSC 的存活率以及治疗效果对于进一步研究有重要的意义,也是需要解决的难题。目前多项研究表明预处理能够通过提高 MSC 的抗凋亡能力,增强细胞黏附分子的表达,并且旁分泌更多的生长因子以及特异性的配体及受体来促进 MSC 归巢至损伤组织。虽然预处理 MSC 归巢于损伤组织周围的相关机制描述已经有一定的了解,但是对明确的机制尚不明确,需要对 MSC 修复组织的信号通路以及相关机制做进一步的研究。预处理 MSC 以及不同处理措施联合应用对损伤组织的影响仍需进一步探索。因此,了解不同预处理 MSC 在体内迁移的过程以及相关机制,对进一步建立模型、多领域研究、临床的应用以及效果评价能够提供一定的依据。

参 考 文 献

- [1] 刘玲英,柴家科,侯玉森,等. 严重烧伤患者血清对人脐带 MSCs 生物学特性的影响[J]. 中国修复重建外科杂志, 2013, 27(7): 769-774.
- [2] Won YW, Patel AN, Bull DA. Cell surface engineering to enhance mesenchymal stem cell migration toward an SDF-1 gradient[J]. Biomaterials, 2014, 35(21): 5627-5635.
- [3] 杨靖,柴家科,刘玲英. 间充质干细胞对烧伤创面免疫调控

作用的研究进展[J/CD]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2014, 9(6): 668-671.

- [4] Liu L, Yu Y, Hou Y, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation promotes cutaneous wound healing of severe burned rats[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e88348.
- [5] Ghosh D, McGrail DJ, Dawson MR. TGF- β 1 Pretreatment Improves the Function of Mesenchymal Stem Cells in the Wound Bed[J]. Front Cell Dev Biol, 2017, 5: 28.
- [6] Naderi-Meshkin H, Bahrami AR, Bidkhor HR, et al. Strategies to improve homing of mesenchymal stem cells for greater efficacy in stem cell therapy[J]. Cell Biol Int, 2015, 39(1): 23-34.
- [7] Dabiri G, Heiner D, Falanga V. The emerging use of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of human chronic wounds[J]. Expert Opin Emerg Drugs, 2013, 18(4): 405-419.
- [8] Amiri F, Jahanian-Najafabadi A, Roudkenar MH. In vitro augmentation of mesenchymal stem cells viability in stressful microenvironments: In vitro augmentation of mesenchymal stem cells viability[J]. Cell Stress Chaperones, 2015, 20(2): 237-251.
- [9] Lee S, Choi E, Cha MJ, et al. Cell adhesion and long-term survival of transplanted mesenchymal stem cells: a prerequisite for cell therapy[J]. Oxid Med Cell Longev, 2015, 2015: 632902.
- [10] Suzdaltseva YG, Burunova VV, Vakhruhev IV, et al. In vitro comparison of immunological properties of cultured human mesenchymal cells from various sources[J]. Bull Exp Biol Med, 2008, 145(2): 228-231.
- [11] Karp JM, Leng Teo GS. Mesenchymal stem cell homing: the devil is in the details[J]. Cell Stem Cell, 2009, 4(3): 206-216.
- [12] 高黎. 人脐带间充质干细胞对急性肺损伤模型中的治疗作用与机制初探[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2014.
- [13] Li N, Yang YJ, Qian HY, et al. Intravenous administration of atorvastatin-pretreated mesenchymal stem cells improves cardiac performance after acute myocardial infarction: role of CXCR4[J]. Am J Transl Res, 2015, 7(6): 1058-1070.
- [14] 高冬蕴. 间充质干细胞调控糖尿病难愈性创面代谢并促愈合的机制[D]. 广州: 南方医科大学, 2014.
- [15] Liu J, Hao H, Xia L, et al. Hypoxia pretreatment of bone marrow mesenchymal stem cells facilitates angiogenesis by improving the function of endothelial cells in diabetic rats with lower ischemia[J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0126715.
- [16] Li X, Gan K, Song G, et al. VEGF gene transfected umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation improve the lower limb vascular lesions of diabetic rats [J]. J Diabetes Complications, 2015, 29(7): 872-881.
- [17] Yang Y, Jin G, Li L, et al. Enhanced osteogenic activity of mesenchymal stem cells and co-modified BMP-2 and bFGF genes[J]. Ann Transplant, 2014, 19: 629-638.
- [18] Shi E, Jiang X, Wang L, et al. Intrathecal injection of hepatocyte growth factor gene-modified marrow stromal cells attenuates neurologic injury induced by transient spinal cord ischemia in rabbits[J]. Anesthesiology, 2010, 113(5): 1109-1117.
- [19] Nitzsche F, Müller C, Lukomska B, et al. Concise Review: MSC Adhesion Cascade-Insights into Homing and Transendothelial Migration [J]. Stem Cells, 2017, 35(6): 1446-1460.

- [20] Sordi V. Mesenchymal stem cell homing capacity [J]. Transplantation, 2009, 87(9 Suppl): S42-S45.
- [21] Schmidt A, Ladage D, Steingen C, et al. Mesenchymal stem cells transmigrate over the endothelial barrier [J]. Eur J Cell Biol, 2006, 85(11): 1179-1188.
- [22] Teo GS, Ankrum JA, Martinelli R, et al. Mesenchymal stem cells transmigrate between and directly through tumor necrosis factor- α -activated endothelial cells via both leukocyte-like and novel mechanisms [J]. Stem Cells, 2012, 30(11): 2472-2486.
- [23] Schrepfer S, Deuse T, Reichenspurner H, et al. Stem cell transplantation: the lung barrier [J]. Transplant Proc, 2007, 39(2): 573-576.
- [24] Fischer UM, Harting MT, Jimenez F, et al. Pulmonary passage is a major obstacle for intravenous stem cell delivery: the pulmonary first-pass effect [J]. Stem Cells Dev, 2009, 18(5): 683-692.
- [25] Lee DE, Ayoub N, Agrawal DK. Mesenchymal stem cells and cutaneous wound healing: novel methods to increase cell delivery and therapeutic efficacy [J]. Stem Cell Res Ther, 2016, 7: 37.
- [26] Gnecci M, Zhang Z, Ni A, et al. Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy [J]. Circ Res, 2008, 103(11): 1204-1219.
- [27] Monsel A, Zhu YG, Gudapati V, et al. Mesenchymal stem cell derived secretome and extracellular vesicles for acute lung injury and other inflammatory lung diseases [J]. Expert Opin Biol Ther, 2016, 16(7): 859-871.
- [28] Ionescu L, Byrne RN, van Haaften T, et al. Stem cell conditioned medium improves acute lung injury in mice: in vivo evidence for stem cell paracrine action [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2012, 303(11): L967-977.
- [29] Kim I, Lee SK, Yoon JI, et al. Fibrin glue improves the therapeutic effect of MSCs by sustaining survival and paracrine function [J]. Tissue Eng Part A, 2013, 19(21/22): 2373-2381.
- [30] Yoo KH, Jang IK, Lee MW, et al. Comparison of immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells derived from adult human tissues [J]. Cell Immunology, 2009, 259(2): 150-156.
- [31] Chen J, Crawford R, Chen C, et al. The key regulatory roles of the PI3K/Akt signaling pathway in the functionalities of mesenchymal stem cells and applications in tissue regeneration [J]. Tissue Eng Part B Rev, 2013, 19(6): 516-528.
- [32] Barreiro O, Sanchez-Madrid F. Molecular basis of leukocyte-endothelium interactions during the inflammatory response [J]. Rev Esp Cardiol, 2009, 62(5): 552-562.
- [33] Xu X, Zhu F, Zhang M, et al. Stromal cell-derived factor-1 enhances wound healing through recruiting bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the wound area and promoting neovascularization [J]. Cells Tissues Organs, 2013, 197(2): 103-113.
- [34] Honczarenko M, Le Y, Swierkowski M, et al. Human bone marrow stromal cells express a distinct set of biologically functional chemokine receptors [J]. Stem Cells, 2006, 24(4): 1030-1041.
- [35] Kitaori T, Ito H, Schwarz EM, et al. Stromal cell-derived factor 1/CXCR4 signaling is critical for the recruitment of mesenchymal stem cells to the fracture site during skeletal repair in a mouse model [J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(3): 813-823.
- [36] Yang D, Sun S, Wang Z, et al. Stromal cell-derived factor-1 receptor CXCR4-overexpressing bone marrow mesenchymal stem cells accelerate wound healing by migrating into skin injury areas [J]. Cell Reprogram, 2013, 15(3): 206-215.
- [37] Hocking AM, Gibran NS. Mesenchymal stem cells: paracrine signaling and differentiation during cutaneous wound repair [J]. Exp Cell Res, 2010, 316(14): 2213-2219.
- [38] Kavanagh DP, Suresh S, Newsome PN, et al. Pretreatment of Mesenchymal Stem Cells Manipulates Their Vasculoprotective Potential While Not Altering Their Homing Within the Injured Gut [J]. Stem Cells, 2015, 33(9): 2785-2797.
- [39] Meng Y, Shi C, Hu B, et al. External magnetic field promotes homing of magnetized stem cells following subcutaneous injection [J]. BMC Cell Bio, 2017, 18(1): 24.
- [40] Tebebi PA, Kim SJ, Williams RA, et al. Improving the therapeutic efficacy of mesenchymal stromal cells to restore perfusion in critical limb ischemia through pulsed focused ultrasound [J]. Sci Rep, 2017, 7: 41550.
- [41] Burks SR, Nguyen BA, Tebebi PA, et al. Pulsed focused ultrasound pretreatment improves mesenchymal stromal cell efficacy in preventing and rescuing established acute kidney injury in mice [J]. Stem Cells, 2015, 33(4): 1241-1253.
- [42] Burks SR, Ziadloo A, Hancock HA, et al. Investigation of cellular and molecular responses to pulsed focused ultrasound in a mouse model [J]. PLoS One, 2011, 6(9): e24730.
- [43] Burks SR, Ziadloo A, Kim SJ, et al. Noninvasive pulsed focused ultrasound allows spatiotemporal control of targeted homing for multiple stem cell types in murine skeletal muscle and the magnitude of cell homing can be increased through repeated applications [J]. Stem Cells, 2013, 31(11): 2551-2560.
- [44] Tebebi PA, Burks SR, Kim SJ, et al. Cyclooxygenase-2 or tumor necrosis factor- α inhibitors attenuate the mechanotransductive effects of pulsed focused ultrasound to suppress mesenchymal stromal cell homing to healthy and dystrophic muscle [J]. Stem Cells, 2015, 33(4): 1173-1186.
- [45] Zimolag E, Borowczyk-Michalowska J, Kedracka-Krok S, et al. Electric field as a potential directional cue in homing of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to cutaneous wounds [J]. 2017, 1864(2): 267-279.
- [46] 黄宏, 邱伟, 陈民佳, 等. 干细胞预处理及其保护机制的研究进展 [J/CD]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2017, 12(2): 138-142.
- [47] 关淇帆, 张瑶. 预处理后的干细胞治疗缺血性心脏病的研究进展 [J]. 心血管康复医学杂志, 2016, 25(2): 217-219.
- [48] Bidkhor HR, Ahmadiankia N, Matin MM, et al. Chemically primed bone-marrow derived mesenchymal stem cells show enhanced expression of chemokine receptors contributed to their migration capability [J]. Iran J Basic Med Sci, 2016, 19(1): 14-19.

(收稿日期:2018-11-02)

(本文编辑:蒋妍妍)

王琼, 刘玲英, 巴特, 等. 预处理间充质干细胞促进创面愈合的研究进展 [J/CD]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2018, 13(6): 469-472.