

## 骨髓间充质干细胞治疗肝衰竭的作用机制

齐泽强, 郭庭煜, 吴治念, 王亚东\*

河北医科大学第三医院 感染科, 河北 石家庄 050051

**摘要:** 肝衰竭是临床一类急危重症肝病。骨髓间充质干细胞(BM-MSCs)具有向肝细胞分化、促进肝细胞再生, 以及抑制肝细胞凋亡、坏死和炎性反应等作用, 有助于修复受损的肝组织, 改善肝功能, 成为当前肝衰竭细胞治疗策略中极具应用潜力的一种新选择。

**关键词:** 肝衰竭; 间充质干细胞; 再生; 移植

中图分类号: R575.3 文献标志码: A

DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2024.11.1608

## Mechanism of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of liver failure

QI Zeqiang, GUO Tingyu, WU Zhinian, WANG Yadong\*

Department of Infectious Disease, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China

**Abstract:** Liver failure is a kind of acute and severe liver disease. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells (BM-MSCs) have the function of differentiating into hepatocytes. Promotion of the regeneration of hepatocytes regeneration, inhibition of apoptosis, necrosis and inflammation of hepatocytes, may facilitate repairing damaged liver tissue and improving liver function. BM-MSCs have become a new choice with great application potential in the treatment of liver failure.

**Key words:** liver failure; mesenchymal stem cell; regeneration; transplantation

肝脏作为机体重要器官, 在调控代谢、消化、解毒与免疫等方面发挥重要作用。据统计全球每年 100 多万人因肝病及其相关并发症死亡。各种损肝因素导致的肝细胞大量坏死, 肝脏功能严重障碍或失代偿都可能诱发肝衰竭, 临床表现为黄疸、凝血功能障碍、肝肾综合征、肝性脑病、腹水等。肝衰竭因进展迅速、缺乏特效治疗药物, 病死率高达 50%~80%。原位肝移植虽被证明是肝衰竭最有效的治疗

方法, 但因肝衰竭疾病进展迅速、肝源稀缺、费用高昂等限制了肝移植在临床推广应用。肝细胞再生是决定肝衰竭预后的关键性因素。通过促进肝细胞再生不仅可以改善患者预后和远期生存, 相对于肝移植具有更低费用等优势, 而且更容易被患者接受, 避免原位肝移植后长期应用免疫抑制剂相关风险和经济负担。干细胞可被诱导分化成肝细胞<sup>[1]</sup>, 发挥抗炎、抗纤维化等作用, 因此有望延缓肝脏疾病进展甚

至实现肝病治愈。骨髓间充质干细胞(bone marrow-derived mesenchymal stem cells, BM-MSCs)是一类起源于中胚层的代表性成体干细胞,可定向分化为肝细胞、心肌细胞、神经细胞和骨细胞等多种细胞。基于BM-MSCs的生物学特性及其可通过多种方式促进肝细胞损伤修复这一潜能,BM-MSCs将有望成为肝衰竭细胞治疗中一种极具应用潜力的新选择。

## 1 骨髓间充质干细胞的特性与优势

MSCs是一类多能干细胞,具有向多种细胞分化的能力。因具有扩增能力高、基因组稳定性好、不易引发免疫排斥反应、取材方便等优势,近年来被研究用于治疗终末期肝病。BM-MSCs是发现最早且应用最多的MSCs<sup>[2]</sup>,与脂肪和脐带血来源的MSCs相比,具有免疫调节、抗炎和组织修复能力强等优势,而且将MSCs与外周血单个核细胞共培养发现,相比后两种MSCs,BM-MSCs对单个核细胞增殖的抑制能力更强,更有利于改善肝衰竭免疫炎性损伤,而且BM-MSCs可表达更多的血管内皮生长因子、细胞程序性死亡配体1,提示在促进血管生长和组织细胞修复等方面更具优势<sup>[3]</sup>。通过分化为肝细胞,BM-MSCs能够改善肝衰竭患者终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分、白蛋白水平和凝血功能等<sup>[4]</sup>。BM-MSCs还通过大量分泌可溶性因子、细胞外囊泡和microRNA等方式抑制细胞凋亡、坏死,缓解肝脏炎性反应、纤维化和氧化应激等,对抗肝衰竭免疫炎性损伤,促进肝细胞再生与功能修复<sup>[5]</sup>。不仅如此,BM-MSCs还具有低免疫原性优势<sup>[6]</sup>,可降低免疫排斥反应,为临床异体应用BM-MSCs提供参考。

## 2 骨髓间充质干细胞治疗肝衰竭的机制

积极去除诱因、抑制免疫炎性反应、促进肝细胞再生及改善细胞再生微环境等成为肝衰竭治疗成功的重要保障。MSCs可通过免疫调节和旁分泌机制发挥抗炎、抗纤维化、抗氧化应激和抗凋亡作用,促进肝细胞再生和组织损伤修复。

### 2.1 骨髓间充质干细胞抑制免疫炎性损伤

炎性坏死的程度与范围是决定肝衰竭严重程度和预后转归的关键因素。CD47-信号调节蛋白α(signal regulatory protein α, SIRPα)信号通路在维持免疫稳态、抑制组织炎性损伤中发挥重要作用<sup>[7]</sup>。

BM-MSCs通过增加CD47和SIRPα表达,激活Hedgehog/SO/Smoothened/Gli1信号通路,促进巨噬细胞GLI家族锌指蛋白1(GLI family zinc finger 1, Gli1)和Notch1胞内结构域核易位,抑制NIMA相关激酶7/NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎性小体活性,减轻肝脏炎性反应<sup>[8]</sup>。同时Hedgehog/SO/Smoothened/Gli1通路的激活也有助于促进细胞增殖、分化。在CCL4小鼠肝损伤模型中,转化生长因子β1可通过增加趋化因子受体3的表达增强BM-MSCs在体内和体外向小鼠肝窦内皮的归巢和移植,并且增强BM-MSCs抑制T细胞增殖的能力,进而发挥抗炎作用<sup>[9]</sup>。

巨噬细胞是肝脏内参与炎性损伤调控的一类重要免疫细胞群体。BM-MSCs通过促进巨噬细胞中Hippo-Yes相关蛋白(Hippo/Yes-associated protein, YAP)信号通路活化,导致NLRP3/半胱氨酸蛋白酶-1活性降低和IL-1β释放,介导巨噬细胞向M2表型极化,从而抑制肝脏炎性反应<sup>[10]</sup>。BM-MSCs也可通过增加CD73和CD5L的表达,促进抗炎M2巨噬细胞极化<sup>[11]</sup>。除此之外,信号转导转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)信号通路在肝脏炎性损伤、脂肪变性、细胞再生过程也发挥重要作用。大剂量乙醇诱导小鼠肝损伤模型证实,接受BM-MSCs治疗后,模型小鼠肝/体质量比、血液和肝脏脂质、丙二醛和TNF-α等显著降低,敲除TNF刺激基因6(TNF stimulated gene 6, TSG-6)后BM-MSCs治疗作用显著减弱,机制与BM-MSCs上调TSG-6抑制肝脏STAT3信号有关<sup>[12]</sup>。此外, MSC还可以通过旁分泌多种细胞因子,如前列腺素E2、IL-6和TNF-β等,发挥免疫调节和抗炎作用<sup>[13]</sup>。综上,BM-MSCs可通过多种作用机制抑制肝脏免疫炎性损伤,发挥治疗肝脏疾病的潜力。

### 2.2 骨髓间充质干细胞抑制肝纤维化发生发展

肝星状细胞活化是肝纤维化形成的核心机制,BM-MSCs可参与改善肝纤维化,促进肝功能恢复并抑制肝纤维化向肝硬化进展。予以CCL4构建肝纤维化大鼠模型尾静脉注射BM-MSCs治疗,通过HE和Masson三色染色观察肝组织病理变化、量化肝纤维化程度,发现BM-MSCs治疗后大鼠胶原染色阳性面积显著减少,证实BM-MSCs治疗可有效缓解肝纤

维化，并且该研究发现 BM-MSCs 可通过减少 Gasdermin D 等细胞焦亡相关蛋白的表达抑制肝细胞焦亡，加速肝细胞增殖和减轻肝纤维化<sup>[14]</sup>。免疫荧光染色标记证实，注射 CCL4 小鼠肝脏巨噬细胞向 M1 型极化，表达 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 IL-6 等细胞因子增加，促进肝星状细胞活化，加速肝纤维化形成。移植 BM-MSCs 可抑制 M1 型巨噬细胞，同时诱导 M2 型巨噬细胞增殖和激活，伴随基质金属蛋白酶 (matrix metallo proteinase, MMP)-13 分泌升高，抑制肝纤维化形成<sup>[15]</sup>。小鼠巨噬细胞包括 Ly6C<sup>hi</sup> 和 Ly6C<sup>lo</sup> 两个亚群，Ly6C<sup>hi</sup> 巨噬细胞通过生成多种细胞因子和趋化因子参与促进肝星状细胞活化，而 Ly6C<sup>lo</sup> 巨噬细胞则通过分泌 MMP12 和 MMP13，上调 TNF 相关的凋亡诱导配体诱导肝星状细胞凋亡，抑制肝纤维化。BM-MSCs 可通过激活抗纤维化因子和凋亡通路促进 Ly6C<sup>lo</sup> 巨噬细胞的恢复以减弱肝纤维化。此外，移植 BM-MSCs 通过上调 IL-4 和 IL-10 促进巨噬细胞极化的两个关键性调控因子核受体 Nr4a1 和转录因子 Cebp $\beta$  活化，导致肝脏中 Ly6C<sup>hi</sup>/Ly6C<sup>lo</sup> 巨噬细胞比例下调，抑制肝纤维化发生发展。BM-MSCs 还可通过活化 MerTK-细胞外调节蛋白激酶信号通路，促进巨噬细胞分泌 MMP12，发挥抗纤维化作用<sup>[16]</sup>。MSCs 可以大量产生外泌体，将 circDIDO1 (一种来源于 DIDO1 基因的 circRNA) 转染到 MSCs 中，继而以 MSCs 分离的外泌体孵育肝星状细胞，发现肝星状细胞中 circDIDO1 表达明显升高，通过上调星状细胞 PTEN 和降低 p-AKT/AKT 比值抑制肝星状细胞增殖<sup>[17]</sup>。当然，BM-MSCs 调控纤维化作用受多种因素调控，将 IFN- $\gamma$  预处理后 MSCs 移植入肝纤维化小鼠体内时，相比移植未经 IFN- $\gamma$  处理 MSCs 组治疗效果更好，IFN- $\gamma$  预处理可以增强巨噬细胞的激活，加强巨噬细胞运动和吞噬能力，更有利促进受损肝组织修复、增加 MSCs 抗纤维化效果<sup>[18]</sup>。虽然当前 BM-MSCs 已经成为抑制肝纤维化的一种潜在手段，但大多研究局限于实验模型中，BM-MSCs 治疗肝纤维化仍需在临床实践中得到更好的评估。

### 2.3 骨髓间充质干细胞抗凋亡、诱导自噬与促肝细胞再生

各种生长因子、细胞因子、激素与代谢分子、氧化应激和 microRNA 等在肝细胞损伤与再生平衡中

均发挥重要作用。BM-MSCs 可以通过旁分泌机制减少肝细胞凋亡、促进肝细胞再生。对部分肝切除术大鼠模型尾静脉注射缺氧与常氧状态下的 BM-MSCs，观察到与常氧状态下相比，缺氧 BM-MSCs 组小鼠的肝脏/体重比显著升高，且肝细胞增殖相关分子 p-STAT3/t-STAT3 和细胞周期蛋白 D 表达显著上调，并且发现缺氧 BM-MSCs 中 miR-182-5p 可通过调节叉头框蛋白 O1/Toll 样受体 4 信号通路促进肝脏再生过程中的 M2 型巨噬细胞极化，促进小鼠部分肝切除术后的肝脏再生<sup>[19]</sup>。BM-MSCs 还可通过激活前列腺素 E 受体 4，改善 CREB 磷酸化，导致 YAP 激活。继而上调 Hippo 信号相关基因双调蛋白 (amphiregulin, AREG) 和结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 促进肝细胞增殖。不仅如此，激活的 YAP 还可通过增加 miR-29a-3p 水平抑制 PTEN，进而激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路，促进肝细胞再生。外泌体和自噬相关机制同样参与 BM-MSCs 介导的肝细胞凋亡与再生。小鼠肝损伤模型证实 BM-MSCs 来源外泌体可通过上调 miR-20a-5p 激活 PTEN/AKT 信号通路，减少肝细胞凋亡，促进细胞增殖<sup>[20]</sup>。另外，通过透射电镜发现急性肝衰竭小鼠尾静脉注射 BM-MSCs 后肝脏中自噬溶酶体数量明显增加，当使用蛋白酶抑制剂阻断自噬溶酶体后，BM-MSCs 治疗效应被显著抑制，说明 BM-MSCs 可能通过上调自噬发挥治疗作用。进一步发现，BM-MSCs 通过 let-7a-5p 作用于 MAP4K3 蛋白激酶减少转录因子 EB (transcription factor EB, TFEB) 磷酸化并诱导其核易位的方式激活自噬，使受损的细胞器或错误折叠的蛋白质被降解并回收用于 ATP 生产和蛋白质合成，抑制肝细胞凋亡<sup>[21]</sup>。肿瘤坏死因子超家族成员 14 (tumor necrosis factor superfamily member 14, TNFSF14) 可以通过激活 STAT3 和 STAT5 通路增强 BM-MSCs 向功能性肝细胞样细胞分化，并通过上调多种细胞周期相关蛋白的表达水平，促进细胞增殖<sup>[22]</sup>。因此，BM-MSCs 通过多种机制促进肝细胞再生，对后续的临床应用提供了理论支持。

### 3 骨髓间充质干细胞治疗肝衰竭的临床研究与转化

随着对 BM-MSCs 与肝衰竭交互信号通路与相

关机制认识的逐步深入,应用 BM-MSCs 治疗肝衰竭已成为可能,其疗效也被越来越多的临床研究所证实。一项随机对照实验研究异基因 BM-MSCs 治疗 HBV 相关 ACLF 患者临床疗效,治疗组 56 例患者每周予以注射  $1.0 \times 10^5/\text{kg}$  异基因 BM-MSCs, 连续 4 周,后随访至 24 周。结果显示,相比于单纯标准药物治疗组 54 例患者,BM-MSCs 治疗组患者的总胆红素、MELD 评分以及致命并发症的发生率均显著降低,伴随累积生存率升高(73.2% vs 55.6%)<sup>[23]</sup>。针对 20 例计划接受肝移植患者按 1:1 比例随机分配到移植前接受单次静脉输注异体 BM-MSC 组和标准治疗组研究发现,两组不良事件发生率相似,尤其接受 BM-MSC 治疗患者并无 MSC 输注相关并发症发生,证实肝移植前输注异体 BM-MSC 是安全的。此外,在 BM-MSC 移植后 1~2 周,移植组调节性 T 细胞增加,提示 BM-MSC 通过促进调节性 T 细胞分化辅助抑制排斥反应,促进肝移植后的免疫耐受<sup>[24]</sup>。ABO 不相容肝移植已成为挽救肝衰竭患者死亡的一种选择。一项针对 22 例接受 ABO 不相容肝移植的肝衰竭患者研究证实,术后随访 2 年,BM-MSCs 治疗组和利妥昔单抗治疗组移植植物和受体生存率无显著差异,但 BM-MSCs 治疗组胆道并发症和感染发生率更低,并因此提高患者生存率<sup>[25]</sup>。上述

临床研究为 BM-MSCs 治疗肝衰竭、失代偿期肝硬化等终末期肝病提供了创新性经验。当然,由于目前临床研究报道及接受治疗人数尚少,缺乏标准化大样本随机对照研究,因此对于 BM-MSCs 治疗肝衰竭的疗效和安全性,尤其远期预后尚有待进一步验证。

#### 4 问题与展望

综上,随着对 BM-MSCs 研究的不断深入,使其在肝衰竭的患者中开辟了极具潜力的应用前景。越来越多的研究证实了 BM-MSCs 治疗具有良好的安全性和临床价值,并逐步阐明其分子机制与信号通路。这不仅为更多肝衰竭患者提供一种新的治疗选择和策略,也为药物研发等提供重要基础证据支持。但值得关注的是,由于临床研究的多方面因素限制,移植后 BM-MSCs 在人体内是如何向肝细胞转化,受哪些信号分子与通路调控等具体机制尚有待进一步明确。因此,BM-MSCs 用于治疗肝衰竭尚面临一定的困难与挑战,包括在临床应用中最优的输注方法、治疗时机以及输注数量等仍有待确证,其远期疗效与安全性也尚处经验积累阶段。相信随着对干细胞的不断深入研究,上述问题将被逐步解决,BM-MSCs 也才真正有望应用到临床,成为治疗肝衰竭等危重症疾病的理想治疗手段。

#### 参考文献:

- [1] Wesley BT, Ross ADB, Muraro D, et al. Single-cell atlas of human liver development reveals pathways directing hepatic cell fates[J]. Nat Cell Biol, 2022, 24: 1487-1498. doi:10.1038/s41556-022-00989-7.
- [2] Purwaningrum M, Jamilah NS, Purbantoro SD, et al. Comparative characteristic study from bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. J Vet Sci, 2021, 22: e74. doi:10.4142/jvs.2021.22.e74.
- [3] Petrenko Y, Vackova I, Kekulova K, et al. A comparative analysis of multipotent mesenchymal stromal cells derived from different sources, with a focus on neuroregenerative potential[J]. Sci Rep, 2020, 10: 4290. doi: 10.1038/s41598-020-61167-z.
- [4] Wang H, Yao W, Wang Y, et al. Meta-analysis on last ten years of clinical injection of bone marrow-derived and umbilical cord MSC to reverse cirrhosis or rescue patients with acute-on-chronic liver failure [J]. Stem Cell Res Ther, 2023, 14: 267. doi: 10.1186/s13287-023-03494-2.
- [5] Schacher FC, 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. doi:10.1155/2021/3662776.
- [6] Aithal AP, Bairy LK, Seetharam RN, et al. Hepatoprotective effect of bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in CCl<sub>4</sub>-induced liver cirrhosis[J]. 3 Biotech, 2021, 11: 107. doi:10.1007/s13205-021-02640-y.
- [7] Shi H, Wang X, Li F, et al. CD47-SIRP $\alpha$  axis blockade in NASH promotes necroptotic hepatocyte clearance by liver macrophages and decreases hepatic fibrosis[J]. Sci Transl Med, 2022, 14: eabp8309. doi:10.1126/scitransl-

- lmed.abp8309.
- [8] Sheng M, Lin Y, Xu D, et al. CD47-mediated hedgehog/SMO/GLI1 signaling promotes mesenchymal stem cell immunomodulation in mouse liver inflammation [J]. Hepatology, 2021, 74: 1560-1577. doi:10.1002/hep.31831.
- [9] Garg A, Khan S, Luu N, et al. TGF $\beta$ 1 priming enhances CXCR3-mediated mesenchymal stromal cell engraftment to the liver and enhances anti-inflammatory efficacy [J]. J Cell Mol Med, 2023, 27: 864-878. doi:10.1111/jcmm.17698.
- [10] Li C, Jin Y, Wei S, et al. Hippo signaling controls NLR family pyrin domain containing 3 activation and governs immunoregulation of mesenchymal stem cells in mouse liver injury [J]. Hepatology, 2019, 70: 1714-1731. doi:10.1002/hep.30700.
- [11] Watanabe Y, Fukuda T, Hayashi C, et al. Extracellular vesicles derived from GMSCs stimulated with TNF- $\alpha$  and IFN- $\alpha$  promote M2 macrophage polarization via enhanced CD73 and CD5L expression [J]. Sci Rep, 2022, 12: 13344. doi:10.1038/s41598-022-17692-0.
- [12] Wan YM, Li ZQ, Zhou Q, et al. Mesenchymal stem cells alleviate liver injury induced by chronic-binge ethanol feeding in mice via release of TSG6 and suppression of STAT3 activation [J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11: 24. doi:10.1186/s13287-019-1547-8.
- [13] Kulesza A, Paczek L, Burdzinska A. The role of COX-2 and PGE2 in the regulation of immunomodulation and other functions of mesenchymal stromal cells [J]. Biomedicines, 2023, 11. doi:10.3390/biomedicines11020445.
- [14] Zhang Y, Zhangdi H, Nie X, et al. Exosomes derived from BMMSCs mitigate the hepatic fibrosis via anti-pyrop-tosis pathway in a cirrhosis model [J]. Cells, 2022, 11. doi:10.3390/cells11244004.
- [15] Luo XY, Meng XJ, Cao DC, et al. Transplantation of bone marrow mesenchymal stromal cells attenuates liver fibrosis in mice by regulating macrophage subtypes [J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10: 16. doi:10.1186/s13287-018-1122-8.
- [16] Li YH, Shen S, Shao T, et al. Mesenchymal stem cells attenuate liver fibrosis by targeting Ly6C (hi/lo) macrophages through activating the cytokine-paracrine and apoptotic pathways [J]. Cell Death Discov, 2021, 7: 239. doi:10.1038/s41420-021-00584-z.
- [17] Ma L, Wei J, Zeng Y, et al. Mesenchymal stem cell-originated exosomal circDIDO1 suppresses hepatic stellate cell activation by miR-141-3p/PTEN/AKT pathway in human liver fibrosis [J]. Drug Deliv, 2022, 29: 440-453. doi:10.1080/10717544.2022.2030428.
- [18] Takeuchi S, Tsuchiya A, Iwasawa T, et al. Small extracellular vesicles derived from interferon- $\gamma$  pre-conditioned mesenchymal stromal cells effectively treat liver fibrosis [J]. NPJ Regen Med, 2021, 6: 19. doi:10.1038/s41536-021-00132-4.
- [19] Xu J, Chen P, Yu C, et al. Hypoxic bone marrow mesenchymal stromal cells-derived exosomal miR-182-5p promotes liver regeneration via FOXO1-mediated macrophage polarization [J]. FASEB J, 2022, 36: e22553. doi:10.1096/fj.202101868RRR.
- [20] Zhang J, Gao J, Li X, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles promote liver regeneration via miR-20a-5p/PTEN [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1168545. doi:10.3389/fphar.2023.1168545.
- [21] Lin D, Chen H, Xiong J, et al. Mesenchymal stem cells exosomal let-7a-5p improve autophagic flux and alleviate liver injury in acute-on-chronic liver failure by promoting nuclear expression of TFEB [J]. Cell Death Dis, 2022, 13: 865. doi:10.1038/s41419-022-05303-9.
- [22] Heo SK, Yu HM, Kim DK, et al. LIGHT (TNFSF14) promotes the differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells into functional hepatocyte-like cells [J]. PLoS One, 2023, 18: e0289798. doi:10.1371/journal.pone.0289798.
- [23] Lin BL, Chen JF, Qiu WH, et al. Allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stromal cells for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: a randomized controlled trial [J]. Hepatology, 2017, 66: 209-219. doi:10.1002/hep.29189.
- [24] Casiraghi F, Perico N, Podestà MA, et al. Third-party bone marrow-derived mesenchymal stromal cell infusion before liver transplantation: a randomized controlled trial [J]. Am J Transplant, 2021, 21: 2795-2809. doi:10.1111/ajt.16468.
- [25] Zhang Y, Zhang J, Yi H, et al. A novel MSC-based immune induction strategy for ABO-incompatible liver transplantation: a phase I / II randomized, open-label, controlled trial [J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12: 244. doi:10.1186/s13287-021-02246-4.