

· 病例报告与文献综述 ·

人脐带间充质干细胞用于衰老相关疾病治疗的研究进展

郑舒丹¹ 李孟森² 柳华³ 董亚兵¹ 程诗萌¹ 金亮⁴ 刘志飞⁵ 朱宁文¹

¹复旦大学附属华山医院皮肤科,上海 200040;²海南省肿瘤发生与干预重点实验室,海口 570100;³浙江大学基础医学院,杭州 310058;⁴中国药科大学研究生院,南京 210009;⁵中国医学科学院北京协和医院整形外科 100730

通信作者:朱宁文,Email:zhuningwen@fudan.edu.cn

【摘要】 随着干细胞移植技术的发展,通过输入干细胞进行抗衰老治疗或治疗退行性疾病成为人们研究的热点。人脐带间充质干细胞(human umbilical cord mesenchymal stem cells,HUCMSCs)是一种存在于脐带沃顿胶以及血管周围组织中的独特前体细胞,具有自我更新和多向分化潜能。目前大量科学研究显示 HUCMSCs 通过再生和修复衰老的细胞、组织和器官达到抗衰老作用。该文对 HUCMSCs 的生物学特性、组织再生修复作用和抗衰老治疗机制的研究进展进行了详细回顾,并对目前 HUCMSCs 临床前研究现状进行了总结,提示 HUCMSCs 是一种具有良好应用潜力和价值的干细胞类型。

【关键词】 脐带; 间充质干细胞; 干细胞移植; 抗衰老**基金项目:**国家 863 计划(2014AA020705);上海市科委科技创新行动计划(19441909900)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-4598.2020.02.017

Research progress of aging-related diseases treatment of human umbilical cord mesenchymal stem cellsZheng Shudan¹, Li Mengsen², Liu Hua³, Dong Yabing¹, Cheng Shimeng¹, Jin Liang⁴, Liu Zhifei⁵, Zhu Ningwen¹

¹Department of Dermatology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; ²Hainan Provincial Key Laboratory of Tumorigenesis and Intervention, Haikou 570100, China; ³Basic Medical College, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China; ⁴China Pharmaceutical University Graduate College, Nanjing 210009, China; ⁵Department of Plastic Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

Corresponding author: Zhu Ningwen, Email:zhuningwen@fudan.edu.cn

【Summary】 With the development of stem cell transplantation technology, anti-aging treatment or treatment of degenerative diseases through the input of stem cells has become a research hotspot. Human umbilical cord mesenchymal stem cells (HUCMSCs) are unique precursor cells which are derived from Wharton's jelly and the perivascular tissue of umbilical cord. They have been identified to be self-renewal and multi-differentiation potential. Currently, a large number of scientific studies have shown that HUCMSCs can achieve anti-aging effects by regenerating and repairing senescent cells, tissues and organs. This article reviews the research advances in biological characteristics, tissue regeneration and repair mechanisms, and anti-aging treatment mechanisms of HUCMSCs in detail. Besides, the current status of preclinical research on HUCMSCs is summarized, suggesting that HUCMSCs is a type of stem cell therapy with good potential and value.

【Key words】 Umbilical cord; Mesenchymal stem cells; Stem cell transplantation; Anti-aging**Fund program:** The National 863 Program (2014AA020705); Science and Technology Innovation Action Plan of Shanghai Science and Technology Commission (19441909900)**Disclosure of Conflicts of Interest:** The authors have no financial interest to declare in relation to the content of this article.

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-4598.2020.02.017

衰老是一种不可避免的、渐进的生物学过程,主要表现为组织细胞衰老和凋亡增加,细胞的自我更新和分化能力下降,功能性成体干细胞衰老,细胞总量下降,各个组织器官生理功能退化以及代谢缓慢等。预计到 2050 年全世界 60 岁以上老年人口数将是现在的 2 倍,也就意味着每 3 个人中就有 1 个老年人^[1],老龄化带来的种种困扰和问题变得更加严峻。Hayflick^[2]在 1961 年首次提出干细胞具有较强的增殖分裂能力,但经过 50~60 次分裂后表现出增殖停顿,即干细胞衰老状态。Anastasia 在 2007 年的《自然》杂志中也指出成体干细胞减少是人体衰老的主要原因^[3]。因此,通过干细胞移植治疗保持干细胞活力和数量以及延长干细胞寿命,从而起到抗衰老的作用,这将会是未来一种有效的抗衰老治疗手段。

一、人脐带间充质干细胞 (human umbilical cord mesenchymal stem cells, HUCMSCs)

间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是一类具有自我更新和向多种组织细胞分化潜能的成体干细胞,可从骨髓、脐带、脂肪组织、外周血、肝脏、皮肤和骨骼肌等多种组织中分离出来^[4]。这些 MSCs 可分泌抗炎因子并抑制细胞凋亡^[5];还可经适当诱导分化为多种组织细胞,呈现强大的组织再生与修复特性。骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMMSCs) 通常被认为是间充质干细胞最好的来源。然而 BMMSCs 来源具有一定的局限性,除了疼痛和侵袭性隔离手术外,骨髓中 MSCs 比例较低也限制了其临床应用。此外, BMMSCs 的数量和分化潜能呈年龄相关性下降。因此,寻找一个更丰富、更有效、更优越的 MSCs 来源非常重要。研究表明 HUCMSCs 经过体外特殊诱导可分化为心肌细胞、神经样细胞、骨骼肌、内皮细胞和胰岛样细胞团等^[6]。与 BMMSCs 相比, HUCMSCs 在干细胞移植治疗方面具有多种优势: (1) 脐带目前为医疗废弃物,更容易获得产妇及家属同意再回收利用。(2) 易于收集,过程无创,保存时间长,感染风险低。(3) 易于体外扩增,细胞的集落形成效率高^[7],表现出更高的增殖潜能,不会发生恶性转移^[8]和畸胎瘤^[9]。(4) 有更高的分化能力和快速自我更新能力。(5) 脐带组织的 MSCs 浓度比骨髓更高,研究显示骨髓中 MSCs 浓度为每毫升 30~317 400 个细胞,而脐带中 MSCs 浓度为每毫升 10 000~4 700 000 个细胞^[10]。(6) 免疫原性低,体外和体内具有良好的免疫抑制特性^[11],移植造成排斥和抗宿主病的风险较低。这些优势使得 HUCMSCs 具有广阔的应用前景。随着 HUCMSCs 研究的不断深入,将来有望取代其他干细胞成为未来干细胞抗衰老治疗的主体。

(一) HUCMSCs 生物学特性

定义 MSCs 的最低一套标准^[12]为: (1) 具有塑料黏附性; (2) 表达一组特定的细胞表面标志物 (CD73、CD90、CD105), 以及不表达 CD14、CD34、CD45 和人类白细胞 DR 抗原 (human leukocyte antigen DR, HLA-DR); (3) 体外可经

诱导分化成脂肪细胞、软骨细胞和成骨细胞。与其他 MSCs 类似, HUCMSCs 也满足这些标准。脐带沃顿胶 (umbilical cord Wharton's jelly, UCWJ) 是最常获得 HUCMSCs 的部位^[13], 与细胞黏附、增殖和免疫系统功能相关的基因都在 UCWJ 富集^[14]。HUCMSCs 具有长期自我更新、高扩展性和表型稳定性。长期体外培养可扩增到 25 代而无染色体改变, 在第 3 代和第 20 代之间表现最佳的生物活性和稳定性^[12]。Yusoff 等^[15]在体外培养 HUCMSCs 时发现具有成纤维细胞形态的贴壁细胞生长快速, 能分化成脂肪细胞和骨细胞, 且表达一系列标准的 MSCs 表面标志物 CD29、CD73、CD90、CD106 和主要组织相容性复合体 I 类 (major histocompatibility complex I, MHC-I), 进一步评估其免疫抑制活性表明, HUCMSCs 以剂量依赖性方式抑制促分裂原活化的 T 淋巴细胞增殖。Lange-Consiglio 等^[16]研究表明, UCWJ 来源的细胞具有典型的 MSCs 抗原分布, CD29、CD44、CD105、CD166、OCT-4 和 c-myc 均呈阳性表达, CD34 和 CD14 均为阴性。在诱导培养基中 UCWJ 来源细胞表现出多能性和 MSCs 标志物的特异性标记, 并能分化成脂肪细胞、软骨细胞、成骨细胞和神经源性组织。

(二) HUCMSCs 的再生修复作用

目前, 研究表明在多种疾病模型中 HUCMSCs 移植具有促进组织再生修复的作用。Todeschi 等^[17]在小鼠颅骨缺损的模型中皮下植入 HUCMSCs, 发现在植入部位诱导血管形成显著增加, 促进新骨的再生。Bakhtyar 等^[18]用人沃顿胶间充质干细胞 (human Wharton's jelly mesenchymal stem cells, HWJMSCs), 即 HUCMSCs 处理小鼠伤口, 发现该细胞在体外和体内都能促进伤口愈合, 在体内通过增强细胞的迁移和分化缩小伤口长度, 在体外通过增强成纤维细胞迁移并诱导其分化成肌成纤维细胞缩短伤口愈合时间。Zheng 等^[19]通过移植 HUCMSCs 观察其对小鼠急性肝衰竭的疗效, 发现肝细胞再生明显, 炎症细胞浸润明显减少, 肝功能得到改善, 促进肝器官的修复。Yang 等^[20]对亚急性脊髓压迫损伤的兔模型静脉注射 HUCMSCs, 发现 HUCMSCs 通过向特定细胞类型分化, 增强抗炎和抗星形胶质细胞的增生, 抗凋亡和轴突保存来恢复脊髓功能。研究者不仅在小动物疾病模型上观察到疗效, 也在大动物疾病模型上进行了测试。Zhang 等^[21]将 HUCMSCs 导入无细胞软骨细胞外基质 (acellular cartilage extracellular matrix) 定向支架构建复合体, 植入关节软骨缺损的山羊中, 发现该细胞具有良好的软骨分化能力和低免疫原性, 在没有软骨诱导因子的存在下使缺陷软骨再生, 保证软骨结构和功能的完整性。Li 等^[22]在犬慢性脊髓损伤模型中植入 HUCMSCs-NeuroRegen 支架, 发现损伤的脊髓运动功能得到恢复, 并产生内源性神经, 在病变处有许多轴突纤维和髓鞘再生及突触形成, 改善了脊髓的运动功能。Zhang 等^[23]通过移植 HUCMSCs 探讨其对猪急性心肌梗死后心肌再生及心脏修复的治疗作用, 结果显示在梗死区注射的

HUCMSCs 可存活并分化为心肌细胞和内皮细胞,心肌灌注和功能改善,还可促进心肌干细胞分化。此外,HUCMSC 移植可减少心肌的凋亡和纤维化,增强心肌存活能力,从而改善心室的重塑和功能。由此可见,通过 HUCMSCs 移植对多种组织和器官具有再生修复作用。

二、干细胞衰老机制与 HUCMSCs 抗衰老治疗

1943 至 1951 年,菲律宾的 Auredus Paracelsus 首次提出通过输入活细胞使机体获得年轻化的细胞疗法,至今全世界已经有数百万人接受细胞疗法^[24]。细胞疗法之一是干细胞疗法,衰老进程中干细胞不断缺失^[25],因此及时补充干细胞来抗衰老成为可能的途径。对于干细胞衰老机制目前主要包括端粒与端粒酶、氧化应激损伤和 DNA 损伤、沉默信息调节因子(silent information regulator, SIRT)家族蛋白、Wnt/ β -catenin 通路激活等方面^[26-27]。我国 2019 年度“干细胞及转化研究”项目申报指南中,干细胞抗衰老的机制研究首次被写入指南。

(一)端粒与端粒酶

端粒与端粒酶在维持基因组结构的完整、染色体的稳定、DNA 的复制和细胞寿命等方面发挥重要作用。随 MSCs 分裂次数增多,端粒逐渐缩短,当端粒缩短到无法维持 DNA 复制和染色体稳定时就会诱发 MSCs 的衰老,最终诱发 MSCs 凋亡^[28]。端粒酶过表达可抵抗端粒的磨损,在保证基因组稳定性的前提下无限延长细胞的复制周期。随着年龄的增长,MSCs 端粒酶活性和 MSCs 数量逐渐降低^[25]。将携带人端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)催化亚基基因的慢病毒载体导入 HUCMSCs,发现感染的 HUCMSCs 过表达 hTERT 基因,并上调其端粒酶活性,HUCMSCs 保持典型的形态学和 MSCs 特异性标记,HUCMSCs 增殖显著,且延长其复制寿命而不影响其分化潜能^[29]。另外,研究显示端粒酶活化剂 TA-65 能使端粒长度轻微延长,改善葡萄糖耐量、骨质疏松、表皮皮肤老化相关参数,而没有增加患癌风险^[30-31]。

(二)氧化应激损伤和 DNA 损伤

活性氧是细胞代谢的副产物,主要包括过氧化氢(H_2O_2)、超氧化物(O_2^-)和羟自由基($-OH$)。低浓度活性氧是细胞增殖分化过程中的必备条件。当受到内源性或外源性有害刺激时引发的氧化应激损伤增多并产生大量的活性氧,高浓度活性氧可引发 DNA 或 RNA、蛋白质和脂质损伤。随着年龄和体外传代次数增加,MSCs 产生的活性氧逐渐增加,过量活性氧可使 MSCs 发生 DNA 损伤反应,增殖分化能力降低,使得 MSCs 发生衰老^[32]。有研究显示,亚致死剂量的活性氧和电离辐射使 DNA 损伤进而导致 HUCMSCs 衰老的原因,可能是基因低表达水平使抗氧化酶活性降低所致,外源添加抗氧化剂增加 HUCMSCs 的抗氧化活性,可恢复 HUCMSCs 对氧化应激的抗性^[32]。氧化应激损伤、端粒长度和 DNA 损伤是相互关联的,氧化应激导致 DNA 损伤和端粒缩短,而端粒长度的缩短反过来导致 DNA 损伤。Ebrahimi 等^[33]在 HUCMSCs 条件培养下将 PC12 细胞暴露于超氧化

物中测量细胞活力和神经发生情况,并在 3-硝基丙酸(3-NP)诱导损伤的大鼠模型中移植 HUCMSCs,结果显示 HUCMSCs 可保护 PC12 细胞免于氧化应激,显著增强细胞活力和神经轴突生长。并且移植的 HUCMSCs 存活,胶质增生减少,运动协调和肌肉活动能力得到改善,伴随纹状体体积的增加以及纹状体树突长度的增加,氧化应激损伤被降低。Nimsanor 等^[34]将 HUCMSCs 衍生的外泌体注射到四氯化碳(CCl_4)诱导的急性、慢性肝损伤和肝肿瘤小鼠模型中,发现肝细胞的氧化应激损伤和凋亡减少,有明显的抗氧化和保肝作用。超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)是生物体内重要的抗氧化酶,是清除生物体内自由基的首要物质,体内 SOD 水平可作为判断衰老的一项指标。胡国栋等^[35]在 D-半乳糖所致的亚急性衰老小鼠模型中,通过尾静脉注射 HUCMSCs 后检测小鼠皮肤衰老相关指标,发现衰老小鼠的血清和皮肤丙二醛含量及 SOD 活力提高,皮肤形态结构改善。Cui 等^[36]在阿尔茨海默病(alzheimer's disease, AD)小鼠模型中移植 HUCMSCs,发现丙二醛水平降低,一氧化氮水平, SOD 活性和神经元型一氧化氮合酶活性提高,提示 HUCMSCs 通过降低氧化应激和促进海马神经发生,可以改善 AD 小鼠的认知功能。和法莲^[37]通过尾静脉移植 HUCMSCs 评价其对衰老小鼠老年性器官功能退变的治疗作用,发现衰老小鼠毛发趋于顺滑、光泽度提高、精神状态较好、活动力增强、饮食增加和大便异常情况减少等表观行为好转;体内 SOD 活力提高,器官组织结构退行性变化得到改善,衰老相关基因 p16、p53 的转录水平和蛋白表达水平下降,过氧化氢酶、SOD2 的转录水平和蛋白表达水平上升,提示 HUCMSCs 可以通过促进机体自我修复能力来延缓或逆转组织器官的退行性变,从而发挥抗衰老的作用。此外, HUCMSCs 移植后自噬水平增加,提示 HUCMSCs 也可以促进自噬,延缓或逆转老年性器官功能退变。

(三)SIRT 家族蛋白

SIRT1 是一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖的去乙酰化酶蛋白家族成员,也是一种抗氧化剂,可延缓氧化应激导致的 MSCs 衰老^[38]。在 MSCs 中 SIRT1 蛋白水平及活性随体外传代次数增加而下降^[39]。在 MSCs 中敲除 SIRT1 基因诱导细胞衰老并抑制细胞增殖,而在 MSCs 中过表达 SIRT1 逆转衰老表型并刺激细胞增殖。衰老相关蛋白 P16 和 P21 是 SIRT1 介导的抗衰老作用的下游效应物。SIRT1 保护 MSCs 免于年龄相关的 DNA 损伤,诱导 hTERT 表达和增强端粒酶的活性,但不影响端粒长度。此外 SIRT1 还正向调节三肽肽酶 1 的表达,该酶可保护染色体末端免受 DNA 损伤^[40]。Xia 和 Hou^[41]研究表明多柔比星诱导的 H9c2 细胞处于衰老状态,当多柔比星与 MSCs 共培养时 H9c2 细胞的增殖和活力增加,p53 和 p16 的表达降低,端粒长度和端粒酶活性也增加,提示 MSCs 可通过增加 SIRT1 表达,从而抑制 miR-34a 来恢复多柔比星诱导的衰老 H9c2 细胞。Wang 等^[42]研究也表明,SIRT1 激活剂白藜芦醇可增强 HUCMSCs 移植在 AD 小鼠模型的治疗效果,增强神经发生和减少神经细胞凋亡,改

善 AD 小鼠的学习和记忆能力。

(四) Wnt/ β -catenin 通路激活

Wnt/ β -catenin 信号通路通过参与调控干细胞的增殖、分化及凋亡来控制与细胞分化相关的生物化学过程。Wnt/ β -catenin 信号通路通过增加细胞活性氧诱导 MSCs 衰老^[43]。在活性氧诱导的 MSCs 衰老中, Wnt/ β -catenin 信号被激活, 伴随 DNA 损伤应答的分子标志物 p16、p53 和 p21 的表达增加^[44]。研究表明, 在传代培养期间经典 Wnt 家族表达水平随着 HUCMSCs 的老化而降低, 通过用 Wnt3a 条件培养基或糖原合成酶激酶 3 β 抑制剂激活 Wnt 通路, 延缓 HUCMSCs 衰老的进程, 使衰老因子 p53 和 pRb 减少, 端粒酶活性增加; 而抑制 Wnt 途径则加速了 HUCMSCs 的衰老^[45]。在 HUCMSCs 分化为成骨细胞的过程中, miR-132 表达水平上调, 通过抑制 β -catenin 表达, 减弱 Wnt/ β -catenin 信号传导途径活性, 抑制 HUCMSCs 分化^[46]。

三、HUCMSCs 在临床试验中的研究现状与伦理分析

目前, 国家批准的干细胞临床试验研究涉及的疾病包括心肌梗死、小儿脑性瘫痪、卵巢早衰、银屑病、间质性肺病、膝骨关节炎、帕金森病、年龄相关性黄斑变性、溃疡性结肠炎、骨修复、空鼻综合征、不孕症、狼疮性肾炎、视神经脊髓炎、薄型子宫内膜、失代偿性乙型肝炎肝硬化、半月板损伤等; 涉及的细胞种类包括胚胎干细胞衍生细胞、神经干细胞、各种来源的间充质干细胞(脂肪、脐带、骨髓)、支气管基底细胞; 涉及的治疗方式包括细胞单独使用、细胞联合材料使用、细胞联合药物使用等。其中 HUCMSCs 临床试验研究项目包括: (1) HUCMSCs 治疗银屑病的临床研究(中南湘雅医院); (2) 随机、阳性对照试验评估 HUCMSCs 注射液治疗中、重度斑块型银屑病患者有效性和安全性研究(北京大学第三医院); (3) 胶原膜复合 HUCMSCs 治疗子宫内膜瘢痕化、薄型内膜所致不孕症的临床研究和 HUCMSCs 治疗狼疮性肾炎的随机盲态平行对照多中心研究(南京大学医学院附属鼓楼医院); (4) HUCMSCs 复合胶原支架治疗薄型子宫内膜的临床试验研究(浙江大学医学院附属邵逸夫医院); (5) HUCMSCs 治疗失代偿性乙型肝炎肝硬化的临床研究(武汉中南医院); (6) HUCMSCs 治疗神经病理性疼痛临床研究(华中科技大学同济医学院附属协和医院)等。关于 HUCMSCs 新药申报药物包括注射用 HUCMSCs 和 HUCMSCs 抗肝纤维化注射液。HUCMSCs 的研究中备受关注的是其伦理问题^[47], 例如其中最重要的是脐带血采集问题。脐带对于产妇和新生儿而言属于废弃物, 但又是其私人财物, 而且属于遗传资源, 受到法律的保护。因此, 对于 HUCMSCs 研究治疗过程中存在的伦理问题需要我们进一步的深入探讨, 将产妇、新生儿及患者的合法权益受损程度降至最低水平, 从而造福于更多的需要 HUCMSCs 治疗的患者。

四、结语

HUCMSCs 治疗从实验室走向临床是技术成熟的必然趋势。HUCMSCs 因来源广泛, 易于收集(可变废为宝), 创伤少和免疫原性低等优点, 其应用潜力巨大。目前, HUCMSCs

在各种动物实验模型中已被证实有抗衰老或者治疗衰老性疾病的作用, 相信随着相应的动物实验和临床研究的不断深入, 技术和伦理上提供更好的支持, HUCMSCs 移植将会为未来抗衰老细胞的治疗或者衰老性疾病的治疗提供新方向。

利益声明: 本文作者与论文刊登的内容无利益关系。

参 考 文 献

- [1] Wyss-Coray T. Ageing, neurodegeneration and brain rejuvenation [J]. *Nature*, 2016, 539 (7628): 180-186. DOI: 10.1038/nature20411.
- [2] Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains [J]. *Exp Cell Res*, 1961, 25 (3): 585-621. DOI: 10.1016/0014-4827(61)90192-6.
- [3] 韩忠朝. 干细胞: 人类治病健体抗衰老的希望 [J]. *天津科技*, 2000(6): 15-16.
- [4] Rhee KJ, Lee JI, Eom YW. Mesenchymal stem cell-mediated effects of tumor support or suppression [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(12): 30015-30033. DOI: 10.3390/ijms161226215.
- [5] Moshaverinia A, Chen C, Xu X, et al. Regulation of the stem cell-host immune system interplay using hydrogel coencapsulation system with an anti-inflammatory drug [J]. *Adv Funct Mater*, 2015, 25(15): 2296-2307. DOI: 10.1002/adfm.201500055.
- [6] Yang J, Miao Y, Chang Y, et al. Condition medium of hepg-2 cells induces the transdifferentiation of human umbilical cord mesenchymal stem cells into cancerous mesenchymal stem cells [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(8): 3429-3438.
- [7] Beeravolu N, McKee C, Alamri A, et al. Isolation and characterization of mesenchymal stromal cells from human umbilical cord and fetal placenta [J]. *J Vis Exp*, 2017(122): 55224. DOI: 10.3791/55224.
- [8] Chen G, Yue A, Ruan Z, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells do not undergo malignant transformation during long-term culturing in serum-free medium [J]. *Plos One*, 2014, 9(6): e98565. DOI: 10.1371/journal.pone.0098565.
- [9] Ding DC, Shyu WC, Lin SZ, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells support nontumorigenic expansion of human embryonic stem cells [J]. *Cell Transplant*, 2012, 21(7): 1515-1527. DOI: 10.3727/096368912X647199.
- [10] Vangsnest CJ, Sternberg H, Harris L. Umbilical cord tissue offers the greatest number of harvestable mesenchymal stem cells for research and clinical application: a literature review of different harvest sites [J]. *Arthroscopy*, 2015, 31(9): 1836-1843. DOI: 10.1016/j.arthro.2015.03.014.
- [11] Lee M, Jeong SY, Ha J, et al. Low immunogenicity of allogeneic human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in vitro and in vivo [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 446(4): 983-989. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.03.051.
- [12] Chen G, Yue A, Ruan Z, et al. Monitoring the biology stability of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells during long-term culture in serum-free medium [J]. *Cell Tissue Bank*, 2014, 15(4): 513-521. DOI: 10.1007/s10561-014-9420-6.

- [13] Bharti D, Shivakumar SB, Park JK, et al. Comparative analysis of human wharton's jelly mesenchymal stem cells derived from different parts of the same umbilical cord[J]. *Cell Tissue Res*, 2018,372(1):51-65. DOI:10.1007/s00441-017-2699-4.
- [14] Donders R, Bogie J, Ravanidis S, et al. Human Wharton's jelly-derived stem cells display a distinct immunomodulatory and proregenerative transcriptional signature compared to bone marrow-derived stem cells[J]. *Stem Cells Dev*, 2018,27(2):65-84. DOI: 10.1089/scd.2017.0029.
- [15] Yusoff Z, Maqbool M, George E, et al. Generation and characterisation of human umbilical cord derived mesenchymal stem cells by explant method[J]. *Med J Malaysia*, 2016,71(3):105-110.
- [16] Lange-Consiglio A, Perrini C, Bertero A, et al. Isolation, molecular characterization, and in vitro differentiation of bovine wharton jelly-derived multipotent mesenchymal cells [J]. *Theriogenology*, 2017, 89: 338-347. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2016.09.042.
- [17] Todeschi MR, EI BR, Capelli C, et al. Transplanted umbilical cord mesenchymal stem cells modify the in vivo microenvironment enhancing angiogenesis and leading to bone regeneration [J]. *Stem Cells Dev*, 2015,24(13):1570-1581. DOI:10.1089/scd.2014.0490.
- [18] Bakhtyar N, Jeschke MG, Mainville L, et al. Acellular gelatinous material of human umbilical cord enhances wound healing: a candidate remedy for deficient wound healing[J]. *Front Physiol*, 2017,8:1-10. DOI:10.3389/fphys.2017.00200.
- [19] Zheng S, Yang J, Yang J, et al. Transplantation of umbilical cord mesenchymal stem cells via different routes in rats with acute liver failure[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015,8(12):15854-15862.
- [20] Yang C, Wang G, Ma F, et al. Repeated injections of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells significantly promotes functional recovery in rabbits with spinal cord injury of two noncontinuous segments[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018,9(1):136. DOI:10.1186/s13287-018-0879-0.
- [21] Zhang Y, Liu S, Guo W, et al. Human umbilical cord wharton's jelly mesenchymal stem cells combined with an acellular cartilage extracellular matrix scaffold improve cartilage repair compared with microfracture in a caprine model [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018,26(7):954-965. DOI:10.1016/j.joca.2018.01.019.
- [22] Li X, Tan J, Xiao Z, et al. Transplantation of huc-mscs seeded collagen scaffolds reduces scar formation and promotes functional recovery in canines with chronic spinal cord injury[J]. *Sci Rep*, 2017,7:43559. DOI:10.1038/srep43559.
- [23] Zhang W, Liu XC, Yang L, et al. Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells promote myocardial regeneration and cardiac repair after miniswine acute myocardial infarction [J]. *Coron Artery Dis*, 2013,24(7):549-558. DOI:10.1097/MCA.0b013e3283640f00.
- [24] 单莎瑞, 黄国志. 干细胞抗衰老的理论研究与进展[J]. *中国组织工程研究*, 2013,17(23):4347-4354. DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2013.23.024.
- [25] Wang X, Zou X, Zhao J, et al. Site-specific characteristics of bone marrow mesenchymal stromal cells modify the effect of aging on the skeleton[J]. *Rejuvenation Res*, 2016, 19(5):351-361. DOI:10.1089/rei.2015.1766.
- [26] Trachana V, Petrakis S, Fotiadis Z, et al. Human mesenchymal stem cells with enhanced telomerase activity acquire resistance against oxidative stress-induced genomic damage [J]. *Cytotherapy*, 2017, 19(7):808-820. DOI: 10.1016/j.jcyt.2017.03.078.
- [27] Benameur L, Charif N, Li Y, et al. Toward an understanding of mechanism of aging-induced oxidative stress in human mesenchymal stem cells [J]. *Biomed Mater Eng*, 2015,25(1 Suppl):41-46. DOI:10.3233/BME-141247.
- [28] Carrillo J, Calvete O, Pintado-Berniches L, et al. Mutations in xlf/nhej1/cernunnos gene results in downregulation of telomerase genes expression and telomere shortening[J]. *Hum Mol Genet*, 2017,26(10):1900-1914. DOI: 10.1093/hmg/ddx098.
- [29] Liang XJ, Chen XJ, Yang DH, et al. Differentiation of human umbilical cord mesenchymal stem cells into hepatocyte-like cells by htert gene transfection in vitro[J]. *Cell Biol Int*, 2012,36(2):215-221. DOI:10.1042/CBI20110350.
- [30] Bernardes DJB, Vera E, Schneeberger K, et al. Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer[J]. *EMBO Mol Med*, 2012,4(8):691-704. DOI:10.1002/emmm.201200245.
- [31] Bernardes DJB, Schneeberger K, Vera E, et al. The telomerase activator ta-65 elongates short telomeres and increases health span of adult/old mice without increasing cancer incidence[J]. *Aging Cell*, 2011,10(4):604-621. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2011.00700.x.
- [32] Ko E, Lee KY, Hwang DS. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells undergo cellular senescence in response to oxidative stress[J]. *Stem Cells Dev*, 2012,21(11):1877-1886. DOI:10.1089/scd.2011.0284.
- [33] Ebrahimi MJ, Aliaghaei A, Boroujeni ME, et al. Human umbilical cord matrix stem cells reverse oxidative stress-induced cell death and ameliorate motor function and striatal atrophy in rat model of huntington disease [J]. *Neurotox Res*, 2018. DOI: 10.1007/s12640-018-9884-4.
- [34] Nimsanor N, Phetfong J, Plabplueng C, et al. Inhibitory effect of oxidative damage on cardiomyocyte differentiation from wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells[J]. *Exp Ther Med*, 2017,14(6):5329-5338. DOI:10.3892/etm.2017.5249.
- [35] 胡国栋, 李鹏程, 刘真, 等. 人脐带间充质干细胞对衰老大鼠皮肤修复的研究[C]//第八届全国创伤修复(愈合)与组织再生学术交流会议论文集, 郑州, 2012.
- [36] Cui Y, Ma S, Zhang C, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation improves cognitive function in alzheimer's disease mice by decreasing oxidative stress and promoting hippocampal neurogenesis[J]. *Behav Brain*

- Res, 2017,320:291-301. DOI:10.1016/j.bbr.2016.12.021.
- [37] 和法莲. 人脐带间充质干细胞对小鼠老年性器官功能退变的治疗作用及其机制研究[D]. 昆明:昆明医科大学, 2017.
- [38] Li M, Yan J, Chen X, et al. Spontaneous up-regulation of sirt1 during osteogenesis contributes to stem cells' resistance to oxidative stress[J]. J Cell Biochem, 2018,119(6):4928-4944. DOI: 10.1002/jcb.26730.
- [39] Li Y, He X, Li Y, et al. Nicotinamide phosphoribosyltransferase (nampt) affects the lineage fate determination of mesenchymal stem cells: a possible cause for reduced osteogenesis and increased adipogenesis in older individuals[J]. J Bone Miner Res, 2011,26(11):2656-2664. DOI:10.1002/jbmr.480.
- [40] Chen H, Liu X, Zhu W, et al. Sirt1 ameliorates age-related senescence of mesenchymal stem cells via modulating telomere shelterin [J]. Front Aging Neurosci, 2014, 6: 103. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00103.
- [41] Xia W, Hou M. Mesenchymal stem cells confer resistance to doxorubicin-induced cardiac senescence by inhibiting microrna-34a [J]. Oncol Lett, 2018, 15 (6): 10037-10046. DOI: 10.3892/ol.2018.8438.
- [42] Wang X, Ma S, Yang B, et al. Resveratrol promotes huc-mscs engraftment and neural repair in a mouse model of alzheimer' s disease [J]. Behav Brain Res, 2018, 339: 297-304. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.10.032.
- [43] Zhang DY, Pan Y, Zhang C, et al. Wnt/beta-catenin signaling induces the aging of mesenchymal stem cells through promoting the ros production[J]. Mol Cell Biochem, 2013,374(1-2):13-20. DOI:10.1007/s11010-012-1498-1.
- [44] Zhang DY, Wang HJ, Tan YZ. Wnt/beta-catenin signaling induces the aging of mesenchymal stem cells through the dna damage response and the p53/p21 pathway [J]. PLoS One, 2011,6(6):e21397. DOI:10.1371/journal.pone.0021397.
- [45] Jeoung JY, Nam HY, Kwak J, et al. A decline in wnt3a signaling is necessary for mesenchymal stem cells to proceed to replicative senescence[J]. Stem Cells Dev, 2015,24(8):973-982. DOI: 10.1089/scd.2014.0273.
- [46] Xue ZL, Meng YL, Ge JH. Upregulation of mir-132 attenuates osteoblast differentiation of uc-mscs[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018,22(6):1580-1587. DOI:10.26355/eurev_201803_14562.
- [47] 潘兴华, 王颖翠, 张梦园, 等. 脐带间充质干细胞临床研究的伦理与安全问题[J]. 西南国防医药, 2018(1):4-6. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0188.2018.01.002.

(收稿日期:2018-08-23)

(本文编辑:丁国兰 英文编辑:马辰浩)

关于《中华整形外科杂志》稿件录用后提供相关英文的通知

为使作者能够集中精力撰写高质量的学术论文,减轻前期撰写工作量,并提高英文的表达水平,《中华整形外科杂志》编辑部决定所有稿件待录用后提供英文摘要、图题和表题的英文说明。即作者投稿时,无需上传相关英文,待稿件录用后再提交符合规范的英文摘要、图题和表题的英文说明。本决定即日起开始执行。

《中华整形外科杂志》编辑部

2019 年 10 月