

人滑膜间充质干细胞与人脐带间充质干细胞的生物学性状比较

姚映灵^{1,2} 何玲^{1,2} 毕杨² 南国新^{1,2*}

¹重庆医科大学附属儿童医院骨科二病房, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心(重庆), 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 重庆 400014; ²重庆医科大学附属儿童医院儿研所干细胞实验室, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

摘要 该文旨在比较人滑膜间充质干细胞(human synovial mesenchymal stem cells, hSMSCs)与人脐带间充质干细胞(human umbilical cord mesenchymal stem cells, hUC-MSCs)的生物学性状。流式细胞仪鉴定hSMSCs和hUC-MSCs。比较两种间充质干细胞的增殖、分化、迁移能力。结果表明, hSMSCs和hUC-MSCs均为长梭形贴壁细胞, 并表达多种间充质干细胞表面标志物。不同的是, hUC-MSCs高表达CD73、CD105、CD147; 而hSMSCs高表达CD24。hSMSCs具有更强的早期成骨和成软骨能力。hUC-MSCs具有更强的增殖和迁移能力, 细胞周期结果显示, hSMSCs和hUC-MSCs均具有较强的增殖能力。该研究成功分离出hSMSCs, 其生物学性状与hUC-MSCs相似, 且具有较强的成骨与成软骨能力, 可作为组织工程的理想种子细胞或临床治疗用细胞。

关键词 人滑膜间充质干细胞; 人脐带间充质干细胞; 多向分化; 增殖; 迁移

Comparison of Biological Characteristics of Human Synovial Mesenchymal Stem Cells and Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells

YAO Yingling^{1,2}, HE Ling^{1,2}, BI Yang², NAN Guoxin^{1,2*}

¹Department of Orthopaedics Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders (Chongqing), China International Science and Technology Cooperation base of Child development and Critical Disorders, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China; ²Stem Cell Biology and Therapy Laboratory, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

Abstract The aim of this study was to investigate the differences in the biological characteristics of hSMSCs (human synovial mesenchymal stem cells) and hUC-MSCs (human umbilical cord mesenchymal stem cells). hUC-MSCs and hSMSCs were identified by flow cytometry. The proliferation, differentiation, migration abilities were comparatively studied between these two MSCs *in vitro*. The results showed that both hSMSCs and hUC-MSCs showed a long spindle-shaped cell morphology, and flow cytometry analysis showed that both hSMSCs and hUC-MSCs expressed cell surface markers characteristic of MSCs. hUC-MSCs showed high expression of CD73, CD105 and CD147, while hSMSCs showed high expression of CD24. Furthermore, hSMSCs showed more

收稿日期: 2020-09-04 接受日期: 2020-11-18

国家自然科学基金(批准号: 81272172)资助的课题

*通讯作者。Tel: 023-63632084, E-mail: ngx1215@163.com

Received: September 4, 2020 Accepted: November 18, 2020

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81272172)

*Corresponding author. Tel: +86-23-63632084, E-mail: ngx1215@163.com

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5454>

outstanding early osteogenesis and chondrogenesis differentiation abilities. Meanwhile, hUC-MSCs showed stronger proliferation and migration abilities, and the results of cell cycle showed that both hSMSCs and hUC-MSCs had strong proliferation ability. Our findings indicated that hSMSCs and hUC-MSCs presented some similar biological characteristics, and hSMSCs had stronger osteogenic and chondrogenic potentials, which might be used as ideal seed cells for tissue engineering or cells for clinical therapy.

Keywords human synovial mesenchymal stem cells; human umbilical cord mesenchymal stem cells; multi-lineage differentiation; proliferation; migration

间充质干细胞是一种存在于骨髓、牙髓、脂肪组织、滑膜和肌肉等组织中的中胚层多功能干细胞,具有多向分化潜能,可以分化为成骨和成软骨细胞为骨创伤提供细胞来源,还可以分化为真皮细胞用于烧伤等创面的治疗^[1]。这类细胞具有很多相似的生物学性状,如(1)贴壁生长;(2)具有强大的增殖能力和多向分化潜能;(3)CD105、CD73、CD90表达阳性,CD45、CD34、HLA-DR等造血干细胞表面标志物表达阴性^[2];(4)具有免疫调节特性等。目前,虽然骨髓间充质干细胞在临床上的应用最为广泛,但骨髓取材对患者有损伤,且存在一定风险。此外,患者的年龄对细胞的生物学特性影响较大,所以在临床上的使用受限。hUC-MSCs具有取材方便无创且无伦理争议等优点,具有更大的应用潜能。随着对间充质干细胞的广泛研究,不同来源的间充质干细胞被发现并予以应用,其中hSMSCs因被证明具有很强的成软骨能力,故其在软骨修复方面具有较大的应用价值^[3]。已有很多关于hSMSCs用于治疗骨关节炎和类风湿关节炎等疾病的研究^[4-6],间充质干细胞为软骨损伤修复带来了希望。本课题组在多拇指畸形病人切除的废弃组织的关节囊中分离出滑膜并成功提取细胞,经鉴定其表达间充质干细胞的表面标志物,并且具有多向分化能力。本文介绍了一种不同来源的滑膜间充质干细胞,并与hUC-MSCs进行生物学性状差异比较,为临床上间充质干细胞的治疗提供新的细胞来源。

1 材料和方法

1.1 材料

高糖型DMEM培养基、胎牛血清和0.25%胰蛋白酶均购自Gibco公司;II型胶原酶购自Sigma公司;CCK8试剂购自日本同仁化学研究所;碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)染色试剂盒和结晶紫染色液购自上海碧云天生物技术有限公司;成骨诱

导分化培养基、成软骨诱导分化培养基、成脂诱导分化培养基及茜素红染液、阿利新蓝染液和油红O染液均购自赛业(广州)生物科技有限公司;细胞表面标志物抗体CD29-PE、CD146-PE、CD147-PE、CD24-FITC、HLA-DR-FITC、CD73-FITC、CD44-FITC、CD34-FITC、CD49d-FITC、CD45-FITC、CD90-FITC、CD105-FITC购自美国BD公司。

1.2 细胞培养

关节囊来源的滑膜组织标本均来自重庆医科大学附属儿童医院骨二科,在征得多指畸形患者家长同意并签署知情同意书的情况下,收取手术切除的废弃拇指关节囊滑膜组织标本。该研究已获得重庆医科大学附属儿童医院伦理委员会审批,批件号为(2020)年伦审(研)第(199)号。标本用PBS洗3次后,剪碎成1 mm³大小的组织块;将组织块移入6 cm培养皿中,加入3 mL II型胶原酶吹打混匀后于37 °C、5% CO₂条件下孵育12 h;经200目不锈钢滤网过滤消化液,用含有10%胎牛血清的DMEM重新悬浮细胞,混匀后接种于T25培养瓶中,在37 °C、5% CO₂孵育箱中培养4天,换液去除未贴壁细胞。每2天换1次液。hUC-MSCs购自重庆干细胞治疗工程技术研究中心。hUC-MSCs与hSMSCs的培养基均为含10% FBS、100 U/mL青霉素和100 μg/mL链霉素的DMEM高糖完全培养基。

1.3 干细胞表面标记物的鉴定

取第3代人滑膜间充质干细胞和第9代人脐带间充质干细胞,PBS洗3次,加入0.25%胰蛋白酶消化,离心重悬后分成1×10⁶个/管,加入PBS清洗2次后,分别加5 μL抗体到各管(CD29-PE、CD146-PE、CD147-PE、CD24-FITC、HLA-DR-FITC、CD73-FITC、CD44-FITC、CD34-FITC、CD49d-FITC、CD45-FITC、CD90-FITC、CD105-FITC)中,其中空白管只加细胞悬液,阴性对照分别为FITC Mouse IgG1、k Isotype Ctrl(FC)和PE Mouse IgG1、k Iso-

type Ctrl(FC), 4 °C避光孵育30 min, PBS洗2次后每管加入300 μ L PBS重悬, 上机检测。

1.4 细胞增殖能力测定

取第3代人滑膜间充质干细胞和第9代人脐带间充质干细胞, PBS洗3次, 加入0.25%胰蛋白酶消化, 将其离心重悬接种于96孔板中(100 μ L/孔)。细胞贴壁后, 向待测孔每孔加入10 μ L CCK8溶液。37 °C、5% CO₂孵育3 h后用酶标仪测定在450 nm处的吸光度(D)值。检测1~5天两种细胞的D值。

1.5 细胞周期检测

收集第3代处于对数生长期的人滑膜间充质干细胞和第9代人脐带间充质干细胞, PBS洗3次, 加入0.25%胰蛋白酶消化离心, 并用4 °C预冷的PBS重悬细胞至 3×10^6 个/mL, 取300 μ L加入含有700 μ L无水乙醇的EP管中, 涡旋混匀, 4 °C冰箱固定24 h。弃固定液, 应用100 μ L RNase重悬细胞, 37 °C水浴30 min, 加入400 μ L PI染液避光孵育30 min, 上机检测。

1.6 划痕实验

取处于对数生长期的第3代人滑膜间充质干细胞和第9代人脐带间充质干细胞, PBS洗3次, 加入0.25%胰蛋白酶消化, 离心重悬后接种于6孔板中, 培养至细胞融合率达100%时, 用200 μ L枪头比着直尺垂直划痕; PBS洗涤3次后加入无血清培养基, 放入37 °C、5% CO₂条件下培养, 分别于0、12、24 h在同一部位观察划痕愈合情况, 拍照记录, 计算划痕愈合率。

1.7 Transwell迁移实验

取处于对数生长期的第3代人滑膜间充质干细胞和第9代人脐带间充质干细胞, 消化后用无血清DMEM重悬, 调整浓度为 5×10^5 个/mL铺于Transwell小室中, 并于下室加入500 μ L 10% FBS; 每组设置3个复孔, 37 °C、5% CO₂条件下孵育48 h后, PBS洗3次, 每孔加入500 μ L的4%多聚甲醛, 在室温下固定30 min, 弃固定液, PBS洗3次, 在下室中加入500 μ L结晶紫染液, 室温下放置30 min, 弃染液, PBS洗3次, 并用湿棉签轻轻擦拭掉上室细胞, 置于显微镜下观察染色情况并拍照记录。拍完照后用3%醋酸充分洗脱染液, 洗脱液在570 nm处测定D值, 分析比较D值, 间接反映细胞数。

1.8 成骨诱导分化

取第3代人滑膜间充质干细胞和第9代人脐带间充质干细胞, 消化重悬后接种于24孔板中, 待细

胞融合率达到60%~70%时, 每孔加入500 μ L新鲜配制的成骨培养基, 每隔3天换1次液, 诱导7天时进行ALP染色: PBS洗1~2次后, 500 μ L 4%多聚甲醛室温固定30 min, 每孔加入500 μ L新鲜配制的ALP染液室温下孵育30 min, PBS洗2次后显微镜下拍照。诱导21天时进行茜素红染色: PBS洗1~2次后, 500 μ L 4%多聚甲醛室温固定30 min, 每孔加入500 μ L茜素红染液室温下孵育30 min, PBS洗2次后于显微镜下拍照。

1.9 成脂诱导分化

取第3代人滑膜间充质干细胞和第9代人脐带间充质干细胞, 消化重悬后接种于24孔板中, 待细胞融合度达到80%~90%时, 每孔加入500 μ L新鲜配制的成脂A培养基, 3天后换成脂B培养基, 24 h后换回成脂A培养基诱导。培养14天后, 继续用B液维持4天后进行油红O染色: PBS洗1~2次后, 500 μ L 4%多聚甲醛室温固定30 min, 每孔加入500 μ L配制好的油红O染液室温下孵育30 min, PBS洗2次后显微镜下拍照。

1.10 成软骨诱导分化

取第3代人滑膜间充质干细胞和第9代人脐带间充质干细胞, 消化重悬后接种于24孔板中, 待细胞融合度达到80%~90%时, 每孔加入新鲜配制的成软骨培养基, 每3天换1次液, 培养21天后, 进行阿利新蓝染色: PBS洗1~2次后, 500 μ L 4%多聚甲醛室温固定30 min, 每孔加入500 μ L配制好的阿利新蓝染液, 室温下孵育30 min, PBS洗2次后于显微镜下拍照。

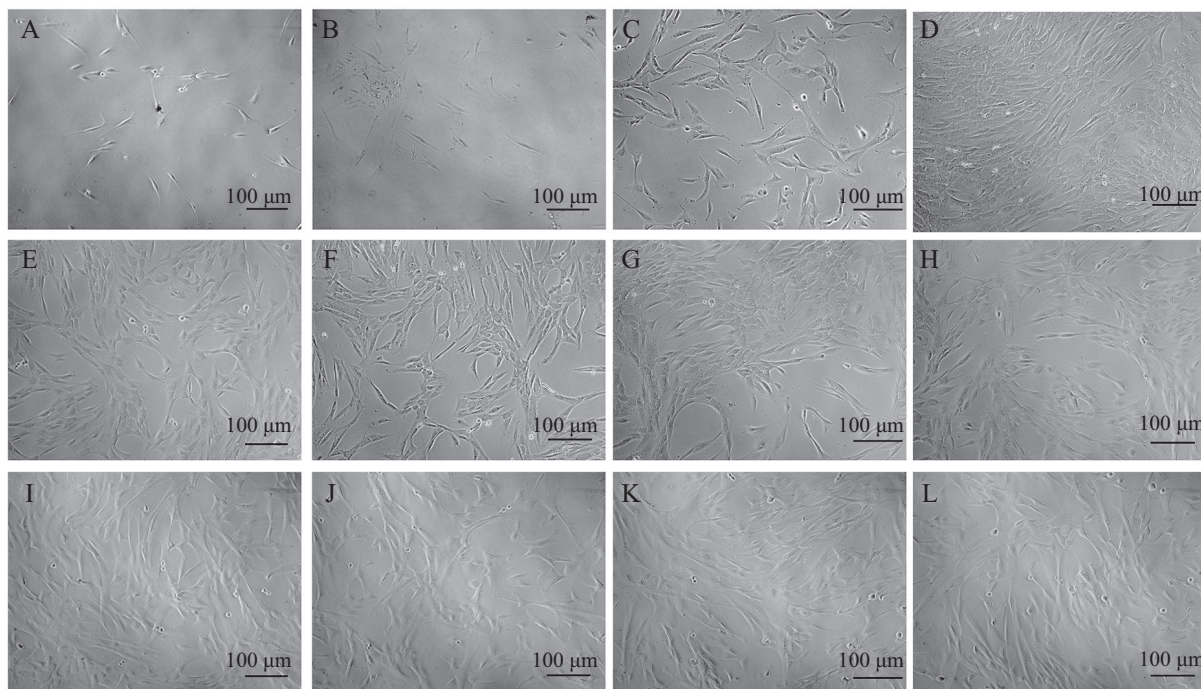
2 结果

2.1 间充质干细胞形态学

hSMSCs呈长梭形贴壁生长, 原代培养在12 h内贴壁, 10~14天达80%~90%融合, 传代后3天左右融合率可达80%~90%, 细胞传至第10代后生长明显变慢。hUC-MSCs呈梭形贴壁生长, 平行排列为主, 也有呈漩涡生长, 细胞传至30代以上(图1)。

2.2 细胞免疫表型鉴定

流式分析结果显示, hUC-MSCs和hSMSCs均高表达间充质干细胞表面标志物CD73、CD29、CD90、CD44、CD147, 它们在hUC-MSCs中的阳性率分别为(93.80 \pm 0.59)%、(86.60 \pm 15.68)%、(95.65 \pm 5.59)%、(91.85 \pm 9.31)%、(94.60 \pm 8.62)%; 在hSMSCs中阳性率分别为(87.55 \pm 2.25)%、(96.35 \pm 3.63)%、



不同天数(A、B、C、D分别代表3、5、7、12天)及不同代数(E、F、G、H分别代表P3、P6、P8、P10)的原代人滑膜来源干细胞形态;不同代数(I、J、K、L分别代表P3、P5、P10、P30)的人脐带间充质干细胞形态。

The hSMSCs morphology with different days (A, B, C, and D for 3, 5, 7, and 12 d, respectively) and different passages (E, F, G, and H for P3, P6, P8, and P10, respectively); the hUC-MSCs morphology with different passages (I, J, K, and L for P3, P5, P10, and P30, respectively).

图1 细胞形态学

Fig.1 Cell morphology

(97.75±3.82)%、(87.15±0.29)%、(95.95±0.10)%, 其中CD73、CD147在两种细胞中的表达差别具有统计学意义($P<0.05$)。CD105在hUC-MSCs与hSMSCs中的表达分别为(76.60±1.76)%、(61.25±1.27)%, 差别具有统计学意义($P<0.05$)。二者均不表达造血干细胞表面标志物CD24、CD34、CD45、CD49d、HLA-DR(图2), 也不表达周期表面标志物CD146。

2.3 细胞增殖

CCK8结果显示, hUC-MSCs和hSMSCs均呈对数增长, 且hUC-MSCs较hSMSCs增殖能力更强($P<0.05$), 其中在第2天、第3天($P<0.01$)和第5天($P<0.05$)时两种细胞的增殖具有统计学差异(图3)。

2.4 细胞周期

细胞周期结果显示, hUC-MSCs与hSMSCs处于G₁、G₂、S期的细胞比例分别为80.21%、8.78%、11.01%和78.48%、8.39%、13.13%, 其中hUC-MSCs细胞周期结果显示, G₂/G₁: 1.83, CV%: 6.31%, RCS: 3.035; hSMSCs的结果显示, G₂/G₁: 1.91, CV%: 3.39%, RCS: 2.703。这说明细胞增殖能力旺盛, 且差别不具统计学意义($P>0.05$)(图4)。

2.5 迁移能力

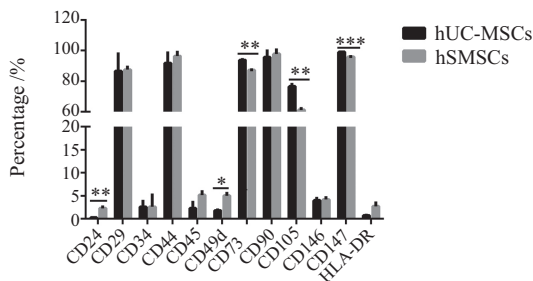
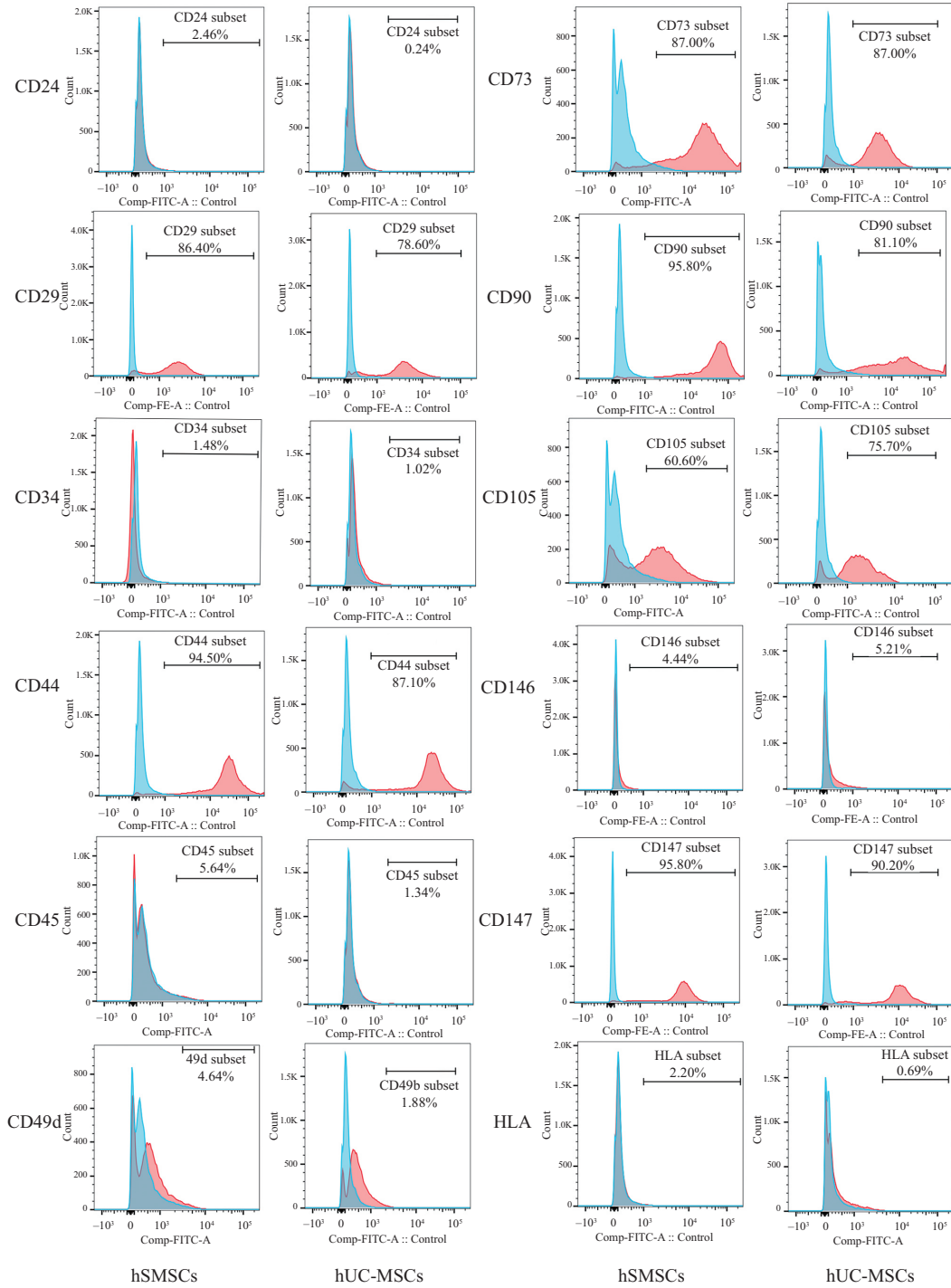
hUC-MSCs与hSMSCs都具有一定的迁移能力, 但前者迁移能力更强。划痕实验显示, hUC-MSCs 12 h愈合率可达(49.00±6.35)%, 24 h的愈合率约为100%, 较人滑膜间充质干细胞更强, 且差别具有统计学意义($P<0.05$)。Transwell实验显示同样的结果($P<0.05$)(图5)。

2.6 多向分化潜能

两种细胞均有多系分化能力。ALP染色结果显示, hSMSCs具有更强的早期成骨能力, 茜素红染色显示, 二者晚期成骨能力差别不具统计学意义。成软骨培养基诱导21天后发现, hSMSCs具有更强的成软骨能力。成脂诱导14天后, 油红O染色结果显示, 两种细胞均具有成脂能力, 且差别不具有统计学意义(图6)。

3 讨论

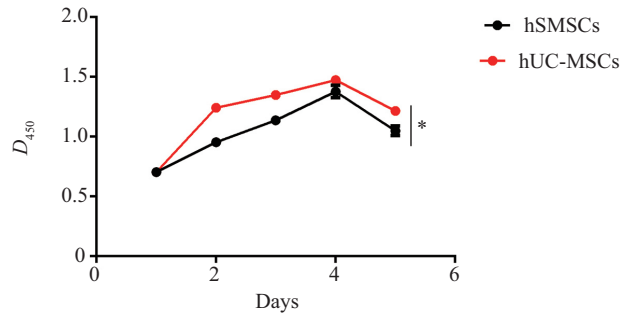
从不同结缔组织分离出来的间充质干细胞在机体组织的维持和再生中起着重要的作用。不同来源的间充质干细胞增殖与分化能力在干细胞治疗中



* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$.

图2 流式细胞术分析hUC-MSCs和hSMSCs细胞的表面标志物

Fig.2 Flow cytometric analyses of phenotypic markers of hUC-MSCs and hSMSCs



* $P < 0.05$.

图3 CCK8检测细胞增殖

Fig.3 CCK8 assay was used to evaluate cell proliferation

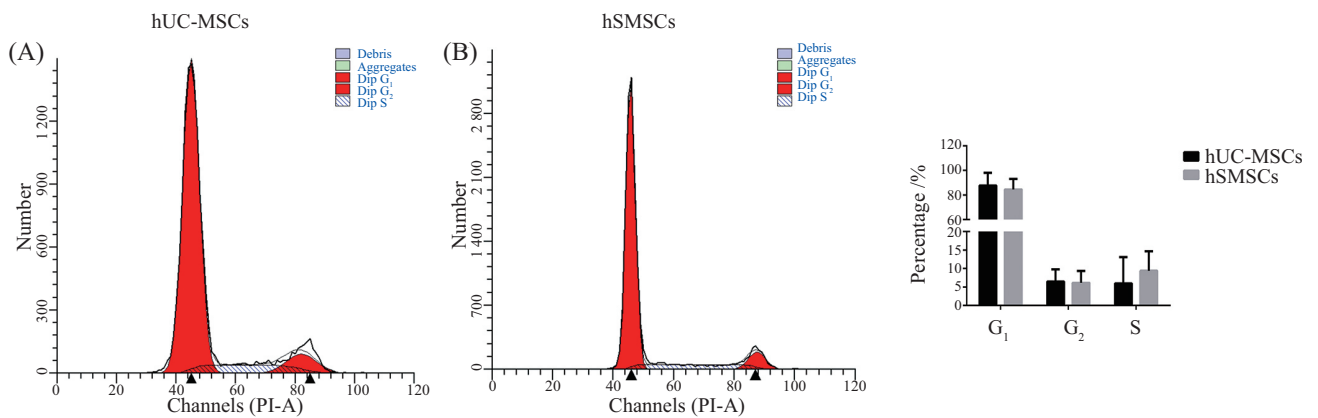
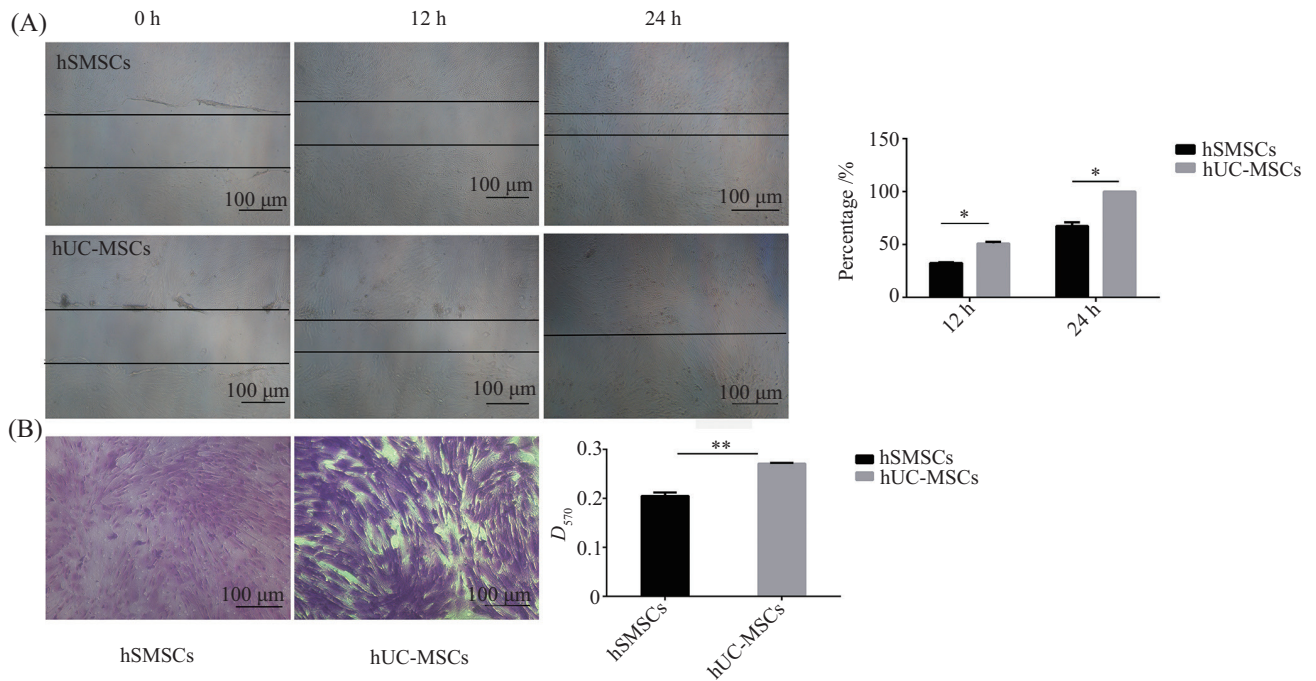


图4 hUC-MSCs和hSMSCs的细胞周期结果

Fig.4 The cell cycle results of hUC-MSCs and hSMSCs

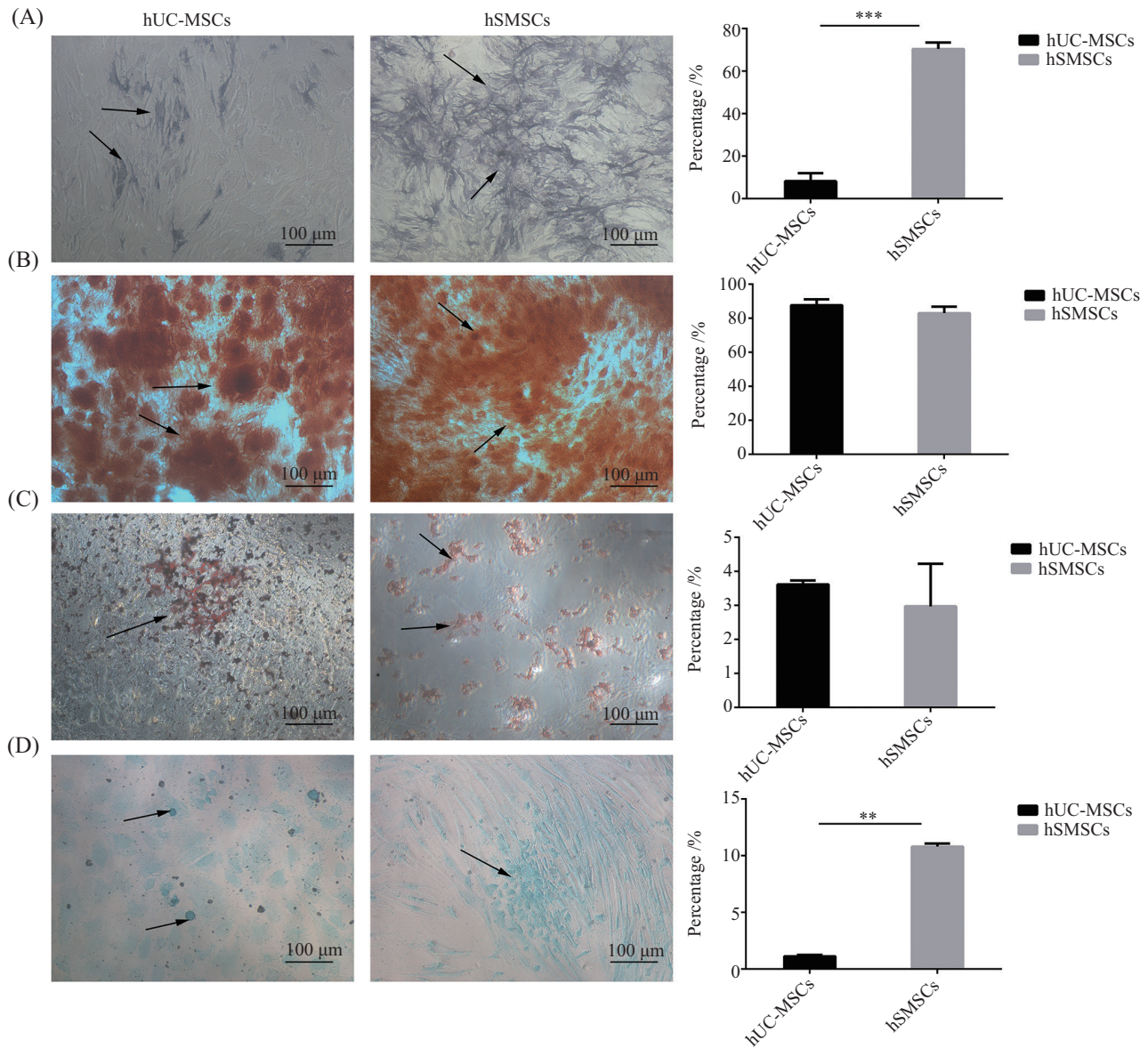


A: 划痕实验, * $P < 0.05$; B: Transwell迁移实验. ** $P < 0.01$.

A: wound-healing assay, * $P < 0.05$; B: Transwell migration assay. ** $P < 0.01$.

图5 划痕实验及Transwell检测细胞迁移能力

Fig.5 The would-healing and Transwell test showed the ability of cell migration



A、B、C、D分别为处理7天的ALP染色、处理21天茜素红染色、处理14天油红O染色、处理21天的阿利新蓝染色。箭头表示染色阳性颗粒。
** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

A, B, C and D were ALP staining for seven days, alizarin red staining for 21 days, oil red O staining for 14 days, and alcian blue staining for 21 days, respectively. Arrows indicate stain-positive particles. ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$.

图6 ALP染色、茜素红染色、油红O染色和阿利新蓝染色检测细胞分化

Fig.6 Cell differentiation ability was evaluated by ALP staining, alizarin red staining, oil red O staining and alcian blue staining

至关重要^[7]。目前,临床上治疗应用最多的是骨髓间充质干细胞,但是很多报道表明,骨髓间充质干细胞的生物学性状与供体年龄等有很大的关系,且骨髓的获取是有创的,存在一定的伦理争议,所以临床上需要更多其他来源的间充质干细胞补充应用。hUC-MSCs已经被应用于临床治疗多种疾病,例如糖尿病、结肠炎和血液肿瘤等^[8-10]。在骨关节炎和类风湿关节炎等疾病治疗方面也有很多临床前研究成果^[11-12]。很多研究表明,hUC-MSCs很可能是没有

来源限制的^[13-15],且脐带属于废弃组织,来源不具有伦理争议。有很多研究表明,hUC-MSCs比骨髓间充质干细胞具有更强的增殖能力^[16-18],所以本文选择了具有较大应用前景的hUC-MSCs与hSMSCs进行生物学性状的比较。

CD44、CD73、CD90和CD105是间充质干细胞鉴定的特异性表面标志物。根据国际细胞治疗学会规定的间充质干细胞最低鉴定标准^[2]:MSC必须表达CD105、CD73和CD90,并且缺少CD45、

CD34、HLA-DR表面分子。hUC-MSCs与hSMSCs的细胞表面鉴定结果符合干细胞鉴定最低标准。CD73是间充质干细胞鉴定的重要分子标志物,在hUC-MSCs中具有更高的表达量。有报道称CD73在乳腺癌、恶性胶质瘤、前列腺癌、膀胱癌等多种恶性肿瘤细胞中表达量及活性显著升高,并证实CD73和CD147可以促进结肠癌、黑色素瘤、乳腺癌细胞的运动、迁移^[19-22]。本文划痕实验与Transwell实验结果显示,CD73、CD147表达更高的hUC-MSCs具有更强的迁移运动能力;CD105在增殖的血管内皮细胞、足月胎盘合体滋养细胞和软骨细胞中高表达,同时CD105被证明与TGF- β 1和TGF- β 3有很高的亲和力,可能在间充质干细胞软骨分化过程中起到介导TGF- β 信号的作用。本研究中hUC-MSCs较hSMSCs表达CD105更高,但阿利新蓝染色结果显示,hSMSCs具有更强的成软骨能力。二者结果矛盾可能与细胞来源有关系,很多研究显示,滑膜来源的间充质干细胞具有较强的成软骨潜力^[23]。hUC-MSCs较hSMSCs CD24表达更低。GAO等^[24]研究表明,CD24⁺的细胞具有比CD24⁻细胞更明显的增殖能力,可以解释本研究中相对低表达CD24的hUC-MSCs具有更强的增殖能力。

本课题组收集了五六人的关节囊分别分离滑膜提取细胞,细胞在24 h内均能贴壁,10~14天能达到80%的融合率,细胞量可达 $3 \times 10^6 \sim 5 \times 10^6$ 个。传代后的细胞3天左右能能达到80%的融合率。虽然在本实验结果中发现,hUC-MSCs具有更强的增殖能力,但hSMSCs也能达到满足临床应用的细胞量。

临床上已经有很多关于不同来源的滑膜间充质干细胞的研究,大多是膝关节等部位的滑膜细胞,目前还没有关于拇指关节滑膜来源的间充质干细胞研究。滑膜间充质干细胞的来源还存在一些争议,有研究认为滑膜来源的间充质干细胞是通过迁移的血管迁入得到的,也有研究认为它来源于滑膜内膜^[25-26]。本文中拇指关节来源的滑膜间充质干细胞与既往研究的滑膜细胞表面抗原表达一致,且都具有较强的成骨和成软骨分化能力^[27-28];滑膜间充质干细胞还具有较强的免疫抑制作用^[29]。NEYBECKER等^[3]发现,滑膜来源的间充质干细胞具有很强的成软骨能力,对于软骨修复效果也比较明显。OZEKI等^[30]发现,滑膜来源的间充质干细胞的移植可以促进半月板修复后的愈合。hSMSCs在治疗骨或软骨缺损方

面具有积极作用。在本研究中发现,hSMSCs具有比hUC-MSCs更强的成骨能力与成软骨能力,且具有较强的增殖能力,可以满足临床应用,所以拇指关节来源的hSMSCs在骨或软骨损伤修复方面可能也有一定的应用价值。

综上,我们认为不同来源的间充质干细胞对于不同组织的损伤修复会有不一样的优势,临床上应该充分利用这个优势并予以应用。本文提取的hSMSCs与hUC-MSCs生物学性状相似,且在骨与软骨损伤修复方面具有一定的潜力,可以作为组织工程中一种理想的细胞来源。

参考文献 (References)

- [1] JESCHKE M G, REHOU S, MCCANN M R, et al. Allogeneic mesenchymal stem cells for treatment of severe burn injury [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10: 337.
- [2] OMINICI 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.
- [3] NEYBECKER P, HENRIONNET C, PAPE E, et al. Respective stemness and chondrogenic potential of mesenchymal stem cells isolated from human bone marrow, synovial membrane, and synovial fluid [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 316.
- [4] TAO S C, YUAN T, ZHANG Y L, et al. Exosomes derived from miR-140-5p-overexpressing human synovial mesenchymal stem cells enhance cartilage tissue regeneration and prevent osteoarthritis of the knee in a rat model [J]. *Theranostics*, 2017, 7(1): 180-95.
- [5] ZHU Y, WANG Y, ZHAO B, et al. Comparison of exosomes secreted by induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells and synovial membrane-derived mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 64.
- [6] LUZ-CRAWFORD P, HERNANDEZ J, DJOUAD F, et al. Mesenchymal stem cell repression of Th17 cells is triggered by mitochondrial transfer [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 1-3.
- [7] SAMIH M A, INGE F, ATLE L S, et al. Adipose-derived and bone marrow mesenchymal stem cells: a donor-matched comparison [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 168.
- [8] CAI J, WU Z, XU X, et al. Umbilical cord mesenchymal stromal cell with autologous bone marrow cell transplantation in established type 1 diabetes: a pilot randomized controlled open-label clinical study to assess safety and impact on insulin secretion [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(1): 149-57.
- [9] SHI X, CHEN Q, WANG F. Mesenchymal stem cells for the treatment of ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis of experimental and clinical studies [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 266.
- [10] MCGONAGLE D, BABOOLAL T G, JONES E. Native joint-resident mesenchymal stem cells for cartilage repair in osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13(12): 719.
- [11] MATAS J, ORREGO M, AMENABAR D, et al. Umbilical cord-

- derived mesenchymal stromal cells (mscs) for knee osteoarthritis: repeated msc dosing is superior to a single msc dose and to hyaluronic acid in a controlled randomized phase i/ii trial [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2019, 8(3): 215-24.
- [12] LIU L, WONG C W, HAN M, et al. Meta-analysis of preclinical studies of mesenchymal stromal cells to treat rheumatoid arthritis [J]. *EBioMedicine*, 2019, 47: 563-77.
- [13] WU Y, CAO Y, LI X, et al. Cotransplantation of haploidentical hematopoietic and umbilical cord mesenchymal stem cells for severe aplastic anemia: successful engraftment and mild GVHD [J]. *Stem Cell Res*, 2014, 12(1): 132-8.
- [14] ZHANG X, YANG Y, ZHANG L, et al. Mesenchymal stromal cells as vehicles of tetravalent bispecific Tandab (CD3/CD19) for the treatment of B cell lymphoma combined with IDO pathway inhibitor D-1-methyl-tryptophan [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 56.
- [15] ZHAO Q, ZHANG L, WEI Y, et al. Systematic comparison of hUC-MSCs at various passages reveals the variations of signatures and therapeutic effect on acute graft-versus-host disease [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 354.
- [16] JIN H J, BAE Y K, KIM M, et al. Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord blood as sources of cell therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 4(9): 17986-8001.
- [17] ZHANG X, HIRAI M, CANTERO S, et al. Isolation and characterization of mesenchymal stem cells from human umbilical cord blood: reevaluation of critical factors for successful isolation and high ability to proliferate and differentiate to chondrocytes as compared to mesenchymal stem cells from bone marrow and adipose tissue [J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(4): 1206-18.
- [18] HASS R, KASPER C, BÖHM S, et al. Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): a comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC [J]. *Cell Commun Signal*, 2011, 9(1): 12.
- [19] GHALAMFARSA G, KAZEMI M H, RAOOFI MOHSENI S, et al. CD73 as a potential opportunity for cancer immunotherapy [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23(2): 127-42.
- [20] SOLEIMANI A, TAGHIZADEH E, SHAHSAVARI S, et al. CD73; a key ectonucleotidase in the development of breast cancer: recent advances and perspectives [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(9): 14622-32.
- [21] LI H, XI Z, DAI X, et al. CD147 and glioma: a meta-analysis [J]. *J Neurooncol*, 2017, 134(1): 145-56.
- [22] HU X, SU J, ZHOU Y, et al. Repressing CD147 is a novel therapeutic strategy for malignant melanoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15): 25806-13.
- [23] LI N, GAO J, MI L, et al. Synovial membrane mesenchymal stem cells: past life, current situation, and application in bone and joint diseases [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 381.
- [24] GAO M Q, CHOI Y P, KANG S, et al. CD24⁺ cells from hierarchically organized ovarian cancer are enriched in cancer stem cells [J]. *Oncogene*, 2010, 29(18): 2672-80.
- [25] DICARLO M, TETI G, CERQUENI G, et al. Synovium-derived stromal cell-induced osteoclastogenesis: a potential osteoarthritis trigger [J]. *Clin Sci*, 2019, 133(16): 1813-24.
- [26] LI F, TANG Y, SONG B, et al. Nomenclature clarification: synovial fibroblasts and synovial mesenchymal stem cells [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 260.
- [27] HUANG Y, XIE H, SILINI A, et al. Mesenchymal stem/progenitor cells derived from articular cartilage, synovial membrane and synovial fluid for cartilage regeneration: current status and future perspectives [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2017, 13(5): 575-86.
- [28] MCINTYRE J A, JONES I A, HAN B, et al. Intra-articular mesenchymal stem cell therapy for the human joint: a systematic review [J]. *Am J Sports Med*, 2018, 46(14): 3550-63.
- [29] SAYEGH S, EL ATAT O, DIALLO K, et al. Corrigendum: rheumatoid synovial fluids regulate the immunomodulatory potential of adipose-derived mesenchymal stem cells through a TNF/NF- κ B-dependent mechanism [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1961.
- [30] OZEKI N, MUNETA T, MATSUTA S, et al. Synovial mesenchymal stem cells promote meniscus regeneration augmented by an autologous Achilles tendon graft in a rat partial meniscus defect model [J]. *Stem Cells*, 2015, 33(6): 1927-38.