

间充质干细胞促进腱骨愈合的机制研究进展

杨超强¹ 汪小敏² 王亮¹ 王宜灿¹ 张虎林^{2△}

【关键词】 间充质干细胞;腱骨愈合;软骨修复;肌腱/韧带损伤;研究进展

【中图分类号】 R686 【文献标志码】 A 【文章编号】 1005-0205(2023)02-0084-05

近年来,肌腱/韧带损伤发病率呈明显上升趋势,促进腱骨愈合是修复肌腱/韧带损伤、防止再撕裂的关键^[1-3]。腱骨愈合不良会导致关节失稳,进而引起膝关节力学环境异常,从而导致半月板和软骨损伤,甚至是继发创伤后骨关节炎等一系列临床表现^[4-6]。研究表明间充质干细胞(Mesenchymal Stem Cells, MSCs)治疗可以在组织学和生物力学方面有效促进腱骨愈合,有助于肌腱/韧带的修复及再生。本文对间充质干细胞促进腱骨愈合的作用机制进行综述,以为后续研究和临床应用提供参考。

1 正常腱骨止点的解剖结构及腱骨愈合过程

正常腱骨止点是一系列从软组织向骨传递复杂机械应力的高度特异性组织,腱骨止点通常分为两类,根据组织学中是否存在纤维软骨层过渡而有所不同^[7-8]。直接止点处有纤维软骨组织连接软组织结构和深部骨组织,包括四种不同的结构,即肌腱韧带、非钙化纤维软骨、钙化纤维软骨和骨组织。间接止点是指肌腱和韧带与骨或骨膜直接连接,不通过软骨层过渡。

腱骨愈合过程可以分为3个主要阶段^[9-12]。1)炎症渗出阶段:炎症细胞吞噬细胞坏死组织,产生炎症反应,释放碱性成纤维细胞生长因子(Basic Fibroblast Growth Factor, BFGF)、转化生长因子 β (Transforming Growth Factor- β , TGF- β)、血小板衍生生长因子(Platelet Derived Growth Factor, PDGF)等多种生物因子。2)纤维增生期:上述细胞因子和生长因子显著增加,促进细胞外基质合成,促进成骨细胞和软骨细胞

增殖分化。3)改造塑形期:在基质再生阶段,随着胶原纤维的不断增加,新形成的骨和肌腱移植被重塑,骨界面的机械强度逐渐增加。

2 间充质干细胞的生物学特性和功能

间充质干细胞是一种多能干细胞,在特定条件下可分化为软骨组织、骨组织、肌肉、肌腱、韧带等组织细胞,其在骨髓、脐带、脂肪、牙周质、肌肉、骨和软骨等组织中均有发现^[13-15]。间充质干细胞可通过归巢、分泌一系列细胞因子和生长因子以及分泌外泌体等多种形式来发挥多向分化、免疫调节以及组织修复再生等生物学功能^[16-17]。目前,间充质干细胞在促进腱骨愈合方面显示出良好的前景,作为一种改善组织再生的手段,间充质干细胞的临床应用在骨科领域被广泛讨论。一方面,间充质干细胞分泌的相关物质能够通过多种信号通路改变腱骨界面的微环境来促进腱骨愈合^[18];另一方面,通过对间充质干细胞进行基因表达调控,再将间充质干细胞加入到腱骨愈合界面中去,从而促使间充质干细胞发挥更加强大的促愈合作用^[19]。

3 间充质干细胞促进腱骨愈合的机制

3.1 促进胶原纤维及纤维软骨细胞积聚

间充质干细胞在临床前研究中被广泛用于促进肌腱-骨愈合,相关研究表明,间充质干细胞可能通过促进胶原纤维及纤维软骨细胞积聚、增强成纤维细胞增殖、分化和胶原合成等功能,致使更多的胶原纤维构建了更加稳定的腱-骨结构,进而加速肌腱-骨愈合的早期重建。

欧阳等^[20]将间充质干细胞应用于兔模型进行趾长伸肌腱重建手术,结果发现间充质干细胞治疗组的肌腱-骨界面处形成大量胶原纤维以及纤维软骨细胞。Xu等^[21]通过研究间充质干细胞对大鼠前交叉韧带(ACL)重建模型肌腱-骨愈合的作用,发现间充质干细胞组可以观察到更多的纤维软骨以及更规则的胶原蛋白纤维。Ramos等^[22]通过研究胰岛素功能化纤维基质与间充质干细胞联合促进大鼠肌腱-骨愈合的效力,

基金项目:甘肃省自然科学基金资助项目(18JR3RA077)

兰州市卫生健康科技发展项目(2019-050)

兰州市人才创新创业项目(2020-RC-67)

甘肃中医药大学附属医院青年项目(gzfy-2019-18)

¹ 甘肃中医药大学(兰州, 730000)

² 甘肃中医药大学附属医院

[△]通信作者 E-mail: 570537097@qq.com

发现具有间充质干细胞生物活性的胰岛素功能化纤维基质导致大鼠肌腱术后胶原蛋白 I 和 III 显著增加,并且再生肌腱组织中出现高度排列的胶原纤维。Kang 等^[23]研究 Runt 相关转录因子 1 (Runt-related Transcription Factor, RUNX1) 对使用间充质干细胞重建间充质干细胞对大鼠前交叉韧带后肌腱-骨愈合的影响,发现 RUNX1 的上调可以引起骨隧道周围更好的恢复、更紧密的肌腱-骨界面和更多的胶原纤维,并且间充质干细胞可以引起骨隧道周围更好的恢复、更紧密的肌腱-骨界面和更多的胶原纤维。

3.2 分泌多谱系的细胞因子、趋化因子和生长因子

生长因子是腱骨愈合过程中必不可少的调控因素,在腱骨愈合过程中发挥着重要的作用。在腱骨愈合的早期,存在多种刺激因子的表达,包括碱性成纤维细胞生长因子、转化生长因子 β 、血小板衍生生长因子、富血小板血浆 (Platelet-rich Plasma, PRP) 等。间充质干细胞可能通过不同刺激因子对干细胞分化进行调控,减少破骨细胞活动而增加腱骨连接处骨质的钙化量、提高与腱骨愈合相关的基因及蛋白的表达、促进新生血管生成及胶原纤维生成,进而加快修复肌腱/韧带损伤及肌腱-骨愈合过程。

Teng 等^[24]在兔前交叉韧带重建模型中研究了富血小板血浆与间充质干细胞联合促进肌腱-骨愈合的效力。在间充质干细胞+富血小板血浆组中观察到更成熟的界面与排列的软骨细胞。由此得出结论,富血小板血浆和间充质干细胞的结合促进了肌腱-骨愈合。Han 等^[25]在肩袖损伤后肌腱-骨愈合的治疗中发现间充质干细胞和富血小板血浆的组合可以促进血管生成、骨形成及原位肌腱生成,进而加快肌腱-骨愈合。Satiawati 等^[26]将间充质干细胞和血管内皮生长因子 (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) 注射到兔子的骨隧道中发现,隧道内注射间充质干细胞和血管内皮生长因子可以促进 III 型胶原显著增加,并且增强肌腱拉伸强度,进而改善前交叉韧带重建后肌腱-骨愈合。Zhou 等^[27]通过建立大鼠肩袖修复模型发现 BFGF-18 可以促进间充质干细胞的纤维软骨再生进而改善大鼠肩袖修复后的肌腱-骨的愈合。Kob 等^[28]通过研究粒细胞集落刺激因子 (Granulocyte Colony Stimulating Factor, G-CSF) 与间充质干细胞联合促进大鼠肩袖损伤肌腱-骨愈合的效力,发现注射粒细胞集落刺激因子的大鼠软骨区域以及肌腱-骨成熟评分明显高于对照组大鼠,因此得出粒细胞集落刺激因子与间充质干细胞的结合通过促进肌腱细胞和软骨基质的产生促进肩袖愈合。Hexter 等^[29]通过羊前交叉韧带重建模型研究间充质干细胞和富血小板血浆对肌腱-骨愈合的影响,结果表明间充质干细胞和富血小板血

浆的结合增强了肌腱-骨愈合。

3.3 间充质干细胞旁分泌物外泌体促进腱骨愈合

间充质干细胞通过分泌旁分泌因子外泌体 (Mesenchymal Stem Cell-derived Exosomes, MSC-Exos), 其通过携带大量蛋白质、脂质、miRNA 对受体细胞进行重新编程,并且可能通过抑制肌腱干细胞和肌腱细胞的凋亡,促进细胞增殖、迁移和成腱分化来增强腱骨愈合强度。

Shi 等^[30]研究了旁分泌因子外泌体对肌腱-骨愈合的影响。在旁分泌因子外泌体组中,观察到大量的纤维软骨、M2 巨噬细胞及软骨生成因子。由此证明,旁分泌因子外泌体通过增强肌腱-骨愈合中的 M2 巨噬细胞极化,促进纤维软骨的形成,从而改善肌腱-物的生物力学特性。Huang 等^[31]研究旁分泌因子外泌体在大鼠肩袖重建模型中的作用,发现旁分泌因子外泌体刺激肌腱-骨界面的血管生成,阻止 M1 巨噬细胞释放相关炎症因子,改善肌腱-骨断裂载荷和刚度,从而促进肌腱-骨愈合。Wang 等^[32]通过研究在肌腱-骨愈合过程中血小板衍生生长因子+间充质干细胞中螺旋-环-螺旋转录因子 (Scleraxis, Scx) 的动态表达,发现 Scx 过表达通过以外泌体依赖性方式防止破骨细胞生成来增强肌腱-骨愈合强度。Yu 等^[33]将旁分泌因子外泌体嵌入纤维蛋白中并将其注射到大鼠髌腱的缺陷区域,结果发现嵌入纤维蛋白中的旁分泌因子外泌体显著改善了组织学评分,增强 I 型胶原的表达,并且通过外泌体的旁分泌信号传导作用促进肌腱干/祖细胞的增殖和迁移。Li 等^[34]发现旁分泌因子外泌体可以促进肩袖腱细胞的增殖迁移,增强纤维化活性相关蛋白的表达水平,为治疗肩袖肌腱骨愈合提供了新的方向。

3.4 间充质干细胞的基因治疗促进腱骨愈合

间充质干细胞的基因治疗是促进腱骨愈合的一种有效策略,大量研究证明了这种基因疗法在肌腱/韧带损伤治疗中的可行性。转基因间充质干细胞的活力及成骨分化和成脂分化能力更强,可以更好地改善肌腱-骨组织的负荷及刚度,并且促使生长因子更好地发挥强大、积极、持续和稳定的作用,进而最终促进腱骨愈合。

Gulotta 等^[35]通过研究经基质金属蛋白酶 (Membrane-Type 1 Matrix Metalloproteinase, MT1-MMP) 转导的间充质干细胞在肩袖修复后能否促进肌腱-骨愈合,发现转基因间充质干细胞可通过增加植入时的纤维软骨数量,以及过度表达基质金属蛋白酶来提高生物机械强度,从而促进肌腱-骨愈合。Tia 等^[36]通过大鼠肩袖修复模型中应用腺病毒介导的转录因子 Scx 转导的间充质干细胞,发现 Scx 对促进肩袖损伤腱骨

愈合具有调控作用,由此可以推断应用转基因间充质干细胞过度表达基质金属蛋白酶或 Scx,可以加强肩袖损伤的早期治疗。Dong 等^[37]通过研究用骨形态发生蛋白(Bone Morphogenetic Protein-2, BMP-2)转导的间充质干细胞模型对肌腱-骨愈合的效果,发现转基因间充质干细胞可以增加腱骨最大载荷及刚度,并且促进软骨样细胞和纤维软骨样组织显著增加。Wang 等^[38]通过研究经 PDGF-B 修饰的间充质干细胞对肩袖损伤修复后肌腱-骨愈合的影响,发现转基因间充质干细胞活力及成骨分化和成脂分化能力更强,可以最大程度改善肌腱组织的极限负荷和刚度,进而促进肩袖损伤修复后的肌腱-骨愈合。

3.5 间充质干细胞介导调控相关信号通路促进腱骨愈合

在细胞生物学中信号通路是指一种信号转化为另一种信号的过程,例如配体与细胞膜上的受体结合,这种刺激被一个接一个地传递到细胞内的信号分子,最后到达细胞核以调节基因的转录。在腱骨愈合过程中,Smad/RUNX2、Nanog/NFATc1/Osterix、Mad2/3、TGF- β /MAPK 等信号通路是与其相关性最高的几条,间充质干细胞可能通过介导调控相关信号通路,做出应答,发挥促进纤维软骨细胞增殖、促进成骨分化效率、提高肌腱-骨生物力学强度等作用,最终促进腱骨愈合。

Han 等^[39]通过建立家兔急性肩袖断裂后肌腱-骨修复模型发现在旁分泌因子外泌体处理下,肌腱再生和软骨分化相关蛋白表达显著上调,进而得出结论:旁分泌因子外泌体递送的 BMP-2 通过 Smad/RUNX2 通路促进肩袖撕裂中的肌腱-骨愈合。Tie 等^[40]通过建立兔前交叉韧带重建模型,研究间充质干细胞移植对前交叉韧带肌腱-骨部位骨形成的促进作用,并进一步探讨其分子机制,得出结论:Nanog/NFATc1/Osterix 信号通路介导增强间充质干细胞的成骨分化效率,可促进前交叉韧带重建术后肌腱-骨界面骨形成,提高肌腱-骨重建的生物力学强度。Chen 等^[41]研究发现,间充质干细胞通过参与 Mad2/3 信号通路调控对巨噬细胞极化产生影响,并进一步促进大鼠肩袖的肌腱-骨愈合。Wang 等^[42]研究发现间充质干细胞通过调节 TGF- β /MAPK 信号通路促进成纤维细胞及纤维软骨细胞数量增加,进而促进前交叉韧带重建后肌腱-骨愈合。

4 总结与展望

尽管间充质干细胞疗法在肌腱-骨愈合中受到越来越多的关注,但仍有相当多的局限性。目前,大多数干细胞疗法的研究都是基于小动物模型,在这种模型中,肌腱-骨愈合过程的发生速度比人类快。有

必要在大型动物模型中进一步研究该应用的有效性,以确认其临床可行性。而且植入的间充质干细胞促进肌腱-骨愈合的生物学机制尚不清楚,尚需进一步研究以证明其再生潜力,最近的研究对于临床研究的长期效应或数据仍然很少。至于临床应用,干细胞治疗肌腱-骨愈合的主要目标是促进移植物与骨结合,并形成可靠的纤维软骨插入物,然而对于干细胞治疗以达到最佳效果的剂量和频率,目前尚无共识。此外,未来的研究需要在临床应用前解决多个问题,包括应用条件、技术和安全问题。相信随着对肌腱损伤及间充质干细胞研究的不断深入,应用间充质干细胞促进腱骨愈合的优势会更加凸显。

参考文献

- [1] JACK R A, LAMBERT B S, HEDT C A, et al. Blood flow restriction therapy preserves lower extremity bone and muscle mass after ACL reconstruction[J]. Sports Health, 2022;19417381221101006.
- [2] 廖昊燃,余伟林,胡庆翔,等.生物学方法促进肩袖腱骨愈合研究进展[J].中华肩肘外科电子杂志,2021,9(2):183-186.
- [3] 孙畅,郭亭,李林涛,等.前交叉韧带重建术后腱骨愈合的生物学干预研究进展[J].中华骨与关节外科杂志,2020,13(10):863-869.
- [4] MAO X, YIN Z. Inhibition of miR-205 promotes proliferation, migration and fibrosis of tenocytes through targeting MECP2; implications for rotator cuff injury[J]. Adv Clin Exp Med, 2022, 31(4):437-443.
- [5] FORTIER LUC M, STYLLI JACK A, CIVILETTE M, et al. An evidence-based approach to multi-ligamentous knee injuries[J]. Orthop Rev (Pavia), 2022, 14(4):35825.
- [6] LOGERSTEDT DAVID S, EBERT JAY R, MACLEOD TORAN D, et al. Effects of and response to mechanical loading on the knee[J]. Sports Med, 2022, 52(2):201-235.
- [7] 刘嘉鑫,安丽萍,张广瑞,等.促进肩袖止点腱骨愈合的研究进展[J].中国骨伤,2020,33(7):684-688.
- [8] 吴冰霜,汪志,唐懿,等.前交叉韧带重建:从腱骨止点到腱骨愈合的研究进展[J].中国组织工程研究,2022,26(8):1354-1360.
- [9] MARCOUX JOHN T, TONG L. Fibrocartilaginous tissue; why does it fail to heal? [J]. Clin Podiatr Med Surg, 2022, 39(3):437-450.
- [10] SCHÄR MICHAEL O, MA R, DEMANGE M, et al. In vivo use of small animal PET-CT imaging for assessment of tendon-to-bone healing; a pilot study[J]. J Orthop Surg (Hong Kong), 2022, 30(1):23094990221076654.
- [11] CAO T, HONG J, QI F, et al. A hyperglycemic microenvironment inhibits tendon-to-bone healing through the let-7b-5p/CFTR pathway[J]. Comput Math Methods Med,

- 2022;8268067.
- [12] HUANG Y, PAN M, SHU H, et al. Vascular endothelial growth factor enhances tendon-bone healing by activating Yes-associated protein for angiogenesis induction and rotator cuff reconstruction in rats[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(3):2343-2353.
 - [13] 李瑞语, 史旭, 陈奇, 等. 转化生长因子 $\beta 3$ 介导不同来源的间充质干细胞成软骨分化[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(30):4834-4839.
 - [14] 谢求恩, 何江, 谢心军, 等. 续筋接骨液与自体富血小板血浆促进兔肩袖腱骨界面愈合的实验研究[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2020, 28(8):1-7.
 - [15] LIN Y, ZHANG L, LIU N Q, et al. In vitro behavior of tendon stem/progenitor cells on bioactive electrospun nanofiber membranes for tendon-bone tissue engineering applications[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14:5831-5848.
 - [16] 唐建宏, 张霓霓, 黄桂林, 等. 间充质干细胞源性外泌体在组织纤维化修复中的作用[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(25):4022-4027.
 - [17] KLIMCZAK A, MESENCHYMAL S. Progenitor cells and their derivatives in tissue regeneration[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(12):6652.
 - [18] 吴市春, 林文祥, 徐伟华, 等. 富血小板血浆辅助三股腓骨长肌腱重建后交叉韧带的临床研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2020, 34(6):713-719.
 - [19] CHEN H S, YAU Y C, KO P T, et al. Mesenchymal stem cells from a hypoxic culture can improve rotator cuff tear repair[J]. *Cell Transplant*, 2022, 31:9636897221089633.
 - [20] OUYANG H W, GOH J C, LEE E H, et al. Use of bone marrow stromal cells for tendon graft-to-bone healing: histological and immunohistochemical studies in a rabbit model[J]. *Sports Med*, 2004, 32(2):321-327.
 - [21] XU J J, YE Z P, HAN K, et al. Infrapatellar fat pad mesenchymal stromal cell-derived exosomes accelerate tendon-bone healing and intra-articular graft remodeling after anterior cruciate ligament reconstruction[J]. *Am J Sports Med*, 2022, 50(5):662-673.
 - [22] RAMOS D M, ABDULMALIK S, ARUL M R, et al. Insulin-functionalized bioactive fiber matrices with bone marrow-derived stem cells in rat achilles tendon regeneration[J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2022, 5(6):2851-2861.
 - [23] KANG K, GENG Q, CUI L K, et al. Upregulation of Runt related transcription factor 1 (RUNX1) contributes to tendon-bone healing after anterior cruciate ligament reconstruction using bone mesenchymal stem cells[J]. *J Orthop Surg Res*, 2022, 17(1):266.
 - [24] TENG C, ZHOU C, XU D, et al. Combination of platelet-rich plasma and bone marrow mesenchymal stem cells enhances tendon-bone healing in a rabbit model of anterior cruciate ligament reconstruction[J]. *Orthop Surg Res*, 2016, 11(1):96-104.
 - [25] HAN L, FANG WL, JIN B, et al. Enhancement of tendon-bone healing after rotator cuff injuries using combined therapy with mesenchymal stem cells and platelet rich plasma[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(20):9075-9084.
 - [26] SATIAWATI R, UTOMO D N, BUDHIPARAMA N C, et al. Early graft tunnel healing after anterior cruciate ligament reconstruction with intratunnel injection of bone marrow mesenchymal stem cells and vascular endothelial growth factor[J]. *Orthop J Sports Med*, 2017, 5(6):2325967117708548.
 - [27] ZHOU Z K, SONG W, ZHANG G C, et al. The recombinant human fibroblast growth factor-18 (sprifermin) improves tendon-to-bone healing by promoting chondrogenesis in a rat rotator cuff repair model[J]. *J Shoulder Elbow Surg*, 2022, 31(8):1617-1627.
 - [28] KOBAYASHI YUSUKE, KIDA YOSHIKAZU, KABUTO YUKICHI, et al. Healing effect of subcutaneous administration of granulocyte colony-stimulating factor on acute rotator cuff injury in a rat model[J]. *Tissue Eng Part A*, 2021, 27(17/18):1205-1212.
 - [29] HEXTER ADAM T, SANGHANI-KERAI ANITA, HEIDARI NIMA, et al. Mesenchymal stromal cells and platelet-rich plasma promote tendon allograft healing in ovine anterior cruciate ligament reconstruction[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2021, 29(11):3678-3688.
 - [30] SHI Y, KANG X, WANG Y, et al. Exosomes derived from bone marrow stromal cells (bmSCs) enhance tendon-bone healing by regulating macrophage polarization[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26:e923328.
 - [31] HUANG Y, HE B, WANG L, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell derived exosomes promote rotator cuff tendon-bone healing by promoting angiogenesis and regulating M1 macrophages in rats[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):496.
 - [32] WANG F, QIAN J, YANG M Y, et al. MiR-6924-5p-rich exosomes derived from genetically modified Scleraxis-overexpressing PDGFR α (+) BMMSCs as novel nanotherapeutics for treating osteolysis during tendon-bone healing and improving healing strength[J]. *Biomaterials*, 2021, 279:121242.
 - [33] YU H L, CHENG J, SHI W L, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes promote tendon regeneration by facilitating the proliferation and migration of endogenous tendon stem/progenitor cells[J]. *Acta Biomaterialia*, 2020, 106:328-341.
 - [34] LI J, LIU Z P, XU C, et al. TGF- $\beta 1$ -containing exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells promote proliferation, migration and fibrotic activity in rotator cuff tenocytes[J]. *Regenerative Therapy*, 2020, 15:70-76.

- [35] GULOTTA LV, KOVACEVIC D, MONTGOMERY S, et al. Stem cells genetically modified with the developmental gene MT1-MMP improve regeneration of the supraspinatus tendon-to-bone insertion site[J]. *Am J Sports Med*, 2010, 38(7):1429-1437.
- [36] TIADEN AN, BAHRENBURG G, MIRSAIDI A, et al. Novel function of serine protease htra1 in inhibiting adipogenic differentiation of human mesenchymal stem cells via map kinase-mediated MMP upregulation [J]. *Stem Cells*, 2016, 34(6):1601-1614.
- [37] DONG Y, ZHANG Q, LI Y, et al. Enhancement of tendon-bone healing for anterior cruciate ligament (ACL) reconstruction using bone marrow-derived mesenchymal stem cells infected with BMP-2[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(10):13605-13620.
- [38] WANG L L, YIN X F, CHU X C, et al. Platelet-derived growth factor subunit B is required for tendon-bone healing using bone marrow-derived mesenchymal stem cells after rotator cuff repair in rats[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(11):8897-8908.
- [39] HAN L, LIU H, FU H J, et al. Exosome-delivered BMP-2 and polyaspartic acid promotes tendon bone healing in rotator cuff tear via Smad/RUNX2 signaling pathway[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(1):1459-1475.
- [40] TIE K, CAI J H, QIN J, et al. Nanog/NFATc1/Osterix signaling pathway-mediated promotion of bone formation at the tendon-bone interface after ACL reconstruction with De-BMSCs transplantation[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):576.
- [41] CHEN W B, SUN Y Y, GU X P, et al. Conditioned medium of human bone marrow-derived stem cells promotes tendon-bone healing of the rotator cuff in a rat model[J]. *Biomaterials*, 2021, 271:120714.
- [42] WANG R, XU B, XU H G. Up-regulation of TGF- β promotes tendon-to-bone healing after anterior cruciate ligament reconstruction using bone marrow-derived mesenchymal stem cells through the TGF- β /MAPK signaling pathway in a New Zealand white rabbit model[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(1):213-226.

(收稿日期:2022-04-20)