

自噬对间充质干细胞的生物学作用研究进展

王泽宇^{1,2} 张亮² 陈涛² 黄泽楠² 冯新民²

【摘要】 自噬是细胞器或蛋白质受损、变性、衰老时,通过溶酶体途径运输到溶酶体区进行降解、循环与再利用的生物学过程。作为主要的细胞内降解和循环途径,自噬在正常细胞和组织发育过程中对于维持和重塑细胞稳态至关重要。间充质干细胞(MSCs)是一种具有自我更新能力的多能祖细胞,并可以分化成新的组织,因而在再生医学中具有一定的应用潜能,且在多种退行性疾病的生物学治疗中显示出重要效果。自噬可以影响MSCs的干性维持及干细胞的分化。本文就自噬对MSCs的生物学作用研究进展进行综述。

【关键词】 间充质干细胞; 自噬; 分化; 干性

Research progress of autophagy in mesenchymal stem cells Wang Zeyu^{1,2}, Zhang Liang², Chen Tao², Huang Zenan², Feng Xinmin². ¹Clinical Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225001, China; ²Department of Orthopaedics, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, China

Corresponding author: Feng Xinmin, Email: fxm spine@sina.com

【Abstract】 Autophagy is a life-sustaining process used by the cell to deliver cytoplasmic components to the lysosome for degradation and recycle. As a major intracellular degradation and circulation pathway, autophagy is essential for maintaining and remodeling cell homeostasis during normal development of cell and tissue. Mesenchymal stem cells (MSCs) are pluripotent progenitor cells with self-renewal capabilities which play an important role in the treatment of degenerative disease. Recent studies have demonstrated that autophagy is necessary for the maintenance of cellular stemness and for a number of differentiation processes, including the lineage determination of MSCs. Here, we review the current literature on the complex relation between autophagy induced by various extra- or intracellular stimuli and the molecular targets that affect MSCs proliferation and differentiation.

【Key words】 Mesenchymal stem cells; Autophagy; Stemness; Differentiation

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是源于中胚层的成体干细胞的总称,目前发现骨髓、脐带、脂肪中均存在自身MSCs^[1-2]。MSCs可以在体外形成脂肪、软骨、骨骼、肌肉和皮肤等,因此在组织再生与修复中具有巨大潜力^[1-2]。细胞自噬(autophagy)是胞质内生物大分子和细胞器被具有双层膜的自噬体包裹,并送入溶酶体进行降解的一种过程,广泛存在于真核细胞生物和哺乳动物^[3-4]。

近年来,自噬已成为研究热点,越来越多的研究表明,自噬是调节对细胞应激的适应性反应并有助于维持生理条件下细胞稳态的关键过程。本文就自噬在MSCs研究中的进展做一综述。

一、自噬的定义、分类及主要功能

(一) 自噬的定义及分类

自噬是在缺氧、营养剥夺、代谢、氧化应激和蛋白毒性等应激下,由自噬相关基因(autophagy related gene, ATG)调控,细胞经由溶酶体分解细胞器和蛋白等物质的过程^[3-4]。在这个过程中当中最重要的2个步骤:首先是胞内的靶向物被膜结构包裹形成自噬小泡;然后所形成的自噬小泡与溶酶体结合,形成自噬溶酶体对胞内靶向物质进行降解。

自噬的分解代谢和降解过程可分为3种不同形式:(1)分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA):这种自噬对细胞器无降解作用,一般只降解胞浆中蛋白质成分,具有高度选择性,往往在长时间饥饿的条件下出现^[4];(2)微自噬(microautophagy):通过溶酶体主动吞噬的方式将胞质内的物质直接吞入溶酶体进行降解,在饥饿或雷帕霉素诱导时发生^[5];(3)巨自噬(macroautophagy):当外界刺激信号作用到细胞时,细胞内可形成吞噬泡的双层膜结构,并扩张延伸最后包裹细胞质和部分待降解的细胞器及

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2017.06.009

基金项目:国家自然科学基金青年基金(81401830);中国博士后科学基金(2015M571714);江苏省自然科学基金青年基金(BK20140496)

作者单位: 225001 扬州大学医学院¹; 225001 扬州,江苏省苏北人民医院脊柱外科²

通信作者: 冯新民, Email: fxm spine@sina.com

蛋白质^[6]。

(二) 自噬的主要功能

自噬的主要功能如下^[3-6]:(1) 维持细胞稳态: 吞噬并降解从而达到更新线粒体和内质网等一些细胞器的目的, 并维持细胞内环境稳定;(2) 维持细胞存活: 当外界环境变化时, 自噬可以为细胞提供所需的游离脂肪酸、核苷酸、氨基酸等一些可再利用物质, 从而适应外界环境的变化;(3) 参与部分组织的重构: 自噬扫除细胞内细胞器及某些代谢产物, 并帮助细胞重构;(4) 诱导细胞死亡: 当自噬机制被激活并开启后可主动引起细胞死亡。

二、自噬在 MSCs 功能特性维持中的作用

在多种 MSCs 的增殖、分化及干性基因维持等方面自噬都发挥着重要调节作用。哺乳动物的微管相关蛋白轻链 3 (light chain 3, LC3) 是酵母菌 ATG8 的同源蛋白, 包含 LC3-I 和 LC3-II 形式, 其中 LC3-II 是目前发现的唯一定位在自噬体和自噬溶酶体膜上的蛋白质, 其含量多少与自噬泡数量成正比, 是较特异的自噬指标^[7]。在 MSCs 中, 在 LC3-I 转化为 LC3-II 的过程中证实存在自噬的大量激活, 并且其激活可能依赖于抗细胞凋亡蛋白 Bcl-X1^[8]。因此, 大量研究致力于各种细胞内外刺激因素诱导的自噬在干细胞干性维持及存活中的作用^[9]。

(一) 高糖状态

由糖尿病和代谢综合征引起的高血糖会导致血管和器官功能障碍, 已成为危害人类健康的主要问题。Zhao 等^[10]研究证实骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 可以显著缓解胰腺 INS-1 细胞的葡萄糖毒性的细胞毒性, 但自噬的激活显著抑制了 BMSCs 对 β 细胞的保护作用。此外, 脐带 MSCs 可能通过诱导受损细胞自噬加速糖尿病患者创面愈合过程^[11]。Chang 等^[12]发现高糖可以诱导 BMSCs 衰老, 导致细胞数目减少, 从而影响干细胞微环境的功能使得造血功能受损; 同时高糖诱导的 BMSCs 衰老可以释放促炎性因子, 从而诱发局部炎症及组织损伤。

(二) 衰老

高糖环境下培养的 BMSCs 会出现细胞早衰、基因组不稳定及端粒改变, 自噬对处于应激状态的细胞具有保护作用^[12]。通过上调 Beclin-1、ATG5 及 ATG7 表达实现的自噬激活, 以及增加的 LC3-II 转化与 BMSCs 衰老相关; 通过 3-甲基腺嘌呤抑制自噬可以减少细胞衰老。当细胞衰老时, 细胞在形态上变大变平, 最终停止分裂; 同时失去干细胞特征, 从而影响干细胞的临床应用^[13]。虽然在干细胞衰老过程中明确存在自噬过程, 但自噬在干细胞稳态及干性维持上的作用仍存在争议。研究发现敲除 ATG 基因会加速细胞衰老, 而致癌应激可以通过激活自噬诱导干细胞衰老^[14-15]。自噬是一种应激适应反应, 可以避免细胞死亡及抑制细胞凋亡, 构成可替代的细胞死亡途径。因此一定范围的自噬可以预防细胞衰老, 而过量的自噬激活则可缩短细胞寿命。

干细胞衰老的潜在分子机制, 尤其是与自噬相互叠加的部分仍不明确。细胞周期调节因子及抑癌因子 p53 的增加与 BMSCs 的衰老相关, 并且可以调控 BMSCs 的细胞周期、

细胞凋亡及基因稳定性^[16]。敲除 p53 基因导致 LC3-II 转化减少及 mTOR 表达上调, 因此 p53 基因是 BMSCs 的体外扩增自噬过程中必不可少的因素^[17]。尽管目前细胞衰老方面的研究已取得重要进展, 但在细胞寿命研究中的自噬及具体的分子机制仍有待于进一步研究。

(三) 氧化应激损伤

为维持干细胞的干性, 干细胞通过建立局部低氧微环境来主动延缓衰老^[18]。活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的主要来源是受损的线粒体, 可以通过干细胞的线粒体自噬途径去除 ROS^[19]。研究表明饥饿及雷帕霉素诱导的自噬可以减少由放射损伤导致的 ROS 及 DNA 损伤, 从而实现干细胞的干性维持; 而抑制自噬将导致 ROS 集聚及 DNA 损伤, 最终导致干细胞的干性丢失^[20]。另外, 对于放射损伤对 MSCs 的影响, 研究发现抑制放射诱导的自噬后, BMSCs 凋亡明显增加; 增强放射诱导的自噬后, 尽管凋亡比例未下降, 但自噬向凋亡的转化被拮抗, 因而自噬可能对 BMSCs 具有放射保护作用^[21]。因此自噬增加可能减少氧化应激等损伤造成的 MSCs 凋亡, 延长干细胞的存活。

(四) 低氧

在调节干细胞存活及维持干细胞干性的细胞外因素中, 干细胞微环境的理化性质如氧张力、渗透压及 pH 值对干细胞的生物学行为及分化具有重要影响^[22]。低氧诱导因子 1 (hypoxia-inducible factor 1, HIF-1) 是细胞适应低氧环境的关键性调节因子^[23], 通过影响血管的形成和功能改善局部微环境, 通过糖酵解途径调节 O₂ 的利用。

低氧可以通过 AMPK/mTOR 信号通路激活 BMSCs 的自噬。在自噬抑制剂 3 甲基腺嘌呤存在下, 干细胞自噬的激活将会导致 TUNEL 阳性细胞减少, 从而出现低氧诱导的凋亡, 而雷帕霉素则可促进自噬^[8,24-25]。但 Zhang 等^[26]研究发现, 在 3 甲基腺嘌呤存在下低氧诱导的凋亡增加, 而雷帕霉素则可减少自噬, 说明自噬可能在低氧诱导的 MSCs 凋亡中发挥保护作用; 另有研究表明低氧通过自噬及 apelin (一种线粒体源性的神经肽) 促进 BMSCs 增殖^[27]。以上研究结果不同的原因可能是由于干细胞的部位特异性决定的, 如胫骨来源的 BMSCs 具有更强的干细胞干性基因表面标志 Nanog、Oct-4 及 Sox2 表达, 在常氧及低氧状态下具有更强的自噬和抗衰老能力^[28]。

(五) pH

干细胞微环境的 pH 值影响 MSCs 的增殖、分化及旁分泌活性。生理条件下外周血 pH 值约为 7.35 ~ 7.4, 而细胞内液及细胞外液 pH 值较低, 且 pH 值容易因细胞代谢而改变。细胞糖酵解和氧化代谢增加产生大量碳酸和乳酸, 导致细胞外酸中毒, 细胞将代谢产生的酸性物质排出细胞外维持细胞内 pH 值在正常范围。因此在细胞膜内外出现了 pH 梯度变化: 细胞外 pH 值低于细胞内 pH^[29] 值。研究发现肿瘤细胞可以通过自噬机制适应酸中毒^[30]。虽然细胞外酸中毒可以促进肿瘤干细胞的干细胞表型维持, 但局部酸性环境能够诱导正常干细胞维持干性未被证实。因此, 细胞外酸中毒与 MSCs 生物学行为的关系仍有待于进一步研究。

酸性微环境可以调节 MSCs 的干性及再生能力。自噬与干细胞的干性特征、细胞衰老及死亡的调节相关,而酸性环境可以诱导自噬发生^[31]。Sbrana 等^[32]在酸性条件下培养 MSCs,通过检测 pH6.8 的酸性环境或 pH7.4 中性环境下 LC3-II、p62 及 Beclin1 等典型的自噬标志蛋白的表达来评估 BMSCs 的自噬,结果发现两种培养环境中均检测到 BMSCs 的自噬,且两种环境下无明显差别,说明自噬并不是 MSCs 面对酸性微环境的主要调节适应机制。

三、自噬在 MSCs 分化中的作用

成骨细胞系的 MSCs 通常具备成骨、成软骨及成脂分化能力。不同局部微环境(细胞形态、细胞骨架张力、细胞黏附性及机械或结构细胞性质)可以调节干细胞向不同谱系细胞分化。低密度干细胞倾向于向成骨细胞分化,高密度细胞使得细胞易凝集并向成脂细胞分化。细胞形态通过调节内源性 Rho GTP 酶(RhoA)活性来调节成脂—成骨分化转换,RhoA 阴性使 MSCs 向脂肪细胞转化,而 RhoA 阳性则向成骨细胞分化^[33]。

自噬在 MSCs 的分化(尤其是成骨分化)中发挥重要作用。Nuschke 等^[34]发现在未分化的 MSCs 中存在未退变的自噬泡的集聚及少量自噬转化,而促进成骨分化则可以使得自噬转化持续增加。因此,自噬可能在 MSCs 的成骨分化调控中发挥关键作用。通过骨髓 MSCs 的 AMP 依赖的蛋白激酶(adenosine 5-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)、mTOR、蛋白激酶 B (Akt) 和自噬标记物等基因敲除的研究发现, MSCs 的成骨分化调控与早期 mTOR 抑制及 Akt/mTOR 信号轴的晚期激活有关^[35]。特异 AT 序列结合蛋白 2 (SATB2) 通过上调多能基因及自噬相关基因可以促进 BMSCs 的成骨分化和骨缺损再生,而多能基因及自噬相关基因又可以激活雷帕霉素信号通路^[28]。尽管 mTOR 信号可能影响 MSCs 的成骨分化,但雷帕霉素是否可以降低或增加成骨分化的结果存在争论。雷帕霉素对大鼠 BMSCs 无自发的成骨作用,但可以抑制地塞米松诱发的成骨分化^[36]。

在 MSCs 的成脂分化研究方面,已知再生障碍性贫血患者 BMSCs 可由雷帕霉素诱导发生自噬和凋亡,并且明显促进 G1 期细胞周期阻滞,从而抑制细胞增殖和降低成脂分化,这些现象的机制或许与雷帕霉素通过抑制 mTOR 信号通路从而激活自噬有关^[37]。在 MSCs 早期分化期间改变自噬体平衡的药物疗法可以导致 MSCs 成脂分化效率的变化,雷帕霉素(自噬激活剂)处理可以抑制脂肪细胞形成,巴弗洛霉素(自噬抑制剂)处理可以加速脂肪积累^[34]。

四、自噬在 MSCs 旁分泌中的作用

MSCs 通过自分泌方式分泌的各种生长因子很大程度上可以促进 MSCs 的增殖和分化潜能。其中,成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、表皮细胞生长因子(epidermal growth factor, EGF) 和肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF) 可以促进 MSCs 的增殖,而

HGF 可以促进 MSCs 的成脂分化^[31]。

研究发现炎症微环境可以影响骨髓 MSCs 促进的血管化功能,其机制可能是自噬促进骨髓 MSCs 中的 LC3 表达,细胞质膜上 LC3-II 增加激活 Raf-MEK-ERK 信号通路,促使 ERK 进一步发生磷酸化,并加速骨髓 MSCs 旁分泌血管内皮细胞生长因子,从而使得血管内皮细胞生长因子促进内皮细胞发生血管化,进而促进伤口的愈合^[38]。Ni 等^[39]发现过表达血管内皮细胞生长因子及 Bcl-2,可以通过抑制细胞凋亡及自噬,增强细胞的旁分泌途径来保护缺血环境下的 MSCs。

五、自噬在其他干细胞中的作用

有研究表明,脂肪干细胞(adipose derived stem cells, ADSCs)在一定外界条件下可分化为软骨细胞、成骨细胞、神经细胞等。雷帕霉素可通过诱导细胞自噬水平明显提高 ADSCs 向软骨细胞的分化能力,并且自噬相关基因 Atg5 被抑制后 ADSCs 向软骨细胞的分化能力显著下降^[40]。另一方面,在脐带 MSCs 中自噬可促进 CXCR4 分泌,通过少量的免疫抑制剂他克莫司及西罗莫司抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路并激活自噬系统。此时,Becline1、Atg5 及 LC3B 自噬相关蛋白表达明显增加,最终导致 CXCR4 分泌上调^[41]。

六、结语与展望

自噬在 MSCs 干性维持的作用为更好的理解及维持干细胞的活力指明了新的方向,说明 MSCs 在组织修复及再生中的应用具有巨大潜力。但对于自噬和 MSCs 之间的关系及其调控的分子机制仍尚不清楚,有待于进一步研究,而这些研究必将会对 MSCs 的临床应用提供重要的价值。

参 考 文 献

- 肖漓,白剑,陈文,等. 脐带间充质干细胞外泌体的分离和鉴定[J/CD]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2016, 6(4):236-239.
- 马慧慧,肖漓,冯凯,等. 人脐带和骨髓间充质干细胞体外分离培养及生物学特性比较[J/CD]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2015, 5(2):10-13.
- Wang S, Xia P, Rehm M, et al. Autophagy and cell reprogramming[J]. Cell Mol Life Sci, 2015, 72(9):1699-1713.
- 孙英焕,吴茜,李春蔚,等. 巨自噬及分子伴侣介导自噬在类风湿关节炎中的相互作用及其联系[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(10):1566-1569.
- Lapaquette P, Guzzo J, Bretillon L, et al. Cellular and molecular connections between autophagy and inflammation[J]. Mediators Inflamm, 2015, 2015:398483.
- Klionsky DJ, Schulman BA. Dynamic regulation of macroautophagy by distinctive ubiquitin-like proteins[J]. Nat Struct Mol Biol, 2014, 21(4):336-345.
- Lee YK, Lee JA. Role of the mammalian ATG8/LC3 family in autophagy: differential and compensatory roles in the spatiotemporal regulation of autophagy[J]. BMB Rep, 2016, 49(8):424-430.
- Oliver L, Hue E, Rossignol J, et al. Distinct roles of Bcl-2 and Bcl-XL in the apoptosis of human bone marrow mesenchymal stem cells during

- differentiation[J]. PLoS One, 2011, 6(5):e19820.
- 9 Molaei S, Roudkenar MH, Amiri F, et al. Down-regulation of the autophagy gene, ATG7, protects bone marrow-derived mesenchymal stem cells from stressful conditions[J]. Blood Res, 2015, 50(2):80-86.
- 10 Zhao K, Hao H, Liu J, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells ameliorate chronic high glucose-induced β -cell injury through modulation of autophagy[J]. Cell Death Dis, 2015, 6(9):e1885.
- 11 Han YF, Sun TJ, Han YQ, et al. Clinical perspectives on mesenchymal stem cells promoting wound healing in diabetes mellitus patients by inducing autophagy[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015, 19(14):2666-2670.
- 12 Chang TC, Hsu MF, Wu KK. High glucose induces bone marrow-derived mesenchymal stem cell senescence by upregulating autophagy[J]. PLoS One, 2015, 10(5):e0126537.
- 13 马洋, 刘文佳, 戚滕, 等. 自然衰老小鼠骨髓间充质干细胞增殖性改变的研究[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2014, 24(4):187-191.
- 14 Capasso S, Alessio N, Squillaro T, et al. Changes in autophagy, proteasome activity and metabolism to determine a specific signature for acute and chronic senescent mesenchymal stromal cells[J]. Oncotarget, 2015, 6(37):39457-39468.
- 15 Madero F, Zimmermann A, Maiuri MC, et al. Essential role for autophagy in Life span extension[J]. J Clin Invest, 2015, 125(1):85-93.
- 16 Radogna F, Dicato M, Diederich M. Cancer-type-specific crosstalk between autophagy, necroptosis and apoptosis as a pharmacological target[J]. Biochem Pharmacol, 2015, 94(1):1-11.
- 17 Zheng Y, Lei Y, Hu C, et al. p53 regulates autophagic activity in senescent rat mesenchymal stromal cells[J]. Exp Gerontol, 2016, 75: 64-71.
- 18 Angelova PR, Abramov AY. Functional role of mitochondrial reactive Oxygen species in physiology[J]. Free Radic Biol Med, 2016, 100: 81-85.
- 19 Ghanta S, Tsoyi K, Liu X, et al. Mesenchymal stromal cells deficient in autophagy proteins are susceptible to oxidative injury and mitochondrial dysfunction[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2017, 56(3): 300-309.
- 20 Chen H, Ge HA, Wu GB, et al. Autophagy prevents oxidative Stress-Induced loss of Self-Renewal capacity and stemness in human tendon stem cells by reducing ROS accumulation[J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 39(6):2227-2238.
- 21 陈哲, 刘洁, 张斌. 自噬与骨髓间充质干细胞放射损伤的关系[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(28):4474-4478.
- 22 Robey PG, Kuznetsov SA, Riminucci M, et al. Bone marrow stromal cell assays: *in vitro* and *in vivo*[J]. Methods Mol Biol, 2014, 1130: 279-293.
- 23 Ratcliffe P, Koivunen P, Myllyharju J, et al. Update on hypoxia-inducible factors and hydroxylases in Oxygen regulatory pathways: from physiology to therapeutics[J]. Hypoxia (Auckland, N.Z.), 2017, 5(5):11-20.
- 24 Zhang Z, Yang M, Wang Y, et al. Autophagy regulates the apoptosis of bone marrow-derived mesenchymal stem cells under hypoxic condition via AMP-activated protein kinase/mammalian target of rapamycin pathway[J]. Cell Biol Int, 2016, 40(6):671-685.
- 25 Li N, Zhang Q, Qian H, et al. Atorvastatin induces autophagy of mesenchymal stem cells under hypoxia and serum deprivation conditions by activating the mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase pathway[J]. Chin Med J (Engl), 2014, 127(6):1046-1051.
- 26 Zhang Q, Yang YJ, Wang H, et al. Autophagy activation: a novel mechanism of atorvastatin to protect mesenchymal stem cells from hypoxia and serum deprivation via AMP-Activated protein kinase/mammalian target of rapamycin pathway[J]. Stem Cells Dev, 2012, 21(8):1321-1332.
- 27 Li L, Li L, Zhang Z, et al. Hypoxia promotes bone marrow-derived mesenchymal stem cell proliferation through apelin/APJ/autophagy pathway[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2015, 47(5):362-367.
- 28 Dong W, Zhang P, Fu Y, et al. Roles of SATB2 in site-specific stemness, autophagy and senescence of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. J Cell Physiol, 2015, 230(3):680-690.
- 29 Han L, Liu M, Ye D, et al. Tumor cell membrane-targeting pH-dependent electron donor-acceptor fluorescence systems with low background signals[J]. Biomaterials, 2014, 35(9):2952-2960.
- 30 Pellegrini P, Dyczynski M, Sbrana FV, et al. Tumor acidosis enhances cytotoxic effects and autophagy inhibition by salinomycin on cancer cell lines and cancer stem cells[J]. Oncotarget, 2016, 7(24):35703-35723.
- 31 Eom YW, Oh JE, Lee JI, et al. The role of growth factors in maintenance of stemness in bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 445(1):16-22.
- 32 Sbrana FV, Cortini M, Avnet S, et al. The role of autophagy in the maintenance of stemness and differentiation of mesenchymal stem cells[J]. Stem Cell Rev, 2016, 12(6):621-633.
- 33 Ejaz A, Mitterberger MC, Lu Z, et al. Weight loss upregulates the small GTPase DIRAS3 in human white adipose progenitor cells, which negatively regulates adipogenesis and activates autophagy via Akt-mTOR inhibition[J]. EBioMedicine, 2016, 6:149-161.
- 34 Nuschke A, Rodrigues M, Stolz DB, et al. Human mesenchymal stem cells/multipotent stromal cells consume accumulated autophagosomes early in differentiation[J]. Stem Cell Res Ther, 2014, 5(6):140.
- 35 陈海璇. 干细胞因子SCF通过抑制AKT/mTOR信号通路促进脂肪干细胞的成骨分化[D]. 广州: 暨南大学, 2016.
- 36 Lee KW, Yook JY, Son MY, et al. Rapamycin promotes the osteoblastic differentiation of human embryonic stem cells by blocking the mTOR pathway and stimulating the BMP/Smad pathway[J]. Stem Cells Dev, 2010, 19(4):557-568.
- 37 王昕, 马凤霞, 卢士红, 等. 雷帕霉素对再生障碍性贫血患者骨髓间充质干细胞生物学功能的影响[J]. 中国实验血液学杂志, 2014, 22(3):762-766.
- 38 安莹. 自噬调控人颌骨骨髓间充质干细胞旁分泌功能的机制研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2016.
- 39 Ni X, Ou C, Guo J, et al. Lentiviral vector-mediated co-overexpression of VEGF and Bcl-2 improves mesenchymal stem cell survival and enhances paracrine effects *in vitro*[J]. Int J Mol Med, 2017, 40(2):418-426.
- 40 陈全刚, 陈仁金, 袁红花. 细胞自噬促进脂肪干细胞向软骨细胞分化[J]. 黑龙江医药科学, 2016, 39(6):1-3, 8.
- 41 雷艳, 赵红州, 李荣春, 等. 低剂量免疫抑制剂诱导人脐带间充质干细胞自噬并促进CXCR4的分泌[J]. 中华器官移植杂志, 2017, 38(1):39-44.

(收稿日期: 2017-07-04)

(本文编辑: 李少婷)

王泽宇, 冯新民, 陈涛, 等. 自噬对间充质干细胞的生物学作用研究进展 [J/CD]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2017, 7 (6): 360-363.