

间充质干细胞治疗高原性痛风的研究进展

赵云飞¹ 苏娟² (通讯作者)

1.青海大学 青海 西宁 810016

2.青海大学附属医院(临床医学院) 青海 西宁 810001

【摘要】：这篇综述系统探讨了间充质干细胞在治疗高原性痛风中的研究进展。高原环境通过持续低氧影响尿酸代谢，导致高尿酸血症和痛风发病率升高，传统药物治疗在高海拔条件下存在疗效受限、副作用增加及无法实现组织修复等问题。间充质干细胞凭借其抗炎、免疫调节、促进组织修复和调节尿酸代谢等多重功能，展现出治疗潜力。文章重点阐述了缺氧诱导因子在高原痛风发病机制中的作用，及其与间充质干细胞功能的相互作用，提出了通过低氧预处理等策略优化间充质干细胞治疗效果的新思路。尽管面临安全性、标准化和临床转化等挑战，间充质干细胞疗法仍有望成为高原痛风治疗的重要突破。

【关键词】：高原性痛风；间充质干细胞；缺氧诱导因子；尿酸代谢；组织修复；低氧预处理；MSCs 疗法

DOI:10.12417/2811-051X.26.01.085

1 流行病学与病理特征

痛风是一种由尿酸钠(monosodium urate)晶体在关节及关节外结构中沉积引起的常见且可治疗的疾病。其发生与血清尿酸浓度升高(高尿酸血症, hyperuricaemia)密切相关,这是痛风最重要的风险因素^[1]。全球痛风流行病学数据显示,2020年患者数达5500万,过去30年间患病率增长22.5%,且预计2050年将增至9600万,其中男性患病率为女性3倍^[2]。而在某些特定地区或人群中,这一比例可能更高。例如中国31个省份的男性和女性痛风患病率,西藏地区及藏族人群均最高^[3]。在高海拔地区,独特的地理环境和气候条件使得这种疾病的流行更加复杂。高原环境通过多重机制影响尿酸代谢:持续性低氧环境导致细胞过度凋亡^[4],核酸分解代谢增强,内源性嘌呤生成增加^[5];同时,高原缺氧抑制肾小管上皮细胞功能,降低尿酸排泄效率,造成血尿酸水平升高^[6]。此外,高原的氧气稀薄。红细胞的产生增加导致红细胞代谢产生的尿酸前体更多,为尿酸盐结晶沉积创造了条件^[7]。

高原性痛风的临床表现具有典型的地域特异性。患者常表现为多关节受累,且痛风石形成早、进展快,这与长期慢性缺氧导致组织修复能力下降有关^[8]。在高原的缺氧环境中,血氧浓度降低,引起交感神经兴奋,导致身体血压升高,血液循环加速。同时,肾脏血管收缩,血流量减少,导致肾脏排泄和重吸收功能增强,最终导致肾细胞损伤。此外,暴露于高原会导致肾脏氧化应激和炎症反应,严重威胁患者健康^[9]。

1.1 传统治疗的局限性

传统治疗药物在高原环境下也面临挑战,长期缺氧会抑制肝酶CYP450导致氧嘌呤醇清除下降,别嘌呤醇的毒性可能会上升^[10]。由于高原脱水的影响,隐性失水增加导致尿液浓缩,尿酸结晶阻塞肾小管风险上升,使用苯溴马隆会加大肾毒性的风险^[11]。其余生物制剂如抗IL-1抗体(如卡那单抗)高原冷链运输可行性不足,成本过高以及依从性差受限^[12]。但根本矛盾其

实在于传统药物(别嘌呤醇/非布司他)仅抑制尿酸生成或促进排泄,无法清除已形成的痛风石或修复软骨缺损^[13]。高原慢性缺氧会缺氧诱导因子HIF表达增加,导致骨质流失和脆弱抑制自我修复能力^[14]。当前高原性痛风的治疗面临三重挑战:传统药物耐受性差、并发症控制困难以及组织修复不足。针对这些未满足的临床需求,间充质干细胞(Mesenchymal stem cells)治疗因其独特的抗炎、免疫调节和组织修复功能,成为高原性痛风治疗的潜在突破点。基础研究表明, MSCs能够有效抑制核氧化分解,减少内源性嘌呤生成,同时调节免疫平衡,为高原性痛风的病理环节提供了多靶点干预策略^[15]。

2 HIF在高原痛风中的作用

2.1 高原缺氧环境下HIF的稳定与活化

在高原低氧环境中,缺氧会引起基因转录的深刻变化。多种转录因子可以对缺氧做出反应并诱导或抑制基因,从而导致适应性转录反应的启动^[16]。其中最主要的是缺氧诱导因子(HIF),它被称为哺乳动物对缺氧适应性反应的“主调节因子”^[17]。该因子是细胞在缺氧环境下产生的具有转录活性的核蛋白,在机体缺氧的代偿性反应过程发挥着重要作用,在常氧条件下, HIF-1 α 通过泛素-蛋白酶体途径迅速降解,几乎检测不到HIF-1 α 蛋白。但在缺氧条件下, HIF-1 α 降解受阻,在胞内积聚,并进入细胞核内与HIF-1 β 形成二聚体,促进缺氧反应相关基因的转录,引起细胞对缺氧的一系列反应的应答^[18-20]。缺氧诱导因子不仅与缺氧有联系,与炎症也有密切联系,炎症反应的特点是单核/巨噬细胞、中性粒细胞等炎性细胞浸润及局部微环境缺氧,中性粒细胞和单核巨噬细胞是固有免疫系统的重要细胞成分,是机体对入侵微生物的第一道防线进一步研究发现, HIF-1 α 对于粒细胞发挥炎症反应至关重要。HIF-1 α 是缺氧应答的重要转录因子,单核/巨噬细胞、中性粒细胞等髓细胞系来源的炎症细胞依赖HIF-1 α 才能发挥作用, HIF-1 α 可趋化、召集炎症细胞,逆氧梯度移向缺氧的炎症部位,参与炎症反应。此外缺氧诱导因子与炎症介质也有密切联系,目前已知IL-1 β 、

TNF- α 等致炎性的细胞因子能激活 HIF-1 α ，大量研究表明 HIF-1 α 与炎症有关^[21]。

3 间充质干细胞概述

3.1 抑制炎症反应与免疫调节

间充质干细胞 (MSCs) 是一类具有自我更新能力和多向分化潜能的成体干细胞，广泛存在于骨髓、脂肪、脐带等组织中^[22]。间充质干细胞与各种类型的先天免疫细胞积极相互作用，例如树突状细胞、自然杀伤细胞、中性粒细胞和巨噬细胞^[23]。由发生炎症的组织巨噬细胞激活的间充质干细胞释放不同的介质，例如前列腺素 E2 (PGE2)、TNF 刺激基因 (TSG)-6^[24]，抑制巨噬细胞活性，诱导 M2 抗炎极化，或减弱 NF- κ B 激活^[25,26]。最近的体外和体内数据表明，间充质干细胞抑制 NLRP3 炎症小体^[27,28]。NLRP3 炎症小体存在于负责代谢、自身免疫和自身炎症性疾病先天免疫反应的单核细胞谱系中，因此靶向其活性可能是减少炎症反应的有效方法^[29]。目前已有相关体内和体外结果表明，单次全身剂量的 MSC 通过早期局部 COX-2 上调和 PGE2 释放降低炎症反应的强度和持续时间。MSCs 抑制 NF- κ B 活性、NLRP3 炎症小体，并促进滑膜中 M2 替代巨噬细胞的存在^[30]。

3.2 促进组织修复与软骨再生

脂肪来源的间充质干细胞 (AD-MSCs) 因其在再生医学中的治疗潜力而受到关注。它们的低免疫原性、自我更新、分化为各种组织特异性祖细胞、迁移到受损部位以及通过自分泌和旁分泌途径起作用的能力都已被证明是细胞修复和再生发生的主要机制^[31]。体内和临床研究表明，AD-MSCs 有利于更好的血管化和支架整合，而支架的存在增强了 AD-MSCs 的成骨潜力，从而产生最佳的骨形成结果^[32]。同时 MSCs 促进血管新生，分泌 VEGF、FGF-2，激活内皮细胞 PI3K/AKT 通路，改善缺氧关节微环境^[33]。特别值得关注的是，MSCs 分泌的细胞外囊泡含有丰富的 miRNA (如 miR-22-3p、miR-140) 能够调节软骨细胞代谢，促进胶原合成，抑制基质降解酶表达，从而修复尿酸盐晶体导致的关节损伤^[34]。在高原环境下，这一修复功能尤为重要，因为慢性缺氧会显著延缓组织自然愈合过程^[35]。

3.3 调节尿酸代谢与肾脏保护

MSCs 对尿酸代谢的调节作用近年备受关注。动物实验证实，经静脉移植的骨髓间充质干细胞 (BM-MSCs) 能够归巢至肾脏，且接受 BM-MSCs 治疗的痛风模型大鼠血尿素氮 (BUN)、肌酐 (Scr) 和 24 小时尿蛋白等肾功能指标显著改善，证明 MSCs 对痛风肾损伤具有保护作用^[36]。体外实验发现间充质干细胞共培养可以抑制尿酸诱导的细胞损伤，其特征是改善细胞活力和增殖，抑制细胞死亡、炎症和纤维化^[37]。

4 间充质干细胞与 HIF 的相互作用：高原痛风治疗的新维度

4.1 缺氧培养条件对 MSC 增殖的影响

大多数研究报道表明，在 1%至 5%的低氧条件下培养的 MSCs 增殖潜能增强，这一现象在来自不同组织来源的人源及啮齿类动物 MSCs 中均得到验证。低氧环境可通过上调有丝分裂细胞周期相关基因 (如细胞周期蛋白 A2、B1 和 D1)，并降低细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 p27 的表达，从而延长人脐带血和骨髓来源 MSCs 的增殖寿命^[38,39]。在低氧诱导的大鼠 BM-MSCs 增殖过程中，磷酸肌醇 3-激酶 (PI3K) 信号通路的下游蛋白激酶 Akt 的磷酸化是关键调控步骤^[40]。研究报道，在低氧培养的大鼠和小鼠 BM-MSCs 中，PI3K/Akt 信号通路的上游介质如 Apelin^[41]和血管紧张素 II 1 型受体 (AT1)^[42]可被 HIF-1 α 上调。在低氧培养的人脂肪来源 MSCs 中，HIF 调控的葡萄糖调节蛋白 (GRP78) 可激活 PI3K/Akt 信号轴，进而促进细胞周期相关蛋白 (如细胞周期蛋白 D1、E、CDK2 和 CDK4) 的表达，最终增强细胞增殖^[43]。

4.2 缺氧培养条件对 MSC 分化的影响

在大多数关于人类 MSC 的研究中，缺氧环境可能减少脂肪生成和成骨，并增加软骨生成。研究报道在低氧条件下分化的人脐带血 MSCs 和骨髓 MSCs 成脂分化增强^[44,45]。Jiang 等人提出，0.2%的极端低氧条件通过 HIF-1 α 调控机制对 BM-MSCs 产生促脂生成效应，表现为 LPL、CFD、瘦蛋白、HIG2 和 PGAR 等成脂基因表达上调^[44]。

有报道称低氧通过激活 HIF 信号通路抑制人 BM-MSCs 的成骨分化，而敲低 HIF-1 家族基因可逆转这种抑制作用^[46]。使用 HIF-1 α 稳定剂氯化钴的研究^[47]以及 HIF-1 α 下游靶点 TWIST 的激活研究^[48]，均重现了低氧的抑制效应，进一步证实了 HIF-1 α 在介导低氧抑制人 BM-MSCs 成骨分化中的作用。由于软骨组织处于极低氧张力环境，低氧在 MSCs 成软骨分化中的作用得到广泛研究。研究一致报道低氧可增强 MSCs 的成软骨分化，其中 HIF 因子被证实是关键介质。人 BM-MSCs 中稳定 HIF-1 α 可重现低氧效应，促进 II 型胶原和聚集蛋白聚糖的表达^[49]；而阻断 HIF-1 α 功能则会消除低氧的增强效应^[50]。在低氧培养的人脂肪来源 MSCs 中，研究报道 HIF-2 α (而非 HIF-1 α) 表达上调，且与成软骨转录因子 SOX9、SOX5 和 SOX6 的表达相关^[51]。PI3K/Akt 通路的激活也促进了 1%低氧条件下人 BM-MSCs 的成软骨分化，其中 Akt 作用于 HIF-1 α 和 HIF-2 α 的上游^[52]。MSCs 来源的软骨在体内易发生肥大性分化或形成骨组织，这一倾向仍是其应用于关节软骨再生的临床关注点。就此而言，低氧分化条件在促进 MSCs 成软骨分化的同时，还具有抑制肥大性分化及减少钙化的附加价值^[53]。

5 基础研究进展

动物实验为 MSCs 治疗高原性痛风提供了重要的临床前证据。山西医科大学的研究团队建立了创新性的大鼠痛风肾模型, 并采用经鼠尾静脉移植的骨髓间充质干细胞(BM-MSCs)进行治疗。结果显示, 治疗组大鼠的肾功能指标显著改善, 包括血尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)和 24 小时尿蛋白均明显降低。组织病理学分析显示, BM-MSCs 治疗组大鼠肾脏间质炎症浸润减少, 肾小管萎缩改善, 证实了 MSCs 对痛风肾损伤的保护作用^[36]。值得注意的是, 在大鼠模型中, 脂肪组织来源的 MSC 在缺氧 (1%O₂) 或正常氧饱症条件下培养 72 小时后, 进行了对比, 用于治疗缺血引起的肾损伤。这两种条件均可减少组织损伤, 但在缺氧条件下肾脏再生率更高, 触发抗凋亡、血管生成、免疫调节和抗氧化应激反应^[54]。在另一项针对关节损伤的动物研究中, 科研人员将脂肪来源的 MSCs 通过关节腔内注射方式给予痛风性关节炎模型兔。结果显示, 与对照组相比, MSCs 治疗组的关节滑膜炎显著减轻, 软骨损伤程度明显降低。这可能是由于 MSCs 调节了局部炎症微环境, 增强了晶体清除能力^[30]。这些基础研究为临床转化提供了坚实的实验基础。

参考文献:

- [1] Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, Abhishek A. Gout[published correction appears in Lancet.2021 May 15;397(10287):1808.
- [2] Punzi L, Scagnellato L, Galozzi P, et al. Gout: one year in review 2025. Clin Exp Rheumatol. 2025;43(5):799-808.
- [3] Song J, Jin C, Shan Z, Teng W, Li J. Prevalence and Risk Factors of Hyperuricemia and Gout: A Cross-sectional Survey from 31 Provinces in Mainland China. J Transl Int Med. 2022;10(2):134-145. Published 2022 Jul 7.
- [4] Li K, Gesang L, He C. Mechanism of apoptosis involved in gastric mucosal lesions in Tibetans with high-altitude polycythemia. Exp Ther Med. 2017;14(4):3780-3787.
- [5] Camici M, Garcia-Gil M, Allegrini S, et al. Inborn Errors of Purine Salvage and Catabolism. Metabolites. 2023;13(7):787. Published 2023 Jun 24.
- [6] Park JH, Jo YI, Lee JH. Renal effects of uric acid: hyperuricemia and hypouricemia. Korean J Intern Med. 2020;35(6):1291-1304.
- [7] Hardwell TR, Braven J, Shaw S, Whittaker M. Phosphoribosyl pyrophosphate synthetase and glutathione reductase in erythrocytes from hyperuricaemic and gout patients. Clin Chim Acta. 1982;126(3):217-226.
- [8] He B, Feng J, Shu Y, et al. Prevalence and Risk Factors of Hyperuricemia Among Young and Middle-Aged Tibetan Men Living at Ultrahigh Altitudes: A Cross-Sectional Study. High Alt Med Biol. 2024;25(1):42-48.
- [9] Mao Y.X., YU J.Y., Feng H. Meta-Analysis of the Effects of High Altitude Environment on Renal Function. Chongqing Med. 2022; 52:432-435.
- [10] Wang Q, Liu G, Duan Y, Duo D, Zhu J, Li X. Exploring cytochrome P450 under hypoxia: potential pharmacological significance in drug metabolism and protection against high-altitude diseases. Drug Metab Dispos. 2025;53(2):100026.
- [11] ZHANG Juan-ling, LI Xiang-yang. A review of drug metabolism under hypoxia environment at high altitude[J]. Acta Pharm Sin, 2015, 50(9):1073-1079.
- [12] 余璇, 郑婷, 李健杰, 等. 高原特需药使用依从性与高原反应发生率的相关性调查分析[J]. 中国药房, 2015, 26(21):2894-2896.
- [13] Sriranganathan MK, Vinik O, Pardo Pardo J, Bombardier C, Edwards CJ. Interventions for tophi in gout. Cochrane Database Syst Rev.

6 结论

高原痛风是一种由特殊地理环境因素显著影响的复杂疾病, 其治疗面临着传统药物在高海拔环境下疗效受限、副作用增加且无法实现组织修复的多重困境。间充质干细胞治疗凭借其多靶点、整体性的作用特点, 为这一难治性疾病提供了新的治疗思路。

本综述系统阐述了高原缺氧环境通过 HIF 通路影响痛风发病的分子机制, 深入探讨了 MSCs 与 HIF 通路的复杂相互作用, 并提出了通过干预 HIF 信号优化 MSCs 治疗效力的多种策略。低氧预处理、基因工程改造和药物调控等手段可显著增强 MSCs 对高原缺氧微环境的适应性, 提高其治疗潜力。

虽然 MSCs 治疗高原痛风仍面临安全性、标准化和临床转化等多重挑战, 但随着对机制认识的深化、工程技术的进步和临床经验的积累, 这一疗法有望从根本上改变高原痛风的治疗格局。未来的研究应着重于开发下一代智能化 MSCs 产品、建立个体化治疗策略、推动针对高原人群的临床试验, 最终为患者提供安全有效的治疗选择。通过多学科协作和全产业链的共同努力, MSCs 疗法有望成为高原痛风治疗的重要突破, 为改善高海拔地区居民的健康水平和生活质量做出重要贡献。

2021;8(8):CD010069.Published 2021 Aug 11.

- [14] Meng X,Wielockx B,Rauner M,Bozec A.Hypoxia-Inducible Factors Regulate Osteoclasts in Health and Disease.Front Cell Dev Biol. 2021;9:658893.Published 2021 Mar 18.
- [15] Samsonraj RM,Raghunath M,Nurcombe V,Hui JH,van Wijnen AJ,Cool SM.Concise Review:Multifaceted Characterization of Human Mesenchymal Stem Cells for Use in Regenerative Medicine.Stem Cells Transl Med.2017;6(12):2173-2185.
- [16] Cummins EP,Taylor CT.Hypoxia-responsive transcription factors.Pflugers Arch.2005;450(6):363-371.
- [17] Semenza GL.Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine.Cell.2012;148(3):399-408.
- [18] Semenza GL.HIF-1 and mechanisms of hypoxia sensing[J].Curr Opin Cell Biol.2001 Apr;13(2):167-71.
- [19] Semenza GL.Hypoxia-inducible factor 1:control of oxygen homeostasis in health and disease[J].PediatrRes.2001May;49(5):614-7.
- [20] Vogler M,Vogel S,et al.Hypoxia modulates fibroblastic architecture,adhesion and migration:a role for HIF-1 α in cofilin regulation and cytoplasmic actin distribution[J].PLoS One.2013 Jul 18;8(7):e69128.
- [21] Thornton RD,Lane P,et al.Interleukin 1 induces hypoxia-inducible factor 1 in human gingival and synovial fibroblasts[J].Biochem J. 2000 Aug 15;350 Pt 1(Pt 1):307-12.
- [22] Marinescu CI,Preda MB,Burlacu A.A procedure for in vitro evaluation of the immunosuppressive effect of mouse mesenchymal stem cells on activated T cell proliferation.Stem Cell Res Ther.2021;12(1):319.Published 2021 Jun 5.
- [23] Le Blanc K,Davies LC.Mesenchymal stromal cells and the innate immune response.Immunol Lett.2015;168(2):140-146.
- [24] Wang G,Cao K,Liu K,et al.Kynurenic acid,an IDO metabolite,controls TSG-6-mediated immunosuppression of human mesenchymal stem cells.Cell Death Differ.2018;25(7):1209-1223.
- [25] Ylöstalo JH,Bartosh TJ,Coble K,Prockop DJ.Human mesenchymal stem/stromal cells cultured as spheroids are self-activated to produce prostaglandin E2 that directs stimulated macrophages into an anti-inflammatory phenotype.Stem Cells.2012;30(10):2283-2296.
- [26] Prockop DJ.Concise review:two negative feedback loops place mesenchymal stem/stromal cells at the center of early regulators of inflammation.Stem Cells.2013;31(10):2042-2046.
- [27] Oh JY,Ko JH,Lee HJ,et al.Mesenchymal stem/stromal cells inhibit the NLRP3 inflammasome by decreasing mitochondrial reactive oxygen species.Stem Cells.2014;32(6):1553-1563.
- [28] Shin TH,Kim HS,Kang TW,et al.Human umbilical cord blood-stem cells direct macrophage polarization and block inflammasome activation to alleviate rheumatoid arthritis.Cell Death Dis.2016;7(12):e2524.Published 2016 Dec 22.
- [29] Herrero-Baumont G,Pérez-Baos S,Sánchez-Pernaute O,Roman-Blas JA,Lamuedra A,Largo R.Targeting chronic innate inflammatory pathways,the main road to prevention of osteoarthritis progression.Biochem Pharmacol.2019;165:24-32.
- [30] Medina JP,Bermejo-Álvarez I,Pérez-Baos S,et al.MSC therapy ameliorates experimental gouty arthritis hinting an early COX-2 induction.Front Immunol.2023;14:1193179.Published 2023 Jul 18.
- [31] Mazini L,Ezzoubi M,Malka G.Overview of current adipose-derived stem cell(ADSCs)processing involved in therapeutic advancements:flow chart and regulation updates before and after COVID-19.Stem Cell Res Ther.2021;12(1):1.Published 2021 Jan 4.
- [32] Lau CS,Park SY,Ethiraj LP,et al.Role of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells in Bone Regeneration.Int J Mol Sci.2024; 25(12):6805.Published 2024 Jun 20.
- [33] Wen Z,Li S,Liu Y,et al.An engineered M2 macrophage-derived exosomes-loaded electrospun biomimetic periosteum promotes cell recruitment,immunoregulation,and angiogenesis in bone regeneration.Bioact Mater.2025;50:95-115.Published 2025 Apr 5.
- [34] Tao SC,Yuan T,Zhang YL,Yin WJ,Guo SC,Zhang CQ.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.Theranostics.2017; 7(1):180-195.Published 2017 Jan 1.
- [35] Darby IA,Hewitson TD.Hypoxia in tissue repair and fibrosis.Cell Tissue Res.2016;365(3):553-562.

- [36] 李娜.骨髓间充质干细胞移植治疗大鼠痛风肾[D].山西医科大学,2017.
- [37] Li L,Cheng D,An X,et al.Mesenchymal stem cells transplantation attenuates hyperuricemic nephropathy in rats.Int Immunopharmacol. 2021;99:108000.
- [38] Lee,J.,Kim,H.S.,Kim,S.M.,Kim,D.I.,and Lee,C.W.Hypoxia upregulates mitotic cyclins which contribute to the multipotency of human mesenchymal stem cells by expanding proliferation lifespan.Mol Cells 41,207,2018.
- [39] Hung,S.P.,Ho,J.H.,Shih,Y.R.,Lo,T.,and Lee,O.K.Hypoxia promotes proliferation and osteogenic differentiation potentials of human mesenchymal stem cells.J Orthop Res 30,260,2012.
- [40] Sheng,L.,Mao,X.,Yu,Q.,and Yu,D.Effect of the PI3K/AKT signaling pathway on hypoxia-induced proliferation and differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells.Exp Ther Med 13,55,2017.
- [41] Li,L.,Li,L.,He,L.,et al.Effects of Apelin-13 on rat bone marrow-derived mesenchymal stem cell proliferation through the AKT/GSK3 β /Cyclin D1 pathway.Int J Peptide Res Ther 20,421,2014.
- [42] Zhang,Y.,Lv,J.,Guo,H.,Wei,X.,Li,W.,and Xu,Z.Hypoxia-induced proliferation in mesenchymal stem cells and angiotensin II-mediated PI3K/AKT pathway.Cell Biochem Funct 33,51,2015.
- [43] Lee,J.H.,Yoon,Y.M.,and Lee,S.H.Hypoxic preconditioning promotes the bioactivities of mesenchymal stem cells via the HIF-1 α -GRP78-Akt Axis.Int J Mol Sci 18,2017.[Epub ahead of print].
- [44] Jiang,C.,Sun,J.,Dai,Y.,et al.HIF-1A and C/EBPs transcriptionally regulate adipogenic differentiation of bone marrow-derived MSCs in hypoxia.Stem Cell Res Ther 6,21,2015.
- [45] Kang,I.,Lee,B.C.,Choi,S.W.,et al.Donor-dependent variation of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells in response to hypoxic preconditioning and amelioration of limb ischemia.Exp Mol Med 50,1,2018.
- [46] Tamama,K.,Kawasaki,H.,Kerpedjieva,S.S.,Guan,J.,Ganju,R.K.,and Sen,C.K.Differential roles of hypoxia inducible factor subunits in multipotential stromal cells under hypoxic condition.J Cell Biochem 112,804,2011.
- [47] Hsu,S.H.,Chen,C.T.,and Wei,Y.H.Inhibitory effects of hypoxia on metabolic switch and osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells.Stem Cells 31,2779,2013.
- [48] Yang,D.C.,Yang,M.H.,Tsai,C.C.,Huang,T.F.,Chen,Y.H.,and Hung,S.C.Hypoxia inhibits osteogenesis in human mesenchymal stem cells through direct regulation of RUNX2 by TWIST.PLoS One 6,e23965,2011.
- [49] Taheem,D.K.,Foyt,D.A.,Loaiza,S.,et al.Differential regulation of human bone marrow mesenchymal stromal cell chondrogenesis by hypoxia inducible factor-1 α hydroxylase inhibitors.Stem Cells 36,1380,2018.
- [50] Duval,E.,Baugé,C.,Andriamanalijaona,R.,et al.Molecular mechanism of hypoxia-induced chondrogenesis and its application in in vivo cartilage tissue engineering.Biomaterials 33,6042,2012.
- [51] Khan,W.S.,Adesida,A.B.,and Hardingham,T.E.Hypoxic conditions increase hypoxia-inducible transcription factor 2 α and enhance chondrogenesis in stem cells from the infrapatellar fat pad of osteoarthritis patients.Arthritis Res Ther 9,R55,2007.
- [52] Lee,H.H.,Chang,C.C.,Shieh,M.J.,et al.Hypoxia enhances chondrogenesis and prevents terminal differentiation through PI3K/Akt/FoxO dependent anti-apoptotic effect.Sci Rep 3,2683,2013.
- [53] Leijten,J.,Georgi,N.,Moreira Teixeira,L.,van Blitterswijk,C.A.,Post,J.N.,and Karperien,M.Metabolic programming of mesenchymal stromal cells by oxygen tension directs chondrogenic cell fate.Proc Natl Acad Sci U S A 111,13954,2014.
- [54] Collino F,Lopes JA,Corrêa S,et al.Adipose-Derived Mesenchymal Stromal Cells Under Hypoxia:Changes in Extracellular Vesicles Secretion and Improvement of Renal Recovery after Ischemic Injury.Cell Physiol Biochem.2019;52(6):1463-1483.