

交感神经及其神经递质调控间充质干细胞的研究进展

陈美雄¹, 郑凯², 徐明奎¹, 袁仕国¹

1. 海南省中医院骨伤科, 海南 海口 570203;

2. 右江民族医学院基础医学院, 广西 百色 533000

【摘要】 间充质干细胞(MSCs)属于成体干细胞, 主要存在于结缔组织和器官间质中, 是组织损伤修复、衰老改变等的关键。近来研究发现交感神经及其神经递质对 MSCs 的动员、归巢、增殖、分化, 以及干细胞巢、微环境等存在多位点、多阶段的影响和调控。本文拟总结交感神经及其神经递质介导、调控 MSCs 的相关研究, 为 MSCs 的进一步研究、应用等提供参考和思路。

【关键词】 自主神经系统; 交感神经受体; 间充质干细胞; 微环境; 去甲肾上腺素

【中图分类号】 R338 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2023)02-0291-04

Research progress of mesenchymal stem cells regulated by sympathetic nerve and its neurotransmitters. CHEN Mei-xiong¹, ZHENG Kai², XU Ming-kui¹, YUAN Shi-guo¹. 1. Department of Orthopedics and Traumatology, Hainan Traditional Chinese Medicine Hospital, Haikou 570203, Hainan, CHINA; 2. School of Basic Medical Sciences, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, CHINA

【Abstract】 Mesenchymal stem cells (MSCs) are adult stem cells, which mainly exist in connective tissue and organ stroma. They are the key to tissue damage repair and aging changes. Recent studies have found that sympathetic nerve and its neurotransmitters have multi-point and multi-stage effects and regulation on the mobilization, homing, proliferation, and differentiation of MSCs, as well as stem cell niche and microenvironment. This paper intends to summarize the related research of sympathetic nerve and its neurotransmitter-mediated and regulated MSCs, so as to provide reference and ideas for the further research and application of MSCs.

【Key words】 Autonomic nervous system; Sympathetic receptor; Mesenchymal stem cell; Microenvironment; Norepinephrine

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)又被称为多潜能基质细胞, 是属于中胚层的一类多能成体干细胞, 主要存在于结缔组织和器官间质中, 在适宜条件下可分化为脂肪、骨、软骨等多种组织细胞。MSCs 主要包括骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMMSCs)、脂肪间充质干细胞(adipose-derived mesenchymal stem cells, ADMSCs)、脐血间充质干细胞等, 羊水和胎盘中亦含有 MSCs, 研究较多的是前二者。不同来源 MSCs 在生物表型、分化潜能等类似, 但不同来源的 MSCs 其表达的标志可能不同, 如 ADMSCs 表达 CD49d, 不表达 CD106, 而 BMMSCs 则相反^[1], 另外 ADMSCs 不表达几种蛋白质, 这些蛋白质被认为是其他干细胞群体中“干性”的标志物, 包括端粒酶、CD133 和膜转运蛋白 ABCG2。同时不同组织来源的 MSCs 提取程序不一样, 增殖和分化潜能也有一定的差异。故本文对不同来源的 MSCs 分别展述。近年来发现交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)对干细胞存在多位点、多阶段的影响和调控。而 SNS 易于药物等干预, 如能明确

SNS 对干细胞调控的机制、方式、阶段等等, 对于 MSCs 的临床应用以及调控 MSCs 修复损伤、衰老组织等将提供良好的工具和平台。本文就 SNS 及其神经递质与 MSCs 的关系展开综述, 为进一步研究 MSCs 和可能的临床应用提供参考。

1 SNS 及其神经递质对 BMMSCs 的调控

SNS 是 BMMSCs 微环境的重要组成部分, 去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)调节这些细胞的生物活性。NE 对 BMMSCs 的作用可能是复杂的双向作用。NE 通过肾上腺素受体(adrenergic receptor, AR)、蛋白激酶 C 依赖的信号通路促进 BMMSCs 的增殖, 并刺激 BMMSCs 的 DNA 合成; 但也有研究发现 NE 负向调控 BMMSCs 增殖及分化能力, 并抑制 BMMSCs 在基质细胞衍生因子-1 诱导下的迁移能力^[2-3]。研究发现 β_3 -AR 信号调节 BMMSCs 微环境, 降低基质细胞衍生因子-1 表达, 形成更多增殖和分化能力得到提升的内皮祖细胞集落, 从而调节内皮祖细胞的生物学特征^[4]。

1.1 SNS 调控 BMMSCs 的成骨分化 MSCs 表达不同亚型的 AR 感觉神经和 SNS 调节肢体发育过程

基金项目: 海南省自然科学基金(编号: 822MS183); 海南省临床医学中心建设项目资助(编号: 琼卫医函[2021]276号)。

第一作者: 陈美雄(1964—), 男, 主任医师, 主要研究方向为骨伤科疾病诊治。

通讯作者: 袁仕国(1984—), 男, 主治医师, 主要研究方向为骨伤科临床基础研究, E-mail: ysg0808@126.com。

中和软骨内骨化过程中 BMMSCs 的骨-软骨分化^[5]。研究发现,年轻小鼠 SNS 张力高可驱动低骨矿物质密度表型的发生,至少起部分作用^[6]。BMMSCs 上存在 β_2 -AR, SNS 递质可能通过作用于 BMMSCs 上的 β_2 -AR 而调节 BMMSCs 向成骨细胞的分化,同时 β_2 -AR 激动剂/拮抗剂可能通过调节 BMMSCs 的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ_2 而影响 BMMSCs 的分化方向,从而参与骨代谢的调节。另有研究认为是 β_1 -AR, 而不是 β_2 -AR, 可能参与大鼠的 BMMSCs 的成骨分化; 而 β_1 -AR 的高表达可能会抑制 β_2 -AR 对 BMMSCs 的影响^[7]。失调的交感神经活动可能通过 MSCs 导致阿尔茨海默症相关的骨质流失^[8]。SNS 去神经支配可促进 BMMSCs 动员, 从而增强牵张成骨中的骨形成, 可能与 NE/ β_3 -AR 对 BMMSCs 迁移和成骨的抑制作用有关系^[9]; 同时 NE 可以通过 NE/ β_3 -AR/c-Jun 氨基末端激酶途径增加血管内皮细胞的基质细胞衍生因子-1 的分泌, 从而抑制 BMMSCs 迁移, 达到抑制成骨的效果^[10]。普萘洛尔对 BMMSCs 的成骨分化能力具有明显促进作用, 而异丙肾上腺素则对 BMMSCs 的成骨分化具有明显抑制作用, SNS 信号可直接调控 BMMSCs 成骨分化能力^[11]。miR-21 调控失重条件下 SNS 激活诱发的骨质疏松, 其机制可能是 BMMSCs 对 SNS 信号的响应促进了 microRNA 经外泌体的释放和向破骨细胞的转运^[12]。有意思的是, 心理应激介导肾上腺素通过减少 miR-21 表达抑制 BMMSCs 的成骨分化, miR-21 的过表达逆转了肾上腺素对 BMMSCs 成骨分化的阻碍作用, 表明心理压力、心理应激调节骨代谢^[13]。

1.2 BMMSCs 调控心脏 SNS 的重构 BMMSCs 移植可以改善心衰大鼠的心脏功能, BMMSCs 移植后神经生长因子表达增加, 可能影响心肌梗死后的 SNS 重塑和电生理特性。MSCs 的旁分泌因子可能参与该过程, BMMSCs 通过神经生长因子在心肌梗死大鼠模型中促进心脏神经芽生^[14], 并且促进心肌肌腱蛋白的过表达。BMMSCs 移植能显著减轻心肌梗死后心脏自主神经功能的紊乱, 其机制与 BMMSCs 移植促进心肌细胞等修复、减少心脏交感神经重构有关; 可能通过旁分泌途径抑制心肌成纤维细胞增殖和胶原的合成而改善心肌的纤维化、提高心脏的功能^[14]。低氧环境能显著上调大鼠 BMMSCs 的 SNS 重构相关因子的表达水平, 促进心肌 SNS 重构^[15]。

1.3 SNS 介导 BMMSCs 调节造血和相关疾病 在发育的骨髓中, BMMSCs 形成造血干细胞的微环境, 并且 BMMSCs 与 SNS 外周神经元和神经胶质细胞共同起源, 并且特征不同的 BMMSCs 在软骨形成和造血干细胞微环境形成中具有不同的功能^[16]。SNS 纤维通过调控骨髓 nestin+MSCs 对正常的造血干细胞有维持作用, 给予神经保护药物或拟 SNS 药物可防止造血

干细胞突变体增殖, 用恢复 nestin+MSCs 的 β_3 -AR 激动剂治疗可通过间接减少白血病干细胞的数量来阻止骨髓增生性肿瘤的进展^[17]。免疫性血小板减少症中 nestin+MSCs 的凋亡显著增加, 且 SNS、雪旺细胞、 β_3 -AR+nestin+MSCs 的比例和 nestin+MSC 的 β_3 -AR 均显著降低。SNS 病变和骨髓 nestin+MSC 凋亡可能对免疫性血小板减少中骨髓趋化因子 CXCL7 和 CXCL12 的改变有影响^[18]。

1.4 SNS 通过 BMMSCs 调节血糖代谢 在糖尿病中 BMMSCs 的数量减少并且分化受损, 且常伴随 SNS 损伤, NE 可防止高糖诱导的 BMMSCs 凋亡, 这种保护作用可能通过 AKT/B 细胞 CLL/淋巴瘤 2 途径^[19]。糖尿病患者骨髓中 SNS 末梢的数量明显减少^[20], 导致微环境功能改变而损害造血干细胞的动员, 造血干细胞和造血祖细胞异常定位于糖尿病小鼠的骨髓微环境中, 并且 SNS 末梢的数量和功能的异常与这种错误定位相关。BMMSCs 对造血干细胞和造血祖细胞的动员至关重要, 对骨髓 β -AR 刺激的异常反应包括 nestin+MSCs 不能响应粒细胞集落刺激因子治疗而下调 CXCL12。BMMSCs 治疗可促进心脏神经芽生并增加副交感神经系统与 SNS 纤维的比例, 抑制糖尿病大鼠室性心律失常^[21]。

1.5 SNS 对 BMMSCs 其他方面的调控 向肾血管性高血压大鼠尾静脉注射 BMMSCs, 可显著降低蛋白尿并且抑制 SNS 过度活跃, 从而阻止肾血管性高血压的进展, 改善肾功能和结构^[22]。皮肤受到分泌多巴胺的 SNS 丰富的支配, 突触间隙中存在的多巴胺可以显著抑制伤口组织的新血管形成, 通过动员到伤口床中的 BMMSCs 在促进伤口血管生成中起重要作用, 表明使用多巴胺 D(2) 受体拮抗剂来刺激 BMMSCs 的动员可更快地再生受损组织^[22]。研究发现电针激活感觉神经节和 SNS 中枢介导 BMMSCs 的释放, 增强组织修复, 增加抗炎细胞因子的产生并明显缓解疼痛^[23]。

2 SNS 及其神经递质对 ADMSCs 的调控

2.1 SNS 通过 ADMSCs 调控脂肪代谢 衰老与棕色脂肪组织退化可能有非常多的相关性, 包括增龄性 SNS 损伤对棕色 ADMSCs/脂肪祖细胞功能的改变和内分泌信号的变化等等^[24]。ADMSCs 衍生的介质在体外促进多形核细胞形成, 肥胖对远处器官损伤的影响可能取决于患者体质量指数和与损伤相关的 SNS 反应, 这些结果表明 β -AR 阻滞治疗在该患者群体中的潜在作用^[25]。 $\alpha 1A$ -AR 是 ADMSCs 中最丰富的, 在单细胞中使用钙成像发现只有 (6.9±0.8)% 的 ADMSCs 通过细胞内钙释放对 NE 起反应。

2.2 SNS 调控 ADMSCs 影响创伤与关节炎的发展 在创伤和骨关节炎患者的滑液中检测到神经递质 NE, 滑膜 ADMSCs 表达 $\alpha 1A$ -、 $\alpha 1B$ -、 $\alpha 2A$ -、 $\alpha 2B$ -、

α_2C -和 β_2 -AR, NE 通过激活 α_2A -AR 介导的细胞外信号调节激酶 1/2 信号通路, 抑制滑膜 ADMSCs 向软骨分化^[26]。滑膜 ADMSCs 可以分化为表达儿茶酚胺的 SNS 元样细胞, 以治疗实验性关节炎^[27]。

2.3 ADMSCs 通过 SNS 改善心梗 ADMSCs 移植是改善心肌梗死后心脏功能的一种有前途的新疗法, 与单独的 ADMSCs 相比, 正丁基苯酞灌注的 ADMSCs 移植通过磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/糖原合成酶激酶-3 β 依赖性途径, 改善了 ADMSCs 植入存活、减弱了 SNS 过度神经支配和心律失常, 表明正丁基苯酞预处理和 ADMSCs 之间达到了协同作用^[28]。

3 SNS 及其神经递质对其他 MSCs 的调控

3.1 SNS 及其神经递质对毛囊干细胞的调控 当交感神经接近毛囊干细胞时, 成束的神经内膜仅在面向毛囊干细胞的一侧打开, 将神经纤维暴露于毛囊干细胞, 从而更好地增强神经递质向毛囊干细胞的扩散。这表明交感神经支配毛囊外隆起区和毛胚层中的毛囊干细胞。在没有交感神经信号的情况下, 毛囊干细胞通过下调细胞周期和代谢同时上调静止调节因子 Foxp1 和 Fgf18 进入深度静止。在发育过程中, 毛囊干细胞后代会分泌 Sonic Hedgehog 来指导竖毛肌交感神经干细胞巢的形成, 进而控制毛囊的再生^[29]。研究发现动物眼睛受光刺激后, 可导致毛囊干细胞的快速激活, 具有突出的毛发再生作用^[28]。这种机理是: 光信号由 M1 型本征光敏视网膜神经节细胞传导, 其通过黑视蛋白向视交叉上核发信号。随后, 立即激活传出 SNS, 增加皮肤中 NE 的释放, 促进刺猬蛋白信号激活毛囊干细胞。因此, 外部光可以通过视网膜神经节细胞-视交叉上核-SNS 通路直接调节组织干细胞。由于 SNS 的激活不限于皮肤, 该通路还可以促进对其他稳态组织中的外部光的快速适应性反应^[28]。

3.2 SNS 及其神经递质对肌卫星细胞的调控 骨骼肌卫星细胞是肌肉稳态和修复的关键干细胞, 有研究发现 β_1 -AR 和 β_2 -AR 在 C2C12 细胞(卫星细胞系)中表达, 连续暴露在异丙肾上腺素中, C2C12 细胞分化和成肌细胞融合都受到抑制。连续单剂量异丙肾上腺素增加 C2C12 细胞中的 β_1 -AR 表达。异丙肾上腺素的持续暴露部分地通过蛋白激酶 A-细胞外信号调节激酶 1/2-Forkhead 转录因子信号传导途径抑制肌卫星细胞分化和成肌细胞融合, 其与 β_2 -AR 降低和 β_1 -AR 增加水平相关^[30]。同时研究发现老年小鼠骨骼肌交感神经活性降低, 交感神经活性可能是构成卫星细胞干细胞巢的成分之一, β_2 -AR 激动剂克伦特罗可能通过稳定卫星细胞微环境中的交感神经活性而促进老年小鼠骨骼肌损伤的修复^[31]。

3.3 SNS 及其神经递质对肠上皮干细胞的调控 肠上皮干细胞位于组织的隐窝内并负责更新和

生长^[32]。SNS 相关的 α_2A -AR 和副交感神经相关的毒蕈碱乙酰胆碱受体亚型 M1 和 M3 也在肠上皮干细胞中表达, 并且控制肠上皮细胞增殖^[33]。SNS 神经末梢密集地集中在肠上皮干细胞所在的隐窝的基部, 而副交感神经与肠上皮细胞直接接触突触。SNS 和副交感神经与肠神经系统的神经元形成突触联系。自主神经系统的任一分支的手术或化学消融, SNS 或副交感神经导致自主神经递质的体内来源缺乏, 由此改变了肠上皮隐窝细胞的增殖。松果腺抑制肠上皮干细胞的增殖速度, 可能是通过松果体与下丘脑之间的直接联系, 或下丘脑与迷走神经和肠道交感神经支配之间的联系, 或自主神经支配对肠隐窝丛活动与隐窝相关的影响。这种增殖可能是通过 α_2 -AR 调节的。另外, NE 或乙酰胆碱的应用降低了肠上皮类器官中细胞周期进程所必需的细胞周期蛋白 D1 的表达。有意思的是, 研究发现 SNS 和副交感神经去神经化后, 可能对肠上皮干细胞的长期影响效果并不明显。

4 小结

交感神经系统是间充质干细胞微环境、干细胞巢/壁龛的重要组成部分, 其通过去甲肾上腺素等等神经递质调节间充质干细胞或其微环境的生物活性。创伤、应激甚或白昼节律等通过交感神经系统, 在多条信号通路影响着间充质干细胞的增殖和分化能力, 对心肌梗死修复、肾衰、骨关节炎和糖尿病、肥胖等疾病, 以及对血液系统疾病、免疫功能等, 不同阶段和状态起着不同的作用。干细胞的研究和应用方兴未艾, 但由于机体本身的复杂性, 间充质干细胞不同种类、部位, 甚或不同阶段、疾病状态, 交感神经系统对干细胞的影响都不一样。因此研究其影响机制, 明确最佳的微环境、刺激模式、动员、增殖、分化方向、修复效果等等是全面认识交感神经系统调控间充质干细胞的主要和关键的内容, 以期为机体延缓衰老、控制疾病、修复甚至再生损伤组织提供充分的科学依据。

参考文献

- [1] Naji A, Eitoku M, Favier B, et al. Biological functions of mesenchymal stem cells and clinical implications [J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(17): 3323-3348.
- [2] Du ZJ. Sympathetic nervous system regulates mesenchymal stem cell mobilization in rat mandibular distraction [D]. Xi'an: The Fourth Military Medical University, 2013: 15-18.
杜兆杰. 牵张成骨中交感神经调控骨髓间充质干细胞动员与迁移的研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2013: 15-18.
- [3] Yin L, Wang S, Zhang N, et al. Elevation of stromal cell-derived factor 1 and C-X-C chemokine receptor type 4 in white matter damage treatment with recombinant human erythropoietin and human umbilical cord mesenchymal stem cells in a rat model of preterm birth [J]. Int J Dev Neurosci, 2020, 80(3): 247-256.
- [4] Vafaei R, Nassiri SM, Siavashi V. β_3 -adrenergic regulation of EPC features through manipulation of the bone marrow MSC niche [J]. J Cell Biochem, 2017, 118(12): 4753-4761.
- [5] Wang X, Wang Y, Gou W, et al. Role of mesenchymal stem cells in

- bone regeneration and fracture repair: a review [J]. *Int Orthop*, 2013, 37(12): 2491-2498.
- [6] Le PT, Bishop KA, Maridas DE, et al. Spontaneous mutation of Dock7 results in lower trabecular bone mass and impaired periosteal expansion in aged female Misty mice [J]. *Bone*, 2017, 105: 103-114.
- [7] Li H, Fong C, Chen Y, et al. beta2- and beta3-, but not beta1-adrenergic receptors are involved in osteogenesis of mouse mesenchymal stem cells via cAMP/PKA signaling [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2010, 496(2): 77-83.
- [8] Culibrk RA, Arabiyat AS, Dekalb CA, et al. Modeling sympathetic hyperactivity in Alzheimer's related bone loss [J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 84(2): 647-658.
- [9] Kong Y, Cheng L, Ma L, et al. Norepinephrine protects against apoptosis of mesenchymal stem cells induced by high glucose [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 20801-20815.
- [10] Wu B, Wang L, Yang X, et al. Norepinephrine inhibits mesenchymal stem cell chemotaxis migration by increasing stromal cell-derived factor-1 secretion by vascular endothelial cells via NE/abrd3/JNK pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2016, 349(2): 214-220.
- [11] Chen N, He T, Zhang XY, et al. Sympathetic signal regulates the osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells [J]. *China J Conserv Dent*, 2016, 26(3): 129-134.
陈楠, 贺涛, 张馨艺, 等. 交感神经信号调控骨髓间充质干细胞成骨分化[J]. *牙体牙髓牙周病学杂志*, 2016, 26(3): 129-134.
- [12] Sui BD. Sympathetic nerve regulates mesenchymal stem cells to transport microRNA-21 through exosomes to mediate stress-induced bone loss [C]. 2016 international oral and craniomandibular frontier research seminar and national annual meeting of oral biomedicine, Dalian, Liaoning, China, 2016: 332-333.
隋秉东. 交感神经调控间充质干细胞经外泌体转运 microRNA-21 而介导应激诱导的骨丢失[C]. 2016 国际口腔及颅颌前沿研究研讨会暨全国口腔生物医学年会, 大连, 2016: 332-333.
- [13] Chen D, Wang Z. Adrenaline inhibits osteogenesis via repressing miR-21 expression [J]. *Cell Biol Int*, 2017, 41(1): 8-15.
- [14] Chen J, Zheng S, Huang H, et al. Mesenchymal stem cells enhanced cardiac nerve sprouting via nerve growth factor in a rat model of myocardial infarction [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(12): 2023-2029.
- [15] Zhou ZJ, Wu W, Huang SH, et al. Effect of hypoxic environment on the expression of sympathetic remodeling related factors in rat bone marrow mesenchymal stem cells [J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-/Cerebrovascular Disease*, 2016, 14(6): 599-603.
周智涓, 伍卫, 黄穗花, 等. 低氧环境对大鼠骨髓间充质干细胞交感神经重构相关因子表达的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(6): 599-603.
- [16] Yin X, Hu L, Zhang Y, et al. PDGFB-expressing mesenchymal stem cells improve human hematopoietic stem cell engraftment in immunodeficient mice published correction appears in *Bone Marrow Transplant* [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55(6): 1029-1040.
- [17] Arranz L, Sánchez-aguilera A, Martín-pérez D, et al. Neuropathy of haematopoietic stem cell niche is essential for myeloproliferative neoplasms [J]. *Nature*, 2014, 512(7512): 78-81.
- [18] Wang M, Feng R, Zhang JM, et al. Dysregulated megakaryocyte distribution associated with nestin(+) mesenchymal stem cells in immune thrombocytopenia [J]. *Blood Adv*, 2019, 3(9): 1416-1428.
- [19] Kong Y, Cheng L, Ma L, et al. Norepinephrine protects against apoptosis of mesenchymal stem cells induced by high glucose [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 20801-20815.
- [20] Dominguez JM, Yorek MA, Grant MB. Combination therapies prevent the neuropathic, proinflammatory characteristics of bone marrow in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Diabetes*, 2015, 64(2): 643-653.
- [21] Wang Y, Xue M, Xuan YL, et al. Mesenchymal stem cell therapy improves diabetic cardiac autonomic neuropathy and decreases the inducibility of ventricular arrhythmias [J]. *Heart Lung Circ*, 2013, 22(12): 1018-1025.
- [22] Varela VA, Oliveira-sales EB, Maquigussa E, et al. Treatment with mesenchymal stem cells improves renovascular hypertension and preserves the ability of the contralateral kidney to excrete sodium [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2019, 44(6): 1404-1415.
- [23] Salazar TE, Richardson MR, Beli E, et al. Electroacupuncture promotes central nervous system-dependent release of mesenchymal stem cells [J]. *Stem Cells*, 2017, 35(5): 1303-1315.
- [24] Graja A, Gohlke S, Schulz TJ. Aging of Brown and Beige/Brite Adipose Tissue[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2019, 251:55-72.
- [25] Diebel LN, Liberati DM, Edelman DA, et al. Organ failure in the obese adipocytes prime polymorphonuclear cell inflammation under stress conditions [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013, 75(6): 1047-1052.
- [26] Jenei-lanzl Z, Grassel S, Pongratz G, et al. Norepinephrine inhibition of mesenchymal stem cell and chondrogenic progenitor cell chondrogenesis and acceleration of chondrogenic hypertrophy [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(9): 2472-2481.
- [27] Straub RH, Günzler C, Miller LE, et al. Anti-inflammatory cooperativity of corticosteroids and norepinephrine in rheumatoid arthritis synovial tissue *in vivo* and *in vitro* [J]. *FASEB J*, 2002, 16(9): 993-1000.
- [28] Lee TM, Harn HJ, Chiou TW, et al. Targeting the pathway of GSK-3 β /nerve growth factor to attenuate post-infarction arrhythmias by preconditioned adipose-derived stem cells [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, 104: 17-30.
- [29] Zhang B, Ma S, Rachmin I, et al. Hyperactivation of sympathetic nerves drives depletion of melanocyte stem cells [J]. *Nature*, 2020, 577(7792): 676-681.
- [30] Cao YY, Li K, Li Y, et al. Dendrobium candidum aqueous extract attenuates isoproterenol-induced cardiac hypertrophy through the ERK signalling pathway [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 176-183.
- [31] Yuan S, Zheng S, Zheng K, et al. Sympathetic activity is correlated with satellite cell aging and myogenesis via β_2 -adrenoceptor [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 505-521.
- [32] Davis EA, Dailey MJ. A direct effect of the autonomic nervous system on somatic stem cell proliferation? [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2019, 316(1): R1-R5.
- [33] Davis EA, Zhou W, Dailey MJ, et al. Engineered human pluripotent-stem-cell-derived intestinal tissues with a functional enteric nervous system [J]. *Nat Med*, 2017, 23(1): 49-59.

(收稿日期:2022-05-16)