

# 海拔相关环境因素对骨髓间充质干细胞生物学行为影响的研究进展

郝家豪, 赵智\*, 王迎松, 张立, 者尚佳

昆明医科大学附属第二医院骨科, 云南 昆明

收稿日期: 2026年4月12日; 录用日期: 2026年5月6日; 发布日期: 2026年5月12日

## 摘要

骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)是一类来源于中胚层、具有自我更新能力和多向分化潜能的成体干细胞, 可分化为成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞及其他多种间质来源细胞, 并在组织修复、免疫调节和再生医学中具有重要应用价值。BMSCs的生物学行为高度依赖其所处微环境, 外界环境变化可显著影响其增殖、迁移、分化、旁分泌及存活能力。随着海拔升高, 局部环境中氧分压降低、温度下降、紫外线辐射增强以及重力负荷条件变化等因素共同作用, 可对BMSCs的功能状态产生复杂影响。现有研究表明, 缺氧可在一定范围内增强BMSCs的增殖、迁移、成骨与软骨分化潜能, 并改善其旁分泌和促血管生成能力; 低温则多表现为抑制细胞代谢、增殖和部分分化功能, 但可提高细胞对不良环境的耐受性; 紫外线对BMSCs的影响具有剂量依赖性, 低剂量暴露对基本表型影响有限, 而较高剂量可能影响其迁移、黏附及衰老进程; 重力减低或模拟微重力可通过重塑细胞骨架和调控干性相关信号通路, 改变BMSCs的分化方向及成骨潜能。本文围绕海拔升高所伴随的主要环境变化, 系统综述其对BMSCs生物学特性的影响, 以期为高海拔环境下干细胞生物学研究及再生医学应用提供参考。

## 关键词

骨髓间充质干细胞, 间充质干细胞, 缺氧, 低温, 紫外线, 重力, 海拔

## Research Progress on the Effects of Altitude-Related Environmental Factors on the Biological Behavior of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells

Jiahao Hao, Zhi Zhao\*, Yingsong Wang, Li Zhang, Shangjia Zhe

Department of Orthopedics, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

\*通讯作者。

文章引用: 郝家豪, 赵智, 王迎松, 张立, 者尚佳. 海拔相关环境因素对骨髓间充质干细胞生物学行为影响的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 779-785. DOI: 10.12677/acm.2026.1651873

## Abstract

**Bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) are adult stem cells of mesodermal origin with self-renewal capacity and multipotent differentiation potential. They can differentiate into osteoblasts, chondrocytes, adipocytes, and various other mesenchymal lineage cells, making them highly valuable in tissue repair, immunoregulation, and regenerative medicine. The biological behavior of BMSCs is highly dependent on their microenvironment, and changes in external conditions can significantly influence their proliferation, migration, differentiation, paracrine activity, and survival. At high altitudes, multiple environmental factors—including reduced oxygen pressure, lower temperatures, increased ultraviolet (UV) radiation, and altered gravitational load—interact to produce complex effects on BMSC function. Current studies indicate that hypoxia can, within certain limits, enhance BMSC proliferation, migration, osteogenic and chondrogenic differentiation, as well as improve paracrine function and pro-angiogenic capacity. Low temperatures generally suppress cellular metabolism, proliferation, and certain differentiation functions but may increase tolerance to adverse conditions. UV exposure exhibits dose-dependent effects: low doses minimally affect basic phenotypes, whereas higher doses can impact migration, adhesion, and cellular senescence. Reduced gravity or simulated microgravity can remodel the cytoskeleton and regulate stemness-related signaling pathways, altering differentiation patterns and osteogenic potential. This review systematically summarizes the effects of high-altitude environmental factors on BMSC biological characteristics, aiming to provide insights for stem cell research and regenerative medicine applications in high-altitude conditions.**

## Keywords

**Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells, Mesenchymal Stem Cells, Hypoxia, Low Temperature, Ultraviolet, Gravity, Altitude**

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

骨髓间充质干细胞(BMSCs)是来源于骨髓非造血组织的一类多能干细胞,具有自我更新、多向分化、低免疫原性及旁分泌调控等生物学特征。由于其可分化为骨、软骨、脂肪、肌肉及神经样细胞,同时具备支持造血、调控炎症反应和促进组织修复等功能,BMSCs已广泛应用于骨缺损修复、软骨再生、神经损伤、心血管疾病及免疫相关疾病等研究领域。

近年来,干细胞微环境研究逐渐表明,BMSCs的命运决定并非仅由其内在遗传程序所控制,还与其所处的外部环境密切相关。氧浓度、温度、辐射、机械力学刺激等因素均可通过影响细胞代谢、细胞骨架重塑、转录因子表达及信号通路激活,调控BMSCs的增殖、迁移与分化行为。海拔升高所导致的环境改变并非单一变量变化,而是以低氧、低温、强紫外线及重力负荷变化等多因素共同存在的复合刺激状态为特征。因此,从海拔变化的角度研究BMSCs功能调控,既具有基础科学意义,也有望为高原医学、航天医学以及特殊环境下细胞治疗策略的建立提供理论依据。

目前,关于海拔对BMSCs影响的研究仍较为有限,且多数文献集中于海拔相关单因素,如缺氧或模

拟微重力,对 BMSCs 功能的作用,系统整合多因素影响的综述相对较少。基于此,本文围绕海拔升高所引起的主要环境变化,对 BMSCs 的相关研究进展进行综述。

## 2. 骨髓间充质干细胞

BMSCs 是干细胞家族中的重要成员,最早被认为是骨髓基质中的成纤维样细胞群体,后被证实具有干细胞特征,能够在体外贴壁生长并形成集落,在适宜诱导条件下表现出明显的多向分化潜能。BMSCs 主要来源于骨髓,同时也可从骨膜、骨松质、骨骼肌及其他组织中分离获得。与其他类型干细胞相比, BMSCs 分离培养相对容易,体外扩增能力较强,伦理争议较少,因此在基础研究与临床转化中均具有较高价值。

在体外培养条件下,原代 BMSCs 通常于接种后 24 h 左右开始贴壁,呈现集落样生长。随着培养时间延长和连续传代,细胞多表现为长梭形或纤维母细胞样形态,呈单层、旋涡状或平行排列生长。BMSCs 不仅具有较强的自我更新能力,还可在特定诱导条件下分化为成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞,甚至具备向肌细胞、神经样细胞等方向转分化的潜能。此外, BMSCs 还能分泌多种细胞因子、生长因子和细胞外囊泡,在组织修复中发挥重要的旁分泌作用。

值得注意的是, BMSCs 的生物学行为高度依赖其所处微环境。无论是体内的“干细胞龛”,还是体外培养体系中的氧浓度、营养状态和物理刺激,均会显著影响其功能状态。因此,研究海拔变化相关环境因素对 BMSCs 的影响,本质上是探讨外界微环境变化如何调控 BMSCs 命运决定的重要问题。

## 3. 海拔变化对骨髓间充质干细胞的影响

海拔升高通常伴随着一系列环境参数的改变,包括氧分压下降引起的缺氧、环境温度降低、紫外线辐射增强,以及机械负荷改变所对应的重力效应变化等。这些因素并非孤立存在,而是可能通过协同或拮抗作用共同影响 BMSCs 的功能。

### 3.1. 缺氧

氧张力是调控细胞代谢状态、基因表达谱和分化命运的重要外部因素。BMSCs 在体内原本就处于相对低氧的骨髓微环境中,因此其对氧浓度变化具有较高敏感性。现有研究表明,在一定范围的低氧条件下, BMSCs 往往比常氧培养条件下表现出更高的增殖活性,且对数生长期可维持更长时间,累积群体倍增能力也相对增强。适度缺氧有助于维持 BMSCs 的“干性”状态,并促进其自我更新[1]-[3]。从分化角度看,缺氧对 BMSCs 具有双向调节作用,但总体而言,适宜的低氧刺激可促进其成骨和软骨分化。研究提示,缺氧可上调缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )的表达,并促进 STAT3 等信号通路活化,从而增强 BMSCs 的成骨分化能力[4]。同时,在软骨诱导过程中,低氧环境可增强软骨相关标志物表达,增加细胞外基质(extracellular matrix, ECM)形成,有利于软骨生成[5][6]。由于软骨组织本身血供较少、局部氧环境偏低,因此低氧诱导与软骨分化之间具有较强的生理相关性。BMSCs 的迁移能力受多种可溶性因子和酪氨酸激酶受体的控制,而氧张力在细胞迁移等各种细胞行为中也起着重要作用。适度缺氧可以通过上调细胞膜上 HTF-1a/CXCR4 和 CXCR7 的表达和增加 DKK 1 的表达,来增强骨髓间充质干细胞的迁移能力和生存能力[7][8]。

值得关注的是,缺氧预处理后的 BMSCs 外泌体显示出更强的促血管生成活性。与常氧培养来源的外泌体相比,缺氧预处理 BMSCs 分泌的外泌体可更显著促进内皮细胞增殖、迁移、血管内皮生长因子表达及血管形成[9]-[11]。在低氧条件下培养的骨髓间充质干细胞释放的外泌体通 JNK/HIF-1 $\alpha$  信号促进血管生成[9]。这提示在高海拔相关缺氧条件下, BMSCs 不但自身生物学行为发生变化,其治疗效应介质也可

能同步增强。

总体而言, 缺氧是海拔升高最核心的环境特征之一, 也是目前研究最为充分的影响因素。适度缺氧总体上更有利于维持 BMSCs 干性、增强增殖与迁移能力, 并促进成骨、软骨分化和促血管生成功能[12]; 但需要强调的是, 缺氧效应具有程度和时间依赖性, 过度或持续性严重缺氧仍可能导致细胞应激损伤甚至凋亡。

### 3.2. 低温

随着海拔升高, 环境温度通常下降, 而低温对 BMSCs 的影响主要体现在细胞代谢、增殖周期和耐受应激能力等方面。总体来看, 低温通常会降低 BMSCs 的代谢活性和细胞计数, 使细胞周期进程减慢, 抑制其增殖速度。轻度或重度低温均可能使细胞处于相对同步的静息或阻滞状态, 其机制与 G1 期延长及 G2 期停滞有关[13]。在分化方面, 低温往往对 BMSCs 的成骨、成脂等分化能力具有一定抑制作用。随着温度进一步降低, 细胞生长速率减慢, 增殖活性下降, 分化潜能减弱, 这说明低温更倾向于将 BMSCs 维持在一种低代谢、低活性的保护状态, 而不是促进其快速分化和组织构建。这种特征对细胞保存和不利条件下短期存活可能是有利的, 但对再生修复所需的快速增殖和定向分化则未必有益。不过, 低温并非完全表现为负面效应。一些研究表明, 低温可增强 BMSCs 对缺氧等不良环境的耐受能力, 提高其在应激条件下的存活率。这种保护作用可能与 SUMO 化修饰增强有关。低温刺激可诱导 SUMO1 及 SUMO2/3 等蛋白修饰水平升高, 并促进 SUMO 复合物由细胞质向细胞核转位, 提示 SUMO 通路参与了 BMSCs 对低温应激的适应性反应[14]。由于 SUMO 化与细胞稳态维持、蛋白功能调控及抗应激反应密切相关, 因此其可能是 BMSCs 抵御低温损伤的重要分子机制。

此外, 在某些疾病模型中, BMSCs 移植联合轻度低温干预还显示出一定治疗增益效应, 如可促进血管新生、改善脑功能恢复、促进神经传导功能恢复等[15]。这说明低温环境对 BMSCs 的影响需结合具体情境分析: 在常规培养和扩增条件下, 低温多抑制增殖与分化; 而在损伤修复或细胞保护场景中, 低温可能通过增强耐受性而发挥间接有利作用。

### 3.3. 紫外线

高海拔地区大气稀薄, 对紫外线的吸收和散射能力减弱, 因此紫外线辐射强度通常显著高于平原地区。紫外线增强是否会显著损害 BMSCs, 是评价高海拔环境细胞生物学效应的重要问题之一。

现有研究显示, 低剂量紫外线照射下, BMSCs 的细胞黏附、形态以及表面标志物表达总体较为稳定, 基本未见明显破坏, 提示其在一定程度上对低强度紫外刺激具有耐受性。特别是长波紫外线(UVA)低剂量照射, 在部分研究中并未引起明显的基因表达谱改变。然而, UVA 也可能通过激活 PGE2-cAMP 等信号途径, 下调 HIF-1 $\alpha$  表达, 从而在一定程度上削弱 BMSCs 的干性维持能力[16][17]。与 UVA 相比, UV-B 对细胞的生物学效应通常更强。研究表明, UV-B 照射后 BMSCs 的基本形态大多仍可维持, 未必立即出现明显凋亡形态学改变, 其成脂、成骨和软骨分化能力在一定程度上仍可保留。但这种影响具有明显剂量依赖性: 低剂量 UV-B 对成脂分化抑制不明显, 而较高剂量照射则可降低成脂分化率。同时, 低剂量和高剂量 UV-B 均可能提高 BMSCs 的成骨分化潜能, 这提示紫外线刺激并非简单导致细胞功能全面下降, 而是可能引起分化谱偏移[18]。

此外, 紫外线还可影响 BMSCs 的细胞周期、衰老与运动能力。例如, UV-B 照射可通过延长 p53 蛋白稳定性、增加 p21 表达, 导致 G2 阻滞延长并诱导细胞衰老。紫外线照射后, BMSCs 的迁移速度和黏附率也可能发生变化。高剂量 UV-B 可显著降低细胞平均迁移速度, 而低剂量照射后早期黏附率可能下降。由此可见, 尽管 BMSCs 对一定剂量紫外线具有相对耐受性, 但持续或高强度紫外暴露仍可能通过影

响细胞迁移、衰老及分化倾向，对其组织修复能力产生潜在不利影响。

### 3.4. 重力

严格意义上，地球不同海拔所致重力变化幅度较小，但在相关研究中，重力变化尤其是模拟微重力环境常被作为特殊环境因素，用于探讨机械负荷改变对 BMSCs 的影响。该类研究对于理解高海拔、失重或特殊物理环境下 BMSCs 行为具有重要参考价值。

BMSCs 是一类对机械刺激高度敏感的细胞，其细胞骨架、黏附斑和力学信号通路可快速响应重力负荷变化。研究表明，在模拟微重力条件下，BMSCs 的形态可由纺锤状逐渐转为圆形，提示其细胞骨架发生明显重构[19]。尤其是由 F-肌动蛋白组成的微丝系统，对重力变化最为敏感。在正常重力条件下，微丝多呈粗束状，沿细胞长轴排列；而在重力减弱条件下，微丝结构发生紊乱，纤维束变细、分散并失去原有方向性。细胞骨架的这种改变不仅影响细胞形态，也会进一步影响机械转导、基因表达和分化行为。

模拟微重力还可增强 BMSCs 的多向分化潜能。部分研究发现，微重力可上调 OCT4 等与干性和自我更新相关的转录因子表达，提高 BMSCs 向多种细胞谱系分化的能力[20]。短时间模拟微重力刺激可促进 BMSCs 向内皮细胞、神经元及脂肪细胞方向分化，而较长时间刺激则可能促进其向成骨细胞方向分化。说明重力变化对 BMSCs 的影响不仅存在方向性，还取决于刺激持续时间。

然而，模拟微重力对成骨潜能的影响并非完全一致。一些研究指出，重力减低可下调 BMSCs 中 Piezo1 表达，诱发骨质流失相关表型，导致成骨能力下降[21]；同时 BMSCs 在模拟微重力条件下更易停滞于 S 期和 G2/M 期，增殖率低于正常重力条件[22]。另有研究提示，在软骨生成方面，重力减低可能促进软骨形成并抑制软骨老化。由此可见，重力变化对 BMSCs 的影响具有明显的时间依赖、模型依赖及分化方向依赖特点，不能简单概括为促进或抑制[23] [24]。

## 4. 因素间交互作用的综合分析

现实高原环境中上述因素常同时作用，其交互效应复杂。已有研究指出低温诱导的生理适应可减轻随后的缺氧应激[25]；多种应激均可上调冷诱导蛋白 CIRP，参与 DNA 修复和应激耐受。研究显示，轻度低温预处理可降低 BMSC 代谢需求和耗氧量，从而减轻缺氧损伤。潜在机制可能是低温诱导 CIRP 和热休克蛋白共同稳定 HIF-1 $\alpha$  信号，提高细胞耐受性。而紫外线照射会产生大量 ROS 和 DNA 损伤，缺氧则削弱细胞的 ROS 清除和 DNA 修复机制，且紫外线与缺氧均可诱导 CIRP 表达，参与应激反应，两者合并可能显著加重损伤。但当前在细胞水平的直接验证较少，未来还需进一步研究其交互作用机制。

## 5. 结论

从现有研究来看，海拔升高对 BMSCs 的影响并不是某一单一因素作用的结果，而是多种环境因素共同调控的综合体现。其中，缺氧可能是影响最直接、作用最深远的核心因素，其主要表现为在适度的缺氧环境下增强了细胞干性维持、增殖、迁移和促血管生成能力，并在一定条件下促进成骨和软骨分化。低温则倾向于降低代谢和增殖水平，抑制部分分化功能，但可增强细胞在不利环境中的耐受性。紫外线影响相对复杂，低剂量刺激下 BMSCs 基本表型较稳定，但较高剂量或持续照射可能加速衰老并削弱迁移能力。重力变化主要通过力学感受和细胞骨架重塑影响 BMSCs 的干性与分化方向。

值得注意的是，在真实高海拔环境中，这些因素往往并非独立存在。比如缺氧与低温可能同时增强细胞应激负荷，而缺氧诱导的适应性变化又可能在一定程度上缓冲紫外线或低温带来的不利影响。因此，未来研究应更加重视多因素耦合作用，而非局限于单因素体外模拟。此外，不同物种来源、不同年龄阶段及不同培养代次的 BMSCs 对环境变化的响应也可能存在差异，这些变量均应在后续研究中得到更严

格控制。

## 6. 不足与展望

目前关于海拔环境对 BMSCs 影响的研究仍处于起步阶段,尚存在以下不足:第一,多数研究集中于单一因素模拟,缺少真实高海拔复合环境模型;第二,不同研究所采用的氧浓度、温度、紫外剂量及重力模拟参数不统一,导致结果可比性有限;第三,现有研究多聚焦于体外细胞学现象,对其体内修复效果及分子机制的系统阐释仍不充分;第四,针对高海拔地区临床疾病背景下 BMSCs 应用价值的研究尚少,且模拟高原环境培养细胞,细胞存活率、存活时间仍是研究难题。

未来可从以下几个方向深入开展:其一,构建更加接近真实高海拔条件的复合环境体外模型或动物模型,系统评估多因素联合作用;其二,结合转录组学、蛋白组学及代谢组学技术,深入解析 BMSCs 对海拔变化的分子适应机制;其三,探索缺氧预处理、低温保护及外泌体治疗等策略在高海拔损伤修复中的应用潜力;其四,结合高原医学和航天医学需求,推动 BMSCs 在特殊环境中的精准干预和临床转化。

## 基金项目

本研究受:云南省基础研究计划昆医联合专项面上项目(202401AY070001-223);云南省中青年后备人才项目,云南省重点研发计划社会发展专项(202403AC100008);昆明医科大学一流学科团队(2024XKTDYS05);云南省基础研究计划面上项目(202501AT070273)资助。

## 利益冲突

作者声明,该研究是在不存在任何可能被视为潜在利益冲突的商业或财务关系的情况下进行的。

## 参考文献

- [1] Wang, P., Zhu, P., Yu, C. and Wu, J. (2022) The Proliferation and Stemness of Peripheral Blood-Derived Mesenchymal Stromal Cells Were Enhanced by Hypoxia. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article ID: 873662. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.873662>
- [2] Gala, D., Mohak, S. and Fábán, Z. (2021) Extracellular Vehicles of Oxygen-Depleted Mesenchymal Stromal Cells: Route to Off-Shelf Cellular Therapeutics? *Cells*, **10**, Article No. 2199. <https://doi.org/10.3390/cells10092199>
- [3] Fábán, Z. (2019) The Effects of Hypoxia on the Immune-Modulatory Properties of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells. *Stem Cells International*, **2019**, Article ID: 2509606. <https://doi.org/10.1155/2019/2509606>
- [4] Yu, X., Wan, Q., Ye, X., Cheng, Y., Pathak, J.L. and Li, Z. (2019) Cellular Hypoxia Promotes Osteogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells and Bone Defect Healing via STAT3 Signaling. *Cellular & Molecular Biology Letters*, **24**, Article No. 64. <https://doi.org/10.1186/s11658-019-0191-8>
- [5] Gale, A.L., Mammone, R.M., Dodson, M.E., Linardi, R.L. and Ortvad, K.F. (2019) The Effect of Hypoxia on Chondrogenesis of Equine Synovial Membrane-Derived and Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells. *BMC Veterinary Research*, **15**, Article No. 201. <https://doi.org/10.1186/s12917-019-1954-1>
- [6] Ranmuthu, C.K.I., Ranmuthu, C.D.S., Wijewardena, C.K., Seah, M.K.T. and Khan, W.S. (2022) Evaluating the Effect of Hypoxia on Human Adult Mesenchymal Stromal Cell Chondrogenesis *in Vitro*: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 15210. <https://doi.org/10.3390/ijms232315210>
- [7] Camacho-Cardenosa, M., Quesada-Gómez, J.M., Camacho-Cardenosa, A., Leal, A., Dorado, G., Torrecillas-Baena, B., et al. (2020) Effects of Normobaric Cyclic Hypoxia Exposure on Mesenchymal Stem-Cell Differentiation-Pilot Study on Bone Parameters in Elderly. *World Journal of Stem Cells*, **12**, 1667-1690. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v12.i12.1667>
- [8] Yu, Y., Wu, R., Gao, L., Xia, Y., Tang, H. and Chen, F. (2016) Stromal Cell-Derived Factor-1-Directed Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Migration in Response to Inflammatory And/or Hypoxic Stimuli. *Cell Adhesion & Migration*, **10**, 342-359. <https://doi.org/10.1080/19336918.2016.1139287>
- [9] Gao, W., He, R., Ren, J., Zhang, W., Wang, K., Zhu, L., et al. (2021) Exosomal HMGB1 Derived from Hypoxia-Conditioned Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Increases Angiogenesis via the JNK/HIF-1 $\alpha$  Pathway. *FEBS Open Bio*, **11**, 1364-1373. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13142>

- [10] Yuan, N., Ge, Z., Ji, W. and Li, J. (2021) Exosomes Secreted from Hypoxia-Preconditioned Mesenchymal Stem Cells Prevent Steroid-Induced Osteonecrosis of the Femoral Head by Promoting Angiogenesis in Rats. *BioMed Research International*, **2021**, Article ID: 6655225. <https://doi.org/10.1155/2021/6655225>
- [11] Nguyen, V.T., Canciani, B., Cirillo, F., Anastasia, L., Peretti, G.M. and Mangiavini, L. (2020) Effect of Chemically Induced Hypoxia on Osteogenic and Angiogenic Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells and Human Umbilical Vein Endothelial Cells in Direct Coculture. *Cells*, **9**, Article No. 757. <https://doi.org/10.3390/cells9030757>
- [12] Archacka, K., Grabowska, I., Mierzejewski, B., Graffstein, J., Górzynska, A., Krawczyk, M., et al. (2021) Hypoxia Preconditioned Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal/Stem Cells Enhance Myoblast Fusion and Skeletal Muscle Regeneration. *Stem Cell Research & Therapy*, **12**, Article No. 448. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02530-3>
- [13] Kubrova, E., Qu, W., Galvan, M.L., Paradise, C.R., Yang, J., Dietz, A.B., et al. (2020) Hypothermia and Nutrient Deprivation Alter Viability of Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Gene*, **722**, Article ID: 144058. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.144058>
- [14] Liu, X., Ren, W., Jiang, Z., Su, Z., Ma, X., Li, Y., et al. (2017) Hypothermia Inhibits the Proliferation of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells and Increases Tolerance to Hypoxia by Enhancing SUMOylation. *International Journal of Molecular Medicine*, **40**, 1631-1638. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3167>
- [15] Bi, M., Wang, J., Zhang, Y., Li, L., Wang, L., Yao, R., et al. (2018) Bone Mesenchymal Stem Cells Transplantation Combined with Mild Hypothermia Improves the Prognosis of Cerebral Ischemia in Rats. *PLOS ONE*, **13**, e0197405. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197405>
- [16] Wong, D.Y., Ranganath, T. and Kasko, A.M. (2015) Low-Dose, Long-Wave UV Light Does Not Affect Gene Expression of Human Mesenchymal Stem Cells. *PLOS ONE*, **10**, e0139307. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139307>
- [17] Hwang, Y.S., Park, S., Kang, M., Oh, S.W., Jung, K., Park, Y.S., et al. (2017) Stemness and Differentiation Potential-Recovery Effects of Sinapic Acid against Ultraviolet-A-Induced Damage through the Regulation of p38 MAPK and NF- $\kappa$ B. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 909. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01089-5>
- [18] Lopez Perez, R., Brauer, J., Rühle, A., Trinh, T., Sisombath, S., Wuchter, P., et al. (2019) Human Mesenchymal Stem Cells Are Resistant to UV-B Irradiation. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 20000. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56591-9>
- [19] Montagna, G., Pani, G., Flinkman, D., Cristofaro, F., Pascucci, B., Massimino, L., et al. (2022) Long-Term Osteogenic Differentiation of Human Bone Marrow Stromal Cells in Simulated Microgravity: Novel Proteins Sighted. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **79**, Article No. 536. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04553-2>
- [20] Wang, N., Wang, H., Chen, J., Zhang, X., Xie, J., Li, Z., et al. (2014) The Simulated Microgravity Enhances Multipotential Differentiation Capacity of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. *Cytotechnology*, **66**, 119-131. <https://doi.org/10.1007/s10616-013-9544-8>
- [21] Hu, Y., Tian, H., Chen, W., Liu, Y., Cao, Y., Pei, H., et al. (2023) The Critical Role of the Piezo1/ $\beta$ -Catenin/ATF4 Axis on the Stemness of Gli1<sup>+</sup> BMSCs during Simulated Microgravity-Induced Bone Loss. *Advanced Science*, **10**, e2303375. <https://doi.org/10.1002/advs.202303375>
- [22] Li, L., Zhang, C., Chen, J., Hong, F., Chen, P. and Wang, J. (2018) Effects of Simulated Microgravity on the Expression Profiles of RNA during Osteogenic Differentiation of Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. *Cell Proliferation*, **52**, e12539. <https://doi.org/10.1111/cpr.12539>
- [23] Chen, L., Liu, G., Li, W. and Wu, X. (2019) Sonic Hedgehog Promotes Chondrogenesis of Rabbit Bone Marrow Stem Cells in a Rotary Cell Culture System. *BMC Developmental Biology*, **19**, Article No. 18. <https://doi.org/10.1186/s12861-019-0198-4>
- [24] Xue, L., Li, Y. and Chen, J. (2017) Duration of Simulated Microgravity Affects the Differentiation of Mesenchymal Stem Cells. *Molecular Medicine Reports*, **15**, 3011-3018. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6357>
- [25] Gibson, O.R., Taylor, L., Watt, P.W. and Maxwell, N.S. (2017) Cross-Adaptation: Heat and Cold Adaptation to Improve Physiological and Cellular Responses to Hypoxia. *Sports Medicine*, **47**, 1751-1768. <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0717-z>