

人尿源性干细胞在再生医学中的研究进展及应用

刘紫妍*, 戴红卫[#]

重庆医科大学附属口腔医院正畸科, 重庆

收稿日期: 2024年11月27日; 录用日期: 2024年12月21日; 发布日期: 2024年12月31日

摘要

间充质干细胞可以从多种不同的组织中分离出来, 是一类具有自我更新能力和多向分化潜力的细胞, 在再生医学和组织工程学中扮演着“种子细胞”的重要角色, 也是近年来研究的热点。它们可以来源于各种组织或体液, 包括骨髓、脂肪组织、牙髓组织、脐带血等, 然而, 获取以上组织中干细胞的方法大多具有一定的侵入性, 并可能存在出血、感染等潜在的并发症, 表现出一定局限性。因此, 寻找一种稳定、无创的干细胞来源是非常有意义的。人类的尿液虽然是一种生物性废物, 但其中可提取出少量间充质干细胞, 被命名为人尿源性干细胞(hUSCs)。hUSCs采集程序具有简单、安全、低成本和无创的特点, 目前研究表明, hUSCs可以诱导成多种成熟细胞, 包括脂肪细胞、骨细胞、平滑肌细胞等, 具有很大的研究价值, 故本文就hUSCs在再生医学中的研究进展及应用展开综述。

关键词

人尿源性干细胞, 间充质干细胞, 再生医学

Research Progress and Application of Human Urine-Derived Stem Cells in Regenerative Medicine

Ziyan Liu*, Hongwei Dai[#]

Department of Orthodontics, Stomatological Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Nov. 27th, 2024; accepted: Dec. 21st, 2024; published: Dec. 31st, 2024

*第一作者。

[#]通讯作者。

文章引用: 刘紫妍, 戴红卫. 人尿源性干细胞在再生医学中的研究进展及应用[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 2660-2665. DOI: 10.12677/jcpm.2024.34378

Abstract

Mesenchymal stem cells can be isolated from various tissues and are a type of cell with self-renewal ability and multi-directional differentiation potential. They play an important role as “seed cells” in regenerative medicine and tissue engineering, and are also a hot research topic in recent years. They can come from various tissues or body fluids, including bone marrow, adipose tissue, dental pulp tissue, umbilical cord blood, etc. However, most methods of obtaining stem cells from these tissues are invasive and may have potential complications such as bleeding and infection, showing certain limitations. Therefore, finding a stable and non-invasive source of stem cells is very meaningful. Although human urine is a type of biological waste, a small amount of mesenchymal stem cells can be extracted from it, which are named human urine-derived stem cells (hUSCs). The hUSCs collection program has the characteristics of simplicity, safety, low cost, and non invasiveness. Current research has shown that hUSCs can induce the formation of various mature cells, including adipocytes, bone cells, smooth muscle cells, etc., which has great research value. Therefore, this article reviews the research progress and applications of hUSCs in regenerative medicine.

Keywords

Human Urine-Derived Stem Cells, Mesenchymal Stem Cells, Regenerative Medicine

Copyright © 2024 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. hUSCs 的简介及生物学特征

再生医学为临床的器官修复和再生提供了可能, 间充质干细胞也是再生医学研究中的热点, 这类细胞来源于胚胎中胚层, 具有多向分化的潜力和自我更新的能力[1], 有些已应用于临床, 如造血干细胞应用于骨髓移植, 治疗多种血液疾病[2]。干细胞可来源于全身各处的脂肪组织, 骨髓, 牙髓等各种组织, 其提取方式往往是有创的[3], 那么, 是否可以通过无创的方式从人体的体液或尿液中提取到干细胞呢? 早在 1972 年, Sutherland 等[4]首次报道了收集脱落的尿细胞的研究, 他们成功地从 4 个出生不到 2 天的婴儿的尿液中获得了增殖细胞群。20 世纪 90 年代, 有学者发现正常尿液中存在少量活的成熟细胞(约 3~5 个/ml 尿), 但这类细胞难以在体外培养和传代, 研究价值较低[5]。在后来的研究中, Zhang 等[6]发现, 从尿液和膀胱洗涤液中可以收集到少量的尿路上皮细胞, 体外培养时这些细胞可以在体外良好地生长和扩张, 并且他们在 2008 年首次通过离心的方法在尿液中获取了一种细胞, 其可以分化为尿路上皮、内皮、平滑肌等不同细胞系, 命名为人尿源性干细胞(hUSCs), 并确定了 hUSCs 阳性表达间充质干细胞表面标记物 CD73、CD90、CD105, 对一般造血细胞标记 CD45、CD31 和 CD34 的表达呈阴性。Wu 等[7]通过对比 hUSCs 与骨髓间充质干细胞和胎盘基底来源的间充质干细胞的生物学特性研究发现, hUSCs 相较于骨髓间充质干细胞和胎盘基底来源的间充质干细胞具有更好的成脂和内皮分化能力以及血管化潜力。比较三种细胞的生长曲线也显示 hUSCs 增殖能力在三种细胞中最优, 因此 hUSCs 可能是组织工程中一种很有潜力的细胞来源[7]。且基于形态学和表型的不同, 研究者推测尿源性干细胞至少由 4 种细胞类型组成。一些细胞在相差显微镜下呈鹅卵石状, 免疫荧光染色表达尿路上皮细胞 Ia, 表明它们来源于尿路上皮细胞; 而另一些细胞呈纺锤形, 表达 desmin, 表明它们来源于肌肉细胞; 第三种细胞类型一些具有圆

形血管状外观并表达 vWF, 提示其来源于内皮细胞; 还有一些具有细长外观和表达 c-kit 的细胞被认为是间质细胞[6]。

确定 hUSCs 的来源能够更好地指导其临床应用, Bharadwaj 等[8]在移植了男性肾脏的女性受体体内 hUSCs 中发现了 Y 染色体的存在, 表明 hUSCs 起源于上尿路, 包括肾脏、肾盆腔或移植输尿管的上段。为了进一步揭示 hUSCs 是来自肾脏还是输尿管, 他们检测了肾脏特异性基因表达, 发现不同个体培养的 hUSCs 中表达正常肾细胞的基因和蛋白, 且表达足细胞和壁细胞基因和蛋白质标记物, 证明 hUSCs 来源于肾脏。

hUSCs 的提取是简单快捷的, 30 毫升尿液的体积足以有效地分离到 hUSCs, 成本效益高且可适用于任何年龄、性别和种族[9]。此外, 由于 hUSCs 悬浮在尿液中, 因此整个过程不需要酶消化, 仅需通过离心的方法就能收集到细胞, 培养基成为主要为角质形成培养基和胚胎成纤维细胞培养基 1:1 混合, 或使用肾上皮培养基也均能生长成稳定的细胞克隆[6][9][10]。原代细胞提取后, hUSCs 最早在第 2 天就开始贴壁, 5~7 天内开始形成细胞克隆, 10 天左右达到细胞克隆汇合[6]。影响 hUSCs 在体外的附着和生长的因素包括供体年龄、尿液新鲜度等, 研究表明 13 至 40 岁志愿者的尿液样本中细胞克隆的平均产量最高, 在尿液来源类型中, 新鲜尿液比储存的晨尿液的细胞克隆数量更多。Lang 等[11]也在研究中指出, 尿液中分离的 hUSCs 数量跟供体的身高和年龄有关, 年龄更大和身高更高的人会脱落更多的细胞在他们的尿液中。对于 hUSCs 的提取和分离已经有标准的流程可供参考, 相比于其他种类的干细胞, hUSCs 的获取无疑是更加容易便捷的。

2. 尿源性干细胞在再生医学各学科中的研究进展

2.1. hUSCs 在泌尿系统中的研究进展

作为来源于泌尿系统的干细胞, hUSCs 在肾组织修复重建和膀胱泌尿道组织再生的研究中具有很大的研究价值。Choi 等[12]比较了 hUSCs 与脂肪干细胞和羊水来源的干细胞在表面抗原表达、形态学、免疫细胞化学、肾系基因表达、分泌因子、免疫调节标志物表达、体内安全性和肾分化能力方面向肾系细胞分化的能力, 证明了 hUSCs 在 MSC 效力、肾系分化能力、免疫调节作用和体内安全性方面与脂肪干细胞和羊水来源的干细胞相似, 并且 hUSCs 显示出更高水平的生长因子分泌, 说明 hUSCs 可作为肾脏再生的良好细胞来源之一。Sun 等[13]研究了 hUSCs 对于急性肾损伤的治疗作用, 在体内实验中, 作者通过顺铂诱导了大鼠的急性肾损伤, 静脉给药 hUSCs 后肾功能损害减轻, hUSCs 处理组促进了肾组织细胞增殖, 抑制细胞凋亡, 促炎细胞因子(TNF- α 和 IL-6)和凋亡相关蛋白(BAX 和 cleaved caspase-3)的表达水平下调。体外实验中, 将大鼠小管上皮细胞与顺铂共孵育诱导细胞损伤, 然后与 hUSCs 共培养, 显示细胞的细胞活力高于对照组, 细胞凋亡率低于对照组, 他们的研究表明 hUSCs 能显著改善肾功能, 减轻肾的组织学损伤, 抑制肾脏的炎症和凋亡过程, 促进小管上皮的增殖, 为 hUSCs 在肾组织修复重建中的应用提供了可能性。

膀胱组织工程是在生物可降解支架上植入自体细胞, 形成人造的膀胱组织, 可以供给于需要膀胱成形术的患者。hUSCs 在膀胱或尿道重建中的应用具有很大的潜力。2011 年, Bharadwaj 等[14]在肾盆腔结构和肾功能正常的患者行肾盂成形术中采集了上尿路的尿液样本, 并成功诱导了 hUSCs 向尿路上皮细胞和平滑肌细胞分化, 肌源性分化的 hUSCs 表现出收缩功能, 尿路上皮分化的 hUSCs 表达紧密连接的功能标记(ZO-1 和 E-cadherin), 这对于形成不渗透的液体屏障至关重要, 并且 hUSCs 的增殖分化能力可以提供足够量的细胞用于膀胱重建。同时, Wu 等[15]将 hUSCs 分化产生的尿路上皮细胞(UC)和平滑肌细胞(SMC)植入改良的 3-D 多孔小肠黏膜下层(SIS)支架上培育形成了工程化尿道组织, 诱导分化的 hUSCs 在

植入裸鼠一个月后也表达 UC 标记(uroplatin-iii 和 AE1/AE3)或 SMC 标记(α -SM actin, desmin 和 myosin), 所得组织与使用天然输尿管 UC 和 SMC 形成的组织相似。此研究表明, hUSCs 衍生的 UC 和 SMC 可以接种在三维多孔 SIS 支架上, 动态培养系统促进了三维细胞基质的生长和类似于天然尿路组织的多层粘膜结构的发育。hUSCs 可作为细胞组织工程用于尿道重建或其他泌尿系统组织修复的替代细胞来源。然而, 若要在膀胱肿瘤患者体内提取 hUSCs 用于临床治疗, 尿液样本可能被肿瘤细胞污染, 从而存在膀胱肿瘤复发的潜在风险, Chun 等[16]聚焦了此问题, 采用导尿管采集了男性膀胱癌患者的上尿路尿样提取 hUSCs, 并与 3 名健康男性的 hUSCs 进行比较, 结果显示来源于上尿路的 hUSCs 具有正常的核型, 没有任何染色体畸变。他们的研究证实了从膀胱癌患者体内也可提取未被肿瘤污染的 hUSCs 用于组织再生, 且来源于上尿路的 hUSCs 是构建自体人工膀胱种子细胞的可靠来源。对于膀胱癌术后的患者, 应用干细胞进行尿道重建也具有重要的研究意义。Bodin 等[17]用 hUSCs 培育细菌纤维素支架, 形成组织工程尿道, 并诱导 hUSCs 向尿路上皮细胞和平滑肌细胞分化, hUSCs 衍生的尿路上皮细胞和平滑肌细胞在细菌纤维素支架表面形成多层, 部分细胞浸润到支架内。体内实验中, 将用 hUSCs 培育细菌纤维素支架植入裸鼠体内, 并使用人核抗原免疫组化染色跟踪细胞, 这些细胞分化并表达尿路上皮和平滑肌细胞标志物, 这给组织工程尿路重建提供了有意义的参考价值。

2.2. hUSCs 促进骨组织再生的研究进展

骨组织工程的理想细胞是增殖能力强且易于分离的干细胞, 骨髓间充质干细胞(BMSCs)是较为传统的骨组织工程种子细胞, 在许多疾病中的应用研究取得了可喜的结果。然而, 与脂肪组织和脐带相比, 骨髓中的干细胞数量有限(0.42%), 扩张过程会导致遗传不稳定、衰老和转化问题[18]。近年来, hUSCs 在骨组织修复再生中表现出良好的潜力。Sun 等[13]比较了同一个体来源的 hUSCs 与 BMSCs 成软骨相关生物学行为, 在体外实验中, 与相同传代的 BMSCs 相比, hUSCs 具有更好的增殖、集落形成和迁移能力, 同时, 作者开发了一种具有良好生物相容性的细胞外基质支架进行体内植入, 支持 hUSCs 和 BMSCs 的粘附、增殖和成软骨分化。在植入后 12 周, 两种细胞的外基质支架均显著促进兔膝关节软骨缺损的修复。Guan 等[19]的研究成果也认为, hUSCs 可以作为骨组织工程的细胞源, 他们将 hUSCs 植入典型的骨组织工程支架 β -磷酸三钙(β -TCP), 结果表明, hUSCs 在 β -TCP 内仍能存活并增殖, 碱性磷酸酶活性和钙含量的增加证明了支架内 hUSCs 的成骨分化。此外, 将植入了 hUSCs 的 β -TCP 植入大鼠股骨缺损进行体内实验, 结果进一步表明支架中的 hUSCs 可以促进新骨的形成。Li 等[20]从 hUSCs 中分离出外泌体, 并证实其可以改善骨溶解小鼠模型中的骨量损失, 同时验证了来源于 hUSCs 的外泌体能够被 RAW264.7 细胞内化, 明显抑制 RAW264.7 细胞向破骨细胞分化, 促进了 BMSC 的成骨分化。由于 hUSCs 可以通过无创和简单的程序获得, 再加上它们与生物材料相互作用和诱导骨再生的能力, hUSCs 为骨组织工程提供了一个有前途的替代细胞来源。

2.3. usc 在口腔科学中的研究进展

目前在口腔组织再生领域研究较多的是牙周膜干细胞、牙髓干细胞、牙乳头干细胞等, 这几种细胞都需从新鲜离体牙中提取, 他们的获取方式较为局限[21][22]。hUSCs 由于其多向分化潜力和提取程序的便捷性, 也被应用于口腔组织再生的研究。Cai 等[23]提取 hUSCs 并分化为上皮片, 与小鼠牙间充质重组并移植到小鼠的肾脏包膜皮下, 在 3 周内植入物长出牙样结构, 具有和牙釉质相似的弹性模量和硬度等物理特性。作者进一步检测到 hUSCs 衍生的上皮片在牙齿样结构中分化为成釉细胞, 这说明 hUSCs 具有牙体组织再生的潜力。2020 年 Yang 等[24]通过将 hUSCs 与人牙周膜干细胞(hPDLSCs)共培养, 发现 hUSCs 能显著促进 hPDLSCs 成骨分化, 在体内实验中, 将与 hUSCs 间接共培养的 hPDLSCs 膜片植入裸鼠皮

下, 观察到膜片表面形成了大量胶原纤维结构, 并且成骨相关蛋白表达明显高于对照组, 这些结果证实了 hUSCs 有应用于牙周组织工程的潜力, 对于牙周炎及牙周缺损的治疗提供了新的思路。Xiong 等[25]提取了 hUSCs 的细胞外基质并将 hPDLSCs 接种于 hUSCs 细胞外基质上, 发现 hUSCs 细胞外基质能显著促进 hPDLSCs 成骨分化, 并且在动物体内也能观察到同样结果。以上研究表明了 hUSCs 为口腔修复再生领域提供了新的选择。

3. 全文总结

目前已经有很多学者对 hUSCs 的生物学特性进行了多方面的研究, hUSCs 的出现以其独特的优势填补了干细胞治疗领域的一些空白。hUSCs 作为组织工程的种子细胞, 其提取过程是简单无创的, 培养环节也是相对低成本且简易, 并具有强大的自我更新能力、广泛的增殖能力和分化潜力, 自体来源的 hUSCs 又能避免一系列的伦理问题, 因此, 对 hUSCs 的研究非常具有价值, 其应用将得到进一步推广。

参考文献

- [1] Aravindhan, S., Ejam, S.S., Lafta, M.H., Markov, A., Yumashev, A.V. and Ahmadi, M. (2021) Mesenchymal Stem Cells and Cancer Therapy: Insights into Targeting the Tumour Vasculature. *Cancer Cell International*, **21**, Article No. 158. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-01836-9>
- [2] Teo, A.K.K. and Vallier, L. (2010) Emerging Use of Stem Cells in Regenerative Medicine. *Biochemical Journal*, **428**, 11-23. <https://doi.org/10.1042/bj20100102>
- [3] Abdallah, B.M. and Kassem, M. (2007) Human Mesenchymal Stem Cells: From Basic Biology to Clinical Applications. *Gene Therapy*, **15**, 109-116. <https://doi.org/10.1038/sj.gt.3303067>
- [4] Sutherland, G.R. and Bain, A.D. (1972) Culture of Cells from the Urine of Newborn Children. *Nature*, **239**, 231. <https://doi.org/10.1038/239231a0>
- [5] Felix, J.S. and Littlefield, J.W. (1979) Urinary Tract Epithelial Cells Cultured from Human Urine. *International Review of Cytology*, **10**, 11-23. [https://doi.org/10.1016/s0074-7696\(08\)60609-9](https://doi.org/10.1016/s0074-7696(08)60609-9)
- [6] Zhang, Y., McNeill, E., Tian, H., Soker, S., Andersson, K., Yoo, J.J., et al. (2008) Urine Derived Cells Are a Potential Source for Urological Tissue Reconstruction. *Journal of Urology*, **180**, 2226-2233. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.07.023>
- [7] Wu, C., Chen, L., Huang, Y., Huang, Y., Parolini, O., Zhong, Q., et al. (2018) Comparison of the Proliferation and Differentiation Potential of Human Urine-, Placenta Decidua Basalis-, and Bone Marrow-Derived Stem Cells. *Stem Cells International*, **2018**, Article ID: 7131532. <https://doi.org/10.1155/2018/7131532>
- [8] Bharadwaj, S., Liu, G., Shi, Y., Wu, R., Yang, B., He, T., et al. (2013) Multipotential Differentiation of Human Urine-Derived Stem Cells: Potential for Therapeutic Applications in Urology. *Stem Cells*, **31**, 1840-1856. <https://doi.org/10.1002/stem.1424>
- [9] Zhou, T., Benda, C., Dunzinger, S., Huang, Y., Ho, J.C., Yang, J., et al. (2012) Generation of Human Induced Pluripotent Stem Cells from Urine Samples. *Nature Protocols*, **7**, 2080-2089. <https://doi.org/10.1038/nprot.2012.115>
- [10] Li, X., Liao, J., Su, X., Li, W., Bi, Z., Wang, J., et al. (2020) Human Urine-Derived Stem Cells Protect against Renal Ischemia/Reperfusion Injury in a Rat Model via Exosomal miR-146a-5p Which Targets IRAK1. *Theranostics*, **10**, 9561-9578. <https://doi.org/10.7150/thno.42153>
- [11] Lang, R., Liu, G., Shi, Y., Bharadwaj, S., Leng, X., Zhou, X., et al. (2013) Self-Renewal and Differentiation Capacity of Urine-Derived Stem Cells after Urine Preservation for 24 Hours. *PLOS ONE*, **8**, e53980. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053980>
- [12] Choi, J.Y., Chun, S.Y., Ha, Y., Kim, D.H., Kim, J., Song, P.H., et al. (2017) Potency of Human Urine-Derived Stem Cells for Renal Lineage Differentiation. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, **14**, 775-785. <https://doi.org/10.1007/s13770-017-0081-y>
- [13] Sun, J., Xing, F., Zou, M., Gong, M., Li, L. and Xiang, Z. (2021) Comparison of Chondrogenesis-Related Biological Behaviors between Human Urine-Derived Stem Cells and Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells from the Same Individual. *Stem Cell Research & Therapy*, **12**, Article No. 366. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02370-1>
- [14] Bharadwaj, S., Liu, G., Shi, Y., Markert, C., Andersson, K., Atala, A., et al. (2011) Characterization of Urine-Derived Stem Cells Obtained from Upper Urinary Tract for Use in Cell-Based Urological Tissue Engineering. *Tissue Engineering Part A*, **17**, 2123-2132. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2010.0637>

- [15] Wu, S., Liu, Y., Bharadwaj, S., Atala, A. and Zhang, Y. (2011) Human Urine-Derived Stem Cells Seeded in a Modified 3D Porous Small Intestinal Submucosa Scaffold for Urethral Tissue Engineering. *Biomaterials*, **32**, 1317-1326. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.10.006>
- [16] Chun, S.Y., Kim, H.T., Lee, J., Kim, M.J., Kim, B.S., Kim, B.W., *et al.* (2012) Characterization of Urine-Derived Cells from Upper Urinary Tract in Patients with Bladder Cancer. *Urology*, **79**, 1186.e1-1186.e7. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.12.034>
- [17] Bodin, A., Bharadwaj, S., Wu, S., Gatenholm, P., Atala, A. and Zhang, Y. (2010) Tissue-Engineered Conduit Using Urine-Derived Stem Cells Seeded Bacterial Cellulose Polymer in Urinary Reconstruction and Diversion. *Biomaterials*, **31**, 8889-8901. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.07.108>
- [18] Chu, D., Phuong, T.N.T., Tien, N.L.B., Tran, D.K., Thanh, V.V., Quang, T.L., *et al.* (2020) An Update on the Progress of Isolation, Culture, Storage, and Clinical Application of Human Bone Marrow Mesenchymal Stem/stromal Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 708. <https://doi.org/10.3390/ijms21030708>
- [19] Guan, J., Zhang, J., Li, H., Zhu, Z., Guo, S., Niu, X., *et al.* (2015) Human Urine Derived Stem Cells in Combination with β -TCP Can Be Applied for Bone Regeneration. *PLOS ONE*, **10**, e0125253. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125253>
- [20] Li, H., Fan, X., Wang, Y., Lu, W., Wang, H., Liao, R., *et al.* (2021) Extracellular Vesicles from Human Urine-Derived Stem Cells Ameliorate Particulate Polyethylene-Induced Osteolysis. *International Journal of Nanomedicine*, **16**, 7479-7494. <https://doi.org/10.2147/ijn.s325646>
- [21] Wen, S., Zheng, X., Yin, W., Liu, Y., Wang, R., Zhao, Y., *et al.* (2024) Dental Stem Cell Dynamics in Periodontal Ligament Regeneration: From Mechanism to Application. *Stem Cell Research & Therapy*, **15**, Article No. 389. <https://doi.org/10.1186/s13287-024-04003-9>
- [22] 钱石兵, 史会萍, 李艳秋, 等. 根尖牙乳头干细胞成骨分化的研究进展[J]. 昆明医科大学学报, 2024, 45(9): 168-173.
- [23] Cai, J., Zhang, Y., Liu, P., Chen, S., Wu, X., Sun, Y., *et al.* (2013) Generation of Tooth-Like Structures from Integration-Free Human Urine Induced Pluripotent Stem Cells. *Cell Regeneration*, **2**, 2:6. <https://doi.org/10.1186/2045-9769-2-6>
- [24] Yang, X., Xiong, X., Zhou, W., Feng, G., Zhang, Y., Dai, H. and Zhou, J. (2020) Effects of Human Urine-Derived Stem Cells on the Cementogenic Differentiation of Indirectly-Cocultured Periodontal Ligament Stem Cells. *American Journal of Translational Research*, **12**, 361-378.
- [25] Xiong, X., Yang, X., Dai, H., Feng, G., Zhang, Y., Zhou, J., *et al.* (2019) Extracellular Matrix Derived from Human Urine-Derived Stem Cells Enhances the Expansion, Adhesion, Spreading, and Differentiation of Human Periodontal Ligament Stem Cells. *Stem Cell Research & Therapy*, **10**, Article No. 396. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1483-7>