

应用间充质干细胞来源的外泌体治疗早中期非创伤性股骨头坏死的研究进展

陈豪杰¹, 李少鹏², 杨帆³, 马胜利¹, 刘家河¹, 刘保一⁴

1. 大连大学中山临床学院, 辽宁 大连 116622; 2. 大连医科大学, 辽宁 大连 116044;

3 大连理工大学电信学部, 辽宁 大连 116024; 4 大连大学附属中山医院骨外科, 辽宁 大连 116001

摘要: 股骨头坏死是一种股骨头血液循环被破坏后逐渐缺血、坏死、塌陷并最终导致髋关节功能障碍的难治性疾病。而外泌体以促进坏死组织修复及血管再生、改善局部微环境、低免疫原性等优异特性显现了其重建血运、修复骨坏死的巨大潜力。基于目前国内外的研究成果, 本文主要对间充质干细胞来源的外泌体治疗早中期非创伤性股骨头坏死(NONFH)的进展、挑战和前景进行探讨。相比于间充质干细胞, 其来源的外泌体能更深层次的揭示骨修复重建机制, 也为安全高效地靶向治疗早中期 NONFH 提供了新的思路, 拥有良好的临床应用前景, 但目前仍需进一步完善临床前阶段的相关研究。

关键词: 间充质干细胞; 外泌体; 早中期非创伤性股骨头坏死; 骨修复重建

中图分类号: R 681.8 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)09-1274-04

股骨头坏死是一种由于股骨头血液循环障碍导致软骨下骨及骨组织缺血坏死的髋关节疾病^[1]。股骨头坏死的机制目前尚未完全明确, 其特点是发病率高, 致残率高, 好发于青壮年患者。据流调统计显示, 世界上股骨头坏死患者多达3 000万人, 仅在中国就有约812万患者, 且以每年10~20万的速度增长^[2-3]。疾病初期表现为髋周隐痛, 逐渐发展可导致髋关节功能障碍甚至终身残疾^[4]。但若过早地实施全髋关节置换手术, 则可能面临着后期翻修难度大、手术费用高昂、手术效果不确切等一系列问题, 因此目前临床上针对诊断明确的早中期非创伤性股骨头坏死(NONFH)大多采取保髋治疗方案^[5-7]。传统保髋术式包括髓芯减压术、非血管化骨移植、截骨术、带血管蒂骨瓣移植、打压植骨等^[1,8-11], 以上术式可以在一定程度上缓解疼痛, 改善髋关节功能, 但并不能治愈骨坏死, 临床效果有限。随着组织工程技术的发展, 外泌体成为炙手可热的焦点。一些研究者发现间充质干细胞(MSCs)来源的外泌体(MSC-Exo)具备促进骨坏死区域修复重建的作用, 并尝试将其应用于骨坏死的临床治疗研究^[12], 取得了一定的进展。因此本文在查阅归纳相关文献后, 就间充质干细胞源性外泌体应用于早中期NONFH治疗的研究进展作一综述。

1 外泌体简述

外泌体是一种直径约30~100 nm, 由细胞内多囊泡体(MVBs)通过胞吐作用释放至胞外, 进行细胞间遗传物质和蛋白的传递的膜性囊泡样小体^[13], 其广泛存在于骨髓、乳汁、血液、唾液、尿液等生物液体中^[14-15]。自1970年Rose Johnstone在网织红细胞中发现并首次提出外泌体的概念, 其后20

年里外泌体都被视为运输细胞代谢产物的载体而未受重视。1990年研究发现 β -cell源性外泌体具有转运抗原的功能, 随后研究的深入人们发现外泌体内包含大量的蛋白分子、DNA、mRNA等遗传物质, 并通过旁分泌的形式介导细胞间信号传递、促进坏死组织修复和调控体内微环境^[16-17], 而且不同来源的外泌体其作用似乎也不尽相同^[18], 外泌体由此成为愈发流行的研究课题^[19]。目前与肿瘤进展、干细胞产物、标志物标记方面相关的外泌体研究已经取得了长足的进展, 而在骨软骨方面研究相对较少。

2 MSCs及其在NONFH相关研究中的角色

MSCs来源于中胚层, 具有多向分化和自我更新的潜能, 是近年来组织工程中的“明星种子细胞”^[20]。关于MSCs的首次描述是在人类骨髓中并被叫做骨髓MSCs(BMSCs), 事实上MSCs也可以从许多其他来源分离出来, 譬如脂肪组织, 滑膜和脐带^[21-22], 但目前NONFH相关研究中, 用到最多的还是BMSCs。近20年来, 国内外众多学者尝试利用髓芯减压术联合坏死区自体BMSCs植入治疗早期NONFH。他们普遍将受试病人随机分为两组, 即对照组(单纯髓芯减压组)和治疗组(髓芯减压后植入自体BMSCs组), 术后中长期随访并收集数据进行统计学分析。Hernigou、Gangji等^[23-25]通过长期多次大样本对照试验后发现, 相较于对照组, 治疗组患者的Lequesne指数和WOMAC指数明显更低, 治疗组股骨头塌陷的时间也晚于对照组。Tabatabaee及我国的赵德伟、张宏军等学者^[26-28]则发现治疗组髋关节Harris评分和坏死区域转归方面均明显优于对照组。Li等^[29]通过Meta分析论证了相比于

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2020.09.033

基金项目: 中国博士后科学基金面上资助项目(2017M621116); 大连市高层次人才创新支持计划-“科技之星”项目(2017RQ154)

通信作者: 刘保一, E-mail: liubaoyi-513@163.com

单纯髓芯减压,联合植入 BMSCs 治疗股骨头坏死的临床效果更好。目前普遍认为,处于世界骨循环研究学会(ARCO)国际骨坏死分期 I ~ II 期的 NONFH 患者应用 BMSCs 移植治疗效果更好^[30]。一些学者在用 BMSCs 进行骨修复相关实验时发现,或许是由于 BMSCs 缺乏或是缺损面积的缘故,即使利用动物模型也不能非常有效地再现后期的骨质重建状况,因此目前 BMSCs 介导的再生机制仍是一个谜团^[31]。但现在目前越来越多的研究表明,MSCs 通过自身分泌的外泌体、微囊泡等细胞外囊泡修复受损或坏死组织^[32],这证实旁分泌机制是其发挥作用的主要方式^[33]。

另一点值得注意的是,MSCs 已被证实有自我更新、多向分化、免疫调节促进组织修复等多重功效^[34],但直接使用 MSCs 存在染色体变异、免疫排斥、血栓形成、过度增殖导致形成肿瘤等风险^[35-37],且至今没有有效的解决方案,除此之外,成本、监管和技术难度也相当程度上桎梏了 MSCs 的临床应用。而 MSC-Exo 作为 MSCs 分泌的功能性囊泡,既可以充分发挥干细胞治疗作用,又可以规避直接移植 MSCs 的风险^[38-39],迅速地吸引了很多研究者的注意。

3 MSC-Exo 在早中期 NONFH 治疗中的作用探索

MSCs 旁分泌的外泌体可通过正向促进血管生成和成骨分化来主导 NONFH 患者骨软骨坏死区的修复重建进程。很多相关课题组的细胞增殖实验结果均显示,BMSCs 来源的外泌体能够显著促进成骨细胞的增殖,实验中成骨细胞表现出更高的碱性磷酸酶活性,有更多的钙结节形成,而且这种增殖效应呈现明显的剂量依赖性和时间依赖性^[40]。Liu 等^[41]对 BMSCs 的研究发现,该细胞来源的外泌体可以促进股骨头坏死坏死区域的血管再生,从而保护坏死区域血供并减少骨量损失。Li 等^[48]提取转染修饰后缺氧诱导因子(HIF)-1 α 的 BMSCs 来源外泌体,并用其治疗兔股骨头坏死,结果显示外泌体具备促进成骨和成血管效能。新近基因层面研究揭示:骨形成蛋白-2(BMP-2)作为 BMPs 家族中一个重要的亚型,是成骨细胞分化的关键基因之一^[42];Runt 相关基因 2(Runt-2)和成骨细胞转化转录因子 Osterix(OSX)则是成骨分化过程中的重要转录因子^[43];骨钙素基因(osteocalcin,OCN)在骨形成过程中可调节生物矿化^[44];MMP-9 基因属于基质金属蛋白酶(MMP)家族,主要功能是降解和重塑细胞外基质的动态平衡^[45];Sox9 是一种 Bmp2 的关键转录因子,并通过 BMP 途径参与软骨的生成^[46];p-p38 和 p-JNK 是 MAPK 级联途径激活后产生的关键蛋白,而 MAPK 途径的激活可以促进成骨细胞增殖^[47]。BMSCs 来源的外泌体能够上调这些成骨相关基因的表达,从而促进成骨细胞的增殖和分化,但是外泌体的这种促增殖分化作用到底是通过被靶细胞植入进入胞内还是与细胞表面受体结合发挥作用还需进一步实验论证。

MSC-Exo 还能抑制局部微环境中对 NONFH 成骨的负面调控因素。研究表明激素因素所引发的股骨头坏死不但会导致各种局部病理现象的出现,还会对自身 BMSCs 功能产生影响,使其增殖及定向分化能力减弱,导致细胞无法及时、正常的进行修复,进而影响到实际的治疗效果^[48-49]。Guo 等^[50]研

究发现,滑膜 MSCs 来源的外泌体也可以抵抗激素对 BMSC 的促凋亡作用。此外,最近的研究表明外泌体中包含的 microRNA(miRNA)可通过促进 MSCs 分化和其他细胞活动(例如增殖,存活和迁移)来调节骨骼发育和再生,其中 miRNA 对某些蛋白的调节作用可能与股骨头坏死的发病机理密切相关^[51-54]。Liao 等^[55]的研究团队通过实验进一步论证了上述假设,即携带过表达的 miR-122-5p 的 BMSC-Exo 可以通过抑制(MAPK/ERK)信号通路负调节快速发育生长因子同源蛋白 2 抗体(SPRY2)并提高酪氨酸激酶(RTK)受体活性,从而促进成骨细胞的增殖和分化,对股骨头坏死产生保护作用。

此外,MSCs 来源的外泌体还具有免疫调节作用,可抑制促炎因子的分泌同时提高抗炎因子水平^[56]。有实验表明,MSC-Exo 可增强 IL-10 和 TGF- β 1 的表达,同时抑制 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-12/P40 等促炎因子的表达^[57]。脂肪来源的 MSCs 所分泌的外泌体可抑制 T 细胞的增殖、分化和活化^[58]。小鼠来源 MSCs 分泌的外泌体对 CD4⁺T 淋巴细胞的增殖以及 B 淋巴细胞的增殖激活具有抑制作用,同时扩增 Treg 淋巴细胞群,但 CD4⁺IFN γ + T 淋巴细胞群未受影响^[59]。

随着生物材料的迅速发展,有很多研究者尝试将 MSC-Exo 与新型生物材料结合以探索更稳定有效的早中期 NONFH 治疗方案。PI3K/Akt 信号通路是血管新生与血小板活化的重要通道,对骨组织规模性扩增具有促进作用。Chen 等^[56]的课题组发现外泌体与 β -磷酸三钙相组合,能够激活 PI3K/Akt 信号通路并进一步促进骨组织的再生而治疗 NONFH。Liu 等^[60]的研究团队在动物实验软骨缺损造模后,填补进一种自制的干细胞源性外泌体与光诱导亚胺交联水凝胶混合补片。实验结果显示该补片能与周围软骨基质充分整合,有效促进软骨细胞诱导分化及其与新生软骨基质在受损部位的沉积,从而促进软骨的修复重建。类似生命科学与新型生物材料领域的医工联合研究不失为一种前景广阔的治疗新思路。

4 结语

相比于 MSCs,其来源的外泌体以其高生物相容性、低免疫原性、生物降解性以及优越的遗传物质运输能力等愈发受到学界欢迎。以上研究表明,MSC-Exo 可通过主动促进血管生成和成骨分化、抑制局部微环境中的成骨不利因素、控制信号通路活性以及免疫调节等多重作用机制或与新型生物材料协同作用参与 NONFH 的骨软骨修复重建过程,并取得令人满意的预期实验结果。这使得揭开股骨头坏死病因机理的神秘面纱更进一步,也为医工联合时代背景下 NONFH 的靶向治疗提供了新的思路。

但需要注意的是,目前大部分外泌体相关研究都在实验室或动物实验阶段,将外泌体用于临床阶段研究尤其是早中期 NONFH 直接相关的临床研究相对较少。这一方面是由于目前的临床前研究并未完全揭示外泌体在骨软骨修复重建中的具体机制,以及外泌体虽然具有很好的生物相容性和极低的免疫原性,但并不能保证外泌体之于生物的绝对安全性,这一点仍有待大规模的临床相关研究进行长期观察;另一方面是由于外泌体的提取、分离、鉴定、保存等所需设施昂贵,技术要

求高而产量却相对较少,且目前可携带并持续稳定释放外泌体的亲生物材料研制并不成熟,这在一定程度上影响了外泌体的大范围临床应用,导致现在临床数据缺乏,研究广度、深度及与临床交互度有所欠缺。因此现阶段我们不仅需要更深层次的研究来明确外泌体在 NONFH 发病及重建中的具体作用机制及其生物安全性,也需要解决外泌体的标准化产业化生产、表征、效能比、定量保存、成本控制、技术简化和与新型生物材料结合等问题,同时探索应用于早中期 NONFH 治疗的浓度、剂量阶梯化方案以指导临床应用。

目前有关 MSC-Exo 的研究百花齐放,相信通过贯彻多学科交叉、以需求为导向的研究路线,有望能为治疗早中期 NONFH 的相关研究开辟新思路。

参考文献

- [1] Mont MA, Cherian JJ, Sierra RJ, et al. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head; where do we stand today? [J]. *J Bone Jo Surg-Am Vol*, 2015, 97(19): 1604 – 1627.
- [2] Al-Jabri T, Tan JYQ, Tong GY, et al. The role of electrical stimulation in the management of avascular necrosis of the femoral head in adults: a systematic review [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2017, 18(1): 319.
- [3] 中国医师协会骨科医师分会显微修复工作委员会, 中国修复重建外科专业委员会骨缺损及骨坏死学组, 中华医学会骨科分会显微修复学组. 成人股骨头坏死临床诊疗指南(2016) [J]. *中华骨科杂志*, 2016, 36(15): 945 – 954.
- [4] Kaushik AP, Das A, Cui Q. Osteonecrosis of the femoral head: An update in year 2012 [J]. *World J Orthop*, 2012, 3(5): 49 – 57.
- [5] Mont MA, Zywiell MG, Marker DR, et al. The natural history of untreated asymptomatic osteonecrosis of the femoral head: a systematic literature review [J]. *J Bone Jo Surg Am Vol*, 2010, 92(12): 2165 – 2170.
- [6] Pakos EE, Tsiampas D, Xenakis T. Long term outcomes of Charnley THA in patients under the age of 50; an editorial comment on recently published article by Warth et al [J]. *Ann Transl Med*, 2015, 3(Suppl 1): S9.
- [7] Keener JD, Callaghan JJ, Goetz DD, et al. Twenty-five-year results after Charnley total hip arthroplasty in patients less than fifty years old: a concise follow-up of a previous report [J]. *J Bone Jo Surg Am Vol*, 2003, 85(6): 1066 – 1072.
- [8] Zhao DW, Hu YC. Chinese experts' consensus on the diagnosis and treatment of osteonecrosis of the femoral head in adults [J]. *Orthop Surg*, 2012, 4(3): 125 – 130.
- [9] 中国医师协会骨科医师分会显微修复工作委员会, 中国修复重建外科专业委员会骨缺损及骨坏死学组, 中华医学会骨科分会显微修复学组. 成人股骨头坏死临床诊疗指南(2016) [J]. *中华骨科杂志*, 2016, 36(15): 945 – 954.
- [10] Li J, Li ZL, Zhang H, et al. Long-term outcome of multiple small-diameter drilling decompression combined with hip arthroscopy versus drilling alone for early avascular necrosis of the femoral head [J]. *Chin Med J(Engl)*, 2017, 130(12): 1435 – 1440.
- [11] 孙海忠, 韦标方. 髋关节外科脱位打压植骨术与髓芯减压支撑植骨术治疗 ARCO III 期股骨头缺血性坏死疗效比较 [J]. *中国修复重建外科杂志*, 2019, 33(5): 531 – 536.
- [12] Iordachescu A, Hulley P, Grover LM. A novel method for the collection of nanoscopic vesicles from an organotypic culture model [J]. *RSC Adv*, 2018, 8(14): 7622 – 7632.
- [13] De Jong OG, Van Balkom BWM, Schifflers RM, et al. Extracellular vesicles: potential roles in regenerative medicine [J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 608.
- [14] Keller S, Sanderson MP, Stoeck A, et al. Exosomes: From biogenesis and secretion to biological function [J]. *Immunol Lett*, 2006, 107(2): 102 – 108.
- [15] van der Pol E, Böing AN, Harrison P, et al. Classification, functions, and clinical relevance of extracellular vesicles [J]. *Pharmacol Rev*, 2012, 64(3): 676 – 705.
- [16] Kolhe R, Hunter M, Liu SY, et al. Gender-specific differential expression of exosomal miRNA in synovial fluid of patients with osteoarthritis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2029.
- [17] Vlassov AV, Magdaleno S, Setterquist R, et al. Exosomes: Current knowledge of their composition, biological functions, and diagnostic and therapeutic potentials [J]. *Biochim et Biophys Acta BBA-Gen Subj*, 2012, 1820(7): 940 – 948.
- [18] Li Z, Wang YJ, Xiao K, et al. Emerging role of exosomes in the joint diseases [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(5): 2008 – 2017.
- [19] Wang YR, Wang QJ, Wei XZ, et al. Global scientific trends on exosome research during 2007-2016: a bibliometric analysis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(29): 48460 – 48470.
- [20] Barry F, Murphy M. Mesenchymal stem cells in joint disease and repair [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2013, 9(10): 584.
- [21] Friedenstein AJ, Deriglasova UF, Kulagina NN, et al. Precursors for fibroblasts in different populations of hematopoietic cells as detected by the in vitro colony assay method [J]. *Exp Hematol*, 1974, 2(2): 83 – 92.
- [22] Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues [J]. *Science*, 1997, 276(5309): 71 – 74.
- [23] Hemigou P, Beaujean F. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2002, 405: 14 – 23.
- [24] Gangji V, Hauzeur JP. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone-marrow cells [Surgical technique] [J]. *J Bone Jo Surg Am Vol*, 2005, 87 Suppl 1(Pt 1): 106 – 112.
- [25] Gangji V, De Maertelaer V, Hauzeur JP. Autologous bone marrow cell implantation in the treatment of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: Five year follow-up of a prospective controlled study [J]. *Bone*, 2011, 49(5): 1005 – 1009.
- [26] Tabatabaee RM, Saberi S, Parvizi J, et al. Combining concentrated autologous bone marrow stem cells injection with core decompression improves outcome for patients with early-stage osteonecrosis of the femoral head: a comparative study [J]. *J Arthroplast*, 2015, 30(9): 11 – 15.
- [27] Zhao DW, Cui DP, Wang BJ, et al. Treatment of early stage osteonecrosis of the femoral head with autologous implantation of bone marrow-derived and cultured mesenchymal stem cells [J]. *Bone*, 2012, 50(1): 325 – 330.
- [28] 张宏军, 高书图, 胡永成, 等. 髓芯减压联合自体骨髓干细胞移植

- 治疗股骨头坏死的早期临床观察[J]. 中华骨科杂志, 2010, 30(1):48-52.
- [29] Li X, Xu X, Wu W. Comparison of bone marrow mesenchymal stem cells and core decompression in treatment of osteonecrosis of the femoral head: a meta-analysis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(8):5024-5030.
- [30] Li R, Lin QX, Liang XZ, et al. Stem cell therapy for treating osteonecrosis of the femoral head: From clinical applications to related basic research[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1):291.
- [31] Grayson WL, Bunnell BA, Martin E, et al. Stromal cells and stem cells in clinical bone regeneration[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(3):140.
- [32] Zhu Y, Wang YC, Zhao BZ, et al. Comparison of exosomes secreted by induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells and synovial membrane-derived mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1):64.
- [33] Spees JL, Lee RH, Gregory CA. Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7(1):125.
- [34] Freitag J, Bates D, Boyd R, et al. Mesenchymal stem cell therapy in the treatment of osteoarthritis: reparative pathways, safety and efficacy-a review[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2016, 17:230.
- [35] Herberts CA, Kwa MS, Hermen HP. Risk factors in the development of stem cell therapy[J]. *J Transl Med*, 2011, 9:29.
- [36] Amariglio N, Hirshberg A, Scheithauer BW, et al. Donor-derived brain tumor following neural stem cell transplantation in an Ataxia telangiectasia patient[J]. *PLoS Med*, 2009, 6(2):e1000029.
- [37] Kansu EM. Thrombosis in stem cell transplantation[J]. *Hematology*, 2012, 17 sup1:s159-s162.
- [38] Burger D, Viñas JL, Akbari S, et al. Human endothelial colony-forming cells protect against acute kidney injury: role of exosomes[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(8):2309-2323.
- [39] Xin HQ, Li Y, Chopp M. Exosomes/miRNAs as mediating cell-based therapy of stroke[J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8:377.
- [40] 陈燕, 姜胜军, 彭友俭. 骨髓间充质干细胞来源的外泌体对成骨细胞增殖和分化的影响[J]. *口腔医学研究*, 2019, 35(4):401-404.
- [41] Liu XL, Li Q, Niu X, et al. Exosomes secreted from human-induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells prevent osteonecrosis of the femoral head by promoting angiogenesis[J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13(2):232-244.
- [42] Qin YH, Sun RX, Wu CL, et al. Exosome: a novel approach to stimulate bone regeneration through regulation of osteogenesis and angiogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(5):712.
- [43] Yang D, Okamura H, Nakashima Y, et al. Histone demethylase Jmjd3 regulates osteoblast differentiation via transcription factors Runx2 and osterix[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(47):33530-33541.
- [44] Tsao YT, Huang YJ, Wu HH, et al. Osteocalcin mediates biomineralization during osteogenic maturation in human mesenchymal stromal cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(1):159.
- [45] Grässel S, Beckmann J, Rath B, et al. Expression profile of matrix metalloproteinase-2 and-9 and their endogenous tissue inhibitors in osteonecrotic femoral heads[J]. *Int J Mol Med*, 2010, 26(1):127-133.
- [46] Pan QH, Yu YC, Chen QY, et al. Sox9, a key transcription factor of bone morphogenetic protein-2-induced chondrogenesis, is activated through BMP pathway and a CCAAT box in the proximal promoter[J]. *J Cell Physiol*, 2008, 217(1):228-241.
- [47] Zhao P, Xiao L, Peng J, et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells improve osteoporosis through promoting osteoblast proliferation via MAPK pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(12):3962-3970.
- [48] 杨建平, 王黎明, 徐燕, 等. 多孔髓芯减压联合干细胞移植治疗股骨头坏死的早期随访结果[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007, 11(20):3936-3939.
- [49] 杨广杰, 卜一多, 周炳康, 等. 激素性股骨头坏死模型大鼠骨髓间充质干细胞增殖及定向诱导能力均降低[J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(41):6579-6583.
- [50] Guo SC, Tao SC, Yin WJ, et al. Exosomes from human synovial-derived mesenchymal stem cells prevent glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head in the rat[J]. *Int J Biol Sci*, 2016, 12(10):1262-1272.
- [51] Wang BQ, Yu P, Li T, et al. MicroRNA expression in bone marrow mesenchymal stem cells from mice with steroid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(5):7447-7454.
- [52] Wen ZZ, Zheng SX, Zhou CQ, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells for post-myocardial infarction cardiac repair: microRNAs as novel regulators[J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(4):657-671.
- [53] Yuan HF, von Roemeling C, Gao HD, et al. Analysis of altered microRNA expression profile in the reparative interface of the femoral head with osteonecrosis[J]. *Exp Mol Pathol*, 2015, 98(2):158-163.
- [54] Wu XJ, Zhang YT, Guo X, et al. Identification of differentially expressed microRNAs involved in non-traumatic osteonecrosis through microRNA expression profiling[J]. *Gene*, 2015, 565(1):22-29.
- [55] Liao W, Ning Y, Xu HJ, et al. BMSC-derived exosomes carrying microRNA-122-5p promote proliferation of osteoblasts in osteonecrosis of the femoral head[J]. *Clin Sci Lond Engl*, 2019, 133(18):1955-1975.
- [56] Chen WC, Huang YK, Han JC, et al. Immunomodulatory effects of mesenchymal stromal cells-derived exosome[J]. *Immunol Res*, 2016, 64(4):831-840.
- [57] Zhang B, Yin YJ, Lai RC, et al. Mesenchymal stem cells secrete immunologically active exosomes[J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(11):1233-1244.
- [58] Blazquez R, Sanchez-Margallo FM, de la Rosa O, et al. Immunomodulatory potential of human adipose mesenchymal stem cells derived exosomes on in vitro stimulated T cells[J]. *Front Immunol*, 2014, 5:556.
- [59] Tofiño-Vian M, Guillén MI, Alcaraz MJ. Extracellular vesicles: a new therapeutic strategy for joint conditions[J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 153:134-146.
- [60] Liu X, Yang Y, Li Y, et al. Integration of stem cell-derived exosomes with in situ hydrogel glue as a promising tissue patch for articular cartilage regeneration[J]. *Nanoscale*, 2017, 9(13):4430-4438.