

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.23.033

脂肪间充质干细胞治疗骨关节炎研究进展*

费杨厚雪¹, 张 鸽², 张 云², 黄 炜^{2△}

(1. 华北理工大学研究生院, 河北 唐山 063210; 2. 河北省唐山市工人医院, 河北 唐山 063003)

摘要:目的 探讨脂肪间充质干细胞(ADSCs)的特点及其治疗骨关节炎的作用机制。方法 采用计算机检索 PubMed、中国知网、万方、维普等数据库中治疗骨关节炎的相关文献,检索时限为1988年1月至2021年8月,从ADSCs的来源及特点、治疗骨关节炎的作用机制、临床应用3个方面进行总结,并分析其优势与不足。结果 ADSCs源于脂肪组织,具有多向分化潜能,可分化为骨、软骨、脂肪等,同时可修复软骨损伤,抑制软骨退变,调节免疫功能和分泌外泌体,是治疗骨关节炎的一种新途径。结论 ADSCs可用于治疗骨关节炎,但其分离培养方法和治疗骨关节炎的疗效仍有待进一步研究。

关键词:脂肪间充质干细胞;骨关节炎;组织工程;细胞因子;分离;培养;疗效

中图分类号:R969.4;R684.3

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)23-0116-05

Research Progress of Adipose-Derived Stem Cells in the Treatment of Osteoarthritis

FEI Yanghouxue¹, ZHANG Ge², ZHANG Yun², HUANG Wei²

(1. Graduate School of North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei, China 063210; 2. Tangshan Gongren Hospital, Tangshan, Hebei, China 063003)

Abstract: **Objective** To investigate the characteristics of adipose-derived stem cells(ADSCs) and the mechanism of ADSCs in the treatment of osteoarthritis. **Methods** The literature related to ADSCs in the treatment of osteoarthritis in PubMed, CNKI, WangFang, VIP database from January 1988 to August 2021 was searched, and summarized from three aspects: the source and characteristics of ADSCs, the mechanism of ADSCs in the treatment of osteoarthritis, and the clinical application of ADSCs. The advantages and disadvantages of ADSCs were analyzed. **Results** ADSCs are derived from adipose tissue and have the potential to multiple differentiate into the adipogenic, osteogenic, and chondrogenic. Meanwhile, it can repair cartilage damage, inhibit cartilage degeneration, regulate immune function and secrete exosomes. It is a new way to treat osteoarthritis. **Conclusion** ADSCs can be used in the treatment of osteoarthritis, but further studies are needed to improve the efficacy and the isolation and cultivation systems for ADSCs.

Key words: adipose-derived stem cells; osteoarthritis; tissue engineering; cytokines; isolation; cultivation; efficacy

骨关节炎是一种非炎性关节病^[1],主要特征为关节软骨破坏及骨赘形成^[2],具体表现为关节疼痛、僵硬,日常活动受限,致残率高达53%^[3]。且骨关节炎所致活动功能障碍,会增加心血管事件的发生率及全因病死率^[4]。传统治疗方法仅能控制疼痛和恢复骨关节功能,但不能阻止疾病的发展。采用计算机检索 PubMed、中国知网、万方、维普等数据库中治疗骨关节炎的相关文献,检索时限为1988年1月至2021年8月,发现随着组织工程的发展,间充质干细胞(MSC)对修复软骨有良好的长期效果,其中脂肪间充质干细胞(ADSCs)易于获取,为骨关节炎的治疗提供了新选择。现将ADSCs治疗骨关节炎的研究进展综述如下。

1 来源及特点

1.1 分离培养

脂肪组织一直被认为是一种惰性组织。通常在吸脂术后作为手术废物丢弃,但它和骨髓一样源于中胚层,具有多能性,可分化为多种细胞谱系^[5]。经典提取方式

为酶解法,用胶原酶消化人体成熟脂肪组织,再离心、过滤,清洗后得到血管基质组分(SVF)^[6]。2001年,ZUK等^[7]首次鉴定了SVF,发现其中包含ADSCs、内皮细胞、红细胞、成纤维细胞、淋巴细胞、单核-巨噬细胞、周细胞等成分,通过体外培养后可从中分离出ADSCs。尽管提取方法多样,但操作流程大致相同,差异主要在于洗涤次数、酶浓度、离心参数、红细胞溶解方法、过滤和最终培养条件^[8]。近年来,许多企业开始研发非酶法细胞分离系统,通过超声和机械力对脂肪进行微碎,在不使用酶的情况下,既能冲洗掉杂质,又能完整保留SVF^[9]。

1.2 特点

ADSCs源于脂肪组织,呈纺锤体形态,表现为成纤维细胞样生长,体外培养可稳定增殖。主要表达(超过80%)CD13, CD29, CD44, CD73, CD90, CD105,极少表达(低于2%)CD31, CD45, CD235a^[10]。全能或多能干细胞表达的CD177也可见于ADSCs,表明ADSCs具有分化为成骨、

*基金项目:河北省唐山市科学技术研究与发展计划(第三批)项目[14130273B]。

第一作者:费杨厚雪,女,满族,在读硕士研究生,研究方向为老年医学,(电子信箱)825967023@qq.com。

△通信作者:黄炜,女,硕士研究生,主任医师,研究方向为老年医学、风湿免疫学、中医学,(电话)0315-3722487(电子信箱)hwsy620@163.com。

表 1 ADSCs 分化方向的鉴定方法

Tab. 1 The way to identify the differentiation potential of ADSCs		
分化方向	特异性生物标志物	组织学染色
成脂分化	脂蛋白脂酶(LPL), 葡萄糖转运蛋白(Glut)4 ^[11] , 脂联素, 重组人 CCAAT 增强子结合蛋白(c/ebpα), 脂肪酸结合蛋白(FABP)4, 瘦素, 过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)γ ^[8]	油红 O ^[12] 茜素红, 碱性磷酸酶 ^[13]
成骨分化	骨钙素(OC), 成骨细胞特异性转录因子(Osx), Runx 相关转录因子(runx)2 ^[14]	阿尔新蓝, 番红 O ^[15]
成软骨分化	聚蛋白多糖, II 型胶原蛋白, Sox - 9 基因 ^[15]	

成软骨和成脂肪细胞的能力。利用组织学染色和特异性生物标志物可鉴别 ADSCs 的分化方向(见表 1)。ADSCs 的多方向分化潜能使其在心血管疾病、糖尿病、炎性肠病、整形美容医学等多领域受到广泛关注。作为组织工程的热门种子细胞, ADSCs 治疗骨关节炎在近年一直是各方关注的焦点。截至 2021 年 8 月, 在 Clinicaltrials. gov 上登记的“脂肪来源于干细胞”相关临床试验共有 291 条, 关于肌肉骨骼疾病的研究占第 1 位, 其中绝大部分与骨关节炎相关。针对骨关节炎发病机制的研究主要集中于软骨损伤、关节力学、细胞因子等方面。目前的研究认为, ADSCs 主要通过修复软骨损伤、免疫调节和旁分泌途径改善关节腔内微环境来治疗骨关节炎。

2 骨关节炎治疗作用机制

2.1 修复软骨损伤

软骨细胞是关节软骨中唯一的细胞形式, 散在分布于主要由 II 型胶原搭建而成的网状结构中, 与细胞外基质共同构成关节软骨^[16]。由于关节软骨中细胞外基质占比高, 且缺乏血液供应, 自我修复能力很差。当解剖学异常、年龄^[17]、运动负荷、创伤等因素导致关节软骨损伤时, 药物很难通过血液循环进入。1994 年, BRIT-TBERG 等^[18]对 23 例可能进展为骨关节炎的膝关节深部软骨缺损患者行自体软骨细胞移植治疗, 证实培养自体细胞生成的透明软骨组织可用于修复膝关节深层软骨缺损, 改善临床症状, 为利用自体细胞形成软骨特性修复关节软骨提供了思路。

大量体外试验证实, ADSCs 在软骨诱导液的诱导下可分化为软骨细胞, 并稳定增殖, 直接向关节腔内注射 ADSCs、体外预处理或联用支架/媒介混悬液均可促使 ADSCs 向软骨分化, 减轻骨关节炎症状。相比于诱导液培养法, 软骨细胞共培养法、外源性生长因子诱导液培养法、基因修饰等方法诱导效果更佳。周君等^[19]通过膝关节前交叉韧带离断法建立了大鼠骨关节炎模型, 从同种异体雄性 SD 大鼠腹膜脂肪组织中分离出 ADSCs 后直接注射入膝关节, 结果治疗组 II 型胶原蛋白的表达水平明显上调, 滑膜增生减轻, 骨赘形成和软骨破坏均减少, 证明可通过关节腔内注射 ADSCs, 抑制软骨损伤来延缓骨关节炎进程。VAN PHAM 等^[20]在移植 ADSCs 的小鼠模型

中观察到新软骨的形成; 但 LI 等^[21]仅观察到 ADSCs 组较对照组骨关节炎软骨退变明显减轻, 两组均未发现新软骨形成, 考虑与骨关节炎模型和治疗时间差异相关。

2.2 免疫调节与抗炎作用

丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、核因子-κB(NF-κB)、Wnt/β-catenin 信号通路是骨关节炎发病中的主要信号通路, 白细胞介素(IL)-1β 是关键细胞因子。年龄、机械制动、运动磨损、体质量、外伤等多因素使 IL-1β 上调, 肿瘤坏死因子(TNF)-α 和 IL-1 等炎性递质产生^[16], 促进基质金属蛋白酶(MMP)家族表达, 形成关节软骨炎症, 使软骨降解酶表达活跃, 软骨细胞分解增加, 细胞外基质生成减少^[22]。同时, 由于软骨细胞自我修复能力差, 导致软骨受损钙化, 软骨下骨形成, 出现骨关节炎^[23]。IL-1β 还可促使前列腺素 E₂ 和一氧化氮过表达而加重骨关节炎^[22]。细胞因子促进蛋白酶和血浆酶原激活因子产生, 加速软骨机制破坏^[24]和微晶体形成, 使软骨基质分解、代谢, 导致关节滑膜炎性反应, 进而发生骨关节炎^[25]。

ADSCs 体外培养液可通过 NF-κB 信号通路抑制 IL-1β 生成, 将淫羊藿苷干预的 ADSCs 注入膝关节腔, 同样发现 TNF-α、IL-1、一氧化氮等炎性因子水平降低, 关节软骨细胞凋亡被抑制^[26]。将 ADSCs 和骨关节炎的软骨细胞、滑膜细胞共同培养, 可抑制 IL-1、IL-6、TNF-α 等炎性因子产生^[27]。ADSCs 还可通过直接分泌抗炎因子 IL-10、IL-1 受体拮抗剂等抑制炎症发生, 或促进有免疫抑制作用的 CD4+FOXP3+T help 细胞生长, 间接使 IL-10 分泌增加^[28]。滑膜巨噬细胞与骨关节炎发展较密切, ADSCs 作用于滑膜巨噬细胞使其活化被抑制, 炎性因子分泌减少, 起到调节免疫功能的作用^[29]。

2.3 旁分泌作用

LEE 等^[30]发现, ADSCs 会向病变或缺血位置迁移, 这种现象称为“归巢”。KATSHA 等^[31]认为, ADSCs 注入体内后, 导致归巢现象的原因不明, 在受损组织中分化的效率很低, 甚至并不直接作用受损处。LI 等^[21]认为, ADSCs 通过旁分泌途径影响关节腔内的微环境, 分泌各种可溶性和不可溶性细胞因子、趋化因子和生长因子, 介导软骨细胞的抗炎、抗纤维化、抗凋亡和营养效应。

外泌体是一种细胞外囊泡, 携带大量活性物质, 通过内吞-融合-外排方式释放, 作用于其他靶细胞。HAN 等^[32]在 ADSCs 体外培养上清液中找到平均直径为 90 nm 的圆形或椭圆形膜囊, 且外泌体特异性生物标志物 CD63 和热休克蛋白-70 呈阳性, 证实其为外泌体。ADSCs 产生的外泌体(ADSCs-Exos)主要通过丰富的 miRNA 促进软骨修复, 还可减轻炎性反应, 保护关节软骨。

3 临床应用

ADSCs 无论是单独注射还是协同治疗的临床疗效

表2 ADSCs治疗骨关节炎的临床研究
Tab.2 Clinical studies of ADSCs in the treatment of osteoarthritis

受试者一般资料	ADSCs获取方法	治疗方式	剂量	治疗效果	不良反应
6例,平均年龄59岁,K-L分级为I-III级,初始疼痛VAS评分 ≥ 4 分 ^[35]	自体腹部、大腿外侧脂肪组织(酶解法)	关节腔内注射	1410万个可存活有核细胞/关节	随访1年,患者VAS评分下降;骨科TUG测试提示膝关节功能好转	仅脂肪供区术后发生轻微不适、水肿和抽脂术后瘀斑形成;膝关节注射无不良事件产生
40例,平均年龄38.8岁,ICRS评分为3~4级股骨髁软骨症状性缺损患者 ^[36]	自体臀部脂肪组织(离心+酶解法)	微骨折技术(MFX)+ADSCs	7.45×10^6 个/mL	随访2年,MFX组+ADSCs组在活动、运动、生活质量等方面与单纯MFX组无明显差异;试验组患者的影像学MOCART中,试验组患者的病变软骨完全覆盖率显著高于对照组(65%比45%, $P < 0.05$)	-
8例,平均年龄58.3岁,K-L分级为III-IV级 ^[37]	自体臀部(酶解法)	关节镜清理术+ADSCs	未提供	随访6个月,试验组功能改善情况较好,尤其VAS、KOOS、WOMAC评分均较对照组升高,但无显著差异	-
16例,平均年龄52岁,K-L分级为II-III级 ^[38]	自体腹部(酶解法)	关节镜+ADSCs	4.11×10^6 个/mL	随访1年,所有随访间隔(1个月、3个月、6个月、12个月)VAS和WOMAC评分均有显著差异;影像学WORMS评分提示,试验组显著改善,对照组较基线恶化	4例抽脂术后腹痛;6例膝关节术后几天出现双侧膝关节疼痛和肿胀
10例,平均年龄53.6岁,K-L分级为II-III级 ^[39]	自体腹部(扩增培养法)	关节腔内注射1次或在基线和6个月时行2次注射	每次 1.0×10^8 ADSCs细胞	随访1年,2个治疗组疼痛和功能均显著改善,67%的对照组患者软骨损伤加重,56%的骨赘形成增多;单次30%的注射组患者软骨丢失,50%的在12个月时有骨赘形成;两组89%的患者均有软骨形成/无软骨损伤加重同时无骨赘进展	抽脂术后瘀斑形成,未进行干预自行好转;2例治疗后4周出现疼痛和肿胀,影响日常活动
12例,平均年龄63.5岁,K-L分级为II-IV级 ^[40]	自体腹部(扩增培养法)	关节腔内注射	3 mL共计 1×10^8 ADSCs细胞	随访6个月,试验组WOMAC评分显著改善,对照组软骨缺损面积明显增大	83%的ADSCs组和58%的对照组患者均产生关节疼痛,且在3d内完全消失

注:K-L为Kellgren-Lawrence分级,VAS为视觉模拟评分法,TUG指计时起立行走测试,ICRS为国际软骨修复协会评分,KOOS为膝关节损伤和骨关节炎评分,MOCART为软骨组织修复磁共振观察,WOMAC为美国西部Ontario和McMaster大学骨关节炎指数,WORMS为半定量整体磁共振成像评分系统。-为无报告。

Note: K-L = Kellgren-Lawrence grading, VAS = Visual Analogue Scale, TUG = Timed-Up-and-Go Test, ICRS = International Cartilage Repair Society, KOOS = Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score, MOCART = Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue, WOMAC = Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, and WORMS = Whole Organ Magnetic Resonance Imaging Score. - refers no report.

和影像学改善效果均显著。不良反应方面,抽脂术并发症发生率极低,1项全国性调查报道为0.1%^[33]。多中心研究分析,经干细胞治疗(包括骨髓间充质干细胞和ADSCs)患者,不良事件的发生率为12.1%(以疼痛和膝关节肿胀为主),严重不良事件发生率为1.5%(包括肿瘤、神经和血管事件),其中肿瘤的发生率为0.3%^[34]。这些临床研究提示,ADSCs治疗骨关节炎有良好的临床应用前景,且安全性高,但注射剂量尚无固定标准。同时,手术医师水平、生物辅助剂的使用及未展开大规模临床试验,使ADSCs的临床疗效评价存在一定局限性。详见表2。

4 优势与不足

相较于骨髓来源的MSC,ADSCs具有取材方便、制备简单、干细胞产量高、免疫原性较低、致畸和致癌性低等优点^[41]。不足之处:1)没有标准化的分离、提取操作流程;2)细胞来源的不可预测性;3)无法抑制机械因素,可能需要长期反复注射;4)现有临床试验多停留在I期,且多数未严格遵循空白对照试验法,盲法设计上存在对受试者开放的情况,可信度较低^[42],同时缺乏剂量疗效试验,难以指导后续临床应用ADSCs的合理用量。

目前,骨关节炎的发病呈现出低龄化趋势。由于就诊率低,很多患者在第1次就诊时就已达到中/重度,严重影响生活质量,也为国家医疗资源增加负担。ADSCs的出现使修复损伤组织、抑制疾病进展成为可能,其具体作用机制、远期疗效、潜在的免疫风险尚不明确,应进一步加强研究,为临床应用提供详尽的科学依据。

参考文献

- [1] VLAD SC, NEOGI T, ALIABADI P, et al. No association between markers of inflammation and osteoarthritis of the hands and knees[J]. The Journal of Rheumatology, 2011, 38(8): 1665-1770.
- [2] 彭杨茜子, 孔瑞娜, 张兰玲, 等. 基于Wnt/ β -catenin信号通路的艾拉莫德对白介素1 β 诱导的大鼠退变软骨细胞基质代谢的影响研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(23): 2826-2832.
- [3] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊治指南(草案)[J]. 中华风湿病学杂志, 2003, 7(11): 702-704.
- [4] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018年版)[J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(12): 705-715.
- [5] MORONI L, FORNASARI PM. Human mesenchymal stem cells: A bank perspective on the isolation, characterization and potential of alternative sources for the regeneration of musculoskeletal tissues[J]. Journal of Cellular Physiology, 2013, 228(4): 680-687.

- [6] AKSU AE, RUBIN JP, DUDAS JR, et al. Role of Gender and Anatomical Region on Induction of Osteogenic Differentiation of Human Adipose – derived Stem Cells[J]. *Annals of Plastic Surgery*, 2008, 60(3): 306 – 322.
- [7] ZUK PA, ZHU M, MIZUNO H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell – based therapies[J]. *Tissue Engineering*, 2001, 7(2): 211 – 228.
- [8] OBERBAUER E, STEFFENHAGEN C, WURZER C, et al. Enzymatic and non – enzymatic isolation systems for adipose tissue – derived cells: current state of the art[J]. *Cell Regeneration*, 2015, 4(1): 7.
- [9] TREMOLADA C, COLOMBO V, VENTURA C. Adipose Tissue and Mesenchymal Stem Cells: State of the Art and Lipogems? Technology Development[J]. *Current Stem Cell Reports*, 2016, 2(3): 304 – 312.
- [10] MENGSHOL JA, VINCENTI MP, COON CI, et al. Interleukin – 1 induction of collagenase 3 (matrix metalloproteinase 13) gene expression in chondrocytes requires p38, c – Jun N – terminal kinase, and nuclear factor κ B: differential regulation of collagenase 1 and collagenase 3[J]. *Arthritis & Rheumatism*, 2000, 43(4): 801 – 811.
- [11] 温叶飞, 胡帼颖, 张志雄, 等. 组织工程技术系列专题(二)——种子细胞与组织工程的研究[J]. *透析与人工器官*, 2009, 20(2): 16 – 33.
- [12] 林程. 脂肪间充质干细胞和骨髓间充质干细胞混合培养后成骨分化能力的研究[D]. 芜湖: 皖南医学院, 2015.
- [13] 赵明璨, 刘畅. 脂肪干细胞在软骨组织工程中的研究进展[J]. *中国生物医学工程学报*, 2014, 33(4): 475 – 481.
- [14] 张文瑾, 孙建军. 人脂肪间充质干细胞的分离及培养和鉴定[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30(9): 726 – 729.
- [15] BOURIN P, BUNNELL BA, CASTEILLA L, et al. Stromal cells from the adipose tissue – derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue – derived stromal/stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT)[J]. *Cytotherapy*, 2013, 15(6): 641 – 648.
- [16] CHEN D, SHEN J, ZHAO WW, et al. Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism[J]. *Bone Research*, 2017, 5: 16044.
- [17] LOESER RF, COLLINS JA, DIEKMAN BO. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis[J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2016, 12(7): 412 – 420.
- [18] BRITTBURG M, LINDAHL A, NILSSON A, et al. Treatment of Deep Cartilage Defects in the Knee with Autologous Chondrocyte Transplantation[J]. *New England Journal of Medicine*, 1994, 331(14): 889 – 895.
- [19] 周君, 王于, 崔伟, 等. 同种异体脂肪干细胞移植治疗大鼠骨关节炎的实验观察[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(13): 1047 – 1052.
- [20] VAN PHAM P, BUI KHT, NAO DQ, et al. Transplantation of Nonexpanded Adipose Stromal Vascular Fraction and Platelet – Rich Plasma for Articular Cartilage Injury Treatment in Mice Model[J]. *Journal of Medical Engineering*, 2013, 2013: 832396.
- [21] LI M, SHEN B, LING PX, et al. Culture – expanded allogenic adipose tissue – derived stem cells attenuate cartilage degeneration in an experimental rat osteoarthritis model[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e1076107.
- [22] 汪国翔, 章晓云. 骨关节炎病变过程中炎症细胞因子及相关信号通路的作用机制[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(14): 2266 – 2273.
- [23] SCURUCHI M, D’ASCOLA A, AVENOSO A, et al. Serglycin as part of IL – 1 β induced inflammation in human chondrocytes[J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2019, 669: 80 – 86.
- [24] HWANG HS, KIM HA. Chondrocyte Apoptosis in the Pathogenesis of Osteoarthritis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2015, 16(11): 26035 – 26054.
- [25] WEBB GR, WESTACOTT CI, ELSON CJ. Chondrocyte tumor necrosis factor receptors and focal loss of cartilage in osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 1997, 5(6): 427 – 437.
- [26] 余永林, 吴家顺, 热合米丁·艾买提, 等. 淫羊藿甙干预脂肪间充质干细胞修复膝骨性关节炎的作用及相关机制研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(3): 301 – 306.
- [27] MANFERDINI C, MAUMUS M, GABUSI E, et al. Adipose – derived mesenchymal stem cells exert antiinflammatory effects on chondrocytes and synoviocytes from osteoarthritis patients through prostaglandin E₂[J]. *Arthritis & Rheumatism*, 2013, 65(5): 1271 – 1281.
- [28] 宋卓悦, 王洋, 连晓磊, 等. 人脂肪间充质干细胞和滑膜间充质干细胞协同抑制炎性软骨细胞的退变[J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(17): 2661 – 2668.
- [29] SCHELBERGEN RF, VAN DALEN S, TER HUURNE M, et al. Treatment efficacy of adipose – derived stem cells in experimental osteoarthritis is driven by high synovial activation and reflected by S100A8/A9 serum levels[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2014, 22(8): 1158 – 1166.
- [30] LEE SW, PADMANABHAN P, RAY P, et al. Stem cell – mediated accelerated bone healing observed with in vivo molecular and small animal imaging technologies in a model of skeletal injury[J]. *Journal of Orthopaedic Research*, 2009, 27(3): 295 – 302.
- [31] KATSHA AM, OHKOUCHI S, XIN H, et al. Paracrine factors of multipotent stromal cells ameliorate lung injury in an elastase – induced emphysema model[J]. *Molecular Therapy: the Journal of the American Society of Gene Therapy*, 2011, 19(1): 196 – 203.
- [32] HAN YD, BAI Y, YAN XL, et al. Co – transplantation of exosomes derived from hypoxia – preconditioned adipose mesenchymal stem cells promotes neovascularization and graft survival in fat grafting[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2018, 497(1): 305 – 312.
- [33] TEIMOURIAN B, ROGERS 3RD WB. A national survey of complications associated with suction lipectomy: a comparative study[J]. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 1989, 84(4):