

间充质干细胞归巢及其在骨科疾病中的研究

李汪洋, 熊辉

(湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208)

【摘要】 间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是近些年在骨科研究领域治疗各种疾病很有吸引力和潜力的种子细胞。因 MSCs 具有向成骨细胞分化的特性,且前的研究主要集中在 MSCs 的成骨分化。随着研究的深入,逐渐发现 MSCs 归巢在骨形成和骨科疾病治疗中也起到重要作用。MSCs 归巢是指 MSCs 离开原有的微环境(主要是骨髓)进入外周血循环,并迁出外周血管至组织损伤处的过程。MSCs 归巢是骨形成的前提条件,只有 MSCs 首先归巢至损伤处后,进而分化为成骨细胞,才能参与骨组织的修复。促进 MSCs 归巢在骨质疏松症、骨折、骨缺损及颗粒磨损性骨溶解等骨科疾病治疗中已起到积极的作用。因此,进一步研究 MSCs 归巢将对治疗骨科疾病提供新的思路。

【关键词】 间充质基质细胞; 骨生成; 综述

中图分类号:R602

DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.2020.07.020

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Study on MSCs homing and its research on osteodiseases LI Wang-yang and XIONG Hui. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan, China

ABSTRACT Mesenchymal stem cell (MSCs) has recently emerged as an appealing and potential therapeutic strategy to cure a diverse range of diseases in the orthopaedic field. Owing to its capacity of osteogenic differentiation, most of researches just focused on promoting MSC differentiation. With the in-depth study, MSCs homing is also a key issue for bone formation and bone diseases treatment, which have been described that MSCs mobilize from in situ environment (bone marrow) and migrate into injured tissues during the healing process through peripheral circulation. MSC homing is the incipient step of bone formation. MSCs need to firstly migrate to the bone surface and then differentiate into osteogenic cells to enhance bone repair. Promoting MSCs homing have been shown to improve recovery of several orthopedic diseases, such as osteoporosis, fracture, bone defect and wear-particle-related osteolysis. Therefore, further research on MSCs homing may provide a new thinking for treatment of osteoporosis.

KEYWORDS Mesenchymal stromal cells; Osteogenesis; Review

利用间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)治疗创伤及各种骨骼系统疾病已成为一种新型的治疗方法, MSCs 不仅具有向间充质组织(如成骨、软骨、脂肪等)方向分化的特性,也能随着组织内化学浓度梯度向炎症部位归巢^[1]。有学者^[2]描述为 MSCs 的迁移运动。Krap 等^[3]解释为驻留在组织血管内的 MSCs 迁出血管内皮细胞的过程。Nitzsche 等^[4]认为 MSCs 的归巢是一个连续的过程,即 MSCs 的动员入血、迁出血管内皮细胞、迁入炎症或损失组织区域。骨组织修复的细胞和分子信号与胚胎时期骨骼发育有高度相似性,都涉及到 MSCs 的激活和动员。免疫信号(如免疫介质或免疫细胞)能触发在特定组

织和循环中的 MSCs 激活,并归巢至损伤区域,参与损伤的修复^[1,5]。MSCs 归巢是骨形成的起始环节,这是因为 MSCs 首先归巢至骨折断端后,才能分化为成骨细胞参与骨组织的修复^[5]。近些年来, MSCs 归巢在骨形成过程中的作用受到越来越多的关注。本文将阐述 MSCs 归巢的分子机制及 MSCs 归巢在骨科疾病中的研究。

1 MSCs 归巢的分子机制

MSCs 归巢包括 2 个连续的过程^[6-7],第 1 阶段为 MSCs(主要来自骨髓)迁入外周血循环,即动员。第 2 阶段为 MSCs 迁出外周血循环至损伤处,即迁移。动员是指 MSCs 受到外在刺激后促使其迁移出原有的微环境(主要是骨髓)进入外周血的过程^[6]。迁移是 MSCs 随着外周血循环化学浓度梯度跨越内皮细胞向组织损伤处募集的过程。

1.1 MSCs 动员

MSCs 动员是局部微环境(骨髓)与 MSCs 之间相互作用的结果。研究发现^[8], MSCs 与局部微环境

基金项目:国家自然科学基金(编号:81874478);湖南省研究生创新项目(编号:CX2018B475)

Fund program: National Natural Science Foundation of China (No. 81874478)

通讯作者:熊辉 E-mail: wolee@hotmail.com

Corresponding author: XIONG Hui E-mail: wolee@hotmail.com

(骨髓)相互作用体现在以下几个方面:MSCs 胞膜上受体与胞外基质成分的识别,血循环中各种因子对 MSCs 的影响,MSCs 与骨髓内其他细胞的交流,骨髓内局部环境因素的刺激,MSCs 受外周机械应力的作用。

1.1.1 MSCs 动员与细胞外基质 细胞外基质(extracellular matrix, ECM)为分布细胞外蛋白质和多糖纤维交错的网络胶体结构体系,构成了组织细胞整体生存和功能活动的直接微环境。胞外基质的降解对 MSCs 的动员发挥着重要的作用。Chen 等^[9]研究证实,当 MSCs 受到鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine 1-phosphate, S1P)刺激后,MSCs 内基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)合成增加,促进 MSCs 穿过骨髓内血管内膜进入外周血循环,在应用 MMP-9 抑制剂后,其跨膜能力显著下降。

1.1.2 MSCs 动员与细胞因子 基质细胞衍生因子-1(stromal cell derived factor-1, SDF-1)是调节 MSCs 动员的关键细胞因子。研究表明^[10]骨髓内 SDF-1 主要由骨内膜成骨细胞、内皮细胞和网状细胞分泌,骨内膜一侧的低氧状态使 SDF-1 水平较其他部位明显高,它与 MSCs 膜上 SDF-1 的受体(CXCR4)结合,使 MSCs 驻留在骨髓内不易迁出。当组织损伤后(如骨折),局部缺氧环境促进 SDF-1 分泌,SDF-1 入血后导致外周血 SDF-1 浓度升高,使得 MSCs 随着 SDF-1 化学梯度动员入血。

1.1.3 MSCs 与其他物质 研究表明^[11]S1P 通过 SDF-1/CXCR4 信号轴减少 MSCs 在骨髓中驻留,促进 MSCs 动员;采用 S1P 受体(S1PR3)拮抗剂 VPC01091 能增加 MSCs 表达 CXCR4 促进骨髓动员,加速颅骨缺损小鼠的骨形成。近年来有学者^[12]通过静脉注射 P 物质,发现能促进 MSCs 的骨髓动员,促进颅骨骨缺损的愈合。

1.1.4 MSCs 与环境因素 缺氧是诱导 MSCs 动员的重要因素,其主要通过调控缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIFs)水平影响 MSCs 动员^[13]。在缺氧的情况下,HIF- α 与希佩尔-林道蛋白结合受抑制,促进下游血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),SDF-1, CXCR4 靶基因的表达,从而促进 MSCs 动员^[13]。骨髓内 Ca^{2+} 浓度是诱导 MSCs 动员的另一个因素, Ca^{2+} 通过膜上钙通道蛋白促进 MSCs 旁分泌骨桥蛋白,促进 MSCs 向骨髓内骨吸收部位迁移,减少 MSCs 的骨髓动员^[14]。

1.2 MSCs 的迁移

MSCs 的迁移包括 4 个步骤^[7,15-16]:MSCs 与内皮细胞的初步黏附, MSCs 与内皮细胞的紧密黏附, MSCs 的侧向爬行, MSCs 迁出内皮细胞。

1.2.1 MSCs 与内皮细胞的初步黏附 有研究^[17]显

示, MSCs 能表达半乳糖凝集素-1 和糖蛋白,通过与 P-选择素相互作用参与细胞的黏附。为了促进 MSCs 与白细胞或血小板及血管内皮细胞之间的识别和黏附,通过各种细胞表面修饰技术以改进 MSCs 的黏附能力。有学者将 MSCs 膜上天然的 CD44 糖体转化为造血细胞 E-选择素/L-选择素配体^[18],慢病毒感染过表达与 E-选择素结合的多肽或通过共轭双键偶联唾液酸化路易斯寡糖达到与 E-选择素紧密结合促进 MSCs 的黏附^[19]。也有学者不利用慢病毒转染技术或共价键技术,通过棕榈酸酯 G 蛋白质将 P-选择素糖蛋白配体固定于 MSCs 膜表面^[20]。由于选择素与细胞表面糖脂或糖蛋白特异寡糖链亲和力较小,以及血流速度的影响, MSCs 在血管中黏附、分离、再黏附、再分离,呈现滚动方式运动。

1.2.2 MSCs 与内皮细胞的紧密黏附 MSCs 进入外周血循环后,因为血流的作用及选择素的较低亲和性, MSCs 沿着血管内皮细胞不断滚动。大量研究表明^[21],人迟现抗原 4/血管细胞黏附因子-1 轴(very late antigen-4/vascular cell adhesion molecule-1, VLA-4/VCRm-1)在 MSCs 与内皮细胞的紧密黏附中发挥着关键性的作用。MSCs 膜上的整合素与血管内皮细胞膜上的血管细胞黏附因子-1 黏附后,激活了细胞黏附的各种信号通路,使得细胞之间形成紧密的黏附。

1.2.3 MSCs 的侧向爬行

组织损伤后,局部的趋化因子、细胞因子及生长因子释放增加,局部高浓度的因子水平诱导 MSCs 寻找穿出血管内皮细胞的最佳点^[22]。在 MSCs 受到组织局部高浓度细胞因子的刺激下,开始侧方跨出血管运动,其主要体现在黏着斑的黏附、脱离与肌动蛋白的组装、解聚。研究表明^[23]黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)不仅可以影响黏着斑的黏附和脱离,也能调节 Rho 家族 GTP(RhoA、Rac1、Cdc42)的活性,影响肌动蛋白组装、解聚来调控细胞骨架的收缩和胞膜突出的形成;VEGF 通过 FAK 及 Rac1 信号通路促进 MSCs 的黏着斑的形成和肌钙蛋白的组装,增强 MSCs 的黏附力和收缩力,使 MSCs 快速地迁出内皮细胞。

1.2.4 MSCs 穿出内皮细胞 MSCs 穿出血管必须克服单层内皮细胞和基底膜的障碍^[24]。为了克服内皮基底膜屏障, MSCs 通过分泌胶原酶或金属蛋白酶溶解基膜成分,如 IV 型胶原蛋白和凝胶。已有研究证实^[25],间充质干细胞能分泌基质金属蛋白酶-2(matrix metallo proteinase-2, MMP-2)和 MMP-9 溶解基膜中的胶原和凝胶等,促进间充质干细胞顺利穿过基膜。有文献报道^[26],尿激酶型纤溶酶原激活因子可

在 MSCs 突出的伪足中发现, 它能催化纤溶酶原向纤溶酶转化, 通过纤溶酶直接分解细胞间质的组成成分, 如纤维蛋白、纤维连接蛋白、层粘连蛋白、IV 型胶原以及蛋白聚糖的蛋白质骨架, 促进 MSCs 向周围损伤组织的迁移。

2 MSCs 归巢在骨科疾病治疗中的应用

MSCs 归巢是骨形成的起始步骤。骨形成包括软骨质成骨或膜内化骨。人类大部分骨骼为软骨质成骨, 包括长骨、短骨和不规则骨。它经历 MSCs 凝聚, 成软骨细胞分化, 再逐渐被骨化的过程。MSCs 的迁移直接影响 MSCs 的凝聚阶段。该过程由骨形态发生蛋白介导而激活受体调节型 Smads 转导信号^[27]。颅骨、面骨、骨盆等由膜内化骨形成, 即 MSCs 局部募集并直接分化为成骨细胞的过程。血小板源性生长因子及转化生长因子- β 1 可促进 MSCs 在膜内骨化过程中的局部募集^[28]。虽然 MSCs 向成骨细胞分化是骨形成的关键步骤, 但是 MSCs 成功归巢是骨形成的前提条件。因为在骨形成过程中, 只有局部募集足够的 MSCs 才能满足机体的需要^[15]。研究证明, 骨折部位 MSCs 的数目与骨折处的骨痂量和成骨能力呈正相关^[7]。因此, 促进 MSCs 归巢在治疗骨科疾病中起到重要的作用。

2.1 MSCs 归巢与骨质疏松症

骨质疏松症与 MSCs 的归巢密切相关。研究表明^[29], 成年或者去卵巢大鼠来源的 MSCs 迁移能力明显降低。Haasters 等^[30]发现骨质疏松症患者来源的 MSCs 的迁移能力也存在不足。另外, 骨质疏松性骨折存在明显的骨折延迟愈合, 这可能是由于骨髓内动员至外周血 MSCs 明显减少有关, 有效地增加 MSCs 的归巢对骨组织的修复及逆转骨丢失加速起到重要的作用^[31]。Guan 等^[32]合成一种能骨表面有高度亲和力的小分子多肽模拟物, 它能增强 MSCs 的迁移能力并引导 MSCs 向骨表面归巢; 静脉注射此物质后, 可显著促进骨质疏松小鼠的骨小梁骨形成和骨量增加。因此, 利用 MSCs 归巢的特性和现代技术的修饰, 增加 MSCs 迁移和附着到骨表面的能力, 可促进骨形成, 将为骨质疏松症的治疗提供新方向。

2.2 MSCs 归巢与骨折

MSCs 归巢对于骨折愈合至关重要, 这是因为骨折愈合的修复过程需要 MSCs 迁移到骨折断端, 参与损伤处的骨再生^[15]。Obermeyer 等^[33]报道静脉注射荧光标记的骨髓 MSCs 后, 在骨折模型小鼠损伤部位能检测到外源性 MSCs, 进而参与骨痂的形成和恢复骨组织的力学性能。Zwingenberger 等^[34]报道, 低剂量骨形态发生蛋白 2 和 SDF-1 能促进 MSCs 归巢至骨折处, 缩短骨折愈合时间。研究表明^[35], 转录因子

SOX-11 能显著调控 MSCs 的迁移能力; 体外注射过表达 SOX-11 的 MSCs 能明显缩短股骨开放性骨折小鼠骨折的愈合时间。低强度脉冲超声是临床上促进骨折愈合的物理治疗方法。研究表明^[36], 其促进骨折愈合的机制可能是通过 SDF-1/CXCR4 信号轴调控 MSCs 的归巢而影响骨折后组织修复的过程。此外, 有学者^[37]发现 MSCs 促进骨折后骨再生可能通过直接分化为成骨细胞或调节骨折局部细胞生长因子和抗炎性细胞因子水平而发挥作用。

2.3 MSCs 归巢与其他骨疾病

MSCs 归巢在对骨科其他疾病治疗也起到重要的作用, 如骨缺损和磨损颗粒相关性假体周围骨溶解。MSCs 细胞治疗是治疗骨组织缺损的一种很有发展前途的修复方法。研究证明^[12], P 物质能促进颅骨缺损小鼠模型骨髓内 MSCs 动员至外周血循环, 并协助 P 物质共同发挥免疫调节作用, 促进缺损颅骨的愈合。目前, 有研究者^[38]研发出一种新型的载有含大麻二酚聚乳酸聚乙醇酸微球的明胶/纳米羟基磷灰石生物支架材料, 它能够动员大鼠体内的 MSCs 迁移到桡骨骨缺损处, 为骨再生愈合提供种子细胞。颗粒相关的假体周围骨溶解是关节置换术后假体松动的重要原因。其典型特征为磨损颗粒诱导的假体周围局部炎症引起的持续骨量丢失。虽然如此, 局部也存在着骨溶解自我修复的现象, 而参与骨修复的机制是 MSCs 向骨溶解部位的归巢。Gibon 等^[38]发现磨损颗粒通过刺激巨噬细胞分泌细胞炎症蛋白因子-1 α , 并与 MSCs 膜上趋化因子 CC 受体结合, 促进 MSCs 向骨溶解部位迁移, 然后分化为成骨细胞和调节局部炎症环境, 减少溶骨, 增加骨密度。

3 展望

骨修复失败一直是困扰骨科医生的重大难题, 积极研究促进骨组织损伤修复的机制, 寻找提高骨修复效率的方法, 显得尤为重要。间充质干细胞归巢到骨损伤处是骨形成的起始环节, 增强 MSCs 的归巢能力对骨形成意义重大。通过调控 MSCs 归巢能力对骨科疾病, 如骨质疏松症、骨折、骨缺损及颗粒磨损性骨溶解的治疗可起到积极的效果, 具有一定的应用前景。基于对 MSCs 归巢机制的不断深入研究, 从而发现增强 MSCs 归巢能力的新方法、新技术, 这将为提高骨修复效率起到重要的作用。

参考文献

- [1] Lin H, Sohn J, Shen H, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells: aging and tissue engineering applications to enhance bone healing [J]. *Biomaterials*, 2019, 203: 96-110.
- [2] Sohni A, Verfaillie CM. Mesenchymal stem cells migration homing and tracking [J]. *Stem Cells Int*, 2013, 2013: 130763.
- [3] Karp JM, Leng Teo GS. Mesenchymal stem cell homing: the devil is

- in the details[J]. *Cell Stem Cell*, 2009, 4(3):206–216.
- [4] Nitzsche F, Muller C, Lukomska B, et al. Concise review: MSC adhesion cascade-insights into homing and transendothelial migration[J]. *Stem Cells*, 2017, 35(6):1446–1460.
- [5] Kallmeyer K, Pepper MS. Homing properties of mesenchymal stromal cells[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2015, 15(4):477–479.
- [6] Kruger K, Schmid S, Paulsen F, et al. Trefoil factor 3 (TFF3) is involved in cell migration for skeletal repair[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17):4277–4290.
- [7] De Becker A, Riet IV. Homing and migration of mesenchymal stromal cells: How to improve the efficacy of cell therapy[J]. *World J Stem Cells*, 2016, 8(3):73–87.
- [8] Papy-Garcia D, Albanese P. Heparan sulfate proteoglycans as key regulators of the mesenchymal niche of hematopoietic stem cells[J]. *Glycoconj J*, 2017, 34(3):377–391.
- [9] Chen R, Cai X, Liu J, et al. Sphingosine 1-phosphate promotes mesenchymal stem cell-mediated cardioprotection against myocardial infarction via ERK1/2–MMP-9 and Akt signaling axis[J]. *Life Sci*, 2018, 215:31–42.
- [10] Yellowley C. CXCL12/CXCR4 signaling and other recruitment and homing pathways in fracture repair[J]. *Bonekey Rep*, 2013, 2:300.
- [11] Selma JM, Das A, Awojoodu AO, et al. Novel lipid signaling mediators for mesenchymal stem cell mobilization during bone repair[J]. *Cell Mol Bioeng*, 2018, 11(4):241–253.
- [12] Zhang Y, An S, Hao J, et al. Systemic injection of substance P promotes murine calvarial repair through mobilizing endogenous mesenchymal stem cells[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):12996.
- [13] Liu L, Yu Q, Lin J, et al. Hypoxia-inducible factor-1 alpha is essential for hypoxia-induced mesenchymal stem cell mobilization into the peripheral blood[J]. *Stem Cells Dev*, 2011, 20(11):1961–1971.
- [14] Kotova PD, Bystrova MF, Rogachevskaja OA, et al. Coupling of P2Y receptors to Ca(2+) mobilization in mesenchymal stromal cells from the human adipose tissue[J]. *Cell Calcium*, 2018, 71:1–14.
- [15] Su P, Tian Y, Yang C, et al. Mesenchymal stem cell migration during bone formation and bone diseases therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8):2343–2361.
- [16] Ullah M, Liu DD, Thakor AS. Mesenchymal stromal cell homing: mechanisms and strategies for improvement[J]. *iSci*, 2019, 15:421–438.
- [17] Islami M, Payandeh Z, Dalir Abdollahinia E, et al. Fucosylated umbilical cord blood hematopoietic stem cell expansion on selectin-coated scaffolds[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12):22593–22603.
- [18] Sackstein R, Merzaban JS, Cain DW, et al. Ex vivo glycan engineering of CD44 programs human multipotent mesenchymal stromal cell trafficking to bone[J]. *Nat Med*, 2008, 14(2):181–187.
- [19] Sarkar D, Spencer JA, Phillips JA, et al. Engineered cell homing[J]. *Blood*, 2011, 118(25):e184–191.
- [20] Lo CY, Antonopoulos A, Dell A, et al. The use of surface immobilization of P-selectin glycoprotein ligand-1 on mesenchymal stem cells to facilitate selectin mediated cell tethering and rolling[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(33):8213–8222.
- [21] Feng Y, Zhu R, Shen J, et al. Human bone marrow mesenchymal stem cells rescue endothelial cells experiencing chemotherapy stress by mitochondrial transfer via tunneling nanotubes[J]. *Stem Cells Dev*, 2019, 28(10):674–682.
- [22] De Lucas B, Perez LM, Galvez BG. Importance and regulation of adult stem cell migration[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(2):746–754.
- [23] Wang H, Wang X, Qu J, et al. VEGF enhances the migration of MSCs in neural differentiation by regulating focal adhesion turnover[J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(11):2728–2742.
- [24] Filippi MD. Neutrophil transendothelial migration: updates and new perspectives[J]. *Blood*, 2019, 133(20):2149–2158.
- [25] Steingen C, Brenig F, Baumgartner L, et al. Characterization of key mechanisms in transmigration and invasion of mesenchymal stem cells[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2008, 44(6):1072–1084.
- [26] Sugioka K, Kodama-Takahashi A, Yoshida K, et al. Extracellular collagen promotes interleukin-1beta-induced urokinase-type plasminogen activator production by human corneal fibroblasts[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(3):1487–1498.
- [27] Massague J, Seoane J, Wotton D. Smad transcription factors[J]. *Genes Dev*, 2005, 19(23):2783–2810.
- [28] Cong Q, Yeh J, Xia XC, et al. PDGF-AA promotes osteogenic differentiation and migration of mesenchymal stem cell by down-regulating PDGFRa and derepressing BMP-Smad1 signaling[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12):e113785.
- [29] Hong B, Lee S, Shin N, et al. Bone regeneration with umbilical cord blood mesenchymal stem cells in femoral defects of ovariectomized rats[J]. *Osteoporos Sarcopenia*, 2018, 4(3):95–101.
- [30] Haasters F, Docheva D, Gassner C, et al. Mesenchymal stem cells from osteoporotic patients reveal reduced migration and invasion upon stimulation with BMP-2 or BMP-7[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 452(1):118–123.
- [31] Lin W, Xu L, Zwingenberger S, et al. Mesenchymal stem cells homing to improve bone healing[J]. *J Orthop Translat*, 2017, 9:19–27.
- [32] Guan M, Yao W, Liu R, et al. Directing mesenchymal stem cells to bone to augment bone formation and increase bone mass[J]. *Nat Med*, 2012, 18(3):456–462.
- [33] Obermeyer TS, Yonick D, Lauing K, et al. Mesenchymal stem cells facilitate fracture repair in an alcohol-induced impaired healing model[J]. *J Orthop Trauma*, 2012, 26(12):712–718.
- [34] Zwingenberger S, Yao Z, Jacobi A, et al. Enhancement of BMP-2 induced bone regeneration by SDF-1α mediated stem cell recruitment[J]. *Tissue Eng Part A*, 2014, 20:810–818.
- [35] Xu L, Huang S, Hou Y, et al. Sox11-modified mesenchymal stem cells (MSCs) accelerate bone fracture healing: Sox11 regulates differentiation and migration of MSCs[J]. *FASEB J*, 2015, 29(4):1143–1152.
- [36] Wei FY, Leung KS, Li G, et al. Low intensity pulsed ultrasound enhanced mesenchymal stem cell recruitment through stromal derived factor-1 signaling in fracture healing[J]. *PLoS One*, 2014, 9:e106722.
- [37] Kamali A, Oryan A, Hosseini S, et al. Cannabidiol-loaded microspheres incorporated into osteoconductive scaffold enhance mesenchymal stem cell recruitment and regeneration of critical sized bone defects[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 101:64–75.
- [38] Gibon E, Yao Z, Rao AJ, et al. Effect of a CCR1 receptor antagonist on systemic trafficking of MSCs and polyethylene particle-associated bone loss[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(14):3632–3638.