

## 滑膜间充质干细胞修复膝关节软骨损伤的应用与进展

陈琦, 廖文波(遵义医学院附属医院脊柱外科, 贵州省遵义市 563000)

### 文章亮点:

- 1 此文章的已知信息: 由于缺乏血管, 软骨组织损伤后再生修复能力很有限。目前临床上的各种治疗方式均有缺点, 不能愈合形成自然状态的软骨组织, 因此无法恢复软骨功能。从不同组织中分离获得的间充质干细胞具有自我更新和多向分化的生物学特性, 已经广泛应用于组织损伤修复的研究。
- 2 文章增加的新信息: 损伤组织本身固有的间充质干细胞是应用组织工程技术修复其自身组织损伤的最理想种子细胞。应用滑膜间充质干细胞修复膝关节软骨损伤, 比应用其他来源干细胞作为种子细胞有更理想的效果。
- 3 临床应用的意义: 指导临床治疗由创伤或慢性疾病(如骨关节炎、类风湿关节炎、剥脱性骨软骨炎等)造成的软骨组织损伤。

### 关键词:

干细胞; 移植; 滑膜间充质干细胞; 膝关节; 软骨; 组织工程; 损伤; 修复; 愈合

### 主题词:

膝关节; 滑膜; 间质干细胞

### 基金资助:

贵州省省长资金(贵州省科技教育领导小组)[黔省专合字(2006)46号]

### 摘要

**背景:** 膝关节软骨损伤后很难愈合, 是临床上亟需解决的重要课题。

**目的:** 总结滑膜间充质干细胞在膝关节软骨损伤治疗上的优越性。

**方法:** 用英文主题词“Knee Joint, Cartilage, Synovial Membrane, Tissues, Injuries, Repair”在PubMed数据库中检索2005年8月至2015年8月文献总共625篇。采纳并分析滑膜间充质干细胞治疗膝关节软骨损伤文献48篇。排除其他非滑膜间充质干细胞及非膝关节软骨损伤治疗的相关文章, 保留35篇文章进行综述。

**结果与结论:** 应用滑膜间充质干细胞治疗膝关节软骨损伤, 能够获得更加理想的治疗效果, 损伤组织本身固有的间充质干细胞是修复损伤组织的最佳种子细胞。

陈琦, 廖文波. 滑膜间充质干细胞修复膝关节软骨损伤的应用与进展[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(36): 5886-5891.

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2015.36.026

## Synovial mesenchymal stem cells for knee cartilage injury

Chen Qi, Liao Wen-bo (Department of Spine Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China)

### Abstract

**BACKGROUND:** Knee cartilage injury is difficult to heal, which is an urgent clinical problem to solve.

**OBJECTIVE:** To summarize the advantages of synovial mesenchymal stem cells in the treatment of knee cartilage injury.

**METHODS:** A computer-based search of PubMed was performed for articles related to synovial mesenchymal stem cells for knee cartilage injury using the keywords of “knee joint, cartilage, synovial membrane, tissues, injuries and repair”. A total of 48 articles were retrieved initially, and 35 articles were included in result analysis.

**RESULTS AND CONCLUSION:** Synovial mesenchymal stem cells for treatment of knee cartilage injury can achieve more ideal outcomes. Mesenchymal stem cells inherent in the damaged tissue are the optimal seed cells for tissue repair.

**Subject headings:** Knee Joint; Synovial Membrane; Mesenchymal Stem Cells

**Funding:** the Governor Fund of Guizhou Province, No. (2006)46

Chen Q, Liao WB. Synovial mesenchymal stem cells for knee cartilage injury. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2015;19(36):5886-5891.

陈琦, 男, 1987年生, 江苏省徐州市人, 汉族, 遵义医学院在读硕士, 医师, 主要从事骨组织损伤修复与干细胞临床应用方向研究。

通讯作者: 廖文波, 博士, 教授, 主任医师, 遵义医学院附属医院脊柱外科, 贵州省遵义市 563000

中图分类号:R318

文献标识码:A

文章编号:2095-4344

(2015)36-05886-06

稿件接受: 2015-07-24

http://www.crter.org

Chen Qi, Studying for master's degree, Physician, Department of Spine Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

Corresponding author: Liao Wen-bo, M.D., Professor, Chief physician, Department of Spine Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

Accepted: 2015-07-24

## 0 引言 Introduction

由于缺乏血管, 软骨组织损伤后再生修复能力很有限。虽然临床上已经提出一些治疗策略, 如自体软骨移植(*autologous chondrocyte implantation, ACI*)、微骨折手术等<sup>[1-5]</sup>, 但是各种治疗方式均有缺点, 不能愈合形成自然状态的软骨组织, 因此无法恢复软骨功能<sup>[6]</sup>。近年来, 由于间充质干细胞具有自我更新以及在特定微环境下多向分化的生物特性, 已被广泛用于各个领域的临床试验。目前已经能从多种不同组织中分离纯化间充质干细胞, 如骨髓、滑膜(滑膜膜、滑膜液)、骨膜、脂肪、肌腱和关节脂肪垫等<sup>[7-13]</sup>。

尽管间充质干细胞的来源广泛, 但是最理想的软骨再生干细胞应当具有最大成软骨潜能并且软骨细胞至少能够肥大分化<sup>[14-15]</sup>。滑膜源间充质干细胞可能是关节软骨组织再生的最直接细胞。以往研究显示, 滑膜源间充质干细胞比其他来源间充质干细胞有更强的成软骨作用<sup>[7, 12]</sup>。

考虑到滑膜源间充质干细胞有更强的成软骨作用, 更适合应用于临床上治疗软骨组织损伤, 本文总结了最近10年关于滑膜源间充质干细胞修复膝关节软骨损伤方面的研究成果。

## 1 资料和方法 Data and methods

### 1.1 资料来源

**检索人相关内容:** 第一作者。

**检索时间范围:** 2005年8月至2015年8月。

**检索词:** Knee Joint, Cartilage, Synovial Membrane, Tissues, Injuries, Repair。

**检索数据库:** PubMed database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)。

**检索文献量:** 检索文献数量总计625篇。采纳并分析滑膜间充质干细胞治疗膝关节软骨损伤文献48篇, 排除其他非滑膜间充质干细胞及非膝关节软骨损伤治疗的相关文章, 保留35篇文章进行综述。

### 1.2 入选标准

**纳入标准:** 滑膜间充质干细胞治疗膝关节软骨损伤文献。

**排除标准:** 非滑膜间充质干细胞及非膝关节软骨损伤治疗的相关文章, 以及同一作者内容重复的文章。

**1.3 文献质量评估** 总共检索到625篇外文文献, 阅读题录。筛选符合标准文献, 泛读摘要。对符合纳入标准文献进一步精读文章内容。排除不符合纳入标准的文献, 最后共纳入35篇文献。文献类型为23篇实验研究原著和12篇综述。

## 2 结果 Results

### 2.1 软骨损伤的细胞治疗策略 间充质干细胞具有向多

种细胞分化潜能, 具有跨胚层、跨系统分化特性。在损伤组织修复过程中, 间充质干细胞在与微环境相互作用下向相应细胞分化。最早是在2001年成功分离出滑膜间充质干细胞<sup>[16-17]</sup>。

Bianco等<sup>[18]</sup>认为所有类型的干细胞都应该被其功能检测所定义, 应用移植实验来检验干细胞自我更新和多向分化的性能。例如, 需要通过形成畸胎瘤、嵌合体来鉴定胚胎干细胞的多能性; 造血干细胞的造血功能鉴定需要证明能长期造血重建。

决定组织损伤修复成败的关键: 良好的血供、细胞、细胞因子、适当的外界刺激(生化、物理等), 以及损伤组织局部稳定的微环境。任何组织损伤后若没有良好的血液循环, 损伤组织很难恢复到未损伤以前的自然形态。例如骨组织有良好的再生能力, 然而到目前为止还没有一个令人满意的逆转骨缺血性坏死的方法<sup>[19]</sup>。与骨不愈合的治疗目标相似<sup>[20]</sup>, 软骨损伤的临床治疗导向也是希望在最短的时间内达到最佳的软骨愈合, 尽可能获得最好的功能恢复并且尽量避免并发症的发生。

基于干细胞的软骨组织工程日益受到再生医学领域青睐, 软骨组织工程可以从根本上缓解甚至是治愈软骨退行性病变<sup>[12]</sup>。国际细胞治疗学会(International Society of Cell Therapy, ISCT)定义多能间充质细胞的最低标准包括3个方面<sup>[21]</sup>: ①标准培养条件下的塑料贴壁特性。②间充质干细胞必须表达CD73和CD90, CD105, 并且不表达CD14, CD45, CD34, 或者细胞表达表面分子CD11b, CD79 $\alpha$ 或CD19和HLA-DR。③具有明确的成骨、成软骨和成脂分化特性。间充质干细胞优先归巢到损伤组织中, 提示其细胞治疗潜能<sup>[12, 22]</sup>。

Ogata等<sup>[23]</sup>认为不同来源间充质干细胞的分化方向与其来源组织相似, 因此制定应用于干细胞治疗组织损伤的治疗策略, 其细胞最理想来源应当根据其预期治疗的损伤组织来进行细胞分离纯化。与胚胎干细胞相比, 间充质干细胞几乎没有致瘤性<sup>[18, 23]</sup>, 且美国食品药品监督管理局已批准间充质干细胞用于临床试验<sup>[18]</sup>。

Yoshimura等<sup>[8]</sup>将不同来源间充质干细胞2次传代后, 鉴定每个群体细胞表面标记的共同特点为CD11b(-), CD45(-)和CD90(+). 滑膜衍生的有核细胞的集落数比骨髓衍生细胞集落高100倍。滑膜来源的间充质干细胞集落形成率、倍增速率和生长动力学也高于其他组织来源的间充质干细胞。体外软骨形成测定表明从滑膜衍生的软骨颗粒较重, 这是因为与来自其他组织的间充质干细胞相比, 滑膜间充质干细胞能产生更多的软骨基质, 这显示了滑膜间充质干细胞在成软骨方向的优越性。滑膜间充质干细胞在多次传代后仍然保持成软骨特性。滑膜间充质干细胞有更高的成软骨特性和增殖能力<sup>[8-9]</sup>, 这个结果说明滑膜间充质干细胞比骨髓间充质

干细胞等其他组织来源的间充质干细胞有更强的成软骨分化能力,能更好地修复损伤软骨组织<sup>[23-24]</sup>。

虽然滑膜间充质干细胞有关节修复的潜能。然而,它们在组织中的数量十分稀少,这意味着滑膜间充质干细胞不能被大量分离获得,需要培养扩增后获得一定数量的滑膜间充质干细胞再予以应用<sup>[25]</sup>。

**2.2 滑膜间充质干细胞分离研究进展** 传统间充质干细胞分离方法有胶原酶消化单细胞悬液法。最近,开发了分离干细胞的非酶解移植技术。Lee等<sup>[26]</sup>比较了这些技术在功能性骨髓间充质干细胞分离中的应用。干细胞是从骨关节炎患者的纤维和脂肪中分离得到,分别测量滑膜间充质干细胞和骨髓间充质干细胞总数的百分比,并测量扩增的间充质干细胞表面标志表达。用两种分离技术获得的间充质干细胞表现相似,表面标记为CD44、CD90、CD105,并展示相似的成脂、成骨、成软骨分化特性。

酶解技术和直接移植技术获得的间充质干细胞效果相似。移植技术较简单和创伤小,它可能超过酶解技术成为从骨关节炎患者滑膜中分离间充质干细胞的首选方法。

新的证据表明关节软骨和滑膜是从同一前体细胞发育而来,滑膜来源的成软骨细胞有稳定的成软骨活性,使滑膜成为修复关节软骨缺损的新的细胞来源<sup>[15]</sup>。但是,成软骨诱导生长因子干预下的成软骨细胞很难生成透明质酸,导致软骨细胞肥大变性,失去成软骨能力。

滑膜间充质干细胞有较高的成骨、成软骨、成脂特性,不同组织来源间充质干细胞的抗原表达大致相同<sup>[9]</sup>。体外培养的滑膜间充质干细胞表达如CD44, CD90, CD105和CD166,其也发现于成纤维细胞和间质细胞谱系,并且不表达造血细胞和内皮特异性标志物包括CD45, CD253a和CD31。最近报道的新标志为低亲和力神经生长因子受体(LNGFR)和THY-1。LNGFR<sup>+</sup>, THY-1<sup>+</sup>细胞为间充质干细胞样细胞,存在于胎盘和脂肪组织<sup>[23]</sup>。滑膜间充质干细胞在成软骨分化后有很强的合成分泌浅区蛋白的作用<sup>[7]</sup>。对降低关节表面摩擦系数有很重要的作用。

**2.3 细胞外基质对滑膜间充质干细胞功能的影响** 细胞外基质与滑膜间充质干细胞的生物学特性关系密切。最近研究证明,细胞外基质成分对滑膜间充质干细胞的行为影响很大,特别是胎儿供体的脱细胞滑膜源细胞外基质,能使成人滑膜源干细胞恢复活性<sup>[27]</sup>。在体外扩增培养滑膜间充质干细胞时, Tateishi等<sup>[28]</sup>建议培养基中加入人血清取代胎牛血清,因为研究表明人滑膜间充质干细胞在加入人血清培养基中比在同水平胎牛血清下增殖速度更快,成软骨或成骨分化几乎出现在相同水平,而人血清与胎牛血清相比在人间充质干细胞扩增而不丢失成骨和成软骨分化能力方面更加优越。

滑膜间充质干细胞成骨作用与细胞外基质中的电解质(特别是Ca<sup>2+</sup>)之间关系密切。Dry等<sup>[25]</sup>研究高浓度Ca<sup>2+</sup>促进滑膜间充质干细胞扩增,具体地说,体外培养滑膜间充质干细胞生长高峰出现在Ca<sup>2+</sup>浓度5.0 mmol/L。钙离子通道被阻止后,滑膜间充质干细胞的扩增速度会受到限制。滑膜间充质干细胞对Ca<sup>2+</sup>的敏感性以前尚未报道。Dry等<sup>[25]</sup>研究结果表明,可以通过补充Ca<sup>2+</sup>的培养浓度来上调滑膜间充质干细胞的扩增速率。

**2.4 炎症细胞和细胞因子对滑膜间充质干细胞成软骨作用的影响** 干细胞疗法联合应用相关细胞因子能提高骨修复作用, Ho等<sup>[29]</sup>学者通过研究大鼠骨缺损修复机制,发现骨髓间充质干细胞过表达基质细胞衍生因子1差异显著(P=0.003)。结果表明,基质细胞衍生因子1通过招募宿主干细胞归巢,并促进成骨分化加速骨折修复。Kim等<sup>[30]</sup>认为转化生长因子β1过表达促进人滑膜间充质干细胞增殖和成软骨分化,但不改变滑膜间充质干细胞的细胞表型。

在应用同种异体间充质干细胞移植治疗骨缺损过程中,T细胞也发挥了重要作用,T细胞通过下调干扰素γ诱导的RUNX-2通路和增强肿瘤坏死因子α信号实现介导外源性骨髓间充质干细胞修复骨缺损的过程。

通过核因子κB(NF-κB)的抑制作用,肿瘤坏死因子α转变干扰素γ激活信号,肿瘤坏死因子α受体超家族成员6(Fas)在骨髓间充质干细胞中的非凋亡形式——半胱天冬酶3和半胱天冬酶8相关的凋亡级联反应,导致这些细胞的凋亡<sup>[31]</sup>。

最近发现,活化T细胞核因子1(nuclear factor of activated T cells 1, NFAT1)和活化T细胞核因子2(nuclear factor of activated T cells 2, NFAT2)转录因子抑制软骨细胞肥大,保持关节软骨代谢平衡是在关节软骨修复领域的显著进步。滑膜干细胞调节上游转录过程,有助于保持关节软骨细胞的表型,以改善关节软骨的再生修复效果<sup>[22]</sup>。

类风湿性关节炎是一种复杂的自身免疫性疾病,涉及多个系统,其特点是由炎症介质递导的软骨和骨的骨质破坏,这些炎症递质涉及白细胞介素17A、肿瘤坏死因子α、干扰素γ。Zhang等<sup>[13]</sup>取22例类风湿关节炎患者的滑膜组织和8例半月板损伤(而无其他系统免疫疾病和结缔组织病的健康志愿者)的滑膜组织,比较其成脂、成骨、成软骨作用效果(图1)。经过分析,两种来自不同组织的滑膜间充质干细胞的生长曲线、细胞活性差异无统计学意义。流式细胞术分析两种来源的滑膜间充质干细胞的细胞表型也完全一致(图2),即CD14、CD34、CD45、HLA-DR均阴性表达,CD44、CD90、CD105和CD166均阳性表达,说明滑膜间充质干细胞在类风湿性关节炎局部微环境中并无免疫抑制作用。

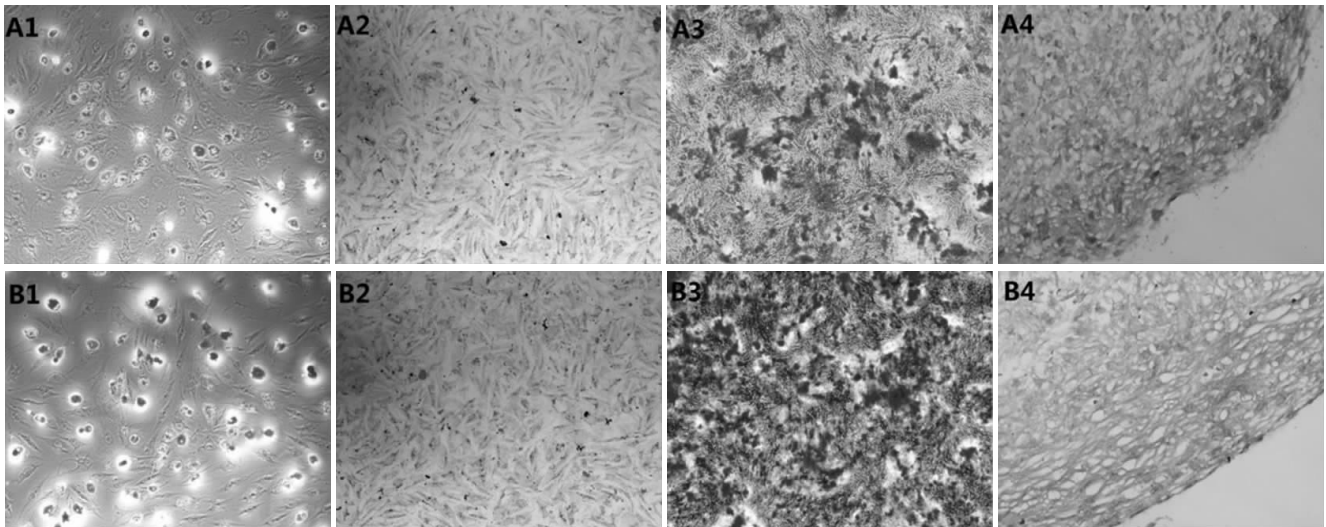


图1 健康供者滑膜间充质干细胞(HD-SMSCs)和类风湿关节炎患者滑膜间充质干细胞(RA-SMSCs)的三系分化结果( $\times 100$ )<sup>[13]</sup>  
 图注: 倒置相差显微镜观察健康供者滑膜间充质干细胞(A)和类风湿关节炎患者滑膜间充质干细胞(B)的成脂肪、成骨和成软骨分化具有相同的形态学特征。油红 O 染色可见脂肪空泡(A1, B1), 碱性磷酸酶(A2, B2)和茜素红 S 染色可见钙沉积(A3, B3), 阿尔新蓝染色可见软骨细胞(A4, B4)。

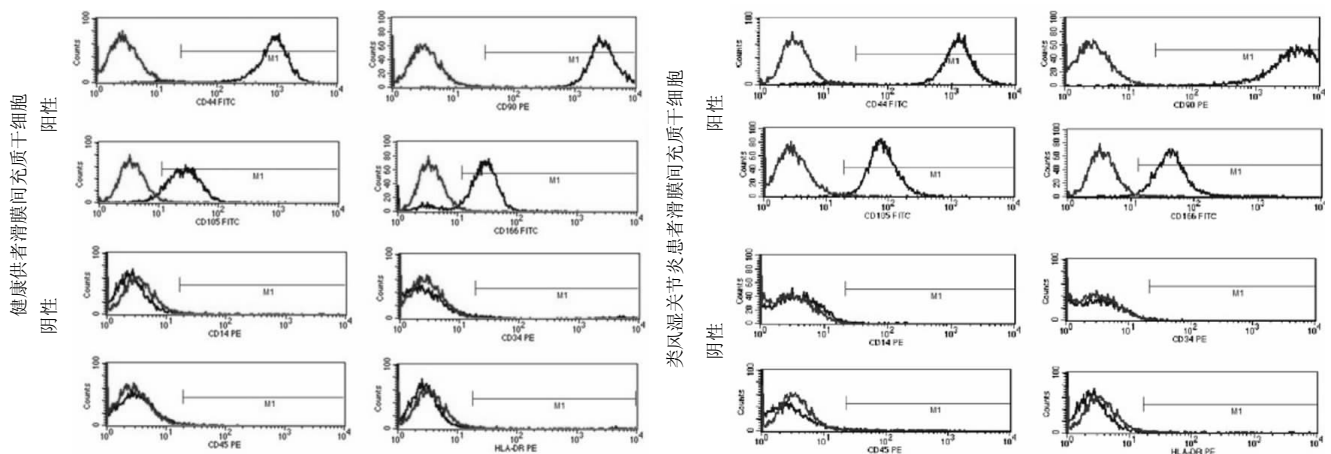


图2 滑膜间充质干细胞的表型为典型的间充质干细胞的表面标志<sup>[13]</sup>  
 图注: 健康供者滑膜间充质干细胞(HD-SMSCs)和类风湿关节炎患者滑膜间充质干细胞(RA-SMSCs)的 CD14, CD34, CD45, HLA-DR 表达均为阴性, 而 CD44, CD90, CD105 和 CD166 表达均为阳性。红线表示流式检测抗体同型对照。X 轴: 荧光强度; Y 轴: 细胞计数。

体外培养时, 类风湿关节炎患者滑膜间充质干细胞抑制滑膜T细胞增殖。单独培养滑膜T细胞时, 加入白细胞介素17A或肿瘤坏死因子 $\alpha$ , 滑膜T细胞增殖不受抑制。在白细胞介素17A和肿瘤坏死因子 $\alpha$ 存在的情况下, 健康供体的滑膜间充质干细胞不能抑制滑膜T细胞扩增<sup>[13]</sup>。

Hagmann等<sup>[32]</sup>认为骨关节炎患者的滑膜间充质干细胞能维持调节性T细胞(Treg)的表型。实验中骨髓间充质干细胞和滑膜间充质干细胞取自骨关节炎患者髌关节, 将其分别与取自健康供体的富含CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>+</sup>的调节性T淋巴细胞(Treg)共培养。应用流式细胞仪分析调节性T淋巴细胞的比例, 分析间充质干细胞的表面标记, 结果显示共培养2 d和5 d后, 与单独培养淋巴细胞相比, 骨髓间充质干细胞和滑膜间充质干细胞

能够保持调节性T淋巴细胞的比例。T细胞和间充质干细胞共培养与间充质干细胞单独培养相比, 白细胞介素6增长显著。单独培养或与T细胞联合培养, 滑膜间充质干细胞与骨髓间充质干细胞相比能产生更高的白细胞介素6。将外源性白细胞介素6加入培养基, 能维持调节性T细胞数量的百分比, 但是这种现象只能在应用间充质干细胞培养上清液时被观察到。Hagmann最终得出结论, 骨关节炎患者的间充质干细胞产生白细胞介素6, 介导维持调节性T细胞表型。Hagmann等第一次描述了骨关节炎患者的间充质干细胞与调节性T细胞在异体共培养模型中的相互作用。

骨骼发育和骨折愈合中血小板衍生生长因子发挥着重要的作用, 但是目前机制尚未完全了解。血小板衍生生长因子AA可以激活BMP-Smad1/5/8通路, 这需要

骨形态发生蛋白受体 I 以及血小板衍生生长因子受体  $\alpha$ 。血小板衍生生长因子 AA 通过 BMP-Smad1/5/8-Runx2 的 OSX 轴和经由 BMP-Smad1/5/8-TWIST1、ATF4 轴的间充质干细胞迁移促进间充质干细胞的成骨分化。血小板衍生生长因子 AA 激活 BMP-Smad1/5/8 的信号通过反馈下调骨形态发生蛋白受体  $\alpha$ ，从而释放骨形态发生蛋白受体 I 并允许骨形态发生蛋白受体 I-II 复合物形成激活 BMP-Smad1/5/8<sup>[33]</sup>。生长因子中的转化生长因子  $\beta 1$  似乎有刺激细胞外基质形成和促进半月板 II 型胶原调节行为。体外研究显示，转化生长因子  $\beta 1$  是滑膜间充质干细胞生长和成软骨的关键因子<sup>[24]</sup>。碱性成纤维细胞生长因子被发现是软骨基质中另一重要因子，它促进了关节软骨细胞、骨髓间充质干细胞、成骨细胞和脂肪细胞的增殖。此外，碱性成纤维细胞生长因子可保持任何类型细胞分化的能力。组织学显示其能增强细胞的增殖和表达  $\alpha$  平滑肌肌动蛋白，但它并没有显著增强细胞外基质的主要成分或促进 DNA 的合成。但要说明的是，有些研究人员表明碱性成纤维细胞生长因子可以刺激细胞产生细胞外基质和促进组织发育，关于这个问题，尚需进一步研究。骨形态发生蛋白是转化生长因子  $\beta$  超家族的成员之一，其骨诱导潜能可在胚胎形成和组织修复中有重要作用<sup>[34]</sup>。骨形态发生蛋白 7 比骨形态发生蛋白 2 对骨髓间充质干细胞向软骨细胞分化有更强的诱导作用<sup>[35]</sup>。联合应用适当的生长因子如转化生长因子  $\beta 1$ 、胰岛素样生长因子 1，碱性成纤维细胞生长因子和骨形态发生蛋白能诱导骨髓修复治疗骨组织缺损<sup>[13]</sup>。这些研究结果表明，许多细胞因子对滑膜间充质干细胞成软骨分化有积极的诱导作用。

### 3 总结及展望 Conclusion and prospect

综上所述，应用滑膜间充质干细胞治疗膝关节软骨损伤，能够获得理想的治疗效果，组织本身固有的干细胞是修复损伤组织的最佳种子细胞。滑膜间充质干细胞治疗软骨损伤有诸多优越性，显示出其理想的应用前景。随着诸多相关学科的发展，组织工程技术必然会不断取得进步。但是，应用滑膜间充质干细胞治疗损伤软骨组织的安全性和可行性还有待更广泛研究证实。

**作者贡献:** 第一作者完成检索、整理、分析文献，编写综述。通讯作者负责选题、审校文章。

**利益冲突:** 所有作者共同认可文章无相关利益冲突。

**伦理问题:** 未涉及伦理冲突的内容。

**学术术语:** 体外培养滑膜间充质干细胞的鉴定特点？从滑膜组织中分离获得的间充质干细胞，经过原代培养和传代培养，细胞贴壁生长，尤其容易依附在塑料材质的培养皿壁上，

形态上呈成纤维细胞样。细胞增殖到一定数量，呈漩涡状或放射状排列。滑膜间充质干细胞低密度培养时，应用流式细胞仪分析细胞生长周期，显示 90% 处于  $G_0/G_1$  期。免疫表型鉴定显示：CD14、CD34、CD45、HLA-DR 均阴性表达，CD44、CD73、CD90、CD105 和 CD166 均阳性表达。具有多系分化潜能的滑膜间充质干细胞，在体外培养时，必须至少能被诱导分化为骨、软骨、脂肪。

**作者声明:** 文章第一作者对研究和撰写的论文中出现的不良行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁，可接受核查。

### 4 参考文献 References

- [1] Ong E, Chimutengwende-Gordon M, Khan W. Stem cell therapy for knee ligament, articular cartilage and meniscal injuries. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2013;8(6):422-428.
- [2] Rodriguez-Merchan EC. Regeneration of articular cartilage of the knee. *Rheumatol Int.* 2013;33(4):837-845.
- [3] Bert JM. Abandoning microfracture of the knee: has the time come. *Arthroscopy.* 2015;31(3):501-505.
- [4] Lubowitz JH. Arthroscopic microfracture may not be superior to arthroscopic debridement, but abrasion arthroplasty results are good, although not great. *Arthroscopy.* 2015;31(3):506.
- [5] Oussedik S, Tsitskaris K, Parker D. Treatment of articular cartilage lesions of the knee by microfracture or autologous chondrocyte implantation: a systematic review. *Arthroscopy.* 2015;31(4):732-744.
- [6] Erickson IE, Kestle SR, Zellars KH, et al. Improved cartilage repair via in vitro pre-maturation of MSC-seeded hyaluronic acid hydrogels. *Biomed Mater.* 2012;7(2):024110.
- [7] Iwakura T, Sakata R, Reddi AH. Induction of chondrogenesis and expression of superficial zone protein in synovial explants with TGF- $\beta 1$  and BMP-7. *Tissue Eng Part A.* 2013;19(23-24):2638-2644.
- [8] Yoshimura H, Muneta T, Nimura A, et al. Comparison of rat mesenchymal stem cells derived from bone marrow, synovium, periosteum, adipose tissue, and muscle. *Cell Tissue Res.* 2007;327(3):449-462.
- [9] Sakaguchi Y, Sekiya I, Yagishita K, et al. Comparison of human stem cells derived from various mesenchymal tissues: superiority of synovium as a cell source. *Arthritis Rheum.* 2005;52(8):2521-2529.
- [10] Shirasawa S, Sekiya I, Sakaguchi Y, et al. In vitro chondrogenesis of human synovium-derived mesenchymal stem cells: optimal condition and comparison with bone marrow-derived cells. *J Cell Biochem.* 2006;97(1):84-97.
- [11] Yu H, Adesida AB, Jomha NM. Meniscus repair using mesenchymal stem cells - a comprehensive review. *Stem Cell Res Ther.* 2015;6:86.
- [12] Campbell DD, Pei M. Surface markers for chondrogenic determination: a highlight of synovium-derived stem cells. *Cells.* 2012;1(4):1107-1120.
- [13] Zhang Z, Ding Y, Li W, et al. Interleukin-17A- or tumor necrosis factor  $\alpha$ -mediated increase in proliferation of T cells cocultured with synovium-derived mesenchymal stem cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(5):R169.

- [14] Jones BA, Pei M. Synovium-derived stem cells: a tissue-specific stem cell for cartilage engineering and regeneration. *Tissue Eng Part B Rev.* 2012;18(4):301-311.
- [15] Caldwell KL, Wang J. Cell-based articular cartilage repair: the link between development and regeneration. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015;23(3):351-362.
- [16] Shao Z, Zhang X, Pi Y, et al. Surface modification on polycaprolactone electrospun mesh and human decalcified bone scaffold with synovium-derived mesenchymal stem cells-affinity peptide for tissue engineering. *J Biomed Mater Res A.* 2015;103(1):318-329.
- [17] Fan J, Varshney RR, Ren L, et al. Synovium-derived mesenchymal stem cells: a new cell source for musculoskeletal regeneration. *Tissue Eng Part B Rev.* 2009;15(1):75-86.
- [18] Bianco P, Cao X, Frenette PS, et al. The meaning, the sense and the significance: translating the science of mesenchymal stem cells into medicine. *Nat Med.* 2013;19(1):35-42.
- [19] Li Z, Liao W, Zhao Q, et al. Angiogenesis and bone regeneration by allogeneic mesenchymal stem cell intravenous transplantation in rabbit model of avascular necrotic femoral head. *J Surg Res.* 2013;183(1):193-203.
- [20] Gómez-Barrena E, Rosset P, Lozano D, et al. Bone fracture healing: cell therapy in delayed unions and nonunions. *Bone.* 2015;70:93-101.
- [21] Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006;8(4):315-317.
- [22] Le Blanc K, Ringdén O. Immunomodulation by mesenchymal stem cells and clinical experience. *J Intern Med.* 2007;262(5):509-525.
- [23] Ogata Y, Mabuchi Y, Yoshida M, et al. Purified Human Synovium Mesenchymal Stem Cells as a Good Resource for Cartilage Regeneration. *PLoS One.* 2015;10(6):e0129096.
- [24] Pei M, He F, Vunjak-Novakovic G. Synovium-derived stem cell-based chondrogenesis. *Differentiation.* 2008;76(10):1044-1056.
- [25] Dry H, Jorgenson K, Ando W, et al. Effect of calcium on the proliferation kinetics of synovium-derived mesenchymal stromal cells. *Cytotherapy.* 2013;15(7):805-819.
- [26] Lee DH, Joo SD, Han SB, et al. Isolation and expansion of synovial CD34(-)CD44(+)CD90(+) mesenchymal stem cells: comparison of an enzymatic method and a direct explant technique. *Connect Tissue Res.* 2011;52(3):226-234.
- [27] Li J, Hansen KC, Zhang Y, et al. Rejuvenation of chondrogenic potential in a young stem cell microenvironment. *Biomaterials.* 2014;35(2):642-653.
- [28] Tateishi K, Ando W, Higuchi C, et al. Comparison of human serum with fetal bovine serum for expansion and differentiation of human synovial MSC: potential feasibility for clinical applications. *Cell Transplant.* 2008;17(5):549-557.
- [29] Ho CY, Sanghani A, Hua J, et al. Mesenchymal stem cells with increased stromal cell-derived factor 1 expression enhanced fracture healing. *Tissue Eng Part A.* 2015;21(3-4):594-602.
- [30] Kim YI, Ryu JS, Yeo JE, et al. Overexpression of TGF- $\beta$ 1 enhances chondrogenic differentiation and proliferation of human synovium-derived stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;450(4):1593-1599.
- [31] Liu Y, Wang L, Kikuri T, et al. Mesenchymal stem cell-based tissue regeneration is governed by recipient T lymphocytes via IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$ . *Nat Med.* 2011;17(12):1594-1601.
- [32] Hagmann S, Gotterbarm T, Müller T, et al. The influence of bone marrow- and synovium-derived mesenchymal stromal cells from osteoarthritis patients on regulatory T cells in co-culture. *Clin Exp Immunol.* 2013;173(3):454-462.
- [33] Li A, Xia X, Yeh J, et al. PDGF-AA promotes osteogenic differentiation and migration of mesenchymal stem cell by down-regulating PDGFR $\alpha$  and derepressing BMP-Smad1/5/8 signaling. *PLoS One.* 2014;9(12):e113785.
- [34] Longo UG, Loppini M, Forriol F, et al. Advances in meniscal tissue engineering. *Stem Cells Int.* 2012;2012:420346.
- [35] Shintani N, Hunziker EB. Chondrogenic differentiation of bovine synovium: bone morphogenetic proteins 2 and 7 and transforming growth factor beta1 induce the formation of different types of cartilaginous tissue. *Arthritis Rheum.* 2007;56(6):1869-1879.