

外泌体治疗骨关节炎作用机制的研究进展

陆文忠¹, 杨现莉², 韦喜²

(1. 广西百色市人民医院, 右江民族医学院附属西南医院骨科, 广西 百色 533000;

2. 右江民族医学院临床医学院, 广西 百色 533000)

摘要: 骨关节炎(osteoarthritis, OA)系由多种原因引起关节软骨的退行性变及关节边缘骨赘形成,并最终发展为关节功能障碍的关节疾病。目前对于 OA 的治疗方法主要包括消炎镇痛药物、玻璃酸、针灸理疗、人工关节置换等,但这些方法疗效有限,未取得令人满意的疗效。近年来,随着细胞工程技术的发展,外泌体研究的深入为 OA 治疗带来了新的希望。外泌体在免疫调节、组织损伤修复、抗炎方面发挥着不可替代的作用,有望成为治疗 OA 的新策略。本文就外泌体治疗 OA 相关机制研究进展进行综述。

关键词: 骨关节炎; 外泌体; 微小 RNA

中图分类号: R684.3

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2019)03-0342-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2019.03.026

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是由诸多因素引起的关节软骨退化、滑膜炎、骨重塑和软骨下骨反应性增生的一种退行性病变,以关节疼痛、僵硬、肿胀、活动受限和畸形为常见临床表现^[1]。随着人口老龄化及肥胖发生率的增加,罹患 OA 的患者与日俱增^[2]。然而目前临床上对于 OA 的主要治疗方法如理疗、消炎镇痛药物、软骨保护剂、透明质酸钠、重组人成纤维细胞生长因子等,这些保守的方法只能缓解症状、延缓病程进展,但不能逆转关节结构性病变^[3];关节镜治疗有诊断和治疗的作用,但主要适用于早期轻度 OA 患者;人工关节置换术是目前治疗严重关节病变的主要手段,但其技术要求高,治疗费用较大,且其术后关节炎的控制并不理想,对于大多数患者并不是首选的治疗方式^[4]。因此,寻求新的治疗方案仍是目前该领域的一大研究热点。

近年来,随着细胞工程技术的发展,外泌体(exosomes)作为新型细胞通讯方式,通过胞间交流和信息传递,在细胞分化、侵袭、免疫调节及组织损伤修复等多种病理生理过程中发挥重要的作用^[5]。近年来研究发现外泌体也具有治疗 OA 的作用^[6],但其作用机制尚不明确,因此深入探讨外泌体治疗 OA 的作用机制,对开发外泌体的临床应用具有重要意义。

1 外泌体的来源及生物学特性

外泌体是一种包含了复杂 RNA 和蛋白质的小膜泡,是一种直径 30~150 nm 的双层膜囊泡状结构小体,可由机体内几乎所有类型的细胞主动分泌产生,广泛分布于血液、尿液、恶性肿瘤、腹水等体液中。外泌

体携带大量特异性的蛋白质(如细胞因子、生长因子)和 miRNA^[7]。因此,外泌体为研究潜在的各种生物标记物提供了很好的生物学材料。

外泌体是一种特异性分泌的膜泡,参与细胞间生物活性物质传输及信息传递,参与调控重要的细胞生理活动,其作用方式主要有:①受体-配体结合改变靶细胞生物传递通路;②传递蛋白质、miRNA 等物质;③与靶细胞膜融合,使其具有与母细胞相同的受体表型;④作为载体转移重要生物学信息或细胞器。外泌体特殊的结构及性能使其在免疫应答、细胞凋亡、血管生成、炎症反应、组织损伤修复中发挥重要作用。

2 外泌体与 OA 的关系

OA 是临床多发骨关节疾病,以中老年人为主,严重影响着患者的生活质量,是医学界重点关注疾病之一。其具体病因尚不清楚,多与遗传、炎症、创伤、年龄及肥胖等有关,其发生机制与细胞因子、基因表达、免疫调节及金属蛋白酶等紧密相关^[8]。而外泌体主要是通过这些因素促进或者抑制 OA 的发生与发展^[9-10]。

Kato T 等^[9]研究发现具有 OA 病变的关节内滑膜成纤维细胞分泌的外泌体可诱导关节软骨细胞基因表达,增加基质金属蛋白酶、IL-6 和 VEGF,促进血管生成而参与 OA 的发病过程。而 Wang Y^[11]研究发现关节腔外细胞来源的外泌体可以缓解 OA 的病理变化,可用于 OA 的治疗,其将间充质干细胞来源的外泌体(MSCs-Exo)对 OA 小鼠进行关节腔内注射,有效抑制小鼠软骨病变和细胞外基质降解,延缓 OA 进展。外泌体的双向作用主要原因可能是由于不同来源的外

第一作者简介:陆文忠(1972-),男,副主任医师,研究方向:骨关节退变性疾病、脊柱退变性疾病、脊柱创伤及四肢骨折的临床诊治, E-mail:312868329@qq.com

泌体内含有不同的蛋白质、mRNA、miRNA等生物学活性的物质^[12]。外泌体对机体的影响有利有弊,对其优点充分利用,将能更好促进健康,造福人类。近年来,根据外泌体的生物学特性以及其在OA诊疗中的潜能,人们对其在疾病的作用方面做了大量研究工作,证明了外泌体可以减少OA的发病率,延缓疾病进展,对其治疗OA的作用机制的研究也取得了一定的进展^[13-14]。

3 外泌体治疗OA的作用机制

关节软骨破坏是OA的主要病理改变,其主要机制是关节内环境紊乱,导致细胞凋亡,软骨细胞外基质减少,而关节内环境的稳态主要依靠影响细胞因子及基因表达、免疫调节等多方面平衡来维持。研究已证实间充质干细胞来源的外泌体可减轻了OA软骨破坏和胞外基质降解,促进软骨修复^[6,11]。目前外泌体治疗OA的相关机制目前尚不清楚,目前认为其可通过上述因素调节关节内环境平衡,抑制软骨细胞凋亡及细胞外基质降解,从而缓解OA的病变。

3.1 调节细胞因子代谢 软骨细胞因子参与骨代谢,代谢失衡时可促进OA发生与发展。在正常情况下,关节软骨基质的分解代谢和合成代谢平衡是通过分解性细胞因子和合成性细胞因子的平衡来维持的。生长代谢因子如转化生长因子- β (TGF- β)、胰岛素样生长因子1(IGF1)等可刺激胶原、蛋白聚糖合成,并可产生特异性金属蛋白酶组织抑制剂。分解性细胞因子如白细胞介素-1(IL-1)、IL-6、IL-18、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等可刺激生成基质金属蛋白酶(MMP),诱导基质降解,分解代谢因子主要与炎症相关,后文将详细重点阐述。

在OA患者滑膜中,合成性细胞因子表达均明显下降,而分解性细胞因子表达明显升高^[15]。其中关系最为密切的TGF- β 及IGF1是一种促进组织修复的保护性因子,可刺激细胞增殖和II型胶原的形成,对软骨细胞生长及细胞外基质合成具有重要的调节作用。上调这些合成因子的表达可有效地促进骨关节修复。骨髓间充质干细胞来源外泌体能激活相关信号通路,诱导IGF1、成纤维细胞生长因子(FGF)等多种生长因子表达上调,促进细胞外基质产生^[16]; Kim YJ等^[17]研究发现间充质干细胞来源的外泌体能够通过调节生长因子及相关基因表达,促进胶原蛋白合成,促进软骨细胞增殖分化;除此外可以诱导成熟关节软骨细胞标志物(II型胶原和凝集素)的表达,同时减少分解代谢因子(MMP-13, ADAMTS5)和炎症标志物(iNOS)的表达,缓解OA的临床症状及疾病进展^[18]。这些研究表明外泌体可调节细胞因子的代谢,这可能是外泌体治疗OA的作用机制之一。

3.2 抗炎反应 在OA的进展过程中,慢性炎症导致软骨变性。软骨组织的病理学变化能够刺激炎症因子的分泌,而炎症因子又能够通过众多信号通路加剧软骨组织的破坏,形成恶性循环。这些细胞因子的作用并非单一作用,而是存在于一个复杂的调节网络之中。

OA患者中各种炎症介质如IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 等表达水平明显升高,这些主要为分解性细胞因子,这些因子可促进细胞外基质降解代谢相关蛋白质例如MMPs和整合素等的表达,下调抗炎及合成代谢基因的表达,导致外基质代谢紊乱,关节内代谢紊乱,促进OA的发生发展^[19]。Tofino-Vian M等^[20]研究发现脂肪组织来源的间充质干细胞分泌的外泌体可通过上调膜联蛋白A1的表达,抑制核因子 κ B和激活蛋白1活化,下调IL-6、TNF- α 、COX-2、iNOS和MMP的表达,促进抗炎因子IL-10产生,降低了MMP活性的释放,促进II型胶原合成及抑制软骨降解,发挥复杂的抗炎作用及软骨保护作用。外泌体除了能调节促炎因子-抗炎因子平衡外,还能调节促炎型和修复型巨噬细胞比例。骨髓间充质细胞(BM-MSCs)来源的外泌体可能通过前列腺素E2介导抑制巨噬细胞活化,诱导巨噬细胞向抗炎表型分化,从而减少滑膜的炎症激活,减轻OA小鼠骨关节炎^[18]。

3.3 调节免疫 骨关节组织具有独特的解剖结构,一直以来被认为其能够逃避自身的免疫反应。但近些年的研究^[21]证实免疫学机制也参与了OA的病理生理过程,关节软骨不仅能够诱导潜在的自身免疫反应,还可使自身免疫反应放大化。研究^[22]发现OA模型中T淋巴细胞可以激活CD25、CD38、CD43、CD45、CD69和组织相容性白细胞抗原(HLA)进而产生免疫反应,促进软骨细胞的破坏。因此,抑制T淋巴细胞的活性可作为OA治疗的一个靶点。树突状细胞来源的外泌体能够直接或间接地修改内源性APCs和T细胞的功能,抑制或降低迟发型超敏反应,减轻炎症,抑制小鼠OA病情进展^[23]。间充质干细胞来源的外泌体能够抑制CD4⁺和CD8⁺T淋巴细胞和B淋巴细胞的体外激活,注射其来源的外泌体可以减轻OA的临床表现^[24-25]。除此之外,其他细胞来源的外泌体也有免疫调节和免疫耐受功能,尤其是外周血浆或血清中获得的外泌体已被证实能够调节免疫反应,可运用于OA的治疗^[26-27]。

3.4 抑制细胞过度凋亡,促进软骨细胞增殖迁移 细胞凋亡是指为维持内环境稳定,由基因控制的细胞自主有序地死亡。生理状态下的细胞凋亡对于维持骨关节的正常结构及功能具有非常重要的意义,但当机体受到各种内外因素的刺激引起细胞凋亡调控机制失衡

进而使细胞凋亡过度时,则可引起软骨细胞的退变。在 OA 模型中,存在软骨细胞和滑膜细胞大量凋亡的现象,导致关节软骨完整性的破坏。研究发现,凋亡相关基因、Caspase 酶系等在 OA 中均有高表达,凋亡抑制因子表达下降^[28]。说明软骨细胞过度凋亡是关节软骨退变发展为 OA 的重要原因之一。研究证实 NO 通路、Fas 通路及 Wnt/ β -catenin 信号通路参与了软骨细胞的凋亡^[29-30],研究者们尝试着通过调节这些相关信号通路抑制关节软骨细胞的过度凋亡进而阻止或者减缓 OA 进展,为研发防治 OA 的有效药物开辟新的思路并取得了一定研究成果。外泌体与靶细胞结合后可影响信号通路转导,调控细胞凋亡。Tofiño-Vian M 等^[20]研究发现脂肪组织来源的间充质干细胞分泌的外泌体可通过抑制 NO 通路,NO 及其产物表达下降,其诱导软骨细胞凋亡和抑制蛋白多糖和胶原的合成能力下降,从而缓解 OA 病变。此外,滑膜间充质干细胞分泌的外泌体富含 Wnt5a 和 Wnt5b,通过激活的 YAP,抑制 Wnt/ β -catenin 信号转导,减少包括转录因子 SOX9 基因表达,从而调控软骨细胞外基质相关基因表达和软骨细胞增殖迁移,促进软骨形成,维持软骨内稳态进而预防缓解 OA 病变^[31]。

3.5 影响 miRNA 表达及载体作用 微小 RNA(miRNA)是机体内非编码 RNA,是基因表达的关键转录后抑制因子。在细胞增殖分化及细胞凋亡中发挥重要作用。microRNA 与其靶基因转录的 mRNA 特异性结合,沉默表达的靶基因,或形成多个信号的相互作用网络^[32]。外泌体主要通过调节 microRNA 表达参与 OA 修复。来自成骨细胞的外泌体可表达 miR-503-3p,抑制破骨细胞生成^[33]。羊膜和脐带、骨髓来源的外泌体可改变 OA 鼠关节液中的众多 miRNA 表达水平,尤其是一些参与炎症反应调节的关键 miRNA 及其靶向沉默的多个炎症因子(下调 miR-221、miR-155、miR-181a,上调 miR-199b、miR-218、miR-148a、miR-135b、miR-203、miR-219、miR-299-5p 及 miR-302b 的表达),促进成骨细胞分化和骨细胞外基质合成与分泌,对 OA 具有显著的治疗效果^[34-36]。基因治疗 OA 具有非常良好的应用前景^[37]。滑膜关节相对孤立封闭的解剖结构为小分子疗法提供相对独特的环境,可以限制所输送分子的全身扩散。miRNA 通常在关节间隙内就会被降解,但是外泌体的递送可以通过保护这些小的 miRNA 不被破坏,从而改善 miRNA 的短期稳定性。通过向 OA 大鼠软骨细胞中转染 miR-25 的模拟物发现,过表达 miR-25 可抑制软骨细胞的凋亡^[38]。Tao SC 等^[31]体外试验发现,转染 miR-140-5p 的外泌体可促进软骨细胞增殖和迁移,而在体内,体内试验发现其可通过增强 SOX9 和蛋白聚糖的表

达,促进细胞外基质的合成,维持软骨内环境稳态,可缓解大鼠 OA 病情进展及改善预后。除了转运传递 miRNA,转导一些编码软骨细胞生长的重要细胞因子或转导抗炎因子,促进软骨再生及减轻炎症反应,也是一种颇有应用前景的 OA 基因治疗方案^[37]。此外,外泌体还可直接作为药物的天然载体,免疫细胞来源的外泌体能更好地避免免疫清除,延长外泌体在外周循环中的滞留时间,从而提高药物的疗效^[39]。因此,外泌体未来有可能作为药物的天然载体用于 OA 临床治疗。

4 外泌体在 OA 治疗中的应用前景

不同来源的外泌体其对 OA 的作用并不相同,但无论是加重 OA 病变还是缓解 OA 进程,外泌体对 OA 未来研究的潜力巨大。在 OA 治疗方面,外泌体对于手术创伤、药物诱导等各种 OA 动物模型均有明显缓解作用。随着细胞生物分子技术工程的发展,外泌体制备与纯化技术的革新,外泌体发挥生物效应机制的深入研究,外泌体有望成为 OA 临床治疗的新策略。

参考文献:

- [1] O'Neill TW, McCabe PS, McBeth J. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of osteoarthritis[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2018, 32(2): 312-326.
- [2] GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980—2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. Lancet, 2017, 390(10100): 1151-1210.
- [3] Lohmander LS, Hellot S, Dreher D, et al. Intraarticular sprifermin (recombinant human fibroblast growth factor 18) in knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66(7): 1820-1831.
- [4] Peck CN, Childs J, McLauchlan GJ. Inferior outcomes of total knee replacement in early radiological stages of osteoarthritis[J]. Knee, 2014, 21(6): 1229-1232.
- [5] Iraci N, Leonardi T, Gessler F, et al. Focus on Extracellular Vesicles: Physiological Role and Signalling Properties of Extracellular Membrane Vesicles [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(2): 171.
- [6] Zhang S, Chu WC, Lai RC, et al. Exosomes derived from human embryonic mesenchymal stem cells promote osteochondral regeneration[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2016, 24(12): 2135-2140.
- [7] Lawson C, Vicencio JM, Yellon DM, et al. Microvesicles and exosomes: new players in metabolic and cardiovascu-

- lar disease[J]. *J Endocrinol*, 2016, 228(2):R57-71.
- [8] Caldwell KL, Wang J. Cell-based articular cartilage repair: the link between development and regeneration[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(3):351-362.
- [9] Kato T, Miyaki S, Ishitobi H, et al. Exosomes from IL-1 β stimulated synovial fibroblasts induce osteoarthritic changes in articular chondrocytes [J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(4):R163.
- [10] Malda J, Boere J, van de Lest CH, et al. Extracellular vesicles - new tool for joint repair and regeneration[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(4):243-249.
- [11] Wang Y, Yu D, Liu Z, et al. Exosomes from embryonic mesenchymal stem cells alleviate osteoarthritis through balancing synthesis and degradation of cartilage extracellular matrix[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1):189.
- [12] Lai RC, Yeo RW, Lim SK. Mesenchymal stem cell exosomes[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2015, 40:82-88.
- [13] Mao G, Zhang Z, Hu S, et al. Exosomes derived from miR-92a-3p-overexpressing human mesenchymal stem cells enhance chondrogenesis and suppress cartilage degradation via targeting WNT5A[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1):247.
- [14] Li Z, Wang Y, Xiao K, et al. Emerging Role of Exosomes in the Joint Diseases[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(5):2008-2017.
- [15] Wahamaa H, Schierbeck H, Hreggvidsdottir HS, et al. High mobility group box protein 1 in complex with lipopolysaccharide or IL-1 promotes an increased inflammatory phenotype in synovial fibroblasts[J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(4):R136.
- [16] Anderson JD, Johansson HJ, Graham CS, et al. Comprehensive Proteomic Analysis of Mesenchymal Stem Cell Exosomes Reveals Modulation of Angiogenesis via Nuclear Factor-KappaB Signaling[J]. *Stem Cells*, 2016, 34(3):601-613.
- [17] Kim YJ, Yoo SM, Park HH, et al. Exosomes derived from human umbilical cord blood mesenchymal stem cells stimulates rejuvenation of human skin[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(2):1102-1108.
- [18] Cosenza S, Ruiz M, Toupet K, et al. Mesenchymal stem cells derived exosomes and microparticles protect cartilage and bone from degradation in osteoarthritis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):16214.
- [19] 叶春萍, 何凡, 沈翠华, 等. 抗骨增生胶囊联合鹿瓜多肽对骨关节炎血清 IL-1 β 、bFGF、TGF- β 及关节液 TIMP-1、SOD 水平的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(13):3185-3187.
- [20] Tofiño-Vian M, Guillén MI, Pérez Del Caz MD, et al. Extracellular Vesicles from Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Downregulate Senescence Features in Osteoarthritic Osteoblasts[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017:7197598.
- [21] 阮丽萍, 刘健, 叶文芳, 等. 中医健脾单元疗法对膝关节炎患者的生活质量、心肺功能的影响及免疫学机制研究[J]. *风湿病与关节炎*, 2015, 4(3):5-11.
- [22] Kinne RW, Liehr T, Beensen V, et al. Mosaic chromosomal aberrations in synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and other inflammatory joint diseases[J]. *Arthritis Res*, 2001, 3(5):319-330.
- [23] Kim SH, Lechman ER, Bianco N, et al. Exosomes derived from IL-10-treated dendritic cells can suppress inflammation and collagen-induced arthritis [J]. *J Immunol*, 2005, 174(10):6440-6448.
- [24] 杨向荣, 丁娟, 徐正阳, 等. 人脐带间充质干细胞来源分泌体的生物学特性研究[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2016, 45(2):154-159.
- [25] Zhang HG, Liu C, Su K, et al. A membrane form of TNF-alpha presented by exosomes delays T cell activation-induced cell death[J]. *J Immunol*, 2006, 176(12):7385-7393.
- [26] Hedlund M, Stenqvist AC, Nagaeva O, et al. Human placenta expresses and secretes NKG2D ligands via exosomes that down-modulate the cognate receptor expression: evidence for immunosuppressive function[J]. *J Immunol*, 2009, 183(1):340-351.
- [27] Hraha TH, Doremus KM, McIlwraith CW, et al. Autologous conditioned serum: the comparative cytokine profiles of two commercial methods (IRAP and IRAP II) using equine blood[J]. *Equine Vet J*, 2011, 43(5):516-521.
- [28] 张洪, 张阳德, 王大平, 等. Caspase-3、XIAP 在骨关节炎中的表达及意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2008, 18(3):325-327.
- [29] Park HW, Kim YC, Yu B, et al. Alternative Wnt Signaling Activates YAP/TAZ[J]. *Cell*, 2015, 162(4):780-794.
- [30] Li Y, Wu X, Jin X, et al. Enhancement of death receptor 4-mediated apoptosis and cytotoxicity in renal cell carcinoma cells by anisomycin[J]. *Anticancer Drugs*, 2017, 28(2):180-186.
- [31] Tao SC, Yuan T, Zhang YL, et al. Exosomes derived from miR-140-5p-overexpressing human synovial mesenchymal stem cells enhance cartilage tissue regeneration and prevent osteoarthritis of the knee in a rat model [J]. *Theranostics*, 2017, 7(1):180-195.
- [32] Baglio SR, Rooijers K, Koppers-Lalic D, et al. Human bone marrow- and adipose-mesenchymal stem cells secrete exosomes enriched in distinctive miRNA and tRNA species[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6:127.

二维码技术的应用是以学生扫码自主学习为主体,带教老师为主导的教学模式,带教老师在学生的学习过程中起着重要的监督、指引作用,否则学生可能会不学或少学,因此在学生入科时,必须让师生明确教学目标和教学安排,比如,入科当日学生必须扫码学习当天上传的二维码,以巩固入科教育的内容;入科一周内要扫码7项专科操作视频进行学习,并在工作中带教老师要不断检验学生的学习效果;充分利用微信、QQ等社交平台进行师生互动和管理^[14],包括解答学生的提问,如日常工作中遇见的问题,以及对视频学习中的异议解释等,也便于老师了解学生的学习进度。

综上所述,二维码作为新型的存储介质,携带的信息量大、体积小、成本低、制作简单,而且方便使用者将二维码存入手机,随时利用碎片时间进行学习巩固,新时代的大学生们喜欢创新,不再拘于传统的教学方法,将二维码应用于教学活动中,符合时代的发展要求,也推进了医院无纸化办公,节约了成本,助力了医院数字化的建设,值得临床应用并推广。

参考文献:

- [1] 王婷. 基于岗位胜任力的护士规范化培训模式构建与效果评价[D]. 南京:南京中医药大学,2018.
- [2] 陈立霜. 多元化教学模式在临床护理教学中的应用研究[J]. 右江民族医学院学报,2016,38(4):450-452.
- [3] 凌雅,马少勇,陆宇晴,等. 实习医院护生带教管理模式探讨[J]. 右江民族医学院学报,2017,39(5):408-410.
- [4] 欧阳惠娟,黄明福,李春艳,等. 新媒体辅助教学模式在手

术室护理教学中的应用[J]. 齐鲁护理杂志,2018,24(16):120-121.

- [5] 王益兰. “微课+翻转课堂”在手术室实习护生带教中应用的现状分析与实践研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2018.
- [6] 张海燕,赵勇,张洁冰,等. 手术室护理微课程在临床带教中的应用效果[J]. 中华现代护理杂志,2016(21):3090-3093.
- [7] 陈道翔. 二维码技术在医院信息化系统建设中的应用[J]. 中国医学教育技术,2018,32(3):314-316.
- [8] 白溢洋,谭薇,毕云霞,等. 分析二维码技术在高校教学中的应用[J]. 电脑知识与技术,2017,13(35):180-181.
- [9] 李英,张秋,陈云超. PBL教学法结合目标教学模式在护理本科生手术室实习教学中应用的效果评价[J]. 护士进修杂志,2018,33(16):1505-1508.
- [10] 李乐之,路潜. 外科护理学[M]. 6版. 北京:人民卫生出版社,2017:63-70.
- [11] Matthew B. Hoy. MOOCs 101: An Introduction to Massive Open Online Courses[J]. Medical Reference Services Quarterly,2014,33(1):85-91.
- [12] 吕文桃,高斌礼. 手术室护理实习生带教工作的研究探讨[J]. 内蒙古医科大学学报,2015,37(S2):152-154.
- [13] 费微,黄梅,朱光红. 翻转课堂联合微课对手术室护理教学质量及实习护生自我概念的影响[J]. 当代医学,2019,25(4):178-180.
- [14] 韦利菊,莫喜萍,梁惠芳. 移动飞信在临床护理教学管理中的应用效果[J]. 右江民族医学院学报,2013,35(1):106-107.

收稿日期:2019-03-25;修回日期:2019-04-17

(上接第345页)

- [33] Chen C, Cheng P, Xie H, et al. MiR-503 regulates osteoclastogenesis via targeting RANK[J]. J Bone Miner Res,2014,29(2):338-347.
- [34] Zhu J, Wang FL, Wang HB, et al. TNF- α mRNA is negatively regulated by microRNA-181a-5p in maturation of dendritic cells induced by high mobility group box-1 protein[J]. Sci Rep,2017,7(1):12239.
- [35] Xu JF, Yang GH, Pan XH, et al. Altered microRNA expression profile in exosomes during osteogenic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. PLoS One,2014,9(12):e114627.
- [36] Cheng P, Chen C, He HB, et al. miR-148a regulates oste-

oclastogenesis by targeting V-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog B[J]. J Bone Miner Res,2013,28(5):1180-1190.

- [37] Wang R, Xu B, Xu H. TGF- β 1 promoted chondrocyte proliferation by regulating Sp1 through MSC-exosomes derived miR-135b[J]. Cell Cycle,2018,17(24).
- [38] 吴寒松,黄世福,黎腾,等. MicroRNA-25对大鼠骨关节炎软骨细胞增殖和凋亡调节作用[J]. 科学技术与工程,2016,16(33):160-164,170.
- [39] Haney MJ, Klyachko NL, Zhao Y, et al. Exosomes as drug delivery vehicles for Parkinson's disease therapy[J]. J Control Release,2015,207:18-30.

收稿日期:2018-12-27;修回日期:2019-03-11