

间充质干细胞来源外泌体治疗骨关节炎的研究进展

Research advances in mesenchymal stem cell-derived exosomes for the treatment of osteoarthritis

赵吉逢¹, 高伟宸¹, 王晓乐² 综述, 李牧真³, 齐尚锋² 审校

ZHAO Ji-feng, GAO Wei-chen, WANG Xiao-le, LI Mu-zhen, QI Shang-feng

摘要:目前尚无治愈骨关节炎的方法,传统治疗策略主要集中于延缓疾病进程、改善关节疼痛症状方面。间充质干细胞来源外泌体因可以介导细胞间信号转导、传递 mRNA 在内的多种生物活性物质,其在治疗骨关节炎方面受到越来越多的关注。该文就间充质干细胞来源外泌体在促进软骨细胞的增殖并抑制其凋亡、促进软骨细胞外基质的合成并抑制其降解、修复软骨细胞中损伤的线粒体、抑制炎性细胞因子的表达、促进 M2 型巨噬细胞极化、调控自噬等方面治疗骨关节炎的研究进展进行综述,为间充质干细胞来源外泌体的后续研究提供参考。

关键词: 间充质干细胞; 外泌体; 骨关节炎**Key words:** mesenchymal stem cell; exosomes; osteoarthritis**中图分类号:** R 684.3; R 318 **文献标识码:** A **文章编号:** 1008-0287(2024)06-0896-06

骨关节炎(OA)是一种由关节组织修复和破坏之间不平衡引起并最终导致滑膜关节结构破坏和失效的慢性疾病,以关节软骨的进行性损伤、软骨下骨

和周围滑膜结构损伤为主要特征^[1-2]。OA 常导致患者关节疼痛、功能丧失,并降低了生活质量^[3]。研究^[4]表明,从 1990 年到 2019 年,OA 导致残疾的人群增加了 114.5%,且其患病率随着年龄的增长而升高。细胞因子、基质金属蛋白酶(MMP)、信号通路、软骨细胞衰老、凋亡与自噬等均直接或间接参与 OA 的发展。目前,临床主要采用药物及手术治疗 OA,且主要集中于缓解患者疼痛症状、改善患者关节功能上,但并不能改善患者的软骨损伤。间充质干细胞(MSCs)因具有自我更新及多项分化潜能等特性,在治疗 OA 方面受到越来越多的关注^[5]。但随着研究的深入,学者们逐渐认识到 MSCs 主要通过旁分泌机制,特别是通过释放外泌体发挥其促进软骨修复及免疫调节等作用^[6]。本文从间充质

基金项目:山东省卫健委中医药科技项目(编号:2021Q080、Q2022063)

作者单位:山东中医药大学¹第一临床医学院,³ 针灸推拿学院,山东 济南 250014

² 山东中医药大学附属医院运动损伤骨科,山东 济南 250014

作者简介:赵吉逢,男,硕士生,主要从事骨关节炎、运动医学研究, E-mail: 865670336@qq.com;

齐尚锋,男,博士,主任医师,博士生导师,通讯作者,主要从事骨关节炎、运动医学及创伤骨科研究, E-mail: sdqsf@126.com

的研究进展[J]. 中国医药导刊,2021,23(2):86-90.

[2] ZHU W, MA X Y, GOU M L, et al. 3D printing of functional biomaterials for tissue engineering[J]. Curr Opin Biotechnol, 2016, 40:103-112.

[3] PENG W M, LIU Y F, JIANG X F, et al. Bionic mechanical design and 3D printing of novel porous Ti6Al4V implants for biomedical applications[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2019, 20(8):647-659.

[4] SHI J, YANG J, ZHU L, et al. A porous scaffold design method for bone tissue engineering using triply periodic minimal surfaces[J]. IEEE Access, 2018, 6:1015-1022.

[5] DONG Z F, ZHAO X. Application of TPMS structure in bone regeneration[J]. Eng Regen, 2021, 2:154-162.

[6] 施建平. 面向骨植入体 3D 打印的多孔结构构建研究[D]. 南京:东南大学,2018.

[7] 刘庆波, 苏知杨, 王恒峰, 等. 三周期极小化曲面单元结构骨小梁假体的生物力学性能[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(15):2297-2301.

[8] HUA S B, YUAN X, WU J M, et al. Digital light processing porous TPMS structural HA & akermanite bioceramics with optimized performance for cancellous bone repair[J]. Ceram Int, 2022, 48(3):3020-3029.

[9] ASBAI-GHOUDAN R, RUIZ DE GALARRETA S, RODRIGUEZ-FLOREZ N. Analytical model for the prediction of permeability of triply periodic minimal surfaces[J]. J Mech Behav Biomed Mater, 2021, 124:104804.

[10] 颜继英. 不同材料赋值下股骨静力学有限元模型的力学仿真分析[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(9):1390-1394.

(接收日期:2024-05-02)

干细胞来源外泌体 (MSC-Exos) 概述、MSC-Exos 治疗 OA 的机制及研究进展进行综述, 以期为后续研究提供参考。

1 MSCs 及 MSC-Exos 概述

MSCs 可以从多种成人组织中分离出来, 除了具有向软骨细胞分化的能力外, 还可以通过旁分泌机制调节具有免疫抑制和抗炎特性^[7]。尽管 MSCs 在软骨修复中有治疗作用, 但基于细胞移植的疗法在扩增、储存和生产标准化等方面都存在技术劣势^[8]。而 MSCs 通过旁分泌机制产生包括外泌体在内的细胞外囊泡可以起到相当于 MSCs 大部分的治疗作用^[9]。MSC-Exos 是一类直径为 40 ~ 160 nm 且具有双层膜结构的脂质囊泡, 是细胞外囊泡的一种亚型^[6]。大多数情况下, MSC-Exos 通过传递其携带的蛋白质、脂质、核酸 (mRNA、miRNA、LncRNA 等)、促炎及抗炎细胞因子等内容物发挥生物学效应, 具有体积小、无毒性、低免疫原性、对靶器官有合适的趋向性、生物相容性好等优点^[10-11]。MSC-Exos 可以通过 3 种方式将其内容物运送到受体细胞: 内吞作用、直接膜融合和受体-配体结合。与 MSCs 相比, MSC-Exos 没有细胞结构, 具有高度稳定性和非致癌性, 且更容易储存和运输^[12]。因此, MSC-Exos 作为一种无细胞治疗 OA 的方法得到了广泛地研究。

2 MSC-Exos 治疗 OA 的作用机制

2.1 促进软骨修复

2.1.1 促进软骨细胞的增殖并抑制其凋亡 关节软骨被破坏是大多数 OA 的特征, 而软骨细胞是关节软骨中唯一的细胞类型。研究^[13]表明, 相较于正常的关节软骨, 早期和晚期 OA 关节软骨中凋亡细胞的数量显著增加。MSC-Exos 促进软骨细胞的增殖并抑制其凋亡的作用为关节软骨的再生提供了新的治疗途径。Tao et al^[14]研究发现, 滑膜 MSC-Exos (SMSC-Exos) 中的 Wnt5a 蛋白和 Wnt5b 蛋白通过 Wnt-Yes 相关蛋白 (YAP)/TAZ 信号通路激活 YAP, 从而增强软骨细胞增殖和迁移能力, 同时抑制软骨细胞外基质的分泌。Liu et al^[15]发现, 人骨髓 MSC-Exos (hMSC-Exos) 在胶原酶诱导小鼠 OA 模型分离的软骨细胞中上调了软骨形成基因 II 型胶原 $\alpha 1$ (COL2A1) 和聚集蛋白聚糖 (Aggrecan) 的表达, 下调了软骨细胞肥大标志物 MMP-13 和 Runt 相关转录因子 2 (Runx2) 的表达; 进一步体外实验发现, hM-

SC-Exos 中的 LncRNA KLF3-AS1 作为竞争性内源 RNA 通过海绵机制吸附 miR-206 促进软骨细胞中 GIT1 基因的表达, 从而促进软骨细胞增殖、抑制软骨细胞凋亡, 减轻白细胞介素 (IL)-1 β 诱导的 OA 软骨细胞的损伤。He et al^[16]采用骨髓 MSC-Exos (BMSC-Exos) 干预用 IL-1 β 处理软骨细胞建立 OA 的体外模型时, BMSC-Exos 减弱了其转化生长因子和增殖细胞核抗原表达的下调以及凋亡标志物胱天蛋白酶 3 表达的上调, 减弱了 IL-1 β 对软骨细胞增殖和迁移的抑制作用。Jin et al^[17]以前交叉韧带横断和内侧半月板去稳定化手术诱导大鼠 OA 模型为研究对象, 发现 BMSC-Exos 的干预降低了软骨下骨重塑的程度, 提高了 OA 大鼠的骨小梁体积分数、骨小梁数量和连接密度, 减轻了关节损伤; 进一步研究发现, BMSC-Exos 可以通过 LncRNA MEG-3 下调血小板反应蛋白解整合素金属肽酶 5 (ADAMTS5) 的表达来上调 MMP-13 和 II 型胶原蛋白 (Collagen II) 的表达, 抑制 IL-1 β 诱导的软骨细胞衰老和凋亡。Lei et al^[18]发现, 鹿茸 MSC-Exos 可以通过促进细胞分裂和抑制衰老的相关炎症来延缓人类干细胞衰老, 并可减轻前交叉韧带横断手术诱导 OA 小鼠模型中的软骨退化。

2.1.2 促进软骨细胞外基质的合成并抑制其降解

软骨细胞外基质的降解是 OA 软骨组织损伤的特征性改变之一^[19]。软骨细胞外基质占关节软骨的 95%, 是由蛋白聚糖类、胶原蛋白、水、矿物质和纤维蛋白等组成的复杂网络, 它赋予了关节软骨生物力学性能^[20]。关节软骨细胞合成和分解代谢活动的不平衡导致软骨细胞外基质分解代谢的增加是 OA 发生、发展的关键因素^[21-22]。MSC-Exos 可以通过参与对软骨细胞外基质稳态的调节改善 OA 的进展。Tao et al^[14]发现, 过表达 miR-140-5p 的 SMSC-Exos 可以通过 miR-140-5p 靶向抑制 v-ral 猴白血病病毒癌基因同系物 A, 上调软骨基质合成指标 SOX9、聚集蛋白聚糖 (ACAN) 和 Collagen II 的表达, 成功解除 SMSC-Exos 对软骨细胞外基质分泌的抑制。Wang et al^[23]发现, 胚胎 MSC-Exos 在 IL-1 β 处理的 OA 软骨细胞中, 通过增加 Collagen II 的合成和降低 ADAMTS5 表达来维持软骨细胞表型, 关节腔内注射胚胎 MSC-Exos 有效阻止了小鼠 OA 模型中软骨破坏的进展, 证明胚胎 MSC-Exos 通过平衡软骨细胞外基质的合成与降解, 对 OA 发挥有益的治疗作用。Mao et al^[24]研究发现, hMSC-Exos 中的 miR-92a-3p 可以在体外靶向抑制 Wnt5a 调节软骨

发育和稳态,并促进软骨基质蛋白如 Aggrecan、COL2A1、软骨寡聚基质蛋白、SOX9 的表达。Zhang et al^[25]采用人胚胎 MSC-Exos 干预 IL-1 β 诱导 OA 软骨细胞,发现外泌体中的多功能跨膜糖蛋白 CD73 在实验中部分通过腺苷受体激活蛋白激酶 B (AKT)、细胞外调节蛋白激酶(ERK)和腺苷单磷酸依赖蛋白激酶磷酸化,增加 IL-1 β 处理软骨细胞中硫酸化糖胺聚糖的合成,同时抑制一氧化氮和 MMP13 的产生,恢复基质稳态。Chen et al^[26]的研究显示,hMSC-Exos 中的 miR-136-5p 在软骨细胞中通过降低 E74 样因子 3 表达,增加 Collagen II、Aggrecan 和 SOX9 的表达水平,从而促进了软骨细胞的迁移并抑制了软骨退化。Yan et al^[27]在体内和体外实验中发现,脐带 MSC-Exos 中的 LncRNA h19 作为竞争性内源 RNA 通过直接抑制 miR-29b-3p 上调叉头框蛋白 O3 的表达,以增加 Collagen II、Aggrecan 和 SOX9 的表达水平,降低 MMP13、ADAMTS5 和 Runx2 的表达水平,从而促进软骨细胞迁移、基质分泌。王宪峰等^[28]在前者研究基础上发现,过表达 LncRNA H19 的脐带 MSC-Exos 中,LncRNA H19 通过靶向抑制 miR-29b-3p,从而上调转化生长因子(TGF)- β 1 及 Smad3 的 mRNA 和蛋白水平,以促进软骨细胞的再生和基质的分泌。

不同种类的 MSC-Exos 对软骨细胞外基质的治疗作用也存在差异。Zhu et al^[29]对诱导多能干细胞来源的 MSC-Exos (iMSC-Exos) 和 SMSC-Exos 治疗 OA 的效果进行比较,在体外划痕实验中 iMSC-Exos 对人软骨细胞迁移和增殖的刺激作用更强;在外泌体干预胶原酶诱导的小鼠 OA 模型体内实验中,iMSC-Exos 组相较于 SMSC-Exos 组表现出中等程度的表面不规则性、表面纤维化、蛋白聚糖的丢失和表浅区软骨丢失的软骨组织,呈现出表面光滑、细胞组织规则、蛋白多糖含量正常的典型透明质特征,提示在软骨修复方面 iMSC-Exos 比 SMSC-Exos 具有更好的治疗效果。

2.1.3 修复软骨细胞中损伤的线粒体 研究^[30]表明,线粒体在软骨细胞衰老、细胞凋亡等过程中发挥关键调控作用,OA 往往伴随着线粒体功能障碍。OA 软骨细胞中线粒体功能受损,软骨细胞失去代谢灵活性,导致软骨细胞凋亡增加和 Collagen II 分泌减少^[31]。Chen et al^[32]认为,BMSC-Exos 可以为软骨细胞提供线粒体蛋白,恢复受损线粒体的正常形态,抑制线粒体中活性氧的产生,增加线粒体的质量和线粒体 DNA 的含量,恢复线粒体功能,从而恢

复软骨细胞合成的代谢。Qi et al^[33]研究发现,兔 BMSC-Exos 可以部分通过抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶和 ERK1/2 的磷酸化以及刺激 AKT 信号通路的磷酸化、恢复线粒体膜电位等途径减少 IL-1 β 诱导的软骨细胞凋亡。

2.2 抗炎及免疫调控作用

2.2.1 抑制炎性细胞因子的表达 OA 的发展过程中,炎性细胞因子可以通过刺激软骨细胞产生分解代谢酶,进而增加基质降解,加速 OA 进展^[34]。除了在炎症中的关键作用外,炎性细胞因子还通过血管生成和趋化作用参与 OA 的发病机制^[35]。Huang et al^[36]以前交叉韧带横断手术构建的小鼠 OA 为实验模型,发现 BMSC-Exos 中的 miR-206 可以通过降低 OA 小鼠骨组织中的肿瘤坏死因子(TNF)- α 、IL-1 β 和 IL-6 的水平而缓解炎症。Luo et al^[37]研究发现,人脱落乳牙牙髓 MSC-Exos 中的 miR-100-5p,可在体外实验中抑制 IL-1 β 诱导的 OA 软骨细胞中的炎症因子 IL-6 和 IL-8 以及基质金属蛋白酶 MMP1、MMP3、MMP9、MMP13 和 ADAMTS5 的表达,进一步研究并发现,miR-100-5p 的炎症抑制功能是通过减弱哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)的表达介导的。Jin et al^[38]课题组在采用含 miR-9-5p 的 BMSC-Exos 干预前交叉韧带及内侧副韧带横断法建立的大鼠 OA 模型时发现,外泌体中的 miR-9-5p 可通过负调控黏结蛋白聚糖-1,降低关节滑液 IL-1、IL-6、TNF- α 、C-反应蛋白等炎症因子和一氧化氮、丙二醛、一氧化氮合酶(iNOS)、环氧化酶-2 等氧化应激损伤指标的水平,上调超氧化物歧化酶水平,从而起到抗炎和软骨保护作用。Zhao et al^[39]研究发现,脂肪 MSC-Exos 与活化的滑膜成纤维细胞共培养时,其下调了促炎性标志物 IL-6、核因子 κ B 和 TNF- α 的表达,而上调了抗炎性细胞因子 IL-10 的表达。Zhou et al^[40]发现,hMSC-Exos 在体外实验中可能通过抑制 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、多功能蛋白聚糖、MMP-13、丝裂原活化蛋白激酶和核因子 κ B 表达水平进而抑制炎症反应。Jiang et al^[41]发现,大鼠 BMSC-Exos 在体外实验中可通过降低 IL-1 β 诱导的 OA 软骨细胞的炎症因子 TNF- α 和 IL-6 的水平来抑制其炎症反应。Li et al^[42]研究发现,脂肪 MSC-Exos 中的 miR-93-5P 可以显著下调 IL-1 β 诱导的 OA 软骨细胞中的促炎因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 和 iNOS 的表达。Dong et al^[43]以 IL-1 β 诱导的大鼠 OA 软骨细胞为体外实验对象,采用大鼠 BMSC-Exos 进行干预,发现外泌体中含有的 miR-127-3p 靶向抑

制软骨细胞中 CDH11 的表达,从而阻断 Wnt/ β -连环蛋白通路的激活,下调软骨细胞中 IL-6、TNF- α 的表达,减轻 OA 中软骨细胞的损伤。

2.2.2 促进 M2 型巨噬细胞极化 巨噬细胞能够抵御病原体、维持组织稳态、提供组织微环境所需的促炎或抗炎信号^[44]。巨噬细胞可大致分为经典激活的 M1 型巨噬细胞和替代性激活的 M2 型巨噬细胞。在 OA 的发展过程中,M1 型巨噬细胞通过释放炎症细胞因子、趋化因子等方式促进 OA 的发展;而 M2 型巨噬细胞通过释放抗炎因子和分泌转化生长因子等逆转炎症过程^[45]。因此,MSC-Exos 促进 M2 型巨噬细胞极化可能是有效治疗 OA 的措施。Zhang et al^[46] 研究发现,人胚胎干细胞来源 MSC-Exos 可以增加大鼠软骨缺损部位的 M2 型巨噬细胞的浸润程度,同时减少 M1 型巨噬细胞的浸润程度。Zhang et al^[47] 发现,关节腔内注射 BMSC-Exos 可以促进大鼠 OA 模型的滑膜巨噬细胞从 M1 型向 M2 型转化,抑制炎症因子的释放,减少滑膜炎性细胞的浸润和关节软骨损伤;在体外实验中,BMSC-Exos 可以促进脂多糖诱导的小鼠单核巨噬细胞白血病细胞从 M1 型向 M2 型转化,抑制炎症细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 及 IL-6 的分泌,增强抗炎细胞因子 IL-10 的分泌。Zavatti et al^[48] 的研究小组以佛波酯诱导人单核细胞白血病分化的巨噬细胞为实验对象,在与 M1 型和 M2 型亚群的极化介质孵育的过程中,羊水 MSC-Exos 的干预限制了 M1 型巨噬细胞极化,降低了 M1 型巨噬细胞标志物 CD86、iNOS、IL-1R1 的表达,增加了 M2 型巨噬细胞标志物 CD163、精氨酸酶 1、TGF- β 的表达。同时,也提高了未刺激活化的巨噬细胞中抗炎因子的产生。邢逸等^[49] 以 M1 型巨噬细胞为实验对象,发现 BMSC-Exos 可降低巨噬细胞 iNOS 的表达,上调精氨酸酶 1 表达,说明其可通过调控 M1 型巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞极化来改善炎症微环境。Wang et al^[50] 在研究中发现,TGF- β 1 刺激 BMSC-Exos 中的 miR-135b 可以通过抑制丝裂原活化蛋白激酶 6 的表达降低滑膜中 M1 型巨噬细胞的比例,增加 M2 巨噬细胞的比例,促进 M2 型巨噬细胞极化,从而抑制软骨组织的降解。

2.2.3 调节自噬 自噬是一种自我降解的过程,它通过靶向降解功能失调的细胞器、细胞内的微生物和致病蛋白维持细胞和机体稳态^[51-52]。自噬作为一种适应性反应,在 OA 的早期可以减少细胞死亡,但随着 OA 的发展,过度的自噬也可能引起细胞死亡^[53]。Wu et al^[54] 通过研究发现,在体外实验中人

髌下脂肪垫 MSC-Exos 中的 miR-100-5p 通过抑制 mTOR 信号通路增加了 IL-1 β 处理的软骨细胞中自噬过程特征蛋白微管相关蛋白轻链(LC)3-II 的水平,并促进了典型的自噬底物 SQSTM1/p62 的降解,从而增强保护性自噬水平,调控软骨细胞分解代谢。Tang et al^[55] 用晚期糖基化终产物处理大鼠软骨细胞以诱导细胞损伤,骨髓 MSC-Exos 通过下调诱导动力蛋白相关蛋白 1 的表达,提高了 LC3-II/LC3-I 和自噬调节因子 Beclin-1 的表达,促进了晚期糖基化终产物处理的软骨细胞中的自噬。Meng et al^[56] 以 IL-1 β 诱导的 OA 组软骨细胞为研究对象,发现脂肪 MSC-Exos 中的 miR-429 通过靶向抑制椎骨蛋白 II 的表达,上调自噬效应蛋白 Beclin 1、LC3-II/I 表达水平,促进自噬以改善软骨损伤。

与之相反,Wen et al^[57] 的课题组发现,BMSC-Exos 中的 Lnc RNA KLF3-AS1 通过靶向 YBX1 基因激活磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/AKT/mTOR 信号通路,降低了 IL-1 β 诱导的 OA 小鼠软骨细胞中 LC3-II/LC3-I 的表达,增强了 SQSTM1/p62 的表达,从而抑制软骨细胞的自噬水平。Li et al^[42] 研究发现,脂肪 MSCs-Exos 中的 miR-93-5p 通过靶向抑制血小板反应蛋白解整合素金属肽酶 9 的表达以激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,从而抑制 IL-1 β 诱导的 OA 软骨细胞的自噬和凋亡。

3 总结与展望

目前,OA 的手术及药物治疗多以缓解疼痛为主,并不能逆转 OA 的进程,无法促进缺损软骨的再生。MSC-Exos 作为治疗 OA 的一种新的无细胞疗法备受研究者的关注。MSC-Exos 主要通过介导细胞间信号转导及转运相关生物活性物质等方式促进软骨细胞增殖、促进软骨细胞外基质合成、修复损伤的线粒体、抑制炎症细胞因子的表达、促进 M2 型巨噬细胞极化、调控自噬,从而对 OA 起到治疗作用。

但目前关于 MSC-Exos 治疗 OA 的研究多处于早期阶段,其相关作用机制尚未完全清楚。研究者选取的 MSCs 来源多集中于骨髓、滑膜、脂肪等关节相关组织,也有研究者选择脐带、羊水甚至鹿茸等更容易获取的非关节组织。大多数的研究多集中于单一 MSC-Exos 的具体作用机制,而缺少不同种类 MSC-Exos 对 OA 治疗效果比较。因研究者使用的 MSCs 种类、外泌体富集提纯方法、外泌体实验剂量以及实验动物造模方法差异较大,导致现有的相关数据缺乏可比性。因此,建立标准化的实验流程、

继续探索 MSC-Exos 治疗 OA 的相关作用机制、比较不同种类 MSC-Exos 治疗效果的差异,将有助于后续研究的开展。

参考文献:

[1] HUNTER D J, BIERMA-ZEINSTRAS S. Osteoarthritis[J]. *Lancet*, 2019, 393(10182): 1745 – 1759.

[2] GIORGINO R, ALBANO D, FUSCO S, et al. Knee osteoarthritis; Epidemiology, pathogenesis, and mesenchymal stem cells: What else is new? An update[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6405.

[3] ABRAMOFF B, CALDERA F E. Osteoarthritis[J]. *Med Clin N Am*, 2020, 104(2): 293 – 311.

[4] LONG H B, LIU Q, YIN H Y, et al. Prevalence trends of site-specific osteoarthritis from 1990 to 2019: Findings from the global burden of disease study 2019[J]. *Arthritis Rheumatol Hoboken N J*, 2022, 74(7): 1172 – 1183.

[5] 王华. 间充质干细胞及其来源的胞外囊泡[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2023, 39(3): 354 – 363.

[6] GERAMI M H, KHORRAM R, RASOOLZADEGAN S, et al. Emerging role of mesenchymal stem/stromal cells (MSCs) and MSCs-derived exosomes in bone- and joint-associated musculoskeletal disorders: A new frontier[J]. *Eur J Med Res*, 2023, 28(1): 1 – 19.

[7] CHANG Y H, WU K C, HARN H J, et al. Exosomes and stem cells in degenerative disease diagnosis and therapy[J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(3): 349 – 363.

[8] KIM Y G, CHOI J, KIM K. Mesenchymal stem cell-derived exosomes for effective cartilage tissue repair and treatment of osteoarthritis[J]. *Biotechnol J*, 2020, 15(12): e2000082.

[9] ABREU H, CANCIANI E, RAINERI D, et al. Extracellular vesicles in musculoskeletal regeneration: Modulating the therapy of the future[J]. *Cells*, 2021, 11(1): 43.

[10] KALLURI R, LEBLEU V S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. *Science*, 2020, 367(6478): 6977.

[11] KAO C Y, PAPOUTSAKIS E T. Extracellular vesicles: Exosomes, microparticles, their parts, and their targets to enable their biomanufacturing and clinical applications[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2019, 60: 89 – 98.

[12] WANG S, LEI B Y, ZHANG E, et al. Targeted therapy for inflammatory diseases with mesenchymal stem cells and their derived exosomes: From basic to clinics[J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 17: 1757 – 1781.

[13] YAO Q, WU X H, TAO C, et al. Osteoarthritis: Pathogenic signaling pathways and therapeutic targets[J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2023, 8: 56.

[14] TAO S C, YUAN T, ZHANG Y L, 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.

[15] LIU Y B, LIN L P, ZOU R, et al. MSC-derived exosomes promote

proliferation and inhibit apoptosis of chondrocytes via lncRNA-KLF3-AS1/miR-206/GIT1 axis in osteoarthritis[J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(21/22): 2411 – 2422.

[16] HE L, HE T W, XING J H, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes protect cartilage damage and relieve knee osteoarthritis pain in a rat model of osteoarthritis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 276.

[17] JIN Y, XU M, ZHU H, et al. Therapeutic effects of bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes on osteoarthritis[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(19): 9281 – 9294.

[18] LEI J H, JIANG X Y, LI W, et al. Exosomes from antler stem cells alleviate mesenchymal stem cell senescence and osteoarthritis[J]. *Protein Cell*, 2022, 13(3): 220 – 226.

[19] SHI Y Y, HU X Q, CHENG J, et al. A small molecule promotes cartilage extracellular matrix generation and inhibits osteoarthritis development[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1914.

[20] UPADHYAY U, KOLLA S, CHELLURI L K. Extracellular matrix composition analysis of human articular cartilage for the development of organ-on-a-chip[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 667: 81 – 88.

[21] GUILAK F, NIMS R J, DICKS A, et al. Osteoarthritis as a disease of the cartilage pericellular matrix[J]. *Matrix Biol*, 2018, 71/72: 40 – 50.

[22] KARAMANOS N K, THEOCHARIS A D, PIPERIGKOU Z, et al. A guide to the composition and functions of the extracellular matrix[J]. *FEBS J*, 2021, 288(24): 6850 – 6912.

[23] WANG Y F, YU D S, LIU Z M, 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.

[24] MAO G P, ZHANG Z J, 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.

[25] ZHANG S P, TEO K Y W, CHUAH S J, et al. MSC exosomes alleviate temporomandibular joint osteoarthritis by attenuating inflammation and restoring matrix homeostasis[J]. *Biomaterials*, 2019, 200: 35 – 47.

[26] CHEN X, SHI Y Y, XUE P, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNA-136-5p inhibits chondrocyte degeneration in traumatic osteoarthritis by targeting ELF3[J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1): 256.

[27] YAN L T, LIU G J, WU X. The umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomal lncRNA H19 improves osteochondral activity through miR-29b-3p/FoxO3 axis[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(1): e255.

[28] 王宪峰, 王锐, 孙晗, 等. 脐带间充质干细胞外泌体 lncRNA H19 修复软骨损伤的机制[J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28(1): 20 – 25.

[29] ZHU Y, WANG Y C, ZHAO B Z, 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): 1 – 11.
- [30] 陈欣, 刘建军, 谢兴文, 等. 软骨细胞线粒体功能异常对骨关节炎发病机制的研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2023, 29 (6): 875 – 880.
- [31] LIU H, LI Z Y, CAO Y P, et al. Effect of chondrocyte mitochondrial dysfunction on cartilage degeneration: A possible pathway for osteoarthritis pathology at the subcellular level [J]. *Mol Med Report*, 2019: 3308 – 3316.
- [32] CHEN P F, ZHENG L, WANG Y Y, et al. Desktop-stereolithography 3D printing of a radially oriented extracellular matrix/mesenchymal stem cell exosome bioink for osteochondral defect regeneration [J]. *Theranostics*, 2019, 9 (9): 2439 – 2459.
- [33] QI H, LIU D P, XIAO D W, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells inhibit mitochondrial dysfunction-induced apoptosis of chondrocytes via p38, ERK, and Akt pathways [J]. *Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2019, 55 (3): 203 – 210.
- [34] WOODDELL-MAY J E, SOMMERFELD S D. Role of inflammation and the immune system in the progression of osteoarthritis [J]. *J Orthop Res*, 2020, 38 (2): 253 – 257.
- [35] ROGOVEANU O, CALINA D, CUCU M H, et al. Association of cytokine gene polymorphisms with osteoarthritis susceptibility [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16 (3): 2659 – 2664.
- [36] HUANG Y J, ZHANG X M, ZHAN J D, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-206 promotes osteoblast proliferation and differentiation in osteoarthritis by reducing *Elf3* [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25 (16): 7734 – 7745.
- [37] LUO P, JIANG C, JI P, et al. Exosomes of stem cells from human exfoliated deciduous teeth as an anti-inflammatory agent in temporomandibular joint chondrocytes via miR-100-5p/mTOR [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10 (1): 216.
- [38] JIN Z, REN J A, QI S L. Exosomal miR-9-5p secreted by bone marrow-derived mesenchymal stem cells alleviates osteoarthritis by inhibiting syndecan-1 [J]. *Cell Tissue Res*, 2020, 381 (1): 99 – 114.
- [39] ZHAO C, CHEN J Y, PENG W M, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells promote chondrogenesis and suppress inflammation by upregulating miR-145 and miR-221 [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21 (4): 1881 – 1889.
- [40] ZHOU L P, YE H W, LIU L Z, et al. Human bone mesenchymal stem cell-derived exosomes inhibit IL-1 β -induced inflammation in osteoarthritis chondrocytes [J]. *Cell J*, 2021, 23 (4): 485 – 494.
- [41] JIANG K, JIANG T, CHEN Y, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes modulate chondrocyte glutamine metabolism to alleviate osteoarthritis progression [J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021: 2979124.
- [42] LI Y C, DUAN J J, LIN W C, et al. Exosomal miR-93-5p regulated the progression of osteoarthritis by targeting *ADAMTS9* [J]. *Open Med*, 2023, 18 (1): 20230668.
- [43] DONG J S, LI L, FANG X, et al. Exosome-encapsulated microRNA-127-3p released from bone marrow-derived mesenchymal stem cells alleviates osteoarthritis through regulating *CDH11*-mediated Wnt/ β -catenin pathway [J]. *J Pain Res*, 2021, 14: 297 – 310.
- [44] WU C L, HARASYMOWICZ N S, KLIMAK M A, et al. The role of macrophages in osteoarthritis and cartilage repair [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28 (5): 544 – 554.
- [45] ZHANG H Y, LIN C X, ZENG C, et al. Synovial macrophage M1 polarisation exacerbates experimental osteoarthritis partially through R-spondin-2 [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77 (10): 1524 – 1534.
- [46] ZHANG S P, CHUAH S J, LAI R C, et al. MSC exosomes mediate cartilage repair by enhancing proliferation, attenuating apoptosis and modulating immune reactivity [J]. *Biomaterials*, 2018, 156: 16 – 27.
- [47] ZHANG J Y, RONG Y L, LUO C Y, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes prevent osteoarthritis by regulating synovial macrophage polarization [J]. *Aging*, 2020, 12 (24): 25138 – 25152.
- [48] ZAVATTI M, BERETTI F, CASCIARO F, et al. Comparison of the therapeutic effect of amniotic fluid stem cells and their exosomes on monoiodoacetate-induced animal model of osteoarthritis [J]. *Biofact*, 2020, 46 (1): 106 – 117.
- [49] 邢逸, 窦一鸣, 王敏, 等. 骨髓间充质干细胞来源外泌体对炎症微环境中巨噬细胞表型及软骨细胞的调控作用 [J]. *天津医药*, 2022, 50 (4): 343 – 349.
- [50] WANG R, XU B. TGF- β 1-modified MSC-derived exosomal miR-135b attenuates cartilage injury via promoting M2 synovial macrophage polarization by targeting *MAPK6* [J]. *Cell Tissue Res*, 2021, 384 (1): 113 – 127.
- [51] LEVINE B, KROEMER G. Biological functions of autophagy genes: A disease perspective [J]. *Cell*, 2019, 176 (1/2): 11 – 42.
- [52] KLIONSKY D J, PETRONI G, AMARAVADI R K, et al. Autophagy in major human diseases [J]. *EMBO J*, 2021, 40 (19): e108863.
- [53] DUAN R, XIE H, LIU Z Z. The role of autophagy in osteoarthritis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 608388.
- [54] WU J Y, KUANG L, CHEN C, et al. miR-100-5p-abundant exosomes derived from infrapatellar fat pad MSCs protect articular cartilage and ameliorate gait abnormalities via inhibition of mTOR in osteoarthritis [J]. *Biomaterials*, 2019, 206: 87 – 100.
- [55] TANG S, TANG T, GAO G C, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes inhibit chondrocyte apoptosis and the expression of MMPs by regulating Drp1-mediated mitophagy [J]. *Acta Histochem*, 2021, 123 (8): 151796.
- [56] MENG C Y, NA Y Y, HAN C X, et al. Exosomal miR-429 derived from adipose-derived stem cells ameliorated chondral injury in osteoarthritis via autophagy by targeting *FEZ2* [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 120: 110315.
- [57] WEN C Y, LIN L P, ZOU R, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosome mediated long non-coding RNA *KLF3-AS1* represses autophagy and apoptosis of chondrocytes in osteoarthritis [J]. *Cell Cycle*, 2022, 21 (3): 289 – 303.