

综述



张晓玲, 教授, 博士生导师。上海交通大学医学院附属新华医院-国际华人骨研学会器官衰老与健康研究中心主任。转化医学国家重大科技基础设施(上海)数字医学与生物3D打印实验室(新华基地)主任。上海市教委“骨关节退变防治新策略”创新团队负责人。国际联合骨研究学会会士(ICORS Fellow), 国际华人肌骨骼研究学会(ICMRS)中国委员会主席, 担任Cases Ortho Res主编等学术职务。聚焦于干细胞及骨骼肌肉系统疾病研究, 科技部国家重点研发计划重点专项首席科学家, 已作为项目负责人承担国家科技重大专项、国家自然科学基金重点项目、中国科学院干细胞先导专项等30余项重要科技任务。在*Bioact Mater*、*Cell Death Differ*等期刊发表学术论文110余篇, 论文他引6 000余次, H-index为45, 获得国际会议特邀及邀请报告百余次。入选6项人才培养计划, 获上海市科技进步一等奖、华夏医学科技奖二等奖、教育部科学技术进步二等奖、中华医学科学技术三等奖、国际运动医学学会最优秀青年学者论文奖、国际COA学术大会骨基础研究一等奖等20余项科技学术奖项。

间充质干细胞治疗骨关节炎的微环境调控作用及机制

刘 凯^{1,2}, 肖政昊^{2,3}, 张晓玲^{1,2*}

(¹广西医科大学再生医学与医用生物资源开发应用省部共建协同创新中心, 南宁 530021; ²上海交通大学医学院附属新华医院骨科, 上海 200092; ³Faculty of Arts & Science, University of Toronto, Toronto, ON M5S 3G3)

摘要: 骨关节炎是一种常见的致残性疾病, 目前药物治疗只能暂时控制炎症和减轻疼痛, 但不能防止骨关节炎中的软骨破坏。间充质干细胞在治疗骨关节炎方面具有巨大潜力。间充质干细胞及其分泌的外泌体可通过调控骨关节炎微环境及(或)参与软骨再生修复防治骨关节炎, 但其中的机制尚有许多未明之处, 且间充质干细胞的异质性及其细胞亚群的特性、功能也是间充质干细胞作为治疗药物亟需解答的关键科学问题。本文将对间充质干细胞治疗骨关节炎的微环境调控作用研究进展作一综述, 提出间充质干细胞治疗骨关节炎中尚存在的科学问题及研究策略。

关键词: 骨关节炎; 间充质干细胞; 微环境; 调控; 机制

Microenvironmental regulation and mechanism of mesenchymal stem cells in the treatment of osteoarthritis

LIU Kai^{1,2}, XIAO Zhenghao^{2,3}, ZHANG Xiaoling^{1,2*}

(¹Collaborative Innovation Centre of Regenerative Medicine and Medical BioResource Development and Application Co-constructed by the Province and Ministry, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; ²Department of Orthopedic Surgery, Xinhua Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200092, China; ³Faculty of Arts & Science, University of Toronto, Toronto, ON M5S 3G3, Canada)

收稿日期: 2023-06-02

基金项目: 科技部国家重点研发计划项目(2020YFC2002800); 国家自然科学基金重点项目(81830078); 上海市科委实验动物研究领域项目(23141901200)

第一作者: E-mail: liukai@sr.gxmu.edu.cn

*通信作者: E-mail: xlzhang@shsmu.edu.cn

Abstract: Osteoarthritis is a common crippling disease. At present, drug treatment can only temporarily control inflammation and relieve pain, but can not prevent cartilage destruction in osteoarthritis. In recent years, many clinical studies have shown that mesenchymal stem cells have great potential in the treatment of osteoarthritis. It has been reported that mesenchymal stem cells and its secreted exosomes could prevent and treat osteoarthritis by regulating osteoarthritis microenvironment and/or participating in cartilage regeneration and repair, but the mechanism is still unclear, and the heterogeneity of mesenchymal stem cells and the characteristics and functions of its cell subsets are also the key scientific questions that mesenchymal stem cells needs to be answered as a therapeutic drug. This paper will review the research progress of microenvironment regulation of mesenchymal stem cells in the treatment of osteoarthritis, and put forward the scientific problems and research strategies of mesenchymal stem cells in the treatment of osteoarthritis.

Key Words: osteoarthritis; mesenchymal stem cells; microenvironment; regulation; mechanism

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是常见的致残性疾病,是一种严重威胁人民健康和加重国家疾病负担的重要疾病^[1]。临床上OA的治疗方法包括药物和手术治疗,然而目前药物治疗只能暂时控制炎症和减轻疼痛,不能防止OA软骨的进行性退变。OA晚期的关节置换手术会给OA患者带来很大的生理和心理压力^[2]。鉴于软骨自身修复障碍及目前OA治疗困境,近年来国际上的科学家及药企把目光聚集到干细胞,以间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)为基础的治疗因良好的自我更新和再生能力,为OA防治及软骨再生提供了一种创新和有效的治疗策略^[3]。研究表明,关节驻留祖细胞(包括源自下脂肪垫的MSCs和源自滑膜的MSCs)可以缓解膝关节OA进展^[4,5],来自骨髓、脂肪组织的自体 and 同种异体干细胞也已被用于治疗OA并取得了不同程度的成功^[6],在国家重点研发计划的支持下,上海交通大学及同济大学研究团队合作开展了自体脂肪间充质干细胞治疗OA的Ⅲ期临床试验。

脐带间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cells, UC-MSCs)是指存在于新生儿脐带组织中的一种多功能干细胞,UC-MSCs具有较高的分化潜能,可向多个方向进行分化,在骨、软骨、肌肉、肌腱、韧带、神经、肝、内皮和心肌等组织工程方面都有研究报道。有研究指出,人脐带中分离出的MSCs细胞含量、增殖能力优于骨髓MSCs,免疫原性比骨髓MSCs低,并且具有取

材方便、易于提取和扩增、无伦理学争议等优点,因此受到研究工作者的关注^[7]。有研究表明,与年轻的MSCs相比,老年滑液MSCs增殖能力下降,存在衰老相关的形态学特征,且成软骨分化效率降低^[8]。因而老龄人群MSCs临床治疗要考虑增龄对于MSCs特性及软骨分化的影响,可采用UC-MSCs或对自体MSCs进行“年轻化”改造。目前国际上已开展多项UC-MSCs治疗OA的临床试验。在一项临床研究(NCT02580695)中,有症状的膝关节OA患者在注射人UC-MSCs治疗后,疼痛明显减轻,关节功能得到提高,在12个月的随访期间,对临床评分和磁共振图像进行了评估,没有报告严重不良事件,在I/II期试验中,显示UC-MSCs治疗是安全的^[9]。另一项注射UC-MSCs治疗后2年的随访调查报道,UC-MSCs在OA的治疗过程中似乎是安全有效的,但由于随访的时间不够持久和人数相对较少以及纳入的临床试验标准较少,实验数据的可信程度有待提升^[10]。

对于MSCs治疗OA的作用及机理的研究一直是领域研究重点, MSCs及其分泌的外泌体可通过调控OA微环境及(或)参与软骨再生修复防治OA,但其中的机制尚有许多未明之处。OA的药物研发策略主要围绕延缓软骨及软骨下骨退变(或)软骨及软骨下骨修复重建、炎症微环境调控及镇痛。近年来关于MSCs治疗OA作用的研究报道在这三方面都有涉及,本文将以此为基础作一综述,并提出MSCs治疗OA中尚存在的科学问题及研究策略。

1 MSCs治疗OA对软骨及软骨下骨的调控

OA是复杂的全关节疾病,包括关节软骨、关节周围骨和滑膜病变^[11]。OA涉及多种因素相互作用,包括衰老、肥胖、创伤和遗传等(图1)。软骨和软骨下骨在力学和生化微环境中紧密相连,被认为是维持膝关节稳定的关键结构单位。由于成体软骨是无血管无神经组织,软骨受损时难以再生。此外,当软骨被破坏、软骨下骨暴露时,原本正常的骨和软骨代谢失衡,成骨和破骨之间的平衡被打破,从而扰乱了软骨下骨的正常重塑过程。此外,这种重塑过程不可避免地会导致软骨下骨的微观结构发生变化,特别是软骨下骨的血管发生变化,导致软骨与软骨下骨之间正常的相互作用通道异常^[12]。软骨下骨为关节软骨提供营养,进而影响关节软骨的代谢^[13]。因此,抑制软骨下骨的骨丢失和为关节软骨提供营养也是OA治疗的方向。

与接受单次关节内注射透明质酸的患者相比,在OA患者中植入同种异体MSCs显示关节软骨质量有所改善^[14]。由于骨软骨界面和骨细胞对机械负荷非常敏感,软骨下骨的改变可能会加剧骨关节炎的进展^[15]。研究人员在OA中证明了MSCs具有改善关节表面损伤和重塑软骨下骨的作用^[16]。也有研究在体外对MSCs进行软骨分化预处理后植入OA关节,OA造模4周后关节接受未经软骨分化诱导的MSCs或体外软骨分化的MSCs治疗,进一

步探讨对颞下颌关节OA软骨和软骨下松质骨的影响,发现体外软骨分化的MSCs处理组在治疗后4周和12周时比未处理组具有更好的组织学表现,但在治疗后24周时无差异^[17]。OA犬模型也证实了关节内注射的UC-MSCs后,步态分析及疼痛严重程度评分均显示可能会改善临床症状^[18]。

综合上述研究发现,干细胞一方面可能通过分化成软骨细胞替代受损细胞,改善软骨退变;另一方面可以分泌具有抗衰老、抗炎和促进细胞外基质合成功能的外泌体^[19],而且与干细胞相比,这些外泌体没有其他不良反应,如免疫排斥、致瘤性等^[20],表明干细胞分泌的生物制品而不是细胞本身也可被用作治疗剂^[21]。近年来,本课题组的系列研究发现,OA软骨中miR-146a高表达,它能够与lncRNA EPB41L4A-AS1和lncRNA SNHG7相互作用显著抑制了骨髓MSCs的增殖^[22],同时也通过直接抑制骨髓MSCs中的Lsm11而抑制软骨形成^[23]。抑制miR-146a通过靶向Camk2d和Ppp3r2可明显减轻关节软骨的破坏^[24]。研究结果提示,通过OA微环境中miRNA的调控可促进MSCs增殖,增殖的干细胞释放的生长因子、细胞因子等又会发挥有益作用,包括抗炎、抗血管生成和细胞凋亡,这也是一个重要的研究方向。

2 MSCs对OA疼痛的调节及机制

OA是疼痛和残疾的主要原因。在一项临床试

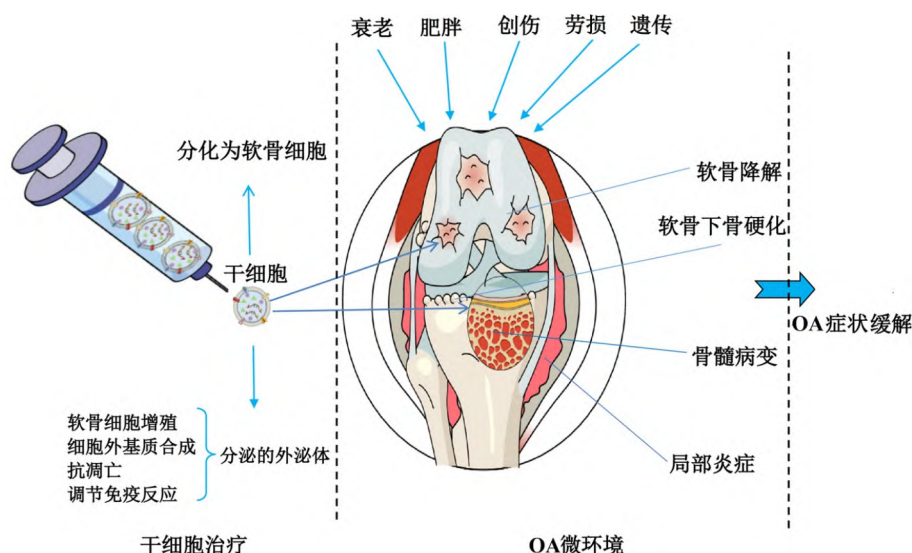


图1 干细胞治疗骨关节炎的可能作用机制

验中,有症状的膝关节骨关节炎患者接受UC-MSCs的注射治疗后,结果发现, MSCs治疗患者的疼痛和功能有显著的改善,且在12个月的随访中没有发生严重的不良反应,在I/II期试验中,重复的UC-MSCs注射治疗膝骨性关节炎在1年的随访中是安全的,并且优于主动对照治疗^[9]。将自体干细胞注射到OA膝关节后,4名OA患者疼痛都有所改善^[25]。

这些临床试验中观察到的疼痛缓解和功能改善可能是由于注射MSCs的旁分泌作用。根据国际疼痛研究协会的观点,由躯体感觉神经系统疾病引起的疼痛症状统称为神经病理性疼痛(neuropathic pain, NP)^[26]。对外界刺激的异常过敏和对无害刺激的不良反应是NP的主要临床表现^[27]。NP对患者的生活质量有负面影响,限制了他们的正常生活。NP有多种诱因,这导致没有最佳的治疗方法来改善NP患者的疼痛症状。c-fos的表达与疼痛密切相关。神经损伤后,c-fos在额叶皮层、丘脑和中脑导水管周围灰质的表达显著增加^[28],而c-fos的表达引起了神经活动的变化^[29],因此c-fos可以作为评估疼痛的神经标志物。

MSCs分泌的外泌体含有多种非编码的RNA,可通过囊泡传递给其他细胞,并通过靶向下游基因来调节细胞的生物学功能。有研究报道,UC-MSCs分泌的外泌体lncRNAH19通过靶向星形胶质细胞的microRNA-29a-3p/c-fos轴调控晚期OA疼痛。提示microRNA-29a-3p/c-fos轴可能在疼痛靶向治疗中具有潜在的临床应用价值,值得在后续研究中进一步探讨。上述研究表明干细胞治疗在缓解NP疼痛方面具有广阔的治疗前景^[30]。

3 MSCs对OA免疫调节的作用

多个炎症细胞被募集到OA关节滑膜中,这在关节滑膜的病理变化中起着重要作用。巨噬细胞产生的介质被广泛研究,并与OA滑膜和软骨中的炎症和破坏性反应有关。然而其他主要的先天免疫细胞,如中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和树突状细胞在OA发病机制中的作用尚未得到充分评估。大量文献表明,与健康对照相比,OA滑膜具有丰富的T细胞和B细胞群体。各种免疫细胞和关节中的其他细胞之间的相互作用可能构成恶性循环,

导致OA关节的病理变化^[31-33]MSCs分泌的外泌体由数百种介质、细胞因子和信号分子组成,可以有效地调节炎症反应,最终导致组织修复、愈合或再生。MSCs介导的免疫调节功能包括其分泌的信号分子(介质、细胞因子和趋化因子)的协同作用;免疫细胞及其他靶细胞对这些信号分子的应答;以及MSCs-信号分子-靶细胞轴的反馈作用^[34]。这些特点使MSCs成为治疗免疫介导疾病的候选细胞,如移植物抗宿主病、多发性硬化症、克罗恩病和OA。

间充质干细胞改变了免疫细胞的细胞因子分泌谱,包括树突状细胞、幼稚T细胞和效应T细胞以及自然杀伤细胞。MSCs可以减少I型成熟的树突状细胞的TNF- α 分泌,增加II型树突状细胞的白细胞介素10分泌,减少自然杀伤细胞和调节辅助性T1(help T 1, Th1)细胞的干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)分泌,并增加Th2细胞的IL-4分泌。此外,骨髓间充质干细胞减少T和B淋巴细胞中促炎细胞因子IFN- γ 、TNF- α 和IL-2的产生,并抑制细胞增殖^[35,36]。骨髓MSCs抑制CD4⁺ T细胞的增殖、活化和分化为Th1和Th17细胞,从而抑制促炎T淋巴细胞^[37]。对MSCs的预处理可增强其免疫调节功能,白细胞介素-17A预处理的MSCs在体外免疫原性变化最小,通过COX-2/PGE2途径增加调节性T细胞百分比,具有更强的免疫抑制性^[38]。

MSCs已被证明通过多种因素对各种免疫疾病具有抗炎作用,包括吲哚胺2,3-双加氧酶(indole-amine 2,3-dioxygenase, IDO)和TNF刺激的基因-6(TNF-stimulated gene-6, TSG-6), IDO是一种由树突状细胞表达的IFN- γ 诱导的酶, IDO的代谢产物调控TSG-6介导的人MSCs的抗炎治疗作用^[39,40]。有研究结果表明,程序性细胞死亡配体1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)和Fas配体(Fas ligand, FasL)分子在人胎盘MSCs介导的免疫调节中发挥重要作用^[41]。在体外与MSCs共培养后,活化的常规T细胞表面程序性细胞死亡受体1(programmed cell death receptor 1, PD-1)表达增加,表明PD-1/B7-H1通路参与了MSCs对活化的常规T细胞的抑制^[42]。另外, MSCs可以通过与淋巴细胞之间的细胞接触或产生可溶性因子,迁移到炎症部位,发挥强大的免疫调节和抗炎作用^[43]。

4 MSCs的异质性及特异细胞亚群对OA微环境的作用是未明的重要科学问题

MSCs存在于所有器官和组织中。MSCs或其衍生产品具有潜在的治疗作用。然而, MSCs的功能异质性成为将这些功能转移到临床的重要障碍。骨髓MSCs群体表现出供体对供体的异质性。例如, 对17名健康人类捐赠者的骨髓MSCs的分析表明, 其在生长率、碱性磷酸酶水平和成骨潜力方面存在显著差异^[44]。虽然关于人UC-MSCs治疗疾病的效应总体上是积极的, 但不同实验室的治疗结果有所不同。这种差异归因于实验中使用的细胞的异质性^[45]。骨髓MSCs的异质性取决于其来源或潜在捐献者的条件(年龄、疾病或未知因素)。人们普遍认为, MSCs所处的人工培养微环境, 如氧压、基材、细胞外基质信号、炎症刺激或遗传操作, 都会影响其表型。因此, 为了获得更加个性化和精确的治疗结果, 必须根据MSCs的功能潜力以及整合所有现有信息的需要来正确选择MSCs, 并在人工微环境中进行最优化培养^[46]。

虽然MSCs细胞群体表现出相当的供体对供体和群体内的异质性, 但关于MSCs的不同功能属性是如何在群体水平上作用的尚不清楚。这给研究和努力开发可重复产生功能相同的MSCs群体的临床制造方案方面造成了巨大障碍。单细胞测序已成为表征组织干细胞的有力工具。既往研究利用单细胞RNA测序对培养的UC-MSCs进行分析, 发现UC-MSCs可分为3个亚群(C1、C2、C3)。相对而言, C1中软骨基因和成骨基因的表达量最高; 在脂肪生成方面, C3的脂肪生成基因表达量最高; 在干性方面, 与C1和C2集群相比, C3亚群的干性标志物富集, 表明其自我更新干细胞状态加强。之后为了说明UC-MSCs亚群在P0时的潜在免疫调节功能, Chen等^[47]探索了C1-C3的高表达基因, 发现C1比C2或C3的细胞因子(CCL2、CXCL2、CXCL6和CXCL8)的表达更高。与基因表达水平一致, 对于C1亚群的差异表达基因分析富集到多个免疫相关信号通路, 包括NF- κ B介导的TNF- α 信号、干扰素应答、IL6-JAK-STATS信号、细胞因子活性、补体激活和急性炎症应答, 表明C1更容易参与免疫调节。人UC-MSCs中特定亚群比例的改

变会影响其治疗效果。因此, 分离特定的人UC-MSCs亚群用于治疗OA可能会提高治疗效果并改善一致性。

5 未来研究方向及应用策略

运用单细胞测序技术可以对MSCs(如UC-MSCs)亚群的异质性和细胞亚群比例和功能的关系进行分析, 在此基础上指导建立获得高质量UC-MSCs细胞亚群的操作流程, 在初步制备、前处理、抗体孵育、流动分选、质量和功能检测等关键环节进行探索和优化。进一步评估获得亚群的质量和功能, 包括体外细胞存活率、凋亡、增殖、标记稳定性、黏附能力、迁移能力、小管形成能力、免疫调节功能以及体内伤口愈合能力和促血管生成活性。只有透彻了解MSCs的特性及作用机制, 并对其进行精准操作, 才能科学造福病患。

参考文献

- [1] Prieto-Alhambra D, Judge A, Javaid MK, et al. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(9): 1659-1664
- [2] Li K, Yan G, Huang H, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of the extracellular vesicles derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells on osteoarthritis via M2 macrophages. *J Nanobiotechnol*, 2022, 20(1): 38
- [3] Wei W, Ma Y, Yao X, et al. Advanced hydrogels for the repair of cartilage defects and regeneration. *Bioactive Mater*, 2021, 6(4): 998-1011
- [4] Wu J, 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. *Biomaterials*, 2019, 206: 87-100
- [5] Xu X, Liang Y, Li X, et al. Exosome-mediated delivery of kartogenin for chondrogenesis of synovial fluid-derived mesenchymal stem cells and cartilage regeneration. *Biomaterials*, 2021, 269: 120539
- [6] Pak J, Lee JH, Lee SH. regenerative repair of damaged meniscus with autologous adipose tissue-derived stem cells. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 1-10
- [7] Zhang Q, Xiang E, Rao W, et al. Intra-articular injection

- of human umbilical cord mesenchymal stem cells ameliorates monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis in rats by inhibiting cartilage degradation and inflammation. *Bone Joint Res*, 2021, 10(3): 226-236
- [8] Mazzotti T, Teti G, Falconi M, et al. Age-Related alterations affecting the chondrogenic differentiation of synovial fluid mesenchymal stromal cells in an equine model. *Cells*, 2019, 8(10): 1116
- [9] Matas J, Orrego M, Amenabar D, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells (MSCs) for knee osteoarthritis: repeated MSC fosing is superior to a single MSC dose and to hyaluronic acid in a controlled randomized phase I/II trial. *Stem Cells Transl Med*, 2019, 8(3): 215-224
- [10] Song JS, Hong KT, Song KJ, et al. Repair of a large patellar cartilage defect using human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells: a case report. *World J Clin Cases*, 2022, 10(34): 12665-12670
- [11] Pereira D, Ramos E, Branco J. Osteoarthritis. *Acta Med Port*, 2015, 28(1): 99-106
- [12] Yuan XL, Meng HY, Wang YC, et al. Bone-cartilage interface crosstalk in osteoarthritis: potential pathways and future therapeutic strategies. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22(8): 1077-1089
- [13] Malinin T, Ouellette EA. Articular cartilage nutrition is mediated by subchondral bone: a long-term autograft study in baboons. *Osteoarthritis Cartilage*, 2000, 8(6): 483-491
- [14] Vega A, Martín-Ferrero MA, Del Canto F, et al. Treatment of knee osteoarthritis with allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells. *Transplantation*, 2015, 99(8): 1681-1690
- [15] Zhang J, Liao L, Zhu J, et al. Osteochondral interface stiffening in mandibular condylar osteoarthritis. *J Dent Res*, 2018, 97(5): 563-570
- [16] Zhao Y, Xie L. An update on mesenchymal stem cell-centered therapies in temporomandibular joint osteoarthritis. *Stem Cells Int*, 2021, 2021: 6619527
- [17] Chen K, Man C, Zhang B, et al. Effect of *in vitro* chondrogenic differentiation of autologous mesenchymal stem cells on cartilage and subchondral cancellous bone repair in osteoarthritis of temporomandibular joint. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2013, 42(2): 240-248
- [18] Kim SE, Pozzi A, Yeh J, et al. Intra-articular umbilical cord derived mesenchymal stem cell therapy for chronic elbow osteoarthritis in dogs: a double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Front Vet Sci*, 2019, 6: 474
- [19] Lei J, Jiang X, Li W, et al. Exosomes from antler stem cells alleviate mesenchymal stem cell senescence and osteoarthritis. *Protein Cell*, 2022, 13(3): 220-226
- [20] Wang G, Yuan J, Cai X, et al. HucMSC-exosomes carrying miR-326 inhibit neddylation to relieve inflammatory bowel disease in mice. *Clin Transl Med*, 2020, 10(2): e113
- [21] Richardson SM, Kalamegam G, Pushparaj PN, et al. Mesenchymal stem cells in regenerative medicine: Focus on articular cartilage and intervertebral disc regeneration. *Methods*, 2016, 99: 69-80
- [22] Cui P, Zhao X, Liu J, et al. miR-146a interacting with lncRNA EPB41L4A-AS1 and lncRNA SNHG7 inhibits proliferation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *J Cell Physiol*, 2020, 235(4): 3292-3308
- [23] Liu Y, Zhang X, Chen X, et al. MiR146a modulates chondrogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells by modulating Lsm11 expression. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2023, 324(5): C1007-C1016
- [24] Zhang X, Wang C, Zhao J, et al. miR-146a facilitates osteoarthritis by regulating cartilage homeostasis via targeting Camk2d and Ppp3r2. *Cell Death Dis*, 2017, 8(4): e2734
- [25] Davatchi F, Abdollahi BS, Mohyeddin M, et al. Mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis. Preliminary report of four patients. *Int J Rheumatic Dis*, 2011, 14(2): 211-215
- [26] Meacham K, Shepherd A, Mohapatra DP, et al. Neuropathic pain: central vs. peripheral mechanisms. *Curr Pain Headache Rep*, 2017, 21(6): 28
- [27] Cavalli E, Mammana S, Nicoletti F, et al. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2019, 33: 205873841983838
- [28] Narita M, Ozaki S, Narita M, et al. Change in the expression of c-fos in the rat brain following sciatic nerve ligation. *Neurosci Lett*, 2003, 352(3): 231-233
- [29] VanElzakker M, Fevurly RD, Breindel T, et al. Environmental novelty is associated with a selective increase in Fos expression in the output elements of the hippocampal formation and the perirhinal cortex. *Learn Mem*, 2008, 15(12): 899-908
- [30] Yang Q, Yao Y, Zhao D, et al. LncRNA H19 secreted by umbilical cord blood mesenchymal stem cells through microRNA-29a-3p/FOS axis for central sensitization of pain in advanced osteoarthritis. *Am J Transl Res*, 2021, 13(3): 1245-1256
- [31] Sanchez-Lopez E, Zhong Z, Stubelius A, et al. Choline uptake and metabolism modulate macrophage IL-1 β and IL-18 production. *Cell Metab*, 2019, 29(6): 1350-1362.e7
- [32] Shi Y, Hu X, Cheng J, et al. A small molecule promotes cartilage extracellular matrix generation and inhibits osteoarthritis development. *Nat Commun*, 2019, 10(1):

1914

- [33] Nedunchezhiyan U, Varughese I, Sun ARJ, et al. Obesity, inflammation, and immune system in osteoarthritis. *Front Immunol*, 2022, 13: 907750
- [34] Markov A, Thangavelu L, Aravindhan S, et al. Mesenchymal stem/stromal cells as a valuable source for the treatment of immune-mediated disorders. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 192
- [35] Abdi R, Fiorina P, Adra CN, et al. Immunomodulation by mesenchymal stem cells. *Diabetes*, 2008, 57(7): 1759-1767
- [36] Li F, Guo X, Chen SY. Function and therapeutic potential of mesenchymal stem cells in atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*, 2017, 4: 32
- [37] Luz-Crawford P, Kurte M, Bravo-Alegria J, et al. Mesenchymal stem cells generate a CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cell population during the differentiation process of Th1 and Th17 cells. *Stem Cell Res Ther*, 2013, 4(3): 65
- [38] Bai M, Zhang L, Fu B, et al. IL-17A improves the efficacy of mesenchymal stem cells in ischemic-reperfusion renal injury by increasing Treg percentages by the COX-2/PGE2 pathway. *Kidney Int*, 2018, 93(4): 814-825
- [39] Wang G, Cao K, Liu K, et al. Kynurenic acid, an IDO metabolite, controls TSG-6-mediated immunosuppression of human mesenchymal stem cells. *Cell Death Differ*, 2018, 25(7): 1209-1223
- [40] Sundrud MS, Koralov SB, Feuerer M, et al. Halofuginone inhibits T_H 17 cell differentiation by activating the amino acid starvation response. *Science*, 2009, 324(5932): 1334-1338
- [41] Gu Y, Xue Q, Chen Y, et al. Different roles of PD-L1 and FasL in immunomodulation mediated by human placenta-derived mesenchymal stem cells. *Hum Immunol*, 2013, 74(3): 267-276
- [42] Yan Z, Zhuansun Y, Liu G, et al. Mesenchymal stem cells suppress T cells by inducing apoptosis and through PD-1/B7-H1 interactions. *Immunol Lett*, 2014, 162(1): 248-255
- [43] Weiss ARR, Dahlke MH. Immunomodulation by mesenchymal stem cells (MSCs): mechanisms of action of living, apoptotic, and dead MSCs. *Front Immunol*, 2019, 10: 1191
- [44] Phinney DG, Kopen G, Righter W, et al. Donor variation in the growth properties and osteogenic potential of human marrow stromal cells. *J Cell Biochem*, 1999, 75(3): 424-436
- [45] Wang L, Li P, Tian Y, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: subpopulations and their difference in cell biology and effects on retinal degeneration in RCS rats. *Curr Med Med*, 2018, 17(6): 421-435
- [46] Costa LA, Eiro N, Fraile M, et al. Functional heterogeneity of mesenchymal stem cells from natural niches to culture conditions: implications for further clinical uses. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(2): 447-467
- [47] Chen H, Wen X, Liu S, et al. Dissecting heterogeneity reveals a unique BAMBI^{high} MFGE8^{high} subpopulation of human UC-MSCs. *Adv Sci*, 2023, 10(1): 2202510