

间充质干细胞外泌体在骨关节炎的应用与前景

成锋¹ 张扬² 童培建²

【摘要】 骨关节炎(OA)作为一种全关节退行性疾病,传统治疗难以逆转软骨退变,而间充质干细胞来源的外泌体(MSC-Exo)凭借其稳定性、低免疫原性及靶向递送能力,展现出巨大潜力。MSC-Exo通过调控软骨细胞代谢平衡、增强软骨基质生成及巨噬细胞极化,抑制炎症级联反应,从而延缓OA进展。近年来,工程化外泌体的研究取得突破,如通过靶向肽修饰或纳米技术优化外泌体的载药能力和治疗效果,为OA治疗提供了新思路。然而, MSC-Exo的临床转化仍面临诸多挑战,包括制备方法标准化、作用机制的深入解析以及临床研究数据的不足。本文聚焦于MSC-Exo在OA治疗中的应用前景与挑战作一综述。

【关键词】 间质干细胞; 外泌体; 骨关节炎; 软骨; 再生

Application and prospects of mesenchymal stem cell-derived exosomes in osteoarthritis Cheng Feng¹, Zhang Yang², Tong Peijian². ¹Department of Orthopedics, The Third Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310000, China; ²Institute of Orthopaedics and Traumatology, The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310000, China
Corresponding author: Tong Peijian, Email: tongpeijian@163.com

【Abstract】 Osteoarthritis (OA), as a whole-joint degenerative disease, is difficult to reverse cartilage degeneration through traditional treatments. Mesenchymal stem cell-derived exosomes (MSC-Exo) have shown great potential due to their stability, low immunogenicity, and targeted delivery ability. MSC-Exo can delay the progression of OA by regulating the metabolic balance of chondrocytes, enhancing cartilage matrix production, and macrophage polarization, and inhibiting the inflammatory cascade reaction. In recent years, research on engineered exosomes has made breakthroughs, such as optimizing the drug-loading capacity and therapeutic effect of exosomes through targeted peptide modification or nanotechnology, providing new ideas for OA treatment. However, the clinical translation of MSC-Exo still faces many challenges, including the standardization of preparation methods, in-depth analysis of mechanisms of action, and the lack of clinical research data. This article reviewed the application prospects and challenges of MSC-Exo in OA treatment.

【Key words】 Mesenchymal stem cells; Exosomes; Osteoarthritis; Cartilage; Regeneration

一、前言

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种以进行性关节退变为核心病理特征的系统性疾病,其典型

表征包括关节软骨基质降解、软骨下骨硬化、骨赘异常增生以及滑膜炎反应,常伴随关节周围软组织功能紊乱^[1]。流行病学统计数据显示,全球约3亿人受此疾病困扰,其中65岁以上人群患病率高达50%以上^[2]。当前临床管理策略主要集中于通过生活方式干预(如自我管理计划、教育宣导、规律性体育活动和体重调控)来缓解疼痛及功能障碍等核心症状,但仍缺乏有效逆转软骨退变的治疗手段,亟需开发新型生物治疗策略^[3]。间充质干细胞

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-134X.2026.01.008

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82474240, 82274547);浙江省中医药科技计划项目(2024ZL519)

作者单位: 310000 杭州,浙江中医药大学附属第三医院骨伤科¹; 310000 杭州,浙江中医药大学附属第一医院骨伤研究所²

通信作者:童培建, Email: tongpeijian@163.com

(mesenchymal stem cells, MSCs) 因其多向分化潜能和旁分泌特性, 已成为骨组织工程领域的关键研究对象。这类多能干细胞不仅具有自我更新能力, 还可分化为成骨、成软骨及成脂细胞, 且其组织来源多样性(如骨髓、脂肪及滑膜组织)赋予其异质性的生物学特性^[4]。尽管 MSCs 移植在 OA 治疗中展现出潜力, 但定向分化效率不足及异质性调控困难等问题仍严重制约其临床应用转化^[5]。

研究发现, MSCs 分泌的外泌体(mesenchymal stem cell-derived exosomes, MSC-Exo)作为直径 30~150 nm 的双层膜结构囊泡, 可通过递送微小 RNA(microRNA, miRNA)、信使 RNA(messenger RNA, mRNA)及信号通路调控蛋白等活性成分介导细胞间通讯网络^[6]。相较于传统的细胞治疗手段, 外泌体展现出更优的物理稳定性、低免疫原性特征及精准的靶向递送能力, 为其临床应用奠定了理论基础^[7]。研究证实, MSC-Exo 通过双重调控机制延缓 OA 进展: 一方面通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)通路促进软骨细胞增殖并抑制细胞凋亡, 另一方面通过调节巨噬细胞向 M2 型极化, 从而改善关节炎症微环境并增强软骨基质合成^[8]。外泌体携带的生物活性分子[如长链非编码 RNA 肺腺癌转录相关转录本 1(long non-coding RNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, LncRNA MALAT1)及转化生长因子- β (transforming growth factor-beta, TGF- β)]可重塑软骨细胞代谢平衡, 通过调控自噬水平、抑制炎症因子释放等途径干预 OA 病理进程^[9]。

近年来作为工程化的外泌体, 在 OA 治疗上也起着关键的作用。有报道表明, 工程外泌体将软骨诱导素(kartogenin, KGN)靶向递送到滑液来源的间充质干细胞, 使 KGN 在胞质溶胶中的均匀分散, 增加了其在细胞中的有效浓度, 并在体外和体内强烈促进了软骨生成^[10]。可注射光交联球形水凝胶封装靶向肽修饰工程外泌体, 对软骨细胞显示出有效的靶向作用, 在体外抑制分解代谢和促进合成代谢作用显著^[11]。优化 MSC 来源的外泌体的产量和治疗效果对于促进其临床转化至关重要。MSC 的预处理增强了工程外泌体的治疗潜力, 通过实现受控和可量化的外部刺激, 为应用提供了广阔的前景^[12]。

结合各种材料的外泌体, 其在 OA 治疗的潜力也是无限巨大的。一项研究表明, 用间充质干细胞来源的含纳米囊泡的明胶甲基丙烯酸酯水凝胶治疗

通过调节软骨生成和巨噬细胞极化来缓解骨关节炎^[13]。M2exo 负载的 HP 水凝胶表现出外泌体的控释曲线, 从而在 OA 条件下有效促进滑膜淋巴管生成并增强滑膜淋巴引流功能, 从而缓解 OA 进展, 并为 OA 治疗策略提供有希望的见解^[14]。

作为细胞间信息传递的关键介质, 外泌体在 OA 病理调控中的多维作用机制已引发学界广泛关注。本文系统梳理了外泌体在 OA 治疗中的最新研究进展, 并深入探讨其临床转化的技术瓶颈与解决方案。未来研究需着重解决外泌体异质性控制、规模化标准化生产及靶向递送效率优化等关键科学问题。通过系统阐明 MSC-Exo 的作用机制并优化其临床应用方案, 有望为 OA 患者提供更精准有效的治疗选择。

二、外泌体在 OA 中运用前景和挑战

(一) MSC-Exo 的生物学特性

1. 分子组成特征

MSC-Exo 作为直径 30~150 nm 的双层膜囊泡, 密度在 1.13 到 1.19 g/ml 之间, 其核心组分包括功能性蛋白质、脂质及核酸^[15]。MSC-Exo 由多种分子组成, 包括 miRNA、DNA、mRNA、蛋白质等。Exo 的双层膜结构可以保持其内容物稳定, 并允许它们在组织和局部细胞内移动^[16]。蛋白质组学分析显示, 跨膜转运蛋白: 如分化决定簇(cluster of differentiation 9, CD9)、CD63、CD81 和热休克蛋白(heat shock protein 70, HSP70)、HSP90 构成其表面特征标志物, 介导囊泡与靶细胞的膜融合过程^[17]。运输所需的内体分选复合物是由细胞凋亡和肿瘤易感基因 101(tumor susceptibility gene 101, TSG101)连接的基因 2 相互作用蛋白 X, 主要负责外泌体的形成和释放^[18]。脂质双层膜中富含鞘磷脂和胆固醇, 赋予外泌体在循环系统中的结构稳定性。核酸组分中, 调节性非编码 RNA 占比非常高, 通过表观遗传调控抑制靶细胞炎症通路^[19]。

2. 生物合成和提取

MSC-Exo 的生物发生受多层次调控机制支配, 其中内体分选复合物系统与脂质重塑通路具有协同作用。研究显示, Rab 鸟苷三磷酸结合蛋白(Rab GTP-binding protein, Rab GTP)酶亚型(如 Rab11、Rab27)通过动态调控多泡内体与质膜的对接融合, 精密介导外泌体分泌的时空特异性^[20]。在炎症微环境中, Toll 样受体 4/核因子 κ B(toll-like receptor 4/nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, TLR4/NF- κ B)信号通路的激活可显著上调外

泌体生成效率,揭示病理状态下细胞通讯的适应性调节机制^[21]。药理学干预研究证实,中性鞘磷脂酶抑制剂 GW 4869 处理间充质干细胞后,其 MSC-Exo 分泌量呈现剂量依赖性抑制,这为鞘脂代谢网络调控外泌体生物合成提供了直接证据^[22]。三维动态培养体系中外泌体载货具有选择性,其 TGF- β 1 蛋白富集度较传统单层培养提升,提示机械应力通过整合素-黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)信号轴影响货物分选^[23]。该过程涉及内吞囊泡的逆向运输、腔内囊泡的成熟,以及最终通过质膜融合实现胞吐释放的精密级联反应。

MSC-Exo 的高效富集技术是推进其转化医学应用的核心前提。基于物理特性(粒径 30~150 nm、浮力密度 1.13~1.19 g/mL)与表面生物标志物(CD63/CD81/TSG101),现行分离策略主要包括差速超速离心、尺寸排阻层析、免疫磁珠捕获及微流控芯片分选等^[24]。其中差速超速离心法(10⁵ g, 4 °C, 60~70 min)因可规模化制备而成为金标准,其通过梯度密度离心可有效区分外泌体与其他胞外囊泡亚群^[25]。但需注意,离心力参数设置需根据样本粘度动态优化,以防止囊泡结构损伤(如剪切力诱导的膜完整性破坏)。

(二) MSC-Exo 对 OA 的治疗机制

1. 免疫微环境重塑

MSC-Exo 通过重塑巨噬细胞表型平衡发挥免疫调节功能,为 OA 治疗提供新型干预策略。机制研究揭示, MSC-Exo 可剂量依赖性下调促炎介质表达水平,其中白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6 及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的 mRNA 丰度明显降低,并显著抑制 M1 型巨噬细胞特异性标记物诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和 CD86 的表达^[26]。值得注意的是,OA 微环境中滑膜成纤维细胞来源的外泌体通过递送 miR-155-5p,可诱导巨噬细胞向促炎 M1 表型转化,进而促进软骨细胞分解代谢相关基因基质金属蛋白酶-13(matrix metalloproteinase-13, MMP13)、含血小板反应蛋白模体的去整合素-金属蛋白酶 5(adisintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 5, ADAMTS5)的过度表达^[27]。在分子机制层面, Li 团队^[28]发现 MSC-Exo 携带的 miRNA-18a-5p 通过负向调控共济失调毛细血管扩张突变蛋白(激酶)-肿瘤蛋白 p53[ataxia-telangiectasia mutated protein (kinase)- tumor protein p53, ATM-p53]信号轴,使

巨噬细胞 M2 极化标志物精氨酸酶-1(arginase-1, Arg1)和 CD206 的表达量提升^[28]。进一步研究证实,该外泌体通过协同激活 NF κ B/信号转导与转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)信号轴,同时介导抗炎细胞因子 IL-10 和 TGF- β 1 的分泌,最终实现骨组织再生微环境的重构^[29]。基于其多靶点调控特性, MSC-Exo 展现出的免疫调节潜能为骨软骨缺损的再生治疗提供了新策略。

2. 炎症级联抑制

MSC-Exo 通过多维度调控炎症信号网络,形成针对 OA 的协同治疗机制。临床前研究显示, IL-1 β 预处理的脂肪源 MSC 可分泌具有特殊基质亲和力的外泌体亚群对软骨基质,表现出超强穿透性能,能在 30 min 内靶向浸润至软骨细胞基层发挥保护效应^[30]。脐带源 MSC 经 IL-1 β 刺激后,其外泌体中 miR-146a 的表达量可显著上调,通过抑制 TLR4/髓样分化初级应答蛋白 88(myeloid differentiation primary response 88, MyD88)信号级联反应,特异性调控巨噬细胞向 M2 表型转化,显著延长脓毒症模型小鼠的中位生存期^[31]。蛋白质组学分析证实, MSC-Exo 载货蛋白中 14.6% 的分子参与炎症调控通路,其中金属硫蛋白-2 通过整合锌离子,可有效阻断 NF- κ B 核转位过程,该机制被认为是其抗炎效应的重要物质基础^[32]。深入的机制研究表明, MSC-Exo 通过三重信号级联干预:(1)抑制核因子 κ B 抑制蛋白 α (inhibitor of nuclear factor- κ B- α , I κ B α)磷酸化;(2)阻断含核苷酸结合寡聚结构域、富含亮氨酸重复序列和 P_{yrin} 结构域蛋白 3(nucleotide-binding oligomerization domain, leucine-rich repeat and pyrin domain-containing protein 3, NLRP3)炎性小体组装;(3)下调半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 前体(cysteine-aspartic protease-1 precursor, pro-caspase-1)活性,最终使 IL-1 β 成熟体分泌量减少,同时促进骨髓源巨噬细胞 M2 亚型比例提升^[33]。这些分子事件协同作用有效阻断了 OA 进程中软骨退变与滑膜炎的恶性循环。

3. 软骨再生调控

MSC-Exo 通过动态调控软骨细胞外基质代谢平衡,激活内源性软骨再生程序。实验证实,在 IL-1 β 诱导的炎症微环境中, MSC-Exo 可显著上调软骨细胞 II 型胶原 mRNA 表达量达,同时抑制 ADAMTS5 蛋白水平,从而在内侧半月板失稳术(destabilization of medial meniscus, DMM)骨关

关节炎模型中维持软组织完整性^[34]。这种修复效应源于多重生物学作用: (1) 促进软骨祖细胞增殖; (2) 抑制半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cysteine-aspartic protease-3, caspase-3) 活化; (3) 调控免疫微环境稳态^[35]。值得注意的是, 三维动态培养体系衍生的外泌体 (3D-Exos) 在骨软骨缺损模型中展现出更优的治疗潜力。显微 CT 分析显示, 3D-Exos 治疗组新生软骨组织 Young's 模量达 (1.24±0.15) GPa, 接近正常软骨水平 (1.32±0.08) GPa, 显著优于传统 2D 培养组^[36]。miRNA 测序数据揭示, 3D-Exos 中 miR-140-3p 和 miR-92a-3p 丰度分别升高, 这些分子通过靶向抑制 HDAC4/MMP13 轴介导软骨保护效应^[36]。进一步机制研究表明, MSC-Exo 通过 PI3K/AKT 信号通路抑制软骨细胞凋亡, 并促进 M2 型巨噬细胞浸润^[37]。

这种多维度调控特性使 MSC-Exo 成为软骨组织工程领域极具前景的生物活性材料, 其通过: (1) 软骨细胞外基质代谢重编程; (2) 细胞命运调控; (3) 免疫微环境重塑的三联作用机制, 为再生医学提供了新的治疗范式。

(三) MSC-Exo 在骨关节炎治疗中的动物实验研究

1. 动物模型的构建与验证

骨关节炎研究主要采用三类标准化动物模型:

(1) 外科手术模型

前交叉韧带横断术 (anterior cruciate ligament transection, ACLT) 诱导的大鼠模型在术后 8 周呈现典型软骨溃疡[国际骨关节炎研究学会评分 (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) $\geq 7.2 \pm 0.8$], 其病理进程与人类创伤后 OA 高度吻合^[38]。通过 DMM 构建的小鼠 OA 模型显示, 人脐带间充质干细胞来源的胞外囊泡可有效维持软骨下骨完整性, 为治疗策略评估提供理想平台^[39]。

(2) 药物诱导模型

单碘乙酸钠关节腔注射模型通过剂量依赖性软骨细胞毒性机制模拟 OA 进展。在 Sprague Dawley (SD) 大鼠 (体重 200~250 g) 双侧膝关节注射 6 mg/kg 单碘乙酸钠 (50 μ l 生理盐水溶解) 后 14 d, 可稳定建立 OA 表型。补骨脂素干预研究证实, 该化合物通过上调 II 型胶原表达量和抑制 ADAMTS5 活性, 显著延缓软骨基质降解速率^[40]。

(3) 遗传工程模型

II 型胶原 $\alpha 1$ 链-分泌型信号蛋白 Wnt16 (collagen type II $\alpha 1$ chain-Wnt16 signaling protein, Col2a1-

Wnt16) 转基因小鼠与 Wnt16 条件敲除 (Wnt16-cKO; Col2a1-Cre) 模型相结合, 揭示 Wnt16 在骨骼发育中的双重调控作用。腺病毒介导的 Wnt16 关节腔过表达实验显示, 其通过抑制软骨细胞肥大化标志物 X 型胶原表达, 有效延缓 OA 进程^[41]。

(4) 转化医学模型

犬类自发 OA 模型因其与人类原发性 OA 的高度病理相似性 (组织学一致性达 89.6%) 而备受关注。流行病学调查显示, 1 岁以上犬只 OA 患病率呈现显著地域差异: 英国初级兽医诊疗记录为 2.5%, 而美国队列研究达 20%。在比格犬 OA 模型中, 关节牵引治疗可通过调节软骨糖胺聚糖含量、和 II 型胶原密度, 促进软骨修复^[42-43]。

2. 治疗效应与机制解析

在 ACLT 诱导的大鼠骨关节炎模型中, 关节腔注射 MSC-Exo (100 μ g/kg) 显著改善软骨形态学指标。显微 CT 三维重建显示, 治疗组软骨厚度大幅度恢复, 同时软骨下骨板完整性提升^[37]。免疫荧光定量分析证实, 该治疗使 II 型胶原阳性区域占比提升, 且蛋白聚糖丢失区域减少^[35]。

分子机制解析揭示, MSC-Exo 载有的 miR-92a-3p 通过双重作用机制发挥治疗效应: (1) 抑制 TLR4/MyD88 信号轴; (2) 阻断 NF- κ B 核转位, 最终使滑液 TNF- α 浓度下降^[35,44]。值得注意的是, 剂量效应曲线显示非线性特征, 当注射剂量从 50 μ g/kg 增至 200 μ g/kg 时, 软骨修复率仅提升 5 个百分点, 提示存在受体介导的饱和运输机制^[44]。

年龄相关的治疗响应差异研究显示, 老年组 (18~24 月龄) 软骨修复效率较青年组 (3~6 月龄) 降低。流式细胞术证实, 衰老软骨细胞对细胞膜红色荧光探针 DiD (DiD perchlorate, DiD) 标记外泌体的摄取效率下降, 可能与 Ras 相关蛋白 Rab-27A (ras-related protein Rab-27A, Rab27a) 依赖性内吞通路障碍相关^[45]。

(四) MSC-Exo 治疗骨关节炎的临床研究进展

1. 临床试验设计与标准化规范

遵循《骨关节炎诊疗规范 (2023 版)》及美国食品药品监督管理局 (U.S. Food and Drug Administration, FDA) 生物制剂评价指南, III 期临床试验需确立严格入选标准: (1) 影像学确认 Kellgren-Lawrence 分级 \geq II 级 (股骨内侧髁间隙 \leq 3 mm); (2) 排除合并自身免疫性疾病 (类风湿因子 > 40 IU/mL) 或凝血功能障碍 [国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) > 1.5] 患

者。治疗方案应包含标准化康复模块(每日30 min 水疗+脉冲电磁场治疗)和药物对照模块非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)选用塞来昔布200 mg bid, 参照美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)2022指南。透明质酸钠等辅助药物使用需符合欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)关节腔注射制剂管理规范(批号追踪、无菌验证等)。

2. 临床转化效能与挑战

目前, MSC-Exo 在 OA 治疗中的临床转化面临两大核心挑战。在疗效验证方面, 现有的 I / II 期临床试验(NCT04849429等)显示, MSC-Exo 治疗 OA 的疗效呈现剂量依赖性和患者异质性。单次关节腔注射($1 \times 10^7 \sim 4 \times 10^8$ 颗粒数)后4周, 视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)从基线(7.2 ± 1.1)降至(3.8 ± 0.9), 但高剂量组与低剂量组的疼痛缓解无显著差异, 提示疗效可能存在平台效应。西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index, WOMAC)评分总体改善率为(61.3 ± 7.2)% vs 安慰剂组(23.4 ± 5.1)%, 但晚期 OA 软骨缺损可能限制外泌体修复潜能^[46]。此外, 6个月时症状复发率高达51.3%, MRI显示关节软骨厚度仅增加(0.12 ± 0.03) mm, 与外泌体半衰期短及滑膜巨噬细胞吞噬清除相关^[47]。在载药技术瓶颈方面, 为增强 OA 靶向性, 外泌体常需装载抗炎因子[如 IL-1 受体拮抗剂(interleukin-1 receptor antagonist, IL-1Ra)、miR-140], 但现有载药策略面临效率与功能损耗的冲突。内源性策略(供体细胞转染/共孵育法)中, IL-1Ra 装载效率为(18.7 ± 3.2)%, 且外泌体分泌量下降至未转染组的(67.4 ± 5.1)%, 可能因基因编辑干扰细胞正常分泌通路^[48]。然而, 天然外泌体表面整合素(如 $\alpha v \beta 3$)保留率 >85%, 可通过“归巢效应”靶向损伤软骨(靶向效率比人工脂质体高3.2倍)^[49]。外源性策略(电穿孔/超声处理法)中, miR-140-5p 装载率提升至(35.4 ± 4.1)%, 但囊泡完整性损失率高达(42.3 ± 5.6)%, 导致软骨穿透能力下降至完整外泌体的(54.2 ± 6.7)%^[48]。针对 OA 治疗的特殊性, 有研究尝试从以下方向突破。缓释递送系统: 将外泌体封装于透明质酸水凝胶中, 可使关节腔内药物滞留时间从24 h延长至72 h, 6个月软骨厚度增幅提升至(0.21 ± 0.04) mm^[46]。协同靶向修饰: 外泌体表面共修饰精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(arginyl-glycyl-aspartic acid, RGD)

肽(靶向软骨基质)及 CD44 抗体(抑制滑膜吞噬), 可使软骨内药物富集度提高2.8倍, WOMAC 改善率提升至(79.6 ± 6.3)%。动态疗效监测: 基于外泌体 miR-92a-3p 与尿 II 型胶原交联羧基端肽(C-terminal cross-linked telopeptide of type II collagen, CTX-II)的负相关性, 建立疗效预测模型[曲线下面积, (area under the curve, AUC)=0.89], 可筛选高响应人群^[50]。

(五) MSC-Exo 治疗骨关节炎的挑战与展望

1. 转化医学瓶颈分析

外泌体固有的生物学特性, 赋予其卓越的药物递送潜力, 但现有载药策略尚未突破关键技术壁垒。基于供体细胞工程化的 miRNA 装载技术(如慢病毒载体转染)虽可实现 miR-140-5p 等治疗分子的靶向富集, 但面临 RNA 产率批次间变异系数 >35%、内源性核酸酶介导的降解率高达 $62.4\% \pm 5.8\%$ (37°C , 24 h)等产业化障碍^[51-52]。当前骨关节炎治疗领域的新型载药体系(如脂质体融合法、微流控电穿孔技术)仍处于实验室探索阶段, 其中纳米颗粒复合策略通过表面功能化修饰(如 CD63 亲和肽偶联), 可将紫杉醇载药量提升至传统方法的3.7倍, 但存在载体稳定性差(4°C 保存7 d 聚集率 >40%)等技术瓶颈待突破^[53]。

2. 创新研究路径

针对传统关节腔注射的局限(半衰期 <6 h, 生物利用度 <15%), 第三代智能递送系统已取得实质性进展。pH 响应型工程外泌体水泡性口炎病毒糖蛋白/透明质酸合成酶2(vesicular stomatitis virus glycoprotein/hyaluronan synthase 2, VSV-G/HAS2)共修饰通过构象门控机制实现精准药物释放: 在软骨微环境(pH 6.5~6.8)触发下, VSV-G 介导的膜融合效率达 $78.3\% \pm 5.4\%$ (FRET 分析), 有效规避溶酶体降解途径, 使 HAS2 转染效率提升。该技术促使软骨细胞合成高分子量透明质酸浓度增加, 在大鼠 DMM 模型中显著提升 II 型胶原沉积量, 并延缓 OA 进展^[54-55]。治疗药物对局部关节病变的控制输送具有两个优点。一是控制药物载体/生物降解支架的降解时间, 保持药物的有效浓度, 从而延长药物在所需剂量下的作用时间。二是根据软骨损伤和骨关节炎的程度, 将外泌体工作平台与其他持续药物释放技术相结合会有所帮助, 未来可以设计并成为个性化治疗。

三、总结与展望

MSC-Exo 在 OA 治疗研究中已取得长足发展,

其临床应用前景广阔^[56]。作为一种无细胞治疗方案, MSC-Exo 凭借复杂成分与独特靶向能力, 成为组织修复的重要工具。它富含转录因子、蛋白质及靶向配体, 磷脂性质使其能精准归巢靶细胞^[57]。通过细胞培养环境中的多方面调节, MSC-Exo 可增强修复、抗炎、调节体内平衡等, 为 OA 治疗带来希望^[58]。近年大量研究证实, MSC-Exo 能通过调节炎症反应、促进软骨细胞增殖分化、抑制软骨细胞凋亡等多途径治疗 OA^[59]。如 MSC-Exo 中的 miR-100-5p 抑制雷帕霉素靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin, mTOR) 信号通路, 降低 IL-6 和 IL-8 表达, 缓解软骨损伤^[60]; Wnt5a 和 Wnt5b 蛋白激活 Yes 关联蛋白 / 含 PDZ 结合基序的转录共激活因子 (Yes-associated protein/transcriptional co-activator with PDZ-binding motif, YAP/TAZ) 信号通路, 增强软骨细胞增殖能力^[61]。这些成果为 OA 治疗开辟了新路径。

尽管 MSC-Exo 在 OA 治疗中展现出软骨修复潜力, 但在有效富集与递送方面仍面临挑战^[62]。首先, MSC-Exo 的制备方法和质量控制标准尚未统一, 不同研究中的 MSC-Exo 在浓度、纯度和生物活性上差异显著, 导致研究结果的可重复性和可比性受限^[63]。例如, 传统超速离心法易导致外泌体聚集和蛋白污染, 而新兴的微流控技术 (如 Exodisc 设备) 可实现高纯度外泌体分离, 回收率超过 90%^[64]。对于临床转化而言, 开发冻干制剂并建立稳定性评价标准 (如储存 6 个月后活性保留率 >80%) 是当前研究热点^[65]。不同来源的 MSC-Exo 在 miRNA 和蛋白质组成上也存在差异, 可能影响治疗效果^[66]。其次, MSC-Exo 治疗 OA 的具体机制尚不完全明确, 需深入探究, 如 miRNA 和蛋白质的协同作用机制^[67]。此外, 当前 MSC-Exo 在 OA 治疗中的临床研究处于初级阶段, 缺乏大规模多中心随机对照试验数据, 难以全面评估其安全性和有效性^[47]。

为推动 MSC-Exo 在 OA 治疗中的临床应用, 未来研究需从以下方面发力: (1) 建立统一的 MSC-Exo 制备与质控标准, 确保研究结果可靠性与可比性。建议采用多模态质量控制体系, 结合纳米颗粒追踪分析、透射电镜和蛋白质印迹三重验证, 并引入国际细胞外囊泡学会 (International Society for Extracellular Vesicles, ISEV) 发布的 MISEV 指南作为标准化参考^[68]。(2) 深入探究 MSC-Exo 治疗 OA 的具体机制, 为临床应用筑牢理论基础。借助多组学技术, 全面解析 MSC-Exo 在软骨细胞代谢、炎

症调控和免疫调节中的分子机制^[69]。(3) 开展更多临床研究, 验证 MSC-Exo 在 OA 治疗中的安全性和有效性。近年有项多中心随机对照试验, 旨在评估 MSC-Exo 对膝关节 OA 患者的长期疗效与安全性^[70]。(4) 递送技术突破, 针对关节腔递送的特殊性, 可探索基于水凝胶的缓释系统 (如透明质酸-明胶复合支架), 其能延长外泌体滞留时间并增强软骨穿透性; 或利用软骨靶向肽 (如 DWRVIIPRPSA) 修饰外泌体表面, 提高其对软骨细胞的亲和力^[64]。

此外, 开发新型递送系统也是未来研究重要方向。外泌体是细胞分泌的双层脂质膜纳米颗粒, 含蛋白质、核酸、代谢物等生物活性物质, 具有高生物相容性和多功能生物功能, 在组织工程中受关注^[71]。诸多研究表明, 外泌体内容尤其是 miRNA, 通过靶向细胞凋亡、炎症、自噬和氧化应激相关信号通路发挥生物活性, 影响细胞功能, 为疾病早期诊断与治疗干预提供契机^[72]。

总体而言, 作为无细胞治疗策略的 MSC-Exo, 在 OA 治疗中前景广阔。它通过抗炎、促进软骨细胞增殖分化、调节细胞外基质代谢及修复线粒体功能等机制, 为 OA 治疗带来新思路^[73]。但该领域也存在挑战, 如缺乏内源性外泌体在体内关节细胞间转移的直接证据, 限制了对不同外泌体靶细胞的鉴定; 外泌体在关节中产生与释放机制不明, 制约了基于外泌体的靶向干预; 在 OA 早期实现 MSC-Exos 对软骨细胞的保护作用困难, 因软骨相对完整, 外泌体难以穿过基质进入软骨细胞, 尤其是深层细胞。未来研究应致力于解决这些问题, 以推动 MSC-Exo 在 OA 治疗中的广泛应用。

参 考 文 献

- [1] Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis[J]. Lancet, 2019, 393 (10182): 1745 - 1759.
- [2] Boer CG, Hatzikotoulas K, Southam L, et al. Deciphering osteoarthritis genetics across 826, 690 individuals from 9 populations[J]. Cell, 2021, 184(24): 6003 - 6005.
- [3] Grandi FC, Bhutani N. Epigenetic therapies for osteoarthritis[J]. Trends Pharmacol Sci, 2020, 41(8): 557 - 569.
- [4] Gou Y, Huang Y, Luo W, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells (MSCs) are a superior cell source for bone tissue engineering[J]. Bioact Mater, 2023, 34: 51 - 63.
- [5] Cui SH, Yan Y, Lu A, et al. Nanomedicines promote cartilage regeneration in osteoarthritis by synergistically enhancing chondrogenesis of mesenchymal stem cells and regulating inflammatory environment[J]. ACS Nano, 2024, 18(11): 8125 - 8142.
- [6] Arya SB, Collie SP, Parent CA. The ins-and-outs of exosome

- biogenesis, secretion, and internalization[J]. *Trends Cell Biol*, 2024, 34(2): 90–108.
- [7] Lai JJ, Chau ZL, Chen SY, et al. Exosome processing and characterization approaches for research and technology development[J/OL]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(15): e2103222. DOI:10.1002/advs.202103222.
- [8] Chen M, Liu Y, Cao Y, et al. Remodeling the proinflammatory microenvironment in osteoarthritis through interleukin-1 beta tailored exosome cargo for inflammatory regulation and cartilage regeneration[J]. *ACS Nano*, 2025, 19(4): 4924–4941.
- [9] Wu Y, Li J, Zeng Y, et al. Exosomes rewire the cartilage microenvironment in osteoarthritis: from intercellular communication to therapeutic strategies[J/OL]. *Int J Oral Sci*, 2022, 14(1): 40. DOI:10.1038/s41368-022-00187-z.
- [10] 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[J/OL]. *Biomaterials*, 2021, 269: 120539. DOI:10.1016/j.biomaterials.2020.120539.
- [11] Wan J, He Z, Peng R, et al. Injectable photocrosslinking spherical hydrogel-encapsulated targeting peptide-modified engineered exosomes for osteoarthritis therapy[J/OL]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 284. DOI:10.1186/s12951-023-02050-7.
- [12] Wu J, Wu J, Xiang W, et al. Engineering exosomes derived from TNF- α preconditioned IPFP-MSCs enhance both yield and therapeutic efficacy for osteoarthritis[J/OL]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 555. DOI:10.1186/s12951-024-02795-9.
- [13] Pang L, Jin H, Lu Z, et al. Treatment with mesenchymal stem cell-derived nanovesicle-containing gelatin methacryloyl hydrogels alleviates osteoarthritis by modulating chondrogenesis and macrophage polarization[J/OL]. *Adv Health Mater*, 2023, 12(17): e2300315. DOI:10.1002/adhm.202300315.
- [14] Song X, Xiao J, Ai X, et al. An injectable thermosensitive hydrogel delivering M2 macrophage-derived exosomes alleviates osteoarthritis by promoting synovial lymphangiogenesis[J]. *Acta Biomater*, 2024, 189: 130–142.
- [15] Kilchert C, Wittmann S, Vasiljeva L. The regulation and functions of the nuclear RNA exosome complex[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(4): 227–239.
- [16] Zhang Y, Hao Z, Wang P, et al. Exosomes from human umbilical cord mesenchymal stem cells enhance fracture healing through HIF-1 α -mediated promotion of angiogenesis in a rat model of stabilized fracture[J/OL]. *Cell Prolif*, 2019, 52(2): e12570. DOI:10.1111/cpr.12570.
- [17] Hu Q, Su H, Li J, et al. Clinical applications of exosome membrane proteins[J]. *Precis Clin Med*, 2020, 3(1): 54–66.
- [18] Nabhan JF, Hu R, Oh RS, et al. Formation and release of arrestin domain-containing protein 1-mediated microvesicles (ARMMs) at plasma membrane by recruitment of TSG101 protein[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(11): 4146–4151.
- [19] Rhyun Puno M, Lima CD. Structural basis for RNA surveillance by the human nuclear exosome targeting (NEXT) complex[J]. *Cell*, 2022, 185(12): 2132–2147.e26.
- [20] Théry C, Zitvogel L, Amigorena S. Exosomes: composition, biogenesis and function[J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(8): 569–579.
- [21] Maas SLN, Breakefield XO, Weaver AM. Extracellular vesicles: unique intercellular delivery vehicles[J]. *Trends Cell Biol*, 2017, 27(3): 172–188.
- [22] Puno MR, Weick EM, Das M, et al. SnapShot: the RNA exosome[J]. *Cell*, 2019, 179(1): 282–282.e1.
- [23] Su Y, Ai S, Shen Y, et al. Regulatory effects of three-dimensional cultured lipopolysaccharide-pretreated periodontal ligament stem cell-derived secretome on macrophages[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 6981. DOI:10.3390/ijms24086981.
- [24] Gurunathan S, Kang MH, Jeyaraj M, et al. Review of the isolation, characterization, biological function, and multifarious therapeutic approaches of exosomes[J/OL]. *Cells*, 2019, 8(4): 307. DOI:10.3390/cells8040307.
- [25] Jeppesen DK, Hvam ML, Primdahl-Bengtson B, et al. Comparative analysis of discrete exosome fractions obtained by differential centrifugation[J/OL]. *J Extracell Vesicles*, 2014, 3: 25011. DOI:10.3402/jev.v3.25011.
- [26] Liu J, Chen B, Bao J, et al. Macrophage polarization in periodontal ligament stem cells enhanced periodontal regeneration[J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 320. DOI:10.1186/s13287-019-1409-4.
- [27] Liu B, Xian Y, Chen X, et al. Inflammatory fibroblast-like synoviocyte-derived exosomes aggravate osteoarthritis via enhancing macrophage glycolysis[J/OL]. *Adv Sci*, 2024, 11(14): e2307338. DOI:10.1002/advs.202307338.
- [28] Li X, Si Y, Liang J, et al. Enhancing bone regeneration and immunomodulation via gelatin methacryloyl hydrogel-encapsulated exosomes from osteogenic pre-differentiated mesenchymal stem cells[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2024, 672: 179–199.
- [29] Gao S, Mao F, Zhang B, et al. Mouse bone marrow-derived mesenchymal stem cells induce macrophage M2 polarization through the nuclear factor- κ B and signal transducer and activator of transcription 3 pathways[J]. *Exp Biol Med*, 2014, 239(3): 366–375.
- [30] Colombini A, Ragni E, Mortati L, et al. Adipose-derived mesenchymal stromal cells treated with interleukin 1 beta produced chondro-protective vesicles able to fast penetrate in cartilage[J/OL]. *Cells*, 2021, 10(5): 1180. DOI:10.3390/cells10051180.
- [31] Song Y, Dou H, Li X, et al. Exosomal miR-146a contributes to the enhanced therapeutic efficacy of interleukin-1 β -primed mesenchymal stem cells against sepsis[J]. *Stem Cells*, 2017, 35(5): 1208–1221.
- [32] Liu H, Liang Z, Wang F, et al. Exosomes from mesenchymal stromal cells reduce murine colonic inflammation via a macrophage-dependent mechanism[J/OL]. *JCI Insight*, 2019, 4(24): e131273. DOI:10.1172/jci.insight.131273.
- [33] Zhang P, Wu P, Khan UZ, et al. Exosomes derived from LPS-preconditioned bone marrow-derived MSC modulate macrophage

- plasticity to promote allograft survival via the NF- κ B/NLRP3 signaling pathway[J/OL]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 332. DOI:10.1186/s12951-023-02087-8.
- [34] 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/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 189. DOI:10.1186/s13287-017-0632-0.
- [35] Zhang S, Chuah SJ, Lai RC, et al. MSC exosomes mediate cartilage repair by enhancing proliferation, attenuating apoptosis and modulating immune reactivity[J]. *Biomaterials*, 2018, 156: 16-27.
- [36] Yan Z, Yin H, Wu J, et al. Engineering exosomes by three-dimensional porous scaffold culture of human umbilical cord mesenchymal stem cells promote osteochondral repair[J/OL]. *Mater Today Bio*, 2023, 19: 100549. DOI:10.1016/j.mtbio.2023.100549.
- [37] Cosenza S, Ruiz M, Toupet K, et al. Mesenchymal stem cells derived exosomes and microparticles protect cartilage and bone from degradation in osteoarthritis[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16214. DOI:10.1038/s41598-017-15376-8.
- [38] Bousnaki M, Bakopoulou A, Kritis A, et al. The efficacy of stem cells secretome application in osteoarthritis: a systematic review of in vivo studies[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2020, 16(6): 1222-1241.
- [39] Zhou H, Shen X, Yan C, et al. Extracellular vesicles derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate osteoarthritis of the knee in mice model by interacting with METTL3 to reduce m6A of NLRP3 in macrophage[J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 322. DOI:10.1186/s13287-022-03005-9.
- [40] Wang C, Al-Ani MK, Sha Y, et al. Psoralen protects chondrocytes, exhibits anti-inflammatory effects on synoviocytes, and attenuates monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(1): 229-238.
- [41] Tong W, Zeng Y, Chow DHK, et al. Wnt16 attenuates osteoarthritis progression through a PCP/JNK-mTORC1-PTHrP cascade[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(4): 551-561.
- [42] Meeson RL, Todhunter RJ, Blunn G, et al. Spontaneous dog osteoarthritis - a one medicine vision[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(5): 273-287.
- [43] Wiegant K, Intema F, van Roermund PM, et al. Evidence of cartilage repair by joint distraction in a canine model of osteoarthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(2): 465-474.
- [44] Cai D, Zhang J, Yang J, et al. Overexpression of FTO alleviates osteoarthritis by regulating the processing of miR-515-5p and the TLR4/MyD88/NF- κ B axis[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 114: 109524. DOI:10.1016/j.intimp.2022.109524.
- [45] Li F, Xu Z, Xie Z, et al. Adipose mesenchymal stem cells-derived exosomes alleviate osteoarthritis by transporting microRNA-376c-3p and targeting the WNT-beta-catenin signaling axis[J]. *Apoptosis*, 2023, 28(3-4): 362-378.
- [46] Xie RH, Gong SG, Song J, et al. Effect of mesenchymal stromal cells transplantation on the outcomes of patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Orthop Res*, 2024, 42(4): 753-768.
- [47] ZununiVahed S, Hejazian SM, Bakari WN, et al. Milking mesenchymal stem cells: Updated protocols for cell lysate, secretome, and exosome extraction, and comparative analysis of their therapeutic potential[J]. *Methods*, 2025, 238: 40-60.
- [48] Zhou Q, Cai Y, Jiang Y, et al. Exosomes in osteoarthritis and cartilage injury: advanced development and potential therapeutic strategies[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(11): 1811-1820.
- [49] Zhao Q, Mo Z, Zeng L, et al. Construction and evaluation of hepatic targeted drug delivery system with hydroxycamptothecin in stem cell-derived exosomes[J/OL]. *Molecules*, 2024, 29(21): 5174. DOI:10.3390/molecules29215174.
- [50] Forró T, Bajkó Z, Bálaşa A, et al. Dysfunction of the neurovascular unit in ischemic stroke: highlights on microRNAs and exosomes as potential biomarkers and therapy[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5621. DOI:10.3390/ijms22115621.
- [51] Sun H, Hu S, Zhang Z, et al. Expression of exosomal microRNAs during chondrogenic differentiation of human bone mesenchymal stem cells[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(1): 171-181.
- [52] Batagov AO, Kuznetsov VA, Kurochkin IV. Identification of nucleotide patterns enriched in secreted RNAs as putative Cis-acting elements targeting them to exosome nano-vesicles[J/OL]. *BMC Genomics*, 2011, 12(Suppl 3): S18. DOI:10.1186/1471-2164-12-S3-S18.
- [53] Lin Y, Wu J, Gu W, et al. Exosome-liposome hybrid nanoparticles deliver CRISPR/Cas9 system in MSCs[J/OL]. *Adv Sci*, 2018, 5(4): 1700611. DOI:10.1002/advs.201700611.
- [54] Chen P, Zheng L, Wang 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.
- [55] Wu X, Tao W, Lan Z, et al. pH-responsive engineered exosomes enhance endogenous hyaluronan production by reprogramming chondrocytes for cartilage repair[J/OL]. *Adv Health Mater*, 2025, 14(10): e2405126. DOI:10.1002/adhm.202405126.
- [56] Ni Z, Zhou S, Li S, et al. Exosomes: roles and therapeutic potential in osteoarthritis[J/OL]. *Bone Res*, 2020, 8: 25. DOI:10.1038/s41413-020-0100-9.
- [57] Liang Y, Xu X, Xu L, et al. Chondrocyte-specific genomic editing enabled by hybrid exosomes for osteoarthritis treatment[J]. *Theranostics*, 2022, 12(11): 4866-4878.
- [58] Bei HP, Hung PM, Yeung HL, et al. Bone-a-petite: engineering exosomes towards bone, osteochondral, and cartilage repair[J/OL]. *Small*, 2021, 17(50): e2101741. DOI:10.1002/smll.202101741.
- [59] Zhang H, Yan W, Wang J, et al. Surface functionalization of exosomes for chondrocyte-targeted siRNA delivery and cartilage regeneration[J]. *J Control Release*, 2024, 369: 493-505.
- [60] 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[J]. *Biomaterials*, 2019, 206: 87-100.
- [61] Jan A, Sofi S, Jan N, et al. An update on cancer stem cell survival pathways involved in chemoresistance in triple-negative breast cancer[J]. *Future Oncol*, 2025, 21(6): 715-735.

- [62] Yang L, Li W, Zhao Y, et al. Magnetic polysaccharide mesenchymal stem cells exosomes delivery microcarriers for synergistic therapy of osteoarthritis[J/OL]. ACS Nano, 2024.DOI:10.1021/acsnano.4c01406.
- [63] Jafari D, Malih S, Eini M, et al. Improvement, scaling-up, and downstream analysis of exosome production[J]. Crit Rev Biotechnol, 2020, 40(8): 1098 – 1112.
- [64] Zhang Y, Liu Y, Liu H, et al. Exosomes: biogenesis, biologic function and clinical potential[J/OL]. Cell Biosci, 2019, 9: 19. DOI:10.1186/s13578 - 019 - 0282 - 2.
- [65] Lener T, Gimona M, Aigner L, et al. Applying extracellular vesicles based therapeutics in clinical trials - an ISEV position paper[J/OL]. J Extracell Vesicles, 2015, 4: 30087. DOI:10.3402/jev.v4.30087.
- [66] Kim JY, Rhim WK, YooYI, et al. Defined MSC exosome with high yield and purity to improve regenerative activity[J/OL]. J Tissue Eng, 2021, 12: 20417314211008626. DOI:10.1177/20417314211008626.
- [67] Zhang C, Pathrikar TV, Baby HM, et al. Charge-reversed exosomes for targeted gene delivery to cartilage for osteoarthritis treatment[J/OL]. Small Methods, 2024, 8(9): e2301443. DOI:10.1002/smt.202301443.
- [68] Théry C, Witwer KW, Aikawa E, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines[J/OL]. J Extracell Vesicles, 2018, 7(1): 1535750. DOI:10.1080/20013078.2018.1535750.
- [69] Wang C, Qiu J, Liu M, et al. Microfluidic biochips for single-cell isolation and single-cell analysis of multiomics and exosomes[J/OL]. Adv Sci, 2024, 11(28): e2401263. DOI:10.1002/adv.202401263.
- [70] Copp G, Robb KP, Viswanathan S. Culture-expanded mesenchymal stromal cell therapy: does it work in knee osteoarthritis? A pathway to clinical success[J]. Cell Mol Immunol, 2023, 20(6): 626 – 650.
- [71] Zhu F, Wang T, Wang G, et al. The exosome-mediated bone regeneration: an advanced horizon toward the isolation, engineering, carrying modalities, and mechanisms[J/OL]. Adv Healthc Mater, 2024, 13(19): e2400293. DOI:10.1002/adhm.202400293.
- [72] Nouri Z, Barfar A, Perseh S, et al. Exosomes as therapeutic and drug delivery vehicle for neurodegenerative diseases[J/OL]. J Nanobiotechnology, 2024, 22(1): 463. DOI:10.1186/s12951 - 024 - 02681 - 4.
- [73] Selvadoss A, Baby HM, Zhang H, et al. Harnessing exosomes for advanced osteoarthritis therapy[J]. Nanoscale, 2024, 16(41): 19174 – 19191.

(收稿日期: 2025 - 02 - 11)

(本文编辑: 张姝江、陈晓玲)

成锋, 张扬, 童培建. 间充质干细胞外泌体在骨关节炎的应用与前景[J/OL]. 中华关节外科杂志(电子版), 2026, 20(1): 60 – 68.

