

间充质干细胞来源外泌体在骨关节炎治疗中的研究进展

傅子财 黄勇 陈斐 刘澍雨 朱伟民

【摘要】 骨关节炎(OA)是关节软骨慢性退行性疾病。许多研究表明间充质干细胞(MSCs)可以促进OA的软骨组织修复、改善关节环境等作用。一些MSCs和软骨细胞的共培养实验表明, MSCs可能是通过分泌一些细胞因子发挥作用的,而细胞因子是外泌体(EXs)的重要成分。体外实验证实,间充质干细胞来源的外泌体(MSCs-EXs)与MSCs都具有促进软骨细胞增殖、维持软骨细胞表型、抑制软骨细胞凋亡、促进软骨细胞外基质合成、促进软骨细胞迁移的作用。体内实验也表明, MSCs-EXs在OA中,具有修复软骨、促进软骨基质合成、抑制炎细胞浸润的作用。单纯MSCs-EXs治疗和MSCs治疗相比,具有安全、低成本的优点。这为OA的治疗提供了新的策略。但MSCs-EXs治疗OA的机制尚不明确,本文就MSCs-EXs在OA治疗中的研究进展作一综述。

【关键词】 间充质干细胞; 外泌体; 骨关节炎; 软骨细胞

Research progress of exosomes derived from mesenchymal stem cells in treatment of osteoarthritis

Fu Zicai, Huang Yong, Chen Fei, Liu Shuyu, Zhu Weimin. Department of Sports Medicine, Shenzhen Second People's Hospital/ the First Affiliated Hospital of Shenzhen University Health Science Center, Shenzhen 518035, China

Corresponding author: Zhu Weimin, Email: szhzw@mail.szu.edu.cn

【Abstract】 Osteoarthritis (OA) is a chronic degenerative disease of articular cartilage. Many studies have shown that mesenchymal stem cells can promote the repair of cartilage tissue of OA and improve the joint environment. Some co-cultivation experiments of mesenchymal stem cells and chondrocytes indicate that mesenchymal stem cells may act by secreting some cytokines, and exosomes are an important component of these factors. In vitro experiments confirmed that both exosomes and mesenchymal stem cells derived from mesenchymal stem cells can promote chondrocyte proliferation, maintain chondrocyte phenotype, inhibit chondrocyte apoptosis, promote cartilage extracellular matrix synthesis, and promote chondrocyte migration. In vivo experiments have also shown that exosomes derived from mesenchymal stem cells in OA can repair cartilage, promote cartilage matrix synthesis, and inhibit inflammatory cell infiltration. Compared with mesenchymal stem cell therapy, exosomal therapy alone has the advantages of safety and low cost. This provides a new strategy for the treatment of OA. However, the mechanism of MSCs-EXs in the treatment of osteoarthritis is not clear. This article reviewed the research progress of MSCs-EXs in the treatment of OA.

【Key words】 Mesenchymal stem cells; Exosomes; Osteoarthritis; Chondrocytes

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种关节的退

行性疾病,软骨的破坏和缺损、滑膜的炎症是其重要的病理改变。临床表现主要是疼痛和功能受限,严重者可致残^[1]。随着我国社会逐渐步入老龄化,OA成为了影响中老年人生活质量和致残的首要原因。关节软骨中无血管神经分布,故软骨的自我损伤修复能力十分有限。目前,OA的常用治疗方法主要

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-134X.2022.02.009

基金项目:国家自然科学基金(81672234)

作者单位:518035 深圳大学第一附属医院,深圳市第二人民医院运动医学科

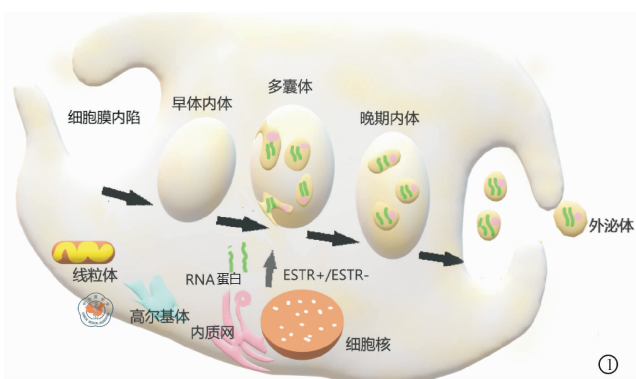
通信作者:朱伟民, szhzw@mail.szu.edu.cn

是缓解疼痛,改善关节功能,延缓病程,但是不能逆转关节的结构病变。1968年,Freidenstein首次发现骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BM-MSCs)。后来发现间充质干细胞(mesenchymal cells, MSCs)存在于人体各种组织,包括骨髓、关节滑膜、脂肪组织等。2006年,国际间充质及组织干细胞委员会对来源的间充质干细胞提出的3条最低鉴定标准:(1)在标准培养条件下, MSCs必须具备贴壁生长能力;(2)通过流式细胞仪检测, MSC群体表达抗原分化簇(cluster of differentiation, CD)105、CD73及CD90阳性率 $\geq 95\%$,且CD45、CD34、CD14或CD11b、CD79a或CD19、人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)-DR的阴性表达率 $\geq 98\%$;(3)在体外,通过标准方法诱导, MSCs必须能向成骨细胞、脂肪细胞及软骨细胞分化。MSCs具有来源广、增殖能力强、多向分化潜能等特点,使其成为了修复软骨缺损的重要细胞来源。MSCs治疗是治疗OA一种有前景的方法,在近年得到进一步的发展。临床前研究显示关节腔注射MSCs可以防止膝关节退变及延缓OA的病情发展^[2]。在OA中, MSCs具有抗炎、促软骨细胞增殖及迁移、促软骨细胞基质合成、抗软骨细胞凋亡。临床研究中,将体外扩增的自体MSCs进行关节腔注射,结果显示患者的关节炎症和疼痛得到了明显的改善,并且12个月的T2 mapping检查也显示出软骨组织再生的信号^[2]。过去认为, MSCs是通过直接分化成受损区域的细胞来修复受损的组织;深入的研究发现, MSCs被注射进入关节腔后,不能长期存活,并且实际到达受损部位及分化成软骨细胞的细胞数量仅占3%^[3]。故推测MSCs发挥作用不仅仅通过其分化成软骨细胞,还可能通过旁分泌作用分泌生物活性分子发挥作用。MSCs分泌的物质,由不同生物功能的蛋白质、核酸组成,其通过细胞间信号转导具有包括免疫调控、抗凋亡、抗氧化以及促细胞分化的作用^[4]。这些旁分泌因子被包裹在外泌体(exosomes, EXs)当中,作用于受体细胞引起功能及生物学行为改变。目前已有大量临床前研究应用间充质干细胞来源的外泌体(mesenchymal cells derived exosomes, MSCs-EXs)进行OA的治疗,并且取得良好的治疗效果^[5-6]。本文主要关注总结了MSCs-EXs在OA治疗中的研究进展。

一、MSCs-EXs的特点和功能

1983年,Johnstone等首次在绵羊的成熟网织红细胞中发现了EXs。EXs是细胞外囊泡的类型之一,此外还有微粒体,凋亡小体^[7]。EXs直径为80~150 nm,其产生的过程可概括分为以下过程

(图1):(1)细胞膜内陷形成早期内体;(2)早期内体膜内陷,根据转运必需内体分选复合物(endosomal sorting complexes required for transport, ESCRT)依赖与非ESCRT依赖两种途径选择性包裹多种蛋白质、脂质、核酸而形成多囊体;(3)多囊体发育成晚期内体与细胞膜融合后释放出EXs^[8]。EXs可由多种类型的细胞持续分泌。由于来源于内体,EXs都共同表达内体标记物,如4次跨膜蛋白(CD9、CD63和CD81)和囊泡转运分类复合体的蛋白肿瘤易感基因101蛋白(tumor suppressor gene 101 protein, TSG101)和ALG-2相互作用蛋白X(ALG-2-interacting protein X, ALIX)^[7]。但是EXs的分子成分(蛋白质、脂质、核酸以及代谢产物等)存在异质性,其受EXs来源的细胞种类、微环境、病理生理状态、细胞发育的阶段、产生的机制等多种因素影响。不同来源的EXs,其分子载物、大小、形态等生理物理性质不同,故可通过大小和密度的不同对特定EXs其进行纯化。很长一段时间内,对于外泌体的研究没有引起很大的关注。近年来研究发现,EXs可以运载RNA,这使得EXs的研究成为了热点;EXs中存在多种类型的RNAs,包括微小RNA(microRNA, miRNAs)、信使RNA(messenger RNA, mRNAs)、转运RNA(transfer RNA, tRNAs)、核糖体RNA(ribosomal RNA, rRNAs)、长链非编码RNA(long non-coding, lncRNAs)^[9]。根据外泌体最新数据库(<http://www.exocarta.org/>)显示,EXs存在9 769种蛋白、3 408种mRNAs、2 838种miRNAs。EXs与靶细胞的作用途径有两种:EXs与靶细胞膜融合或被包吞,或EXs与靶细胞的表面受体结合进而进行细胞内信号转导。与细胞膜结构相比,EXs的膜具有特征性的脂筏结构,由大量特殊种类的脂质构成,例如鞘磷脂、卵磷脂、胆固醇、神经酰胺、甘油二酯等。故EXs的形成和释放由脂代谢酶调节,如磷脂酶D2、神经鞘磷脂酶^[10]。MSCs-EXs与其它细胞来源的EXs的合成途径相似,通过内体途径产生。MSCs-EXs除了表达共有的标志物外,还表达MSCs细胞膜上特有的一些粘附分子,如CD29、CD44、CD79、CD90、CD105等^[11]。研究表明MSCs-EXs与MSCs在损伤修复、再生等方面具有相似的生理作用。一项研究显示, MSCs-EXs可以减小小鼠心肌梗死模型的梗死面积^[12]。在软骨修复方面, Zhang等^[13]的研究第一次证明了人类胚胎MSCs来源的外泌体(human embryonic MSCs derived exosomes, hESC-MSCs-EXs)在大鼠软骨缺损模型中软骨组织的修复作用。因此在OA领域,EXs的治疗作用引起了很大关注。



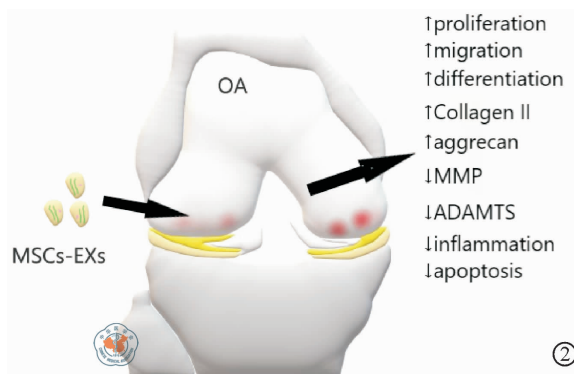
注:细胞膜内陷形成早期内体,根据 ESCRT(转运必需内体分选复合物)依赖与非 ESCRT 依赖两种途径选择性包裹多种蛋白质、核酸等而形成多囊体,发育成晚期内体,与细胞膜融合释放外泌体

图1 外泌体的生物发生过程

二、MSCs-EXs 在 OA 中的作用

软骨细胞是关节软骨唯一的细胞成分,其细胞外基质成分是 II 型胶原(collagen II, Col II)和聚集蛋白聚糖(aggrecan, ACAN),由软骨细胞分泌,恢复软骨组织结构的完整性对治疗 OA 十分重要。MSCs-EXs 在 OA 中具有促进软骨细胞增殖和软骨基质合成、抑制软骨细胞肥大和凋亡的作用(图 2)。骨关节炎关节液中,白介素(interleukin, IL-1 β)浓度显著升高,研究证实 IL-1 β 是引起 OA 软骨损伤和炎症的关键细胞因子,IL-1 β 可抑制软骨细胞的增殖及诱导软骨细胞凋亡^[14]。綦惠等人^[15]研究发现,在软骨细胞体外培养中,加入含有或不含有 BM-MSCs-EXs 的磷酸缓冲盐溶液,软骨细胞增殖检测含有 MSCs-EXs 组软骨细胞的增殖多于单纯磷酸缓冲盐组。在加入 IL-1 β 模拟关节腔炎性环境,结果发现与单纯 PBS 组相比,IL-1 β 可时间依赖性抑制软骨细胞增殖,而 BM-MSCs-EXs 能够完全逆转 IL-1 β 对软骨细胞增殖的抑制作用,在体外划痕试验中显示其能够促进软骨细胞迁移。这种现象在动物模型中也能够发现。Zhang 等^[13]通过 12 只双侧股骨侧软骨缺损的小鼠模型进行研究,一侧关节每周注射 hESC-MSCs-EXs,对侧关节每周注射磷酸盐缓冲盐水。12 周时,hESC-MSCs-EXs 组小鼠软骨缺损处由透明软骨及软骨下骨完全修复,而对照组软骨缺损表面不规则,且只有纤维软骨的修复。He^[16]使用 BM-MSCs-EXs 在小鼠 OA 模型中也得到了一致的结论。Qi^[17]的研究对比了正常关节软骨细胞和 OA 关节软骨细胞发现,在 OA 中,IL-1 β 引起软骨细胞线粒体功能紊乱,从而导致软骨细胞增殖抑制及凋亡,而 MSCs-EXs 可通过 p38、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)、蛋白激酶 B(protein kinase B, AKt/PKB) 通路逆转 IL-1 β

所引起的改变。



注:MSC-EXs-间充质干细胞来源外泌体;proliferation-增殖;migration-迁移;differentiation-分化;Collagen II- II 型胶原(Col II);aggrecan-聚集蛋白聚糖(ACAN);MMP-基质金属蛋白酶;ADAMTS-解整合素-金属蛋白酶;inflammation-炎症;apoptosis-凋亡;关节腔注射 MSCs-EXs 可促进软骨细胞增殖、迁移、分化,增加 Col II、ACAN 的表达,以及降低 MMP、ADAMTS 表达,抑制关节炎症、软骨细胞凋亡

图2 MSCs-EXs 在 OA 中的作用

研究发现, MSCs-EXs 还通过多种机制产生软骨保护及延缓关节退变作用,比如减少炎症介质肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)、一氧化氮(nitrogen monoxide, NO)的产生,减少分解代谢产物基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)、解整合素-金属蛋白酶(adisintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs, ADAMTS)的表达,并增加软骨细胞表达产物(Col II、ACAN)和抗炎细胞因子 IL-10 的产生^[18]。在小鼠内侧半月板失稳 OA 模型中,Wang 等^[19]发现关节腔注射 hESC-MSCs-EXs 可促进 OA 软骨细胞外基质合成和抑制其降解,并延缓 OA 的病程进展。在 IL-1 β 诱导的小鼠 OA 模型中,关节腔注射 BM-MSCs-EXs 可下调 MMP13、ADAMTS5 的表达,并上调 Col II、ACAN 的表达^[16]。

在 OA 的发病机制中,免疫细胞的浸润起了重要作用。OA 软骨细胞外基质代谢失衡,软骨细胞外基质代谢产物激活巨噬细胞和其他先天性免疫细胞释放一些促炎因子,这些促炎因子造成软骨细胞的损伤并改变软骨细胞的功能^[20]。此外 OA 患者关节腔的极低氧环境,使得滑膜组织代偿性增生。OA 患者的滑膜组织中,与促炎因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-22)相关的免疫细胞浸润增加,从而引起滑膜炎导致 OA 的发展^[21]。许多研究表明 MSCs 具有抗炎及免疫调节的作用,其作用途径是通过所分泌的 EXs。Miguel^[22]的研究中,经 IL-1 β 刺激脂肪间充质干细胞(adipose-derived stem cells, AD-

MSCs)模拟 OA 的关节腔炎性环境,发现其 AD-MSCs-EXs 可以减少炎症因子 TNF- α 、IL-6、PGE-2、NO 的产生,并可以增强抗炎因子 IL-10 的产生。吴林等^[23]发现,在小鼠模型中,AD-MSCs-EXs 可诱导促炎的 M1 型巨噬细胞向抗炎的 M2 型转化,M2 型巨噬细胞能够促进抗炎因子 IL-10 的产生和抑制促炎因子 IL-12 和 TNF- α 的表达。在 OA 的模型中,T 淋巴细胞可以激活 CD25、CD38、CD43 和 HLA,从而激活免疫反应,造成软骨细胞损伤^[24]。因此抑制 T 淋巴细胞是治疗 OA 的一个重要方向。研究发现 MSCs-EXs 对 T 细胞、B 细胞等都有免疫调节作用。Fattore^[25]发现 MSCs-EXs 能够诱导 T 细胞的凋亡,促进调节性 T 细胞的增殖和抑炎因子 IL-10 的产生。Chen^[26]发现 MSCs-EXs 可以诱导 Th1 细胞向 Th2 细胞转化,并减少 T 细胞分化为产生 IL-17 的效应 T 细胞中的辅助性 T 细胞(helper T cell 17, Th17)的潜能,且 MSCs-EXs 可以通过下调 TNF- α 和 IL-1 β 来抑制 T 细胞的成熟。这些研究表明了 MSCs-EXs 作为非细胞疗法治疗 OA 具有多方面作用,为 OA 的治疗提供了新的方向。

三、MSCs-EXs 介导 miRNA 修复软骨组织的机制

在 OA 的损伤修复机制中, MSCs-EXs 的确切机制尚不明了,但是其所携带的 miRNAs 的作用引起关注(表 1)。miRNAs 是一类由内源基因编码非编码单链 RNA,长度约 22 个核苷酸,长度约 22 个核苷酸,在机体中参与转录后基因转录后调控。miRNAs 是 EXs 中的重要成分,可以由 EXs 转运到受体细胞调节一系列的生物功能。MSCs-EXs 所携带的 miRNAs 可以沉默或抑制 OA 患者软骨细胞中 mRNAs 的表达,从而抑制炎症因子表达、软骨细胞的凋亡、软骨细胞外基质的分解等,参与 OA 的修复。目前,学者对 MSCs-EXs-miRNAs 的作用研究多基于基因工程技术,使 MSCs 过表达特定 miRNAs,观察其在 OA 中的生物学功能^[27-28]。MSCs-EXs-miRNAs 在 OA 中的作用主要有两个方面:促进 MSCs 的成软骨分化作用,以及调节软骨细胞增殖和迁移、凋亡、软骨细胞外基质代谢、炎症因子的表达。Sun^[29]的研究发现在 BM-MSCs 成软骨分化与非成软骨分化中,有 141 个 miRNA 在 MSCs-EXs 中差异表达(35 个 miRNA 上调,106 个 miRNA 下调),推测其在软骨修复及 OA 的治疗方面具有重要的作用。研究发现,OA 患者的软骨细胞中 Y 染色体性别决定区盒转录因子 9(sex related Y-box transcription factor 9, SOX9)(在软骨生成中起着关键的调控作用)、Col II、ACAN 表达下调,MMP、ADAMTS 表达上调。Sun^[29]前期研究发现在上调基因中,miRNA-

320c 可促进 MSCs 成软骨分化,为探索 MSCs-EXs-miRNAs 能否消除 OA 样改变,其用 MSCs-EXs 过表达 miRNA-320c 处理 OA 软骨细胞,结果表明处理后的软骨细胞与对照组相比,软骨细胞增殖能力、迁移能力增强,SOX9 表达增多,MMP13 表达减少。此外,Chen^[27]研究发现 BM-MSCs-EXs-miR-136-5p 可以通过靶向 *ELF3* 基因促进软骨细胞迁移能力,增加 Col II、ACAN、SOX9 的表达,减少 MMP13 表达。

尽管 OA 被认为是退行性疾病,但是炎症是其病程进展一个重要的因素。Dong^[30]的研究发现 BM-MSCs-EXs-miR-127-3p 通过靶向钙黏着蛋白 11 基因(*cadherin 11*, *CDH11*)促进 Col II 表达,减少 MMP13 表达,进而抗软骨细胞凋亡。Jin^[31]的研究发现, BM-MSCs-EXs-miR-9-5p 通过靶向多配体蛋白聚糖-1 基因(*syndecan-1*)减少软骨缺损,降低 IL-1、IL-6、TNF- α 、NO、环氧合酶-2(*cyclooxygenase-2*, COX2)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)表达,从而抑制 OA 炎症,修复软骨缺损。除了骨髓来源的间充质干细胞外,Wu^[32]的研究发现髌下脂肪垫来源的间充质干细胞可通过 miR-100-5p 靶向雷帕霉素机制受体基因(*mechanistic target of rapamycin*, *mTOR*)促进软骨细胞 Col II 表达,抑制 MMP13、ADAMTS5 的表达。OA 的发病机制涉及的 miRNAs 十分广泛,基因芯片技术发现了 34 个与骨关节炎相关的 miRNA,其中 14 个在 OA 患者的软骨细胞中表达上调,20 个表达下调^[33]。目前研究最多的是 miRNA140。Miyaki^[34]报道 MSCs-EXs 携带的 miRNA140 是 OA 的保护因子。TAO 发现,滑膜 MSCs(synovium-derived MSCs, SMSCs)来源的 EXs 携带的 *wnt5a*、*wnt5b* 可以通过无翅/整合蛋白(*wingless/integrated protein*, Wnt)信号通路激活河马-转录共激活因子 Yes 相关蛋白(Hippo-yes associated protein, Hippo-YAP)信号通路中的 YAP,抑制 Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)通路,引起软骨细胞的增殖和迁移,但会减少 SOX9 表达和软骨细胞外基质蛋白合成分。而转染 MSCs-EXs-miR-140-5p 可以抵消此影响,并且在体内可以促进 OA 软骨再生和防止 OA 的发生^[35]。在另外的研究中 Dudek^[36]发现 miRNA-675 可上调软骨基质中 Col II 的表达,从而补偿由于 *H19* 基因与 *SOX9* 基因缺失造成 Col II 的低表达。这些研究证实 MSCs-EXs-miRNAs 可调节 OA 多种信号通路,防止关节退变。此外, MSCs-EXs 还携带 mRNAs、siRNAs 和各种蛋白质。mRNAs 可运转到软骨细胞内直接翻译成功能蛋白,siRNAs 则可敲除软骨细胞中的特定基因,从而发挥修复作用。

表1 MSCs-EXs-miRNA在OA中的作用及机制

作者	来源细胞	miRNA	靶基因	作用
Chen ^[27] , 2020	BM-MSCs	miR-136-5p	<i>ELF3</i>	促进软骨细胞迁移能力,增加 Col II、ACAN、SOX9 的表达,减少 MMP13 表达
He ^[28] , 2020	BM-MSCs	miR-210	<i>NF-κB</i>	抗炎,促进软骨细胞增殖,抑制软骨细胞凋亡
Sun ^[29] , 2018	BM-MSCs	miR-320c	/	促进 BM-MSCs 成软骨分化,促进软骨细胞增殖、迁移及 SOX9 表达。减低 MMP13 表达
Dong ^[30] , 2021	BM-MSCs	miR-127-3p	<i>CDH11</i>	抗软骨细胞凋亡,促进 Col II 表达,减少 MMP13 表达
Jin ^[31] , 2020	BM-MSCs	miR-9-5p	<i>Syndecan-1</i>	减少软骨缺损,降低 IL-1、IL-6、TNF-α、NO、COX2、CRP 表达
Wu ^[32] , 2019	髌下脂肪垫的间充质干细胞	miR-100-5p	<i>mTOR</i>	促进软骨细胞 Col II 表达,抑制 MMP13、ADAMTS5 的表达

注:miRNA-微核糖核酸;Col II-II型胶原;ACAN-聚集蛋白聚糖;MMP-基质金属蛋白酶;TNF-α-肿瘤坏死因子-α;NO-一氧化氮;COX2-环氧合酶-2;CRP-C-反应蛋白;ADAMTS-解整合素-金属蛋白酶

四、总结与展望

EXs 来源广泛且存在明显异质性,不同来源的 EXs 在 OA 中的发挥作用不同。MSCs 在 OA 中修复和再生作用已有众多的研究证实。研究中发现 MSCs-EXs 具有和 MSCs 相似的生理作用。而在应用过程中, MSCs 存在一些局限性:(1) 关节腔注射的 MSCs 存活时间短,起作用的时间难以预测;(2) 在临床应用上 MSCs 保存条件较高;(3) 年老或不健康供体来源的 MSCs 效果差;(4) 体外培养过程中, MSCs 会衰老,导致其增殖及分化能力下降。而 MSCs-EXs 治疗则可避免上述缺点。然而, MSCs-EXs 内容物受其来源 MSCs 所处的环境、分化的阶段影响较大。在 OA 发展过程中, MSCs-EXs 内容物不是“静态”的。此外,目前对于 EXs 的提取方法不同,亦会影响其内容物。故寻找到特定具有治疗作用的 MSCs-EXs 及标准化提取方法至关重要。目前 MSCs-EXs 的临床研究还比较少见,非细胞的 EXs 治疗克服了干细胞治疗的不安全、量少、不稳定等缺点,相信随着 EXs 在治疗 OA 领域的深入研究,有望代替 MSCs 疗法,成为治疗 OA 的重要方法。

参 考 文 献

- [1] Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis[J]. Lancet, 2019, 393(1182): 1745-1759.
- [2] Matas J, Orrego M, Amenabar D, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells (MSCs) for knee osteoarthritis: repeated MSC dosing is superior to a single MSC dose and to hyaluronic acid in a controlled randomized phase I/II trial[J]. Stem Cells Transl Med, 2019, 8(3): 215-224.
- [3] Barry F. MSC therapy for osteoarthritis: an unfinished story[J]. J Orthop Res, 2019, 37: 1229-1235.
- [4] Zhao X, Zhao Y, Sun X, et al. Immunomodulation of MSCs and MSC-Derived extracellular vesicles in osteoarthritis[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2020, 8: 575057. DOI: 10.3389/fbioe.2020.575057.
- [5] Zhang S, Teo K, Chuah SJ, et al. MSC exosomes alleviate temporomandibular joint osteoarthritis by attenuating inflammation and restoring matrix homeostasis[J]. Biomaterials, 2019, 200: 35-47.
- [6] Liu YB, Lin LP, 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.
- [7] Akers JC, Gonda D, Kim R, et al. Biogenesis of extracellular vesicles (EV): exosomes, microvesicles, retrovirus-like vesicles, and apoptotic bodies[J]. J Neurooncol, 2013, 113(1): 1-11.
- [8] Yue B, Yang H, Wang J, et al. Exosome biogenesis, secretion and function of exosomal miRNAs in skeletal muscle myogenesis[J/OL]. Cell Prolif, 2020, 53(7): e12857. DOI:10.1111/cpr.12857.
- [9] Furuta T, Miyaki S, Ishitobi H, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote fracture healing in a mouse model[J]. Stem Cells Transl Med, 2016, 5: 1620-1630.
- [10] Skotland T, Sandvig K, Llorente A. Lipids in exosomes: current knowledge and the way forward[J/OL]. Prog Lipid Res, 2017, 66: 30-41. DOI:10.1016/j.plipres.2017.03.001.
- [11] Lin C, Zhang K, Wu SY, et al. Focus on mesenchymal stem Cell-Derived exosomes: opportunities and challenges in cell-free therapy[J]. Stem Cells Int, 2017: 1-10.
- [12] Song Y, Wang B, Zhu X, et al. Human umbilical cord blood-derived MSCs exosome attenuate myocardial injury by inhibiting ferroptosis in acute myocardial infarction mice[J]. Cell Biol Toxicol, 2021, 37(1): 51-64.
- [13] 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.
- [14] Vincent TL. IL-1 in osteoarthritis: time for a critical review of the literature[J/OL]. F1000 Res, 2019, 8. DOI: 10.12688/f1000research.18831.1.
- [15] 蔡惠, 刘丹平, 田大川, 等. 骨髓间充质干细胞源性外泌体对体外培养的软骨细胞增殖和迁移的调节作用[J]. 中国运动医学杂志, 2019, 38(1): 40-45.
- [16] He L, He TW, Xing JH, 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. DOI:10.1186/s13287-020-01781-w.
- [17] Qi H, Liu DP, Xiao DW, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells inhibit mitochondrial dysfunction-induced apoptosis of chondrocytes via p38, ERK, and Akt pathways[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2019, 55(3): 203-210.
- [18] Tofiño-Vian M, Guillén MI, Pérez DM, et al. Microvesicles from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells as a new protective strategy in osteoarthritic chondrocytes[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(1): 11-25.
- [19] 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.
- [20] Pers YM, Ruiz M, Noël D, et al. Mesenchymal stem cells for the management of inflammation in osteoarthritis: state of the art and perspectives[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(11): 2027-2035.
- [21] Coulson-Thomas VJ, Coulson-Thomas YM, Gesteira TF, et al. Extrinsic and intrinsic mechanisms by which mesenchymal stem cells suppress the immune system[J]. *Ocular Surface*, 2016, 14(2): 121-134.
- [22] Tofiño-Vian M, Guillén MI, Pérez DM, et al. Extracellular vesicles from adipose-derived mesenchymal stem cells downregulate senescence features in osteoarthritic osteoblasts[J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017: 7197598. DOI:10.1155/2017/7197598.
- [23] 吴林,张斌,王倩梅,等. 脂肪间充质干细胞来源外泌体对M1型巨噬细胞向M2型转化的影响[J]. *解放军医药杂志*, 2019, 31(3): 1-7.
- [24] 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.
- [25] Fattore AD, Luciano R, Pascucci L, et al. Immunoregulatory effects of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles on T lymphocytes[J]. *Cell Transplant*, 2015, 24(12): 2615-2627.
- [26] Chen WC, Huang YK, Han JC, et al. Immunomodulatory effects of mesenchymal stromal cells-derived exosome[J]. *Immunol Res*, 2016, 64(4): 831-840.
- [27] Chen X, Shi Y, Xue P, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNA-136-5p inhibits chondrocyte degeneration in traumatic osteoarthritis by targeting ELF3[J/OL]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1): 256. DOI:10.1186/s13075-020-02325-6.
- [28] He L, Chen Y, Ke Z, et al. Exosomes derived from miRNA-210 overexpressing bone marrow mesenchymal stem cells protect lipopolysaccharide induced chondrocytes injury via the NF- κ B pathway[J/OL]. *Gene*, 2020, 751: 144764. DOI:10.1016/j.gene.2020.144764.
- [29] 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.
- [30] Dong J, 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.
- [31] Jin Z, Ren J, Qi S. 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.
- [32] 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.
- [33] Tsezou A. Osteoarthritis year in review 2014: genetics and genomics[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22(12): 2017-2024.
- [34] Miyaki S, Sato T, Inoue A, et al. MicroRNA-140 plays dual roles in both cartilage development and homeostasis[J]. *Genes Dev*, 2010, 24(11): 1173-1185.
- [35] 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.
- [36] Dudek KA, Lafont JE, Martinez-Sanchez A, et al. Type II collagen expression is regulated by tissue-specific miR-675 in human articular chondrocytes[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(32): 24381-24387.

(收稿日期:2020-10-11)

(本文编辑:张姝江、林敏颖)

傅子财,黄勇,陈斐,等. 间充质干细胞来源的外泌体在骨关节炎治疗中的研究进展[J/CD]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2022, 16(2): 196-201.