

间充质干细胞来源细胞外囊泡治疗膝骨关节炎的研究进展

马明¹ 贾更新¹ 刘小龙¹ 耿彬² 夏亚一²

【摘要】 膝骨关节炎(KOA)是一种老年人常见的关节慢性退行性变,与关节软骨的退化和软骨下骨的重塑相关。现阶段,KOA的治疗以阶梯治疗为主,即非手术基础治疗、药物治疗、修复性治疗和重建治疗。间充质干细胞(MSCs)因其巨大的增殖潜力,被广泛用于多种疾病的治疗,这其中就包括KOA。MSCs来源的细胞外囊泡(EVs)通过促进关节软骨的再生,成为治疗KOA非常有潜力的方法。本文通过对EVs的产生机制和制备方法、EVs在治疗KOA中的应用、EVs治疗KOA的有效性和安全性以及未来EVs治疗KOA的展望进行论述,为EVs治疗KOA提供可行的理论支持。

【关键词】 骨关节炎; 间充质基质细胞; 胞外囊泡; 软骨,关节

Progress of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in treatment of knee osteoarthritis

Ma Ming¹, Jia Gengxin¹, Liu Xiaolong¹, Geng Bin², Xia Yayi². ¹Second Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; ²Department of Orthopaedics, Gansu Key Laboratory of Orthopaedics, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730000, China
Corresponding author: Xia Yayi, Email: xiayi@lzu.edu.cn

【Abstract】 Knee osteoarthritis (KOA) is a chronic degenerative joint degeneration commonly seen in the elderly and is associated with articular cartilage degeneration and subchondral bone remodeling. At present, the treatment of KOA is based on step therapy, including non-surgical primary treatment, pharmacological treatment, restorative treatment, and reconstructive treatment. Mesenchymal stem cells (MSCs) are widely used to treat many diseases, including KOA, because of the great proliferative potential. Extracellular vesicles (EVs) are a promising treatment for KOA by promoting the regeneration of articular cartilage. This review provided feasible theoretical supports for the treatment of KOA with EVs by discussing the mechanism of generation and preparation of EVs, the application of EVs in the treatment of KOA, the efficacy and safety of EVs in the treatment of KOA, and the future outlook of EVs in the treatment of KOA.

【Key words】 Osteoarthritis; Mesenchymal stem cells; Extracellular vesicles; Cartilage, articular

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种常见的关节退行性疾病,其病因与不可逆的关节软骨退化^[1]和软骨下骨^[2]的重塑有关。目前,在我国一般人群中患有症状的KOA患病率达到8.1%,特别是

在55岁以上老年群体中,KOA平均粗患病率高达13.2%^[3-4]。根据国内的《膝骨关节炎阶梯治疗专家共识》^[5]、《中国骨关节炎诊疗指南》^[6]和美国风湿病协会(American College of Rheumatology, ACR)^[7]、国际骨关节炎研究协会(Osteoarthritis Research Society International, OARSI)^[8]等指南,KOA目前的治疗通常遵循阶梯治疗的方式,即非手术基础治疗、药物治疗、修复性治疗和重建治疗^[5]。然而,以上的治疗方式前三种只是缓解症状,手术治疗又伴有相当多的术后并发症^[9],因此,探索更加

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-134X.2022.04.014

基金项目:国家自然科学基金(81960403,81874017);甘肃省自然科学基金(20JR5RA320)

作者单位:730000 兰州大学第二临床医学院¹;730000 兰州大学第二医院骨科²

通信作者:夏亚一,Email:xiayi@lzu.edu.cn

有效的治疗方式迫在眉睫。

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)因其增殖特性,在关节软骨的修复中有巨大潜力,然而,MSCs的应用面临着细胞排斥、肿瘤形成风险增加、免疫反应的下调等风险^[10]。许多研究表明,单纯注射的MSCs在血液循环中很容易被捕获和清除,只有极少部分运送到作用部位^[11]。细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)可以克服上述MSCs相关的限制,被认为是一种安全且非常有前景的治疗方法。本文通过对EVs的产生机制和制备方法、EVs在治疗KOA中的应用、EVs治疗KOA的有效性和安全性以及未来EVs治疗KOA的展望进行论述,为EVs治疗KOA提供可行的理论支持。

一、EVs的产生机制和分离方法

EVs是一种由包括MSCs、T细胞(T cell)、B细胞(B cell)等多种细胞分泌的膜泡,其中最主要的成分是外泌体(exosomes)和微粒(microparticles, MP)^[12],外泌体经过内体、多囊泡和外泌体三个阶段由胞内向胞外分泌^[13]。EVs的分离方式对其功能作用的影响是非常大的,现行的分离方式有很多,包括了超速离心(ultra-centrifugation, UC)^[14]、免疫亲和分离(immunoaffinity isolation)^[15]、沉淀析出(precipitation)^[16]、色谱定量分析(size exclusion chromatography)^[17]、超滤(ultrafiltration)^[18]和场流分离(field-flow fractionation)^[19]等(表1)。

二、EVs在KOA中的应用

EVs在关节液中含量丰富,可产生于关节组织内的各种细胞以及因为炎症产生的白细胞。关节液产生的EVs可以调节滑膜细胞中的趋化因子和组织因子的释放^[20]。通过对KOA患者关节液EVs进

行微阵列分析,可以检测到miRNA含量的变化,而且这些变化具有特异性,这表明EVs可以作为KOA相关的生物标志物^[21]。

EVs除了可以作为KOA的生物标志物,它也可以通过各种miRNA和长链非编码RNA(long non-coding RNAs, LncRNA)直接用于KOA的治疗。现有研究表明,EVs对关节软骨、软骨下骨和滑膜产生不同的作用,通过促进软骨再生^[22]、诱导软骨分化^[23]、促进软骨细胞增殖^[24]、抑制软骨降解^[25]和凋亡^[26]以及增强软骨修复^[27]对软骨产生正向调节作用,同时可以抑制软骨下骨分解^[28]和促进软骨下骨再生^[29],并且可作用于滑膜组织,可以减轻OA的炎症反应^[30](表2)。

EVs通过改变关节软骨细胞间的通讯,调节细胞间炎症因子的释放和软骨细胞的增殖、分化、凋亡等生理过程,抑制软骨的破坏和降解,促进软骨再生。对于软骨下骨,EVs同样通过可以促进软骨下骨的增殖,来促进骨再生。同时,EVs可减轻滑膜组织和疼痛中枢炎性物质水平,减缓KOA造成的炎性疼痛。然而,有部分研究也提到了EVs可能刺激软骨细胞的促进血管生成^[31]、分解代谢和炎症基因的高表达^[21],通过募集炎症细胞并抑制软骨细胞增殖^[32],从而对KOA产生负面作用。因此,需要更多高质量的研究来继续探究EVs在KOA中的作用。

三、EVs治疗KOA的有效性和安全性

目前,EVs已经在小鼠^[22, 29, 33]、大鼠^[34-36]、兔^[37]等动物模型上进行了在体实验,证明EVs可以减轻KOA引起的软骨破坏、骨赘生成和炎症反应,促进软骨缺损修复、延缓KOA进展,有着可接受的安全性和有效性(表3)。

表1 EVs的不同分离方式及其优缺点总结

分离方法	优点	缺点
超速离心 ^[14] (ultra centrifugation, UC)	简便 易推广	1. 耗时 2. 高剪切力导致的EVs的破裂 3. 产量取决于操作者本身 4. 纯度低
免疫亲和分离 ^[15] (immunoaffinity isolation)	为捕获EVs的最佳方法	仅在高比例EVs存在时有效
沉淀析出 ^[16] (precipitation)	易于使用,设备要求不高	沉淀物易混杂其他样品
色谱定量分析 ^[17] (size exclusion chromatography)	纯度高	易受其他蛋白的影响
超滤 ^[18] (ultrafiltration)	可用于生产高度纯化的多囊泡	易受到材料形状和电荷影响
场流分离 ^[19] (field-flow fractionation)	可以分离不同的EVs亚群	1. 只能容纳少量样品 2. 只能分离不同大小的样本,不能将相同流体力学尺寸的样本分离

注:EVs-细胞外囊泡

表2 EVs 治疗 KOA 的机制总结

作用部位	miRNA/LncRNA	作用机制	效果
关节软骨	miR-23a-3p	抑制 PTEN 的水平并提高 AKT 的表达	促进软骨再生 ^[22]
	miR-23b	下调 PKA	诱导软骨分化 ^[23]
	miR-135b	抑制 Sp1 表达	促进软骨细胞增殖 ^[24]
	miR-92a-3p	增强 WNT5A 的表达	抑制软骨降解 ^[25]
	miR-210	通过 NF-κB 通路抑制 TNFRsf21 的表达	抑制软骨细胞凋亡 ^[26]
	miR-3677-3p/ circRNA_0001236	作用于 Sox9 轴	减轻软骨降解,抑制 OA 进展并增强软骨修复 ^[27]
软骨下骨	miR-210-5p	抑制软骨细胞的耗氧率	抑制软骨下骨的分解 ^[28]
	-	促进胶原蛋白生成	促进软骨下骨再生 ^[29]
滑膜	miR-129-5p	靶向 HMGB1 的 3'UTR 末端并抑制 IL-1β 介导的 HMGB1 上调	减轻 OA 的炎症反应 ^[30]
	miR-26a-5p	延缓滑膜成纤维细胞的损伤	减轻 OA 的炎症反应

注:EVs-细胞外囊泡;KOA-膝骨关节炎;miR-微RNA(microRNA);PTEN-磷酸酶张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog);AKT-丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶;PKA-蛋白激酶A(protein kinase A);Sp1-特异性蛋白1(specificity protein 1);WNT5A-无翅型MMTV整合位点家族成员5A(wingless MMTV integration site family member 5A);NF-κB-核因子κB(nuclear factor kappa b);TNFRsf21-肿瘤坏死因子受体超家族成员21(tumor necrosis factor receptor superfamily 21);Sox9-SRY相关的高迁移率组9号基因(SRY-related high mobility group-box gene 9);HMGB1-高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein B1);3'UTR-3'-非翻译区(3'-untranslated region);IL-白细胞介素(interleukin-1β)

表3 EVs 治疗 KOA 的有效性和安全性动物在体实验

EVs 来源	实验设计	动物模型	结果	安全性	有效性	参考文献
人脐带间充质干细胞	体内和体外实验	大鼠膝关节软骨缺损 KOA 模型	EVs 水凝胶可以修复软骨缺损,促进软骨再生	安全,未提及不良反应	有效	胡红星等人 ^[22]
人胚胎干细胞系	体内和体外实验	小鼠 KOA 模型	EVs 可减轻 KOA 对软骨的破坏	安全,未提及不良反应	有效	王亚非等人 ^[34]
小鼠骨髓	体内和体外实验	小鼠 KOA 模型	EVs 可抑制 KOA 模型小鼠的软骨降解和骨赘形成,对软骨有保护作用	安全,未提及不良反应	有效	Cosenza 等人 ^[35]
人胚胎干细胞系	体内和体外实验	大鼠骨缺损 KOA 模型	EVs 可促进 KOA 大鼠软骨缺损的修复	安全,无不良反应发生	有效	Zhang 等人 ^[29]
人类关节腔滑膜组织	体内和体外实验	大鼠 KOA 模型	EVs 可延缓 KOA 进展,防止膝关节不稳对软骨的损伤	安全,无不良事件发生	有效	陶世聪等人 ^[33]
兔富含血小板的血浆(PRP)	体内和体外实验	兔 KOA 模型	PRP 来源的 EVs 可降低 KOA 引起的炎症反应	安全,无明显不良事件	有效	刘绪昌等人 ^[37]
人髌骨软骨	体内和体外实验	小鼠 KOA 模型	EVs 可显著改善 KOA 的软骨损伤,可防止 OA 的发生	安全,未提及不良反应	有效	段奥等人 ^[36]

注:EVs-细胞外囊泡;KOA-膝骨关节炎

但是,目前还没有 KOA 相关的 EVs 临床人体实验,正如国际细胞外囊泡学会发表的指南^[38]和声明^[39]中陈述的那样。虽然已经有足够多的动物在体实验证明了 EVs 对于各种疾病(包括 KOA)强大的治疗潜力,但是受限于没有标准的生产技术、分离贮存的困难、药物质量控制标准不一、给药途径的不明确等种种原因,确定合适的 EVs 治疗方式来应用于临床仍具有挑战。

四、EVs 治疗 KOA 的未来展望

MSCs 来源的 EVs,目前在治疗 KOA 时还存在相当多的局限性。首先,正如前文提及的,EVs 治疗

KOA 的实验都是动物在体实验,没有人体临床实验,缺乏人体临床论证,目前尚不确定人体是否跟动物一样能取得良好的效果。其次,EVs 的分离因不同干细胞来源、物理特性、培养条件存在异质性,这使得它的纯度和生理功能的稳定性存疑,使得治疗效果不一致。再者,EVs 治疗 KOA 的机制研究目前仍在进行,还没有完全了解其中涉及的生理机制,现存的研究结果存在矛盾之处,需要更多高质量的研究来进行更深入的探究。当解决了上述局限性后,可预见,EVs 治疗 KOA 的前景是非常广阔的。

MSCs 存在的问题之一就是无法靶向精准治疗,

易在循环中形成损失, EVs 可以作为纳米载体, 以靶向传递的方式将药物传递到受体细胞内^[40]。同时, 以 EVs 为载体进行常间回文重复序列丛集/常间回文重复序列丛集关联蛋白 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated protein, CRISPR/Cas) 的基因编辑, 可以在基因水平进行个体化精准治疗, 提高基因编辑的效率和安全性^[41]。而且, EVs 与组织工程相关的生物支架相结合, 可以在学科交叉中将 EVs 的作用最大化, 附着 EVs 的 PLGA/pDA 支架组成的新型无细胞系统, 通过缓慢释放 EVs, 克服 EVs 无法在软骨损伤部位长期保留的缺点, 可以促进软骨的再生, 显示出修复骨缺损方面的潜力^[42]。同时, MSCs 衍生的 EVs 与水凝胶相结合, 可用于组织修复、细胞再生^[43]。

近年来, EVs 在各种疾病的展现出的潜力备受关注, 有关于其制备的方法改进、生理机制的研究、人体实验仍需进一步探究。可以相信, 在不久的将来, KOA 的治疗, 将不仅仅限于目前的阶梯疗法, MSCs 来源的 EVs 将成为更有前景的治疗方法。

参 考 文 献

- [1] Buckwalter JA, Mankin HJ, Grodzinsky AJ. Articular cartilage and osteoarthritis[J]. Instr Course Lect, 2005, 54: 465-480.
- [2] Sanchez C, Pesesse L, Gabay O, et al. Regulation of subchondral bone osteoblast metabolism by cyclic compression[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(4): 1193-1203.
- [3] Tang X, Wang SF, Zhan SY, et al. The prevalence of symptomatic knee osteoarthritis in China results from the China health and retirement longitudinal study[J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 68(3): 648-653.
- [4] Chen H, Wu J, Wang Z, et al. Trends and patterns of knee osteoarthritis in China; a longitudinal study of 17.7 million adults from 2008 to 2017[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(16): 8864.
- [5] 王波, 余楠生. 膝关节炎阶梯治疗专家共识(2018年版)[J/CD]. 中华关节外科杂志(电子版), 2019, 13(1): 124-130.
- [6] 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组, 国家老年疾病临床医学研究中心, 中华骨科杂志编辑部. 中国骨关节炎诊疗指南(2021年版)[J]. 中华骨科杂志, 2021, 41(18): 1291-1314.
- [7] Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American college of rheumatology/arthritis foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2020, 72(2): 220-233.
- [8] Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2019, 27(11): 1578-1589.
- [9] 张虎, 冯志军, 韩纲. 肿瘤型人工膝关节置换术后假体并发症的临床研究[J/CD]. 中华关节外科杂志(电子版), 2021, 15(1): 12-17.
- [10] Gowen A, Shahjin F, Chand S, et al. Mesenchymal stem Cell-Derived extracellular vesicles: challenges in clinical applications[J/OL]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 149. DOI:10.3389/fcell.2020.00149
- [11] Toma C, Wagner WR, Bowry S, et al. Fate of culture-expanded mesenchymal stem cells in the microvasculature: in vivo observations of cell kinetics[J]. Circ Res, 2009, 104(3): 398-402.
- [12] Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends[J]. J Cell Biol, 2013, 200(4): 373-383.
- [13] Colombo M, Raposo G, Théry C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2014, 30: 255-289.
- [14] Tauro BJ, Greening DW, Mathias RA, et al. Comparison of ultracentrifugation, density gradient separation, and immunoaffinity capture methods for isolating human colon cancer cell line LIM1863-derived exosomes[J]. Methods, 2012, 56(2): 293-304.
- [15] Yang F, Liao X, Tian Y, et al. Exosome separation using microfluidic systems: size-based, immunoaffinity-based and dynamic methodologies[J/OL]. Biotechnol J, 2017, 12(4). DOI: 10.1002/biot.201600699.
- [16] Batrakova EV, Kim MS. Using exosomes, naturally-equipped nanocarriers, for drug delivery[J]. J Control Release, 2015, 219: 396-405.
- [17] Lozano-Ramos I, Bancu I, Oliveira-Tercero A, et al. Size-exclusion chromatography-based enrichment of extracellular vesicles from urine samples[J/OL]. J Extracell Vesicles, 2015, 4: 27369. DOI: 10.3402/jev.v4.27369.
- [18] Momen-Heravi F, Balaj L, Alian S, et al. Impact of biofluid viscosity on size and sedimentation efficiency of the isolated microvesicles[J/OL]. Front Physiol, 2012, 3: 162. DOI: 10.3389/fphys.2012.00162.
- [19] Zhang H, Lyden D. Asymmetric-flow field-flow fractionation technology for exosome and small extracellular vesicle separation and characterization[J]. Nat Protoc, 2019, 14(4): 1027-1053.
- [20] 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(12): 1620-1630.
- [21] Kolhe R, Hunter M, Liu S, et al. Gender-specific differential expression of exosomal miRNA in synovial fluid of patients with osteoarthritis[J/OL]. Sci Rep, 2017, 7(1): 2029. DOI: 10.1038/s41598-017-01905-y.
- [22] Hu H, Dong L, Bu Z, et al. miR-23a-3p-abundant small extracellular vesicles released from gelma/nanoclay hydrogel for cartilage regeneration[J/OL]. J Extracell Vesicles, 2020, 9(1): 1778883. DOI: 10.1080/20013078.2020.1778883.
- [23] Ham O, Song BW, Lee SY, et al. The role of microRNA-23b in

- the differentiation of MSC into chondrocyte by targeting protein kinase A signaling[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(18): 4500 - 4507.
- [24] 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): 2756 - 2765.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] Mao G, Xu Y, Long D, et al. Exosome-transported circRNA_0001236 enhances chondrogenesis and suppress cartilage degradation via the miR-3677-3p/Sox9 axis [J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 389. DOI: 10.1186/s13287 - 021 - 02431 - 5
- [28] Wu X, Crawford R, Xiao Y, et al. Osteoarthritic subchondral bone release exosomes that promote cartilage degeneration[J/OL]. *Cells*, 2021, 10(2): 251. DOI: 10.3390/cells10020251
- [29] 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.
- [30] Qiu M, Liu D, Fu Q. MiR-129-5p shuttled by human synovial mesenchymal stem cell-derived exosomes relieves IL-1 β induced osteoarthritis via targeting HMGB1[J/OL]. *Life Sci*, 2021, 269: 118987. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118987
- [31] Kato T, Miyaki S, Ishitobi H, et al. Exosomes from IL-1 β stimulated synovial fibroblasts induce osteoarthritic changes in articular chondrocytes[J/OL]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(4): R163. DOI: 10.1186/ar4679.
- [32] Gao K, Zhu W, Li H, et al. Association between cytokines and exosomes in synovial fluid of individuals with knee osteoarthritis [J]. *Mod Rheumatol*, 2020, 30(4): 758 - 764.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [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] Liu XC, Wang LB, Ma CS, et al. Exosomes derived from platelet-rich plasma present a novel potential in alleviating knee osteoarthritis by promoting proliferation and inhibiting apoptosis of chondrocyte via Wnt/ β -catenin signaling pathway [J/OL]. *J Orthop Surg Res*, 2019, 14(1): 470. DOI: 10.1186/s13018 - 019 - 1529 - 7.
- [37] Duan A, Shen K, Li B, et al. Extracellular vesicles derived from LPS-preconditioned human synovial mesenchymal stem cells inhibit extracellular matrix degradation and prevent osteoarthritis of the knee in a mouse model[J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 427. DOI: 10.1186/s13287 - 021 - 02507 - 2.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] Huyan T, Li H, Peng H, et al. Extracellular vesicles - advanced nanocarriers in cancer therapy: progress and achievements [J/OL]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 6485-6502. DOI: 10.2147/IJN.S238099.
- [41] Yao X, Lyu P, Yoo K, et al. Engineered extracellular vesicles as versatile ribonucleoprotein delivery vehicles for efficient and safe CRISPR genome editing[J/OL]. *J Extracell Vesicles*, 2021, 10(5): e12076. DOI: 10.1002/jev2.12076.
- [42] Li W, Liu Y, Zhang P, et al. Tissue-engineered bone immobilized with human adipose stem cells-derived exosomes promotes bone regeneration [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(6): 5240 - 5254.
- [43] Zhang K, Zhao X, Chen X, et al. Enhanced therapeutic effects of mesenchymal stem Cell-Derived exosomes with an injectable hydrogel for hindlimb ischemia treatment [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(36): 30081 - 30091.

(收稿日期:2021-07-09)

(本文编辑:张姝江、林敏颖)

马明,贾更新,刘小龙,等. 间充质干细胞来源细胞外囊泡治疗膝骨关节炎的研究进展[J/CD]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2022, 16(4): 472 - 476.