

· 综述 ·

## 不同间充质干细胞来源的外泌体治疗骨关节炎的研究进展

张季永, 崔维顶\*

南京医科大学第一附属医院骨科, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 间充质干细胞治疗骨关节炎的有效性已在动物实验和临床研究中得到验证,越来越多的证据表明间充质干细胞主要通过旁分泌机制发挥作用,外泌体在其中扮演着重要角色。外泌体是含有多种活性物质的细胞外囊泡,在细胞间和细胞内的通讯中发挥关键作用。文章就不同间充质干细胞来源的外泌体治疗骨关节炎的研究进展进行综述,讨论间充质干细胞来源的外泌体治疗骨关节炎的未来方向,为骨关节炎的治疗提供新思路。

**[关键词]** 间充质干细胞;外泌体;骨关节炎

**[中图分类号]** R684.3

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2020)05-768-05

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20200529

### Research progress of exosomes derived from different mesenchymal stem cells in treating osteoarthritis

ZHANG Jiyong, CUI Weiding\*

*Department of Orthopaedics, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China*

**[Abstract]** Effectiveness of mesenchymal stem cells in treating osteoarthritis have been proven in animal experiments and clinical studies. More and more evidence indicate that mesenchymal stem cells works primarily through paracrine mechanisms and exosomes play an important role in this process. Exosomes are extracellular vesicles containing a variety of active substances and play a key role in intercellular and intracellular communication. This article reviews the research on the treatment of osteoarthritis by exosomes derived from different mesenchymal stem cells and discusses the future direction. This may provide new ideas for the treatment of osteoarthritis.

**[Key words]** mesenchymal stem cells; exosomes; osteoarthritis

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(05): 768-772]

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是严重影响软骨及周围组织的退行性关节疾病<sup>[1]</sup>,发病基础是软骨的退变,以关节软骨及软骨下骨的合成与降解失衡为病理特点。关节软骨是关节表面的组成部分,起到缓冲及分散压力的作用。软骨退变后,降解产物引发关节内炎症,并伴有软骨下骨和滑膜的病理性改变<sup>[2]</sup>,同时免疫系统通过生成促炎细胞因子和金属蛋白酶产生局部炎症,参与关节破坏的病理过程<sup>[3]</sup>。随着社会老龄化增速,OA发病率不断提高,成为医疗

系统面临的严峻问题<sup>[4]</sup>。然而,目前OA缺乏有效的临床治疗手段,早期OA的治疗包括抗炎镇痛药物、软骨保护剂和关节镜手术等<sup>[5]</sup>,但这些措施仅能缓解临床症状,无法阻止疾病发展。晚期OA多采取人工关节置换的手术治疗方案,手术可缓解疼痛,恢复患者日常生活能力,但人工关节置换术后的假体磨损、松动等并发症使其使用受到很大限制。因此,寻找新的OA治疗方法一直是骨科领域的研究热点之一。

间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)是一类具有自我更新能力的多潜能祖细胞,具有来源广、分化能力强<sup>[6]</sup>等特点,在OA和软骨缺损的治疗中具有重要意义,是目前临床细胞治疗和组织工程

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(81272033);江苏省“六大人才高峰”高层次人才选拔培养资助方案(WSW-055)  
\*通信作者(Corresponding author), E-mail: doccomp@163.com

研究中常用的种子细胞。MSC在体内的作用机制复杂,目前越来越多的研究证实旁分泌机制是其发挥作用的主要方式,其中MSC分泌的外泌体(exosomes, Exo)扮演着重要的角色<sup>[7]</sup>。间充质干细胞来源的外泌体(MSC-Exo)可通过多种途径治疗OA,包括促进软骨形成、加速组织修复和调节炎症反应等<sup>[8]</sup>。

本文综述了Exo的生物学功能特征和优势以及不同MSC-Exo治疗OA的研究进展。

## 1 外泌体

### 1.1 外泌体的特征

细胞外囊泡(extracellular vesicle, EV)根据形态特征可分为Exo、微囊泡和凋亡小体<sup>[9]</sup>。其中Exo是直径为30~150 nm的囊泡<sup>[10]</sup>,具有磷脂双分子层结构,形态呈膜性扁平杯碟状,包含丰富的生物活性物质,包括蛋白质、脂质和核酸<sup>[11]</sup>。Exo广泛分布在外周血、尿液、唾液、腹水、脑脊液和其他体液中,可通过超速离心、过滤离心、密度梯度离心、免疫磁珠和聚乙二醇沉淀等方法提取<sup>[12]</sup>。目前,Exo可使用多种方法进行鉴定,包括纳米粒子跟踪分析<sup>[13]</sup>、动态光散射、电阻脉冲传感、流式细胞术等<sup>[14]</sup>。Exo的形成涉及以下阶段:细胞膜内吞形成内吞体,内吞体向内出芽形成多个管腔囊泡,此时的内吞体又称为多胞体,最终多胞体和质膜融合而分泌到细胞外<sup>[15]</sup>。

自从Simons等<sup>[10]</sup>首次在绵羊红细胞上清液中发现Exo,Exo就开始受到广泛关注与研究。Exo在细胞间和细胞内通讯中发挥关键作用<sup>[16-17]</sup>,与各种疾病的发生和发展密切相关,包括肿瘤、免疫系统疾病和神经退行性疾病。Exo具有广泛的生物学功能,例如调节血管生成,参与抗原呈递和受体介导的胞吞作用等。此外,Exo可作为疾病诊断和预后评估的生物学标志。

### 1.2 外泌体的优势

虽然MSC能有效地修复软骨损伤和延缓OA进展,但是由于大量获取困难、移植后存活率有限、难以维持软骨表型、无法准确预测长期的细胞行为及细胞间的相互作用等原因,使MSC直接移植面临着许多挑战<sup>[17]</sup>。此外,当MSC来源于老龄供体或在移植前大量扩增时,增殖、分化能力会显著降低<sup>[18]</sup>。MSC还具有独特的环境敏感性,在不同微环境下行为会发生明显变化<sup>[19]</sup>。例如,人类脂肪组织来源的MSC在肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF-

$\alpha$ )的刺激下会分泌促炎细胞因子,增强炎症反应<sup>[20]</sup>。

研究表明,MSC-Exo不仅具有与MSC相似的生物学功能,还具有体积小、免疫原性低等优点。Exo能避免与细胞直接移植相关的大多数安全问题,比如静脉注射细胞可能产生栓子,遗传变异或微环境刺激可能导致细胞癌变等<sup>[21]</sup>。与无法去除的移植细胞不同,Exo的治疗是暂时性的,在发生不良反应时可以迅速停止。此外,纯化的Exos可以长期保存而不会丧失生物学活性<sup>[22]</sup>。总之,MSC-Exo作为更安全有效的治疗方法,具备更好的临床应用前景。

## 2 不同间充质干细胞来源的外泌体与骨关节炎

### 2.1 骨髓间充质干细胞

骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cell, BMSC)是人类最早发现的干细胞,在实验研究及临床应用中十分广泛。BMSC具有易分离、易增殖和高分化潜能等优势,因此被认为是组织工程最理想的种子细胞。

Cosenza等<sup>[23]</sup>发现骨髓间充质干细胞来源的外泌体(BMSC-Exo)可以抑制OA样软骨细胞中金属基质蛋白酶13(matrix metalloproteinase 13, MMP13)、聚蛋白多糖酶5(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 5, ADAMTS5)和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的产生,促进II型胶原蛋白(collagen II, Col II)和聚集蛋白聚糖(aggrecan, Acan)的表达,同时抑制细胞凋亡和巨噬细胞活化。在胶原酶诱导的骨关节炎(collagenase-induced OA, CIOA)小鼠模型中,Exo通过促进软骨修复和降低炎症水平缓解OA进展。这表明MSC可能主要通过Exo发挥治疗OA的作用。Gasado等<sup>[24]</sup>研究发现在抗原诱导的滑膜炎白猪模型中,BMSC-Exo通过抑制滑膜淋巴细胞增殖和降低TNF- $\alpha$ 表达水平减轻了滑膜炎,动力学步态分析,如摆动时间、姿态维持时间等参数较前改善,表明BMSC-Exo可能通过免疫调节作用治疗滑膜炎。Qi等<sup>[25]</sup>发现BMSC-Exo可以逆转软骨细胞由于白介素1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )刺激导致的活力降低、细胞凋亡及线粒体膜电位改变,进一步研究表明BMSC-Exo通过抑制p38和ERK的磷酸化并促进AKT的磷酸化发挥作用。

### 2.2 胚胎间充质干细胞

胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)是早期胚胎或原始性腺中分离获得的全能干细胞,可诱导分化成几乎所有种类和功能的细胞,具有无限增

殖、自我更新的特性。

Zhang等<sup>[26]</sup>首次发现人类胚胎干细胞来源的外泌体(hESC-Exo)对软骨组织的修复作用。在软骨缺损大鼠模型中,Exo注射组的膝关节形态学和组织学评分有明显的改善,12周时软骨和软骨下骨缺损完全修复,透明软骨与周围软骨整合良好,细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积接近正常,而对照组仅表现为纤维软骨修复。Wang等<sup>[27]</sup>研究发现hESC-Exo通过平衡软骨ECM的合成和降解延缓OA进展。在内侧半月板失稳(destabilization of the medial meniscus, DMM)小鼠模型中,hESC-Exo增加Coll II的合成并抑制ADAMTS5的表达,有效地减轻了软骨损伤,延缓了OA进展。Zhang等<sup>[28]</sup>研究发现hESC-Exo通过增强细胞增殖和迁移、抑制凋亡和调节免疫反应修复软骨损伤。该研究表明,Exos通过激活AKT和ERK信号转导通路促进细胞增殖和迁移并且增加M2型抗炎性巨噬细胞的浸润。这些结果表明hESC-Exo介导的软骨修复是通过多种途径共同完成。

### 2.3 脂肪间充质干细胞

脂肪间充质干细胞(adipose derive mesenchymal stem cell, ASC)是从脂肪组织中分离获得的干细胞。ASC的组织来源丰富,易获取,能耐受缺血、缺氧的软骨微环境引起的细胞凋亡,在OA治疗方面表现出较好的效果<sup>[29]</sup>。

Tofino-Vian等<sup>[30]</sup>研究发现脂肪间充质干细胞来源的外泌体(ASC-Exo)通过抑制炎症和氧化应激阻止OA成骨细胞的衰老。在体外炎症模型中,ASC-Exo抑制 $\beta$ -半乳糖苷酶活性,减少炎症介质IL-6和前列腺素E2的产生,显著下调因线粒体膜电位变化和氧化应激导致的DNA损伤,这表明Exo可能通过抗衰老作用治疗OA。Ragni等<sup>[31]</sup>研究发现ASC-EV可抑制OA成纤维样滑膜细胞中促炎性细胞因子和趋化因子的表达。此外,研究还发现细胞和EV表面的透明质酸受体数量影响EV的内化。

### 2.4 滑膜间充质干细胞

滑膜间充质干细胞(synovial mesenchymal stem cell, SMSC)可通过关节镜获取且滑膜组织含量丰富可再生。滑膜细胞和软骨细胞由共同的细胞群分化而来,因此SMSC与软骨细胞的关系较其他间充质干细胞更紧密,更利于软骨修复。

Zhu等<sup>[32]</sup>研究发现在CIOA小鼠模型中,滑膜间充质干细胞来源的外泌体(SMSC-Exo)可以通过增强软骨细胞的增殖和迁移延缓OA进展,但没有完

全修复软骨损伤,软骨表面仍然存在少许不规则瘢痕。Tao等<sup>[33]</sup>研究发现SMSC-Exo通过WNT信号通路激活转录因子YAP促进软骨细胞的增殖和迁移,但是同时抑制了ECM的分泌。为了克服这一缺陷,研究团队通过转染的方法获得过表达mir-140-5p的SMSC-Exo,进一步研究发现它可以通过RALA信号通路激活SRY-Box转录因子9(SRY-box transcription factor 9, SOX9),避免抑制ECM合成,促进软骨组织再生,延缓OA进展。

### 2.5 其他干细胞

#### 2.5.1 髌下脂肪垫来源的干细胞

Wu等<sup>[34]</sup>研究发现髌下脂肪垫干细胞(infrapatellar fat pad mesenchymal stem cell, MSC<sup>IPFP</sup>)来源的外泌体(MSC<sup>IPFP</sup>-Exo)在体外可以抑制细胞凋亡、抑制分解代谢因子的表达及促进ECM合成。此外,Exo中的miR-100-5p通过抑制mTOR信号通路显著提高软骨细胞的自噬水平。在DMM小鼠模型中,Exo通过维持软骨细胞稳态缓解OA进展,改善步态异常。

#### 2.5.2 诱导型多能干细胞

Zhu等<sup>[32]</sup>研究比较了来源于诱导型多能干细胞(inducible mesenchymal stem cell, IMSC)和SMSC的Exo对OA的治疗作用。在体外,IMSC-Exo比SMSC-Exo具有更强的促进软骨细胞增殖和迁移能力的作用。在CIOA小鼠模型中,SMSC-Exo虽然能够减轻软骨损伤,但是浅层透明软骨被纤维软骨替代,软骨表面存在不规则瘢痕,而IMSC-Exo可完全修复骨软骨损伤。

#### 2.5.3 脐带干细胞

Yan等<sup>[35]</sup>研究表明脐带干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cell, UMSC)来源的外泌体(UMSC-Exo)通过激活转化生长因子 $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ 1)和Smad2/3信号通路促进软骨细胞增殖、迁移和基质合成,抑制细胞凋亡。此外,研究还发现3D培养的UMSC产生的Exo数量是2D培养的7.5倍,能够更有效地促进细胞增殖和抑制凋亡。

#### 2.5.4 羊水干细胞

Zavatti等<sup>[36]</sup>研究发现羊水干细胞(amniotic fluid stem cell, AFCS)来源外泌体(AFCS-Exo)在体外可诱导THP-1细胞转变成M2型巨噬细胞,增强抗炎因子IL-10和TGF- $\beta$ 1的表达,减弱促炎因子IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 和IL-12的表达。在碘乙酸诱导的OA大鼠模型中,AFCS-Exo通过促进M2型巨噬细胞极

化修复软骨损伤。

### 3 间充质干细胞来源外泌体治疗骨关节炎的未来方向

目前为止,只有1项研究比较了不同类型MSC-Exo治疗OA的效果<sup>[32]</sup>,而且比较方法未标准化。未来需要更多的研究,进一步控制干扰因素,包括MSC的干预方式、Exo的提取方法、Exo注射的剂量与频率、动物模型的选取等,以探究最适合治疗OA的MSC-Exo。此外,从临床应用的角度出发,除Exo的治疗效果外,如何大量稳定获取Exo也需要纳入考虑范围。因此,分离及获取对机体损伤小,体外可多代甚至无限扩增仍能保持良好分化特性的干细胞可能更受到学者的青睐。

虽然MSC-Exo治疗OA已获得初步成效,但原始获得的MSC-Exo存在部分缺陷或难以达到理想的功能,改造MSC-Exo以增强其功能逐渐成为研究的热门方向。Sun等<sup>[37]</sup>发现过表达miR-320c的BMSC-Exo可更高效地促进软骨细胞增殖,抑制MMP13生成和增强Sox9表达。Jin等<sup>[38]</sup>发现在OA患者的滑膜成纤维细胞中miR-26a-5p的表达较低,而2型前列腺素内过氧化物合酶(prostaglandin endoperoxide synthase 2,PTGS2)的表达较高,进一步研究发现过表达miR-26a-5p的BMSC-Exo可通过抑制PTGS2减轻滑膜成纤维细胞的损伤缓解OA进展。

### 4 小结

总之,相比于MSC,MSC-Exo在治疗OA时更为安全、方便和有效。目前,大部分研究都侧重Exo治疗的表象观察,许多功能及作用机制尚未完全阐明。但是,相信随着研究的进一步深入及突破性成果的取得,Exo将在OA的临床诊治中发挥出巨大的作用。

#### [参考文献]

[1] MARTEL-PELLETIER J, BARR A J, CICUTTINI F M, et al. Osteoarthritis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16072

[2] GOLDRING S R, GOLDRING M B. Changes in the osteochondral unit during osteoarthritis: structure, function and cartilage-bone crosstalk[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(11): 632-644

[3] MOBASHERI A, RAYMAN M P, GUALILLO O, et al. The role of metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13(5): 302-311

[4] MARTEL-PELLETIER J, MAHEU E, PELLETIER J P, et

al. A new decision tree for diagnosis of osteoarthritis in primary care: international consensus of experts [J]. *Ageing Clin Exp Res*, 2019, 31(1): 19-30

[5] ZOU K, WONG J, ABDULLAH N, et al. Examination of overall treatment effect and the proportion attributable to contextual effect in osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(11): 1964-1970

[6] 洪芳玲, 杨家书, 唐雨婷, 等. IGFBP7促进人脐带间充质干细胞的软骨分化[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(8): 1101-1105

[7] LIANG X, DING Y, ZHANG Y, et al. Paracrine mechanisms of mesenchymal stem cell-based therapy: current status and perspectives[J]. *Cell Transplant*, 2014, 23(9): 1045-1059

[8] 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

[9] GYÖRGY B, SZABÓ T G, PÁSZTÓI M, et al. Membrane vesicles, current state-of-the-art: emerging role of extracellular vesicles [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2011, 68(16): 2667-2688

[10] SIMONS M, RAPOSO G. Exosomes-vesicular carriers for intercellular communication [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2009, 21(4): 575-581

[11] QIN J, XU Q. Functions and application of exosomes [J]. *Acta Pol Pharm*, 2014, 71(4): 537-543

[12] XU R, GREENING D W, ZHU H J, et al. Extracellular vesicle isolation and characterization: toward clinical application [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4): 1152-1162

[13] 杨玮杰, 李佳翌, 陈良键, 等. 人脐带间充质干细胞外泌体的分离鉴定及其溶血性能研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(2): 165-170

[14] GURUNATHAN S, KANG M H, JEYARAJ M, et al. Review of the isolation, characterization, biological function, and multifarious therapeutic approaches of exosomes [J]. *Cells*, 2019, 8(4). doi:10.3390/cells8040307

[15] HA D, YANG N, NADITHE V. Exosomes as therapeutic drug carriers and delivery vehicles across biological membranes: current perspectives and future challenges [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6(4): 287-296

[16] ZHAO H, ACHREJA A, IESSI E, et al. The key role of extracellular vesicles in the metastatic process [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2018, 1869(1): 64-77

[17] HELDRING N, MÄGER I, WOOD M J A, et al. Therapeutic potential of multipotent mesenchymal stromal cells and their extracellular vesicles [J]. *Hum Gene Ther*, 2015, 26(8): 506-517

[18] SIDDAPPA R, LICHT R, VAN BLITTERSWIJK C, et al.

- Donor variation and loss of multipotency during *in vitro* expansion of human mesenchymal stem cells for bone tissue engineering[J]. *J Orthop Res*, 2007, 25(8): 1029–1041
- [19] MURPHY M B, MONCIVAIS K, CAPLAN A I. Mesenchymal stem cells: environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine[J]. *Exp Mol Med*, 2013, 45: e54
- [20] LEE M J, KIM J, KIM M Y, et al. Proteomic analysis of tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced secretome of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells[J]. *J Proteome Res*, 2010, 9(4): 1754–1762
- [21] BJORGE I M, KIM S Y, MANO J F, et al. Extracellular vesicles, exosomes and shedding vesicles in regenerative medicine - a new paradigm for tissue repair[J]. *Biomater Sci*, 2017, 6(1): 60–78
- [22] VLASSOV A V, MAGDALENO S, SETTERQUIST R, et al. Exosomes: current knowledge of their composition, biological functions, and diagnostic and therapeutic potentials[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1820(7): 940–948
- [23] COSENZA S, RUIZ M, TOUPET K, et al. Mesenchymal stem cells derived exosomes and microparticles protect cartilage and bone from degradation in osteoarthritis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16214
- [24] CASADO J G, BLÁZQUEZ R, VELA F J, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: immunomodulatory evaluation in an antigen-induced synovitis porcine model[J]. *Front Vet Sci*, 2017, 4: 39
- [25] 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]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2019, 55(3): 203–210
- [26] ZHANG S, CHU W C, LAI R C, et al. Exosomes derived from human embryonic mesenchymal stem cells promote osteochondral regeneration[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(12): 2135–2140
- [27] 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]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 189
- [28] ZHANG S, 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
- [29] 刘浩, 陆征峰, 杨凯, 等. 脂肪间充质干细胞中Noggin下调能够促进GDF5的表达[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(9): 1181–1186
- [30] TOFIÑO-VIAN M, GUILLÉN M I, PÉREZ DEL CAZ M D, et al. Extracellular vesicles from adipose-derived mesenchymal stem cells downregulate senescence features in osteoarthritic osteoblasts[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 7197598
- [31] RAGNI E, PERUCCA ORFEI C, DE LUCA P, et al. Interaction with hyaluronan matrix and miRNA cargo as contributors for *in vitro* potential of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in a model of human osteoarthritic synoviocytes[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 109
- [32] ZHU Y, WANG Y, ZHAO B, 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): 64
- [33] 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
- [34] 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
- [35] YAN L, WU X. Exosomes produced from 3D cultures of umbilical cord mesenchymal stem cells in a hollow-fiber bioreactor show improved osteochondral regeneration activity[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2019. doi: 10.1007/s10565-019-09504-5
- [36] 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]. *Biofactors*, 2019, doi: 10.1002/biof.1576
- [37] 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
- [38] JIN Z, REN J, QI S. Human bone mesenchymal stem cells-derived exosomes overexpressing microRNA-26a-5p alleviate osteoarthritis via down-regulation of PTGS2[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 78: 105946

[收稿日期] 2019-12-03