

· 文献综述 ·

外泌体影响关节软骨再生修复及软骨下骨骨代谢平衡的研究进展

严铮¹ 徐妍² 刘应泉¹ 吴连国^{3△}

[摘要] 外泌体作为一种细胞释放到胞外的小型囊泡,是细胞间通信与物质呈递的天然运输载体,其内含诸多来自分泌细胞的生物活性物质,包括各类核糖核酸、蛋白质、脂质、转录因子以及细胞因子受体等。随着对外泌体及其内含物研究的不断深入,发现外泌体可以通过影响软骨细胞、破骨细胞和成骨细胞的生存和功能,在骨关节炎软骨及软骨下骨的修复与重塑中发挥重要作用,有巨大的治疗潜力。本文主要从外泌体调控软骨细胞的增殖、分化、代谢、程序性细胞死亡,影响软骨下骨成骨细胞和破骨细胞的功能等方面论述其在关节软骨再生修复以及软骨下骨骨代谢平衡中的作用机制。

[关键词] 外泌体;骨关节炎;关节软骨;软骨细胞;软骨下骨

[中图分类号] R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2024)05-0092-05

DOI: 10.20085/j.cnki.issn1005-0205.240518

The Mechanism and Application Progress of Exosomes in the Treatment of Osteoarthritis

YAN Zheng¹ XU Yan² LIU Yingquan¹ WU Lianguo^{3△}

¹ Second Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China;

² School of Nursing, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China;

³ Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310005, China.

Abstract Exosomes as small vesicles released by cells into the extracellular space, are natural transport carriers for inter-cellular communication and material presentation. It contains many biologically active substances from secretory cells, including various types of ribonucleic acids, proteins, lipids, transcription factors, and cytokine receptors. With the deepening of the research on exosomes and their inclusions, it is found that exosomes can regulate the microenvironment of articular cavity by affecting the survival and function of chondrocytes, osteoclasts and osteoblasts, and play an important role in the repair and remodeling of osteoarthritis cartilage and subchondral bone, showing great therapeutic potential. This article mainly discusses the mechanism of exosomes in the regeneration and repair of articular cartilage and the metabolic balance of subchondral bone from the aspects of regulating the proliferation, differentiation, metabolism, programmed cell death of chondrocytes, affecting the function of osteoblasts and osteoclasts in subchondral bone.

Keywords: exosome; osteoarthritis; articular cartilage; chondrocyte; subchondral bone

骨关节炎(Osteoarthritis, OA)作为最常见的慢性退行性关节病,主要特征为进行性关节软骨退变、软骨下骨塌陷及硬化、骨赘形成等^[1],会引起患者的功能障碍,严重影响患者生活质量,并且致残率极高。随着人

口老龄化进程的加快,骨关节炎发病率明显增高。外泌体是来自细胞核内体腔室内的直径约为40~160 nm的小型双分子膜囊泡,发挥细胞间通信介质的作用。近年研究表明,来自关节内不同类型细胞的外泌体参与维持关节软骨及软骨下骨的稳态,可促进或延缓骨关节炎的进展。本文对外泌体的生理学功能进行概述,并从外泌体调控软骨细胞增殖分化、凋亡自噬及代谢,调节软骨下骨破骨细胞和成骨细胞的功能等方面分析外泌体在关节软骨再生修复及软骨下骨骨代谢平衡中的作用机制。

基金项目:浙江省中医药现代化专项项目(2021ZX009)

浙江中医药大学科研项目(2023JKZKTS41)

¹ 浙江中医药大学第二临床医学院(杭州,310053)

² 浙江中医药大学护理学院

³ 浙江中医药大学附属第二医院

△通信作者 E-mail: zcwu@vip.163.com

1 外泌体的生理学功能

外泌体具有高度可塑性,能携带不同类型的细胞内容物,介导细胞间通信和物质交换,对人体生理和病理过程具有重要影响。外泌体是质膜双重内陷形成的细胞内多泡体(Multivesicular Body, MVB)与质膜融合后释放到细胞外的直径约为 40~160 nm 的胞内体囊泡(Intraluminal Vesicles, ILVs)^[2]。它可以来源于多种类型的细胞,包括干细胞、免疫细胞、肿瘤细胞等。不同类型的细胞具有不同的生物学功能和特征,因此它们分泌的外泌体在功能上也存在差异。干细胞外泌体通常含有促进细胞增殖和分化的分子,如生长因子和细胞因子。而免疫细胞外泌体则可能含有调节免疫反应的分子,如免疫调节剂和抗体。根据细胞来源和靶向功能的不同,外泌体所含有的内容物也种类繁多,包括脂质、蛋白质、DNA、miRNA、mRNA、非编码 RNA 以及来自病毒或朊病毒的遗传物质等。由于这些内容物的差异性,使得外泌体在释放内容物后能够介导不同生物学功能,包括免疫反应、调节细胞分化和细胞凋亡等^[3-5]。同时,外泌体的功能也并非固定不变,其在分泌后也可以通过吸附细胞外基质蛋白、细胞因子等进行表面修饰,通过磷酸化、乙酰化等进行蛋白质修饰,或是与目标细胞融合获取或丢失特定的蛋白质或脂质,从而改变其表面抗原性和生物学功能^[6]。正是因为外泌体的高度可塑性,使其能够作为细胞间通信和物质交换的载体,通过多种途径及靶点在细胞之间交换胞膜蛋白和胞浆中的生物活性物质,激活受体及下游信号通路,在人体的生理和病理过程中发挥重要作用。

2 外泌体参与骨关节炎关节软骨的再生修复

2.1 外泌体影响软骨细胞的增殖和分化

外泌体能够促进软骨细胞增殖、迁移、分化,提升骨关节炎关节软骨的再生修复能力。骨关节炎关节软骨的退变主要由软骨细胞进行修复,但由于软骨细胞的增殖分化能力较弱,导致关节软骨的再生和修复有限,而外泌体因其运载生物活性物质的特性,在软骨损伤修复领域越来越受到关注^[3]。Zhou 等^[7]通过研究人脐带间充质干细胞衍生外泌体(human umbilical cord Mesenchymal Stem Cells, hucMSCs-EVs)对小鼠骨关节炎的保护作用发现,hucMSCs-EVs 可与甲基转移酶样 3(METTTL3)相互作用,从而降低由巨噬细胞中 Nod 样受体蛋白 3(Nod-Like Receptor Pyrin domain 3, NLRP3)炎症小体介导的 mRNA 内部 N6-腺苷酸甲基化修饰,并促使 NLRP3 炎症小体泛素化,减弱其对软骨细胞增殖的抑制,在一定程度上提升软骨细胞的增殖能力。间充质干细胞(Mesenchymal Stem-Cells, MSCs)具有自我更新能力及成骨、成脂、

成软骨、成肌分化潜能。近期研究发现,间充质干细胞来源外泌体具有诱导间充质干细胞分化成软骨细胞的能力,发挥促进骨关节炎软骨修复的作用^[8]。Shen 等^[9]发现,经过缺氧预处理的间充质干细胞来源外泌体相较于常氧治疗组,更能促进骨关节炎软骨细胞的迁移与增殖。另一项研究表明,低强度超声波增强了间充质干细胞来源外泌体对原代软骨细胞和白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)诱导的软骨细胞增殖的能力,从而加速了骨关节炎关节软骨的修复^[10]。除了间充质干细胞来源外泌体能促进软骨细胞增殖、迁移和分化外,有研究证实雷公藤内酯可以下调滑膜细胞外泌体中的 miR-221,进而抑制依赖于髓样分化因子 88(Myeloid Differentiation Primary Response Gene 88, MyD88)信号通路的 Toll 样受体信号转导,减弱下游促炎和分解代谢因子的表达,改善软骨细胞增殖和分泌^[11]。

2.2 外泌体影响软骨细胞的凋亡、焦亡及自噬

在骨关节炎中晚期软骨细胞程序性死亡信号通路异常激活时,外泌体能够抑制软骨细胞的凋亡、焦亡、自噬,延缓骨关节炎关节软骨的退变。在骨关节炎中晚期,长期的机械性压力导致软骨环境的生物力学应激和氧化应激反应增强,同时滑膜炎反应加重,衰老的软骨细胞和滑膜成纤维细胞等分泌衰老相关分泌表型(Senescence-Associated Secretory Phenotype, SASP),包括半胱氨天冬氨酸特异性蛋白酶(Cysteinyl Aspartate Specific Protease, Caspase)、白细胞介素(Interleukins, ILs)、基质金属蛋白酶(Matrix Metalloproteinases, MMPs)等促炎因子,异常激活软骨细胞程序性死亡。大量软骨细胞死亡引发软骨退变,加速骨关节炎的病理发展。而运载有抗凋亡蛋白、TGF- β 信号通路、Wnt/ β -连环蛋白信号通路等相关基因的外泌体能够抑制软骨细胞程序性死亡,提高软骨细胞存活率^[5,11-14]。Liu 等^[11]通过对比富血小板血浆(Platelet-rich Plasma, PRP)来源的外泌体治疗与单纯富血小板血浆治疗发现,富血小板血浆来源外泌体治疗能够激活 Wnt/ β -连环蛋白信号通路,进而显著降低骨关节炎软骨细胞的凋亡率。一项研究使用木瓜肝细胞外泌体干预骨关节炎软骨细胞,结果表明木瓜肝细胞外泌体能明显抑制 Caspase-3 和 Caspase-9 凋亡蛋白水平,促进抗凋亡 B 细胞淋巴瘤-2 基因(Bcl-2)的表达,从而减少骨关节炎软骨细胞的凋亡^[12]。Xu 等^[13]研究发现,间充质干细胞来源外泌体可显著提高骨关节炎软骨细胞的存活率、迁移能力、软骨细胞特异性基因(如性别基因框蛋白 9(SRY-related High Mobility Group-box Gene 9, SOX9)、II 型胶原 α 1 和 miR-326)的表达,并通过下调炎症细胞因子和 Caspase-1 活性

以及 IL-1 β 和 IL-18 等软骨细胞分解蛋白的水平,从而抑制软骨细胞的分解。骨髓间充质干细胞(BMSCs)来源外泌体将 miR-326 运输到软骨细胞内,能够抑制软骨细胞内组蛋白去乙酰化酶(Histone Deacetylase, HDAC)和核转录因子- κ B p65 的表达,发挥抑制软骨细胞焦亡的作用。Wen 等^[14]研究也表明,间充质干细胞来源外泌体通过激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路来抑制 IL-1 β 处理的软骨细胞的自噬。

2.3 外泌体影响软骨细胞的代谢

外泌体能够促进软骨细胞的合成代谢,维持关节软骨稳态。软骨细胞是细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM)中负责维持分解代谢和合成代谢之间动态平衡的驻留细胞,因此软骨细胞代谢的改变会影响关节软骨稳态。Jiang 等^[15]发现经过间充质干细胞来源外泌体处理的软骨细胞中 C-Myc 基因会受到抑制,进而提高谷氨酸的代谢水平,从而起到修复骨关节炎关节软骨的作用。有研究表明过表达 miR-193b-3p 的骨髓间充质干细胞来源外泌体中提取的外泌体可以抑制 HDAC3 酶活性,增加软骨细胞分化因子 Sox9 和 COL2A1 的表达,促进软骨细胞的分化增殖及合成代谢^[16]。另一项研究证实,装载有 WNT-3a 蛋白的外泌体可以抑制 IL-1 β 诱导的蛋白聚糖损失和软骨细胞分解代谢有关的 MMPs 的合成,促进骨关节炎关节软骨的修复^[17]。Shao 等^[18]认为间充质干细胞来源外泌体是通过旁分泌机制治疗软骨损伤,经过甲状旁腺激素预处理的间充质干细胞来源外泌体相较于骨关节炎组和对照组,能显著促进软骨细胞 II 型胶原蛋白的合成,并快速抑制 MMP-13 蛋白酶的合成与表达,维持骨关节炎软骨细胞外基质的再生平衡。

3 外泌体参与软骨下骨的骨代谢平衡

外泌体通过调节成骨细胞与破骨细胞的生理功能,维持软骨下骨骨代谢稳态。软骨下骨作为关节软骨的结构支撑及缓冲减震器,能与关节软骨共同形成骨软骨单元的功能复合体,在骨关节炎的病理过程中发挥重要作用。骨关节炎软骨下骨在长期的机械应力作用下,表现为早期骨流失和软骨下骨异常重塑增加,晚期软骨下骨硬化及骨赘形成,这与成骨细胞与破骨细胞之间的调节活性失衡密切相关^[19]。而近期研究表明,外泌体能够维持成骨细胞和破骨细胞的正常生理功能,从而实现软骨下骨的骨代谢平衡,延缓骨关节炎的发展。

3.1 外泌体影响软骨下骨破骨细胞的功能

在骨关节炎早期软骨下骨骨流失阶段,破骨细胞异常活跃,外泌体通过抑制破骨细胞的增殖和分化能力,加速破骨细胞程序性死亡进程,减缓破骨细胞对骨

关节炎软骨下骨的骨吸收。骨关节炎软骨下骨早期主要表现为软骨下骨的微骨折及塌陷,其主要原因是破骨细胞异常活跃,骨吸收和骨转换增加,导致软骨下骨发生骨流失和异常重塑。而近年研究表明外泌体具有抑制破骨细胞增殖分化和分解代谢的作用,在一定程度上抑制了破骨细胞对软骨下骨的骨吸收,进而维持骨关节炎软骨下骨的骨代谢平衡。Jin 等^[20]通过对骨髓间充质干细胞来源外泌体处理的治疗组与对照组进行比较,发现治疗组的骨关节炎软骨下骨抗酒石酸酸性磷酸酶(Tartrate Resistant Acid Phosphatase, TRAP)染色有所降低,这表明骨髓间充质干细胞来源外泌体能够抑制破骨细胞的过度增殖,减少软骨下骨的骨流失。Wang 等^[21]也对骨髓间充质干细胞来源外泌体进行研究,证实骨髓间充质干细胞来源外泌体具有激活转化生长因子- β 1 信号通路和阻断 MAPK 通路的作用,抑制了软骨下骨破骨细胞的增殖,同时还降低了软骨下骨组织特异性的血管亚型-骨 H 型(CD31^{hi}Emcn^{hi})血管活性,显著削弱了骨关节炎的疼痛反应。Shao 等^[18]发现间充质干细胞来源外泌体可以抑制炎症因子 IL-1 β 的表达,进一步抑制破骨细胞的活性,促进破骨细胞凋亡,减少其对软骨下骨骨小梁的破坏,起到缓解颞下颌关节炎的效果。Fu 等^[22]研究发现,经过牙髓干细胞来源外泌体处理的骨关节炎软骨下骨能够阻断瞬时受体电位香草酸通道 4(Tan-sient Receptor Potential Vanilloid 4, TRPV4)离子通路,抑制破骨细胞分化,减弱破骨细胞的活性并促进其焦亡,从而调节骨关节炎软骨下骨的异常骨代谢。同时成骨细胞也可以对破骨细胞进行调控,通过分泌含有 miR-5033p 的外泌体,从而阻断 RANKL-RANK 信号通路,加速破骨细胞的凋亡和自噬,调节软骨下骨骨代谢的平衡^[23]。此外,有研究发现来源于人尿源性干细胞的外泌体能够过表达 miR-140-5p,使得血管生长因子 A 下调,减少破骨细胞的募集与炎症因子 IL-1 β 的表达,阻止破骨细胞合成 MMP-13 等基质金属蛋白酶,从而抑制破骨细胞的分解代谢,增强了软骨下骨的重塑能力^[24]。

3.2 外泌体影响软骨下骨成骨细胞的功能

在骨关节炎早期,外泌体能促进成骨细胞的增殖分化,抑制软骨下骨的骨流失。而在骨关节炎中晚期,外泌体又能降低成骨细胞活性,减少软骨下骨硬化和骨赘生成。成骨细胞作为调节骨形成和钙化的主要细胞,在骨关节炎早期成骨细胞的骨形成作用弱于破骨细胞的骨吸收作用,故表现为软骨下骨的骨流失。而在骨关节炎中晚期,成骨细胞过度增殖分化则会造成软骨下骨硬化和骨赘生成。因此诸多研究者探讨了在骨关节炎不同时期,外泌体与软骨下骨成骨细胞的关系

系。Huang 等^[25]发现骨髓间充质干细胞来源外泌体可以通过上调 miR-206 的表达,降低下游靶基因 E74 样 ETS 转录因子 3 (E74 Like ETS Transcription Factor 3, ELF3) 的转录,促进早期骨关节炎成骨细胞的增殖和分化,减少软骨下骨因骨流失而出现的微骨折。Li 等^[26]在检测 miR-9-5p 在软骨细胞的表达中发现,软骨细胞会通过分泌过表达 miR-9-5p 的外泌体,在与靶向因子 Krüppel 样因子 5 (Krüppel-like factor 5, KLF5) 相结合之后,能够促进成骨细胞凋亡,在一定程度上改善骨关节炎晚期软骨下骨硬化和骨赘生成。炎症反应发生时,中性粒细胞会黏附在软骨下骨的成骨细胞上,通过细胞间转导影响成骨细胞。在炎症环境中,滑膜成纤维细胞可通过释放含有骨调节因子(包括人骨形态发生蛋白-2)和促炎因子(如 IL-1 β)的外泌体来影响软骨下骨成骨细胞的焦亡,加重对软骨下骨的破坏^[27]。骨髓间充质干细胞来源外泌体富含 circRNA, Ma 等^[28]通过生物信息学分析和分子实验筛选出 circRNA 同源域相互作用蛋白激酶 3 (circHIPK) 作为骨髓间充质干细胞来源外泌体促进成骨细胞自噬的关键 circRNA,经实验证实外泌体中的 circHIPK3 通过调节 miR-3a-3p 与张力蛋白同源物诱导激酶 1 (PTEN-induced Putative Kinase 1, PINK1) 表达,促进小鼠胚胎成骨细胞线粒体自噬,从而提高成骨细胞活力。此外,有研究表明在骨关节炎中晚期的软骨下骨中,成骨细胞呈递高度富集 miR-210-5p 的外泌体,阻断 PI3K/AKT/mTOR 信号通路关键的信号因子 PIK3R5,引起骨关节炎软骨细胞的代谢异常,这也在一定程度上阐释了软骨下骨硬化后加剧骨关节炎软骨退变的现象^[29-30]。

4 展望

研究结果表明,外泌体可以促进骨关节炎关节软骨的再生修复和维持软骨下骨的骨代谢平衡,在骨关节炎的治疗中有巨大的潜力。未来可以将外泌体和 3D 打印技术、水凝胶海绵等组织工程技术相结合,将信号因子及药物定向传输到退变的软骨及软骨下骨组织深处,在不破坏关节微环境的同时,对其进行再生和修复。然而,外泌体靶点复杂多样,不同来源的外泌体与骨关节炎关节软骨及软骨下骨的关联及作用机制也各不相同,后续研究将对此开展进一步探索。

参考文献

- [1] HE L, HE T, XING J, 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 Research & Therapy, 2020, 11(1): 276.
- [2] MEN Y, YELICK J, JIN S, et al. Exosome reporter mice reveal the involvement of exosomes in mediating neuron to astroglia communication in the CNS[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 4136.
- [3] LIU W, LI L, RONG Y, et al. Hypoxic mesenchymal stem cell-derived exosomes promote bone fracture healing by the transfer of miR-126[J]. Acta Biomater, 2020, 103: 196-212.
- [4] SENGUPTA V, SENGUPTA S, LAZO A, et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells as treatment for severe COVID-19[J]. Stem Cells Dev, 2020, 29(12): 747-754.
- [5] WANG D, MING X, XU J, et al. Circ_0009910 shuttled by exosomes regulates proliferation, cell cycle and apoptosis of acute myeloid leukemia cells by regulating miR-5195-3p/GRB10 axis[J]. Hematol Oncol, 2021, 39(3): 390-400.
- [6] KALLURI R, LEBLEU V S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. Science, 2020, 367(6478): eaau6977.
- [7] 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]. Stem Cell Research & Therapy, 2022, 13(1): 322.
- [8] HE X, WANG Y, LIU Z, et al. Osteoporosis treatment using stem cell-derived exosomes: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies[J]. Stem Cell Res Ther, 2023, 14(1): 72.
- [9] SHEN K, DUAN A, CHENG J, et al. Exosomes derived from hypoxia preconditioned mesenchymal stem cells laden in a silk hydrogel promote cartilage regeneration via the miR-205-5p/PTEN/AKT pathway[J]. Acta Biomater, 2022, 143: 173-188.
- [10] LIAO Q, LI B J, LI Y, et al. Low-intensity pulsed ultrasound promotes osteoarthritic cartilage regeneration by BMSC-derived exosomes via modulating the NF- κ B signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 97: 107824.
- [11] LI N, CHEN Z, FENG W, et al. Triptolide improves chondrocyte proliferation and secretion via down-regulation of miR-221 in synovial cell exosomes[J]. Phytomedicine, 2022, 107: 154479.
- [12] 廖太阳, 李晓辰, 张力, 等. 基于柔肝养筋理论研究肝外泌体减少膝骨关节炎软骨凋亡及木瓜的疗效机制[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(10): 6031-6036.
- [13] XU H, XU B. BMSC-derived exosomes ameliorate osteoarthritis by inhibiting pyroptosis of cartilage via delivering miR-326 targeting HDAC3 and STAT1/NF- κ B p65 to chondrocytes[J]. Mediators Inflamm, 2021: 9972805.
- [14] WEN C, LIN L, ZOU R, et al. Mesenchymal stem cell-de-

- rived exosome mediated long non-coding RNA KLF3-AS1 represses autophagy and apoptosis of chondrocytes in osteoarthritis[J]. *Cell Cycle*, 2022, 21(3):289-303.
- [15] JIANG K, JIANG T, CHEN Y, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes modulate chondrocyte glutamine metabolism to alleviate osteoarthritis progression[J]. *Mediators Inflamm*, 2021;2979124.
- [16] MENG F, LI Z, ZHANG Z, et al. MicroRNA-193b-3p regulates chondrogenesis and chondrocyte metabolism by targeting HDAC3[J]. *Theranostics*, 2018, 8(10):2862-2883.
- [17] THOMAS B L, ELDRIDGE S E, NOSRATI B, et al. WNT3A-loaded exosomes enable cartilage repair [J]. *J Extracell Vesicles*, 2021, 10(7):e12088.
- [18] SHAO L T, LUO L, QIU J H, et al. PTH(1-34) enhances the therapeutic effect of bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes by inhibiting proinflammatory cytokines expression on OA chondrocyte repair in vitro[J]. *Arthritis Res Ther*, 2022, 24(1):96.
- [19] SALHOTRA A, SHAH H N, LEVI B, et al. Mechanisms of bone development and repair[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(11):696-711.
- [20] JIN Y, XU M, ZHU H, et al. Therapeutic effects of bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes on osteoarthritis[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(19):9281-9294.
- [21] WANG R, XU B. TGF β 1-modified MSC-derived exosome attenuates osteoarthritis by inhibiting PDGF-BB secretion and H-type vessel activity in the subchondral bone[J]. *Acta Histochem*, 2022, 124(7):151933.
- [22] FU Y, CUI S, ZHOU Y, et al. Dental pulp stem cell-derived exosomes alleviate mice knee osteoarthritis by inhibiting TRPV4-mediated osteoclast activation[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5):4926.
- [23] DUAN L, LIANG Y, XU X, et al. Noncoding RNAs in subchondral bone osteoclast function and their therapeutic potential for osteoarthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1):279.
- [24] LIU Y, ZENG Y, SI H B, et al. Exosomes derived from human urine-derived stem cells overexpressing mir-140-5p alleviate knee osteoarthritis through downregulation of vegfa in a rat model[J]. *Am J Sports Med*, 2022, 50(4):1088-1105.
- [25] HUANG Y, ZHANG X, ZHAN J, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-206 promotes osteoblast proliferation and differentiation in osteoarthritis by reducing ELF3[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(16):7734-7745.
- [26] LI B, DING T, CHEN H, et al. CircStrn3 targeting microRNA-9-5p is involved in the regulation of cartilage degeneration and subchondral bone remodelling in osteoarthritis[J]. *Bone & Joint Research*, 2023, 12(1):33-45.
- [27] WU C, ZHU Q, YAO Y, et al. Exosome miR-23a-3p from osteoblast alleviates spinal cord ischemia/reperfusion injury by down-regulating KLF3-activated CCNL2 transcription[J]. *Dev Neurosci*, 2022, 44(3):121-130.
- [28] MA S, LI S, ZHANG Y, et al. BMSC-derived exosomal circchipk3 promotes osteogenic differentiation of MC3T3-E1 cells via mitophagy[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3):231-242.
- [29] WU X, CRAWFORD R, XIAO Y, et al. Osteoarthritic subchondral bone release exosomes that promote cartilage degeneration[J]. *Cells*, 2021, 10(2):1121-1130.
- [30] WANG C, WANG M, XU T, et al. Engineering bioactive self-healing antibacterial exosomes hydrogel for promoting chronic diabetic wound healing and complete skin regeneration[J]. *Theranostics*, 2019, 9(1):65-76.

(收稿日期:2023-10-10)

(上接第 91 页)

- [12] 范东华,王培民,梅伟. 王培民教授运用温肾宣痹法治疗膝关节炎的经验[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2018, 26(10):78-79.
- [13] 陈立基,唐剑邦,何君源. 高大伟以乌头汤合四物汤治疗膝痹的经验[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2023, 31(6):78-79.
- [14] 黎清斌,张念军,张兆华,等. 陈渭良教授治疗膝痹经验[J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(11):2758-2760.
- [15] STEINMETZ J D, CULBRETH G T, HAILE L M, et al. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. *The Lancet Rheumatology*, 2023, 5(9):e508-e522.

(收稿日期:2023-08-14)