



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

不同细胞来源外泌体在骨科退行性疾病中的研究进展

张其琛, 江立波, 李熙雷

引用本文:

张其琛, 江立波, 李熙雷. 不同细胞来源外泌体在骨科退行性疾病中的研究进展[J]. 中国临床医学, 2020, 27(6): 1046–1051.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20192188>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

外泌体与卵巢癌耐药关系的研究进展

Research progress of relationship between exosomes and drug resistance in ovarian cancer

中国临床医学. 2020, 27(4): 684–688 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20192381>

人脐静脉内皮细胞来源外泌体有助于促进缺血性脑卒中小鼠的康复

HUVECs-exo intravenous injection can promote the recovery of ischemic stroke in transient ischemic mouse model of the middle cerebral artery

中国临床医学. 2019, 26(3): 425–431 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190416>

重复经颅磁刺激在神经退行性疾病中的应用进展

Progress on application of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of neurodegenerative diseases

中国临床医学. 2020, 27(4): 689–692 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20192177>

树突状细胞分泌的外泌体对心肌梗死后肝细胞血脂代谢的影响

Effect of exosomes derived from dendritic cells on lipid metabolism of hepatocytes after myocardial infarction

中国临床医学. 2019, 26(3): 445–449 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190530>

脂肪来源于干细胞在慢性创面愈合中作用的研究进展

Effect of adipose-derived stem cells in chronic wound healing: research progress

中国临床医学. 2017, 24(4): 650–655 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170324>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20192188

不同细胞来源外泌体在骨科退行性疾病中的研究进展

张其琛, 江立波, 李熙雷*

复旦大学附属中山医院骨科, 上海 200032

[摘要] 外泌体是一种由细胞分泌至胞外的膜性囊泡样微体。外泌体在以骨关节炎(osteoarthritis, OA)和椎间盘退变为主的骨科退行性疾病的诊疗中具有应用价值。包括间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)在内的多种细胞来源的外泌体具有抑制软骨细胞退化、促进再生等作用。其中研究最为广泛的是 MSC 来源外泌体,其优点在于细胞来源丰富、产量较高、易获得。而软骨细胞外泌体内的微小 RNA(microRNA, miRNA)表达谱与其亲本细胞存在显著差异,提示其在软骨分化和维持内稳态也具有重要作用。正常髓核细胞来源外泌体可促进 MSC 迁移及向髓核细胞定向分化,炎症下的滑膜细胞外泌体还可成为加重软骨退变的因素。本文通过对不同细胞来源外泌体在骨科退行性疾病中的研究进行综述,为该类疾病的诊断和治疗带来新的思路。

[关键词] 外泌体;细胞来源;骨科退行性疾病;作用机制

[中图分类号] R 684.3 **[文献标志码]** A

Research progress of exosomes derived from different cells in degenerative diseases of orthopedics

ZHANG Qi-chen, JIANG Li-bo, LI Xi-lei*

Department of Orthopedics, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] Exosomes are membranous vesicle-like microbodies secreted from cells. Exosomes have application value in the diagnosis and treatment of orthopedic degenerative diseases, mainly osteoarthritis and intervertebral disc degeneration. Exosomes of various cell sources, including mesenchymal stem cell (MSC), can inhibit chondrocyte degeneration and promote regeneration. Among them, MSC derived-exosomes are the most widely studied, which have the advantages of abundant cell resources, high yield, and easy access. The expression profile of microRNAs (miRNA) in chondrocyte exosomes is significantly different from that of its parent cells, suggesting that exosomes secreted by chondrocytes play an important role in chondrogenic differentiation and maintenance of chondrocyte homeostasis. In addition, exosomes derived from normal nucleus pulposus cells can induce migration and differentiation into nucleus pulposus cells of MSC. In some cases, exosomes from synovial fibroblasts under inflammatory microenvironment may also be a contributing factor for the cartilage degeneration. This article reviews the studies on exosomes from different cell sources in orthopedic degenerative diseases, which might bring new ideas for the diagnosis and treatment of these diseases.

[Key Words] exosomes; cell origin; degenerative diseases of orthopedics; mechanism

随着老龄化问题逐渐加重,骨科退行性疾病的发生率逐渐升高,危害日益增加。其中骨关节炎(osteoarthritis, OA)和椎间盘退变成为全球疾病负担中导致失能生存年(years lived with disability, YLD)的最主要疾病^[1]。

为减少手术等传统治疗方法对患者造成的身心负担,研究者从分子医学和生物工程等方面开展了大量工作。其中干细胞疗法被人们寄予厚望,应用胚胎干细胞、间充质干细胞(mesenchymal stem

cell, MSC)、诱导多潜能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)等进行软骨和椎间盘修复再生的体外和动物实验均取得了良好的结果^[2-4]。

但是,应用干细胞疗法具有细胞泄露、潜在的癌变可能和造成椎间隙和关节腔感染的风险^[5]。研究^[6-7]表明,包括 MSC 在内的多种细胞来源的外泌体可促进软骨修复等过程。此外,外泌体还可通过多种生物学方式参与疾病的发生发展。因此,外泌体逐渐成为退行性疾病方向的一大热点。本文主

[收稿日期] 2019-12-02 **[接受日期]** 2020-01-15

[基金项目] 国家自然科学基金(81771501)。Supported by the National Nature Science Foundation of China (81771501)。

[作者简介] 张其琛,硕士,住院医师。E-mail: zhang_qichen@foxmail.com

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-33830769, E-mail: li_xi_lei@126.com

要对不同细胞来源的外泌体在骨科退行性疾病中的研究进展进行综述。

1 外泌体的来源和作用

外泌体是一种具有脂膜结构的直径为 30~150 nm 的小囊泡,可被多种细胞分泌,并已在血清、乳汁、精液等多种体液中被发现。外泌体与微囊泡、凋亡小体同属细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)。EVs 被认为是细胞间交流的重要方式,运输 miRNA、脂质和蛋白质,而对接收的细胞产生生物学效应^[8]。其中,外泌体可通过核内体来源的多泡体(multivesicular bodies, MVBs)与胞膜融合并发生胞吐作用释放到细胞外,而微囊泡则直接通过细胞膜出芽形成^[9]。

凭借携带的内容物和分泌迅速的特性,外泌体不仅可影响受体细胞的表型、细胞迁移、增殖,还可通过分泌出多余或有害的蛋白、脂质、核酸维持亲代细胞的内稳态^[10]。外泌体携带的蛋白质包括源细胞非特异性和源细胞特异性 2 类蛋白分子,其中前者包括和 MVBs 生成有关的 Alix、肿瘤易感基因 101(TSG101)、热休克蛋白(Hsp60、Hsp70、Hsp90)和四跨膜蛋白(CD9、CD63、CD81)等,而后者则根据源细胞类型有所不同。其中 CD9、CD63、CD81 等表面膜蛋白已作为外泌体识别和分选的重要标志物^[11]。

2 MSC 来源外泌体在骨科退行性疾病中的作用

尽管 MSC 来源丰富,但对脐带、脂肪组织、骨髓等不同组织来源的 MSC 的研究^[12]发现,其对软骨细胞的营养作用是相似的。与此观察结果相对应,尽管来源不同的 MSC 外泌体的内容物成分各异,却并不影响其在软骨再生和修复中的作用。

由于 MSC 外泌体的内容物成分繁多,其具体参与软骨再生及修复的机制仍未完全清楚。但根据目前的研究发现,MSC 来源外泌体参与软骨修复、再生的机制主要涉及以下 4 个方面。

2.1 生物能量学 MSC 来源外泌体的内容物中包含丰富的糖酵解 ATP,可生成相关酶类,如磷酸葡萄糖激酶、丙酮酸激酶等。这类酶可使细胞中 ATP 产量升高、糖酵解介导的合成代谢反应增强,从而改善 OA 软骨细胞因线粒体功能障碍、ATP 不足而导致的软骨细胞炎症、过度凋亡和基质分解代谢增强^[13-14]。此外,尽管线粒体氧化磷酸化产生 ATP

比糖酵解更加高效,OA 中软骨细胞糖酵解的水平却提高了 10%~100%,足以弥补这种不足。且糖酵解为其他合成步骤提供了代谢中间产物并恢复了受损细胞的氧化还原电位,有助于软骨细胞的损伤修复^[15]。

2.2 细胞的增殖与分化 在 OA 的发展过程中,由于炎症反应的加剧,关节软骨常伴随细胞数量减少,且失去正常的结构与功能。在软骨的修复过程中,间质细胞的增殖和向软骨细胞的分化起到了重要作用^[16]。而研究^[17]显示,MSC 分泌的外泌体可促进软骨细胞增殖而对关节软骨具有相似的修复作用。而一系列细胞增殖与软骨细胞分化信号通路关键分子,如 SMAD、AKT 和 ERK 通路等,均受到 MSC 外泌体中 miRNA 的密切调控。因此,MSC 外泌体所含的 150 多种 miRNA 的作用受到越来越多的关注^[18]。例如,骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)具有诱导骨膜细胞、MSC 向软骨分化的作用。miR92a 可与 BMP 的拮抗基因 noggin3 作用,正调控软骨发生层的增殖,从而促进人咽软骨的形成^[19]。来自 miR92a 过表达的人 MSC 的外泌体也被证实可调控 WNT5A 的活性,增强软骨发生、抑制软骨基质降解^[20]。在软骨形成的早期,WNT5A 可激活增殖,抑制软骨细胞的分化^[21-22]。此外,WNT5A 可激活基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs),减少软骨形成后期和成熟软骨细胞中软骨细胞外基质的形成和合成^[23]。而另一项研究^[24]显示,miR23b 可下调人 MSC 中具有促成骨分化作用的蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)信号通路的活性,促进人 MSC 向软骨细胞分化。

特异蛋白-1(specificity protein 1, Sp1)是转录因子家族中的一员,具有调节细胞凋亡和增殖的作用^[25-26]。研究者^[26]发现,Sp1 可通过调控小鼠的胶原 $\alpha 1$ 基因,抑制软骨细胞的增殖。转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)可刺激 MSC 外泌体中 miR-135b 的高表达,并下调 Sp1 的表达,促进人软骨细胞增殖^[27]。

然而,MSC 外泌体富含的 miRNA 中,也有些在软骨修复过程中扮演了负面角色。就如实验^[28]观察到,miR145 在 TGF- $\beta 3$ 介导的人 MSC 向软骨细胞分化中表达下降。随后被证实其通过抑制软骨发生关键转录因子 SOX9 蛋白水平的表达而在早期软骨分化中起到负面作用。还有一些 miRNA 则通过调控降解软骨分化过程中起关键作用的调节

子的蛋白酶的活性间接影响这一过程。Slug 蛋白就是软骨分化中的一种重要负性调节子,其降解受到鼠双微体基因 MDM2 的调控。而 miR221 下调 MDM2,抑制了 Slug 的降解,从而阻碍人软骨生成层细胞的增殖^[29]。

此外,有体外研究^[30]证明,人 MSC 外泌体也可促进人椎间盘髓核细胞的增殖,但其具体机制仍不清楚。

2.3 细胞基质的合成与降解 关节软骨的形态和功能是由软骨细胞与其间质共同支持的。细胞外基质主要含 II 型胶原和蛋白聚糖以维持拉力强度和硬度。而在软骨细胞外,还有一层狭窄的基质条带被特称为“细胞周基质”,其富含基底膜聚糖、聚糖蛋白、透明质酸、胶原(以 VI 型和 IX 型胶原为主)、纤连蛋白。软骨细胞胞膜上的感受器可感受生物化学和生物力学的变化且作为细胞周基质中分子的受体,与之发生联系,以保护软骨细胞适应变化。在 OA 过程中,软骨细胞与细胞周基质间正常的联系被破坏,通过异常的细胞信号转导,金属蛋白酶 MMPs、聚蛋白多糖酶(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs, ADAMTS)被激活,导致软骨基质的降解^[31]。

MSC 外泌体中的 miRNA 可能在抑制软骨 ECM 降解中发挥着重要作用。miR125b 可抑制白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)诱导的人软骨细胞中 ADAMTS4 的上调^[32]。miR320 则可下调 IL-1 β 干预的人软骨细胞中 MMP13 的表达,从而抑制 ECM 的降解^[33]。

此外,体外研究^[30]发现,人 MSC 来源外泌体可被退变的人髓核细胞摄取,抑制其 MMP1、3 的表达,并改善基质合成情况。

2.4 免疫调节 损伤常伴随着炎症微环境的紊乱,IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 MMP3 等炎性细胞因子上调,加剧了随后的软骨基质降解^[34]。而 MSC 则可通过干扰素 IFN- γ 、TGF- β 1、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、血红素加氧酶-1(hemeoxygenase1, HO-1)、IL-6 和前列素 E2(prostaglandin E2, PGE2)等物质的协同作用发挥免疫调节作用,从而减轻炎症造成的软骨损伤^[35]。

MSC 外泌体富含超过 200 种具有免疫调节作用的蛋白,就使其成为了发挥这种协同作用的良好载体^[36]。与此相一致的研究^[37]结果表明, MSC 外泌体可诱导 IL-10 和 TGF-1 β 等抗炎因子高表达,

并降低人单核巨噬细胞中炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 IL-12p40 的表达水平。

此外,研究^[38]已证实,补体系统的过度激活在 OA 发病机制中具有重要作用。而 MSC 外泌体所富含的 CD59 则可通过和组成补体攻击复合物的 C8、C9 结合,阻止 MAC 介导的细胞溶解,从而阻止 OA 的发展。

除去上述 4 个方面, MSC 外泌体还可能通过调控细胞程序性死亡而具有对 OA 和椎间盘退变的潜在治疗应用价值。近期研究^[39]发现, MSC 外泌体可通过携带的 miR-21 限制 PTEN 活性,继而激活 PI3K/AKT 信号通路,从而抑制髓核细胞的凋亡。

3 软骨细胞外泌体在骨科退行性疾病中的作用

人们对软骨来源外泌体的认识是从关节软骨囊泡(articular cartilage vesicle, ACV)的发现开始的^[40]。这类最早发现于 OA 患者关节软骨内的囊泡直径在 50~250 nm,包括微囊泡和外泌体。此外,当时的研究^[41]发现,正常软骨来源的 ACV 与 OA 软骨 ACV 内容物的蛋白含量、致矿化能力均有显著差异。后续研究^[42-44]证实, OA 软骨细胞 ACV 可形成病理性的钙盐结晶,且其与正常软骨细胞 ACV 内容物的蛋白质、RNA 成分均不同。OA 软骨 ACV 中蛋白聚糖含量下降,而玻连蛋白、发育内皮基因 1(developmental endothelial locus-1, DEL-1)、丝氨酸蛋白酶 HtrA1 的表达上升,与 OA 患者关节软骨的变化相符。此外,通过 ACV 进行的细胞物质交流, OA 软骨细胞 ACV 可影响正常细胞的表型,从而加重 OA。但目前对 ACV 中微囊泡和外泌体在上述过程中各自的作用仍未完全阐释清楚。

同样地,人们也在尝试探究正常软骨细胞来源的外泌体对软骨再生和修复的作用。研究人员提取了成熟兔软骨细胞来源的外泌体,并注射到预先植入软骨祖细胞-海藻酸钠移植物的鼠皮下。体内外研究^[45]均证实,软骨来源的外泌体促进了软骨祖细胞的稳定异位软骨形成。这个发现提供了一种合适的软骨生成诱导物,以修复软骨的缺损。

近期研究^[46]还发现,正常人软骨细胞与 OA 软骨细胞分泌的外泌体中 miRNA 的表达谱有明显差异。通过差异分析,研究者发现 OA 软骨细胞分泌的外泌体中 miR-95-5p 水平显著下调。而过表达 miR-95-5p 的人原代软骨细胞外泌体则可通过抑制

组蛋白去乙酰化酶(HDAC)2/8的活性,从而解除其对软骨特异性基因Ⅱ型胶原α1(COL2A1)、蛋白聚糖 aggrecan 等表达的抑制,并抑制 IL-1β、MMPs 的表达,从而减少软骨破坏。

有趣的是,软骨细胞外泌体内 miRNA 的表达谱与其亲本细胞也有明显差异。在该研究^[47]亲本细胞和其外泌体所涉及的全部 372 种 miRNA 中,

表 1 软骨细胞来源外泌体中 miRNA 在软骨疾病发生、修复及再生

miRNA	与软骨疾病的关系
miR-1 ^[48]	可抑制 HDAC4,从而解除其对软骨分化相关基因报告子的抑制,促进鸡软骨生长板的发育
miR-486 ^[49]	在 OA 患者血浆中升高,并与其发生和严重程度相关
miR-320 ^[33]	下调 MMP13 在小鼠 ATDC5 细胞和 IL-1β 刺激的原代小鼠软骨细胞中的表达
miR-92a ^[50]	通过激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路促进小鼠软骨祖细胞的增殖和基质合成
miR-144 ^[51]	在人 OA 细胞模型中上调,可促进软骨细胞凋亡、MMP13 表达升高

4 其他细胞来源外泌体在骨科退行性疾病中的作用

在风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者的关节囊滑液中,存在着高含量的细胞因子、趋化因子,而滑膜的炎症和新生血管形成与 RA 和 OA 的发展均密不可分。在 RA 患者中,滑膜成纤维细胞(synovial fibroblast, SFB)可通过来自于粒细胞、单核细胞等活化的免疫细胞释放的外泌体调节其炎性物质的释放^[52]。类似地,在 OA 患者中,炎症刺激下的 SFB 也扮演了加重 OA 发展的负面角色。据报道^[53],IL-1β 刺激的 SFB 可通过其释放的外泌体在体内外实验中诱导出类似 OA 的病理表现。

目前髓核细胞外泌体的作用研究甚少。但有报道^[30]发现,正常的人髓核细胞外泌体具有促进 BMSC 迁移和向髓核样细胞分化的作用,提示利用健康髓核细胞外泌体治疗椎间盘退变的潜在价值。

5 外泌体对骨科退行性疾病的应用展望

由于应用 MSC 对 OA 患者治疗的结果基本证明了这一方式的安全性,因此推测 MSC 来源外泌体应具有类似的生物安全性。但是应用 MSC 来源外泌体的疗效、体内动力学和生物分布特点还有待大型动物和临床试验的研究。此外,应用 MSC 来源外泌体促进软骨分化、增殖具有新生软骨细胞肥大、血管新生等问题。与之相比,软骨细胞来源外泌体没有类似缺点,并具有同样高效的促软骨分化增殖特点^[45]。但软骨细胞外泌体与 MSC 来源外泌

有 62 种在亲本细胞和其外泌体中表达存在差异。在软骨细胞外泌体差异富集的前 20 种 miRNA 中,不乏已报道与 OA 等软骨疾病的发生、发展及软骨再生、修复相关者,提示软骨细胞分泌的外泌体在软骨分化和维持软骨细胞内稳态具有重要作用,见表 1。

体相比,又具有亲本细胞来源局限、不易大量获得的缺点。这大大制约了其临床应用的前景。此外,对于软骨细胞外泌体参与软骨疾病发生、修复及再生的机制研究远远少于 MSC 来源外泌体。

综上所述,天然细胞来源外泌体内容物在软骨细胞再生、修复方面具有促进和抑制的两面性^[54]。如何通过人工修饰或合成具有类似天然细胞来源外泌体结构、功能的纳米囊泡,将成为未来外泌体疗法走向临床的关键。

参考文献

[1] GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2018, 392(10159): 1789-1858.

[2] OLDERSHAW R A. Cell sources for the regeneration of articular cartilage: the past, the horizon and the future[J]. Int J Exp Pathol, 2012, 93(6): 389-400.

[3] CHEN J, LEE E J, JING L, et al. Differentiation of mouse induced pluripotent stem cells (iPSCs) into nucleus pulposus-like cells *in vitro*[J]. PLoS One, 2013, 8(9): e75548.

[4] SHEIKH H, ZAKHARIAN K, DE LA TORRE R P, et al. *In vivo* intervertebral disc regeneration using stem cell-derived chondroprogenitors[J]. J Neurosurg Spine, 2009, 10(3): 265-272.

[5] VADALÀ G, SOWA G, HUBERT M, et al. Mesenchymal stem cells injection in degenerated intervertebral disc: cell leakage may induce osteophyte formation[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2012, 6(5): 348-355.

[6] 胡静,李章华. 携带 miRNAs 的 MSCs 来源外泌体在软骨

- 退变损伤修复中的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2019, 32(12): 1312-1317.
- [7] 李 嘉, 王智慧, 吴 迪, 等. 间充质干细胞源性外泌体在骨科疾病治疗中的作用与应用前景[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(25): 4068-4072.
- [8] YÁÑEZ-MÓ M, SILJANDER P R, ANDREU Z, et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions [J]. J Extracell Vesicles, 2015, 4: 27066.
- [9] LAWSON C, VICENCIO J M, YELLON D M, et al. Microvesicles and exosomes: new players in metabolic and cardiovascular disease[J]. J Endocrinol, 2016, 228(2): R57-R71.
- [10] BAIXAULI F, LÓPEZ-OTÍN C, MITTELBRUNN M. Exosomes and autophagy: coordinated mechanisms for the maintenance of cellular fitness[J]. Front Immunol, 2014, 5: 403.
- [11] THÉRY C, OSTROWSKI M, SEGURA E. Membrane vesicles as conveyors of immune responses [J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9(8): 581-593.
- [12] WU L, PRINS H, HELDER M N, et al. Trophic effects of mesenchymal stem cells in chondrocyte co-cultures are independent of culture conditions and cell sources[J]. Tissue Engineering Part A, 2012, 18(15-16): 1542-1551.
- [13] LAI R C, YEO R W Y, TAN S S, et al. Mesenchymal stem cell exosomes: the future MSC-based therapy? [M]. Totowa: Humana Press, 2013: 39-61.
- [14] TERKELTAUB R, JOHNSON K, MURPHY A, et al. Invited review: the mitochondrion in osteoarthritis [J]. Mitochondrion, 2002, 1(4): 301-319.
- [15] TOH W S, LAI R C, HUI J, et al. MSC exosome as a cell-free MSC therapy for cartilage regeneration: implications for osteoarthritis treatment[J]. Semin Cell Dev Biol, 2017, 67: 56-64.
- [16] MIZUTA H, KUDO S, NAKAMURA E, et al. Active proliferation of mesenchymal cells prior to the chondrogenic repair response in rabbit full-thickness defects of articular cartilage [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2004, 12(7): 586-596.
- [17] ZHANG S, CHU W, LAI R, et al. Human mesenchymal stem cell-derived exosomes promote orderly cartilage regeneration in an immunocompetent rat osteochondral defect model[J]. Cytotherapy, 2016, 18(6): S13.
- [18] CHEN T S, LAI R C, LEE M M, et al. Mesenchymal stem cell secretes microparticles enriched in pre-microRNAs[J]. Nucleic Acids Res, 2010, 38(1): 215-224.
- [19] NING G, LIU X, DAI M, et al. MicroRNA-92a upholds Bmp signaling by targeting noggin3 during pharyngeal cartilage formation[J]. Dev Cell, 2013, 24(3): 283-295.
- [20] 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.
- [21] KAWAKAMI Y, WADA N, NISHIMATSU S I, et al. Involvement of Wnt-5a in chondrogenic pattern formation in the chick limb bud[J]. Dev Growth Differ, 1999, 41(1): 29-40.
- [22] YANG Y, TOPOL L, LEE H, et al. Wnt5a and Wnt5b exhibit distinct activities in coordinating chondrocyte proliferation and differentiation[J]. Development, 2003, 130(5): 1003-1015.
- [23] HUANG G, CHUBINSKAYA S, LIAO W, et al. Wnt5a induces catabolic signaling and matrix metalloproteinase production in human articular chondrocytes [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2017, 25(9): 1505-1515.
- [24] HAM O, SONG B W, LEE S Y, 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.
- [25] WANG J, KANG M, QIN Y T, et al. Sp1 is over-expressed in nasopharyngeal cancer and is a poor prognostic indicator for patients receiving radiotherapy[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(6): 6936-6943.
- [26] WATANABE K, HIDA M, SASAKI T, et al. Sp1 upregulates the proximal promoter activity of the mouse collagen $\alpha 1(\text{X})$ gene ($\alpha 1$) in chondrocytes[J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2016, 52(2): 235-242.
- [27] WANG R, XU B, XU H. TGF- $\beta 1$ promoted chondrocyte proliferation by regulating Sp1 through MSC-exosomes derived miR-135b[J]. Cell Cycle, 2018, 17(24): 2756-2765.
- [28] YANG B, GUO H, ZHANG Y, et al. MicroRNA-145 regulates chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells by targeting Sox9[J]. PLoS One, 2011, 6(7): e21679.
- [29] KIM D, SONG J, JIN E, et al. MicroRNA-221 regulates chondrogenic differentiation through promoting proteasomal degradation of slug by targeting MDM2[J]. J Biol Chem, 2010, 285(35): 26900-26907.
- [30] LU K, LI H Y, YANG K, et al. Exosomes as potential alternatives to stem cell therapy for intervertebral disc degeneration: *in-vitro* study on exosomes in interaction of nucleus pulposus cells and bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8(1): 108.
- [31] CUCCHIARINI M, DE GIROLAMO L, FILARDO G, et al. Basic science of osteoarthritis[J]. J Exp Orthop, 2016, 3(1): 22.
- [32] MATSUKAWA T, SAKAI T, YONEZAWA T, et al. MicroRNA-125b regulates the expression of aggrecanase-1 (ADAMTS-4) in human osteoarthritic chondrocytes [J]. Arthritis Res Ther, 2013, 15(1): R28.
- [33] MENG F, ZHANG Z, CHEN W, et al. MicroRNA-320 regulates matrix metalloproteinase-13 expression in

- chondrogenesis and interleukin-1 beta-induced chondrocyte responses[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24 (5): 932-941.
- [34] HEARD B J, BARTON K I, CHUNG M, et al. Single intra-articular dexamethasone injection immediately post-surgery in a rabbit model mitigates early inflammatory responses and post-traumatic osteoarthritis-like alterations[J]. *J Orthop Res*, 2015, 33(12): 1826-1834.
- [35] MARIGO I, DAZZI F. The immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells[J]. *Semin Immunopathol*, 2011, 33 (6): 593-602.
- [36] LAI R C, TAN S S, TEH B J, et al. Proteolytic potential of the MSC exosome proteome: implications for an exosome-mediated delivery of therapeutic proteasome [J]. *Int J Proteomics*, 2012, 2012: 971907.
- [37] ZHANG B, YIN Y, LAI R C, et al. Mesenchymal stem cells secrete immunologically active exosomes[J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(11): 1233-1244.
- [38] WANG Q, ROZELLE A L, LEPUS C M, et al. Identification of a central role for complement in osteoarthritis [J]. *Nat Med*, 2011, 17(12): 1674-1679.
- [39] CHENG X, ZHANG G, ZHANG L, et al. Mesenchymal stem cells deliver exogenous miR-21 *via* exosomes to inhibit nucleus pulposus cell apoptosis and reduce intervertebral disc degeneration[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(1): 261-276.
- [40] BERCKMANS R J, NIEUWLAND R, TAK P P, et al. Cell-derived microparticles in synovial fluid from inflamed arthritic joints support coagulation exclusively via a factor VIII-dependent mechanism[J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(11): 2857-2866.
- [41] DERFUS B A, KURTIN S M, CAMACHO N P, et al. Comparison of matrix vesicles derived from normal and osteoarthritic human articular cartilage[J]. *Connect Tissue Res*, 1996, 35(1-4): 337-342.
- [42] ANDERSON H C, GARIMELLA R, TAGUE S E. The role of matrix vesicles in growth plate development and biomineralization[J]. *Front Biosci*, 2005, 10: 822-837.
- [43] MITTON E, GOHR C M, MCNALLY M T, et al. Articular cartilage vesicles contain RNA [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 388(3): 533-538.
- [44] ROSENTHAL A K, GOHR C M, NINOMIYA J, et al. Proteomic analysis of articular cartilage vesicles from normal and osteoarthritic cartilage[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63 (2): 401-411.
- [45] CHEN Y, XUE K, ZHANG X, et al. Exosomes derived from mature chondrocytes facilitate subcutaneous stable ectopic chondrogenesis of cartilage progenitor cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 318.
- [46] MAO G, HU S, ZHANG Z, et al. Exosomal miR-95-5p regulates chondrogenesis and cartilage degradation *via* histone deacetylase 2/8 [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22 (11): 5354-5366.
- [47] LIN Z, RODRIGUEZ N E, ZHAO J, et al. Selective enrichment of microRNAs in extracellular matrix vesicles produced by growth plate chondrocytes[J]. *Bone*, 2016, 88: 47-55.
- [48] LI P, WEI X, GUAN Y, et al. MicroRNA-1 regulates chondrocyte phenotype by repressing histone deacetylase 4 during growth plate development[J]. *FASEB J*, 2014, 28 (9): 3930-3941.
- [49] KONG R, GAO J, SI Y, et al. Combination of circulating miR-19b-3p, miR-122-5p and miR-486-5p expressions correlates with risk and disease severity of knee osteoarthritis [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(6): 2852-2864.
- [50] HOU C, ZHANG Z, ZHANG Z, et al. Presence and function of microRNA-92a in chondrogenic ATDC5 and adipose-derived mesenchymal stem cells[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(4): 4877-4886.
- [51] SONG J, KANG Y H, YOON S, et al. HIF-1 α : CRAT: miR-144-3p axis dysregulation promotes osteoarthritis chondrocyte apoptosis and VLCFA accumulation [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(41): 69351-69361.
- [52] DISTLER J H, JUNGEL A, HUBER L C, et al. The induction of matrix metalloproteinase and cytokine expression in synovial fibroblasts stimulated with immune cell microparticles[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(8): 2892-2897.
- [53] KATO T, MIYAKI S, ISHITOBI H, et al. Exosomes from IL-1 β stimulated synovial fibroblasts induce osteoarthritic changes in articular chondrocytes[J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(4): R163.
- [54] TAO S C, GUO S C, ZHANG C Q. Modularized extracellular vesicles: the dawn of prospective personalized and precision medicine [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2018, 5 (2): 1700449.

[本文编辑] 翟铖铖, 贾泽军