

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.18.010
文章编号: 1005-8982 (2022) 18-0063-07

综述

外泌体在骨关节炎发病及治疗中的作用和机制研究*

王刘欣¹, 王贺林², 张勉³

(1. 空军军医大学基础医学院一大队一队, 陕西 西安 710032; 2. 空军军医大学第三附属医院 医疗康复科, 陕西 西安 710032; 3. 空军军医大学第三附属医院口腔解剖生理学教研室, 陕西 西安 710032)

摘要: 外泌体是源于细胞内部消化过程中的细胞膜的一种分泌小泡, 在细胞间的交流中起到重要作用。外泌体来源多样, 不同来源的外泌体作用也不尽相同。随着近年来对外泌体的深入研究, 越来越多的资料显示外泌体在骨关节炎等关节疾病的发病与治疗中发挥重要作用, 骨关节炎患者来源细胞中的外泌体内含有多生物活性分子, 可促进炎症因子的产生, 进而导致软骨退化, 加重关节破坏。来自间充质干细胞的外泌体还参与了修复关节和延缓关节疾病的进程, 为骨关节炎疾病提供了新的治疗思路。该文主要对近年来关于外泌体在骨关节炎疾病发展进程中的作用和机制的文献进行综述, 对未来外泌体在骨关节炎的诊断与治疗中的应用进行展望。

关键词: 骨关节炎; 外泌体; miRNA; 炎症因子; 细胞外基质

中图分类号: R681.2

文献标识码: A

Advances on the pathogenic and therapeutic roles of exosomes in osteoarthritis*

Liu-xin Wang¹, He-lin Wang², Mian Zhang³

(1. The First Battalion, The Basic Medical School of Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China; 2. Department of Medical Rehabilitation, The Third Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China; 3. Department of Oral Anatomy and Physiology, The Third Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China)

Abstract: Exosome is a kind of secretory vesicle originated from the cell membrane during the process of intracellular digestion, which plays an important role in the communication between cells. Exosomes stem from various sources and the functions of different exosomes are also diverse. With the in-depth studies of exosomes in recent years, increasing evidence shows that exosomes play an important role in the pathogenesis and treatment of joint diseases such as osteoarthritis. There are a variety of bioactive molecules in the exosomes derived from cells in osteoarthritis patients, which can promote the production of inflammatory factors, and thus lead to cartilage degeneration and joint damage. The exosomes derived from mesenchymal stem cells also participate in the process of repairing joints and delaying the progression of the disease, which provides a novel insight into the treatment for osteoarticular diseases. This review mainly summarizes the researches on the role and mechanism of exosomes in the development of osteoarthritis in recent years, and discusses the potential application of exosomes in the diagnosis

收稿日期: 2021-09-15

* 基金项目: 国家自然科学基金(No:81700995); 陕西省自然科学基金基础研究计划(No:2021JM-229)

[通信作者] 张勉, E-mail: zhangmian1986@aliyun.com; Tel: 029-84776143

and treatment of osteoarthritis in the future.

Keywords: osteoarthritis; exosome; miRNA; inflammatory cytokines; extracellular matrix

骨关节炎(Osteoarthritis, OA)是一种常见的关节退行性疾病,在世界范围内具有较高的发病率,会导致患者疼痛和残疾^[1]。OA的主要特征为软骨退化、软骨下骨硬化、滑膜退化、韧带钙化和骨赘形成等。目前OA的治疗方式较为局限,早期可用镇痛药物治疗,但晚期主要进行关节置换手术^[2]。外泌体是直径30~150 nm的一种细胞外囊泡,其来源广泛,在细胞间的交流中起到重要作用。随着近年来外泌体研究的深入,越来越多的资料显示外泌体与关节疾病的进展相关(包括OA、类风湿关节炎等)^[3],本文就外泌体在OA中的作用进行综述。

1 外泌体的来源及构成

外泌体是细胞间交流的关键介质之一,其参与正常的生理过程,并在疾病的发展、发展中发挥重要作用。

1.1 外泌体的来源

细胞外囊泡是细胞分泌到细胞外的脂质囊泡,基于不同的合成途径、释放通路、大小、内容物和功能,其可分为微囊泡、外泌体、凋亡小体和肿瘤小泡。其中外泌体起源于细胞膜的内吞作用,主要通过细胞内溶酶体微粒内陷,进而在生长因子的作用下形成携带有多种信息的多囊泡体,其外膜与细胞膜融合后,将外泌体释放到胞外基质中^[4-5]。外泌体来源多样,不论是在正常生理状态下还是病理状态下,几乎所有细胞都可以产生外泌体。其中具有免疫活性的外泌体大多来自树突状细胞、巨噬细胞、淋巴细胞和各种肿瘤细胞,参与抗原提呈、免疫激活、免疫抑制和免疫监视的过程;而另一种外泌体则来源于体内绝大部分类型的细胞(成纤维细胞、成骨细胞、软骨细胞、滑膜细胞、间充质干细胞等),主要介导细胞间的通信,调节自身细胞与组织或者邻近组织器官的功能^[6-7]。

外泌体目前常见的分离方式有:超速离心法、聚合物沉淀法、分子筛色谱层析法、密度梯度离心法、膜超滤法、免疫亲和捕获法等。根据其来源不同选择不同的分离方法,单独使用一种方式

难以获得高质量的外泌体,故通过多种方式结合以提高分离纯度和获取效率。随着基于微流控分离技术的发展,也提高了外泌体分离纯度与敏感性^[8]。在分离出外泌体后,需要对其进行鉴定,主要包括物理及生物化学性质的鉴定。通过扫描电镜观察表面微观结构,透射电镜观察外泌体内部结构及形态,动态光散射法和纳米颗粒跟踪分析仪分析外泌体的粒径范围与浓度,应用蛋白质印迹法结合流式细胞术检测特征性标志蛋白ALIX、CD63、CD81及来源细胞上的标志物。不同的鉴定方法不能同时对物理性质及生物化学性质进行鉴定,因此需要多种方式结合进行鉴定^[9-10]。

1.2 外泌体的结构

外泌体是由来自供体细胞的外泌体膜以及其内包含的脂质、核酸和蛋白质构成的囊泡。外泌体膜由类似于细胞质膜的双层脂质组成,但与细胞膜不同的是,外泌体富含鞘磷脂、不饱和脂质与胆固醇,相对于细胞膜,外泌体脂质双层的刚性更大,使外泌体作为各种生物分子的载体以及抵抗降解等方面,具有一定的稳定性^[11]。此外,外泌体膜中含有更多的磷脂酰丝氨酸,有助于被受体细胞内化,在特定的细胞间靶向交流中发挥一定的作用^[12]。

1.3 外泌体的内含物成分

外泌体内含有来自供体细胞的脂质、核酸和蛋白质^[13]。外泌体内高比例的胆固醇和鞘磷脂及有关脂质代谢的酶都参与了改变受体细胞状态的过程。外泌体中也存在多种类型的RNA,包括mRNA、rRNA、tRNA、miRNA、siRNA和长链非编码RNA(lncRNA, cirRNA)等,且不同细胞来源的外泌体内RNA含量不同,其可以传递信息到靶细胞,并诱导受体细胞产生一系列的生理变化。尽管有证据表明外泌体内含有可以转运的DNA,但是这种内容物功能的重要性仍然未知^[14]。

外泌体内还含有多种蛋白质,普遍存在的有:与外泌体合成有关的蛋白(ESCRT蛋白、Alix、TSG101和分子伴侣等)、主要组织相容性复合体II类分子及四跨膜蛋白等,不论外泌体起源的细胞类型,这些蛋白普遍存在,因此可作为通用的外

泌体标志物。同时外泌体内释放出的多种酶, 也可以起到改变细胞外环境的作用^[14-15]。这些外泌体的内容物作为信使转运出供体细胞, 在受体细胞内发挥着重要的功能。

1.4 外泌体的作用途径

外泌体在细胞间的交流中起到关键作用, 其主要通过三种途径调节受体细胞的功能。首先, 外泌体通过配体作用与下游靶细胞膜接触, 以激活细胞中的信号转导通路。其次, 外泌体能与细胞的胞膜相结合, 从而使靶细胞获得新的黏附性能。同时, 受体细胞还可以发挥内吞作用吞噬外泌体, 之后外泌体的内容物(脂质、核酸和蛋白质)进入受体细胞内, 部分 mRNA 在进入细胞后被翻译表达, 部分 miRNA 则参与调控受体基因的表达^[16]。

2 不同细胞来源的外泌体对 OA 发病的影响

多种细胞来源的外泌体参与了 OA 的发病, 主要包括软骨细胞、软骨下骨细胞、关节滑液、滑膜细胞、破骨细胞等。其外泌体内含有大量的脂质、核酸(mRNA、miRNA 和一些小的非编码 RNA)、代谢产物、蛋白质等, 通过外泌体介导的细胞间的交流, 其生物活性内容物可以调节靶细胞基因的表达, 改变受体细胞的生理或病理过程以及下游功能, 在 OA 疾病发展进程中起到重要作用。

2.1 软骨细胞来源外泌体

健康软骨内包含有大量的细胞外基质及软骨细胞, 软骨细胞外基质主要由蛋白多糖和 II 型胶原蛋白等组成, 起到了维持软骨组织的作用。而来源于 OA 患者软骨细胞内的外泌体通过其内部高表达的 miRNA, 作用于关节组织内, 影响软骨细胞内基因表达, 介导相关信号转导通路, 产生炎症细胞因子, 同时改变细胞外基质内主要成分, 破坏细胞外基质的稳态, 对 OA 的发生、发展起破坏性调控作用。

NI 等^[17]通过对 OA 软骨细胞来源的外泌体进行分离与鉴定, 发现降解区域软骨中外泌体含量大于未降解区域的软骨。来自 OA 患者软骨细胞的外泌体进入关节滑膜组织中的巨噬细胞后, 对其进行 miRNA 测序, 并结合 ATG4B mRNA 3'UTR 与 miRNA 结合位点的生物信息学分析筛选出 miR-449a-5p, 其参与了经白细胞介素-1 β (Interleukin-

1 β , IL-1 β)(OA 的关键致病因子)预处理后人原代软骨细胞的外泌体介导的 ATG4B 表达水平的降低, 导致抑制巨噬细胞自噬。巨噬细胞自噬减少的同时促进了 mitoROS 和 IL-1 β 的产生, 最终加剧滑膜炎症并促进 OA 的发展。而利用 miR-449a-5p 的抑制剂, 可以部分逆转 ChCILpre-exos 介导的 IL-1 β 的产生, 再次证实了外泌体内的 miRNA 在 OA 中的破坏性调控作用。

2.2 软骨下骨细胞来源外泌体

miRNA 是短的非编码 RNA, 其通过促进 mRNA 降解和与靶 mRNA 的 3'非翻译区(3'-UTR)中特定结合位点相结合, 抑制 mRNA 翻译, 从而调节基因表达。每个 miRNA 都可以靶向数百个基因, 每个靶转录包含许多不同的 miRNA 结合位点, 从而形成 1 个复杂的 miRNA 基因靶相互作用网络。由于来源于软骨下骨外泌体内含有大量的不同种类的 miRNA, 可在 OA 的发生、发展中起到多种作用, 影响着软骨基质的代谢以及细胞的分化、凋亡和自噬等过程。PRASADAM 等^[18]提取 OA 患者的硬化性和非硬化性软骨下骨中 miRNA, 与 OA 发病机制中软骨下骨的硬化状态相关的 miRNA 进行鉴定, 以及对膝关节 OA 大鼠关节中 miRNA 变化的情况进行分析后得出: miR-33b-5p 与 miR-590-5p 都在硬化性软骨下骨中上调, 同时 miR-211-5p 可抑制细胞分化为成骨细胞, 表明 miRNA 参与了 OA 软骨下成骨细胞矿化状态改变, 进而影响 OA 的病理进程。

外泌体作为重要的运输途径, 将 miRNA 运送至靶细胞, 对不同的基因进行调控, 通过影响靶细胞相关基因表达, 进而影响疾病的发展进程。WU 等^[19]发现 miR-210-5p 在 OA 硬化性软骨下骨中的表达始终呈上调趋势, 且在共培养实验中发现 OA 硬化性软骨下骨的存在显著影响了软骨细胞的合成、代谢及分解代谢标志物的基因表达。因此将 miR-210-5p 模拟物转染至软骨细胞内触发了关节软骨细胞的肥大和分解代谢相关基因的表达, 加速了 OA 的进展。

2.3 关节滑液来源外泌体

KOLHE 等^[20]用来自 OA 患者关节滑液内的外泌体处理健康女性的关节软骨细胞, 发现金属蛋白酶 MMPs(MMP-2 和 MMP-9)基因表达显著增加, 细

胞外基质蛋白基因表达下降,炎症因子(IL-6, TNF- α 等)基因表达显著增加,同时软骨细胞的存活率显著降低。总体来说,用来源于 OA 患者关节滑液的外泌体处理的关节软骨细胞,降低了合成基因的表达,提高了分解代谢基因和炎症基因的表达,通过对不同基因进行调控,使其在疾病发展中起着至关重要的作用。

还有许多研究表明关节滑液来源的外泌体可通过募集炎症细胞,促进多种细胞因子的释放并抑制软骨增殖,从而促进关节退化。DOMENIS 等^[21]对 OA 患者关节滑液内的外泌体进行纯化和分析,发现外泌体可以显著刺激人外周血单核细胞分化的 M1 巨噬细胞释放多种炎症细胞因子、趋化因子和金属蛋白酶,例如:IL-1 β 、MMP-12、MMP-7、CCL8、CCL15 以及 CCL20 等。在转录水平上,滑液内外泌体刺激的 M1 巨噬细胞 IL-1 β 的 mRNA 表达显著上调,而其他细胞因子 TNF α 、IL-10 和 IL-6 的 mRNA 水平则没有明显改变。证明了滑液内的外泌体在刺激 M1 巨噬细胞释放促炎因子的能力方面具有一定的功能活性,这一作用将促使炎症发生,进而导致软骨降解。GAO 等^[22]通过收集不同阶段膝 OA 患者关节滑液中的外泌体,并对其中的细胞因子进行鉴定,同时与滑液内的游离细胞因子含量进行比较,发现了来自终末期膝 OA 患者滑液衍生的外泌体内含有更高水平的细胞因子(尤其是趋化因子),且募集炎症细胞并抑制软骨增殖。进而证明了外泌体不仅促使周围环境中细胞释放更多的细胞因子,其本身也含有的大量细胞因子,这两种途径均在关节退化中起着重要作用。

2.4 滑膜成纤维细胞来源外泌体

滑膜细胞来源的外泌体一方面可以通过金属蛋白酶的作用分解蛋白多糖,另一方面可通过下调 II 型胶原蛋白的表达,减少胶原蛋白含量,吸收软骨细胞外基质,加重软骨组织的破坏^[23-26]。TOMOHIRO 等^[27]将 IL-1 β 处理的滑膜成纤维细胞的外泌体作用于正常关节软骨细胞,结果显示其显著上调 MMP-13 和 ADAMTS-5 的表达(MMP-13 与 ADAMTS-5 是公认的导致基质降解的重要的蛋白酶),并下调关节软骨细胞中 II 型胶原蛋白 A1 和 ACAN 的表达,证明了来自 OA 患者滑膜的外泌体可以通过刺激蛋白酶的产生,影响细胞外基质的成分,参与 OA 的进展。

虽然成人软骨在生理上是无血管组织,但在 OA 的关节组织内的血管生成增加,血管生长在软骨骨连接处向软骨内延伸,最终导致骨赘形成和关节软骨化,因此血管生成是 OA 发病机制中的重要过程^[28]。有研究表明,颞下颌关节 OA 患者滑膜细胞高表达血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),通过激活双向 HIF-1-VEGF-Notch 信号通路诱导新生血管的形成^[29-30]。TOMOHIRO 等^[27]通过来源于滑膜成纤维细胞的外泌体作用于人脐静脉内皮细胞实验,发现 IL-1 β 刺激的滑膜成纤维细胞的外泌体诱导 VEGF 的表达,使人脐静脉内皮细胞中的促血管生成活性增加,且单独的 IL-1 β 不会诱导人脐静脉内皮细胞促血管生成活性增加。从而证明了滑膜来源的外泌体在促进关节组织中新生血管的形成中起着重要作用。

2.5 破骨细胞来源外泌体

破骨细胞来源外泌体内 miRNA 在调节破骨细胞和成骨细胞功能方面具有关键作用。LI 等^[31]通过复制 miR-214-3p 过表达的破骨细胞特异性外泌体的小鼠模型,发现骨形成减少,而通过破骨细胞靶向 Antagomir-214-3p 治疗则可促进成骨细胞骨形成。之后进行了外泌体示踪实验,用 CMV-GFP-CD63 转染破骨细胞以标记破骨细胞内的外泌体,发现成骨细胞中检测到了 GFP 蛋白阳性颗粒,进一步证明了破骨细胞来源外泌体内 miR-214-3p 被转移到成骨细胞内,抑制了成骨细胞活性并减少骨形成。总体来说,破骨细胞来源外泌体转移到成骨细胞以抑制骨形成,而针对此机制,抑制破骨细胞外泌体可能是治疗骨形成减少的骨骼疾病的一种策略。

DAI 等^[32]通过分离破骨细胞内的外泌体并对其内部 miRNA 进行检测,经分析发现 let-7a-5p 表达显著增加,此外外泌体内高表达的 let-7a-5p 通过抑制 Smad2 以减少转化生长因子- β 诱导的软骨细胞肥大,证明了破骨细胞衍生的外泌体在促进软骨细胞的肥大分化。

3 外泌体对 OA 的治疗作用

针对早期轻度 OA 患者,目前治疗主要使用甾体抗炎药、关节腔内注射等缓解 OA 的症状^[33],但上述治疗方式不能长期缓解疾病及其症状,并且还许多副作用,而对于重症 OA 患者则需采

用关节重建术等, 但是外科治疗风险大, 技术要求高^[34], 因此基于外泌体寻找新的可能靶点是 OA 治疗的新策略。

3.1 针对致/促病作用外泌体的诊疗

近年来许多研究表明, 虽然部分来自 OA 患者软骨、滑膜、滑液等组织的外泌体对 OA 的发生、发展具有促进作用, 但反之也为减缓 OA 的疾病进展提供了新的诊断和治疗干预思路^[35]。一方面可以通过选择性外泌体抑制剂的应用, 减少促进疾病进展的外泌体的产生、释放、摄取, 降低部分 miRNA 的表达, 进而调节下游靶细胞促炎因子与细胞外基质的改变。另一方面, 可通过特异性靶向其成分对外泌体作用途径中的特殊靶点进行调控, 抑制外泌体介导的靶细胞信号转导, 从而促进骨关节内稳态的维持。有研究通过前期研究发现, IL-1 β 预处理的人原代软骨细胞的外泌体内高表达 miR-449a-5p, 因此通过转染 miR-449a-5p 抑制剂进行实验, 出现了巨噬细胞自噬增加的同时减少了 mitoROS 和 IL-1 β 的产生, 证明了特异性抑制剂应用于 OA 的治疗的可能性^[17]。

此外, 对来自体液(血液、尿液)的外泌体进行分离, 并对其内容物进行鉴定, 可作为生物化学标志物预测软骨退化, 评估相关关节疾病的进展。有研究对 OA 患者的滑液外泌体进行提取, 并对其内含的 miRNA 进行 RNA 测序分析, 发现 miR-210-5p 显著上调^[19], 且随着进一步研究发现, miR-210 在早期、晚期 OA 患者的滑液样本中明显上调, 并且与 VEGF 水平呈正相关。这些发现表明滑液中 miR-210 的上调可能发生在 OA 的早期阶段, 因此有预测易感个体发展为 OA 的无创和早期快速诊断工具的潜力^[36]。

3.2 干细胞外泌体在 OA 治疗中的应用

目前大多数关于外泌体治疗 OA 的研究主要集中在干细胞外泌体的治疗潜力, 特别是间充质干细胞来源的外泌体, 包括: 骨髓间充质干细胞、滑膜间充质干细胞、脂肪间充质干细胞、胚胎间充质干细胞等。许多研究表明, MSC 来源的外泌体中包含的 miR-8485、miR-92a-3p、miR-320c、miR-140-5p、miR-26a-5p 等生物活性物质通过诱导 MMP、组蛋白去乙酰化酶 2、环氧合酶 2 等靶向蛋白的表达, 从而调控 Wnt/ β -catenin、RANKL-RANK-TRAF6 等不同通路以减少炎症反应, 维持

细胞外基质的稳定, 减少 OA 软骨细胞凋亡, 促进 OA 软骨细胞增殖与迁移, 减轻对关节的破坏^[37-44]。OA 的进展还与关节软骨内的免疫反应相关, 有研究表明, MSC 来源的外泌体具有抑制 T 淋巴细胞、激活 B 淋巴细胞的免疫调节特性, 因此 MSC 来源外泌体的免疫调节功能也成为未来研究的主要方向^[45]。

3.3 外泌体作为药物载体的治疗作用

干细胞来源的外泌体的生物学效应与完整的干细胞本身之间有许多相似之处, 相对于细胞本身, 外泌体具有许多优势, 如: 体积小, 具有一定的稳定性、特异性和靶向性, 内含物具有直接的生物活性, 免疫原性低等。同时还有研究表明, 外泌体具有良好的药物代谢动力学特性, 能够穿透合成药物递送载体无法渗透的生理屏障。这些特点使其在关节疾病的治疗中成为一种天然且高效的传递系统。因此, 外泌体可以作为药物递送和靶向治疗的工具, 进行软骨再生的非细胞性治疗, 将生物活性物质直接作用于 OA 部位, 减轻软骨破坏和基质降解, 保护关节免受损伤, 在软骨修复中具有一定有效性^[37,46-48]。Kartogenin 是一种小分子, 已被发现可在体外和体内诱导 SF-MSC 向软骨细胞分化, 然而其临床应用受到低水溶性的限制。XU 等^[49]将 MSC 结合肽 E7 与外泌体膜蛋白 Lamp 2b 融合, 产生了具有滑液来源的间充质干细胞(SF-MSC)靶向能力的展示 E7 肽的外泌体(E7-Exo), 研究发现与单独的人卵巢颗粒细胞(KGN)或不含 E7 的外泌体递送的 KGN 相比, E7-Exo 递送的 KGN 能有效地进入 SF-MSC 并诱导更程度的软骨分化, 证明了外泌体作为载体发挥了较好的治疗作用。但是当外泌体作为运载体时, 其产量受到被运载物的影响而降低, 虽然有研究表明细胞纳米穿孔法可大规模生成内含 mRNA 的外泌体^[50], 但其纯化和大规模生产还需进一步的探索。

4 总结与展望

OA 的发病机制较为复杂, 而外泌体在其中发挥了重要调控作用, 不仅作为重要转运载体转运物质, 也通过其内容物 miRNA 等对靶细胞的基因进行调控, 进而促进炎症因子的产生, 以及影响细胞外基质的成分变化, 最终促进骨关节炎的发生、发展进程。但外泌体作为一种天然的运载

体, 内含有多种不同生物活性物质, 包括多种 miRNA、蛋白质等, 因此可以针对不同内容物进行靶向药物的研究, 为 OA 的精准治疗提供思路, 但必须继续进行大量研究以证明外泌体在预防和治疗 OA 中的有效性和可行性。

参 考 文 献 :

- [1] ABRAMOFF B, CALDERA F E. Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options[J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(2): 293-311.
- [2] 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.
- [3] COSENZA S, RUIZ M, MAUMUS M, et al. Pathogenic or therapeutic extracellular vesicles in rheumatic diseases: role of mesenchymal stem cell-derived vesicles[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(4): 889.
- [4] FONSEKA P, MARZAN A L, MATHIVANAN S. Introduction to the community of extracellular vesicles[J]. *Subcell Biochem*, 2021, 97: 3-18.
- [5] DOYLE L M, WANG M Z. Overview of extracellular vesicles, their origin, composition, purpose, and methods for exosome isolation and analysis[J]. *Cells*, 2019, 8(7): 727.
- [6] LI Z, WANG Y J, XIAO K, et al. Emerging role of exosomes in the joint diseases[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(5): 2008-2017.
- [7] KALLURI R, LEBLEU V S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. *Science*, 2020, 367(6478): DOI: 10.1126/science.aau6977.
- [8] LE M N, FAN Z H. Exosome isolation using nanostructures and microfluidic devices[J]. *Biomed Mater*, 2021, 16(2): 022005.
- [9] 王立志, 刘路宽, 刘晶. 外泌体分离与纯化技术研究进展[J]. *化学通报*, 2021, 84(10): 1023-1030.
- [10] 杨建, 廖立, 田卫东. 不同体液来源外泌体分离鉴定方法评估[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2021, 37(8): 989-997.
- [11] SKOTLAND T, HESSVIK N P, SANDVIG K, et al. Exosomal lipid composition and the role of ether lipids and phosphoinositides in exosome biology[J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(1): 9-18.
- [12] LAI R C, LIM S K. Membrane lipids define small extracellular vesicle subtypes secreted by mesenchymal stromal cells[J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(2): 318-322.
- [13] MERCEDES T, CLOTILDE T. Communication by extracellular vesicles: where we are and where we need to go[J]. *Cell*, 2016, 164(6): 1226-1232.
- [14] JEPPESEN D K, FENIX A M, FRANKLIN J L, et al. Reassessment of exosome composition[J]. *Cell*, 2019, 177(2): 428-445.
- [15] PEGTEL D M, GOULD S J. Exosomes[J]. *Annu Rev Biochem*, 2019, 88: 487-514.
- [16] O'BRIEN K, BREYNE K, UGHETTO S, et al. RNA delivery by extracellular vesicles in mammalian cells and its applications[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(10): 585-606.
- [17] NI Z H, KUANG L, CHEN H G, et al. The exosome-like vesicles from osteoarthritic chondrocyte enhanced mature IL-1 β production of macrophages and aggravated synovitis in osteoarthritis[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(7): 522.
- [18] PRASADAM I, BATRA J, PERRY S, et al. Systematic identification, characterization and target gene analysis of microRNAs involved in osteoarthritis subchondral bone pathogenesis[J]. *Calcif Tissue Int*, 2016, 99(1): 43-55.
- [19] WU X, CRAWFORD R, XIAO Y, et al. Osteoarthritic subchondral bone release exosomes that promote cartilage degeneration[J]. *Cells*, 2021, 10(2): 251.
- [20] KOLHE R, HUNTER M, LIU S, et al. Gender-specific differential expression of exosomal miRNA in synovial fluid of patients with osteoarthritis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2029.
- [21] DOMENIS R, ZANUTEL R, CAPONNETTO F, et al. Characterization of the proinflammatory profile of synovial fluid-derived exosomes of patients with osteoarthritis[J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 4814987.
- [22] GAO K, ZHU W X, 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.
- [23] TSUNO H, ARITO M, SUEMATSU N, et al. A proteomic analysis of serum-derived exosomes in rheumatoid arthritis[J]. *BMC Rheumatol*, 2018, 2: 35.
- [24] FOSANG A J, LAST K, KNÄUPER V, et al. Degradation of cartilage aggrecan by collagenase-3 (MMP-13) [J]. *FEBS Lett*, 1996, 380(1-2): 17-20.
- [25] MIYAKI S, LOTZ M K. Extracellular vesicles in cartilage homeostasis and osteoarthritis[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2018, 30(1): 129-135.
- [26] GOLDRING M B, MARCU K B. Cartilage homeostasis in health and rheumatic diseases[J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(3): 224.
- [27] TOMOHIRO K, SHIGERU M, HIROYUKI I, et al., Exosomes from IL-1 β stimulated synovial fibroblasts induce osteoarthritic changes in articular chondrocytes[J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(4): R163.
- [28] MAPP P I, WALSH D A. Mechanisms and targets of angiogenesis and nerve growth in osteoarthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8(7): 390-398.
- [29] FENG Y P, HU S Y, LIU L, et al. HMGB1 contributes to osteoarthritis of temporomandibular joint by inducing synovial angiogenesis[J]. *J Oral Rehabil*, 2021, 48(5): 551-559.
- [30] KANEMITSU M, NAKASA T, SHIRAKAWA Y, et al. Role of vasoactive intestinal peptide in the progression of osteoarthritis through bone sclerosis and angiogenesis in subchondral bone[J].

- J Orthop Sci, 2020, 25(5): 897-906.
- [31] LI D F, LIU J, GUO B S, et al. Osteoclast-derived exosomal miR-214-3p inhibits osteoblastic bone formation[J]. Nat Commun, 2016, 7: 10872.
- [32] DAI J J, DONG R, HAN X Y, et al. Osteoclast-derived exosomal let-7a-5p targets Smad2 to promote the hypertrophic differentiation of chondrocytes[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2020: DOI: 10.1152/ajpcell.00039.2020.
- [33] 陈世益, 胡宁, 贾岩波, 等. 骨关节炎临床药物治疗专家共识[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(7): 32-43.
- [34] JONES I A, TOGASHI R, WILSON M L, et al. Intra-articular treatment options for knee osteoarthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2019, 15(2): 77-90.
- [35] NI Z H, ZHOU S R, LI S, et al. Exosomes: roles and therapeutic potential in osteoarthritis[J]. Bone Res, 2020, 8: 25.
- [36] XIE W, SU W, XIA H L, et al. Synovial fluid microRNA-210 as a potential biomarker for early prediction of osteoarthritis[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 7165406.
- [37] POURAKBARI R, KHODADADI M, AGHEBATI-MALEKI A, et al. The potential of exosomes in the therapy of the cartilage and bone complications; emphasis on osteoarthritis[J]. Life Sci, 2019, 236: 116861.
- [38] WANG Y F, YU D S, LIU Z M, 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.
- [39] SUN H, HU S, ZHANG Z J, et al. Expression of exosomal microRNAs during chondrogenic differentiation of human bone mesenchymal stem cells[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(1): 171-181.
- [40] MAO G P, ZHANG Z J, 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.
- [41] CHEN Z, WANG H Q, XIA Y, et al. Therapeutic potential of mesenchymal cell-derived mirna-150-5p-expressing exosomes in rheumatoid arthritis mediated by the modulation of MMP14 and VEGF[J]. J Immunol, 2018, 201(8): 2472-2482.
- [42] LI Z, WANG Y J, XIANG S, et al. Chondrocytes-derived exosomal miR-8485 regulated the Wnt/ β -catenin pathways to promote chondrogenic differentiation of BMSCs[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 523(2): 506-513.
- [43] MAO G P, HU S, ZHANG Z J, 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.
- [44] 黄涛, 方红育, 周少怀, 等. 外泌体对大鼠骨关节炎软骨细胞凋亡的影响[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2021, 15(4): 423-431.
- [45] ZHANG H G, LIU C, SU K, et al. A membrane form of TNF-alpha presented by exosomes delays T cell activation-induced cell death[J]. J Immunol, 2006, 176(12): 7385-7393.
- [46] TOH W S, LAI R C, HUI J H P, 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.
- [47] HADE M D, SUIRE C N, SUO Z. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: applications in regenerative medicine[J]. Cells, 2021, 10(8): 1959.
- [48] WANG X Y, ZHANG H Y, YANG H O, et al. Cell-derived exosomes as promising carriers for drug delivery and targeted therapy[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2018, 18(4): 347-354.
- [49] XU X, LIANG Y J, LI X F, et al. Exosome-mediated delivery of kartogenin for chondrogenesis of synovial fluid-derived mesenchymal stem cells and cartilage regeneration[J]. Biomaterials, 2021, 269: 120539.
- [50] YANG Z, SHI J, XIE J, et al. Large-scale generation of functional mRNA-encapsulating exosomes via cellular nanoporation[J]. Nat Biomed Eng, 2020, 4(1): 69-83.

(李科 编辑)

本文引用格式: 王刘欣, 王贺林, 张勉. 外泌体在骨关节炎发病及治疗中的作用和机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(18): 63-69.

Cite this article as: WANG L X, WANG H L, ZHANG M. Advances on the pathogenic and therapeutic roles of exosomes in osteoarthritis[J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(18): 63-69.