

DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20240918.001

网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/46.1049.r.20240918.1734.002>

骨膜水凝胶负载脂肪间充质干细胞来源外泌体治疗骨关节炎

章 竞^{1,2}, 常 恬^{1,2}, 刘 欣^{1,2}, 张诗晗^{1,2}, 刘 阳³, 霍 强^{1,2}✉

(1. 蚌埠医科大学药学院药物化学教研室, 安徽 蚌埠 233030; 2. 安徽省生化药物工程技术研究中心, 安徽 蚌埠 233030; 3. 南京医科大学药学院药剂学教研室, 江苏 南京 211166)

[摘要] **目的:** 制备了一种骨膜细胞外基质(periostrum extracellular matrix, PECM)水凝胶负载脂肪间充质干细胞来源的外泌体(exosomes of adipose mesenchymal stem cells, AdMSC-Exo), 评价其对内侧半月板失稳术(destabilization of medial meniscus, DMM)构建的骨关节炎大鼠模型的治疗效果。**方法:** 采用超速离心法提取AdMSC-Exo并进行表征。PECM通过脱细胞和酶降解工艺制备。以制得的水凝胶负载外泌体得到PECM@AdMSC-Exo。SD雄鼠随机分为假手术(Sham)组、DMM+Saline组、DMM+PECM组、DMM+AdMSC-Exo组、DMM+PECM@AdMSC-Exo组。通过关节腔注射药物进行体内药效实验, 观察其对骨关节炎的治疗作用。**结果:** 表征实验结果表明, 成功制备了AdMSC-Exo、PECM和PECM@AdMSC-Exo。体外实验表明, AdMSC-Exo对损伤的软骨细胞具有修复作用。体内药效实验结果表明, 与对照组相比, PECM@AdMSC-Exo可以有效修复软骨, 对大鼠骨关节炎具有较好的治疗作用, 且对大鼠的体重无明显影响。**结论:** 本研究成功制备了PECM@AdMSC-Exo, 对大鼠软骨损伤具有较好的修复效果, 为骨关节炎的治疗提供了一种新策略。

[关键词] 骨膜细胞外基质水凝胶; 间充质干细胞外泌体; 软骨修复; 骨关节炎

[中图分类号] R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-5953(2025)13-0993-07

Periosteal hydrogel-loaded adipose mesenchymal stem cell-derived exosomes for the treatment of osteoarthritis

ZHANG Jing^{1,2}, CHANG Tian^{1,2}, LIU Xin^{1,2}, ZHANG Shihan^{1,2}, LIU Yang³, HUO Qiang^{1,2}✉

(1. Department of Pharmaceutical Chemistry, School of Pharmacy, Bengbu Medical University, Bengbu 233030, China; 2. Anhui Engineering Technology Research Center of Biochemical Pharmaceutical, Bengbu 233030, China; 3. Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China)

[Foundation Project]: Major Project of Anhui Provincial Department of Education(KJ2020ZD52); National College Student Innovation Training Program Project(202310367044); Bengbu Medical College Graduate Research Innovation Program(Byycxz23023)

[Author]: ZHANG Jing, E-mail: z57fanzhou@163.com.

[Correspondence to]: HUO Qiang, Professor, E-mail: 620793985@qq.com.

Received: 2024-06-15

Revised: 2024-09-06

JHMU, 2025;31(13):993-999

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] **Objective:** A periosteum extracellular matrix (PECM) hydrogel loaded with exosomes from adipose mesenchymal stem cells (AdMSC-Exos) was prepared. And its therapeutic effects on osteoarthritis rats induced by destabilization of medial meniscus (DMM) were evaluated. **Methods:** AdMSC-Exos were extracted using ultrafiltration method and then characterized. PECM were prepared using decellularization and enzymatic degradation processes. The hydrogels were loaded with exosomes to obtain PECM@AdMSC-Exo. Male SD rats were randomly divided into sham group, DMM+Saline group, DMM+PECM group, DMM+AdMSC-Exo group and DMM+PECM@AdMSC-Exo group. The therapeutic effect of the drug on osteoarthritis was observed *in vivo* by intra-articular injection. **Results:** The results of characterization experiments showed that AdMSC-Exo,

[基金项目] 安徽省教育厅重大项目(KJ2020ZD52); 国家级大学生创新训练计划项目(202310367044); 蚌埠医学院研究生科研创新计划项目(Byycxz23023)

[作者简介] 章竞, E-mail: z57fanzhou@163.com。

[通讯作者] 霍强, 教授, E-mail: 620793985@qq.com。

[收稿日期] 2024-06-15

[修回日期] 2024-09-06

网络出版时间: 2024-09-19 12:10:27

PECM and PECM@AdMSC-Exo were successfully prepared. *In vitro* experiments showed that AdMSC-Exo had a reparative effect on injured chondrocytes. Compared with the control group, PECM@AdMSC-Exo can effectively repair cartilage and had a better therapeutic effect on osteoarthritis in rats, and had no significant effect on the body weight of rats. **Conclusions:** PECM@AdMSC-Exo were successfully prepared, which showed better repair effects on cartilage injury. This study provides a new strategy for the treatment of osteoarthritis.

[Key words] Periosteal extracellular matrix hydrogel; MSC exosomes; Cartilage repair; Osteoarthritis

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种以关节周围疼痛、活动受限、功能障碍为主要临床表现的关节病变,病理学特征表现为关节软骨基质受损、骨赘形成等^[1]。近年来,骨关节炎的发病率持续增长,且呈年轻化趋势,发病后致患者长期疼痛、运动功能受损和生活质量下降^[2,3]。目前临床上骨关节炎以对症治疗为主,在病程初期通过药物缓解症状,主要治疗药物包括非甾体抗炎药、阿片类镇痛药、糖皮质激素以及硫酸软骨素、硫酸/盐酸氨基葡萄糖等。但非甾体抗炎药有较多的不良反应,口服软骨素则缓解疼痛较慢、对中重度膝关节炎疗效不理想^[4]。病程后期则需进行关节置换术等外科治疗,但术后存在关节感染、疼痛等并发症,且假体都有一定的使用年限,年轻患者需要进行二次手术^[5]。因此需要开发在早期阶段能够有效抑制关节炎进展的新药物。

外泌体(Exosomes)是由细胞分泌到胞外空间的纳米级囊泡,在细胞间发挥信息通讯等作用^[6]。间充质干细胞具有强大的免疫调节能力、分化为软骨细胞等多向分化潜能。研究发现间充质干细胞能够通过分泌其自身来源的外泌体改善关节局部微环境,促进软骨修复,具有骨关节炎治疗作用^[7,8]。骨膜是覆盖在骨皮质表面的软骨组织,含有胶原、蛋白聚糖等大分子基质成分,具有成骨生物矿化促进功能,在骨形成和再生中发挥重要作用^[9]。骨膜细胞外基质(periostrum extracellular matrix, PECM)水凝胶被报道具有多孔隙和可降解的特性,含有多种内源性物质,能促进组织再生,成为复合调控体系在体内可以展现出优越的治疗效果^[10-12]。

为了抑制骨关节炎早期进展,修复软骨损伤,提高治疗效果,本研究构建了骨膜细胞外基质(periostrum extracellular matrix, PECM)水凝胶为缓释支架,负载脂肪间充质干细胞外泌体(exosomes of adipose mesenchymal stem cells, AdMSC-Exo)用于骨关节炎治疗。与PECM水凝胶的联合应用不仅可防止外泌体过早被清除,提高关节腔药物有效剂量;而且PECM可提供胶原蛋白、蛋白聚糖等活性成分,形成水合润滑层,降低关节之间的摩擦^[13-15]。

PECM@AdMSC-Exo在体内展现出优越的治疗效果,为骨关节炎治疗新剂型的开发提供研究基础。

1 材料与方法

1.1 主要材料与试剂

胎牛血清(天杭生物科技有限公司);DMEM培养基、DNAase(大连美仑生物有限公司);辣根过氧化物酶标记山羊抗兔IgG(H+L)(碧云天生物技术有限公司);胶原酶I型(白鲨生物科技有限公司);PE anti-rat CD11b/c抗体、PE anti-rat CD45抗体、FITC anti-rat CD90抗体、APC anti-mouse/rat CD29抗体(美国BioLegend公司);兔抗Calnexin、兔抗CD9、兔抗CD63、兔抗TSG101(英国Abcam公司);IL-1 β (阿拉丁生化科技有限公司)。

1.2 动物与细胞培养

体重为200~220 g的SPF级SD雄性大鼠,来自斯克利斯生物科技公司,饲养于蚌埠医科大学实验动物中心,并获得蚌埠医科大学实验动物中心伦理批准,伦理批号为伦动科批字[2024]第571号。软骨细胞和MSC细胞使用含10%胎牛血清和1%青霉素-链霉素-庆大霉素溶液的DMEM培养基,于37℃,5% CO₂的细胞培养箱中培养。

1.3 脂肪间充质干细胞AMSCs的提取与培养

雄性SD大鼠处死后在无菌条件下剪下腹股沟区及附睾周围的脂肪组织,充分剪碎并置于PBS溶液中,离心收集上清液中漂浮的脂肪组织。加入2~3倍体积的0.1%的I型胶原酶,37℃消化1 h,75 μ m无菌滤过,滤液经离心后收集沉淀,加2~3倍体积的红细胞裂解液,室温裂解2 min,离心收集细胞。再次经75 μ m无菌滤器滤过后,加培养基置于培养箱,24 h之后换液除去未贴壁细胞,即得AdMSCs细胞。取第3~4代细胞用于后续实验。

1.4 AdMSCs的鉴定

原代提取的AdMSCs细胞悬液分别加入荧光标记的CD29、CD90、CD45、CD11b/c抗体混匀,冰上避光孵育30 min,离心洗涤细胞,以去除未结合的抗体,流式细胞仪上机检测。

1.5 AdMSC-Exo的提取

AdMSCs生长至约80%融合度时,将培养基更换为无血清培养基,继续培养2 d,收集培养液。将

培养液在4℃条件下,连续进行300×g离心10 min、2 000×g离心20 min、10 000×g离心30 min,以去除细胞碎片、死细胞等杂质成分,并收集上清液;最后经100 000×g离心70 min(2次),去除上清液,收集沉淀中的外泌体,并将其重悬于1 mL PBS中^[16]。

1.6 AdMSC-Exo的鉴定

1.6.1 表面标志物鉴定的WB鉴定 提取的AdMSC-Exo总蛋白经BCA定量,进行蛋白电泳分离,将蛋白电转至PVDF膜上。使用封闭液封闭后,分别加入待检蛋白对应的一抗(抗CD9、CD63、TSG101、Calnexin),4℃孵育过夜。洗膜后加入辣根过氧化物酶标记山羊抗兔IgG孵育2 h,再次洗膜后与发光剂反应,使用化学发光成像系统曝光并拍照。

1.6.2 透射电镜(TEM)检测 制备得到的AdMSC-Exo悬液适当稀释后,取10 μL滴加在200目含碳膜的透射电镜专用铜网上,待干燥后滴加磷钨酸溶液实施负染,通过透射电镜(120 kV,日立HT-7800)拍照观测。

1.7 CCK-8实验检测AdMSC-Exo对软骨细胞的生物相容性及损伤修复作用

将软骨细胞接种于96孔板中,培养12 h等待细胞贴壁。每孔加入100 μL含有不同浓度(0、5、10、20、40 μg/mL,以蛋白量计)AdMSC-Exo的培养基悬液,继续培养24 h;软骨细胞损伤模型则通过10 ng/mL的IL-1β刺激贴壁的软骨细胞24 h建立,随后每孔再加入100 μL浓度为20 μg/mL的AdMSC-Exo处理24 h。

处理完成后,每个样品孔加入10 μL的CCK-8试剂,静置于培养箱中孵育2 h,利用酶标仪检测450 nm处的吸光度A值,将空白培养基设定为对照组。依据以下公式计算细胞活力:

$$\text{细胞存活率}(\%) = \frac{A_{\text{实验}} - A_{\text{空白}}}{A_{\text{对照}} - A_{\text{空白}}} \times 100\%$$

1.8 PECM@AdMSC-Exo的制备

选取新鲜猪股骨,剥离获得骨膜,用无菌PSS冲洗3次,进行连续4次冻融循环(-80℃/37℃)。组织浸没于1% (v/v) Triton-X100溶液中,恒温摇床25℃,100 r/min条件下持续振荡12 h,再转入1% SDS (w/v)震荡2 h,随后在200 U/mL DNase溶液中37℃孵育16 h。多次离心洗涤,以除去残留的化学溶剂,冻干后样品置于冷冻组织研磨仪中进行研磨,得到粉末状PECM。

为了得到水凝胶,PECM按1:10(质量比)加入胃蛋白酶的醋酸溶液(0.5 mol/L)旋转消化48 h。

4℃低速离心去除未溶解颗粒。最后上清液pH值调整为7.4左右,并与AdMSC-Exo溶液混匀(5 wt% PECM, 2.5 wt% AdMSC-Exo),室温下搅拌10 min即得液态预凝胶,制备后立即关节腔注射给药。为了考察其成胶性质,可将其置于35℃下放置30 min,观测是否可形成半固态的水凝胶。

1.9 PECM@AdMSC-Exo的体内药效评价

1.9.1 内侧半月板失稳术模型构建 选取200 g左右的SD雄性大鼠进行内侧半月板失稳术(destabilization of medial meniscus, DMM),构建大鼠骨关节炎模型^[17]。大鼠麻醉后,剃去腿部毛发。剪开皮肤,使髌韧带得以暴露,沿髌韧带内侧方向打开关节囊,清理关节周围包裹的脂肪组织,进而暴露出连接内侧半月板与胫骨平台的胫副韧带。离断内侧半月板胫副韧带,缝合关节腔和皮肤创口,最后连续3 d肌肉注射青霉素防止感染。手术后5周逐渐显现关节炎症状。假手术组(Sham组)打开关节囊,但不离断内侧半月板胫副韧带,直接缝合。

1.9.2 体内药效研究及病理分析 实验分为5组,分别为Sham组、DMM+Saline组、DMM+PECM组、DMM+AdMSC-Exo组、DMM+PECM@AdMSC-Exo组,每组5只,共25只。术后第5周开始关节腔注射给药,每2周给药1次,每次每鼠150 μL悬液(含有AdMSC-Exo 100 μg,以蛋白量计),共给药4次。给药完成后,将大鼠颈椎脱臼处死,取出膝关节骨,经多聚甲醛固定和脱钙处理后,进行石蜡包埋并切片,进行H&E染色、番红固绿染色观测。

1.9.3 大鼠体重称定 在DMM模型构建后第1周开始称量每组大鼠体重并记录,之后每2周记录一次大鼠体重变化情况,共记录6次,以时间为横坐标,大鼠体重为纵坐标,绘制体重变化曲线。

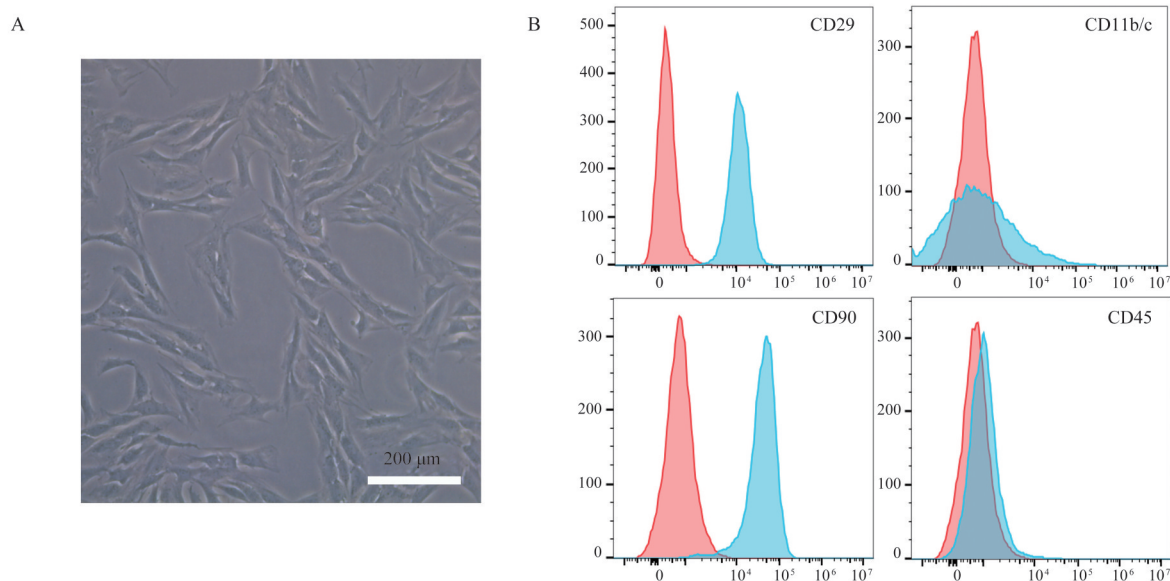
1.10 统计学处理

数据采用OriginPro 2021软件进行统计学分析,实验结果用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脂肪间充质干细胞AMSCs的提取与鉴定

提取得到的AdMSC细胞接种于培养瓶后,2~3 d可得到形态均一的细胞,呈大而扁的长梭形,几乎观察不到杂细胞的存在。通过流式细胞术鉴定细胞表面标志物,所得细胞表达CD29、CD90,不表达CD11b/c、CD45,符合AdMSC的特征。见图1。结果表明成功提取得到了AdMSC,且纯度较高。



A:细胞形态;B:流式细胞术结果

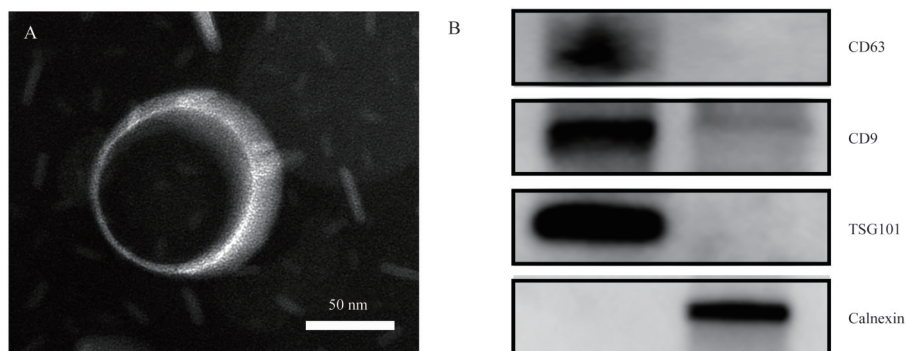
图1 提取的MSC细胞及其鉴定

Fig 1 Extracted MSC cells and their identification

2.2 AdMSC-Exo外泌体的鉴定

TEM观察到AdMSC-Exo呈典型的双层膜杯状外泌体结构,粒径大小在70 nm左右。WB检测AdMSC-Exo的外泌体标志蛋白表达,结果显示其

表达外泌体阳性蛋白TSG101、CD9和CD63,阴性表达细胞内质网Calnexin蛋白,而对照组AdMSC细胞的蛋白表达相反,表明成功提取得到纯度较高的AdMSC-Exo。见图2。



A:TEM;B:表面标志蛋白的WB检测

图2 AdMSC-Exo的鉴定

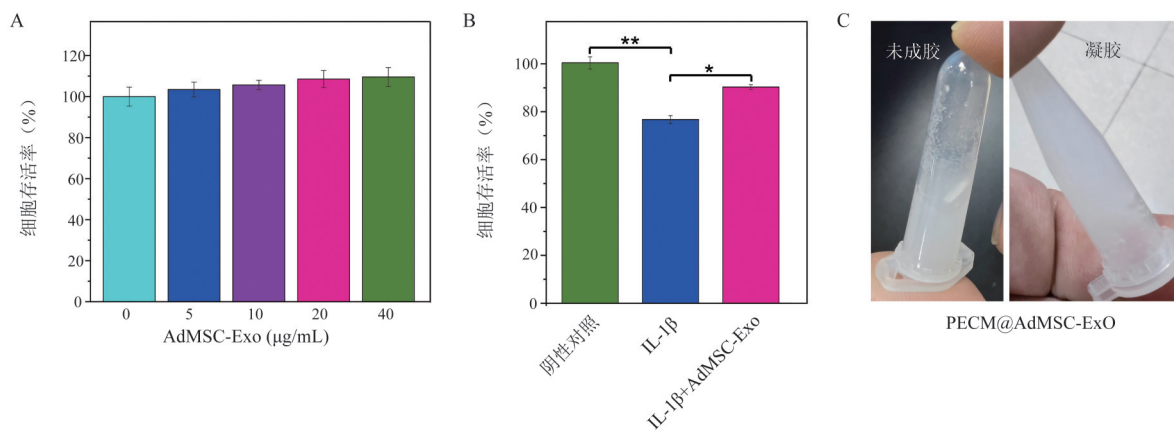
Fig 2 Identification of AdMSC-Exo

2.3 AdMSC-Exo对软骨细胞的生物相容性及软骨损伤修复作用

CCK8实验检测不同浓度AdMSC-Exo对软骨细胞存活率的影响。结果显示,与未处理的细胞相比,20、40 μg/mL AdMSC-Exo处理后的细胞活力显著增加($P < 0.05$),软骨细胞存活率分别为 $(108.54 \pm 4.14)\%$ 和 $(109.55 \pm 4.27)\%$,具有较高的细胞存活率,表明制备的AdMSC-Exo对软骨细胞

具有较好的生物相容性。

与对照组相比,IL-1 β 刺激24 h之后的软骨细胞存活率则显著下降,差异有统计学意义($P < 0.01$),但经AdMSC-Exo处理之后细胞存活率可恢复($P < 0.05$)。这表明IL-1 β 可以促进软骨细胞的凋亡,而AdMSC-Exo可以修复损伤的软骨细胞,逆转IL-1 β 诱导的细胞活性的下降。见图3。



A: AdMSC-Exo对软骨细胞的生物相容性;B: AdMSC-Exo对软骨细胞的损伤修复作用;C: 成胶性质考察

图3 PECM@AdMSC-Exo的评价

Fig 3 Evaluations of PECM@AdMSC-Exo

2.4 体内药效结果

DMM关节炎模型大鼠经8周给药治疗后,膝关节组织 HE 染色结果显示,Sham组膝关节表面平整,软骨层表面软骨细胞较多,软骨基质无磨损,潮线清晰。DMM+PBS组软骨基质破坏严重,厚度薄且不均匀,表面粗糙,潮线模糊,表明模型构建成功。而PECM、AdMSC-Exo组的软骨组织均有一定程度的改善,但是PECM@AdMSC-Exo组关节软骨改善情况更为明显,软骨表面较完整光滑,潮线清晰。

番红固绿染色进一步分析了关节软骨的损伤情况,嗜碱性的软骨与碱性染料番红 O 结合呈现红色,嗜酸性的骨和酸性染料固绿结合而成绿色。结果表明 Sham组关节表面呈现软骨染色均匀完整,红色软骨层较厚且平滑。而DMM+PBS组关节表面软骨缺损明显,PECM、AdMSC-Exo组修复状况较好,PECM@AdMSC-Exo组表面软骨修复作用最明显,体现了PECM与AdMSC-Exo协同作用具有更明显的关节炎治疗作用。见图4。

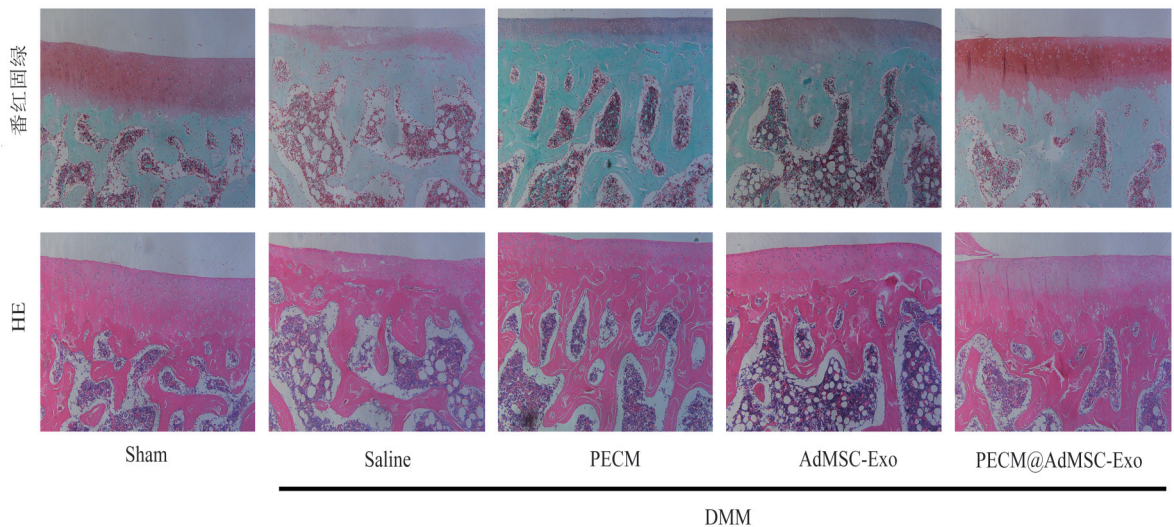


图4 PECM@AdMSC-Exo的体内药效评价

Fig 4 In vivo efficacy of PECM@AdMSC-Exo

2.5 大鼠体重变化

模型构建后及给药过程中各组大鼠体重稳定

上升,生长状况较好,给药组与假手术组相比没有明显区别。见图5。

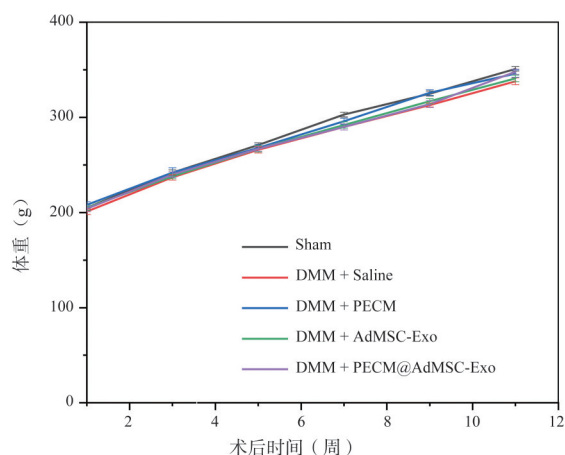


图5 大鼠体重变化

Fig 5 Changes in body weight of rats

3 讨论

OA是全球范围内最常见的慢性关节病之一,引起关节疼痛、肌肉萎缩、关节畸形等一系列问题^[18]。OA具有发病率高,致残率高,严重影响患者的生活质量^[19]。随着人均寿命的增长,我国中老年人群骨关节炎的患病率显著增高,增加了家庭和社会的负担^[20,21]。软骨组织的损伤和退变是OA的核心病理改变之一,由外伤、炎症、异常载荷等对软骨造成的损伤可能会持续多年,最终导致骨关节炎^[22,23]。软骨主要由软骨细胞和细胞外基质构成,细胞外基质主要由Ⅱ型胶原蛋白和蛋白聚糖构成,正常情况下软骨细胞源源不断地合成细胞外基质来维持软骨正常结构^[24]。但是由于关节软骨作为一种无血管组织,极易受损,且自愈能力较弱,在软骨磨损之后很难进行修复,最终导致骨关节炎的发生^[25,26]。然而,当前临床常用的骨关节炎治疗方法对于软骨组织的修复都难以让人满意,这也让软骨损伤修复成为了骨关节炎研究的热门方向。

干细胞用于软骨修复的研究已有一定进展,脂肪间充质干细胞含量丰富,具有成软骨潜能和免疫调节能力,可能用于修复软骨用于骨关节炎治疗的新方法,具有广阔的应用前景^[27]。有研究表明,脂肪间充质干细胞来源细胞外囊泡具有促血管生成作用,在骨及软骨再生方面具有潜在的应用价值^[28]。但是,细胞外囊泡的标准化还未得到统一,且其在体内的递送机制仍需进一步研究。

本研究提取AdMSC-Exo外泌体,为了解决局部注射滞留时间短等问题,创新性地将在外泌体负载于PECM水凝胶中,使外泌体在关节腔中缓慢释放,持续发挥作用。此外,PECM具备一定的关节润滑,减轻软骨摩擦作用,与AdMSC-Exo协同作

用,可以共同促进软骨再生和修复。本研究在体内和体外水平上评价了该复合载体的治疗作用和安全性,实验结果显示其具有良好的安全性和协同治疗作用。当然本研究也存在一定的局限性,例如DMM手术模型虽然能很好模拟OA发病情况,但与OA发病过程仍存在一定的差异,且DMM为早期关节炎模型,其中期和晚期关节炎的治疗作用上有待进一步探究。

综上所述,软骨修复是骨关节炎治疗过程中的一个重要但困难的环节,目前的治疗方法仍具有一定局限性。本研究成功制备骨膜水凝胶搭载脂肪间充质干细胞来源外泌体,验证了其对于软骨修复的作用效果,为骨关节炎的治疗提供了一种新的可能。尽管尚有缺陷,本研究仍具有一定的临床意义,充分体现了水凝胶负载外泌体治疗骨关节炎的可能性,为骨关节炎药物的开发提供了研究基础,提出了外泌体应用新的可能,为外泌体实际临床实验的改善递送、提高疗效提供了新的思路。

作者贡献度说明:

章竞:文章设计、数据分析、基础实验验证及手稿撰写;常恬、刘欣:相关文献搜集与整理,数据分析;张诗晗:文章格式校对;刘阳、霍强:写作指导,项目管理和方法论指导。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

- 1 Thomas E, Peat G, Croft P. Defining and mapping the person with osteoarthritis for population studies and public health[J]. Rheumatology (Oxford), 2014, 53(2): 338-345.
- 2 Hunter D-J, March L, Chew M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: A lancet commission [J]. Lancet, 2020, 396(10264): 1711-1712.
- 3 Charlier E, Deroyer C, Ciregia F, et al. Chondrocyte dedifferentiation and osteoarthritis (OA) [J]. Biochem Pharmacol, 2019, 16549-16565.
- 4 Abramoff B, Caldera F-E. Osteoarthritis: Pathology, diagnosis, and treatment options[J]. Med Clin North Am, 2020, 104(2): 293-311.
- 5 Kladny B. Rehabilitation following total knee replacement[J]. Orthopade, 2021, 50(11): 894-899.
- 6 Hu Y, Wang Y, Chen T, et al. Exosome: Function and application in inflammatory bone diseases[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 6324912.
- 7 Lopa S, Colombini A, Moretti M, et al. Injective mesenchymal stem cell-based treatments for knee osteoarthritis: From mechanisms of action to current clinical evidences [J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc,

- 2019, 27(6): 2003-2020.
- 8 Niel G van, D'Angelo G, Raposo G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(4): 213-228.
- 9 Zhang W, Wang N, Yang M, et al. Periosteum and development of the tissue-engineered periosteum for guided bone regeneration [J]. *J Orthop Translat*, 2022, 3341-3354.
- 10 He T, Xiao Y, Guo Z, et al. Modulation of macrophage function by bioactive wound dressings with an emphasis on extracellular matrix-based scaffolds and nanofibrous composites[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(3):794.
- 11 Guan P, Liu C, Xie D, et al. Exosome-loaded extracellular matrix-mimic hydrogel with anti-inflammatory property facilitates/promotes growth plate injury repair[J]. *Bioact Mater*, 2022, 10:145-158.
- 12 Nicolas J, Magli S, Rabbachin L, et al. 3D extracellular matrix mimics: Fundamental concepts and role of materials chemistry to influence stem cell fate [J]. *Biomacromolecules*, 2020, 21(6): 1968-1994.
- 13 He T, Xiao Y, Guo Z, et al. Modulation of macrophage function by bioactive wound dressings with an emphasis on extracellular matrix-based scaffolds and nanofibrous composites[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(3):794.
- 14 Qiu P, Li M, Chen K, et al. Periosteal matrix-derived hydrogel promotes bone repair through an early immune regulation coupled with enhanced angio- and osteogenesis [J]. *Biomaterials*, 2020, 227:119552.
- 15 Zhang CY, Fu CP, Li XY, et al. Three-dimensional bioprinting of decellularized extracellular matrix-based bioinks for tissue engineering[J]. *Molecules*, 2022, 27(11):3442.
- 16 闫洁, 常恬, 章竞, 等. 用于炎症治疗的磷脂酰丝氨酸修饰胞外囊泡纳米递药系统的初步构建与评价[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2024, 34(1): 79-84.
Yan J, Chang T, Zhang J, et al. Preliminary construction and evaluation of a phosphatidylserine-modified extracellular vesicles nano-drug delivery system for inflammation therapy [J]. *Jiangsu Univ: Med Ed*, 2024, 34(1): 79-84.
- 17 侯成志. 基于转录组学探究芍药甘草汤治疗骨关节炎的作用机制[D]. 北京: 中国中医科学院, 2021.
Hou Z. Study on mechanism of Shaoyao Gancao Decoction in the treatment of osteoarthritis based on transcriptomics[D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 2021.
- 18 Li X, Dai B, Guo J, et al. Nanoparticle-cartilage interaction: Pathology-based intra-articular drug delivery for osteoarthritis therapy [J]. *Nanomicro Lett*, 2021, 13(1): 149.
- 19 Vitaloni M, Botto-van Bemden A, Sciortino Contreras RM, et al. Global management of patients with knee osteoarthritis begins with quality of life assessment: A systematic review [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2019, 20(1): 493.
- 20 Sun X, Zhen X, Hu X, et al. Osteoarthritis in the middle-aged and elderly in China: Prevalence and influencing factors [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(23):4701.
- 21 Sun Y, Wang N, Yu J, et al. Study on the poroelastic behaviors of the defected articular cartilage [J]. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*, 2022, 25(11): 1288-1300.
- 22 Yang Z, Li H, Yuan Z, et al. Endogenous cell recruitment strategy for articular cartilage regeneration[J]. *Acta Biomater*, 2020, 114:31-52.
- 23 Yu M, Wang D, Chen X, et al. BMSCs-derived mitochondria improve osteoarthritis by ameliorating mitochondrial dysfunction and promoting mitochondrial biogenesis in chondrocytes[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2022, 18(8): 3092-3111.
- 24 Hodgkinson T, Kelly DC, Curtin CM, et al. Mechano-signalling in cartilage: An emerging target for the treatment of osteoarthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2022, 18(2): 67-84.
- 25 Xu X, Liang Y, Li X, et al. Exosome-mediated delivery of kartogenin for chondrogenesis of synovial fluid-derived mesenchymal stem cells and cartilage regeneration [J]. *Biomaterials*, 2021, 269:120539.
- 26 Liang Y, Xu X, Li X, et al. Chondrocyte-targeted microRNA delivery by engineered exosomes toward a cell-free osteoarthritis therapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(33): 36938-36947.
- 27 Ritter A, Friemel A, Roth S, et al. Subcutaneous and visceral adipose-derived mesenchymal stem cells: Commonality and diversity[J]. *Cells*, 2019, 8(10):1288.
- 28 Hu N, Cai Z, Jiang X, et al. Hypoxia-pretreated ADSC-derived exosome-embedded hydrogels promote angiogenesis and accelerate diabetic wound healing [J]. *Acta Biomater*, 2023, 157:175-186.

[本文编辑] 宋睿璞 邹洲 朱昊