

· 综述 ·

滑膜间充质干细胞修复软骨损伤的研究进展[△]李林臻^{1,2}, 刘琪^{1,2}, 焦泓焯^{1,2}, 张君涛^{1,2*}

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193; 2. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381)

摘要: 软骨是关节的重要结构, 在关节腔内起润滑关节、缓冲压力的作用。软骨损伤会导致膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA), 严重影响患者的生活质量。目前临床用于治疗 KOA 的手段并不能修复受损软骨。近年来, 滑膜间充质干细胞 (synovial mesenchymal stem cells, SMSCs) 以其在软骨损伤修复方面的独特优势, 成为修复受损软骨的热点研究领域。本文对 SMSCs 修复软骨损伤的机制及体内外研究进展进行综述, 以期推动 SMSCs 修复软骨损伤向临床转化。

关键词: 滑膜间充质干细胞, 膝骨关节炎, 软骨损伤, 软骨修复

中图分类号: R683 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2024) 16-1486-06

Research progress on synovial mesenchymal stem cells to repair cartilage damage // LI Lin-zhen^{1,2}, LIU Qi^{1,2}, JIAO Hong-zhuo^{1,2}, ZHANG Jun-tao^{1,2}. 1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; 2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine, Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China

Abstract: Cartilage is an important structure of joint, and plays role in lubricating the joint and cushioning pressure within the joint cavity. Cartilage injury can lead to knee osteoarthritis (KOA), severely affecting patients' quality of life. Current clinical methods used to treat KOA cannot repair damaged cartilage. In recent years, synovial mesenchymal stem cells (SMSCs) have shown unique advantages in repairing cartilage injuries, making it a hot research field for cartilage repair. Therefore, this article provides a comprehensive review of the mechanisms and research progress of SMSCs in repairing cartilage injuries, with the aim of promoting the clinical translation of SMSCs in cartilage repair.

Key words: synovial mesenchymal stem cells, knee osteoarthritis, cartilage injuries, cartilage repair

软骨在维持关节活动的灵活性、延长关节寿命等方面发挥重要作用。软骨损伤是膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 的典型病理特征^[1], 关节软骨缺乏神经支配和血管供应, 自我修复能力有限^[2], 故 KOA 的治疗离不开受损软骨的修复。目前, 临床上针对 KOA 软骨损伤的治疗方法包括骨髓刺激术、自体软骨移植、自体软骨细胞植入等, 但这些方法存在供区来源受限、修复部位与软骨损伤部位整合不规则、修复后软骨力学性能不足等问题, 不能达到令人满意的治疗效果^[3]。近年来, 滑膜间充质干细胞 (synovial mesenchymal stem cells, SMSCs) 以其具有取材容易、增殖能力强、免疫原性低、成软骨能力强的生物学特性, 在 KOA 软骨损伤的修复方面受到广泛关注^[4]。故本文对 SMSCs 修复 KOA 软骨损伤研究现状进行综述, 为 SMSCs 治疗 KOA 软骨损伤提供系统

性参考。

1 SMSCs 修复软骨损伤的机制

关节腔内持续炎症状态与软骨细胞外基质降解是导致 KOA 进一步加重的关键因素, SMSCs 可通过抑制炎症反应、促进软骨细胞外基质合成两方面来改善软骨损伤的修复。

1.1 抑制炎症反应

软骨损伤后, 关节腔内产生大量的炎性因子, 包括肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素 1β (interleukin 1β , IL- 1β)、基质金属蛋白酶 3 (matrix metalloproteinases 3, MMP-3)、血小板反应蛋白解整合素金属肽酶 5 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin motifs-5, AD-

DOI:10.20184/j.cnki.Issn1005-8478.100527

△基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号: 82074470)

作者简介: 李林臻, 硕士学位, 研究方向: 骨关节炎及软骨损伤修复基础研究, (电子信箱) 19822038600@139.com

***通信作者:** 张君涛, (电子信箱) zhangjuntaoliyan@sina.com

AMTS-5) 等^[5], 这些炎症因子堆积在关节腔内, 导致软骨细胞外基质结构降解, 进一步损伤软骨细胞, 是 KOA 难以治愈的关键因素。研究发现, SMSCs 通过增加转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)、IL-10、IL-4 等抗炎因子的表达来抑制炎症的进一步发生, 通过促进 T 细胞由促炎性 Th2 亚型向抗炎性 Th2 亚型转化来延缓 KOA 病程的进展^[6]。此外, SMSCs 可释放细胞外囊泡, 通过上调 miR-26-a-5P 的表达从而降低 IL-1 β 、IL-6 和 TGF- α 水平, 同时激活 E2F1/PTTG1 轴, 抑制炎症反应, 减轻软骨损伤^[7]。

1.2 促进软骨细胞外基质合成

软骨细胞外基质是关节软骨的重要组成部分, 占软骨体积的 2/3, 在维持软骨细胞正常功能方面起重要作用, 同时还是软骨细胞进行信号交换的场所^[8], 故软骨损伤的修复离不开促进软骨细胞外基质合成并抑制其分解。KOA 发生时 MMP-13 和 ADAMTS 含量显著上升, MMP-13 分解 II 型胶原, ADAMTS-4 和 ADAMTS-5 降解蛋白多糖, 导致软骨细胞外基质减少, 加重软骨损伤。SMSCs 能够上调 let-7b-5p, 从而抑制 ADAMTS-5 的表达, 延缓软骨细胞外基质的分解^[9]。此外, SMSCs 通过上调 miR-136-5p 来增强 Sox9 基因的表达, 促进糖胺聚糖 (glycosaminoglycan, GAG) 和 II 型胶原的合成, 有利于在炎症状态下维持软骨细胞外基质的含量, 减轻软骨损伤^[10]。SMSCs 对软骨细胞外基质的合成和分解起调节作用, 但调节分解代谢和合成代谢的机制需要进一步研究。

2 SMSCs 修复 KOA 软骨损伤的体外研究

体外实验探索了各种因素对 SMSCs 成软骨分化的影响, 发现 SMSCs 不仅能分化为软骨细胞, 其旁分泌功能也在修复软骨损伤中发挥作用。尽管关于 SMSCs 成软骨分化的体外研究内容各不相同, 但均得到相同的结论, 即 SMSCs 能够修复 KOA 软骨损伤。

2.1 SMSCs 向软骨细胞分化的诱导条件

SMSCs 具有多向分化潜能, 可在不同诱导条件下分化为多种细胞, 故诱导条件的选择对 SMSCs 向软骨细胞分化至关重要。

膝关节腔中软骨层存在氧气梯度, 浅层氧含量为 6%, 深层氧含量不到 1%, 故低氧在软骨生理学中是必不可少的^[11]。有研究分别在常氧和低氧条件下对

SMSCs 进行培养及软骨化诱导, 发现低氧条件下 SMSCs 的增殖和集落形成能力明显强于常氧条件, PCR 结果显示, 低氧状态下 TGF- β 诱导 SMSCs 成软骨分化时, Sox9、II 型胶原蛋白、GAG 的表达量较常氧条件下增加, 且软骨细胞肥大标志物的表达显著下调, 更有利于 SMSCs 分化为软骨细胞^[12]。

生长因子是诱导 SMSCs 成软骨分化的关键因素^[13], 影响 SMSCs 分化为软骨细胞的生长因子主要有 TGF- β 、胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF)、骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 等^[14]。TGF- β 在诱导 SMSCs 向软骨分化中发挥重要作用, 通过激活 Smad 信号通路表达 II 型胶原和 Sox9, 诱导 SMSCs 向软骨细胞分化^[15]。在培养基中加入 TGF- β_1 对 SMSCs 进行培养, 可观察到 SMSCs 逐渐出现软骨细胞样形态, 且诱导时间越长, 形成的软骨细胞数量越多^[16]。BMP 能够通过介导 Runx2 信号通路促进 SMSCs 分化为软骨细胞, BMP 与 TNF- α 联合处理的 SMSCs 不仅能够降低 IL-34 水平, 抑制 KOA 炎症反应, 还能高表达 GAG 和 II 型胶原等软骨细胞标志物, 促进 SMSCs 分化为软骨细胞^[17]。生长因子为 SMSCs 修复 KOA 软骨损伤奠定了基础, 未来需进一步探寻诱导 SMSCs 成软骨分化的最佳生长因子以及多种生长因子联合诱导时各成分的最佳比例, 以提高 SMSCs 成软骨分化效率。

多种细胞共培养不仅能较好地体外模拟关节内环境, 还能大幅提高 SMSCs 分化为软骨细胞的效率。研究表明, 软骨细胞与 SMSCs 共培养能够促进 SMSCs 向软骨细胞分化^[18]。张松等^[19]将软骨细胞与 SMSCs 共培养, 由于软骨细胞分泌 IGF-1、TGF- β 等细胞因子, 既能诱导 SMSCs 向软骨方向进行分化, 同时新生的软骨又可继续分泌细胞因子, 形成正反馈。进一步探索二者共培养的最佳比例, 发现软骨细胞与 SMSCs 按 1:3 比例共培养时, SMSCs 分化为软骨细胞的效率最高。宋卓悦等^[20]采用三维立体培养技术联合 SMSCs、脂肪 SMSCs 与软骨细胞进行接触培养, 不仅能提高 SMSCs 的软骨转化效率, 还能抑制炎症性软骨细胞退变。由此可见, 多种细胞共培养促进 SMSCs 分化为软骨细胞是可行且高效的, 但如何将共培养由体外研究转向体内以修复 KOA 软骨损伤还需进一步探索。

2.2 SMSCs 在修复软骨损伤中的旁分泌作用

SMSCs 的旁分泌作用在软骨损伤的治疗中起重要作用。SMSCs 能够分泌软骨修复所需的生长因

子, 如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、TGF- β 、IL-6、IL-8 等, 这些生长因子由 SMSCs 直接分泌或包裹到细胞外囊泡与外泌体中, 支持 SMSCs 软骨修复和免疫调节^[21]。研究发现, SMSCs 细胞外囊泡可通过 miR-103b3p 介导 LRP12/AKT/b-连环蛋白轴的抑制来降低 IL-1 β 的含量, 减轻 KOA 软骨细胞的损伤; 通过激活 TGF- β 依赖的 Smad2/3 信号通路, 促进 SMSCs 向软骨分化^[22]。囊泡中包裹的成纤维细胞生长因子在 SMSCs 与软骨细胞接触时释放, 引起软骨细胞增殖。miRNA 在细胞信息传递中起重要作用, SMSCs 外泌体能将 miR-140-5p、miR-376b-3p 传递到软骨细胞, 通过抑制 MYC 促进软骨细胞增殖。miR-129-5p 可通过抑制 HMGB1 的释放、下调 MMP-13 和 NF- κ B 的表达来缓解 IL-1 β 介导的 KOA^[23]; 通过介导 Runx2 的表达促进软骨细胞增殖^[24]; 通过激活 AKT 信号通路, 促进软骨再生与修复, 减轻软骨细胞的凋亡。

上述研究表明, 在一定条件下, SMSCs 不仅能够诱导分化为软骨细胞, 还能分泌软骨所需生长因子, 促进软骨修复。SMSCs 在体外不但与软骨细胞有很好的相容性, 且软骨细胞对 SMSCs 分化软骨表型起正向协同作用, 为进一步研究 SMSCs 体内修复受损软骨奠定了基础。

3 SMSCs 体内修复 KOA 受损软骨

3.1 移植方式的选择

SMSCs 移植到体内的方式主要包括关节内直接注射、生物支架搭载移植和混合共载移植。关节腔内直接注射 SMSCs 是一种简便的移植方式, SMSCs 注入软骨损伤部位后可通过 T2、M2 和 IL-10 活性调节 B 细胞的扩增, 抑制软骨细胞凋亡, 促进软骨修复。有研究向大鼠软骨损伤的膝关节腔内注射 SMSCs, 无论在影像上还是组织学上, 软骨损伤部位都得到了一定的修复, 注射的 SMSCs 上调了与软骨保护相关的基因并增强了负责免疫调节的 TSG-6 基因的表达, 阻止了炎症的级联反应^[25]。临床上, 研究者从关节镜下获得 SMSCs 并进行体外培养, 将培养后的 SMSCs 移植到软骨损伤部位, 治疗后患者 VAS 评分和 WOMAC 评分均较治疗前有所改善, MRI 显示膝关节软骨得到一定程度的修复^[26]。有研究对比了不同剂量 SMSCs 注射后对于 KOA 软骨损伤的治疗效果, 发现无论在临床表现还是 MRI 鉴定软骨修复程度上, 低剂量 SMSCs 修复效果均优于高剂量组^[27]。

然而在注射过程中, 无效细胞的植入以及植入后细胞归巢不充分而无法修复软骨的问题仍需继续探讨。

生物支架是构建组织最基本的载体, 具有良好的组织相容性, 可以提高 SMSCs 移植后迁移到关节软骨损伤部位的效率。支架材料种类丰富, 透明质酸 (hyaluronic acid, HA) 存在于关节腔中, 对关节腔起到润滑作用, 是一种天然的支架材料, 不仅能作为递送 SMSCs 的载体, 还能增强 SMSCs 的成软骨分化能力、促进 SMSCs 向损伤部位迁移^[28]。研究者将兔 SMSCs 与 HA 联合注射入 KOA 模型兔膝关节中, 并与单纯注射 SMSCs 进行对比, 结果显示联合治疗效果优于单纯注射^[29], 支架材料中增加 HA 含量可提高 SMSCs 对软骨的修复能力, 但 HA 与 SMSCs 的最佳比例有待探索。富血小板血浆 (platelet-rich plasma, PRP) 是一种适合软骨组织工程的可注射支架。Kato 等^[30]将 SMSCs 与 PRP 结合植入软骨受损的关节腔中, SMSCs 和 PRP 溶液的混合物能够立即移动到损伤的软骨处, 与邻近的软骨和骨松质结合。PRP 具有高浓度的血小板释放生长因子和生物活性蛋白, 可以诱导并加速软骨的修复和再生, 但 PRP 降解较快, 不利于长时间的关节中软骨修复。四面体骨架核酸 (tetrahedral framework nucleic acids, TFNAs) 是一种新型生物纳米材料, 不仅可以增强 SMSCs 的增殖能力, 还能帮助 SMSCs 向软骨损伤部位迁移, 增强软骨原位再生, 全面修复软骨^[31]。

混合共载移植能在保证 SMSCs 迁移到软骨损伤部位的同时提高 SMSCs 成软骨化效率。有研究发现, 共载 SMSCs 和 TGF- β 的混合支架可以促进 SMSCs 向软骨细胞分化, 维持软骨细胞表型, 其递送 SMSCs 进入 KOA 模型的兔关节腔后, 关节腔中损伤软骨区域的修复相较于单纯注射 SMSCs 更完全、均匀^[32]。Min 等^[33]以 HA 为载体, 将 BMP-7 与 SMSCs 一起传递, 2 周后可显著表达软骨相关基因, 证实了载有 BMP-7 的 HA 能够促进 SMSCs 向软骨分化, 在 KOA 软骨修复中具有良好的应用前景。此外, SMSCs、细胞外基质及丰富的纤维胶原蛋白组成三维组织工程构建体 (tissue-engineered construct, TEC) 具有可塑性和对软骨的粘附性^[34], 能够与软骨损伤区域相吻合, 该构建体仅由来自患者自身的细胞和基质组成, 与使用外源生物材料的其他组织工程软骨方法相比, 安全性更高。TEC 通过关节镜植入 KOA 患者软骨损伤处, 术后 24 个月所有受试者接受关节镜检查 and 核磁共振成像检查, 结果显示损伤处得

到安全完整的填充且修复组织接近透明软骨的结构。研究同时发现,类固醇激素会使 SMSCs 功能受损,无法形成功能性 TEC,因此临床上应密切关注用于干细胞治疗的 SMSCs 采集时间、评估患者用药情况,以最大限度发挥 SMSCs 的修复功能。

3.2 移植时间的选择

SMSCs 修复 KOA 软骨损伤的最佳时间尚未统一。有学者将荧光标记的同种异体 SMSCs 悬浮液注射入不同程度软骨损伤模型的膝关节中,发现软骨损伤程度越低,治疗效果越好^[35]。Enomoto 等^[36]评价了注射时间对软骨损伤修复的影响,制造大鼠软骨损伤模型,并在损伤时、损伤 1 周后和损伤 2 周后向关节腔内注射 1×10^6 个 SMSCs,结果显示,在损伤后立即注射 SMSCs 的软骨修复效果最佳,提示在损伤早期进行 SMSCs 注射有利于软骨的修复。临床上,按疗程向关节内移植 SMSCs 治疗 KOA 需要重复的细胞培养及大量的人力,Horiuchi 等^[37]探究了冻存后的 SMSCs 对 KOA 的治疗作用与未冻存的 SMSCs 是否相当,将体外培养的 SMSCs 与低温保存后的 SMSCs 分别注射到同一个体的双侧膝关节中,结果显示低温保存后的 SMSCs 对 KOA 的治疗效果与常温培养下的 SMSCs 相当,提高了 SMSCs 移植治疗向临床转化的可行性。KOA 早期进行 SMSCs 移植治疗对受损软骨的修复较为有益,然而,由于 KOA 早期临床症状不显著,大部分 KOA 患者就医时多已发展到中期甚至晚期,故 SMSCs 对于 KOA 中晚期软骨损伤的修复效果值得进一步研究。

3.3 移植部位的选择

SMSCs 的移植部位主要有软骨损伤处、软骨下骨和关节腔内。将 SMSCs 移植入 KOA 患者关节腔内,膝关节软骨损伤处有明显改善,且多次注射疗效优于单次注射^[38]。Kondo 等^[39]将 SMSCs 移植到软骨损伤处,术后并不限制活动,1 周后复查 MRI 发现 SMSCs 仍保留在软骨缺损处,4 周后缺损处被软骨组织填充,软骨表面恢复光滑。有研究对比了 SMSCs 软骨下骨注射和关节腔内注射对 KOA 的疗效,发现 KOA 软骨下骨植入 SMSCs 比关节腔内注射更能减轻患者的疼痛^[40]。移植部位的选择关系到软骨修复效率,关节腔内移植虽操作简便,但作用于损伤部位的 SMSCs 数量有限,不利于软骨修复。SMSCs 直接移植到软骨损伤处能最大限度修复软骨损伤,但移植后患者关节是否需要保持静止、何种体位有利于修复以及移植后何时进行功能锻炼等临床问题值得进一步研究。

4 小结与展望

软骨修复是治疗 KOA 的重点及难点。体外研究证明了 SMSCs 作为种子细胞在修复 KOA 软骨损伤方面的可行性,SMSCs 不仅能够分化为软骨细胞,还能抑制 KOA 炎症反应、促进软骨细胞外基质合成,全方位促进 KOA 软骨损伤的修复。诸多体内研究中并没有观察到同种异体 SMSCs 移植治疗的相关不良事件,且相较于其他来源 SMSCs 的获取,SMSCs 可以在患者接受关节镜诊疗的同时获取滑膜组织并进行分离培养,创伤小、不适感弱,可行性更高。临床上 SMSCs 移植修复 KOA 受损软骨已初获成效,生物支架等组织工程技术的应用进一步优化了 SMSCs 对 KOA 软骨损伤的治疗效果。但仍有一些重要问题亟待解决,如 SMSCs 移植后发生转化的信号通路尚不清楚、在保证安全性的同时使 SMSCs 移植达到最高治疗效率的移植策略有待研究、SMSCs 对于中晚期 KOA 软骨损伤的治疗效果有待明确等,将是未来的重点研究方向。今后还需设计大量系统、合理的临床试验、对比性研究及长期随访观察,为临床 SMSCs 修复 KOA 软骨损伤提供更有力的依据和更完善的治疗方案。

参考文献

- [1] Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options [J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104 (2): 293-311. DOI: 10.1016/j.mena.2019.10.007.
- [2] Hodgkinson T, Kelly DC, Curtin CM, et al. Mechanosignalling in cartilage: an emerging target for the treatment of osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2022, 18 (2): 67-84. DOI: 10.1038/s41584-021-00724-w.
- [3] Matthews JR, Brutico JM, Abraham DT, et al. Differences in clinical and functional outcomes between osteochondral allograft transplantation and autologous chondrocyte implantation for the treatment of focal articular cartilage defects [J]. *Orthop J Sports Med*, 2022, 10 (2): 23259671211058425. DOI: 10.1177/23259671211058425.
- [4] Zamudio-Cuevas Y, Plata-Rodríguez R, Fernández-Torres J, et al. Synovial membrane mesenchymal stem cells for cartilaginous tissues repair [J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49 (3): 2503-2517. DOI: 10.1007/s11033-021-07051-z.
- [5] Giorgino R, Albano D, Fusco S, et al. Knee osteoarthritis: epidemiology, pathogenesis, and mesenchymal stem cells: What else is new? An update [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (7): 6405. DOI: 10.3390/ijms24076405.
- [6] Wang DR, Pan J. Extracellular vesicles: Emerged as a promising

- strategy for regenerative medicine [J]. *World J Stem Cells*, 2023, 15 (4) : 165–181. DOI: 10.4252/wjsc.v15.i4.165.
- [7] Lu L, Wang J, Fan A, et al. Synovial mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles containing microRN555A-26a-5p ameliorate cartilage damage of osteoarthritis [J]. *J Gene Med*, 2021, 23 (11) : e3379. DOI: 10.1002/jgm.3379.
- [8] Takács R, Vágó J, Pólska S, et al. The temporal transcriptomic signature of cartilage formation [J]. *Nucl Acids Res*, 2023, 51 (8) : 3590–3617. DOI: 10.1093/nar/gkad210.
- [9] Duan A, Shen K, Li B, et al. Extracellular vesicles derived from LPS-preconditioned human synovial mesenchymal stem cells inhibit extracellular matrix degradation and prevent osteoarthritis of the knee in a mouse model [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12 (1) : 427. DOI: 10.1186/s13287-021-02507-2.
- [10] Chen X, Shi Y, Xue P, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNA-136-5p inhibits chondrocyte degeneration in traumatic osteoarthritis by targeting ELF3 [J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22 (1) : 256. DOI: 10.1186/s13075-020-02325-6.
- [11] Zheng L, Zhang Z, Sheng P, et al. The role of metabolism in chondrocyte dysfunction and the progression of osteoarthritis [J]. *Age Res Rev*, 2021, 66: 101249. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101249.
- [12] Gale AL, Mammone RM, Dodson ME, et al. The effect of hypoxia on chondrogenesis of equine synovial membrane-derived and bone marrow-derived mesenchymal stem cells [J]. *BMC Veter Res*, 2019, 15 (1) : 201. DOI: 10.1186/s12917-019-1954-1.
- [13] Nie WB, Zhang D, Wang LS. Growth factor gene-modified mesenchymal stem cells in tissue regeneration [J]. *Drug Design Dev Ther*, 2020, 14: 1241–1256. DOI: 10.2147/DDDT.S243944.
- [14] 刘帅, 白伦浩. 转化生长因子超家族在骨性关节炎软骨细胞退变中的作用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29 (2) : 140–144. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.02.11.
- Liu S, Bai LH. Role of TGF- β superfamily in chondrogenic degeneration of osteoarthritis [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2021, 29 (2) : 140–144. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.02.11.
- [15] Kim JG, Rim YA, Ju JH. The role of transforming growth factor beta in joint homeostasis and cartilage regeneration [J]. *Tissue Eng Part C Methods*, 2022, 28 (10) : 570–587. DOI: 10.1089/ten.TEC.2022.0016.
- [16] Li SN, Wu JF. TGF- β /SMAD signaling regulation of mesenchymal stem cells in adipocyte commitment [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11 (1) : 41. DOI: 10.1186/s13287-020-1552-y.
- [17] Chae DS, Han S, Lee MK, et al. BMP-2 Genome-edited human MSCs protect against cartilage degeneration via suppression of IL-34 in collagen-induced arthritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (9) : 8223. DOI: 10.3390/ijms24098223.
- [18] 崔小明, 吴佳奇, 熊小天, 等. 兔关节软骨块和骨髓间充质干细胞共培养 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2020, 28 (4) : 349–355. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2020.04.13.
- Cui XM, Wu JQ, Xiong XT, et al. Co-culture of bone marrow mesenchymal stem cells with articular cartilage block in rabbits [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2020, 28 (4) : 349–355. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2020.04.13.
- [19] 张松, 王鹏程, 胡海清. 关节软骨细胞与 CD105 阳性滑膜间充质干细胞共培养并促进其成软骨分化 [J]. *华中科技大学学报 (医学版)*, 2020, 49 (4) : 408–413. DOI: 10.3870/j.issn.1672-0741.2020.04.006.
- Zhang S, Wang PC, Hu HQ. Co-cultivation with articular cartilage cells promotes chondrogenic differentiation of CD105-positive synovium-derived mesenchymal stem cells [J]. *Acta Medicinæ Universitatis Scientiæ et Technologiæ Huazhong*, 2020, 49 (4) : 408–413. DOI: 10.3870/j.issn.1672-0741.2020.04.006.
- [20] 宋卓悦, 王洋, 连晓磊, 等. 人脂肪间充质干细胞和滑膜间充质干细胞协同抑制炎症软骨细胞的退变 [J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22 (17) : 2661–2668. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.0537.
- Song ZY, Wang Y, Lian XL, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells and synovial-derived mesenchymal stem cells synergistically inhibit the degeneration of inflammatory chondrocytes [J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2018, 22 (17) : 2661–2668. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.0537.
- [21] 赖圳登, 张雷, 赵建宁. 间充质干细胞外泌体对软骨修复作用的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (14) : 1278–1281. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.14.06.
- Lai ZD, Zhang L, Zhao JN. Research progress of mesenchymal stem cell derived exosomes on repairing articular cartilage defects [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2022, 30 (14) : 1278–1281. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.14.06.
- [22] Zeng Z, Dai Y, Deng S, et al. Synovial mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles alleviate chondrocyte damage during osteoarthritis through microRNA-130b-3p-mediated inhibition of the LRP12/AKT/ β -catenin axis [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2022, 44 (2) : 247–260. DOI: 10.1080/08923973.2022.2038192.
- [23] Qiu M, Liu D, Fu Q. MiR-129-5p shuttled by human synovial mesenchymal stem cell-derived exosomes relieves IL-1 β induced osteoarthritis via targeting HMGB1 [J]. *Life Sci*, 2021, 269: 118987. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118987.
- [24] Wang Z, Yan K, Ge G, et al. Exosomes derived from miR-155-5p-overexpressing synovial mesenchymal stem cells prevent osteoarthritis via enhancing proliferation and migration, attenuating apoptosis, and modulating extracellular matrix secretion in chondrocytes [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2021, 37 (1) : 85–96. DOI: 10.1007/s10565-020-09559-9.
- [25] Schmal H, Kowal JM, Kassem M, et al. Comparison of regenerative tissue quality following matrix-associated cell implantation using amplified chondrocytes compared to synovium-derived stem cells in a rabbit model for cartilage lesions [J]. *Stem Cells Int*, 2018, 2018: 4142031. DOI: 10.1155/2018/4142031.
- [26] Ao Y, Duan J, Xiong N, et al. Repeated intra-articular injections of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for knee osteoarthritis: a phase I, single-arm study [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2023, 24 (1) : 488. DOI: 10.1186/s12891-023-06555-y.
- [27] Lu L, Dai C, Du H, et al. Intra-articular injections of allogeneic hu-

- man adipose-derived mesenchymal progenitor cells in patients with symptomatic bilateral knee osteoarthritis: a Phase I pilot study [J]. *RegMed*, 2020, 15 (5) : 1625–1636. DOI: 10.2217/rme-2019-0106.
- [28] Valachová K, Šoltés L. Hyaluronan as a prominent biomolecule with numerous applications in medicine [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (13) : 7077. DOI: 10.3390/ijms22137077.
- [29] Ho KK, Lee WY, Griffith JF, et al. Randomized control trial of mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in patients with knee osteoarthritis—A Hong Kong pilot study [J]. *J Orthop Transl*, 2022, 37: 69–77. DOI: 10.1016/j.jot.2022.07.012.
- [30] Kato Y, Yanada S, Morikawa H, et al. Effect of platelet-rich plasma on autologous chondrocyte implantation for chondral defects: results using an in vivo rabbit model [J]. *Orthop J Sports Med*, 2022, 10 (3) : 23259671221079349. DOI: 10.1177/23259671221079349.
- [31] Fu L, Li P, Zhu J, et al. Tetrahedral framework nucleic acids promote the biological functions and related mechanism of synovium-derived mesenchymal stem cells and show improved articular cartilage regeneration activity in situ [J]. *BioactMater*, 2022, 9: 411–427. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2021.07.028.
- [32] Huang H, Hu X, Zhang X, et al. Codelivery of synovium-derived mesenchymal stem cells and $\text{tgf-}\beta$ by a hybrid scaffold for cartilage regeneration [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2019, 5 (2) : 805–816. DOI: 10.1021/acsbomaterials.8b00483.
- [33] Min Q, Liu J, Zhang Y, et al. Dual network hydrogels incorporated with bone morphogenic protein-7-loaded hyaluronic acid complex nanoparticles for inducing chondrogenic differentiation of synovium-derived mesenchymal stem cells [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12 (7) : 613. DOI: 10.3390/pharmaceutics12070613.
- [34] Shimomura K, Yasui Y, Koizumi K, et al. First-in-human pilot study of implantation of a scaffold-free tissue-engineered construct generated from autologous synovial mesenchymal stem cells for repair of knee chondral lesions [J]. *Am J Sports Med*, 2018, 46 (10) : 2384–2393. DOI: 10.1177/0363546518781825.
- [35] Siengdee P, Oster M, Reyer H, et al. Morphological and molecular features of porcine mesenchymal stem cells derived from different types of synovial membrane, and genetic background of cell donors [J]. *Front Cell Deve Biol*, 2020, 8: 601212. DOI: 10.3389/fcell.2020.601212.
- [36] Enomoto T, Akagi R, Ogawa Y, et al. Timing of intra-articular injection of synovial mesenchymal stem cells affects cartilage restoration in a partial thickness cartilage defect model in rats [J]. *Cartilage*, 2020, 11 (1) : 122–129. DOI: 10.1177/1947603518786542.
- [37] Horiuchi K, Ozeki N, Endo K, et al. Thawed cryopreserved synovial mesenchymal stem cells show comparable effects to cultured cells in the inhibition of osteoarthritis progression in rats [J]. *Sci-Rep*, 2021, 11 (1) : 9683. DOI: 10.1038/s41598-021-89239-8.
- [38] Rosa GDS, Kriek AMT, Padula ET, et al. Production of cytotoxic antibodies after intra-articular injection of allogeneic synovial membrane mesenchymal stem cells with and without lps administration [J]. *FrontImmunol*, 2022, 13: 871216. DOI: 10.3389/fimmu.2022.871216.
- [39] Kondo S, Nakagawa Y, Mizuno M, et al. Transplantation of aggregates of autologous synovial mesenchymal stem cells for treatment of cartilage defects in the femoral condyle and the femoral groove in microminipigs [J]. *Am J Sports Med*, 2019, 47 (10) : 2338–2347. DOI: 10.1177/0363546519859855.
- [40] Hernigou P, Bouthors C, Bastard C, et al. Subchondral bone or intra-articular injection of bone marrow concentrate mesenchymal stem cells in bilateral knee osteoarthritis: What better postpone knee arthroplasty at fifteen years? A randomized study [J]. *IntOrthop*, 2021, 45 (2) : 391–399. DOI: 10.1007/s00264-020-04687-7.

(收稿:2023-07-26 修回:2024-01-29)
(同行评议专家:李颖,蔡振存)
(本文编辑:宁桦)