

· 基础研究 ·

骨髓干细胞聚乳酸羟基乙酸修复大鼠软骨缺损[△]

李华德^a, 时强^b, 史晨丽^{a*}

(1. 山东第一医科大学第二附属医院 a: 关节外科; b: 医学影像科, 山东泰安 271000)

摘要: [目的] 探索骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 与纳米聚乳酸羟基乙酸 (polylactic glycolic Acid, PLGA) 复合物修复大鼠股骨软骨缺损的效果。[方法] 从大鼠胫骨和股骨骨髓腔内获取 BMSCs 并培养传代, 之后培养到纳米 PLGA 支架材料上, 进行电镜下观察。将 SD 大鼠的双后肢进行手术制造股骨远端软骨缺损, 右侧缺损填充 BMSC-PLGA 复合材料 (移植组), 而左侧缺损不再做任何处理 (空白对照组)。术后 1 个月和 3 个月进行大体观察评分和组织学评分, 测定并比较两组甲苯胺蓝染色和免疫组化染色光密度值。[结果] BMSCs 呈特有的螺旋状生长, PLGA 电镜下呈纤维交织网状结构, BMSCs 在材料上生长良好。植入体内后 1、3 个月移植组大体观察评分 [(8.1±0.8) vs (1.7±0.8), $P<0.001$; (10.3±1.2) vs (3.8±1.5), $P<0.001$]、组织学评分 [(11.6±1.0) vs (4.0±0.9), $P<0.001$; (15.5±1.0) vs (4.8±0.8), $P<0.001$]、甲苯胺蓝染色 OD 值 [(0.2±0.0) vs (0.1±0.0), $P<0.001$; (0.4±0.0) vs (0.1±0.0), $P<0.001$], 术后 3 个月免疫组化 II 胶原检测 OD 值 [(0.4±0.0) vs (0.1±0.0), $P<0.001$] 均显著优于空白组。[结论] PLGA 结合 BMSCs 有效修复了大鼠软骨缺损, 为软骨缺损治疗展示了可能的组织工程修改方法。

关键词: 骨髓间充质干细胞 (BMSCs), 聚乳酸羟基乙酸 (PLGA), 大鼠, 软骨缺损, 组织工程

中图分类号: R681.57 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2024) 13-1222-07

Bone marrow stem cells composited with polylactic glycolic acid frame for repairing cartilage defect in rats // Li Hua-de^a, Shi Qiang^b, Shi Chen-li^a. a. Department of Joint Surgery, b. Department of Medical Imaging, The Second Affiliated Hospital, Shandong First Medical University, Tai'an, Shandong 271000, China

Abstract: [Objective] To investigate the effect of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) composited with nano-polylactic glycolic acid (PLGA) frame on repairing femoral cartilage defect in rats. [Methods] BMSCs were obtained from the bone marrow cavity of the tibia and femur of rats, cultured and passed through, and then cultured on the nano-PLGA scaffold frame, and the graft was observed under electron microscope. Eighteen SD rats were operated on both hind limbs to create cartilage defect on the distal femur, and the defect on the right side was filled with BMSC-PLGA composited material (the graft group), whereas the defect on the left side left not further treated [the blank control (BC) group]. Gross and histological observation and scoring, as well as optical density values measured in toluidine blue staining and immunohistochemical staining were compared between the two groups. [Results] BMSCs grew in a unique spiral shape, the PLGA frame showed fiber interwoven network structure under electron microscope, and BMSCs grew well on the PLGA frame. At 1 and 3 months after implantation, the graft group proved significantly superior to the BC group in terms of gross observation scores [(8.1±0.8) vs (1.7±0.8), $P<0.001$; (10.3±1.2) vs (3.8±1.5), $P<0.001$], histological score [(11.6±1.0) vs (4.0±0.9), $P<0.001$; (15.5±1.0) vs (4.8±0.8), $P<0.001$], toluidine blue staining OD value [(0.2±0.0) vs (0.1±0.0), $P<0.001$; (0.4±0.0) vs (0.1±0.0), $P<0.001$], in addition, immunohistochemical II collagen detection OD value [(0.4±0.0) vs (0.1±0.0), $P<0.001$] 3 months postoperatively. [Conclusion] BMSCs-PLGA composition does effectively repair cartilage defects in rats in this study, demonstrating a potential tissue engineering modification method for the treatment of cartilage defects.

Key words: bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs), polylactic glycolic acid (PLGA), rats, cartilage defect, tissue engineering

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种严重影响患者生活质量的关节退行性疾病, 以关节软骨退化、软骨下骨硬化、骨赘形成和滑膜炎等为主要特征, 导

致关节疼痛畸形和活动受限, 给患者、家庭和社会造成了沉重的负担^[1, 2]。目前为止, OA 的治疗包括基础治疗和应用非甾体类消炎药等, 基础治疗包括健康

DOI:10.20184/j.cnki.Issn1005-8478.100914

[△]基金项目: 山东医药卫生科技发展计划项目 (编号: 202102080307)

作者简介: 李华德, 副主任医师, 研究方向: 骨关节与运动医学, (电话) 0538-6230792, (电子信箱) lihuader@163.com

* 通信作者: 史晨丽, (电话) 0538-6236391, (电子信箱) lhdsci@126.com

教育、运动治疗、物理治疗和行动辅助支持, 这些治疗均为对症治疗, 并不能逆转软骨的损伤和退变^[3, 4]。严重 OA 最终常需要手术治疗, 但费用昂贵, 可能引起术后感染等严重并发症导致不良后果。因此, 寻找一种微创且有效的治疗 OA 的方法是临床迫切需要解决的一个重要问题。

组织工程理念的提出给 OA 的治疗带来了一种新的思路, 它是应用种子细胞、支架材料以及细胞因子等来修复人体受伤组织的一门学科^[5, 6]。软骨损伤和缺损可以应用干细胞的多向分化潜能配合支架材料的应用达到修复的目的。骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 是一种具有自我更新和多向分化潜能的细胞, 已被广泛应用于组织修复的研究中, 在软骨再生方面具有良好的应用前景^[7-9]。而聚乳酸羟基乙酸 (poly(lactideglycolic Acid, PLGA) 是由羟基乙酸和乳酸随机聚合形成的可降解的高分子材料化合物, 体内代谢最终产生水和二氧化碳, 对机体无毒害作用, 因其生物相容性突出, 美国食品药品监督管理局批准 PLGA 可用于临床伤口缝线、药物输送系统、体内植入材料等, 被广泛应用于组织工程研究^[10]。

本文利用组织工程的原理, 从大鼠髓腔内获得 BMSCs, 通过体外扩增培养在 PLGA 支架上, 植入大鼠股骨远端软骨缺损处, 修复软骨缺损, 并进行组织病理学分析及相关评价, 以此来探索一种骨关节炎的治疗方法。

1 材料和方法

1.1 实验动物和试剂

实验动物为 4 周龄雌性 SD 大鼠 2 只, 体质量 100 g 左右, 用于分离提取 BMSCs; 8 周龄雌性 SD 大鼠 18 只, 体质量 200~220 g, 用于制备软骨缺损模型。本研究获医院伦理委员会批准 (批准号: 2022-003)。

实验试剂和仪器包括, 培养基、胎牛血清 (Gibco)、扫描电镜 (CAMBRIDGE Stereoscan 260)、离心机、抗大鼠 II 型胶原纤维抗体 (Santa Cruz)、光学显微镜 (Olympus BX-51) 等。

1.2 BMSCs 的分离与培养

取 8 周龄雄性 SD 大鼠, 颈髓脱臼法处死大鼠, 消毒并获取大鼠胫骨和股骨, 减去干骺端, 暴露骨髓腔, 并收集胫骨股骨的骨髓细胞于离心管中, 吹打形成单细胞悬液, 放于离心机行 percoll 离心 (2 500 r/

min) 30 min, 经离心后离心管中的液体分为 3 层: 下层为红细胞层, 中层为单核细胞层, 上层以血清为主^[11]。

取单核细胞层, 用含 10% 胎牛血清 LG-DMEM 重新悬浮细胞, 并接种在 25 cm² 培养瓶中, 置于恒温培养箱 (饱和湿度、37 ℃、5%CO₂) 培养。首次换液在 72 h, 显微镜下观察细胞形态, 此时大部分细胞已经贴壁生长, 以后每 72 h 换液 1 次, 并观察, 当细胞长至约 80% 相互融合时进行传代^[12]。

1.3 移植物体外构建和观察

纳米 PLGA 材料为多孔纤维结构材料, 外观呈薄纸样结构, 是 PLGA 直接溶于二甲酰胺中, 利用纳米工艺, 在高压下利用静电纺丝技术制备的纳米纤维膜, 经环氧乙烷消毒, 用无菌剪刀剪成 1 cm×1 cm 大小, 放置在实验用 9 孔板中。大鼠 BMSCs 经过两代培养, 将收集到的细胞均匀培养到 PLGA 材料上, 培养 3 周, 等 BMSCs 完全融合后, 在扫描电镜下观察细胞在材料上的生长情况, 并同时在电镜下观察材料的微观形态结构。

1.4 动物分组和处理

手术步骤: 取 8 周龄的 SD 大鼠, 每只大鼠两后肢均行手术治疗。应用 2% 戊巴比妥钠对大鼠进行腹腔注射麻醉 (0.2 ml/kg), 成功后, 减去双后肢毛发, 消毒, 将大鼠四肢固定在无菌手术台上, 取大鼠膝关节正中直切口, 长约 2 cm, 自内侧髌旁入路进入大鼠膝关节, 显露股骨远端软骨, 应用直径 2 mm 钻头在股骨远端髌间凹正中钻孔至软骨下骨, 形成软骨缺损 (2 mm×2 mm), 深达软骨下骨。

分组处理: 共 12 只大鼠进行手术。手术形成软骨缺损后, 将大鼠左后肢软骨缺损作为空白组, 缺损处不添加任何材料; 将大鼠右后肢作为移植组, 填充培养有 BMSCs 的 PLGA 材料, 材料充填缺损。缝合切口。整个实验严格执行无菌操作。术后允许大鼠自由活动。

1.5 取材与检测方法

1.5.1 大体观察和评分

术后 1、3 个月分别处死大鼠 6 只, 取出大鼠双后肢股骨, 对股骨远端软骨缺损修复情况进行评价, 根据国际软骨修复学会 (International Cartilage Repair Society, ICRS) Macroscopic Score 标准对大体标本进行评分, 每项 4 分, 共 12 分^[13]。

1.5.2 组织学评分

术后 1、3 个月处死大鼠后, 取股骨远端标本, 对标本进行 HE 染色和甲苯胺蓝染色、Masson 三色

染色等, 并根据 ICRS visual histological score 进行组织学评分, 总分 18 分^[14]。

1.5.3 II 型胶原免疫组织化学检测

主要鉴定组织中有无软骨特有的 II 型胶原纤维存在。术后 3 个月对大鼠股骨标本进行免疫组化染色, 应用抗大鼠 II 型胶原抗体 (I 抗) 测定缺损修复区 II 型胶原纤维, 棕色为阳性^[15], 并利用 ImageJ 软件测量光密度值 (optical Density, OD 值)。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 资料呈正态分布时, 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 组内比较采用配对 *T* 检验; 资料呈非正态分布时, 采用非参数检验。计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。等级资料采用秩和检验。 $P <$

0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BMSCs 形态学观察

BMSCs 经培养 3 d 后, 即开始贴壁生长, 呈星形, 表面可见悬浮的杂质细胞 (图 1a), 经 6~7 d 后细胞逐渐形成细胞集落, 最后呈 BMSCs 特有的螺旋状或纺锤状生长 (图 1b)。

2.2 移植物观察

电镜下, PLGA 呈相互交织的网状结构, 纤维之间存在许多空隙 (图 1c)。培养在 PLGA 上的 BMSCs 呈梭形结构, 相互叠加融合贴附在 PLGA 表面, 生长状态良好, 组织相容性良好 (图 1d)。

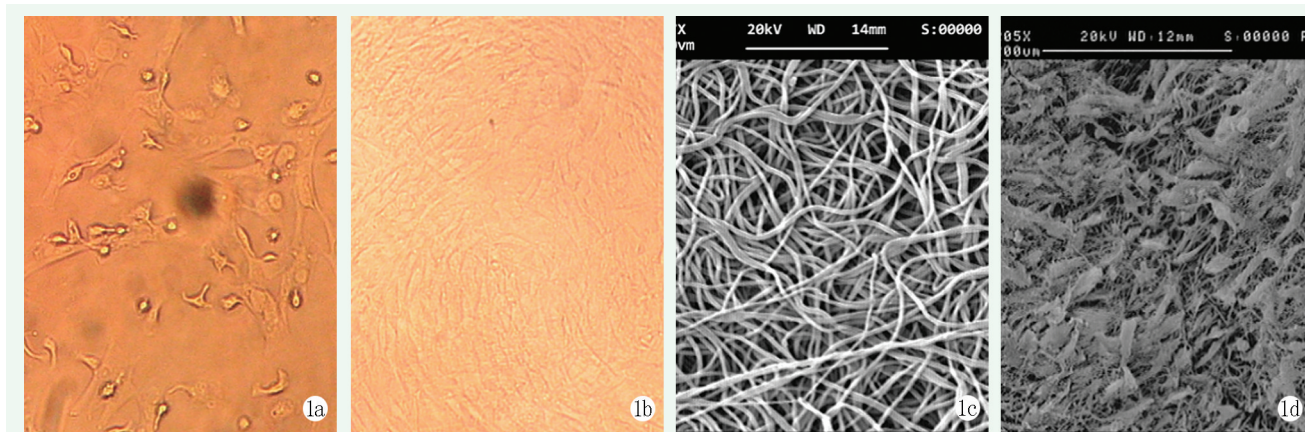


图 1. 材料形态学观察。1a: BMSCs 培养 5 d, 表面可见漂浮的杂质细胞, BMSC 呈梭形贴壁生长; 1b: BMSCs 呈特有的螺旋样贴壁生长, 大部分融合; 1c: PLGA 在电镜下呈现纤维多孔交织结构; 1d: 电镜下 BMSCs 在 PLGA 上生长良好, 铺满 PLGA 表面, 相互叠加融合。

Figure 1. Morphological observation of the materials. 1a: Five days after BMSCs culture, floating impurity cells could be seen on the surface, and BMSC grew in a fusiform adherent form; 1b: BMSCs showed unique helical adherent growth, most of which were fused; 1c: PLGA showed porous interlacing structure under electron microscope; 1d: Under electron microscopy, BMSCs grow well on the PLGA surface and are covered with PLGA surface, superimposed and fused with each other.

2.3 体内植入

2.3.1 大体观察与评分

植入术后 1、3 个月, 大鼠股骨标本观察发现, 移植组缺损区域已经完全修复, 表面光滑, 可见软骨样组织生成 (图 2a)。空白组软骨缺损处表面不光滑, 虽然有一定程度的组织修复, 但是未发现软骨样组织 (图 2b)。两组评分见表 1, 与术后 1 个月相比, 3 个月两组大体观察评分均显著增加 ($P < 0.05$), 相应时间点, 移植组评分显著高于空白组 ($P < 0.05$)。

2.3.2 组织学观察与评分

HE 染色: 术后 1 个月, 移植组可见新生软骨样组织生成并覆盖缺损区域, 其深面可见材料被周围组

织包裹, 基质染色较正常组织浅, 但基质底部可见部分幼稚软骨细胞生成。术后 3 个月, 移植组缺损区可见新生软骨组织覆盖在缺损表面 (图 2c), 染色与正常软骨组织无区别, 界限已不明显。材料内可见许多细胞填充生长, 材料与周围组织相容性良好。空白组缺损区被瘢痕样组织覆盖, 与周围软骨组织分界清楚 (图 2d)。两组组织学评分见表 1, 与术后 1 个月相比, 术后 3 个月移植组组织学评分显著增加 ($P < 0.05$), 空白组略增加, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。相应时间点, 移植组组织学评分显著高于空白组 ($P < 0.05$)。

甲苯胺蓝染色: 术后 1 个月, 移植组缺损区域被染成淡紫色。术后 3 个月, 移植组缺损区域被染成紫

色，甲苯胺蓝染色阳性，说明基质内有蛋白多糖成分生成，符合软骨细胞基质成分（图 2e）。空白组缺损区在术后 1、3 个月基质未被染色，甲苯胺蓝染色阴性（图 2f）。相应时间点，移植组基质甲苯胺蓝染色 OD 值显著高于空白组 ($P<0.05$)。

Masson 三色染色：术后 1 个月，移植组缺损处基质被染成淡绿色，术后 3 个月，移植组缺损处基质被染成绿色，说明这些组织内都存在胶原纤维组织，符合软骨组织成分（图 2g）。空白组缺损区域染色阴性（图 2h）。

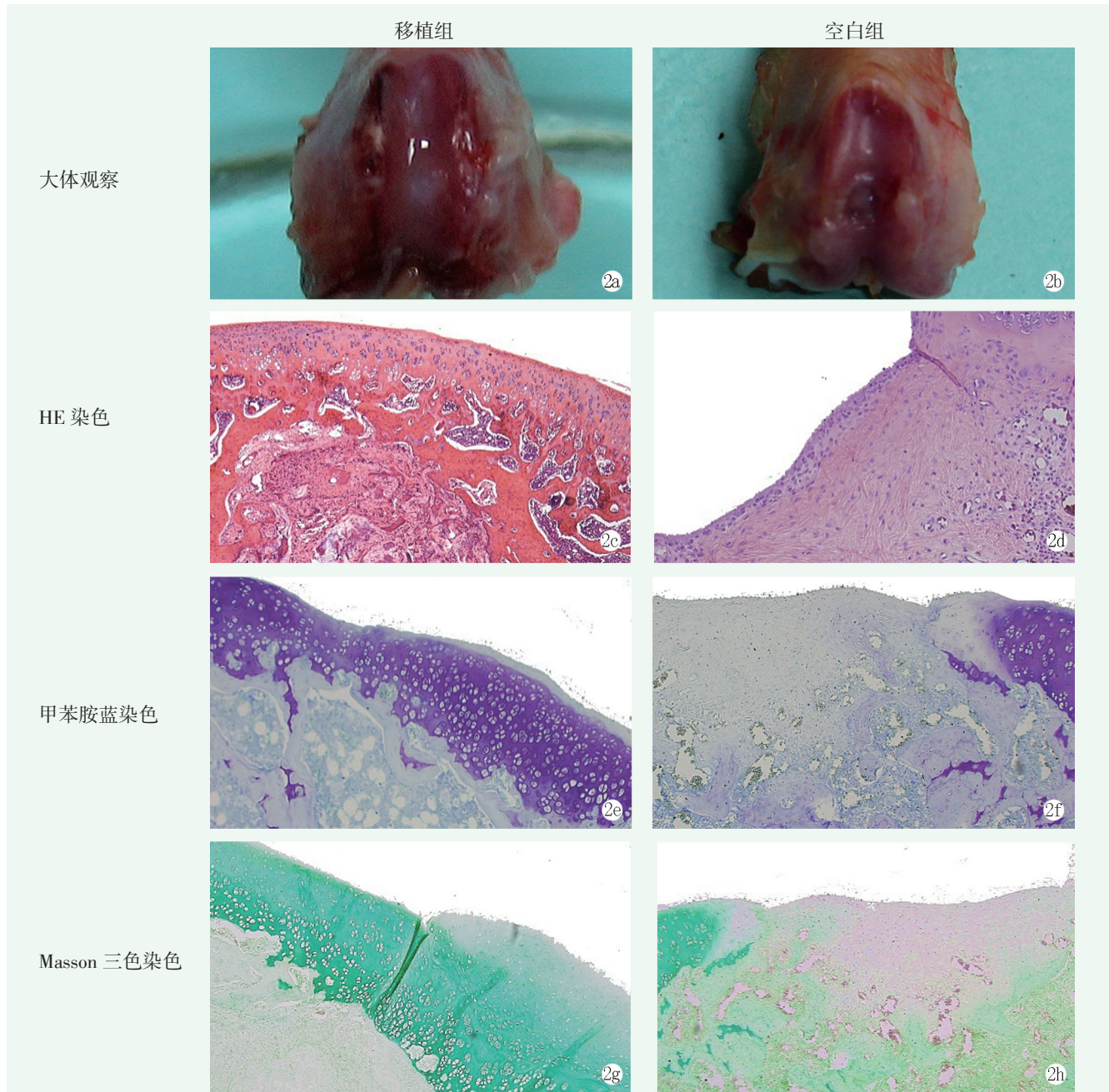


图 2. 体内植入 3 个月形态观察。2a, 2b: 大体形态，移植组软骨缺损已修复，后者未完全修复，表面不光滑；2c, 2d: HE 染色，移植组缺损完全修复，缺损下方可见材料与周围组织相容性良好。空白组缺损处无软骨修复，可见瘢痕组织填充；2e, 2f: 甲苯胺蓝染色，移植组缺损处基质被染成紫色，缺损处未被染成紫色；2g, 2h: Masson 三色染色，移植组缺损处基质被染成绿色，空白组缺损处基质未被染成绿色。

Figure 2. Morphological observation 3 months after implantation in vivo. 2a, 2b: Gross observation, the graft group had the cartilage defect repaired, while the blank control (BC) group was not completely repaired with unsmooth surface; 2c, 2d: HE staining showed that the defect in the graft group was completely repaired, with the material below the defect compatible with the surrounding tissue, whereas the blank control group had no cartilage repair with scar tissue filling; 2e, 2f: Toluidine blue staining, the graft group had matrix in the defect area dyed purple, while the BC group had not the defect dyed purple; 2g, 2h: Masson three-color staining, the graft group had the matrix of the defect dyed green, while BC group had not the matrix dyed green.

2.3.3 免疫组化染色

术后 3 个月，移植组新生组织内被染成棕黄色，染色阳性，说明新生组织存在 II 型胶原纤维，提示

新生组织为软骨组织。空白组缺损处染色阴性，提示无 II 型胶原纤维生成。移植组免疫组化 II 胶原检测 OD 值显著高于空白组（表 1）。

表 1. 两组检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1. Comparison of assay results between the 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

| 指标 | 时间点 | 移植组 (n=6) | 空白组 (n=6) | P 值 |
|-----------------|---------|-----------|-----------|--------|
| 大体观察评分 | 术后 1 个月 | 8.1±0.8 | 1.7±0.8 | <0.001 |
| | 术后 3 个月 | 10.3±1.2 | 3.8±1.5 | <0.001 |
| | P 值 | 0.004 | 0.010 | |
| 组织学评分 | 术后 1 个月 | 11.6±1.0 | 4.0±0.9 | <0.001 |
| | 术后 3 个月 | 15.5±1.0 | 4.8±0.8 | <0.001 |
| | P 值 | <0.001 | 0.111 | |
| 甲苯胺蓝染色 (OD) | 术后 1 个月 | 0.2±0.0 | 0.1±0.0 | 0.003 |
| | 术后 3 个月 | 0.4±0.0 | 0.1±0.0 | <0.001 |
| | P 值 | <0.001 | 0.756 | |
| 免疫组化 II 胶原 (OD) | 术后 3 个月 | 0.4±0.0 | 0.1±0.0 | <0.001 |

3 讨论

随着我国人口老龄化的趋势越来越严重，骨关节炎成为目前治疗的热点和难点之一，其根本原因在于软骨的退变和损伤^[16]。本文根据组织工程的原理，采用纳米 PLGA 作为软骨缺损修复的支架材料，结合 BMSCs 多向分化的特性，成功修复了大鼠股骨远端软骨缺损，给软骨损伤的组织工程治疗提供了一种有效的参考。

PLGA 是由羟基乙酸和乳酸随机聚合形成的可降解的高分子材料化合物，在骨软骨组织工程中作为支架材料应用较多。Tang 等^[17]利用富血小板血浆水凝胶将间充质干细胞送入软骨组织工程三维 PLGA 支架中，治疗家兔软骨缺损，取得了良好的效果。Peiyi Qi 等将 miR-181a/b-1 掺入电纺丝聚乳酸-共乙醇酸纳米纤维中，并将脂肪源性间充质干细胞培养在 PLGA-miR 纳米纤维上，研究其成骨诱导能力，发现其碱性磷酸酶活性和钙含量最高，成骨能力增强^[18]。本文将 BMSCs 种植在纳米 PLGA 复合物支架上，形成干细胞材料复合体，不仅具有支架作用，更具有一定的软骨诱导作用，用在软骨组织工程十分适合^[19, 20]。

甲苯胺蓝染色主要用于鉴别新生软骨组织有无蛋白多糖成分。蛋白多糖成分为软骨基质主要成分之一。Masson 三色染色主要用于鉴别组织中有无胶原纤维形成，胶原纤维是软骨外基质主要成分之一。本实验中 HE 染色和甲苯胺蓝染色（术后 1 个月），成

功观察到了大鼠股骨远端软骨缺损修复的具体过程，并观察到了在缺损区域再生的幼稚软骨细胞和成熟细胞共同存在的过程，以及新生的软骨基质和周围正常软骨基质的区别。而术后 3 个月 HE 染色和甲苯胺蓝染色可明确观察到再生的软骨细胞和周围软骨细胞已没有明显的区别，甲苯胺蓝染色、Masson 三色染色和 II 型胶原纤维的免疫组化染色证实，新生的组织含有软骨外基质的蛋白多糖成分和特有的 II 型胶原纤维，故此证明新生组织为软骨组织，而空白组结果正好相反。

本文虽然观察到了软骨修复的结果，但其过程涉及十分复杂的机制。目前的研究表面，BMSCs 是通过外泌体的旁分泌发挥起作用的^[21, 22]。本研究中，软骨缺损被完全修复，考虑可能与以下方面有关：（1）缺损部位软骨下骨髓内存在大量细胞因子，与周围存在的软骨组织共同组成了干细胞生长的微环境，培养在 PLGA 上的大量 BMSCs，在这个微环境的作用下，通过外泌体的旁分泌作用，逐步自我更新并向软骨细胞分化，并逐渐形成细胞外基质，最终形成成熟的软骨细胞^[23, 24]；（2）软骨下骨内也存在 BMSCs，但其含量少，一定条件下，也可通过 PLGA 的多孔结构延伸到软骨缺损处，在周围微环境的作用下向软骨分化^[25]；（3）PLGA 为多孔的纤维网状结构，软骨下骨内的营养成分可以通过这些网状结构进行输送循环及代谢，为干细胞提供营养成分，PLGA 与周围组织逐渐融为一体。

本研究尚存在以下不足：未从分子层面进一步鉴别新生细胞，没有阐明细胞修复的信号通路及详细的

分子机理, 有待进一步研究。

参考文献

- [1] Luo DN, Zhu H, Li S, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes as a promising cell-free therapy for knee osteoarthritis [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2024, 12: 1309946. DOI: 10.3389/fbioe.2024.1309946.
- [2] Lisignoli G, Nalesso G, Barbero A. Editorial: Methodologies to improve the performance of chondrocytes for cartilage repair and regeneration [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1335134. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1335134.
- [3] Fan X, Sun AR, Young RSE, et al. Spatial analysis of the osteoarthritis microenvironment: techniques, insights, and applications [J]. *Bone Res*, 2024, 12 (1): 7. DOI: 10.1038/s41413-023-00304-6.
- [4] Strijbos DO, Boymans TAEJ, BimmelR. Near-optimal recovery within 3 months: investigating health-related quality of life and functional outcomes after single-stage bilateral hip replacement for osteoarthritis [J]. *Orthop Nurs*, 2023, 42 (6): 376-383. DOI: 10.1097/NOR.0000000000000987.
- [5] McWilliam RH, Chang W, Liu Z, et al. Three-dimensional biofabrication of nanosecond laser micromachined nanofibre meshes for tissue engineered scaffolds [J]. *Biomater Transl*, 2023, 4 (1): 104-114. DOI: 10.12336/biomatertransl.2023.02.005.
- [6] Shim HE, Kim YJ, Park KH, et al. Enhancing cartilage regeneration through spheroid culture and hyaluronic acid microparticles: a promising approach for tissue engineering [J]. *Carbohydr Polym*, 2024, 328: 121734. DOI: 10.1016/j.carbpol.2023.121734.
- [7] 贾海栋, 李毅. 兔脂肪间充质干细胞膜片促进关节软骨损伤修复 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (16): 1497-1502. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.16.12.
Jia HD, Li Y. Rabbit adipose mesenchymal stem cell membrane promotes the repair of articular cartilage injury [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2022, 30 (16): 1497-1502. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.16.12.
- [8] 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 exosomes on cartilage repair [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2022, 30 (14): 1278-1281. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.14.06.
- [9] Goh D, Yang Y, Lee EH, et al. Managing the heterogeneity of mesenchymal stem cells for cartilage regenerative therapy: a review [J]. *Bioengineering (Basel)*, 2023, 10 (3): 355. DOI: 10.3390/bioengineering10030355.
- [10] 郑蕊, 屠叶清, 王慧, 等. PLGA 作为抗原递送系统的研究进展 [J]. *中国生物工程杂志*, 2023, 43 (5): 69-75. DOI: 10.13523/j.cb.2211040.
Zheng R, Tu YQ, Wang H, et al. Research progress of PLGA as antigen delivery system [J]. *China Biotechnology*, 2023, 43 (5): 69-75. DOI: 10.13523/j.cb.2211040.
- [11] 杨梦, 原福贞, 邓荣辉, 等. MiR-210-3p 转染对大鼠骨髓基质干细胞成骨活性影响 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (21): 1975-1981. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.21.12.
Yang M, Yuan FZ, Deng RH, et al. Effect of MiR-210-3p transfection on osteogenic activity of rat bone marrow stromal stem cells [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2022, 30 (21): 1975-1981. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.21.12.
- [12] 徐翔, 吴一民, 李树文, 等. UTX 转染对骨髓间充质干细胞影响的体外研究 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (3): 254-259. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.03.13.
Xu X, Wu YM, Li SW, et al. Effect of UTX transfection on bone marrow mesenchymal stem cells in vitro [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2022, 30 (3): 254-259. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.03.13.
- [13] Chen J, Li Y, Wang B, et al. TGF- β 1 affinity peptides incorporated within a chitosan sponge scaffold can significantly enhance cartilage regeneration [J]. *J Mater Chem B*, 2018, 6 (4): 675-687. DOI: 10.1039/c7tb02132a.
- [14] Jin Y, Liu Q, Chen P, et al. A novel prostaglandin E receptor 4 (EP4) small molecule antagonist induces articular cartilage regeneration [J]. *Cell Discov*, 2022, 8: 24. DOI: 10.1038/s41421-022-00382-6.
- [15] Li HD, Li M, Yan X. Nanophase polyacticglycolic acid/hydroxyapatite composite and mesenchymal stem cells in rat cartilage regeneration [J]. *J Biomater Tiss Eng*, 2017, 7 (11): 1068-1077. DOI: info:doi/10.1166/jbt.2017.1684.
- [16] Liu L, Guan QZ, Wang LF. Rehabilitation care for pain in elderly knee replacement patients [J]. *World J Clin Cases*, 2024, 12: 721-728. DOI: 10.12998/wjcc.v12.i4.721.
- [17] Tang Y, Wang H, Sun Y, et al. Using platelet-rich plasma hydrogel to deliver mesenchymal stem cells into three-dimensional PLGA scaffold for cartilage tissue engineering [J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2021, 4 (12): 8607-8614. DOI: 10.1021/acsbm.1c01160.
- [18] Qi PE, Niu YL, Wang B. MicroRNA-181a/b-1-encapsulated PEG/PLGA nanofibrous scaffold promotes osteogenesis of human mesenchymal stem cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25 (12): 5744-5752. DOI: 10.1111/jcmm.16595.
- [19] Liu S. Mesenchymal stem cell engineering [J]. *Methods Mol Biol*, 2024, 2766: 169-174. DOI: 10.1007/978-1-0716-3682-4_18.
- [20] Li P, Fu L, Liao Z, et al. Chitosan hydrogel/3D-printed poly (ϵ -caprolactone) hybrid scaffold containing synovial mesenchymal stem cells for cartilage regeneration based on tetrahedral framework nucleic acid recruitment [J]. *Biomaterials*, 2021, 278: 121131. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.121131.
- [21] Lou C, Jiang H, Lin Z, et al. MiR-146b-5p enriched bioinspired exosomes derived from fucoidan-directed induction mesenchymal stem cells protect chondrocytes in osteoarthritis by targeting TRAF6 [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21 (1): 486. DOI: 10.1186/s12951-023-02264-9.
- [22] Jin Y, Xu M, Zhu H, et al. Therapeutic effects of bone marrow mes-

enchymal stem cells-derived exosomes on osteoarthritis [J]. J Cell Mol Med, 2021, 25 (19): 9281-9294. DOI: 10.1111/jcmm.16860.

[23] Liu C, Li Y, Yang Z et al. Kartogenin enhances the therapeutic effect of bone marrow mesenchymal stem cells derived exosomes in cartilage repair [J]. Nanomedicine (Lond), 2020, 15 (3): 273-288. DOI: 10.2217/nmm-2019-0208.

[24] Trams EG, Lauter CJ, Salem NJr, et al. Exfoliation of membrane ecto-enzymes in the form of micro-vesicles [J]. Biochim Biophys Acta, 1981, 645 (1): 63-70. DOI: 10.1016/0005-2736 (81)90512-5.

[25] Jiang S, Tian G, Yang Z, et al. Enhancement of acellular cartilage matrix scaffold by Wharton's jelly mesenchymal stem cell-derived exosomes to promote osteochondral regeneration [J]. Bioact Mater, 2021, 6 (9): 2711-2728. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2021.01.031.

(收稿:2023-12-20 修回:2024-06-04)

(同行评议专家:蔡振存, 胡波, 孙钰)

(本文编辑:宁桦)

读者 · 作者 · 编者

本刊提醒作者严防各种形式诈骗的公告

近期, 骗子又出新花样, 以主管编辑或杂志社编辑 (如: 主管编辑黄思敏、邢静静编辑、雷老师等) 的名义, 冒充我刊主编或编辑, 以传送检索报告及电子全文等理由, 通过电子邮件或短信要求本刊作者添加其个人微信 (加微信后, 以主办学术会议需要发邀约、征集稿件等理由, 要求将其拉入相关的群中), 其实际目的是从事稿件、专著挂名售卖等非法活动, 此行为严重损害了学术界的形象, 严重扰乱了广大读者、作者的正常工作, 损害了编辑部的合法权益。

科研诚信是科技创新的基石, 学术不端行为不仅背离科学的精神, 更严重损害了学术环境的整体生态, 最终将损害受骗者的根本权益, 敬请广大作者、读者坚决抵制此类行为。在此, 我们提醒广大读者、作者:

- (1) 本刊工作人员不会以邮件或短信的形式通知作者添加个人微信;
- (2) 以编辑部工作人员之名找各种借口要求与作者、读者添加微信的行为均为假冒;
- (3) 骗子的微信开头一般以“A”“B”“1”“2”等开头, 请广大作者注意甄别;
- (4) 本刊专用电子信箱: jiaoxingtougao@163.com; jxwk1994@126.com; 财务专用信箱: jiaoxingwaikecaiwi@163.com;
- (5) 不明事宜可电话咨询: 0538-6213228。

请广大读作者提高警惕, 注意甄别消息来源和真伪, 严防信息泄露, 避免上当受骗。

特此公告!

《中国矫形外科杂志》编辑部

附: 诈骗微信的内容形式

