

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 12. 022

综 述

# 骨髓间充质干细胞通过调节免疫及炎症反应 治疗膝骨性关节炎机制的研究进展

张文豪综述 向文远,方锐审校



基金项目: 新疆维吾尔自治区科研领军项目(2022TSYCLJ0007); 新疆维吾尔自治区自然科学基金重点项目(2021B03006); 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2022D01C170)

作者单位: 830000 乌鲁木齐,新疆医科大学附属中医医院/新疆维吾尔自治区中医医院/新疆维吾尔自治区中医药研究院骨二科

通信作者: 方锐, E-mail: xjfrdoctor@163.com

**【摘要】** 骨性关节炎(OA)的发生不仅是单纯软骨损伤及力线改变,免疫方面对OA影响也是巨大的,而骨髓间充质干细胞(BMSCs)作为一种具有多向分化能力的细胞,在免疫调节和组织再生方面的作用潜力巨大。研究表明,OA的发病机制与BMSCs的免疫调节息息相关,BMSCs可缓解由于免疫因素造成的OA退变。现对骨髓间充质干细胞生物学特性,治疗OA的作用机制、面临问题及展望作一综述。

**【关键词】** 骨性关节炎;骨髓间充质干细胞;免疫反应;炎症反应

**【中图分类号】** R684.3 **【文献标识码】** A

**Bone marrow mesenchymal stem cells in immune and inflammatory modulation of osteoarthritis of the knee** Zhang Wenhao, Xiang Wenyuan, Fang Rui. Department of Orthopaedic Surgery, The Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Xinjiang Medical University/Xinjiang Uygur Autonomous Region Hospital of Traditional Chinese Medicine/Xinjiang Uygur Autonomous Region Institute of Chinese Medicine, Xinjiang Province, Urumqi 830000, China

Corresponding author: Fang Rui, E-mail: xjfrdoctor@163.com

Funding program: Xinjiang Uygur Autonomous Region Scientific Research Leadership Program (2022TSYCLJ0007); Key Project of Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2021B03006); Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2022D01C170)

**【Abstract】** The development of osteoarthritis (OA) is not simply a result of cartilage damage and alteration of the alignment of forces, but the immune aspect also has a huge impact on OA, and BMSCs (bone marrow mesenchymal stem cells), as a kind of cells with multi-directional differentiation ability, have great potential in the role of immune regulation and tissue regeneration, and studies have shown that the pathogenesis of OA is closely related to This paper is a review of the biological properties, mechanisms of action, problems and prospects of BMSCs.

**【Key words】** Osteoarthritis; Bone marrow mesenchymal stem cells; Immune response; Inflammatory response

骨性关节炎(osteoarthritis, OA)是一种由于关节软骨细胞和软骨退化引起的退行性病变,关节软骨细胞、细胞外基质以及软骨下骨的合成失衡是退化过程中的一种病理特征<sup>[1]</sup>。关节软骨是关节面的重要组成部分,可起到缓冲、促进关节液流动和分散下肢力学传导等作用。膝关节软骨退化后,降解产物可引起软骨细胞凋亡,造成软骨损伤,并伴有软骨下骨和滑膜的改变。目前,早期OA的治疗包括使用抗炎镇痛药物、软骨保护药物、关节镜下清理等方法<sup>[2]</sup>。但这些措施只能缓解临床症状,轻度改善患者生活质量,并不能延缓OA的退变,特别是对于晚期OA的效果更是不佳。晚期OA可采用人工膝关节假体表面置换术,缓解疼痛,提高生活质量,然而,关节置换后的一系列并发症及费用等问题也极大限制人工关节置换的应用<sup>[3]</sup>。

间充质干细胞(marrow mesenchymal stem cells, MSCs)是再生医学中理想的种子细胞,不仅具备多向分化、自我更新以及免疫调节和抗炎的特点,还参与损伤组织的修复<sup>[4]</sup>,这为OA治疗提供一种新思路, BMSCs是一种来源于骨髓基质的具有多向分化潜能及自我更新的干细胞, BMSCs可以分化为不同类型的组织,包括脂肪、软骨和骨骼; BMSCs还可以进行自我更新并产生免疫调节反应, BMSCs在软骨损伤和关节疾病的治疗中得到了积极的应用<sup>[5]</sup>。因此通过查阅相关研究,对BMSCs通过免疫反应和炎症反应治疗OA的主要机制做一综述,为BMSCs对OA的诊疗提供新的思路。

## 1 BMSCs 治疗 OA 的免疫反应机制

膝关节滑膜炎是OA发生发展过程中的重要病理变化过

程,其主要特征是滑膜组织增生,而引起巨噬细胞聚集和软骨细胞分泌功能障碍,故膝关节滑膜炎与滑膜巨噬细胞的极化密切相关,巨噬细胞极化与 OA 的发生发展同样密切相关<sup>[6]</sup>。巨噬细胞在不同微环境下可分为经典激活的 M1 巨噬细胞和交替激活的 M2 巨噬细胞两种极化状态<sup>[7]</sup>。M1 巨噬细胞在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 和干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 刺激后,分泌大量促炎细胞因子,如白介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 等,引发机体的免疫及炎症反应<sup>[8]</sup>。BMSCs 通过其分泌的外泌体对巨噬细胞进行调节,外泌体是直径 30 ~ 150 nm 的囊泡结构,其含有多种成分,包括蛋白质、DNA、mRNA、微小 RNA (miRNA) 和长链非编码 RNA (lncRNA),在细胞间通讯中发挥着重要作用<sup>[9]</sup>。而间充质干细胞来源外泌体的调节主要通过促进巨噬细胞从 M1 向 M2 的极化来延缓 OA 进展<sup>[10]</sup>。He 等<sup>[11]</sup> 研究表明,间充质干细胞来源外泌体的 miR-223 可促进 M2 巨噬细胞的极化,加速皮肤伤口的愈合。细胞外小泡 (extracellular vesicles, EVs) 是另一个调节巨噬细胞免疫途径的方式,可产生与外泌体相似的治疗效果; Li 等<sup>[12]</sup> 发现人脐带间充质干细胞胞源性 EVs 可以通过传递 miRNAs 和相关蛋白来调节 PI3K-Akt 信号通路,减缓 OA 进展。

OA 患者滑膜中存在 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤细胞浸润,说明免疫细胞在 OA 的发病机制中扮演重要角色<sup>[13]</sup>。T 细胞是 OA 滑膜液中淋巴细胞的主要成分,根据功能的不同, T 细胞可分为辅助性 T 细胞 (Th 细胞)、细胞毒性 T 细胞 (TC 细胞) 和调节性 T 细胞 (Tregs), 前两者统称为效应性 T 细胞, Th 细胞可分为 Th1 细胞、Th2 细胞、Th17 细胞, Th17 细胞主要生成 IL-17 和 IL-23,这两种细胞因子的过度表达促进免疫细胞的渗透、血管内皮生长因子的分泌以及微血管生成,进而加剧软骨退变<sup>[14]</sup>。高水平的 CD4<sup>+</sup> T 细胞 (激活后分化为 Th 细胞) 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞亚群 (激活后主要分化为 TC 细胞), 对于 OA 的发病具有重要意义<sup>[15]</sup>。同时随着软骨基质的分解产物暴露出来, B 细胞可以被刺激产生自身抗体,如软骨间皮素、骨桥蛋白、蛋白多糖,激活体液免疫致关节微环境的紊乱<sup>[16]</sup>。故 T 细胞在 OA 的发生及发展中产生了重要作用,而如何通过 BMSCs 减少效应 T 细胞的生产以及增加调节性 T 细胞的产出,减缓关节软骨的退变,是下一步进行的重要方向。

Ogawa 等<sup>[17]</sup> 研究发现小鼠 BMSCs 分泌的一氧化氮可直接暂停细胞周期来调节 T 细胞的免疫抑制反应,以及 BMSCs 分泌的细胞因子如 TGF- $\beta$  和肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF), 吡啶胺-2,3-双加氧酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) 来抑制 T 细胞的增殖并诱导活化的 T 细胞凋亡<sup>[18]</sup>。色氨酸是维持 T 细胞激活和增殖所必需的氨基酸。当色氨酸浓度较低时, T 细胞增殖受阻于 G1 期,导致 T 细胞数量减少, IDO 介导的色氨酸只抑制激活的 T 细胞,而不抑制静止的 T 细胞<sup>[19]</sup>。BMSCs 分泌的细胞因子不仅可以抑制 T 细胞的增殖和诱导其凋亡,还可以抑制初始 T 细胞的活化,改变 T 细胞亚群的分化过程。MSCs 分泌的细胞因子可抑制促炎 T 细胞并诱导 Tregs 导致 TNF- $\alpha$  和 IL-12 的产生减少,而 IL-10 的产生增加,当微环境中的 IL-10 浓度达到一定水平时,分泌人类白细胞抗原-G5

(HLA-G5), 减弱 CD4<sup>+</sup> T 细胞对 TH1 和 TH17 的激活,并诱导 Treg 的产生从而形成正反馈循环<sup>[20]</sup>。BMSCs 与 T 细胞的直接接触在 T 细胞的免疫调节中也起着重要作用,如细胞间黏附分子-1 和血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 的表达是 BMSCs 通过增加 BMSCs 与 T 细胞之间的黏附而对 T 细胞发挥免疫抑制作用<sup>[21]</sup>。这说明 BMSCs 通过分泌细胞因子,减少 TNF- $\alpha$  等促炎因子的生产,而增加 IL-10 等抗炎因子的作用,该方式在免疫抑制作用中发挥重要作用。

BMSCs 对 B 细胞的调节不仅通过分泌细胞因子,而且通过细胞间的接触, BMSCs 抑制 B 细胞中丝氨酸/苏氨酸激酶和 p38 丝裂原激活蛋白激酶的磷酸化,而促进了 ERK1/2 的磷酸化<sup>[22]</sup>。另一研究发现, BMSCs 可通过上调 IL-10 显著增强 B 细胞的免疫调节活性<sup>[13]</sup>。Chen 等<sup>[23]</sup> 发现 BMSCs 可调节 CD23<sup>+</sup>、CD43<sup>+</sup> Breg 细胞,从而抑制促炎细胞因子的分泌和 T 细胞的增殖。Rafei 等<sup>[24]</sup> 发现 BMSCs 通过趋化因子 CCL2 抑制转录因子信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 的表达,进而通过诱导配对的 PAX5 蛋白质合成,从而抑制浆细胞中免疫球蛋白的分泌。BMSCs 被证明具有广泛的免疫调节能力,并能够抑制在 OA 发生和发展中的大部分免疫细胞。在旁分泌 (细胞间接触) 和旁分泌方式 (通过产生可溶性因子) 中, BMSCs 抑制炎症 M1 巨噬细胞的激活,促进其向抗炎、M2 表型的转化; 抑制 NK 细胞的增殖和细胞毒性,防止自身反应性 B 细胞的激活和自身反应性抗体的产生,抑制炎症 CD4<sup>+</sup> Th1 细胞的激活,促进免疫抑制的 CD4<sup>+</sup> T 调节细胞 (Tregs) 的产生,从而能够减轻关节炎症反应<sup>[25]</sup>。另一个方面, BMSCs 通过抑制 NK 细胞产生 IFN- $\gamma$ , 促进髓系来源的抑制细胞 TGF- $\beta$ , 细胞通过 CD-39/CD-73/ADO 途径,将表达 CD73 的 BMSCs 与表达 CD39 的活化 T 细胞共同发挥免疫调节作用,如抑制血小板聚集和活化,激活 T 细胞,降低 NK 细胞活性,诱导 CD73<sup>+</sup> NK 细胞使其处于静止状态<sup>[26]</sup>。骨髓间充质干细胞表达和分泌程序性细胞死亡配体 1 (PD-L1) 及程序性细胞死亡配体 2 (PD-L2), BMSCs 表面的 PD-L1 与 B 细胞表面的 PD-1 相互作用,抑制 B 细胞的增殖和浆细胞分化<sup>[15,18,26]</sup>。总之, BMSCs 可从 B 细胞和 T 细胞的多个方面去减少免疫反应对 OA 软骨细胞造成的损伤,减缓 OA 的进展。

BMSCs 的免疫调节是通过旁分泌以及通过广泛的生物活性分子,包括细胞因子、趋化因子、生长因子等细胞与细胞之间的接触来进行的,从而影响天然免疫和获得性免疫<sup>[26]</sup>。PGE2 是一种由环氧合酶-1 (COX-1) 和环氧合酶-2 (COX-2) 产生的花生四烯酸的脂质中间体,这两种酶通常由 BMSCs 合成,虽然不同来源 BMSCs 都合成 PGE2,但合成剂量及效能存在差异性<sup>[27]</sup>。PGE2 与免疫细胞上的受体 EP2 和 EP4 相互作用,通过激活腺苷环化酶,增加细胞内 CAMP 的水平,导致抗炎细胞因子 (IL-4、IL-5、IL-10) 的表达,并以 IL-2 依赖的方式抑制促炎细胞因子产生,而且抑制 NK 细胞产生 IFN- $\gamma$ , 促进产生 TGF- $\beta$ , PGE2 还通过促进 Th-2 和抑制 Th-1 发挥免疫抑制作用<sup>[22,25]</sup>。

肝细胞生长因子 (HGF) 是一种由 BMSCs 表达和分泌的免疫调节细胞因子,通过 HGF 受体作用于 CD14<sup>+</sup> 单核细胞,通过 ERK1/2 途径诱导 IL-10 的产生, CD14<sup>+</sup> 调节 T 细胞从 Th1 到

Th2 变化<sup>[28]</sup>。由 BMSCs 表达的人类白细胞抗原-G (human leucocyte antigen-G, HLAG) 可与多种免疫细胞表面的受体结合产生免疫调节作用,比如通过减少 NK 细胞、细胞毒性 T 细胞的杀伤、同种异体 T 细胞的增殖、树突状细胞成熟等途径<sup>[29]</sup>,还可通过抑制 Th1/Th17 细胞因子的分泌以及诱导 Th2 型细胞产生高水平 IL-10,抑制 NK 细胞分泌 IFN- $\gamma$ ,减轻免疫反应<sup>[15,22,26]</sup>。肿瘤坏死因子刺激基因 6 (tumor necrosis factor stimulated gene 6, TSG6) 是 BMSCs 参与免疫调节作用的重要因子,TSG6 通过直接调节中性粒细胞与内皮的黏附,促进调节性 T 细胞的扩张,并抑制中性粒细胞的聚集,通过与巨噬细胞上的 CD44 结合,干扰 TLR2/NF- $\kappa$ B 途径,导致中性粒细胞的渗透减少,并与透明质酸片段结合,从而减弱其促炎作用<sup>[30]</sup>。BMSCs 表达可溶性蛋白质 (galectins, Gal) 与细胞表面糖蛋白结合,Galectin-1 调节树突状细胞迁移、信号和分化,并抑制淋巴细胞和中性粒细胞向炎症组织的聚集,Galectin-1 和 Sema-3A 一起与 T 细胞上表达的受体 NP-1 结合,抑制 T 细胞的增殖,从而抑制炎症反应,Galectin-9 与 Th1 细胞表面受体 TIM-3 特异性结合,诱导 Th1 细胞死亡,Galectin-9 可损害 B 细胞的增殖和活性<sup>[31]</sup>,从而延缓 OA 的发生与发展,但是其具体通路及机制仍需进一步研究。

补体系统是先天防御机制的组成部分,主要作用是保护宿主免受感染。一旦激活,补体蛋白作为趋化因子和炎性大分子发挥作用,导致受损细胞和组织的细胞溶解,补体系统由 30 多种蛋白质组成,它可以通过 3 种不同的途径激活:(1) 经典途径;(2) MBL 途径;(3) 旁路途径。这 3 种途径中的每一种都会导致产生惰性的 C3 转化酶,它将 C3 裂解成 C3a 和 C3b,可以参与形成不同的复合物。最终,补体级联的结果是激活 C5,启动 C5b-7 复合物的形成,最终形成膜攻击复合物 (membrane attack complexes, MAC),导致细胞裂解<sup>[32]</sup>。间充质干细胞具有免疫特权,可以逃避宿主免疫系统的监视,原因是其强大的免疫抑制活性的特性。BMSCs 可表达可溶性因子 H,补体调节蛋白 CD46、CD55 和 CD59,使 BMSCs 能够在一定程度上抑制补体系统的激活<sup>[33-34]</sup>。

## 2 BMSCs 治疗 OA 的炎症反应机制

OA 过度激活引起的炎症反应造成膝关节软骨退变加剧,BMSCs 通过 M2 巨噬细胞抗炎作用,分泌抗炎细胞因子,如 IL-4、IL-10 和 TGF- $\beta$ ,抑制炎症反应的过度激活,从而抑制 OA 的进展<sup>[8]</sup>。MSCs 源性 EVs 同时促进 M2 巨噬细胞的极化,下调促炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的水平,上调抗炎细胞因子 IL-10 的水平,TGF- $\beta$  和其他抗炎细胞因子 (IDO、PGE-2、IL-10) 可诱导巨噬细胞极化为 M2 抗炎表型,其中前列腺素 E2 (PGE-2) 可以与巨噬细胞表面的 EP2 和 EP4 受体结合,改变下游基因的表达,并导致巨噬细胞向 M2 表型转化。这表明外泌体、EVs 和巨噬细胞极化在膝骨性关节炎的发展和其中的重要性。它们提供了潜在的治疗策略,通过调整巨噬细胞的极化状态和调节炎症因子的表达,有助于减轻膝骨性关节炎的炎症反应,并促进修复和再生过程<sup>[12]</sup>。中性粒细胞通过联合单核细胞和其他免疫细胞产生抗炎和愈合能力,进而可分为促炎中性粒细胞 (N1) 和抗炎中性粒细胞 (N2)<sup>[35]</sup>。Cai 等<sup>[36]</sup> 研究发现中性粒

细胞可与 BMSCs 的相互作用,不同水平的 IL-8 被认为是一种中性粒细胞趋化细胞因子。在小鼠实验模型中,观察到损伤的软骨出现类骨折血肿的现象,N2 极化后向 BMSCs 分泌基质细胞衍生因子 1 $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ ),通过 SDF1/CXCR4 途径及其下游的 PI3K/AKT 途径,可促进软骨的修复。OA 患者关节液中存在中性粒细胞弹性蛋白酶,可通过激活 PAR2 及 MMP-13 产生一系列反应造成软骨损伤,而 BMSCs 可抑制 PAR2 的激活,减轻软骨损伤<sup>[37]</sup>。另一研究发现通过敲除小鼠 PAR2 基因,发现 PAR2 有助于 BMSCs 的成骨分化,而不是脂肪生成,以及抑制 BMSCs 的 IL-6 表达似乎是 PAR2 抑制脂肪形成的一个机制,从而减少骨质疏松的发生<sup>[38]</sup>。Akbar 等<sup>[39]</sup> 发现 BMSCs 可产生  $\alpha$ -抗胰蛋白酶,减少软骨损伤的同时避免骨质疏松。综上所述,OA 的发生与中性粒细胞的发生密切相关,同时 BMSCs 从多个方面减轻中性粒细胞对软骨细胞的损伤,并通过其多向分化潜力促进软骨的修复。

OA 一直被认为是一种软骨退行性疾病,但炎症反应在其发病机制中起着至关重要的作用,由炎症激活的先天性免疫受体 (也称为危险信号) 引发软骨细胞变性,BMSCs 可通过 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLRs) 发挥其大部分功能,TLRs 是由 2 个结构域组成的 I 型跨膜糖蛋白,其一是富含亮氨酸重复序列 (leucine-rich repeat, LRP) 的结构域,用于识别病原体相关的分子形式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs); 其二是 Toll/IL-1 受体 (Toll/IL-1 receptor, TIR) 结构域,它激活的适配分子包括髓系分化初级反应、TIR 结构域受体相关蛋白、TRIF 相关适配分子和含有 TIR 结构域的蛋白诱导干扰素  $\beta$ <sup>[40]</sup>。哺乳动物细胞质膜上的 TLRs 主要是 TLR4 (主要适应于识别 LPS 和跨质膜并转发 LPS 信号),它可以检测微生物细胞表面成分,TLR5 识别鞭毛蛋白,TLR1、2 和 6 检测细菌脂蛋白,TLR3 专门检测双链 RNA (dsRNA),TLR9 是一个未甲基化的含 CpG 的 ss-DNA 的受体,TLR13 能识别细菌核糖体 RNA,OA 患者中,TLR4 与 BMSCs 与其外泌体的作用机制及其信号通路是研究的热点<sup>[41]</sup>。

在 BMSCs 成骨、成脂和成软骨诱导下,TLR4 的表达增加,TLR4 的应力诱导配体 (FnIII-1c) 在分化早期促进成骨,TLR4 基因敲除抑制了成骨和部分软骨生成,并促进了脂肪生成,而在 MSCs 向成骨细胞分化的早期,脂多糖刺激下 TLR4 的表达显著增加,然后逐渐下降,但脂多糖可导致成骨细胞 TLR2 和 TLR4 表达下调,而内毒素负面调节 TLR4 的表达,从而影响 BMSCs 成骨、成脂和成软骨的分化<sup>[41-42]</sup>。脂多糖结合蛋白 (Lipopolysaccharide binding protein, LBP) 和 CD14 促进了内毒素向 TLR4/MD2 复合体的转移,内毒素向分子复合体的转变是激活免疫系统所必须的,而 TLR4 受体复合体的异质性随着 TLR4 的激活而变化<sup>[41,43]</sup>。TGF- $\beta$ <sub>1</sub> 可调节免疫系统,而脂多糖诱导的 BMSCs 中可增加胶原沉积,进而诱导 BMSCs 中纤维连接蛋白的沉积增加,这与 TGF- $\beta$ <sub>1</sub> 水平的降低有关<sup>[20,26,41]</sup>。因此,作用于配体的时间、配体的类型、分化阶段、TLR 刺激途径 (内源性或外源性)、配体的浓度、细胞的类型和种类都会影响 BMSCs 的分化潜能,甚至对 OA 内在机制的免疫调节也产生重要作用。

### 3 小结与展望

OA 的发病机制不仅涉及软骨损伤和力线改变,还与免疫及炎症反应方面有着密切关系。BMSCs 在免疫及炎症反应调节和组织再生方面具有潜力,根据 OA 的发病机制,结合 BMSCs 的免疫及炎症反应调节作用,可以提前解决免疫和炎症因素对 OA 的影响,并联合最新的靶点治疗,作为治疗和预防早中期 OA 的有效方式,对于中期 OA,可以依靠 BMSCs 的修复能力来治疗损伤的软骨。然而,无论采用何种方式,利用 BMSCs 治疗 OA 的方法仍不够成熟,还需要进一步探索和研究 BMSCs 在防治 OA 方面的机制,以提供更精准、安全和有效的治疗方案。下一步展望应着重进一步研究 OA 的发病机制和诱因,以更全面地了解 OA 的病理过程和影响因素。深入研究 BMSCs 在免疫及炎症反应调节和组织再生方面的作用机制,以提高其在 OA 治疗中的效果和安全性。探索和开发更多的靶点治疗方法,结合 BMSCs 的免疫及炎症反应调节作用,以提供更多个性化的治疗选择。进一步优化和改进利用 BMSCs 治疗 OA 的方法,以提高治疗效果和预防并发症的发生。加强临床实践和研究的结合,开展大规模的临床试验,以验证 BMSCs 治疗 OA 的安全性和有效性;推动 BMSCs 治疗 OA 的临床应用,为患者提供更为精准、安全和有效的治疗方案。

#### 参考文献

[1] Robinson W, Lepus C, Wang Q, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(10): 580-592. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.136.

[2] Zou K, Wong J, Abdullah N, et al. Examination of overall treatment effect and the proportion attributable to contextual effect in osteoarthritis: Meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(11): 1964-1970. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208387.

[3] Liang X, Ding Y, Zhang Y, et al. Paracrine mechanisms of mesenchymal stem cell-based therapy: Current status and perspectives [J]. *Cell Transplant*, 2014, 23(9): 1045-1059. DOI: 10.3727/096368913X667709.

[4] 李艳君,唐艳红,陈元秀,等. TBX18 腺病毒使成鼠骨髓间充质干细胞分化为心肌样细胞的研究 [J]. *疑难病杂志*, 2019, 18(1): 5. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.01.017.

[5] 季健坤,李克文,赵宏涛,等. 骨髓间充质干细胞对膝关节炎大鼠软骨损伤及 KDM6A/SOX9 信号通路的影响 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022, 28(4): 486-492. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2022.04.004.

[6] Daghestani H, Pieper C, Kraus V. Soluble macrophage biomarkers indicate inflammatory phenotypes in patients with knee osteoarthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(4): 956-965. DOI: 10.1002/art.39006.

[7] Boutillier A, Elsawa S. Macrophage polarization states in the tumor microenvironment [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6995. DOI: 10.3390/ijms22136995.

[8] Schuler G, Fall N, Harley J, et al. Monocyte microrna expression in active systemic juvenile idiopathic arthritis implicates MicroRNA-125a-5p in polarized monocyte phenotypes [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(9): 2300-2313. DOI: 10.1002/art.39694.

[9] Théry C, Witwer K, Aikawa E, et al. Minimal information for studies

of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): A position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines [J]. *J Extracell Vesicles*, 2018, 7(1): 1535750. DOI: 10.1080/20013078.2018.1535750.

[10] Zhang J, Rong Y, Luo C, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes prevent osteoarthritis by regulating synovial macrophage polarization [J]. *Aging Albany NY*, 2020, 12(24): 25138-25152. DOI: 10.18632/aging.104110.

[11] He X, Dong Z, Cao Y, et al. MSC-derived exosome promotes M2 polarization and enhances cutaneous wound healing [J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019: 7132708. DOI: 10.1155/2019/7132708.

[12] Li K, Yan G, Huang H, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of the extracellular vesicles derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells on osteoarthritis via M2 macrophages [J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 38. DOI: 10.1186/s12951-021-01236-1.

[13] 曾晓霜,周建林,彭昊. CD4<sup>+</sup>与 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞在骨关节炎中作用的研究进展 [J]. *中国医药*, 2023, 18(8): 1277-1280. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2023.08.034.

[14] 余静,许力. 间充质干细胞外泌体作用及机制的研究进展 [J]. *中国临床新医学*, 2022, 15(8): 769-772. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2022.08.22.

[15] Raphael I, Nalawade S, Eagar TN, et al. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases [J]. *Cytokine*, 2015, 74(1): 5-17. DOI: 10.1016/j.cyt.2014.09.011.

[16] Ozeki N, Muneta T, Koga H, et al. Not single but periodic injections of synovial mesenchymal stem cells maintain viable cells in knees and inhibit osteoarthritis progression in rats [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(6): 1061-1070. DOI: 10.1016/j.joca.2015.12.018.

[17] Ogawa Y, Morikawa S, Okano H, et al. MHC-compatible bone marrow stromal/stem cells trigger fibrosis by activating host T cells in a scleroderma mouse model [J]. *Elife*, 2016, 5: e09394. DOI: 10.7554/eLife.09394.

[18] Behm C, Blufstein A, Gahn J, et al. Cytokines differently define the immunomodulation of mesenchymal stem cells from the periodontal ligament [J]. *Cells*, 2020, 9(5): 1222. DOI: 10.3390/cells9051222.

[19] Liu Y, Zhang Y, Zheng X, et al. Gene silencing of indoleamine 2,3-dioxygenase 2 in melanoma cells induces apoptosis through the suppression of NAD<sup>+</sup> and inhibits in vivo tumor growth [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22): 32329-32340. DOI: 10.18632/oncotarget.8617.

[20] 周绍兰. 脱落乳牙髓干细胞在神经系统疾病的应用及研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(3): 324-327. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.03.020.

[21] Ma S, Chen X, Wang L, et al. Repairing effects of ICAM-1-expressing mesenchymal stem cells in mice with autoimmune thyroiditis [J]. *Experimental and therapeutic medicine*, 2017, 13(4): 1295-1302. DOI: 10.3892/etm.2017.4131.

[22] Ochiai K, Yamaoka M, Swaminathan A, et al. Chromatin protein PC4 orchestrates B Cell differentiation by collaborating with IKAROS and IRF4 [J]. *Cell Rep*, 2020, 33(12): 108517. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108517.

[23] Chen X, Cai C, Xu D, et al. Human Mesenchymal stem cell-treated

- regulatory CD23<sup>+</sup> CD43<sup>+</sup> B cells alleviate intestinal inflammation [J]. *Theranostics*, 2019, 9 ( 16 ): 4633-4647. DOI: 10. 7150/ thno. 32260.
- [24] Rafei M, Hsieh J, Fortier S, et al. Mesenchymal stromal cell-derived CCL2 suppresses plasma cell immunoglobulin production via STAT3 inactivation and PAX5 induction [J]. *Blood*, 2008, 112( 13 ): 4991-4998. DOI: 10. 1182/blood-2008-07-166892.
- [25] Najar M, Martel-Pelletier J, Pelletier J, et al. Mesenchymal stromal cell immunology for efficient and safe treatment of osteoarthritis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 567813. DOI: 10. 3389/fcell. 2020. 567813.
- [26] Molnar V, Pavelic E, Vrdoljak K, et al. Mesenchymal stem cell mechanisms of action and clinical effects in osteoarthritis: A narrative review [J]. *Genes ( Basel )*, 2022, 13 ( 6 ): 949. DOI: 10. 3390/ genes13060949.
- [27] Sorkin M, Huber AK, Hwang C, et al. Regulation of heterotopic ossification by monocytes in a mouse model of aberrant wound healing [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 ( 1 ): 722. DOI: 10. 1038/s41467-019-14172-4.
- [28] Galland S, Vuille J, Martin P, et al. Tumor-derived mesenchymal stem cells use distinct mechanisms to block the activity of natural killer cell subsets [J]. *Cell Rep*, 2017, 20 ( 12 ): 2891-2905. DOI: 10. 1016/j. celrep. 2017. 08. 089.
- [29] Cheung J, Zahorowska B, Suranyi M, et al. CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T regulatory cells in renal transplantation [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1017683. DOI: 10. 3389/fimmu. 2022. 1017683.
- [30] Li Q, Song WJ, Ryu M, et al. TSG-6 secreted by human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells ameliorates severe acute pancreatitis via ER stress downregulation in mice [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9( 1 ): 255. DOI: 10. 1186/s13287-018-4009-8.
- [31] Thiemann S, Man JH, Chang MH, et al. Galectin-4 regulates tissue exit of specific dendritic cell populations [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290 ( 37 ): 22662-22677. DOI: 10. 1074/jbc. M115. 644799.
- [32] Maqbool M, Algraittee S, Boroojerdi M, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit the differentiation and effector functions of monocytes [J]. *Innate Immun*, 2020, 26 ( 5 ): 424-434. DOI: 10. 1177/1753425919899132.
- [33] Gavin C, Meinke S, Heldring N, et al. The complement system is essential for the phagocytosis of mesenchymal stromal cells by monocytes [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2249. DOI: 10. 3389/fimmu. 2019. 02249.
- [34] Li Y, Qiu W, Zhang L, et al. Painting factor H onto mesenchymal stem cells protects the cells from complement- and neutrophil-mediated damage [J]. *Biomaterials*, 2016, 102: 209-219. DOI: 10. 1016/j. biomaterials. 2016. 05. 055.
- [35] Lin R, Lee C, Moreno R, et al. Host non-inflammatory neutrophils mediate the engraftment of bioengineered vascular networks [J]. *Nat Biomed Eng*, 2017, 1: 0081. DOI: 10. 1038/s41551-017-0081.
- [36] Cai B, Lin D, Li Y, et al. N2-polarized neutrophils guide bone mesenchymal stem cell recruitment and initiate bone regeneration: A missing piece of the bone regeneration puzzle [J]. *Adv Sci ( Weinh )*, 2021, 8( 19 ): e2100584. DOI: 10. 1002/advs. 202100584.
- [37] Kaneva M. Neutrophil elastase and its inhibitors-overlooked players in osteoarthritis [J]. *FEBS J*, 2022, 289( 1 ): 113-116. DOI: 10. 1111/ febs. 16194.
- [38] Sanaei R, Kularathna P, Taghavi N, et al. Protease-activated receptor-2 promotes osteogenesis in skeletal mesenchymal stem cells at the expense of adipogenesis: Involvement of interleukin-6 [J]. *Bone Rep*, 2021, 15: 101113. DOI: 10. 1016/j. bonr. 2021. 101113.
- [39] Akbar M, Lu Y, Elshikha A, et al. Transplantation of adipose tissue-derived mesenchymal stem cell ( ATMSC ) expressing Alpha-1 antitrypsin reduces bone loss in ovariectomized osteoporosis mice [J]. *Hum Gene Ther*, 2017, 28 ( 2 ): 179-189. DOI: 10. 1089/hum. 2016. 069.
- [40] Merimi M, Buyl K, Daassi D, et al. Transcriptional profile of cytokines, regulatory mediators and tlr in mesenchymal stromal cells after inflammatory signaling and cell-passaging [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 ( 14 ): 7309. DOI: 10. 3390/ijms22147309.
- [41] Zhang Y, Liu J, Wang C, et al. Toll-like receptors gene polymorphisms in autoimmune disease [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 672346. DOI: 10. 3389/fimmu. 2021. 672346.
- [42] 陈景涛, 陈有, 李玉静, 等. 黄芪多糖抑制 Toll 样受体 4/核因子  $\kappa$ B p65 通路治疗大鼠膝关节关节炎 [J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27( 31 ): 5002-5008.
- [43] Yang W, Kim J, Lee M, et al. ADAM17-mediated ectodomain shedding of Toll-Like receptor 4 as a negative feedback regulation in lipopolysaccharide-activated aortic endothelial cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45( 5 ): 1851-1862. DOI: 10. 1159/000487876.

( 收稿日期: 2023 - 08 - 17 )