

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230550

· 综述 ·

## 巨噬细胞在间充质干细胞治疗骨关节炎中的作用

张文博<sup>1</sup>, 陈祖祥<sup>2</sup>, 刘镇<sup>3</sup>, 孙爱军<sup>3</sup>, 单乐天<sup>2</sup>, 赵东宝<sup>1\*</sup>

1. 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院风湿免疫科, 上海 200433

2. 浙江省骨伤研究所, 杭州 311400

3. 海军军医大学(第二军医大学)基础医学院人体解剖学教研室, 上海 200433

**[摘要]** 间充质干细胞(MSC)治疗骨关节炎是目前研究前沿与热点。研究证明,巨噬细胞在MSC治疗骨关节炎中起重要作用, MSC促进巨噬细胞向选择性活化巨噬细胞(M2表型)极化是其治疗骨关节炎的重要机制,这一机制涉及MSC分泌的一些蛋白和miRNA调控。此外, MSC旁分泌物质(如外泌体)治疗骨关节炎展现出与MSC相似的疗效和机制。本文对巨噬细胞在骨关节炎发生、发展中的作用, MSC对巨噬细胞的影响,以及巨噬细胞在MSC治疗骨关节炎中的作用与机制进行综述,为临床积极开展MSC治疗骨关节炎奠定理论基础。

**[关键词]** 巨噬细胞; 骨关节炎; 间充质干细胞; 微RNA; 外泌体

**[引用本文]** 张文博, 陈祖祥, 刘镇, 等. 巨噬细胞在间充质干细胞治疗骨关节炎中的作用[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(6): 764-769. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230550.

### Role of macrophages in mesenchymal stem cell therapy for osteoarthritis

ZHANG Wenbo<sup>1</sup>, CHEN Zuxiang<sup>2</sup>, LIU Zhen<sup>3</sup>, SUN Aijun<sup>3</sup>, SHAN Letian<sup>2</sup>, ZHAO Dongbao<sup>1\*</sup>

1. Department of Rheumatology and Immunology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Bone Trauma Research Institute of Zhejiang Province, Hangzhou 311400, Zhejiang, China

3. Department of Anatomy, College of Basic Medical Sciences, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

**[Abstract]** Mesenchymal stem cell (MSC) treatment of osteoarthritis is currently a frontier and focus of research. Studies have demonstrated that macrophages play a significant role in the treatment of osteoarthritis with MSCs. The polarization of macrophages towards the selectively activated macrophage (M2 phenotype), promoted by MSCs, is a crucial mechanism for the treatment of osteoarthritis. This mechanism involves the regulation of certain proteins and miRNAs secreted by MSCs. In addition, MSC paracrine substances (such as exosomes) show similar efficacy and mechanism to MSCs in the treatment of osteoarthritis. This article provides a comprehensive overview of the role of macrophages in the development and progression of osteoarthritis, the impact of MSCs on macrophages, as well as the role and mechanism of macrophages in the treatment of osteoarthritis with MSCs, so as to lay a theoretical foundation for the clinical applications of MSCs in the treatment of osteoarthritis.

**[Key words]** macrophage; osteoarthritis; mesenchymal stem cell; microRNA; exosome

**[Citation]** ZHANG W, CHEN Z, LIU Z, et al. Role of macrophages in mesenchymal stem cell therapy for osteoarthritis[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(6): 764-769. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230550.

骨关节炎是由多种因素引起的退行性关节病, 主要病理改变包括关节滑膜炎、关节软骨损伤、关节软骨下骨及周围骨反应、关节周围肌肉萎缩等, 这些病理改变可导致关节疼痛、关节功能下降等<sup>[1]</sup>。流行病学调查显示, 全球骨关节炎患病率为7%, 有5亿多人受其困扰<sup>[2]</sup>; 我国膝骨关节炎患

病率在60~79岁人群为38.8%<sup>[3]</sup>, 严重威胁老年人健康。深入进行骨关节炎的防治研究, 具有重要的理论和实际意义。

随着骨关节炎发病机制研究的深入, 越来越多的研究显示免疫系统在骨关节炎的发生、发展中起重要作用, 其中巨噬细胞与骨关节炎的发生、发展

[收稿日期] 2023-10-02 [接受日期] 2023-11-07

[作者简介] 张文博, 博士生. E-mail: 2521206433@qq.com

\*通信作者( Corresponding author ). Tel: 021-31161718, E-mail: dongbaozhao@163.com

密切相关<sup>[4]</sup>,是骨关节炎滑膜炎的主要驱动因素<sup>[5]</sup>,也是炎症消退的主要驱动因素<sup>[6]</sup>。巨噬细胞一般是指组织内的固有免疫细胞,又称为驻留巨噬细胞;循环血中的单核细胞在组织发生病变或损伤时进入相关组织,演变为巨噬细胞,常称为循环来源巨噬细胞,与驻留巨噬细胞一起维持组织巨噬细胞池的平衡<sup>[7-8]</sup>。可塑性是巨噬细胞的重要特性之一,正常生理状态时巨噬细胞处于静息状态,即静息态巨噬细胞(*naïve macrophage*, M0),当受某些因素的影响而发生形态变化和功能增强时称为巨噬细胞极化或活化,根据极化或活化后的功能、表型特征,巨噬细胞一般分为经典活化巨噬细胞(*classically activated macrophages*, M1; 又被称为促炎型巨噬细胞或促分解巨噬细胞)和选择性活化巨噬细胞(*alternatively activated macrophages*, M2; 又被称为抗炎型巨噬细胞或促合成、修复巨噬细胞),所以巨噬细胞可分为M0、M1和M2表型<sup>[9]</sup>。

目前骨关节炎的常见治疗方法有理疗、口服药物、关节腔内注射玻尿酸和手术等,可减轻患者症状、增加关节运动功能,但不能修复软骨损伤、阻止病程进展。细胞制剂关节腔内注射治疗骨关节炎是目前研究前沿与热点,特别是间充质干细胞(*mesenchymal stem cell*, MSC)的治疗,已进行了较深入的基础和临床研究。研究表明,MSC治疗骨关节炎具有消炎、止痛、修复关节软骨损伤、促进软骨再生、阻止或延缓病程进展、提高关节功能的作用<sup>[10]</sup>,巨噬细胞是MSC治疗骨关节炎的重要作用环节,MSC促进巨噬细胞向M2极化是MSC治疗的重要机制<sup>[11]</sup>,但目前MSC治疗骨关节炎时对巨噬细胞的影响及机制尚处于探索阶段。为深入探讨MSC治疗骨关节炎机制,本文综述分析巨噬细胞在MSC治疗骨关节炎中的作用。

## 1 巨噬细胞在骨关节炎发生、发展中的作用

关节滑膜主要分为内膜和内膜下层,其中面向关节腔的内膜由2~3层巨噬细胞和成纤维细胞构成<sup>[12]</sup>,在健康关节中成纤维细胞约占55%、巨噬细胞约占25%,巨噬细胞通过吞噬作用(即清除异物、碎片和凋亡细胞)、分泌滑膜液生长因子、趋化因子和细胞因子,维持滑膜内稳态、促进软骨细胞祖细胞最终分化<sup>[5]</sup>。滑膜巨噬细胞也可以沿

着滑膜衬里的边缘排列,形成一个动态膜样结构,为关节内结构提供紧密连接介导的保护屏障<sup>[13]</sup>。有实验发现,骨关节炎的发生和发展与滑膜巨噬细胞的数量、位置及与间充质祖细胞(*mesenchymal progenitor cell*, MPC)时空关系有关。O'Brien等<sup>[14]</sup>在对正常人、骨关节炎前期和临床诊断骨关节炎患者滑膜MPC和巨噬细胞的计数和定位的研究中发现,在正常滑膜组织中存在MPC和巨噬细胞单阳性细胞群,但这些MPC或巨噬细胞大多数具有MPC和巨噬细胞双重特性,且个体之间的异质性较低;骨关节炎前期的滑膜中巨噬细胞数量比正常滑膜少,但双阳性细胞比例与正常滑膜类似;骨关节炎滑膜中MPC和巨噬细胞数量增多,且巨噬细胞和MPC的数量随疾病严重程度的增加而增加,但MPC和巨噬细胞群体在空间上分布不同;这种时空关系对骨关节炎进展的影响机制尚不得而知。可见,维持滑膜巨噬细胞、MPC的数量、时空关系的稳定是关节健康的重要因素。

在骨关节炎早期,巨噬细胞是滑膜的主要细胞类型(约占50%),随着疾病进展,成纤维细胞往往占主导地位(约占70%),在终末期滑膜细胞被纤维组织取代<sup>[5,15]</sup>。临床研究发现,76%膝骨关节炎滑膜样本中有大量活化的巨噬细胞浸润,其浸润程度及巨噬细胞类型变化与膝关节疼痛的严重程度及关节间隙的狭窄程度密切相关,其中CD163巨噬细胞和CD14巨噬细胞与关节狭窄程度相关,CD14巨噬细胞与患者疼痛密切相关<sup>[4,5,12]</sup>。Bondeson等<sup>[16]</sup>在体外实验和动物模型中发现,选择性地清除巨噬细胞后TNF- $\alpha$ 、IL-1炎症因子和基质金属蛋白酶(*matrix metalloproteinase*, MMP)的自发产生几乎被完全抑制,而在去除T细胞的模型中则没有明显变化,这为巨噬细胞参与膝骨关节炎发病机制提供了直接证据,可见巨噬细胞与骨关节炎的发生、发展密切相关。

巨噬细胞表型的转变可能在决定骨关节炎发生、发展中发挥关键作用。Liu等<sup>[17]</sup>采用逆转录qPCR检测80例膝骨关节炎患者和80例健康人滑膜液发现,膝骨关节炎患者滑膜液中M1含量明显高于M2、M1/M2比例失衡、膝骨关节炎严重程度与M1/M2比例失衡程度正相关。Zhang等<sup>[18]</sup>在小鼠骨关节炎模型中发现,诱导滑膜巨噬细胞向M1极化会加重关节软骨退化和骨赘形成等骨关节炎症

状,而M2分化会减轻骨关节炎症状。

综上所述,巨噬细胞是骨关节炎发生、发展的主要因素;巨噬细胞极化状态与骨关节炎病程进展正相关、M2分化可减轻骨关节炎症状、巨噬细胞耗竭是骨关节炎进展的主要原因。另外,目前正在进行的组学研究侧重于确定巨噬细胞介导的关节炎消退的关键驱动因素和有效修复关节软骨损伤所需的驱动因素<sup>[19]</sup>,这提示了直接应用M2关节腔内注射治疗骨关节炎的可能性。目前尚无M2关节腔内注射治疗骨关节炎体内研究的报道,但我们认为值得尝试。

## 2 MSC对巨噬细胞的影响

随着干细胞在治疗炎症、损伤和免疫性疾病中的广泛深入研究,干细胞对巨噬细胞的影响也逐渐引起关注,特别是MSC及其衍生产品对巨噬细胞的影响已有较多的探讨。

MSC培养基上清液培养巨噬细胞和MSC与巨噬细胞体外联合培养是研究MSC对巨噬细胞影响的常用技术。廖威等<sup>[20]</sup>应用人脐带间充质干细胞(human umbilical cord mesenchymal stem cell, hUC-MSC)培养基上清液培养巨噬细胞株RAW264.7,发现该上清液提高了CD206的表达,促进了RAW264.7向M2转化。陈柄全等<sup>[21]</sup>利用hUC-MSC与小鼠骨髓巨噬细胞直接和间接(Transwell膜分隔)培养模型研究MSC对巨噬细胞的影响,发现共培养巨噬细胞触角伸长,向呈长索状的M2形态转变,M2百分比显著增加,培养基上清中促炎症细胞因子IL-6、IL-1 $\beta$ 水平显著减少,抑炎症细胞因子IL-10水平显著增加,并发现该改变与培养时间有关。该研究结果提示,提高MSC在体内的存活时间是提高MSC治疗骨关节炎临床疗效的可能方法。但亦有研究报道,MSC促进巨噬细胞向M2分化有剂量依赖性<sup>[11]</sup>。

MSC的旁分泌效应治疗疾病的机制越来越受到重视,MSC分泌组对巨噬细胞的影响是近年来研究的热点。Li等<sup>[22]</sup>将小鼠源性巨噬细胞与标记的人脐带间充质干细胞外囊泡(human umbilical cord mesenchymal stem cell-extracellular vesicle, hUC-MSC-EV)共培养24 h后发现,hUC-MSC-EV被巨噬细胞完全吞噬,致使M2标志物精氨酸酶1(arginase 1, Arg1)和CD206 mRNA表达上

调、M1标志物诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和CD86 mRNA表达明显下调;巨噬细胞产生的抗炎相关因子IL-10表达水平升高,促炎相关因子IL-1和IL-6的表达水平显著降低,且具有剂量依赖性;其机制可能是通过传递关键蛋白和调控miRNA介导的PI3K-Akt信号通路促进了M2极化。Woo等<sup>[23]</sup>为了验证人脂肪干细胞外囊泡(human adipose-derived stem cells-extracellular vesicle, hASC-EV)对巨噬细胞的作用,在培养的RAW264.7巨噬细胞中加入脂多糖和hASC-EV,发现hASC-EV抑制脂多糖诱导的COX-2、IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 的mRNA表达,M1标志物(iNOS和IL-1 $\beta$ )显著降低,M2标志物(Arg1)升高。表明不同来源的间充质干细胞外囊泡(mesenchymal stem cell-extracellular vesicle, MSC-EV)均具有促进巨噬细胞向M2分化的能力。外泌体(exosome, Exo)是细胞外囊泡的主要组成类型。Zhang等<sup>[24]</sup>利用大鼠骨髓MSC-Exo处理RAW264.7巨噬细胞24 h后,免疫荧光显示M1的比例显著降低、M2的比例升高;流式细胞术实验显示,CD11c<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>(M1)比例明显降低,CD206<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>(M2)比例升高;ELISA检测促炎细胞因子IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平显著降低,抗炎细胞因子IL-10水平升高,表明MSC-Exo在体外促进巨噬细胞从M1向M2的表型转化。Li等<sup>[25]</sup>用hUC-MSC-Exo处理M0和M1 48 h后,抗炎因子IL-10和Arg1的表达水平升高,促炎因子IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 的表达水平显著降低,CD163阳性细胞(M2)数量明显增加,CD86阳性细胞(M1)数量明显减少。但刘文涛等<sup>[26]</sup>报道MSC-Exo与巨噬细胞共培养后,巨噬细胞iNOS、IL-6 mRNA水平显著增加,CD206 mRNA水平降低,巨噬细胞向M1极化。这种相反的结果可能与外泌体和巨噬细胞共培养的时间有关。

目前认为,MSC及其分泌组具有抑制炎症M1激活、促进抗炎M2表型转化的作用,这为MSC治疗骨关节炎提供了重要理论基础<sup>[27]</sup>,但体外培养MSC及巨噬细胞的来源、数量、培养时间以及培养方式的不同对结果的影响尚缺乏深入的研究。该部分的系统研究将有助于正确、深入地认识MSC对巨噬细胞的影响。



### 3 巨噬细胞在 MSC 治疗骨关节炎中的作用

近年来有较多的研究探讨巨噬细胞在 MSC 治疗骨关节炎中的作用。Topoluk 等<sup>[28]</sup>应用人羊膜 MSC 干预 IV 级膝骨关节炎患者膝关节滑膜组织与软骨组织共培养模型发现,人羊膜 MSC 可使骨关节炎滑膜 M2 的占比上升,促进了促炎和分解代谢的 M1 向抗炎、促进修复的 M2 转化,有效地保护了骨关节炎软骨细胞活力和防止软骨组织降解。Li 等<sup>[11]</sup>将人牙髓间充质干细胞 (human dental pulp stem cell, hDPSC) 与用膝骨关节炎患者关节液和巨噬细胞集落刺激因子联合诱导的人外周血单个核细胞获得的人骨关节炎巨噬细胞联合培养的体外模型上发现, hDPSC 可使表达 CD11b、CD86 的炎性巨噬细胞 (M1) 数量减少,表达 CD206 的抗炎巨噬细胞 (M2) 增加;抑制骨关节炎巨噬细胞分泌炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ ,促进抗炎因子 IL-10 分泌。Lin 等<sup>[29]</sup>模仿骨关节炎炎症微环境,应用炎症因子预处理 MSC,与巨噬细胞联合培养发现,预处理 MSC 可提高抗炎 M2 标志物 (Arg1 和 CD206) 的表达,降低炎症 M1 标志物 (TNF- $\alpha$ /IL-1Ra) 的表达,并发现前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 水平的增加与 Arg1 的高表达有关。

关于 MSC 分泌组治疗骨关节炎的研究,Zhang 等<sup>[24]</sup>在骨髓间充质干细胞外泌体 (bone marrow mesenchymal stem cell-exosome, BMSC-Exo) 关节腔内注射治疗大鼠骨关节炎的研究中发现, BMSC-Exo 减少滑膜巨噬细胞浸润、抑制 M1 生成、促进 M2 转化;滑膜液中促炎细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的表达水平降低,抗炎细胞因子 IL-10 的表达水平升高;病理结果表明 BMSC-Exo 抑制了软骨降解和骨赘形成,延缓了大鼠骨关节炎进展,认为骨髓 MSC-Exo 可能通过促进滑膜巨噬细胞从 M1 到 M2 的表型转化来缓解骨关节炎病理改变。Woo 等<sup>[23]</sup>研究发现, hASC-EV 能抑制碘乙酸单钠大鼠和内侧半月板切除小鼠模型 M1 向滑膜浸润、降低滑膜中促炎细胞因子 IL-1 $\beta$  的表达、降低软骨基质降解蛋白 MMP-13 的表达,防止软骨基质的侵蚀,减缓骨关节炎进展;并通过 hASC-EV 与 RAW264.7 共培养,证明了 hASC-EV 促进 M1 向 M2 转化的能力。Li 等<sup>[22]</sup>将 hUC-MSC-EV 注入前交叉韧带横断骨关节炎大鼠模型的关节腔内发

现, hUC-MSC-EV 治疗增加了滑膜组织中 Arg1 和 CD206 的表达,促进了滑膜 M2 的浸润;与富含血小板的血浆 (platelet rich plasma, PRP) 治疗组相比, hUC-MSC-EV 治疗组软骨组织蛋白多糖产出更多、MMP-13 阳性软骨细胞的比例显著降低、软骨表面更光滑完整,表明 hUC-MSC-EV 通过诱导 M2 极化有效抑制骨关节炎滑膜炎,并防止软骨降解、损伤,延缓骨关节炎的病程。这些实验研究结果说明,巨噬细胞及 M2 极化在 MSC-EV 治疗骨关节炎中起重要作用。

MSC 促进 M1 向 M2 转化的机制,目前主要认为与 MSC 合成分泌的一些蛋白和 miRNA 的调控相关。涉及的蛋白主要有肿瘤坏死因子  $\alpha$  刺激基因 6 (tumor necrosis factor  $\alpha$  stimulated gene 6, TSG-6)、PGE2 和吲哚胺 2,3-双加氧酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)。TSG-6 是一种具有显著抗炎特性的蛋白,一般认为由 MSC 在炎症环境下分泌,促进 M1 向 M2 转化,该作用会在 TSG-6 基因沉默时降低,在 TSG-6 基因被敲除而阻断<sup>[30-32]</sup>。PGE2 由 MSC 合成分泌,具有促进 M1 向 M2 转化的作用,PGE2 抑制剂可阻断 M2 的转化<sup>[33-35]</sup>。MSC 可通过分泌 IDO 驱动 M2 极化<sup>[36]</sup>。MSC 旁分泌的 has-miRNA-122-5p、has-miRNA-148a-3p、has-miRNA-486-5p、has-miRNA-let-7a-5p、has-miRNA-100-5p 等通过激活 PI3K-Akt 信号通路,促进 M2 极化<sup>[22]</sup>。

以上研究表明,巨噬细胞在 MSC 治疗骨关节炎中的作用越来越受重视,M2 的极化是 MSC 治疗骨关节炎的重要机制,但 MSC 促进 M2 极化的机制目前仅进行了有限的探讨,尚处于探索阶段。对该机制的深入了解将有助于提高 MSC 治疗骨关节炎的了解。

### 4 小结与展望

巨噬细胞是 MSC 治疗骨关节炎的重要作用环节, MSC 促进巨噬细胞向 M2 极化是 MSC 治疗骨关节炎的重要机制, MSC 分泌的一些蛋白和 miRNA 调控能促进巨噬细胞向 M2 极化, MSC 分泌组治疗骨关节炎与 MSC 有相似的治疗效果和作用机制,这为临床积极开展 MSC 治疗骨关节炎奠定了理论基础。仍有较多问题亟待进一步研究:

(1) MSC 治疗骨关节炎除巨噬细胞途径外,是否还有其他途径?如 MSC 与关节软骨直接作用等;

(2) MSC 除其分泌的蛋白及 miRNA 调控能促进 M2 极化外,是否还有其他作用方式?如细胞间直接接触等;(3)如何提高 MSC 治疗骨关节炎的效果?如增强 MSC 某些方面功能,与干细胞分泌成分、PRP、透明质酸等联合应用,改变 MSC 的递送系统等;(4) M2 是否可以用作治疗骨关节炎的药物?以上这些问题有待进一步探讨,相信随着研究的不断深入,治疗骨关节炎的方法会更加理想。

### [参考文献]

- [1] 中华医学会运动医疗分会,中国医师协会骨科医师分会运动医学学组,中国医师协会骨科医师分会关节镜学组.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. DOI: 10.12037/YXQY.2021.07-07.
- [2] HUNTER D J, MARCH L, CHEW M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: a Lancet Commission[J]. *Lancet*, 2020, 396(10264): 1711-1712. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)32230-3.
- [3] 帖小佳,郑如庚,赵梦,等.中国中老年人膝关节骨关节炎患病率的Meta分析[J].中国组织工程研究,2018,22(4):650-656.
- [4] ROBINSON W H, LEPUS C M, 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.
- [5] MANFERDINI C, PAOLELLA F, GABUSI E, et al. From osteoarthritic synovium to synovial-derived cells characterization: synovial macrophages are key effector cells[J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18: 83. DOI: 10.1186/s13075-016-0983-4.
- [6] EVERETT J B, MENARIM B C, BARRETT S H, et al. Intra-articular bone marrow mononuclear cell therapy improves lameness from naturally occurring equine osteoarthritis[J]. *Front Vet Sci*, 2023, 10: 1256284. DOI: 10.3389/fvets.2023.1256284.
- [7] LOUWE P A, BADIOLA GOMEZ L, WEBSTER H, et al. Recruited macrophages that colonize the post-inflammatory peritoneal niche convert into functionally divergent resident cells[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1770. DOI: 10.1038/s41467-021-21778-0.
- [8] BEVAN L, LIM Z W, VENKATESH B, et al. Specific macrophage populations promote both cardiac scar deposition and subsequent resolution in adult zebrafish[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(7): 1357-1371. DOI: 10.1093/cvr/cvz221.
- [9] LI Y, ZHOU Y, WANG Y, et al. Synovial macrophages in cartilage destruction and regeneration-lessons learnt from osteoarthritis and synovial chondromatosis[J]. *Biomed Mater*, 2021, 17(1): 012001. DOI: 10.1088/1748-605X/ac3d74.
- [10] BASTOS R, MATHIAS M, ANDRADE R, et al. Intra-articular injection of culture-expanded mesenchymal stem cells with or without addition of platelet-rich plasma is effective in decreasing pain and symptoms in knee osteoarthritis: a controlled, double-blind clinical trial[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2020, 28(6): 1989-1999. DOI: 10.1007/s00167-019-05732-8.
- [11] LI P L, WANG Y X, ZHAO Z D, et al. Clinical-grade human dental pulp stem cells suppressed the activation of osteoarthritic macrophages and attenuated cartilaginous damage in a rabbit osteoarthritis model[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 260. DOI: 10.1186/s13287-021-02353-2.
- [12] 徐以明,薛松,桑伟林,等.巨噬细胞极化在骨关节炎中的作用[J].中国骨与关节杂志,2020,9(9):689-694. DOI: 10.3969/j.issn.2095-252X.2020.09.010.
- [13] CULEMANN S, GRÜNEBOOM A, NICOLÁS-ÁVILA J Á, et al. Locally renewing resident synovial macrophages provide a protective barrier for the joint[J]. *Nature*, 2019, 572(7771): 670-675. DOI: 10.1038/s41586-019-1471-1.
- [14] O'BRIEN K, TAILOR P, LEONARD C, et al. Enumeration and localization of mesenchymal progenitor cells and macrophages in synovium from normal individuals and patients with pre-osteoarthritis or clinically diagnosed osteoarthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(4): 774. DOI: 10.3390/ijms18040774.
- [15] SMEETS T J, BARG E C, KRAAN M C, et al. Analysis of the cell infiltrate and expression of proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases in arthroscopic synovial biopsies: comparison with synovial samples from patients with end stage, destructive rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62(7): 635-638. DOI: 10.1136/ard.62.7.635.
- [16] BONDESON J, WAINWRIGHT S D, LAUDER S, et al. The role of synovial macrophages and macrophage-produced cytokines in driving aggrecanases, matrix metalloproteinases, and other destructive and inflammatory responses in osteoarthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2006, 8(6): R187. DOI: 10.1186/ar2099.
- [17] LIU B, ZHANG M, ZHAO J, et al. Imbalance of M1/M2 macrophages is linked to severity level of knee osteoarthritis[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(6):5009-2014. DOI: 10.3892/etm.2018.6852.
- [18] ZHANG H, LIN C, ZENG C, et al. Synovial macrophage M1 polarisation exacerbates experimental osteoarthritis partially through R-spondin-2[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(10): 1524-1534. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213450.

- [19] MENARIM B C, MACLEOD J N, DAHLGREN L A. Bone marrow mononuclear cells for joint therapy: the role of macrophages in inflammation resolution and tissue repair[J]. *World J Stem Cells*, 2021, 13(7): 825-840. DOI: 10.4252/wjsc.v13.i7.825.
- [20] 廖威, 张昌林, 李田. 人脐带间充质干细胞培养上清对M1型巨噬细胞的影响及作用机制[J]. *新医学*, 2021, 52(2): 109-115. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2021.02.007.
- [21] 陈柄全, 彭漪, 肖轶, 等. 人脐带间充质干细胞对小鼠骨髓巨噬细胞M2亚型的转化作用[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(25): 3987-3992. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.1778.
- [22] 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.
- [23] WOO C H, KIM H K, JUNG G Y, et al. Small extracellular vesicles from human adipose-derived stem cells attenuate cartilage degeneration[J]. *J Extracell Vesicles*, 2020, 9(1): 1735249. DOI: 10.1080/20013078.2020.1735249.
- [24] 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.
- [25] LI P, LV S, JIANG W, et al. Exosomes derived from umbilical cord mesenchymal stem cells protect cartilage and regulate the polarization of macrophages in osteoarthritis[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(18): 976. DOI: 10.21037/atm-22-3912.
- [26] 刘文涛, 王新月, 杨毅, 等. 骨髓间充质干细胞来源的外泌体诱导巨噬细胞向M1型极化[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2022, 31(3): 232-238. DOI: 10.16705/j.cnki.1004-1850.2022.03.002.
- [27] HARRELL C R, MARKOVIC B S, FELLAUM C, et al. Mesenchymal stem cell-based therapy of osteoarthritis: current knowledge and future perspectives[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 2318-2326. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.11.099.
- [28] TOPOLUK N, STECKBECK K, SIATKOWSKI S, et al. Amniotic mesenchymal stem cells mitigate osteoarthritis progression in a synovial macrophage-mediated in vitro explant coculture model[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2018, 12(4): 1097-1110. DOI: 10.1002/term.2610.
- [29] LIN T, PAJARINEN J, NABESHIMA A, et al. Preconditioning of murine mesenchymal stem cells synergistically enhanced immunomodulation and osteogenesis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 277. DOI: 10.1186/s13287-017-0730-z.
- [30] LIU Y, ZENG R, WANG Y, et al. Mesenchymal stem cells enhance microglia M2 polarization and attenuate neuroinflammation through TSG-6[J]. *Brain Res*, 2019, 1724: 146422. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.146422.
- [31] SONG W J, LI Q, RYU M O, et al. TSG-6 released from intraperitoneally injected canine adipose tissue-derived mesenchymal stem cells ameliorate inflammatory bowel disease by inducing M2 macrophage switch in mice[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 91. DOI: 10.1186/s13287-018-0841-1.
- [32] SONG W J, LI Q, RYU M O, et al. TSG-6 secreted by human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells ameliorates DSS-induced colitis by inducing M2 macrophage polarization in mice[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5187. DOI: 10.1038/s41598-017-04766-7.
- [33] NÉMETH K, LEELAHAVANICHKUL A, YUEN P S, et al. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E<sub>2</sub>-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production[J]. *Nat Med*, 2009, 15(1): 42-49. DOI: 10.1038/nm.1905.
- [34] 孙瑶, 吕海金, 易小猛, 等. 间充质干细胞通过诱导M2型巨噬细胞治疗急性肺损伤[J]. *中山大学学报(医学版)*, 2019, 40(3): 393-400. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2019.0056.
- [35] MANFERDINI C, PAOLELLA F, GABUSI E, et al. Adipose stromal cells mediated switching of the pro-inflammatory profile of M1-like macrophages is facilitated by PGE<sub>2</sub>: *in vitro* evaluation[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017, 25(7): 1161-1171. DOI: 10.1016/j.joca.2017.01.011.
- [36] GE W, JIANG J, ARP J, et al. Regulatory T-cell generation and kidney allograft tolerance induced by mesenchymal stem cells associated with indoleamine 2, 3-dioxygenase expression[J]. *Transplantation*, 2010, 90(12): 1312-1320. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181fed001.