Modern Practical Medicine, May 2025, Vol.37, No.5

·论 著·

靶向敲低 Piezo1 来源外泌体促进缺氧环境下骨关节炎修复的实验研究

郑佳欣，李晓飞

【摘要】目的 探讨缺氧微环境刺激联合靶向敲低鼠源骨髓间充质干细胞（BMSCs）内 Piezo1 蛋白分泌的外泌体对骨关节炎（OA）修复的影响。**方法** 以慢病毒为媒介，将 si-Piezo1 沉默质粒转染 BMSCs，同时设置低氧环境处理 si-Piezo1+BMSCs，提取外泌体。利用甲苯胺蓝染色，RT-qPCR 和 Western blot 法检测 BMSCs 成软骨分化。通过手术方法构建 SD 大鼠的 OA 模型，并分为 si-Piezo1 组（膝关节注射 si-Piezo1 来源外泌体）、缺氧+si-Piezo1 组（膝关节注射低氧环境处理 si-Piezo1 来源外泌体）、模型组（膝关节注射等量 PBS）及对照组。采用免疫组织化学染色，苏木精-伊红（HE）染色，番红-固绿染色进行病理学评估，并根据改良 Minkin's 评分和国际骨关节炎研究学会（OARSI）评分量化检测结果。**结果** 甲苯胺蓝染色显示，缺氧+si-Piezo1 组的染色阳性细胞数明显多于 si-Piezo1 组。Western-blot 和 RT-qPCR 结果表明缺氧+si-Piezo1 组的聚集蛋白多糖（Aggrecan）和 II 型胶原蛋白（Collagen II）的表达量均高于 si-Piezo1 组（均 $P < 0.05$）。4 组改良 Minkin's 评分、OARSI 评分差异均有统计学意义（F=16.82、22.79，均 $P < 0.05$），缺氧+si-Piezo1 组修复效果均优于 si-Piezo1 组、模型组（均 $P < 0.05$）。**结论** 缺氧微环境刺激联合 si-Piezo1 转染 BMSCs 来源外泌体可以促进 OA 的修复效果。

【关键词】 骨关节炎；缺氧；机械激活离子通道；外泌体

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.05.004

【中图分类号】 R684.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2025)05-0456-06

Experimental study on targeted knockdown of Piezo1-derived exosomes to promote osteoarthritis repair under hypoxic conditions

ZHENG Jiaxin, LI Xiaofei (Jinhua Municipal Central Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang, China)

【Abstract】Objective To investigate the therapeutic effects of hypoxic microenvironment stimulation combined with exosomes derived from Piezo1 knockdown bone marrow-derived mesenchymal stem cells (BMSCs) on osteoarthritis (OA) repair. **Methods** BMSCs were transfected with si-Piezo1 silencing plasmids via lentiviral vectors, followed by hypoxic preconditioning to harvest exosomes. Chondrogenic differentiation was evaluated by toluidine blue staining, RT-qPCR, and Western blot. The OA model was established in Sprague-Dawley (SD) rats via surgical destabilization of the medial meniscus, and divided into si-Piezo1 group (intra articular injection of si-Piezo1 exosomes), hypoxic+si-Piezo1 group (hypoxia treated si-Piezo1 exosomes), model group (PBS injection), and control group. The histopathological assessments was evaluated by immunohistochemical (IHC) staining, hematoxylin-eosin (HE) staining, and safranin O fast green staining. The outcomes was quantified by modified Mankin's scores and Osteoarthritis Research Society International (OARSI) grading. **Results** Toluidine blue staining revealed the positive cells in hypoxic+si-Piezo1 group were higher than those of si-Piezo1 group ($P < 0.05$). Western blot and RT-qPCR showed the expressions of Aggrecan and Collagen II in the hypoxic+si-Piezo1 group were higer than those of si-Piezo1 group (all $P < 0.05$). There were significant differences in the modified Minkin's score and OARSI score between the four groups (all $P < 0.05$). The hypoxic+si-Piezo1 group exhibiting superior cartilage repair compared to the si-Piezo1 and model group (all $P < 0.05$). **Conclusions** Hypoxic microenvironment stimulation combined with si-Piezo1 transfection of BMSCs derived exosomes can promote the repair effect of OA.

基金项目： 浙江省基础公益研究计划项目（LQ20H060011）；浙江省医药卫生科技计划项目（2023KY383）

作者单位： 321000 浙江省金华，金华市中心医院

通信作者： 李晓飞，Email：professorlxf@163.com

【Key words】 Osteoarthritis; Hypoxia; Mechanically activated ion channel; Exosomes
[Modern Practical Medicine,2025,37(5):456-461]

膝关节骨关节炎（knee osteoarthritis，KOA）是临床上的常见病、多发病。据统计，中国症状性 KOA 的患病率为 8.1%，而且农村地区 KOA 的患病率要高于城市地区[1]。既往研究表明，KOA 的发生和发展与膝关节特殊的微环境密切相关，膝关节内总体处于缺氧环境，软骨细胞多采用糖酵解等代谢方式，若破坏其缺氧环境，会导致细胞内氧化应激反应代谢的增加，氧自由基（reactive oxygen species，ROS）的过度表达则可能促进软骨细胞的凋亡[2-3]。虽然目前有研究已经初步探索了缺氧/富氧环境对软骨修复的作用，但是仍比较局限。研究显示，机械敏感离子通道蛋白 Piezo1 与 KOA 的发生和发展密切相关[4]。因此，本研究在缺氧环境下培养骨髓间充质干细胞（bone marrow mesenchymal stem cells，BMSCs），并利用 siRNA 质粒沉默 Piezo1 的相关表达，通过提取外泌体进行注射，观察其对 KOA 修复的影响，现报道如下。

1　材料与方法

1.1　试剂与仪器　T2600000 胰蛋白酶（Sigma-Aldrich 公司，货号：9002-07-7）；I 型胶原酶（Sigma-Aldrich 公司，货号：9001-12-1）；杜氏改良 Eagle 培养基/Ham 营养混合液 F12（北京碧云天试剂公司，货号：SLM-243-B）；胎牛血清（FBS）（Sigma-Aldrich 公司，货号：F8318）；离心柱式 RNAeasy™ Plus 总 RNA 提取试剂盒（北京碧云天试剂公司，货号：R0032）；BeyoRT™ II cDNA 第一链合成试剂盒（北京碧云天试剂公司，货号：D7168L）；Immobilon®-P PVDF 膜（Sigma-Aldrich 公司，货号：ISEQ00005）；Piezo1 蛋白、II 型胶原蛋白（Collagen II）、聚集蛋白多糖（Aggrecan）（赛默飞生物试剂公司，货号：MA5-32876、MA5-12789、MA3-16888）；外泌体提取试剂盒（华美生物试剂公司，货号：CUSABIO）；苏木精-伊红（HE）染色试剂盒（北京索莱宝生物试剂公司，货号：SLS-0090）；番红-固绿染色试剂盒（湖北百奥斯生物试剂公司，货号：BBL-0209）；4 ℃低温超速离心机（凯达公司，型号：TG16G）；化学发光成像系统（百晶生物试剂公司，型号：BG-gdsAUTO710MINI），倒置光学显微镜（基恩士公司，型号：TZX-P3000）。

1.2　实验动物和饲养条件　24 只雌性无特定病原体（specefic pathogen free，SPF）级斯泼累格-多雷（sprague-dawley，SD）大鼠购自浙江中医药大学动物实验中心，动物合格证书[SCXK（浙）2024-1098]。月龄 5.14 ～ 6.64 个月，平均（6.15±0.29）个月；体质量 372.36 ～ 409.37 g，平均（390.12±9.79）g。饲养条件：温度 20 ～ 26 ℃，相对湿度 40%～ 70%，提供 12 h 白天和 12 h 黑暗的昼夜节律。本研究获得金华市中心医院医学伦理委员会批准（2025-01-205）。

1.3　原代 BMSCs 的抽提、培养和鉴定　无菌条件下抽提 SD 大鼠的股骨骨髓组织，选取靠近股骨头一侧松质骨附近骨髓，加入预先配置的原代细胞培养基（DMEM/F12+20%FBS），置于 37 ℃，5% CO_2 培养箱中培养，注意无菌操作。采用差速培养法获得原代 BMSCs，待细胞融合率达 80%以上时进行原代培养。

BMSCs 的鉴定采用流式细胞检测方法，以 P4 代 BMSCs 为研究对象，制备细胞悬液，加入 3 种流式分选管，其中 2 个流式管加入 CD34，CD44，CD11b/c 和 CD105 抗体（1∶5 000）作为检测指标，1 管加入等量 PBS 作为阴性对照。全光谱流式细胞仪进行检测，验证细胞表型。

1.4　si-Piezo1 慢病毒 LV3 载体构建和转染率检测　si-Piezo1 载体的构建委托上海吉玛生物试剂有限公司完成。以 LV3 质粒作为慢病毒的载体，携带 si-Piezo1 沉默质粒，包裹于慢病毒中，同时负载绿色荧光蛋白（green fluorescence protein，GFP）作为荧光指示剂，利用荧光显微镜观察其转染效率。慢病毒转染率=绿色荧光细胞数/白光视野细胞数×100%，同时以未携带 si-Piezo1 沉默质粒的 LV3 载体作为阴性对照，以等量 PBS 溶液作为空白对照。

1.5　缺氧微环境的构建和细胞分组　以 si-Piezo1 质粒转染的 BMSCs 为研究对象，通过置入不同的培养箱的方法分成正常氧微环境组和缺氧微环境组。正常氧微环境组放置在普通细胞培养箱（37 ℃、5% CO_2、21% O_2），缺氧组细胞放置在乏氧细胞培养箱

（37 ℃、5% CO_2、1% O_2）中培养 24 h。

1.6 si-Piezo1 转染 BMSCs 后外泌体的提取和鉴定

1.6.1 外泌体提取 按照试剂盒要求，添加检测试剂，将离心后的上清液转移至一个新的离心管中，根据试剂盒的指示加入适量的试剂。然后进行离心步骤沉淀外泌体，离心条件根据试剂盒的要求进行设置。

1.6.2 囊泡直径检测 将样品（可能是外泌体提取物）固定在适当的载玻片或载体上对样品进行导电镀膜以增强其导电性，将样品置于 SEM 仪器上，开始观察和拍摄囊泡的图像。

1.6.3 Western blot 法检测囊泡中 CD63 和 CD9 分子的表达 利用总蛋白提取试剂盒提取总蛋白，并检测其浓度。按照说明书要求配置浓缩胶和分离胶，配置电泳系统后分离蛋白，PVDF 染膜目标蛋白阈值，封闭液处理 2 h，然后加入 CD63 和 CD9 分子一抗（1∶1 000），4 ℃孵育过夜，PBS 洗膜后孵育 HRP 二抗，孵育 30 min 后化学发光成像系统进行显影。

1.7 外泌体介导 BMSCs 的成软骨分化检测

1.7.1 甲苯胺蓝染色 收集 si-Piezo1 组和缺氧+si-Piezo1 组的外泌体，置入 BMSCs 中，培养 24 h 后，利用甲苯胺蓝染色法检测 BMSCs 的成软骨分化。

1.7.2 荧光定量 PCR（PT-qPCR）法检测 Aggrecan 和 Collagen II 的 mRNA 相对表达量 利用总 RNA 提取试剂盒提取细胞的总 RNA，利用逆转录试剂盒将总 RNA 逆转录为 cDNA，采用 20 μl 反应体系进行荧光定量 PCR 的检测。根据荧光定量试剂盒的要求，加入各试剂，然后在荧光 PCR 仪中上机检测，设置溶解曲线和循环周期，检测各样本的 CT 值，利用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法进行统计计算。Aggrecan 和 Collagen II 的引物序列见表 1。

1.7.3 Western blot 法检测 BMSCs 成软骨分化 Aggrecan 和 Collagen II 蛋白的表达量 收集缺氧+si-Piezo1 组和 si-Piezo1 组细胞，利用总蛋白提取试剂盒提取总蛋白，并检测其浓度。按照说明书要求配置浓缩胶和分离胶，配置电泳系统后分离蛋白，PVDF 染膜目标蛋白阈值，封闭液处理 2 h，然后加入 Aggrecan 和 Collagen II 蛋白一抗（1∶1 000），4 ℃孵育过夜，PBS 洗膜后孵育 HRP 二抗，孵育 30 min 后化学发光成像系统进行显影。

1.8 动物模型的构建和实验分组 利用手术切除前交叉韧带的方法构建 KOA 动物模型[5]，麻醉方案选择 3%戊巴比妥钠腹腔注射。麻醉成功后，对膝关节进行消毒、铺单，取膝正中切口，髌旁内侧入路切开膝关节，然后利用眼科手术剪切断前交叉韧带后，缝合切口，注射抗生素预防感染。

KOA 模型制备成功后进行分组，按照膝关节注射内容物的不同分成 4 组，即 si-Piezo1 组、缺氧+si-Piezo1 组、模型组和对照组，每组各 6 只。si-Piezo1 组大鼠膝关节注射正常氧环境培养下 si-Piezo1 修饰 BMSC 来源的外泌体，1 ml/次，3 次/周；缺氧+si-Piezo1 组大鼠膝关节注射缺氧环境培养下 si-Piezo1 修饰 BMSC 来源的外泌体，1 ml/次，3 次/周；模型组给予等量 PBS 溶液；对照组不作任何处理。干预 4 周后处死大鼠，收集膝关节样本后进行检测。

1.9 HE 染色和番红-固绿染色 收集膝关节样品后，利用多聚甲醛固定，梯度酒精进行脱水处理，制备蜡块后，切片机处理。根据 HE 染色试剂和番红-固绿染色试剂进行染色，封片后光学显微镜下进行观察。利用改良 Minkin's 评分[6]评定 HE 染色的结果，利用国际骨关节炎研究学会（osteoarthtitis research society international，OARSI）评分[7]评估番红-固绿染色结果。

1.10 统计方法 利用 SPSS 23.0 软件进行统计分析，定量资料以均数±标准差表示，两组比较采用 t 检验；多组比较采用方差分析和 q 检验。$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

表 1 Piezo1、Aggrecan 和 Collagen II 的引物序列

靶基因		序列
Aggrecan	正义链	5'-AGATTCGCCTGCGCGAGTTTGAGCCG-3'
	反义链	5'-CCATCGGCTTGCAATGTCAGTCGTCCT-3'
Collagen II	正义链	5'-CCTAATGCTGCGTGCAGATGCGTTTCAT-3'
	反义链	5'-GAGACACTTGCCGTGTGCAGCTTCTTG-3'
GAPDH	正义链	5'-GCACCGTCTTGCGCTGCTGAGAGAAC-3'
	反义链	5'-GCTGGTGTGTGGCAACGTGCAGTGGA-3'

2　结果

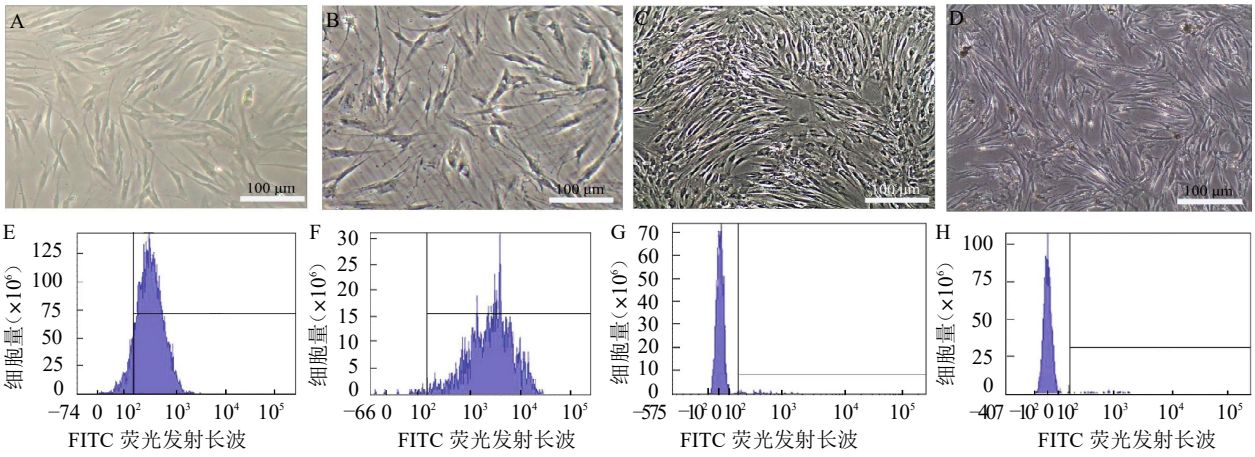
2.1　BMSCs 中 CD44 和 CD105 的表达水平　原代 BMSCs（P0）的细胞核比较大，触角较长，细胞质较少（图 1A）；P2 代 BMSCs 细胞核稍小，细胞质的分支较多（图 1B）；P4 代 BMSCs 成长梭形，细胞核明显（图 1C）；P7 代 BMSCs 细胞核较小，细胞细长（图 1D）。流式细胞仪检测结果显示，CD44 和 CD105 呈阳性表达，而 CD11b/c 和 CD34 呈阴性表达（图 1E～H），符合 BMSCs 的表达特点。

2.2　慢病毒转染 si-Piezo1 载体对 BMSCs 的影响　携带 LV3 载体的慢病毒具有较好的转染效率，LV3 载体阴性对照和 si-Piezo1 载体质粒转染效率较高，约（90.29±6.47）%，见图 2。

2.3　si-Piezo 来源外泌体 CD63、CD9 的蛋白表达水平　正常氧和缺氧微环境下均可得到 si-Piezo1 转染 BMSCs 来源的外泌体，见图 3A。粒径检测结果显示，囊泡的直径约 100 nm，符合外泌体的特征。Western blot 显示囊泡中 CD63、CD9 的表达均为阳性，见图 3B。

2.4　si-Piezo 来源外泌体对 BMSCs 成软骨分化的影响　缺氧+si-Piezo1 组的染色阳性细胞数多于 si-Piezo1 组，见图 4A。Western-blot 和 RT-qPCR 结果显示缺氧+si-Piezo1 组的 Aggrecan 和 Collagen II 的表达量均高于 si-Piezo1 组（均$P<0.05$），见图 4B～D。

2.5　si-Piezo 来源外泌体对 KOA 动物模型的影响　HE 染色结果显示，对照组软骨面光滑；模型组软骨层和软骨下层界限不清；si-Piezo1 组可见软骨下骨与软骨层界限明显，软骨层修复；缺氧+si-Piezo1 组的软骨层厚度明显增加，见图 5A。番红-固绿染色显示，对照组膝关节结构完整，软骨面光滑，软骨层番红着色较深；模型组软骨面粗糙，软骨层番红着色交浅；si-Piezo1 组可见软骨层的修复，番红着色提高；缺氧+si-Piezo1 组的软骨层较厚，着色较深，见图 5B。4 组改良 Minkin's 评分、OARSI 评分差异均有统计学意义（均$P<0.05$），缺氧+si-Piezo1 组修复效果均优于 si-Piezo1 组、模型组（均$P<0.05$），见表 2。



注：A 为 P0 代 BMSCs；B 为 P2 代 BMSCs；C 为 P4 代 BMSCs；D 为 P7 代 BMSCs；E～H 为 BMSCs 细胞表面 CD44、CD105、CD11b/c 和 CD34 的表达。BMSCs 为骨髓间充质干细胞

图 1　原代 BMSCs 的形态学和 CD44、CD105 的表达水平

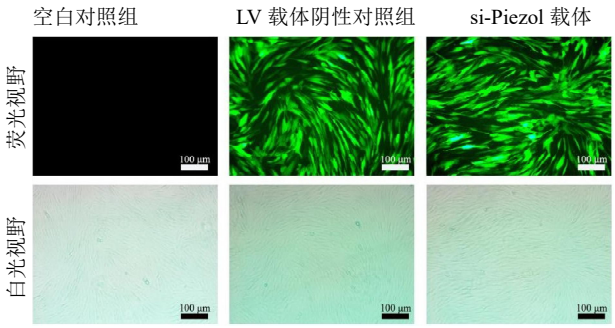
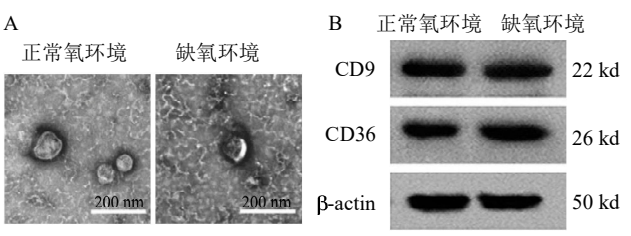
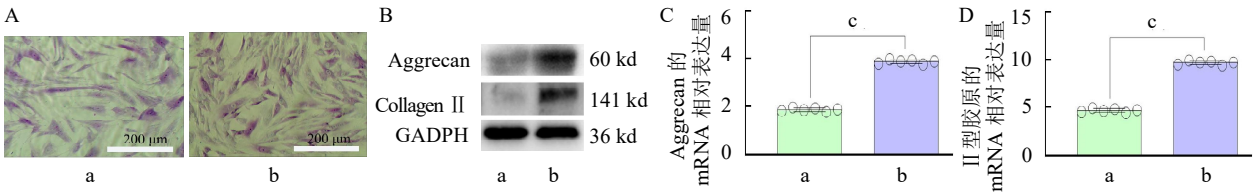


图 2　慢病毒转染效率（GFP 荧光）



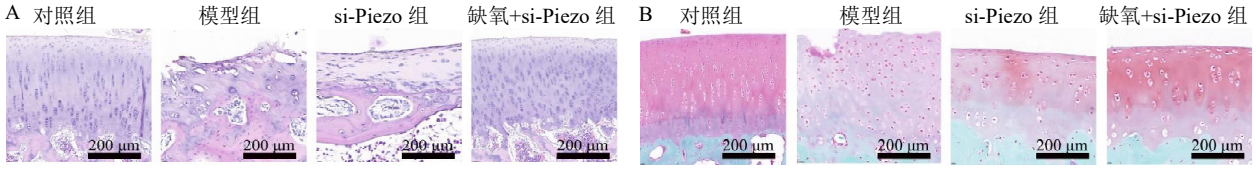
注：A 为外泌体的 SEM 结果；B 为外泌体 CD63、CD9 的表达

图 3　外泌体鉴定



注：A 为甲苯胺蓝染色结果；B 为 Western-blot 结果；C 为 Aggrecan 的 mRNA 相对表达量；D 为 II 型胶原的 mRNA 相对表达量，a 为 si-Piezol 组，b 为缺氧+si-Piezol 组，cP ＜ 0.05。BMSCs 为骨髓间充质干细胞

图 4　si-Piezo 来源外泌体对 BMSCs 成软骨分化的影响



注：A 为 HE 染色；B 为番红-固绿染色

图 5　si-Piezo 来源外泌体对骨关节炎动物模型的影响

表 2　4 组 Minkin's 评分、OARSI 评分结果　分

组别	数量	改良 Minkin's 评分	OARSI 评分
对照组	6	3.04±0.69	1.05±0.09
模型组	6	11.25±4.12	6.24±1.24
si-Piezo1 组	6	7.45±1.29[a]	3.54±0.42[b]
缺氧+si-Piezo1 组	6	4.64±0.74[ce]	2.12±0.37[df]
F 值		18.43	24.15
P 值		＜ 0.05	＜ 0.05

注：与模型组比较，aq=2.79，P ＜ 0.05；bq=3.22，P ＜ 0.05；cq=3.85，P ＜ 0.05；dq=3.07，P ＜ 0.05；与 si-Piezo1 组比较，eq=2.15，P ＜ 0.05；f q=2.08，P ＜ 0.05。

3　讨论

膝关节正常的生理功能与外在的生物力学刺激、内在的缺氧微环境密切相关。对于 KOA 患者，恢复生物应力刺激，维持关节腔内缺氧环境，对于 KOA 的治疗较为关键[8-9]。本研究以缺氧微环境联合机械激活离子通道 Piezo1 蛋白为研究切入点，利用 siRNA 质粒沉默 Piezo1 的表达，从而减轻外在应力环境的刺激；同时构建缺氧微环境，以外泌体作为信号承载的分子，进一步探究新的治疗靶点，为 KOA 的治疗和预防提供新的思路和靶点，具有一定的临床意义。

膝关节内的乏氧环境是由于血液供应相对较少以及结构特点造成的，膝关节的软骨层处于低氧血流状态[10-11]，而缺氧环境可促进软骨分化和基质合成[12]。随着学者对于微环境的重视，如何在一定程度上模仿膝关节内的缺微环境是目前研究的热点。本研究结果显示，在细胞层面，缺氧环境可以促进 BMSCs 向软骨细胞分化，促进 Aggecan 和 Collagen II 型胶原蛋白的表达；同时，动物实验进一步证明缺氧环境刺激 BMSCs 分泌的外泌体可以促进软骨层的修复，揭示缺氧微环境的重要性。分析原因，适度的缺氧可以激活干细胞的生存机制，增强其抗氧化能力，同时促进细胞增殖。这有助于干细胞在乏氧环境中顺利完成软骨细胞分化和基质合成的过程；缺氧环境可以模拟人体关节内部相对低氧的生理状态，在此条件下，干细胞会受到刺激，开始向软骨细胞特化，并促进软骨基质的分泌。

本课题组长期聚焦于 Piezo1 功能的相关研究，探究其表达与 KOA 的发生和发展的作用。前期研究结果证明，Piezo1 的过度表达可以促进软骨细胞的凋亡，通过与 ERK5 信号通路、MAPK 信号通路发挥作用，在一定程度上沉默 Piezo1 的表达，可以抑制 KOA 的进展，起到保护软骨细胞的作用[13-16]。Piezo1 蛋白是一类跨膜蛋白，属于非选择性通道蛋白，与钙离子内流密切相关，通过激活内质网应激、线粒体紊乱途径，从而发挥其生理病理功能[17]。但是，如何将基础研究机制开发为具有临床应用前景的药物或者分子，实现临床转化应用是目前研究的瓶颈所在。有研究以 BMSCs 为种子细胞，通过对靶基因进行处理后，再将 BMSCs 注射入膝关节内，从而发挥作用[18]。但是由于干细胞的局限性，临床效果治疗不明确，并且存在潜在的致瘤性问题，进一步限制干细胞在临床的应用。

外泌体是一种细胞分泌的小囊泡，其结构特点

与携带遗传信息有着密切相关性[19]。本研究以外泌体作为载体，结果显示，缺氧+si-Piezo1 质粒处理后的外泌体可以促进 BMSCs 向软骨细胞分化，并且 Aggrecan 和 Collagen II 的表达量明显升高；HE 染色和番红固绿染色同样显示，膝关节注射外泌体后，膝关节的软骨层较厚，这可能是由于软骨基质分泌的密切相关。此外，缺氧+si-Piezo1 质粒处理后的外泌体还促进软骨层-软骨下层的修复，分析原因，可能是促进 BMSCs 向软骨分化的作用。

综上所述，基于外泌体天然纳米载体的优势，通过理化微环境双重调控策略（缺氧预处理+基因编辑供体细胞），成功获得具有软骨靶向特性的工程化外泌体，可模拟“人工细胞间通讯网络”，为无细胞治疗策略在骨关节炎中的转化提供新范式。但是本研究也存在一定的缺点，比如相关信号通路尚未更深一步探索，这也是本研究以后的研究方向，拟通过转录组学进行分析，同时利用基因敲除或过表达的方法进行机制层面的研究。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明　郑佳欣：论文撰写、数据整理、统计学分析；李晓飞：实验操作、研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

[1] 王斌, 邢丹, 林剑浩,等. 关节腔内注射治疗膝骨关节炎的研究进展[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2018, 12(6): 74-80.

[2] GUO Y, XU Y, HE M, et al. Acupotomy improves synovial hypoxia, synovitis and angiogenesis in KOA rabbits[J]. J Pain Res, 2023, 16: 749-760.

[3] ZHANG L, LI X C, ZHANG H S, et al. Agnuside alleviates synovitis and fibrosis in knee osteoarthritis through the inhibition of HIF-1α and NLRP3 inflammasome[J]. Mediators Inflamm, 2021, 2021: 5534614.

[4] 杨骐宁,曹杨,周勇伟,等.Piezo1 蛋白在人退变软骨细胞应力模型中的表达特点[J].中国骨伤,2018,31(6):550-555.

[5] ZHANG H, WANG L P, CUI J, et al. Maintaining hypoxia environment of subchondral bone alleviates osteoarthritis progression[J]. Sci Adv, 2023, 9(14): eabo7868.

[6] ZHANG Y J, LIU T, YANG H L, et al. Melatonin: A novel candidate for the treatment of osteoarthritis[J]. Ageing Res Rev, 2022, 78: 101635.

[7] WANG L, HE C Q. Nrf2-mediated anti-inflammatory polarization of macrophages as therapeutic targets for osteoarthritis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 967193.

[8] KITAGAWA T, KAWAHATA H, AOKI M, et al. Inhibitory effect of low-intensity pulsed ultrasound on the fibrosis of the infrapatellar fat pad through the regulation of HIF-1α in a carrageenan-induced knee osteoarthritis rat model[J]. Biomed Rep, 2022, 17(4): 79.

[9] ZHANG H S, DING L, SHI X Q, et al. Imperatorin alleviated NLR family pyrin domain-containing 3 inflammasome cascade-induced synovial fibrosis and synovitis in rats with knee osteoarthritis[J]. Bioengineered, 2021, 12(2): 12954-12964.

[10] LIU L, LUO P, YANG M Y, et al. The role of oxidative stress in the development of knee osteoarthritis: A comprehensive research review[J]. Front Mol Biosci, 2022, 9: 1001212.

[11] QIU J J, CHEN R, SONG C, et al. Network pharmacological analysis on the mechanism of Coix seed decoction for osteoarthritis of the knee[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(31): e34464.

[12] LI X C, MEI W, HUANG Z Q, et al. Casticin suppresses monoiodoacetic acid-induced knee osteoarthritis through inhibiting HIF-1α/NLRP3 inflammasome signaling[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 86: 106745.

[13] 李晓飞, 张钊, 李晓东,等. 新型机械激活离子通道蛋白 Piezo1 通过 MAPK/ERK1/2 信号通路介导软骨细胞凋亡的机制[J]. 中华医学杂志, 2016, 12(96):2477-2484.

[14] 李晓飞,张钊,王天宝,等. Piezo1 蛋白经 MAPK/ERK5 信号通路介导软骨细胞凋亡的机制研究[J].中华骨科杂志, 2016,36(12): 795-803.

[15] 厉玲玲,李晓飞,张建一,等.应用影像导航精准注射小干扰 RNA-Piezo1 修饰骨髓间充质干细胞来源外泌体在骨关节炎动物模型中的修复研究[J].中国骨伤,2021,34(12):1171-1178.

[16] YANG Q N, ZHOU Y W, WANG J H, et al. Study on the mechanism of excessive apoptosis of nucleus pulposus cells induced by shRNA-Piezo1 under abnormal mechanical stretch stress[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(3): 3989-3997.

[17] WANG S Y, LI W W, ZHANG P F, et al. Mechanical overloading induces GPX4-regulated chondrocyte ferroptosis in osteoarthritis via Piezo1 channel facilitated calcium influx[J]. J Adv Res, 2022, 41: 63-75.

[18] YANG T, ZHANG J, CAO Y, et al. Wnt5a/Ror2 mediates temporomandibular joint subchondral bone remodeling[J]. J Dent Res, 2015, 94(6): 803-812.

[19] MONDAL J, PILLARISETTI S, JUNNUTHULA V, et al. Hybrid exosomes, exosome-like nanovesicles and engineered exosomes for therapeutic applications[J]. J Control Release, 2023, 353: 1127-1149.

收稿日期：2025-03-01

（本文编辑：吴迪汉）