

# 外泌体治疗骨科疾病的研究进展

柯义兵<sup>1</sup>, 阳庆林<sup>1</sup>, 秦庆庆<sup>1</sup>, 王一坤<sup>1</sup>, 郭浩然<sup>1</sup>, 王勇平<sup>2</sup>

1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院骨科, 甘肃 兰州 730000

**摘要:** 外泌体是直径为30~200 nm的细胞外囊泡的一种亚型,是几乎存在于所有细胞中的分泌性囊泡,在其表面或管腔内携带大量分子,如蛋白质、脂类和RNA。外泌体在细胞间信号传递过程中发挥重要作用,此外,外泌体还含有许多生长因子,这些生长因子与改善受损组织的愈合有关。近年来研究表明,外泌体可以通过刺激再生、减轻炎症反应等方式对骨关节炎、肌肉组织损伤、骨折、骨质疏松、脊髓损伤、椎间盘退变等骨科疾病有潜在的治疗作用,本文对该方面的研究进展作一综述。

**关键词:** 外泌体; 骨关节炎; 肌肉损伤; 骨折; 骨质疏松; 脊髓损伤; 椎间盘退变

**中图分类号:** R816.8 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2024)02-0290-06

## Research progress of exosomes in the treatment of orthopedic diseases

KE Yibing\*, YANG Qinglin, QIN Qingqing, WANG Yikun, GUO Haoran, WANG Yongping

\* The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China

Corresponding author: WANG Yongping, E-mail: wangyp312@163.com

**Abstract:** Exosomes are a subtype of extracellular vesicles with diameters ranging from 30 nm to 200 nm, which are secretory vesicles present in almost all cells and carry a large number of molecules, such as proteins, lipids and RNA, on their surface or within their lumen. Exosomes play an important role in the process of cell-to-cell signaling, in addition, exosomes also contain many growth factors that have been associated with improved healing of damaged tissues. In recent years, studies have shown that exosomes can have potential improvement effects on orthopedic diseases such as osteoarthritis, muscle tissue damage, fractures, osteoporosis, spinal cord injury, and intervertebral disc degeneration by stimulating regeneration and reducing inflammatory responses. This article reviews the research progress in this area.

**Keywords:** Exosomes; Osteoarthritis; Muscle injury; Fracture; Osteoporosis; Spinal cord injury; Intervertebral disc degeneration

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81960398); Gansu Province Natural Science Foundation Key Project(20JR5RA369); Lanzhou University medical research innovation Ability Improvement Project (lzuyxcx-2022-187)

1983年Harding首先在大鼠的网织红细胞中发现外泌体,1987年Johnstone将这种小囊泡正式定义为外泌体。作为直径约30至200 nm的内吞体源性脂质纳米颗粒,外泌体在大多数活细胞中通过胞吐作用活跃地分泌。近年来,越来越多的研究聚焦于研究外泌体的功能,并探讨如何将其用于治疗各种疾病,如癌症、心血管疾病、神经退行性疾病和肌肉骨骼疾病。本文对近年外泌体治疗骨骼肌疾病作用的研究进展概述如下。

### 1 外泌体的来源以及特点

多种细胞在正常及病理状态下均可分泌外泌体,其内部含有具有生物活性的蛋白质、脂类、miRNA、siRNA或Antago-miR,可以根据细胞的精确状态发生改变<sup>[1]</sup>,它们与被识别的靶细胞相互作用,通过内吞或质膜融合,随后囊泡膜整合到融合膜中,将腔内物质排出到细胞质中,导致靶细胞发生生理变化。融合后,外泌体成分可以在新的囊泡中重新组装,然后再

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2024.02.025

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目(81960398); 甘肃省自然科学基金重点项目(20JR5RA369); 兰州大学医学科研创新能力提升项目(lzuyxcx-2022-187)

**通信作者:** 王勇平, E-mail: wangyp312@163.com

**出版日期:** 2024-02-20

循环到其他细胞中,从而激活效应器网络<sup>[2]</sup>。目前已经鉴定出>4 000个外泌体蛋白,而且有一些蛋白是所有外泌体共有的。CD81和CD63是突出的外泌体表面标记物,可以用制造探针来检测外泌体表面标记物来分离出外泌体<sup>[3]</sup>。基于外泌体体积小,免疫原性低,并且不需要额外的培养扩展或递送程序等优点<sup>[4]</sup>,外泌体作为一种脱离细胞的治疗方式,能够有效刺激细胞再生,避免了免疫排斥反应及细胞恶变的风险,在未来的临床治疗中可能得到极大的推广和应用。

## 2 外泌体治疗骨科相关疾病的作用

**2.1 骨关节炎(OA)** OA是一种关节退行性疾病,临床表现主要为关节疼痛、僵硬、畸形、运动障碍等,严重影响患者的生活<sup>[5]</sup>。OA发生机制比较复杂,遗传、机械和环境因素均与OA的发展有关。近年来通过对OA患者组织的离体研究以及对使用手术诱导的OA动物模型和遗传小鼠模型的体内研究表明,转化生长因子(TGF)- $\beta$ 、Wnt/ $\beta$ -连环蛋白、成纤维细胞生长因子(FGF)通过诱导软骨细胞中的分解代谢反应来促进OA的发生和进展<sup>[6]</sup>。其中炎症因子也发挥重要的作用,它们促进炎症发展,包括由软骨细胞、滑膜成纤维细胞和巨噬细胞产生的白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 和肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 等细胞因子<sup>[7]</sup>。OA的病理特征包括滑膜炎、软骨侵蚀、骨质增生和伴有骨赘形成的软骨下硬化,临床治疗方法大致分为手术干预之前的药物和非药物方法<sup>[8-9]</sup>。

外泌体在治疗OA方面有一定的疗效。Zhang等<sup>[10]</sup>向模型大鼠关节内注射由人类胚胎干细胞来源的间充质干细胞(MSCs)外泌体后,MSCs外泌体可能作用于AKT和ERK通路增加体外软骨细胞的迁移、增殖和基质合成,同时减少软骨细胞的凋亡。Otahal等<sup>[11]</sup>通过在体外将OA患者软骨细胞和来自健康供体的M1巨噬细胞共培养,利用M1巨噬细胞释放的炎症因子模拟了OA的炎症环境,加入血浆来源的外泌体以后,炎症因子IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 水平显著降低,提示外泌体可能是通过抑制炎症因子的释放来促进软骨细胞的修复。Cosenza等<sup>[12]</sup>发现在OA样软骨细胞中,MSCs来源外泌体诱导了软骨细胞标记物II型胶原的表达,同时抑制分解代谢产物(MMP-13, ADAMTS5)和炎症标记物(iNOS)的表达,此外还诱导M1促炎表型的巨噬细胞向M2抗炎表型巨噬细胞的转变来发挥抗炎作用。

**2.2 肌肉组织损伤** 肌肉拉伤或撕裂等损伤是临床上很常见的一种疾病,骨骼肌在受伤后有修复和再生的能力,但在恢复过程中可能会受到病理性纤维化等因素的影响<sup>[13]</sup>。目前对于肌肉损伤的治疗还没有明确的共识,非甾体抗炎药的使用有一定的潜在风险<sup>[14-15]</sup>。在肌肉损伤后的修复中,损伤细胞细胞质中的中心有核纤维(CNFs)的数量被认为是肌肉恢复的标志<sup>[16]</sup>。

近年来的研究表明外泌体可以加速肌肉组织损伤的修复。Iyer等<sup>[17]</sup>发现大鼠股四头肌活体损伤模型经来源于富含血小板的血浆和骨髓MSCs的外泌体处理后,肌肉组织中CNFs的数量显著增加,并且在CNFs显著增加之前,提示肌肉再生的肌肉调节因子的表达量在肌肉细胞中同样显著上调。Nakamura

等<sup>[18]</sup>将来源于人骨髓MSCs的外泌体注射于毒素导致的小鼠骨骼肌损伤部位,发现MSCs的外泌体注射肌纤维的直径、数量和毛细血管密度高于对照组,纤维化面积也小于对照组,提示MSCs的外泌体可促进损伤部位血管生成。Byun等<sup>[19]</sup>从脂肪组织衍生的MSCs中分离出外泌体治疗股四头肌损伤模型,治疗9d后外泌体可显著增强细胞增殖,并且PCR显示包括肌肉调节因子和MyoD在内的肌源性分化标志物显著增加。Wang等<sup>[20]</sup>通过对大鼠冈上肌近侧和远侧局部注射脂肪干细胞来源的外泌体,研究结果表明,脂肪干细胞来源的外泌体肌细胞凋亡明显减少,CNFs百分比显著升高,改善了由损伤引起的肌肉萎缩。来自骨髓MSCs的外泌体还可促进大鼠和小鼠肩袖重建及前交叉韧带重建术后的腱、骨愈合<sup>[21-22]</sup>。

**2.3 骨折愈合** 骨折的修复是一个再生过程<sup>[23]</sup>,来自骨髓干细胞的协调作用,这些干细胞分化成软骨细胞和成骨细胞,首先形成软骨组织,然后形成骨组织<sup>[24]</sup>。CD9<sup>-/-</sup>小鼠是一种已知能产生低水平外泌体的品种<sup>[25]</sup>。Furuta等<sup>[26]</sup>实验发现与野生型小鼠相比,CD9<sup>-/-</sup>小鼠在骨折愈合过程中通常会发生延迟愈合甚至不愈合,CD9<sup>-/-</sup>小鼠骨折部位经MSC-exosomes局部注射后,损伤组织中TRAP(+)细胞和血管标记物 $\alpha$ SM(+)细胞显著增加,软骨细胞和编织骨的形成加快,结果表明MSCs的外泌体可显著改善CD9<sup>-/-</sup>小鼠骨折愈合的迟滞。Zhang等<sup>[27]</sup>研究表明外泌体/磷酸三钙( $\beta$ -TCP)支架可通过激活PI3K/Akt信号通路促进骨再生。 $\beta$ -TCP支架与骨相同的离子组成,是一种特性良好的成骨生物材料,但是 $\beta$ -TCP缺乏一定的骨诱导活性能力。将人类骨髓MSCs来源的外泌体与 $\beta$ -TCP结合,并将外泌体/ $\beta$ -TCP复合支架植入大鼠颅骨缺损模型中,发现外泌体/ $\beta$ -TCP复合支架可通过PI3K/Akt信号通路刺激成骨细胞分化,在颅骨缺损部位显微CT观察到大量新生骨形成,并且骨再生程度随着外泌体浓度的增加而增加。证明了骨髓MSCs功能化 $\beta$ -TCP支架能有效促进颅骨缺损大鼠模型的骨修复和再生。

将脐带MSCs来源的外泌体结合水凝胶移植到股骨骨折大鼠模型的骨折部位,观察到血管生成增强和骨愈合过程加速。体外实验中,除了促进成骨分化外,人脐带MSCs外泌体还增加了血管内皮生长因子(VEGF)和缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )的表达<sup>[28-29]</sup>。VEGF可能对治疗骨缺损极有价值,主要是通过促进成骨细胞的分化和增加再生骨的矿化,骨折部位血管生成缺陷通常会导致预后不良<sup>[30]</sup>。人脐带MSCs外泌体可以通过调节VEGF和HIF-1 $\alpha$ 改变内皮细胞的血管生成能力,这可能是促进骨折愈合的潜在机制之一。有研究分离出4周龄SD大鼠和72周龄SD大鼠的骨髓MSCs外泌体(Young-Exos和Aged-Exos)治疗大鼠股骨骨折模型,结果表明与Aged-Exos组相比,Young-Exos组骨折间隙的愈合组织体积更大,但是miR-128-3p只在Aged-Exos组中高度上调。骨形态发生蛋白(BMP)在骨骼发生中具有多种功能,包括骨骼形态发生、生长板发育、成骨细胞分化等,BMP/Smad信号通路在胚胎骨骼发育和出生后骨稳态中具有重要作用<sup>[31]</sup>。研究证明,Aged-Exos中高度上调的miR-128-3p作用于BMP/Smad5信号通路抑制成骨细胞的分化,因此,miR-128-3p的拮

抗蛋白可能将是一种治疗老年骨折的新方法<sup>[30]</sup>。

**2.4 骨质疏松** 骨质疏松是一种以骨质丢失、骨小梁减少、骨密度下降为特征的代谢性骨病,是破骨细胞和成骨细胞异常活动导致骨吸收过度和新骨形成不足的结果<sup>[32-33]</sup>。使用人脐带 MSCs 外泌体 (Exo1) 和成骨细胞外泌体 (Exo2) 通过腹腔注射来治疗骨质疏松模型小鼠,发现 Exo1 组和 Exo2 组骨质疏松程度明显减轻,并且外泌体是以浓度依赖性的方式促进成骨细胞分化,在与 Exo1 或 Exo2 共培养的骨细胞中成骨分化相关蛋白 RUNX2、COL1A1、ALP 和 OST 的水平均显著高于未处理的细胞<sup>[34]</sup>。动物实验发现,在骨质疏松和老化的骨骼中,H型血管数量明显减少,刺激 H 型血管形成的药物已被发现在一定程度上可以防止骨质流失<sup>[35-36]</sup>。Shn3 表达蛋白通过抑制 WNT 信号下游 ERK 活性从而抑制成骨细胞分化<sup>[37]</sup>,Shn3 的短期去除促进了成年小鼠的骨形成,这可能是骨质疏松发生的机制之一<sup>[38]</sup>。因此,Cui 等<sup>[39]</sup>在研究中建立骨靶向外泌体平台 (BT-Exo-siShn3),BT-Exo-siShn3 可以通过 SDS/骨膜蛋白将 siShn3 特异性传递到成骨细胞,siShn3 进入成骨细胞后发挥沉默 Shn3 的作用,BT-Exo-siShn3 利用 MSC 来源的外泌体固有的抗骨质疏松功能,与装载 Shn3 基因的 siRNA 协同作用,促进 H 型血管形成和成骨细胞分化,增强了对骨质疏松的治疗效果。

Sheng 等<sup>[40]</sup>采用小鼠双侧卵巢切除术建立骨质疏松模型,分别将人脂肪干细胞来源的外泌体培养于成骨培养基内 (O-Exos) 和增殖培养基内 (P-Exos),外泌体通过小鼠尾静脉注入,显微 CT 显示 O-Exos 注射后骨密度略高于 P-Exos (两者之间无统计学差异),但是均高于磷酸盐缓冲盐水组。实验中发现在成骨细胞发生的过程中 miR-335-3p 是骨细胞内显著下调的基因,在对两组外泌体进行 miR-335-3p 模拟物和 miR-335-3p 抑制剂转染后,miR-335-3p 抑制剂组中 *Alp*、*Runx2* 和 *Ocn* 基因的相对表达量显著增加,而在 miR-335-3p 模拟物组中则降低,表明 miR-335-3p 在骨髓来源干细胞成骨分化中起负调控作用,*Aplnr* 是成骨分化的一种正向调控因子<sup>[41]</sup>,转染 miR-335-3p 模拟物的骨髓来源干细胞中 *Aplnr* 表达显著降低,而转染 miR-335-3p 抑制剂的骨髓来源干细胞中 *Aplnr* 表达升高,双荧光素酶报告酶实验结果显示 miR-335-3p 直接调控 *Aplnr*。这些结果表明,外泌体在治疗骨质疏松模型时通过下调骨细胞内的 miR-335-3p 促进 *Aplnr* 对骨细胞增殖的作用。Yun 等<sup>[42]</sup>通过灌胃的方式使小鼠口服牛初乳衍生外泌体 (BCE),8 周后对小鼠肩部皮下注射糖皮质激素来建立骨质疏松模型,结果表明 BCE 存在时破骨细胞数量显著减少,高水平 BCE (150 ng/mL) 对破骨细胞形成有很强的抑制作用,BCE 喂养组的骨密度明显改善。此外,骨质疏松诱导小鼠肠道菌群中乳酸杆菌数量减少,但通过摄入 BCE 有效恢复了肠道菌群的群落组成,实验结果表明 BCE 可能会成为预防骨质疏松的新方式。

**2.5 脊髓损伤** 脊髓损伤是组织直接损伤的结果,伴随着损伤部位的运动、感觉和自主功能的丧失<sup>[43]</sup>。中枢神经元在损伤后再生能力有限,脊髓损伤后会导致永久性残疾,迄今脊髓损伤仍然没有有效的治疗方法<sup>[44]</sup>。外泌体由于其促进组织

再生的潜力和自身体积小而且能穿透血脑脊髓屏障的特点<sup>[45]</sup>,可能会成为促进脊髓损伤修复的无细胞的疗法。

Sung 等<sup>[46]</sup>发现在大鼠脊髓损伤模型中,来源于人硬膜外脂肪组织 MSCs 的外泌体,可显著降低 *Iba-1* 这种在小胶质细胞和巨噬细胞中特异性表达的炎症因子,其他促炎因子 *IL-1 $\beta$* 、*IL-2* 和 *TNF- $\alpha$*  等同样显著降低,而具有神经保护和生长促进作用的脑源性神经营养因子显著上升,证实外泌体有减少神经炎症,促进神经修复的作用。Zhao 等<sup>[47]</sup>发现经 BMSCs-Exo 处理的模型大鼠损伤部位 C4、C5、C6 等补体成分显著下降,并且免疫荧光分析结果显示 BMSCs-Exo 主要聚集于脊髓损伤部位,并与小胶质细胞结合抑制脊髓损伤激活的 *NF- $\kappa$ B*,从而促进大鼠脊髓损伤模型的恢复。Lankford 等<sup>[48]</sup>发现将用分子探针 DiR 标记的 MSCs-exos 经静脉注射后可快速输送到受伤的脊髓,而不是未受伤的脊髓,在脊髓挫伤区含有大量 *iNOS*<sup>+</sup> M1 巨噬细胞和 *CD206*<sup>+</sup> M2 巨噬细胞,然而注入 DiR-MSCs-exos 的动物只在 *CD206*<sup>+</sup> M2 巨噬细胞中观察到 DiR 热点,但在 *iNOS*<sup>+</sup> M1 巨噬细胞中没有,提示 MSCs-exos 特异性靶向脊髓损伤部位的 M2 型巨噬细胞可发挥局部抗炎作用,从而促进脊髓损伤的恢复。Li 等<sup>[49]</sup>研究发现,骨髓 MSCs 来源的外泌体通过激活 *Wnt/ $\beta$ -catenin* 信号通路抑制脊髓损伤后神经细胞凋亡,MSCs-exos 组脊髓损伤局部凋亡蛋白 *Bax*、*cleaved caspase-3*、*caspase-9* 等的表达水平明显降低,而抗凋亡蛋白 *Bcl-2* 的表达水平明显升高,表明外泌体可能通过抑制神经元凋亡促进神经损伤的恢复。

**2.6 腰椎间盘退变 (LDD)** LDD 是慢性腰痛的主要原因之一,是由于椎间盘分解代谢和合成代谢不平衡导致椎间盘高度下降、椎间盘膨出及髓核缺失<sup>[50]</sup>。LDD 发病机制尚不明确,目前的主要治疗方法包括以治疗症状为目的的保守治疗和髓核切除等手术治疗,但尚无有效的根治方法<sup>[51]</sup>。细胞凋亡在 LDD 过程中起着至关重要的作用<sup>[52]</sup>。近年来的研究表明,外泌体可依靠其自身促进细胞增殖、抑制凋亡的特点,作为一种新兴的改善 IDD 方法<sup>[53]</sup>。LDD 总是伴随着促炎细胞因子的释放,被认为是导致椎间盘源性疼痛的关键因素,*TNF- $\alpha$* 、*IL* 和 *NO* 等的相互作用和异常表达可引起炎症,加速 LDD<sup>[54]</sup>。

Xiao 等<sup>[55]</sup>发现骨髓 MSCs 外泌体可通过 *Akt-mTOR* 通路抑制 *IL-1 $\beta$*  和 *TNF- $\alpha$*  等炎症因子的释放,进而抑制髓核细胞凋亡,从而缓解模型大鼠椎间盘退变。除了髓核细胞,纤维环再生修复的治疗同样成为 LDD 研究的重点,研究证实椎间盘退变过程中纤维环细胞通过复杂的机制发生凋亡,凋亡在退变过程中发挥着重要的作用<sup>[56]</sup>。Li 等<sup>[57]</sup>研究发现骨髓来源干细胞衍生的外泌体通过抑制 *PI3K/AKT/mTOR* 信号通路,抑制 *IL-1 $\beta$*  诱导的炎症和凋亡,促进纤维环细胞增殖。Hu 等<sup>[58]</sup>研究表明,LDD 压缩会显著增加髓核细胞凋亡,而骨髓 MSCs 外泌体可通过减少活性氧的产生来抑制氧化应激和抑制线粒体损伤,进而缓解压迫介导的髓核细胞凋亡,减轻髓核细胞中由压缩引起的细胞毒性。Cheng 等<sup>[59]</sup>发现椎间盘内注射 MSCs-exos 可减轻髓核细胞凋亡和 LDD 变性,外泌体内部的 miR-21 转移到髓核细胞中通过 *PI3K-Akt* 通路靶向磷酸酶

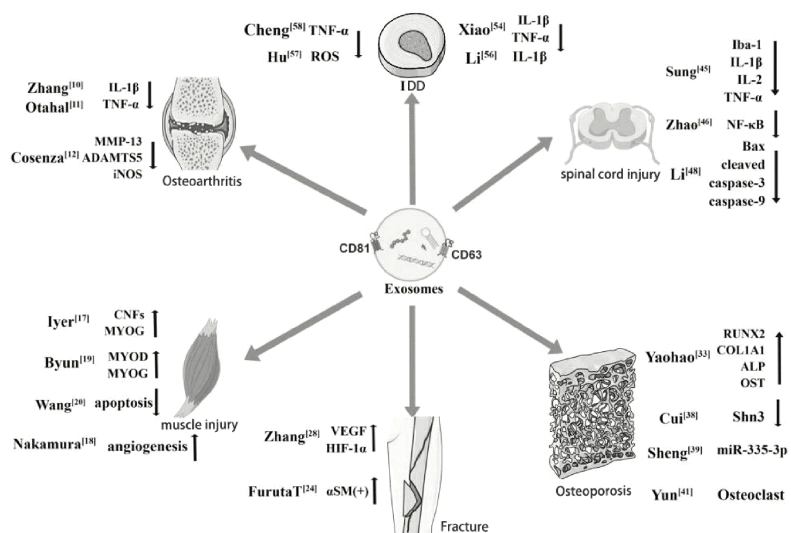


图1 外泌体促进损伤恢复的相关分子机制

Fig. 1 Related molecular mechanisms of exosomes promoting injury recovery

和张力蛋白同源物,缓解 TNF-α 诱导的髓核细胞凋亡。图 1 为外泌体促进损伤恢复的相关分子机制。

### 3 结 语

外泌体作为含有生物活性物质的细胞间通讯载体,内容物包括细胞因子、蛋白质、脂质、mRNA、miRNA、非编码 RNA 和核糖体 RNA 等,外部的脂质双层保护它们免受核糖核酸酶降解,并有助于提高它们在受体细胞中的生物学效率。当从宿主细胞分泌到受体细胞中时,外泌体膜直接与受体细胞膜融合,与传统的基因治疗载体相比,外泌体可作为天然纳米载体保护和转移生物因子,将包括 miRNA、siRNA 或 Antago-miR 的特异性分子转移到受体细胞<sup>[60]</sup>。

在临床上,MSCs 因具有比其他细胞更强的功能而占主导地位,例如体外增殖和分化能力,并且 MSCs 还产生大量具有低免疫原性的外泌体。多项研究已经表明,MSCs 外泌体在基于干细胞的疗法中可能比 MSCs 更合适。可以替代传统的骨髓 MSCs 治疗,通过膜融合或内吞作用将内容物转运至靶细胞,提供无细胞治疗,如修复组织损伤、抑制炎症、调节免疫微环境等,为靶向治疗开辟了新的途径。但是,外泌体可引起新形成的组织的肥大性分化以及意外的血管生成。

鉴于外泌体自身的特点,应用各种来源的外泌体治疗 OA、肌肉组织损伤、骨折、骨质疏松、脊髓损伤、LDD 等骨科常见疾病在动物模型中已取得了良好的效果。与这些作用相关的具体生物活性物质尚未发现,其潜在的分子机制和信号通路及不同来源的外泌体是否会靶向不同的疾病,从而达到更好的治疗效果等都有待进一步研究。

利益冲突 无

### 参考文献

[1] Pathan M, Fonseka P, Chitti SV, et al. Vesiclepedia 2019: a com-

pendium of RNA, proteins, lipids and metabolites in extracellular vesicles[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(D1): D516–D519.

[2] Meldolesi J. Exosomes and ectosomes in intercellular communication [J]. Curr Biol, 2018, 28(8): R435–R444.

[3] Arshaghi TE, Clifford J, Davies S, et al. Mesenchymal stem cell exosome characterisation and high-throughput quantification by fluorescence polarisation spectroscopy [J]. Cytotherapy, 2020, 22(5): S48.

[4] Kim GU, Sung SE, Kang KK, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells (MSCs) and MSC-derived extracellular vesicles for the treatment of spinal cord injury[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(24): 13672.

[5] Pereira D, Ramos E, Branco J. Osteoarthritis[J]. Acta Med Port, 2014, 28(1): 99–106.

[6] Chen D, Shen JE, Zhao WW, et al. Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism[J]. Bone Res, 2017, 5: 16044.

[7] Kardos D, Marschall B, Simon M, et al. Investigation of cytokine changes in osteoarthritic knee joint tissues in response to hyperacute serum treatment[J]. Cells, 2019, 8(8): 824.

[8] Yunus MHM, Nordin A, Kamal H. Pathophysiological perspective of osteoarthritis[J]. Medicina, 2020, 56(11): 614.

[9] Berteau JP. Knee pain from osteoarthritis: pathogenesis, risk factors, and recent evidence on physical therapy interventions[J]. J Clin Med, 2022, 11(12): 3252.

[10] Zhang SP, Chuah SJ, Lai RC, et al. MSC exosomes mediate cartilage repair by enhancing proliferation, attenuating apoptosis and modulating immune reactivity[J]. Biomaterials, 2018, 156: 16–27.

[11] Otahal A, Kramer K, Kuten-Pella O, et al. Effects of extracellular vesicles from blood-derived products on osteoarthritic chondrocytes within an inflammation model [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(13): 7224.

[12] Cosenza S, Ruiz M, Toupet K, et al. Mesenchymal stem cells

- derived exosomes and microparticles protect cartilage and bone from degradation in osteoarthritis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 16214.
- [13] Wu JH, Ren BW, Wang DC, et al. Regulatory T cells in skeletal muscle repair and regeneration; recent insights[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(8): 680.
- [14] Chan YS, Li Y, Foster W, et al. The use of suramin, an antifibrotic agent, to improve muscle recovery after strain injury[J]. *Am J Phys Med*, 2005, 33(1): 43-51.
- [15] San Emeterio CL, Olingy CE, Chu Y, et al. Selective recruitment of non-classical monocytes promotes skeletal muscle repair[J]. *Biomaterials*, 2017, 117: 32-43.
- [16] Järvinen TAH, Järvinen TLN, Kääriäinen M, et al. Muscle injuries [J]. *Am J Sports Med*, 2005, 33(5): 745-764.
- [17] Iyer SR, Scheiber AL, Yarowsky P, et al. Exosomes isolated from platelet-rich plasma and mesenchymal stem cells promote functional recovery after muscle injury [J]. *Med Sci Phys Exerc*, 2020, 52(7S): 496.
- [18] Nakamura Y, Miyaki S, Ishitobi H, et al. Mesenchymal-stem-cell-derived exosomes accelerate skeletal muscle regeneration[J]. *FEBS Lett*, 2015, 589(11): 1257-1265.
- [19] Byun SE, Sim C, Chung Y, et al. Skeletal muscle regeneration by the exosomes of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells[J]. *Curr News Mol Biol*, 2021, 43(3): 1473-1488.
- [20] Wang CY, Song W, Chen B, et al. Exosomes isolated from adipose-derived stem cells; a new cell-free approach to prevent the muscle degeneration associated with torn rotator cuffs[J]. *Am J Sports Med*, 2019, 47(13): 3247-3255.
- [21] Huang Y, He B, Wang L, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes promote rotator cuff tendon-bone healing by promoting angiogenesis and regulating M1 macrophages in rats [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 496.
- [22] Li ZY, Li QX, Tong K, et al. BMSC-derived exosomes promote tendon-bone healing after anterior cruciate ligament reconstruction by regulating M1/M2 macrophage polarization in rats[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 295.
- [23] Wang T, Zhang XP, Bikle DD. Osteogenic differentiation of periosteal cells during fracture healing [J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(5): 913-921.
- [24] Einhorn TA, Gerstenfeld LC. Fracture healing: mechanisms and interventions[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, 11(1): 45-54.
- [25] Chairoungdua A, Smith DL, Pochard P, et al. Exosome release of  $\beta$ -catenin; a novel mechanism that antagonizes Wnt signaling[J]. *J Cell Biol*, 2010, 190(6): 1079-1091.
- [26] Furuta T, Miyaki S, Ishitobi H, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote fracture healing in a mouse model [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5(12): 1620-1630.
- [27] Zhang JY, Liu XL, Li HY, et al. Exosomes/tricalcium phosphate combination scaffolds can enhance bone regeneration by activating the PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7(1): 136.
- [28] Hernigou P, Dubory A, Pariat J, et al. Beta-tricalcium phosphate for orthopedic reconstructions as an alternative to autogenous bone graft[J]. *Morphologie*, 2017, 101(334): 173-179.
- [29] Zhang YT, Hao ZC, Wang PF, et al. Exosomes from human umbilical cord mesenchymal stem cells enhance fracture healing through HIF-1 $\alpha$ -mediated promotion of angiogenesis in a rat model of stabilized fracture[J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(2): e12570.
- [30] Zhang JY, Guan JJ, Zhang CQ, et al. Bioactive borate glass promotes the repair of radius segmental bone defects by enhancing the osteogenic differentiation of BMSCs[J]. *Biomed Mater*, 2015, 10(6): 065011.
- [31] Keramaris NC, Calori GM, Nikolaou VS, et al. Fracture vascularity and bone healing: a systematic review of the role of VEGF[J]. *Injury*, 2008, 39: S45-S57.
- [32] Xu T, Luo YJ, Wang JX, et al. Exosomal miRNA-128-3p from mesenchymal stem cells of aged rats regulates osteogenesis and bone fracture healing by targeting Smad5 [J]. *J Nanobiotechnol*, 2020, 18(1): 1-18.
- [33] 陈超,王春庆.不同来源外泌体在骨质疏松中的研究进展[J].*中国医药导报*,2023,20(1):53-56.  
Chen C, Wang CQ. Research progress of exosomes from different sources in osteoporosis[J]. *China Med Her*, 2023, 20(1): 53-56.
- [34] Wu MR, Chen GQ, Li YP. TGF- $\beta$  and BMP signaling in osteoblast, skeletal development, and bone formation, homeostasis and disease [J]. *Bone Res*, 2016, 4: 16009.
- [35] Ge YH, Wang XJ. The role and mechanism of exosomes from umbilical cord mesenchymal stem cells in inducing osteogenesis and preventing osteoporosis[J]. *Cell Transplant*, 2021, 30: 096368972110574.
- [36] Song CC, Cao J, Lei YS, et al. Nuciferine prevents bone loss by disrupting multinucleated osteoclast formation and promoting type H vessel formation[J]. *FASEB J*, 2020, 34(3): 4798-4811.
- [37] Shim JH, Greenblatt MB, Zou WG, et al. Schnurri-3 regulates ERK downstream of WNT signaling in osteoblasts [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(9): 4010-4022.
- [38] Yang YS, Xie J, Wang D, et al. Bone-targeting AAV-mediated silencing of Schnurri-3 prevents bone loss in osteoporosis [J]. *Nat Commun*, 2019, 10: 2958.
- [39] Cui YZ, Guo YY, Kong L, et al. A bone-targeted engineered exosome platform delivering siRNA to treat osteoporosis[J]. *Bioact Mater*, 2022, 10: 207-221.
- [40] Sheng CH, Guo XD, Wan ZQ, et al. Exosomes derived from human adipose-derived stem cells ameliorate osteoporosis through miR-335-3p/Aplnr axis[J]. *Nano Res*, 2022, 15(10): 9135-9148.
- [41] Doğan A. Apelin receptor (Aplnr) signaling promotes fibroblast migration[J]. *Tissue Cell*, 2019, 56: 98-106.
- [42] Yun B, Maburutse BE, Kang M, et al. Short communication: dietary bovine milk - derived exosomes improve bone health in an osteoporosis-induced mouse model[J]. *J Dairy Sci*, 2020, 103(9): 7752-7760.
- [43] Ashammakhi N, Kim HJ, Ehsanipour A, et al. Regenerative therapies for spinal cord injury [J]. *Tissue Eng B*, 2019, 25(6): 471-491.

- ycin inhibits NLRP3 activity and prevents osteoarthritis in mouse DMM models[J]. *Autoimmunity*, 2019, 52(4): 168–175.
- [31] Tsai CH, Chiang YC, Chen HT, et al. High glucose induces vascular endothelial growth factor production in human synovial fibroblasts through reactive oxygen species generation[J]. *Biochim Biophys Acta BBA Gen Subj*, 2013, 1830(3): 2649–2658.
- [32] Ribeiro M, López de Figueroa P, Nogueira-Recalde U, et al. Diabetes-accelerated experimental osteoarthritis is prevented by autophagy activation[J]. *Osteoarthr Cartil*, 2016, 24(12): 2116–2125.
- [33] Hamada D, Maynard R, Schott E, et al. Suppressing effects of insulin on tumor necrosis factor-dependent early osteoarthritic changes associated with obesity and type 2 diabetes mellitus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(6): 1392–1402.
- [34] Cannata F, Vadalà G, Ambrosio L, et al. Osteoarthritis and type 2 diabetes: from pathogenetic factors to therapeutic intervention[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36(3): e3254.
- [35] Hussain SM, Dawson C, Wang YY, et al. Vascular pathology and osteoarthritis: a systematic review[J]. *J Rheumatol*, 2020, 47(5): 748–760.
- [36] Jiang LY, Xie XH, Wang YD, et al. Body mass index and hand osteoarthritis susceptibility: an updated meta-analysis[J]. *Int J Rheum Dis*, 2016, 19(12): 1244–1254.
- [37] Wu HZ, Ballantyne CM. Metabolic inflammation and insulin resistance in obesity[J]. *Circ Res*, 2020, 126(11): 1549–1564.
- [38] Griffin TM, Huebner JL, Kraus VB, et al. Extreme obesity due to impaired leptin signaling in mice does not cause knee osteoarthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(10): 2935–2944.
- [39] Huang ZM, Du SH, Huang LG, et al. Leptin promotes apoptosis and inhibits autophagy of chondrocytes through upregulating lysyl oxidase-like 3 during osteoarthritis pathogenesis[J]. *Osteoarthr Cartil*, 2016, 24(7): 1246–1253.
- [40] Huang ZY, Stabler T, Pei FX, et al. Both systemic and local lipopolysaccharide (LPS) burden are associated with knee OA severity and inflammation[J]. *Osteoarthr Cartil*, 2016, 24(10): 1769–1775.

收稿日期:2023-07-12 修回日期:2023-08-13 编辑:王海琴

(上接第 294 页)

- [44] Martinez AB, de Almeida F, Marques S, et al. Molecular approaches for spinal cord injury treatment[J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(1): 23.
- [45] Liu X, Xia T, Fang YR, et al. Overcoming the blood-brain barrier by using a multistage exosome delivery system to inhibit central nervous system lymphoma[J]. *Nanomed*, 2022, 41: 102523.
- [46] Sung SE, Seo MS, Kim YI, et al. Human epidural AD - MSC exosomes improve function recovery after spinal cord injury in rats[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(3): 678.
- [47] Zhao CL, Zhou X, Qiu JE, et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells inhibit complement activation in rats with spinal cord injury[J]. *Drug Des Dev Ther*, 2019, 13: 3693–3704.
- [48] Lankford KL, Arroyo EJ, Nazimek K, et al. Intravenously delivered mesenchymal stem cell-derived exosomes target M2-type macrophages in the injured spinal cord[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0190358.
- [49] Li C, Jiao GJ, Wu WL, et al. Exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells inhibit neuronal apoptosis and promote motor function recovery via the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Cell Transplant*, 2019, 28(11): 1373–1383.
- [50] Kirnaz S, Capadona C, Wong T, et al. Fundamentals of intervertebral disc degeneration[J]. *World Neurosurg*, 2022, 157: 264–273.
- [51] Pennicooke B, Moriguchi Y, Hussain I, et al. Biological treatment approaches for degenerative disc disease: a review of clinical trials and future directions[J]. *Cureus*, 2016; 8(11): e892.
- [52] Hu YQ, Huang LA, Shen M, et al. Pioglitazone protects compression-mediated apoptosis in nucleus pulposus mesenchymal stem cells by suppressing oxidative stress[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 1–14.
- [53] Wang CL, Guo S, Gu QW, et al. Exosomes: a promising therapeutic strategy for intervertebral disc degeneration[J]. *Exp Gerontol*, 2022, 163: 111806.
- [54] Lyu FJ, Cui HW, Pan HH, et al. Painful intervertebral disc degeneration and inflammation: from laboratory evidence to clinical interventions[J]. *Bone Res*, 2021, 9: 7.
- [55] Xiao QA, Zhao Z, Teng Y, et al. BMSC-derived exosomes alleviate intervertebral disc degeneration by modulating AKT/mTOR-mediated autophagy of nucleus pulposus cells[J]. *Stem Cells Int*, 2022, 2022: 1–12.
- [56] Zhang F, Zhao XL, Shen HX, et al. Molecular mechanisms of cell death in intervertebral disc degeneration (Review)[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(6): 1439–1448.
- [57] Li ZQ, Kong L, Liu C, et al. Human bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate IL-1 $\beta$ -induced annulus fibrosus cell damage[J]. *Am J Med Sci*, 2020, 360(6): 693–700.
- [58] Hu YQ, Tao RY, Wang LF, et al. Exosomes derived from bone mesenchymal stem cells alleviate compression-induced nucleus pulposus cell apoptosis by inhibiting oxidative stress[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 1–12.
- [59] Cheng XF, Zhang GY, Zhang LA, et al. Mesenchymal stem cells deliver exogenous miR-21 via exosomes to inhibit nucleus pulposus cell apoptosis and reduce intervertebral disc degeneration[J]. *J Cellular Molecular Medi*, 2018, 22(1): 261–276.
- [60] 刘霞,徐婷,吴敏.外泌体在自身免疫性疾病中的研究进展[J]. *中国临床研究*, 2023, 36(2): 238–241.
- Liu X, Xu T, Wu M. Research progress of exosomes in autoimmune diseases[J]. *Chin J Clin Res*, 2023, 36(2): 238–241.

收稿日期:2023-05-11 修回日期:2023-06-18 编辑:王国品