

吴西,王中琪,宋慕格,等. 外泌体对骨组织细胞的影响及应用的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(6): 108-113.
Wu X, Wang ZQ, Song MG, et al. Research progress on the effect of exosomes on bone histocytes and its application [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(6): 108-113.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.06.015

外泌体对骨组织细胞的影响及应用的研究进展

吴西^{1,2},王中琪^{1,2},宋慕格^{1,2},杨世超^{1,2},高玉海^{2,3},陈克明^{1,2,3*}

(1.甘肃中医药大学中医临床学院,兰州 730030;2.中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院
基础医学实验室,兰州 730050;3.甘肃省干细胞与基因药物重点实验室,兰州 730050)

【摘要】近年来外泌体作为细胞间通讯的媒介,为细胞间的信息交换提供了新的视角。来源于不同细胞的外泌体,如间充质干细胞、成骨细胞、破骨细胞及其前体被认为在骨重建过程中发挥关键作用。众多研究表明常见的骨代谢疾病如骨质疏松症、骨折和骨性关节炎等与外泌体有明显的相关性。双磷酸盐类药物干预、自体 and 同种异体植骨等治疗手段虽能起到不错的疗效,但可能会导致多种并发症以及不良反应,因此开发骨再生能力强、并发症发生率更低、更加精准的靶向新疗法是非常有意义的。本文对不同来源的外泌体对骨组织细胞的影响和相关骨代谢疾病治疗的应用进行综述,为开发新的骨再生治疗方法提供思路。

【关键词】外泌体;骨质疏松;骨折;骨性关节炎

【中图分类号】R-33 【文献标识码】A 【文章编号】1671-7856 (2023) 06-0108-06

Research progress on the effect of exosomes on bone histocytes and its application

WU Xi^{1,2}, WANG Zhongqi^{1,2}, SONG Muge^{1,2}, YANG Shichao^{1,2}, GAO Yuhai^{2,3}, CHEN Keming^{1,2,3*}

(1. Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Gansu University, Lanzhou 730030, China.
2. Basic Medical Laboratory, The 940th Hospital of Joint Logistic Support Force of Chinese PLA, Lanzhou 730050.
3. Key Laboratory of Stem Cells and Gene Drug of Gansu Province, Lanzhou 730050)

【Abstract】In recent years, exosomes have been used as a medium for cell-cell communication, providing a new perspective for information exchange between cells. Exosomes from various cell types, such as mesenchymal stem cells, osteoblasts, osteoclasts, and their precursors, are play an important role in bone remodeling. Many studies have shown that common bone metabolic diseases, such as osteoporosis, fracture, and osteoarthritis, have obvious correlations with exocrine bodies. Although bisphosphonate drug treatment, autologous and allograft bone grafting, and other treatment method achieve good result, they may lead to various complications and adverse reactions. Therefore, it is very meaningful to develop new targeted therapies with a strong bone regeneration ability, lower complication rate, and more accuracy. Therefore, this article reviews the mechanism of exosomes from various sources acting on bone tissue cells and the application of related bone metabolism disease treatments to provide ideas for developing new bone regeneration treatment method.

【Keywords】exosome; osteoporosis; fracture; osteoarthritis

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

骨质疏松症、骨折和骨性关节炎是骨科常见疾病,给患者带来痛苦的同时也增加了家庭的负担,因此对于骨科医生来说采用较为适宜的治疗手段显得十分重要。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 在骨质疏松症、骨折和骨性关节炎等疾病的治疗方面具有较为出色的疗效^[1],但缺点是存

【基金项目】国家自然科学基金(81770879);军队后勤科研计划项目(CLB18J028)。

【作者简介】吴西(1996—),女,在读硕士研究生,研究方向:中医药防治骨与关节疾病。E-mail:1050793325@qq.com

【通信作者】陈克明(1968—),男,博士,研究生导师,研究方向:中医药防治骨与关节疾病。E-mail:chenkm@lut.edu.cn

在病原体感染和肿瘤发生等风险^[2]。近年来随着分离与鉴定技术的发展,外泌体得到广泛的研究,与细胞疗法相比,外泌体作为一种无细胞治疗的手段,可大大减低感染和肿瘤发生的风险^[3],并且在骨骼重建的微环境中,外泌体是传递细胞间信息的优秀载体^[4-5],目前具有广阔的应用前景。本文就不同来源的外泌体对骨组织细胞的影响以及在相关疾病中的应用进行综述,为进一步研究提供思路。

1 外泌体

研究发现 MSCs 通过旁分泌效应来发挥其治疗作用, MSCs 释放的胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 参与了组织再生,并促进了 MSCs 的旁分泌效

应^[6]。EVs 是一种由脂质双层膜包被的囊泡^[7],并且具有多种形式,其中根据直径、生物合成、内容物和特殊标志物等特点的不同可分为外泌体 (exosomes)、微泡 (microvesicles) 及凋亡小体 (apoptotic bodies)^[8](表 1)。

外泌体存在于大多数体液中,由脂质双分子层组成^[9],它们可以携带大量的生物活性物质,如非编码 RNA、mRNA、DNA 和蛋白质和其他分子,可有效地介导细胞间和通过运送含有特定 miRNA 进行生物体间通信^[10]。如图 1 所示,外泌体通过内陷作用或内吞作用,形成的一个称之为内体 (endosome) 的胞内囊泡,在装载蛋白质、核酸和脂质等内容物后,内体与多囊体 (multivesicular body, MVB) 相互结

表 1 不同种类 Evs 的特征
Table 1 Characteristics of different Evs

分类 Classify	直径 (nm) Diameter	内容物 Cargo	标志物 Markers
外泌体 Exosomes	30~150	脂类、蛋白质、DNAs, RNAs Lipids, proteins, DNAs, RNAs	TSG101、CD9、CD63、CD81、Alix
微泡 Microvesicles	50~1000	脂类 Lipids	CK18、MMP2、整合素、选择素、CD40 CK18, MMP2, Integrins, Selectins, CD40
凋亡小体 Apoptotic bodies	50~5000	细胞器及核碎片 Cell organelles and debris	组蛋白、Caspase-3 Histones, Caspase-3

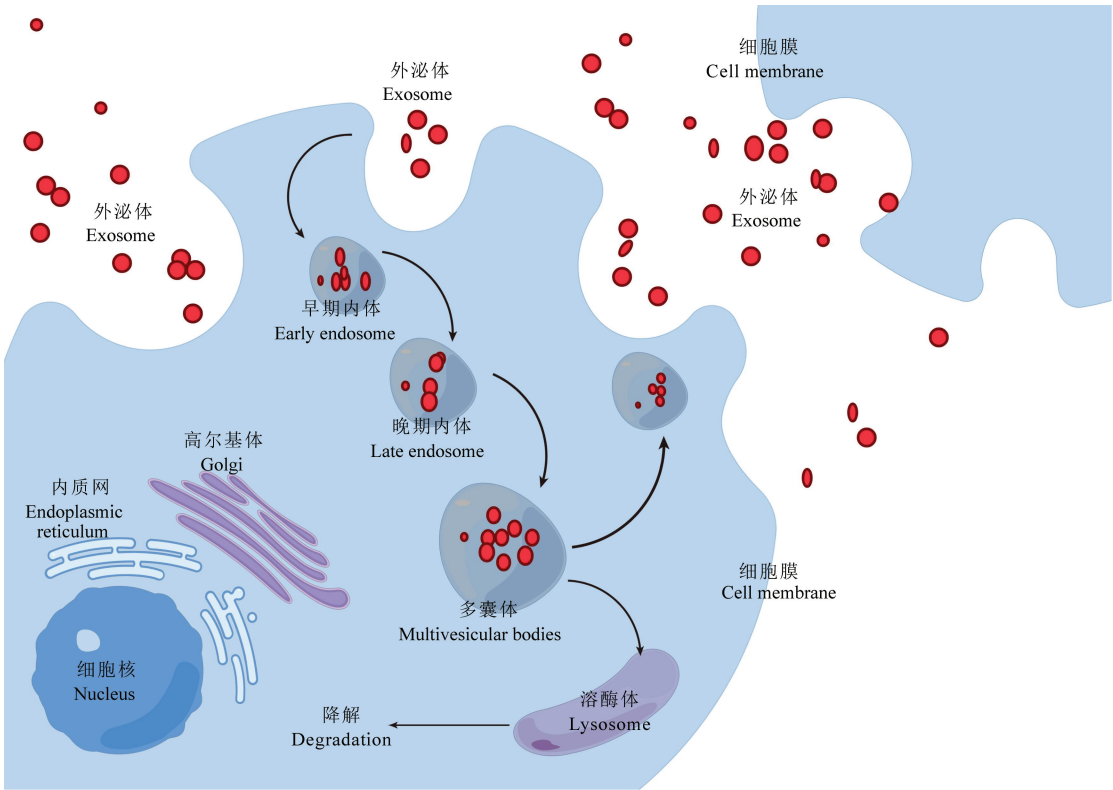


图 1 外泌体的生物发生示意图
Figure 1 Biogenesis of exosomes

合^[11],一部分 MVB 被溶酶体降解,另一部分 MVB 与细胞膜结合,通过胞吐作用释放到膜外,作用于其他细胞^[12]。分离外泌体最常用的方法包括超速离心法和免疫珠分离法。同时,通过电子显微镜可观察到外泌体的形态呈一侧凹陷的半球状或杯状^[13]。

2 外泌体对骨组织细胞的影响

2.1 外泌体对骨髓间充质干细胞的影响

骨髓间充质干细胞 (bone mesenchymal stem cells, BMSCs) 是来源于骨髓的基质干细胞, BMSCs 是一种具有分化为成骨、脂肪、软骨等多种分化潜能的细胞亚群。骨巨噬细胞位于骨表面,与 BMSCs 成骨密切相关,近年来越来越多的研究发现,骨表面的巨噬细胞具有调节骨代谢的作用。Qi 等^[13]研究表明,在缺氧和血清剥夺条件下,来自 M1 型巨噬细胞的外泌体可以通过将 miR-222 传递到 BMSCs,降低了 BMSCs 的活力和迁移,诱导 BMSCs 凋亡。Li 等^[14]发现来源于 M2 巨噬细胞的外泌体可以增加 BMSCs 中 miR690、IRS-1 和 TAZ 的表达,促进 BMSCs 成骨,抑制脂肪形成。相关研究表明,在间接共培养系统中,无须额外诱导剂即可诱导 BMSCs 向软骨细胞分化。Li 等^[15]实验中发现诱导 BMSCs 向软骨细胞分化的原因可能是软骨细胞来源的外泌体中的 miR-8485,通过靶向 GSK3B 抑制 GSK-3 β 表达,并靶向 DACT1 诱导 p-GSK-3 β (Ser9),激活 Wnt/ β -catenin 通路,促进 BMSCs 向软骨分化。因此, BMSCs 具有多重分化潜能,在骨形成中起着关键作用。

2.2 外泌体对成骨细胞的影响

成骨细胞是参与骨重塑的关键细胞之一,不同来源的外泌体通过调节成骨细胞的功能从而调节骨代谢。相关研究表明, BMSCs 源性的外泌体在体内、外实验中可通过抑制细胞凋亡,从而促进成骨细胞增殖,如 Xie 等^[16]发现来源于 BMSCs 的外泌体可以促进成骨细胞增殖、抑制细胞凋亡和减少成脂分化。Zhang 等^[17]研究表明,来源于 BMSCs 的外泌体 miR-935 通过下调 STAT1 促进成骨细胞分化和增殖,相反在切卵巢模型大鼠实验中, miR-935 缺失的大鼠骨微结构中骨密度、骨体积分数和骨小梁数目则显著下降。成骨细胞源性的外泌体在成骨细胞分化和功能中也具有重要的调节作用, Cui 等^[18]研究发现来源于矿化前成骨细胞 MC3T3-E1 细胞的

外泌体可以促进骨髓基质细胞并促进其向成骨细胞分化。同时破骨细胞来源的外泌体也发挥着重要的作用, Ren 等^[19]研究结果发现, 炎性破骨细胞来源的外泌体通过 ephrinA2/EphA2 特异性靶向成骨细胞, lncRNA LIOCE 富集在炎性破骨细胞外泌体中, 进入成骨细胞后促进成骨细胞活性, 降低 Osterix 的泛素化水平来稳定成骨转录因子 Osterix, 促进骨形成。Yang 等^[20]证明破骨细胞来源的外泌体 miR-23a-5p 通过抑制 Runx2 和促进 YAP1 介导的 MT1DP 抑制成骨细胞分化。综上所述, 不同来源的外泌体通过调节成骨细胞增殖分化和基质钙化, 从而调节骨代谢, 其中外泌体包含的 miRNAs 可能是发挥该功能的重要因素。

2.3 外泌体对破骨细胞的影响

破骨细胞的骨吸收作用也参与骨重建的过程, 调节成骨细胞和破骨细胞的平衡在维持骨稳态中起关键作用, 不同来源的外泌体除了调节成骨细胞功能, 同时也影响着破骨细胞的功能。Wang 等^[21]研究发现肝素酶基因 (Hpse) 是 miR-503-3p 的靶基因之一, 成骨细胞来源的外泌体 miR-503-3p 可通过 miR503-3p/Hpse 轴抑制破骨细胞的分化; 机械负荷下, BMSCs 来源的外泌体通过 NF- κ B 信号通路抑制 RANKL 诱导的破骨细胞生成, 并改善尾吊小鼠模型中机械力刺激缺失引起的骨丢失^[22]; 脂肪组织衍生的间质干细胞来源的外泌体和 miR-146a 通过抑制 TNF- α 、IL-18 和 IL-1 β 的表达, 促进细胞因子产生诱导炎症小体的失活, 最终减少骨吸收, 防止骨丢失^[23]。Yu 等^[24]研究表明, 成骨肿瘤来源的外泌体通过转移破骨细胞相关的 miR-92a-1-5p 下调 I 型胶原的表达量, 从而促进破骨细胞分化并且抑制成骨细胞分化产生, 降解骨细胞外基质。总之, 不同来源的外泌体可以通过调节破骨细胞的功能, 平衡骨重建中骨形成和吸收从而调节骨稳态。

2.4 外泌体对骨细胞的影响

骨细胞是成熟骨组织中最常见的细胞, 骨细胞是骨重建的统帅, 常通过介导成骨细胞和破骨细胞生成或凋亡参与骨重建。Ren 等^[25]在模拟衰老过程中缺血条件下骨细胞凋亡实验中发现, 脂肪间充质干细胞来源的外泌体通过上调 Bcl-2/Bax 起到抗凋亡作用, 抑制 ROS、细胞色素 C 生成和 caspase-3、caspase-9 的活化, 同时通过下调 RANKL 的表达来抑制骨细胞凋亡和骨细胞介导的破骨细胞生成。同样在缺血缺氧条件下, Zhu 等^[26]发现低水平激光

照射处理的脂肪间充质干细胞来源的外泌体能有效抑制缺血缺氧环境诱导的骨细胞凋亡。除了脂肪间充质干细胞来源的外泌体外, Kuang 等^[27]研究发现人脐带间充质干细胞沃顿胶冻的外泌体激活的 AKT 可抑制骨细胞凋亡和预防大鼠股骨头坏死, 并且 miR-21-PTEN-AKT 信号通路在骨细胞凋亡的控制中起着至关重要的作用。总而言之, 骨细胞作为一种多功能细胞通过协调破骨细胞和成骨细胞的功能维持骨重建的平衡, 与此同时外泌体在调节骨细胞凋亡的过程中也充当着一个重要的角色。

3 外泌体的应用

近年来, 外泌体介导细胞间通讯, 广泛应用于骨代谢、肿瘤及炎症性疾病等众多领域。骨代谢的稳态对骨骼的健康至关重要, 而外泌体所蕴含的潜力广受关注, 随着分离和鉴定技术的发展已在骨质疏松、骨折、骨关节炎等常见骨代谢疾病中得到的应用, 延伸出了许多新角度与思路。

骨质疏松是一种全身性骨骼系统疾病, 特征是骨密度降低和骨微结构和强度减弱^[28]。骨质疏松症的发生与骨吸收和骨形成的失衡有关, 骨量的维持依赖于骨形成和骨吸收的相互协调^[29]。导致骨质疏松症的病理生理学因素有许多, 如: 破骨细胞吸收与成骨细胞形成的不平衡; 成骨分化的减少及脂肪分化的增加; 炎症和血管生成是影响骨质疏松症的重要因素; 同时 miRNAs 调节的骨代谢失调也成为骨质疏松症的重要病理因素^[30]。Qiu 等^[31]的研究发现, BMSCs 来源的外泌体和 miR-150-3p 可以上调 Runx2、Osterix、ALP 和 osteocalcin, 表明 BMSCs 来源的外泌体和 miR-150-3p 可以通过调控这些成骨因子来刺激成骨细胞的增殖和分化, 为骨质疏松症患者的治疗提供了新的思路。Yang 等^[32]发现由内皮细胞分泌的外泌体可以通过抑制铁死亡, 来阻止糖皮质激素引起的成骨细胞的成骨活性抑制, 预防长期使用糖皮质激素类药物造成的继发性骨质疏松症。同样 Zhang 等^[23]研究发现在糖尿病引起的继发性骨质疏松症中, 脂肪间充质干细胞来源的外泌体 miR-146a 可有效抑制破骨细胞中促炎细胞因子的产生, 起到抑制骨吸收和恢复骨丢失的作用, 其机制是外泌体 miR-146a 抑制 TNF- α 、IL-18 和 IL-1b 的表达, 诱导炎症小体失活, 最终减少骨吸收, 恢复骨丢失, 更有效地发挥破骨细胞的抗炎作用为治疗糖尿病性骨质疏松症提供思路。Qi 等^[33]

将由人诱导多能干细胞衍生的间充质干细胞分泌的外泌体植入去卵巢大鼠临界尺寸骨缺损中, 发现外泌体植入后可增强去卵巢大鼠的 BMSCs 增殖及碱性磷酸酶活性, 并且上调成骨相关基因 mRNA 和蛋白表达, 最终刺激去卵巢大鼠临界大小颅骨缺损的骨再生和血管生成。

骨折愈合是一个复杂的过程, 由早期的炎症反应所驱动, 并伴随着各种生物反应, 受伤后的骨组织迅速血肿机化, 随后祖细胞和骨髓基质细胞被诱导募集、增殖、迁移并分化为成骨母细胞和软骨细胞^[34], 随后断端周围形成骨痂桥接骨折部位, 在血管生成相关基因的调控下新生血管生成并提供营养物质, 最后进入重塑阶段^[35]。越来越多的证据表明 miRNA 在骨折愈合过程中起关键作用, miRNA 是骨形成和吸收中重要的转录后调节因子, 根据局部疾病的严重程度, miRNA 能够稳定地从骨骼转移至微环境和骨髓间充质干细胞, 并有助于成骨分化和促进骨折愈合。Huang 等^[36]研究发现, BMSCs 来源的外泌体 miR-19b 可抑制 WWP1 或 Smurf2 的表达, 同时通过 Wnt/ β -catenin 信号通路提高了 KLF5 表达, 从而促进骨折愈合。Yu 等^[37]发现, BMSCs 衍生的外泌体可以递送 miR-136-5p 至小鼠胚胎成骨细胞, 并促进其的增殖和分化, miR-136-5p 通过抑制 LRP4 表达以激活 Wnt/ β -catenin 通路介导增强成骨细胞增殖和分化, 最终促进骨折愈合过程。近年来骨组织工程研究将外泌体与支架相结合, 揭示了外泌体在骨再生中的积极作用, Mi 等^[38]采用鸡尾酒疗法特异性递送 miR-26a-5p 和 APY29, 分别作用于成骨、破骨细胞和巨噬细胞, 可促进骨折修复并达到显著的疗效。Lin 等^[39]发现通过抑制骨折部位活跃的免疫细胞可促进骨折愈合, 其研究从人脐静脉内皮细胞的外泌体中获得 PD-L1, 并证明 PD-L1 特异性结合 T 细胞表面的 PD-1 从而抑制 T 细胞的活化, 且外泌体 PD-L1 诱导 BMSCs 向成骨分化。同时将外泌体 PD-L1 载入水凝胶运用于小鼠骨折模型的实验中, 表明 PD-L1 具有显著促进骨痂形成和骨折愈合的作用。总之越来越多的研究表明, miRNA 是在骨重塑过程中起着关键作用的小分子物质, 是骨吸收和骨形成的重要调节因子。

骨关节炎是一种慢性退行性疾病, 可导致活动受限甚至残疾。BMSCs 可以修复软骨损伤, 目前常通过细胞疗法或组织工程治疗骨关节炎。Huang 等^[40]研究发现含有 miR-206 的 BMSCs 外泌体能在

Elf3 参与的骨关节炎中发挥作用,含有 miR-206 的外泌体在体外能促进成骨细胞 ALP 活性、钙沉积水平、OCN 分泌和增殖并抑制成骨细胞凋亡,在对小鼠采用含有 miR-206 的外泌体治疗后,能增加小鼠股骨组织中 OCN 和 BMP2 的表达,从而减缓小鼠骨关节炎的发展。Zhang 等^[41]研究发现 BMSCs 来源的外泌体可能通过缓解软骨损伤,减少骨赘形成和滑膜巨噬细胞浸润,抑制 M1 巨噬细胞生成,促进 M2 巨噬细胞生成,并在滑液中,降低促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的表达水平,增加抗炎细胞因子 IL-10 的释放来缓解骨关节炎。He 等^[42]发现 BMSCs 来源的外泌体不仅能修复软骨损伤还可以缓解疼痛,他们在动物实验中发现,外泌体处理后能显著上调骨关节炎大鼠软骨组织中的 COL2A1 蛋白,下调 MMP13 蛋白。与未治疗的骨关节炎大鼠相比,外泌体治疗的骨关节炎大鼠的拔爪阈值显著改善,并且缓解了骨关节炎大鼠背根神经节组织中 CGRP 和 iNOS 的上调。最终得出结论,BMSCs 来源的外泌体能有效促进骨关节炎大鼠软骨修复和细胞外基质合成,缓解膝关节疼痛。

4 展望

外泌体作为优秀的载体在骨重塑微环境中传递细胞间信息,近年来因其巨大的潜力被用于多种疾病的诊断与治疗。本文总结了多种细胞来源的外泌体对骨组织细胞的影响以及在骨折、骨质疏松和骨关节炎中的应用进展。目前大多数外泌体研究仍仅限于临床前阶段,用于分离外泌体的常规方法并不适用于临床治疗,且机制研究也较为局限,因此进一步深入研究外泌体的生产、分离、纯化的方法和具体的作用机制十分重要,以期更好地开发新的治疗方案运用于更多疾病的治疗。

参考文献:

- [1] 金镇雄,唐德志,肖延华. 不同来源的间充质干细胞治疗骨与软骨组织疾病的研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(6): 858-862, 879.
- [2] Pang HL, Zhao QQ, Ma Y, et al. Long noncoding RNA H19 participates in the regulation of adipose-derived stem cells cartilage differentiation [J]. Stem Cells Int, 2019, 2019: 2139814.
- [3] Cheng P, Cao T, Zhao X, et al. Nidogen1-enriched extracellular vesicles accelerate angiogenesis and bone regeneration by targeting Myosin-10 to regulate endothelial cell adhesion [J]. Bioact Mater, 2021, 12: 185-197.
- [4] Lyu H, Xiao Y, Guo Q, et al. The role of bone-derived exosomes in regulating skeletal metabolism and extraosseous diseases [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 89.
- [5] Pawitan JA, Bui TA, Mubarak W, et al. Enhancement of the therapeutic capacity of mesenchymal stem cells by genetic modification: a systematic review [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 587776.
- [6] Bansal S, Sharma M, Ranjithkumar R, et al. The role of exosomes in allograft immunity [J]. Cell Immunol, 2018, 331: 85-92.
- [7] 高方园,焦丰龙,张养军,等. 外泌体分离技术及其临床应用研究进展 [J]. 色谱, 2019, 37(10): 1071-1083.
- [8] Hashimoto H, Olson EN, Bassel-Duby R. Therapeutic approaches for cardiac regeneration and repair [J]. Nat Rev Cardiol, 2018, 15(10): 585-600.
- [9] 缪毛毛,王绪平,吴人杰,等. 外泌体 miRNA 介导的细胞间通讯在骨与软骨组织疾病中的作用研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(6): 827-832.
- [10] Joshi BS, de Beer MA, Giepmans BNG, et al. Endocytosis of extracellular vesicles and release of their cargo from endosomes [J]. ACS Nano, 2020, 14(4): 4444-4455.
- [11] Sato K, Meng F, Glaser S, et al. Exosomes in liver pathology [J]. J Hepatol, 2016, 65(1): 213-221.
- [12] Todorova D, Simoncini S, Lacroix R, et al. Extracellular vesicles in angiogenesis [J]. Circ Res, 2017, 120(10): 1658-1673.
- [13] Qi Y, Zhu T, Zhang T, et al. M1 macrophage-derived exosomes transfer miR-222 to induce bone marrow mesenchymal stem cell apoptosis [J]. Lab Invest, 2021, 101(10): 1318-1326.
- [14] Li Z, Wang Y, Li S, et al. Exosomes derived from M2 macrophages facilitate osteogenesis and reduce adipogenesis of BMSCs [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 680328.
- [15] Li Z, Wang Y, Xiang S, et al. Chondrocytes-derived exosomal miR-8485 regulated the Wnt/ β -catenin pathways to promote chondrogenic differentiation of BMSCs [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 523(2): 506-513.
- [16] Xie Y, Hu JH, Wu H, et al. Bone marrow stem cells derived exosomes improve osteoporosis by promoting osteoblast proliferation and inhibiting cell apoptosis [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(3): 1214-1220.
- [17] Zhang Y, Cao X, Li P, et al. microRNA-935-modified bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes enhance osteoblast proliferation and differentiation in osteoporotic rats [J]. Life Sci, 2021, 272: 119204.
- [18] Cui Y, Luan J, Li H, et al. Exosomes derived from mineralizing osteoblasts promote ST2 cell osteogenic differentiation by alteration of microRNA expression [J]. FEBS Lett, 2016, 590(1): 185-192.
- [19] Ren L, Zeng F, Deng J, et al. Inflammatory osteoclasts-derived exosomes promote bone formation by selectively transferring lncRNA LIOCE into osteoblasts to interact with and stabilize Osterix [J]. FASEB J, 2022, 36(2): e22115.

- [20] Yang JX, Xie P, Li YS, et al. Osteoclast-derived miR-23a-5p-containing exosomes inhibit osteogenic differentiation by regulating Runx2 [J]. Cell Signal, 2020, 70: 109504.
- [21] Wang Q, Shen X, Chen Y, et al. Osteoblasts-derived exosomes regulate osteoclast differentiation through miR-503-3p/Hpse axis [J]. Acta Histochem, 2021, 123(7): 151790.
- [22] Xiao F, Zuo B, Tao B, et al. Exosomes derived from cyclic mechanical stretch-exposed bone marrow mesenchymal stem cells inhibit RANKL-induced osteoclastogenesis through the NF- κ B signaling pathway [J]. Ann Transl Med, 2021, 9(9): 798.
- [23] Zhang L, Wang Q, Su H, et al. Exosomes from adipose tissues derived mesenchymal stem cells overexpressing microRNA-146a alleviate diabetic osteoporosis in rats [J]. Cell Mol Bioeng, 2021, 15(1): 87–97.
- [24] Yu L, Sui B, Fan W, et al. Exosomes derived from osteogenic tumor activate osteoclast differentiation and concurrently inhibit osteogenesis by transferring COL1A1-targeting miRNA-92a-1-5p [J]. J Extracell Vesicles, 2021, 10(3): e12056.
- [25] Ren L, Song ZJ, Cai QW, et al. Adipose mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate hypoxia/serum deprivation-induced osteocyte apoptosis and osteocyte-mediated osteoclastogenesis *in vitro* [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 508(1): 138–144.
- [26] Zhu CT, Li T, Hu YH, et al. Exosomes secreted by mice adipose-derived stem cells after low-level laser irradiation treatment reduce apoptosis of osteocyte induced by hypoxia [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(24): 5562–5570.
- [27] Kuang MJ, Huang Y, Zhao XG, et al. Exosomes derived from Wharton's jelly of human umbilical cord mesenchymal stem cells reduce osteocyte apoptosis in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head in rats *via* the miR-21-PTEN-AKT signalling pathway [J]. Int J Biol Sci, 2019, 15(9): 1861–1871.
- [28] Kemp JP, Morris JA, Medina-Gomez C, et al. Identification of 153 new loci associated with heel bone mineral density and functional involvement of GPC6 in osteoporosis [J]. Nat Genet, 2017, 49(10): 1468–1475.
- [29] Peng Y, Wu S, Li Y, et al. Type H blood vessels in bone modeling and remodeling [J]. Theranostics, 2020, 10(1): 426–436.
- [30] Barnsley J, Buckland G, Chan PE, et al. Pathophysiology and treatment of osteoporosis: challenges for clinical practice in older people [J]. Aging Clin Exp Res, 2021, 33(4): 759–773.
- [31] Qiu M, Zhai S, Fu Q, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomal microRNA-150-3p promotes osteoblast proliferation and differentiation in osteoporosis [J]. Hum Gene Ther, 2021, 32(13–14): 717–729.
- [32] Yang RZ, Xu WN, Zheng HL, et al. Exosomes derived from vascular endothelial cells antagonize glucocorticoid-induced osteoporosis by inhibiting ferritinophagy with resultant limited ferroptosis of osteoblasts [J]. J Cell Physiol, 2021, 236(9): 6691–6705.
- [33] Qi X, Zhang J, Yuan H, et al. Exosomes secreted by human-induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells repair critical-sized bone defects through enhanced angiogenesis and osteogenesis in osteoporotic rats [J]. Int J Biol Sci, 2016, 12(7): 836–849.
- [34] Loi F, Córdova LA, Pajarinen J, et al. Inflammation, fracture and bone repair [J]. Bone, 2016, 86: 119–130.
- [35] Einhorn TA, Gerstenfeld LC. Fracture healing: mechanisms and interventions [J]. Nat Rev Rheumatol, 2015, 11(1): 45–54.
- [36] Huang Y, Xu Y, Feng S, et al. miR-19b enhances osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells and promotes fracture healing through the WWP1/Smurf2-mediated KLF5/ β -catenin signaling pathway [J]. Exp Mol Med, 2021, 53(5): 973–985.
- [37] Yu H, Zhang J, Liu X, et al. microRNA-136-5p from bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes facilitates fracture healing by targeting LRP4 to activate the Wnt/ β -catenin pathway [J]. Bone Joint Res, 2021, 10(12): 744–758.
- [38] Mi B, Chen L, Xiong Y, et al. Osteoblast/osteoclast and immune cocktail therapy of an exosome/drug delivery multifunctional hydrogel accelerates fracture repair [J]. ACS Nano, 2022, 16(1): 771–782.
- [39] Lin Z, Xiong Y, Meng W, et al. Exosomal PD-L1 induces osteogenic differentiation and promotes fracture healing by acting as an immunosuppressant [J]. Bioact Mater, 2022, 13: 300–311.
- [40] Huang Y, Zhang X, Zhan J, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-206 promotes osteoblast proliferation and differentiation in osteoarthritis by reducing Elf3 [J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(16): 7734–7745.
- [41] 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.
- [42] He L, He T, Xing J, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes protect cartilage damage and relieve knee osteoarthritis pain in a rat model of osteoarthritis [J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 276.

[收稿日期] 2022–10–25