

· 综述 ·

外泌体在肌腱损伤修复作用的研究进展[△]

杜佳哲¹, 徐西林², 薛玉满³, 张晓峰^{4*}

(1. 黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第三医院骨科, 黑龙江哈尔滨 150016; 3. 黑龙江中医药大学附属第二医院康复科, 黑龙江哈尔滨 150001; 4. 黑龙江省中医药管理局, 黑龙江哈尔滨 150036)

摘要: 肌腱是肌骨系统的一部分, 是将力量从肌肉传递到骨骼的结缔组织, 在急性或慢性损伤后, 由于本身的性质独特, 肌腱的强度易受影响, 易发生粘连并出现再次受伤的情况。在本病的治疗上除常规的物理疗法及手术治疗外, 生物技术作为一种新颖且前景广阔的方法正逐步应用于临床。外泌体是一种双层膜结构的囊性小泡, 包括多种蛋白标志物、DNA 片段及 RNA, 近年研究发现, 外泌体在肌腱病的治疗中发挥了抗炎、免疫调节和细胞修复等作用。本文通过对不同来源的外泌体在肌腱损伤修复的研究进展进行综述, 概括并总结该领域最新的与临床转化相关的组织工程技术, 旨在为后续研究提供一定参考。

关键词: 外泌体, 肌腱损伤, 干细胞, 组织工程

中图分类号: R318 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2023) 16-1497-06

Research progress in the role of exosomes in tendon injury repair // DU Jia-zhe¹, XU Xin-lin², XUE Yu-man³, ZHANG Xiao-feng⁴. 1. Graduate School, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 2. Department of Orthopedics, The Third Hospital, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150016, China; 3. Department of Rehabilitation, The Second Hospital, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150001, China; 4. Heilongjiang Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150036, China

Abstract: Tendon is a part of musculoskeletal system, which is the connective tissue that transfers strength from muscle to bone. After acute or chronic injury, the tendon is susceptible to adhesion and re-injury due to its unique nature. In addition to conventional physical therapy and surgical treatment, biotechnology as a novel and promising method is gradually applied in clinic. Exosomes are bilayer vesicles containing a variety of protein markers, DNA fragments and RNA. Recent studies have found that exosomes play anti-inflammatory, immunomodulatory and cellular repair roles in the treatment of tendinopathy. This paper reviewed the research progress of exosomes from different sources in tendon injury repair, and summarized the latest tissue engineering techniques related to clinical transformation in this field, aiming to provide certain references for subsequent studies.

Key words: exosomes, tendon injury, stem cells, tissue engineering

肌腱损伤可分为急性肌腱损伤及慢性肌腱损伤, 前者主要为肌腱断裂, 后者主要为肌腱病。慢性肌腱损伤(肌腱病)是一种常见的肌肉组织疾病, 自21世纪起其发病率在全球范围内不断上升, 目前肌骨疾病的临床咨询约有30%涉及肌腱病, 表现为肌腱及腱周组织的疼痛、肿胀和功能障碍^[1]。肌腱损伤可见全身各处, 常见部位包括跟腱、髌腱、肩袖在内, 目前临床上常采用物理治疗、手术治疗的手段, 但或多或少都面临治疗不彻底、易复发粘连、易再次受损等问题^[2-4]。近年已有较多研究表明外泌体对于肌腱损伤的修复起到积极作用, 但整体研究仍处于早期阶

段, 对于机制的研究不够清晰。本文将综述外泌体在肌腱损伤修复的研究进展, 以挖掘其在该领域的潜力。

1 外泌体概述

外泌体是细胞外囊泡的类型之一, 直径40~150 nm, 多种细胞在正常及病理状态下均可分泌外泌体^[5]。早期由于对功能认识不足, 并未将其真正应用于再生医学领域。随着研究的深入, 研究者逐步认识到外泌体具有特殊的“旁分泌”功能, 可在细胞间扮

DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.16.11

[△]基金项目: 全国名老中医药专家传承工作室建设项目(编号: 国中医药人教函[2020]75号)

作者简介: 杜佳哲, 硕士生, 研究方向: 中西医结合治疗关节、脊柱疾病, (电话)18845126216, (电子信箱)drdu2020@163.com

* 通信作者: 张晓峰, (电子信箱)zxfeng9919@163.com

演“信使”角色进行信息的传递和通讯,发挥调控细胞功能的作用,在组织修复领域具有极大的应用潜能^[6,7]。

外泌体是通过细胞内囊泡及细胞膜的“内吞-融合-流出”过程分泌至外环境的,其中含有蛋白质、mRNA、miRNA等生物活性物质^[8],亦可称之为“货物”,通过相关通路调节受体靶细胞的基因表达,翻译某些功能蛋白或沉默某些功能基因,继而起到影响细胞功能、改善疾病进程的作用^[9]。不同来源的外泌体因其所搭载“货物”不同,递送至靶细胞后在肌腱修复中所起的作用也不一样。

2 不同来源的外泌体及其研究进展

2.1 干细胞来源外泌体

2.1.1 肌腱干细胞来源外泌体 (tendon stem cell-derived exosome, TDSC-Exo)

肌腱干细胞 (tendon stem cell, TDSC) 作为多能干细胞具有一定的分化潜能,但相比其他供体来源细胞,其生成肌腱的潜力显然更大,且与肌腱损伤治疗的适配度更高。Zhang等^[10]认为促进TDSC细胞迁移、增殖的过程可能与P13K/AKT和MAPK/ERK1/2通路相关;该研究团队和另一团队还将目光集中于细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 上,基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)、基质金属蛋白酶抑制剂 (matrix metalloproteinase inhibitor, TIMP) 比值的平衡最终促使肌腱愈合达到稳态^[10,11],前者认为ECM的合成与MMP-9、TIMP-1相关,后者认为与MMP-3、TIMP-3关系密切。此外,有研究者得出结论:上调血管内皮生长因子A (vascular endothelial growth factor-A, VEGF A) 的水平能促进TDSC-Exo向肌腱细胞迁移,但在具体机制上还需进一步研究^[12]。这一结果提示,生长因子参与影响外泌体作用于靶细胞的进程,并在一定程度上帮助肌腱细胞沉默了刺激作用。

2.1.2 脂肪干细胞来源外泌体 (adipose stem cell-derived exosome, ADSC-Exo)

ADSC-Exo相比其他具有更好的融合性,不仅因为脂肪干细胞相对更易从脂肪组织提取,也因为体内广泛分布、具有较高的增殖率^[14]。作为外泌体最重要的功能,其“旁分泌”功能也较其他来源更强。Liu等^[15]发现ADSC-Exo能缓解早期炎症、可被TDSC吸收,在通过SMAD2/3、SMAD1/5/9通路促进TDSC成腱分化的同时,还能有效地促进成骨分化。

Zhang等^[16]发现ADSC-Exo能以抑制分解代谢、促进合成代谢的方式来阻止撕裂的肩袖肌腱发生退行性变。另有Finosh等^[17]考虑到模拟人体自然生理状态下的氧浓度,构建了缺氧(2%氧气浓度)的环境并与常规对照比较外泌体及腱细胞蛋白质水平和ECM修复/再生的关系。除关于信号通路及蛋白质的研究外,也有人将目标转向与巨噬细胞间的关系,认为在修复慢性肩袖损伤的过程中,M1型极化被抑制、M2型极化得到增强,进而提出M1和M2的平衡,可能是治疗该疾病的新靶点^[18]。总之,目前关于ADSC-Exo的研究多集中于动物实验,面向临床应用仍存在多种问题:(1)现有实验样本量来源较小、试验周期较短;(2)未找到最适合ADSC-Exo的治疗肌腱损伤的浓度等,还需进一步研究。

2.1.3 骨髓间充质干细胞来源外泌体 (bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosome, BMSC-Exo)

在很长一段时间,骨髓及骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cell, BMSC) 作为无细胞疗法所涉及的外泌体来源在肌骨疾病的基础研究、临床治疗上扮演了重要角色^[19,20]。由于其具备了更好的成骨、成软骨潜力,所以在本领域中的研究和促进“腱骨愈合”契合度更高。Li等^[21]发现BMSC-Exo能通过miR-23a-3p促进巨噬细胞由M1型向M2型极化,促进腱骨愈合;Shi等^[22]发现BMSC-Exo在水凝胶的结合下也能促进巨噬细胞极化、促进细胞增殖,且尤以CD146+的变化最为明显;同样是水凝胶结合的条件,Zhang等^[23]在加入2%氧浓度的条件后,认为相比常氧条件下促进血管化、骨形成和重塑的能力更强,且更利于在移植处缓慢释放。Yu等^[24]在证实BMSC-Exo具有促进肌腱干/祖细胞增殖、迁移、成腱分化能力后,还通过将其嵌入纤维蛋白凝胶,有控制地、缓慢地作用于损伤区域。不难发现,作为目前应用相对广泛的干细胞,对BMSC-Exo的研究深度远超其他,且多与组织工程中的各种细胞支架相结合,该研究路径能够给其他干细胞的研究提供一些思路。

2.1.4 脐带间充质干细胞来源外泌体 (human umbilical cord mesenchymal stem cell, hUCMSC-Exo)

hUCMSC-Exo来源于人的脐带,在成本、泛用性等方面具有不错的前景。姚之肖^[26]用特异性miRNA-miR-29a-3p的激动剂和拮抗剂分别修饰hUCMSC-Exo,使得促肌腱愈合、抗纤维化的作用均得到提升,同时他还将抗肿瘤药物HCPT的抗纤维化特性引入肌腱粘连领域,为药物预处理外泌体提供了思

路。此外, Han 等^[27]发现 miR-27b-3p 修饰的 hUCMSC-Exo 能抑制 RhoA 的负调节因子 ARHGAP5 表达, 进而导致 RhoA 激活、细胞增殖。总体而言, 目前关于 hUCMSC-Exo 在肌腱损伤的研究尚少, 大多

都和特定 miRNA 修饰、工程化改造相关, 用于探究减少肌腱粘连、促进愈合的信号通路和发生机制, 未来整体发展前景较好。同时也要看到, 抗纤维化药物的创新性引入为该领域带来了新的活力。

表 1 四种干细胞来源外泌体对肌腱修复的作用

Table 1 Comparison of four stem-cell derived exosomes in tendon repair

外泌体来源	功能成分	生物学效应	文献
TDSC-Exo (含基因修饰)	MMP-9、TIMP-1	激活 P13K/AKT 和 MAPK/ERK1/2 通路, 并调节 ECM 平衡	[10]
	MMP-3、TIMP-3、 α 1-I 型胶原基因	促进 TDSC 形成, 并调节 ECM 平衡	[11]
	VEGF A	促进肌腱细胞生长、迁移及向成纤维细胞表型转变	[12]
	TGF- β 、MMP-2、SMAD2/3、ERK1/2	明显增加 TDSC 中 SMAD2/3 和 MMP2 的磷酸化表达	[13]
ADSC-Exo	白细胞介素 (interleukin, IL) 10	通过激活 SMAD2/3、SMAD1/5/9 通路, 促进 TDSC 增殖、迁移和成腱分化 (抗炎 \uparrow)	[15]
	IL-1 β 、IL-6、MMP-9	通过增强 AMPK 信号, 抑制 Wnt/ β -catenin 活性 (促炎 \downarrow)	[16]
	MMP-2、 α -IV 型胶原基因、组织蛋白酶 D、腱生蛋白 C	缺氧状态下, 蛋白质水平与 ECM 的平衡直接相关	[17]
BMSC-Exo	miR-23a-3p	靶向抑制巨噬细胞中的 IRF1 和 NF- κ B 通路, 促进 M2 巨噬细胞的极化	[21]
	未进行研究	促进 M2 巨噬细胞极化, 促进纤维软骨形成	[22]
	TGF- β 1	促进肩袖肌腱细胞增殖、迁移及纤维化活性	[25]
hUCMSC-Exo (含基因修饰)	TGF- β 1、mTOR、miR-29a-3p	促肌腱愈合与激活 TGF- β 1/SMAD3/mTOR 信号级联有关; 抑制粘连与 p65 活性有关	[26]
	RhoA、ARHGAP5、miR-27b-3p	通过激活 RhoA, 导致细胞增殖的增加与原发损伤肌腱细胞的侵袭	[27]

2.2 巨噬细胞来源外泌体

在非干细胞来源的外泌体研究中, 炎症过程中的重要细胞—巨噬细胞引起了研究人员的注意。崔昊旻^[28]发现, 在肌腱粘连发生时, 巨噬细胞扮演“调控者”的角色, 而肌腱细胞和成纤维细胞作为“制造者”受到巨噬细胞来源外泌体调控, 其中含量最高的 miRNA-21-5p 使靶基因 SMAD7 表达增强, 通过激活 TGF- β 1/SMAD 通路使粘连发生。Yu 等^[29]研究得出结论, M2 巨噬细胞来源外泌体通过 circRNA-Ep400 的传递, 能抑制其下游目标—miRNA-15b-5p 的表达, 但同时也加强了 FGF1/7/9 在肌腱细胞和成纤维细胞的表达。总结这两个实验结果, 可得出结论: 外泌体参与并介导了巨噬细胞与肌腱细胞/成纤维细胞的通讯, 通过改变 miRNA 的表达以实现增殖的目的, 未来可将此方法用于靶向治疗肌腱粘连。

2.3 血小板来源外泌体

Lu 等^[30]通过将一种特定的转录因子—Yap1 负载于血小板来源的外泌体上, 以促进肌腱干/祖细胞活

性、提高成腱分化潜力, 并最终与 ECM 结构的甲基丙烯酸明胶支架结合, 用于修复畸形肌腱缺损。由于富血小板血浆本身富集大量生长因子、趋化因子, 以其作为来源在促进肌腱修复的同时还可以抑制炎症因子分泌、促进 ECM 合成。但总体而言, 与广泛应用于膝骨关节炎、软骨组织修复不同, 血小板来源外泌体在肌腱病的研究鲜有报道, 未来亟待填补空白。

2.4 肌腱细胞来源外泌体

肌腱细胞是构成肌腱的重要细胞, 由于受限于本身的增殖能力、数量, 使得肌腱发生急慢性损伤后恢复较差, 所以通常需要具备更强的增殖、分化能力的间充质干细胞的介入。Xu 等^[31]富有创新性地提出了肌腱细胞来源的外泌体可以通过 TGF- β 介导, 来诱导 BMSC 的定向成腱分化, 以形成大量的肌腱细胞达到治疗目的。

3 组织工程和临床创新转化

经过大量基础实验,关于外泌体修复肌腱损伤发生机制和信号通路的研究取得了一定进展,外泌体和组织工程结合也更加紧密,并在相当程度上促进了临床创新转化和成果产生^[32, 33]。

3.1 新型生物外泌体贴片

组织工程有3个主要因素,即“种子细胞”“生长因子”和“支架材料”^[34],在前两者相对确定的前提下,如何运用材料学创新搭建新型的生物支架成为主要研究方向,当前不乏有研究将水凝胶支架与外泌体共同应用^[35, 36]。近期有研究人员选取了贴片与外泌体结合的形式。Shi等^[37]选用人类供体血浆来源的外泌体PEP以及Tisseel贴片对狗的屈肌腱模型进行实验,得出结论:在改善生物力学特性的同时,可加速成纤维细胞向损伤部位间隙迁移并减轻炎症;Zhang等^[38]在兔肩袖撕裂实验中,将BMSC-Exo装载至水性聚氨酯肩袖贴片上构成新型贴片,同样证明了能改善组织学、生物力学特性,促进肌腱修复。

3.2 氧化铁纳米粒子修饰下的外泌体

Wu等^[39]则在研究BMSCs促进腱骨愈合的基础上,在磁场条件下加入了氧化铁纳米粒子构成新型外泌体,富集的miR-21-5p下调SMAD7表达的同时激活TGF- β /SMAD通路,有效阻止骨道周围的骨丢失,促进纤维化。相比传统方法,其为外泌体运动提供了驱动力,同时又通过磁疗起到了调节炎症的效果。

3.3 一氧化氮纳米马达驱动的外泌体

与物理纳米马达及无法进入细胞内部的微米级的生物马达相比,Liu等^[40]开发出了由一氧化氮纳米马达修饰的外泌体,搭配可拆卸的微针,在大鼠的跟腱模型实验中起到了调节抗炎因子/促炎因子表达、加快愈合、促进再生的效果。微针在病变局部透皮减少了药物注射带来的损耗,又利用一氧化氮构建了自驱动的化学纳米马达,通过排出气泡移动将药物传递至指定部位,且产生的气体还能加强渗透深度。

4 展望

在肌腱损伤的治疗上,尽管当下包括外泌体在内的新兴的“无细胞疗法”发展迅速,但手术及物理治疗仍是主流。一方面受限于干细胞等供体细胞的来源,在提取、培养上较繁琐,另一方面目前研究仍多停留于基础研究及体外实验阶段,距离大规模应用于临床还有很长的路要走。在基础领域,外泌体与组织工程的进一步结合是必然,理想化的组织工程技术接近于

完全修复肌腱组织而无需考虑后续的粘连问题,最大限度恢复肌腱的原有功能,但鉴于目前该技术仍处于初级阶段,还需更多成果来支撑。以“三大因素”为例:“种子细胞”——即外泌体来源,未来应寻找更多的肌腱特异性标志物,并以此为基础指导纯化、修饰、编码外泌体;“支架材料”——如何在纳米层面运用现有高新技术(如3D打印等)构建新型生物支架,在满足生物力学的同时,使得外泌体间的“旁分泌”通讯能在人为干预下更加有控制、缓慢地完成;“生长因子”——目前还鲜有研究将生长因子及外泌体相结合共同进行探讨,在各自对于肌腱修复研究日益拓宽的当下,二者结合有利于形成更加高效的治疗方案。此外,研究人员还应致力于扩大寻找新的分子靶点、研制靶向药物,并进一步研究靶向药物介入对外泌体的影响,寻求更好的临床疗效。

参考文献

- [1] Millar NL, Silbernagel KG, Thorborg K, et al. Tendinopathy [J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7 (1): 1. DOI: 10.1038/s41572-020-00234-1.
- [2] Connor DE, Paulus JA, Dabestani PJ, et al. Therapeutic potential of exosomes in rotator cuff tendon healing [J]. J Bone Miner Metab, 2019, 37 (5): 759-767. DOI: 10.1007/s00774-019-01013-z.
- [3] 杨岩,王岩峰,王新贤,等. LARS韧带与自体腱重建韧带治疗急性髌韧带近止点断裂[J]. 中国矫形外科杂志, 2019, 27 (10): 875-879. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2019.10.03. Yang Y, Wang YF, Wang XX, et al. LARS artificial ligament versus semitendinosus tendon autograft for acute patellar tendon rupture near insertion [J]. Orthop J Chin, 2019, 27 (10): 875-879. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2019.10.03.
- [4] Snedeker JG, Foolen J. Tendon injury and repair—A perspective on the basic mechanisms of tendon disease and future clinical therapy [J]. Acta Biomater, 2017, 63: 18-36. DOI: 10.1016/j.actbio.2017.08.032.
- [5] Kida Y, Morihara T, Matsuda K, et al. Bone marrow-derived cells from the footprint infiltrate into the repaired rotator cuff [J]. J Shoulder Elbow Surg, 2013, 22 (2): 197-205. DOI: 10.1016/j.jse.2012.02.007.
- [6] Hade MD, Suire CN, Suo Z. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: applications in regenerative medicine [J]. Cells, 2021, 10 (8): 1959. DOI: 10.3390/CELLS10081959.
- [7] 刘慧,杨淑娇,李玉霞. 间充质干细胞外泌体研究热点分析与前景展望[J]. 中国医药生物技术, 2022, 17 (1): 64-69. DOI: 10.3969/j.issn.1673-713X.2022.01.014. Liu H, Yang SJ, Li YX. Analysis of research hotspots and prospects for extracellular vesicles of mesenchymal stem cells [J]. Chin Med Biotech, 2022, 17 (1): 64-69. DOI: 10.3969/j.issn.1673-

- 713X.2022.01.014.
- [8] 郭嘉, 丁琼桦, 刘泽, 等. 间充质干细胞来源外泌体的生物学特性及免疫调控作用[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(7): 1093-1101. DOI: 10.12307/2022.150.
- Guo J, Ding QH, Liu Z, et al. Biological characteristics and immunoregulation of exosomes derived from mesenchymal stem cells [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2022, 26(7): 1093-1101. DOI: 10.12307/2022.150.
- [9] Liu Y, Lin L, Zou R, et al. MSC-derived exosomes promote proliferation and inhibit apoptosis of chondrocytes via lncRNA-KLF3-AS1/miR-206/GIT1 axis in osteoarthritis [J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(21-22): 2411-2422. DOI: 10.1080/15384101.2018.1526603.
- [10] Zhang M, Liu H, Cui Q, et al. Tendon stem cell-derived exosomes regulate inflammation and promote the high-quality healing of injured tendon [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 402. DOI: 10.1186/s13287-020-01918-x.
- [11] Wang Y, He G, Guo Y, et al. Exosomes from tendon stem cells promote injury tendon healing through balancing synthesis and degradation of the tendon extracellular matrix [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(8): 5475-5485. DOI: 10.1111/jcmm.14430.
- [12] Xue Z, Chen Z, Wu T, et al. VEGFA-enriched exosomes from tendon-derived stem cells facilitate tenocyte differentiation, migration, and transition to a fibroblastic phenotype [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 8537959. DOI: 10.1155/2022/8537959.
- [13] Li M, Jia J, Li S, et al. Exosomes derived from tendon stem cells promote cell proliferation and migration through the TGF β signal pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 536: 88-94. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.12.057.
- [14] 朱梦茹, 郭澍, 刘洋等. 脂肪来源干细胞外泌体在组织修复和再生医学中的研究进展 [J]. 中国美容整形外科杂志, 2018, 29(12): 757-760. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7040.2018.12.016.
- Zhu MR, Guo S, Liu Y, et al. Research progress of adipose derived stem cell exosomes in tissue repair and regenerative medicine [J]. *Chin J Aesth Plast Surg*, 2018, 29(12): 757-760. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7040.2018.12.016.
- [15] Liu H, Zhang M, Shi M, et al. Adipose-derived mesenchymal stromal cell-derived exosomes promote tendon healing by activating both SMAD1/5/9 and SMAD2/3 [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 338. DOI: 10.21203/rs.3.rs-354298/v1.
- [16] Zhang X, Cai Z, Wu M, et al. Adipose stem cell-derived exosomes recover impaired matrix metabolism of torn human rotator cuff tendons by maintaining tissue homeostasis [J]. *Am J Sports Med*, 2021, 49(4): 899-908. DOI: 10.1177/0363546521992469.
- [17] Finosh GT, Chandra I, Diaz C, et al. Matrix regeneration proteins in the hypoxia-triggered exosomes of shoulder tenocytes and adipose-derived mesenchymal stem cells [J]. *Mol Cell Biochem.*, 2020, 465(1-2): 75-87. DOI: 10.1007/s11010-019-03669-7.
- [18] Wang C, Zhang Y, Zhang G, et al. Adipose stem cell-derived exosomes ameliorate chronic rotator cuff tendinopathy by regulating macrophage polarization: from a mouse model to a study in human tissue [J]. *Am J Sports Med*, 2021, 49(9): 2321-2331. DOI: 10.1177/03635465211020010.
- [19] 罗雅馨, 毕浩然, 陈晓旭, 等. 间充质干细胞来源外泌体与再生医学: 无细胞疗法临床应用的未来 [J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(19): 3055-3062. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2071.
- Luo YX, Bi HR, Chen XX, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes and regenerative medicine: outlook for future cell-free therapy in clinical practice [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2020, 24(19): 3055-3062. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2071.
- [20] 苏永蔚, 周山健, 肖大伟, 等. 负载 miRNA-27b 的 BMSCs 来源的外泌体治疗实验性骨关节炎 [J]. 中国矫形外科杂志, 2019, 27(8): 726-734. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2019.08.12.
- Su YW, Zhou SJ, Xiao DW, et al. Effect of BMSC-derived exosomes loaded with miRNA-27b on osteoarthritis [J]. *Orthop J Chin*, 2019, 27(8): 726-734. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2019.08.12.
- [21] Li Z, Li Q, 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. DOI: 10.1186/s13287-022-02975-0.
- [22] Shi Y, Kang X, Wang Y, et al. Exosomes derived from bone marrow stromal cells (BMSCs) enhance tendon-bone healing by regulating macrophage polarization [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e923328. DOI: 10.12659/MSM.923328.
- [23] Zhang T, Yan S, Song Y, et al. Exosomes secreted by hypoxia-stimulated bone-marrow mesenchymal stem cells promote grafted tendon-bone tunnel healing in rat anterior cruciate ligament reconstruction model [J]. *J Orthop Translat*, 2022, 36: 152-163. DOI: 10.1002/cbin.10869.
- [24] Yu H, Cheng J, Shi W, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes promote tendon regeneration by facilitating the proliferation and migration of endogenous tendon stem/progenitor cells [J]. *Acta Biomater*, 2020, 106: 328-341. DOI: 10.1016/j.actbio.2020.01.051.
- [25] Li J, Liu ZP, Xu C, et al. TGF- β 1-containing exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells promote proliferation, migration and fibrotic activity in rotator cuff tenocytes [J]. *Regen Ther*, 2020, 15: 70-76. DOI: 10.1016/j.reth.2020.07.001.
- [26] 姚之肖. 人脐带间充质干细胞外泌体对肌腱修复的作用及相关机制研究 [D]. 上海交通大学, 2020.
- Yao ZX. Study on the effect and related mechanisms of extracellular vesicles of human umbilical cord mesenchymal stem cells on tendon repair [D]. Shanghai Jiaotong Univ, 2020.
- [27] Han Q, Wang S, Chen D, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells reduce tendon injuries via the miR-27b-3p/ARHGAP5/RhoA signaling pathway [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2022, 54(2): 232-242. DOI: 10.3724/abbs.2021026.
- [28] 崔昊旻. 巨噬细胞外泌体 miRNA 介导肌腱粘连的机制研究 [D]. 上海交通大学, 2019.
- Cui HW. The mechanism of macrophage extracellular MiRNAs

- mediating tendon adhesion [D]. Shanghai Jiaotong Univ, 2019.
- [29] Yu Y, Sun B, Wang Z, et al. Exosomes from M2 macrophage promote peritendinous fibrosis posterior tendon injury via the MiR-15b-5p/FGF-1/7/9 pathway by delivery of circRNA-Ep400 [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 595911. DOI: 10.3389/fcell.2021.595911.
- [30] Lu J, Yang X, He C, et al. Rejuvenation of tendon stem/progenitor cells for functional tendon regeneration through platelet-derived exosomes loaded with recombinant Yap1 [J]. *Acta Biomater*, 2023, 161: 80-89. DOI: 10.1016/j.actbio.2023.02.018.
- [31] Xu T, Xu M, Bai J, et al. Tenocyte-derived exosomes induce the tenogenic differentiation of mesenchymal stem cells through TGF- β [J]. *Cytotechnology*, 2019, 71 (1) : 57-65. DOI: 10.1007/s10616-018-0264-y.
- [32] 刘语菲, 张智玲, 王艳颖, 等. 外泌体及其在组织工程中的应用 [J]. *中国生物医学工程学报*, 2020, 39 (1) : 109-113. DOI: 10.3969/j.issn.0258-8021.
- Liu YF, Zhang ZL, Wang YY, et al. Exosomes and their applications in tissue engineering [J]. *Chin J Biomed Engin*, 2020, 39 (1) : 109-113. DOI: 10.3969/j.issn.0258-8021.
- [33] 赖圳登, 张雷, 赵建宁. 间充质干细胞外泌体对软骨修复作用的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (14) : 1278-1281. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.14.06.
- Lai CD, Zhang L, Zhao JN. Research progress of mesenchymal stem cell derived exosomes on repairing articular cartilage defects [J]. *Orthop J Chin*, 2022, 30 (14) : 1278-1281. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.14.06.
- [34] 裴国献, 金丹. 骨组织工程研究进展 [J]. *中华创伤骨科杂志*, 2004 (1) : 38-42. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7600.2004.01.01
- Pei GX, Jin D. Advances in tissue engineering of bone [J]. *Chin J Traumatol Orthop*, 2004 (1) : 38-42. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7600.2004.01.010.
- [35] 施又兴. M2 型巨噬细胞在腱骨愈合中作用和机制研究 [D]. 中国人民解放军陆军军医大学, 2020.
- Shi YX. Study on the role and mechanism of M2 type macrophages in tendon bone healing [D]. *Army Military Medical University of PLA*, 2020.
- [36] Tong X, Xu Y, Zhang T, et al. Exosomes from CD133+ human urine-derived stem cells combined adhesive hydrogel facilitate rotator cuff healing by mediating bone marrow mesenchymal stem cells [J]. *J Orthop Translat*, 2023, 39: 100-112. DOI: 10.1002/cbin.10615.
- [37] Shi G, Wang Y, Wang Z, et al. A novel engineered purified exosome product patch for tendon healing: An explant in an ex vivo model [J]. *J Orthop Res*, 2021, 39 (8) : 1825-1837. DOI: 10.1002/jor.24859.
- [38] Zhang X, Han Z, Han K, et al. Loading mesenchymal stem cell-derived exosomes into a traditionally designed rotator cuff patch: A potential strategy to enhance the repair of chronic rotator cuff tear associated with degenerative changes [J]. *Am J Sports Med*, 2022, 50 (8) : 2234-2246. DOI: 10.1177/03635465221096490.
- [39] Wu XD, Kang L, Tian J, et al. Exosomes derived from magnetically actuated bone mesenchymal stem cells promote tendon-bone healing through the miR-21-5p/SMAD7 pathway [J]. *Mater Today Bio*, 2022, 15: 100319. DOI: 10.1186/s12951-021-00958-6.
- [40] Liu A, Wang Q, Zhao Z, et al. Nitric oxide nanomotor driving exosomes-loaded microneedles for achilles tendinopathy healing [J]. *ACS Nano*, 2021, 15 (8) : 13339-13350. DOI: 10.1021/acsnano.1c03177.

(收稿:2023-03-24 修回:2023-06-05)
(同行评议专家:王 丹 李大河)
(本文编辑:宁 桦)