

· 综述 ·

干细胞和外泌体治疗椎间盘退变的研究现状[△]田志康¹, 陈尚², 杨涛¹, 孟纯阳^{2*}

(1. 济宁医学院, 山东济宁 272067; 2. 济宁医学院附属医院, 山东济宁 272000)

摘要: 颈肩腰腿痛是危害人类健康的临床常见病, 而椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IVDD) 则是引发颈、腰间盘突出导致颈肩腰腿痛的主要原因。近年来, 间充质干细胞及其外泌体在延缓和治疗 IVDD 方面展现出极大的优越性, 其不仅具有分化为髓核细胞的能力, 同时可以促进髓核细胞增殖、抑制凋亡及其炎症反应。然而, 考虑到退变椎间盘的微环境不适宜细胞生长, 因此以外泌体为代表的非细胞疗法有望成为细胞治疗的替代疗法。本文对几种常见间充质干细胞及外泌体在治疗 IVDD 上的最新研究成果进行了梳理和综述, 以期更好地了解间充质干细胞及外泌体在此领域临床上的应用现状及其展望。

关键词: 椎间盘退变, 间充质干细胞, 外泌体, 修复, 治疗

中图分类号: R318 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2024) 01-0056-05

Current research on stem cells and extracellular vesicles treating intervertebral disc degeneration // TIAN Zhi-kang¹, CHEN Shang², YANG Tao¹, MENG Chun-yang². 1. Jining Medical College, Jining 272067, China; 2. The Affiliated Hospital, Jining Medical College, Jining 272000, China

Abstract: Pain involving neck, shoulder, waist and leg is a common condition that deteriorate quality of life and health, which is usually induced by intervertebral disc degeneration (IVDD), such as cervical and lumbar disc herniation. In recent years, mesenchymal stem cells and their extracellular vesicles have shown potential role in delaying and treating IVDD, which not only have the capacity to improve differentiation of nucleus pulposus cells, but also promote nucleus pulposus cell proliferation, inhibit apoptosis, and inflammatory reactions. However, considering that the microenvironment of degenerative intervertebral discs is not suitable for cell growth, the non-cellular therapy represented by exocrine body is expected to become an alternative to cell therapy. This article summarizes the latest research results of several common mesenchymal stem cells and extracellular vesicles in the treatment of IVDD, in order to better understand the current clinical application status and prospects of mesenchymal stem cells and extracellular vesicles in this field.

Key words: intervertebral disc degeneration, mesenchymal stem cell, exosomes, repair, treatment

椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IVDD) 引起的颈肩腰腿疼痛给社会带来了巨大的经济负担^[1], 其特征是一个或多个椎间盘破裂或退化。椎间盘是构成两个连续椎骨之间的主要结构, 由髓核 (nucleus pulposus, NP)、纤维环以及软骨终板组成^[2]。由于椎间盘是人体最大的无血管结构, NP 主要通过软骨终板和纤维环的被动扩散接受营养, 易受到周围微环境的影响^[3]。虽然目前已发现多种导致 IVDD 的原因, 但仍有一些病因尚未被阐明, 有报道称细胞衰老是 IVDD 的主要原因, 与炎症反应、氧化应激、细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 合成障碍等密切相关^[4]。尽管保守和手术是目前治疗

IVDD 的主要方式, 但仍旧不能阻止椎间盘的退行性过程, 甚至会诱发相邻椎间盘的退变^[5, 6]。近年来, 以间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs)、外泌体 (exosomes, Exo) 为代表的生物治疗方法为治疗 IVDD 带来了新的方向。本文综述了几种常见 MSCs 及 Exo 在 IVDD 的应用, 讨论了其作用机制和局限性, 同时展望了未来的发展方向。

1 干细胞在退变椎间盘的直接应用

IVDD 的病理特征为 ECM 成分蛋白聚糖 (aggrecan, AGC) 和 II 型胶原蛋白 (collagen type II, COL

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2024.01.09

[△]基金项目: 山东省自然科学基金重点项目 (编号: ZR2020KH010); 济宁市重点研发计划项目 (编号: 2022YXNS001)

作者简介: 田志康, 硕士研究生, 研究方向: 脊柱外科, (电话) 18305475969, (电子信箱) tzk19990610@163.com

* 通信作者: 孟纯阳, (电话) 13655379556, (电子信箱) mengchunyang1600@mail.jnmc.edu.cn

II) 的代谢失衡、髓核细胞 (nucleus pulposus cells, NPCs) 的数量减少^[7]。因此, 许多治疗策略的重点是增加 NPCs 的数量, 驱动基质代谢、增加蛋白质合成, 这不仅会增加椎间盘的负荷能力, 还可以预防和改善 IVDD 的过程^[8]。作为一组具有多向分化和自我扩张能力的细胞, MSCs 可以分化为 NPCs^[9], 同时 MSCs 在再生医学领域中显示出巨大的治疗作用, 且这种作用是安全可靠的^[10]。目前应用于椎间盘修复的 MSCs 主要是骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)、脂肪间充质干细胞 (adipose mesenchymal stem cells, AMSCs)、髓核间充质干细胞 (nucleus pulposus mesenchymal stem cells, NPMSCs) 等, 其中以 BMSCs 最为多见。

1.1 BMSCs

BMSCs 具有低免疫原性、高自我更新能力和多系分化潜能的特点。在特定的微环境和某些细胞因子存在的条件下, BMSCs 可以分化为多种细胞类型, 包括成骨细胞、软骨细胞和脂肪细胞。且因其数量丰富、易于获取等优点, BMSCs 已成为研究最广泛的成体干细胞类型之一。目前, BMSCs 缓解 IVDD 的机制包括以下几个方面: (1) 可分化为软骨样细胞并分泌 ECM; (2) 可促进 NPCs 增殖, 抑制 NPCs 凋亡; (3) 可以抑制 NP 的炎症反应, 延缓 IVDD。

Yang 等^[11] 在体外研究中发现 BMSCs 和肿瘤坏死因子 α 刺激基因 6 蛋白 (TNF- α -stimulated gene 6 protein, TSG-6) 降低了 IL-1 β 处理的 NPCs 中 MMP-3 和 MMP-13 的表达, 增加了 ECM 中 AGC 和 COL II 的表达, 同时可以抑制 TLR2/NF- κ B 通路的激活。在 BMSCs 和 TSG-6 的作用下, 退化的 NPCs 中炎症因子 IL-6 和 TNF- α 水平降低, NPCs 增殖增加, 有利于退变椎间盘的修复。体内研究同样证实, BMSCs 和 TSG-6 可恢复退变 NP 组织的 MRI T2 加权信号强度, 并增加 ECM 中 AGC 和 COL II 的表达。由此得出, 不论在体内还是体外, BMSCs 都可以通过分泌 TSG-6 发挥抗炎作用, 促进 NPCs 增殖, ECM 合成等方式延缓和预防 IVDD。此外, 有学者对同种异体 MSCs 对 IVDD 的治疗进行了更进一步的探究, 发现供体与受体 HLA 匹配并不能增强 MSCs 的疗效^[12]。产生这种现象的原因可能有两点: (1) 移植的 MSCs 下调了宿主的免疫反应; (2) 椎间盘的特殊结构, 限制了免疫细胞的进入。遗憾的是, 有关多剂量同种异体 MSCs 会不会产生免疫排斥反应, 降低疗效, 还有待进一步求证。

1.2 AMSCs

人脂肪间充质干细胞 (human adipose mesenchymal stem cells, hAMSCs) 具有较强的体外分化和增殖能力, 且容易通过分离获取, 因此成为种子细胞再生和组织工程的重要来源。hAMSCs 可以改善椎间盘高度、减轻椎间盘炎症, 增加 AGC 和 COL II 的表达, 从而对 IVDD 起到治疗作用^[13]。此外, 抗氧化剂的使用可以延缓细胞衰老, 增强 IVDD 的治疗效果。与单独使用 hAMSCs 相比, 超氧化物歧化酶 2 (superoxide dismutase 2, Sod2) 和过氧化氢酶 (catalase, Cat) 两种抗氧化剂与 hAMSCs 联合应用对 IVDD 的治疗效果更为显著^[13]。值得一提的是, 基质素-3 诱导的 hAMSCs 在体内外都可以促进 NPCs 增殖, 改善 IVDD^[14]。以上实验都说明, AMSCs 通过减轻椎间盘炎症、增加 ECM 的合成、促进 NPCs 的增殖, 参与 IVDD 的修复。然而, 由于 AMSCs 治疗 IVDD 的相关机制研究较少, 尚不能明确 AMSCs 是否与 BMSCs 有相同的作用机制。

1.3 NPMSCs

退化椎间盘的微环境有缺乏营养物质、高机械应力、低氧、高酸等特点, 严重限制了 BMSCs 和 AMSCs 的生存和功能^[15]。而 NPMSCs 可以更好地耐受退化的椎间盘中的高渗和酸性环境^[16], 因此有研究推测, NPMSC 比基于其他细胞的治疗方法在椎间盘修复和再生方面更有优势。Liu 等^[17] 从大鼠模型中分离出正常的 NPMSCs, 穿刺诱导 2 周后损伤退变的 NPMSCs, 发现两者都可以有效抑制 IVDD。但是由于正常的 NPMSCs 中炎症因子、凋亡因子等不利于细胞生长的因子较少, 因此在对 IVDD 的治疗过程中优选正常的 NPMSCs。

2 干细胞的 Exo 在退变椎间盘的应用

细胞治疗 IVDD 的主要限制是其固有的无血管和高渗透压的恶劣微环境影响细胞生存以及致密的纤维环包膜限制了 MSCs 的大量进入, 因此在修复过程中, 只有一小部分 MSCs 最终整合到受损区域发挥治疗作用, 导致效果不佳^[18]。Exo 作为 MSCs 旁分泌方式的重要组成部分, 已广泛应用于创伤修复。Exo 由磷脂双分子层包被, 内含多种蛋白质、mRNA、miRNA、lncRNA 等活性物质, 可以介导细胞间通讯并调节多种生理过程^[19], 同时在关节软骨等组织缺损的修复中发挥重要作用^[20]。研究表明, MSCs 分泌的 Exo 具有抗氧化、抗炎、抑制 ECM 降解促进合成, 抑制 NPCs 凋亡的作用^[18]。与细胞治疗相比, 使用

Exo 作为无细胞治疗方式具有诸多优势：如减少医源性肿瘤形成、降低畸形或微梗死的风险、制造和存储方便、更大的稳定性和持续的生物活性以及降低免疫原性（允许异体移植）^[21]。此外，Exo 的双分子层可以克服退变椎间盘的恶劣微环境，更加增强了 Exo 修复椎间盘内原始细胞、促进 ECM 产生的作用。对保持椎间盘高度，促进椎间盘内部环境的恢复有显著作用。大量实验表明，MSCs 的 Exo 主要通过传递 RNA 来发挥抑制 IVDD 的作用。

2.1 BMSCs

在对 BMSCs 的 Exo 研究中，Shi 等^[22]通过 BMSCs 与 NPCs 非接触式共培养后发现 BMSCs 分泌的 Exo 增加了 miR-155 在 NPCs 中的表达，miR-155 靶向结合 BACH1，进而上调 HO-1 的表达激活 NPCs 的自噬，抑制凋亡，最终改善 IVDD 的程度。与此同时，研究发现来自 BMSCs 的 Exo 可以通过靶向传递 miR-532-5p 降低 RASSF5，进而抑制 TNF- α 诱导的 NPCs 细胞凋亡、ECM 降解和纤维化沉积^[23]。LRG1 是一种多效蛋白，属于 LRG 家族，在多种退行性疾病中发挥致病作用。而 BMSCs 来源的 Exo 也可以通过传递 miR-129-5p 来破坏 LRG1 依赖的 p38 MAPK 激活，进而抑制细胞凋亡、ECM 降解和巨噬细胞 M1 极化，延缓 IVDD 的进展^[24]。BMSCs 来源的 Exo 还可以通过转移 microRNA-199a 靶向 GREM1 和下调转化生长因子 β （transforming growth factor- β , TGF- β ）通路促进 IVDD 修复^[25]。同时，BMSCs 来源的 Exo 传递的 miR-194-5p，通过限制肿瘤受体相关因子 6 来保护肿瘤坏死因子- α 干预的 NPCs，延缓 IVDD^[26]。

最新的研究补充了 IVDD 的治疗靶点：由 BMSCs 来源的 Exo 传递的 circ_0072464 通过竞争性结合 miR-431 上调 NRF2 的表达，进而抑制椎间盘细胞的铁死亡，促进 NPCs 的增殖，有利于椎间盘细胞的恢复^[27]。同时可以通过转移 circ_0050205 海绵化 miR-665，上调 GPX4 表达来发挥促进 NPC 存活、抑制 ECM 降解，减轻 IVDD 的作用^[28]。

2.2 其他 MSCs

除了 BMSCs 分泌的 Exo，其他 MSCs 来源的 Exo 也同样有着抑制 IVDD 的作用。诱导多能干细胞来源的间充质干细胞（induced pluripotent stem cells derived MSCs, iMSCs）是一种表型和功能明确的不确定来源的 MSCs，iMSCs 的 Exo 中高度富集的 miR-105-5p 可通过下调 camp 特异性水解酶 PDE4D 的水平来激活 Sirt6 通路，使衰老的 NPCs 恢复活力，并恢复

相关功能^[29]。与 BMSCs 相比，胎盘源性间充质干细胞（placenta derived MSCs, PLMSCs）更具有无限的分化潜能、更好的治疗效果和更低的免疫原性。研究表明，PLMSC 中软骨转录因子的过表达加速了其向成软骨祖细胞的分化，从而能够更好地归巢、整合和分化为 NPCs^[30]。此外，双层分子层的 Exo 有作为天然药物载体的优势，可以协助进行 IVDD 的治疗，携带 antagomiR-4450 的 PLMSCs 来源的 Exo 可以在体外减轻 NPCs 的损伤，在体内延缓 IVDD^[31]。相较于其他 MSCs 的 Exo，AMSCs 来源的 Exo 能显著促进 NPCs 中软骨细胞基因（AGC、COL II 和 Sox-9）的 mRNA 表达，从而促进退变椎间盘的修复^[32]。

总而言之，MSCs 来源的 Exo 具有抗氧化、抗炎、抑制 ECM 降解及促进合成，抑制 NPCs 凋亡的作用。且 Exo 具有体积小、作用持久、免疫原性低、可以作为药物载体等优势，逐渐成为细胞治疗 IVDD 的可替代疗法。同时，实验表明，Exo 中所含有的其他成分如 lncRNA 也参与 NP 的修复调节^[33]。然而有关通过注射的 Exo 释放 lncRNA 来抑制 IVDD 的研究较少，在将来的研究中，应把侧重点放在探索 Exo 释放的各种成分的作用上，由此找到更有利于 IVDD 修复的方法。

3 总结与展望

广泛的体外和体内研究表明，有关 MSCs 及 Exo 的研究为 IVDD 的治疗开辟了具有巨大潜力的新方向，本文不仅详述了基于 MSCs 及其 Exo 的治疗方法对 IVDD 的机制，还探讨了其在退变椎间盘治疗中的应用。

MSCs 可以分化为 NPCs，且 MSCs 的植入不仅可以增加 ECM 成分 AGC 和 COL II 的分泌，改善椎间盘高度，同时可以促进退变椎间盘的微环境中 NPCs 的增殖和分化，抑制 NPCs 的凋亡和炎症反应。此外，NPMSCs 还具有耐受退变椎间盘恶劣的微环境的能力，比其他来源的 MSCs 更具优势。以干细胞旁分泌衍生出的 Exo 体积小、作用持久、免疫原性低等优势逐渐成为细胞治疗 IVDD 的可替代疗法，且 Exo 具有的磷脂双分子层使其具有作为天然药物载体的优势。研究表明，Exo 修复退变椎间盘主要是通过其传递的 RNA 来发挥其抗氧化、抗炎、抑制 ECM 降解促进合成，抑制 NPCs 凋亡的作用。

尽管如此，MSCs 及其 Exo 治疗 IVDD 仍然缺乏有关安全性、长期并发症的研究。MSCs 的体积相对

较大, 单次注射的细胞适量较少, 多次注射损伤较大; 且多数 MSCs 不能适应退变椎间盘的恶劣微环境, 存活时间较短, 治疗效果欠佳。在将来的研究中, 需要注意: (1) 进一步探索干细胞的修复机制与靶细胞之间的相互作用, 识别更多促进分化的靶点; (2) 找到改善 IVDD 恶劣微环境的方法, 为干细胞提供更好的生存环境; (3) 建立更高效、更稳定地诱导和分化不同来源干细胞的方法, 提高干细胞应用的安全性; (4) 要避免植入过程中的二次损伤, 进一步增强干细胞的修复能力; (5) 进一步探究 Exo 中各种 miRNA 对退变椎间盘的确切作用, 为 IVDD 的治疗提供更合理的方向。

参考文献

- [1] 陈飞, 陆声, 李娜, 等. 椎间盘退变模型建立的研究进展 [J]. 中国矫形外科杂志, 2022, 30 (9): 821-825. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.09.11.
Chen F, Lu S, Li N, et al. Research progress in the establishment of intervertebral disc degeneration model [J]. Orthopedic Journal of China, 2022, 30 (9): 821-825. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.09.11.
- [2] 薛忠书, 张小伟, 陈宁杰. 白细胞介素在椎间盘退变中的作用 [J]. 中国矫形外科杂志, 2023, 31 (4): 341-345. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.04.11.
Xue ZS, Zhang XW, Chen NJ. Role of interleukin in intervertebral disc degeneration [J]. Orthopedic Journal of China, 2023, 31 (4): 341-345. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.04.11.
- [3] Fleming JE Jr., Cornell CN, Muschler GF. Bone cells and matrices in orthopedic tissue engineering [J]. Orthop Clin North Am, 2000, 31 (3): 357-374. DOI: 10.1016/s0030-5898(05)70156-5.
- [4] Zhang GZ, Deng YJ, Xie QQ, et al. Sirtuins and intervertebral disc degeneration: Roles in inflammation, oxidative stress, and mitochondrial function [J]. Clin Chim Acta, 2020, 508: 33-42. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.016.
- [5] Sairyo K, Chikawa T, Nagamachi A. State-of-the-art transforaminal percutaneous endoscopic lumbar surgery under local anesthesia: Discectomy, foraminoplasty, and ventral facetectomy [J]. J Orthop Sci, 2018, 23 (2): 229-236. DOI: 10.1016/j.jos.2017.10.015.
- [6] Karpainen J, Shen FH, Luk KD, et al. Management of degenerative disk disease and chronic low back pain [J]. Orthop Clin North Am, 2011, 42 (4): 513-528. DOI: 10.1016/j.ocl.2011.07.009.
- [7] Benzakour T, Igoumenou V, Mavrogenis A F, et al. Current concepts for lumbar disc herniation [J]. Int Orthop, 2019, 43 (4): 841-851. DOI: 10.1007/s00264-018-4247-6.
- [8] Dowdell J, Erwin M, Choma T, et al. Intervertebral disk degeneration and repair [J]. Neurosurgery, 2017, 80 (3S): S46-S54. DOI: 10.1093/neuros/nyw078.
- [9] Russo F, Ambrosio L, Peroglio M, et al. A hyaluronan and platelet-rich plasma hydrogel for mesenchymal stem cell delivery in the intervertebral disc: an organ culture study [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (6): 2963. DOI: 10.3390/ijms22062963.
- [10] Mocchi M, Dotti S, Bue MD, et al. Veterinary regenerative medicine for musculoskeletal disorders: Can mesenchymal stem/stromal cells and their secretome be the new frontier [J]. Cells, 2020, 9 (6): 1453. DOI: 10.3390/cells9061453.
- [11] Yang H, Tian W, Wang S, et al. TSG-6 secreted by bone marrow mesenchymal stem cells attenuates intervertebral disc degeneration by inhibiting the TLR2/NF- κ B signaling pathway [J]. Lab Invest, 2018, 98 (6): 755-772. DOI: 10.1038/s41374-018-0036-5.
- [12] Garcia-Sancho J, Sanchez A, Vega A, et al. Influence of HLA matching on the efficacy of allogeneic mesenchymal stromal cell therapies for osteoarthritis and degenerative disc disease [J]. Transpl Direct, 2017, 3 (9): e205. DOI: 10.1097/TXD.00000000000000724.
- [13] Xiao L, Xu SJ, Liu C, et al. Sod2 and catalase improve pathological conditions of intervertebral disc degeneration by modifying human adipose-derived mesenchymal stem cells [J]. Life Sci, 2021, 267: 118929. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118929.
- [14] Muttigi MS, Kim BJ, Kumar H, et al. Efficacy of matrilin-3-primed adipose-derived mesenchymal stem cell spheroids in a rabbit model of disc degeneration [J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11 (1): 363. DOI: 10.1186/s13287-020-01862-w.
- [15] Le Maitre CL, Baird P, Freemont AJ, et al. An in vitro study investigating the survival and phenotype of mesenchymal stem cells following injection into nucleus pulposus tissue [J]. Arthritis Res Ther, 2009, 11 (1): R20. DOI: 10.1186/ar2611.
- [16] Tao YQ, Liang CZ, Li H, et al. Potential of co-culture of nucleus pulposus mesenchymal stem cells and nucleus pulposus cells in hyperosmotic microenvironment for intervertebral disc regeneration [J]. Cell Biol Int, 2013, 37 (8): 826-834. DOI: 10.1002/cbin.10110.
- [17] Liu Y, Li Y, Huang ZN, et al. The effect of intervertebral disc degenerative change on biological characteristics of nucleus pulposus mesenchymal stem cell: an in vitro study in rats [J]. Connect Tissue Res, 2019, 60 (4): 376-388. DOI: 10.1080/03008207.2019.1570168.
- [18] Hu S, Xing H, Zhang J, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: immunomodulatory effects and potential applications in intervertebral disc degeneration [J]. Stem Cells Int, 2022, 2022: 7538025. DOI: 10.1155/2022/7538025.
- [19] Colombo M, Raposo G, Thery C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles [J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2014, 30: 255-289. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-101512-122326.
- [20] 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]. Orthopedic Journal of China, 2022, 30 (14) : 1278-1281. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.14.06.
- [21] Barile L, Lionetti V, Cervio E, et al. Extracellular vesicles from human cardiac progenitor cells inhibit cardiomyocyte apoptosis and improve cardiac function after myocardial infarction [J]. Cardiovasc Res, 2014, 103 (4) : 530-541. DOI: 10.1093/cvr/cvu167.
- [22] Shi M, Zhao Y, Sun Y, et al. Therapeutic effect of co-culture of rat bone marrow mesenchymal stem cells and degenerated nucleus pulposus cells on intervertebral disc degeneration [J]. Spine J, 2021, 21 (9) : 1567-1579. DOI: 10.1016/j.spinee.2021.05.007.
- [23] Zhu G, Yang X, Peng C, et al. Exosomal miR-532-5p from bone marrow mesenchymal stem cells reduce intervertebral disc degeneration by targeting RASSF5 [J]. Exp Cell Res, 2020, 393 (2) : 112109. DOI: 10.1016/j.yexcr.2020.112109.
- [24] Cui S, Zhang L. microRNA-129-5p shuttled by mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles alleviates intervertebral disc degeneration via blockade of LRG1-mediated p38 MAPK activation [J]. J Tissue Eng, 2021, 12 : 20417314211021679. DOI: 10.1177/20417314211021679.
- [25] Wen T, Wang H, Li Y, et al. Bone mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles promote the repair of intervertebral disc degeneration by transferring microRNA-199a [J]. Cell Cycle, 2021, 20 (3) : 256-270. DOI: 10.1080/15384101.2020.1863682.
- [26] Sun Z, Tang X, Li Q, et al. Mesenchymal stem cell extracellular vesicles-derived microRNA-194-5p delays the development of intervertebral disc degeneration by targeting TRAF6 [J]. Regen Ther, 2022, 19 : 88-96. DOI: 10.1016/j.reth.2021.12.001.
- [27] Yu X, Xu H, Liu Q, et al. circ_0072464 shuttled by bone mesenchymal stem cell-secreted extracellular vesicles inhibits nucleus pulposus cell ferroptosis to relieve intervertebral disc degeneration [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022 : 2948090. DOI: 10.1155/2022/2948090.
- [28] Yu XJ, Liu QK, Lu R, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles carrying circ_0050205 attenuate intervertebral disc degeneration [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 8983667. DOI: 10.1016/j.actbio.2020.01.051.
- [29] Sun Y, Zhang W, Li X. Induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells deliver exogenous miR-105-5p via small extracellular vesicles to rejuvenate senescent nucleus pulposus cells and attenuate intervertebral disc degeneration [J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12 (1) : 286. DOI: 10.3389/fcell.2021.716907.
- [30] Khalid S, Ekram S, Salim A, et al. Transcription regulators differentiate mesenchymal stem cells into chondroprogenitors, and their in vivo implantation regenerated the intervertebral disc degeneration [J]. World J Stem Cells, 2022, 14 (2) : 163-182. DOI: 10.4252/wjsc.v14.i2.163.
- [31] Yuan Q, Wang X, Liu L, et al. Exosomes derived from human placental mesenchymal stromal cells carrying AntagomiR-4450 alleviate intervertebral disc degeneration through upregulation of ZNF121 [J]. Stem Cells Dev, 2020, 29 (16) : 1038-1058. DOI: 10.1089/scd.2020.0083.
- [32] Zhang Z, Zhang L, Yang J, et al. Influence of extracellular nanovesicles derived from adipose-derived stem cells on nucleus pulposus cell from patients with intervertebral disc degeneration [J]. Exp Ther Med, 2021, 22 (6) : 1431. DOI: 10.3892/etm.2021.10866.
- [33] Yang H, Wang G, Liu J, et al. Corrigendum to (LncRNA JPX regulates proliferation and apoptosis of nucleus pulposus cells by targeting the miR-18a-5p/HIF-1alpha/Hippo-YAP pathway) [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 566: 214. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.06.042.

(收稿:2023-01-11 修回:2023-08-18)

(同行评议专家: 孙其志, 张喜善, 耿晓鹏)

(本文编辑: 宁桦)