

· 综述 ·

间充质干细胞外泌体在肌腱损伤修复中的作用[△]梁馨文^{1a}, 韩亚兵², 王世林^{1a}, 潘玮敏^{1b*}

(1. 西安体育学院 a: 研究生部; b: 运动与健康科学学院, 陕西西安 710068; 2. 安康学院医学院, 陕西安康 725000)

摘要: 肌腱损伤为临床常见病, 由于肌腱自身愈合能力较差, 自然愈合常形成瘢痕组织, 无法达到功能性恢复, 严重影响患者的运动功能及生活质量。现有治疗手段虽均已取得一定成效, 但仍无法完全恢复损伤肌腱的原有结构及功能。近年来, 间充质干细胞衍生的外泌体作为组织修复与再生领域的新兴手段虽已广泛应用, 但针对间充质干细胞外泌体治疗肌腱损伤的研究较少, 且具体机制并不完善。本文针对不同源性间充质干细胞外泌体对肌腱损伤修复作用的研究进展及其相关组织工程技术作一综述, 为肌腱损伤的临床治疗及应用研究提供理论支持。

关键词: 间充质干细胞, 外泌体, 肌腱损伤

中图分类号: R318

文献标志码: A

文章编号: 1005-8478 (2024) 10-0901-05

Effects of mesenchymal stem cell derived exosomes on repairing tendon injury // LIANG Xin-wen^{1a}, HAN Ya-bing², WANG Shi-lin^{1a}, PAN Wei-min^{1b}. 1a. Graduate School, 1b. Sports and Health Science School, Xi'an Physical Education University, Xi'an 710068, China; 2. Medical College, Ankang University, Ankang 725000, China

Abstract: Tendon injury, a common clinical disease, usually has scar tissue formed in natural healing with improper functional recovery, which seriously affects the motor function and quality of life of patients due to the poor healing ability of tendon itself. Although the existing treatment methods have achieved some results, they still cannot completely restore the original structure and function of the injured tendon. In recent years, exosomes derived from mesenchymal stem cells have been widely used as a new means in the field of tissue repair and regeneration, however, there are few studies on the treatment of tendon injury by mesenchymal stem cell exosomes, and the specific mechanism is not fully understood. In this review, the research progresses of different mesenchymal stem cell derived exosomes on tendon injury repair and related tissue engineering techniques were reviewed, providing theoretical support for the clinical treatment and applied research of tendon injury.

Key words: mesenchymal stem cells, exosomes, tendon injury

肌腱损伤后不仅影响患者的运动功能, 严重者还有致残的风险^[1]。由于血管分布较少, 肌腱组织自我修复能力较差, 虽可应用手术进行修复, 但术后肌腱粘连发生以及再次断裂的风险制约了临床疗效^[2, 3]。因此, 促进肌腱损伤的修复成为再生医学领域当下的研究热点。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 在损伤修复与再生领域中的显著疗效已被证实, 但也发现 MSCs 在靶区域的细胞活性及储存能力低、相容性较差, 甚至存在肿瘤形成风险, 限制了应用的有效性^[4]。近年来研究发现, MSCs 主要是通过旁分泌释放外泌体 (Exosomes, Exo) 实现对受损组织修复及再生的正面疗效^[5]。Exo 作为包含了多种生物活性分子的囊泡纳米颗粒, 具有良好的细胞间通讯能

力和生物学特性, 通过传递其内容物引起受体细胞的功能性反应^[6]。因此, 本文主要针对不同源性 MSCs 分泌的 Exo 对肌腱损伤修复机制进行探讨。

1 肌腱损伤修复的组织学特点

肌腱损伤可发生于全身各处肌腱, 其中肩袖、跟腱及髌腱的发病率最高^[7]。肌腱损伤后通常经历炎症、增殖和重塑 3 个相互重叠的愈合阶段^[2, 8, 9]: (1) 炎症反应阶段: 肌腱损伤后 24 h, 周围受损血管立即收缩并形成血肿进行止血, 血肿内的血小板及细胞释放肿瘤坏死因子- α 、白介素-6 等促炎因子和转化生长因子- β 、胰岛素样生长因子-1、血小板衍

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2024.10.07

[△]基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划项目 (编号: 2021JM-530)

作者简介: 梁馨文, 硕士在读, 研究方向: 运动损伤预防与康复, (电子信箱) liangxinwen1121@163.com

* 通信作者: 潘玮敏, (电子信箱) panweimin@163.com

生因子等生长因子, 触发局部炎症反应。随后, 炎症因子激活巨噬细胞和单核细胞分解血凝块并吞噬周围的坏死组织; (2) 增殖阶段: 大约伤后 48 h, 成纤维细胞合成 III 型胶原蛋白和蛋白聚糖等细胞外基质 (extracellular matrix, ECM), 损伤区域开始募集大量肌腱细胞启动细胞增殖, 此阶段可持续数周; (3) 大约伤后 6 周即进入重塑期: 第 1 阶段大约持续 8~10 周, III 型胶原蛋白开始被 I 型胶原蛋白取代, 损伤区域肌腱细胞水分及 EMC 合成减少; 第 2 阶段则是重塑成熟期, 胶原纤维交联增加并逐渐成熟、纤维化形成瘢痕, 该时期在伤后会持续数月甚至数年。由于受损愈合肌腱仅通过形成瘢痕来达到临床愈合, 因此无论是组织结构还是生物力学强度均劣于正常肌腱, 使其更易导致功能障碍或二次损伤^[7, 10]。现阶段已有实验结果表明, MSCs 旁分泌释放的 Exo (MSCs-Exo) 可促进损伤肌腱的血管生成, 抑制炎症反应, 加速细胞增殖并改善受损组织的纤维排布, 减少瘢痕生成^[11]。MSCs-Exo 的无细胞应用方式不仅可避免 MSCs 治疗的不足及风险, 而且临床应用也更为简便, 对其作用机制的探讨, 有助于为临床应用奠定理论基础。

2 不同间充质干细胞来源的外泌体对肌腱损伤修复的机制

2.1 骨髓间充质干细胞 (bone marrow MSCs, BMSCs) 来源的外泌体

肌腱损伤后早期严重的炎症反应是诱发肌腱组织粘连、瘢痕形成, 阻碍内在修复的重要原因^[12]。BMSCs 分泌的 Exo (BMSCs-Exo) 可通过在细胞间交换核酸、蛋白质及脂质等生物活性物质, 控制早期炎症发展^[13]。周娟等^[14]发现炎症进展中促进 M1 型巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞的极化, 可有效减轻炎症反应, 有助于促进组织早期愈合。Shi 等^[15]分别应用 BMSCs-Exo 和纤维蛋白干预肌腱愈合, 4 周后发现 BMSCs-Exo 组较纤维蛋白组 CD163、IL-4 和 IL-10 等 M2 巨噬细胞标志物的 mRNA 表达水平显著增加, 而 M1 巨噬细胞标志物, 如 IL-1B、白介素-6 的 mRNA 表达减少, 而且肌腱胶原纤维排列更加规则、致密。提示 BMSCs-Exo 可能通过抑制 M1 巨噬细胞的活化并加速 M2 巨噬细胞极化, 从而分泌抗炎因子, 抑制早期炎症反应。Li 等^[16]也发现, BMSCs-Exo 可通过 miR-23a-3p 通路促进 M1 巨噬细胞向 M2 巨噬细胞极化, 减少肌腱愈合的早期炎症反应。此外, 血液供应对损伤肌腱的早期愈合极为重

要。Huang 等^[17]发现, BMSCs-Exo 可以通过促进血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 生成, 激活 Hippo 信号通路, 增加血管生成及组织内血液灌注, 促进肌腱内在修复。另有研究证实 BMSCs-Exo 以剂量依赖的方式, 可直接激活损伤区域内源性肌腱干/祖细胞 (tendon-derived stem cells, TSPCs) 的增殖与迁移, 并发现转化生长因子- β 1 可能是促进 TSPCs 增殖的关键因子^[18]。Yu 等^[19]将纤维蛋白胶包裹的 BMSCs-Exo 注射到大鼠髌腱缺损区后, 发现成腱转录因子 Mohawk、腱调节蛋白和 I 型胶原的表达含量显著提高, 这一结果提示 BMSCs-Exo 还可以促进特定区域内源性干细胞的成腱分化能力。综上, BMSCs-Exo 通过抑制损伤肌腱的早期炎症反应, 促进相关生长因子诱导血管生成, 刺激并调节肌腱干细胞的增殖与分化, 从而促进肌腱愈合。

2.2 脂肪间充质干细胞 (adipose-derived MSCs, ASCs) 来源的外泌体

与 BMSCs 相比, ASCs 是一种获取来源更广泛、侵入性更低且细胞活性高的多能干细胞^[20]。研究发现, ASCs 旁分泌释放的 Exo (ASCs-Exo) 在减轻炎症反应、维持肌腱 ECM 代谢稳态等方面都起着重要作用, 并与肌腱愈合后期功能水平的恢复相关^[21]。Shen 等^[22]通过研究跟腱损伤小鼠模型证实, ASCs-Exo 中的 miR-147-3p 可以通过抑制 Toll 样受体 4 (Toll-like receptors 4, TLR4) /NF- κ B 炎症通路, 抑制 M1 巨噬细胞极化, 降低肿瘤坏死因子- α 、白介素-6 等炎性因子生成, 减轻早期炎症反应。随着研究深入, 有学者发现 ASCs 经炎症因子预刺激后其分泌的 Exo 浓度大幅提升, 并可从 ASCs-Exo 中分离出大量 M2 巨噬细胞标志物 CD163^[23]。因此, 该研究首次提出炎症环境可能是激活 ASCs 产生抗炎 Exo 的必要基础, 并且促炎微环境产生的信号可能才是激活 ASCs-Exo 调节巨噬细胞极化的重要原因。但目前尚未有在肌腱损伤的在体模型中探讨炎症因子预刺激是否可以增强 ASCs-Exo 释放的研究。ASCs-Exo 还可以维持肌腱 ECM 稳态, 调节胶原蛋白合成, 改善受损肌腱机械性能^[24]。Zhang 等^[25]提取 15 例肩袖损伤患者的冈上肌肌腱与 ASCs-Exo 体外共培养 72 h 后, 发现损伤肌腱的组织学评分显著提高, 且 I/III 型胶原蛋白比率显著升高。分析 ASCs-Exo 可能通过增强 AMPK 信号并抑制 Wnt/ β -catenin 活性, 从而减少 ECM 降解相关因子, 增加胶原基质的合成, 恢复受损肌腱 ECM 代谢稳态。虽然这一研究样本量较小、

指标体系不完善且仍需其他人体肌腱损伤模型进一步论证,但未来 ASCs-Exo 可能成为治疗肌腱损伤的有效策略。

2.3 人脐带血间充质干细胞 (human umbilical cord MSCs, huc-MSCs) 来源的外泌体

huc-MSCs 具有免疫源性低、细胞含量大和成本低等优点,目前 huc-MSCs-Exo 旁分泌释放的 Exo (huc-MSCs-Exo) 在组织损伤修复方面也备受关注^[26]。赵海波等^[27]在跟腱损伤大鼠模型的损伤部位分别注射 huc-MSCs-Exo 和生理盐水,4 周后 huc-MSCs-Exo 组的肌腱纤维排列规则且紧密,转化生长因子和骨形态发生蛋白-2 (BMP-2) 等生长因子显著升高且炎症因子、肿瘤坏死因子- α 和 IL-1 显著下降。上述研究结果提示, huc-MSCs-Exo 可以通过上调生长因子提高 I 型胶原蛋白合成,并在早期抑制炎症因子水平。近年来研究还发现, huc-MSCs-Exo 可通过激活特定信号传导通路,加速肌腱细胞增殖,促进肌腱愈合。Han 等^[28]将人源性损伤肌腱细胞用 huc-MSCs-Exo 离体处理 48 h 后,发现 huc-MSCs-Exo 可通过激活 miR-27b-3p/ARHGAP5/RhoA 通路提高肌腱细胞增殖能力。据报道, miR-27b-3p/ARHGAP5/RhoA 信号通路在肌动蛋白细胞骨架张力的调节中发挥重要作用,而肌动蛋白细胞骨架张力已被证明有助于 MSCs 分化成肌腱细胞^[29]。此外, Yao 等^[30]还发现, huc-MSCs-Exo 能抑制跟腱损伤大鼠的特定纤维化基因 miR-21 表达,改善肌腱粘连并提高愈合肌腱力学性能,促进肌腱功能性恢复。上述实验均证实了 huc-MSCs-Exo 修复肌腱损伤的潜力,但目前关于 huc-MSCs-Exo 应用至肌腱损伤的研究仍然较少。

2.4 肌腱间充质干细胞 (tendon-derived stem cells, TDSCs) 来源的外泌体

TDSCs 是存在于肌腱组织中的一类细胞亚群,有较强的自我更新能力、多向分化及克隆增殖的潜能^[31]。蒋涛等^[32]将 TDSCs 来源的 Exo (TDSCs-Exo) 注射于髌腱缺损的大鼠,结果发现 TDSCs-Exo 不仅促进了肌腱细胞的增殖、迁移,肌腱细胞 I 型胶原蛋白的分泌及表达增加,而且有良好的细胞保护作用,能够减轻氧化应激、抗饥饿,推测其潜在的部分效应机制可能是 TDSCs-Exo 中所含的特定 miRNA 通过参与特定通路实现的。Song 等^[33]通过 RNA 测序证实 TDSCs-Exo 可通过激活 miR-144-3p 通路调节肌腱细胞增殖和迁移来促进肌腱修复。TDSCs-Exo 能增加肌腱细胞胶原蛋白,还能够改善受损肌腱的纤

维排布,提高机械性能。髌腱缺损的大鼠模型经 TDSCs-Exo 注射治疗 8 周后组织学评分及生物力学测试中极限应力、杨氏模量均显著增加,且与对照组相比损伤部位肌腱纤维排列更加紧密、规则且伤口愈合效果更好^[33]。综上, TDSCs-Exo 能够促进肌腱细胞增殖和迁移,提高胶原蛋白生成,促进肌腱愈合并改善肌腱力学性能,在肌腱损伤修复和再生过程中发挥重要作用。但目前实验仅集中于组织学和生物力学结果,未来应进一步研究评估动物模型的行为学结果,为临床转化提供证据支撑。

3 不同间充质干细胞来源的外泌体在肌腱损伤修复组织工程技术中的应用

近年来,基于 Exo 的组织工程技术为损伤肌腱的组织再生提供了崭新视角。目前 Exo 多以直接注射方式发挥其修复及再生作用,但游离的 Exo 很难在靶区域留存并保持活性,因此注射剂量以及作用时间等形成了新的制约^[34]。Zhang 等^[35]研发了一种可搭载 MSCs-Exo 的水性聚氨酯贴片,解决了单独注射 MSCs-Exo 修复部位浓度不足、难以储存等问题。这种负载贴片不仅可以增强修复强度,为细胞生长提供支架,还可促进肌腱细胞的增殖和迁移,提高了修复速度。Han 等^[36]则构建了负载 BMP-2 的 Exo 的聚天冬氨酸-聚乳酸-乙醇酸共聚物 (PASP-PLGA) 微囊,该微囊通过 Smad/RUNX2 通路促进兔肩袖损伤的愈合,这一研究表明,经组织工程技术修饰后的 Exo 微囊具有良好的稳定性和靶向性。Liu 等^[37]则设计了一种一氧化氮驱动纳米马达可拆卸微针递送 Exo 系统 (Exo/MBA),实现了 Exo 在损伤部位的持续释放。在跟腱损伤的大鼠实验中表明,微针搭载的 Exo/MBA 显著抑制了早期的炎症并促进肌腱细胞增殖,体现了组织工程技术在修复损伤肌腱方面的巨大潜力。与现有病毒递送载体或细胞疗法相比,Exo 不仅来源广泛,还能自然穿过生物膜/屏障将信息有效输送至靶细胞或器官,并且还具有免疫相容性、非细胞毒性和非致突变性等特点^[38]。因此, MSCs-Exo 在肌腱损伤修复的组织工程技术应用中具有广泛的应用前景。未来尚需深入开展基于 MSCs-Exo 的组织工程技术相关研究,为肌腱损伤的修复提供理论支撑。

4 小结与展望

Exo 通过在细胞间传递相关核酸及生物活性信息,在细胞间通讯中发挥着至关重要的作用^[39]。现

有实验结果虽然显示 MSCs-Exo 对损伤肌腱起到了较为有效的治疗作用, 但不同源性 MSCs-Exo 修复肌腱时涉及不同信号通路, 且对肌腱愈合的不同阶段也有不同影响, 因此对其具体机制尚不清楚。另外, 由于 Exo 通常以剂量依赖的方式在损伤部位发挥作用, 因此未来需要进一步探索 Exo 递送至不同肌腱损伤模型中的最佳方法及不同源性 MSCs-Exo 搭载不同生物材料的释放特性。

综上所述, 尽管 Exo 为修复损伤肌腱提供了崭新视角, 但仍需从细胞生物分子角度进一步细化出真正起到调控作用的信号通路及细胞因子, 为未来的临床转化提供切实的理论依据和证据支撑。

参考文献

- [1] 杨金娟, 陈俊飞, 支子, 等. 肌腱力学生物学与运动性肌腱损伤病理机制研究进展 [J]. 中国运动医学杂志, 2019, 38 (10): 901-906. DOI: 10.16038/j.1000-6710.2019.10.012.
Yang JJ, Chen JF, Zhi Z, et al. Research progress on tendon mechanobiology and pathological mechanism of sports-induced tendon injury [J]. Chinese Journal of Sports Medicine, 2019, 38 (10): 901-906. DOI: 10.16038/j.1000-6710.2019.10.012.
- [2] Sharma P, Maffulli N. Tendon injury and tendinopathy: healing and repair [J]. JBJS, 2005, 87 (1): 187-202. DOI: 10.2106/JBJS.D.01850.
- [3] 王越, 夏春, 王少杰. 干细胞外泌体修复肌腱及腱骨止点的作用及机制研究进展 [J]. 中华创伤杂志, 2022, 38 (6): 571-576. DOI: 10.3760/cma.j.cn501098-20220122-00058.
Wang Y, Xia C, Wang SJ. Research progress in the effect and mechanism of stem cell exosomes in tendon and enthesis repair [J]. Chinese Journal of Trauma, 2022, 38 (6): 571-576. DOI: 10.3760/cma.j.cn501098-20220122-00058.
- [4] Lui PY, Rui YF, Ni M, et al. Tenogenic differentiation of stem cells for tendon repair—what is the current evidence [J]. J Tiss Eng Reg Med, 2011, 5 (8): e144-e163. DOI: 10.1002/term.424.
- [5] 陈曼雨, 王启光, 樊渝江. 间充质干细胞来源的外泌体促进组织再生与重建的研究进展 [J]. 四川大学学报 (医学版), 2021, 52 (3): 380-386. DOI: 10.12182/20210560503.
Chen MY, Wang QG, Fan YJ. Research progress in promotion of tissue regeneration and reconstruction with exosomes derived from mesenchymal stem cells [J]. Journal of Sichuan University (Medical Science), 2021, 52 (3): 380-386. DOI: 10.12182/20210560503.
- [6] Joo HS, Suh JH, Lee HJ, et al. Current knowledge and future perspectives on mesenchymal stem cell-derived exosomes as a new therapeutic agent [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (3): 727. DOI: 10.3390/ijms21030727.
- [7] Ning C, Li P, Gao C, et al. Recent advances in tendon tissue engineering strategy [J]. Front Bioeng Biotech, 2023, 11: 1115312. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1115312.
- [8] 陈王深杰, 康一凡. 促进和加强肩袖腱骨界面愈合的技术进展 [J]. 中国矫形外科杂志, 2019, 27 (10): 912-916. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2019.10.10.
Chen WSJ, Kang YF. Recent technique for enhancing tendon-bone healing after rotator cuff repair [J]. Orthopedic Journal of China, 2019, 27 (10): 912-916. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2019.10.10.
- [9] 孙文爽, 王宸, 赵建宁. 肌腱损伤的微观改变 [J]. 中国矫形外科杂志, 2018, 26 (4): 333-335. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2018.04.10.
Sun WS, Wang C, Zhao JN. The microscopic changes of tendon injury [J]. Orthopedic Journal of China, 2018, 26 (4): 333-335. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2018.04.10.
- [10] 张颢鸿, 吴海山. 肩袖修复后促进腱骨界面软骨再生的研究进展 [J]. 中国矫形外科杂志, 2016, 24 (14): 1299-1303. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2016.14.11.
Zhang JH, Wu HS. Recent progress in augmentation of tendon-to-bone healing after rotator cuff repair [J]. Orthopedic Journal of China, 2016, 24 (14): 1299-1303. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2016.14.11.
- [11] Yuan YG, Wang JL, Zhang YX, et al. Biogenesis, composition and potential therapeutic applications of mesenchymal stem cells derived exosomes in various diseases [J]. Int J Nanomed, 2023, 2023: 3177-3210. DOI: 10.2147/IJN.S407029.
- [12] Manning CN, Havlioglu N, Knutsen E, et al. The early inflammatory response after flexor tendon healing: a gene expression and histological analysis [J]. J Orthop Res, 2014, 32 (5): 645-652. DOI: 10.1002/jor.22575.
- [13] Zhou C, Zhang B, Yang Y, et al. Stem cell-derived exosomes: emerging therapeutic opportunities for wound healing [J]. Stem Cell Res Ther, 2023, 14 (1): 107. DOI: 10.1186/s13287-023-03345-0.
- [14] 周娟, 熊伟, 尹云玉, 等. 间充质干细胞源性外泌体抗炎免疫调节机制的研究进展 [J]. 华中科技大学学报 (医学版), 2020, 49 (3): 366-370. DOI: 10.3870/j.issn.1672-0741.2020.03.023.
Zhou J, Xiong W, Yin YY, et al. Research progress on anti-inflammatory immune regulation mechanism of mesenchymal stem cell-derived exosomes [J]. Journal of Huazhong University of Science and Technology (Medical Science), 2020, 49 (3): 366-370. DOI: 10.3870/j.issn.1672-0741.2020.03.023.
- [15] Shi Z, Wang Q, Jiang D. Extracellular vesicles from bone marrow-derived multipotent mesenchymal stromal cells regulate inflammation and enhance tendon healing [J]. J Transl Med, 2019, 17: 1-12. DOI: 10.1186/s12967-019-1960-x.
- [16] 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): 1-20. DOI: 10.1186/s13287-022-02975-0.
- [17] 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: 1–16. DOI: 10.1186/s13287-020-02005-x.
- [18] 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]. *Reg Ther*, 2020, 15: 70–76. DOI: 10.1016/j.reth.2020.07.001.
- [19] 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.2020.01.05.
- [20] Czerwiec K, Zawrzykraj M, Deptuła M, et al. Adipose-derived mesenchymal stromal cells in basic research and clinical applications [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (4): 3888. DOI: 10.3390/ijms24043888.
- [21] Lyu K, Liu T, Chen Y, et al. A “cell-free treatment” for tendon injuries: adipose stem cell-derived exosomes [J]. *Eur J Med Res*, 2022, 27 (1): 75. DOI: 10.1186/s40001-022-00707-x.
- [22] Shen H, Lane RA. Extracellular vesicles from primed adipose-derived stem cells enhance achilles tendon repair by reducing inflammation and promoting intrinsic healing [J]. *Stem Cells*, 2023, 41 (6): 617–627. DOI: 10.1093/stmcls/sxad032.
- [23] Domenis R, Cifù A, Quaglia S, et al. Pro inflammatory stimuli enhance the immunosuppressive functions of adipose mesenchymal stem cells-derived exosomes [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 13325. DOI: 10.1038/s41598-018-31707-9.
- [24] Lu V, Tennyson M, Zhang J, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in tendon and ligament repair—A systematic review of in vivo studies [J]. *Cells*, 2021, 10 (10): 2553. DOI: 10.3390/cells10102553.
- [25] 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.
- [26] Yaghoubi Y, Movassaghpour AA, Zamani M, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells derived-exosomes in diseases treatment [J]. *Life Sci*, 2019, 233: 116733. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116733.
- [27] 赵海波, 权琳, 薛俊强, 等. 人脐带间充质干细胞外泌体对大鼠肌腱损伤的修复效果及其机制 [J]. *中华创伤杂志*, 2021, 37 (6): 562–570. DOI: 10.3760/cma.j.cn501098-20201231-00760. Zhao HB, Quan L, Xue JQ, et al. Efficacy and mechanisms of human umbilical cord mesenchymal stem cells-derived exosomes in repair of tendon injury in rats [J]. *Chinese Journal of Trauma*, 2021, 37 (6): 562–570. DOI: 10.3760/cma.j.cn501098-20201231-00760.
- [28] 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: Influences of hucMSC-exosomes in tendon injuries [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2022, 54 (2): 232. DOI: 10.3724/abbs.2021026.
- [29] Maharam E, Yaport M, Villanueva NL, et al. Rho/Rock signal transduction pathway is required for MSC tenogenic differentiation [J]. *Bone Res*, 2015, 3 (1): 1–9. DOI: 10.1038/boneres.2015.15.
- [30] Yao Z, Li J, Xiong H, et al. MicroRNA engineered umbilical cord stem cell-derived exosomes direct tendon regeneration by mTOR signaling [J]. *J Nanobiotech*, 2021, 19 (1): 169. DOI: 10.1186/s12951-021-00906-4.
- [31] Wei B, Lu J. Characterization of tendon-derived stem cells and rescue tendon injury [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2021, 2021: 1–18. DOI: 10.1007/s12015-021-10143-9.
- [32] 蒋涛. 肌腱干细胞来源外泌体在肌腱损伤修复中的作用及其机制研究 [D]. 南京大学, 2019. DOI: 10.27235/d.cnki.gnjju.2019.000372. Jiang T. The role and mechanism of tendon stem cell derived exosomes in tendon repair [D]. Nanjing University, 2019. DOI: 10.27235/d.cnki.gnjju.2019.000372.
- [33] Song K, Jiang T, Pan P, et al. Exosomes from tendon derived stem cells promote tendon repair through miR-144-3p-regulated tenocyte proliferation and migration [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13 (1): 1–18.
- [34] Zhang Y, Bi J, Huang J, et al. Exosome: a review of its classification, isolation techniques, storage, diagnostic and targeted therapy applications [J]. *Int J Nanomed*, 2020, 2020: 6917–6934. DOI: 10.2147/IJN.S264498.
- [35] 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.
- [36] Han L, Liu H, Fu H, et al. Exosome-delivered BMP-2 and polyaspartic acid promotes tendon bone healing in rotator cuff tear via Smad/RUNX2 signaling pathway [J]. *Bioengineered*, 2022, 13 (1): 1459–1475. DOI: 10.1080/21655979.2021.2019871.
- [37] 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.
- [38] Fang WH, Agrawal DK, Thankam FG. “Smart exosomes”: a smart approach for tendon regeneration [J]. *Tiss Eng*, 2022, 28 (3): 613–625. DOI: 10.1089/ten.TEB.2021.0075.
- [39] 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 ZD, Zhang L, Zhao JN. Research progress of mesenchymal stem cell 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.

(收稿:2023-05-17 修回:2023-10-23)
(同行评议专家:王辉,张立峰)
(本文编辑:宁桦)