

· 综述 ·

开放获取

# 脊柱关节退变外泌体与自噬串扰的研究进展<sup>△</sup>

闫炳翰<sup>1</sup>, 仇道迪<sup>2</sup>, 徐展望<sup>2</sup>, 谭国庆<sup>2\*</sup>

(1. 山东中医药大学, 山东济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院, 山东济南 250014)

**摘要:** 椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IDD) 和骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是临床常见的脊柱关节退行性疾病, 严重影响患者的生活质量, 目前尚无有效的根治方法。不同来源的外泌体与自噬的串扰能够延缓 IDD 和 OA 的进展, 其作用机制涉及抑制相关细胞凋亡和保护细胞外基质等。本文通过归纳近年来相关文献, 综述了外泌体与自噬的串扰在脊柱关节退行性疾病诊疗中的应用现状, 发现自噬是治疗脊柱关节退行性疾病的新兴靶点, 外泌体中包含骨重建所需的多种生物活性物质, 二者的相互串扰可进一步提高 IDD 和 OA 的疗效, 以期为今后该领域的研究提供参考。

**关键词:** 椎间盘退变, 骨关节炎, 外泌体, 自噬

**中图分类号:** R684.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2025) 01-0064-06

**Advances in the study of exosomes and autophagy crosstalk in spine and joint degenerations // YAN Bing-han<sup>1</sup>, QIU Dao-di<sup>2</sup>, XU Zhan-wang<sup>2</sup>, TAN Guo-qing<sup>2</sup>. 1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China; 2. Affiliated Hospital, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China**

**Abstract:** Intervertebral disc degeneration (IDD) and osteoarthritis (OA) are common spine and joint degenerative diseases, which seriously affect people's quality of life. Currently, there is no effective radical treatment. The crosstalk between exosomes and autophagy of different origin can delay the progression of IDD and OA, and its mechanism involves inhibiting apoptosis and protecting extracellular matrix. By reviewing relevant literature in recent years, this paper described the application status of exosomes and autophagy in the diagnosis and treatment of spinal and articular degenerative diseases, and found that autophagy might be an emerging target for the treatment of osteoarticular degenerative diseases. Exosomes contain a variety of bioactive substances required for bone reconstruction, and the mutual interference of the two can further improve the efficacy of IDD and OA. It is expected to provide reference for future research in this field.

**Key words:** intervertebral disc degeneration, osteoarthritis, exosome, autophagy

随着全球人类寿命的延长以及人口老龄化问题的日渐加重, 与年龄相关的脊柱关节退行性疾病的发病率也正在增加, 给社会和卫生事业带来了巨大的考验和负担<sup>[1]</sup>。其中椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IDD) 和骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是脊柱关节退行性病变中的代表性疾病, 是导致老年人关节相关慢性残疾和衰弱性疼痛最常见的根本原因<sup>[2]</sup>。IDD 和 OA 虽然是两种不同的疾病, 但是两者都与人体的衰老状态密切相关<sup>[3, 4]</sup>。它们的发病机理都涉及细胞凋亡增加和细胞外基质的降解, 这些变化导致了椎间盘和骨关节的功能障碍和炎症, 从而引起疼痛和不适<sup>[5, 6]</sup>。目前 IDD 和 OA 的治疗

大致可以分为保守治疗和手术治疗<sup>[7]</sup>, 这两种治疗方法都不能从根本上解决问题, 因此, 依靠自噬和外泌体修复组织的工程方法应运而生<sup>[8, 9]</sup>。文章简单介绍了自噬和外泌体的生物发生过程, 并综述了外泌体与自噬串扰在 IDD 和 OA 修复机制的研究进展, 旨在确定外泌体与自噬之间的串扰在脊柱关节退行性疾病中扮演的角色, 以期为临床上脊柱关节退行性疾病的防治提供新思路。

## 1 脊柱关节退行性疾病简介

IDD 和 OA 与年龄有着密切关系<sup>[10, 11]</sup>。椎间盘

DOI:10.20184/j.cnki.Issn1005-8478.100399

**△基金项目:** 国家自然科学基金面上项目 (编号: 82174410); 山东省自然科学基金项目 (编号: ZR2020KH011); 山东省自然科学基金面上项目 (编号: ZR2020MH362); 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[2022]75号)

**作者简介:** 闫炳翰, 在读硕士研究生, 研究方向: 脊柱关节退行性疾病, (电子信箱) 835641432@qq.com

**\*通信作者:** 谭国庆, (电子信箱) 305215927@qq.com

(intervertebral disc, IVD) 是一种纤维软骨结构, 主要由髓核 (nucleus pulposus, NP)、软骨终板 (cartilaginous endplate, CEP) 和纤维环 (fibrous ring, AF) 组成<sup>[12]</sup>, IVD 在椎体之间, 能够传递和吸收来自椎体之间的压力载荷并提供灵活性。NP 的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 主要由蛋白多糖和 II 型胶原蛋白组成, 髓核细胞 (nucleus pulposus cells, NPCs) 数量的减少以及活性的下降会导致蛋白多糖和 II 型胶原蛋白合成减少, 引起 IVD 内的水分下降, 呈现低渗透压的状态, 使 IVD 高度下降和机械弹性丧失, 不能承受机械负荷的纤维环基质结构出现紊乱, 最终引起 IVD 形态学的改变以及突出等病理变化<sup>[13]</sup>。因此, 重建 ECM 代谢稳态和抑制退化 IVD 细胞凋亡成为延缓 IDD 进展的重要任务。软骨细胞是成人关节软骨中唯一的细胞类型, 能够响应软骨基质的结构变化, 由于软骨细胞是终末分化细胞, 其增殖能力与恢复软骨基质结构的能力有限, 这种能力随年龄的增长而降低。近年来研究发现, OA 的病理表现主要为软骨细胞的凋亡和功能障碍, 因此保持软骨细胞的活性以及其 ECM 代谢的稳态是治疗 OA 的关键。

## 2 自噬与外泌体

### 2.1 外泌体的生物发生、释放和功能

外泌体是一种直径为 30~100 nm 的细胞外囊泡<sup>[14]</sup>, 由含有蛋白质、核酸、脂质和其他物质的脂质双层膜组成。外泌体起源于内吞循环或者溶酶体降解的内体途径, 在此过程中, 质膜内陷依次形成早期内体和晚期内体, 并逐渐成熟为含有腔内囊泡 (intraluminal vesicles, ILV) 的细胞内多泡体 (multivesicular bodies, MVB), 内体的成熟是酸化的结果, 导致 ILV 通过与质膜发生胞吐融合而分泌为外泌体<sup>[15, 16]</sup>。内质网和高尔基网络也参与了外泌体生物发生过程的早期和晚期核内体阶段。外泌体内富含核酸以及来源于细胞的特定蛋白质, 这些物质在外泌体被排出并被受体细胞内化后, 发挥特定的作用。外泌体来源种类较为广泛, 其中 CEP 及 NPCs 来源的外泌体被发现能够用于脊柱关节退行性疾病的治疗。

### 2.2 自噬的分子机制

自噬分为 3 种: 巨自噬、微自噬以及分子伴侣介导的自噬, 巨自噬是研究最多的自噬<sup>[17]</sup>, 本文中把巨自噬简称为自噬。自噬是一种细胞内的降解系统, 通过溶酶体介导的自噬去除错误折叠的蛋白质、受损的细胞器和大分子, 合成新的蛋白质, 为细胞重建、

再生和修复提供必要的原料, 从而维持细胞的动态平衡, 自噬可以分为以下几个阶段: 自噬的启动、吞噬泡成核、延长、成熟以及最终的降解<sup>[18]</sup>。由于自噬的循环特性, 自噬被认为在衰老相关的疾病中发挥着核心作用<sup>[19]</sup>, 在脊柱关节退行性疾病的发生发展中也发挥着不可替代的作用。

### 2.3 外泌体与自噬生物发生之间的串扰

外泌体生物发生和自噬, 通过溶酶体途径相连, 在质膜内陷成熟为 MVB 后, 会有着两种不同的命运: (1) 与自噬体融合形成两性体 (amphisome), 而后转运至溶酶体降解, 或是直接被溶酶体降解; (2) 与质膜胞吐融合分泌到细胞外成为外泌体<sup>[20]</sup>, 越来越多的研究发现, 自噬相关蛋白与外泌体的释放息息相关, MVB 上的自噬相关蛋白如 ATG5、ATG16L1 和 LC3B 能够抑制外泌体的生物发生<sup>[21]</sup>, ATG5 的存在允许 MVB 与质膜融合和外泌体释放。自噬相关蛋白可以直接调控 MVB 是否成为外泌体。此外, Rab 家族 Rab7、Rab11、Rab27 和 Rab35 参与 MVB 的细胞内运输, 在 Rab11 的介导下, MVB 与自噬体融合形成两性体, 而 Rab7 介导 MVB 直接向溶酶体转运并降解<sup>[21]</sup>。Rab11、Rab27 和 Rab35 则介导 MVB 直接转向质膜胞吐融合释放外泌体<sup>[22]</sup> (图 1)。简单地说, 自噬调节外泌体的生物合成和降解, 当然, 外泌体同样可以通过多种信号通路调控细胞的自噬过程, 尽管关于外泌体及内含物如何参与自噬调节的研究仍处于初级阶段, 但现在已有研究表明, 外泌体可以通过 mTOR 相关途径、Beclin-1、Atgs 和其他信号通路调节靶细胞的自噬水平<sup>[23-25]</sup>。这些研究足以证明外泌体与自噬存在一定的联系。近年来, 关于外泌体和自噬在脊柱关节退行性疾病诊疗中应用现状的研究获得了广泛的关注。研究表明, 自噬是治疗脊柱关节退行性疾病的新兴靶点, 外泌体中包含多种生物活性物质, 其中一些有利于骨重建。同时, 外泌体和自噬之间的相互串扰可以进一步提高 IDD 和 OA 的治疗效果。

## 3 椎间盘退行性病变中外泌体与自噬串扰的调控作用

### 3.1 BMSCs 源性外泌体与自噬的串扰对 IDD 的调控作用。

NPCs 和 AF 细胞的凋亡、炎症会引起 IDD 的加重, BMSCs 通过发送外泌体作为抗炎和抗氧化剂, 抑制 NPCs 和 AF 细胞的凋亡, 已被证明对 IDD 有效<sup>[26]</sup>。AF 和 NPCs 凋亡是椎间盘细胞减少的主要原因, AF 再生修复的治疗已成为 IDD 的重点和热点。

Xiao 等<sup>[27]</sup>发现, BMSCs 源性的外泌体 (BMSC-exo) 可以通过 AKT/mTOR 通路促进 NPCs 的自噬, 发挥抗炎、抗凋亡的作用, 即抑制 NPCs 中白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 beta, IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumour necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ ) 等炎症因子的释放, 抑制 NPCs 的凋亡。同时, 他们发现, 肌内注射 BMSC-exo 可减轻 IDD 模型大鼠椎间盘退变。无独有偶, Li 等<sup>[28]</sup>证实, BMSCs 源性外泌体通过激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制 AF 细胞的自噬, 从而抑制 IL-1B 诱导的

AF 细胞炎症和凋亡, 促进 AF 细胞增殖。值得注意的是, 两项研究都以 BMSCs 源性外泌体与自噬的串扰为研究点, 均发现 BMSCs 来源的外泌体能通过某一通路影响自噬, 从而保护 NPCs 以及 AF 细胞。尽管最终结局相应, 但两项研究中 BMSCs 来源的外泌体对于自噬的影响却是截然相反的, 这提示只有适度的自噬通量水平才能起到延缓 IDD 加重的作用, 过度的自噬亦能导致 IDD 的继续加重。何等外泌体的分泌程度才能引起最佳的自噬水平, 是在未来研究中值得考究的一个问题。

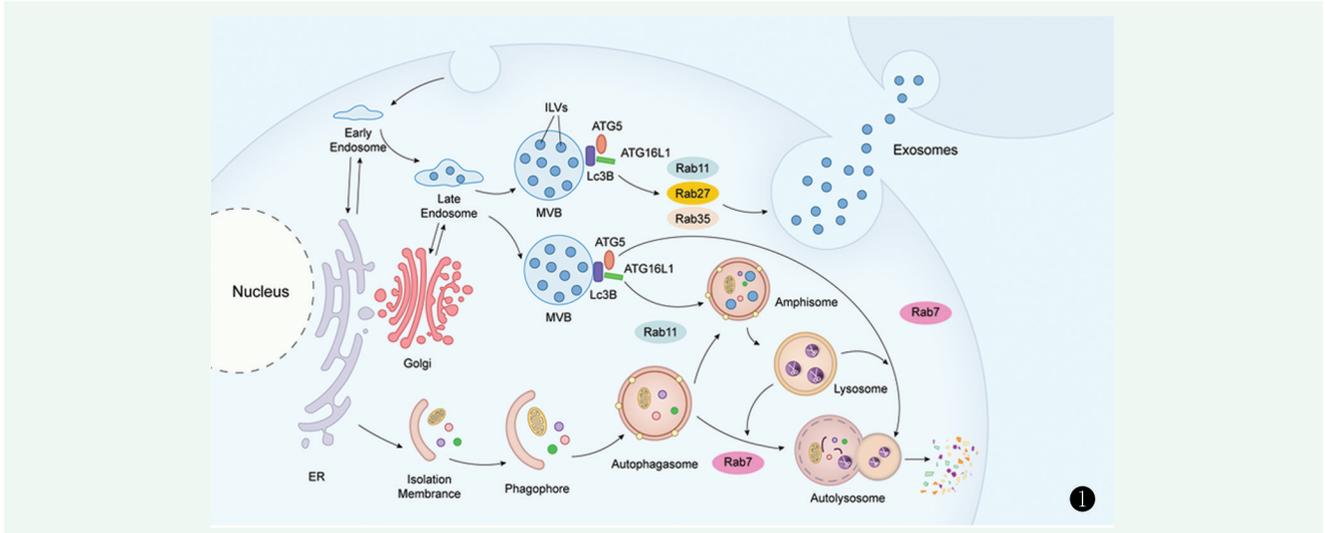


图 1. 外泌体和自噬的生物发生过程以及两者之间的串扰过程。

Figure 1. Biogenic processes of exosomes and autophagy and crosstalk processes between the two.

注: Nucleus: 细胞核; ER: 内质网; Golgi: 高尔基体; Early Endosome: 早期内体; Late Endosome: 晚期内体; ILVs: 腔内囊泡; MVB: 细胞内多泡体; Isolation Membrane: 自噬启动阶段; Phagophore: 吞噬泡成核阶段; Autophagosome: 自噬体; Amphisome: 两性体; Lysosome: 溶酶体; Autolysosome: 自噬溶酶体。

### 3.2 NPCs 源性外泌体与自噬的串扰对 IDD 的调控作用。

最近多种研究发现, NPCs 源性的外泌体以自噬依赖的方式分泌, 激活或抑制自噬分别增加或减少了释放到细胞外空间的外泌体的数量。Hu 等<sup>[29]</sup>通过体外实验发现自噬通过 ras 同源基因家族成员 C (ras homolog gene family member C, RHOC) /rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶 2 (rho-associated coiled-coil containing protein kinase 2, ROCK2) 途径调节 NP 分泌外泌体, 自噬与外泌体分泌呈正相关。RHOC/ROCK2 可成为治疗 IDD 的新靶点。除此之外, Hu 等<sup>[30]</sup>同样发现天然产物灯盏花的有效活性成分——灯盏花素, 可以抑制 PI3K/磷酸酶和张力蛋白同源物 (Phosphatase and tensin homolog, PTEN) /Akt 途径的活性, 提高 NPCs 的自噬水平, 上调 RAB8A 的表达, 以 RAB8A 依赖的方式驱动囊泡释放。无论是 RHOC/ROCK2 通路, 还是通过天然产物调节的 PI3K/PTEN/Akt 通路, 都可能是生物合成大量外泌体作为稳定的 IDD 药物

传递载体的一个有前景的靶点, 但目前的研究局限于动物实验, 在临床上该靶点的疗效是未知的, 该靶点的临床应用仍有很长的路要走。

### 3.3 软骨终板干细胞源性外泌体与自噬的串扰对 IDD 的调控作用

CEP 是位于椎间盘上下两侧的透明软骨终板, 其作为营养通道有着保护、营养椎间盘的作用<sup>[31]</sup>。CEP 变性能够诱导 IDD。之前的一项研究表明, 人类 CEP 组织中的许多祖细胞可以分化为成骨细胞、脂肪细胞和软骨细胞。这些祖细胞被定义为软骨终板干细胞 (cartilage endplate stem cells, CESC)。在干细胞特性方面, CESC 与间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSC) 相似, 在 IDD 中, CESC 表现出髓核再生的潜力。

关于 CESC 的髓核再生潜力的机制尚不清楚, 因此 CESC 与 IDD 之间的研究成为热点, Luo 等<sup>[32]</sup>首次证实, CEP 通过外泌体延缓 IDD 进展, 在抑制 NPCs 凋亡和 IDD 进展方面, 正常 CESC 源性外泌体

通过激活 PI3K/AKT 通路来促进自噬，从而表现出比退化的 CESC<sub>s</sub> 来源的外泌体更好的治疗效果，这为 CEP 炎症后 IDD 发生率增加作出了解释。来源于正常 CESC<sub>s</sub> 的外泌体作为 IDD 预防和治疗的新工具。此外，Chen 等<sup>[33]</sup> 从表观遗传学角度，来阐述 CESC<sub>s</sub> 与自噬如何串扰又如何影响 IDD。他们的研究发现，

正常的 CESC<sub>s</sub> 来源的外泌体运载的 mir-125-5p (CESC-exomir-125-5P) 通过负向靶向 SUV39H1 促进 NPC<sub>s</sub> 自噬，抑制细胞凋亡和 ECM 降解，从而减轻 IDD，这为 IDD 的治疗提供一个新的方向。上述几种不同来源的外泌体与自噬的串扰对 IDD 的具体作用机制见表 1。

表 1. 外泌体与自噬的串扰对 IDD 的作用机制

Table 1. Proposed mechanism of crosstalk between exosomes of different origins and autophagy on IDD

供体细胞	外泌体与自噬的关系	具体机制	结果
BMSC <sub>s</sub>	外泌体分泌促进自噬	外泌体通过 AKT/mTOR 通路促进自噬	抑制 NPC <sub>s</sub> 的炎症反应；抑制 NPC <sub>s</sub> 的凋亡
	外泌体分泌抑制自噬	外泌体通过 PI3K/AKT/mTOR 通路抑制自噬	抑制 AF 细胞炎症反应；抑制 AF 细胞凋亡
NPC <sub>s</sub>	激活自噬促进外泌体分泌	提高自噬水平通过 RHOC/ROCK2 通路促进外泌体分泌	延缓 IDD 的进展
	激活自噬水平促进外泌体分泌	提高自噬水平通过 RAB8A 促进外泌体分泌	延缓 IDD 的进展
CESC <sub>s</sub>	外泌体分泌促进自噬	外泌体通过 PI3K/AKT 通路促进自噬	抑制 NPC <sub>s</sub> 凋亡
	外泌体分泌促进自噬	外泌体负靶向 SUV39H1 促进自噬	抑制 NPC <sub>s</sub> 细胞凋亡和 ECM 降解

#### 4 骨关节炎中外泌体与自噬串扰的调控作用

##### 4.1 BMSC<sub>s</sub> 源性外泌体与自噬的串扰对 OA 的调控作用

BMSC<sub>s</sub> 具有自我复制和多向分化的潜能，已成为组织工程软骨构建过程中研究最广泛的种子细胞<sup>[34]</sup>，间充质干细胞在软骨修复中的功效已在动物研究和人体临床试验中得到证实<sup>[35]</sup>。外泌体通过选择性转运蛋白质、脂质体和非编码 RNA，作为一种信号传导新机制，在治疗 OA 中逐渐成为研究的关注点。Wen 等<sup>[36]</sup> 研究发现，BMSC<sub>s</sub> 来源的外泌体介导的 lncRNA KLF3-AS1 通过靶向 YBX1 激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路，抑制软骨细胞自噬和凋亡。Tang 等<sup>[37]</sup> 研究发现，BMSC-exo 处理提高了自噬相关蛋白 LC3 II/LC3-I 和 Beclin-1 的表达，并促进了软骨细胞的自噬，进一步证实了 BMSC-exo 可以抑制软骨细胞凋亡。Xia 等<sup>[38]</sup> 从理疗因子低强度脉冲超声 (low intensity pulsed ultrasound, LIPUS) 入手，研究其对自噬调节的 BMSC-exo 释放的影响，他们发现，LIPUS 虽然对外泌体的形状和大小没有影响，但可以增加外泌体的数量，通过激活自噬，促进 BMSC-exo 释放。LIPUS 能显著增强 BMSC<sub>s</sub> 对 OA 软骨细胞外基质蛋白的合成，增强对 OA 软骨的修复作用。综上所述，自噬与 BMSC<sub>s</sub> 的串扰或是通过抑制细胞的凋亡，或是增强 ECM 的合成，最终增强 OA 软骨的修复能力。这些结果为 BMSC-exo 和自噬的联合应用治疗 OA 提供理论依据。

##### 4.2 血清源性外泌体与自噬的串扰对 OA 的调控作用

来自 BMSC<sub>s</sub> 的外泌体已被证实可以增强软骨组织再生，防治 OA 进展，关于血清样本的工程化外泌体对 OA 的影响少有研究，Wang 等<sup>[39]</sup> 研究发现，OA 小鼠血清来源的外泌体可以作为 ATF4 (激活转录因子 4，对软骨细胞增殖和骨形成至关重要) 基因治疗的基因传递载体，促进软骨细胞的自噬，并抑制软骨细胞凋亡。虽然目前关于血清来源的外泌体研究较少，但其有潜力在临床上作为 OA 治疗、疗效评估的一种生物标志物。

##### 4.3 髌下脂肪垫间充质干细胞源性外泌体与自噬的串扰对 OA 的调控作用

近年来，脂肪来源的 MSC<sub>s</sub> 在包括 OA 治疗在内的再生医学中有良好的治疗前景。髌下脂肪垫由于在关节镜手术下具有获得的可行性，关于髌下脂肪垫 (infrapatellar fat pad, IPFP) 的间充质干细胞的研究也应际而生，Wu 等<sup>[40]</sup> 发现，IPFP 间充质干细胞来源的外泌体可能作为 mir-100-5p 的传递载体，来抑制 mTOR-自噬相关信号通路，从而抑制软骨细胞的凋亡，平衡软骨的合成与分解代谢，从而起到保护软骨的作用。由于临床上在关节镜下获取 IPFP 相对方便可行，这项研究为生物材料 MSCIPFP-exo 治疗 OA 提供一种新的思路。上述几种不同来源的外泌体与自噬的串扰对 OA 的具体作用机制见表 2。

#### 5 小结与展望

目前自噬和外泌体途径之间的相互作用，以及外泌体纳米载体的特性，使得外泌体可以作为药物、蛋白质、核酸 (如非编码 RNA) 等物质的

载体，从表观遗传学以及再生医学等角度来治疗 IDD 和 OA，并在相关细胞再生等方面发挥治疗潜力。同样的，干预自噬的关键信号通路和分子可以减少载有有害物质的外泌体释放，缓解 IDD 和 OA 的症状。自噬是一个新兴靶点，传统中草药已被证明可通过调节自噬有益于治疗 IDD 和 OA。

因此，BMSCs、NPCs、CESCs、IPFP 等衍生的载有中药的外泌体可以操纵靶向药物的自噬，这可能成为一种很有前途的 IDD 和 OA 治疗方法。另外，从再生医学的角度来看，BMSCs 来源的外泌体的治疗潜力使应用外泌体进行原位组织再生和重塑成为可能。

表 2. 不同来源的外泌体与自噬的串扰对 OA 的作用机制  
Table 2. Mechanism of OA by crosstalk between exosomes of different origins and autophagy

供体细胞	外泌体与自噬的关系	具体机制	结果
BMSCs	外泌体分泌抑制自噬	外泌体介导 lncRNA KLF3-AS1 通过靶向 YBX1 激活 PI3K/AKT/mTOR 抑制自噬	抑制软骨细胞凋亡
	外泌体分泌促进自噬	外泌体提高了自噬相关蛋白 LC3 II/LC3- I 和 Beclin-1 的表达，促进自噬	抑制软骨细胞凋亡
	激活自噬促进外泌体分泌	LIPUS 激活自噬促进外泌体分泌	促进 EMC 蛋白合成
血清	外泌体分泌促进自噬	外泌体通过 ATF4 通路促进自噬	抑制软骨细胞凋亡
IPFP	外泌体分泌抑制自噬	外泌体传递 mir-100-5p 抑制 mTOR 通路	抑制软骨细胞凋亡；平衡软骨的合成与分解代谢

外泌体与自噬的串扰在治疗脊柱关节退行性疾病的研究目前还较少，二者之间的互扰重叠、交叉能否放大单独途径治疗 IDD 和 OA 的效应尚未明了，尚需要不断研究进行探讨。

**利益冲突声明** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 闫炳翰：论文写作及论文审阅；仇道迪：采集数据、论文写作；徐展望：论文审阅；谭国庆：论文审阅及支持性贡献。

### 参考文献

- [1] Vo N, Niedernhofer LJ, Nasto LA, et al. An overview of underlying causes and animal models for the study of age-related degenerative disorders of the spine and synovial joints [J]. *J Orthop Res*, 2013, 31 (6) : 831-837. DOI: 10.1002/jor.22204.
- [2] Aigner T, Rose J, Martin J, et al. Aging theories of primary osteoarthritis: from epidemiology to molecular biology [J]. *Rejuvenation Res*, 2004, 7 (2) : 134-145. DOI: 10.1089/1549168041552964.
- [3] Liu Z, Bian Y, Wu G, et al. Application of stem cells combined with biomaterial in the treatment of intervertebral disc degeneration [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 1077028. DOI: 10.3389/fbioe.2022.1077028.
- [4] Haq-Siddiqi NA, Britton D, Kim Montclare J. Protein-engineered biomaterials for cartilage therapeutics and repair [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2023, 192: 114647. DOI: 10.1016/j.addr.2022.114647.
- [5] Binch ALA, Fitzgerald JC, Growney EA, et al. Cell-based strategies for IVD repair: clinical progress and translational obstacles [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17 (3) : 158-175. DOI: 10.1038/s41584-020-00568-w.
- [6] Hwang HS, Kim HA. Chondrocyte apoptosis in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16 (11) : 26035-26054. DOI: 10.3390/ijms161125943.
- [7] Yang DS, Li NY, Mariorenzi MC, et al. Surgical treatment of patients with dual hip and spinal degenerative disease: effect of surgical sequence of spinal fusion and total hip arthroplasty on postoperative complications [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2020, 45 (10) : E587-E593. DOI: 10.1097/BRS.0000000000003351.
- [8] DiStefano TJ, Vaso K, Danias G, et al. Extracellular vesicles as an emerging treatment option for intervertebral disc degeneration: therapeutic potential, translational pathways, and regulatory considerations [J]. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11 (5) : e2100596. DOI: 10.1002/adhm.202100596.
- [9] Burdick JA, Mauck RL, Gorman JH 3rd, et al. Acellular biomaterials: an evolving alternative to cell-based therapies [J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5 (176) : 176ps4. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003997.
- [10] Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, et al. Osteoarthritis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16072. DOI: 10.1038/nrdp.2016.72.
- [11] 张梓宁, 邓荣辉, 付江楠, 等. 骨关节炎氧化应激及其干预措施的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2023, 31 (15) : 1401-1405. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.15.11.
- [12] Zhang ZN, Deng RH, Fu JN, et al. Research progress on the role of oxidative stress and related interventions in osteoarthritis [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2023, 31 (15) : 1401-1405. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.15.11.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Xiang Q, Kang L, Wang J, et al. CircRNA-CIDN mitigated compression loading-induced damage in human nucleus pulposus cells via miR-34a-5p/SIRT1 axis [J]. *EBioMedicine*, 2020, 53: 102679. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102679.
- [16] Zomer A, Vendrig T, Hopmans ES, et al. Exosomes: Fit to deliver small RNA [J]. *Commun Integr Biol*, 2010, 3 (5) : 447-450. DOI: 10.4161/cib.3.5.12339.
- [17] Doyle LM, Wang MZ. Overview of extracellular vesicles, their ori-

- gin, composition, purpose, and methods for exosome isolation and analysis [J]. *Cells*, 2019, 8 (7) : 727. DOI: 10.3390/cells8070727.
- [16] Alluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes [J]. *Science*, 2020, 367 (6478) : eaau6977. DOI: 10.1126/science.aau6977.
- [17] 徐伟, 刘达, 王维, 等. 自噬在骨关节炎发病和治疗中的作用研究现状 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (10) : 902-905, 910. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.10.08.
- Xu W, Liu D, Wang W, et al. Current research on the role of autophagy in the pathogenesis and treatment of osteoarthritis [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2022, 30 (10) : 902-905, 910. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.10.08.
- [18] Galluzzi L, Baehrecke EH, Ballabio A, et al. Molecular definitions of autophagy and related processes [J]. *EMBO J*, 2017, 36 (13) : 1811-1836. DOI: 10.15252/embj.201796697.
- [19] Kaushik S, Tasset I, Arias E, et al. Autophagy and the hallmarks of aging [J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 72: 101468. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101468.
- [20] Baixauli F, López-Otín C, Mittelbrunn M. Exosomes and autophagy: coordinated mechanisms for the maintenance of cellular fitness [J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 403. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00403.
- [21] Xu J, Camfield R, Gorski SM. The interplay between exosomes and autophagy—partners in crime [J]. *J Cell Sci*, 2018, 131 (15) : jcs215210. DOI: 10.1242/jcs.215210.
- [22] Xing H, Tan J, Miao Y, et al. Crosstalk between exosomes and autophagy: a review of molecular mechanisms and therapies [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25 (5) : 2297-2308. DOI: 10.1111/jcmm.16276.
- [23] Yuwen D, Ma Y, Wang D, et al. Prognostic role of circulating exosomal miR-425-3p for the response of NSCLC to platinum-based chemotherapy [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019, 28 (1) : 163-173. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0569.
- [24] Zhu H, Wu H, Liu X, et al. Regulation of autophagy by a beclin 1-targeted microRNA, miR-30a, in cancer cells [J]. *Autophagy*, 2009, 5 (6) : 816-823. DOI: 10.4161/auto.9064.
- [25] Pei X, Li Y, Zhu L, et al. Astrocyte-derived exosomes transfer miR-190b to inhibit oxygen and glucose deprivation-induced autophagy and neuronal apoptosis [J]. *Cell Cycle*, 2020, 19 (8) : 906-917. DOI: 10.1080/15384101.2020.1731649.
- [26] 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.
- [27] Xiao Q, 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: 9896444. DOI: 10.1155/2022/9896444.
- [28] 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. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.07.025.
- [29] Hu SQ, Zhang QC, Meng QB, et al. Autophagy regulates exosome secretion in rat nucleus pulposus cells via the RhoC/ROCK2 pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 395 (2) : 112239. DOI: 10.1016/j.yexcr.2020.112239.
- [30] Hu SQ, Zou YP, Jiang YQ, et al. Scutellarin-mediated autophagy activates exosome release of rat nucleus pulposus cells by positively regulating Rab8a via the PI3K/PTEN/Akt pathway [J]. *Cell Biol Int*, 2022, 46 (10) : 1588-1603. DOI: 10.1002/cbin.11838.
- [31] Yao Y, Song W, Deng Q, et al. General regulatory effects of hypoxia on human cartilage endplate derived stem cells: a genome wide analysis of differential gene expression and alternative splicing events [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16 (3) : 3001-3009. DOI: 10.3892/mmr.2017.6907.
- [32] Luo L, Jian X, Sun H, et al. Cartilage endplate stem cells inhibit intervertebral disc degeneration by releasing exosomes to nucleus pulposus cells to activate Akt/autophagy [J]. *Stem Cells*, 2021, 39 (4) : 467-481. DOI: 10.1002/stem.3322.
- [33] Chen D, Jiang X. Exosomes-derived miR-125-5p from cartilage endplate stem cells regulates autophagy and ECM metabolism in nucleus pulposus by targeting SUV38H1 [J]. *Exp Cell Res*, 2022, 414 (1) : 113066. DOI: 10.1016/j.yexcr.2022.113066.
- [34] Richardson SM, Kalamegam G, Pushparaj PN, et al. Mesenchymal stem cells in regenerative medicine: Focus on articular cartilage and intervertebral disc regeneration [J]. *Methods*, 2016, 99: 69-80. DOI: 10.1016/j.ymeth.2015.09.015.
- [35] Kangari P, Talaei-Khozani T, Razeghian-Jahromi I, et al. Mesenchymal stem cells: amazing remedies for bone and cartilage defects [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11 (1) : 492. DOI: 10.1186/s13287-020-02001-1.
- [36] Wen C, Lin L, Zou R, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosome mediated long non-coding RNA KLF3-AS1 represses autophagy and apoptosis of chondrocytes in osteoarthritis [J]. *Cell Cycle*, 2022, 21 (3) : 289-303. DOI: 10.1080/15384101.2021.2019411.
- [37] Tang S, Tang T, Gao G, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes inhibit chondrocyte apoptosis and the expression of MMPs by regulating Drp1-mediated mitophagy [J]. *Acta Histochem*, 2021, 123 (8) : 151796. DOI: 10.1016/j.acthis.2021.151796.
- [38] Xia P, Wang Q, Song J, et al. Low-intensity pulsed ultrasound enhances the efficacy of bone marrow-derived MSCs in osteoarthritis cartilage repair by regulating autophagy-mediated exosome release [J]. *Cartilage*, 2022, 13 (2) : 19476035221093060. DOI: 10.1177/19476035221093060.
- [39] Wang Y, He SH, Liang X, et al. ATF4-modified serum exosomes derived from osteoarthritic mice inhibit osteoarthritis by inducing autophagy [J]. *IUBMB Life*, 2021, 73 (1) : 146-158. DOI: 10.1002/iub.2414.
- [40] Wu J, Kuang L, Chen C, et al. miR-100-5p-abundant exosomes derived from infrapatellar fat pad MSCs protect articular cartilage and ameliorate gait abnormalities via inhibition of mTOR in osteoarthritis [J]. *Biomaterials*, 2019, 206: 87-100. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.03.022.

(收稿:2023-06-07 修回:2024-06-07)

(同行评议专家: 武京国, 孙其志, 张春明, 王大伟)

(本文编辑: 宁桦)