

DOI:10.12174/j.issn.2096-9600.2025.07.19

外泌体在激素性股骨头坏死中的作用 及中医药干预研究进展*

肖阳¹, 邢涛^{2Δ}, 李向洲¹, 韩李霞¹, 钱朝良¹, 杨博¹, 郭广宇¹, 谢嘉树¹
1 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000; 2 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050

[摘要] 对外泌体在激素性股骨头坏死(steroid-induced avascular necrosis of femoral head, SANFH)中的发病机制、诊断、不同组织和细胞来源的外泌体治疗作用及通过中医药调控干预的实验与应用研究进行小结。认为外泌体对诊断早期SANFH有一定作用,有望成为诊断SANFH病理学和病理生理学的新型生物标志物;外泌体改变相关受体细胞的生理或病理过程及功能,在SANFH发展进程中起到重要作用;不同来源的外泌体通过促进血管生成和成骨有效阻止SANFH的进展;外泌体结合中药单体及复方调控相关因子可促进微血管生成和骨生成,有效延缓SANFH病理进程,为今后中医药治疗SANFH的研究提供了依据和参考。

[关键词] 激素性股骨头坏死;外泌体;中医药;综述

[中图分类号] R274.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)07-0096-07

Role of Exosome in Steroid-induced Avascular Necrosis of Femoral Head and Its Research Progress in TCM Intervention

XIAO Yang¹, XING Tao^{2Δ}, LI Xiangzhou¹, HAN Lixia¹, QIAN Chaoliang¹, YANG Bo¹, GUO Guangyu¹, XIE Jiashu¹

1 Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

2 Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China

Abstract Exosomes are useful in diagnosing early steroid-induced avascular necrosis of femoral head (SANFH), and it may become the novel biomarker for the diagnosis of SANFH in pathology and pathophysiology by summarizing the pathogenesis and the diagnosis of SANFH, therapeutic effects of exosomes from different

- from optic nerve injury through suppression of neuroinflammation[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(7):3490-3500.
- [34] ZHENG Z, YUAN R, SONG M, et al. The toll-like receptor 4-mediated signaling pathway is activated following optic nerve injury in mice[J]. Brain Res, 2012, 1489:90-97.
- [35] CHEN L, PEI G, ZHANG W. An overall picture of chemokine receptors: basic research and drug development[J]. Curr Pharm Des, 2004, 10(9):1045-1055.
- [36] HA Y, LIU H, ZHU S, et al. Critical Role of the CX-CL10/C-X-C chemokine receptor 3 axis in promoting leukocyte recruitment and neuronal injury during traumatic optic neuropathy induced by optic nerve crush[J]. Am J Pathol, 2017, 187(2):352-365.
- [37] MORGAN D, GORDON M N, TAN J, et al. Dynamic complexity of the microglial activation response in transgenic models of amyloid deposition: implications for Alzheimer therapeutics[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2005, 64(9):743-753.
- [38] SPENCER J P E, VAFAEIOU K, WILLIAMS R J, et al. Neuroinflammation: modulation by flavonoids and mechanisms of action[J]. Mol Aspects Med, 2012, 33(1): 83-97.
- [39] MERCKEN M, FISCHER I, KOSIK K S, et al. Three distinct axonal transport rates for tau, tubulin, and other microtubule-associated proteins: evidence for dynamic interactions of tau with microtubules *in vivo*[J]. J Neurosci, 1995, 15(12):8259-8267.
- [40] ZHANG C, CHEN S, ZHANG Z, et al. Asiaticoside alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury via NOD2/mitogen-activated protein kinase (MAPK)/nuclear factor kappa B (NF-κB) signaling pathway[J]. Med Sci Monit, 2020, 26:e920325.
- [41] 李瑞, 王宇. 黄芪多糖的抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 西部中医药, 2022, 35(9):150-154.

收稿日期:2024-08-16

*基金项目:国家自然科学基金(81874491)。

作者简介:史随随(1990—),女,在读博士研究生,主治医师。研究方向:眼底病及视神经的中西医结合诊治。

Δ通讯作者:周剑(1964—),男,硕士学位,博士研究生导师,博士后合作导师,教授,主任医师。研究方向:眼底病及视神经的中西医结合诊治。Email:zhj9667@126.com。

tissues and cells, as well as experimental and application studies via TCM regulation and intervention, exosomes are playing the important roles in the progression of SANFH by altering physiological or pathological processes and functions of the relevant receptor cells; exosomes could effectively slow the progression of SANFH through promoting the angiogenesis and osteogenesis; its combination with herbal monomers and compounds could regulate microangiogenesis and osteogenesis by adjusting the relevant factors, effectively slowing down the pathological process of SANFH, which could provide the reference and evidences for the research on TCM therapy for the disease.

Keywords steroid-induced avascular necrosis of femoral head; exosome; TCM; review

激素性股骨头坏死(steroid-induced avascular necrosis of femoral head, SANFH)是一种由于长期或过量使用糖皮质激素导致股骨头血运受阻、骨代谢失衡、脂代谢紊乱,进而诱发股骨头内骨微血管障碍,骨细胞坏死、缺血等,最终引发股骨头损伤、坏死及塌陷的一种常见骨科疾病,临床主要表现为患侧臀部和髋部疼痛,髋关节内旋活动受限^[1-2]。研究表明,接受糖皮质激素治疗的患者, SANFH的发病率约为40%,较正常人群高约20倍^[3]。目前,非手术治疗及手术治疗对 SANFH均有一定疗效,但各有利弊,且对 SANFH治疗方式的选择也尚存争议。因此,临床研究者需要积极探索治疗 SANFH的新方向。

外泌体是细胞在生理或病理条件下分泌的直径30~150 nm,具有脂质双分子膜结构的外囊泡^[4],其能在大多数血浆、血清、尿液、唾液、脑脊液、精液等生理液体中存在并参与体内多种生理活动^[5-7]。外泌体表面有特定的蛋白标志物,内含核酸、蛋白质、脂质和代谢物等丰富的生物活性分子^[8-9]。此外,外泌体具有无明显免疫原性、纳米级囊泡等特性,稳定性好、方便保存,能够避免各种风险,临床应用安全性更高^[10]。外泌体在 SANFH中显示出良好的应用前景,故笔者对中医药干预相关外泌体,发挥其靶向调控、远距离传输的治疗作用作一综述。

1 外泌体

JOHNSTONE等^[11]首次在羊成熟网织红细胞体外培养中发现直径大约50 nm的活性囊泡,并将其称为外泌体。外泌体起源于细胞膜的内吞活动,其形成首先由质膜向内出芽后产生早期核内吞体,之后在生长因子的作用下核内吞体转化为携带有多种信息的多囊泡体,多囊泡体最终在溶酶体进行降解或与细胞膜融合后,其中的颗粒释放到细胞外基质中,形成外泌体^[12-13]。

外泌体来源于不同类型的细胞,如间充质干细胞、成骨细胞、破骨细胞及其前体等,其可运输多种蛋白质、编码和非编码基因以及生物活性物

质,主要介导细胞间通信,调节自身细胞与组织或者邻近组织器官的功能^[14-15]。外泌体主要参与细胞间信息传递,并调节细胞增殖、迁移、血管生成和表型转化等过程^[16-18]。外泌体在细胞间交流中起到关键作用,主要通过三种途径调节受体细胞功能。外泌体首先通过配体作用与下游靶细胞膜接触,以激活细胞中的信号转导通路,其次与细胞膜相结合,使靶细胞获得新的黏附性能。同时,受体细胞还可以发挥内吞作用吞噬外泌体,之后外泌体的内容物(脂质、核酸和蛋白质)进入受体细胞内,部分微小核糖核酸(microRNA, miRNA)在进入细胞后被翻译表达,部分 miRNA则参与调控受体基因的表达^[19]。

2 外泌体在股骨头坏死中的作用

2.1 外泌体对股骨头坏死的诊断作用

在临床中,早期 SANFH通常无症状,诊断主要依靠MRI和CT,且没有敏感或特异的血液学指标辅助诊断。因此,有必要找到一种方便的实验室指标,对 SANFH的发生和发展进行预测。外泌体是 SANFH病理学和病理生理学的新型生物标志物,广泛存在于血液、尿液和胸腔积液中,体液中含量较高,每微升血清中的外泌体数量大约为 3×10^6 个。与传统循环标志物相比,外泌体具有稳定性,在体液中的半衰期更长。与组织病理学检查所需的样本相比,体液样本更容易获得。外泌体有望作为具有广泛适用性的新循环生物标记物,用于临床疾病的辅助诊断^[20]。在 SANFH的早期阶段,血液中可能会出现局部微环境和细胞功能方面的变化。ZHU等^[21]研究表明,与健康对照组相比, SANFH患者的血清外泌体水平明显降低。受试者操作特征曲线分析表明,血清外泌体对 SANFH具有中等诊断准确性。ZHANG等^[22]提供了 SANFH的新型和基本的血清外泌体 miRNA谱,认为 has-miR-135b-5p 可能被确定为 SANFH 的独特诊断生物标志物。CHEN等^[23]研究尿外泌体 miRNA 在诊断 SANFH 中的价值,发现 has-MicroRNA-15b-200p 和 hsa-miR-3 在内的 206 种 miRNA 在 SANFH 患者的外泌体中明

显上调,尿外泌体中的 hsa-miR-200b-3p 和 hsa-miR-206 可作为 SANFH 的非侵入性生物标志物。此外,通过对疑似 SANFH 患者的血清外泌体水平进行早期筛查,发现血清外泌体水平对 SANFH 具有中等诊断准确性^[24]。这些研究结果表明,外泌体对早期 SANFH 具有诊断作用。

2.2 外泌体对股骨头坏死发病的影响 外泌体内含有大量脂肪、核酸、蛋白质及代谢产物等物质,通过外泌体介导的细胞间交流,其生物活性内容物可以调节靶细胞基因表达,改变受体细胞的生理或病理过程及下游功能,在疾病发展进程中起到重要作用^[25]。LAN 等^[26]研究表明,miR-532-5p 在体内和体外 SANFH 模型中升高,而核受体共激活因子 3(nuclear receptor coactivator 3, NCOA3)的表达降低。miR-532-5p 递送外泌体对成骨细胞的保护作用被 NCOA3 沉默逆转。miR-532-5p 递送骨髓间充质干细胞(bone marrow-derived mesenchymal stem cell, BMSC)的外泌体通过靶向 NCOA3 抑制成骨细胞活力并促进细胞凋亡,从而加剧股骨头坏死的发展。YANG 等^[27]研究发现, SANFH 外泌体降低了人的成骨分化和人脐静脉内皮细胞(Human umbilical vascular endothelial cells, HUVECs)的血管生成。注射 SANFH 外泌体导致大鼠股骨头骨小梁变薄和破坏。MiR-100-5p 在 SANFH 外泌体中表达上调,通过靶向骨形态发生蛋白受体 2(Bone morphogenetic protein receptor 2, BMPR2)和抑制 BMPR2/SMAD1/5/9 信号通路抑制 hBMSC 的成骨和 HUVEC 的血管生成。沉默 miR-100-5p 表达通过激活 BMPR2/SMAD1/5/9 信号通路抑制了 SANFH 外泌体引起的成骨和血管生成减少。SANFH 外泌体 miR-100-5p 可通过靶向 BMPR2 并抑制 BMPR2/SMAD1/5/9 信号通路导致 SANFH 样损伤,该通路可能参与 SANFH 的病理生理机制。

2.3 外泌体治疗股骨头坏死的作用机制 许多研究应用了不同来源的外泌体,包括 BMSC、滑膜间充质干细胞来源、脂肪源外泌体、血管内皮细胞、人脐带间充质干细胞、源自人富含血小板的血浆的外泌体、成骨细胞外泌体、破骨细胞外泌体等不同来源的外泌体。BMSC、成骨细胞、血管内皮细胞的凋亡及骨髓间充质干细胞分化为脂肪细胞的增加和骨形成的畸形在 SANFH 的病理过程中起着关键作用。因此,早期预防 BMSC 凋亡,促进 BMSC 增殖,防止 BMSC 分化为脂肪细胞,可预防 SANFH 的进展^[28]。

DING 等^[29]研究表明, BMSC 外泌体对小鼠胚胎

成骨细胞前体细胞具有促成骨作用。ZHENG 等^[30]研究发现,源自 BMSC 的外泌体 miR-150 可抑制肿瘤坏死因子 α 诱导的成骨细胞凋亡,促进成骨分化和自噬。YU 等^[31]研究发现, miR-136-5p 的 BMSC 衍生外泌体能够促进成骨细胞的增殖和分化。PENG 等^[32]研究发现, BMSC 外泌体传递的 miR-196a 通过靶向 Dkk1 激活 Wnt/ β -catenin 通路,在促进成骨细胞分化中发挥重要作用。BMSC 衍生的外泌体 miR-206 可通过减少 E74 样因子 3 促进成骨细胞的增殖和分化^[33]。源自缺氧预处理的 BMSCs 外泌体可显著促进 HUVECs 的增殖和迁移,促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达和血管形成,防止骨质流失,对 SANFH 发挥更好的治疗作用^[34]。LIU 等^[35]研究表明,对源自 BMSC 的外泌体的免疫调节,可以改善骨植入物的结果和骨再生特性, miR-21a-5p 表现出高表达,并且与 NF- κ B 途径相关,促进 BMSCs 成骨分化, miR-21a-5p 功能化植入物的骨免疫调节促进了成骨和骨整合。人滑膜源性间充质干细胞(synovial mesenchymal stem cell, SMSC)可通过诱导细胞增殖和防止细胞凋亡对 SANFH 起到保护作用。在大鼠模型中, SMSC 外泌体可预防 SANFH,其增强骨髓细胞增殖和抗凋亡作用的潜在机制可能与激活 BMSCs 功能有关^[36]。源自脂肪源性外泌体作为新型无细胞疗法,可以调节各种生物过程(如免疫调节),减少氧化损伤,促进组织修复和再生。脂肪源性外泌体抑制了激素诱导的氧化水平升高,恢复了股骨远端的骨量,并增加了调控核转录因子红系 2 相关因子 2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)和成骨标志物在骨组织中的表达^[37]。NAN 等^[38]研究表明,脂肪源性干细胞外泌体通过靶向融合增强成骨和血管生成,从而抑制 SANFH 的发展。血管内皮细胞外泌体的血管生成能力强,可恢复坏死部位血供,具有良好的促成骨作用,可靶向修复骨损伤部位,对治疗 SANFH 具有重要意义。血管内皮细胞外泌体携带 VEGF 进入 BMSC,激活 MAPK/ERK 信号通路,从而促进 SANFH 的 BMSC 成骨分化,抑制成脂分化,从而抑制 SANFH 的进展^[39]。人脐带间充质干细胞外泌体有促进血管生成和成骨的作用。FANG 等^[40]研究表明,含有 miR-21-5p 的人脐带间充质干细胞外泌体抑制了 SRY-box 转录因子和 zeste 增强子同源物 2 的表达,并增强了体内血管生成和成骨作用,这可能是 SANFH 的潜在治疗靶点。ZHANG 等^[41]研究表明,源自 miR-27a 过表达的人脐带间充质干细胞外泌体,通过直接靶向

Dkk2 促进骨形成,miR-27a 能够改善 SANFH 模型大鼠的骨坏死,促进骨再生,在一定程度上发挥预防 SANFH 的作用。富血小板血浆外泌体富含分子信使,对改变的组织环境具有恢复作用,其被激活后,血小板释放大量生长因子和细胞因子,无论是游离形式还是包封在外泌体中,已被证明可以促进组织修复和再生^[42]。TAO 等^[43]研究发现,富血小板血浆外泌体通过 AKT/Bad/Bcl-2 信号通路预防大鼠 SANFH 中糖皮质激素相关细胞凋亡。富血小板血浆外泌体通过 AKT/Bad/Bcl-2 信号通路促进 B 淋巴细胞瘤表达,具有预防 SANFH 的作用。破骨细胞和成骨细胞之间的通信通过分泌外泌体和转移 miRNA,其中 miRNA 通过调节骨形成和吸收的平衡参与骨重塑。成骨细胞来源的外泌体通过 miR-503-3p/Hpse 轴抑制破骨细胞分化^[44]。矿化成骨细胞(mineralized osteoblasts,MOBs)通过分泌含有各种促血管生成因子的外泌体来调节血管生成。源自 MOB 的外泌体 miR-let-7f-5p 可以通过激活 DUSP1/Erk1/2 信号通路促进血管生成,这可能是促进组织工程骨血管生成的靶点^[45]。破骨细胞来源的外泌体增加了 HUVECs 的增殖、迁移和管形成。WANG 等^[46]研究表明,来源于压缩破骨细胞的外泌体的促进作用大于来自未压缩破骨细胞的外泌体。在用外泌体治疗的 HUVEC 中,脂联素增加,从而促进血管生成。HUVEC 中脂联素的减少降低了外泌体的促进作用,在破骨细胞中观察到压迫后 miR-146a 降低通过靶向脂联素促进血管生成。YANG 等^[47]研究发现,破骨细胞来源的含 miR-23a-5p 的外泌体可以通过抑制矮小相关转录因子 2 来有效抑制成骨分化,外泌体中的 miR-23a-5p 为成骨细胞功能提供新的机制。这些来源不同的外泌体通过促进血管生成和骨生成,有效地阻止 SANFH 的进展。

3 中医学对股骨头坏死的认识

股骨头坏死属于中医学“骨痹”“骨痿”等范畴。中医学认为该病以肝肾亏虚、气滞血瘀为基本病机,病因以痰、瘀、虚为主,与肝、脾、肾密切相关,肝肾亏虚、气滞血瘀致骨络闭阻、骨失所养而发病,病程较长,缠绵难愈。故以补肝肾、化瘀血为主要治则,使肝肾之气充盈,瘀血散,经络通,营血充,改善股骨头缺血状态^[48]。肾虚为其基础,痰湿蕴滞是关键病机,血瘀则为病理产物和致病因素。因此,补肾壮骨、补益气血、活血化痰、祛痰燥湿的中药单体及复方制剂已经在临床应用于股骨头坏死的早期保髓保头治疗及保髓保头的术后防治。外泌体作为一种新型生物标志物,参与多种

生物学及病理过程,且在物质交换及信息传递等方面发挥重要作用。由于外泌体具有稳定的细胞通讯功能,故其成为潜在的中医药载体。

3.1 中药单体 释放植物的外泌体样纳米囊泡含有 miRNA、生物活性脂质、信使 RNA(Messenger Ribonucleic Acid,mRNA)和蛋白质,可发挥抗氧化、抗炎和再生活性。将淫羊藿苷装载到从成骨细胞分离出的外泌体中,制备成一种载淫羊藿苷胞外囊泡纳米复合物,对 BMMC 的矿化成骨分化有促进作用,有助于骨修复和再生^[49]。淫羊藿苷可增强缺氧环境下移植的间充质干细胞的增殖活性,抑制细胞凋亡,提高促血管生成相关细胞因子和 miRNA 表达水平,并通过外泌体形式输送到远处靶器官^[50]。淫羊藿苷通过调控 miR-122-5p/Runx2/CXCR4 信号轴,促进 BMMC 的成骨分化作用^[51]。胎牛血清外泌体负载淫羊藿苷,提高了骨形态发生蛋白-2、成骨样分化蛋白 Runt 相关转录因子 2 和骨桥蛋白的蛋白表达水平,更有效地促进成骨细胞增殖^[52]。经淫羊藿苷处理的骨微血管内皮细胞提取的外泌体,显著提高了 VEGFA/CD9 和转化生长因子 β_1 (transforming growth factor- β_1 ,TGF- β_1)/CD9 蛋白表达量,淫羊藿苷及骨微血管内皮细胞产生的外泌体,能够改善低浓度糖皮质激素诱导的骨微血管内皮细胞自噬,对内皮细胞起到保护作用^[53]。淫羊藿苷能够缓解激素引起的内皮细胞损伤,且具有剂量依赖性和饱和性。淫羊藿苷虽不能改变骨微血管内皮细胞产生的外泌体的形态和大小,但可以明显增加外泌体数量。同时,淫羊藿苷不能改变外泌体中总蛋白含量,但能改变其蛋白组成,增加 VEGFA 和 TGF- β_1 蛋白的含量。淫羊藿苷干预能够改变外泌体中多种与细胞增殖、迁移和凋亡有关的 miRNA 水平。来自股骨头微血管内皮细胞的外泌体可以改善高浓度糖皮质激素诱导的骨微血管内皮细胞凋亡,降低低浓度糖皮质激素诱导的内皮细胞自噬水平,同时促进内皮细胞迁移和血管生成。淫羊藿苷预处理可以加强外泌体的这些作用,有望用于治疗糖皮质激素诱导的相关骨病^[54]。从山药中提取的物质可以促进骨再生中的成骨细胞生长,山药衍生的外泌体样纳米囊泡(yam-derived exosome-like nanovesicles,YNV)对促进成骨细胞的分化和矿化有作用。YNV 通过增加骨桥蛋白、碱性磷酸酶和 I 型胶原刺激成骨细胞的增殖、分化和矿化。YNV 的成骨活性是由骨形态发生蛋白 2/p-p38 依赖性成骨样分化蛋白 Runt 相关转录因子 2 途径的激活所引起,能够促进骨生长^[55]。异补骨脂素

BMSCs 源性外泌体可以促进成骨前体细胞系成骨分化过程中成骨分化表型碱性磷酸酶、成骨样分化蛋白 Runt 相关转录因子 2、骨保护蛋白、骨形态发生蛋白-2 等 mRNA 的表达,在高浓度异补骨脂素组外泌体刺激后上调更明显;环状 RNA8604 在高浓度异补骨脂素组外泌体刺激小鼠胚胎成骨前体细胞后表达也上调,其 miR-26b-3p 表达则下调,而靶基因雌激素受体 α 、生长分化因子 11、TGF- β_1 的表达上调。BMSCs 来源外泌体调控成骨细胞前体细胞增殖与成骨分化。异补骨脂素刺激后 BMSCs 来源的外泌体可能通过 circ8604/miR-26b-3p/ER α 轴影响成骨前体细胞的成骨分化^[56]。

3.2 中药复方 加味青娥丸可以调节 SANFH 模型中外泌体 miRNA 表达,上调最显著的 miRNA 是 miR-185-3p 和 miR-1b-5p,下调最显著的是 miR-129b-5p 和 miR-223-5p。其中靶基因与 PI3K/Akt 信号通路密切相关,是治疗 SANFH 的作用机制之一^[57]。活血通络胶囊显著增加了心肌梗死相关转录物(Miat)启动子区组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸三甲基化(Histone 3 Lys 27 trimethylation, H3K27me3)的占有率,说明活血通络胶囊可以通过组蛋白修饰抑制 Miat 表达,股骨头坏死组织中 hMiat 的 RNA 表达水平远高于正常组织。长链非编码 RNA-Miat 在 SANFH 的发病机制中具有重要作用,活血通络胶囊可以通过抑制 Miat 的转录表达来促进成骨,以改善 SANFH^[58]。左归丸具有促进 BMSCs 增殖及成骨分化的作用,其机制可能是通过上调 miR-34a,抑制其靶基因 TGF β 诱导的因子同源框 2 (TGF β -induced factor homeobox 2, TGIF2) 表达,同时下调成脂相关因子过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 和上调成骨样分化蛋白 Runt 相关转录因子 2 来实现的^[59]。补肾强督方可以抑制 hBMSCs 成骨分化,下调长链非编码 RNAH19,上调 miR-22 的表达,同时调控 Wnt 通路关键蛋白 Dickkopf 相关蛋白 1 和 β -连环蛋白的表达。长链非编码 RNAH19 与 miR-22 均参与 hBMSCs 成骨分化过程,长链非编码 RNAH19 过表达可促进 hBMSCs 成骨分化,miR-22 过表达可抑制 hBMSCs 成骨分化,两者均能干预 Wnt 通路下游 Dickkopf 相关蛋白 1 和 β -连环蛋白的表达。补肾强督方含药血清可部分逆转长链非编码 RNAH19 过表达引起的 hBMSCs 成骨相关表型变化以及 Wnt 通路 Dickkopf 相关蛋白 1、 β -连环蛋白的表达,并上调 miR-22 的表达^[60]。补肾健脾活血方干预原代成骨细胞,可以提高细胞活性和碱性磷酸酶染色阳性率,促进成骨矿化。

4 小结

股骨头坏死修复再生的主要策略是促进血管再生和骨再生。目前,关于外泌体的研究主要集中在基础研究,来源于不同间充质干细胞的外泌体可通过多种信号通路促进血管生成和骨修复。股骨头坏死主要由外伤、激素和酒精等引起。

目前动物模型多为激素性坏死模型,外泌体主要应用于尾静脉注射。但这种应用是否能使外泌体到达坏死部位并发挥作用,还有待进一步研究。同时,坏死区外泌体与间充质干细胞、成骨细胞和破骨细胞的相互作用有待进一步探讨。此外,已有研究从微观角度探讨中医药对外泌体表达的影响,但相关研究较少。我们相信随着研究的深入,将进一步揭示股骨头骨坏死的发病机制,从而为治疗本病提供更多的参考依据。

参考文献

- [1] 张乘源,尹纪光,吴伟山,等.基于“久病入络”理论论治股骨头坏死[J].西部中医药,2023,36(4):39-42.
- [2] KONARSKI W, POBOŻY T, ŚLIWCZYŃSKI A, et al. Avascular necrosis of femoral head—overview and current state of the art[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022,19(12):7348.
- [3] HERNIGOU P, TROUSSELIER M, ROUBINEAU F, et al. Stem cell therapy for the treatment of hip osteonecrosis: a 30-year review of progress[J]. Clin Orthop Surg, 2016,8(1):1-8.
- [4] MASHOURI L, YOUSEFI H, AREF A R, et al. Exosomes: composition, biogenesis, and mechanisms in cancer metastasis and drug resistance[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1):75.
- [5] SIMPSON R J, JENSEN S S, LIM J W E. Proteomic profiling of exosomes: current perspectives[J]. Proteomics, 2008,8(19):4083-4099.
- [6] VOJTECH L, WOO S, HUGHES S, et al. Exosomes in human semen carry a distinctive repertoire of small non-coding RNAs with potential regulatory functions[J]. Nucleic Acids Res, 2014,42(11):7290-7304.
- [7] KHAN S, JUTZY J M S, VALENZUELA M M A, et al. Plasma-derived exosomal survivin, a plausible biomarker for early detection of prostate cancer[J]. PLoS One, 2012,7(10):46737.
- [8] LASDA E, PARKER R. Circular RNAs co-precipitate with extracellular vesicles: a possible mechanism for circRNA clearance[J]. PLoS One, 2016, 11(2): 148407.
- [9] CHEN J, LIU Z, HONG M M, et al. Proangiogenic compositions of microvesicles derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells[J]. PLoS One, 2014,9(12):115316.
- [10] LU K, LI H Y, YANG K, et al. Exosomes as potential alternatives to stem cell therapy for intervertebral disc degeneration: in-vitro study on exosomes

- in interaction of nucleus pulposus cells and bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cell Res Ther*,2017,8(1):108.
- [11] JOHNSTONE R M, ADAM M, HAMMOND J R, et al. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes)[J]. *J Biol Chem*,1987,262(19):9412-9420.
- [12] FONSEKA P, MARZAN A L, MATHIVANAN S. Introduction to the community of extracellular vesicles[J]. *Subcell Biochem*,2021,97:3-18.
- [13] DOYLE L M, WANG M Z. Overview of extracellular vesicles, their origin, composition, purpose, and methods for exosome isolation and analysis[J]. *Cells*,2019,8(7):727.
- [14] LI Z, WANG Y, XIAO K, et al. Emerging role of exosomes in the joint diseases[J]. *Cell Physiol Biochem*,2018,47(5):2008-2017.
- [15] KALLURI R, LEBLEU V S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. *Science*,2020,367(6478):6977.
- [16] 侯晓灿,贾延劼,彭涛. 外泌体在间充质干细胞分化过程中的作用[J]. *中国组织工程研究*,2016,20(41):6209-6215.
- [17] YI Y W, LEE J H, KIM S Y, et al. Advances in analysis of biodistribution of exosomes by molecular imaging[J]. *Int J Mol Sci*,2020,21(2):665.
- [18] 高忠林,白程菲,张晓凤,等. 外泌体在中医药研究中的应用进展[J]. *中国医药导报*,2021,18(24):36-39.
- [19] O'BRIEN K, BREYNE K, UGHETTO S, et al. RNA delivery by extracellular vesicles in mammalian cells and its applications[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*,2020,21(10):585-606.
- [20] LIU X, WANG C, MENG H, et al. Research progress on exosomes in osteonecrosis of the femoral head[J]. *Orthop Surg*,2022,14(9):1951-1957.
- [21] ZHU H Y, GAO Y C, WANG Y, et al. Circulating exosome levels in the diagnosis of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. *Bone Joint Res*,2016,5(6):276-279.
- [22] ZHANG M, CHEN D, ZHANG F, et al. Serum exosomal hsa-miR-135b-5p serves as a potential diagnostic biomarker in steroid-induced osteonecrosis of femoral head[J]. *Am J Transl Res*,2020,12(5):2136-2154.
- [23] CHEN D, ZHANG G, LI Y, et al. Up-regulation of urinary exosomal hsa-microRNA-200b-3p and hsa-microRNA-206 in patients of steroid-induced osteonecrosis of femoral head[J]. *Am J Transl Res*,2021,13(7):7574-7590.
- [24] LI Z, WANG Y, XIAO K, et al. Emerging role of exosomes in the joint diseases[J]. *Cell Physiol Biochem*,2018,47(5):2008-2017.
- [25] 王刘欣,王贺林,张勉. 外泌体在骨关节炎发病及治疗中的作用和机制研究[J]. *中国现代医学杂志*,2022,32(18):63-69.
- [26] LAN X, MA H, XIONG Y, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes mediate nuclear receptor coactivator-3 expression in osteoblasts by delivering miR-532-5p to influence osteonecrosis of the femoral head development[J]. *Cell Biol Int*,2022,46(12):2185-2197.
- [27] YANG W, ZHU W, YANG Y, et al. Exosomal miR-100-5p inhibits osteogenesis of hBMSCs and angiogenesis of HUVECs by suppressing the BMP2/Smad1/5/9 signalling pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*,2021,12(1):390.
- [28] ZHANG L, LIN Y, ZHANG X, et al. Research progress of exosomes in orthopedics[J]. *Front Genet*,2022,13(9):915141.
- [29] DING B, LOU W, FAN W, et al. Exosomal miR-374c-5p derived from mesenchymal stem cells suppresses epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma via the LIMK1-Wnt/ β -catenin axis[J]. *Environ Toxicol*,2023,38(5):1038-1052.
- [30] ZHENG L W, LAN C N, KONG Y, et al. Exosomal miR-150 derived from BMSCs inhibits TNF- α -mediated osteoblast apoptosis in osteonecrosis of the femoral head by GREM1/NF- κ B signaling[J]. *Regen Med*,2022,17(10):739-753.
- [31] 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.
- [32] PENG Z, LU S, LOU Z, et al. Retracted Article: Exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells promoted osteogenic differentiation by delivering miR-196a that targeted Dickkopf-1 to activate Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Bioengineered*,2023,14(1):1996015.
- [33] 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.
- [34] YUAN N, GE Z, JI W, et al. Exosomes secreted from hypoxia-preconditioned mesenchymal stem cells prevent steroid-induced osteonecrosis of the femoral head by promoting angiogenesis in rats[J]. *BioMed Res Int*,2021(7):6655-6665.
- [35] LIU S, LIU W, YANG Q, et al. Non-coding-RNA-activated core/chitosan shell nanounits coated with polyetheretherketone for promoting bone regeneration and osseointegration via osteoimmunology[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*,2023,15(10):12653-12668.
- [36] GUO S C, TAO S C, YIN W J, et al. Exosomes from human synovial-derived mesenchymal stem cells prevent glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head in the rat[J]. *Int J Biol Sci*,2016,12(10):1262-1272.
- [37] YAO X W, LIU Z Y, MA N F, et al. Exosomes from adi-

- pose-derived stem cells alleviate dexamethasone-induced bone loss by regulating the Nrf2/HO-1 axis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2023(2):3602962.
- [38] NAN K, ZHANG Y, ZHANG X, et al. Exosomes from miRNA-378-modified adipose-derived stem cells prevent glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head by enhancing angiogenesis and osteogenesis via targeting miR-378 negatively regulated suppressor of fused (Sufu)[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):331.
- [39] WU H, CHEN G, ZHANG G, et al. Mechanism of vascular endothelial cell-derived exosomes modified with vascular endothelial growth factor in steroid-induced femoral head necrosis[J]. *Biomed Mater*, 2023, 18(2):25017.
- [40] FANG S, LIU Z, WU S, et al. Pro-angiogenic and pro-osteogenic effects of human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-21-5p in osteonecrosis of the femoral head[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1):226.
- [41] ZHANG G, LIU R, DANG X, et al. Experimental study on improvement of osteonecrosis of femoral head with exosomes derived from miR-27a-overexpressing vascular endothelial cells[J]. *Zhong guo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*, 2021, 35(3):356-365.
- [42] SAUMELL-ESNAOLA M, DELGADO D, GARCÍA DEL CAÑO G, et al. Isolation of platelet-derived exosomes from human platelet-rich plasma: biochemical and morphological characterization[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5):2861.
- [43] TAO S C, YUAN T, RUI B Y, et al. Exosomes derived from human platelet-rich plasma prevent apoptosis induced by glucocorticoid-associated endoplasmic reticulum stress in rat osteonecrosis of the femoral head via the Akt/Bad/Bcl-2 signal pathway[J]. *Theranostics*, 2017, 7(3):733-750.
- [44] 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.
- [45] HE Y, LI H, YU Z, et al. Exosomal let-7f-5p derived from mineralized osteoblasts promotes the angiogenesis of endothelial cells via the DUSP1/Erk1/2 signaling pathway[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2022, 16(12):1184-1195.
- [46] WANG Y, ZHENG Y, LI W. Compression loading of osteoclasts attenuated microRNA-146a-5p expression, which promotes angiogenesis by targeting adiponectin[J]. *Sci China Life Sci*, 2022, 65(1):151-166.
- [47] YANG J X, XIE P, LI Y S, et al. Osteoclast-derived miR-23a-5p-containing exosomes inhibit osteogenic differentiation by regulating Runx2 [J]. *Cell Signal*, 2020, 70:109504.
- [48] 林焯焯, 杜斌, 刘铮, 等. 中医药治疗股骨头坏死的研究进展[J]. *西部中医药*, 2024, 37(2):122-125.
- [49] 王一凡, 张璇, 李军. 载淫羊藿苷胞外囊泡促成骨作用的体外研究[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2021, 29(1):6-10.
- [50] 袁雯霞, 赵杨敏, 干云霄, 等. 淫羊藿苷对缺氧条件下间充质干细胞活性及旁分泌功能的影响[J]. *浙江医学教育*, 2020, 19(2):41-44.
- [51] 杨傲飞. 基于肾主骨生髓理论研究淫羊藿苷调控外泌体内 miR:122:5p 对 BMSCs 成骨、迁移的作用及机制[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2020.
- [52] 徐慧君. 外泌体负载淫羊藿苷对成骨细胞的增殖作用研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2020.
- [53] 张庆宇, 高福强, 程立明, 等. 淫羊藿苷对骨微血管内皮细胞自噬及外泌体产生的影响[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2019, 33(5):568-577.
- [54] 张庆宇. 激素性股骨头 BMSC 损伤、外泌体、microRNA 表达及淫羊藿苷和震波干预作用[D]. 北京: 北京协和医学院, 2019.
- [55] HWANG J H, PARK Y S, KIM H S, et al. Yam-derived exosome-like nanovesicles stimulate osteoblast formation and prevent osteoporosis in mice[J]. *J Control Release*, 2023, 355:184-198.
- [56] 郭招娣. 异补骨脂素干预后 BMSCs 源性外泌体调控 MC3T3-E1 成骨分化的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [57] ZHU W, ZHANG F, LU J, et al. The analysis of modified *Qing' E* Formula on the differential expression of exosomal miRNAs in the femoral head bone tissue of mice with steroid-induced ischemic necrosis of femoral head[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13(8):954778.
- [58] FANG B, LI Y, CHEN C, et al. *HuoXueTong Luo* capsule ameliorates osteonecrosis of femoral head through inhibiting lncRNA-Miat [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 238(6):111862.
- [59] 张昊, 余翔, 任辉, 等. 左归丸调控 miR34a 对 BMSCs 成骨分化能力的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(6):1300-1304.
- [60] 孙文婷. 补肾强督方通过 lncRNA H19/miR-22/Wnt 通路干预人骨髓间充质干细胞成骨机制的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.

收稿日期: 2024-07-22

* 基金项目: 甘肃省自然科学基金项目 (17JR5RA054, 22JR5RA628)。

作者简介: 肖阳 (1998—), 男, 在读硕士研究生, 医师。研究方向: 中西医治疗骨关节疾病。

△ 通讯作者: 邢涛 (1979—), 男, 硕士学位, 硕士研究生导师, 甘肃省名中医, 主任医师。研究方向: 中西医治疗骨关节疾病。Email: xingtiao1979@126.com。