DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20230208

间充质干细胞源性外泌体促进骨再生修复的研究进展

达丽隽[1]，宋飞雪[1]*，滕元君[1]，王遵林[2]，李恩喜[1]，刘进进[3]

（1.兰州大学第二医院，甘肃 兰州 730030；
2.兰州大学第二临床医学院，甘肃 兰州 730030；
3.兰州大学第一医院，甘肃 兰州 730000）

【摘要】间充质干细胞源性外泌体（Mesenchymal Stem Cell Exosomes, MSC-Exos）在介导骨组织再生修复中发挥重要作用。除了通过激活Wnt/β-catenin信号通路参与骨再生修复外，MSC-Exos还参与免疫调节，积极促进骨组织再生微环境的建立。本文旨在对MSC-Exos在骨再生修复过程中的调控作用及可能机制予以综述，为骨相关疾病的研究及治疗提供新的思路。

【关键词】间充质干细胞；外泌体；Wnt/β-catenin信号通路；免疫调节；骨再生

中图分类号：R681　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**2096-8965（2023）02-0072-06

Research progress in promotion of bone regeneration and repair with exosomes derived from mesenchymal stem cell

Da Lijun[1], Song Feixue[1]*, Teng Yuanjun[1], Wang Zunlin[2], Li Enxi[1], Liu Jinjin[3]

(1. Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, Gansu, China;
2. Second College of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu, China;
3. The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China)

【Abstract】Mesenchymal stem cell exosomes (MSC-Exos) play an important role in mediating bone tissue regeneration and repair. In addition to participating in bone regeneration and repair by activating Wnt/β-catenin signaling pathway, MSC-Exos also actively promote the establishment of bone tissue regeneration microenvironment by participating in immune regulation. This review aims to summarize the regulatory effects and possible mechanisms of MSC-Exos on bone regeneration and repair, in order to provide a new research way for the treatment of bone metabolism-related diseases.

【Keywords】Mesenchymal stem cells; Exosomes; Wnt/β-catenin signaling pathway; Immune regulation; Bone regeneration

间充质干细胞（Mesenchymal Stem Cells, MSCs）是一类重要的多能原始细胞，可分化为软骨细胞、骨骼肌细胞、成骨细胞及肌腱细胞等人体组织细胞[1]。近年来，众多动物模型和体外试验表

收稿日期：2022-08-21；**修回日期：**2023-02-21

基金项目：甘肃省青年科技基金计划项目（20JR10RA712；21JR1RA154）；甘肃省自然科学基金项目（21JR1RA121）；国家自然科学基金项目（82060413）；兰州大学第二医院“萃英科技创新”计划项目（CY2021-QN-A17）

通信作者：宋飞雪（1969-），女，四川成都人，教授，主要从事消化道及呼吸道肿瘤相关研究。E-mail：13639336037@139.com

明，利用MSCs修复损伤的骨组织具有极为广阔的临床应用前景和实用价值。研究证实[2]，MSC-Exos是主导MSCs发挥骨骼组织再生修复作用的关键物质之一。因此，阐明MSC-Exos对骨再生修复的影响及其作用机制，将为MSC-Exos在骨组织相关疾病的研究领域提供重要理论依据。

1 MSCs与外泌体

MSCs来源于人体胚胎发育的中胚层，具有多向分化潜能。MSCs存在于人体的多个组织器官中，其中骨髓、胎盘及脐带血存量最为丰富[3]。近年来，外泌体（Exosomes, Exos）成为多学科的研究热点。该物质是细胞分泌的盘状囊泡，呈脂质双分子层结构，包含多种生物活性物质，如蛋白质、多功能核酸、脂质等[4]。Exos的直径约为30 nm~100 nm，在高速100 000 g下离心、洗涤、收集，并可置于-80℃环境中长期储存[5]。目前，针对Exos的提取方法主要有差度离心、密度梯度离心、尺寸排阻色谱、免疫分离技术、基于聚合物的沉淀技术以及过滤等[6]。Exos中含有多种参与生物学行为的重要蛋白质，主要包括肌动蛋白、跨膜蛋白、微管蛋白，此外，Exos还包含许多经典的分子交联体，如CD9、CD29、CD63和CD82等，以上交联体常作为识别Exos的重要分子标记物[7]。MSCs-Exos除了表达上述共有的蛋白质外，还分泌MSCs细胞膜表面特殊的粘附分子，如CD90、CD105、CD73等[8]。MSC-Exos富含大量具有脂质双分子层结构的脂肪酸、鞘磷脂、胆固醇等，以上物质能显著增强Exos的生物稳定性，促进Exos的出芽释放[9]。此外，MSC-Exos内含有多种生物活性RNA，包括mRNA、miRNA、tRNA等，这些功能核酸通常在Exos内不被降解，以发挥其在靶细胞中调节特定基因转录与翻译的功能[10]。

Exos通过其携带的蛋白质、核酸、脂类等效应分子介导细胞间通讯，在多种生物学功能方面均发挥重要作用，例如损伤组织修复、免疫调节、血管生成、肿瘤发生发展等[11]。

2 MSC-Exos在骨再生修复中的作用

骨组织通过不断的自我重建，维持机体骨结构的稳定。在骨骼重建过程中，成骨细胞与破骨细胞均扮演重要角色，前者介导的骨生成与后者介导的骨吸收在机体内保持动态平衡，以维持正常骨代谢。当成骨细胞活性减低，骨生成过程受损，引起骨量减少、骨密度下降，最终诱发骨质疏松。同样，如果破骨细胞活性减低，骨吸收过程受阻，会引起骨硬化症的发生，若破骨细胞功能亢进，骨质疏松症、骨转移瘤的发生率又会大大提高。

2.1 提高成骨细胞活性

成骨细胞由骨髓腔内的MSCs分化而来，通过特异性分泌钙磷酸盐等活性物质，矿化新生骨质，促进骨再生[12]。若成骨细胞活性降低，骨组织重建能力将严重受损。因此，成骨细胞的增殖与分化能力对骨的再生修复尤为重要。Furuta等[13]和Qin等[14]将MSC-Exos通过尾静脉分别注射进骨折愈合能力受损的CD9型小鼠和野生型小鼠体内，研究证实，MSC-Exos可大量聚集至成骨细胞内，提高成骨细胞增殖能力，显著缩短骨愈合时间。陈燕等[15]研究发现，骨髓间充质干细胞来源外泌体（Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Exosomes, BMSC-Exos）可上调成骨相关蛋白OCN、成骨特异性转录因子RUNX2的表达，提高碱性磷酸酶活性，促进矿化结节的形成，正向调节骨代谢过程。Yang等[16]研究表明，MSC-Exos中的IncRNA MALAT1进入成骨细胞后，会与胞内miRNA-34c相结合，增强转录因子RUNX2的活性，从而发挥成骨作用。此外，MSC-Exos还可抑制Axin蛋白、促进β-catenin蛋白的表达，通过活化Wnt/β-catenin信号通路，加速骨髓腔内的MSCs向成骨细胞的分化与增殖，促进成骨过程[17]。值得注意的是，当MSCs分化为成骨细胞后，成骨细胞又可以分泌Exos，以此在成骨过程中形成正反馈调节机制。

2.2 影响破骨细胞分化

破骨细胞由造血干细胞的单核/巨噬细胞系分化而来。它可以分泌多种蛋白酶溶解、吸收骨矿物质，当矿物质被降解后，以钙离子的形式排泄到血液中[18]。破骨细胞是目前证实唯一参与骨吸收的细胞，在骨再生修复中发挥至关重要的作用。Exos对破骨细胞的调控作用具有双向性。Xu等[19]研究发现BMSC-Exos中miRNA-31a-5p的表达量与大鼠年龄呈正相关，老年大鼠体内miRNA-31a-5p含量显著增高，将miRNA-31a-5p抑制物注射进大鼠骨髓腔后，发现破骨细胞数量减少，活性降低，骨吸收速度减慢，骨小梁结构增强，表明miRNA-31a-5p抑制物可逆转老年性骨质疏松状态，同时也揭示了BMSC-Exos可增强破骨细胞分化功能。多发性骨髓瘤（Multiple Myeloma，MM）是常见的血液恶性肿瘤，主要临床表现为骨质破坏，破骨细胞在

MM骨病中发挥重要的调控作用。患MM的机体内MSC-Exos能调控核因子κB受体活化因子配体（Receptor Activator for Nuclear Factor κB Ligand, RANKL）的表达，诱导巨噬细胞向破骨细胞成熟分化，增强破骨细胞介导的骨溶解功能[20]。另有研究则发现[21]，MSC-Exos中的miRNA-148a能特异性调控肌筋膜纤维肉瘤癌基因B（Myofascial Fibrosarcoma Oncogene B, *MAFB*）的表达，该基因通过降低活化T细胞核因子1（Activating T Nuclear Factor 1, NFATC1）的活性来抑制单核细胞向破骨细胞的分化过程。此外，Huynh等[22]发现BMSC-Exos促进了巨噬细胞分化为破骨细胞，而成熟后的破骨细胞自身也可以分泌外泌体，其内含有的RANK会竞争性结合RANKL，降低破骨细胞分化能力，减少骨溶解。MSC-Exos对破骨细胞的双向调控作用在于防止破骨细胞因过度活化对骨组织造成进一步破坏，其中的调控机制目前研究甚少，值得进一步探索。

2.3 促进血管新生

血管新生是指内皮细胞通过增殖和迁移，形成新血管的过程。新生血管作为骨再生修复中的重要一员，除了为骨骼提供所需的营养物质外，还能提供钙及磷酸盐等微量物质，促进细胞增殖及骨质矿化。Exos能促进组织血管的生成已得到大量实验的证实，不同细胞来源的Exos均可有效活化内皮细胞的增殖和迁移，降低内皮细胞凋亡，促进血管管腔形成。Zhang等[23]在对股骨骨折的大鼠进行体内研究时发现，将MSC-Exos植入骨折处，可明显促进大鼠骨折处血管生成，加速骨愈合。血管内皮生长因子（Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF）是调控血管新生的重要因素之一，它能有效促进内皮细胞增殖与迁移，利于新生血管的早期形成。有研究表明[24]，MSC-Exos可上调小鼠体内VEGF/VEGFR水平，促进小鼠新生血管的形成。Gonzalez-King等[25]研究发现，MSC-Exos可激活Notch通路，当Notch通路激活后，其配体Jagged1与内皮细胞上的受体结合，释放受体胞内段活性结构域，启动下游靶基因*HES1*的表达，促进内皮细胞血管网的生成。Qi等[26]在颅骨骨缺损大鼠模型中加入MSC-Exos，发现MSC-Exos不仅可上调Runx2的表达，促进MSCs向成骨细胞的增殖分化，同时，MSC-Exos使骨缺损部位的新生血管数目增多，从而有效修复缺损的颅骨组织。

3 MSC-Exos调节骨再生修复的潜在机制

3.1 激活Wnt/β-catenin信号通路促进骨再生

Wnt信号通路与机体的多种生物学行为密切相关，其中Wnt/β-catenin通路在MSCs向成骨细胞增殖、分化的过程中起关键作用。Wnt/β-catenin通路由Wnt配体、Wnt跨膜受体、Axin蛋白、糖原合成酶激酶-3β（Glycogen Synthase Kinase-3β, GSK-3β）和重要的核内转录因子等共同组成。当Wnt蛋白分泌后，与膜表面特异性受体相结合，触发胞内一系列信号传导过程，抑制由GSK-3β和Axin构成的蛋白降解复合物，引起β-catenin蛋白蓄积[27]。β-catenin是一种功能蛋白，它进入胞核后与核内相关转录因子结合，特异性激活下游关键靶基因的表达，调节成骨细胞的增殖与分化能力，此外，β-catenin还能促进细胞外基质矿化，多方面调控骨再生[28]。Gong等[29]发现Wnt/β-catenin通路相关基因*LRP-5*发生突变后，骨质疏松症或骨化症的发生率会升高，该研究首次证实了Wnt/β-catenin信号通路参与调控骨代谢的关键环节。有研究表明[30]，Wnt亚型Wnt1/Wnt3a能够提高间充质细胞C3H10T1/2细胞系的分化能力，同时增强碱性磷酸酶活性。碱性磷酸酶常被定义为骨再生的重要标志，由此证实Wnt/β-catenin通路能够促进成骨细胞的早期分化，有效刺激骨组织的再生修复。雌激素水平下降会加速骨流失，诱发骨质疏松。在剔除卵巢后的小鼠模型中发现，活化Wnt/β-catenin信号通路后，能显著提高成骨细胞活化及骨基质矿化能力，增加小鼠骨密度，从而预防骨质疏松。该动物模型充分证明Wnt/β-catenin信号通路能正向调节骨组织再生修复[31]。除了调控成骨细胞增殖外，Wnt/β-catenin通路在间充质细胞定向分化方面同样发挥积极调控作用。研究显示[32]，在C3H10TI/2中过表达Wnt3a能显著下调脂肪细胞标志物PPART2的表达，从而抑制MSCs向脂肪细胞的分化，促进其向成骨细胞定向分化。

近年来，随着研究的不断深入，MSC-Exos和Wnt/β-catenin信号通路在骨再生修复过程中的相关性逐步得到认可。何伟等[33]发现随着MSC-Exos介入量的不断增加，Wnt/β-catenin信号通路核心蛋白β-catenin的表达量与之呈正相关，表明MSC-Exos可能通过激活Wnt/β-catenin信号通路来调控骨再生。叶涛等[34]研究证实，MSC-Exos可以通过与Wnt/β-catenin信号通路中的Wnt3a蛋白结合，有效

刺激干细胞向内皮细胞的分化，提高血管重塑能力，最终促进骨的再生修复。另有研究发现[35]，MSC-Exos中miRNA的含量与Wnt/β-catenin信号通路中相应蛋白的表达量呈现同步化差异水平，表明在骨重建过程中，MSC-Exos产生的miRNA通过靶向调控Wnt/β-catenin信号通路中蛋白的表达来发挥骨再生的正性调节作用。目前，虽已证实二者在骨再生修复的过程中存在密切联系，但具体调控机制尚待进一步阐明。

3.2 参与免疫反应促进骨再生

骨组织损伤后，机体通过释放一系列炎症因子激活免疫应答。单核/巨噬细胞是参与炎症反应的主要功能细胞，在损伤骨组织的再生修复中起重要作用[36]。在炎症反应初期，巨噬细胞向促炎的M1表型极化，M1巨噬细胞释放更多的炎性细胞因子促进B细胞、T细胞、NK细胞等聚集并清除死亡细胞，在后期，巨噬细胞向抗炎的M2表型极化，分泌组织修复因子如IL-10、TGF-β、VEGF-α等，募集大量MSCs向骨损伤部位浸润，促进血管生成，诱导骨再生[37]。

基于炎症调节对促进骨组织再生的重要性以及单核/巨噬细胞在炎症反应中的关键作用，有研究探索了MSC-Exos在体外和体内骨损伤模型中对单核/巨噬细胞的影响及作用机制。Zhang等[38]发现MSC-Exos能够活化Toll样受体（Toll-Like Receptor, TLR）信号通路，尤其是TLR4，不仅上调抗炎细胞因子IL-10的表达，下调促炎细胞因子IL-1β和IL-12的表达，还能使单核细胞THP1细胞系中髓样分化因子（Myeloid Differentiation Factor 88, MyD88）激活，以此来诱导THP1细胞向抗炎M2表型极化，促进损伤骨组织的再生修复。Lo Sicco等[39]研究发现MSC-Exos能够提高M2型表面标记物CD36、CD51和CD206的表达，降低M1型表面标记物CD11b、CD40和CD86的表达，促进巨噬细胞增殖并触发巨噬细胞向M2表型极化。Cosenza等[40]研究表明，MSC-Exos通过减弱M1型表面标记物的表达，显著抑制脂多糖诱导的M1型巨噬细胞的活化。这些体外研究的结果在机体内得到了进一步的证实。在炎症反应中后期，MSC-Exos使机体内M2型标志物精氨酸酶1（Arginase 1, ARG 1）表达升高，M1型标志物氧化氮合酶2（Nitric Oxide Synthase 2, NOS2）表达下降。因此，MSC-Exos影响了损伤部位M1/M2型巨噬细胞的平衡，诱导M2型巨噬细胞向骨骼肌损伤部位的浸润，从而促进骨再生修复[41]。与此类似，在软骨修复过程中，MSC-Exos增加了软骨和滑膜中$CD163^+$细胞含量，降低了$CD86^+$细胞水平，同时减少了促炎因子IL-1β和TNF-α的产生，使M2型巨噬细胞大量募集，加速软骨修复[42]。以上研究均证实MSC-Exos对单核/巨噬细胞具有重要调节作用，其通过调控损伤部位M1、M2表型水平，积极促进骨组织再生修复微环境的建立。

4 小结

综上所述，MSC-Exos在骨再生修复领域显示出了广阔的应用前景，它通过影响成骨细胞及破骨细胞增殖分化，加速新生血管形成来发挥成骨作用。这将为治疗骨代谢相关疾病如骨质疏松、骨肿瘤、骨性关节炎等提供重要思路，但是，如何更高效的提取、分离及纯化MSC-Exos仍面临巨大困难。目前针对MSC-Exos的研究仅限于动物模型与体外实验，如何将其有效地用于临床尚有诸多挑战，并且MSC-Exos通过Wnt/β-catenin信号通路调控骨再生的分子机制尚未完全阐明，还需要开展更深入的研究与探索。

参考文献

[1] ROSTAMI Z, KHORASHADIZADEH M, NASERI M. Immunoregulatory properties of mesenchymal stem cells: micro-RNAs[J]. Immunol Lett, 2020, 219: 34-45.

[2] CASSANO J M, SCHNABEL L V, GOODALE M B, et al. Inflammatory licensed equine MSCs are chondroprotective and exhibit enhanced immunomodulation in an inflammatory environment[J]. Stem Cell Res Ther, 2018, 9(1): 82.

[3] SAMSONRAJ R M, RAGHUNATH M, NURCOMBE V, et al. Concise review: multifaceted characterization of human mesenchymal stem cells for use in regenerative medicine[J]. Stem Cells Transl Med, 2017, 6(12): 2173-2185.

[4] SHI Y, YANG Y, GUO Q, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells promote fibroblast-to-myofibroblast differentiation in inflammatory environments and benefit cardioprotective effects[J]. Stem Cells Dev, 2019, 28(12): 799-811.

[5] LAI R C, YEO R W, LIM S K. Mesenchymal stem cell exosomes[J]. Semin Cell Dev Biol, 2015, 40: 82-88.

[6] LI K, WONG D K, HONG K Y, et al. Cushioned-density gradient ultracentrifugation (C-DGUC): A refined and high performance method for the lsolation, characterization,

and use of exosomes[J]. Methods Mol Biol, 2018, 1740: 69-83.

[7] GAO D, JIANG L. Exosomes in cancer therapy: a novel experimental strategy[J]. Am J Cancer Res, 2018, 8(11): 2165-2175.

[8] CHENG L, ZHANG K, WU S, et al. Focus on mesenchymal stem cell-derived exosomes: opportunities and challenges in cell-free therapy[J]. Stem Cells Int, 2017, 2017: 6305295.

[9] DENG H, SUN C, SUN Y, et al. Lipid, protein, and microRNA composition within mesenchymal stem cell-derived exosomes[J]. Cell Reprogram, 2018, 20(3): 178-186.

[10] VAKHSHITEH F, ATYABI F, OSTAD S N. Mesenchymal stem cell exosomes: a two-edged sword in cancer therapy [J]. Int J Nanomedicine, 2019, 14: 2847-2859.

[11] YANEZ-MO M, SILJANDER P R, ANDREU Z, et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions[J]. J Extracell Vesicles, 2015, 4: 27066.

[12] ZHAO P, XIAO L, PENG J, et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells improve osteoporosis through promoting osteoblast proliferation via mapk pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(12): 3962-3970.

[13] FURUTA T, MIYAKI S, ISHITOBI H, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote fracture healing in a mouse model[J]. Stem Cells Transl Med, 2016, 5(12): 1620-1630.

[14] QIN Y, WANG L, GAO Z, et al. Bone marrow stromal stem cell-derived extracellular vesicles regulate osteoblast activity and differentiation in vitro and promote bone regeneration in vivo[J]. Sci Rep, 2016, 6: 21961.

[15] 陈燕, 姜胜军, 彭友俭 . 骨髓间充质干细胞来源的外泌体对成骨细胞增生和分化的影响[J]. 口腔医学研究, 2019, 35(4): 401-404.

[16] YANG X, YANG J, LEI P, et al. LncRNA MALAT1 shuttled by bone marrow-derived mesenchymal stem cells-secreted exosomes alleviates osteoporosis through mediating microRNA-34c/SATB2 axis[J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(20): 8777-8791.

[17] CUI Y, LUAN J, LI H, et al. Exosomes derived from mineralizing osteoblasts promote ST2 cell osteogenic differentiation by alteration of microRNA expression[J]. FEBS Lett, 2016, 590(1): 185-192.

[18] KIM B J, KOH J M. Coupling factors involved in preserving bone balance[J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76 (7): 1243-1253.

[19] XU R, SHEN X, SI Y, et al. MicroRNA-31a-5p from aging BMSCs links bone formation and resorption in the aged bone marrow microenvironment[J]. Aging Cell, 2018, 17(4): e12794.

[20] BOLZONI M, TOSCANI D, STORTI P, et al. Possible targets to treat myeloma-related osteoclastogenesis[J]. Expert Rev Hematol, 2018, 11(4): 325-336.

[21] KIM K, KIM J H, LEE J, et al. MAFB negatively regulates RANKL-mediated osteoclast differentiation[J]. Blood, 2007, 109(8): 3253-3259.

[22] HUYNH N, VONMOSS L, SMITH D, et al. Characterization of regulatory extracellular vesicles from osteoclasts[J]. J Dent Res, 2016, 95(6): 673-679.

[23] ZHANG L, JIAO G, REN S, et al. Exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells enhance fracture healing through the promotion of osteogenesis and angiogenesis in a rat model of nonunion[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 38.

[24] ZHA Y, LI Y, LIN T, et al. Progenitor cell-derived exosomes endowed with VEGF plasmids enhance osteogenic induction and vascular remodeling in large segmental bone defects[J]. Theranostics, 2021, 11(1): 397-409.

[25] GONZALEZ-KING H, GARCIA NA, ONTORIA-OVIEDO I, et al. Hypoxia inducible factor-1α potentiates Jagged1-mediated angiogenesis by mesenchymal stem cell-derived exosomes[J]. Stem Cells, 2017, 35(7): 1747-1759.

[26] QI X, ZHANG J, YUAN H, et al. Exosomes secreted by human-induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells repair critical-sized bone defects through enhanced angiogenesis and osteogenesis in osteoporotic rats[J]. Int J Biol Sci, 2016, 12(7): 836-849.

[27] DONG J, XU X, ZHANG Q, et al. The PI3K / AKT pathway promotes fracture healing through its crosstalk with Wnt/β - catenin[J]. Exp Cell Res, 2020, 394(1): 112137.

[28] SHEN J, SUN Y, LIU X, et al. EGFL6 regulates angiogenesis and osteogenesis in distraction osteogenesis via Wnt/β - catenin signaling[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 415.

[29] GONG Y, SLEE R B, FUKAI N, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development[J]. Cell, 2001, 107(4): 513-523.

[30] ZHANG X, LIN L B, XU D J, et al. Wnt3a enhances bone morphogenetic protein 9-induced osteogenic differentiation of C3H10T1 / 2 cells[J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126 (24): 4758-4763.

[31] TIAN Y, XU Y, FU Q, et al. Parathyroid hormone regulates osteoblast differentiation in a wnt/β - catenin-

dependent manner[J]. Mol Cell Biochem, 2011, 355(1-2): 211-216.

[32] MORSCZECK C, RECK A, REICHERT T E. Wnt3a and the induction of the osteogenic differentiation in adipose tissue derived mesenchymal stem cells[J]. Tissue Cell, 2017, 49(4): 489-494.

[33] 何伟, 陈荣春, 曾芳俊, 等. 骨髓间充质干细胞来源的外泌体对骨再生机制研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(4): 477-483.

[34] 叶涛, 李永忠, 付爱华, 等. 外泌体与Wnt3a联合诱导间充质干细胞归巢及定向分化[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2019, 48(6): 637-643.

[35] XIE Y, CHEN Y, ZHANG L, et al. The roles of bone-derived exosomes and exosomal microRNAs in regulating bone remodelling[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21 (5): 1033-1041.

[36] ALEXANDER K A, RAGGATT L J, MILLARD S, et al. Resting and injury-induced inflamed periosteum contain multiple macrophage subsets that are located at sites of bone growth and regeneration[J]. Immunol Cell Biol, 2017, 95(1): 7-16.

[37] RUYTINX P, PROOST P, VAN DAMME J, et al. Chemokine-induced macrophage polarization in inflammatory conditions[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1930.

[38] ZHANG B, YIN Y, LAI R C, et al. Mesenchymal stem cells secrete immunologically active exosomes[J]. Stem Cells Dev, 2014, 23(11): 1233-1244.

[39] LO SICCO C, REVERBERI D, BALBI C, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles as mediators of anti-inflammatory effects: endorsement of macrophage polarization[J]. Stem Cells Transl Med, 2017, 6(3): 1018-1028.

[40] COSENZA S, RUIZ M, TOUPET K, et al. Mesenchymal stem cells derived exosomes and microparticles protect cartilage and bone from degradation in osteoarthritis[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):16214.

[41] MAHON O R, BROWE D C, GONZALEZ-FEMANDEZ T, et al. Nano-particle mediated M2 macrophage polarization enhances bone formation and MSC osteogenesis in an IL-10 dependent manner[J]. Biomaterials, 2020, 239: 119833.

[42] ZHANG S, CHUAH S J, LAI R C, et al. MSC exosomes mediate cartilage repair by enhancing proliferation, attenuating apoptosis and modulating immune reactivity [J]. Biomaterials, 2018, 156: 16-27.

·作者与读者·

封面故事

“再生”是生物个体修复、替换受损或缺失的细胞和组织的过程，其在个体稳态调节和器官损伤修复中发挥了重要的作用。再生医学旨在开发和应用新的治疗方法，恢复组织和器官因衰老、疾病和损伤丧失的功能，已成为全球生命科学医学领域的前沿方向之一。

当前，全球老龄化问题日趋严峻。据联合国《世界人口展望2022》的数据显示，预计2050年，全世界每6人中，就有1人年龄在65岁（16%）以上。与日俱增的老年人口为国家发展带来巨大挑战。衰老是疾病最大的危险因子，人体组织器官在衰老过程中出现干细胞耗竭、再生修复能力下降、功能衰退等现象，阿尔兹海默症、帕金森病、癌症等多种疾病发生率攀升。解析组织器官再生的规律和调控机制，挖掘再生相关的生物标志物及可能的干预靶点，以此发展调控再生、延缓器官衰老的可靠干预策略，具有重要的研究意义和应用前景。

插图表达了运用再生医学手段逆转衰老时钟的寓意。破旧的“时钟”代表衰老，“壁虎”和“爬山虎”象征再生。“壁虎”象征衰老干预策略。这些元素结合起来象征领域发展生机勃勃。