

· 综述 ·

骨髓间充质干细胞外泌体在骨质疏松中的研究进展

孙珂焱^{1,4} 朱晓峰³ 杨丽² 王攀攀⁴ 李小云¹ 张荣华^{2*}

1.暨南大学中医学院,广东 广州 510632

2.暨南大学药学院,广东 广州 510632

3.暨南大学附属第一医院,广东 广州 510630

4.暨南大学肿瘤研究所,广东 广州 510632

中图分类号: R329.28 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 03-0393-06

摘要: 骨质疏松症(osteoporosis, OP)的发病与骨代谢平衡的破坏有关,骨吸收作用增强,骨形成作用不足,骨稳态发生改变,均会引起骨质疏松。成骨不足与骨髓间充质干细胞(bone marrow-derived mesenchymal stem cell, BMSC)分化方向密切相关。BMSC向成骨分化方向减少、成脂分化增多是骨质疏松症发病的重要机制,因此,寻找决定BMSC分化方向的关键因子为OP的研究和治疗提供了新思路。外泌体是由细胞分泌到胞外的膜性囊泡,富含不同种类的核酸、蛋白质、脂质和信号分子等多种生物学活性物质,参与调节和完成细胞间的信息交流与传递,影响胞内信号转导发挥生物学功能。研究表明,BMSC来源的外泌体可有效改善骨质疏松症状,促进BMSC增殖、成骨分化及骨再生。本文对BMSC来源的外泌体应用于OP的研究进展进行综述,旨在为今后的研究提供参考和思路。

关键词: 骨髓间充质干细胞;外泌体;骨质疏松;成骨分化

Research progress of exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells in osteoporosis

SUN Kehuan^{1,4}, ZHU Xiaofeng³, YANG Li², WANG Panpan⁴, LI Xiaoyun¹, ZHANG Ronghua^{2*}

1.College of Traditional Chinese Medicine, Jinan University, Guangzhou 510632, China

2.College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510632, China

3.The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, China

4.Institute of Cancer Research, Jinan University, Guangzhou 510632, China

* Corresponding author: ZHANG Ronghua, Email: tzh@jnu.edu.cn

Abstract: The incidence of osteoporosis (OP) is related to the destruction of the balance of bone metabolism. Enhancing bone resorption, bone formation insufficient, as well as the bone homeostasis alternation, all of these will cause OP. Osteogenic deficiency has a close relationship with the differentiation direction of bone marrow-derived mesenchymal stem cell (BMSC). Decreased osteogenic differentiation and increased adipogenic differentiation of BMSC are important mechanisms of the pathogenesis of OP. Therefore, seeking the key factor that determines the differentiation direction of BMSC provides new strategies for the research and treatment of OP. Exosomes are membranous vesicles secreted by cells into the extracellular space. They are rich in different kinds of biologically active substances, such as nucleic acids, proteins, lipids, and signal molecules, participating in regulating and completing the exchange and transmission of information among cells, as well as influencing intracellular signal transduction. Studies indicate that BMSC-derived exosomes can effectively relieve the symptoms of OP, promote BMSC proliferation, osteogenic differentiation, and bone regeneration. This article reviews the research progress of BMSC-derived exosomes in OP.

Key words: bone marrow-derived mesenchymal stem cell; exosome; osteoporosis; osteogenic differentiation

随着人口老龄化的加速,骨质疏松症

(osteoporosis, OP)的发病率逐年增高^[1]。最新数据显示,我国的患病人数已达1.4亿^[2],骨质疏松性骨折发病率不断增高,严重危害老龄人口的生活质量^[3]。OP发病的根本原因在于骨吸收与骨形成的

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81873202,81673837)

* 通信作者:张荣华,Email: tzh@jnu.edu.cn

失衡,而目前防治多以抑制骨吸收的药物为主,虽然抑制了骨改建过程,但难以恢复已丢失的骨量,且存在诸多不良反应^[4]。因此如何促进骨形成是近年来研究的热点^[5],同时探讨其相关分子生物学机制,对预防和治疗骨质疏松具有重大意义^[6]。

间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)广泛存在于多种组织和器官中,是一种具有自我更新能力和多向分化潜能的多能干细胞。其中骨髓间充质干细胞(bone marrow-derived mesenchymal stem cell, BMSC)研究最为广泛深入,其分化去向在骨代谢中扮演了重要角色,外部因素及其信号处理过程如何调控其分化去向是当前研究的热点^[7]。日前学者们已从胞内信号转导通路、基因转录及转录后水平调控开展了大量研究,但决定 BMSC 分化的关键步骤与因子仍属深入探索的领域^[8]。

外泌体(exosome)作为细胞间信号通讯的重要途径,也是干细胞最重要的旁分泌形式^[9],在 BMSC 间的信号传递并影响其分化走向方面扮演十分重要的角色。近年来研究表明细胞间的交流会对骨形成产生很大的影响^[10],外泌体通过信号蛋白、miRNA 等方式调控 BMSC 增殖和分化,也有研究发现 BMSC 来源的外泌体可以通过调控宿主 BMSC 的成骨分化功能改善骨质疏松^[11-12],其在骨质疏松的发生、发展中起重要作用。本文现就 BMSC 来源的外泌体在 OP 中的研究进展进行综述。

1 外泌体的生物学特性

1.1 外泌体的概述

外泌体是由多种细胞分泌到胞外的纳米级膜性泡,直径约为 30~100nm^[13],密度在 1.13~1.21 g/mL,具有双层脂质膜结构^[14],成杯型或球状^[15],广泛分布于血液、尿液、唾液、乳汁等多种体液中。含有蛋白质、脂类、mRNA、miRNA、细胞因子和转录因子受体等多种生物活性物质^[16],能作为信号分子传递给靶细胞,从而介导细胞间的物质传递与信息交流。

1.2 外泌体的形成

外泌体起源于胞内体途径^[17],其中最经典的途径是内吞体运输分拣复合物(endosomal sorting complexes required for transport, ESCRT)。细胞膜表面的跨膜蛋白被吞噬形成初级核内体,初级核内体与细胞内吞的囊泡融合,将囊泡中回收、退化或胞外分泌的部分吸收成为次级核内体后,ESCRT-0 复合体会结合泛素化蛋白,形成的 ESCRT-I 和 ESCRT-II

会调节腔内的小泡芽,形成的多泡体(multivesicular body, MVB)既可以被溶酶体降解,也可以通过胞吐作用将腔内的小泡释放到胞外空间形成外泌体。

1.3 外泌体的组成

外泌体含有丰富的蛋白质,其中一类非特异性表达包括四分子交联跨膜蛋白超家族(CD9、CD63、CD81、CD82)、Alix、TSG101 和热休克蛋白等,可作为识别外泌体的蛋白标志物^[18]。另一类是具有细胞源性的特异性蛋白质,如 T 细胞来源的外泌体携带有 CD3 分子^[19],破骨细胞源性的外泌体内含核因子- κ B 受体活化因子(RANK)^[20],这类蛋白质可能与细胞信号转导功能相关,在不同的生理病理条件下有表达的差异,具备生物学标志物的潜力,对疾病的诊断有重要意义。

外泌体包含的另一大类重要物质为核酸,包括 DNA、mRNA、miRNA、lncRNA 等,在细胞间的遗传物质信息传递过程中发挥重要作用,可调控生物信息,参与调节多种生理和病理过程^[21]。在这些分子中,miRNA 在基因表达方面的调控最受关注,其比例在外泌体中比母细胞更高^[22],且有研究表明,miRNA 不是随机整合进入外泌体,而是母细胞具有的一种分类机制引导特定的细胞内 miRNA 进入外泌体^[23]。

1.4 外泌体的生物学功能

外泌体的特异性功能与所含的蛋白质、核酸及所处的微环境密切相关,其发挥作用是通过内分泌或旁分泌的方式作用于靶细胞,与靶细胞膜融合或内吞作用将信息传递给细胞进而行使生物学功能^[24]。现阶段认为外泌体产生生物学效应的方式主要有:一是外泌体表面的蛋白分子或脂质配体直接激活靶细胞表面的受体,产生信号复合体并激活胞内信号通路;二是外泌体可以与靶细胞的质膜融合或内吞直接进入细胞,将自身携带的蛋白质、核酸、脂质等活性分子带到细胞内,激活靶细胞内相关信号通路,进而调控细胞的功能及生物学行为^[25]。

2 BMSC 外泌体在骨质疏松中的作用

2.1 外泌体参与 BMSC 的骨向分化

近年研究发现,外泌体在细胞成骨分化中具有重要作用, BMSC 来源的外泌体可以促进成骨细胞(osteoblast, OB)的增殖和分化,提示它在骨修复或骨组织再生中的潜能^[26]。有研究表明,抑制细胞 Rab27a(外泌体释放启动因子)表达后,明显抑制了体外 BMSC 的成骨分化作用,而在培养体系中补充

BMSC 来源的外泌体则可以促进细胞的成骨分化作用^[27]。Narayanan 等^[28]在探讨外泌体对成骨分化作用的研究中也发现相似的现象,同时发现从前成骨细胞 MC3T3-E1 中提取分离的外泌体可以促进 BMSCs 分化成 OB,对胞内 miRNAs 的表达有显著的影响,而这些变化是通过激活 Wnt 信号通路来促进成骨分化。

日前也有研究显示,除了 BMSC 来源的外泌体,其他一些特定细胞或组织来源的外泌体可促进 BMSC 的成骨分化,但具体机制尚未阐明。Ekström 等^[29]发现,人单核细胞分泌的外泌体对 BMSC 具有促成骨分化作用,该类外泌体与 BMSC 共培养后,其细胞表面的骨标志基因 Runx2、BMP-2 的表达与对照培养基相比均显著增加。人树突细胞来源的外泌体同样可以促进人 BMSC 向 OB 分化^[30],经作用后的 BMSC 碱性磷酸酶 (ALP) 的活性增高,Runx2 表达升高,其促成骨分化作用可能与其内含有大量与成骨分化相关的基因和蛋白有关。因此,外泌体促进 BMSC 成骨分化的具体分子机制,仍需进一步研究证实。

2.2 BMSC 外泌体 miRNA 参与调控 BMSC 的骨向分化

BMSC 分泌的外泌体中含有多种 miRNA^[31],并参与调控 BMSC 的成骨分化功能。因其在基因表达调控中的关键作用,外泌体 miRNA 的功能已经成为研究的焦点^[32]。最近的研究揭示了许多参与骨骼重塑调控的骨源性外泌体 miRNA,包括 miR-30 d-5p、miR-133b-3p、miR-140-3p 等 43 个 miRNA 在 MC3T3-E1 外泌体中高表达,这些 miRNA 可能参与到成骨细胞分化和功能的多种途径中,如 Wnt、TGF- β 和钙信号通路^[33]。

人 BMSC 在成骨分化的不同阶段中,其分泌的外泌体 miRNA 表达谱亦随之改变,其中 let-7a、miR-135b、miR-148a、miR-199b、miR-203、miR-218、miR-219、miR-299-5p、miR-302b 在成骨分化过程中显著上调,而 miR-155、miR-181a、miR-221、miR-320c、miR-885-5p 显著下调,且 Wnt 通路信号分子的富集与成骨相关的外泌体 miRNA 差异化分布同步,这表明 BMSC 分泌的外泌体 miRNA 调控其成骨分化功能^[34]。Qin 等^[35]的研究显示,人 BMSC 来源的外泌体通过内吞作用进入成骨细胞内并传递成骨相关的 miRNA,其中 miRNA-196a 对调节成骨 ALP、OCN、Runx2 的表达及对成骨细胞的活性和分化具有正向调控作用,予以 BMSC 来源的外泌体对颅骨缺损大

鼠进行骨形成刺激,能促进骨缺损处新骨再生和血管生成。BMSC 来源的外泌体 miRNA 在骨代谢平衡起重要调节作用,未来仍需要进一步探讨多种 miRNA 对 OP 的影响,以通过调控外泌体中多种 miRNA 的表达提高治疗 OP 的作用。

2.3 外泌体与成骨细胞

成骨细胞起源于 BMSC,是骨形成的主要功能细胞,负责骨基质的合成、分泌和矿化。Ge 等^[36-37]在研究成骨细胞外泌体并探索其潜在功能时,分离提取小鼠 MC3T3 外泌体并进行蛋白质组学分析,确定了 1 536 种蛋白质,其中 172 种蛋白质与骨骼数据库重叠,基因本体分析显示外泌体主要参与蛋白质的定位和胞内信号传导,蛋白质网络分析显示与骨骼肌系统发育和功能、发育障碍、遗传障碍和骨形成相关,其中 EFNB1、转化生长因子受体 3、LRP6、骨形态蛋白受体 1、SMURF1 和真核起始因子 2 在成骨形成中起着重要的作用,这些外泌体来源的有价值的蛋白可能为骨质疏松研究提供了新的前景。

也有研究发现,前成骨细胞 MC3T3-E1 细胞中提取分离的外泌体可以促进骨髓基质细胞 (ST2) 分化成成骨细胞,同时对胞内 miRNA 的表达有显著的影响,而这些变化是通过引起 Axin1 表达抑制及 β -catenin 表达增强来激活 Wnt 信号通路来促进成骨分化^[38]。这些发现均提示了外泌体介导骨细胞微环境中细胞间的交流模式及骨重建机制。

2.4 BMSC 外泌体与骨质疏松

研究显示,BMSC 外泌体可有效改善骨质疏松症状,促进 BMSC 增殖、成骨分化及骨再生。Furuta 等^[39]应用 CD9^{-/-}小鼠建立骨折延迟愈合的动物模型,小鼠的骨愈合率明显低于野生型小鼠,而注射 BMSC 来源的外泌体能够促进软骨内成骨,加速骨折愈合,注射缺乏外泌体的培养基则未出现这种情况。叶庆元等^[40]注射小鼠来源的供体 BMSC,能够通过供体 BMSC 分泌外泌体转运 miR-26 恢复雌激素缺乏骨质疏松模型小鼠的 BMSC 功能并缓解骨质疏松,为研究如何缓解与治疗激素水平下调所造成的骨质疏松提供有一定的参考价值。另有研究报道,miR-31 水平在老年人和骨质疏松症患者的血浆中显著升高,进一步研究发现,衰老内皮细胞来源的外泌体分泌的 miR-31 被 BMSC 摄取,从而抑制间充质干细胞的成骨分化,介导骨质疏松的发展。血浆外泌体来源的 miR-31 在骨质疏松的发病机制中发挥作用,可能是一种有价值的骨质疏松的生物标志物,可作为骨质疏松新的治疗靶点^[41]。

此外,Liu等^[42]研究表明正常 BMSC 分泌的外泌体可调控系统红斑狼疮所致的骨质疏松表型小鼠 BMSC 功能,增加小鼠的股骨密度,促进骨再生,改善狼疮所致骨质疏松症状况,机制研究显示由 BMSC 分泌的外泌体可将 Fas 蛋白转移至模型小鼠 BMSC 内,降低了细胞内 miR-29b 的水平,导致 Dnmt1 介导的 Notch1 启动子低甲基化的恢复。研究结果揭示了通过 BMSC 外泌体提供的 Fas 蛋白可调节 miR-29b/Dnmt1/Notch 表观遗传级联来改善 BMSC 功能。Qi 等^[43]研究人类诱导多能干细胞来源的间充质干细胞分泌的外泌体(exosomes secreted by mesenchymal stem cells derived from human induced pluripotent stem cells, hiPSC-MSC-Exos) incorporate HiPSC-MSC-Exos) 在体外对去卵巢大鼠来源的 BMSC 增值和分化的影响,hiPSC-MSC-Exos 可增强 BMSC 的增值和 ALP 的活性,上调成骨细胞相关基因的 mRNA 和蛋白表达水平;进一步体内实验在骨质疏松合并颅骨缺损大鼠模型中验证,其外泌体能显著促进骨缺损处新骨再生和血管生成,且 hiPSC-MSC-Exos 的效果随着水平的增加而增加,这些作用的机制可能是通过外泌体内所包含的功能性蛋白、脂质、mRNA、miRNA 释放作用于目的细胞所介导的,为骨质疏松的进一步研究和临床治疗提供了新的思路和方法。

3 BMSC 外泌体在骨质疏松中的应用前景和展望

MSC 在生理或病理条件下产生的外泌体是细胞间通信的中心介质,通过将蛋白质、脂质、mRNA 等传递给临近或远处细胞,形成了一种全新的细胞间信息传递系统,影响细胞的生理状态并与多种疾病的发生与进程密切相关^[20]。且在各种疾病模型中验证它们的功能与 MSCs 相似,在生物体内如修复组织损伤、抑制炎症反应和调节免疫系统等功能已得到证实^[44],且外泌体具有高稳定性、易于储存、无需增殖、便于定量使用等优势。

随着生物医学的发展,出现了空前数量的治疗疾病和延缓疾病进程的潜在靶标。然而很多靶标因为药物在多种类型细胞的胞内无法溶解或迅速被激活而不具有成药性。而外泌体本身具有药物载体的属性可作为一种潜在的药物载体备受关注,BMSC 是目前被认为产生外泌体能力最强的细胞,且适合大量的外泌体的生产,是理想的天然药物传输载体^[45]。同时 BMSC 分泌的外泌体的功能与其相似,

但更具有保护和修复作用,又可减轻很多与 BMSC 移植有关的安全性问题,如组织骨化及钙化的风险,成瘤性的安全及免疫排斥问题。BMSC 来源的外泌体参与 BMSC 间的信号传递并影响其分化走向,寻找外泌体中关键调控因素和药物作用靶点,可成为治疗骨质疏松的一种具有良好前景的新型策略。

虽然 BMSC 来源的外泌体具有良好的应用前景,但是目前应用还处于初期研究阶段。尽管在动物模型中已证实外泌体对促进骨形成具有一定的效果,但将外泌体应用于骨质疏松的治疗还面临许多难题。例如如何高效地提取外泌体,保证复杂分类系统规范和生物活性,同时在动物实验注射 BMSC 外泌体的最佳浓度和时间均不明确,及存在如何使其准确定位到靶组织和靶细胞等问题。随着对外泌体研究的不断深入,将更系统更准确地了解其与靶细胞之间的信号机制,对疾病的诊治和预防具有重要的意义,未来应用前景广阔。

【参 考 文 献】

- [1] Facts and statistics, osteoporosis general. Available at: <https://www.iofbonehealth.org/facts-statistic#category-14>. Accessed 4 Feb 2017.
- [2] 张智海,张智若,刘忠厚,等. 中国大陆地区以-2.0SD 为诊断标准的骨质疏松症发病率回顾性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(1): 1-8.
- [3] Xia WB, He SL, Xu L, et al. Rapidly increasing rates of hip fracture in Beijing, China[J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(1): 125-129.
- [4] Sánchez A, Blanco R. Osteonecrosis of the jaw (ONJ) and atypical femoral fracture (AFF) in an osteoporotic patient chronically treated with bisphosphonates[J]. Osteoporos Int, 2017, 28(3): 1145-1147.
- [5] Langdahl B, Ferrari S, Dempster DW. Bone modeling and remodeling: potential as therapeutic targets for the treatment of osteoporosis[J]. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2016, 8(6): 225-235.
- [6] 张艳苹,沈志强.骨质疏松相关信号通路的研究进展[J].中华骨科杂志, 2017, 37(1): 59-64.
- [7] Chen Q, Shou P, Zheng C, et al. Fate decision of mesenchymal stem cells: adipocytes or osteoblasts[J]? Cell Death and Differentiation, 2016; 23, 1128-1139.
- [8] 陈晓,苏佳灿.骨质疏松研究热点:骨髓间充质干细胞分化命运[J]. 第二军医大学学报, 2017, 38(4): 397-404.
- [9] Baglio SR, Pegtel DM, Baldini N. Mesenchymal stem cell secreted vesicles provide novel opportunities in (stem) cell-free therapy[J]. Front Physiol, 2012, 3: 359.
- [10] Qin Y, Sun R, Wu C, et al. Exosome: A Novel Approach to Stimulate Bone Regeneration through Regulation of Osteogenesis and Angiogenesis[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(5): pii: E712.

- [11] Antebi B, Pelled G, Gazit D. Stem cell therapy for osteoporosis [J]. *Curr Osteoporosis Rep*, 2014, 12(1): 41-47.
- [12] Liu S, Liu D, Chen C, et al. MSC transplantation improves osteopenia via epigenetic regulation of notch signaling in lupus [J]. *Cell Metab*, 2015, 22(4): 606-618.
- [13] Colombo M, Raposo G, Thery C, et al. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2014, 30: 255-289.
- [14] Breakefield XO, Frederickson RM, Simpson RJ. Gsicles: Microvesicle "cookies" for transient information transfer between cells [J]. *Mol Ther*, 2011, 9(9): 1574-1576.
- [15] Mao L, Li J, Chen WX. Exosomes decrease sensitivity of breast cancer cells to adriamycin by delivering microRNAs [J]. *Tumor Biology*, 2016, 37(4): 5247.
- [16] Yoon YJ, Kim OY, Gho YS. Extracellular vesicles as emerging intercellular communicasomes [J]. *BMB Rep*, 2014, 47(10): 531-539.
- [17] Trajkovic K, Hsu C, Chiantia S, et al. Ceramide triggers budding of exosome vesicles into multivesicular endosomes [J]. *Science*, 2008, 319(5867): 1244-1247.
- [18] Mathivanan S, Simpson RJ. ExoCarta: A compendium of exosomal proteins and RNA [J]. *Proteomics*, 2009, 9: 4997-5000.
- [19] Blanchard N, Lankar D, Faure F, et al. TCR activation of human T cells induces the production of exosomes bearing the TCR/CD3/zeta complex [J]. *J Immunol*, 2002, 168(7): 3235-3241.
- [20] 符灵芝, 刘鸿飞, 谢芬, 等. 外泌体在骨代谢中的作用 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2017, 39(5): 316-320.
- [21] Valadi H, Ekström K, Bossios A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells [J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(6): 654-659.
- [22] Goldie BJ, Dun MD, Lin M, et al. Activity-associated miRNA are packaged in Map1b-enriched exosomes released from depolarized neurons [J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(14): 9195-9208.
- [23] Zhang J, Li S, Li L, et al. Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2015, 13(1): 17-24.
- [24] Simons M, Raposo G. Exosomes-vesicular carriers for intercellular communication [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2009, 21(4): 575-581.
- [25] Record M, Carayon K, Poirot M, et al. Exosomes as new vesicular lipid transporters involved in cell-cell communication and various pathophysiological [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1841(1): 108-120.
- [26] Lu Z, Chen Y, Dunstan C, et al. Priming adipose stem cells with tumor necrosis factor- α preconditioning potentiates their exosome efficacy for bone regeneration [J]. *Tissue Eng Part A*, 2017, 23(21-22): 1212-1220.
- [27] Liu S, Liu D, Chen C, et al. MSC Transplantation Improves Osteopenia via Epigenetic Regulation of Notch Signaling in Lupus [J]. *Cell Metab*, 2015, 22(4): 606-618.
- [28] Narayanan R, Huang CC, Ravindran S. Hijacking the cellular mail: exosome mediated differentiation of mesenchymal stem cells [J]. *Stem Cells Int*, 2016: 3808674.
- [29] Ekström K, Omar O, Graneli C, et al. Monocyte exosomes stimulate the osteogenic gene expression of mesenchymal stem cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e75227.
- [30] Wang Z, Ding L, Zheng XL, et al. DC-derived exosomes induce osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells [J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2014, 22(3): 600-604.
- [31] Andaloussi SE, Mager I, Breakefield XO, et al. Extracellular vesicles: Biology and emerging therapeutic opportunities [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(5): 347-357.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] Xu JF, Yang GH, Pan XH, et al. Altered microRNA expression profile in exosomes during osteogenic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114627.
- [35] 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.
- [36] Ge M, Ke R, Cai T, et al. Identification and proteomic analysis of osteoblast-derived exosomes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 467(1): 27-32.
- [37] Ge M, Wu Y, Ke R, et al. Value of Osteoblast-Derived Exosomes in Bone Diseases [J]. *J Craniofac Surg*, 2017, 28(4): 866-870.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] 叶庆元, 邱新航, 田荣, 等. 供体 MSCs 来源的外泌体转运 miR-26a 恢复宿主 MSCs 功能并缓解骨质疏松 [J]. *实用口腔医学杂志*, 2017, 33(5): 575-579.
- [41] Weilner S, Schraml E, Wieser M, et al. Secreted microvesicular miR-31 inhibits osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells [J]. *Aging Cell*, 2016, 15(4): 744-754.
- [42] Liu S, Liu D, Chen C, et al. MSC transplantation improves osteopenia via epigenetic regulation of notch signaling in lupus [J]. *Cell Metab*, 2015, 22(4): 606-618.

- [62] Zhang M, Sun L, Wang X, et al. Activin B promotes BMSC-mediated cutaneous wound healing by regulating cell migration via the JNK-ERK signaling pathway[J]. Cell Transplantation, 2014, 23(9):1061-1073.
- [63] Yuan L, Sakamoto N, Song G, et al. Low-level shear stress induces human mesenchymal stem cell migration through the SDF-1/CXCR4 axis via MAPK signaling pathways[J]. Stem Cells Dev, 2013, 22(17):2384-2393.
- [64] Pi X, Wu Y, Ferguson JE, et al. SDF-1 α Stimulates JNK3 Activity via eNOS-Dependent Nitrosylation of MKP7 to Enhance Endothelial Migration[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(14):5675-5680.
- [65] Li M, Sun X, Liang M, et al. SDF-1/CXCR4 axis induces human dental pulp stem cell migration through FAK/PI3K/Akt and GSK3 β / β -catenin pathways[J]. SCI Rep, 2017, 7:40161.
- [66] Ye ZZ, Ye WB, Deng YB, et al. HIF-1-modified BMSCs improve migration and reduce neuronal apoptosis after stroke in rats[J]. Science Bulletin, 2013, 58(z2):3519-3528.
- [67] Fukuda S, Broxmeyer HE, Pelus LM. Flt3 ligand and the Flt3 receptor regulate hematopoietic cell migration by modulating the SDF-1 α (CXCL12)/CXCR4 axis[J]. Blood, 2005, 105(105):3117-3126.
- [68] Zhang SJ, Song XY, He M, et al. Effect of TGF- β 1/SDF-1/CXCR4 signal on BM-MSCs homing in rat heart of ischemia/perfusion injury[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(5):899-905.

(收稿日期:2018-05-27;修回日期:2018-07-03)

(上接第387页)

- [16] Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies[J]. Cancer Treat Rev, 2015, 27(3):165-176.
- [17] 赵蔚.狄诺塞麦治疗恶性肿瘤骨转移机制及进展[D].重庆医科大学附属第一医院.2015.
- [18] 罗静,何宇,周蕾蕾,等.狄诺塞麦在乳腺癌中的应用[J].华西医学,2011,26(7):1003-1005.
- [19] von Moos R, Body JJ, Rider A, et al. Bone-targeted agent treatment patterns and the impact of bone metastases on patients with advanced breast cancer in real-world practice in six European countries[J]. J Bone Oncol, 2017, 11:1-9.
- [20] Hegemann M, Bedke J, Stenzl A, et al. Denosumab treatment in the management of patients with advanced prostate cancer: clinical evidence and experience[J]. Ther Adv Urol, 2017, 9(3-4):81-88.
- [21] James N, Sydes M, Clarke N, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial[J]. Lancet, 2015, 387:1163-1177.
- [22] Raje N, Roodman GD, Willenbacher W, et al. A cost-effectiveness analysis of denosumab for the prevention of skeletal-related events in patients with multiple myeloma in the United States of America[J]. J Med Econ, 2018, 21(5):525-536.

(收稿日期:;修回日期:)

(上接第397页)

- [43] 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.
- [44] Pashoutan Sarvar D, Shamsasenjan K, Akbarzadehlaleh P. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: new opportunity in cell-free therapy[J]. Adv Pharm Bull, 2016, 6(3):293-299.
- [45] Yeo RW, Lai RC, Zhang B, et al. Mesenchymal stem cell: an efficient mass producer of exosomes for drug delivery[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2013, 65(3):336-341.

(收稿日期:2018-05-10;修回日期:2018-06-20)