

· 综述 ·

细胞外囊泡与衰老的关系及其在骨代谢疾病中的研究进展

吴晓恋 吴珺华*

同济大学附属口腔医院, 上海 200000

中图分类号: R363 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 07-1034-06

摘要: 随着老龄化社会的到来, 骨质疏松等骨代谢性疾病越来越受到人们的重视。细胞衰老已被证明是导致骨代谢过程中骨量丢失的重要原因之一, 其中细胞外囊泡是由细胞分泌的在细胞间传递信息的重要媒介, 囊泡内含有不同种类的 miRNAs、蛋白质、脂质、mRNAs、tRNAs 等生物活性物质, 在细胞信息交流中起着重要作用, 目前被认为具有与衰老相关分泌表型, 即 SASP 因子相似的功能。本文将总结近年来机体或细胞在衰老时分泌的细胞外囊泡与 SASP 因子之间关系的研究进展, 并展望细胞外囊泡在未来衰老引起的骨代谢性疾病治疗研究中存在的潜在价值。

关键词: 细胞外囊泡; 骨代谢; 细胞衰老; 衰老相关分泌表型

The relationship between extracellular vesicles and aging and its research progress in bone metabolic diseases

WU Xiaolian, Wu Junhua*

The Affiliated Stomatological Hospital of Tongji University, Shanghai 200000, China

* Corresponding author: WU Junhua, email: wujunhua_sh@tongji.edu.cn

Abstract: With the aging society coming, bone metabolic diseases such as osteoporosis have attracted more and more attention. Cell senescence has been proved to be one of the important causes of bone loss in bone metabolism. Extracellular vesicles are the important mediators secreted by cells to transmit information between cells. Vesicles contain different kinds of microRNAs, proteins, lipids, mRNAs, tRNAs, and other bioactive substances, which play an important role in cell information exchange. They are currently considered to have a similar function to the aging-related secretory phenotype, namely SASP factor. This article summarizes the research progress of the relationship between extracellular vesicles secreted by organisms or cells during aging and SASP factors in recent years, and looks forward to the potential value of extracellular vesicles in the treatment of bone metabolic diseases caused by aging in the future.

Key words: extracellular vesicles; bone metabolic; cellular senescence; SASP

衰老是机体细胞、组织和器官等的结构和功能随着年龄的增长所发生的自然退化过程, 是生命过程中的一种自然现象。随着人口老龄化的加速, 以骨质疏松为代表的骨代谢性疾病在我国呈上升趋势, 且发病率随年龄增长而上升。研究发现, 衰老的细胞不仅会破坏组织的自我修复能力, 还会分泌大量的生物活性分子, 形成衰老相关分泌表型 (senescent-associated secrete phenotype, SASP), 来影响周围细胞的正常生理功能^[1]。最新研究发现,

清除衰老细胞或抑制衰老细胞 SASP 分泌可起到防止骨量丢失、减轻动脉粥样硬化、提高胰岛素的敏感性、改善心血管功能等作用^[2]。

细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 是由脂质双分子层包绕形成的球状膜性囊泡, 由细胞分泌产生, 分子直径在 4 000 nm 内, 包括外泌体、微囊泡及凋亡小体等^[3]。最新研究发现, 衰老细胞分泌的细胞外囊泡具有同 SASP 相似的功能, 可调节靶细胞的表型, 如加速细胞衰老的进程、促进炎症的发生、抑制骨细胞分化、促进肿瘤形成等^[4-7]。接下来, 我们将总结近年来机体或细胞在衰老时分泌的细胞外囊泡与 SASP 因子之间关系的研究进展, 并

基金项目: 国家自然科学基金 (81470716)

* 通信作者: 吴珺华, Email: wujunhua_sh@tongji.edu.cn

展望未来治疗衰老引起的骨代谢性疾病研究中细胞外囊泡存在的潜在价值。

1 细胞衰老及衰老相关分泌表型

细胞衰老的特点是细胞生长抑制和增殖潜能衰竭,在细胞的表型、结构和功能等方面发生了不可逆的改变。衰老细胞会分泌大量的炎症因子和胞外基质降解蛋白,在其周围形成衰老相关分泌表型(SASP),诱导周围组织出现连锁反馈^[8]。在不同刺激引起的细胞衰老模型中,SASP 普遍存在且种类繁多,主要包含生长因子、趋化因子、促炎细胞因子、胞外蛋白酶和不可溶蛋白等。SASP 在体内的作用取决于其所处环境,可对机体产生有益或有害影响:SASP 一方面可促进胚胎发育及组织修复,招募并激活免疫细胞,抑制肿瘤发展,另一方面可引起慢性炎症,促进肿瘤的生长和侵袭等。

2 细胞外囊泡在细胞间物质、信息传递过程中的作用

细胞外囊泡可通过转运其携带的大量生物活性物质,广泛参与细胞间的物质和信息传递。早在 1996 年研究人员就在 B 淋巴细胞中发现了外泌体,并发现这些外泌体具有刺激 T 细胞增殖、抑制肿瘤生长等生物活性作用^[9]。在 2007 年,Valadi 等^[10]发现外泌体能在细胞间传递各种 RNAs,如 miRNAs、lncRNAs 和 mRNAs 等,这是细胞外囊泡研究的一大突破。到 2010 年,有三个研究团队相继发现细胞外囊泡内的 miRNAs 可通过旁分泌的方式作用于相邻的细胞,从而改变周围细胞的功能^[11-13]。随后,对细胞外囊泡的研究进入另外一个新的阶段,即研究细胞外囊泡介导的细胞间信息传递在各种疾病发生发展中的作用。

目前 Vesiclepedia 中记录了来自 33 种不同种类的 538 份研究,统计分析出细胞外囊泡中含有 92 897 种蛋白、27 642 种 mRNAs、4 934 种 miRNAs 和 584 种脂质^[14]。细胞外囊泡传递的这些生物活性物质能够在生理或病理状态下改变靶细胞的生物表型。有研究报道称,生理状态下分泌的细胞外囊泡有促进凝血的功能,同时还能作为旁分泌信使,参与体内免疫平衡的调节^[15]。相反,病理状态下分泌的细胞外囊泡,如肿瘤细胞来源的细胞外囊泡具有促进血管再生、激活成纤维细胞、形成转移前壁龛、促进肿瘤细胞的转移、破坏血脑屏障等病理作用^[16-19]。

3 衰老细胞来源胞外囊泡

研究发现,当细胞受到如氧化应激、温度变化、辐射等外界刺激时,细胞衰老速度加快,细胞外囊泡的分泌量也明显增加,同时衰老细胞来源胞外囊泡的内容物也会发生显著变化^[20]。Lehmann 等^[21]从前列腺癌患者体内获取癌细胞及纤维母细胞,经放射诱导衰老后发现,细胞外囊泡释放量明显增加。另外,有学者从衰老的视网膜色素上皮组织中检测到外泌体表面特异性蛋白 CD63 和 LAMP2 的表达量均呈急剧上升趋势^[22]。Takasugi 等^[6]利用人正常二倍体纤维细胞进一步证明了细胞在衰老过程中胞外囊泡的释放量确实有明显增加。他们的进一步研究还发现,利用阿霉素破坏细胞 DNA,诱导视网膜色素上皮细胞衰老,在衰老过程中细胞外囊泡的分泌量也有明显升高。总的来说,衰老过程中细胞外囊泡分泌量均有明显增加,且增加量的多少与细胞类型、细胞衰老的诱导方式有关。

目前,衰老细胞胞外囊泡分泌量增加的机制仍未完全研究清楚。研究者推测其中一条可能的信号通路是 p53 介导的肿瘤抑制-激活信号通路 6 (TSAP6),p53 转录的靶基因直接作用于此通路。一项关于外泌体生物来源的研究发现,外泌体的产生依赖于 Tp53 的水平,并且由 TSAP6 和 CHMP4C (p53 转录的另一个靶基因)激活^[23]。进一步的研究发现,敲除小鼠 Tsap6 基因的细胞,外泌体的分泌严重受到影响^[24]。甚至有研究发现,衰老细胞中在 p53 蛋白功能丧失之后,细胞周围很明显地形成了一种 SASP 的微环境^[25]。这更进一步地证实了细胞外囊泡与 SASP 之间有着密切的联系。

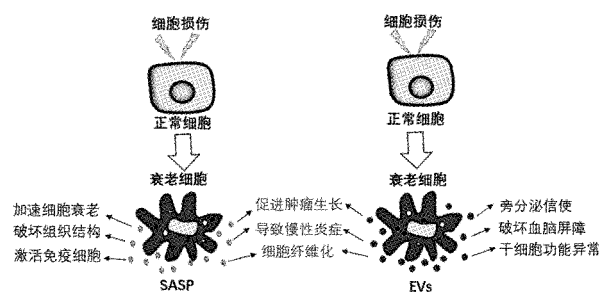


图1 衰老细胞来源 SASP、EVs 及其作用

图注:衰老细胞来源的细胞外囊泡有与 SASP 相似的功能,同时也具有不同于 SASP 的生理或病理作用。

Fig.1 SASP and Evs in cell senescence and the function

4 细胞外囊泡与细胞衰老

在衰老过程中, SASP 因子如 IL-6、IL-8 及肿瘤坏死因子等均会升高, 而这些因子与许多疾病的发生发展密切相关, 如炎症、代谢类疾病等^[26], 有研究发现人血清中 IL-6 会随着年龄的增长而增多, 并且很可能与老年人的死亡率有关^[27]。虽然已有研究发现血液中有些 SASP 因子会随着年龄的增加而升高, 但血液中衰老细胞来源胞外囊泡含量是否也随着年龄的增加而升高仍未研究清楚。但是, 在一些衰老相关性疾病, 如慢性阻塞性肺炎中, 研究发现血液中的胞外囊泡浓度确实有所升高^[28]。另外, Machida 等^[29]分别收集了年轻人(平均年龄 21 岁)和老年人(平均年龄 66 岁)的唾液, 并分离提取唾液中的外泌体, 检测出外泌体内包含有 242 种 miRNAs, 筛选出其中的 6 种 miRNAs 进行深入研究发现, miR-24-3p 在年轻组及衰老组外泌体内表达差异具有统计学意义, 认为 miR-24-3p 是衰老的标志物之一。对脑组织内外泌体的研究发现, 下丘脑干细胞会分泌出外泌体到脑脊液中, 随着年龄的增加, 这些外泌体内的 miRNA 表达量减少, 而来自健康下丘脑干细胞分泌的外泌体则能够减缓衰老的进程, 简言之, 机体衰老的速度基本上是由下丘脑干细胞所控制的, 而该过程一部分是下丘脑干细胞通过分泌外泌体来实现的^[30]。

5 细胞外囊泡与骨代谢

骨吸收和形成的协调循环维持着骨代谢平衡, 细胞外囊泡可介导成骨微环境中细胞间的通讯交流及骨重建机制。最新研究发现, 成熟的破骨细胞可分泌含有 RANK 的细胞外囊泡, 从成熟破骨细胞分泌的囊泡 RANK, 与成骨细胞 RANKL 结合并通过触发 RANKL 反向信号传导可促进骨形成, 其激活的是 Runt 相关转录因子 2 (Runx2)。进一步研究发现, 在破骨细胞衍生的 semaphorin 4D 抑制作用减弱后, 成骨细胞中的 RANKL 反向信号传导可以帮助成骨细胞以进一步成熟; 此外, 囊泡 RANK 分泌的时间与鞘氨醇-1-磷酸的时间相似, 并且在破骨细胞中诱导 Wnt10b, 表明这些因子具有协同调节成骨细胞分化的作用^[31]。间充质干细胞(mesenchyma stem cell, MSCs)在骨量维持中起着重要作用, MSCs 可向成骨分化、促进骨形成, 但随着增龄性的改变, 其成骨分化能力也随之减弱^[32]。研究发现衰老细胞分泌的细胞外囊泡可导致 MSCs 的功能异常。近几年

有关细胞外囊泡与骨代谢的研究主要集中在外泌体在骨改建中的作用。

5.1 外泌体与成骨

Cui 等^[33]研究矿化成骨细胞分泌的外泌体发现, 将成骨细胞分泌的外泌体与骨髓间充质干细胞(bone mesenchyma stem cell, BMSCs)共培养后, 检测到 BMSCs 细胞表面的成骨标志基因 RUNX2 和碱性磷酸酶显著上调, 基质矿化增强, 表明成骨细胞来源的外泌体能明显促进 BMSCs 的成骨分化。人单核细胞分泌的外泌体对 BMSCs 也具有促成骨分化作用, 该类外泌体与 BMSCs 共培养后, 其细胞表面的成骨标志基因 RUNX2、骨形态发生蛋白-2 的表达与对照组相比显著增加, 而骨钙素的表达无明显差异^[34]。人树突状细胞来源的外泌体对 BMSCs 的成骨分化亦有显著促进作用, 经其作用后的 BMSCs 碱性磷酸酶的活性增强, 成骨分化特异性转录调节因子 Runx2 表达增加^[35]。此外, 研究显示, 牛奶来源的外泌体可促进人 BMSCs 的增殖及成骨分化, 通过增强未成熟成骨细胞的特异性基因表达、加速后期分化转型为骨细胞来促进骨形成, 但同时出现矿化作用增强、基质胶原蛋白合成及沉积减少, 予以该类外泌体饲喂小鼠, 发现小鼠胫骨小梁区骨细胞数量及编织骨组织形成增加, 使骨组织更脆, 这表明牛奶来源的外泌体可促进成骨作用, 但同时损害骨基质的形成。Xu 等^[36]发现人 BMSCs 在成骨分化的不同阶段中, 其分泌的外泌体 miRNAs 表达谱亦随之改变, 且 Wnt 通路信号分子的富集与成骨相关的外泌体 miRNAs 差异化分布同步, 这表明 BMSCs 分泌的外泌体 miRNAs 可调控其成骨分化功能。

5.2 外泌体与破骨

Deng 等^[37]研究发现, 成骨细胞来源的外泌体表达的 RANK 配体(RANKL)蛋白, 能与破骨细胞前体细胞膜上的 RANK 蛋白靶向结合, 从而激活细胞内 RANKL-RANK 信号通路, 来促进破骨分化及骨吸收活性。Huynh 等^[38]研究发现, 破骨细胞前体细胞来源的外泌体能促进破骨生成, 而成熟破骨细胞来源的外泌体却能抑制破骨细胞的形成。成熟破骨细胞分泌的外泌体含有 RANK, 减少此类外泌体后, 破骨细胞生成抑制可明显得到缓解。此外, 破骨细胞分泌的外泌体可通过其内富含的 miRNAs 调控成骨细胞的活性及骨生成功能。Sun 等^[39]研究显示, 破骨细胞分泌的外泌体通过膜上 ephrinA2 配体和 EphA2 受体之间的相互作用特异性识别成骨细胞, 外泌体 miRNA-214 靶向性转移至成骨细胞内从而

抑制成骨,通过 Rab27a 干扰 RNAs 来抑制外泌体的分泌,可减轻卵巢切除诱导的骨质疏松大鼠体内成骨细胞功能障碍。

6 骨代谢性疾病中细胞衰老、SASP、衰老源性胞外囊泡

骨细胞的衰老水平对骨稳态调节非常重要。Farr 等^[40]研究发现,当骨量丢失发生时,骨细胞是所有相关细胞中衰老最明显、分泌 SASP 因子量最多的细胞。实验分别选取 6 月龄和 24 月龄的老鼠,结果发现老龄组中衰老的成骨细胞与年轻组的成骨细胞相比较,SASP 的分泌量明显升高。Farr 等^[41]进一步研究发现清除衰老的骨细胞能显著降低相关因子分泌,抑制破骨细胞的形成,从而起到缓解骨丢失的作用。

研究发现,衰老相关骨疾病的发生原因与干细胞的减少有着密切联系,尤其是 BMSCs,随着年龄的增长,其成骨分化功能减弱^[32]。有研究表明,衰老细胞分泌的微囊泡,被间充质干细胞识别摄取后,囊泡内所携带的 miR-31 可作用于靶基因 Frizzled-3,抑制间充质干细胞的成骨分化^[71]。研究者还发现抑制囊泡内半乳糖凝集素 3(一种能促进 BMSCs 向成骨细胞分化的因子)的表达,衰老的 BMSCs 成骨分化能力减弱^[42]。Li 等^[43]研究发现,破骨细胞来源的外泌体 miRNA-214-3p 可靶向进入成骨细胞中,抑制体外的成骨细胞活性并减少体内的骨形成,靶向抑制该类外泌体 miRNA-214-3p 的表达,骨质疏松的老龄小鼠体内骨形成明显增加。Qi 等^[44]将人诱导的多能干细胞的间充质干细胞分泌的外泌体(hiPSC-MSC-Exos)与去卵巢的骨质疏松大鼠骨髓间充质干细胞(rBMSCs-OVX)共培养发现,hiPSC-MSC-Exos 能够有效刺激 rBMSCs-OVX 的增殖和增强成骨分化,并且随着外泌体浓度的增加,成骨分化效应也随之增加。

骨代谢中细胞衰老及衰老细胞分泌的 SASP、细胞外囊泡之间的关系如图 2。

7 展望与小结

总结近年来的研究发现,衰老细胞来源胞外囊泡具有以下几个特点:第一,细胞衰老可刺激细胞外囊泡的释放,并且这些囊泡所携带的生物活性物质也会发生改变;第二,衰老细胞来源胞外囊泡可通过改变其携带的蛋白质和 miRNAs,来促进细胞的衰老进程;第三,衰老细胞来源胞外囊泡可在病

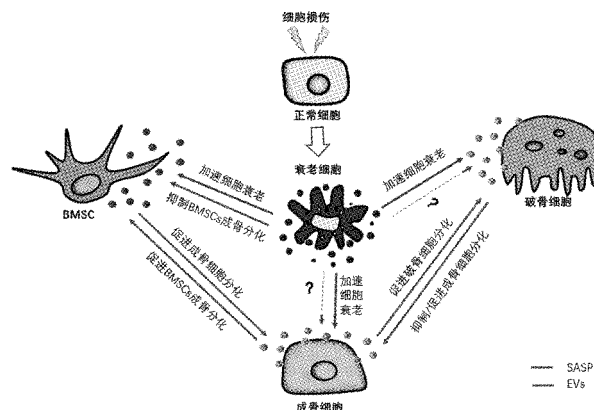


图 2 衰老细胞来源胞外囊泡、SASP 与骨代谢

图注:骨代谢中的成骨细胞、破骨细胞及 BMSCs 分泌的外泌体形成的微环境,可相互影响,共同调节骨代谢平衡;衰老细胞分泌的 SASP 可加快周围细胞的衰老速度,从而抑制成骨或破骨分化,同时衰老细胞分泌的细胞外囊泡也可参与调节骨代谢平衡,文献报道其可抑制 BMSCs 的成骨分化,但对成骨细胞及破骨细胞的具体作用及机制有待进一步研究。

Fig.2 Extracellular vesicles, SASP, and bone metabolism in cell senescence

理或生理状态下,根据来源细胞的不同,具有不同的作用;第四,p53 可调节衰老细胞来源胞外囊泡的释放。综上,我们可以有理由推测衰老细胞来源胞外囊泡具有同 SASP 相似的功能。衰老细胞分泌胞外囊泡可能是为了弥补溶酶体和自噬功能的失调。衰老源性胞外囊泡可能还有着与 SASP 不同的其他作用,这有待进一步的研究。

在过去,骨量减少或骨质疏松症等骨代谢性疾病的研究主要集中在刺激相关细胞功能上,但是对于细胞与细胞之间的通讯没有很好的研究,而细胞外囊泡通过囊泡传输系统将不同的细胞相互关联,进行物质及信息的转运及传输,从而调控相关细胞的增殖与分化。SASP 及细胞外囊泡在骨代谢性疾病如骨质疏松症、内分泌骨病中均发挥了很重要的作用,因此,研究清楚 SASP 及细胞外囊泡与细胞衰老间存在的关系,可为未来治疗衰老引起的骨代谢性疾病提供一个新的研究方向,胞外囊泡有望成为骨量减少或骨质疏松症等骨代谢性疾病的潜在治疗靶点。

【参考文献】

- [1] Kumar M, Seeger W, Voswinckel R. Senescence-associated secretory phenotype and its possible role in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2014, 51 (3):323-333.
- [2] Khosla S, Farr JN, Kirkland JL. Inhibiting cellular senescence:

- a new therapeutic paradigm for age-related osteoporosis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(4):1282-1290.
- [3] Yin M, Loyer X, Boulanger CM. Extracellular vesicles as new pharmacological targets to treat atherosclerosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 763(Pt A):90-103.
 - [4] Abbas M, Jesel L, Auger C, et al. Endothelial microparticles from acute coronary syndrome patients induce premature coronary artery endothelial cell aging and thrombogenicity: role of the Ang II/AT1 receptor/NADPH oxidase-mediated activation of MAPKs and PI3-kinase pathways [J]. *Circulation*, 2017, 135(3):280-296.
 - [5] Davis C, Dukes A, Drewry M, et al. MicroRNA - 183-5p increases with age in bone-derived extracellular vesicles, suppresses bone marrow stromal (stem) cell proliferation, and induces stem cell senescence [J]. *Tissue Eng Part A*, 2017, 23(21-22):1231-1240.
 - [6] Takasugi M, Okada R, Takahashi A, et al. Small extracellular vesicles secreted from senescent cells promote cancer cell proliferation through EphA2 [J]. *Nature Communications*, 2017, 8:15729.
 - [7] Sylvia Weilner ES, Matthias Wieser, Paul Messner KS, et al. Secreted microvesicular miR-31 inhibits osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells [J]. *Aging Cell*, 2016, 15:744-754.
 - [8] Munoz-Espin D, Serrano M. Cellular senescence: from physiology to pathology [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(7):482-496.
 - [9] Graat Laposo HWN, Willem Stoerovogel, Richtje Leijendekker, et al. B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles [J]. *J Exp Med*, 1995, 183:1161-1172.
 - [10] Valadi H, Ekstrom 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.
 - [11] Kosaka N, Iguchi H, Ochiya T. Circulating microRNA in body fluid: a new potential biomarker for cancer diagnosis and prognosis [J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(10):2087-2092.
 - [12] Pegtel DM, Cosmopoulos K, Thorley-Lawson DA, et al. Functional delivery of viral miRNAs via exosomes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(14):6328-6333.
 - [13] Zhang Y, Liu D, Chen X, et al. Secreted monocytic miR-150 enhances targeted endothelial cell migration [J]. *Mol Cell*, 2010, 39(1):133-144.
 - [14] Iraci N, Leonardi T, Gessler F, et al. Focus on extracellular vesicles: physiological role and signalling properties of extracellular membrane vesicles [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(2):171.
 - [15] Yanez-Mo M, Siljander PR, Andreu Z, et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions [J]. *J Extracell Vesicles*, 2015, 4:27066.
 - [16] Fujita Y, Yoshioka Y, Ochiya T. Extracellular vesicle transfer of cancer pathogenic components [J]. *Cancer Sci*, 2016, 107(4):385-390.
 - [17] Kosaka N, Yoshioka Y, Fujita Y, et al. Versatile roles of extracellular vesicles in cancer [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4):1163-1172.
 - [18] Hoshino A, Costa-Silva B, Shen T-L, et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis [J]. *Nature*, 2015, 527:329.
 - [19] Yokoi A, Yoshioka Y, Yamamoto Y, et al. Malignant extracellular vesicles carrying MMP1 mRNA facilitate peritoneal dissemination in ovarian cancer [J]. *Nat Commun*, 2017, 8:14470.
 - [20] Beninson LA, Fleshner M. Exosomes: an emerging factor in stress-induced immunomodulation [J]. *Semin Immunol*, 2014, 26(5):394-401.
 - [21] Lehmann BD, Paine MS, Brooks AM, et al. Senescence-associated exosome release from human prostate cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(19):7864-7871.
 - [22] Wang AL, Lukas TJ, Yuan M, et al. Autophagy and exosomes in the aged retinal pigment epithelium: possible relevance to drusen formation and age-related macular degeneration [J]. *PLoS One*, 2009, 4(1):e4160.
 - [23] Yu X, Riley T, Levine AJ. The regulation of the endosomal compartment by p53 the tumor suppressor gene [J]. *FEBS J*, 2009, 276(8):2201-2212.
 - [24] Lespagnol A, Duflaut D, Beekman C, et al. Exosome secretion, including the DNA damage-induced p53-dependent secretory pathway, is severely compromised in TSAP6/Steap3-null mice [J]. *Cell Death Differ*, 2008, 15(11):1723-1733.
 - [25] Coppe JP, Patil CK, Rodier F, et al. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor [J]. *PLoS Biol*, 2008, 6(12):2853-2868.
 - [26] Baune BT, Ponath G, Golledge J, et al. Association between IL-8 cytokine and cognitive performance in an elderly general population--the MEMO-Study [J]. *Neurobiol Aging*, 2008, 29(6):937-944.
 - [27] Puzianowska-Kuznicka M, Owczarz M, Wiczerowska-Tobis K, et al. Interleukin-6 and C-reactive protein, successful aging, and mortality: the PolSenior study [J]. *Immun Ageing*, 2016, 13:21.
 - [28] Tan DBA, Armitage J, Teo TH, et al. Elevated levels of circulating exosome in COPD patients are associated with systemic inflammation [J]. *Respir Med*, 2017, 132:261-264.
 - [29] Machida T, Tomofuji T, Ekuni D, et al. MicroRNAs in Salivary Exosome as Potential Biomarkers of Aging [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(9):21294-21309.
 - [30] Zhang Y, Kim MS, Jia B, et al. Hypothalamic stem cells control ageing speed partly through exosomal miRNAs [J]. *Nature*, 2017, 548(7665):52-57.
 - [31] Ikebuchi Y, Aoki S, Honma M, et al. Coupling of bone resorption and formation by RANKL reverse signalling [J]. *Nature*, 2018, 561(7722):195-200.
 - [32] Chen Q, Shou P, Zheng C, et al. Fate decision of mesenchymal stem cells: adipocytes or osteoblasts [J]? *Cell Death Differ*,

- 2016,23(7):1128-1139.
- [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] Ekstrom 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.
- [35] 王姿, 丁丽, 郑晓丽, 等. 树突状细胞外泌体诱导间充质干细胞向成骨细胞分化 [J]. 中国实验血液学杂志, 2014, 22(3): 600-604.
- [36] 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.
- [37] Deng L, Wang Y, Peng Y, et al. Osteoblast-derived microvesicles: A novel mechanism for communication between osteoblasts and osteoclasts [J]. Bone, 2015, 79:37-42.
- [38] Huynh N, VonMoss L, Smith D, et al. Characterization of Regulatory Extracellular Vesicles from Osteoclasts [J]. J Dent Res, 2016, 95(6):673-679.
- [39] Sun W, Zhao C, Li Y, et al. Osteoclast-derived microRNA-containing exosomes selectively inhibit osteoblast activity [J]. Cell Discov, 2016, 2:16015.
- [40] Farr JN, Fraser DG, Wang H, et al. Identification of senescent cells in the bone microenvironment [J]. J Bone Miner Res, 2016, 31(11):1920-1929.
- [41] Farr JN, Xu M, Weivoda MM, et al. Targeting cellular senescence prevents age-related bone loss in mice [J]. Nat Med, 2017, 23(9):1072-1079.
- [42] Sylvia Weilner, Verena Keider, Melanie Winter, et al. Vesicular Galectin-3 levels decrease with donor age and contribute to the reduced osteo-inductive potential of human plasma derived extracellular vesicles [J]. Aging, 2016, 8(1):16-30.
- [43] Li D, Liu J, Guo B, et al. Osteoclast-derived exosomal miR-214-3p inhibits osteoblastic bone formation [J]. Nat Commun, 2016, 7:10872.
- [44] 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.

(收稿日期: 2018-10-03; 修回日期: 2018-10-21)

(上接第 1029 页)

- [3] Lejonklou MH, Christiansen S, Orberg JL, et al. Low-dose developmental exposure to bisphenol A alters the femoral bone geometry in wistar rats [J]. Chemosphere, 2016, 164: 339-346.
- [4] Katherine E Pelchia, Stephanie M Carleton, Charlotte L Phillips, et al. Developmental exposure to xenoestrogens at low doses alters femur length and tensile strength in adult mice [J]. Biol Reprod, 2012, 86(3):691-699.
- [5] Thomas Linda, Margareta H Lejonklou, Linda Dunder. Low-dose developmental exposure to bisphenol A induces sex-specific effects in bone of Fischer 344 rat offspring [J]. Environ Res, 2017, 159:61-68.
- [6] Auxietre TA, Dumontier MF, Balguy I, et al. Sub-NOAEL amounts of vinclozolin and xenoestrogens target rat chondrogenesis in vivo [J]. Biochimie, 2014, 99: 169-177.
- [7] Dong H, Yao X, Liu S, et al. Non-cytotoxic nanomolar concentrations of bisphenol A induce human mesenchymal stem cell adipogenesis and osteogenesis [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2018, 164:448-454.
- [8] Zhang Jing, Hao Lanxiang, Zhang Xiaochen, et al. Effects of bisphenol A on the bone mineral densities of vertebrate and femoral bone in rats [J]. J Shandong University (Health Sciences). 2016, 54(3):36-40.
- [9] Zhao HY, Bi YF, Ma LY, et al. The effects of bisphenol A (BPA) exposure on fat mass and serum leptin concentrations have no impact on bone mineral densities in non-obese premenopausal women [J]. Clin Biochem, 2012, 45:1602-1606.
- [10] Thent ZC, Froemming GRA, Muid S. Bisphenol A exposure disturbs the bone metabolism: An evolving interest towards an old culprit [J]. Life Sci, 2018, 198:1-7.
- [11] Leem YH, Oh S, Kang HJ, et al. BPA-toxicity via superoxide anion overload and a deficit in β -catenin signaling in human bone mesenchymal stem cells [J]. Environ Toxicol, 2017, 21: 344-352.
- [12] Jacques Auger, Dominique Le Denmat, Raymond Berges. Environmental levels of oestrogenic and antiandrogenic compounds feminize digit ratios in male rats and their unexposed male progeny [J]. Proc Royal Society, 2013, 280(1768):20131532.
- [13] Shafei A, Ramzy MM, Hegazy AI. The molecular mechanisms of action of the endocrine disrupting chemical bisphenol A in the development of cancer [J]. Gene, 2018, 647:235-243.
- [14] Xin F, Smith LM, Susiarjo M, et al. Endocrine-disrupting chemicals, epigenetics, and skeletal system dysfunction: exploration of links using bisphenol A as a model system [J]. Environ Epigenet, 2018, 4(2):1-12.
- [15] stündag ÜV, Ünal İ, Ateş PS, et al. Bisphenol A and di(2-ethylhexyl) phthalate exert divergent effects on apoptosis and the Wnt/ β -catenin pathway in zebrafish embryos: A possible mechanism of endocrine disrupting chemical action [J]. Toxicol Ind Health, 2017, 33(12):901-910.

(收稿日期: 2018-08-21; 修回日期: 2018-09-27)