

· 综述 ·

从外泌体探讨“肾主骨生髓”理论与骨质疏松症的关系

郭澜¹ 李莉¹ 葛继荣^{2*}

1. 福建中医药大学, 福建 福州 350003

2. 福建省中医药科学院, 福建 福州 350003

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 12-1852-05

摘要: 通过对相关文献的整理和总结, 对外泌体在骨代谢中的作用机制与中医“肾主骨生髓”理论进行相关性分析, 从现代分子生物学角度来探讨“肾主骨生髓”理论与骨质疏松症的关系。骨髓间充质干细胞的成骨分化在维持骨代谢平衡中起到了重要的作用, 现代研究也证实, 补肾药治疗骨质疏松症的机制与促进骨髓间充质干细胞的成骨分化密切相关。外泌体主要含有核酸、蛋白质及脂质等, 可进行细胞间的物质交换与信号传导, 是细胞通讯的重要介质之一。在现代研究中, 外泌体主要是通过促进骨髓间充质干细胞的成骨分化来影响骨代谢。因此, 外泌体与“肾主骨生髓”理论在功能上有一定的相关性, 从外泌体探讨“肾主骨生髓”理论与骨质疏松症的关系, 将为中医药防治骨质疏松症提供一种新的研究思路。

关键词: 肾主骨生髓; 外泌体; 骨质疏松症

Study on the relationship between the theory of “kidney main bone producing marrow” and osteoporosis from exosome

GUO Lan¹, LI Li¹, GE Jirong^{2*}

1. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003

2. Fujian Academy of Chinese Medical Sciences, Fuzhou 350003, China

* Corresponding author: GE Jirong, Email: gjrrjgc@163.com

Abstract: Through the collation and summary of the relevant literature, this paper analyzes the correlation between the mechanism of exosomes in bone metabolism and the theory of “kidney main bone producing marrow” in traditional Chinese medicine. To explore the relationship between the theory of “kidney main bone producing marrow” and osteoporosis from the point of view of modern molecular biology. The osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells plays an important role in maintaining the balance of bone metabolism. modern studies have also confirmed that the mechanism of kidney-tonifying drugs in the treatment of osteoporosis is closely related to the promotion of osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells. Exosomes mainly contain nucleic acids, proteins and lipids, which can carry out substance exchange and signal transduction between cells. It is one of the important mediators of cell communication. In modern research, exosomes affect bone metabolism mainly by promoting the osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells. Therefore, there is a certain functional correlation between the exosome and the theory of “kidney main bone producing marrow”. This paper discusses the relationship between the theory of “kidney main bone producing marrow” and osteoporosis from the exosome, so as to provide a new research idea for the prevention and treatment of osteoporosis with traditional Chinese medicine.

Key words: kidney main bone producing marrow; exosome; osteoporosis

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量降低和骨组织微结构改变, 以致骨脆性增加, 易发生骨

折为特征的全身性骨骼疾病^[1]。早期调查显示^[2], 在我国 50 岁以上人群中, 女性骨质疏松症发病率达 20.7%, 男性达 14.4%。随着我国人口老龄化程度的不断加剧, 骨质疏松症的发病率也呈逐年上升趋势。原发性骨质疏松症属于中医的“骨痿”“骨枯”

基金项目: 国家自然科学基金项目(81674007); 福建省科技厅公益类科研院所基本科研专项(2018R1035-4)

* 通信作者: 葛继荣, Email: gjrrjgc@163.com

等范畴,基本病机为肾虚精亏^[3]。肾之精气对骨骼的生长发育起到了至关重要的作用,用肾主骨生髓、肾藏精等理论指导中医药对骨质疏松症的防治,起到了较好的临床疗效。通过现代分子生物学研究,“肾主骨生髓”理论得到了部分的科学证实,但对其内涵的理解有待更进一步的研究。外泌体是一类大小在 30~120 nm,含有核酸、脂质以及蛋白质等物质的膜封闭的细胞外囊泡^[4]。外泌体被其他细胞摄取后,可以实现不同细胞间的物质交流和通讯,并且能通过影响受体细胞的信号通路,来改变周围的微环境^[5-6]。近年来研究发现,外泌体可以调节骨代谢,与骨质疏松症有着密切的关系。本文旨在通过外泌体在骨代谢中的作用特点,探讨“肾主骨生髓”理论与骨质疏松症的关系,以此丰富“肾主骨生髓”理论的内涵,也为其指导 OP 的防治提供新的研究思路。

1 “肾主骨生髓”理论与 OP 的关系

1.1 现代对“肾主骨生髓”理论的认识

“肾主骨生髓”理论最早见于《黄帝内经》,其中《素问·阴阳应象大论》曰:“肾生骨髓”;《素问·痿论》曰:“肾主身之骨髓”。肾精封藏于肾中,可以化生骨髓以滋养骨骼,并且促进骨骼生长发育。若肾精亏虚,骨髓生化无源,便会导致骨骼失养,出现骨软无力,骨质脆弱,临床可见全身疼痛,易于骨折等 OP 的表现。因此,肾主骨生髓理论是中医对 OP 最基础及最具有概括性的认识。中医所讲之肾,具有藏精,促进人体生长发育、生殖和脏腑气化等生理机能,并不仅仅是西医解剖中指的肾脏。现代研究中,主要是通过肾脏对钙磷代谢的调节、肾脏分泌的 1- α 羟化酶的活性,以及影响下丘脑-垂体-靶腺轴的各种调节因子来理解“肾主骨生髓”理论^[7],这些调节因子被认为是“肾主骨生髓”理论的物质基础。

其中 1,25-(OH)₂D₃ 是一种类固醇激素,可调节钙磷的代谢,促进骨基质中有机质的形成^[8];促红细胞生成素(EPO) 主要是促进原始红细胞的生成,促进骨髓内质网红细胞的释放,还可在体外诱导骨髓间充质干细胞(bone-marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 的成骨分化^[9];骨形态发生蛋白 7(BMP-7)^[10-11] 可增强 BMSCs 的成骨分化能力,并且可以与胰岛素样生长因子(insulin like growth factor, IGF)、甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH) 等一同促进骨骼的重塑。通过对这些调节因子的研究,从现代分子生物学角度对“肾主骨生髓”理论有了

进一步的证实,使运用补肾法防治骨相关疾病更具科学性。但是,这些调节因子大多是肾脏自身所分泌的,用于理解“肾主骨生髓”理论太过于局限,并不能很好地体现中医的整体观念。

1.2 “肾主骨生髓”理论与 BMSCs

BMSCs 属于多功能细胞,在维持骨量中起着重要作用。BMSCs 通过诱导可分化为骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞等,可促进骨骼形成,但其成骨分化的能力,会随着年龄的增加而减弱^[12],这与肾精的特点是一致的。日前,在对运用补肾药物防治骨质疏松症的作用机制研究中,促进诱导 BMSCs 的成骨分化,是众多作用机制之一。王和鸣等^[13] 用中药巴戟天的醇提物及水提物制备含药血清,加入到用经典成骨诱导方法所培养的 BMSCs 培养基中,发现补阳药巴戟天能够促进 BMSCs 的成骨分化。陈云刚等^[14] 通过研究发现,补肾药骨碎补的含药血清可以通过激活 wnt/ β -catenin 细胞通路,来促进 BMSCs 的成骨分化。高璐等^[15] 将补肾药淫羊藿、补骨脂、何首乌等的有效成分提取物制备含药血清,培养大鼠 BMSCs 后发现细胞增值率与成骨分化能力都得到提高,其机制与补肾药能够上调 RUNX2、OSX 的基因表达有关。张玉卓等^[16] 分别将滋阴补肾代表方左归丸、温肾补阳代表方右归丸的含药血清干预大鼠 BMSCs,结果发现左归丸、右归丸均能一定程度地促进 BMSCs 的成骨分化。这些研究表明,补肾中药、温肾阳及养肾阴类方剂可以促进 BMSCs 向成骨细胞分化,从而调节骨代谢、增加骨量以治疗骨质疏松症。在中医“肾主骨生髓”的理论中,肾精的作用尤为关键。肾精一部分化为生殖之精,维持机体正常的生长发育与生殖机能,另一部分则化髓充养骨齿。BMSCs 的功能与肾精的作用存在类似之处,可通过 BMSCs 的成骨分化来进一步理解肾主骨生髓理论的内涵。

2 外泌体与 OP 的关系

2.1 外泌体的研究现状

外泌体是细胞分泌的具有稳定双层膜结构的具膜小体,尺寸在 30~120 nm 之间,可以选择性地包裹大量生物活性物质,如蛋白质、脂质和核酸等^[17]。外泌体首次于 1987 年在绵羊的网织红细胞中发现^[18],之后在树突状细胞^[19]、T 细胞^[20]、B 细胞^[21] 等中都相继有发现。在进入细胞外微环境后,外泌体可通过膜融合的方式,将包裹的物质传递到受体细胞中,进行物质的交流和传递,是细胞间通讯的重

要介质^[22]。有研究表明^[23-24],骨重塑受到包裹在外泌体中关键因子的调节。越来越多的证据表明^[24],由外泌体介导的破骨细胞和成骨细胞之间平衡的双向信号传递,克服了病理性破坏性骨疾病导致的骨丢失。因此,用外泌体防治骨质疏松症具有很大的研究前景。

2.2 外泌体各成分对 OP 的影响

外泌体内含蛋白质、DNA、mRNA、microRNA 等多种成分^[25]。Xu 等^[26]首次报道了在 BMSCs 成骨分化过程中分泌的外泌体中含有 miRNA,他们发现与其他来源的外泌体相比,其中 miR-199B、miR-218、miR-148 A、miR-135B、miR-203、miR-219、miR-299-5p 和 miR-302B 显著上调。其中 microRNA hsa-miR-135B 可促进 BMSCs 的成骨分化;miR-218 以及 Wnt 信号通路,可以通过信号放大的方式促进人脂肪干细胞(adipose-derived stem cells,ADSCs)的成骨分化^[27]。既往研究已证实,外泌体中的 miR-214 广泛参与骨形成及吸收过程^[28-29],miR-133 可参与调节 BMSCs 的成骨分化过程^[30]。Lu 等^[31]报道,ADSCs 来源的外泌体中包含了 Wnt-3a 蛋白,能够增强人类初代成骨细胞的增殖能力和成骨分化能力,其中的 Wnt 蛋白被报道与骨再生和骨环境的稳态具有十分密切的关系^[32]。并且,Li 等^[33]将 AdSCs 来源的外泌体植入小鼠颅骨缺损模型中,在显微 CT 下观察到了成骨的效果。

2.3 外泌体对 BMSCs 的影响

众多研究表明,外泌体对骨代谢的影响主要是通过调节 BMSCs 的成骨分化。Cui 等^[34]提取成骨细胞分泌的外泌体,并与 BMSCs 共同培养,结果发现 BMSCs 表面 RUNX2 基因的表达以及碱性磷酸酶都显著上调,这说明成骨细胞来源的外泌体能增强 BMSCs 成骨分化能力。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^[35]。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^[36]。

2.4 干细胞来源的外泌体对 OP 的影响

非干细胞来源的外泌体,可以促进 BMSCs 的成骨分化,而研究表明干细胞来源的外泌体也能够影响骨代谢。研究^[37-38]发现,移植的外源性 BMSCs 分泌的外泌体可以通过调控宿主 BMSCs 的成骨分化

功能,逆转骨质疏松,近期研究^[39]发现,移植外源性细胞通过分泌外泌体影响宿主细胞的功能。宋子珺等^[40]发现小鼠 ADSCs 分泌的外泌体,可以减少处于低氧缺血环境下的骨细胞凋亡,这表明 ADSCs 分泌的外泌体可以加快骨组织修复与再生。ADSCs 来源的外泌体(ADSC-Exos)在成骨诱导的环境下能在体内及体外促进 BMSCs 向成骨细胞分化^[41]。朱梦茹等^[42]报道,不同分化阶段分泌的 ADSC-Exos 形态特征略有不同,ADSC-Exos 能够被原始 ADSCs 高效摄取进入细胞内发挥作用,成骨预处理的 ADSC-Exos 能够于体外独立诱导原始 ADSCs 成骨分化。ADSCs-Exos 能够有效地促进人的初代成骨细胞(human primary osteoblastic cells,HOBs)增殖和分化为成骨细胞^[31],主要是通过增强 Wnt-3a 信号通路的表达,从而促进 HOBs 向成骨细胞分化,达到骨修复和再生的目的。Qi 等^[43]将人诱导的间充质干细胞所分泌的外泌体(hiPSC-MSC-Exos)与通过去除卵巢造模成功的 OP 大鼠的骨髓间充质干细胞(rBMSCs-OVX)一同培养,结果发现 hiPSC-MSC-Exos 可以促进 rBMSCs-OVX 的增殖和成骨分化能力,并且增加外泌体的浓度,rBMSCs-OVX 的成骨分化能力也相应得到提高。

3 从外泌体探讨运用“肾主骨生髓”理论防治 OP

用中医“肾主骨生髓”理论指导骨相关疾病,特别是对 OP 的防治,在临床上已取得较好的疗效。结合现代分子生物学的研究,可以更好的理解、扩展该理论的内涵,使其更好地指导临床。但对中医肾的理解不能局限于西医之肾脏,对“肾主骨生髓”理论的研究也不能局限于肾脏所分泌的物质。BMSCs 的成骨分化在骨代谢中起到了非常关键的作用,其功能与促进机体生长、发育、生殖的“肾精”类似。肾精来源于先天之精,受后天之精的充养。肾藏精,精化气,气分阴阳,则为肾阴与肾阳。BMSCs 与肾阳、肾阴在功能方面皆有联系。肾阳能推动及激发脏腑各项机能,骨骼的生长发育也有赖于肾阳的推动,肾精促进机体生长发育最主要的表现在于肾气推动骨骼的发育,概括为“肾主骨”;BMSCs 能分化为成骨细胞,直至骨细胞,从而促进骨形成及维持骨的基本结构,与肾阳的部分功能相通。肾阴可以滋润脏腑形体官窍,肾阴足则有充足的津血以濡养骨骼,精生髓,髓居于脑及骨中,居于骨为骨髓,骨髓滋养骨,才能使骨骼保持坚固有力,维持骨的正常生理

功能,且肾精能化赤为血,给骨骼提供充足的营养; BMSCs 来自于骨髓之中,与造血微环境相关,可促进造血干细胞的造血功能^[44]。因此,肾精及“肾主骨生髓”理论与 BMSCs 存在密切的关联。

现代研究中, BMSCs 的功能及分化受到众多因子的调控,其中外泌体是一大影响因素。且外泌体对 OP 的影响主要是通过促进 BMSCs 的成骨分化及调节成骨细胞和破骨细胞的动态平衡来实现的。特别是 BMSCs 来源的外泌体,对骨代谢的影响较为显著。外泌体与既往研究中作为肾主骨生髓理论物质基础的相关因子类似,可以通过细胞间的信息传递来调节细胞的生理机能。在“肾主骨生髓”理论指导下运用补肾药物及方剂治疗 OP 取得了一定的临床疗效,对其具体的作用机理也有相关研究,且主要是与 BMSCs 的成骨分化相关,但对于如何调控 BMSCs 的成骨分化方面研究不够深入。外泌体对 BMSCs 的成骨分化的影响已有较为明确的研究证实,且具有影响作用的外泌体还包括非 BMSCs 所产生,这与“肾主骨生髓”理论中肾对机体的调控是全身性的相一致。因此,可以通过外泌体来探讨“肾主骨生髓”理论与 OP 的关系,为运用补肾法防治 OP 提供新的研究思路,也使“肾主骨生髓”理论可以更好的被现代医学所理解和认可。

4 总结与展望

通过对“肾主骨生髓”理论与 OP 的关联性出发,根据外泌体在骨代谢中的生物学功能上与 BMSCs 关系密切并且与肾的生理功能存在一定的相关性,说明可以通过外泌体来探讨“肾主骨生髓”理论防治 OP 的科学性。通过外泌体加深对“肾主骨生髓”理论的研究,丰富其内涵,促进中医理论与现代研究相结合,为 OP 的防治提供更多的思路与指导。通过现代分子生物学研究来理解中医理论可以使得中医经典理论更具科学性,但终究不能完全体现中医理论的内涵。希望在今后的研究中,会有更好的办法可以深入挖掘中医理论的内涵,使其得到更好的传承和发展。

【参 考 文 献】

- [1] Consensus Development Conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis [J]. Am. J. Med, 1993, 94 (6): 646-650.
- [2] 夏维波,章振林,林华,等.原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(3):281-309.
- [3] 葛继荣,郑洪新,万小明,等.中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2015)[J].中国骨质疏松杂志,2015,21(9):1023-1028.
- [4] Vlassov AV, Magdalen S, Setterquist R, et al. Exosomes: current knowledge of their composition, biological functions, and diagnostic and therapeutic potentials [J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects, 2012, 1820 (7): 940-948.
- [5] de Jong OG, Verhaar MC, Chen Y, et al. Cellular stress conditions are reflected in the protein and RNA content of endothelial cell-derived exosomes [J]. Journal of Extracellular Vesicles, 2012, 1(1): 18396.
- [6] Carina H, Mühleder Severin, Johannes G, et al. Endothelial extracellular vesicles-promises and challenges [J]. Frontiers in Physiology, 2017, 8:275.
- [7] 朱飞鹏,李冬华.肾主骨理论的现代理解与补肾法研究[J].上海中医药杂志,2003, 37(6):9-11.
- [8] 谢院生,魏凯,尹智炜.用现代医学诠释中医“肾主骨”的科学内涵[J].中国中西医结合肾病杂志,2016,17(6):471-474.
- [9] 尚奇,任辉,沈耿杨,等.基于肾主骨生髓理论探讨老年性骨质疏松症的中医治疗[J].中医杂志,2017, 58(16): 1433-1435.
- [10] Chubinskaya S, Kuettner KE. Regulation of osteogenic proteins by chondrocytes [J]. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2003, 35(9): 1323-1340.
- [11] Stephen DC, David CR. Osteogenic protein21 biology and applications [J]. Clin Orthop, 1996, 324(3):29237.
- [12] Chen Q, Shou P, Zheng C, et al. Fate decision of mesenchymal stem cells: adipocytes or osteoblasts? [J]. Cell Death and Differentiation, 2016, 23(7): 1128.
- [13] 王和鸣,王力,李楠,等.巴戟天对骨髓基质细胞向成骨细胞分化影响的实验研究[J].福建中医学院学报,2004, 14(3): 16-20.
- [14] 陈云刚,谭国庆,任维龙,等.骨碎补含药血清经 wnt/ β -catenin 信号通路对大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的影响[J].中国药理学通报,2017,33(6):830-836.
- [15] 高璐,郑洪新,陈谊敬,等.补肾中药成分配伍调控 RUNX2、OSX 对大鼠 BMSCs 成骨分化的影响[J].世界中西医结合杂志,2014,9(4):425-429.
- [16] 张玉卓,任辉,江晓兵,等.左归丸与右归丸对骨髓间充质干细胞成骨分化的影响[J].中华中医药杂志,2018, 33(5): 1997-2001.
- [17] Behera J, Tyagi N. Exosomes: mediators of bone diseases, protection, and therapeutics potential [J]. Oncoscience, 2018, 5 (5-6): 181.
- [18] Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, 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.
- [19] Théry C, Amigorena S. Molecular characterization of dendritic cell-derived exosomes: selective accumulation of the heat shock protein hsc73 [J]. J Cell Biol, 1999, 147 (3): 599-610.
- [20] Blanchard N, Lankar D, Faure F, et al. TCR activation of

- human T cells induces the production of exosomes bearing the TCR/CD3/ ζ complex [J]. *The Journal of Immunology*, 2002, 168(7): 3235-3241.
- [21] Raposo G, Nijman HW, Stoorvogel W, et al. B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles [J]. *J Exper Med*, 1996, 183 (3): 1161-1172.
- [22] 翁叶靖, 随志刚, 张丽华, 等. 外泌体分离及其蛋白质组学分析的研究进展 [J]. *色谱*, 2016, 34(12): 1131-1136.
- [23] van der Eerden BCJ. MicroRNAs in the skeleton: cell-restricted or potent intercellular communicators? [J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2014, 561: 46-55.
- [24] Xie Y, Chen Y, Zhang L, et al. The roles of bone-derived exosomes and exosomal micro RNA s in regulating bone remodelling [J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2017, 21(5): 1033-1041.
- [25] Li W, Liu Y, Zhang P, et al. Tissue-engineered bone immobilized with human adipose stem cells- derived exosomes promotes bone regeneration [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(6): 5240-5254.
- [26] Xu JF, Yang G, 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.
- [27] Zhang WB, Zhong WJ, Wang L. A signal-amplification circuit between miR-218 and Wnt/ β -catenin signal promotes human adipose tissue-derived stem cells osteogenic differentiation [J]. *Bone*, 2014, 58: 59-66.
- [28] Li D, Liu J, Guo B, et al. Osteoclast-derived exosomal miR-214-3p inhibits osteoblastic bone formation [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10872.
- [29] Sun W, Zhao C, Li Y, et al. Osteoclast-derived microRNA-containing exosomes selectively inhibit osteoblast activity [J]. *Cell Discov*, 2016, 2: 16015.
- [30] Lv H, Sun Y, Zhang Y. MiR-133 is involved in estrogen deficiency-induced osteoporosis through modulating osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 1527-1534.
- [31] 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.
- [32] Zhong Z, Ethen NJ, Williams BO. WNT signaling in bone development and homeostasis [J]. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 2014, 3(6): 489-500.
- [33] Li W, Liu Y, Zhang P, et al. Tissue-engineered bone immobilized with human adipose stem cells-derived exosomes promotes bone regeneration [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(6): 5240-5254.
- [34] 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 letters*, 2016, 590(1): 185-192.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] Antebi B, Pelled G, Gazit D. Stem cell therapy for osteoporosis [J]. *Current Osteoporosis Reports*, 2014, 12(1): 41-47.
- [38] Liu S, Liu D, Chen C, et al. MSC transplantation improves osteopenia via epigenetic regulation of notch signaling in lupus [J]. *Cell metabolism*, 2015, 22(4): 606-618.
- [39] Sun L, Akiyama K, Zhang H, et al. Mesenchymal stem cell transplantation reverses multiorgan dysfunction in systemic lupus erythematosus mice and humans [J]. *Stem cells*, 2009, 27(6): 1421-1432.
- [40] 宋子珺, 黄春煌, 任林, 等. 小鼠脂肪干细胞来源外泌体对低氧诱导骨细胞凋亡的影响 [J]. *中华口腔医学研究杂志 (电子版)*, 2017, 11(3): 157-163.
- [41] 黄春煌, 马媛媛, 任林, 等. 脂肪间充质干细胞条件培养基及其外泌体促成骨作用的体外研究 [J]. *中华口腔医学研究杂志 (电子版)*, 2018, 12(2): 101-109.
- [42] 朱梦茹, 郭澍, 刘洋, 等. 不同阶段 ADSC-Exos 促进成骨分化的体外研究 [J]. *中国美容整形外科杂志*, 2019, 30(5): 305-309.
- [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]. *International Journal of Biological Sciences*, 2016, 12(7): 836.
- [44] 宋囡, 何文智, 王智民, 等. 骨髓间充质干细胞在骨向分化的作用及中医药研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(1): 95-99.

(收稿日期: 2019-11-29; 修回日期: 2020-09-22)