

巨噬细胞来源的外泌体在骨质疏松症发生发展中的作用机制及临床应用进展

张浩宇, 张贤, 李超, 许业楠

(无锡市中医医院, 江苏 无锡 214071)

摘要 骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨代谢失衡为特征的全身性骨骼疾病,其关键病理基础是骨免疫微环境失调。巨噬细胞来源的外泌体(macrophage-derived exosomes, MDEs)作为骨免疫微环境的核心通讯介质,通过传递微RNA、蛋白质等生物活性分子,在调控骨代谢平衡中发挥关键作用。然而,MDEs在OP发生发展中的具体作用机制目前尚不清楚。本文就MDEs在OP发生发展中的作用机制及在OP治疗中的应用前景与挑战进行了综述,为OP的防治提供了新的视角和理论依据。

关键词 骨质疏松;巨噬细胞;外泌体;综述

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量减少、骨微结构破坏为特征的代谢性骨病,是严重影响中老年人健康的慢性病之一^[1]。骨免疫微环境失调在OP的发生发展中起关键作用^[2]。巨噬细胞作为核心免疫细胞,不仅通过M1型、M2型等不同极化状态直接调控骨重建过程,还在骨免疫微环境中调节骨细胞的功能与存活;M1型、M2型巨噬细胞之间的动态平衡对维持骨代谢稳态至关重要^[3-4]。近年研究发现,巨噬细胞来源的外泌体(macrophage-derived exosomes, MDEs)可以作为介导巨噬细胞与骨细胞间通讯的关键媒介,通过传递生物活性分子精准调控骨吸收与骨形成的动态平衡^[5-6]。这一发现为解析OP的病理机制提供了重要突破口。然而,MDEs在OP发生发展中的具体作用机制目前尚不清楚。本文就MDEs在OP发生发展中的作用机制及在OP治疗中的应用前景与挑战进行综述,以期OP的防治提供新的视角和理论依据。

1 MDEs 概述

巨噬细胞是免疫系统的关键效应细胞,具有显著的极化特性,可在不同微环境刺激下分化为促炎性M1型或抗炎/修复性M2型巨噬细胞^[7-9]。研究发现,巨噬细胞在骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)成骨分化的各阶段都发挥着重要作用^[10-11]。相较于通过细胞因子作用,巨

噬细胞可能更多地通过外泌体靶向作用于间充质干细胞,从而调控成骨分化活动^[12]。MDEs是由巨噬细胞分泌的、直径30~150 nm的细胞外囊泡,内含蛋白质、脂质、核酸等生物活性分子,可作为细胞间通讯的核心载体参与骨免疫调控^[13-15]。MDEs主要通过递送特定微RNA(microRNA, miRNA)、蛋白质、脂质等分子介导细胞间的信息传递,其中miRNA的作用最为显著^[16]。作为细胞间通讯的重要载体,MDEs在癌症和神经退行性疾病中已展现出调控细胞行为的潜力^[17-18]。近年研究发现,MDEs在骨代谢中亦发挥关键作用:通过调控成骨细胞和破骨细胞的功能,直接影响OP的病理进程^[19]。

2 MDEs 在 OP 发生发展中的作用机制

2.1 M1 型 MDEs 促进骨吸收与抑制骨形成

M1型MDEs通过释放白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 等促炎性细胞因子激活破骨细胞,促进骨吸收;这些因子可上调破骨细胞相关基因的表达,增加其数量和活性,导致骨质流失。同时,M1型MDEs抑制成骨细胞分化与矿化,减少骨基质形成,从而促进OP的发生与发展。因此,M1型MDEs在骨代谢失衡中发挥关键作用,是OP病理过程中的重要参与者。Yu等^[20]的研究表明,M1型MDEs通过上调其携带的miR-98并下调该miRNA的靶基因——双特异性磷酸酶(dual specificity phosphatase, DUSP)1,激活c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)信号通路,从而抑制成骨细胞分化并加剧骨丢失。Kang等^[21-22]的研究进一步提示:M1型MDEs中富集的

基金项目:江苏省科技计划专项基金(基础研究计划自然科学基金)项目(BK20231147);南京中医药大学自然科学基金项目(XZR2024076)

通讯作者:张贤 E-mail:zhangxian0772@sina.com

miR-155 可显著抑制骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP) 2、BMP9、Runt 相关转录因子 2 (Runt-related transcription factor 2, RUNX2) 等 BMP 信号通路关键基因的表达,而 miR-222 则通过抑制抗凋亡基因 B 淋巴细胞瘤-2 促进 BMSCs 凋亡,二者共同削弱骨形成能力。然而,值得注意的是,Liu 等^[23-26]的研究却表明,在特定实验条件下,如当 M1 型 MDEs 携带特定 miRNA 时,M1 型 MDEs 反而可提高碱性磷酸酶活性,并增强茜素红 S 染色强度,表现出促进成骨分化的作用。

M1 型 MDEs 对骨代谢的影响较为复杂,其功能具有显著的情境依赖性,受外泌体来源、局部微环境、受体细胞类型及实验设计等多因素调控。简言之,M1 型 MDEs 的最终效应取决于其内容物组成、靶细胞状态及不同生理或病理背景下的免疫微环境^[27]。在急性损伤早期,M1 型 MDEs 可能参与启动炎症和初步修复信号,而在 OP 进展中则主要发挥破坏作用。

2.2 M2 型 MDEs 促进骨形成与抑制骨吸收

与 M1 型 MDEs 不同,M2 型 MDEs 被广泛认为是骨形成和修复的正向调控因子。M2 型 MDEs 通过传递抗炎细胞因子和促进骨形成 miRNA 发挥作用,促进 BMSCs 增殖并向成骨细胞分化^[28]。此外,M2 型 MDEs 通过递送生物活性分子直接靶向破骨细胞及其前体,有效抑制其分化进程并阻断骨吸收活性;同时通过下调 TNF- α 、IL-1 β 等促炎性细胞因子表达,减轻局部炎症损伤,为骨组织修复创造有利微环境。研究发现,M2 型 MDEs 中的 miRNA (如 miR-378、miR-690、miR-486-5p 等)通过靶向调控成骨相关的信号通路,增强骨形成^[21,29]。Zhang 等^[29]的研究证实,M2 型 MDEs 中的关键促骨形成分子 miR-378,可增强 BMP2 诱导的成骨分化,并上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等促血管生成基因的表达,从而介导骨生成与血管生成的耦联效应。Kang 等^[21]的研究进一步表明,富含 miR-378 的 M2 型 MDEs 通过激活 BMP/SMAD 信号通路,可上调 BMP2、BMP9、RUNX2 等的表达。综上,激活 BMP 信号通路是 M2 型 MDEs 促进骨形成的核心作用机制之一^[30]。

研究表明,M2 型 MDEs 可通过多种分子机制调控破骨细胞分化并抑制骨吸收^[31-32]。Guo 等^[31]研究发现,M2 型 MDEs 富含 CYLD 赖氨酸 63 位去泛素化

酶,该酶被递送至破骨细胞后,通过抑制信号转导和转录激活因子 3 信号通路磷酸化,显著下调抗酒石酸性磷酸酶、组织蛋白酶 K 等的表达,从而阻断核因子 κ B 受体活化因子配体诱导的破骨分化。Chen 等^[32]的研究进一步证实,M2 型 MDEs 携带的 miR-1227-5p 可直接靶向结合破骨细胞关联受体,通过沉默该受体表达抑制破骨细胞形成。这种协同促进骨形成抑制骨吸收的双向调节作用,使 M2 型 MDEs 成为维持骨稳态的潜在靶向治疗工具。

M2 型 MDEs 还表现出调节 BMSCs 分化的潜力,特别是在抑制成脂分化、促进成骨分化方面。Li 等^[33]的研究发现,M2 型 MDEs 通过传递 miR-690,上调胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate 1, IRS-1) 和具有 PDZ 结合基序的转录共激活因子(transcriptional coactivator with PDZ binding motif, TAZ) 的表达,形成 miR-690/IRS-1/TAZ 轴,有效促进 BMSCs 成骨分化并抑制其成脂分化。Liu 等^[34]的研究表明,M2 型 MDEs 中的 miR-486-5p 通过抑制 SMAD2,影响转化生长因子- β (transforming growth factor-beta, TGF- β) 信号通路,正向调控 BMSCs 的成骨分化潜能。这些研究证实,M2 型 MDEs 通过调控 miR-690/IRS-1/TAZ、miR-486-5p/SMAD2/TGF- β 等多条关键信号通路,协同促进成骨分化和抑制成脂分化,是维持骨形成的关键介质。

综上,M2 型 MDEs 凭借其多靶点、多通路协同调控成骨-破骨平衡的独特优势,展现出作为 OP 治疗策略的重要潜力^[35]。尽管研究表明,天然 M2 型 MDEs 的骨靶向效率显著高于 BMSC 来源的外泌体^[36],但其体内稳定性及靶向性仍有待进一步优化。基于此,通过装载促成骨活性分子或构建工程化 M2 型 MDEs 的治疗策略,有望为 OP 防治提供创新性干预方案。

2.3 外部因素对 MDEs 功能的影响

MDEs 的功能并非固定不变,多种外部因素可重塑其组成和生物学效应,从而改变其对骨代谢的调控方向。Zhang 等^[16]报道,与非糖尿病大鼠相比,糖尿病大鼠骨髓来源的 MDEs 促成骨分化的能力降低,其携带的 miR-144-5p 水平显著升高,该 miRNA 通过靶向 SMAD1 抑制骨形成。相反,一些外部刺激则能赋予 MDEs 促进骨形成能力。Liu 等^[37-38]的研究表明,特定浓度的 Zn^{2+} ($4 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 和 Mg^{2+} 可通过调节

巨噬细胞状态,改变其外泌体内容物(如 Mg^{2+} 降低 miR-381),从而增强 MDEs 的促成骨分化的能力。Yang 等^[39]的研究发现,生物材料钽颗粒能促进 M2 型巨噬细胞极化,使其分泌的 M2 型 MDEs 中 miR-378a-3p 和 miR-221-5p 表达上调、miR-155-5p 和 miR-212-5p 表达下调,从而增强 BMSCs 的成骨分化能力。Pu 等^[40]的研究则证明,机械应力等物理因素也能显著提升 MDEs 对 BMSCs 成骨分化的诱导能力。这些研究证明,代谢状态、离子微环境、生物材料特性和物理刺激均为调节巨噬细胞极化状态及其外泌体分泌的关键调节因素,能够改变 MDEs 对骨代谢的影响。综上,外部因素对 MDEs 功能的可塑性调控为 OP 治疗提供了新的思路。一方面,改善局部骨微环境(如控制血糖、调节离子浓度)可直接“修正”病理性 MDEs 或诱导有益的 MDEs 生成,改善骨代谢,从而缓解 OP 症状。另一方面,利用钽涂层植入物或特定机械刺激等“引导因子”,可在原位触发巨噬细胞释放强效促进骨形成/抑制骨吸收的“工程化”外泌体。未来应系统筛选最优外部刺激条件,并阐明其精准重塑 MDEs 内容物(尤其是 miRNA 表达谱)的分子机制。

2.4 MDEs 对骨修复微环境的影响

MDEs 可能通过促进血管新生和免疫调节等机制,改善骨修复的微环境。Jin 等^[41]的研究表明,M2 型 MDEs 可直接增强内皮细胞迁移和管腔形成的能力,上调 VEGF 的表达,并诱导破骨细胞前体细胞分泌血小板衍生生长因子-BB——激活 H 型血管的关键因子。H 型血管与成骨紧密耦合,为骨重塑提供通道并维持骨形成与骨吸收平衡^[42]。因此,MDEs 可能通过直接促血管生成和间接调节破骨细胞功能,形成有利于骨再生和修复的微环境,从而改善 OP 症状。

3 MDEs 作为递送载体在 OP 治疗中的应用前景

MDEs 能够递送蛋白质、miRNA 等多种生物活性分子,并承载巨噬细胞的免疫调节功能,故其作为递送载体被认为是 OP 治疗领域极具发展前景的治疗策略^[43]。相较于普通外泌体,MDEs 作为由特定免疫细胞分泌的天然纳米级载体,保留了巨噬细胞的抗炎、调节再生微环境等免疫调节特性,并同样具有良好的生物相容性和低免疫原性^[44],这使其在骨代谢调节分子递送系统中具有独特的优势。研究已证实,MDEs 能够穿越生物屏障并被靶细胞有效摄取^[45]。

在 OP 治疗中,MDEs 作为递送载体,可通过靶向调控成骨细胞/破骨细胞前体细胞等功能,有效调节骨代谢平衡,在提升治疗效率的同时可能降低不良反应发生率。Hou 等^[46]系统比较了 M2 型 MDEs 和 M1 型 MDEs 的成骨调控机制,发现 M2 型 MDEs 中富集的 miR-365-2-5p 可通过下调嗅介素样蛋白 1 基因的表达促进成骨分化;而通过工程化改造使 M1 型 MDEs 表达 miR-21a-5p 后,M1 型 MDEs 能通过靶向抑制 GATA2 转录因子发挥促骨形成作用,这为不同类型 MDEs 的转化应用提供了新思路。未来的应用重点将围绕以下方向展开:筛选已验证的促进骨形成的 miRNA(如 miR-378、miR-21a-5p 等)及抑制骨吸收的 miRNA(如抗 miR-155 等),通过工程化手段实现其在 M2 型 MDEs 中的高效装载;采用骨靶向肽等表面修饰技术^[47],增强 MDEs 的骨组织特异性富集能力,降低脱靶效应;通过成簇规律间隔短回文重复序列基因编辑或微环境预处理(细胞因子/生物材料/力学刺激),定制化生产功能强化型 MDEs;整合 MDEs 对骨形成-骨吸收偶联、血管生成及免疫微环境的协同调控作用,开发多机制协同的治疗方案。

4 MDEs 在 OP 治疗临床转化中面临的挑战

尽管 MDEs 在 OP 治疗中展现出巨大潜力,但其临床转化仍面临诸多挑战:①外泌体的提取和纯化过程复杂且成本高昂,现有的分离方法包括差速超速离心、溶剂沉淀、体积排阻色谱、免疫亲和技术、密度梯度分离和微量分离技术等^[48],但是这些方法普遍缺乏可扩展性,且提取方法的有效验证体系尚不完善^[49],限制了规模化生产。②MDEs 本身存在显著异质性(如供体、巨噬细胞极化状态及批次差异等)会影响产物一致性。目前缺乏统一、权威的质量控制标准(如关键标志物表达水平阈值、治疗性 miRNA 的定量范围及生物学活性测定方法),导致难以确保不同批次的治疗效力的一致性。③MDEs 复杂内容物在骨细胞网络中的协同/拮抗机制尚未阐明。体内外模型差异显著,其在骨微环境中的归巢效率、细胞摄取、代谢途径等仍需深入探索。尽管 Huang 等^[36]证实 M2 型 MDEs 的骨靶向性,但系统给药的靶向效率、骨内分布特征及非靶器官脱靶风险仍需优化。④工程化外泌体的长期生物安全性(免疫原性、致瘤性等)需系统评估^[50]。⑤外泌体作为新型治疗产品的分类、评价标准及审批路径仍不明确。因此,未来的研究需要解决

上述挑战,以推动 MDEs 在 OP 治疗中的实际应用。

5 小 结

MDEs 作为骨免疫微环境的核心信使,通过携带 miRNA、蛋白质等生物活性分子,精准调控骨吸收与骨形成的平衡。M1 型 MDEs 在慢性炎症下促进骨吸收、抑制骨形成;M2 型 MDEs 则促进骨形成、抑制骨吸收。MDEs 功能具有高度情境依赖性和可塑性,外部因素能重塑其组成和生物学效应。然而,MDEs 在 OP 治疗中的应用面临外泌体规模化生产、标准化和质量控制等瓶颈,需通过创新分离技术、建立统一质量标准、深化工程化研究及加强临床前评估加以突破。未来应聚焦多组学解析 MDEs 功能分子基础,发展高效靶向装载技术,构建符合良好生产规范的生产质控平台,探索原位诱导有益 MDEs 策略,并强化患者样本转化研究与临床前安全验证,推动 MDEs 从基础研究走向临床应用。

参考文献

- [1] 程悦斌,王宝剑,穆乃旗,等. 2023 年美国医师协会《成人原发性骨质疏松症或低骨量骨折预防的药物治疗临床指南》解读[J]. 中医正骨,2025,37(5): 1-5.
- [2] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2022 年版)[J]. 中国全科医学,2023,26(14):1671-1691.
- [3] ORECCHIONI M, GHOSHEH Y, PRAMOD B A, et al. Macrophage polarization; different gene signatures in M1 (LPS +) vs. classically and M2 (LPS -) vs. alternatively activated macrophages[J]. Front Immunol, 2019, 10:1084.
- [4] CHEN Y N, HU M R, WANG L, et al. Macrophage M1/M2 polarization[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 877:173090.
- [5] SHAN S K, LIN X, LI F X Z, et al. Exosomes and bone disease[J]. Curr Pharm Des, 2019, 25(42):4536-4549.
- [6] GAO M H, GAO W Y, PAPANITRIOU J M, et al. Exosomes—the enigmatic regulators of bone homeostasis[J]. Bone Res, 2018, 6:36.
- [7] SHEU K M, HOFFMANN A. Functional hallmarks of healthy macrophage responses: their regulatory basis and disease relevance[J]. Ann Rev Immunol, 2022, 40:295-321.
- [8] YANG D P, YANG L J, CAI J L, et al. A sweet spot for macrophages: focusing on polarization[J]. Pharmacol Res, 2021, 167:105576.
- [9] LUO M, ZHAO F, CHENG H, et al. Macrophage polarization: an important role in inflammatory diseases[J]. Front Immunol, 2024, 15:1352946.
- [10] ZHAO S J, KONG F Q, JIE J, et al. Macrophage MSR1 promotes BMSC osteogenic differentiation and M2-like polarization by activating PI3K/AKT/GSK3β/β-catenin pathway[J]. Theranostics, 2020, 10(1):17-35.
- [11] ZHAO Q, LIU X R, YU C Y, et al. Macrophages and bone marrow-derived mesenchymal stem cells work in concert to promote fracture healing: a brief review[J]. DNA and cell biology, 2022, 41(3):276-284.
- [12] SHOU J L, LI S Y, SHI W Z, et al. 3WJ RNA nanoparticles-apptamer functionalized exosomes from M2 macrophages target BMSCs to promote the healing of bone fractures[J]. Stem Cells Transl Med, 2023, 12(11):758-774.
- [13] KALLURI R, LEBLEU V S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. Science, 2020, 367(6478): eaau6977.
- [14] KRYLOVA S V, FENG D R. The machinery of exosomes: biogenesis, release, and uptake[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(2):1337.
- [15] YANG X C, YANG J X, LEI P F, et al. LncRNA MALAT1 shuttled by bone marrow-derived mesenchymal stem cells-secreted exosomes alleviates osteoporosis through mediating microRNA-34c/SATB2 axis[J]. Aging, 2019, 11(20):8777-8791.
- [16] ZHANG D, WU Y F, LI Z H, et al. MiR-144-5p, an exosomal miRNA from bone marrow-derived macrophage in type 2 diabetes, impairs bone fracture healing via targeting Smad1[J]. J Nanobiotechnology, 2021, 19(1):226.
- [17] FANG H, CHI X, WANG M, et al. M2 macrophage-derived exosomes promote cell proliferation, migration and EMT of non-small cell lung cancer by secreting miR-155-5p[J]. Mol Cell Biochem, 2025, 480(5):3019-3032.
- [18] WANG Z, ZHANG C J, MENG J Q, et al. A targeted exosome therapeutic confers both cfDNA scavenging and macrophage polarization for ameliorating rheumatoid arthritis[J]. Adv Mater, 2023, 35(48):e2302503.
- [19] CHEN K X, JIAO Y R, LIU L, et al. Communications between bone marrow macrophages and bone cells in bone remodeling[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8:598263.
- [20] YU L, HU M, CUI X, et al. M1 macrophage-derived exosomes aggravate bone loss in postmenopausal osteoporosis via a microRNA-98/DUSP1/JNK axis[J]. Cell Biol Int, 2021, 45(12):2452-2463.
- [21] KANG M Y, HUANG C C, LU Y, et al. Bone regeneration is mediated by macrophage extracellular vesicles[J]. Bone,

- 2020,141:115627.
- [22] QI Y Y, ZHU T T, ZHANG T T, et al. M1 macrophage-derived exosomes transfer miR-222 to induce bone marrow mesenchymal stem cell apoptosis [J]. *Lab Invest*, 2021, 101(10):1318–1326.
- [23] LIU K, LUO X, LIU Z Y, et al. Macrophage-derived exosomes promote bone mesenchymal stem cells towards osteoblastic fate through microRNA-21a-5p [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 9:801432.
- [24] LI J, ZHANG Y J, LV Z Y, et al. The observed difference of macrophage phenotype on different surface roughness of mineralized collagen [J]. *Regen Biomater*, 2020, 7(2):203–211.
- [25] XIA Y, HE X T, XU X Y, et al. Exosomes derived from M0, M1 and M2 macrophages exert distinct influences on the proliferation and differentiation of mesenchymal stem cells [J]. *PeerJ*, 2020, 8:e8970.
- [26] LUO X, MENG C X, ZHANG Y J, et al. MicroRNA-21a-5p-modified macrophage exosomes as natural nanocarriers promote bone regeneration by targeting GATA2 [J]. *Regen Biomater*, 2023, 10:rbad075.
- [27] FAN C Y, WANG W, YU Z L, et al. M1 macrophage-derived exosomes promote intervertebral disc degeneration by enhancing nucleus pulposus cell senescence through LCN2/NF- κ B signaling axis [J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1):301.
- [28] WANG D, LIU Y, DIAO S, et al. Long Non-coding RNAs within macrophage-derived exosomes promote BMSC osteogenesis in a bone fracture rat model [J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18:1063–1083.
- [29] ZHANG B, LI Y L, YU Y, et al. MicroRNA-378 promotes osteogenesis-angiogenesis coupling in BMMSCs for potential bone regeneration [J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2018, 2018:8402390.
- [30] XUE Y, HU S H, CHEN C C, et al. Myokine Irisin promotes osteogenesis by activating BMP/SMAD signaling via α V integrin and regulates bone mass in mice [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(2):572–584.
- [31] GUO Y Z, YIN N N, LI F X, et al. Exosomes secreted from M2-polarized macrophages inhibit osteoclast differentiation via CYLD [J]. *Tissue Cell*, 2025, 93:102645.
- [32] CHEN S, LIU J, ZHU L. M2-like macrophage-derived exosomes inhibit osteoclastogenesis via releasing miR-1227-5p [J]. *Immunobiology*, 2025, 230(1):152861.
- [33] LI Z Y, WANG Y F, LI S L, et al. Exosomes derived from M2 macrophages facilitate osteogenesis and reduce adipogenesis of BMSCs [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12:680328.
- [34] LIU J C, SUN Z Q, YOU Y H, et al. M2 macrophage-derived exosomal miR-486-5p influences the differentiation potential of bone marrow mesenchymal stem cells and osteoporosis [J]. *Ageing (Albany NY)*, 2023, 15(18):9499–9520.
- [35] CUI Y, HONG S B, XIA Y H, et al. Melatonin engineering M2 macrophage-derived exosomes mediate endoplasmic reticulum stress and immune reprogramming for periodontitis therapy [J]. *Adv Sci (Weinheim)*, 2023, 10(27):e2302029.
- [36] HUANG X Y, LAN Y H, SHEN J H, et al. M2 macrophages secrete glutamate-containing extracellular vesicles to alleviate osteoporosis by reshaping osteoclast precursor fate [J]. *Mol Ther*, 2024, 32(4):1158–1177.
- [37] LIU J C, ZHAO Y Y, ZHANG Y, et al. Exosomes derived from macrophages upon Zn ion stimulation promote osteoblast and endothelial cell functions [J]. *J Mater Chem B*, 2021, 9(18):3800–3807.
- [38] ZHU Y, ZHAO S S, CHENG L, et al. Mg²⁺-mediated autophagy-dependent polarization of macrophages mediates the osteogenesis of bone marrow stromal stem cells by interfering with macrophage-derived exosomes containing miR-381 [J]. *J Orthop Res*, 2021, 40(7):1563–1576.
- [39] YANG J J, GONG X Y, LI T, et al. Tantalum particles promote M2 macrophage polarization and regulate local bone metabolism via macrophage-derived exosomes influencing the fates of BMSCs [J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(17):e2303814.
- [40] PU P J, WU S N, ZHANG K J, et al. Mechanical force induces macrophage-derived exosomal UCHL3 promoting bone marrow mesenchymal stem cell osteogenesis by targeting SMAD1 [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1):88.
- [41] JIN S, WEN J, ZHANG Y, et al. M2 macrophage-derived exosome-functionalized topological scaffolds regulate the foreign body response and the coupling of angio/osteoclasto/osteogenesis [J]. *Acta Biomater*, 2024, 177:91–106.
- [42] PENG Y, WU S, LI Y S, et al. Type H blood vessels in bone modeling and remodeling [J]. *Theranostics*, 2020, 10(1):426–436.
- [43] GENG Z, SUN T, YU J, et al. Cinobufagin suppresses lipid peroxidation and inflammation in osteoporotic mice by promoting the delivery of mir-3102-5p by macrophage-derived exosomes [J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19:10497–10512.

- [44] 张程,包丽荣,杨于桃,等. M2 巨噬细胞外泌体对高糖高胰岛素条件下小鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的影响[J]. 四川大学学报(医学版), 2022, 53(1): 63 - 70.
- [45] LIANG Y J, DUAN L, LU J P, et al. Engineering exosomes for targeted drug delivery [J]. *Theranostics*, 2021, 11(7): 3183 - 3195.
- [46] HOU C Y, ZHANG Y J, LV Z Y, et al. Macrophage exosomes modified by miR-365-2-5p promoted osteoblast osteogenic differentiation by targeting OLFML1 [J]. *Regen Biomater*, 2024, 11: rbae018.
- [47] REN J X, YU R C, XUE J Y, et al. How do extracellular vesicles play a key role in the maintenance of bone homeostasis and regeneration? A comprehensive review of literature [J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 17: 5375 - 5389.
- [48] YANG D B, ZHANG W H, ZHANG H Y, et al. Progress, opportunity, and perspective on exosome isolation-efforts for efficient exosome-based theranostics [J]. *Theranostics*, 2020, 10(8): 3684 - 3707.
- [49] PALAKURTHI S S, SHAH B, KAPRE S, et al. A comprehensive review of challenges and advances in exosome-based drug delivery systems [J]. *Nanoscale Adv*, 2024, 6(23): 5803 - 5826.
- [50] LU Y, MAI Z Z, CUI L, et al. Engineering exosomes and bio-material-assisted exosomes as therapeutic carriers for bone regeneration [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 55.
- (收稿日期: 2025-01-07 本文编辑: 时红磊)

(上接第 48 页)

- [82] XU K, ZHANG J, MA W, et al. Home-based Shi' s knee daoyin exercise for knee osteoarthritis: a randomized controlled pilot trial [J]. *J Pain Res*, 2024, 17: 2811 - 2822.
- [83] 曹文聪, 邱幸莹, 刘冰清, 等. 针刺治疗卒中后吞咽困难随机对照试验结局及其测量工具现状分析 [J]. *中国针灸*, 2023, 43(9): 1086 - 1093.
- [84] 秦元, 肖凌勇, 杨欢, 等. 针刺治疗膝骨关节炎随机对照试验结局指标现状分析 [J]. *中国全科医学*, 2024, 27(8): 995 - 1000.
- [85] 董斐, 刘建平. 从“经验”到“证据”: 循证医学促进中医药传承创新发展 [J]. *南京中医药大学学报*, 2021, 37(5): 642 - 647.
- [86] 曹月龙. 骨关节炎临床研究中疗效评价指标的选择与方法学考虑——《膝骨关节炎中医诊疗指南(2020 年版)》解读 [J]. *中医正骨*, 2021, 33(11): 1 - 5.
- [87] 张艳宏, 艾艳珂, 杨金洪, 等. 安慰剂效应及临床试验中针刺安慰效应的设计思路 [J]. *中医杂志*, 2024, 65(9): 904 - 908.
- [88] 何森, 蒋帅, 刘玲玉, 等. 医疗(不良)事件内部报告系统优化及流程再造的应用研究 [J]. *中国医院管理*, 2023, 43(11): 58 - 61.
- [89] 李素丹. 温针灸结合康复训练治疗膝骨关节炎的远期疗效及对患者 VAS 评分的影响 [J]. *中国医药科学*, 2019, 9(24): 52 - 54.
- [90] 潘玥, 庞立佳, 姚云霜, 等. 老年膝骨关节炎患者跌倒发生情况及影响因素分析 [J]. *中华现代护理杂志*, 2019, 25(26): 3417 - 3423.
- [91] SENN S. Misunderstanding publication bias: editors are not blameless after all [J]. *F1000Res*, 2012, 1: 59.
- [92] CHALMERS I, DICKERSIN K. Biased under-reporting of research reflects biased under-submission more than biased editorial rejection [J]. *F1000Res*, 2013, 2: 1.
- (收稿日期: 2025-03-04 本文编辑: 时红磊)