

DOI: 10.13376/j.cblls/2021092

文章编号: 1004-0374(2021)07-0853-08

# 骨外器官来源外泌体对骨骼调控作用的研究进展

吴阳明, 刘承宜, 张玲莉\*

(华南师范大学体育科学学院, 广州 510006)

**摘要:** 外泌体是细胞分泌外囊泡中研究最为广泛的三个主要亚群之一, 在介导细胞间信息交流过程中发挥着至关重要的作用, 其跨器官调控和远距离调控的特点也是外泌体相关研究备受瞩目的原因之一。近年来, 外泌体调节骨稳态以及介导肿瘤细胞骨转移的相关研究逐渐增多, 然而骨外来源外泌体对骨骼细胞的调控作用虽有较多研究, 但对其调控活动网络的梳理尚不清晰。该文通过总结骨外来源外泌体对骨骼的调控作用, 梳理和完善骨外器官和组织分泌的外泌体对骨骼的调控活动网络, 为探究不同来源外泌体改善骨微环境, 抵抗肿瘤细胞骨转移提供理论依据。

**关键词:** 外泌体; 跨器官调控; 骨骼; 内分泌调控

中图分类号: Q44; R336 文献标志码: A

## Advances in the study of skeletal regulation by exosomes of extraosseous organ origin

WU Yang-Ming, LIU Cheng-Yi, ZHANG Ling-Li\*

(School of Physical Education, South China Normal University, Guangdong 510006, China)

**Abstract:** Exosomes are one of the three most widely studied subpopulations of extracellular secretory vesicles, and play a crucial role in mediating intercellular information exchange, and their trans-organ regulation and long-range regulation are one of the reasons why exosome-related studies have attracted much attention. In recent years, studies related to the regulation of bone homeostasis by exosomes and the mediation of bone metastasis by tumor cells have gradually increased. Although there are more studies on the regulation of skeletal cells by exosomes of extracellular origin, the network of their regulatory activities is still unclear. In this article, we summarize the regulatory effects of extraosseous exosomes on bone, and sort out the regulatory activity network of exosomes secreted by extraosseous organs and tissues, so as to provide a theoretical basis for improving bone microenvironment and resisting bone metastasis of tumor cells by different sources of exosomes.

**Key word:** exosome; trans-organ regulation; bone; endocrinal regulation

外泌体是细胞外囊泡的一种, 在血细胞、内皮细胞、免疫细胞、血小板和平滑肌细胞中均可产生和释放, 并已在几乎所有生物体液, 包括血浆、尿液、唾液、腹水、羊水、乳酸、脑脊液和胆汁中检测到。不同器官来源的外泌体经体液运输至全身各个脏器及组织, 参与调控机体的各种生理过程<sup>[1]</sup>。近年来, 外泌体作用于骨稳态已得到广泛研究; 然而, 骨外器官来源外泌体调控骨稳态活动网络及其对骨骼调控的作用在很大程度上仍然未知。本文查阅国内外文献, 详细阐述骨外器官来源的外泌体对骨骼细胞

的内分泌调控作用, 探究不同来源外泌体对骨骼细胞的影响, 为外泌体跨器官治疗骨骼疾病提供理论基础和新的思路。

### 1 外泌体的生物合成与功能

外泌体是一种膜源性的纳米囊泡<sup>[2]</sup>。1981年,

收稿日期: 2021-04-29; 修回日期: 2021-06-13

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81902298);

中国博士后科学基金第14批特别资助项目(2021T140224)

\*通信作者: E-mail: lingliwdc@163.com

“外泌体”一词首次用于 50~1 000 nm 的细胞外囊泡<sup>[3]</sup>；之后，学者发现外泌体可与质膜融合释放其内含物并通过电子显微镜观察到这一现象<sup>[4-5]</sup>；1989年,Johnstone等<sup>[6]</sup>将这种功能性囊泡定义为外泌体。在外泌体的研究初期，由于对其认识不足以及科研条件的限制，外泌体的释放被认为是细胞排出多余蛋白质和核酸的一种方式<sup>[7]</sup>。1996年，首次发现外泌体所携带的物质可在机体免疫功能中起到调控作用<sup>[8]</sup>；之后，再次发现外泌体可介导肿瘤细胞与免疫细胞之间的信息交流功能<sup>[9]</sup>，向人们揭示了外泌体是细胞间信息传递的一个重要方式。此后，探究外泌体功能的研究逐渐增多，对外泌体的生物发生及功能探究成为研究的热点之一。

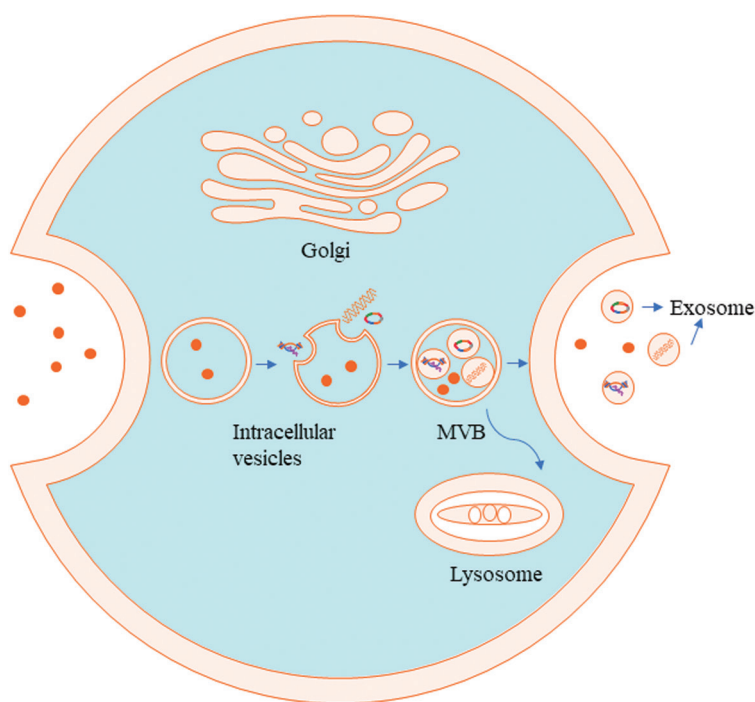
### 1.1 外泌体的释放与摄取

与其他细胞外囊泡的形成过程有所不同，外泌体的形成类似于早期内体的产生。首先，由细胞膜通过内吞作用在胞质内形成胞内囊泡，即早期的多囊体 (multivesicular body, MVB)，并将细胞外液中的物质储存在囊泡中；随着胞内囊泡在胞浆中逐渐成熟，囊泡外膜向内变形，在囊泡内部继续产生腔内小泡，腔内小泡可储存胞质中的物质，形成 MVB；最后，MVB 与细胞膜融合，释放出其中的腔内小泡；在这个过程中，如果 MVB 在胞质内直接与溶酶体

融合，多囊体就会被降解 (图 1)<sup>[10]</sup>。

根据外泌体的形成和分泌过程，外泌体的组成除了细胞骨架蛋白外，还包括质膜和胞质成分，其组成因细胞类型而异，主要包括脂质、蛋白质以及核酸等。其中，脂质是构成外泌体骨架的主要组成部分，包括胆固醇、甘油二酸酯、甘油磷脂、磷脂、鞘脂或糖基神经酰胺 (包括鞘磷脂和神经酰胺) 等<sup>[11]</sup>。外泌体所携带的蛋白质不仅与分泌细胞有关，并可能因细胞所受的生理变化和刺激而不同，包含主要组织相容性复合体、热休克蛋白、Rab 蛋白，以及内体分拣转运复合体等<sup>[12]</sup>。外泌体中携带的核酸包括 RNA 和 DNA，其中 RNA 是外泌体在细胞间发挥信号转导作用的重要载体，主要包括 mRNA、tRNA、miRNA、lncRNA、circRNA 等<sup>[13]</sup>。

外泌体释放后进入体液，其与受体细胞的融合有赖于囊状配体与细胞受体的相互作用。外泌体携带跨膜蛋白、整合素和细胞间黏附分子等，它们可诱导外泌体与目标细胞表面结合<sup>[14]</sup>。在外泌体与受体细胞融合过程中，不仅包括内吞作用，也包含吞噬作用、微吞噬作用；此外，外泌体也可以直接将其膜与目标细胞的质膜融合<sup>[15]</sup>。综上所述，外泌体的摄取机制即外泌体与靶细胞的融合主要取决于外泌体和靶细胞表面的蛋白质或糖蛋白之间的相互作用。



Golgi: 高尔基体; Intracellular vesicles: 细胞内囊泡; MVB: 多囊体; Lysosome: 溶酶体; Exosome: 外泌体

图1 外泌体的形成与释放

## 1.2 外泌体的功能

外泌体的生物组成与其来源关系密切,不同细胞分泌的外泌体所携带的物质因亲本细胞而有所差异,也由于其携带的物质不同,不同来源的外泌体发挥着不同的生物学功能。外泌体所携带的脂质、蛋白质和核酸通过内分泌或旁分泌运输至受体细胞,从而调节受体细胞的生物活性。例如,源自人慢性髓白血病细胞的外泌体所携带的 miR-92a 可显著降低人脐静脉内皮细胞中整合素  $\alpha 5$  的表达,从而增强内皮细胞的迁移和血管形成<sup>[16]</sup>。外泌体也可参与调节细胞表型和组织再生。例如,源自肝干细胞的外泌体可以促进肝细胞再生<sup>[17]</sup>;此外,外泌体还可以通过增强凋亡细胞的吞噬功能而在败血症中发挥有益作用<sup>[18]</sup>。

外泌体参与细胞间信息交换,不仅可以维持正常生理活动中细胞的生物活性,还参与疾病传播中的病理过程。它们可参与肿瘤的发生,营造有利于肿瘤生长的微环境,促进肿瘤细胞的生长和转移,导致肿瘤的进一步恶化<sup>[19]</sup>,还可以诱导间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 分化为癌相关成纤维细胞 (carcinoma-associated fibroblasts, CAFs)<sup>[20]</sup>,促进成纤维细胞增殖,削弱免疫应答,最终导致肿瘤细胞的侵袭及转移。

## 2 骨外器官来源外泌体对BMSCs的调控作用

骨髓间充质干细胞 (bone mesenchymal stem cells, BMSCs) 作为多能干细胞,可分化为成骨细胞、脂肪细胞以及软骨细胞,其成骨和成脂的双向分化特性使其在骨形成中起到关键作用。

### 2.1 通过因子调控BMSCs

外泌体携带的物质多种多样,一些蛋白质、脂质等生物活性物质在信号转导过程中发挥着至关重要的作用。Liu 等<sup>[21]</sup>在 BMSCs 中加入骨髓瘤细胞来源的外泌体发现,其外泌体所携带的 IL-6 通过下调 Runt 相关转录因子 2 (Runt-related transcription factor 2, Runx2)、骨钙素 (osteocalcin, OCN)、Osterix 的表达从而抑制 BMSCs 骨向分化。Dai 等<sup>[22]</sup>研究发现,前列腺癌细胞的外泌体通过丙酮酸激酶同工酶 2 (pyruvate kinase isozyme type M2, PKM2) 上调 BMSCs 中 CXCL12 (趋化因子的一种) 的产生,进而促进肿瘤细胞的骨转移性病变。除了肿瘤细胞外,Wang 等<sup>[23]</sup>发现从树突状细胞中分离得到的外泌体在体外可促进 BMSC 细胞的成骨分化,将外泌体加入 BMSC 细胞中进行成骨诱导,可提高 Runx2

的表达水平以及细胞碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 活性。此外,有研究发现周围神经系统中的神经胶质细胞衍生的外泌体可以促进 BMSCs 的迁移、增殖和分化,并能有效提高钛合金支架在骨修复中的功效<sup>[24]</sup>。

### 2.2 通过miRNA调控BMSCs

MicroRNA (miRNAs) 是一类长 17~24 nt 的非编码小 RNA,通过与靶 mRNA 的 3'-非翻译区 (UTR) 或开放阅读框 (ORF) 结合而介导转录后的基因沉默<sup>[25]</sup>。外泌体携带的 miRNA 在细胞分化、免疫反应以及肿瘤细胞增殖和转移中都发挥着关键作用。

研究发现,肌肉源性的外泌体可通过其所携带的 miRNAs 作用于 BMSCs 从而调节成骨分化过程。Fulzele 等<sup>[26]</sup>发现随着衰老以及氧化应激,miR-34a-5p 在肌肉和源自肌肉的外泌体中表达显著增加,使用慢病毒载体在 C2C12 细胞中过表达 miR-34a,通过在体实验观察到从这些转染细胞中分离得到的外泌体在体内靶向骨骼,诱导 BMSCs 衰老,降低 Sirt1 表达进而抑制成骨分化。不仅肌肉来源的外泌体通过 miRNA 调控 BMSCs, Yang<sup>[27]</sup>等发现人脐带 MSCs 来源的外泌体可通过 miR-1263/Mob1/Hippo 信号通路减少废用性骨质疏松大鼠 BMSCs 的凋亡,有效预防骨质疏松;Weilner 等<sup>[28]</sup>发现衰老的内皮细胞可分泌包含 miR-31 的外泌体,经血液循环进入骨骼作用于 BMSCs,通过抑制 Frizzled-3 的表达而抑制成骨分化。

肿瘤细胞的外泌体中一些特定 miRNA 的含量远高于正常细胞<sup>[29]</sup>,但肿瘤细胞外泌体通过 miRNA 作用于 BMSCs 的研究尚未报道。因此,探究各类肿瘤细胞的外泌体中 miRNA 对 BMSCs 的调控作用,有助于进一步了解肿瘤细胞骨转移的机制,为预防和治疗肿瘤细胞的骨转移提供指导。

### 2.3 通过lncRNA调控BMSCs

外泌体所携带的 lncRNA 主要通过表观遗传修饰、调节转录表达、介导转录后调控和其他特定调控这 4 种方式进行细胞间的信息传递<sup>[30]</sup>。与 miRNA 不同,骨外器官来源外泌体通过 lncRNA 对 BMSCs 调控的相关研究集中在肿瘤细胞的骨转移这一领域。Li 等<sup>[31]</sup>发现,骨髓瘤细胞释放的携带有 lnc RUNX2-AS1 的外泌体可通过旁分泌作用抑制 BMSCs 中 Runx2 的表达,从而抑制 BMSCs 的成骨分化。研究发现,从大肠癌患者血清中分离得到的外泌体所携带的 lncRNA-CRNDE 表达升高,并发现 lncRNA-CRNDE 可能与肿瘤细胞的转移相关<sup>[32]</sup>。



此外,有研究证明 lncRNA-CRNDE 可通过 SIRT1/SOX9 调节 BMSC 软骨分化过程,促进骨关节炎的软骨修复<sup>[33]</sup>。

骨外来源外泌体对骨骼细胞的内分泌调控作用主要通过细胞因子、miRNA、lncRNA 介导,通过携带 circRNA 对骨相关细胞产生调控作用的研究尚未见报道,因此,探究外泌体中 circRNA 介导的对骨骼的调控,可进一步了解外泌体介导的细胞间信息交流的机制。

### 3 骨外器官来源外泌体对成骨细胞的调控作用

骨中有 4%~6% 的细胞是成骨细胞,其可以合成骨骼生长所必需的胶原蛋白、骨质和蛋白质,这对于骨骼的生长和维持至关重要;成骨细胞也是骨重塑过程中的关键细胞,对维持骨稳态起着重要作用<sup>[34]</sup>。

#### 3.1 通过因子调控成骨细胞

Tofino-Vian 等<sup>[35]</sup>研究发现,脂肪来源 MSCs 的外泌体可抵抗骨性关节炎氧化应激诱导的成骨细胞中 IL-6、基质金属蛋白酶表达增加,在骨性关节炎中起到抗氧化应激和抗炎作用,一定程度上延缓骨性关节炎的发展进程。Faict 等<sup>[36]</sup>通过体外细胞实验发现,骨髓瘤细胞外泌体携带的 Dickkopf-1 可通过抑制 Wnt 信号通路,导致 Runx2、Osterix、Colla1 表达减少,从而影响成骨功能。Borel 等<sup>[37]</sup>首次在前列腺癌细胞外泌体中发现磷脂酶 D2 (phospholipase D2, PLD2),并通过进一步研究发现其可刺激 ERK 1/2 磷酸化,通过 MAPK 和 PI3K/Akt 激活 mTOR 信号通路,促进成骨细胞的增殖,同时还可以增加组织非特异性 ALP 活性,提高成骨细胞功能。除了上述因子外,前列腺癌细胞分泌的外泌体中携带的血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 在促进前列腺癌骨转移部位的成骨细胞病变中也可能发挥着关键作用<sup>[38]</sup>。

#### 3.2 通过 miRNA 调控成骨细胞

骨外器官来源外泌体通过 miRNA 调控成骨细胞的研究多集中在前列腺癌晚期的骨转移等相关领域。Hashimoto 等<sup>[39]</sup>通过基因芯片技术发现,前列腺癌细胞分泌的外泌体中 miR-940 表达升高,离体实验证明 miR-940 显著促进 hMSCs 骨向分化;将过表达 miR-940 的癌细胞注射到免疫缺陷小鼠的颅骨和胫骨中发现,过表达 miR-940 的癌细胞可抑制 Arhgap1 和 Fam134a 的基因表达,提高成骨细胞活性,形成带有大量矿化组织的肿瘤,揭示了前列腺癌细

胞诱导成骨细胞型骨转移的可能机制。除了 miR-940, Li 等<sup>[40]</sup>发现 miR-375 也与前列腺癌的骨转移密切相关,并证实 miR-375 在前列腺癌细胞的外泌体中高表达,且前列腺癌细胞衍生的外泌体可优先到达成骨细胞并增加其 miR-375 的水平;又通过 miR-375 转染的成骨细胞发现骨保护素 (osteoclastogenesis inhibitory factor, OPG)、Runx2、骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 的表达水平显著增加,说明其外泌体所携带的 miR-375 可促进成骨。骨外组织器官除了前列腺癌细胞外泌体通过 miRNA 对成骨细胞具有调控作用外,肌肉来源的外泌体也可通过 miRNA 介导对成骨细胞的调控。Xu 等<sup>[41]</sup>发现肌肉来源的外泌体所携带的 miR-27a-3p 可通过靶向抑癌基因 APC 从而激活  $\beta$ -catenin 途径,调节成骨细胞分化。

#### 3.3 通过 lncRNA 调控成骨细胞

前列腺癌的骨转移不仅与癌细胞携带 miRNA 相关,部分 lncRNA 同样在前列腺癌-骨微环境相互作用中扮演至关重要的角色。Sebastian 等<sup>[42]</sup>通过前列腺癌细胞和成骨细胞的体外共培养模型发现,前列腺癌细胞分泌的外泌体可导致成骨细胞中与骨骼代谢和癌症转移相关的许多基因上调,以及 Wnt 抑制剂骨硬化蛋白 (sclerostosis, Sost) 下调;通过进一步实验将前列腺癌细胞与 Sost 基因敲除的成骨细胞和未敲除基因的成骨细胞共培养,发现成骨细胞的 Sost 基因与前列腺癌细胞分泌的 lncRNA MALAT1 的变化有关。

### 4 骨外器官来源外泌体对破骨细胞的调控作用

破骨细胞是终末分化的多核细胞,起源于造血干细胞系的单核细胞,骨吸收被认为主要是由破骨细胞激活介导的,破骨细胞也是唯一能够吸收骨基质的体细胞类型。

#### 4.1 通过因子调控破骨细胞

Zahoor 等<sup>[43]</sup>研究发现,多发性骨髓瘤细胞分泌的外泌体中携带的 IL-32 在体外和体内均可促进破骨细胞分化,但外泌体所携带的 IL-32 的下游受体和信号路的特征尚不清楚。Raimondo 等<sup>[44]</sup>研究表明,骨髓瘤细胞外泌体可通过其所携带的双向调节素 (amphiregulin, AREG) 活化前破骨细胞中表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR),进而促进破骨细胞的分化和增殖。骨外器官通过分泌因子对破骨细胞的调控研究主要集中于骨髓瘤疾病的溶骨性病变等相关领域。

## 4.2 通过非编码RNA调控破骨细胞

破骨细胞较之于成骨细胞,可接受的骨外细胞外泌体来源更为广泛。Song等<sup>[45]</sup>研究发现,血管内皮细胞(endothelial cell, EC)分泌的外泌体可以被骨髓来源的巨噬细胞内化,并通过进一步实验证明外泌体携带的miR-155在其中发挥着关键作用,能够在一定程度上抵抗去卵巢导致的骨质疏松,抑制破骨细胞活性。肌肉源性外泌体所携带的miRNA-214通过靶向同源性磷酸酶-张力蛋白(phosphatase and tensin homolog, PTEN)进而促进破骨细胞活性<sup>[46]</sup>。Xu等<sup>[47]</sup>研究表明,肺腺癌细胞分泌的外泌体中的miR-21可通过靶向程序细胞死亡4基因(programmed cell death 4, PDCD4)来促进破骨细胞生成,增强骨吸收。Yu等<sup>[48]</sup>发现前列腺癌细胞外泌体中的miR-92a-1-5p可降低COL1A1表达,促进破骨细胞分化。

骨修复包括破骨细胞介导的骨吸收,以及通过内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)刺激新血管的形成和成骨细胞活性增强等多个过程。在骨折的恢复过程中,EPCs分泌的外泌体所携带的lncRNA-MALAT1可以直接与miR-124结合,海绵调控miR-124,进而上调与破骨细胞分化相关的MMP9、CTSK、TRAP和CAR2等基因的表达,增强破骨细胞活性和功能<sup>[49]</sup>。

## 5 骨外器官来源外泌体对软骨细胞的调控作用

软骨是滑膜关节的关键组成部分,软骨细胞是软骨中唯一的细胞,并且是唯一产生和维持软骨基质的细胞类型<sup>[50]</sup>。

软骨细胞的功能与关节炎的发生和发展密切相关,骨外来源外泌体对软骨细胞调控的相关研究主要围绕其在关节炎病程中所发挥的作用及效应机制。Liu等<sup>[51]</sup>研究显示,从富血小板血浆中分离得到的外泌体可抵抗由IL-1 $\beta$ 诱导的关节炎所导致的软骨细胞凋亡,促进软骨细胞的增殖和迁移。此外,有研究发现,人间充质干细胞(hMSCs)外泌体携带的lncRNA-KLF3-AS1在体外同样具有抑制IL-1 $\beta$ 诱导的软骨细胞凋亡的作用,并通过进一步体内实验证明外泌体携带的lncRNA-KLF3-AS1促进了关节炎大鼠模型中的软骨修复和软骨细胞增殖<sup>[52]</sup>。除各类间充质干细胞分泌的外泌体,Yang等<sup>[53]</sup>研究发现,血管内皮细胞分泌的外泌体可促进关节炎的发病,通过体内和体外实验表明,源自血管内皮细胞的外泌体通过抑制自噬和p21表达降低软骨细胞抵抗氧化应激的能力,从而增加细胞ROS含量并

诱导软骨细胞凋亡。综合骨外来源外泌体对软骨细胞调控的相关研究可以发现,对软骨细胞的调控作用与关节炎的治疗和改善密切相关,探究不同来源外泌体促进或改善关节炎的发病机制,可进一步为关节炎的诊断和治疗提供新的思路。

## 6 骨外器官来源外泌体对骨细胞的调控作用

骨细胞的数量约占骨骼细胞总量的90%,嵌于成骨细胞分泌的基质中,其大量向外延伸的突触有助于骨细胞与骨表面的细胞、周围其他的骨细胞进行“交流”<sup>[54]</sup>。

当前外泌体与骨骼细胞相关研究主要集中在BMSC、成骨细胞、破骨细胞,骨细胞受骨外器官来源外泌体调控的相关研究尚不多见。Kuang等<sup>[55]</sup>研究发现,人脐带间充质干细胞外泌体可抑制骨细胞凋亡,进一步研究发现外泌体携带的miR-21作用于骨细胞,通过miR-21-PTEN-AKT轴介导抑制BAD和caspase-3等凋亡蛋白,从而减少股骨头坏死导致的骨细胞凋亡。Ren等<sup>[56]</sup>以体外培养的骨细胞样细胞系MLO-Y4为模型,通过缺氧和血清剥夺(H/SD)诱导细胞凋亡发现,脂肪来源间充质干细胞可通过上调Bcl-2/Bax的表达,减少ROS和细胞色素C的产生,并激活caspase-9和caspase-3,进而拮抗缺氧和血清剥夺诱导的骨细胞凋亡。

综合以上研究发现,骨外来源外泌体对骨细胞的调控主要是通过抑制骨细胞凋亡蛋白表达进而实现对骨细胞凋亡的抑制作用,因此,进一步研究骨外器官来源外泌体对骨细胞的调控作用不仅有利于探究机体跨器官调控的作用机制,也有利于探究影响骨细胞凋亡的更多可能机制。

## 7 小结

综上所述,肌肉细胞、内皮细胞、神经细胞、肿瘤细胞等中的骨外来源外泌体,通过携带的各种细胞因子以及miRNA、lncRNA调控骨髓间充质干细胞的分化、成骨细胞的增殖及功能、破骨细胞的活性与功能,以及促进或抑制软骨细胞和骨细胞的凋亡,进而调控骨骼;其中,肿瘤细胞外泌体是引起肿瘤细胞骨转移的重要因素,具体调控作用如表1所示。然而,将外泌体作为治疗手段在临床和实验研究中尚未报道,因此进一步探究外泌体在各种疾病过程中发挥的作用,对各种疾病的预防和临床治疗具有重要意义。此外,运动有助于降低从代谢疾病到癌症的多种疾病的风险,同时对骨量的保持

表1 骨外来源外泌体调控骨相关细胞的主要因子及作用

骨外来源	靶细胞	调控因子	主要作用	参考文献
骨髓瘤细胞	BMSC	IL-6	抑制成骨分化	[21]
前列腺癌细胞	BMSC	PKM2	肿瘤细胞的骨转移	[22]
树突状细胞	BMSC	/	促进成骨分化	[23]
神经胶质细胞	BMSC	/	促进成骨分化	[24]
肌肉细胞	BMSC	miR-34a-5p	抑制成骨分化	[26]
人类脐带间充质干细胞	BMSC	miR-1263	减少BMSC凋亡	[27]
衰老内皮细胞	BMSC	miR-31	抑制成骨分化	[28]
骨髓瘤细胞	BMSC	lncRUNX2-AS1	抑制成骨分化	[31]
大肠癌细胞	BMSC	lncRNA-CRNDE	促进软骨分化	[33]
骨髓瘤细胞	成骨细胞	DKK-1	抑制成骨细胞功能	[36]
前列腺癌细胞	成骨细胞	PLD2	激活成骨细胞	[37]
前列腺癌细胞	成骨细胞	VEGF	诱导肿瘤细胞的骨转移	[38]
前列腺癌细胞	成骨细胞	miR-940	提高成骨细胞功能、诱导肿瘤细胞的骨转移	[39]
前列腺癌细胞	成骨细胞	miR-375	提高成骨细胞功能	[40]
成肌细胞	成骨细胞	miR-27a-3p	提高成骨细胞功能	[41]
前列腺癌细胞	成骨细胞	lncRNA MALAT1	诱导肿瘤细胞的骨转移	[42]
骨髓瘤细胞	破骨细胞	IL-32	促进破骨细胞生成	[43]
骨髓瘤细胞	破骨细胞	AREG	促进破骨细胞生成	[44]
血管内皮细胞	破骨细胞	miR-155	抑制破骨细胞活性	[45]
肌肉细胞	破骨细胞	miRNA-214	促进破骨细胞生成	[46]
肺腺癌细胞	破骨细胞	miR-21	促进破骨细胞生成	[47]
前列腺癌细胞	破骨细胞	miR-92a-1-5p	促进破骨细胞生成	[48]
内皮祖细胞	破骨细胞	lncRNA-MALAT1	增强破骨细胞活性	[49]
富血小板血浆	软骨细胞	/	抑制软骨细胞凋亡、促进软骨细胞增殖与迁移	[51]
人类间充质干细胞	软骨细胞	lncRNA-KLF3-AS1	抑制软骨细胞凋亡	[52]
血管内皮细胞	软骨细胞	/	促进软骨细胞凋亡	[53]
人类脐带间充质干细胞	骨细胞	miR-21	抑制骨细胞凋亡	[55]
脂肪来源间充质干细胞	骨细胞	/	抑制骨细胞凋亡	[56]

与恢复也具有积极影响<sup>[57]</sup>。探究运动与外泌体释放之间的关系，以及运动、外泌体、骨骼三者之间的联系，有助于进一步了解癌症的骨转移机制，以及运动降低癌症风险的可能机制。

### [参 考 文 献]

- [1] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*, 2020, 367: eaau6977
- [2] Wortzel I, Dror S, Kenific CM, et al. Exosome-mediated metastasis: communication from a distance. *Dev Cell*, 2019, 49: 347-60
- [3] Trams EG, Lauter CJ, Salem N Jr, et al. Exfoliation of membrane ecto-enzymes in the form of micro-vesicles. *Biochim Biophys Acta*, 1981, 645: 63-70
- [4] Pan BT, Teng K, Wu C, et al. Electron microscopic evidence for externalization of the transferrin receptor in vesicular form in sheep reticulocytes. *J Cell Biol*, 1985, 101: 942-8
- [5] Harding C, Heuser J, Stahl P. Receptor-mediated endocytosis of transferrin and recycling of the transferrin receptor in rat reticulocytes. *J Cell Biol*, 1983, 97: 329-39
- [6] Johnstone RM, Bianchini A, Teng K. Reticulocyte maturation and exosome release: transferrin receptor containing exosomes shows multiple plasma membrane functions. *Blood*, 1989, 74: 1844-51
- [7] Johnstone RM. The Jeanne Manery-Fisher Memorial Lecture 1991. Maturation of reticulocytes: formation of exosomes as a mechanism for shedding membrane proteins. *Biochem Cell Biol*, 1992, 70: 179-90
- [8] Raposo G, Nijman HW, Stoorvogel W, et al. B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles. *J Exp Med*, 1996, 183: 1161-72
- [9] Wolfers J, Lozier A, Raposo G, et al. Tumor-derived exosomes are a source of shared tumor rejection antigens for CTL cross-priming. *Nat Med*, 2001, 7: 297-303
- [10] Xu R, Rai A, Chen M, et al. Extracellular vesicles in cancer -- implications for future improvements in cancer care. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15: 617-38
- [11] Record M, Carayon K, Poirot M, et al. Exosomes as new



- vesicular lipid transporters involved in cell-cell communication and various pathophysiologicals. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1841: 108-20
- [12] Mathieu M, Martin-Jaular L, Lavieu G, et al. Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication. *Nat Cell Biol*, 2019, 21: 9-17
- [13] Li SP, Lin ZX, Jiang XY, et al. Exosomal cargo-loading and synthetic exosome-mimics as potential therapeutic tools. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39: 542-51
- [14] Christianson HC, Svensson KJ, van Kuppevelt TH, et al. Cancer cell exosomes depend on cell-surface heparan sulfate proteoglycans for their internalization and functional activity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 17380-5
- [15] Mulcahy LA, Pink RC, Carter DR. Routes and mechanisms of extracellular vesicle uptake. *J Extracell Vesicles*, 2014, 3: doi: 10.3402/jev.v3.24641
- [16] Umezū T, Ohyashiki K, Kuroda M, et al. Leukemia cell to endothelial cell communication via exosomal miRNAs. *Oncogene*, 2013, 32: 2747-55
- [17] Herrera MB, Fonsato V, Gatti S, et al. Human liver stem cell-derived microvesicles accelerate hepatic regeneration in hepatectomized rats. *J Cell Mol Med*, 2010, 14: 1605-18
- [18] Miksa M, Wu R, Dong W, et al. Dendritic cell-derived exosomes containing milk fat globule epidermal growth factor-factor VIII attenuate proinflammatory responses in sepsis. *Shock*, 2006, 25: 586-93
- [19] Zhang L, Yu D. Exosomes in cancer development, metastasis, and immunity. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2019, 1871: 455-68
- [20] Cho JA, Park H, Lim EH, et al. Exosomes from breast cancer cells can convert adipose tissue-derived mesenchymal stem cells into myofibroblast-like cells. *Int J Oncol*, 2012, 40: 130-8
- [21] Liu Z, Liu H, Li Y, et al. Multiple myeloma-derived exosomes inhibit osteoblastic differentiation and improve IL-6 secretion of BMSCs from multiple myeloma. *J Investig Med*, 2020, 68: 45-51
- [22] Dai J, Escara-Wilke J, Keller JM, et al. Primary prostate cancer educates bone stroma through exosomal pyruvate kinase M2 to promote bone metastasis. *J Exp Med*, 2019, 216: 2883-99
- [23] Wang Z, Ding L, Zheng XL, et al. DC-derived exosomes induce osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2014, 22: 600-4
- [24] Wu Z, Pu P, Su Z, et al. Schwann cell-derived exosomes promote bone regeneration and repair by enhancing the biological activity of porous Ti6Al4V scaffolds. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 531: 559-65
- [25] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 2004, 116: 281-97
- [26] Fulzele S, Mendhe B, Khayrullin A, et al. Muscle-derived miR-34a increases with age in circulating extracellular vesicles and induces senescence of bone marrow stem cells. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11: 1791-803
- [27] Yang BC, Kuang MJ, Kang JY, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes act via the miR-1263/Mob1/Hippo signaling pathway to prevent apoptosis in disuse osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 524: 883-9
- [28] Weilner S, Schraml E, Wieser M, et al. Secreted microvesicular miR-31 inhibits osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Aging Cell*, 2016, 15: 744-54
- [29] Shao Y, Shen Y, Chen T, et al. The functions and clinical applications of tumor-derived exosomes. *Oncotarget*, 2016, 7: 60736-51
- [30] Peng S, Cao L, He S, et al. An overview of long noncoding RNAs involved in bone regeneration from mesenchymal stem cells. *Stem Cells Int*, 2018, 2018: 8273648
- [31] Li B, Xu H, Han H, et al. Exosome-mediated transfer of lncRUNX2-AS1 from multiple myeloma cells to MSCs contributes to osteogenesis. *Oncogene*, 2018, 37: 5508-19
- [32] Liu T, Zhang X, Gao S, et al. Exosomal long noncoding RNA CRNDE-h as a novel serum-based biomarker for diagnosis and prognosis of colorectal cancer. *Oncotarget*, 2016, 7: 85551-63
- [33] Shi C, Zheng W, Wang J. lncRNA-CRNDE regulates BMSC chondrogenic differentiation and promotes cartilage repair in osteoarthritis through SIRT1/SOX9. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476: 1881-90
- [34] Eriksen EF. Cellular mechanisms of bone remodeling. *Rev Endocr Metab Disord*, 2010, 11: 219-27
- [35] Tofino-Vian M, Guillen MI, Perez Del Caz MD, et al. Extracellular vesicles from adipose-derived mesenchymal stem cells downregulate senescence features in osteoarthritic osteoblasts. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 7197598
- [36] Faict S, Muller J, De Veirman K, et al. Exosomes play a role in multiple myeloma bone disease and tumor development by targeting osteoclasts and osteoblasts. *Blood Cancer J*, 2018, 8: 105
- [37] Borel M, Lollo G, Magne D, et al. Prostate cancer-derived exosomes promote osteoblast differentiation and activity through phospholipase D2. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866: 165919
- [38] Dai J, Kitagawa Y, Zhang J, et al. Vascular endothelial growth factor contributes to the prostate cancer-induced osteoblast differentiation mediated by bone morphogenetic protein. *Cancer Res*, 2004, 64: 994-9
- [39] Hashimoto K, Ochi H, Sunamura S, et al. Cancer-secreted hsa-miR-940 induces an osteoblastic phenotype in the bone metastatic microenvironment via targeting ARHGAP1 and FAM134A. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: 2204-9
- [40] Li SL, An N, Liu B, et al. Exosomes from LNCaP cells promote osteoblast activity through miR-375 transfer. *Oncol Lett*, 2019, 17: 4463-73
- [41] Xu Q, Cui Y, Luan J, et al. Exosomes from C2C12 myoblasts enhance osteogenic differentiation of MC3T3-E1 pre-osteoblasts by delivering miR-27a-3p. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 498: 32-7
- [42] Sebastian A, Hum NR, Hudson BD, et al. Cancer-

- osteoblast interaction reduces Sost expression in osteoblasts and up-regulates lncRNA MALAT1 in prostate cancer. *Microarrays (Basel)*, 2015, 4: 503-19
- [43] Zahoor M, Westhryn M, Aass KR, et al. Hypoxia promotes IL-32 expression in myeloma cells, and high expression is associated with poor survival and bone loss. *Blood Adv*, 2017, 1: 2656-66
- [44] Raimondo S, Saieva L, Vicario E, et al. Multiple myeloma-derived exosomes are enriched of amphiregulin (AREG) and activate the epidermal growth factor pathway in the bone microenvironment leading to osteoclastogenesis. *J Hematol Oncol*, 2019, 12: 2
- [45] Song H, Li X, Zhao Z, et al. Reversal of osteoporotic activity by endothelial cell-secreted bone targeting and biocompatible exosomes. *Nano Lett*, 2019, 19: 3040-8
- [46] Sun Y, Kuek V, Liu Y, et al. MiR-214 is an important regulator of the musculoskeletal metabolism and disease. *J Cell Physiol*, 2018, 234: 231-45
- [47] Xu Z, Liu X, Wang H, et al. Lung adenocarcinoma cell-derived exosomal miR-21 facilitates osteoclastogenesis. *Gene*, 2018, 666: 116-22
- [48] Yu L, Sui B, Fan W, et al. Exosomes derived from osteogenic tumor activate osteoclast differentiation and concurrently inhibit osteogenesis by transferring COL1A1-targeting miRNA-92a-1-5p. *J Extracell Vesicles*, 2021, 10: e12056
- [49] Cui Y, Fu S, Sun D, et al. EPC-derived exosomes promote osteoclastogenesis through lncRNA-MALAT1. *J Cell Mol Med*, 2019, 23: 3843-54
- [50] Tseng CC, Chen YJ, Chang WA, et al. Dual role of chondrocytes in rheumatoid arthritis: the chicken and the egg. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 1071
- [51] Liu X, Wang L, Ma C, et al. Exosomes derived from platelet-rich plasma present a novel potential in alleviating knee osteoarthritis by promoting proliferation and inhibiting apoptosis of chondrocyte via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *J Orthop Surg Res*, 2019, 14: 470
- [52] Liu Y, Zou R, Wang Z, et al. Exosomal KLF3-AS1 from hMSCs promoted cartilage repair and chondrocyte proliferation in osteoarthritis. *Biochem J*, 2018, 475: 3629-38
- [53] Yang RZ, Zheng HL, Xu WN, et al. Vascular endothelial cell-secreted exosomes facilitate osteoarthritis pathogenesis by promoting chondrocyte apoptosis. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13: 4647-62
- [54] Kitaura H, Marahleh A, Ohori F, et al. Osteocyte-related cytokines regulate osteoclast formation and bone resorption. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 5169
- [55] Kuang MJ, Huang Y, Zhao XG, et al. Exosomes derived from Wharton's jelly of human umbilical cord mesenchymal stem cells reduce osteocyte apoptosis in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head in rats via the miR-21-PTEN-AKT signalling pathway. *Int J Biol Sci*, 2019, 15: 1861-71
- [56] Ren L, Song ZJ, Cai QW, et al. Adipose mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate hypoxia/serum deprivation-induced osteocyte apoptosis and osteocyte-mediated osteoclastogenesis *in vitro*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508: 138-44
- [57] Estebanez B, Jimenez-Pavon D, Huang CJ, et al. Effects of exercise on exosome release and cargo in *in vivo* and *ex vivo* models: a systematic review. *J Cell Physiol*, 2021, 236: 3336-53