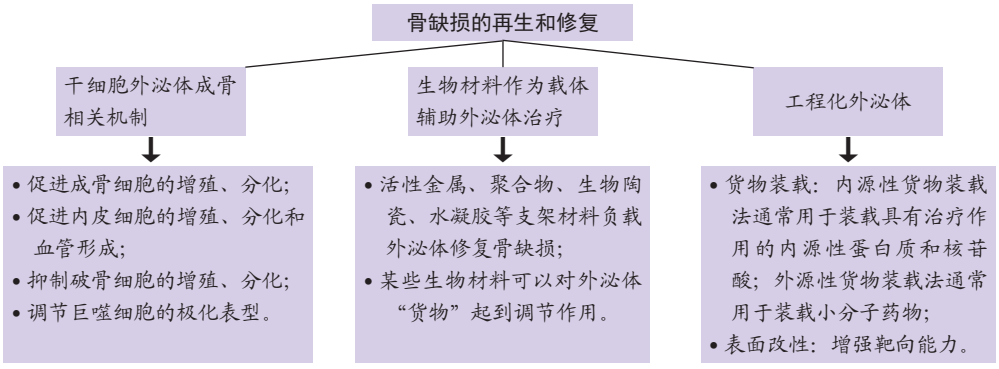
干细胞外泌体和生物材料辅助外泌体修复骨缺损

刘 念[1]，董昕玥[2]，王菘芃[1]，徐英江[1]，张晓明[1]

https://doi.org/10.12307/2025.569
采用日期：2024-12-14
修回日期：2025-01-07
在线日期：2025-01-23
中图分类号：
R459.9；R318.08；R683
文章编号：
2095-4344(2026)01-00175-09
文献标识码：A

文章快速阅读： 干细胞外泌体成骨机制及在骨缺损领域的研究与应用



文题释义：

干细胞外泌体： 间充质干细胞分泌的直径为30–150 nm的细胞外囊泡，其中包含多种蛋白质、脂质和核酸等生物活性物质，在生理和病理环境下具有介导细胞间通讯、促进抗原提呈等功能，在组织再生领域表现出极高的潜力。

生物材料： 是用于与生命系统接触和发生相互作用的，并能对细胞、组织和器官进行诊断治疗、替换修复或诱导再生的一类天然或人工合成的特殊功能材料。在骨缺损修复过程中作为载体的生物材料应具有良好的机械性能、生物相容性、低毒性、低免疫原性等特性，并能负载药物等到达骨缺损处发挥促成骨作用。

摘要

背景： 已有大量研究表明，干细胞外泌体在骨缺损修复过程中发挥着重要作用，既能直接作为载体负载其他小分子或表面修饰，也能与生物材料结合促进骨组织的修复和再生。

目的： 综述不同来源干细胞外泌体的成骨机制及在骨缺损修复中的研究进展。

方法： 以“干细胞，外泌体，骨，生物材料，载体，生物陶瓷，聚合物，金属，水凝胶，工程化外泌体”为中文检索词，检索中国知网，以“stem cell，exosome，bone defect，biomaterial，carrier，bioceramic，ploymer，metal material，hydrogel，engineering exosome”为英文检索词，检索PubMed数据库，依据纳入和排除标准，最终纳入相关文献77篇进行归纳总结。

结果与结论： 不同来源干细胞外泌体可以促进成骨细胞增殖和分化，促进血管生成，并调节破骨细胞活性和巨噬细胞表型进而促进骨形成和骨矿化。另外，从生物材料辅助外泌体和工程化外泌体两个方面阐述了外泌体在骨缺损修复领域取得的诸多成果。然而目前关于干细胞外泌体在骨组织工程中的研究仍然不足，且这些研究大多仅限于小动物模型，而包括人类在内的大型动物骨缺损治疗更加复杂，这也将是外泌体疗法推广过程中的巨大挑战。

关键词： 干细胞外泌体；骨缺损；骨再生；骨修复；成骨；成血管；生物支架；载体

Stem cell exosomes and biomaterial-assisted exosomes in bone defect repair

Liu Nian[1], Dong Xinyue[2], Wang Songpeng[1], Xu Yingjiang[1], Zhang Xiaoming[1]

[1]Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Binzhou 256600, Shandong Province, China; [2]Binzhou People's Hospital, Binzhou 256600, Shandong Province, China

Liu Nian, Master candidate, Physician, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Binzhou 256600, Shandong Province, China

Dong Xinyue, MS, Physician, Binzhou People's Hospital, Binzhou 256600, Shandong Province, China

Liu Nian and Dong Xinyue contributed equally to this article.

Corresponding author: Xu Yingjiang, MD, Associate chief physician, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Binzhou 256600, Shandong Province, China

Co-corresponding author: Zhang Xiaoming, MS, Chief physician, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Binzhou 256600, Shandong Province, China

[1] 滨州医学院附属医院，山东省滨州市 256600；[2] 滨州市人民医院，山东省滨州市 256600

第一作者： 刘念，男，1997 年生，滨州医学院在读硕士，医师，主要从事口腔修复研究。

并列第一作者： 董昕玥，女，1997 年生，2024 年滨州医学院毕业，硕士，医师，主要从事骨组织工程研究。

通讯作者： 徐英江，博士，副主任医师，滨州医学院附属医院，山东省滨州市 256600

并列通讯作者： 张晓明，硕士，主任医师，滨州医学院附属医院，山东省滨州市 256600

https://orcid.org/0009-0002-1274-5213 (刘念)

基金资助： 国家自然科学基金项目 (82200981)，项目负责人：徐英江；山东省自然科学基金项目 (ZR2022QH358)，项目负责人：徐英江；山东省泰山学者项目专项资金 (tsqn202312384)，项目负责人：徐英江

引用本文： 刘念，董昕玥，王菘芃，徐英江，张晓明 . 干细胞外泌体和生物材料辅助外泌体修复骨缺损 [J]. 中国组织工程研究，2026，30(1):175-183.

Abstract

BACKGROUND: A large number of studies have demonstrated that stem cell exosomes play an important role in the repair of bone defects, either directly as carriers for loading other small molecules or surface modifications, or by binding to biomaterials to promote the repair and regeneration of bone tissue.

OBJECTIVE: To summarize the osteogenic mechanisms of stem cell exosomes from different sources and their research progress in bone defect repair.

METHODS: Chinese search terms "stem cell, exosome, bone, biomaterial, carrier, bioceramic, polymer, metal, hydrogel, engineered exosome" were used to search CNKI. English search terms "stem cell, exosome, bone defect, biomaterial, carrier, bioceramic, ploymer, metal material, hydrogel, engineering exosome" were used to search PubMed database. According to the inclusion and exclusion criteria, 77 relevant articles were finally included for summary.

RESULTS AND CONCLUSION: Exosomes from stem cells of different origins can promote osteoblast proliferation and differentiation, promote angiogenesis, and regulate osteoclast activity and macrophage phenotype to promote bone formation and bone mineralization. In addition, many achievements of exosomes in the field of bone defect repair were described from two aspects: biomaterial-assisted exosomes and engineered exosomes. However, the current research on stem cell exosomes in bone tissue engineering is still insufficient, and most of these studies are limited to small animal models, while the treatment of bone defects in large animals, including humans, will be more complex, which will also become a major challenge for the treatment of bone defects. This will also be a great challenge in the dissemination of exosome therapy.

Key words: stem cell exosome; bone defect; bone regeneration; bone repair; osteogenesis; angiogenesis; bioscaffold; carrier

Funding: *National Natural Science Foundation of China, No. 82200981 (to XYJ); Natural Science Foundation of Shandong Province, No. ZR2022QH358 (to XYJ); Shandong Taishan Scholars Program Special Fund, No. tsqn202312384 (to XYJ)*

How to cite this article: *LIU N, DONG XY, WANG SP, XU YJ, ZHANG XM. Stem cell exosomes and biomaterial-assisted exosomes in bone defect repair. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2026;30(1):175-183.*

0 引言 Introduction

由于先天性缺损、严重创伤、肿瘤切除和炎症性疾病等引起的骨缺损一直是临床骨科面临的巨大挑战。传统骨缺损生物治疗方法包括自体骨移植、骨移植替代物和细胞治疗等，其中自体骨移植是修复骨缺损的金标准[1]，但因其来源有限且存在供区并发症等问题，极大限制了临床应用。骨组织工程作为骨缺损修复的有效手段早已受到关注，其涉及到材料科学与细胞生物学领域的融合，已有研究发现一些生物材料例如金属、生物陶瓷、水凝胶等可以作为合适的移植物促进骨再生[2-3]，这些研究证明了负载骨特异性细胞或干细胞的支架具有促进细胞增殖和分化的潜力[4]。然而，基于干细胞的疗法在临床应用中遇到了一些问题，如安全性、免疫反应、伦理审批、高昂的成本和漫长的扩增时间等[5]。

外泌体是由间充质干细胞和其他细胞分泌的直径为 30−150 nm 的细胞外囊泡，在生理和病理环境下作为调节细胞间通讯的递质，可以向受体细胞传递蛋白质、生物活性脂质和遗传成分[1]。外泌体治疗作为一种无细胞疗法，能够避免许多干细胞治疗中的问题，包括不良的增殖、异质性和免疫原性效应等[2]。事实上，基于良好的生物相容性、低免疫原性和低毒性等特点，外泌体特别是干细胞来源外泌体作为治疗骨骼相关疾病的一种有效策略越来越受到关注。有多项研究表明，间充质干细胞来源外泌体通过抑制炎症、诱导血管生成、刺激成骨细胞和软骨细胞增殖、迁移，进而达成修复骨和软骨的目的[3-5]。在动物模型中也已经证明外泌体可以促进骨骼再生，这为外泌体的临床转化奠定了基础[6-10]。

近年来外泌体与生物材料的研究越来越多[11]，但是干细胞外泌体与生物材料的研究仍处于初级阶段。此外，工程化外泌体在骨再生方面也受到了广泛关注[12]。该文章对近年来不同来源干细胞外泌体参与骨修复的研究成果进行归纳总结，并从生物材料辅助外泌体以及工程化外泌体两个方面综述了干细胞外泌体应用于骨缺损修复的研究进展，并分析其在临床的应用潜力及面临的挑战。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 第一作者在 2024 年 9 月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 检索 2013−2024 年发表的相关文献。

1.1.3 检索数据库 中国知网、PubMed 数据库。

1.1.4 检索词 中文检索词为“干细胞，外泌体，骨，生物材料，载体，生物陶瓷，聚合物，金属，水凝胶，工程化外泌体”；英文检索词为“stem cell，exosome，bone defect，biomaterial，carrier，bioceramic，ploymer，metal material，hydrogel，engineering exosome”。

1.1.5 检索文献类型 研究原著，综述，荟萃分析等。

1.1.6 检索策略 见图 **1**。

1.2 入组标准

1.2.1 纳入标准 ①干细胞外泌体研究进展的相关文献；②不同来源干细胞外泌体与促进成骨细胞分化、血管生成，抑制破骨细胞活性、调节巨噬细胞表型等相关文献；③干细胞外泌体与金属、生物陶瓷、水凝胶、聚合物等生物材料结合共同促进骨缺损修复的文献；④工程化外泌体修复骨缺损的文献；⑤优先选择近 3−5 年的文献。

中国知网	PubMed 数据库
#1 干细胞 [标题 / 摘要]	#1 stem cell [Title/Abstract]
#2 外泌体 [标题 / 摘要]	#2 exosome [Title/Abstract]
#3 骨 [标题 / 摘要]	#3 bone [Title/Abstract]
#4 生物材料	#4 biomaterial
#5 载体	#5 carrier
#6 生物陶瓷	#6 bioceramic
#7 聚合物	#7 ploymer
#8 金属	#8 metal
#9 水凝胶	#9 hydrogel
#10 工程化外泌体	#10 engineering exosome
#11 #1 AND #2 AND #3	#11 #1 AND #2 AND #3
#12 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	#12 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
#13 #11 AND #12	#13 #11 AND #12
#14 #3 AND #10	#14 #3 AND #10

图 1 | 中国知网和 PubMed 数据库检索策略

1.2.2 排除标准 ①重复性研究；②标题和摘要与主题不相关或相关性差的文献；③研究设计不合理且数据较少的文献；④重复、陈旧、质量较低的文献。

1.3 质量评估和数据提取

检索中国知网、PubMed 数据库 2013−2024 年相关文献，初步检索出 2 311 篇文献，其中中文 1 675 篇文献，英文 636 篇文献，阅读文献的摘要，排除与研究目的相关性差、内容重复及不相关的文献，精读全文之后，按照纳入标准，最终纳入 77 篇文献。文献筛选流程见图 **2**。

2 结果 Results

2.1 干细胞外泌体及其在骨修复研究中的重要事件

见图 **3**。干细胞外泌体在骨组织工程中的发展历程是一个涉及科学研究和技术进步的动态过程，主要分为 5 个阶

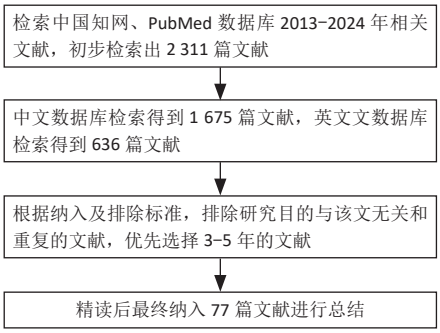


图 2 | 文献筛选流程图

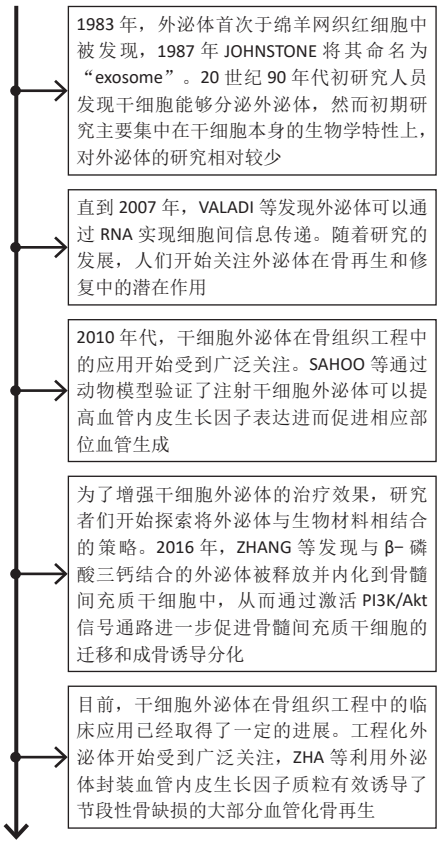


图 3 | 干细胞外泌体及其在骨修复研究中的重要事件

段。①干细胞外泌体的发现与初步研究：1983 年，外泌体首次于绵羊网织红细胞中被发现[13]，1987 年 JOHNSTONE 将其命名为“exosome”[14]。20 世纪 90 年代初研究人员发现干细胞能够分泌外泌体，然而初期研究主要集中在干细胞本身的生物学特性上，对外泌体的研究相对较少。②干细胞外泌体在骨组织工程中的潜在价值开始被发现：直到 2007 年，VALADI 等[15]发现外泌体可以通过 RNA 实现细胞间信息传递。随着研究的发展，人们开始关注外泌体在骨再生和修复中的潜在作用。③干细胞外泌体治疗骨缺损的临床前研究阶段：2010 年，干细胞外泌体在骨组织工程中的应用开始受到广泛关注。研究者们通过动物模型验证了外泌体治疗骨缺损、骨折修复的有效性。SAHOO 等[16]通过动物模型验证了注射干细胞外泌体可以提高血管内皮生长因子的表达进而促进相应部位血管生成。④干细胞外泌体与生物材料的结合阶段：为了增强干细胞外泌体的治疗效果，研究者们开始探索将外泌体与生物材料相结合的策略，这种策略可以提高外泌体在体内的稳定性和靶向性。例如，将外泌体加载到支架中以促进骨组织的再生。2016 年，ZHANG 等[17]发现与 β– 磷酸三钙结合的外泌体被释放并内化到骨髓间充质干细胞中，通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶 / 蛋白激酶 B(phosphoinositide 3 kinase/protein kinase B，PI3K/AKT) 信号通路进一步促进骨髓间充质干细胞的迁移和成骨诱导分化。⑤临床应用与未来展望阶段：目前，干细胞外泌体在骨组织工程中的临床应用已经取得了一定的进展。一些临床试验正在评估外泌体治疗骨缺损的安全性和有效性。近年来工程化外泌体开始受到广泛关注，ZHA 等[18]利用外泌体封装血管内皮生长因子质粒有效诱导了节段性骨缺损的大部分血管化骨再生。

2.2 干细胞源性外泌体在骨修复中的机制

2.2.1 脐带间充质干细胞来源外泌体 Wnt 通路是重要的骨修复相关信号通路，有研究发现脐带间充质干细胞来源外泌体能够促进骨折部位 β-catenin 和 Wnt3a 的表达，并通过增加Ⅰ型胶原、骨桥蛋白和 Runt 相关转录因子 2 的表达来促进成骨细胞分化，这表明脐带间充质干细胞来源外泌体可能通过 Wnt 信号通路参与骨折修复[19]。

ZHANG 等[20]在股骨骨折大鼠模型中发现脐带间充质干细胞来源外泌体明显促进血管生成和骨愈合，在体外实验中也发现其除了促进成骨分化外，还通过增加血管内皮生长因子和缺氧诱导因子 1α 的表达促进血管生成。

LIU 等[21]在骨折模型中比较了低氧和常氧条件下脐带间充质干细胞来源外泌体的作用，缺氧预处理通过激活缺氧诱导因子 1α 促进外泌体 miR-126 的产生，进而促进人脐静脉内皮细胞的血管生成、增殖和迁移[22]。此外，在体外实验中发现 miR-126 能够下调 SPRED1 蛋白的活性，从而激活 Ras/ERK 通路，促进骨折愈合。此后，ZHUANG 等[23]通过体内研究发现缺氧条件下干细胞外泌体促进了人脐静脉内皮细胞的增殖、迁移和血管生成，进而增强了临界大小颅骨缺损模型的骨再生和新血管重建，进一步研究发现缺氧条件下，缺氧诱导因子 1α 可以诱导 miR-210-3p 的过表达，而 miR-210-3p 可以抑制肾上腺素 A3 的表达，从而激活 PI3K/AKT 通路来促进血管生成。

2.2.2 脂肪间充质干细胞来源外泌体 在骨组织工程中，新生组织的血管化程度影响着组织修复的质量。研究发现，脂肪间充质干细胞分泌的外泌体中含有大量血管内皮生长因子 A 等促血管生成因子，可增加新骨组织的血管化程度，促进骨组织修复[24]。在脂肪间充质干细胞来源外泌体中还有许多促进血管形成的 miRNA，其中 miR-196a 可通过增加血管内皮生长因子、表皮生长因子、成纤维细胞生长因子的分泌来促进血管生成，这一过程可能通过 PI3K/AKT 信号通路实现[25]。

除了促进血管生成外，脂肪间充质干细胞来源外泌体也用于促进成骨分化。已有研究报道 miR-140-3p 具有抗炎作用[26]，WANG 等[27]在糖尿病大鼠骨缺损模型中发现脂肪间充质干细胞及骨髓间充质干细胞来源外泌体释放的 miR-140-3p 可以促进成骨相关基因Ⅰ型胶原、Runt 相关转录因子 2、Sp7 和碱性磷酸酶的表达，通过抑制丛蛋白 B1/RhoA 信号通路促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化，plxnb1 可能是 miR-140-3p 调节成骨的下游靶点。

免疫细胞也参与骨代谢，并可受外泌体影响，外泌体通过改变巨噬细胞的极化表型进而促进骨形成和骨矿化，LI 等[28]通过体内外实验均发现脂肪间充质干细胞来源外泌体抑制 M1 巨噬细胞标志物表达并上调 M2 巨噬细胞标志物表达，进一步研究发现这一现象与 miR-451a 在脂肪间充质干细胞来源外泌体中富集并靶向巨噬细胞迁移抑制因子有关，结果表明脂肪间充质干细胞来源外泌体可以通过 miR-451a 有效调节骨免疫代谢并进一步促进骨愈合，这可能为骨修复提供治疗方向。

2.2.3 骨髓间充质干细胞来源外泌体 近年来，骨髓间充质干细胞来源外泌体展现出了非凡的应用前景。ZHANG 等[29]在小鼠股骨不愈合模型中发现骨髓间充质干细

胞来源外泌体促进了骨形成，增加了成骨相关基因和血管生成相关基因的表达。此外，在骨形态发生蛋白 2 抑制剂存在的情况下，小鼠胚胎成骨前体细胞与骨髓间充质干细胞来源外泌体共培养时，Smad 和 Runt 相关转录因子 2 的表达显著降低，结果表明骨髓间充质干细胞来源外泌体可能通过骨形态发生蛋白 2/Smad1/Runt 相关转录因子 2 信号通路激活成骨分化，促进骨折愈合，也可以通过缺氧诱导因子 1α/ 血管内皮生长因子通路促进血管化 [29]。

与上述研究一致，TAKEUCHI 等 [30] 通过体外实验表明骨髓间充质干细胞来源外泌体通过增强细胞中成骨和血管生成基因的表达促进骨再生和血管生成。在体内实验中，骨髓间充质干细胞来源外泌体诱导了更快的骨形成和更多的新生血管形成。

LIANG 等 [31] 也报道了骨髓间充质干细胞来源外泌体通过诱导血管生成来促进骨再生。骨髓间充质干细胞来源外泌体经过低剂量二甲氧基丙基甘氨酸预处理后，能够显著下调 PTEN 基因表达，激活蛋白激酶 B/ 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (protein kinase B/mammalian target of rapamycin，AKT/mTOR) 通路，从而在体外刺激人脐静脉内皮细胞血管生成。

ZHANG 等 [32] 通过体外研究发现过表达 miR-126 的骨髓间充质干细胞来源外泌体通过转移 miR-126 来抑制 PIK3R2 激活，促进人脐静脉内皮细胞的增殖、迁移和血管生成。另外，骨髓间充质干细胞来源外泌体中 miR-126 通过加速血管生成和神经生成，抑制细胞凋亡，促进了脊髓损伤后的功能恢复，该结果也与上述研究一致 [33]。骨髓间充质干细胞分泌富含 miR-935 的外泌体通过靶向信号传导和转录激活因子 1 促进成骨细胞的增殖和分化 [34]。

2.2.4 其他干细胞来源外泌体 CHEN 等 [35] 发现人尿源干细胞外泌体富含促血管生成蛋白 1，促进内皮细胞的增殖、迁移和黏附以及后肢缺血模型小鼠的血管生成。此外，QIAO 等 [36] 研究发现牙髓干细胞来源外泌体在体外可以促进牙周韧带干细胞的增殖、迁移和成骨分化，调节巨噬细胞表型并改善牙周炎的微环境，可能与抑制白细胞介素 6/Janus 激酶 2(Janus kinase 2，JAK2)/ 信号转导和转录活化因子 3(signal transducer and activator of transcription 3，STAT3) 信号通路有关。携带 miR-1260b 的牙龈来源干细胞外泌体通过靶向 Wnt5 介导的核因子 κB 配体受体激活因子通路抑制破骨细胞活性，有助于调节骨吸收 [37]。此外，滑膜间充质干细胞外泌体来源的长链非编码 RNASNHG14 在骨关节炎中具有促进软骨合成和修复的潜在作用 [38]。

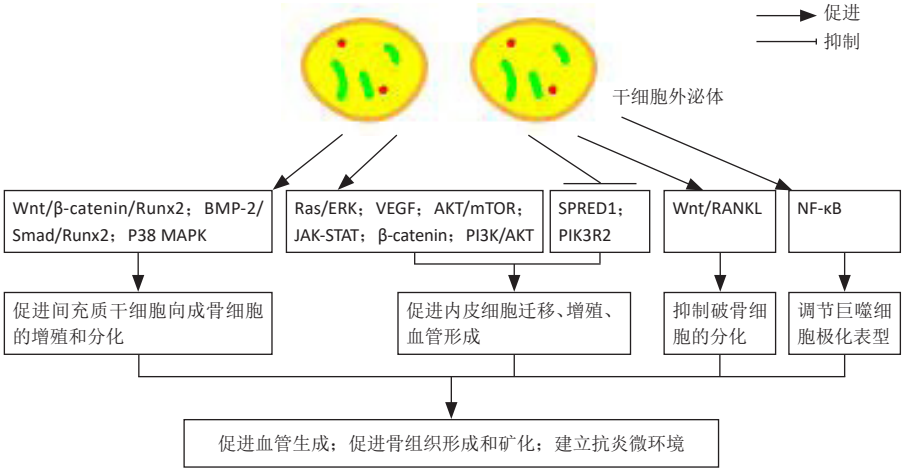
综上所述，外泌体包含多种信号分子，包括蛋白质、脂质和 miRNAs，它们可以影响细胞的活动进而影响骨形成。不同来源干细胞外泌体通过提高相关基因表达可以激活不同信号通路，如 Wnt/β-catenin/Runx2、骨形态发生蛋白 2(bone morphogenetic protein 2，BMP-2)/Smad/Runx2、P38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase，MAPK)、Ras/ 细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases，ERK)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor，VEGF)、AKT/mTOR、JAK-STAT、β-catenin 和 Wnt/ 核因子 κ B 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor-κ B ligand，RANKL)，从而促进组织再生 [22, 39]。外泌体还可通过激活核因子 κB 信号通路等途径改变巨噬细胞的极化表型 [40-41]。这些机制有助于增强间充质干细胞、内皮细胞、破骨细胞和巨噬细胞的细胞特性，促进成骨细胞增殖和分化，增强血管生成，并调节破骨细胞活性和巨噬细胞表型进而促进骨形成和骨矿化，见**图 4**。不同来源干细胞外泌体的成骨相关机制研究见**表 1**。

2.3 干细胞外泌体在骨缺损修复中的研究进展 传统的骨缺损修复研究主要集中于将间充质干细胞嵌入特定的骨骼生物材料中，以促进修复和再生 [42]。然而，由于安全性、伦理、来源组织有限等问题，间充质干细胞的临床应用一直受到限制 [5]。细胞治疗存在体内缺血微环境导致移植细胞生存困难、与内源性细胞竞争氧气和营养等问题，对于较大的骨缺损是一个挑战 [43]。最近，随着无细胞疗法的出现，研究人员发现干细胞外泌体与其来源细胞有类似的再生效果 [44]。此外，外泌体具有免疫豁免特性，因此可安全用于临床。它们的“货物”，包括 miRNA 和蛋白质，受到脂质双分子层的保护，可以通过内吞作用与靶细胞相互作用，因此在临界大小骨缺损中外泌体的输送具有潜在的优势。此外，对于骨质疏松和较大骨缺损，采用直接注射外泌体的方式可能存在效率低下等问题 [45]，因此将外泌体与生物材料支架结合，如生物陶瓷、聚合物、水凝胶和活性金属材料等，以增强多种疾病模型的骨再生能力 (**图 5**)。

2.3.1 生物材料作为载体辅助外泌体进行骨缺损修复

(1) 外泌体与生物陶瓷材料结合：生物陶瓷因优越的机械强度、生物相容性和生物降解性而成为修复大尺寸骨缺损的重要支架材料 [46]。生物陶瓷包括可吸收的 β- 磷酸三钙、具有良好生物活性的玻璃和羟基磷灰石以及不可吸收的氧化锆和氧化铝等。QI 等 [47] 研究表明，与纯支架相比，干细胞来源外泌体可以通过促进 β- 磷酸三钙支架上成骨细胞分化和血管生成来修复临界大小的骨缺损。研究表明，与 β- 磷酸三钙结合的外泌体释放并内化到骨髓间充质干细胞中，从而通过激活 PI3K/Akt 信号通路促进了骨髓间充质干细胞的迁移和成骨诱导分化 [17]。此外，将人牙周韧带干细胞来源外泌体加载到 β- 磷酸三钙支架，促进了牙周炎大鼠牙槽骨的形成 [48]。MORADI 等 [49] 制备了一种聚丙烯酸 / 磷酸三钙纳米颗粒支架，可以负载脐带间充质干细胞外泌体并控制其释放，促进成骨分化。总之，生物陶瓷具有良好的临床潜力，可进一步改进制备策略，以结合外泌体并在体内条件下进行动态释放研究。

(2) 外泌体与聚合物结合：合成聚合物具有可调机械性能，如聚乳酸 - 羟基乙酸共聚物是广泛用于骨再生的生物相容性支架。研究人员将脂肪间充质干细胞来源外泌体固定在带有聚多巴胺涂层的聚乳酸 - 羟基乙酸支架上，结果显示外泌体能在体外持续释放，通过其骨诱导作用增强骨再生，在体内可有效促进颅骨缺损模型小鼠的骨愈合，这与外泌体促进间充质干细胞向骨损伤部位迁移和归巢的能力有关 [50]。人们还探索了共聚物系统如聚乳酸 - 聚乙二醇三嵌段作为外泌体控制释放的递送平台，不断释放人牙髓干细胞衍生外泌体，促进骨髓间充质干细胞的成骨分化，促进矿化和加速骨愈合 [51]。聚乳酸是另一种多功能且可生物降解的支架，广泛用于修复组织缺损。有研究将间充质干细胞来源外泌体与多孔 3D 聚乳酸支架结



图注：Runx2 为 Runt 相关转录因子 2，BMP-2 为骨形态发生蛋白，MAPK 为丝裂原活化蛋白激酶，ERK 为细胞外调节蛋白激酶，VEGF 为血管内皮生长因子，PI3K 为磷脂酰肌醇 3 激酶，AKT 为蛋白激酶 B，mTOR 为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白，JAK 为 Janus 激酶，STAT 为信号传导及转录激活蛋白，SPRED1 为与芽孢相关的 EVH1 结构域蛋白 1，PIK3R2 为磷酸肌醇 3 激酶调节亚基 2，RANKL 为核因子 κB 受体激活因子配体，NF-κB 为核因子 κB。

图 4 ｜干细胞外泌体成骨相关机制图

表 1 ｜不同来源干细胞外泌体的成骨相关机制研究

发表年份	外泌体来源	信号分子	信号通路	相关机制	成骨方式	参考文献
2019	UCMSC	未描述	Wnt	β-catenin 和 Wnt3a 的表达升高，成骨相关基因Ⅰ型胶原、骨桥蛋白和 Runt 相关转录因子 2 的表达升高	促进成骨细胞分化	[19]
2019	UCMSC	未描述	未描述	VEGF、HIF-1α 表达升高	促进成骨细胞分化和血管生成	[20]
2020	UCMSC	miR-126	SPRED1/Ras/ERK	下调 SPRED1 蛋白的活性	促进血管生成	[22]
2022	UCMSC	miR-210-3p	PI3K/AKT	抑制 EFNA3 的表达	促进血管生成	[23]
2019	ADSC	miR-196a	PI3K/AKT	增加 VEGF、EGF、FGF 分泌	促进血管生成	[25]
2022	ADSC	miR-140-3p	抑制丛蛋白 B1/RhoA 信号通路	促进成骨相关基因Ⅰ型胶原、Runt 相关转录因子 2、Sp7 和碱性磷酸酶的表达	促进成骨细胞分化	[27]
2022	ADSC	miR-451a	未描述	抑制 M1 巨噬细胞标志物表达并上调 M2 巨噬细胞标志物表达	调节巨噬细胞的极化表型	[28]
2020	BMSC	未描述	BMP-2/Smad1/Runx2、HIF-1α/VEGF	增加了成骨相关基因 BMP-2、Smad1、Runt 相关转录因子 2 和血管生成相关基因 HIF-1α 和 VEGF 的表达	促进成骨细胞分化和血管生成	[29]
2019	BMSC	未描述	AKT/mTOR	下调 PTEN 基因表达	促进血管生成	[31]
2021	BMSC	miR-126	PI3K/Akt	抑制 PIK3R2 表达	促进血管生成	[32]
2021	BMSC	miR-935	未描述	靶向信号传导和转录激活因子 1	促进成骨细胞的增殖和分化	[34]
2022	BMSC	TSG-6	NF-κB	TSG-6 通过抑制 NF-κB 和 NLRP3 从而改变巨噬细胞极化表型	改变巨噬细胞的极化表型	[40]
2018	hUSC	促血管生成蛋白 1	未描述	促进内皮细胞的增殖、迁移和黏附	促进血管生成	[35]
2023	DPSC	未描述	IL-6/JAK2/STAT3	促进牙周韧带干细胞的增殖、迁移和成骨	促进成骨细胞的增殖和分化，调节巨噬细胞的极化表型	[36]
2021	hGSC	miR-1260b	Wnt/RANKL	靶向 Wnt5 介导的 RANKL 通路抑制破骨细胞活性	抑制破骨细胞活性，调节骨吸收	[37]

表注：①外泌体来源：UCMSC 为脐带间充质干细胞；ADSC 为脂肪间充质干细胞；BMSC 为骨髓间充质干细胞；hUSC 为人尿源干细胞；DPSC 为牙髓干细胞；hGSC 为人牙龈干细胞；②信号分子：TSG-6 为肿瘤坏死因子刺激基因 6；③信号通路：ERK 为细胞外调节蛋白激酶；PI3K 为磷脂酰肌醇 3 激酶；Akt 为蛋白激酶 B；PTEN 为一种抑癌基因；mTOR 为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白；④相关机制：VEGF 为血管内皮生长因子；HIF-1α 为缺氧诱导因子 1α；EFNA3 为肾上腺素 A3；EGF 为表皮生长因子；FGF 为成纤维细胞生长因子；BMP-2 为骨形态发生蛋白 2；NF-κB 为核因子 κB；IL-6 为白细胞介素 6；NLRP3 为 NOD 样受体蛋白 3；RANKL 为破骨细胞分化因子。

合，显著增强了促成骨分化能力[52]。聚合物复合材料的弹性模量与骨相当，但生物活性需要提高，因此关于聚合物支架与外泌体结合的研究仍有巨大的空间。

(3) 外泌体与金属结合：金属因优越的机械性能而成为最古老的骨移植物选择[53]。在金属中，钛及其合金因具有良好的生物相容性、无毒性、细胞迁移和增殖所需的最佳孔隙度、较高的机械强度和耐腐蚀等特性而成为骨组织工程的首选。此外，它们还具有促进骨结合和骨生成的作用[54-55]。人间充质干细胞来源外泌体通过电荷的相互作用加载到 3D 打印的钛合金支架中，外泌体通过上调成骨 miRNA、下调抗成骨 miRNA 以及激活 PI3K/Akt 和 MAPK 信号通路来诱导细胞的成骨分化进而实现骨再生[56]。此外，银也适合用作外泌体负载支架来促进骨再生，已有研究人员将间充质干细胞来源外泌体植入银纳米粒子混合支架诱导骨生成，从而成为能够实现骨再生的一种有前途的无细胞疗法[57]。

(4) 外泌体与水凝胶结合：水凝胶具有生物相容性，是负载外泌体并将其输送到骨缺损部位的首选载体材料。水凝胶具有控制释放能力，可以向目标组织输送生长因子、蛋白质、药物和干细胞等[58]。最近，几种新型水凝胶复合材料作为外泌体载体用于促进骨再生。YANG 等[59]制备了一种可注射的水凝胶，由嵌入交联透明质酸和海藻酸盐的羟基磷灰石组成，作为间充质干细胞来源外泌体的载体，显著促进了成骨细胞分化。在另一项研究中，一种由珊瑚状羟基磷灰石、丝素蛋白 / 乙二醇壳聚糖和双官能化聚乙二醇组成的新型水凝胶复合材料被证明是一种极佳的载体材料[60]，具有良好的自修复性能和力学性能，进一步研究表明含外泌体的水凝胶可以促进大鼠骨缺损愈合。还有研究将牙髓干细胞源性外泌体整合到壳聚糖水凝胶中，用于改善大量炎性巨噬细胞引起的牙周炎，在 miR-1246 的作用下促炎巨噬细胞被转化为抗炎巨噬细胞，有效地加速了牙槽骨的再生[61]。另一个研究方向是提高封装效率，以延长外泌体的输送时间。HUANG 等[62]通过将外泌体负载至光敏水凝胶上，可包裹长达 7 d 而不改变其功能完整性，同时还能在颅骨缺损模型中显著刺激骨再生。在大鼠颅骨缺损模型中，从复合水凝胶支架释放的外泌体可以诱导新骨形成和骨整合[63]。在一项含有黑磷、β–磷酸三钙和外泌体的 3D 打印水凝胶的研究中，β– 磷酸三钙的加入显著提高了水凝胶支架的弹性模量，体外实验也证实双层支架可以分别促进骨髓间充质干细胞成骨

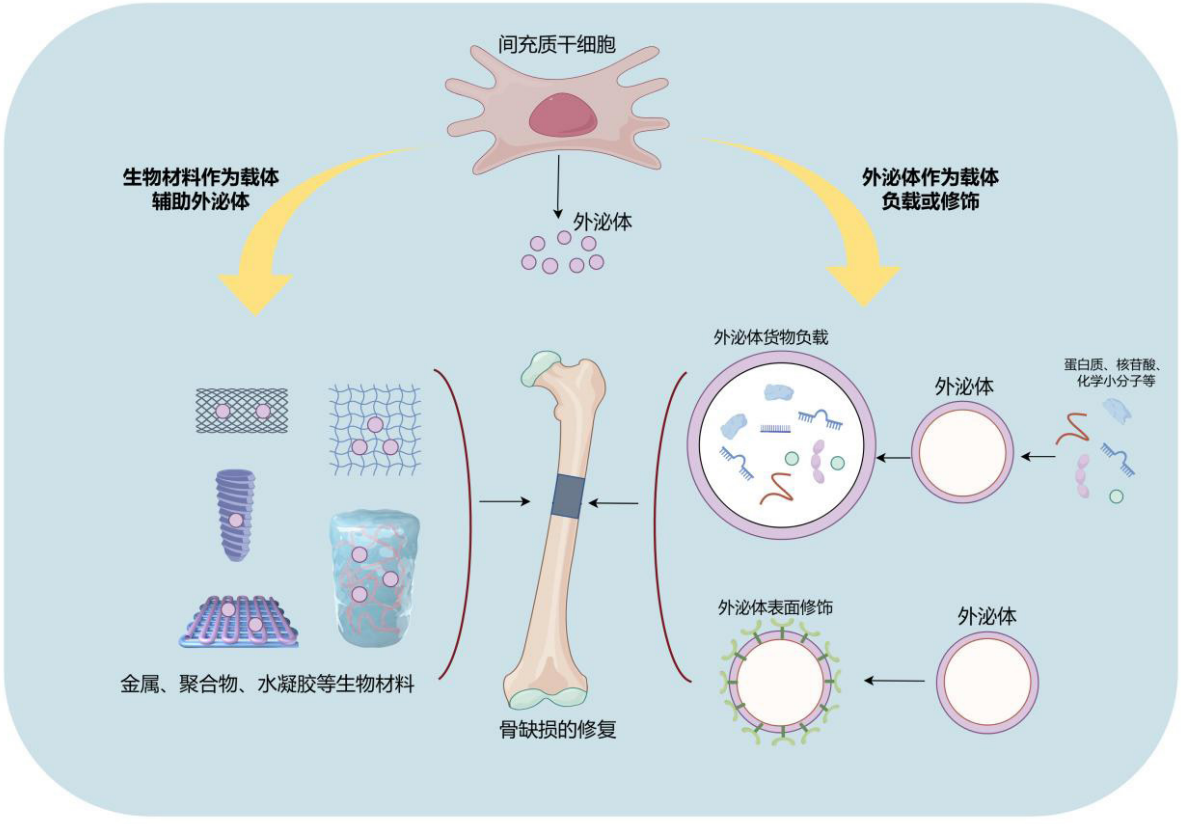


图5 | 生物材料和外泌体分别作为载体修复骨缺损(由Figdraw绘制)

分化和成软骨分化[64]。

(5) 生物材料对外泌体货物的调节作用：研究表明，在生物材料中掺杂某些微量元素可影响间充质干细胞来源外泌体内容物，增强其血管生成潜能。含锂生物活性玻璃陶瓷可促进骨髓间充质干细胞外泌体中 miR-130a 的表达从而增强血管生成能力，并激活 Wnt、Wnt/β-catenin、AKT 和核因子 κB 信号通路[65]。还有研究表明，含锶的生物材料刺激骨髓间充质干细胞外泌体中 miR-146a 的表达进而提高外泌体的促血管生成能力，促进新生血管的形成[66]。关于不同类型的生物材料对外泌体的具体调节作用，目前的研究结论非常有限。

生物材料作为载体辅助外泌体修复骨缺损的相关研究见**表 2**。

2.3.2 工程化外泌体进行骨缺损修复 工程化外泌体可分为两类：外泌体的货物装载和外泌体的表面改性[67]。

将货物载入外泌体可提高外泌体的治疗效果，可分为内源性货物装载法和外源性货物装载法[67]。内源性货物装载法通常用于装载具有治疗作用的内源性蛋白质和核苷酸[67]。过表达 miR-181b 的骨髓间充质干细胞外泌体通过分泌血管内皮生长因子和骨形态发生蛋白 2 来促进 M2 极化并通过激活 PRKCD/AKT 信号通路抑制炎症，从而促进体外成骨和体内成骨[68]。骨形态发生蛋白 2 过表达骨髓间充质干细胞外泌体促进了小鼠股骨缺损模型的骨再生和成骨诱导能力[69]。而外源性货物装载法通常用于装载小分子药物[70]，包括皂素渗透、冻融循环和室温培养等[71]。将骨形态发生蛋白 2 直接载入骨髓间充质干细胞外泌体中可诱导体外和体内成骨再生[72]。此外，在大鼠桡骨缺损模型中，包裹有血管内皮生长因子基因的外泌体显示出极佳的骨再生能力，能够诱导形成大量新骨[18]。

表面修饰可用于增强干细胞外泌体的靶向能力。近年来，越来越多的研究人员考虑到干细胞来源外泌体直接用于骨损伤的治疗会导致大部分外泌体在肝和肺中积累，LUO 等[73]将骨髓间充质干细胞特异性适体与外泌体结合 (BMSCs-Exos-apt)，结果显示 BMSC-Exos-apt 能够促进骨髓间充质干细胞的成骨分化，也能促进 BMSC-Exos-apt 在损伤部位的积累，促进更多的骨形成。C-X-C 基序趋化因子受体 4 被修饰到基因工程 NIH-3T3 细胞来源外泌体表面[74]，然后将该复合物与携带拮抗素 miR-188 的脂质体结合以生成杂化纳米颗粒，杂化纳米颗粒通过特异性聚集在骨髓中并控制释放拮抗素 miR-188 来抑制脂肪生成并促进骨髓间充质干细胞的成骨。工程化外泌体修复骨缺损的相关研究见**表 3**。

3 总结 Conclusions

3.1 既往他人在该领域研究的贡献和存在的问题 近年来，随着干细胞外泌体成骨机制的不断研究探索，人们发现了外泌体在骨再生领域的诸多优势。例如，促进再生效果与细胞疗法相当，这为干细胞外泌体作为组织再生领域中无细胞疗法的重要一环奠定了坚实基础。此外，外泌体具有免疫豁免性，因而在临床应用中涉及的安全和伦理问题将极少[75]。基于这些原因，如何利用外泌体进行骨缺损修复等问题逐渐受到关注。

一方面，已有研究发现外泌体与骨特异性生物材料结合能够显著促进骨缺损修复，外泌体可逐渐从支架中释放出来，并

表 2 | 生物材料作为载体辅助外泌体修复骨缺损的相关研究

发表年份	外泌体来源	生物材料类型	模型	研究结果	参考文献
2016	hiPSC	β-TCP 支架	大鼠临界大小颅骨缺损模型	上调了成骨细胞相关基因的 mRNA 和蛋白表达，促进成骨和血管生成	[47]
2016	hiPSC	β-TCP 支架	大鼠临界大小颅骨缺损模型	激活 PI3K/Akt 信号通路，进一步促进了骨髓间充质干细胞的迁移和成骨分化	[17]
2022	hPDLSC	β-TCP 支架	牙周炎大鼠模型	具有免疫调节潜力，促进成骨分化	[48]
2023	UCMSC	PAA/TCP 纳米颗粒支架	无	负载外泌体并控制其释放	[49]
2018	ADSC	PDA-PLGA 支架	小鼠颅骨缺损模型	促进间充质干细胞迁移和归巢，促进骨愈合	[50]
2020	hDPSC	聚乳酸－聚乙二醇三嵌段支架	小鼠颅骨缺损模型	促进骨髓间充质干细胞的成骨分化	[51]
2022	MSC	PLA 支架	无	调节炎症环境，成骨细胞标志物的表达升高	[52]
2016	MSC	钛合金支架	无胸腺裸鼠	上调成骨 miRNA、激活 PI3K/Akt 和 MAPK 信号通路，诱导间充质干细胞的成骨分化	[56]
2021	BMSC	Ag -PCL 支架	无	具有炎症调节能力，促进骨髓间充质干细胞的成骨分化	[57]
2020	UCMSC	水凝胶	大鼠颅骨缺损模型	促进成骨细胞分化	[59]
2020	UCMSC	水凝胶	大鼠股骨缺损模型	促进成骨细胞、软骨细胞的浸润，促进血管生成	[60]
2020	DPSC	水凝胶	小鼠牙周炎模型	调节巨噬细胞极化表型	[61]
2021	MSC	水凝胶	大鼠颅骨缺损模型	延长外泌体释放时间以促进骨再生	[62]
2022	ADSC	MOF-β-TCP 复合支架	大鼠颅骨缺损模型	具有促成骨、血管生成和抗炎能力	[63]
2023	hUCMSC	BP-β-TCP- 水凝胶复合支架	兔软骨损伤模型	提高了水凝胶支架的弹性模量，有利于骨髓间充质干细胞的成骨分化，促进成骨和成软骨分化	[64]
2019	BMSC	含锂生物陶瓷	大鼠模型	提高外泌体 miR-130a 的表达，进一步增强其促血管生成能力，激活 Wnt、Wnt/β-catenin、AKT 和 NF-κB 信号通路	[65]
2021	BMSC	含锶生物材料	大鼠股骨缺损模型	miR-146a 的表达升高，外泌体的促血管生成能力增强	[66]

表注：hiPSC 为人多能干细胞，hPDLSC 为人牙周韧带干细胞，UCMSC 为脐带间充质干细胞，ADSC 为脂肪间充质干细胞，hDPSC 为人牙髓干细胞，MSC 为间充质干细胞，BMSC 为骨髓间充质干细胞，β-TCP 为 β- 磷酸三钙，PAA 为聚丙烯酸，PDA 为聚多巴胺，PLGA 为聚乳酸－羟基乙酸，PLA 为聚乳酸，PCL 为聚己内酯，MOF 为金属有机框架，BP 为黑磷，PI3K 为磷脂酰肌醇 3 激酶，AKT 为蛋白激酶 B，MAPK 为丝裂原活化蛋白激酶，NF-κB 为核因子 κB。

表 3 | 工程化外泌体修复骨缺损的相关研究

年份	外泌体来源	外泌体应用	模型	研究结果	参考文献
2021	BMSC	过表达 miR-181b	大鼠股骨缺损模型	分泌血管内皮生长因子和骨形态发生蛋白 2 促进 M2 巨噬细胞极化，并通过激活 PRKCD/AKT 信号通路抑制炎症	[68]
2022	BMSC	过表达 BMP2	小鼠股骨缺损模型	骨形态发生蛋白 2 的表达上调与干细胞来源外泌体协同增强骨再生	[69]
2021	ATDC5	负载血管内皮生长因子基因	大鼠桡骨缺损模型	诱导间充质干细胞的成骨分化，控释血管内皮生长因子以促进血管生成	[18]
2019	BMSC	适配体表面修饰	小鼠股骨骨折模型	miR-26a 表达升高，靶向骨骼骨组织进而促进骨再生	[73]
2021	NIH-3T3	CXCR4 表面修饰	小鼠年龄相关性骨质疏松症模型	miR-188 表达降低，抑制脂肪生成并促进骨髓间充质干细胞的成骨分化	[74]

表注：BMSC 为骨髓间充质干细胞，ATDC5 为小鼠胚胎瘤细胞，NIH-3T3 为小鼠胚胎成纤维细胞，BMP2 为骨形态发生蛋白 2，CXCR4 为 C-X-C 基序趋化因子受体 4，PRKCD 为蛋白激酶 C δ，AKT 为蛋白激酶 B。

被靶细胞内化，从而发挥作用[17]。另一方面，近期研究的重点是将外泌体作为载体负载特定药物或在外泌体表面进行修饰从而增强其靶向能力，而外泌体可穿过血脑屏障这一优势也显示出其携带药物的治疗潜力[76]。此外，也有研究将两者结合，在锂离子刺激下，源自骨髓干细胞的外泌体能够调节免疫环境，并以水凝胶为载体控制其持续释放以提高治疗效率和体内应用[77]。然而目前关于外泌体在骨缺损修复的研究大多限于小型动物实验，将其转化为临床应用尚有许多困难需要克服。

3.2 该综述区别于他人他篇的特点 此前，关于干细胞外泌体的文章大多侧重于干细胞外泌体的成骨机制，或者在各个疾病领域的研究进展，而文章在详细阐述了不同来源干细胞外泌体成骨机制的基础上，以生物材料作为载体辅助外泌体以及工程化外泌体两个方面阐述促进骨缺损修复的研究进展。该综述对干细胞外泌体在骨缺损修复中的研究提供了框架及方向，并对其向临床转化提供了参考。

3.3 综述的局限性 自无细胞疗法问世以来，人们对干细胞外泌体的成骨机制及骨缺损修复的研究越来越多，然而目前的研究大多仅限于小动物模型，而包括人类在内的大型动物的骨缺损治疗将更加复杂，这也会成为外泌体疗法推广的挑战。

3.4 综述的重要意义 干细胞外泌体修复骨缺损为解决临界骨缺损带来了新的希望。文章详细阐述不同来源干细胞外泌体的成骨机制、生物材料辅助外泌体及工程化外泌体促成骨作用，给研究者们带来更多启发，为干细胞外泌体的骨再生研究向临床转化提供了确切的理论基础与实践依据。

作者贡献： 刘念进行综述设计，刘念、董昕玥、王菘芃进行资料收集，刘念成文与分析总结，张晓明、徐英江负责审校。

利益冲突： 文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明： 这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名－非商业性使用－相同方式共享 4.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让： 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范： 该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)；文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次文字和图表查重；文章经小同行外审专家双盲审稿，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

[1] SCHMIDT AH. Autologous bone graft: Is it still the gold standard? Injury. 2021;52 Suppl 2: S18-S22.

[2] JURCZAK P, LACH S. Hydrogels as Scaffolds in Bone-Related Tissue Engineering and Regeneration. Macromol Biosci. 2023;23(11): e2300152.

[3] DUTTA S, ROY M. Recent Developments in Engineered Magnesium Scaffolds for Bone Tissue Engineering. ACS Biomater Sci Eng. 2023;9(6):3010-3031.

[4] AUGUSTINE R, GEZEK M, NIKOLOPOULOS VK, et al. Stem Cells in Bone Tissue Engineering: Progress, Promises and Challenges. Stem Cell Rev Rep. 2024;20(7):1692-1731.
[5] ITE K, TOYODA M, AKIYAMA S, et al. Stem cell challenges and opportunities. Prog Mol Biol Transl Sci. 2023;199:379-395.
[6] MONDAL J, PILLARISETTI S, JUNNUTHULA V, et al. Hybrid exosomes, exosome-like nanovesicles and engineered exosomes for therapeutic applications. J Control Release. 2023;353:1127-1149.
[7] WATANABE Y, TSUCHIYA A, TERAI S. The development of mesenchymal stem cell therapy in the present, and the perspective of cell-free therapy in the future. Clin Mol Hepatol. 2021;27(1):70-80.
[8] YANG D, CHEN Z, XU Z, et al. Roles of Stem Cell Exosomes and their MicroRNA Carrier in Bone and Cartilage Regeneration. Curr Stem Cell Res Ther. 2023;18(7):917-925.
[9] HUANG Y, ZHANG X, ZHAN J, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-206 promotes osteoblast proliferation and differentiation in osteoarthritis by reducing Elf3. J Cell Mol Med. 2021;25(16):7734-7745.
[10] HE L, HE T, XING J, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes protect cartilage damage and relieve knee osteoarthritis pain in a rat model of osteoarthritis. Stem Cell Res Ther. 2020;11(1):276.
[11] HAO Z, REN L, ZHANG Z, et al. A multifunctional neuromodulation platform utilizing Schwann cell-derived exosomes orchestrates bone microenvironment via immunomodulation, angiogenesis and osteogenesis. Bioact Mater. 2022;23:206-222.
[12] LU Y, MAI Z, CUI L, et al. Engineering exosomes and biomaterial-assisted exosomes as therapeutic carriers for bone regeneration. Stem Cell Res Ther. 2023;14(1):55.
[13] JEPPESEN DK, ZHANG Q, FRANKLIN JL, et al. Extracellular vesicles and nanoparticles: emerging complexities. Trends Cell Biol. 2023;33(8):667-681.
[14] AGARWAL P, ANEES A, HARSIDDHARAY RK, et al. A Comprehensive Review on Exosome: Recent Progress and Outlook. Pharm Nanotechnol. 2023. doi: 10.2174/2211738511666230523114311.
[15] VALADI H, EKSTRÖM K, BOSSIOS A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. Nat Cell Biol. 2007;9(6):654-659.
[16] SAHOO S, KLYCHKO E, THORNE T, et al. Exosomes from human CD34(+) stem cells mediate their proangiogenic paracrine activity. Circ Res. 2011;109(7):724-728.
[17] ZHANG J, LIU X, LI H, et al. Exosomes/tricalcium phosphate combination scaffolds can enhance bone regeneration by activating the PI3K/Akt signaling pathway. Stem Cell Res Ther. 2016;7(1):136.
[18] ZHA Y, LI Y, LIN T, et al. Progenitor cell-derived exosomes endowed with VEGF plasmids enhance osteogenic induction and vascular remodeling in large segmental bone defects. Theranostics. 2021;11(1):397-409.
[19] ZHOU J, LIU HX, LI SH, et al. Effects of human umbilical cord mesenchymal stem cells-derived exosomes on fracture healing in rats through the Wnt signaling pathway. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019;23(11):4954-4960.
[20] ZHANG Y, HAO Z, WANG P, et al. Exosomes from human umbilical cord mesenchymal stem cells enhance fracture healing through HIF-1α-mediated promotion of angiogenesis in a rat model of stabilized fracture. Cell Prolif. 2019;52(2):e12570.
[21] LIU H, LIU S, QIU X, et al. Donor MSCs release apoptotic bodies to improve myocardial infarction via autophagy regulation in recipient cells. Autophagy. 2020;16(12):2140-2155.
[22] LIU W, LI L, RONG Y, et al. Hypoxic mesenchymal stem cell-derived exosomes promote bone fracture healing by the transfer of miR-126. Acta Biomater. 2020;103:196-212.
[23] ZHUANG Y, CHENG M, LI M, et al. Small extracellular vesicles derived from hypoxic mesenchymal stem cells promote vascularized bone regeneration through the miR-210-3p/EFNA3/PI3K pathway. Acta Biomater. 2022;150:413-426.
[24] ZHAO Z, SUN W, GUO Z, et al. Mechanisms of lncRNA/microRNA interactions in angiogenesis. Life Sci. 2020;254:116900.
[25] JEPPESEN DK, FENIX AM, FRANKLIN JL, et al. Reassessment of Exosome Composition. Cell. 2019;177(2):428-445.e18.
[26] MIN Z, ZHANG R, YAO J, et al. MicroRNAs associated with osteoarthritis differently expressed in bone matrix gelatin (BMG) rat model. Int J Clin Exp Med. 2015;8(1):1009-1017.
[27] WANG N, LIU X, TANG Z, et al. Increased BMSC exosomal miR-140-3p alleviates bone degradation and promotes bone restoration by targeting Plxnb1 in diabetic rats. J Nanobiotechnology. 2022;20(1):97.
[28] LI R, LI D, WANG H, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells regulate M1/M2 macrophage phenotypic polarization to promote bone healing via miR-451a/MIF. Stem Cell Res Ther. 2022;13(1):149.
[29] ZHANG L, JIAO G, REN S, et al. Exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells enhance fracture healing through the promotion of osteogenesis and angiogenesis in a rat model of nonunion. Stem Cell Res Ther. 2020;11(1):38.
[30] TAKEUCHI R, KATAGIRI W, ENDO S, et al. Exosomes from conditioned media of bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote bone regeneration by enhancing angiogenesis. PLoS One. 2019;14(11):e0225472.
[31] LIANG B, LIANG JM, DING JN, et al. Dimethyloxaloylglycine-stimulated human bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes enhance bone regeneration through angiogenesis by targeting the AKT/mTOR pathway. Stem Cell Res Ther. 2019;10(1):335.
[32] ZHANG L, OUYANG P, HE G, et al. Exosomes from microRNA-126 overexpressing mesenchymal stem cells promote angiogenesis by targeting the PIK3R2-mediated PI3K/Akt signalling pathway. J Cell Mol Med. 2021;25(4):2148-2162.
[33] HUANG JH, XU Y, YIN XM, et al. Exosomes Derived from miR-126-modified MSCs Promote Angiogenesis and Neurogenesis and Attenuate Apoptosis after Spinal Cord Injury in Rats. Neuroscience. 2020;424:133-145.
[34] ZHANG Y, CAO X, LI P, et al. microRNA-935-modified bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes enhance osteoblast proliferation and differentiation in osteoporotic rats. Life Sci. 2021;272:119204.
[35] CHEN CY, RAO SS, REN L, et al. Exosomal DMBT1 from human urine-derived stem cells facilitates diabetic wound repair by promoting angiogenesis. Theranostics. 2018;8(6):1607-1623.
[36] QIAO X, TANG J, DOU L, et al. Dental Pulp Stem Cell-Derived Exosomes Regulate Anti-Inflammatory and Osteogenesis in Periodontal Ligament Stem Cells and Promote the Repair of Experimental Periodontitis in Rats. Int J Nanomedicine. 2023;18:4683-4703.
[37] NAKAO Y, FUKUDA T, ZHANG Q, et al. Exosomes from TNF-α-treated human gingiva-derived MSCs enhance M2 macrophage polarization and inhibit periodontal bone loss. Acta Biomater. 2021;122:306-324.
[38] ZHENG D, YANG K, CHEN T, et al. Inhibition of LncRNA SNHG14 protects chondrocyte from injury in osteoarthritis via sponging miR-137. Autoimmunity. 2023;56(1):2270185.
[39] LEE Y, KIM HJ, PARK CK, et al. MicroRNA-124 regulates osteoclast differentiation. Bone. 2013;56(2):383-389.
[40] LI C, LI X, SHI Z, et al. Exosomes from LPS-preconditioned bone marrow MSCs accelerated peripheral nerve regeneration via M2 macrophage polarization: Involvement of TSG-6/NF-κB/NLRP3 signaling pathway. Exp Neurol. 2022;356:114139.
[41] FAN L, GUAN P, XIAO C, et al. Exosome-functionalized polyetheretherketone-based implant with immunomodulatory property for enhancing osseointegration. Bioact Mater. 2021;6(9):2754-2766.

[42] ALTUNDAG Ö, ÖTEYAKA MÖ, ÇELEBI-SALTIK B. Co- and Triaxial Electrospinning for Stem Cell-based Bone Regeneration. Curr Stem Cell Res Ther. 2024;19(6):865-878.
[43] KADRI N, AMU S, IACOBAEUS E, et al. Current perspectives on mesenchymal stromal cell therapy for graft versus host disease. Cell Mol Immunol. 2023;20(6):613-625.
[44] WANG X, THOMSEN P. Mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles and bone regeneration. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2021;128(1):18-36.
[45] RIAU AK, ONG HS, YAM GHF, et al. Sustained Delivery System for Stem Cell-Derived Exosomes. Front Pharmacol. 2019;10:1368.
[46] LIN H, ZHANG L, ZHANG Q, et al. Mechanism and application of 3D-printed degradable bioceramic scaffolds for bone repair. Biomater Sci. 2023;11(21):7034-7050.
[47] 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. Int J Biol Sci. 2016; 12(7):836-849.
[48] LEI F, LI M, LIN T, et al. Treatment of inflammatory bone loss in periodontitis by stem cell-derived exosomes. Acta Biomater. 2022;141:333-343.
[49] MORADI N, KAVIANI S, SOUFIZOMORROD M, et al. Preparation of poly(acrylic acid)/ tricalcium phosphate nanoparticles scaffold: Characterization and releasing UC-MSCs derived exosomes for bone differentiation. Bioimpacts. 2023;13(5):425-438.
[50] LI W, LIU Y, ZHANG P, et al. Tissue-Engineered Bone Immobilized with Human Adipose Stem Cells-Derived Exosomes Promotes Bone Regeneration. ACS Appl Mater Interfaces. 2018;10(6):5240-5254.
[51] SWANSON WB, ZHANG Z, XIU K, et al. Scaffolds with controlled release of pro-mineralization exosomes to promote craniofacial bone healing without cell transplantation. Acta Biomater. 2020;118:215-232.
[52] ZHANG Y, HUO M, WANG Y, et al. A tailored bioactive 3D porous poly(lactic-acid)-exosome scaffold with osteo-immunomodulatory and osteogenic differentiation properties. J Biol Eng. 2022;16(1):22.
[53] ZHAO R, YANG R, COOPER PR, et al. Bone Grafts and Substitutes in Dentistry: A Review of Current Trends and Developments. Molecules. 2021;26(10):3007.
[54] MATEO-SIDRÓN ANTÓN MC, PÉREZ-GONZÁLEZ F, MENIZ-GARCÍA C. Titanium mesh for guided bone regeneration: a systematic review. Br J Oral Maxillofac Surg. 2024;62(5):433-440.
[55] BOSSHARDT DD, CHAPPUIS V, BUSER D. Osseointegration of titanium, titanium alloy and zirconia dental implants: current knowledge and open questions. Periodontol 2000. 2017;73(1):22-40.
[56] NARAYANAN R, HUANG CC, RAVINDRAN S. Hijacking the Cellular Mail: Exosome Mediated Differentiation of Mesenchymal Stem Cells. Stem Cells Int. 2016;2016:3808674.
[57] LU H, ZHANG Y, XIONG S, et al. Modulatory Role of Silver Nanoparticles and Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosome-Modified Barrier Membrane on Macrophages and Osteogenesis. Front Chem. 2021;9:699802.
[58] SHAN BH, WU FG. Hydrogel-Based Growth Factor Delivery Platforms: Strategies and Recent Advances. Adv Mater. 2024;36(5): e2210707.
[59] YANG S, ZHU B, YIN P, et al. Integration of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells-Derived Exosomes with Hydroxyapatite-Embedded Hyaluronic Acid-Alginate Hydrogel for Bone Regeneration. ACS Biomater Sci Eng. 2020;6(3):1590-1602.
[60] WANG L, WANG J, ZHOU X, et al. A New Self-Healing Hydrogel Containing hucMSC-Derived Exosomes Promotes Bone Regeneration. Front Bioeng Biotechnol. 2020;8:564731.
[61] SHEN Z, KUANG S, ZHANG Y, et al. Chitosan hydrogel incorporated with dental pulp stem cell-derived exosomes alleviates periodontitis in mice via a macrophage-dependent mechanism. Bioact Mater. 2020;5(4): 1113-1126.
[62] HUANG CC, KANG M, SHIRAZI S, et al. 3D Encapsulation and tethering of functionally engineered extracellular vesicles to hydrogels. Acta Biomater. 2021;126:199-210.
[63] KANG Y, XU C, MENG L, et al. Exosome-functionalized magnesium-organic framework-based scaffolds with osteogenic, angiogenic and anti-inflammatory properties for accelerated bone regeneration. Bioact Mater. 2022;18:26-41.
[64] SUN T, FENG Z, HE W, et al. Novel 3D-printing bilayer GelMA-based hydrogel containing BP,β-TCP and exosomes for cartilage-bone integrated repair. Biofabrication. 2023;16(1): 015008.
[65] LIU L, LIU Y, FENG C, et al. Lithium-containing biomaterials stimulate bone marrow stromal cell-derived exosomal miR-130a secretion to promote angiogenesis. Biomaterials. 2019; 192:523-536.
[66] LIU L, YU F, LI L, et al. Bone marrow stromal cells stimulated by strontium-substituted calcium silicate ceramics: release of exosomal miR-146a regulates osteogenesis and angiogenesis. Acta Biomater. 2021;119: 444-457.
[67] CHEN S, SUN F, QIAN H, et al. Preconditioning and Engineering Strategies for Improving the Efficacy of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes in Cell-Free Therapy. Stem Cells Int. 2022;2022:1779346.
[68] LIU W, YU M, CHEN F, et al. A novel delivery nanobiotechnology: engineered miR-181b exosomes improved osteointegration by regulating macrophage polarization. J Nanobiotechnology. 2021;19(1):269.
[69] LI F, WU J, LI D, et al. Engineering stem cells to produce exosomes with enhanced bone regeneration effects: an alternative strategy for gene therapy. J Nanobiotechnology. 2022; 20(1):135.
[70] CHENG J, SUN Y, MA Y, et al. Engineering of MSC-Derived Exosomes: A Promising Cell-Free Therapy for Osteoarthritis. Membranes (Basel). 2022;12(8):739.
[71] HANEY MJ, KLYACHKO NL, ZHAO Y, et al. Exosomes as drug delivery vehicles for Parkinson's disease therapy. J Control Release. 2015;207:18-30.
[72] YERNENI SS, ADAMIK J, WEISS LE, et al. Cell trafficking and regulation of osteoblastogenesis by extracellular vesicle associated bone morphogenetic protein 2. J Extracell Vesicles. 2021;10(12):e12155.
[73] LUO ZW, LI FX, LIU YW, et al. Aptamer-functionalized exosomes from bone marrow stromal cells target bone to promote bone regeneration. Nanoscale. 2019;11(43): 20884-20892.
[74] CHEN C, FU L, LUO Y, et al. Engineered Exosome-Functionalized Extracellular Matrix-Mimicking Hydrogel for Promoting Bone Repair in Glucocorticoid-Induced Osteonecrosis of the Femoral Head. ACS Appl Mater Interfaces. 2023;15(24):28891-28906.
[75] LAI P, CHEN X, GUO L, et al. A potent immunomodulatory role of exosomes derived from mesenchymal stromal cells in preventing cGVHD. J Hematol Oncol. 2018;11(1):135.
[76] BANKS WA, SHARMA P, BULLOCK KM, et al. Transport of Extracellular Vesicles across the Blood-Brain Barrier: Brain Pharmacokinetics and Effects of Inflammation. Int J Mol Sci. 2020;21(12):4407.
[77] YANG Z, YANG Y, XU Y, et al. Biomimetic nerve guidance conduit containing engineered exosomes of adipose-derived stem cells promotes peripheral nerve regeneration. Stem Cell Res Ther. 2021;12(1):442.

（责任编辑：马征华，邱杨，张楠）