

间充质干细胞来源外泌体促进肩袖腱—骨界面愈合的研究进展

薄旭升¹, 耿悦¹, 刘雨¹(综述), 田思嫒¹, 门小茜², 董江涛^{1*}(审校)

(1.河北医科大学第三医院关节外科,河北石家庄 050051;2.河北医科大学第三医院超声诊断科,河北石家庄 050051)

[摘要] 腱—骨界面损伤是运动医学中常见的难愈性软组织损伤,如肩袖止点损伤和韧带撕脱等,且术后高再撕裂率常导致功能恢复困难。间充质干细胞来源外泌体作为新型无细胞疗法,通过递送生物活性分子发挥多重作用:调节巨噬细胞极化抑制炎症;激活血管生成信号通路改善血供;调控成骨因子平衡骨代谢;促进成纤维细胞活化和胶原沉积加速纤维化;重建细胞表型梯度恢复生物力学性能。尽管其临床潜力显著,仍面临分离纯化技术复杂、靶向递送效率不足、成分多样性及安全性问题。未来需深入研究机制、优化工艺并推进临床应用,以推动其在再生医学和运动损伤治疗中的转化。

[关键词] 回旋套损伤;间充质干细胞;外泌体

doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.10.016

[中图分类号] R684.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-3205(2025)10-1229-06

肉肩袖撕裂(rotator cuff tear,RCT)是临床常见的肌骨骼系统损伤之一,可导致疼痛、功能障碍、残疾和重大经济负担等。RCT在普通人群中发病率为14%~34%,且随着患者年龄的增长而增加^[1-2]。临床手术肩袖修补是当前最常用的治疗方法。既往大量研究证实RCT修补术后仍伴随高撕裂,尤其是巨大肩袖损伤,其再撕裂率为20%~70%^[3]。而在初次损伤和再撕裂肩袖中,撕裂部位往往集中在肩袖止点处,即肌腱—骨界面(tendon-bone interface,TBI)。为了改善手术预后,并减少术后撕裂发生,目前研究方向主要集中在促进TBI愈合的分子生物学机制上。

1 TBI愈合与外泌体治疗

TBI是肌腱或韧带止于骨骼的地方,介导负荷传递并分散集中应力。与其他组织相比,TBI处的血管非常有限,导致此部位输送的氧气、生长因子和营养物质不足,影响细胞增殖和组织重建^[4-5]。其次在TBI愈合中发生初始炎症反应产生大量巨噬

细胞浸润,成纤维细胞释放细胞外基质形成肉芽肿和大量胶原沉积,使局部区域纤维瘢痕组织生成,进而影响TBI愈合及功能,导致再生不良肌腱的生物力学性能下降,运动功能受损,使用寿命缩短和愈合质量显著降低^[6-7]。同时这些区域在手术修复后通常表现出不稳定性,可严重影响从肌到骨骼的力量传递,并增加失败、延迟愈合和再撕裂的风险^[8]。因此,TBI愈合是RCT中至关重要且极具挑战性的过程之一。

近年来,肩袖损伤的生物学修复已成为一种实用的新型临床治疗方法。基于细胞疗法的快速发展促使研究人员探索各种细胞来源,以有效促进肩袖TBI愈合。间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)是一种干细胞群,具有自我更新和分化为多种细胞类型的能力,包括脂肪细胞、成骨细胞和软骨细胞等^[9]。其使用的是再生医学中组织再生的一种有前途的治疗策略。但MSC移植也存在发生免疫排斥的风险,具有潜在的致癌性,并导致癌症耐药^[10]。因此干细胞疗法进一步发展遇到很大困难。目前干细胞疗法的积极作用不仅限于细胞再生,还可以是由MSC旁分泌作用分泌的大量生物活性分子介导的。干细胞可以分泌细胞因子和细胞外囊泡,可以调节局部环境的分子成分以引发受体细胞的反应,具有抗凋亡、血管生成、抗瘢痕形成、免疫调节和化学引诱功能^[11]。在再生医学中,干细胞的分泌产物,如分泌组和外泌体,已被验证可用于TBI骨骼愈合。

[收稿日期]2024-12-09

[基金项目]国家自然科学基金(82172460;82471596);河北省自然科学基金(H2023206165);“十四五”临床医学创新研究团队支持计划(2022LCTD-B25)

[作者简介]薄旭升(2001—),男,天津武清人,河北医科大学第三医院医师,医学学士,从事关节外科疾病诊治研究。

*通信作者。E-mail:djt@hebm.u.edu.cn

外泌体是直径为 40~150 nm 的具有脂质双层和膜结构的纳米颗粒^[12]。外泌体是起源于晚期内体,其膜向内出芽,在内体区室内形成的腔内囊泡^[13]。含有腔内囊泡的晚期内体,即多泡体,然后转运到细胞的质膜并与细胞质膜融合,以释放晚期内体内容物,即具有多种信息的腔内囊泡到细胞外空间形成外泌体^[14]。外泌体中包含 mRNA、microRNA、蛋白质、信号细胞因子和脂质等多种物质,作为细胞间通讯的信使和各种受体细胞功能的调节因子来参与复杂的生物过程。外泌体通过其内部的多种生物活性分子介导细胞间和细胞外基质的通讯,诱导必要的生长信号和转录变化,进而引起局部环境的表型变化^[15]。外泌体可通过多种生理和病理机制对受体细胞产生影响,包括调节炎症和免疫反应、促进组织修复和帮助药物输送等作用^[16],从而加速损伤组织愈合。因此,外泌体有望成为肩袖 TBI 面损伤的潜在治疗方法。

相比于干细胞疗法,外泌体不仅是天然的信息载体,而且外泌体体积更小,组成结构更简便,易于分离保存;其具有免疫原性低、细胞摄取效率高和出

色的生物相容性,可以确保细胞间通讯并维持体内平衡^[17];由于纳米级体积且具有表面特定分子,外泌体具有到达身体各部位并穿透器官屏障的能力^[18]。大量证据表明,干细胞治疗的积极影响可能是通过 MSC 旁分泌过程释放的细胞外囊泡实现的^[4,11]。此类 MSC 来源外泌体(MSC exosome, MSC-exos)可通过多种生物学特性使得其在肩袖 TBI 愈合中发挥重要作用。然而,由于 MSC-exos 促进肩袖 TBI 愈合的过程高度复杂,目前需进一步探索其具体的作用机制,以便更好地了解 MSC-exos 对未来治疗的可能影响。

2 外泌体通过多种途径来影响 TBI 愈合

导致肩袖 TBI 愈合较差的关键因素有以下几个方面^[9]:①由于 TBI 的结构异质性,多种因素导致难以重建细胞梯度结构;②纤维软骨区缺乏足够的血液供应,难以自我修复和再生;③愈合过程中发生骨质溶解或骨质流失导致骨代谢失衡。MSC-exos 通过多种机制在促进 TBI 愈合过程中发挥显著作用,主要可归结于 5 个方面(图 1)。

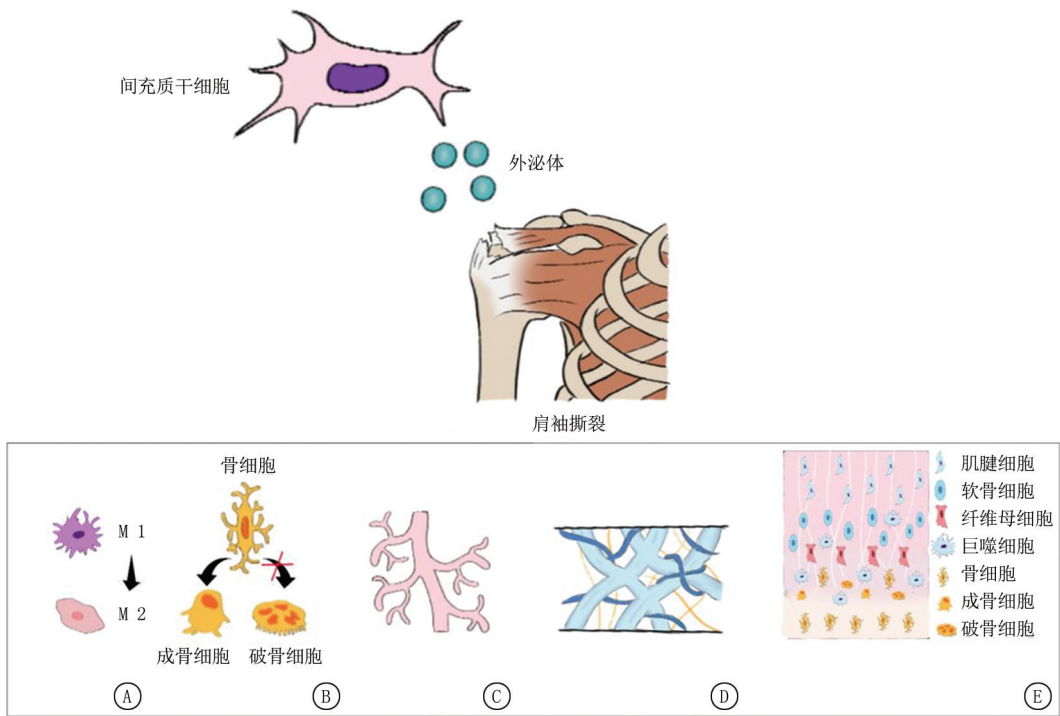


图 1 MSC-exos 治疗 RCTTBI 愈合机制

A.抑制炎症反应,促进 M1 巨噬细胞极化为 M2 巨噬细胞;B.促进成骨细胞增殖分化,抑制破骨细胞生成;C.促进 TBI 周围血管的生成;D.促进 TBI 处纤维化进程;E.促进 TBI 细胞表型梯度重建

2.1 抑制炎症反应,调节巨噬细胞极化 炎症在组织再生中发挥重要作用,过度炎症会导致 TBI 瘢痕组织形成增加,进而导致愈合强度不足^[19]。巨噬细胞是炎症反应的核心参与者。在肩袖修复术后急性

期主要以 M1 型巨噬细胞为主,其释放促炎介质,为炎症浸润提供有利的微环境,而后在 Th2 细胞和刺激因子作用下,M1 巨噬细胞转化为 M2 巨噬细胞,分泌白细胞介素 10、转化生长因子 β 等抗炎因子实

现炎症消退与组织重塑^[20-21]。此外, M1 巨噬细胞的异常聚集可诱导细胞凋亡, 抑制细胞增殖及促纤维化等机制, 导致细胞外基质过度沉积, 最终形成力学性能低下的瘢痕组织进而使 TBI 再生受到抑制。

MSC-exos 可通过重编程巨噬细胞表型改善 TBI 愈合。Huang 等^[22]证实骨髓 MSC 衍生外泌体 (bone MSC-derived exosomes, BMSC-exos) 能够通过阻止 M1 型巨噬细胞的激活来抑制炎症, 降低促炎因子表达水平。Shi 等^[23]进一步研究发现, BMSC-exos 可改善炎症微环境并促进 TBI 的纤维软骨再生, 增加 M2 巨噬细胞极化, 从而增加抗炎因子的表达。Zhang 等^[24]从衰老角度出发, 证实健康肌腱干细胞来源的外泌体通过调控巨噬细胞由促炎 M1 型向抗炎 M2 型极化, 打破衰老细胞与炎症的恶性循环, 从而抑制炎症反应并促进 TBI 愈合。分子机制层面上, 核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路是巨噬细胞中调节巨噬细胞极化的关键转录因子。Li 等^[25]发现, BMSC-exos 中的 miR-23a-3p 通过靶向抑制巨噬细胞中的干扰素调节因子 1 和 NF- κ B 通路来促进 TBI 愈合, 从而增强 M2 巨噬细胞的极化并减少 TBI 的炎症反应。这些发现提示, 深入探索 NF- κ B 信号通路在肩袖 TBI 愈合中的调控作用可能成为肩袖 TBI 治疗的新方向。

2.2 促进 TBI 周围血管生成

促进肩袖 TBI 周围新生血管形成有助于重建肌腱血运及新骨生成, 进而促进 TBI 愈合^[26]。TBI 处血管形成不良将会减少氧气、生长因子和其他愈合所必需的营养物质的输送, 进而影响 TBI 处生物力学性能^[27]。MSC-exos 可以在肩袖修复术后, 通过加速 TBI 愈合附着点区域新生血管生成改善肌腱附着点的血供来有效提高 TBI 愈合质量。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是调节体内新生血管自然形成的关键因子。其在激活、增加血管内皮细胞的数量和促进其运动中起着至关重要的作用, 改善移植肌腱的血液循环, 从而促进 TBI 的愈合。BMSC-exos 可以促进人脐静脉内皮细胞的增殖、迁移和血管生成, 并且激活 VEGF 和 Hippo 信号通路促进血管形成。Azad 等^[28]研究表明, VEGF 受体磷酸化导致肿瘤抑制因子丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶和 Yes 相关蛋白磷酸化降低, Yes 相关蛋白进入细胞核并激活 Hippo 信号通路, 强烈促进血管生成^[29]。此外, Huang 等^[22]进一步研究发现, BMSC-exos 激活 VEGF 和 Hippo 信号通路可能彼此独立, BMSC-exos 激活 Hippo 信号通路并不完全依赖于 VEGF 信号通路, 表明 BMSC-exos 在促进血管

生成方面具有广泛而积极的作用。然而, 尽管早期新血管生成对于肩袖术后 TBI 愈合至关重要, 但过多的血管瘢痕形成可能会削弱肩袖止点结构强度, 增加再撕裂的风险^[30]。因而深入探究 VEGF/Hippo 通路激活途径及其交互作用机制将为精准调控血管生成—瘢痕形成的动态平衡提供理论依据。

2.3 影响骨代谢因子表达, 促进成骨, 抑制骨质溶解

骨代谢的动态平衡由骨形成与骨溶解的精密调控所维持。TBI 损伤发生后, 成骨细胞活性抑制与破骨细胞异常活化所导致的骨代谢失衡可导致骨溶解, 显著降低 TBI 的刚度和生物力学强度, 限制肩袖 TBI 愈合过程^[31]。因此, 靶向成骨分化并抑制骨溶解在 TBI 愈合中具有重要意义。

骨形成是一个高度可调节的过程, 涉及 MSC 向成骨细胞的分化重塑。Runt 相关转录因子 2 (runt-related transcription factor 2, RUNX2) 和转录因子 Osterix 蛋白 (Osx) 是转录调控的关键枢纽, 通过激活成骨相关基因表达驱动骨基质沉积^[32]。研究表明, MSC-exos 可以通过上调 RUNX2 和 Osx 的表达来影响成骨细胞增殖、迁移和分化。例如, Zhang 等^[33]证实, BMSC-exos 通过激活 BMP-2/Smad1/RUNX2 信号通路, 显著增强骨不连续骨折模型的成骨作用。Fu 等^[34]进一步研究发现, 外泌体可协同调控 RUNX2、软骨标志物 [性别决定区 Y 框蛋白 9 基因 (SRY-related HMG-box 9, SOX-9)] 和肌腱发生基因的表达, 从而调节成骨、软骨生成和肌腱生成。此外 Qiu 等^[35]研究证实, miR-150-3p、Runx2 和 Osterix 表达降低, 会抑制成骨细胞增殖, 并促进骨质疏松症中成骨细胞的凋亡。

在抑制骨溶解方面, 破骨细胞异常活化导致的异位骨化与界面力学性能下降是 TBI 修复失败的关键因素。Feng 等^[36]研究证实, Scx 过表达 BMSC-exos 通过 miR-6924-5p 靶向成骨细胞融合跨膜刺激蛋白 (osteoclast stimulatory transmembrane protein, OCSTAMP) 和 CXC 基序趋化因子配体 12 (C-X-C motif chemokine ligand 12, CXCL12) 等破骨调节因子, 同时下调抗酒石酸酸性磷酸酶 (acid phosphatase 5, ACP5)、降钙素受体 (calcitonin receptor, CALCR)、活化 T 细胞核因子 1 (nuclear factor of activated T cells 1, NFATc1) 和整合素 β 3 (integrin subunit beta 3, ITGB3) 等破骨标志物表达, 显著抑制骨溶解并提升界面生物力学强度。这些研究表明, 基于外泌体的成骨—破骨双向调控策略, 可为肩袖 TBI 愈合提新型治疗靶点。

2.4 促进 TBI 愈合部位纤维化进程 TBI 愈合是一个极其复杂的生物学过程。在肩袖 TBI 损伤后,机体通过启动纤维生成机制形成临时性纤维支架,这对维持结构完整性和启动再生修复具有关键意义^[37]。外泌体除了改变细胞表型及功能外可以通过多条通路来促进胶原纤维和纤维软骨的表达,同时抑制肌腱和周围组织的黏附,从而促进肌腱和 TBI 愈合^[38]。当肩袖损伤后成纤维细胞被激活增殖, I 型胶原蛋白(type I collagen, COL I)和 III 型胶原蛋白(type III collagen, COL III)在肩袖 TBI 愈合的不同阶段发挥不同的作用,早期以 COL III 生成为主,进而形成瘢痕组织对损伤部位起到支撑填充作用,随时间推移瘢痕组织进行重塑, COL I 表达增加并逐步取代 III 型胶原发挥与正常组织相似的更佳生物学功能^[39]。在分子调控层面上, BMSC-exos 携带的 miR-144-3p 和 miR-23b-3p 可通过靶向抑制抑癌基因(phosphatase and tensin homolog, PTEN)基因, 激活磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)信号通路,显著增强成纤维细胞迁移能力及胶原合成活性,为外泌体调控纤维生成提供了直接证据^[40]。

与此同时,干细胞来源特异性可显著影响外泌体的促修复效应。与传统骨髓 MSC 相比,肌腱干/祖细胞(tendon stem/progenitor cells, TSPC)表现出更优异的增殖和纤维化生成能力,可能更适合 TBI 损伤^[41]。He 等^[41]研究进一步揭示, TSPC 外泌体主要通过调节 miR-21a-5p 介导的程序性细胞死亡(programmed cell death, PDCD)/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mechanistic target of rapamycin, mTOR)信号通路来上调体外关键纤维化因子的表达(如 Col I、Col III 和 α -平滑肌肌动蛋白)等来促进肩袖 TBI 部位骨髓 MSC 纤维化分化,同时调节 M1 巨噬细胞极化来协同发挥促进肩袖 TBI 愈合作用。

外泌体介导的纤维生成存在双重作用:适度激活可促进功能性修复,而过度刺激则导致病理性纤维增生,临床表现为肌腱粘连与瘢痕过度形成。这种效应可能与外泌体的亚群异质性、浓度、作用时间和非编码 RNA 类型等有关,如何精准调控其促纤维化/抗纤维化平衡,将成为优化 TBI 愈合策略的关键科学问题。

2.5 促进部分细胞因子的表达进而促进 TBI 细胞梯度重建 肩袖 TBI 部位可分为四层结构, I 肌腱;由平行排列的胶原纤维束构成,传递肌收缩应力

层; II 未钙纤维软骨层:作为力学缓冲带,实现从柔性肌腱到刚性骨的渐进过渡; III 钙化纤维软骨层:富含羟基磷灰石晶体,增强界面矿化强度; IV 骨层通过骨重塑动态维持界面稳定性。各层细胞之间沿界面呈连续梯度分布,相邻区域间无明确边界。且伴随细胞外基质(extracellular matrix, ECM)中矿化成分递增,形成天然的应力分散体系以优化力学承载能力。这一细胞表型梯度特定的细胞内分子机制、细胞外因子、免疫信号和神经血管因子共同编排^[42],探究如何精准重建细胞表型梯对未来恢复肩袖 TBI 功能具有指导意义。

MSC-exos 可促进部分细胞因子表达,如肌腱特异性转录因子(scleraxis, Scx)、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)、Sma/Mad 相关蛋白(Sma- and Mad-related protein, Smad)和 SOX-9 等^[43],来调节祖细胞的分化并促进 TBI 细胞表型梯度的建立^[42]。外泌体还可促进 ECM 成分的表达,Zhang 等^[44]研究证实, BMSCs-exos 可促进成骨干细胞的 ECM 重塑、成骨分化、血管生成等,从而促进 RCT 中的 TBI 细胞梯度重建,加速 TBI 愈合进程。此外, Hedgehog 信号通路也在 TBI 细胞梯度的重建中也起重要作用^[42], Luzzi 等^[45]研究发现,通过激活 Hedgehog 信号通路可以促进矿化纤维软骨的产生并改善生物力学特性,进而增强肩袖修复后的 TBI 愈合。但目前 MSC-exos 是否直接调控 Hedgehog 通路仍待阐明,此方向或为优化梯度化再生策略的突破口。

3 目前挑战与未来展望

近年来, MSC-exos 促进肩袖 TBI 愈合的研究逐渐成为热点话题,其可作为缓释与靶向递送剂来满足 TBI 愈合过程中的复杂需要。虽然近年来应用外泌体疗法得到了广泛的应用和发展,但相关的临床应用仍面临以下关键挑战:①安全性争议:干细胞移植治疗具有潜在致癌性和免疫排斥反应等安全性问题,其衍生外泌体是否会导致相同作用目前还缺少相应研究,未来应开展更多临床试验加快验证其安全性和有效性,证明其临床可行性;②制备技术瓶颈:外泌体的分离和纯化方法需要改进,如成本高、工艺复杂、低产率和易破坏性等因素限制了其大范围临床应用;③靶向递送缺陷:天然外泌体的归巢效率有限,需结合工程化修饰以便更好解决基于干细胞疗法遇到的问题;④标准化缺失:外泌体通过 MSC 直接分泌或旁分泌的来源途径可能影响治疗效果,这一点需要更多实验进行验证;⑤作用机制不

明:外泌体中成分复杂且多样,其负载的 miRNA、蛋白质与脂质等物质在 TBI 愈合中的功能权重仍需深入研究。

综上所述,MSC-exos 通过调控炎症反应、促进血管生成及重建细胞表型梯度等多靶点作用,已成为肩袖 TBI 修复的研究热点。然而,MSC-exos 相关研究仍面临诸多挑战,未来研究可聚焦于外泌体关键活性成分鉴定、智能控释系统开发及跨学科联合治疗策略等,从而为此疗法在再生医学和运动健康中的应用提供有价值的信息。

[参考文献]

- [1] Bedi A, Bishop J, Keener J, et al. Rotator cuff tears[J]. *Nat Rev Dis Primer*, 2024, 10(1): 8.
- [2] Hooper N, Marathe A, Jain NB, et al. Cell-based therapies for rotator cuff injuries: An updated review of the literature[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(6): 3139.
- [3] Ding Z, Cai Y, Sun H, et al. Janus hydrogel microrobots with bioactive ions for the regeneration of tendon-bone interface [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 2189.
- [4] Zou J, Yang W, Cui W, et al. Therapeutic potential and mechanisms of mesenchymal stem cell-derived exosomes as bioactive materials in tendon-bone healing [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 14.
- [5] Wu B, Zhang T, Chen H, et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cell preconditioned by low-intensity pulsed ultrasound stimulation promote bone-tendon interface fibrocartilage regeneration and ameliorate rotator cuff fatty infiltration[J]. *J Orthop Translat*, 2024, 48: 89-106.
- [6] Chen K, Liu Z, Zhou X, et al. Hierarchy reproduction: Multiphasic strategies for tendon/ligament-bone junction repair[J]. *Biomater Res*, 2025, 29: 0132.
- [7] Wang H, He K, Cheng CK. The structure, biology, and mechanical function of tendon/ligament-bone interfaces[J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2024, 30(5): 545-558.
- [8] Zhong S, Lan Y, Liu J, et al. Advances focusing on the application of decellularization methods in tendon-bone healing[J]. *J Adv Res*, 2025, 67: 361-372.
- [9] Xu Y, Zhang WX, Wang LN, et al. Stem cell therapies in tendon-bone healing[J]. *World J Stem Cells*, 2021, 13(7): 753-775.
- [10] Lu V, Tennyson M, Zhang J, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in tendon and ligament repair-A systematic review of in vivo studies[J]. *Cells*, 2021, 10(10): 2553.
- [11] Zhang X, Han Z, Han K, et al. Loading mesenchymal stem cell-derived exosomes into a traditionally designed rotator cuff patch: A potential strategy to enhance the repair of chronic rotator cuff tear associated with degenerative changes[J]. *Am J Sports Med*, 2022, 50(8): 2234-2246.
- [12] Jeppesen DK, Fenix AM, Franklin JL, et al. Reassessment of exosome composition[J]. *Cell*, 2019, 177(2): 428-445. e18.
- [13] Zhang Y, Liu Y, Liu H, et al. Exosomes: Biogenesis, biologic function and clinical potential[J]. *Cell Biosci*, 2019, 9: 19.
- [14] Latifkar A, Hur YH, Sanchez JC, et al. New insights into extracellular vesicle biogenesis and function[J]. *J Cell Sci*, 2019, 132(13): jcs222406.
- [15] Fang WH, Agrawal DK, Thankam FG. Smart Exosomes: A smart approach for tendon regeneration[J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2022, 28(3): 613-625.
- [16] Van De Wakker SI, Meijers FM, Sluijter JPG, et al. Extracellular vesicle heterogeneity and its impact for regenerative medicine applications[J]. *Pharmacol Rev*, 2023, 75(5): 1043-1061.
- [17] Huang J, Xu Y, Wang Y, et al. Advances in the study of exosomes as drug delivery systems for bone-related diseases [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(1): 220.
- [18] Malekpour K, Hazrati A, Zahar M, et al. The potential use of mesenchymal stem cells and their derived exosomes for orthopedic diseases treatment[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2022, 18(3): 933-951.
- [19] Geng R, Lin Y, Ji M, et al. MFG-E8 promotes tendon-bone healing by regulating macrophage efferocytosis and M2 polarization after anterior cruciate ligament reconstruction [J]. *J Orthop Translat*, 2022, 34: 11-21.
- [20] Chen Z, Jin M, He H, et al. Mesenchymal stem cells and macrophages and their interactions in tendon-bone healing[J]. *J Orthop Translat*, 2023, 39: 63-73.
- [21] Chen B, Zhao X, Xu M, et al. Inflammation-responsive functional core-shell micro-hydrogels promote rotator cuff tendon-to-bone healing by recruiting MSCs and immunomodulating macrophages in rats[J]. *Adv Healthc Mater*, 2025, 14(2): e2404091.
- [22] Huang Y, He B, Wang L, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes promote rotator cuff tendon-bone healing by promoting angiogenesis and regulating M1 macrophages in rats[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 496.
- [23] Shi Y, Kang X, Wang Y, et al. Exosomes derived from bone marrow stromal cells (BMSCs) enhance tendon-bone healing by regulating macrophage polarization[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e923328.
- [24] Zhang X, Song W, Liu Y, et al. Healthy tendon stem cell-derived exosomes promote tendon-to-bone healing of aged chronic rotator cuff tears by breaking the positive-feedback cross-talk between senescent tendon stem cells and macrophages through the modulation of macrophage polarization[J]. *Small*, 2024, 20(31): e2311033.
- [25] Li Z, Li Q, Tong K, et al. BMSC-derived exosomes promote tendon-bone healing after anterior cruciate ligament reconstruction by regulating M1/M2 macrophage polarization in rats[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 295.
- [26] Rautiainen S, Laaksonen T, Koivuniemi R. Angiogenic effects and crosstalk of adipose-derived mesenchymal stem/stromal

- cells and their extracellular vesicles with endothelial cells[J]. *Int J Mol Sci*,2021,22(19):10890.
- [27] Zhao X,Zhou Y,Li J, et al. Opportunities and challenges of hydrogel microspheres for tendon-bone healing after anterior cruciate ligament reconstruction[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*,2022,110(2):289-301.
- [28] Azad T,Janse Van Rensburg H,Lightbody E, et al. A LATS biosensor screen identifies VEGFR as a regulator of the Hippo pathway in angiogenesis [J]. *Nat Commun*, 2018, 9 (1):1061.
- [29] Wang X, Valls AF, Schermann G, et al. YAP/TAZ orchestrate VEGF signaling during developmental angiogenesis[J]. *Dev Cell*,2017,42(5):462-478. e7.
- [30] Fernandez-Guarino M,Bacci S,Perez Gonzalez LA, et al. The role of physical therapies in wound healing and assisted scarring[J]. *Int J Mol Sci*,2023,24(8):7487.
- [31] Salhotra A, Shah HN, Levi B, et al. Mechanisms of bone development and repair[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*,2020,21 (11):696-711.
- [32] Mohammadzadeh M, Zarei M, Abbasi H, et al. Promoting osteogenesis and bone regeneration employing icariin-loaded nanoplatfoms[J]. *J Biol Eng*,2024,18(1):29.
- [33] 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[J]. *Stem Cell Res Ther*.2020,11(1):38.
- [34] Fu G,Lu L,Pan Z, et al. Adipose-derived stem cell exosomes facilitate rotator cuff repair by mediating tendon-derived stem cells[J]. *Regen Med*,2021,16(4):359-372.
- [35] Qiu M,Zhai S,Fu Q, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomal microRNA-150-3p promotes osteoblast proliferation and differentiation in osteoporosis[J]. *Hum Gene Ther*,2021,32(13/14):717-729.
- [36] Feng W,Jin Q,Ming-Yu Y, et al. MiR-6924-5p-rich exosomes derived from genetically modified scleraxis-overexpressing PDGFR α (+) BMMSCs as novel nanotherapeutics for treating osteolysis during tendon-bone healing and improving healing strength[J]. *Biomaterials*,2021,279:121242.
- [37] Luo W, Wang Y, Han Q, et al. Advanced strategies for constructing interfacial tissues of bone and tendon/ligament [J]. *J Tissue Eng*,2022,13:20417314221144714.
- [38] Hu J, Chen Y, Huang Y, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes suppress dermal fibroblasts-myofibroblasts transition via inhibiting the TGF- β 1/Smad 2/3 signaling pathway[J]. *Exp Mol Pathol*,2020, 115:104468.
- [39] Schibler U. Oxidation of CLOCK boosts circadian rhythms [J]. *Nat Cell Biol*.2019,21(12):1464-1465.
- [40] Li FQ,Chen WB,Luo ZW, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNAs target PI3K/Akt signaling pathway to promote the activation of fibroblasts[J]. *World J Stem Cells*,2023,15(4):248-267.
- [41] He Y,Lu S, Chen W, et al. Exosomes derived from tendon stem/progenitor cells enhance tendon-bone interface healing after rotator cuff repair in a rat model [J]. *Bioact Mater*, 2024,40:484-502.
- [42] Dang GP, Qin W, Wan QQ, et al. Regulation and reconstruction of cell phenotype gradients along the tendon-bone interface[J]. *Adv Funct Mater*,2023,33(2):2210275.
- [43] Ren Y,Zhang S, Wang Y, et al. Effects of purified exosome product on rotator cuff tendon-bone healing in vitro and in vivo[J]. *Biomaterials*,2021,276:121019.
- [44] Zhang J, Cai Z, Feng F, et al. Age-different BMSCs-derived exosomes accelerate tendon-bone interface healing in rotator cuff tears model[J]. *Gene*,2024,895:148002.
- [45] Luzzi AJ, Ferrer X, Fang F, et al. Hedgehog activation for enhanced rotator cuff tendon-to-bone healing[J]. *Am J Sports Med*,2023,51(14):3825-3834.

(本文编辑:赵丽洁)