

• 骨科专栏 •

外泌体在促进腱-骨损伤愈合中应用的研究进展

王 锋,毛宇翔(综述),李靖龙*,赵 昱(审校)

(云南省第一人民医院骨科,云南昆明 650032)

[摘要] 肌腱与骨骼的固有差异导致腱-骨损伤在自然愈合过程中难以实现理想的生物力学和组织结构恢复。外泌体作为一种新型生物学介质,在腱-骨损伤愈合方面展现出了巨大的潜力。本文简述了外泌体在腱-骨损伤愈合中的最新国内外研究进展和作用机制,并对该领域的研发提出新的展望,以为为腱-骨损伤相关疾病的基础研究及临床治疗方案提供一定的参考和借鉴。

[关键词] 外泌体;前交叉韧带损伤;腱-骨愈合

doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.02.005

[中图分类号] R686.74

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-3205(2025)02-0154-05

腱-骨损伤(tendon-bone interface, TBI)在运动系统疾病中很常见,尤其是前交叉韧带和肩袖损伤,常导致患者功能障碍和生活质量下降。由于肌腱缺乏血管,血供差,再生能力较弱,损伤后难以恢复原有结构和功能,常见瘢痕组织代替^[1]。近年来研究发现,外泌体在 TBI 的愈合过程中起着关键作用,可通过促进细胞行为、调节炎症反应和血管新生等机制加速腱-骨愈合进程^[2-3]。然而,外泌体的临床应用仍面临着提取效率、稳定性保持、生物分布和安全有效性评估等诸多挑战^[4]。本综述总结了外泌体在 TBI 愈合中的应用以及目前所面临的挑战,为未来研究方向提供新的思路和策略。

1 TBI 愈合概述

腱-骨界面,即肌腱或韧带插入骨骼之处,也称为腱止结构^[5]。腱-骨界面结构复杂,由骨、钙化的纤维软骨、未钙化的纤维软骨、肌腱四层组织构成^[6]。这四层组织在结构上是连续的,存在明显的梯度变化,可以有效地传递并分散应力,使肌和骨骼之间力学载荷高效传递,对骨骼肌的功能和关节运动至关重要^[7]。TBI 愈合过程可划分为 4 个阶段:炎症阶段、增殖阶段、重塑阶段和成熟阶段^[8-10]。首先,在炎症阶段,巨噬细胞作为最早参与 TBI 愈

合细胞之一,通过吞噬坏死组织并促进成纤维细胞的浸润和Ⅲ型胶原纤维的沉积,导致在移植物与骨管之间形成纤维血管化的瘢痕组织。其次,在增殖阶段,巨噬细胞通过释放细胞因子,招募并激活肌腱的成纤维细胞,进而促进细胞外基质的合成,以及成骨细胞和软骨细胞的增殖与分化。接下来,在重塑阶段,这些愈合细胞合成并沉积一个新的细胞外基质,骨向内生长到移植物中,逐渐形成新的骨、纤维软骨和夏贝纤维,从而在肌腱移植物和骨之间建立胶原纤维的连续性。最后,在成熟阶段,腱-骨界面处的细胞性和血管性逐渐减少,胶原纤维在成熟期大多相互平行,标志着腱-骨界面的机械强度逐步恢复。然而,肌腱与骨骼的固有差异导致 TBI 在自然愈合过程中往往难以实现理想的生物力学和结构恢复。其原因可归纳为以下 3 个方面^[11-12]:①由于 TBI 的结构异质性,天然纤维软骨再生缓慢且不完全,导致紊乱的瘢痕组织的形成。②纤维软骨区缺乏足够的血液供应,使得自我修复和再生困难。③在愈合过程中发生骨质溶解流失。这些因素均可能导致愈合质量不佳,增加再次损伤的风险,且常常伴随着疼痛和功能障碍,影响患者的生活质量。

2 外泌体概述

外泌体源自细胞膜向内出芽所形成的胞内小体,在细胞内经过早期胞内小体、多囊复合体、定向组装、迁移等过程,与细胞膜融合后以胞吐方式排出细胞,属于细胞外囊泡的一种。外泌体直径为 30~150 nm,密度在 1.1~1.2 kg/L 之间,存在于各种细胞类型和细胞外液中^[13]。外泌体可由多种细胞类型分泌,通过循环系统传播至全身,并利用其表面膜

[收稿日期]2024-02-28

[基金项目]云南省科技厅科技计划项目(202301AY070001-214);昆明理工大学医学联合专项(KUST-KH2022054J)

[作者简介]王锋(1997-),男,安徽全椒人,云南省第一人民医院医师,医学硕士,从事运动医学研究。

* 通信作者。E-mail:lijinglong1211@163.com

上的特异性蛋白和富含的生物活性分子来实现对靶细胞的选择性识别,最终与受体细胞膜直接融合或通过内吞作用将其货物转移到受体细胞内,完成对靶细胞的调控。由于膜结构的特殊性,外泌体可以保护其内部成分免受外界酶的降解,使得 RNA、DNA、蛋白质等生物分子能够稳定存在,通过与靶细胞的结合,将这些生物分子传递到靶细胞内,从而影响靶细胞的行为和功能,参与细胞分化、免疫调节和细胞增殖等多种生物学过程^[14-15]。此外,由于外泌体并非细胞,它们能够规避传统细胞治疗中遇到的若干挑战,包括细胞的来源问题、治疗的时机选择以及潜在的免疫相关风险等。

3 外泌体在 TBI 修复中的应用

3.1 天然外泌体 天然外泌体是指由各种细胞通过正常的生理过程自然分泌的纳米级膜结构囊泡。目前,多项研究通过动物实验和体外细胞实验验证了天然外泌体在促进 TBI 愈合方面的潜力,见表 1。

表 1 天然外泌体在 TBI 愈合中的应用

作者	时间	来源	组织	研究类型	主要研究结果
Zhang 等 ^[18]	2024	肌腱干细胞	肩袖	体内:肩袖损伤大鼠模型 体外:肌腱干细胞	肌腱干细胞源性外泌体可术后急性期将腱-骨界面的微环境从促炎型转变为抗炎型,改善腱-骨的愈合效果
Tan 等 ^[19]	2024	骨髓/脂肪间充质干细胞	肩袖	体内:肩袖损伤小鼠模型 体外:BMSCs	骨髓/脂肪间充质干细胞源性外泌体能显著促进 BMSCs 的增殖、迁移、成骨和软骨分化,加速腱-骨愈合
Han 等 ^[20]	2024	富血小板血浆	肩袖	体内:大鼠肩袖损伤模型 体外:肌腱干细胞	富血小板血浆源性外泌体通过诱导肌腱干细胞增殖分化从而促进肩袖损伤术后的肌腱-骨愈合
Zhang 等 ^[21]	2023	BMSCs	前交叉韧带	体内:大鼠前交叉韧带损伤模型	外泌体-软骨碎片复合物可防止前交叉韧带重建术后骨隧道的扩大并促进肌腱-骨愈合
Li 等 ^[22]	2022	BMSCs	前交叉韧带	体内:大鼠前交叉韧带损伤模型 体外:BMSCs	外泌体通过 miR-23a-3p 促进 M1 巨噬细胞向 M2 巨噬细胞的极化,抑制肌腱-骨界面的炎症反应,促进纤维软骨再生,加速前交叉韧带重建术后的肌腱-骨愈合
Xu 等 ^[23]	2022	间充质干细胞	前交叉韧带	体内:大鼠前交叉韧带损伤模型	腋下脂肪间充质干细胞源性外泌体可通过免疫调节增强 M2 巨噬细胞极化,加速肌腱-骨愈合和关节内移植物重塑
Shi 等 ^[24]	2020	BMSCs	肩袖	体内:大鼠肌腱-骨重建模型 体外:巨噬细胞	外泌体可诱导 M2 巨噬细胞极化,改善炎症微环境,促进肌腱-骨界面的纤维软骨再生,增强生物力学性能

3.2 医学工程外泌体 为了克服天然外泌体在 TBI 愈合应用中所面临的挑战,众多研究者开始采用生物工程技术对外泌体进行改造。这种改造旨在增强外泌体的固有治疗特性或赋予其新的功能,从而提高其在 TBI 愈合中的效率、靶向性以及稳定性,拓展了外泌体在医学治疗领域的应用潜力。Cai 等^[25]通过对间充质干细胞来源的外泌体使用 2-([1,1-联苯]-4-基氨基甲酰)苯甲酸进行预处理,将其封装在海藻酸钠水凝胶中,并在肩袖损伤大鼠模型上进行了体内实验。结果表明,经过预处理的外泌体较未处理的外泌体在促进软骨形成、胶原蛋

此外,源自不同年龄的骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 的外泌体在治疗 TBI 时效果也存在差异。Zhang 等^[16]分别从 3~4 个月和 24~26 个月大的大鼠中取出 BMSCs,并进行原代培养以分离外泌体。这些外泌体随后被封装在水凝胶载体中,并注射到肩袖损伤大鼠模型中进行测试。研究结果显示,来自年轻大鼠的 BMSCs 外泌体表现出较高的生物活性和更强的成骨分化能力,能够更有效地促进了腱-骨愈合。尽管这些初步研究结果令人鼓舞,但外泌体在临床应用中仍面临着一些挑战^[17],如:①短期稳定性。天然外泌体在体内的半衰期很短,在修复位点停留的时间很短,导致启动持续时间有限;②定位能力弱,利用率低。外泌体不仅被靶细胞吸收,而且还会被非选择性地转运到所有类型的细胞中,利用率低。③产量少、浓度低、活性弱。未装载药物分子或负载不足的天然外泌体无法达到有效的治疗浓度,难以满足临床治疗需求。

白成熟以及肌腱-骨愈合方面作用更显著。Zhang 等^[26]从缺氧培养和常规培养的 BMSCs 中分离出两种不同类型的外泌体,分别与人脐静脉内皮细胞一起培养并在动物模型中进行体内实验。结果显示,经低氧刺激的 BMSCs 所分泌的外泌体在大鼠前交叉韧带重建模型中可以通过改善移植物周围骨微结构来加速肌腱-骨隧道整合。Wu 等^[27]研究 BMSCs 促进腱-骨愈合的过程中,引入了氧化铁纳米粒子并在磁场作用下生成了一种新型外泌体。这种外泌体通过富集 miR-21-5p 来下调 SMAD7 的表达,并激活转化生长因子 β /SMAD 信号通路,从而

有效抑制骨道周围的骨质流失并促进纤维化过程。Tong 等^[28]等构建了一个外泌体-水凝胶复合物,通过对比 T-B 界面局部注射外泌体和外泌体-水凝胶复合物的疗效,结果发现两组都能促进 TBI 愈合,但外泌体-水凝胶组具有更高的组织学评分和更强的生物力学特性。此外,Zhou 等^[29]构建了一款仿生支架与外泌体相结合,并用功能性聚多巴胺涂层覆盖其表面,这种功能化复合支架在体外表现出组织相容性和成骨诱导性。

3.3 外泌体药物载体 此外,近期研究还揭示了外泌体在药物递送领域的潜力。作为细胞天然产生的纳米囊泡,外泌体具备在细胞间传递信号和分子的能力,这一独特属性赋予了其成为理想的生物兼容性药物载体潜质,开辟了高效且精确药物递送的新途径^[30]。Won 等^[31]通过冻融法将外泌体与 miR-140 相结合,并进行了体外细胞实验,研究此复合物对 BMSCs 的影响。结果显示,外泌体作为药物载体介导的 miRNA-140 定向转移可促进 BMSCs 软骨分化增强,从而增强软骨修复和再生。Han 等^[32]构建了一种聚天冬氨酸-聚乳酸-乙醇酸共聚物的外泌体载体复合体,通过递送骨形态发生蛋白 2 和聚乳酸促进肩袖撕裂的 TBI 愈合。此外,Wang 等^[33]发现外泌体作为载体,能够将大量的 miRNA 递送至靶细胞,miR-6924-5p 作为表达水平最高 miRNA 可以显著减少破骨细胞的形成并提高 TBI 愈合强度。

4 外泌体促进肌腱-骨愈合的机制

4.1 炎症抑制 在 T-B 愈合的早期阶段,大量炎症细胞迅速浸润至受伤部位,调节愈合过程。其中,巨噬细胞是 TBI 后最先被激活的炎症细胞^[34]。TBI 早期,巨噬细胞通常被极化为 M1 巨噬细胞,通过表达高水平的细胞因子和炎症介质,在局部形成炎症反应,清除坏死物质。Li 等^[35]研究发现,持续性炎症反应会导致各种炎症介质的释放,阻碍纤维软骨附着点的再生和关节内移植物重塑过程。此外,M1 巨噬细胞可增强细胞凋亡,减少细胞增殖,并诱导成纤维细胞过多分泌细胞外基质,导致肌腱纤维化和瘢痕组织的形成。Huang 等^[36]研究发现外泌体可以阻止 M1 巨噬细胞释放相关炎症因子,改善腱-骨界面的断裂载荷和刚度,从而促进肌腱-骨愈合。随着时间的推移,M1 巨噬细胞逐渐被 M2 巨噬细胞取代。M2 巨噬细胞可分泌抗炎因子白细胞介素 10 和转化生长因子 β ,抑制炎症反应并促进组织修复和再生^[10,37]。Shi 等^[24]在对腱-骨愈合的研究中

发现,外泌体可以通过增强 M2 巨噬细胞极化,促进纤维软骨的形成,从而改善腱-骨界面的生物力学特性。

4.2 促细胞因子的表达 外泌体可以促进部分细胞因子的表达,从而促进腱-骨界面细胞表型梯度的重建。目前外泌体已被研究证实可促进 SOX-9 的表达,而 SOX-9 可以调节祖细胞的分化,从而改善腱-骨界面的组织学特征^[2,38]。除此之外,外泌体还可以促进胶原纤维和细胞外基质的表达,使纤维更加有序,显著改善腱-骨界面的组织学评分^[32,39]。Li 等^[40]还发现外泌体可以增强纤维化活性相关蛋白的表达水平,促进腱细胞的增殖迁移,为治疗肌腱-骨愈合提供了新的治疗方向。

4.3 调节骨代谢 骨代谢受到成骨细胞介导的骨形成和破骨细胞介导的骨吸收平衡的严格调控。破骨细胞活性增加和成骨活性降低引起骨代谢异常,从而降低腱-骨界面的刚度和强度,不利于 TBI 愈合。Fu 等^[41]研究发现,通过将外泌体水凝胶复合物局部注射大鼠肩袖损伤模型中,可促使成骨相关基因的显著上调,诱导成骨。Cai 等^[25]利用相同的动物模型展开了对外泌体的研究。结果发现,在第 8 周时,外泌体组的腱-骨界面 I 型胶原与 III 型胶原的比例更高,软骨形成更佳。外泌体所调控骨代谢因子表达,不仅可以促进骨生成还可以抑制骨溶解。Wang 等^[42]通过研究在肌腱-骨愈合过程中血小板衍生生长因子/间充质干细胞中 Scx 的动态表达,发现 Scx 过表达通过以外泌体依赖性方式,靶向调控并有效抑制破骨细胞的形成,并增强肌腱愈合强度。

4.4 促进血管生成 与肌肉相比,肌腱的血管化通常有限,尤其是在腱-骨界面处。越来越多的研究表明,新生血管的形成在促进 TBI 愈合过程中起着至关重要的作用。血管内皮生长因子是血管生成的关键调节因子,在多种病理过程中参与内皮细胞的活化、增殖和迁移,可以增强移植肌腱的血液供应,从而促进 TBI 愈合。Huang 等^[36]向大鼠静脉中注入外泌体,通过血管内皮生长因子信号通路促进血管生成,从而改善了肩袖损伤后的 TBI 愈合。

5 外泌体在 TBI 应用中的挑战与展望

外泌体在 TBI 愈合中的应用仍面临诸多挑战。首先,天然外泌体的短期稳定性较差,在修复位点的停留时间有限,从而限制了其持续的治疗效果。此外,由于产量和浓度低,难以达到有效生理治疗浓度。其次,外泌体成本高昂、技术复杂、限制了外泌

体的广泛制备和应用。目前,关于外泌体在肌腱—骨愈合中的应用研究大多局限于基础实验和动物模型阶段,临床应用的证据尚不充分。这表明,尽管外泌体在理论上具有巨大的应用潜力,但要将其转化为实际的治疗手段,还需要克服一系列技术和应用上的障碍。

为了克服这些障碍,未来的研究可能会集中在以下几个方面,稳定性与递送效率的提高;开发新的封装和递送技术,以提高外泌体在体内的稳定性和靶向性,延长其在修复位点的停留时间,从而增强其治疗效果;生产效率的提升:通过优化细胞培养条件和外泌体的分离纯化方法,提高外泌体的产量和纯度,以满足临床应用的需要;成本控制与规模化生产:探索成本效益更高的外泌体生产技术,实现规模化生产,降低外泌体治疗的成本,使其更加普及;安全性与有效性的临床验证:开展更多的临床前研究和临床试验,以验证外泌体在肌腱—骨愈合中的安全性、有效性和最佳治疗方案;生物工程外泌体的开发:通过遗传工程和生物技术手段,定制外泌体载体,使其能够高效携带和递送特定的治疗分子,显示治疗效果最优化。

6 小 结

总之,外泌体作为一种新兴的生物介质,在促进腱—骨损伤的组织修复中展现出巨大的潜力。随着生物医学工程技术的发展以及对外泌体功能和应用机制的深入研究,外泌体将为腱—骨损伤相关疾病提供新的治疗思路和策略。

[参考文献]

- [1] Lui P. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles for the promotion of tendon repair—an update of literature[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2021, 17(2): 379-389.
- [2] Ye R, 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.
- [3] Zhu Y, Yan J, Zhang H, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes: A novel therapeutic agent for tendon-bone healing (Review)[J]. *Int J Mol Med*, 2023, 52(6): 121.
- [4] Qin B, Bao D, Liu Y, et al. Engineered exosomes: A promising strategy for tendon-bone healing[J]. *J Adv Res*, 2024, 64: 155-169.
- [5] Killian ML. Growth and mechanobiology of the tendon-bone enthesis[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2022, 123: 64-73.
- [6] Dang GP, Qin W, Wan QQ, et al. Regulation and reconstruction of cell phenotype gradients along the tendon-bone interface[J]. *Advanced Functional Materials*, 2022, 33

(2): 2210275.

- [7] Sartori J, Stark H. Tracking tendon fibers to their insertion—a 3D analysis of the Achilles tendon enthesis in mice[J]. *Acta Biomater*, 2021, 120: 146-155.
- [8] 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.
- [9] Fang WH, Agrawal DK, Thankam FG. Smart-Exosomes: A Smart Approach for Tendon Regeneration[J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2021, 28(3): 613-625.
- [10] 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.
- [11] Lei T, Zhang T, Ju W, et al. Biomimetic strategies for tendon/ligament-to-bone interface regeneration [J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(8): 2491-2510.
- [12] Zou M, Wang J, Shao Z. Therapeutic potential of exosomes in tendon and tendon-bone healing: A systematic review of preclinical studies[J]. *J Funct Biomater*, 2023, 14(6): 299.
- [13] Xiang XN, Zhu SY, He HC, et al. Mesenchymal stromal cell-based therapy for cartilage regeneration in knee osteoarthritis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 14.
- [14] Qin X, He J, Wang X, et al. The functions and clinical application potential of exosomes derived from mesenchymal stem cells on wound repair: a review of recent research advances[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1256687.
- [15] Dixson AC, Dawson TR, Di Vizio D, et al. Context-specific regulation of extracellular vesicle biogenesis and cargo selection[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(7): 454-476.
- [16] 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, 15: 895.
- [17] Chen L, Zhu S, Guo S, et al. Mechanisms and clinical application potential of mesenchymal stem cells-derived extracellular vesicles in periodontal regeneration [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 26.
- [18] 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, 8: e231103.
- [19] Tan X, Xiao H, Yan A, et al. Effect of exosomes from bone marrow-derived mesenchymal stromal cells and adipose-derived stromal cells on bone-tendon healing in a murine rotator cuff injury model[J]. *Orthop J Sports Med*, 2024, 12(1): 23259671231210304.
- [20] Han L, Hu N, Wang C, et al. Platelet-rich plasma-derived exosomes promote rotator cuff tendon-bone healing [J]. *Injury*, 2024, 55(2): 111212.
- [21] Zhang C, Jiang C, Jin J, et al. Cartilage fragments combined with BMSCs-Derived exosomes can promote tendon-bone

- healing after ACL reconstruction[J]. *Mater Today Bio*, 2023, 23:100819.
- [22] 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.
- [23] Xu J, Ye Z, Han K, et al. Infrapatellar fat pad mesenchymal stromal cell-derived exosomes accelerate tendon-bone healing and intra-articular graft remodeling after anterior cruciate ligament reconstruction[J]. *Am J Sports Med*, 2022, 50(3):662-673.
- [24] 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.
- [25] Cai JG, Xu JJ, Ye ZP, et al. Exosomes derived from kartogenin-preconditioned mesenchymal stem cells promote cartilage formation and collagen maturation for enthesis regeneration in a rat model of chronic rotator cuff tear[J]. *Am J Sports Med*, 2023, 51(5):1267-1276.
- [26] Zhang T, Yan S, Song Y, et al. Exosomes secreted by hypoxia-stimulated bone-marrow mesenchymal stem cells promote grafted tendon-bone tunnel healing in rat anterior cruciate ligament reconstruction model [J]. *J Orthop Translat*, 2022, 36:152-163.
- [27] Wu XD, Kang L, Tian J, et al. Exosomes derived from magnetically actuated bone mesenchymal stem cells promote tendon-bone healing through the miR-21-5p/SMAD7 pathway [J]. *Mater Today Bio*, 2022, 15:100319.
- [28] Tong X, Xu Y, Zhang T, et al. Exosomes from CD133(+) human urine-derived stem cells combined adhesive hydrogel facilitate rotator cuff healing by mediating bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *J Orthop Translat*, 2023, 39:100-112.
- [29] Zhou Y, Deng G, She H, et al. Polydopamine-coated biomimetic bone scaffolds loaded with exosomes promote osteogenic differentiation of BMSC and bone regeneration[J]. *Regen Ther*, 2023, 23:25-36.
- [30] Huang L, Wu E, Liao J, et al. Research advances of engineered exosomes as drug delivery carrier [J]. *ACS Omega*, 2023, 8(46):43374-43387.
- [31] Won LG, Thangavelu M, Joung CM, et al. Exosome mediated transfer of miRNA-140 promotes enhanced chondrogenic differentiation of bone marrow stem cells for enhanced cartilage repair and regeneration[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(7):3642-3652.
- [32] Han L, Liu H, Fu H, et al. Exosome-delivered BMP-2 and polyaspartic acid promotes tendon bone healing in rotator cuff tear via Smad/RUNX2 signaling pathway[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(1):1459-1475.
- [33] Wang F, Jin Q, Yu YM, et al. MiR-6924-5p-rich exosomes derived from genetically modified Scleraxis-overexpressing PDGFRalpha(+) BMMSCs as novel nanotherapeutics for treating osteolysis during tendon-bone healing and improving healing strength[J]. *Biomaterials*, 2021, 279:121242.
- [34] Tang Y, Zhou Y, Li H J. Advances in mesenchymal stem cell exosomes: a review[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):71.
- [35] Li S, Xu Z, Wang Z, et al. Acceleration of bone-tendon interface healing by low-intensity pulsed ultrasound is mediated by macrophages[J]. *Phys Ther*, 2021, 101(7):55.
- [36] 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.
- [37] Wang L, Li S, Xiao H, et al. TGF-beta1 derived from macrophages contributes to load-induced tendon-bone healing in the murine rotator cuff repair model by promoting chondrogenesis[J]. *Bone Joint Res*, 2023, 12(3):219-230.
- [38] Liu H, Zhang M, Shi M, et al. Adipose-derived mesenchymal stromal cell-derived exosomes promote tendon healing by activating both SMAD1/5/9 and SMAD2/3 [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):338.
- [39] Wellings EP, Huang TC, Li J, et al. Intrinsic tendon regeneration after application of purified exosome product: An in vivo study [J]. *Orthop J Sports Med*, 2021, 9(12):23259671211062929.
- [40] Li J, Liu ZP, Xu C, et al. TGF-beta1-containing exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells promote proliferation, migration and fibrotic activity in rotator cuff tenocytes[J]. *Regen Ther*, 2020, 15:70-76.
- [41] 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.
- [42] Wang F, Jin Q, Yang MY, et al. MiR-6924-5p-rich exosomes derived from genetically modified Scleraxis-overexpressing PDGFRalpha(+) BMMSCs as novel nanotherapeutics for treating osteolysis during tendon-bone healing and improving healing strength[J]. *Biomaterials*, 2021, 279:121242.

(本文编辑:刘斯静)