

• 特约综述 •

外泌体非编码 RNA 在椎间盘退变治疗中的研究进展 *

廖翠琳¹ 盛天亮¹ 邱 晟¹ 陈冠鹏¹ 张 娟¹ 冉 兵^{2,3,4 △} 魏 俊^{2,3,4 △}

(¹赣南医科大学; ²赣南医科大学第一附属医院疼痛科; ³赣南医科大学疼痛医学研究所; ⁴赣州市疼痛医学工程技术研究中心, 赣州 341000)

摘 要 慢性腰背痛是临床上常见的疼痛疾患, 其中椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IVDD) 是其主要致病原因之一。目前针对 IVDD 的发病机制已得到广泛且深入研究, 研究表明其核心病理机制涉及细胞凋亡、炎症反应、细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 代谢失衡等多种生物学过程。近年来, 越来越多的研究发现外泌体非编码 RNA 在 IVDD 治疗中展现了较大的潜力, 然而其具体作用机制和治疗前景仍未被总结和阐述。本文旨在综述外泌体非编码 RNA 治疗 IVDD 的研究现状, 重点分析其分子作用机制, 并探讨潜在临床价值和未来研究方向, 为后续该领域研究提供理论参考。

关键词 外泌体; 非编码 RNA; 微小 RNA; 椎间盘退变

Advances in exosomal non-coding RNA for the treatment of intervertebral disc degeneration *

LIAO Cui-lin¹, SHENG Tian-liang¹, QIU Sheng¹, CHEN Guan-peng¹, ZHANG Juan¹, RAN Bing^{2,3,4 △}, WEI Jun^{2,3,4 △}

(¹ Gannan Medical University; ² Department of Pain Medicine, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University; ³ The institute of Pain, Gannan Medical University; ⁴ Engineering and Technology Research Center of Pain Medical of Ganzhou, Ganzhou 341000, China)

Abstract Chronic low back pain is a clinically common pain disorder, with intervertebral disc degeneration (IVDD) being one of its primary pathogenic causes. The pathogenesis of IVDD has been extensively investigated, and studies reveal that its core pathological mechanisms involve multiple biological processes including apoptosis, inflammatory responses, and imbalance in extracellular matrix (ECM) metabolism. Recent studies have increasingly highlighted the significant potential of exosomal non-coding RNAs in IVDD treatment, although their specific mechanisms and therapeutic prospects remain unsummarized and underexplored. This study aims to review current research progress on exosomal non-coding RNA-based therapies for IVDD, and focus on analyzing their molecular mechanisms, exploring potential clinical applications, and identifying future research directions. The findings aim to provide theoretical references for subsequent investigations in this field.

Keywords exosomes; non-coding RNA; microRNA; intervertebral disc degeneration

椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IVDD) 是以慢性腰背痛为主要症状的退行性疾病, 随着发病率日益增长, 已经成为社会关注的热点问题^[1]。目前的临床治疗手段 (如药物治疗、手术干预等) 虽能短期缓解症状, 却无法有效延缓甚至逆转 IVDD 的进程。探索一种新型有效的椎间盘修复策略迫在

眉睫。从解剖结构看, 椎间盘的功能维持高度依赖于髓核细胞 (nucleus pulposus cells, NPC) 活性与细胞外基质稳态 (extracellular matrix, ECM)^[2]。IVDD 的核心机制涉及 NPC 凋亡、ECM 降解以及椎间盘微环境中的氧化应激和炎症反应的恶性循环, 病理血管长入, 最终导致椎间盘力学功能丧失^[3]。因此,

* 基金项目: 赣南医学院科技创新特色建设团队课题 (TS202004)

△ 通信作者 冉兵 ranbingx@126.com; 魏俊 weijun5812@163.com

恢复 NPC 活性与功能、重建 ECM 稳态，从根本上阻断退变进程，是椎间盘修复的关键。

外泌体是一种由细胞分泌携带多种生物活性物质（包括 DNA、RNA、脂质、蛋白质等）的纳米级双层膜囊性囊泡（见图 1），是细胞间信息交流的重要载体。近年来，外泌体因其独特的生物学特性（低免疫原性、稳定性及靶向递送能力等）成为再生医学研究的热点^[4,5]。传统细胞疗法因移植后细胞活性下降、泄漏以及潜在的致癌风险，应用受到限制^[6]；相比之下，外泌体(exosome)作为无细胞策略，凭借对缺氧/酸性微环境的耐受性，为 IVDD 治疗提供了更安全的替代方案。2007 年，Valadi 等^[7]首次系统揭示了外泌体中携带功能性 RNA 的特征，这一发现为外泌体的基因调控功能研究奠定了基础。作为重要的信息传递载体，外泌体非编码 RNA 主要包括微小 RNA (microRNA, miRNA)、长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 及环状 RNA (circular RNA, circRNA)。近年研究表明，外泌体可通过递送特异性非编码 RNA 精准干预 IVDD 的病理进程，例如，miR-155-5p 能穿越退变椎间盘的酸性特殊环境，靶向抑制 NPC 凋亡关键基因人类三联基序蛋白家族 32 (tripartite motif-containing protein, Trim32)^[8]；circ-0036763 则通过吸附 miR-583，维持 ECM 稳态^[9]，为 IVDD 的多靶点治疗提供新思路。然而，目前研究多局限于单一非编码 RNA 分子或特定信号通路，外泌体非编码 RNA 在 IVDD

中的多维度调控网络尚未系统阐明，其临床转化仍面临递送效率低、作用机制不清等挑战。

本文基于该领域的最新研究进展，全面综述外泌体非编码 RNA 在 IVDD 治疗中的作用机制及转化潜力的研究进展，区别于既往综述仅对外泌体来源或外泌体 miRNA 在 IVDD 中的作用进行总结，本文首次系统归纳外泌体非编码 RNA (miRNA/lncRNA/circRNA) 在 IVDD 中的协同作用模式，为多靶点干预提供理论依据。通过系统总结，旨在为后续外泌体非编码 RNA 研究提供新思路及其在临床治疗 IVDD 的应用提供参考。

一、外泌体在 IVDD 治疗中的作用

目前研究表明，来自健康组织或工程化细胞的外泌体可通过调控细胞功能与微环境，对 IVDD 发挥多重修复作用（见图 2）。

椎间盘原位细胞是重要的内源性修复介质：正常髓核细胞产生的外泌体 (NPC-exos) 可以影响退变椎间盘细胞的功能，促进 ECM 合成并维持结构完整^[10]，同时可促进干细胞迁移并诱导向髓核细胞样分化^[11]。脊索细胞外泌体 (notochordal-cell-derived exosomes, NC-exos) 不仅能提升 NPC 糖胺聚糖含量，促进 ECM 合成^[12]，还能通过抑制椎间盘血管生成延缓 IVDD^[13]。

干细胞外泌体因其继承干细胞多向分化潜能成为研究热点，骨髓间充质干细胞 (bone mesenchymal stem cell-derived exosomes, BMSC-exos) 增强退变 NPC

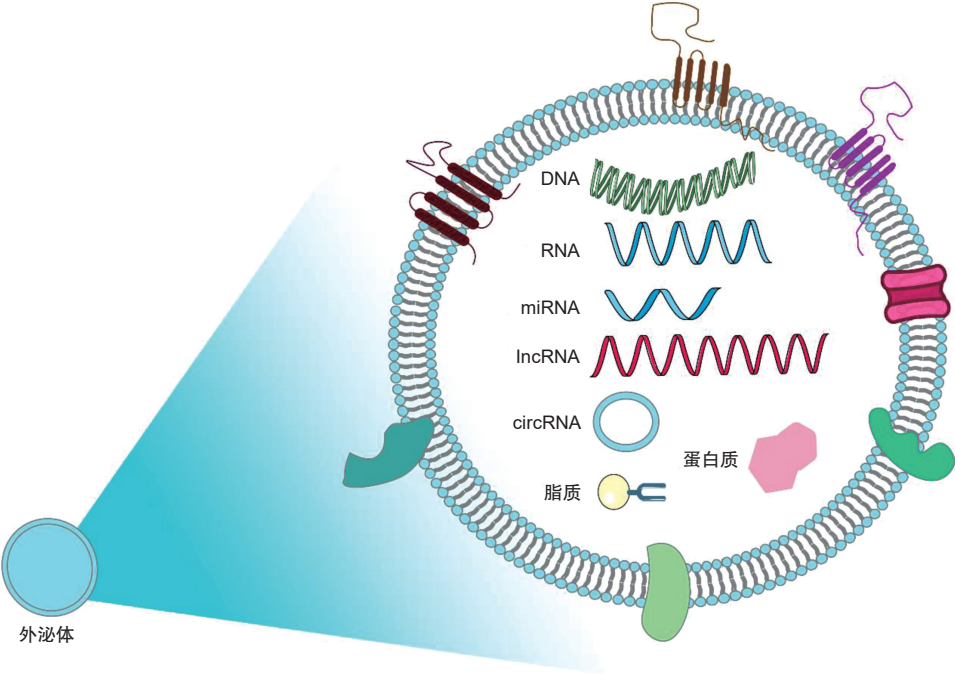


图 1 外泌体结构及内容物（绘图软件为 Adobe Illustrator 2023）

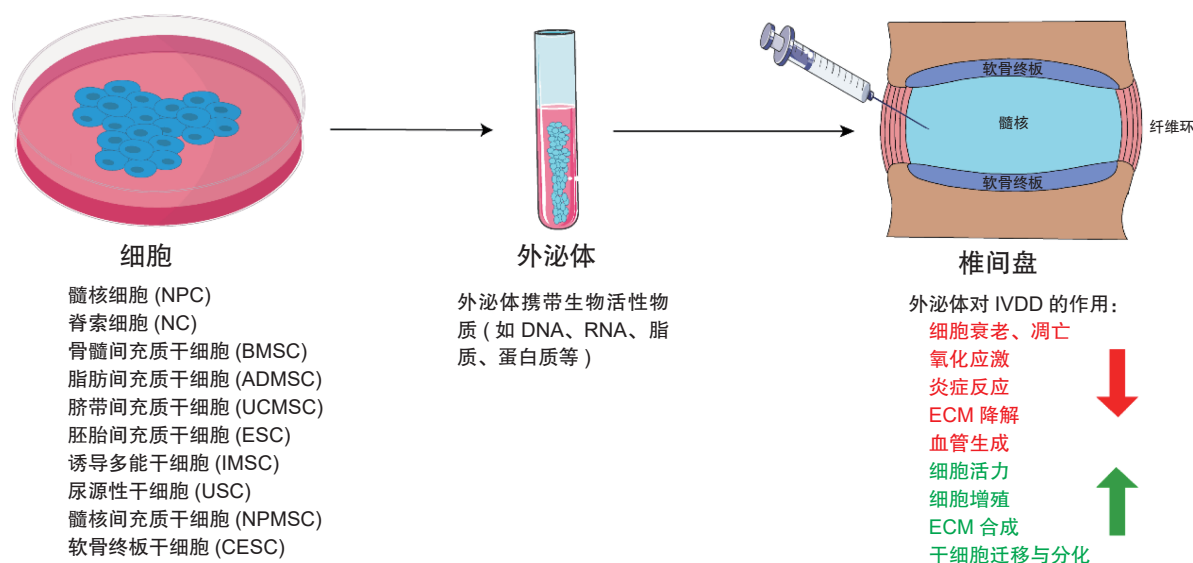


图2 用于 IVDD 治疗的外泌体 (绘图软件为 Adobe Illustrator 2023)

活力和增殖能力,且通过下调基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的表达,维持 ECM 稳态^[14]。同样地,脂肪间充质干细胞来源的外泌体(adipose mesenchymal stem cell-derived, ADMSC-exos)降低其炎症反应及 MMPs 表达实现类似效应^[15]。值得注意的是,缺氧微环境可促使 BMSC-exos 上调 Bcl-2/腺病毒 E1B19kDa 相互作用蛋白 3 (Bcl-2/adenovirus E1B19kDa-interacting protein 3, BNIP3) 表达,激活线粒体 BNIP3/膜联蛋白 A2 (annexin A2, ANXA2)/转录因子 EB (transcription factor EB, TFEB) 轴恢复线粒体自噬功能,从而逆转 NPC 衰老^[16]。胎盘或脐带来源的间充质干细胞相比其他 MSC 具有更强分化潜能和更低免疫原性^[17]。脐带干细胞来源的外泌体(umbilical cord mesenchymal stem cell derived exosome, UCMSC-exos)也可促进 ECM 中 II 型胶原和聚集蛋白表达延缓 IVDD 进展^[18]。胚胎干细胞(embryonic stem cell derived exosome, ESC-exo)外泌体抑制 NLRP3 炎症小体,抑制细胞焦亡及炎症反应,从而缓解 IVDD 进程^[19]。一些特殊来源的细胞外泌体在 IVDD 中也展现了治疗作用,如 Xiang 等^[20]从健康成人尿液中提取尿源性干细胞外泌体(urine-derived stem cell-derived exosome, USC-exos),并发现该外泌体可经蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 及细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK) 缓解 NPC 内质网应激相关凋亡。诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, IMSC)是干细胞的一个特殊亚群,由体内任何组织细胞进行重新编程而成,具有无限增殖及多向分化特性。诱导多能干细胞外泌体(induced pluripotent stem cell-

derived exosome, IMSC-exos) 在鼠尾 IVDD 模型被证实具有抑制 NPC 衰老的作用^[21]。

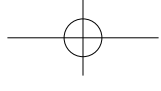
椎间盘原位干细胞在 IVDD 中可能具有独特优势:软骨终板干细胞(cartilage endplate stem cell, CESC)可以通过外泌体激活缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)/wingless/integrated (Wnt) 通路,促进细胞迁移和分化为 NPC^[22]。髓核干细胞(nucleus pulposus mesenchymal stem cell, NPMSC)可由退变或非退变的椎间盘中获取 MSC,研究发现 NPMSC 可上调 HIF、II 型胶原蛋白和蛋白聚糖基因的表达^[23]。尽管 NPMSC-exos 的研究尚处初期,但其修复椎间盘的潜力值得关注。

当前研究证实外泌体对 IVDD 进程的调控作用,但其分子作用机制仍需深入解析。近年来,随着研究深入外泌体非编码 RNA 作为核心功能成分修复退变椎间盘受到广泛关注,解析外泌体非编码 RNA 与靶细胞相互作用的分子机制,已成为揭示 IVDD 治疗机制的关键突破口。

二、外泌体非编码 RNA 在 IVDD 治疗中的作用

外泌体非编码 RNA 因其多维度调控特性成为 IVDD 的研究焦点。外泌体非编码 RNA 家族中,miRNA (20-24 nt) 通过靶向 mRNA 3' 非翻译区 (3' untranslated region, 3'UTR) 快速精准调控基因表达;lncRNA (> 200 nt) 通过表观修饰或竞争内源性 RNA 网络整合多信号通路;circRNA (共价闭环环状结构) 则以 miRNA 海绵形式实现稳定调控。三者形成互补的调控网络,共同干预 IVDD 的核心病理进程。

IVDD 是一个复杂的病理过程,涉及细胞凋亡、ECM 紊乱、氧化应激、炎症与焦亡、自噬失衡及病



理性血管生成的相互作用。NPC 衰老随着年龄增长而加剧,诱导细胞凋亡增加,导致其维持 ECM 合成-分解代谢功能下降;衰老及缺氧诱导的 NPC 线粒体功能障碍,导致 ROS 蓄积引起氧化应激损伤加速细胞凋亡、ECM 降解;自噬在早期应激中发挥保护作用(清除受损细胞器),但持续激活后转为促凋亡;此外,受损退变的椎间盘中促炎因子异常升高,诱导细胞炎症反应增加,加速 NPC 衰老、凋亡,且通过上调生长因子的表达促进病理性血管长入加重 IVDD。这些机制协调驱动 IVDD 的进程,外泌体通过递送非编码 RNA 调控上述机制,为 IVDD 治疗提供新方向。下文将基于 IVDD 的核心病理机制,系统阐述外泌体非编码 RNA 的治疗作用及机制(见表 1)。

1. 调控细胞凋亡与存活

椎间盘细胞的数量活性是维持椎间盘状态的关键,细胞衰老、凋亡程序的过度激活是导致椎间盘细胞死亡的重要原因。外泌体非编码 RNA 调控 NPC 凋亡,维持椎间盘细胞稳态。Sun 等^[21]研究表明 iMSC-Exos 内富含的 miR-105-5p 会通过激活 Sirtuin 6 (Sirt6) 通路,延缓 NPC 衰老。Sun 等研究^[24]发现 miR-194-5p 在健康成人与 IVDD 病人的椎间盘组织中差异表达,而 BMSC-exos 可通过传递 miR-194-5p 靶向肿瘤坏死因子相关因子 6 (tumor necrosis factor receptor-associated factors 6, TRAF6),抑制 NPC 凋亡,且体内可改善鼠尾 IVDD 退变。Yang 等^[8]研究发现 BMSC-exo 递送 miR-155-5p 靶向抑制 Trim32 表达,

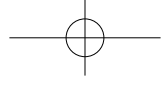
阻断肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 诱导的半胱天冬蛋白酶-3 (cysteine aspartate-specific protease 3, caspase-3) 激活,使 NPC 凋亡率下降。

2. 维持 ECM 合成代谢稳态

除凋亡调控外,ECM 合成代谢失衡是 IVDD 另一核心的特征。因此,在 IVDD 治疗中增强合成代谢、减少分解代谢,恢复 ECM 问题对减缓 IVDD 具有重要意义。最新研究表明,外泌体非编码 RNA 能够通过多靶点干预调节 ECM 相关基因表达水平,维持 ECM 稳态。Sun 等^[24]研究表明 BMSC-exos 携带 miR-194-5p 靶向 TRAF6/核因子 κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) 通路,下调 ECM 降解相关基因表达。UCMSC-exos 通过递送 LncRNA MEG3 靶向抑制 Wnt/ β -catenin 通路,阻断 β -catenin 核转位,进而下调 MMP-13/ADAM 金属肽酶含血小板反应蛋白 1 基原 4 (ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 4, ADAMTS-4) 表达^[25]。Chen 等^[9]将 BMSC-exos 与退变 NPCs 共培养后发现 BMSCs-exos 中的 RNA 结合蛋白 U2 小核 RNA 辅助因子 2 (U2 small nuclear RNA auxiliary factor 2, U2AF2) 能够促进 circ-0036763 的成熟, circ-0036763 可作为 miR-583 的分子海绵,解除 miR-583 对 ECM 合成关键基因聚集蛋白聚糖 (aggrecan, ACAN) 的抑制,从而恢复 ECM 稳态。该竞争内源性 RNA 轴 (circ-0036763/miR-583/ACAN 轴) 的发现揭示了外泌体 ncRNA 通过“分子海绵-

表 1 外泌体非编码 RNA 在 IVDD 治疗中的作用

作用机制	外泌体来源	非编码 RNA 类型	靶点/通路	功能机制	参考文献
调控细胞凋亡与存活	iMSC	miR-105-5p	Sirt6 通路	延缓 NPC 衰老	[21]
	BMSC	miR-194-5p	TRAF6	抑制 NPC 凋亡,改善鼠尾 IVDD 模型	[24]
	BMSC	miR-155-5p	Trim32	阻断 TNF- α 诱导的 caspase-3 激活,降低 NPC 凋亡率	[8]
维持 ECM 合成代谢稳态	BMSC	miR-194-5p	TRAF6/NF- κ B 通路	下调 ECM 降解相关基因	[24]
	UCMSC	LncRNA MEG3	Wnt/ β -catenin 通路	抑制 β -catenin 核转位,下调 MMP-13/ADAMTS-4	[25]
	BMSC	circ-0036763	miR-583/ANCN	通过竞争内源性 RNA 网络 (circ-0036763/miR-583/ANCN 轴) 调控 ECM 稳态	[9]
	-	LncRNA LIN00284	miR-205-3p/Wnt/ β -catenin	潜在竞争内源性 RNA 网络调控 (非外泌体来源)	[26]
抑制氧化应激	UCMSC	miR-194-5p	线粒体功能相关蛋白	降低 H ₂ O ₂ 诱导的 ROS 水平,改善线粒体功能障碍	[27]
	PRP	miR-141-3p	Keap1/Nrf2 通路	抑制 H ₂ O ₂ 介导的 NPC 氧化应激损伤	[28]
抑制炎症与焦亡	UCMSC	miR-302c	NLRP3 炎症小体	抑制 H ₂ O ₂ 介导的髓核细胞凋亡	[19]
	BMSC	LncRNA CAHM	巨噬细胞 M2 极化	抑制 TNF- α /IL-6 释放,降低炎症诱导的细胞死亡	[29]
调控自噬	ADMSC	miR-155-5p	TGF- β R2	上调 LC3-II/I,清除受损线粒体,抑制焦亡	[31]
	CESC	miR-125-5p	SUV38H1	下调 Bax 和 MMP13,上调 LC3-II/I,促进自噬保护	[32]
	BMSC	未明确 miRNA	PI3K/AKT/mTOR 通路	抑制纤维环细胞过度自噬,减少胶原降解	[33]
抑制病理性血管生成	NC	miR-140-5p	Wnt/ β -catenin	抑制内皮细胞迁移,下调 MMP-2/9	[13]



靶基因释放”级联调控干预 IVDD 的新机制。值得注意的是, 非外泌体来源的 lncRNA LIN00284 已被证实通过吸附 miR-205-3p 调控 Wnt/ β -catenin 信号通路, 从而影响 ECM 代谢^[26]。尽管目前尚未明确 LIN00284 是否通过外泌体递送参与 IVDD 进程, 但其作为竞争内源性 RNA 网络节点的功能提示了潜在治疗靶点。未来需通过外泌体 ncRNA 组学分析与功能实验, 验证此类交互作用在外泌体介导的椎间盘修复中的具体机制。

3. 抑制氧化应激

氧化应激是导致 IVDD 的重要激活机制, 椎间盘细胞内线粒体功能障碍和过氧化物酶体代谢异常会导致过量的 ROS 产生, 从而引发 NPC 衰老和凋亡和 ECM 降解。研究发现, UCMSC-exos 可降低 H₂O₂ 诱导的髓核细胞 ROS 和线粒体超氧化物水平, 上调线粒体相关蛋白与转录因子, 减轻线粒体功能障碍, 从而改善 IVDD, 且通过高通量测序与 qPCR 发现该作用与 miR-194-5p 高度相关^[27]。富血小板血浆 (platelet-rich plasma, PRP) 衍生的外泌体富含 miR-141-3p, 通过激活 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)/核因子-红细胞 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 途径改善 H₂O₂ 对 NPC 的氧化应激损伤, 并延缓 IVDD^[28]。

4. 抑制炎症反应与细胞焦亡

炎症反应贯穿 IVDD 的整个过程, 退变的椎间盘促炎因子显著增加, 激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎症小体, 触发 caspase-1 依赖的焦亡通路, 引起胞膜破裂和炎症因子释放, 形成恶性循环, 加剧 ECM 降解。miRNA 可直接抑制 NLRP3 炎症小体活化, 抑制细胞焦亡: UCMSC-exos 内特异性 miR-302c 可靶向抑制 NLRP3 炎症小体活性缓解 H₂O₂ 介导的髓核细胞凋亡, 并在大鼠体内进行验证^[19]。Li 等^[29] 研究发现外泌体 lncRNA CAHM 通过巨噬细胞 M2 极化抑制 TNF- α /白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 释放, 降低局部炎症诱导的细胞死亡, 并在针刺鼠尾 IVDD 模型得到证实。

5. 调控自噬

自噬是细胞应对能量缺乏、氧化应激或蛋白质异常聚集的重要生存机制, 通过溶酶体降解受损细胞器及大分子物质。研究发现自噬是治疗 IVDD 诸类脊柱关节退行性疾病的重要靶点^[30]: 适度的自噬激活可清除 IVDD 中累积的异常蛋白 (如聚集蛋白聚糖碎片), 延缓 NPC 衰老与凋亡; 但过度自噬

则导致细胞自我消化加速, 加剧退变进程。

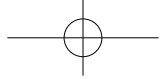
外泌体非编码 RNA 通过动态调节自噬流精准干预这一平衡——ADMSC-exos 递送 miR-155-5p 激活转化生长因子- β 受体 2 (transforming growth factor-beta receptor 2, TGF- β R2)/自噬流并清除受损线粒体^[31]。而 CESC 外泌体携带的 miR-125-5p 通过抑制 SUV38H1, 同步下调 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) 与 MMP-13, 同时增强自噬标志物微管相关蛋白轻链 3 (microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3, LC3)-II/I 表达, 实现多维度保护, 从而缓解 IVDD^[32]。然而, BMSC-exos 激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-Kinase, PI3K)/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路, 抑制纤维环细胞过度自噬导致的胶原降解^[33]。凸显调控效应的细胞类型依赖性。这种矛盾源于外泌体来源、靶细胞特性及病理模型的差异, 未来需建立标准化评价体系并开发细胞特异性递送策略, 结合病理分期设计干预方案 (如早期促自噬/晚期抑自噬), 推动精准治疗的临床转化。

6. 抑制病理性血管生成

病理性血管生成是 IVDD 的重要病理特征, 异常血管侵入不仅破坏椎间盘无血管微环境的结构完整性, 还可能加剧局部炎症与氧化应激。外泌体通过递送特异性非编码 RNA 靶向调控血管生成信号通路, 为阻断这一恶性循环提供新策略。Sun 等^[13] 研究首次发现, 压力诱导的 NC-exos 高表达 miR-140-5p, 通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路关键节点, 下调 β -catenin 核转位及下游血管生成相关分子 MMP-2/9, 显著抑制内皮细胞迁移与血管芽形成 (Transwell 实验显示迁移率降低), 从而阻断椎间盘血管异常侵入。并通过进一步研究表明, miR-140-5p 可靶向结合 β -catenin 编码基因 mRNA 的 3'UTR, 直接抑制其翻译活性。

三、工程化策略: 从基础到临床的桥梁

为克服天然外泌体的局限性, 前沿研究聚焦外泌体工程化改造, 以提高疗效。部分研究者通过超声、电打孔、慢病毒将非编码 RNA 或编码 RNA 模拟物转染进外泌体, 使外泌体被细胞摄取从而发挥调控细胞功能及信号通路的作用。例如, 将 AntagomiR-4450 导入人胎盘间充质干细胞外泌体并发现其在体内和体外均可显著促进 NPC 的增殖和迁移, 抑制 TNF- α 诱导细胞凋亡^[34]。除此之外, 部分研究者聚焦开发外泌体智能递送系统, 以期提供外泌体的生物利用度及稳定性。Peng 等^[35] 开发了



一种 RGD-复合髓核基质 (RGD-complexed nucleus pulposus matrix hydrogel, RGD-DNP) 水凝胶可通过缓释携带 miR-3594-5p 的外泌体, 靶向同源结构域相互作用蛋白激酶 (homeodomain-interacting protein kinase, HIPK)/p53 蛋白轴延缓 NPC 衰老, 使外泌体在局部滞留时间延长至 72 小时。

四、小结与展望

基于非编码 RNA 的研究不断深入, 其在 IVDD 发生发展过程中的功能逐渐被挖掘, 并在细胞模型和动物模型得到验证, 开发兼具高效靶向性、低免疫原性与长效稳定性的给药体系成为关键科学问题。外泌体凭借天然优势脱颖而出: ①独特的双层膜囊性结构和纳米级尺寸赋予其优异的溶酶体逃逸能力, 同时保护非编码 RNA 避免核糖核酸酶降解; ②表面整合素介导的靶向归巢特性可实现非编码 RNA 的精准传递; ③低免疫原性确保治疗安全性。目前, 外泌体非编码 RNA 通过多通路协调作用——包括抑制 NPC 凋亡、恢复 ECM 稳态、减少炎症反应等方面, 展现了显著的椎间盘修复潜力。

然而这种新兴的治疗策略仍面临三大挑战:

①现有研究过度聚焦 miRNA, 外泌体 lncRNA/circRNA 的调控网络亟待解析。例如, 非外泌体来源的 lncRNA HCG18 (促凋亡)^[36] 和 circ-0036763 (促 ECM 合成)^[9] 已证实直接调控 IVDD 进程, 但其通过外泌体递送的效率与机制尚未明确; ②研究靶点多集中于髓核细胞, 对椎间盘其余终末分化细胞 (如软骨终板细胞、纤维环细胞) 及免疫细胞的干预机制亟待探索; ③外泌体制备工艺、非编码 RNA 载量检测及体内代谢追踪缺乏统一标准。

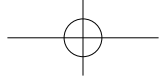
未来研究需聚焦三大方向: ①工程化改造提升疗效, 即开发靶向修饰和智能递送系统, 增强外泌体对退变椎间盘的富集能力、抑制其降解; ②多组学整合解析机制: 结合单细胞测序与空间转录组技术, 绘制椎间盘不同细胞亚群 (NPCs、巨噬细胞、内皮细胞) 的非编码 RNA 互作网络; ③竞争内源性 RNA 网络挖掘: 系统筛选外泌体 lncRNA/circRNA 的 miRNA 海绵功能并进行功能验证。

尽管外泌体非编码 RNA 作为 IVDD 的无细胞治疗策略仍处于临床前研究阶段, 其作用机制及三者间互作网络尚未完全阐明, 但已展现出逆转 IVDD 的独特优势。随着外泌体非编码 RNA 调控网络的深入解析与递送技术的迭代升级, 这一策略有望突破传统治疗局限, 成为逆转 IVDD 的革新性手段。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Yang S, Zhang F, Ma J, *et al.* Intervertebral disc ageing and degeneration: the antiapoptotic effect of oestrogen[J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 57:100978.
- [2] Sakai D, Schol J, Watanabe M. Clinical development of regenerative medicine targeted for intervertebral disc disease[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(2):267.
- [3] 宋婵婵, 冉兵, 宗毅, 等. 椎间盘退变机制及修复生物工程支架研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2022, 28(9):657-663.
- [4] Abbaszadeh H, Ghorbani F, Abbaspour-Aghdam S, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease and asthma: mesenchymal stem cells and their extracellular vesicles as potential therapeutic tools[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1):262.
- [5] Zheng Y, Wang H, Li X, *et al.* Extracellular vesicles in chronic kidney disease: diagnostic and therapeutic roles[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1371874.
- [6] 刘宇, 杜传超, 海宝, 等. 细胞疗法治疗椎间盘退变研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(9):643-647.
- [7] Valadi H, Ekström K, Bossios A, *et al.* Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells[J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(6):654-659.
- [8] Yang J, Chen F, Li S, *et al.* Exosomes derived from mouse bone marrow mesenchymal stem cells attenuate Nucleus pulposus cell apoptosis via the miR-155-5p/Trim32 axis[J]. *Curt Mol Med*, 2024, 24(8):1045-1055.
- [9] Chen X, Cai D, Li H, *et al.* Exosomal U2AF2 derived from human bone marrow mesenchymal stem cells attenuates the intervertebral disc degeneration through circ_0036763/miR-583/ACAN axis[J]. *Rege Ther*, 2024, 25:344-354.
- [10] 冯晓飞. 髓核细胞外泌体 miR-196b-5p 在软骨终板细胞凋亡中的作用及机制研究 [D]. 上海: 同济大学, 2022.
- [11] Lu K, Li HY, Yang K, *et al.* Exosomes as potential alternatives to stem cell therapy for intervertebral disc degeneration: in-vitro study on exosomes in interaction of nucleus pulposus cells and bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1):108.
- [12] Bach F, Libregts S, Creemers L, *et al.* Notochordal-cell derived extracellular vesicles exert regenerative effects on canine and human nucleus pulposus cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(51):88845-88856.
- [13] Sun Z, Liu B, Liu ZH, *et al.* Notochordal-cell-derived exosomes induced by compressive load inhibit angiogenesis via the miR-140-5p/Wnt/ β -catenin axis[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 22:1092-1106.
- [14] Hingert D, Ekström K, Aldridge J, *et al.* Extracellular



- vesicles from human mesenchymal stem cells expedite chondrogenesis in 3D human degenerative disc cell cultures[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):323.
- [15] González-Cubero E, González-Fernández ML, Olivera ER, *et al*. Extracellular vesicle and soluble fractions of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells secretome induce inflammatory cytokines modulation in an in vitro model of discogenic pain[J]. *Spine J*, 2022, 22(7): 1222-1234.
- [16] Jin Y, Wu O, Chen Q, *et al*. Hypoxia-preconditioned BMSC-derived exosomes induce mitophagy via the BNIP3-ANAX2 axis to alleviate intervertebral disc degeneration[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(34): e2404275.
- [17] Beeravolu N, McKee C, Alamri A, *et al*. Isolation and characterization of mesenchymal stromal cells from human umbilical cord and fetal placenta[J]. *J Vis Exp*, 2017, 122:55224.
- [18] Qi L, Wang R, Shi Q, *et al*. Umbilical cord mesenchymal stem cell conditioned medium restored the expression of collagen II and aggrecan in nucleus pulposus mesenchymal stem cells exposed to high glucose[J]. *J Bone Miner Metab*, 2019, 37(3):455-466.
- [19] Yu Y, Li W, Xian T, *et al*. Human embryonic stem-cell-derived exosomes repress NLRP3 inflammasome to alleviate pyroptosis in nucleus pulposus cells by transmitting miR-302c[J]. *Int J Molecular Sci*, 2023, 24(8):7664.
- [20] Xiang H, Su W, Wu X, *et al*. Exosomes derived from human urine-derived stem cells inhibit intervertebral disc degeneration by ameliorating endoplasmic reticulum Stress[J]. *Oxid Med and Cell Longev*, 2020, 2020: 6697577.
- [21] Sun Y, Zhang W, Li X. Induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells deliver exogenous miR-105-5p via small extracellular vesicles to rejuvenate senescent nucleus pulposus cells and attenuate intervertebral disc degeneration[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):286.
- [22] Luo L, Gong J, Zhang H, *et al*. Cartilage endplate stem cells transdifferentiate into nucleus pulposus cells via autocrine exosomes[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 648201.
- [23] Tran CM, Fujita N, Huang BL, *et al*. Hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α and CCN2 form a regulatory circuit in hypoxic nucleus pulposus cells: CCN2 suppresses HIF-1 α level and transcriptional activity[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(18):12654-12666.
- [24] Sun Z, Tang X, Li Q, *et al*. Mesenchymal stem cell extracellular vesicles-derived microRNA-194-5p delays the development of intervertebral disc degeneration by targeting TRAF6[J]. *Regen Ther*, 2022, 19:88-96.
- [25] 徐英杰. 人脐带间充质干细胞外泌体及其介导 LncRNA 对退变髓核细胞的作用研究 [D]. 济宁: 济宁医学院, 2023.
- [26] Zhu M, Yan X, Zhao Y, *et al*. lncRNA LINC00284 promotes nucleus pulposus cell proliferation and ECM synthesis via regulation of the miR-205-3p/Wnt/ β -catenin axis[J]. *Mol Med Rep*, 2022, 25(5):179.
- [27] Jia S, Yang T, Gao S, *et al*. Exosomes from umbilical cord mesenchymal stem cells ameliorate intervertebral disc degeneration via repairing mitochondrial dysfunction[J]. *J Orthop Translat*, 2024, 46:103-115.
- [28] Xu J, Xie G, Yang W, *et al*. Platelet-rich plasma attenuates intervertebral disc degeneration via delivering miR-141-3p-containing exosomes[J]. *Cell Cycle*, 2021, 20(15):1487-1499.
- [29] Li W, Xu Y, Chen W. Bone mesenchymal stem cells deliver exogenous lncRNA CAHM via exosomes to regulate macrophage polarization and ameliorate intervertebral disc degeneration[J]. *Exp Cell Res*, 2022, 421(2):113408.
- [30] 闫炳翰, 仇道迪, 徐展望, 等. 脊柱关节退变外泌体与自噬串扰的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2025, 33(1):64-69.
- [31] Chen D, Jiang X, Zou H. hASCs-derived exosomal miR-155-5p targeting TGF β R2 promotes autophagy and reduces pyroptosis to alleviate intervertebral disc degeneration[J]. *J Orthop Translat*, 2023, 39:163-176.
- [32] Chen D, Jiang X. Exosomes-derived miR-125-5p from cartilage endplate stem cells regulates autophagy and ECM metabolism in nucleus pulposus by targeting SUV38H1[J]. *Exp Cell Res*, 2022, 414(1):113066.
- [33] Li ZQ, Kong L, Liu C, *et al*. Human bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate IL-1 β -induced annulus fibrosus cell damage[J]. *Am J Med Sci*, 2020, 360(6):693-700.
- [34] Yuan QL, Wang XY, Liu L, *et al*. Exosomes derived from human placental mesenchymal stromal cells carrying antagomiR-4450 alleviate intervertebral disc degeneration through upregulation of ZNF121[J]. *Stem Cells Dev*, 2020, 29(16):1038-1058.
- [35] Peng Y, Chen X, Liu S, *et al*. Extracellular vesicle-conjugated functional matrix hydrogels prevent senescence by exosomal miR-3594-5p-Targeted HIPK2/p53 pathway for disc regeneration[J]. *Small*, 2023, 19(37): e2206888.
- [36] Luo Y, He Y, Wang Y, *et al*. LncRNA HCG18 promotes inflammation and apoptosis in intervertebral disc degeneration via the miR-495-3p/FSTL1 axis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2024, 479(1):171-181.