

外泌体与椎间盘退变关系的研究进展

李琛¹, 孙志文², 郑昊天³, 谢希³, 高曦^{1*}

¹黑龙江中医药大学附属第一医院骨伤四科, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院消化一科, 黑龙江 哈尔滨

³黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年10月8日; 录用日期: 2024年11月2日; 发布日期: 2024年11月11日

摘要

椎间盘退变是一种复杂的与年龄相关的生物学改变, 受到多种因素影响。随着人口老龄化和生活方式的改变, 其发病率不断上升, 给社会带来沉重负担。外泌体作为细胞间交流的重要媒介, 在椎间盘退变过程中具有关键作用。本文详细综述了外泌体的基本特性, 深入探讨了其在椎间盘退变中的作用机制, 包括对髓核细胞功能、炎症反应、细胞外基质代谢和细胞间通讯的影响, 并阐述了基于外泌体的治疗策略以及面临的挑战与展望, 旨在为椎间盘退变的研究和治疗提供新的思路。

关键词

外泌体, 椎间盘退变, 细胞间交流, 治疗策略

Research Progress on the Relationship between Exosomes and Intervertebral Disc Degeneration

Chen Li¹, Zhiwen Sun², Haotian Zheng³, Xi Xie³, Xi Gao^{1*}

¹The Fourth Department of Bone Injury, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

³Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Oct. 8th, 2024; accepted: Nov. 2nd, 2024; published: Nov. 11th, 2024

*通讯作者。

Abstract

Intervertebral disc degeneration is a complex age-related biological change affected by multiple factors. With the aging of the population and the change of lifestyle, its incidence is increasing, which brings a heavy burden to society. As an important medium of intercellular communication, exosomes play a key role in the process of intervertebral disc degeneration. In this paper, the basic properties of exosomes are reviewed in detail, and the mechanism of action of exosomes in intervertebral disc degeneration is discussed in detail, including their effects on nucleus pulposus cell function, inflammatory response, extracellular matrix metabolism and intercellular communication. In addition, exosome-based therapeutic strategies, challenges and prospects are described, with the aim of providing new ideas for the research and treatment of intervertebral disc degeneration.

Keywords

Exosomes, Intervertebral Disc Degeneration, Intercellular Communication, Treatment Strategies

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

椎间盘退变是脊柱外科领域中备受关注的问题，它是一种与年龄紧密相关的生物学改变过程。随着年龄的增长，人体的椎间盘会逐渐发生退变，这一过程涉及遗传、生物力学、炎症反应等众多复杂因素。在现代社会，由于人口老龄化加剧以及人们生活方式的改变，如长期久坐、缺乏运动等，椎间盘退变的发病率呈现出逐年上升的趋势。椎间盘退变不仅会导致患者出现腰部疼痛、下肢麻木等症状，严重影响患者的生活质量，还会给社会经济带来沉重的负担，包括医疗费用的增加以及患者因疾病导致的劳动力丧失等。因此，深入探究椎间盘退变的机制以及寻找有效的治疗方法具有极其重要的科学价值和广阔的应用前景。近年来，外泌体作为细胞间交流的重要媒介，逐渐成为研究的热点。外泌体在多种生理和病理过程中都发挥着关键作用，包括细胞间通讯、免疫调节、组织修复和肿瘤发生等[1]。在椎间盘退变的研究中，人们发现外泌体同样发挥着重要作用。通过研究外泌体与椎间盘退变的关系，有望为椎间盘退变的治疗提供新的靶点和方法。本文将对近年来外泌体与椎间盘退变关系的研究进展进行综述，以期为未来的研究和治疗提供新的思路[2]。

2. 外泌体的基本特性

2.1. 外泌体的定义与结构

外泌体(Exosomes)是细胞分泌的一种纳米级囊泡，其直径约为50~150纳米，具有独特的双层膜结构。这种双层膜结构使得外泌体能够在细胞外环境中稳定存在，并能够有效地保护其内部所含有的生物活性分子。外泌体是由细胞内的多泡体(Multivesicular Bodies, MVBs)与细胞膜融合后释放到细胞外的。在细胞内，多泡体的形成是一个复杂的过程，涉及多种蛋白质和脂质的参与。当多泡体与细胞膜融合时，其中所包含的外泌体就会被释放到细胞外环境中[3]。

2.2. 外泌体所含的生物活性分子

外泌体虽然体积微小，但却含有丰富的生物活性分子，这些分子在细胞间交流中发挥着重要作用。其中包括蛋白质、脂质、RNA (如 mRNA、miRNA 和 lncRNA)等。蛋白质是外泌体中重要的组成部分，它们可以参与细胞间的信号传导、细胞黏附等过程。脂质在外泌体的双层膜结构中起着关键作用，同时也参与了外泌体与靶细胞的相互作用。RNA 分子则是外泌体中另一个重要的成分，它们可以通过调节靶细胞的基因表达来影响靶细胞的代谢和功能。例如，mRNA 可以在靶细胞中被翻译为蛋白质，从而发挥其生物学功能；miRNA 则可以通过与靶 mRNA 的互补结合来抑制其翻译过程，从而调节靶细胞的基因表达；lncRNA 也可以通过多种方式来调节靶细胞的基因表达和代谢过程。

2.3. 外泌体的摄取方式

外泌体可通过多种方式被靶细胞摄取，从而传递生物活性分子，影响靶细胞的代谢和功能。其中主要的摄取方式包括直接融合、内吞、受体 - 配体相互作用等。直接融合是指外泌体的双层膜与靶细胞的细胞膜直接融合，使得外泌体内部的生物活性分子能够直接进入靶细胞内部。内吞是指靶细胞通过细胞膜内陷将外泌体包裹进入细胞内部，然后在细胞内进行进一步的处理。受体 - 配体相互作用则是指外泌体表面的配体与靶细胞表面的受体结合，然后通过受体介导的内吞作用将外泌体摄取进入靶细胞内部。这些不同的摄取方式使得外泌体能够有效地将其内部的生物活性分子传递给靶细胞，从而实现细胞间的交流和信息传递[4]。外泌体在多种生理和病理过程中发挥关键作用，包括细胞间通讯、免疫调节、组织修复和肿瘤发生等。近年来，随着对外泌体研究的深入，人们发现外泌体在椎间盘退变过程中也发挥着重要作用。

3. 外泌体在椎间盘退变中的作用机制

3.1. 外泌体与髓核细胞功能

髓核细胞是椎间盘的主要细胞类型之一，它在维持椎间盘的正常结构和功能方面起着至关重要的作用。髓核细胞负责合成和分泌蛋白聚糖等细胞外基质成分，这些成分对于维持椎间盘的弹性和水分含量至关重要。在椎间盘退变过程中，髓核细胞功能受损，细胞凋亡增加，蛋白聚糖合成减少，导致椎间盘弹性减弱和水分含量降低。外泌体可通过传递生物活性分子影响髓核细胞的功能。研究表明，间充质干细胞(Mesenchymal Stem Cells, MSCs)来源的外泌体可改善髓核细胞的生存和增殖能力。MSCs 是一种具有自我更新和多向分化潜能的干细胞，它可以分泌外泌体等生物活性因子。MSCs 来源的外泌体含有多种生长因子和抗氧化蛋白，这些因子和蛋白可以抑制髓核细胞的凋亡和氧化应激反应，促进其增殖和合成蛋白聚糖等细胞外基质成分。例如，其中的一些生长因子可以激活髓核细胞内的相关信号通路，促进细胞的增殖和分化。抗氧化蛋白则可以清除细胞内的自由基，减少氧化应激对细胞的伤害[5]。此外，MSCs 来源的外泌体还可通过调节髓核细胞的自噬和炎症反应等过程，延缓椎间盘退变进程[6]。自噬是细胞内的一种自我降解过程，它可以清除细胞内的受损细胞器和蛋白质等物质，维持细胞内环境的稳定。通过调节髓核细胞的自噬过程，外泌体可以帮助髓核细胞更好地应对退变过程中的各种压力和损伤。同时，外泌体对炎症反应的调节也有助于减轻椎间盘退变过程中的炎症损伤。

3.2. 外泌体与炎症反应

炎症反应在椎间盘退变过程中发挥着重要作用。炎症因子如白细胞介素-1 (Interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)等可诱导椎间盘细胞凋亡和细胞外基质降解，加速椎间盘退变进程。外泌体可通过传递抗炎因子和抑制炎症信号通路等机制，调节椎间盘内的炎症反应。研究表明，

MSCs 来源的外泌体可抑制椎间盘细胞内的炎症反应。MSCs 来源的外泌体含有多种抗炎因子如 IL-10、转化生长因子- β (Transforming Growth Factor- β , TGF- β)等, 这些抗炎因子可以抑制炎症因子的表达和活性, 减轻炎症反应对椎间盘细胞的损伤[7]。例如, IL-10 可以抑制 IL-1 和 TNF- α 等炎症因子的表达, 从而减轻炎症反应。TGF- β 则可以调节细胞外基质的合成和降解, 同时也可以抑制炎症反应。此外, MSCs 来源的外泌体还可通过调节 NF- κ B 等炎症信号通路, 抑制炎症反应的发生和发展。NF- κ B 是一种重要的炎症信号通路, 它在炎症反应的启动和维持中起着关键作用。通过调节 NF- κ B 等炎症信号通路, 外泌体可以有效地抑制炎症反应, 从而减缓椎间盘退变的进程[8]。

3.3. 外泌体与细胞外基质代谢

细胞外基质代谢失衡是椎间盘退变的重要特征之一。在椎间盘退变过程中, 细胞外基质成分如蛋白聚糖、胶原纤维等发生降解和重构, 导致椎间盘结构和功能异常。外泌体可通过传递调节细胞外基质代谢的分子, 影响椎间盘细胞外基质的合成和降解过程。外泌体可以携带一些调节细胞外基质代谢的因子, 例如一些生长因子和酶类。这些因子可以促进蛋白聚糖和胶原纤维的合成, 或者抑制它们的降解。比如, 某些生长因子可以刺激髓核细胞分泌更多的蛋白聚糖, 从而增加椎间盘的弹性和水分含量。同时, 一些酶类可以分解已经受损的胶原纤维, 促进其重构, 使得椎间盘结构更加合理。通过调节细胞外基质代谢, 外泌体可以帮助维持椎间盘的正常结构和功能, 减缓椎间盘退变的进程。

3.4. 外泌体与细胞间通讯

椎间盘内的细胞包括髓核细胞、纤维环细胞和软骨终板细胞等, 它们之间通过细胞间通讯维持椎间盘的正常结构。这些细胞之间的通讯对于椎间盘的正常发育和维持其结构与功能至关重要。外泌体作为细胞间通讯的重要媒介, 可在椎间盘细胞间传递生物活性分子, 调节细胞间的相互作用和平衡。研究表明, 椎间盘细胞可分泌外泌体, 并通过外泌体传递调节细胞代谢和功能的分子。例如, 髓核细胞分泌的外泌体含有多种生长因子和细胞因子, 可促进纤维环细胞的增殖和迁移, 维持椎间盘的稳定性和完整性。这些生长因子和细胞因子可以激活纤维环细胞内的相关信号通路, 促进细胞的增殖和迁移。此外, 纤维环细胞分泌的外泌体也可调节髓核细胞的功能和代谢, 促进椎间盘的修复和再生。例如, 纤维环细胞分泌的外泌体可以携带一些因子, 这些因子可以调节髓核细胞的自噬过程, 或者促进髓核细胞分泌更多的蛋白聚糖等细胞外基质成分。通过细胞间的这种相互作用, 外泌体可以帮助维持椎间盘内细胞的平衡, 促进椎间盘的修复和再生[9]。

4. 基于外泌体的治疗策略

4.1. MSCs 来源的外泌体治疗

MSCs 来源的外泌体具有多种生物活性分子, 可改善椎间盘细胞的功能和代谢, 抑制炎症反应和细胞凋亡, 促进椎间盘的修复和再生。因此, MSCs 来源的外泌体可作为治疗椎间盘退变的有效药物。研究表明, 局部注射 MSCs 来源的外泌体可显著改善椎间盘退变模型动物的椎间盘结构和功能。在动物实验中, 外泌体治疗可减轻椎间盘退变引起的疼痛和运动功能障碍, 提高动物的生活质量。外泌体中的多种生长因子和抗氧化蛋白可以直接作用于椎间盘细胞, 抑制细胞凋亡和氧化应激反应, 促进细胞增殖和合成蛋白聚糖等细胞外基质成分。此外, MSCs 来源的外泌体还可通过调节免疫系统和促进血管生成等机制, 加速椎间盘的修复和再生过程。外泌体中的一些因子可以调节免疫系统中的免疫细胞, 使其对椎间盘退变过程中的炎症反应产生更有利的免疫调节作用。同时, 一些因子可以促进血管内皮细胞的增殖和迁移, 从而促进血管生成, 为椎间盘的修复提供更好的营养和氧气供应[10]。

4.2. 基因编辑外泌体治疗

基因编辑技术如 CRISPR/Cas9 系统可用于修饰外泌体中的 RNA 分子，从而制备具有特定治疗作用的基因编辑外泌体。通过基因编辑外泌体，可定向调节椎间盘细胞内的基因表达，抑制退变相关基因的表达，促进修复和再生相关基因的表达。研究表明，基因编辑外泌体可显著提高椎间盘细胞的生存和增殖能力，抑制细胞凋亡和炎症反应。基因编辑外泌体中的 RNA 分子经过修饰后，可以更准确地调控椎间盘细胞内的基因表达[11]。通过抑制某些退变相关基因的表达，可以减少细胞凋亡和炎症反应的发生。同时，通过促进修复和再生相关基因的表达，可以促进椎间盘细胞外基质的合成和修复，恢复椎间盘的正常结构和功能。基因编辑外泌体治疗为椎间盘退变患者提供了新的个性化治疗选择。

4.3. 外泌体与其他治疗方法的联合应用

外泌体治疗可与其他治疗方法如药物治疗、物理治疗、手术治疗等联合应用，以提高治疗效果和患者的生活质量。通过联合应用不同治疗方法，可协同作用于椎间盘退变的不同环节和机制，促进椎间盘的修复和再生。例如，外泌体治疗可与药物治疗联合应用，通过外泌体传递抗炎因子和生长因子等生物活性分子，协同抑制炎症反应和促进椎间盘细胞的修复和再生。药物治疗可以针对椎间盘退变过程中的某些特定环节，如使用抗炎药物抑制炎症反应，使用促进细胞增殖的药物促进椎间盘细胞的增殖等[12]。外泌体则可以通过传递生物活性分子，增强药物治疗的效果。此外，外泌体治疗还可与物理治疗联合应用，通过物理方法促进外泌体在椎间盘内的分布和摄取，提高治疗效果。物理治疗可以通过热疗、按摩、牵引等方式，改变椎间盘内的物理环境，促进外泌体在椎间盘内的分布和摄取，从而增强外泌体治疗的效果[13]。

5. 挑战与展望

尽管外泌体在椎间盘退变中的治疗作用已得到初步验证，但仍面临诸多挑战和问题。外泌体的提取、纯化和修饰技术尚需进一步完善。目前，外泌体的提取方法虽然有多种，如超速离心法、超滤法、沉淀法等，但这些方法都存在一定的局限性。超速离心法虽然是一种经典的提取方法，但它需要昂贵的设备，操作复杂，且提取效率不高。超滤法和沉淀法虽然相对简单，但提取的外泌体纯度不够高。此外，外泌体的修饰技术也处于发展阶段，如何准确地修饰外泌体中的 RNA 分子，使其具有特定的治疗作用，仍然是一个难题。外泌体的治疗机制和长期安全性仍需深入研究。虽然外泌体在椎间盘退变中的作用机制已经有了一些研究成果，但仍然存在很多不清楚的地方。例如，外泌体如何准确地调节椎间盘细胞内的基因表达，如何与椎间盘细胞内的其他信号通路相互作用等。同时，外泌体的长期安全性也是一个需要关注的问题。由于外泌体是一种新型的治疗药物，其长期使用可能会带来一些潜在的风险，如免疫反应、细胞毒性等。基于外泌体的个性化治疗方案仍需进一步探索和优化。不同患者的椎间盘退变情况可能不同，其对治疗的需求也不同。目前，基于外泌体的治疗方案大多是通用的，没有充分考虑到患者的个体差异。如何根据患者的个体差异，制定个性化的治疗方案，仍然是一个需要解决的问题。

未来的研究应进一步深入探索外泌体在椎间盘退变中的具体作用机制和调控网络，以及基于外泌体的新型治疗方法和策略。深入研究外泌体在椎间盘退变中的作用机制和调控网络。通过加强对椎间盘细胞内信号通路的研究，了解外泌体如何调节椎间盘细胞内的基因表达，如何与椎间盘细胞内的其他信号通路相互作用等，从而更加深入地了解外泌体在椎间盘退变中的作用机制。同时，通过研究外泌体与椎间盘细胞内其他细胞的相互作用，构建外泌体在椎间盘退变中的调控网络，以便更好地利用外泌体治疗椎间盘退变。探索新型治疗方法和策略。一方面，继续探索基因编辑外泌体治疗的潜力，通过不断完善基因编辑技术，提高基因编辑外泌体的治疗效果。另一方面，探索外泌体与其他生物活性分子或治疗方

法的联合应用潜力，如外泌体与干细胞治疗的联合应用，外泌体与生物活性材料的联合应用等，以提高治疗效果和患者的生活质量。加强跨学科合作。椎间盘退变是一个复杂的生物学问题，涉及生物学、医学、工程学等多个学科。通过加强跨学科合作，整合不同学科的资源和知识，能够更好地研究外泌体在椎间盘退变中的作用机制和治疗方法，推动外泌体在椎间盘退变治疗领域的临床转化和应用，为患者提供更好的治疗效果和生活质量[14]。

6. 结论

外泌体作为细胞间交流的重要媒介，在椎间盘退变过程中发挥着关键作用。通过传递生物活性分子，外泌体可调节椎间盘细胞的功能和代谢，抑制炎症反应和细胞凋亡，促进椎间盘的修复和再生。基于外泌体的治疗策略为椎间盘退变患者提供了新的治疗选择。未来的研究应进一步深入探索外泌体的作用机制和治疗方法，推动其在椎间盘退变治疗领域的临床转化和应用。通过加强跨学科合作和深入研究，有望为椎间盘退变患者提供更加有效和个性化的治疗方案，提高患者的生活质量。

基金项目

黑龙江中医药管理局青年中医药科研项目(编号：ZHY2024-228)。

参考文献

- [1] 杨翔宇, 李晓红, 肖静, 等. 干扰素 γ 刺激 hUC-MSCs 分泌外泌体促进调节性 T 细胞生成[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(1): 45-51.
- [2] 世界中医药学会联合会骨质疏松专业委员会, 阎小萍, 王拥军, 等. 腰椎间盘突出症中西医结合诊疗专家共识[J]. 世界中医药, 2023, 18(7): 945-952.
- [3] Hornung, A.L., Barajas, J.N., Rudisill, S.S., Aboushaala, K., Butler, A., Park, G., et al. (2023) Prediction of Lumbar Disc Herniation Resorption in Symptomatic Patients: A Prospective, Multi-Imaging and Clinical Phenotype Study. *The Spine Journal*, **23**, 247-260. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2022.10.003>
- [4] 张文捷, 张勇, 史明, 等. 淫羊藿苷调控髓核来源间充质干细胞凋亡修复椎间盘退变[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(24): 3803-3809.
- [5] 卢婉, 杨人强, 王伶. 外泌体的研究进展[J]. 生命的化学, 2013, 33(4): 438-442.
- [6] Miao, R., Jiang, C., Chang, W.Y., Zhang, H., An, J., Ho, F., et al. (2023) Gasdermin D Permeabilization of Mitochondrial Inner and Outer Membranes Accelerates and Enhances Pyroptosis. *Immunity*, **56**, 2523-2541.e8. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.10.004>
- [7] 赵继荣, 杨正汉, 陈文, 等. 中医药治疗腰椎间盘突出症术后腰腿痛研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(10): 1-5.
- [8] 李姣, 黄委委, 陶林, 等. 名老中医治疗腰椎间盘突出症经验荟萃[J]. 颈腰痛杂志, 2022, 43(2): 283-284, 290.
- [9] 高夕林, 岳宝成, 潘仁慈, 等. 独活寄生汤加味联合中医手法治疗腰椎间盘突出症[J]. 吉林中医药, 2022, 42(6): 733-736.
- [10] 魏向东. 从《金匱要略·水气病》浅谈气血水[J]. 中医临床研究, 2020, 12(33): 44, 127.
- [11] 王宜灿, 张虎林, 汪小敏, 等. 中药促进髓核细胞自噬延缓椎间盘退变的研究进展[J]. 颈腰痛杂志, 2023, 44(4): 680-682.
- [12] 李劲松. 腰椎间盘突出症患者的辨证施护及疗效观察——评《腰椎间盘突出症第 3 版》[J]. 世界中医药, 2023, 18(7): 1057.
- [13] Takeuchi, S., Hanakita, J., Takahashi, T., Inoue, T., Minami, M., Suda, I., et al. (2022) Predictive Factors for Poor Outcome Following Chemonucleolysis with Condoliase in Lumbar Disc Herniation. *Medicina*, **58**, Article 1868. <https://doi.org/10.3390/medicina58121868>
- [14] Jiang, H.W., Chen, C.D., Zhan, B.S., Wang, Y.L., Tang, P. and Jiang, X.S. (2022) Unilateral Biportal Endoscopic Discectomy versus Percutaneous Endoscopic Lumbar Discectomy in the Treatment of Lumbar Disc Herniation: A Retrospective Study. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **17**, Article No. 30. <https://doi.org/10.1186/s13018-022-02929-5>