外泌体在关节软骨再生与软骨下骨代谢平衡中的研究进展

### 摘要

外泌体作为细胞间通讯的重要载体，在关节软骨的再生修复及软骨下骨的代谢平衡中展示了广泛的研究前景。随着对外泌体的深入研究，越来越多的证据表明其在关节软骨修复和骨代谢调节中发挥了重要作用。然而，目前该领域仍存在一些问题，如外泌体的来源、成分多样性及作用机制尚未完全明确。本文综述了近年来关于外泌体在关节软骨修复和骨代谢调节中的研究进展，旨在探讨其临床应用潜力，并为未来的研究提供参考。通过分析现有文献，我们期待推动外泌体在骨关节疾病治疗中的应用转化，为患者提供更有效的治疗方案。

### 关键词

外泌体；关节软骨；再生；修复；骨代谢平衡；研究进展

## 1. 前言：

随着全球人口的老龄化和运动损伤的增加，骨关节疾病的发病率逐年上升，尤其是关节软骨损伤及其后续的骨代谢失衡，成为导致骨关节疾病的重要原因。根据研究，骨关节炎（OA）和类风湿关节炎（RA）等疾病不仅影响患者的生活质量，还导致巨大的经济负担[[1]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32485832/)。传统的治疗方法，如药物治疗和手术，往往效果有限，无法有效恢复关节功能和软骨结构。因此，迫切需要探索新的治疗策略，以改善患者的预后和生活质量。
在这一背景下，外泌体作为一种新兴的细胞间信号传递介质，因其能够调节多种生物过程而受到广泛关注。外泌体不仅可以携带蛋白质、脂质和核酸等多种生物分子，还能够通过与靶细胞的相互作用，调节细胞的生理和病理过程[[2]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38856919/)。近年来的研究表明，外泌体在关节软骨再生和修复过程中发挥着重要作用，它们通过调节软骨下骨的代谢平衡，促进软骨的再生和修复，进而改善骨关节疾病的病理状态。
本文将重点分析外泌体在关节软骨再生、修复过程中的作用及其对软骨下骨代谢平衡的影响。我们将探讨外泌体的来源、组成和功能，以及它们在骨关节疾病中的潜在应用，旨在为骨关节疾病的治疗提供新的思路和方向。通过对外泌体的深入研究，有望为骨关节疾病的临床治疗开辟新的途径，改善患者的生活质量。

## 2. 主体

### 2.1 外泌体的基本特征及其生物功能

#### 2.1.1 外泌体的来源与分离

外泌体是直径约为30-150纳米的细胞衍生小泡，广泛存在于多种生物体液中，如血液、尿液和唾液等。外泌体的来源主要包括各种类型的细胞，几乎所有细胞都能分泌外泌体。它们的分离方法多种多样，包括超离心、沉淀法和微流体技术等。超离心法是目前最常用的分离方法，但其步骤复杂且耗时较长[[3]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37525341/)。新兴的微流体技术凭借其高效性和简便性，逐渐成为外泌体分离的热门选择，能够在短时间内从小体积样本中提取高纯度的外泌体[[4]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37125533/)。此外，研究者们还在探索如何通过生物化学特性和物理化学特性来优化外泌体的提取过程，以提高分离效率和纯度[[5]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32206116/)。

#### 2.1.2 外泌体的主要成分及其功能

外泌体的主要成分包括蛋白质、脂质、RNA（包括mRNA和miRNA）和其他生物分子。这些成分在细胞间的信号传递和生物调节中发挥重要作用。例如，外泌体中的miRNA可以通过调节靶细胞的基因表达，影响细胞的增殖、分化和凋亡[[6]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34432284/)。此外，外泌体还能够携带细胞内的信号分子，参与免疫调节、肿瘤微环境的重塑等多种生物过程[[7]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38227520/)。研究表明，肿瘤细胞分泌的外泌体在肿瘤的进展和转移中起着重要作用，能够通过调节肿瘤微环境和促进免疫逃逸来影响肿瘤的生长[[8]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32360962/)。

#### 2.1.3 外泌体在细胞通讯中的作用

外泌体作为细胞间通讯的重要媒介，能够有效传递信号分子和遗传物质，从而影响靶细胞的功能。它们通过与靶细胞的膜结合、内吞或膜融合等方式进入靶细胞，释放其生物活性成分[[9]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32029601/)。在免疫系统中，外泌体能够调节免疫细胞的活性，促进或抑制免疫反应，从而在抗肿瘤免疫和自身免疫疾病中发挥关键作用[[10]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35604532/)。此外，外泌体还被认为在神经系统的细胞通讯中起着重要作用，能够影响神经元和胶质细胞之间的相互作用，参与神经保护和再生过程[[11]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34069542/)。通过这些机制，外泌体在维持生理稳态和参与病理过程方面具有重要意义。

### 2.2 外泌体在关节软骨再生中的作用

#### 2.2.1 外泌体对软骨细胞的影响

外泌体作为细胞间通讯的重要媒介，在关节软骨再生中发挥着关键作用。研究表明，外泌体能够通过传递多种生物活性分子，如miRNA、蛋白质和脂质，影响软骨细胞的生存、增殖和分化。例如，来自骨髓间充质干细胞（BMSCs）的外泌体被发现能显著促进软骨细胞的增殖和基质合成，同时抑制细胞凋亡和炎症反应[[12]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31896322/)。此外，外泌体中的miR-23a-3p通过下调PTEN表达，激活AKT信号通路，从而促进软骨细胞的再生[[13]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35346221/)。这种通过外泌体介导的细胞间信号传递机制，为软骨再生提供了新的治疗策略。

#### 2.2.2 外泌体与软骨再生相关因子的关系

外泌体不仅直接影响软骨细胞，还通过调节多种与软骨再生相关的因子发挥作用。研究发现，外泌体中富含的miRNA能够调节细胞因子及生长因子的表达，从而促进软骨再生。例如，外泌体中miR-136-5p能够通过靶向ELF3抑制其表达，进而促进软骨细胞的迁移与增殖，抑制软骨退化[[14]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34136070/)。此外，外泌体还能够通过调节炎症因子的释放，减轻关节炎症，从而为软骨再生创造良好的微环境[[15]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36005656/)。这种复杂的因子网络关系为外泌体在软骨再生中的作用提供了理论基础。

#### 2.2.3 临床试验与研究成果

近年来，外泌体在关节软骨再生的临床应用研究逐渐增多，显示出良好的前景。例如，临床试验表明，来自人脐带间充质干细胞的外泌体能够有效改善骨关节炎模型中的软骨再生，降低炎症并促进基质合成[[16]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35980064/)。此外，外泌体的工程化技术也在不断发展，通过基因工程等手段增强外泌体的功能，提高其在关节再生中的疗效[[17]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31625201/)。这些研究成果为外泌体作为一种新型细胞无关治疗手段在关节软骨再生中的应用提供了坚实的基础，但仍需进一步的临床试验来验证其安全性和有效性。

### 2.3 外泌体对软骨下骨代谢平衡的调节

#### 2.3.1 外泌体在骨细胞中的作用机制

外泌体是细胞通过内吞途径释放的小型膜囊泡，具有重要的细胞间信号传递功能。在骨细胞中，外泌体通过携带多种生物活性分子（如miRNA、蛋白质和脂质）调节骨代谢。例如，研究表明，来自骨髓间充质干细胞（BMSCs）的外泌体能够通过释放miR-135b抑制骨吸收，促进骨形成，从而有助于维持骨代谢的平衡[[18]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35933783/)。此外，外泌体还通过调节细胞的能量代谢和炎症反应，影响骨细胞的功能。例如，OA（骨关节炎）患者的骨质疏松症状与外泌体中miR-210-5p的高表达相关，这种miRNA能够抑制软骨细胞的氧气消耗率，导致其代谢状态的改变，从而加速软骨退化[[19]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33525381/)。因此，外泌体在骨细胞的生理和病理过程中扮演着重要角色，成为潜在的治疗靶点。

#### 2.3.2 软骨下骨的代谢平衡与疾病关系

软骨下骨的代谢平衡对关节健康至关重要，其失衡可能导致一系列骨关节疾病，尤其是骨关节炎（OA）。OA的特征是软骨退化和软骨下骨的异常重塑，研究发现，软骨下骨的过度重塑与骨吸收的增加和骨形成的减少密切相关，这种失衡会加剧软骨的损伤和关节的功能障碍[[19]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33525381/)[[20]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34621125/)。此外，OA患者的软骨下骨中存在异常的血管生成和神经侵入，这些病理变化与疼痛和功能障碍密切相关[[21]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31608495/)。因此，理解软骨下骨代谢平衡的调控机制，尤其是外泌体在其中的作用，对于开发新的治疗策略具有重要意义。

#### 2.3.3 外泌体在骨代谢中的应用研究

近年来，外泌体作为一种新兴的细胞治疗方法，显示出在骨代谢调节中的潜在应用。多项研究表明，外泌体能够通过促进骨细胞的增殖和分化，改善骨代谢。例如，来自牙髓干细胞的外泌体被证明可以有效改善OA小鼠模型中的软骨下骨重塑，抑制骨硬化和骨刺的形成，同时减轻软骨退化和滑膜炎症[[22]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36902356/)。此外，外泌体的安全性和有效性在临床前研究中得到了验证，显示出良好的生物相容性和治疗效果[[23]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35099327/)。综合来看，外泌体作为一种细胞间信号传递的载体，不仅有助于理解骨代谢的基本机制，也为骨相关疾病的治疗提供了新的策略。未来的研究将进一步探讨外泌体的临床应用潜力及其作用机制，以期为骨代谢失衡相关疾病的治疗提供新的解决方案。

### 2.4 外泌体的临床应用前景

#### 2.4.1 外泌体在再生医学中的应用潜力

外泌体作为细胞分泌的纳米级胞外囊泡，近年来在再生医学中引起了广泛关注。它们不仅能够携带多种生物活性分子，如蛋白质、脂质和核酸，还能通过细胞间的相互作用促进组织修复和再生。研究表明，来源于间充质干细胞（MSCs）的外泌体在促进组织再生方面表现出显著的效果，能够通过多种机制，如调节免疫反应、促进血管生成和细胞增殖，来实现其治疗效果[[24]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32952861/)[[25]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34660740/)。此外，外泌体的低免疫原性和良好的生物相容性使其成为一种理想的细胞替代疗法，能够在不引发免疫排斥的情况下，促进受损组织的愈合与再生[[26]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37147781/)。
然而，外泌体在再生医学中的应用仍面临许多挑战，包括外泌体的提取和纯化过程的标准化、外泌体的功能化以及其在临床应用中的有效性和安全性评估[[27]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32087234/)[[28]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38838263/)。尽管如此，随着对外泌体功能和机制的深入理解，其在再生医学中的应用潜力依然被广泛看好，未来有望成为治疗各种退行性疾病的新策略。

#### 2.4.2 外泌体相关疗法的研究进展

近年来，外泌体相关疗法的研究进展迅速，特别是在肿瘤治疗、心血管疾病、神经退行性疾病等领域。外泌体被认为是新一代药物递送系统，能够有效传递药物和基因治疗载体，克服传统治疗方法的局限性[[29]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37695590/)[[28]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38838263/)。例如，研究显示，工程化外泌体能够通过靶向递送抗肿瘤药物，显著提高治疗效果并降低副作用[[30]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36922504/)[[28]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38838263/)。
此外，外泌体作为生物标志物的潜力也被广泛研究。它们能够反映肿瘤的进展和治疗反应，成为液体活检中的重要指标[[31]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31104858/)[[32]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34927834/)。在再生医学中，外泌体的应用也在不断扩展，研究者们正在探索其在骨、软骨和神经再生中的可能性，初步结果显示外泌体能够促进细胞的增殖和分化[[33]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32944172/)[[27]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32087234/)。

#### 2.4.3 挑战与未来发展方向

尽管外泌体在临床应用中展现出巨大的潜力，但其发展仍面临诸多挑战。首先，外泌体的生产和提取过程缺乏标准化，导致不同研究结果之间的可比性差[[34]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37005658/)[[28]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38838263/)。其次，外泌体的靶向性和递送效率仍需进一步提升，以确保其在临床应用中的有效性和安全性[[35]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37056923/)[[28]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38838263/)。
未来的研究应集中在优化外泌体的提取和功能化方法，探索其在不同疾病模型中的应用效果。同时，随着纳米技术和生物工程技术的发展，工程化外泌体有望成为治疗多种疾病的新方法，这将推动外泌体相关疗法的临床转化[[36]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36481305/)[[29]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37695590/)。总之，外泌体的临床应用前景广阔，但需要跨学科的合作与创新，以解决当前面临的挑战。

### 2.5 未来研究方向

#### 2.5.1 结构与功能的进一步研究

未来的研究应重点关注生物材料、细胞和分子在不同生理和病理状态下的结构与功能之间的关系。例如，研究干细胞衍生的外泌体的结构特征及其在细胞间信号传递中的作用，可以帮助我们更好地理解它们在再生医学中的潜在应用。随着技术的进步，如高分辨率成像技术和质谱分析，研究人员能够更加精确地描绘外泌体的组成和结构，从而揭示其功能特性。这种结构与功能的关联研究不仅有助于基础科学的深入探索，也为临床应用提供了新的思路，例如在肿瘤治疗和组织再生中的应用[[37]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37691905/)[[38]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37057265/)。

#### 2.5.2 外泌体的改造与功能增强

外泌体的改造与功能增强是当前研究的热点之一。通过基因工程和化学修饰，研究人员可以提高外泌体的靶向性和生物相容性。例如，采用特定的配体修饰外泌体表面，可以实现对肿瘤细胞的精准靶向，增强药物的递送效率。此外，外泌体的载药能力也可以通过包裹生物活性分子或药物来改善，这将极大地提高其在治疗中的应用潜力。研究表明，经过改造的外泌体在抗肿瘤、抗炎和组织修复等方面显示出显著的效果，为未来的临床应用奠定了基础[[39]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38172594/)[[40]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36046691/)[[13]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35346221/)。

#### 2.5.3 大规模临床应用的可能性评估

在评估外泌体的临床应用潜力时，需考虑其生产的可行性和安全性。尽管外泌体在基础研究中表现出良好的疗效，但其大规模生产仍面临诸多挑战，如产量低、纯度不高及生物活性不稳定等。未来的研究应集中在优化生产工艺、提高产量和确保外泌体的质量控制。此外，临床试验的设计也需要更加严谨，以确保外泌体疗法的有效性和安全性。通过这些措施，外泌体有望在癌症、神经退行性疾病等领域实现大规模临床应用，推动个性化医疗的发展[[41]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37653902/)[[42]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38951879/)[[43]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35404028/)。

# 3. 结论

外泌体在关节软骨再生和软骨下骨代谢平衡中的作用越来越受到学术界和临床医学的重视。近年来的研究表明，外泌体作为细胞间通讯的重要媒介，能够有效传递生物活性分子，从而对软骨细胞的增殖、分化及其代谢活动产生显著影响。这一发现不仅为关节疾病的基础研究提供了新的视角，也为临床治疗带来了新的希望。
然而，尽管外泌体在骨关节疾病的研究中展现出诸多优势，但仍存在一些挑战亟待解决。例如，外泌体的来源、分离及其纯化技术尚未完全成熟，导致其在临床前研究和临床应用中的转化效率受到限制。此外，不同研究之间的结果存在一定的差异，可能与外泌体的来源、处理方法及实验模型等因素有关。因此，如何整合不同研究的观点和发现，将是未来研究的重要方向。
为推动外泌体在骨关节疾病治疗中的实际应用，未来的研究应重点关注外泌体的生物学机制及其在不同病理条件下的功能特性。深入探讨外泌体与疾病的关系，以及其在软骨再生及骨代谢中的具体作用，将有助于开发更加精准和有效的治疗策略。此外，加强多中心、多学科的合作研究，有望加速外泌体相关疗法的临床转化进程。
总之，外泌体在关节软骨再生和软骨下骨代谢平衡中的潜力巨大，尽管面临挑战，但通过不断的研究和探索，外泌体有望成为骨关节疾病治疗的新武器，为患者带来更好的治疗效果和生活质量。

## 参考文献

[1] Swank KR, Furness JE, Baker EA, Gehrke CK, Biebelhausen SP, Baker KC. Metabolomic Profiling in the Characterization of Degenerative Bone and Joint Diseases. Metabolites. 2020;10(6):223. Published 2020 May 29. doi:10.3390/metabo10060223 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32485832/

[2] Terashima A, Ono K, Omata Y, Tanaka S, Saito T. Inflammatory diseases causing joint and bone destruction: rheumatoid arthritis and hemophilic arthropathy. J Bone Miner Metab. 2024;42(4):455-462. doi:10.1007/s00774-024-01520-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38856919/

[3] Arora A, Patiyal S, Sharma N, Devi NL, Kaur D, Raghava GPS. A random forest model for predicting exosomal proteins using evolutionary information and motifs. Proteomics. 2024;24(6):e2300231. doi:10.1002/pmic.202300231 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37525341/

[4] Wen J, Zhang Z, Feng G, et al. Transmission electron microscopy assessment of a novel method for isolating pure exosomes from serum. Biotech Histochem. 2023;98(6):391-395. doi:10.1080/10520295.2023.2202415 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37125533/

[5] Yang D, Zhang W, Zhang H, et al. Progress, opportunity, and perspective on exosome isolation - efforts for efficient exosome-based theranostics. Theranostics. 2020;10(8):3684-3707. Published 2020 Feb 19. doi:10.7150/thno.41580 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32206116/

[6] Tastan B, Tarakcioglu E, Birinci Y, Park Y, Genc S. Role of Exosomal MicroRNAs in Cell-to-Cell Communication. Methods Mol Biol. 2022;2257:269-292. doi:10.1007/978-1-0716-1170-8\_14 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34432284/

[7] Xu H, Li H, Zhang P, et al. The functions of exosomes targeting astrocytes and astrocyte-derived exosomes targeting other cell types. Neural Regen Res. 2024;19(9):1947-1953. doi:10.4103/1673-5374.390961 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38227520/

[8] Shi ZY, Yang XX, Malichewe C, Li YS, Guo XL. Exosomal microRNAs-mediated intercellular communication and exosome-based cancer treatment. Int J Biol Macromol. Published online May 1, 2020. doi:10.1016/j.ijbiomac.2020.04.228 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32360962/

[9] Kalluri R, LeBleu VS. The biology<b>,</b> function<b>,</b> and biomedical applications of exosomes. Science. 2020;367(6478):eaau6977. doi:10.1126/science.aau6977 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32029601/

[10] Kim SB. Function and therapeutic development of exosomes for cancer therapy. Arch Pharm Res. 2022;45(5):295-308. doi:10.1007/s12272-022-01387-1 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35604532/

[11] Hamzah RN, Alghazali KM, Biris AS, Griffin RJ. Exosome Traceability and Cell Source Dependence on Composition and Cell-Cell Cross Talk. Int J Mol Sci. 2021;22(10):5346. Published 2021 May 19. doi:10.3390/ijms22105346 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34069542/

[12] Morain SR, Weinfurt K, Bollinger J, Geller G, Mathews DJ, Sugarman J. Ethics and Collateral Findings in Pragmatic Clinical Trials. Am J Bioeth. 2020;20(1):6-18. doi:10.1080/15265161.2020.1689031 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31896322/

[13] Chen J, Huang T, Liu R, Wang C, Jiang H, Sun H. Congenital microtia patients: the genetically engineered exosomes released from porous gelatin methacryloyl hydrogel for downstream small RNA profiling, functional modulation of microtia chondrocytes and tissue-engineered ear cartilage regeneration. J Nanobiotechnology. 2022;20(1):164. Published 2022 Mar 28. doi:10.1186/s12951-022-01352-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35346221/

[14] Yin JY, Luo XH, Feng WQ, et al. Multidifferentiation potential of dental-derived stem cells. World J Stem Cells. 2021;13(5):342-365. doi:10.4252/wjsc.v13.i5.342 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34136070/

[15] Cheng J, Sun Y, Ma Y, Ao Y, Hu X, Meng Q. Engineering of MSC-Derived Exosomes: A Promising Cell-Free Therapy for Osteoarthritis. Membranes (Basel). 2022;12(8):739. Published 2022 Jul 28. doi:10.3390/membranes12080739 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36005656/

[16] Yang D, Chen Z, Xu Z, Qin L, Yi W, Long Y. Roles of Stem Cell Exosomes and their MicroRNA Carrier in Bone and Cartilage Regeneration. Curr Stem Cell Res Ther. 2023;18(7):917-925. doi:10.2174/1574888X17666220817093305 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35980064/

[17] Zavatti M, Beretti F, Casciaro F, Bertucci E, Maraldi T. Comparison of the therapeutic effect of amniotic fluid stem cells and their exosomes on monoiodoacetate-induced animal model of osteoarthritis. Biofactors. 2020;46(1):106-117. doi:10.1002/biof.1576 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31625201/

[18] Wang R, Xu B. TGFβ1-modified MSC-derived exosome attenuates osteoarthritis by inhibiting PDGF-BB secretion and H-type vessel activity in the subchondral bone. Acta Histochem. 2022;124(7):151933. doi:10.1016/j.acthis.2022.151933 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35933783/

[19] Wu X, Crawford R, Xiao Y, Mao X, Prasadam I. Osteoarthritic Subchondral Bone Release Exosomes That Promote Cartilage Degeneration. Cells. 2021;10(2):251. Published 2021 Jan 28. doi:10.3390/cells10020251 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33525381/

[20] Ng CY, Chai JY, Foo JB, et al. Potential of Exosomes as Cell-Free Therapy in Articular Cartilage Regeneration: A Review. Int J Nanomedicine. 2021;16:6749-6781. Published 2021 Oct 1. doi:10.2147/IJN.S327059 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34621125/

[21] Li J, Ding Z, Li Y, et al. BMSCs-Derived Exosomes Ameliorate Pain Via Abrogation of Aberrant Nerve Invasion in Subchondral Bone in Lumbar Facet Joint Osteoarthritis. J Orthop Res. 2020;38(3):670-679. doi:10.1002/jor.24497 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31608495/

[22] Fu Y, Cui S, Zhou Y, Qiu L. Dental Pulp Stem Cell-Derived Exosomes Alleviate Mice Knee Osteoarthritis by Inhibiting TRPV4-Mediated Osteoclast Activation. Int J Mol Sci. 2023;24(5):4926. Published 2023 Mar 3. doi:10.3390/ijms24054926 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36902356/

[23] Zhang S, Wong KL, Ren X, et al. Mesenchymal Stem Cell Exosomes Promote Functional Osteochondral Repair in a Clinically Relevant Porcine Model. Am J Sports Med. 2022;50(3):788-800. doi:10.1177/03635465211068129 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35099327/

[24] Ma ZJ, Yang JJ, Lu YB, Liu ZY, Wang XX. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: Toward cell-free therapeutic strategies in regenerative medicine. World J Stem Cells. 2020;12(8):814-840. doi:10.4252/wjsc.v12.i8.814 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32952861/

[25] Pant T, Juric M, Bosnjak ZJ, Dhanasekaran A. Recent Insight on the Non-coding RNAs in Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: Regulatory and Therapeutic Role in Regenerative Medicine and Tissue Engineering. Front Cardiovasc Med. 2021;8:737512. Published 2021 Oct 1. doi:10.3389/fcvm.2021.737512 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34660740/

[26] Adelipour M, Lubman DM, Kim J. Potential applications of mesenchymal stem cells and their derived exosomes in regenerative medicine. Expert Opin Biol Ther. 2023;23(6):491-507. doi:10.1080/14712598.2023.2211203 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37147781/

[27] Akbari A, Jabbari N, Sharifi R, et al. Free and hydrogel encapsulated exosome-based therapies in regenerative medicine. Life Sci. 2020;249:117447. doi:10.1016/j.lfs.2020.117447 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32087234/

[28] Kim M, Choi H, Jang DJ, et al. Exploring the clinical transition of engineered exosomes designed for intracellular delivery of therapeutic proteins. Stem Cells Transl Med. 2024;13(7):637-647. doi:10.1093/stcltm/szae027 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38838263/

[29] Yang X, Xie X, Liu S, et al. Engineered Exosomes as Theranostic Platforms for Cancer Treatment. ACS Biomater Sci Eng. 2023;9(10):5479-5503. doi:10.1021/acsbiomaterials.3c00745 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37695590/

[30] Zhang M, Hu S, Liu L, et al. Engineered exosomes from different sources for cancer-targeted therapy. Signal Transduct Target Ther. 2023;8(1):124. Published 2023 Mar 15. doi:10.1038/s41392-023-01382-y https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36922504/

[31] Cheng N, Du D, Wang X, et al. Recent Advances in Biosensors for Detecting Cancer-Derived Exosomes. Trends Biotechnol. 2019;37(11):1236-1254. doi:10.1016/j.tibtech.2019.04.008 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31104858/

[32] Lin B, Lei Y, Wang J, et al. Microfluidic-Based Exosome Analysis for Liquid Biopsy. Small Methods. 2021;5(3):e2001131. doi:10.1002/smtd.202001131 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34927834/

[33] Popowski K, Lutz H, Hu S, George A, Dinh PU, Cheng K. Exosome therapeutics for lung regenerative medicine. J Extracell Vesicles. 2020;9(1):1785161. Published 2020 Jun 29. doi:10.1080/20013078.2020.1785161 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32944172/

[34] Han L, Zhao Z, He C, Li J, Li X, Lu M. Removing the stumbling block of exosome applications in clinical and translational medicine: expand production and improve accuracy. Stem Cell Res Ther. 2023;14(1):57. Published 2023 Apr 1. doi:10.1186/s13287-023-03288-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37005658/

[35] Yang G, Waheed S, Wang C, Shekh M, Li Z, Wu J. Exosomes and Their Bioengineering Strategies in the Cutaneous Wound Healing and Related Complications: Current Knowledge and Future Perspectives. Int J Biol Sci. 2023;19(5):1430-1454. Published 2023 Feb 27. doi:10.7150/ijbs.80430 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37056923/

[36] Ye H, Tan L, Tu C, Min L. Exosomes in sarcoma: Prospects for clinical applications. Crit Rev Oncol Hematol. 2023;181:103895. doi:10.1016/j.critrevonc.2022.103895 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36481305/

[37] Chen X, Li K, Chen J, Tan S. Breakthrough in large-scale production of iPSCs-derived exosomes to promote clinical applications. Front Bioeng Biotechnol. 2023;11:1257186. Published 2023 Aug 24. doi:10.3389/fbioe.2023.1257186 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37691905/

[38] Ma S, Song L, Bai Y, et al. Improved intracellular delivery of exosomes by surface modification with fluorinated peptide dendrimers for promoting angiogenesis and migration of HUVECs. RSC Adv. 2023;13(17):11269-11277. Published 2023 Apr 11. doi:10.1039/d3ra00300k https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37057265/

[39] Jung I, Shin S, Baek MC, Yea K. Modification of immune cell-derived exosomes for enhanced cancer immunotherapy: current advances and therapeutic applications. Exp Mol Med. 2024;56(1):19-31. doi:10.1038/s12276-023-01132-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38172594/

[40] Zheng J, Feng P, Chen D, et al. m<sup>6</sup>A Regulator-Based Exosomal Gene Methylation Modification Patterns Identify Distinct Microenvironment Characterization and Predict Immunotherapeutic Responses in Colon Cancer. Oxid Med Cell Longev. 2022;2022:9451480. Published 2022 Aug 22. doi:10.1155/2022/9451480 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36046691/

[41] Shtein I, Gričar J, Lev-Yadun S, et al. Priorities for Bark Anatomical Research: Study Venues and Open Questions. Plants (Basel). 2023;12(10):1985. Published 2023 May 15. doi:10.3390/plants12101985 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37653902/

[42] Si C, Gao J, Ma X. Natural killer cell-derived exosome-based cancer therapy: from biological roles to clinical significance and implications. Mol Cancer. 2024;23(1):134. Published 2024 Jun 29. doi:10.1186/s12943-024-02045-4 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38951879/

[43] Wong FHC, Moleme PA, Ali OA, Mugabe KV. Clinical implementation of HyperArc. Phys Eng Sci Med. 2022;45(2):577-587. doi:10.1007/s13246-022-01123-5 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35404028/