

# 外泌体介导的细胞间通信:基于“肾主骨”理论探讨绝经后骨质疏松症与膝骨关节炎的共病机制

陈莉莉<sup>1</sup> 吴高贤<sup>1</sup> 张明生<sup>2</sup> 辛晨睿<sup>2</sup> 周晓红<sup>2</sup> 熊勇<sup>2,3,△</sup>

**[摘要]** 绝经后骨质疏松症(PMOP)与膝骨关节炎(KOA)是老年女性常见的退行性疾病,二者长期被视为病理机制相对独立的疾病类型。然而,流行病学研究显示二者在绝经后女性中具有显著的共病特征,提示存在共同的病理基础与系统性调控网络。中医“肾主骨”理论认为,肾精亏虚是导致骨与关节系统衰退的根本原因;现代研究发现,外泌体介导的细胞间通信在骨-软骨耦合与系统代谢调控中发挥关键作用。基于“肾主骨”理论,系统阐释其在现代生物学中的对应关系,包括肾精与内分泌稳态、干细胞生物学、氧化还原平衡及线粒体能量代谢之间的映射机制,并提出外泌体是“肾精”信息传递的微观载体,其 miRNA 组合谱有望成为绝经后骨质疏松症与膝骨关节炎共病的系统性分子标志物。外泌体通过跨组织信号传递,构建了“骨-软骨轴”的动态信息网络,实现了“肾主骨”的远程调控功能。在“肾虚”状态下,骨髓间充质干细胞(BMSCs)、破骨细胞、软骨细胞及脂肪细胞来源外泌体的分泌谱发生重编程,促成骨与破骨、合成与分解之间的信号通路失衡,导致骨质流失与软骨退变的协同进展,同时为绝经后骨质疏松症与膝骨关节炎共病的早期筛查、分层诊断及中医证候分型提供了潜在的分子基础。由此可见,外泌体介导的细胞间通信失衡是绝经后骨质疏松症与膝骨关节炎共病的重要分子基础,其机制深刻印证了“肾主骨、生髓通络”的传统理论,并为开发以外泌体为核心的成骨促修复与护软骨干预策略及中西医整合诊疗路径提供了新的理论框架与干预思路。

**[关键词]** 肾主骨;外泌体;绝经后骨质疏松症;膝骨关节炎;细胞间通信;共病机制

**[中图分类号]** R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2026)01-0051-10

**DOI:** 10.20085/j.cnki.issn1005-0205.260108

## Exosome-Mediated Intercellular Communication: to Explore the Comorbidity Mechanism of Postmenopausal Osteoporosis and Knee Osteoarthritis Based on the Theory of “Kidney Governing Bone”

CHEN Lili<sup>1</sup> WU Gaoxian<sup>1</sup> ZHANG Mingsheng<sup>2</sup> XIN Chenrui<sup>2</sup> ZHOU Xiaohong<sup>2</sup> XIONG Yong<sup>2,3,△</sup>

<sup>1</sup> General Hospital of Central Theater Command of the People's Liberation Army of China, Wuhan 430070, China;

<sup>2</sup> School of Acupuncture and Orthopedics, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430061, China;

<sup>3</sup> Hubei Shizhen Laboratory, Wuhan 430061, China.

**Abstract** Postmenopausal osteoporosis (PMOP) and knee osteoarthritis (KOA) are common degenerative disorders in elderly women and have long been regarded as disease entities with relatively independent pathophysiological mechanisms. However, epidemiological studies have revealed a pronounced pattern of comorbidity between PMOP and KOA in postmenopausal women, suggesting shared pathological substrates and systemic regulatory networks. According to the traditional

Chinese medicine (TCM) theory of the “kidney governing bone”, deficiency of kidney essence is considered the fundamental cause of the concurrent decline of bone and joint systems, while modern studies have shown that exosome-mediated intercellular communication plays a pivotal role in bone-cartilage coupling and systemic metabolic regulation. Based on the “kidney governing bone” theory, this paper systematically elucidates its correspondence with modern biology, including the mapping relationships between kidney

基金项目:国家自然科学基金项目(82405573)

湖北省自然科学基金中医药创新发展联合基金项目  
(2025AFD487)

<sup>1</sup> 中国人民解放军中部战区总医院(武汉,430070)

<sup>2</sup> 湖北中医药大学针灸骨伤学院

<sup>3</sup> 湖北时珍实验室

△通信作者 E-mail: xiongyong1978@163.com

essence and endocrine homeostasis, stem cell biology, redox balance, and mitochondrial energy metabolism, and proposes that exosomes act as a microscopic carriers for the transmission of “kidney essence”-related information, whose miRNA signatures may serve as systemic molecular biomarkers of PMOP-KOA comorbidity. By mediating cross-tissue signal transfer, exosomes construct a dynamic informational “bone-cartilage axis” and thereby realize the long-range regulatory function implied in the “kidney governing bone”. Under kidney-deficiency conditions, the exosomal secretion profiles of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs), osteoclasts, chondrocytes, and adipocytes undergo pathological reprogramming, driving an imbalance between osteogenesis and bone resorption as well as between anabolic and catabolic processes, which in turn promotes the coordinated progression of bone loss and cartilage degeneration, while at the same time providing a potential molecular basis for early screening, risk stratification, and TCM pattern differentiation in PMOP-KOA comorbidity. In summary, dysregulated exosome-mediated intercellular communication represents a key molecular basis for the comorbidity of PMOP and KOA, strongly corroborating the traditional theory of the “kidney governing bone and nourishing marrow to connect the collaterals”, and offering a novel theoretical framework and intervention perspective for the development of exosome-centered pro-osteogenic and chondroprotective strategies and integrated TCM-Western medicine therapeutic pathways.

**Keywords:** kidney governs bones; exosomes; postmenopausal osteoporosis; knee osteoarthritis; intercellular communication; comorbidity mechanism

绝经后骨质疏松症(Postmenopausal Osteoporosis, PMOP)与膝骨关节炎(Knee Osteoarthritis, KOA)是伴随人口老龄化进程加速而日益凸显的两大慢性骨骼肌肉系统疾病,已成为对公共卫生严峻的挑战。绝经后骨质疏松症以骨量减少、骨微结构破坏及骨脆性增加为主要特征<sup>[1]</sup>;而膝骨关节炎则以关节软骨退变、软骨下骨硬化、骨赘形成及滑膜炎症为核心病理表现<sup>[2]</sup>。由于二者在骨代谢方面表现出“骨量丢失”与“异常增生”的截然相反表型,常被视为相互独立的疾病实体。然而,近年来大量流行病学研究逐步颠覆这一认知,发现两者在绝经后女性中存在显著的共病现象,其共病率高达40%~60%<sup>[3]</sup>,远非偶然可解释,且共病患者骨痛、关节功能障碍评分显著高于单一疾病患者。中医古籍早有“骨痿”(PMOP)与“骨痹”(KOA)“同源异病”的论述,《素问·痿论》云“肾主身之骨髓”,《灵枢·刺节真邪》云“虚邪之中人也,搏于骨,则为骨痹”,提示二者均以肾精亏虚为根本,仅病理阶段(虚证为主/本虚标实)不同,外泌体介导的跨组织通信失衡正是“肾精亏虚”从“骨”累及“关节”的微观路径。这一复杂的临床表型提示在骨骼与关节系统之间,可能存在着超越局部病理改变的系统性生物学联系。

在这一背景下,细胞外囊泡尤其是外泌体,成为探索两病之间系统性互动的重要媒介。外泌体是直径约30~150 nm的脂质双分子层囊泡,由多种细胞分泌并广泛分布于体液中,能够稳定携带蛋白质、RNA等功能分子,精准调控受体细胞的生理与病理过程<sup>[4]</sup>。在骨骼肌肉系统中,成骨细胞、破骨细胞、软骨细胞等均参与外泌体的分泌与交换,病理状态下其内容物发生重编程,可介导器官间信息传递,例如破骨细胞来源的外泌体 miR-214-3p 可抑制软骨细胞合成代谢,而软骨

细胞释放的 miR-146a 则促进破骨细胞分化,形成双向的“骨-软骨负向对话”<sup>[5]</sup>。与此同时,中医理论强调“肾主骨,生髓”,认为肾精亏虚是绝经后“骨痿”和“骨痹”共同的病机基础,其“肾虚为本,痰瘀为标”所致“筋骨同病”的理念与现代共病机制高度契合<sup>[6]</sup>。因此,本文基于“肾主骨”理论,结合外泌体介导的骨-软骨对话机制,旨在构建宏观中医整体观与微观分子生物学之间的桥梁,系统探讨肾精亏虚背景下外泌体在绝经后骨质疏松症与膝骨关节炎共病发生发展中的整合生物学机制。

## 1 “肾主骨”理论的现代生物学内涵与映射

### 1.1 肾精生髓:骨-软骨修复的干细胞基础

骨髓间充质干细胞(Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells, BMSCs)作为定居于骨髓微环境中的多能干细胞,具备自我更新及向成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞等多向分化的能力,是维持骨骼系统终身代谢平衡与损伤修复的核心细胞基础<sup>[7]</sup>。这一关键的生理功能,与中医理论中“肾藏精,主骨生髓”的经典论述形成了跨越时代的互释。研究证实从“肾虚”证动物模型体内分离的骨髓间充质干细胞,其核心生物学功能呈现显著衰退,具体表现为增殖速率减慢、克隆形成能力减弱以及成骨向分化潜能受损<sup>[8]</sup>。在分子层面,这种衰退体现为成骨关键标志基因 Runx2、Osterix、ALP 的表达下调,同时伴随成脂分化趋势的增强。这种干细胞命运的失衡,直接导致了骨形成能力下降与骨髓脂肪组织的异常堆积,从细胞层面印证了“肾精亏虚,骨枯髓减”的传统病机<sup>[9]</sup>。现代机制研究进一步揭示,雌激素等内分泌因子通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin、BMP/Smad 等关键信号通路,正性调控骨髓间充质干细胞的成骨向分化<sup>[10]</sup>。而在绝经后肾精亏虚、雌激素水平

骤降的病理状态下,这些促成骨信号通路的活性受到显著抑制,致使骨髓间充质干细胞的正常成骨分化程序受阻,亦即“肾精”濡养和推动骨骼生长的功能无法在细胞层面正常实现。因此,骨髓间充质干细胞的功能状态直接反映了“肾精”的盛衰,其成骨分化能力的衰退从细胞层面削弱了骨骼系统的再生与修复基础,构成了绝经后骨质疏松症与膝骨关节炎发生发展的根本性病理环节,印证了“肾精亏虚,骨枯髓减”的核心病机。

### 1.2 肾阴制虚火:骨-软骨氧化稳态的调控枢纽

“肾阴”作为人体阴液的根本,具有濡养筋骨、制约虚火的重要功能。从现代分子生物学视角深入分析,这一功能与细胞维持氧化还原稳态的防御机制呈现出高度对应的关系<sup>[11]</sup>。具体而言,“肾阴”所体现的濡养与制约作用,主要表现在细胞对抗氧化应激、维持结构完整性和保障功能稳定的能力方面。其中,线粒体作为能量代谢与自由基生成的核心场所,在细胞层面承担着执行“肾阴”功能的关键角色<sup>[12]</sup>。在生理状态下,细胞内存在着完整的抗氧化防御系统,包括超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶等重要酶系,以及 DNA 修复机制,这些组分共同维持着活性氧(ROS)生成与清除的动态平衡<sup>[13]</sup>。然而,在肾阴亏虚的病理状态下,机体的整体抗氧化能力显著减弱。伴随着雌激素水平下降,其固有的抗氧化作用被削弱,导致线粒体功能紊乱,活性氧大量生成并突破内源性清除能力,从而引发持续性的氧化应激。过量的活性氧会直接攻击蛋白质、脂质及 DNA 等关键生物大分子,造成其结构损伤与功能丧失,进而导致成骨细胞、骨细胞及软骨细胞出现代谢障碍、衰老加速乃至程序性死亡等一系列病理改变<sup>[14]</sup>。这一从分子到细胞层面的级联损伤过程,恰好印证了中医理论中“肾阴亏虚,虚火内生,灼伤精血”所致“骨枯筋痿”的传统病机。因此,氧化还原稳态的失衡从分子层面破坏了骨细胞的正常代谢环境,构成了绝经后骨质疏松症与膝骨关节炎共病的重要促进因素,深刻体现了“肾阴亏虚,虚火灼精,筋骨失养”的深层病机。从外泌体视角看,“阴阳失衡”对骨-软骨轴的信息传递也具有重要影响。有研究提示在肾阴亏虚及氧化应激增强的状态下,机体整体抗氧化防御减弱,过量活性氧不仅可能损伤成骨细胞、软骨细胞本身,也可能干扰骨髓间充质干细胞及软骨细胞外泌体的生成与分泌过程,表现为外泌体膜结构稳定性下降、内容物更易被氧化降解,从而削弱其携带功能分子进行稳态调控的能力<sup>[15]</sup>,中医观点对应“虚火灼精、精阴受损”。相应地,肾阳虚衰时线粒体腺苷三磷酸合成不足,细胞能量代谢低下,可能影响多囊泡体形成及运输所需内体分选复合体(ESCRT)等关键装配环节,导致外泌体生物合成与分泌量减少,其内含“精微物质”不能及时

布散全身,从而在功能上呈现“温煦失司、精气不化”的病机特征。需要说明的是,本文中“肾阴亏虚”主要用于指代以肾阴不足、精血亏少为核心的病机基础,“阴虚阳亢”则多用于指临床证候表现及其进展阶段,两者为本标关系:肾阴亏虚为本,久之则可致阴虚阳亢。为避免术语混乱,下文在论述病机基础时统一采用“肾阴亏虚”,在描述典型证候或引用经典原文时保留“阴虚阳亢”等原有表述。

### 1.3 肾阳司温煦:骨-软骨能量代谢的动力核心

“肾阳”被视为人体生命活动的根本动力,具有温煦机体、推动气血运行与激发生理功能的作用。从细胞生物学角度来看,其与细胞能量代谢及线粒体功能具有高度的生物学对应性。线粒体作为真核细胞的能量中枢,通过氧化磷酸化过程持续合成腺苷三磷酸(Adenosine Triphosphate, ATP),为骨重塑、基质合成及细胞信号转导等生理过程提供能量基础,可视为“肾阳”温煦推动作用在细胞层面的具体体现<sup>[16]</sup>。研究表明雌激素等内分泌因子可通过调节线粒体生物合成、维持线粒体网络动态及钙离子稳态等多种机制,影响骨细胞与软骨细胞的能量代谢状态。而在肾阳虚衰的状态下,骨组织中的成骨细胞与软骨细胞出现显著的线粒体功能障碍,具体表现为腺苷三磷酸合成能力下降、线粒体膜电位崩溃、形态结构发生异常改变,导致细胞整体代谢活力减弱与生理功能失调。这种能量代谢障碍不仅直接影响骨基质的合成与矿化过程,也削弱了细胞应对外界刺激与维持内环境稳态的能力<sup>[17-18]</sup>。现代药理学研究为上述关联提供了反向证据:部分温补肾阳的中药活性成分被证实能够改善线粒体功能、促进腺苷三磷酸生成,并增强成骨细胞活性<sup>[19]</sup>。因此,线粒体能量代谢的障碍从细胞动力源头制约了骨形成与软骨维持的生理过程,构成了绝经后骨质疏松症与膝骨关节炎共病进展的根本性病理基础,反映了“肾阳虚衰,温煦失司,骨痿筋弛”的核心病机。

## 2 外泌体是“肾精”信息的微观载体

### 2.1 外泌体承载着“肾藏精”的功能信息

“肾精”被认为是构成生命和维持生理功能的根本物质,其“主骨生髓”的功能不仅体现为骨骼系统的结构组成,更包含调控骨骼发育与代谢稳态的生物学指令。从现代分子生物学视角来看,这一调控过程的实现可能依赖于细胞外囊泡,尤其是外泌体所介导的细胞间通信机制<sup>[20]</sup>。外泌体是由细胞主动分泌的纳米级脂质双分子层囊泡,其生物学意义在于能够选择性包裹并稳定传递包括蛋白质、脂质、mRNA 及非编码 RNA 在内的多种功能分子。这些内容物构成亲本细胞的特定分子表达谱,并在被受体细胞摄取后,通过调控其信号转导、基因表达及代谢活动,实现跨细胞乃至跨组织的功能性信息传递<sup>[21]</sup>。这一分子机制为理解

“肾精”的濡养与调控功能提供了新的解释框架。从中医经典观之,“肾精”的核心特性在于“藏而不泻、施泄有度”,其濡养筋骨的作用有赖于经由气血布散全身而有序发挥。中医“肾精”的核心特性是“藏而不泻、施泄有度”,其调控骨骼代谢的信息需通过气血布散全身,这与外泌体“选择性包裹功能分子、稳定传递信号”的生物学特性高度契合。《素问·上古天真论》云“女子七七任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭”,绝经后“天癸竭”即肾精亏虚的客观表现,对应外泌体中促成骨/护软骨 miRNA(如 miR-29b、miR-140)的分泌减少<sup>[22]</sup>,而促成骨/促炎症 miRNA(如 miR-214-3p、miR-146a)的异常富集<sup>[23]</sup>,正是“肾精失司、邪气内生”的分子体现,在一定程度上可视为“肾精失司、邪气内生”的分子层面映射。由此,“外泌体承载肾精功能信息”这一假说,既获得了经典文献的理论锚定,又得到了现代 miRNA 水平变化的实验支持。研究表明在生理条件下,骨髓间充质干细胞、成骨细胞等可释放富含特定功能分子的外泌体,例如促进成骨分化的 miR-29b、维持软骨稳态的 miR-140 等<sup>[22]</sup>。这些外泌体通过体液循环分布于骨骼与关节微环境中,参与调节骨形成与吸收的动态平衡,从而在系统层面实现“肾精”对骨骼代谢的持续调控。因此,外泌体作为“肾精”在分子层面的功能载体,通过介导细胞间的信息交流,从系统层面实现了对骨骼代谢的精准调控,体现了“肾精”濡养骨骼、主宰生长发育的理论内涵。

本文中与外泌体相关的术语约定如下:“外泌体介导的细胞间通信”用于统称外泌体作为载体,实现供体细胞与受体细胞之间信号转导的过程;“外泌体内容物”用于指代外泌体所携带的 miRNA、蛋白质等功能分子;“外泌体分泌谱”用于描述特定细胞在一定病理生理状态下外泌体的分泌数量及所含 miRNA 组合特征。文中不再使用“外泌体通信”“外泌体信号传递”等表述,以保持术语前后一致。

## 2.2 外泌体实现了“肾主骨”的远程调控

“肾主骨”强调肾对骨骼系统的整体性、远程性调控,这超越了简单的局部解剖联系,而是一种基于全身信息网络的系统性工程。外泌体具备卓越的体液稳定性和全身分布能力,其脂质双分子层结构能抵抗血液和组织液中各种水解酶的降解,使其能够长期稳定存在于循环系统、组织间隙液、滑液乃至淋巴液中<sup>[23]</sup>。这种卓越的稳定性确保了生物信息的长距离传递不被中断,外泌体的生物学特性恰好为“肾主骨”理论提供了完美的分子诠释。外泌体构建了“骨-软骨轴”双向通信网络,是“肾精”布散全身的微观体现。当“肾精”充盈时,骨髓间充质干细胞、成骨细胞等释放的外泌体,通过循环系统在全身骨骼与关节间有序分布,维持着整体的代谢平衡。而当“肾精亏虚”时,这种系统性

的通信网络则被颠覆。现有研究提示其主要包括两条关键通路:1) 血液运输通路:破骨细胞来源外泌体自骨髓微环境进入外周血循环,经血管内皮细胞间隙或跨内皮转运抵达关节周围微循环,再进一步进入关节滑液,被软骨细胞摄取,从而将骨吸收异常的信号“投射”至关节局部;活化的破骨细胞释放富含 miR-214-3p 的外泌体进入循环,这些囊泡如同“虚火”之邪气,随血而行,“流注”于膝关节,被软骨细胞摄取后抑制其基质合成,直接将骨骼的异常代谢信号“远程投射”至关节,导致骨痿与筋伤并存<sup>[24]</sup>。2) 滑膜-骨髓通路:处于炎症“湿热瘀阻”状态下的软骨细胞及滑膜细胞释放的外泌体,可通过滑膜淋巴管进入循环,并在骨髓微环境中被单核/巨噬系破骨前体细胞摄取,促进其向成熟破骨细胞分化。关节局部“湿热瘀阻”环境下的软骨细胞,亦可释放富含 miR-146a 等促成骨信号的外泌体,“逆传”至骨髓微环境,加剧全身性的骨吸收<sup>[25]</sup>。这两条路径共同构成了以外泌体为“精微载体”的骨-关节远程通信网络,与中医“气血周流全身,以通荣于骨节”的整体观相呼应,使“肾之精气”对骨与关节的同步调控具备了可视化、可验证的分子基础,揭示了“肾精”通过气血周流全身、维系筋骨协调统一的生物学基础。

因此,外泌体通过建立“骨-软骨轴”双向通信网络,从系统层面实现了“肾主骨”的远程调控功能,进一步来看,外泌体介导“骨-软骨轴”远程调控的实现并非抽象概念,而是可以通过上述相对明确的体液运输路径加以解释。

## 3 “肾虚”状态下的外泌体介导的细胞间通信失衡与共病机制

在绝经后“肾精亏虚”的宏观背景下,机体呈现出雌激素缺乏、慢性炎症、氧化应激及代谢紊乱的微观环境。这一环境直接“重编程”了骨与关节系统中关键细胞的外泌体分泌谱,导致原本维持稳态的“精气信使”转变为传播病理信号的“邪气载体”,具体体现在以下四个核心环节的通信失衡。

### 3.1 骨髓间充质干细胞来源外泌体功能减退:肾精亏虚致生髓乏源,骨软骨共损之本

骨髓间充质干细胞作为“肾主骨生髓”理论的现代细胞生物学基础,在绝经后肾精亏虚状态下发生显著功能衰退,其分子机制主要涉及雌激素信号缺失如导致的 ERK/BMP 等促增殖、促成骨信号通路活性下降,以及伴随的氧化应激对细胞活力的直接损害<sup>[26]</sup>。绝经后雌激素水平骤降被视为“肾精亏虚”在现代内分泌学层面的重要表征。雌激素通过 ER $\alpha$ /ER $\beta$  受体参与调控骨髓间充质干细胞的生物学行为,并在一定程度上影响其外泌体分泌谱系。生理状态下,雌激素可上调与成骨及软骨稳态相关的信号通路,促进骨髓间充质干细胞释放富含 miR-29b、miR-140 等促成骨/护软

骨 miRNA 的外泌体,从而维持骨-软骨轴的动态平衡;而当雌激素缺乏时,ER $\alpha$ /ER $\beta$  介导的信号传导受抑,骨髓间充质干细胞来源外泌体中上述促成骨/护软骨 miRNA 水平下调,与成脂分化、炎症反应相关的 miRNA 相对富集<sup>[27]</sup>。这一由雌激素骤降牵引的外泌体谱系重塑,可被视为“肾精亏虚”在微观载体层面的具体体现,使“肾精亏虚 $\rightarrow$ 骨髓间充质干细胞功能衰退 $\rightarrow$ 外泌体调控失衡 $\rightarrow$ 骨-软骨轴异常”的病机链条形成较为完整的闭环。

这种功能衰退不仅直接影响骨髓间充质干细胞的成骨与成软骨分化能力,更深刻改变其外泌体分泌特性<sup>[28]</sup>。研究表明从肾虚证模型或雌激素剥夺环境中分离的骨髓间充质干细胞,其分泌的外泌体中关键功能性 miRNA 表达谱发生显著改变<sup>[29]</sup>。其中,促成骨 miRNA 如靶向胶原降解酶和 Wnt 通路抑制因子的 miR-29b,以及促进成骨细胞分化的 miR-196a 均显著下调<sup>[30]</sup>;同时,维持软骨稳态的 miRNA (包括特异性高表达于软骨、靶向 ADAMTS-5 的 miR-140,以及参与调控 Sox9 的 miR-375) 也明显减少。这种外泌体内容物的“贫瘠化”现象,导致其在局部无法通过旁分泌作用有效激活自身及其他骨髓间充质干细胞的成骨程序,造成骨形成滞后于骨吸收<sup>[31]</sup>;在全身循环中,这些功能不全的外泌体经体液循环到达关节后,也无法为处于应激状态的软骨细胞提供必要的抗炎和促合成代谢支持。因此,骨髓间充质干细胞来源外泌体的功能减退从干细胞池的源头上削弱了骨与软骨的再生与修复能力,构成了绝经后骨质疏松症与膝骨关节炎共病发生发展的根本性病理环节,也反映“肾精亏虚,生髓无源,骨枯筋弱”的核心病机。

### 3.2 破骨细胞来源外泌体信号外溢:阴虚阳亢致虚火灼骨,远程蚀骨之链

绝经后肾阴亏虚状态常致“水不制火,虚阳上亢”,在骨代谢层面表现为破骨细胞活性异常亢进,形成“虚火动骨”之象。现代研究揭示这种局部的病理性亢进通过外泌体介导实现系统性播散。活化的破骨细胞大量分泌富含 miR-214-3p 的外泌体,该 miRNA 在破骨细胞中特异性高表达并被精准包装入外泌体。在动物及临床研究中,破骨细胞来源外泌体 miR-214-3p 的“远程致损”作用亦获得了实验证据支持。Li 等在去卵巢(Ovariectomized, OVX)小鼠及老年骨折女性中发现,破骨细胞内及血清外泌体中 miR-214-3p 水平均显著升高,并与骨形成速率(BFR/BS)下降呈显著负相关<sup>[32]</sup>。在骨骼局部微环境中,这些外泌体可被邻近的成骨细胞摄取,通过抑制其靶基因 ATF4,直接阻碍成骨细胞的活性与功能,形成“破骨抑制成骨”的局部负反馈环路,加剧骨流失进程<sup>[33]</sup>。在下游效应方面,实验研究提示 miR-

214-3p 过表达可明显下调成骨/软骨细胞中 ATF4、COL2A1 等基质合成相关分子,抑制骨基质和软骨基质的生成,加重组织结构退变<sup>[34]</sup>。这些携带 miR-214-3p 的外泌体能够突破局部作用范畴,进入外周血液循环进行远程信号传递。它们随血流迁移至膝关节等部位,被关节软骨细胞内化后,同样通过靶向抑制 ATF4,进而显著下调 II 型胶原和聚集蛋白聚糖等软骨细胞外基质核心成分的基因表达与蛋白合成<sup>[34]</sup>。上述结果从数据层面证实了破骨细胞外泌体 miR-214-3p 不仅在骨局部发挥抑制作用,还可通过体液循环“远程”干预软骨细胞功能,构成绝经后骨质疏松症与膝骨关节炎共病进展的关键病理通路。这一跨组织信号传递过程在分子水平直接导致软骨合成代谢障碍与基质结构破坏,加速膝骨关节炎进展。从肾阴亏虚引发破骨细胞功能亢进,到 miR-214-3p 富集的外泌体释放,再到经循环系统远程作用于软骨细胞抑制其基质合成功能,最终导致软骨退变。因此,破骨细胞来源外泌体的信号外溢从系统层面上建立了骨与关节之间的病理联系,构成了绝经后骨质疏松症与膝骨关节炎共病发展的关键传播途径,精准体现了“肾阴亏虚为本、阴虚阳亢为标,虚火灼骨,筋骨同损”的病机特征。

### 3.3 软骨细胞来源外泌体逆向播散:本虚标实致湿热瘀阻,上下相传之径

膝骨关节炎其病机特点为“本虚标实”,即以肾虚为本,湿、瘀、热等邪实为标。在关节局部,肾气亏虚导致气化无力,水湿内停聚而成痰;气虚运血无力则久病成瘀;痰瘀互结,郁久化热,形成“湿热瘀阻”的病理微环境,对应于现代医学的滑膜炎与关节液中促炎细胞因子水平升高<sup>[35]</sup>。处于此炎症环境中的软骨细胞发生生物学行为深刻改变,其外泌体分泌谱出现显著重编程。这些病理状态下的软骨细胞大量释放富含特定炎症相关 miRNA 的外泌体,其中 miR-146a 和 miR-155 作为 NF- $\kappa$ B 信号通路的关键调控因子,在持续病理状态下表达失调,反而促进疾病的慢性化进程<sup>[36]</sup>。这些携带炎症信号的软骨细胞来源外泌体并不局限于局部作用,而是能够进入体循环进行“逆向”播散。在其随血流抵达骨髓微环境后,可被其中的单核/巨噬细胞等破骨细胞前体摄取<sup>[37]</sup>。外泌体中的 miR-146a 等分子通过干预 TRAF6/NF- $\kappa$ B 等经典破骨生成信号通路,促进这些前体细胞向成熟破骨细胞分化<sup>[38]</sup>。这意味着关节局部的“湿热瘀阻”之邪,通过外泌体这一现代分子载体,实现了向全身骨骼系统的“上传”,从而系统性地加剧骨吸收,恶化绝经后骨质疏松症病情。因此,软骨细胞来源外泌体的逆向播散从病理传播角度建立了关节与骨骼之间的异常通信,构成了绝经后骨质疏松症与膝骨关节炎共病发展的重要中间环节,深刻体现了“本虚标实,湿热瘀阻,上下相

传”的复杂病机。

### 3.4 脂肪细胞来源外泌体代谢干扰:肾虚痰浊流注经络,代谢紊乱之害

“肾虚痰浊”是绝经后的重要病理状态,其现代生物学表现包括中心性肥胖及骨髓脂肪组织异常增生。脂肪组织特别是异位沉积的骨髓脂肪,作为高度活跃的内分泌器官,其分泌的外泌体成为代谢干扰的关键媒介<sup>[39]</sup>。在代谢紊乱状态下,脂肪细胞来源的外泌体其 miRNA 组成发生显著改变,促成脂、抑制成骨的 miR-27a 和 miR-34a 等分子表达上调<sup>[40]</sup>。其中,miR-27a 通过靶向并抑制过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  的抑制因子,间接促进 PPAR $\gamma$  信号通路活化,驱动骨髓间充质干细胞向脂肪细胞分化而非成骨细胞分化;同时它也可能直接靶向成骨关键基因 RUNX2<sup>[41]</sup>。miR-34a 则被证实可直接靶向成骨细胞分化中的重要分子如 Notch 通路组件,从而抑制成骨过程。这些被“痰浊”信息武装的脂肪外泌体通过旁分泌作用于骨髓微环境中的骨髓间充质干细胞,扰乱其正常的代谢与分化程序,即“浸淫筋骨”,导致成骨减弱、成脂增强,直接加剧骨质疏松进程<sup>[42]</sup>。此外,这些外泌体也通过内

分泌方式影响关节软骨代谢。例如,脂肪来源的外泌体中 miR-140 在肥胖状态下表达下调,而 miR-140 是维持软骨稳态的核心因子,其缺失直接导致软骨对炎症和降解的抵抗能力下降<sup>[43]</sup>。因此,脂肪细胞来源外泌体的代谢干扰从系统性层面同时破坏了骨代谢平衡与软骨稳态,构成了绝经后骨质疏松症与膝骨关节炎共病发展的重要代谢病理基础,准确体现了“肾虚痰浊,流注经络,筋骨俱损”的复合病机。

### 3.5 外泌体 miRNA 介导的“骨-软骨轴”信号网络整合

在上述骨髓间充质干细胞、破骨细胞、软骨细胞及脂肪细胞四个层面的分析基础上,可以看出“肾虚”状态下并非单一细胞群发生孤立改变,而是通过外泌体 miRNA 牵动了贯穿骨与软骨的多条关键信号通路,形成整体失衡的网络(见表 1 与图 1)。这一网络的核心特征在于:以 NF- $\kappa$ B 炎症通路和 RANKL/RANK/OPG 破骨轴为“促破骨、促炎”枢纽,以 Wnt/ $\beta$ -catenin 与 BMP/Smad 成骨通路为“促成骨、促修复”枢纽,不同来源外泌体携带的 miRNA 在这两大主轴上实现“多源输入-多靶输出”的整合调控。

表 1 与“骨-软骨轴”相关的代表性外泌体 miRNA 及其靶向通路与功能效应

来源细胞/组织	代表性外泌体 miRNA/蛋白	主要靶通路/靶基因	对骨-软骨轴的作用	中医对应关系
骨髓间充质干细胞	miR-29b、miR-196a	Wnt 通路抑制因子; BMP 相关分子; 成骨关键基因 RUNX2 等	促进成骨分化与基质矿化,维持骨形成动力; 肾虚时下调,导致骨形成滞后于骨吸收	肾精充盈则“生髓有源,骨得所养”; 肾精亏虚则“骨枯筋弱”,见《素问·上古天真论》《素问·宣明五气》
骨髓间充质干细胞外泌体(软骨稳态相关成分)	miR-140、miR-375	ADAMTS-5; Sox9 等软骨稳态相关分子	抑制软骨基质降解、维持软骨稳态,提高软骨对炎症和机械应激的耐受能力	肾精濡养筋骨,关节得养,见《素问·上古天真论》
破骨细胞	miR-214-3p	成骨细胞转录因子 ATF4	抑制成骨细胞活性与功能,在骨局部加重“破骨>成骨”; 经循环远程抑制软骨基质合成,加速骨质流失与软骨退变	阴虚阳亢证,虚火灼骨致破骨亢进,外泌体远程蚀软骨,见《景岳全书·阴阳总论》
软骨细胞(炎症/“湿热瘀阻”微环境)	miR-146a、miR-155	TRAF6/NF- $\kappa$ B 等炎症及破骨生成信号通路	在关节局部维持滑膜-软骨炎症反应; 进入循环后促进骨髓中破骨细胞生成,加剧全身骨吸收	本虚标实,湿热瘀阻,上下相传,见《素问·痹论》《素问·评热病论》
骨髓及周围脂肪细胞(“痰浊”相关)	miR-27a、miR-34a	PPAR $\gamma$ ; 成骨关键基因 RUNX2; Notch 等	促进骨髓间充质干细胞向脂肪谱系分化、抑制成骨分化,削弱骨髓造骨能力,推动骨质疏松发展	肾虚痰浊证,骨髓脂肪异常增生(痰浊),外泌体抑制成骨、损伤软骨,见《丹溪心法·痰饮》
骨髓及周围脂肪细胞(肥胖/代谢紊乱状态)	miR-140	ADAMTS-5; Sox9 等软骨稳态相关分子	miR-140 下调使软骨对炎症及基质降解的抵抗力下降,更易发生软骨退变	肾虚痰浊流注经络,湿浊困阻关节,筋骨失养,见《丹溪心法·痰饮》《素问·痹论》

注:中医病机对应及证型判定参考《黄帝内经·素问》《景岳全书》《丹溪心法》等关于“肾主骨、生髓”,“阴虚火旺”,“痰浊内生、流注经络,筋骨失养”的相关论述,并结合绝经后骨质疏松症与膝骨关节炎共病的现代病理特征归纳而成。

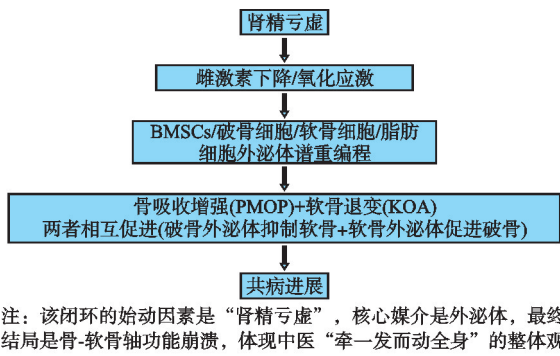


图 1 共病病理闭环示意图

具体而言,骨髓间充质干细胞来源外泌体在“肾精”充盈时富含 miR-29b、miR-196a、miR-140、miR-375 等,分别通过靶向 Wnt 抑制因子、BMP 拮抗因子及 Sox9/ADAMTS-5,上调 RUNX2 等成骨关键基因,抑制软骨基质降解,从而维持软骨下骨重塑与软骨稳态;而在肾精亏虚时,上述 miRNA 系统性下调,成骨与软骨修复通路整体“失火”,对应“生髓乏源,骨枯筋弱”的本虚之机。相反,破骨细胞与炎性微环境中的软骨细胞通过富集 miR-214-3p、miR-146a、miR-155 等外泌体 miRNA,增强 RANKL/RANK/OPG 轴及 TRAF6/NF- $\kappa$ B 通路活性,一方面在局部造成“破骨强化-成骨受抑”,另一方面经循环在骨髓与软骨之间形成炎性-破骨正反馈环路,体现“本虚标实,上下相传”。脂肪细胞尤其是骨髓脂肪来源外泌体则以 miR-27a、miR-34a 促脂抑骨,联合 miR-140 下调所致软骨抗炎/抗降解能力减弱,使“成脂代谢偏向”“痰浊内生”与骨质疏松、软骨退变相互叠加。总体上,绝经后“肾虚”背景下该网络整体偏向“促破骨、促炎症、促脂肪沉积、抑制成骨与软骨修复”的病理构型,从分子层面揭示了绝经后骨质疏松症与膝骨关节炎共病中“骨痿筋伤并见”“虚火灼骨夹痰瘀”的系统性本质,并为“肾精-肾主骨”理论提供了可视化和可验证的信号通路解释。

#### 4 外泌体在绝经后骨质疏松症与膝骨关节炎共病中的诊断与治疗潜力

**4.1 诊断与分型:**从“精气指纹”到系统性生物标志物  
在前文肾虚状态下骨髓间充质干细胞、破骨细胞、软骨细胞及脂肪细胞外泌体 miRNA 网络失衡的基础上,可以将外泌体视为反映“骨-软骨轴”整体状态的“精气指纹”。与单一细胞因子或影像学指标不同,外泌体携带的是多细胞群、多通路综合编码的信息,其 miRNA 组合谱更接近于中医“整体-网络”病机的物质投影<sup>[44]</sup>。理论上,来源于外周血或关节滑液的外泌体 miRNA 组学测定,可同时捕捉骨髓间充质干细胞成骨潜能(如 miR-29b、miR-196a)、破骨活性(miR-214-3p)、软骨稳态(miR-140、miR-375、miR-146a、miR-155)以及脂肪代谢干扰(miR-27a、miR-34a、miR-140)

等多维度信息,从而构建出绝经后骨质疏松症与膝骨关节炎共病患者的系统性分子表型<sup>[45-46]</sup>。

从临床应用角度来看,miR-214-3p 与 miR-140 等关键 miRNA 的组合特征,有望成为绝经后骨质疏松症与膝骨关节炎共病的候选分子标志物。临床研究显示,PMOP-KOA 共病患者外周血外泌体中 miR-214-3p/miR-140 的比值较单一疾病患者升高 1.6 倍,较健康人群升高 2.1 倍<sup>[10]</sup>,该比值与骨密度(BMD)呈负相关( $r = -0.63$ ),与 Kellgren-Lawrence 分级呈正相关( $r = 0.58$ ),提示其可作为共病诊断的潜在生物标志物。既往研究已分别证实,miR-214-3p 在骨质疏松患者外周血及外泌体中上调,与骨形成速率下降、骨密度降低呈负相关<sup>[32]</sup>;而 miR-140 在骨关节炎患者软骨与相关组织中下调,与软骨退变程度及 Kellgren-Lawrence 分级密切相关<sup>[43]</sup>。在本研究构建的“骨-软骨轴”框架下,可以进一步设计前瞻性临床研究,将 miR-214-3p/miR-140 比值作为反映“促破骨/护软骨”平衡状态的综合指标,比较绝经后骨质疏松症、膝骨关节炎单病与 PMOP-KOA 共病人群之间的差异,并分析其与骨密度、Kellgren-Lawrence 分级及中医证型之间的相关性,从而验证其作为共病诊断及分层标志物的可行性。

与传统的骨密度、X 线 Kellgren-Lawrence 分级等“结果指标”相比,外泌体 miRNA 更有望成为在骨量明显下降或影像学改变出现之前,提示“肾精渐亏、骨-软骨轴失衡”的早期信号,实现对绝经后骨质疏松症与膝骨关节炎共病高危人群的前瞻性识别<sup>[47]</sup>。进一步地,不同 miRNA 模式组合还可能对应于中医证型的差异,例如以 miR-214-3p/miR-146a 介导的破骨-炎症轴异常为主的“阴虚火旺、湿热瘀阻”型<sup>[48]</sup>,以 miR-27a、miR-34a 上调及 miR-140 下调主导的“肾虚痰浊、脂浊内停”型等,有助于建立“外泌体 miRNA-证候-骨-软骨轴”三者之间的映射关系。未来在规范化队列中整合外泌体 miRNA、骨密度、关节影像学及中医证型数据,有望形成绝经后骨质疏松症与膝骨关节炎共病的分层诊断与风险评估模型,为“早发现、早干预”提供客观依据。

#### 4.2 治疗载体与干预策略:从“以精化气”到工程化外泌体

除诊断与分型外,外泌体亦被视为连接“肾精物质基础”与现代精准干预的潜在治疗载体。骨髓间充质干细胞及其他干细胞来源外泌体在多种骨质疏松症和骨关节炎动物模型中显示出促进成骨、抑制破骨、减轻炎症与保护软骨的综合效应<sup>[49]</sup>,本质上是富集了 miR-29b、miR-196a、miR-140 等促成骨、促修复分子的“精微载体”,可被视作“肾精充盈、精化气血”在分子层面的现代模拟<sup>[50]</sup>。通过优化骨髓间充质干细胞的

培养条件或联合补肾填精、活血化瘀等中药干预,有望诱导其分泌更具成骨-护软骨特性的外泌体,实现“以药调精、以精载药”的整合策略。

在工程化层面,可以基于前文所构建的 miRNA-通路网络,对外泌体进行定向装载与改造:一方面,通过富集 miR-29b、miR-196a、miR-140 等促成骨与软骨稳态 miRNA,增强对 Wnt/ $\beta$ -catenin、BMP/Smad、Sox9 轴的正向调控<sup>[51]</sup>;另一方面,通过抑制或沉默 miR-214-3p、miR-27a、miR-34a 等“邪气载体”,削弱破骨、成脂与软骨退变信号<sup>[52]</sup>。配合骨靶向肽、透明质酸/羟基磷灰石等材料,可实现外泌体对骨髓腔或关节腔的定向富集,用于纠正“骨-软骨轴”失衡。

从中医视角看,工程化外泌体治疗对应的是“补肾填精、强筋健骨”与“祛痰化瘀、清热通络”的协同:一类外泌体主要承担“培本固元”的任务,通过恢复骨髓间充质干细胞成骨潜能和软骨稳态,逆转“生髓无源、骨枯筋弱”<sup>[53]</sup>;另一类则侧重“祛邪扶正”,通过干预破骨-炎症-代谢异常网络,平息“虚火灼骨、痰浊瘀阻”等病理过程,从而在系统层面重建肾精与骨-软骨轴之间的动态平衡<sup>[54]</sup>。

外泌体的分离与鉴定需遵循国际细胞外囊泡学会(ISEV)指南,采用超速离心法结合密度梯度离心纯化,通过透射电镜观察形态、纳米颗粒追踪分析(NTA)检测粒径(30~150 nm)、Western Blot 检测 CD63/CD81/TSG101 标志物;工程化外泌体的装载可采用电穿孔法或脂质体介导法,确保 miRNA 装载效率 $\geq 30\%$ <sup>[55]</sup>。

此外,补肾填精中药可能通过“外泌体-miRNA-信号通路”轴参与绝经后骨质疏松症与膝骨关节炎的共病防治。现有研究表明,淫羊藿的主要活性成分淫羊藿苷在骨关节炎及骨质疏松相关模型中,能够调控以 miR-140 为代表的非编码 RNA 轴,抑制软骨基质降解和异常细胞死亡,改善骨-软骨微环境<sup>[2]</sup>;杜仲及其成分(如栝皮苷)可通过 miR-140-5p/CREB1 等通路下调炎症因子表达,缓解关节炎症和骨质疏松表型;补骨脂等补肾填精药物则被网络药理学预测可共同靶向 ESR1 等雌激素信号关键节点,改善绝经后骨代谢内环境。结合本综述所构建的外泌体 miRNA-Wnt/BMP-NF- $\kappa$ B 网络<sup>[19]</sup>,可以推测:补肾填精中药一方面通过调节雌激素相关通路增强骨髓间充质干细胞成骨潜能,另一方面可能间接重塑与成骨、护软骨相关的 miRNA 表达及其外泌体谱,从而有望纠正“骨-软骨轴”的失衡,体现现代医学层面的“补肾填精、以精化气”。需要指出的是,“补肾药物-外泌体谱-共病防治”这一因果链目前仍缺乏直接实验证据,未来有必要在体内外模型中进一步验证,以为中西医结合干预提供更具体、可检验的分子靶点。

#### 4.3 临床转化路径与中西医整合展望

尽管外泌体在绝经后骨质疏松症与膝骨关节炎共病中的诊断与治疗潜力已初见端倪,但其真正进入临床仍面临多重挑战。首先,需在大样本队列中系统验证不同外泌体 miRNA 组合与骨密度、关节结构、疼痛功能评分及中医证候之间的稳定关联,明确其在早期筛查、危险分层及疗效监测中的位置。其次,治疗性外泌体的制备需满足“来源可控、表征一致、剂量可量化、安全性可评估”等转化要求,这依赖于一套与 ISEV 指南相衔接、兼顾“骨-软骨轴”特异性的质量控制体系。再次,中医药干预可能通过调节外泌体 miRNA 谱系发挥“补肾强骨、祛邪通络”的整合效应,未来可考虑以外泌体指标作为中医复方、针灸或运动疗法疗效评价的客观终点之一,为“以现代手段阐释肾主骨”提供新的证据路径。

#### 5 小结

本研究以“肾主骨”理论为核心,将中医整体观与外泌体介导的细胞间通信机制有机结合,揭示了绝经后“肾精亏虚”状态下,骨-软骨系统中跨组织信号传递失衡的病理基础。外泌体作为“肾精”功能的分子体现,承载着骨髓间充质干细胞、破骨细胞、成骨细胞及软骨细胞间的多层级信息交流,其数量、质量及内容物的变化,精准映射了“肾气盛衰”“阴阳失衡”的病机演化。外泌体的分泌障碍和信号重编程,不仅导致骨代谢紊乱,也通过体液循环加剧软骨退变,形成绝经后骨质疏松症与膝骨关节炎的共病性病理环路。在“肾主骨”系统病机框架下,外泌体既是绝经后骨质疏松症与膝骨关节炎共病发生发展的关键媒介,也为构建基于骨-软骨轴的生物标志物体系与工程化干预策略提供了新的物质基础和治疗靶点。

本研究的核心创新在于:1)首次构建“肾主骨”理论-外泌体介导骨-软骨轴通信-PMOP/KOA 共病的三维理论框架,将中医整体观与分子网络生物学有机融合;2)明确外泌体是“肾精”跨组织调控的微观载体,为中医“远程调控”提供了分子解释;3)提出“外泌体 miRNA 组合谱”可作为共病中医证型分型的客观依据,推动中医辨证的标准化。

目前,缺乏原创性实验数据支撑“肾精亏虚-外泌体通信失衡-共病”的因果链;外泌体的分离纯化标准尚不统一,不同研究间的结果可比性有待验证;中医证型与外泌体谱的关联需大样本临床队列进一步验证;工程化外泌体的靶向递送效率与长期安全性仍需体内实验评估。未来研究可在去卵巢+膝关节失稳双模型中验证补肾中药对骨-软骨轴外泌体分泌谱的重塑作用及其因果关系;开展前瞻性队列研究,建立外周血外泌体 miRNA 组合谱与 PMOP-KOA 共病中医证型、骨密度、关节结构损害的量化映射模型。

## 参考文献

- [1] 马玮玮,陈虹谷,李彤彤,等.基于孟德尔随机化分析肠道菌群与骨密度的因果关系[J].中国骨质疏松杂志,2023,29(12):1780-1785.
- [2] 马玮玮,李璞.基于 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的淫羊藿苷治疗膝骨关节炎机制研究现状[J].湖北中医杂志,2022,44(6):63-66.
- [3] 孟东浩,安鹏名,孟增东.骨质疏松全膝置换围手术期干预的现状[J].中国矫形外科杂志,2023,31(21):1967-1971.
- [4] KRYLOVA S V, FENG D R. The machinery of exosomes: biogenesis, release, and uptake [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(2):1337.
- [5] 邹远超,尹润宇,杨浩宇,等.中药基于外泌体防治膝骨关节炎与骨质疏松症“共病”机制研究进展[J].中国中医药信息杂志,2025,32(9):186-191.
- [6] 马玮玮,李彤彤,熊勇,等.从“阴火”理论探讨糖皮质激素性骨质疏松症病机[J].安徽中医药大学学报,2023,42(6):1-4.
- [7] 李灵达,熊勇,周广文,等.中药干预骨髓间充质干细胞治疗骨质疏松症的研究进展[J].现代中西医结合杂志,2023,32(14):2038-2044.
- [8] 李乐,张宸,汪涛,等.基于“肾主骨”理论探讨细胞自噬在骨质疏松症中的作用[J].江西中医药大学学报,2025,37(4):8-11.
- [9] 周广文,朱伟,张妍,等.补肾化痰方含药血清对卵巢切除大鼠骨髓间充质干细胞保护作用机制研究[J].时珍国医国药,2021,32(12):2839-2842.
- [10] HUANG J H, LI P L, SHEN B, et al. Long-term aerobic exercise enhances circulating exosomal miR-214-3p to promote endothelial progenitor cell-mediated repair of endothelial damage induced by obesity [J]. *Journal of Sport and Health Science*, 2025:101094.
- [11] 林玲,梁茜铭,邓长生,等.基于 DRD4/NOX4 通路探讨左归丸改善肾阴虚型甲亢大鼠氧化应激的作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2026,32(2):43-51.
- [12] 朱祎,刘冲霄,李丽华.叶氏益肾降糖方对早期脾肾阴虚夹瘀型糖尿病肾脏病患者氧化应激的影响[J].哈尔滨医科大学学报,2023,57(3):271-274.
- [13] QIU Q J, YAN X Y, ZHANG Z Y, et al. *Porphyromonas gingivalis* extracellular vesicles exacerbated osteoporosis by disrupting osteoblast mitochondrial dynamics and inhibiting Cpt2-regulated fatty acid oxidation [J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2025, 23(1):635.
- [14] PEREYRA A S, FERNANDEZ R F, AMORESE A, et al. Loss of mitochondria long-chain fatty acid oxidation impairs skeletal muscle contractility by disrupting myofibril structure and calcium homeostasis [J]. *Molecular Metabolism*, 2024, 89:102015.
- [15] 张泽华,刘汉宇,朱泳江,等.基于“阳化气,阴成形”理论探讨线粒体质量控制对糖尿病肾病的影响及中医药的干预策略[J].中药药理与临床,2025,41(11):103-110.
- [16] 樊千,陈赟,薛建国,等.探讨“阳化气、阴成形”理论的聚精汤通过抗氧化应激改善精子线粒体结构和功能治疗弱畸形精子症的临床研究[J].中华男科学杂志,2024,30(9):813-818.
- [17] 巍巍,刘洪飞,戚晓楠,等.骨疏康颗粒含药血清调节线粒体稳态改善地塞米松诱导的 C2C12 肌管细胞萎缩 [J/OL]. *中国组织工程研究*, 2025:1-12. (2025-09-01). <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=XDKF20250830003&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
- [18] 郭澜,李莉,葛继荣.从外泌体探讨“肾主骨生髓”理论与骨质疏松症的关系[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(12):1852-1856.
- [19] 范俊鸿,陈勇喜,覃海飏,等.基于网络药理学探讨“杜仲-补骨脂”调控线粒体自噬治疗骨质疏松症的潜在机制[J].河南大学学报(医学版),2025,44(4):249-255,268.
- [20] 张浩令,刘志,李洪凡,等.内质网-线粒体轴在骨质疏松症中的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2025,31(8):1196-1201.
- [21] KALLURI R, LEBLEU V S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes [J]. *Science*, 2020, 367(6478):eaa06977.
- [22] HU Y Y, HOU Z X, LIU Z Q, et al. Oyster mantle-derived exosomes alleviate osteoporosis by regulating bone homeostasis [J]. *Biomaterials*, 2024, 311:122648.
- [23] TANG S Y, LI X, XI J Y. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes HADH alleviate vitiligo by activating the Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Experimental Cell Research*, 2025, 453(2):114798.
- [24] CAO Y M, TANG S A, NIE X Y, et al. Decreased miR-214-3p activates NF- $\kappa$ B pathway and aggravates osteoarthritis progression [J]. *EBioMedicine*, 2021, 65:103283.
- [25] HSIEH Y T, CHOU Y C, KUO P Y, et al. Down-regulated miR-146a expression with increased neutrophil extracellular traps and apoptosis formation in autoimmune-mediated diffuse alveolar hemorrhage [J]. *Journal of Biomedical Science*, 2022, 29(1):62.
- [26] 贾友冀,王晶,孙悦礼,等.中医“肾髓系统”刍议[J].世界中医药,2014,9(6):696-698.
- [27] WU M R, WU S L, CHEN W, et al. The roles and regulatory mechanisms of TGF- $\beta$  and BMP signaling in bone and cartilage development, homeostasis and disease [J]. *Cell Research*, 2024, 34(2):101-123.
- [28] MEHRVAR A, AKBARI M, KHOSROSHAHI E M, et al. The impact of exosomes on bone health: a focus on osteoporosis [J]. *Pathology-Research and Practice*, 2024, 263:155618.
- [29] HUANG X W, LIU X, ZENG J Q, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNA reg-

- ulates microglial polarization[J]. *PeerJ*, 2023, 11: e16359.
- [30] SWAHARI V, NAKAMURA A, HOLLVILLE E, et al. miR-29 is an important driver of aging-related phenotypes[J]. *Communications Biology*, 2024, 7: 1055.
- [31] KUMAR M A, BABA S K, SADIDA H Q, et al. Extracellular vesicles as tools and targets in therapy for diseases[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2024, 9: 27.
- [32] STEGEN S, MOERMANS K, STOCKMANS I, et al. The serine synthesis pathway drives osteoclast differentiation through epigenetic regulation of NFATc1 expression[J]. *Nature Metabolism*, 2024, 6(1): 141-152.
- [33] FANG F, YANG J, WANG J H, et al. The role and applications of extracellular vesicles in osteoporosis[J]. *Bone Research*, 2024, 12: 4.
- [34] YE Q Y, CUI Y, WANG H Y, et al. Exosomal communication: a pivotal regulator of bone homeostasis and a potential therapeutic target[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2024, 15: 1516125.
- [35] SANCHEZ-LOPEZ E, CORAS R, TORRES A, et al. Synovial inflammation in osteoarthritis progression[J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2022, 18(5): 258-275.
- [36] WU Y G, LI J, ZENG Y, et al. Exosomes rewire the cartilage microenvironment in osteoarthritis: from intercellular communication to therapeutic strategies[J]. *International Journal of Oral Science*, 2022, 14(1): 40.
- [37] PENG X L, WANG Q, LI W M, et al. Comprehensive overview of microRNA function in rheumatoid arthritis[J]. *Bone Research*, 2023, 11: 8.
- [38] WANG P, SHAO W K, LI Z L, et al. Non-bone-derived exosomes: a new perspective on regulators of bone homeostasis[J]. *Cell Communication and Signaling*, 2024, 22(1): 70.
- [39] DIACINTI D, DIACINTI D, IANNAcone A, et al. Bone marrow adipose tissue is increased in postmenopausal women with postsurgical hypoparathyroidism [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2023, 108(9): e807-e815.
- [40] LI Z R, ROSEN C J. The multifaceted roles of bone marrow adipocytes in bone and hematopoietic homeostasis[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2023, 108(12): e1465-e1472.
- [41] ZHANG Y Q, QIAN B, YANG Y, et al. Visceral adipocyte-derived extracellular vesicle miR-27a-5p elicits glucose intolerance by inhibiting pancreatic  $\beta$ -cell insulin secretion[J]. *Diabetes*, 2024, 73(11): 1832-1847.
- [42] YUAN T Y, LIU H J, ABUDOUKADIER M, et al. YTHDF2-Mediated m6A methylation inhibition by miR27a as a protective mechanism against hormonal osteonecrosis in BMSCs[J]. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2024, 25(1): 359.
- [43] GELLI E, SONCINI D, BECHERINI P, et al. Targeting the deacetylase SIRT6 unveils spliceosome deregulation as exploitable vulnerability for aggressive myeloma [J]. *Blood Advances*, 2023, 7(14): 3472-3478.
- [44] TROJNIAK J, SENDERA A, BANAS-ZABCZYK A, et al. The microRNAs in the pathophysiology of osteoporosis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(11): 6240.
- [45] SUN Z B, SHI J J, YANG C Y, et al. Identification and evaluation of circulating exosomal miRNAs for the diagnosis of postmenopausal osteoporosis[J]. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 2023, 18(1): 533.
- [46] SHI H L, JIANG X, XU C D, et al. MicroRNAs in serum exosomes as circulating biomarkers for postmenopausal osteoporosis[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2022, 13: 819056.
- [47] MATEROZZI M, MERLOTTI D, GENNARI L, et al. The potential role of miRNAs as new biomarkers for osteoporosis [J]. *International Journal of Endocrinology*, 2018: 2342860.
- [48] ROUSSEAU J C, MILLET M, CROSET M, et al. Association of circulating microRNAs with prevalent and incident knee osteoarthritis in women: the OFELY study[J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2020, 22(1): 2.
- [49] HUO K L, YANG T Y, ZHANG W W, et al. Mesenchymal stem/stromal cells-derived exosomes for osteoporosis treatment[J]. *World Journal of Stem Cells*, 2023, 15(3): 83-89.
- [50] HE X Y, WANG Y B, LIU Z H, et al. Osteoporosis treatment using stem cell-derived exosomes: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies [J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2023, 14(1): 72.
- [51] LI D F, LIU J, GUO B S, et al. Osteoclast-derived exosomal miR-214-3p inhibits osteoblastic bone formation[J]. *Nature Communications*, 2016, 7: 10872.
- [52] LIU Y, HUANG K, ZHOU S L, et al. Engineered exosomal miR140 modulates mitophagy of chondrocytes through targeting CAPN1 to alleviate osteoarthritis[J]. *Science China Life Sciences*, 2025, 68(9): 2617-2634.
- [53] ZHANG L, QI B, LI Y P, et al. GLUL mediates FOXO3 O-GlcNAcylation to regulate the osteogenic differentiation of BMSCs and senile osteoporosis[J]. *Cell Death & Differentiation*, 2025, 32(12): 2399-2411.
- [54] GONG Y H, MA H, ZHENG Z R, et al. Adipose-derived stem cell exosomes: emerging roles and therapeutic application[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2025, 16: 1637342.
- [55] SNYDER O L, CAMPBELL A W, CHRISTENSON L K, et al. Improving reproducibility to meet minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 guidelines in nanoparticle tracking analysis[J]. *Journal of Visualized Experiments*, 2021(177): e63059.

(收稿日期: 2025-11-11)