• 综 述 •

基于外泌体的作用机制探讨从肾论治腰椎间盘突出症的研究进展*

陈祖鹏¹, 朱智涛¹, 袁 宁¹综述, 陈 锋^{2△} 审校

(1. 广西中医药大学, 广西南宁 530001; 2. 广西中医药大学附属瑞康医院, 广西南宁 530000)

[摘要] 腰椎间盘突出症是临床上常见的骨科疾病, 发病机制复杂, 导致发病机制还未有明确而统一的解释。而关于其在各个领域的研究提出了众多学说, 如机械力学、基因控制、免疫炎症、基质金属蛋白酶反应等各类学说、假说等。近年来, 越来越多的研究开始关注外泌体在腰椎间盘突出症发病中的作用。中医认为肾精亏虚, 失于濡养是腰椎间盘突出症的主要病机, 在现代研究中发现外泌体可以通过 NF- κ B 信号通路抑制髓核细胞的凋亡和炎症反应, 减缓椎间盘的退变, 并具有治愈的潜力。而中医以肾论治腰椎间盘突出症与 NF- κ B 信号通路的调控密切相关, 两者在功能上有一定的相关性, 该文从外泌体作用机制概述从肾论治腰椎间盘突出症的机制理论, 将为中医药防治腰椎间盘突出症提供一种新的研究思路。

[关键词] 腰椎间盘突出症; 外泌体; 从肾论治; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.10.021

中图法分类号: R681.53

文章编号: 1009-5519(2023)10-1715-05

文献标识码: A

Research progress of treating lumbar disc herniation from kidney perspective based on exosomes action mechanism*

CHEN Zupeng¹, ZHU Zhitao¹, YUAN Ning¹, CHEN Feng^{2△}

(1. Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530001, China;

2. Affiliated Ruikang Hospital, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530000, China)

[Abstract] Lumbar interbody protrusion is a common orthopedic disease in clinic. The pathogenesis is complex, so there is no clear and unified explanation for the pathogenesis. Many theories and hypotheses on its research in various fields have been put forward, such as the mechanical mechanics, genetic control, immune inflammation, matrix metalloproteinase reaction and so on. In recent years, more and more studies have focused on the role of exosomes in the pathogenesis of lumbar intervertebral herniation. The traditional Chinese medicine believes that deficiency of kidney essence and loss of care are the main pathogenesis of lumbar intervertebral protrusion. The modern studies have found that exosomes can inhibit the apoptosis and inflammatory response of nucleus pulposus cells through the NF- κ B signaling pathway, slow down the degeneration of intervertebral disc, and have the potential to cure. In the traditional Chinese medicine, the kidney is closely correlated to the regulation of NF- κ B signaling pathway, and there is a certain functional correlation between the two. This article will discuss the mechanism theory of treating lumbar disc herniation from the kidney from the mechanism of action of exosomes, which will provide a new research idea for the prevention and treatment of lumbar disc herniation with traditional Chinese medicine.

[Key words] Lumbar interbody protrusion; Exosomes; Treatment based on the kidney; Review

由于椎间盘退行性改变引起椎间盘正常生理功能的丧失, 导致腰椎管狭窄、腰椎间盘突出等疾病发生, 引起的下腰痛症状使人们的生活质量受到了严重影响^[1-2]。椎间盘退变是椎间盘细胞与细胞外基质

衰老、损伤相关的病理改变, 椎间盘退变引起的疾病主要病因是椎间盘的突出压迫相应节段的脊髓和椎间神经根, 内部的髓核和外围的纤维环组成了椎间盘的主要结构, 其主要功能是作为脊柱的承重及缓冲

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81960879); 中华预防医学会科研资金项目(20190224); 广西自然科学基金项目(2021GXNSFAA220089)。

△ 通信作者, E-mail: chenfeng2000@163.com。

部分纵向压力^[3]。由于长期的炎性激活,细胞外基质减少,或细胞衰老造成了椎间盘退化,从而无法支持脊柱的生物力学完整性和正常生理功能^[4]。21 世纪以来,分子生物学、组织工程技术等技术的发展为退变的椎间盘组织再生、修复和延缓退化提供了可能。髓核细胞外基质的分解与髓核细胞凋亡为腰椎间盘突出性改变的主要病理改变,外泌体为细胞分泌的主要信息作用介质,是具有生物学活性的微小囊泡,可调节细胞增殖、分化、凋亡,可使受损椎间盘髓核细胞及其细胞外基质修复和延缓其椎间盘的退变^[5-6]。椎间盘退变引起的疾病主要根据其症状对应与祖国医学中的腰痛病。大量临床资料显示,“腰痛病”的中医发病因素主要是与“肾精亏虚”密切相关。NF- κ B 信号通路的激活对肾虚椎间盘的退变起至关重要的作用,而用补益肾精等理论指导中医药对腰椎间盘突出症的防治,起到了较好的临床疗效。由于外泌体对 NF- κ B 信号通路具有调控作用,对退行性病变的椎间盘来逆转其退变,外泌体的生物学特性与“从肾论治”椎间盘突出症的证候学理论物质特征相似。因此,本文将通过外泌体作用机制来对中医学中从肾论治腰椎间盘突出症予以重点探讨和阐述,以此丰富中医理论的内涵,也为其指导腰椎间盘突出症的防治提供新的研究方向。

1 从肾论治腰椎间盘突出症中西医理论探析

腰椎间盘突出症属中医学“腰痹证”“腰痛病”等范畴,《内经》里说“腰者,肾之府,转摇不能,肾将惫矣”(《素问·脉要精微论》)。这句话表明了肾与腰的密切关系——肾的强弱状况,先、后天之精藏于肾,肾精气充足,机体才能正常运作,只有肾气和肾精充足,腰部才能灵活有度具有正常生理功能,因为腰部主要依靠肾气的固摄作用与肾精的濡养作用。《素问·上古天真论》:“七八,肝气衰,筋不能动……肾脏衰,形体皆极”。肝为罢极之本,主筋脉,肝气充足则筋脉得养,肢体活动功能正常。年老后出现肝肾俱虚,可导致筋骨肌肉失去濡养,肾中精气不足,易受风寒湿邪侵袭,痹阻经络,出现腰背部疼痛不适,活动严重受限。

相关的动物实验也证明了肾虚与椎间盘退行性改变的密切相关性。间断的轴向力学负载加剧了肾虚小鼠椎间盘内软骨细胞退变和基质分解酶的表达,从而诱导椎间盘退变的发生和发展,能造成更为严重的椎间盘退变^[7]。研究发现通过改善中医肾的功能状态,可以下调 Wnt/ β -catenin 信号传导通路,并在一定程度上调节 HPA 轴,对腰椎退行性有一定的治疗作用^[8]。中医中的肾是指人体先天发育、生殖和脏腑化生等生理机能,中医所谓的肾在现代医学认识之中,已从物质实体到功能状态的转变^[9]。通过观

察实验大鼠在去除卵巢和前肢,使其直立跳跃后出现了椎体骨质改变与骨质疏松,并出现了诊察肾虚的“骨象”指标与肾虚型动物的行为学改变和雌激素水平下降,去除卵巢后雌激素水平下降导致椎体松质骨-软骨板-髓核之间的液流、物质交换紊乱甚至障碍的根本原因,从而出现椎间盘 II 型胶原在软骨板和纤维环中的阳性表达减少,Ⅹ 胶原蛋白基因 mRNA 表达显著等椎间盘退变现象^[10]。研究发现肾虚证候小鼠的 NF- κ B 信号通路被高度激活且伴随着肾虚状态的加重,相应指标的变化更加明显^[11]。中医认为的肾虚证候与 NF- κ B 信号通路的相关性可进一步阐释肾虚与椎间盘退变关系密切。NF- κ B 是一种常见的细胞信号通路,在椎间盘退变过程中炎症和基质降解与 NF- κ B 信号通路的激活有着重要联系,NF- κ B 信号通路的激活在椎间盘退变中起到重要作用^[12]。中医对治疗椎间盘突出具有显著的优势和良好的疗效,治疗中注重强腰补肾,现代分子生物学研究也证实了腰为肾之府的理论优势。研究发现,益肾活血通络方能抑制髓核细胞 NF- κ B p65 信号通路,下调 CHOP、MMP-13,增加 SOX9 的表达来减少过载静压下髓核细胞的凋亡,其机制具有延缓髓核细胞退变的作用^[13]。谭旭仪等^[14]研究发现,检测灌胃补肝健腰方大鼠的椎间盘发现了 NF- κ B mRNA、IKK- β mRNA 及 TNF- α 表达显著减少,得出了该方具有抑制 NF- κ B 信号通路的作用,这可能是其治疗椎间盘突出症的作用机制。周文明等^[15]研究发现,受到了补肾壮督方干预的椎间盘退变大鼠模型,三磷酸腺苷酶(ATP)的活性明显升高,并且显著降低大鼠退变椎间盘组织中 TNF- α 水平,抑制了炎症因子的释放,稳定椎间盘活性,减缓了椎间盘退化。骨碎补总黄酮能通过下调细胞内基质金属蛋白酶 3 和 TNF- α 等炎症因子的抑制表达,抑制退变椎间盘中 NF- κ B 信号通路激活,保护间软骨细胞,延缓椎间盘退化^[16]。这些研究表明,补肾中药、温养肾精类方剂可以下调炎症通道,从而减少髓核细胞凋亡,减轻椎间盘退化以治疗椎间盘突出症^[17]。通过对这些信号通路的研究,从现代分子生物学角度对肾虚型椎间盘突出症有了进一步的证实,使运用补肾法防治腰的相关疾病更具科学性。

2 椎间盘与外泌体

2.1 外泌体的研究现状

1981 年 TRAMS 等在透射电镜下发现“外泌体”,JOHNSTONE 等在 1981 年命名为“exosomes”^[18];外泌体是细胞外小囊泡的一种亚组,包膜内包含了大量的外泌体在膜上携带大量功能性蛋白质、RNA 和 mRNA 及丰富的胆固醇、神经酰胺、鞘磷脂和脂筏,作为细胞间通信的载体^[19]。它们在细胞之间参与了通信、调控等大量生物途径,

可以产生多种生物活性营养因子,刺激邻近细胞分泌因子来修复组织^[20]。外泌体具有脂质双层膜结构,渗透性和稳定性良好。其特殊的膜特性容易与细胞外膜融合,将外泌体膜内生物活性物质注入细胞膜内,完成细胞间通信,其膜内物质特别是 mRNA、信使 RNA 进入靶细胞内内涵的基因通过表达完成了对靶细胞的调控,改变其靶细胞的生命历程,还可以通过跨膜蛋白直接与靶细胞信号受体结合从而发挥相应的生理作用^[21]。最近的大量研究表明,外泌体通过调节细胞凋亡、增殖或分化过程,对促进与疾病相关的组织损伤具有显著作用。故外泌体或可以成为多种疾病治疗的重要介质。外泌体为细胞分泌的主要信息作用介质,是具有生物学活性的微小囊泡^[5]。

2.2 外泌体对椎间盘的影响 近年来对外泌体的研究发现,外泌体具有良好的融合性,其内存在丰富的生物学信息,正在得到越来越多的科学家重视。外泌体在人体内分布广泛,且几乎能进入人体的所有体液完成体液循环,其特殊特征使其成为细胞间信号传递和信息交流的重要途径,与机体生理、病理过程的发生十分密切^[22]。HO-1 的活性直接影响到抗氧化损伤能力的变化。而椎间盘的退化过程中无不包含着髓核细胞凋亡,纤维环氧化退变过程,HO-1 降解血红素产生的产物对细胞产生保护作用^[23]。有相关研究表明,间充质干细胞外泌体通过有效抑制 BACH1 的表达,促进 HO-1 表达,减缓了椎间盘退行性改变;并证实外泌体促进椎间盘退变中髓核细胞外基质合成的作用是通过 mRNA 等转录后调控因子来实现^[24]。龚东亮等^[25]研究发现,通过间充质干细胞外泌体与靶细胞融合能够提高其 Mir-21 表达,抑制 BACH1 来促进 HO-1 机制修复椎间盘退变的能力。LIAO 等^[26]对晚期糖基化终产物诱导的髓核细胞使用干细胞外泌体干预,结果显示,经外泌体干预后髓核细胞中 caspase-12 和 caspase-3 的水平均出现降低,而且外泌体的抗凋亡作用呈现明显的剂量正相关趋势。CHENG 等^[27]通过细胞实验和动物实验发现,通过源自人骨髓间质干细胞和成纤维细胞的外泌体干预髓核细胞凋亡率明显低于其他组,动物模型中注射外泌体组 Pfirrmann 评分、组织学评分等均明显低于未注射组。综合上述文献显示,腰椎间盘退变与外泌体有着紧密的关系,目前手术治疗椎间盘病变多不能恢复椎间盘原有功能,若能对髓核细胞通过外泌体行细胞治疗延长椎间盘使用寿命,对于提升患者生活质量前景巨大。但外泌体所含的成分复杂,由于目前报道较少,其发挥作用的具体机制仍未完全明了,还需要科研工作者进一步地深入考究与挖掘。

2.3 外泌体对 NF- κ B 信号通路的影响 在椎间盘发生退变时,椎间盘退行性改变的过程中 NF- κ B 信号通

路可能起到调节枢纽作用,在椎间盘退变疾病中 NF- κ B 信号通路可能是潜在的治疗靶点^[28]。近年来许多研究证实,外泌体蛋白或 RNA 在改变受体的活动或功能中起着至关重要的作用,间充质干细胞的外泌体可以在体外降低髓核细胞的凋亡率,促进椎间盘细胞外基质重新合成^[29]。肖权等^[30]发现经过外泌体干预的受损髓核细胞,不仅髓核细胞的凋亡率下降,且通过 Western blot 检测发现 NF- κ B 信号通路的激活,认为外泌体的抗髓核细胞凋亡作用可能与信号通路的 NF- κ B 调控相关。近期研究证实,干细胞来源外泌体可以抑制炎症介质激活,减少髓核细胞凋亡,通过抑制 NF- κ B 信号通路的激活,进而抑制炎症因子活力和侵袭,抑制内毒素导致的髓核细胞凋亡^[31]。由此可见,外泌体可以通过其内涵丰富的信息因子调控 NF- κ B 信号通路表达。

3 从外泌体作用机制探讨运用补肾理论防治腰椎间盘突出症

中医药防治腰部疾病在长期实践中已取得显著的疗效,特别是“腰为肾之府”为理论指导对腰椎间盘突出症治疗取得了较好的临床效果。结合现代分子生物学可以具体、量化该理论的科学内涵,为临床提供更多的科学依据。外泌体的生物学特点及功能与中医学基础理论中对脏腑之间的联系具有契合之处,外泌体有望成为中医学理论的基础物质为,中医学理论作用机制的阐释提供客观、量化、整体性的实验依据^[32]。笔者认为中医学的科学内涵,在一定程度上可以通过对相应外泌体的研究来从微观的角度理解。

中医的肾与西医说的肾脏不同,它代表的是中医学中的一个系统,也不是简单的现代医学各个器官的结合体,是具有多种生理效应的功能集合体^[33]。中医所说的肾是对腰部功能活动起着统领作用,影响着包括脊柱在内的腰部肌肉、韧带、关节的生理病理。祖国医学认为,肾的生理功能主要通过元气在机体的循环来实现,肾中所藏的精气即先天之精生化为元气。肾中所藏的精气与肾的基因组整体密切相关,肾的基因组转译为具有功能的蛋白质组整体,故元气的功能状态就是肾的蛋白质组整体的功能^[34]。而外泌体包裹着蛋白质组整体跨在人体内转运,在细胞间的转运、识别、表达等发挥着重要的作用。LV 等^[35]通过实验证实了,慢性肾病患者与健康人相比尿液中的外泌体有显著差异,前者尿液外泌体中 miR-200、miR-29 水平比后者下降十分明显。周荣耀等^[36]研究中观察到通过人尿源干细胞外泌体对髓核细胞的干预,促进了髓核细胞增殖、分化,且能够减少细胞外基质的降解,对于维持椎间盘内环境结构完整和生物力学稳定起着重要作用。在尿液中肾脏分泌的细胞因子可以通过某种途径到达靶向组织结构发挥作用。现代

分子生物学已证实,肾脏影响其他脏器组织的生理、病理改变是通过“自分泌、旁分泌、内分泌”等方式实现^[37]。外泌体或许代表了中医理论之中肾精的一部分生理作用,其有效沟通了肾脏与腰的关系,肾精足则濡养腰部则灵活有度,而外泌体能够通过靶向作用于髓核细胞、椎间盘间质,发挥着具有特定的生物作用,恢复椎间盘的生理,修复或减缓了腰椎的退行性改变。

现代研究中,NF- κ B 信号通路的功能受到众多因子的调控,其中外泌体是一大影响因子。且外泌体对椎间盘退变的影响可以通过调控 NF- κ B 信号通路的抑制或激活状态来释放影响髓核细胞凋亡的炎症因子,并影响纤维环退变进程。外泌体与既往研究中作为“腰为肾之府”理论物质基础的相关因子类似,可以通过细胞间的信息传递来调节细胞的生理机能。由于外泌体揭示细胞间网络交流促进疾病产生的机制与物质基础,可以将证候研究中引入外泌体来诠释。在“腰为肾之府”理论指导下运用补肾药物及方剂治疗椎间盘突出取得了较好的临床疗效,补肾药物及方剂通过调控 NF- κ B 信号通路减缓椎间盘退变其具体的作用机制也有相关研究。外泌体对 NF- κ B 信号通路的影响来促进退变椎间盘修复已有较为明确的研究证实,从肾论治椎间盘突出症与外泌体逆转椎间盘退变存在一定相似性,都通过调控 NF- κ B 信号通路来实现。有研究表明,不同细胞外泌体功能的广泛性与中医“肾”对机体的调控多靶点是一致的^[38]。也有研究表明,肾细胞外泌体能促进骨细胞增殖,外泌体是中医“肾”脏腑理论的基础物质之一^[39]。因此,外泌体的靶向研究可反过来佐证中医“肾”的构成,补充了从肾论治腰椎间盘突出症的理论认识,为运用补肾法防治腰痛病开拓新的现代理论研究思路,更好地被当代医学所理解和认可。

4 结 语

外泌体特殊的生物学功能,引起众多科研工作者的探索,外泌体对改善椎间盘退行性改变生物学机制已经有了大量的研究,祖国医学的独特优势在治疗下腰痛的临床实践过程中得到了证实,关于补肾强腰等相关中腰干预椎间盘髓核退变的研究也得到了证实。其中医脏腑功能理论或许可以通过外泌体的作用机制来诠释,为临床防治椎间盘退变提供更多的思路和方向。通过外泌体研究中医理论科学内涵增加了循证医学的严谨性。使用微观生物学技术来研究中医学经典理论使得其更加具体化、形象化,而中医理论内涵十分丰富,单一的现代科学技术是不能完全解释的。需要科研工作者探索更多的前沿技术,让中医药得到更好的传承和发展。

参考文献

- [1] 蒋家耀,卢旭华. 椎间盘退变生物学治疗的研究进展[J]. 中国骨伤,2016,29(6):576-580.
- [2] BALIGA S, TREON K, CRAIG N J A. Low back pain: current surgical approaches [J]. Asian Spine J,2015,9(4):645-657.
- [3] 王丹丹,黄伟敏,曹盛楠,等. 牵张微应变影响髓核细胞生物学功能和退变的研究[J]. 中华骨科杂志,2021,41(4):242-252.
- [4] ZHAO C Q, WANG L M, JIANG L S, et al. The cell biology of intervertebral disc aging and degeneration[J]. Ageing Res Rev,2007,6(3):247-261.
- [5] SHIM E K, LEE J S, KIM D E, et al. Autogenous mesenchymal stem cells from the vertebral body enhance intervertebral disc regeneration via paracrine interaction: an in vitro pilot study[J]. Cell Transplant,2016,25(10):1819-1832.
- [6] HAN C, JIANG C, YU C, et al. Differentiation of transforming growth factor β 1-induced mesenchymal stem cells into nucleus pulposus-like cells under simulated microgravity conditions [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand),2015,61(2):50-55.
- [7] 劳杨骏,裘一丹,徐彬,等. 轴向负载诱导肾虚小鼠椎间盘退变的实验研究[J]. 中国中医骨伤科杂志,2020,28(1):13-17.
- [8] 谢晚晴. 从 Wnt/ β -catenin 信号通路解析腰椎退行性骨关节病“肾-督-骨失常”的分子机制[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2018.
- [9] 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.
- [10] 姚长风,赵永见,牛凯,等. 去卵巢致肾虚的椎间盘退变模型的实验研究[J]. 中国骨伤,2013,26(12):1015-1022.
- [11] 王艺璇. 基于 TNF- α /NF- κ B 信号通路探讨“正常体质-肾虚体质-肾虚证候”大鼠唾液 AQP 变化规律[D]. 西安:陕西中医药大学,2021.
- [12] YIN J J, REN K W, HUANG Y J, et al. Exploration about changes of IL-10, NF- κ B and MMP-3 in a rat model of cervical spondylosis [J]. Mol Immunol,2018,93:184-188.
- [13] 肖辉灯,柳根哲,孙旗,等. 过载静压下益肾活血通络含药血清对人椎间盘髓核细胞凋亡的影响[J]. 中国骨伤,2021,34(11):1044-1052.

- [14] 谭旭仪,仇杰,仇湘中,等. 补肝肾腰方对腰椎间盘突出大鼠 NF- κ B 信号通路的影响[J]. 中医药导报, 2019, 25(10): 37-39.
- [15] 周文明,林一峰,张震,等. 补肾壮督方对大鼠退变髓核组织中 miR-155-5p 及凋亡相关蛋白的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(4): 1354-1360.
- [16] 陈敏,赵凯,王娟,等. 骨碎补总黄酮抑制 NF- κ B 信号通路干预大鼠椎间盘退变[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(17): 2654-2659.
- [17] 李震,张柳,穆树林,等. 仙灵骨葆预防卵巢切除大鼠的椎间盘退变[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(15): 2722-2726.
- [18] VLASSOV A V, MAGDALENO S, SETTER-QUIST R, et al. Exosomes: current knowledge of their composition, biological functions, and diagnostic and therapeutic potentials[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1820(7): 940-948.
- [19] HROMADA C, MÜHLEDER S, GRILLARI J, et al. Endothelial extracellular vesicles-promises and challenges[J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 275.
- [20] ZHAO T, SUN F, LIU J W, et al. Emerging role of mesenchymal stem cell-derived exosomes in regenerative medicine[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2019, 14(6): 482-494.
- [21] 刘士博,刘显. 不同源性外泌体在骨缺损修复中的研究进展[J]. 华西口腔医学杂志, 2020, 38(2): 193-197.
- [22] MOMEN-HERAVI F, GETTING S J, MOSCHOS S A. Extracellular vesicles and their nucleic acids for biomarker discovery[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 192: 170-187.
- [23] 朱子夫,马莉. HO-1 抗氧化损伤的研究进展[J]. 医学综述, 2010, 16(15): 2266-2270.
- [24] 顾威. 间充质干细胞外泌体通过抑制 BACH1 促进 HO-1 影响椎间盘退变的机制研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2018.
- [25] 龚东亮,付文芹. 间充质干细胞外泌体上调 Mir-21 调控 HO-1 机制促进椎间盘退变的修复[J]. 解剖学研究, 2020, 42(2): 140-145.
- [26] LIAO Z W, LUO R J, LI G C, et al. Exosomes from mesenchymal stem cells modulate endoplasmic reticulum stress to protect against nucleus pulposus cell death and ameliorate intervertebral disc degeneration in vivo[J]. *Theranostics*, 2019, 9(14): 4084-4100.
- [27] CHENG X F, ZHANG G Y, ZHANG L, et al. Mesenchymal stem cells deliver exogenous miR-21 via exosomes to inhibit nucleus pulposus cell apoptosis and reduce intervertebral disc degeneration[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(1): 261-276.
- [28] 王宪峰,张爱平,孙中仪,等. 人退变椎间盘组织中核因子 κ B 信号通路的变化[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(17): 1324-1329.
- [29] ZHANG J W, ZHANG J Y, ZHANG Y L, et al. Mesenchymal stem cells-derived exosomes ameliorate intervertebral disc degeneration through inhibiting pyroptosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(20): 11742-11754.
- [30] 肖权,徐长明,王永超,等. 间充质干细胞源性外泌体调控 NF- κ B 信号通路抑制髓核细胞凋亡[J]. 东南国防医药, 2020, 22(5): 449-455.
- [31] ZHAO K C, AN R, XIANG Q, et al. Acid-sensing ion channels regulate nucleus pulposus cell inflammation and pyroptosis via the NLRP3 inflammasome in intervertebral disc degeneration[J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(1): e12941.
- [32] 寿崑,马宇航,虎力,等. 外泌体研究在中医学领域的应用及前景[J]. 上海中医药大学学报, 2019, 33(6): 38-43.
- [33] 吕爱平,谷峰,张冰冰,等. 肾藏精的中国古代哲学基础[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(5): 945-946.
- [34] 吕海婴,刘家强. 中医精气学说与蛋白质组学[J]. 中医药学刊, 2005, 23(9): 1662-1663.
- [35] LV L L, CAO Y H, NI H F, et al. MicroRNA-29c in urinary exosome/microvesicle as a biomarker of renal fibrosis[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 305(8): F1220-F1227.
- [36] 周荣耀,相宏飞,陈伯华,等. 人尿源干细胞外泌体对退变髓核细胞生物学功能的影响[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2020, 30(5): 427-436.
- [37] 肖延成,邢润麟,徐波,等. 大鼠肾细胞来源的外泌体对软骨细胞保护作用的机制研究[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(2): 619-624.
- [38] 李勇敏,谭小宁,马荣丽,等. 中医脏腑相关理论新释——外泌体与脏腑相关理论之联系探微[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(2): 1-4.
- [39] 李勇敏,谭小宁,马荣丽,等. 肾细胞分泌 HGF、IGF、TGF- β 促进骨细胞生长的实验研究[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(1): 138-140.

(收稿日期:2022-08-16 修回日期:2023-01-18)