

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240041

• 专题报道 •

间充质干细胞在青少年特发性脊柱侧凸发病机制中的作用研究进展

邓子翔, 倪松智, 刘璇, 李明, 白玉树*

海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院脊柱外科, 上海 200433

[摘要] 青少年特发性脊柱侧凸(AIS)是一种发生于10~18岁青少年的脊柱畸形,在女性青少年中尤为常见。尽管已有许多AIS相关的研究报道,但其病理机制仍不清楚。因AIS患者存在骨骼生长异常和骨密度降低的病理变化,间充质干细胞(MSC)在骨代谢异常中的作用被认为是AIS的一种可能致病机制。本文总结了MSC在AIS发病机制中的作用,并对MSC的未来临床应用提出展望。

[关键词] 间充质干细胞;青少年特发性脊柱侧凸;发病机制;骨代谢

[引用本文] 邓子翔,倪松智,刘璇,等.间充质干细胞在青少年特发性脊柱侧凸发病机制中的作用研究进展[J].海军军医大学学报,2025,46(3):301-306. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240041.

Role of mesenchymal stem cells in pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis: research progress

DENG Zixiang, NI Songzhi, LIU Xuan, LI Ming, BAI Yushu*

Department of Spinal Surgery, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Adolescent idiopathic scoliosis (AIS) is a complex spinal deformity that occurs in adolescents aged 10-18 years. It is more common in female adolescents. Despite extensive research, the precise pathological mechanisms underlying AIS are yet to be fully elucidated. Given its links to abnormal bone growth and reduced bone mineral density, the involvement of mesenchymal stem cells (MSCs) in bone metabolic disorders is considered a plausible contributing factor of AIS. This review summarizes the role of MSCs in the pathogenesis of AIS and provides a forward-looking perspective on the potential clinical application.

[Key words] mesenchymal stem cells; adolescent idiopathic scoliosis; pathogenesis; bone metabolism

[Citation] DENG Z, NI S, LIU X, et al. Role of mesenchymal stem cells in pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis: research progress[J]. Acad J Naval Med Univ, 2025, 46(3): 301-306. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240041.

青少年特发性脊柱侧凸(adolescent idiopathic scoliosis, AIS)是一种发生于10~18岁青少年的脊柱畸形,在女性青少年中尤为常见^[1]。它不仅有关节面畸形,还伴有矢状面和轴状面畸形^[2]。AIS患病率在不同地理位置的人群中有所差异,从0.47%到5.2%不等^[3]。AIS如果未得到及时治疗,不仅会影响患者的体型、外观和心理,而且可能会出现背痛、肋骨畸形等症状,甚至会发展为严重的脊柱畸形而导致肢体瘫痪、心肺功能受损,增加患者死亡风险。因此,为AIS患者制定有效的预防和治疗策略至关重要。尽管多年来进行了广泛的

研究,但AIS的发病机制仍未明确^[1]。关于AIS病因学的假说日益增多,并形成了数个各有优势的理论体系,但目前还没有发现单一的关键因素。这些AIS病因学理论可以分为遗传学说、激素学说、间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)学说、脊柱生物力学学说、神经学说及环境学说。

MSC在人体骨形成过程中起着重要作用,分化异常的MSC成骨能力降低而成脂能力增高,这可能导致骨量降低和骨质疏松症^[4]。MSC的异常分化与AIS患者全身低骨量和软骨内膜骨生长不均衡的特征密切相关^[5]。多项研究观察到AIS患者

[收稿日期] 2024-01-16

[接受日期] 2024-05-07

[基金项目] 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院科普创新创优专项资助计划(chkpyy011)。Supported by Science Popularization Innovation and Excellence Support Program of The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University)(chkpyy011).

[作者简介] 邓子翔,硕士生。E-mail: zxdeng.ss@smmu.edu.cn

*通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-31161695, E-mail: spinebaiys@163.com

具有血清骨转换标志物水平较高^[6]、骨骼生长异常^[7]和持续性骨质减少^[4]的现象,可见 AIS 与骨质减少之间存在显著关联^[8]。因此, MSC 分化异常可能是 AIS 发生和发展的重要原因,探讨 MSC 在 AIS 发病机制中的作用对进一步深入开展相关研究及改善 AIS 的临床治疗方案具有重要意义。本文总结了 MSC 在 AIS 发病机制中的作用,并对未来 MSC 的临床应用提出展望。

1 MSC 分化异常可能参与 AIS 的发生和发展

MSC 是一类具有多向分化潜能的细胞,适当条件下可分化为骨、软骨和脂肪组织的祖细胞。MSC 在骨骼形成和重塑的过程中起重要作用,其增殖、分裂和分化过程中的任何变化都可能引发异常生理过程或导致成骨相关疾病的发生^[9]。MSC 增殖减少及分化为成骨细胞功能的缺陷,可能会导致骨形成和骨吸收之间的失衡^[10]。AIS 的特征即为中轴骨和外周骨普遍性骨质减少、全身低骨量及软骨内膜骨生长不均衡^[11]。多组学分析表明, AIS 患者的 MSC 存在多种基因、蛋白质和 miRNA 的异常表达,可能通过调控成骨分化及骨形成参与 AIS 的发病机制^[12]。

1.1 基因表达 Zhuang 等^[13]从 AIS 患者的 MSC 中鉴定出 1 027 个差异表达基因,包括 551 个上调基因、476 个下调基因。基因功能分析和信号通路分析显示,这些基因主要通过 MAPK、PI3K-Akt、过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)和 Notch 等信号通路影响 MSC 的成骨和成脂分化。基因信号转导网络分析表明,丝裂原活化蛋白激酶激酶 1 (mitogen-activated protein kinase kinase 1, MAP2K1)、SMAD 家族成员(SMAD family member, SMAD)3、同源盒 C6 (homeobox C6, HOXC6)、热休克蛋白家族 A (Hsp70) 成员 6 [heat shock protein family A (Hsp70) member 6, HSPA6]、通用转录因子 II i (general transcription factor II i, GTF2I)、cAMP 反应元件结合蛋白(cAMP-response element-binding protein, CREBBP)、磷酸肌醇-3-激酶调控亚基 2 (phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 2, PIK3R2)、双特异性磷酸酶 2 (dual specificity phosphatase 2, DUSP2) 等 24 个基因可能在 AIS 的发病机制和伴有的骨质减少中起重要作用。还有研究发现, MAPK7 在 AIS 患者的 MSC 中表达下调,这可能导致 MSC 成骨分化紊乱^[14]。AIS 患者骨形态

发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)6 基因的表达降低,将 MSC 中的 BMP6 敲除后 MSC 的成骨分化程度发生了显著改变^[15]。

在 AIS 患者 MSC 中的 1 027 个差异表达基因中,发芽 RTK 信号拮抗因子(sprouty RTK signaling antagonist, SPRY)4 的表达显著降低^[13]。SPRY4 是 MAPK 信号转导途径中表达下调最显著的基因。SPRY 基因对成骨分化和褪黑素反应至关重要,可调控细胞增殖与分化、细胞迁移、肺形态发生和骨发育等多个过程^[16]。敲除健康对照 MSC 中的 SPRY4 基因后, MSC 的成骨分化明显受损^[17],而使用褪黑素处理后 MSC 中的 SPRY4 表达增加,并且其上调促进了 MSC 向成骨细胞的分化^[18]。总体而言, MSC 中的 SPRY4 表达受损可能通过降低细胞对褪黑素的反应性进而导致 AIS 患者骨代谢和骨形成异常。

褪黑素是由松果体分泌的负责调节昼夜节律的重要人体激素,其在骨代谢中也发挥重要作用,通常通过与褪黑素受体(melatonin receptor, MT)1、MT2 结合引发一系列信号转导并产生生物学效应。研究发现 AIS 的病理机制可能与 MT1B 基因多态性和褪黑素缺乏等褪黑素途径的功能失调有关^[19],该基因位点的突变可能影响 MSC 的分化方向。褪黑素不会改变 AIS 患者 MSC 的分化能力,但是增强了对照受试者 MSC 的软骨分化能力,即通过增加碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)活性和氨基多糖合成,以及上调 ALP、骨桥蛋白、骨钙素和 II 型胶原等基因的表达来促进成骨和软骨分化^[20]。目前发现 MT1、MT2 基因的低水平表达及 MSC 对褪黑素反应性的降低均可能导致全身低骨量和软骨内膜骨生长异常,间接促进了 AIS 的发展^[21]。也有研究提出褪黑素拮抗剂钙调蛋白可以作为评估 AIS 进展的衡量指标,但在动物模型实验中这一指标并未取得理想的效果^[22]。虽然尚不能确定褪黑素与 AIS 之间是否存在因果关系,但部分研究显示褪黑素在治疗骨量降低方面取得了一定效果^[20,23],未来能否将褪黑素应用于全身低骨量的 AIS 患者还有待进一步研究。

除此之外, AIS 发病机制可能与异常脂肪的生成有关。MSC 的成骨分化与成脂分化是相对的分化过程,即成骨分化的减少代表成脂分化的增多。有研究对来自 AIS 患者和正常对照的 MSC 分别进行体外成脂分化及微阵列分析,检测到 300 个差异表达基因,其中 111 个上调、189 个下调。在 AIS 患

者中,包括脂肪酸去饱和酶1(fatty acid desaturase 1, *FADS1*)在内的7个基因的mRNA表达水平改变了2倍以上,表明*FADS1*可能在患者MSC AIS异常脂肪分化中起重要作用^[24]。Zhang等^[25]发现褪黑素可通过调节脂质分化通路关键因子PPAR γ 和Runt相关转录因子2(Runt-related transcription factor 2, *RUNX2*)的表达来抑制MSC的成脂分化,由此可以推断褪黑素水平降低会促进MSC的成脂分化,从而导致AIS的发展。目前的研究结果表明AIS患者的MSC中存在显著的基因和蛋白质表达变化,未来的研究需要探索AIS患者MSC脂肪分化过程中基因表达差异的原因,并进一步讨论脂肪分化在AIS中的确切作用,这将有助于从基因层面揭示基因与AIS之间的关联及可能的治疗途径。

1.2 蛋白质组学 Zhuang等^[26]分析了AIS患者MSC的差异蛋白质组,通过与正常对照组对比,共检测到41个显著改变的蛋白质点,分别代表25种不同的基因产物。这其中存在5种与骨生长和发育有关的蛋白质:丙酮酸激酶M2型表达上调表明其与MSC增殖增强有关,可能抑制MSC的成骨分化,而下调的膜联蛋白A2、热休克蛋白27(heat shock protein 27, *HSP27*)、 β -肌动蛋白和 γ -肌动蛋白可能与AIS患者的MSC成骨分化能力降低和低骨量状态有关。

膜联蛋白A2在成骨细胞和软骨细胞中高度表达,可能在AIS患者MSC的成骨分化中发挥重要作用,并对AIS的膜内和软骨内骨化产生影响。*HSP27*是一种高度保守的分子伴侣,可促进新生血管的形成和稳定,减轻炎症,保护细胞免受氧化应激损伤,这些功能在骨代谢中有重要作用。He等^[27]研究发现,AIS患者的成骨细胞和MSC中磷酸化*HSP27*水平显著降低,且骨形成标志物如*ALP*、分泌型磷蛋白1(secreted phosphoprotein 1, *SPPI*)的mRNA表达水平均较低,最终导致成骨能力低下。通过热休克治疗提高磷酸化*HSP27*的水平可以促进AIS患者MSC的骨形成,这可能与其激活PI3K-Akt信号通路、参与调节细胞增殖、促进*HSP*的表达来帮助成骨分化有关^[28]。但AIS患者*HSP27*磷酸化水平下降的确切原因尚不能确定,除了磷酸化功能异常外,蛋白质修饰也可能在AIS骨质减少中发挥作用,磷酸化*HSP27*在AIS中的作用机制值得进一步研究。 β -肌动蛋白和 γ -肌动蛋白作为细胞骨架可能在决定MSC成骨分化过程

中的力学性质方面发挥关键作用,其组织成分的改变还可能增加成脂分化而减少骨形成,数据表明肌动蛋白细胞骨架的改变可能参与了AIS持续全身性骨质减少的病理机制^[26]。此外,泛素特异性蛋白酶53(ubiquitin-specific protease 53, *USP53*)也被报道可以调节MSC的成骨分化,MSC中*USP53*过表达显著促进了颅骨缺损小鼠的骨再生^[29]。这些差异表达蛋白质可能不仅在AIS患者骨质减少中起作用,还可能对AIS的发生和发展有其他重要影响,需要进一步实验来验证。

1.3 非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA) ncRNA是一种功能性RNA分子,由DNA转录而成,但不翻译成蛋白质,在调节基因表达中发挥作用。AIS表观遗传学的最新研究进展揭示了ncRNA(包括lncRNA和miRNA)是AIS早期筛查和预后预测的潜在生物标志物^[30]。

1.3.1 lncRNA lncRNA是长度超过200个核苷酸的转录产物,不包含任何功能性开放阅读框,可以通过干扰染色质修饰、转录或转录后修饰来调节基因表达。有研究通过STRING数据库获得蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络后鉴定出1个上调和8个下调的中枢基因,并以此构建了一个mRNA-miRNA-lncRNA的竞争性内源RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)三重调控网络,且该网络中所有RNA均对AIS中MSC相关发病机制具有显著的预测价值^[31]。有综述讨论了MSC的lncRNA与骨质疏松、骨肉瘤和强直性脊柱炎等多种骨相关疾病之间的关系,推测lncRNA参与了MSC的成骨分化^[32]。例如,lncRNA泛素特异性肽酶2(ubiquitin-specific peptidase 2, *USP2*)-反义RNA1(antisense RNA 1, *AS1*)可通过靶向赖氨酸去甲基化酶(lysine demethylase, *KDM*)3A/ETS原癌基因1(ETS proto-oncogene 1, *ETS1*)/*USP2*轴激活Wnt/ β 联蛋白信号通路,促进MSC的成骨分化^[33]。Zhuang等^[34]通过对来自健康对照组和AIS患者的MSC进行微阵列分析,鉴定出1483个差异表达的lncRNA,并定义了一种在AIS患者的MSC中显著下调的基因*lncAIS*(基因标识符为ENST00000453347)。在健康对照组MSC中,该基因表达产物*lncAIS*与核因子90(nuclear factor 90, *NF90*)相互作用以增强同源盒D8(homeobox D8, *HOXD8*) mRNA的稳定性,并上调MSC中*RUNX2*的转录表达,促进成骨分化;而AIS患者MSC中的

lncAIS 表达下调,削弱了 NF90 的募集,使 *HOXD8* mRNA 和 MSC 不稳定,导致成骨分化水平降低。RUNX2 作为一种转录因子影响 MSC 的成骨分化能力,其下调参与 AIS 患者骨密度降低的过程,造成骨质异常、骨量降低^[35]。

1.3.2 miRNA miRNA 是由 18~22 个核苷酸组成的单链 ncRNA,通过在转录后水平调控基因表达,在多种生物的许多基本生理和病理过程中发挥重要的调节功能。miRNA 在 MSC 成骨分化和骨形成过程的多个信号通路中发挥着重要作用,例如 miRNA-23a、miRNA-30c、miRNA-34c、miRNA-133a 和 miRNA-338 通过靶向调控 RUNX2 降低关键成骨细胞标志物的表达,抑制成骨分化^[36]。miRNA-151a-3p 可能通过抑制 DAN 家族蛋白 gremlin 1 基因的表达来破坏骨稳态,从而促进脊柱侧凸的进展^[37]。miRNA-375-3p 通过靶向低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 (low-density lipoprotein receptor-related protein 5, LRP5) 和 β 联蛋白负调控 Wnt 信号通路,抑制成骨作用^[38]。miRNA-5p-72106_14 通过抑制 STAT1 促进 MSC 的成骨分化并抑制其成脂分化^[39]。Hui 等^[12]通过微阵列分析在 AIS 患者的 MSC 中鉴定出 54 种新的差异表达 miRNA。通过基因本体富集分析和京都基因和基因组百科全书数据库通路分析发现,与非 AIS 对照组相比, AIS 组有 7 种 miRNA 上调最显著,其中 miRNA-17-5p、miRNA-106a-5p、miRNA-106b-5p、miRNA-16-5p、miRNA-93-5p 和 miRNA-181b-5p 可以抑制成骨分化和骨形成,而 miRNA-15a-5p 可以调节细胞凋亡。上调的 miRNA 与跨膜转运、小分子代谢过程和免疫反应有关,其中 miRNA-17-5p 和 miRNA-106b-5p 通过靶向 SMAD5 调控 BMP 信号通路,在骨形成和成骨分化中具有重要的生理功能^[40]。此外, Ai 等^[41]研究发现在小鼠体内表达的 mmu-miRNA-138-5p 可以通过调节 KDM6B 蛋白促进成骨分化。根据上述研究和描述,可以推断 miRNA 介导的信号转导在 AIS 患者成骨分化过程中的重要性,部分 miRNA 的过表达与 AIS 进展相关,大部分差异表达的 miRNA 与前文中差异表达的基因相符。

2 MSC 在 AIS 临床治疗中的应用前景

已有研究探讨了 MSC 在多种疾病发病机制中的作用,临床中也已开始尝试使用 MSC 治疗如脊髓损伤^[42]、骨关节炎^[43]、类风湿关节炎^[44]等疾病。研究表明, MSC 可通过旁分泌途径分泌外泌

体来调节免疫反应性、抑制细胞凋亡、调节周围细胞因子环境,从而治疗疾病^[45]。Brzoska 等^[46]评估了肌肉成分在 AIS 发病中的作用,并探讨了利用 MSC 治疗 AIS 的可能性。未来或许可以通过将 MSC 注射到生长板或肌肉中调节脊柱在 *x*、*y* 和 *z* 轴的生长速率,或者通过 ncRNA 调节 MSC 的功能,从而实现预防 AIS 的目的。各种 MSC 中新的相关靶点的发现,如通过生物信息学数据整合分析发现 Wnt/ β 联蛋白信号通路这一在 AIS 病因中的热点通路,为未来基于药物的 AIS 治疗方法的开发提供了可能^[47]。针对基因表达改变和表观遗传学特征,在青少年时期使用局部基因调控或蛋白质补偿,如 DNA 转染、RNA 沉默、椎间盘内生物制剂注射等技术,或许可以消除缺陷基因带来的影响,预防 AIS 进展和纠正脊柱畸形。Hu 等^[48]通过 MSC 来源的外泌体成功转运 miRNA-23a-3p 促进了软骨再生; Raimondi 等^[49]用 AIS 患者的含 miRNA 的外泌体处理 MSC 后观察到成骨分化受到抑制、成骨分化标志物表达减少,表明其可能影响着 AIS 至关重要的细胞机制,这也为深入研究如何调节 AIS 成骨机制开辟了前景。已有研究证明 MSC 来源的线粒体对多种疾病有效,线粒体转移诱导表现出的代谢和促炎的特征效应为理解 AIS 病因和控制退行性改变提供了新思路^[50]。

3 结 语

随着各种外科治疗技术的发展, AIS 的治疗效果和满意度越来越好,但其明确的发病机制仍在研究中。AIS 患者骨骼生长异常和持续性骨质减少的特征提示其与 MSC 的成骨分化减少及对褪黑素的异常反应密切相关。现有研究表明 AIS 患者的 MSC 确实存在基因表达的差异,虽然其相互作用关系尚未明确,但可作为进一步研究的基础。基因表达的调控复杂多样,仅仅依靠单一的组学策略不足以获得全面理解,通过整合有关基因、转录因子、蛋白质、代谢等信息构建基因调控网络,有助于加深对 AIS 发病过程中可能存在的分子机制、遗传基础和各种分子相互作用的理解。发掘 MSC 的深层潜力、优化 MSC 外泌体的提取和转运方法及开发联合其他生物材料应用的策略在推进 AIS 的临床治疗上具有广阔的前景。可以预见,在更准确地了解 AIS 的病理机制后,使用 MSC 预防及治疗 AIS 的方法将得到广泛的开发和应用。

[参 考 文 献]

- [1] NEGRINI S, DONZELLI S, AULISA A G, et al. 2016 SOSORT guidelines: orthopaedic and rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth[J]. *Scoliosis Spinal Disord*, 2018, 13: 3. DOI: 10.1186/s13013-017-0145-8.
- [2] CHENG J C, CASTELEIN R M, CHU W C, et al. Adolescent idiopathic scoliosis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1: 15030. DOI: 10.1038/nrdp.2015.30.
- [3] KONIECZNY M R, SENYURT H, KRAUSPE R. Epidemiology of adolescent idiopathic scoliosis[J]. *J Child Orthop*, 2013, 7(1): 3-9. DOI: 10.1007/s11832-012-0457-4.
- [4] ZHANG H, YANG G, LI J, et al. Impaired autophagy activity-induced abnormal differentiation of bone marrow stem cells is related to adolescent idiopathic scoliosis osteopenia[J]. *Chin Med J*, 2023, 136(17): 2077-2085. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002165.
- [5] CHENG J C, QIN L, CHEUNG C S, et al. Generalized low areal and volumetric bone mineral density in adolescent idiopathic scoliosis[J]. *J Bone Miner Res*, 2000, 15(8): 1587-1595. DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.8.1587.
- [6] ZHANG J, WANG Y, CHENG K L, et al. Association of higher bone turnover with risk of curve progression in adolescent idiopathic scoliosis[J]. *Bone*, 2021, 143: 115655. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115655.
- [7] CHU W C W, LAM W W M, CHAN Y L, et al. Relative shortening and functional tethering of spinal cord in adolescent idiopathic scoliosis: study with multiplanar reformat magnetic resonance imaging and somatosensory evoked potential[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2006, 31(1): E19-E25. DOI: 10.1097/01.brs.0000193892.20764.51.
- [8] AKAZAWA T, KOTANI T, SAKUMA T, et al. Long-term changes in bone mineral density following adolescent idiopathic scoliosis surgery: a minimum 34-year follow-up[J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2024, 34(1): 425-431. DOI: 10.1007/s00590-023-03678-9.
- [9] AMARASEKARA D S, KIM S, RHO J. Regulation of osteoblast differentiation by cytokine networks[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6): 2851. DOI: 10.3390/ijms22062851.
- [10] RODRÍGUEZ J P, ASTUDILLO P, RÍOS S, et al. Involvement of adipogenic potential of human bone marrow mesenchymal stem cells (MSCs) in osteoporosis[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2008, 3(3): 208-218. DOI: 10.2174/1574888080785740325.
- [11] BALA M M, BALA K A. Association among complete blood count parameters, bone mineral density, and Cobb angle in cases of adolescent idiopathic scoliosis[J]. *Med Sci Monit*, 2023, 29: e940355. DOI: 10.12659/MSM.940355.
- [12] HUI S, YANG Y, LI J, et al. Differential miRNAs profile and bioinformatics analyses in bone marrow mesenchymal stem cells from adolescent idiopathic scoliosis patients[J]. *Spine J*, 2019, 19(9): 1584-1596. DOI: 10.1016/j.spinee.2019.05.003.
- [13] ZHUANG Q, MAO W, XU P, et al. Identification of differential genes expression profiles and pathways of bone marrow mesenchymal stem cells of adolescent idiopathic scoliosis patients by microarray and integrated gene network analysis[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2016, 41(10): 840-855. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001394.
- [14] ZHOU T, CHEN C, XU C, et al. Mutant *MAPK7*-induced idiopathic scoliosis is linked to impaired osteogenesis[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(3): 880-890. DOI: 10.1159/000491956.
- [15] TANG H, LI J, LI J K, et al. BMP6 participates in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis by regulating osteopenia[J]. *J Cell Physiol*, 2023, 238(11): 2586-2599. DOI: 10.1002/jcp.31111.
- [16] KIM H J, BAR-SAGI D. Modulation of signalling by sprouty: a developing story[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2004, 5: 441-450. DOI: 10.1038/nrm1400.
- [17] LI N, CHEN Y, WANG H, et al. *SPRY4* promotes adipogenic differentiation of human mesenchymal stem cells through the MEK-ERK1/2 signaling pathway[J]. *Adipocyte*, 2022, 11(1): 588-600. DOI: 10.1080/21623945.2022.2123097.
- [18] LI J, LI N, CHEN Y, et al. *SPRY4* is responsible for pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis by contributing to osteogenic differentiation and melatonin response of bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(11): 805. DOI: 10.1038/s41419-019-1949-7.
- [19] QIU S, TAO Z B, TAO L, et al. Melatonin induces mitochondrial apoptosis in osteoblasts by regulating the STIM1/cytosolic calcium elevation/ERK pathway[J]. *Life Sci*, 2020, 248: 117455. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117455.
- [20] SOLÁ V M, AGUILAR J J, FARIAS A, et al. Melatonin protects gingival mesenchymal stem cells and promotes differentiation into osteoblasts[J]. *Cell Biochem Funct*, 2022, 40(6): 636-646. DOI: 10.1002/cbf.3733.
- [21] KO D S, KIM Y H, GOH T S, et al. Altered physiology of mesenchymal stem cells in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis[J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8(11): 2102-2110. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i11.2102.
- [22] SHARAN K, LEWIS K, FURUKAWA T, et al. Regulation of bone mass through pineal-derived melatonin-MT2 receptor pathway[J]. *J Pineal Res*, 2017, 63(2): e12423. DOI: 10.1111/jpi.12423.
- [23] HAN H, TIAN T, HUANG G, et al. The lncRNA H19/miR-541-3p/Wnt/ β -catenin axis plays a vital role in melatonin-mediated osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Aging*, 2021, 13(14): 18257-18273. DOI: 10.18632/aging.203267.
- [24] WANG Q, YANG J, LIN X, et al. Spot14/Spot14R expression may be involved in MSC adipogenic differentiation in patients with adolescent idiopathic scoliosis[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(6): 4636-4642. DOI: 10.3892/mmr.2016.5109.
- [25] ZHANG L, SU P, XU C, et al. Melatonin inhibits adipogenesis and enhances osteogenesis of human

- mesenchymal stem cells by suppressing PPAR γ expression and enhancing Runx2 expression[J]. J Pineal Res, 2010, 49(4): 364-372. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2010.00803.x.
- [26] ZHUANG Q, LI J, WU Z, et al. Differential proteome analysis of bone marrow mesenchymal stem cells from adolescent idiopathic scoliosis patients[J]. PLoS One, 2011, 6(4): e18834. DOI: 10.1371/journal.pone.0018834.
- [27] HE S, LI J, WANG Y, et al. Phosphorylated heat shock protein 27 improves the bone formation ability of osteoblasts and bone marrow stem cells from patients with adolescent idiopathic scoliosis[J]. JOR Spine, 2023, 6(3): e1256. DOI: 10.1002/jsp2.1256.
- [28] YU Z, WANG H, YING B, et al. Mild photothermal therapy assist in promoting bone repair: related mechanism and materials[J]. Mater Today Bio, 2023, 23: 100834. DOI: 10.1016/j.mtbio.2023.100834.
- [29] BAEK D, PARK K H, LEE K M, et al. Ubiquitin-specific protease 53 promotes osteogenic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(3): 238. DOI: 10.1038/s41419-021-03517-x.
- [30] LI Z, LI X, SHEN J, et al. Emerging roles of non-coding RNAs in scoliosis[J]. Cell Prolif, 2020, 53(2): e12736. DOI: 10.1111/cpr.12736.
- [31] LI H M, LIU Y, DING J Y, et al. *In silico* analysis excavates a novel competing endogenous RNA subnetwork in adolescent idiopathic scoliosis[J]. Front Med (Lausanne), 2020, 7: 583243. DOI: 10.3389/fmed.2020.583243.
- [32] HUO S, ZHOU Y, HE X, et al. Insight into the role of long non-coding RNAs during osteogenesis in mesenchymal stem cells[J]. Curr Stem Cell Res Ther, 2018, 13(1): 52-59. DOI: 10.2174/1574888X12666171115124112.
- [33] LUO W, ZHANG N, WANG Z, et al. LncRNA USP2-AS1 facilitates the osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells by targeting KDM3A/ETS1/USP2 to activate the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. RNA Biol, 2024, 21(1): 1-13. DOI: 10.1080/15476286.2023.2290771.
- [34] ZHUANG Q, YE B, HUI S, et al. Long noncoding RNA lncAIS downregulation in mesenchymal stem cells is implicated in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis[J]. Cell Death Differ, 2019, 26(9): 1700-1715. DOI: 10.1038/s41418-018-0240-2.
- [35] XIAO L, ZHANG H, WANG Y, et al. Dysregulation of the ghrelin/RANKL/OPG pathway in bone mass is related to AIS osteopenia[J]. Bone, 2020, 134: 115291. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115291.
- [36] GU J, RAO W, HUO S, et al. MicroRNAs and long non-coding RNAs in cartilage homeostasis and osteoarthritis[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 1092776. DOI: 10.3389/fcell.2022.1092776.
- [37] WANG Y, ZHANG H, YANG G, et al. Dysregulated bone metabolism is related to high expression of miR-151a-3p in severe adolescent idiopathic scoliosis[J]. BioMed Res Int, 2020, 2020(1): 4243015. DOI: 10.1155/2020/4243015.
- [38] SUN T, LI C T, XIONG L, et al. MiR-375-3p negatively regulates osteogenesis by targeting and decreasing the expression levels of LRP5 and β -catenin[J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0171281. DOI: 10.1371/journal.pone.0171281.
- [39] LI H, WANG J, XIE X, et al. Exosome-derived miR-5p-72106_14 in vascular endothelial cells regulates fate determination of BMSCs[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2024, 482: 116793. DOI: 10.1016/j.taap.2023.116793.
- [40] LI M J, LIANG Z T, SUN Y, et al. Research progress on the regulation of bone marrow stem cells by noncoding RNAs in adolescent idiopathic scoliosis[J]. J Cell Physiol, 2023, 238(10): 2228-2242. DOI: 10.1002/jcp.31119.
- [41] AI L, CHEN L, TAO Y, et al. Icariin promotes osteogenic differentiation through the mmu_circ_0000349/mmu-miR-138-5p/Jumonji domain-containing protein-3 axis[J]. Heliyon, 2023, 9(11): e21885. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e21885.
- [42] LIU W, LUO F, WU H, et al. Noggin protein can induce the differentiation of rat bone marrow mesenchymal stem cells to neurons and repair spinal cord injury[J]. Discov Med, 2023, 35(179): 956-964. DOI: 10.24976/Discov.Med.202335179.91.
- [43] GIORGINO R, ALBANO D, FUSCO S, et al. Knee osteoarthritis: epidemiology, pathogenesis, and mesenchymal stem cells: what else is new? An update[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(7): 6405. DOI: 10.3390/ijms24076405.
- [44] SARSENOVA M, ISSABEKOVA A, ABISHEVA S, et al. Mesenchymal stem cell-based therapy for rheumatoid arthritis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21): 11592. DOI: 10.3390/ijms222111592.
- [45] PITTENGER M F, DISCHER D E, PÉAULT B M, et al. Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress[J]. NPJ Regen Med, 2019, 4: 22. DOI: 10.1038/s41536-019-0083-6.
- [46] BRZOSKA E, KALKOWSKI L, KOWALSKI K, et al. Muscular contribution to adolescent idiopathic scoliosis from the perspective of stem cell-based regenerative medicine[J]. Stem Cells Dev, 2019, 28(16): 1059-1077. DOI: 10.1089/scd.2019.0073.
- [47] PÉREZ-MACHADO G, BERENGUER-PASCUAL E, BOVEA-MARCO M, et al. From genetics to epigenetics to unravel the etiology of adolescent idiopathic scoliosis[J]. Bone, 2020, 140: 115563. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115563.
- [48] HU H, DONG L, BU Z, et al. MiR-23a-3p-abundant small extracellular vesicles released from Gelma/nanoclay hydrogel for cartilage regeneration[J]. J Extracell Vesicles, 2020, 9(1): 1778883. DOI: 10.1080/20013078.2020.1778883.
- [49] RAIMONDI L, DE LUCAA, GALLO A, et al. Investigating the differential circulating microRNA expression in adolescent females with severe idiopathic scoliosis: a proof-of-concept observational clinical study[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(1): 570. DOI: 10.3390/ijms25010570.
- [50] VELARDE F, EZQUERRA S, DELBRUYERE X, et al. Mesenchymal stem cell-mediated transfer of mitochondria: mechanisms and functional impact[J]. Cell Mol Life Sci, 2022, 79(3): 177. DOI: 10.1007/s00018-022-04207-3.