

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.09.009
文章编号: 1005-8982 (2024) 09-0064-06

综述

间充质干细胞来源的外泌体治疗器官纤维化的研究进展*

郭佳玲, 李晖, 曾子键, 陶雨静, 董海舰

(成都中医药大学附属医院 中心实验室, 四川 成都 610072)

摘要: 器官纤维化是组织损伤后过度修复的结果, 与器官衰竭和高死亡率有关, 因而寻找有效的治疗纤维化的方法具有重要价值。近年来研究发现间充质干细胞来源的外泌体具有体积小、免疫原性低、无致瘤作用等优势, 在抗纤维化方面显示出良好的应用前景。该文综述了间充质干细胞来源的外泌体治疗各种器官纤维化的机制及相关研究进展。

关键词: 间充质干细胞; 间充质干细胞来源的外泌体; 器官纤维化

中图分类号: R363

文献标识码: A

Research progress of mesenchymal stem cells-derived exosomes in the treatment of organ fibrosis*

Guo Jia-ling, Li Hui, Zeng Zi-jian, Tao Yu-jing, Dong Hai-jian

(Central Laboratory of the Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 610072, China)

Abstract: Organ fibrosis is the result of overrepair after tissue damage, and is associated with organ failure and high mortality. Therefore, it is of great value to find effective treatment methods for fibrosis. In recent years, it has been found that mesenchymal stem cells-derived exosomes have the advantages of smaller size, low immunogenicity and no tumorigenic effect, showing a good application prospect in anti-fibrosis. This article reviews the mechanism of treating various organ fibrosis with mesenchymal stem cells-derived exosomes.

Keywords: mesenchymal stem cells; mesenchymal stem cells-derived exosomes; organ fibrosis

多种器官可发生纤维化, 器官内纤维结缔组织增多, 实质细胞减少, 持续进展可致器官结构破坏和功能减退, 乃至衰竭, 严重威胁人类健康和生命^[1]。据统计, 重大纤维化相关疾病的年综合发病比例约为0.2/10万^[2], 造成巨大的临床和经济负担。迄今为止, 仅有吡非尼酮和尼达尼布两种药物被批准用于特发性肺纤维化, 但疗效不佳, 毒性反应大, 限制了临床应用^[3-4], 因而研发有效的器官纤维化治疗方法具有重要意义。间充质干

细胞来源的外泌体 (mesenchymal stem cell-derived exosomes, MSC-Exos) 是一种新的无细胞疗法, 具有调节特性, 通过生理屏障将功能性“物质”运送到靶细胞, 发挥通信和调节活性, 还具有体积小、免疫原性低、无致瘤作用、半衰期长、性质稳定等优势, 具有良好的应用前景, 已成为再生医学领域的研究热点。近年来, MSC-Exos 在治疗器官纤维化方面取得了一些进展, 本文综述了 MSC-Exos 治疗器官纤维化中可能存在的作用机制。

收稿日期: 2023-09-18

* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 82274323)

[通信作者] 李晖, E-mail: 1400124746@qq.com; Tel: 18980880162

1 概述

间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)来源于早期发育的中胚层,是一种具有较强增殖能力和多向分化潜能的成体干细胞,存在于人体各组织器官中,可以很容易地从骨髓、胎盘、脐带、羊水、脂肪组织、牙髓、母乳和滑膜等组织来源中分离出来^[5],经静脉注射给药。其来源多样,取材方便,具有低免疫原性、多能分化性、旁分泌特性及自动归巢于损伤区域,在抗炎及抗纤维化治疗中显示出了良好的应用前景,已广泛用于治疗多种组织器官损伤。然而,尽管已经进行了约20年的研究,但只有少数基于细胞的治疗进入了常规实践,其仍存在局限性:静脉注射干细胞易在肺部毛细血管滞留,存在肺栓塞风险,须限制使用的细胞数量,难以大量归巢;鉴于干细胞的分化倾向,其在长期培养过程中很难保持稳定的表型^[6];MSCs移植有肿瘤形成风险,细胞排斥和输注毒性的风险仍存在^[7];需要提高MSCs的归巢效率和MSCs在宿主中的存活率,以确保MSCs能够长期有效地在宿主体内发挥免疫调节和组织修复的作用^[8]。上述MSCs的应用局限推动了对替代治疗策略的探寻,无细胞治疗可能会克服基于细胞疗法相关的限制。

MSCs在静息或活化条件下可分泌具有脂质双层结构的细胞外囊泡,包括外泌体、微囊泡和凋亡小体^[9]。其中,外泌体是细胞外囊泡中最重要的成分,直径为30~150 nm,富含脂质、蛋白质、微RNA(miRNA)和信使RNA(mRNA)等细胞特异性生物活性分子^[8];MSC-Exos是天然存在的低毒性分泌囊泡,具有良好的耐受性和归巢能力,在体内容易被膜吸收,通过改变外泌体表面分子可促进细胞类型的特异性靶向,是作为瞬时修饰靶细胞中特定过程的理想载体系统^[10]。此外,MSC-Exos还参与诱导血管生成、抑制纤维化、增强神经元存活和分化、刺激细胞外基质重塑、消除局部炎症反应以及调节免疫细胞活性^[11]。MSC-Exos具备MSCs的生物学潜力,与MSCs相比,其分泌能力强,更具针对性,具有体积更小、免疫原性更低、无致癌作用、可以穿过血脑屏障等优势,更好地发挥免疫调节、抗炎和组织修复功能^[10],具有作为无细胞治疗的潜力。

越来越多的证据表明, MSC-Exos作为一种新的无细胞疗法,优于相应的MSCs,可能成为一种有效的替代方案,探究MSC-Exos在纤维化疾病中的作用及机制有利于提升临床疾病的诊疗水平。

2 MSC-Exos在不同器官纤维化中的作用

纤维化是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白过度沉积,导致组织结构扭曲和细胞稳态丧失,最终诱发瘢痕形成的过程^[12],其标志包括肌成纤维细胞和胶原沉积物的存在和持久性^[13],一旦发生纤维化,多难以完全逆转,临床治疗较为棘手。目前已有研究证实MSC-Exos治疗后的纤维化动物模型中炎症因子、胶原纤维的表达量显著降低,纤维化通路相关分子表达下调,器官纤维化得到明显改善^[14]。MSC-Exos在组织修复中的具体作用机制尚不清楚,可能与抑制甚至逆转纤维化、促进原有细胞增殖修复等有关。

2.1 MSC-Exos在肝纤维化中的作用

肝纤维化是由慢性肝损伤和炎症反应引起肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)活化和ECM过度沉积的病理过程,持续进展可导致肝硬化、肝癌等严重并发症。活化的HSCs增殖并转化为肌成纤维细胞,肌成纤维细胞合成ECM并释放大量基质金属蛋白酶抑制剂,通过抑制间质胶原酶活性来减少ECM降解,导致ECM积累^[15]。有研究证明MSC-Exos可以发挥与亲代细胞类似的治疗效果^[16],可抑制HSCs的活化,抑制胶原蛋白的分泌,减少ECM的沉积以达到抗纤维化作用。ZHANG等^[17]通过实验表明, MSC-Exos能够内化并整合到LX-2细胞中,通过PI3K/Akt/mTOR信号通路在细胞周期的G₁期使细胞周期停滞并诱导细胞凋亡,进而调节细胞表型,抑制HSCs增殖,下调胶原蛋白I和 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)表达,抑制上皮到间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和降解ECM,进而抑制肝纤维化。AFARIN等^[18]研究发现, MSC-Exos通过体外和体内介导NADPH氧化酶(NOX)信号通路,有效地降低了活化HSCs中的NOX1、NOX2和NOX4 mRNA表达,Smad3蛋白的磷酸化和活性氧产生,抑制活化HSCs并诱导其细胞凋亡,进而发挥抗纤维化作用。另有研究者发现,富含MSC-Exos的microRNA-618

通过靶向 Smad4 减弱了肝纤维化的进展^[19]；富含 MSC-Exos 的 microRNA-148a 通过 Kruppel 样因子 6/STAT3 信号调节肝内巨噬细胞功能，并为肝纤维化提供了潜在的治疗靶点^[20]。MSC-Exos 已成为天然生物相容性药物递送载体；木犀草素 (Luteolin, LUT) 是一种植物类黄酮，在治疗肝纤维化方面很有优势，ASHOUR 等^[21]制备了 LUT 负载的外泌体 (LUT-Ex)，通过实验证明 LUT-Ex 具有很好的抗纤维化活性，同时证实了 MSC-Exos 具有抗纤维化、抗氧化、免疫调节和再生活性增强药物作用的效果。综上所述，MSC-Exos 抗肝纤维化的机制十分复杂，目前研究仍未能完全明确阐述，仍需要研究者不断地探索。

2.2 MSC-Exos 在肾纤维化中的作用

肾纤维化是多种致病因素刺激，其固有细胞受损，发展到后期出现大量胶原沉积和积聚，造成肾实质逐渐硬化，形成瘢痕，直至肾脏完全丧失脏器功能。据估计，慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 影响全球 8% ~ 16% 的人口，被认为是第 16 大死因^[22]。肾纤维化是 CKD 常见的进行性和不可逆的病理特征和最终表现，其形态特征包括肾小球硬化、肾小管萎缩、间质性慢性炎症和纤维化，以及血管稀疏^[23]，目前尚无有效的肾纤维化治疗药物。

MSC-Exos 因其抗凋亡、抗炎和促血管生成作用而成为有希望治疗肾纤维化的新策略。miRNA 在肾脏发育和肾功能的维持中起着重要作用，是纤维化发生和发展过程中细胞生物学功能的主要调节因子^[24]。MSC-Exos 可通过 microRNA-21a-5p 介导糖酵解限速酶肌肉磷酸果糖激酶 (muscle phosphofructose kinase, PFKM)，靶向减弱肾小管上皮细胞的糖酵解来改善肾纤维化^[25]。解整合素金属蛋白酶 19 (a disintegrin metalloproteinase 19, ADAM19) 高表达与肾小球纤维化和炎症有关，其在转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1) 诱导的肾细胞中表达增加，并促进肾脏肾小管 EMT；富含 MSC-Exos 的 microRNA-335-5p 通过降低 ADAM19 蛋白水平来改善 TGF- β_1 诱导的 HK-2 细胞的 EMT 和炎症，增强抗炎细胞因子表达，进而改善肾纤维化^[26]。也有研究证明，MSC-Exos 治疗对肾纤维化的缓解是由 microRNA-122a 介导的；

microRNA-122a 缓解肾小管上皮细胞纤维化的策略调节了自噬和 mTOR 相关的信号通路，通过自噬信号通路和自噬流减轻 HK-2 中 TGF- β 引起的纤维化^[27]。

近年来进行的实验研究表明，以 MSC-Exos 为基础的治疗对肾脏损伤修复及功能恢复具有一定效果，甚至可逆转纤维化进程，为肾纤维化的治疗提供了新的选择。

2.3 MSC-Exos 在肺纤维化中的作用

肺纤维化是多种原因导致的以成纤维细胞增殖及大量 ECM 沉积、肺组织结构破坏为特征的间质性肺疾病的终末期肺脏改变^[28]。肺纤维化是大多数慢性呼吸系统疾病的主要临床结局，如尘肺和特发性肺纤维化，其疾病谱范围广，病死率高，至今仍缺乏有效的治疗方法^[2, 29]。

近年来研究发现，MSC-Exos 可修复不可再生的组织或器官，其治疗肺纤维化疾病的潜能引起研究者的广泛关注。放射诱发的肺纤维化是胸部放疗的常见并发症，体外和体内辐射使上皮极性丧失，上皮标志物 E-钙黏蛋白表达下调，间质标志物 Vimentin 表达上调，干扰受体细胞中的基因表达，诱导 EMT 和肺损伤，富含 MSC-Exos 的 microRNA-466f-3p 通过抑制 Akt/GSK3 β 通路可逆转上述改变，发挥抗纤维化作用^[30-31]。此外，MSC-Exos 通过抑制 TGF- β_1 /Smad2/3 信号通路，抑制肺上皮间质转化过程，缓解博莱霉素诱导的小鼠肺纤维化^[32]。还有研究发现，MSC-Exos 体内移植减少胶原蛋白积累，降低促纤维化因子 TGF- β_1 的水平，抑制了肺纤维化组织中 Wnt/ β -连环蛋白通路的表达，抑制 EMT 的进展，有效缓解了二氧化硅诱导的肺纤维化^[33]。

由此可见，MSC-Exos 可能是治疗肺纤维化较理想的方法，但将其应用于临床前还需通过大量实验进行验证。

2.4 MSC-Exos 在心肌纤维化中的作用

心肌纤维化是一个持续进展且不可逆的病理过程，不同心脏疾病均可发生。心肌纤维化特征是心脏成纤维细胞过度增殖和 ECM 蛋白沉积，引起进行性心脏舒缩功能障碍，最终导致慢性心力衰竭、心律失常及心脏骤停等心血管事件^[34]。

目前已有诸多研究表明，MSC-Exos 可通过内部

的 miRNA 将信息传递至靶细胞参与并调节心肌纤维化的病理形成过程。有研究者对富含 MSC-Exos 的 miRNA 进行了网络分析,结果表明 MSC-Exos 中含量较高的 microRNA-1246、microRNA-23a-3p 和 microRNA-451a 能明显抑制人心肌成纤维细胞胶原的生成^[35]。ZHENG 等^[36]研究发现通过靶向血小板反应蛋白解整合素金属肽酶 16 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 16, ADAMTS16) 来上调富含 MSC-Exos 的 microRNA-29b-3p,可改善心肌血管生成和心室重塑,减少心肌纤维化,增加毛细血管密度和血管内皮生长因子表达,并抑制心肌梗死大鼠心肌细胞的凋亡。另外, WANG 等^[37]通过复制大鼠心脏缺血再灌注损伤模型和体外心脏微血管内皮细胞缺氧/再灌注模型,发现 MSC-Exos 通过调节血小板衍生的生长因子受体 β , 增强应激条件下的微血管再生,抑制纤维化的发展,改善心功能。MSC-Exos 通过增强心肌血管生成和免疫调节以及控制心肌细胞凋亡和纤维化,已被证明并被广泛认可其在心脏修复和心脏再生中的作用。

2.5 MSC-Exos 在子宫腔粘连中的作用

子宫腔粘连 (intrauterine adhesion, IUA) 是子宫内膜严重损伤修复引起胶原纤维沉积在宫腔内造成内膜纤维化,导致的宫腔部分或全部粘连闭塞,其本质是一种纤维化疾病^[38]。IUA 可引起月经异常、周期性腹痛、不孕及反复流产等一系列并发症,严重威胁女性的生殖健康,已成为临床上待解决的难题,目前无论是药物治疗还是手术治疗均未取得较为满意的效果^[38-39]。近年研究发现, MSC-Exos 在促进损伤子宫内膜再生修复和纤维化中发挥重要作用。LI 等^[40]采用不同浓度的 TGF- β_1 构建 IUA 细胞模型,发现富含 MSC-Exos 的 microRNA-145-5p 改善了子宫内膜纤维化。TAN 等^[41]的研究表明, MSC-Exos 可促进体外和体内子宫内膜修复, microRNA-29 的过表达可降低 TGF- β 的表达,从而抑制 Smad3 的活性,实现抗纤维化。YAO 等^[42]复制 IUA 兔模型,发现 MSC-Exos 可通过抑制 TGF- β_1 /Smad 信号通路减少内膜纤维化区域,增加子宫内膜腺体数量,增加维持子宫内膜细胞完整性的细胞骨架蛋白 CK-19 的表达,而下调 Vimentin 的表达,证实了 MSC-Exos 通过逆转 EMT 对损伤内膜的

修复作用。

2.6 MSC-Exos 在其他器官纤维化中的作用

几乎所有组织器官损伤修复的终末阶段均可引起纤维化。无细胞治疗作为一种新型疗法,在多种损伤性疾病中均有报道。有研究发现富含 MSC-Exos 的 microRNA-214 可通过阻断 IL-33/ST2 轴来缓解皮肤纤维化^[43]。MSC-Exos 可有效减轻高糖腹透液诱导的小鼠腹膜纤维化,为抑制腹膜纤维化提供了新方法^[44]。

3 总结与展望

纤维化疾病的高病死率和复杂的发病机制使临床治疗面临巨大挑战。MSC-Exos 在治疗纤维化疾病方面具有强大的应用前景,近年来应用 MSC-Exos 治疗各种纤维化的实验研究不断涌现,并已取得一定的进展,但在临床应用方面仍有很多困难。如何精准诱导 MSCs 产生特定类型的外泌体治疗特定的疾病是亟待解决的问题;需进一步确定 MSC-Exos 内容物的表征、疾病治疗的特定分子机制及运输方式,以确保其安全性和有效性;目前外泌体的应用大多数局限于体外实验,临床应用较少,缺乏丰富的临床实验数据,其在人体细胞中的作用机制及具体疗效还需继续深入探索。相信随着 MSC-Exos 相关研究的不断深入,上述这些问题会逐步解决, MSC-Exos 将展现出良好的治疗前景。

参 考 文 献 :

- [1] WANG H R, WU J, MA L, et al. The role of interleukin -1 family in fibrotic diseases[J]. Cytokine, 2023, 165: 156161.
- [2] ZHAO M Y, WANG L Q, WANG M Z, et al. Targeting fibrosis, mechanisms and cilinical trials[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 206.
- [3] SPAGNOLO P, KROPSKI J A, JONES M G, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: disease mechanisms and drug development[J]. Pharmacol Ther, 2021, 222: 107798.
- [4] WEISKIRCHEN R, WEISKIRCHEN S, TACKE F. Organ and tissue fibrosis: Molecular signals, cellular mechanisms and translational implications[J]. Mol Aspects Med, 2019, 65: 2-15.
- [5] ZHU M M, HUA T Z, OUYANG T, et al. Applications of mesenchymal stem cells in liver fibrosis: novel strategies, mechanisms, and clinical practice[J]. Stem Cells Int, 2021, 2021: 6546780.
- [6] WATANABE Y, TSUCHIYA A, TERA I S. The development of mesenchymal stem cell therapy in the present, and the perspective of cell-free therapy in the future[J]. Clin Mol Hepatol, 2021, 27(1):

- 70-80.
- [7] LOU G H, CHEN Z, ZHENG M, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes as a new therapeutic strategy for liver diseases[J]. *Exp Mol Med*, 2017, 49(6): e346.
- [8] ZHU X Q, MA D, YANG B Q, et al. Research progress of engineered mesenchymal stem cells and their derived exosomes and their application in autoimmune/inflammatory diseases[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 71.
- [9] 郭春, 叶小康. 间充质干细胞外囊泡的研究及应用进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(6): 79-84.
- [10] LOTFY A, ABOQUELLA N M, WANG H J. Mesenchymal stromal/stem cell (MSC)-derived exosomes in clinical trials[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 66.
- [11] HASSANZADEH A, RAHMAN H S, MARKOV A, et al. Mesenchymal stem/stromal cell-derived exosomes in regenerative medicine and cancer; overview of development, challenges, and opportunities[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 297.
- [12] MCELHINNEY K, IRNATEN M, O'BRIEN C. p53 and myofibroblast apoptosis in organ fibrosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6737.
- [13] OH H, PARK H E, SONG M S, et al. The therapeutic potential of anticoagulation in organ fibrosis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 866746.
- [14] TAKAO S, NAKASHIMA T, MASUDA T, et al. Human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells cultured in serum-free media demonstrate enhanced antifibrotic abilities via prolonged survival and robust regulatory T cell induction in murine bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 506.
- [15] YANG Y, ZHAO Y L, ZHANG L J, et al. The application of mesenchymal stem cells in the treatment of liver diseases: mechanism, efficacy, and safety issues[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 655268.
- [16] FIORE E J, MAZZOLINI G, AQUINO J B. Mesenchymal stem/stromal cells in liver fibrosis: recent findings, old/new caveats and future perspectives[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2015, 11(4): 586-597.
- [17] ZHANG Z L, SHANG J, YANG Q Y, et al. Exosomes derived from human adipose mesenchymal stem cells ameliorate hepatic fibrosis by inhibiting PI3K/Akt/mTOR pathway and remodeling choline metabolism[J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 29.
- [18] AFARIN R, BEHDARVAND T, SHAKERIAN E, et al. Exosomes of Whartons' jelly mesenchymal stem cell reduce the NOX genes in TGF- β -induced hepatic fibrosis[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2022, 25(12): 1498-1503.
- [19] SUN C, SHI C C, DUAN X Y, et al. Exosomal microRNA-618 derived from mesenchymal stem cells attenuate the progression of hepatic fibrosis by targeting *Smad4*[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 5915-5927.
- [20] TIAN S Y, ZHOU X, ZHANG M, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes protect against liver fibrosis via delivering miR-148a to target KLF6/STAT3 pathway in macrophages[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 330.
- [21] ASHOUR A A, EL-KAMEL A H, MEHANNA R A, et al. Luteolin-loaded exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells: a promising therapy for liver fibrosis[J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1): 3270-3280.
- [22] CHEN T K, KNICELY D H, GRAMS M E. Chronic kidney disease diagnosis and management: a review[J]. *JAMA*, 2019, 322(13): 1294-1304.
- [23] HUANG R S, FU P, MA L. Kidney fibrosis: from mechanisms to therapeutic medicines[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 129.
- [24] TRIONFINI P, BENIGNI A, REMUZZI G. MicroRNAs in kidney physiology and disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2015, 11(1): 23-33.
- [25] XU S H, CHEUK Y C, JIA Y C, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-21a-5p alleviates renal fibrosis by attenuating glycolysis by targeting PFKM[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(10): 876.
- [26] QIU Z H, ZHONG Z H, ZHANG Y H, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-335-5p attenuates the inflammation and tubular epithelial-myofibroblast transdifferentiation of renal tubular epithelial cells by reducing ADAM19 protein levels[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 373.
- [27] LI D W, QU J W, YUAN X D, et al. Mesenchymal stem cells alleviate renal fibrosis and inhibit autophagy via exosome transfer of miRNA-122a[J]. *Stem Cells Int*, 2022, 2022: 1981798.
- [28] LIU G, PHILP A M, CORTE T, et al. Therapeutic targets in lung tissue remodelling and fibrosis[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 225: 107839.
- [29] 徐文洁, 李惠萍. 特发性肺纤维化患者主要照顾者的负担现状及影响因素分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(4): 58-64.
- [30] CHEN Y S, LIU X F, TONG Z H. Mesenchymal stem cells in radiation-induced pulmonary fibrosis: future prospects[J]. *Cells*, 2022, 12(1): 6.
- [31] LI Y, SHEN Z F, JIANG X, et al. Mouse mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-466f-3p reverses EMT process through inhibiting AKT/GSK3 β pathway via c-MET in radiation-induced lung injury[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 128.
- [32] 杨静, 胡华钟, 张书勤, 等. 脐带间充质干细胞来源的外泌体通过抑制上皮间质转化缓解肺纤维化[J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(7): 988-994.
- [33] ZHANG E G, GENG X, SHAN S, et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells reverse epithelial-mesenchymal transition potentially via attenuating Wnt/ β -catenin signaling to alleviate silica-induced pulmonary fibrosis[J]. *Toxicol Mech Methods*, 2021, 31(9): 655-666.
- [34] EL AGHA E, KRAMANN R, SCHNEIDER R K, et al. Mesenchymal stem cells in fibrotic disease[J]. *Cell Stem Cell*,

- 2017, 21(2): 166-177.
- [35] FERGUSON S W, WANG J L, LEE C J, et al. The microRNA regulatory landscape of MSC-derived exosomes: a systems view[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1419.
- [36] ZHENG J L, ZHANG X J, CAI W F, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNA-29b-3p promotes angiogenesis and ventricular remodeling in rats with myocardial infarction by targeting ADAMTS16[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2022, 22(8): 689-700.
- [37] WANG X Q, BAI L, LIU X X, et al. Cardiac microvascular functions improved by MSC-derived exosomes attenuate cardiac fibrosis after ischemia-reperfusion via PDGFR- β modulation[J]. *Int J Cardiol*, 2021, 344: 13-24.
- [38] LIN Y F, LI Y S, CHEN P P, et al. Exosome-based regimen rescues endometrial fibrosis in intrauterine adhesions via targeting clinical fibrosis biomarkers[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2023, 12(3): 154-168.
- [39] 刘昀华, 朱宏涛, 胡建国. 宫腔粘连发病机制的研究进展[J]. *重庆医学*, 2023, 52(16): 2535-2539.
- [40] LI X, DUAN H, WANG S, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes reverse endometrial fibrosis by the miR-145-5p/ZEB2 axis in intrauterine adhesions[J]. *Reprod Biomed Online*, 2023, 46(2): 234-243.
- [41] TAN Q Q, XIA D D, YING X Y. miR-29a in exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells inhibit fibrosis during endometrial repair of intrauterine adhesion[J]. *Int J Stem Cells*, 2020, 13(3): 414-423.
- [42] YAO Y, CHEN R, WANG G W, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells reverse EMT via TGF- β 1/Smad pathway and promote repair of damaged endometrium[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 225.
- [43] XIE L H, LONG X P, MO M L, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes alleviate skin fibrosis in systemic sclerosis by inhibiting the IL-33/ST2 axis via the delivery of microRNA-214[J]. *Mol Immunol*, 2023, 157: 146-157.
- [44] 汪晓月, 蔡青利, 喻芳, 等. 骨髓间充质干细胞外泌体治疗改善高糖腹透液引起的小鼠腹膜纤维化[J]. *陆军军医大学学报*, 2022, 44(22): 2291-2299.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 郭佳玲, 李晖, 曾子键, 等. 间充质干细胞来源的外泌体治疗器官纤维化的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(9): 64-69.

Cite this article as: GUO J L, LI H, ZENG Z J, et al. Research progress of mesenchymal stem cells-derived exosomes in the treatment of organ fibrosis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(9): 64-69.