

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.06.014
文章编号: 1005-8982 (2021) 06-0079-06

综述

间充质干细胞胞外囊泡的研究及应用进展*

郭春¹, 叶小康²

(浙江大学医学院 1. 公共技术平台, 2. 基础医学系, 浙江 杭州 310012)

摘要: 细胞外囊泡(EVs)是细胞分泌的一组高异质性纳米级膜性囊泡, 富含脂类、蛋白、核酸等多种生物活性物质, 可作为细胞间的重要载体, 广泛参与细胞间的信号通讯。间充质干细胞胞外囊泡(MSC-EVs)承载了MSC损伤修复及再生的特性, 同时还具备性质稳定、可大规模制备等优势, 有望作为一种非细胞治疗手段应用于临床诊疗。该文概述了MSC-EVs的分子组成及分离鉴定方法, 并重点介绍了MSC-EVs在组织损伤修复领域中的应用及作为天然药物载体的潜在可能, 以此为MSC-EVs的基础及临床转化研究提供参考。

关键词: 间充质干细胞; 突触囊泡蛋白; 外泌体; 损伤修复

中图分类号: R394.2

文献标识码: A

Advances on the research and application of extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells*

Chun Guo¹, Xiao-kang Ye²

(1. Core Facilities, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310012, China;
2. School of Basic Medical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang 310012, China)

Abstract: Extracellular vesicles (EVs) are a heterogeneous group of cell-derived nanoscale membranous vesicles rich in lipids, proteins and nucleic acids. They are now considered as important carriers for intercellular communication. Extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cell (MSC-EVs) have been widely concerned in recent years not only for their repair and regeneration properties similar to mesenchymal stem cells, but also for their advantages of stability and potential for large-scale preparation. Thus, MSC-EVs are expected to be used in clinic as an acellular therapeutic approach. This review summarizes the molecular composition, functional mechanism, isolation and identification methods of MSC-EVs. Moreover, their application in repairing tissue damage and their potential use as the drug delivery system are highlighted, which provide references for basic and translational researches of MSC-EVs.

Keywords: extracellular vesicles; exosome; mesenchymal stem cells; damage repair

间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSC) 是一类具有自我更新和多向分化潜能的多能干细胞, 因其独特的分化潜能、造血支持和免疫调控等特性, MSC已作为一种细胞治疗手段被广泛的应用于多种疾病。最初, MSC被认为可巢居到受损部位后, 通过定向分化成靶细胞和直接的细胞间相

互作用来发挥功能^[1]。然而, 有研究表明MSC巢居到损伤部位的比例和分化为靶细胞的数量都是非常有限, 且移植后产生治疗效应的时间与其所需的漫长的迁移分化时间不符, 后续研究表明MSC通过旁分泌携带活性的蛋白质、细胞因子和核酸类物质的细胞外囊泡 (EVs) 方式发挥对器官的修

收稿日期: 2020-09-20

* 基金项目: 浙江大学设备处实验技术项目 (No: SJS201913)

[通信作者] 叶小康, E-mail: yexk2015@zju.edu.cn

复、保护及治疗功能^[2]。尽管极具应用潜力，但由于对 MSC-EVs 的研究尚在摸索阶段，且缺乏灵敏的 EVs 制备和分析技术，所以在临床转化上仍有障碍。

1 EVs 的分类命名及分子组成

EVs 由细胞主动释放到细胞外环境中的纳米级膜性囊泡，根据 EVs 大小和来源的不同将其大致分为 3 类：①凋亡小体 800 ~ 5000 nm，在细胞发生凋亡时从细胞脱落而产生；②微囊泡 (MVs) 200 ~ 1 000 nm，由质膜以直接出芽的方式产生，MVs 产生过程与胞质内钙离子浓度的增加和细胞膜骨架的重构有关；③外泌体 (Exos) 30 ~ 150 nm，由多囊体分泌，主要通过胞吐过程释放，与细胞骨架的激活和钙离子浓度相关^[3]。

EVs 富含脂类、胞浆蛋白、核酸等物质，且其蛋白组成在一定程度上可以指示生物来源和分类^[4]。MSC-EVs 有着与其他细胞 EVs 相似的内容物，如 TSPAN 蛋白超家族 CD63、CD9、CD81 和热休克蛋白 HSP70、HSP90 等，这些是分析鉴定 EVs 的重要标志物。此外，MSC-EVs 还有其特异的标志物及独特的内容物：一方面 MSC-EVs 可表达其母细胞表面特异性分子如 CD44、CD90 等^[5]；另一方面 MSC-EVs 富含与其修复再生功能密切相关的 miRNA、白细胞介素、核因子 κ B 信号通路及多种生长因子，这些独特的物质使其在维持组织稳态和平衡中扮演着重要的角色^[6]。如在一项急性肾损伤模型研究中发现，MSC-EVs 可以降低 CX3C 趋化因子配体 1 的表达，减少巨噬细胞浸润，进一步的研究显示 MSC-EVs 中所含与 CX3C 趋化因子配体 1 相关的 miRNA 发挥了抗炎作用^[7]。

2 EVs 分离方法

EVs 在大小、起源及分子组成上都存在较大的异质性，此外，其还存在于不同的复杂生物液体中。因此，EVs 的分离和纯化被认为是生物医学研究和临床转化的必要前提。

差速离心法是目前 EVs 分离中应用最广泛的方法，此方法获得的 EVs 量多，但纯度不足。为了进一步改善差速离心法分离的纯度，研究者提出了基于梯度介质的密度梯度离心法，该法较差速

离心法提得的 EVs 纯度更纯，但是操作更为繁琐，离心耗时也更长。最近，基于聚合物共沉淀技术的商品化试剂盒也被广泛用于 EVs 分离。但其缺点在于这样分离到的 EVs 可能会受到聚合物和一些蛋白质的污染，从而对后续的功能性分析产生影响。免疫亲和法是将磷脂酰丝氨酸与磁珠结合，利用亲和原理捕获 EVs 的磷脂酰丝氨酸。该方法获得的 EVs 形态完整，纯度最高。不过该法成本较高，不适合从大样本中提取 EVs，使用该方法前需多样本进行浓缩。

此外，还有一些随着纳米技术发展而兴起的新型富集方法。基于微流控技术的分离检测具有所需样本小、检测速度快及纯度高优点，因此研究人员在微流控技术的基础上结合声波^[8]、介电电泳、微流体黏弹性^[9]等特性成功发展了多种新颖 EVs 分离方法，但微流控技术仍然存在通量低，回收量少的缺点。流式分选法基于流式分析和分选技术，可实现单颗粒、多参数及高通量分选，但需先对 EVs 进行特异性荧光抗体标记。此外还需高精度的纳米流式仪器、专业的技术调试，故应用受到一定限制。

综上所述，经济实惠、特异高效的方法就目前而言似乎不存在，但是未来却有无限可能。就目前来看，将多种分离方法联合使用就是不错的选择。DAVIES 等^[10]结合微流体和过滤 2 种方法，将纳米多孔膜整合到微流控芯片上，形成微流控过滤系统。相对于常规的过滤方法，这种装置可以通过改变致孔溶剂与预聚物溶液的比例控制纳米孔的尺寸，使其适合于外泌体的提取和分离。并且此方法采用电泳驱动过滤，消除了一些可溶性蛋白的干扰，从而提高了纯度。另外值得注意的是，牛血清白蛋白因本身含有一定功能效应的囊泡，会对 MSC-EVs 蛋白的定量和定性检测造成干扰，并直接影响下游功能验证，建议整个分离过程不要使用^[11]。

3 EVs 鉴定方法

目前对 EVs 的鉴定主要从其物理特征和表面特异性标志物两方面进行。显微镜观察法已被广泛应用于 EVs 表征分析，包括扫描电子显微镜技术 (SEM)、透射电子显微镜技术 (TEM) 及冷冻电子

显微镜技术 (Cryo-SEM) 等。SEM 是在真空条件下进行,因固定和干燥使 EVs 在镜下成扭曲的杯状梭型。TEM 较 SEM 具有更高的分辨率,且还能与免疫金标技术联合使用进行 EVs 分子分析鉴定,得到其表面特征分子的信息^[12]。Cryo-SEM 是一种在极低温度环境下进行样本分析的电镜技术,其的最大优势在于避免了固定和干燥处理对 EVs 物理形态和化学特性的影响。此外,原子力显微镜技术也可用于 EVs 的表面结构及性质分析^[13]。纳米粒子跟踪分析技术是表征 EVs 大小及分布的另一常用方法。其原理是基于光散射和布朗运动的性质,可实现对 50 ~ 1000 nm 直径范围内特定的 EVs 和 MVs 逐个直接成像和观察,得到与之相关的高分辨率的粒度分布和浓度信息。同样基于布朗运动的还有动态光散射技术,但该技术是对 EVs 进行整体分析,而非逐一单个的分析。上述方法均有样本量小、快速、易用等优点。但存在通量低,不能同时获得多参数信息、无法区分粒径相同的蛋白聚集等局限。因此,需联合使用其他“定性”技术以获得更为准确的结论。

传统的 EVs 定性方法主要有 Western blotting 和 ELISA,其可对细胞外囊泡中总蛋白表达量及特异性标志物进行分析。但因所需样本量大、耗时、操作过程繁琐等缺点,在 EVs 临床研究中并不适用,对一些低表达或稀有样本的 EVs 分析尤其不适用。流式细胞术因其高通量、多参数、单颗粒的特性赢得了越来越多研究者青睐。虽然 EVs 的亚微米直径、非均质性特点让流式检测 EVs 依然面临诸多挑战^[14],但随着高敏感性纳米流式仪的推出,设备本身的分辨率和敏感性将不会成为流式分析 EVs 的瓶颈,目前困扰流式技术分析外泌体的问题主要集中在样品的前处理、流式方法的标准化及 EVs 标志物寻找。MSC-EVs 因同时表达 MSCs 表面特异性的分子,可作为特异性标志物鉴定的依据。此外, MSCs 还具有分泌能力强、分泌量多的特点,这使得 MSC-EVs 的分析鉴定具有其他 EVs 无可比拟的优势。

4 MSC-EVs 生物学功能

虽然因来源及所处的微环境不同, MSC-EVs 内含物的种类和数量有所差异,但其作用于靶细

胞的方式基本相同,主要包括3大类^[15-16]:①识别靶细胞表面的特异性受体,通过受体-配体相互作用激活或者抑制靶细胞内的转导通路;②直接与受体细胞的质膜相互融合,将细胞膜表面受体分子和脂质体传递给受体细胞;③通过内吞或靶向传递其内含的生物活性物质。MSC-EVs 的主要生物学功能将在下文进行阐述。

4.1 组织损伤修复

早在 2009 年 BRUNO 等^[17]通过复制甘油诱导的小鼠急性肾衰竭模型证实了 MSC-EVs 在急性肾损伤中的治疗潜力。此后 MSC-EVs 便被广泛的应用于多种组织损伤动物模型中。在心肌梗死模型中,用感染了 *GATA-4* 基因的 MSC-Exos 对小鼠心肌内注射治疗发现, MSC-Exos 能有限缩小梗死面积,增强心肌保护作用并促进其功能修复。进一步的实验表明 MSC-Exos 的修复功能主要与其携带的 microRNAs 介导的抗凋亡作用相关^[18]。LONATI 等^[19]以大鼠模型来研究 MSC-EVs 对肺损伤的修复作用,其首先复制了 1 个 180 min 的肺灌注大鼠模型,随后采集灌注样品进行气体分析评估和肺活检分析,发现 MSC-EVs 可以有效缓解因肺缺血引起的 ATP 降低,上调参与炎症和氧化应激的相关基因,且生物学分布分析显示, MSC-EVs 在肺组织内被保留并在肺细胞内被内化。该研究表明非细胞的 EVs 治疗可能是修复受损肺的一个有价值的策略。LEE 等^[20]的另一项肺缺氧损伤模型中得出了类似的结论,该研究发现 MSC-Exos 可以通过抑制 STAT3 信号通路的活化和 miRNA-17 超家族簇的上调,增加 miR-204 这一关键 microRNA 在肺内的表达,从而修复缺氧组织,缓解缺氧引起的肺动脉高压。

4.2 神经性保护和再生

SHEN 等^[21]的一项脑内出血大鼠模型研究证实, miR-133b 修饰的 MSC-Exos 能通过抑制脑出血后 ras 同源基因家族成员 A 的表达及激活 ERK1/ERK2/CREB 信号通路来抑制脑梗死后神经细胞的凋亡,促进神经细胞的自我修复。FAN 等^[22]将 20 周龄的糖尿病小鼠用作糖尿病周围神经病变 (DPN) 模型,对其进行为期 8 周的 MSC-Exos 尾静脉注射,结果显示 MSC-Exos 治疗 DPN 可以显著降低糖尿病小鼠的热刺激和机械刺激阈值,并提高神经传导速度。进一步的 microRNA (miRNA) 芯片和生物

信息学分析表明 MSC-Exos 包含大量靶向 Toll 样受体 TLR4/NF- κ B 信号通路的 miRNA, 并通过抑制促炎基因来减轻 DPN 小鼠的神经血管功能障碍, 改善周围神经病变。ZHANG 等^[23]用 MSC-Exos 对创伤性脑损伤进行治疗后发现, 大鼠脑病变边缘区的新生上皮细胞及新生神经元细胞数量均有显著增加, 神经炎症状有明显缓解。这一研究成功证实了通过促进内源性血管及神经生成, MSC-Exos 可有效促进脑功能恢复和神经血管重构。

4.3 免疫调节

MSC-EVs 可以发挥 MSC 的多种免疫调节功能, 其参与免疫调节作用的机制及在免疫相关疾病中的治疗潜能引起了研究者的广泛关注。LI 等^[24]研究发现人脐带 MSC-Exos 通过其高表达的 miR-181c 下调 TLR4 通路, 并降低血浆细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 的含量, 提高抑炎因子 IL-10 水平, 从而有效减轻免疫应答反应, 发挥抗炎作用。ZHANG 等^[25]的移植物抗宿主反应研究同样证实 MSC-EVs 的免疫活性, MSC-Exos 能够通过激活单核细胞 MyD88 依赖的信号通路诱导产生 M2 表型的单核细胞, 从而极化活化的 CD4⁺T 细胞向 Tregs 转化, 增加受体小鼠的 Tregs, 延迟同种异体皮肤移植排斥反应, 提高移植的存活率。ZHAO 等^[26]的最新研究发现脂肪 MSC-Exos 可从脂肪间充质干细胞转移至巨噬细胞, 诱导 M2 型巨噬细胞极化, 缓解炎症反应, 这些发现有望为肥胖和糖尿病等疾病的治疗提供潜在方案。此外, MSC-EVs 还表达程序性死亡配体 1 和乳糖凝集素, 两者是 CD4⁺CD25⁺T 细胞介导调控的关键效应分子, 可以促进 Treg 细胞增殖, 同时 MSC-EVs 还参与诱导活化的细胞毒性 T 细胞凋亡, 并含

有重要的负性免疫调控因子 TGF β 1, 可有效抑制自身免疫反应引起的组织损伤^[27]。

4.4 自噬调节

MSC 来源的外泌体可通过 mTOR 通路和 p53-Bnip3 通路调控宿主细胞自噬, 从而对疾病起到治疗作用。XIAO 等^[28]复制小鼠心肌梗死模型, 并在心肌梗死后肌肉注射骨 BMSCs, 之后检测发现 BMSCs 的移植能有效减少心肌梗死后心肌细胞的凋亡, 改善心脏功能。而进一步的研究证实是 BMSCs 分泌的 BMSC-Exos 发挥了调控作用。BMSC-Exos 中的 miR-125b 作用于心肌细胞, 介导 p53-Bnip3 信号通路下调心肌细胞的自噬水平, 减少心肌细胞自噬性死亡。LO 等^[29]将大鼠肾上皮细胞 (NRK-52E) 与人脐带来源间充质干细胞来源的外泌体 (hucMSC-Exos) 共培养时发现 hucMSC-Exos 可增加 NRK-52E 中自噬标志性蛋白 LC3B 的表达, 并上调自噬相关基因 *atg5*、*atg7*。进一步肾毒性大鼠模型研究结果显示, hucMSC-Exos 移植对肾损伤有治疗作用, 由此可以推测 hucMSC-Exos 可通过 mTORC1 通路介导的自噬来缓解大鼠肾脏损伤^[29]。EBRAHIM 等^[30]在糖尿病肾病大鼠模型研究中也得出了一致的结论。

MSC-EVs 携带大量 miRNA、mRNA 及各类因子, 在组织损伤修复及疾病诊疗领域发挥重要作用, 总结其作用机制主要有抗炎、抗凋亡、抗纤维化、免疫调节、自噬调节及促血管生成等方面。见表 1。

5 MSC-EVs 的应用前景

近年来 EVs 特别是 Exos 受到了广泛的关注, 已

表 1 MSC-EVs 的应用领域及作用机制

疾病类型	疾病模型	作用机制	参考文献
急性器官损伤	肾损伤	抗凋亡, 自噬调节, 促血管生成	17, 29
	肺损伤	抗炎、抗氧化	19, 20
	心肌损伤	抗凋亡, 自噬调节、抗纤维化	18, 28
神经退行性疾病	脑出血	抗凋亡	21
	周围神经病变	抗炎	22
	创伤性脑损伤	促血管生成	23
免疫相关疾病	自身免疫性疾病	抗炎	24
	移植物抗宿主病	抗炎	25
	糖尿病	抗炎	26

成为精准医疗时代的一个临床热点领域。MSC作为一种EVs分泌能力最强的细胞类型,更是赢得了科研工作者的青睐。有研究发现MSC-EVs在辐射损伤救治领域具有其独特的优势, MSC-EVs除具备MSC相当的促造血系统重建及组织修复功能外,还避免了治疗过程中异常分化,增殖、阻塞血管等MSC内在的缺陷^[31]。MSC-EVs有较母体小的多的体积、更易透过血脑等生物屏障、性质稳定、可进行大规模制备等特性,这些优势使MSC-EVs有望取代MSCs,在组织修复再生及免疫调节领域发挥重要作用。

MSC-EVs除本身可以用于疾病治疗外,还可作为天然的基因和药物载体。EVs的脂质双分子层结构在靶向运输的过程中可有效保护其搭载的药物及内容物,防止被稀释或酶类降解。EVs的类似于细胞膜的组成和结构使其可以有效降低自身免疫反应,具有较好的生物相容性,使得搭载的药物能与靶细胞进行高效结合并发挥效应。已有一些相关研究证实了外泌体载药的可行性及高效性。如已有研究报道利用电穿孔方法将药物转入MSC-Exos,实现MSC-Exos对药物的运载^[32]。PASCUCCI等^[33]首次证实了干细胞来源的微泡具有搭载并运输药物至靶细胞的能力。将包含有紫杉醇的MSC-MVs与胰腺癌细胞共培养后发现MSC-MVs的抗肿瘤增殖效果显著增强,这说明MSC-MVs靶向运输紫杉醇至胰腺癌细胞发挥了抗肿瘤效应。此外,还可将感兴趣的基因或RNA整合至EVs,然后以膜融合方式将其释放至靶细胞发挥生物学效应。LOU等^[34]的研究就为这一潜在应用提供有力的证据,将miR-122包裹入脂肪来源的MSC-Exos中,miR-122修饰的MSC-Exos可以介导miR-122在脂肪MSC与肝癌细胞之间的通讯,改变miR-122靶基因在肝癌细胞中的表达,使癌细胞对化疗药物敏感。

MSC-EVs的应用前景毋庸置疑,但是就目前的水平而言, MSC-EVs的深入研究及临床转化仍存在很多限制:①MSC-EVs的获取方法是第一大瓶颈,至今尚无一种能集经济实惠、简单高效、高纯无损于一体的EVs提取方法, EVs的产量和纯度均无法保证;②MSC-EVs的分析鉴定尚无标准化流程,不同来源的EVs的标志物并不十分明确, EVs的数量无法标准量化给临床研究带来更大的挑战;③MSC-EVs的组织修复,免疫调控等生物学功能的机制阐述尚不十分清楚,部分功能还存在

争议,故还需更多体内和体外实验证实,尤其是临床转化的安全性需进一步评估。

综上所述,随着科学技术的不断发展, MSC-EVs成分及功能的研究越发成熟, MSC-EVs作为一种非细胞性治疗方式,有着广阔的应用前景。

参 考 文 献 :

- [1] SPEES J L, LEE R H, GREGORY C A. Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7(1): 125.
- [2] BORGER V, BREMER M, FERRER-TUR R, et al. Mesenchymal stem/stromal cell-derived extracellular vesicles and their potential as novel immunomodulatory therapeutic agents[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7): E1450.
- [3] CAMUSSI G, DEREGIBUS M C, BRUNO S, et al. Exosome/microvesicle-mediated epigenetic reprogramming of cells[J]. *Am J Cancer Res*, 2011, 1: 98-110.
- [4] KOWAL J, ARRAS G, COLOMBO M, et al. Proteomic comparison defines novel markers to characterize heterogeneous populations of extracellular vesicle subtypes[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2016, 113(8): 968-977.
- [5] TERESA L R, LUIS I S, SANDRA M, et al. MSC surface markers (CD44, CD73, and CD90) can identify human MSC-derived extracellular vesicles by conventional flow cytometry[J]. *Cell Communication and Signaling*, 2016, 4(1): DOI: 10.1186/s12964-015-0124-8.
- [6] ANDERSON J D, JOHANSSON H J, GRAHAM C S, et al. Comprehensive proteomic analysis of mesenchymal stem cell exosomes reveals modulation of angiogenesis via nuclear factor-kappaB signaling[J]. *Stem Cells*, 2016, 34(3): 601-613.
- [7] NASSAR W, EL-ANSARY M, SABRY D, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells derived extracellular vesicles can safely ameliorate the progression of chronic kidney diseases[J]. *Biomater Res*, 2016, 20: 21.
- [8] MA Z C, ZHOU Y N, COLLINS D J, et al. Fluorescence activated cell sorting via a focused traveling surface acoustic beam[J]. *Lab Chip*, 2017, 17(18): 3176-3185.
- [9] LIU C, GUO J Y, TIAN F, et al. Field-free isolation of exosomes from extracellular vesicles by microfluidic viscoelastic flows[J]. *ACSNano*, 2017, 11(7): 6968-6976.
- [10] DAVIES R T, KIM J, JANG S C, et al. Microfluidic filtration system to isolate extracellular vesicles from blood[J]. *Lab Chip*, 2012, 12(24): 5202-5210.
- [11] STOLK M, SEIFERT M. Protein contaminations impact quantification and functional analysis of extracellular vesicle preparations from mesenchymal stromal cells[J]. *J Stem Cells Regen Med*, 2015, 11(2): 44-47.
- [12] HAKULINEN J, SANKKILA L, SUGIYAMA N, et al. Secretion of active membrane type 1 matrix metalloproteinase (MMP-14) into extracellular space in microvesicular exosomes[J]. *J Cell*

- Biochem, 2008, 105(5): 1211-1218.
- [13] YUANA Y, OOSTERKAMP T H, BAHATYROVA S, et al. Atomic force microscopy: a novel approach to the detection of nanosized blood microparticles[J]. *J Thromb. Haemost*, 2010, 8: 315-323.
- [14] ARRAUD N, GOUNOU C, LINARES R B, et al. A simple flow cytometry method improves the detection of phosphatidylserine-exposing extracellular vesicles[J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(2): 237-247.
- [15] BANG C, THUM T. Exosomes: new players in cell-cell communication[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44(11): 2060-2064.
- [16] HUANG J H, YIN X M, XU Y, et al. Systemic administration of exosomes released from mesenchymal stromal cells attenuates apoptosis, Inflammation, and promotes angiogenesis after spinal cord injury in rats[J]. *J Neurotraum*, 2017, 34(24): 3388-3396.
- [17] BRUNO S, GRANGE C, DEREGIBUS MC, et al. Mesenchymal stem cell-derived microvesicles protect against acute tubular injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(5): 1053-1067.
- [18] YU B, KIM H W, GONG M, et al. Exosomes secreted from GATA-4 overexpressing mesenchymal stem cells serve as a reservoir of anti-apoptotic microRNAs for cardioprotection[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 182: 349-360.
- [19] LONATI C, BASSANI G A, BRAMBILLA D, et al. Mesenchymal stem cell - derived extracellular vesicles improve the molecular phenotype of isolated rat lungs during ischemia/reperfusion injury[J]. *the Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2019, 12(38): 1306-1316.
- [20] LEE C, MITSIALIS A, ASLAM M, et al. Exosomes mediate the cytoprotective action of mesenchymal stromal cells on hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. *Circulation*, 2012, 126: 2601-2611.
- [21] SHEN H T, YAO X Y, LI H Y, et al. Role of exosomes derived from miR-133b modified MSCs in an experimental rat model of intracerebral hemorrhage[J]. *J Mol Neurosci*, 2018, 64(3): 421-430.
- [22] FAN B Y, LI C, SZALAD A. et al. Mesenchymal stromal cell-derived exosomes ameliorate peripheral neuropathy in a mouse model of diabetes[J]. *Diabetologia*, 2020, 63(2): 431-443.
- [23] ZHANG Y L, CHOPP M, MENG Y L, et al. Effect of exosomes derived from multi-pluripotent mesenchymal stromal cells on functional recovery and neurovascular plasticity in rats after traumatic brain injury[J]. *J Neurosurg*, 2015, 122(4): 856-867.
- [24] LI X, LIU L Y, YANG J, et al. Exosome derived from human umbilical cord mesenchymal stem cell mediates miR-181c attenuating burn-induced excessive inflammation[J]. *EBioMedicine*, 2016, 8: 72-82.
- [25] ZHANG B, YIN Y, LAI R C, et al. Mesenchymal stem cells secrete immunologically active exosomes[J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(11): 1233-1244.
- [26] ZHAO H, SHANG Q W, PAN Z Z, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells attenuate adipose inflammation and obesity through polarizing M2 macrophages and being in white adipose tissue[J]. *Diabetes*, 2018, 67(2): 235-247.
- [27] MOKARIZADEH A, DELIREZH N, MORSHEDI A, et al. Microvesicles derived from mesenchymal stem cells: potent organelles for induction of tolerogenic signaling[J]. *Immunol Lett*, 2012, 147(1-2): 47-54.
- [28] XIAO C C, WANG K, XU Y C, et al. Transplanted mesenchymal stem cells reduce autophagic flux in infarcted hearts via the exosomal transfer of miR-125b[J]. *Circ Res*, 2018, 123(5): 56-578.
- [29] LO F D, MANNINO G, CARDILE V, et al. Potential therapeutic applications of adipose-derived mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cells Dev*, 2016, 25: 1615-1628.
- [30] EBRAHIM N, AHMED I A, HUSSIEN N I, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorated diabetic nephropathy by autophagy induction through the mTOR signaling pathway[J]. *Cells*, 2018, 7(12): 226.
- [31] SCHOEFINIUS J S, BRUNSWIG-SPICKENHEIER B, SPEISEDER T, et al. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles provide long-term survival after total body irradiation without additional hematopoietic stem cell support[J]. *Stem Cells*, 2017, 35(12): 2379-2389.
- [32] LAI R C, YEO R W, TAN K H, et al. Exosomes for drug delivery anovel application for the mesenchymal stem cell[J]. *Biotechnol Adv*, 2013, 31(5): 543-551.
- [33] PASCUCCI L, COCCE V, BONOMI A, et al. Paclitaxel is incorporated by mesenchymal stromal cells and released in exosomes that inhibit in vitro tumor growth: a new approach for drug delivery[J]. *J Control Release*, 2014, 192: 262-270.
- [34] LOU G H, SONG X L, YANG F, et al. Exosomes derived from miR-122-modified adipose tissue-derived MSCs increase chemosensitivity of hepatocellular carcinoma[J]. *Hematol Oncol*, 2015, 8: 122.

(李科 编辑)

本文引用格式: 郭春, 叶小康. 间充质干细胞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.

Cite this article as: GUO C, YE X K. Advances on the research and application of extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(6): 79-84.