

间充质干细胞制备的纳米囊泡在疾病治疗中的研究进展

卓馨怡¹ 祝宇翀² 刘军权² 廖雨琴²

【摘要】 间充质干细胞制备的纳米囊泡(MSCNVs)作为一种新型的细胞治疗替代方案,具有稳定性高和体积小等优势,其应用前景已在神经系统疾病、心血管疾病、炎症性疾病和组织再生修复等多个领域得到证实。研究表明,纳米囊泡(NVs)通过促进组织再生、减轻炎症反应和调节免疫应答等机制,在疾病的治疗和组织修复中发挥积极作用。然而,目前MSCNVs在疾病应用中仍面临有效性和长期安全性等挑战,需进一步研究改进。本综述引用最新的研究成果和试验数据,系统性分析MSCNVs在多种疾病治疗中的应用和疗效,以全面且更新的视角展望MSCNVs在疾病治疗中的潜在价值。

【关键词】 间充质干细胞; 纳米囊泡; 治疗; 评估

Advances in the application of mesenchymal stem cells-derived nanovesicle in various diseases

Zhuo Xinyi¹, Zhu Yuchong², Liu Junquan², Liao Yuqin². ¹Zhejiang Weiwei Biopharmaceutical Technology Co., Ltd., Hangzhou 310053, Zhejiang; ²School of Medical Technology and Information Engineering, Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Clinical Laboratory Diagnosis, Class of 2023, Hangzhou 310053, China

Corresponding author: Liao Yuqin, Email: 279841693@qq.com

【Abstract】 Mesenchymal stem cell derived nanovesicles (MSCNVs) represent an innovative cellular therapy alternative, characterized by high stability and reduced size, with therapeutic potential validated across various fields, including the nervous system disease, cardiovascular health, inflammatory diseases, as well as tissue regeneration and repair. Studies indicate that nanovesicles (NVs) exert positive effects on disease treatment and tissue repair through mechanisms such as promoting tissue regeneration, alleviating inflammatory responses, and modulating immune responses. However, MSCNVs still confront challenges regarding efficacy and long-term safety in current disease applications, necessitating further research and optimization. This review integrates the latest research findings and experimental data, providing a systematic analysis of the applications and therapeutic efficacy of MSCNVs in the treatment of various diseases, offering a comprehensive and updated perspective on the potential value of MSCNVs in disease therapy.

【Key words】 Mesenchymal stem cells; Nanovesicles; Therapy; Assessment

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)因其卓越的免疫调节和组织修复能力在再生医学和疾病治疗中占据重要地位^[1-3]。越来越多的证据表明MSCs对损伤组织的治疗是由其旁分泌细胞因子和外泌体细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)等发挥作用^[4]。近年来许多学者报道MSCs制备的EVs在疾病治疗的应用研究结果。由于EVs产量低,临床研究和应用受到限制。而用MSCs制

备的纳米囊泡(nanovesicle made from MSCs, MSCNVs)不仅具有EVs的功能,且产量远高于天然外泌体,有更好的稳定性、较小的直径和低免疫原性,已成为一种新型的细胞治疗替代方案^[5-7]。目前,MSCNVs已被发现在神经系统疾病^[8]、心血管疾病^[9]、炎症性疾病^[10]和组织再生修复^[11]等领域产生治疗效果。这些治疗通过促进组织再生、减轻炎症反应和调节免疫应答等机制,对疾病治疗和修复产生积极的影响^[12]。本文旨在探讨MSCNVs在多种疾病治疗中的应用研究现状以及潜在价值。

1 MSCs和NVs的基础理论

1.1 MSCs的起源、生物学特性和分类

上世纪60年代, MSCs由Friedenstein等^[13]首次在

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2025.01.007

基金项目: 国家自然科学基金(82072512)

作者单位: 310053 杭州,浙江卫未生物医药科技有限公司¹; 310053 杭州,浙江中医药大学医学技术与信息工程学院2023级临床检验诊断学²

通信作者: 廖雨琴, Email: 279841693@qq.com

骨髓中发现,随后被 Caplan 研究进一步鉴定,定义为一种可存在于许多成体组织中的多能干细胞,且具有分化为内胚层谱系、中胚层谱系和外胚层谱系的能力^[14]。在生物学特性上, MSCs 表现出以下特征: MSCs 表达特异性表面标记如 CD73、CD90 和 CD105,而不表达造血标记如 CD45 和 CD34 等; MSCs 在标准培养条件下能够黏附于塑料表面并形成纤维连接; MSCs 具有多系分化潜能,在适当条件下能够向成骨、软骨和脂肪细胞等多种细胞系分化^[15-17]。以上这些特性使 MSCs 在治疗各种疾病,特别是涉及组织损伤和炎症的疾病中显示出巨大的潜力。

根据其组织来源和特性的不同, MSCs 可被分为不同的类别,包括脂肪源性 MSCs、胎盘 MSCs 和牙髓 MSCs 等^[18]。尽管这些不同来源的 MSCs 在生物学特性和分化潜能上有所不同,但它们都保留 MSCs 的基本特征,即自我复制能力和多向分化潜能^[19-21]。

1.2 NVs 的结构、形成及与细胞间通信的调控

NVs 通常呈球形或椭圆形,是一类直径 100~1 000 nm 的 EVs^[22]。它们的表面由脂质双层构成,其中嵌有多种蛋白质、糖类和磷脂等分子,这种结构赋予 NVs 在不同细胞类型之间传递信息的能力,同时保护其内部生物分子免受外界环境的损害^[23]。已有的研究表明,通过使用过滤器连续挤出,可以从大多数细胞中人工开发出 EVs 模拟 NVs,且产量提高^[24]。从单核或巨噬细胞中人工产生的 NVs 可以装载化疗药物或 c-myc siRNA,可以靶向恶性肿瘤,导致肿瘤消退^[25]。

作为蛋白质、mRNA、miRNA 和脂质等信息物质在细胞间转运的载体, NVs 是细胞与细胞间通讯的重要媒介^[26-28]。NVs 可以被靶细胞摄取,释放其负载物质并调节靶细胞的功能,通过受体-配体与靶细胞表面相互作用,从而触发细胞信号传导途径,影响细胞增殖、分化、免疫调节和肿瘤转移等生理和病理过程^[29],在免疫调节、炎症反应、血管生成和组织修复中发挥关键作用^[30]。

1.3 MSCNVs 在信息传递与疾病治疗中的关键作用

NVs 作为 MSCs 的信息传递工具,在多种疾病的治疗中发挥关键作用。最近的研究表明, NVs 不仅可以传递细胞信号分子,还可以通过携带生物活性物质调节疾病的发展和治疗效果^[31]。MSCs 以其卓越的旁分泌能力著称,而 NVs 正是这种能力的重要体现。NVs 携带多种生物活性分子,包括生长因子、细胞因子和 miRNA 等,这些分子在细胞间的传递过程中发挥至关重要的作用^[32]。当然, NVs 也可以作为一种天然的颗粒载体,包裹和传递各种治疗制剂,如蛋白质和药物等,且具有较好的稳定性和生物相容性,可以用于传递治疗物质,提高药物的生物利用度和靶向性,从而增强治疗效果^[33-35]。因此,深入研究 NVs 在疾病治疗中的作用机制,将有助于开发更有效的治疗策略,为临床应用提供更为可靠的理论和实验基础。

2 MSCNVs 在不同疾病系统治疗中的研究

研究表明, MSCs 易于从成体组织中分离,具有较强的体外扩增能力,已经被证实可以有效治疗多种疾病^[36]。MSCNVs 可类似于 EVs 的方式发挥传递细胞信号的功能^[25]。此处将分别介绍 MSCNVs 在神经系统、心血管、炎症性疾病和组织再生修复领域中的最新研究成果(表 1)。

2.1 神经系统领域

近年来, MSCNVs 在神经保护和修复方面显示出潜在的应用前景。Kim 等^[8]研究发现,通过使用含有离子氧化物纳米粒子的 MSC (iron oxide nanoparticles-incorporated MSC, IONP-MSC) 制备出磁性 NVs (magnetic NV, MNVs),并在注射 MNVs 后使用 3D 打印的磁头盔施加磁场获得良好的靶向能力来治疗缺血性脑卒中。该项研究中 MSCs 来自人骨髓;通过测定大鼠脑梗死面积和肢体放置试验评价其脑功能恢复情况。与对照组相比, MSCNVs 治疗组对缺血性病变的定位增加 5.1 倍,梗死面积减少超过 50%,肢体放置试验得分在 28 d 内低于对照组,表明神经症状逐渐趋于正常。以上结果表明通过 MSCs 制备出的 MNVs 减少梗死面

表 1 MSCNVs 在不同疾病领域中的文献研究成果汇总

作者	疾病领域	MSCs 来源	主要结果
Kim 等 ^[8]	神经系统(左大脑中动脉闭塞造模)	人骨髓	梗死面积减少;运动能力提高
Bucan 等 ^[37]	神经系统	大鼠脂肪	神经突生长增加,坐骨功能指数改善
Lee 等 ^[9]	心血管	人骨髓	炎症减少;心功能修复能力提高
Jiang 等 ^[38]	心血管	小鼠骨髓	动脉粥样硬化斑块靶向增强;胆固醇累积减少
Park 等 ^[10]	炎症性疾病	人骨髓	眼部渗出现象减少;介导炎症细胞数量降低
Ma 等 ^[39]	组织再生修复	人脐带	伤口愈合率增加;炎症减轻
Han 等 ^[11]	组织再生修复	小鼠骨髓	加速成纤维细胞的增殖和迁移;加速血管形成
Neupane 等 ^[40]	组织再生修复	人脐带	促进血管生成;加速伤口愈合
Kim 等 ^[41]	组织再生修复	人骨髓	诱导内皮细胞血管生成;发挥神经保护作用

积并提高大鼠的运动功能,改善缺血损伤的靶向性和治疗效果,得益于 IONP 产生的磁性靶向作用,克服传统细胞自然分泌 NVs 全身给药后对脑部缺血性病变靶向性较差和治疗效果差的缺点。

另一项研究评估源自脂肪 MSCs 的 NVs 对坐骨神经再生和神经突生长影响^[37],发现 MSCNVs 可在体外增加神经突生长,并在体内增强坐骨神经损伤后的再生。该研究发现,在第 7 天时治疗组的功能改善大于对照组; MSCNVs 治疗组小鼠的功能改善高于对照组;且在注射 MSCNVs 后,小鼠坐骨功能指数 (sciatic function index, SFI) 从伤后第 14 天开始改善,第 21 天升高,与对照组相比第 21 天的 SFI 增加,但差异不显著。以上结果说明 MSCNVs 有潜力作为神经系统领域有效的组织工程治疗工具。

2.2 心血管领域

MSCNVs 因其独特生物活性和安全性,逐渐被视为心血管疾病治疗的新希望^[42-43]。越来越多的证据表明, MSCNVs 不仅可以调节血管生成等正常生理过程,而且对动脉粥样硬化、血管损伤和心肌梗死等多种病理过程也有有益作用^[44]。

Lee 等^[9]对 IONP-MSCs 制备的 MNVs (MNVs made from IONP-MSCs, IONP-MNVs) 心脏修复机制进行重点研究,在构建大鼠模型中,结果显示,注射 IONP-MNVs 组中细胞凋亡比例最低, M2 型巨噬细胞特异标志物 Cd206、Arg1、IL10 表达上调,说明促进 M1 巨噬细胞快速极化为 M2,有效诱导炎症早期过渡到修复期。同时,与未治疗组相比, IONP-MNVs 组的血管密度增至约 2 倍、心脏收缩性如射血分数均保持或增加、左室收缩末期尺寸 (left ventricular end-systolic dimensions, LVIDs) 低于未治疗组和 IONP 组。这些数据表明, IONP-MSCs 制备出的 MNVs 可以防止不良的左心室重构,并保存心功能,这可能归因于注射 IONP-MNVs 的高保留率,显示出比传统 MSCs 植入治疗更高的心脏修复治疗效果,可替代 MSCs 疗法治疗心肌梗死。

动脉粥样硬化是一种慢性血管疾病,其特征是动脉内膜脂质沉积坏死、斑块积聚,存在内皮细胞损伤及炎症细胞浸润^[45]。在另一项研究患有动脉粥样硬化斑块的 ApoE^{-/-}小鼠模型中,与对照组相比, MSCNVs 组表现出较强的抗动脉粥样硬化作用,斑块面积较小,脂质沉积和病变面积减少,且减少坏死核心面积^[38]。MSCNVs 可通过调节胆固醇外流改善细胞内脂质积累,并通过减少炎症反应发挥免疫调节作用,这些作用可能有助于防止动脉粥样硬化斑块的不稳定化^[46-47]。以上结果表明 MSCNVs 具有很强的抗动脉粥样硬化作用,这可能归因于它们的靶向递送。这些研究结果提示, MSCNVs 通过促进心肌再生、血管生成和调节炎症反应等机制,对心血管疾病的治疗和预防产生积极的影响。

2.3 炎症性疾病领域

已有研究表明, MSCs 衍生的 EVs 可在包括脓毒症在

内的多种炎症性疾病中产生抗炎作用,然而目前高产量分离 EVs 仍面临巨大的挑战^[48-49]。在脓毒症治疗中, Park 等^[10]揭示 MSCNVs 对于减弱小鼠细菌外膜囊泡 (outer membrane vesicles, OMV) 诱导的细胞因子风暴具有重要作用,这一过程是脓毒症病理生理中的关键环节,可能导致严重的炎症反应和多器官功能障碍。通过使用源自人骨髓来源 MSCs 的 NVs,研究人员观察到,与未经 NVs 治疗组相比,接受 NVs 治疗的小鼠眼部渗出现象减少,体重和体温下降速度放缓。此外,介导炎症的中性粒细胞和单核细胞数量同比下降 2 倍,同时肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 的水平也得到改善。这些结果显示, MSCNVs 治疗能够有效抑制 OMV 激活的局部炎症,发挥保护性免疫调节的作用。

2.4 组织再生修复领域

在组织再生修复中,本文作者团队曾通过构建脐带来源的 MSCNVs,对其在皮肤损伤的糖尿病小鼠模型中研究伤口愈合的影响。结果发现与对照组 (生理盐水治疗) 相比, MSCNVs 组在第 14 天和第 21 天伤口愈合率增加,炎症减轻。说明 MSCNVs 能够促进纤维和胶原细胞生长,有利于小鼠伤口愈合,可作为改善糖尿病患者伤口愈合的有效治疗策略^[39]。Han 等^[11]研究表明, MSCNVs 能够促进原发性皮肤成纤维细胞的增殖和迁移。在构建的小鼠切口模型中,与未经处理的伤口相比,经 MSCNVs 处理的伤口直径和深度缩小,创面大小减少约 20%。这项研究不仅展示 MSCNVs 在皮肤再生治疗中的潜力,而且还暗示其可能通过刺激成纤维细胞增殖、迁移和分泌生长因子,以及促进伤口部位的血管形成来促进伤口愈合。Neupane 等^[40]研究提示 MSCNVs 在增强 3D PEG-纤维蛋白支架和人真皮微血管内皮细胞血管生成的效果,这对于加速伤口愈合至关重要。在他们的研究中, MSCNVs 治疗组在治疗后第 7 天的伤口愈合程度几乎是对照组的 2 倍,这一结果再次证明 MSCNVs 在促进伤口愈合方面的效果。Kim 等^[41]研究证实 MSCNVs 不仅能够诱导内皮细胞的血管生成,还对受损的神经元细胞显示出神经保护作用,这些发现强调 MSCNVs 作为组织再生纳米治疗药物的潜力。

3 MSCNVs 的疗效评估

疗效评估是任何医疗干预研究中的核心环节,尤其是在新兴的再生医学和细胞疗法领域^[50]。在这些领域中,对 MSCNVs 的疗效进行评估显得尤为重要。MSCNVs 因其在组织修复、免疫调节和抗炎等方面的潜在治疗效果而备受关注^[51]。因此,通过对其疗效进行系统和科学的评估,不仅有助于揭示其在不同疾病模型中的作用机制,而且对于指导临床应用、优化治疗方案和确保患者安全至关重要。为了全面

评估 MSCNVs 的疗效,以下将详细介绍 MSCNVs 的体外评估方法、动物模型评估方法和可参考的临床试验评估策略。

3.1 体外评估

在体外评估方面,研究人员可使用多种方法评估 MSCNVs 的疗效,其中细胞增殖、细胞迁移和分化潜能是常见的评估指标^[52]。研究发现,人脐带来源的 MSCNVs 可被人真皮成纤维细胞有效摄取,并表现出丝裂原活化蛋白激酶信号通路的剂量和时间依赖性激活,从而促进人真皮成纤维细胞的增殖、迁移、生长因子和细胞外基质蛋白的分泌,促进组织再生,恢复皮肤对损伤修复的完整性^[40]。Ma 等^[53]提出一种新型的核壳透明质酸微针贴片,其中包裹着 Fe-MSCNVs,发现其可增加人脐静脉内皮细胞的增殖、迁移和血管形成,对糖尿病创面愈合有良好的效果,在临床伤口愈合应用中具有重要价值。此外,在一项脱毛诱导毛发再生的小鼠模型研究中,通过对小鼠皮下注射 MSCs 制备的 MNVs 后发现,毛囊细胞的增殖增强,β-catenin 信号传导增强,有助于毛发再生和其他皮肤病的治疗^[54]。这些研究结果表明, MSCNVs 具有促进细胞增殖和迁移的作用,为其在再生医学和组织工程以及伤口愈合等领域中的应用提供有力支持。

除了以上作用外, MSCNVs 还能够影响细胞的分化潜能。Pang 等^[55]报道, MSCNVs 不仅可以诱导 M2 巨噬细胞极化,还能增加软骨细胞和人类骨髓 MSCs 的分化、增殖和迁移,有效改善骨关节炎的严重程度,减少分解代谢因子的分泌,并增强基质合成。此外,使用 MSCNVs 处理骨髓 MSCs 后诱导其成骨和脂肪分化,发现 NVs 治疗可以诱导骨髓 MSCs 数量增加,且不会损害其多能性,实现骨髓干细胞的自我更新^[56]。这些研究结果表明, MSCNVs 具有调节细胞分化的作用,为其在细胞治疗和组织再生领域的应用提供可能。

3.2 动物模型评估

通过构建与人类疾病相似的病理模型,来模拟 MSCNVs 在实际疾病治疗中的应用场景^[57]。在模型构建完成后,将 MSCNVs 通过静脉注射、局部注射或直接作用于病变部位^[31, 58-59]。目前的疗效评估指标主要从以下几个方面进行:(1) 疾病症状改善:观察动物的行为变化、体重变化以及疾病相关的特定指标变化,如炎症细胞的水平、组织损伤程度等^[60-61];(2) 组织病理学分析:在不同时间点取样,进行组织切片和染色,通过显微镜观察组织的形态学改变,评估 MSCNVs 对病变组织的影响^[62];(3) 分子生物学检测:采用实时定量 PCR、Western blot 等技术,检测相关基因和蛋白的表达水平,揭示 MSCNVs 可能的作用机制^[63]。通过上述综合评估,可以获得 MSCNVs 在动物模型中的疗效数据,这些数据将为后续的临床试验提供重要依据,为未来的临床转化奠定坚实的基础。

4 总结与展望

尽管 MSCNVs 在体外实验和动物模型中展现出治疗潜力,但临床应用仍处于起步阶段,且现有临床研究较少,限制对其疗效的全面评估^[9,65]。临床试验设计和疗效评估方法对可靠性和准确性至关重要^[50]。疗效评估可借鉴 MSC-EVs 研究,通过临床症状、影像学 and 生物标志物等指标进行^[64-65]。尽管 MSCNVs 的临床研究尚有限,但其创新治疗潜力值得期待。通过持续研究,预期 MSCNVs 将在临床治疗中展现其价值。

综合以上研究,可以看出 MSCNVs 在多个疾病治疗领域展现出巨大的潜力,无论是在免疫调节、皮肤修复、血管生成还是伤口愈合方面,都显示出作为新型治疗策略的可能性。近年来, MSCNVs 作为一种新兴的治疗策略,已引起国内外学者广泛的研究兴趣。MSCNVs 的核心优势在于其携带的生物活性分子,如蛋白质、核酸和小分子物质,能够调节炎症反应、促进组织修复和抑制病理过程。虽然当前研究已经证实 MSCNVs 在多种疾病中具有良好的治疗效果,但要实现其在临床上的研究和应用,仍需克服一系列挑战。首先,提高 MSCNVs 的纯化技术,以确保获得高纯度和均一性的 NVs,可能是推进临床应用的重要步骤。此外,对于 MSCNVs 的长期安全性和有效性,还需要通过大规模的临床试验来进一步验证。随着对 MSCNVs 的研究深入和技术创新,有理由相信 NVs 将为多种疾病的治疗提供新的解决方案。

参 考 文 献

- 1 Wang Y, Fang J, Liu B, et al. Reciprocal regulation of mesenchymal stem cells and immune responses[J]. Cell Stem Cell, 2022, 29(11): 1515-1530.
- 2 Liu J, Gao J, Liang Z, et al. Mesenchymal stem cells and their microenvironment[J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1):429. doi: 10.1186/s13287-022-02985-y.
- 3 朱淑芳, 牟丽莎. 间充质干细胞在 1 型糖尿病胰岛移植中的应用进展 [J]. 器官移植, 2024, 15 (2): 214-219.
- 4 Yao Y, Huang J, Geng Y, et al. Paracrine action of mesenchymal stem cells revealed by single cell gene profiling in infarcted murine hearts[J]. PLoS One, 2015, 10(6):e0129164. doi:10.1371/journal.pone.0129164.
- 5 Jo W, Kim J, Yoon J, et al. Large-scale generation of cell-derived nanovesicles[J]. Nanoscale, 2014, 6(20):12056-12064.
- 6 Liao Z, Liu C, Wang L, et al. Therapeutic role of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in female reproductive diseases[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12:665645. doi:10.3389/fendo.2021.665645.
- 7 Sun D, Mou S, Chen L, et al. High yield engineered nanovesicles from ADSC with enriched miR-21-5p promote angiogenesis in adipose tissue regeneration[J]. Biomater Res, 2022, 26(1):83. doi:10.1186/s40824-022-00325-y.
- 8 Kim HY, Kim TJ, Kang L, et al. Mesenchymal stem cell-derived magnetic extracellular nanovesicles for targeting and treatment of ischemic stroke[J]. Biomaterials, 2020, 243:119942. doi:10.1016/j.biomaterials.2020.119942.

- 9 Lee JR, Park BW, Kim J, et al. Nanovesicles derived from iron oxide nanoparticles-incorporated mesenchymal stem cells for cardiac repair[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(18):eaaz0952. doi: 10.1126/sciadv.aaz0952.
- 10 Park KS, Svennerholm K, Shelke GV, et al. Mesenchymal stromal cell-derived nanovesicles ameliorate bacterial outer membrane vesicle-induced sepsis via IL-10[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1):231. doi: 10.1186/s13287-019-1352-4.
- 11 Han C, Jeong D, Kim B, et al. Mesenchymal stem cell engineered nanovesicles for accelerated skin wound closure[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2019, 5(3):1534-1543.
- 12 Zheng G, Huang R, Qiu G, et al. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles: regenerative and immunomodulatory effects and potential applications in sepsis[J]. *Cell Tissue Res*, 2018, 374(1):1-15.
- 13 Widera D. Recent advances in translational adipose-derived stem cell biology[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(11):1660. doi: 10.3390/biom11111660.
- 14 Mishra VK, Shih HH, Parveen F, et al. Identifying the therapeutic significance of mesenchymal stem cells[J]. *Cells*, 2020, 9(5):1145. doi: 10.3390/cells9051145.
- 15 Khayambashi P, Iyer J, Pillai S, et al. Hydrogel encapsulation of mesenchymal stem cells and their derived exosomes for tissue engineering[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2):684. doi: 10.3390/ijms22020684.
- 16 Lan T, Luo M, Wei X. Mesenchymal stem/stromal cells in cancer therapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):195. doi:10.1186/s13045-021-01208-w.
- 17 Timaner M, Tsai KK, Shaked Y. The multifaceted role of mesenchymal stem cells in cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 60:225-237.
- 18 Daltro SRT, Meira CS, Santos IP, et al. Mesenchymal stem cells and atopic dermatitis: a review[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:326. doi: 10.3389/fcell.2020.00326.
- 19 Samadi P, Saki S, Manoochehri H, et al. Therapeutic applications of mesenchymal stem cells: a comprehensive review[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2021, 16(3):323-353.
- 20 Xu Q, Hou W, Zhao B, et al. Mesenchymal stem cells lineage and their role in disease development[J]. *Mol Med*, 2024, 30(1):207. doi: 10.1186/s10020-024-00967-9.
- 21 Yu H, Huang Y, Yang L. Research progress in the use of mesenchymal stem cells and their derived exosomes in the treatment of osteoarthritis[J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 80:101684. doi: 10.1016/j.arr.2022.101684.
- 22 Wadhwa S, Garg V, Gulati M, et al. Nanovesicles for nanomedicine: theory and practices[J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 2000:1-17.
- 23 Yáñez-Mó M, Siljander PR, Andreu Z, et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions[J]. *J Extracell Vesicles*, 2015, 4:27066. doi: 10.3402/jev.v4.27066. eCollection 2015.
- 24 Zhao Q, Hai B, Kelly J, et al. Extracellular vesicle mimics made from iPS cell-derived mesenchymal stem cells improve the treatment of metastatic prostate cancer[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):29. doi: 10.1186/s13287-020-02097-5.
- 25 Jang SC, Kim OY, Yoon CM, et al. Bioinspired exosome-mimetic nanovesicles for targeted delivery of chemotherapeutics to malignant tumors[J]. *ACS Nano*, 2013, 7(9):7698-7710.
- 26 Salunkhe S, Dheeraj, Basak M, et al. Surface functionalization of exosomes for target-specific delivery and *in vivo* imaging & tracking: Strategies and significance[J]. *J Control Release*, 2020, 326:599-614.
- 27 Bai C, Liu J, Zhang X, et al. Research status and challenges of plant-derived exosome-like nanoparticles[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 174:116543. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116543.
- 28 Guo Y, Wang H, Huang L, et al. Small extracellular vesicles-based cell-free strategies for therapy[J]. *MedComm (2020)*, 2021, 2(1):17-26.
- 29 Lian MQ, Chng WH, Liang J, et al. Plant-derived extracellular vesicles: Recent advancements and current challenges on their use for biomedical applications[J]. *J Extracell Vesicles*, 2022, 11(12):e12283. doi: 10.1002/jev2.12283.
- 30 Shen Q, Huang Z, Yao J, et al. Extracellular vesicles-mediated interaction within intestinal microenvironment in inflammatory bowel disease[J]. *J Adv Res*, 2022, 37:221-233.
- 31 Lei Q, Gao F, Liu T, et al. Extracellular vesicles deposit PCNA to rejuvenate aged bone marrow-derived mesenchymal stem cells and slow age-related degeneration[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(578):eaaz8697. doi: 10.1126/scitranslmed.aaz8697.
- 32 Matsuzaka Y, Yashiro R. Therapeutic strategy of mesenchymal-stem-cell-derived extracellular vesicles as regenerative medicine[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(12):6480. doi: 10.3390/ijms23126480.
- 33 Dad HA, Gu TW, Zhu AQ, et al. Plant exosome-like nanovesicles: emerging therapeutics and drug deliverynanoplatforms[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(1):13-31.
- 34 Huang P, Wang L, Li Q, et al. Atorvastatin enhances the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells-derived exosomes in acute myocardial infarction via up-regulating long non-coding RNA H19[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(2):353-367.
- 35 Huang R, Jia B, Su D, et al. Plant exosomes fused with engineered mesenchymal stem cell-derived nanovesicles for synergistic therapy of autoimmune skin disorders[J]. *J Extracell Vesicles*, 2023, 12(10):e12361. doi: 10.1002/jev2.12361.
- 36 Lai RC, Yeo RW, Tan KH, et al. Mesenchymal stem cell exosome ameliorates reperfusion injury through proteomic complementation[J]. *Regen Med*, 2013, 8(2):197-209.
- 37 Bucan V, Vaslaitis D, Peck CT, et al. Effect of exosomes from rat adipose-derived mesenchymal stem cells on neurite outgrowth and sciatic nerve regeneration after crush injury[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(3):1812-1824.
- 38 Jiang Y, Yu M, Song ZF, et al. Targeted delivery of mesenchymal stem cell-derived bioinspired exosome-mimetic nanovesicles with platelet membrane fusion for atherosclerotic treatment[J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19:2553-2571.
- 39 YY Ma, X Zhao, JY Chen, et al. Umbilical cord mesenchymal-stem-cell-derived nanovesicles as a novel strategy to promote wound healing in diabetes[J]. *Nano Select*, 2023, 4(2):170-180.
- 40 Neupane YR, Handral HK, Alkaff SA, et al. Cell-derived nanovesicles from mesenchymal stem cells as extracellular vesicle-mimetics in wound healing[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(5):1887-1902.
- 41 Kim HY, Bhang SH. Stem cell-engineered nanovesicles exert proangiogenic and neuroprotective effects[J]. *Materials (Basel)*, 2021, 14(5):1078. doi: 10.3390/ma14051078.
- 42 Han C, Yang J, Sun J, et al. Extracellular vesicles in cardiovascular disease: biological functions and therapeutic implications[J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 233:108025. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.108025.
- 43 Lu X, Xu Z, Shu F, et al. Reactive oxygen species responsive multifunctional fusion extracellular nanovesicles: prospective treatments for acute heart transplant rejection[J]. *Adv Mater*, 2024, 36(35):e2406758. doi: 10.1002/adma.202406758.
- 44 Zhu Y, Liao ZF, Mo MH, et al. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles for vasculopathies and angiogenesis: therapeutic applications and optimization[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(7):1109. doi:

- 10.3390/biom13071109.
- 45 Cheng J, Huang H, Chen Y, et al. Nanomedicine for diagnosis and treatment of atherosclerosis[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(36):e2304294. doi: 10.1002/advs.202304294.
- 46 Ko KW, Yoo YI, Kim JY, et al. Attenuation of tumor necrosis factor-alpha induced inflammation by umbilical cord-mesenchymal stem cell derived exosome-mimetic nanovesicles in endothelial cells[J]. *Tissue Eng Regen Med*, 2020, 17(2):155-163.
- 47 Ma J, Chen L, Zhu X, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-21a-5p promotes M2 macrophage polarization and reduces macrophage infiltration to attenuate atherosclerosis[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2021, 53(9):1227-1236.
- 48 Song Y, Dou H, Li X, et al. Exosomal miR-146a contributes to the enhanced therapeutic efficacy of interleukin-1beta-primed mesenchymal stem cells against sepsis[J]. *Stem Cells*, 2017, 35(5):1208-1221.
- 49 Wang X, Gu H, Qin D, et al. Exosomal miR-223 contributes to mesenchymal stem cell-elicited cardioprotection in polymicrobial sepsis[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:13721. doi: 10.1038/srep13721.
- 50 Lotfy A, AboQuella NM, Wang H. Mesenchymal stromal/stem cell (MSC)-derived exosomes in clinical trials[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1):66. doi: 10.1186/s13287-023-03287-7.
- 51 You J, Fu Z, Zou L. Mechanism and potential of extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells for the treatment of infectious diseases[J]. *Front Microbiol*, 2021, 12:761338. doi: 10.3389/fmicb.2021.761338.
- 52 Xi Y, Ju R, Wang Y. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles for the treatment of bronchopulmonary dysplasia[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10:852034. doi: 10.3389/fped.2022.852034.
- 53 Ma W, Zhang X, Liu Y, et al. Polydopamine decorated microneedles with Fe-MSC-derived nanovesicles encapsulation for wound healing[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(13):e2103317. doi: 10.1002/advs.202103317.
- 54 Wang L, Qiao S, Xia R, et al. Mesenchymal stromal cell-derived magnetic nanovesicles for enhanced skin retention and hair follicle growth[J]. *Cytotherapy*, 2023, 25(11):1176-1185.
- 55 Pang L, Jin H, Lu Z, et al. Treatment with mesenchymal stem cell-derived nanovesicle-containing gelatin methacryloyl hydrogels alleviates osteoarthritis by modulating chondrogenesis and macrophage polarization[J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(17):e2300315. doi: 10.1002/adhm.202300315.
- 56 Jo W, Jeong D, Kim J, et al. Self-renewal of bone marrow stem cells by nanovesicles engineered from embryonic stem cells[J]. *Adv Healthc Mater*, 2016, 5(24):3148-3156.
- 57 Pandey S, Dvorakova MC. Future perspective of diabetic animal models[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2020, 20(1):25-38.
- 58 Pathi SD, Acevedo JF, Keller PW, et al. Recovery of the injured external anal sphincter after injection of local or intravenous mesenchymal stem cells[J]. *Obstet Gynecol*, 2012, 119(1):134-144.
- 59 Zhao M, Liu S, Wang C, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate mitochondrial damage and inflammation by stabilizing mitochondrial DNA[J]. *ACS Nano*, 2021, 15(1):1519-1538.
- 60 Bandeira E, Jang SC, Lässer C, et al. Effects of mesenchymal stem cell-derived nanovesicles in experimental allergic airway inflammation[J]. *Respir Res*, 2023, 24(1):3.
- 61 Shi MM, Yang QY, Monsel A, et al. Preclinical efficacy and clinical safety of clinical-grade nebulized allogenic adipose mesenchymal stromal cells-derived extracellular vesicles[J]. *J Extracell Vesicles*, 2021, 10(10):e12134.
- 62 Zhao Q, Hai B, Zhang X, et al. Biomimetic nanovesicles made from iPS cell-derived mesenchymal stem cells for targeted therapy of triple-negative breast cancer[J]. *Nanomedicine*, 2020, 24:102146.
- 63 Farinazzo A, Angiari S, Turano E, et al. Nanovesicles from adipose-derived mesenchymal stem cells inhibit T lymphocyte trafficking and ameliorate chronic experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):7473.
- 64 Chu M, Wang H, Bian L, et al. Nebulization therapy with umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes for COVID-19 pneumonia[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2022, 18(6):2152-2163.
- 65 Hermann P, Appleby B, Brandel JP, et al. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(3):235-246.

(收稿日期: 2024-07-15)

(本文编辑: 陈媛媛)

卓馨怡, 祝宇翀, 刘军权, 等. 间充质干细胞制备的纳米囊泡在疾病治疗中的研究进展 [J/OL]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2025, 15 (1):57-62.