

DOI: 10.12280/gjfcx.20210181

·综述·

## 月经血干细胞来源外泌体在疾病治疗中的应用

刘勃彤, 刘东哲, 陈秀慧<sup>△</sup>

**【摘要】** 月经血干细胞来源外泌体(MenSC-Ex)具有细胞来源无创、应用无伦理学问题和免疫原性低等优势,因而极富研究潜力和应用前景。近年研究发现, MenSC-Ex 可通过控制炎症反应,抑制自身免疫从而促进组织再生;亦可以通过旁分泌等其他途径调控血管生成素、白细胞介素 6 等多种细胞因子,促进组织修复; MenSC-Ex 也可通过调节活性氧等途径调控血管内皮生长因子在癌细胞内的合成,从而实现了对肿瘤血管生成的控制,调控肿瘤进程;在生殖医学等方面, MenSC-Ex 显示出对胚胎发育的促进作用,从而改善体外受精的妊娠结局,同时还可以促进卵泡发育,恢复卵巢功能。除此之外,其纳米脂质双分子层结构亦使其有可能成为高效的纳米颗粒递送系统,承载药物及生物分子通过人体生物屏障,靶向发挥治疗作用。阐述月经血干细胞及 MenSC-Ex 的生物学特征和工作机制,系统性回顾其在疾病治疗中的研究进展,同时展望未来发展方向并尝试提出创新策略。

**【关键词】** 月经血;子宫内膜;干细胞;外泌体;治疗

**Progress in Clinical Treatment of Menstrual Blood Stem Cell-Derived Exosomes** LIU Bo-tong, LIU Dong-zhe, CHEN Xiu-hui. Department of Obstetrics and Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China (LIU Bo-tong, CHEN Xiu-hui); Department of Hematology and Oncology, Shenzhen University General Hospital, Shenzhen 518055, Guangdong Province, China (LIU Dong-zhe)

Corresponding author: CHEN Xiu-hui, E-mail: xchen@hrbmu.edu.cn

**【Abstract】** Menstrual blood stem cell-derived exosomes (MenSC-Ex) showed unique charm to researchers by advantages such as non-invasive obtaining procedure, no ethical problems and low immunogenicity. The therapeutic potential and underlying mechanisms were investigated in a series of diseases, showing positive results. Recent studies have found that MenSC-Ex can enhance tissue regeneration by limiting inflammatory response and inhibiting autoimmunity. It can also regulate the production of various cytokines such as angiopoietin and interleukin-6 through paracrine and other pathways to assist tissue repair. By targeting the reactive oxygen species and other pathways, MenSC-Ex can also affect the synthesis of vascular endothelial growth factor in cancer cells so as to regulate tumor angiogenesis and subsequently have an impact on tumor process. In the aspect of reproductive medicine, MenSC-Ex has shown promising effect of promoting embryonic development to improve the outcome of in vitro fertilization, and also promoting follicular development to restore ovarian function. In addition, its unique nano-lipid bilayer structure makes it possible for MenSC-Ex to be applied as an efficient nanoparticle delivery system, bearing drugs and biomolecules, which could transfer through the biological barriers and play therapeutic role at the targeted site. In this paper, we made a systemic review on the biological features and working mechanism of MenSC and MenSC-Ex, emphasizing on the clinical application of MenSC-Ex. Future research directions and innovative strategies were expounded as well.

**【Keywords】** Menstrual blood; Endometrium; Stem cells; Exosomes; Therapy

(J Int Obstet Gynecol, 2021, 48:592-596)

外泌体(exosomes)是由活细胞释放的纳米级小囊泡,可通过其携带的生物学信息介导细胞间通讯,参与调控多种生理及病理过程。同时,作为一种纳米

级颗粒,外泌体能够穿过血脑屏障等生物学屏障,到达靶器官发挥作用。随着对外泌体研究的逐步深入,学者们发现了其极大的研究潜能和实用价值,尤其在疾病诊断和治疗上的独特价值越发受到关注,因此成为了当前的研究热点。月经血干细胞来源外泌体(menstrual blood stem cell-derived exosomes, MenSC-Ex)具有细胞来源无创、应用无伦理学问题和免疫原性低等优势而极富研究潜力和应用前景。近年来研究发现, MenSC-Ex 在组织修复与再生、肿

基金项目:国家自然科学基金(81802592);中国博士后科学基金会基金(2018M641854)

作者单位:150000 哈尔滨医科大学附属第二医院妇产科(刘勃彤,陈秀慧);深圳大学总医院血液肿瘤科(刘东哲)

通信作者:陈秀慧, E-mail: xchen@hrbmu.edu.cn

<sup>△</sup>审校者

瘤进程调控以及生殖医学等方向均表现出卓越的干预作用。

## 1 干细胞外泌体概述

外泌体是由活细胞释放的携带微小 RNA (microRNA, miRNA)/长链非编码 RNA (long noncoding, lncRNA)、分泌蛋白和核酸变体等成分的小囊泡(直径 40~160 nm)<sup>[1]</sup>。在生物体内,外泌体通过其携带的遗传信息参与细胞信号传导,调控多种生理、病理过程。一方面,它可以作为“液体活检”的目标,提供其来源细胞的生物学信息;另一方面,它与免疫反应、心血管疾病、中枢神经系统疾病和癌症等多种疾病的发生、发展相关<sup>[1-2]</sup>,因此成为当前研究的热点。由于外泌体在细胞内含量极低<sup>[3]</sup>,其相关研究往往需要培养大量细胞才能获得研究所需量。因此,寻找理想的细胞源成为外泌体研究中的关键。干细胞具有强大的自我更新能力和多向分化潜能,在再生医学和移植学中潜力巨大,然而免疫排斥反应等问题影响了干细胞治疗的效果<sup>[4]</sup>。如果能够应用携带干细胞有效信息的低免疫源性的外泌体进行“无细胞”治疗,则可降低活细胞移植的免疫排斥、栓塞和成瘤等风险;同时,干细胞的高增殖力又能保证获取足量的满足研究所需的外泌体。由此可见,干细胞来源的外泌体极富研究潜力和应用价值。

## 2 MenSC-Ex 的研究背景

间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)是一种多能干细胞,具有干细胞的基本生物学特性,即自我更新和多向分化潜能<sup>[5]</sup>。目前,MSC 多是从骨髓、脂肪、脐带和胎盘等组织中获得,其中对于骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cell, bM-MS C)的研究最为深入。在与 MSC 相关的“无细胞”治疗中,bM-MS C 来源外泌体(bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes, bM-MS C-Ex)亦备受关注。如利用 bM-MS C-Ex 调节衰老相关胰岛素抵抗<sup>[6]</sup>、促进骨折恢复和成骨细胞分化<sup>[7]</sup>等,在重症新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的治疗中 bM-MS C-Ex 也表现出积极的作用<sup>[8]</sup>。然而,获取 bM-MS C 的有创过程制约了其广泛应用。2007 年,Meng 等<sup>[9]</sup>在人类月经血中发现了一类具有干细胞特征的细胞群,称之为月经血干细胞(menstrual blood stem cell, MenSC)。后续研究发现,与骨髓或其他来源的干细胞相比,MenSC 不但取材过程简单、无创,应用不存在伦理问题,而且在合成、分泌细胞因子等方面亦具

有显著优势<sup>[10]</sup>。那么,作为一种易于获得、具有高度增殖能力的干细胞,MenSC 是否有可能成为高效的供体细胞,为科学研究及治疗提供优质且性状稳定的外泌体呢?

MenSC-Ex 携带了其来源细胞——MenSC 的丰富的遗传信息,并对这些信息进行了高效富集,能够调控包括凋亡、炎症和免疫在内的多种生物过程,靶向发挥作用。对于 MenSC-Ex 对多种疾病的探索性研究发现,除了极有可能成为一种新型干预手段以外,其特殊的纳米级脂质双分子层结构亦使其极富潜力成为一种新型药物载体,在“无细胞”和精准靶向治疗上发挥积极的作用。

## 3 MenSC-Ex 的应用

### 3.1 MenSC-Ex 与组织再生

MSC 来源的外泌体能够通过抑制外周血单个核细胞的增殖,降低细胞凋亡和炎症反应,促进内源性神经元的生长和突触连接<sup>[11]</sup>。比较不同来源的 MSC 所分泌的外泌体对神经元生长的作用后发现,MenSC-Ex 对背根神经节神经元突起生长的影响与 bM-MS C-Ex 相当,而对皮层神经元最长轴突生长的促进作用优于 bM-MS C-Ex<sup>[12]</sup>。可见,MenSC-Ex 对大脑皮层神经突起的生长具有更好的促进效果。这一研究对于治疗神经系统疾病的 MSC 及其衍生物的选择具有重要指导意义。

特发性肺纤维化好发于中老年人,是一种以肺组织不可逆纤维化为特征的慢性进展性疾病。该病预后差、病死率高,在美国 65 岁及以上人群中,中位生存期仅为 2~3 年<sup>[13]</sup>。已有研究发现 MenSC 能够通过抑制免疫和抗纤维化作用逆转急性肺损伤<sup>[14]</sup>。Sun 等<sup>[15]</sup>发现,在大鼠特发性肺纤维化模型中,从月经血中获得的外泌体能够显著改善博莱霉素(Bleomycin, BLM)介导的肺纤维化和肺泡上皮损伤。介导这一调控过程的关键元件是 MenSC-Ex 所携带的 miRNA let-7。通过靶向 LOX1 调节 NLRP3 信号,let-7 能够阻断活性氧(reactive oxygen species, ROS)的活化,减少 DNA 损伤和细胞凋亡,同时抑制炎症反应的激活。这些发现为研究 MenSC-Ex 在特发性肺纤维化临床治疗中的应用奠定了基础。

1 型糖尿病是由免疫介导的胰岛  $\beta$  细胞团丢失所导致的胰岛素终身依赖性疾病,调控免疫反应可能是其治疗的关键。已有研究发现 MSC 能够通过抑制自身免疫促进胰岛细胞再生<sup>[5]</sup>,然而,这一治疗方法亦存在干细胞治疗的普遍安全问题。为了规避安全隐患,Mahdipour 等<sup>[16]</sup>应用从月经血中分离的外泌

体对 1 型糖尿病进行干预。在体外和体内实验中发现, MenSC-Ex 能够恢复  $\beta$  细胞团的再生并促进胰岛素的合成, 在接受 MenSC-Ex 治疗后, 胰腺十二指肠同源盒 1 (pancreatic and duodenal homeobox 1, PDX-1) 表达量明显增加, 而 Pdx-1 是具有促进  $\beta$  细胞再生、成熟和胰岛素合成作用的重要细胞因子。

**3.2 MenSC-Ex 与组织修复** 伤口愈合是涉及多种机制的复杂过程。近年来, “细胞疗法”在皮肤组织修复的研究中备受青睐, 已有多种细胞被应用于临床试验, 而 MSC 来源的外泌体因具有免疫调节和再生功能亦备受关注<sup>[17]</sup>。糖尿病患者体内存在多重病理机制干扰创伤愈合, 因此, 这一人群的伤口愈合成为创伤修复领域亟待解决的难题。Dalirfardouei 等<sup>[18]</sup>研究发现, MenSC-Ex 能够通过旁分泌途径促进糖尿病小鼠的伤口愈合。应用链脲佐菌素在糖尿病小鼠背部构建皮肤全层损伤模型, 外源性 MenSC-Ex 通过诱导巨噬细胞的 M1-M2 极化改善了炎症状态, 并通过降低 Col1/Col3 比值减少瘢痕形成, 进而促进伤口愈合过程, 改善愈合结局。

暴发性肝功能衰竭 (fulminant hepatic failure, FHF) 是一种急危重症, 起病急、进展迅速且死亡率高。一项关于 FHF 的研究发现, 在接受 MenSC-Ex 移植后, 包括细胞间黏附分子 1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管生成素 (angiogenin, ANG)、白细胞介素 6 (Interleukin-6, IL-6) 等在内的多种修复性因子均呈高表达<sup>[19]</sup>。在小鼠 FHF 模型体内, 静脉注入的 MenSC-Ex 能够迁移至肝脏, 靶向作用于损伤的肝细胞, 使得单核细胞数量减少、活性凋亡蛋白半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (Caspase3) 表达下调, 进而修复损伤、改善肝功能和提高存活率。这一研究证实了 MenSC-Ex 的抗凋亡作用, 使应用 MenSC-Ex 修复 FHF 成为可能; 同时亦揭示了 MenSC-Ex 的“靶向”工作机制, 显示出外泌体精准治疗的优势。

宫腔粘连 (intrauterine adhesion, IUA) 是由于子宫内膜基底层损伤而导致的宫腔内粘连, 表现为月经量减少甚至闭经, 最终导致不孕<sup>[20]</sup>。IUA 治疗手段有限、复发率高, 是棘手的临床问题。Saribas 等<sup>[21]</sup>应用与 MenSC 特征相似的子宫内膜 MSC 对 IUA 进行了干预性研究。在接受了从子宫内膜 MSC 中获得的外泌体治疗后, 组织内基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 和 MMP-9 表达显著上调, 促进子宫内膜细胞增殖和局部血管再生, 同时降低纤维化, 发挥了积极的修复作用。该研究同时发现, 子宫内膜 MSC-Ex 对 IUA 的修复效果明显优于

子宫内膜 MSC, 提示外泌体对子宫内膜 MSC 内的生物信息进行了富集, 因此治疗作用更为高效。

**3.3 MenSC-Ex 与肿瘤** 血管生成是肿瘤发生、发展的重要过程, 因此抗血管生成是当前肿瘤靶向治疗的主要途径之一<sup>[22]</sup>。外泌体多通过血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 相关通路实现对肿瘤血管生成的调控<sup>[23]</sup>。Alcayaga-Miranda 等<sup>[24]</sup>发现, MenSC-Ex 能够降低前列腺癌细胞内 ROS 的合成, 进而作用于核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B) 和 VEGF 通路, 抑制 VEGF、缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 等 ROS 依赖性促血管生成因子的合成, 从而抑制肿瘤血管生成、控制肿瘤生长。此项研究同时发现, bM-MSC-Ex 对前列腺癌细胞的血管生成呈现促进作用, 表现为促血管生成因子的高表达。Rosenberger 等<sup>[25]</sup>发现, 在仓鼠颊囊癌 (口腔鳞状细胞癌) 模型中, MenSC-Ex 能够抑制肿瘤细胞的 VEGF 分泌, 并对内皮细胞产生细胞毒性作用, 诱导内皮细胞凋亡, 从而干预肿瘤血管系统的重建, 抑制肿瘤生长。由此可见, MenSC-Ex 的抗血管生成作用, 可能赋予其独特的潜力, 为肿瘤的抗血管生成治疗开辟新的路径。

**3.4 MenSC-Ex 与生殖** 不孕症是持续存在并越发引起学者关注的全球性生殖问题, 如何提高体外受精-胚胎移植的成功率、改善辅助生殖的妊娠结局一直是研究热点所在。Blázquez 等<sup>[26]</sup>发现, 子宫内膜 MSC 分泌的外泌体能够使体外培养的囊胚总细胞数增加, 提高胚胎血管生成因子 A 的分泌, 进而促进子宫内膜血管生成和组织重塑, 改善体外受精的妊娠结局。该研究证实了子宫内膜 MSC 分泌的外泌体对胚胎发育的促进作用, 为其在生殖医学领域的研究和应用奠定了基础。

早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI) 是影响女性生育力的主要原因之一, 只有约 5% 的患者可能由于疾病自然缓解而获得妊娠。当前, 恢复卵巢储备和激活休眠卵泡是 POI 治疗的常用策略, 而不同来源的干细胞亦是可能的治疗选择<sup>[27]</sup>。Zhang 等<sup>[28]</sup>研究发现 MenSC-Ex 对 POI 表现出积极的干预作用: 体外培养的 SD 大鼠卵巢在接受 MenSC-Ex 治疗后, 始基卵泡和初级卵泡中的颗粒细胞明显增殖, 同时卵泡凋亡明显受到抑制。在由四乙烯基环己烯二环氧化物诱导构建的 POI 大鼠模型中, MenSCs-Ex 有效逆转了药物毒性导致的卵巢功能不全, 表现为显著促进卵泡发育, 恢复体内激素水平; 同时, 调控卵巢细胞外基质构成, 加速休眠卵

泡的募集,进而促进颗粒细胞的增殖,改善妊娠结局。研究同时发现,多次应用 MenSC-Ex 全身治疗的效果与卵泡内 MenSC 移植相当,这也为利用无细胞生物资源恢复卵巢功能提供了重要理论依据。

#### 4 结语与展望

MenSC-Ex 凭借着取材过程简单无创、细胞来源丰富、应用不存在伦理问题等诸多优势,受到研究者的广泛关注并已在组织再生与修复、肿瘤和生殖医学等领域取得了一定的研究进展。然而在逐步深入地研究 MenSC-Ex 直至引入临床治疗的过程中,仍存在诸多问题有待解决。例如,当前外泌体的提取效率较低,如何优化方法、提高效率,是保证研究所需外泌体的关键。对于 MenSC-Ex 的具体工作机制,尚缺乏系统性的深入研究。明确 MenSC-Ex 与 MenSC 在遗传信息上的差异,是进一步了解 MenSC-Ex 的功能并挖掘其治疗作用的重要基础。此外,体外研究的可重复性和体内研究的安全性尚需大量研究进一步论证。

前期研究显示, MenSC-Ex 对多种疾病表现出积极的干预作用,对于其治疗价值的挖掘有待更多的研究探索。而除了通过介导细胞间通讯调控靶细胞的生物学功能以外,外泌体特定的分子质量和天然的纳米脂质双分子层结构亦使得其有可能成为高效的纳米颗粒递送系统,承载药物及生物分子通过人体生物屏障,靶向发挥治疗作用<sup>[29]</sup>。已有研究发掘了多种其他细胞来源的外泌体作为药物载体的可能性<sup>[30-31]</sup>,而无创来源的 MenSC-Ex 是否更具优势,值得进一步探索。在“无创”和“精准”的医疗研究理念指引下,随着研究的逐步深入,定能挖掘出 MenSC-Ex 更多的研究潜能和实用价值,使其在“无细胞”治疗中发挥更大的作用。

#### 参 考 文 献

- [1] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes [J]. *Science*, 2020, 367(6478): eaa6977. doi: 10.1126/science.aaa6977.
- [2] Pegtel DM, Gould SJ. Exosomes [J]. *Annu Rev Biochem*, 2019, 88: 487-514. doi: 10.1146/annurev-biochem-013118-111902.
- [3] Man K, Brunet MY, Jones MC, et al. Engineered Extracellular Vesicles: Tailored-Made Nanomaterials for Medical Applications [J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2020, 10(9): 1838. doi: 10.3390/nano10091838.
- [4] Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, et al. Stem cells: past, present, and future [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 68. doi: 10.1186/s13287-019-1165-5.
- [5] Andrzejewska A, Lukomska B, Janowski M. Concise Review: Mesenchymal Stem Cells: From Roots to Boost [J]. *Stem Cells*, 2019, 37(7): 855-864. doi: 10.1002/stem.3016.
- [6] Su T, Xiao Y, Xiao Y, et al. Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells-Derived Exosomal miR-29b-3p Regulates Aging-Associated Insulin Resistance [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(2): 2450-2462. doi: 10.1021/acsnano.8b09375.
- [7] Hu H, Wang D, Li L, et al. Role of microRNA-335 carried by bone marrow mesenchymal stem cells-derived extracellular vesicles in bone fracture recovery [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(2): 156. doi: 10.1038/s41419-021-03430-3.
- [8] Sengupta V, Sengupta S, Lazo A, et al. Exosomes Derived from Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells as Treatment for Severe COVID-19 [J]. *Stem Cells Dev*, 2020, 29(12): 747-754. doi: 10.1089/scd.2020.0080.
- [9] Meng X, Ichim TE, Zhong J, et al. Endometrial regenerative cells: a novel stem cell population [J]. *J Transl Med*, 2007, 5: 57. doi: 10.1186/1479-5876-5-57.
- [10] Santos RA, Asensi KD, de Barros J, et al. Intrinsic Angiogenic Potential and Migration Capacity of Human Mesenchymal Stromal Cells Derived from Menstrual Blood and Bone Marrow [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9563. doi: 10.3390/ijms21249563.
- [11] Riazifar M, Mohammadi MR, Pone EJ, et al. Stem Cell-Derived Exosomes as Nanotherapeutics for Autoimmune and Neurodegenerative Disorders [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(6): 6670-6688. doi: 10.1021/acsnano.9b01004.
- [12] Lopez-Verrilli MA, Caviedes A, Cabrera A, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes from different sources selectively promote neuritic outgrowth [J]. *Neuroscience*, 2016, 320: 129-139. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.01.061.
- [13] Ruigrok M, Frijlink HW, Melgert BN, et al. Gene therapy strategies for idiopathic pulmonary fibrosis: recent advances, current challenges, and future directions [J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2021, 20: 483-496. doi: 10.1016/j.omtm.2021.01.003.
- [14] Xiang B, Chen L, Wang X, et al. Transplantation of Menstrual Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells Promotes the Repair of LPS-Induced Acute Lung Injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(4): 689. doi: 10.3390/ijms18040689.
- [15] Sun L, Zhu M, Feng W, et al. Exosomal miRNA Let-7 from Menstrual Blood-Derived Endometrial Stem Cells Alleviates Pulmonary Fibrosis through Regulating Mitochondrial DNA Damage [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 4506303. doi: 10.1155/2019/4506303.
- [16] Mahdipour E, Salmasi Z, Sabeti N. Potential of stem cell-derived exosomes to regenerate  $\beta$  islets through Pdx-1 dependent mechanism in a rat model of type 1 diabetes [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 20310-20321. doi: 10.1002/jcp.28631.
- [17] Ha DH, Kim HK, Lee J, et al. Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Derived Exosomes for Immunomodulatory Therapeutics and Skin Regeneration [J]. *Cells*, 2020, 9(5): 1157. doi: 10.3390/cells9051157.
- [18] Dalirfardouei R, Jamialahmadi K, Jafarian AH, et al. Promising effects of exosomes isolated from menstrual blood-derived mesenchymal stem cell on wound-healing process in diabetic mouse model [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2019, 13(4): 555-568. doi: 10.1002/jtm.2019.13.4.555-568.

- 10.1002/term.2799.
- [19] Chen L, Xiang B, Wang X, et al. Exosomes derived from human menstrual blood-derived stem cells alleviate fulminant hepatic failure[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1):9. doi: 10.1186/s13287-016-0453-6.
- [20] Liu F, Hu S, Yang H, et al. Hyaluronic Acid Hydrogel Integrated with Mesenchymal Stem Cell-Secretome to Treat Endometrial Injury in a Rat Model of Asherman's Syndrome [J]. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8(14):e1900411. doi: 10.1002/adhm.201900411.
- [21] Saribas GS, Ozogul C, Tiryaki M, et al. Effects of uterus derived mesenchymal stem cells and their exosomes on asherman's syndrome [J]. *Acta Histochem*, 2020, 122(1):151465. doi: 10.1016/j.acthis.2019.151465.
- [22] Singhal M, Augustin HG. Beyond Angiogenesis: Exploiting Angiocrine Factors to Restrict Tumor Progression and Metastasis[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(4):659-662. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3351.
- [23] Zeng Y, Fu BM. Resistance Mechanisms of Anti-angiogenic Therapy and Exosomes-Mediated Revascularization in Cancer [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:610661. doi: 10.3389/fcell.2020.610661.
- [24] Alcayaga-Miranda F, González PL, Lopez-Verrilli A, et al. Prostate tumor-induced angiogenesis is blocked by exosomes derived from menstrual stem cells through the inhibition of reactive oxygen species [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(28):44462-44477. doi: 10.18632/oncotarget.9852.
- [25] Rosenberger L, Ezquer M, Lillo-Vera F, et al. Stem cell exosomes inhibit angiogenesis and tumor growth of oral squamous cell carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):663. doi: 10.1038/s41598-018-36855-6.
- [26] Blázquez R, Sánchez-Margallo FM, Álvarez V, et al. Murine embryos exposed to human endometrial MSCs-derived extracellular vesicles exhibit higher VEGF/PDGF AA release, increased blastomere count and hatching rates[J]. *PLoS One*, 2018, 13(4):e0196080. doi: 10.1371/journal.pone.0196080.
- [27] 刘梦宇, 吴氢凯. 干细胞及其外泌体治疗早发性卵巢功能不全的研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2020, 47(2):217-222. doi: 10.3969/j.issn.1674-1870.2020.02.025.
- [28] Zhang S, Huang B, Su P, et al. Concentrated exosomes from menstrual blood-derived stromal cells improves ovarian activity in a rat model of premature ovarian insufficiency[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):178. doi: 10.1186/s13287-021-02255-3.
- [29] Liao W, Du Y, Zhang C, et al. Exosomes: The next generation of endogenous nanomaterials for advanced drug delivery and therapy[J]. *Acta Biomater*, 2019, 86:1-14. doi: 10.1016/j.actbio.2018.12.045.
- [30] Zhang H, Wang J, Ren T, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-206 inhibits osteosarcoma progression by targeting TRA2B[J]. *Cancer Lett*, 2020, 490:54-65. doi: 10.1016/j.canlet.2020.07.008.
- [31] Zhan Q, Yi K, Qi H, et al. Engineering blood exosomes for tumor-targeting efficient gene/chemo combination therapy[J]. *Theranostics*, 2020, 10(17):7889-7905. doi: 10.7150/thno.45028.

(收稿日期:2021-02-24)

[本文编辑 王昕]