

## 普通妇科疾病及相关研究

DOI: 10.12280/gjfcx.20230908

## ·综述·

## 脂肪间充质干细胞外泌体在妇科疾病的应用及进展

石丽娟, 于晓川, 王化丽<sup>△</sup>

**【摘要】** 随着干细胞研究的发展,脂肪间充质干细胞(adipose derived mesenchymal stem cell, ADSC)和脂肪间充质干细胞外泌体(adipose derived mesenchymal stem cell exosome, ADSC-Exo)成为妇科领域的研究热点。ADSC 是一类来源于脂肪组织的间充质干细胞,与其他间充质干细胞一样具有较高的增殖能力和多向分化潜能,ADSC-Exo 还可通过释放的细胞外囊泡传递各种生物活性分子,如微小 RNA、蛋白质和细胞因子,对目标细胞发挥一定的调节作用。ADSC-Exo 在妇科领域的应用日益受到关注。有研究表明,ADSC-Exo 可以促进子宫内膜的再生和修复,为宫腔粘连和不孕症的患者带来了希望。此外,一些研究提到 ADSC-Exo 在慢性子宫内膜炎、卵巢功能不全、多囊卵巢综合征和妇科恶性肿瘤等疾病的治疗中也具有一定的潜力。综述 ADSC-Exo 在妇科领域的应用及进展。

**【关键词】** 间质干细胞;外泌体;生殖器疾病,女(雌)性;治疗;脂肪间充质干细胞外泌体

**Application and Progress of Adipose Derived Mesenchymal Stem Cell Exosomes in Gynecological Diseases** SHI Li-juan, YU Xiao-chuan, WANG Hua-li. Dalian Medical University, Dalian 116000, Liaoning Province, China (SHI Li-juan); Department of Gynecology, Dalian Women and Children's Medical Group, Dalian 116000, Liaoning Province, China (YU Xiao-chuan, WANG Hua-li)

Corresponding author: WANG Hua-li, E-mail: wanghl\_dl@126.com

**【Abstract】** With the development of stem cell research, adipose derived mesenchymal stem cell (ADSC) and adipose derived mesenchymal stem cell exosome (ADSC-Exo) have become a hot research topic in the field of gynecology. ADSC, a type of adipose-derived mesenchymal stem cells, has high proliferative capacity and multidirectional differentiation potential like other mesenchymal stem cells. ADSC-Exo can deliver a variety of biologically active molecules, such as microRNAs, proteins, and cytokines through released extracellular vesicles to play a certain regulatory role in the target cells. The application of ADSC-Exo in gynecology has also received increasing attention. Some studies have shown that ADSC-Exo can promote endometrial regeneration and repair, bringing hope to patients with intrauterine adhesion and infertility. In addition, some studies mentioned that ADSC-Exo also has potential in the treatment of chronic endometritis, ovarian insufficiency, polycystic ovary syndrome and gynecological malignancies. This paper reviews the application and advancements of ADSC-Exo in gynecology.

**【Keywords】** Mesenchymal stem cells; Exosomes; Genital diseases, female; Therapy; Adipose derived mesenchymal stem cell exosome

(J Int Obstet Gynecol, 2024, 51:274-278)

随着干细胞研究的不断进展,间充质干细胞外泌体作为一种新兴的研究对象引起了广泛的关注。干细胞具有促进组织修复再生的作用,作用机制与其旁分泌作用密不可分。外泌体是一种细胞分泌的外囊泡结构,是细胞之间通讯的新机制。间充质干

细胞外泌体可以分为骨髓间充质干细胞外泌体、羊水间充质干细胞外泌体、脐带间充质干细胞外泌体、胎盘间充质干细胞外泌体以及脂肪间充质干细胞外泌体(adipose derived mesenchymal stem cell exosome, ADSC-Exo)。根据现有研究,ADSC-Exo 的作用大致为:调控细胞间通讯、调控免疫和炎症反应、促进血管生成和组织修复等<sup>[1]</sup>。

## 1 ADSC-Exo 的生物学特点

脂肪细胞分为白色脂肪细胞、棕色脂肪细胞和

基金项目:大连市科技创新基金(2022JJ13SN086)

作者单位:116000 大连医科大学(石丽娟);大连市妇女儿童医疗中心妇科(于晓川,王化丽)

通信作者:王化丽, E-mail: wanghl\_dl@126.com

<sup>△</sup>审校者

米色脂肪细胞,ADSC-Exo 是机体内细胞,经胞吞作用形成多泡小体后通过细胞膜融合分泌到细胞外环境中的微小囊泡,是直径 30~100 nm 的小颗粒,携带 mRNA、微小 RNA(microRNA, miRNA)和生物活性蛋白等遗传物质到靶器官。ADSC-Exo 可以携带细胞所需的信号分子、生长因子和核酸等物质,与其他细胞相互作用,传递细胞间信号,影响目标细胞的生理和病理过程,参与能量代谢、炎症调节、免疫应答、组织修复等多种生物学过程。ADSC-Exo 具有来源丰富、易获取、无伦理争议、自我更新能力强、分子结构稳定、多电位分化、增殖能力强、生物活性高、免疫原性低的优势<sup>[2]</sup>。目前,研究人员对 ADSC-Exo 的特点和功能正在深入探索中,有望为相关疾病的治疗和预防提供新的途径。

## 2 ADSC-Exo 的提取方法

干细胞外泌体的提取方法大致分为超速离心法、超滤法、密度梯度离心法、聚合物沉淀分离法和亲和纯化法。超速离心法操作简便、可大量提取外泌体,但对外泌体可能也有一定的损伤风险<sup>[3]</sup>。超滤法的基本原理与传统的膜过滤基本相同。超滤法比超速离心法分离速度快,且不需要特殊设备。然而,推动样本通过过滤器的力可能会导致大囊泡变形和破裂<sup>[4]</sup>。密度梯度离心法操作复杂,耗时长。聚合物沉淀分离法则适用于大体积样品,但具有潜在的污染风险。亲和纯化法则可以实现较高的纯化程度,但操作相对复杂,选择的抗体或亲和素会对提取效果起决定性作用,纯化过程中可能对外泌体造成一定的损伤<sup>[5]</sup>。目前没有标准或公认的提取方法,需要根据研究需求选择合适的方法。

## 3 ADSC-Exo 的作用机制

**3.1 抗炎抗免疫** 一方面 ADSC-Exo 可通过表达 miR-34a-5p、miR-124-3p、miR-146a-5p 转运信号转导及转录活化因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、精氨酸酶-1(arginase-1, Arg-1),进而诱导巨噬细胞转化形成 M2 表型。同时,ADSC-Exo 可降低肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、IL-6 和 IL-8 的浓度,增加 IL-10 的浓度,达到抗炎的作用。另一方面,ADSC-Exo 通过减少  $\alpha$  干扰素(interferon- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ )的分泌抑制 CD4 T 和 CD8 T 淋巴细胞的增殖,减少 T 淋巴细胞产生 IFN- $\gamma$ ,减轻机体的免疫反应,控制炎症发生发展<sup>[1, 6-8]</sup>。

ADSC-Exo 还可通过调控子宫内细胞中的 miR-21/Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)/核因子  $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)信号通路发挥抗炎作用<sup>[8]</sup>。ADSC-Exo 通过减少小胶质细胞分泌 NOD 样受体蛋白 3[NOD-like receptor (NLR) family pyrin domain-containing 3, NLRP3]介导的炎症小体,降低炎症反应。同时,有研究表明 ADSC-Exo 中的环状 RNA(circRNA)-Epc1 可能与外泌体抑制炎症的作用具有相关性<sup>[9-10]</sup>。此外,ADSC-Exo 可通过影响核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)/Kelch 样 ECH 关联蛋白 1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)缓解炎症发生<sup>[11]</sup>。

**3.2 促血管生成** ADSC-Exo 中含有促血管生成的 miRNA,包括 miR-125a、miR-31、miR-21、miR-126 和 miR-130a。miR-125a 和 miR-31 可被转移至血管内皮细胞,抑制血管生成抑制因子  $\delta$  样配体 4(delta-like ligand 4, DLL4)和抗血管生成基因低氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)的表达,促进机体血管生成。而 miR-21 过表达激活了蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)和细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)信号通路,上调了 HIF-1 $\alpha$ 、基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达。miR-130a 可激活 VEGFR2/STAT3/HIF-1 $\alpha$  轴,显著增强缺氧时血管生成的潜能。这些 miRNA 高表达促进了血管内皮细胞的迁移,增加了血管生成和微血管密度<sup>[1, 6-7]</sup>。

**3.3 抗纤维化** ADSC-Exo 可以刺激成纤维细胞和角质形成细胞的增殖,增加胶原蛋白 I、胶原蛋白 III 的合成,但在胶原重塑的晚期,外泌体还具有阻碍胶原合成的能力,以减少瘢痕形成。与此同时,ADSC-Exo 提高转化生长因子- $\beta$ 3(transforming growth factor- $\beta$ 3, TGF- $\beta$ 3)/TGF- $\beta$ 1 的比例,并通过激活 ERK/丝裂原活化的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)通路提高基质金属蛋白酶-3(matrix metalloproteinase-3, MMP-3)的表达,增加 MMP-3/组织基质金属蛋白酶抑制剂-1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)的比例。此外,ADSC-Exo 还增加了纤维连接蛋白的表达<sup>[1, 6]</sup>。

**3.4 促进组织再生** ADSC-Exo 可通过上调血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)和 VEGF 表达,下调 TGF- $\beta$ 1 水平,加速组织生长<sup>[12-13]</sup>。ADSC-Exo 显著提高 Runt 相关转录因子 2(Runt-

related transcription factor 2, *RUNX2*)、成骨细胞特异性转录因子(*osterix*, *OSX*)等成骨基因的表达,促进骨组织再生<sup>[14]</sup>。ADSC-Exo 激活 Wnt 通路, $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)通过 miR-133b 和 miR-206 抑制转录因子配对框 7(*paired box 7*, *Pax7*)基因的表达,增加成肌分化抗原(myogenic differentiation antigen, *MyoD*)和 BARX 同源框 2 基因(*BARX homeobox 2 gene*, *Barx2*)的丰度和活性,从而激活肌肉形成程序。ADSC-Exo 可激活 MAPK 通路、磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/Akt 通路及 Janus 激酶(Janus kinase, JAK)/STAT 通路,这些通路可全面调节肌肉再生的增殖和分化<sup>[15]</sup>。Kartogenin(KGN)诱导的 ADSC-Exo 能够促进软骨生成相关基因的表达,其中包括聚集蛋白聚糖(*aggrecan*, *ACAN*)、胶原蛋白 III、胶原蛋白 II 和 SRY 盒转录因子 9(*SRY-box transcription factor 9*, *Sox9*),并且能够有效抑制软骨分解相关基因的表达,包括 *MMP-3*、去整合素和金属蛋白酶 4/5(*A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motifs 4/5*, *ADAMTS4/5*)。因此,ADSC-Exo 对软骨的再生和修复起到了积极的促进作用<sup>[16]</sup>。ADSC-Exo 中富含生长因子,如脑源性神经生长因子、胰岛素样生长因子 1、神经生长因子、成纤维生长因子 1、睫状神经生长因子和神经胶质细胞源性的神经生长因子等,从而有效促进神经再生<sup>[17]</sup>。

**3.5 调控细胞的凋亡及增殖** 含有 circRNA-Epc1 的 ADSC-Exo 可减少海马神经细胞的凋亡,改善认知障碍<sup>[10]</sup>。ADSC-Exo 激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路和 1-磷酸鞘氨醇(*sphingosine-1-phosphate*, *S1P*)/鞘氨醇激酶 1(*sphingosine kinase 1*, *SK1*)/1-磷酸鞘氨醇受体 1(*sphingosine-1-phosphate receptor 1*, *S1PR1*)信号通路,促进巨噬细胞 M2 极化<sup>[7]</sup>,上调抗凋亡 B 细胞淋巴瘤-2(*B-cell lymphoma-2*, *Bcl-2*) mRNA 的表达和下调促凋亡 Bcl-2 相关 X 蛋白(*Bcl-2 associated X protein*, *Bax*) mRNA 的表达,发挥抗凋亡作用<sup>[18]</sup>。富含 miR-188-3p 的 ADSC-Exo 可抑制 MN9D 细胞(小鼠中脑多巴胺能神经元细胞)的凋亡,通过靶向细胞周期素依赖蛋白激酶 5(*cyclin-dependent kinase 5*, *CDK5*)和 NLRP3 增加了神经元的增殖<sup>[19]</sup>。人类脂肪干细胞衍生的外泌体(*human adipose stem cell-derived exosome*, *hADSC-Exo*)通过调节 SMA 和 MAD 相关蛋白(*SMA and MAD related proteins*, *SMAD*)信号通路促进了早发性卵巢功能不全(*premature ovarian insufficiency*, *POI*)患者卵巢颗粒细胞的增殖率,下调 *SMAD2*、*SMAD3* 和 *SMAD5*等

凋亡基因的表达,抑制其凋亡率<sup>[20]</sup>。

然而,在肿瘤细胞中外泌体的作用与抗凋亡机制相反。ADSC-Exo 通过转移 miR-10a 刺激幼稚 CD4+ T 细胞中辅助性 T 细胞 17(helper T cell 17, Th17)和调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)的分化,延缓肿瘤细胞的增殖能力<sup>[21]</sup>。ADSC-Exo 增强氧化应激诱导的线粒体凋亡信号,上调促凋亡蛋白 Bax、胱天蛋白酶 3/9(*caspase 3/9*)的表达,下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,抑制卵巢癌细胞的增殖<sup>[22]</sup>。ADSC-Exo 通过 miR-199a-5p/SOX4 增强恶性黑色素瘤细胞凋亡<sup>[23]</sup>。

以上机制已经在伤口愈合、组织再生(骨、软骨、肌肉、神经及毛发等)中进行了广泛的应用。在糖尿病及其并发症、心血管疾病、神经退行性疾病和肿瘤等疾病中取得了初步进展。研究人员对有效增强外泌体抗炎能力、促进血管生成以及组织再生功能进行了研究。有研究发现,将 ADSC-Exo 与银离子( $\text{Ag}^+$ )联合应用能够显著促进子宫内层再生,加速糖尿病患者的伤口愈合<sup>[24-25]</sup>。ADSC-Exo 与镁离子( $\text{Mg}^{2+}$ )、锂离子( $\text{Li}^+$ )联合应用还能够显著促进骨和软骨的修复再生过程<sup>[26-27]</sup>。缺氧预处理也可以进一步优化间充质干细胞来源外泌体的促增殖作用,更利于组织的再生修复<sup>[28]</sup>。目前上述影响因子及处理方式仅在其他间充质干细胞来源的外泌体中有应用,ADSC-Exo 暂无此类研究。

## 4 ADSC-Exo 在妇科疾病中的应用及效果

**4.1 宫腔粘连(intrauterine adhesion, IUA)** IUA 是发生于子宫内膜基底层损伤后的子宫肌壁间黏附;其修复过程包括炎症期、组织形成期、组织重建期 3 个短暂重叠的时期;由于子宫内膜的修复多为不完全再生,其功能受损,最终形成瘢痕。ADSC-Exo 可维持正常的子宫结构,诱导新血管形成和组织再生,抑制局部纤维化,增强整合素  $\beta 3$ 、白血病抑制因子和 VEGF 的表达,促进子宫内膜再生、增加子宫内膜的容受性,恢复生育能力,为严重 IUA 和不孕症患者带来了希望<sup>[13]</sup>。此外,有研究指出,将 ADSC-Exo 与一些生物学材料结合能够更显著地促进子宫内膜再生,更有利于组织再生修复和疾病的治疗<sup>[24]</sup>。

**4.2 慢性子宫内膜炎(chronic endometritis, CE)** CE 是一种持续性的炎症性疾病,特征是浆细胞浸润至子宫内膜基质。ADSC-Exo 在子宫内膜细胞中通过 miR-21/TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路过表达 miR-21,从而降低 TLR4 的表达,减少 TLR4 下游效应物 p65 的磷

酸化,发挥抗炎作用。此外,ADSC-Exo 能增强人子宫内膜基质细胞的增殖,抑制凋亡,并降低其中炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  的含量,调节炎症反应,对 CE 的治疗有积极作用<sup>[8]</sup>。

**4.3 卵巢癌 (ovarian cancer)** ADSC-Exo 可抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡,使卵巢癌细胞活力降低,且外泌体中携带的 RNA 可能是抑制肿瘤细胞增殖的关键活性物质<sup>[22]</sup>。然而有研究显示,人网膜 ADSC-Exo 增加了叉头框蛋白 M1(forkhead box M1, FOXM1)、p-ERK1/2 和磷酸化 Jun 氨基端激酶(phospho-Jun N-terminal kinase, p-JNK) 的表达,且分泌到腹水中促进上皮性卵巢癌的生长和转移<sup>[29]</sup>。目前 ADSC-Exo 对卵巢癌的具体作用存在矛盾性,对其机制的认识还不深入,需要进一步探究 ADSC-Exo 对卵巢癌的具体作用机制。

**4.4 POI** POI 的特征包括雌激素分泌不足、不孕以及卵泡库的减少。外泌体可以上调卵巢颗粒细胞中 Nrf2 的表达,促进氧化应激相关蛋白的表达,抑制细胞凋亡,促进细胞增殖<sup>[30]</sup>。hADSC-Exo 可以通过调节 SMAD 信号通路,提高卵巢功能,增加 POI 小鼠的卵泡数量,并使激素水平恢复正常<sup>[24]</sup>。这些研究表明,ADSC-Exo 可能是一种新型治疗方案,有助于抵抗 POI 并改善女性生殖健康。相比其他治疗方式,其更安全且更有效。

**4.5 多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)** 有研究指出,经 ADSC-Exo 治疗后,PCOS 大鼠模型的卵巢结构得到改善,黄体数量增加,异常囊肿数量减少,卵母细胞增加,发情周期明显改善,生育率提高。此外,研究还指出,携带 miR-21-5p 的 ADSC-Exo 可通过抑制 B 细胞易位基因 2 (B-cell translocation gene 2, *Btg2*) 的转录活性和激活胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate 1, IRS1)/Akt 通路,促进肝细胞葡萄糖合成并改变肝细胞葡萄糖稳态,从而改善 PCOS 大鼠模型中异常的糖代谢<sup>[31]</sup>。这表明 ADSC-Exo 可以改善 PCOS 代谢功能障碍,防止代谢紊乱,从而改善多囊卵巢,并提高 PCOS 大鼠模型的生育能力。这为 PCOS 疾病的治疗提供了新的理论依据及思路。

## 5 结语

综上所述,关于 ADSC-Exo 在妇科以及其他领域的研究已经取得了初步的成果。然而,目前仍存在一些挑战,如 ADSC-Exo 的半衰期短、体内清除速度过快。此外,机体内过度氧化的环境可能导致外泌体

快速破坏和失活。因此,外泌体持续递送至靶组织难以保证。在疾病治疗中,目前还没有确定的安全剂量标准,而且其成瘤性暂无验证。上述问题是日后研究的方向和目标。

## 参 考 文 献

- [1] An Y, Lin S, Tan X, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells and application to skin wound healing [J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(3): e12993. doi: 10.1111/cpr.12993.
- [2] Xiong M, Zhang Q, Hu W, et al. Exosomes From Adipose-Derived Stem Cells: The Emerging Roles and Applications in Tissue Regeneration of Plastic and Cosmetic Surgery[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 574223. doi: 10.3389/fcell.2020.574223.
- [3] Lin S, Yu Z, Chen D, et al. Progress in Microfluidics-Based Exosome Separation and Detection Technologies for Diagnostic Applications [J]. *Small*, 2020, 16(9): e1903916. doi: 10.1002/smll.201903916.
- [4] Ding L, Yang X, Gao Z, et al. A Holistic Review of the State-of-the-Art Microfluidics for Exosome Separation: An Overview of the Current Status, Existing Obstacles, and Future Outlook [J]. *Small*, 2021, 17(29): e2007174. doi: 10.1002/smll.202007174.
- [5] Chen J, Li P, Zhang T, et al. Review on Strategies and Technologies for Exosome Isolation and Purification [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 811971. doi: 10.3389/fbioe.2021.811971.
- [6] Cai F, Chen W, Zhao R, et al. The capacity of exosomes derived from adipose-derived stem cells to enhance wound healing in diabetes[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1063458. doi: 10.3389/fphar.2023.1063458.
- [7] Zhou F, Li K, Yang K. Adipose-Derived Stem Cell Exosomes and Related microRNAs in Atherosclerotic Cardiovascular Disease [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2023, 16(2): 453-462. doi: 10.1007/s12265-022-10329-7.
- [8] Wang B, Li L, Yu R. Exosomes From Adipose-Derived Stem Cells Suppress the Progression of Chronic Endometritis[J]. *Cell Transplant*, 2023, 32: 9636897231173736. doi: 10.1177/09636897231173736.
- [9] Tang L, Xu Y, Wang L, et al. Adipose-derived stem cell exosomes ameliorate traumatic brain injury through the NLRP3 signaling pathway[J]. *Neuroreport*, 2023, 34(13): 677-684. doi: 10.1097/WNR.0000000000001941.
- [10] Liu H, Jin M, Ji M, et al. Hypoxic pretreatment of adipose-derived stem cell exosomes improved cognition by delivery of circ-Epc1 and shifting microglial M1/M2 polarization in an Alzheimer's disease mice model[J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(7): 3070-3083. doi: 10.18632/aging.203989.
- [11] Ren P, Qian F, Fu L, et al. Adipose-derived stem cell exosomes regulate Nrf2/Keap1 in diabetic nephropathy by targeting FAM129B [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2023, 15(1): 149. doi: 10.1186/s13098-023-01119-5.
- [12] Wu J, Yang Q, Wu S, et al. Adipose-Derived Stem Cell Exosomes Promoted Hair Regeneration[J]. *Tissue Eng Regen Med*, 2021, 18(4): 685-691. doi: 10.1007/s13770-021-00347-y.
- [13] Zhao S, Qi W, Zheng J, et al. Exosomes Derived from Adipose Mesenchymal Stem Cells Restore Functional Endometrium in a Rat Model of Intrauterine Adhesions[J]. *Reprod Sci*, 2020, 27(6): 1266-

1275. doi: 10.1007/s43032-019-00112-6.
- [14] Li G, Zhang Y, Wu J, et al. Adipose stem cells-derived exosomes modified gelatin sponge promotes bone regeneration[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1096390. doi: 10.3389/fbioe.2023.1096390.
- [15] Zhu A, Liu N, Shang Y, et al. Signaling pathways of adipose stem cell-derived exosomes promoting muscle regeneration[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(21): 2525-2534. doi: 10.1097/CM9.00000000000002404.
- [16] Xie A, Xue J, Wang Y, et al. Kartogenin Induced Adipose-Derived Stem Cell Exosomes Enhance the Chondrogenic Differentiation Ability of Adipose-Derived Stem Cells[J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 6943630. doi: 10.1155/2022/6943630.
- [17] Jiang L, Mee T, Zhou X, et al. Augmenting Peripheral Nerve Regeneration with Adipose-Derived Stem Cells [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2022, 18(2): 544-558. doi: 10.1007/s12015-021-10236-5.
- [18] Liu CY, Yin G, Sun YD, et al. Effect of exosomes from adipose-derived stem cells on the apoptosis of Schwann cells in peripheral nerve injury[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2020, 26(2): 189-196. doi: 10.1111/cns.13187.
- [19] Li Q, Wang Z, Xing H, et al. Exosomes derived from miR-188-3p-modified adipose-derived mesenchymal stem cells protect Parkinson's disease [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 23: 1334-1344. doi: 10.1016/j.omtn.2021.01.022.
- [20] Huang B, Lu J, Ding C, et al. Exosomes derived from human adipose mesenchymal stem cells improve ovary function of premature ovarian insufficiency by targeting SMAD [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 216. doi: 10.1186/s13287-018-0953-7.
- [21] Bolandi Z, Mokherian N, Eftekhary M, et al. Adipose derived mesenchymal stem cell exosomes loaded with miR-10a promote the differentiation of Th17 and Treg from naive CD4<sup>+</sup> T cell [J]. *Life Sci*, 2020, 259: 118218. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118218.
- [22] Reza A, Choi YJ, Yasuda H, et al. Human adipose mesenchymal stem cell-derived exosomal-miRNAs are critical factors for inducing anti-proliferation signalling to A2780 and SKOV-3 ovarian cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38498. doi: 10.1038/srep38498.
- [23] Liu M, Wang H, Liu Z, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells inhibits skin cancer progression via miR-199a-5p/SOX4[J]. *Biotechnol Genet Eng Rev*, 2023 Apr 24: 1-13. doi: 10.1080/02648725.2023.2204702.
- [24] Lin J, Wang Z, Huang J, et al. Microenvironment -Protected Exosome -Hydrogel for Facilitating Endometrial Regeneration, Fertility Restoration, and Live Birth of Offspring [J]. *Small*, 2021, 17(11): e2007235. doi: 10.1002/smll.202007235.
- [25] Chen Y, Younis MR, He G, et al. Oxidative Stimuli-Responsive "Pollen -Like" Exosomes from Silver Nanoflowers Remodeling Diabetic Wound Microenvironment for Accelerating Wound Healing [J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(23): e2300456. doi: 10.1002/adhm.202300456.
- [26] Kang Y, Xu C, Meng L, et al. Exosome-functionalized magnesium-organic framework-based scaffolds with osteogenic, angiogenic and anti-inflammatory properties for accelerated bone regeneration [J]. *Bioact Mater*, 2022, 18: 26-41. doi: 10.1016/j.bioactmat.2022.02.012.
- [27] Lin TL, Lin YH, Lee AK, et al. The exosomal secretomes of mesenchymal stem cells extracted via 3D-printed lithium-doped calcium silicate scaffolds promote osteochondral regeneration [J]. *Mater Today Bio*, 2023, 22: 100728. doi: 10.1016/j.mtbio.2023.100728.
- [28] Li L, Mu J, Zhang Y, et al. Stimulation by Exosomes from Hypoxia Preconditioned Human Umbilical Vein Endothelial Cells Facilitates Mesenchymal Stem Cells Angiogenic Function for Spinal Cord Repair[J]. *ACS Nano*, 2022, 16(7): 10811-10823. doi: 10.1021/acsnano.2c02898.
- [29] Qu Q, Liu L, Cui Y, et al. Exosomes from Human Omental Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Secreted into Ascites Promote Peritoneal Metastasis of Epithelial Ovarian Cancer [J]. *Cells*, 2022, 11(21): 3392. doi: 10.3390/cells11213392.
- [30] Zhang L, Ma Y, Xie X, et al. Human Pluripotent Stem Cell -Mesenchymal Stem Cell -Derived Exosomes Promote Ovarian Granulosa Cell Proliferation and Attenuate Cell Apoptosis Induced by Cyclophosphamide in a POI-like Mouse Model [J]. *Molecules*, 2023, 28(5): 2112. doi: 10.3390/molecules28052112.
- [31] Cao M, Zhao Y, Chen T, et al. Adipose mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNAs ameliorate polycystic ovary syndrome by protecting against metabolic disturbances[J]. *Biomaterials*, 2022, 288: 121739. doi: 10.1016/j.biomaterials.2022.121739.

(收稿日期: 2023-11-15)

[本文编辑 王琳]