

# 间充质干细胞来源的外泌体治疗子痫前期的研究进展

杜小春\*, 沈佳瑜\*, 孙晶, 邓晓燕, 王利权

**【摘要】** 子痫前期是妊娠期间特有的严重并发症, 其发病机制与胎盘滋养细胞侵袭能力不足、螺旋动脉重铸异常引发的胎盘低灌注密切相关, 进而导致氧化应激失衡、血管内皮损伤及免疫炎症反应激活, 出现高血压、蛋白尿等临床症状。间充质干细胞来源的外泌体 (MSC-Exos) 作为具有纳米级结构的细胞外囊泡, 携带 mRNA、miRNA、蛋白质等生物活性分子, 凭借促血管生成、抗炎、抗凋亡及免疫调节等多重生物学功能, 成为子痫前期治疗的研究热点。MSC-Exos 可通过恢复内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 信号通路改善血管舒张功能, 降低氧化应激因子 NOX1/4 表达减轻氧化损伤, 激活 ERK/MMP-2 等信号通路促进滋养层细胞侵袭, 调节巨噬细胞 M1/M2 表型平衡缓解炎症反应, 并通过 miR-3614-5p 等分子抑制细胞铁死亡。研究表明, 脐带来源 MSC-Exos 因产量高、免疫原性低等优势应用最为广泛, 而骨髓、脂肪等来源的外泌体在特定靶点调控中表现出独特作用。目前该领域面临外泌体分离纯化标准化、来源异质性调控及动物模型病理模拟不足等挑战, 需通过生物反应器规模化生产、外泌体工程化修饰等技术突破以推动临床转化。

**【关键词】** 子痫前期; 间充质干细胞; 外泌体; 炎症

中图分类号: R714.24

文献标识码: A

文章编号: 1673-713X (2025) 04-0438-07

## Advances in mesenchymal stem cell-derived exosomes in the treatment of preeclampsia

**【Abstract】** Preeclampsia is a severe pregnancy-specific condition characterized by inadequate trophoblast invasion and abnormal spiral artery remodeling, resulting in placental hypoperfusion, oxidative stress, endothelial dysfunction, and immune-inflammatory activation, leading to symptoms like hypertension and proteinuria. Mesenchymal stem cell-derived exosomes (MSC-Exos), nanoscale extracellular vesicles carrying mRNA, miRNA, and proteins, have emerged as promising therapeutic agents due to their angiogenic, anti-inflammatory, anti-apoptotic, and immunomodulatory properties. MSC-Exos have shown effectiveness in treating preeclampsia by enhancing eNOS signaling to improve vascular relaxation, reducing NOX1/4 expression to alleviate oxidative damage, activating ERK/MMP-2 pathways to enhance trophoblast invasion, balancing M1/M2 macrophage polarization to mitigate inflammation, and inhibiting ferroptosis via molecules like miR-3614-5p. Among MSC-Exos, those derived from umbilical cord sources are extensively studied due to their high yield and low immunogenicity, while exosomes from bone marrow and adipose tissue exhibit unique targeting effects in specific pathways. Challenges in this field include standardizing isolation methods, addressing source heterogeneity, and improving animal model fidelity. It is crucial to scale up production using bioreactors and engineering exosome targeting through surface modification to facilitate clinical translation.

**【Keywords】** preeclampsia; mesenchymal stem cells; exosomes; inflammation

子痫前期是妊娠期特有的一种多系统进展性疾病, 是引起母儿严重并发症及导致死亡率增高的主要原因之一。子痫前期的具体发病机制尚未阐明, 目前针对子痫前期的最佳治疗方法只有终止妊娠。早发现、早诊断、早治疗子痫前期患者对于改善母儿结局具有重要意义。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是中胚层来源的具有多向分化潜能的细胞, 因其免疫调节和组织再生潜能被应用于多种疾病的治疗研究中, 而越来越多的研究支持, 其免疫调节功能是通过分泌的外泌体 (exosomes, Exos) 实现的。Exos

是由细胞分泌的纳米级颗粒, 具有多种生物学功能, 如细胞通讯、免疫调节、促凋亡或抗凋亡等, 也可作为载体运送药

**作者单位:** 310000 杭州, 浙江海亮生物科技有限公司 (杜小春、孙晶、邓晓燕); 310000 杭州, 浙江大学医学院附属第二医院产科 (沈佳瑜、王利权)

**通信作者:** 邓晓燕, Email: dxy080315@163.com; 王利权, Email: wangliquan@zju.edu.cn

**收稿日期:** 2024-09-26

\*同为第一作者

物至靶器官或直接作用于靶器官,从而达到治疗作用,而外泌体在治疗子痫前期的作用机制也是目前研究的热点。因此,本文就间充质干细胞来源的外泌体功能及其在治疗子痫前期的研究进展进行综述。

## 1 MSCs 来源 Exos 的基本生物学特性

MSCs 是中胚层来源的具有多向分化潜能的细胞。MSCs 可从多种组织中分离提取,如脂肪组织、骨骼肌、胫腓骨、髌骨或胸腰椎的骨髓基质细胞,也可从围产组织中提取,如脐带华通氏胶、羊膜以及胎盘绒毛膜组织。多项证据支撑围产组织来源的 MSCs 具有更强的分化潜能、更快的增殖速度、更低的免疫原性及更低的感染风险<sup>[1]</sup>。MSCs 因其免疫调节和组织再生潜能被应用于多种疾病的治疗研究中,如骨质疏松、糖尿病和视网膜变性等。但细胞治疗存在一定局限性,如细胞可能存在非整倍体或存在免疫反应、难以产生具有稳定表型的细胞源。且越来越多的研究表明只有不到 1% 的 MSCs 能成功到达靶组织发挥作用,大部分被阻挡在肝脏、脾脏和肺等器官中。而目前很多研究开始支持 MSCs 主要通过生物活性成分来影响靶细胞,这些活性成分一部分可能是由 MSCs 直接分泌,也有可能是通过细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)转运至靶细胞发挥作用。因此,近年来很多研究开始聚焦于间充质干细胞来源的 EVs。

EVs 是由细胞分泌的纳米或微米级颗粒,携带多种生物活性分子,包括 mRNA、miRNA、蛋白质、脂质、细胞因子、转录因子及其他遗传分子。外泌体是 EVs 的一种,其平均大小在 30~150 nm 之间。相关研究表明 MSCs 相比其他细胞,能产生大量的外泌体。外泌体除了具有 MSCs 相似的功能外,其微小结构、低免疫原性、易获得性等优势使其临床应用更为广泛。外泌体和靶细胞之间的相互作用包括三种主要途径:靶细胞膜受体的直接激活、靶细胞周围细胞外环境的改变、与细胞膜的融合以及将生物活性分子释放到靶细胞中。外泌体被认为是其亲本细胞的微型副本,部分原因是来自细胞的外泌体提供了细胞特异性或独特的生物分子集。外泌体的功能取决于其来源。

来源于 MSCs 的外泌体具有 MSCs 的生物学潜能,包括血管生成、脂肪生成、抗凋亡、炎症调节、血液凝固和细胞外基质重塑等。间充质干细胞外泌体(MSC-Exos)发挥作用的机制主要包括四个方面:①参与细胞间通讯,作为载体将蛋白质、mRNA 和 microRNA 递送至靶细胞。所有生物活性分子通过维持和募集其内源性干细胞,抑制细胞凋亡,免疫调节和刺激血管生成,从而对组织恢复具有积极作用<sup>[2]</sup>。②介导免疫反应,包括抗原呈递、免疫激活、免疫抑制和通过外泌体介导的细胞间通讯的免疫耐受。基于 MSC-EVs 的抗炎作用依赖于炎症免疫细胞,免疫调节 miRNA 和免疫调节蛋白的递送,使其表型能够转化为免疫抑制性细胞。③维持细胞稳态,通过清除受损或有毒物质(包括蛋白质、脂质甚至核酸)来减少细胞内应激和保持细胞稳

态。如果阻断外泌体分泌,核 DNA 在细胞质中积累,进而引起细胞质 DNA 传感机制的激活,会加剧先天免疫反应,导致 ROS 依赖性 DNA 损伤反应<sup>[3]</sup>。④调控细胞自噬。真核生物细胞在应激条件下产生一种自我保护机制,在营养不良或饥饿条件下可将可溶性蛋白质和其他细胞器降解为细胞质中的氨基酸,用于能量产生和生物合成。此外,自噬能够清除变性或错误折叠的蛋白质,以及老化或受损的细胞器,以维持细胞内稳态<sup>[4]</sup>。

## 2 MSC-Exos 治疗子痫前期的作用机制

子痫前期的发病机制尚未完全阐明,目前的主要观点为“两阶段学说”,第一阶段为胎盘滋养细胞的侵袭及迁移能力不足,引起螺旋动脉重铸不全,无临床症状;第二阶段因胎盘低灌注导致局部发生氧化应激反应,内皮细胞损伤产生大量炎症因子并释放,产生相应的高血压和蛋白尿等临床症状<sup>[5-6]</sup>。对于第一阶段观察到的胎盘功能障碍,研究者已经提出了许多理论,包括氧化应激、母胎界面处异常的自然杀伤细胞以及遗传和环境因素。较多实质性证据支持这一观点,即患病胎盘导致母体循环中可溶性毒性因子的释放,从而导致炎症、内皮功能障碍和母体全身性疾病<sup>[7]</sup>。一些研究表明可溶性血管内皮生长因子受体 1(soluble fms-like tyrosine kinase receptor 1, sFlt1)与子痫前期的发病机制有关,因为 sFlt1 蛋白水平在母体血浆或血清中较高,且 sFlt1 mRNA 在子痫前期胎盘中表达也高:用血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factors, VEGF)药物治疗癌症患者会导致高血压和蛋白尿<sup>[8]</sup>;使用抗体去除子痫前期血浆中的 sFlt1 可逆转细胞培养研究中的抗血管生成情况;在子痫前期动物模型中降低 sFlt1 或拮抗 sFlt1 可改善临床症状;此外,当 sFlt1 水平由于治疗潜在的其他胎盘疾病(如胎儿水肿或多胎妊娠中切除患病胎盘)降低 50% 或更多时,子痫前期的临床体征和症状自发消退<sup>[9]</sup>。除了 sFlt1 水平升高外,子痫前期女性游离胎盘生长因子的循环水平降低,亦表明抗血管生成蛋白和促血管生成蛋白的失衡<sup>[10-11]</sup>。

另一种在子痫前期中被广泛研究的抗血管生成蛋白是可溶性内皮糖蛋白(sENG),一种内源性转化生长因子  $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$ )抑制剂。子痫前期女性血清中 sENG 在子痫前期临床体征出现前 2 个月升高,升高程度与疾病严重程度相关,并在分娩后下降<sup>[11]</sup>。在怀孕大鼠中,sENG 似乎增强了 sFlt1 的抗血管生成作用,以诱导严重的子痫前期样状态,包括血小板减少症的发展和胎儿生长受限<sup>[12]</sup>。

MSCs 来源的 Exos 因具备促细胞增殖、抗凋亡、抗炎和免疫抑制作用,故而有治疗各种相关疾病的潜能。对于子痫前期的治疗,MSCs 来源的 Exos 从以下几个方面发挥作用:

### 2.1 调节内皮细胞功能及修复血管内皮损伤

MSC-Exos 已被证明可以通过将信号传递到靶细胞来恢复内皮性能,从而改善子痫前期小鼠不良妊娠结果。一氧化氮(NO)可通过内皮依赖性途径介导血管舒张,而血管

氧化应激增强和内皮功能障碍均会使得 NO 生物利用度降低从而导致高血压<sup>[13]</sup>。sFlt1 作为子痫前期的标志物之一,可导致内皮功能障碍。在以 sFlt1 诱导的子痫前期小鼠模型中,可观察到高水平的循环 sFlt1,导致了一氧化氮合酶(eNOS)信号通路的抑制,从而诱发子痫前期。同时,sFlt1 诱导的子痫前期小鼠的 La 区的胎盘血管网络密度稀疏,胎儿窦状体狭窄,脐静脉内皮细胞表现出内皮型 eNOS 蛋白表达量降低。用人脐带间充质干细胞外泌体(hucMSC-Exos)治疗子痫前期小鼠后,减少了胎儿和母体血液供应之间的扩散距离,从而为发育中的胎儿提供了足够的营养,进一步改善了胎儿和胎盘的重量和大小。体外实验也表明过表达 sFlt1 的人脐静脉血管内皮细胞(OV-sFlt1-HUVECs)的增殖及迁移能力受到抑制,而 hucMSC-Exos 的处理可改善 OV-sFlt1-HUVECs 的细胞增殖和迁移能力<sup>[14]</sup>。

此外,来源于脂肪的 Exos 在体外能以浓度依赖性方式加速 HUVECs 的增殖,并能将 microRNA-125a 转移到 HUVECs,直接抑制其下游靶标  $\delta$  样配体 4,促进内皮尖端细胞形成和血管生成<sup>[15]</sup>。Gangadaran 等<sup>[16]</sup>研究表明, MSC-Exos 可以促进 VEGF 家族受体 R1 和 R2 表达,增强与内皮细胞的相互作用,促进新生血管生成,恢复血液灌注,减少血管内皮损伤。

蛋白质组学分析显示, MSC-Exos 在参与细胞通讯、细胞迁移和血管生成调控的蛋白质以及血管内皮生长因子受体信号通路中高度富集<sup>[16]</sup>。因此, MSC-Exos 可以作为一种新型药物,治疗子痫前期的内皮功能障碍。

## 2.2 抗氧化

胎盘血管灌注不足导致的缺血和缺氧可导致 ROS 和活性氮的释放增加以及抗氧化因子的分泌减少。促氧化和抗氧化能力之间的这种不平衡会进一步诱导蛋白质、脂质和 DNA 的氧化应激相关损伤,最终导致子痫前期等妊娠并发症<sup>[17]</sup>。

多项研究表明, MSC-Exos 可以有效降低氧化应激水平,缓解组织缺血再灌注损伤,抑制 ROS 诱导的细胞凋亡<sup>[18-19]</sup>。在高葡萄糖诱导的氧化应激条件下, HUVECs 中氧化应激因子 NOX1 和 NOX4 的表达表现出 hucMSC-Exos 浓度依赖性降低,表明它们能够改善氧化应激损伤<sup>[20]</sup>。

## 2.3 调节胎盘滋养层细胞功能

在妊娠早期及胎盘形成期,滋养细胞具有强大的侵袭及迁移功能,主要参与子宫螺旋动脉的重塑,这是建立母胎循环的关键。一旦滋养层侵袭不足或过浅,就有可能导致子痫前期的发生。而在这关键事件中 MSC-Exos 也起到了重要作用。

宋素香和徐琳<sup>[21]</sup>将骨髓 MSC 来源的 Exos 与子痫前期滋养层细胞 JEG3 进行共培养,发现其可以提高 ERK1/2 信号通路表达,进而促进子痫前期滋养层细胞的增殖和侵袭。Liu 等<sup>[22]</sup>发现脐带 MSCs 来源 Exos 中的 miR-139-5p 可通过下调蛋白酪氨酸磷酸酶表达抑制滋养层凋亡,并激活 ERK/MMP-2 通路,加速滋养层侵袭和迁移,从而改善大鼠

的子痫前期症状。另有研究发现, hucMSC-Exos 通过将 miR-101 转移到滋养层并抑制 BRD4 表达来促进滋养层迁移和侵袭,并能在缺氧条件下促进自噬和滋养层增殖<sup>[23]</sup>。以上结果提示 MSC-Exos 可能通过调节胎盘滋养层细胞功能进而阻止子痫前期的发生发展。

## 2.4 调节免疫及减轻炎症反应

在子痫前期疾病谱中,部分早发性重度子痫前期是由宫内环境的免疫学改变所导致<sup>[24]</sup>。而 MSC-Exos 可同时参与母胎免疫反应和全身免疫反应,抑制母体免疫作用过度激活,防止由母胎界面发生的炎症反应通过外周血发展到全身。

Taglauer 等<sup>[24]</sup>在一项以 Hmox1<sup>-</sup> 实验性子痫前期模型小鼠作为主体的研究中,发现关键炎症因子 IL-6 水平在子痫前期的羊水中显著增加,而在接受产前 hucMSC-Exos 治疗的个体中显著降低。随后的组学数据通路分析结果显示产前 Exos 治疗明显改变了子痫前期羊水蛋白质组学谱的多个通路,表现为促炎和细胞外基质调节因子的整体下调以及血管生成和肺发育途径的恢复。该研究团队还利用具有子痫前期样特征的小鼠模型,在妊娠早期施用 hucMSC-Exos,揭示了 hucMSC-Exos 促进子宫中 NK 细胞和巨噬细胞的局部募集,以及免疫因子如 IL-10、干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 的表达。以上研究都通过调节母胎界面的免疫微环境,使得妊娠结局得到改善<sup>[25]</sup>。

此外, MSC-Exos 可以通过调节炎症免疫细胞的表型来发挥抗炎作用,进而提升母体对胎儿的耐受性并参与组织重塑和细胞增殖<sup>[26]</sup>。Cao 等<sup>[27]</sup>研究表明, MSC-Exos 促进了巨噬细胞增殖,增加了 M2 表型标志物 CD163、CD200R 和 IL-10 的表达。提示 MSC-Exos 可以调节巨噬细胞的 M1/M2 表型之间的平衡,缓解炎症免疫反应。因此, MSC-Exos 在免疫调节和抗炎作用中起着至关重要的作用,为其在子痫前期治疗中的应用提供了广阔的前景。

## 2.5 抗细胞凋亡

据报道,脐带血 MSCs 来源的 Exos miR-3614-5p 减少子痫前期大鼠的细胞凋亡相关指标改变,抑制铁死亡发生,抑制大鼠的舒张压和收缩压升高,并减少了大鼠的尿蛋白含量,从而缓解了子痫前期大鼠的疾病进展<sup>[28]</sup>。Jiang 等<sup>[29]</sup>发现脐带 MSCs 来源的 Exos 中 miR-140-5p 显著富集,可通过转移 miR-140-5p 抑制卵泡抑素样 3 表达,以抑制滋养层细胞的炎性死亡,抑制子痫前期进程。

## 3 不同 MSCs 来源 Exos 功能及子痫前期治疗案例

通过对已报道的 MSC-Exos 进行基因组、蛋白质组学和脂质组学的多组学荟萃分析,发现各种不同来源的 Exos 一般功能基本一致,主要对基因表达和转录、信号转导、免疫调节和组织再生相关的各种生物过程产生影响。但信号通路分析显示:骨髓 Exos 主要通过重塑弹性纤维、脂蛋白、细胞外基质和信号转导通路来影响组织微环境,在组织稳态和结构完整性中显示出突出的潜能;脐带 Exos 通过免疫调节、通过 tRNA 氨酰化改变基因表达和信号转导来影响微

环境,在调节组织内的免疫反应和基因表达模式中起着关键作用;脂肪衍生的 Exos 则通过调节 Toll 样受体、脱颗粒过程、调节补体级联反应和抗菌肽传递来影响组织微环境,以对抗微生物感染和诱导细胞增殖<sup>[30]</sup>。

一项比较研究表明,不同人体组织来源(如子宫内膜、骨髓和脂肪组织)的 MSC-Exos 在体内的生物学和治疗作用是不同的,作用的靶器官和疾病种类有一定区别。比如,骨髓来源的 MSC-Exos 优选用于研究与骨髓、骨骼、血液、中枢神经系统和脊柱相关的疾病。脐带则是肝病、糖尿病和女性生殖系统疾病(包括子宫、卵巢和输卵管)的常见 MSC-Exos 来源,另外也多用于促进伤口愈合。而脂肪衍生的 Exos 通常用于靶向关节和软组织损伤。

hucMSCs 由于相较于其他成体 MSCs 具备更高的 Exos 产生能力,便于质量控制,所以其研究和应用的更为广泛。作为治疗工具,hucMSCs 衍生的 Exos 促进血管生成和细胞增殖的同时保护心肌细胞免于凋亡,被用于心肌缺血再灌注损伤。目前已经证明 hucMSC-Exos 富含 miR-19,能够保护心肌细胞免受心肌梗死。此外,hucMSC-Exos 在修复米非司酮损伤的人子宫内膜基质细胞中发挥积极作用。在特应性皮炎和伤口愈合中,hucMSC 衍生的 Exos 将许多因子转移到参与炎症过程的受体细胞,如 VEGF、MCP-1、IL-6 和 IL-8。

表 1 展示了不同 MSCs 来源的 Exos 治疗子痫前期的研究结果。虽然 hucMSC-Exos 在治疗生殖领域并发症

表 1 不同 MSCs 来源 Exos 对子痫前期的治疗作用

| 来源  | 研究热度  | 作用机制                                                       | 分子靶点   | 治疗作用                                                                                                                                                                         | 文献   |
|-----|-------|------------------------------------------------------------|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 羊膜  | +     | 介导 EZH2 依赖性 mTOR 信号失活,增强缺氧滋养层自噬                            | /      | 除了增加滋养层细胞系 JEG-3 和 HTR-8 增殖能力外,羊膜 MSCs 衍生的 Exos 在缺氧条件下还显著增强滋养层中的自噬。转录组分析显示,Exos 处理的滋养层中,zeste 2 多梳抑制复合物 2 亚基(EZH2)和 mTOR 信号通路的增强子明显下调                                        | [31] |
| 脐带  | +++++ | miR-139-5p 通过 PTEN 下调激活 ERK/MMP-2 通路,从而加速滋养层细胞侵袭和迁移,阻断细胞凋亡 | PTEN   | Exos 处理后,大鼠胎盘组织中 miR-139-5p 的表达明显恢复,PTEN 和 MMP-2 的表达明显降低。体内实验证实外泌体疗法可显著改善子痫前期引起的高血压、蛋白尿等病理变化                                                                                 | [22] |
|     |       | miR-133b 通过限制 SGK1 促进子痫前期中滋养层细胞增殖、迁移和侵袭                    | SGK1   | hucMSC-Exos 衍生 miR-133b 升高有助于细胞周期进程并限制 HTR8-S/Vneo 和 HPT-8 细胞的凋亡,促进 HTR8-S/Vneo 和 HPT-8 细胞迁移和侵袭                                                                              | [32] |
|     |       | 抑制细胞凋亡,促进血管生产                                              | /      | L-Exo、M-Exo 和 H-Exo 治疗子痫前期大鼠模型第 17 天时血压升高,19 d 及 24 h 尿蛋白均显著降低。此外,在 21 d 时,L-Exo、M-Exo 和 H-Exo 处理的子痫前期大鼠模型胎儿数量和质量、胎盘质量、MVD 和 VEGF 表达均有所增加,但细胞凋亡和 sFlt1 表达明显减少。Exos 的影响呈剂量依赖性 | [33] |
|     |       | 激活精氨酸代谢途径,缓解内皮功能障碍                                         | /      | 改善子痫前期小鼠的高血压和蛋白尿,减轻肾脏损伤,并促进胎盘中的血管形成                                                                                                                                          | [34] |
|     |       | miR-195 减轻 TFPI-2 缺氧诱导的滋养层细胞损伤                             | TFPI-2 | 通过与 hucMSC 衍生的 Exos 共培养,HTR-8/SVneo 中缺氧诱导的细胞损伤显著减弱                                                                                                                           | [35] |
|     |       | miR-18b 通过抑制 Notch2 的表达促进滋养层的增殖和迁移                         | Notch2 | 有助于降低子痫前期大鼠模型中的收缩压、舒张压和 24 h 尿蛋白                                                                                                                                             | [36] |
|     |       | 通过抑制 FosB/FLT1 通路来缓解 LPS 诱导的 HTR-8/SVneo 细胞的功能损伤           | FosB   | miR-144 可能通过 FosB/FLT-1 通路减少子痫前期妊娠大鼠的炎症并改善不良妊娠结局                                                                                                                             | [37] |
|     |       | miR-342-5p 通过下调 PDCD4 抑制大鼠模型中子痫前期的发展                       | PDCD4  | hucMSC-Exos 缓解病理异常,抑制炎症反应及胎盘组织中的凋亡,降低子痫前期大鼠的血压和 24 h 尿蛋白                                                                                                                     | [38] |
| 骨髓  | +     | 上调 FOXO1,激活蛋白激酶 B (AKT) 信号通路,从而增加滋养层细胞的侵袭和迁移               | FOXO1  | 携带 H19 的 Exos 可能通过与 let-7 结合来促进迁移和侵袭,同时抑制子痫前期患者滋养层细胞的凋亡                                                                                                                      | [39] |
| 蜕膜  | +     | 促进 HUVEC 细胞的附着和增殖,显著减少促炎细胞因子 IL-6 的产生                      | /      | 在脂多糖和子痫前期血清处理模型中,添加 DMSC-EVs 显著增加了 HUVECs 细胞的附着和增殖,并显著减少了促炎细胞因子 IL-6 的产生                                                                                                     | [40] |
| 脐带血 | +     | miR-3614-5p 减少子痫前期大鼠的细胞凋亡相关指标改变,抑制铁死亡发生                    | /      | 经 Exo 组大鼠 ROS 水平、丙二醛含量和 Fe <sup>2+</sup> 含量显著降低,谷胱甘肽含量及 GPX4、SLC7A11 蛋白水平显著升高                                                                                                | [25] |
| 绒毛膜 |       | TRIM72 上调,与 p53 相互作用,促进 p53 泛素化和蛋白酶体降解,降低细胞凋亡率             |        | 胎盘绒毛来源 MSCs 衍生的 Exos 促进滋养细胞的迁移和增殖,同时减少细胞凋亡                                                                                                                                   | [41] |

(如子痫前期)中的作用和潜在机制才刚刚被认识,但令人鼓舞的是, hucMSC-Exos 已被证实能通过多种途径实现增强滋养层细胞功能和抑制凋亡。而关于羊膜、骨髓、蜕膜和脐带血等其他组织来源 MSCs 衍生的 Exos 对子痫前期疗效的支持依据还较为单薄。因此,通过比较和论证不同类别 MSC-Exos 在不同模型乃至不同子痫前期阶段的作用靶点以及相应的信号通路,将有助于发现如何将 MSC-Exos 用于缓解子痫前期炎症、氧化应激和血管生成受限的治疗。

#### 4 MSC-Exos 治疗子痫前期面临的挑战

Exos 尚无统一的分离和制备方法,研究人员广泛使用的手段包括超速离心、色谱法、免疫亲和捕获、沉淀和微流体等,但每种方案都有各自的优缺点。例如,超速离心是常用方法,特点是产量显著,但纯度较低;而排除色谱法在分离 MSC-EVs 方面比差压离心法效率更高,但仍然避免不了劳动密集型制备过程,且不能确保完全清除与蛋白质和脂蛋白的共污染<sup>[42]</sup>。因此,临床应用的 MSC-Exos 分离方法和检测方法必须标准化。此外,颗粒和蛋白质浓度因不同实验方法呈现较大差异。Gupta 等<sup>[43]</sup>通过统计 64 项基于 EVs 的临床前研究的给药策略发现剂量设定存在较大的不一致性,故建议在 EVs 测定中采用治疗效果参数而不仅是数量。因此,亟待开发更简单、低成本且适合大规模生产的方法,以加快 MSC-Exos 表现出 MSCs 的大部分特性,因此与 MSCs 异质性相关的问题也会影响 MSC-Exos 的生物学特性和治疗潜力<sup>[44]</sup>。目前已知组织来源、培养体系和衰老等因素会影响 MSCs 的膜标记物的表达、蛋白质组学谱、增殖速率、多谱系分化潜力和免疫抑制特性等。与此一致的是, MSC-Exos 的免疫调节和组织再生能力亦因组织来源和年龄呈现出明显的依赖性差异<sup>[45-46]</sup>。此外, MSCs 的培养条件也可能影响 MSCs 分泌 Exos 免疫调节因子的浓度,研究者观察到在用炎症细胞因子(TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$ )培养 MSCs 过程中获得的 Exos 中免疫抑制细胞因子浓度显著高于在标准培养条件下生长的 MSC-Exos<sup>[47]</sup>。

子痫前期研究的众多挑战之一是它在动物模型中的可重复性,自发性子痫前期是人类妊娠所特有的。在过去的几十年,已陆续开发了包括免疫介导、遗传、药理学/外源性药物给药和手术为主的子痫前期动物模型来研究疾病的表现并确定潜在的治疗靶点。但目前尚无一种理想的体内动物模型可以完全覆盖子痫前期的病理生理特征<sup>[48]</sup>。不同的造模方式势必产生不同的疾病表型:常见的包括高血压、内皮功能障碍、胎儿功能生长迟缓和血管生成失衡,还有肾脏损伤、全身炎症、胎盘重量减少,ROS 提高、螺旋动脉重塑异常、母胎界面补体激活和高瘦素血症等。因此基于不同模型所接受的 Exos 治疗方案也将呈现出差异化结果,为高度异质性的子痫前期发病机制及治疗作用的探究增加了难度。

此外,由于妊娠固有的复杂性,以及可能对发育中的胎儿产生有害影响,目前产科疾病的疗法受到限制。因此在子痫前期相关的临床试验的推进上存在一定困难。

干细胞来源的外泌体向临床转化需解决工艺上的难点,可从以下几个方面着手:①产量:针对外泌体的大规模生产,需要大批量细胞来源以及可重复和可扩增的生产和分离方案。与静态系统生长的单层细胞相比,生物反应器形式的 3D 动态系统,例如中空纤维生物反应器和搅拌罐式生物反应器,其优势是通过在短时间内产生大量细胞和外泌体来提高效率。然而,亲本细胞和衍生的外泌体的表型可能会因反应器中遇到的物理应力和剪切应力而发生变化。因此,必须优化生物反应器的工作参数,以促进干细胞衍生外泌体的大规模生产。②给药方式:针对外泌体的治疗方式,需要探索全身给药以外的递送方法。当通过静脉系统输送时,外泌体会迅速从血液循环中清除并积聚在肝脏、脾脏和肺中,可以通过局部注射来克服。所以研究者充分应用各种生物材料来保护、协同和增强局部递送的外泌体,以最大限度地提高其治疗效果<sup>[49]</sup>。③工程化技术:使用先进的工程技术来使 MSC-Exos 功能化,从而提高其作为子痫前期疗法的效率和效力。主要包括增强固有治疗效果的亲本细胞预处理、将治疗性药物负载到 MSC-Exos 中、MSC-Exos 表面修饰以增强靶向性等手段。基于预处理的策略通常用于在移植前通过培养环境改变来增强 MSC 功能特征。细胞代谢过程产生部分负责用于 MSC-Exos 产生的细胞的遗传和表型特征,这可以通过外源性刺激来改变<sup>[50]</sup>。与 MSCs 治疗相比,Exos 归巢率更高,但大多数静脉输注的外泌体被单核吞噬系统困在肝脏中,阻止它们到达损伤的目标部位<sup>[51]</sup>。为了克服这一局限性并最大限度地提高治疗效果,可以用归巢肽直接修饰外泌体以增强靶向归巢能力。此外还能辅以膜工程技术,即将聚乙二醇、壳聚糖或海藻酸盐等物质掺入 EVs 膜中,以增强其循环过程中的稳定性,延长半衰期,并促进其更有效地输送到目标组织<sup>[52]</sup>。虽然将治疗性“货物”加载到 EVs 上可以提高其疾病治疗效果,但直接给药通常会导致脱靶。因此,许多研究采用组合疗法,即在加载治疗“货物”时同时对 EVs 膜进行靶向修饰。

#### 参考文献

- [1] Gorodetsky R, Aicher WK. Allogenic use of human placenta-derived stromal cells as a highly active subtype of mesenchymal stromal cells for cell-based therapies[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(10):5302.
- [2] Hassanzadeh A, Rahman HS, 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.
- [3] Maes H, Kuchnio A, Peric A, et al. Tumor vessel normalization by chloroquine independent of autophagy[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(2):190-206.
- [4] Ding S, Hong Y. The fluorescence toolbox for visualizing autophagy[J]. *Chem Soc Rev*, 2020, 49(22):8354-8389.
- [5] Xing H, Tan J, Miao Y, et al. Crosstalk between exosomes and autophagy: A review of molecular mechanisms and therapies[J]. *J Cel Mol Med*, 2021, 25(5):2297-2308.
- [6] Jim B, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathogenesis, prevention, and

- long-term complications[J]. *Semin Nephrol*, 2017, 37(4):386-397.
- [7] Romero R, Chaiworapongsa T. Preeclampsia: a link between trophoblast dysregulation and an antiangiogenic state[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(7):2775-2777.
  - [8] Vigneau C, Lorcé N, Dolley-Hitze T, et al. All anti-vascular endothelial growth factor drugs can induce 'pre-eclampsia-like syndrome': a RARE study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(2):325-332.
  - [9] Hladunewich MA, Steinberg G, Karumanchi SA, et al. Angiogenic factor abnormalities and fetal demise in a twin pregnancy[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2009, 5(11):658-662.
  - [10] Rana S, Lemoine E, Granger JP, et al. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives[J]. *Circ Res*, 2019, 124(7):1094-1112.
  - [11] Romero R, Nien JK, Espinoza J, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2008, 21(1):9-23.
  - [12] Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(10):992-1005.
  - [13] Chang X, He Q, Wei M, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell derived exosomes (HUCMSC-exos) recovery soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1)-induced endothelial dysfunction in preeclampsia[J]. *Eur J Med Res*, 2023, 28(1):277.
  - [14] Liang X, Zhang L, Wang S, et al. Exosomes secreted by mesenchymal stem cells promote endothelial cell angiogenesis by transferring miR-125a[J]. *J Cell Sci*, 2016, 129(11):2182-2189.
  - [15] Witvrouwen I, Mannaerts D, Ratajczak J, et al. MicroRNAs targeting VEGF are related to vascular dysfunction in preeclampsia[J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(8):BSR20210874.
  - [16] Gangadaran P, Rajendran RL, Lee HW, et al. Extracellular vesicles from mesenchymal stem cells activates VEGF receptors and accelerates recovery of hindlimb ischemia[J]. *J Control Release*, 2017, 264:112-126.
  - [17] Chiarello DI, Abad C, Rojas D, et al. Oxidative stress: normal pregnancy versus preeclampsia[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(2):165354.
  - [18] Brown DI, Griendling KK. Nox proteins in signal transduction[J]. *Free Radic Biol Med*, 2009, 47(9):1239-1253.
  - [19] Li X, Wang Y, Cai Z, et al. Exosomes from human umbilical cord mesenchymal stem cells inhibit ROS production and cell apoptosis in human articular chondrocytes via the miR-100-5p/NOX4 axis[J]. *Cell Biol Int*, 2021, 45(10):2096-2106.
  - [20] Yan C, Xu Y, Lin Z, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes accelerate diabetic wound healing via ameliorating oxidative stress and promoting angiogenesis[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10:829868.
  - [21] Song SX, Xu L. The mechanism of human bone mesenchymal stem cell derived exosomes on invasion and proliferation of trophoblast cells in preeclampsia through ERK1/2 signal pathway[J]. *Pract J Cancer*, 2023, 38(7):1045-1050. (in Chinese)  
宋素香, 徐琳. 骨髓间充质干细胞来源外泌体通过 ERK1/2 信号通路调控子痫前期滋养层细胞侵袭和增殖相关机制研究[J]. *实用癌症杂志*, 2023, 38(7):1045-1050.
  - [22] Liu H, Wang F, Zhang Y, et al. Exosomal MICRORNA-139-5p from mesenchymal stem cells accelerates trophoblast cell invasion and migration by motivation of the ERK/MMP-2 pathway via downregulation of protein tyrosine phosphatase[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2020, 46(12):2561-2572.
  - [23] Cui J, Chen X, Lin S, et al. MiR-101-containing extracellular vesicles bind to BRD4 and enhance proliferation and migration of trophoblasts in preeclampsia[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):231.
  - [24] Taglauer ES, Fernandez-Gonzalez A, Willis GR, et al. Antenatal mesenchymal stromal cell extracellular vesicle therapy prevents preeclamptic lung injury in mice[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2022, 66(1):86-95.
  - [25] Taglauer ES, Fernandez-Gonzalez A, Willis GR, et al. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicle therapy prevents preeclamptic physiology through intrauterine immunomodulation[J]. *Biol Reprod*, 2021, 104(2):457-467.
  - [26] Chen L, Lu FB, Chen DZ, et al. BMSCs-derived miR-223-containing exosomes contribute to liver protection in experimental autoimmune hepatitis[J]. *Mol Immunol*, 2018, 93:38-46.
  - [27] Cao L, Xu H, Wang G, et al. Extracellular vesicles derived from bone marrow mesenchymal stem cells attenuate dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis by promoting M2 macrophage polarization[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 72:264-274.
  - [28] Li H, Zhang LY, Fang QX. Mechanism study of mesenchymal stem cell derived exosome miR-3614-5p to improve the progression of preeclampsia in model rats by inhibiting iron death[J]. *J Mod Lab Med*, 2024, 39(3):53-59. (in Chinese)  
李红, 张丽云, 房秋霞. 间充质干细胞来源的外泌体 miR-3614-5P 通过抑制铁死亡改善模型大鼠先兆子痫进展的机制研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2024, 39(3):53-59.
  - [29] Jiang Y, Luo T, Xia Q, et al. microRNA-140-5p from human umbilical cord mesenchymal stem cells-released exosomes suppresses preeclampsia development[J]. *Funct Integr Genomics*, 2022, 22(5):813-824.
  - [30] Ding Z, Greenberg ZF, Serafim MF, et al. Understanding molecular characteristics of extracellular vesicles derived from different types of mesenchymal stem cells for therapeutic translation[J]. *Extracell Vesicle*, 2024, 3:100034.
  - [31] Chu Y, Chen W, Peng W, et al. Amnion-derived mesenchymal stem cell exosomes-mediated autophagy promotes the survival of trophoblasts under hypoxia through mTOR pathway by the downregulation of EZH2[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:545852.
  - [32] Wang D, Na Q, Song GY, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosome-mediated transfer of microRNA-133b boosts trophoblast cell proliferation, migration and invasion in preeclampsia by restricting SGK1[J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(15):1869-1883.
  - [33] Xiong ZH, Wei J, Lu MQ, et al. Protective effect of human umbilical cord mesenchymal stem cell exosomes on preserving the morphology and angiogenesis of placenta in rats with preeclampsia[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105:1240-1247.
  - [34] Yu Z, Zhang W, Wang Y, et al. Extracellular vesicles derived from human umbilical cord MSC improve vascular endothelial function in in vitro and in vivo models of preeclampsia through activating arginine metabolism[J]. *Mol Pharm*, 2023, 20(12):6429-6440.
  - [35] Chen Y, Zhou C, Zhao X, et al. Extracellular vesicles derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells promote trophoblast cell proliferation and migration by targeting TFPI2 in preeclampsia[J]. *Stem Cells Int*, 2023, 2023:7927747.

- [36] Yang Z, Shan N, Deng Q, et al. Extracellular vesicle-derived microRNA-18b ameliorates preeclampsia by enhancing trophoblast proliferation and migration via Notch2/TIM3/mTORC1 axis[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(10):4583-4595.
- [37] Sun J, Zhang W. Huc-MSC-derived exosomal miR-144 alleviates inflammation in LPS-induced preeclampsia-like pregnant rats via the FosB/Flt-1 pathway[J]. *Heliyon*, 2024, 10(2):e24575.
- [38] Chen Y, Jin J, Chen X, et al. Exosomal microRNA-342-5p from human umbilical cord mesenchymal stem cells inhibits preeclampsia in rats[J]. *Funct Integr Genomics*, 2023, 23(1):27.
- [39] Chen Y, Ding H, Wei M, et al. MSC-secreted exosomal H19 promotes trophoblast cell invasion and migration by downregulating let-7b and upregulating FOXO1[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19:1237-1249.
- [40] Zheng S, Shi A, Hill S, et al. Decidual mesenchymal stem/stromal cell-derived extracellular vesicles ameliorate endothelial cell proliferation, inflammation, and oxidative stress in a cell culture model of preeclampsia[J]. *Pregnancy Hypertens*, 2020, 22:37-46.
- [41] Li Y, Wang C, Xi HM, et al. Chorionic villus-derived mesenchymal stem cells induce E3 ligase TRIM72 expression and regulate cell behaviors through ubiquitination of p53 in trophoblasts[J]. *FASEB J*, 2021, 35(12):e22005.
- [42] Mol EA, Goumans MJ, Doevendans PA, et al. Higher functionality of extracellular vesicles isolated using size-exclusion chromatography compared to ultracentrifugation[J]. *Nanomedicine*, 2017, 13(6):2061-2065.
- [43] Gupta D, Zickler AM, El Andaloussi S. Dosing extracellular vesicles[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 178:113961.
- [44] Almeria C, Kreß S, Weber V, et al. Heterogeneity of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles is highly impacted by the tissue/cell source and culture conditions[J]. *Cell Biosci*, 2022, 12(1):51.
- [45] Fafián-Labora J, Lesende-Rodriguez I, Fernández-Pernas P, et al. Corrigendum: effect of age on pro-inflammatory miRNAs contained in mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:46850.
- [46] Bobis-Wozowicz S, Kmietek K, Kania K, et al. Diverse impact of xeno-free conditions on biological and regenerative properties of hUC-MSCs and their extracellular vesicles[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2017, 95(2):205-220.
- [47] Lai P, Weng J, Guo L, et al. Novel insights into MSC-EVs therapy for immune diseases[J]. *Biomark Res*, 2019, 7:6.
- [48] Taylor EB, George EM. Animal models of preeclampsia: mechanistic insights and promising therapeutics[J]. *Endocrinology*, 2022, 163(8): bqac096.
- [49] Tan F, Li X, Wang Z, et al. Clinical applications of stem cell-derived exosomes[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1):17.
- [50] Bunggulawa EJ, Wang W, Yin T, et al. Recent advancements in the use of exosomes as drug delivery systems[J]. *J Nanobiotechnology*, 2018, 16(1):81.
- [51] Wan Z, Zhao L, Lu F, et al. Mononuclear phagocyte system blockade improves therapeutic exosome delivery to the myocardium[J]. *Theranostics*, 2020, 10(1):218-230.
- [52] Goh WJ, Zou S, Ong WY, et al. Bioinspired cell-derived nanovesicles versus exosomes as drug delivery systems: a cost-effective alternative[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):14322.

## • 更正 •

### 关于《CAR-T 细胞外泌体在肿瘤治疗中的应用前景》 一文的更正

本刊 2025 年第 20 卷第 3 期《CAR-T 细胞外泌体在肿瘤治疗中的应用前景》一文因作者填写单位时出现错误，现特予更正。

作者单位由“130021 长春，吉林大学护理学院康复教研室（徐恬欣、王立生）；065201 廊坊，河北燕达医学研究院（王金菊、党花利、孙慧燕）”更正为“130021 长春，吉林大学护理学院康复教研室（徐恬欣、王立生）；065201 廊坊，河北燕达医学研究院（王金菊、党花利、孙慧燕、王立生）”。