

## 间充质干细胞外泌体的研究进展

冉凤英<sup>1</sup> 陈龙<sup>1</sup> 罗丹<sup>1</sup> 陈琴华<sup>1,2</sup>

**【摘要】** 间充质干细胞(MSCs)是一种来自于中胚层的多能干细胞,具有高度的自我更新及多向分化潜能,并在适宜的条件下具有诱导分化为肌细胞、软骨细胞、成骨细胞、成脂细胞等多种细胞的能力。MSCs不仅具有多向分化潜能,而且还具有免疫调节功能,可抑制多种免疫细胞的性能,调节免疫应答。近年来,研究发现,来源于MSCs的外泌体(MSCs-Exo)具有与MSCs相似的组织损伤修复和再生功能。外泌体(exosome)是多种细胞分泌的膜外小囊泡,直径30~200 nm,可以转运核酸、脂质和蛋白质,参与细胞间的信息交流。与MSCs相比,外泌体用于临床疾病的治疗更加稳定,体内同种异体给药后免疫排斥反应的可能性较低,并可为各种疾病提供替代疗法。MSCs-Exo逐渐成为新的研究热点,本文将对MSCs-Exo的生物学特性、免疫调节作用和临床疾病治疗中的研究进行综述。

**【关键词】** 间充质干细胞; 外泌体; 免疫调节

**Research progress in exosomes of mesenchymal stem cells** Ran Fengying<sup>1</sup>, Chen Long<sup>1</sup>, Luo Dan<sup>1</sup>, Chen Qinhu<sup>1,2</sup>. <sup>1</sup>Experimental Center of Affiliated Dongfeng Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442008, China; <sup>2</sup>Department of Pharmaceutical, Shenzhen Baoan Authentic TCM Therapy Hospital, Shenzhen 518101, China  
Corresponding author: Chen Qinhu, Email: cqh77@163.com

**【Abstract】** Mesenchymal stem cells (MSCs) are pluripotent stem cells derived from mesoderm, which have high self-renewal and multi-directional differentiation potential as well as the ability to induce and differentiate into myocytes, chondrocytes, osteoblasts, adipocytes. MSCs have multi-directional differentiation potential, and can regulate immunity, inhibit many immune cells performance as well as regulate immune response. The recent study have found that exosomes derived from MSCs (MSCs-Exo) have tissue repair and reconstruction functions similar to MSCs. Exosomes are extracellular vesicles secreted by a variety of cells with a diameter of 30 - 200 nm, which can transport nucleic acids, lipids and proteins and participate in cell information exchange. Compared with MSCs, exosomes are more reliable in clinical treatment and immune rejection possibility is lower after allogeneic administration *in vivo*, thus it can serve as an alternative therapy. MSCs-Exo has gradually become a new research hotspot. In this paper, the biological characteristics, immune regulation mechanism and MSCs-Exo research progress are reviewed.

**【Key words】** Mesenchymal stem cell; Exosome; Immunoregulation

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)主要的生物学特性包括高度的自我更新、多向分化及独特的免疫调节能力,其免疫调节能力则主要是通过MSCs与先天免疫和适应性免疫系统的细胞相互作用,分泌细胞调节性因子发挥免疫调节功能<sup>[1-3]</sup>。研究表明,来源于间充质干细胞外泌体(exosomes from mesenchymal stem cells, MSCs-Exo)在组织的

修复、免疫调节及疾病的治疗过程中发挥着至关重要的作用,可能为临床疾病诊断和治疗提供新的策略<sup>[4-5]</sup>。因此,了解MSCs-Exo的生物学特性、免疫调节能力和临床研究现状将为MSCs-Exo在组织损伤修复及其他临床疾病的研究提供理论依据。

### 一、MSCs-Exo的生物学特性

1. 基本的特征: 1980年发现的外泌体(exosome)大多为微小囊泡,直径约为30~200 nm,在蔗糖溶液中的密度为1.10~1.18 g/mL,可由各种细胞分泌<sup>[6-7]</sup>。MSCs-Exo不仅表达所有外泌体共同表达的蛋白标志物,还表达MSCs细胞膜表面的一些黏性分子(如:CD90、CD105、CD29、CD44、CD73)<sup>[8]</sup>。同时,也存在一些其他种类的蛋白如Alix、

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2020.05.007

基金项目: 国家自然科学基金(81872509); 湖北医药学院研究生创新资助项目(YC2019021)

作者单位: 十堰 442008, 湖北医药学院附属东风医院实验中心<sup>1</sup>; 518101 深圳, 深圳市宝安纯中医治疗医院药学部<sup>2</sup>

通信作者: 陈琴华, Email: cqh77@163.com

TSG101、肌动蛋白、微管蛋白、膜联蛋白(I、II、V和VI)及一些信号转导蛋白和组织相容性抗原。另外, MSCs-Exo富含胆固醇和鞘磷脂,具有脂质双分子层结构,从MSCs-Exo中分离得到的脂肪酸主要有花生四烯酸、二十二碳六烯酸、白三烯、磷脂酸和前列腺素溶血磷脂酰胆碱<sup>[9]</sup>。外泌体中的脂质成分可因其来源不同而表现出一定的差异,这些脂类的主要作用是维持外泌体的形态和作为信号分子参与生物信息传递。除此之外, MSCs-Exo内还含有大量的RNA(microRNA和mRNA),少量线粒体DNA(mtDNA)、长链非编码RNA(lncRNA)、核糖体RNA(rRNA)、piRNA、tRNA、snoRNA和snRNA<sup>[10]</sup>。

2. 提取、保存和鉴定: 现有的外泌体提取及分离技术主要包括超速离心技术、超滤技术、聚乙二醇沉淀、免疫磁珠捕获技术以及微尺度和纳米尺度的微流控芯片技术<sup>[11-15]</sup>,而这些技术在提取外泌体时都各有优缺点,选择提取方法时应根据分离原理、样本量及后续实验要求合理选择<sup>[16-19]</sup>。成功分离的外泌体若不进行后续研究,如何合理保存是科研过程中需要考虑的一个重要问题。研究发现,保存环境对外泌体的直径及完整性有较大的影响,将提取好的外泌体放于室温条件下2 d,发现其直径下降60%;4℃放至4~5 d直径下降25%;-20℃较短时间保存直径未发生明显变化;而-80℃保存在较长时间内外泌体保持稳定,同时,如果反复冻融外泌体样本,也会导致其RNA含量降低<sup>[20-21]</sup>。总之,提取成功的外泌体要尽快进行实验,且每次用于实验研究的外泌体保存条件应保持一致,避免人为因素导致每次的实验结果不一致。

外泌体的鉴定是后续实验的基础,只有保证外泌体的纯度和活性才能确保后续实验的可信度。外泌体的鉴定通常需要通过形态、粒径分布和蛋白标志物等综合考量,而目前用于鉴定外泌体的技术主要包括扫描电镜(scanning electron microscope, SEM)、原子力显微镜(atomic force microscopy, AFM)、动态光散射(dynamic light scattering, DLS)、纳米粒子跟踪分析(nanoparticle tracking analysis, NTA)、透射电镜术(transmission electron microscopy, TEM)、流式细胞检测分析(flow cytometry analysis, FCAs)、免疫印迹技术(Western blot, WB)和酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)等<sup>[22]</sup>。鉴定外泌体时通常联合使用以上2或3种方法,而在大多数研究中,NTA、TEM和WB技术常常被认为是鉴定外泌体的首选方法<sup>[23]</sup>。

## 二、MSCs-Exo免疫调节作用

研究表明, MSCs可以通过细胞-细胞直接接触或旁分泌方式调节T细胞的功能,而且MSCs在抑制细胞因子的分泌和抑制配体-受体相互作用的功能中发挥了关键作用。基于这一假设, MSCs-Exo被认为可以通过这一机制诱导外周耐受性T细胞的耐受性分子。Mokarizadeh等<sup>[24]</sup>研究表明MSCs分泌的微泡能够抑制自身反应性淋巴细胞的增殖,促进抗炎细胞因子的分泌包括白细胞介素10(interleukin-10, IL-10)、转化生长因子(transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )

等。近年来,随着对外泌体研究的深入,发现外泌体可以有效激活或抑制免疫反应<sup>[25]</sup>。外泌体在免疫细胞信息通讯中的一个重要作用是参与抗原呈递。Zhang等<sup>[26]</sup>研究表明, MSCs-Exo通过激活M2型巨噬细胞,抑制M1型巨噬细胞,以及增强抗炎细胞因子IL-10和TGF- $\beta$ 的表达来调节免疫细胞反应,以促进组织修复。Chen等<sup>[27]</sup>研究发现 MSCs-Exo能够抑制IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 的分泌,促进TGF- $\beta$ 分泌,进一步研究表明 MSCs-Exo能够诱导Th1向Th2细胞转化,外泌体以MSCs类似的方式通过减少炎症和促进抗炎反应来抑制促炎症反应的发生。

另有研究发现外泌体不仅能在免疫细胞分子间呈递抗原和信息分子,还能通过RNA的方式在细胞间传递遗传信息。外泌体可以将miRNAs传递给受体细胞,然后调节靶基因的表达,如:在低氧培养条件下,发现骨髓MSCs分泌的外泌体中含有伤口愈合相关的miRNA,如miR-223、miR-146b、miR-126和miR-199a,而这些外泌体可以调整肌肉损伤模型中M1/M2平衡<sup>[28-29]</sup>。另外,一些MSCs-Exo的miRNAs在许多组织中调节不同的炎症反应方面起着至关重要的作用,也影响免疫细胞的表型<sup>[30-31]</sup>,如:miR-34a、miR-122、miR-124和miR-127能够使机体抗炎和抗增殖水平增加;而miR-21和miR-181失调诱导慢性炎症,并且这种miRNA在控制初始促炎和迟发免疫调节之间的平衡起着关键性的作用<sup>[32]</sup>。此外,如果将含有miRNA-146a的MSCs-Exo转移到巨噬细胞中,其可以通过向M2型巨噬细胞极化增加机体的抗炎反应,使脓毒症小鼠的存活率提高<sup>[31]</sup>。

## 三、MSCs-Exo在临床疾病治疗中的研究

1. MSCs-Exo在伤口愈合和皮肤再生中的应用: MSCs参与皮肤伤口愈合的整个过程,而外泌体是MSCs释放的关键因子之一,具有MSCs相似的功能,可以调节受体细胞的活性,促进细胞自我修复和组织再生,加速损伤部位的伤口修复<sup>[33]</sup>。研究表明, MSCs-Exo可以促进受体巨噬细胞向抗炎M2型转变,此外,还能调节B淋巴细胞的活化、分化和增殖,并能抑制T淋巴细胞的增殖。MSCs-Exo还可将活化的T淋巴细胞转化为调节性T细胞,从而发挥免疫促进作用<sup>[34-35]</sup>。另外,在许多疾病模型中, MSCs-Exo可以促进抗炎细胞因子的上调(如:IL-10),而据报道, IL-10在调节皮肤伤口炎症和瘢痕形成中起着至关重要的作用<sup>[36]</sup>。Geiger等<sup>[37]</sup>发现 MSCs-Exo可通过诱导糖尿病大鼠模型中皮肤细胞的迁移和增殖来加速伤口愈合。各种研究表明, MSCs-Exo还可通过特定的miRNAs发挥免疫调节作用, Li等<sup>[38]</sup>发现携带miRNA-181c的脐带MSCs-Exo通过下调Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)信号通路,减轻烧伤引起的强烈炎症反应。综上所述, MSCs-Exo在伤口愈合的整个阶段发挥了重要的调节作用。基于此机制 MSCs-Exo将有望用于临床免疫系统类疾病的治疗。

2. MSCs-Exo在肿瘤微环境中的应用: MSCs-Exo在肿瘤的发生、血管生成和转移中的作用,研究者们持有不同的观点。Qi等<sup>[39]</sup>研究发现,骨髓中MSCs-Exo能够通过激活

骨肉瘤和胃癌细胞株中的 Hedgehog 信号通路,促进肿瘤的生长; Vallabhaeni 等<sup>[40]</sup>指出, MSCs-Exo 通过传递 miRNA-21 和 miR-34a, 促进乳腺癌细胞的增殖和转移; MSCs-Exo 将 mRNAs 和 miRNAs 转运到靶细胞并诱导内皮细胞增殖,从而促进血管生成和毛细血管网络的形成,而胎盘 MSCs-Exo 已被证明可促进胎盘微血管内皮细胞迁移和血管形成<sup>[41-42]</sup>。虽然 MSCs-Exo 在很大程度上介导了肿瘤微环境中的肿瘤促进作用,但也有证据表明 MSCs-Exo 具有抗肿瘤活性。Wu 等<sup>[43]</sup>报道,来自人脐带的 MSCs-Exo 可能通过下调磷酸化的 AKT 蛋白激酶和上调 caspase-3 来抑制膀胱癌细胞的发育;同样地,来源于 MSCs-Exo 通过降低 Bcl-xL 的活性和通过 caspase-3/7 途径促进细胞凋亡,并通过传递 miR-145 来抑制前列腺癌<sup>[44]</sup>;另外,从正常人骨髓 MSCs 中获得的外泌体可抑制肝癌和卵巢肿瘤细胞株的增殖,导致癌细胞凋亡<sup>[45]</sup>。Roccaro 等<sup>[46]</sup>研究发现来自多发性骨髓瘤患者的骨髓 MSCs-Exo 可以促进多发性骨髓瘤肿瘤细胞的发展,而从正常个体中分离的外泌体则表现出相反的作用,其可通过转移较低含量的 miR-15a 来抑制多发性骨髓瘤肿瘤细胞的发展。综上所述表明,外泌体对肿瘤细胞的作用可能因其来源和肿瘤细胞类型不同而表现出抑制或促进作用。具体作用机制还需后续深入研究。

**3. MSCs-Exo 在神经损伤中的应用:** MSCs-Exo 可以将许多遗传物质、神经营养因子和蛋白质传递到轴突,恢复微环境的稳态,调节轴突再生、促进神经形成和血管生成<sup>[47]</sup>。Wei 等<sup>[48]</sup>发现来源于骨髓的 MSCs-Exo 具有支持血管形成作用,可抑制外周血单核细胞分泌 IFN- $\gamma$ , 内含有免疫相关 microRNA (miR-301、miR-22、miR-let-7a 等), 能促进人脐静脉血管内皮细胞的血管和网状结构形成;最近研究发现特定的 miRNAs (miR-23a、miR-200、miR-133b、miR-17-92 等) 过表达可以促进神经基因和髓鞘化的形成,而在这过程中主要是外泌体将 miRNAs 从神经元细胞体转移到轴突,从而介导轴突生长<sup>[49]</sup>;此外,有研究报道称牙龈来源的 MSCs-Exo 能够诱导分化(修复)表型相关基因的上调,从而促进外周神经细胞的再生<sup>[50]</sup>;Huang 等<sup>[51]</sup>发现 PEDF 修饰的脂肪 MSCs-Exo 可以激活细胞自噬,抑制神经元细胞凋亡,从而改善脑损伤;另外,近年来研究发现 MSCs-Exo 还可通过传递 miR-30d-5p 来抑制小胶质细胞的自噬,最终促进小胶质细胞向抗炎表型的极化,从而逆转神经元的损伤,本研究不仅解释了 MSCs-Exo 介导神经炎症促进神经发生的机制,而且还提示 MSCs-Exo 可能是一种很有前途的基因传递载体,可以减轻神经炎症<sup>[52-53]</sup>。虽然目前许多实验证据表明,利用 MSCs-Exo 治疗周围神经损伤是有效和安全的,但这一领域还有待进一步研究,需要大量的工作来充分确定 MSCs-Exo 在临床应用中的潜力。

**4. MSCs-Exo 在肝损伤和肾损伤中的应用:**在肝脏疾病相关实验研究中, MSCs-Exo 也表现出一定的保护和治疗作

用。Du 等<sup>[54]</sup>研究证明人诱导的多能 MSCs-Exo 通过激活 Sphks 和 sIp 信号通路保护肝脏免受肝缺血/再灌注损伤,促进细胞增殖。而这一发现将可能有助于促进肝脏再生方面的研究,并对急性肝病新治疗方法有重要的意义;Li 等<sup>[55]</sup>研究发现 MSCs-Exo 在小鼠肝纤维化模型中有治疗作用,采用四氯化碳(carbon tetrachloride, CCL4)诱导的小鼠肝损伤模型中发现人脐带 MSCs-Exo 可以通过抑制肝细胞上皮间充质细胞的转移和胶原蛋白的生成来改善肝纤维化;Hu 等<sup>[56]</sup>也证明人脂肪 MSCs-Exo 可以分泌各种细胞因子(如:肝细胞生长因子、成纤维细胞生长因子等),促进肝细胞的再生和维持肝功能。目前,肾损伤相关实验研究也表明,外泌体中携带的 miRNA 和蛋白能够减轻肾缺血再灌注损伤,减少细胞凋亡,促进细胞增殖,从而修复肾损伤<sup>[57]</sup>。Jia 等<sup>[58]</sup>发现 MSCs-Exo 可以通过调节 ATG16L 增强细胞自噬,预防顺铂药物所致的急性肾损伤;另有一研究组分析了人胚胎和骨髓来源 MSCs-Exo 中的蛋白质,结果表明,外泌体中含有与血管生成(VEGF、促血管新生蛋白因子)、炎症(TNF- $\alpha$ )和 TGF- $\beta$  信号相关的营养蛋白分子,可以促进肾组织再生<sup>[59]</sup>。以上研究结果表明,外泌体对于肝和肾损伤的疗效是肯定的,外泌体中携带的 miRNA 和蛋白是治疗肝损伤和肾损伤的关键性物质,因此,在今后的研究中还需深入研究其治疗作用机制,以便早日用于临床治疗。

**5. MSCs-Exo 在其他疾病治疗中的应用:**研究表明, MSCs-Exo 在其他疾病的诊断和治疗中也具有重要意义。通过分析 miRNA-136、miRNA-494 和 miRNA-495 在外泌体内的表达可用于子痫早期诊断;体外模拟脑缺血微环境,采用脑缺血组织提取物刺激 MSCs 提取其外泌体,以此获得的 MSCs-Exo 含有多种神经源性和血管生成因子,可用于治疗脑卒中<sup>[60]</sup>;另外, MSCs-Exo 对难治性黄斑裂孔也具有促愈合作用,并且 MSCs-Exo 还可用于治疗 1 型糖尿病、心脑血管疾病、脑中风和骨关节炎等疾病;此外,因 MSCs-Exo 特有的生物结构还可将其作为药物载体发挥治疗作用。所以,随着对 MSCs-Exo 研究的深入,将促使其早日用于临床疾病的治疗。

众多研究表明, MSCs-Exo 能够模拟 MSCs 的生物学功能,外泌体可以通过靶细胞以膜融合或者内吞作用释放生物活性物质,具有促进组织修复及调节免疫应答等作用;外泌体相比于 MSCs 更稳定、更安全,而且体积小,不容易堵塞血管;还能穿过质膜,降低免疫排斥反应发生。而且,进一步研究发现,外泌体中的 microRNA 是外泌体发挥免疫调节的关键因子,外泌体可同时诱导 Th1 转变为 Th2 细胞,并抑制 Th17 细胞的分化,提示外泌体在治疗一些免疫性疾病上具有广阔的前景。另外,外泌体中含有多种蛋白质及生物遗传物质,因此可以将蛋白质和大分子遗传物质装载到外泌体上,这样外泌体将可成为理想的药物载体。总而言之,随着对外泌体的深入研究,外泌体将有可能替代 MSCs 用于临床协助疾病的治疗和诊断。

## 参 考 文 献

- Shi Y, Du L, Lin L, et al. Tumour-associated mesenchymal stem/stromal cells: emerging therapeutic targets[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(1):35-52.
- Sharma A. Role of stem cell derived exosomes in tumor biology[J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(6):1086-1092.
- 张礼翼, 全彩玲, 安珂, 等. 间充质干细胞在器官移植中发挥免疫抑制作用及机制探讨的研究进展[J]. *器官移植*, 2019, 10(5):612-616.
- Pacienza N, Lee RH, Bae EH, et al. *In vitro* macrophage assay predicts the *in vivo* anti-inflammatory potential of exosomes from human mesenchymal stromal cells[J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2018, 13:67-76.
- Cassano JM, Schnabel LV, Goodale MB, et al. Inflammatory licensed equine MSCs are chondroprotective and exhibit enhanced immunomodulation in an inflammatory environment[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1):82.
- Lai RC, Yeo RW, Lim SK. Mesenchymal stem cell exosomes[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2015, 40:82-88.
- Del Fattore A, Luciano R, Pascucci L, et al. Immunoregulatory effects of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles on T lymphocytes[J]. *Cell Transplant*, 2015, 24(12):2615-2627.
- Cheng L, Zhang K, Wu S, et al. Focus on mesenchymal stem cell-derived exosomes: opportunities and challenges in cell-free therapy[J]. *Stem Cells Int*, 2017:6305295.
- Deng H, Sun C, Sun Y, et al. Lipid, protein, and MicroRNA composition within mesenchymal stem cell-derived exosomes[J]. *Cell Reprogram*, 2018, 20(3):178-186.
- Vakhshiteh F, Atyabi F, Ostad SN. Mesenchymal stem cell exosomes: a two-edged sword in cancer therapy. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14:2847-2859.
- Li P, Kaslan M, Lee SH, et al. Progress in exosome isolation techniques[J]. *Theranostics*, 2017, 7(3):789-804.
- Hou R, Li Y, Sui Z, et al. Advances in exosome isolation methods and their applications in proteomic analysis of biological samples[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2019, 411(21):5351-5361.
- Peterson MF, Otoc N, Sethi JK, et al. Integrated systems for exosome investigation[J]. *Methods*, 2015, 87(4):31-45.
- Hannafon BN, Trigos YD, Calloway CL, et al. Plasma exosome microRNAs are indicative of breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2016, 18(1):90-104.
- Arbelaiz A, Azkargorta M, Krawczyk M, et al. Serum extracellular vesicles contain protein biomarkers for primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma[J]. *Hepatology*, 2017, 66(4):1125-1143.
- Sunman H, Canpolat U, Yorgun H, et al. Association between reverse electrical remodeling and cardiac fibrosis markers in patients with cardiac resynchronization therapy[J]. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2018, 46(2):84-91.
- Davies RT, Kim J, Jang SC, et al. Microfluidic filtration system to isolate extracellular vesicles from blood[J]. *Lab on A Chip*, 2012, 12(24):5202-5210.
- Zhao Z, Yang Y, Zeng Y, et al. A microfluidic ExoSearch chip for multiplexed exosome detection towards blood-based ovarian cancer diagnosis[J]. *Lab on A Chip*, 2015, 16(3):489-496.
- Liu F, Vermesh O, Mani V, et al. The exosome total isolation chip[J]. *Acs Nano*, 2017, 11(11):10712-10723.
- Cheng Y, Zeng Q, Han Q, et al. Effect of pH, temperature and freezing-thawing on quantity changes and cellular uptake of exosomes[J]. *Protein Cell*, 2019, 10(4):295-299.
- Park SJ, Jeon H, Yoo SM, et al. The effect of storage temperature on the biological activity of extracellular vesicles for the complement system[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2018, 54(6):423-429.
- Rao F, Zhang D, Fang T, et al. Exosomes from human gingiva-derived mesenchymal stem cells combined with biodegradable chitin conduits promote rat sciatic nerve regeneration[J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2546367.
- Abbaszadeh H, Ghorbani F, Derakhshani M, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: A novel therapeutic paradigm[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(2):706-717.
- Mokarizadeh A, Delirez 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.
- Robbins PD, Morelli AE. Regulation of immune responses by extracellular vesicles[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(3):195-208.
- Zhang B, Yin Y, Lai RC, et al. Mesenchymal stem cells secrete immunologically active exosomes[J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(11):1233-1244.
- Chen W, Huang Y, Han J, et al. Immunomodulatory effects of mesenchymal stromal cells-derived exosome[J]. *Immunol Res*, 2016, 64(4):831-840.
- Seo Y, Kim HS, Hong IS. Stem Cell-derived extracellular vesicles as immunomodulatory therapeutics[J]. *Stem Cells Int*, 2019:5126156.
- Lo Sicco C, Reverberi D, Balbi C, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles as mediators of anti-inflammatory effects: endorsement of macrophage polarization[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(3):1018-1028.
- Guoping Z, Ruoqiong H, Guanguan Q, 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.
- Yu, Fujita, Tsukasa, et al. Clinical application of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicle-based therapeutics for inflammatory lung diseases[J]. *J Clin Med*, 2018, 7(10):1-21.
- Garó LP, Murugaiyan G. Contribution of MicroRNAs to autoimmune diseases[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(10):1-11.
- Hu P, Yang Q, Wang Q, et al. Corrigendum to: 'Mesenchymal stromal cells-exosomes: a promising cell-free therapeutic tool for wound healing and cutaneous regeneration'[J]. *Burns Trauma*, 2020, 8:tkaa007.
- Malesevic M, Gutknecht D, Prell E, et al. Anti-inflammatory effects of extracellular cyclosporins are exclusively mediated by CD147[J]. *J Med Chem*, 2013, 56(18):7302-7311.
- Monguió-Tortajada M, Roura S, Gálvez-Montón C, et al. Nanosized UCMSC-derived extracellular vesicles but not conditioned medium exclusively inhibit the inflammatory response of stimulated T cells: implications for nanomedicine[J]. *Theranostics*, 2017, 7(2):270-284.
- Yu B, Shao H, Su C, et al. Exosomes derived from MSCs ameliorate retinal laser injury partially by inhibition of MCP-1[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:34562.
- Geiger A, Walker A, Nissen E. Human fibrocyte-derived exosomes accelerate wound healing in genetically diabetic mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 467(2):303-309.
- Li X, Liu L, 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.
- Qi J, Zhou Y, Jiao Z, et al. Exosomes derived from human bone marrow mesenchymal stem cells promote tumor growth through hedgehog signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(6):2242-2254.

- 40 Vallabhaneni KC, Penforinis P, Dhule S, et al. Extracellular vesicles from bone marrow mesenchymal stem/stromal cells transport tumor regulatory microRNA, proteins, and metabolites[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(7):4953-4967.
- 41 Lopatina T, Bruno S, Tetta C, et al. Platelet-derived growth factor regulates the secretion of extracellular vesicles by adipose mesenchymal stem cells and enhances their angiogenic potential[J]. *Cell Commun Signal*, 2014, 12(1):26-38.
- 42 Xin H, Li Y, Cui Y, et al. Systemic administration of exosomes released from mesenchymal stromal cells promote functional recovery and neurovascular plasticity after stroke in rats[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013, 33(11):1711-1715.
- 43 Wu S, Ju G-Q, Du T, et al. Microvesicles derived from human umbilical cord Wharton's jelly mesenchymal stem cells attenuate bladder tumor cell growth *in vitro* and *in vivo*[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4):e61366.
- 44 Takahara K, Inamoto T, Ibuki N, et al. 245 microRNA-145 mediates the inhibitory effect of adipose-derived stem cells on androgen-independent prostate cancer[J]. *Eur Urol Suppl*, 2016, 15(3):e245.
- 45 Bruno S, Collino F, Deregibus MC, et al. Microvesicles derived from human bone marrow mesenchymal stem cells inhibit tumor growth[J]. *Stem Cells Dev*, 2012, 22(5):758-771.
- 46 Roccaro A M, Sacco A, Maiso P, et al. BM mesenchymal stromal cell-derived exosomes facilitate multiple myeloma progression[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(4):1542-1555.
- 47 Bucan V, Vaslaite D, Peck C-T, 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.
- 48 Wei Z, Fan B, Ding H, et al. Proteomics analysis of Schwann cell-derived exosomes: a novel therapeutic strategy for central nervous system injury[J]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 457(1-2):51-59.
- 49 Yang P, Cai L, Zhang G, et al. The role of the miR-17-92 cluster in neurogenesis and angiogenesis in the central nervous system of adults[J]. *J Neurosci Res*, 2017, 95(8):1574-1581.
- 50 Mao Q, Nguyen PD, Shanti RM, et al. Gingiva-derived mesenchymal stem cell-extracellular vesicles activate Schwann cell repair phenotype and promote nerve regeneration[J]. *Tissue Engineering Part A*, 2019, 25(11-12):887-900.
- 51 Huang X, Ding J, Li YF, et al. Exosomes derived from PEDF modified adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorate cerebral ischemia-reperfusion injury by regulation of autophagy and apoptosis[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 371(1):269-277.
- 52 Zhang S, Chuah SJ, Lai RC, et al. MSC exosomes mediate cartilage repair by enhancing proliferation, attenuating apoptosis and modulating immune reactivity[J]. *Biomaterials*, 2018, 156:16-27.
- 53 Mei J, Hairong W, Mingming J, et al. Exosomes from MiR-30d-5p-ADSCs reverse acute ischemic stroke-induced, autophagy-mediated brain injury by promoting M2 microglial/macrophage polarization[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(2):864-878.
- 54 Du Y, Li D, Han C, et al. Exosomes from human-induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stromal cells (hiPSC-MSCs) protect liver against hepatic ischemia/reperfusion injury via activating sphingosine kinase and sphingosine-1-phosphate signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(2):611-625.
- 55 Li T, Yan Y, Wang B, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate liver fibrosis[J]. *Stem Cells Dev*, 2013, 22(6):845-854.
- 56 Hu C, Zhao L, Li L. Current understanding of adipose-derived mesenchymal stem cell-based therapies in liver diseases[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1):199-212.
- 57 Caccioppo A, Franchin L, Grosso A, et al. Ischemia reperfusion injury: Mechanisms of damage/protection and novel strategies for cardiac recovery/regeneration[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20):5024-5060.
- 58 Jia H, Liu W, Zhang B, et al. Enhanced autophagy via modulation of ATG16L in preventing cisplatin-induced acute kidney injury[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(1):101-113.
- 59 Tsuji K, Kitamura S, Wada J, et al. Secretomes from mesenchymal stem cells against acute kidney injury: Possible heterogeneity[J]. *Stem Cells Int*, 2018:8693137.
- 60 Moon GJ, Sung JH, Kim DH, et al. Application of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles for stroke: Biodistribution and MicroRNA study[J]. *Transl Stroke Res*, 2019, 10(5):509-521.

(收稿日期:2020-02-12)

(本文编辑:蔡晓珍)

冉凤英,陈龙,罗丹,等. 间充质干细胞外泌体的研究进展[J/CD]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2020, 10(5):292-296.