

# 间充质干细胞治疗新型冠状病毒肺炎的研究进展

宋美华, 葛子若, 陈志海<sup>\*</sup>, 徐艳利<sup>#</sup> (首都医科大学附属北京地坛医院感染中心, 北京 100015)

**摘要:** 新型冠状病毒(SARS-CoV-2)引起的新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19), 主要表现为呼吸道感染, 严重程度不一, 可从轻度上呼吸道感染到重症肺炎、急性呼吸窘迫综合征, 甚至死亡。目前尚缺乏对 COVID-19 有特异性治疗作用的抗病毒药物, 感染患者(尤其是重型及危重型患者)的临床治疗需求急迫。近年来, 间充质干细胞(MSC)以其免疫调节和再生特性在临床试验中备受关注。本文就 MSC 对 COVID-19 的免疫调节作用及临床试验研究现状进行综述, 从而对 MSC 的进一步研究提供指导。

**关键词:** 新型冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎; 间充质干细胞

## Research Progress in the Treatment of COVID-19 with Mesenchymal Stem Cells

SONG Meihua, GE Ziruo, CHEN Zhihai<sup>\*</sup>, XU Yanli<sup>#</sup> (Center of Infection Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

**Abstract:** COVID-19 caused by SARS-CoV-2 is characterized by respiratory tract infections that range from mild upper respiratory tract infection to severe pneumonia, acute respiratory distress syndrome and even death. Antiviral drugs with specific therapeutic effect against COVID-19 are currently lacking, and there is an urgent need for clinical treatment of infected individuals (especially severe and critical patients). In recent years, mesenchymal stem cells (MSC) have attracted much attention in clinical trials because of their immunomodulatory and regeneration characteristics. This article reviews the immunomodulatory effect of MSC on COVID-19 and the current clinical trials so as to contribute to research on MSC.

**Keywords:** SARS-CoV-2; COVID-19; mesenchymal stem cells;

新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)自2019年12月底暴发以来, 疫情迅速席卷全球, 截至2021年5月31日, 根据世界冠状病毒网站的报告, 全球已有219多个国家和地区受到影响, 累计确诊病例超1.7亿, 累计死亡病例超370万<sup>[1]</sup>。根据不同地区和国家的不同研究, COVID-19的死亡率波动在0.7%~1.5%<sup>[2-3]</sup>。危重症COVID-19的典型特征是促炎细胞因子和趋化因子上调, 导致细胞免疫反应异常、凝血异常、呼吸和心血管衰竭, 甚至多器官衰竭和死亡。到目前为止, 还没有有效的抗病毒药物能够治疗COVID-19, 针对治疗很大程度上仍然是以对症和支持性治疗、氧疗和脏器功能支持为主。因此, 在新的特效抗病毒药物研发出来之前, COVID-19的死亡人数将在全球范围内继续上升。除了抗新型冠状病毒(SARS-CoV-2)有效药物

或联合治疗外, 还需要考虑其他治疗方案。间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)由于其免疫调节和再生能力及抑制细胞因子的释放, 已被广泛应用于治疗2型糖尿病、自身免疫性疾病、脊髓损伤、移植植物抗宿主病等几种疾病, 特别是免疫相关性较高的疾病。在COVID-19疫情之初, 多个MSC治疗COVID-19重症的试验显示出了良好的安全性和有效性, 为COVID-19的综合治疗提供新的思路。

### 1 COVID-19 重症化的免疫机制

SARS-CoV-2是单股正链核糖核酸(RNA), 有包膜, 颗粒呈圆形或椭圆形, 直径60~140 nm。其RNA序列的长度约为30 000个碱基, 具有典型的β-冠状病毒结构: 5'非翻译区(UTR), RNA依赖性RNA聚合酶(RdRp)复合体(orflab), S基因组(编码刺突蛋白), E基因(编码包膜蛋白), M基因(编码膜蛋白), N基因(编码核衣壳蛋白), 3'UTR和几个未识别的非结构性开放阅读框<sup>[4]</sup>。

SARS-CoV-2侵入宿主细胞由S蛋白介导。S蛋白由S1和S2两个功能亚基组成。S1亚基与宿主细胞受体结合时, 受体结合使融合前三聚体失稳, 导致

**基金项目:** 国家重点研发计划(2020YFC0848300)。

**作者简介:** 宋美华, 女, 硕士, 主治医师, 感染性疾病和突发新发传染性疾病。

**\*通信作者:** 陈志海, 男, 硕士, 主任医师, 感染性疾病。

E-mail: chenzhihai0001@126.com

**#为共同通信作者。**

S1 亚基脱落, S2 亚基向稳定的融合后构象过渡, 进而使病毒膜与宿主细胞膜融合<sup>[5-7]</sup>。经过结构学和生化实验研究发现<sup>[8-10]</sup>, SARS-CoV-2 通过与人类受体血管紧张素转换酶 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2) 结合进而侵入宿主细胞的。SARS-CoV-2 的 S 蛋白与 ACE2 结合后, 跨膜丝氨酸蛋白酶 2 (transmembrane protease, serine 2, TMPRSS2) 通过将 S 蛋白裂解为 N 端 S1 亚基和 C 端 S2 亚基, 使 S 蛋白从融合前状态转变为融合后状态来启动 S 蛋白<sup>[11]</sup>。TMPRSS2 等蛋白酶还裂解 ACE2 的 C 端, 特别是 697~716 残基, 从而增强 S 蛋白驱动的病毒感染<sup>[12]</sup>。

ACE2 受体广泛分布于人类细胞表面, 尤其是肺泡Ⅱ型细胞 (AT2) 和毛细血管上皮细胞, 同时, AT2 细胞大量表达 TMPRSS2<sup>[13]</sup>, 所以肺部是 SARS-CoV-2 感染人体后的主要战场。SARS-CoV-2 感染肺泡细胞后, 肺泡细胞继而发生凋亡, 如免疫细胞过度活化, 则产生大量炎症因子, 通过正反馈循环的机制形成炎症因子风暴。免疫介导的炎症标志物 IL-2、IL-6、IL-7、GSCF、IP10、MCP1、MIP1A 和 TNF- $\alpha$  在 COVID-19 的发病机制中起重要作用。这些炎性细胞因子聚集到肺组织, 对肺泡毛细血管膜的损伤可导致肺水肿、肺弥散功能障碍和急性呼吸窘迫综合征, 甚至死亡<sup>[14-15]</sup>。研究显示在 COVID-19 患者中, 重症加强护理病房 (ICU) 比非 ICU 患者, 血清 IL-2、IL-7 和 TNF- $\alpha$  等炎症细胞因子水平显著增加, 重症患者更高且持续时间更长<sup>[15]</sup>。Ruan 等<sup>[16]</sup> 研究显示 150 例确诊的 COVID-19 病例的回顾性多中心研究发现, 死亡患者的 IL-6 明显高于其他病例。因此, 诸多研究认为 COVID-19 的重症化原因在于肺部局部炎症因子风暴的形成, 致使肺氧合功能恶化, 最终形成急性呼吸窘迫综合征 (ARDS), 甚至死亡。

## 2 MSC 的特性

MSC 最初是德国病理学家 Julius Cohnheim 于 19 世纪末在骨髓中观察到的, 是目前被临床广泛使用的细胞类型。间充质干细胞是一种起源于中胚层的非造血多能干细胞, 具有体外扩增和自我更新的能力, 并且在一定条件下可分化为软骨、脂肪、骨和神经细胞<sup>[17]</sup>。MSC 来源包括骨髓、脂肪、脐血、胎盘、乳牙、真皮组织、滑液、羊水<sup>[18-20]</sup>。其中, 骨髓来源的 MSC 是目前研究及应用最广泛的干细胞。

MSC 表达低水平的 MHC I 类分子, 不表达 MHC II 类分子或共刺激分子 B7-1、B7-2 或 CD40,

具有较低的免疫原性<sup>[21]</sup>, 能有效地消除或避免免疫排斥反应。体外研究表明, MSC 不能诱导同种异体淋巴细胞的免疫反应<sup>[22]</sup>。体内实验证实, MSC 在同种异体移植后不会引发典型的免疫反应, 这使得在临床治疗中使用来自其他捐赠者的 MSC 成为可能<sup>[23]</sup>。

MSC 具有很强的旁分泌特性, 可以向宿主环境中释放大量的营养因子, 如内皮细胞因子和上皮生长因子, 抗炎细胞因子和抗微生物肽等, 参与减轻受损组织的炎症、凋亡和纤维化<sup>[24]</sup>。

此外, 基因表达谱显示骨髓 MSC 为 ACE2- 和 TMPRSS2-, 表明骨髓 MSC 不受 SARS-CoV-2 感染。

## 3 间充质干细胞改善肺损伤的机制

众多动物模型试验结果都表明<sup>[25-27]</sup>, 骨髓 MSC 能够缓解小鼠流感呼吸道感染相关症状, 如, H5N1 和 H9N2 AIV 等。脐带 MSC 可以减少炎症、感染, 同时能够修复肺组织损伤。研究者在一项开放性临床试验中调查了静脉注射同种异体经血来源的 MSC 治疗 H7N9 的疗效, 与对照组相比, 静脉输注 MSC 可降低 H7N9 感染患者的死亡率<sup>[28]</sup>。由于 H7N9 和 COVID-19 均表现出相似的并发症, 如急性呼吸窘迫综合征、呼吸功能衰竭和相应的多器官功能障碍, 因此, 目前认为 MSC 也可用于治疗重型 COVID-19。目前的研究认为 MSC 可以通过 3 种策略辅助 COVID-19 的治疗。

### 3.1 免疫调节, 减少炎症因子产生

受损的细胞和组织分泌的生长因子、趋化因子和细胞因子, 这些因子具有刺激和动员 MSC 的能力。当外源性 MSC 经静脉输入机体后, 在诸如 VEGF、SDF-1、G-CSF、GM-CSF、促红细胞生成素、血管生成素 2、胎盘生长因子、PDGF、SCF、IGF-1、EGF、HGF、IL-1b、IL-2、IL-3、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、CCL5、CCL22 等介质的作用下, MSC 被激活、迁移并定植在适当的组织中<sup>[29-30]</sup>。MSC 表面存在的蛋白质, 如 CC 和 CXC 趋化因子受体,  $\beta$ 1 和  $\alpha$ 4 整合素, 以及血管细胞黏附蛋白 1 和细胞间黏附分子 1 整合素配体都参与了 MSC 的迁移和定植<sup>[31]</sup>。Meng 等<sup>[32]</sup> 研究发现, 通过给中重度 COVID-19 患者静脉输注人脐带 MSC 能有效降低患者体内 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、单核细胞趋化蛋白 -1、IP-10、IL-22、IL-1RA、IL-18、IL-8 和巨噬细胞炎性蛋白 1- $\alpha$  等因子的水平。后续研究发现, COVID-19 患者体内促炎因子的降低, 与输注 MSC 后清除了体内过度活化的分泌细胞因子的免疫细胞 CXCR3 $^+$ CD4 $^+$  T 细胞、CXCR3 $^+$ CD8 $^+$  T 细胞和

CXCR3<sup>+</sup>NK 细胞有关。同时,研究发现,应用 MSC 治疗的 COVID-19 患者高表达 TGF-β、HGF、LIF、GAL、NOA1、FGF、VEGF、EGF、BDNF 和 NGF 等抗炎和营养因子<sup>[33]</sup>。

MSC 主要通过树突状细胞发挥重要的免疫调节作用,逆转淋巴细胞亚群。研究表明,与 MSC 共培养可以降低人 CD34<sup>+</sup> 细胞向 CDC 的分化,而通过 PGE2 增加 PDC 的分化<sup>[34]</sup>。骨髓间充质干细胞还可以诱导成熟的树突状细胞形成一种新的依赖于 Jagged-2 的调节性树突状细胞群<sup>[35]</sup>。所有这些与不同树突状细胞的相互作用导致免疫系统从 Th1 向 Th2 反应转变。

此外, MSC 及其衍生的胞外囊泡可以降低趋化因子和促炎细胞因子的水平,减少炎症细胞向肺内的迁移。

### 3.2 促进受损肺组织的再生

MSC 具有较高的血管生成、神经生成等再生潜能。MSC 以旁分泌形式分泌因肝细胞生长因子,血管内皮生长因子,胰岛素样生长因子,成纤维细胞生长因子,巨噬细胞集落刺激因子,基质细胞衍生因子 1,GM-CSF, G-CSF, 和少量的细胞因子(IL-6, IL-8, IL-10)<sup>[36]</sup>。这些细胞因子和生长因子诱导干细胞的募集,从而改善血管生成 / 神经发生,促进受损细胞的恢复和再生。

在 MSC 除分泌细胞因子外,还可以产生胞外囊泡,包括从细胞表面脱落的多囊体释放的外体和微泡,以及凋亡小体<sup>[37]</sup>。胞外囊泡与 MSC 具有相似的表面分子表达,并含有 MSC 特有的蛋白质、mRNA、microRNA、细胞器和脂质<sup>[38-40]</sup>。在患病组织中,胞外囊泡与受损细胞相互作用,并将蛋白质、mRNA 和生物活性脂质从 MSC 转移到受损细胞,使得受损组织进行修复及再生<sup>[41-42]</sup>。

### 3.3 MSC 的抗病毒作用

研究发现<sup>[43]</sup>,静脉输注 MSC 大部分会聚集在肺部。这对肺部疾病的治疗有很大好处。研究发现胞外囊泡在 1.25~5 μg/mL 浓度范围内能抑制禽流感病毒、猪流感病毒和人流感病毒的血凝活性,抑制流感病毒复制和病毒诱导的肺上皮细胞凋亡。Qian 等<sup>[44]</sup>研究证实,脐带来源的 MSC 分泌的胞外囊泡可以抑制丙型肝炎病毒在人真皮成纤维细胞 7 中的复制。

## 4 干细胞治疗 COVID-19 现状

鉴于 COVID-19 疫情来势凶猛,并且没有有效的抗病毒药物,生物治疗被第一时间应用到临床。北

京佑安医院 2020 年 1 月 23 日至 2 月 16 日收治的 7 例 COVID-19 患者接受了骨髓 MSC 移植,并观察了患者的临床表现、免疫功能水平的变化<sup>[33]</sup>。结果表明,所有患者在干细胞治疗后第 2 天临床症状均有明显改善。2 名病情较轻的患者在接受干细胞治疗后 10 d 出院。初步证明,骨髓 MSC 对治疗 COVID-19 患者是安全有效的。

在重症 COVID-19 患者救治方面,在 2020 年 2 月,有研究者通过静脉注射脐带衍生的 MSC 的方法,成功救治了一名 65 岁的女性 COVID-19 患者<sup>[45]</sup>。该患者病情持续进展,并应用了非侵入性机械通气辅助治疗。最后,该患者接受脐带骨髓 MSC  $5 \times 10^7$  细胞治疗,共 3 次。研究结果显示,第 2 次注射后,生命体征得到改善。此后,患者脱离呼吸机并能够行走,并于第 3 次注射后 2 d 出院,并且大部分临床实验室指标均正常。

此外,还有研究发现静脉输注 MSC 能提升 COVID-19 患者外周淋巴细胞,与安慰剂对照组相比,TNF-α 水平显著降低,抗炎因子 IL-10 水平升高<sup>[33]</sup>。

截至 2021 年 3 月 20 日,已有超过 5 100 项治疗 COVID-19 的临床试验被正式注册,其中包括抗病毒药物、细胞疗法等多种新疗法。在全球抗疫的进程中,干细胞取得了良好的疗效。目前,359 例有关细胞疗法的临床试验已发布在 ClinicalTrials.gov,其中 304 例都是应用 MSC 治疗 COVID-19。因此, MSC 疗法被用作 COVID-19 的主要潜在治疗方法。

## 5 存在的问题与展望

MSC 由于其强大的自我更新和多项分化的功能,一经发现就成了科学家们的研究热点,为疾病的治疗提供了一个新的思路与途径。但现阶段的研究中还存在一些问题:① COVID-19 传播速度之快,如何在短时间内获得足够多的干细胞;②如何提高 MSC 纯度的方法及统一 MSC 的质量检测方法;③如何控制移植后 MSC 分化、增殖失控和肿瘤发生的可能性。近年来研究发现, MSC 的许多生物活性都是通过它释放胞外囊泡来实现的。因此, MSC 的胞外囊泡有代替细胞移植的趋势,可能会成为干细胞研究的重中之重。

## 参考文献

- [1] Worldometers.COVID-19 coronavirus pandemic.[EB/OL].(2021-06-01)[2021-06-01]. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
- [2] Ji Y, Ma Z, Peppelenbosch MP, et al. Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability[J]. Lancet Glob Health, 2020; 8(4): e480.

- [3] Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, et al. Real estimates of mortality following COVID-19 infection[J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(7): 773.
- [4] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8): 727–733.
- [5] Millet JK, Whittaker GR. Host cell entry of middle east respiratory syndrome coronavirus after two-step, furin-mediated activation of the spike protein[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(42): 15214–15219.
- [6] Belouard S, Chu VC, Whittaker GR. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 6(14): 5871–5876.
- [7] Walls AC, Tortorici MA, Snijder J, et al. Tectonic conformational changes of a coronavirus spike glycoprotein promote membrane fusion[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(42): 11157–11162.
- [8] Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation[J]. *Science*, 2020, 367(6483): 1260–1263.
- [9] Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein[J]. *Cell*, 2020, 181(2): 281–292.
- [10] Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses[J]. *Nat Microbiol*, 2020, 5(4): 562–569.
- [11] Yan R, Zhang Y, Li Y, et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2[J]. *Science*, 2020, 367(6485): 1444–1448.
- [12] Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, et al. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein[J]. *J Virol*, 2014, 88(2): 1293–1307.
- [13] Bertram S, Heurich A, Lavender H, et al. Influenza and SARS-coronavirus activating proteases TMPRSS2 and HAT are expressed at multiple sites in human respiratory and gastrointestinal tracts[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e35876.
- [14] Liu J, Li S, Liu J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients[J]. *EBio Medicine*, 2020, 55: 102763.
- [15] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497–506.
- [16] Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Correction to: clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(6): 1294–1297.
- [17] Anasiz Y, Ozgul RK, Uekan-Cetinkaya D. A new chapter for mesenchymal stem cells: decellularized extracellular matrices[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2017, 13(5): 587–597.
- [18] Alstrup T, Eijken M, Bohn AB, et al. Isolation of adipose tissue-derived stem cells: enzymatic digestion in combination with mechanical distortion to increase adipose tissue-derived stem cell yield from human aspirated fat[J]. *Curr Protoc Stem Cell Biol*, 2019, 48(1): e68.
- [19] Bieback K, Netsch P. Isolation, culture, and characterization of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stromal cells[J]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1416: 245–258.
- [20] Li J, Xu SQ, Zhao YM, et al. Comparison of the biological characteristics of human mesenchymal stem cells derived from exfoliated deciduous teeth, bone marrow, gingival tissue, and umbilical cord [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(6): 4969–4977.
- [21] Ankrum JA, Ong JF, Karp JM. Mesenchymal stem cells: immune evasive, not immune privileged[J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32(3): 252–260.
- [22] Nauta AJ, Fibbe WE. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells[J]. *Blood*, 2007, 110(10): 3499–3506.
- [23] Koç ON, Day J, Nieder M, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell infusion for treatment of metachromatic leukodystrophy (MLD) and Hurler syndrome (MPS-IH)[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2002, 30(4): 215–222.
- [24] Pinheiro D, Dias I, Freire T, et al. Effects of mesenchymal stem cells conditioned medium treatment in mice with cholestatic liver fibrosis[J]. *Life Sci*, 2021, 281: 119768.
- [25] Khouri M, Cuencia J, Cruz FF, et al. Current status of cell-based therapies for respiratory virus infections: applicability to COVID-19[J]. *Eur Respir J*, 2020, 55(6): 2000858.
- [26] Chan MC, Kuok DI, Leung CY, et al. Human mesenchymal stromalcells reduce influenza A H5N1-associated acute lung injury in vitroand in vivo[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(13): 3621–3626.
- [27] Li Y, Xu J, Shi W, et al. Mesenchymal stromal cell treatment prevents H9N2 avian influenza virus-induced acute lung injury in mice[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7(1): 159.
- [28] Chen J, Hu C, Chen L, et al. Clinical study of mesenchymal stem cell treatment for acute respiratory distress syndrome induced by epidemic influenza A (H7N9) infection: a hint for COVID-19 treatment[J]. *Engineering (Beijing)*, 2020, 6(10): 1153–1161.
- [29] Neidlinger-Wilke C, Ekkelenk A, Goncalves RM, et al. Mesenchymal stem cell secretome decreases the inflammatory response in annulus fibrosus organ cultures[J]. *Eur Cell Mater*, 2021, 41: 1–19.
- [30] English K. Mechanisms of mesenchymal stromal cell immunomodulation[J]. *Immunol Cell Biol*, 2013, 91(1): 19–26.
- [31] Sohni A, Verfaillie CM. Mesenchymal stem cells migration homing and tracking[J]. *Stem Cells Int*, 2013: 130763.
- [32] Meng F, Xu R, Wang S, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell therapy in patients with COVID-19: a phase 1 clinical trial[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 172.
- [33] Leng Z, Zhu R, Hou W, et al. Transplantation of ACE2-mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 Pneumonia[J]. *Aging Dis*, 2020, 11(2): 216–228.
- [34] Chen L, Zhang W, Yue H, et al. Effects of human mesenchymal stem cells on the differentiation of dendritic cells from CD34<sup>+</sup> cells[J]. *Stem Cells Dev*, 2007, 16(5): 719–731.
- [35] Zhang B, Liu R, Shi D, et al. Mesenchymal stem cells induce mature dendritic cells into a novel Jagged-2-dependent regulatory dendritic cell population[J]. *Blood*, 2009, 113(1): 46–57.
- [36] Shi X, Mao J, Liu Y. Pulp stem cells derived from human permanent and deciduous teeth: Biological characteristics and therapeutic applications[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2020, 9(4): 445–464.
- [37] Yeo RW, Lai RC, Zhang B, et al. Mesenchymal stem cell: an efficient mass producer of exosomes for drug delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(3): 336–341.
- [38] Kim HS, Choi DY, Yun SJ, et al. Proteomic analysis of microvesicles derived from human mesenchymal stem cells[J]. *J Proteome Res*, 2012, 11(2): 839–849.

(下转第935页)