

MSCs 来源的外泌体修复组织损伤的机制研究进展

张国威^{1,2}, 汪泱³, 邓志锋²

1 泰山医学院(山东泰安, 271000); 上海交通大学附属第六人民医院 2 神经外科, 3 四肢显微外科研究所

【摘要】目的 对 MSCs 来源的外泌体(MSCs-derived exosomes, MEX)所含生物活性物质促进组织损伤修复机制进行综述,并分析其临床应用前景。**方法** 广泛查阅近年来国内外 MEX 与组织修复相关的文献,并进行分析 and 总结。**结果** 外泌体是直径为 30 ~ 100 nm 的小囊泡,包含多种生物活性物质,如 mRNA、微小 RNA 和蛋白质等。MEX 包含的多种生物活性物质是发挥修复多种组织器官损伤效应的基础,但其发挥修复效应的大多数具体生物活性分子仍未明确。**结论** MEX 包含的生物活性物质在组织损伤中具有修复作用,为临床治疗组织损伤提供了新思路;但 MEX 的个体差异性及其可能加快癌症进展的风险尚需深入研究。

【关键词】 MSCs; 外泌体; 生物活性物质; 组织修复

RESEARCH PROGRESS OF MECHANISMS OF MESENCHYMAL STEM CELLS-DERIVED EXOSOMES IN TISSUE REPAIR

ZHANG Guowei^{1,2}, WANG Yang³, DENG Zhifeng².

1 Taishan Medical University, Taian Shandong, 271000, P.R.China; 2 Department of Neurosurgery, 3 Institute of Microsurgery on Extremities, the Sixth People's Hospital of Shanghai, Shanghai Jiaotong University.

Corresponding author: DENG Zhifeng, E-mail: dengzf63@126.com

【Abstract】Objective To review the mechanisms of bioactive substances of mesenchymal stem cells-derived exosomes (MEX) in tissue repair and analyze the therapeutic values of MEX. **Methods** Recent relevant literature about MEX for tissue repair was extensively reviewed and analyzed. **Results** The diameter of exosomes ranges from 30 to 100 nm which contain an abundance of bioactive substances, such as mRNA, microRNA, and protein. The majority of the exact bioactive substances in MEX, which are therapeutically beneficial to a wide range of diseases, are still unclear. **Conclusion** Bioactive substances contained in the MEX have repairing effect in tissue injury, which could provide a new insight for the clinical treatment of tissue damage. However, further studies are required to investigate the individual differences of MEX and the possible risk of accelerating cancer progression of MEX.

【Key words】 Mesenchymal stem cells; Exosomes; Bioactive substance; Tissue repair

MSCs 广泛存在于人体组织中,是一类具有自我更新能力的多能前体细胞。其具有多种功能,包括多系分化、促进组织修复、抗炎治疗、免疫抑制以及神经保护作用等。传统观念认为 MSCs 发挥其生物学功能主要是通过定位至损伤组织,分化取代受损细胞发挥治疗作用。然而,一系列研究发现 MSCs 在损伤位点的定植与分化效率很低,修复作用有限^[1-2],并且移植的 MSCs 与损伤组织间的距离对其发挥修复作用并无影响^[3-5]。研究者认为, MSCs 可能通过释放一些因子减少细胞损伤、增强修复作用^[6]。研究证明外泌体广泛参与细胞之间的交流,因此研究

者推测其可能作为 MSCs 的旁分泌因子来实现损伤修复作用^[7]。

外泌体是细胞分泌的一种直径为 30 ~ 100 nm 的囊泡,其内包裹有来源细胞内的多种 mRNA、微小 RNA (micro RNA, miRNA)、DNA、蛋白质等生物活性物质,几乎存在于所有体液中,并根据其大小、功能或表面标志物进行分类^[8]。1980 年 Pan 等首次发现羊网织红细胞分泌一些小囊泡,最初认为它是网织红细胞成熟过程中脱落的无用蛋白^[9],在 1987 年的进一步研究中将这些小囊泡命名为“exosomes”(即外泌体)^[10],由此研究者们开始关注这些功能性囊泡。外泌体相关研究的迅速发展主要得益于其领域的两大突破:第一,1996 年 Raposo 研究组发现 B 淋巴细胞来源的囊泡具有激活免疫系统的作用,参与适应性免疫过程^[11];随后,许多研究组相继发现了

DOI: 10.7507/1002-1892.20160099

通信作者: 邓志锋,教授,博士生导师,研究方向: 干细胞与脑损伤修复, E-mail: dengzf63@126.com

网络出版时间: 2016-4-1 16:35:56; 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1372.R.20160401.1635.040.html>

外泌体囊泡中含有的功能性蛋白,并参与一些生理过程,进而建立了外泌体作为细胞间信号传递介质的概念。第二,外泌体囊泡中 RNA 的发现,也极大促进了外泌体研究的发展。2006 年, Ratajczak 研究组报道,外泌体能够运载 mRNA 至靶细胞,并翻译成相应蛋白^[12]; 2007 年, Valadi 等^[13]发现外泌体同样负载 miRNA; 2010 年,又有 3 个课题组分别独立报道了 miRNA 存在于外泌体囊泡中,并抑制靶基因的表达^[14-16]。越来越多研究证明,外泌体广泛参与细胞之间的交流,作用于靶细胞,调节生理过程。随后在多种疾病模型的研究中发现, MSCs 来源的外泌体 (MSCs-derived exosomes, MEX) 具有与 MSCs 相似的促进组织修复作用,有望成为再生医学中一个新的治疗方法。本文通过阐述 MEX 中 RNA、蛋白质及未明确的生物活性物质的组织损伤修复潜力,探讨 MEX 的作用机制以及临床应用潜能。

1 RNA 介导的损伤修复作用

1.1 mRNA

研究表明 MEX 中 mRNA 在损伤修复中具有治疗作用。Bruno 等^[17-18]研究表明, MEX 中的 mRNA 主要与促增殖、转录调控以及免疫调节有关,对肾损伤发挥修复作用。Gatti 等^[19]在缺血再灌注急性肾损伤大鼠模型中发现,外泌体运载的 mRNA 通过促进固有肾小管上皮细胞增殖,抑制存活细胞的凋亡,发挥损伤修复作用。随后, Zhu 等^[20]研究了 MEX 中 mRNA 与急性肺损伤修复间的关系,研究发现外泌体包含角质细胞生长因子 (keratinocyte growth factor, KGF) mRNA, 它从 BMSCs 转运至肺泡二型上皮细胞,并翻译 KGF 蛋白; KGF 蛋白水平的升高可以抑制免疫反应,减少肺组织损伤。

1.2 miRNA

miRNA 也被认为是 MEX 在组织损伤中修复的一个关键生物活性物质。首先在神经系统疾病方面,研究发现^[21]在大脑中动脉栓塞鼠模型中, miRNA-133b 从 BMSCs 转运至受损神经元,可能通过调节酪氨酸羟化酶产生和多巴胺转运蛋白,诱导神经突生长,增强神经可塑性,促进脑损伤修复。但 miRNA-133b 在 MEX 修复脑损伤中的确切机制还需要进一步探究。此外, Bonafede 等^[22]在体外构建脊髓侧索硬化症细胞模型,首次发现脂肪来源 MSCs (adipose-derived stem cells, ADSCs) 来源的外泌体在脊髓侧索硬化症中的神经保护作用,认为可能是外泌体内的 miRNA, 比如 miRNA21、miRNA222 及 miRNAlet7a, 通过凋亡抑制途径、细胞周期调控、促

增殖反应发挥修复作用。同时, MEX miRNA 与心脏损伤修复方面的研究也有大量文献报道。Feng 等^[23]认为心肌缺血后,心肌内甲基化 CpG 结合蛋白 2 的水平升高, miRNA-22 直接作用于甲基化 CpG 结合蛋白 2, 发挥抗凋亡作用。另有研究发现, BMSCs 来源外泌体中的 miRNA-19a 也具有相似的修复作用,但是其作用机制可能是抑制 PTEN 和 BIM 蛋白的表达,激活 Akt 和 ERK 信号途径^[24]。MEX miRNA 在其他系统组织中的修复作用也相继被发现。Nakamura 等^[25]在心脏毒素诱导的肌肉损伤模型中,采用肌肉注射 MEX 可诱导肌细胞新生以及血管新生,修复肌肉损伤; 并认为 miRNA494 通过线粒体转录因子 A 和 Forkhead box j3 调控线粒体合成,能够促进肌细胞新生和迁移。最近, Wang 等^[26]首次发现 MEX 中 miRNA-223 在脓毒血症中具有心脏保护作用,为治疗脓毒血症提供了新的思路。可见, miRNA 在组织修复过程中发挥了重要作用,为研究 MEX 功能提供了新的方向。

2 蛋白质介导的损伤修复作用

外泌体所含蛋白质的生物学功能首先在免疫学研究中证实^[11, 27]。之后进一步研究发现了外泌体蛋白在癌症及神经科学领域中的作用^[28-30]。直至 2010 年才报道了 MEX 中蛋白质的损伤修复作用^[31],但目前相关研究报道较少。

MEX 中蛋白质主要通过调节细胞内的信号途径,促进细胞增殖和存活细胞的抗凋亡,在多种组织中发挥修复作用。早期研究发现^[31-32]MSCs 来源的旁分泌因子对心肌缺血再灌注损伤的修复作用,主要是外泌体的参与; 一系列相关研究^[33]证明外泌体蛋白质可以提高 ATP 和还原型辅酶 I 水平,降低 c-JNK 磷酸化减少氧化应激,激活 PI3K/Akt 通路促进细胞增殖,由此发挥损伤修复作用,但发挥作用的具体外泌体蛋白质还需要进一步研究。Zhang 等^[34]研究人脐带 MSCs 分泌的外泌体,通过运载 Wnt4 蛋白激活内皮细胞的 Wnt/ β -链蛋白信号通路,增强血管新生,促进皮肤损伤愈合。在神经系统方面, Katsuda 等^[35]研究发现 ADSCs 外泌体包含酶活性脑啡肽酶,其为脑中 β 淀粉样蛋白的降解酶; 共培养实验表明, ADSCs 来源 MEX 被转运到过度表达淀粉样前体蛋白的 Neuro-2a 细胞中,细胞内外 β 淀粉样蛋白浓度水平降低。在免疫调节方面,研究发现了外泌体相关的酶在移植物抗宿主病中的治疗潜能^[36]。比如, BMSCs 来源的外泌体运载具有酶功能的 CD73,它是作用于 ATP 信号途径的生物大分子,

能够将 AMP 代谢为腺苷,通过此通路促进腺苷 A2A 受体表达的 Th1 凋亡^[37]。目前关于功能性蛋白质的研究有限,因此 MEX 中蛋白质在其他系统组织中的修复作用需要进一步研究。

3 MEX 中未明确的生物活性物质介导的损伤修复

尽管有关 MEX 损伤修复作用的报道很多,但大部分研究都未能确定何种生物活性物质发挥了修复作用。MEX 在各个系统组织损伤修复的研究成果,为下一步深入探讨相关分子机制奠定了基础。He 等^[38]研究发现,5/6 肾切除残肾鼠模型中通过尾静脉注入 MEX,可以阻止肾组织纤维化、间质淋巴细胞浸润以及防止肾小管萎缩,达到保护修复肾脏损伤的作用。在呼吸系统方面,相关报道显示在缺氧性肺动脉高压模型鼠中,MEX 通过抑制巨噬细胞涌入缺氧性肺动脉以及缺氧诱导的 STAT3 信号途径,诱导抗炎和促增殖因子的产生,达到保护修复的作用^[39]。在神经系统方面,Zhang 等^[40]首次发现通过尾静脉注射 MEX 能够促进神经功能恢复和神经血管重塑,减少创伤性脑损伤后的神经炎症反应。Farinazzo 等^[41]在体外将神经细胞暴露于 H₂O₂,模拟神经细胞氧化应激状态,并给予 ADSCs 来源 MEX 干预,通过调节神经炎症和神经退行性疾病的微环境,发挥神经保护和神经再生作用。在运动系统方面,研究表明下肢缺血模型中,MEX 在体外能够促进内皮细胞的增殖成管,在患肢四点注射 MEX,体外采用激光多普勒检测可观察到明显的血流恢复现象^[42]。在消化系统方面,Tan 等^[43]研究 CCl₄ 诱导的肝损伤鼠模型,发现 MEX 能够上调肝脏再生过程中的启动基因,使增殖相关的蛋白、增殖细胞核抗原和 Cyclin D1 表达增加,修复受损肝脏。在心肌缺血性疾病中,Teng 等^[44]研究发现,MEX 能够诱导血管新生,抑制 T 淋巴细胞增殖,改善缺血后的微环境,从而促进心肌缺血后功能的恢复。Zhao 等^[45]研究显示,人脐带 MSCs 来源的外泌体能够显著增强心肌细胞在低氧条件下 Bcl-2(一种重要的抗凋亡蛋白)的表达,增强急性心肌缺血边缘区域 Ki67 蛋白(与细胞增殖密切相关,可减轻急性心肌缺血损伤)的表达。此外,STAT3 信号通路在伤口愈合过程中发挥重要作用,包括迁移、增殖、血管新生以及生长因子的产生^[46];Shabbir 等^[46]研究发现 MEX 能够促进伤口愈合,主要通过激活多个生长因子信号级联,包括 Akt、STAT3 和 ERK,使生长因子 HGF、IL-6、IGF-1、NGF 和基质细胞来源因子 1 表达量增加;作者认

为这些因子的释放激活了 Akt 和 ERK1/2 信号级联,并进一步激活了 STAT3 信号通路。Zhang 等^[47]首次发现了诱导多能干细胞源性 MEX 可以促进胶原合成和血管新生,从而促进皮肤伤口的愈合。MEX 在生物体内多个系统损伤中均表现出优越的修复效果,为进一步研究 MEX 内容物发挥生物效应机制奠定了前提基础。

4 小结与展望

以上大量研究表明,在多种动物模型中,MEX 均表现出理想的损伤修复效果;并且外泌体中包含的丰富 RNA 和蛋白质等生物活性物质,在体内运送到靶细胞过程中也不会降解,所以外泌体被认为是理想的药物运输工具^[48]。此外,一些研究证明,通过对来源细胞的预处理比如基因干预等,能够改变外泌体的分泌特征以及功能作用^[49-50]。参考大量关于 MSCs 转基因修饰的文献报道^[51-53],我们认为 MSCs 经过预处理后释放的外泌体将是基因或细胞治疗过程中理想的药物或基因传送介质。此外,同一种 MSCs 在不同生长阶段培养基中获得的外泌体,其所含生物活性物质并不完全一样,为了达到不同的实验要求,还需要进一步标准化外泌体的提取和收集。

MEX 功能也具有个体差异性,据文献报道,各种组织来源 MSCs 具有相似的表面标志,但是其产生细胞因子的类型及数量以及对炎症的反应能力,均表现出明显不同^[54]。供体的年龄和性别也影响 MSCs 的一些特点,比如表面标志和克隆能力^[55]。我们需要进一步明确供体 MSCs 的特征与它们分泌外泌体功能之间的关系,MEX 中生物活性物质特点与 MEX 治疗作用间的关系,以及供体 MSCs 的特征与 MEX 产量是否存在相关性,以期预测临床应用 MEX 治疗损伤修复的效果提供更加准确的信息。

同时,我们还应注意到 MEX 的致癌风险。MEX 在损伤组织中具有促增殖作用,说明它也可能加快癌症进展。目前对于 MEX 是否具有致癌风险仍在讨论中。文献报道 MEX 可抑制膀胱癌细胞的生长^[56],但能够促进肾癌细胞的生长和侵袭^[57]。这两种不同的结果表明 MEX 对癌细胞的作用可能具有类型依赖性。在 MEX 应用于临床前我们还需要对此矛盾问题进行更加全面的研究。

5 参考文献

- 1 Katsha AM, Ohkouchi S, Xin H, et al. Paracrine factors of multipotent stromal cells ameliorate lung injury in an elastase-induced emphysema model. *Mol Ther*, 2011, 19(1): 196-203.

- 2 Spees JL, Olson SD, Ylostalo J, *et al.* Differentiation, cell fusion, and nuclear fusion during *ex vivo* repair of epithelium by human adult stem cells from bone marrow stroma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(5): 2397-2402.
- 3 Iso Y, Spees JL, Serrano C, *et al.* Multipotent human stromal cells improve cardiac function after myocardial infarction in mice without long-term engraftment. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 354(3): 700-706.
- 4 da Silva Meirelles L, Caplan AI, Nardi NB. In search of the *in vivo* identity of mesenchymal stem cells. *Stem Cells*, 2008, 26(9): 2287-2299.
- 5 Dai W, Hale SL, Martin BJ, *et al.* Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in postinfarcted rat myocardium: short- and long-term effects. *Circulation*, 2005, 112(2): 214-223.
- 6 Caplan AI, Dennis JE. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *J Cell Biochem*, 2006, 98(5): 1076-1084.
- 7 Camussi G, Deregibus MC, Bruno S, *et al.* Exosomes/microvesicles as a mechanism of cell-to-cell communication. *Kidney Int*, 2010, 78(9): 838-848.
- 8 Théry C. Exosomes: secreted vesicles and intercellular communications. *Fl000 Biol Rep*, 2011, 3: 15.
- 9 Pan BT, Johnstone RM. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes *in vitro*: Selective externalization of the receptor. *Cell*, 1983, 33(3): 967-978.
- 10 Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, *et al.* Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). *J Biol Chem*, 1987, 262(19): 9412-9420.
- 11 Raposo G, Nijman HW, Stoorvogel W, *et al.* B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles. *J Exp Med*, 1996, 183(3): 1161-1172.
- 12 Ratajczak J, Miekus K, Kucia M, *et al.* Embryonic stem cell-derived microvesicles reprogram hematopoietic progenitors: evidence for horizontal transfer of mRNA and protein delivery. *Leukemia*, 2006, 20(5): 847-856.
- 13 Valadi H, Ekström K, Bossios A, *et al.* Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(6): 654-659.
- 14 Pegtel DM, Cosmopoulos K, Thorley-Lawson DA, *et al.* Functional delivery of viral miRNAs via exosomes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(14): 6328-6333.
- 15 Zhang Y, Liu D, Chen X, *et al.* Secreted monocytic miR-150 enhances targeted endothelial cell migration. *Mol Cell*, 2010, 39(1): 133-144.
- 16 Kosaka N, Iguchi H, Yoshioka Y, *et al.* Secretory mechanisms and intercellular transfer of microRNAs in living cells. *J Biol Chem*, 2010, 285(23): 17442-17452.
- 17 Bruno S, Grange C, Deregibus MC, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived microvesicles protect against acute tubular injury. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(5): 1053-1067.
- 18 Bruno S, Grange C, Collino F, *et al.* Microvesicles derived from mesenchymal stem cells enhance survival in a lethal model of acute kidney injury. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33115.
- 19 Gatti S, Bruno S, Deregibus MC, *et al.* Microvesicles derived from human adult mesenchymal stem cells protect against ischaemia-reperfusion-induced acute and chronic kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(5): 1474-1483.
- 20 Zhu Y, Feng X, Abbott J, *et al.* Human mesenchymal stem cell microvesicles for treatment of *Escherichia coli* endotoxin-induced acute lung injury in mice. *Stem Cells*, 2014, 32(1): 116-125.
- 21 Xin H, Li Y, Liu Z, *et al.* miR-133b promotes neural plasticity and functional recovery after treatment of stroke with multipotent mesenchymal stromal cells in rats via transfer of exosome-enriched extracellular particles. *Stem Cells*, 2013, 31(12): 2737-2746.
- 22 Bonafede R, Scambi I, Peroni D, *et al.* Exosome derived from murine adipose-derived stromal cells: Neuroprotective effect on *in vitro* model of amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Cell Res*, 2016, 340(1): 150-158.
- 23 Feng Y, Huang W, Wani M, *et al.* Ischemic preconditioning potentiates the protective effect of stem cells through secretion of exosomes by targeting Mecp2 via miR-22. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88685.
- 24 Yu B, Kim HW, Gong M, *et al.* Exosome secreted from GATA-4 overexpressing mesenchymal stem cells serve as a reservoir of anti-apoptotic microRNAs for cardioprotection. *Int J Cardiol*, 2015, 182: 349-360.
- 25 Nakamura Y, Miyaki S, Ishitobi H, *et al.* Mesenchymal-stem-cell-derived exosomes accelerate skeletal muscle regeneration. *FEBS Lett*, 2015, 589(11): 1257-1265.
- 26 Wang X, Gu H, Qin D, *et al.* Exosomal miR-223 contributes to mesenchymal stem cell-elicited cardioprotection in polymicrobial sepsis. *Sci Rep*, 2015, 5: 13721.
- 27 Bobrie A, Colombo M, Raposo G, *et al.* Exosome secretion: molecular mechanisms and roles in immune responses. *Traffic*, 2011, 12(12): 1659-1668.
- 28 Wolfers J, Lozier A, Raposo G, *et al.* Tumor-derived exosomes are a source of shared tumor rejection antigens for CTL cross-priming. *Nat Med*, 2001, 7(3): 297-303.
- 29 Katsuda T, Kosaka N, Ochiya T. The roles of extracellular vesicles in cancer biology: toward the development of novel cancer biomarkers. *Proteomics*, 2014, 14(4-5): 412-425.
- 30 Medina M, Avila J. The role of extracellular Tau in the spreading of neurofibrillary pathology. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 113.
- 31 Lai RC, Arslan F, Lee MM, *et al.* Exosome secreted by MSCs reduces myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res*, 2010, 4(3): 214-222.
- 32 Lai RC, Arslan F, Tan SS, *et al.* Derivation and characterization of human fetal MSCs: an alternative cell source for large-scale production of cardioprotective microparticles. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 48(6): 1215-1224.
- 33 Arslan F, Lai RC, Smeets MB, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes increase ATP levels, decrease oxidative stress and activate PI3K/Akt pathway to enhance myocardial viability and prevent adverse remodeling after myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res*, 2013, 10(3): 301-312.
- 34 Zhang B, Wu X, Zhang X, *et al.* Human umbilical cord mesenchymal stem cell exosomes enhance angiogenesis through the wnt4/beta-catenin pathway. *Stem Cells Transl Med*, 2015, 4(5): 513-522.
- 35 Katsuda T, Tsuchiya R, Kosaka N, *et al.* Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells secrete functional neprilysin-bound exosomes. *Sci Rep*, 2013, 3: 1197.
- 36 Fierabracci A, Del Fattore A, Luciano R, *et al.* Recent advances in mesenchymal stem cell immunomodulation: the role of microvesicles. *Cell Transplant*, 2015, 24(2): 133-149.
- 37 Amarnath S, Foley JE, Farthing DE, *et al.* Bone marrow derived mesenchymal stromal cells harness purinergic signaling to tolerate human Th1 cells *in vivo*. *Stem Cells*, 2015, 33(4): 1200-1212.
- 38 He J, Wang Y, Sun S, *et al.* Bone marrow stem cell-derived microvesicles protect against renal injury in the mouse remnant kidney model. *Nephrology (Carlton)*, 2012, 17(5): 493-500.

- 39 Lee C, Mitsialis SA, Aslam M, *et al.* Exosomes mediate the cytoprotective action of mesenchymal stromal cells on hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation*, 2012, 126(22): 2601-2611.
- 40 Zhang Y, Chopp M, Meng Y, *et al.* Effect of exosomes derived from multipotent mesenchymal stromal cells on functional recovery and neurovascular plasticity in rats after traumatic brain injury. *J Neurosurg*, 2015, 122(4): 856-867.
- 41 Farinazzo A, Turano E, Marconi S, *et al.* Murine adipose-derived mesenchymal stromal cell vesicles: *in vitro* clues for neuroprotective and neuroregenerative approaches. *Cytotherapy*, 2015, 17(5): 571-578.
- 42 Zhang HC, Liu XB, Huang S, *et al.* Microvesicles derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells stimulated by hypoxia promote angiogenesis both *in vitro* and *in vivo*. *Stem Cells Dev*, 2012, 21(18): 3289-3297.
- 43 Tan CY, Lai RC, Wong W, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote hepatic regeneration in drug-induced liver injury models. *Stem Cell Res Ther*, 2014, 5(3): 76.
- 44 Teng X, Chen L, Chen W, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes improve the microenvironment of infarcted myocardium contributing to angiogenesis and anti-inflammation. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(6): 2415-2424.
- 45 Zhao Y, Sun X, Cao W, *et al.* Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells relieve acute myocardial ischemic injury. *Stem Cells Int*, 2015, 2015: 761643.
- 46 Shabbir A, Cox A, Rodriguez-Menocal L, *et al.* Mesenchymal stem cell exosomes induce proliferation and migration of normal and chronic wound fibroblasts, and enhance angiogenesis *in vitro*. *Stem Cells Dev*, 2015, 24(14): 1635-1647.
- 47 Zhang J, Guan J, Niu X, *et al.* Exosomes released from human induced pluripotent stem cells-derived MSCs facilitate cutaneous wound healing by promoting collagen synthesis and angiogenesis. *J Transl Med*, 2015, 13: 49.
- 48 Lai RC, Yeo RW, Tan KH, *et al.* Exosomes for drug delivery—a novel application for the mesenchymal stem cell. *Biotechnol*, 2013, 31(5): 543-551.
- 49 Kim SH, Bianco NR, Shufesky WJ, *et al.* Effective treatment of inflammatory disease models with exosomes derived from dendritic cells genetically modified to express IL-4. *J Immunol*, 2007, 179(4): 2242-2249.
- 50 Yu L, Yang F, Jiang L, *et al.* Exosomes with membrane-associated TGF-beta1 from gene-modified dendritic cells inhibit murine EAE independently of MHC restriction. *Eur J Immunol*, 2013, 43(9): 2461-2472.
- 51 Pollock K, Dahlenburg H, Nelson H, *et al.* Human mesenchymal stem cells genetically engineered to overexpress brain-derived neurotrophic factor improve outcomes in huntington's disease mouse models. *Mol Ther*, 2016. [Epub ahead of print]
- 52 Teoh HK, Chong PP, Abdullah M, *et al.* Small interfering rna silencing of interleukin-6 in mesenchymal stromal cells inhibits multiple myeloma cell growth. *Leuk Res*, 2016, 40: 44-53.
- 53 Xie Q, Wang Z, Zhou H, *et al.* The role of mir-135-modified adipose-derived mesenchymal stem cells in bone regeneration. *Biomaterials*, 2016, 75: 279-294.
- 54 Ménard C, Tarte K. Immunoregulatory properties of clinical grade mesenchymal stromal cells: evidence, uncertainties, and clinical application. *Stem Cell Res Ther*, 2013, 4(3): 64.
- 55 Siegel G, Kluba T, Hermanutz-Klein U, *et al.* Phenotype, donor age and gender affect function of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. *BMC Med*, 2013, 11: 146.
- 56 Wu S, Ju GQ, 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*. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61366.
- 57 Du T, Ju G, Wu S, *et al.* Microvesicles derived from human Wharton's jelly mesenchymal stem cells promote human renal cancer cell growth and aggressiveness through induction of hepatocyte growth factor. *PLoS One*, 2014, 9(5): e96836.

收稿: 2016-01-26 修回: 2016-03-18

本文编辑: 王雁

• 读者 • 作者 • 编者 •

文稿中须写成斜体的外文字符

①生物学中拉丁学名的属名和种名包括亚属、亚种、变种应斜体,例如大肠杆菌 *Escherichia coli*、幽门螺杆菌 *Helibacter pylori*。②限制性内切核酸酶缩写符号中前3个字母应斜体,例如 *Hind III*、*BamH I*、*Sal I* 等。③各种统计学符号应斜体,例如样本数 *n*、*t* 检验、*F* 检验、概率 *P*、相关系数 *r* 等。④各种物理量的量符号应斜体(*pH* 用正体除外),例如长度 *L*、面积 *A* (或 *S*)、体积 *V*、质量 *m*、时间 *t*、压力 *p*、相对分子质量 *M*、物质的量浓度 *c* 等。⑤化学中表示旋光性、分子构型、构象、取代基位等符号应为斜体,例如左旋 *L*-、右旋 *D*-、临位 *o*-、对位 *p*-、反位 *trans*-、顺式 *cis*- 等。⑥数学中用字母表示的变数和一般函数应斜体。⑦英文中使用的某些拉丁词应斜体,例如 *et al.*、*vs.*、*in situ*、*in vivo*、*in vitro* 等。

本刊编辑部
2016-04-05