

doi:10.3969/j.issn.1002-7386.2025.09.026

· 综述与讲座 ·

间充质干细胞抗衰老相关疾病的研究进展

周士燕 孙海燕 张亚妮 张江明 张研 张茜

【摘要】 随着人口老龄化的不断加剧,与衰老相关的疾病接踵而来,严重影响老年人的身心健康。间充质干细胞(MSCs)因具有强大的增殖与分化潜能,在抗衰老相关疾病中越来越受到关注。本研究对 MSCs 在衰老相关的疾病如心血管疾病、2 型糖尿病、缺血性脑卒中和骨关节炎中的作用机制和临床试验进行综述,可为 MSCs 在衰老相关疾病中的研究提供一定的理论依据和参考。

【关键词】 间充质干细胞;衰老相关疾病;外泌体

【中图分类号】 R 339.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1002-7386(2025)09-1531-06

Research progress in anti-aging-related diseases associated with mesenchymal stem cells ZHOU Shiyang*, SUN Haiyan, ZHANG Yani, et al. *Northwest Minzu University, Gansu, Lanzhou 730030, China

【Abstract】 With the aging of the population, aging-related diseases also become a hot topic that seriously affect the physical and mental health of the elderly. Mesenchymal stem cells (MSCs) have attracted increasing attention in anti-aging-related diseases due to their strong proliferation and differentiation potential. This paper reviewed the mechanisms of action and clinical trials of MSCs in aging-related diseases like cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus, ischemic stroke and osteoarthritis, which can provide some theoretical bases and references for the study of MSCs in aging-related diseases.

【Key words】 mesenchymal stem cells; aging-related diseases; exosomes

衰老是一种遗传和表观遗传编程的病理生理过程^[1]。衰老可导致个体对环境的适应性和抵抗力下降,是生命过程中的终末阶段,也是不可逆转的自然过程。许多与衰老相关的疾病如心血管疾病、2 型糖尿病(T2DM)、缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)、骨关节炎(UA)等随之而来,严重影响着人们的身心健康^[2]。随着全球预期寿命的延长和老龄化人口的增长,社会和医疗保健资源面临巨大压力^[3]。因此,预防和延缓衰老至关重要。

1 间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)及外泌体简介

2013 年, López-Otín 等^[4]提出了正常衰老过程中表现出的 9 个关键变化,称为衰老标志。后来又有人研究发现自噬受损、RNA 剪接失调、炎症、细胞骨架完整性丧失和微生物组紊乱也与衰老有关^[5]。新的科学证据证明间充质干细胞在维持组织稳态、预防衰老相关疾病和提供临床相关细胞疗法方面的重要性。因此,

干细胞衰老和耗竭被认为是机体衰老和年龄相关疾病的主要危险因素^[6]。MSCs 是具有自我更新、多谱系分化和免疫调节能力的成体干细胞。MSCs 可以从多种来源分离,包括脂肪组织、长骨骨髓腔、骨骼肌、滑液、脐带血、胎盘和牙髓^[7]。MSCs 在特定条件下可以分化为脂肪、肌肉、骨和软骨细胞,为各类组织形成、器官发育提供基础细胞^[8]。目前 MSCs 主要通过分泌可溶性因子和旁分泌途径(产生细胞外囊泡)发挥其功能。细胞外囊泡有 2 种主要亚型:外泌体和微泡。间充质干细胞外泌体(mesenchymal stem cell exosomes, MSC-Exos)是由双层磷脂膜包裹的直径为 30~120 nm 的纳米颗粒^[9]。MSC-Exos 含有多种生物活性物质,可以通过膜融合或内吞作用调节靶细胞的生物活性^[10]。MSC-Exos 具有增殖、抗炎和抗氧化应激,以及促血管生成、抗肿瘤、抗纤维化和抗菌作用,在预防和治疗衰老相关疾病发挥重要作用。

2 MSCs 在衰老疾病中的应用

2.1 心血管疾病 有报道,全球 1%~3% 的患有心血管疾病的成年人,其心力衰竭和心肌梗死是造成死亡和残疾的主要原因^[11]。现有治疗方法只有长期终身服用药物、经皮冠状动脉介入治疗、冠状动脉旁路移植术、心脏辅助装置和心脏移植等,药物或介入可在一定程度上延缓心力衰竭的进展,但无法恢复心肌的功能,心脏移植虽可治疗终末期的病变,但是存在治疗费用较高、供体严重匮乏等问题,适用人群有限^[12]。

项目来源:甘肃省卫生健康行业科研计划项目(编号:GSWSKY2021-044);甘肃省自然科学基金项目(编号:21JRIR183);西北民族大学中央高校重大需求培育项目(编号:31920220110);联勤保障部队第九四〇医院基础和临床培育项目(编号:2021yxky042)

作者单位:730030 兰州市,西北民族大学(周士燕);中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院血液内科(周士燕、孙海燕、张研、张茜);甘肃中医药大学(孙海燕、张亚妮、张江明、张研)

通信作者:张茜 E-mail:zhangqxyk2006@163.com

MSCs 疗法的出现为心血管疾病治疗提供了新方向。

研究证实, MSCs 可以通过分泌效应促进自身的存活和增殖, 或者分泌营养因子, 通过旁分泌途径作用于邻近细胞, 促进血管生成、抑制纤维化并激活内源祖细胞^[13]。Bobi 等^[14] 使用急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 猪模型证明冠状动脉内注射脂肪干细胞可诱导分泌因子表达增加, 可促进血管生成、抑制细胞凋亡和调节炎症, 通过旁分泌作用对受损的心肌产生修复。另外, MSCs 还可通过炎症调节治疗心血管疾病。Ohnishi 等^[15] 发现将 MSCs 应用到心肌梗死大鼠模型中, 可降低心肌中 CD68⁺ 炎症细胞和单核细胞趋化蛋白-1 的水平, 从而改善心功能。AMI 最显著的病理特征是心肌纤维化, 而 MSCs 分泌的肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 是纤维化的有效抑制剂, 并且 HGF 是 MSCs 体外抗纤维化作用的主要成分。研究证实, 移植到 MI 周围区域的 MSCs 通过直接细胞接触释放 HGF, 并抑制 miR-155 介导的促纤维化信号转导, 从而改善小鼠 MI 模型中的左心室重塑和功能^[16]。一项纳入 58 项研究的动物模型 Meta 分析表明, MSCs 治疗可减少心肌梗死面积, 增加左心室射血分数^[17]。研究人员通过荟萃分析探讨 MSC 移植对 AMI 后心功能的影响以及影响因素。通过纳入 13 项随机对照试验和 956 例患者, 发现 MSC 治疗使 AMI 后的左室射血分数改善了 3.67%, 如果在第 1 周内进行这种疗法, 其效果可能会增加到 5.74%^[18]。这项研究证实了 MSCs 的早期移植可以改善 AMI 后受损的心功能。

MI 后的早期阶段促血管生成治疗是挽救缺血心肌的重要方法^[19]。MSCs 通过旁分泌刺激血管生成, 有助于梗死心肌的心脏保护和再生。体外研究表明心肌细胞经 MSC-Exos 处理后, 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 显著上调, 而 VEGF 是维持血管稳态和刺激血管生成级联的重要成分^[20]。另外, MSC-Exos 介导的 miR126 通过激活 PI3K/Akt/eNOS 通路并抑制裂解的 caspase 3 对内皮细胞对抗缺血性缺氧具有保护作用, 可增强缺血心肌功能性血管生成的治疗效果^[21]。心肌细胞作为心脏的重要细胞组成部分, 在心脏功能的维持中不可或缺。MSCs 的突出特性之一是能够转化为内皮细胞、平滑肌细胞, 参与缺血组织中新生血管的生成和改善残余心肌细胞的功能^[22]。已经有多项临床试验数据证实 MSC-Exos 对心血管疾病有治疗作用。在一项大型动物研究中, 接受心肌内 MSC-Exo 注射的猪表现出心输出量和血流量的改善以及毛细血管和小动脉密度的增

加^[23]。最近的一项研究报道, 含有 miR-25-3p 的 MSC-Exos 通过降低 EZH2、H2K27me3 和 SOCS3 的表达发挥心脏保护作用, 通过靶向促凋亡蛋白和炎症基因来减轻 MI^[24]。另有研究发现, 通心络预处理的 MSCs 通过外泌体转移靶向 IRAK1/NF- κ B p65 通路中的 miR-146a-5p, 可以增强心肌细胞修复并减少心肌细胞凋亡和炎症^[25]。以上试验表明 MSCs 及其来源外泌体治疗心血管疾病的可行性和安全性, 但其在促进植入和加速心血管疾病恢复方面的疗效仍存在不确定性, 并且临床实践中的功效受到许多不同因素的影响。

2.2 T2DM

T2DM 是慢性代谢性疾病, 目前治疗 T2DM 的方法有药物和胰岛素注射, 可以改善高血糖相关症状或暂时改善靶组织的胰岛素敏感性, 但这些治疗既不能逆转疾病进展, 也不能逆转细胞功能障碍^[26-27]。一些患者会出现糖尿病酮症酸中毒、糖尿病足等多种急、慢性并发症, 因此临床治疗目标不仅包括血糖控制, 还应预防和延缓并发症的发生发展。MSCs 及 MSC-Exos 可以分泌一些细胞因子, 有利于改善胰腺的微环境, 从而保护胰岛功能, 甚至逆转受损的细胞功能。

MSCs 可诱导分化为胰岛素生成细胞 (Insulin producing cells, IPC), 这是最早发现的治疗糖尿病的机制。因此, MSCs 可以替代受损或功能低下的 β 细胞分泌胰岛素进行降糖治疗, 是糖尿病最直接、最根本的治疗方法^[28]。有研究证实, 将 IPC 移植到小鼠体内后, 发现糖尿病小鼠体内人胰岛素的含量和释放曲线与正常小鼠相似, 而糖尿病小鼠释放的内源性胰岛素非常少^[28]。表明 MSCs 分化衍生的 IPC 簇在小鼠体内替代受损的胰岛细胞释放胰岛素, 从而改善胰岛功能。胰岛素抵抗 (Insulin resistance, IR) 是一种异常的生理状态, 是身体对内源性或外源性分泌的胰岛素的反应降低。IR 与 T2DM 的发病机制有关^[28]。研究证实, MSC-Exos 可以通过 AMPK 途径激活自噬或恢复胰岛素受体底物 1 和蛋白激酶 B 的磷酸化, 从而有助于肌肉葡萄糖转运蛋白 4 的表达, 减轻胰岛 β 细胞的凋亡, 逆转外周 IR, 恢复 T2DM 的胰岛素分泌功能^[29]。

MSCs 及 MSC-Exos 在 T2DM 治疗方面也已经有了初步的研究。一项前瞻性、单中心、随机、双盲、对照的 II 期试验探讨了脐带间充质干细胞静脉输注治疗 T2DM 患者的有效性和安全性, 表明通过静脉输注脐带间充质干细胞可以降低每日胰岛素剂量, 降低糖化血红蛋白水平, 并改善胰岛素抵抗^[30]。Nguyen 等^[31] 选取 30 例 T2DM 患者, 根据 T2DM 病程 (≤ 10 年与 >

10 年) 和 BMI ($<23 \text{ kg/m}^2$ 与 $>23 \text{ kg/m}^2$) 对患者进行分组, 给予自体骨髓间充质干细胞 (bone marrow derived mesenchymal stem cells, BM-MSCs) 治疗并随访 12 个月进行分析, 发现病程 <10 年且 BMI $<23 \text{ kg/m}^2$ 的 T2DM 患者, 自体 BM-MSCs 给药可降低糖化血红蛋白, BMI 低于 23 kg/m^2 的患者空腹血糖水平在 12 个月内从基线时的 (8.5 ± 3.5) mmol/L 降至 (6.8 ± 2.4) mmol/L。有研究表明, 具有 VEGF 的 MSC-Exos 可以通过 PI3K/Akt 通路在体外保留胰岛存活和胰岛素分泌功能^[32]。然而, 由于样本量少, 随访时间短, 患者病程时间长短不一等问题, 仍需要进一步深入阐明 MSCs 及 MSC-Exo 治疗 T2DM 的作用机制。

2.3 IS IS 是因血管闭塞导致脑缺血, 随后神经元永久受损并经历细胞死亡。2019 年, IS 相关死亡总数达到 329 万, 占脑卒中死亡的 80%^[33]。更值得注意的是, 由于人口老龄化等原因, IS 发病率逐年上升, 因此预防和治疗 IS 显得尤为重要^[34]。目前 IS 缺乏有效的治疗方法。静脉注射组织纤溶酶原激活剂可疏通阻塞的血管, 但组织纤溶酶原激活剂治疗的时间窗较短 ($\leq 4.5 \text{ h}$), 存在继发性脑出血的风险。机械取栓术可以将治疗窗口延长至 24 h, 但这一特殊手术只能在有资质的医院进行, 并且需要严格筛选适应证和禁忌证, 只有少数患者能够接受机械取栓术治疗^[35]。MSCs 因可以缩小缺血后的脑梗死面积, 促进神经功能的恢复, 成为 IS 的新型疗法^[36]。另外, 据报道, MSCs 治疗可以延长 IS 的治疗时间窗, 中风后 7 d 内早期给药可能是最佳治疗时机^[37]。

研究表明, 炎症和免疫反应在中风的发病机制中发挥重要作用。局灶性脑缺血后, 大量炎症因子导致血脑屏障破坏, 血源性炎性细胞进入缺血脑组织, 扩大炎症反应, 激活适应性免疫反应^[38]。MSCs 可以抑制酸敏感离子通道的激活, 进而降低炎症小体的表达, 从而抑制 IL- 1β 的激活^[39]。另外, MSCs 通过增强 Wnt/ β -连环蛋白信号通路的活性抑制 TNF- α 的表达和增加 IL-10 的表达来抑制神经炎症^[40]。IS 后, 毛细血管遭到破坏, 血脑屏障通透性增加, 加重炎症反应、神经元坏死、脑水肿^[40]。研究表明, MSCs 可以通过释放 VEGF、血管生成素-1 促进血管生成来减少梗死面积^[41]。研究人员发现, 中风后缺血脑组织中钙离子的失衡会引发钙调神经磷酸酶的过度激活并导致神经元凋亡, MSCs 移植降低了病灶中钙调神经磷酸酶的表达, 减少了 IS 后神经元的凋亡^[42]。MSCs 移植也可通过增加趋化因子和聚唾液酸化酶的表达, 显著增加脑缺血条件下内源性神经前体细胞的增殖、迁移和分

化^[43]。最近的一项研究证实, MSCs 衍生的小细胞外囊泡通过降低缺血性脑损伤老年小鼠的白细胞总数、中性粒细胞单核细胞和巨噬细胞, 诱导神经保护和抗炎作用^[44]。Hu 等^[45]指出 BMSC 衍生的外泌体可以通过提高小鼠的 miR-21-5p 水平来显著增强神经功能并促进血管生成。Zhang 等^[46]发现 HUC-MSC 衍生的外泌体 miR-146a-5p 通过 IRAK1/TRAF6 途径减轻神经炎症反应和神经缺陷。Xu 等^[47]证明静脉注射的 MSC-外泌体可以有效地迁移到缺血性损伤部位并与神经元整合, 从而促进中风后的神经发生和血管生成。

临床试验已证明 MSCs 治疗 IS 的安全性。2021 年, Chung 等^[48]证实静脉注射预处理的自体 MSCs 与自体血清对于慢性严重中风患者是可行且安全的; 研究者进行了一项前瞻性、随机对照研究, 选取 90 d 内有严重大脑中动脉梗死症状的患者, 按 2:1 的比例分配, 分成接受预处理的自体 MSCs 注射 (MSC 组) 和单独标准治疗 (对照组), 结果证明在慢性 IS 患者中 MSC 组的患者大脑中动脉梗死症状改善。在一项为期 2 年的 I/II 期研究中, 将同种异体、转基因 BM-MSC 植入 18 例慢性 IS 患者的皮质下中风区域周围的部位, 其中 12 例患者神经功能恢复^[49]。目前, MSCs 治疗 IS 临床试验已进入 II a 期临床。最近的研究发现, MSC-Exos 通过调节 AMPK 和 JAK2/STAT3/NF- κ B 信号通路对大脑中动脉闭塞模型小鼠在神经功能恢复方面有促进作用^[50]。MSC-Exos 治疗 IS 的研究在临床实践中仍处于起步阶段, 目前只有一项研究确定 MSC-Exos 给药对改善 IS 后功能障碍的效果。该试验使用富含 miR-124 的异构体 MSC-Exos 治疗 IS, 已进入 I/II 期临床试验^[51]。然而, 临床 MSC-Exos 给药的最佳时间及有效剂量仍存在争议, 还需要完成大量动物研究和临床试验。

2.4 OA OA 是一种影响关节、导致疼痛和僵硬的关节炎性疾病, 目前认为与衰老、绝经后变化、超重和肥胖、解剖特征、肌肉无力和关节损伤、遗传等危险因素有关^[52]。其中衰老是导致 OA 的关键因素^[53]。随着老龄化和肥胖人口的增加, 预计到 2030 年 OA 患病将增至 6 700 万^[54]。目前 OA 的治疗包括物理治疗、非甾体类抗炎药、止痛药、透明质酸和关节内皮质类固醇注射。这些治疗只能缓解疼痛并延缓组织恶化, 无法修复受损的关节软骨, 终末期退行性 OA 只能进行全关节置换^[55]。而关节置换术的寿命有限, 不能完全满足年轻患者的需求。近年来, MSCs 因其分化成软骨细胞的潜力和产生细胞外基质的能力而被用于治疗 OA。

研究发现, MSCs 通过释放分泌的旁分泌因子和

以及通过宿主巨噬细胞介导的胞吞作用来调节关节中的炎性细胞因子环境和免疫细胞反应^[56]。除了免疫调节功能外, MSCs 还通过释放生长因子、细胞因子、细胞器转移和其他可介导宿主微环境中内源性修复反应的分子来发挥再生作用^[57]。在 OA 绵羊模型中, 关节内注射自体 BMSC 或脂肪间充质干细胞 (adipose-derived stem cells, AMSC) 可以减缓 OA 的进展, 并通过产生细胞外基质再生软骨^[58]。在一项多中心、双盲、随机对照试验中, Rizzo 等^[59]发现与透明质酸治疗相比, 部分内侧半月板切除术后的同种异体 MSCs 注射可显著增加膝关节 OA 患者的半月板体积并减轻疼痛。目前针对膝关节的 MSCs 产品已经启动了 III 期临床试验, 取得了实质性进展。

近年来, 研究发现, MSC-Exos 可以通过平衡软骨细胞外基质的合成和降解以及促进软骨细胞增殖来缓解骨关节炎, 使其成为 MSCs 的细胞疗法的潜在替代品^[60]。据报道, MSC-Exos 可以促进软骨细胞增殖、抑制软骨细胞凋亡、减少促炎细胞因子、调节免疫反应和重新沉积软骨基质^[61]。利用 MSC-Exos 递送线粒体相关蛋白可以减轻氧化应激诱导的损伤并逆转退行性 OA 软骨中的线粒体功能障碍^[62]。另外, MSC-Exos 通过其含量 lncRNA-KLF3-AS1 抑制 IL-1 β 诱导的软骨细胞凋亡, 并促进体内软骨修复^[63]。源自 AMSC 的外泌体膜联蛋白 A1 可通过激活 NF- κ B 和激活蛋白-1 发挥软骨保护作用^[64]。研究表明, lncRNA MEG-3 通过 miR-93/TGFBR2 轴或 miR-16/SMAD7 轴调节软骨细胞的增殖、凋亡和细胞外基质降解^[65]。据报道, MSC-Exos 能够激活 mTOR 通路, 促进自噬从而抑制细胞凋亡并改善软骨细胞的性能^[66]。

源自 MSC 和其他来源的外泌体已在体内进行了测试, 以评估其在 OA 治疗中的治疗效果。BM-MS C 获得的外泌体用于大鼠 OA 模型, 有效增强软骨修复、细胞外基质合成和关节疼痛缓解^[67]。髌下脂肪间充质干细胞衍生的外泌体还可以通过维持软骨稳态来防止小鼠 OA 模型中的软骨损伤并减轻步态异常^[68]。富含血小板血浆衍生的外泌体减少了 OA 软骨细胞的凋亡, 并降低了兔模型 OA 关节软骨样本的国际骨关节炎研究协会评分^[69]。软骨祖细胞衍生的、含有外泌体的细胞外囊泡可增强手术诱导的小鼠 OA 模型中关节软骨的修复, 并通过上调 miRNA 221-3p 刺激体外软骨细胞迁移和增殖^[70]。由于外泌体疗法临床前研究和临床试验证据不足, 从基础研究到临床应用的转化还需要进一步研究。

综上所述, MSCs 与 MSC-Exos 在抗衰老疾病中具

有广阔的应用前景, 并已经部分取得了临床成果。然而, 目前的研究仍存在一定的局限性, 如 MSC-Exos 制备工艺、质量标准、临床试验方案等需要进一步优化和规范化。未来研究应进一步探索 MSCs 与 MSC-Exos 的生物学特性, 以提高其在衰老疾病治疗中的效果。此外, 应关注其在多种衰老疾病交叉领域的临床应用, 以期为衰老疾病的预防和治疗提供新的策略和方法。

参考文献

- [1] BORSKY P, HOLMANNOVÁ D, FIALA Z, et al. Physiology of ageing[J]. Cas Lek Cesk, 2022, 161(1): 11-16.
- [2] LI Z, ZHANG Z, REN Y, et al. Aging and age-related diseases: from mechanisms to therapeutic strategies [J]. Biogerontology, 2021, 22(2): 165-187.
- [3] STEWART C E, SHARPLES A P. Aging, skeletal muscle, and epigenetics[J]. Plast Reconstr Surg, 2022, 150: 275-335.
- [4] LÓPEZ-OTÍN C, BLASCO M A, PARTRIDGE L, et al. The hallmarks of aging[J]. Cell, 2013, 153(6): 1194-1217.
- [5] LÓPEZ-OTÍN C, BLASCO M A, PARTRIDGE L, et al. Hallmarks of aging: an expanding universe[J]. Cell, 2023, 186(2): 243-278.
- [6] WANG Y, SUI Y, NIU Y, et al. PBX1-SIRT1 positive feedback loop attenuates ROS-mediated HF-MS C senescence and apoptosis[J]. Stem Cell Rev Rep, 2023, 19(2): 443-454.
- [7] ZHU Y, GE J, HUANG C, et al. Application of mesenchymal stem cell therapy for aging frailty: from mechanisms to therapeutics[J]. Theranostics, 2021, 11(12): 5675-5685.
- [8] 刘子文, 王文波. 缺氧培养调控间充质干细胞的生理活性[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(13): 2127-2132.
- [9] FRAILE M, EIRO N, COSTA L A, et al. Aging and mesenchymal stem cells: basic concepts, challenges and strategies [J]. Biology, 2022, 11(11): 1678.
- [10] XIONG J, HU H, GUO R, et al. Mesenchymal stem cell exosomes as a new strategy for the treatment of diabetes complications[J]. Front Endocrinol, 2021, 12: 646233.
- [11] CAMELI M, INCAMPO E, NAVARRI R, et al. Effects of levosimendan in heart failure: The role of echocardiography [J]. Echocardiography, 2019, 36(8): 1566-1572.
- [12] LIAO S, ZHANG Y, TING S, et al. Potent immunomodulation and angiogenic effects of mesenchymal stem cells versus cardiomyocytes derived from pluripotent stem cells for treatment of heart failure[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 78.
- [13] SID-OTMANE C, PERRAULT L P, LY H Q. Mesenchymal stem cell mediates cardiac repair through autocrine, paracrine and endocrine axes[J]. J Transl Med, 2020, 18(1): 336.
- [14] BOBI J, SOLANES N, FERNÁNDEZ - JIMÉNEZ R, et al. Intracoronary administration of allogeneic adipose tissue - derived mesenchymal stem cells improves myocardial perfusion but not left ventricle function, in a translational model of acute myocardial infarction[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(5): e005771.
- [15] OHNISHI S, YANAGAWA B, TANAKA K, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells attenuates myocardial injury and dysfunction in a rat model of acute myocarditis[J]. J Mol Cell Cardiol, 2007, 42(1): 88-97.
- [16] GUO Y, YU Y, HU S, et al. The therapeutic potential of mesenchymal stem cells for cardiovascular diseases [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(5): 349.
- [17] KANELIDIS A J, PREMIER C, LOPEZ J, et al. Route of delivery modulates the efficacy of mesenchymal stem cell therapy for myocardial infarction: a meta - analysis of preclinical studies and clinical trials[J]. Circ Res, 2017, 120(7): 1139-1150.

- [18] ATTAR A, BAHMANZADEGAN JAHROMI F, KAVOUSI S, et al. Mesenchymal stem cell transplantation after acute myocardial infarction: a meta-analysis of clinical trials[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):600.
- [19] TAN S J O, FLORIANO J F, NICASTRO L, et al. Novel applications of mesenchymal stem cell-derived exosomes for myocardial infarction therapeutics[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(5):707.
- [20] QU Q, PANG Y, ZHANG C, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells inhibit vein graft intimal hyperplasia and accelerate reendothelialization by enhancing endothelial function[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):133.
- [21] DENG S, ZHOU X, GE Z, et al. Exosomes from adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorate cardiac damage after myocardial infarction by activating S1P/SKI/S1PR1 signaling and promoting macrophage M2 polarization[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 114:105564.
- [22] RAZEGHIAN-JAHROMI I, MATTA A G, CANITROT R, et al. Surfing the clinical trials of mesenchymal stem cell therapy in ischemic cardiomyopathy [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):361.
- [23] POTZ B A, SCRIMGEOUR L A, PAVLOV V I, et al. Extracellular vesicle injection improves myocardial function and increases angiogenesis in a swine model of chronic ischemia[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(12):e008344.
- [24] PENG Y, ZHAO J L, PENG Z Y, et al. Correction: Exosomal miR-25-3p from mesenchymal stem cells alleviates myocardial infarction by targeting proapoptotic proteins and EZH2[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9):791.
- [25] PAN Y, WU W, JIANG X, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes in cardiovascular and cerebrovascular diseases: From mechanisms to therapy [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2023, 163:114817.
- [26] LIU Y, ZENG S, JI W, et al. Emerging theranostic nanomaterials in diabetes and its complications [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(3):e2102466.
- [27] BANI HAMAD F R, RAHAT N, SHANKAR K, et al. Efficacy of stem cell application in diabetes mellitus: promising future therapy for diabetes and its complications[J]. *Cureus*, 2021, 13(2):e13563.
- [28] HUANG Q, HUANG Y, LIU J. Mesenchymal stem cells: an excellent candidate for the treatment of diabetes mellitus[J]. *Int J Endocrinol*, 2021, 2021:9938658.
- [29] SUN Y, SHI H, YIN S, et al. Human mesenchymal stem cell derived exosomes alleviate type 2 diabetes mellitus by reversing peripheral insulin resistance and relieving β -cell destruction[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(8):7613-7628.
- [30] ZANG L, LI Y, HAO H, et al. Efficacy and safety of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in Chinese adults with type 2 diabetes: a single-center, double-blinded, randomized, placebo-controlled phase II trial[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1):180.
- [31] NGUYEN L T, HOANG D M, NGUYEN K T, et al. Type 2 diabetes mellitus duration and obesity alter the efficacy of autologously transplanted bone marrow-derived mesenchymal stem/stromal cells [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2021, 10(9):1266-1278.
- [32] KESHTKAR S, KAVIANI M, SARVESTANI F S, et al. Exosomes derived from human mesenchymal stem cells preserve mouse islet survival and insulin secretion function [J]. *EXCLI J*, 2020, 19:1064-1080.
- [33] FAN J, LI X, YU X, et al. Global burden, risk factor analysis, and prediction study of ischemic stroke, 1990-2030 [J]. *Neurology*, 2023, 101(2):e137-e150.
- [34] PHIPPS M S, CRONIN C A. Management of acute ischemic stroke [J]. *BMJ*, 2020, 368:l6983.
- [35] NOGUEIRA R G, JADHAV A P, HAUSSEN D C, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(1):11-21.
- [36] CAPRND A M, KUBATKA P, GAZDIKOVA K, et al. Immunomodulatory effects of stem cells; Therapeutic option for neurodegenerative disorders [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 91:60-69.
- [37] ZHAO Y, GAN Y, XU G, et al. MSCs-derived exosomes attenuate acute brain injury and inhibit microglial inflammation by reversing CysLT2R - ERK1/2 mediated microglia M1 polarization [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(5):1180-1190.
- [38] HUANG P, GEBHART N, RICHELSON E, et al. Mechanism of mesenchymal stem cell-induced neuron recovery and anti-inflammation[J]. *Cytotherapy*, 2014, 16(10):1336-1344.
- [39] VATS K, SARMAH D, DATTA A, et al. Intra-arterial stem cell therapy diminishes inflammasome activation after ischemic stroke; a possible role of acid sensing ion channel 1a [J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(2):419-426.
- [40] LIU K, GUO L, ZHOU Z, et al. Mesenchymal stem cells transfer mitochondria into cerebral microvasculature and promote recovery from ischemic stroke[J]. *Microvasc Res*, 2019, 123:74-80.
- [41] SHEIKH A M, YANO S, MITAKI S, et al. A Mesenchymal stem cell line (B10) increases angiogenesis in a rat MCAO model [J]. *Exp Neurol*, 2019, 311:182-193.
- [42] SARAF J, SARMAH D, VATS K, et al. Intra-arterial stem cell therapy modulates neuronal calcineurin and confers neuroprotection after ischemic stroke [J]. *Int J Neurosci*, 2019, 129(10):1039-1044.
- [43] NAZARINIA D, ABOUTALEB N, GHOLAMZADEH R, et al. Conditioned medium obtained from human amniotic mesenchymal stem cells attenuates focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by targeting mTOR pathway [J]. *J Chem Neuroanat*, 2019, 102:101707.
- [44] WANG C, BÖRGER V, MOHAMUD YUSUF A, et al. Postischemic neuroprotection associated with anti-inflammatory effects by mesenchymal stromal cell-derived small extracellular vesicles in aged mice[J]. *Stroke*, 2022, 53(1):e14-e18.
- [45] HU H, HU X, LI L, et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells promote angiogenesis in ischemic stroke mice via upregulation of miR-21-5p [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(7):883.
- [46] ZHANG Z, ZOU X, ZHANG R, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-146a-5p reduces microglial-mediated neuroinflammation via suppression of the IRAK1/TRAF6 signaling pathway after ischemic stroke[J]. *Aging*, 2021, 13(2):3060-3079.
- [47] XU R, BAI Y, MIN S, et al. In vivo monitoring and assessment of exogenous mesenchymal stem cell-derived exosomes in mice with ischemic stroke by molecular imaging[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15:9011-9023.
- [48] CHUNG J W, CHANG W H, BANG O Y, et al. Efficacy and safety of intravenous mesenchymal stem cells for ischemic stroke [J]. *Neurology*, 2021, 96(7):e1012-e1023.
- [49] ANDRZEJEWSKA A, DABROWSKA S, LUKOMSKA B, et al. Mesenchymal stem cells for neurological disorders [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(7):2002944.
- [50] HAN M, CAO Y, XUE H, et al. Neuroprotective effect of mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles against cerebral ischemia-reperfusion-induced neural functional injury: a pivotal role for AMPK and JAK2/STAT3/NF- κ B signaling pathway modulation[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14:2865-2876.
- [51] SHAN X Q, LUO Y Y, CHANG J, et al. Immunomodulation: The next target of mesenchymal stem cell-derived exosomes in the context of ischemic stroke[J]. *World J Stem Cells*, 2023, 15(3):52-70.

- [52] DOYLE E C, WRAGG N M, WILSON S L. Intraarticular injection of bone marrow-derived mesenchymal stem cells enhances regeneration in knee osteoarthritis [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2020, 28(12):3827-3842.
- [53] NGUYEN T H, DUONG C M, NGUYEN X H, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles for osteoarthritis treatment: extracellular matrix protection, chondrocyte and osteocyte physiology, pain and inflammation management [J]. *Cells*, 2021, 10(11):2887.
- [54] HWANG J J, RIM Y A, NAM Y, et al. Recent developments in clinical applications of mesenchymal stem cells in the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:631291.
- [55] CARNEIRO D C, ARAUJO L T, SANTOS G C, et al. Clinical trials with mesenchymal stem cell therapies for osteoarthritis: challenges in the regeneration of articular cartilage [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(12):9939.
- [56] COPP G, ROBB K P, VISWANATHAN S. Culture-expanded mesenchymal stromal cell therapy: does it work in knee osteoarthritis? A pathway to clinical success [J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(6):626-650.
- [57] THOMPSON M, MEI S H J, WOLFE D, et al. Cell therapy with intravascular administration of mesenchymal stromal cells continues to appear safe: an updated systematic review and meta-analysis [J]. *EClinicalMedicine*, 2020, 19:100249.
- [58] ZHANG R, MA J, HAN J, et al. Mesenchymal stem cell related therapies for cartilage lesions and osteoarthritis [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(10):6275-6289.
- [59] RIZZO M G, BEST T M, HUARD J, et al. Therapeutic perspectives for inflammation and senescence in osteoarthritis using mesenchymal stem cells, mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles and senolytic agents [J]. *Cells*, 2023, 12(10):1421.
- [60] LUO D, ZHU H, LI S, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes as a promising cell-free therapy for knee osteoarthritis [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2024, 12:1309946.
- [61] ZHOU H, SHEN X, YAN C, et al. Extracellular vesicles derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate osteoarthritis of the knee in mice model by interacting with METTL3 to reduce m6A of NLRP3 in macrophage [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1):322.
- [62] CHEN P, ZHENG L, WANG Y, et al. Desktop-stereolithography 3D printing of a radially oriented extracellular matrix/mesenchymal stem cell exosome bioink for osteochondral defect regeneration [J]. *Theranostics*, 2019, 9(9):2439-2459.
- [63] LIU Y, ZOU R, WANG Z, et al. Exosomal KLF3-AS1 from hMSCs promoted cartilage repair and chondrocyte proliferation in osteoarthritis [J]. *Biochem J*, 2018, 475(22):3629-3638.
- [64] TOFIÑO-VIAN M, GUILLÉN M I, PÉREZ DEL CAZ M D, et al. Microvesicles from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells as a new protective strategy in osteoarthritic chondrocytes [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(1):11-25.
- [65] WANG A, HU N, ZHANG Y, et al. MEG3 promotes proliferation and inhibits apoptosis in osteoarthritis chondrocytes by miR-361-5p/FOXO1 axis [J]. *BMC Med Genomics*, 2019, 12(1):201.
- [66] JIN Y, XU M, ZHU H, et al. Therapeutic effects of bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes on osteoarthritis [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(19):9281-9294.
- [67] HE L, HE T, XING J, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes protect cartilage damage and relieve knee osteoarthritis pain in a rat model of osteoarthritis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):276.
- [68] WU J, KUANG L, CHEN C, et al. MiR-100-5p-abundant exosomes derived from infrapatellar fat pad MSCs protect articular cartilage and ameliorate gait abnormalities via inhibition of mTOR in osteoarthritis [J]. *Biomaterials*, 2019, 206:87-100.
- [69] LIU X, WANG L, MA C, et al. Exosomes derived from platelet-rich plasma present a novel potential in alleviating knee osteoarthritis by promoting proliferation and inhibiting apoptosis of chondrocyte via Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *J Orthop Surg Res*, 2019, 14(1):470.
- [70] WANG R, JIANG W, ZHANG L, et al. Intra-articular delivery of extracellular vesicles secreted by chondrogenic progenitor cells from MRI/MpJ superhealer mice enhances articular cartilage repair in a mouse injury model [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):93.

(收稿日期:2025-02-26)