

骨髓间充质干细胞来源的外泌体在脊髓损伤中的研究进展

姚克瑞, 刘庆鹏

(哈尔滨医科大学附属第二医院骨科, 哈尔滨 150001)

中图分类号: R683.2

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2028)08-1497-06

摘要: 脊髓损伤(SCI)的治疗一直是脊柱外科急需攻破的难题, 随着学者对SCI病理生理机制的深入研究, 细胞移植疗法为治疗SCI带来希望。骨髓间充质干细胞(BMSCs)来源的外泌体作为细胞移植的焦点, 可通过旁分泌作用参与机体抗炎、抗细胞凋亡、促进轴突再生、减少胶质瘢痕生成等作用。外泌体分子量较小不会引起排斥反应, 避免了移植BMSCs带来的致瘤性、移植率低、伦理等问题。基因修饰后的外泌体将对SCI的治疗、恢复患者肢体运动功能起到关键作用, 这为未来治疗SCI提供了新方向。

关键词: 脊髓损伤; 骨髓间充质干细胞; 外泌体

Research Progress of Exosomes Derived from Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in Spinal Cord Injury

YAO Kerui, LIU Qingpeng

Department of Orthopedics, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: LIU Qingpeng, Email: jllqpeng@163. com

Abstract: The treatment of spinal cord injury(SCI) has always been a difficult problem in spinal surgery. With the in-depth study of the pathophysiological mechanism of SCI by scholars, cell transplantation therapy brings hope for the treatment of SCI. The exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells(BMSCs), as the focus of cell transplantation, can participate in the body's anti-inflammatory, anti-apoptosis, promote axon regeneration, reduce glial scar formation and other functions through paracrine action. The small molecular weight of exosomes will not cause rejection, which avoids the problems of tumorigenicity, low transplantation rate and ethics brought by transplantation of BMSCs. Genetically modified exosomes will play a key role in the treatment of SCI and the recovery of the patients' limb motor function, which provides a new direction for the treatment of SCI in the future.

Keywords: Spinal cord injury; Bone marrow mesenchymal stem cells; Exosomes

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是导致患者四肢瘫痪的常见原因。据世界卫生组织统计, 全球每年有 25 万~50 万个家庭受到 SCI 的影响^[1]。引起 SCI 的常见原因有交通事故、高处坠落等。昂贵的费用和生活方式的改变给患者及家庭带来巨大的经济负担和心理压力^[2]。因此攻克 SCI 这一难题具有重要的社会意义。随着分子生物学技术的蓬勃发展, 学者提出了细胞移植、基因修饰治疗等新型方法

来促进神经的修复与再生, 期望达到治疗 SCI 的目的^[3]。然而, 目前尚无有效的治疗措施能够显著恢复患者肢体感觉及运动功能^[4]。

骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)不仅具有取材便捷、增殖快、多项分化能力等优点, 还可以跨胚层向其他胚层来源的细胞分化, 故在近年的科研研究中应用较为广泛。研究发现, BMSCs 可以治疗 SCI, 其作用机制可能是通过旁分泌外泌体, 进而传递生物因子完成细胞间通信^[5]。外泌体是直径为 40~100 nm 的微小囊泡, 其相较 BMSCs 更容易通过血脊髓屏障, 同时也是多种蛋白质、脂质、RNA 的天然载体。因此, 外泌体

可能是最具价值的旁分泌分子。现就 BMSCs 来源的外泌体(exosome derived from BMSCs, BMSCs-exo)在 SCI 中的研究进展予以综述,以增进学者对外泌体移植治疗 SCI 的认识。

1 SCI 概述及其病理生理学机制

1.1 原发性损伤 SCI 包括原发性损伤、继发性损伤两个阶段。原发性损伤指脊椎受到剪切力、压缩力等机械因素引发脊柱骨折或脱位、椎间盘移位以及韧带断裂,脊髓瞬间受压导致轴突损伤、血管破坏、细胞膜受损等^[6]。受外伤的机械强度决定了原发性损伤的严重程度及范围。SCI 后脊柱不稳也会逐渐扩大原发性损伤的区域。因此,通过手术方式解除脊髓压迫以及内固定物的植入可以最大限度地减少原发性损伤带来的损害。

1.2 继发性损伤 原发性损伤致使微环境发生改变造成的一系列级联反应称为继发性损伤,主要包括炎症反应、细胞凋亡、神经元脱髓鞘、胶质瘢痕等^[7-8]。继发性损伤在时间顺序上分为急性期(48 h 以内)、亚急性期(2~14 d)、过渡期(14 d 至 6 个月)以及慢性期(6 个月以上)^[9],因此继发性损伤相较于原发性损伤呈不断发展的趋势且更为持久。其中,急性期的特征性表现为局部水肿、出血、炎症细胞浸润、细胞毒性物质释放以及细胞坏死,这一系列反应会导致神经元以及神经胶质细胞(如少突胶质细胞)的坏死或凋亡,进而导致神经脱髓鞘改变^[6]。在亚急性期,持续的局部水肿以及血管痉挛会进一步造成局部缺血。持续的炎症细胞浸润会导致部分细胞的坏死,坏死后的细胞形成囊性空洞。此外,星形胶质细胞增殖并使细胞外基质沉积在病灶周围。过渡期和慢性期的主要表现是轴突继续退化,胶质瘢痕的形成阻碍细胞再生。而周围囊性空洞的结合也限制了轴突的再生及细胞的迁移。针对 SCI 的继发性损伤,Griffin 和 Bradke^[10]提出“7R”疗法:①减轻继发性损伤,保护神经细胞(Reduction);②细胞移植替换损伤的细胞(Replacement);③去除导致损伤进一步发展的因素(Removal);④诱导神经元细胞再生(Regeneration);⑤补充神经元修复与再生所需营养支持(Resupply);⑥神经元轴突髓鞘再生(Remyelination);⑦针对神经可塑性的康复策略(Rehabilitation)。因此如何人为干预继发性损伤,抑制并改善继发性损伤的进程是 SCI 能否被

攻克的关键。

2 BMSCs 及外泌体概述

BMSCs 具有多个方向分化的能力,如诱导分化成软骨细胞、成骨细胞、脂肪细胞等,在特定的体外培养条件下,BMSCs 甚至可以跨胚层向外胚层来源的神经元、胶质细胞以及神经干细胞分化^[11]。BMSCs 可表达细胞表面标志物 CD90、CD73 等,且不表达 CD45、CD34、CD19、CD79a 以及人类白细胞抗原 DR 等。

外泌体是具有双层脂质膜结构的微小囊泡,在电镜下形态呈“杯状”^[12]。外泌体最常见表达的标志蛋白有四跨膜蛋白 CD9、CD63、CD81、TSG101 等。目前获取外泌体的方法有超速离心法、密度梯度离心法、磁珠免疫法、超滤离心法等,其中超速离心法被认为是获得外泌体最有效的方法^[13]。外泌体含有各种蛋白质、脂质和遗传物质[如 microRNA (microRNA, miRNA/miR)、信使 RNA、DNA 以及长链非编码 RNA]^[14]。这些外泌体-RNA 可以被靶细胞摄取,经翻译生成蛋白质,因此外泌体作为一种天然载体,是细胞间相互通信的重要媒介。

3 BMSCs-exo 治疗 SCI 的机制

3.1 BMSCs-exo 在 SCI 中的抗炎作用 SCI 后受损节段的血脊髓屏障受到破坏,血液中的中性粒细胞渗透到受伤的脊髓组织中,引发炎症反应,释放细胞因子、蛋白酶,使得小胶质细胞激活^[7,15]。小胶质细胞被激活后可释放炎症因子[如白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)]^[16],进一步加剧 SCI^[16]。因此,减少损伤局部炎症因子的释放,促进抗炎性细胞因子的表达可能是 SCI 恢复功能的有效方法。Fan 等^[17]在体外实验中用脂多糖诱导 PC12 细胞,随后应用 BMSCs-exo 处理脂多糖诱导的 PC12 细胞,结果发现 BMSCs-exo 减少促炎性细胞因子 TNF- α 及 IL-1 β 的分泌,增加了 IL-10 和 IL-4 等抗炎性细胞因子的生成;体内研究中通过定期向大鼠尾静脉注射 BMSCs-exo 发现,BMSCs-exo 显著改善了 SCI 后大鼠的后肢运动功能;实验过程中还发现,BMSCs-exo 通过抑制 Toll 样受体 4/髓样分化蛋白 88/核因子 κ B 信号通路减少小胶质细胞的激活,减少 SCI 后炎症介质的释放,从而恢复 SCI 大鼠的运动功能。此外,植入特定的非编码单链 RNA 分子(miRNA)可使外泌体更好地在 SCI 中发挥抗炎功能。

Zhang 等^[18]在体外实验中用 BMSCs-exo 处理脂多糖诱导的小胶质细胞,发现 BMSCs-exo 不仅抑制了促炎性细胞因子的表达,也抑制了核因子 κ B 通路中核因子 κ B 抑制蛋白激酶复合物 α/β 的磷酸化以及 p65 的表达。同时他们还发现,在小胶质细胞中 miR-181c 表达升高,故制备过表达 miR-181c 的 BMSCs-exo 进行大鼠体内实验,并采用酶联免疫吸附试验证实,与 BMSCs-exo 相比,注入过表达 miR-181c 的 BMSCs-exo 有效降低了 TNF- α 和 IL-1 β 水平,且此效应可被人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因转染的小胶质细胞逆转。因此得出结论,过表达 miR-181c 的 BMSCs-exo 通过抑制人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因及核因子 κ B 信号通路减少脊髓微环境炎症,改善 SCI 大鼠的运动功能。Li 等^[19]将巨噬细胞与 BMSCs-exo 共培养产生外泌体巨噬细胞发现,外泌体巨噬细胞移植后降低了损伤局部促炎性细胞因子(诱导型一氧化氮合酶、TNF- α 、趋化因子受体 7)的表达,同时增加了抑制性炎症因子(精氨酸酶-1、CD206、IL-10)的表达,表明外泌体巨噬细胞的移植提供了炎症抑制的微环境。且电生理分析也证实了外泌体巨噬细胞治疗后运动诱发电位的幅度显著增加。总之,外泌体巨噬细胞可以改善 SCI 后的感觉和运动功能。

3.2 BMSCs-exo 在 SCI 中的抗细胞凋亡作用 神经元以及少突胶质细胞的凋亡是导致 SCI 后神经功能出现损伤的重要原因。细胞凋亡是一种由胱天蛋白酶(caspase)介导的细胞程序性死亡,主要由 B 细胞淋巴瘤/白血病-2(B-cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2)家族的蛋白控制,其中抗凋亡蛋白 Bcl-2 和与之形似的促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白是细胞凋亡过程中常见的标志物^[20]。有研究表明,SCI 促进了促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白、活化型 caspase-3 和 caspase-9 的分泌,同时抑制了抗凋亡蛋白 Bcl-2 的分泌^[20-21]。Li 等^[22]通过定期向 SCI 大鼠体内注射 BMSCs-exo,证实了脊髓神经元中的 Bcl-2 表达明显增加,Bcl-2 相关 X 蛋白、caspase-3、caspase-9 等表达明显降低;此外还通过蛋白质印迹法验证了 β 联蛋白和 T 细胞因子 4 表达的增加,表明 BMSCs-exo 激活了 Wnt/ β 联蛋白经典信号通路,证实 BMSCs-exo 可以抑制 SCI 后细胞凋亡,促进脊髓功能的恢复。

周细胞是包括脊髓在内的微血管基底膜细胞,也是神经血管的组成部分。周细胞的破坏影响了中枢神经系统功能的完整性。Zhou 等^[23]在体内实验中将培养的周细胞先通过 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)及 TNF- α 预处理,随后使用 Lipofectamine 3000 将脂多糖输入周细胞并定期加入腺苷三磷酸,通过对照实验证实了 BMSCs-exo 对周细胞的保护作用;蛋白质印迹分析表明,复合刺激提高了周细胞中的 caspase-1 和 IL-1 β 水平,反映了周细胞的凋亡,而 BMSCs-exo 逆转了这些变化,表明通过基因编辑技术可以更好地发挥抗细胞凋亡作用。

活性氧是脊髓缺血再灌注后神经损伤的另一个主要介质。缺血再灌注触发活性氧的过度生成,导致细胞蛋白、脂质和 DNA 的严重损伤,并导致细胞凋亡和坏死。许多酶在细胞中产生活性氧,但还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶家族是目前已知的唯一仅用于产生活性氧的酶家族。Zhao 等^[24]通过携带 miR-25 的慢病毒转染 BMSCs,随后经超速离心获得外泌体,采用实时聚合酶链反应发现转染后的 BMSCs-exo 内 miR-25 水平显著升高;在体内实验中,他们通过给大鼠注射 miR-25-BMSCs-exo 发现,与注射 BMSCs-exo 相比,其不仅降低了脊髓缺血再灌注损伤大鼠模型体内的 IL-1 β 及 TNF- α 水平,且抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4 的表达。证实过表达 miR-25 的 BMSCs-exo 通过降低还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4 的水平调控活性氧,减轻脊髓缺血后的细胞凋亡,起到对脊髓功能的保护作用。

3.3 BMSCs-exo 促进 SCI 后神经元细胞及轴突的再生 髓鞘是神经元轴突外维持信号转导的磷脂膜,对于维持轴突的完整性必不可少。SCI 的直接损伤以及局部微环境的改变导致了轴突的脱髓鞘,有学者认为少突胶质细胞的坏死和凋亡可能是导致轴突脱髓鞘的主要原因^[25]。因此如何抑制少突胶质细胞的凋亡,促进其生成转化可能是轴突再生的关键。Li 等^[26]向 SCI 大鼠尾静脉注射 miR-133b 修饰的 BMSCs-exo,发现其降低了 RhoA/Rho 激酶通路中的 RhoA 蛋白水平,显著减少了神经细胞的死亡;下调的 RhoA 蛋白激活了胞外信号调节激酶 1/2 的磷酸化,保护神经元免于凋亡,促进了 SCI 后大鼠运动功能的恢复。且基因修饰后的 BMSCs-exo 激活了

信号转导及转录活化因子 3 和环腺苷酸反应元件结合蛋白通路,促进了轴突的再生。Huang 等^[27]制备了 miR-494-BMSCs-exo 用以验证其对轴突再生的影响,使用神经丝蛋白 H 及胶质纤维酸性蛋白双标记免疫荧光观察 SCI 后 4 周轴突再生和星形胶质细胞活化情况。结果显示,SCI 对照组存在大量轴突细胞和星形胶质细胞的凋亡,miR-494-BMSCs-exo 组神经丝蛋白阳性细胞数量明显多于 BMSCs-exo 组和 SCI 对照组,胶质纤维酸性蛋白阳性细胞数量明显少于 BMSCs-exo 组和 SCI 对照组,提示 miR-494-BMSCs-exo 组大鼠轴突细胞数量较其他各组显著增加,星形胶质细胞数量显著减少。此外,Huang 等^[27]的电生理研究结果也与大鼠 BBB 评分结果相符,证实了 miR-494-BMSCs-exo 能够有效促进 SCI 大鼠神经功能的恢复。

尼氏小体是神经元功能的标志物,神经元特异性核蛋白可用于反映神经元的再生情况。Jia 等^[28]应用脊髓打击器构建 SCI 大鼠模型,用携带音猬因子(Sonic hedgehog, SHH)基因的慢病毒构建 SHH-BMSCs-exo,通过实验证实了 SHH-BMSCs-exo 中 SHH 蛋白水平显著升高。随后体内注射 SHH-BMSCs-exo 并对脊髓组织进行尼氏染色、免疫组织化学、免疫荧光等。28 d 时尼氏染色结果表明,SHH-BMSCs-exo 组脊髓前角尼氏小体数量显著增加;免疫荧光染色结果表明,SHH-BMSCs-exo 组脊髓神经元特异性核蛋白阳性神经元细胞数量更多,胶质纤维酸性蛋白细胞数量较少。实验结果说明,SHH-BMSCs-exo 促进了神经元细胞的修复再生,从而改善运动功能。

水凝胶具有极好的生物相容性,可被应用于治疗 SCI 后的细胞生长和组织恢复。负载 BMSCs-exo 的水凝胶可以发挥协同治疗作用并促进肢体功能恢复。Fan 等^[29]制备了甲基丙烯酸酯化水凝胶(GM)和聚吡咯(PPy)水凝胶组成的外泌体双层网状水凝胶(GM/PPy/exosome, GMPE),外泌体与水凝胶非共价结合不影响外泌体的结构和生物活性。随后在 GMPE 水凝胶上培养神经元细胞并深究作用的信号通路。结果表明,GMPE 水凝胶通过人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因/磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路抑制靶蛋白磷酸化,使磷酸化的哺乳动物雷帕霉素

靶蛋白水平显著降低,从而促进轴突的生长和神经突触网络的形成,进而治疗 SCI,促进肢体的功能恢复。Lu 等^[30]发现,BMSCs-exo 通过抑制核因子 κ B 信号通路调节 p65 因子的表达,抑制周细胞的异常迁移,维持血脊髓屏障的稳定性,进而帮助轴突再生以及神经功能的恢复。

3.4 BMSCs-exo 减少 SCI 后胶质瘢痕的形成

SCI 后形成瘢痕组织,瘢痕组织包括成纤维瘢痕和胶质瘢痕。从结构上,瘢痕组织可分为核心区和外周区。核心区以围绕毛细血管的血管周围细胞,即周细胞堆积形成的成纤维瘢痕为主^[31];外周区以反应性星形胶质细胞和反应性小胶质细胞聚集所构成的胶质瘢痕为主。胶质瘢痕的特征性表现是反应性星形胶质细胞聚集在损伤周围,形成复杂的网状突起;另一重要特征是细胞外基质成分的表达增加,主要指反应性星形胶质细胞的分泌抑制了轴突生长所需的硫酸软骨素蛋白多糖(chondroitin sulfate proteoglycans, CSPGs)的沉积^[32]。胶质瘢痕的功能具有两面性,SCI 早期瘢痕形成物理屏障,限制了炎症细胞的浸润,将损伤局限在一定的范围,起保护未损伤组织的作用;在 SCI 中后期,瘢痕阻碍了轴突的再生、延长、融合,限制了功能的恢复^[31]。Luo 等^[33]制备过表达 G 蛋白偶联受体激酶 2 相互作用蛋白 1(G protein-coupled receptor kinase 2 interacting protein 1, GIT1)的 BMSCs-exo 进行体内注射,随后将脊髓组织进行免疫荧光实验,选用 CS56 反映反应性星形胶质细胞分泌的 CSPGs,发现 28 d 时 GIT1-BMSCs-exo 组 CSPGs 显著下降,且与假手术组相比,GIT1-BMSCs-exo 组 CSPGs 增加量远低于 BMSCs-exo 组和磷酸盐缓冲液组,提示 GIT1-BMSCs-exo 抑制了胶质瘢痕的形成;大鼠运动功能评分也证实,与 BMSCs-exo 组和磷酸盐缓冲液组相比,GIT1-BMSCs-exo 组大鼠运动功能显著恢复。Liu 等^[34]研究表明,BMSCs-exo 可以抑制 A1 型反应性星形胶质细胞和小胶质细胞的活化;免疫荧光分析结果显示,GIT1-BMSCs-exo 可减少 CSPGs 的沉积,抑制胶质瘢痕形成,促进轴突再生,从而恢复 SCI 后神经功能。

4 小结

BMSCs-exo 参与 SCI 病理生理机制中的各个环节,其主要作用是通过信号通路调控细胞因子,进而抑制炎症反应、防止细胞凋亡、促进轴突再生、控制

胶质瘢痕等。这些功能相辅相成,共同协助恢复肢体感觉及运动功能。通过对外泌体的深入研究,发现 BMSCs-exo 具有低免疫原性、易通过血脊髓屏障、低致瘤性等优点。然而,大部分的实验来源于动物实验,对于人体的研究,还有待进一步探索。目前, BMSCs-exo 调控 SCI 各个环节的具体病理生理机制尚未完全明确;且由于 SCI 病理生理机制的复杂性,对于全身注射及局部注射,哪种方式能更有效地提高外泌体浓度、更好地发挥外泌体的治疗效果仍有待商榷。因此,了解 BMSCs-exo 治疗 SCI 的具体机制是未来合理使用 BMSCs-exo 治疗 SCI 的前提和基础。

参考文献

- [1] Lukersmith S, World Health Organization, International Spine Cord Society. International Perspectives on Spinal Cord Injury (IPSCI) 2013 [EB/OL]. [2022-02-15]. <https://www.researchgate.net/publication/259496703>.
- [2] Doulames VM, Plant GW. Induced Pluripotent Stem Cell Therapies for Cervical Spinal Cord Injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(4):530.
- [3] Paschon V, Correia FF, Moreira BC, et al. CRISPR, Prime Editing, Optogenetics, and DREADDs: New Therapeutic Approaches Provided by Emerging Technologies in the Treatment of Spinal Cord Injury [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(4):2085-2100.
- [4] Ashammakhi N, Kim HJ, Ehsanipour A, et al. Regenerative Therapies for Spinal Cord Injury [J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2019, 25(6):471-491.
- [5] Harrell CR, Simovic Markovic B, Fellabaum C, et al. Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes in the Treatment of Eye Diseases [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1089: 47-57.
- [6] Rowland JW, Hawryluk GW, Kwon B, et al. Current status of acute spinal cord injury pathophysiology and emerging therapies: Promise on the horizon [J]. *Neurosurg Focus*, 2008, 25(5):E2.
- [7] Hausmann ON. Post-traumatic inflammation following spinal cord injury [J]. *Spinal Cord*, 2003, 41(7):369-378.
- [8] Oyinbo CA. Secondary injury mechanisms in traumatic spinal cord injury: A nugget of this multiply cascade [J]. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 2011, 71(2):281-299.
- [9] Badhiwala JH, Ahuja CS, Fehlings MG. Time is spine: A review of translational advances in spinal cord injury [J]. *J Neurosurg Spine*, 2018, 30(1):1-18.
- [10] Griffin JM, Bradke F. Therapeutic repair for spinal cord injury: Combinatory approaches to address a multifaceted problem [J]. *EMBO Mol Med*, 2020, 12(3):e11505.
- [11] Zhang R, Li J, Li J, et al. Efficient In vitro labeling rabbit bone marrow-derived mesenchymal stem cells with SPIO and differentiating into neural-like cells [J]. *Mol Cells*, 2014, 37(9):650-655.
- [12] van der Pol E, Böing AN, Harrison P, et al. Classification, functions, and clinical relevance of extracellular vesicles [J]. *Pharmacol Rev*, 2012, 64(3):676-705.
- [13] Yang D, Zhang W, Zhang H, et al. Progress, opportunity, and perspective on exosome isolation-efforts for efficient exosome-based theranostics [J]. *Theranostics*, 2020, 10(8):3684-3707.
- [14] Valadi H, Ekström K, Bossios A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells [J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(6):654-659.
- [15] Ungerer G, Cui J, Ndam T, et al. Harpagophytum procumbens Extract Ameliorates Allodynia and Modulates Oxidative and Antioxidant Stress Pathways in a Rat Model of Spinal Cord Injury [J]. *Neuromolecular Med*, 2020, 22(2):278-292.
- [16] Wang W, Huang X, Li J, et al. Methane Suppresses Microglial Activation Related to Oxidative, Inflammatory, and Apoptotic Injury during Spinal Cord Injury in Rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017:2190897.
- [17] Fan L, Dong J, He X, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes reduce apoptosis and inflammatory response during spinal cord injury by inhibiting the TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40(10):1612-1623.
- [18] Zhang M, Wang L, Huang S, et al. Exosomes with high level of miR-181c from bone marrow-derived mesenchymal stem cells inhibit inflammation and apoptosis to alleviate spinal cord injury [J]. *J Mol Histol*, 2021, 52(2):301-311.
- [19] Li C, Qin T, Zhao J, et al. Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosome-Educated Macrophages Promote Functional Healing After Spinal Cord Injury [J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15:725573.
- [20] Cory S, Adams JM. The Bcl2 family: Regulators of the cellular life-or-death switch [J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(9):647-656.
- [21] Adams JM, Cory S. The Bcl-2 protein family: Arbiters of cell survival [J]. *Science*, 1998, 281(5381):1322-1326.
- [22] Li C, Jiao G, Wu W, et al. Exosomes from Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Inhibit Neuronal Apoptosis and Promote Motor Function Recovery via the Wnt/β-catenin Signaling Pathway [J]. *Cell Transplant*, 2019, 28(11):1373-1383.
- [23] Zhou Y, Wen LL, Li YF, et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells protect the injured spinal cord by inhibiting pericyte pyroptosis [J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(1): 194-202.
- [24] Zhao L, Jiang X, Shi J, et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells overexpressing microRNA-25 protect spinal cords against transient ischemia [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 157(2):508-517.
- [25] Fan B, Wei Z, Yao X, et al. Microenvironment Imbalance of Spinal Cord Injury [J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(6):853-866.
- [26] Li D, Zhang P, Yao X, et al. Exosomes Derived From miR-133b-Modified Mesenchymal Stem Cells Promote Recovery After Spinal Cord Injury [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12:845.

(下转第 1509 页)

- histone octamer translocate DNA [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1330.
- [61] Lawlor L, Yang XB. Harnessing the HDAC-histone deacetylase enzymes, inhibitors and how these can be utilised in tissue engineering [J]. *Int J Oral Sci*, 2019, 11(2): 20.
- [62] Chung CL, Sheu JR, Chen WL, et al. Histone deacetylase inhibitor m-carboxy-cinnamic acid bis-hydroxamide attenuates plasminogen activator inhibitor-1 expression in human pleural mesothelial cells [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2012, 46(4): 437-445.
- [63] Chen WL, Sheu JR, Hsiao CJ, et al. Histone deacetylase inhibitor impairs plasminogen activator inhibitor-1 expression via inhibiting TNF-alpha-activated MAPK/AP-1 signaling cascade [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 231012.
- [64] Tucker TA, Jeffers A, Alvarez A, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 deficiency augments visceral mesothelial organization, intrapleural coagulation, and lung restriction in mice with carbon black/bleomycin-induced pleural injury [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2014, 50(2): 316-327.
- [65] Shenderov K, Collins SL, Powell JD, et al. Immune dysregulation as a driver of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(2): e143226.
- [66] Huang WJ, Tang XX. Virus infection induced pulmonary fibrosis [J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 496.
- [67] Wosen JE, Mukhopadhyay D, Macaubas C, et al. Epithelial MHC Class II Expression and Its Role in Antigen Presentation in the Gastrointestinal and Respiratory Tracts [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2144.
- [68] Mutsaers SE, Prele CM, Brody AR, et al. Pathogenesis of pleural fibrosis [J]. *Respirology*, 2004, 9(4): 428-440.
- [69] Tong ZH, Shi HZ. Subpopulations of helper T lymphocytes in tuberculous pleurisy [J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2013, 93(3): 279-284.
- [70] Ye ZJ, Yuan ML, Zhou Q, et al. Differentiation and recruitment of Th9 cells stimulated by pleural mesothelial cells in human *Mycobacterium tuberculosis* infection [J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e31710.
- [71] Li X, Zhou Q, Yang WB, et al. Pleural mesothelial cells promote expansion of IL-17-producing CD8⁺ T cells in tuberculous pleural effusion [J]. *J Clin Immunol*, 2013, 33(4): 775-787.
- [72] Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation [J]. *Immunity*, 2008, 28(4): 454-467.
- [73] Burman A, Kropski JA, Calvi CL, et al. Localized hypoxia links ER stress to lung fibrosis through induction of C/EBP homologous protein [J]. *JCI Insight*, 2018, 3(16): e99543.

收稿日期:2022-03-07 修回日期:2023-02-22 编辑:黄晓芳

(上接第 1501 页)

- [27] Huang W, Lin M, Yang C, et al. Rat Bone Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Loaded with miR-494 Promoting Neurofilament Regeneration and Behavioral Function Recovery after Spinal Cord Injury [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 1634917.
- [28] Jia Y, Lu T, Chen Q, et al. Exosomes secreted from sonic hedgehog-modified bone mesenchymal stem cells facilitate the repair of rat spinal cord injuries [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2021, 163(8): 2297-2306.
- [29] Fan L, Liu C, Chen X, et al. Exosomes-Loaded Electroconductive Hydrogel Synergistically Promotes Tissue Repair after Spinal Cord Injury via Immunoregulation and Enhancement of Myelinated Axon Growth [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(13): e2105586.
- [30] Lu Y, Zhou Y, Zhang R, et al. Bone Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Promote Recovery Following Spinal Cord Injury via Improvement of the Integrity of the Blood-Spinal Cord Barrier [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 209.
- [31] Göriz C, Dias DO, Tomilin N, et al. A pericyte origin of spinal cord scar tissue [J]. *Science*, 2011, 333(6039): 238-242.
- [32] Yuan YM, He C. The glial scar in spinal cord injury and repair [J]. *Neurosci Bull*, 2013, 29(4): 421-435.
- [33] Luo Y, Xu T, Liu W, et al. Exosomes derived from GIT1-overexpressing bone marrow mesenchymal stem cells promote traumatic spinal cord injury recovery in a rat model [J]. *Int J Neurosci*, 2021, 131(2): 170-182.
- [34] Liu W, Wang Y, Gong F, et al. Exosomes Derived from Bone Mesenchymal Stem Cells Repair Traumatic Spinal Cord Injury by Suppressing the Activation of A1 Neurotoxic Reactive Astrocytes [J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(3): 469-484.

收稿日期:2022-05-17 修回日期:2023-02-18 编辑:黄晓芳