

研究综述

doi: 10.13413/j.cnki.jdxblxb.2024470

间充质干细胞外泌体的研究进展与临床应用

付学奇, 曾琳琳, 刘洋

(吉林大学 生命科学学院, 长春 130012)

摘要: 间充质干细胞外泌体(MSC-Exos)是一类在实验研究及临床应用中具有巨大潜力的纳米级囊泡, 含有多种生物分子, 包括 miRNA、mRNA、蛋白质和脂质等, 具有介导细胞信号传导和参与调控受体细胞的功能。基于 MSC-Exos 的重要作用, 从研究进展及临床应用等方面综述 MSC-Exos 在促进组织修复、免疫调节和神经保护方面的显著效果, 尤其在自身免疫性疾病、神经退行性疾病、心血管疾病及肿瘤方面的治疗中发挥重要作用, 并分析其临床应用面临一系列尚未解决的问题及应用普及的挑战, 包括阐明作用机制、分离提取纯化技术、制订标准化生产规则、确定剂量和给药途径、增强稳定性和降低免疫原性等, 为解决这些局限性, 实现 MSC-Exos 在临床上的广泛应用提供依据。

关键词: 间充质干细胞; 外泌体; 免疫疾病; 神经疾病; 临床应用

中图分类号: Q593 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-5489(2025)01-0207-09

Research Progress and Clinical Application of Exosomes from Mesenchymal Stem Cells

FU Xueqi, ZENG Linlin, LIU Yang

(School of Life Sciences, Jilin University, Changchun 130012, China)

Abstract: Mesenchymal stem cell exosomes (MSC-Exos) are a class of nanoscale vesicles with great potential in experimental research and clinical applications. They contain a variety of biomolecules, including miRNA, mRNA, proteins and lipids, and have the function of mediating cell signaling and participating in regulation of receptor cells. Based on the important role of MSC-Exos, we review the significant effects of MSC-Exos in promoting tissue repair, immune regulation and neuroprotection from the research progress and clinical applications, especially in the treatment of autoimmune diseases, neurodegenerative diseases, cardiovascular diseases and tumors. We analyze a series of unsolved problems and application popularization challenges in its clinical application, including elucidation of mechanism of action, separation, extraction and purification technology, formulation of standardized production rules, determination of dosage and administration route, enhancement of stability, and reduction of immunogenicity. This provides a basis for addressing these limitations to achieve widespread clinical application of MSC-Exos.

Keywords: mesenchymal stem cell; exosome; immune disease; nervous disease; clinical application

收稿日期: 2024-12-02.

第一作者简介: 付学奇(1960—), 男, 汉族, 博士, 教授, 博士生导师, 从事蛋白质酪氨酸磷酸酶相关机制和抑制剂筛选的研究, E-mail: fxq@jlu.edu.cn. **通信作者简介:** 刘洋(1986—), 女, 汉族, 硕士, 高级工程师, 从事药物对机体作用机制的研究, E-mail: liuyangyang@jlu.edu.cn.

基金项目: 国家重点研发计划项目(批准号: 2021YFA1500400)、吉林省自然科学基金(批准号: YDZJ202301ZYT536)和吉林大学重点项目(批准号: 24AI022Z).

1 MSC-Exos 的生物学特性

外泌体是一类由细胞分泌的纳米级囊泡，间充质干细胞外泌体(MSC-Exos)的直径约为 50~150 nm，含有多种生物活性分子，包括生长因子、细胞因子和小分子非编码 RNA(miRNA)等^[1]。它们与细胞膜的特定受体结合，影响细胞信号传导和基因表达(图 1)^[2]。目前，MSC-Exos 的主要分离提取方法包括超速离心法、聚合物沉淀法、尺寸排除色谱法、超滤法和免疫磁珠分离法等。其中超速离心法具有高效性和经济性等优势，在外泌体提取方法中应用最广泛，但纯度和产量仍有待提高^[3]。

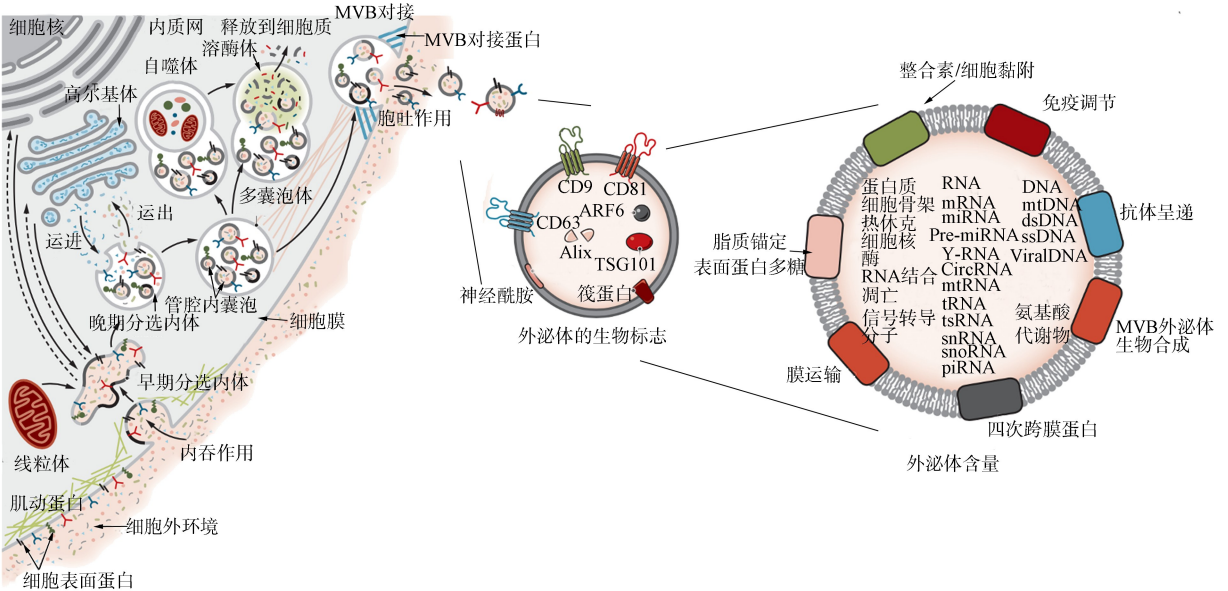


图 1 外泌体的生成和鉴定
Fig. 1 Generation and identification of exosomes

2 MSC-Exos 的作用机制

2.1 MSC-Exos 的生物分子组成

MSC-Exos 含有多种生物分子，包括生长因子、细胞因子、miRNA 和蛋白质等，这些分子在细胞信号传导通路中发挥重要作用，参与调节受体细胞功能，促进细胞增殖、迁移、分化和抗凋亡等^[4]。研究表明，外泌体中的血管内皮生长因子能促进血管生成，加强细胞增殖。转化生长因子 β 和血小板衍生生长因子可促进重塑细胞外基质和组织修复。外泌体中富含 miRNA，这类小分子通过调节基因表达参与信号传导，调控细胞功能，影响疾病发病进展。MSC-Exos 中的 miRNA 还能被受体细胞吸收并影响其基因表达，该过程称为细胞间 RNA 传输。这种通讯方式在调节免疫反应、促进组织修复和抑制炎症中发挥关键作用^[5]。膜蛋白通过信号通路传递和细胞间的相互联系发挥作用^[6]。MSC-Exos 通过将这些生物分子传递给受体细胞，影响受体细胞的信号传导和基因表达(图 2)。

2.2 MSC-Exos 在组织修复中的作用

MSC-Exos 在促进组织修复和器官再生中发挥重要作用。MSC-Exos 可针对不同时期优化成纤维细胞特性促进皮肤伤口愈合和软组织修复，在皮肤伤口愈合早期，MSC-Exos 能促进胶原蛋白 I 和 III 的产生，后期可抑制胶原蛋白表达阻断疤痕形成^[7]。MSC-Exos 还有心脏保护功能，在与心肌梗塞治疗剂的联合作用下，MSC-Exos 通过促进 miR25-3p 等小分子过表达或阻断 EZH2 蛋白表达，保护心肌细胞，还能增强促血管生成因子的作用，促进新血管形成，平衡免疫调节功能^[8-9]。此外，MSC-Exos 可激活 Wnt/ β -catenin 信号传导通路，加速成骨细胞分化，同时调节免疫细胞活性，减少或抑制炎症因子释放，增加细胞外基质成分表达，缓解炎症损伤。MSC-Exos 也可影响巨噬细胞中 M1 型和 M2 型的平衡，诱导 M2 型向损伤部位浸润，参与骨再生和修复。MSC-Exos 还可通过调控腺苷酸 5'-单磷酸 (AMP) 依赖的蛋白激酶 (AMPK) 信号通路，激活蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 和细胞激酶

(extracellular regulated protein kinases, ERK) 磷酸化, 介导软骨组织再生^[10-12]. 通过多种途径, MSC-Exos 能增强受损细胞的增殖和分化, 加速组织修复过程^[13].

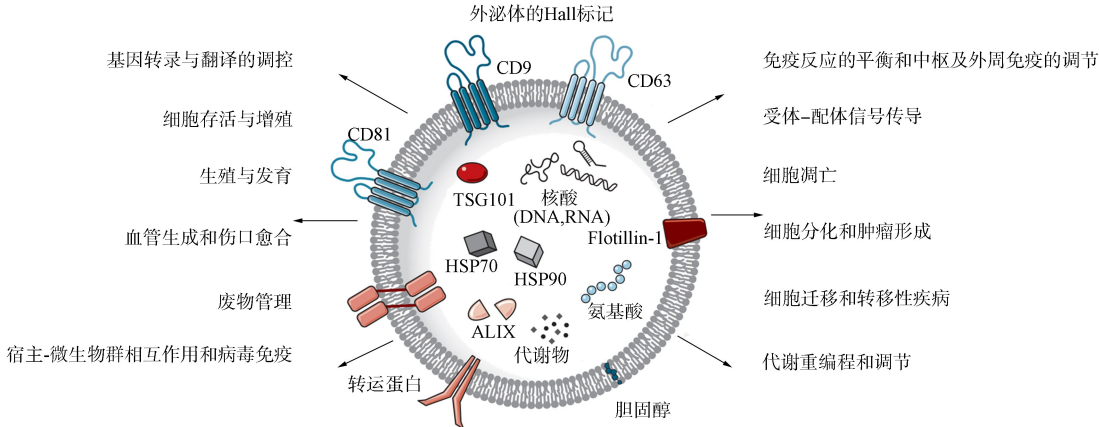


图 2 外泌体的结构

Fig. 2 Structure of exosomes

3 MSC-Exos 在疾病治疗中的应用

3.1 MSC-Exos 在自身免疫疾病中的应用

MSC-Exos 在自身免疫疾病中的应用非常重要. 研究表明, MSC-Exos 通过影响系统性红斑狼疮患者外周血单核细胞的功能, 调节患者的免疫反应, 减少炎症因子分泌, 缓解炎症反应^[14]. MSC-Exos 也能通过抑制炎症因子产生、促炎细胞因子表达或促进抗炎细胞因子表达, 从而调节免疫反应, 为治疗类风湿性关节炎及多发性硬化症提供了新的策略^[15-16]. 研究表明, MSC-Exos 通过抑制 T 淋巴细胞增殖或功能, 以及调节 T 细胞数量等方式, 保护胰岛 β 细胞免受自身反应性 T 细胞免疫攻击, 缓解胰岛素分泌不足等症状, 为治疗 1 型糖尿病提供了理论依据^[17]. MSC-Exos 通过局部组织损伤减弱, 调节肠道免疫反应, 有效抑制黏膜炎症反应, 治疗炎症性肠病^[14]. MSC-Exos 通过逆转调节性 T 细胞水平的下降, 保护肝脏免疫稳态, 改善自身免疫性肝炎. MSC-Exos 通过抑制多种促炎细胞的活化和增殖, 阻断白细胞介素 1β (interleukin-1 beta, IL- 1β) 的释放, 释放更多的抗炎细胞因子, 减弱皮肤中纤维细胞因子表达, 有效缓解皮肤纤维化, 加速创面愈合, 从而改善硬皮病症状^[18-19]. 这些研究表明, MSC-Exos 在调节免疫反应和减轻自身免疫疾病症状方面具有重要作用, 但大多数仍处于实验室研究或早期临床试验阶段, 需进一步研究以确定 MSC-Exos 的最佳剂量、给药途径和长期效果.

3.2 MSC-Exos 在神经系统疾病中的应用

MSC-Exos 对神经系统疾病具有潜在的治疗效果. 研究表明, 脂肪源性 MSC-Exos 富含脑啡肽酶, 可减少阿尔茨海默病模型中的 β -淀粉样蛋白积累, 还可通过调控星形胶质细胞及小胶质细胞活性和功能, 介导炎症反应, 改善阿尔茨海默病的认知缺陷^[20]. MSC-Exos 能抑制多巴胺神经元凋亡, 保护神经细胞功能, 减少氧化应激, 并提升帕金森病小鼠模型的运动能力^[21]. 一项临床前的研究表明, MSC-Exos 通过参与缺血性大脑血管生成、小胶质细胞激活和神经再生, 可增强神经血管重塑, 促进白质恢复, 改善脑卒中后的功能, 缓解脑损伤^[22]. MSC-Exos 还能减少脊髓损伤后的炎症反应, 促进神经细胞的功能恢复, 改善运动功能障碍^[23]. MSC-Exos 在神经损伤导致的疼痛模型中显示出镇痛效果, 可通过调节疼痛信号通路减轻疼痛^[24].

3.3 MSC-Exos 在心血管疾病中的应用

研究表明, MSC-Exos 可通过减少中性粒细胞浸润缓解心肌缺血/再灌注损伤, 或介导 miR-182 信号通路影响 M1 巨噬细胞向 M2 巨噬细胞的极化, 以减轻心肌缺血/再灌注损伤^[25]. 在心肌梗死小鼠

模型中,将富含 miR-22 的 MSC-Exos 注射至缺血心脏中,阻断了缺血心肌细胞凋亡,使心脏纤维化面积减小.实验表明,MSCs 靶向抑制 miR-155,阻断心脏纤维化上游信号传导,具有预防心脏纤维化的作用,并修复心脏功能^[26-27].源自 iPSC-MSC-Exos 的 miR-9-5p 通过抑制心肌细胞衰老,改善阿霉素诱导的心脏功能损伤,减轻心肌细胞的线粒体功能障碍和衰老^[28].在调节炎症反应和免疫调节方面,经 MSC-Exos 处理可减少小胶质细胞标志物 CD68 的表达,进而改善梗死区的炎性细胞浸润程度,缓解心肌细胞损伤.此外,miR-146a 修饰脂肪间充质干细胞的外泌体可通过下调早期生长反应因子 1 的表达,阻断白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、IL-1 β 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的释放,调控 NF- κ B 信号通路,减轻心肌局部炎性反应,改善急性心肌梗死所致的心肌损伤^[29].MSC-Exos 还富含与血管生成有关的蛋白质,如血小板衍生生长因子和血管内皮生长因子等,促进血管生成.它们还具有减小心肌梗死范围、修复心肌细胞、增加毛细血管密度和提高左心房射血分数的作用,并通过减少氧化应激损伤保护心肌细胞^[30].最后, MSC-Exos 中的 miRNA 和 lncRNA,如 miR-21,miR-146a,miR-181b 和 miR-126 等,通过特定的信号通路调节心肌细胞的功能和血管生成^[31].

3.4 MSC-Exos 在肿瘤中的治疗

MSC-Exos 在肿瘤治疗中展现出多方面的潜力.首先,它们可作为药物载体,将抗肿瘤药物如 miR-379 等靶向递送到肿瘤部位.研究表明,工程化的 MSC-Exos 能高效、精确地将这些药物递送到小鼠肿瘤部位,并减少了与治疗相关的不良反应^[32].其次, MSC-Exos 在调节肿瘤微环境中的免疫反应方面也显示出重要作用.它们可有效调节免疫细胞,激活或抑制免疫反应,并参与感染性疾病、炎症、肿瘤和自身免疫疾病的发展^[33].尤其在调节先天性免疫反应方面, MSC-Exos 可影响巨噬细胞的极化,即 M1 向 M2 表型转化,这对于肿瘤疾病的发展具有重要影响^[34].第三, MSC-Exos 在临床试验中显示出作为细胞间通讯的载体,传递蛋白质、mRNA 和 microRNAs 进入目标细胞,并在组织恢复、免疫调节和刺激血管生成方面显示出治疗潜力^[35-36].

根据中国临床实验注册中心的信息及相关参考文献,将中国临床试验注册中心公布正在进行的 MSC-Exos 临床试验的详细信息(部分)和国际上正在研究 MSC-Exos 临床应用的机构及其研究项目(部分)分别列于表 1 和表 2.

表 1 中国临床试验注册中心公布的正在进行的 MSC-Exos 临床试验
Table 1 Ongoing MSC-Exos clinical trials announced by Chinese Clinical Trial Registry

序号	研究题目	注册号	注册时间	研究目的
1	评价应用间充质干细胞来源的外泌体滴鼻治疗过敏性鼻炎安全性、有效性的单臂临床研究	ChiCTR2200063022	2022-08-28	评价间充质干细胞来源的外泌体滴鼻治疗过敏性鼻炎的安全性和有效性
2	阿尔茨海默病治疗	未提供	未提供	探讨异体人源脂肪间充质干细胞外泌体(MSCs-Exos)在治疗阿尔茨海默病导致的轻度至中度痴呆患者中的安全性和有效性
3	皮肤炎治疗	未提供	未提供	评价异体人源脂肪间充质干细胞外泌体(haMSC-Exos)治疗 MDA5 抗体阳性皮肤炎合并间质性肺炎的安全性和有效性
4	自体脂肪间充质干细胞外泌体再生康复技术治疗骨关节炎的安全性与其有效性临床研究	ChiCTR2200059351	2022-04-28	探索关节腔内注射人自体脂肪间充质干细胞外泌体治疗骨关节炎的可行性、安全性和有效性

注:部分研究的注册号、最近更新日期和注册时间等信息可能因临床试验的具体内容而异,需进一步查阅中国临床试验注册中心的详细资料.

表 2 正在研究 MSC-Exos 临床应用的机构及其研究项目

Table 2 Institutions and their research projects that are currently studying clinical application of MSC-Exos					
序号	机构名称	国家	研究题目	研究内容	参考文献数据库
1	中山大学眼科中心	中国	评估脐带间充质干细胞外泌体 (UC-MSC-Exos) 对慢性移植 物抗宿主病 (cGVHD) 患者干 眼症状的缓解效果	评估 UC-MSC-Exos 对 cGVHD 患者干眼症状 的缓解效果	BMC Stem Cell Research
2	Sahel Teaching Hospital, Cairo	埃及	评估间充质 MSC-Exos 对 1 型糖尿 病 (T1DM) 患者 β 细胞质量的 影响	评估 MSC-Exos 对 T1DM 患者 β 细胞质 量的影响	PubMed
3	Beni-Suef University	埃及	评估自体脂肪来源间充质干细 胞外泌体 (ASC-Exos) 在牙周 炎治疗中的效果	与 Cairo University 合 作, 评估 ASC-Exos 在 牙周炎治疗中的效果	PubMed
4	福建医科大学	中国	评估 MSC-Exos 对急性 A 型 主动脉夹层术后多器官功能障 碍综合征 (MODS) 患者的影响	评估 MSC-Exos 对急 性 A 型主动脉夹层术 后 MODS 患者的影响	PubMed
5	天津医科大学总院	中国	评估 MSC-Exos 对黄斑孔愈合 的促进作用	评估 MSC-Exos 对黄 斑孔愈合的促进作用	PubMed
6	Aegle Therapeutics, Miami, Florida	美国	评估间充质干细 胞外泌体 (AGLE 102) 对遗传性大疱性 表 皮 松 解 症 (dystrophic epidermolysis bullosa) 的影响	评估 AGLE 102 对遗 传性大疱性表皮松解 症的影响	Aegle Therapeutics
7	Neurological Associates of West LA	美国	评估外泌体在颅面神经痛治疗 中的应用	评估外泌体在颅面神 经痛治疗中的应用	PubMed
8	上海交通大学 附属瑞金医院	中国	评估异体脂肪 MSCs-Exos 对 阿尔茨海默病患者的安全性和 有效性	评估 MSCs-Exos 对阿 尔茨海默病患者的安 全性和有效性	PubMed

注: 部分参考文献数据库可能需进一步确认和更新, 具体研究进展和详细情况可通过联系相关机构或查阅其发布的研究资料获得。

4 MSC-Exos 临床应用的局限性和伦理性

4.1 MSC-Exos 临床应用的局限性

MSC-Exos 在实验室研究及临床试验中展现了巨大的潜力和应用前景, 但也存在临床应用的局限性, 主要包括^[36-40]:

1) 分离提取和纯化技术瓶颈. 目前 MSC 有较多的分离提取方法, 其中高效的 MSC-Exos 分离和纯化技术需进行临床应用测试, 超速离心法是使用最广泛的方法, 但存在无法完全去除杂质、操作复杂、外泌体损失和成本较高等问题.

2) 标准化和规模化生产. MSC-Exos 的标准化生产流程尚未建立, 不同批次产品间质量存在差异, 无法保证治疗效果的稳定性和可重复性. MSC-Exos 在体外和体内的生物活性可能存在差异, 而且在储存和运输过程中也会受到影响, 如何保持生物活性和稳定性也是目前面临的难题. 临床试验的设计和执​​行需严格监管, 以确保患者的安全性和治疗的有效性. 不同国家和地区的法规也会对 MSC-Exos 的临床应用进行限制.

3) 免疫原性和作用机制. 尽管 MSC-Exos 被认为是低免疫原性的, 但在异体应用中仍可能导致宿主的免疫反应. MSC-Exos 的具体作用机制尚未完全阐明, 如 MSC-Exos 如何影响细胞信号传导、基因表达以及​​与受体细胞的相互作用, 这些答案都是阐述其发挥具体作用的重要机制.

4) 成本效益分析及长期安全性考察. MSC-Exos 的生产成本相对较高, 需进行成本效益分析以确定其在临床应用中的经济可行性. 同时还需评估 MSC-Exos 治疗的安全性和长期效果, 包括是否有潜在的副作用或长期影响.

5) 患者选择和个性化治疗. 确定哪些患者群体最能从 MSC-Exos 治疗中受益, 以及如何根据患者的具体情况定制个性化治疗方案.

4.2 MSC-Exos 临床应用的伦理性

MSC-Exos 具有巨大的临床应用前景和潜力, 为确保 MSC-Exos 临床试验的伦理性 and 有效性, 采取了一系列措施. MSC-Exos 临床试验伦理与质量监管框架如图 3 所示. 由图 3 可见: MSC-Exos 临床试验是核心节点, 所有其他节点都与其直接相关; 伦理审查委员会负责对临床试验进行伦理审查; 国家药品监督管理局对伦理委员会的药物临床试验伦理审查工作进行检查和评价, 实施指导和监督管理; 研究者对受试者保护负首要责任, 确保提供给受试者确切信息, 获得有效的知情同意; 受试者是临床试验的参与者, 需获得其知情同意; 申办者负责建立临床试验的质量管理体系, 涵盖临床试验的全过程; 药品监督管理部门依法开展试验机构检查, 确保试验机构符合条件, 遵守临床试验质量管理规范.

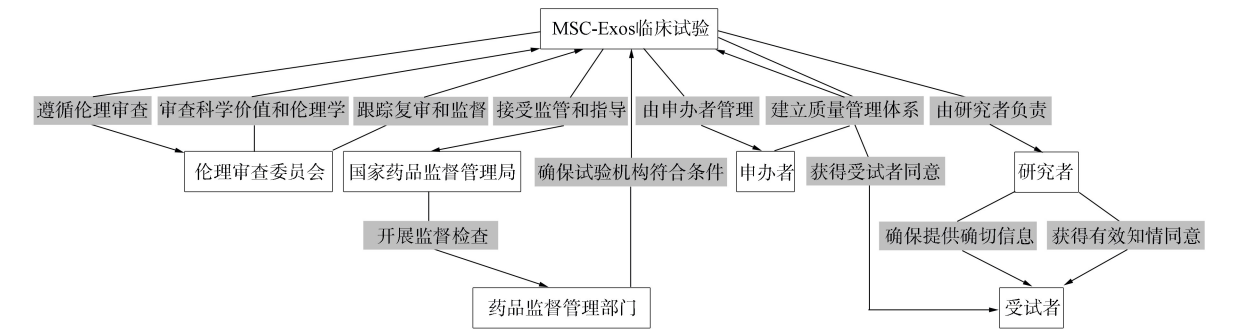


图 3 MSC-Exos 临床试验伦理与质量监管框架

Fig. 3 MSC-Exos clinical trial ethics and quality supervision framework

5 MSC-Exos 的临床应用潜力和前景

尽管 MSC-Exos 在临床应用中存在较多尚未解决的问题, 但对实验室研究及临床药物开发仍具有巨大的研究潜力和应用前景.

5.1 临床应用潜力

实验室研究及临床前试验结果表明: MSC-Exos 能促进受损组织的修复和再生, 如心血管疾病、神经损伤和骨关节炎; 在自身免疫疾病和炎症性疾病中, MSC-Exos 调节免疫反应, 可减轻症状, 改善预后; MSC-Exos 还能通过调节肿瘤微环境抑制肿瘤生长和转移, 也具有神经保护及促进神经再生的潜力. 此外, MSC-Exos 也被用于严重新冠肺炎治疗的安全性和有效性测试, 显示出具有改善临床状态和氧合的潜力.

相比传统的干细胞治疗, MSC-Exos 作为一种无细胞疗法, 可消除干细胞移植后形成潜在肿瘤的风险, 由于其为纳米尺寸, 因此可更有效地转移到特定组织, 避免在肺微血管中聚集, 从而减少了肺栓塞的风险. MSC-Exos 的应用前景广阔, 未来将研究优化其临床应用的安全性、有效性和功能性以及解决产业化和规模化生产中的技术问题.

5.2 未来研究方向

MSC-Exos 作为一种新兴的治疗工具, 在未来的研究方向和产业化应用中展现出巨大的潜力^[41]:

- 1) 优化 MSC-Exos 的剂量、给药途径和 MSC 来源. 未来将研究优化 MSC-Exos 的剂量、给药途径和 MSC 来源, 以提高治疗效果. 这是因为 MSC-Exos 的固有变异会影响其治疗效果, 而不同的培养条件和细胞传代也会导致 MSC-Exos 的异质性.
- 2) 增强 MSC-Exos 在体内的持久性. 由于 MSC-Exos 的快速清除可能限制其长期治疗效果, 因此需研究如何增强其在体内的持久性, 如通过使用封装技术等.
- 3) MSC-Exos 的长期保存方法. 长期保存以延长 MSC-Exos 的保质期是一个重要的研究方向. 研

究者正在探索冻干或添加稳定剂(如糖或聚乙二醇)使外泌体保存更长时间。

4) 外泌体的工程化. 随着生物工程和细胞操作技术的进步, 外泌体的工程化将成为未来的发展趋势, 使其更具有特异性, 并用于更复杂的医学领域。

5) 产业化和规模化生产. 外泌体的产业化推进和规模化制备技术的发展将对外泌体的研究和应用产生重大影响. 已有研究通过高效生物反应器技术辅助解决了细胞外泌体大规模培养问题, 切向流和层析技术的应用可维持外泌体的完整结构并且提高得率和纯度, 适用于外泌体的规模化制备。

6) 治疗潜力. MSC-Exos 在治疗多种疾病中显示出潜力, 包括促进受损组织的修复和再生, 调节免疫反应以及抑制肿瘤生长和转移等. 它们还能通过调节肿瘤微环境发挥作用, 并具有神经保护及促进神经再生的潜力。

6 展望与总结

MSC-Exos 作为一种新型的治疗方法, 在多个疾病模型中展现出巨大的治疗前景. 未来研究应聚焦于阐明 MSC-Exos 的作用机制、优化分离和纯化技术、确定最佳剂量和给药途径、评估长期安全性和效果, 并开发个性化治疗方案. 通过跨学科合作和技术创新, MSC-Exos 有望成为治疗多种疾病的有效手段, 为患者带来新的治疗选择。

参 考 文 献

[1] PHINNEY D G, PITTENGER M F. Concise Review: MSC-Derived Exosomes for Cell-Free Therapy [J]. Stem Cells, 2017, 35(4): 851-858.

[2] KALLURI R, LEBLEU V S. The Biology, Function, and Biomedical Applications of Exosomes [J]. Science, 2020, 367: 640-1-640-16.

[3] LOU G H, CHEN Z, ZHENG M, et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes as a New Therapeutic Strategy for Liver Diseases [J]. Exp Mol Med, 2017, 49(4): e346-1-e346-9.

[4] FERGUSON S W, WANG J L, LEE C J, et al. The microRNA Regulatory Landscape of MSC-Derived Exosomes: A Systems Riew [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 1419-1-1419-12.

[5] NIEI V G, CARTER R F D, VADER P, et al. Challenges and Directions in Studying Cell-Cell Communication by Extracellular Vesicles [J]. Nat Rev Mol Cell Bio, 2022, 23(5): 369-382.

[6] KOU M, HUANG L, YANG J J, et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles for Immunomodulation and Regeneration: A Next Generation Therapeutic Tool? [J]. Cell Death and Disease, 2022, 13: 580-1-580-16.

[7] HU L, WANG J, ZHOU X, et al. Exosomes Derived from Human Adipose Mensenchymal Stem Cells Accelerates Cutaneous Wound Healing via Optimizing the Characteristics of Fibroblasts [J]. Sci Rep, 2016, 6: 32993-1-32993-11.

[8] PENG Y, ZHAO J L, PENG Z Y, et al. Exosomal miR-25-3p from Mesenchymal Stem Cells Alleviates Myocardial Infarction by Targeting Pro-apoptotic Proteins and EZH2 [J]. Cell Death Dis, 2020, 11: 317-1-317-15.

[9] 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: 707-1-707-30.

[10] ZHANG S P, CHUAH S J, LAI R C, et al. MSC Exosomes Mediate Cartilage Repair by Enhancing Proliferation, Attenuating Apoptosis and Modulating Immune Reactivity [J]. Biomaterials, 2018, 156: 16-27.

[11] KIM Y G, CHOI J, KIM K. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes for Effective Cartilage Tissue Repair and Treatment of Osteoarthritis [J]. Biotechnol J, 2020, 15: e2000082-1-e2000082-14.

[12] HA D H, KIM H K, LEE J, et al. Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Derived Exosomes for Immunomodulatory Therapeutics and Skin Regeneration [J]. Cells, 2020, 9(5): 1157-1-1157-45.

[13] ZHANG Z C, WU W F, LI M, et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles: A Novel Nanoimmunoregulatory Tool in Musculoskeletal Diseases [J]. Nano Today, 2024, 57: 102343-1-102343-13.

[14] LAI R C, ARSLAN F, LEE M M, et al. Exosome Secreted by MSC Reduces Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury [J]. Stem Cell Res, 2010, 4(3): 214-222.

- [15] BELTRAMI C, BESNIER M, SHANTIKUMAR S, et al. Human Pericardial Fluid Contains Exosomes Enriched with Cardiovascular-Expressed MicroRNAs and Promotes Therapeutic Angiogenesis [J]. *Mol Ther*, 2017, 25(3): 679-693.
- [16] HAO S G, BAI O, LI F, et al. Mature Dendritic Cells Pulsed with Exosomes Stimulate Efficient Cytotoxic T-Lymphocyte Responses and Antitumour Immunity [J]. *Immunology*, 2007, 120(1): 90-102.
- [17] SLVIJTER J P G, DAVIDSON S M, BOULANGER C M, et al. Extracellular Vesicles in Diagnostics and Therapy of the Ischaemic Heart: Position Paper from the Working Group on Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(1): 19-34.
- [18] WANG M, ZHAO C, SHI H, et al. Deregulated MicroRNAs in Gastric Cancer Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells: Novel Biomarkers and a Mechanism for Gastric Cancer [J]. *British Journal of Cancer*, 2014, 110: 1199-1210.
- [19] SHIMBO K, MIYAKI S, ISHITOBI H, et al. Exosome-Formed Synthetic MicroRNA-143 Is Transferred to Osteosarcoma Cells and Inhibits Their Migration [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 445: 381-387.
- [20] DU W, ZHANG K Y, ZHANG S Q, et al. Enhanced Proangiogenic Potential of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Stimulated by a Nitric Oxide Releasing Polymer [J]. *Biomaterials*, 2017, 133: 70-81.
- [21] LIANG X L, ZHANG L N, WANG S H, et al. Exosomes Secreted by Mesenchymal Stem Cells Promote Endothelial Cell Angiogenesis by Transferring MiR-125a [J]. *J Cell Sci*, 2016, 129: 2182-2189.
- [22] MAO Q, LIANG X L, ZHANG C L, et al. LncRNA KLF3-AS1 in Human Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Ameliorates Pyroptosis of Cardiomyocytes and Myocardial Infarction through MiR-138-5p/Sirt1 Axis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 393-1-393-14.
- [23] SUN W C, YAN S S, YANG C J, et al. Mesenchymal Stem Cells-Derived Exosomes Ameliorate Lupus by Inducing M2 Macrophage Polarization and Regulatory T Cell Expansion in MRL/lpr Mice [J]. *Immunol Invest*, 2022, 51(6): 1785-1803.
- [24] TAN Y C, LAI C R, WONG W, et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Promote Hepatic Regeneration in Drug-Induced Liver Injury Models [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2014, 5: 76-1-76-14.
- [25] ZHAO J X, LI X L, HU J X, et al. Mesenchymal Stromal Cell-Derived Exosomes Attenuate Myocardial Ischaemia-Reperfusion Injury through MiR-182-Regulated Macrophage Polarization [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(7): 1205-1216.
- [26] AMRUTE J M, LUO X, PENNA V, et al. Targeting Immune-Fibroblast Cell Communication in Heart Failure [J]. *Nature*, 2024, 635: 423-433.
- [27] THUM T, GROSS C, FIEDLER J, et al. MicroRNA-21 Contributes to Myocardial Disease by Stimulating MAP Kinase Signalling in Fibroblasts [J]. *Nature*, 2008, 456: 980-984.
- [28] ZHENG H F, LIANG X T, LIU B J, et al. Exosomal MiR-9-5p Derived from iPSC-MSCs Ameliorates Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy by Inhibiting Cardiomyocyte Senescence [J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 195-1-195-19.
- [29] LIU C, XUE J H, XU B, et al. Exosomes Derived from miR-146a-5p-Enriched Mesenchymal Stem Cells Protect the Cardiomyocytes and Myocardial Tissues in the Polymicrobial Sepsis through Regulating MYBL1 [J]. *Stem Cells Int*, 2021, 2021: 1530445-1-1530445-17.
- [30] 马元, 庄雪莹, 陈旭. 间充质干细胞外泌体调控血管生成机制的研究进展 [J]. *中国医科大学学报*, 2021, 50(10): 944-947. (MA Y, ZHUANG X Y, CHEN X. Advances in Research Regarding the Mechanisms Whereby Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Regulate Angiogenesis [J]. *Journal of China Medical University*, 2021, 50(10): 944-947.)
- [31] NIE W B, HUANG X M, ZHAO L J, et al. Exosomal miR-17-92 Derived from Human Mesenchymal Stem Cells Promotes Wound Healing by Enhancing Angiogenesis and Inhibiting Endothelial Cell Ferroptosis [J]. *Tissue Cell*, 2023, 83: 102124-1-102124-13.
- [32] 唐香玲, 张钰, 刘雄昊, 等. 间充质干细胞在肿瘤治疗中的应用 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2022, 47(10): 1444-1453. (TANG X L, ZHANG Y, LIU X H, et al. Application of Mesenchymal Stem Cells in Tumor Therapy [J]. *Journal of Central South University (Medical Science)*, 2022, 47(10): 1444-1453.)

[33] SONG Y X, DOU H, LI X J, et al. Exosomal miR-146a Contributes to the Enhanced Therapeutic Efficacy of Interleukin-1 β -Primed Mesenchymal Stem Cells against Sepsis [J]. *Science Signaling*, 2017, 35(5): 1208-1221.

[34] YOU D G, LIM G T, KWON S, et al. Metabolically Engineered Stem Cell-Derived Exosomes to Regulate Macrophage Heterogeneity in Rheumatoid Arthritis [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(23): eabe0083-1-eabe0083-13.

[35] HARRELL C R, DJONOV V, VOLAREVIC A, et al. Molecular Mechanisms Responsible for the Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes in the Treatment of Lung Fibrosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(8): 4378-1-4378-15.

[36] LOFTY A, ABOQUELLA M N, WANG H J. Mesenchymal Stromal/Stem Cell (MSC)-Derived Exosomes in Clinical Trials [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 66-1-66-18.

[37] 朱梦梅, 林佳莉, 王楚棋, 等. 治疗性外泌体的研究进展 [J]. *药学报*, 2022, 57(3): 627-637. (ZHU M M, LIN J L, WANG C Q, et al. Research Progress of Therapeutic Exosomes [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2022, 57(3): 627-637.)

[38] 王傲晨, 陈旭. 间充质干细胞外泌体通过免疫调节促进组织再生的研究进展 [J]. *中国医科大学学报*, 2020, 49(10): 954-957. (WANG A C, CHEN X. The Use of MSCs-Derived Exosomes to Promote Tissue Regeneration via Immunomodulation: Research Advances [J]. *Journal of China Medical University*, 2020, 49(10): 954-957.)

[39] 翟骁, 王一然, 朱明向, 等. 间充质干细胞来源外泌体在氧化应激损伤中的研究进展 [J]. *第二军医大学学报*, 2018, 39(7): 716-721. (ZHAI X, WANG Y R, ZHU M X, et al. Research Progress of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes in Oxidative Stress Injury [J]. *Academic Journal of Second Military Medical University*, 2018, 39(7): 716-721.)

[40] QIN X C, HE J, WANG X X, et al. The Functions and Clinical Application Potential of Exosomes Derived from Mesenchymal Stem Cells on Wound Repair: A Review of Recent Research Advances [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1256687-1-1256687-20.

[41] BABAK J, MOHAMMAD K K, ELAHE A, et al. Dual Impacts of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes on Cancer Cells: Unravelling Complex Interactions [J]. *J Cell Commun Signal*, 2023, 17(4): 1229-1247.

(责任编辑: 单 凝)