

· 论 著 ·

间充质干细胞外泌体对放射性心血管损伤的缓解作用及其机制

曹方潇^{1,2}, 蔡晓翼², 左鑫², 卢育新², 程晓晨², 张心妍², 肖凤君², 杜丽², 马山¹

(1. 山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355; 2. 军事医学研究院, 北京 100850)

摘要: 目的 探讨间充质干细胞外泌体(MSC-Exo)对放射性心血管损伤的缓解作用及其可能机制。方法 ① 体外实验: 将人脐静脉内皮细胞(HUVECs)分为对照组、辐射组(给予 40 Gy γ 射线照射)和辐射+MSC-Exo 组(50 mg·L⁻¹)。通过 CCK-8 法检测细胞活力; DCFH-DA 荧光探针检测活性氧(ROS)水平; 线粒体荧光探针染色检测线粒体形态与功能变化; TUNEL 染色检测细胞凋亡; RT-qPCR 检测细胞内肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6(IL-6)和 IL-1 β mRNA 表达; Western 印迹法检测细胞内环鸟苷酸-腺苷酸合酶(cGAS)蛋白表达水平。② 体内实验: C57BL/6J 小鼠随机分为对照组、局部辐射组和局部辐射+MSC-Exo 组。除对照组外, 其余小鼠胸部暴露于单剂量 20 Gy γ 射线下, 其余部位以铅砖屏蔽; 局部辐射+MSC-Exo 组小鼠于照射后 2 h 经尾静脉注射 MSC-Exo, 每只 200 μ g, 局部辐射组注射等体积生理盐水。此后每隔 2 天给药 1 次, 持续 2 周, 共给药 5 次。采用超声心动检测心脏功能; 全自动生化分析仪检测血清心肌酶谱; ELISA 检测血清肌红蛋白和肌钙蛋白含量; HE 染色观察心脏组织病理改变; Masson 染色评估心肌胶原沉积; 免疫组化检测心脏微血管重建及纤维化情况。结果 ① 体外实验: 与对照组相比, 辐射组 HUVECs 细胞存活率显著降低, ROS 水平显著升高, 线粒体损伤增加, 细胞凋亡显著增加, cGAS 蛋白表达及 TNF- α 、IL-6、IL-1 β mRNA 水平显著升高; 与辐射组相比, MSC-Exo 干预后细胞存活率显著升高, ROS 水平显著降低, 线粒体损伤及细胞凋亡显著减轻, cGAS 蛋白表达及 TNF- α 、IL-6、IL-1 β mRNA 表达水平显著降低。② 体内实验: 与对照组相比, 局部辐射导致小鼠心脏功能受损, 心肌酶谱升高, 并出现进行性心肌纤维化改变。与局部辐射组相比, MSC-Exo 干预可改善心脏功能, 降低肌红蛋白和肌钙蛋白含量, 同时促进心脏微血管重建, 并显著抑制胶原沉积和心肌纤维化。结论 MSC-Exo 通过减轻放射诱导的氧化应激、线粒体功能障碍及细胞凋亡, 促进微血管重建, 从而缓解放射性心血管损伤。

关键词: 放射性心血管损伤; 间充质干细胞外泌体; 血管内皮细胞; 氧化应激; 微血管重建; 心肌纤维化

中图分类号: R963

文献标志码: A

文章编号: 1000-3002-(2026)01-0018-13

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2026.08779

放射治疗等电离辐射可导致造血系统、肠道、肺和心脏等多器官损伤。放射性心血管损伤主要表现为心包变性、左心室功能障碍、冠状动脉粥样硬化病变、纤维化和钙化等, 且上述损伤呈进行性发展^[1-2], 其机制涉及多种细胞因子和调控机制的相互作用。电离辐射可导致人体生物大分子损伤、氧化应激、多种炎症因子和细胞因子释放、钙超载和亚细胞器(如线粒体和内质网)损伤^[3-4]。研究显示, 心肌细胞的放射敏感性较低, 辐射可导致心脏微血

管疾病和大血管病变, 前者可导致慢性缺血性心脏病和局灶性心肌缺血坏死, 后者对冠状动脉粥样硬化的形成产生较大影响^[5-6]。目前, 放射性心血管损伤仍无有效的救治措施, 亟待研究其治疗策略。

间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)释放的胞外囊泡是其与靶细胞间的旁分泌介质, 包括直径 100 ~ 1 000 nm 的微囊泡和直径 30 ~ 150 nm 的外泌体^[7]。研究表明, MSC 来源的外泌体(MSC-derived exosome, MSC-Exo)不仅保留了 MSC 的生物学活性, 还具有低免疫原性、无直接致癌风险和纳米尺度效应等优势, 可作为干细胞治疗的潜在替代策略^[8-10]。外泌体可参与细胞间信号传递, 能将蛋白、mRNA 和微小 RNA 等功能成分携带到靶细胞, 被认为是携带和传递分子(包括基因治疗、药物、酶或 RNA)到靶细胞的理想载体^[11-12]。在组织

收稿日期: 2026-01-04 录用日期: 2026-01-26

作者简介: 曹方潇, 硕士研究生, 主要从事纳米药物对放射性心肺损伤的药理学研究, E-mail: fxxx1014@163.com

通信作者: 马山, E-mail: masha76@sina.com; 杜丽, E-mail: lily5847@163.com

修复过程中,干细胞外泌体主要通过抑制炎症、调节免疫、抗凋亡、促存活及促血管生成等发挥作用^[13-15]。已有研究及课题组前期工作表明, MSC-Exo 促进人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)的增殖和迁移,促进血管新生^[16-20]。同时外泌体也可抑制心脏缺血性损伤后的心肌纤维化^[21-22],但在放射性心血管损伤中的应用仍缺乏直接证据。

因此,本研究在前期工作的基础上,构建 MSC-Exo 干预体系,通过体内外模型系统评价其对放射性心血管损伤的保护作用,并结合氧化应激与炎症信号通路分析其可能作用机制,以期为该类疾病的干预提供新的研究思路和潜在策略。

1 材料与方法

1.1 细胞、试剂和主要仪器

MSC 为本课题组前期从人脐带组织中分离培养获得(P3代),细胞经贴壁生长特性及表型鉴定,符合其基本生物学特征,用于后续外泌体提取实验; HUVECs, 购自北京中生奥邦生物科技有限公司。

CCK-8 试剂盒(货号 C0042)和线粒体绿色荧光探针(Mito-Tracker Green)染料(货号 C1048), 上海碧云天生物技术有限公司; DCFH-DA 活性氧(reactive oxygen species, ROS)检测试剂盒(货号 S0033S)、Hoechst33342 染料(货号 C1028)、TUNEL 细胞凋亡检测试剂盒(货号 T2195)、4%多聚甲醛(货号 P1110)、Triton X-100(货号 T8200)和 DAPI 抗荧光猝灭封片剂(货号 S2110), 北京索莱宝科技有限公司; 环鸟苷酸-腺苷酸合酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)抗体(货号 79978)、 β -Actin 抗体(货号 4967)、肿瘤易感基因 101(tumor susceptibility gene 101, TSG101)抗体(货号 72312)、分化簇 9(cluster of differentiation 9, CD9)抗体(货号 13174)、热休克蛋白 70(heat shock protein 70, HSP70)抗体(货号 4872)和 HRP 标记山羊抗兔 IgG 抗体(货号 7074), 美国 Cell Signaling Technology 公司; I 型胶原蛋白 α 1 链(collagen type I alpha 1 chain, COL1A1)抗体(货号 GB154197)、 α 平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)抗体(货号 GB15044)和血小板内皮细胞黏附分子(platelet endothelial cell adhesion molecule, CD31)抗体(GB150217), 武汉赛维尔生物科技有限公司; Calnexin 抗体(货号

ab133615), 英国 Abcam 公司; cDNA 反转录试剂盒(货号 AT311-03)和 qPCR 预混液(货号 AQ602-02), 北京全式金生物公司。

HT7800 透射电镜, 日本日立公司; PMX 110 纳米颗粒跟踪分析仪, 德国 Particle Metrix 公司; Spectra Max M5 酶标仪, 美国 Molecular Devices 公司; CKX33 倒置荧光显微镜, 日本 Olympus 公司; CLSM 880 共聚焦激光扫描显微镜, 德国 Carl Zeiss AG 公司; eBlot L1WB 转膜仪和 GeneGnome XRQWB 化学曝光显影仪, 中国 GenScript 公司; ABI QuantStudio 3 qPCR 仪, 美国 Thermo Fisher Scientific 公司。

1.2 实验动物

SPF 级雌性 C57BL/6J 小鼠, 6 ~ 8 周龄, 体重 18 ~ 20 g, 购自斯贝福(北京)生物公司, 动物生产许可证号: SCXK(京)2024-0001。小鼠饲养温度 24 ~ 26 °C, 相对湿度 55% ~ 65%, 12 h 光照/黑暗循环, 自由饮食饮水。实验经军事医学研究院实验动物管理与使用委员会批准(编号: IACUC-DWZX-2022-876)。

1.3 MSC-Exo 制备和表征

1.3.1 MSC-Exo 制备

采用离子交换法从 MSC 培养上清中分离制备 MSC-Exo。离子交换柱经 Tris-EDTA 平衡后, 加入 MSC 培养上清。上样完成后, 用 Tris-EDTA (pH = 7.5) 冲洗去除杂质, 用 NaCl 进行洗脱, 得到 MSC-Exo, 用于后续实验。

1.3.2 透射电镜检测 MSC-Exo 形态

吸取适量 MSC-Exo 悬液, 滴在碳支持膜上使其浸润, 而后滴加磷钨酸溶液使其浸润负染。样品自然干燥后, 用透射电镜观察碳膜上 MSC-Exo 形态。

1.3.3 纳米颗粒跟踪分析仪检测 MSC-Exo 粒子浓度和平均粒径

将 MSC-Exo 用超纯水稀释至仪器检测范围, 用注射器注入纳米颗粒跟踪分析仪的样品池, 测定粒子浓度与粒径分布。

1.3.4 Western 印迹法检测外泌体标志蛋白

根据外泌体鉴定原则, 选取经典外泌体标志蛋白 TSG101、CD9 和 HSP70 进行检测。同时将 Calnexin 作为内质网标志物进行阴性验证。

取 MSC 细胞和 MSC-Exo, 加入 RIPA 裂解液(含蛋白酶抑制剂)冰上裂解, 12 000 × g, 4 °C 离心 10 min, 收集上清。取等量蛋白与 4× 上样缓冲液混匀, 100 °C 变性 10 min。蛋白经 SDS-PAGE

电泳分离后转移至 PVDF 膜,室温封闭 1 h,一抗 [TSG101、CD9、HSP70 和 Calnexin (1:1 000)] 4 °C 孵育过夜;TBST 洗膜 3 次后加入相应 HRP 标记二抗 (1:1 000),室温孵育 1 h。再次洗膜后加入 ECL 化学发光液显影成像,观察目的蛋白表达水平。

1.4 细胞实验

1.4.1 CCK-8 法检测细胞存活率

将 HUVECs 接种于 96 孔板中(每孔 1×10^4 个),分为对照组、辐射组和辐射+MSC-Exo 组。过夜贴壁后细胞给予 40 Gy γ 射线照射,对照组不做处理。辐射+MSC-Exo 组在照射后立即加入 MSC-Exo ($50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,浓度为 $5.5 \times 10^{12} \text{ particles} \cdot \text{L}^{-1}$)^[23],辐射组和对照组加入等体积 PBS。继续孵育 24 h 后,每孔加入 10 μL CCK-8 溶液。孵育 3 h,用酶标仪检测 450 nm 处吸光度 (A) 值,并计算细胞存活率。

1.4.2 DCFH-DA 荧光探针检测细胞内 ROS 水平

将 HUVECs 接种于 6 孔板中(每孔 2×10^5 个),分为对照组、辐射组和辐射+MSC-Exo 组。过夜贴壁后细胞给予 40 Gy γ 射线照射,对照组不做处理。辐射+MSC-Exo 组在照射后立即加入 MSC-Exo ($50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,浓度为 $5.5 \times 10^{12} \text{ particles} \cdot \text{L}^{-1}$),辐射组和对照组加入等体积 PBS。孵育 24 h 后,根据 ROS 检测试剂盒说明书进行操作,在荧光显微镜下观察并记录细胞内 ROS 水平。

1.4.3 Mito-Tracker Green 染色法检测线粒体功能

将 HUVECs 接种于共聚焦小皿中(每孔 2×10^5 个),细胞分组及处理同 1.4.2,孵育 24 h 后,按照说明书进行操作,在共聚焦显微镜下观察线粒体的形态及分布。

1.4.4 TUNEL 染色法检测细胞凋亡

细胞分组及处理同 1.4.2,孵育 24 h 后,用 4% 多聚甲醛固定、Triton X-100 通透后,按试剂盒说明书进行 TUNEL 染色,用含 DAPI 的抗荧光猝灭剂密封。在共聚焦显微镜下观察并记录细胞凋亡情况。

1.4.5 Western 印迹法检测细胞 cGAS 蛋白表达

细胞分组及处理同 1.4.2,孵育 24 h 后收集细胞,加入 RIPA 裂解液(含蛋白酶抑制剂)冰上裂解, $12\ 000 \times g$, 4 °C 离心 10 min,收集上清。取等量蛋白与 4 \times 上样缓冲液混匀, 100 °C 变性 10 min,经 SDS-PAGE 电泳分离后转移至 PVDF 膜,室温封闭 1 h,一抗 [cGAS (1:1 000)、 β -Actin (1:10 000)] 4 °C 孵育过夜;TBST 洗膜后加入 HRP 标记二抗 (1:1 000) 室温孵育 1 h。ECL 化学发光液显影并

采集图像,以 β -Actin 为内参,采用 ImageJ 软件对条带灰度值进行半定量分析。

1.4.6 RT-qPCR 检测细胞炎症因子 mRNA 水平

细胞分组及处理同 1.4.2,孵育 24 h 后收集细胞,采用 TRIzol 提取总 RNA,反转录为 cDNA,以 cDNA 为模板进行 PCR 扩增,反应条件:94 °C 30 s、94 °C 5 s、60 °C 15 s、72 °C 10 s,共 40 循环。记录 Ct 值,以 GAPDH 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , *TNF- α*)、白细胞介素 6 (interleukin-6, *IL-6*) 和 *IL-1 β* mRNA 的相对表达水平。引物(表 1)由北京六合华大基因科技有限公司合成。

Tab.1 Primer sequences for RT-qPCR

Gene	Sequences (5'-3')
<i>TNF-α</i>	F: CCTCTCTCTAATCAGCCCTCTG
	R: GAGGACCTGGGAGTAGATGAG
<i>IL-6</i>	F: ACTCACCTCTTCAGAACGAATTG
	R: CCATCTTTGGAAGGTTTCAGGTTG
<i>IL-1β</i>	F: ATGATGGCTTATTACAGTGGCAA
	R: GTCGGAGATTCGTAGCTGGA
<i>GAPDH</i>	F: GAAGGTGAAGGTCGGAGTC
	R: GAAGATGGTGATGGGATTC

TNF- α : tumor necrosis factor- α ; *IL-6*: interleukin-6; *GAPDH*: glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase.

1.5 动物实验

1.5.1 动物分组及处理

C57BL/6J 小鼠适应性饲养 1 周后随机分为对照组、局部辐射组和局部辐射+MSC-Exo 组,每组 25 只。除对照组外,其余小鼠经 1% 戊巴比妥钠麻醉,固定在照射板上,全胸暴露 γ 射线 20 Gy,其余部位用铅砖屏蔽。局部辐射+MSC-Exo 组小鼠在照射后 2 h 内通过尾静脉注射 MSC-Exo(每只小鼠注射外泌体剂量为 200 μg ,注射体积为 200 μL),局部辐射组注射等体积生理盐水^[23]。此后每隔 2 d 给药 1 次,持续 2 周,共给药 5 次。小鼠照射后第 4、14、30、60 和 120 天时进行采血,分别于第 30、60 和 120 天对小鼠行超声心动图检测,并于各时间点收集心脏组织样本用于后续实验分析。实验流程如图 1。

1.5.2 全自动生化分析仪检测小鼠血清心肌酶谱

小鼠分组及处理同 1.5.1,于照射后第 4、14、30、60 和 120 天,从各组随机抽取 5 只小鼠采集外周血,室温静置 60 min, $3\ 000 \times g$ 离心 15 min,吸

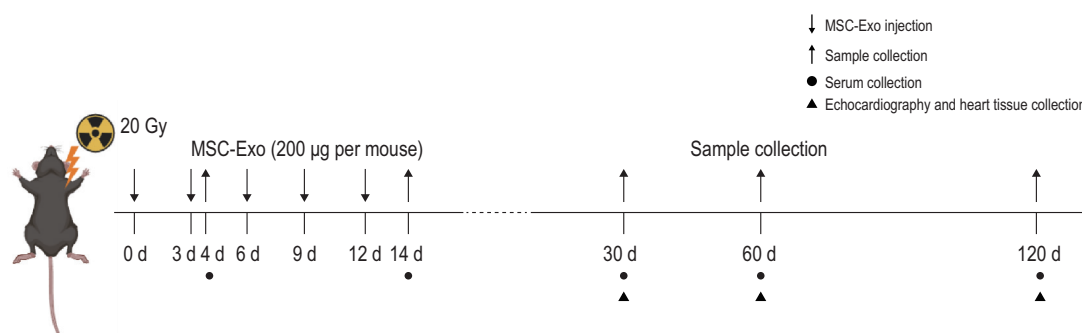


Fig. 1 Treatment with mesenchymal stem cell-derived exosome (MSC-Exo) and testing schedule for mice with radiation-induced cardiovascular injury. C57BL/6J mice were randomly divided into a control group, irradiation (IR) group and MSC-Exo treatment (IR+Exo) group ($n = 25$). Except the control group, all the mice received a single dose of 20 Gy thoracic γ -irradiation. MSC-Exo (200 μg per mouse, 200 μL) were administered via tail vein injection at 2 h after irradiation and then every two days for a total of five injections. Mice in the IR group received an equal volume of saline. Serum samples were collected at 4, 14, 30, 60 and 120 d for measurement of myocardial injury biomarkers. Echocardiography was performed at 30, 60 and 120 d after irradiation to evaluate cardiac function. Heart tissues were harvested at 30, 60 and 120 d for histopathological staining and immunohistochemical analysis.

取上清。应用全自动生化分析仪检测血清中天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transferase, AST)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase-myocardial band, CK-MB)及 α 羟丁酸脱氢酶(α -hydroxybutyrate dehydrogenase, α -HBD)的含量。

1.5.3 ELISA 检测小鼠血清肌红蛋白和肌钙蛋白含量

取 1.5.2 制备的血清($n = 5$),按试剂盒说明书检测小鼠血清中肌红蛋白和肌钙蛋白含量。

1.5.4 超声心动检测小鼠心功能

小鼠分组及处理同 1.5.1,于照射后第 30、60 和 120 天,从各组中随机抽取 5 只小鼠应用超声心动检测小鼠心功能。具体步骤如下:脱毛膏清除小鼠胸部毛发,而后将小鼠置于诱导盒,异氟烷麻醉。将小鼠以平卧位固定在超声操作台。在探头和小鼠皮肤之间涂抹超声耦合剂,将高频探头置于小鼠左胸,二维模式下获得胸骨旁左心室长轴和中心短轴切面的超声图像,记录乳头肌水平 M 型描记。在 3 个心动周期内持续记录左室舒张末期前壁厚度、左室收缩末期前壁厚度、左室舒张末期前壁内径、左室舒张末期容积和每搏输出量。

1.5.5 HE 染色检测小鼠心肌组织病理学变化

将 1.5.4 小鼠检测心功能后处死,取心脏组织,于 4% 多聚甲醛溶液中固定 24 h。每组每个时间点随机抽取 3 只小鼠心脏样本,经过脱水、透明后进行石蜡包埋,并制备 5 μm 切片。常规 HE 染色后,在光学显微镜下观察心肌组织病理学变化。

1.5.6 Masson 染色法检测小鼠心肌纤维化

取 1.5.5 石蜡切片($n = 3$),脱蜡水化,用 Mayer

苏木精染细胞核 3 ~ 5 min,水洗/分化后返蓝。Masson 丽春红染液染 5 ~ 10 min,冰醋酸水溶液快速漂洗,去除浮色。磷钼酸水溶液处理 3 ~ 5 min,放入苯胺蓝染液中复染 3 ~ 5 min,再次用冰醋酸水溶液漂洗。经梯度乙醇脱水、二甲苯透明,中性树脂胶封片。在光学显微镜下观察并拍照,利用 ImageJ 软件测量蓝色胶原阳性面积占心肌组织总面积的百分比,用以评估心肌纤维化程度。

1.5.7 免疫组化法检测小鼠微血管重建及纤维化相关蛋白表达

取 1.5.5 石蜡切片($n = 3$)经梯度乙醇脱水后浸没于 0.01 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 枸橼酸盐缓冲液中,采用热诱导抗原修复。切片加血清封闭,室温孵育 1 h。甩掉封闭血清,分别滴加一抗[CD31(1:500)、COL1A1(1:400)和 α -SMA(1:1000)],4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。PBS 清洗后,滴加相应的生物素化二抗,室温孵育 60 min。PBS 清洗后,滴加 SABC,室温孵育 30 min。PBS 清洗后,在切片上滴加 DAB 显色液,显微镜下观察显色程度,待出现特异性棕黄色沉淀且背景合适时,立即终止反应。而后苏木精复染细胞核 1 ~ 3 min,使细胞核呈蓝色;经梯度乙醇脱水、二甲苯透明后,滴加中性树脂胶封片。采用光学显微镜观察并拍照,利用 ImageJ 软件定量 CD31、COL1A1 和 α -SMA 的表达水平。

1.6 统计学分析

实验结果数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 GraphPad Prism 9.0 软件进行统计分析并作图。两组间比较采用独立样本 t 检验;单时间点多组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MSC-Exo 鉴定

透射电镜结果显示,制备的 MSC-Exo 呈中央微凹的圆形或卵圆形,直径约 100 nm(图 2A)。纳米颗粒跟踪分析仪测定 MSC-Exo 颗粒分布约 100 nm。根据蛋白含量及颗粒数检测, MSC-Exo 颗粒蛋白比为 1.1×10^{14} particles \cdot g⁻¹(图 2B)。Western 印迹检测结果显示, MSC-Exo 中可检测到外泌体经典标志蛋白 TSG101、CD9 和 HSP70 的特异性条带,而内质网蛋白 Calnexin 未见明显表达(图 2C)。上述结果表明,已成功分离符合外泌体特征的 MSC-Exo。

2.2 MSC-Exo 对辐射损伤 HUVECs 的保护作用

2.2.1 MSC-Exo 增强辐射后 HUVECs 的存活率

与对照组相比,辐射组 HUVECs 存活率显著降低;与辐射组相比,辐射+MSC-Exo 组细胞存活率显著升高(图 3)。

2.2.2 MSC-Exo 抑制辐射后 HUVECs 的 ROS 水平

辐射组 ROS 相对荧光强度显著高于对照组,辐射+MSC-Exo 组 ROS 相对荧光强度显著低于辐射组(图 4A)。

2.2.3 MSC-Exo 改善辐射后 HUVECs 的线粒体功能损伤

辐射组细胞线粒体出现聚集和皱缩现象,而 MSC-Exo 处理后上述线粒体形态异常得到缓解(图 4B)。

2.2.4 MSC-Exo 减轻辐射后 HUVECs 的细胞凋亡

辐射组 TUNEL 相对荧光强度显著高于对照组,而辐射+MSC-Exo 组 TUNEL 相对荧光强度显著低于辐射组(图 5A)。

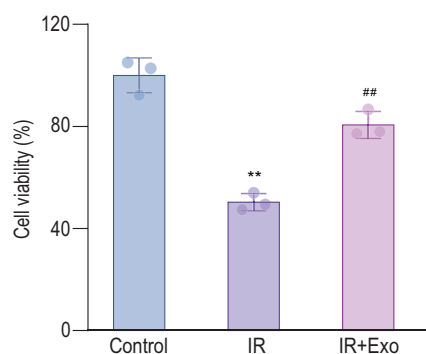


Fig. 3 MSC-Exo improved cell viability of irradiated human umbilical vein endothelial cells (HUVECs). HUVECs were divided into a control group, IR group, IR+Exo group, and blank group (medium only). Except for the control group, all the cells were exposed to 40 Gy γ -irradiation. MSC-Exo were added to the IR+Exo group immediately after irradiation, while equal volumes of PBS were added to the IR group and equal volumes of medium were added to the control and blank groups. After 24 h incubation, cell viability was assessed using the CCK-8 assay by measuring the absorbance at 450 nm. $\bar{x} \pm s$, $n = 3$. ** $P < 0.01$, compared with control group; ## $P < 0.01$, compared with IR group.

2.2.5 MSC-Exo 抑制辐射后 HUVECs 内 cGAS 表达增加

与对照组相比,辐射组 HUVECs 细胞内 cGAS 表达水平显著升高;辐射+MSC-Exo 组 cGAS 表达水平较辐射组显著降低(图 5B)。

2.2.6 MSC-Exo 抑制辐射后 HUVECs 炎症因子表达

与对照组相比,辐射组 HUVECs 细胞内 *TNF- α* 、*IL-6* 及 *IL-1 β* 的 mRNA 表达水平显著升高;而 MSC-Exo 干预后,上述炎症因子表达水平均显著降低(图 5C)。

2.3 MSC-Exo 对辐射后心血管损伤小鼠的保护作用

2.3.1 MSC-Exo 改善辐射所致小鼠心功能损伤

辐射后第 120 天,与对照组相比,局部辐射组小

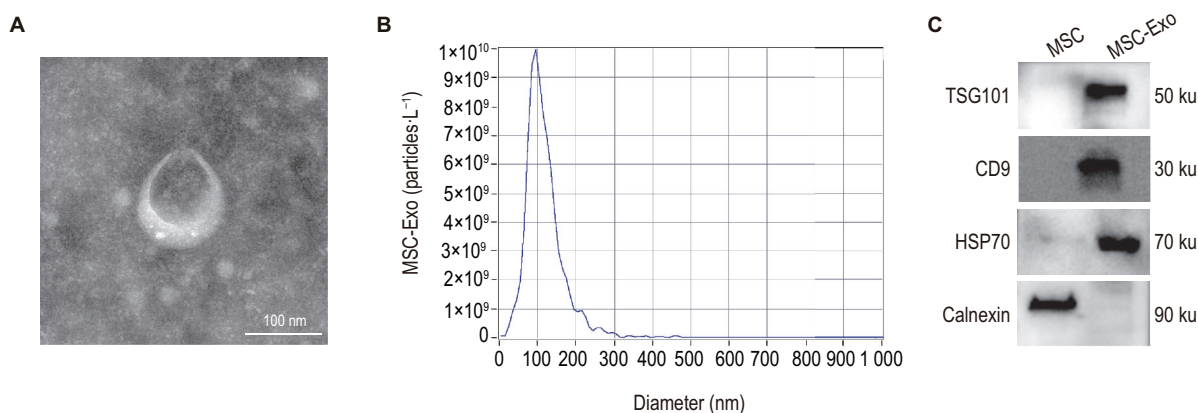


Fig. 2 Characterization of MSC-Exo. A: representative transmission electron microscopy image showing the typical morphology of MSC-Exo; B: nanoparticle tracking analysis showing the size distribution of MSC-Exo; C: Western blotting analysis of exosome marker proteins tumor susceptibility gene 101 (TSG101), cluster of differentiation 9 (CD9), and heat shock protein 70 (HSP70), with Calnexin used as a negative control.

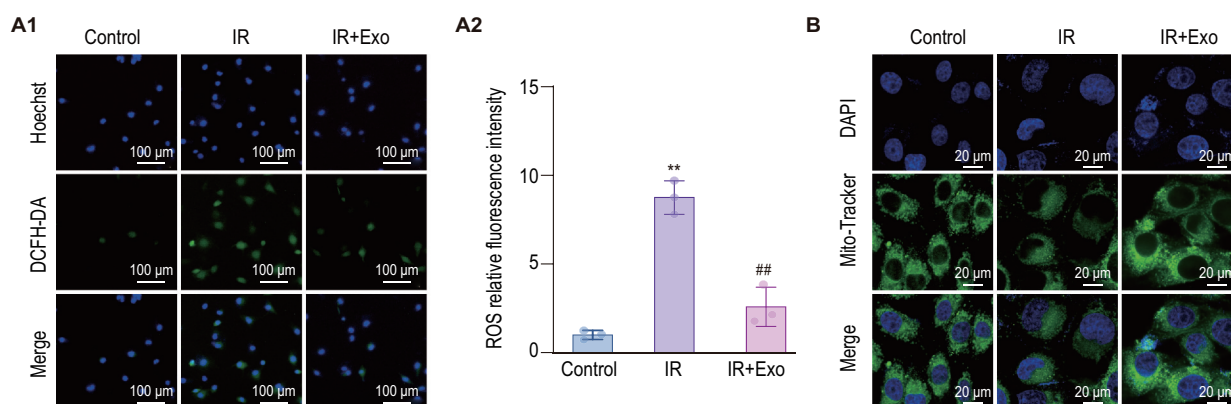


Fig. 4 MSC-Exo attenuated oxidative stress and mitochondrial dysfunction in irradiated HUVECs. HUVECs were divided into a control group, IR group, and IR+Exo group. After overnight attachment, cells in the IR and IR+Exo groups were exposed to 40 Gy γ -irradiation. MSC-Exo were added immediately after irradiation, whereas the IR group received an equal volume of PBS. A1: intracellular reactive oxygen species (ROS) levels were detected by DCFH-DA staining 24 h after irradiation; A2: quantitative analysis of intracellular ROS production; B: mitochondrial morphology was assessed by Mito-Tracker Green staining 24 h after irradiation; $\bar{x} \pm s$, $n = 3$. ** $P < 0.01$, compared with control group; ## $P < 0.01$, compared with IR group.

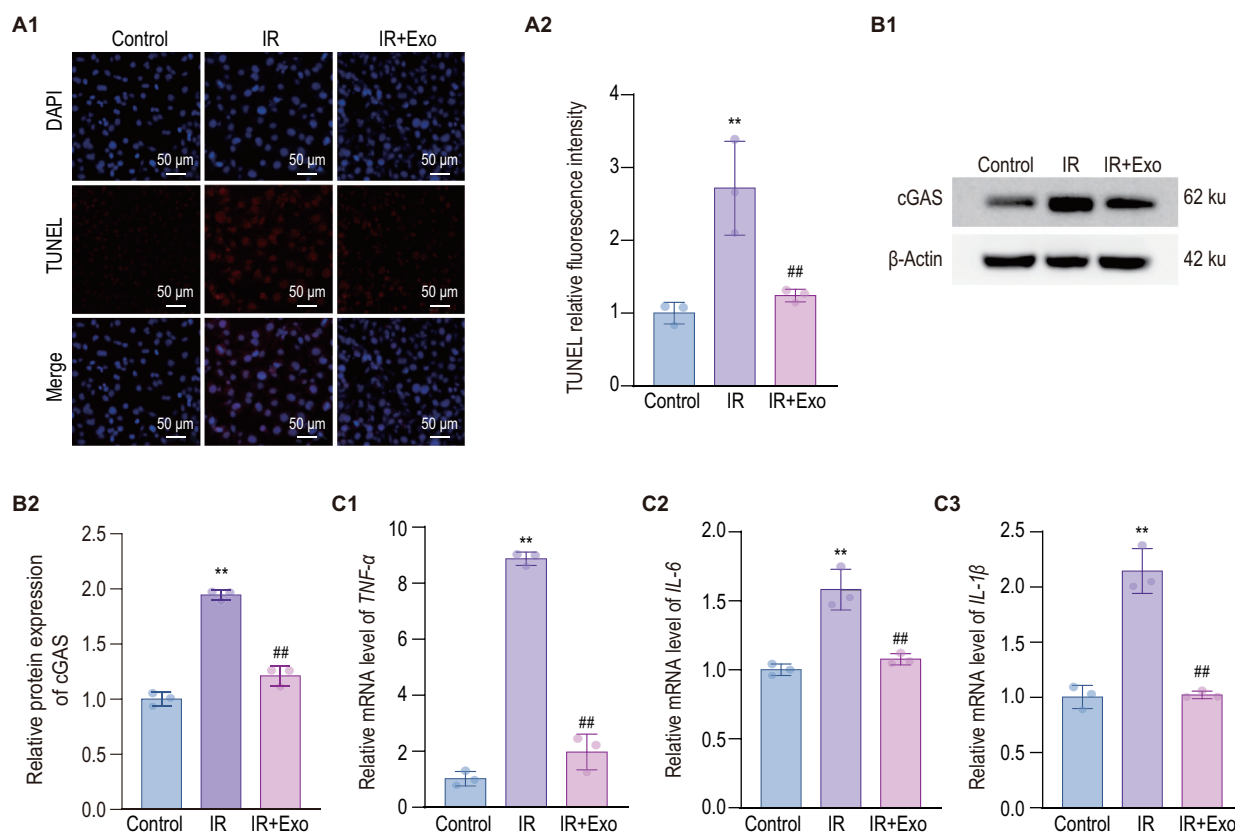


Fig. 5 MSC-Exo attenuated apoptosis, cyclic GMP-AMP synthase (cGAS) expression and inflammatory responses in irradiated HUVECs. See Fig. 4 for the cell treatment. A1: representative fluorescence images of TUNEL staining. Nuclei were counterstained with DAPI (blue), and TUNEL-positive apoptotic cells are shown in red; A2: quantitative result of A1; B1: representative Western blotting analysis showing the protein expression of cGAS in HUVECs; B2: semi-quantitative result of B1; C: relative mRNA expression levels of pro-inflammatory cytokines *TNF- α* (C1), *IL-6* (C2), and *IL-1 β* (C3) in HUVECs were measured by RT-qPCR. $\bar{x} \pm s$, $n = 3$. ** $P < 0.01$, compared with control group; ## $P < 0.01$, compared with IR group.

鼠左室内径增大、室壁运动幅度减小;MSC-Exo 干预后,上述改变有所改善(图 6A)。

与对照组相比,局部辐射组小鼠舒张末期左室

前壁厚度和收缩末期左室前壁厚度均显著增加(辐射后第 30 和 60 天),局部辐射+MSC-Exo 组小鼠收缩末期左室前壁厚度显著低于局部辐射组(辐射后

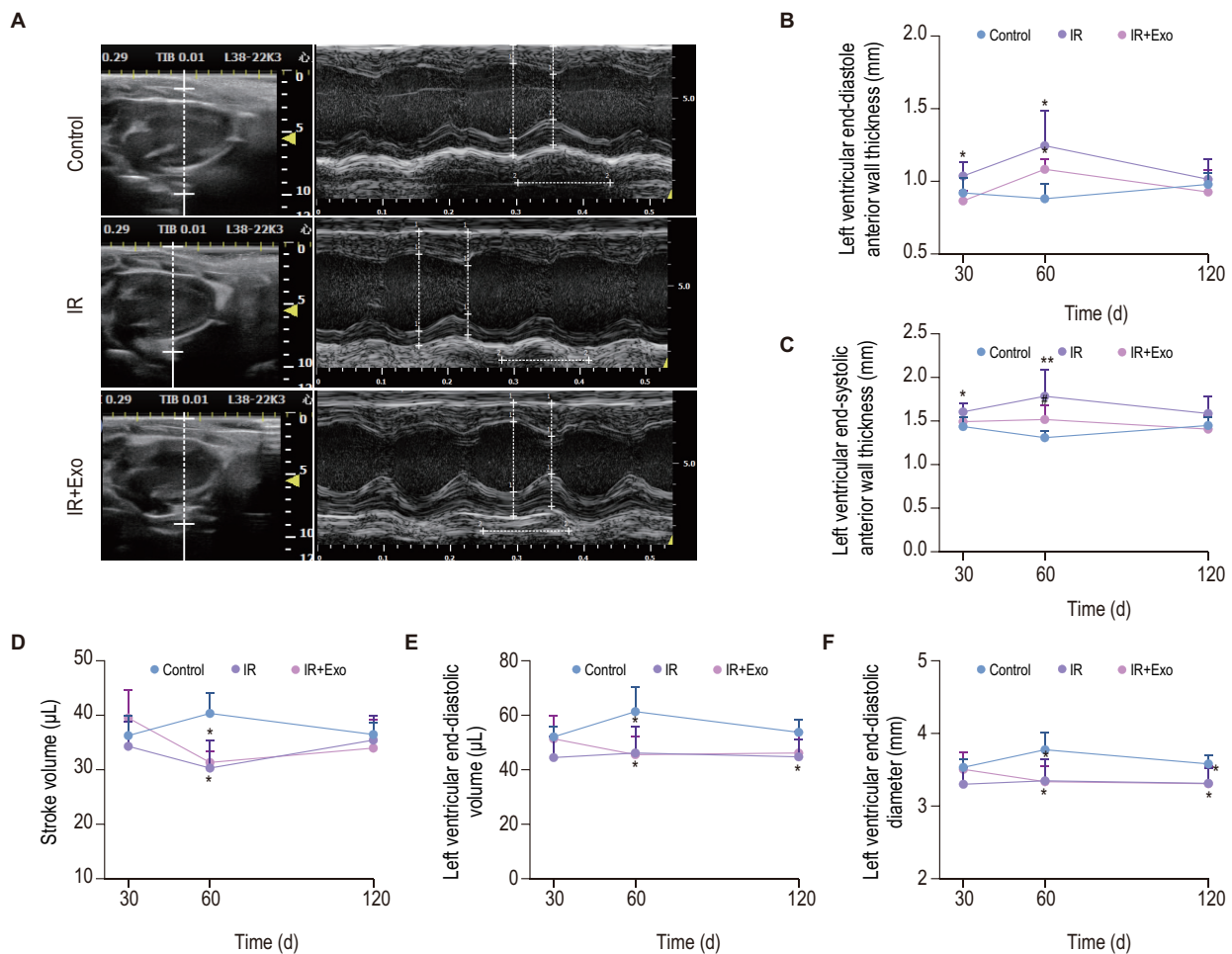


Fig. 6 Effect of MSC-Exo on cardiac function and myocardial injury in mice with radiation-induced cardiovascular injury. See Fig. 1 for the mouse treatment. A: representative echocardiographic images of mice at 120 d after irradiation; B: left ventricular end-diastole anterior wall thickness; C: left ventricular end-systolic anterior wall thickness; D: stroke volume; E: left ventricular end-diastolic volume; F: left ventricular end-diastolic diameter. $\bar{x} \pm s$, $n = 5$. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, compared with control group; # $P < 0.05$, compared with IR group.

第 60 天)(图 6B、C)。辐射后第 60 天,局部辐射组和局部辐射+MSC-Exo 组左室舒张末期内径、左室舒张末期容积和每搏输出量显著减小。辐射后第 120 天,与对照组相比,局部辐射组和局部辐射+MSC-Exo 组左室舒张末期内径显著减小(图 6D-F)。

2.3.2 MSC-Exo 改善辐射所致小鼠心肌酶谱异常

辐射后第 120 天,与对照组相比,局部辐射组小鼠血清中 AST 和 α -HBD 水平均显著增加;与局部辐射组相比,局部辐射+MSC-Exo 组小鼠血清 LDH 及 α -HBD 水平显著降低,CK-MB 水平变化无显著性差异(图 7A-D)。

2.3.3 MSC-Exo 改善辐射所致小鼠肌红蛋白和肌钙蛋白异常

辐射后第 14、30、60 和 120 天,局部辐射组小鼠血清肌红蛋白和肌钙蛋白水平较相同时间点的对照组显著升高;局部辐射+MSC-Exo 组小鼠上述指标较相同时间点的局部辐射组显著降低(图 7E、F)。

2.3.4 MSC-Exo 减轻辐射所致小鼠心肌损伤和纤维化

HE 染色结果显示,照射后第 120 天,局部辐射组小鼠心肌束间间隙增宽,间质水肿或渗出,心肌纤维嗜酸性增强,横纹减弱;MSC-Exo 治疗后,上述病理改变有所减轻,心肌束间结构较为完整(图 8A)。

Masson 染色结果显示,局部辐射组小鼠心肌组织出现间质及周血管性纤维化,且随时间推移呈加重趋势;局部辐射+MSC-Exo 组小鼠心肌间质及周血管纤维化程度减轻(图 8B)。胶原含量分析结果显示,第 30、60 和 120 天,局部辐射组小鼠心肌胶原含量显著高于相同时间点的对照组,而 MSC-Exo 治疗组在各时间点的胶原含量显著低于局部辐射组(图 8C)。

2.3.5 MSC-Exo 促进小鼠微血管重建并抑制纤维化相关蛋白表达

免疫组化结果显示,与对照组相比,局部辐射

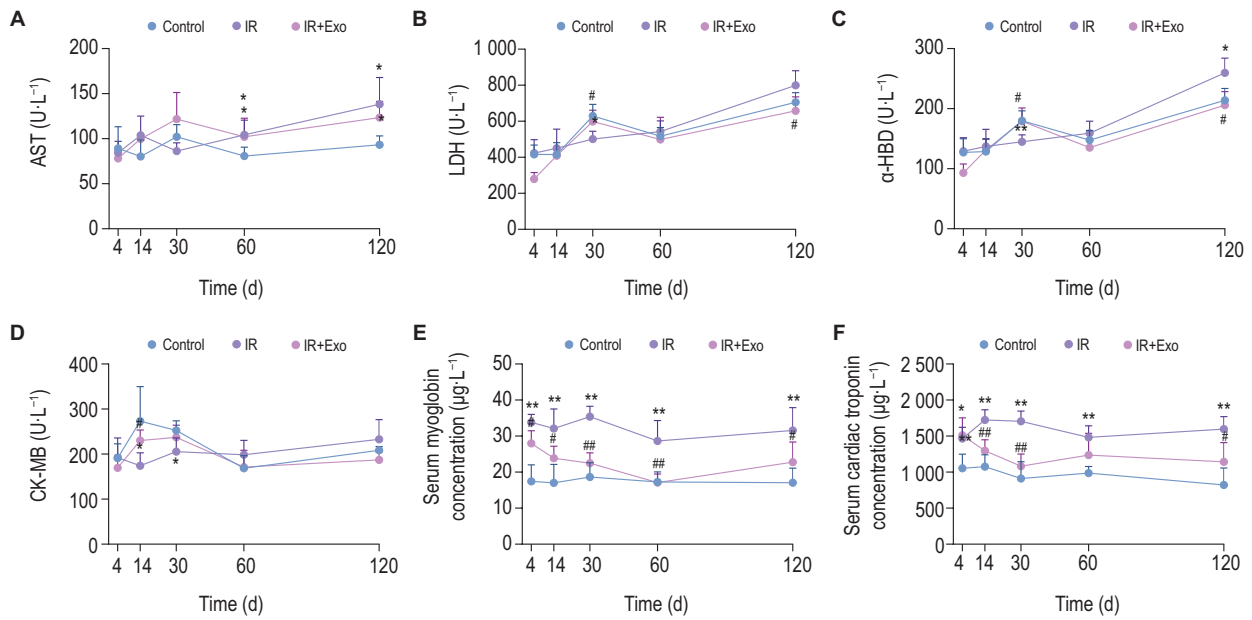


Fig.7 Effect of MSC-Exo on myocardial injury biomarkers in mice with radiation-induced cardiovascular injury. See Fig.1 for the mouse treatment. A-D: changes in levels of serum myocardial enzymes, including aspartate transferase (AST), lactate dehydrogenase (LDH), α-hydroxybutyrate dehydrogenase (α-HBD), and creatine kinase-muscle/brain type (CK-MB) post irradiation; E-F: changes of serum myoglobin and cardiac troponin concentrations at the indicated time points. $\bar{x} \pm s$, $n = 5$. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, compared with control group; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, compared with IR group.

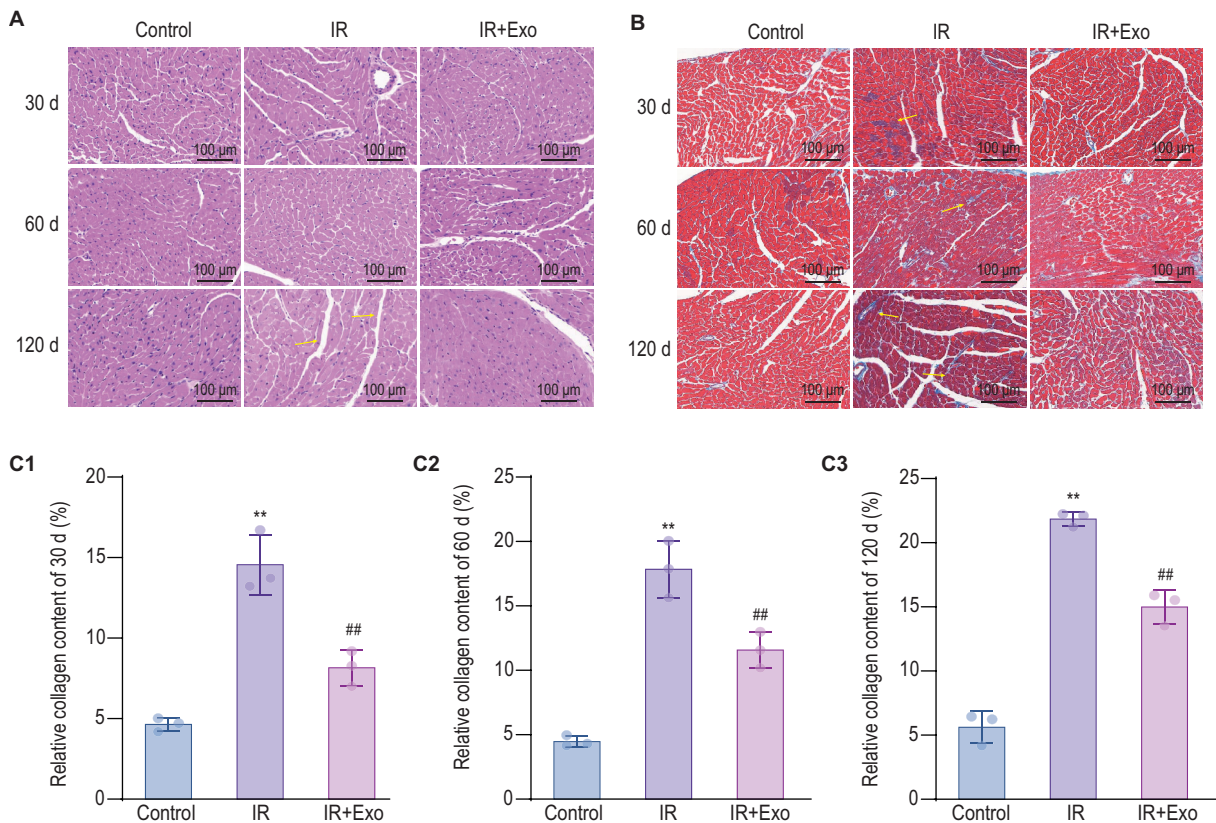


Fig.8 Effect of MSC-Exo on myocardial injury and fibrosis in irradiated mice. See Fig.1 for the mouse treatment. A: HE staining of myocardial tissues. The arrows indicate widening of the inter-fascicular myocardial spaces. B: Masson staining of myocardial tissues. The arrows indicate collagen deposition. C: quantitative analysis of collagen deposition in cardiac tissues at 30 (C1), 60 (C2), and 120 (C3) day post irradiation. $\bar{x} \pm s$, $n = 3$. ** $P < 0.01$, compared with control group; ## $P < 0.01$, compared with IR group.

后第 30、60 和 120 天,相同时间点局部辐射组小鼠心肌组织中 CD31 表达水平明显减少;MSC-Exo 处理后,CD31 表达水平明显增加(图 9A)。局部辐射组小鼠心肌组织中 COL1A1 和 α -SMA 表达水平在照射后第 30、60 和 120 天显著升高;与局部辐射组相比, MSC-Exo 处理后,相同时间点 COL1A1 和 α -SMA 表达水平显著降低(图 9B、C)。

3 讨论

放射性心血管损伤是放射治疗后重要而复杂的远期并发症,其发生发展与氧化应激、心脏微血管损伤及心肌纤维化密切相关^[24-25]。本研究表明, MSC-Exo 能够显著改善放射性心血管损伤,主要通过抑制放射诱导的氧化应激、线粒体功能障碍和细

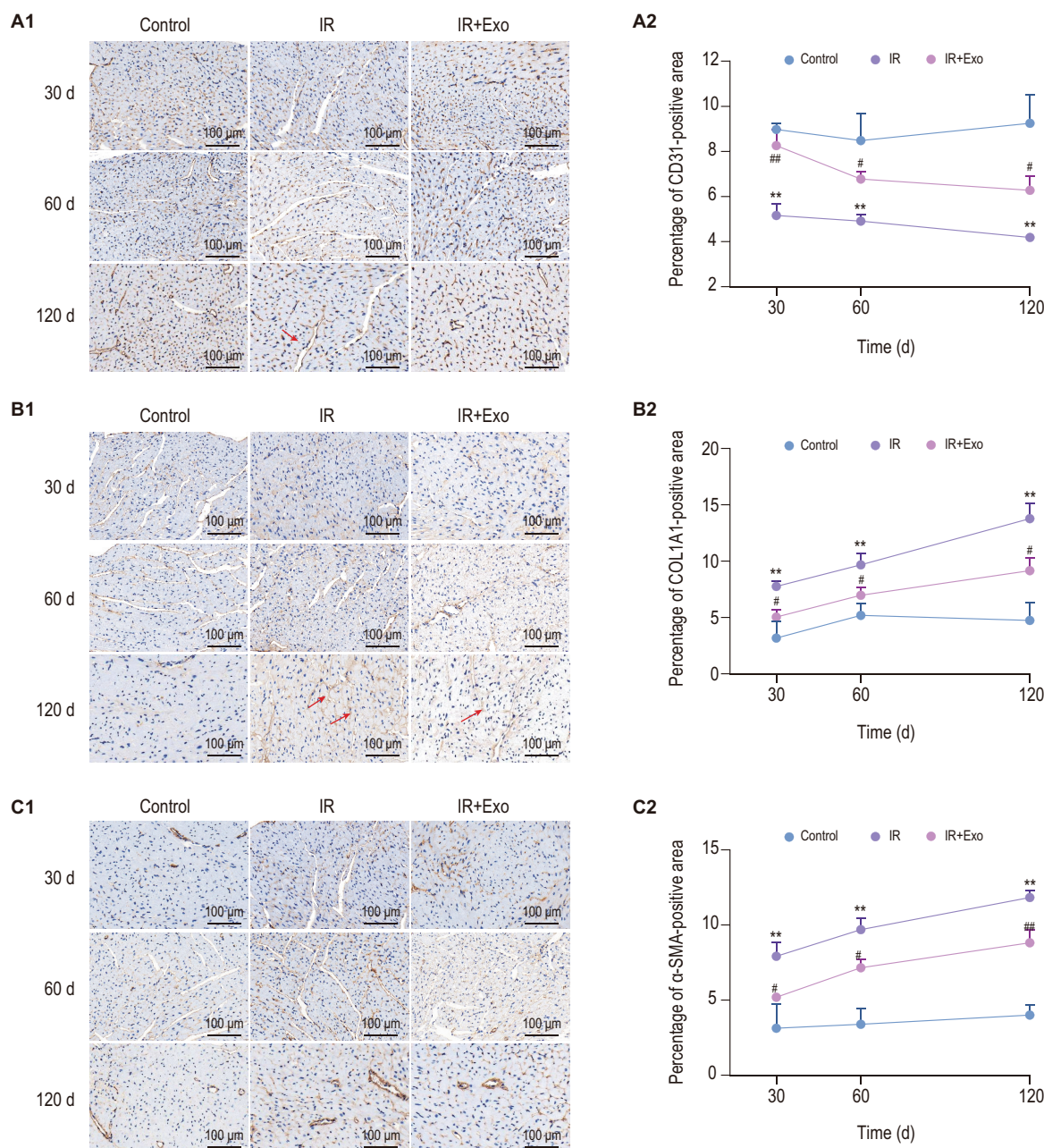


Fig.9 Effect of MSC-Exo on microvascular reconstruction and fibrosis in irradiated mouse hearts. See Fig.1 for the mouse treatment. A1: immunohistochemical staining of platelet endothelial cell adhesion molecule (CD31) at 30, 60 and 120 d after irradiation. The arrows indicate CD31-positive microvessels; A2: quantitative analysis of A1; B1: immunohistochemical staining of collagen type I alpha 1 chain (COL1A1) at 30, 60 and 120 d after irradiation. The arrows indicate collagen fibers; B2: quantitative analysis of B1. C1: immunohistochemical staining of α -smooth muscle actin (α -SMA) at 30 d, 60 d and 120 d after irradiation. The arrows indicate α -SMA-positive myofibroblasts; C2: quantitative analysis of C1. $\bar{x} \pm s$, $n = 3$. ** $P < 0.01$, compared with control group; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, compared with IR group.

胞凋亡,促进微血管修复,并减轻心肌纤维化。**MSC-Exo**作为一种早期干预手段,可在放射损伤的早期阶段发挥缓解作用,对心血管损伤的进展产生重要影响。这一发现为放射性心血管损伤的干预策略提供了新的视角。

本研究应用离子交换法分离**MSC-Exo**,所采用的离子交换色谱柱可吸附蛋白,可去除**MSC**培养上清中的蛋白质,减少上清中蛋白质的影响。颗粒蛋白比为 1.1×10^{14} particles·g⁻¹,表明外泌体溶液中蛋白质含量较低。体外实验表明,**MSC-Exo**能抑制放射诱导的 ROS 积累和线粒体功能障碍,并降低 HUVECs 凋亡水平和炎症因子表达水平,表明**MSC-Exo**在放射损伤条件下对血管内皮细胞具有保护作用。同时,本研究表明,**MSC-Exo**可下调放射诱导的 cGAS 表达升高。放射可诱导 DNA 双链断裂,同时也会激活复杂的细胞应激与免疫反应通路。cGAS-干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)通路作为细胞内感知胞质 DNA 的关键传感器,在放射诱导的炎症反应和组织损伤中扮演核心角色。电离辐射导致 DNA 损伤并产生胞质 DNA 片段时,cGAS 被激活,催化合成第二信使 cGAMP,进而激活 STING 通路,最终诱导 I 型干扰素和多种促炎因子的表达,加剧局部及系统性炎症^[26-27]。已有研究表明,放射可导致 cGAS-STING 通路的异常激活,促进炎症反应和细胞死亡^[28-30]。本研究结果显示,cGAS 作为一种相关信号分子,可能在**MSC-Exo**缓解放射诱导内皮损伤过程中参与炎症反应及细胞凋亡的调控。进一步应用**MSC-Exo**对放射性心血管损伤小鼠进行治疗,结果显示**MSC-Exo**给药后 1~2 个月显著改善放射性心血管损伤小鼠的心脏功能,降低心肌损伤相关血清指标。但在照射后 4 个月,**MSC-Exo**治疗组小鼠的心功能及血清心肌损伤相关指标较辐射组呈改善趋势,但没有统计学意义。这可能是由于实验中仅在照后 2 周内给予**MSC-Exo**治疗,也提示**MSC-Exo**主要影响放射损伤的早期炎症-微血管损伤阶段,对已形成的结构性重构和进行性纤维化的逆转能力有限。此外,病理检测结果提示,**MSC-Exo**治疗可促进心脏微血管重建,抑制胶原沉积,进而减轻了心肌病理损伤和纤维化程度。这一结果与体外实验中**MSC-Exo**干预促进血管内皮细胞增殖相符。进一步支持**MSC-Exo**可能通过改善放射所致微血管损伤,缓解心肌重构进程的作用。

综上所述,**MSC-Exo**能够抑制放射所致氧化应激、线粒体功能障碍及细胞凋亡。在放射损伤的早

期阶段,通过抑制血管内皮细胞损伤,促进微血管修复,从而在放射性心血管损伤中发挥损伤缓解和功能保护作用。为放射性心血管损伤的干预策略提供新的视角。然而,本文中 cGAS 的调控机制主要基于表达水平变化的推测,其在**MSC-Exo**保护效应中的具体机制仍有待进一步验证;此外,**MSC-Exo**主要影响放射损伤的早期炎症-微血管损伤阶段,对已形成的结构性重构和进行性纤维化的逆转能力有限。未来研究可进一步探讨 cGAS-STING 通路在**MSC-Exo**保护效应中的具体调控机制,并优化给药方案以延长保护效果。

作者贡献:曹方潇负责实验设计与操作、数据整理分析及文章撰写;蔡晓翼、左鑫和张心妍负责实验操作及数据整理;卢育新和程晓晨负责查阅资料及部分文字内容修改;马山、杜丽和肖凤君负责实验指导、论文审阅及资金支持。

利益冲突:所有作者声明本文无任何利益冲突。

参考文献:

- [1] Marmagkiolis K, Finch W, Tsitlakidou D, *et al.* Radiation toxicity to the cardiovascular system[J/OL]. *Curr Oncol Rep*, 2016, 18(3): 15 (2016-02-02) [2026-01-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26838585/>. DOI: 10.1007/s11912-016-0502-4.
- [2] Dreyfuss AD, Goia D, Shoniyozov K, *et al.* A novel mouse model of radiation-induced cardiac injury reveals biological and radiological biomarkers of cardiac dysfunction with potential clinical relevance [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(8): 2266-2276.
- [3] Jahng JWS, Little MP, No HJ, *et al.* Consequences of ionizing radiation exposure to the cardiovascular system[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2024, 21(12): 880-898.
- [4] Kim K, Kim MM, Skoufos G, *et al.* FLASH proton radiation therapy mitigates inflammatory and fibrotic pathways and preserves cardiac function in a preclinical mouse model of radiation-induced heart disease[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2024, 119(4): 1234-1247.
- [5] Yang EH, Marmagkiolis K, Balanescu DV, *et al.* Radiation-induced vascular disease-A state-of-the-art review [J/OL]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 652761 (2021-03-30) [2026-01-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33860001/>. DOI: 10.3389/fcvm.2021.652761.
- [6] Abe JI, Allen BG, Beyer AM, *et al.* Radiation-induced macrovessel/microvessel disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2024, 44(12): 2407-2415.
- [7] Tieu A, Lulu MM, Slobodian M, *et al.* An analysis of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesi-

- cles for preclinical use[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(8): 9728-9743.
- [8] Lin ZJ, Wu YL, Xu YT, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes in cancer therapy resistance: recent advances and therapeutic potential[J / OL]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 179 (2022-09-13) [2026-01-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36100944/>. DOI: 10.1186/s12943-022-01650-5.
- [9] Tan F, Li XR, Wang Z, *et al.* Clinical applications of stem cell-derived exosomes[J / OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 17 (2024-01-12) [2026-01-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38212307/>. DOI: 10.1038/s41392-023-01704-0.
- [10] Rani S, Ryan AE, Griffin MD, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: toward cell-free therapeutic applications[J]. *Mol Ther*, 2015, 23(5): 812-823.
- [11] Hade MD, Suire CN, Suo ZC. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: applications in regenerative medicine[J/OL]. *Cells*, 2021, 10(8): 1959 (2021-08-01) [2026-01-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34440728/>. DOI: 10.3390/cells10081959.
- [12] Kourembanas S. Exosomes: vehicles of intercellular signaling, biomarkers, and vectors of cell therapy[J]. *Annu Rev Physiol*, 2015, 77: 13-27.
- [13] Pu XY, Ma SY, Gao Y, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes: biological function and their therapeutic potential in radiation damage[J/OL]. *Cells*, 2020, 10(1): 42 (2020-12-30) [2026-01-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33396665/>. DOI: 10.3390/cells10010042.
- [14] Wang HY, Wang JB, Yang GS, *et al.* Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes mitigate acute radiation-induced intestinal oxidative damage via the Nrf2/HO-1/NQO1 signaling pathway [J/OL]. *PLoS One*, 2025, 20(6): e0324238 (2025-06-06) [2026-01-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40478886/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0324238.
- [15] 万敬强, 杨宝平, 郭振东, 等. 中医药防治放射性心脏损伤的研究进展[J]. *中华老年多器官疾病杂志(Chinese Journal of Multiple Organ Diseases in the Elderly)*, 2023, 22(6): 461-465.
- [16] Liu L, Liu YQ, Feng C, *et al.* Lithium-containing biomaterials stimulate bone marrow stromal cell-derived exosomal miR-130a secretion to promote angiogenesis[J]. *Biomaterials*, 2019, 192: 523-536.
- [17] Xu HJ, Liao W, Liu XZ, *et al.* Down-regulation of exosomal microRNA-224-3p derived from bone marrow-derived mesenchymal stem cells potentiates angiogenesis in traumatic osteonecrosis of the femoral head[J]. *FASEB J*, 2019, 33(7): 8055-8068.
- [18] 冉黔松, 周厚荣. 间充质干细胞来源的外泌体通过调控自噬参与心血管疾病的研究现状[J]. *实用心脑血管病杂志(Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease)*, 2024, 32(6): 134-137.
- [19] 邱晓慧, 王檬, 唐江解, 等. 负载人脐带间充质干细胞外泌体的壳聚糖水凝胶促进慢性糖尿病大鼠的伤口愈合[J]. *南方医科大学学报(Journal of Southern Medical University)*, 2025, 45(10): 2082-2091.
- [20] Nie WB, Huang XM, Zhao LJ, *et al.* Exosomal miR-17-92 derived from human mesenchymal stem cells promotes wound healing by enhancing angiogenesis and inhibiting endothelial cell ferroptosis[J/OL]. *Tissue Cell*, 2023, 83: 102124 (2023-05-29) [2026-01-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37269748/>. DOI: 10.1016/j.tice.2023.102124.
- [21] Feng Y, Wang Y, Li L, *et al.* Exosomes induce cross-talk between multiple types of cells and cardiac fibroblasts: therapeutic potential for remodeling after myocardial infarction[J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 10605-10621.
- [22] Yan H, Ding H, Xie RX, *et al.* Research progress of exosomes from different sources in myocardial ischemia[J/OL]. *Front Cardiovasc Med*, 2024, 11: 1436764 (2024-09-12) [2026-01-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39350967/>. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1436764.
- [23] Zhang WY, Wen L, Du L, *et al.* S-RBD-modified and miR-486-5p-engineered exosomes derived from mesenchymal stem cells suppress ferroptosis and alleviate radiation-induced lung injury and long-term pulmonary fibrosis[J/OL]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 662 (2024-10-26) [2026-01-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39462403/>. DOI: 10.1186/s12951-024-02830-9.
- [24] Wang HR, Wei JL, Zheng QS, *et al.* Radiation-induced heart disease: a review of classification, mechanism and prevention[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(10): 2128-2138.
- [25] Ping Z, Peng Y, Lang H, *et al.* Oxidative stress in radiation-induced cardiotoxicity[J / OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 3579143 (2020-03-01) [2026-01-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32190171/>. DOI: 10.1155/2020/3579143.
- [26] Storozynsky Q, Hitt MM. The impact of radiation-induced DNA damage on cGAS-STING-mediated immune responses to cancer[J / OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8877 (2020-11-23) [2026-01-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33238631/>. DOI: 10.3390/ijms21228877.

- [27] Zhang XY, Zhang H, Zhang JJ, *et al*. The paradoxical role of radiation-induced cGAS-STING signalling network in tumour immunity[J]. *Immunology*, 2023, 168(3): 375-388.
- [28] Philipp J, Le Gleut R, Toerne CV, *et al*. Radiation response of human cardiac endothelial cells reveals a central role of the cGAS-STING pathway in the development of inflammation[J/OL]. *Proteomes*, 2020, 8(4): 30 (2020-10-26) [2026-01-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33114474/>. DOI: 10.3390/proteomes8040030.
- [29] Xue Q, Lai H, Zhang H, *et al*. Selenium attenuates radiation colitis by regulating cGAS-STING signaling [J/OL]. *Adv Sci*, 2024, 11(44): e2403918 (2024-09-30) [2026-01-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39348242/>. DOI: 10.1002/advs.202403918.
- [30] 张学英, 黄溪, 吴斐华. cGAS/STING 通路在代谢性炎症中的作用研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志 (Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology)*, 2023, 37(10): 798-804.

Mitigating effects of mesenchymal stem cell-derived exosomes on radiation-induced cardiovascular injury and mechanisms

CAO Fangxiao^{1,2}, CAI Xiaoyi², ZUO Xin², LU Yuxin², CHENG Xiaochen², ZHANG Xinyan²,
XIAO Fengjun², DU Li², MA Shan¹

(1. *Pharmaceutical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China;*
2. *Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China*)

Abstract: **OBJECTIVE** To investigate the protective effect of mesenchymal stem cell-derived exosome (MSC-Exo) against radiation-induced cardiovascular injury and explore the underlying mechanisms. **METHODS** ① *In vitro* experiments: a radiation-injured human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) model was established, and the cells were divided into a control group, an irradiation group (exposed to 40 Gy ⁶⁰Co γ - rays), and an irradiation + MSC-Exo group (MSC-Exo concentration: 50 mg · L⁻¹). Cell viability was assessed by CCK-8 assay. Reactive oxygen species (ROS) levels were measured using the DCFH-DA fluorescent probe. Mito-Tracker Green staining was used to evaluate mitochondrial morphology and function. TUNEL staining was performed to detect apoptosis. The mRNA expression levels of tumor necrosis factor- α (*TNF- α*), interleukin-6 (*IL-6*), and *IL-1 β* were determined by RT-qPCR. The protein expression of cyclic GMP-AMP synthase (cGAS) was analyzed by Western blotting. ② *In vivo* experiments: a mouse model of radiation-induced cardiovascular injury was established via local irradiation. Female C57BL/6J mice were randomly assigned to a control group, a local irradiation group, and a local irradiation+MSC-Exo group. The chest of each of these mice was exposed to a single dose of 20 Gy γ -rays, while the rest of the body was shielded with lead bricks. MSC-Exo were administered *via* tail vein injection 2 h after irradiation at a dose of 200 μ g per mouse, and mice in the local irradiation group received an equal volume of normal saline. Thereafter, MSC-Exo were administered once every 2 days for 2 weeks, for a total of 5 injections. Cardiac function was evaluated via echocardiography. Serum myocardial enzyme levels were measured with an automatic biochemical analyzer, and serum myoglobin and troponin levels were measured by ELISA. Pathological changes in cardiac tissues were observed via HE staining while myocardial collagen deposition was evaluated by Masson staining. Immunohistochemistry was used to detect cardiac microvascular reconstruction and fibrosis. **RESULTS** ① *In vitro* experiments: compared to the control group, irradiation significantly suppressed the viability of HUVECs, elevated ROS levels, induced mitochondrial damage, and increased apoptosis in the irradiation group. The expression of cGAS protein and the mRNA expression levels of *TNF- α* , *IL-6* and *IL-1 β* were also upregulated. Treatment with MSC-Exo significantly

increased cell viability from 50.3% to 80.6%, reduced ROS levels, alleviated mitochondrial damage and apoptosis, and significantly downregulated cGAS protein expression, along with a decrease in *TNF- α* , *IL-6* and *IL-1 β* mRNA expressions. ② *In vivo* experiments: compared to control group, localized irradiation led to impaired cardiac function, elevated serum myocardial enzyme levels, and induced progressive myocardial fibrosis in mice. Compared with localized irradiation group, treatment with MSC-Exo significantly improved cardiac function, reduced myocardial injury-related serum markers, promoted cardiac microvascular reconstruction, and significantly inhibited collagen deposition and myocardial fibrosis. **CONCLUSION** MSC-Exo can alleviate radiation-induced cardiovascular injury by reducing oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and apoptosis, thereby promoting microvascular reconstruction.

Key words: radiation-induced cardiovascular injury; mesenchymal stem cell-derived exosome; endothelial cells; oxidative stress; microvascular reconstruction; myocardial fibrosis

Corresponding authors: MA Shan, E-mail: mashan76@sina.com; DU Li, E-mail: lily5847@163.com

(Received: 2026-01-04 Accepted: 2026-01-26)

(本文编辑: 晁文华)

欢迎投稿 欢迎订阅

《中国药理学与毒理学杂志》(CJPT)于 1986 年由药理学界一代宗师周金黄教授创办,是国内第一本药理学与毒理学同平台交流的期刊。CJPT 是国内目前少有的同时被中文三大核心数据库——中国科学引文数据库(CSCD)、北大核心、中国科技核心收录的期刊。本刊面向全国和海外读者征稿,主要刊登药理、毒理及生物医药的研究论文、专题述评、综述和新技术新方法创建等。

本刊坚持传播最新药理学与毒理学新知识、交流最新科研成果、引领学科发展的办刊宗旨,坚守严谨、求实、规范的办刊原则,被普遍认为是学术水平高、编辑出版规范的药学类期刊。先后获得“全优期刊”“全军优秀医学期刊”“中国精品科技期刊”“药学类高质量科技期刊分级目录”等荣誉。多篇文章入选“中国精品科技期刊顶尖学术论文”和“中国科技期刊双语传播工程”。

本刊已连续 33 年入选北大核心期刊,连续 30 年入选中国科技核心期刊,连续 6 年入选世界期刊影响力指数(WJCI)报告,同时被 Scopus, Ulrich, EM, IC, CA, BIOSIS Previews, WPRIM, JST 等国外重要数据库收录。学术影响力稳居国内药理学与毒理学及生物医药领域前列。

本刊是开放获取(OA)期刊,不收取任何费用,包括版面费。月刊,平均审稿周期为 13 天,平均录用周期为 33 天,国内外公开发行。本刊同时出版电子版和纸质版,彩色印刷,每期定价 30 元。可通过各地邮局订阅(国内邮发代号:82-140、国外邮发代号:BM-1051)。