

上海交通大学医学院



学者介绍

Author introduction

**何 斌** 博士

主任医师、博士生导师

ORCID ID: 0000-0001-8468-7492

HE Bin

M.D, Ph.D

Chief Physician, Doctoral Supervisor

ORCID ID: 0000-0001-8468-7492

何 斌 (1976—), 上海交通大学医学院附属新华医院主任医师、博士生导师。2004 年获第二军医大学(现海军军医大学)附属长海医院胸心外科医学博士学位。2012—2013 年于美国梅奥医学中心从事博士后研究工作。2015—2016 年于美国哈佛大学学习临床研究课程。现任国家自然科学基金委员会项目评审专家、中国海协会心脏重症青年委员会副主任委员、中国海协会重症医学专业委员会副总干事、中华医学会麻醉学委员会上海分会青年委员、中国医师协会心脏重症专家委员会上海分会常委兼秘书长。

- 长期从事围术期脏器保护的基础和临床研究, 尤其专注于心肌保护研究领域。作为项目负责人主持 20 项科研基金/人才项目, 其中国家级 5 项。以通信作者或第一作者发表相关 SCI 收录论著 15 篇。主编专著 2 部, 主译专著 1 部。荣获上海交通大学上药杏林育才奖和上海市教委高校优秀青年教师等荣誉称号。2015 年入选上海市教育委员会高峰高原学科建设计划。

HE Bin

born in 1976, chief physician and doctoral supervisor of Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. He got his M.D and Ph.D of thoracic and cardiac surgery from The Second Military Medical University (Naval Medical University) in 2004. He engaged in postdoctoral research in Mayo Clinic of United States from 2012 to 2013, then studied clinical research courses at Harvard University during 2015–2016. Currently, he serves as the review expert of National Natural Science Foundation of China, the vice chairman of Youth Commission of Cardiac Intensive Medical Professional Committee of China ARATS, the deputy executive director of Intensive Medical Professional Committee of China ARATS, the youth committee of Shanghai branch of Chinese Medical Association Anesthesiology Committee, and the standing committee and secretary general of Shanghai branch of Chinese Medical Doctor Association's Cardiac Intensive Care Medicine Expert Commission.

- Prof. HE has long been engaged in basic and clinical research on perioperative organ protection, especially on myocardial protection. As a project leader, he has taken charge of 20 research funds or talent projects, including 5 National Natural Science Foundation grants. He has published 15 research articles in SCI indexed journals as the first author or corresponding author, also published 2 monographs as the chief editor and 1 monograph as the chief translator. In 2015, he had successively received a number of rewards both in teaching and academic research, such as "Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support" "Shanghai Pharma-XingLinYuCai Prize" and "Outstanding Young Teachers of Shanghai Education Commission".



综述

内源性外泌体作为纳米载药系统在心肌缺血治疗中的研究进展

洪 婷, 薛晓梅, 何 斌

上海交通大学医学院附属新华医院麻醉与重症医学科, 上海 200092

[摘要] 外泌体是一种由活细胞分泌的天然纳米微囊泡, 是细胞间信息传递、物质交换的重要媒介。作为人体内源性载体, 外泌体负载药物具有毒性低、无免疫原性、渗透性好、靶向性高等优点。在过去几年中, 外泌体作为药物载体已成功负载小分子化学药物、核酸、蛋白质等。此外, 这一新型载体也有望为临床治疗心肌缺血提供有力支持。该文就外泌体作为治疗心肌缺血载体的研究进展进行综述。

[关键词] 心肌缺血; 治疗; 外泌体; 纳米载药系统

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.08.021 **[中图分类号]** R542.2 **[文献标志码]** A

Research progress of endogenous exosomes as nano drug delivery system for treatment of myocardial ischemia

HONG Ting, XUE Xiao-mei, HE Bin

Department of Anesthesiology and SICU, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

[Abstract] Exosomes are natural nano vesicles secreted by living cells, which play an important role in cellular communication and substance transportation. As a kind of carrier of human endogenous for drug transportation, many advantages of exosomes are in sight, for example, low toxicity, non immunogenicity, good permeability and high-targeting. In recent years, small molecular chemical drugs, nucleic acids and proteins have been successfully delivered by exosomes. This novel carrier is expected to provide strong support for the clinical treatment of myocardial ischemia. The research progress of exosomes as a kind of carrier in the treatment of myocardial ischemia was briefly summarized in this article.

[Key words] myocardial ischemia; treatment; exosome; nano-drug delivery system

由于人口增长、人口老龄化和疾病的流行病学变化, 全球心血管疾病死亡人数正在逐年增加, 而缺血性心脏病是死亡人数增加的最大影响因素^[1-2]。近年来, 一些新型药物如 RNA 类、蛋白质类等已经进入人们的视野^[3], 但这些新型药物在体内递送过程中正面临着生物稳定性、生物降解、生物利用度、免疫反应和特异性递送等诸多挑战^[4]。目前, 纳米载药系统在许多研究中正被用于递载微小 RNA (microRNA, miRNA)、蛋白质等药物。而人工纳米载药系统如脂质体等也存在着诸多问题, 即易被抗体、噬菌素、补体、凝血因子等清除, 易起毒性反应, 合成的纳米颗粒上可能附着的小 RNA 易被吞饮泡及血清蛋白清除等^[5]。因此鉴于上述限制, 寻找到一种具有能够保证药物稳定性、治疗靶向性、安全分布性等特点的纳米载药系统成为了当下的研究热点^[4]。基于外泌体为人体内

源性分泌的特点, 其在克服了人工纳米载药系统的种种限制之外, 又拥有粒径较小、体内渗透性强、毒性和免疫原性风险均较低等优势, 较为适合作为治疗心肌缺血的药物载体^[6]。

本文就外泌体作为纳米载药系统治疗心肌缺血的研究进展进行综述。

1 外泌体

1.1 外泌体的特性及来源

外泌体来源于细胞内的多囊泡体, 是一种直径小于 150 nm 的膜性囊泡。外泌体的产生与细胞膜内陷形成内涵体密切相关, 其结构、成分与细胞膜均相似, 即脂膜中含有胆固醇、神经酰胺、鞘磷脂等, 且表面也含有各种膜

[基金项目] 国家自然科学基金 (81470390); 上海市教育委员会高峰高原学科建设项目 (20152218); 上海申康医院发展中心促进市级医院临床技能与临床创新三年行动计划 (16CR3006A); 上海市科学技术委员会科研计划项目 (17411954700) (National Natural Science Foundation of China, 81470390; Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support, 20152218; Clinical Research Plan of Shanghai Hospital Development Center, 16CR3006A; Program of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality, 17411954700)。

[作者简介] 洪 婷 (1996—), 女, 硕士生; 电子信箱: sunny@sjtu.edu.cn。

[通信作者] 何 斌, 电子信箱: hebin@xinhumed.com.cn。



蛋白, 可与靶细胞膜或细胞器膜高度融合^[7]。外泌体能够转移蛋白质、脂类和核酸, 并通过这些功能性的物质转运实现细胞间物质交换和信息传递^[8]。实验证实, 其运载的外源性 miRNA 也具有生物活性且可以高度表达, 同时有越来越多的研究着眼于外泌体作为治疗疾病的纳米载药系统^[9]。

目前, 已有多种外泌体被用作各种疾病治疗的药物载体。例如, Haney 等^[10]用单核细胞和巨噬细胞分泌的外泌体装载药物治疗帕金森病 (Parkinson's disease, PD), Alvarez-Erviti 等^[11]从未成熟的树突棘细胞中获取外泌体装载小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA), 而 Katakowski 等^[12]则是利用骨髓间充质细胞来源的外泌体运输 miRNA 来抑制脑胶质瘤生长。

1.2 外泌体的分离纯化与鉴别

目前, 分离纯化外泌体的方式有超速离心法 (ultracentrifugation, UC)、基于尺寸分离法、免疫亲和捕获法、外泌体沉淀法以及基于微流控技术的纯化法等。

UC 由于其可简便、经济、高效地进行物质分离, 已成为提取外泌体最传统的方法。将差速离心法、密度梯度法及移动区带技术相结合, 可大大提高外泌体提取的纯度^[13-14]。基于外泌体特定的大小, 也可用超滤法、尺寸排阻色谱法 (size exclusion chromatography, SEC) 或场流分离技术等获取外泌体^[13]。实验^[15]证实, 超滤法提取外泌体的效率和 UC 相差无几。由于外泌体表面存在大量的特异性膜蛋白和受体, 如 CD63、CD9、EpCAM 和 Rab5 等, 基于抗原、抗体及配体的特异性反应, 免疫亲和捕获技术也被用于外泌体的获取^[13]; 该技术在联合酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 的同时, 向样本中添加磁珠颗粒等物质, 以进一步提高分离效率^[16-17]; 此外, 该技术还可与质谱-质谱法联合应用, 以提高对外泌体的免疫亲和捕获能力^[18]。此外, 不含水的聚合物如聚乙二醇 (polyethylene glycols, PEGs) 也可通过改变一些生物液体的溶解性或分散性使外泌体沉淀, 再经低速离心或过滤而获得^[15]。在近期的研究中, 研究者还报道了几种利用微流控技术以纯化外泌体的方法, 如交流电力芯片被证实可从血浆中有效提取外泌体^[19], 基于黏弹性的微流控系统和三维纳米结构的微流控芯片也可有效提取外泌体^[20-21]。另有研究^[22]发现, 微流控纯化技术和免疫捕获法相结合, 可为外泌体纯化提供新方法。此外, 也有一些研究开始尝试利用细胞膜制造人工外泌体颗粒, 该颗粒与自然分泌的外泌体具有相似的结构和成分, 含有较少的亚细胞器和遗传物质, 且在数量上可明显多于自然分

泌的产量^[17, 23-24]。

分离后的外泌体需要进一步检测以确定其纯度。目前, 常用纳米颗粒跟踪分析技术 (nanoparticle tracking analysis, NTA) 和透射电子显微镜 (transmission electron microscopy, TEM) 成像技术分析外泌体的大小和形态; 前者可以测定外泌体的产量, 后者联合 Western blotting 可以对其蛋白表达 (如 CD9、CD63) 进行分析。同时, 使用生物分析仪和液滴数字 PCR (droplet digital PCR, ddPCR) 可对外泌体负载的 RNA 质量和数量进行检测。

2 外泌体的载药方式

大量研究显示, 外泌体可作为药物载体用于不同种类疾病的治疗, 这些药物包括脂溶性小分子类、核酸 (RNA、siRNA、miRNA) 类及蛋白质类等^[25]。目前, 外泌体载药方式有 2 种, 即外源性载药方式和内源性载药方式。

2.1 外源性载药方式

外源性载药方式即先将外泌体从体内提取、纯化, 后将目标药物通过各种方法装载入外泌体中。

疏水性小分子药物 (如姜黄素、紫杉醇) 和蛋白类大分子药物等, 可通过与提纯的外泌体共同孵育的方法将药物载入其中^[26-27]; 同时, 还可通过电穿孔、挤出、辅助超声、低渗透析等一系列方法来提高载药量^[28-29]。值得注意的是, 外泌体的载药量不仅与载药方式有关, 还与药物的性质、外泌体脂质的组成密切相关, 且不同的载药方式也会影响细胞对外泌体的摄取^[10, 30]。

基因类药物一般可采用电穿孔技术和化学转染法载入外泌体内^[31]。Alvarez-Erviti 等^[11]用电穿孔法将 siRNA 装入未成熟的树突棘细胞来源的外泌体, 但由于该方法可能受到外泌体制备质量、电穿孔条件等的限制, 其装载效率相对较低^[32]。化学转染也是常用的方法之一, 其加载外源性 RNA 到外泌体的商品转染试剂在实验中表现良好^[33-34]。此外, 通过对 RNA 进行各种修饰, 也可以使其更容易进入到外泌体中。Didiot 等^[35]于 2016 年介绍了一种将 siRNA 进行疏水性修饰的方法, O'Loughlin 等^[36]则在第 2 年又报道了一种将 siRNA 与胆固醇共轭结合的方法; 结果显示, 该 2 种方法均可有效提高 RNA 装载的效率。

2.2 内源性载药方式

内源性载药方式则是将药物通过各种方式载入供体细胞内并进入其外泌体中, 随后外泌体从供体细胞释放, 再

经分离、纯化得到载药外泌体。

紫杉醇等药物不仅可通过外源性载药途径装载入外泌体, 同样也可利用内源性载药方式^[27, 37]实现装载。Pascucci 等^[27]先将紫杉醇载入间充质干细胞中, 再将其分泌的外泌体通过超速离心法分离获取, 结果显示该外泌体中载有紫杉醇。而基因类药物如 miRNA 等亦可用此种方法负载入外泌体中, 并应用于疾病的治疗^[38-39]。

相比于外源性载药途径, 内源性载药由于存在药物转染进入细胞难以控制、负载率不确定等原因, 其普通适用性不高。

3 主动靶向外泌体的制备

Morishita 等^[40]基于链霉亲和素-生物素系统用碘 125 (iodine-125, ¹²⁵I) 标记 B16BL6 细胞来源的外泌体。当静脉注射已被标记的外泌体后, 可发现放射性迅速从循环的血液中消失, 而在肝、肺处呈现高分布状态, 表明普通外泌体经过全身给药后极易被网状内皮系统摄取。因此, 为使外泌体成为有效的纳米载药系统, 对外泌体进行靶向性改造和修饰非常必要。

研究^[29, 41]表明, 向靶细胞转染 RNA 或质粒等物质, 可使其分泌一种特定的外泌体, 而这种外泌体则可以表达能够与靶器官或组织某种受体特异性结合的物质。Bellavia 等^[41]将能够表达 2b 型溶酶体相关膜蛋白 (lysosome associated membrane protein 2b, LAMP2b) 和白介素 3 (interleukin 3, IL3) 的质粒转染至 EK293T 细胞, 使该细胞分泌装载有 IL3 片段的外泌体, 这些外泌体可靶向结合慢性粒细胞白血病细胞中过度表达的 IL3 受体; 同时, 在该外泌体中加载伊马替尼或融合基因 *BCR-ABL* 特异性 siRNA, 可有效抑制慢性粒细胞白血病细胞在体外和体内的生长。

Kooijmans 等^[42]将针对表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 的纳米抗体连接到聚乙二醇的胶束表面, 在 40 °C 下使其与外泌体共同孵育。该方法获得的外泌体可与 EGFR 过度表达的 A431 细胞有较高的结合率, 且经聚乙二醇衍生物修饰的外泌体还可屏蔽网状内皮系统的识别和摄取。结果显示, 静脉注射 60 min 后, 血浆中仍可检测到外泌体的存在。

近期, 有研究设计了一种外泌体-超顺磁性纳米粒子的复合物。基于超顺磁性纳米粒子团簇的概念, 利用转铁蛋白和转铁蛋白受体的特异性结合, 将多个超顺磁性纳米粒子连接到网织红细胞来源的外泌体表面。这种外泌体不仅可在外磁场的作用下迅速富集, 还可在外磁场去除后很好地重新分散。因此在外磁场作用下, 静脉注射的这些外

泌体可以脱离血液而在癌组织处聚集, 以达到治疗疾病的目的^[43]。

4 外泌体治疗心肌缺血

外泌体可由多种细胞分泌, 来源广泛。而用于治疗心肌缺血的外泌体不仅需要具有一般外泌体作为药物载体的优势, 同时还需外泌体本身具有保护缺血心肌且靶向能力强等特点。Cui 等^[44]证实, 脂肪间充质干细胞来源的外泌体可通过 Wnt/ β -catenin 信号通路保护缺血的心肌细胞; 同时, 其他干细胞如多能干细胞、胚胎干细胞、内皮祖细胞等分泌的外泌体亦可修复损伤的心肌细胞^[45]。此外, 心肌细胞来源的外泌体对损伤的心肌细胞也有修复作用^[46-47]。另有实验^[48]证实, 血浆中提取的外泌体可通过 TLR4 信号通路及提供经典的保护心肌的热休克蛋白来发挥对缺血心肌的保护作用。然而, 具体哪种来源的外泌体更适合作为治疗心肌缺血的药物载体, 仍需要综合提取方式、产量等多方面因素予以分析。

目前, 治疗心肌缺血的药物囊括了脂溶性小分子类药物、蛋白类药物以及基因类药物等。大量实验表明, 外泌体对这些类型的药物均有良好的递送效果, 在很大程度上避免了生物降解的发生, 提高了药物的渗透性及递送效率。跟传统的纳米载药系统相比 (如脂质体等), 外泌体表面有丰富的蛋白, 有利于进行表面修饰; 由于其为体内来源, 其免疫原性也较小。而就载药方式而言, 治疗心肌缺血的外泌体同样也分为外源性载药和内源性载药 2 种方式^[49]。

Ong 等^[50]将缺氧诱导因子 1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1) 与心脏祖细胞共同孵育, 使细胞过度表达 HIF-1 并分泌富含 miR-126 和 miR-210 的外泌体; 将该外泌体用商业试剂提取纯化后注射入小鼠体内, 其内的 miRNA 即可以发挥缺血性心肌的保护作用。Yu 等^[51]使用反转录病毒载体将重组基因 *GATA-4* 转染进骨髓间充质干细胞, 使其分泌出大量富含 miRNA-19a 的外泌体, 经商业试剂对外泌体进行分离、纯化, 并利用 TEM 技术分析其形态, 运用免疫印迹和免疫组化染色技术分析其蛋白表达; 给小鼠静脉注射该外泌体后, 可以观察到这些外泌体使小鼠心肌细胞中的 miRNA-19a 上调, 不仅增加了心肌细胞的抗缺氧能力、减少了心肌细胞的凋亡, 还促进了心肌功能的恢复。上述实验均可初步证实, 外泌体内源性载药方式在心肌缺血治疗中的有效性, 且实验中均未对外泌体进行主动靶向修饰。

目前, 以内源性外泌体作为纳米载药系统在心肌缺血治疗中的应用尚处于起步阶段, 仍有很长的路要走。从以



上提及的实验中不难看出: ①虽然有很多实验已证实可制备主动靶向型外泌体, 但尚无将该类型外泌体作为治疗心肌缺血载药手段的实验报道。②虽然在其他领域外泌体的外源性载药方式更受青睐, 但其在心肌缺血治疗领域仍是空白。因此, 如何使外泌体成为治疗心肌缺血更有效的载药手段, 仍需要通过更多的实验进行探索。

5 临床展望

外泌体作为人体内源性成分, 具有纳米级大小、毒性低、无免疫原性、可被修饰等优点, 对其的提取与装载药物技术亦相对成熟, 与其他药物递送系统相比有明显优势。

虽然内源性外泌体作为纳米载药系统在心肌缺血治疗中具有很大潜力, 但要想将这一载药系统应用于临床治

疗仍存在许多问题。目前, 应用外泌体装载药物的实验技术手段依然有限, RNA 分选并负载进入外泌体的机制至今仍未清晰。虽然大量实验已证实, 多数细胞产生的外泌体均能有效载药, 且在一些疾病的治疗中 (尤其是肿瘤治疗) 效果显著, 但具体是哪种外泌体更适合装载药物靶向缺血心肌, 该种外泌体能否大量生产, 如何选择载药外泌体的给药方式等问题, 仍需进行更加深入的探究。

尽管使用外泌体作为纳米载药系统在心肌缺血的治疗中尚处于初始阶段, 面临着诸多的问题与挑战, 但由于该纳米载药系统的快速发展以及在其他领域的研究突破, 也将对心肌缺血的治疗具有一定的借鉴意义。随着实验技术手段的不断完善以及对外泌体了解的不断深入, 内源性外泌体作为纳米载药系统会必然成为治疗心肌缺血的一种有效工具。

参·考·文·献

- [1] Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(14): 1333-1341.
- [2] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010[J]. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2095-2128.
- [3] Scudellari M. Drug development: try and try again[J]. *Nature*, 2014, 516(7529): S4-S6.
- [4] Gandhi NS, Tekade RK, Chougule MB. Nanocarrier mediated delivery of siRNA/miRNA in combination with chemotherapeutic agents for cancer therapy: current progress and advances[J]. *J Control Release*, 2014, 194: 238-256.
- [5] Kheiriloomoo A, Kim CW, Seo JW, et al. Multifunctional nanoparticles facilitate molecular targeting and miRNA delivery to inhibit atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice[J]. *ACS Nano*, 2015, 9(9): 8885-8897.
- [6] Johnsen KB, Gudbergsson JM, Skov MN, et al. A comprehensive overview of exosomes as drug delivery vehicles-endogenous nanocarriers for targeted cancer therapy[J]. *Biochim Biophys. Acta*, 2014, 1846(1): 75-87.
- [7] Milane L, Singh A, Mattheolabakis G, et al. Exosome mediated communication within the tumor microenvironment[J]. *J Control Release*, 2015, 219: 278-294.
- [8] Yáñez-Mó M, Siljander PR, Andreu Z, et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions[J]. *J Extracell Vesicles*, 2015, 4: 27066.
- [9] 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.
- [10] Haney MJ, Klyachko NL, Zhao Y, et al. Exosomes as drug delivery vehicles for Parkinson's disease therapy[J]. *J Control Release*, 2015, 207: 18-30.
- [11] Alvarez-Erviti L, Seow Y, Yin H, et al. Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes[J]. *Nat Biotechnol*, 2011, 29(4): 341-345.
- [12] Katakowski M, Buller B, Zheng X, et al. Exosomes from marrow stromal cells expressing miR-146b inhibit glioma growth[J]. *Cancer Lett*, 2013, 335(1): 201-204.
- [13] Li P, Kaslan M, Lee SH, et al. Progress in exosome isolation techniques[J]. *Theranostics*, 2017, 7(3): 789-804.
- [14] Booth AM, Fang Y, Fallon JK, et al. Exosomes and HIV Gag bud from endosome-like domains of the T cell plasma membrane[J]. *J Cell Biol*, 2006, 172(6): 923-935.
- [15] Zeringer E, Barta T, Li M, et al. Strategies for isolation of exosomes[J]. *Cold Spring Harb Protoc*, 2015, 2015(4): 319-323.
- [16] Zarovni N, Corrado A, Guazzi P, et al. Integrated isolation and quantitative analysis of exosome shuttled proteins and nucleic acids using immunocapture approaches[J]. *Methods*, 2015, 87: 46-58.
- [17] Ueda K, Ishikawa N, Tatsuguchi A, et al. Antibody-coupled monolithic silica microtips for highthroughput molecular profiling of circulating exosomes[J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 6232.
- [18] Nakai W, Yoshida T, Diez D, et al. A novel affinity-based method for the isolation of highly purified extracellular vesicles[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 33935.
- [19] Ibsen SD, Wright J, Lewis JM, et al. Rapid isolation and detection of exosomes and associated biomarkers from plasma[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(7): 6641-6651.
- [20] Liu C, Guo J, Tian F, et al. Field-free isolation of exosomes from extracellular vesicles by microfluidic viscoelastic flows[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(7): 6968-6976.
- [21] Wang J, Li W, Zhang L, et al. Chemically edited exosomes with dual ligand purified by microfluidic device for active targeted drug delivery to tumor cells[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(33): 27441-27452.
- [22] He M, Crow J, Roth M, et al. Integrated immunoisolation and protein analysis of circulating exosomes using microfluidic technology[J]. *Lab Chip*, 2014, 14(19): 3773-3780.
- [23] Gao J, Wang S, Wang Z. High yield, scalable and remotely drug-loaded neutrophil-derived extracellular vesicles (EVs) for anti-inflammation therapy[J]. *Biomaterials*, 2017, 135: 62-73.
- [24] Luo L, Tang J, Nishi K, et al. Fabrication of synthetic mesenchymal stem cells for the treatment of acute myocardial infarction in mice[J]. *Circ Res*, 2017, 120(11): 1768-1775.
- [25] Conlan RS, Pisano S, Oliveira MI, et al. Exosomes as reconfigurable therapeutic systems[J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23(7): 636-650.
- [26] Sun D, Zhuang X, Xiang X, et al. A novel nanoparticle drug delivery system: the anti-inflammatory activity of curcumin is enhanced when encapsulated in exosomes[J]. *Mol Ther*, 2010, 18(9): 1606-1614.
- [27] Pascucci L, Cocce V, Bonomi A, et al. Paclitaxel is incorporated by mesenchymal stromal cells and released in exosomes that inhibit *in vitro* tumor growth: a new approach for drug delivery[J]. *J Control Release*, 2014, 192: 262-270.
- [28] Kim MS, Haney MJ, Zhao Y, et al. Development of exosome-encapsulated paclitaxel to overcome MDR in cancer cells[J]. *Nanomedicine*, 2016, 12(3): 655-664.
- [29] Tian Y, Li S, Song J, et al. A doxorubicin delivery platform using engineered natural membrane vesicle exosomes for targeted tumor therapy[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(7): 2383-2390.
- [30] Fuhrmann G, Serio A, Mazo M, et al. Active loading into extracellular vesicles significantly improves the cellular uptake and photodynamic effect of

- porphyrins[J]. J Control Release, 2015, 205: 35-44.
- [31] Dang XT, Zeng XR. Targeted therapeutic delivery using engineered exosomes and its applications in cardiovascular diseases[J]. Gene, 2016, 575(2 Pt 2): 377-384.
- [32] Shahabipour F, Barati N, Johnston TP, et al. Exosomes: nanoparticulate tools for RNA interference and drug delivery[J]. J Cell Physiol, 2017, 232(7): 1660-1668.
- [33] Shtam TA, Kovalev RA, Varfolomeeva EY, et al. Exosomes are natural carriers of exogenous siRNA to human cells *in vitro*[J]. Cell Commun Signal, 2013, 11: 88.
- [34] Wahlgren J, De LKT, Brisslert M, et al. Plasma exosomes can deliver exogenous short interfering RNA to monocytes and lymphocytes[J]. Nucleic Acids Res, 2012, 40(17): e130.
- [35] Didiot MC, Hall LM, Coles AH, et al. Exosome-mediated delivery of hydrophobically modified siRNA for huntingtin mRNA silencing[J]. Mol Ther, 2016, 24(10): 1836-1847.
- [36] O'Loughlin AJ, Mäger I, de Jong OG, et al. Functional delivery of lipid-conjugated siRNA by extracellular vesicles[J]. Mol Ther, 2017, 25(7): 1580-1587.
- [37] Zhao Y, Haney MJ, Gupta R, et al. GDNF-transfected macrophages produce potent neuroprotective effects in Parkinson's disease mouse model[J]. PLoS One, 2014, 9(9): e106867.
- [38] Wang B, Yao K, Huuskens BM, et al. Mesenchymal stem cells deliver exogenous microRNA-let7c *via* exosomes to attenuate renal fibrosis[J]. Mol Ther, 2016, 24(7): 1290-1301.
- [39] Katakowski M, Buller B, Zheng X, et al. Exosomes from marrow stromal cells expressing miR-146b inhibit glioma growth[J]. Cancer Lett, 2013, 335(1): 201-204.
- [40] Morishita M, Takahashi Y, Nishikawa M, et al. Quantitative analysis of tissue distribution of the B16BL6-derived exosomes using a streptavidin-lactadherin fusion protein and iodine-125-labeled biotin derivative after intravenous injection in mice[J]. J Pharm Sci, 2015, 104(2): 705-713.
- [41] Bellavia D, Raimondo S, Calabrese G, et al. Interleukin 3-receptor targeted exosomes inhibit *in vitro* and *in vivo* chronic myelogenous leukemia cell growth[J]. Theranostics, 2017, 7(5): 1333-1345.
- [42] Kooijmans SAA, Fliervoet LAL, van der Meel R, et al. PEGylated and targeted extracellular vesicles display enhanced cell specificity and circulation time[J]. J Control Release, 2016, 224: 77-85.
- [43] Qi H, Liu C, Long L, et al. Blood exosomes endowed with magnetic and targeting properties for cancer therapy[J]. ACS Nano, 2016, 10(3): 3323-3333.
- [44] Cui X, He Z, Liang Z, et al. Exosomes from adipose-derived mesenchymal stem cells protect the myocardium against ischemia/reperfusion injury through Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2017, 70(4): 225-231.
- [45] Kishore R, Khan M. More than tiny sacks: stem cell exosomes as cell-free modality for cardiac repair[J]. Circ Res, 2016, 118(2): 330-343.
- [46] Kishore R, Khan M. Cardiac cell-derived exosomes: changing face of regenerative biology[J]. Eur Heart J, 2017, 38(3): 212-215.
- [47] Barile L, Mocetti T, Marbán E, et al. Roles of exosomes in cardioprotection[J]. Eur Heart J, 2017, 38(18): 1372-1379.
- [48] Vicencio JM, Yellon DM, Sivaraman V, et al. Plasma exosomes protect the myocardium from ischemia-reperfusion injury[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(15): 1525-1536.
- [49] Chen GH, Xu J, Yang YJ. Exosomes: promising sacks for treating ischemic heart disease[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2017, 313(3): H508-H523.
- [50] Ong SG, Lee WH, Huang M, et al. Cross talk of combined gene and cell therapy in ischemic heart disease: role of exosomal microRNA transfer[J]. Circulation, 2014, 130(11 Suppl 1): S60-S69.
- [51] Yu B, Kim HW, Gong M, et al. Exosomes secreted from *GATA-4* overexpressing mesenchymal stem cells serve as a reservoir of anti-apoptotic microRNAs for cardioprotection[J]. Int J Cardiol, 2015, 182: 349-360.

[收稿日期] 2017-08-31

[本文编辑] 邢宇洋

高峰高原学科建设计划

公共卫生与预防医学

建设国内领先、若干领域在国际上具有较大影响力、能服务国家战略需求的学科群，力争在学科评估中排名提前。以重大慢性非传染性疾病为主要研究对象，以临床与分子流行病学、环境污染物暴露生物学、毒理学、社区健康与行为干预，以及医疗卫生改革和医院管理等为主攻方向，培育一支由交叉学科人才组成、国际化的、以“预防转化研究和智慧健康管理”为理念的创新团队，并努力把本学科建设成新一代具有全球视野的卓越公共卫生人才的培养基地、科学发现和知识创新的研究基地、预防医学与临床医学协同创新的科学研究基地，以及面向世界的公共卫生服务基地。



医学院校训

