

综述

干细胞来源的细胞外囊泡修复治疗中枢神经系统疾病的研究进展

何征晖¹, 汪 决², 邓志锋³

1. 上海交通大学附属第六人民医院临床医学院, 上海 200233; 2. 上海交通大学附属第六人民医院四肢显微外科研究所, 上海 200233; 3. 上海交通大学附属第六人民医院神经外科, 上海 200233

[摘要] 干细胞来源的细胞外囊泡 (stem cell-derived extracellular vesicles, SC-EVs) 能够调节病变细胞功能及微环境, 且不具有干细胞移植的风险, 能更安全地用于疾病治疗。在中枢神经系统损伤病灶中, SC-EVs 能够促进神经血管再生并抑制炎症损伤, 有利于神经功能康复。SC-EVs 可减少 A β 蛋白相关的神经损伤, 缓解阿尔茨海默病。SC-EVs 还可以作为微 RNA 及化疗药物的运输载体治疗神经胶质瘤。该文就 SC-EVs 在中枢神经系统疾病治疗中应用的研究成果进行综述。

[关键词] 干细胞来源的细胞外囊泡; 中枢神经系统损伤; 阿尔茨海默病; 神经胶质瘤

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2020.01.022 **[中图分类号]** R741.5 **[文献标志码]** A

Recent advances in using of stem cell-derived extracellular vesicles in treating central nervous system diseases

HE Zheng-hui¹, WANG Yang², DENG Zhi-feng³

1. School of Clinical Medicine, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China; 2. Institute of Microsurgery on Extremities, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China; 3. Department of Neurosurgery, Shanghai Sixth People's Hospital Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

[Abstract] Stem cell-derived extracellular vesicles can regulate functions of targeting cells in lesions and have fewer risks in treating diseases. In central nervous injury lesions, stem cell-derived extracellular vesicles can promote neurogenesis and angiogenesis and regulate nervous inflammation, which promotes the recovery of the nerve injury. Stem cell-derived extracellular vesicles can ease A β protein-related neuron damage in Alzheimer's disease. Stem cell-derived extracellular vesicles also can deliver microRNA and chemotherapeutic agents to neuroglioma cells. This review introduces recent advances in using stem cell-derived extracellular vesicles in treating central nervous system diseases.

[Key words] stem cell-derived extracellular vesicles (SC-EVs); central nervous system injury; Alzheimer's disease; neuroglioma

细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 是几乎所有类型细胞都能分泌的具有膜结构的一类微小囊泡。大量研究发现^[1-3], EVs 承担了疾病环境下的细胞功能调节的作用, 这为目前疾病诊断和治疗研究提供了新的切入点。

近年来的研究^[4-5]发现在干细胞移植治疗中, 干细胞来源的细胞外囊泡 (stem cell-derived extracellular vesicles, SC-EVs) 介导了干细胞对病灶的修复治疗。与传统干细胞移植相比, SC-EVs 作为一种简单的微小囊泡结构, 体内移植后不会发生诸如排斥、成瘤等干细胞移植风险, 具有更高的治疗安全性。并且, 不同类型干细胞所分泌的

EVs 也被证实在疾病治疗中具有独特的功能。

中枢神经系统疾病存在着预后恢复差、严重影响生活质量等与治疗相关的重要问题。为解决中枢神经系统疾病中神经修复再生的难题, 近年来大量研究聚焦于 SC-EVs 在治疗中枢神经系统疾病中的应用, 并且在中枢神经系统损伤、阿尔茨海默病及神经胶质瘤这些疾病领域中取得了大量的研究进展。本综述结合这些研究成果, 讨论 SC-EVs 在中枢神经系统疾病治疗中的应用价值与研究前景。

[基金项目] 国家自然科学基金 (81671209)。

[作者简介] 何征晖 (1995—), 男, 本科生; 电子信箱: hezhenghui8@qq.com。

[通信作者] 邓志锋, 电子信箱: dengzf63@126.com。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (81671209).

[Corresponding Author] DENG Zhi-feng, E-mail: dengzf63@126.com.



1 EVs 的研究概况

在过去很长一段时间内, 由于缺乏对 EVs 的认识, EVs 长期被研究者认为是一种细胞向外分泌代谢废物的途径。直到 1987 年, Johnstone 等^[6]发现在网织红细胞成熟过程中分泌的微小囊泡具有传递功能性蛋白的作用, 并将这类 EVs 命名为外泌体。1996 年, Raposo 等^[7]发现 B 淋巴细胞分泌的 EVs 在免疫调控中起到了提呈抗原的作用, 由此逐渐引起了各领域对 EVs 的研究。

近年来, 越来越多的研究^[1-3]发现 EVs 作为一种细胞间分子信号的传递者, 能够调节细胞的生理和病理状态, 参与许多疾病的发生发展过程。因此 EVs 为许多疾病的诊断、治疗提供了崭新的研究途径。与疾病诊断相关的研究^[2]发现病变细胞往往会分泌与正常细胞不同性质的 EVs 进入全身血液, 因此 EVs 被认为是一种高效且敏感的诊断性生物标记。例如在肺癌的诊断中, 早期非小细胞肺癌患者血浆中 EVs 的 miR-181-5p、miR-10b-5p 等表达与不同肺癌类型具有特异性^[8]。对早期未出现症状和影像学改变的患者具有极大的诊断价值。

在疾病治疗上, EVs 可以作为药物载体, 将不同药物高效精确地转运至靶病灶^[9]。EVs 中的微 RNA (microRNA, miRNA) 被认为是其发挥治疗作用的重要信号分子; 通过 miRNA 的调节, EVs 能够对靶细胞起到促进增殖再生、诱导肿瘤凋亡、调节免疫反应、改变细胞状态等作用, 从而应用于各类疾病治疗。最近干细胞研究^[10-11]发现, 间充质干细胞来源的细胞外囊泡 (mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles, MSC-EVs) 能够促进梗死后内源性心肌细胞增殖, 或调控骨再生中成骨细胞的增殖及分化, 起到改善心脏功能及促进骨折修复的治疗作用。胚胎干细胞来源的细胞外囊泡 (embryonic stem cell-derived extracellular vesicles, ESC-EVs) 不仅对损伤组织的再生具有促进作用, 还能改变内皮组织的衰老进程, 促进衰老的皮肤损伤愈合^[12]。在诸如心梗、骨折、创面修复等各系统疾病治疗中, 利用各类 SC-EVs 所具有的促进再生修复、细胞状态调节等作用, 可代替干细胞移植发挥更好的治疗效果。

2 SC-EVs 临床前研究

2.1 SC-EVs 对中枢神经系统损伤的修复治疗

血供受损和外力损伤是目前引起中枢神经系统损伤的常见原因, 严重的中枢神经系统损伤常造成患者的死亡或残疾。由于神经元自行再生性极弱, 中枢神经系统损伤后

的功能障碍往往伴随患者终生, 因此成为临床治疗中的一个需要突破的难题。神经元缺失、病灶血运受损及继发炎症损伤是中枢神经系统损伤后的基本病理改变, 因此通过再生修复神经及血管并抑制炎症过度激活成为了中枢神经系统损伤一种治疗思路^[13]。然而利用外源性干细胞移植来修复神经损伤面临着血脑屏障阻挡、细胞存活率低及神经元分化数量低的主要难题。但同时研究^[14]也发现, 尽管外周移植的干细胞常聚集于肺部, 但仍能对中枢神经系统内的病灶起到促进神经和血管再生的修复作用, 说明干细胞有可能通过分泌如 SC-EVs 等因子对损伤病灶产生治疗作用。SC-EVs 作为一种纳米级别的微小囊泡, 可以有效穿透血脑屏障。利用 SC-EVs 促进颅内或脊髓内的中枢神经系统病灶的再生修复, 是治疗中枢神经系统损伤领域的一个突破性研究方向。

近年来的研究^[15-17]发现, 独立的 MSC-EVs 对中枢神经系统损伤病灶中的内源神经元及血管内皮细胞具有促进再生作用。这些研究分别在脑卒中、脑外伤以及脊髓损伤的大鼠体内发现, 病灶中的神经元及血管内皮细胞数量在 MSC-EVs 治疗后显著增加, 呈现出活跃的神经及血管再生现象。动物在 MSC-EVs 治疗后的神经功能试验表现及评分也表明, MSC-EVs 能够改善中枢神经系统损伤引起的功能缺陷, 具有明显的治疗作用。

EVs 中的 miRNA 是 EVs 发挥治疗作用的关键。研究^[18]进一步发现, MSCs 在缺血性损伤的脑组织中移植后, 其分泌的 MSC-EVs 高表达 miR-133b, 后者对促进受损神经元轴突生长具有重要作用。已有研究^[19]也证实, MSC-EVs 携带的 miR-133b 可通过激活下游 ERK1/2、STAT3 及 CREB 信号通路蛋白, 在脊髓损伤病灶中对神经元的基因转录及细胞增殖功能具有促进作用, 从而促进受损神经元轴突生长并缩小神经损伤病灶的体积。

神经损伤后激活的炎症反应可能引起对病灶的二次打击。有研究^[20]发现, 脑组织内促炎因子 IL-1 β 在脑外伤小鼠伤后 6 ~ 12 h 内存在一个表达高峰。这种表达高峰所引起的急性炎症反应对早期脆弱的受损神经元会造成再次损伤。而 MSC-EVs 能明显抑制该因子在早期神经损伤中的过高表达, 形成有利于受损神经元修复的病灶微环境。在治疗 1 个月内发现, MSC-EVs 治疗组小鼠的记忆及认知功能明显优于空白对照治疗组。

除了调节炎症因子, MSC-EVs 对中枢系统中的多种炎症效应细胞也具有调节作用。在脊髓损伤小鼠的治疗中发现, MSC-EVs 能够降低病灶内星形胶质细胞的 NF κ B p65 表达, 并最终抑制星形胶质细胞在脊髓损伤后向具有神经毒性的 A1 表型活化^[21]。有研究^[22]发现 MSC-EVs 可

以诱导上调小鼠脊髓损伤病灶内巨噬细胞 M2 亚型相关的 *ARG1* 及 *MRC1* 的 mRNA 表达, 促使巨噬细胞向抑制免疫的 M2 亚型极化。MSC-EVs 通过对免疫平衡的调节改善了病灶微环境, 有利于神经修复再生, 在中枢神经系统损伤的治疗中具有重要作用。

MSC-EVs 除了具有促进神经血管再生及调节免疫的神经损伤修复作用外, 对脑卒中治疗的最新研究^[23]发现, 其含有的 miR-134 还可以抑制少突胶质细胞内 caspase-8 的表达。caspase-8 是促进细胞凋亡的重要蛋白酶。少突胶质细胞是中枢神经髓鞘的重要组成部分, 保证了神经电信号的正常传导。MSC-EVs 利用所含的 miR-134 抑制了因缺血而激活的少突胶质细胞凋亡, 保持了病灶内该细胞数量的稳定。这对于维持中枢神经髓鞘完整性、修复脑内神经传导具有重要作用。

由于利用胶原支架建立的三维培养环境能模拟自然组织结构, 三维培养下的 MSCs 被发现对各组织损伤具有更强修复作用, 对研究损伤修复治疗具有重要帮助。在中枢神经系统损伤领域, 最新研究^[24]通过对比脑外伤大鼠治疗在水迷宫的逃脱时间, 发现 MSCs 在三维培养下分泌的 MSC-EVs 比二维培养下分泌的 MSC-EVs 对大鼠空间学习能力恢复具有更好的效果。该项研究还发现前者含有的蛋白总量比后者含有的多一倍, 这可能与三维培养下分泌的 MSC-EVs 具有更好疗效有关。

在对中枢神经系统损伤治疗的研究中, MSC-EVs 已被证实具有确切的促进神经血管再生、调节炎症环境、修复神经髓鞘等治疗作用。尽管相比 MSCs 移植治疗, 天然的 MSC-EVs 没有表现出明显的疗效差异, 但由于 MSC-EVs 具有相比 MSCs 更高的安全性和更强的可塑性, MSC-EVs 在中枢神经系统损伤的治疗上更具有临床应用可行性。

2.2 SC-EVs 对阿尔茨海默病的治疗

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种常见的年龄相关神经退行性疾病, 造成老年人的认知功能下降, 影响自理能力及生活质量。迄今仍缺乏一种能够针对其病因或缓解其病理变化的有效药物, 因此也是临床治疗的一大难题。尽管具体发病机制仍有待探索, 但 A β 淀粉样蛋白在神经元胞外的聚集被认为是 AD 发病的其中一大原因。降解 A β 蛋白的堆积也是目前研究 AD 治疗的一个主要方向。

MSCs 能够分泌多种蛋白酶类, 其中包括可以降解 A β 蛋白的脑啡肽酶。近期研究^[25]发现, 人脂肪来源的 MSCs 所分泌的脑啡肽酶被包含于 MSC-EVs 中。该研究进一步将 MSC-EVs 分离提取, 并与过表达 A β 蛋白的 AD 病变神经元共培养后发现, MSC-EVs 能够显著减少 A β 蛋白在

神经元胞内胞外的堆积。首次证实了 MSC-EVs 对阿尔茨海默病具有缓解病理变化的治疗作用。

A β 蛋白过度堆积后, 可对神经元诱导产生氧化应激等损伤, 是引起 AD 患者认知缺陷慢性加重的重要原因之一。最近研究^[26]发现, MSC-EVs 能够降低体外 AD 海马体神经元中与活性氧相关的荧光信号表达, 可以保护神经元免受 A β 蛋白诱导氧化损伤。另一项研究^[27]发现 MSC-EVs 降低了 A β 蛋白引起的诱导性一氧化氮合酶 (inducible Nitric Oxide Synthase, iNOS) 过高活性。由于 iNOS 的过高活性参与了 A β 蛋白诱导的神经元氧化损伤, MSC-EVs 的这种抑制作用能够缓解病变神经元所受到的氧化损伤。该研究进一步发现, 在 AD 转基因的小鼠模型体内, MSC-EVs 治疗能够明显改善小鼠在 AD 病程中的认知缺陷恶化, 证实了 MSC-EVs 在活体动物体内对 AD 具有治疗作用。

最新研究^[26]同时发现, MSC-EVs 对 A β 蛋白相关损伤的神经元也具有保护与促进再生的作用。MSC-EVs 通过抑制由 A β 蛋白引起的突触蛋白 PSD-95 减少, 从而保持海马体神经元突触数量稳定并促进突触生长。由于海马体内神经元的突触密度与动物认知功能密切相关, MSC-EVs 该修复作用对治疗 AD 认知缺陷具有重要价值。另一项研究^[28]发现 A β 蛋白堆积能引起 AD 转基因小鼠脑内促凋亡因子 p53、Bax 及 caspase-3 的高表达, 而降低抗凋亡因子 Bcl-2 表达。这种凋亡相关因子的失衡最终导致了神经元的大量凋亡。MSC-EVs 能降低促凋亡因子的高表达, 并提高抗凋亡因子的低表达。在抑制神经元凋亡的同时, MSC-EVs 还对病变损伤的神经元具有显著的促进轴突再生的作用, 这与 MSC-EVs 在缺血或外伤等急性神经损伤中的治疗作用十分类似。

此外, MSC-EVs 对 A β 蛋白激活的小胶质细胞免疫应答也具有调节作用, 能够改善 AD 脑组织中的神经元生存微环境。研究^[29]发现 MSC-EVs 在 AD 转基因小鼠体内能够抑制小胶质细胞向促炎 M1 亚型极化, 增加抗炎 M2 亚型小胶质细胞的数量, 同时在脑组织内上调抗炎因子 TGF- β 和 IL-10 的表达, 这种免疫调节作用也参与了 MSC-EVs 对 AD 神经元的保护作用。在 AD 转基因小鼠的体内证实, MSC-EVs 治疗能显著延缓 AD 认知功能缺陷的病程发展。因此, 这种认知保护作用对减缓 AD 患者在病程中的生活质量下降将具有重要意义。

不同的培养环境对干细胞表型及 SC-EVs 成分具有明显影响。最新研究^[30]发现在缺氧条件培养下 MSCs 分泌的 MSC-EVs 中 miR-21 的表达水平明显升高。通过与 miR-21⁻ MSC-EVs 在 AD 转基因小鼠体内的治疗效果进行对比, 该

研究发现 miR-21⁺ MSC-EVs 能够调节促炎 - 抗炎因子平衡, 并促进神经元突触与轴突生长, 而正常条件培养所分泌的 miR-21⁻ MSC-EVs 不具有明显的这些现象。由于低氧的微环境也存在于 AD 的病理过程中, 这项结果说明 miR-21 可能参与了 MSCs 对 AD 的治疗作用, 且通过 MSC-EVs 运载该结论对未来更有效地开展 AD 治疗具有重要启发。

在 A β 蛋白的 AD 模型中, MSC-EVs 具有降解 A β 蛋白并保护神经的治疗作用, 在动物体内也具有确切的认知功能保护疗效。AD 作为一种非损伤性的中枢神经系统病变, MSC-EVs 的非移植性及安全性是其在未来实际 AD 临床治疗中的巨大优势。但对于目前的研究结果而言, MSC-EVs 未能从实际老化引起的 AD 模型中取得疗效成果, 仅从 A β 蛋白的角度证实的 MSC-EVs 疗效可能需要在未来的临床试验中作进一步的验证。

2.3 SC-EVs 对神经胶质瘤的治疗

神经胶质瘤是一种常见的中枢神经系统恶性肿瘤。尽管手术切除是目前胶质瘤的主要治疗方法, 但对于恶性肿瘤常见的浸润性病灶, 手术无法达到完全切除, 需结合术后化疗等进行综合治疗。而胶质瘤的化疗也存在着血脑屏障阻隔、肿瘤细胞对药物不敏感的难题, 因此急需寻找一种新的高效治疗方式。

近年来, MSCs 被发现对多种恶性肿瘤的生长具有明显的抑制作用^[31]。大量研究^[32]发现, MSCs 移植后对脑内胶质瘤部位具有趋向性, 在达到肿瘤部位后 MSCs 能通过旁分泌 MSC-EVs 等因子来调节肿瘤细胞微环境, 从而抑制肿瘤细胞增殖并诱导细胞凋亡。由于 MSC-EVs 比 MSCs 在治疗上更安全可行, 因此研究 MSC-EVs 对胶质瘤的治疗效果成为探索一种新的治疗方式的途径。

在对其他恶性肿瘤的治疗研究^[33]中发现, MSC-EVs 中含有的 miRNA 是抑制肿瘤生长的关键作用分子。有研究^[34]证实, miR-124 可以通过抑制肿瘤细胞的 STAT3 通路, 减少肿瘤细胞的免疫逃逸, 起到抗肿瘤的治疗效果。在神经系统最常见的恶性肿瘤胶质瘤的治疗中, 近期研究^[35]发现 miR-584⁺ MSC-EVs 能使体外胶质瘤细胞中与肿瘤发生相关的 MMP-2 蛋白的表达下降 60%。并且 miR-584 还能激活下游 caspase-3 促进肿瘤细胞凋亡。在胶质瘤小鼠模型体内也发现, miR-584⁺ MSC-EVs 明显抑制体内胶质瘤的生长, 具有显著的抗肿瘤疗效。在另一项研究^[36]中发现, 通过 MSC-EVs 运载, MSCs 所分泌的 miR-124a 能够大量进入颅内病灶并被胶质瘤细胞所吸收。miR-124a 通过抑制肿瘤细胞的 FOXA2 的表达来抑制细胞增殖及肿瘤生长。对胶质瘤小鼠模型的在体治疗发现, miR-124a⁺

MSC-EVs 可以显著延长肿瘤小鼠的平均生存时间, 具有巨大的胶质瘤治疗价值。

ESCs 是一种多能干细胞, 具有分化为多种组织的潜力。但与 MSCs 这类成体干细胞不同的是, ESCs 因具有多能潜力, 会在体内移植后形成畸胎瘤样的良性肿瘤。这是判断 ESCs 在体内移植后是否存活的标准, 但也限制了 ESCs 在体内的治疗使用。由于 ESCs 同时具有更强的自我更新和增殖能力, 能够分泌大量性质稳定的 ESC-EVs, 而 ESC-EVs 不会在体内移植后形成畸胎瘤, 因而是 ESCs 的一种安全有效的替代方案。近期有研究^[37]通过将 ESCs 与癌细胞共培养, 发现 ESCs 通过分泌 ESC-EVs 传递 mRNA, 对乳腺癌细胞与结直肠癌细胞进行基因再编辑, 从而抑制癌细胞增殖。证实 ESC-EVs 对恶性肿瘤具有抑制生长的作用。

在此基础上, 作者汪泐团队的最新研究^[38]发现, ESC-EVs 能够抑制体外胶质母细胞瘤细胞生长, 对动物体内的胶质瘤生长也具有显著抑制作用。研究团队将靶向胶质母细胞瘤细胞的分子标志 cRGyDK 插入 ESC-EVs 质膜, 并使 ESC-EVs 携带紫杉醇并被胶质瘤细胞吸收, 进一步增强了 ESC-EVs 对肿瘤细胞的靶向性与杀伤性。改造后 ESC-EVs 具有更强的肿瘤疗效。此外, 由于 ESC-EVs 容易被细胞吸收, 并在改造后具有更强肿瘤趋向性, ESC-EVs 携带的紫杉醇能以较低剂量达到单用紫杉醇的同等化疗效果, 减少了化疗药物的剂量依赖副作用发生。该研究在动物体内内外完整证实了 ESC-EVs 对胶质母细胞瘤的治疗作用, 同时也证明了 ESC-EVs 的抗肿瘤作用具有强大可塑性, 具有巨大的研究前景。

3 结语与展望

随着 SC-EVs 研究不断发展, SC-EVs 在多种中枢神经系统疾病中的治疗效果及潜在机制取得了大量研究成果, 展现出了巨大的疾病治疗潜力。但目前 SC-EVs 的治疗相关研究仍处在萌芽阶段, 存在着许多的研究空白和问题有待探索解决: 对于血管或外伤引起的中枢神经系统损伤而言, 由于人的脑组织体积大, 严重的神经系统损伤往往病灶大且复杂, MSC-EVs 是否可以在脑组织中达到同样的治疗效果不得而知。对于退行性疾病而言, SC-EVs 相关研究多着眼于 AD, 缺乏对其他疾病的治疗研究。并且, 由于大部分的退行性疾病的具体发病机制仍未明确, MSC-EVs 能否在自然老年化发病的动物体内取得疗效也尚未可知。对于神经胶质瘤而言, 由于干细胞在肿瘤治疗上的争议性, SC-EVs 作为一种新兴的治疗手段, 需要更多的动物研究来支持其可行性。同样

的,在其他类型的中枢神经系统肿瘤治疗上,也存在着更多的 SC-EVs 治疗研究空间。最后,对于其他类型的中枢神经系统病变,如脱髓鞘病变、感染性病变等,SC-EVs 目前还缺乏相应的治疗研究。

总体而言,SC-EVs 作为一种脱离干细胞的疾病治疗手段,不仅能保证对疾病的疗效,相比干细胞治疗还具有更好的安全性和便捷性,必将在未来临床疾病治疗中发挥巨大作用。

参·考·文·献

- [1] Qiu GG, Zheng GP, Ge MH, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles affect disease outcomes via transfer of microRNAs[J]. Stem Cell Res Ther, 2018, 9(1): 320.
- [2] Zamani P, Fereydouni N, Butler AE, et al. The therapeutic and diagnostic role of exosomes in cardiovascular diseases[J]. Trends Cardiovasc Med, 2019, 29(6): 313-323.
- [3] Li I, Nabet BY. Exosomes in the tumor microenvironment as mediators of cancer therapy resistance[J]. Mol Cancer, 2019, 18: 32.
- [4] Keshtkar S, Azarpira N, Ghahremani MH. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: novel frontiers in regenerative medicine[J]. Stem Cell Res Ther, 2018, 9(1): 63.
- [5] Tofiño-Vian M, Guillén MI, Alcaraz MJ. Extracellular vesicles: a new therapeutic strategy for joint conditions[J]. Biochem Pharmacol, 2018, 153: 134-146.
- [6] Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, et al. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes)[J]. J Biol Chem, 1987, 262(19): 9412-9420.
- [7] Raposo G, Nijman HW, Stoorvogel W, et al. B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles[J]. J Exp Med, 1996, 183(3): 1161-1172.
- [8] Jin XC, Chen YF, Chen HB, et al. Evaluation of tumor-derived exosomal miRNA as potential diagnostic biomarkers for early-stage non-small cell lung cancer using next-generation sequencing[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(17): 5311-5319.
- [9] Lai RC, Yeo RW, Tan KH, et al. Exosomes for drug delivery: a novel application for the mesenchymal stem cell[J]. Biotechnol Adv, 2013, 31(5): 543-551.
- [10] Garikipati VNS, Shoja-Taheri F, Davis ME, et al. Extracellular vesicles and the application of system biology and computational modeling in cardiac repair[J]. Circ Res, 2018, 123(2): 188-204.
- [11] Qin YH, Wang L, Gao ZL, et al. Bone marrow stromal/stem cell-derived extracellular vesicles regulate osteoblast activity and differentiation *in vitro* and promote bone regeneration *in vivo*[J]. Sci Rep, 2016, 6: 21961.
- [12] Chen B, Sun YJ, Zhang JT, et al. Human embryonic stem cell-derived exosomes promote pressure ulcer healing in aged mice by rejuvenating senescent endothelial cells[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 142.
- [13] Venkat P, Chen JL, Chopp M. Exosome-mediated amplification of endogenous brain repair mechanisms and brain and systemic organ interaction in modulating neurological outcome after stroke[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2018, 38(12): 2165-2178.
- [14] Matsushita T, Lankford KL, Arroyo EJ, et al. Diffuse and persistent blood-spinal cord barrier disruption after contusive spinal cord injury rapidly recovers following intravenous infusion of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Exp Neurol, 2015, 267: 152-164.
- [15] Huang JH, Yin XM, Xu Y, et al. Systemic administration of exosomes released from mesenchymal stromal cells attenuates apoptosis, inflammation, and promotes angiogenesis after spinal cord injury in rats[J]. J Neurotrauma, 2017, 34(24): 3388-3396.
- [16] Zhang YL, Chopp M, Meng YL, et al. Effect of exosomes derived from multipotent mesenchymal stromal cells on functional recovery and neurovascular plasticity in rats after traumatic brain injury[J]. J Neurosurg, 2015, 122(4): 856-867.
- [17] Doeppner TR, Herz J, Görgens A, et al. Extracellular vesicles improve post-stroke neuroregeneration and prevent postischemic immunosuppression[J]. Stem Cells Transl Med, 2015, 4(10): 1131-1143.
- [18] Xin HQ, Li Y, Buller B, et al. Exosome-mediated transfer of miR-133b from multipotent mesenchymal stromal cells to neural cells contributes to neurite outgrowth[J]. Stem Cells, 2012, 30(7): 1556-1564.
- [19] Li D, Zhang P, Yao XY, et al. Exosomes derived from miR-133b-modified mesenchymal stem cells promote recovery after spinal cord injury[J]. Front Neurosci, 2018, 12: 845.
- [20] Kim DK, Nishida H, An SY, et al. Chromatographically isolated CD63+CD81+ extracellular vesicles from mesenchymal stromal cells rescue cognitive impairments after TBI[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(1): 170-175.
- [21] Wang L, Pei S, Han LL, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes reduce A1 astrocytes via downregulation of phosphorylated NFκB P65 subunit in spinal cord injury[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 50(4): 1535-1559.
- [22] Sun GD, Li GQ, Li DH, et al. hucMSC derived exosomes promote functional recovery in spinal cord injury mice via attenuating inflammation[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2018, 89: 194-204.
- [23] Xiao YL, Geng FY, Wang GF, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells-derived exosomes prevent oligodendrocyte apoptosis through exosomal miR-134 by targeting caspase-8[J]. J Cell Biochem, 2018. DOI: 10.1002/jcb.27519.
- [24] Zhang YL, Chopp M, Zhang ZG, et al. Systemic administration of cell-free exosomes generated by human bone marrow derived mesenchymal stem cells cultured under 2D and 3D conditions improves functional recovery in rats after traumatic brain injury[J]. Neurochem Int, 2017, 111: 69-81.
- [25] Katsuda T, Tsuchiya R, Kosaka N, et al. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells secrete functional neprilysin-bound exosomes[J]. Sci Rep, 2013, 3: 1197.
- [26] de Godoy MA, Saraiva LM, de Carvalho LRP, et al. Mesenchymal stem cells and cell-derived extracellular vesicles protect hippocampal neurons from oxidative stress and synapse damage induced by amyloid-β oligomers[J]. J Biol Chem, 2018, 293(6): 1957-1975.
- [27] Wang SS, Jia JJ, Wang ZF. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles suppresses iNOS expression and ameliorates neural impairment in Alzheimer's disease mice[J]. J Alzheimers Dis, 2018, 61(3): 1005-1013.
- [28] Lee M, Ban JJ, Yang S, et al. The exosome of adipose-derived stem cells reduces β-amyloid pathology and apoptosis of neuronal cells derived from the transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. Brain Res, 2018, 1691: 87-93.
- [29] Ding M, Shen Y, Wang P, et al. Exosomes isolated from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate neuroinflammation and reduce amyloid-beta deposition by modulating microglial activation in Alzheimer's disease[J]. Neurochem Res, 2018, 43(11): 2165-2177.
- [30] Cui GH, Wu J, Mou FF, et al. Exosomes derived from hypoxia-preconditioned mesenchymal stromal cells ameliorate cognitive decline by rescuing synaptic dysfunction and regulating inflammatory responses in APP/PS1 mice[J]. FASEB J, 2018, 32(2): 654-668.
- [31] Mok PL, Leong CF, Cheong SK. Cellular mechanisms of emerging applications of mesenchymal stem cells[J]. Malays J Pathol, 2013, 35(1): 17-32.
- [32] Adjei IM, Blanka S. Modulation of the tumor microenvironment for cancer treatment: a biomaterials approach[J]. J Funct Biomater, 2015, 6(1): 81-103.
- [33] Ono M, Kosaka N, Tominaga N, et al. Exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells contain a microRNA that promotes dormancy in metastatic breast cancer cells[J]. Sci Signal, 2014, 7(332): ra63.
- [34] Wei J, Wang F, Kong LY, et al. miR-124 inhibits STAT3 signaling to enhance T cell-mediated immune clearance of glioma[J]. Cancer Res, 2013, 73(13): 3913-3926.
- [35] Kim R, Lee S, Lee J, et al. Exosomes derived from microRNA-584 transfected mesenchymal stem cells: novel alternative therapeutic vehicles for cancer therapy[J]. BMB Rep, 2018, 51(8): 406-411.
- [36] Lang FM, Hossain A, Gumin J, et al. Mesenchymal stem cells as natural biofactories for exosomes carrying miR-124a in the treatment of gliomas[J]. Neuro-oncology, 2018, 20(3): 380-390.
- [37] Zhou SF, Abdouh M, Arena V, et al. Reprogramming malignant cancer cells toward a benign phenotype following exposure to human embryonic stem cell microenvironment[J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0169899.
- [38] Zhu QW, Ling XZ, Yang YL, et al. Embryonic stem cells-derived exosomes endowed with targeting properties as chemotherapeutics delivery vehicles for glioblastoma therapy[J]. Adv Sci (Weinh), 2019, 6(6): 1801899.

[收稿日期] 2019-05-09

[本文编辑] 张慧俊

