

# 间充质干细胞来源的外泌体在低氧条件下的作用与机制研究进展

常森昊\*, 张建安, 贾云飞, 赵万花, 田雨, 李文华#

西藏民族大学医学部, 陕西 咸阳

收稿日期: 2023年5月16日; 录用日期: 2023年6月9日; 发布日期: 2023年6月19日

## 摘要

背景: 外泌体无细胞结构、分子量小、免疫原性比亲本细胞小且更容易通过毛细血管及血脑屏障, 用外泌体代替间充质干细胞移植越来越成为一种更加高效、安全的新型治疗手段。目的: 对低氧条件下间充质干细胞来源的外泌体在疾病发生发展中的作用与机制的研究进展进行概述, 为低氧相关疾病的研究和治疗提供新思路。方法: 应用计算机检索自建库至2023-05 PubMed、Web of Science、中国知网和中国生物医学文献数据库发表的相关文献, 检索关键词为“间充质干细胞, 外泌体, 低氧, 心脑血管疾病, 癌症, 肿瘤, 炎症”“mesenchymal stem cell, exosomes, hypoxia, cardiovascular and cerebrovascular diseases, cancer, tumour, inflammation”。结果与结论: 处于疾病本身低氧环境中的正常间充质干细胞外泌体和经过低氧诱导的间充质干细胞外泌体通过被靶细胞摄取或直接向其传递多种调控因子实现对多种疾病的干预与治疗。

## 关键词

外泌体, 间充质干细胞, 低氧, 心脑血管疾病, 癌症, 肿瘤, 炎症, miRNA, 低氧疾病, 通路

# Research Progress on the Role and Mechanism of Exosomes Derived from Mesenchymal Stem Cells under Hypoxic Conditions

Senhao Chang\*, Jianan Zhang, Yunfei Jia, Wanhua Zhao, Yu Tian, Wenhua Li#

School of Medicine, Xizang Minzu University, Xianyang Shaanxi

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 常森昊, 张建安, 贾云飞, 赵万花, 田雨, 李文华. 间充质干细胞来源的外泌体在低氧条件下的作用与机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(6): 9577-9585. DOI: 10.12677/acm.2023.1361340

## Abstract

**BACKGROUND:** Exosomes have no cell structure, small molecular weight, smaller immunogenicity than their parent cells and are easier to pass through the capillary and blood-brain barrier. Using exosomes instead of mesenchymal stem cells transplantation has increasingly become a more efficient and safe new treatment method. **OBJECTIVE:** To summarize the role and mechanism of exosomes derived from mesenchymal stem cells in the occurrence and development of hypoxic diseases, and provide new ideas for the research and treatment of hypoxic-related diseases. **METHODS:** Relevant literature published by PubMed, Web of Science, CNKI and China Biomedical Literature Database from the establishment of the database to 2022-12. Search terms were “mesenchymal stem cell, exosomes, hypoxia, cardiovascular and cerebrovascular diseases, cancer, tumour, inflammation” in English and Chinese, respectively. **RESULTS AND CONCLUSION:** Normal mesenchymal stem cell exosomes in the hypoxic environment of the disease itself and Hypoxia-induced exosomes of mesenchymal stem cells can intervene and treat many diseases by being ingested by target cells or directly transmitting a variety of regulatory factors to them.

## Keywords

Exosomes, Mesenchymal Stem Cell, Hypoxia, Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases, Cancer, Tumour, Inflammation, miRNA, Hypoxia Disease, Access

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一类具有自我更新能力、多向分化潜能和免疫调节功能的成体干细胞。这些特性赋予了间充质干细胞在疾病治疗中广阔的应用前景,使其成为细胞治疗领域最具临床应用价值的干细胞。分泌胞外囊泡是间充质干细胞发挥作用的重要机制之一,其中外泌体(Exo)是间充质干细胞产生的最重要的胞外囊泡[1],外泌体在机体的生理过程和病理过程中发挥着重要的作用[2],既能影响细胞通讯和干细胞的可塑性[3] [4] [5],也能影响疾病的扩散和损伤组织的修复[6] [7] [8] [9]。外泌体是由细胞内的多泡体(multivesicular bodies, MVBs)膜与细胞膜融合后,通过胞吐作用的方式释放到细胞外环境中形成,直径约 40~160 nm。外泌体的产生过程使得其最终含有与来源细胞相同的核酸和蛋白质,这是外泌体发挥与来源细胞相似生理功能的必要条件[10]。间充质干细胞外泌体不仅可以作为多种疾病的生物标记物[11],而且在这些疾病治疗的临床试验中均显示出与间充质干细胞移植类似的治疗作用[12] [13]。并且外泌体没有活细胞,比亲本细胞更小,更不复杂,因此更容易生产和存储[14]。而且由于膜结合蛋白的含量较低,它们的免疫原性比它们的亲本细胞低,结果更可控[15]。临床上用外泌体代替间充质干细胞进行疾病治疗,可避免移植的间充质干细胞不能通过肺部毛细血管而被截留的问题,更加安全有效,且外泌体能越过血脑屏障,在治疗脑部疾病方面也具有无可比拟的优势[16]。在导致机体产生疾病的各类损伤中,低氧是最常见的损伤因素。处于低氧环境下会迫使机体动脉血氧分压和血氧饱和度降低,导致组织缺氧并影响正常生理功能[17],进而导致各类疾病的发生,如心脑血管病、癌症、炎症等低

氧性疾病[18]。而在低氧条件下,即处于疾病本身低氧环境中的正常间充质干细胞外泌体和经过低氧诱导的间充质干细胞外泌体在疾病的发生发展以及治疗中均体现出不同程度的作用。因此,本文总结了在低氧条件下间充质干细胞来源的外泌体在各种疾病中体现的作用与机制,为低氧相关疾病的研究和治疗提供新思路。

## 2. 材料和方法

### 2.1. 文献检索和筛选要求

应用计算机检索自建库至 2022-12 PubMed、Web of Science、中国知网和中国生物医学文献数据库发表的相关文献,检索关键词为“间充质干细胞,外泌体,低氧,心脑血管疾病,癌症,炎症”“mesenchymal stem cell, exosomes, hypoxia, cardiovascular and cerebrovascular diseases, cancer, inflammation”。

### 2.2. 文献筛选标准

纳入标准:间充质干细胞来源的外泌体与低氧相关疾病的文章。排除标准:只有间充质干细胞或者只有外泌体与低氧相关疾病的文章。

### 2.3. 质量评估及数据的提取

经资料收集者互相评估纳入文献的有效性和适用性,通过阅读文题和摘要进行初步筛选;排除中英文文献重复性研究,以及内容不相关的文献,最后纳入 42 篇文献进行综述。

## 3. 结果

### 3.1. 间充质干细胞外泌体与心脑血管病

心脑血管疾病是一种严重威胁人类健康的常见病,具有很高的患病率和死亡率。即使应用目前主流的治疗手段,患者仍有近 50% 的死亡率[19]。根据目前的研究发现,间充质干细胞外泌体在低氧条件下具有一定的心血管保护作用,经过低氧诱导的间充质干细胞外泌体对心脑血管疾病的治疗具有一定的作用。

#### 3.1.1. 间充质干细胞外泌体可以延缓心肌梗死的进展并促进其修复

间充质干细胞外泌体通过表达某些特定的 miRNA 表现出心脏保护功能。Wei [20]的研究发现,间充质干细胞外泌体的在心肌梗死发生后可以有效地内化到心肌细胞中,抑制细胞凋亡,改善心功能;而 Luther [21]将间充质干细胞外泌体中 miR-21a 基因敲除后,其在多个途径中失去了心脏保护功能,这两项研究说明间充质干细胞外泌体中的某些 miRNA 是心脏保护功能的“关键”。Cheng [22]研究发现,在冠状动脉结扎后,直接向心脏注射间充质干细胞外泌体可以缩小梗塞范围并改善心功能。在进一步的机制探究中发现,间充质干细胞外泌体可以被心肌细胞摄取,在心肌缺氧时,间充质干细胞外泌体中的 miR-210 可以上调心肌细胞中 PI3K/Akt 的表达,减少心肌细胞的凋亡,从而达到保护心肌细胞的作用。Mao [23]的研究结果表明,间充质干细胞外泌体中的 lncRNA KLF3-AS1 可作为 ceRNA 与 miR-138-5p 结合,通过介导 Sirt1 的表达,来抑制缺氧心肌细胞下垂,延缓心肌梗死的进展。并且从 Wen [24]的研究中发现,间充质干细胞来源的外泌体可以通过 miR-144 介导的 PTEN/AKT 信号通路的调节,在低氧条件下对细胞产生抗凋亡作用。因此,间充质干细胞来源的外泌体具有独立于干细胞分化的心脏保护功能。

经过低氧诱导的间充质干细胞外泌体可以促进心梗的修复。Zhu [25]等研究发现,低氧诱导的骨髓间充质干细胞外泌体衍生的 miR125b-5p 可以抑制 P53 和 BAK1 通路,对缺血心肌细胞产生深刻的抗凋亡作用。在此基础上,经过低氧诱导的间充质干细胞外泌体与 IMT 肽共价结合,显著提高了外泌体在缺血

心脏区域的靶向效率,进一步减少心肌梗死后心肌细胞的凋亡。此外,张雨晴[26]与张蕪[27]等利用经过低氧预处理的人脐带间充质干细胞的外泌体通过传递 circHIPK3 成功抑制了心肌细胞凋亡的发生,从而促进心肌梗死后的修复。这些研究说明经过低氧诱导的间充质干细胞外泌体可能是一种很有前途的治疗载体,有望用于缺血性心脏病的无细胞心脏治疗。

### 3.1.2. 间充质干细胞外泌体可以促进血管生成

间充质干细胞外泌体可以影响某些信号转导通路来促进血管生成。Klinger [28]的研究发现间充质干细胞外泌体具有预防和逆转持续性缺氧性肺动脉高压的作用,间充质干细胞外泌体可以减少巨噬细胞向肺的募集,促进替代的 M2 巨噬细胞激活途径,增加血管形成。Hou [29]的研究发现,骨髓间充质干细胞来源的外泌体携带的 miR-29b-3p 可以通过下调 PTEN 和激活 Akt 信号通路促进血管生成,并抑制缺血性卒中后神经元的凋亡。不仅如此,经过低氧诱导的间充质干细胞外泌体对促进血管生成具有同样的作用。在 Ge [30]的研究分析中发现,低氧诱导后的嗅黏膜间充质干细胞外泌体中 miR-612 的转移并通过 miR612-TP53-HIF-1 $\alpha$ -VEGF 轴促进脑微血管内皮细胞中的旁分泌缺氧诱导因子(HIF-1 $\alpha$ )-血管内皮生长因子信号转导促进血管生成。巢璟帆[31]的研究也发现低氧环境可以诱导间充质干细胞来源的外泌体中 miR-214 表达增加,从而通过抑制 ATM 基因的表达,进而促进血管新生。这些研究发现间充质干细胞外泌体对缺氧缺血性心脑血管损伤的治疗具有重要意义,可能为治疗缺氧缺血性心脑血管损伤提供了潜在手段。

## 3.2. 间充质干细胞外泌体与肿瘤

在肿瘤发生发展的同时,低氧条件下的间充质干细胞外泌体既能抗肿瘤,也能促进肿瘤的发展。

### 3.2.1. 间充质干细胞外泌体的抗肿瘤性

间充质干细胞外泌体通过被癌细胞摄取或者直接向癌细胞传递 miRNA,并在肿瘤细胞内低氧环境中影响相应信号通路以及因子的活性,进而影响癌细胞的生长、增殖、侵袭和肿瘤的血管生长[32]。在 Pakravan [33]关于乳腺癌的研究中发现,低氧条件下间充质干细胞来源的外泌体富含 miR-100,通过向乳腺癌细胞转移 miR-100 调节 mTOR/HIF-1 $\alpha$  信号轴,诱导血管内皮生长因子的表达和分泌显著减少,且呈剂量依赖关系。并且通过抗 miR-100 抗体逆转间充质干细胞来源的外泌体对乳腺癌细胞中血管内皮生长因子表达的抑制作用,表明间充质干细胞来源的外泌体可能通过下调体内和体外乳腺肿瘤中的血管内皮生长因子来抑制血管生成和肿瘤生长。Egea [34]的研究发现,骨髓间充质干细胞来源的外泌体在肿瘤细胞低氧环境中会过表达 let-7f miRNA,通过向乳腺癌细胞传递 let-7f miRNA,抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭。此外,间充质干细胞外泌体在卵巢癌细胞中也有类似的抗肿瘤作用。Liu [35]的研究发现,在非小细胞肺癌的低氧环境中,间充质干细胞来源的外泌体会过表达 miR204,通过抑制癌细胞中 KLF7 的表达和 AKT/HIF-1 $\alpha$  通路的活性,导致癌细胞迁移、侵袭和内皮细胞转化受损。表明低氧条件下间充质干细胞外泌体可以调控非小细胞肺癌细胞的恶性表型,具有抗非小细胞肺癌作用。

### 3.2.2. 间充质干细胞外泌体促进肿瘤发展

大量文献表明,间充质干细胞外泌体也可以促进肿瘤生长、侵袭、癌细胞增殖、瘤内血管生成和上皮-间充质转化,以及诱导巨噬细胞 M2 极化而导致癌细胞产生免疫抵抗[36]。在肺癌模型中,由于机体的缺氧,人骨髓间充质干细胞来源的外泌体中包括 miR-328-3p、miR-193a-3p、miR-210-3p 和 miR-5100 在内的特定 miRNA 会高表达,并将其传递给上皮性癌细胞(肺癌细胞),通过激活 STAT3 信号通路从而促进肺癌细胞的增殖、侵袭、迁移和上皮-间充质转化。此外,miR-328-3p 还可以靶向结合 NF2 基因抑制 Hippo 途径,最终共同促进肺癌的发生和发展[36] [37]。这些外泌体 miRNA 可能是癌症进展的非侵入



性生物标志物, 抑制肿瘤细胞对间充质干细胞外泌体的摄取可能会抑制癌细胞的转移。

低氧条件下的间充质干细胞外泌体一方面可以影响“正常”器官的血管生成来治疗心脑血管疾病, 另一方面却也能促进肿瘤的血管生成, 参与肿瘤的发生与进展。在 Olejarz [38]的研究中发现, 低氧条件下间充质干细胞衍生的肿瘤细胞来源的外泌体可以导致低氧诱导因子(HIF-1 $\alpha$ )的表达促进肿瘤的血管生成。并且, 正常内皮细胞摄取肿瘤来源的外泌体可激活内皮细胞的血管生成信号通路, 刺激新的血管的形成。而肿瘤细胞来源的外泌体又能与免疫细胞相互作用, 阻止它们的抗肿瘤活性, 通过 miR-21-5p 的传递诱导巨噬细胞 M2 极化, 导致肿瘤细胞产生免疫抵抗, 从而促进肿瘤的发展[39]。

总而言之, 低氧条件下的间充质干细胞外泌体对于肿瘤的发生发展来说是把双刃剑: 既能促进肿瘤生长, 也能抑制肿瘤发展。它的促进与抑制作用可能取决于“正常”细胞与“异常”外泌体和“异常”细胞与“正常”外泌体之间物质交流以及影响的信号通路, 通过人工干预其中的某些环节, 也许能够达到扬长避短的目的。但目前关于这方面的研究不够充分, 通过间充质干细胞外泌体治疗肿瘤将会是一种富有应用前景的手段。

### 3.3. 间充质干细胞外泌体与免疫炎症

低氧条件下间充质干细胞外泌体可以抑制免疫, 改善炎症[40] [41]。根据目前的研究发现, 间充质干细胞通过旁分泌信号, 主要是通过分泌外泌体来免疫调节炎症反应。由间充质干细胞产生的炎症因子前列腺素 E2, 在将巨噬细胞的表型从促炎的 M1 转变为免疫抑制的 M2 的过程中发挥着重要的作用[42]。此外, 外泌体来源于间充质干细胞的相关蛋白, 如乳胶粘附素或凝集素, 也具有抗炎功能[43]。并且, 低氧刺激还可以提高外泌体对自身免疫反应调节的效力, 与促炎混合物结合以增强免疫抑制特性[44] [45]。

Dong [46]的一项关于哮喘的研究中证实, 处于低氧状态下的人脐血间充质干细胞将会释放比正常状态下更多的外泌体, 并且这些外泌体中的 miR-146a-5p 会高表达, 抑制  $\alpha$ -SMA、胶原-1、TGF- $\beta$ 1-p-smad2/3 信号通路, 最终减轻慢性哮喘模型的过敏性气道炎症和气道重塑。另外, Ishiuchi [47]的研究还发现, 对于肾脏炎症, 经过低氧诱导的间充质干细胞可以上调体液因子 VEGF、HGF 和 PGE2, 不仅可以抑制炎症细胞的渗透, 还可以增加 M2 巨噬细胞的数量, 显著改善的肾脏纤维化和炎症反应。不仅如此, 这些外泌体对脓毒症综合征诱导的全身炎症也具有相似的效果, 可以有效地保护肺和肾脏免受脓毒症综合征诱导的损伤[48]。关于神经炎症, Thomi [49] [50]的研究发现, 人沃顿胶间充质干细胞来源的外泌体可以阻止脂多糖刺激引起的核转录因子  $\kappa$ B 的降解和丝裂原活化蛋白激酶家族分子的磷酸化来干扰 BV-2 小胶质细胞的 Toll 样受体 4 信号转导, 抑制脂多糖刺激的原代混合胶质细胞分泌促炎细胞因子。在脑组织缺血缺氧时, 应用此类外泌体将可以减少小胶质细胞介导的神经炎症。

截止到目前的研究表明, 至少在治疗气道炎症、肾脏炎症和神经炎症上, 低氧条件下的间充质干细胞外泌体相比于正常状态下在抑制免疫、抵抗炎症上更有优势。移植低氧预适应的间充质干细胞外泌体作为一种新的无细胞治疗方法, 可能为此类炎症的预防和治疗创造新的途径。

### 3.4. 间充质干细胞外泌体与其他疾病

根据目前的研究结果表明, 除了上述疾病之外, 低氧条件下间充质干细胞外泌体对以下疾病也有一定的治疗效果。

低氧条件下间充质干细胞外泌体可以治疗糖尿病。Tan [51]的研究发现, 人脐血间充质干细胞在低氧条件下可以通过调节细胞氧化还原状态和细胞信号转导途径, 并激活新生猪胰岛细胞团的某些促生存通路来抑制缺氧诱导的氧化应激和细胞死亡。应用其来源的外泌体可能成为一种更有前途的胰岛移植辅助无细胞疗法。

低氧条件下间充质干细胞外泌体可以促进骨折愈合。根据 Liu [52] 的研究, 相比于常氧条件, 低氧条件下骨髓间充质干细胞来源的外泌体通过低氧预适应激活 HIF-1 $\alpha$  促进外泌体内 miR-126 的产生, 能更大程度的促进血管生成、增殖和迁移, 进而促进骨折愈合。表明低氧预适应是优化骨髓间充质干细胞外泌体治疗骨折愈合作用的一种有效而有前景的方法。

## 4. 讨论

文章总结了低氧条件下间充质干细胞来源的外泌体在各类疾病中表现的作用与主要机制: 即处于疾病本身低氧环境下间充质干细胞外泌体与通过低氧预处理后的间充质干细胞外泌体均可以通过向靶细胞传递活性物质(如 miRNA 和炎症因子)来影响某些信号通路, 以达到治疗疾病的目的。基于此, 我们得出了以下结论:

低氧条件下的间充质干细胞外泌体可以传递 miRNA 促进低氧诱导因子-1 (HIF-1 $\alpha$ ) 的表达来促进血管生成。正因如此, 这些外泌体在治疗低氧相关疾病上具有独特的优势, 如治疗缺氧缺血性心脑血管损伤、促进骨折的愈合等。但另一方面, 这一机制也可以促进肿瘤的血管生成, 导致肿瘤的发展。因此, 在治疗肿瘤的过程中, 若是抑制这一机制(即使用 HIF 抑制剂), 将能极大程度的减慢肿瘤的生长发育过程。在未来, 应用人工植入 HIF 抑制剂的外泌体可能会是一种新的抗肿瘤手段。

低氧条件下的间充质干细胞外泌体能够促进肿瘤的生长发育。前文总结了间充质干细胞外泌体促进肿瘤发生发展的主要机制, 即向肿瘤细胞传递 miRNA (miR-328-3p、miR-193a-3p、miR-210-3p、miR-5100、miR-328-3p、miR-21-5p), 通过介导一系列信号通路, 来促进肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移和上皮-间充质转化。我们做出了大胆的猜想: 外泌体向肿瘤细胞传递 miRNA 是肿瘤发生发展的“必经之路”, 肿瘤细胞的生长与增殖依赖于外泌体向其传递的特定 miRNA。因此, 这些外泌体中的 miRNA 可能会成为肿瘤的标志物。监测肿瘤风险人群中骨髓间充质干细胞外泌体中特定 miRNA 的含量对肿瘤的预防与早发现将具有重大的意义。阻断肿瘤细胞对间充质干细胞外泌体或是外泌体中特定 miRNA 的摄取或许能够抑制肿瘤的进展。

## 5. 结论

总而言之, 低氧条件下的间充质干细胞外泌体在多种低氧相关疾病中(如心血管疾病、肿瘤、免疫炎症和内分泌疾病)均可体现出一定的治疗与干预作用, 但这些未经筛选的“天然”外泌体在发挥其作用时却具有不确定性, 导致这些外泌体也会成为一些疾病的始动因素。由于目前的研究不够充分, 我们未能准确知道外泌体“治病”与“致病”的具体机制, 因此随着研究的不断深入, 通过人工干预这类外泌体与细胞的某些物质交流与信号通路或者向外泌体中植入药物来治疗疾病将会有着广阔的应用前景。

## 基金项目

国家自然科学基金项目(81760332), 项目负责人: 李文华; 西藏科技厅厅校联合项目(XZ202101ZR0100G), 项目负责人: 李文华; 西藏民族大学 2022 年研究生科研创新与实践项目: 《川贝母成分贝母辛作用炎症应答的机制》(Y2022097); 2022 国家级大学生创新项目(2022210695031), 2022 西藏自治区大学生创新项目(2022210695098)。

## 参考文献

- [1] 黄庆雷, 沈丽, 邓钺. 间充质干细胞作用机制的研究进展[J]. 中国科学: 生命科学, 2019, 49(2): 108-128.
- [2] Tan, X., Gong, Y.Z., Wu, P., Liao, D.F. and Zheng, X.L. (2014) Mesenchymal Stem Cell-Derived Microparticles: A Promising Therapeutic Strategy. *International Journal of Molecular Sciences*, **15**, 14348-14363.

- <https://doi.org/10.3390/ijms150814348>
- [3] Ratajczak, J., Miekus, K., Kucia, M., *et al.* (2006) Embryonic Stem Cell-Derived Microvesicles Reprogram Hematopoietic Progenitors: Evidence for Horizontal Transfer of mRNA and Protein Delivery. *Leukemia*, **20**, 847-856. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404132>
- [4] Valadi, H., Ekstrom, K., Bossios, A., *et al.* (2007) Exosome-Mediated Transfer of mRNAs and MicroRNAs Is a Novel Mechanism of Genetic Exchange between Cells. *Nature Cell Biology*, **9**, 654-659. <https://doi.org/10.1038/ncb1596>
- [5] Eirin, A., Zhu, X.Y., Woollard, J.R., *et al.* (2019) Metabolic Syndrome Interferes with Packaging of Proteins within Porcine Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles. *Stem Cells Translational Medicine*, **8**, 430-440. <https://doi.org/10.1002/sctm.18-0171>
- [6] Ha, D.H., Kim, H.K., Lee, J., *et al.* (2020) Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Derived Exosomes for Immunomodulatory Therapeutics and Skin Regeneration. *Cells*, **9**, Article 1157. <https://doi.org/10.3390/cells9051157>
- [7] Chu, M., Wang, H., Bian, L., *et al.* (2022) Nebulization Therapy with Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes for COVID-19 Pneumonia. *Stem Cell Reviews and Reports*, **18**, 2152-2163. <https://doi.org/10.1007/s12015-022-10398-w>
- [8] Zhu, Y.G., Shi, M.M., Monsel, A., *et al.* (2022) Nebulized Exosomes Derived from Allogenic Adipose Tissue Mesenchymal Stromal Cells in Patients with Severe COVID-19: A Pilot Study. *Stem Cell Research & Therapy*, **13**, Article No. 220. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02900-5>
- [9] Zou, J., Yang, W., Cui, W., *et al.* (2023) Therapeutic Potential and Mechanisms of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes as Bioactive Materials in Tendon-Bone Healing. *Journal of Nanobiotechnology*, **21**, Article No. 14. <https://doi.org/10.1186/s12951-023-01778-6>
- [10] Kalluri, R. and LeBleu, V.S. (2020) The Biology, Function, and Biomedical Applications of Exosomes. *Science*, **367**, eaau6977. <https://doi.org/10.1126/science.aau6977>
- [11] 赵敏, 冯柳祥, 陈垚, 等. 低氧环境下外泌体可作为疾病的标志物[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(7): 1104-1108.
- [12] Gimona, M., Pachler, K., Laner-Plamberger, S., Schallmoser, K. and Rohde, E. (2017) Manufacturing of Human Extracellular Vesicle-Based Therapeutics for Clinical Use. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article 1190. <https://doi.org/10.3390/ijms18061190>
- [13] Borger, V., Bremer, M., Ferrer-Tur, R., *et al.* (2017) Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles and Their Potential as Novel Immunomodulatory Therapeutic Agents. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article 1450. <https://doi.org/10.3390/ijms18071450>
- [14] Rengasamy, M., Singh, G., Fakharuzi, N.A., *et al.* (2017) Transplantation of Human Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells Reduces Liver Fibrosis More Effectively than Wharton's Jelly Mesenchymal Stromal Cells. *Stem Cell Research & Therapy*, **8**, Article No. 143. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0595-1>
- [15] Chai, N.L., Zhang, X.B., Chen, S.W., *et al.* (2016) Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells Alleviate Liver Fibrosis in Rats. *World Journal of Gastroenterology*, **22**, 6036-6048. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i26.6036>
- [16] Li, Y., Cheng, Q., Hu, G., *et al.* (2018) Extracellular Vesicles in Mesenchymal Stromal Cells: A Novel Therapeutic Strategy for Stroke. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **15**, 4067-4079. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.5993>
- [17] 赵明亮, 王相阳, 李欣欣, 等. 高原缺氧代谢组学研究进展[J]. 中草药, 2018, 49(4): 948-954.
- [18] 赵万花, 王平义, 顾霞, 等. 高原低氧相关疾病的防治新靶点: HIF-1 $\alpha$  [J]. 西北国防医学杂志, 2021, 42(7): 625-630.
- [19] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(6): 553-578.
- [20] Wei, Z., Chen, Z., Zhao, Y., *et al.* (2021) Mononuclear Phagocyte System Blockade Using Extracellular Vesicles Modified with CD47 on Membrane Surface for Myocardial Infarction Reperfusion Injury Treatment. *Biomaterials*, **275**, Article ID: 121000. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.121000>
- [21] Luther, K.M., Haar, L., McGuinness, M., *et al.* (2018) Exosomal miR-21a-5p Mediates Cardioprotection by Mesenchymal Stem Cells. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **119**, 125-137. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2018.04.012>
- [22] Cheng, H., Chang, S., Xu, R., *et al.* (2020) Hypoxia-Challenged MSC-Derived Exosomes Deliver miR-210 to Attenuate Post-Infarction Cardiac Apoptosis. *Stem Cell Research & Therapy*, **11**, Article No. 224. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01737-0>
- [23] Mao, Q., Liang, X.L., Zhang, C.L., Pang, Y.H. and Lu, Y.X. (2019) LncRNA KLF3-AS1 in Human Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Ameliorates Pyroptosis of Cardiomyocytes and Myocardial Infarction through miR-138-

- 5p/Sirt1 Axis. *Stem Cell Research & Therapy*, **10**, Article No. 393. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1522-4>
- [24] Wen, Z., Mai, Z., Zhu, X., *et al.* (2020) Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Ameliorate Cardiomyocyte Apoptosis in Hypoxic Conditions through MicroRNA144 by Targeting the PTEN/AKT Pathway. *Stem Cell Research & Therapy*, **11**, Article No. 36. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-1563-8>
- [25] Zhu, L.P., Tian, T., Wang, J.Y., *et al.* (2018) Hypoxia-Elicited Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Facilitates Cardiac Repair through miR-125b-Mediated Prevention of Cell Death in Myocardial Infarction. *Theranostics*, **8**, 6163-6177. <https://doi.org/10.7150/thno.28021>
- [26] 张雨晴, 王燕丽, 严兵, 等. 人脐带间充质干细胞来源的外泌体通过 circHIPK3 促进心梗修复[J]. 复旦学报(自然科学版), 2020, 59(1): 40-47.
- [27] 张蕙, 郭莹, 高亚杰, 等. 低氧预处理人脐带间充质干细胞促进其源性外泌体对心肌梗死后心肌损伤的修复[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(17): 2630-2636.
- [28] Klinger, J.R., Pereira, M., Del, T.M., *et al.* (2020) Mesenchymal Stem Cell Extracellular Vesicles Reverse Sugen/Hypoxia Pulmonary Hypertension in Rats. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **62**, 577-587. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2019-0154OC>
- [29] Hou, K., Li, G., Zhao, J., *et al.* (2020) Bone Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomal MicroRNA-29b-3p Prevents Hypoxic-Ischemic Injury in Rat Brain by Activating the PTEN-Mediated Akt Signaling Pathway. *Journal of Neuroinflammation*, **17**, Article No. 46. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-1725-8>
- [30] Ge, L., Xun, C., Li, W., *et al.* (2021) Extracellular Vesicles Derived from Hypoxia-Preconditioned Olfactory Mucosa Mesenchymal Stem Cells Enhance Angiogenesis via miR-612. *Journal of Nanobiotechnology*, **19**, Article No. 380. <https://doi.org/10.1186/s12951-021-01126-6>
- [31] 巢璟帆. 低氧诱导 MSCs 来源的外泌体促进血管新生的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2019.
- [32] 顾霞, 王平义, 赵万花, 等. 外泌体介导低氧相关信号通路在疾病发生发展中的重要作用[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(19): 3065-3070.
- [33] Pakravan, K., Babashah, S., Sadeghizadeh, M., *et al.* (2017) MicroRNA-100 Shuttled by Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Suppresses *in Vitro* Angiogenesis through Modulating the mTOR/HIF-1 $\alpha$ /VEGF Signaling Axis in Breast Cancer Cells. *Cellular Oncology*, **40**, 457-470. <https://doi.org/10.1007/s13402-017-0335-7>
- [34] Egea, V., Kessenbrock, K., Lawson, D., *et al.* (2021) Let-7f miRNA Regulates SDF-1 $\alpha$ - and Hypoxia-Promoted Migration of Mesenchymal Stem Cells and Attenuates Mammary Tumor Growth upon Exosomal Release. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 516. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03789-3>
- [35] Liu, X.N., Zhang, C.B., Lin, H., *et al.* (2021) MicroRNA-204 Shuttled by Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Inhibits the Migration and Invasion of Non-Small-Cell Lung Cancer Cells via the KLF7/AKT/HIF-1 $\alpha$  Axis. *Neoplasma*, **68**, 719-731. [https://doi.org/10.4149/neo\\_2021\\_201208N1328](https://doi.org/10.4149/neo_2021_201208N1328)
- [36] Liu, X., Jiang, F., Wang, Z., *et al.* (2021) Hypoxic Bone Marrow Mesenchymal Cell-Extracellular Vesicles Containing MiR-328-3p Promote Lung Cancer Progression via the NF2-Mediated HIPPO Axis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 96-109. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15865>
- [37] Zhang, X., Sai, B., Wang, F., *et al.* (2019) Hypoxic BMSC-Derived Exosomal MiRNAs Promote Metastasis of Lung Cancer Cells via STAT3-Induced EMT. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 40. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-0959-5>
- [38] Olejarz, W., Kubiak-Tomaszewska, G., Chrzanowska, A., *et al.* (2020) Exosomes in Angiogenesis and Anti-Angiogenic Therapy in Cancers. *International Journal of Molecular Science*, **21**, Article 5840. <https://doi.org/10.3390/ijms21165840>
- [39] Ren, W., Hou, J., Yang, C., *et al.* (2019) Extracellular Vesicles Secreted by Hypoxia Pre-Challenged Mesenchymal Stem Cells Promote Non-Small Cell Lung Cancer Cell Growth and Mobility as Well as Macrophage M2 Polarization via MiR-21-5p Delivery. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **38**, Article No. 62. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1027-0>
- [40] Harrell, C.R., Miloradovic, D., Sadikot, R., *et al.* (2020) Molecular and Cellular Mechanisms Responsible for Beneficial Effects of Mesenchymal Stem Cell-Derived Product “Exo-d-MAPPS” in Attenuation of Chronic Airway Inflammation. *Analytical Cellular Pathology*, **2020**, Article ID: 3153891. <https://doi.org/10.1155/2020/3153891>
- [41] Arabpour, M., Saghadzadeh, A. and Rezaei, N. (2021) Anti-Inflammatory and M2 Macrophage Polarization-Promoting Effect of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes. *International Immunopharmacology*, **97**, Article ID: 107823. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107823>
- [42] Furuhashi, K., Tsuboi, N., Shimizu, A., *et al.* (2013) Serum-Starved Adipose-Derived Stromal Cells Ameliorate Crescentic GN by Promoting Immunoregulatory Macrophages. *Journal of the American Society of Nephrology*, **24**, 587-603. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012030264>



- 
- [43] Raymond, A., Ensslin, M.A. and Shur, B.D. (2009) SED1/MFG-E8: A Bi-Motif Protein That Orchestrates Diverse Cellular Interactions. *Journal of Cellular Biochemistry*, **106**, 957-966. <https://doi.org/10.1002/jcb.22076>
- [44] Kay, A.G., Treadwell, K., Roach, P., *et al.* (2021) Therapeutic Effects of Hypoxic and Pro-Inflammatory Priming of Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles in Inflammatory Arthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 126. <https://doi.org/10.3390/ijms23010126>
- [45] Madrigal, M., Rao, K.S. and Riordan, N.H. (2014) A Review of Therapeutic Effects of Mesenchymal Stem Cell Secretions and Induction of Secretory Modification by Different Culture Methods. *Journal of Translational Medicine*, **12**, Article No. 260. <https://doi.org/10.1186/s12967-014-0260-8>
- [46] Dong, L., Wang, Y., Zheng, T., *et al.* (2021) Hypoxic hUCMSC-Derived Extracellular Vesicles Attenuate Allergic Airway Inflammation and Airway Remodeling in Chronic Asthma Mice. *Stem Cell Research & Therapy*, **12**, Article No. 4. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-02072-0>
- [47] Ishiuchi, N., Nakashima, A., Doi, S., *et al.* (2020) Hypoxia-Preconditioned Mesenchymal Stem Cells Prevent Renal Fibrosis and Inflammation in Ischemia-Reperfusion Rats. *Stem Cell Research & Therapy*, **11**, Article No. 130. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01642-6>
- [48] Chang, C.L., Sung, P.H., Chen, K.H., *et al.* (2018) Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Alleviate Overwhelming Systemic Inflammatory Reaction and Organ Damage and Improve Outcome in Rat Sepsis Syndrome. *American Journal of Translational Research*, **10**, 1053-1070.
- [49] Thomi, G., Surbek, D., Haesler, V., Joerger-Messerli, M. and Schoeberlein, A. (2019) Exosomes Derived from Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Reduce Microglia-Mediated Neuroinflammation in Perinatal Brain Injury. *Stem Cell Research & Therapy*, **10**, Article No. 105. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1207-z>
- [50] Thomi, G., Joerger-Messerli, M., Haesler, V., *et al.* (2019) Intranasally Administered Exosomes from Umbilical Cord Stem Cells Have Preventive Neuroprotective Effects and Contribute to Functional Recovery after Perinatal Brain Injury. *Cells*, **8**, Article 855. <https://doi.org/10.3390/cells8080855>
- [51] Tan, Y., Nie, W., Chen, C., *et al.* (2019) Mesenchymal Stem Cells Alleviate Hypoxia-Induced Oxidative Stress and Enhance the Pro-Survival Pathways in Porcine Islets. *Experimental Biology and Medicine*, **244**, 781-788. <https://doi.org/10.1177/1535370219844472>
- [52] Liu, W., Li, L., Rong, Y., *et al.* (2020) Hypoxic Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Promote Bone Fracture Healing by the Transfer of MiR-126. *Acta Biomaterialia*, **103**, 196-212. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.12.020>