

间充质干细胞外泌体在心脏移植排斥反应中的作用研究进展

刘德昭,曾志羽

(广西医科大学第一附属医院心血管内科 广西心脑血管疾病防治精准医学重点实验室,南宁 530021)



曾志羽,广西医科大学党委副书记、校长,国家二级教授、博士生导师、主任医师。广西自治区优秀专家、广西先进工作者、广西五一劳动奖章、广西高校高水平创新团队卓越学者、广西医学高层次骨干人才培养“139”计划“高层次领军人才”。广西心脑血管疾病防治精准医学重点实验室主任、广西心脑血管疾病临床医学研究中心主任。广西医学会老年医学分会名誉主任委员,广西医师协会心血管内科医师分会主任委员。从事冠心病、风湿性心脏病和肺动脉高压等的基础和临床研究,以及医院管理(特别是医院医疗质量管理和医院医疗保险管理工作)研究。先后主持国家自然科学基金4项,主持中央引导地方科技发展资金、广西重点研发计划等省部级科研项目7项,获广西科学技术进步奖一等奖1项、二等奖3项、三等奖1项,广西医药卫生适宜技术推广奖一等奖3项,广西高等教育自治区级教学成果奖一等奖1项、二等奖1项。以第一或通信作者发表SCI论文54篇,主编《实用心律失常心电图》《实用老年健康保健指导》《护理教育与诗性追求》《广西胸痛中心建设与探索》《心律失常新进展2013》等多部著作。

摘要 心脏移植是治疗终末期心力衰竭患者的有效治疗手段,但面临器官短缺和排斥反应等挑战。间充质干细胞(MSCs)因其免疫调节活性,有望成为一种减轻心脏移植排斥反应的治疗方法,但其临床应用也受限于过继后MSCs存活率低和归巢效率不足等问题。外泌体(Exos)是细胞间信息递送的重要载体,具有低免疫原性和高稳定性等优点。MSCs分泌的Exos(MSC-exos)能有效传递免疫调节分子,促进组织修复和免疫耐受,从而减轻心脏移植排斥反应。研究表明, MSC-exos 可有效克服MSCs细胞疗法的不足,有望成为更好减轻心脏移植排斥反应的新方式。因此,本文对心脏移植的研究现状和近年来MSC-exos在心脏移植领域的研究进展进行综述,以期为更好的提高心脏移植患者存活率提供新的思路。

关键词 心脏移植;排斥反应;间充质干细胞;外泌体

中图分类号:R541.6 文献标志码:A 文章编号:1005-930X(2024)11-1477-06

DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.005

Progress in the study of the role of mesenchymal stem cell exosomes in heart transplant rejection

LIU Dezhao, ZENG Zhiyu. (Department of Cardiovascular Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Guangxi Key Laboratory of Precision Medicine for Prevention and Treatment of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases, Nanning 530021, China)

Abstract Heart transplantation is an effective treatment for patients with end-stage heart failure, but faces challenges such as organ shortage and rejection. Mesenchymal stem cells (MSCs) hold promise as a potential therapy for attenuating heart transplant rejection due to their immunomodulatory activity. However, their clinical application is limited by issues such as the low MSC survival rate and insufficient homing efficiency after the transplantation. Exosomes (Exos) are important carriers for intercellular information delivery, with the advantages of low immunogenicity and high stability. MSC-exos can effectively deliver immunomodulatory molecules, promote tissue repair and immune tolerance, and thus attenuate heart transplant rejection. Studies have shown that MSC-exos

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.81960082);广西心脑血管疾病防治精准医学重点实验室资助项目(No. 22-035-18);广西心脑血管疾病临床医学研究中心资助项目(No. AD17129014);广西医学高层次骨干人才“139”计划资助项目(No. G201901006)

[通信作者] 曾志羽, E-mail:zengzhiyu@gxmu.edu.cn

[收稿日期] 2024-09-13

can effectively overcome the deficiencies of MSCs cell therapy and are expected to be a new way to better attenuate heart transplant rejection. Therefore, this article reviews the current research status of heart transplantation and the research progress of MSC-exos in the field of heart transplantation in recent years, with the aim of providing new ideas to better improve the survival rate of heart transplant patients.

Keywords heart transplantation; rejection; mesenchymal stem cells; exosomes

随着外科技术的发展和器官保存方式的改进,心脏移植已经成为治疗终末期心脏疾病的最有效治疗方式。然而,同种异体移植植物的排斥反应严重影响患者的临床预后^[1]。目前,钙调磷酸酶抑制剂、mTOR 抑制剂等免疫抑制剂的应用是缓解宿主抗移植植物排斥反应(host versus graft disease, HVGD)的主要治疗方式,但是也会造成感染和(或)肿瘤风险增加、肝肾毒性增加等诸多副作用。随着对器官移植后诱导免疫耐受的探索,间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)因其独特的生物学特性(多谱系分化、组织修复和免疫调节)而备受关注。研究证明, MSCs 可有效缓解移植植物排斥反应,并促进由供体特异性调节性 T(regulatory T, Treg)细胞主导的耐受环境^[2]。然而,单独使用 MSCs 细胞疗法,效果不确切,副反应多。研究表明,在小鼠心肌梗死模型中,通过尾静脉输注 MSCs 或未分选的骨髓来源细胞,在注射部位发生钙化和骨化。此外,通过尾静脉输注的 MSCs 没有迁移到损伤部位或转分化成心肌细胞^[3]。近年来,研究发现 MSCs 分泌的外泌体(MSCs-exosomes, MSC-exos)可以更容易通过内吞和细胞膜直接融合的方式被接收细胞摄取,或者通过配体与受体的相互作用,将 MSCs 的内容物传递到细胞膜之外,并向目标细胞运输多种生物活性大分子^[4]。因此,应用 MSC-exos 可以有效克服 MSCs 细胞疗法的缺陷,有望成为缓解心脏移植(heart transplantation, HTx)排斥反应的更有效方式。本文综述了 HTx 的前沿研究现状,并阐述近年来间 MSCs 来源的外泌体在 HTx 排斥反应中的治疗作用。

1 HTx 排斥反应对患者存活率的影响

HTx 领域在医学研究中经历了变革性的发展。最初的研究者通过实验研究将理论变成了现实,现在的 HTx 技术已经成为医学的里程碑,这为终末期心脏病患者提供了最有效的治疗方案。随着环孢

素等免疫抑制剂的应用以及外科手术技术的不断改进,HTx 的死亡率已经有所下降。2000 年以后,HTx 术后患者中位生存时间已经达到 12.5 年^[5]。但是移植排斥反应的防治仍面临着巨大的挑战,深入探究 HVGD 的生物学机制、开发高效的靶向防治措施是该领域所关注的重要问题。HVGD 是导致移植器官功能丧失和移植失败的主要原因之一。急性 HVGD 通常在移植后 100 d 内发生,主要影响皮肤、肝脏和消化道,而慢性 HVGD 可能影响几乎所有器官,包括肝脏、肺和口腔等。HVGD 不仅影响患者的生理健康,还严重影响其心理和社会福祉。患者可能因为慢性疼痛、功能障碍、长期免疫抑制治疗的副作用以及对疾病复发的持续担忧而遭受极大的心理压力。

此外,供体器官的长期短缺是另一个亟待解决的重要问题,这严重限制从 HTx 中受益的患者数量。当前,临床前研究中观察到不同物种之间转移活细胞、组织或器官的异种移植有望成为一种解决器官短缺问题的途径。最初,非人类灵长类动物是研究的重点,但后来猪逐渐成为研究的首选对象^[6]。然而,与同种异体移植相似,HTx 发生的移植植物排斥反应仍然是严重影响异种移植器官存活和功能重建的重要因素。最近的一项临床研究尝试将 CD40 阻断的转基因猪的 HTx 到 1 例 57 岁患者体内,虽然在前 49 d 异种移植功能正常,但是 60 d 时仍然因为排斥反应导致的心肌细胞坏死、间质水肿和红细胞外渗而停止生命支持^[7]。综上所述,更好的改善 HVGD 是提高同种和异种 HTx 术后患者存活率的共性关键问题。

2 MSCs 及其在 HTx 中的治疗作用

2.1 **MSCs 的生物学特性** MSCs 是一类来源于胚胎中胚层的多功能干细胞,广泛存在于成熟生物体的骨髓、脂肪等器官组织当中。研究发现,骨髓、脐带血和牙龈组织来源的 MSCs 都展示出较好的增殖

潜力,在体外研究中使用碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、酸性成纤维细胞生长因子(acid fibroblast growth factor, aFGF)和表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)等生长因子能够显著增加MSCs的增殖率^[8]。最新的研究表明,存在于心脏中的间充质基质细胞具有多向分化潜能,能够分化为中胚层或非中胚层组织,并且具有免疫调节特性。在心脏损伤后,心脏间充质基质细胞可以响应并迁移到损伤区域,参与组织的修复过程^[9]。

此外, MSCs 具有多向分化的潜能,具有从单个细胞分化成多种细胞的能力。研究表明, MSCs 尽管已增殖形成超密集的细胞片层,但仍然能够保持其分化能力^[10]。在不同生理或病理因素刺激下, MSCs 可被诱导分化为成骨、软骨和脂肪细胞等。此外, MSCs 还具有一定水平的迁移能力和重要的免疫调节功能。研究显示,在 MSCs 中高度表达的黏附分子 ICAM-1 和 VCAM-1 也可以与 Treg 细胞相互作用从而起到免疫抑制的作用^[11]。目前已经有 TGF-β、HGF、IDO、PGE2、IL-6、IL-10、NO 和 Gal-9 等 30 多种可溶性细胞因子被证明参与了 MSCs 对 T 细胞的免疫调节^[12]。并且,通过基因工程化过表达 ICAM-1 的 MSCs 治疗可以增加 Treg 细胞的增殖并抑制了树突状细胞的成熟,减少促炎细胞因子,同时增强抗炎细胞因子,从而治疗移植物抗宿主病^[13]。总之, MSCs 因其自我更新、多功能分化及免疫调节等能力,在治疗自身免疫疾病和移植排斥反应等多个方面展示出潜在的临床应用价值。

2.2 MSCs 治疗 HTx 排斥反应的疗效及应用局限性 MSCs 具有高度的增殖能力、免疫调节特性以及广泛释放细胞因子等优点。研究表明,将 SD 大鼠骨髓来源的 MSCs 通过尾静脉输注到受体小鼠后进行异位的 HTx 可以明显抑制急性排斥反应,并延长了移植物的平均生存时间^[14]。MSCs 在 HTx 过程中起免疫调节作用,进而减轻免疫排斥反应。MSCs 能够直接抑制同种异体 T 淋巴细胞增殖,并呈现出剂量依赖关系^[15]。静脉输注 MSCs 可以明显增加外周血 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Treg 细胞比例,从而将自身免疫状态逆转为免疫耐受,有助于心肌功能恢复并减弱心脏的重塑。同时, MSCs 能够通过影响免疫微环境,例如通过分泌 PGE2、TGF-β 等因子促进 Treg 细胞的分化和增殖,从而下调促进免疫反

应的 IL-2 水平和上调 IL-10、TGF-β1 等免疫抑制因子的表达,有效抑制免疫排斥反应^[16]。MSCs 同时参与调节免疫细胞的表型与功能。MSCs 通过降低机体 CCR5 表达水平,抑制 IL-2、IFN-γ 等细胞因子的分泌,减少 Th1 细胞激活,降低 Th1/Th2 细胞比例,从而促进机体免疫耐受的形成^[17]。总之, MSCs 通过参与 HTx 术后的免疫调节,包括抑制 T 细胞增殖、调节细胞因子分泌、调节 Th1/Th2 平衡,以及促进心肌修复等,从而抑制 HTx 排斥反应。然而, MSCs 的应用仍有一定的局限性。研究发现, MSCs 尽管具有较低水平的抗原活性,但是其在心肌中的保留率和存活率仍严重受限于机体自身的免疫能力,导致 MSCs 输注后保留率和存活率低,从而导致其抗排斥反应作用大大减弱^[18]。MSCs 在正常免疫小鼠腹腔内的存活时间显著短于免疫缺陷小鼠,而即使是在免疫缺陷小鼠体内移植输注 MSCs,它们的 1 周存活率仅有 0.06%^[19]。此外, MSCs 移植输注后表现出较低水平归巢效率,同时增加肺栓塞的发生风险^[20]。因此,由于 MCSs 在机体内的低存活率与低归巢效率,目前阶段, MCSs 移植在 HTx 中的应用受到了明显的限制,寻找提高 MSCs 输注后细胞存活率和归巢率的方法将是应用 MSCs 改善 HTx 患者存活率的重要方向。

3 MSC-exos 的生物学特性与功能

Exos 是一类直径约为 40~200 nm 的细胞外囊泡,主要由真核细胞内溶酶体微粒内陷形成,通过与细胞膜融合后释放到细胞外基质。Exos 携带并传递各种细胞成分如蛋白质、脂质、核酸,细胞器等,在细胞间通讯、免疫反应以及疾病的发生发展过程中发挥重要作用^[21]。MSC-exos 具有与其母源细胞相同的免疫调控功能,包括携带免疫抑制因子、促进巨噬细胞向 M2 型转变、调节 T 细胞分化及抗原提呈等^[22]。研究发现, MSC-exos 通常携带 Alix、TSG101、CD9 等特异性表面标志物,有助于其在体内的靶向和内化^[23]。此外, MSC-exos 携带多种细胞因子、生长因子、代谢产物及 miRNAs,这些分子在与靶细胞膜融合后,参与调节受体细胞的信号传导功能^[24]。此外, MSC-exos 富含胆固醇、鞘磷脂和己糖神经酰胺等特异性脂质成分,这些脂质成分不仅有助于维持 exos 结构,也参与信息传递。在功

能上, MSC-exos 作为 MSCs 与其它细胞间传递信息的重要媒介, 具有天然靶向性强、免疫原性低的特点, 参与调节组织再生修复、血管生成及抗肿瘤活性等生物学过程。并且, MSC-exos 在免疫反应过程中发挥重要调节作用。MSC-exos 通过促进巨噬细胞 M2 极化, 有助于加速组织抗炎与修复进程。MSC-exos 能够调节自然杀伤细胞 (NK 细胞) 的活性, 抑制其毒性, 并通过影响 T 细胞的增殖和分化来调节机体免疫反应^[25]。

4 MSC-exos 在 HTx 中的应用

研究者在尝试使用 MSCs 缓解 HTx 排斥反应的过程中发现, MSCs 的活性和功能可能受到微环境因素的影响, 如氧饱和度、Toll 样受体、炎症反应等。这些因素可能会影响 MSCs 在体内的功能发挥^[26]。而 MSC-exos 在增强心脏功能修复方面则显示出独特的优势, 如较低的恶性潜力、更强的免疫调节效果、更容易的储存和移植、较弱的排斥反应, 更关键的是与干细胞移植相比, MSC-exos 的治疗不涉及细胞的凋亡^[27]。MSC-exos 含有多种免疫调节分子, 如 TGF-β、IL-10 等, 这些分子有助于诱导免疫耐受, 减少宿主对移植物的攻击。Exos 中的多种 RNA, 如 mRNA 和长链非编码 RNA 等都可以影响受体细胞的基因表达, 从而参与免疫调节和组织修复。

最近, 越来越多的研究发现, MSC-exos 在延长移植物的存活时间和改善移植物功能方面具有很大的潜力。MSC-exos 与它们来源的细胞相比更为安全, 因为它们不会复制或者引起微血管栓塞, 并且在不损失其特性的前提下可以更容易的被储存^[28]。Zhang 等^[29]研究发现, 使用 LPS 处理的骨髓 MSCs 所产生的 exos 能够有效地触发巨噬细胞极化为再生的 M2 表型, 抑制 NLRP3/caspase-1/IL-1β 信号通路减轻炎症反应并诱导免疫耐受, 从而延长同种异体移植物的存活时间。最近的一项研究也发现, 通过尾静脉注射过表达吲哚胺 2,3-双加氧酶 1 (IDO1) 的骨髓 MSC-exos 可以减少炎症细胞浸润, 减轻心肌损伤, 诱导 CD4 T 细胞凋亡并减轻移植排斥反应, 从而延长接受同种异体 HTx 的大鼠的生存时间^[30]。Guo 等^[31]最近构建一种 IL-35 基因修饰的脂肪来源的 MSC-exos, 发现其具有强大的免疫抑制功能, 成功缓解同种异体 HTx 排斥反应并延长移植

物生存时间, 其机制可能与提高 Tregs 细胞的比例并抑制 IL-17 分泌有关。

更重要的是, MSC-exos 与其他细胞来源的外泌体相比具有更好的免疫调节和诱导免疫耐受的能力, 有望成为治疗 HTx 后移植物排斥反应的新手段。Tsai 等^[32]最近使用生物工程技术改进 MSC-exos, 使其在表面携带纤维蛋白原样蛋白 1 (FGL1) 和细胞程序性死亡-1 配体 1 (PD-L1)。他们发现, 改进后的 MSC-exos 可以抑制 T 细胞增殖、降低移植物中 CD8⁺ T 细胞密度和细胞因子产生、诱导淋巴结中的调节性 T 细胞并延长移植物存活率。此外, MSC-exos 与甲基丙烯酸明胶结合可以促进静脉移植物内膜中的内皮细胞增殖, 从而引起“再内皮化”来抑制移植心脏发生再狭窄并延长其使用寿命^[33]。

此外, MSC-exos 在优化供体心脏方面也具有明显的优势。Scott 等^[34]的研究表明, 将供体心脏储存在加入 MSC-exos 的冷冻保存液中 6 h 可以促进供体心脏的心肌转录组恢复正常状态, 从而改善供体心脏在储存过程中的移植前冷缺血损伤, 促进移植物功能恢复。另外一项研究同样发现, 在移植前缺血冷藏期间 miR-199a-3p 的表达会发生中断, 而向供体心脏内注射 MSC-exos 可以显著提高 miR-199a-3p 的水平, 从而提高移植后心肌细胞的存活率并改善心脏功能^[35]。

5 小结与展望

综上所述, MSC-exos 作为一种新的无细胞制剂可以有效抑制免疫炎症反应, 诱导免疫耐受, 促进存活和损伤的实质细胞的再生和修复, 进而减轻同种异体 HTx 所产生的排斥反应。虽然目前关于靶向作用于供体移植心脏的生物工程的 MSC-exos 在动物 HTx 模型中的研究取得了很大进展, 但是将 MSC-exos 应用于临床研究仍困难重重。研究表明, 即使来源于同一组织的 MSC-exos, 供体之间也会有巨大的差异, 其中包括供体的年龄差异以及 MSCs 的暴露条件差异。此外 MSC-exos 的提取步骤繁琐且效率较低, 干预治疗后在心脏中驻留时间不长同样也是当前研究面对的诸多困难。尽管如此, MSC-exos 较之于直接 MSCs 输注, 改善 HTx 患者存活率仍具有更好的应用前景。因为与 MSCs 比较, MSC-exos 更加容易通过化学、生物、物理修饰靶向于心

肌细胞,提高其在移植心脏中的浓度和作用时间。如何将 MSC-exos 特异性靶向心肌细胞,应该是今后研究的重要方向。MSC-exos 用于改善 HTx 患者存活率,机遇与挑战并存,困难与希望同在,值得进一步深入研究。

参考文献:

- [1] STEHLIK J, KOBASHIGAWA J, HUNT S A, et al. Honoring 50 years of clinical heart transplantation in circulation[J]. *Circulation*, 2018, 137(1): 71-87.
- [2] REINDERS M E J, VAN KOOTEN C, RABELINK T J, et al. Mesenchymal stromal cell therapy for solid organ transplantation[J]. *Transplantation*, 2018, 102(1): 35-43.
- [3] BREITBACH M, BOSTANI T, ROELL W, et al. Potential risks of bone marrow cell transplantation into infarcted hearts[J]. *Blood*, 2007, 110(4): 1362-1369.
- [4] NAKAO Y, FUKUDA T, ZHANG Q, et al. Exosomes from TNF- α -treated human gingiva-derived MSCs enhance M2 macrophage polarization and inhibit periodontal bone loss[J]. *Acta biomaterialia*, 2021, 122: 306-324.
- [5] SRIVASTAVA P K, KITTELESON M M. Modern advances in heart transplantation[J]. *Progress in cardiovascular diseases*, 2024, 82: 147-156.
- [6] KOBASHIGAWA J. Pig-to-human heart transplantation: Culmination of technology and ingenuity[J]. *The annals of thoracic surgery*, 2022, 113(3): 711.
- [7] GRIFFITH B P, GOERLICH C E, SINGH A K, et al. Genetically modified porcine-to-human cardiac xenotransplantation[J]. *New England journal of medicine*, 2022, 387(1): 35-44.
- [8] HOSSEINI M, SHAFIEE A. Engineering bioactive scaffolds for skin regeneration[J]. *Small*, 2021, 17(41): e2101384.
- [9] CALLER T, ROTEM I, SHAIHOV-TEPER O, et al. Small extracellular vesicles from infarcted and failing heart accelerate tumor growth[J]. *Circulation*, 2024, 149(22): 1729-1748.
- [10] ZHOU H, YOU C, WANG X, et al. The progress and challenges for dermal regeneration in tissue engineering[J]. *Journal of biomedical materials research part A*, 2017, 105(4): 1208-1218.
- [11] REN G, ZHAO X, ZHANG L, et al. Inflammatory cytokine-induced intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in mesenchymal stem cells are critical for immunosuppression[J]. *The journal of immunology*, 2010, 184(5): 2321-2328.
- [12] GIESEKE F, KRUCHEN A, TZARIBACHEV N, et al. Proinflammatory stimuli induce galectin-9 in human mesenchymal stromal cells to suppress T-cell proliferation[J]. *European journal of immunology*, 2013, 43(10): 2741-2749.
- [13] TANG B, LI X, LIU Y, et al. The therapeutic effect of ICAM-1-overexpressing mesenchymal stem cells on acute graft-versus-host disease[J]. *Cellular physiology and biochemistry*, 2018, 46(6): 2624-2635.
- [14] CHEN Y, YAN G, MA Y, et al. Combination of mesenchymal stem cells and FK506 prolongs heart allograft survival by inhibiting TBK1/IRF3-regulated-IFN- γ production [J]. *Immunology letters*, 2021, 238: 21-28.
- [15] MARINESCU C-I, PREDA M B, BURLACU A. A procedure for in vitro evaluation of the immunosuppressive effect of mouse mesenchymal stem cells on activated T cell proliferation[J]. *Stem cell research & therapy*, 2021, 12(1): 319.
- [16] HE J -G, LI B -B, ZHOU L, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase-transfected mesenchymal stem cells suppress heart allograft rejection by increasing the production and activity of dendritic cells and regulatory T cells[J]. *Journal of investigative medicine*, 2023, 68(3): 728-737.
- [17] REFAIE AF, ELBASSIOUNY BL, KLOC M, et al. From mesenchymal stromal/stem cells to insulin-producing cells: Immunological considerations[J]. *Frontiers in immunology*, 2021, 12: 690623.
- [18] WU S M, ZHANG W X, MH W. Proteomic analysis of the immunosuppressive effects of mesenchymal stem cells in a rat heart transplantation model[J]. *Adv clin exp med*, 2013, 6(22): 785-794.
- [19] SCHMUCK E G, KOCH J M, CENTANNI J M, et al. Bio-distribution and clearance of human mesenchymal stem cells by quantitative three-dimensional cryo-imaging after intravenous infusion in a rat lung injury model[J]. *Stem cells translational medicine*, 2016, 5(12): 1668-1675.
- [20] WEI S, LU C, LI S, ZHANG Q, et al. Efficacy and safety of mesenchymal stem cell-derived microvesicles in mouse inflammatory arthritis[J]. *International immunopharmacology*, 2024, 131: 111845.
- [21] O'BRIEN K, BREYNE K, UGHETTO S, et al. RNA delivery by extracellular vesicles in mammalian cells and its applications[J]. *Nature reviews molecular cell biology*, 2020, 21(10): 585-606.
- [22] QIAN X, AN N, REN Y, et al. Immunosuppressive effects

- of mesenchymal stem cells-derived exosomes[J]. Stem cell reviews and reports, 2020, 17(2):411-427.
- [23] FARUQU F N, LIAM-OR R, ZHOU S, et al. Defined serum-free three-dimensional culture of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells yields exosomes that promote fibroblast proliferation and migration in vitro[J]. The FASEB journal, 2020, 35(1): e21206.
- [24] ASGARPOUR K, SHOJAEI Z, AMIRI F, et al. Exosomal microRNAs derived from mesenchymal stem cells: cell-to-cell messages[J]. Cell Communication and signaling, 2020, 18(1):149.
- [25] LIU W, YU M, XIE D, et al. Melatonin-stimulated MSC-derived exosomes improve diabetic wound healing through regulating macrophage M1 and M2 polarization by targeting the PTEN/AKT pathway[J]. Stem cell research & therapy, 2020, 11(1):259.
- [26] NAJAR M, MELKI R, KHALIFE F, et al. Therapeutic mesenchymal stem/stromal cells: Value, challenges and optimization[J]. Frontiers in cell and developmental biology, 2022, 9: 716853.
- [27] WANG X, TANG Y, LIU Z, et al. The application potential and advance of mesenchymal stem cell-derived exosomes in myocardial infarction[J]. Stem cells international, 2021, 2021:1-15.
- [28] WEN S, DOONER M, CHENG Y, et al. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles rescue radiation damage to murine marrow hematopoietic cells[J]. Leukemia, 2016, 30(11):2221-2231.
- [29] ZHANG P, WU P, KHAN UZ, et al. Exosomes derived from LPS-preconditioned bone marrow-derived MSC modulate macrophage plasticity to promote allograft survival via the NF- κ B/NLRP3 signaling pathway[J]. Journal of nanobiotechnology, 2023, 21(1):332.
- [30] ZHENG R, WU X, LI S, et al. Mechanism exploration on the immunoregulation of allogeneic heart transplantation rejection in rats with exosome miRNA and proteins from overexpressed IDO1 BMSCs[J]. Cell transplantation, 2024, 33: 9636897241245796.
- [31] GUO H, LI B, LI N, et al. Exosomes: Potential executors of IL-35 gene-modified adipose-derived mesenchymal stem cells in inhibiting acute rejection after heart transplantation[J]. Scandinavian journal of immunology, 2022, 96(2): e13171.
- [32] TSAI HI, WU Y, LIU X, et al. Engineered small extracellular vesicles as a FGL1/PD-L1 dual-targeting delivery system for alleviating immune rejection[J]. Advanced science, 2021, 9(3): e2102634.
- [33] DENG Y, LI Y, CHU Z, et al. Exosomes from umbilical cord-derived mesenchymal stem cells combined with gelatin methacryloyl inhibit vein graft restenosis by enhancing endothelial functions[J]. Journal of nanobiotechnology, 2023, 21(1):380.
- [34] SCOTT S R, MARCH K L, WANG I W, et al. Bone marrow- or adipose-mesenchymal stromal cell secretome preserves myocardial transcriptome profile and ameliorates cardiac damage following ex vivo cold storage[J]. Journal of molecular and cellular cardiology, 2022, 164:1-12.
- [35] WANG M, YAN L, LI Q, et al. Mesenchymal stem cell secretions improve donor heart function following ex vivo cold storage[J]. The journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2022, 163(4):e277-e292.

本文引用格式:

刘德昭,曾志羽.间充质干细胞外泌体在心脏移植排斥反应中的作用研究进展[J].广西医科大学学报,2024,41(11): 1477-1482. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.005

LIU D Z, ZENG Z Y. Progress in the study of the role of mesenchymal stem cell exosomes in heart transplant rejection[J]. Journal of Guangxi medical university, 2024, 41(11): 1477-1482. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.005