

· 前沿与进展 ·

间充质干细胞及其外泌体治疗器官纤维化的研究进展

熊宇, 刘红梅, 李贤哲, 王硕, 韩露, 何黎黎, 袁志翔*

(西南民族大学药学院, 四川 成都 610041)

[摘要] 器官纤维化以细胞外基质 (ECM) 过度沉积为特征, 是慢性脏器疾病发展为癌症的中间病理过程。目前尚无有效的抗纤维化方法。间充质干细胞 (MSCs) 作为多能干细胞, 不仅可通过增殖分化、免疫调节、旁分泌以及归巢作用, 促进组织纤维化的修复, 而且其分泌的外泌体亦可通过将其活性成分转移到损伤细胞, 或作为递送载体靶向作用于受体细胞, 为治疗器官纤维化疾病提供了新的选择。针对肺、肝、肾、心脏、皮肤以及胰腺纤维化, 综述 MSCs 及其外泌体在治疗器官纤维化疾病中的机制和应用, 为后期发展纤维化的干细胞疗法提供参考。

[关键词] 间充质干细胞; 外泌体; 器官纤维化; 靶向治疗; 药物递送

[中图分类号] R329.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2024) 06-0471-14

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2024.06.008

Research Progress of Mesenchymal Stem Cells and Their Exosomes in the Treatment of Organ Fibrosis

XIONG Yu, LIU Hongmei, LI Xianzhe, WANG Shuo, HAN Lu, HE Lili, YUAN Zhixiang

(School of Pharmacy, Southwest Minzu University, Chengdu 610041, China)

[Abstract] Organ fibrosis is characterized by excessive deposition of extracellular matrix (ECMs), and is an intermediate pathological process of chronic organ disease developing into cancer. At present, there is still no effective anti-fibrosis strategy. As pluripotent stem cells, mesenchymal stem cells (MSCs) can promote the repair of fibrotic tissues by differentiation, immune regulation, paracrine and homing; besides, their exosomes (MSC-Exos) as the delivery vectors show great potential in the treatment of organ fibrosis by transferring their active components to injured cells or targeting recipient cells, providing a new option for the treatment of organ fibrosis. Based on liver fibrosis, lung fibrosis, kidney fibrosis, cardiac fibrosis, skin fibrosis and pancreatic fibrosis, this paper summarizes the mechanisms and applications of MSCs and MSC-Exos in the treatment of organ fibrosis, in the hope of providing new insights to further develop stem-cell therapy for fibrosis.

[Key words] mesenchymal stem cell; exosome; organ fibrosis; targeted therapy; drug delivery

纤维化是细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的过度积累, 是许多慢性器官疾病的共同特征。纤维化反应主要包括 4 个阶段: 器官损伤、效应细胞激活、加剧 ECM 的产生和结缔组织的动态沉积^[1]。纤维化将会导致细胞间通讯受损、血流改变、组织或器官功能降低, 并增加发展为终末期器官疾病或癌症的可能性。据估计, 全世界高达三分之一的死亡是由严重的纤维化疾病造成^[2]。然而, 目前

仍然无法获得有效的疗法来治疗器官的纤维化, 现有的抗纤维化药物并不能完全治愈, 只能缓解病情, 且常伴随强烈的副作用。

近 10 年的临床相关研究中, 间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 在治疗纤维化方面显示出巨大的前景。MSCs 是多能、非造血干细胞, 能够逃避先天免疫, 其主要功能包括免疫调节、自分泌和旁分泌作用, 可增殖分化成特定细胞, 以修复损伤组织^[3]。近年来, 间充质干细胞外泌体 (mesenchymal stem cells exosomes, MSC-Exos) 也受到广泛关注。与 MSCs 相比, MSC-Exos 可跨越生物屏障, 修饰装载分子药物, 副作用少, 免疫原性低, 并在储存期间保持活性, 可作为一种靶向治疗的递送载体^[4]。本文系统阐述 MSCs 及 MSC-Exos 改善器官纤维化疾病的机制与应用, 以期为器

接受日期: 2023-08-31

项目资助: 国家自然科学基金 (No. 81973265); 中央高校基本科研基金 (No. 2021107); 四川省中央引导地方科技发展专项 (No. 2021ZYD0070); 四川省中医药管理局科学技术研究专项 (No. 2020LC0199)

* **通信作者:** 袁志翔, 教授;

研究方向: 新型药物递送系统;

E-mail: Zhixiang-yuan@hotmail.com

官纤维化治疗提供参考。

1 间充质干细胞的生物特性

MSCs 是正在探索用于治疗人类疾病的特定类型的多能细胞, 可以从骨髓、脂肪、脐带、胎盘和牙髓等组织中获得, 从各种来源分离的 MSCs 均具有诱导再生和维持一般组织稳态的共同功能。MSCs 主要涉及 3 个特征: 自我更新能力、多分化潜能以及特定的表面生物标志物^[5]。在一定条件的诱导下, MSCs 可以分化成多种细胞类型, 如成软骨细胞、成骨细胞、脂肪细胞和神经元样细胞^[6]。大部分 MSCs 存在特定的细胞表面抗原标志物 CD73、CD90、CD105, 但 CD14、CD34、CD45 和人类白细胞 DR 抗原 (human leukocyte antigen DR, HLA-DR) 等其他标志物则不表达^[7]。此外, MSCs 分泌的细胞因子和外泌体在疾病损伤与炎症部位发挥作用。由于这些独特的特点, 研究人员基于 MSCs 治疗的一些临床试验也取得了较多进展。

1.1 不同来源的间充质干细胞比较

虽然 MSCs 能从骨髓、脂肪、脐带、胎盘和牙髓等多个组织中获取, 但不同来源的 MSCs 具有不同的表面标志物和分化潜能, 且在旁分泌因子的表达水平上显示出较大差异^[8]。1) 骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BM-MSCs) 是 MSCs 的主要来源, BM-MSCs 来源于发育早期的中胚层和外胚层, 具有易分离、易增殖和高分化潜能等优势, 是组织工程较理想的种子细胞, 已广泛应用于临床^[9]。BM-MSCs 相较于其他来源的 MSCs 具有更强的成骨分化能力和更好的免疫调节能力, 但从骨髓中分离细胞通常会给供给者带来痛苦, 并具有感染的风险^[10]。2) 脂肪间充质干细胞 (adipose derived mesenchymal stem cells, AD-MSCs) 具有易获得性和丰富性的优势, 目前是干细胞来源的首选。AD-MSCs 可在培养中长时间保持扩增, 而不会丧失分化能力, 其不足之处在于与其他 MSCs 相比, 能够分化成细胞的能力相对有限^[11]。3) 脐带间充质干细胞 (umbilical cord mesenchymal stem cells, UC-MSCs) 源自脐带组织, 具有各种诱导分化能力和基本细胞生物特性, 拥有较低的免疫原性、更高的增

殖分化能力, 比其他组织衍生的 MSCs 拥有更快的自我更新能力, 这使其具有广阔的应用前景^[12]。

1.2 间充质干细胞外泌体

外泌体是一种纳米级生物活性小泡, 由多囊小体或多囊内小体融合而成。MSC-Exos 是 MSCs 分泌的小囊泡。MSC-Exos 作为细胞间传递信号、相互联系的重要工具, 其表面含有特定的标志蛋白, 如 CD63、CD9 和 CD81, 具有的磷脂双层膜结构可保护内容物, 让多种活性物质进入受体细胞^[13]。MSC-Exos 还涉及到许多细胞质和膜蛋白, 包括受体、酶、转录因子、细胞外基质蛋白、核酸以及脂质, 携带大量这些物质的外泌体穿梭于细胞和组织之间, 在多种类型的疾病中介导微环境交流^[14]。研究表明, MSC-Exos 和靶细胞之间的作用依靠其表面蛋白, 通过受体-配体的相互结合实现靶向作用^[15]。由于 MSC-Exos 固有的生物活性, 且具有体积小、生物相容性好的特点, MSC-Exos 被引入作为药物载体, 能够装载特定的有效物质, 在各种脏器疾病、免疫疾病、关节炎等治疗中广泛应用^[16]。

2 间充质干细胞的生物功能

应用 MSCs 是一种很有前景的治疗方法, 其通过增殖分化、免疫调节、旁分泌作用、归巢效应以及自噬来促进损伤细胞的再生。

2.1 增殖分化

MSCs 具有多向分化潜能, 可在适当条件下增殖分化成神经细胞、肝细胞及心肌细胞等多种细胞, 从而促进组织修复 (见图 1A)。AD-MSCs 和 BM-MSCs 在体内和体外具有肝分化潜能, 可获得肝细胞样细胞形态和肝细胞样特异性标志物。在博来霉素 (bleomycin, BLM) 诱导的肺纤维化中, MSCs 分化成肺泡上皮细胞修复肺组织^[17]。此外, MSCs 分化成功能性心肌细胞, 在心脏纤维化中显示出治疗作用^[18]。

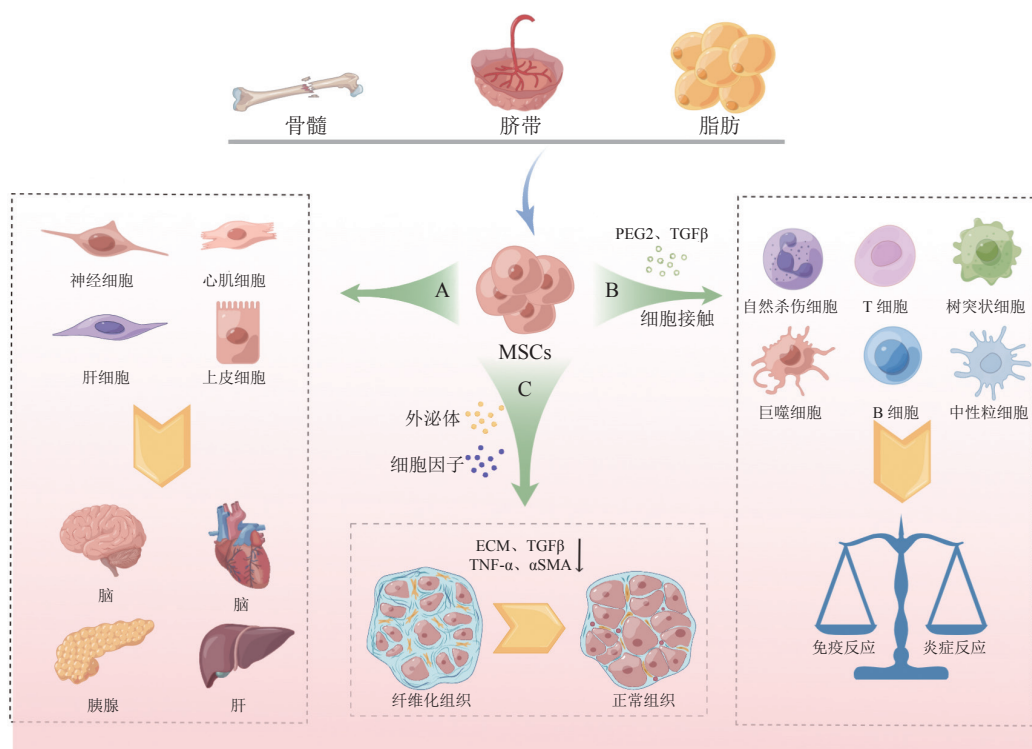
2.2 免疫调节

MSCs 具有广泛的免疫抑制潜能, 可通过旁分泌或细胞接触作用于 T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞、巨噬细胞、单核细胞、树突状细胞和中性粒细胞来调节免疫细胞活性^[19]。研究表明, MSCs 在细胞表面能够表达具有免疫抑制特性的配体, 如细胞

程序性死亡配体 1 (programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1), 这些配体与免疫细胞表面的受体结合, 导致免疫细胞功能丧失^[20]。另外, MSCs 分泌白细胞介素 1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、干扰素 γ (interferon γ , IFN- γ) 和前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 等细胞因子, 调节免疫细胞的分化、成熟和存活, 实现免疫抑制^[21]。同时, MSCs 在调节炎症和组织重建中发挥重要作用, 为受损组织提供相对稳定的环境, 有利于组织修复。当免疫系统激活不足时, MSCs 可以促进炎症。在炎症的后期, MSCs 也会被过多的促炎因子激活, 并抑制炎症以避免自我攻击^[22]。总之, MSCs 通过细胞接触和细胞因子如转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)、PGE2 及 IL-1 β 的分泌, 作用于免疫细胞, 维持免疫反应与炎症反应的平衡, 为组织修复提供稳定的环境 (见图 1B)。

2.3 旁分泌功能

虽然 MSCs 可通过增殖分化为不同类型细胞促进组织修复, 但在纤维化疾病的治疗中更多归功于 MSCs 的旁分泌作用。MSCs 分泌的外泌体和其他可溶性因子, 如细胞因子、生长因子以及趋化因子, 具有抗炎、促进血管生成等作用, 从而修复纤维化组织^[23]。乳脂肪球表皮生长因子 8 蛋白是 MSCs 分泌的一种抗纤维化蛋白, 可强烈抑制 TGF- β 信号转导, 减少 ECM 沉积和小鼠肝纤维化^[24]。MSCs 可通过增加抗炎细胞因子 (IL-10) 以及降低促炎细胞因子 (IL-1 β 、IL-6、IL-17、IFN- γ) 发挥抗炎作用, 促进纤维化组织的修复^[25] (见图 1C)。通过注射 BM-MSCs 外泌体, 减少了肾脏 1 型胶原蛋白、 α 平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α SMA)、TGF- β 和 TNF- α 的表达, 同时抑制细胞凋亡、促进肾小管上皮细胞 (renal tubular epithelial cells, TECs) 增殖, 从而缓解肾纤维化^[26-27]。



A: 不同来源的间充质干细胞 (MSCs) 分化成不同类型的细胞, 如神经细胞、心肌细胞、上皮细胞和肝细胞, 进而促进组织再生; B: MSCs 通过细胞接触以及分泌前列腺素 2 (PGE2)、转化生长因子 β (TGF- β) 等细胞因子作用于免疫细胞, 使免疫反应和炎症反应达到平衡, 为组织修复提供稳定的环境; C: MSCs 通过旁分泌作用分泌一系列细胞因子以及外泌体, 降低炎症因子、细胞外基质 (ECM) 和 TGF- β 、 α 平滑肌肌动蛋白 (α SMA) 的表达, 修复纤维化组织

图 1 间充质干细胞治疗器官纤维化的机制

Figure 1 Mechanism of mesenchymal stem cells in the treatment of organ fibrosis

2.4 归巢效应

MSCs 的归巢性是指当机体受到损伤时, MSCs 能自发地迁移到受损部位。归巢包括非系统性归巢和系统性归巢。非系统性归巢需要募集局部 MSCs 或将外源细胞移植到靶区附近, 随后由于 MSCs 的激活和极化产生定向迁移作用, 该过程中会形成一个前极, 前极通过感知损伤部位或炎症组织释放的趋化因子来引导间质运动, 迁移到达损伤部位后终止^[28]。在系统性归巢中, 进入血液的 MSCs 需要经历多个步骤才能迁移到损伤部位, 实现归巢。首先 MSCs 表达的 CD44 与血管内皮细胞表达的选择素结合, 使细胞开始沿着血管壁移动^[29]。随后, 由于各种炎症信号的影响, 由 G 蛋白偶联的趋化因子受体促进 MSCs 激活, 这一过程促使整合素细胞外域的构象发生变化从而增加了整合素的亲和力, 这些整合素对于促进下一进程——阻滞是必需的。在整合素的作用下, MSCs 表达的极迟活化抗原 4 (very late antigen-4, VLA-4) 由于基质细胞衍生因子 1 (stromal cell derived factor 1, SDF-1) 等趋化因子的作用被激活, VLA-4 整合素与内皮细胞上的血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1) 结合; 紧接着 MSCs 分泌基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs), 分解内皮细胞基底膜; 然后跨细胞穿过内皮细胞层和基底膜; 最后, MSCs 响应组织损伤释放的趋化信号, 通过间质迁移到损伤部位^[30]。通过以上步骤, 实现 MSCs 的归巢作用, 促进机体修复。

2.5 自噬

自噬属于一种细胞降解途径, 利用溶酶体降解受损的细胞器和大分子, 并且产生的氨基酸和小分子被重复使用, 以实现细胞内物质循环和内部环境平衡^[31]。自噬可以调节 MSCs 介导的免疫调节功能, 减轻炎症, 促进抗炎作用。Gao 等^[32]研究发现, 自噬可以通过影响 TGF- β 1 的分泌来调节 MSCs 对 CD4⁺T 细胞的免疫抑制。有研究发现, 在四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化模型中, 通过 Becn1 下调抑制自噬可改善 MSCs 的抗纤维化能力, 这可能影响了 MSCs 的旁分泌作用, 提高了前列腺素内过氧化物合酶 2/PGE2 的表达^[33]。因此, 通过控制 MSCs 的

自噬可能是提高抗纤维化能力的新策略。

3 器官纤维化的治疗

MSCs 拥有免疫调节、组织修复能力, 同时分泌多种细胞因子、生长因子、外囊泡和其他生物活性物质, 调节机体系列生理过程, 发挥抗纤维化作用。多项研究表明, MSCs 发挥抗纤维化作用主要是通过其分泌的生物活性物质, 而非依赖于其细胞本身。MSC-Exos 不仅具有与 MSCs 相同的疗效, 而且由于装载有特定的 miRNA, 在治疗纤维化疾病上更具优势。

3.1 肺纤维化

肺纤维化多由感染、吸入颗粒物、硬皮病或放射治疗引起, 也可能是病因不明的特发性疾病^[34]。在肺纤维化中, 肺实质被瘢痕组织替代, 致使肺泡功能受阻、气体交换受损及顺应性下降, 从而导致缺氧、气短、咳嗽、喘息和疲劳。现有抗肺纤维化药物如尼达尼布软胶囊和吡非尼酮对于减缓纤维化进程有明显效果, 但这 2 种药物均非治疗性, 且常伴随腹泻、恶心等不良反应, 通常被用于在肺移植前缓解症状^[35]。在过去的 10 年里, MSCs 对受损肺的修复与治疗潜力引起广泛关注。在由 SiO₂ 引起的肺纤维化中, 静脉注射的 BM-MSCs 可迁移至受伤的肺部, 与受伤的肺上皮细胞直接接触, 修复受损组织^[36]。AD-MSCs 通过上调 IL-10 和 IL-2 可减少辐射诱导小鼠的肺纤维化^[37]。

将 MSCs 引入靶组织通常有 2 种方法, 即全身传递和局部传递。在大多数临床前研究中, MSCs 在肺纤维化模型中通过静脉途径输送。静脉注射的 MSCs 将响应受损呼吸道组织释放的损伤信号, 实现归巢, 同时 MSCs 通过旁分泌作用与远端细胞相互作用, 促进再生^[38]。然而局部给药的优势在于能够延长细胞的半衰期, 提高利用率, 并减少对其他器官的副作用。例如气管内途径注射气雾剂技术已被广泛用于将具有药物活性的物质输送到肺部^[39]。基于气雾剂的细胞输送是一种可行的技术, 可将细胞直接输送到肺部, 并均匀分布含有细胞的雾化溶液, 发挥更好的疗效^[40]。除了干细胞之外, 气雾剂技术也是提供细胞衍生生物制剂的理想工具, 尤其

是 MSCs 外囊泡^[41]。在肺纤维化中, 由于病灶通常是弥漫分布, 而非集中在某个点上, 因此, 不同给药方式在肺纤维化治疗中作用不同, 这可能也是静脉给药和局部给药均能有效治疗肺纤维化的原因。有研究显示, 腹腔注射 MSCs 对 BLM 引起的肺纤维化同样有治疗作用^[42], MSCs 与肺组织之间并没有直接接触, 这可能归功于 MSCs 的旁分泌作用。不同给药方式对 MSCs 疗效存在着不同的作用机制, 仍需要进一步的研究。

为了使 MSCs 发挥更好的疗效, 常使用各种手段对 MSCs 进行处理。常见的方式包括通过改变细胞培养方法、向培养基中添加细胞因子或药物以及使用基因工程修饰 MSCs 增强治疗作用等。低氧处理下的 MSCs 能增加 MSCs 的存活时间, 同时在气管内滴注给药后通过旁分泌作用减少了 ECM 的产生, 从而显著改善肺纤维化^[43]。角化细胞生长因子 (keratinocyte growth factor, KGF) 是参与修复肺上皮损伤的关键生长因子, 用 KGF 预处理的 MSCs 增加了对肺纤维化组织的归巢作用^[44]。经抑菌素 M 预处理的 MSCs, 可延长 MSCs 的存活时间, 上调肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 分泌, 增强移植治疗肺纤维化的有效性^[45]。除了 MSCs 的预处理外, 经基因工程修饰的 MSCs 具有显著的肺纤维化治疗潜力。在 SiO₂ 诱导的肺纤维化大鼠模型中发现, 用骨成型蛋白 7 修饰的同种异体 BM-MSCs 通过减少上皮间充质转化来抑制肺纤维化, 修饰的 BM-MSC 表现出更强的抗纤维化能力^[46]。将 MSCs 与 IL-10 或 HGF 进行转导, 可影响 MSCs 分泌 TGF- β 的水平, 且可减少由 MSCs 引起的严重副作用^[47]。总之, MSCs 的预处理和基因工程影响了 MSCs 的旁分泌作用、归巢效应等, 从而达到更好的治疗效果, 这为 MSCs 细胞疗法提供更广阔的应用前景。

现有研究表明, MSC-Exos 能够减少肺细胞凋亡程度, 抑制 TGF- β 和 Smad 信号通路逆转肺纤维化, 同时增加肺泡巨噬细胞和单核细胞的数量^[48]。更重要的是 MSC-Exos 在抗肺纤维化过程中能够靶向纤维化相关基因产生治疗作用, 并且小干扰 RNA 等活性物质加载到不同细胞来源的外泌体中, 再通过对

外泌体进一步修饰提高其向受损组织的靶向传递^[49]。表达 miRNA-29-3p 的 MSC-Exos 能抑制特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 成纤维细胞的增殖、迁移、侵袭和分化^[50]。将 miRNA-let-7d 和 miRNA-154 分别转化至骨髓来源 MSC-Exos 上, 并静脉注射于 BLM 所致的小鼠肺纤维化模型, 结果显示 CD45 的表达及肺胶原基因水平降低, 同时模型小鼠的体质量增加、生存率提高^[51]。MSC-Exos 作为递送载体可能为肺纤维化的治疗提供新方向。

3.2 肝纤维化

肝纤维化是 ECM 和胶原蛋白过度沉积的结果, 乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、持续饮酒等均可导致肝纤维化, 并出现在大多数慢性肝病中^[52]。肝纤维化晚期的唯一治疗方法是肝移植, 但由于经济因素、供体短缺和免疫抑制相关并发症, 肝移植受到限制。基于 MSCs 的再生特性以及向肝细胞样细胞的分化, 同时由于 MSCs 在损伤区域的有效靶向递送和归巢^[53], 在肝纤维化治疗中极具潜力。

MSCs 的增殖能力和活性往往受培养液、添加剂 (如葡萄糖、生长因子、微量元素和维生素) 以及培养条件与过程的影响^[54]。炎症等恶劣微环境能显著降低 MSCs 的再生能力, 用生长因子、细胞因子、化学试剂、低氧、炎性微环境和基因修饰等预处理不仅可以保护 MSCs 免受损伤, 而且可以改善 MSCs 在体内外的成肝分化、归巢、存活能力和旁分泌作用, 从而增强治疗效果^[55]。在 HGF 和成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 的培养下, MSCs 显示出更高的分化能力, 减轻小鼠的肝纤维化^[56]。经胰岛素样生长因子 1 (insulin like growth factor1, IGF-1) 处理的 MSCs 能够诱导肝巨噬细胞从前纤维化表型转变为可分解表型, 这为改善肝纤维化提供了有利条件^[57]。另外, 通过病毒或非病毒载体将一系列具有明确生物学功能的基因或 miRNAs 导入 MSCs, 同样可以提高其分化、免疫调节、归巢等相关能力。用腺病毒介导的高表达 HGF 的 MSCs 进行细胞治疗, 可显著增强肝功能并减轻肝纤维化^[58]。Lou 等^[59]的研究结果表明, 慢病毒介导 miRNA-122 基因修饰的 AD-MSCs 能更有效地抑

制肝星状细胞 (hepatic stellate cell, HSC) 的增殖和胶原蛋白的成熟。

由于 MSC-Exos 携带丰富的 miRNA, 外泌体可将这些 miRNA 递送至靶细胞。富含 miR-148a 的 MSC-Exos 通过调节巨噬细胞表型以影响肝脏炎症微环境并修复损伤, 其中 miR-148a 通过转录激活蛋白 3 信号传导调节肝内巨噬细胞功能, 为肝纤维化提供潜在的治疗靶点^[60]。表达 miRNA-181-5p 的 MSC-Exos 能够选择性地将 miRNA-181-5p 递送到受损的肝细胞上, 这为使用 MSC-Exos 靶向治疗肝纤维化提供可能^[61]。脂肪来源 MSC-Exos 可以将 miRNA-122 转移到 HSC 细胞中, 通过调节 *P4HAI*、*IGF1R* 等靶基因的表达, 干预 HSC 的增殖和胶原蛋白成熟, 修复肝组织^[62]。基于 MSC-Exos 治疗肝纤维化的研究结果证实了 MSC-Exos 的有效性与靶向性, 但将 MSC-Exos 投入临床应用之前, 需要解决 MSC-Exos 的分离纯化、长期储存、供体和组织来源等关键问题, 才能充分发挥 MSC-Exos 的治疗潜力。

3.3 肾纤维化

肾纤维化是众多慢性肾病的标志, 通常会导致肾小球硬化和肾间质纤维化, 其主要病理变化涉及肾小管萎缩和 ECM 的过度沉积^[63]。虽然临床治疗肾纤维化的药物很多, 包括促纤维化因子抑制剂、胶原合成抑制剂等, 但只能缓解纤维化症状^[64]。由于复杂的纤维化机制和传统制剂不能有效地将药物输送到病灶部位, 目前尚无能够完全治愈纤维化的药物。肾纤维化的发病机制涉及不同的分子途径、细胞内信号通路、膜相关通道以及炎症因子标志物, 甚至表观遗传学改变也对肾纤维化产生影响^[65]。肾纤维化的发生与 TGF- β 、Smad、Notch、Hedgehog、Wnt、TNF- α 、核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 等信号通路有关, 其中 TGF- β 信号通路被认为是导致肾纤维化和慢性肾脏疾病进展的中心通路, 它与纤维化期间的其他信号通路具有广泛的联系^[66]。TGF- β 1 首先从受损和浸润的细胞中释放, 作用于肾脏成纤维细胞, 随后导致上皮向间充质转化和 ECM 的异常沉积, 从而产生纤维化反应^[67]。另一方面, 在高血糖、蛋白质超载、缺氧、持续感

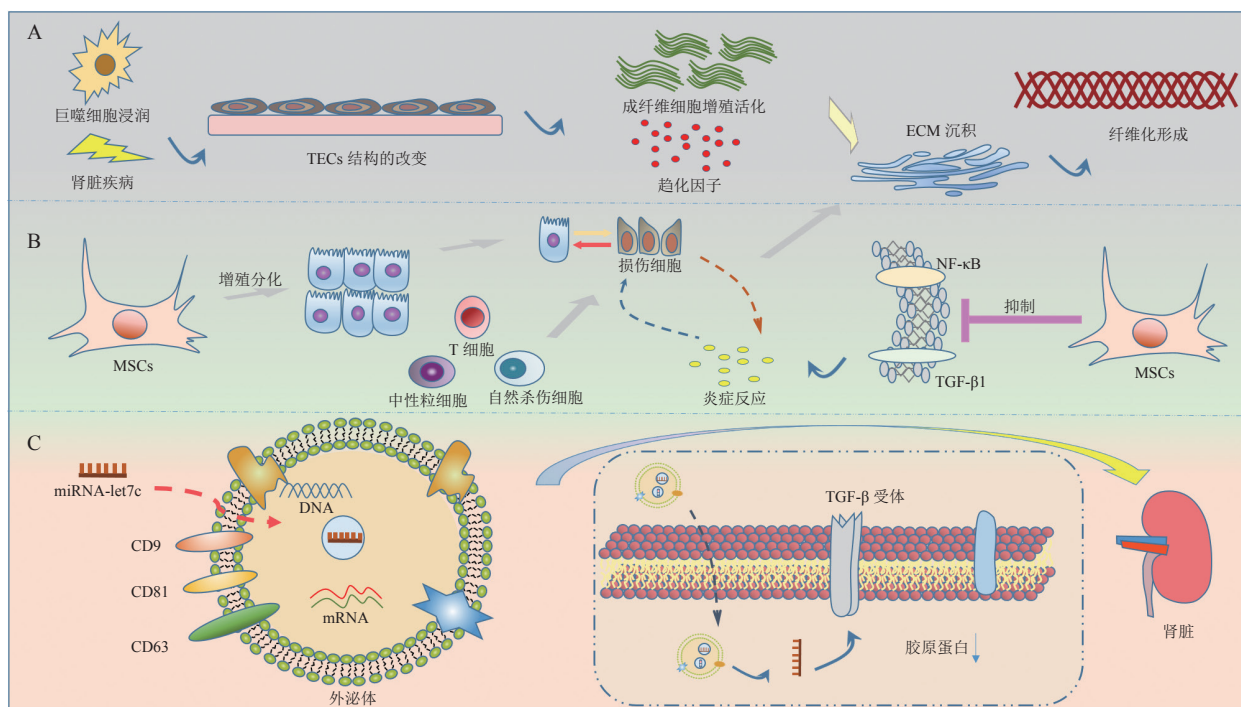
染、自身免疫反应等引起的肾损伤后, 导致 TECs 结构的改变, 这促进成纤维细胞的激活和增殖, 活化的成纤维细胞在肾间质和肾小球中积聚产生大量的 ECM^[68]。同时 TECs 分泌的各种趋化因子可触发巨噬细胞、单核细胞、树突状细胞等免疫细胞向损伤部位的聚集, 导致炎症和纤维源性细胞因子的分泌, 加剧了组织损伤部位免疫反应与炎症反应的无限循环, 随着这一过程的进展, 破坏肾脏的结构, 产生大量 ECM, 最终导致肾纤维化 (见图 2A)^[69]。

在促进纤维化的众多因素中, TGF- β 调节成纤维细胞和系膜 ECM 的分泌, 过表达可促进细胞外基质蛋白在系膜中的积聚, 减少降解, 促进肾小球硬化和肾间质纤维化^[70]。MSCs 可以抑制 TGF- β 、Smad、NF- κ B 等信号通路, 减少炎症反应^[71], 同时通过增殖分化为正常细胞, 替换受损细胞, 从而改善肾功能 (见图 2B)。MSCs 在肾脏中发挥其抗纤维化活性的另一作用机制可能与调节 TECs 的细胞周期有关。通常 TECs 的损伤会导致细胞停滞在细胞周期的 G₂/M 期, 而细胞周期停滞往往会过度产生促纤维化因子导致纤维化^[72]。将 AD-MSCs 移植到诱发急性肾损伤的小鼠体内可显著降低 G₂/M 中 TECs 的数量, 这与病理性肾损伤减少相关^[73]。

基于 MSCs 的疗法已成为一种通过肾脏组织修复治疗肾脏疾病的新型治疗策略。MSCs 治疗的主要作用在于旁分泌机制, 而不是 MSCs 本身。UC-MSCs 通过旁分泌减少成肌细胞转分化, 同时上调系膜细胞 MMPs 以减轻糖尿病肾病所致的肾纤维化^[74]。同时 UC-MSCs 外泌体在体外可抑制 TGF- β 1、Smad3 信号通路引发的肌成纤维细胞转分化以及由磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (AKT) 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路介导的系膜细胞增殖。已有报道证实, miRNAs 与肾间质纤维化密切相关, 表明 miRNA 的靶向治疗可以抑制纤维化反应。MSCs 和 miRNA 联合治疗策略是一种有效的抗肾纤维化治疗方法。一项研究首次证明, BM-MSCs 通过 miRNA-146a-5p/Tfdp2 轴对 TECs 的纤维化具有保护作用^[75], miRNA-146a-5p/Tfdp2 轴可能成为治疗肾纤维化的潜在靶点, 这为 BM-MSCs 治疗肾纤维化的机制研究提供

了新思路。另一项研究结果发现, MSC-Exos 通过转移 miRNA-122 可调节自噬和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 相关信号通路, 改善受损的肾脏结构, 减少肾脏纤维化^[76]。Wang 等^[77]设计了一种含有 Lamp2b 和肽 RVG 融合的 MSC-Exos 载体, 该载体靶向表达乙酰胆碱受体的相关器官, 如肾脏等, 通过肌肉注射含有 miRNA-29 的 MSC-Exos 能够靶向阴阳因子-1 (Yin-Yang1, YY1) 和 TGF- β 3, 缓解单边尿道阻塞 (unilateral urethral obstruction, UUO) 诱导的肾纤维化。含有 miRNA-144 的 MSC-Exos 被肾成纤维细胞摄取后, 成功地抑制了组织型纤溶酶原激活剂 (tissue

plasminogen, tPA) 和 MMP9 介导的蛋白水解网络的激活, 减轻了肾脏纤维化^[78]。另一项研究成功设计了过表达 miRNA-let7c 的 MSCs-Exos^[79], 并且能够在体外通过胞吐作用传递 miRNA, 在 UUO 的小鼠模型中, MSC-Exos 将 miRNA-let7c 转移至受损肾脏, 通过靶向 TGF- β 减少胶原蛋白积累和纤维化基因的表达 (见图 2C)。自组装肽纳米纤维水凝胶增强了 MSC-Exos 在减少小鼠缺血再灌注损伤中巨噬细胞浸润和肾纤维化方面的治疗作用^[80]。作为一种新型载体, MSC-Exos 能够为病变组织靶向提供高浓度治疗剂, 为设计新的药物递送工具提供思路。



A: 在各种肾脏疾病和巨噬细胞浸润的作用下, 肾小管上皮细胞 (TECs) 的结构发生变化, 这促进了成纤维细胞的活化和增殖, 进而产生大量的细胞外基质 (ECM) 导致纤维化。B: 受损细胞引发免疫细胞聚集, 促使炎症产生, 炎症反过来又会导致细胞损伤, 这个过程会导致 ECM 的过度积累。间充质干细胞 (MSCs) 可通过增殖分化重新填充损伤细胞, 同时抑制转化生长因子 β 1 (TGF- β 1)、核因子 κ B (NF- κ B) 等信号通路, 进而减轻炎症反应。C: 将 miRNA-let7c 装载到外泌体中, 这些外泌体进入细胞膜后, 释放包含的活性物质, 靶向作用于 TGF- β 受体, 减少胶原蛋白的表达

图 2 间充质干细胞对肾纤维化的作用

Figure 2 Effects of mesenchymal stem cells on renal fibrosis

3.4 心脏纤维化

心脏纤维化是一种与心脏损伤相关的常见病理状态, 包括心肌梗死、冠心病、高血压以及与心脏病相关的遗传性疾病。心脏纤维化的机制与其他器官纤维化的机制相似^[81], 目前其治疗靶点以结缔

组织生长因子、半乳糖凝集 3、TGF- β 、内皮素、MMPs 和盐皮质激素受体为主^[82-83]。然而, 这些药物治疗通常由于胃肠、肝脏功能障碍, 甚至死亡等各种不良副作用的发生而失败。因此, 对于 MSCs 治疗的新方法被引入心血管研究领域。

MSCs 对心脏纤维化的影响可能通过减少炎症来调节, Du 等^[84]将 MSCs 注入心肌梗死诱导的大鼠发现, 可抑制 NF- κ B 的活性, 降低心肌中 TNF- α 和 IL-6 的蛋白水平, 并增加抗炎因子 IL-10 的表达。Kishore 等^[85]的研究结果表明, 通过移植的 BM-MSCs 靶向 miRNA-155 可作为糖尿病心脏纤维化的潜在疗法, BM-MSCs 释放 HGF, 抑制 miRNA-155 介导的纤维化前信号传导, 从而预防心脏纤维化。大量研究也表明, 过表达 AKT、HGF、IGF-1、miRNA-133 或 SDF-1 的基因工程 MSCs 比非基因工程 MSCs 更有效地减少心肌纤维化、恢复心功能^[86-87]。由于 MSCs 在心肌组织中的滞留率低, 注射到梗死心脏中的效果较差, 因此可将 MSCs 包裹在可注射材料中或将其装载到多孔支架和水凝胶中, 这些生物材料能够促进心肌血管生成、减轻瘢痕区域的纤维化程度, 从而增强 MSCs 的抗纤维化作用^[88-90]。

此外, 有研究显示心脏 MSC-Exos 通过增加缺血小鼠心肌的毛细血管密度和心肌细胞的增殖来改善心功能^[91]。将富含 miRNA-22 的 MSC-Exos 注射到心肌梗死小鼠的缺血心脏中, 可显著下调 Mesp2 的表达, 从而减少缺血心肌的细胞凋亡, 导致纤维化面积缩小^[92]。高表达心肌转录因子 4 的 MSCs-Exos 在大鼠体内能够影响 miRNA-19a 的表达, 显示出抗纤维化特性, 表明 miRNA-19a 可能是心脏纤维化的潜在治疗靶点^[93]。

3.5 皮肤纤维化

纤维性皮肤病表现为硬皮病, 可分为局部性硬皮病和系统性硬皮病 (systemic scleroderma, SS)。SS 的特点是纤维化病变, 发生在皮肤和内脏, 是一种危及生命的疾病。SS 临床特征主要表现为血管损伤和缺血现象, 如雷诺现象和指端溃疡^[94]。由于纤维性皮肤病具有复杂性、慢性和异质性, 且很难对治疗效果进行评估, 到目前为止尚未建立有效的治疗方法。目前正在研究的潜在全身抗纤维化疗法中, 使用 MSCs 已成为最有希望的疗法之一。

MSCs 在纤维化皮肤中一方面具有免疫调节和抗炎作用。AD-MSCs 通过抑制 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞和巨噬细胞向真皮的渗透, 减轻 BLM 诱导的 SS,

同时也降低了 SS 小鼠脾中 CD4⁺ T 细胞和 B 细胞的活性^[95]。另一方面 MSCs 通过调节靶组织中 miRNA 的表达抑制皮肤纤维化。Chen 等^[96]注射 BM-MSCs 或外泌体, 通过将 miRNA151-5p 靶向到受体细胞改善硬皮病小鼠的自身免疫和真皮纤维化表型, 取得了良好的效果, 提示 miRNA-151-5p 可能是 SS 治疗的特定靶点。Rubio 等^[97]采用 BLM 诱导的 SS 小鼠模型, 静脉注射 5×10^5 个细胞的 AD-MSCs, 与对照组相比, 伤口总大小显著减少了 58.8%, 这个过程可能与伤口中 miRNA-199-3p 表达的减少和相应的靶标小窝蛋白 1 的上调有关。

3.6 胰腺纤维化

胰腺纤维化往往由各种病因的慢性胰腺炎引起, 具有胰腺炎的组织病理学特征。因此, 许多治疗性研究探讨了 MSCs 移植治疗胰腺炎。MSCs 在慢性胰腺炎动物模型中可抑制胰腺卫星细胞, 从而减少胰腺损伤和纤维化^[98]。MSCs 移植到受损胰腺组织, 降低了 MCP-1、VCAM-1、IL-6 和 TNF- α 的表达。经 *I κ B α M* 基因修饰的 MSCs 移植到动物模型后, IL-1、IL-6、IL-8、基质金属蛋白酶抑制剂 1 (TIMP-1)、TIMP-2、TNF- α 、结缔组织生长因子、细胞黏附分子 1、TGF- β 1 等促炎细胞因子水平明显降低^[99]。

4 结语与展望

基于干细胞的器官纤维化疗法, 不同来源的 MSCs 已被研究人员和临床医生用于抗纤维化治疗的开发研究。MSCs 通过增殖分化、免疫调节、旁分泌作用和归巢效应在器官纤维化中展现出良好的效果, 同时作为药物递送系统也成为最有吸引力的治疗方法之一, 且在一些临床试验中取得进展 (见表 1)。然而, MSCs 作为药物载体仍面临不确定的分化方向、感染以及生产和储存等诸多问题。在 MSCs 用于纤维化疾病的临床应用之前, 首先需要解决 MSCs 分离与培养扩增缺乏标准化和最优化方案的问题, 其次是细胞数量、最佳的细胞移植时间以及最佳的细胞移植途径。此外, 考虑到 MSCs 治疗的安全性问题, MSCs 可能受组织中局部微环境的影响, 分化成不需要的细胞类型, 也可能转化为肿瘤^[116]。在治疗纤维化疾病中, 有实验证据表明,

BM-MSCs 移植到化学诱导的肝硬化小鼠体内会分化为肌成纤维细胞, 这将有助于肝纤维化, 而非提供抗纤维化的治疗因素^[117]。因此, 基于 MSCs 的纤维化疾病治疗的发展应更多地关注于对治疗动物模型的持续观察和长期随访, 以确定可能的不利影响, 提高临床安全性和有效性。

表 1 间充质干细胞治疗肺、肝、肾、皮肤和子宫纤维化疾病的临床试验

Table 1 Clinical trials of mesenchymal stem cells in fibrotic diseases of the lung, liver, kidney, skin and uterus

器官	疾病	细胞类型	细胞数量	给药途径	治疗结果	参考文献
肺	IPF	BM-MSCs	2×10^8 /次	静脉	基于用力肺活量、肺一氧化碳弥散量和 6 分钟步行试验 (6MWT) 肺功能改善	[100]
	IPF	BM-MSCs	2×10^7 /次, 1×10^8 /次	静脉	较高的细胞剂量可减缓纤维化进展	[101]
	IPF	BM-MSCs	2×10^7 /次, 1×10^8 /次, 2×10^8 /次	静脉	36 周时通过 6MWT 评估肺功能改善	[102]
肝	酒精性肝硬化	BM-MSCs	5×10^7 /次 (研究第 4 周和第 8 周注射 2 次)	动脉内 (右肝)	减少肝活检组织中胶原沉积与 <i>TGF-β1</i> 、 <i>Coll1</i> 和 <i>αSMA</i> 基因表达	[103]
	丙型肝炎所致肝硬化	BM-MSCs	1×10^7 /次	脾内注射	降低总胆红素 (TBIL)、天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、凝血酶原时间 (PT) 和国际标准化比率水平及升高白蛋白改善肝功能	[104]
	丙型肝炎所致肝硬化	BM-MSCs	$1 \times 10^6 \cdot \text{kg}^{-1}$	静脉	黄疸、下肢水肿、终末期肝病模型 (MELD) 评分和血清肌酐水平降低; 改善脑病表现、腹水、血清胆红素和白蛋白水平	[105]
	慢性丙型肝炎导致的终末期肝功能衰竭	BM-MSCs	2×10^8 /次	脾内或肝内注射	基于 MELD、疲劳影响评分和表现状态评价肝功能的改善	[106]
	乙型肝炎引起的肝功能衰竭	BM-MSCs	-	动脉内 (肝)	通过血清白蛋白、TBIL、PT 水平和 MELD 评分评估肝功能的改善	[107]
	肝硬化	BM-MSCs	$(3 \times 10^7 \sim 5 \times 10^7)$ /次	静脉 (外周或门静脉)	24 周 MELD 评分显示肝功能改善, 凝血酶原复合体、血肌酐和 TBIL 降低	[108]
	肝硬化	AD-MSCs	$3.3 \times 10^5 \cdot \text{kg}^{-1}$ 或 $6.6 \times 10^5 \cdot \text{kg}^{-1}$	动脉内 (肝)	治疗后第 1 天血清中 HGF、IL-6、IL-18、巨噬细胞集落刺激因子和巨噬细胞移动抑制因子的浓度升高	[109]
	失代偿性肝硬化	UC-MSCs	$5 \times 10^5 \cdot \text{kg}^{-1}$	静脉	降低腹水量和血清层黏连蛋白、III 型前胶原和透明质酸水平	[110]
肾	腹膜透析引起的肾纤维化	AD-MSCs	$(1.2 \pm 0.1) \times 10^6 \cdot \text{kg}^{-1}$	肘静脉	腹膜溶质转运速度下降	[111]
	动脉粥样硬化性肾血管病	AD-MSCs	$1 \times 10^5 \cdot \text{kg}^{-1}$, $2.5 \times 10^5 \cdot \text{kg}^{-1}$	动脉内输液	肾组织氧合增加和皮质血流量增加	[112]
皮肤	SS	AD-MSCs	$(4 \times 10^6 \sim 8 \times 10^6)$ /次	注射到患者特定区域	色素障碍消退, 红斑减少; 改善皮肤软化和敏感度	[113]
子宫	阿什曼氏综合征和子宫内层萎缩	BM-MSCs	$(1.9 \times 10^7 \sim 2 \times 10^8)$ /次	子宫内层下区跨肌层植入物	改善子宫腔, 增加子宫内层厚度; 改善月经持续时间和强度以及怀孕率	[114]
	阿什曼氏综合征和子宫内层萎缩	BM-MSCs	$(4.2 \times 10^7 \sim 2 \times 10^8)$ /次	动脉内的导管插入术	改善子宫腔, 增加子宫内层厚度; 成熟血管密度增加, 月经持续时间和强度增加, 怀孕率增加	[115]

IPF: 特发性肺纤维化; SS: 系统性硬皮病; BM-MSCs: 骨髓间充质干细胞; AD-MSCs: 脂肪间充质干细胞; UC-MSCs: 脐带间充质干细胞; HGF: 肝细胞生长因子; IL: 白细胞介素

作为 MSCs 的分泌物——外泌体既具有 MSCs 的优势^[118], 同时能够克服 MSCs 作为药物载体的问题: 1) MSC-Exos 继承了低免疫原性的优势, 且包含多种蛋白质、RNA 和其他活性分子, 通过增加或减少特定分子的含量, 易实现对特定疾病通路的调控。2) MSC-Exos 的表面和内部可进行修饰, 在

其表面附着各种靶向分子, 提高其靶向性, 是一种靶向治疗纤维化疾病的极具潜力的载体。然而对于 MSC-Exos 而言, 同样存在与 MSCs 相似的问题: 1) 目前研究人员针对 MSC-Exos 的生产和纯化提出了多种优化方法, 但大多数方法缺乏标准化和质量控制。在 MSC-Exos 标准化生产之前, 需要对 MSC-

Exos 进行准确地判断和选择。2) MSC-Exos 靶向性的提高往往依赖于其靶向修饰, 这需要更好地了解器官纤维化疾病发生的机制, 以提高药物递送靶向性。3) MSC-Exos 在人体内的生物分布和半衰期有

待进一步阐明。MSC-Exos 的给药途径主要有静脉注射、局部注射、鼻腔给药等, 给药途径的不同会影响药物在体内的生物分布, 需要研究者进一步比较和探索。

【参考文献】

- [1] Hinz B, Lagares D. Evasion of apoptosis by myofibroblasts: a hallmark of fibrotic diseases[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(1): 11–31.
- [2] Zhang W J, Chen S J, Zhou S C, et al. Inflammasomes and fibrosis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 643149. DOI: 10.3389/fimmu.2021.643149.
- [3] Li C, Wang B. Mesenchymal stem/stromal cells in progressive fibrogenic involvement and anti-fibrosis therapeutic properties[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 902677. DOI: 10.3389/fcell.2022.902677.
- [4] Oveili E, Vafaei S, Bazavar H, et al. The potential use of mesenchymal stem cells-derived exosomes as microRNAs delivery systems in different diseases[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 20. DOI: 10.1186/s12964-022-01017-9.
- [5] Oguma Y, Kuroda Y, Wakao S, et al. Single-cell RNA sequencing reveals different signatures of mesenchymal stromal cell pluripotent-like and multipotent populations[J]. *iScience*, 2022, 25(11): 105395. DOI: 10.1016/j.isci.2022.105395.
- [6] Karadeniz F, Oh J H, Lee J I, et al. 3,5-Dicaffeoyl-epi-quinic acid from *Atriplex gmelinii* enhances the osteoblast differentiation of bone marrow-derived human mesenchymal stromal cells via Wnt/BMP signaling and suppresses adipocyte differentiation via AMPK activation[J]. *Phytomedicine*, 2020, 71: 153225. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153225.
- [7] Ali H, Al-Yatama M K, Abu-Farha M, et al. Multi-lineage differentiation of human umbilical cord Wharton's Jelly Mesenchymal Stromal Cells mediates changes in the expression profile of stemness markers[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0122465. DOI: 10.1371/journal.pone.0122465.
- [8] Wu M, Zhang R, Zou Q, et al. Comparison of the biological characteristics of mesenchymal stem cells derived from the human placenta and umbilical cord[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 5014. DOI: 10.1038/s41598-018-23396-1.
- [9] Chau M J, Deveau T C, Gu X, et al. Delayed and repeated intranasal delivery of bone marrow stromal cells increases regeneration and functional recovery after ischemic stroke in mice[J]. *BMC Neurosci*, 2018, 19(1): 20. DOI: 10.1186/s12868-018-0418-z.
- [10] Petrenko Y, Vackova I, Kekulova K, et al. A comparative analysis of multipotent mesenchymal stromal cells derived from different sources, with a focus on neuroregenerative potential[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 4290. DOI: 10.1038/s41598-020-61167-z.
- [11] Gentile P, Sterodimas A, Pizzicannella J, et al. Research progress on mesenchymal stem cells (MSCs), adipose-derived mesenchymal stem cells (AD-MSCs), drugs, and vaccines in inhibiting COVID-19 disease[J]. *Aging Dis*, 2020, 11(5): 1191–1201.
- [12] Siddesh S E, Gowda D M, Jain R, et al. Placenta-derived mesenchymal stem cells (P-MSCs) for COVID-19 pneumonia—a regenerative dogma[J]. *Stem Cell Investig*, 2021, 8: 3. DOI: 10.21037/sci-2020-034.
- [13] Janockova J, Slovinska L, Harvanova D, et al. New therapeutic approaches of mesenchymal stem cells-derived exosomes[J]. *J Biomed Sci*, 2021, 28(1): 39. DOI: 10.1186/s12929-021-00736-4.
- [14] Bian D, Wu Y, Song G, et al. The application of mesenchymal stromal cells (MSCs) and their derivative exosome in skin wound healing: a comprehensive review[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 24. DOI: 10.1186/s13287-021-02697-9.
- [15] Peng H, Ji W, Zhao R, et al. Exosome: a significant nano-scale drug delivery carrier[J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8(34): 7591–7608.
- [16] Moghadasi S, Elveny M, Rahman H S, et al. A paradigm shift in cell-free approach: the emerging role of MSCs-derived exosomes in regenerative medicine[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 302. DOI: 10.1186/s12967-021-02980-6.
- [17] Zhou Q, Ye X, Sun R, et al. Differentiation of mouse induced pluripotent stem cells into alveolar epithelial cells *in vitro* for use *in vivo*[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2014, 3(6): 675–685.
- [18] Boheler K R, Czyn J, Tweedie D, et al. Differentiation of pluripotent embryonic stem cells into cardiomyocytes[J]. *Circ Res*, 2002, 91(3): 189–201.
- [19] Cao Y, Ji C, Lu L. Mesenchymal stem cell therapy for liver fibrosis/cirrhosis[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(8): 562. DOI: 10.21037/atm.2020.02.119.
- [20] Gu Y Z, Xue Q, Chen Y J, et al. Different roles of PD-L1 and FasL in immunomodulation mediated by human placenta-derived mesenchymal stem cells[J]. *Hum Immunol*, 2013, 74(3): 267–276.
- [21] Jiang W, Xu J. Immune modulation by mesenchymal stem cells[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(1): e12712. DOI: 10.1111/cpr.12712.
- [22] Song N, Scholtmeijer M, Shah K. Mesenchymal stem cell immunomodulation: mechanisms and therapeutic potential[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2020, 41(9): 653–664.
- [23] Qin L, Liu N, Bao C L, et al. Mesenchymal stem cells in fibrotic

- diseases-the two sides of the same coin[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(2): 268-287.
- [24] An S Y, Jang Y J, Lim H J, *et al.* Milk fat globule-EGF factor 8, secreted by mesenchymal stem cells, protects against liver fibrosis in mice[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(5): 1174-1186.
- [25] Khubutiya M S, Vagabov A V, Temnov A A, *et al.* Paracrine mechanisms of proliferative, anti-apoptotic and anti-inflammatory effects of mesenchymal stromal cells in models of acute organ injury[J]. *Cytotherapy*, 2014, 16(5): 579-585.
- [26] Gatti S, Bruno S, Deregibus M C, *et al.* Microvesicles derived from human adult mesenchymal stem cells protect against ischaemia-reperfusion-induced acute and chronic kidney injury[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(5): 1474-1483.
- [27] Kholia S, Herrera Sanchez M B, Cedrino M, *et al.* Mesenchymal stem cell derived extracellular vesicles ameliorate kidney injury in aristolochic acid nephropathy[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 188. DOI: 10.3389/fcell.2020.00188.
- [28] Nitzsche F, Müller C, Lukomska B, *et al.* Concise review: MSC adhesion cascade-insights into homing and transendothelial migration[J]. *Stem Cells*, 2017, 35(6): 1446-1460.
- [29] Ullah M, Liu D D, Thakor A S. Mesenchymal stromal cell homing: mechanisms and strategies for improvement[J]. *iScience*, 2019, 15: 421-438. DOI: 10.1016/j.isci.2019.05.004.
- [30] Bayo J, Real A, Fiore E J, *et al.* IL-8, GRO and MCP-1 produced by hepatocellular carcinoma microenvironment determine the migratory capacity of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells without affecting tumor aggressiveness[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(46): 80235-80248.
- [31] Ceccariglia S, Cargnoni A, Silini A R, *et al.* Autophagy: a potential key contributor to the therapeutic action of mesenchymal stem cells[J]. *Autophagy*, 2020, 16(1): 28-37.
- [32] Gao L, Cen S, Wang P, *et al.* Autophagy improves the immunosuppression of CD4⁺ T cells by mesenchymal stem cells through transforming growth factor- β 1[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5(11): 1496-1505.
- [33] Wang H Y, Li C, Liu W H, *et al.* Autophagy inhibition via Becn1 downregulation improves the mesenchymal stem cells antifibrotic potential in experimental liver fibrosis[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(3): 2722-2737.
- [34] Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of fibrotic lung diseases[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(10): 958-968.
- [35] Yanagihara T, Scallan C, Ask K, *et al.* Emerging therapeutic targets for idiopathic pulmonary fibrosis: preclinical progress and therapeutic implications[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2021, 25(11): 939-948.
- [36] Li X, Wang Y, An G, *et al.* Bone marrow mesenchymal stem cells attenuate silica-induced pulmonary fibrosis via paracrine mechanisms[J]. *Toxicol Lett*, 2017, 270: 96-107. DOI: 10.1016/j.toxlet.2017.02.016.
- [37] Zhang Y, Jiang X, Ren L. Optimization of the adipose-derived mesenchymal stem cell delivery time for radiation-induced lung fibrosis treatment in rats[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5589. DOI: 10.1038/s41598-019-41576-5.
- [38] Han Y, Yang J, Fang J, *et al.* The secretion profile of mesenchymal stem cells and potential applications in treating human diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 92. DOI: 10.1038/s41392-022-00932-0.
- [39] Ehrmann S, Schmid O, Darquenne C, *et al.* Innovative preclinical models for pulmonary drug delivery research[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2020, 17(4): 463-478.
- [40] Kardia E, Ch'ng E S, Yahaya B H. Aerosol-based airway epithelial cell delivery improves airway regeneration and repair[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2018, 12(2): e995-e1007.
- [41] McCarthy S D, Horgan E, Ali A, *et al.* Nebulized mesenchymal stem cell derived conditioned medium retains antibacterial properties against clinical pathogen isolates[J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2020, 33(3): 140-152.
- [42] Zhang X, Wang H, Shi Y, *et al.* Role of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the prevention of hyperoxia-induced lung injury in newborn mice[J]. *Cell Biol Int*, 2012, 36(6): 589-594.
- [43] Lan Y W, Choo K B, Chen C M, *et al.* Hypoxia-preconditioned mesenchymal stem cells attenuate bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6(1): 97. DOI: 10.1186/s13287-015-0081-6.
- [44] Yao L, Liu C J, Luo Q, *et al.* Protection against hyperoxia-induced lung fibrosis by KGF-induced MSCs mobilization in neonatal rats[J]. *Pediatr Transplant*, 2013, 17(7): 676-682.
- [45] Lan Y W, Theng S M, Huang T T, *et al.* Oncostatin M-preconditioned mesenchymal stem cells alleviate bleomycin-induced pulmonary fibrosis through paracrine effects of the hepatocyte growth factor[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(3): 1006-1017.
- [46] Li X, An G, Wang Y, *et al.* Anti-fibrotic effects of bone morphogenetic protein-7-modified bone marrow mesenchymal stem cells on silica-induced pulmonary fibrosis[J]. *Exp Mol Pathol*, 2017, 102(1): 70-77.
- [47] Islam D, Huang Y, Fanelli V, *et al.* Identification and modulation of microenvironment is crucial for effective mesenchymal stromal cell therapy in acute lung injury[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(10): 1214-1224.
- [48] Mansouri N, Willis G R, Fernandez-Gonzalez A, *et al.* Mesenchymal stromal cell exosomes prevent and revert experimental pulmonary fibrosis through modulation of monocyte phenotypes[J]. *JCI Insight*,

- 2019, 4(21): e128060. DOI: 10.1172/jci.insight.128060.
- [49] Zhang Z Y, Hou Y P, Zou X Y, *et al.* Oct-4 enhanced the therapeutic effects of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in acute kidney injury[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2020, 45(1): 95–108.
- [50] Wan X, Chen S, Fang Y, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles suppress the fibroblast proliferation by downregulating FZD6 expression in fibroblasts via miRNA-29b-3p in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(11): 8613–8625.
- [51] Huleihel L, Sellares J, Cardenes N, *et al.* Modified mesenchymal stem cells using miRNA transduction alter lung injury in a bleomycin model[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017, 313(1): L92–L103.
- [52] Al-Dhamin Z, Liu L D, Li D D, *et al.* Therapeutic efficiency of bone marrow-derived mesenchymal stem cells for liver fibrosis: a systematic review of *in vivo* studies[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(47): 7444–7469.
- [53] Varkouhi A K, Monteiro A P T, Tsoporis J N, *et al.* Genetically modified mesenchymal stromal/stem cells: application in critical illness[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2020, 16(5): 812–827.
- [54] Nikolits I, Nebel S, Egger D, *et al.* Towards physiologic culture approaches to improve standard cultivation of mesenchymal stem cells[J]. *Cells*, 2021, 10(4): 886. DOI: 10.3390/cells10040886.
- [55] Hu C, Wu Z, Li L. Pre-treatments enhance the therapeutic effects of mesenchymal stem cells in liver diseases[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(1): 40–49.
- [56] Zhao Q, Ren H, Li X, *et al.* Differentiation of human umbilical cord mesenchymal stromal cells into low immunogenic hepatocyte-like cells[J]. *Cytotherapy*, 2009, 11(4): 414–426.
- [57] Fiore E, Malvicini M, Bayo J, *et al.* Involvement of hepatic macrophages in the antifibrotic effect of IGF-I-overexpressing mesenchymal stromal cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7(1): 172. DOI: 10.1186/s13287-016-0424-y.
- [58] Kim M D, Kim S S, Cha H Y, *et al.* Therapeutic effect of hepatocyte growth factor-secreting mesenchymal stem cells in a rat model of liver fibrosis[J]. *Exp Mol Med*, 2014, 46(8): e110. DOI: 10.1038/emmm.2014.49.
- [59] Lou G, Yang Y, Liu F, *et al.* MiR-122 modification enhances the therapeutic efficacy of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells against liver fibrosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(11): 2963–2973.
- [60] Tian S, Zhou X, Zhang M, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes protect against liver fibrosis via delivering miR-148a to target KLF6/STAT3 pathway in macrophages[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 330. DOI: 10.1186/s13287-022-03010-y.
- [61] Qu Y, Zhang Q, Cai X, *et al.* Exosomes derived from miR-181-5p-modified adipose-derived mesenchymal stem cells prevent liver fibrosis via autophagy activation[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(10): 2491–2502.
- [62] Yang J J, Liu L P, Tao H, *et al.* MeCP2 silencing of LncRNA H19 controls hepatic stellate cell proliferation by targeting IGF1R[J]. *Toxicology*, 2016, 359/360: 39–46. DOI: 10.1016/j.tox.2016.06.016.
- [63] Sun Y B, Qu X, Caruana G, *et al.* The origin of renal fibroblasts/myofibroblasts and the signals that trigger fibrosis[J]. *Differentiation*, 2016, 92(3): 102–107.
- [64] Li Z, Liu X, Wang B, *et al.* Pirfenidone suppresses MAPK signalling pathway to reverse epithelial-mesenchymal transition and renal fibrosis[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2017, 22(8): 589–597.
- [65] Kosanović M, Llorente A, Glamočlija S, *et al.* Extracellular vesicles and renal fibrosis: an odyssey toward a new therapeutic approach[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 3887. DOI: 10.3390/ijms22083887.
- [66] Wang W, Wang X, Zhang X S, *et al.* Cryptotanshinone attenuates oxidative stress and inflammation through the regulation of Nrf-2 and NF- κ B in mice with unilateral ureteral obstruction[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018, 123(6): 714–720.
- [67] Chen L, Yang T, Lu D W, *et al.* Central role of dysregulation of TGF- β /Smad in CKD progression and potential targets of its treatment[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101: 670–681. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.02.090.
- [68] Li Y, Ricardo S D, Samuel C S. Enhancing the therapeutic potential of mesenchymal stromal cell-based therapies with an anti-fibrotic agent for the treatment of chronic kidney disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 6035. DOI: 10.3390/ijms23116035.
- [69] Qi R, Yang C. Renal tubular epithelial cells: the neglected mediator of tubulointerstitial fibrosis after injury[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(11): 1126. DOI: 10.1038/s41419-018-1157-x.
- [70] Fang P, Han L, Liu C, *et al.* Dual-regulated functionalized liposome-nanoparticle hybrids loaded with dexamethasone/TGF β 1-siRNA for targeted therapy of glomerulonephritis[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(1): 307–323.
- [71] Song I H, Jung K J, Lee T J, *et al.* Mesenchymal stem cells attenuate adriamycin-induced nephropathy by diminishing oxidative stress and inflammation via downregulation of the NF- κ B[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2018, 23(5): 483–492.
- [72] Canaud G, Bonventre J V. Cell cycle arrest and the evolution of chronic kidney disease from acute kidney injury[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(4): 575–583.
- [73] Zhu F, Chong Lee Shin O L S, Pei G, *et al.* Adipose-derived mesenchymal stem cells employed exosomes to attenuate AKI-CKD transition through tubular epithelial cell dependent Sox9 activation[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(41): 70707–70726.
- [74] Li H, Rong P, Ma X, *et al.* Mouse umbilical cord mesenchymal stem

- cell paracrine alleviates renal fibrosis in diabetic nephropathy by reducing myofibroblast transdifferentiation and cell proliferation and upregulating MMPs in mesangial cells[J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 3847171. DOI: 10.1155/2020/3847171.
- [75] Wu L, Rong C, Zhou Q, *et al.* Bone marrow mesenchymal stem cells ameliorate cisplatin-induced renal fibrosis via miR-146a-5p/Tfdp2 axis in renal tubular epithelial cells[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 623693. DOI: 10.3389/fimmu.2020.623693.
- [76] Li D, Qu J, Yuan X, *et al.* Mesenchymal stem cells alleviate renal fibrosis and inhibit autophagy via exosome transfer of miRNA-122a[J]. *Stem Cells Int*, 2022, 2022: 1981798. DOI: 10.1155/2022/1981798.
- [77] Wang H, Wang B, Zhang A, *et al.* Exosome-mediated miR-29 transfer reduces muscle atrophy and kidney fibrosis in mice[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(3): 571–583.
- [78] Zhou Y, Fang L, Yu Y, *et al.* Erythropoietin protects the tubular basement membrane by promoting the bone marrow to release extracellular vesicles containing tPA-targeting miR-144[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2016, 310(1): F27–F40.
- [79] Wang B, Yao K, Huuskus B M, *et al.* Mesenchymal stem cells deliver exogenous microRNA-let7c via exosomes to attenuate renal fibrosis[J]. *Mol Ther*, 2016, 24(7): 1290–1301.
- [80] Zhou Y, Liu S, Zhao M, *et al.* Injectable extracellular vesicle-released self-assembling peptide nanofiber hydrogel as an enhanced cell-free therapy for tissue regeneration[J]. *J Control Release*, 2019, 316: 93–104. DOI: 10.1016/j.jconrel.2019.11.003.
- [81] Hassan S, Barrett C J, Crossman D J. Imaging tools for assessment of myocardial fibrosis in humans: the need for greater detail[J]. *Biophys Rev*, 2020, 12(4): 969–987.
- [82] Sweeney M, Corden B, Cook S A. Targeting cardiac fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction: mirage or miracle?[J]. *EMBO Mol Med*, 2020, 12(10): e10865. DOI: 10.15252/emmm.201910865.
- [83] Webber M, Jackson S P, Moon J C, *et al.* Myocardial fibrosis in heart failure: anti-fibrotic therapies and the role of cardiovascular magnetic resonance in drug trials[J]. *Cardiol Ther*, 2020, 9(2): 363–376.
- [84] Du Y Y, Zhou S H, Zhou T, *et al.* Immuno-inflammatory regulation effect of mesenchymal stem cell transplantation in a rat model of myocardial infarction[J]. *Cytotherapy*, 2008, 10(5): 469–478.
- [85] Kishore R, Verma S K, Mackie A R, *et al.* Bone marrow progenitor cell therapy-mediated paracrine regulation of cardiac miRNA-155 modulates fibrotic response in diabetic hearts[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60161. DOI: 10.1371/journal.pone.0060161.
- [86] Chen H, Xia R, Li Z, *et al.* Mesenchymal stem cells combined with hepatocyte growth factor therapy for attenuating ischaemic myocardial fibrosis: assessment using multimodal molecular imaging[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 33700. DOI: 10.1038/srep33700.
- [87] Chen Y, Zhao Y, Chen W, *et al.* MicroRNA-133 overexpression promotes the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells on acute myocardial infarction[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 268. DOI: 10.1186/s13287-017-0722-z.
- [88] Ceccaldi C, Bushkalova R, Alfarano C, *et al.* Evaluation of polyelectrolyte complex-based scaffolds for mesenchymal stem cell therapy in cardiac ischemia treatment[J]. *Acta Biomater*, 2014, 10(2): 901–911.
- [89] Sun C K, Zhen Y Y, Leu S, *et al.* Direct implantation versus platelet-rich fibrin-embedded adipose-derived mesenchymal stem cells in treating rat acute myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 173(3): 410–423.
- [90] Xia Y, Zhu K, Lai H, *et al.* Enhanced infarct myocardium repair mediated by thermosensitive copolymer hydrogel-based stem cell transplantation[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2015, 240(5): 593–600.
- [91] Ju C, Shen Y, Ma G, *et al.* Transplantation of cardiac mesenchymal stem cell-derived exosomes promotes repair in ischemic myocardium[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2018, 11(5): 420–428.
- [92] Feng Y, Huang W, Wani M, *et al.* Ischemic preconditioning potentiates the protective effect of stem cells through secretion of exosomes by targeting Mecp2 via miR-22[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88685. DOI: 10.1371/journal.pone.0088685.
- [93] Yu B, Kim H W, 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. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.12.043.
- [94] Canady J, Karrer S, Fleck M, *et al.* Fibrosing connective tissue disorders of the skin: molecular similarities and distinctions[J]. *J Dermatol Sci*, 2013, 70(3): 151–158.
- [95] Okamura A, Matsushita T, Komuro A, *et al.* Adipose-derived stromal stem cells successfully attenuate the fibrosis of scleroderma mouse models[J]. *Int J Rheum Dis*, 2020, 23(2): 216–225.
- [96] Chen C, Wang D, Moshaverinia A, *et al.* Mesenchymal stem cell transplantation in tight-skin mice identifies miR-151-5p as a therapeutic target for systemic sclerosis[J]. *Cell Res*, 2017, 27(4): 559–577.
- [97] Rubio G A, Elliot S J, Wikramanayake T C, *et al.* Mesenchymal stromal cells prevent bleomycin-induced lung and skin fibrosis in aged mice and restore wound healing[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(8): 5503–5512.
- [98] Kawakubo K, Ohnishi S, Fujita H, *et al.* Effect of fetal membrane-derived mesenchymal stem cell transplantation in rats with acute and chronic pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2016, 45(5): 707–713.
- [99] Qin T, Liu C J, Zhang H W, *et al.* Effect of the *IBa* mutant gene delivery to mesenchymal stem cells on rat chronic pancreatitis[J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(1): 371–385.

- [100] Averyanov A, Koroleva I, Konoplyannikov M, *et al.* First-in-human high-cumulative-dose stem cell therapy in idiopathic pulmonary fibrosis with rapid lung function decline[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2020, 9(1): 6–16.
- [101] Fishman J E, Kim G J, Kyeong N Y, *et al.* Intravenous stem cell dose and changes in quantitative lung fibrosis and DLCO in the AETHER trial: a pilot study[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(17): 7568–7572.
- [102] Glassberg M K, Minkiewicz J, Toonkel R L, *et al.* Allogeneic human mesenchymal stem cells in patients with idiopathic pulmonary fibrosis via intravenous delivery (AETHER): a phase I safety clinical trial[J]. *Chest*, 2017, 151(5): 971–981.
- [103] Jang Y O, Kim Y J, Baik S K, *et al.* Histological improvement following administration of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells for alcoholic cirrhosis: a pilot study[J]. *Liver Int*, 2014, 34(1): 33–41.
- [104] Amin M A, Sabry D, Rashed L A, *et al.* Short-term evaluation of autologous transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in patients with cirrhosis: Egyptian study[J]. *Clin Transplant*, 2013, 27(4): 607–612.
- [105] El-Ansary M, Abdel-Aziz I, Mogawer S, *et al.* Phase II trial: undifferentiated versus differentiated autologous mesenchymal stem cells transplantation in Egyptian patients with HCV induced liver cirrhosis[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2012, 8(3): 972–981.
- [106] Amer M E, El-Sayed S Z, El-Kheir W A, *et al.* Clinical and laboratory evaluation of patients with end-stage liver cell failure injected with bone marrow-derived hepatocyte-like cells[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 23(10): 936–941.
- [107] Peng L, Xie D Y, Lin B L, *et al.* Autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in liver failure patients caused by hepatitis B: short-term and long-term outcomes[J]. *Hepatology*, 2011, 54(3): 820–828.
- [108] Kharaziha P, Hellström P M, Noorinayer B, *et al.* Improvement of liver function in liver cirrhosis patients after autologous mesenchymal stem cell injection: a phase I-II clinical trial[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 21(10): 1199–1205.
- [109] Sakai Y, Takamura M, Seki A, *et al.* Phase I clinical study of liver regenerative therapy for cirrhosis by intrahepatic arterial infusion of freshly isolated autologous adipose tissue-derived stromal/stem (regenerative) cell[J]. *Regen Ther*, 2017, 6: 52–64. DOI: 10.1016/j.reth.2016.12.001.
- [110] Zhang Z, Lin H, Shi M, *et al.* Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve liver function and ascites in decompensated liver cirrhosis patients[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(Suppl 2): 112–120.
- [111] Alatab S, Shekarchian S, Najafi I, *et al.* Systemic infusion of autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in peritoneal dialysis patients: feasibility and safety[J]. *Cell J*, 2019, 20(4): 483–495.
- [112] Saad A, Dietz A B, Herrmann S M S, *et al.* Autologous mesenchymal stem cells increase cortical perfusion in renovascular disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(9): 2777–2785.
- [113] Scuderi N, Ceccarelli S, Onesti M G, *et al.* Human adipose-derived stromal cells for cell-based therapies in the treatment of systemic sclerosis[J]. *Cell Transplant*, 2013, 22(5): 779–795.
- [114] Singh N, Shekhar B, Mohanty S, *et al.* Autologous bone marrow-derived stem cell therapy for Asherman's syndrome and endometrial atrophy: a 5-year follow-up study[J]. *J Hum Reprod Sci*, 2020, 13(1): 31–37.
- [115] Santamaria X, Cabanillas S, Cervelló I, *et al.* Autologous cell therapy with CD133⁺ bone marrow-derived stem cells for refractory Asherman's syndrome and endometrial atrophy: a pilot cohort study[J]. *Hum Reprod*, 2016, 31(5): 1087–1096.
- [116] Jeong J O, Han J W, Kim J M, *et al.* Malignant tumor formation after transplantation of short-term cultured bone marrow mesenchymal stem cells in experimental myocardial infarction and diabetic neuropathy[J]. *Circ Res*, 2011, 108(11): 1340–1347.
- [117] Russo F P, Alison M R, Bigger B W, *et al.* The bone marrow functionally contributes to liver fibrosis[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(6): 1807–1821.
- [118] 白跃宗. 外泌体在肿瘤体外诊断中的临床研究和应用前景 [J]. *药学进展*, 2023, 47(6): 433–441.



【专家介绍】袁志翔: 药剂学博士, 西南民族大学药学院教授。博士毕业于四川大学华西药学院, 师从我国著名药剂学专家张志荣教授。2014年获国家留学基金委资助公派澳大利亚西澳大学访问, 在国际著名药剂学专家 Leeyong LIM 教授课题组进修 1 年。长期从事中药及化学药物的靶向传递系统的研究, 围绕具有细胞及细胞器靶向特异性的大分子载体及多功能修饰微粒设计、筛选及优化研究开展工作。获得四川省科技进步一等奖 1 项; 主持国家自然科学基金项目 2 项, 国家博士后基金面上项目 1 项, 四川省科技厅项目 4 项, 四川省中医药管理局项目 2 项。先后主持或参与企业委托研发项目 5 项, 共计经费 100 余万元, 为医药企业成功研发 3 个新品种, 有利于企业产业链提升; 发表论文 50 余篇, 其中约 30 篇发表在 *Med Res Rev*, *ACS Appl Mater Int*, *Theranostics* 等国际知名期刊上, 代表作影响因子超过 10, H-index 为 22, 授权发明专利 4 项。担任中国民族医药协会民族医药教育专业委员会常务理事、四川省中医药促进会药剂学分会常务理事、四川省药学会教育专委会委员、四川省药剂学专委会委员。