

术后腹腔粘连形成机制及间充质干细胞外泌体的治疗前景

张兴洲¹, 魏明², 董国强¹, 杜为³, 罗依雯⁴, 张楠¹<https://doi.org/10.12307/2024.744>

投稿日期: 2023-09-28

采用日期: 2023-12-14

修回日期: 2023-12-25

在线日期: 2024-01-22

中图分类号:

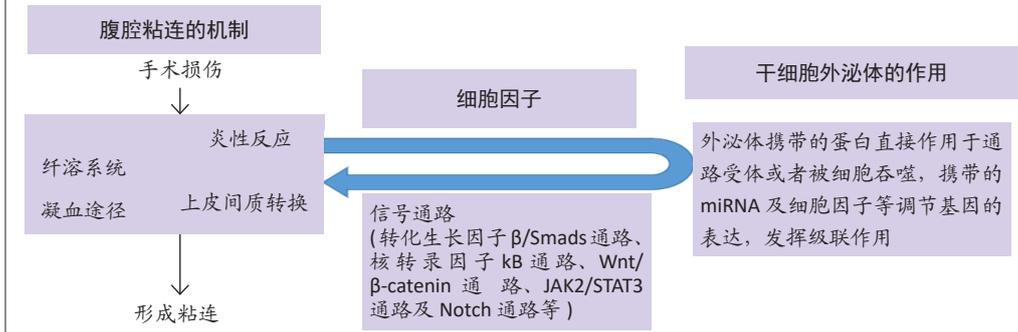
R459.9; R363; R605

文章编号:

2095-4344(2025)01-00147-09

文献标识码: A

文章快速阅读: 干细胞外泌体治疗术后腹腔粘连



文题释义:

腹腔粘连: 指盆腹腔手术后盆腹腔组织和器官之间的异常纤维连接, 可能会导致各种并发症, 如疼痛、不孕及肠梗阻, 造成再次手术时间延长、出血增多、周围脏器损伤和手术操作困难等。

间充质干细胞外泌体: 间充质干细胞来源于胚胎发育早期的中胚层, 是具有自我更新、多向分化潜能的一类多能干细胞, 间充质干细胞的治疗作用很大程度上依赖其分泌的胞外囊泡, 间充质干细胞外泌体作为一种外囊泡, 更稳定, 更好保存, 不会过多增殖或放大疗效, 外泌体内含物有蛋白质、miRNA、mRNA、DNA和细胞因子等。

摘要

背景: 术后腹腔粘连的形成是一个复杂的过程, 预防术后粘连是临床上亟待解决的问题。

目的: 旨在从细胞及分子水平分析粘连的发生机制, 为间充质干细胞外泌体预防和治疗粘连提供理论依据。

方法: 以“腹腔粘连, 盆腔粘连, 术后粘连, 上皮间质转化, 间充质干细胞, 干细胞外泌体, 间充质干细胞外泌体”为中文检索词, 以“Abdominal adhesion, pelvic adhesion, postoperative adhesion, epithelial mesenchymal transformation, mesenchymal stem cell, stem cell exosomes, mesenchymal stem cell exosomes”为英文检索词, 检索PubMed、中国知网和中国生物医学文献数据库, 筛选各数据库建库至2023年8月发表的术后腹腔粘连及间充质干细胞外泌体干预研究的相关文章, 并进行系统的整理分析, 最终纳入54篇文献进行综述。

结果与结论: ①任何腹膜炎、机械损伤、组织缺血和异物植入等病理因素均可引起腹膜表面的损伤, 引起术后腹腔粘连; 腹腔粘连的形成过程包括腹膜间皮细胞修复、炎症反应、纤溶系统及凝血途径等过程的相互作用, 涉及多种细胞因子及信号通路, 包括Wnt/β-catenin通路能诱导纤维化和血管生成, 并与转化生长因子β/Smads信号通路相互协同, 能刺激成纤维细胞增殖, 引起腹膜纤维化; 同时, 核转录因子κB信号通路上调细胞炎症因子的表达, 促进成纤维细胞增生, 组织纤维化的过程中发挥关键作用。②干细胞的旁分泌功能是目前以再生医学为基础的分子干预腹腔粘连的重要方向, 可以参与作用于腹腔粘连中的多种复杂细胞因子及信号通路。③相对于传统治疗腹腔粘连的方法, 间充质干细胞外泌体具有生物活性、使用安全、无需特殊培养和扩增、更低的免疫原性及较长的稳定性等优势, 能通过多种途径引导一种正常的修复和愈合。④间充质干细胞外泌体在以往研究中被证明可以参与调节粘连形成的上述各过程, 在临床研究中显示出潜在的应用前景, 但需要进一步临床研究以探索适当的间充质干细胞外泌体治疗方案, 来解决临床转化的问题。

关键词: 术后腹腔粘连; 上皮间质转化; 炎症反应; 纤溶系统; 间充质干细胞外泌体; 肿瘤坏死因子α; 白细胞介素; 生长因子; 转化生长因子β/Smads信号通路; Wnt/β-catenin; 核转录因子κB信号通路

Mechanism of postoperative abdominal adhesion formation and therapeutic prospect of mesenchymal stem cell exosomes

Zhang Xingzhou¹, Wei Ming², Dong Guoqiang¹, Du Wei³, Luo Yiwen⁴, Zhang Nan¹

¹Department of Gastrointestinal Surgery, ²Department of Obstetrics and Gynecology, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China; ³Tianjin Key Laboratory of Blood Cell Therapy Technology, Tianjin 300100, China; ⁴Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 300270, China

天津市南开医院, ¹胃肠外科, ²妇产科, 天津市 300100; ³天津市血液细胞治疗技术企业重点实验室, 天津市 300100; ⁴天津医科大学临床学院, 天津市 300270

第一作者: 张兴洲, 男, 1989年生, 河北省廊坊市人, 汉族, 2015年天津医科大学毕业, 硕士, 主治医师, 主要从事腹壁疝疾病的诊治工作, 主要研究腹壁疝与组织修复及再生。

并列第一作者: 魏明, 女, 1988年生, 湖北省沙市人, 汉族, 2015年天津医科大学毕业, 硕士, 主治医师, 主要从事妇产科工作, 主要从事外泌体与子宫内修复及内异症的相关研究。

通讯作者: 张楠, 博士, 主任医师, 硕士生导师, 天津市南开医院胃肠外科, 天津市 300100

<https://orcid.org/0000-0002-8522-4462>(张兴洲); <https://orcid.org/0000-0003-0247-566X>(魏明);

<https://orcid.org/0000-0002-8058-6632>(张楠)

基金资助: 天津市卫生健康委天津市中医药管理局中医中西医结合科研课题(2023167), 项目负责人: 张兴洲

引用本文: 张兴洲, 魏明, 董国强, 杜为, 罗依雯, 张楠. 术后腹腔粘连形成机制及间充质干细胞外泌体的治疗前景[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(1):147-155.



Zhang Xingzhou, Master, Attending physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China
Wei Ming, Master, Attending physician, Department of Obstetrics and Gynecology, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China
Zhang Xingzhou and Wei Ming contributed equally to this article.

Corresponding author: Zhang Nan, MD, Chief physician, Master's supervisor, Department of Gastrointestinal Surgery, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China

Abstract

BACKGROUND: The formation of postoperative abdominal adhesions is a complicated process, and the prevention of postoperative adhesions is an urgent problem in clinic.

OBJECTIVE: To analyze the mechanism of adhesion at cellular and molecular levels, and to provide theoretical basis for the prevention and treatment of adhesion by mesenchymal stem cell exosomes.

METHODS: "Abdominal adhesion, pelvic adhesion, postoperative adhesion, epithelial mesenchymal transformation, mesenchymal stem cells, stem cell exosomes, mesenchymal stem cell exosomes" were selected as Chinese and English search terms. We searched PubMed, CNKI, and Chinese biomedical literature and screened relevant articles on postoperative abdominal adhesion and mesenchymal stem cell exosomal intervention published from inception to August 2023. After systematic analysis, 54 articles were finally included for the review.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) Any pathological factors such as peritoneal inflammation, mechanical injury, tissue ischemia, and foreign body implantation cause peritoneal surface injury, resulting in postoperative abdominal adhesion. The formation process of adhesion includes the interaction of peritoneal mesothelial cell repair, inflammatory response, fibrinolytic system, coagulation pathway and other processes, involving a variety of cytokines and signaling pathways. Wnt/ β -catenin pathway can induce fibrosis and angiogenesis, and cooperate with transforming growth factor- β /Smads signaling pathway to stimulate fibroblast proliferation and cause peritoneal fibrosis. Meanwhile, nuclear factor- κ B signaling pathway up-regulates the expression of cellular inflammatory factors, promotes fibroblast proliferation, and plays a key role in the process of tissue fibrosis. (2) The paracrine function of stem cells is an important direction of molecular intervention in abdominal adhesions based on regenerative medicine. It can participate in a variety of complex cytokines and signaling pathways involved in abdominal adhesions. (3) Compared with traditional methods for treating abdominal adhesions, mesenchymal stem cell exosome has biological activity and is safe to use. Mesenchymal stem cell exosomes without special culture and expansion have lower immunogenicity, longer stability and other advantages, can guide a normal repair and healing through a variety of ways. (4) Mesenchymal stem cell exosome has been proven to be involved in regulating the above processes of adhesion formation in previous studies, showing potential application prospects in clinical studies. However, further clinical studies are needed to explore appropriate treatment options for mesenchymal stem cell exosomes to address the problem of clinical translation.

Key words: postoperative abdominal adhesion; epithelial mesenchymal transformation; inflammatory response; fibrinolytic system; mesenchymal stem cell exosome; tumor necrosis factor- α ; interleukin; growth factor; transforming growth factor- β /Smads signaling pathway; Wnt/ β -catenin; nuclear factor- κ B signaling pathway

Funding: Research Project on the Integration of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine by Tianjin Municipal Health Commission and Tianjin Administration of Traditional Chinese Medicine, No. 2023167 (to ZXZ)

How to cite this article: ZHANG XZ, WEI M, DONG GQ, DU W, LUO YW, ZHANG N. Mechanism of postoperative abdominal adhesion formation and therapeutic prospect of mesenchymal stem cell exosomes. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2025;29(1):147-155.

0 引言 Introduction

腹膜的炎性反应、异物反应、对腹膜的剥离及缝合引起的组织缺血等均可导致粘连，手术后粘连本质上是组织愈合修复过程失代偿的结果，是机体的一种保护机制，使炎症局限促进修复，同时引起的不良后果^[1]。再生医学结合了细胞移植、材料科学和生物工程等技术，以实现疾病逆转和组织修复。作为再生医学领域重要基础的干细胞及其抗炎产物被当作能帮助靶器官所有类型细胞恢复其正常功能的潜能前体细胞。但随着认识的深入，人们已经把重点放在了干细胞的旁分泌功能上了，认为其主要功能是负责对愈合潜能做出反应。因此，人们开始对那些具有可对许多复杂细胞内信号传导途径进行重定向的小分子进行深入的研究，认为外泌体是间充质干细胞发挥旁分泌调控作用的主要途径之一，可以参与细胞间通讯与调控，与细胞增殖及转化、血管生成、免疫调节及肿瘤转移的微环境形成均有密切关系，参与腹膜组织修复及抗纤维化损伤^[2]。

尽管以往已有文献总结了腹腔粘连形成涉及的分子病理学机制，总结再生医学的应用策略，但是在临床上治疗腹腔粘连的应用并没有达成共识。一方面，再生医学和传统分子医学之间可能是互相关联的，但再生医学延伸出的目标可能超出阻止纤维化的初衷，而是能通过多种途径引导一种正常的修复和愈合，通过与材料科学和生物工程等技术结合可能更好地发挥放大作用；另一方面，目前的研究大多集中于动物实验和细胞实验，临床研究极少，所以对于是否可以在临床实践中安全应用还有待进一步的探索。在未来的临床试验中，研究者可以借助组织工程技术提高外泌体性能，或者与“生物材料”

结合从而延长有效作用时间。

为此，文章通过总结术后腹腔粘连的发生机制，拟探讨间充质干细胞外泌体预防及治疗粘连的作用机制和可行性，为下一步的临床转化的开展提供更为深入详细的理论参考。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索者及检索时间 由第一、二作者于2023年8月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 截止至2023年8月。

1.1.3 检索数据库 PubMed、中国知网和中国生物医学文献数据库。

1.1.4 检索词 英文检索词为“Abdominal adhesion, pelvic adhesion, postoperative adhesion, EMT, mesenchymal stem cell, stem cell exosomes, mesenchymal stem cell exosomes”等；中文检索词为“腹腔粘连，盆腔粘连，术后粘连，上皮间充质转化，间充质干细胞，干细胞外泌体，间充质干细胞外泌体”等。

1.1.5 检索文献类型 包括研究原著、综述、述评、经验交流、病例报告、荟萃分析和临床试验。

1.1.6 检索途径 主要通过主题词和关键词检索。

1.1.7 检索策略 以PubMed数据库策略为例，见图1。

1.1.8 检索文献量 初步共检索到149篇文献，其中126篇来自PubMed数据库，23篇文章来源于中国知网、中国生物医学文献数据库。

#1 Abdominal adhesion[Title/Abstract]
#2 pelvic adhesion[Title/Abstract]
#3 postoperative adhesion[Title/Abstract]
#4 EMT[Title/Abstract]
#5 mesenchymal stem cell[Title/Abstract]
#6 stem cell exosomes[Title/Abstract]
#7 mesenchymal stem cell exosomes[Title/Abstract]
#8 (#1 OR#2 OR #3 OR #4) AND (#5 OR #6 OR #7)

图 1 | PubMed 数据库检索策略图

1.2 入组标准

1.2.1 纳入标准 ①腹腔粘连形成的机制及治疗相关研究;

②间充质干细胞外泌体治疗腹腔粘连的相关研究的文献。

1.2.2 排除标准 与文章主题无关的文献, 研究质量较差的文献, 重复性研究及陈旧性文献。

1.3 文献质量评估和数据的提取 通过计算机检索与手工检索, 共检索到参考文献 149 篇, 其中 126 篇来自 PubMed 数据库, 23 篇文章来源于中国知网和中国生物医学文献数据库。按入选标准进行人工筛选, 排除与主题相关性差及重复、陈旧的文献, 最终纳入 54 篇文献, 其中 PubMed 数据库 32 篇, 中国知网数据库 13 篇, 中国生物医学文献数据库 9 篇, 见图 2。

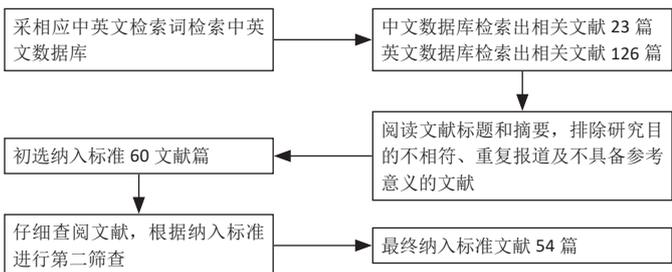


图 2 | 文献筛选流程图

2 结果 Results

2.1 腹腔粘连的形成过程 19 世纪初, 法国外科医生 Larrey 提出“腹腔粘连”的概念, 20 世纪 60 年代透明质酸钠用于腹腔粘连, 1987 年 Mourt 首次行腹腔镜胆囊切除是腹腔镜用于手术治疗的里程碑, 而腹腔镜手术治疗能明显地降低术中的组织损伤从而减少术后粘连形成。1988 年美国生殖医学会 (ASRM) 建立了腹腔粘连评估, 1996 年玻璃酸钠于美国上市被广泛用于预防手术引起的粘连, 2001 年壳聚糖用于治疗腹腔粘连。2013 年 Coccolini 提出腹腔粘连指数。自 2012 年开始进行间充质干细胞治疗腹腔粘连的动物实验, 见图 3。

手术损伤使腹膜表面的间皮细胞脱落, 激活炎症反应和凝血途径。首先, 中性粒细胞和单核细胞募集引发炎症反应, 损伤的创面凝血和血小板聚集, 纤维蛋白单体形成。同时, 在炎症因子等作用下, 血管的通透性增加、炎性渗出, 纤维蛋白凝块形成。炎症、组织缺血可以抑制纤溶系统、基质金属蛋白酶 (matrix metallo proteinase, MMP) 等活性, 纤维蛋白的生成与溶解平衡破坏, 纤维蛋白进一步沉积形成腹腔粘连^[3]。作用机制主要涉及如下 3 方面, 见图 4。

2.1.1 腹膜间皮细胞的作用 腹膜包括壁层腹膜和脏层腹膜, 壁层位于腹壁、盆腔壁和膈的内面, 脏层位于腹腔脏

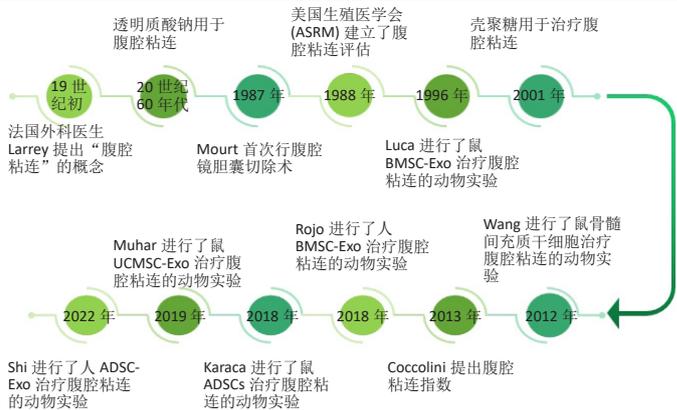
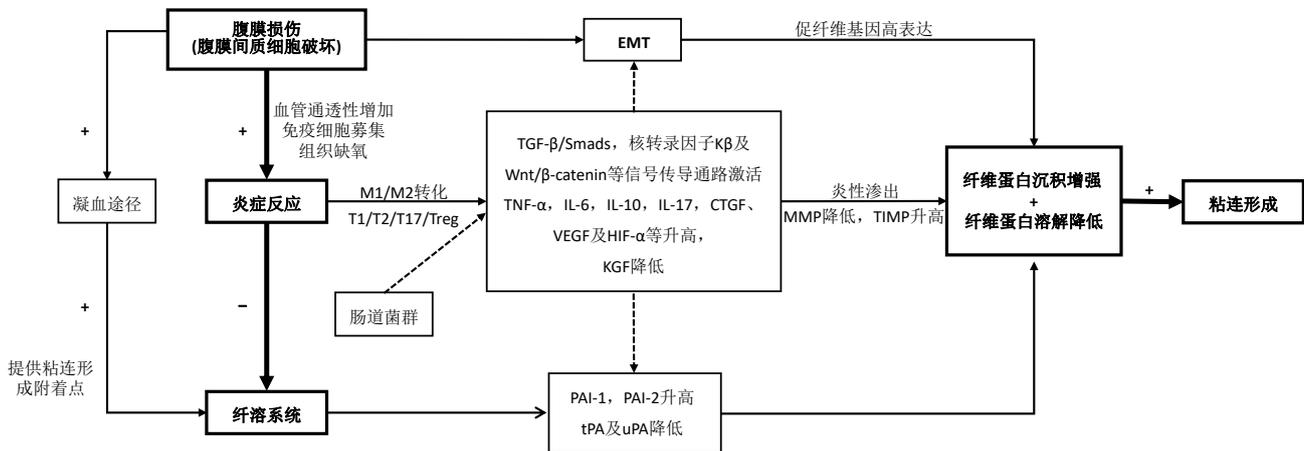


图 3 | 腹腔粘连研究的时间轴
图注: ADSC-Exo 为脂肪间充质干细胞外泌体; UCMSC-Exo 为脐血间充质干细胞外泌体; BMSC-Exo 为骨髓间充质干细胞外泌体; ADSC 为脂肪间充质干细胞; UCMSC 为脐血间充质干细胞。

器表面。腹膜由单层间皮细胞、基底膜层和结缔组织层构成。腹膜间皮细胞呈单层被覆于腹膜表面, 其完整性及功能影响粘连的形成, 腹膜受损使间皮细胞发生气球样变, 从基底膜上脱落, 形成片状的“裸露区”是粘连形成提供了附着点。除完整性外, 腹膜功能的改变也具有重要意义, 腹膜间皮细胞发生上皮间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 使腹膜间皮细胞向间质细胞、成纤维细胞转化, 产生大量胶原蛋白、纤维连接蛋白等细胞外基质, 是腹膜纤维化的起始, 是术后粘连的关键, 具有一定可逆性^[4-5]。

2.1.2 炎症反应的作用 在急性炎症反应阶段, 腹膜间皮细胞和腹腔单核细胞释放大量细胞因子, 使血管的通透性增加, 形成炎性渗出形成纤维蛋白凝块, 抑制纤溶系统及 MMP 等活性, 使纤维蛋白凝块的生成与溶解平衡破坏。巨噬细胞具有在炎症因子诱导下进行分化即极化的特点, 在干扰素 γ 、肿瘤坏死因子 α 和脂多糖等致炎因子刺激下极化为活化巨噬细胞 (M1 型), 产生白细胞介素, 包括白细胞介素 1、白细胞介素 6 及诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 等在内的炎症因子, 介导炎症反应和辅助性 T 细胞 1(Th1) 的免疫应答, 在粘连组织中促炎性因子水平升高。巨噬细胞在细胞因子白细胞介素 4 或白细胞介素 13 诱导下产生替代性活化巨噬细胞 (M2 型), 通过释放白细胞介素 4、白细胞介素 10 和白细胞介素 13 等免疫调节因子在抗炎和修复过程中发挥作用。M2 型巨噬细胞释放转化生长因子 β 、血管内皮生长因子和表皮生长因子等, 促进 2 型辅助 T 细胞 (Th2) 发挥作用, 促进炎症的消除、组织修复, 因此过度的 M2 会使组织纤维化形成粘连^[6-7]。T 淋巴细胞 17(Th17)/ 调节性 T 淋巴细胞 (Treg) 平衡也影响着免疫炎症反应, Th17 细胞分泌促炎因子白细胞介素 6、白细胞介素 17A, 诱导炎症级联反应, Treg 细胞分泌抗炎因子白细胞介素 10、转化生长因子 β ^[8-9]。因此 M1/M2 及 T1/T2/T17/Treg 的动态转化在粘连形成的过程中协同作用。有研究表明肠道微生态并通过 TLR4 (Toll 样受体 4)/TRIF (含 tir 结构域的适配器诱导干扰素 β) 途径增强了白细胞的黏附, 影响腹腔的炎症反应, 从而调节腹腔纤维化基因的表达^[10]。



图注：手术造成的腹膜损伤，引起上皮间充质转化使腹膜间皮细胞向间质细胞、成纤维细胞转化，促纤维基因高表达，产生细胞外基质引起纤维蛋白沉积，是腹膜纤维化的起始；间皮细胞脱落激活凝血途径和炎症反应，炎症因子可以促进纤维蛋白的渗出及沉积，抑制纤溶系统的激活降低纤维蛋白的溶解；上述过程通过分泌细胞因子作用于不同通路产生交互作用，最终影响粘连形成。EMT 为上皮间充质转化；TNF- α 为肿瘤坏死因子 α ；CTGF 为结缔组织生长因子；VEGF 为血管内皮生长因子；IL 为白细胞介素；HIF- α 为组织细胞低氧诱导因子 α ；tPA 为组织纤溶酶原激活物；uPA 为尿激酶纤溶酶原激活物；PAI 为纤维蛋白溶酶原活化物抑制剂 1；KGF 为角化生长因子；MMP 为基质金属蛋白酶；TIMP 为基质金属蛋白酶组织抑制剂。

图 4 | 腹腔粘连的形成过程

2.1.3 纤溶系统的作用 纤维蛋白的形成和溶解是一个动态平衡的过程，正常情况下，凝固的纤维蛋白在 72-96 h 内被纤溶酶溶解，但是腹膜发生损伤后，毛细血管通透性增高，局部纤维蛋白、纤维连接蛋白、血小板、淋巴细胞和中性粒细胞渗出；缺氧及局部刺激激活巨噬细胞、肥大细胞、成纤维细胞和血小板，释放大量生物活性物质促进成纤维细胞的增生，纤维蛋白生成、胶状物的沉积^[5]。纤溶系统激活，无活性的纤溶酶原被组织纤溶酶原激活物 (tissue plasminogen activator, tPA) 或尿激酶纤溶酶原激活物 (urokinase plasminogen activator, uPA) 转变为有活性的纤溶酶，后者即可降解纤维蛋白和纤维蛋白原，从而阻碍细胞外基质中纤维胶状物的形成，因此纤维蛋白沉积和纤维蛋白溶解之间的失衡，是腹腔粘连形成中的关键^[6]。腹膜间皮细胞损伤时，tPA 及 uPA 释放减少，纤维蛋白溶酶原活化物抑制剂 1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)、纤维蛋白溶酶原活化物抑制剂 2(PAI-2) 释放增加，纤维蛋白溶解障碍，细胞外基质生成堆积^[5]，虽然正常情况下细胞外基质又可以被 MMP-1 降解，但炎症反应使 MMP-1 释放减少，拮抗物基质金属蛋白酶组织抑制剂 (tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP) 释放增加，抑制细胞外基质的降解^[3, 5]，最终导致腹腔粘连形成。

2.2 腹腔粘连相关的细胞因子

2.2.1 肿瘤坏死因子 α 肿瘤坏死因子 α 由单核细胞、巨噬细胞和 T 细胞产生，一方面，肿瘤坏死因子 α 与肿瘤坏死因子受体 2(tumor necrosis factor receptor2, TNFR2) 的结合，可以激活核转录因子 κB 信号通路，上调炎症因子白细胞介素 6、白细胞介素 8 的表达，介导粘连局部炎症失衡，促使术后腹腔粘连发生；另一方面，肿瘤坏死因子 α 促进成纤维细胞的增殖，刺激腹膜间皮细胞促进 PAI-1 的合成，抑制纤溶组织溶解。有研究明确表明在腹部手术后患者血清肿瘤坏死因子 α 水平与粘连形成的严重程度相关，在大鼠动物模型中术前抑制肿瘤坏死因子 α 活性或阻断相关受体可降低腹膜粘连的程度，总之肿瘤

坏死因子 α 是腹腔粘连形成的重要标志^[11]。

2.2.2 白细胞介素 是由淋巴细胞和巨噬细胞分泌的一类细胞因子，在免疫炎症反应中发挥重要作用，可刺激免疫细胞活化、增殖及分化，调节 M1/M2、T1/T2/T17/Treg 的转化，与多个细胞因子及信号通路相互作用^[11]。白细胞介素 1 可以调节纤维蛋白沉积和溶解，刺激成纤维细胞增殖，是粘连形成的可靠生物学标志，抗白细胞介素 1 β 抗体能够有效减少术后腹腔粘连的发生。白细胞介素 6 可促进炎症细胞和纤维在损伤部位聚集，促进粘连病理进程，诱导粘连发生发展。而白细胞介素 17 可上调促炎因子白细胞介素 6 的分泌，在术后腹腔粘连的形成过程中发挥重要作用^[8, 12]。

2.2.3 生长因子 是一类细胞因子。其中，结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 是由成纤维细胞、血管内皮细胞和间充质细胞产生和分泌，受到转化生长因子 $\beta 1$ 的调控，是 Hippo 通路的下游效应因子，是众多纤维化疾病治疗的新靶点，在大鼠术后腹腔粘连组织中发现 CTGF 水平也显著升高，研究表明刺激转化生长因子 $\beta 1$ 可使 CTGF 表达显著上调，促进组织纤维化^[13]；而角化生长因子由间质细胞产生，可促进上皮细胞增殖、分化，使损伤处腹膜再生及提高腹膜纤溶活性来预防术后粘连的形成，WEI 等^[14] 利用透明质酸钠凝胶装载角化生长因子，保持生物活性，可以显著提高预防腹腔粘连的效果。血管内皮生长因子是促血管生成因子，能影响血管内皮细胞的迁移、增殖和分化，在组织重塑过程中起着重要的作用。一方面在腹膜损伤处血管内皮生长因子过表达会导致粘连部位微血管新生、血管通透性增强，血浆蛋白和纤维蛋白原渗出，而手术引起的炎症反应可趋化炎症细胞，分泌大量炎症因子，激活转化生长因子 $\beta 1$ /Smad 通路，进一步促进血管内皮生长因子的表达，另一方面血管内皮生长因子对纤维蛋白具有高度亲和力，使细胞外基质增加。

除外上述细胞因子，低氧诱导因子 1 在腹腔粘连形成

中发挥重要作用。缺氧环境改变腹腔原有微环境,刺激腹膜组织细胞低氧诱导因子1、血管内皮生长因子的表达,促进细胞外基质形成和毛细血管生成,导致粘连形成^[15]。腹膜组织缺氧,会上调腹膜组织的低氧诱导因子1 α 的表达,促进PAI-1表达,抑制tPA表达;腹膜间皮细胞的MMP-1表达减少,阻碍细胞外基质的降解;同时腹膜组织中转化生长因子 β 1的表达增加,以上各途径相互影响形成粘连。低氧诱导因子1同时可以促进血管内皮生长因子表达,细胞外基质形成和毛细血管生成,进一步形成永久性粘连^[4, 16]。而核转录因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2 related factor, Nrf2)是体内重要的抗氧化分子之一,有研究表明Nrf2激动可通过降低炎症反应、减轻氧化应激反应抑制术后腹腔粘连形成^[17]。

2.3 腹腔粘连相关的信号通路

2.3.1 转化生长因子 β /Smads信号通路 转化生长因子 β 是粘连形成机制中重要的细胞因子,转化生长因子 β 1在组织损伤和腹腔粘连形成中作用最强,与转化生长因子 β 2及转化生长因子 β 3相互作用。研究表明转化生长因子 β 1能刺激成纤维细胞增殖,引起细胞外基质的堆积,促进EMT,引起腹膜纤维化,转化生长因子 β 1表达被阻断后,术后腹腔粘连程度显著降低,而转化生长因子 β 3可以下调转化生长因子 β 1的表达。转化生长因子 β 1/Smads信号通路由转化生长因子 β 1、转化生长因子 β 受体蛋白(T β R)、下游激活蛋白Smads蛋白家族及相关调控基因等组成,转化生长因子 β 1可以减少腹膜间皮细胞的tPA合成,促进PAI-1释放,抑制MMP活性,使纤维蛋白沉积和溶解的失衡,趋化成纤维细胞及单核细胞细胞,促进血管形成。研究表明通过下调Smad3,上调抑制性的Smad7或抑制转化生长因子 β 1的活性,均可以阻断转化生长因子 β 诱导纤维化的过程^[9]。研究表明升高的转化生长因子 β 1水平和转化生长因子 β 1/Smad信号都与腹膜粘连的形成有关,可以通过暂时阻断转化生长因子 β 1/Smad信号转导来预防术后粘连^[18]。

2.3.2 核转录因子 κ B信号通路 激活核转录因子 κ B通路是一种经典的炎症相关通路,可以上调细胞炎症因子的表达,促进成纤维细胞增生。胞浆中的核转录因子 κ B与其抑制蛋白I κ B α 非共价结合表现出无活性,在刺激状态下,I κ B能够被IKK(即I κ B激酶复合物)磷酸化,随后泛素化被蛋白酶降解,使核转录因子 κ B释放,转位进入细胞核,从而调节炎症因子和黏附分子如肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素6、白细胞介素12、环氧合酶2、iNOS等的表达使炎症加重研究。核转录因子 κ B通路的活化会诱导转化生长因子 β 表达,从而导致结缔组织生长因子表达,通过促纤维化过程最终导致粘连的发生^[19]。TIAN等^[20]开发的载药水凝胶可以通过核转录因子 κ B通路和转化生长因子 β /Smad2/3通路的调节作用,加速了损伤组织的重塑,显著减少胶原蛋白的沉积,同时降低了白细胞介素6和肿瘤坏死因子 α 的表达,有效抑制术后粘连的形成。

2.3.3 Wnt/ β -catenin通路 是经典的Wnt信号通路,在静息状态下,细胞质内大部分 β -连环蛋白(β -catenin)附着于Axin/APC/GSK-3 β 组成的蛋白复合体上。通路激活时解

复合体解离,细胞质内游离状态的 β -catenin蛋白增加,进入细胞核,结合LEF/TCF,启动下游靶基因包括促纤维化基因的转录表达。Wnt/ β -catenin通路与转化生长因子 β /Smads信号通路之间的串扰能够诱导纤维化和血管生成,在EMT的发展、组织纤维化的过程中发挥关键作用^[21]。有研究表明腹膜纤维化大鼠腹膜组织中钙粘蛋白(E-cadherin)、 α -肌动蛋白(α -SMA)、 β -catenin、I型胶原蛋白、Wnt-1和淋巴细胞增强结合因子1蛋白水平明显升高^[22]。

除了上述研究较多的信号通路,通过抑制JAK2/STAT3途径的磷酸化,降低白细胞介素1、白细胞介素6、白细胞介素10和肿瘤坏死因子 α 水平来改善炎症,并能够通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ)来减轻腹腔粘连^[23]。Wnt/Notch信号级联的串扰导致下游靶基因的激活,如MMP-21和白细胞介素10, Hippo通路MAPK-ERK1/2和PI3K-Akt与上述通路交互作用,可能参与腹腔粘连的过程^[24]。

2.4 间充质干细胞外泌体在腹腔粘连中的应用 间充质干细胞来源于胚胎发育早期的中胚层,是具有自我更新、多向分化潜能的一类多能干细胞,间充质干细胞的治疗作用很大程度上依赖其分泌的胞外囊泡,包括外泌体(直径<150 nm)、微粒体(直径100-1 000 nm)和凋亡小体(直径>1 000 nm),与其他细胞或者组织进行信息传递^[25]。间充质干细胞外泌体与间充质干细胞均有促进组织再生、抑制炎症反应及调节机体免疫功能的作用,在多种纤维化疾病中有较好的疗效,但间充质干细胞外泌体更稳定,更好保存,不会过多增殖或放大疗效,外泌体内含物有蛋白质、miRNA、mRNA、DNA和细胞因子等,被认为是细胞通讯的一种新机制,因此目前再生医学从依赖间充质干细胞的细胞替代疗法正在趋向外泌体的生物疗法转变^[26]。

传统的预防术后腹腔粘连的方法主要包括使用机械屏障和抗粘连剂。机械屏障目前在临床上使用仍是最广泛的,包括可吸收的凝胶或薄膜等材料物,但是物理阻隔受损缺乏生物活性,不能抑制腹膜的上皮间充质转化,也不能有效抑制炎症反应或作用于纤溶系统,其局限性降低了临床使用^[3]。抗粘连剂是有巨大潜能的预防方式,包括纤溶剂、抗炎药、抗凝剂及各种细胞因子及基因治疗,其与机械屏障结合能延长作用时间,如有研究通过凝胶装载药物或细胞因子^[13, 21]。多种中药也被证实可以作用于粘连形成过程的信号通路^[27]。

近年来,再生医学因实现疾病逆转和组织修复的特点在腹腔粘连中的应用受到显著关注,研究发现干细胞治疗不仅能阻止纤维化,同时能引导一种正常的修复和愈合。再生医学早期认为干细胞是各种组织的主要直接替代物,但随着认识的深入,人们已经把研究重点放在了干细胞的旁分泌功能上了,并对作用的复杂细胞内信号传导途径进行了一定的探索。近年来,大量的动物体内及体外细胞研究发现间充质干细胞及外泌体可以促进腹膜间质细胞迁移、减低早期炎症反应及减轻术后腹腔粘连形成^[28-36],见表1, 2。

表 1 | 间充质干细胞及外泌体治疗术后腹腔粘连的动物研究汇总

研究者	发表年份	动物类型	建模方法	治疗方法	主要结论
SHI ^[28]	2022	大鼠	机械诱导盲肠磨擦	人脂肪间充质干细胞外泌体	减少了腹膜粘连形成前的炎症、增加了纤维蛋白溶解、减少纤维生成，从而阻止腹腔粘连的形成
MUHAR ^[29]	2019	大鼠	机械诱导回肠磨擦	缺氧诱导的鼠脐带间充质干细胞外泌体	升高白细胞介素 10 水平，抑制粘连形成
ROJO ^[30]	2018	小鼠	机械诱导盲肠磨擦	人骨髓间充质干细胞外泌体	减少了腹膜粘连形成前的炎症、增加了纤维蛋白溶解、减少纤维生成，阻止腹腔粘连的形成
KARACA ^[31]	2018	大鼠	机械诱导回盲肠磨擦	鼠脂肪间充质干细胞	降低 E-selectin, P-selectin, 肿瘤坏死因子 α 及白细胞介素 1 水平，但减低粘连程度上差异均无显著性意义
WANG ^[32]	2012	大鼠	机械诱导盲肠磨擦	鼠骨髓间充质干细胞	分泌 TSG-6 是鼠骨髓间充质干细胞减低腹腔粘连的主要因素
LUCAS ^[33]	1996	大鼠	切开腹膜	鼠骨髓间充质干细胞外泌体	手术结束立即注射减低粘连。

表注：TSG-6 为肿瘤坏死因子 α 刺激基因 6。

表 2 | 间充质干细胞及外泌体作用于腹膜间质细胞的实验研究汇总

研究者	发表年份	细胞类型	疾病类型	干预方法	主要结论
JIAO ^[34]	2023	人腹膜间皮细胞系	高糖处理 48 h	人脐带间充质干细胞来源的外源性 EMT 模型	来源于人骨髓间充质干细胞的外源性 Inc-CDHR 可能通过 AKT/FOXO 途径与 miR-3149 竞争性结合，调节对靶 PTEN 基因的抑制，减轻 HMrSV5 的 EMT
HUANG ^[35]	2023	人腹膜间皮的细胞	2.5% 葡萄糖刺激	人脐带间充质干细胞来源的外泌体	通过将 IncRNA GASS 转移到 HPMCs，人脐带间充质干细胞来源的外泌体可能通过 Wnt/ β -catenin 途径与 miR-21 竞争性结合，调节对靶 PTEN 基因的抑制，减轻 HPMCs 的 EMT
纪海洋 ^[36]	2022	MET-5A 细胞	高糖 24 h	人脐带间充质干细胞来源的外泌体	高糖对腹膜间皮细胞有明显的促凋亡和促炎作用，外泌体可以促进腹膜间皮细胞的增殖，抑制高糖刺激下细胞凋亡的发生和炎症因子的表达
SHI ^[28]	2022	大鼠腹膜间质细胞	机械损伤建立腹腔粘连模型	人脂肪间充质干细胞外泌体	通过刺激 MAPK-ERK1/2 和 PI3K-Akt 轴在体外诱导大鼠腹膜间皮细胞增殖和迁移

表注：HPMCs 为人腹膜的间皮细胞；EMT 为上皮间充质转化；MET-5A 细胞为人膜间皮细胞系。

2.5 间充质干细胞外泌体在其他疾病中的研究现状 纤维化几乎存在于所有组织器官损伤修复的终末阶段，一旦发生纤维化，多难以完全逆转，临床治疗较为棘手。干细胞及外泌体治疗已经在多个领域取得了显著的进展，在多种损伤性疾病模型中均有显著疗效，包括心血管、神经、呼吸、运动、内分泌和生殖等系统，间充质干细胞在药物传递、组织工程和再生医学领域也有着广泛的应用前景，是目前的热点话题^[26]。表 3 总结了间充质干细胞外泌体近年在其他疾病损伤动物模型中的研究进展^[37-43]。

多种间充质干细胞外泌体被证实可作用于多种靶细胞，促进血管新生、细胞增殖、调节免疫，进一步修复损伤的组织器官，在基础科研领域研发火热。由于具有以下优势：①安全高，可以避免产生免疫排斥、栓塞、成瘤致瘤风险；②更易保存与运输：分离出的干细胞外泌体可以在低温下长期保存，2-8℃，72 h 内仍然保持活性；③来源更为广，产量更高；④无伦理问题，因此具有极大的临床价值。目前间充质干细胞外泌体的临床

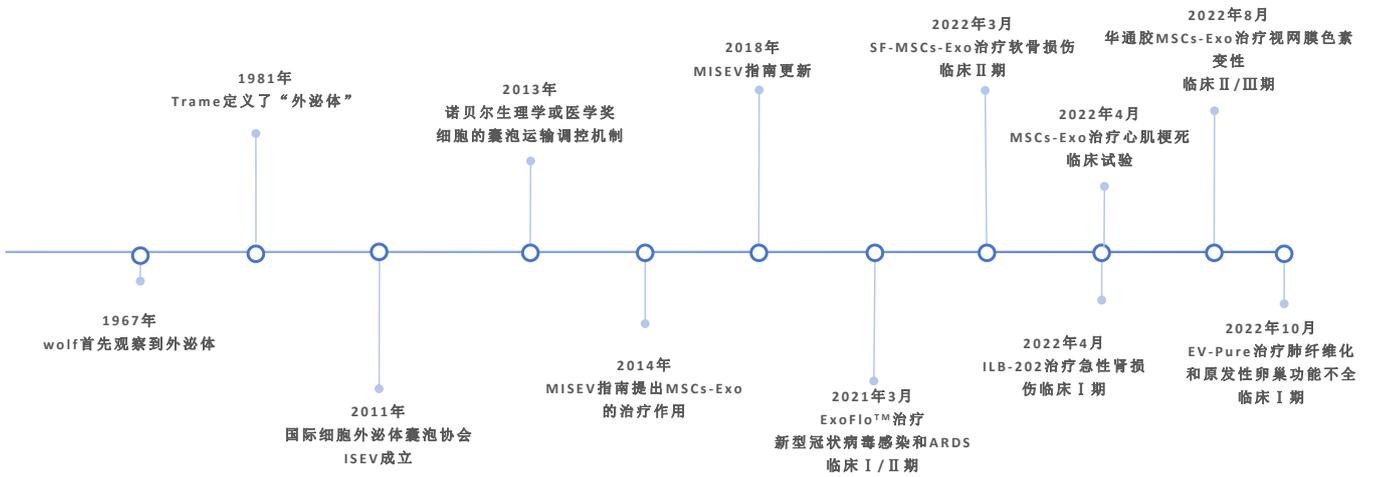
表 3 | 间充质干细胞及外泌体在其他疾病动物模型中的研究汇总

研究者	发表年份	动物模型	干预	检测组织	主要结论
胡艳艳等 ^[37]	2022	心肌缺血大鼠	miRNA-143-3p 过表达的鼠骨髓间充质干细胞	心肌组织	骨髓间充质干细胞来源的 miR-143-3p 可以调控自噬调控心肌缺血再灌注损伤
蔡黎黎等 ^[38]	2023	抑郁小鼠	人脐带间充质干细胞	海马组织神经	促进 M1 型极化小胶质细胞向 M2 型转化，减少神经元凋亡
杨静等 ^[39]	2020	肺纤维化小鼠	人脐带间充质干细胞	肺组织	可以通过抑制转化生长因子 β 1/Smad2/3 信号通路激活的上皮间质转化缓解肺纤维化程度
沈括等 ^[40]	2022	全层皮肤缺损创面小鼠	人脂肪间充质干细胞外泌体	皮肤组织	减少巨噬细胞浸润和促炎性细胞因子分泌，增加抗炎细胞因子分泌，促进新生血管形成，增强创面细胞增殖，加速创面愈合
赵海波等 ^[41]	2021	切断跟腱为小鼠	人脐带间充质干细胞外泌体	肌腱	通过上调生长因子转化生长因子 β 、骨形态发生蛋白、血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子的表达，抑制炎症因子白细胞介素 1 β 、肿瘤坏死因子 α 的表达，促进肌腱细胞生长，促进肌腱细胞损伤修复
王振刚等 ^[42]	2023	2 型糖尿病小鼠	胎盘间充质干细胞外泌体	胰岛、血清	小鼠的空腹血糖、体质量增加、糖耐量、血清 C 肽和胰岛素水平升高，胰岛形态及大小改善，胰腺组织结构清晰可见，结构较完整，胰岛 β 细胞数量及比例升高，血清中的促炎症因子白细胞介素 1 β 、白细胞介素 12、干扰素 γ 和肿瘤坏死因子 α 下降，而抗炎因子白细胞介素 4 和白细胞介素 10 升高
赵莹莹等 ^[43]	2022	卵巢早衰大鼠	人脐带间充质干细胞外泌体	卵巢、血清	通过 Ras/ERK 信号通路上调颗粒细胞雌二醇水平、颗粒细胞孕激素水平、血清雌二醇水平、血清孕激素水平

试验已在冠状病毒治疗、软骨修复、心肌缺血、眼部疾病、肾脏损伤、卵巢功能修复等疾病领域开展。

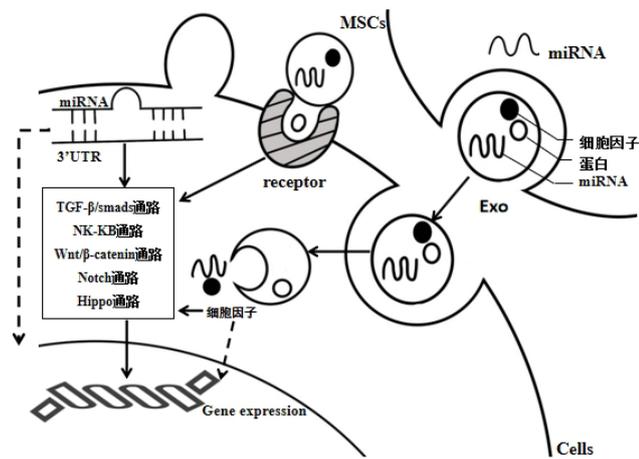
在 1967 年 Wolf 首先观察到了外泌体，当时被称为“血小板尘埃”，1981 年 Trame 定义了“外泌体”，被认为是具有生理功能的分泌囊泡，并推进了囊泡分泌的细胞功能概念。2011 年国家细胞外泌体囊泡协会 ISEV 成立，开始了外泌体在组织修复再生领域的全面研究。2013 年诺贝尔生理学奖或医学奖授予了发现囊泡转运机制的詹姆斯·罗斯曼、兰迪·谢克曼、托马斯·聚德霍夫 3 位科学家，为外泌体的细胞间作用提供了理论支持。2014 年的 MISEV 指南进一步提出了间充质干细胞外泌体(间充质干细胞外泌体)在疾病中的治疗作用。2018 年 MISEV 指南更新，外泌体的分离、定量和功能研究进一步规范。自 2021 年开始外泌体已逐步应用于临床研究，如新冠病毒感染、软骨损伤、肾损伤、视网膜色素变性及肺纤维化等。文章总结间充质干细胞外泌体的研究进展时间轴，见图 5。

2.6 间充质干细胞外泌体在损伤修复过程中的作用机制 目前认为间充质干细胞外泌体在细胞通讯方面的主要机制包括：①外泌体携带的蛋白直接作用于受体细胞上的受体激活通路；②外泌体被细胞吞噬，携带的 RNA、DNA 及细胞因子等作用于信号通路或直接作用于下游靶基因，调节基因的表达，后者联级反应作用效果更明显，调控细胞的生物学功能^[25-26]，文章总结了间充质干细胞外泌体的主要作用机制，见图 6。而间充质干细胞外泌体在组织损伤修复中的作用机制可能涉及 3 方面：①抑制间皮细胞的凋亡及上皮间质转化；②调节免疫炎症反应，减少



图注: ExoFlo™ 为 Direct Biologics 公司的骨髓间充质干细胞外泌体药物; SF-MSC-Exo 为关节液间充质干细胞外泌体; ILB-202 为 ILIAS Biologics 公司含抗炎蛋白超抑制因子 IκB 的外泌体药物; EV-Pure 为 vitti labs 的同种异体外泌; MSCs-Exo 为间充质干细胞外泌体。

图 5 | 干细胞外泌体研究的时间轴



图注: 外泌体携带的蛋白直接作用于受体细胞上的受体激活通路。外泌体被细胞吞噬, 携带的 miRNA、蛋白、细胞因子作用于信号通路调节下游靶基因的表达。MSCs 为间充质干细胞; Exo 为外泌体; receptor 为受体; gene expression 为基因表达; NF-kB 为核转录因子 kB; TGF 为转化生长因子。

图 6 | MSCs-Exo 细胞通讯的机制

组织损伤; ③ 下调纤维基因表达, 激活纤溶系统。

2.6.1 抑制间皮细胞的凋亡及上皮间质转化 外泌体介导的分化在治疗组织损伤中发挥着重要作用, 可通过促进间充质干细胞产生不同种类细胞替代受损组织中丢失的细胞, 可促进腹膜间皮细胞的增殖、迁移, 抑制或逆转腹膜的 EMT。SHI 等^[28] 的体外实验发现人脂肪间充质干细胞外泌体 (adipose mesenchymal stem cells exosomes, ADSC-Exo) 可能通过激活 MAPK-ERK1/2 和 PI3K-Akt 促进腹膜间皮细胞增殖和迁移, 可以促进腹膜损伤大鼠模型的腹膜修复来减轻术后腹腔粘连。纪鸥洋等^[36] 的体外实验表明, 人脐血间充质干细胞来源的外泌体 (human umbilical cord mesenchymal stem cells-derived exosomes, hUCMSC-Exo) 对人腹膜间皮细胞存在修复作用, 抑制高糖刺激下细胞凋亡的发生和炎症因子白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子 α 的表达, 促进人腹膜间皮细胞的增殖。在多种损伤修复性疾病的中, 间充质干细胞外泌体被证明有

抑制逆转 EMT 的作用, 间充质干细胞外泌体对的 miR-21-5p 和 miR-7162-3p 调节可能是促进子宫内膜基质细胞增殖的关键分子, 脐血间充质干细胞外泌体通过上调 miR199a 逆转转化生长因子 β 诱导的肾小管的 EMT^[44-45], 鼠源性骨髓间充质干细胞外泌体 (bone marrow mesenchymal stem cells exosomes, BMSC-Exo) 通过下调实验性结肠炎大鼠结肠中白细胞介素 β、白细胞介素 10、肿瘤坏死因子 α、iNOS 和环氧合酶 2 水平, 抑制 caspase 的表达肠上皮细胞的凋亡^[46], 体外实验中通过转染 miR-200b 验证骨髓间充质干细胞外泌体通过减低转化生长因子 β 水平抑制肠上皮间质转化途径^[47]。因此, 在今后的研究中可以建立腹腔粘连疾病模型, 通过转染或敲除特定的 miRNA, 验证间充质干细胞外泌体的有效成分及作用的信号通路, 进一步完善间充质干细胞外泌体抑制或逆转腹腔粘连组织 EMT 的机制。

2.6.2 调节免疫炎症反应, 减少组织损伤 间充质干细胞外泌体通过传递炎症因子、转录因子和 miRNA 来调节免疫微环境, 进而调节各种免疫效应细胞的增殖、成熟、极化和迁移。间充质干细胞外泌体可触发巨噬细胞向 M1 型极化, 诱导 Th1 转化为 Th2, 减少 T 细胞向辅助性 T 细胞 17(Th17) 转变, 增加调节性 T 细胞 (Treg) 维持免疫平衡, 减少组织损伤。刘文涛等^[48] 的体外研究发现, 鼠源性骨髓间充质干细胞外泌体可触发巨噬细胞白细胞介素 6 和 iNOS 高表达, 诱导巨噬细胞向 M1 型极化。林颖等^[49] 研究表明鼠源性骨髓间充质干细胞外泌体能逆转哮喘小鼠的 Treg/Th17 失衡, 抑制气道炎症反应。Li 等^[50] 体外实验发现, 通过转染 miR-181c 验证 hUCMSC-Exo 的可通过抑制 Toll-4 信号通路来减轻烧伤引起的炎症反应。因此收集腹腔粘动物模型的腹腔积液, 检测免疫细胞的表达可以验证间充质干细胞外泌体通过调节免疫炎症反应, 减少粘连的形成。

2.6.3 下调纤维基因表达, 激活纤溶系统 间充质干细胞外泌体一方面可直接抑制多种胶原蛋白的表达, 减少细胞外基质的聚集, 另一方面纤溶系统及调节 MMP/TIMP 的平衡。有研究在的腹腔粘连大鼠模型中发现, ADSC-Exo 可以上调腹膜中 TIMP-1 表达, 下调 I 型胶原和 MMP-9 表

达^[28]。QU等^[51]也在肝纤维化小鼠模型中证实 miRNA-181-5p 上调的 ADSC-Exo 能通过转移下调肝星状细胞中转化生长因子 $\beta 1$ 、纤维化基因及 Bcl-2 的表达,减少波形蛋白、纤维连接蛋白等的形成。LI等^[52]研究表明兔骨髓间充质干细胞外泌体能调节骨折局部微环境中的纤溶系统平衡,miR-451-5p 可直接上调体内 PAI-1 表达促进纤维蛋白降解。

除了可以参与上述过程,间充质干细胞外泌体内富含多种生长因子(如血管内皮生长因子、白细胞介素 6 和低氧诱导因子 1 α)及 miRNA 也可以调控促血管生成因子和抗血管生成因子之间的平衡发挥作用。研究发现 ADSC-Exo 中的白细胞介素 6 通过 STAT3 提高毛细血管密度^[53],miR-21 可能通过增加低氧诱导因子 1 α 和血管内皮生长因子的表达^[54],miR-125a 可以靶向抑制 Delta 样配体 4(Delta-like ligand 4, DLL4) 的表达,促进血管内皮细胞生成,但也有研究提示,间充质干细胞外泌体可以通过抑制转化生长因子 β 通路降低低氧诱导因子 1 α 和血管内皮生长因子的表达,因此其在纤维组织中对血管生成的调节有待进一步研究。

3 讨论 Discussion

3.1 既往他人该领域研究的贡献和存在的问题 再生医学是近年的研究热点,间充质干细胞外泌体有生物活性,使用安全,具有无需特殊培养和扩增、更低的免疫原性及较长的稳定性等优势,能通过多种途径的引导一种正常的修复和愈合,因此具有较高的临床价值。间充质干细胞外泌体在心血管、神经、呼吸、运动、内分泌及生殖等方面的研究较成熟,在术后腹腔粘连方面目前现有的动物模型及细胞实验研究较少,间充质干细胞外泌体携带的 miRNA 在腹腔粘连作用的作用靶点、分子机制尚未明确,需要进一步实验探究具体的作用成分及机制。整体上对间充质干细胞外泌体有效成分的研究主要集中在其携带的 miRNA,但对其携带的蛋白质、脂质或其他核酸的研究较少。

3.2 作者综述区别于他人他篇的特点 目前再生医学在术后腹腔粘中的优势越来越受到人们的重视,因此间充质干细胞外泌体作为再生医学中的重要研究方向,在相关综述中被广泛提及但缺乏深入探讨。文章总结了腹腔粘连过程涉及的通路及因子方面,干细胞及外泌体在腹腔粘连方面现有研究动物实验、细胞实验及其他损伤修复性疾病的研究现状,拟进一步了解间充质干细胞外泌体在腹腔粘连中的可能作用机制。

3.3 综述的局限性 ①目前动物研究主要证明了干细胞及外泌体在腹腔粘连中的有效性,但具体的作用机制研究较少;②对于作用的成分、作用靶点及分子生物学机制是推过结合腹腔粘连机制及干细胞外泌体治疗研究的推断,因此需要在实验研究中进一步证明及阐明,例如通过转染和敲除实验,验证特定 miRNA 对腹腔粘连的影响;③因此相关临床数据的缺乏,并未涉及临床转化方面的描述。

3.4 综述的重要意义 文章回顾大量基础研究,为间充质干细胞外泌体治疗腹腔粘连提供理论基础及研究方向,在今后的研究中可以建立腹腔粘连疾病模型,通过转染

或敲除特定的 miRNA,验证间充质干细胞外泌体的有效成分及作用的信号通路,进一步明确间充质干细胞外泌体抑制或逆转腹腔粘连的机制。近年的干细胞外泌体对多种损伤修复性疾病的研究已进入临床试验阶段,相信随着间充质干细胞外泌体治疗腹腔粘连研究的不断探索,在不久的将来通过腹腔粘连的临床试验也可以制定适当的间充质干细胞外泌体治疗方案。

3.5 课题组专家对未来的建议 随着研究进展,期望未来可以尝试通过不同方式更好地发挥间充质干细胞外泌体的性能,如通过预处理调高外泌体的性能;将外泌体与生物材料结合延长其生物活性,解决外泌体在体内容易扩散的缺点,使外泌体局限在腹腔损伤处发挥作用是通过内源装载或外源装载构外泌体,装载递送蛋白、核酸和多肽分子等改善外泌体性能,形成高表达特定 miRNA 或装载小分子有效成分的高疗效外泌体。总之,间充质干细胞外泌体应用于临床提供方向。

作者贡献: 文章设计者为张兴洲和张楠。资料收集者为魏明和董国强。数据分析者为杜为和罗依雯。张兴洲撰写论文。张楠审核。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范: 该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南);文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次文字和图表查重;文章经小同行外审专家双盲审稿,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

- [1] MORIS D, CHAKEDIS J, RAHNEMAI-AZAR AA, et al. Postoperative abdominal adhesions: clinical significance and advances in prevention and management. *J Gastrointest Surg.* 2017;21(10):1713-1722.
- [2] CARMICHAEL SP, SHIN J, VAUGHAN JW, et al. Regenerative medicine therapies for prevention of abdominal adhesions: a scoping review. *J Surg Res.* 2022;275:252-264.
- [3] 朱兰,郎景和,任常,等. 妇产科手术后盆腹腔粘连预防中国指南[J]. 中华妇产科杂志, 2023,58(3):161-169.
- [4] 张龙龙,樊强,顾越雷,等. 术后腹腔粘连的研究进展[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2018,25(2):245-249.
- [5] WANG R, GUO T, LI J. Mechanisms of peritoneal mesothelial cells in peritoneal adhesion. *Biomolecules.* 2022;12(10):1498-1513.
- [6] ORECCHIONI M, GHOSHEH Y, PRAMOD AB, et al. Macrophage polarization: different gene signatures in M1(LPS+) vs. Classically and M2(LPS-) vs. alternatively activated macrophages. *Front Immunol.* 2019;24(10):1084-1096.
- [7] BUTCHER MJ, ZHU J. Recent advances in understanding the Th1/Th2 effector choice. *Fac Rev.* 2021;15(10):10-30.
- [8] DONG L, ZHENG X, WANG G. Peritoneal adhesions induce Th17/Treg imbalance in mice. *Int J Clin Exp Pathol.* 2018;11(9):4352-4362.
- [9] 成晶晶. 外周血 Th17/Treg 失衡与卵巢子宫内异位囊肿的关系及其粘连程度的评估价值[J]. 中国现代医药杂志, 2022,24(5):35-38.
- [10] ASCHER S, WILMS E, PONTAROLLO G, et al. Gut microbiota restricts NETosis in acute mesenteric ischemia-reperfusion injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(9):2279-2292.
- [11] 杨丽丽,卞尧尧,赵敏,等. 细胞因子与术后腹腔粘连关系及中医药防治[J]. 中华中医药学刊, 2018,36(12):2935-2939.

- [12] TANG J, XIANG Z, BERNARDS MT, et al. Peritoneal adhesions: occurrence, prevention and experimental models. *Acta Biomater.* 2020;116(15):84-104.
- [13] FU M, PENG D, LAN T, et al. Multifunctional regulatory protein connective tissue growth factor (CTGF): a potential therapeutic target for diverse diseases. *Acta Pharm Sin B.* 2022;12(4):1740-1760.
- [14] WEI G, WANG Z, LIU R, et al. A combination of hybrid polydopamine-human keratinocyte growth factor nanoparticles and sodium hyaluronate for the efficient prevention of postoperative abdominal adhesion formation. *Acta Biomater.* 2022;138(15):155-167.
- [15] 谢中, 杨标顺, 钱亮. 达芙通联合补佳乐对腹腔镜粘连术后患者 TNF- α 、VEGF、TGF- β 的影响及疗效观察 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2019,27(3):342-345.
- [16] SHENTU Y, JIANG H, LIU X, et al. Nestin promotes peritoneal fibrosis by protecting hif1- α from proteasomal degradation. *Front Physiol.* 2020;16(11):517912.
- [17] 吴云桦, 杨妮, 王星傑, 等. Nrf2 激动剂 t-BHQ 在预防术后腹腔粘连形成中的价值及其可能的机制 [J]. *临床医学研究与实践*, 2021, 6(13):1-3, 15.
- [18] ZENG X, LU B, WANG F, et al. The effect of Smad2- and Smad3-targeting RNA interference on extracellular matrix synthesis in rat fibroblasts of peritoneal adhesion tissues. *Am J Transl Res.* 2020;12(11):7420-7429.
- [19] LI H, WANG L, SHAO M, et al. Pirfenidone attenuates the EMT process and the secretion of VEGF in TGF- β 2-induced ARPE-19 cells via inhibiting the activation of the NF- κ B/snail signaling pathway. *J Ophthalmol.* 2023;303:4798071-47980720.
- [20] TIAN L, SUN T, FAN M, et al. Novel silk protein/hyaluronic acid hydrogel loaded with azithromycin as an immunomodulatory barrier to prevent postoperative adhesions. *Int J Biol Macromol.* 2023; 235(30):123811.
- [21] ALBRECHT LV, TEJEDA-MUÑOZ N, DE ROBERTIS EM. Cell biology of canonical wnt signaling. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2021;37(6):369-389.
- [22] 于晓猛, 冯仁蕊, 王宏, 等. Wnt/ β -catenin 信号通路与大鼠腹膜纤维化-EMT 相关研究 [J]. *生物医学工程与临床*, 2022,26(4):486-490.
- [23] 赵敏. 活血通腑方调控巨噬细胞极化和 SOCS/JAK2/STAT/PPAR- γ 通路防治腹腔粘连的机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [24] ARDALAN KHALES S, AARABI A, ABBASZADEGAN MR, et al. INPP5A/HLA-G1/IL-10/MMP-21 axis in progression of esophageal squamous cell carcinoma. *Iran Biomed J.* 2022;26(6):440-453.
- [25] 郭嘉, 丁琼桦, 刘泽, 等. 间充质干细胞来源外泌体的生物学特性及免疫调控作用 [J]. *中国组织工程研究*, 2022,26(7):1093-1101.
- [26] 王含必, 邓成艳. 外泌体的生物功能及临床治疗应用潜能 [J]. *生殖医学杂志*, 2021,30(7):966-970.
- [27] 陈妍琦, 赵敏, 杨丽丽, 等. 中医药防治间皮细胞参与术后腹腔粘连形成 [J]. *中华中医药学刊*, 2021,39(4):32-35.
- [28] SHI M, LIU H, ZHANG T, et al. Extracellular vesicles derived from adipose mesenchymal stem cells promote peritoneal healing by activating MAPK-ERK1/2 and PI3K-Akt to alleviate postoperative abdominal adhesion. *Stem Cells Int.* 2022;2022:1940761.
- [29] MUHAR AM, PUTRA A, WARLI SM, et al. Hypoxia-mesenchymal stem cells inhibit intra-peritoneal adhesions formation by upregulation of the IL-10 expression. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(23): 3937-3943.
- [30] ROJO D, CONGET P. Acellular derivatives of mesenchymal stem cells prevent peritoneal adhesions in an animal model. *J Surg Res.* 2018; 223:198-206.
- [31] KARACA G, PEHLIVANLI F, AYDIN O, et al. The effect of mesenchymal stem cell use on intra-abdominal adhesions in a rat model. *Ann Surg Treat Res.* 2018;94(2):57-62.
- [32] WANG N, LI Q, ZHANG L, LIN H, et al. Mesenchymal stem cells attenuate peritoneal injury through secretion of TSG-6. *PLoS One.* 2012;7(8):e43768.
- [33] LUCAS PA, WAREJCKA DJ, ZHANG LM, et al. Effect of rat mesenchymal stem cells on development of abdominal adhesions after surgery. *J Surg Res.* 1996;62(2):229-232.
- [34] JIAO T, HUANG Y, SUN H, et al. Exosomal lnc-CDHR derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells attenuates peritoneal epithelial-mesenchymal transition through AKT/FOXO pathway. *Aging (Albany NY).* 2023;15(14):6921-6932.
- [35] HUANG Y, MA J, FAN Y, et al. Mechanisms of human umbilical cord mesenchymal stem cells-derived exosomal lncRNA GAS5 in alleviating EMT of HPMCs via Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Aging (Albany NY).* 2023;15(10):4144-4158.
- [36] 纪鸥洋, 方均燕, 宋阿会, 等. 间充质干细胞外泌体对腹膜间皮细胞高糖损伤的作用研究 [J]. *组织工程与重建外科*, 2022,18(4):294-299.
- [37] 胡珍妮, 刘永梅, 麦迪乃姆·努尔麦麦提. 间充质干细胞来源的外泌体中 miR-143-3p 抑制自噬并逆转心肌缺血再灌注损伤的机制研究 [J]. *实用临床医药杂志*, 2022,26(17):46-52.
- [38] 蔡黎黎, 咸娟, 胡维佳, 等. 人脐带干细胞外泌体对抑郁模型小鼠海马小胶质细胞极化和神经元凋亡的影响 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2023,32(5):399-406.
- [39] 杨静, 胡华钟, 张书勤, 等. 脐带间充质干细胞来源的外泌体通过抑制上皮间质转化缓解肺纤维化 [J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(7):988-994.
- [40] 沈括, 王许杰, 刘开拓, 等. 人脂肪间充质干细胞外泌体对小鼠 RAW264.7 细胞的炎症反应和小鼠全层皮肤缺损创面愈合的影响 [J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2022,38(3):215-226.
- [41] 赵海波, 赵夏, 高甲科, 等. 间充质干细胞来源的外泌体对肌腱细胞损伤修复的影响及其机制 [J]. *中华创伤杂志*, 2021,37(7):653-661.
- [42] 王振刚, 付振, 张闻达, 等. 间充质干细胞来源的外泌体对 2 型糖尿病小鼠胰岛功能和炎症因子的影响 [J]. *中国实验诊断学*, 2023, 27(9):1077-1082.
- [43] 赵莹莹, 陈莉莎, 闫丽, 等. 脐带间充质干细胞外泌体对大鼠卵巢功能作用及机制研究 [J]. *临床军医杂志*, 2022,50(11):1155-1158.
- [44] HORITA M, FARQUHARSON C, STEPHEN LA. The role of miR-29 family in disease. *J Cell Biochem.* 2021;122(7):696-715.
- [45] 张旭东, 谭季春. 间充质干细胞及外泌体治疗子宫内膜损伤的研究进展 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023,39(2):236-239.
- [46] YANG J, LIU XX, FAN H, et al. Extracellular vesicles derived from bone marrow mesenchymal stem cells protect against experimental colitis via attenuating colon inflammation, oxidative stress and apoptosis. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140551.
- [47] YANG J, ZHOU CZ, ZHU R, et al. miR-200b-containing microvesicles attenuate experimental colitis associated intestinal fibrosis by inhibiting epithelial-mesenchymal transition. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(12):1966-1974.
- [48] 刘文涛, 王新月, 杨毅等. 骨髓间充质干细胞来源的外泌体诱导巨噬细胞向 M 型极化 [J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2022,31(3): 232-238.
- [49] 林颖, 胡锦章, 颀孙永勋, 等. 骨髓间充质干细胞外泌体调节哮喘小鼠 Foxp3+ Treg/Th17 的平衡 [J]. *中国组织工程研究*, 2018,22(17): 2637-2643.
- [50] LI X, LIU L, YANG J, et al. Exosome derived from human umbilical cord mesenchymal stem cell mediates MiR-181c attenuating burn-induced excessive inflammation. *EBioMedicine.* 2016;8(10):72-82.
- [51] 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 Cell Mol Med.* 2017;21(10):2491-2502.
- [52] LI L, WANG Y, YU X, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes promote plasminogen activator inhibitor 1 expression in vascular cells in the local microenvironment during rabbit osteonecrosis of the femoral head. *Stem Cell Res.* 2020;11(1):480-493.
- [53] AN Y, ZHAO J, NIE F, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells (ADSCs) overexpressing miR-21 promote vascularization of endothelial cells. *Sci Rep.* 2019;9(1):12861.
- [54] ZHE C, WANG H, YANG X, et al. Therapeutic potential of mesenchymal cell-derived miRNA-150-5p-expressing exosomes in rheumatoid arthritis mediated by the modulation of MMP14 and VEGF. *J Immunol.* 2018:2472-2482.

(责任编辑: WJ, ZN, QY, ZM)