

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2024.04.006

· 基础研究 ·

间充质干细胞来源的外泌体治疗放射性肠炎的疗效与安全性

何晓波¹, 虞淦军¹, 高晓刚², 吴艳峰¹ (1. 海军军医大学 基础医学院 免疫学教研室暨免疫与炎症全国重点实验室, 上海 200433; 2. 海军军医大学第一附属医院 器官移植科, 上海 200433)

[摘要] **目的:** 探讨间充质干细胞来源的外泌体(MSC-Exo)对人结肠癌 CT26 细胞体外增殖、迁移的影响及对放射性肠炎(RE)荷瘤小鼠模型的治疗效果及其安全性。**方法:** 利用商品化含 MSC-Exo 的液体敷料产品(MSC-Exo 产品), 通过纳米颗粒追踪分析、透射电镜、WB 法对其中的 MSC-Exo 进行鉴定。采用 CCK-8 法和 Transwell 小室法检测 MSC-Exo 产品对结肠癌 CT26 细胞增殖、迁移的影响。构建 CT26 细胞荷瘤小鼠模型, 连续 7 d 分别给予 400 μ L MSC-Exo 产品、MSC 培养基或生理盐水灌胃, 评估 MSC-Exo 产品在体内对肿瘤生长和小鼠生存的影响。构建 RE 荷瘤小鼠模型, 连续 7 d 分别给予 400 μ L MSC-Exo 产品、MSC 培养基、生理盐水灌胃治疗, 通过小肠组织 H-E 染色法评估 MSC-Exo 产品治疗 RE 的有效性与安全性。**结果:** 纳米颗粒追踪分析、透射电镜、WB 法的鉴定结果确证了商品化的液体敷料中含有 MSC-Exo 有效成分。体外研究表明, MSC-Exo 产品成分不会促进结肠癌 CT26 细胞的增殖和迁移, 具有安全性。体内研究结果发现, MSC-Exo 产品的灌胃给药并不影响荷瘤小鼠的肿瘤生长和生存期, 但 RE 荷瘤小鼠模型接受 MSC-Exo 产品灌胃治疗后, 荷瘤小鼠血便、黏液便症状得到缓解, H-E 染色结果显示小鼠肠壁组织的组织形态完整性相较于对照组有所改善, 提示 MSC-Exo 产品对荷瘤小鼠的 RE 具有疗效, 并且在致瘤性及肿瘤转移方面具有安全性。**结论:** 商品化含 MSC-Exo 的液体敷料并不促进体外结肠癌细胞的增殖、迁移, 对 CT26 细胞荷瘤小鼠肿瘤生长和生存期无明显影响, 但对荷瘤小鼠模型的 RE 具有治疗作用, 改善了肠道组织的损伤。

[关键词] 间充质干细胞; 外泌体; 肿瘤; 放射性肠炎

[中图分类号] R73-36; R574 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)04-0359-06

Therapeutic efficacy and safety of mesenchymal stem cells-derived exosomes in the treatment of radiation enterocolitis

HE Xiaobo¹, YU Ganjun¹, GAO Xiaogang², WU Yanfeng¹ (1. National Key Laboratory of Immunity and Inflammation & Institute of Immunology, School of Basic Medicine, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Organ Transplantation, the First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effects of mesenchymal stem cell-derived exosomes (MSC-Exo) on the *in vitro* proliferation and migration of human colorectal cancer cells (CT26), and assess the effects and safety of MSC-Exo treatment for tumor-bearing mouse model with radiation enteritis (RE). **Methods:** Commercially available liquid dressing products containing MSC-Exo (MSC-Exo product) were utilized for this study. Exosome components were identified through Nanoparticle Tracking Analysis (NTA), transmission electron microscopy (TEM), and WB analysis. The effects of MSC-Exo product on CT26 cell proliferation and migration were detected using the CCK-8 and Transwell assays. A CT26 tumor-bearing mouse model was established, and the mice were intragastrically administered with 400 μ L MSC-Exo product, MSC culture medium, or saline for 7 consecutive days to evaluate the effects of MSC-Exo product on tumor growth and mouse survival *in vivo*. A radiation enteritis tumor-bearing mouse model was also established, and administered similar treatments. The efficacy and safety of MSC-Exo product treatment for RE were evaluated through H-E staining of small intestine tissues. **Results:** NTA, TEM, and WB analyses confirmed the presence of MSC-Exo in the commercial liquid dressing products. *In vitro* studies showed that MSC-Exo product did not promote tumor proliferation or migration. *In vitro* studies revealed that MSC-Exo product did not promote the proliferation and migration of colon cancer CT26 cells and was thus safe. *In vivo* studies revealed that gavage administration of MSC-Exo product did not affect tumor growth and the survival period of tumor-bearing mice. However, after treating radiation enteritis tumor-bearing mouse model with MSC-Exo product *via* gavage, the symptoms of bloody and mucous stool were relieved. H-E staining results demonstrated improved tissue morphology integrity in the intestinal tissues of the mice compared with that of the mice in the control group, suggesting that MSC-Exo product was effective in treating RE in tumor-bearing

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (No. 82071796)

[作者简介] 何晓波 (1996—), 男, 硕士生, 讲师, 主要从事肿瘤免疫治疗研究。E-mail: hexiaobo@immunol.org

[通信作者] 吴艳峰, E-mail: wuyf@immunol.org; 高晓刚, E-mail: shieldgun@sina.com

mice and was safe in terms of oncogenicity and tumor metastasis. **Conclusion:** Commercial liquid dressing products containing MSC-Exo do not promote the proliferation and migration of colon cancer cells *in vitro*, and have no obvious effects on tumor growth and survival period of CT26 cell tumor-bearing mice, but are effective in treating RE in the tumor-bearing mouse model and improve intestinal tissue damage.

[Key words] mesenchymal stem cell (MSC); exosomes (Exo); tumor; radiation enterocolitis (RE)

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(4): 359-364. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.04.006]

放疗是临床上肿瘤治疗的三大传统方法之一,其机制是利用电离辐射照射以促进肿瘤细胞的凋亡,但放疗的非选择性作用容易对周围正常组织造成损伤,尤其是放射性损伤引发的炎症反应。放射性肠炎(radiation enteritis, RE)是临床上患有盆腔、腹腔、腹膜等处恶性肿瘤的患者接受放射治疗后常见的由于放射性损伤引起的肠道炎症。RE的主要临床症状为腹痛、腹泻、便血,进一步加重可出现肠穿孔、肠痿等严重症状,因而RE的发生对肿瘤患者接受进一步的放射治疗的耐受性以及生活质量均具有较大的影响。目前,临床上常采用非甾体类抗炎药或者激素治疗RE,但常伴有明显不良反应,而特异性针对RE的专用治疗药物尚少见研发与应用,因而寻找新的RE治疗策略具有重要的临床应用价值。外泌体是细胞分泌的直径为40~100 nm且具有脂质双层膜结构的细胞外囊泡,包含丰富的核酸、细胞因子、膜蛋白受体等,参与包括免疫调节、组织再生等一系列重要细胞生理活动。间充质干细胞来源的外泌体(mesenchymal stem cell-derived exosome, MSC-Exo)已在糖尿病足、创伤修复、严重性肠炎等疾病的治疗中取得了良好的疗效,是一种具有潜力的新型治疗手段,但其是否能够用于肿瘤患者的RE治疗及其使用的安全性尚未明了。本研究利用商品化含MSC-Exo的液体敷料产品,在体内外探究MSC-Exo对人结肠癌细胞增殖、迁移的影响,并利用灌胃给药的方式在结肠癌小鼠模型中探究口服MSC-Exo治疗RE的有效性及安全性,为MSC-Exo应用于肿瘤患者RE的治疗提供策略参考及理论支撑。

1 材料与方法

1.1 细胞、实验动物与主要试剂

人结肠癌CT26细胞为本实验室保存。8周龄、雄性BALB/c小鼠购自上海必凯公司[实验动物合格证号:SCXK(沪)2018-0006]。实验动物饲养于海军军医大学基础医学院免疫学教研室动物房,实验动物使用许可证号为SYXK(沪)2022-0011。

商品化液体敷料产品(含有MSC-Exo的培养上清,后文简称为MSC-Exo产品)、MSC培养基购自山东齐鲁细胞有限公司,RPMI 1640培养基、胎牛血清购自美国Gibco公司,抗HSP70、TSG101、CD63、

CD81蛋白抗体购自美国Abcam公司,HRP标记的山羊抗兔二抗购自美国CST公司,CCK-8检测试剂盒购自日本DOJINDO公司,Transwell小室购自美国Corning公司。

1.2 纳米颗粒追踪分析和透射电镜检测MSC-Exo

将MSC-Exo产品转入离心管内,以2 000×g在4℃下离心30 min。将上清液转至新离心管中,以10 000×g速度在4℃下离心45 min。吸取上清,经0.45 μm滤膜过滤。将过滤液移至新离心管中,选择超速转子,以100 000×g在4℃下离心70 min。弃去上清,用PBS重悬沉淀后,重复相同离心操作。取20 μL超离纯化后的MSC-Exo悬液置于铜丝滤网上,醋酸双氧铀溶液负染固定后进行透射电镜拍照、观察,利用纳米颗粒追踪分析法进行粒度分析。

1.3 WB法检测MSC-Exo标志蛋白HSP70、TSG101、CD63和CD81的表达

采用BCA法测定MSC-Exo产品中的总蛋白量,使用相同上样量的MSC-Exo产品进行SDS-PAGE,使用eBlot™ L1快速湿转仪将目标蛋白质电转至NC膜上,依次切下分子量65 000~80 000(HSP70)、40 000~65 000(TSG101)、15 000~30 000(CD63和CD81)的NC膜部分,TBST缓冲液清洗后,使用含5%BSA的TBST缓冲液于室温下封闭2 h。随后,以1:1 000稀释抗HSP70、TSG101、CD63、CD81抗体,在4℃条件下处理NC膜过夜。次日,用TBST缓冲液洗NC膜后,在1:1 000稀释的HRP标记的二抗溶液中室温下反应1 h。NC膜经TBST缓冲液洗涤后,用ECL显色液显色,使用Tanon全自动化学发光图像分析系统采集图像并分析。

1.4 CCK-8法检测MSC-Exo产品对CT26细胞增殖的影响

取对数生长期的CT26细胞,以 1×10^3 个/孔接种至96孔板,培养过夜使细胞贴壁。24 h后弃去旧培养基,设置MSC-Exo组(90 μL RPMI 1640无血清培养基+10 μL MSC-Exo产品)、MSC培养基组(90 μL RPMI 1640无血清培养基+10 μL MSC培养基)、1640培养基组(100 μL RPMI 1640无血清培养基)。随后连续5 d,每天每组取3孔弃去旧培养基,加入90 μL新鲜无血清RPMI 1640培养基和10 μL CCK-8检测液,置于培养箱内反应1 h,随后用

酶标仪检测 480 nm 处光密度(D)值,分析细胞增殖情况。

1.5 Transwell 小室法检测 MSC-Exo 产品对 CT26 细胞迁移的影响

取对数生长期的 CT26 细胞,消化离心后用无血清 RPMI 1640 培养基重悬为 2×10^5 个/mL,向 Transwell 小室上室铺入 200 μL CT26 细胞悬液,下室分为 MSC-Exo 组(540 μL 无血清 RPMI 1640 培养基+60 μL MSC-Exo 产品)、MSC 培养基组(540 μL 无血清 RPMI 1640 培养基+60 μL MSC 培养基)、1640 培养基组(600 μL 无血清 RPMI 1640 培养基),随后置于细胞培养箱内培养 12 h。12 h 后取出小室,PBS 清洗后用 4% 多聚甲醛溶液固定 15 min,PBS 漂洗后在 0.1% 结晶紫溶液中染色 15 min,PBS 漂洗后置于显微镜下随机选取 6 个视野拍照,利用 ImageJ 软件进行细胞计数。

1.6 MSC-Exo 产品灌胃给药对 CT26 细胞移植瘤荷瘤小鼠的肿瘤生长与生存的影响

取 12 只 8 周龄雄性 BALB/c 小鼠,将 1×10^6 个 CT26 细胞以皮下注射方式荷入小鼠左侧腹部。待肿瘤体积长至 10~15 mm^3 左右时,将荷瘤小鼠按随机数字表法随机分为 MSC-Exo 组、MSC 培养基组、生理盐水组,每组 4 只。分组后连续 7 d 对小鼠进行灌胃给药,MSC-Exo 组给予 400 μL MSC-Exo 灌胃,MSC 培养基组小鼠每只给予 400 μL MSC 培养基灌胃,生理盐水组给以等量生理盐水灌胃作为对照。记录小鼠生存期与肿瘤体积。

1.7 MSC-Exo 产品灌胃给药对 CT26 细胞移植瘤荷瘤小鼠 RE 的疗效观察

同 1.6 法构建荷瘤小鼠模型并分组,将造模小鼠腹部接受 12 Gy 剂量的放射治疗,随后根据分组连续 7 d 分别给予 3 组小鼠 400 μL MSC-Exo 产品、400 μL MSC 培养基、400 μL 生理盐水灌胃。治疗过程中观察小鼠血便、黏液便情况,治疗结束后,所有小鼠通过吸入 CO_2 麻醉实施安乐死,取小鼠小肠组织,固定后制作 H-E 染色切片,光学显微镜下观察、分析小肠组织形态完整性。

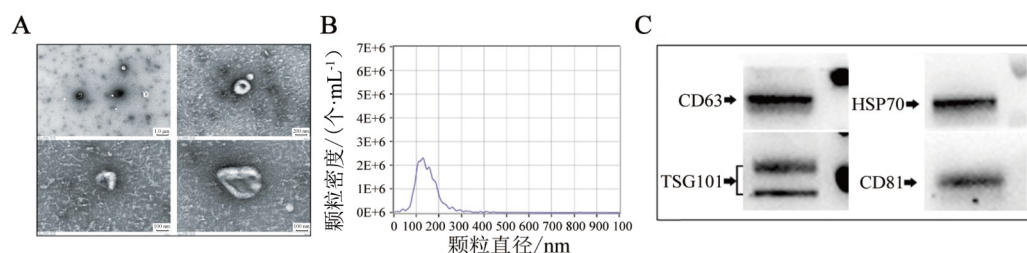
1.8 统计学处理

上述主要实验均独立重复 3 次。采用 GraphPad Prism 9 进行绘图和统计分析。两组间数据比较采用独立样本 t 检验,多组间数据比较采用双侧独立样本 t 检验,Log-Rank 检验用于小鼠生存期比较。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 纳米颗粒追踪分析、透射电镜和 WB 法鉴定 MSC-Exo 的理化性质

透射电镜下可观察到大小不一的圆盘状囊泡结构。镜下可见,样本形态结构完整,呈现外泌体典型的类圆形或类椭圆形的杯状双层膜结构(图 1A)。纳米颗粒追踪分析结果(图 1B)表明,样本颗粒分布峰值的对应粒径为 125.5 nm,密度为 2.3×10^6 个/mL,占比为 96.4%。WB 法检测结果(图 1C)显示,外泌体上清液中存在 CD81、CD63、TSG101、HSP70 四种经典外泌体蛋白标志物。以上检测结果表明,使用的商品化液体敷料(MSC 培养上清液)中存在本研究所需的 MSC-Exo。



A:透射电镜分析外泌体形态(左上图标尺=1.0 μm ,右上图标尺=200 nm,下图标尺=100 nm);B:纳米颗粒追踪分析分析外泌体的粒径分布;C:WB法检测外泌体标志蛋白 HSP70、TSG101、CD81 和 CD63 的表达。

图1 外泌体形态和理化性质的鉴定结果

2.2 MSC-Exo 不影响 CT26 细胞的增殖和迁移

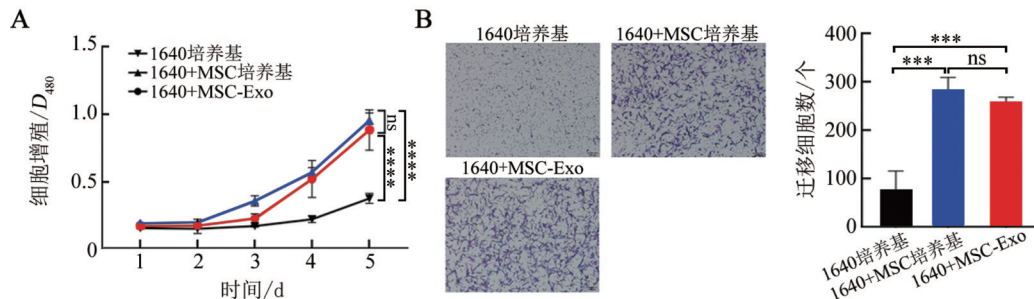
CCK-8 法检测结果(图 2A)显示,CT26 细胞在 MSC-Exo 产品或 MSC 培养基作用下,细胞增殖活性均高于 1640 培养基组($P < 0.000 1$),而两组间细胞增殖活性并无显著差异($P = 0.1473$),表明 MSC 培养基对 CT26 细胞具有一定促增殖作用,但 MSC-Exo 组分并不影响 CT26 细胞的增殖。Transwell 小室实

验结果(图 2B)显示,MSC-Exo、MSC 培养基两组间对 CT26 细胞迁移影响间的差异无显著统计学意义($P = 0.5715$),而两组相较于 1640 培养基对照组所展现的促迁移作用可能源自共有组分 MSC 培养基的作用($P = 0.000 8$, $P = 0.000 4$)。以上结果表明,MSC-Exo 组分对结肠癌 CT26 细胞的增殖和迁移并无影响。

2.3 MSC-Exo 产品灌胃给药对 CT26 荷瘤小鼠生存与肿瘤生长的影响

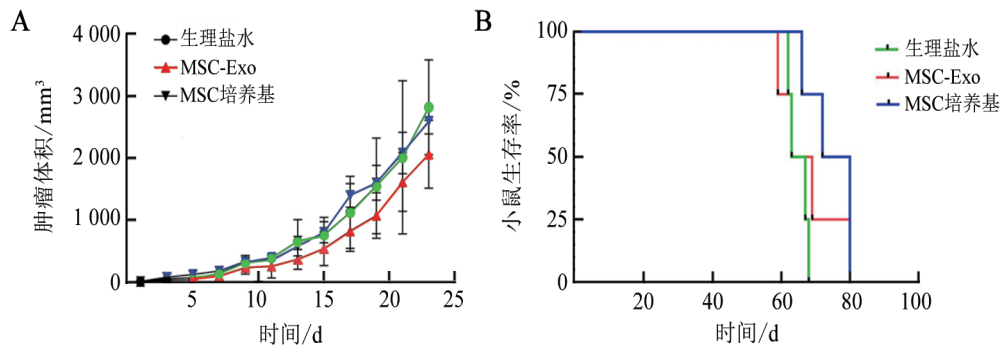
结肠癌 CT26 细胞荷瘤小鼠实验结果(图 3A)显示,与生理盐水组相比, MSC 培养基组小鼠的肿瘤体积差异无显著改变($P=0.578$), MSC-Exo 组小鼠肿瘤体积显著减小($P=0.006$, 图 3A); MSC-Exo 组和 MSC 培养组荷瘤小鼠的生存期差异均无统计学意

义($P=0.3489$ 、 0.3091 , 图 3B)。实验数据与体外细胞实验结果一致,表明 MSC-Exo 产品通过灌胃的方式给药并不会促进 CT26 细胞荷瘤小鼠的肿瘤生长或降低小鼠生存率。至观察终点时发现, MSC-Exo 产品对 CT26 细胞肿瘤的生长甚至起到了抑制作用,提示 MSC-Exo 对肿瘤的治疗效益,但仍需进一步实验探究。



A: CCK-8 法检测不同 MSC-Exo 产品对 CT26 细胞增殖的影响; B: Transwell 小室法检测 MSC-Exo 产品对 CT26 细胞迁移的影响 (结晶紫染色, $\times 100$)。*** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$; ns: 差异无统计学意义。

图 2 MSC-Exo 产品对结肠癌 CT26 细胞增殖与迁移的影响



A: 各组荷瘤小鼠肿瘤生长曲线; B: 各组荷瘤小鼠生存曲线。

图 3 MSC-Exo 产品灌胃给药对结肠癌 CT26 细胞荷瘤小鼠的肿瘤生长和生存的影响

2.4 MSC-Exo 产品灌胃给药可显著改善荷瘤小鼠的 RE

同 2.3 所述构建结肠癌 CT26 细胞荷瘤小鼠, 随后通过给予荷瘤小鼠腹部放疗 (12 Gy) 以构建 RE 荷瘤小鼠模型, 设置 MSC-Exo 组、MSC 培养基组、生理盐水组分别给予小鼠灌胃治疗连续一周。结果(图 4)显示, 相较于生理盐水组及 MSC 培养基组小鼠, MSC-Exo 组小鼠接受放疗后出现的血便、黏液便症

状得到有效缓解, H-E 染色结果显示其小肠组织形态和结构相对完整, 而生理盐水组和 MSC 培养基组小鼠的小肠组织绒毛形态结构则缺损较多, 表明 MSC-Exo 产品灌胃治疗后, 荷瘤小鼠的 RE 得到了缓解, 并且小肠组织能够恢复完整的组织形态结构, 表明 MSC-Exo 产品对 RE 具有显著的治疗效果。

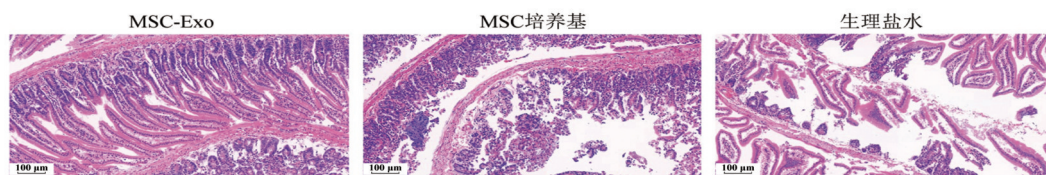


图 4 不同灌胃治疗方案下 RE 模型小鼠的小肠组织 H-E 染色结果 (标尺=100 μm)

3 讨论

间充质干细胞(MSC)是一种多功能成体干细胞,具有多向分化、自我更新以及免疫调节等特点,近年来因其在组织器官修复、抑制炎症、调节免疫紊乱、促进黏膜修复中的潜在治疗作用而得到广泛关注^[1]。MSC-Exo是由MSC分泌的具有多重生物学功能的由脂质双层膜包裹的细胞囊泡^[2],包含丰富的DNA、miRNA、脂质、活性蛋白等物质,研究^[3-4]表明MSC-Exo可通过受体配体结合的方式介导对靶细胞的调节作用,具有与MSC相似的生物学功能。由于MSC-Exo相较于MSC具有尺寸更小、保存简单、免疫原性更低,以及不具备复杂细胞成分的优势,是MSC疗法潜在的优势替代品^[5]。

近年来,MSC-Exo在治疗炎症性肠炎的研究中展现了巨大潜力^[6-9]。研究^[10]表明,MSC-Exo可通过多种方式调节、改善结肠炎,包括抑制炎症反应、调节免疫细胞稳态、抑制氧化应激反应等。例如,MSC-Exo降低受损结肠上皮细胞和炎性巨噬细胞的促炎相关因子水平以缓解溃疡型结肠炎症状^[11];通过调控肠道Treg/Th17细胞平衡,提高抑炎因子IL-10、TGF- β 等的水平,同时降低促炎因子(如TNF- γ 、IFN- γ)水平以预防急性结肠炎的发生^[12];MSC-Exo中包含的丰富miRNA如miR-203a-3p.2、miR-539-5p等,以及相关调节蛋白被认为是发挥炎症改善效果的关键组分^[13-14]。

RE是一种特殊的肠道炎症疾病,是患有盆腔、腹腔、腹膜等处恶性肿瘤的患者经放疗后出现的由放射性损伤所引起的肠道炎症。基于MSC-Exo在肠道炎症中的治疗作用^[15],其用来作为肿瘤患者RE的治疗药物是极具希望的潜在策略,但MSC-Exo应用于RE能否发挥良好的治疗效果尚未有研究报道。尤其是对于肿瘤患者而言,MSC-Exo应用是否会促进患者肿瘤的发生发展也直接决定了其使用的安全性。前期研究^[16-18]表明,MSC-Exo可通过携带的不同调节蛋白和miRNA调控受体细胞以改变肿瘤微环境,从而发挥促肿瘤或抗肿瘤功能。例如,ZHANG等^[19]发现MSC-Exo通过介导miRNA的转移,激活STAT3信号诱导的上皮间质转化(EMT),进而促进肺癌细胞的侵袭;也可通过下调E-cadherin并激活Wnt/ β -catenin信号通路以促进卵巢癌细胞的增殖和迁移与侵袭能力^[20]。同时,也有证据表明MSC-Exo可通过miRNA促进肿瘤微环境中T、NK细胞数量,以及抑制巨噬细胞极化、下调Treg细胞水平以触发抗肿瘤免疫反应^[21-22]。HE等^[23]发现,MSC-Exo可通过miR-375下调ENAH(enabled homolog)来抑制食管

鳞状细胞癌的发生与发展,还可通过miR-144下调CCNE1和CCNE2间接抑制非小细胞肺癌细胞的增殖^[24]。总之,MSC-Exo对肿瘤的影响展现出双重性和复杂性的特点,这与外泌体的不同来源、复杂成分及浓度具有重要关系^[25-26]。因此,MSC-Exo对肿瘤发挥抑制或是促进作用,需要针对利用的特定MSC-Exo展开具体探究与分析。

在本研究中,利用含MSC-Exo商品化的液体敷料产品,通过纳米颗粒追踪分析、透射电镜和WB法检测、鉴定并确证了该敷料中含有MSC-Exo成分。CCK-8法和Transwell小室实验结果发现,体外MSC-Exo的作用并未影响结肠癌CT26细胞的增殖和迁移。体内研究发现,MSC-Exo通过灌胃给药的方式并未促进CT26细胞荷瘤小鼠的肿瘤生长或降低其生存期,反而延缓了小鼠肿瘤的生长。在荷瘤小鼠RE模型治疗中,通过MSC-Exo灌胃给药发现小鼠的血便、黏液便情况得到有效缓解,进一步的小肠组织H-E染色检测结果表明,接受MSC-Exo灌胃给药的小鼠的小肠组织相较于对照组具有更完整的组织形态和结构,表明经过MSC-Exo灌胃给药后,荷瘤小鼠放射性炎症损伤的肠组织得以恢复了其组织形态和结构,相应RE的症状得以缓解,提示MSC-Exo口服治疗对接受放疗的肿瘤患者的RE具有潜在的治疗效果。

综上所述,本研究结果初步表明,口服MSC-Exo产品能够改善RE的症状及肠损伤,对结肠癌的发生发展并无影响,为临床上接受化疗的肿瘤患者的RE提供了具有安全性和可行性的治疗策略,有助于提高肿瘤患者生存质量,增强患者接受后续治疗的耐受性,具有潜在的临床应用价值。但是,口服MSC-Exo产品改善RE的具体作用机制,以及体内实验发现的抑制肿瘤生长的潜在疗效机制,仍需进一步地深入研究。

[参考文献]

- [1] JOVIC D, YU Y J, WANG D, *et al.* A brief overview of global trends in MSC-based cell therapy[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2022, 18(5): 1525-1545. DOI: 10.1007/s12015-022-10369-1.
- [2] WANG J J, JIA H Y, ZHANG B, *et al.* HucMSC exosome-transported 14-3-3 ζ prevents the injury of cisplatin to HK-2 cells by inducing autophagy *in vitro*[J]. *Cytotherapy*, 2018, 20(1): 29-44. DOI: 10.1016/j.jcyt.2017.08.002.
- [3] BORGOVAN T, CRAWFORD L, NWIZU C, *et al.* Stem cells and extracellular vesicles: biological regulators of physiology and disease[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 317(2): C155-C166. DOI: 10.1152/ajpcell.00017.2019.
- [4] PADINHARAYIL H, VARGHESE J, WILSON C, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes: characteristics and applications in disease

- pathology and management[J/OL]. *Life Sci*, 2024, 342: 122542[2024-02-01]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320524001310?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.lfs.2024.122542.
- [5] LOTFY A, ABOQUELLA N M, WANG H J. Mesenchymal stromal/stem cell (MSC)-derived exosomes in clinical trials[J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 66[2024-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10079493/>. DOI: 10.1186/s13287-023-03287-7.
- [6] WANG G Y, YUAN J T, CAI X, *et al.* HucMSC-exosomes carrying miR-326 inhibit neddylation to relieve inflammatory bowel disease in mice[J/OL]. *Clin Transl Med*, 2020, 10(2): e113[2024-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7403704/>. DOI: 10.1002/ctm2.113.
- [7] GUO G, TAN Z B, LIU Y P, *et al.* The therapeutic potential of stem cell-derived exosomes in the ulcerative colitis and colorectal cancer [J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 138[2024-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8973885/>. DOI: 10.1186/s13287-022-02811-5.
- [8] HEIDARI N, ABBASI-KENARSARI H, NAMAKI S, *et al.* Adipose-derived mesenchymal stem cell-secreted exosome alleviates dextran sulfate sodium-induced acute colitis by Treg cell induction and inflammatory cytokine reduction[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(8): 5906-5920. DOI: 10.1002/jcp.30275.
- [9] HOU J J, LI W W, WANG X L, *et al.* Efficacy of extracellular vesicles as a cell-free therapy in colitis: a systematic review and meta-analysis of animal studies[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1260134[2024-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10637393/>. DOI: 10.3389/fphar.2023.1260134.
- [10] LI X, JI L J, FENG K D, *et al.* Emerging role of exosomes in ulcerative colitis: targeting NOD-like receptor family pyrin domain containing 3 inflammasome[J]. *World J Gastroenterol*, 2024, 30(6): 527-541. DOI: 10.3748/wjg.v30.i6.527.
- [11] MCCULLOH C J, OLSON J K, WANG Y J, *et al.* Treatment of experimental necrotizing enterocolitis with stem cell-derived exosomes[J]. *J Pediatr Surg*, 2018, 53(6): 1215-1220. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2018.02.086.
- [12] HEIDARI N, ABBASI-KENARSARI H, NAMAKI S, *et al.* Regulation of the Th17/Treg balance by human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes protects against acute experimental colitis [J/OL]. *Exp Cell Res*, 2022, 419(1): 113296[2024-02-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35917844/>. DOI: 10.1016/j.yexcr.2022.113296.
- [13] XU Y T, TANG X H, FANG A N, *et al.* HucMSC-Ex carrying miR-203a-3p.2 ameliorates colitis through the suppression of caspase11/4-induced macrophage pyroptosis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 110: 108925. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.108925.
- [14] WANG D D, XUE H, TAN J F, *et al.* Bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes containing miR-539-5p inhibit pyroptosis through NLRP3/caspase-1 signalling to alleviate inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Res*, 2022, 71(7/8): 833-846. DOI: 10.1007/s00011-022-01577-z.
- [15] DENG C, HU Y W, CONCEIÇÃO M, *et al.* Oral delivery of layer-by-layer coated exosomes for colitis therapy[J]. *J Control Release*, 2023, 354: 635-650. DOI: 10.1016/j.jconrel.2023.01.017.
- [16] LIU Y, SONG B Q, WEI Y M, *et al.* Exosomes from mesenchymal stromal cells enhance imatinib-induced apoptosis in human leukemia cells *via* activation of caspase signaling pathway[J]. *Cytotherapy*, 2018, 20(2): 181-188. DOI: 10.1016/j.jcyt.2017.11.006.
- [17] ZHANG F S, GUO J S, ZHANG Z H, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosome: a tumor regulator and carrier for targeted tumor therapy[J]. *Cancer Lett*, 2022, 526: 29-40. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.11.015.
- [18] 田野, 郭小鹏, 成俊, 等. 负载膜联蛋白A2(annexin A2)的间充质干细胞来源外泌体减少M2巨噬细胞极化抑制裸鼠前列腺癌细胞生长[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2023, 39(2): 109-116. DOI: 10.13423/j.cnki.cjcmi.009564.
- [19] ZHANG X N, SAI B Q, WANG F, *et al.* Hypoxic BMSC-derived exosomal miRNAs promote metastasis of lung cancer cells *via* STAT3-induced EMT[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 40. DOI: 10.1186/s12943-019-0959-5.
- [20] 陆茜林, 丁娜, 贺红林, 等. 经血间充质干细胞外泌体对人卵巢癌细胞A2780生物学行为的影响[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2024, (02): 48-55.
- [21] LI D Y, LIN F F, LI G P, *et al.* Exosomes derived from mesenchymal stem cells curbs the progression of clear cell renal cell carcinoma through T-cell immune response[J]. *Cytotechnology*, 2021, 73(4): 593-604. DOI: 10.1007/s10616-021-00480-5.
- [22] ZHOU W X, ZHOU Y, CHEN X L, *et al.* Pancreatic cancer-targeting exosomes for enhancing immunotherapy and reprogramming tumor microenvironment[J/OL]. *Biomaterials*, 2021, 268: 120546[2024-02-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33253966/>. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.120546.
- [23] HE Z F, LI W H, ZHENG T L, *et al.* Human umbilical cord mesenchymal stem cells-derived exosomes deliver microRNA-375 to downregulate ENAH and thus retard esophageal squamous cell carcinoma progression[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 140[2024-02-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32698859/>. DOI: 10.1186/s13046-020-01631-w.
- [24] LIANG Y, ZHANG D L, LI L L, *et al.* Exosomal microRNA-144 from bone marrow-derived mesenchymal stem cells inhibits the progression of non-small cell lung cancer by targeting CCNE1 and CCNE2[J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 87[2024-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7045474/>. DOI: 10.1186/s13287-020-1580-7.
- [25] TAHERI M, TEHRANI H A, DEGHANI S, *et al.* Signaling crosstalk between mesenchymal stem cells and tumor cells: implications for tumor suppression or progression[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2024, 76: 30-47. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2024.01.004.
- [26] 孙宇恒, 黄静怡, 虞淦军. 间充质干细胞来源的外泌体: 肿瘤治疗的双刃剑[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29(10): 937-943. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2022.10.010.

[收稿日期] 2024-02-02

[修回日期] 2024-03-31

[本文编辑] 黄静怡