

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.10.010

· 综述 ·

间充质干细胞来源的外泌体：肿瘤治疗的双刃剑

Mesenchymal stem cell-derived exosomes: a double-edged sword for cancer therapy

孙宇恒^a 综述; 黄静怡^b, 虞淦军^b 审阅(海军军医大学基础医学院 a. 临床医学专业; b. 免疫学教研室, 上海 200433)

[摘要] 间充质干细胞来源的外泌体(MSC-Exo)是由MSC分泌的一类膜泡状物质,与其他细胞来源的Exo相比,MSC-Exo在成分和功能上有其独特性。MSC-Exo对肿瘤的作用十分复杂且具有双向性,包括肿瘤生长、转移和侵袭、血管生成和耐药等多个方面,既可促进肿瘤的生长与转移,也可抑制肿瘤的发生和发展。因此,基于MSC-Exo对肿瘤的影响及其机制,设计相关的肿瘤治疗策略和方案已经成为新的研究方向。本文综述了MSC-Exo的成分与特征、对肿瘤的促进或抑制作用及其机制、作为通讯介质或药物载体或类细胞治疗在肿瘤治疗中的应用,以及在临床应用中所面临的规模化制备难、质量控制难等挑战。

[关键词] 间充质干细胞(MSC); 外泌体(Exo); 作用机制; 肿瘤治疗

[中图分类号] R730.2; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)10-0937-07

间充质干细胞来源的外泌体(mesenchymal stem cell-derived exosome, MSC-Exo)在临床已被用于糖尿病足、伤口修复、严重性肠炎、器官移植等方面的治疗,取得了良好的治疗效果,并已成为新的研究热点^[1-3]。研究结果^[4]发现,MSC-Exo在肿瘤中是一把双刃剑,既可促进肿瘤的生长,也可抑制肿瘤的生长。MSC-Exo的应用是否会促进肿瘤的发生发展和转移,一直是制约MSC-Exo应用的关键问题。因此,阐明MSC-Exo对肿瘤的影响及其机制对肿瘤治疗及因其他治疗方式导致的不良反应的处理具有重要意义。MSC-Exo具有低免疫原性、高运输效率、高稳定性等特点,应用于肿瘤临床治疗时具有巨大的潜力。然而,从现有的研究结果来看,MSC-Exo对于肿瘤的作用及其机制尚存在争议:MSC-Exo既能在某些方面抑制肿瘤生长,又能通过信号转导等途径直接或间接地促进肿瘤生长。因此,有必要进一步深入研究MSC-Exo对肿瘤具体的作用及其机制^[5]。本文就近年来MSC-Exo的成分与特征、对肿瘤的影响及机制、在肿瘤治疗中的应用等的研究进展进行综述。

1 MSC-Exo的成分与特征

MSC主要存在于骨髓、骨骼、脂肪、脐带以及其他结缔组织和器官间质中,其中在骨髓组织中尤为多见^[6]。MSC在机体生长发育过程中,通过产生Exo与其他细胞间进行信息通讯。MSC-Exo与其他细胞来源的Exo有共同之处,但也有其独特性,这也决定了MSC-Exo在抗炎、免疫调节及促进组织再生等方面具有重要的作用。

1.1 MSC-Exo的成分

和其他细胞来源的Exo成分相同,MSC-Exo中含有多种不同类型的RNA,包括:mRNA、miRNA、环状RNA(circular RNA, circRNA)、siRNA等,但不同的是,MSC-Exo较多地包含一些独特miRNA,如miR-21、miR-143-3p等^[7-8]。同时,多种细胞质蛋白质如肌动蛋白、肌动蛋白结合蛋白、膜联蛋白和微管蛋白等骨架蛋白也是其主要成分^[9]。由于从早期核受体形成、膜融合分泌,到靶向转运等的生成与作用过程,MSC-Exo携带有部分营养物质与特定的细胞质调控成分,并作为运载体在受体与配体间转运源于细胞质中的蛋白质、核酸等调控物质^[10]。

Exo功能取决于来源的细胞类型,不同细胞来源的Exo发挥的作用存在一定的差异性,而且相同来源的Exo在不同组织环境中发挥的作用也不尽相同。以肿瘤细胞来源的Exo为例,除了能够促进肿瘤的生长、细胞增殖及转移外,它还可以参与维持肿瘤异质性和肿瘤相关免疫调节等过程,肿瘤来源的Exo中程序性死亡配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)参与了肿瘤细胞的免疫治疗逃避^[11]。巨噬细胞在不同组织中均有分布,其分泌的Exo功能各异,主要功能是调控固有免疫、适应性免疫等相关过程。此外,MSC培养条件可能会影响分泌生物活性因子的整体特征,不同组织环境中的MSC-Exo对肿瘤的作用亦有所不同^[12]。

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金(No. 81901686)

[作者简介] 孙宇恒(2002—),男,本科生,主要从事外泌体在肿瘤治疗中应用的研究, E-mail: 2902086266@qq.com

[通信作者] 虞淦军, E-mail: yugj@immunol.org; 黄静怡, E-mail: huangjy@immunol.org

1.2 MSC-Exo 的特征

与其他来源细胞相比, MSC 分泌 Exo 的能力最强且能产生较多的 Exo, 其分泌的 Exo 成分也更加复杂。MSC-Exo 含有与母细胞 MSC 相同的调控物质(如 mRNA、miRNA、lncRNA)与表面标志分子(如 CD29、CD44、CD90 和 CD73 等)^[13], 并具有与 MSC 相似的生物学特性(如促进骨、血管的修复与再生等)^[14], 但与 MSC 相比表现出高稳定性和安全性、低免疫排斥和更直接地作用于靶向目标等优势^[15]。除了纳米级体积小、易穿膜或穿越生物屏障、低细胞毒性、修复皮肤伤口、抗皮肤衰老等特性外, MSC-Exo 还展现出向肿瘤极强的迁移倾向、良好的递送并保护药物、影响肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)免疫应答及调控自身免疫性疾病等功能^[16]。MSC-Exo 经 MSC 分泌后以受体配体结合的方式对靶细胞的生理活动发挥调控作用^[17]; 主要作为旁分泌介质, MSC-Exo 通过传递或调控生长因子、细胞因子、脂质信号、趋化因子、mRNA 和 miRNA 等各种调节因子来发挥作用^[18]。这些调节因子通过控制部分细胞途径, 在细胞间传递生物信息, 调节肿瘤细胞的增殖、转移和侵袭能力或调控肿瘤血管生成等过程, 进而影响肿瘤的发展与 TME 的发生发展过程。也有研究结果^[19-20]表明, 由于 MSC-Exo 较高的表达 circRNA、miRNA、lncRNA 等遗传调控物质, 其可作为肿瘤早期诊断与筛查的生物标志物。类似地, MSC-Exo 所携带的细胞膜或细胞质蛋白(如 Rab 蛋白等)在膜融合与受配体细胞相互作用方面起作用, 展现其高生物相容性^[21]。在疾病的治疗研究中, MSC-Exo 以天然药物载体的形式发挥着相当重要的作用^[22]。但是, MSC-Exo 还可能使某些肿瘤产生耐药性^[23]。此外, 更多的研究结果^[24]发现, MSC-Exo 在介导 TME 中细胞间通讯与代谢过程、作为主要活性分子调控心肌损伤修复、临床组织损伤的修复(如在肝损伤中赋予肝保护作用)、减轻神经细胞的氧化损伤等方面均能发挥作用。

2 MSC-Exo 对肿瘤的影响及机制

MSC-Exo 对肿瘤的影响十分复杂, 涉及肿瘤生长、转移与侵袭、血管生成和化疗耐药等多个方面。

2.1 对肿瘤生长的影响

MSC-Exo 对肿瘤的生长有显著的调控作用。QI 等^[25]研究发现, 人骨髓间充质干细胞来源的外泌体(bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosome, BMSC-Exo)可作用于 Hedgehog 信号通路, 激活该通道中的信号细胞分泌的局域性蛋白质配体, 使其在 N 端不同的氨基酸残基部位发生化学修饰, 从而制约其扩散,

并且增加与细胞膜的亲和力, 促进肿瘤的生长。此外, MSC-Exo 可通过提高 p27kip1 蛋白和降低 CDK2 蛋白来诱导细胞周期的阻滞, 进而抑制 T 细胞的活化, 从而使机体免疫系统对肿瘤细胞的杀伤力大大降低, 对肿瘤的生长具有间接的促进作用^[26]。

然而, MSC-Exo 还可以通过降低某些蛋白质分子的表达来抑制肿瘤的生长。LIANG 等^[27]的研究结果显示, BMSC-Exo 通过 miR-144 降低细胞周期蛋白 E1 (cyclin E1, CCNE1) 和 CCNE2 的表达, 进而抑制非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)细胞的增殖、集落形成、S 期阻滞, 使肿瘤细胞不能正常地合成 DNA, 间接地抑制肿瘤的生长。因此, MSC-Exo 可通过刺激蛋白质分子的方式, 激活特定的细胞信号通路而影响肿瘤的发生与发展。

2.2 对肿瘤转移和侵袭的影响

MSC-Exo 不仅对肿瘤细胞的生长有显著的调控作用, 还可以调控肿瘤细胞的转移和侵袭^[28]。在多数研究^[29-30]中, MSC-Exo 主要是通过促进某些特殊 miRNA(如 miR-1587、miR-208a 等)的递送调节对应的信号通路, 从而调控某些蛋白质的合成, 促进肿瘤的转移和侵袭。然而, 也有研究^[31-32]发现 MSC-Exo 可以通过递送 miR-143、miR-4461 等, 减弱多个基因的表达, 从而抑制肿瘤的转移。此外, 有研究^[33]发现, MSC-Exo 可被用于抑制蛋白酶的靶向作用及信号转导途径, 从而削弱肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 导致细胞周期停滞并诱导细胞凋亡。MSC-Exo 还可以通过向目标细胞递送细胞因子(如 IL-6)来调控肿瘤的转移和侵袭^[34]。总之, MSC-Exo 经目标细胞或组织内化后, 可以调控细胞周期过程、细胞因子和与肿瘤相关信号通路, 既能对肿瘤的转移和侵袭起促进作用, 也能对肿瘤的转移和侵袭起抑制作用。

2.3 对肿瘤血管生成的影响

肿瘤血管作为重要成分参与 TME 的组成。肿瘤血管生成经历一个相当复杂的过程, 主要包括血管基底膜的分解、血管内皮细胞的活化、增殖和迁移以及新血管的重建, 各种细胞因子和生物活性分子参与调节此过程。MSC-Exo 富含可以调节血管生成的血管生成因子, 能够有效地调控肿瘤血管的形成^[35]。许多研究^[36-37]表明, MSC-Exo 可以激活细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinase 1/2, ERK1/2) 信号通路或上调 cyclin-1、增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 及 I/III 型骨胶原等基因的表达, 加速肿瘤内血管的生长, 促进肿瘤的进一步发展。但是也有研究结果^[38-39]发现, MSC-Exo 可通过 miRNA 间接抑制内皮生长因子, 进而减少肿瘤血管的生成, 这些结果表明 MSC-Exo 是

TME 中细胞间通讯的重要媒介, 并可通过转移抗血管生成分子而抑制血管生成。总之, MSC-Exo 对肿瘤血管生成的作用具有双重性, 并且其通过旁分泌作用影响 TME 及调控肿瘤血管生成的具体作用机制仍需进一步的探究^[40]。

2.4 对肿瘤耐药等方面的影响

MSC-Exo 在肿瘤细胞耐药性的调节方面也有很高的研究价值。研究结果^[41-42]表明, MSC-Exo 能够通过促进上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transformation, EMT) 等过程, 调控肿瘤细胞的耐药性而抑制肿瘤的发生发展, 最终促使肿瘤细胞死亡。但是 MSC-Exo 还能通过增强 miR-21-5p 介导的 S100 钙结合蛋白 A6 (S100A6) 表达, 促进乳腺癌细胞对化疗药物的耐药性。研究结果^[43]发现, MSC-Exo 可以增强胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 免疫治疗的效果, 通过构建基于 Exo 的双递送生物系统, 从而在某些方面起到逆转肿瘤免疫抑制的作用, 还能够通过抑制肿瘤中巨噬细胞极化等途径诱导抗肿瘤免疫反应。

此外, MSC-Exo 还可作为 miRNA 的一种细胞导入载体或用作载体运输理想的药物。NASERI 等^[44]证明了 MSC-Exo 作为一种纳米载体的可行性, 将 LNA-anti-miR-142-3p 运载递送到乳腺癌干细胞样细胞 (breast cancer stem-like cell, BCSC) 中, 从而降低 miR-142-3p 和 miR-150 的表达水平, 达到治疗乳腺癌的目的。DING 等^[45]的研究结果则表明, 来自人脐带的 MSC-Exo 可以通过递送外源性的 miR-145-5p 来抑制 PDAC 的发展。但是, MSC-Exo 作为运输的载体也可以递送一些促进肿瘤细胞增殖的物质, 从而促进肿瘤的恶性进展。

综上所述, MSC-Exo 对肿瘤细胞的影响具有双重性和复杂性, 是一把双刃剑 (表 1、2)。这主要是由于 MSC-Exo 本身来源的不同导致其内容物的不同, 进而产生不同甚至相反的生物学效应。虽然曾经也有一些研究结果^[46]表明, 不同组织条件下的 MSC-Exo 分泌的营养代谢因子对自体软骨细胞发生和生长的影响相似, 但是不同组织条件下的 MSC-Exo 对肿瘤发生发展的影响不尽相同, 例如多发性骨髓瘤患者的自体 BMSC-Exo 可以对一些多发性小型骨髓瘤细胞的生长与增殖起一定抑制作用, 同时也不排除较高转移数量的骨髓细胞分泌因子以及一些黏附细胞分子等内在因素起促进作用的可能性。但是, 从正常人体 BMSC 组织中分离提取的 Exo, 通过转移较少数量的多发性小型骨髓瘤细胞内 miR-15a, 可以导致一些肿瘤细胞的增殖受阻^[12], 表明 BMSC-Exo 的组织来源是影响肿瘤发展的重要因素。除了

MSC-Exo 本身的功能复杂多样性外, 上述研究结果的差异可能是 MSC 的培养条件不同等因素造成的, 使其分泌的生物活性因子产生整体差异。因此, 对于 MSC-Exo 进行严格的质量控制是非常重要的。

3 MSC-Exo 在肿瘤治疗中的应用及挑战

3.1 在肿瘤治疗中的应用

鉴于以上 MSC-Exo 对肿瘤的影响及其作用机制, MSC-Exo 在肿瘤治疗中有很多应用。

3.1.1 TME 的通讯介质 Exo 是 TME 中主要的通信介质, MSC-Exo 可以递送信号分子, 作为旁路分泌介质来调控肿瘤的发生发展, 其通过激活 caspase 信号通路, 可以提高人白血病细胞的凋亡率^[47]。无论是直接靶向作用还是递送信号间接作用, MSC-Exo 在转运过程中都可封闭大量核酸、代谢物等生物分子, 调节细胞及 TME 中蛋白酶或遗传信息的正常状态, 进而影响肿瘤细胞的稳态, 在肿瘤治疗等应用中发挥作用^[28]。在乳腺癌的生物治疗方面, MSC-Exo 可通过调控 TME 中免疫成分来减缓肿瘤的进展, 作为临床辅助疗法抑制耐药性乳腺癌发展^[48]。MSC-Exo 在治疗结肠炎、降低结肠癌的发生率和严重程度方面具有巨大潜力。最新研究结果^[49]发现, MSC-Exo 可通过调节免疫反应 (如抑制巨噬细胞、Th1/Th17 细胞等炎症细胞, 降低促炎细胞因子的表达或诱导 Treg 细胞和 Th2 细胞的抗炎功能等) 或诱导抗肿瘤反应 (如诱导肿瘤抑制性 miRNA 的表达、调控 RAP2B/PI3K/AKT 等信号通路等), 进而对溃疡性结肠炎或结肠直肠癌产生有益的影响; 此外, 对于胃肠肿瘤放疗引起的炎症, MSC-Exo 也可以促进表皮的生长从而缓解症状, 协助放疗来治疗肿瘤。

3.1.2 药物载体 根据 MSC-Exo 分子生物学的特性, 如具有天然纳米级结构、能够穿越复杂的生物屏障和以较低的免疫原性被受体细胞吸收, 其可以成为优良的药物载体^[50-51]。MSC-Exo 作为基因治疗的载体、核酸运载体、蛋白载体等的应用日趋突出。研究结果^[52]显示, MSC-Exo 可以将 miR-145 转染到乳腺癌细胞中, 从而影响肿瘤的转移。同时, MSC-Exo 作为纳米级运载物, 可通过装运 miR-302a 等成分, 抑制 cyclin D1、AKT 等信号通路的表达和肿瘤细胞的增殖和转移, 起到治疗肿瘤的作用, 也可作为抗肿瘤药物的安全载体^[53-54]。此外, MSC-Exo 具有强大的免疫调节特性、组织再生和修复能力, 其可通过减少抑制素 β -A 进而抑制胃癌的转移和血管生成, 且 MSC-Exo 含有的血管生成因子可在肿瘤血管生成及营养供应中发挥作用^[55]。在肿瘤靶向治疗、生长因子和蛋白质表达调控、基因修饰等方面, MSC-Exo 也发挥着不可或缺的作用。

表1 Exo对肿瘤的促进作用及其机制

| 参考文献 | Exo来源 | 作用机制 | 对肿瘤的促进作用 |
|---------------------------|---------------|---|-----------------------------|
| QI等 ^[25] | BMSC-Exo | 激活Hedgehog信号通路中信号细胞所分泌的局域性蛋白质配体 | 促进骨肉瘤MG63和胃癌SGC7901细胞增殖 |
| FIGUEROA等 ^[29] | 胶质瘤相关MSC-Exo | 在细胞间递送miR-1587,下调NCOR1水平,阻碍细胞核抑制性受体发挥作用 | 增强胶质母细胞瘤细胞增殖与迁移能力 |
| QIN等 ^[30] | BMSC-Exo | 使miR-208a发生异位表达,下调PDCD4及相关蛋白表达,激活ERK1/2通路 | 促进骨肉瘤细胞迁移与侵袭 |
| SO等 ^[34] | 卵巢TME中MSC-Exo | 含IL-6,诱导卵巢癌细胞EMT | 使卵巢癌细胞分泌MMP,促进细胞迁移与侵袭 |
| ZHU等 ^[36] | MSC-Exo | 激活ERK1/2通路,上调癌细胞中VEGF水平 | 促进肿瘤血管生成和肿瘤发展 |
| HU等 ^[37] | 脂肪来源MSC-Exo | cyclin-1、PCNA及I/III型胶原基因的表达,激活细胞增殖、转移、胶原合成等过程 | 加速血管生成和修复损伤皮肤组织进程,其效应呈剂量依赖性 |

NCOR1:核受体辅助抑制因子1;PDCD4:程序性细胞死亡因子4;MMP:基质金属蛋白酶;VEGF:血管内皮生长因子

表2 Exo对肿瘤的抑制作用及其机制

| 参考文献 | Exo来源 | 作用机制 | 对肿瘤的抑制作用 |
|---------------------------|----------|---|---------------------------|
| LIANG等 ^[27] | BMSC-Exo | miR-144下调CCNE1和CCNE2 | 抑制NSCLC细胞增殖 |
| SHIMBO等 ^[31] | MSC-Exo | 递送miR-143 | 抑制骨肉瘤细胞迁移 |
| CHEN等 ^[32] | BMSC-Exo | miR-4461下调COPB2的表达 | 抑制结直肠癌HCT116和SW480细胞迁移和侵袭 |
| HO等 ^[33] | BMSC-Exo | 抑制蛋白酶的靶向作用及信号转导通路 | 抑制多发性骨髓瘤细胞增殖、迁移和侵袭 |
| LEE等 ^[38] | BMSC-Exo | miR-16抑制乳腺癌细胞VEGF的表达 | 减少肿瘤血管生成 |
| PAKRAVAN等 ^[39] | MSC-Exo | 转运miR-100而调节乳腺癌细胞的mTOR/HIF-1 α 信号轴,下调乳腺癌细胞中VEGF分泌和表达水平 | 抑制肿瘤血管生成,改变乳腺癌细胞功能 |
| ZHAO等 ^[41] | MSC-Exo | 促进肺癌细胞的EMT进程 | 降低癌细胞化疗耐药性 |

COPB2:衣被蛋白复合体亚基 β 2;mTOR:哺乳动物雷帕霉素靶蛋白;HIF-1 α :缺氧诱导因子-1 α

3.1.3 类细胞治疗 与MSC治疗相比,MSC-Exo的应用能够体现低免疫排斥等无细胞性治疗的优势,降低并发症的发生风险并在一定程度上避免致瘤风险,且受到相对较小的道德伦理限制。研究结果^[56-58]显示,MSC-Exo在肠炎治疗、免疫性疾病调控、心脑血管疾病治疗、伤口损伤修复和肿瘤靶向治疗等方面的应用正在逐步完善和发展,有更广泛的应用前景。

3.2 在临床应用中的挑战

尽管MSC-Exo在恶性肿瘤早期治疗中已经有较多的应用,但现阶段对于MSC-Exo的广泛临床应用仍然有相当大的局限性:(1)需要克服Exo规模化生产难题,实现Exo的工业化生产^[59]。目前缺乏快速有效和经济的Exo分离提取技术,不能大规模有效地分离提取Exo,难以得到高纯度的MSC-Exo,不同细胞来源或不同状态下的Exo内容物的提取或鉴别手段也不够成熟^[60]。(2)MSC-Exo的质量控制标准难以统一。不同细胞来源或组织环境下的MSC-Exo的功能

与具体作用有所不同,不同细胞来源甚至同源的不同代数的MSC的功能皆存在差异,对应状态下Exo的提取质量难以得到控制。(3)尚缺乏大规模临床前和临床研究的安全性和有效性数据。MSC-Exo影响肿瘤的分子机制尚未充分阐明,MSC-Exo的药代动力学、生物分布变化、生物学作用机制等许多问题亟待解决。此外,MSC-Exo参与的TME的代谢重编程与形成TME中脂质与氨基酸的代谢过程,以及MSC-Exo参与血管生成的分子机制仍然不清楚,这可能成为肿瘤治疗的新突破点^[28]。

4 结语

现在MSC-Exo作为一种新的治疗方式在肿瘤治疗中被重视。与全身性细胞免疫疗法药物相比,MSC-Exo具有更好的药物耐受性,存在较低发生风险的概率^[61]。尽管MSC-Exo在临床中已经有较多的应用,但是由于MSC-Exo对肿瘤的影响是促进还是

抑制作用, 仍未达成共识, 可能还需根据MSC-Exo的不同成分和功能特点以及针对不同的肿瘤类型具体分析, 因此在肿瘤患者中的应用仍然需要谨慎。对于成分和作用机制明确的MSC-Exo产品, 在保障患者权益的条件下, 可以适当开展研究性应用。研发企业则应该深入研究和优化规模化制备的工艺, 加强对MSC-Exo产品的质量控制, 并开展充分的临床前研究和临床研究, 评估其安全性和有效性。总之, 随着对Exo研究的不断深入, Exo作为一种复杂的生物活性物质, 已经展示出了巨大的临床应用前景。相信在不久的将来, 也将给许多肿瘤患者带来福音。

[参 考 文 献]

- [1] ZHAO G F, GE Y W, ZHANG C, *et al.* Progress of mesenchymal stem cell-derived exosomes in tissue repair[J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26 (17): 2022-2037. DOI:10.2174/1381612826666200420144805.
- [2] REN Z H, QI Y, SUN S Y, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes: hope for spinal cord injury repair[J]. *Stem Cells Dev*, 2020, 29(23): 1467-1478. DOI:10.1089/scd.2020.0133.
- [3] NASSER M I, MASOOD M, ADLAT S, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosome microRNA as therapy for cardiac ischemic injury[J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2021, 143: 112118. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112118.
- [4] SUN Z X, ZHANG J X, LI J L, *et al.* Roles of mesenchymal stem cell-derived exosomes in cancer development and targeted therapy [J/OL]. *Stem Cells Int*, 2021, 2021: 9962194[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8289580/>. DOI: 10.1155/2021/9962194.
- [5] PHINNEY D G, PITTENGER M F. Concise review: MSC-derived exosomes for cell-free therapy[J]. *Stem Cells*, 2017, 35(4): 851-858. DOI:10.1002/stem.2575.
- [6] MEYER M B, BENKUSKY N A, SEN B E, *et al.* Epigenetic plasticity drives adipogenic and osteogenic differentiation of marrow-derived mesenchymal stem cells[J/OL]. *J Biol Chem*, 2016, 291(34): 17829-17847[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5016174/>. DOI:10.1074/jbc.M116.736538.
- [7] WU X D, KANG L, TIAN J J, *et al.* Exosomes derived from magnetically actuated bone mesenchymal stem cells promote tendon-bone healing through the miR-21-5p/SMAD7 pathway[J/OL]. *Mater Today Bio*, 2022, 15: 100319[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9218580/>. DOI:10.1016/j.mtbio.2022.100319.
- [8] CHEN G C, WANG M X, RUAN Z B, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-143-3p suppresses myocardial ischemia-reperfusion injury by regulating autophagy[J]. *Life Sci*, 2021, 280: 119742. DOI:10.1016/j.lfs.2021.119742.
- [9] PEGTEL D M, GOULD S J. Exosomes[J]. *Annu Rev Biochem*, 2019, 88: 487-514. DOI:10.1146/annurev-biochem-013118-111902.
- [10] MA Y, FENG S Y, WANG X, *et al.* Exploration of exosomal microRNA expression profiles in pigeon 'Milk' during the lactation period[J/OL]. *BMC Genomics*, 2018, 19(1): 828[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6245878/>. DOI:10.1186/s12864-018-5201-0.
- [11] VAUTROT V, BENTAYEB H, CAUSSE S, *et al.* Tumor-derived exosomes: hidden players in PD-1/PD-L1 resistance[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(18): 4537[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8467727/>. DOI:10.3390/cancers13184537.
- [12] VAKHSHITEH F, ATYABI F, OSTAD S N. Mesenchymal stem cell exosomes: a two-edged sword in cancer therapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 2847-2859. DOI:10.2147/IJN.S200036.
- [13] FORSBERG M H, KINK J A, THICKENS A S, *et al.* Exosomes from primed MSCs can educate monocytes as a cellular therapy for hematopoietic acute radiation syndrome[J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 459[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8371870/>. DOI:10.1186/s13287-021-02491-7.
- [14] LIANG W S, HAN B, HAI Y, *et al.* Mechanism of action of mesenchymal stem cell-derived exosomes in the intervertebral disc degeneration treatment and bone repair and regeneration[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 833840[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8795890/>. DOI:10.3389/fcell.2021.833840.
- [15] YANG M B, LIN J H, TANG J Z, *et al.* Decreased immunomodulatory and secretory capability of aging human umbilical cord mesenchymal stem cells in vitro[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 525(3): 633-638. DOI:10.1016/j.bbrc.2020.02.125.
- [16] BAEK G, CHOI H, KIM Y, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles as therapeutics and as a drug delivery platform [J/OL]. *Stem Cells Transl Med*, 2019, 8(9): 880-886[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6708072/>. DOI: 10.1002/ctm.18-0226.
- [17] 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.
- [18] TOH W S, LAI R C, HUI J H P, *et al.* MSC exosome as a cell-free MSC therapy for cartilage regeneration: implications for osteoarthritis treatment[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2017, 67: 56-64. DOI:10.1016/j.semcdb.2016.11.008.
- [19] SUN Z Q, SHI K, YANG S X, *et al.* Effect of exosomal miRNA on cancer biology and clinical applications[J/OL]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 147[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6182840/>. DOI:10.1186/s12943-018-0897-7.
- [20] BEYLERLI O, GAREEV I, SUFIANOV A, *et al.* Long noncoding RNAs as promising biomarkers in cancer[J]. *Noncoding RNA Res*, 2022, 7(2): 66-70. DOI:10.1016/j.ncrna.2022.02.004.
- [21] KIM H, JANG H, CHO H, *et al.* Recent advances in exosome-based drug delivery for cancer therapy[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(17): 4435[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8430743/>. DOI:10.3390/cancers13174435.
- [22] SAMANTA S, RAJASINGH S, DROSOS N, *et al.* Exosomes: new molecular targets of diseases[J/OL]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39 (4): 501-513[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5888687/>. DOI:10.1038/aps.2017.162.
- [23] WÖRNER P M, SCHÄCHTELE D J, BARABADI Z, *et al.* Breast tumor microenvironment can transform naive mesenchymal stem cells into tumor-forming cells in nude mice[J]. *Stem Cells Dev*, 2019, 28(5): 341-352. DOI:10.1089/scd.2018.0110.
- [24] AHMED L A, AL-MASSRI K F. Directions for enhancement of the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells in different neurodegenerative and cardiovascular diseases: current status and

- future perspectives[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2021, 16(7): 858-876. DOI:10.2174/1574888X16666210303151237.
- [25] QI J, ZHOU Y L, JIAO Z Y, *et al.* Exosomes derived from human bone marrow mesenchymal stem cells promote tumor growth through hedgehog signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(6): 2242-2254. DOI:10.1159/000479998.
- [26] LEE S, KIM S, CHUNG H, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes suppress proliferation of T cells by inducing cell cycle arrest through p27kip1/Cdk2 signaling[J]. *Immunol Lett*, 2020, 225: 16-22. DOI:10.1016/j.imlet.2020.06.006.
- [27] 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[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7045474/>. DOI: 10.1186/s13287-020-1580-7.
- [28] YANG E L, WANG X, GONG Z Y, *et al.* Exosome-mediated metabolic reprogramming: the emerging role in tumor microenvironment remodeling and its influence on cancer progression[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 242[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7572387/>. DOI: 10.1038/s41392-020-00359-5.
- [29] FIGUEROA J, PHILLIPS L M, SHAHAR T, *et al.* Exosomes from glioma-associated mesenchymal stem cells increase the tumorigenicity of glioma stem-like cells via transfer of miR-1587[J/OL]. *Cancer Res*, 2017, 77(21): 5808-5819[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5668150/>. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2524.
- [30] QIN F, TANG H Y, ZHANG Y, *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNA-208a promotes osteosarcoma cell proliferation, migration, and invasion[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(5): 4734-4745. DOI:10.1002/jcp.29351.
- [31] SHIMBO K, MIYAKI S, ISHITOBI H, *et al.* Exosome-formed synthetic microRNA-143 is transferred to osteosarcoma cells and inhibits their migration[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 445(2): 381-387. DOI:10.1016/j.bbrc.2014.02.007.
- [32] CHEN H L, LI J J, JIANG F, *et al.* microRNA-4461 derived from bone marrow mesenchymal stem cell exosomes inhibits tumorigenesis by downregulating COPB2 expression in colorectal cancer[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2020, 84(2): 338-346. DOI: 10.1080/09168451.2019.1677452.
- [33] HO M, CHEN T Z, LIU J Y, *et al.* Targeting histone deacetylase 3 (HDAC3) in the bone marrow microenvironment inhibits multiple myeloma proliferation by modulating exosomes and IL-6 trans-signaling[J/OL]. *Leukemia*, 2020, 34(1): 196-209[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6883144/>. DOI: 10.1038/s41375-019-0493-x.
- [34] SO K A, MIN K J, HONG J H, *et al.* Interleukin-6 expression by interactions between gynecologic cancer cells and human mesenchymal stem cells promotes epithelial-mesenchymal transition[J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(4): 1451-1459. DOI: 10.3892/ijco.2015.3122.
- [35] WU J Y, QU Z, FEI Z W, *et al.* Role of stem cell-derived exosomes in cancer[J/OL]. *Oncol Lett*, 2017, 13(5): 2855-2866[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5431232/>. DOI: 10.3892/ol.2017.5824.
- [36] ZHU W, HUANG L, LI Y H, *et al.* Exosomes derived from human bone marrow mesenchymal stem cells promote tumor growth in vivo[J]. *Cancer Lett*, 2012, 315(1): 28-37. DOI:10.1016/j.canlet.2011.10.002.
- [37] HU L, WANG J, ZHOU X, *et al.* Exosomes derived from human adipose mesenchymal stem cells accelerates cutaneous wound healing *via* optimizing the characteristics of fibroblasts[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 32993[2022-05-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27615560/>. DOI:10.1038/srep32993.
- [38] LEE J K, PARK S R, JUNG B K, *et al.* Exosomes derived from mesenchymal stem cells suppress angiogenesis by down-regulating VEGF expression in breast cancer cells[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e84256[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3877259/>. DOI:10.1371/journal.pone.0084256.
- [39] PAKRAVAN K, BABASHAH S, SADEGHIZADEH M, *et al.* microRNA-100 shuttled by mesenchymal stem cell-derived exosomes suppresses *in vitro* angiogenesis through modulating the mTOR/HIF-1 α /VEGF signaling axis in breast cancer cells[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2017, 40(5): 457-470. DOI: 10.1007/s13402-017-0335-7.
- [40] YANG N, ZHAO Y, WU X H, *et al.* Recent advances in extracellular vesicles and their involvements in vasculitis[J/OL]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 171: 203-218[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9107955/>. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed. 2021.04.033.
- [41] ZHAO X Y, WU X, QIAN M Q, *et al.* Knockdown of TGF- β 1 expression in human umbilical cord mesenchymal stem cells reverts their exosome-mediated EMT promoting effect on lung cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2018, 428: 34-44. DOI:10.1016/j.canlet.2018.04.026.
- [42] LUO T, LIU Q Y, TAN A H, *et al.* Mesenchymal stem cell-secreted exosome promotes chemoresistance in breast cancer via enhancing miR-21-5p-mediated S100A6 expression[J/OL]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020, 19: 283-293[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7689030/>. DOI:10.1016/j.omto.2020.10.008.
- [43] 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[2022-05-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33253966/>. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.120546.
- [44] NASERI Z, OSKUEE R K, JAAFARI M R, *et al.* Exosome-mediated delivery of functionally active miRNA-142-3p inhibitor reduces tumorigenicity of breast cancer *in vitro* and *in vivo*[J/OL]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 7727-7747[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6251455/>. DOI: 10.2147/IJN.S182384.
- [44] DING Y X, CAO F, SUN H C, *et al.* Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stromal cells deliver exogenous miR-145-5p to inhibit pancreatic ductal adenocarcinoma progression[J]. *Cancer Lett*, 2019, 442: 351-361. DOI:10.1016/j.canlet.2018.10.039.
- [46] DESANCÉ M, CONTENTIN R, BERTONI L, *et al.* Chondrogenic differentiation of defined equine mesenchymal stem cells derived from umbilical cord blood for use in cartilage repair therapy[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): E537[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5855759/>. DOI:10.3390/ijms19020537.
- [47] 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.
- [48] NADESH R, MENON K N, BISWAS L, *et al.* Adipose derived mesenchymal stem cell secretome formulation as a biotherapeutic to inhibit growth of drug resistant triple negative breast cancer [J/OL]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 23435[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8648896/>. DOI:10.1038/s41598-021-01878-z.
- [49] 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[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8973885/>. DOI: 10.1186/s13287-022-02811-5.
- [50] LIU H M, DENG S C, HAN L, *et al.* Mesenchymal stem cells, exosomes and exosome-mimics as smart drug carriers for targeted cancer therapy[J/OL]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2022, 209(Pt 1): 112163[2022-05-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34736220/>. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2021.112163.
- [51] YONG T Y, WANG D D, LI X, *et al.* Extracellular vesicles for tumor targeting delivery based on five features principle[J]. *J Control Release*, 2020, 322: 555-565. DOI:10.1016/j.jconrel.2020.03.039.
- [52] SHEYKHHASAN M, KALHOR N, SHEIKHOLESLAMI A, *et al.* Exosomes of mesenchymal stem cells as a proper vehicle for transfecting miR-145 into the breast cancer cell line and its effect on metastasis[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 5516078[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8263260/>. DOI:10.1155/2021/5516078.
- [53] LI X F, LI Z M. Effects of human umbilical cord mesenchymal stem cells on co-cultured ovarian carcinoma cells[J]. *Microsc Res Tech*, 2019, 82(6): 898-902. DOI:10.1002/jemt.23236.
- [54] ZHOU Y, ZHOU W X, CHEN X L, *et al.* Bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes for penetrating and targeted chemotherapy of pancreatic cancer[J/OL]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(8): 1563-1575 [2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7488356/>. DOI:10.1016/j.apsb.2019.11.013.
- [55] CHEN Z L, XIE Y, CHEN W D, *et al.* microRNA-6785-5p-loaded human umbilical cord mesenchymal stem cells-derived exosomes suppress angiogenesis and metastasis in gastric cancer via INHBA [J]. *Life Sci*, 2021, 284: 119222. DOI:10.1016/j.lfs.2021.119222.
- [56] HU X Y, NING X D, ZHAO Q Q, *et al.* Islet-1 mesenchymal stem cells-derived exosome-incorporated angiogenin-1 hydrogel for enhanced acute myocardial infarction therapy[J/OL]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 2022: Online ahead of print[2022-05-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35920579/>. DOI:10.1021/acsami.2c04686.
- [57] SHEN Z W, HUANG W, LIU J, *et al.* Effects of mesenchymal stem cell-derived exosomes on autoimmune diseases[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 749192[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8503317/>. DOI:10.3389/fimmu.2021.749192.
- [58] 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.
- [59] KIM R, LEE S, LEE J, *et al.* Exosomes derived from microRNA-584 transfected mesenchymal stem cells: novel alternative therapeutic vehicles for cancer therapy[J/OL]. *BMB Rep*, 2018, 51(8): 406-411[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6130835/>. DOI:10.5483/bmbrep.2018.51.8.105.
- [60] SEO N, NAKAMURA J, KANEDA T, *et al.* Distinguishing functional exosomes and other extracellular vesicles as a nucleic acid cargo by the anion-exchange method[J/OL]. *J Extracell Vesicles*, 2022, 11(3): e12205[2022-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8920962/>. DOI:10.1002/jev2.12205.
- [61] SERAKINCI N, TULAY P, KALKAN R. Role of mesenchymal stem cells in cancer development and their use in cancer therapy[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1083: 45-62. DOI:10.1007/5584_2017_64.

[收稿日期] 2022-05-27

[修回日期] 2022-08-21

[本文编辑] 党瑞山