

间充质干细胞来源的外泌体在胰岛移植中的作用研究现状及应用前景

李睿 王殿相 梁兆伟 韩冰 廉皓

【摘要】 1 型糖尿病是一种由于胰岛 β 细胞破坏导致的慢性自身免疫性疾病，胰岛移植为 1 型糖尿病患者提供了一种恢复内源性胰岛素分泌的治疗方法，但由于供者短缺、移植后排斥反应损伤等问题，其广泛应用受限。间充质干细胞来源的外泌体（MSC-Exo）因其免疫调节和组织修复能力而成为胰岛移植治疗的潜在工具，且 MSC-Exo 具有低免疫原性、易于储存和运输的特性，以及作为药物递送载体的潜力，具有较大的应用前景。然而，将 MSC-Exo 转化为临床实践前需克服制备、纯化、标准化及安全性验证等挑战。因此，本文就 MSC-Exo 在胰岛移植中的应用及潜在优势进行综述，以期能为 1 型糖尿病患者提供更有效、更安全的治疗方案。

【关键词】 1 型糖尿病；胰岛移植；间充质干细胞；外泌体；炎症反应；血管重建；胰岛再生；药物递送
【中图分类号】 R617, R587 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2025) 01-0018-06

Current research status and application prospects of mesenchymal stem cell-derived exosomes in islet transplantation Li Rui, Wang Dianxiang, Liang Zhaowei, Han Bing, Lian Hao. Second Department of Oncology Surgery, Chifeng Cancer Hospital, Chifeng 024000, China

Corresponding author: Lianhao, Email: lian_h0706@163.com

【Abstract】 Type 1 diabetes mellitus is a chronic autoimmune disease caused by the destruction of pancreatic islet β cells. Pancreatic islet transplantation provides a treatment method for patients with type 1 diabetes mellitus to restore endogenous insulin secretion. However, some problems limit the widespread application of islet transplantation, such as the shortage of donors and post-transplantation rejection damage. Mesenchymal stem cell-derived exosome (MSC-Exo) has become a potential tool for islet transplantation therapy due to their immunomodulatory and tissue repair capabilities. MSC-Exo shows great promise for application, because of low immunogenicity, easily being stored and transported, and the potential as drug delivery vehicles. However, challenges such as preparation, purification, standardization and safety verification need to be overcome before converting MSC-Exo into clinical practice. Therefore, this article reviews the application and potential advantages of MSC-Exo in islet transplantation, aiming to providing more effective and safer treatment options for patients with type 1 diabetes mellitus.

【Key words】 Type 1 diabetes mellitus; Islet transplantation; Mesenchymal stem cell; Exosome; Inflammatory response; Vascular reconstruction; Islet regeneration; Drug delivery

1 型糖尿病是一种慢性自身免疫性疾病，其特征是胰岛 β 细胞的自身免疫性破坏，导致胰岛素绝对缺乏。2021 年全世界大约有 840 万人患有 1 型糖尿

病，预计到 2040 年将增加到 1 350~1 740 万人^[1]。尽管胰岛素注射和胰岛素泵疗法在管理血糖水平方面取得了一定的效果，但这些方法并不能完全模拟健康胰

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2024194

基金项目：内蒙古自治区自然科学基金（2022MS08042）

作者单位：024000 内蒙古赤峰，赤峰市肿瘤医院肿瘤外二科

作者简介：李睿（ORCID 0009-0001-3773-250X），博士，副主任医师，研究方向为胰岛移植，Email: lirui_83_10@aliyun.com

通信作者：廉皓（ORCID 0000-0003-1113-0778），硕士，主任医师，研究方向为胰岛移植，Email: lian_h0706@163.com

岛的功能,也未能阻止糖尿病并发症的发展^[2]。胰岛移植作为一种替代性治疗方法,被认为是治疗 1 型糖尿病的最有效方法之一,因为它能够恢复胰岛功能,改善血糖控制,并降低糖尿病并发症的风险。然而,胰岛移植的广泛应用受到了供器官短缺、移植后排斥反应以及胰岛在移植前后的损伤和功能障碍等问题的限制^[3]。

近年来,间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)因其强大的免疫调节能力和在组织修复中的作用而受到广泛关注^[4-5]。MSC 能够分泌多种生物活性分子,包括细胞因子、生长因子和微小 RNA(micro RNA, miRNA, miR),这些分子通过旁分泌机制影响周围细胞的行为。特别是,MSC 来源的外泌体(MSC-derived exosome, MSC-Exo)因其在细胞间通讯、免疫调节、抗炎作用、组织修复和再生中的关键作用而成为研究的热点^[6-7]。MSC-Exo 是一类直径在 30~150 nm 的细胞外囊泡,通过将功能性的蛋白质、脂质和核酸(包括 miRNA)传递给目标细胞,从而在细胞间通讯和疾病治疗中发挥作用^[8]。由于 MSC-Exo 具有低免疫原性、易于分离和储存、以及能够穿过生物屏障等特点,它们被认为是一种理想的无细胞治疗方法,具有在胰岛移植中提高移植效果和减少并发症的潜力^[9]。本综述旨在探讨 MSC-Exo 在胰岛移植中的应用,包括其在抑制炎症反应、促进胰岛再生、血管重建以及调节胰岛素表达和分泌方面的作用。此外,我们还将讨论 MSC-Exo 在体内研究和临床应用中的前景,以及在将这些发现转化为临床实践过程中面临的挑战和未来的研究方向。

1 MSC-Exo 概述

MSC 是一类具有自我更新能力和多向分化潜力的干细胞,广泛存在于骨髓、脂肪组织、脐带血等多种组织中^[10]。除了其分化潜力外,MSC 还因其强大的免疫调节和抗炎特性而在再生医学和组织工程中受到重视^[4-5]。MSC 通过分泌多种生物活性分子,如细胞因子、生长因子和 miRNA,影响周围细胞的行为,从而发挥治疗作用^[6-7]。

外泌体由内质网和细胞膜的内陷形成,并最终通过外泌作用释放到细胞外。MSC-Exo 继承了 MSC 的许多功能,包括免疫调节、促进组织修复和抗炎作用^[8]。MSC-Exo 的组成和特征使其成为细胞间通讯的重要媒介。它们能够携带多种生物分子,包括具有治

疗功能的 miRNA,这些 miRNA 可以通过调节目标基因的表达来影响细胞行为。此外,MSC-Exo 还含有多种蛋白质,如生长因子和细胞因子,直接或间接地影响细胞的增殖、分化和凋亡^[8-9]。

在胰岛移植的背景下,MSC-Exo 的这些特性使其成为一种有吸引力的治疗工具,不仅可以通过直接作用于胰岛细胞来保护和促进其功能,还可以通过调节宿主的免疫反应来提高移植胰岛的存活率^[11-12]。此外,MSC-Exo 的低免疫原性和易于储存的特点,使其成为一种理想的无细胞治疗方法,避免了使用活细胞可能带来的风险。

2 MSC-Exo 在胰岛移植中的应用

2.1 抑制炎症反应

炎症反应是胰岛移植后常见的一个重要问题,它不仅会导致移植胰岛的损伤和功能下降,还可能引发排斥反应^[13]。MSC-Exo 在调节免疫反应和抑制炎症方面发挥着关键作用,为改善胰岛移植效果提供了新的策略^[14-15]。

2.1.1 调节 T 细胞亚群 MSC-Exo 能够通过影响 T 细胞的增殖、分化和凋亡来调节免疫反应。特别是促进调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)增殖,在维持免疫耐受和抑制炎症反应中起着至关重要的作用。研究发现,脂肪 MSC-Exo 可通过增加 Treg 及其产物,使自身免疫性糖尿病小鼠的体质量、血糖水平保持稳定^[16]。也有研究表明,MSC-Exo 能够抑制辅助性 T 细胞(helper T cell, Th)1 和 Th17 增殖,而这两种细胞亚群在促进炎症和自身免疫反应中起着核心作用^[17-18]。

2.1.2 调节巨噬细胞极化 巨噬细胞在炎症反应中扮演着双重角色,既可以促进炎症也可以促进组织修复。MSC-Exo 能够通过调节巨噬细胞的极化状态来影响炎症反应。它们能够促进巨噬细胞向抗炎表型转变,这一表型的巨噬细胞能够分泌抗炎因子,从而抑制炎症反应^[19-20]。

2.1.3 调节树突状细胞成熟和功能 树突状细胞是专职的抗原提呈细胞,为免疫应答的主要启动者,在炎症反应中的作用至关重要。MSC-Exo 主要通过减弱未成熟树突状细胞的抗原摄取以及抑制树突状细胞的成熟和活化来发挥作用,导致白细胞介素(interleukin, IL)-6 和 IL-12p70 的分泌减少,同时增加转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 释放^[21]。

2.1.4 抑制抗炎分子的表达和炎症反应 MSC-Exo 中含有多种抗炎分子, 包括 TGF- β 、前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 等, 这些分子能够直接抑制炎症反应。此外, MSC-Exo 还能够降低干扰素 (interferon, IFN) - γ 的水平, IFN- γ 是一种关键的促炎因子, 其水平的降低有助于减轻炎症^[16,22]。

尽管 MSC-Exo 在抑制炎症反应中的作用已经得到了广泛的研究, 但目前对于其确切的作用机制仍然缺乏深入的理解。未来的研究需要进一步探索 MSC-Exo 中具体哪些 miRNA 和蛋白质分子对抑制炎症反应最为关键, 以及如何通过优化这些分子的组合来提高治疗效果。

2.2 胰岛再生和保护

胰岛再生和保护是提高胰岛移植成功率和长期功能的关键因素。MSC-Exo 在促进受损胰岛细胞的修复、再生以及保护胰岛免受进一步损伤方面发挥着重要作用。

2.2.1 抑制胰岛细胞凋亡 胰岛细胞的凋亡是导致胰岛功能下降的主要原因之一。MSC-Exo 能够通过传递抗凋亡信号和抑制凋亡相关分子来减少胰岛细胞的凋亡。MSC-Exo 中的 miR-21 已被证明能够通过减少内质网应激和抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 的磷酸化来保护胰岛细胞免受缺氧引起的凋亡^[23]。MSC-Exo 中的 miR-21-5p 通过抑制程序性细胞死亡受体 4 (programmed cell death protein-4, PD-4) 表达, 减少胰岛细胞的凋亡, 提高移植物胰岛的存活率和胰岛素分泌功能^[24]。经 MSC-Exo 处理的胰岛细胞显示出促凋亡基因 (BAD/BAX) 表达降低和促生存基因 (BCL-2/PI3K) 表达升高^[25]。

2.2.2 促进胰岛细胞增殖 除了抑制凋亡, MSC-Exo 还能够促进胰岛细胞的增殖和改善其功能。在链脲佐菌素糖尿病小鼠中, 输注骨髓 MSC-Exo 可诱导胰岛再生, 并且显示出比 MSC 更好的治疗和再生效果^[26]。一些特定的 miRNA, 如 miR-375 和 miR-124a2, 已被发现能够通过影响胰岛发育和成熟过程中的关键转录因子, 如 PDX-1 和 NeuroD1/2, 来促进胰岛细胞的增殖和胰岛素分泌^[27]。

总之, MSC-Exo 在促进受损胰岛细胞的修复、再生以及保护胰岛免受进一步损伤方面发挥着重要作用。通过优化 MSC-Exo 的组成, 可以更有效地促进胰岛细胞的再生。

2.3 促进血管重建

在胰岛移植后的初期, 胰岛的微循环被切断, 胰岛细胞只能依靠氧气的弥散来维持生存。新血管的重建大约需要 2 周时间才能完成。但即便如此, 与移植前的胰岛相比, 新生的血管网络毛细血管密度降低, 血流灌注也明显减少^[28]。MSC-Exo 在促进血管生成和修复中起着至关重要的作用, 这主要通过它们携带的多种生物活性分子实现。

2.3.1 血管生成因子的递送 研究发现外泌体通过其内容物的递送, 在促进胰岛细胞中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达和分泌方面发挥重要作用。实验显示, 与 MSC-Exo 或 MSC 共培养的胰岛中, VEGF 蛋白和信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 水平显著增加, 而在对照组中则没有显著增加。此外, MSC-Exo 可能进入胰岛细胞并释放包括 VEGF mRNA 在内的各种 RNA 和蛋白质, 这进一步支持了外泌体在胰岛细胞中 VEGF 表达调控中的关键作用^[25]。

2.3.2 促进内皮细胞功能 研究表明, MSC-Exo 能够通过影响内皮细胞的迁移、增殖和管腔形成能力来促进血管重建^[29]。这些外泌体中的 miRNA 和其他生物活性分子能够调节内皮细胞的行为, 增强其血管生成潜能。例如, miR-31 通过靶向 FIH-1 来促进人脐静脉内皮细胞的血管形成和迁移^[30]。miR-125a 在 MSC-Exo 中富集, 能够抑制 DLL4 的表达, 从而促进内皮尖端细胞的形成^[31]。miR-126 的过表达在 MSC-Exo 中增强了对心肌细胞缺氧损伤的保护作用, 并提高了内皮前体细胞的迁移和血管生成能力^[32]。然而, 关于 MSC-Exo 在胰岛移植中是否也能通过增强内皮细胞的功能来促进血管重建, 目前尚缺乏研究证据予以证实。MSC-Exo 在促进血管生成和修复中起着至关重要的作用。建议未来的研究应探索 MSC-Exo 在胰岛移植中是否也能通过增强内皮细胞的功能来促进血管重建。

2.4 调节胰岛素表达和分泌

胰岛素是维持血糖水平稳定的关键激素, 其表达和分泌的调节对胰岛移植的成功至关重要。MSC-Exo 在调节胰岛 β 细胞的胰岛素表达和分泌方面发挥着重要作用, 这对于提高胰岛移植后的疗效和长期功能至关重要。

2.4.1 胰岛素生物合成的调控 已有研究显示, 与外泌体的间充质干细胞条件培养基共培养的胰岛细胞

相比,用 MSC-Exo 共培养的胰岛细胞展现出了更高的胰岛素转录水平^[25]。MSC-Exo 中含有可以影响胰岛素生物合成路径的 miRNA 和蛋白质。例如,miR-30d 已被发现能够通过靶向 MAP4K4 来诱导胰岛素转录因子 MafA 的表达,从而促进胰岛素的生物合成^[33]。miR-21-5p 可以增加胰岛素 mRNA 的表达来增强胰岛素的生物合成^[24]。

2.4.2 胰岛素分泌的正向调控 MSC-Exo 还能够通过影响胰岛 β 细胞的分泌机制来增强胰岛素的释放^[25]。经外泌体携带的 miR-21-5p 转染的胰岛细胞的胰岛素分泌能力显著增强,与对照组相比胰岛素释放量增加了 1.4 倍^[24]。

3 MSC-Exo 在胰岛移植治疗中的潜在优势

MSC-Exo 作为一种新兴的治疗工具,在胰岛移植治疗中展现出多方面的潜在优势。这些优势不仅包括它们在治疗过程中的直接作用,还包括它们作为无细胞治疗方法的独特性质。

3.1 避免 MSC 相关的潜在致瘤性和免疫原性

MSC 在临床应用中的一个主要顾虑是它们可能的致瘤性。然而, MSC-Exo 作为一种细胞外治疗方法,不含有细胞核或细胞质,因此不具备增殖或转化的能力,从而大大降低了致瘤风险。此外,由于 MSC-Exo 的免疫原性较低,它们在异体移植中可能不会引起强烈的免疫反应,这使得它们成为跨物种或异体胰岛移植的理想选择^[34]。

3.2 通过精准调控提高治疗效果

MSC-Exo 的组成可以通过培养条件和处理方法进行调控,从而优化其治疗效果。例如,可以通过改变 MSC 的培养介质或在特定的生物学刺激下培养 MSC,来增加 MSC-Exo 中特定 miRNA 或蛋白质的含量。缺氧条件下 MSC-Exo 中有 215 个 miRNA 上调,369 个 miRNA 下调。上调的 miR-21-3p、miR-126-5p、miR-31-5p 和下调的 miR-99b、miR-146-a 可以激活相关的信号通路,促进成纤维细胞增殖和迁移^[35]。这种精准的调控方法使得 MSC-Exo 能够针对特定的疾病机制和治疗需求进行定制。

3.3 便于储存和运输

与活细胞相比, MSC-Exo 更容易储存和运输。它们可以在不失去活性的情况下在低温下长期保存,

这使得它们能够在全球范围内进行分配和使用,特别是在资源有限的地区^[36]。

3.4 药物递送的有效载体

外泌体因其具有高效的药物和基因递送能力已被广泛用作药物递送的有效载体。它们具有将包括蛋白质、RNA (如 miRNA、mRNA、长链非编码 RNA 和环状 RNA) 甚至 DNA 等效应分子从供体细胞传输到受体细胞的能力。这一特性使得外泌体在调节细胞反应和促进基因表达控制方面展现出巨大的治疗潜力^[37-38]。此外,外泌体的膜结构可保护内部 RNA 免受外部环境的降解,增强了其在生物学中的应用价值^[39]。

4 MSC-Exo 的临床应用前景

随着对 MSC-Exo 在胰岛移植中作用机制的深入了解,其在体内研究和临床应用的前景日益明朗。MSC-Exo 的多种生物活性为其在治疗 1 型糖尿病和其他相关疾病中提供了广阔的应用潜力。然而,我们认识到,将 MSC-Exo 转化为临床实践之前,仍需克服一些挑战,如优化制备、纯化和标准化流程,以确保治疗的一致性和可靠性。

4.1 临床应用的潜力

基于体内研究的积极结果, MSC-Exo 的临床应用前景令人期待。作为一种无细胞治疗方法, MSC-Exo 有望成为一种安全、有效的治疗手段,用于改善胰岛移植的成功率和患者的长期预后。此外,由于 MSC-Exo 的低免疫原性,它们可能适用于更广泛的患者群体,包括那些对传统免疫抑制治疗有禁忌或不耐受的患者。

4.2 面临的挑战和未来研究方向

尽管 MSC-Exo 在胰岛移植中的应用前景充满希望,但在将其转化为临床实践之前,仍需克服一些挑战。首先,需要对 MSC-Exo 的制备、纯化和标准化流程进行优化,以确保治疗的一致性和可靠性^[40]。其次,需要在更大规模的动物模型和临床试验中验证 MSC-Exo 的安全性和有效性。此外,还需要深入研究 MSC-Exo 的作用机制,以便更好地理解其在胰岛移植中的具体作用,并为患者提供个性化的治疗方案。

4.3 未来研究的重点

我们认为未来的研究应重点关注以下几个方面: (1) 确定最有效的 MSC-Exo 来源和类型; (2) 揭示 MSC-Exo 在胰岛移植中的具体作用机制; (3) 开发高效的 MSC-Exo 递送系统; (4) 在临床试验中评

估 MSC-Exo 的安全性和疗效; (5) 探索 MSC-Exo 与其他治疗方法的联合应用策略。

5 小 结

综上所述, MSC-Exo 因其独特的生物学特性和治疗潜力, 正逐渐成为再生医学和组织工程领域的研究热点。尽管 MSC-Exo 在胰岛移植中展现出显著的治疗潜力, 但在其临床应用之前, 仍需克服包括安全性、有效性、制备和递送等方面的挑战。未来的研究应集中于优化 MSC-Exo 的制备和纯化流程、深入理解其作用机制、开展临床前和临床研究, 以及探索与其他治疗方法的联合应用策略。MSC-Exo 作为一种新型的治疗工具, 在胰岛移植治疗中具有巨大的应用前景。通过进一步的研究和开发, MSC-Exo 有望为 1 型糖尿病患者带来更有效、更安全的治疗方案, 改善他们的生活质量, 并为胰岛移植领域带来革命性的进展。

参考文献:

- [1] GREGORY G A, ROBINSON T I G, LINKLATER S E, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(10): 741-760. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00218-2.
- [2] SYED F Z. Type 1 diabetes mellitus[J]. *Ann Intern Med*, 2022, 175(3): ITC33-ITC48. DOI: 10.7326/AITC202203150.
- [3] CZARNECKA Z, DADHEECH N, RAZAVY H, et al. The current status of allogenic islet cell transplantation [J]. *Cells*, 2023, 12(20): 2423. DOI: 10.3390/cells12202423.
- [4] 劳敏翔. 间充质干细胞在肝脏疾病的转化应用研究 [J/OL]. *中华细胞与干细胞杂志 (电子版)*, 2023, 13(2): I. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2023.02.010. LAO M X. Study on transformation and application of mesenchymal stem cells in liver diseases[J/OL]. *Chin J Cell Stem Cell (Electr Edit)*, 2023, 13(2): I. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2023.02.010.
- [5] MERIMI M, FAHMI H, DE KOCK J, et al. Mesenchymal stem/stromal cells as a therapeutic tool in cell-based therapy and regenerative medicine: an introduction expertise to the topical collection[J]. *Cells*, 2022, 11(19): 3158. DOI: 10.3390/cells11193158.
- [6] VAN GRIENSVEN M, BALMAYOR E R. Extracellular vesicles are key players in mesenchymal stem cells' dual potential to regenerate and modulate the immune system[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2024, 207: 115203. DOI: 10.1016/j.addr.2024.115203.
- [7] ZHU Y, CHEN X, LIAO Y. Mesenchymal stem cells-derived apoptotic extracellular vesicles (ApoEVs): mechanism and application in tissue regeneration[J]. *Stem Cells*, 2023, 41(9): 837-849. DOI: 10.1093/stmcls/sxad046.
- [8] YUAN Y G, WANG J L, ZHANG Y X, et al. Biogenesis, composition and potential therapeutic applications of mesenchymal stem cells derived exosomes in various diseases[J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 3177-3210. DOI: 10.2147/IJN.S407029.
- [9] BARACHINI S, BISO L, KOLACHALAM S, et al. Mesenchymal stem cell in pancreatic islet transplantation[J]. *Biomedicine*, 2023, 11(5): 1426. DOI: 10.3390/biomedicine11051426.
- [10] KOEHLER N, BUHLER L, EGGER B, et al. Multipotent mesenchymal stromal cells interact and support islet of Langerhans viability and function[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 822191. DOI: 10.3389/fendo.2022.822191.
- [11] MATTKE J, VASU S, DARDEN C M, et al. Role of exosomes in islet transplantation[J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 681600. DOI: 10.3389/fendo.2021.681600.
- [12] QIU M, FENG B, XU Z, et al. Exosomal-microRNAs improve islet cell survival and function in islet transplantation[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2024, 19(5): 669-677. DOI: 10.2174/1574888X18666230510105947.
- [13] HO B X, TEO A K K, NG N H J. Innovations in bio-engineering and cell-based approaches to address immunological challenges in islet transplantation[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1375177. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1375177.
- [14] WANG Q, HUANG Y X, LIU L, et al. Pancreatic islet transplantation: current advances and challenges[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1391504. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1391504.
- [15] SHRESTHA M, NGUYEN T T, PARK J, et al. Immunomodulation effect of mesenchymal stem cells in islet transplantation[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2021, 142: 112042. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112042.
- [16] NOJEHDEHI S, SOUDI S, HESAMPOUR A, et al. Immunomodulatory effects of mesenchymal stem cell-derived exosomes on experimental type-1 autoimmune diabetes[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(11): 9433-9443. DOI: 10.1002/jcb.27260.
- [17] SHIGEMOTO-KURODA T, OH J Y, KIM D K, et al. MSC-derived extracellular vesicles attenuate immune responses in two autoimmune murine models: type 1 diabetes and uveoretinitis[J]. *Stem Cell Reports*, 2017, 8(5): 1214-1225. DOI: 10.1016/j.stemcr.2017.04.008.
- [18] CHEN W, HUANG Y, HAN J, et al. Immunomodulatory effects of mesenchymal stromal cells-derived exosome [J]. *Immunol Res*, 2016, 64(4): 831-840. DOI: 10.1007/s12026-016-8798-6.
- [19] CHAMBERLAIN C S, KINK J A, WILDENAUER L A, et al. Exosome-educated macrophages and exosomes differentially improve ligament healing[J]. *Stem Cells*, 2021, 39(1): 55-61. DOI: 10.1002/stem.3291.
- [20] 刚乔健, 李香影, 张皓承, 等. 间充质干细胞源性外泌体对巨噬细胞的调节作用及应用[J]. *兰州大学学报 (医学版)*, 2023, 49(5): 82-87,94. DOI: 10.13885/j.issn.1000-2812.2023.05.013. GANG Q J, LI X Y, ZHANG H C, et al. Regulation of macrophages by mesenchymal stem cell-derived

- exosomes and applications[J]. *J Lanzhou Univ Med Sci*, 2023, 49(5): 82-87,94. DOI: 10.13885/j.issn.1000-2812.2023.05.013.
- [21] REIS M, MAVIN E, NICHOLSON L, et al. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles attenuate dendritic cell maturation and function[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2538. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02538.
- [22] FAVARO E, CARPANETTO A, CAORSI C, et al. Human mesenchymal stem cells and derived extracellular vesicles induce regulatory dendritic cells in type 1 diabetic patients[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(2): 325-333. DOI: 10.1007/s00125-015-3808-0.
- [23] CHEN J, CHEN J, CHENG Y, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes protect beta cells against hypoxia-induced apoptosis via miR-21 by alleviating ER stress and inhibiting p38 MAPK phosphorylation[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 97. DOI: 10.1186/s13287-020-01610-0.
- [24] WANG J, WANG J, WANG Y, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells-derived miR-21-5p protects grafted islets against apoptosis by targeting PDCD4[J]. *Stem Cells*, 2023, 41(2): 169-183. DOI: 10.1093/stmcls/sxac085.
- [25] KESHTKAR S, KAVIANI M, SARVESTANI F S, et al. Exosomes derived from human mesenchymal stem cells preserve mouse islet survival and insulin secretion function[J]. *EXCLI J*, 2020, 19: 1064-1080. DOI: 10.17179/excli2020-2451.
- [26] SABRY D, MARZOUK S, ZAKARIA R, et al. The effect of exosomes derived from mesenchymal stem cells in the treatment of induced type 1 diabetes mellitus in rats[J]. *Biotechnol Lett*, 2020, 42(8): 1597-1610. DOI: 10.1007/s10529-020-02908-y.
- [27] LAHMY R, SOLEIMANI M, SANATI M H, et al. MiRNA-375 promotes beta pancreatic differentiation in human induced pluripotent stem (hiPS) cells[J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(4): 2055-2066. DOI: 10.1007/s11033-014-3054-4.
- [28] FÉLIX-MARTÍNEZ G J, OSORIO-LONDOÑO D, GODÍNEZ-FERNÁNDEZ J R. Impact of oxygen and glucose availability on the viability and connectivity of islet cells: a computational study of reconstructed avascular human islets[J]. *PLoS Comput Biol*, 2024, 20(8): e1012357. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1012357.
- [29] RAUTIAINEN S, LAAKSONEN T, KOIVUNIEMI R. Angiogenic effects and crosstalk of adipose-derived mesenchymal stem/stromal cells and their extracellular vesicles with endothelial cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10890. DOI: 10.3390/ijms221910890.
- [30] KANG T, JONES T M, NADDELL C, et al. Adipose-derived stem cells induce angiogenesis via microvesicle transport of miRNA-31[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5(4): 440-450. DOI: 10.5966/sctm.2015-0177.
- [31] LIANG X, ZHANG L, WANG S, et al. Exosomes secreted by mesenchymal stem cells promote endothelial cell angiogenesis by transferring miR-125a[J]. *J Cell Sci*, 2016, 129(11): 2182-2189. DOI: 10.1242/jcs.170373.
- [32] LUO Q, GUO D, LIU G, et al. Exosomes from miR-126-overexpressing adscs are therapeutic in relieving acute myocardial ischaemic injury[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(6): 2105-2116. DOI: 10.1159/000485949.
- [33] ZHAO X, MOHAN R, ÖZCAN S, et al. MicroRNA-30d induces insulin transcription factor MafA and insulin production by targeting mitogen-activated protein 4 kinase 4 (MAP4K4) in pancreatic β -cells[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(37): 31155-31164. DOI: 10.1074/jbc.M112.362632.
- [34] TAN F, LI X, WANG Z, et al. Clinical applications of stem cell-derived exosomes[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 17. DOI: 10.1038/s41392-023-01704-0.
- [35] WANG J, WU H, PENG Y, et al. Hypoxia adipose stem cell-derived exosomes promote high-quality healing of diabetic wound involves activation of PI3K/Akt pathways[J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 202. DOI: 10.1186/s12951-021-00942-0.
- [36] CANNING P, ALWAN A, KHALIL F, et al. Perspectives and challenges on the potential use of exosomes in bioartificial pancreas engineering[J]. *Ann Biomed Eng*, 2022, 50(10): 1177-1186. DOI: 10.1007/s10439-022-03004-0.
- [37] 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.
- [38] TANG X, LENG M, TANG W, et al. The roles of exosome-derived microRNAs in cardiac fibrosis[J]. *Molecules*, 2024, 29(6): 1199. DOI: 10.3390/molecules29061199.
- [39] MUSKAN M, ABEYSINGHE P, CECCHIN R, et al. Therapeutic potential of RNA-enriched extracellular vesicles: the next generation in RNA delivery via biogenic nanoparticles[J]. *Mol Ther*, 2024, 32(9): 2939-2949. DOI: 10.1016/j.ymthe.2024.02.025.
- [40] LOTFY A, ABOQUELLA N M, WANG H. Mesenchymal stromal/stem cell (MSC)-derived exosomes in clinical trials[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 66. DOI: 10.1186/s13287-023-03287-7.

(收稿日期: 2024-08-26)

(本文编辑: 方引超 鄢加佳)