

· 移植前沿 ·

# 人脐带间充质干细胞及其衍生物治疗缺血-再灌注损伤的研究进展

乜茹 段云龙 庞明泉 王志鑫 樊海宁

**【摘要】** 缺血-再灌注损伤 (IRI) 可导致肝、肾、心肌及脊髓等器官功能受损和组织坏死, 目前尚缺乏有效的治疗方案。人脐带间充质干细胞 (HUC-MSC) 及其衍生物具有抗炎、抗凋亡、清除活性氧簇、改善线粒体及内皮功能等特性, 是理想的基因治疗载体细胞, 为不同器官 IRI 的治疗提供了新的可能性。本文综述了 IRI 的概念及发生机制、HUC-MSC 及其衍生物的生物特性及其与其他来源间充质干细胞的比较及 HUC-MSC 治疗不同器官 IRI 的作用机制, 并总结分析 HUC-MSC 在保护不同器官免受 IRI 方面的优势与不足, 对未来研究方向进行展望, 旨在发掘更具应用价值的研究路径。

**【关键词】** 人脐带间充质干细胞; 缺血-再灌注损伤; 外泌体; 细胞外囊泡; 间充质干细胞; 细胞凋亡; 线粒体功能; 氧化应激

**【中图分类号】** R617, R392 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2025) 04-0004-10

**Research progress on the treatment of ischemia-reperfusion injury with human umbilical cord mesenchymal stem cells and their derivatives** Nie Ru\*, Duan Yunlong, Pang Mingquan, Wang Zhixin, Fan Haining. \*Clinical Medical College of Qinghai University, Xining 810000, China

Corresponding authors: Fan Haining, Email: fanhaining@medmail.com.cn

Wang Zhixin, Email: zhixin\_wang001@sina.com

**【Abstract】** Ischemia-reperfusion injury (IRI) can lead to organ dysfunction and tissue necrosis in the liver, kidney, myocardium and spinal cord, and there is currently a lack of effective treatment options. Human umbilical cord mesenchymal stem cell (HUC-MSC) and their derivatives have anti-inflammatory, anti-apoptotic, reactive oxygen species scavenging, mitochondrial and endothelial function improvement properties, and are ideal gene therapy carrier cells, providing new possibilities for the treatment of IRI in different organs. This article reviews the concept and mechanisms of IRI, the biological characteristics of HUC-MSC and their derivatives and their comparison with mesenchymal stem cells from other sources, and the mechanisms of HUC-MSC in treating IRI in different organs. It also summarizes and analyzes the advantages and disadvantages of HUC-MSC in protecting different organs from IRI, and prospects future research directions to explore more valuable research paths.

**【Key words】** Human umbilical cord mesenchymal stem cell; Ischemia-reperfusion injury; Exosome; Extracellular vesicle; Mesenchymal stem cell; Apoptosis; Mitochondrial function; Oxidative stress

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2025075

基金项目: 国家临床重点专科建设项目 (青卫健办 2023-125 号); 2022 年青海科技厅科技计划项目 (青科发规 2022-84 号)

作者单位: 810000 西宁, 青海大学临床医学院 (乜茹、段云龙); 青海大学附属医院肝胆胰外科 青海省包虫病研究重点实验室 (乜茹、段云龙、庞明泉、王志鑫、樊海宁); 青海省人民医院乳甲科 (乜茹)

作者简介: 乜茹 (ORCID 0009-0007-0768-5187), 博士研究生, 主治医师, 研究方向为肝胆胰外科临床及基础研究, Email: zzzsru@163.com

通信作者: 樊海宁 (ORCID 0000-0001-5313-5732), 教授, 主任医师, 研究方向为肝包虫病及肝胆系统良恶性肿瘤的临床及基础研究, Email: fanhaining@medmail.com.cn; 王志鑫 (ORCID 0000-0001-7222-7069), 博士, 副主任医师, 研究方向为肝包虫病及肝胆系统良恶性肿瘤的临床及基础研究, Email: zhixin\_wang001@sina.com

缺血-再灌注损伤 (ischemia-reperfusion injury, IRI) 常见于心肌梗死、卒中、器官移植以及需要暂时中断血流的手术中, 它涉及到因缺血缺氧导致的氧化应激、炎症反应、细胞凋亡以及血液恢复流动时对组织和细胞造成的进一步损害的病理过程<sup>[1-3]</sup>。人脐带间充质干细胞 (human umbilical cord mesenchymal stem cell, HUC-MSC) 因其低免疫原性、快速自我更新和强大增殖能力而受到关注。HUC-MSC 参与定向细胞分化、血管生成、组织修复, 并具有抗炎作用, 能够调控细胞的增殖和凋亡, 使其成为修复 IRI 的潜在新靶点<sup>[4-5]</sup>。此外, HUC-MSC 的修复功能也可以通过其分泌的细胞外囊泡 (extracellular vesicle, EV) 和外泌体 (exosome, Exo) 来实现<sup>[6]</sup>。本文综述了 HUC-MSC 及其衍生物修复不同组织 IRI 的作用机制, 为 IRI 的治疗提供新的思路。

## 1 IRI 概述

### 1.1 IRI 的定义

IRI 是临床上常见的病理现象, 是指遭受一定时间缺血的组织或器官 (如心脏、肝脏、肾脏、脊髓、脑等) 因血流恢复引发的细胞损伤<sup>[7-8]</sup>。临床上, IRI 的表现因受损组织的不同而异。心脏 IRI 可导致心律失常、心力衰竭等症状, 脑部 IRI 可能引起神经功能缺损, 如偏瘫、言语障碍等, 而肝脏 IRI 则表现为肝功能异常和黄疸等。根据不同的病理生理机制, IRI 的严重程度和临床表现也会有所不同, 常常伴随炎症反应、细胞凋亡和组织坏死等现象<sup>[9-10]</sup>。IRI 不仅影响患者的预后, 还可能导致长期的功能障碍和并发症发生。因此, 精准判断临床表现和深入了解 IRI 的机制对于改善治疗策略和提高患者的预后至关重要<sup>[11-12]</sup>。

### 1.2 IRI 的发生机制

IRI 的机制复杂, 为了更好地理解 IRI 的病理过程, 以下将详细探讨其发生的主要生物学机制, 涉及氧化应激、炎症反应、细胞凋亡等多种生物学过程<sup>[13]</sup>。

**1.2.1 细胞凋亡与坏死** 细胞凋亡和坏死是 IRI 中细胞死亡的两种主要方式。细胞凋亡是一种程序性细胞死亡, 通常通过内源性或外源性信号通路激活, 涉及一系列特定的生物化学变化, 例如细胞膜的磷脂酰丝氨酸外翻和细胞核的碎裂等<sup>[10]</sup>。坏死则是由于细胞受到严重损伤而导致的非程序性死亡, 通常伴随细胞膜的破裂和细胞内容物的释放, 可能引发局部炎症反应<sup>[13]</sup>。IRI 发生时, 细胞凋亡与坏死的相互作用可能

加重组织损伤并影响功能恢复。

**1.2.2 氧化应激与活性氧簇的生成** 活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 的生成是 IRI 细胞损伤的关键因素之一。在缺血状态下, 细胞代谢降低, 线粒体功能受损, 能量产生显著减少。当血流恢复时, 氧气迅速进入缺血组织, 促使线粒体重新启动氧化磷酸化过程, 这一过程中产生的 ROS 会导致氧化应激, 进而损伤细胞膜、蛋白质及 DNA<sup>[14]</sup>。ROS 不仅直接参与细胞的氧化损伤, 还通过激活多条信号通路 [如核因子 (nuclear factor, NF)- $\kappa$ B、丝裂原活化蛋白激酶等] 促进炎症反应, 进一步加重组织损伤<sup>[15]</sup>。

**1.2.3 炎症反应的激活** 炎症反应的激活是 IRI 过程中组织损伤和功能障碍的核心环节。缺血导致的细胞损伤会释放多种炎症因子 (如细胞因子和趋化因子), 这些因子吸引免疫细胞 (如中性粒细胞和巨噬细胞) 聚集到损伤部位, 进一步释放更多的炎症介质, 加剧局部炎症反应<sup>[16]</sup>。此外, 研究表明, IRI 中的炎症反应与 ROS 的产生密切相关, ROS 不仅直接损伤细胞, 还可以通过激活炎症信号通路 (如 NF- $\kappa$ B) 促进炎症因子的表达, 从而形成恶性循环<sup>[15]</sup>。

**1.2.4 线粒体功能障碍** 在缺血状态下, 线粒体的能量代谢受到抑制, 三磷酸腺苷的生成减少, 导致细胞能量不足。恢复血流后, 线粒体功能恢复, 但过量的氧气和营养物质涌入导致大量 ROS 生成, 进一步加剧细胞损伤<sup>[7]</sup>。此外, 线粒体膜的通透性改变和内源性信号的失调也会导致细胞凋亡的加剧<sup>[12]</sup>。

**1.2.5 内皮细胞功能障碍** IRI 发生后, 内皮细胞功能障碍是 IRI 的重要特征之一。研究发现, 缺血后内皮细胞的一氧化氮合成减少, 导致血管舒张功能受损, 增加血栓形成风险<sup>[14]</sup>。此外, 内皮细胞的损伤还会导致炎症因子的释放, 进一步加重局部的炎症反应, 形成恶性循环<sup>[16]</sup>。改善内皮细胞功能可有效减轻 IRI 带来的不良影响。

**1.2.6 钙超载** 钙超载是 IRI 中的另一个关键病理过程。在缺血状态下, 细胞内的钙离子浓度通常会升高, 恢复血流后, 细胞内钙离子的急剧增加会激活多种钙依赖性酶, 如钙调蛋白依赖性蛋白酶导致细胞损伤和死亡<sup>[13]</sup>。钙超载不仅影响细胞的能量代谢, 还会导致线粒体功能障碍和内皮细胞的损伤, 进而加剧 IRI<sup>[17]</sup>。这些机制并非独立存在, 而是相互关联, 共同导致 IRI 引发的组织损伤。因此, 深入理解 IRI 的

机制对于开发有效的治疗策略具有重要意义。

## 2 HUC-MSc 及其衍生物

### 2.1 HUC-MSc

间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 是一类具有自我复制能力和多向分化潜能的多能干细胞, 主要来源于中胚层。这些干细胞可以从脐带、骨髓、脂肪组织和胎盘等多种组织中分离, 并因其免疫调节作用和组织修复能力而备受关注。MSC 能够释放多种细胞因子, 这些因子在调节微环境和促进损伤修复中发挥重要作用<sup>[18-19]</sup>。国际细胞治疗学会于 2006 年就 MSC 的定义和识别标准达成了共识<sup>[20]</sup>, 主要包含以下 3 项准则: (1) 能在塑料培养皿上贴壁生长; (2) 表面表达 CD73、CD90 和 CD105, 而不会表达 CD11b、CD14、CD34、CD45、CD79a 和人类白细胞抗原-DR; (3) 具有在体外分化成骨细胞、脂肪细胞和软骨细胞的潜力。在特定信号因子的诱导下, MSC 能够迁移至病变区域并分化为特定类型的细胞。由于它们含有丰富的细胞因子、趋化因子和核酸等物质, 且来源广泛、制备简便、免疫原性低和具有良好的生物相容性, MSC 在器官损伤和恶性肿瘤等疾病的研究中得到了广泛应用<sup>[6,21]</sup>。因此, 基于 MSC 的独特特性, 其衍生物如 MSC 来源外泌体 (MSC-derived exosome, MSC-Exo) 和 MSC 来源细胞外囊泡 (MSC-extracellular vesicle, MSC-EV) 也成为研究热点<sup>[22-23]</sup>。

HUC-MSc 源自新生儿脐带中的透明、黏液状的华通胶组织。与骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cell, BMSC) 相比, HUC-MSc 的分离过程无创, 来源丰富, 增殖能力更强, 因此被视为一种重要的 MSC 资源<sup>[24]</sup>。作为成体干细胞 MSC 中的一种, HUC-MSc 的采集过程简便, 无伦理争议, 且具有低免疫原性、快速自我更新、稳定的倍增能力和强大的增殖潜力。同时, HUC-MSc 避免了其他来源细胞生长周期长和受供者年龄影响的问题, 这些特性使其成为细胞治疗和再生医学领域的优选细胞类型<sup>[25]</sup>。此外, HUC-MSc 在减轻炎症损伤和促进组织修复方面具有重要的治疗潜力, 并且作为理想的基因治疗载体细胞, 已经在多种疾病的基础研究中得到应用<sup>[26-28]</sup>。研究表明, HUC-MSc 在体外培养中能够持续增殖, 并在多次传代后仍保持其干细胞特性。具体而言, 这些细胞在适宜的培养条件下, 可以实现

15~20 代的扩增, 且在增殖过程中表现出较低的细胞凋亡率<sup>[29]</sup>。HUC-MSc 还具有显著的免疫调节特性, 能够抑制 T 细胞的增殖和活化, 从而降低排斥反应的风险<sup>[30]</sup>。这些细胞的低免疫原性使其在异体移植中表现出良好的生物相容性, 能够在不引发明显排斥反应的情况下被宿主接受。

### 2.2 HUC-MSc 的衍生物——EV 与 Exo

EV 是由细胞分泌的直径为 30 nm~10 μm 的生物膜包裹的囊状结构, 不含功能性细胞核, 无法自我复制, 参与细胞间通讯, 并可能影响受体细胞的结构和功能<sup>[31]</sup>。EV 中含有活性蛋白、脂质、多种类型核酸 (如微小 RNA、信使 RNA 和 DNA) 及其他细胞组分, 可在不同细胞间传递这些物质<sup>[32]</sup>。根据直径大小, EV 可分为 4 个不同的亚型: Exo (50~150 nm)、微囊泡 (0.1~1.0 μm)、凋亡小体 (>1 μm) 和大型囊泡 (1~10 μm), 其中 Exo 是发挥其生物活性的主要成分<sup>[33-34]</sup>, MSC 通过旁分泌机制在组织损伤修复中发挥关键作用。在此过程中, EV 作为 MSC 释放的核心成分, 在生理和病理过程中发挥重要作用, 包括维持细胞生存、调节排斥反应、促进血管生成以及参与组织修复和再生, 已成为近些年的研究热点<sup>[35-38]</sup>。尤其是 HUC-MSc 来源细胞外囊泡 (HUC-MSc-extracellular vesicle, HUC-MSc-EV), 富含多种生物活性物质, 已成为细胞间信号传递的重要介质<sup>[39]</sup>。

MSC-Exo 是 MSC-EV 的主要类别, MSC-Exo 直径介于 50~150 nm 之间, 具有与细胞相似的表面结构, 它们通过传递包括信使 RNA、非编码 RNA、脂质和蛋白质在内的活性生物分子, 在细胞间通讯发挥作用<sup>[6,40]</sup>。MSC-Exo 作为一种新型无细胞治疗载体, 具有稳定性高、易于储存、排斥反应风险低等优点。此外, 其高度的生物相容性、归巢能力、多效载荷携带能力以及易于表面功能化修饰的特性, 使其成为药物递送领域极有前景的新选择<sup>[41-42]</sup>。MSC-Exo 相较于 MSC 具有显著优势, 例如在癌症治疗中实现微小核糖核酸的递送<sup>[43]</sup>。预处理方法和工程化 Exo 策略可进一步提高 MSC-Exo 的治疗活性<sup>[44]</sup>。王光华等<sup>[45]</sup>发现, MSC-Exo 在多个重要器官 (包括大脑、心脏、肝脏、肾脏、肠道和肺部) 的 IRI 中显示出保护作用, 为 IRI 的治疗提供了新途径。Wang 等<sup>[46]</sup>通过对不同来源 MSC-Exo 进行蛋白组学分析, 发现 HUC-MSc-Exo 在组织损伤修复方面的作用优于骨髓和脂肪 MSC-Exo。

### 2.3 HUC-MSC 与其他 MSC 的比较

BMSC 来源于骨髓, 通常通过骨髓穿刺或抽取手术获取。BMSC 具有多向分化潜能, 能够分化为成骨细胞、脂肪细胞、软骨细胞等细胞类型。在临床应用方面, BMSC 已被应用于多种疾病的治疗, 包括骨缺损修复、心血管疾病和神经损伤等<sup>[47]</sup>。然而, BMSC 的增殖能力相对较低, 在体外培养过程中容易失去其干细胞特性<sup>[48]</sup>。BMSC 的免疫调节功能与 HUC-MSC 相似, 但在某些条件下, HUC-MSC 可能表现出更强的免疫抑制效果<sup>[49]</sup>。Tao 等<sup>[50]</sup>研究表明, 与 BMSC 相比, HUC-MSC 在体外实验中表现出更高的增殖率和更强的成骨能力。然而, BMSC 获取过程复杂且侵入性强, 骨髓抽取不仅需要专业的医疗设备, 还可能导致患者疼痛和不适, 这在一定程度上限制了其临床应用的普及性<sup>[51]</sup>。BMSC 在体外扩增后, 其功能可能会受到影响, 导致治疗效果的不确定性<sup>[52]</sup>。随着年龄增长, BMSC 的质量和数量逐渐下降, 限制了其在高龄患者中的使用<sup>[49,53]</sup>。尽管 BMSC 在再生医学中具有重要的临床应用前景, 但其获取和应用的局限性促使研究者们探索其他干细胞来源, 以期找到更为理想的治疗选择。

脂肪间充质干细胞 (adipose-derived mesenchymal stem cell, ADSC) 主要来源于腹部、臀部和腿部等部位的脂肪组织。获取 ADSC 的过程相对简单且创伤性小, 通常通过抽吸脂肪来获得。与其他干细胞来源 (如骨髓或脐带) 相比, 脂肪组织的获取更为方便, 且在手术过程中对患者影响较小<sup>[51]</sup>。此外, 脂肪组织的丰度使得可以提取到大量的干细胞, 满足临床应用的需求。研究表明, ADSC 的分离和培养过程可以在体外持续较长时间而不影响其多向分化能力, 这为其在再生医学中的应用提供了良好的基础<sup>[54]</sup>。ADSC 的局限性主要体现在 3 个方面: (1) 虽然 ADSC 的获取相对简单, 但其分离和培养过程仍然可能受到细胞老化和分化潜能降低的影响<sup>[54]</sup>; (2) ADSC 在不同个体间的生物学特性可能存在差异, 这可能影响其临床效果; (3) ADSC 在某些情况下可能会引发肿瘤形成的风险, 这需要在临床应用中谨慎评估<sup>[47]</sup>。因此, 尽管 ADSC 在再生医学中具有广泛的应用前景, 但仍需进一步的研究来改善其安全性和有效性。

胚胎间充质干细胞 (embryonic mesenchymal stem cell, EMSC) 来源于早期胚胎, 通常在体外受

精过程中获取。EMSC 以其全能性著称, 能够分化为体内几乎所有类型的细胞, 包括内胚层、中胚层和外胚层细胞。然而, EMSC 在体外培养时容易受到环境因素的影响, 可能导致细胞特性的丧失或不稳定<sup>[53]</sup>。研究表明, HUC-MSC 在增殖能力和免疫调节功能上表现出色, 且在体外培养过程中相对稳定, 不易丧失干细胞特性<sup>[55]</sup>。EMSC 局限性还体现在以下两个方面: (1) EMSC 的获取方式具有较大的伦理争议, 主要集中对胚胎的道德地位及其权利的问题上。许多国家对 EMSC 的研究和应用设定了严格的法律和伦理框架, 限制其使用。HUC-MSC 来源于出生后废弃的人类脐带, 其获取过程相对简单且不涉及伦理争议。因此, HUC-MSC 被认为是一个更具伦理优势的干细胞来源, 能够避免胚胎的伦理困境, 同时仍具备良好的增殖能力和分化潜力<sup>[50]</sup>。(2) EMSC 的研究通常需要较高的技术水平和资金支持, 而 HUC-MSC 的获取和培养相对简单, 降低了研究和临床应用的门槛。这些风险使得 EMSC 的临床应用受到限制, 尤其是在临床试验阶段。相比之下, HUC-MSC 在临床应用中的表现相对安全, 研究表明其在治疗糖尿病足溃疡、心血管疾病等方面具有良好的疗效, 且不易引发排斥反应<sup>[50]</sup>。因此, 尽管 EMSC 在理论上具有更强的再生能力, 但 HUC-MSC 在实际应用中更具优势, 尤其是在安全性和伦理方面。

## 3 HUC-MSC 治疗 IRI 的机制

### 3.1 抑制细胞凋亡与坏死

细胞凋亡和坏死是 IRI 中细胞死亡的两种主要形式。HUC-MSC 及其衍生物通过调节铁死亡、内质网应激以及干预凋亡相关信号通路等多种途径抑制细胞凋亡和坏死, 减轻组织损伤。HUC-MSC 衍生的神经干细胞通过调节 p53/GPX4/SLC7A11 通路, 降低细胞中铁死亡水平, 增强对脑 IRI 的神经保护作用<sup>[56]</sup>。Zhang 等<sup>[57]</sup>通过建立 H9C2 心肌细胞的缺氧/复氧 (hypoxia/reoxygenation, H/R) 模型, 在 HUC-MSC-EV 干预后评估细胞凋亡相关信号分子的水平 and 内质网应激程度。结果显示, 在心肌细胞 H/R 损伤的情况下, 内质网应激和细胞凋亡率增加。HUC-MSC-EV 可以通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 通路来缓解 H/R 期间内质网应激诱导的细胞凋亡。李灵玉等<sup>[58]</sup>通过建立小鼠肾脏 IRI 模型, 发现肾脏 IRI 组小鼠肾组织细胞凋亡

数量显著增加, Exo 组相较于肾脏 IRI 组细胞凋亡数量减少。进一步注射腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 抑制剂 Compound C 后, 肾组织细胞凋亡数量增加, HUC-MSC-Exo 通过激活 AMPK 通路, 抑制肾脏 IRI 中的氧化应激。Chen 等<sup>[59]</sup>揭示了 HUC-MSC-EV 抑制细胞凋亡的作用, 通过向人肾小管上皮细胞 (HK-2 细胞) 递送微小 RNA-100-5p, 靶向 FKBP5, 从而促进 Akt-473 磷酸化以激活 Akt 通路从而减轻肾脏 IRI。

### 3.2 抗氧化应激与清除 ROS

HUC-MSC 通过清除 ROS 和增强抗氧化能力, 减轻氧化应激所造成的细胞损伤。HUC-MSC 通过向受损肝细胞转移线粒体, 降低细胞内 ROS 水平, 减轻肝脏 IRI。HUC-MSC-Exo 通过激活 AMPK 通路, 抑制肾脏 IRI 中的氧化应激<sup>[58]</sup>。Diao 等<sup>[60]</sup>通过体外实验建立心脏微血管内皮细胞 H/R 模型, 证明了 HUC-MSC-Exo 通过调节 NOD 样受体蛋白 3/半胱氨酸天冬氨酸酶-1 通路减轻大鼠心肌细胞的 H/R 损伤, 减轻心肌细胞 H/R 损伤中的氧化应激。HUC-MSC 还能够通过抑制氧化应激和促进神经元的存活, 减轻脊髓组织的损伤, HUC-MSC 移植能够显著改善脊髓 IRI 小鼠模型中的运动功能, 并减轻神经元凋亡<sup>[61-62]</sup>。

### 3.3 抑制炎症反应

HUC-MSC 通过调节巨噬细胞极化状态、中性粒细胞浸润程度和抑制炎症因子释放等途径减轻炎症反应。HUC-MSC-Exo 通过促进巨噬细胞从 M1 型向 M2 型极化, 减少炎症因子 [如白细胞介素 (interleukin, IL) -1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) - $\alpha$ ] 的释放, 增加抗炎因子 (如 IL-10) 的表达, 从而改善心肌 IRI<sup>[63]</sup>。Yao 等<sup>[64]</sup>证明了 HUC-MSC-EV 可以通过减少中性粒细胞的浸润和减轻体内肝组织中的氧化应激来防止肝脏 IRI 诱导的细胞凋亡。曹慧玲等<sup>[65]</sup>使用中药与 MSC 联合治疗缺血性脑卒中, 通过体内外研究证明了川芎嗪是通过调节 SDF-1/CXCR4 轴抑制炎症反应, 提高 HUC-MSC 的移植迁移率并改善移植微环境, 为在中医药领域提高 MSC 移植效率的途径提供基础研究依据。Stone 等<sup>[66]</sup>研究证明, 与单独 IRI 的小鼠相比, HUC-MSC 或 HUC-MSC-EV 处理的小鼠的肺功能障碍和损伤显著减轻, 表现在肺水肿减轻以及中性粒细胞浸润

和髓过氧化物酶水平的减少。另外, 小鼠的肺泡灌洗液中炎症因子 (IL-17、TNF- $\alpha$ 、CXC 趋化因子配体 1 和高迁移率族蛋白 1) 的表达减少。以上结果表明, HUC-MSC 及其来源 EV 可以减轻 IRI 后的肺部炎症反应和损伤, 并增强体外肺灌注介导的供者肺修复。观察不同分组大鼠的神经胶质细胞的数量密度、丙二醛和炎症因子 (IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-18) 及凋亡蛋白水平, 发现 HUC-MSC-Exo 与高压氧联合可以减轻大鼠脊髓 IRI 并促进恢复, 二者共同干预后具有神经协同保护作用<sup>[67]</sup>。最新研究也证实 HUC-MSC-Exo 能改善肾脏 IRI 小鼠的肾功能, 减少炎症因子的表达, 且黄葵胶囊处理的 Exo 治疗效果更佳<sup>[68]</sup>。

### 3.4 修复线粒体功能

HUC-MSC 可以通过修复线粒体功能和能量代谢, 减轻组织损伤。研究证实 HUC-MSC 能够促进肝脏再生, 减轻肝纤维化并对肝脏损伤起到保护作用, 尤其是 HUC-MSC 可以通过直接向受损肝细胞转移线粒体的方式, 有效减轻了肝细胞在肝脏 IRI 后的凋亡, 并降低了细胞内 ROS 水平<sup>[69]</sup>。HUC-MSC 衍生的神经干细胞通过调节 p53/GPX4/SLC7A11 通路, 改善脑 IRI 中的线粒体功能<sup>[56]</sup>。线粒体的功能正常与否直接影响细胞的生存。

### 3.5 改善内皮细胞功能障碍

HUC-MSC 通过改善血管通透性和促进血管新生, 改善内皮细胞功能障碍, 减轻组织损伤。HUC-MSC 通过调节内皮细胞功能, 减轻肺 IRI 中的肺水肿和中性粒细胞浸润<sup>[66]</sup>。Jensen 等<sup>[70]</sup>研究显示与内皮一氧化氮合酶敲除小鼠相比, 野生型小鼠肠 IRI 接受 HUC-MSC 治疗后肠系膜灌注显著改善, 部分细胞因子和生长因子显著改善, 并且野生型小鼠干细胞治疗后肠道组织学结构未发生改变。董政等<sup>[71]</sup>研究发现在大鼠腹部皮瓣 IRI 的疾病模型中, 携带“F-5”基因片段的 HUC-MSC 能够促进皮肤基底细胞、成纤维细胞及血管内皮细胞向创面迁移。因此, 更全面地了解 HUC-MSC 治疗皮瓣 IRI 的作用机制和最新治疗进展, 对 HUC-MSC 的临床转化有具有重要意义。

### 3.6 调节钙离子通道

HUC-MSC 通过调节钙离子通道和钙调磷酸酶信号通路, 减轻钙超载, 缓解细胞损伤。Zheng 等<sup>[72]</sup>发现 CD154 可以启动肝脏炎症反应并加重肝脏 IRI, HUC-MSC-EV 显著调节肝内 CD4<sup>+</sup> T 细胞 CD154 的膜表达。蛋白组学分析发现含有 TCP1 亚基 2 的分子

伴侣复合体 (chaperonin containing TCP1 subunit 2, CCT2) 在 HUC-MSC-EV 中高度富集。CCT2 蛋白具有调节钙离子通道的功能, 能够影响细胞内钙离子的内流。在 CD4<sup>+</sup> T 细胞中, CCT2 的作用导致 CD154 的合成受到抑制。在肝脏 IRI 的背景下, 来自 HUC-MSC-EV 中的 CCT2 通过激活 Ca<sup>2+</sup>-钙调磷酸酶-NFAT1 信号通路, 调节肝脏内 CD4<sup>+</sup> T 细胞中 CD154 的表达水平。这种调节作用对于减轻肝脏 IRI 的损害和促进肝脏修复具有重要意义。钙离子稳态被认为是 IRI 治疗中的重要策略。

在 IRI 的病理进程中, 除了上述的单一机制调控, HUC-MSC 还可能通过多种机制的协同作用, 发挥更加强大的保护作用。一项研究首先构建携带血管紧张素转换酶 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 过表达载体的慢病毒并用于感染 HUC-MSC, 然后分离小 EV<sup>[73]</sup>。HK-2 细胞与 HUC-MSC-EV 共培养并进行 H/R 损伤。体外研究证明了 HUC-MSC-ACE2-EV 相较于无 ACE2 共培养的 EV 具有更强的抗炎、抗氧化应激和抗凋亡作用。类似研究中, 黄健妮<sup>[74]</sup> 采用巴马小型猪构建 IRI 诱导的急性肾损伤大动物模型, HUC-MSC-Exo 通过抑制肾小管细胞死亡和炎症反应、促进肾脏保护和血管再生因子的产生及改变蛋白质表达谱而发挥作用。Huang 等<sup>[75]</sup> 建立 N2A 细胞氧糖剥夺-再灌注 (oxygen glucose deprivation-reperfusion, OGD-R) 模型, 证明了 HUC-MSC 与受阻神经元细胞来源 EV 的共培养加剧了 OGD-R 诱导的细胞凋亡和氧化应激, 通过敲除 Rab27a 抑制 EV 释放, 有效保护 HUC-MSC 免受 OGD-R 诱导的损伤。Shi 等<sup>[76]</sup> 通过临床前研究的系统评价和荟萃分析, 入组了 18 项指标比较 MSC 与安慰剂对照的研究, 发现 MSC 治疗肠 IRI 的机制可能是通过减少炎症反应、缓解氧化应激以及抑制肠上皮细胞的细胞凋亡和焦亡。何波等<sup>[77]</sup> 检索并纳入 2010 年以来的 74 篇文献进行归纳总结, 证明 MSC 在抗氧化、抑制炎症反应及诱导血管新生等方面作用显著, 在治疗皮瓣 IRI 中的潜力巨大。综上所述, HUC-MSC 通过多种机制协同作用, 如抗炎症反应、抗氧化应激、抗凋亡及促进血管再生等, 在 IRI 病理进程中展现出显著的保护效果。

#### 4 小结与展望

本文总结了 HUC-MSC 及其衍生物的低免疫原

性、高安全性和无伦理争议等优点, 其在各类 IRI 中的保护作用受到越来越多学者的关注。现有研究在 HUC-MSC 领域已取得积极成果, 但多数工作仍集中在基础科学研究层面。由于动物模型与人类生理和病理状态存在显著差异, HUC-MSC 技术向临床应用的转化受到一定限制, 尤其是 MSC-Exo 的标准化问题是一个亟待解决的挑战。MSC-Exo 的分离、纯化和表征缺乏统一标准, 导致不同研究结果难以对比和重复。为了推动 HUC-MSC 及其衍生物在临床中的应用, 需建立一套标准化的操作流程, 涵盖细胞来源、培养条件、分离技术及质量控制标准等, 这不仅有助于提高研究的可重复性, 也为未来的临床试验提供了可靠基础。随着对 HUC-MSC 生物学特性理解的不断深化以及基础研究成果向临床试验的持续转化, 临床试验的开展将成为验证 HUC-MSC 及其衍生物疗效的关键步骤, 为了进一步推动 HUC-MSC 及其衍生物的临床应用, 临床试验的开展将成为验证其疗效的关键步骤, 这类研究将涉及药物剂量、给药方式、治疗时间等多方面的优化。此外, 全面评估 HUC-MSC 及其衍生物的安全性和有效性至关重要, 尤其是对长期效果和潜在不良反应的深入研究。预计未来的干细胞治疗将在保障安全性的基础上, 同步提升靶向性和可控性, 这些研究进展将为再生医学领域开辟新的方向。

#### 参考文献:

- [1] WELT F G P, BATCHELOR W, RICHARD SPEARS J, et al. Reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction: JACC scientific statement[J]. J Am Coll Cardiol, 2024, 83(22): 2196-2213. DOI: 10.1016/j.jacc.2024.02.056.
- [2] ZAPATA-LOPERA Y M, TREJO-TAPIA G, CANO-EUROPA E, et al. Neuroprotective effect of Bouvardia ternifolia (Cav.) Schltdl via inhibition of TLR4/NF- $\kappa$ B, caspase-3/Bax/Bcl-2 pathways in ischemia/reperfusion injury in rats[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1471542. DOI: 10.3389/fphar.2024.1471542.
- [3] WANG N, HUANG Z, GUAN F, et al. HIF-1 $\alpha$  induced FGF18 alleviates renal ischemia/reperfusion injury via YAP[J]. FASEB J, 2024, 38(19): e70092. DOI: 10.1096/fj.202401238R.
- [4] ARABPOUR M, SAGHAZADEH A, REZAEI N. Anti-inflammatory and M2 macrophage polarization-promoting effect of mesenchymal stem cell-derived exosomes[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 97: 107823. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107823.
- [5] SHI X, ZHANG K, QI Q, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells attenuate hepatic stellate cells activation and liver fibrosis[J]. Mol Biol Rep,

- 2024, 51(1): 734. DOI: 10.1007/s11033-024-09664-6.
- [6] PEGTEL D M, GOULD S J. Exosomes[J]. *Annu Rev Biochem*, 2019, 88: 487-514. DOI: 10.1146/annurev-biochem-013118-111902.
- [7] PENG J F, SALAMI O M, HABIMANA O, et al. Targeted mitochondrial drugs for treatment of ischemia-reperfusion injury[J]. *Curr Drug Targets*, 2022, 23(16): 1526-1536. DOI: 10.2174/1389450123666220913121422.
- [8] YANG H, XIA Y, MA Y, et al. Inhibition of the cGAS-STING pathway: contributing to the treatment of cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Neural Regen Res*, 2025, 20(7): 1900-1918. DOI: 10.4103/NRR.NRR-D-24-00015.
- [9] YE J, LYU T J, LI L Y, et al. Ginsenoside Re attenuates myocardial ischemia/reperfusion induced ferroptosis via miR-144-3p/SLC7A11[J]. *Phytomedicine*, 2023, 113: 154681. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.154681.
- [10] YU S J, YU M J, BU Z Q, et al. microRNA-670 aggravates cerebral ischemia/reperfusion injury via the Yap pathway[J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(6): 1024-1030. DOI: 10.4103/1673-5374.300455.
- [11] GONCHAROV R G, SHARAPOV M G. Ischemia-reperfusion injury: molecular mechanisms of pathogenesis and methods of their correction[J]. *Mol Biol (Mosk)*, 2023, 57(6): 1150-1174. DOI: 10.31857/s0026898423060071,edn:rasndh.
- [12] TIAN L, LIU Q, GUO H, et al. Fighting ischemia-reperfusion injury: focusing on mitochondria-derived ferroptosis[J]. *Mitochondrion*, 2024, 79: 101974. DOI: 10.1016/j.mito.2024.101974.
- [13] KAPANOVA G, TASHENOVA G, AKHENBEKOVA A, et al. Cerebral ischemia reperfusion injury: from public health perspectives to mechanisms[J]. *Folia Neuropathol*, 2022, 60(4): 384-389. DOI: 10.5114/fn.2022.120101.
- [14] XIANG Z, JIANG X, JI R, et al. Enhanced expression of P2X4 purinoceptors in pyramidal neurons of the rat hippocampal CA1 region may be involved ischemia-reperfusion injury[J]. *Purinergic Signal*, 2021, 17(3): 425-438. DOI: 10.1007/s11302-021-09780-z.
- [15] GAO Y, HUA R, HU K, et al. Carbohydrates deteriorate fatty liver by activating the inflammatory response[J]. *Nutr Res Rev*, 2022, 35(2): 252-267. DOI: 10.1017/S0954422421000202.
- [16] ROKOP Z P, ZHANG W, GHOSH N, et al. Exacerbated ischemia-reperfusion injury in fatty livers is mediated by lipid peroxidation stress and ferroptosis[J]. *Surgery*, 2024, 175(6): 1539-1546. DOI: 10.1016/j.surg.2024.02.001.
- [17] CAI Y, WU Y, GUO Z, et al. Sevoflurane alleviates intestinal ischemia-reperfusion injury in aged mice[J]. *Med Gas Res*, 2025, 15(3): 398-403. DOI:10.4103/mgr.MEDGASRES-D-24-00033.
- [18] CHEN Z, ZOU Y, SUN H, et al. Engineered enucleated mesenchymal stem cells regulating immune microenvironment and promoting wound healing[J]. *Adv Mater*, 2024, 36(45): e2412253. DOI: 10.1002/adma.202412253.
- [19] AL-AZAB M, IDIATULLINA E, SAFI M, et al. Enhancers of mesenchymal stem cell stemness and therapeutic potency[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 162: 114356. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114356.
- [20] DOMINICI M, LE BLANC K, MUELLER I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement[J]. *Cytotherapy*, 2006, 8(4): 315-317. DOI: 10.1080/14653240600855905.
- [21] BLONDEEL J, GILBO N, DE BONDT S, et al. Stem cell derived extracellular vesicles to alleviate ischemia-reperfusion injury of transplantable organs. a systematic review[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2023, 19(7): 2225-2250. DOI: 10.1007/s12015-023-10573-7.
- [22] 梁国豪, 张茜, 张研. 间充质干细胞及其衍生物治疗高原低氧环境下心血管疾病的研究进展[J/OL]. *中华细胞与干细胞杂志 (电子版)*, 2024, 14(2): 107-112. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2024.02.006.
- LIANG G H, ZHANG Q, ZHANG Y. Advance in mesenchymal stem cells for the treatment of cardiovascular diseases in the low-oxygen environment of plateau[J/OL]. *Chin J Cell Stem Cell (Electr Edit)*, 2024, 14(2): 107-112. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2024.02.006.
- [23] 孙海燕, 周士燕, 张杉杉, 等. 间充质干细胞及其外泌体在高原肺水肿中的潜在治疗机制研究进展[J/OL]. *中华细胞与干细胞杂志 (电子版)*, 2024, 14(3): 186-190. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2024.03.010.
- SUN H Y, ZHOU S Y, ZHANG S S, et al. Advances in potential therapeutic mechanisms of mesenchymal stem cells and their exosomes in high altitude pulmonary edema[J/OL]. *Chin J Cell Stem Cell (Electr Edit)*, 2024, 14(3): 186-190. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2024.03.010.
- [24] ABBASZADEH H, GHORBANI F, DERAKHSHANI M, et al. Regenerative potential of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells: a new horizon of stem cell therapy[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(12): 9230-9240. DOI: 10.1002/jcp.29810.
- [25] MISSOUM A. Recent updates on mesenchymal stem cell based therapy for acute renal failure[J]. *Curr Urol*, 2020, 13(4): 189-199. DOI: 10.1159/000499272.
- [26] LIAN J, XIA L, WANG G, et al. Multi-omics evaluation of clinical-grade human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in synergistic improvement of aging related disorders in a senescence-accelerated mouse model[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 383. DOI: 10.1186/s13287-024-03986-9.
- [27] CHENG T, MAO M, LIU Y, et al. The potential therapeutic effect of human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes in bronchopulmonary

- dysplasia[J]. *Life Sci*, 2024, 357: 123047. DOI: 10.1016/j.lfs.2024.123047.
- [28] GAO Q, GAO Z, SU M, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells overexpressing heme oxygenase-1 promotes symptoms recovery in cystitis rats by alleviating neuroinflammation[J]. *Stem Cells Int*, 2023: 8887091. DOI: 10.1155/2023/8887091.
- [29] GOYAL U, SEN A, TA M. Isolation and molecular characterization of progenitor cells from human umbilical cord[J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 2029: 1-13. DOI: 10.1007/978-1-4939-9631-5\_1.
- [30] SUN X C, WANG H, MA X, et al. Application of human umbilical cord mesenchymal stem cells in rat spinal cord injury model[J]. *ASAIO J*, 2023, 69(6): e256-e264. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001938.
- [31] SHEN Q, HUANG Z, YAO J, et al. Extracellular vesicles-mediated interaction within intestinal microenvironment in inflammatory bowel disease[J]. *J Adv Res*, 2021, 37: 221-233. DOI: 10.1016/j.jare.2021.07.002.
- [32] ROHDE E, PACHLER K, GIMONA M. Manufacturing and characterization of extracellular vesicles from umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells for clinical testing[J]. *Cytotherapy*, 2019, 21(6): 581-592. DOI: 10.1016/j.jcyt.2018.12.006.
- [33] JIRAMONAI L, LIANG X J, ZHU M. Extracellular vesicle-based strategies for tumor immunotherapy[J]. *Pharmaceutics*, 2025, 17(2): 257. DOI: 10.3390/pharmaceutics17020257.
- [34] GANESH B H, PADINJARATHIL H, RAJENDRAN R L, et al. The role of extracellular vesicles in aging and age-related disorders[J]. *Antioxidants*, 2025, 14(2): 177. DOI: 10.3390/antiox14020177.
- [35] WEI Z, HANG S, WIREDU O CANSEY D K, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells derived exosome shuttling mir-129-5p attenuates inflammatory bowel disease by inhibiting ferroptosis[J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 188. DOI: 10.1186/s12951-023-01951-x.
- [36] ZHAO E, LIANG R, LI P, et al. Mesenchymal stromal cells alleviate APAP-induced liver injury via extracellular vesicle-mediated regulation of the miR-186-5p/CXCL1 axis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 392. DOI: 10.1186/s13287-024-03995-8.
- [37] CLUA-FERRÉ L, SUAU R, VAÑÓ-SEGARRA I, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: a focus on inflammatory bowel disease[J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(11): e70075. DOI: 10.1002/ctm2.70075.
- [38] ZHANG H, XIAO X, WANG L, et al. Human adipose and umbilical cord mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles mitigate photoaging via TIMP1/Notch1[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 294. DOI: 10.1038/s41392-024-01993-z.
- [39] JANOCKOVA J, SLOVINSKA L, HARVANOVA D, et al. New therapeutic approaches of mesenchymal stem cells-derived exosomes[J]. *J Biomed Sci*, 2021, 28(1): 39. DOI: 10.1186/s12929-021-00736-4.
- [40] KALLURI R, LEBLEU V S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. *Science*, 2020, 367(6478): eaau6977. DOI: 10.1126/science.aau6977.
- [41] KIMIZ-GEBOLOGLU I, ONCEL S S. Exosomes: large-scale production, isolation, drug loading efficiency, and biodistribution and uptake[J]. *J Control Release*, 2022, 347: 533-543. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.05.027.
- [42] FERREIRA D, MOREIRA J N, RODRIGUES L R. New advances in exosome-based targeted drug delivery systems[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2022, 172: 103628. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103628.
- [43] SOHRABI B, DAYERI B, ZAHEDI E, et al. Mesenchymal stem cell (MSC)-derived exosomes as novel vehicles for delivery of miRNAs in cancer therapy[J]. *Cancer Gene Ther*, 2022, 29(8/9): 1105-1116. DOI: 10.1038/s41417-022-00427-8.
- [44] CHEN S, SUN F, QIAN H, et al. Preconditioning and engineering strategies for improving the efficacy of mesenchymal stem cell-derived exosomes in cell-free therapy[J]. *Stem Cells Int*, 2022: 1779346. DOI: 10.1155/2022/1779346.
- [45] 王光华, 王桂斌, 滕晓华. 间充质干细胞来源外泌体治疗缺血再灌注损伤分子机制及研究进展[J]. *生物医学工程与临床*, 2021, 25(5): 639-643. DOI: 10.13339/j.cnki.sgcl.20210820.019.
- WANG G H, WANG G B, TENG X H. Review of exosomes derived from mesenchymal stem cells in protecting ischemia-reperfusion injury[J]. *Biomed Eng Clin Med*, 2021, 25(5): 639-643. DOI: 10.13339/j.cnki.sgcl.20210820.019.
- [46] WANG Z G, HE Z Y, LIANG S, et al. Comprehensive proteomic analysis of exosomes derived from human bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 511. DOI: 10.1186/s13287-020-02032-8.
- [47] TANG X, HUANG H, HAO L. Decadal analysis of efficacy and safety profiles of mesenchymal stem cells from varied sources in knee osteoarthritis patients: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Exp Gerontol*, 2024, 192: 112460. DOI: 10.1016/j.exger.2024.112460.
- [48] AHMADVAND KOHSARI S, ABSALAN A, AZADI D. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate experimental autoimmune encephalomyelitis via regulating pro and anti-inflammatory cytokines[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 11658. DOI: 10.1038/s41598-021-91291-3.
- [49] WEI Z J, WANG Q Q, CUI Z G, et al. Which is the most effective one in knee osteoarthritis treatment from mesenchymal stem cells obtained from different sources? -a systematic review with conventional and network meta-analyses of randomized controlled trials[J]. *Ann Transl*

- Med, 2021, 9(6): 452. DOI: 10.21037/atm-20-5116.
- [50] TAO Y, YU Y, HE C, et al. Therapeutic effect of stem cells from different sources on diabetic foot ulcers: systematic review and network meta-analysis[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2024: 15347346241273186. DOI: 10.1177/15347346241273186.
- [51] MAZINI L, ROCHETTE L, AMINE M, et al. Regenerative capacity of adipose derived stem cells (ADSCs), comparison with mesenchymal stem cells (MSCs)[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(10): 2523. DOI: 10.3390/ijms20102523.
- [52] REGMI S, GANGULY A, PATHAK S, et al. Evaluating the therapeutic potential of different sources of mesenchymal stem cells in acute respiratory distress syndrome[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 385. DOI: 10.1186/s13287-024-03977-w.
- [53] KADKHODA Z, MOTIE P, RAD M R, et al. Comparison of periodontal ligament stem cells with mesenchymal stem cells from other sources: a scoping systematic review of in vitro and in vivo studies[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2024, 19(4): 497-522. DOI: 10.2174/1574888X17666220429123319.
- [54] AL-SAMMARRAIE S H A, AYAZ-GÜNER Ş, ACAR M B, et al. Mesenchymal stem cells from adipose tissue prone to lose their stemness associated markers in obesity related stress conditions[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 19702. DOI: 10.1038/s41598-024-70127-w.
- [55] VIEIRA PALADINO F, DE MORAES RODRIGUES J, DA SILVA A, et al. The immunomodulatory potential of Wharton's jelly mesenchymal stem/stromal cells[J]. *Stem Cells Int*, 2019: 3548917. DOI: 10.1155/2019/3548917.
- [56] ZHAI Q Y, REN Y Q, NI Q S, et al. Transplantation of human umbilical cord mesenchymal stem cells-derived neural stem cells pretreated with Neuregulin1 $\beta$  ameliorate cerebral ischemic reperfusion injury in rats[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(3): 428. DOI: 10.3390/biom12030428.
- [57] ZHANG C, WANG H, CHAN G C F, et al. Extracellular vesicles derived from human umbilical cord mesenchymal stromal cells protect cardiac cells against hypoxia/reoxygenation injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress via activation of the PI3K/Akt pathway[J]. *Cell Transplant*, 2020, 29: 963689720945677. DOI:10.1177/0963689720945677.
- [58] 李灵玉, 魏华锋, 罗豪, 等. 人脐带间充质干细胞来源外泌体抗小鼠肾缺血再灌注损伤的机制[J]. *中国组织工程研究*, 2025, 29(13): 2706-2712. DOI: 10.12307/2025.048.
- LI L Y, WEI H F, LUO H, et al. Mechanism of human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes against mouse renal ischemia/reperfusion injury[J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2025, 29(13): 2706-2712. DOI: 10.12307/2025.048.
- [59] CHEN G, LI X, ZHOU X, et al. Extracellular vesicles secreted from mesenchymal stem cells ameliorate renal ischemia reperfusion injury by delivering miR-100-5p targeting FKBP5/AKT axis[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 6720. DOI: 10.1038/s41598-024-56950-1.
- [60] DIAO L, WU Y, JIANG X, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes modulate the NLRP3 inflammasome/caspase-1 pathway to repress pyroptosis induced by hypoxia/reoxygenation in cardiac microvascular endothelial cells[J]. *Int Heart J*, 2024, 65(6): 1107-1117. DOI: 10.1536/ihj.23-500.
- [61] GU C, LI L, HUANG Y, et al. Salidroside ameliorates mitochondria-dependent neuronal apoptosis after spinal cord ischemia-reperfusion injury partially through inhibiting oxidative stress and promoting mitophagy[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020: 3549704. DOI: 10.1155/2020/3549704.
- [62] SU Q S, ZHUANG D L, NASSER M I, et al. Stem cell therapies for restorative treatments of central nervous system ischemia-reperfusion injury[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43(2): 491-510. DOI: 10.1007/s10571-022-01204-9.
- [63] 袁改利, 杨东伟, 罗莉梅, 等. 人脐带间充质干细胞外泌体携带微小 RNA-204 对心肌缺血再灌注小鼠模型巨噬细胞极化的影响及机制探究[J]. *中国医学科学院学报*, 2022, 44(5): 785-793. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.14631.
- YUAN G L, YANG D W, LUO L M, et al. Effect and mechanism of microRNA-204 carried by exosomes of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on the polarization of macrophages in a mouse model of myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Acta Acad Med Sin*, 2022, 44(5): 785-793. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.14631.
- [64] YAO J, ZHENG J, CAI J, et al. Extracellular vesicles derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate rat hepatic ischemia-reperfusion injury by suppressing oxidative stress and neutrophil inflammatory response[J]. *FASEB J*, 2019, 33(2): 1695-1710. DOI: 10.1096/fj.201800131RR.
- [65] 曹慧玲, 汪小蓉, 朱小飞, 等. 川芎嗪对脐带间充质干细胞移植缺血性脑卒中迁移率的影响及作用机制[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(6): 726-730,737. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2022.06.015.
- CAO H L, WANG X R, ZHU X F, et al. Effect and mechanism of Tetramethylpyrazine on the migration of umbilical cord mesenchymal stem cell in the treatment of ischemic stroke[J]. *J Pract Med*, 2022, 38(6): 726-730,737. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2022.06.015.
- [66] STONE M L, ZHAO Y, ROBERT SMITH J, et al. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles attenuate lung ischemia-reperfusion injury and enhance reconditioning of donor lungs after circulatory death[J]. *Respir Res*, 2017, 18(1): 212. DOI: 10.1186/s12931-017-0704-9.
- [67] JAFARI A, KHALATBARY A R, TAGHILOO S, et al.

- Exosomes derived from human placental mesenchymal stem cells in combination with hyperbaric oxygen synergically alleviates spinal cord ischemia-reperfusion injury[J]. *Regen Ther*, 2023, 24: 407-416. DOI: 10.1016/j.reth.2023.09.003.
- [68] 姚雅韡, 贺佳辉, 王浩, 等. 黄葵胶囊预处理人脐带间充质干细胞外泌体改善肾脏缺血-再灌注损伤的作用及机制[J]. *器官移植*, 2025, 16(2): 237-245. DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2024259.
- YAO Y W, HE J H, WANG H, et al. The effect and mechanism of Huangkui capsule pretreatment of human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes on improving renal ischemia-reperfusion injury[J]. *Organ Transplant*, 2025, 16(2): 237-245. DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2024259.
- [69] 雷耘果, 姚嘉, 郑俊, 等. 人脐带间充质干细胞来源的细胞外囊泡增强纤维化肝脏再生能力[J]. *器官移植*, 2023, 14(3): 379-388. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023.03.009.
- LEI Y G, YAO J, ZHENG J, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles enhance the regenerative capability of fibrotic liver[J]. *Organ Transplant*, 2023, 14(3): 379-388. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023.03.009.
- [70] JENSEN A R, DRUCKER N A, FERKOWICZ M J, et al. Umbilical mesenchymal stromal cells provide intestinal protection through nitric oxide dependent pathways[J]. *J Surg Res*, 2018, 224: 148-155. DOI: 10.1016/j.jss.2017.11.068.
- [71] 董政, 常谨, 樊勇乐, 等. 携带“F-5”基因片段人脐带间充质干细胞治疗大鼠皮瓣缺血再灌注损伤的研究[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2019, 30(4): 197-201. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7040.2019.04.002.
- DONG Z, CHANG J, FAN Y L, et al. Study of the use of human umbilical cord mesenchymal stem cells carrying the “F-5” gene fragment in the treatment of abdominal flap ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *Chin J Aesthetic Plast Surg*, 2019, 30(4): 197-201. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7040.2019.04.002.
- [72] ZHENG J, LU T, ZHOU C, et al. Extracellular vesicles derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells protect liver ischemia/reperfusion injury by reducing CD154 expression on CD4<sup>+</sup> T cells via CCT2[J]. *Adv Sci*, 2020, 7(18): 1903746. DOI: 10.1002/adv.201903746.
- [73] ZHANG J, SU R, WANG Y, et al. Protective effect of small extracellular vesicles (EVs) derived from ACE2-modified human umbilical cord mesenchymal stem cells against renal ischemia-reperfusion injury[J]. *Nephrology*, 2024, 29(1): 5-17. DOI: 10.1111/nep.14237.
- [74] 黄健妮. 人脐带间充质干细胞外泌体减轻缺血再灌注诱导的小型猪急性肾损伤[D]. 上海: 同济大学, 2022. DOI:10.27372/d.cnki.gtjsu.2022.000395.
- [75] HUANG Y, LIU Z, TAN F, et al. Effects of the insulted neuronal cells-derived extracellular vesicles on the survival of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells following cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 9768713. DOI: 10.1155/2020/9768713.
- [76] SHI Y, ZHANG X, WAN Z, et al. Mesenchymal stem cells against intestinal ischemia-reperfusion injury: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 216. DOI: 10.1186/s13287-022-02896-y.
- [77] 何波, 何志军, 刘涛, 等. 间充质干细胞治疗皮瓣缺血再灌注损伤的作用机制及优势[J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28(25): 4065-4071. DOI: 10.12307/2023.789.
- HE B, HE Z J, LIU T, et al. Action mechanism and advantages of mesenchymal stem cells for treating flap ischemia-reperfusion injury[J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2024, 28(25): 4065-4071. DOI: 10.12307/2023.789.

(收稿日期: 2025-01-31)

(本文编辑: 谢诗韵 邬加佳)