

间充质干细胞源性外泌体在肝脏疾病中的应用

曲政杰¹, 周芳名¹, 赵薇¹, 高伟², 田景惠¹ [1. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)公共卫生与健康管理学院, 山东 济南 250117; 2. 山东中医药大学附属医院 检验科, 山东 济南 250012]

摘要: 间充质干细胞来源的外泌体(mesenchymal stem cell-derived exosome, MSC-Exo)是一种新兴的无细胞治疗工具, 具有低免疫原性和良好的生物分子递送能力, 已在肝病治疗中展现出广泛前景。MSC-Exo能够抑制促炎反应, 增强抗炎活性, 并通过递送功能性微小RNA(microRNA, miRNA)发挥作用。本文就MSC-Exo在肝缺血再灌注损伤、肝纤维化、肝衰竭和肝细胞癌等疾病模型中的研究进展进行综述。

关键词: 间充质干细胞; 外泌体; 肝脏疾病

Application of mesenchymal stem cell-derived exosome in liver diseases

Qu Zhengjie¹, Zhou Fangming¹, Zhao Wei¹, Gao Wei², Tian Jinghui¹ (1. School of Public Health and Health Management, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Shandong Jinan 250117, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Shandong Jinan 250012, China)

Abstract: Mesenchymal stem cell-derived exosome (MSC-Exo) represented an emerging cell-free therapeutic tool characterized by low immunogenicity and excellent biomolecule delivery capacity, demonstrating broad prospects in the treatment of liver diseases. MSC-Exo could suppress pro-inflammatory responses, enhance anti-inflammatory activity, and exert their effects through the delivery of functional microRNA (miRNA). This article reviewed the research progress on MSC-Exo in disease models such as hepatic ischemia-reperfusion injury, liver fibrosis, liver failure and hepatocellular carcinoma.

Keywords: Mesenchymal stem cell; Exosome; Liver diseases

肝脏疾病仍是全球范围内严重的公共卫生问题。每年约有200万人死于肝病, 占全球死亡总数的4%。肝硬化和肝细胞癌是主要致死原因^[1]。近年来, 随着全球肥胖率持续上升, 代谢相关慢性肝病的发病率也不断增加^[2]。目前, 终末期肝病虽可通过肝移植得到有效治疗, 但由于供体器官稀缺, 无法满足临床需求^[3]。因此, 迫切需要更安全、更有效、可持续的新型治疗肝病策略。

间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)

是一类源自中胚层的成体干细胞, 具有多向分化潜能和较低的免疫原性, 广泛分布于全身多种组织, 如骨髓、脐带、胎盘及脂肪组织等。研究发现, MSC在肝病中具有良好治疗潜力, 不仅能缓解肝损伤, 还能改善肝功能并促进肝细胞再生^[4,5]。然而, MSC治疗可能会导致意外的分化和未知的增殖性病变, 这可能具有潜在的致癌性^[6]。研究表明, MSC的疗效并非取决于MSC在损伤部位的定植或分化能力, 而是其旁分泌作用, 即通过分泌多种生物活性因子远程调控微环境, 实现治疗效应^[7]。在MSC的旁分泌组分中, 外泌体是介导细胞间通讯的核心载体。外泌体是一种直径30~150 nm的细胞外囊泡, 装载多种参与细胞间信号转导的蛋白质、核酸等成分, 可通过与靶细胞膜直接融合并将

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2026.02.005

基金项目: 山东省自然科学基金面上项目(ZR2022MH104); 泰安市科技创新发展项目(2021NS364); 国家级大学生创新创业训练计划项目(S202010439010)

通信作者: 田景惠 Email: tjh.good@163.com

内容物释放至胞质,或直接与靶细胞膜表面受体结合启动下游信号通路。此外,外泌体还可释放其携带的蛋白质等可溶性成分并被靶细胞内吞,从而实现靶细胞功能的调控^[8]。

1 间充质干细胞来源的外泌体

间充质干细胞来源的外泌体(mesenchymal stem cell-derived exosome, MSC-Exo)来源十分广泛,过去研究者已从骨髓、脂肪组织、脐带及诱导多能干细胞来源的MSC中成功提取出并用于多项研究。作为外泌体家族的一员, MSC-Exo呈纳米级尺寸且具有脂质双层膜结构,这使得它能够穿过生物屏障,实现治疗性物质的靶向递送,且具有易保存、易获取等优势^[9]。与MSC本身相比, MSC-Exo保留了其治疗活性,又源于细胞分泌,可显著降低免疫排斥反应及潜在致癌风险。尤其在某些研究中, MSC-Exo显示出比MSC更好的治疗效果^[10],这使得MSC-Exo成为更具临床应用潜力的下一代治疗工具。

2 MSC-Exo的生物学特性

MSC-Exo主要通过质膜出芽机制产生,内部包含蛋白质、脂质及核酸等多种生物活性成分。这些功能性分子通过调控靶细胞的生物学行为,使其成为介导细胞间信号传导的重要媒介。MSC-Exo不仅表达外泌体特征性膜相关蛋白(如CD9、CD63、CD81)、热休克蛋白家族成员(HSP60、HSP70、HSP90)及内体分选复合体相关蛋白(Alix、TSG101),还表达MSC特异性表面标志物(如CD29、CD44、CD73),上述标志物为MSC-Exo的分离富集及特异性鉴定提供了重要依据^[10-12]。此外, MSC-Exo内部还包含脂筏结构、饱和脂肪酸及微小RNA(microRNA, miRNA)、长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)等多种非编码RNA在内的功能性物质,这些成分的协同作用赋予了MSC-Exo在多种疾病中的治疗潜能^[13]。

MSC-Exo的分离纯化可采用传统差速超速离心法[(100 000~200 000) × g, 4℃离心45~150 min]或超滤法、密度梯度离心法、尺寸排阻色谱法及免疫磁珠分选等新型技术;同时,商品化外泌体分离试剂盒也已被广泛应用于MSC-Exo的纯化过程。外泌体的鉴定主要遵循以下标准:通过透射电子显微镜观察其特征性杯状形态;利用纳米颗粒追踪分析测定粒径分布(30~150 nm);采用蛋白免疫印迹或流式细胞术检测外泌体特异性标志物及MSC源性标志物^[14]。

值得关注的是,来源于不同组织的MSC-Exo

在疾病治疗中表现出显著的功能异质性,其疗效具有明确的来源依赖性。例如,一项关于胶质母细胞瘤的研究发现骨髓间充质干细胞来源的外泌体(bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosome, BMSC-Exo)和人脐带间充质干细胞来源的外泌体(human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosome, hUCMSC-Exo)能抑制胶质瘤细胞的增殖并诱导其凋亡,而脂肪间充质干细胞来源的外泌体(adipose-derived mesenchymal stem cell exosome, ADSC-Exo)反而可促进肿瘤细胞的增殖^[15]。蛋白质组学分析进一步揭示了这种异质性的分子基础,不同来源MSC-Exo的蛋白质组存在部分重叠,但功能相关的蛋白质谱存在明显差异。BMSC-Exo和UCMSC-Exo中约有60%的蛋白质相同,这些蛋白主要与细胞生长、维持和抗氧化应激相关^[16],而ADSC-Exo则携带其独特的、与脂肪组织特性相关的功能蛋白组^[17]。这些选择性富集的蛋白质与其特定的治疗功能倾向性密切相关^[18]。以上研究提示,在开发基于外泌体的治疗策略时,依据目标疾病的病理特征谨慎选择最适宜的细胞来源至关重要。

3 MSC-Exo的免疫作用

MSC-Exo的治疗潜力很大程度上源于其免疫调节功能。在先天免疫方面, MSC-Exo通过递送miR-132、miR-21、miR-21-5p和miR-125a-5p等miRNA,促进巨噬细胞向M2抗炎表型极化,从而减少肿瘤坏死因子-α、白细胞介素(interleukin, IL)-6等促炎因子的产生,增加IL-10和转化生长因子β(transforming growth factor-β, TGF-β)等抗炎因子的释放,有助于组织的修复^[19-22]。此外, MSC-Exo可抑制树突状细胞(dendritic cell, DC)的抗原摄取与成熟,不仅可减少促炎细胞因子IL-6、IL-12p70的分泌、增加抗炎细胞因子TGF-β的生成,还能通过抑制CC基序趋化因子受体7(c-c chemokine receptor type 7, CCR7)的表达,削弱DC向趋化因子配体21(c-c motif chemokine ligand 21, CCL21)的迁移能力,进一步影响其免疫调节功能^[23]。研究表明,人胎儿肝脏MSC来源的外泌体(fetal liver mesenchymal stem cells-derived exosomes, FL-MSC-Exo)对自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)的增殖、活化及细胞毒性也有显著抑制作用,该效应由外泌体表面携带的TGF-β介导,使用TGF-β中和抗体可有效逆转上述抑制效应^[24]。在适应性免疫调节中,从三维培养的人脐带间充质干细胞中提取的外泌体(exosome derived

from three-dimensionally cultured human umbilical cord mesenchymal stem cell, 3D-hUCMSC-Exo) 可通过递送高表达量的 miR-132-3p 与 miR-125b-5p, 分别靶向 Sirt1 与 Bak1 信号轴, 在白癜风模型中同步增强调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg) 介导的免疫抑制并减轻氧化应激诱导的黑色素细胞凋亡, 从而显著改善皮肤脱色, 为白癜风治疗提供了新策略^[25]。此外, 在胶原诱导性关节炎模型中, MSC-Exo 不仅能抑制 T 淋巴细胞的增殖并降低 CD4⁺、CD8⁺ 亚群比例, 还能抑制浆母细胞的生成, 同时诱导具有免疫抑制功能的调节性 B 细胞(regulatory B cells, Breg) 样细胞扩增。

综上, MSC-Exo 通过调控包括巨噬细胞、DC、NK 细胞、T 细胞和 B 细胞在内的多种免疫细胞, 表现出显著的抗炎和免疫抑制功能, 为其在组织修复及疾病治疗中的应用提供了理论依据。

4 MSC-Exo 在治疗肝脏疾病中的应用

4.1 MSC-Exo 在肝脏缺血再灌注损伤治疗中的应用 肝脏缺血再灌注损伤(hepatic ischemia reperfusion injury, HIRI) 常见于肝移植、肝切除及严重低血压等。HIRI 涉及炎症反应、活性氧、细胞凋亡和自噬等多种因素^[26]。研究表明, hUCMSC-Exo 含有功能性的线粒体, 可被转移至肝内中性粒细胞, 进而触发细胞内线粒体融合, 从而恢复中性粒细胞的线粒体状态与生物学功能, 最终减少中性粒细胞外诱捕网(neutrophil extracellular trap, NET) 形成, 减轻炎症反应^[27]。此外, hUCMSC-Exo 内含的 miR-1246 不仅能抑制糖原合酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 beta, GSK3 β) 的活性, 激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 促进肝细胞修复^[28], 还可靶向 IL-6/gp130/STAT3 信号轴, 调节 Th17/Treg 细胞平衡, 进一步缓解炎症^[29]。hUCMSC-Exo 还能通过 miR-20a 下调与凋亡及自噬相关的基因表达, 保护肝细胞免受损伤^[30]。除了炎症机制外, 铁超载引起的铁死亡也在 HIRI 中发挥重要作用, 铁死亡会通过促进氧化应激和细胞死亡加重肝损伤。血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1) 修饰的 BMSC-Exo 通过递送 miR-124-3^[31] 和 miR-29a-3p^[32], 分别靶向抑制前列腺六次跨膜上皮抗原 3(six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3, STEAP3) 和铁反应元件结合蛋白 2(iron-responsive element-binding protein 2, IREB2) 的表达来协同抑制铁死亡, 有效减轻脂肪肝移植模型的缺血再灌注损伤。

4.2 MSC-Exo 在肝纤维化治疗中的应用 肝纤维

化的特征是细胞外基质(extracellular matrix, ECM) 大量沉积, 导致肝组织逐步被纤维组织替代, 进一步可能发展为肝硬化和肝功能衰竭, 是慢性肝病发展的常见过程。肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC) 是肝纤维化的关键效应细胞。健康状态下 HSC 处于静息状态, 当肝组织受损时 HSC 被激活, 表现出肌成纤维细胞的特征, 促进 α -平滑肌肌动蛋白(alpha-smooth muscle actin, α -SMA) 的表达, 并大量合成 I 型胶原和其他 ECM 成分^[33]。过往研究表明, MSC-Exo 在调控 HSC 活化的过程中发挥显著作用。BMSC-Exo 通过干预 Wnt/ β -catenin 通路阻断 HSC 的活化和肌成纤维的转化, 减轻纤维化进展^[34]。hUCMSC-Exo 也具有抑制 HSC 活化、减少胶原沉积和炎症反应的作用, 可显著改善血吸虫感染引起的肝损伤和纤维化^[35]。在 CCl₄ 诱导的大鼠肝纤维化模型中, hUCMSC-Exo-miR-27b-3p 可靶向抑制 Yes 相关蛋白(yes-associated protein, YAP) 的表达, 下调赖氨酰氧化酶样蛋白 2(lysyl oxidase like 2, LOXL2) 的转录, 抑制 HSC 活化, 有效缓解肝纤维化^[36]。HSC 活化和纤维形成过程中还有一个重要的调控因子 STAT3。研究发现, MSC-Exo 中富含的 miR-148a 可靶向 Kruppel 样因子 6(Kruppel-like factor 6, KLF6), 下调 STAT3 通路活性, 延缓纤维化进程。此外, hUCMSC-Exo-miR-499a-5p 可靶向转录因子 ETS1, 降低谷胱甘肽过氧化物酶 4 的转录活性, 从而诱导 HSC 发生铁死亡, 抑制纤维化进程^[37]。近期研究发现, B 细胞可能通过分泌促炎因子间接激活 HSC, 从而加速纤维化进程。因此, 调控 B 细胞活性有望成为纤维化治疗的新靶点。MSC-Exo 可通过调节丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B) 等信号通路, 有效抑制肝脏内 B 细胞的活化, 减少炎症因子释放, 进而改善肝脏免疫微环境^[38]。工程化修饰的 MSC-Exo 在抗纤维化治疗中也展现出巨大潜力。装载环状非编码 RNA DIDO1 的 MSC-Exo 通过上调 PTEN 表达阻断 PI3K/AKT 通路, 抑制 HSC 增殖并降低促纤维化标志物水平^[39], 装载 STAT3-siRNA 的 MSC-Exo 可显著提升 STAT3 的沉默效率, 直接阻断其下游促纤维化信号^[40]。负载骨形态发生蛋白 7(bone morphogenetic protein 7, BMP7) 的 hUCMSC-Exo 可靶向活化的 HSC, 抑制其增殖和迁移, 促进表型逆转, 进而减轻肝纤维化^[41]。

4.3 MSC-Exo 在肝衰竭治疗中的应用 急性肝衰竭(acute liver failure, ALF) 是一种起病急、进展快

的严重肝损伤疾病。常表现为黄疸、腹水、凝血障碍、肝性脑病,严重时可引起多器官衰竭^[42]。ALF与巨噬细胞密切相关,死亡细胞释放损伤相关分子模式可与巨噬细胞上的模式识别受体结合,随后诱导细胞因子和趋化因子的产生,然后激活NOD样受体家族含pyrin结构域蛋白3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor containing pyrin domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体,导致免疫细胞浸润,加重肝损伤^[43]。研究表明,在氨基半乳糖(D-galactosamine, D-GalN)/脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的小鼠ALF模型中,ADSC-Exo通过递送miR-17至肝脏巨噬细胞抑制硫氧还蛋白互作蛋白的表达,进而阻断NLRP3炎症小体激活,降低血清转氨酶水平、减轻肝组织损伤,缓解ALF^[44]。磷脂酰肌醇3-激酶调节亚单位1(phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit 1, PIK3r1)是磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)的调节亚单位。PI3K作为IL-6的正向调节因子,在内毒素诱导的细胞因子产生中发挥关键作用^[45]。研究表明,hUCMSC在IL-6刺激下分泌富含miR-455-3p的外泌体,可靶向PIK3r1基因,阻断IL-6信号通路的激活,在体外和体内抑制巨噬细胞的激活及细胞因子分泌,从而改善肝脏组织学和全身紊乱^[46]。Wang等^[47]通过肝衰竭患者血浆预刺激人脐带间充质干细胞制备特异性外泌体(exosomes derived from MSCs stimulated with plasma from patients with liver failure, LF-Exo),体内外实验证实,LF-Exo可通过激活PI3K-AKT通路、抑制NLRP3炎症小体及下游caspase-1、IL-1 β 的活化显著抑制D-GalN/LPS诱导的肝细胞凋亡,降低ALF模型小鼠血清转氨酶水平并减轻肝组织病理损伤。此外,工程化外泌体技术正在为ALF的治疗提供新的手段。表达信号调节蛋白 α (signal regulatory protein alpha, SIRP α)的工程化MSC-Exo不仅可阻断坏死性凋亡肝细胞表面的CD47以增强巨噬细胞吞噬能力,还可递送MSC再生蛋白重编程巨噬细胞表型,促进肝再生。在多种ALF模型中,疗效优于临床常用药N-乙酰半胱氨酸^[48]。Sun等^[49]以MSC-Exo为载体搭载肝细胞生长因子、谷胱甘肽及近红外染料吡啶菁绿,通过炎症靶向性富集于损伤肝脏,在CCl₄及极限肝切除诱导的ALF模型中,协同发挥抗炎、抗氧化及促肝细胞再生的作用,显著改善肝功能且可实时追踪。

4.4 MSC-Exo在肝细胞癌治疗中的应用 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球范围

内常见的恶性肿瘤,其发病率和死亡率近年来持续上升。HCC的发展与肿瘤微环境密切相关。肿瘤微环境不仅参与调控肿瘤细胞增殖、侵袭和血管生成,还影响治疗效果及耐药性^[50]。MSC作为关键的肿瘤基质细胞,不仅是肿瘤微环境的重要构成组分^[51],还可定向迁移至肿瘤组织并调控局部炎症微环境^[52]。基于MSC的双重作用特性,MSC-Exo在肿瘤发生发展的调控中扮演着“双刃剑”的角色。研究表明,BMSC-Exo可通过激活Hedgehog信号通路促进肿瘤相关细胞的生长^[53]。MSC-Exo可激活ERK1、ERK2通路,增强肿瘤组织中血管内皮生长因子的表达,促进肿瘤组织的生长^[54]。同时,MSC-Exo也显示出良好的治疗潜力。研究表明,将BMSC-Exo注入HCC大鼠模型体内,可显著抑制肿瘤血管新生、减少转移和侵袭^[55]。由于MSC-Exo在肿瘤进展中具有双重作用,使用人工修饰的Exo在治疗肝癌方面具有更好的优势。经miR-199a-3p修饰的AMSC-Exo可靶向抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)(细胞生长调控中枢)信号通路,降低HCC细胞的增殖、存活,提高HCC细胞对化疗药物的敏感性^[56]。siGRP78修饰的BMSC-Exo联合靶向药物索拉非尼在肝癌治疗中也显示出一定潜力。在体内,siGRP78修饰的外泌体可靶向肝癌细胞中的GRP78(耐药蛋白),明显抑制索拉非尼耐药细胞的生长,阻止癌细胞在体外的生长和侵袭^[57]。此外,miR-654-5p修饰的ADSC-Exo可靶向降解肝癌细胞的HSPB1 mRNA(抗氧化应激),削弱了肝癌细胞对铁死亡的抑制,使索拉非尼的抗癌效果增强了3.8倍^[58]。研究表明,hUCMSC-Exo经miR-451a修饰后,可抑制去整合素和金属蛋白酶10的表达,从而延缓上皮间质转化并诱导细胞凋亡,有助于逆转紫杉醇耐药性^[59]。MSC-Exo还可作为有效的药物载体,包装抗癌药物去甲斑蝥素的外泌体,持续缓慢释放药物,促进肿瘤细胞摄取、诱导细胞周期停滞与死亡,在体内展现出远优于单独使用去甲斑蝥素的抗肿瘤效果^[60]。

5 展望

MSC-Exo作为一种新型无细胞治疗策略,在肝脏疾病领域展现出巨大潜力。其优势在于良好的生物相容性、低免疫原性、易于操作及可工程化修饰等。然而,目前大多数研究仍停留在细胞和动物模型阶段,其临床转化面临一系列关键挑战,主要包括外泌体分离纯度与产量不足、缺乏标准化质量控制体系、储存条件不稳定以及体内靶向递送效率

与治疗效果有待进一步提升等。为推动 MSC-Exo 从基础研究向临床应用的实质转化,未来研究需在攻克上述技术瓶颈的同时,聚焦于两个核心方向。一方面,比较不同组织来源 MSC-Exo(如骨髓、脂肪、脐带源性等)在同一肝病模型中的作用差异与机制解析。不同组织来源的 MSC-Exo 携带的活性分子存在差异,在干预同种肝脏疾病时的作用机制与治疗侧重点不同,阐明这种异质性是实现肝病个体化与精准治疗的重要基础。另一方面,研究应致力于开发系统化、组合式的治疗策略。例如,有荟萃分析表明,在抗肝纤维化治疗中, MSC-Exo 与药物联合应用的治疗效果优于单一使用 MSC-Exo^[61]。这提示联合疗法可能产生协同效应,是未来重要的创新方向。展望未来,随着相关技术壁垒的不断攻克,具有独特生物学优势的 MSC-Exo 有望引领肝脏疾病治疗模式的革新,为肝病治疗带来新的突破。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字进行处理

参考文献

- DEVARBHAVI H, ASRANI S K, ARAB J P, et al. Global burden of liver disease: 2023 update [J]. *J Hepatol*,2023,79(2):516-537.
- 雷德艺, 连莉优, 郑明华. 《2025 年亚太肝病学会临床实践指南: 代谢相关脂肪性肝病的诊断和管理》摘译与解读 [J]. *临床肝胆病杂志*,2025,41(6):1043-1052.
- TERRAULT N A, FRANCOZ C, BERENGUER M, et al. Liver transplantation 2023: status report, current and future challenges[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2023,21(8):2150-2166.
- 童话, 罗越, 王亚东. 外泌体在肝衰竭中的调控机制及其在临床诊疗中的应用价值 [J]. *临床肝胆病杂志*,2024,40(9):1897-1901.
- 郑洁, 王丽蕊. 外泌体在酒精性肝病中的功能 [J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2022,14(2):27-31.
- THIRABANJASAK D, TANTIWONGSE K, THORNER P S. Angiomyeloproliferative lesions following autologous stem cell therapy[J]. *J Am Soc Nephrol*,2010,21(7):1218-1222.
- VARDERIDOU-MINASIAN S, LORENOWICZ M J. Mesenchymal stromal/stem cell-derived extracellular vesicles in tissue repair: challenges and opportunities[J]. *Theranostics*,2020,10(13):5979-5997.
- LI S, LI S, WU S, et al. Exosomes modulate the viral replication and host immune responses in HBV infection[J]. *Biomed Res Int*,2019,2019:2103943.
- TAN F, LI X, WANG Z, et al. Clinical applications of stem cell-derived exosomes[J]. *Signal Transduct Target Ther*,2024,9(1):17.
- SHEN Z, HUANG W, LIU J, et al. Effects of mesenchymal stem cell-derived exosomes on autoimmune diseases[J]. *Front Immunol*,2021,12:749192.
- L RAMOS T, SÁNCHEZ-ABARCA L I, MUNTIÓN S, et al. MSC surface markers (CD44, CD73, and CD90) can identify human MSC-derived extracellular vesicles by conventional flow cytometry[J]. *Cell Commun Signal*,2016,14:2.
- YU B, ZHANG X, LI X. Exosomes derived from mesenchymal stem cells[J]. *Int J Mol Sci*,2014,15(3):4142-4157.
- KALLURI R, LEBLEU V S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. *Science*,2020,367(6478):eaa6977.
- WELSH J A, GOBERDHAN D C I, O'DRISCOLL L, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): from basic to advanced approaches[J]. *J Extracell Vesicles*,2024,13(2):e12404.
- DEL FATTORE A, LUCIANO R, SARACINO R, et al. Differential effects of extracellular vesicles secreted by mesenchymal stem cells from different sources on glioblastoma cells[J]. *Expert Opin Biol Ther*,2015,15(4):495-504.
- ANGULSKI A B, CAPRIGLIONE L G, BATISTA M, et al. The protein content of extracellular vesicles derived from expanded human umbilical cord blood-derived CD133⁺ and human bone marrow-derived mesenchymal stem cells partially explains why both sources are advantageous for regenerative medicine[J]. *Stem Cell Rev Rep*,2017,13(2):244-257.
- EIRIN A, ZHU X Y, PURANIK A S, et al. Comparative proteomic analysis of extracellular vesicles isolated from porcine adipose tissue-derived mesenchymal stem/stromal cells[J]. *Sci Rep*,2016,6:36120.
- van BALKOM B W M, GREMMELS H, GIEBEL B, et al. Proteomic signature of mesenchymal stromal cell-derived small extracellular vesicles[J]. *Proteomics*,2019,19(1-2):e1800163.
- GONG Z T, XIONG Y Y, NING Y, et al. Nicorandil-pretreated mesenchymal stem cell-derived exosomes facilitate cardiac repair after myocardial infarction via promoting macrophage M2 polarization by targeting miR-125a-5p/TRAF6/IRF5 signaling pathway[J]. *Int J Nanomedicine*,2024,19:2005-2024.
- REN W, HOU J, YANG C, et al. Extracellular vesicles secreted by hypoxia pre-challenged mesenchymal stem cells promote non-small cell lung cancer cell growth and mobility as well as macrophage M2 polarization via miR-21-5p delivery [J]. *J Exp Clin Cancer Res*,2019,38(1):62.
- WANG Y, HAN B, WANG Y, et al. Mesenchymal stem cell-secreted extracellular vesicles carrying TGF- β 1 up-regulate miR-132 and promote mouse M2 macrophage polarization[J]. *J Cell Mol Med*,2020,24(21):12750-12764.
- YAO M, CUI B, ZHANG W, et al. Exosomal miR-21 secreted by IL-1 β -primed-mesenchymal stem cells induces macrophage M2 polarization and ameliorates sepsis[J]. *Life Sci*,2021,264:118658.
- 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.
- FAN Y, HERR F, VERNOCHE A, et al. Human fetal liver mesenchymal stem cell-derived exosomes impair natural killer cell function[J]. *Stem Cells Dev*,2019,28(1):44-55.
- WANG Q, GUO W, NIU L, et al. 3D-hUMSCs exosomes ameliorate vitiligo by simultaneously potentiating treg cells-mediated immunosuppression and suppressing oxidative stress-induced melanocyte damage[J]. *Adv Sci (Weinh)*,2024,11(31):e2404064.
- PERALTA C, JIMÉNEZ-CASTRO M B, GRACIA-SANCHO J. Hepatic ischemia and reperfusion injury: effects on the liver sinusoidal milieu[J]. *J Hepatol*,2013,59(5):1094-1106.
- LU T, ZHANG J, CAI J, et al. Extracellular vesicles derived from mesenchymal stromal cells as nanotherapeutics for liver ischaemia-reperfusion injury by transferring mitochondria to modulate the formation of neutrophil extracellular traps[J]. *Biomaterials*,2022,284:121486.
- XIE K, LIU L, CHEN J, et al. Exosomes derived from human umbilical cord blood mesenchymal stem cells improve hepatic ischemia reperfusion injury via delivering miR-1246[J]. *Cell Cycle*,2019,18(24):3491-3501.
- XIE K, LIU L, CHEN J, et al. Exosomal miR-1246 derived from

- human umbilical cord blood mesenchymal stem cells attenuates hepatic ischemia reperfusion injury by modulating T helper 17/regulatory T balance[J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(12):2020-2030.
- [30] ZHANG L, SONG Y, CHEN L, et al. MiR-20a-containing exosomes from umbilical cord mesenchymal stem cells alleviates liver ischemia/reperfusion injury[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(4):3698-3710.
- [31] WU L, TIAN X, ZUO H, et al. miR-124-3p delivered by exosomes from heme oxygenase-1 modified bone marrow mesenchymal stem cells inhibits ferroptosis to attenuate ischemia-reperfusion injury in steatotic grafts[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1):196.
- [32] LI X, WU L, TIAN X, et al. miR-29a-3p in exosomes from heme oxygenase-1 modified bone marrow mesenchymal stem cells alleviates steatotic liver ischemia-reperfusion injury in rats by suppressing ferroptosis via iron responsive element binding protein 2[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:6520789.
- [33] FRIEDMAN S L. Liver fibrosis--from bench to bedside[J]. *J Hepatol*, 2003, 38 Suppl 1:S38-S53.
- [34] RONG X, LIU J, YAO X, et al. Human bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes alleviate liver fibrosis through the Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1):98.
- [35] DONG L, PU Y, CHEN X, et al. hUCMSC-extracellular vesicles downregulated hepatic stellate cell activation and reduced liver injury in S. japonicum-infected mice[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):21.
- [36] CHENG F, YANG F, WANG Y, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-27b-3p alleviates liver fibrosis via downregulating YAP/LOXL2 pathway[J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1):195.
- [37] WANG Z, YUAN M, YAO L, et al. Exosomal miR-499a-5p from human umbilical cord mesenchymal stem cells attenuates liver fibrosis via targeting ETS1/GPX4-mediated ferroptosis in hepatic stellate cells[J]. *J Nanobiotechnology*, 2025, 23(1):222.
- [38] FENG X, FENG B, ZHOU J, et al. Mesenchymal stem cells alleviate mouse liver fibrosis by inhibiting pathogenic function of intrahepatic B cells[J]. *Hepatology*, 2025, 81(4):1211-1227.
- [39] MA L, WEI J, ZENG Y, et al. Mesenchymal stem cell-originated exosomal circDIDO1 suppresses hepatic stellate cell activation by miR-141-3p/PTEN/AKT pathway in human liver fibrosis[J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1):440-453.
- [40] TANG M, CHEN Y, LI B, et al. Therapeutic targeting of STAT3 with small interference RNAs and antisense oligonucleotides embedded exosomes in liver fibrosis[J]. *FASEB J*, 2021, 35(5):e21557.
- [41] ZHU D, SUN Z, WEI J, et al. BMP7-loaded human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles ameliorate liver fibrosis by targeting activated hepatic stellate cells[J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19:3475-3795.
- [42] STRAVITZ R T, LEE W M. Acute liver failure [J]. *Lancet*, 2019, 394(10201):869-881.
- [43] ANTONIADES C G, QUAGLIA A, TAAMS L S, et al. Source and characterization of hepatic macrophages in acetaminophen-induced acute liver failure in humans[J]. *Hepatology*, 2012, 56(2):735-746.
- [44] LIU Y, LOU G, LI A, et al. AMSC-derived exosomes alleviate lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced acute liver failure by miR-17-mediated reduction of TXNIP/NLRP3 inflammasome activation in macrophages[J]. *EBioMedicine*, 2018, 36:140-150.
- [45] FAJGENBAUM D C, LANGAN R A, JAPPA S, et al. Identifying and targeting pathogenic PI3K/AKT/mTOR signaling in IL-6-blockade-refractory idiopathic multicentric Castleman disease[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(10):4451-4463.
- [46] SHAO M, XU Q, WU Z, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells ameliorate IL-6-induced acute liver injury through miR-455-3p[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):37.
- [47] WANG Z, LING J, YOU S, et al. Exosomes derived from liver failure patients' plasma stimulated mesenchymal stem cells alleviate acute liver failure[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 16(1):48.
- [48] KIM S, KIM Y K, KIM S, et al. Dual-mode action of scalable, high-quality engineered stem cell-derived SIRP α -extracellular vesicles for treating acute liver failure[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1):1903.
- [49] SUN M, LI M, HU M, et al. Fully bioactive nanodrugs: stem cell-derived exosomes engineered with biomacromolecules to treat CCl₄- and extreme hepatectomy-induced acute liver failure[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(50):33907-33921.
- [50] 张秋露, 李卓, 刘从容, 等. 肝内胆管癌间质-免疫微环境内成分及其相互作用 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(3):594-600.
- [51] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5):646-674.
- [52] YANG J D, HAINAUT P, GORES G J, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(10):589-604.
- [53] QI J, ZHOU Y, JIAO Z, 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.
- [54] ZHU W, HUANG L, LI Y, et al. Exosomes derived from human bone marrow mesenchymal stem cells promote tumor growth *in vivo*[J]. *Cancer Lett*, 2012, 315(1):28-37.
- [55] ALZAHIRANI F A, EL-MAGD M A, ABDELFAHATTAH-HASSAN A, et al. Potential effect of exosomes derived from cancer stem cells and MSCs on progression of DEN-induced HCC in rats[J]. *Stem Cells Int*, 2018, 2018:8058979.
- [56] LOU G, CHEN L, XIA C, et al. MiR-199a-modified exosomes from adipose tissue-derived mesenchymal stem cells improve hepatocellular carcinoma chemosensitivity through mTOR pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1):4.
- [57] LI H, YANG C, SHI Y, et al. Exosomes derived from siRNA against GRP78 modified bone-marrow-derived mesenchymal stem cells suppress Sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma[J]. *J Nanobiotechnology*, 2018, 16(1):103.
- [58] SUN J, LIU Q, JIANG Y, et al. Engineered small extracellular vesicles loaded with miR-654-5p promote ferroptosis by targeting HSPB1 to alleviate sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1):362.
- [59] XU Y, LAI Y, CAO L, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells-derived exosomal microRNA-451a represses epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma cells by inhibiting ADAM10[J]. *RNA Biol*, 2021, 18(10):1408-1423.
- [60] LIANG L, ZHAO L, WANG Y, et al. Treatment for hepatocellular carcinoma is enhanced when norcantharidin is encapsulated in exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Mol Pharm*, 2021, 18(3):1003-1013.
- [61] ZHOU X, XU Y, WANG X, et al. Single and combined strategies for mesenchymal stem cell exosomes alleviate liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of preclinical animal models[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1432683.

收稿日期: 2025-11-04

曲政杰, 周芳名, 赵薇, 等. 间充质干细胞源性外泌体在肝脏疾病中的应用 [J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2026, 18(2):38-43.