

干细胞分泌组学在再生医疗中的应用：目前的临床进展和未来的方向

夏巨峰^{1,2}

¹施普林格医学健康部, 施普林格自然集团, 日本东京105-0001; ²新井日本医学研究所, 日本东京103-0011

摘要: 再生医疗旨在修复或替换受损的组织和器官, 这一目标越来越多地通过使用干细胞分泌组来实现。这些由干细胞分泌的生物活性分子的复杂混合物被认为能够介导广泛的治疗效果。这篇综述文章概述了干细胞分泌组在治疗一系列疾病方面的最新临床应用, 包括心血管疾病、神经退行性疾病、骨科疾病、皮肤再生、糖尿病和代谢疾病、肝脏疾病、肾脏疾病和老化相关的疾病。尽管存在一定局限性和挑战性, 例如缺乏标准化方案和分泌组本身具有的异质性, 但技术的进步和对分泌组成分的深入理解提高了其广泛应用的可能性。干细胞分泌组预计将在再生医疗中发挥越来越重要的作用, 为具有挑战性的疾病带来新的希望。

关键词: 干细胞分泌组学, 再生医学, 临床应用, 心血管疾病, 神经退行性疾病, 老化和年龄相关疾病

The use of the stem cell secretome in regenerative medicine: Current clinical advances and directions for the future

Jufeng Xia^{1,2}

¹Springer Healthcare, Springer Nature Group, Tokyo 105-0001, Japan; ²Arai Japan Medical Institute, Tokyo 103-0011, Japan

Abstract: Regenerative medicine seeks to repair or replace damaged tissues and organs, a goal that is increasingly being pursued through the use of stem cell secretomes. These complex mixtures of bioactive molecules secreted by stem cells are believed to mediate a broad range of therapeutic effects. This review provides an overview of recent clinical use of the stem cell secretome in the treatment of a range of conditions, including cardiovascular diseases, neurodegenerative diseases, orthopedic conditions, skin regeneration, diabetes and metabolic diseases, liver diseases, kidney diseases, and aging and age-related diseases. Challenges and limitations exist, such as the lack of standardized protocols and secretome heterogeneity, but advances in technology and the understanding of secretome components represent promising opportunities. The stem cell secretome is projected to play an increasingly central role in regenerative medicine, offering new hope for challenging diseases.

Keywords: stem cell secretome, regenerative medicine, clinical use, cardiovascular diseases, neurodegenerative diseases, aging and age-related diseases

1. 引言

再生医学是一个充满活力和快速发展的领域, 旨在修复、替换或再生人类细胞、组织或器官, 以恢复正常功能⁽¹⁾。它利用人体固有的再生机制使以前无法修复的组织或器官能够得到修复⁽²⁾。该领域在各种临床疾病治疗方面显示出巨大的前景, 从心血管疾病和神经退行性疾病到骨科和皮肤疾病等等⁽³⁾。

干细胞因其独特的自我更新能力和分化成各种细胞类型的潜力而成为再生医学的基石⁽⁴⁾。传统上, 再生疗法侧重于直接使用干细胞进行组织修复和再生。然而, 人们越来越认识到, 干细胞的许多有益作用不仅是通过直接细胞替代来实现的, 还通过可以调节局部环境和刺激内源性修复机制的生物活性分子的分泌来介导完成⁽⁵⁾。

这一发现将人们的注意力引向了干细胞的“分泌组学”, 它是构成细胞间通讯网络重要组成部分的分泌蛋白、脂类和核酸的集合。分泌组包括各种各样的分子, 其中有生长因子、细胞因子、趋化因子和胞外囊泡(如外泌体), 它们一起可以调节炎症、免疫反应、细胞凋亡和血管生成等过程⁽⁶⁾。由于这些能力, 干细胞分泌组已成为干细胞治疗的无细胞替代物, 其潜在优势包括减少肿瘤发生的风险、栓塞和免疫原性^(7,8)。

随着对干细胞分泌组的组成和功能理解不断加深,

收稿日期: 2023-10-30; 修回日期: 2024-3-17

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 夏巨峰/Jufeng Xia, E-mail: xia-
tky@umin.ac.jp

本文编辑: 胡昔奇 马亚楠

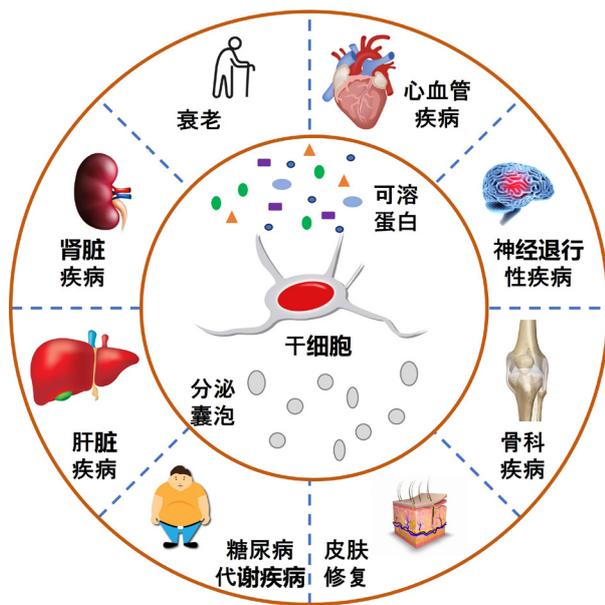


图1. 干细胞分泌组在临床上的主要应用领域。

研究人员正在探索其在各种临床应用中的潜力。从促进心血管疾病和骨科疾病的组织修复和再生，到神经退行性疾病的神经保护，干细胞分泌组正在不断改写着治疗策略^(9,10)。正如这篇综述所显示的，干细胞分泌组的应用代表了再生医学领域的一个尖端和有前途的发展方向（图1）。

2. 干细胞的分泌组

“分泌组”是一个通用术语，指的是细胞分泌到细胞外空间的完整分子集合。这个概念首先由Tjalsma等人定义⁽¹¹⁾。在干细胞中，分泌组是生物活性因子的丰富而复杂的混合物，其中包括蛋白质（例如生长因子和细胞因子）、脂质、核酸以及外泌体和微泡等细胞外囊泡^(12,13)。这些成分在介导细胞间通讯和调节局部环境从而引发组织修复和再生方面发挥着重要作用。

干细胞的分泌组是对环境中特定刺激所产生的反应。分泌组的组成可能因细胞类型、细胞分化状态和微环境条件而发生显著变化⁽¹⁴⁾。人们认为分泌组通过向邻近细胞发出信号并调节免疫反应、炎症、细胞增殖和细胞凋亡以及血管生成等过程来发挥作用⁽¹⁵⁾。

分泌组研究中经常研究的两种干细胞是间充质干细胞（MSC）和诱导多能干细胞（iPSC）。间充质干细胞由于其易获得性、高度可分化性以及其分泌组的有效抗炎和再生特性而受到特别关注⁽¹⁶⁾。它们可以来源于各种组织，包括骨髓、脂肪组织和脐带，每种类型呈现出略有不同的分泌组特征⁽¹⁷⁾。另一方面，iPSC通过基因重编程从成体细胞诱导而来，可以提供潜在无限的患者特异性干细胞来源。iPSC的分泌组虽然其研究相对较少，但已在损伤模型中被证明具有保护作用⁽¹⁸⁾。

虽然我们尚需要进一步的研究来充分了解干细胞分泌组的组成和治疗潜力，但是迄今为止的证据表明，干细胞分泌组的临床应用很可能为再生医疗发展带来重大进步。

3. 干细胞分泌组在再生医学中的临床应用

3.1. 心血管疾病

心血管疾病（CVDs）仍然是世界范围内的主要健康问题，每年造成约1800万人死亡。根据世界卫生组织的数据，这相当于全球所有死亡的31%⁽¹⁹⁾。与心血管疾病相关的高发病率和高死亡率需要更有效的治疗干预措施。干细胞分泌组作为再生医学的一只利器，在治疗心血管疾病方面已开始展现希望。

采用干细胞分泌组治疗心脏病的临床试验已显示出令人鼓舞的结果。Timmers等人的一项突破性研究表明，人类胚胎干细胞衍生的心脏祖细胞（hESC-CPCs）分泌物在减少心肌缺血/再灌注损伤的猪模型中的梗塞面积和保护心脏功能方面具有治疗潜力⁽²⁰⁾。在其II期临床试验中，急性心肌梗死患者在接受冠状动脉内注射间充质干细胞外泌体（分泌体的主要组成部分）后，左心室功能有了明显改善⁽²¹⁾。

在另一个病例报告中，一名患有缺血性心肌病的病人在心肌内注射间充质干细胞分泌组后，心肌灌注、收缩性和整体生活质量都有明显的提高⁽²²⁾。这进一步证明了基于分泌组的干预措施的有效性。

然而，干细胞分泌组的临床应用同样面临挑战，包括分泌组生产的标准化、确定最佳剂量，并确保导入的精确度⁽²³⁾。它还需要进行强有力的长期临床试验，以确定这些干预措施的安全性和有效性。

随着不断的研究和发展，干细胞分泌组的治疗应用有望彻底改变心血管疾病的管理，有可能为全球健康负担提供一个有效的解决方案。

3.2. 神经退行性疾病

神经退行性疾病，包括阿尔茨海默病、帕金森病和肌萎缩性侧索硬化症，在全球范围内构成了巨大的健康负担。据估计，全世界仅痴呆症患者就有5000万，预计到2050年将增加到1.52亿⁽²⁴⁾。在治疗方面，巨大的挑战性在于这些疾病的复杂病理生理学和大脑的有限再生能力。

由于干细胞分泌组具有神经营养、神经原和神经保护作用，最近已成为治疗神经退行性疾病的种子选手。在一项I/II期临床试验中，帕金森病患者接受神经干细胞分泌的外泌体的鼻内给药后，运动症状得到改善，且无不良反应，表明其安全性和潜在疗效⁽²⁵⁾。

在另一项针对阿尔茨海默病患者进行的临床研究中，脑室内注射间充质干细胞分泌的外泌体使轻度至中度阿尔茨海默病患者的认知功能得到改善⁽²⁶⁾。

然而，干细胞分泌组的临床应用之路充满了挑战。其中包括需要对分泌物的生产进行标准化，确定最佳剂量和给药途径，并通过精心设计的临床试验建立长期安全性和有效性⁽²⁷⁾。

尽管有这些挑战，干细胞分泌物的使用为神经退行性疾病提供了一种新的治疗方法。随着更多的研究和理解，分泌组可能为这些疾病的治疗铺平道路。

3.3. 骨科疾病

骨科疾病，包括骨关节炎、骨质疏松症、创伤性骨和软骨损伤，影响着全世界数百万人，并严重影响生活质

量⁽²⁸⁾。再生医学，特别是干细胞分泌组的应用，为这些病症提供了一个充满希望的治疗方法。

干细胞分泌组在目前的几个临床试验中都显示了骨和软骨修复的潜力。一项随机对照试验证明，关节内注射间充质干细胞外泌体能明显改善膝关节功能，并减少骨关节炎患者的疼痛⁽²⁹⁾。在另一项试验中，用骨髓间充质干细胞分泌组治疗的非结合性骨折患者显示出骨折愈合的改善，这表明分泌组在骨再生中的潜在作用⁽³⁰⁾。

尽管有令人鼓舞的结果，但挑战仍然存在。一些病例报告反映了分泌组生产和最佳剂量确定的标准化仍然亟待优化。一个创伤后骨关节炎患者的案例显示，用间充质干细胞分泌组治疗后，疼痛和关节功能有很大改善；然而，需要进一步研究以确定长期的安全性和疗效⁽³¹⁾。

3.4. 皮肤再生

皮肤作为人体最大的器官，往往容易遭受更多创伤。伤口愈合和皮肤再生是相当大的挑战，特别是在有糖尿病、衰老相关障碍和烧伤等情况的患者中⁽³²⁾。目前的治疗方法往往不能确保具有完整的功能性的皮肤再生。

干细胞分泌组已逐渐成为应对这些挑战的新的解决方案。基于分泌组的疗法可以刺激皮肤的自然愈合过程，增强细胞迁移和增殖，并促进血管生成。所有这些对于高效的伤口愈合都是至关重要的⁽³³⁾。

应用分泌物组疗法的临床试验显示出皮肤再生的希望。在一项I/II期试验中，将间充质干细胞分泌的外泌体局部应用于慢性伤口，与传统治疗相比，伤口闭合速度明显加快⁽³⁴⁾。同样，一项涉及严重烧伤患者的研究显示，应用脂肪组织由来的间充质干细胞分泌组可以促进愈合，并减少疤痕形成⁽³⁵⁾。

尽管有这些令人鼓舞的发现，但仍然存在着一一些问题。一份病例报告详细描述了一名慢性糖尿病患者，对间充质干细胞组治疗显示出最初的积极反应；然而，愈合过程在几周后停滞不前，表明需要进一步调整治疗方案和寻找可能的联合疗法⁽³⁶⁾。

3.5. 糖尿病和代谢性疾病

糖尿病和代谢性疾病构成了另一个巨大的全球健康负担。截至2019年，有约4.63亿成年人患有糖尿病，这一数字预计到2045年将上升到7亿⁽³⁷⁾。此外，代谢综合征，一个由肥胖、高血压和胆固醇水平异常等情况组成的疾病，会增加心脏病、中风和糖尿病的风险⁽³⁸⁾。

干细胞分泌组作为针对这些疾病的一种治疗策略已引起了广泛关注。分泌组提供了各种生物活性分子的组合，能够促进β细胞再生、胰岛素敏感性和抗炎作用⁽³⁹⁾。

一些临床试验已经研究了分泌组在糖尿病治疗中的效果。一项针对1型糖尿病患者的I/II期临床试验显示，给予间充质干细胞（MSC）分泌的外泌体，可显著控制血糖⁽⁴⁰⁾。一项针对代谢综合征患者的研究表明，脂肪源性间充质干细胞分泌组的给药明显改善代谢状况，包括腰围和血压的降低，以及胰岛素敏感性的增加⁽⁴¹⁾。

然而，挑战同样是存在的。例如，一项涉及2型糖尿病患者的病例报告显示，间充质干细胞组治疗后，血糖得到初步改善，但这并不能长期维持，这就强调了优化治疗策

略的必要性⁽⁴²⁾。

3.6. 肝脏疾病

肝脏疾病，包括肝硬化、肝纤维化、肝细胞癌和急性肝衰竭，给全球卫生界带来了重大挑战⁽⁴³⁾。这些疾病往往无声无息地发展，在就医时就已经发展成会危及生命的情况。目前的治疗方案，特别是对晚期肝病的治疗，仅限于肝脏移植，而肝脏移植又因供体器官短缺和巨大的并发症风险而受到阻碍。

干细胞分泌组提供了一个新的治疗选择。干细胞分泌组在一些研究中已显示出促进肝脏再生、减少炎症和调节免疫反应的能力⁽⁴⁴⁾。

近期的一些临床试验结果证明了分泌组在肝病治疗中的前景。其中一项试验表明，静脉注射间充质干细胞（MSC）分泌的外泌体，使肝硬化患者的肝功能得到改善⁽⁴⁵⁾。在另一项研究中，接受间充质干细胞分泌组治疗的急性肝衰竭患者显示出肝酶的减少和生存率的提高⁽⁴⁶⁾。

尽管我们看到了希望，问题也随之而来。一个病例报告详细描述了一个接受间充质干细胞分泌组治疗的肝脏纤维化患者的情况。他显示出最初的改善，但随后出现疾病复发。这表明需要进行更全面的研究，以确定最佳剂量、时间和治疗方案⁽⁴⁷⁾。

3.7. 肾脏疾病

肾脏疾病，包括慢性肾脏病（CKD）和急性肾损伤（AKI），极大地影响了人们的健康。仅CKD就影响了全球约13.4%的人口⁽⁴⁸⁾。这两种情况都会导致肾脏衰竭，需要进行透析或移植，从而与增长的死亡率和高额的医疗费形成挂钩。

最近，干细胞分泌组的治疗潜力在治疗肾脏疾病方面获得了相当的关注。干细胞分泌组包括外泌体、microRNAs和其他生物活性分子，可以调节炎症、细胞增殖和细胞凋亡，这些都在控制肾脏疾病的发展中起到了关键作用⁽⁴⁹⁾。

一些临床试验已经研究了干细胞分泌组对治疗肾脏疾病的有效性。一项针对CKD患者的II期试验表明，用脂肪衍生的间充质干细胞(MSC)外泌体治疗可改善肾功能，减少炎症⁽⁵⁰⁾。在另一项研究中，用脐带衍生的间充质干细胞分泌组治疗AKI患者显示出加速恢复和降低死亡率⁽⁵¹⁾。

然而，分泌组治疗方法也存在不尽如人意的案例。例如，一项涉及糖尿病肾病患者的病例报告显示，MSC分泌组治疗后患者的情况得到初步改善，但停止治疗后肾功能下降，表明可能对于肾脏疾病需要进行长期持续的治疗⁽⁵²⁾。

3.8. 衰老和老年疾病

衰老是一个自然的生理过程，其特点是器官和组织的功能逐渐下降，导致与增龄相关的疾病，如阿尔茨海默氏症、帕金森氏症、心血管疾病和某些类型的癌症⁽⁵³⁾。目前对这些疾病的治疗方法往往只提供症状缓解，而无法解决潜在的衰老过程。

干细胞分泌组由广泛的生物活性分子组成，包括生长

因子、细胞因子和外泌体,已显示出对抗衰老过程和减轻与增龄相关的疾病的前景⁽⁵⁴⁾。这些分泌组可以调节微环境,减少炎症,促进细胞再生,并加强组织修复。

一些临床试验已经开始探索将分泌物用于与年龄有关的疾病治疗。最近一项涉及老年黄斑变性(AMD)患者的研究表明,使用间充质干细胞(MSC)分泌体的治疗明显改善视力⁽⁵⁵⁾。另一项针对骨关节炎患者的试验报告显示,用间充质干细胞分泌物治疗后,关节疼痛减少,活动能力提高⁽⁵⁶⁾。

然而,挑战仍然存在。一项关于帕金森病患者用间充质干细胞分泌体治疗的案例研究显示,运动功能得到初步改善,但由于该疾病的渐进性,长期效益尚不清楚⁽⁵⁷⁾。

4. 干细胞分泌组应用中的挑战和限制

虽然干细胞分泌组有望彻底改变再生医学,但其临床应用仍面临着一些挑战和限制,需要克服这些挑战和限制才能实现其全部潜力。

首先,该领域的一个重大挑战是缺乏标准化的分泌物的制备、特征和管理⁽⁵⁸⁾。这些因素影响了分泌物中生物活性分子的组成和浓度,这反过来又影响了其治疗效果。目前还没有普遍接受的分离和纯化分泌物的协议,这可能导致实验和临床结果的变化。

另一个主要问题是分泌组的异质性,不仅在不同类型的干细胞之间,而且在同一类型的干细胞在不同的培养条件或分化阶段也是如此⁽⁵⁹⁾。这种变异性可能会导致不一致的治疗结果。此外,分泌物组中有助于其治疗效果的具体成分并不完全了解,这使得建立有效的剂量-反应关系具有挑战性。

使用分泌组也引起了对安全性的关注。虽然它消除了与细胞移植有关的风险,如肿瘤发生性和免疫排斥,但也出现了新的安全问题,如潜在的脱靶效应对分泌物组成成分的免疫反应⁽⁶⁰⁾。

分泌组的治疗效果的持久性是另一个值得关注的领域。大多数研究只报告了短期效益,而对分泌物组疗法的长期疗效和稳定性基本上没有进行探索⁽⁶¹⁾。

最后,监管方面也是一个重大挑战。作为蛋白质、脂质和RNA的复杂混合物,分泌体在监管分类方面属于灰色地带,这使得临床应用的道路充满挑战⁽⁶²⁾。

尽管有这些挑战,干细胞分泌组在再生医学中的潜力仍然很大。进一步研究标准化制备方案,了解分泌物生物学,并澄清监管途径,将有助于把这些有希望的实验室发现转化为有效的临床疗法。

5. 未来的方向和结论

干细胞分泌组在再生医学领域有很大的前景,其治疗潜力已在一系列的疾病状况中得到证实。然而,关于分泌组及其治疗机制,仍有许多东西需要了解。建议今后的研究方向如下:

1. 标准化协议: 极有必要为分泌组的分离、纯化和制定标准化的协议。标准化的程序将解决异质性的问题,并有助于确保一致的临床结果⁽⁶³⁾。

2. 确定机制: 人们认为,分泌物组的治疗效果来自其复杂的生物活性分子混合物。然而,这些效应的确切机制

并不完全了解。未来的研究应努力阐明这些机制,这将反过来促进治疗策略的优化⁽⁶⁴⁾。

3. 探讨特定成分: 需要更深入地了解赋予其治疗效果的分泌组的具体成分。这种知识可以导致开发更有针对性的治疗方法⁽⁶⁵⁾。

分泌组研究领域也将从新技术的发展中受益。下一代测序和蛋白质组学等技术可以更全面地了解分泌组的组成及其在不同条件下的变化⁽⁶⁶⁾。这种对分泌物组的详细分析可以帮助阐明分泌物组疗法的作用机制,并确定潜在的治疗目标。

总而言之,尽管目前存在挑战和限制,但干细胞分泌组代表了一种新的治疗策略,在再生医学方面有很大的潜力。随着我们对分泌组的理解不断提高,以及新技术的出现,我们可以预期分泌组在再生医学领域发挥越来越重要的作用⁽⁶⁷⁾。

在利用分泌组的力量时,我们也许能够突破当前治疗方式的界限,为患有迄今为止难以治疗的疾病的患者带来新的希望。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢: 无。

作者贡献声明: 无。

参考文献

1. Mason C, Dunnill P. A brief definition of regenerative medicine. *Regen Med.* 2008;3:1-5.
2. Trounson A, McDonald C. Stem cell therapies in clinical trials: Progress and challenges. *Cell Stem Cell.* 2015;17:11-22.
3. Caplan AI. Why are MSCs therapeutic? New data: New insight. *J Pathol.* 2009;217:318-324.
4. Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res.* 1991;9:641-650.
5. Katsuda T, Ochiya T. Molecular signatures of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicle-mediated tissue repair. *Stem Cell Res Ther.* 2015;6:212.
6. Rani S, Ryan AE, Griffin MD, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: Toward cell-free therapeutic applications. *Mol Ther.* 2015;23:812-823.(ref64)
7. Lener T, Gimona M, Aigner L, et al. Applying extracellular vesicles based therapeutics in clinical trials – an ISEV position paper. *J Extracell Vesicles.* 2015;4:30087.
8. Bagnoli L, Hatzistergos KE, Balkan W, et al. Mesenchymal stem cell-based therapy for cardiovascular disease: Progress and challenges. *Mol Ther.* 2018;26:1610-1623.
9. Riazifar M, Mohammadi MR, Pone EJ, et al. Stem cell-derived exosomes as nanotherapeutics for autoimmune and neurodegenerative disorders. *ACS Nano.* 2019;13:6670-6688.
10. Xia JF, Minamino S, Kuwabara K, et al. Stem cell secretome as a new booster for regenerative medicine. *Biosci Trends.* 2019;13:299-307.
11. Tjalsma H, Bolhuis A, Jongbloed JD, et al. Signal peptide-dependent protein transport in *Bacillus subtilis*: A genome-based survey of the secretome. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2000;64:515-547.
12. Thery C, Witwer KW, Aikawa E, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): A position statement of the International Society for Extracellular Vesicles

- and update of the MISEV2014 guidelines. *J Extracell Vesicles*. 2018;7:1535750.
13. Vizoso FJ, Eiro N, Cid S, *et al*. Mesenchymal stem cell secretome: Toward cell-free therapeutic strategies in regenerative medicine. *Int J Mol Sci*. 2017;18:1852.
 14. Ferreira JR, Teixeira GQ, Santos SG, *et al*. Mesenchymal stromal cell secretome: Influencing therapeutic potential by cellular pre-conditioning. *Front Immunol*. 2018;9:2837.
 15. Phinney DG, Pittenger MF. Concise review: MSC-derived exosomes for cell-free therapy. *Stem Cells*. 2017;35:851-858.
 16. Elahi KC, Klein G, Avci-Adali M, *et al*. Human mesenchymal stromal cells from different sources diverge in their expression of cell surface proteins and function of the secretome. *Stem Cells Int*. 2016;2016:5646384.
 17. Galipeau J, Sensébé L. Mesenchymal stromal cells: Clinical challenges and therapeutic opportunities. *Cell Stem Cell*. 2018;22:824-833.
 18. Zhang J, Guan J, Niu X, *et al*. Exosomes released from human induced pluripotent stem cells-derived MSCs facilitate cutaneous wound healing by promoting collagen synthesis and angiogenesis. *J Transl Med*. 2015;13 49.
 19. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Geneva: World Health Organization; 2021. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (accessed October 30, 2023).
 20. Timmers L, Lim SK, Arslan F, *et al*. Reduction of myocardial infarct size by human mesenchymal stem cell conditioned medium. *Stem Cell Res*. 2008;1:129-137.
 21. Lai RC, Arslan F, Tan SS, *et al*. Derivation and characterization of human fetal MSCs: An alternative cell source for large-scale production of cardioprotective microparticles. *J Mol Cell Cardiol*. 2010;48:1215-1224.
 22. Williams AR, Hare JM. Mesenchymal stem cells: Biology, pathophysiology, translational findings, and therapeutic implications for cardiac disease. *Circ Res*. 2011;109:923-940.
 23. Gyöngyösi M, Haller PM, Blake DJ, *et al*. Meta-analysis of cell therapy studies in heart failure and acute myocardial infarction. *Circ Res*. 2018;123:301-308.
 24. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2018. London: Alzheimer's Disease International; 2018. <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2018> (accessed October 30, 2023).
 25. Soria FN, Pampliega O, Bourdenx M, *et al*. Exosomes, an unmasked culprit in neurodegenerative diseases. *Front Neurosci*. 2017;11:26.
 26. Elia CA, Tamborini M, Rasile M, *et al*. Intracerebral injection of extracellular vesicles from mesenchymal stem cells exerts reduced A β plaque burden in early stages of a preclinical model of Alzheimer's disease. *Cells*. 2020;8:1851.
 27. Gyöngyösi M, Haller PM, Blake DJ, *et al*. Meta-analysis of cell therapy studies in heart failure and acute myocardial infarction. *Circ Res*. 2018;123:301-308.
 28. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bulletin of the World Health Organization*. 2003;81:646-656.
 29. Vonk LA, van Dooremalen SFJ, Liv N, *et al*. Mesenchymal stromal/stem cell-derived extracellular vesicles promote human cartilage regeneration in vitro. *Theranostics*. 2018;8:906-920.
 30. Xia C, Zeng Z, Fang B, *et al*. Mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate intervertebral disc degeneration via anti-oxidant and anti-inflammatory effects. *Free Radic Biol Med*. 2019;143:1-15.
 31. Manferdini C, Maumus M, Gabusi E, *et al*. Adipose-derived mesenchymal stem cells exert antiinflammatory effects on chondrocytes and synoviocytes from osteoarthritis patients through prostaglandin E2. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1271-1281.
 32. Sen CK, Gordillo GM, Roy S, *et al*. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound Repair Regen*. 2009;17:763-771.
 33. Zomer HD, de Souza Lima VJ, Bion MC, *et al*. Evaluation of secretomes derived from human dermal and adipose tissue mesenchymal stem/stromal cells for skin wound healing: not as effective as cells. *Stem Cell Res Ther*. 2024;15:15.
 34. Shabbir A, Cox A, Rodriguez-Menocal L, *et al*. Mesenchymal stem cell exosomes induce proliferation and migration of normal and chronic wound fibroblasts, and enhance angiogenesis In Vitro. *Stem Cells Dev*. 2015;24:1635-1647.
 35. Zhao B, Zhang Y, Han S, *et al*. Exosomes derived from human amniotic epithelial cells accelerate wound healing and inhibit scar formation. *J Mol Histol*. 2017;48:121-132.
 36. Li X, Jiang C, Zhao J. Human endothelial progenitor cells-derived exosomes accelerate cutaneous wound healing in diabetic rats by promoting endothelial function. *J Diabetes Complications*. 2016;30:986-992.
 37. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium: 2019. <https://www.diabetesatlas.org> (accessed October 30, 2023).
 38. Saklayen MG. The global epidemic of the Metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20:12.
 39. Lee S, Zhao Y, Rong Z, *et al*. The mechanism of mesenchymal stem cell therapy in diabetic retinopathy: Paracrine theory. *J Diabetes Res*. 2021;2021:7345217.
 40. Jiang ZZ, Liu YM, Niu X, *et al*. Exosomes secreted by human urine-derived stem cells could prevent kidney complications from type I diabetes in rats. *Stem Cell Res Ther*. 2016;7:24.
 41. Cho BS, Kim JO, Ha DH, *et al*. Exosomes derived from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells alleviate atopic dermatitis. *Stem Cell Res Ther*. 2018;9:187.
 42. Thomou T, Mori MA, Dreyfuss JM, *et al*. Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues. *Nature*. 2017;542:450-455.
 43. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, *et al*. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*. 2019;70:151-171.
 44. Hyun J, Wang S, Kim J, *et al*. MicroRNA125b-mediated Hedgehog signaling influences liver regeneration by choroid plate-derived mesenchymal stem cells. *Sci Rep*. 2015;5:14135.
 45. Burrello J, Monticone S, Gai C, *et al*. Stem cell-derived extracellular vesicles and immune-modulation. *Front Cell Dev Biol*. 2016;4:83.
 46. Tan CY, Lai RC, Wong W, *et al*. Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote hepatic regeneration in drug-induced liver injury models. *Stem Cell Res Ther*. 2014;5:76.
 47. Li T, Yan Y, Wang B, *et al*. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate liver fibrosis. *Stem Cells Dev*. 2013;22:845-54.
 48. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, *et al*. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395:709-733.
 49. Zhu F, Chong Lee Shin OLS, Pei G, *et al*. Adipose-derived mesenchymal stem cells employed exosomes to attenuate AKI-CKD transition through tubular epithelial cell dependent Sox9 activation. *Oncotarget*. 2017;8:70707-70726.
 50. Nagaishi K, Mizue Y, Chikenji T, *et al*. Mesenchymal stem cell therapy ameliorates diabetic nephropathy via the paracrine effect of renal trophic factors including exosomes. *Sci Rep*. 2016;6:34842.
 51. Zhang G, Zou X, Miao S, *et al*. The anti-oxidative role of micro-vesicles derived from human Wharton-Jelly mesenchymal stromal cells through NOX2/gp91(phox) suppression in alleviating renal

- ischemia-reperfusion injury in rats. PLoS ONE. 2014;9:e92129.
52. Nassar W, El-Ansary M, Sabry D, *et al.* Umbilical cord mesenchymal stem cells derived extracellular vesicles can safely ameliorate the progression of chronic kidney diseases. *Biomater Res.* 2016;20:21.
 53. Niccoli T, Partridge L. Ageing as a risk factor for disease. *Curr Biol.* 2012;22:R741-R752.
 54. Oh J, Lee YD, Wagers AJ. Stem cell aging: Mechanisms, regulators and therapeutic opportunities. *Nat Med.* 2014;20:870-880.
 55. Rajool Dezfuly A, Safaee A, Salehi H. Therapeutic effects of mesenchymal stem cells-derived extracellular vesicles' miRNAs on retinal regeneration: A review. *Stem Cell Res Ther.* 2021;12:530.
 56. Guo SC, Tao SC, Dawn H. Microfluidic single-cell analysis of secretomes in regenerative medicine. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2018;16:73-82.
 57. Olanow CW, Kordower JH, Lang AE. Can cellular transplantation improve motor function in Parkinson's disease? *Mov Disord.* 2018;33:1041-1050.
 58. Zhou T, Yuan Z, Weng J, *et al.* Challenges and advances in clinical applications of mesenchymal stromal cells. *J Hematol Oncol.* 2021;14:24.
 59. Konala VB, Mamidi MK, Bhonde R, *et al.* The current landscape of the mesenchymal stromal cell secretome: A new paradigm for cell-free regeneration. *Cytherapy.* 2016;18:13-24.
 60. Witwer KW, Van Balkom BWM, Bruno S, *et al.* Defining mesenchymal stromal cell (MSC)-derived small extracellular vesicles for therapeutic applications. *J Extracell Vesicles.* 2019;8:1609206.
 61. Giebel B, Kordelas L, Börger V. Clinical potential of mesenchymal stem/stromal cell-derived extracellular vesicles. *Stem Cell Investig.* 2017;4:84.
 62. Batrakova EV, Kim MS. Using exosomes, naturally-equipped nanocarriers, for drug delivery. *J Control Release.* 2015;219:396-405.
 63. Lener T, Gimona M, Aigner L, *et al.* Applying extracellular vesicles based therapeutics in clinical trials – an ISEV position paper. *J Extracell Vesicles.* 2015;4:30087.
 64. Noor Azlan NAB, Vitus V, Nor Rashid N, *et al.* Human mesenchymal stem cell secretomes: Factors affecting profiling and challenges in clinical application. *Cell Tissue Res.* 2024;395:227-250.
 65. Sandonà M, Di Pietro L, Esposito F, *et al.* Mesenchymal Stromal Cells and Their Secretome: New Therapeutic Perspectives for Skeletal Muscle Regeneration. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021;9:652970.
 66. Kim MS, Haney MJ, Zhao Y, *et al.* Development of exosome-encapsulated paclitaxel to overcome MDR in cancer cells. *Nanomedicine.* 2016;12:655-664.
 67. Elahi FM, Farwell DG, Nolte JA, *et al.* Preclinical translation of exosomes derived from mesenchymal stem/stromal cells. *Stem Cells.* 2020;38:15-21.
-
- 引用本文 / Article Citation:
- 夏巨峰. 干细胞分泌组学在再生医疗中的应用: 目前的临床进展和未来的方向. *医学新视角.* 2024;1(3):120-125. doi:10.5582/npjm.2024.01006
- Jufeng Xia. The use of the stem cell secretome in regenerative medicine: Current clinical advances and directions for the future. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(3):120-125. doi:10.5582/npjm.2024.01006