

干细胞来源外泌体治疗缺血性脑卒中的研究进展

王青松

中南大学湘雅医学院附属海口医院, 海南省海口市 570208

摘要: 缺血性脑卒中是世界范围的重大危害性疾病, 尽管多年来对其治疗方法研究广泛, 然而预后仍不甚理想。外泌体作为一种细胞分泌囊泡已经在多个医疗领域展现出巨大潜力, 在缺血性脑卒中治疗方面已有多项研究证实其疗效, 尤其是干细胞来源外泌体的治疗作用, 其在脑梗死研究中展现出抑制炎症反应、抑制氧化应激、抗凋亡、促进神经血管再生及重构、作为干预因素载体等方面展现出极大的研究价值, 有鉴于此, 本文对干细胞来源外泌体在缺血性脑卒中的治疗作用及机制进行综述, 并对目前存在的现实困难进行描述, 为干细胞来源外泌体基础及临床研究提供参考。

关键词: 缺血性脑卒中, 干细胞, 外泌体

Research progress of stem cell-derived exosomes in the treatment of ischemic stroke

Qingsong Wang

Haikou Affiliated Hospital of Central South University Xiangya School of Medicine, Haikou 570208, China

Abstract: Ischemic stroke is one of the most dangerous diseases in the world. Although the treatment of ischemic stroke has been studied extensively for many years, the prognosis is still not satisfactory. As a kind of cell secretory vesicle, exosomes have shown great potential in many medical fields. In the treatment of ischemic stroke, many studies have confirmed their efficacy, especially the therapeutic effect of stem cell-derived exosomes. In the study of cerebral infarction, exosomes have shown great research value in inhibiting inflammation, inhibiting oxidative stress, anti-apoptosis, promoting neurovascular regeneration and remodeling, and acting as an intervention factor carrier. Therefore, this paper reviews the therapeutic effects and mechanisms of stem cell derived exosomes in ischemic stroke, and describes the current practical difficulties. To provide reference for basic and clinical research of stem cell derived exosomes.

Keywords: ischemic stroke, stem cells, exosomes

1. 引言

卒中是世界范围内主要的致死、致残病因⁽¹⁾, 而缺血性脑卒中 (Ischemic stroke, IS) 是最主要的卒中亚型, 对家庭及社会造成了巨大的经济负担及医疗压力, 故而IS的预防、治疗及康复始终是目前重要研究课题。

尽早开通堵塞供血动脉是治疗IS的关键, 溶栓治疗有效治疗时间窗只有4.5h, 包括血管内抽吸、支架取栓等血管内治疗方法使动脉开通时间窗延长, 开通率提高, 但仍有大部分急性期IS患者不能实现及时有效再通⁽²⁾, 很多患者即使在积极治疗后依然会遗留下严重的神经功能障碍,

因此急需寻求新的有效的治疗方法。

干细胞因其具有的独特生物学功能给IS治疗带来了新的希望。最新研究发现, 旁分泌机制可能是间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)移植治疗脑卒中重要的作用机制, 而外泌体在旁分泌机制中发挥关键作用⁽³⁾, 已经引起了人们广泛的研究兴趣。与干细胞相比, 外泌体具有可被分离、浓缩、易储存、无细胞特性、无免疫原性、可穿透血脑屏障、无致瘤性等优势特性⁽⁴⁾, 其被视为IS极具潜力的治疗手段。

2. 外泌体概述

细胞外囊泡 (extracellular vesicle, EV) 是一种从细胞膜上脱落或由细胞分泌的携带RNA、DNA、蛋白质、脂质等多种分子的具有双层脂质膜结构的微小囊泡, 其直径30–1000nm, 包括外泌体, 微囊泡及凋亡小体三种, 作为EV的一种, 外泌体几乎可以由所有细胞产生, 其在体液中广泛存在, 直径约30–150nm, 依据不同生物标记

收稿日期: 2024-12-17; 修回日期: 2025-2-20

基金项目: 无

通讯作者/Corresponding author: 王青松/Qingsong Wang, E-mail: wangqingsong5919@126.com

物及尺寸可将其分为不同亚群⁽⁵⁾，外泌体为双层脂质膜结构，几乎含有细胞中所有已知成分，而且其成分不仅具有特定组织细胞的特异性，还具有在不同条件下的动态性^(6,7)。此外，外泌体是药物传递的理想载体，通过添加药物或其他功能分子修饰，使其在疾病治疗、治疗药物载体研发等方面的应用价值潜力巨大⁽⁸⁾。

3. 干细胞外泌体对IS治疗作用机制

有研究表明，干细胞在脑卒中和神经损伤后的神经恢复治疗作用主要是通过释放外泌体产生的旁分泌效应，而不是细胞替代作用引起的⁽⁹⁾。而其治疗效果可能主要取决于外泌体在靶部位的含量、剂量和可用性⁽¹⁰⁾。干细胞外泌体对IS治疗机制尚不完全明确，主要的机制可能包括促进血管生成，细胞保护，抑制炎症，促进神经再生等方面。

3.1. 促进血管生成

IS发病后，缺血和缺氧导致大量神经元变性和坏死。这可能导致幸存者死亡或严重的神经功能障碍。缺血半暗带周围神经元的退化已被发现是可逆的，而且内源干细胞和移植干细胞的存活、增殖和分化都需要合适的微环境，因此缺血后血管生成与神经发生之间存在密切关系⁽¹¹⁾。研究表明梗死周围微血管密度与患者的存活时间延长显著相关⁽¹²⁾，因此在IS急性期以后，尽快诱导血管生成和恢复缺血性脑组织的脑血流灌注对IS的治疗至关重要。越来越多的研究证实，干细胞来源外泌体可启动血管生成机制。

有研究表明，大鼠模型静脉注射多能MSCs来源外泌体可显著改善IS动物模型神经功能，不仅可以增加梗死脑组织周围神经发生，还可以促进内皮标记物阳性细胞增加，表明外泌体促进梗死灶血管新生⁽¹³⁾。Zhang等的研究表明，鼠骨髓间充质干细胞（Bone marrow stromal cells, BMSCs）来源外泌体负载胆固醇修饰的miR-210靶向缺血脑组织，并通过上调整合素 $\beta 3$ 、VEGF和CD34促进血管生成⁽¹⁴⁾。另一项研究得出类似结果，在大鼠IS模型中，静脉注射大鼠BMSC-EVs后观察到梗死灶边缘区域Evs富集，免疫组化结果统计分析显示vWF阳性显著增加，提示包含外泌体的Evs促进IS后血管生成，此外，该研究提示BMSC-EVs可能通过富含miR-210抑制EFNA3依赖HIF-1 α 信号传导，促进IS缺血脑组织区域血管生成，促进卒中后行为改善⁽¹⁵⁾。急性IS患者血浆以及缺血后大鼠血浆和脑组织中的miR-126水平降低，静脉注射富集miR-126脂肪间充质干细胞（Adipose mesenchymal stem cells, ADSCs）来源外泌体可诱导IS后神经发生和血管发生增强，改善功能恢复，抑制神经炎症⁽¹⁶⁾。其可能的机制是，外泌体-miR-126通过靶向PIK3R2激活PI3K/Akt信号通路，促进血管生成相关分子VEGF和Ang-1的基因和蛋白表上调促进血管生成⁽¹⁷⁾。此外，ADSCs能够通过释放多种旁分泌因子，如VEGF、肝细胞生长因子和胰岛素样生长因子-1，从而减轻卒中损伤，这些因子具有促血管生成和/或抗凋亡活性⁽¹⁸⁾。ADSCs来源外泌体通过miR-181b-5p/TRPM7轴促进氧-糖剥夺（OGD）后脑微血管内皮细胞的移动性及血管生成⁽¹⁹⁾。Hou等的研究表明，暴露于OGD神经元及脑中动脉闭塞（MCAO）大鼠神经元中miR-29b-3p下调，同时PTEN显著上调。BMSCs来源外泌体中递送的

miR-29b-3p通过靶向抑制PTEN，激活Akt信号通路，促进血管生成⁽²⁰⁾。

3.2. 保护细胞及抑制炎症反应

IS后缺血半暗带的神经细胞凋亡可能在缺血后数小时内发生⁽²¹⁾，梗死区组织会发生包括氧化应激、兴奋性毒性、血脑屏障损伤和神经炎症等病理生理变化⁽²²⁾，其中，神经细胞炎症是缺血性脑损伤后神经功能损害特征性病理改变，炎症反应在IS发病期间发挥重要作用。在IS早期，适度的炎症反应可支持组织修复和功能恢复，但在IS中后期，神经免疫炎症级联反应可导致细胞凋亡、血脑屏障破坏、脑水肿和出血性转化，并加重脑损伤⁽²³⁾。

MSCs来源外泌体可减轻OGD诱导的原代大鼠脑内皮细胞凋亡⁽²⁴⁾。BMSCs来源外泌体还可以通过激活AMPK磷酸化和下调JAK2/STAT3/NF- κ B信号通路，进而改善MCAO模型的神经元凋亡进程⁽²⁵⁾。干细胞外泌体携带的miR-22-3p通过靶向抑制KDM6B介导的BMP2/BMF轴来减轻神经元凋亡⁽²⁶⁾。Haupt等研究证实，锂预处理可促进BMSCs来源外泌体分泌miR-1906含量升高，下调IS后脑组织中TLR4水平，抑制NF- κ B信号通路，降低蛋白酶体激活，降低iNOS和COX-2的表达，减少IS后炎症和神经元损伤⁽²⁷⁾。Sun等人报道小鼠神经干细胞（Neural stem cells, NSCs）外泌体对OGD后的星形胶质细胞具有明显的保护作用，IS后静脉注射NSCs来源外泌体的小鼠显示梗死体积显著减少，这些发现表明，从NSCs中分离的外泌体可能通过保存星形胶质细胞功能进而起神经保护作用⁽²⁸⁾。缺血后炎症是脑缺血再灌注损伤进展的首要步骤，而小胶质细胞是脑促炎细胞因子水平升高的主要细胞来源⁽²⁹⁾。Yang等的研究表明，缺氧预处理的ADSCs来源外泌体通过递送circ-Rps5促进M2小胶质细胞极化，减少海马的神经元损伤来改善认知功能⁽³⁰⁾。Zhao等研究表明，在MSCs来源外泌体中过表达miR-223-3p，可能通过抑制半胱氨酸白三烯受体CysLT2R实现抑制小胶质细胞M1极化介导的促炎反应来减轻脑缺血再灌注损伤⁽³¹⁾。脑中动脉闭塞/再灌注（MCAO/R）术后大鼠经尾静脉给予MSCs来源外泌体，其7天后的运动、学习和记忆能力得到显著改善。Western blot分析表明，体内和体外CysLT2R表达和ERK1/2磷酸化均下调，提示MSCs来源外泌体通过逆转CysLT2R-ERK1/2介导的小胶质细胞M1极化来减轻缺血后脑损伤并抑制炎症反应⁽³²⁾。Zhang等的研究表明，在小鼠IS模型中，人脐带血间充质干细胞（human umbilical cord mesenchymal stem cells, hUCMSCs）来源外泌体经静脉给药后穿过血脑屏障进入缺血性损伤部位后被局部小胶质细胞吸收，外泌体所含miR-146a-5p通过抑制IRAK1/TRAF6信号通路介导的NF- κ B激活，进而抑制随后的M1极化及强效促炎细胞因子的产生，从而减轻组织水肿、细胞凋亡以及功能性运动缺陷⁽³³⁾。Han等的研究表明，MSCs来源外泌体可能通过激活蛋白激酶AMPK，抑制JAK2/STAT3/NF- κ B信号通路抑制炎症反应，从而减轻MCAO大鼠脑梗死面积、脑水肿程度及减少细胞凋亡⁽³⁴⁾。Li等的研究表明，BMSCs来源外泌体可使MCAO大鼠神经功能改善、神经元凋亡减少、TNF- α 、IL-1 β 及IL-6炎症因子降低，进一步富集miR-150-5p可增强BMSCs来源外泌体对脑IR损伤的保护作用⁽³⁵⁾。BMSCs来源外泌体可下调NLRP3炎

性小体和热释相关蛋白的表达,进而抑制炎症和焦亡,从而减轻脑缺血再灌注损伤,改善神经功能^(36,37)。Zeng等的研究也表明,BMSCs来源外泌体通过促进AMPK依赖性自噬通量抑制NLRP3炎症小体介导的焦亡,从而保护PC12细胞免受OGD/R损伤⁽³⁸⁾。

LCN2是一种25kDa的中性粒细胞明胶酶相关蛋白,在IS期间影响不同的病理生理过程,Deng等在小鼠MCAO模型中证实,应用来自BMSCs的外源性外泌体miR-138-5p通过靶向LCN2抑制炎症反应,从而减轻了神经损伤⁽³⁹⁾。ADMSCs可降低MCAO大鼠异常高水平的miR-21-3p,促进蛋氨酸腺苷转移酶MAT2B基因表达上调减轻凋亡和炎症,实现对脑损伤的保护作用⁽⁴⁰⁾。另外最新研究表明,BMSCs来源外泌体可以通过调节损伤相关的分子模式来减轻IS引起的炎症反应⁽⁴¹⁾。过表达miR-138-5p的BMSCs外泌体可通过下调LCN2、caspase-3和Bax水平,促进星形胶质细胞增殖、抑制细胞凋亡和调节炎症因子来改善IS病情⁽³⁹⁾。HU等发现,MSCs来源外泌体通过上调FOXO3a表达水平增强线粒体自噬,从而抑制OGD诱导的小胶质细胞焦亡并减轻随后的神经元损伤⁽⁴²⁾。Zhang等通过将NSCs来源外泌体与NSCs共同移植到MCAO/R诱导的IS小鼠模型发现,外泌体促进了NSCs对受损脑组织的修复,增强梗死区NSCs的分化,减轻氧化应激和炎症,减少过度凋亡,减轻胶质瘢痕的形成⁽⁴³⁾。Xia等人报道,胚胎干细胞(Embryonic stem cells, ESCs)来源外泌体通过增加调节性T细胞减少炎症反应,减轻神经元死亡,并改善MCAO/R后的长期恢复⁽⁴⁴⁾。

3.3. 促进神经再生

由于IS发生后神经组织缺血坏死往往遗留严重神经功能障碍,因此神经新生亦是IS恢复的重要过程。Xin等的研究显示,在MCAO后miR-133b在大鼠大脑中显著下调,miR-133b通过多能MSCs来源外泌体转移到星形胶质细胞及神经元,可能进一步调节神经元中的RhoA等靶基因,刺激神经突生长,进而促进中风后神经突的生长⁽⁴⁵⁾。另一项研究也提示BMSCs来源外泌体可促进缺血性损伤后神经突重塑、神经新生和血管新生⁽¹³⁾。Xin等对MCAO大鼠研究表明,升高MSCs来源外泌体中miR-17-92簇,可靶向受体细胞中的PTEN/Akt通路,导致PTEN减少,Akt和mTOR磷酸化增加,最终增加缺血脑组织新生神经元、神经可塑性和少突胶质形成⁽⁴⁶⁾。miR-124在脑组织中大量表达,并在神经发生中发挥关键作用,其过表达可导致神经元分化⁽⁴⁷⁾。有报道MCAO后缺血区miR-124的表达上调⁽⁴⁸⁾。Yang等人发现负载miR-124的BMSCs来源外泌体可通过促进神经祖细胞向神经元谱系分化来减轻脑缺血性损伤⁽⁴⁹⁾。Ling等研究表明,通过静脉注射USCs外泌体促进了IS大鼠神经发生并减少神经功能缺陷。体外实验中,USCs来源外泌体促进OGD/R后神经干细胞的增殖和分化。USCs来源外泌体的神经源性作用可能与外泌体所含miR-26a抑制组蛋白去乙酰化酶6(HDAC6)有关⁽⁵⁰⁾。

4. 总结

目前,干细胞来源外泌体作为一种极具潜力的IS治疗

手段,其有效性已被越来越多的实验证明,干细胞来源外泌体包裹多种生物活性分子介导细胞间的信号交流,其中miRNAs可能是其在神经系统疾病中发挥生物学作用的关键,miRNAs可通过作用于mRNA 3'UTR来调控基因转录和蛋白质翻译过程,并在细胞间信号交流和功能调节上发挥作用⁽⁵¹⁾。

尽管在多项研究中干细胞来源外泌体具有明确的治疗IS作用,但仍未进入临床应用阶段,面临多种亟待解决的问题。

首先,常规条件下干细胞释放的外泌体量较少⁽⁵²⁾,而临床应用则需要大量外泌体。先前的一项报道可能解决这一难题,通过一系列纳米多孔膜挤压细胞制备了模拟外泌体的纳米囊泡,用该挤压法制备的纳米囊泡的产量比自然分泌的外泌体提高了250倍⁽⁵³⁾;其次,如何增加外泌体对于IS的疗效是另外一个难点,多项研究方法颇具潜力,比如前文中提到的目的miRNA转染,氧化铁纳米颗粒修饰⁽³⁾,在缺氧条件下培养源干细胞促进有效成分含量等⁽⁵⁴⁾;另外靶向性不高同样是值得关注的问题⁽³⁾;除此之外,对于选择何种干细胞来源、自体或是同种异体干细胞来源外泌体治疗IS更理想暂无定论,是否可以选非同种干细胞来源外泌体,需要考虑到取材方便性、伦理、疗效、潜在风险等因素;而且,还存在治疗策略需要不断修正,治疗成本高昂,治疗时效性如何保证等一系列客观存在的问题亟待解决。

尽管面临诸多困难,但干细胞来源外泌体仍然是IS极具希望的治疗选择,通过进一步深入的实验研究,未来干细胞来源外泌体将在IS临床治疗中发挥重要作用。

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. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18:439-458.
2. Gunning GM, McArdle K, Mirza M, *et al.* Clot friction variation with fibrin content; implications for resistance to thrombectomy. *J Neurointerv Surg.* 2018;10:34-38.
3. Kim HY, Kim TJ, Kang L, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived magnetic extracellular nanovesicles for targeting and treatment of ischemic stroke. *Biomaterials.* 2020;243:119942.
4. 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.
5. Jeppesen DK, Fenix AM, Franklin JL, *et al.* Reassessment of exosome composition. *Cell.* 2019;177:428-445.e18.
6. Kalluri R. The biology and function of exosomes in cancer. *J Clin Invest.* 2016;126:1208-1215.
7. Minciocchi VR, Freeman MR, Di Vizio D. Extracellular vesicles in cancer: exosomes, microvesicles and the emerging role of large oncosomes. *Semin Cell Dev Biol.* 2015;40:41-51.
8. Chen H, Wang L, Zeng X, *et al.* Exosomes, a new star for targeted delivery. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:751079.
9. Baglio SR, Rooijers K, Koppers-Lalic D, *et al.* Human bone

- marrow- and adipose-mesenchymal stem cells secrete exosomes enriched in distinctive miRNA and tRNA species. *Stem Cell Res Ther.* 2015;6:127.
10. Nalamolu KR, Venkatesh I, Mohandass A, *et al.* Exosomes secreted by the cocultures of normal and oxygen-glucose-deprived stem cells improve post-stroke outcome. *Neuromolecular Med.* 2019;21:529-539.
 11. Ruan L, Wang B, ZhuGe Q, *et al.* Coupling of neurogenesis and angiogenesis after ischemic stroke. *Brain Res.* 2015;1623:166-173.
 12. Hatakeyama M, Ninomiya I, Kanazawa M. Angiogenesis and neuronal remodeling after ischemic stroke. *Neural Regen Res.* 2020;15:16-19.
 13. Xin H, Li Y, Cui Y, *et al.* Systemic administration of exosomes released from mesenchymal stromal cells promote functional recovery and neurovascular plasticity after stroke in rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013;33:1711-1715.
 14. Zhang H, Wu J, Wu J, *et al.* Exosome-mediated targeted delivery of miR-210 for angiogenic therapy after cerebral ischemia in mice. *J Nanobiotechnology.* 2019;17:29.
 15. Moon GJ, Sung JH, Kim DH, *et al.* Application of Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles for Stroke: Biodistribution and MicroRNA Study. *Transl Stroke Res.* 2019;10:509-521.
 16. Geng W, Tang H, Luo S, *et al.* Exosomes from miRNA-126-modified ADSCs promotes functional recovery after stroke in rats by improving neurogenesis and suppressing microglia activation. *Am J Transl Res.* 2019;11:780-792.
 17. Zhang L, Ouyang P, He G, *et al.* Exosomes from microRNA-126 overexpressing mesenchymal stem cells promote angiogenesis by targeting the PI3K/Akt signalling pathway. *J Cell Mol Med.* 2021;25:2148-2162.
 18. Suzuki E, Fujita D, Takahashi M, *et al.* Adipose tissue-derived stem cells as a therapeutic tool for cardiovascular disease. *World J Cardiol.* 2015;7:454-465.
 19. Yang Y, Cai Y, Zhang Y, *et al.* Exosomes secreted by adipose-derived stem cells contribute to angiogenesis of brain microvascular endothelial cells following oxygen-glucose deprivation in vitro through microRNA-181b/TRPM7 axis. *J Mol Neurosci.* 2018;65:74-83.
 20. Hou K, Li G, Zhao J, *et al.* Bone mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNA-29b-3p prevents hypoxic-ischemic injury in rat brain by activating the PTEN-mediated Akt signaling pathway. *J Neuroinflammation.* 2020;17:46.
 21. Radak D, Katsiki N, Resanovic I, *et al.* Apoptosis and acute brain ischemia in ischemic stroke. *Curr Vasc Pharmacol.* 2017;15:115-122.
 22. Pluta R, Januszewski S, Czuczwar SJ. Neuroinflammation in post-ischemic neurodegeneration of the brain: Friend, foe, or both?. *Int J Mol Sci.* 2021;22:4405.
 23. Jurcau A, Simion A. Neuroinflammation in cerebral ischemia and ischemia/reperfusion injuries: From pathophysiology to therapeutic strategies. *Int J Mol Sci.* 2021;23:14.
 24. Kong LY, Liang MY, Liu JP, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes rescue oxygen-glucose deprivation-induced injury in endothelial cells. *Curr Neurovasc Res.* 2020;17:155-163.
 25. Han M, Cao Y, Xue H, *et al.* Neuroprotective effect of mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles against cerebral ischemia-reperfusion-induced neural functional injury: A pivotal role for AMPK and JAK2/STAT3/NF- κ B signaling pathway modulation. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:2865-2876.
 26. Zhang Y, Liu J, Su M, *et al.* Exosomal microRNA-22-3p alleviates cerebral ischemic injury by modulating KDM6B/BMP2/BMF axis. *Stem Cell Res Ther.* 2021;12:111.
 27. Haupt M, Zheng X, Kuang Y, *et al.* Lithium modulates miR-1906 levels of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles contributing to poststroke neuroprotection by toll-like receptor 4 regulation. *Stem Cells Transl Med.* 2021;10:357-373.
 28. Sun X, Jung JH, Arvola O, *et al.* Stem cell-derived exosomes protect astrocyte cultures from in vitro ischemia and decrease injury as post-stroke intravenous therapy. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:394.
 29. Xu Z, Han K, Chen J, *et al.* Vascular endothelial growth factor is neuroprotective against ischemic brain injury by inhibiting scavenger receptor A expression on microglia. *J Neurochem.* 2017;142:700-709.
 30. Yang H, Tu Z, Yang D, *et al.* Exosomes from hypoxic pre-treated ADSCs attenuate acute ischemic stroke-induced brain injury via delivery of circ-Rps5 and promote M2 microglia/macrophage polarization. *Neurosci Lett.* 2022;769:136389.
 31. Zhao Y, Gan Y, Xu G, *et al.* Exosomes from MSCs overexpressing microRNA-223-3p attenuate cerebral ischemia through inhibiting microglial M1 polarization mediated inflammation. *Life Sci.* 2020;260:118403.
 32. Zhao Y, Gan Y, Xu G, *et al.* MSCs-derived exosomes attenuate acute brain injury and inhibit microglial inflammation by reversing CysLT2R-ERK1/2 mediated microglia M1 polarization. *Neurochem Res.* 2020;45:1180-1190.
 33. Zhang Z, Zou X, Zhang R, *et al.* Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-146a-5p reduces microglial-mediated neuroinflammation via suppression of the IRAK1/TRAF6 signaling pathway after ischemic stroke. *Aging (Albany NY).* 2021;13:3060-3079.
 34. Zhao T, Zhu T, Xie L, *et al.* Neural Stem Cells Therapy for Ischemic Stroke: Progress and Challenges. *Transl Stroke Res.* 2022;13:665-675.
 35. Li X, Bi T, Yang S. Exosomal microRNA-150-5p from bone marrow mesenchymal stromal cells mitigates cerebral ischemia/reperfusion injury via targeting toll-like receptor 5. *Bioengineered.* 2022;13:3030-3043.
 36. Liu X, Zhang M, Liu H, *et al.* Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate cerebral ischemia-reperfusion injury-induced neuroinflammation and pyroptosis by modulating microglia M1/M2 phenotypes. *Exp Neurol.* 2021;341:113700.
 37. Sarmah D, Datta A, Kaur H, *et al.* Sirtuin-1 - mediated NF- κ B pathway modulation to mitigate inflammasome signaling and cellular apoptosis is one of the neuroprotective effects of intra-arterial mesenchymal stem cell therapy following ischemic stroke. *Stem Cell Rev Rep.* 2022;18:821-838.
 38. Zeng Q, Zhou Y, Liang D, *et al.* Exosomes secreted from bone marrow mesenchymal stem cells attenuate oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced pyroptosis in PC12 cells by promoting AMPK-dependent autophagic flux. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:182.
 39. Deng Y, Chen D, Gao F, *et al.* Exosomes derived from microRNA-138-5p-overexpressing bone marrow-derived mesenchymal stem cells confer neuroprotection to astrocytes following ischemic stroke via inhibition of LCN2. *J Biol Eng.* 2019;13:71.
 40. Li C, Fei K, Tian F, *et al.* Adipose-derived mesenchymal stem cells attenuate ischemic brain injuries in rats by modulating miR-21-3p/MAT2B signaling transduction. *Croat Med J.* 2019;60:439-448.
 41. Chen N, Wang YL, Sun HF, *et al.* Potential regulatory effects of stem cell exosomes on inflammatory response in ischemic stroke treatment. *World J Stem Cells.* 2023;15:561-575.
 42. Hu Z, Yuan Y, Zhang X, *et al.* Human umbilical cord

- mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate oxygen-glucose deprivation/reperfusion-induced microglial pyroptosis by promoting FOXO3a-dependent mitophagy. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:6219715.
43. Zhang R, Mao W, Niu L, *et al.* NSC-derived exosomes enhance therapeutic effects of NSC transplantation on cerebral ischemia in mice. *Elife.* 2023;12:e84493.
 44. Xia Y, Hu G, Chen Y, *et al.* Embryonic stem cell derived small extracellular vesicles modulate regulatory T cells to protect against ischemic stroke. *ACS Nano.* 2021;15:7370-7385.
 45. Xin H, Li Y, Buller B, *et al.* Exosome-mediated transfer of miR-133b from multipotent mesenchymal stromal cells to neural cells contributes to neurite outgrowth. *Stem Cells.* 2012;30:1556-1564
 46. Xin H, Katakowski M, Wang F, *et al.* MicroRNA cluster miR-17-92 cluster in exosomes enhance neuroplasticity and functional recovery after stroke in rats. *Stroke.* 2017;48:747-753.
 47. Åkerblom M, Sachdeva R, Barde I, *et al.* MicroRNA-124 is a subventricular zone neuronal fate determinant. *J Neurosci.* 2012;32:8879-8889.
 48. Sun Y, Gui H, Li Q, *et al.* MicroRNA-124 protects neurons against apoptosis in cerebral ischemic stroke. *CNS Neurosci Ther.* 2013;19:813-819.
 49. Yang J, Zhang X, Chen X, *et al.* Exosome mediated delivery of miR-124 promotes neurogenesis after ischemia. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2017;7:278-287.
 50. Ling X, Zhang G, Xia Y, *et al.* Exosomes from human urine-derived stem cells enhanced neurogenesis via miR-26a/HDAC6 axis after ischaemic stroke. *J Cell Mol Med.* 2020;24:640-654.
 51. Xia X, Wang Y, Huang Y, *et al.* Exosomal miRNAs in central nervous system diseases: biomarkers, pathological mediators, protective factors and therapeutic agents. *Prog Neurobiol.* 2019;183:101694.
 52. Katsuda T, Tsuchiya R, Kosaka N, *et al.* Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells secrete functional neprilysin-bound exosomes. *Sci Rep.* 2013;3:1197.
 53. Jo W, Kim J, Yoon J, *et al.* Large-scale generation of cell-derived nanovesicles. *Nanoscale.* 2014;6:12056-12064.
 54. Gregorius J, Wang C, Stambouli O, *et al.* Small extracellular vesicles obtained from hypoxic mesenchymal stromal cells have unique characteristics that promote cerebral angiogenesis, brain remodeling and neurological recovery after focal cerebral ischemia in mice. *Basic Res Cardiol.* 2021;116:40.
-
- 引用本文 / Article Citation:
- 王青松. 干细胞来源外泌体治疗缺血性脑卒中的研究进展. *医学新视角.* 2025;2(1):7-11. doi:10.5582/npjm.2024.01128
- Qingsong Wang. Research progress of stem cell-derived exosomes in the treatment of ischemic stroke. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2025;2(1):7-11. doi:10.5582/npjm.2024.01128