· 专题论坛 ·

间充质干细胞微泡——ARDS 治疗的新希望

陈齐红　郑瑞强　汪华玲

225001 江苏扬州，江苏省苏北人民医院重症医学科（陈齐红、郑瑞强），心内科（汪华玲）
通讯作者：汪华玲，Email：18051063567@163.com
DOI：10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.09.002

【摘要】 急性呼吸窘迫综合征（ARDS）是严重威胁人类健康的常见危重症，病死率高达 30%～40%，目前临床尚无有效的治疗手段。间充质干细胞（MSC）来源微泡（MSC-MVs）是 MSC 分泌的具有异质性的亚细胞结构群，在组织器官损伤修复中起到了重要作用。近年来研究表明，MSC-MVs 能替代 MSC 进行细胞治疗，可减轻 ARDS 肺损伤，促进组织修复，因此 MSC-MVs 可能为 ARDS 治疗带来新的希望。

【关键词】 间充质干细胞；　微泡；　急性呼吸窘迫综合征

基金项目：国家自然科学基金（81670065）；江苏省社会发展项目（BE2017691）

Microvesicles derived from mesenchymal stem cells: new hope of the treatment for ARDS　*Chen Qihong, Zheng Ruiqiang, Wang Hualing*

Department of Critical Care Medicine, Subei People' Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu, China (Chen QH, Zheng RQ); Department of Cardiology, Subei People' Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu, China (Wang HL)
Corresponding author: Wang Hualing, Email: 18051063567@163.com

【**Abstract**】 Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a serious state threaten human health with a high mortality about 30%-40%. At present, there is no effective treatment for ARDS. Microvesicles derived from mesenchymal stem cells (MSC-MVs) have a heterogeneous subcellular structure secreted by MSCs. It plays an important role in the repair of tissue and organ damage. Recent studies have shown that MSC-MVs, played an important role in repairing lung injury, may replace MSC for cell therapy. Therefore MSC-MVs may bring new hope for ARDS treatment.

【**Key words**】 Mesenchymal stem cell;　Microvesicle;　Acute respiratory distress syndrome

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81670065); Social Development Funds of Jiangsu Province (BE2017691)

急性呼吸窘迫综合征（ARDS）是急性呼吸衰竭的常见类型，也是重症患者死亡的主要原因，病死率高达 30%～40%，目前临床治疗主要为器官功能支持[1-2]。间充质干细胞（MSC）是来源于中胚层的具有多向分化潜能和高度自我更新能力的干细胞，它参与肺血管内皮细胞损伤的修复，并通过免疫调节等多种机制调控 ARDS 失控的炎症反应，减轻肺损伤[3-5]。MSC 微泡（MSC-MVs）是 MSC 分泌的具有异质性的亚细胞结构群，在修复组织器官损伤中起到了重要作用，是 MSC 与损伤组织器官信息交流的主要介质[6]。有研究表明，MSC-MVs 能替代 MSC 进行细胞治疗，可减轻 ARDS 肺损伤，促进肺损伤修复[7-8]。因此，MSC-MVs 可能为 ARDS 治疗带来新的希望。

1　MSC-MVs 概况

MSC-MVs 属于细胞外囊泡，是从 MSC 上脱落下来的细胞膜和吞噬的胞质膜成分，其中直径 100～1 000 nm 者称作微泡，而直径 40～100 nm 者称作外来体。MSC-MVs 表面表达其母体细胞特有的标志物，如 CD44、CD29、α4 整合蛋白及 α5 整合蛋白等[9]。另外，MSC-MVs 含有大量来自于 MSC 的生物信息介质，包括信使 RNA（mRNA）、微小 RNA（miRNA）、蛋白质、脂质、膜受体以及细胞器等[10-11]。

MSC-MVs 是 MSC 与周围环境联系的重要介质，它把 MSC 信息转移至靶细胞，从而调节周围细胞的生物学活性[12]。在病理条件下（如缺血、缺氧及损伤等），MSC 分泌 MSC-MVs 的量明显增多，并进一步促进肾脏和肝脏损伤修复[13-15]。可见，MSC-MVs 是 MSC 修复组织器官损伤的重要介质。

2　MSC-MVs 在 ARDS 治疗中的作用

ARDS 是发生于严重感染、休克及烧伤等疾病过程中，由于肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞（AEC）损伤引起弥漫性肺间质及肺泡水肿，以进行性低氧血症、呼吸困难为特征的临床综合征[16]。MSC-MVs 可保护肺毛细血管膜屏障功能，减轻肺动脉高压及肺损伤，从而在 ARDS 肺损伤修复过程中发挥重要作用。MSC-MVs 在 ARDS 治疗中的作用

主要体现在以下几方面。

2.1 保护肺毛细血管膜屏障功能：肺毛细血管内皮细胞和 AEC 损伤引起弥漫性肺间质及肺泡水肿是 ARDS 重要的病理生理特征。因此，维持肺微血管屏障的完整性、减少肺微血管通透性是 ARDS 治疗的关键[17]。研究显示，MSC 可分泌多种生长因子如血管内皮生长因子（VEGF）、肝细胞生长因子（HGF）及血管生成素-1（Ang-1）等，这些生长因子通过减少内皮细胞凋亡、促进内皮细胞增殖、降低血管内皮细胞通透性，以及促进血管新生等机制参与内皮细胞损伤修复[18-19]。MSC 不仅将这些生长因子以游离形式分泌到细胞外，还将它们储存在圆形细胞膜组成的微粒中（又称微泡）[20]。进一步研究表明，在 MSC 与肺微血管内皮细胞间接共培养模型中，MSC 可以明显减轻脂多糖（LPS）诱导的内皮细胞凋亡、炎性介质释放及黏附分子表达，并降低内皮细胞通透性。电镜下观察发现，在共培养的 MSC 细胞间隙间有 MSC-MVs 释放[21]。可见，MSC-MVs 可能通过减轻肺血管内皮细胞损伤以保护肺毛细血管膜屏障功能。

2.2 减轻肺动脉高压：肺动脉高压是 ARDS 患者的重要特征之一，与 ARDS 严重程度密切相关，而且是 ARDS 患者预后不良的独立危险因素。动物研究显示，MSC 可逆转缺氧诱导的重度肺动脉高压及右心功能衰竭，其主要机制是旁分泌作用[22]。近来研究表明，MSC-MVs 是 MSC 分泌的保护肺血管的重要介质。在肺动脉高压大鼠模型中，经尾静脉注射 MSC-MVs 和 MSC 都能显著降低肺动脉直径和厚度指数，减轻右心室肥厚[23]。目前 MSC-MVs 减轻肺动脉高压的机制尚不清楚。研究表明，MSC-MVs 可能通过抑制缺氧诱导的信号转导和转录激活因子 3（STAT3）通路激活，减轻肺动脉高压及肺损伤[14]。因此，MSC-MVs 可能通过减轻肺动脉高压在 ARDS 治疗中发挥重要作用。

2.3 减轻 ARDS 肺损伤：MSC 对心肌、肾脏及神经等组织器官具有很强的修复能力[24-26]。研究显示，MSC-MVs 也可减轻肾小管上皮细胞和肝细胞损伤，并促进肾脏和肝脏功能恢复[9, 27-28]。维持肺微血管屏障的完整性，减少肺微血管通透性，是急性肺损伤（ALI）治疗的关键。Zhu 等[9]体外研究表明，细胞因子复合物可使人Ⅱ型肺泡上皮细胞（AEC Ⅱ）白蛋白通透性增加 4.5 倍，而 MSC-MVs 可降低 AEC Ⅱ细胞通透性。更令人意外的是，MSC-MVs 的这种作用与 MSC 接近。该研究者进一步建立小鼠 ARDS 模型，结果显示，MSC-MVs 可明显降低血管外肺水及肺泡灌洗液中总蛋白水平，并减轻肺部炎症反应及肺损伤[9]。可见，MSC-MVs 治疗可减轻 ARDS 肺损伤。

3 MSC-MVs 在 ARDS 治疗中的作用机制

3.1 调控 ARDS 炎症反应：ARDS 的根本原因是严重感染、休克及创伤等导致机体失控的全身炎症反应。MSC 可通过免疫调节作用调控失控的炎症反应[29-30]。在炎症损伤动物模型中，MSC-MVs 可减少炎性因子的生成，促进抗炎因子的产生，从而维持炎症反应与抗炎反应的平衡，减轻组织器官损伤[31-33]。Favaro 等[34]将 MSC-MVs 与 1 型糖尿病患者外周血单核细胞共培养，并加用谷氨脱羧酶自身抗体 GAD65 刺激。结果显示，MSC-MVs 激活转化生长因子-β（TGF-β）信号途径，并促进抗炎因子前列腺素 E_2（PGE_2）及白细胞介素-10（IL-10）分泌。最近研究表明，MSC-MVs 可调控 ARDS 小鼠肺部炎症反应，抑制促炎因子肿瘤坏死因子-α（TNF-α）的生成，促进抗炎因子 IL-10 的分泌，其部分机制是通过 MSC-MVs 中 Ang-1 发挥作用[35]。可见，调节 ARDS 炎症反应可能是 MSC-MVs 减轻肺损伤的主要机制。

3.2 mRNA 转移：MSC-MVs 除富含来自 MSC 的生长因子、细胞因子、膜受体及趋化因子外，还含有大量 mRNA，这些物质是 MSC 与周围细胞进行信息交流的重要介质。通过基因芯片技术分析发现，MSC-MVs 中含有 Ang-1 等 239 种 mRNA 分子，以及其他少数 mRNA，如细胞周期蛋白依赖激酶 2（CDK2）和巨噬细胞相关酪氨酸激酶（MATK）等[36]。MSC-MVs 通过 mRNA 转移的机制促进肾小管上皮细胞增殖，抑制上皮细胞凋亡；然而应用 RNA 酶预处理使 mRNA 失活后，MSC-MVs 对肾小管细胞的上述作用消失。提示 mRNA 转移是 MSC-MVs 发挥保护作用的重要机制[37]。

mRNA 转移也可能是 MSC-MVs 减轻 ARDS 肺损伤的重要机制。MSC-MVs 将 mRNA 转移到损伤肺血管内皮细胞和上皮细胞，使这些细胞表型和功能发生改变，从而减轻肺损伤，促进 ARDS 肺损伤修复。Zhu 等[9]建立了大肠杆菌内毒素诱导小鼠 ARDS 模型，发现 MSC-MVs 可通过上调损伤 AEC 角细胞生长因子（KGF）mRNA 表达，促进损伤肺泡上皮修复，从而减轻 ARDS 肺损伤。因此，MSC-MVs

部分通过 mRNA 转移减轻 ARDS 肺损伤。

3.3 miRNA 转移：除含有 mRNA 外，MSC-MVs 中还含有大量调节性 miRNA，其中有 105 种与 MSC 相同的 miRNA。MSC-MVs 是转运 MSC miRNA 的重要载体。MSC 可通过 MSC-MVs 将 miRNA 转运到靶细胞，从而调控细胞生长、增殖和免疫调节等生物学行为[36]。miRNA 很容易被血液中 RNA 酶降解，所以在血液中存活时间很短[38]。MSC-MVs 除携带 miRNA 外，还能保护 miRNA，防止 RNA 酶降解[39]。可见，MSC-MVs 可能部分通过 miRNA 转移减轻 ARDS 肺损伤。

3.4 线粒体转移：线粒体损伤是 ARDS 内皮细胞损伤及活化的重要因素。MSC-MVs 是细胞间物质与信息传递的重要媒介，其中不仅含有多种蛋白、核酸，还包括线粒体。线粒体转移可能也是 MSC-MVs 修复损伤细胞的重要机制[40]。Spees 等[41]建立了体外胡米胺诱导肺腺癌细胞线粒体损伤模型，并与 MSC 直接共培养，结果显示，MSC 可促进肺腺癌细胞内线粒体功能恢复，而且证实腺癌细胞内功能正常的线粒体来源于 MSC。该研究表明，线粒体转移可能是 MSC 修复损伤组织的重要机制。还有研究显示，MSC 可通过线粒体转移来修复损伤心肌和 AEC[42]，并改善心功能和肺功能。鉴于 MSC 本身可通过线粒体转移减轻 ARDS 肺损伤，促进肺损伤修复[43]，而 MSC-MVs 中含有来自于 MSC 的线粒体，推测线粒体转移可能是 MSC-MVs 修复 ARDS 肺损伤的重要机制。因此，MSC-MVs 可能部分通过线粒体转移在 ARDS 治疗中发挥重要作用。

4 展　望

MSC-MVs 可减轻 ARDS 肺损伤，促进肺损伤修复，且较 MSC 更安全，如可避免免疫排斥反应及肺栓塞的发生，无伦理学问题等，因此在治疗 ARDS 中具有更广泛的前景。然而，目前 MSC-MVs 对 ARDS 的治疗尚处于基础研究阶段，仍存在许多问题：① MSC-MVs 的提取、纯化及鉴定尚缺乏标准的方法；② MSC-MVs 治疗的有效剂量、治疗时机有待明确；③ MSC-MVs 治疗 ARDS 的具体机制尚不清楚；④ 不同组织来源的 MSC-MVs 治疗效果可能存在差异[4]。这些问题还有待进一步研究明确。

参考文献

[1] Loring SH, Malhotra A. Driving pressure and respiratory mechanics in ARDS [J]. N Engl J Med, 2015, 372 (8): 776-777. DOI: 10.1056/NEJMe1414218.

[2] 迟永生，汪百飞，符爱霞，等. ω-3 多不饱和脂肪酸营养液对 ARDS 机械通气患者临床疗效的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志，2017, 24 (3): 316-319. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.03.024.
Chi YS, Wang BF, Fu AX, et al. The influence of enteral nutrition liquid rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids on clinical therapeutic effect in patients with acute respiratory distress syndrome undergoing mechanical ventilation [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2017, 24 (3): 316-319. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.03.024.

[3] Yadav H, Thompson BT, Gajic O. Fifty Years of Research in ARDS. Is Acute Respiratory Distress Syndrome a Preventable Disease? [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195 (6): 725-736. DOI: 10.1164/rccm.201609-1767CI.

[4] 陈齐红，邱海波，杨毅. 间充质干细胞治疗急性肺损伤作用机制研究进展 [J]. 中华危重病急救医学，2012, 24 (10): 637-640. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.10.020.
Chen QH, Qiu HB, Yang Y. The research progress of mesenchymalstem cell therapy for acute lung injury [J]. Chin Crit Care Med, 2012, 24 (10): 637-640. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.10.020.

[5] 姜雪明，章志翔，高超，等. 吲哚胺 2,3- 双加氧酶在间充质干细胞诱导肾移植免疫耐受中的作用 [J/CD]. 实用器官移植电子杂志，2013, 1 (3): 138-146. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2013.03.004.
Jiang XM, Zhang ZX, Gao C, et al. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase in mesenchymal stem cell induced kidney allograft tolerance [J/CD]. Pract J Organ Transplant (Electron Version), 2013, 1 (3): 138-146. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2013.03.004.

[6] Matthay MA, Pati S, Lee JW. Concise review: mesenchymal stem (stromal) cells: biology and preclinical evidence for therapeutic potential for organ dysfunction following trauma or sepsis [J]. Stem Cells, 2017, 35 (2): 316-324. DOI: 10.1002/stem.2551.

[7] Zhu H, Xiong Y, Xia Y, et al. Therapeutic effects of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in acute lung injury mice [J]. Sci Rep, 2017, 7: 39889. DOI: 10.1038/srep39889.

[8] Sdrimas K, Kourembanas S. MSC microvesicles for the treatment of lung disease: a new paradigm for cell-free therapy [J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 21 (13): 1905-1915. DOI: 10.1089/ars.2013.5784.

[9] Zhu YG, Feng XM, Abbott J, et al. Human mesenchymal stem cell microvesicles for treatment of Escherichia coli endotoxin-induced acute lung injury in mice [J]. Stem Cells, 2014, 32 (1): 116-125. DOI: 10.1002/stem.1504.

[10] Akyurekli C, Le Y, Richardson RB, et al. A systematic review of preclinical studies on the therapeutic potential of mesenchymal stromal cell-derived microvesicles [J]. Stem Cell Rev, 2015, 11 (1): 150-160. DOI: 10.1007/s12015-014-9545-9.

[11] 王晓庆，朱晓健，邹萍. 间充质干细胞来源微泡的研究进展 [J]. 中国实验血液学杂志，2013, 21 (1): 227-230. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2013.01.046.
Wang XQ, Zhu XJ, Zou P. Research progress of mesenchymal stem cell-derived microvesicle [J]. J Exp Hematol, 2013, 21 (1): 227-230. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2013.01.046.

[12] Monsel A, Zhu YG, Gennai S, et al. Therapeutic effects of human mesenchymal stem cell-derived microvesicles in severe pneumonia in mice [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 192 (3): 324-336. DOI: 10.1164/rccm.201410-1765OC.

[13] Bruno S, Camussi G. Role of mesenchymal stem cell-derived microvesicles in tissue repair [J]. Pediatr Nephrol, 2013, 28 (12): 2249-2254. DOI: 10.1007/s00467-013-2413-z.

[14] Lee C, Mitsialis SA, Aslam M, et al. Exosomes mediate the cytoprotective action of mesenchymal stromal cells on hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. Circulation, 2012, 126 (22): 2601-2611. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114173.

[15] Monsel A, Zhu YG, Gudapati V, et al. Mesenchymal stem cell derived secretome and extracellular vesicles for acute lung injury and other inflammatory lung diseases [J]. Expert Opin Biol Ther, 2016, 16 (7): 859-871. DOI: 10.1517/14712598.2016.1170804.

[16] Gong H, Rehman J, Tang H, et al. HIF2α signaling inhibits

adherens junctional disruption in acute lung injury [J]. J Clin Invest, 2015, 125 (2): 652–664. DOI: 10.1172/JCI77701.

[17] Meng F, Meliton A, Moldobaeva N, et al. Asef mediates HGF protective effects against LPS–induced lung injury and endothelial barrier dysfunction [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2015, 308 (5): L452–463. DOI: 10.1152/ajplung.00170.2014.

[18] Ochs K, Sahm F, Opitz CA, et al. Immature mesenchymal stem cell–like pericytes as mediators of immunosuppression in human malignant glioma [J]. J Neuroimmunol, 2013, 265 (1–2): 106–116. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2013.09.011.

[19] Xu J, Qu J, Cao L, et al. Mesenchymal stem cell–based angiopoietin–1 gene therapy for acute lung injury induced by lipopolysaccharide in mice [J]. J Pathol, 2008, 214 (4): 472–481. DOI: 10.1002/path.2302.

[20] Yin G, Hu G, Wan R, et al. Role of microvesicles from bone marrow mesenchymal stem cells in acute pancreatitis [J]. Pancreas, 2016, 45 (9): 1282–1293. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000694.

[21] Forostyak S, Jendelova P, Sykova E. The role of mesenchymal stromal cells in spinal cord injury, regenerative medicine and possible clinical applications [J]. Biochimie, 2013, 95 (12): 2257–2270. DOI: 10.1016/j.biochi.2013.08.004.

[22] Lee H, Zhang D, Minhas J, et al. Extracellular vesicles facilitate the intercellular communications in the pathogenesis of lung injury [J]. Cell Dev Biol, 2016, 5 (2): DOI: 10.4172/2168–9296.1000175.

[23] Chen JY, An R, Liu ZJ, et al. Therapeutic effects of mesenchymal stem cell–derived microvesicles on pulmonary arterial hypertension in rats [J]. Acta Pharmacol Sin, 2014, 35 (9): 1121–1128. DOI: 10.1038/aps.2014.61.

[24] 陈岩, 杨关林, 白雪松, 等. 穴位注射骨髓间充质干细胞对急性心肌梗死模型大鼠血流动力学的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20 (4): 223–226. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2013.04.013.
Chen Y, Yang GL, Bai XS, et al. Effect of acupoint injection of bone marrow mesenchymal stem cells on hemodynamics of rat model with acute myocardial infarction [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2013, 20 (4): 223–226. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2013.04.013.

[25] 王文奇, 李一帆, 张大威. 人参与骨髓间充质干细胞移植对脊髓损伤大鼠功能恢复的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21 (6): 401–404. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2014.06.001.
Wang WQ, Li YF, Zhang DW. Effect of ginseng combined with transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells on functional recovery of rats with spinal cord injury [J]. Chin J TCW WM Crit Care, 2014, 21 (6): 401–404. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2014.06.001.

[26] 胡婕, 张利, 崔少远, 等. 间充质干细胞通过调节天然免疫系统减轻急性肾损伤的机制研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (3): 235–240. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2016.03.009.
Hu J, Zhang L, Cui SY, et al. Mesenchymal stem cells attenuate acute kidney injury via regulation of natural immune system [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (3): 235–240. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2016.03.009.

[27] Gatti S, Bruno S, Deregibus MC, et al. Microvesicles derived from human adult mesenchymal stem cells protect against ischaemia–reperfusion–induced acute and chronic kidney injury [J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26 (5): 1474–1483. DOI: 10.1093/ndt/gfr015.

[28] 王利, 赵莎莎, 赵小利, 等. 间充质干细胞微泡的组织修复及其机制的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (11): 845–848. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2014.11.018.
Wang L, Zhao SS, Zhao XL, et al. Research progress of tissue repair and mechanism of derived from mesenchymal stem cell [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26 (11): 845–848. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2014.11.018.

[29] 徐海环, 董化江, 赵明亮. 人脐带间充质干细胞移植对 AMI 大鼠心肌血管内皮生长因子和 IL–6 的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (6): 511–514. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2017.06.007.
Xu HH, Dong HJ, Zhao ML. Effects of human umbilical cord mesenchymal stem cells on vascular endothelial growth factor and IL–6 expression in tissue of AMI rats [J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29 (6): 511–514. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2017.06.007.

[30] 张迪, 张雅敏, 刘子荣, 等. 间充质干细胞在自身免疫性肝病中的应用 [J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2017, 5 (1): 56–60. DOI: 10.3969/j.issn.2095–5332.2017.01.017.
Zhang D, Zhang YM, Liu ZR, et al. The application of mesenchymal stem cells in autoimmune liver disease [J/CD]. Pract J Organ Transplant (Electron Version), 2017, 5 (1): 56–60. DOI: 10.3969/j.issn.2095–5332.2017.01.017.

[31] Cantaluppi V, Gatti S, Medica D, et al. Microvesicles derived from endothelial progenitor cells protect the kidney from ischemia–reperfusion injury by microRNA–dependent reprogramming of resident renal cells [J]. Kidney Int, 2012, 82 (4): 412–427. DOI: 10.1038/ki.2012.105.

[32] Arslan F, Lai RC, Smeets MB, et al. Mesenchymal stem cell–derived exosomes increase ATP levels, decrease oxidative stress and activate PI3K/Akt pathway to enhance myocardial viability and prevent adverse remodeling after myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. Stem Cell Res, 2013, 10 (3): 301–312. DOI: 10.1016/j.scr.2013.01.002.

[33] Farinazzo A, Turano E, Marconi S, et al. Murine adipose–derived mesenchymal stromal cell vesicles: *in vitro* clues for neuroprotective and neuroregenerative approaches [J]. Cytotherapy, 2015, 17 (5): 571–578. DOI: 10.1016/j.jcyt.2015.01.005.

[34] Favaro E, Carpanetto A, Lamorte S, et al. Human mesenchymal stem cell–derived microvesicles modulate T cell response to islet antigen glutamic acid decarboxylase in patients with type 1 diabetes [J]. Diabetologia, 2014, 57 (8): 1664–1673. DOI: 10.1007/s00125–014–3262–4.

[35] Tang XD, Shi L, Monsel A, et al. Mesenchymal stem cell microvesicles attenuate acute lung injury in mice partly mediated by Ang–1 mRNA [J]. Stem Cells, 2017, 35 (7): 1849–1859. DOI: 10.1002/stem.2619.

[36] Eirin A, Riester SM, Zhu XY, et al. MicroRNA and mRNA cargo of extracellular vesicles from porcine adipose tissue–derived mesenchymal stem cells [J]. Gene, 2014, 551 (1): 55–64. DOI: 10.1016/j.gene.2014.08.041.

[37] Zou X, Zhang G, Cheng Z, et al. Microvesicles derived from human Wharton's Jelly mesenchymal stromal cells ameliorate renal ischemia–reperfusion injury in rats by suppressing CX3CL1 [J]. Stem Cell Res Ther, 2014, 5 (2): 40. DOI: 10.1186/scrt428.

[38] Yu B, Gong M, Wang Y, et al. Cardiomyocyte protection by GATA–4 gene engineered mesenchymal stem cells is partially mediated by translocation of miR–221 in microvesicles [J]. PLoS One, 2013, 8 (8): e73304. DOI: 10.1371/journal.pone.0073304.

[39] Lee JY, Kim E, Choi SM, et al. Microvesicles from brain–extract–treated mesenchymal stem cells improve neurological functions in a rat model of ischemic stroke [J]. Sci Rep, 2016, 6 : 33038. DOI: 10.1038/srep33038.

[40] Ratajczak J, Wysoczynski M, Hayek F, et al. Membrane–derived microvesicles: important and underappreciated mediators of cell–to–cell communication [J]. Leukemia, 2006, 20 (9): 1487–1495. DOI: 10.1038/sj.leu.2404296.

[41] Spees JL, Olson SD, Whitney MJ, et al. Mitochondrial transfer between cells can rescue aerobic respiration [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103 (5): 1283–1288. DOI: 10.1073/pnas.0510511103.

[42] Plotnikov EY, Khryapenkova TG, Vasileva AK, et al. Cell–to–cell cross–talk between mesenchymal stem cells and cardiomyocytes in co–culture [J]. J Cell Mol Med, 2008, 12 (5A): 1622–1631. DOI: 10.1111/j.1582–4934.2007.00205.x.

[43] Islam MN, Das SR, Emin MT, et al. Mitochondrial transfer from bone–marrow–derived stromal cells to pulmonary alveoli protects against acute lung injury [J]. Nat Med, 2012, 18 (5): 759–765. DOI: 10.1038/nm.2736.

（收稿日期：2017–01–09）