

文献综述

DOI: 10.13406/j.cnki.cxyb.003274

间充质干细胞外泌体对肺动脉高压治疗作用的研究进展

张晴晴, 格日力, 马 兰

(青海大学高原医学研究中心, 高原医学教育部重点实验室, 青海省高原医学应用基础重点实验室, 西宁 810001)

【摘要】肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是一种以进行性肺血管收缩、肺血管重构、右心室肥厚为特征,进而导致右心衰竭的疾病。目前治疗 PH 的方法仍存在很多不足,需要寻找新的治疗策略。近年来,有关间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)对 PH 的治疗作用及机制研究相继被国内外许多学者所重视,成为 PH 细胞治疗的研究热点之一。其中, MSC 的旁分泌机制被认为起到一个重要的治疗作用。从 MSC 中分离出的外泌体(exosomes, EXO)具有抑制肺血管重构的潜力,被认为是治疗 PH 的一种新的潜在治疗方法。本文就 MSC 外泌体在 PH 治疗中的作用及可能机制做一综述,从而为 MSC 的 EXO 治疗 PH 提供理论依据。

【关键词】肺动脉高压; 间充质干细胞; 外泌体

【中图分类号】R56

【文献标志码】A

【收稿日期】2022-12-26

Research advances in the therapeutic effect of mesenchymal stem cell exosomes on pulmonary hypertension

Zhang Qingqing, Ge Rili, Ma Lan

(Research Center for High Altitude Medicine, Qinghai University; Key Laboratory of High Altitude Medicine, Ministry of Education; Key Laboratory of Application and Foundation for High Altitude Medicine Research in Qinghai Province)

【Abstract】Pulmonary hypertension (PH) is a disease characterized by progressive pulmonary vasoconstriction, pulmonary vascular remodeling, and right ventricular hypertrophy, finally leading to right heart failure. At present, there are still insufficiencies in the treatment methods for PH, and it is needed to develop new treatment strategies. In recent years, studies have been conducted on the therapeutic effect of mesenchymal stem cells (MSC) on PH and related mechanisms by scholars in China and globally, which has become one of the research hotspots of cell therapy for PH, and among them, the paracrine mechanism of MSC is considered to have an important therapeutic effect. Exosomes (EXO) isolated from MSC have the potential to inhibit pulmonary vascular remodeling and are considered as a new potential treatment method for PH. This article reviews the role and possible mechanism of MSC EXO in the treatment of PH, so as to provide a theoretical basis for the treatment of PH by MSC EXO in the future.

【Key words】pulmonary hypertension; mesenchymal stem cells; exosome

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是一种以肺血管重构、右心室肥厚和衰竭为特征的病理性循环系统疾

作者介绍: 张晴晴, Email: 963739272@qq.com,

研究方向: 慢性高原病研究。

通信作者: 马 兰, Email: judyml-325@163.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 32060207); 青海省科技厅资助项目(编号: 2021-ZJ-738); 高原医学教育部重点实验室开放课题资助项目(编号: 2022-KF-03)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1046.R.20230717.1545.020.html>
(2023-07-18)

病^[1]。肺血管重构主要包括肺动脉内皮细胞功能障碍、肺动脉平滑肌细胞的过度增殖、远端肺小动脉肌化、细胞外基质蛋白沉积和血管周围炎症^[2]。无数的改变导致周围小动脉丢失和残留血管床部分闭塞性血管病变。随着病情的进展,肺血管阻力不断增加,最终导致右心衰竭和死亡。目前,PH 的治疗主要包括一般措施、基础治疗、特异性治疗、靶向药物联合治疗和药物间相互作用、球囊房间造口术及肺移植等^[3]。在临幊上,PH 的治疗主要以药物治疗为主,如钙离子拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂、内皮素受体拮抗剂、前列环素类似物、磷酸二酯酶抑制剂等^[4]。这些药物的主要作用

在于抑制肺血管收缩,控制症状;但缺乏肺动脉特异性,对肺血管重构影响较小,无法治愈PH且患者预后较差。近年研究表明,肺血管重构在PH中占据重要地位,抑制或延缓肺血管重构成为PH治疗药物研发的重要策略。

近些年来随着再生医学的发展,干细胞的基础和应用研究得到了长足发展。干细胞治疗是近几年国内外研究的热点,特别是间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)的治疗被广泛应用。MSC是一种异质性的基质再生细胞,具有自我更新和多向分化潜能,可以从肺、脂肪组织、肌肉、胎盘、脐带、脐血等多种成人组织中获得。一些研究已经检验了他们在临床前的疾病模型中改善PH的能力^[5]。几项对野百合碱诱导的PH大鼠模型的研究表明,移植MSC可以减轻肺动脉压力、右心室肥大和肺血管重构^[6]。目前普遍认为MSC通过旁分泌作用发挥功能,而外泌体(exosomes, EXO)是MSC的旁分泌效应物。间充质干细胞来源的外泌体(mesenchymal stem cells-exosomes, MSC-EXO)包含多种膜蛋白和细胞质,不仅参与细胞间信息交流,还具有转运RNA和调节免疫应答的作用。近年研究表明, MSC抑制PH血管重构的作用大多是通过旁分泌多种物质而实现^[7]。MSC-EXO被认为是治疗PH的一种新的潜在治疗方法。本文将从MSC-EXO特性、生物学功能及其PH治疗中的作用机制方面进行综述。

1 EXO概念和特征

EXO是直径30~150 nm的小的不均匀微泡。EXOs通过细胞膜内吞途径产生,可导致多囊小体(multivesicular body, MVB)向内出芽。在各种物理和(或)化学因素的刺激下,神经酰胺诱导出芽机制中的质膜向内萌发,并产生早期内涵体(early endosomes, EE)。晚期内涵体膜进一步向内出芽诱导MVB。这一过程可能受到转运所需的内涵体分选复合体机制的指导,导致MVB腔内囊泡(intraluminal vesicles, ILV)的逐步积累。细胞内的MVB在不同的病理或生理细胞状态下表现出动态改变。MVB可以运输到溶酶体,最终被蛋白酶体降解,也可以分泌含有跨膜蛋白和其他功能性细胞质成分(如miRNA和mRNA)的ILV,在与质膜融合时转化为细胞外液^[8]。释放的腔内囊泡被称为“外泌体”(图1)。EXO是具有脂质双分子层的囊泡,可以保护复杂的酶和细胞因子。EXO脂质双分子层主要由神经节苷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、鞘磷脂、胆固醇和脂筏组成,其中脂筏是一种富含胆固醇的膜微结构域。多种脂质成分有助于EXO的整合结构和信号传递。此外,EXO富含一些特定的蛋白标记物^[9],如CD63、CD81、CD9、细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、脂肪酸合成酶配体(fatty acid synthase ligand, FasL)、细胞程序性死亡-配体1(programmed cell death ligand-1, PD-L1)、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4),这些标记使外泌体有别于其他细胞外囊泡(图2)。

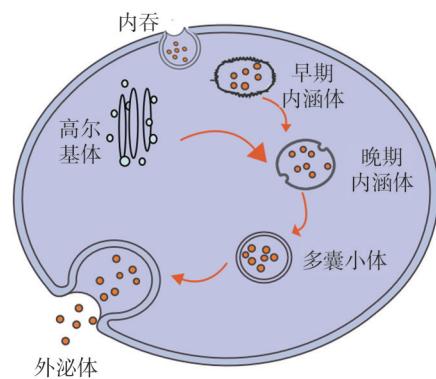


图1 EXO的形成过程

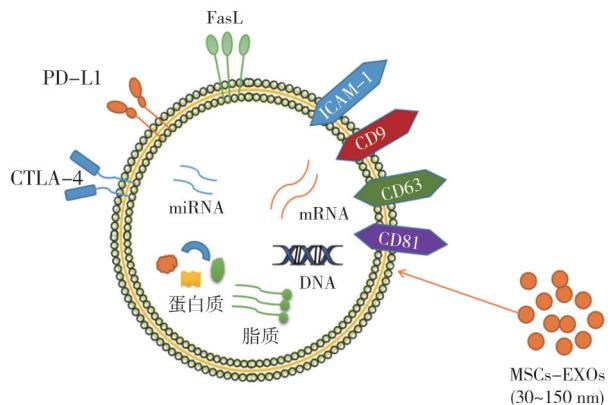


图2 MSC-EXO的组成

2 EXO功能

目前,EXO已从间充质干细胞、树突状细胞、胚胎干细胞、肿瘤细胞等多种细胞类型中分离得到。MSC合成和分泌的EXO,含有与母源细胞相同的调控物质,如蛋白质、脂质、DNA、mRNA、miRNA等,这些调控物质可以通过MSC的旁分泌与靶细胞接触并发挥作用。EXO被认为是细胞间通讯的中枢媒介,具有促进细胞增殖、血管再生、组织修复、抗氧化应激和调节免疫反应等功能。此外,EXO还可以作为疾病诊断和预后判断的标志物。大量研究表明,不同来源的EXO发挥的功能有很大差异。例如,骨髓来源的MSC可以释放EXO,从而促进肺癌细胞的转移和侵袭^[10]。脂肪MSC分泌EXO和微囊泡,可以调节MSC的血管生成能力^[11]。此外,向脑卒中大鼠注射MSC-EXO可能通过促进血管生成、神经突重塑和神经生成来缓解症状^[12]。EXO所含的蛋白质、DNA、mRNA在种类和比例上不同,可能是造成功能差异的主要原因。

3 MSC-EXO在PH中的作用及机制

大量研究表明, MSC来源的EXO可以对肺部发挥多效性保护作用,并通过抑制肺动脉平滑肌细胞增殖来抑制PH^[13~14]。PH主要分为5种分型:动脉性肺动脉高压;左心疾

病相关性肺高压;缺氧或肺部疾病引起的肺高压;肺动脉阻塞相关肺高压;不明原因或多因素相关的肺高压^[15]。国内外文献及指南发现 MSC-EXO 对 PH 的治疗作用多集中在基础研究,主要包括对野百合碱诱导的 PH(动脉性肺动脉高压)^[16]和缺氧性 PH(缺氧或肺部疾病引起的肺高压)的研究^[17]。Zhang SS 等^[16]研究表明,注射来自人脐带的 MSC-EXO 可以显著抑制野百合碱诱导的 PH 血管重构进展,降低肺纤维化和右心室肥厚的程度。Klinger JR 等^[18]研究发现 MSC-EXO 可以预防 PH 的发展并逆转已形成 PH 小鼠的 PH 变化,这提示 MSC 旁分泌因子在预防肺损伤和血管重构中发挥重要作用。MSC 发挥对 PH 的治疗和保护作用中 EXO 可能是重要环节(图 3)。

3.1 MSC-EXO 对肺动脉内皮细胞的影响

肺动脉管壁的内膜部分主要由内皮细胞组成,内皮细胞功能受损,并发生内皮-间质转化(endothelial-to-mesenchymal transition, EndoMT),从而引起 PH 的发生发展。EndoMT 是指内皮细胞失去表面标记蛋白,如 CD31 和血管内皮钙黏蛋白(V-E 钙黏蛋白),从而获得间充质表型 α -SMA,使内皮细胞转化为间充质细胞的过程。研究显示 EndoMT 在肺纤维化疾病和 PH 血管重构方面具有潜在作用^[19]。Ge LL 等^[20]的研究显示,与缺氧性肺动脉高压组相比, MSC-EXO 组 CD31 和 V-E 钙黏蛋白显著升高,而 α -SMA 显著降低。提示 MSC-EXO 通过抑制 EndoMT 减少 PH 血管重构。近年来,越来越多的证据表明 Wnt5a 参与 PH 的发病机制^[21]。Wnt5a 是一种分泌型糖蛋白,具有多种表达模式和功能。Wnt5a 介导的非经典信号通路已被证明可通过抑制 β 1-catenin/cyclin D1 来调节内皮细胞增殖和迁移。Zhang ZH 等^[21]研究表明 MSC-EXO 可以上调野百合碱诱导的 PH 小鼠 Wnt5a 的表达,抑制肺动脉内皮细胞的增殖,并促进肺动脉内皮细胞凋亡,从而抑制 PH 肺血管重构;若沉默 Wnt5a, MSC-EXO 对 PH 的治疗作用则被抑制。此外,Zhang SS 等^[16]

的研究结果证实, MSC-EXO 可以通过调节 Wnt5a/BMPR2 信号通路,进而抑制 EndoMT 过程,显著抑制 MCT 诱导的 PH 血管重塑和右心室肥大。这些研究表明 MSC-EXO 通过抑制 EndoMT、调节肺动脉内皮细胞增殖和凋亡对 PH 发挥重要治疗作用。

3.2 MSC-EXO 对肺动脉平滑肌细胞的影响

肺动脉管壁的中膜部分主要由平滑肌细胞组成,肺动脉平滑肌细胞的增殖和迁移与肺血管重构密切相关。Zhang ZH 等^[21]的研究表明, MSC-EXO 上调野百合碱诱导的 PH 小鼠 Wnt5a 表达,不仅可以促进肺动脉内皮细胞凋亡,还可以抑制肺动脉平滑肌细胞增殖,改善肺血管重构。特发性肺动脉高压患者的肺动脉平滑肌细胞过度增殖与激活信号转导因子和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)有关。STAT3 是许多细胞因子和生长因子信号通路不可或缺的转录因子,它的激活在呼吸道上皮炎症反应中起关键作用。STAT3 能够直接调节肺动脉内皮细胞中的 miR-17~92 基因簇的转录,导致骨形态发生蛋白受体 2(recombinant bone moklogenic protein receptor 2, BMPR2)降低。BMPR2 是转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)家族受体,与配体结合后能够抑制肺动脉平滑肌细胞增殖并促进其凋亡,其减少会导致 PH 发生^[22]。Mathew R 等^[23]研究发现野百合碱诱导的 PH 大鼠肺中 STAT3 磷酸化显著上调。在小鼠缺氧性肺动脉高压模型中,静脉输注 MSC-EXO 抑制了 STAT3 激活,从而抑制血管重构,改善 PH。Lee CJ 等^[14]研究进一步表明了 MSC-EXO 治疗可直接抑制肺血管平滑肌细胞中的 STAT3 激活,进而抑制促增殖的 miR17 表达和 STAT3 前导环路中的 miR204 表达的增加,有效抑制了肺动脉平滑肌细胞增殖。近年来,越来越多的研究发现慢性缺氧导致的 PH 会引起线粒体功能障碍,肺动脉平滑肌细胞发生糖酵解转变,而肺动脉平滑肌细胞过度增殖是线粒体功能下降的标志性特征^[24~25]。MSC-EXO 能增加肺动脉平滑

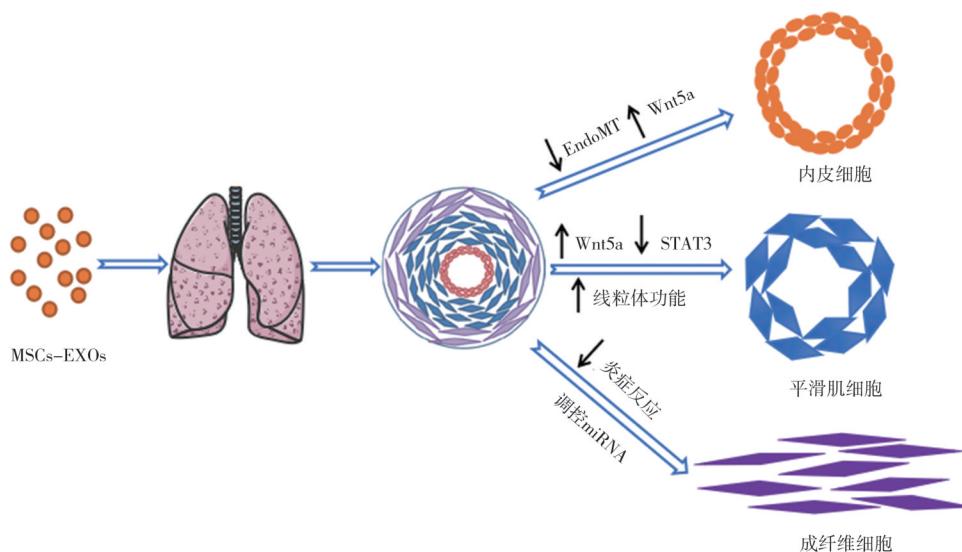


图 3 MSC-EXO 在 PH 中的作用机制

肌细胞中丙酮酸脱氢酶和谷氨酸脱氢酶 1 的表达,改善葡萄糖氧化和线粒体损伤,恢复能量平衡并改善 O_2 消耗,从而抑制肺血管重构^[26]。

3.3 MSC-EXO 对肺动脉成纤维细胞的影响

肺动脉外膜成纤维细胞在 PH 发展过程中也发挥一定的作用,不仅参与细胞外基质重塑导致的纤维化增加,而且通过募集和激活巨噬细胞介导血管炎症的发生。Heo JS 等^[27]的研究结果显示,脂肪来源的 MSC-EXO 能够改善促炎细胞因子 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 诱导的成纤维细胞的炎症,下调促炎细胞因子 TNF- α 和白细胞介素-6 (interleukin 6, IL-6) 基因的表达,从而发挥抗炎作用。Wang DR 等^[28]发现从患有严重特发性肺动脉高压的人中分离的成纤维细胞中 miR-124 的表达显著降低。而 MSC-EXO 注射到 MCT-PH 小鼠体内后肺动脉成纤维细胞中 miR-124 表达增加,血管炎症减少,肺血管重构出现逆转。因此, MSC-EXO 在调控肺动脉外膜成纤维细胞增殖及炎症中产生显著影响。

3.4 MSC-EXO 中 MicroRNA 在肺血管重构中的作用

MicroRNA (miRNA) 是一种小的非编码 RNA, 大约有 22 个核苷酸, 他们可调节数百个基因的转录。通常 miRNA 与靶基因的 3' 端结合来抑制 mRNA 的翻译或稳定性。根据生物信息学分析, MSC 来源的外泌体 miRNA 靶向的许多基因与血管生成、血管发育和胶原沉积有关。也有研究报道许多 miRNA 的表达水平影响 PH 血管重构的过程。多种 miRNA 作为肺血管重构的关键调节剂, 可能为治疗 PH 提供重要的治疗靶点。miRNA 是 EXO 的重要组成部分, 可作为细胞间交流的主要调节物质, 能够通过自身的降解和再表达来调节受体细胞的基因表达, 在很大程度上决定了 EXO 对受体细胞的影响。在存在于 EXO 中的各种 RNA 中, miRNA 占总 RNA 的 76.2%, 而 miRNA-191 是最丰富的 miRNA 之一。miRNA-191 的过度表达与 PH 有关^[29]。一项探讨 miRNA-191 修饰的脂肪间充质干细胞对 PH 影响的研究显示, miRNA-191 抑制剂可显著逆转血管重构, 并下调与肺动脉高压相关的介质, 表明这种作用部分受 miRNA-191 调节^[30]。ASC-EXO 影响 miRNA-191 的增殖, 从而可能进一步影响肺血管重构的进展。Aliotta JM 等^[7]研究证明在 PH 发病过程中肺血管内皮细胞释放的外泌体 miRs-19b、-20a、-20b 和 -145 水平显著增加, 已知这些 miRNA 会靶向 MCT 小鼠和 IPAH 患者外泌体中的 BMPR 信号传导、细胞凋亡和细胞增殖。然而, 骨髓来源的 MSC-EXO 含有较高水平的抗炎、抗增殖 miRNA, 能够阻止 PH 的发展。因此, MSC-EXO 中的 miRNA 在 PH 发病的过程中发挥保护作用。

3.5 MSC-EXO 的免疫调节功能

目前, 免疫和炎症的改变越来越被认为是 PH 的核心特征, 其中 T 和 B 淋巴细胞、树突状细胞、肥大细胞、单核细胞和巨噬细胞等各种浸润和炎症细胞之间的相互协同作用在发病机制中起核心作用。早期和持续的炎症与诱发 PH 有关, 多项研究观察到实验和临床 PH 中循环自身抗体、巨噬细胞炎症蛋白-1 α 水平升高以及促炎细胞因子水平升高, 如白细胞介素-1 (interleukin 1, IL-1)、IL-6 和 TNF- α 。Lee CJ

等^[14]的研究表明, MSC-EXO 可以通过诱导细胞周期阻滞从而有效抑制 T 细胞的活化和增殖能力。Willis GR 等^[31]的研究发现, 在缺氧诱导的 PH 小鼠模型中, 肺血管侵入大量炎症细胞, 包括但不限于淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞。这些入侵的炎症细胞通过分泌促炎和促纤维化细胞因子来增强炎症级联反应。MSC-EXO 能够调节巨噬细胞表型, 并下调缺氧激活的炎症通路, 从而从促炎表型转向抗炎状态, 从而减轻 PH 肺血管重构。由此可见, MSC-EXO 对巨噬细胞的免疫功能调节在改善 PH 方面发挥重要作用。

4 结语与展望

目前, 研究发现 MSC 来源的 EXO 可以通过改善肺动脉内皮细胞功能、抑制肺动脉平滑肌细胞增殖和成纤维细胞炎症、miRNA 调控、免疫调节等, 在 PH 血管重构中发挥积极治疗作用。大量动物实验证明了 MSC-EXO 治疗 PH 的可行性。近年来, 关于 MSC-EXO 的临床试验正在开展中, 如 1 型糖尿病、脑血管疾病、冠状病毒、阿尔茨海默病和骨关节炎等疾病^[32]。据报道, 骨髓来源的 MSC-EXO 可改善难治性移植植物抗宿主病患者的症状^[32]。有研究表明 MSC-EXO 已通过一系列 I / II 期试验在 PH 患者中进行了评估^[33], 这表明 MSC-EXO 在临床疾病治疗中已初步取得可观的成效, MSC-EXO 从基础向临床转化应用中具有很大的潜力。

MSC-EXO 与 MSC 相比, 在疾病治疗方面具有以下优势: ① MSC-EXO 来源于细胞, 具有非免疫原性, 可以避免肿瘤转化和免疫反应激活, 因此更安全; ② MSC-EXO 作为一种新型的无细胞疗法, 体积小, 深入大部分组织; ③ 具有良好的生物稳定性, 可进行目标药物的修饰和装载; ④ MSC-EXO 保持良好的生物相容性, 可以携带多种生物分子; ⑤ 可以处理表面特异性受体或抗体以将治疗分子递送至靶细胞。虽然 MSC-EXO 在 PH 治疗中比 MSC 更有优势, 但 MSC-EXO 的临床研究非常有限。然而, 要使 MSC-EXO 真正进入临床应用仍面临许多挑战。需要进一步行以下研究: ① MSC-EXO 的产生、分泌和作用的详细机制; ② MSC-EXO 的纯化方法; ③ MSC-EXO 移植体内的方法、剂量、频率对治疗 PH 的影响。自 EXO 被发现以来, 人们对探索 MSC-EXO 在 PH 治疗中的作用产生了很大兴趣。未来研究将进一步探索 MSC-EXO 治疗 PH 的潜在机制, 为 MSC-EXO 进入临床试验打下坚实的基础。

参 考 文 献

- [1] Hurst LA, Dunmore BJ, Long L, et al. TNF- α drives pulmonary arterial hypertension by suppressing the BMP type-II receptor and altering NOTCH signalling[J]. Nat Commun, 2017, 8: 14079.
- [2] Raquel LL, Alicia RM, Pilar ES. Pulmonary arterial hypertension [J]. Med Clin (Barc), 2022, 158(12): 622-629.
- [3] David P, Jess M. Pulmonary hypertension[J]. Ann Intern Med, 2021, 174(4): ITC49-ITC64.
- [4] 叶祥琳, 吉丽胡玛, 岳 娇, 等. 高原肺动脉高压的发病机制与

- 药物治疗研究进展[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2022, 43(5): 467-479.
- Ye XL, Gu L, Yue J, et al. Research progress on the pathogenesis and pharmacological treatment of high altitude pulmonary hypertension[J]. *J Jinan Univ Nat Sci Med Ed*, 2022, 43(5): 467-479.
- [5] Alencar AKN, Pimentel-Coelho PM, Montes GC, et al. Human mesenchymal stem cell therapy reverses Su5416/hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension in mice[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1395.
- [6] Luan Y, Zhang X, Qi TG, et al. Long-term research of stem cells in monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension[J]. *Clin Exp Med*, 2014, 14(4): 439-446.
- [7] Lamia A, Khaled A. New Approaches for Enhancement of the Efficacy of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes in Cardiovascular Diseases[J]. *Tissue Eng Regen Med*, 2022, 19(6): 1129-1146.
- [8] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. *Science*, 2020, 367(6478): eaau6977.
- [9] Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Extracellular vesicles and atherosclerotic disease[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(14): 2697-2708.
- [10] Zhang XN, Sai BQ, Wang F, et al. Hypoxic BMSC-derived exosomal miRNAs promote metastasis of lung cancer cells via STAT3-induced EMT[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 40.
- [11] Lopatina T, Bruno S, Tetta C, et al. Platelet-derived growth factor regulates the secretion of extracellular vesicles by adipose mesenchymal stem cells and enhances their angiogenic potential[J]. *Cell Commun Signal*, 2014, 12: 26.
- [12] Xin HQ, Li Y, Cui YS, et al. Systemic administration of exosomes released from mesenchymal stromal cells promote functional recovery and neurovascular plasticity after stroke in rats[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013, 33(11): 1711-1715.
- [13] Aliotta JM, Pereira M, Wen SC, et al. Exosomes induce and reverse monocrotaline-induced pulmonary hypertension in mice[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 110(3): 319-330.
- [14] Lee CJ, 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.
- [15] Mandras SA, Mehta HS, Vaidya A. Pulmonary hypertension: a brief guide for clinicians[J]. *Mayo Clin Proc*, 2020, 95(9): 1978-1988.
- [16] Zhang SS, Liu XL, Ge LL, et al. Mesenchymal stromal cell-derived exosomes improve pulmonary hypertension through inhibition of pulmonary vascular remodeling[J]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 71.
- [17] Klinger JR, Pereira M, Tatt M, et al. Effect of dose, dosing intervals, and hypoxic stress on the reversal of pulmonary hypertension by mesenchymal stem cell extracellular vesicles[J]. *Pulm Circ*, 2021, 11(4): 20458940211046137.
- [18] Klinger JR, Pereira M, Del Tatt M, et al. Mesenchymal stem cell extracellular vesicles reverse sugar/hypoxia pulmonary hypertension in rats[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2020, 62(5): 577-587.
- [19] Cheng SL, Shao JS, Behrmann A, et al. Dkk1 and MSX2-Wnt7b signaling reciprocally regulate the endothelial-mesenchymal transition in aortic endothelial cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(7): 1679-1689.
- [20] Ge LL, Jiang W, Zhang SS, et al. Mesenchymal stromal cell-derived exosomes attenuate experimental pulmonary arterial hypertension[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2021, 22(12): 1654-1662.
- [21] Zhang ZH, Ge LL, Zhang SS, et al. The protective effects of MSC-EXO against pulmonary hypertension through regulating Wnt5a/BMP signalling pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(23): 13938-13948.
- [22] Fraidenburg DR, Yuan JXJ. Hungry for more: autophagy in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension[J]. *Circ Res*, 2013, 112(8): 1091-1093.
- [23] Mathew R, Huang J, Shah M, et al. Disruption of endothelial-cell caveolin-1alpha/raft scaffolding during development of monocrotaline-induced pulmonary hypertension[J]. *Circulation*, 2004, 110(11): 1499-1506.
- [24] Abernethy AD, Stackhouse K, Hart S, et al. Impact of diabetes in patients with pulmonary hypertension[J]. *Pulm Circ*, 2015, 5(1): 117-123.
- [25] Benson L, Brittain EL, Pugh ME, et al. Impact of diabetes on survival and right ventricular compensation in pulmonary arterial hypertension[J]. *Pulm Circ*, 2014, 4(2): 311-318.
- [26] Hogan SE, Rodriguez Salazar MP, Cheadle J, et al. Mesenchymal stromal cell-derived exosomes improve mitochondrial health in pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316(5): L723-L737.
- [27] Heo JS, Lim JY, Yoon DW, et al. Exosome and melatonin additively attenuates inflammation by transferring miR-34a, miR-124, and miR-135b[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 1621394.
- [28] Wang DR, Zhang H, Li M, et al. MicroRNA-124 controls the proliferative, migratory, and inflammatory phenotype of pulmonary vascular fibroblasts[J]. *Circ Res*, 2014, 114(1): 67-78.
- [29] 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[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6(1): 127.
- [30] Zhang CX, Wang PB, Mohammed A, et al. Function of adipose-derived mesenchymal stem cells in monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension through miR-191 via regulation of BMPR2[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 2858750.
- [31] Willis GR, Fernandez-Gonzalez A, Reis M, et al. Macrophage immunomodulation: the gatekeeper for mesenchymal stem cell derived-exosomes in pulmonary arterial hypertension[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9): 2534.
- [32] Matsuzaka Y, Yashiro R. Therapeutic strategy of mesenchymal-stem-cell-derived extracellular vesicles as regenerative medicine[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(12): 6480.
- [33] Xu JH, Liang JP, Zhu CJ, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles therapy for pulmonary hypertension: a comprehensive review of preclinical studies[J]. *J Interv Cardiol*, 2022, 2022: 5451947.

(责任编辑:唐秋姗)