

间充质干细胞及外泌体对高原脑水肿 的潜在作用机制研究进展

张 研^{1,3}, 雷胜男², 张 茜^{1,2,3}, 哈小琴⁴, 马慧萍⁵,
孙海燕^{1,3}, 周士燕^{1,2}

(中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院, 1. 血液科, 5. 全军高原医学实验室, 甘肃 兰州, 730050;
2. 西北民族大学, 甘肃 兰州, 730106; 3. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州, 730000;
4. 甘肃省干细胞与基因药物重点实验室, 甘肃 兰州, 730050)

摘 要: 近年来, 短期、长期居住在高海拔地区的人数不断增加, 超过 8 160 万人生活在海拔 $\geq 2\ 500$ 米的地区, 而中国常居高原者超过 1 000 万, 每年进入高原的人口超过 2 000 万。独特的高原气候引发了一系列高原相关性疾病, 其中高原脑水肿 (HACE) 是最严重的疾病之一, 如果及时进行适当治疗, 患者可能会在 24 h 内因脑疝死亡。然而, HACE 发展的确切机制尚不完全清楚, 使得 HACE 的防和治具有挑战性。间充质干细胞 (MSC) 及间充质干细胞外泌体 (MSC-Exos) 具有修复受损组织和细胞、抗氧化应激、抑制炎症反应、调节自噬等作用, 有可能成为防治 HACE 的新型药物。本文结合国内外相关文献阐述高原脑水肿发病机制及 MSC、MSC-Exos 在其中可能发挥的作用, 为 MSC、MSC-Exos 防治 HACE 提供理论依据。

关键词: 高原反应; 高原性脑水肿; 脑损伤; 间充质干细胞; 缺氧; 防治

中图分类号: R 742; R 594.3; R 651.1 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2024)02-129-06 DOI: 10.7619/jcmp.20231816

Research progress on the potential mechanism of mesenchymal stem cells and exosomes in high altitude brain edema

ZHANG Yan^{1,3}, LEI Shengnan², ZHANG Qian^{1,2,3}, HA Xiaoqin⁴,
MA Huiping⁵, SUN Haiyan^{1,3}, ZHOU Shiyan^{1,2}

(1. Department of Hematology, 5. Highland Medical Laboratory of the Whole Army, the 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation, Lanzhou, Gansu, 730050; 2. Northwest University for Nationalities, Lanzhou, Gansu, 730106; 3. the First Clinical Medical College of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu, 730000; 4. Gansu Provincial Key Laboratory of Stem Cells and Gene Drugs, Lanzhou, Gansu, 730050)

Abstract: In recent years, the number of people living in short-term and long-term period in high-altitude has been continuously increasing, with over 81.6 million people living in areas with an altitude of $\geq 2\ 500$ meters. In China, there are over 10 million people who frequently reside at high altitudes, and over 20 million people enter the plateau every year. The unique plateau climate has triggered a series of plateau related diseases, among which high altitude cerebral edema (HACE) is one of the most serious diseases. If patients are not treated promptly and appropriately, they may die from cerebral hernia within 24 hours. However, the exact mechanism of the development of HACE is not fully understood, which makes the clinical prevention and treatment of HACE challenging. Mesenchymal stem cells (MSC) and their exosomes (MSC-Exos) have the ability to repair damaged tissues and cells, resist oxidative stress, inhibit inflammatory reactions, and regulate autophagy, which may potentially become new drugs for preventing and treating HACE. This article elucidated the pathogenesis

收稿日期: 2023-06-06 修回日期: 2023-09-20

基金项目: 甘肃省卫生健康行业科研计划资助项目 (GSWSKY2021-044); 甘肃省科技计划项目自然科学基金项目 (21JR1RA183); 中央高校基本科研重大需求培育项目 (31920220110)

通信作者: 张茜, E-mail: zhangqianxyk2006@163.com

of high altitude brain edema and the potential roles of MSC and MSC-Exos based on relevant literature at home and abroad, providing a theoretical basis for the prevention and treatment of HACE by MSC and MSC-Exos.

Key word: altitude stress; high altitude brain edema; brain injury; mesenchymal stem cells; hypoxia; prevent and treatment

急性高原病 (AMS) 是指人群从平原进入高海拔地区或久居高原者进入更高的海拔地区, 在数小时内发病, 并出现一系列非特异性临床表现的综合征, 严重时可引起多器官应激综合征, 如脑水肿、肺水肿、心力衰竭。AMS 的发生和发展与高原地区低压低氧环境密切相关, 尤其是脑组织对缺氧极为敏感。高原脑水肿 (HACE) 是一种与高原疾病相关的严重且致命疾病, 属于重型急性高原病^[1-2], 主要临床表现为头晕、头痛、共济失调、意识模糊等, 是 AMS 的晚期, 如治疗不及时患者易在发病 24 h 内死亡。高原地区具有低压低氧、寒冷干燥、强紫外线等环境特点, 使得长期生活在低海拔地区的人迅速进入高原地区时极易发生 HACE^[3]。

1 间充质干细胞 (MSC)、间充质干细胞来源细胞外囊泡 (MSC-EVs)、间充质干细胞源性分泌体 (MSC-Exos)

MSC 在组织修复和再生中发挥着重要作用, 可诱导血管生成, 特别是在缺氧条件下更有利于血管再生, 促进受损组织修复。但是缺氧 MSC 活化的分子机制尚不明确。MSC-EVs 可产生与其亲本 MSC 相似的治疗效果, 因具有免疫原性低、易于储存、生物安全性高等特点, 与全细胞治疗相比更具有优势^[4]。MSC-EVs 通过向受体细胞递送微小 RNA (miRNA)、信使 RNA (mRNA) 和蛋白质传递信号, 直接发挥细胞、组织修复和再生的作用, 避免了干细胞移植疗法的许多不良反应^[5]。此外, 因 MSC-EVs 不是活细胞, MSC-EVs 治疗可以解决由存活率低导致的 MSC 疗效差的弊端。MSC-EVs 可分为 MSC-Exos、细胞微泡和凋亡小体 3 种类型, 其中, MSC-Exos 是近年来国内外研究的热点。MSC、MSC-Exos 广泛应用于医学各个领域, 在再生医学领域作用尤为突出, 目前 HACE 治疗无特效药, 新的防治药物研发迫在眉睫。MSC、MSC-Exos 有望成为防治 HACE 的新选择。

2 MSC 防治 HACE 的潜在作用机制

2.1 脑血流量增加及血液-脑屏障 (BBB) 破坏

在进入高原地区初期, 由于缺氧的刺激, 机体

会产生一系列适应性反应, 包括脑血管扩张、通气量增加和心率加快, 以增加脑血流量, 从而提供更多的氧气和营养物质供给大脑。然而, 这种脑血流量的增加也会导致血液对血管壁的侧压力增加引起颅内压升高, 颅内压升高会对血管内皮细胞造成机械性损伤, 促进内皮细胞凋亡, 最终导致 BBB 的破坏。BBB 是由血管内皮细胞和紧密连接蛋白组成的屏障, 作用是将中枢神经系统与外周血液循环分开, 阻止有害物质进入大脑^[6-7]。缺氧会引起内皮紧密连接蛋白中断, 从而破坏 BBB 的完整性^[8]。此外, 缺氧还会导致炎症反应的产生, 从而导致血管壁破坏, 使得 BBB 的屏障功能受损, 有害物质可以进入大脑^[9]。缺氧还会引起一系列生物化学反应的改变, 包括缺氧诱导因子 (HIF)-1 α 的表达和激活以及基质金属蛋白 9 的表达和激活。HIF-1 α 是一种重要的调节因子, 可以促进炎症反应和细胞凋亡的发生, 从而导致 BBB 的破坏。基质金属蛋白 9 是一种可以降解血管基底膜的酶, 其活化也会导致 BBB 的破坏。此外, 血管内皮细胞还会分泌一系列的细胞因子, 如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL)-1 β 等, 它们的失衡也会导致 BBB 的破坏。这些细胞因子还可以促进炎症反应的发生, 进一步加剧 BBB 的损伤。综上所述, 高原地区缺氧引起的脑血流量增加及 BBB 的破坏会引发一系列病理生理变化。这些变化通过多种途径相互作用, 最终导致 BBB 的破坏, 使有害物质进入大脑, 加速 HACE 的形成^[10]。进一步的研究可以揭示这些途径的具体机制, 为预防和治疗高原脑水肿提供新的思路和方法。

以上众多因素中, 内皮细胞损伤是 BBB 完整性被破坏导致脑水肿的关键因素^[11-13]。ZHAO B 等^[14]认为, 在急性低压缺氧 (模拟 6 000 m 高空) 环境中脂多糖诱导的大鼠全身炎症可能会通过破坏 BBB 完整性和激活小胶质细胞来加重脑水肿。缺氧损伤 BBB 的内皮细胞, 引起细胞外水肿。小胶质细胞是脑组织中一种巨噬细胞, 在极化状态下对维持血 BBB 的完整性具有双重作用^[15-16]。正常环境下, 小胶质细胞维持 BBB 的完整性, 但活化小胶质细胞同时激活分化成 M1 型、M2 型

2种形式,M1型具有有害的神经毒性作用,M2型能够促进组织修复和神经保护,其中M1型介导了HACE的发生^[17]。活化的小胶质细胞由于趋化作用被募集到血管中,吞噬血管内皮的紧密连接的同时导致血管通透性增加,进而引起BBB的破坏。研究^[18-20]显示,MSC能够诱导M2型的产生,进而发挥神经修复及保护作用。骨髓间充质干细胞来源的胞外囊泡通过核因子(NF)- κ B和丝裂原活化蛋白激酶途径促进小胶质细胞M2极化,抑制小胶质细胞M1。MSC抑制炎症细胞因子TNF- α 、IL-1 β 的产生,减少CD68+小胶质细胞的数量,促进抗炎细胞因子IL-10、转化生长因子(TGF)- β 的合成,从而减轻神经损伤部位内的炎症。此外,来自人视网膜祖细胞的EVs可以稳定小胶质细胞,以避免其过度活化、迁移和增殖,从而减少炎症细胞因子的分泌,并增加抗炎基因的表达,从而减轻神经炎症,进而发挥神经保护作用^[21]。MSC-EVs的膜富含胆固醇、鞘磷脂、神经酰胺和脂质蛋白,可以通过胞吞、细胞内运输和囊泡相关膜蛋白(VAMP)-3/Snap23/syntaxin 4依赖性EVs作用穿过BBB来充分发挥疗效^[22]。

2.2 脑细胞损害

脑耗氧量非常大,对缺氧极为敏感,缺氧导致Na⁺-K⁺-ATP酶受损、细胞钠-钾泵功能失调,进而影响水分子扩散,使脑细胞肿胀而出现HACE,每个脑细胞受损程度决定HACE的预后,细胞毒性脑水肿和线粒体自噬引起单个脑细胞受损。ARCHACKA K等^[23]发现,将缺氧预处理的骨髓基质细胞(BMSC)移植到受伤的肌肉组织中,血管内皮生长因子(VEGF)高表达进而促进细胞增殖、使肌肉组织再生,这也充分表明缺氧MSC能够表现出更高的体内组织修复潜力^[24]。LIU J等^[25]研究显示,常氧和缺氧嗅黏膜间充质干细胞(OM-MSC)均能降低脑损伤的严重程度,但与常氧OM-MSC治疗相比,缺氧OM-MSC移植治疗脑出血患者移植后14、28 d神经元凋亡显著减慢,并且缺氧的OM-MSC表现出更高的组织修复及保护能力。此外,MSC的归巢能力可以使其定向迁移到损伤部位,并分化成受损细胞、组织或分泌有助于组织再生的趋化因子、细胞因子和生长因子。MSC因其组织再生和修复潜力在再生医学中受到越来越多的关注^[26]。综上所述,MSC对受损的脑细胞及神经细胞有潜在的修复和保护作用,尤其在低氧条件下MSC提高了干细胞存活

率,能够更好地发挥抑制细胞凋亡的作用,为高原低压低氧环境MSC预防、HACE治疗的新药研发带来了希望。但高原气候复杂,MSC在高原地区的有效性还需大量的实验研究进行验证。

2.3 自噬

2.3.1 自噬与低氧诱导因子:缺氧是HACE发生和发展的主要诱因,在缺氧条件下,线粒体以不同的方式调节其代谢,包括交换或修改呼吸链的亚基,降低氧化磷酸化、三羧酸(TCA)循环中间体,适应活性氧(ROS)的产生和减少 β 氧化^[6]。线粒体TCA循环中间体参与调节HIF,HIF是生物体缺氧反应调节机制的关键调控因子,其家族中含有3个亚型,均是由1个O₂敏感的 α 亚基(HIF-1 α 、HIF-2 α 、HIF-3 α)和1个O₂不敏感的 β 亚基(HIF-1 β)组成的异二聚体结构,也被称为芳基羟受体核转位器^[8]。HIF参与机体的血管生成、红细胞产生、细胞代谢以及自噬的发生和发展,还与小胶质细胞活化和神经元损伤密切相关^[27]。HIF-1 α 是缺氧时基因表达的关键转录调节因子,并且对神经元细胞有保护及修复的作用^[28]。因此,HIF-1 α 的研究也成为近年来学术界关注的焦点,MSC进行细胞治疗是一种很有前景的治疗策略。SHI Y等^[29]发现,MSC通过HIF-1 α /TGF- β 1/SMAD途径促进促血管生成、组织修复,表明HIF-1 α 修饰的MSC是一种防治HACE很有前景的新方案。

2.3.2 自噬与铁死亡:自噬是一种保护机制,通过将细胞内的有害或过剩物质包裹在囊泡中,然后与溶酶体融合,将其降解并释放出来,在清除有害物质的同时抑制ROS的产生,维持内环稳定。低氧环境中线粒体功能受损,进而破坏细胞代谢稳态,导致ROS产生过量、细胞死亡^[30]。细胞死亡一般被分为意外细胞死亡和调节性细胞死亡。铁死亡是一种新发现的调节性死亡,是指细胞内铁离子的过度积累导致细胞死亡的现象。过量的铁离子可以引发细胞内的氧化应激,导致细胞膜的脂质过氧化、蛋白质的氧化损伤和DNA的损伤,最终导致细胞死亡。在铁死亡过程中,自噬可能参与调节铁离子的平衡,清除过量的铁离子,减轻氧化应激和细胞损伤,从而保护细胞受到铁死亡的影响。MSC、MSC-Exos通过SIRT1/Nrf2/HO-1通路、SLC7A11/GPX4信号通路抑制铁死亡,进而对组织脏器发挥保护作用^[31]。

在高原环境中线粒体存在过度自噬现象,这一

现象可能介导了急性高原低氧期海马神经元的损伤。HU Z 等^[32]认为, MSC-Exos 通过促进叉头蛋白 3a (FOXO3a) 的表达使线粒体自噬增强, 从而保护小胶质细胞免受细胞焦亡的影响, 以此减轻低氧对神经元的损伤。低氧时由 HIF-1 α -HMOX1 轴介导的 ROS 产生的自噬活化和调节作用使 MSC 的生物学活性增强^[33]。胡璐璐等^[34]认为, 在高原缺氧环境下肠黏膜上皮细胞自噬的调节过程, 可能对肠黏膜有保护作用。线粒体自噬还可促进 BMSC 的增殖和分化, 并保护其免受氧化应激损伤^[14]。MSC 通过调节受损组织、器官中细胞自噬的能力进而参与受损组织和器官的再生^[35]。因此, MSC 能够调节靶细胞自噬的机制, 反过来自噬又会影响 MSC 的治疗特性。综上所述, MSC、MSC-Exos 可能通过抑制铁死亡及调节自噬的途径对 HACE 发挥药用价值, 但上述过程还需要大量的数据加以佐证。

2.4 炎症反应

免疫反应及炎症反应失调参与了 HACE 的发生和发展^[36]。小胶质细胞是存在于中枢神经系统实质中的唯一免疫细胞, 因此在促炎细胞因子、损伤和氧化应激等环境中小胶质细胞会被激活^[37-38]。在缺血的早期阶段, 激活的小胶质细胞吞噬作用有利于维持细胞稳态、清除细胞废物和减少炎症反应。然而, 持续性缺血、缺氧小胶质细胞过度活化, 会诱导内皮损伤^[39-40]。NF- κ B 和 TFAM 通路能够促进缺氧小胶质细胞的炎症反应, 从而使水通道蛋白 4 (AQP4) 诱导星形胶质细胞肿胀。在脑出血模型中发现 MSC-EVs, 说明 MSC、MSC-Exos 归巢到受伤的组织炎症部位^[41]。缺氧环境下, MSC、MSC-Exos 可能通过 NF- κ B 和诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 信号通路抑制 T 细胞分泌 IFN- γ , 以发挥免疫调节作用预防炎症反应, 增强受损细胞的修复和再生^[42-43]。MSC 还参与减轻炎症免疫细胞的自噬来抑制炎症反应^[44]。

2.5 氧化应激

低压缺氧环境引发的氧化应激导致人体的多个器官功能受损, 尤其是大脑和心脏^[45]。氧化应激诱导脂质氢过氧化物水平升高和自由基产生进而导致 BBB 血管损伤, 加速了 HACE 的发生和发展, 而且缺氧诱导的氧化应激会导致内质网功能障碍, 促进炎症反应^[46]。BAILEY D M 等^[47]也证实, 高海拔地区居民认知能力的下降和抑郁的产生

与氧化应激和炎症有关。MSC 因其强大的分化潜能、免疫调节作用和抗氧化应激而被广泛应用于细胞治疗和工程领域^[48]。氧化应激是不受控制的 ROS 产生和抗氧化剂水平不足的结果, MSC 可能通过 TGF- β /Smad 途径下调 miR-486-5p、上调 PIM1 以减轻氧化应激损伤, 因此 MSC 具有抗氧化应激作用^[49]。通过调节 ROS 产生、自噬可以介导 MSC 保持较高细胞活力, 这表明自噬活化、氧化应激与 MSC 之间相互作用^[33, 50]。因此, 高原地区输注 MSC 能够更有效地发挥 MSC 功能。抗氧化治疗可能是减轻 HACE 严重程度的重要策略, 因此, MSC 的抗氧化应激的作用为治疗 HACE 提供了理论支持。

3 小结

虽然 HACE 发生率低, 但其病情凶险, 病死率高, 目前针对 HACE 的治疗药物种类有限且无特效药, 迫切需要更切实有效的防治措施。MSC、MSC-Exos 可促进急性器官损伤后的细胞增殖并抑制细胞凋亡和炎症反应, MSC 和 MSC-Exos 疗法已成功应用于多种急慢性疾病的治疗, 如慢性阻塞性肺疾病、急性呼吸窘迫综合征和特发性肺纤维化、急性心肌梗死、急性肝损伤、急性重症胰腺炎、急性肾损伤和急/慢性移植物抗宿主病^[51]。此外, MSC 和 MSC-Exos 疗法的安全性、有效性和多功能性已经得到充分证实^[52]。动物模型试验发现, MSC、MSC-Exos 疗法在神经相关疾病如癫痫、帕金森病、脑卒中、短暂性脑缺血发作和急性脊髓损伤中也具有良好的效果。MSC 来源广泛、致癌性低且无伦理束缚, 被认为是治疗疾病的理想选择, 但因细胞准备期和细胞移植时间长, 很难用于暴发性疾病患者^[53]。此外, MSC 和 MSC-Exos 在体内可能会被快速清除, 从而限制其长期治疗效果。国际干细胞建议使用液氮 (- 196 $^{\circ}$ C) 进行冷冻干细胞储存、运输, 在进行储存及运输时存在着成本高、运输困难的问题。MSC 可以在 4 $^{\circ}$ C 培养基中保存 14 d, 并且其生物学特性及功能不受影响, 但非冷冻运输方式不方便^[54]。通常情况下, 体外扩增会降低 DNA 聚合酶和修复能力, 从而导致 DNA 损伤积累, 降低天然 BMSC 的遗传稳定性, 进而导致细胞异常增殖和功能改变, 甚至可能引发肿瘤, 临床级的 MSC、MSC-Exos 在生产、储存、运输过程中严格控制质量, 要求理化性质及生物学特性比较稳定^[55]。MSC 疗法是相对较新的治

疗,其长期安全性、有效性以及潜在风险尚缺乏了解。生产设备、收集方法、培养条件、供体之间的差异,使得生产的 MSC、MSC-Exo 也很难满足标准要求,因而 MSC 的临床应用仍然十分有限。总的来说, MSC 疗法在治疗高原疾病方面表现出潜在的益处,但也存在一定风险, MSC 和 MSC-Exos 防治 HACE 还需要大量的临床试验数据对结果进行支持。

参考文献

- [1] BRENT M B. A review of the skeletal effects of exposure to high altitude and potential mechanisms for hypobaric hypoxia-induced bone loss[J]. *Bone*, 2022, 154: 116258.
- [2] SAVIOLI G, CERESA I F, GORI G, *et al.* Pathophysiology and Therapy of High-Altitude Sickness: Practical Approach in Emergency and Critical Care[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(14): 3937.
- [3] ZELMANOVICH R, PIERRE K, FELISMA P, *et al.* High Altitude Cerebral Edema: Improving Treatment Options[J]. *Biologics (Basel)*, 2022, 2(1): 81–91.
- [4] CASADO-DÍAZ A, QUESADA-GÓMEZ J M, DORADO G. Extracellular Vesicles Derived From Mesenchymal Stem Cells (MSC) in Regenerative Medicine: Applications in Skin Wound Healing[J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2020, 8: 146.
- [5] GE L, XUN C, LI W, *et al.* Extracellular vesicles derived from hypoxia-preconditioned olfactory mucosa mesenchymal stem cells enhance angiogenesis via miR-612[J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 380.
- [6] CONSTANT O, MAARIFI G, BARTHELEMY J, *et al.* Differential effects of Usutu and West Nile viruses on neuroinflammation, immune cell recruitment and blood-brain barrier integrity[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2023, 12(1): 2156815.
- [7] RAMASUBRAMANIAN B, REDDY V S, CHELLAPPAN V, *et al.* Emerging Materials, Wearables, and Diagnostic Advancements in Therapeutic Treatment of Brain Diseases[J]. *Biosensors (Basel)*, 2022, 12(12): 1176.
- [8] XUE Y, WANG X, WAN B, *et al.* Caveolin-1 accelerates hypoxia-induced endothelial dysfunction in high-altitude cerebral edema[J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 160.
- [9] HACKETT P H, YARNELL P R, WEILAND D A, *et al.* Acute and Evolving MRI of High-Altitude Cerebral Edema: Microbleeds, Edema, and Pathophysiology[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2019, 40(3): 464–469.
- [10] MEDHI G, LACHUNGPA T, SAINI J. Neuroimaging features of fatal high-altitude cerebral edema[J]. *Indian J Radiol Imaging*, 2018, 28(4): 401–405.
- [11] WINNEBERGER J, SCHOLS S, LESSMANN K, *et al.* Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 is a gatekeeper of neutrophil transendothelial migration in ischemic stroke[J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 93: 277–287.
- [12] CHEN A Q, FANG Z, CHEN X L, *et al.* Microglia-derived TNF- α mediates endothelial necroptosis aggravating blood brain-barrier disruption after ischemic stroke[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(7): 487.
- [13] GAUTAM J, MINER J H, YAO Y. Loss of Endothelial Laminin α 5 Exacerbates Hemorrhagic Brain Injury[J]. *Transl Stroke Res*, 2019, 10(6): 705–718.
- [14] ZHAO B, PENG Q, WANG D, *et al.* Leonurine Protects Bone Mesenchymal Stem Cells from Oxidative Stress by Activating Mitophagy through PI3K/Akt/mTOR Pathway[J]. *Cells*, 2022, 11(11): 1724.
- [15] HARUWAKA K, IKEGAMI A, TACHIBANA Y, *et al.* Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5816.
- [16] KANG R, GAMDZYK M, LENAHAH C, *et al.* The Dual Role of Microglia in Blood-Brain Barrier Dysfunction after Stroke[J]. *Curr Neuroparmacol*, 2020, 18(12): 1237–1249.
- [17] BURKE D T, BELL R B, AL-ADAWI S, *et al.* The Effect of Body Mass Index on the Functional Prognosis of Traumatic Brain Injury Patients[J]. *PM R*, 2019, 11(10): 1045–1049.
- [18] 李香影, 刚乔健, 牟力圆, 等. 脐带间充质干细胞外泌体在肿瘤治疗中的研究进展[J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(23): 108–112.
- [19] FAN L, LIU C, CHEN X, *et al.* Exosomes-Loaded Electroconductive Hydrogel Synergistically Promotes Tissue Repair after Spinal Cord Injury via Immunoregulation and Enhancement of Myelinated Axon Growth[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(13): e2105586.
- [20] CHEN Y, LI J, MA B, *et al.* MSC-derived exosomes promote recovery from traumatic brain injury via microglia/macrophages in rat[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(18): 18274–18296.
- [21] CHEN M, REN C, REN B, *et al.* Human Retinal Progenitor Cells Derived Small Extracellular Vesicles Delay Retinal Degeneration: A Paradigm for Cell-free Therapy[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 748956.
- [22] MORAD G, CARMAN C V, HAGEDORN E J, *et al.* Tumor-Derived Extracellular Vesicles Breach the Intact Blood-Brain Barrier via Transcytosis[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(12): 13853–13865.
- [23] ARCHACKA K, GRABOWSKA I, MIERZEJEWSKI B, *et al.* Hypoxia preconditioned bone marrow-derived mesenchymal stromal/stem cells enhance myoblast fusion and skeletal muscle regeneration[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 448.
- [24] PETRENKO Y, SYKOVA E, KUBINOVA S. The therapeutic potential of three-dimensional multipotent mesenchymal stromal cell spheroids[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 94.
- [25] LIU J, HE J, GE L, *et al.* Hypoxic preconditioning rejuvenates mesenchymal stem cells and enhances neuroprotection following intracerebral hemorrhage via the miR-326-mediated autophagy[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 413.
- [26] HOOGDUIJN M J, LOMBARDO E. Mesenchymal Stromal Cells Anno 2019: Dawn of the Therapeutic Era? Concise Review[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2019, 8(11): 1126–1134.
- [27] FANG Y, LU J, WANG X, *et al.* HIF-1 α Mediates TRAIL-Induced Neuronal Apoptosis via Regulating DcR1 Ex-

- pression Following Traumatic Brain Injury [J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 192.
- [28] WISE L M, XI Y, PURDY J G. Hypoxia-inducible factor 1 α (HIF1 α) Suppresses Virus Replication in Human Cytomegalovirus Infection by Limiting Kynurenine Synthesis [J]. *mBio*, 2021, 12(2): e02956 – e02962.
- [29] SHI Y, WANG S, ZHANG W, *et al.* Bone marrow mesenchymal stem cells facilitate diabetic wound healing through the restoration of epidermal cell autophagy via the HIF-1 α /TGF- β 1/SMAD pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 314.
- [30] YAO R Q, REN C, XIA Z F, *et al.* Organelle-specific autophagy in inflammatory diseases: a potential therapeutic target underlying the quality control of multiple organelles[J]. *Autophagy*, 2020: 1 – 17.
- [31] LIU J, HUANG J, ZHANG Z, *et al.* Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Ameliorate Delayed Neurocognitive Recovery in Aged Mice by Inhibiting Hippocampus Ferroptosis via Activating SIRT1/Nrf2/HO-1 Signaling Pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 3593294.
- [32] 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 [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6219715.
- [33] REGMI S, RAUT P K, PATHAK S, *et al.* Enhanced viability and function of mesenchymal stromal cell spheroids is mediated via autophagy induction [J]. *Autophagy*, 2021, 17(10): 2991 – 3010.
- [34] 胡璐璐, 张方信. PI3K/Akt/mTOR 信号通路在高原缺氧所致肠黏膜损伤的自噬调节中的作用[J]. *国际消化病杂志*, 2018, 38(2): 94 – 97.
- [35] LIU L, JIN X, HU C F, *et al.* Exosomes Derived from Mesenchymal Stem Cells Rescue Myocardial Ischaemia/Reperfusion Injury by Inducing Cardiomyocyte Autophagy Via AMPK and Akt Pathways[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(1): 52 – 68.
- [36] LI Y, ZHANG Y, ZHANG Y. Research advances in pathogenesis and prophylactic measures of acute high altitude illness[J]. *Respir Med*, 2018, 145: 145 – 152.
- [37] WANG X, CHEN G, WAN B, *et al.* NRF1-mediated microglial activation triggers high-altitude cerebral edema [J]. *J Mol Cell Biol*, 2022, 14(5): mjac036.
- [38] XUE C, LI X, BA L, *et al.* MSC-Derived Exosomes can Enhance the Angiogenesis of Human Brain MECs and Show Therapeutic Potential in a Mouse Model of Parkinson's Disease. [J]. *Aging Dis*, 2021, 12(5): 1211 – 1222.
- [39] HE Y, TAYLOR N, YAO X, *et al.* Mouse primary microglia respond differently to LPS and poly(I: C) in vitro[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 10447.
- [40] IANNUCCI J, RAO H V, GRAMMAS P. High Glucose and Hypoxia-Mediated Damage to Human Brain Microvessel Endothelial Cells Induces an Altered, Pro-Inflammatory Phenotype in BV-2 Microglia In Vitro[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2022, 42(4): 985 – 996.
- [41] OTERO-ORTEGA L, GOMEZ D F M, LASO-GARCIA F, *et al.* Exosomes promote restoration after an experimental animal model of intracerebral hemorrhage [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38(5): 767 – 779.
- [42] ISHUCHI N, NAKASHIMA A, DOI S, *et al.* Hypoxia-preconditioned mesenchymal stem cells prevent renal fibrosis and inflammation in ischemia-reperfusion rats[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 130.
- [43] TANG Y, ZHOU Y, LI H J. Advances in mesenchymal stem cell exosomes: a review[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 71.
- [44] CECCARIGLIA S, CARGNONI A, SILINI A R, *et al.* Autophagy: a potential key contributor to the therapeutic action of mesenchymal stem cells[J]. *Autophagy*, 2020, 16(1): 28 – 37.
- [45] JING L, SHAO J, ZHAO T, *et al.* Protective effect of 5, 6, 7, 8-tetrahydroxyflavone against acute hypobaric hypoxia induced-oxidative stress in mice[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2021, 34(2): 513 – 519.
- [46] PENA E, EL A S, SIQUES P, *et al.* Oxidative Stress and Diseases Associated with High-Altitude Exposure[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(2): 267.
- [47] BAILEY D M, BRUGNIAUX J V, FILIPPONI T, *et al.* Exaggerated systemic oxidative-inflammatory-nitrosative stress in chronic mountain sickness is associated with cognitive decline and depression[J]. *J Physiol*, 2019, 597(2): 611 – 629.
- [48] SIMOLIUNAS E, IVANAUSKIENE I, BAGDZEVICIUTE L, *et al.* Surface stiffness depended gingival mesenchymal stem cell sensitivity to oxidative stress[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 169: 62 – 73.
- [49] MA N, LI S, LIN C, *et al.* Mesenchymal stem cell conditioned medium attenuates oxidative stress injury in hepatocytes partly by regulating the miR-486-5p/PIM1 axis and the TGF- β /Smad pathway[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 6434 – 6447.
- [50] SONG C, SONG C, TONG F. Autophagy induction is a survival response against oxidative stress in bone marrow-derived mesenchymal stromal cells[J]. *Cytotherapy*, 2014, 16(10): 1361 – 1370.
- [51] GEIGER S, HIRSCH D, HERMANN F G. Cell therapy for lung disease [J]. *Eur Respir Rev*, 2017, 26(144): 170044.
- [52] TIAN H, YANG X, ZHAO J, *et al.* Hypoxia-Preconditioned Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Improved Cerebral Collateral Circulation and Stroke Outcome in Mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43(7): 1281 – 1294.
- [53] HARRELL C R, JOVICIC N, DJONOV V, *et al.* Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes and Other Extracellular Vesicles as New Remedies in the Therapy of Inflammatory Diseases[J]. *Cells*, 2019, 8(12): 1605.
- [54] CHRISTY B A, HERZIG M C, ABAASAH I E, *et al.* Refrigerated human mesenchymal stromal cells as an alternative to cryostorage for use in clinical investigation [J]. *Transfusion*, 2023, 63(7): 1366 – 1375.
- [55] YI T, KIM S N, LEE H J, *et al.* Manufacture of Clinical-Grade Human Clonal Mesenchymal Stem Cell Products from Single Colony Forming Unit-Derived Colonies Based on the Subfractionation Culturing Method [J]. *Tissue Eng Part C Methods*, 2015, 21(12): 1251 – 1262.