

间充质干细胞来源外泌体在卵巢保护中的作用与临床应用

彭麗思¹, 农 夏¹, 陈芷若¹, 王玉霞^{2*}

¹暨南大学附属第一医院第一临床医学院, 广东 广州

²暨南大学附属第一医院生殖医学中心, 广东 广州

收稿日期: 2025年9月21日; 录用日期: 2025年10月14日; 发布日期: 2025年10月22日

摘 要

卵巢功能障碍严重威胁女性生殖健康, 传统治疗手段存在局限性。间充质干细胞来源外泌体(MSC-Exos)作为新型无细胞治疗工具, 通过递送生物活性分子调控卵巢微环境。本叙述性综述系统总结MSC-Exos通过抗炎、免疫调节、抗氧化、再生修复及抑制凋亡改善原发性卵巢功能不全、多囊卵巢综合征及化疗性卵巢损伤中的作用, 并探讨其临床转化面临的挑战与未来方向。

关键词

间充质干细胞外泌体, 卵巢保护, 细胞凋亡, 原发性卵巢功能不全, 叙述性综述

The Role and Clinical Application of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes in Ovarian Protection

Lisi Peng¹, Xia Nong¹, Zhiruo Chen¹, Yuxia Wang^{2*}

¹First Clinical Medical College, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

²Reproductive Medicine Center, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: September 21, 2025; accepted: October 14, 2025; published: October 22, 2025

Abstract

Ovarian dysfunction poses serious threats to female reproductive health. Mesenchymal stem cell-

*通讯作者。

文章引用: 彭麗思, 农夏, 陈芷若, 王玉霞. 间充质干细胞来源外泌体在卵巢保护中的作用与临床应用[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 2095-2102. DOI: 10.12677/acm.2025.15102988

derived exosomes (MSC-Exos), as novel cell-free therapeutic agents, regulate ovarian microenvironment through bioactive cargo delivery. This narrative review systematically elaborates the mechanisms of MSC-Exos in improving primary ovarian insufficiency, polycystic ovary syndrome and chemotherapy-induced ovarian damage via anti-inflammatory, immunomodulatory, antioxidant, regenerative repair, and apoptosis-inhibiting effects, and discusses the challenges and future directions for clinical translation.

Keywords

Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes, Ovarian Protection, Apoptosis, Primary Ovarian Insufficiency, Narrative Review

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

卵巢功能障碍相关疾病不仅影响女性的生育能力,还对其骨骼、心血管、代谢、心理等多方面产生深远影响,涵盖原发性卵巢功能不全(POI)、多囊卵巢综合征(PCOS)及化疗所致卵巢损伤等多种类型。当前临床主要依赖激素替代疗法、生活方式干预及辅助生殖技术,但这些方法均存在疗效有限、副作用明显或无法根本改善卵巢功能等问题。近年来,间充质干细胞来源的外泌体(Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes, MSC-Exos)作为一种新兴的无细胞治疗策略,因其低免疫原性、高稳定性及良好的生物相容性,在再生医学领域展现出广阔前景。MSC-Exos 是一类由 MSC 分泌的小型膜囊泡,具有独特的生物学特性和多功能的治疗潜力,已在多个领域的研究中展现出卓越的应用前景,对卵巢的保护作用也被相继研究,可通过传递 miRNA、蛋白质等活性成分,调控卵巢微环境,促进卵泡发育、抑制颗粒细胞凋亡、缓解炎症与氧化应激,从而改善卵巢功能。本文旨在系统综述 MSC-Exos 在卵巢保护中的作用机制与最新研究进展,并对其临床转化面临的挑战与发展方向进行展望,以期对相关疾病治疗提供新思路。

2. MSC-Exos 的生物学特性与保护机制

2.1. 生物学特性

MSC-Exos 是由 MSC 分泌的一类膜泡状物质,直径一般在 40~160 nm 之间,这种纳米级结构使其能轻易穿过生物膜,在体内实现广泛分布[1]。其为脂质双层结构,含有丰富生物活性分子,包括 DNA、RNA、脂质和蛋白质等[2],这些分子可以从供体细胞转移到受体细胞,调节受体细胞的功能和行为,如 MSC-Exos 内的 miRNAs 和其他非编码 RNA 可以通过调控基因表达,影响受体细胞的生理活动[3]。MSC-Exos 能结合靶细胞受体的配体以转导信号,其膜与靶细胞膜结合时能使其表面分子成为靶细胞表面受体。

MSC-Exos 还参与介导细胞间通讯、抗原提呈、免疫应答等生物学过程,在促进细胞增殖、迁移、促进创面愈合、神经再生、抗凋亡、和降低器官缺血再灌注损伤等方面起到作用[4] [5]。

2.2. 保护作用机制

2.2.1. 外泌体通过避免损伤以达到保护作用

MSC-Exos 通过下调炎症因子、转录因子和上调炎症抑制因子的表达以减轻炎症反应。在特应性皮炎

(AD)相关的研究中提示人脂肪组织间充质干细胞来源外泌体(ASC-Exos)可显著降低 AD 皮肤病变中各种炎症细胞因子的 mRNA 水平, 如 IL-4、IL-23、IL31 和 TNF- α [6]。ASC-Exos 还通过激活炎症抑制因子(ROCK1 和 PTEN)抑制 LPS 诱导的炎症表达而发挥抗炎作用[7]。在急性肾损伤的猪模型中, 注射人脐带间充质干细胞来源的外泌体(hUCMSC-Exos)显著减少了受损肾脏内的细胞凋亡和坏死, 降低了促炎因子的表达; 还减少了一些促炎细胞因子/趋化因子的表达, 并抑制了核因子- κ B 和信号转导子和转录激活子 3 的磷酸化, 这两种转录因子与炎症调节相关[8]。

MSC-exos 继承其母体细胞的免疫调节能力, 能够抑制 T 细胞的增殖和活化, 减少炎症因子的产生, 从而减轻炎症反应。在移植抗宿主病(GVHD)模型中, MSC-Exos 通过携带的 FoxP3+调节性 T 细胞, 增强了免疫抑制作用, 降低了炎症反应, 经 MSC-Exos 处理后, 外周血中 Treg 细胞的比例升高, 而外周血中 CD4⁺/CD8⁺的比例以及脾脏和胸腺中的自噬降低, 为有效抑制 aGVHD 大鼠模型中免疫细胞的激活和炎症反应的表现[9]。在 GVHD 小鼠和 Th1 细胞分化系统中, 人胎盘源性间充质干细胞(hPMSC)治疗通过 CD73 增加了 Th1 亚群中的 IL-10 水平并降低了 TNF- α 水平, 同时减少 GVHD 小鼠肝脏中紧密连接蛋白的丢失并抑制肝细胞凋亡, hPMSC 还通过 CD73/ADO 途径在 Th1、TNF- α 和 IL-10+细胞中增强 Nrf2 表达, 并减少 Fyn 表达, 可见 hPMSCs 通过 CD73/ADO/Fyn/Nrf2 轴信号通路分别促进和抑制 Th1 细胞分化过程中 IL-10 和 TNF- α 的分泌, 从而减轻 GVHD 小鼠的肝组织损伤[10]。

MSC-Exos 通过上调抗氧化基因的表达, 增强抗氧化应激信号转导系统, 减少氧化应激对细胞的伤害。在 MSC-exos 对人皮肤成纤维细胞氧化应激研究中发现 SIRT1 的下调导致乙酰化 p53 表达随时间增加, 诱导 p53 下游分子 p21 的表达, 并阻止细胞周期, 导致细胞衰老, 而 MSC-Exos 增强了这些信号转导系统, MSC-Exos 还可有效阻断 β -半乳糖苷酶活性的增加和细胞中活性氧(ROS)的积累[11]。在卵泡液外泌体对猪卵巢膜细胞(TC)的研究中发现在体外用卵泡液外泌体处理 TCs 后与对照组相比, 表现出 GPX1、CCND1、PCNA、CYP11A1 和 HSD3B1 的更高 mRNA 和蛋白质表达以及 TNFR1 和 BAX 的更低 mRNA 和蛋白质表达, 表明外泌体可增加抗氧化应激、增殖和类固醇合成[12]。人羊膜间充质干细胞(hAMSC)植入自然衰老小鼠体内, 发现移植后小鼠 GCs FSHR 和 SOD2 抗氧化基因表达升高, GCs 和基质细胞的凋亡被抑制, 卵巢微环境得到了明显改善[13] [14]。

2.2.2. 外泌体发挥修复、再生及抑制凋亡的作用

MSC-Exos 通过上调抗氧化基因的表达 MSC-Exos 能够促进血管内皮细胞的增殖, 增强血管生成, 同时通过各种促血管生成因子的作用, 有助于改善组织器官的血液供应。嗅黏膜间充质干细胞(olfactory mucosa mesenchymal stem cells, OM-MSCs)来源外泌体通过 CCK-8 增殖实验和划痕实验, 显示出其能够显著提升人脑微血管内皮细胞的增殖能力和迁移活性[4], 刺激细胞增殖和迁移外泌体携带的生长因子和细胞因子可以刺激周围的受体细胞, 促进其增殖和迁移, 有助于组织修复和再生。在糖尿病足溃疡模型和慢性伤口中, 局部应用 MSC-Exos 显示出良好的抗纤维化能力, 通过减少纤维化程度, 提高组织的柔韧性和再生能力, 同时增强了血管生成, 加速了伤口愈合[15]。从外泌体释放的 microRNA (miR-132 和 miR-146a)上调促血管生成基因的表达, 促进人脐静脉内皮细胞的增殖活性和血管形成, 表明外泌体通过传递 miR-132 和 miR-146a 表现出促血管生成作用[7]。hUCMSC-Exos 可以促进肾小管细胞增殖、血管生成以及 Klotho 和骨形态发生蛋白 7 (两种肾脏保护分子)以及血管内皮生长因子 A 及其受体的上调, 表明注射 hUCMSC-Exos 可以改善 I/R-AKI 并加速肾小管细胞修复和再生[8]。MSC-Exos 能够刺激新生血管的形成, 在心脏病和脑卒中, 在外泌体处理后的缺血组织中, 血管密度显著增加, 血液流动恢复[16]。

MSC-Exos 通过多种机制抑制细胞凋亡, 特别是对于卵巢颗粒细胞(Ovarian Granulosa Cells, OGC)。在对 NOA 小鼠施用 hUCMSC-Exos 后, 卵泡数量和激素水平的恢复表明卵巢功能得到改善, 这些外泌体

在体内和体外均表现出抑制 PTEN 表达和抑制细胞凋亡的能力,表明 hUCMSC-Exos 可以通过抑制 PTEN 表达来保护卵巢功能,从而通过传递 miR-21-5p 来抑制细胞凋亡[17]。

MSC-Exos 富含 miR-21 (抗凋亡分子)、let-7 g、miR-1246、miR-381 和 miR-100, 转染 miRNA 模拟物后, miR-21 模拟物显著提高了小鼠胰岛素瘤胰岛 β 细胞在缺氧条件下的活力, β 细胞中的 p38 MAPK 和内质网(ER)应激相关蛋白下调, 在外泌体用 miR-21 抑制剂预处理后, 这些变化被逆转, 提示外泌体主要是通过携带 miR-21、减轻 ER 应激和抑制 p38 MAPK 信号传导以保护 β 细胞免受缺氧诱导的细胞凋亡[18]。

3. MSC-Exos 的临床前研究

3.1. 间充质干细胞外泌体改善原发性卵巢功能不全(Primary Ovarian Insufficiency, POI)患者的卵巢功能

POI 是指女性在 40 岁之前因卵巢内卵泡耗竭或功能障碍而导致的卵巢功能丧失, MSC-Exos 在治疗 POI 方面展现了巨大的潜力。移植 hUCMSC-Exos 后的 POI 小鼠的卵巢功能相关激素水平和卵泡数恢复到接近正常的程度, 生殖结果也有显著改善, hUCMSC-Exos 通过调节 Hippo 通路可改善卵巢功能和增殖, 当关键的 Hippo 通路分子被抑制时, 对 GCs 增殖的积极作用被显著抑制[19]。氧化应激是诱导 GCs 凋亡和卵泡过早闭合的主要驱动因素[14], hUCMSC-Exos 可恢复 POI 小鼠模型中的卵巢性状和功能, 促进卵巢细胞的增殖, 并通过传递外泌体 miR-17-5P 和抑制 SIRT7 表达来减轻 ROS 积累, miR-17-5P 通过抑制 SIRT7 来抑制 PARP1、 γ H2AX 和 XRCC6, 表明外泌体 miR-17-5P 及其下游靶标 mRNA SIRT7 在 hUCMSC 移植治疗中起关键作用[20]。装载微小 RNA (miR)-21-5p 的骨髓间充质干细胞来源的外泌体(miR-21-Exos)对自身免疫性 POI 的研究发现 miR-21-Exos 通过 MSX1 介导的 Notch 信号通路促进 IFN- γ 诱导的人卵巢颗粒瘤细胞(KGN 细胞)增殖和激素合成, 并抑制颗粒细胞凋亡, 可见 miR-21-Exos 在自身免疫 POI 小鼠模型中的作用包括恢复卵巢结构, 促进内分泌功能和增殖, 并抑制细胞凋亡和炎症[21]。

3.2. 间充质干细胞外泌体可减缓多囊卵巢综合征(Polycystic Ovary Syndrome, PCOS)患者的卵巢损伤

PCOS 是一种常见的内分泌失调疾病, 常导致不孕症, 慢性低度炎症被认为是卵巢功能障碍的主要原因。卵巢微环境的变化, 如氧化应激和炎症, 可能通过损害 GCs 的生理状态导致 PCOS 相关的异常卵泡发育, PCOS 患者的 GCs 表现出明显的炎症反应和氧化应激反应, 增殖明显减少, 凋亡增加[22]。hUCMSC-Exos 已被证明具有高效的抗炎能力, hUCMSC-Exos 可增强抗炎因子 IL-10 的表达, 同时抑制促炎因子 TNF- α 和 IFN- γ 的表达, 还具有抑制细胞凋亡和促进孕酮生成的作用。hUCMSC-Exos 通过显著降低 GC 中磷酸化 I κ B 和 p65 的水平来抑制 NF- κ B 信号传导, p65 的核转位受到抑制, 表明 hUCMSC-Exos 通过抑制 NF- κ B 信号通路改善 PCOS 患者的颗粒细胞炎症[23], 以改善颗粒细胞的存活状态, 从而缓解 PCOS 的症状。

脂肪间充质干细胞(AMSCs)分泌参与调节代谢和免疫的细胞因子, AMSC-Exos 可以防止代谢紊乱, 改善卵巢多囊性, 并提高 PCOS 大鼠模型的生育能力。AMSC-Exos 通过将 miR-21-5p 转移到 PCOS 大鼠的肝脏来抑制 B 细胞易位基因 2 的表达, 从而激活 IRS1/AKT 通路并增加肝脏代谢, AMSC-Exos 在将 miRNA 转移到肝脏以通过挽救非编码 RNA 途径来改善 PCOS 和繁殖的代谢功能障碍中的作用[24]。

骨髓间充质干细胞衍生的外泌体(BMSC-Exos)治疗改善 PCOS 模型中的卵巢形态, 增加黄体并恢复了颗粒细胞层的活力, 表明 PCOS 引起的损伤得到逆转。BMSC-Exos 治疗显著减少了 PCOS 影响的卵巢细胞的凋亡, 达到与对照组相当的水平, 突出了其在减轻 PCOS 诱导的细胞凋亡中的作用。BMSC-Exos

治疗使 PCOS 模型中的内皮标志物表达和血管生成活性正常化,表明其在调节 PCOS 血管不规则性方面有效,其对 CD31 的调节进一步凸显它们在使 PCOS 引起的血管异常正常化方面的潜力,证实 BMSC-Exos 在减轻 PCOS 对卵巢组织的有害影响方面的作用,对增强卵泡发育和减少细胞应激具有影响[25]。

3.3. 间充质干细胞外泌体可减轻化疗引起的卵巢损伤

化疗药物常常会导致卵巢功能衰退甚至永久性不孕, MSC-Exos 通过其抗凋亡和抗氧化应激的特性,能够在一定程度上保护卵巢免受化疗药物的毒副作用。hUCMSC-Exos 可以在体外和体内减轻顺铂 (Cisplatin) 诱导的卵巢颗粒细胞凋亡和应激反应,保护卵巢功能,治疗与顺铂化疗引起的卵巢颗粒细胞 (OGC) 凋亡相关的 POI。hUCMSC-Exos 在体外对顺铂诱导的 OGC 模型的研究中发现 hUCMSC-Exos 增加了活细胞的数量, Bcl-2 和 caspase-3 的表达被上调,而 Bax, caspase-3 和 PARP 的表达被下调以保护 OGC,可见 hUCMSC-Exos 在体外可保护 OGC 免受顺铂诱导的损伤,可用于体外预防和治疗化学疗法诱导的 OGC 细胞凋亡[26]。化疗前卵巢内注射 MSC-Exos 后,小鼠能够维持动情周期(4~5 天周期),血清抗苗勒氏管激素水平(AMH)与健康对照无显著差异,显示出对化疗引起的损伤的预防,化疗前的外泌体治疗可以通过 ATP 结合盒转运蛋白(ATP-binding cassette transporter)的过度表达来保护卵巢功能并提高生育力,可用于接受性腺毒性化疗的育龄患者的生育力保护[27]。

BMSC-Exos 移植可以显著恢复大鼠发情周期,增加卵巢早衰(POF)大鼠的基底和窦卵泡数量,增加雌二醇(E2)和 AMH 水平,并减少血清中的促卵泡激素(FSH)和黄体生成素(LH)水平。BMSC-Exos 通过递送 miR-144-5p 预防环磷酰胺(CTX)处理的大鼠的卵巢滤泡闭锁,可以将其转移到共培养的 CTX 损伤的 GCs 中以减少 GC 凋亡,miR-144-5p 在 BMSC 中的过表达显示出对抗 CTX 诱导的 POF 大鼠卵巢功能的下降,其改善作用与通过靶向 PTEN 抑制 GC 细胞凋亡有关,当 miR-144-5p 被抑制时,表现出相反的效果[28]。

hUCMSC-Exos 应用于环磷酰胺诱导的卵巢早衰小鼠和 KGN 细胞的研究中发现 hUCMSC-Exos 促进 POI 小鼠的卵巢激素水平和初级卵泡发育,并减少颗粒细胞凋亡,hUCMSC-Exos 处理后,颗粒细胞的 ROS 产生、游离铁离子和脂质过氧化水平降低,铁死亡标记蛋白:核因子-E2 相关因子-2 (Nrf2)、胱氨酸谷氨酸转运蛋白(xCT)和谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)也降低,Nrf2 抑制剂 ML385 显著减弱 hUCMSC-Exos 颗粒细胞的影响,表明 hUCMSC-Exos 通过 Nrf2/GPX4 信号通路抑制铁死亡并防止 CTX 诱导的卵巢损伤和颗粒细胞凋亡[29]。在 hUCMSC-Exos 衍生的传递特定环状 RNA (hsa_circ_0002021)的研究中,hsa_circ_0002021 在体内和体外 POF 模型中均表达不足,并通过 hUCMSC-Exos 有效递送至 KGN 细胞,显示出减少 GC 衰老的能力,其表达增强,通过调节氧化应激和细胞衰老标志物,可以显著减轻 POF 模型中的 GC 衰老并恢复卵巢功能[30]。

4. 挑战与展望

尽管 MSC-Exos 在卵巢保护中展现出巨大潜力,但其临床转化仍面临多项挑战,未来研究应聚焦于:

① 建立外泌体标准化制备与质控体系;② 开展多中心临床 trials 验证其安全性与有效性;③ 探索外泌体与其他治疗手段(如激素疗法、抗氧化剂)联合应用策略。通过跨学科合作与技术创新, MSC-Exos 有望成为卵巢功能障碍性疾病治疗的重要突破。

4.1. 剂量学问题

目前 MSC-Exos 的给药剂量、频次及途径尚未标准化。不同来源、提取方法及储存条件的外泌体其生物学活性差异显著,亟需通过系统药效学与药代动力学研究确立最佳治疗方案。

4.2. 靶向性提升

天然外泌体缺乏组织特异性, 可能导致脱靶效应, 通过基因工程手段改造外泌体膜蛋白(如 CD63、Lamp2b 融合靶向肽), 可增强其对卵巢组织的归巢能力, 提高治疗效果并减少系统副作用[31]。

4.3. 安全性评估

长期使用外泌体可能引发免疫原性反应、促进肿瘤生长或转移风险, 需开展长期动物实验及后续临床试验, 全面评估其致瘤性、免疫毒性及对生殖系统远期影响。

4.4. 监管与产业化挑战

外泌体作为生物制剂需符合 CMC (化学、制造与控制) 规范, 包括标准化生产、纯度鉴定、稳定性测试等。目前全球尚未建立外泌体作为药物的统一审评路径, 亟需明确监管框架推动其临床转化。

5. 结论

间充质干细胞外泌体凭借其独特的生物学特性和多功能的治疗潜力, 已成为卵巢疾病防治研究的热点。通过抗炎、免疫调节、减轻氧化应激、促血管生成、抑制细胞凋亡及调节关键信号通路等, 在卵巢保护中发挥了显著作用。未来, 需建立外泌体标准化生产流程, 其如何保存、运输, 是局部还是静脉注射仍需要进一步研究, 并通过多中心临床试验验证长期安全性。随着更多临床试验的开展和技术的进步, 间充质干细胞外泌体有望成为治疗 POI、PCOS 和化疗损伤等卵巢功能障碍性疾病的重要工具, 为女性生育及生殖健康带来更多效益。本综述系统阐述了 MSC-Exos 通过多途径机制在卵巢保护中的重要作用, 尤其在改善 POI、PCOS 及化疗性卵巢损伤方面表现出显著潜力。其核心优势在于无细胞治疗的安全性、良好的组织相容性以及多效性调控能力。未来应重点推进外泌体靶向修饰、剂量优化及临床转化研究, 推动其从基础走向临床, 为女性生殖健康提供新策略。

参考文献

- [1] Kalluri, R. (2016) The Biology and Function of Exosomes in Cancer. *Journal of Clinical Investigation*, **126**, 1208-1215. <https://doi.org/10.1172/jci81135>
- [2] Kahlert, C., Melo, S.A., Protopopov, A., Tang, J., Seth, S., Koch, M., *et al.* (2014) Identification of Double-Stranded Genomic DNA Spanning All Chromosomes with Mutated KRAS and P53 DNA in the Serum Exosomes of Patients with Pancreatic Cancer. *Journal of Biological Chemistry*, **289**, 3869-3875. <https://doi.org/10.1074/jbc.c113.532267>
- [3] 李兰兰, 李宏, 成敏. 间充质干细胞源性外泌体 miRNAs 参与损伤心血管细胞修复的研究进展[J]. 生理科学进展, 2021, 52(2): 151-154.
- [4] 葛丽特, 寻成峰, 卓毅, 等. 人嗅黏膜间充质干细胞来源外泌体的分离鉴定及生物学特性研究[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2019, 35(10): 1128-1134.
- [5] 邱煜程, 周显玉, 刘菲, 等. 间充质干细胞及其外泌体在移植中的应用进展[J]. 组织工程与重建外科, 2023, 19(2): 184-188.
- [6] Cho, B., Kim, J., Ha, D. and Yi, Y. (2019) Exosomes Derived from Mesenchymal Stem Cells Alleviate Atopic Dermatitis by Suppressing Inflammation and Improving Skin Barrier Function. *Cytotherapy*, **21**, e4. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2019.04.014>
- [7] Heo, J.S. and Kim, S. (2022) Human Adipose Mesenchymal Stem Cells Modulate Inflammation and Angiogenesis through Exosomes. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 2776.
- [8] Huang, J., Cao, H., Cui, B., Ma, X., Gao, L., Yu, C., *et al.* (2022) Mesenchymal Stem Cells-Derived Exosomes Ameliorate Ischemia/Reperfusion Induced Acute Kidney Injury in a Porcine Model. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **10**, Article 899869. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.899869>
- [9] Wang, Z., Wei, H., Li, Y., Chen, W., Lin, Z., Lai, Y., *et al.* (2024) Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Effectively Ameliorate the Outcomes of Rats with Acute Graft-versus-Host Disease. *The FASEB Journal*, **38**,

e23751.

- [10] Zhang, H., Han, K., Li, H., Zhang, J., Zhao, Y., Wu, Y., *et al.* (2023) hPMSCS Regulate the Level of TNF- α and IL-10 in Th1 Cells and Improve Hepatic Injury in a GVHD Mouse Model via CD73/ADO/Fyn/Nrf2 Axis. *Inflammation*, **47**, 244-263. <https://doi.org/10.1007/s10753-023-01907-1>
- [11] Matsuoka, T., Takanashi, K., Dan, K., *et al.* (2021) Effects of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes on Oxidative Stress Responses in Skin Cells. *Molecular Biology Reports*, **48**, 4527-4535.
- [12] Yuan, C., Chen, X., Shen, C., Chen, L., Zhao, Y., Wang, X., *et al.* (2022) Follicular Fluid Exosomes Regulate Oxidative Stress Resistance, Proliferation, and Steroid Synthesis in Porcine Theca Cells. *Theriogenology*, **194**, 75-82. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2022.09.024>
- [13] Liu, H., Jiang, C., La, B., Cao, M., Ning, S., Zhou, J., *et al.* (2021) Human Amnion-Derived Mesenchymal Stem Cells Improved the Reproductive Function of Age-Related Diminished Ovarian Reserve in Mice through Ampk/FoxO3a Signaling Pathway. *Stem Cell Research & Therapy*, **12**, Article No. 317. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02382-x>
- [14] 刘维宏, 邵娜, 于艺. 间充质干细胞及其外泌体对卵巢早衰颗粒细胞调控作用的研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2024, 32(3): 659-665.
- [15] Wu, J., Chen, L., Sun, S., Li, Y. and Ran, X. (2022) Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: The Dawn of Diabetic Wound Healing. *World Journal of Diabetes*, **13**, 1066-1095. <https://doi.org/10.4239/wjd.v13.i12.1066>
- [16] Waseem, A., Haque, R., Janowski, M. and Raza, S.S. (2023) Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: Shaping the Next Era of Stroke Treatment. *Neuroprotection*, **1**, 99-116. <https://doi.org/10.1002/nep3.30>
- [17] Li, Z., Liu, Y., Tian, Y., Li, Q., Shi, W., Zhang, J., *et al.* (2023) Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Improve Ovarian Function in Natural Aging by Inhibiting Apoptosis. *International Journal of Molecular Medicine*, **52**, Article No. 94. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2023.5297>
- [18] Chen, J., Chen, J., Cheng, Y., Fu, Y., Zhao, H., Tang, M., *et al.* (2020) Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Protect Beta Cells against Hypoxia-Induced Apoptosis via miR-21 by Alleviating ER Stress and Inhibiting P38 MAPK Phosphorylation. *Stem Cell Research & Therapy*, **11**, Article No. 97. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01610-0>
- [19] Li, Z., Zhang, M., Zheng, J., Tian, Y., Zhang, H., Tan, Y., *et al.* (2021) Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Improve Ovarian Function and Proliferation of Premature Ovarian Insufficiency by Regulating the Hippo Signaling Pathway. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article 711902. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.711902>
- [20] Ding, C., Zhu, L., Shen, H., Lu, J., Zou, Q., Huang, C., *et al.* (2020) Exosomal miRNA-17-5p Derived from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Improves Ovarian Function in Premature Ovarian Insufficiency by Regulating SIRT7. *Stem Cells*, **38**, 1137-1148. <https://doi.org/10.1002/stem.3204>
- [21] Yang, Y., Tang, L., Xiao, Y., Huang, W., Gao, M., Xie, J., *et al.* (2024) miR-21-5p-Loaded Bone Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Repair Ovarian Function in Autoimmune Premature Ovarian Insufficiency by Targeting Msx1. *Reproductive BioMedicine Online*, **48**, Article 103815. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2024.103815>
- [22] Xie, Q., Hong, W., Li, Y., Ling, S., Zhou, Z., Dai, Y., *et al.* (2023) Chitosan Oligosaccharide Improves Ovarian Granulosa Cells Inflammation and Oxidative Stress in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1086232. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1086232>
- [23] Zhao, Y., Pan, S. and Wu, X. (2022) Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Inhibit Ovarian Granulosa Cells Inflammatory Response through Inhibition of NF- κ B Signaling in Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Reproductive Immunology*, **152**, Article 103638. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103638>
- [24] Cao, M., Zhao, Y., Chen, T., Zhao, Z., Zhang, B., Yuan, C., *et al.* (2022) Adipose Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomal MicroRNAs Ameliorate Polycystic Ovary Syndrome by Protecting against Metabolic Disturbances. *Biomaterials*, **288**, Article 121739. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2022.121739>
- [25] Teng, X., Wang, Z. and Wang, X. (2024) Enhancing Angiogenesis and Inhibiting Apoptosis: Evaluating the Therapeutic Efficacy of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes in a DHEA-Induced PCOS Mouse Model. *Journal of Ovarian Research*, **17**, Article No. 121. <https://doi.org/10.1186/s13048-024-01445-w>
- [26] Sun, L., Li, D., Song, K., Wei, J., Yao, S., Li, Z., *et al.* (2017) Exosomes Derived from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Protect against Cisplatin-Induced Ovarian Granulosa Cell Stress and Apoptosis *in Vitro*. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 2552. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02786-x>
- [27] Park, H., Seok, J., Cetin, E., Ghasroldasht, M.M., Liakath Ali, F., Mohammed, H., *et al.* (2024) Fertility Protection: A Novel Approach Using Pretreatment with Mesenchymal Stem Cell Exosomes to Prevent Chemotherapy-Induced Ovarian Damage in a Mouse Model. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **231**, 111.e1-111.e18. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2024.02.023>
- [28] Yang, M., Lin, L., Sha, C., Li, T., Zhao, D., Wei, H., *et al.* (2020) Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomal miR-144-5p Improves Rat Ovarian Function after Chemotherapy-Induced Ovarian Failure by Targeting PTEN. *Laboratory Investigation*, **100**, 342-352. <https://doi.org/10.1038/s41374-019-0321-y>

-
- [29] Zhou, Y., Huang, J., Zeng, L., Yang, Q., Bai, F., Mai, Q., *et al.* (2024) Human Mesenchymal Stem Cells Derived Exosomes Improve Ovarian Function in Chemotherapy-Induced Premature Ovarian Insufficiency Mice by Inhibiting Ferroptosis through Nrf2/GPX4 Pathway. *Journal of Ovarian Research*, **17**, Article No. 80. <https://doi.org/10.1186/s13048-024-01403-6>
- [30] Yang, G., Zhang, B., Xu, M., Wu, M., Lin, J., Luo, Z., *et al.* (2024) Improving Granulosa Cell Function in Premature Ovarian Failure with Umbilical Cord Mesenchymal Stromal Cell Exosome-Derived Hsa_circ_0002021. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, **21**, 897-914. <https://doi.org/10.1007/s13770-024-00652-2>
- [31] 许培扬. miRNA 治疗早发性卵巢功能不全的新挑战与机遇[EB/OL]. <https://blog.sciencenet.cn/blog-280034-1493916.html>, 2025-07-16.