DOI:10.16016/j.1000-5404.202101031

周细胞微囊泡对脓毒症大鼠肺损伤的保护作用

王洪晨,周赫男,郑丹阳,薛明英,田昆仑,吴 跃,彭小勇,刘良明,李 涛 400042 重庆,陆军特色医学中心野战外科研究部战伤休克与输血研究室,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室

[**摘要**] **目的** 探讨周细胞(pericyte,PC)分泌的微囊泡(microvesicle,MV)对脓毒症大鼠肺损伤的保护作用。**方法** 利用差速离心法提取周细胞微囊泡(PC derived MV,PC-MV),并采用透射电镜和流式细胞仪进行鉴定。将40只SD大鼠(雌雄不拘,12~14周龄,体质量约220 g)按随机数字表法分为4组(n=10):正常组、PC-MV对照组(正常小鼠尾静脉注射PC-MV,1×10^7/只)、脓毒症组[使用盲肠结扎穿孔术(cecal ligation puncture,CLP)复制大鼠脓毒症模型]和PC-MV治疗组(脓毒症模型大鼠尾静脉注射PC-MV,1×10^7/只)。检测大鼠的肺湿干质量比和肺组织伊文思蓝渗出量,观察PC-MV对脓毒症大鼠肺血管通透性的作用;制备肺病理切片并检测动脉血气指标,观察PC-MV对肺组织功能的作用;检测大鼠血清炎性因子水平,观察PC-MV对脓毒症炎症反应的作用。**结果** 与正常组相比,脓毒症组大鼠肺功能明显受损,表现为肺组织结构破坏,大量红细胞及炎性细胞渗出,动脉血氧分压(PaO_2)下降33.6%,动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$)升高47.5%;脓毒症大鼠肺血管通透性显著增加,表现为肺湿干质量比增加,肺对伊文思蓝透过率增加;脓毒症大鼠炎性因子TNF-α、IL-6水平升高(P<0.01)。输注外源性PC-MV可改善肺病理结构,恢复动脉血气(与正常组相比,PC-MV治疗组PaO_2下降17.7%,$PaCO_2$升高26.9%),减轻炎性因子渗出(与脓毒症组相比,PC-MV治疗组炎性因子TNF-α水平下降10.7%,IL-6水平下降23.9%),显著保护脓毒症大鼠肺功能。同时PC-MV可减轻脓毒症后肺血管渗漏,对肺血管通透性有明显的保护作用。**结论** PC-MV对脓毒症大鼠肺损伤有明显的保护作用。

[**关键词**] 微囊泡;周细胞;脓毒症;肺损伤

[**中图法分类号**] R322.12;R563;R631 [**文献标志码**] A

Pericyte-derived microvesicles protects septic rats against lung injury

WANG Hongchen, ZHOU Henan, ZHENG Danyang, XUE Mingying, TIAN Kunlun, WU Yue, PENG Xiaoyong, LIU Liangming, LI Tao State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Department of Shock and Transfusion, Institute of Surgery Research, Army Medical Center of PLA, Chongqing, 400042, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the protective effect of pericyte (PC)-derived microvesicle (MV) on lung injury in septic rats. **Methods** PC-MV was harvested by differential centrifugation and identified by transmission electron microscopy (TEM) and flow cytometry (FCM). Forty SD rats of either sex (12~14 weeks old, about 220 g) were randomly divided into 4 groups (n=10): normal group, PC-MV control group (normal rats with PC-MV injection), sepsis group (cecal ligation puncture, CLP), and PC-MV treatment group (septic rats with PC-MV injection). The effects of PC-MV (1×10^7 per rat) on pulmonary vascular permeability in septic rats were observed by measuring the wet/dry weight ratio of lung and Evans blue dye exudation in lung tissue, those on pulmonary tissue function were determined by lung pathological sections and arterial blood gas analysis, and those on inflammation were observed by detecting the levels of

[**基金项目**] 国家自然科学基金重点项目(81830065)

[**通信作者**] 刘良明,E-mail:liangmingliu@yahoo.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

inflammatory factors. **Results** Compared with the normal group, the pulmonary function was obviously impaired in the septic rats, which was manifested as destruction of lung tissue structure, exudation of a large number of red blood cells and inflammatory cells, and decrease of oxygen partial pressure (PaO_2, 33.6%) and increase of carbon dioxide partial pressure in the arteries ($PaCO_2$, 47.5%). In septic rats, pulmonary vascular permeability was significantly increased, which was manifested as increment of lung wet/dry weight ratio, increment of Evans blue permeability in the lung, and increased levels of TNF-α and IL-6 ($P<0.01$). Exogenous PC-MV improved pulmonary structure, restored the arterial blood gas (compared with the normal group, PaO_2: decreased by 17.7%; $PaCO_2$: increased by 26.9%), reduced inflammatory factor exfiltration (compared with the sepsis group, TNF-α level: decreased by 10.7%; IL-6 level: decreased by 23.9%) in PC-MV treatment group when compared with the sepsis group), and significantly protected pulmonary function of septic rats. **Conclusion** PC-MV has a protective effect on lung injury in septic rats.

[**Key words**] microvesicle; pericytes; sepsis; lung injury

Supported by the Key Program of National Natural Science Foundation of China (81830065). Corresponding author: LIU Liangming, E-mail: liangmingliu@yahoo.com

脓毒症(sepsis)是一种机体对感染的反应失调引起的威胁生命的器官功能障碍,是严重创伤、烧伤、休克的常见并发症,是目前重症医学科常见的危重症之一[1]。脓毒症发生率高,病死率也居高不下。肺脏是脓毒症后易受损的靶器官之一,在病程早期便可出现急性肺损伤(acute lung injury,ALI),甚至引起呼吸系统功能障碍,导致急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome,ARDS),是脓毒症患者死亡的重要病因[2]。肺血管通透性的增加是导致脓毒症后肺损伤的重要原因,寻找治疗脓毒症后肺损伤和肺血管渗漏的方法,对于降低脓毒症的发生率和死亡率具有重要意义。

周细胞(pericyte,PC)是分布于多种微循环系统中的一种具有免疫、分泌和多种分化潜能的细胞[3],是血管的重要组成部分,能通过直接作用或旁分泌信号与内皮细胞产生重要的相互作用[4]。微囊泡(microvesicle,MV)是细胞凋亡或受到刺激后释放的一种微小膜性结构,可携带母细胞来源的生物活性物质。其分子层包膜可以有效避免所运载的生物活性物质被降解,并通过与靶细胞膜受体结合或与靶细胞直接融合的方式传递信息物质[5],在细胞间信息传递中发挥重要作用。有研究表明:外源性周细胞微囊泡(PC derived MV,PC-MV)输注可增加脑梗死小鼠的脑皮层血流灌注,从而促进脑梗死小鼠神经功能的恢复[6]。本科室前期研究发现:周细胞可以通过旁分泌作用分泌微囊泡,对于脓毒症血管反应性和血管通透性具有协同调控和保护作用[7]。那么,PC-MV 对脓毒症大鼠的肺功能是否也有保护作用?对此,本研究采用盲肠结扎穿孔术(cecal ligation puncture,CLP)建立脓毒症模型,观察 PC-MV 对脓毒症大鼠肺血管通透性、肺病理、动脉血气及炎性因子的影响,研究其对脓毒症大鼠肺损伤的保护作用,为脓毒症治疗提供新的方法。

1 材料与方法

1.1 实验动物与试剂

成年 SPF 级 SD 大鼠,雌雄不拘,12~14 周龄,体质量(220±20)g,由陆军特色医学中心实验动物中心提供[动物使用许可证号:SYXK(军)2017-0058],动物饲养与动物实验过程均遵循动物伦理委员会的规定。周细胞专用培养基(pericyte medium)购自美国 ScienceCell 公司,伊文思蓝(Evans blue, EB)购自美国 Sigma 公司,肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-6(IL-6)的酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购自南京建成生物工程研究所。

1.2 脓毒症模型的制备与分组

大鼠术前禁食 12 h,自由饮水。模型制备时腹腔注射戊巴比妥钠(30 mg/kg)麻醉大鼠,使用碘伏腹部消毒,于腹部正中切口暴露盲肠,使盲肠末端粪便充盈,用无菌线结扎盲肠末端 0.6 cm 处,用三角锥贯穿结扎部位,将盲肠原路放回腹腔,缝合切口并放回笼中,自由饮水。CLP 建模 12 h 后,插管检测大鼠平均动脉血压,血压下降 30%或以上,认为模型成功。将 40 只大鼠按随机数字表法分为 4 组($n=10$):正常(Sham)组、PC-MV 对照(Sham+MV)组、脓毒症(sepsis,Sep)组和 PC-MV 治疗(Sep+MV)组。正常组仅开腹并缝合,不做盲肠穿孔,PC-MV 对照组开腹并

缝合后立即尾静脉注射 PC-MV(1×10^7/只),脓毒症组在模型建立后不做其他处理,PC-MV 治疗组在模型建立后立即尾静脉注射 PC-MV(1×10^7/只)。

1.3 大鼠原代周细胞的提取与培养

取初断乳大鼠视网膜,剪碎至细小片状,转入 2 g/L 的Ⅰ型胶原酶中,放于 37 ℃水浴锅消化 30 min 后,立即加入含有 10%FBS 的周细胞培养基终止消化。将液体用 100 目尼龙滤网过滤,收集滤过液体,再用 350 目尼龙滤网过滤,收集下层细胞, 250×*g* 离心 10 min,弃去上清液,加入适量周细胞培养基,将沉淀轻轻吹打重悬,转入 25 cm^3 的细胞培养瓶中。待细胞长至 80%~90%时消化传代。

1.4 PC-MV 的提取与鉴定

采用无血清培养基刺激 PC,刺激 24 h 后收集培养基上清,200×*g* 离心 15 min(4 ℃),去除残余细胞,取上清 2 000×*g* 离心 15 min(4 ℃),去除残余细胞碎片,随后取上清 16 000×*g* 离心 45 min(4 ℃),取沉淀,用 PBS 洗涤 3 次后,加入 PBS 重悬,置于-80 ℃保存备用。取得的 PC-MV 样品通过透射电镜观察形态,并用流式细胞仪进行鉴定。

1.5 标本采集与观察指标

1.5.1 动脉血气指标 CLP 12 h 后,取各组大鼠股动脉血 1 mL,以全自动血气分析仪检测动脉血氧分压(PaO_2)、动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$)、氢离子浓度指数(PH)。

1.5.2 肺组织湿干质量比 CLP 12 h 后,将大鼠麻醉固定并处死,打开胸腔,取左肺上叶,用滤纸吸干肺组织表面血液,天平称量记录为湿质量;将肺组织放入 50 ℃烤箱烘干 72 h 至肺组织质量不再变化,取出称量记录为干质量,计算肺组织的湿干质量比。

1.5.3 肺组织病理结构观察 CLP 12 h 后,将大鼠麻醉固定,在大鼠吸气末夹闭气管,打开胸腔,经肺循环灌注 PBS 直至双肺组织变白,用冷 PBS 漂洗表面血液,放于 4%多聚甲醛溶液中固定。经常规脱水、石蜡包埋、切片、HE 染色,光学显微镜下观察肺组织病理结构变化并拍照。

1.5.4 血清炎性因子水平 CLP 12 h 后,取大鼠股静脉血 2 mL,室温下静置 20 min,1 000×*g* 离心 10 min,取上层血清,采用 ELISA 试剂盒检测大鼠血清中 TNF-α、IL-6 的含量。

1.5.5 伊文思蓝测定大鼠肺血管通透性 大鼠麻醉固定,经股静脉插管并注射伊文思蓝(20 mg/mL,60 mg/kg),注射 30 min 后打开胸腔,经肺循环灌注生理盐水直至双肺组织变白,取完整肺组织,观察变化并拍照。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 18.0 统计软件,实验数据均以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用双因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。检验水准:$\alpha=0.05$。

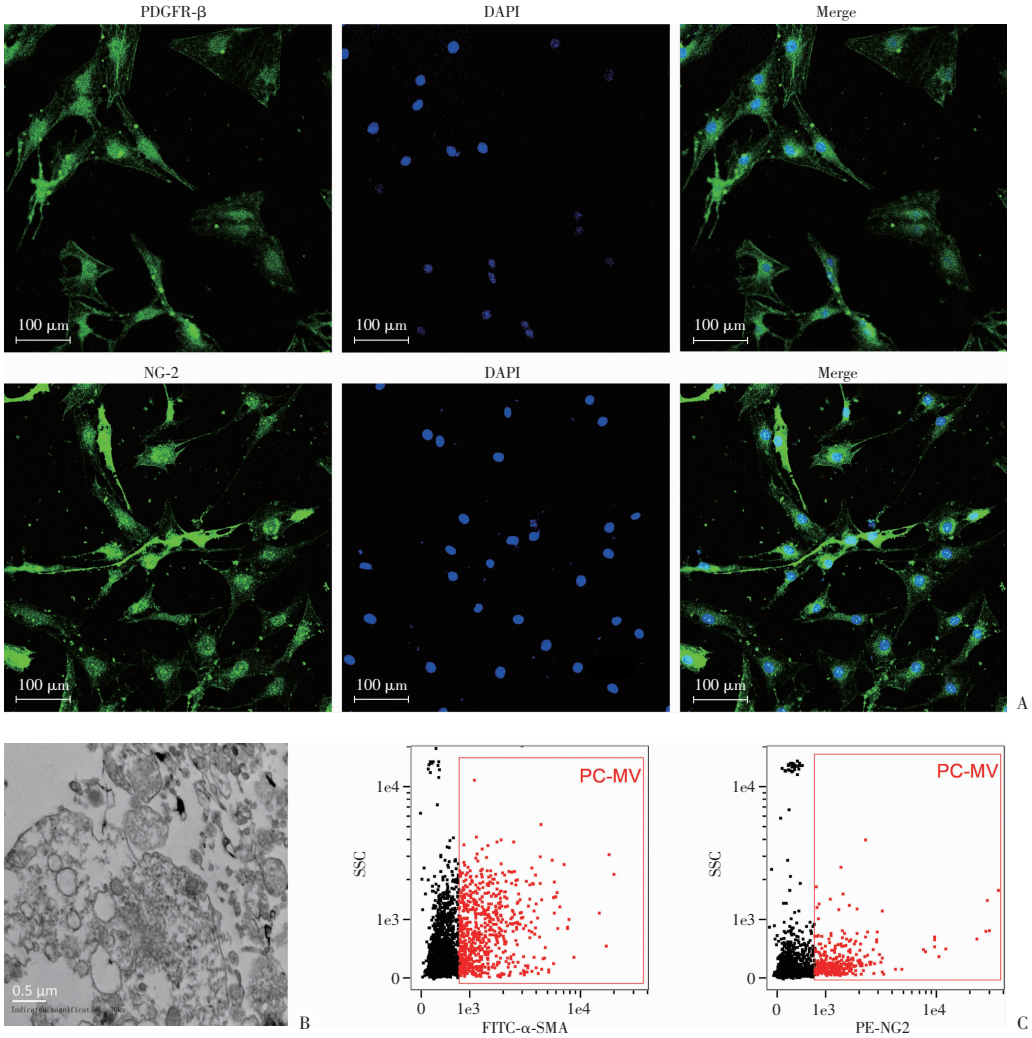
2 结果

2.1 PC-MV 的鉴定

使用细胞免疫荧光技术进行周细胞的鉴定,结果显示:周细胞标志性蛋白血小板衍生生长因子 β(platelet-derived growth factor receptor beta,PDGFR-β)和神经胶质抗原 2(neuron-glia antigen 2,NG2)呈阳性表达(图 1A)。为检测 PC-MV 对脓毒症大鼠的保护作用,使用超速离心法从 PC 培养基上清中收集 PC-MV,并使用透射电镜及流式细胞仪进行鉴定。透射电镜结果显示(图 1B):PC-MV 呈大小不一的球形,直径为 100~1 000 nm,具有典型双分子膜性结构,与微囊泡结构一致。流式细胞仪检测结果显示(图 1C):PC-MV 表达周细胞阳性标记物 NG2 和 α-平滑肌肌动蛋白(alpha-smooth muscle actin,α-SMA),此外,使用流式标准微珠在侧向散射光(side scatter, SSC)通道设门,可见 PC-MV 直径为 100~1 000 nm,与电镜结果一致。上述结果提示所收集 PC-MV 纯度较高,可用于后续实验。

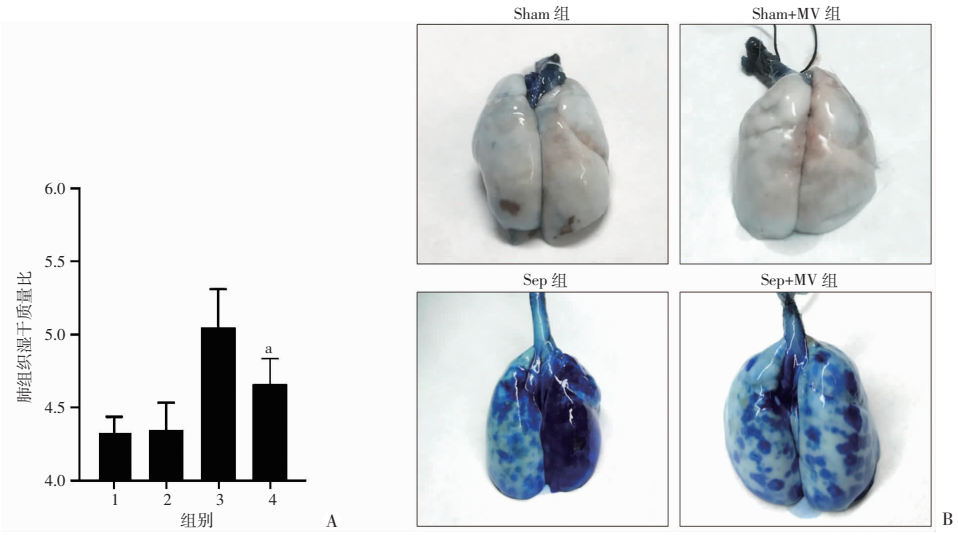
2.2 PC-MV 对脓毒症肺血管通透性的保护作用

肺湿干质量比结果显示(图 2A):与正常组(Sham)大鼠相比,PC-MV 对照组差异无统计学意义,脓毒症大鼠肺湿干质量比显著增加,提示脓毒症后肺水含量显著上升,出现严重的肺水肿。PC-MV 处理后大鼠肺湿干质量比显著降低($P<0.01$),表明 PC-MV 可显著降低脓毒症大鼠肺含水量,改善肺水肿。此外,伊文思蓝透过率结果显示(图 2B):正常组大鼠肺表面光滑、折光度好,仅有少量蓝色斑点,提示正常大鼠肺屏障功能良好,伊文思蓝渗漏极少。脓毒症大鼠肺表面颜色暗淡,有大量伊文思蓝渗出,左下肺呈明显深蓝色,提示脓毒症后大鼠肺血管通透性显著增加。PC-MV 处理后,大鼠肺表面色泽明显改善,EB 渗漏点大幅减少,提示 PC-MV 治疗可显著改善脓毒症大鼠肺血管通透性。上述结果表明:PC-MV 对脓毒症后肺血管通透性具有保护作用。



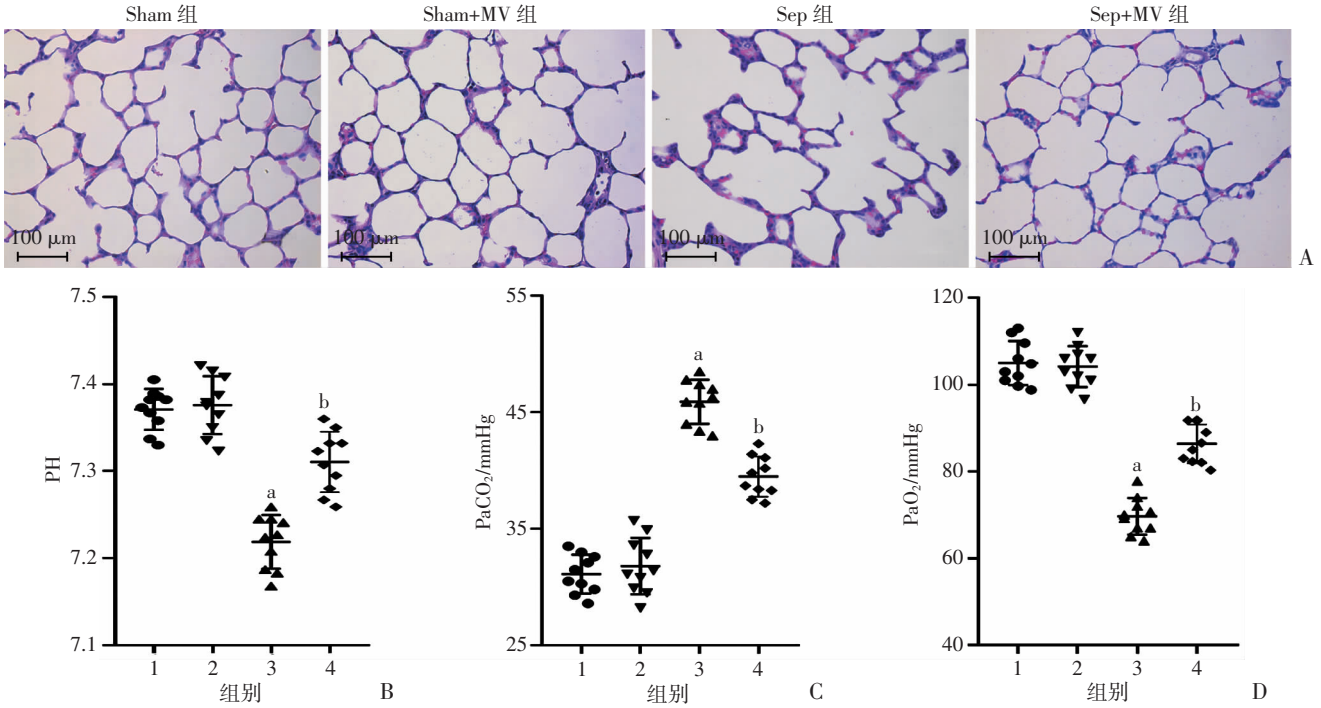
A:荧光显微镜检测周细胞表达 PDGFR-β(上)和 NG2(下);B:透射电镜观察 PC-MV 形态;C:流式细胞仪检测 PC-MV 表达 α-SMA(左)、NG2(右)

图 1 定性检测大鼠 PC-MV



A:肺组织湿干质量比($n=10$) 1:Sham 组;2:Sham+MV 组;3:Sep 组;4:Sep+MV 组; a:$P<0.01$,与 Sep 组比较;B:伊文思蓝染色检测肺组织血管通透性

图 2 PC-MV 对脓毒症大鼠肺血管通透性的保护作用



A:大鼠肺病理结构变化(HE);B~D:大鼠动脉血气指标 PH、$PaCO_2$、PaO_2 变化($n=10$) 1:Sham 组;2:Sham+MV 组;3:Sep 组;4:Sep+MV 组; a:$P<0.01$,与 Sham 组比较;b:$P<0.01$,与 Sep 组比较

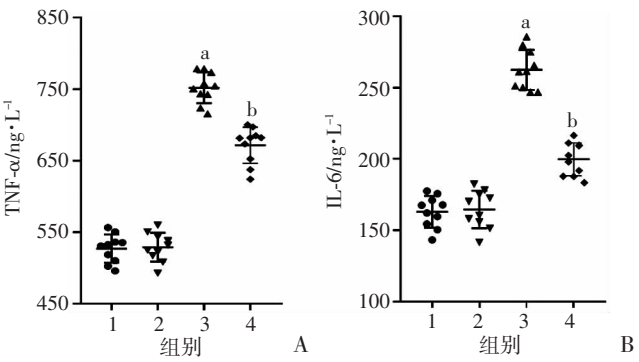
图 3 PC-MV 对脓毒症肺功能的保护作用

2.3 PC-MV 对脓毒症大鼠肺功能的保护作用

各组大鼠肺组织 HE 染色结果显示(图 3A):正常组(Sham)与 PC-MV 对照组大鼠肺泡轮廓清晰可见,结构完整,肺泡壁厚度正常,未见红细胞及炎性细胞浸润。脓毒症组肺泡出现大范围破裂,肺泡壁增厚并伴有水肿,有明显的红细胞及炎性细胞浸润现象。PC-MV 治疗后,肺泡破裂情况明显减少,肺泡结构显著恢复,肺泡壁厚度降低,红细胞及炎性细胞浸润明显好转,提示 PC-MV 改善了脓毒症大鼠肺病理损伤。大鼠动脉血气指标结果显示(图 3B~D):与正常组大鼠相比,PC-MV 对照组的差异均没有统计学意义;脓毒症后大鼠 PaO_2 和 PH 均显著降低,$PaCO_2$ 显著升高;PC-MV 处理后,与脓毒症组相比,大鼠 PaO_2 与 PH 均显著升高,$PaCO_2$ 显著降低,差异均有统计学意义($P<0.01$)。其余的血气指标数值未做详细计算,不做进一步说明。上述结果表明:脓毒症后大鼠肺功能明显受损,表现为呼吸性酸中毒和低氧血症,PC-MV 可显著改善脓毒症大鼠肺病理损伤及动脉血气指标,对肺功能起到良好的保护作用。

2.4 PC-MV 对脓毒症炎症反应的作用

大鼠炎性因子变化检测结果显示(图 4):与正常组(Sham)相比,脓毒症组大鼠血清炎性因子 TNF-α 水平显著增加,增加比例为 42.6%,IL-6 水平显著增加,增加比例为 61.1%($P<0.01$);PC-MV 治疗后,TNF-α 水平增加比例降为 27.4%,IL-6 水平增加比例降为 22.6%($P<0.01$)。PC-MV 对照组与正常组的差异无统计学意义。上述结果表明:脓毒症会引发强烈的全身炎性反应,PC-MV 可以明显抑制脓毒症后炎性因子水平的增加,提示 PC-MV 可以抑制炎性因子的释放,减轻脓毒症后炎症反应。



1:Sham 组;2:Sham+MV 组;3:Sep 组;4:Sep+MV 组;a:$P<0.01$,与 Sham 组比较;b:$P<0.01$,与 Sep 组比较

图 4 PC-MV 对脓毒症大鼠血清炎性因子 TNF-α(A)、IL-6(B)水平的影响($n=10$)

3 讨论

脓毒症是各种创伤、烧伤、缺氧、再灌注损伤及外科大手术常见的并发症之一,早期即可引起急性肺损伤和呼吸系统障碍,严重时可造成多器官功能障碍和脓毒症休克,甚至导致死亡[8]。血管渗漏是脓毒症主要的病理生理过程,肺血管通透性增加,会导致免疫细胞、抗体和补体分子及其他物质从血液进入肺泡,引起肺器官功能损伤[9]。因此,恢复脓毒症后血管功能对于保护肺器官、提高脓毒症的治疗效果具有重要的意义。

周细胞分布于多种微血管系统的内皮细胞与基底膜之间,是血管单位的重要组成部分,在血管发育和血管重构方面发挥重要作用[10]。周细胞参与冠状动脉微循环功能调控,其收缩会导致微循环阻塞,引起心肌缺血再灌注后无复流现象[11]。同时周细胞作为血脑屏障的组成部分,对血脑屏障有双向调节作用[12]。周细胞可以通过旁分泌信号与内皮细胞产生重要的相互作用,与微血管屏障相关疾病密切相关:周细胞可以分泌血管紧张素Ⅰ与内皮细胞的 Tie2 受体结合,从而促进新生血管成熟和稳定[13];周细胞还可以释放含有 BDNF、FGFb、NGF、VEGF 和 PLGF 的 MV,其不同的分泌功能可能在调节神经炎症,促进神经修复,刺激神经再生方面起重要作用[14]。本研究结果表明:周细胞释放的 MV 可以降低脓毒症后肺水含量,对脓毒症肺血管通透性有保护作用。脓毒症后大鼠动脉血气 PH 和 PaO_2 显著降低,$PaCO_2$ 显著升高,说明脓毒症后常见呼吸性酸中毒及低氧血症,与急性呼吸窘迫综合征的表征一致。本研究结果表明:PC-MV 对上述动脉血气指标均有明显的改善作用,同时可以减轻脓毒症后肺病理损伤程度,说明 PC-MV 对脓毒症后肺损伤有明显的保护作用。

MV 是由脂质双分子层包绕形成的球形膜性囊泡,直径为 100~1 000 nm,可在生理刺激或细胞损伤时从母细胞细胞膜以脱落或出芽形式释放。MV 具有磷脂双分子层,可以保护内容物在运输过程不被水解[15];同时作为纳米级分子,具有较强的生物屏障穿透能力[16]。与细胞治疗相比,MV 具有天然的靶向性,不易蓄积和产生免疫排斥反应[5]。因此,MV 的治疗功能已经成为目前研究的热点。此前已有研究发现:间充质干细胞释放的 MV 可以降低急性肺损伤的肺血管内皮细胞通透性,稳定内皮屏障功能,减少肺部炎症和肺水肿[17-18]。间充质干细胞释放的 MV 还可以诱导周细胞脱离,刺激内皮细胞增殖,从而促进血管生成[19]。但是,对于周细胞来源的 MV 作用,相关研究较少。近期有研究发现:PC-MV 能通过促进 VEGF、Ang-1 和 N-Cadherin 的表达促进脑梗死后血管生成,改善脑梗死小鼠的脑血流灌注[6]。本科室前期的研究发现:PC-MV 可通过携带 Ang-1、miR-145 和 miR-132 发挥对脓毒症后血管平滑肌细胞收缩功能和血管内皮细胞屏障功能的协同保护作用[7]。

本研究结果表明:PC-MV 可以降低脓毒症后肺血管通透性,减轻肺水肿程度,改善肺组织功能,并抑制炎性因子释放,对脓毒症肺损伤有明显的保护作用。但 PC-MV 是如何发挥对肺血管通透性的保护作用的?其具体机制还需进一步的研究。

参考文献:

[1] CECCONI M, EVANS L, LEVY M, *et al*. Sepsis and septic shock[J]. Lancet, 2018, 392(10141): 75-87. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30696-2.

[2] FUJISHIMA S, GANDO S, DAIZOH S, *et al*. Infection site is predictive of outcome in acute lung injury associated with severe sepsis and septic shock[J]. Respirology, 2016, 21(5): 898-904. DOI: 10.1111/resp.12769.

[3] ATTWELL D, MISHRA A, HALL C N, *et al*. What is a pericyte?[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2016, 36(2): 451-455. DOI: 10.1177/0271678X15610340.

[4] CAPORALI A, MARTELLO A, MISCIANINOV V, *et al*. Contribution of pericyte paracrine regulation of the endothelium to angiogenesis[J]. Pharmacol Ther, 2017, 171: 56-64. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.10.001.

[5] ABREU S C, WEISS D J, ROCCO P R. Extracellular vesicles derived from mesenchymal stromal cells: a therapeutic option in respiratory diseases?[J]. Stem Cell Res Ther, 2016, 7(1): 53. DOI: 10.1186/s13287-016-0317-0.

[6] WANG Q, WEI J, SHI Y. Platelet microvesicles promote the recovery of neurological function in mouse model of cerebral infarction by inducing angiogenesis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 513(4): 997-1004. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.04.083.

[7] 张紫森. 周细胞对脓毒症大鼠血管舒缩和屏障功能的协同保护作用及机制[D]. 重庆:陆军军医大学,2019. DOI: 10.27001/d.cnki.gtjyu.2019.000165.
ZHANG Z S. The synergistic protection of pericyte on vascular reactivity and vascular permeability after sepsis and its mechanism[D]. Chongqing: Army Medical University, 2019. DOI: 10.27001/d.cnki.gtjyu.2019.000165.

[8] SHARAWY N, LEHMANN C. New directions for sepsis and

septic shock research[J]. J Surg Res,2015,194(2):520-527. DOI:10.1016/j.jss.2014.12.014.

[9] ARMSTRONG S M, MUBAREKA S, LEE W L. The lung microvascular endothelium as a therapeutic target in severe influenza[J]. Antiviral Res,2013,99(2):113-118. DOI:10.1016/j.antiviral.2013.05.003.

[10] RÓZYCKA J, BRZÓSKA E, SKIRECKI T. Aspects of pericytes and their potential therapeutic use[J]. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2017, 71(0): 186-197. DOI:10.5604/01.3001.0010.3803.

[11] O'FARRELL F M, MASTITSKAYA S, HAMMOND-HALEY M, *et al*. Capillary pericytes mediate coronary no-reflow after myocardial ischaemia[J]. Elife, 2017, 6: e29280. DOI:10.7554/eLife.29280.

[12] 殷孟兰,袁庆,徐耀,等.周细胞对脑卒中后损伤及修复作用的研究现状[J].中国临床药理学杂志,2019,35(23):3125-3128, 3133. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2019.23.048.
YIN M L, YUAN Q, XU Y, *et al*. Research status of pericytes on stroke injury and repair [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2019, 35(23): 3125-3128, 3133. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2019.23.048.

[13] CHAKROBORTY D, SARKAR C, YU H, *et al*. Dopamine stabilizes tumor blood vessels by up-regulating angiopoietin 1 expression in pericytes and Kruppel-like factor-2 expression in tumor endothelial cells[J]. Proc Natl Acacl Sci USA, 2011, 108(51): 20730-20735. DOI:10.1073/pnas.1108696108.

[14] GACEB A, ÖZEN I, PADEL T, *et al*. Pericytes secrete pro-regenerative molecules in response to platelet-derived growth factor-BB[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2018, 38(1): 45-57. DOI:10.1177/0271678x17719645.

[15] EL-ANDALOUSSI S, LAKHAL S, MäGER I, *et al*. Exosomes for targeted siRNA delivery across biological barriers[J]. Adv Drug Deliv Rev,2013,65(3):391-397. DOI:10.1016/j.addr.2012.08.008.

[16] JIANG X C, GAO J Q. Exosomes as novel bio-carriers for gene and drug delivery[J]. Int J Pharm, 2017,521(1/2): 167-175. DOI:10.1016/j.ijpharm.2017.02.038.

[17] HU S, PARK J, LIU A, *et al*. Mesenchymal stem cell microvesicles restore protein permeability across primary cultures of injured human lung microvascular endothelial cells[J]. Stem Cells Transl Med, 2018,7(8):615-624. DOI:10.1002/sctm.17-0278.

[18] WANG H, ZHENG R, CHEN Q, *et al*. Mesenchymal stem cells microvesicles stabilize endothelial barrier function partly mediated by hepatocyte growth factor (HGF) [J]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8(1): 211. DOI:10.1186/s13287-017-0662-7.

[19] BELTRAMO E, LOPATINA T, BERRONE E, *et al*. Extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells induce features of diabetic retinopathy *in vitro*[J]. Acta Diabetol, 2014,51(6):1055-1064. DOI:10.1007/s00592-014-0672-1.

(收稿:2021-01-04;修回:2021-01-21)

(编辑 栾 嘉)