

· 药咖论坛 ·  
INSIDERS FORUM



· 评述 ·

## 外泌体的临床应用前景与产业化展望

尹航

( 清华大学药学院, 北京 100084 )

[ 中图分类号 ] R94

[ 文献标志码 ] A

[ 文章编号 ] 1001-5094 ( 2023 ) 11-0801-03

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2023.11.001

外泌体是一类由活细胞主动分泌、直径为 30~180 nm、具有磷脂双分子层膜结构的细胞外囊泡，外泌体内部包含细胞在严格调控作用下分泌的蛋白质、核酸和脂类等物质。外泌体因具有可携带组织特异性信息物质、组织排异性较低，以及易通过血脑屏障等天然优势，在疾病靶向治疗和疾病标志物研发中备受瞩目，研究者们也在这些领域取得了鼓舞人心的重大突破。然而，该赛道中也存在一些需要解决的重要问题，制约了外泌体从实验室走向临床应用。本文简介了外泌体三大临床应用方向，并对其产业化开发的前景进行了展望。

### 1 外泌体作为载体用于药物递送

近十余年来，外泌体作为药物递送载体的研究热度相较于脂质纳米颗粒显著升高，且从已获得的专利来看，外泌体的相关专利数量也已超越脂质纳米颗粒。

传统的药物载体包括人工合成脂质纳米颗粒和病毒载体，但其靶向送达的组织器官与有效载荷均

较为有限，且可能发生错误激活的免疫应答反应，这些因素限制了传统药物载体的临床应用。外泌体作为一种细胞来源的“脂质体”颗粒，天然存在高稳定性、高靶向性和高生物相容性等优势，使其在药物递送领域的设计开发被赋予了巨大的想象空间。

近年来，核酸药物已成为全球关注的重点研究领域。2023 年诺贝尔生理学或医学奖被授予 Katalin Karikó 和 Drew Weissman，以表彰他们在核苷碱基修饰方面的发现，这一发现使 mRNA 疫苗的开发成为可能；此外，mRNA 和其他核酸药物在肿瘤与流感病毒感染的治疗等方向都具有较大潜力。然而，RNA 分子的一些特性，例如在体内不稳定，难以穿越细胞膜和血脑屏障等，阻碍了核酸药物的进一步应用。外泌体具有可稳定核酸并携带递送的功能，且免疫原性较低，可克服上述问题，从而更好地承载并助力核酸药物递送产品的研发与应用。

### 2 外泌体有效成分用于疾病治疗

外泌体内容物中包含祖细胞的细胞因子、蛋白、



**[ 专家介绍 ]** 尹航：清华大学药学院教授、原副院长，现任清华大学校学术委员会委员、校科技伦理委员会委员，兼任 *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (Elsevier) 主编、*Journal of Extracellular Vesicle* (Wiley) 责任主编、*Cell Chemical Biology* (Cell Press) 编委、中国细胞外囊泡研究与应用学会顾问、中国生物医药产业链创新与转化联盟常务理事及重大需求专委会主任委员、全国中药标准化技术委员会委员、广东东阳光药业独立董事等。尹航教授团队在本领域一流期刊发表研究论文超过 150 篇 (H-Index=61, 总引用超 2 万次)；科研成果已申请专利超 20 项，并有多项成果转化。尹航教授入选中国科协海智计划特聘专家，获得国家自然基金委杰出青年科学基金、北京市卓越青年科学家奖、吴阶平-保罗·杨森医学药学奖、中国药学会科学技术一等奖、教育部自然科学二等奖、美国化学会大卫·罗伯特森杰出药物化学家奖、美国国家科学基金会杰出青年教授奖、美国癌症研究学会格特鲁德·B·埃利恩奖、中美化学及化学生物学教授联合会 OKEANOS-CAPA 资深科学家奖、悉德尼·金梅尔学者奖等奖项。

核酸等成分,可以在细胞间进行传递并影响受体细胞,因此,外泌体本身就拥有治疗潜力。组织器官缺血性损伤的治疗一直是临幊上重点关注的问题。传统的干细胞疗法可以发挥干细胞的多向分化潜能和归巢到受损组织器官的能力,使其在再生医学领域占据了主导地位。然而其免疫排斥反应、细胞低存活率及其促进肿瘤发生的风险目前尚不能被克服。干细胞来源的外泌体作为干细胞的分泌物质之一,在具备干细胞治疗效果的优点的同时,几乎不具有上述缺点,因而是最具前景的缺血性疾病治疗策略之一。此外,工程化改造的外泌体也是近年来临幊和产业界关注的重点,通过工程化改造可以使外泌体具有靶向性和治疗能力。

### 3 外泌体作为生物标志物用于疾病诊断

2012年,国际细胞外囊泡协会(ISEV)成立并创办《细胞外囊泡杂志》。2013年,诺贝尔生理学或医学奖被授予James E. Rothman、Randy W. Schekman和Thomas C. Südhof这3位对细胞内部囊泡运输机制的发现有重要贡献的科学家。这标志着科研领域对细胞外囊泡和外泌体研究的重视以及对其临幊应用前景的肯定。随着精准医疗的提出,外泌体作为生物标志物的研究持续升温,全球近1/3的外泌体相关研发企业都布局了生物标志物方面的开发。国内越来越多科研团队对外泌体作为生物标志物展开深入研究,应用多组学和机器学习的手段筛选可用于疾病分型诊断和预后的外泌体生物标志物,旨在开发微创、快捷、灵敏度高的液体活检试剂盒。可以相信,未来十年内,基于外泌体的液体活检试剂盒研发和大规模生产的热潮将会到来。

### 4 本期文章点评

本期“聚焦外泌体的临幊应用与产业化”专题,报道了外泌体直接用于疾病治疗,以及作为药物递送载体和疾病标志物的最新研究进展。由上海宇玟博生物科技有限公司CEO高博博士等撰写的《外泌体作为药物递送载体的研究进展》综述了外泌体相关药物的临床试验进展,以及外泌体作为药物载体的来源种类、载药方法与应用近况,并总结了药用

外泌体在产业化方面(包括其生产的工艺放大、纯化、质量检测与标准建立等)面临的挑战;由南京医科大学基础医学院神经生物学系田田副教授等撰写的《干细胞外泌体用于缺血性疾病治疗的研究进展》从干细胞外泌体出发,重点阐述外泌体作为干细胞主要旁分泌物质,在心肌、神经系统、肺、肝、肾的缺血性疾病中的治疗应用进展,文章强调外泌体的大规模生产、质量控制及人体安全性等问题亟待解决;由天津医科大学总医院康春生教授等撰写的《外泌体在胶质瘤治疗中的研究进展》基于外泌体天然的脑靶向潜力,侧重综述了其作为药物递送载体的脑靶向递送策略以及在胶质瘤治疗中的研究进展,为胶质瘤这一难治性肿瘤的临幊治疗提供了有益的思路与参考;由中国药科大学药物质量与安全预警教育部重点实验室邹秉杰研究员与宋沁馨教授等撰写的《外泌体作为潜在肿瘤标志物的定量检测方法研究进展》一文突出强调了外泌体作为疾病标志物的价值,同时系统地综述了包括荧光法、比色法、电化学法、下一代测序、表面增强拉曼光谱法、表面等离子体共振法等在内的外泌体蛋白的定量检测方法研究进展,并对这些方法的优缺点进行了比较。

以上4篇综述分别以外泌体的三大产业应用(作为载体用于药物递送、直接用于疾病治疗、作为标志物用于疾病诊断)为主题,侧重点不同,各具特色,不仅较为全面地综述了相关领域的最新进展,也讨论了外泌体目前的瓶颈和亟待解决的科学问题,对外泌体临床转化方向和相关新药的研发具有借鉴和参考作用。

### 5 结语与展望

自20世纪80年代以来,外泌体研究领域在数十年间蓬勃发展,不论是在动物、植物还是细菌研究领域都被证实可发挥强大的细胞间通讯作用,在此研究基础上,国内外形成了多条完善的产业赛道。2022年5月10日,国家发改委印发《“十四五”生物经济发展规划》,外泌体治疗首次进入国家经济发展规划行列。可以相信,在政策的支持和指导下,下一个10年,国内外泌体由基础研究成果向产业技术开发的转化将进入新阶段。

然而,外泌体领域所面临的挑战也迫在眉睫。首先是关于外泌体产品的相关监管政策,由于外泌体的异质性和复杂性,针对外泌体的来源、提纯、质控,以及安全性评价和毒性评估的相关指南和标准需要进一步规范和统一,需要基础研究、临床应用和产业转化领域协调达成一致共识并引领外泌体行业的标准化执行。其次,工程化外泌体(例如基于基因编辑技术改造的外泌体)的质控程序和规范化指导原则的确立,以及不同来源外泌体在人体内的稳定性、免疫原性及安全性评估需要以相关质控技术的提升为前提,对现有从业人员的水平、相关工程技术的优化和评判标准都有较高的要求。工业化生产与实验室科研的标准有所不同,需要分别发

展不同的监管策略。再者是工业化生产高质量、高纯度、均一化的外泌体具有较高的技术壁垒,如何开发可应用于外泌体分离提纯的创新型技术,是实现外泌体临床应用和产业化开发的瓶颈与挑战。最后是外泌体在疾病早期筛查、诊断、治疗、预后监控等不同场景中的应用,需要进行丰富的样本验证,按临床行业的严格监督规范来执行。

综上所述,外泌体可作为精准医学的引路者,开启基因医学的新时代。外泌体的临床应用与产业化拥有光明的前景,可以预见到,在未来几年内,科研界将会对外泌体的局限性和有效性都有更进一步的认知,外泌体也将成为疾病诊断和治疗的重要工具和载体,在生物医药产业引领新的潮流。

## 《药学进展》杂志2024年征订启事

《药学进展》杂志是国家教育部主管、中国药科大学和中国药学会共同主办的药学类科技期刊,1959年创刊,2014年全新改版,国内外公开发行,是专注于医药科技前沿与产业动态的专业信息媒体。本刊以科学前沿与国家战略需求为宗旨,以综述、评述、行业发展报告为特色,以药学学科进展、技术进展、新药研发各环节技术信息为重点,主要报道药学学科链、研发技术链、医药产业链的国内外研究前沿与进展;围绕新药研发产业链,聚焦药学学科进展、全球研发前沿、科研思路方法、靶点机制探讨、新药研发报告、临床用药分析、技术政策动态;希冀以期刊与论坛为平台,整合行业资源,发挥协同作用,推动新药研发与产业发展。

《药学进展》编委会由国家重大专项化学药总师陈凯先院士担任主编,编委由新药研发技术链政府监管部门、高校科研院所、制药企业、临床医院、CRO、金融资本及知识产权相关机构200余位极具影响力专家组成。

《药学进展》设有“药咖论坛”“前沿与进展”“医药行业报告”“热点透视”“知识产权”“业界关注”“临床药学”等栏目。改版至今,组稿策划了“肿瘤药理学研究进展”“聚焦心脑血管疾病药物”“糖尿病药物研发策略”“靶向纳米递药系统的创新药物制剂设计”“化学探针在药学领域中的应用”“聚焦抗体药物研发”“新型麻醉药和麻醉相关药的研发”“聚焦肿瘤心脏病学”“神经药理学研究与新药研发的新进展”等90余个专题,刊载了数百篇报道行业领域进展且极具学术价值的综述类文章,多位院士评述,充分发挥了《药学进展》作为专业媒体引领学术发展、服务科技的作用。目前刊物已在药学学科进展、科研思路方法、靶点机制探讨、新药研发报告、临床用药分析、国际医药前沿等方面形成鲜明特色。

《药学进展》杂志为月刊,每期80页,铜版纸全彩印刷,国内外公开发行,每期定价40元,全年定价480元。CN 32-1109/R, ISSN 1001-5094, 国内邮发代号: 28-112, 欢迎广大读者向本刊编辑部或当地邮局订阅。

编辑部地址: 南京市童家巷24号 中国药科大学《药学进展》编辑部; 邮编: 210009

电话/传真: 025-83271227; E-mail: yxjz@163.com