

# 治疗性脂肪干细胞外泌体的负载方式

吉德民, 马志红

<https://doi.org/10.12307/2026.203>

采用日期: 2025-07-18

修回日期: 2025-09-16

在线日期: 2025-09-23

中图分类号:

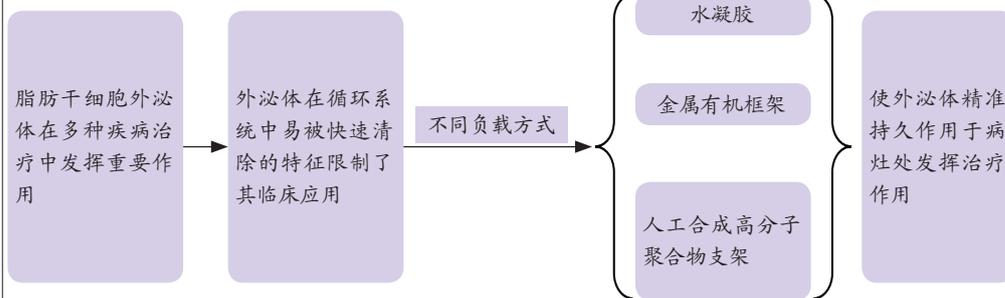
R459.9; R318.5; R452

文章编号:

2095-4344(2026)13-03402-10

文献标识码: A

文章快速阅读: 脂肪干细胞外泌体采用不同负载方式发挥治疗作用



## 文题释义:

**治疗性脂肪干细胞外泌体:** 外泌体是直径在30–150 nm之间的膜性细胞外囊泡, 由细胞内溶酶体微粒内陷形成多囊泡体, 通过膜融合释放至胞外基质, 外泌体广泛存在于血液、唾液、尿液、脑脊液、乳汁等体液中, 并在组织间隙中发挥细胞间信号转导、遗传物质及蛋白质的跨细胞转移等生物学功能。脂肪干细胞源性外泌体具备良好的稳定性, 能够实现异体移植, 并且还能够跨越血脑屏障, 其内部包含大量具有功能活性的生物分子, 特别是富含蛋白质与非编码RNA, 在众多疾病治疗领域的应用前景广阔。

**生物材料负载外泌体:** 外泌体作为天然的细胞间通讯载体, 在再生医学中展现出巨大潜力, 但其临床应用常受限体内快速清除及靶向性弱等特性。将外泌体与生物材料(如水凝胶、金属有机框架、人工合成高分子聚合物支架)结合, 通过精准锚定, 显著延长了外泌体在损伤部位的滞留时间, 提升了生物利用度。

## 摘要

**背景:** 脂肪干细胞分泌的外泌体是直径30–150 nm的膜性囊泡, 内含蛋白质、非编码RNA(miRNA、长链非编码RNA)及脂质等生物活性分子。近年来研究发现, 脂肪干细胞外泌体通过介导细胞间通讯, 在组织修复、免疫调节及血管生成等病理生理过程中发挥关键作用。然而, 外泌体在循环系统中易被快速清除的特性限制了其临床应用, 通过开发新型负载技术优化外泌体递送系统, 成为提升外泌体治疗效能的重要策略。

**目的:** 综述脂肪干细胞源性外泌体不同负载递送系统的研究进展。

**方法:** 检索中国知网、PubMed数据库收录的相关文献, 检索时限为数据库建库至2025年。中文检索词为“脂肪干细胞, 外泌体, 递送系统, 水凝胶, 金属有机框架, 人工合成高分子聚合物支架”, 英文检索词为“adipose derived stem cells, exosomes, delivery system, hydrogel, metal-organic framework, synthetic polymer scaffolds”, 最终选择了50篇文献进行归纳与总结。

**结果与结论:** 通过水凝胶、金属有机框架及人工合成高分子聚合物支架等负载材料, 显著提升了脂肪干细胞外泌体的稳定性、靶向性及治疗效能。天然水凝胶的生物相容性与智能水凝胶的环境响应性相结合, 实现了外泌体的可控缓释与精准递送; 金属有机框架的多孔结构与外泌体的协同作用, 在骨再生和抗炎领域展现出独特优势; 而人工合成高分子聚合物支架的功能化设计则为复杂组织修复提供了仿生微环境, 但目前研究仍局限于细胞及动物实验阶段, 还需更多实验来证实安全性及有效性。未来研究需进一步优化材料的生物相容性与负载效率, 探索多模态递送系统的协同效应, 并加强长期安全性评估, 以推动脂肪干细胞外泌体负载技术从实验室向临床的跨越, 为再生医学和个性化治疗提供新范式。

**关键词:** 脂肪干细胞; 外泌体; 递送系统; 水凝胶; 金属有机框架; 人工合成高分子聚合物支架

## Exosome loading mode of therapeutic adipose derived stem cells

Ji Demin, Ma Zhihong

Department of Plastic Surgery and Burns, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, Inner Mongolia Autonomous Region, China  
Ji Demin, MS, Attending physician, Department of Plastic Surgery and Burns, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, Inner Mongolia Autonomous Region, China

**Corresponding author:** Ma Zhihong, Chief physician, Department of Plastic Surgery and Burns, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, Inner Mongolia Autonomous Region, China

内蒙古医科大学附属医院整形美容烧伤科, 内蒙古自治区呼和浩特市 010000

第一作者: 吉德民, 男, 1993年生, 内蒙古自治区鄂尔多斯市人, 汉族, 硕士, 主治医师, 主要从事瘢痕及瘢痕疙瘩的研究。

通讯作者: 马志红, 主任医师, 内蒙古医科大学附属医院整形美容烧伤科, 内蒙古自治区呼和浩特市 010000

<https://orcid.org/0009-0003-6218-153X> (吉德民)

引用本文: 吉德民, 马志红. 治疗性脂肪干细胞外泌体的负载方式 [J]. 中国组织工程研究, 2026, 30(13):3402-3411.



## Abstract

**BACKGROUND:** Exosomes secreted by adipose derived stem cells are membrane vesicles with a diameter of 30–150 nm, containing bioactive molecules such as proteins, noncoding RNAs (miRNAs, long noncoding RNAs) and lipids. In recent years, studies have found that exosomes secreted by adipose derived stem cells play a key role in tissue repair, immune regulation, angiogenesis and other pathophysiological processes by mediating intercellular communication. However, the characteristics of exosomes that are easy to be rapidly cleared in the circulatory system limit their clinical application. Optimizing exosome delivery system by developing new loading technology has become an important strategy to improve its therapeutic efficacy.

**OBJECTIVE:** To review the research progress of different loading delivery systems of therapeutic adipose stem cell-derived exosomes.

**METHODS:** The relevant articles included in CNKI and PubMed were retrieved from database inception to 2025. Chinese and English search terms were “adipose derived stem cells, exosomes, delivery system, hydrogel, metal-organic framework, synthetic polymer scaffolds.” Finally, 50 articles were selected for summary.

**RESULTS AND CONCLUSION:** The stability, targeting and therapeutic efficacy of exosomes have been significantly improved through the innovation of loading materials such as hydrogels, metal organic frameworks and synthetic polymer scaffolds. The biocompatibility of natural hydrogels combined with the environmental responsiveness of smart hydrogels realized the controlled release and precise delivery of exosomes. The synergistic effect of the porous structure of metal organic frameworks and exosomes shows unique advantages in the field of bone regeneration and anti-inflammation. The functional design of synthetic scaffolds provides a biomimetic microenvironment for complex tissue repair. However, current research is still limited to the cell and animal experiment stage, and more experiments are needed to confirm its safety and effectiveness. Future research needs to further optimize the biocompatibility and loading efficiency of materials, explore the synergistic effect of multimodal delivery system, and strengthen the long-term safety evaluation, so as to promote the transition of loading technology of exosomes secreted by adipose derived stem cells from laboratory to clinic, and provide a new paradigm for regenerative medicine and personalized treatment.

**Key words:** adipose derived stem cell; exosome; delivery system; hydrogel; metal-organic framework; synthetic polymer scaffold

**How to cite this article:** Ji DM, MA ZH. Exosome loading mode of therapeutic adipose derived stem cells. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2026;30(13):3402-3411.

## 0 引言 Introduction

早在 2001 年, ZUK 等<sup>[1]</sup>学者从脂肪组织中分离得到脂肪干细胞, 并且发现脂肪干细胞诱导分化成脂肪、骨、肌、软骨组织的能力与其他间充质干细胞相似。脂肪组织来源丰富, 临床中通过简单的局麻吸脂手术即可采集, 并且少量脂肪组织便可分离获取大量的干细胞, 因此在再生医学领域具有显著应用潜力, 尤其在构建人工组织和器官修复方面具有独特优势<sup>[2]</sup>。2023 年, 日本批准基于脂肪干细胞的“自体脂肪来源间充质干细胞治疗膝关节软骨损伤”进入医保, 同年中国国家药品监督管理局 (NMPA) 受理首款脂肪干细胞治疗特发性肺纤维化的新药临床试验申请, 这表明脂肪干细胞治疗已逐渐由实验室走向临床, 但脂肪干细胞也存在免疫调控限制、致癌风险、存活率低、临床标准化不足等缺点<sup>[3]</sup>。更多学者们开始对传统细胞疗法的局限性进行反思, 随着生物分子工程探索的深入, 无细胞疗法应运而生, 其中最具有代表性的是外泌体疗法<sup>[4]</sup>。

1987 年, JOHNSTONE 等<sup>[5]</sup>将绵羊网织红细胞分泌的小囊泡命名为“外泌体”, 2013 年 3 位科学家因揭示囊泡运输机制获诺贝尔奖, 推动了外泌体研究的快速发展。外泌体是直径在 30–150 nm 之间的膜性细胞外

囊泡, 由细胞内容酶体微粒内陷形成多囊泡体, 通过膜融合释放至胞外基质<sup>[6]</sup>。外泌体可通过其内含的生物活性分子(包括蛋白质、酶类、转录因子、脂质、细胞外基质组分、受体蛋白及核酸分子等)进行细胞间信息传递<sup>[7]</sup>。几乎所有细胞类型均可分泌外泌体, 包括免疫细胞、癌细胞、干细胞等<sup>[8]</sup>, 外泌体也广泛存在于血液、唾液、尿液、脑脊液、乳汁等体液中<sup>[9]</sup>, 并在组织间隙中发挥细胞间信号转导、遗传物质及蛋白质的跨细胞转移等生物学功能<sup>[10]</sup>。与脂肪干细胞相比, 脂肪干细胞外泌体在保存与运输方面更为便捷, 具备良好的稳定性, 能够实现异体移植, 并且还能够跨越血脑屏障<sup>[11]</sup>。

现阶段脂肪干细胞外泌体在皮肤创面修复、神经退行性疾病、肿瘤、骨再生、肾脏疾病、心血管疾病、免疫性疾病及纤维化疾病等诸多领域展现出广阔的治疗前景。但是, 脂肪干细胞外泌体固有的靶向性弱、作用效率低、体内稳定性欠佳等问题, 制约了临床转化进程<sup>[12-14]</sup>。随着组织工程学与纳米生物技术的发展, 工程化改造成为突破这一应用瓶颈的核心手段。通过对脂肪干细胞外泌体的负载递送系统进行优化, 经改造的工程化外泌体不仅克服了天然外泌体的缺陷, 更拓宽了它在精准医疗中的应用

场景<sup>[15]</sup>。

文章综述脂肪干细胞外泌体负载技术的最新研究进展, 总结脂肪干细胞外泌体在基础研究中的应用情况, 同时分析临床转化面临的关键问题与挑战, 旨在为脂肪干细胞外泌体的临床转化提供理论与实践参考。

## 1 资料和方法 Data and methods

### 1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 由第一作者于 2025 年 4 月应用计算机进行检索。

1.1.2 检索文献时限 数据库建库至 2025 年 4 月, 重点检索近 5 年发表的英文文章。

1.1.3 检索数据库 中国知网、PubMed 数据库。

1.1.4 检索词 中文检索词为“脂肪干细胞, 外泌体, 递送系统, 水凝胶, 金属有机框架, 人工合成高分子聚合物支架”, 英文检索词为“Adipose derived stem cells, exosomes, Delivery system, hydrogel, metal-organic framework, Synthetic polymer scaffolds”。

1.1.5 检索文献类型 综述性论文、研究性论文及荟萃分析等。

1.1.6 手工检索情况 无。

1.1.7 检索策略 PubMed 数据库检索策略见图 1。

- #1 Adipose derived stem cells
- #2 exosomes
- #3 hydrogel
- #4 (#1 OR #2) AND #3
- #5 metal-organic framework
- #6 (#1 OR #2) AND #5
- #7 Synthetic polymer scaffolds
- #8 (#1 OR #2) AND #7
- #9 (#1 OR #2) AND (#3 OR #5 OR #7)

图 1 | PubMed 数据库检索策略图

## 1.2 入选标准

1.2.1 纳入标准 优先选择近 5 年发表的、与研究主题相关的、发表在高影响因子杂志的文献。

1.2.2 排除标准 内容相似、研究结果不完善、重复发表的文献。

1.3 数据提取 共检索到文献 268 篇，排除内容相似、研究结果不完善、重复发表的文献 218 篇，共纳入 50 篇符合标准的文献进行综述。文献筛选流程见图 2。

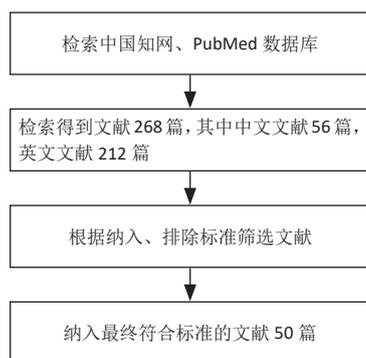


图 2 | 文献筛选流程

## 2 结果 Results

### 2.1 脂肪干细胞外泌体的作用机制

脂肪干细胞外泌体促进成纤维细胞迁移和增殖，同时刺激血管内皮细胞形成新生血管网显著缩短伤口愈合周期，调节胶原蛋白合成，减少瘢痕形成。YIN 等<sup>[16]</sup>发现脂肪干细胞外泌体可以通过 circ-Rps5/miR-124-3p 轴调节巨噬细胞极化并促进糖尿病小鼠伤口愈合。LIANG 等<sup>[17]</sup>证实脂肪干细胞外泌体通过转移 miR-125a 促进血管内皮细胞生成。WANG 等<sup>[18]</sup>将脂肪干细胞外泌体通过小鼠尾静脉输注后，发现小鼠切口瘢痕体积缩小，III 型胶原与 I 型胶原比例提高至 1.8 倍，有效抑制了成纤维细胞向肌成纤维细胞

分化，减少  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白表达，阻断纤维化进程，激活细胞外调节蛋白激酶/丝裂原活化蛋白激酶信号通路（磷酸化水平提升 3.1 倍），诱导皮肤真皮成纤维细胞表达基质金属蛋白酶 3，促进细胞外基质动态重塑。

脂肪干细胞外泌体既促进前体细胞分化又抑制成熟细胞活性，维持骨重建动态平衡。LI 等<sup>[19]</sup>发现脂肪干细胞外泌体通过递送 miR-451a 靶向抑制迁移抑制因子信号轴，重塑巨噬细胞极化平衡（M2/M1 比例从 0.8 提升至 3.6），进而改善炎性微环境并促进骨再生。REN 等<sup>[20]</sup>则证实脂肪干细胞外泌体通过双重调控机制——抑制骨细胞凋亡及阻断核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体/骨保护素信号轴，有效抑制骨细胞介导的破骨细胞生成。

脂肪干细胞外泌体诱导神经元细胞的轴突延伸，抑制髓鞘崩解进程，促进神经元轴突再生，加速周围神经的修复。尹刚等<sup>[21]</sup>构建了 SD 大鼠神经损伤模型，并于实验组大鼠尾静脉内注射脂肪干细胞外泌体进行干预，注射结束 1 周后处死大鼠并取损伤坐骨神经上下 2 cm 进行观察，结果发现脂肪干细胞外泌体通过减少施万细胞凋亡、减轻细胞自噬并促进 Büngner 带形成等，在周围神经损伤修复过程中起重要作用。

脂肪干细胞外泌体对心肌梗死损伤的心肌细胞表现出更显著的保护作用。LIU 等<sup>[22]</sup>发现缺氧预处理脂肪干细胞外泌体通过激活 circ-Stt3b/miR-15a-5p/谷胱甘肽过氧化物酶 4 信号通路并抑制铁死亡，从而有效改善心肌梗死后的心肌损伤。

脂肪干细胞外泌体调控免疫微环境，诱导 T 淋巴细胞程序性死亡，重塑巨噬细胞极化状态。BLAZQUEZ 等<sup>[23]</sup>发现脂肪干细胞外泌体可显著抑制 T 淋巴细胞分化与活化过程，并降低体外刺激条件下 T 淋巴细胞的增殖活性及干扰素  $\gamma$  释放水平。DOMENIS 等<sup>[24]</sup>也发现脂肪干细胞的抗炎和免疫抑制活性主要归因于炎症微环境的动态调控，当脂肪干细胞预先用促炎因子肿瘤坏死因子  $\alpha$  和干扰素  $\gamma$  处理时，脂

肪干细胞外泌体中 miR-34 和 miR-146 的表达显著上调，通过靶向调控巨噬细胞微环境中的单核细胞，诱导 M1 型巨噬细胞向抗炎 M2 型极化。

综上所述，脂肪干细胞外泌体在创面修复、骨再生、神经再生与修复、心肌保护、免疫微环境调控等各个领域发挥了重要作用，见表 1。

### 2.2 水凝胶递送系统

2.2.1 水凝胶的定义及特征 水凝胶作为一种新型高分子材料，是通过化学或物理交联技术将单体分子连接成三维亲水网络的聚合物体系，其独特的亲水性网状结构赋予了这类材料优异的吸水保水性能，同时具备生物软组织般的柔性特征。水凝胶发展历史可追溯至 20 世纪 60 年代，当时 WICHTERLE 团队<sup>[25]</sup>首次开发出聚羟乙基甲基丙烯酸甲酯水凝胶材料，通过自由基聚合工艺将 2-羟乙基甲基丙烯酸甲酯单体交联成凝胶状物质，并成功应用于隐形眼镜制造领域。

2.2.2 水凝胶的分类 水凝胶依据原料来源、交联机制及响应性能可分为三大体系：①按原料来源划分：可分为天然与合成两大类，天然水凝胶以胶原、壳聚糖、透明质酸等天然高分子为基质，凭借优异的生物相容性和可降解性，在组织工程和药物缓释领域具有独特优势，但其力学强度较低、结构重复性差的局限性也制约了应用拓展；合成水凝胶如聚乙烯醇、聚丙烯酰胺等，则通过化学合成手段实现了结构与性能的精准调控，在机械强度、稳定性等方面显著优于天然材料，然而其单体多依赖化石资源，在环保性和可持续性方面存在短板。②从交联机制角度划分：可分为化学交联与物理交联两大类，化学交联通过共价键形成稳定的三维网络，赋予材料永久交联特性；物理交联则依赖氢键、范德华力等非共价作用，使凝胶在温度、离子强度等刺激下呈现可逆相变。③从响应性能角度划分：可分为传统型与智能型两大类，传统水凝胶对外界刺激反应迟钝，而智能水凝胶能够根据 pH 值、温度、光、磁场等信号发生结构或性能变化<sup>[26]</sup>，这些智能特

性使水凝胶在化学传感、精准医疗等领域展现出巨大潜力，推动其从传统材料向智能响应体系的创新升级<sup>[27]</sup>。各种不同类型水凝胶分类见表2。

2.2.3 天然水凝胶负载脂肪干细胞外泌体 SONG 等<sup>[28]</sup> 研究报道了一种新型细胞外基质水凝胶外泌体(细胞外基质水凝胶)的开发,通过将脂肪干细胞外泌体载入细胞外基质水凝胶中构建而成。在伤口局部注射后,于生理温度(≈37℃)下形成水凝胶。脂肪干细胞外泌体从细胞外基质水凝胶中持续释放,从而在伤口部位维持较高的局部浓度,具有良好的生物相容性和可降解性。体内外实验结果均表明,细胞外基质水凝胶治疗可有效减轻炎症反应,促进血管生成、胶原沉积及细胞增殖迁移,进而加速伤口愈合进程。

AFSARTALA 等<sup>[29]</sup> 基于细胞外基质的胶原和纤维蛋白水凝胶封装脂肪干细胞外泌体,可促进急性脊髓损伤大鼠受损神经再生,并减轻脊髓损伤引起的中枢神经性疼痛。REN 等<sup>[30]</sup> 开发了一种可注射的氧化透明质酸-聚赖氨酸(OHA-PL)水凝胶,能够便捷负载脂肪干细胞外泌体,并提高其在生理条件下的滞留能力。透明质酸-聚赖氨酸-脂肪干细胞外泌体水凝胶通过微创方式移植到缺血心肌,可在心肌梗死早期清除细胞内外活性氧,调节巨噬细胞极化,减轻炎症反应;在心肌梗死后期可有效减少心肌纤维化和心室重构,促进血管生成,并恢复电生理功能。

天然水凝胶负载脂肪干细胞外泌体体系优势突出:①以细胞外基质、胶原等天然成分为基质,生物相容性与可降解性俱佳,能减少免疫排斥;②水凝胶自身可模拟生理微环境,与外泌体的抗炎、促修复功能形成协同效应;③可注射特性适配局部微创给药,原位成胶还能实现外泌体持续释放以维持靶部位高浓度,且在多领域均有治疗潜力,见图3。不过天然水凝胶负载脂肪干细胞外泌体的局限性亦不容忽视:①天然水凝胶机械强度较弱,在承重部位或动态环境中易降

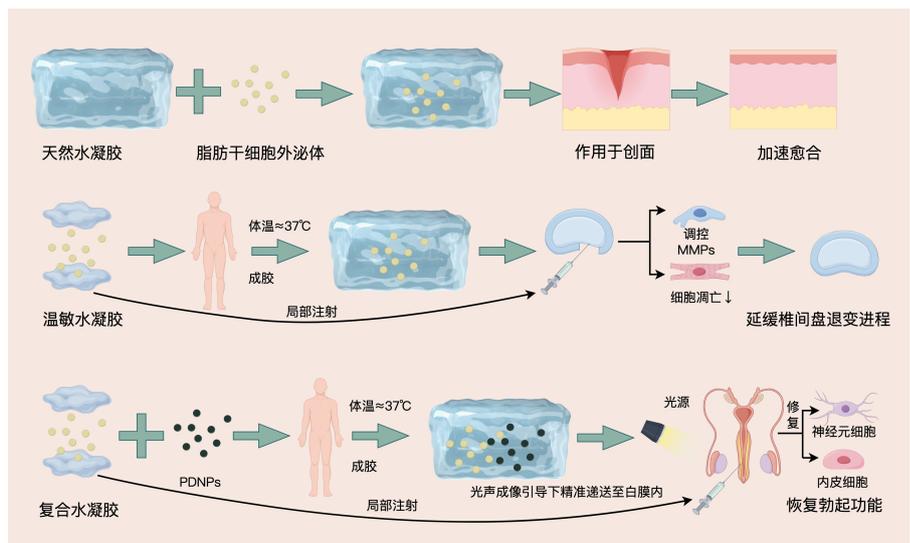
表1 | 治疗性脂肪干细胞外泌体的作用机制

作用领域	核心机制	生理效应	关键效应分子 / 通路	实验模型
创面修复与再生	促进成纤维细胞增殖、迁移,刺激血管内皮细胞生成;调节胶原合成,抑制纤维化	缩短伤口愈合周期,减少瘢痕形成,促进细胞外基质动态重塑	circ-Rps5/miR-124-3p(靶向巨噬细胞极化) miR-125a(血管内皮细胞生成) ERK/MAPK 通路(激活 MMP3 表达) III型胶原 / I型胶原上调(比例提高至1.8倍)	糖尿病小鼠模型, 瘢痕小鼠模型
骨组织再生平衡	双向调节破骨细胞:促进前体细胞分化、抑制成熟细胞活性	改善炎症微环境,维持骨重建动态平衡	miR-451a(靶向 MIF 信号轴) 巨噬细胞 M2/M1 极化上调(比例 0.8→3.6) 阻断 RANKL/OPG 通路	骨再生动物模型
神经再生与修复	促进神经轴突再生,抑制髓鞘崩解,减少施万细胞凋亡与自噬	加速周围神经损伤修复,恢复神经传导功能	促进 Büngner 带形成 施万细胞	SD 大鼠坐骨神经损伤模型
心肌保护	抑制心肌细胞铁死亡,减轻氧化应激损伤	改善心肌梗死后心肌损伤,提升细胞存活率	circ-Stt3b/miR-15a-5p/GPX4 通路	心肌梗死动物模型
调控免疫微环境	抑制 T 细胞分化与活化,诱导巨噬细胞向抗炎表型转化	降低炎症反应,改善组织修复微环境	miR-34/miR-146 上调(靶向单核细胞), 干扰素 $\gamma$ 释放减少 巨噬细胞 M1→M2 极化	体外免疫细胞模型

表注: ERK/MAPK 为细胞外信号调节激酶 / 丝裂原活化蛋白激酶; MMP3 为基质金属蛋白酶 3; MIF 为巨噬细胞移动抑制因子; RANKL/OPG 为核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体 / 骨保护素; GPX4 为谷胱甘肽过氧化物酶 4。

表2 | 水凝胶分类体系总览表

分类维度	类别	特征	材料 / 机制	局限性
原料来源	天然水凝胶	生物相容性高; 可降解性优异	胶原、壳聚糖、透明质酸、海藻酸钠	力学强度低(易变形); 结构重复性差(批次稳定性弱)
	合成水凝胶	结构与性能可精准调控; 机械强度高; 稳定性好	聚乙烯醇、聚丙烯酰胺	依赖化石原料; 可持续性差
交联机制	化学交联	共价键形成稳定三维网络,永久交联	自由基聚合、辐射交联	需交联剂
响应性能	物理交联	可逆相变(氢键/疏水作用)	氢键、离子键	稳定性差
	传统型	环境响应迟钝	非离子水凝胶	功能单一
	智能型	多刺激响应(pH值/温度/光/磁)	温敏型、pH值响应型	合成工艺复杂



图注: MMPs 为基质金属蛋白酶; PDNPs 为聚多巴胺纳米颗粒。

图3 | 不同类型水凝胶负载脂肪干细胞外泌体在组织修复中的应用(由Fidraw绘制)

解变形;②天然材料来源差异可能造成性能波动,不利于标准化生产;③缺乏智能响应特性,对复杂病理微环境的动态适配能力有限,且部分研究对分子交互机制的解析不够深入。

2.2.4 智能水凝胶负载脂肪干细胞外泌体 XING 等<sup>[31]</sup> 制备了一种热敏性脱细胞外基质水凝胶负载脂肪干细胞外泌体复合体系(dECM@exo)用以治疗椎间盘退变,这种热敏性水凝胶系

统不仅能够通过原位凝胶化补充髓核细胞外基质的流失，还能为髓核细胞的生长提供适宜微环境。此外，该体系可持续稳定释放脂肪干细胞外泌体，通过精准调控基质金属蛋白酶的表达水平，实现基质合成与降解的动态平衡，同时，通过抑制炎症反应级联，显著减轻细胞凋亡现象，从而在体外实验中展现出良好的治疗效果。动物实验进一步证实，热敏性脱细胞外基质-脂肪干细胞外泌体水凝胶系统能够有效维持早期椎间盘微环境的稳态，显著延缓椎间盘退变的病理进程，见图3。

SADEGHIAN-NODOUSHAN 等<sup>[32]</sup>将脂肪干细胞外泌体负载于含有1%钴铁氧体纳米颗粒(CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)的海藻酸钠水凝胶支架上，通过碱性磷酸酶活性测定、茜素红染色和能量色散X射线光谱分析，评估磁性水凝胶复合材料在外部静磁场作用下对脂肪干细胞增殖与分化的影响。结果表明，负载脂肪干细胞外泌体的磁性海藻酸钠水凝胶支架不仅无细胞毒性，还能显著促进脂肪干细胞的增殖。此外，在磁场刺激下，负载脂肪干细胞外泌体的磁性海藻酸钠水凝胶支架对脂肪干细胞成骨分化表现出最强的促进作用，表现为更高的碱性磷酸酶活性和矿化程度。

智能水凝胶负载脂肪干细胞外泌体响应性精准可控，热敏性水凝胶靠体温触发成胶，磁性水凝胶受外磁场调控，实现外泌体精准递送，水凝胶的智能特性与外泌体的调控作用相辅相成；以天然基质或无毒材料为基础，生物安全性较高，且能针对性应对椎

间盘退变、骨再生等特殊需求。不过智能水凝胶也存在缺陷：制备流程复杂，需处理脱细胞外基质或引入纳米颗粒，成本偏高且难以规模化生产；对刺激存在依赖，磁性水凝胶需持续磁场作用，热敏性水凝胶易受体内温度波动影响，稳定性受限；长期安全性存疑，磁性纳米颗粒的体内代谢途径及降解产物毒性尚未明确。

2.2.5 复合水凝胶负载脂肪干细胞外泌体 LIANG 等<sup>[33]</sup>通过原位聚合法制备了一种负载聚多巴胺纳米颗粒的聚乙二醇-聚(ε-己内酯-丙交酯)(PDNPs-PELA)温敏水凝胶用于脂肪干细胞外泌体白膜内给药，该水凝胶在体温下发生溶胶-凝胶转变，外泌体被封装到水凝胶后，在2周内呈现持续释放行为。体内动物实验表明，水凝胶释放的外泌体可促进内皮细胞和神经元修复，增加海绵体内压，从而恢复勃起功能；由于温敏凝胶中的聚多巴胺纳米颗粒具有优异的光声性能，使水凝胶在实时光声成像引导下精准递送至白膜内；聚乙二醇-聚(ε-己内酯-丙交酯)温敏水凝胶作为可注射外泌体载体，在勃起功能障碍治疗中具有良好的效果，见图3。

XU 等<sup>[34]</sup>利用壳聚糖及αβ-甘油磷酸交联形成水凝胶，壳聚糖具有良好的生物相容性、抗菌性和促进组织修复的特性，而αβ-甘油磷酸作为交联剂可调节水凝胶的温敏性，使其在体温下形成凝胶，便于局部注射或涂抹。将脂肪干细胞外泌体负载于壳聚糖-αβ-甘油磷酸水凝胶支架并作用于深度烧伤创面，结果发现，脂肪干细胞外泌体-壳聚糖-αβ-甘

油磷酸水凝胶通过阻断核因子κB通路，抑制促炎因子(如肿瘤坏死因子α、白细胞介素6、白细胞介素1α)的表达，同时上调抗炎因子(如白细胞介素10、转化生长因子β)和表皮生长因子的表达，从而减轻炎症反应，而且它可诱导M1型(促炎)巨噬细胞向M2型(抗炎、促修复)转化。

在复合水凝胶负载脂肪干细胞外泌体研究中，将温敏性、成像引导或抗菌特性与外泌体功能相结合，实现递送与治疗的协同增效；给药方式灵活多样，可注射或局部涂抹，能适配不同病灶的治疗需求；同时具备靶向性与缓释性，可维持外泌体的长期高效作用。不过其局限性也较为明显：制备过程涉及多种材料复合与纳米颗粒修饰，工艺复杂且成本偏高；部分合成材料(如聚乙二醇-聚ε-己内酯-丙交酯)的长期生物相容性仍有待验证。

水凝胶负载脂肪干细胞外泌体的复合递送系统，通过延长外泌体滞留时间与重塑损伤局部微环境，显著提升了组织修复疗效，它在协调炎症抑制与再生促进方面的作用尤为突出<sup>[35]</sup>。未来研究方向应集中于以下两点：①工艺标准化：运用微流控技术建立精准制备流程以提高批次稳定性；②生物安全性升级：引入可降解纳米元件(如酶响应型交联剂)，规避长期体内蓄积风险，这些关键性突破将有力推动该系统的临床转化进程。不同类型水凝胶负载脂肪干细胞外泌体的应用及优缺点见表3。

表3 | 不同类型水凝胶负载脂肪干细胞外泌体的应用及优缺点

类型	研究 / 机制	治疗应用	优势特点	局限性
天然水凝胶	SONG 等 <sup>[28]</sup> : 细胞外基质水凝胶实现外泌体缓释，维持局部高浓度 AFSARTALA 等 <sup>[29]</sup> : 胶原-纤维蛋白水凝胶封装外泌体促进神经再生 REN 等 <sup>[30]</sup> : 氧化透明质酸-聚赖氨酸水凝胶增强外泌体滞留	皮肤创面愈合 脊髓损伤修复 神经损伤修复 心肌梗死治疗	(1) 生物相容性高、可降解； (2) 可注射、原位成胶适配微创治疗； (3) 模拟生理微环境，协同外泌体抗炎促修复	(1) 机械强度弱，动态环境易变形； (2) 天然材料性能波动，标准化难； (3) 缺乏智能响应性
智能水凝胶	XING 等 <sup>[31]</sup> : 热敏脱细胞外基质水凝胶负载外泌体调控基质金属蛋白酶表达水平，抑制炎症、减少细胞凋亡 SADEGHIAN-NODOUSHAN 等 <sup>[32]</sup> : 磁性海藻酸钠水凝胶负载外泌体促进脂肪干细胞成骨分化	椎间盘退变 骨再生	(1) 响应精准(体温/磁场触发)； (2) 靶向递送与动态调控结合； (3) 天然基质基础安全性高	(1) 制备复杂(需脱细胞/纳米颗粒)，成本高； (2) 依赖外部刺激(磁场/温度)，稳定性受限； (3) 纳米颗粒长期毒性不明
复合水凝胶	LIANG 等 <sup>[33]</sup> : 聚多巴胺纳米颗粒-聚乙二醇-聚(ε-己内酯-丙交酯)温敏水凝胶负载外泌体，通过光声成像引导白膜内给药 XU 等 <sup>[34]</sup> : 脂肪干细胞外泌体-壳聚糖-αβ-甘油磷酸水凝胶抑制促炎因子，上调抗炎因子，诱导巨噬细胞M1→M2转化	勃起功能障碍 深度烧伤	(1) 多功能协同(温敏、成像、抗菌)； (2) 给药灵活(注射/涂抹)； (3) 缓释及靶向增强疗效	(1) 多种材料复合工艺复杂； (2) 合成材料长期生物相容性待验证

## 2.3 金属有机框架

**2.3.1 金属有机框架定义及特征** 金属有机框架是一类通过无机金属单元(离子、离子簇或多核配合物)与有机配体自组装形成的多孔有机-无机杂化网络材料,其结构可延伸为一维、二维或三维<sup>[36]</sup>。在金属中心与有机配体通过配位键和共价键结合的过程中,会形成具有超高表面积和孔隙比率(可达90%)的金属有机框架晶体<sup>[37]</sup>。这类材料的制备方法相对简便,常见的合成手段包括溶剂热合成、电化学合成、机械研磨、微波与超声辅助合成以及高通量合成等<sup>[38]</sup>。此外,通过对金属有机框架进行合成后修饰,能够有效提升结构稳定性,精准调控功能特性,甚至赋予材料新的附加性能。金属有机框架整合了有机与无机组分的双重优势,其核心特点在于可通过灵活改变金属节点和(或)有机连接体的类型来调控材料的化学组成。由于组分在几何构型、尺寸大小及功能特性上具有高度可调性,金属有机框架的结构设计理论上具有无限可能性<sup>[39]</sup>。目前,已有大量金属有机框架材料被开发和研究,其中具有代表性的体系包括 MIL(materials of institut lavoisier) 系列、UiO(university of oslo) 系列以及沸石咪唑酯骨架(zeolitic imidazolate frameworks, ZIF) 系列,这种结构多样性使得金属有机框架在气体吸附、催化、药物递送等领域展现出广阔的应用潜力<sup>[40-41]</sup>。

**2.3.2 金属有机框架负载脂肪干细胞外泌体** KANG 等<sup>[42]</sup>成功开发了一种聚乳酸-羟基乙酸共聚物/镁离子-没食子酸-金属有机框架复合支架(PLGA/Exo-Mg-GA MOF),通过结合脂肪干细胞外泌体、镁离子和没食子酸的协同作用,构建了独特的纳米结构界面,旨在同步提升材料的成骨诱导、血管生成促进及抗炎特性。实验数据表明,该复合支架在体外对人骨髓间充质干细胞的成骨分化以及人脐静脉内皮细胞的血管形成均表现出显著的增强效应;进一步研究发现,支架中缓释的脂肪干细胞外泌体可被共培养细胞有效摄取,通过维持骨移植区域

的微环境稳定、保障局部血供,进而加速成骨细胞分化进程并推动骨组织重建;动物实验方面,通过大鼠颅骨缺损模型验证了聚乳酸-羟基乙酸共聚物/镁离子-没食子酸-金属有机框架复合支架在体内能够显著促进新生骨组织生成,并实现良好的骨整合效果。

金属有机框架负载脂肪干细胞外泌体的优势:结构与性能的调控灵活性突出,可通过组分设计实现功能的精准定制;多孔特性便于负载外泌体、离子等活性物质并实现缓释,从而达到多成分的协同效应;制备手段丰富且支持后期修饰,有利于优化材料稳定性并赋予其额外性能。不足之处在于:部分金属有机框架稳定性欠佳,体内长期应用可能产生不利影响;复合支架的制备涉及多组分整合,工艺复杂程度较高。

## 2.4 人工合成高分子聚合物支架

**2.4.1 人工合成高分子聚合物支架定义及特征** 人工合成高分子聚合物支架是通过化学合成方法制备的三维多孔结构材料,广泛应用于生物医学与组织工程领域。此类材料通常选择生物相容性良好的可降解或稳定高分子,如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸-羟基乙酸共聚物及聚己内酯等,具备可调控降解速率、机械强度及生物功能的特性<sup>[43]</sup>。人工合成高分子聚合物的制备方法多样,包括静电纺丝法(构建纳米纤维模拟细胞外基质)、3D 打印技术(定制复杂结构)、溶剂铸造/粒子沥滤法(调控孔隙率)及相分离法等,以满足不同应用需求<sup>[44]</sup>。这类支架的结构特点突出多孔性与可设计性,高孔隙率(50%-90%)和连通孔道支持细胞迁移与物质运输,孔径大小可根据组织再生需求(如骨组织工程需 100-500 μm 大孔径)灵活调整,通过表面功能化修饰(如接枝生长因子)或力学性能优化,可进一步提升生物相容性与细胞黏附能力。在应用方面,人工合成高分子聚合物支架已覆盖骨组织修复、药物缓释、神经再生及皮肤修复等领域<sup>[45]</sup>。

**2.4.2 人工合成高分子聚合物支架负载脂肪干细胞外泌体** GANDOLFI 等<sup>[46]</sup>开发了一种负载脂肪干细胞外泌体的矿物增强型聚乳酸基骨修复材料,采用热致相分离技术制备了两种不同矿物配比的多孔支架(PLA-10CaSi-10DCPD 和 PLA-5CaSi-5DCPD),通过环境扫描电镜分析显示,支架具有直径 10-30 μm 的规则孔隙结构,且在模拟体液中浸泡 28 d 后仍能保持稳定的三维多孔形态,同时表面发生动态矿化反应,为成骨细胞提供了仿生微环境。体外实验表明,矿物掺杂显著增强了脂肪干细胞的成骨分化能力,其中 PLA-10CaSi-10DCPD 配方通过硅酸钙与二水合磷酸氢钙的协同作用表现出更优的生物活性;进一步研究发现,外泌体负载吸附于支架表面,通过旁分泌机制显著上调成骨相关基因(I 型胶原 A1、骨桥蛋白、骨钙素等)的表达水平,与矿物掺杂产生协同效应;生物相容性测试显示,两种支架均支持细胞的黏附与增殖,其中高矿物含量支架在促进细胞外基质矿化方面表现突出。研究证实,将生物活性矿物与外泌体功能化相结合的策略,可通过模拟天然骨组织的成分与结构特征,有效激活干细胞的成骨分化潜能。

LI 等<sup>[47]</sup>开发了一种基于脂肪干细胞外泌体的智能型骨修复系统,通过构建聚多巴胺修饰的聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米纤维支架,实现了生物活性因子的可控递送与骨再生微环境的精准调控;采用静电纺丝技术制备了具有仿生结构的聚多巴胺涂层聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米纤维支架,并通过物理吸附法将外泌体稳定锚定于支架表面。体外实验显示,该复合体系可显著促进骨髓间充质干细胞的成骨分化,表现为碱性磷酸酶活性提升 3.2 倍及成骨标志物基因表达上调(Runt 相关转录因子 2 上调 45%,骨钙素上调 68%),同时增强细胞迁移能力(划痕愈合率提高 28%);流式细胞术分析证实,脂肪干细胞外泌体通过激活 Wnt/β-catenin 信号通路促进干细胞向成骨谱系分化;材料表征结果显示,聚多巴胺涂层使支架表面

亲水性显著提高 (接触角从 125° 降至 48°), 并形成具有纳米级粗糙度的仿生界面, 有利于细胞黏附与外泌体的持续释放 (缓释周期达 21 d)。体内实验在小鼠颅骨缺损模型中验证了该系统的修复效能, 术后 12 周 Micro-CT 检测显示新生骨体积达缺损面积的 72%, 较对照组提高 40%; 组织学分析显示, 修复区域可见大量矿化骨小梁形成及血管化新生组织, 免疫组化染色证实外泌体促进了 CD31<sup>+</sup> 血管内皮细胞的募集, 见图 4。

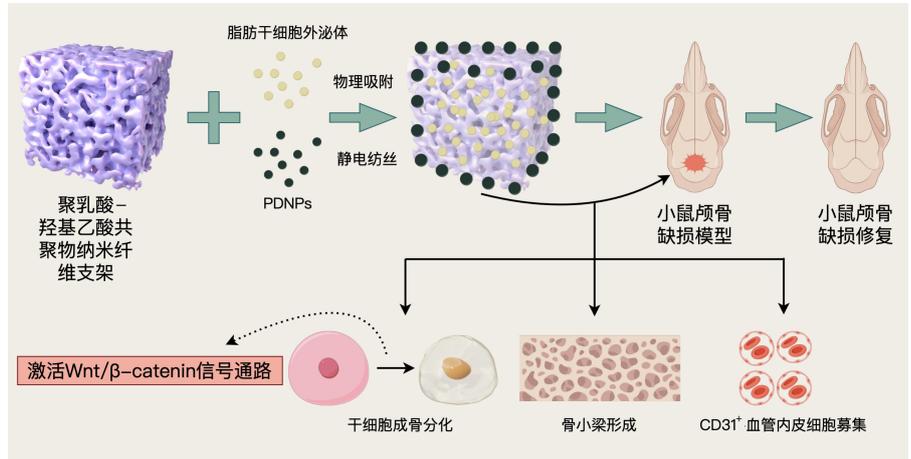
人工合成高分子聚合物支架负载外泌体在骨修复及再生方面优势显著, 其结构调控性强, 可通过调整矿物比例、纤维形态或表面修饰, 优化孔隙结构与生物活性, 满足骨修复仿生需求; 功能协同性好, 聚合物力学支撑与外泌体成骨信号、矿物质生物活性多维度配合, 提升修复效果。但也有局限: 合成高分子降解速度需与骨再生周期匹配, 否则易致力学失效或阻碍新骨形成; 部分支架亲水性差, 需表面修饰, 增加制备复杂度; 外泌体结合方式及释放规律需优化, 以防突释; 骨修复后力学强度及长期生物安全性仍待验证。

综上所述, 各种不同类型递送系统负载脂肪干细胞外泌体时, 因其材料特性, 在组织修复 (骨缺损、伤口、脊髓损伤等) 中展现出协同增效作用, 核心机制为延长外泌体滞留时间、调控局部微环境 (抗炎、促血管生成等)。具体优势及局限性见表 4。

### 3 讨论 Discussion

**3.1 既往他人在该领域研究的贡献和存在的问题** 文章对目前国内外关于治疗性脂肪干细胞外泌体负载方式的最新研究结果及进展进行综述, 各种不同负载递送系统研究进展见表 5。

作为新兴的无细胞治疗手段, 脂肪干细胞外泌体凭借其独特的生物学功能及跨生物屏障特性, 在组织再生修复、骨重建等多种疾病干预中展现出显著的应用前景<sup>[48]</sup>。脂肪干细胞外泌体能够携带核酸、蛋白质、脂质等生物活性分子, 通过细胞间信号传



图注: PDNPs 为聚多巴胺纳米颗粒, Wnt/β-catenin 为 Wnt/β- 连环蛋白。  
图 4 | 聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米纤维支架负载脂肪干细胞外泌体修复小鼠颅骨缺损 (由 Fidraw 绘制)

表 4 | 不同递送系统负载脂肪干细胞外泌体的优缺点

递送系统类型	结构特征	外泌体负载应用实例	功能优势	应用局限
水凝胶	由单体分子通过化学/物理交联形成三维亲水网络聚合物, 具有吸水、柔性特征	(1) 天然水凝胶: 细胞外基质水凝胶 (创面愈合); 胶原-纤维蛋白水凝胶 (脊髓损伤); 氧化透明质酸-聚赖氨酸水凝胶 (心肌梗死); (2) 智能水凝胶: 热敏脱细胞外基质水凝胶 (椎间盘突出); 磁性海藻酸钠水凝胶 (骨再生); (3) 复合水凝胶: 聚多巴胺纳米颗粒-聚乙二醇-聚 (ε-己内酯-丙交酯) 温敏水凝胶 (勃起功能障碍); 壳聚糖-αβ-甘油磷酸水凝胶 (深度烧伤)	(1) 生物相容性好, 天然水凝胶可降解性优异; (2) 可注射或原位成胶, 适配微创给药; (3) 智能水凝胶响应性精准 (温度、磁场); 复合水凝胶功能集成性强 (成像引导、抗菌); (4) 持续释放外泌体, 维持靶部位高浓度	(1) 天然水凝胶力学强度低, 动态环境易变形; (2) 天然材料批次差异大, 标准化生产难; (3) 智能水凝胶制备复杂, 依赖外部刺激 (磁场、温度), 稳定性受体内环境影响; (4) 复合水凝胶多材料整合工艺繁琐, 部分合成材料长期生物相容性待验证
金属有机框架	无机金属单元与有机配体自组装的多孔杂化材料, 具有超高比表面积及多维结构, 可通过改变金属节点、有机配体调控组成, 制备方法多样 (溶剂热合成、电化学合成、机械研磨、高通量合成等), 代表性体系有 MIL、UiO、ZIF 系列	聚乳酸-羟基乙酸共聚物/镁离子-没食子酸-金属有机框架复合支架, 协同镁离子、没食子酸增强成骨、血管生成及抗炎 (骨缺损修复)	(1) 结构与性能可调性强, 可精准定制功能; (2) 多孔结构利于外泌体、离子负载与缓释, 实现多成分协同; (3) 制备方法多样, 可通过后修饰优化稳定性与附加性能	(1) 部分金属有机框架稳定性差, 影响体内长期应用; (2) 复合支架制备涉及多组分整合, 工艺复杂、成本高; (3) 金属离子释放与降解行为需精准调控, 否则可能引发局部毒性; (4) 长期生物相容性及降解产物代谢路径待深入研究
人工合成高分子支架	化学合成的三维多孔材料, 以聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸-羟基乙酸共聚物、聚己内酯等为材料, 可调控降解速率、机械强度、生物功能等特性, 制备方法包括静电纺丝、3D 打印等, 孔隙率 50%-90%, 孔径可按需调整, 表面可功能化修饰	(1) 矿物增强型聚乳酸支架, 通过硅酸钙/二水合磷酸氢钙协同外泌体促成骨 (骨缺损修复); (2) 聚多巴胺修饰的聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米纤维支架, 激活 Wnt/β-catenin 通路, 促进成骨与血管生成 (骨缺损修复)	(1) 结构可控性强, 三维多孔结构, 可调控降解速率、机械强度及生物功能性; (2) 功能协同性好, 聚合物力学支撑与外泌体、矿物质多维度配合; (3) 制备技术成熟 (静电纺丝等), 便于规模化生产; (4) 表面修饰可提升外泌体负载稳定性与缓释性能	(1) 部分支架亲水性差, 需表面修饰, 增加制备复杂度; (2) 外泌体结合方式 (如物理吸附) 稳定性及释放规律待优化, 防突释; (3) 骨修复后力学强度及长期生物安全性仍待验证

表注: Wnt/β-catenin 为 Wnt/β- 连环蛋白。

递发挥调节作用, 这种方式可以规避传统细胞疗法的免疫排斥风险与伦理限制, 然而, 当前该疗法的临床转化仍面临关键挑战<sup>[49]</sup>。因外泌体在体内循环过程中易被网状内皮系统识别清除, 导致其生物半衰期较短, 难以

表 5 | 脂肪干细胞外泌体及负载不同递送系统研究进展表

年份	研究内容
1960年	WICHTERLE 等成功合成“聚羟乙基甲基丙烯酸酯”，这是首个可应用于人体的合成高分子水凝胶
1987年	JOHNSTONE 等正式将外泌体进行命名
2001年	ZUK 等于脂肪组织中成功分离出一种多能干细胞，并将其正式命名为“脂肪干细胞”
2013年	ROTHMAN 等由于“细胞囊泡运输调控机制”研究获诺贝尔生理学或医学奖，将外泌体研究推向新高度
2018年	LI 等用聚多巴胺涂层聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米纤维支架负载脂肪干细胞外泌体，激活 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白通路，促进成骨与血管生成
2022年	KANG 等用聚乳酸-羟基乙酸共聚物/镁离子-没食子酸-金属有机框架复合支架负载脂肪干细胞外泌体，实现良好的骨整合效果，促进新生骨组织生成
2023年	SONG 等用细胞外基质水凝胶负载脂肪干细胞外泌体，实现外泌体持续释放，加速糖尿病创面愈合

在靶部位有效富集并持续发挥作用。这种药代动力学特性的局限性，制约了外泌体在复杂疾病治疗中的疗效发挥，成为阻碍其从基础研究向临床应用转化的主要瓶颈。因此，学者们通过将脂肪干细胞外泌体与水凝胶、金属有机框架及人工合成高分子聚合物支架等新型负载系统相结合，通过材料特性与外泌体功能的协同优化，显著提升了外泌体的稳定性、靶向性及治疗效能。但目前研究仍局限于细胞及动物实验阶段，还需更多实验来证实其安全性及有效性。

尽管学者们通过解析脂肪干细胞外泌体的作用机制、开发多元化递送系统，为组织修复提供了丰富的理论与技术储备，但其在临床转化过程中仍有一些问题亟待解决：首先，脂肪干细胞外泌体中具体功能成分(如 miRNA、蛋白质)的靶向性调控机制尚未完全明确，多数研究聚焦整体效应，对单一活性分子的作用解析不足<sup>[50]</sup>；外泌体提取纯化标准不统一，缺乏标准化的质量控制体系；外泌体在体内的代谢路径与长期安全性(如免疫原性)仍需长期动物实验验证，尤其是反复给药后的累积效应尚未可知；其次，各种递送载体均存在缺陷，如水凝胶的机械强度低，金属有机框架中金属离子有泄露风险，人工合成高分子聚合物支架酸性降解产物引起局部炎症等，载体制备流程差异较大，生产工艺标准化缺失；最后，长期生物安全性数据不足，尤其是纳米元件(如水凝胶中的交联

剂)在体内的长期蓄积效应缺乏系统评估。

**3.2 该综述区别于他人他篇的特点** 相较于同类研究，此综述聚焦脂肪干细胞外泌体负载技术，系统整合水凝胶、金属有机框架及人工合成高分子聚合物支架等前沿载体，深入阐释材料特性与外泌体协同机制，结合创面修复、骨再生等多场景应用展开分析；同时，对现有文献归纳整理、综合分析，深入探讨技术瓶颈，并从材料性能优化、递送系统创新等维度的发展方向提出自己的见解。

**3.3 该综述的局限性** 由于检索数据有限，此综述未涉及外泌体-载体复合物的长期体内毒性研究，包括纳米材料降解产物的生物蓄积风险、外泌体过量递送引发的免疫激活或细胞功能紊乱等潜在问题。

**3.4 该综述的重要意义** 面对脂肪干细胞外泌体负载技术从实验室向临床转化的关键阶段，未来研究需围绕材料性能优化、递送系统创新及安全性评价体系构建展开系统性探索。在材料设计层面，需通过仿生修饰、纳米界面工程等技术手段，精准调控水凝胶、金属有机框架及人工高分子聚合物支架的物理化学特性，在提升外泌体负载效率与缓释能力的同时，进一步优化载体材料的生物相容性，降低潜在免疫原性与组织毒性，为外泌体在体内的长效驻留与功能发挥创造理想微环境。在递送系统创新方面，应突破单一载体的功能局限，深入探究多模态协同递送策略。例如，将智能

水凝胶的环境响应性与金属有机框架的靶向吸附特性相结合，或通过人工合成高分子聚合物支架的三维结构负载外泌体并耦合生长因子缓释体系，形成“靶向递送-可控释放-微环境调控”的多级协同系统，实现外泌体治疗效能的最大化。这种跨材料体系的协同设计，不仅能解决外泌体体内分布不均的问题，还可通过多生物信号的有序传递，精准调控组织修复与免疫调节过程。这些研究方向的突破，将推动脂肪干细胞外泌体负载技术从单一功能优化迈向系统性转化创新，不仅为再生医学领域提供兼具安全性与高效性的无细胞治疗方案，更有望构建基于外泌体递送的个性化治疗新方式，加速外泌体在组织工程、免疫疾病及难治性疾病中的临床应用进程。

**作者贡献：**吉德民负责收集资料、文章设计与成文，马志红负责审核。

**利益冲突：**文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

**开放获取声明：**这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

**版权转让：**文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

**出版规范：**该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)；文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次文字和图表查重；文章经小同行外审专家双盲审稿，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

## 4 参考文献 References

- ZUK PA, ZHU M, MIZUNO H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng.* 2001;7(2):211-228.
- YANG S, SUN Y, YAN C. Recent advances in the use of extracellular vesicles from adipose-derived stem cells for regenerative medical therapeutics. *J Nanobiotechnology.* 2024;22(1):316.

- [3] FOTI R, STORTI G, PALMESANO M, et al. Senescence in Adipose-Derived Stem Cells: Biological Mechanisms and Therapeutic Challenges. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(15):8390.
- [4] FAN X, ZHANG Y, LIU W, et al. A comprehensive review of engineered exosomes from the preparation strategy to therapeutic applications. *Biomater Sci.* 2024;12(14):3500-3521.
- [5] JOHNSTONE RM, ADAM M, HAMMOND JR, et al. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). *J Biol Chem.* 1987;262(19):9412-9420.
- [6] KALLURI R, LEBLEU VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science.* 2020; 367(6478):eaau6977.
- [7] RAHNAMA M, HEIDARI M, POURSALEHI Z, et al. Global Trends of Exosomes Application in Clinical Trials: A Scoping Review. *Stem Cell Rev Rep.* 2024;20(8): 2165-2193.
- [8] AL-MADHAGI H. The Landscape of Exosomes Biogenesis to Clinical Applications. *Int J Nanomedicine.* 2024;19: 3657-3675.
- [9] TIENDA-VÁZQUEZ MA, HANEL JM, MÁRQUEZ-ARTEAGA EM, et al. Exosomes: A Promising Strategy for Repair, Regeneration and Treatment of Skin Disorders. *Cells.* 2023;12(12):1625.
- [10] HUSHMANDI K, SAADAT SH, RAEI M, et al. The science of exosomes: Understanding their formation, capture, and role in cellular communication. *Pathol Res Pract.* 2024;259:155388.
- [11] CHEN YF, LUH F, HO YS, et al. Exosomes: a review of biologic function, diagnostic and targeted therapy applications, and clinical trials. *J Biomed Sci.* 2024;31(1):67.
- [12] WANG Y, LI Q, ZHOU S, et al. Contents of exosomes derived from adipose tissue and their regulation on inflammation, tumors, and diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1374715.
- [13] KEMALOĞLU CA, DURSUN EN, YAY AH, et al. The Optimal Effective Dose of Adipose-Derived Stem Cell Exosomes in Wound Healing. *Ann Plast Surg.* 2024;93(2): 253-260.
- [14] MOU C, XIA Z, WANG X, et al. Stem cell-derived exosome treatment for acute spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis based on preclinical evidence. *Front Neurol.* 2025; 16:1447414.
- [15] ABBASI R, ALAMDARI-MAHD G, MALEKI-KAKELAR H, et al. Recent advances in the application of engineered exosomes from mesenchymal stem cells for regenerative medicine. *Eur J Pharmacol.* 2025;989:177236.
- [16] YIN D, SHEN G. Exosomes from adipose-derived stem cells regulate macrophage polarization and accelerate diabetic wound healing via the circ-Rps5/miR-124-3p axis. *Immun Inflamm Dis.* 2024; 12(6):e1274.
- [17] LIANG X, ZHANG L, WANG S, et al. Exosomes secreted by mesenchymal stem cells promote endothelial cell angiogenesis by transferring miR-125a. *J Cell Sci.* 2016; 129(11):2182-2189.
- [18] WANG L, HU L, ZHOU X, et al. Author Correction: Exosomes secreted by human adipose mesenchymal stem cells promote scarless cutaneous repair by regulating extracellular matrix remodelling. *Sci Rep.* 2021;11(1):3245.
- [19] LI R, LI D, WANG H, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells regulate M1/M2 macrophage phenotypic polarization to promote bone healing via miR-451a/MIF. *Stem Cell Res Ther.* 2022;13(1):149.
- [20] REN L, SONG ZJ, CAI QW, et al. Adipose mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate hypoxia/serum deprivation-induced osteocyte apoptosis and osteocyte-mediated osteoclastogenesis in vitro. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;508(1): 138-144.
- [21] 尹刚, 刘蔡钺, 林耀发, 等. 脂肪干细胞来源外泌体对周围神经损伤后再生作用的实验研究 [J]. *中国修复重建外科杂志*, 2018,32(12):1592-1596.
- [22] LIU J, WANG Z, LIN A, et al. Exosomes from Hypoxic Pretreatment ADSCs Ameliorate Cardiac Damage Post-MI via Activated circ-Stt3b/miR-15a-5p/GPX4 Signaling and Decreased Ferroptosis. *Cardiovasc Toxicol.* 2024;24(11): 1215-1225.
- [23] BLAZQUEZ R, SANCHEZ-MARGALLO FM, DE LA ROSA O, et al. Immunomodulatory Potential of Human Adipose Mesenchymal Stem Cells Derived Exosomes on in vitro Stimulated T Cells. *Front Immunol.* 2014; 5:556.
- [24] DOMENIS R, CIFÙ A, QUAGLIA S, et al. Pro inflammatory stimuli enhance the immunosuppressive functions of adipose mesenchymal stem cells-derived exosomes. *Sci Rep.* 2018;8(1):13325.
- [25] WICHTERLE O, LÍM D. Hydrophilic Gels for Biological Use. *Nature.* 1960;185(4706): 117.
- [26] FAN MH, PI JK, ZOU CY, et al. Hydrogel-exosome system in tissue engineering: A promising therapeutic strategy. *Bioact Mater.* 2024;38:1-30.
- [27] GUO L, FU Z, LI H, et al. Smart hydrogel: A new platform for cancer therapy. *Adv Colloid Interface Sci.* 2025;340:103470.
- [28] SONG Y, YOU Y, XU X, et al. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Biopotential Extracellular Matrix Hydrogels Accelerate Diabetic Wound Healing and Skin Regeneration. *Adv Sci (Weinh).* 2023;10(30):e2304023.
- [29] AFSARTALA Z, HADJIGHASSEM M, SHIRIAN S, et al. The Effect of Collagen and Fibrin Hydrogels Encapsulated with Adipose Tissue Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes for Treatment of Spinal Cord Injury in a Rat Model. *Iran J Biotechnol.* 2023;21(3):e3505.
- [30] REN Y, WANG W, YU C, et al. An injectable exosome-loaded hyaluronic acid-polylysine hydrogel for cardiac repair via modulating oxidative stress and the inflammatory microenvironment. *Int J Biol Macromol.* 2024;275(Pt 2):133622.
- [31] XING H, ZHANG Z, MAO Q, et al. Injectable exosome-functionalized extracellular matrix hydrogel for metabolism balance and pyroptosis regulation in intervertebral disc degeneration. *J Nanobiotechnology.* 2021;19(1):264.
- [32] SADEGHIAN-NODOUSHAN F, NIKUKAR H, SOLEIMANI M, et al. A smart magnetic hydrogel containing exosome promotes osteogenic commitment of human adipose-derived mesenchymal stem cells. *Iran J Basic Med Sci.* 2022;25(9): 1123-1131.

- [33] LIANG L, SHEN Y, DONG Z, et al. Photoacoustic image-guided corpus cavernosum intratunical injection of adipose stem cell-derived exosomes loaded polydopamine thermosensitive hydrogel for erectile dysfunction treatment. *Bioact Mater.* 2021;9:147-156.
- [34] XU L, LIU D, YUN HL, et al. Effect of adipose-derived stem cells exosomes cross-linked chitosan- $\alpha\beta$ -glycerophosphate thermosensitive hydrogel on deep burn wounds. *World J Stem Cells.* 2025;17(2):102091.
- [35] CUI H, LI J. Hydrogel adhesives for tissue recovery. *Adv Colloid Interface Sci.* 2025;341:103496.
- [36] KHULOOD MT, JIJITH US, NASEEF PP, et al. Advances in metal-organic framework-based drug delivery systems. *Int J Pharm.* 2025;673:125380.
- [37] WANG Y, GAO N, LI X, et al. Metal organic framework-based variable-size nanoparticles for tumor microenvironment-responsive drug delivery. *Drug Deliv Transl Res.* 2024;14(7):1737-1755.
- [38] 庆达, 王建省, 苏新悦, 等. 金属有机框架材料的制备及应用研究进展 [J]. *化工新型材料*, 2024,52(1):65-70.
- [39] WANG D, YAO H, YE J, et al. Metal-Organic Frameworks (MOFs): Classification, Synthesis, Modification, and Biomedical Applications. *Small.* 2024;20(47):e2404350.
- [40] LEOI MWN, ZHENG XT, YU Y, et al. Redefining Metal Organic Frameworks in Biosensors: Where Are We Now? *ACS Appl Mater Interfaces.* 2025;17(9):13246-13278.
- [41] LI W, CHEN J, GUO J, et al. Exploring the multifaceted roles of metal-organic frameworks in ecosystem regulation. *J Mater Chem B.* 2025;13(7):2272-2294.
- [42] KANG Y, XU C, MENG L, et al. Exosome-functionalized magnesium-organic framework-based scaffolds with osteogenic, angiogenic and anti-inflammatory properties for accelerated bone regeneration. *Bioact Mater.* 2022;18:26-41.
- [43] SULTANA N, COLE A, STRACHAN F. Biocomposite Scaffolds for Tissue Engineering: Materials, Fabrication Techniques and Future Directions. *Materials (Basel).* 2024;17(22):5577.
- [44] TOLBERT JW, FRENCH T, KITSON A, et al. Solvent-cast 3D printing with molecular weight polymer blends to decouple effects of scaffold architecture and mechanical properties on mesenchymal stromal cell fate. *J Biomed Mater Res A.* 2024;112(9):1364-1375.
- [45] JIANG Z, ZHENG Z, YU S, et al. Nanofiber Scaffolds as Drug Delivery Systems Promoting Wound Healing. *Pharmaceutics.* 2023;15(7):1829.
- [46] GANDOLFI MG, GARDIN C, ZAMPARINI F, et al. Mineral-Doped Poly(L-lactide) Acid Scaffolds Enriched with Exosomes Improve Osteogenic Commitment of Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Nanomaterials (Basel).* 2020;10(3):432.
- [47] LI W, LIU Y, ZHANG P, et al. Tissue-Engineered Bone Immobilized with Human Adipose Stem Cells-Derived Exosomes Promotes Bone Regeneration. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2018;10(6):5240-5254.
- [48] HONG P, YANG H, WU Y, et al. The functions and clinical application potential of exosomes derived from adipose mesenchymal stem cells: a comprehensive review. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):242.
- [49] SU H, CHAU H, LI Q, et al. Bridging the gap: clinical translation of adipose-derived stem cells- a scoping review of clinical trials. *Stem Cell Res Ther.* 2025;16(1):288.
- [50] RONG J, LI YY, WANG X, et al. Non-coding RNAs in adipose-derived stem cell exosomes: Mechanisms, therapeutic potential, and challenges in wound healing. *World J Stem Cells.* 2025;17(4):102917.

(责任编辑: 马征华, 邱杨, 张楠)