



高月, 中国工程院院士, 军事药学和中药药理学专家, 专业技术少将军衔, 中国医学科学院学术咨询委员会委员。现为全军特需中药及天然药物重点实验室主任。先后主持国家自然科学基金重大项目、国家重点研发计划等 23 项。以第一完成人获得国家科技进步一等奖、二等奖和军队科技进步一等奖等 6 项; 荣获何梁何利基金科学与技术进步奖、首批全国创新争先奖状、全国中医药杰出贡献奖、树兰医学奖等。荣立个人二等功 2 次、三等功 1 次。

间充质干细胞外泌体研究进展

柏志杰, 高月* (军事科学院军事医学研究院, 北京 100850)

摘要: 目的 探讨间充质干细胞外泌体在疾病治疗中的研究现状、核心机制、机遇与挑战, 为后续间充质干细胞外泌体的临床转化提供策略参考。**方法** 以“间充质干细胞”与“外泌体”为关键词, 检索 PubMed 近 10 年相关文献, 总结间充质干细胞研究与应用, 系统阐述间充质干细胞外泌体的发现、成分及发挥作用的核心机制, 并对间充质干细胞临床应用面临的挑战进行分析。**结果** 间充质干细胞外泌体是间充质干细胞发挥功能的重要介质, 在多种疾病的治疗中具有重要应用前景; 相较于间充质干细胞本身, 其衍生的外泌体因结构更简单、免疫原性可能更低, 被认为在质控和安全性评估上具有相对优势; 同时, 其纳米级尺寸理论上有助于克服血脑屏障等递送障碍, 因而被视为一个具有转化潜力的研究方向。**结论** 间充质干细胞外泌体是当前再生医学领域的研究热点之一, 其基础研究与临床转化探索正处于快速发展阶段。研究显示, 与完整的间充质干细胞治疗相比, 外泌体理论上具有更低的免疫原性风险、更强的组织穿透与靶向递送潜力, 这些特点使其在解决传统细胞疗法面临的某些挑战方面展现出应用前景, 由此催生的“无细胞治疗”策略, 可能在一定程度上为干细胞疗法提供新的发展路径。

关键词: 间充质干细胞; 外泌体; 免疫原性; 靶向; 干细胞疗法; 药理机制; 临床应用

Advances in Research of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes

BAI Zhijie, GAO Yue* (Academy of Military Medical Sciences, Academy of Military Sciences, Beijing 100850, China)

Abstract: Objective To explore the current research, core mechanisms, opportunities, and challenges related to mesenchymal stem cell-derived exosomes in disease treatment, and to provide references for their subsequent clinical translation. **Methods** PubMed was searched for related literature by using mesenchymal stem cell and exosome as key words. Articles published within the past ten years and those published earlier were included to summarize the research findings and applications associated with the discovery, components and functional mechanisms of mesenchymal stem cell-derived exosomes. Challenges facing the clinical translation of mesenchymal stem cell-derived exosomes were discussed. **Results** Exosomes were the crucial mediator of functions of mesenchymal stem cells and could be potentially used for the treatment of diseases. Exosomes enjoyed advantages over mesenchymal stem cells in quality control and safety assessment due to their simpler structure and lower immunogenicity. In addition, mesenchymal stem cell-derived exosomes were nanoscale in size, making it possible for them to cross the blood-brain barrier. These exosomes promised to be a sphere of study that was capable of easy translation. **Conclusion** Mesenchymal stem cell-derived exosomes are one of the hot spots for regenerative medicine and rapid progress is being made in basic research and clinical translation. There is evidence that exosomes are lower in immunogenicity, stronger in tissue penetration and higher in targeting potential compared with mesenchymal stem cell therapies, which makes mesenchymal stem cell-derived exosomes superior to traditional stem cell therapies. The cell-free therapy strategy generated herein can possibly provide a new line of thought for research into stem cell therapies.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82404965); 中国科协青年人才托举工程项目 (2023QNRC001)。

作者简介: 柏志杰, 男, 博士, 助理研究员, 细胞生物学。

* **通信作者:** 高月, 女, 博士, 研究员, 中国工程院院士, 中药药理学与毒理学。E-mail: gaoyue@bmi.ac.cn

Keywords: Mesenchymal Stem Cell; Exosome; Immunogenicity; Target; Stem Cell Therapies; Pharmacological Mechanisms; Clinical Application

自 20 世纪 60 年代起,多种细胞分泌的小型囊泡被研究者观察到^[1]。在当时,科学界普遍认为外泌体仅仅是细胞的“垃圾袋”,无特定功能,并未引起广泛关注。直到 2007 年,瑞典科学家 Lotvall 团队发现树突状细胞等免疫细胞分泌的外泌体可携带功能性 mRNA 和 microRNA,并被其他细胞摄取,从而改变受体细胞功能^[2]。这一发现颠覆了对外泌体的传统认知,人们开始意识到,外泌体作为细胞远程信号的载体,在生理和病理过程中扮演着关键角色。随着研究深入,外泌体定义逐渐成形,即细胞主动分泌的直径 30~150 nm 的细胞外囊泡,内含蛋白质、核酸、脂质等信息分子,在体液中循环,并被远端或邻近的靶细胞摄取,从而调控靶细胞的生理或病理状态。21 世纪初起,外泌体被证明广泛存在于血液、尿液、唾液等体液中,其数量、内容物与癌症、神经退行性疾病、心血管疾病等密切相关^[3-4],被视为极具潜力、非侵入性的液体活检宝库。同时,系列研究发现外泌体是间充质干细胞 (Mesenchymal Stem Cell, MSC) 发挥治疗作用的重要载体^[5],这催生的“无细胞治疗”的新策略,有望为 MSC 为代表的干细胞疗法提供新的发展路径。

1 MSC 的研究与应用现状

1.1 MSC 的发现与应用

MSC 的成人来源为可以从个体获得的组织,如牙髓、骨髓、外周血等。骨髓是第一个被发现的成人 MSC 来源^[6],并已成为迄今为止使用最广泛的 MSC 来源之一。MSC 的围产期来源则包括脐带衍生成分,如脐带、脐带血及胎盘结构。尽管脐带来源的 MSC 数量占比极低,其在标准化的无血清培养体系下,较成人来源的 MSC,在增殖速率和集落形成单位数量方面更具优势^[7]。整体而言,MSC 具有来源丰富、采集方便、免疫原性低的优点,被广泛用于神经退行性疾病、呼吸系统疾病、消化系统疾病、烧伤、关节炎等疾病研究^[8-10]。截至 2023 年 12 月初,我国干细胞临床研究项目超 120 项,按疾病类型分布占比排名前 3 位的分别为神经系统疾病、免疫系统疾病和妇科疾病。其中,有逾 90 个项目使用 MSC 或 MSC 样干细胞,占比超过 70%,且来源以脐带为主。目前,中国临床试验注册中心登记注册项目急速增加,国内以 MSC 治疗各种疾病为主的临床试验正火热进行。

1.2 从细胞替代到外泌体递送的治疗机制转变

长期以来, MSC 的临床潜力主要基于其直接植

入与分化替代的假设,即通过归巢至损伤部位,直接分化为功能性细胞以修复组织。然而,越来越多的证据表明,移植后 MSC 的长期存活率和定植率极低,其治疗效果与体内细胞数量并不成正比^[11],推动对 MSC 作用机制的重新审视。已有研究表明, MSC 发挥治疗功效主要基于其强大的旁分泌功能,而非直接的细胞替代作用。其所分泌的丰富生物活性物质,包括间充质干细胞外泌体 (MSC-Derived Exosome, MSC-Exo),构成治疗作用的物质基础。这一认知将治疗的核心从细胞本身转向其分泌的活性分子成分。这些纳米级的脂质双层囊泡携带细胞来源的蛋白质、脂质及丰富的核酸,能够在细胞间进行高效的信息传递^[12]。同时,外泌体呈现低免疫原性、易储存、低成瘤风险、可穿越血脑屏障等优势,为干细胞应用与临床提供了新路径^[22]。

2 MSC-Exo 的生物学特性与作用机制

2.1 来源与分离技术

MSC-Exo 的获取是其研究与应用的基石,其来源与分离技术的选择直接影响外泌体的产量、纯度及生物学活性。目前,外泌体主要来源为不同组织 MSC 体外培养上清液。大规模、标准化培养是确保外泌体来源稳定和满足临床需求的前提,培养条件 (如血清来源、氧浓度、细胞代次) 的细微变化均可显著影响外泌体的成分与功能,引发批次间异质性^[13]。在分离纯化方面,超速离心法仍是当前的金标准,通过差速离心步骤可富集大小在 40~150 nm 的囊泡,但其过程耗时、设备昂贵,且高速剪切力可能损伤外泌体膜结构,并易与蛋白聚集体等杂质共沉淀。为克服上述局限,多种替代技术得到发展与应用:尺寸排阻色谱法能基于粒径差异实现温和、高效的分离,获得更高纯度和生物活性的外泌体,但处理量相对较小;基于聚合物沉淀 (如 PEG) 的商业试剂盒操作简便、快速,适合初步富集,但常引入聚合物污染物并导致囊聚,影响下游功能分析。此外,微流控技术和免疫亲和捕获法等新兴技术,凭借高分辨率或特异性识别,在提高分离特异性方面展现出潜力,但其通量和成本仍是规模化应用的瓶颈。因此,未来 MSC-Exo 临床应用研究应优化和标准化分离方案,并积极探索能够兼顾高纯度、高回收率及功能完整性的集成化、标准化外泌体分离纯化平台技术。

2.2 分子组成与功能

MSC-Exo 的功能源于其高度复杂且具有功能导向性的分子内容物。这些生物活性分子主要分为

三类: 蛋白质、核酸和脂质^[14]。其蛋白质组包含保守表达的跨膜蛋白和热休克蛋白, 它们参与外泌体的生物发生与细胞靶向识别。更重要的是, MSC-Exo 富含大量具有明确生物学功能的 MSC 特异性蛋白, 如参与细胞外基质重塑的组织金属蛋白酶抑制剂、具有免疫调节功能的转化生长因子- β 以及促进血管生成的血管内皮生长因子等, 这些蛋白构成外泌体执行组织修复功能的直接效应基础^[15]。在核酸成分中, miRNA 被认为是外泌体核心功能分子, 如 MSC-Exo 中的 miR-223 通过调控 LACC1 减轻骨髓炎中巨噬细胞焦亡, MSC-Exo 来源的 miR-126-5p 通过调节 FBXO32/MyoD 信号轴促进骨骼肌再生, 而 MSC-Exo 来源的 miR-223 则可抑制巨噬细胞中的 AKT 磷酸化, 缓解先天性巨结肠相关性小肠结肠炎^[16-18]。此外, 外泌体还携带 mRNA、lncRNA 及线粒体 DNA, 共同参与受体细胞的表观遗传与功能重编程^[2]。外泌体的脂质组成(如胆固醇、鞘磷脂、磷脂酰丝氨酸)不仅维持其结构稳定性, 还参与细胞膜融合、内化过程以及免疫调节信号的传递^[19]。这些分子并非孤立存在, 而是以协同或级联的方式发挥作用, 体现出外泌体的“集成式”治疗特性^[2,20]。

2.3 核心机制

外泌体治疗疾病的核心机制在于其作为信号转导载体, 通过系统性地调控受体细胞的基因表达与功能状态, 在多个病理环节发挥协同作用, 而非单一靶点的干预。其核心机制可归纳为以下几个方面。①免疫调节与抗炎是其最显著的机制之一, MSC-Exo 通过携带 miR-216a-5p、miR-146a-5p 等 miRNA, 抑制 TLR4/NF- κ B/PI3K-Akt 等炎症通路, 调控巨噬细胞极化, 显著降低炎症因子并升高 IL-10、TGF- β , 在脊髓损伤、中风及多发性硬化模型中发挥抗炎与神经保护作用^[21]。②组织修复与再生方面, MSC-Exo 通过激活 AKT/mTOR 或抑制 p53/ATF6 通路, 促进肾小管上皮细胞、软骨细胞及髓核细胞存活与增殖, 加速急性肾损伤等多种模型的组织修复与再生^[22]。③促血管生成是另一关键机制, MSC-Exo 携带 miR-126、miR-210-3p 及 miR-21-5p 等 miRNA, 通过抑制 SPRED1/PIK3R2 或上调 VEGF/VEGFR 表达, 激活 PI3K/Akt 与 MAPK 通路, 显著促进人脐静脉内皮细胞管腔形成及缺血组织新血管生成^[23]。此外, 抗纤维化机制在 MSC-Exo 治疗纤维化中至关重要^[24]。例如, MSC-Exo 递送的 miRNA 可靶向下调肝脏中 I 型胶原蛋白、 α -平滑

肌肌动蛋白等的表达, 抑制肌成纤维细胞的活化与细胞外基质的过度沉积^[25]。这些机制并非孤立运行, 而是构成一个动态、联通的网络, 共同驱动从抑制损伤、清除炎症到促进结构重建和功能恢复的完整修复进程, 体现出外泌体多靶点的独特优势。

3 MSC-Exo 在疾病治疗中的机遇与临床转化进展

3.1 “无细胞治疗”的优势

外泌体作为间充质干细胞治疗的替代策略, 其核心优势源于其“无细胞”特性, 这从一定程度上规避了细胞治疗的瓶颈。①外泌体不具有增殖能力, 一定程度消除了细胞移植可能带来的致瘤性风险和异位组织形成的长期隐忧。②外泌体的免疫原性极低。由于它们不含完整的细胞核和主要组织相容性复合体 II 类 (MHC-II) 分子, 因此引发宿主免疫排斥反应的风险显著低于其亲本细胞, 使其在异体应用中更具潜力, 并可能实现“现货型”产品储备^[26]。③在生产与质控层面, 外泌体作为生物纳米颗粒, 便于发展大规模、标准化的工业级生产技术, 向确保批次间一致性和产品质量稳定性迈进, 这是活细胞治疗难以达到的^[27]。④外泌体因其尺寸和天然的脂质双层结构, 在体内递送方面展现出独特优势, 包括更强的组织穿透能力和穿越生理屏障(如血脑屏障)的潜力, 从而能将治疗性成分更有效地递送至传统大分子药物或细胞难以到达的病变部位^[28]。综上所述, 这些优势使得外泌体疗法在转化效率、应用场景和潜在成本效益方面, 展现出替代或补充传统 MSC 治疗的巨大前景, 代表着再生医学向工程化生物制剂发展的一个重要方向。

3.2 临床前研究潜力

MSC-Exo 在临床前研究中展现出令人瞩目的治疗潜力, 其核心亮点在于跨越多种疾病模型, 通过多机制协同作用, 实现显著的组织修复与功能改善功效。在神经系统疾病领域, 其研究亮点尤为突出。在大鼠脑卒中模型中, 静脉输注 MSC 外泌体可高效穿越血脑屏障, 通过递送 miR-133b, 促进神经突触重塑和功能恢复^[29]。在心血管疾病方面, 越来越多证据表明, 通过静脉注射、心肌内或心包内囊途径给药 MSC-Exo 已被证明通过各种抗细胞凋亡途径减少不同心脏损伤中原生心肌细胞的凋亡^[30]。针对急性肾损伤与肝纤维化等脏器疾病, MSC-Exo 则展现出强大的抗炎与抗纤维化双重功效: MSC-Exo 可以通过 miR-874-3p 调节坏死, 以减轻肾小管上皮细胞损伤并增强修复; MSC-Exo 已被报道可调节脂肪酸代谢、抑制巨噬

细胞炎症相关蛋白质表达、抑制肝星状细胞铁丝网,从而减少肝脏脂质堆积、减轻肝脏炎症、延缓肝纤维化进程^[31-33]。同时, MSC-Exo 的低免疫原性特点为肝移植供体短缺问题提供了新思路^[34]。

引人注目的是,在放射损伤防护领域, MSC-Exo 也已呈现出巨大潜力。已有系列报道标明 MSC-Exo 富含可促进上皮细胞增殖和迁移的 miRNA 及促血管生长因子,介导放射性皮肤损伤后的上皮覆盖与血管保护^[35-37]。MSC-Exo 含有的 miR-146a 和 miR-34a,通过靶向 NF- κ B 和 Notch 1 信号,将巨噬细胞从促炎 M1 转变为促进愈合的 M2 表型,抑制炎症、促进放射损伤后组织重塑。同时,如上所述, MSC-Exo 通过靶向 Wnt、TGF- β 等多个信号通路,减少肌原纤维母细胞激活,改善过度纤维化和瘢痕产生。这些亮点研究验证了 MSC-Exo 在重大疾病中的治疗效能,标志着“无细胞治疗”策略正从概念走向现实。

3.3 临床试验现状

目前, MSC-Exo 的临床试验正从探索性研究向针对性治疗稳步推进,但整体尚处于早期阶段,多数研究集中于安全性验证和初步疗效观察。根据 ClinicalTrials.gov 的注册信息,已登记的相关临床试验数量有限,且以 I/II 期为主,所针对的适应证具有鲜明的“损伤修复与免疫调节”导向性。例如,1 项发表于《干细胞研究与治疗》的 I 期临床试验初步证实,静脉输注 MSC 来源的外泌体 (ExoFlo) 在重度 COVID-19 患者中是安全且耐受性良好的,并能显著改善氧合指数、降低全身炎症因子水平,展现出其逆转“细胞因子风暴”的潜力^[38]。尽管这些早期试验报道的积极的安全性数据和令人鼓舞的疗效趋势,但当前研究普遍存在样本量小、缺乏随机双盲对照、外泌体制备工艺不统一等局限。因此,临床试验现状揭示了 1 个关键过渡期:①初步数据支持 MSC-Exo 临床转化的可行性,为其在尚无有效疗法的疾病领域中应用打开大门;②突显出推动其走向成熟临床应用所亟待解决的核心问题(如建立标准化的生产与质控流程、确定生物学效价指标、开展设计严谨的确证性临床试验)。

4 MSC-Exo 临床转化面临的关键挑战与展望

4.1 大规模生产与标准化挑战

尽管与 MSC 相比具有一定优势,大规模生产与标准化体系的缺失是 MSC-Exo 迈向临床应用的核心瓶颈。生产挑战首先源于上游细胞培养的复杂性和

下游分离纯化的技术限制。外泌体的产量与质量高度依赖于细胞来源、代次、培养条件等,这些因素的微小波动均可导致外泌体在产量、粒径分布及关键活性成分上产生显著的批次间异质性。在下游环节,尽管超速离心法是科研领域的金标准,但其效率低、难以线性放大,且高剪切力可能损伤囊泡完整性;基于尺寸排阻色谱法 (SEC) 或切向流过滤 (TFF) 等虽更适合规模化,但仍面临回收率、纯度与成本之间的平衡难题,并缺乏统一的纯度标准。标准化挑战则更为严峻,目前国际细胞外囊泡学会发布的 MISEV 指南虽然提供了基础表征框架,但并未规定具体的效价测定方法^[12]。因此,构建从细胞库管理、生产工艺到质控检测的全链条标准化体系,是决定外泌体能否成为可重复、安全有效的下一代生物药物的关键。

4.2 安全性

MSC-Exo 虽一定程度上规避传统干细胞移植的成瘤、栓塞等直接风险,但其长期安全性与潜在的生物学风险仍是亟待厘清的未明问题。目前,尽管早期临床试验报告了良好的短期耐受性,但长期随访数据普遍缺乏,其安全性远暂未得到充分评估。

①外泌体具有强大的旁分泌信号调控能力,其携带的活性成分在特定病理微环境下存在潜在的双刃剑效应。例如,有临床前研究提示,在肿瘤模型中外泌体可能通过传递促瘤 miRNA 或抑制免疫监视,潜在促进肿瘤生长或转移,尽管此风险在健康或非肿瘤疾病模型中尚未被证实,但在患有隐匿性肿瘤或癌前病变的患者中应用时,其风险不容忽视^[39]。②外泌体的异质性带来不确定性。理论上,外泌体免疫原性较低,但不同供体、组织来源及制备工艺导致的产品批次间异质性,可能引入不可预测的免疫反应或疗效差异。③外泌体在体内的分布、代谢归宿及其对远处器官的潜在脱靶效应尚未完全阐明。全面评估其安全性需要未来更大规模、更长随访周期的临床试验,并结合严谨的临床前毒理学研究,以建立可靠的风险评价体系。

4.3 临床效果的不确定性

尽管临床前研究显示出巨大潜力, MSC-Exo 从实验室走向临床应用仍面临显著的疗效不确定性。

①啮齿类等动物模型疾病病理生理过程、免疫系统复杂度及器官微环境与人体存在本质差异,从动物到人体,实验结果和临床实际疗效可能存在一定差异。人类慢性疾病病因复杂、病程漫长且伴随多重并发症,这种高度异质性的病理背景可能显著削

弱 MSC-Exo 在动物模型中观察到的明确效果^[40]。
② MSC-Exo 的疗效高度依赖于其与患者体内微环境的相互作用, 而患者基线状态的个体差异, 是影响其治疗效果的关键变量。研究显示, 在全身性炎症风暴状态下, 过量的促炎因子和活跃的免疫细胞可能“淹没”或快速清除输入的外泌体, 使其无法到达靶点或发挥足够的免疫调节作用^[41]。③患者年龄、基础疾病、共用药等因素都会影响其内源性细胞对外泌体“信号”的接收与响应能力, 导致同一剂量方案在不同个体间产生“有反应者”与“无反应者”的显著区别。这种由患者异质性带来的疗效不确定性, 对个体化给药策略和疗效预测生物标志物研发提出紧迫需求。

4.4 在体稳定性与储存难题

MSC-Exo 在体内半衰期短、易被快速清除, 是制约其临床疗效的关键瓶颈之一。静脉注射的 MSC-Exo 会迅速被单核吞噬系统捕获并清除, 导致其血液循环半衰期通常短于 10 分钟至数小时^[42]。这种快速清除使得大量外泌体在到达靶组织前就已损失, 无法在病灶部位积累足够的剂量, 影响其治疗效果。针对性的解决策略包括: 对 MSC-Exo 进行工程化改造以增强其靶向性和循环稳定性; 通过膜表面修饰(如连接靶向肽、抗体或亲水性聚合物如聚乙二醇化)部分包装外泌体, 减少被免疫系统识别和清除等。优化给药策略, 如采用局部注射、缓释载体负载或重复多次给药, 也是当前提高局部浓度的实用探索方向。此外, 与活细胞相比, MSC-Exo 膜结构的完整性、表面蛋白的活性以及腔内功能性核酸的含量极易受到环境因素影响。反复冻融、温度不当、氧化应激或物理剪切力均可能导致外泌体囊泡破裂、聚集或生物活性分子降解。因此, 研发能同时维持其物理完整性、生化组成和治疗效力的稳定化策略亦是当前研究焦点。

5 小结

MSC-Exo 是 MSC 旁分泌作用的核心介质, 本质为直径 30~150 nm 的细胞外囊泡, 内部富含蛋白质、核酸、脂质等生物活性分子。其核心作用机制在于作为天然的“信息与物质载体”, 通过细胞间通讯将功能性内容物递送至靶细胞, 从而精准调控免疫反应、减轻炎症、抑制纤维化、促进血管生成与组织修复, 被证明在越来越多的疾病治疗中具有重要功效。与 MSC 相比, MSC-Exo 在疾病治疗中展现出优势: 作为非细胞成分, 其避免了细胞移植相关的栓塞与成瘤风险; 其纳米级尺寸赋予其更强的组织屏障穿透

与靶向递送潜力; 作为非增殖性实体, 其生产、储存、质控与标准化方面更具可行性。MSC-Exo 代表着再生医学向“无细胞治疗”时代演进的重要方向。当前研究正从基础机制探索快速转向临床转化, 重点在于: ①建立大规模、标准化的生产工艺与质量控制体系; ②通过工程化修饰等方法, 提升其靶向性、治疗效力与在体稳定性; ③开展严谨的临床试验, 以验证其人体这一更复杂体系中针对多种难治性疾病治疗的安全性及有效性; ④发展适合 MSC-Exo 的存储、运输条件设施等。随着技术瓶颈的逐步突破, MSC-Exo 有望成为一种安全、有效且可精准调控的新型生物制剂, 为众多疾病的治疗提供全新的解决策略。

参考文献

- [1] BONUCCI E. Fine Structure of Early Cartilage Calcification[J]. *Journal of Ultrastructure Research*, 1967, 20(1): 33–50.
- [2] VALADI H, EKSTROM K, BOSSIOS A, et al. Exosome-Mediated Transfer of mRNAs and microRNAs Is a Novel Mechanism of Genetic Exchange between Cells[J]. *Nature Cell Biology*, 2007, 9(6): 654–659.
- [3] EBADPOUR N, ABAVISANI M, KARAV S, et al. Exosome/ Extracellular Vesicles-Based Therapeutics in Alzheimer’s Disease: Neuroprotective Roles and Future Perspectives[J]. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2025, 75(4): 137.
- [4] ZHAO W, ZHENG XL, ZHAO SP. Exosome and Its Roles in Cardiovascular Diseases[J]. *Heart Failure Reviews*, 2015, 20(3): 337–348.
- [5] VAN GRIENSVEN, M-BALMAYOR ER. Extracellular Vesicles Are Key Players in Mesenchymal Stem Cells’ Dual Potential to Regenerate and Modulate the Immune System[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2024, 207: 115203.
- [6] FRIEDENSTEIN AJ, PIATETZKY-SHAPIRO II, PETRAKOVA KV. Osteogenesis in Transplants of Bone Marrow Cells[J]. *Journal of Embryology and Experimental Morphology*, 1966, 16(3): 381–390.
- [7] PIPINO C, SHANGARIS P, RESCA E, et al. Placenta as a Reservoir of Stem Cells: an Underutilized Resource?[J]. *British Medical Bulletin*, 2013, 105: 43–68.
- [8] ISAKOVIC J, SERER K, BARISIC B, et al. Mesenchymal Stem Cell Therapy for Neurological Disorders: The Light or the Dark Side of the Force?[J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2023, 11: 1139359.
- [9] MA WG, SI YX, ZHANG YL, et al. Combining Acupuncture and Mesenchymal Stem Cell Therapy Offers Promise as a Treatment for Inflammatory Bowel Disease[J]. *the World Journal of Stem Cells*, 2025, 17(7): 105371.
- [10] EL-SAYED ME, ATWA A, SOFY AR, et al. Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Burn Wound Healing: Uncovering the Mechanisms of Local Regeneration and Tissue Repair[J]. *Histochemistry and Cell Biology*, 2024, 161(2): 165–181.
- [11] GNECCHI M, ZHANG Z, NI A, et al. Paracrine Mechanisms in Adult Stem Cell Signaling and Therapy[J]. *Circulation Research*, 2008, 103(11): 1204–1219.
- [12] THERY C, WITWER KW, AIKAWA E, et al. Minimal Information for Studies of Extracellular Vesicles 2018 (Misev2018): a Position

- Statement of the International Society for Extracellular Vesicles and Update of the MISEV 2014 Guidelines[J]. *Journal of Extracellular Vesicles*, 2018, 7(1): 1535750.
- [13] UMINSKA W, FEKNER Z, KASINSKI D, et al. Extracellular Vesicles from Mesenchymal Stem/Stromal Cells as Emerging Tools in Wound Healing: Mechanisms and Therapeutic Potential[J/OL]. *Stem Cell Research & Therapy*, (2025-12-05) [2025-12-24]. <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04813-5>.
- [14] PADINHARAYIL H, VARGHESE J, WILSON C, et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: Characteristics and Applications in Disease Pathology and Management[J]. *Life Sciences*, 2024, 342: 122542.
- [15] LAI RC, TAN SS, TEH BJ, et al. Proteolytic Potential of the Msc Exosome Proteome: Implications for an Exosome-Mediated Delivery of Therapeutic Proteasome[J]. *International Journal of Proteomics*, 2012, 2012: 971907.
- [16] ZHOU T, ZHU J, SHAN F, et al. Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Exosome-Derived miR-223 Regulated Cellular Pyroptosis of Macrophage in Osteomyelitis through Regulating Lacc1[J]. *Scientific Reports*, 2025, 15(1): 38701.
- [17] YAN Y, ZHENG M, WANG X, et al. miR-126-5p Derived from Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Exosomes Promotes Skeletal Muscle Regeneration by Regulating Fbxo32/Myod Signaling[J]. *Acta Physiologica (Oxford)*, 2025, 241(11): e70114.
- [18] JI H, XU Z, SHEN L, et al. Mesenchymal Stem Cell Derived Exosomes Alleviates Hirschsprung-Associated Enterocolitis by Inhibiting Akt Phosphorylation in Macrophages through miR-223[J]. *Stem Cells International*, 2025, 2025: 3218993.
- [19] GHADAMI S, DELLINGER K. The Lipid Composition of Extracellular Vesicles: Applications in Diagnostics and Therapeutic Delivery[J]. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2023, 10: 1198044.
- [20] O'BRIEN K, BREYNE K, UGHETTO S, et al. RNA Delivery by Extracellular Vesicles in Mammalian Cells and Its Applications[J]. *Nature Review Molecular Cell Biology*, 2020, 21(10): 585-606.
- [21] TAN F, LI X, WANG Z, et al. Clinical Applications of Stem Cell-Derived Exosomes[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2024, 9(1): 17.
- [22] HUANG D, SHEN H, XIE F, et al. Role of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes in the Regeneration of Different Tissues[J]. *Journal of Biological Engineering*, 2024, 18(1): 36.
- [23] REN YZ, DING SS, JIANG YP, et al. Application of Exosome-Derived Noncoding RNAs in Bone Regeneration: Opportunities and Challenges[J]. *World Journal of Stem Cells*, 2022, 14(7): 473-489.
- [24] LI T, YAN Y, WANG B, et al. Exosomes Derived from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Alleviate Liver Fibrosis[J]. *Stem Cells and Development*, 2013, 22(6): 845-854.
- [25] QU Y, ZHANG Q, CAI X, et al. Exosomes Derived from miR-181-5p-Modified Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Prevent Liver Fibrosis Via Autophagy Activation[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2017, 21(10): 2491-2502.
- [26] WITWER KW, VAN-BALKOM BWM, BRUNO S, et al. Defining Mesenchymal Stromal Cell (MSC)-Derived Small Extracellular Vesicles for Therapeutic Applications[J]. *Journal of Extracellular Vesicles*, 2019, 8(1): 1609206.
- [27] LENER T, GIMONA M, AIGNER L, et al. Applying Extracellular Vesicles Based Therapeutics in Clinical Trials-an ISEV Position Paper[J]. *Journal of Extracellular Vesicles*, 2015, 4: 30087.
- [28] WIKLANDER OP, NORDIN JZ, O'LOUGHLIN A, et al. Extracellular Vesicle *in vivo* Biodistribution Is Determined by Cell Source, Route of Administration and Targeting[J]. *Journal of Extracellular Vesicles*, 2015, 4: 26316.
- [29] XIN H, LI Y, LIU Z, et al. miR-133b Promotes Neural Plasticity and Functional Recovery after Treatment of Stroke with Multipotent Mesenchymal Stromal Cells in Rats Via Transfer of Exosome-Enriched Extracellular Particles[J]. *Stem Cells*, 2013, 31(12): 2737-2746.
- [30] KUNDU D, SHIN SY, CHILIAN WM, et al. The Potential of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes in Cardiac Repair[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(24): 13494.
- [31] YU Y, CHEN M, GUO Q, et al. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Exosome-Derived miR-874-3p Targeting Ripk1/Pgam5 Attenuates Kidney Tubular Epithelial Cell Damage[J]. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 2023, 28(1): 12.
- [32] KANG Y, SONG Y, LUO Y, et al. Exosomes Derived from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Experimental Non-Alcoholic Steatohepatitis Via Nrf2/Nqo-1 Pathway[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2022, 192: 25-36.
- [33] WANG Z, YUAN M, YAO L, et al. Exosomal miR-499a-5p from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Attenuates Liver Fibrosis Via Targeting Ets1/Gpx4-Mediated Ferroptosis in Hepatic Stellate Cells[J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 222.
- [34] LOU G, CHEN Z, ZHENG M, et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes as a New Therapeutic Strategy for Liver Diseases[J]. *Experimental & Molecular Medicine*, 2017, 49(6): e346.
- [35] GAO S, CHEN T, HAO Y, et al. Exosomal miR-135a Derived from Human Amnion Mesenchymal Stem Cells Promotes Cutaneous Wound Healing in Rats and Fibroblast Migration by Directly Inhibiting LATS2 Expression[J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2020, 11(1): 56.
- [36] XU Y, LIU Q, LI W, et al. Recent Advances in the Mechanisms, Current Treatment Status, and Application of Multifunctional Biomaterials for Radiation-Induced Skin Injury[J]. *Theranostics*, 2025, 15(7): 2700-2719.
- [37] KUO PJ, RAU CS, HSIEH CH. Advances in Stem Cell-Derived Exosome Therapy for Radiation-Induced Skin Injury[J]. *International Journal of Surgery*, 2025, 111(1): 8336-8348.
- [38] SENGUPTA V, SENGUPTA S, LAZO A, et al. Exosomes Derived from Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells as Treatment for Severe COVID-19[J]. *Stem Cells and Development*, 2020, 29(12): 747-754.
- [39] SYN NL, WANG L, CHOW EK, et al. Exosomes in Cancer Nanomedicine and Immunotherapy: Prospects and Challenges[J]. *Trends in Biotechnology*, 2017, 35(7): 665-676.
- [40] VAN-NIEL G, CARTER DRF, CLAYTON A, et al. Challenges and Directions in Studying Cell-Cell Communication by Extracellular Vesicles[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2022, 23(5): 369-382.
- [41] GYORGY B, HUNG ME, BREAKEFIELD XO, et al. Therapeutic Applications of Extracellular Vesicles: Clinical Promise and Open Questions[J]. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 2015, 55: 439-464.
- [42] EL-ANDALOUSSI S, LEE Y, LAKHAL-LITTLETON S, et al. Exosome-Mediated Delivery of siRNA *in vitro* and *in vivo*[J]. *Nature Protocols*, 2012, 7(12): 2112-2126.

(收稿日期: 2025-12-14 编辑: 彭丽丽)