

间充质干细胞来源小细胞外囊泡的临床研究现状

娄东晓 付清玲

中山大学附属第一医院耳鼻咽喉科医院 干细胞与组织工程教育部重点实验室 中山大学附属第一医院细胞外囊泡研究与临床转化中心, 广州 510080

通信作者: 付清玲, Email: fuqingl@mail.sysu.edu.cn

【摘要】 间充质干细胞(MSCs)是一种具有自我更新和多向分化潜能的多能干细胞,其可从多种组织中获得,广泛应用于组织损伤修复与各类免疫性疾病等。MSCs来源的小细胞外囊泡(MSC-sEVs)是包括外泌体在内的直径 <200 nm的细胞外囊泡,内含脂质、核酸和蛋白等生物活性分子,可参与细胞间的信息传递,并具有细胞调节的功能,在多种疾病的发生发展中发挥重要作用。MSC-sEVs不仅保留了亲本细胞的生理调节功能,而且与亲本MSCs相比,具有潜在成瘤风险低、免疫原性低、生物相容性好及易于储存和运输等优势。因此在疾病的诊断、治疗和载药等领域受到研究者的重视和青睐。目前,有关MSC-sEVs在疾病干预方面的临床研究中,适应症包括呼吸系统、神经系统、胃肠道系统及眼部相关疾病,并展现出较好的疗效与安全性。笔者就近年MSC-sEVs在疾病治疗方面的临床研究进行整理,以期后续MSC-sEVs的临床研究提供参考。

【关键词】 间充质干细胞; 小细胞外囊泡; 临床研究; 免疫调节; 组织修复

基金项目: 国家重点研发计划(2022YFA1104900)

Current status of clinical research on small extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells

LOU Dongxiao, FU Qingling

Otorhinolaryngology Hospital, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University; Key Laboratory of Stem Cells and Tissue Engineering Ministry of Education of China; Extracellular Vesicle Research and Clinical Translational Center, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: FU Qingling, Email: fuqingl@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Mesenchymal stem cells (MSCs) are pluripotent stem cells with self-renewal and multidirectional differentiation potential. They can be isolated from various tissues and are widely applied in tissue repair and the treatment of immune-related diseases. Small extracellular vesicles derived from MSCs (MSC-sEVs), including exosomes, are extracellular vesicles with a diameter <200 nm. They contain bioactive molecules such as lipids, nucleic acids, and proteins, which mediate intercellular communication, regulate cellular, and play significant roles in the pathogenesis and progression of various diseases. Compared to parental MSCs, MSC-sEVs not only retain their physiological regulatory functions but also exhibit advantages such as lower tumorigenic risk, reduced immunogenicity, excellent biocompatibility, and ease of storage and transportation. Consequently, MSC-sEVs have garnered considerable attention in disease diagnosis, therapeutic interventions, and drug delivery. Current clinical studies on MSC-sEVs for disease intervention have demonstrated favorable efficacy and safety in indications spanning respiratory, neurological, gastrointestinal, and ocular-related disorders. The authors of this review summarize recent clinical

DOI: 10.19450/j.cnki.jcrh.2025.03.004

收稿日期 2024-07-10 本文编辑 高宏 毕会阳

引用本文: 娄东晓, 付清玲. 间充质干细胞来源小细胞外囊泡的临床研究现状[J]. 中国研究型医院(中英文). 2025. 12(3): 33-40. DOI: 10.19450/i.cnki.icrh.2025.03.004.



studies on MSC-sEVs in disease treatment, aiming to provide insights for future clinical trials.

【Key words】 Mesenchymal stem cell; Small extracellular vesicles; Clinical research; Immunoregulation; Tissue damage repair

Fund program: National Key R&D Program of China (2022YFA1104900)

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一种具有自我更新和多向分化潜能的多能干细胞,其来源广泛,可从多种组织、器官和体液中分离获取。目前大量研究证实了MSCs在器官组织修复再生、免疫调节的巨大潜力^[1],其多向分化、归巢和旁分泌特性是其发挥生理调控的关键^[2]。随着对MSCs研究的不断深入,发现MSCs主要通过分泌外泌体而发挥其免疫调节作用^[3]。外泌体是由细胞内液向内出芽形成的多囊泡体与细胞膜融合后向胞外分泌的直径30~150 nm的囊泡。其可包裹多种生物活性分子,如脂质、核酸和蛋白质等,参与调控人体多种生理和病理过程。鉴于目前现有的外泌体提取技术很难提出纯的外泌体,因此国际细胞外囊泡学会(International Society for Extracellular Vesicles, ISEV)将提取制备的200 nm以下的细胞外囊泡统称为小细胞外囊泡(small extracellular vesicles, sEVs)^[4]。MSC-sEVs已在多种疾病的临床研究中展现出显著的治疗效果,包括心血管疾病、神经退行性疾病和免疫失调相关疾病等^[5]。

MSC-sEVs不仅保留了亲本细胞的生理调节功能,且较亲本MSCs具有诸多优势:无成瘤性,免疫原性低,可以冷冻保存;组织相容性好,可以穿透各种质膜如血脑屏障等。因此,sEVs被认为是一种有潜力的细胞治疗替代途径,在众多疾病的治疗中受到越来越多的关注。目前Clinical Trail网的数据显示,MSC-sEVs的临床研究逐年增加,作者就MSC-sEVs疾病治疗方面的应用进行了梳理总结,以期能够为后续相关的临床研究提供参考,并推动MSC-sEVs的临床研究,早日制备出真正能够造福于人类健康的无细胞治疗产品。

一、国内外有关MSC-sEVs的临床研究

截至2024年6月,在Clinical Trail网站能检索到登记的有关MSC-sEVs对疾病干预的临床研究为44篇,其中在国内开展了14项研究者发起的临床研究(investigator-initiated clinical trial, IIT)(表1);在国外开展了12项新药临床试验申请(investigational new drug, IND)临床试验和18项IIT临床研究,共计30项(表2)。在开展的sEVs临床

表1 国内MSC-sEVs的临床研究

NCT或ChiCT编号	研究阶段	适应证	给药方式	给药剂量、频次及周期	MSC-sEVs来源	开展机构
NCT04276987 ^[6]	1期	COVID-19	吸入	2×10 ⁸ 个/次,1次/d,连续5 d	脂肪	上海交通大学医学院附属瑞金医院
NCT04313647 ^[7]	1期	—	吸入	2×10 ⁸ ~16×10 ⁸ 个/次	脂肪	上海交通大学医学院附属瑞金医院
ChiCTR2000030261 ^[8]	1期	COVID-19	雾化吸入	2次/d,连续5~15 d(依据病情)	脐带	无锡市第五人民医院
NCT04213248 ^[9]	1~2期	眼干燥症	滴眼	10 μg/次,4次/d,连续14 d	脐带	中山大学中山眼科中心
NCT04388982 ^[10]	1~2期	阿尔茨海默病	滴鼻	5或10或20 μg/次,2次/周,连续12周	脂肪	上海交通大学医学院附属瑞金医院
NCT04544215	1~2期	肺部感染	吸入	2.4×10 ⁹ 或4.8×10 ⁹ 个/次,1次/d,连续7 d	脂肪	上海交通大学医学院附属瑞金医院
NCT04602104	1~2期	急性呼吸窘迫综合征	喷雾吸入	2.0×10 ⁸ 个/次,8.0×10 ⁸ 个/次,16.0×10 ⁸ 个/次,连续	—	上海交通大学医学院附属瑞金医院
NCT05738629	1~2期	眼干燥症	滴眼	4次/d,连续12周	—	浙江大学医学院附属第二医院
NCT06245746	1期	急性白血病	静脉滴注	—	脐带	华中科技大学同济医学院附属协和医院
NCT05808400	早1期	COVID-19	雾化吸入	5×10 ⁹ 个/次	脐带	华中科技大学协和深圳医院
NCT05787288	早1期	COVID-19	雾化吸入	5×10 ⁹ 个/次,2次/d,连续5 d	脐带	温州医科大学附属第一医院
NCT03437759	早1期	黄斑孔	玻璃体注射	20 μg或50 μg/次	—	天津医科大学附属医院
NCT05475418	—	伤口愈合	涂抹	—	脂肪	上海交通大学附属第九人民医院
NCT04356300	—	多器官衰竭	静脉注射	150 μg/次,1次/d,连续14 d	—	福建医科大学
NCT06253975	—	伤口愈合	—	—	脂肪	上海交通大学附属第九人民医院

注:NCT是ClinicalTrials上注册的临床试验注册号;ChiCT是中国临床试验注册中心上注册的临床试验注册号;MSC-sEVs是间充质干细胞来源的小细胞外囊泡;—是对应的信息未披露

研究中,开发的适应证与 COVID-19 相关的呼吸系统疾病如肺炎、急性呼吸窘迫综合征及支气管肺发育不良的临床研究高达 18 项,其次的适应证为

胃肠道相关疾病(5 项)、眼部相关疾病(5 项)、皮肤相关疾病(4 项)、关节损伤相关疾病(4 项)等。具体见图 1 和表 3。

表 2 国外 MSC-sEVs 的临床研究

NCT 编号	研究阶段	适应证	给药方式	给药剂量、频次及周期	sEVs 来源	开展机构
NCT05354141	3 期	急性呼吸窘迫综合征	静脉滴注	—	骨髓	Direct Biologics
NCT02138331	2~3 期	1 型糖尿病	静脉滴注	—	脐带血	General Committee of Teaching Hospitals and Institutes
NCT05216562	2~3 期	SARS-COV-2 感染	静脉注射	—	—	Dermama Bioteknologi Laboratorium
NCT05413148	2~3 期	色素性视网膜炎	椎下注射	—	脐带	TC Erciyes University
NCT04493242 ^[11]	2 期	COVID-19	静脉滴注	—	骨髓	Direct Biologics
NCT04602442	2 期	COVID-19	雾化吸入	(0.5~2.0)×10 ¹⁰ 个/次, 2次/d,连续 10 d	—	Olga Tyumina
NCT05261360	2 期	退化性半月板损伤	关节腔注射	—	滑液	Eskisehir Osmangazi University
NCT04173650	1~2 期	大疱性表皮松解症	涂抹	—	骨髓	Aegle Therapeutics
NCT04491240	1~2 期	COVID-19	雾化吸入	(0.5~2.0)×10 ¹⁰ 个/次, 2次/d,连续 10 d	骨髓	Medical Centre Dinasty
NCT04798716	1~2 期	COVID-19	静脉滴注	2~8×10 ⁹ 个/次,1次/2 d	—	AVEM HealthCare
NCT05116761	1~2 期	COVID-19	静脉滴注	10.5×10 ⁸ 个/次	骨髓	Direct Biologics
NCT05228899	1~2 期	COVID-19	静脉	2~5×10 ¹¹ 个/次	—	Organicell Regenerative Medicine
NCT05127122	1~2 期	急性呼吸窘迫综合征	静脉滴注	—	骨髓	Direct Biologics
NCT05402748 ^[13]	1~2 期	肛瘘	静脉	2.5×10 ¹⁰ 个/次,1次/周,共 3 次	胎盘	Tehran University of Medical Sciences
NCT05499156 ^[14]	1~2 期	克罗恩病	静脉	—	脐带	Tehran University of Medical Sciences
NCT05836883	1~2 期	克罗恩病肛瘘	局部注射	—	骨髓	Direct Biologics
NCT05520125	1~2 期	S 节段性骨组织缺陷	—	—	—	Institute of Biophysics and Cell Engineering of National Academy of Sciences of Belarus
NCT05813379	1~2 期	抗衰老	—	—	—	Isfahan University of Medical Sciences
NCT06242379	1~2 期	视网膜色素变性	玻璃体注射	—	骨髓	Mahidol University
NCT05116761	1~2 期	COVID-19	静脉滴注	—	骨髓	Direct Biologics
NCT06002841	1~2 期	肺炎	静脉注射	—	—	D'Or Institute for Research and Education
NCT06279741	1~2 期	支气管肺发育不良	气道给药	—	—	EXO Biologics
NCT03857841	1 期	支气管肺发育不良	静脉注射	—	骨髓	United Therapeutics
NCT05078385	1 期	烧伤	涂抹	—	骨髓	Aegle Therapeutics
NCT05130983	1 期	克罗恩病	静脉滴注	—	骨髓	Direct Biologics
NCT05176366	1 期	溃疡性结肠炎	静脉滴注	—	骨髓	Direct Biologics
NCT06072794	1 期	早发性卵巢功能不全	静脉注射	—	胎盘	Vitti Labs
NCT05060107	1 期	骨关节炎	关节内	3~5×10 ¹¹ 个/次	—	Francisco Espinoza
NCT06431152	早 1 期	膝关节炎	关节腔注射	2×10 ⁹ 个和 2×10 ¹⁰ 个, 单次给药	脐带	Universidad de los Andes
NCT04270006	早 1 期	牙周炎	牙周注射	—	脂肪	Beni-Suef University

注:NCT 是 ClinicalTrials 上注册的临床试验注册号;MSC-sEVs 是间充质干细胞来源的小细胞外囊泡;—是对应的信息未披露

(一)国内 MSC-sEVs 的临床研究

目前,国内关于 MSC-sEVs 的临床研究还处于萌芽阶段,在 Clinical Trail 检索到 14 项相关的临床研究,主要集中在 COVID-19 以及相关并发症,还包括眼干燥症、阿尔茨海默病等。

1.COVID-19 等呼吸系统疾病:上海交通大学

医学院瑞金附属医院在新型冠状病毒肺炎疫情暴发后开展了一系列关于 MSC-sEVs 对 COVID-19 的安全性和有效性的评价研究。目前脂肪 MSC-sEVs 治疗新型冠状病毒感染重症患者的临床研究。1 期已经完成。相关研究显示,纳入 7 例受试者采用雾化吸入的方式,给予 sEVs 颗粒数为 2.0×10⁸个/次,

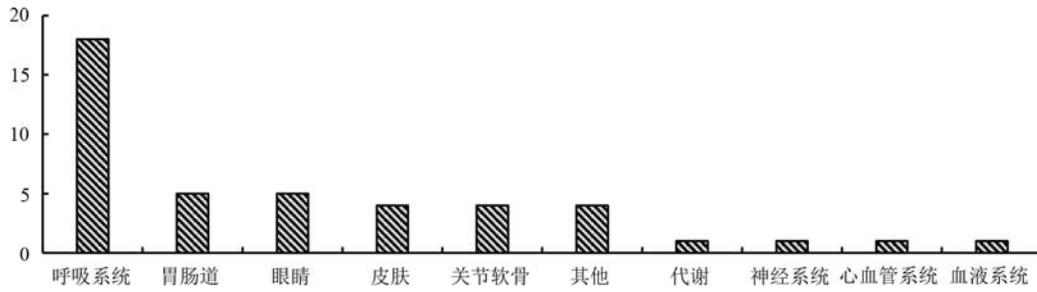


图1 MSC-sEVs临床研究的适应证

表3 国内外44篇MSC-sEVs临床研究的适应证类型(篇)

适应证	国内	国外	适应证	国内	国外
呼吸系统			皮肤		
COVID-19	2	7	营养不良性大疱性表皮松解症	0	1
肺炎	2	2	烧伤	0	1
急性呼吸窘迫综合征	1	2	伤口愈合	2	0
先天性支气管发育不良	0	2	视觉系统		
血液系统			眼干燥症	2	0
白血病	1	0	色素性视网膜炎	0	2
胃肠道系统			黄斑孔	1	0
克罗恩病	0	3	代谢性系统		
溃疡性结肠炎	0	1	糖尿病	0	1
肛瘘	0	1	骨骼系统		
神经系统			骨关节炎	0	4
阿尔茨海默病	1	0	其他	2	3

1次/d,连续干预5 d,评估其有效性和安全性,结果显示,与治疗前受试者各项检测指标的基线水平比较,给药sEVs干预后,受试者生命体征监测指标如心率、体温、呼吸频率和血氧饱和度未见异常变化,肝功能和肾功能检测指标未见异常改变;淋巴细胞计数比例增加;炎症因子水平如白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)有5例受试者下降,C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)有6例受试者下降;CT结果显示所有受试者的肺部病变均有不同程度改善,其中4例受试者肺部的病变明显改善^[6]。进一步开展了一项健康志愿者气溶胶吸入MSC-sEVs的耐受性临床研究,1期临床研究已经完成。相关研究表明,试验招募健康受试者24名,分为5组,采用雾化给予sEVs,单次给药。每组给予sEVs颗粒数分别为 2×10^8 个、 4×10^8 个、 8×10^8 个、 12×10^8 个和 16×10^8 个,评估干预后7 d内的安全性。试验结果显示,与各剂量组吸入前的各项检测指标的基线水平比较,吸入不同剂量的sEVs后,受试者的生命体征监测参数(如心率、体温、呼吸频率和血氧饱和度)和实验室参数(如血液学指标、肝功能和肾功能等)未见异常变化,这表明雾化吸收sEVs的安全性良好,未出现明显不良反应^[7]。在sEVs的适应证方

面,还开展了对急性呼吸窘迫综合征-和肺部感染的干预研究。

针对MSC-sEVs对COVID-19和相关并发症的干预研究,国内也开展了相关研究,如华中科技大学计划开展一项脐带MSC-sEVs对COVID-19感染后慢性咳嗽的安全性和有效性评价、温州医科大学附属第一医院计划开展脐带MSC-sEVs对COVID-19的安全性和有效性评价。此外,中国临床试验注册中心显示,在无锡市第五人民医院开展了一项关于评估雾化气溶胶吸入MSC-sEVs在治疗重症COVID-19相关肺炎患者中的安全性临床研究。研究纳入7例COVID-19肺炎患者,接受雾化sEVs吸入治疗,剂量依据受试者体重调整,范围为 $7.00 \times 10^7 \sim 7.66 \times 10^8$ 个/次,2次/d,根据患者病情的情况,治疗时间为5~15 d。结果显示7例COVID-19患者对雾化治疗耐受良好,在雾化期间或雾化后,患者未出现继发感染等不良反应;患者接受sEVs治疗后,肺部病变的吸收明显改善,住院时间明显缩短^[8]。

2. 眼科疾病:在眼部疾病方面,中山大学中山眼科中心开展了一项脐带MSC-sEVs对慢性移植术宿主体病患者眼干燥症的治疗作用的临床研究。

此研究纳入14例研究对象,治疗组将接受人工泪液2周以使基线正常化,随后进行sEVs干预治疗,剂量为10 μg/次(体积为50 μl),4次/d,持续14 d。结果显示,在接受sEVs治疗后,受试者的眼角膜上皮损伤得到明显改善,干眼症状包括刺痛、灼烧、结痂或发红在治疗后得到有效缓解,未观察到对眼压的明显影响及sEVs相关的并发症。对其作用机制研究表明,MSC来源sEVs内富含的miR-204通过靶向IL-6R抑制IL-6/IL-6R/Stat3信号通路激活,调控巨噬细胞的极化(由M1转变为M2型)以维持眼角膜局部的免疫稳态^[9]。这些结果表明,基于MSC-sEVs的眼液治疗是一种安全、无创、有效的无细胞治疗手段。

针对干眼症,浙江大学医学院附属第二医院拟开展一项MSC-sEVs对屈光术后干眼症和眼睑痉挛的安全性和有效性的临床研究。此研究计划招募12例研究对象(有眼干燥症和屈光手术或眼睑痉挛病史)使用sEVs滴眼液,每只眼睛0.25 ml/次,4次/d,持续12周。随访时间为干预后12周。

3. 神经系统疾病:在神经系统疾病方面,上海交通大学医学院附属瑞金医院王刚教授团队完成并发布采用脂肪MSC-sEVs喷鼻治疗阿尔茨海默病的国际首个临床研究^[10]。本研究纳入9例AD受试者,采用经典的3+3剂量递送设计,给药剂量依次递增,包括低剂量组(2×10^8 个/次)、中剂量组(4×10^8 个/次)、高剂量组(8×10^8 个/次),每周2次鼻内给药,干预期为12周,治疗结束的随访包含第12、16、24、36和48周。整个试验期间,患者未发生任何不良事件;生命体征如血压、心率未见异常波动,实验室的评价未发现患者肝肾功能损害。该临床研究证明了脂肪MSC-sEVs喷鼻治疗阿尔茨海默病的安全性,所有受试者可耐受一周2次的鼻内给药。在有效性方面,中剂量组患者在接受sEVs 12周治疗后的认知功能得到明显改善,如阿尔茨海默病评估量表认知部分(alzheimer's disease assessment scale-cognitive section, ADAS-cog)评分下降和蒙特利尔认知评估量表(the basic version of montreal cognitive assessment, MoCA-B)评分升高。而高剂量组患者接受sEVs治疗后,认知功能并没有显著改善,研究者认为高剂量组有2例患者的ADAS-cog评分基线值较高,推测sEVs可能对中重度的阿尔茨海默病患者敏感性较小;同时基于该试验结果,研究者认为 4×10^8 /次可作为后续MSC-sEVs治疗阿尔茨海默病临床研究的推荐

剂量。

4. 皮肤相关疾病:伤口愈合的病理与生理过程错综复杂,伤口愈合障碍可导致感染和溃疡,目前所使用的化学分子药物、传统敷料等常规疗法已经无法达到令人满意的疗效。大量的实验研究表明,MSC-sEVs在修复皮肤伤口方面展示出强大的潜力,并能通过调节多个机体病理生理过程使损伤的皮肤愈合与再生,包括细胞迁移和增殖、炎症消退、血管生成和细胞外基质重塑。因此,sEVs可为治疗皮肤伤口愈合障碍提供新的解决方案。目前有2项脂肪MSC-sEVs治疗伤口愈合的临床研究在上海交通大学附属第九人民医院开展。此外,中山大学附属第三医院研究团队发表了国内首个sEVs应用于皮肤领域的临床研究结果:该研究针对22例诊断为皮肤敏感的受试者进行sEVs干预,在使用sEVs的7、14、28 d后,患者的客观症状(皮肤的粗糙度、鳞度和红斑评分)及主观症状(紧张、灼烧或瘙痒)得到显著改善,干燥度评分明显下降;在使用7、14和28 d后,客观和主观症状分别改善33.3%、29.6%和44.4%,干燥症状分别改善45.8%、75.0%和83.3%^[11]。这说明sEVs可改善敏感皮肤患者的临床症状,作为一种治疗敏感皮肤相关疾病的新选择。

(二)国外MSC-sEVs的临床研究

1. COVID-19相关的呼吸系统疾病:新冠疫情暴发以来,sEVs用于治疗COVID-19以及相关并发症的临床试验迅速开展。2021年3月,美国FDA批准Direct Biologics公司的骨髓MSC-sEVs药物ExoFlo™的IND申请,顺利进入临床1-2期试验。ExoFlo™首发适应证为治疗中度至重度新型冠状病毒感染和急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)。2期临床试验纳入102例患者,分为安慰剂组、低剂量组和高剂量组,每组各34例。静脉输注100 ml以生理盐水为溶质的ExoFlo,首次给药后第4天继续重复给药1次,随访期为60 d。相关文献表明,ExoFlo™的2期临床期间未有报道与产品相关的不良事件。与安慰剂组相比,高剂量ExoFlo™的60 d全因死亡率大幅度下降,出院率显著提高,无须呼吸机支持的时间明显增加^[12]。2022年7月,ExoFlo™进入3期试验;2023年1月,ExoFlo™完成了400例患者的临床3期临床入组,是美国FDA首次批准应用MSC-sEVs用于疾病治疗的重大里程碑。

关于sEVs用于早产儿支气管肺发育不良

(bronchopulmonary dysplasia, BDP)的临床试验也有报道。United Therapeutics 开发了一款 UNEX-42 产品,来源于骨髓 MSC-sEVs 制剂用于 BDP 的治疗。公开的临床试验计划显示该试验是一项多中心、空白对照、剂量递增的随机安全性评估试验,观察药物对测试者的安全性。但来自 clinical trials 信息显示该临床试验已经终止。可能是因为试验过程中有一例低剂量组的早产儿患者死亡。此外,EXO Biologics 开发的一款脐带 MSC-sEVs 产品 EXOB-001 也应用于 BDP 治疗,目前处于 1~2 期招募阶段。

2. 皮肤相关疾病: AGL-102 是由 Aegle Therapeutics 开发的骨髓 MSC-sEVs 产品,适应证为营养不良性大疱性表皮松解症 (dystrophic epidermolysis bullosa, DEB), FDA 已经批准了该适应证的 IND 申请,计划于 2023 年启动临床试验,预计招募 10 例患者,评估 AGL-102 治疗 DEB 患者病变的安全性和有效性。

MSC-sEVs 具有组织修复和再生的能力。因此,研究员也对 AGL-102 产品进行了 2 级烧伤治疗的临床试验。AGLE-102 对 2 级烧伤的安全性和有效性评价目前处于临床 1 期阶段,计划招募 10 例志愿者。公司官网的信息显示,AGLE-102 已完成 1~2 期临床的首例患者给药。首例患者在接受 AGL-102 单次给药治疗后 7 d 内,在深二度烧伤中表现出 99% 的上皮化。激光多普勒测量结果显示,患者在治疗后 1 周没有缺血再灌注损伤的证据,也没有发现烧伤转化状况发生。患者和观察者瘢痕评估量表 (patient and observer scar assessment scale, POSAS) 测量显示治疗后 7 d 有显著改善,并在 12 周的随访中继续改善。到第 90 天,患者的 POSAS 评分(疼痛、瘙痒、厚度、僵硬、颜色和不规则性)从基线时的 40 分下降至 10 分(6 分为正常)。同时,研究过程中也未发现安全性问题。

尽管 sEVs 在皮肤疾病的临床研究主要集中于对皮肤的修复和再生,但也有其在改善皮肤衰老方面的研究。国外一项研究揭示了脂肪 MSC-sEVs 在治疗皮肤衰老方面的巨大潜力。该试验是为期 12 周的前瞻性、随机对照研究,招募受试者 28 例,在间隔为 3 周的 3 个治疗过程中接受治疗,并在最后一次治疗后进行了 6 周随访。结果显示患者接受 sEVs 治疗后全球美学改善量表 (Global Aesthetic Improvement Scale, GAIS) 评分显著提高,皮肤客观评价如皮肤皱纹、弹性和色素沉着症状显著改善。类似的,组织病理的结果显示接受 sEVs 治疗后,患

者皮肤的胶原蛋白和弹性纤维得以沉积,表现为皮肤紧实与皱纹减少^[13]。这说明 sEVs 能够成为一种延缓皮肤衰老的新选择。

3. 胃肠道疾病: 炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是由多种因素导致的胃肠道慢性自身免疫性疾病,包括溃疡性结肠炎和克罗恩病,且致病因素尚不完全清楚。IBD 的传统治疗依赖于大剂量的多次给药,如抗生素、非甾体类抗炎药、糖皮质激素等。尽管这些药物在缓解早期炎症症状方面有效,但长期疗效受到毒性累积的影响,可能会导致严重的不良反应。研究表明,sEVs 内含的多种生物成分参与 IBD 的调控,因此在治疗 IBD 的潜力受到越来越多的关注。

一项由 Tehran University of Medical Sciences 发起的一项胎盘 MSC-sEVs 治疗复杂肛周瘘的安全性和有效性的临床研究,共纳入 11 例患者,每周给药 1 次,连续 3 周,随访期为 6 个月。试验期间未发生不良事件,6 例患者未发生瘘管分泌物,4 例患者分泌物减少。临床和影像结果显示,4 例患者的瘘管完全愈合。这说明其治疗复杂肛周瘘管具有良好的安全性和效果^[14]。同时 Tehran University of Medical Sciences 发起了一项脐带 MSC-sEVs 治疗炎症性肠病患者难治性肛周瘘的安全性和有效性临床研究。研究纳入 5 例患者,结果显示,治疗开始后 6 个月内 4 例对治疗有反应,3 例瘘完全愈合。整个试验期间,纳入的 5 例患者 (100%) 未报告全身或局部不良反应^[15]。上述结果充分证实了 sEVs 在胃肠道瘘管治疗中的安全性和有效性,为患者带来新的治疗选择和治愈希望。针对 Direct Biologics 公司的骨髓 MSC-sEVs 产品 ExoFlo™,其也加速布局产品对克罗恩病和肛瘘的治疗研究。

4. 眼科疾病: 视网膜变性是全球范围内不可逆性致盲的主要原因,影响全球超过 3 000 万人。目前,对视网膜变性的治疗主要包括神经保护因子药物治疗、基因治疗和视网膜假体装置等。这些研究中的治疗方法都有恢复视觉的潜力,但仍面临各种挑战。开发更有效的治疗策略对于帮助患者恢复视力、提高生活质量至关重要。

sEVs 稳定存在泪液、房水、玻璃体液、血液等眼部体液中,在调节眼部细胞迁移、增生、凋亡、免疫反应、血管生成等方面发挥重要作用。其与角膜损伤、糖尿病视网膜病变、年龄相关性白内障、青光眼、年龄相关性黄斑变性、葡萄膜黑色素瘤等眼病关系密切。

目前针对sEVs干预视网膜色素变性的临床研究有2项,包括Erciyes University发起的脐带MSC-sEVs的2~3期临床研究和Mahidol University发起的骨髓MSC-sEVs的1~2期临床研究阶段。相信随着对sEVs在眼科疾病发生发展中作用的认识不断深入,其必会成为眼病的诊断与预后的新手段。

5. 关节或软骨损伤:骨关节炎是临床常见病,以关节软骨损伤、软骨下骨硬化、滑膜炎症等为特征。近年来大量研究表明,MSC-sEVs具有抗炎、免疫调节、促进组织修复和再生等作用,是治疗骨关节炎和软骨损伤的新疗法。一项骨髓MSC-sEVs干预OA的临床研究,招募33例患者接受sEVs治疗。在治疗后的6周、3个月、6个月和12个月评价其治疗效果。结果显示,随着治疗时间的延长OA患者各项指标评分逐步提高;治疗12个月后指标评分如简明疼痛量表(brief pain inventory, BPI)和奥斯韦斯特里残疾指数(oswestry disability index, ODI)分别显著下降82%和77%;上肢功能评分(upper extremity functional scale UEFS)与下肢功能评分(lower extremity functional scale, LEFS)分别提高50%和67%;整个试验期间未发生不良安全事件^[16]。上述结果表明sEVs治疗OA是安全有效的,可替代关节置换手术,为患者带来福音。

6. 其他治疗:sEVs在治疗糖尿病、早发性卵巢功能不全、面瘫、脱发、复发性坐骨溃疡等方面也有相关的临床报道。一项骨髓MSC-sEVs用于脱发治疗的临床研究,招募22例女性和9例男性脱发患者,接受皮肤内注射sEVs,随访时间至少6个月。通过患者整体审美提升评分(patient global aesthetic improvement scale, PGAIS)、全球美学改善量表评分(investigator global aesthetic improvement scale, IGAIS)和毛囊直径等指标评价治疗效果,结果显示,超过50%女性和接近80%男性头发生长情况得到改善,且研究期间未发生不良事件^[17]。一项骨髓MSC-sEVs干预复发性坐骨溃疡的临床研究结果显示,1例右坐骨溃疡的患者接受皮下注射sEVs治疗(8周内连续注射6次),随着治疗时间的延长,到第8周患者的溃疡完全愈合^[18]。这是首次报道骨髓间质干细胞来源的sEVs在无须手术和抗生素干预的情况下,使坐骨溃疡伤口愈合的成功案例。一项静脉注射sEVs治疗复杂区域疼痛综合征的安全性和有效性的临床研究结果显示,治疗期

间没有发生与产品治疗相关的严重不良事件,与治疗前自身的基线值比较,患者的疼痛视觉模拟量表和BPI评分下降,这表明患者的疼痛和运动评估均出现显著改善^[19]。一项关于sEVs干预特发性和继发性面瘫患者的临床研究,将sEVs注射于患侧面神经主干区域,并于第1、2、4周就诊时静脉滴注sEVs,通过House-Brackmann评分和面部残疾指数来评价治疗效果。结果显示7例纳入试验的患者面部症状得到了缓解和改善,且没有不良事件发生^[20]。

二、总结与展望

随着研究者对sEVs生物学基础认识的深入以及相关研究技术方法的进步,学者对sEVs产生的细胞分子机制、内含物的组分、发挥生物学调控的作用机制及sEVs的分离、鉴定表征等做了大量深入的研究。这些研究成果表明,sEVs在疾病治疗方面的应用具有巨大的潜力和光明的前景。作为一种无细胞疗法,sEVs受到越来越多的关注和青睐。目前,全球正在或即将开展的临床研究多达到44项,适应证广泛,如COVID-19相关呼吸系统疾病,皮肤、胃肠道、眼睛、关节软骨损伤等。给药途径包括常规静脉、吸入、涂抹等,临床进展最快的研究已经处于临床3期,给药频次有每天单次给药、多次给药,给药时间有长达14 d或12周。据披露的相关临床研究结果显示:sEVs对人体的安全性良好,未见有和sEVs相关的重大不良反应的报道。综上所述,MSC-sEVs的临床研究结果进一步证实了sEVs应用于临床人体试验的可行性,这为后续开展广泛而深入的sEVs相关临床研究提供了一定的案例支撑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 娄东晓:参与论文选题和设计、论文撰写和修改;付清玲:参与论文选题和设计、确定论文撰写大纲和关键性内容;审阅修订

参 考 文 献

- [1] Naji A, Eitoku M, Favier B, et al. Biological functions of mesenchymal stem cells and clinical implications[J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(17): 3323-3348. DOI: 10.1007/s00018-019-03125-1.
- [2] Liu J, Gao JF, Liang Z, et al. Mesenchymal stem cells and their microenvironment[J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1):429. DOI:10.1186/s13287-022-02985-y.
- [3] Yu H, Huang Y, Yang L. Research progress in the use of mesenchymal stem cells and their derived exosomes in the treatment of osteoarthritis[J]. Ageing Res Rev, 2022,

- 80:101684. DOI:10.1016/j.arr.2022.101684.
- [4] Théry 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 MISEV2014 guidelines[J]. *J Extracell Vesicles*, 2018, 7(1): 1535750. DOI:10.1080/20013078.2018.1535750.
- [5] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. *Science*, 2020, 367(6478): eaau6977. DOI:10.1126/science.aau6977.
- [6] Zhu YG, Shi MM, Monsel A, et al. Nebulized exosomes derived from allogenic adipose tissue mesenchymal stromal cells in patients with severe COVID-19: a pilot study[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 220. DOI: 10.1186/s13287-022-02900-5.
- [7] Shi MM, Yang QY, Monsel A, et al. Preclinical efficacy and clinical safety of clinical-grade nebulized allogenic adipose mesenchymal stromal cells-derived extracellular vesicles[J]. *J Extracell Vesicles*, 2021, 10(10): e12134. DOI: 10.1002/jev2.12134.
- [8] Chu M, Wang H, Bian L, et al. Nebulization therapy with umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes for COVID-19 pneumonia. *Stem Cell Rev Rep*[J]. 2022, 18(6):2152-2163. DOI:10.1007/s12015-022-10398-w.
- [9] Zhou T, He C, Lai P, et al. miR-204-containing exosomes ameliorate GVHD-associated dry eye disease[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(2):eabj9617. DOI:10.1126/sciadv.abj9617.
- [10] Xie X, Song Q, Dai C, et al. Clinical safety and efficacy of allogenic human adipose mesenchymal stromal cells-derived exosomes in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a phase I/II clinical trial[J]. *Gen Psychiatr*, 2023, 36(5): e101143. DOI: 10.1136/gpsych-2023-101143.
- [11] Ye C, Zhang Y, Su Z, et al. hMSC exosomes as a novel treatment for female sensitive skin: An in vivo study[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 1053679. DOI: 10.3389/fbioe.2022.1053679.
- [12] Lightner AL, Sengupta V, Qian S, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicle infusion for the treatment of respiratory failure from COVID-19: a randomized, placebo-controlled dosing clinical trial[J]. *Chest*, 2023, 164(6): 1444-1453. DOI: 10.1016/j.chest.2023.06.024.
- [13] Park GH, Kwon HH, Seok J, et al. Efficacy of combined treatment with human adipose tissue stem cell-derived exosome-containing solution and microneedling for facial skin aging: a 12-week prospective, randomized, split-face study[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2023, 22(12): 3418-3426. DOI:10.1111/jocd.15872.
- [14] Pak H, Hadizadeh A, Heirani-Tabasi A, et al. Safety and efficacy of injection of human placenta mesenchymal stem cells derived exosomes for treatment of complex perianal fistula in non-Crohn's cases: clinical trial phase I[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2023, 38(4): 539-547. DOI: 10.1111/jgh.16110.
- [15] Nazari H, Alborzi F, Heirani-Tabasi A, et al. Evaluating the safety and efficacy of mesenchymal stem cell-derived exosomes for treatment of refractory perianal fistula in IBD patients: clinical trial phase I[J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2022, 10: goac075. DOI:10.1093/gastro/goac075.
- [16] Dordevic M. IRB approved pilot safety study of an extracellular vesicle isolate product evaluating the treatment of osteoarthritis in combat-related injuries[J]. *J Stem Cell Res*, 2020, 1(2): 1-10. DOI: 10.52793/JSCR.2020.1(2)-09.
- [17] Sasaki GH. Clinical use of extracellular vesicles in the management of male and female pattern hair loss: a preliminary retrospective institutional review board safety and efficacy study[J]. *Aesthet Surg J Open Forum*, 2022, 24: 4:ojac045. DOI:10.1093/asjof/ojac045.
- [18] Messa GE, Tiongco RP, Lau FH. Treatment of a recurrent ischial ulcer with injected exosomes[J]. *J Surg Case Rep*, 2022, 2022(6):rjac271. DOI:10.1093/jscr/rjac271.
- [19] Paicius R, White ZS, Smith C, et al. Safety and efficacy of intravenous ExoFlo in the treatment of complex regional pain syndrome[J]. *Pain Physician*, 2023, 26(7): E851-E857. DOI:10.36076/ppj.2023.26.e851.
- [20] Dreschnack PA, Belshaku I. Treatment of idiopathic facial paralysis (Bell's Palsy) and secondary facial paralysis with extracellular vesicles: a pilot safety study[J]. *BMC Neurol*, 2023, 23(1): 342. DOI: 10.1186/s12883-023-03400-6.