·综述·

外泌体临床应用的研究进展

乐佳祺[1,2],徐盛强[2],常　艳[1,2*]

(1 中国医药工业研究总院,上海 201203; 2 上海益诺思生物技术股份有限公司,上海 201203)

[摘要] 外泌体是一种细胞外囊泡,几乎所有类型的细胞都能分泌外泌体,且不同细胞类型来源的外泌体具有不同的特性和生物学功能。越来越多的证据显示外泌体可用于疾病的诊断和治疗,因而备受关注。尽管外泌体的应用潜力巨大,但尚未广泛用于临床,这主要是因其已被中国、美国界定为药物,需要按照更高的稳定性和安全性进行评价。本文对几种不同来源外泌体的功能和临床应用进行了总结,对外泌体相关肿瘤诊断生物标志物进行综述,以期为外泌体的临床应用提供参考。

[关键词] 外泌体;临床应用;外泌体功能;外泌体生物标志物;外泌体蛋白质;外泌体核酸;肿瘤诊断

[中图分类号] R963　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003－3734(2026)15－1605－07

Research progress of clinical application of exosomes

LE Jia-qi[1,2], XU Sheng-qiang[2], CHANG Yan[1,2*]

(1 *China State Institute of Pharmaceutical Industry*, *Shanghai* 201203, *China*; 2 *Shanghai Innostar Bio-tech Co., Ltd.*, *Shanghai* 201203, *China*)

[**Abstract**] Exosomes are extracellular vesicles that can be secreted by almost all types of cells. They derived from different cell types have different characteristics and biological functions. Accumulating evidence shows that exosomes can be used for the diagnosis and treatment of diseases, and thus they have attracted considerable research interest. Despite their potential, exosomes have not been widely used in clinical practice, mainly because they have been defined as drugs in China and the United States, and are therefore required to be evaluated according to higher standards of stability and safety. This article reviews the functions and clinical applications from several different sources, and tumor-associated diagnostic biomarkers are summarized, to provide a reference for the clinical application of exosomes.

[**Key words**] exosome; clinical application; exosome function; exosomal biomarkers; exosomal protein; exosomal nucleic acid; tumor diagnosis

外泌体是一种纳米级的生物囊泡,人体内几乎所有的细胞都可以分泌外泌体[1],不同来源的外泌体具有不同的特性及功能[2]。源于功能性细胞的外泌体本身也具有功能性,可以用于某些临床疾病的治疗和缓解,例如:炎症和代谢调节[3],这是外泌体临床应用的一个方面。其次,由于外泌体天然的组织相容性,具备出色的内含物输送能力,更由于其能够通过血脑屏障,使其成为广受新药研发关注的药物递送载体[4]。最后,多种外泌体内含物如核酸,蛋白质等都和组织、器官的生理病理状态建立了联系,使其可作为生物标志物的承载物质用于疾病的诊断[1]。本文对外泌体的形成过程和主要组成成分进行了回顾,对不同来源外泌体的功能特性、临床应用以及外泌体作为载药载体的研究进展进行了综述,对外泌体相关生物标志物的新发现进行了分析,以期为外泌体的临床研究和应用提供参考。

1　外泌体的形成及组成

外泌体的形成涉及 2 次质膜内陷,第 1 次内陷形成早期核内体(early-sorting endosomes, ESEs),早

[基金项目] 国家发改委支持先进制造业和现代服务业发展专项资助项目

[作者简介] 乐佳祺,女,硕士研究生,研究方向:外泌体检测及其应用。E-mail: 3247505752@qq.com。

[通讯作者] *常艳,女,博士,研究员,研究方向:药物毒理学研究。E-mail: ychang@innostar.cn。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.15.005

期核内体经历晚期核内体(late-sorting endosomes, LSEs)最终演变成多囊泡体(multivesicular endosomes,MVBs)[3]。MVBs 的形成是第 2 次质膜内陷的结果,内陷的过程导致 MVBs 中含有许多腔内囊泡(intraluminal vesicles,ILVs)。通过与质膜融合,MVBs 将其中的腔内囊泡分泌到细胞外,即形成外泌体[3]。

外泌体内容物主要包括蛋白质、脂质、核酸等。4 次跨膜蛋白(CD9、CD63、CD81、CD82 等)和热休克蛋白(HSP20、HSP27、HSP90 等)是普遍存在于外泌体中的蛋白[5]。4 次跨膜蛋白主要在外泌体的生物发生、内容物分选等过程中发挥作用。热休克蛋白主要参与外泌体释放和信号转导等过程[5]。外泌体膜上含有许多脂类物质,比较常见的有胆固醇、神经酰胺、鞘磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰乙醇胺等,主要在外泌体的生物发生和内容物分选等过程中发挥作用[5]。外泌体中的核酸主要包括信使 RNAs(messenger RNAs,mRNAs)、环状 RNAs(circular RNAs,circRNAs)、微小 RNAs(microRNAs,miRNAs)、小非编码 RNAs(small non-coding RNAs,sncRNAs)、长链非编码 RNA(long non-coding RNAs,LncRNAs)和双链 DNA(double-stranded DNA,dsDNA)等[6]。这些外泌体富含的蛋白和核酸构成了外泌体发挥其功能和创新临床应用的基础[1]。

2 功能性细胞来源外泌体的临床应用

源于不同功能性细胞的外泌体,具备特有功能及临床应用。目前临床使用较多的外泌体包括间充质干细胞起源的外泌体、树突状细胞起源的外泌体等,另外巨噬细胞和血小板起源的外泌体、内皮祖细胞起源的外泌体也在基础研究领域被广泛关注。表 1 列举了 2020 年 1 月—2025 年 5 月在美国 FDA 报备的使用功能性外泌体的药物临床试验的部分情况,对于临床外泌体的运用领域和适应证分布,图 1 统计了近 5 年来进入临床试验阶段外泌体疗法的适应证情况,其中有 19 项是针对呼吸系统疾病,针对皮肤疾病、骨关节疾病、心脑血管疾病、消化系统疾病的临床试验均为 5 项,应用于肿瘤的临床试验为 4 项,针对神经系统和眼科疾病的临床试验为 4 项,同时,利用外泌体治疗脱发的临床试验为 3 项,基于代谢性疾病展开的临床试验为 3 项。除此之外,应用于生殖系统疾病和口腔疾病的临床试验均为 2 项。尽管目前还没有临床试验结果发布,但行业内对于外泌体的广泛应用仍反映出其在临床应用方面的独有优势和极大的想象空间。

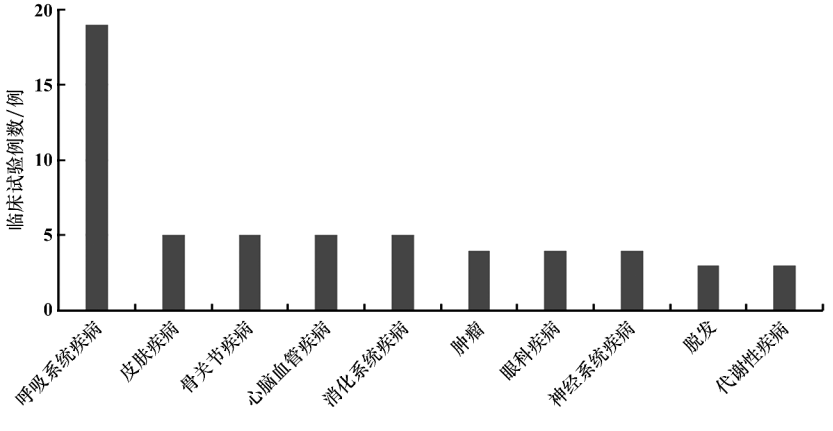
表 1 基于外泌体疗法的临床试验信息

临床试验名称	适应证	研究开始年份	临床阶段	申办机构	国家	登记号
膝骨关节炎关节内注射间充质干细胞衍生的外泌体(ExoOA-1)	骨关节炎	2021	Ⅰ期	Universidad de los Andes, Chile	智利	NCT05060107
间充质干细胞来源的外泌体对失代偿性肝硬化的影响	失代偿性肝硬化	2023	Ⅱa 期	Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases	伊朗	NCT05871463
吸入间充质干细胞外泌体治疗重症新型冠状病毒感染的初步临床研究	呼吸系统疾病	2020	Ⅰ期	瑞金医院	中国	NCT04276987
一项Ⅱ期随机、双盲、安慰剂对照研究,旨在评估过表达 CD24 的外泌体预防中度或重度新型冠状病毒感染患者临床恶化的安全性和有效性	呼吸系统疾病	2021	Ⅱ期	Tel-Aviv Sourasky Medical Center	以色列	NCT04969172
注射胎盘间充质干细胞衍生的外泌体治疗克罗恩病患者难治性肛周瘘的安全性	消化系统疾病	2022	Ⅰ期、Ⅱ期	Tehran University of Medical Sciences	伊朗	NCT05499156
间充质祖细胞外泌体雾化器治疗肺部感染的临床研究	呼吸系统疾病	2020	Ⅰ期、Ⅱ期	瑞金医院	中国	NCT04544215
间充质干细胞外泌体软膏的安全性和耐受性研究	银屑病	2022	Ⅰ期	Paracrine Therapeutics Dermatology Pte. Ltd.	新加坡	NCT05523011
注射人胎盘间充质干细胞来源的外泌体治疗复杂肛瘘的安全性和有效性	消化系统疾病	2021	Ⅰ期、Ⅱ期	Tehran University of Medical Sciences	伊朗	NCT05402748

续表 1

临床试验名称	适应证	研究开始年份	临床阶段	申办机构	国家	登记号
间充质干细胞衍生的外泌体和自体线粒体的共移植用于 CABG 手术候选的患者	心血管疾病	2022	Ⅰ期、Ⅱ期	Tehran University of Medical Sciences	伊朗	NCT05669144
EXO-CD24 预防轻中度急性呼吸窘迫综合征患者临床恶化的安全性和有效性	呼吸系统疾病	2023	Ⅱ期	Nano24med	以色列	NCT05947747
雄激素性脱发的外泌体治疗	脱发	2024	Ⅲ期	Yeditepe University Hospital.	土耳其	NCT06539273
纯化的外泌体产物(PEP)注射皮下组织	安全性评价	2025	Ⅰ期	Clinical Testing of Beverly Hills	美国	NCT06429033
UMSCs 衍生的外泌体对 cGVHD 患者干眼症的影响	干眼症	2020	Ⅰ期、Ⅱ期	中山大学中山眼科中心	中国	NCT04213248
GD-iExo-003 对急性缺血性卒中的影响(ExoCURE)	脑血管疾病	2024	Ⅰ期	北京宣武医院	中国	NCT06138210
用于治疗干眼症的角膜缘干细胞衍生外泌体滴眼液(EXOIUMS)	干眼症	2024	Ⅰ期	Iran University of Medical Sciences	伊朗	NCT06543667
椎间盘内注射富含外泌体的富血小板血浆(PRP)治疗慢性腰痛	腰痛,椎间盘退行性变	2021	Ⅰ期	Dr. Himanshu Bansal Foundation	印度	NCT04849429
评估机械工程干细胞外泌体治疗子宫内膜损伤:一项临床研究	生殖系统疾病	2025	Ⅰ期、Ⅱ期	唐都医院	中国	NCT06896747
探索使用小细胞外囊泡治疗 ALS 的滴鼻疗法(de-ALS)	脊髓侧索硬化	2024	Ⅰ期、Ⅱ期	北京宣武医院	中国	NCT06598202

数据来源:ClinicalTrials. gov;CABG:冠状动脉旁路移植术,coronary artery bypass grafting;UCMSCs:脐带间充质干细胞,umbilical cord mesenchymal stem cells;cGVHD:慢性移植物抗宿主病,chronic graft-versus-host disease



数据来源:ClinicalTrials. gov

图 1 2020—2025 年外泌体临床试验 TOP10 适应证数据汇总

2.1 间充质干细胞起源的外泌体 各种间充质干细胞如脂肪间充质干细胞(adipose-derived mesenchymal stem cells,AMSCs)、脐带间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cells, UCMSCs)和骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells,BMSCs)等均可分泌外泌体,这些外泌体在功能上相似,主要参与组织修复再生、免疫调节和炎症反应等过程[7]。

脂肪移植手术中,由于脂肪组织对缺血的耐受性不高,迅速有效的血管再生和重建对脂肪移植的预后至关重要[8]。研究发现与正常 AMSCs 相比,缺氧预处理得到的 AMSCs 来源的外泌体能更好地促进脂肪移植中的血管生成,有望为需要血管生成的组织再生和器官重建发挥作用[8]。此外,有研究表明,AMSCs 的外泌体富含 miR-100-5p,而该 miRNA 可以促进表皮干细胞增殖,因此这类外泌体在皮肤伤口护理和皮肤修复中受到关注[9]。

和其他类型的间充质干细胞相比,UCMSCs 来源的外泌体更常用于各种疾病的治疗[7]。Qian 等[10]发现由 UCMSCs 分泌的外泌体可以抑制丙型肝炎病毒复制,通过 miRNA 分析发现这些外泌体中富含 Let-7f、miR-145、miR-199a 和 miR-22 等功能性 miRNA,这些 miRNA 介导了抗病毒的过程,该研究为丙型肝炎的治疗提供了新思路。

Zhou 等[11]将人角膜干细胞和 BMSCs 起源的外泌体共培养,发现这些外泌体可以促进角膜干细胞增殖,有望用于角膜创伤的治疗。这种治疗方案对比传统的角膜移植具有显著优势,既避免了供体短缺,又具有较低的免疫原性,提高了成功率。体现出外泌体在组织工程系中的重要作用[11]。

2.2 树突状细胞起源的外泌体 树突状细胞是一种抗原提呈细胞,参与免疫应答及免疫耐受过程[12]。树突状细胞来源的外泌体携带抗原肽-MHC 复合物以及 CD80、CD83、CD86 等免疫共刺激分子,可促进 T 淋巴细胞激活,从而激活免疫系统,起到抗肿瘤作用[12]。根据美国 FDA 的临床试验登记数据库(https://clinicaltrials.gov/),截至 2025 年,使用树突状细胞外泌体进行的临床试验研究已经进入临床Ⅱ期。Zheng 等[13]将骨髓细胞诱导为树突状细胞,随后分离出树突状细胞起源的外泌体,他们发现这些外泌体可以激活 $CD4^+$ T 细胞并且调节 $CD4^+$ T 细胞 2 种亚型(Tregs 细胞和 Th17 细胞)之间的分化平衡,从而减轻肝缺血再灌注损伤。

肌腱损伤随着时间的进展会逐渐发展为肌腱疾病,因此早期干预显得尤为重要。M1 型巨噬细胞是早期肌腱损伤中主要的炎性细胞,参与肌腱损伤进程[14]。Chen 等[14]研究发现源于树突状细胞的外泌体(dendritic cells-derived exosomes,DEXs)可以促进 M1 型巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞转化,起到抗炎作用。同时,他们发现 DEXs 参与了肌腱形成、正常胶原组织恢复等过程,可以改善受损肌腱的生物学功能。该项研究可以为临床肌腱疾病的治疗提供一种新思路。

2.3 巨噬细胞和血小板起源的外泌体 巨噬细胞和血小板起源的外泌体具有相同的生物发生过程,是循环中含量最多的外泌体[15]。有研究发现活化巨噬细胞来源的外泌体内富含 miR-155,这些外泌体可以抑制成纤维细胞增殖,促进炎症反应,可以在急性心肌梗死之后减少心肌破裂的发生率,修复受损心肌[16]。

M2 型巨噬细胞在组织修复过程中起重要作用,起源于 M2 型巨噬细胞的外泌体内富含多种 microRNA,这些 microRNA 参与了细胞增殖、肉芽组织形成、血管生成和炎症调节等生物过程,可以用于各种组织损伤的修复[17]。例如,Liu 等[18]发现活化的中性粒细胞及其产生的中性粒细胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)是促进股骨头坏死疾病进展的主要因素。而源于 M2 型巨噬细胞的外泌体(M2-Exos)中富含 miR-93-5p,在减少 NETs 形成的同时,还可以提高内皮细胞的血管生成能力,从而延缓股骨头坏死疾病的进展。该项研究为临床应用 M2-Exos 治疗股骨头坏死疾病提供了理论依据。

血小板起源的外泌体可以诱导血管生成,促进组织修复,因而也备受关注[15]。糖尿病足溃疡是糖尿病患者常见的并发症,由于溃疡创面的难愈合性,该并发症具有很高的截肢风险甚至会危及患者生命,溃疡伤口的处理一直是临床治疗的难点[19]。Rui 等[19]研究发现基质金属蛋白酶 8(matrix metalloproteinases-8,MMP-8)在糖尿病足患者溃疡皮肤中出现显著上调,阻碍溃疡创面修复。他们从血小板中分离出外泌体,发现这些外泌体中富含 miR-26b-5p,直接作用于 MMP-8,减少中性粒细胞外陷阱(neutrophil extracellular traps,NETs)的形成,从而促进糖尿病足溃疡创面的愈合。该项研究提示血小板起源的外泌体有望用于治疗糖尿病足溃疡。

2.4 内皮祖细胞起源的外泌体 内皮祖细胞(endothelial progenitor cells,EPCs)是一种来源于骨髓和脾脏的干细胞,可以促进血管生成,修复受损内皮组织[20]。研究表明源于内皮祖细胞的外泌体(Endothelial Progenitor Cells exosomes, EPC-Exos)中富含 hsa_circ_0093884,介导 EPC-Exos 的促血管生成作用,有望用于治疗缺血性疾病[20]。

脊髓损伤(spinal cord injury,SCI)是一种严重的中枢神经系统创伤性疾病,大量的证据显示神经性炎症是导致脊髓损伤的一个主要原因[21]。Yuan 等[21]发现和内皮祖细胞相比,内皮祖细胞起源的外泌体中富含更高水平的 miR-22203p,可以将脊髓损伤处的 M1 型巨噬细胞极化为 M2 型巨噬细胞,起到抗炎作用。同时,他们将 EPC-Exos 通过尾部静脉注射入脊髓损伤的小鼠体内,结果显示这些外泌体可以改善小鼠运动功能。该项研究提示 EPC-Exos 有潜力用于修复脊髓损伤。

3 外泌体作为药物载体的临床应用

传统药物通常会出现低生物利用度、不良反应明显等问题而限制其临床应用,利用外泌体作为载体递送药物具有高稳定性、低毒性、低免疫原性等优点,因而备受关注[22]。

3.1 外泌体表面蛋白修饰与装载蛋白类药物 肝纤维化是慢性肝损伤造成的结果,其病理机制主要是活化的肝星状细胞导致细胞外基质大量沉积,影响肝脏生物学功能[23]。源于间充质干细胞的外泌体可以减少肝星状细胞的活化,从而改善肝脏纤维化[24]。基于此,Lin 等[25]筛选出可以靶向活化肝星状细胞的蛋白肽 HSTP1,随后他们通过基因工程技术将 HSTP1 与外泌体膜蛋白 Lamp2b 融合,使 HSTP1 装载在外泌体膜表面,结果显示和未修饰的外泌体相比,这些工程化改造的外泌体具有更好的靶向性,可以更高效地被肝星状细胞摄取,从而发挥更显著的改善肝纤维化的作用,为临床治疗肝纤维化提供了一种新策略。

有研究发现巨噬细胞来源的外泌体可以通过血脑屏障,将脑源性神经营养因子递送给大脑,表明巨噬细胞来源的外泌体可以成为一种药物载体,装载药物用于中枢神经系统疾病的治疗[26]。例如,Haney 等[27]将装载有过氧化氢酶的巨噬细胞来源外泌体注射入患有帕金森的小鼠体内,发现在小鼠大脑内有大量的巨噬细胞来源外泌体聚集,这些外泌体表现出明显的神经保护作用,提示外泌体有望成为治疗神经退行性疾病的工具。

3.2 外泌体装载核酸类药物 核酸类物质如小干扰 RNA (small interfering RNA,siRNA)、miRNAs、反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotide,ASOs)、mRNAs 是常见的基因治疗工具[22]。细胞的脂质双层膜结构使得核酸类药物直接进入细胞较为困难,而现有的核酸类药物载体如脂质体、高分子聚合物等在临床使用过程中效果不佳且缺乏靶向性。因此,外泌体载体在基因治疗领域近年来也备受关注[22]。

帕金森病是一种常见的神经退行性疾病,主要影响运动功能[28]。α-突触核蛋白(α-synuclein,α-syn)是导致帕金森病发病的主要蛋白[29]。Yang 等[30]通过 ASOs 序列筛选,发现 ASO4 可以减少 α-syn 的表达。随后他们将 ASO4 装载入骨髓间充质干细胞起源的外泌体中,体外实验显示,装载有 ASO4 的外泌体表现出高细胞摄取率和低神经元毒性。同时,在帕金森小鼠模型中,这些外泌体可以减少 ASO4 的表达和聚集,改善小鼠多巴胺能神经元的退化,从而改善小鼠的运动功能。该项研究提示,基于外泌体的 ASO4 递送方法,可以为帕金森病的治疗提供一种新选择。此外,Esteves 等[31]将 MicroRNA-124 装载入脐带血单核细胞起源的外泌体中,结果显示,这些外泌体可以通过血脑屏障,促进神经元细胞分化,起到神经保护作用。同时可以改善帕金森小鼠的运动功能。该项研究提示利用外泌体作为载体递送 MicroRNA-124 可以极大地提高其通过血脑屏障的效率,有望用于帕金森病的治疗。

3.3 外泌体装载小分子化疗药物 化疗药物由于缺乏靶向性,在给药时容易表现出明显的不良反应,利用外泌体递送药物,可以更好地靶向肿瘤细胞,起到更高效的抗肿瘤效果[2]。

Salarpour 等[32]从胶质母细胞瘤细胞中提取外泌体,随后分别利用超声法和共孵育法装载化疗药物紫杉醇(paclitaxel,PTX),他们发现和游离 PTX 相比,装载 PTX 的外泌体表现出更高的细胞毒性,提示其具有更好的抗胶质母细胞瘤效果。通过对比发现,在 1 μg 的外泌体总蛋白中,超声法的载药量(9.2 ng)优于共孵育法(7.4 ng),同时超声法的载药效率为 0.92%,高于共孵育法(0.74%)。提示当利用胶质母细胞瘤起源外泌体荷载 PTX 时,超声法比内源性载药方式更为合适。

4 外泌体蛋白与肿瘤诊断

外泌体蛋白性质稳定,不易被循环中的蛋白酶水解,同时检测简便,可以全面反映亲本肿瘤细胞情况,因此可用于癌症的诊断[33]。

磷脂酰肌醇蛋白聚糖 1(recombinant glypican 1,GPC-1)是一种膜锚定蛋白[34],Melo 等[34]发现在胰腺癌患者血液中,表达 GPC-1 的外泌体明显增多,提示 GPC-1 可以用来诊断和筛查早期胰腺癌。ROC 曲线分析表明,和传统的胰腺癌诊断标志物 CA199 相比,GPC-1 表现出更好的诊断效果[34]。

5 外泌体核酸与肿瘤诊断

外泌体中的核酸种类丰富,现有的 PCR 技术可以快速高效地检测出各类核酸[35],因此已成为近年来的研究热点。

5.1 microRNA microRNA 是一类长度为 21 ~ 25 个核苷酸的非编码 RNA[36]。外泌体 microRNA 在肿瘤的发生发展、肿瘤转移、调节肿瘤微环境等过程中起重要作用,可用于肿瘤的诊断和治疗,近年来受到越来越多的关注[37]。

Li 等[38]为了评估外泌体 microRNA 在肾细胞癌(renal cell carcinoma,RCC)中的诊断潜力,对 11 项临床研究进行了荟萃分析,结果显示外泌体 microRNA 在诊断 RCC 时,灵敏度和特异性分别为 0.73(95% CI:0.68 ~ 0.78)和 0.81(95% CI:0.76 ~ 0.85),阳性似然比(positive likelihood ratio,PLR)和阴性似然比(negative likelihood ratio,NLR)分别为 3.80(95% CI:3.02 ~ 4.77)和 0.33(95% CI:0.28 ~ 0.40),诊断比值比(diagnostic odds ratio,DOR)为 11.48(95% CI:8.27 ~ 15.95),ROC 曲线下方面积(area under curve,AUC)为 0.84(95% CI:0.80 ~ 0.87),提示外泌体 microRNA 有望成为生物标志物用于 RCC 的诊断。和传统 RCC 诊断标志物碳酸酐酶 IX(carbonic anhydrase,CAIX)相比,外泌体 microRNA 可以为肿瘤的诊断提供更多动态信息[38]。

5.2 长链非编码 RNA(LncRNA) LncRNA 的长度大于 200 个核苷酸,许多研究证实 LncRNA 参与多种疾病的关键进程[39]。

Song 等[40]对 16 项研究中的 1 843 例非小细胞肺癌(non-small-cell carcinoma,NSCLC)患者进行荟萃分析,结果显示其中 12 种外泌体 LncRNA 在诊断 NSCLC 时,总灵敏度和总特异性分别为 0.74(95% CI:0.69 ~ 0.79)和 0.78(95% CI:0.68 ~ 0.85),19 种外泌体 LncRNA 在诊断 NSCLC 时 AUC 为 0.80(95% CI:0.768 ~ 0.831),与传统非小细胞肺癌标志物癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)相比,在诊断早期非小细胞肺癌中更具优势,确认了外泌体 LncRNA 在诊断 NSCLC 中的价值。

5.3 circRNA 越来越多的证据表明,外泌体 circRNA 在肿瘤细胞和癌组织中表达异常,对肿瘤细胞的免疫逃逸、转移等造成影响[41],提示可能成为肿瘤诊断的生物标志物。

Cao 等[42]通过荟萃分析评估了外泌体非编码 RNA 在肺癌诊断中的价值,其中 14 种外泌体 circRNA 在诊断肺癌时,灵敏度和特异性分别为 0.79(95% CI:0.67 ~ 0.87)和 0.81(95% CI:0.74 ~ 0.86),AUC 为 0.86(95% CI:0.768 ~ 0.831),PLR 和 NLR 分别为 4.12(95% CI:3.19 ~ 5.32)和 0.26(95% CI:0.17 ~ 0.41),诊断优势比为 15.67(95% CI:9.43 ~ 26.06),该项荟萃分析提示外泌体 circRNA 有望成为一种新型生物标志物用于肺癌诊断。

6 结语

自首次发现外泌体以来,科学家在其功能性和临床应用领域进行了多方面的研究,已有很多研究成果进入临床试验阶段。其作为药物载体装载药物可以克服传统药物载体靶向性差和毒性大等缺点,且外泌体自身的医用价值和良好生物相容性的优点使其备受关注;同时,外泌体生物标志物在一些癌症研究中体现出更高的灵敏度和早期预测性,可以为疾病发现和监测提供依据。

尽管外泌体在疾病诊断和治疗中潜力巨大,但外泌体临床应用仍有很多待解决和改进的空间。不同来源的外泌体具有高度异质性[3],使用不同的技术方案富集和纯化的外泌体也体现出部分差异性[1],这给外泌体规模化生产带来挑战。此外,由于原代细胞有限的传代能力和永生细胞系使用安全性问题,目前工业规模的外泌体产量很少超过 10^{13} 个粒子·升$^{-1}$。因此,质量控制在外泌体研究和规模化生产过程中尤为重要[43]。尽管国际细胞外囊泡学会(International Society for Extracellular Vesicles)发布的 MISEV 指南对外泌体规模化生产提供了一些建议,但距离形成具有法律效力的指南还有很长的路要走[43]。外泌体作为治疗手段,比细胞治疗具有更明显的优势,如凭借较小的粒径(40 ~ 150 nm),外泌体可穿透血脑屏障、肿瘤基质等复杂结构[4];部分外泌体具有天然靶向性(如血小板外泌体表面 P-选择素可特异性结合损伤血管内皮[44]);细胞治疗产品通常需在液氮中保存[45],运输成本高昂,而外泌体可在 -20 ℃或 -80 ℃长期保存,稳定性达 6 个月以上[46]。综上所述,细胞外泌体疗法凭借安全性高、靶向精准等优势,正成为下一代精准治疗的核心方向。相较于细胞治疗,其更适合作为广谱性药物或联合疗法的组分,尤其在肿瘤免疫、组织修复、神经疾病等领域展现出不可替代的临床价值。随着工程化技术的进步,外泌体疗法有望突破现有局限,加速从实验室到临床的转化。

[参 考 文 献]

[1] ZHANG Y, LIU YF, LIU HY, *et al*. Exosomes: biogenesis, biologic function and clinical potential[J]. *Cell Biosci*, 2019, 9: 19.

[2] LI MY, LI SS, DU CY, *et al*. Exosomes from different cells: Characteristics, modifications, and therapeutic applications[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 207: 112784.

[3] KALLURI R, LEBLEU VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. *Science*, 2020, 367(6478): eaau6977.

[4] PENG H, JI WH, ZHAO RC, *et al*. Exosome: a significant nano-scale drug delivery carrier[J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8(34): 7591 - 7608.

[5] GURUNG S, PEROCHEAU D, TOURAMANIDOU L, *et al*. The

exosome journey: from biogenesis to uptake and intracellular signalling[J]. *Cell Commun Signal*, 2021, 19(1): 47.
[6] ABELS ER, BREAKEFIELD XO. Introduction to extracellular vesicles: biogenesis, RNA cargo selection, content, release, and uptake[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36(3): 301 - 312.
[7] TANG YY, ZHOU Y, LI HJ. Advances in mesenchymal stem cell exosomes: a review[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 71.
[8] HAN YD, REN J, BAI Y, *et al*. Exosomes from hypoxia-treated human adipose-derived mesenchymal stem cells enhance angiogenesis through VEGF/VEGF-R[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 109: 59 - 68.
[9] LIU Z, YANG Y, JU JH, *et al*. miR-100-5p promotes epidermal stem cell proliferation through targeting MTMR3 to activate PIP3/AKT and ERK signaling pathways[J]. *Stem Cells Int*, 2022, 2022: 1474273.
[10] QIAN XJ, XU C, FANG S, *et al*. Exosomal microRNAs derived from umbilical mesenchymal stem cells inhibit hepatitis C virus infection[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5(9): 1190 - 1203.
[11] ZHOU J, DING YY, ZHANG YQ, *et al*. Exosomes from bone marrow-derived mesenchymal stem cells facilitate corneal wound healing via regulating the p44/42 MAPK pathway[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2023, 261(3): 723 - 734.
[12] GAO D, JIANG LL. Exosomes in cancer therapy: a novel experimental strategy[J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(11): 2165 - 2175.
[13] ZHENG L, LI Z, LING W, *et al*. Exosomes derived from dendritic cells attenuate liver injury by modulating the balance of Treg and Th17 cells after ischemia reperfusion[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(2): 740 - 756.
[14] CHEN R, AI LY, ZHANG JY, *et al*. Dendritic cell-derived exosomes promote tendon healing and regulate macrophage polarization in preventing tendinopathy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 11701 - 11718.
[15] KAO CY, PAPOUTSAKIS ET. Extracellular vesicles: exosomes, microparticles, their parts, and their targets to enable their biomanufacturing and clinical applications[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2019, 60: 89 - 98.
[16] WANG CX, ZHANG CC, LIU LX, *et al*. Macrophage-derived mir-155-containing exosomes suppress fibroblast proliferation and promote fibroblast inflammation during cardiac injury[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(1): 192 - 204.
[17] ZHU ZK, ZHANG XG, LIN XR, *et al*. Research advances and application progress on miRNAs in exosomes derived from M2 macrophage for tissue injury repairing[J]. *Int J Nanomedicine*, 2025, 20: 1543 - 1560.
[18] LIU GZ, CAO RM, LIU QM, *et al*. M2 macrophages-derived exosomes for osteonecrosis of femoral head treatment: modulating neutrophil extracellular traps formation and endothelial phenotype transition[J]. *Bone Res*, 2025, 13(1): 42.
[19] RUI SL, DAI LR, ZHANG XS, *et al*. Exosomal miRNA-26b-5p from PRP suppresses NETs by targeting MMP-8 to promote diabetic wound healing[J]. *J Control Release*, 2024, 372: 221 - 233.
[20] ZHAO YH, DU L, HAN L, *et al*. Exosomal hsa_circ_0093884 derived from endothelial progenitor cells promotes therapeutic neovascularization via miR-145/SIRT1 pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 173: 116343.
[21] YUAN FF, PENG W, YANG YY, *et al*. Endothelial progenitor cell-derived exosomes promote anti-inflammatory macrophages via SOCS3/JAK2/STAT3 axis and improve the outcome of spinal cord injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 156.
[22] KIM HI, PARK J, ZHU Y, *et al*. Recent advances in extracellular vesicles for therapeutic cargo delivery[J]. *Exp Mol Med*, 2024, 56(4): 836 - 849.
[23] DEVARAJ E, PERUMAL E, SUBRAMANIYAN R, *et al*. Liver fibrosis: Extracellular vesicles mediated intercellular communication in perisinusoidal space[J]. *Hepatology*, 2022, 76(1): 275 - 285.
[24] KIM J, LEE CB, SHIN Y, *et al*. sEVs from tonsil-derived mesenchymal stromal cells alleviate activation of hepatic stellate cells and liver fibrosis through miR-486-5p[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(4): 1471 - 1486.
[25] LIN Y, YAN MC, BAI ZT, *et al*. Huc-MSC-derived exosomes modified with the targeting peptide of aHSCs for liver fibrosis therapy[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 432.
[26] YUAN DF, ZHAO YL, BANKS WA, *et al*. Macrophage exosomes as natural nanocarriers for protein delivery to inflamed brain[J]. *Biomaterials*, 2017, 142: 1 - 12.
[27] HANEY MJ, KLYACHKO NL, ZHAO YL, *et al*. Exosomes as drug delivery vehicles for Parkinson's disease therapy[J]. *J Control Release*, 2015, 207: 18 - 30.
[28] MEISSNER WG, FRASIER M, GASSER T, *et al*. Priorities in Parkinson's disease research[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(5): 377 - 393.
[29] VOLPICELLI-DALEY LA, LUK KC, PATEL TP, *et al*. Exogenous α-synuclein fibrils induce Lewy body pathology leading to synaptic dysfunction and neuron death[J]. *Neuron*, 2011, 72(1): 57 - 71.
[30] YANG JL, LUO SL, ZHANG JC, *et al*. Exosome-mediated delivery of antisense oligonucleotides targeting α-synuclein ameliorates the pathology in a mouse model of Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2021, 148: 105218.
[31] ESTEVES M, ABREU R, FERNANDES H, *et al*. microRNA-124-3p-enriched small extracellular vesicles as a therapeutic approach for Parkinson's disease[J]. *Mol Ther*, 2022, 30(10): 3176 - 3192.
[32] SALARPOUR S, FOROOTANFAR H, POURNAMDARI M, *et al*. Paclitaxel incorporated exosomes derived from glioblastoma cells: comparative study of two loading techniques[J]. *Daru*, 2019, 27(2): 533 - 539.
[33] HU CM, JIANG W, LV MJ, *et al*. Potentiality of exosomal proteins as novel cancer biomarkers for liquid biopsy[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 792046.
[34] MELO SA, LUECKE LB, KAHLERT C, *et al*. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2015, 523(7559): 177 - 182.
[35] SKOG J, WÜRDINGER T, VAN RIJN S, *et al*. Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers[J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(12): 1470 - 1476.
[36] WAHID F, SHEHZAD A, KHAN T, *et al*. microRNAs: synthesis, mechanism, function, and recent clinical trials[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1803(11): 1231 - 1243.
[37] LI CY, ZHOU T, CHEN J, *et al*. The role of Exosomal miRNAs in cancer[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 6.
[38] LI QR, TIAN J, CHEN CQ, *et al*. Meta-analysis of the diagnostic value of exosomal microRNAs in renal cell carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1441429.
[39] GUO XL, GAO L, WANG Y, *et al*. Advances in long noncoding RNAs: identification, structure prediction and function annotation[J]. *Brief Funct Genomics*, 2016, 15(1): 38 - 46.
[40] SONG XD, DUAN LL, DONG YS. Diagnostic accuracy of exosomal long noncoding RNAs in diagnosis of NSCLC: a meta-analysis[J]. *Mol Diagn Ther*, 2024, 28(4): 455 - 468.
[41] ZHANG F, JIANG JJ, QIAN H, *et al*. Exosomal circRNA: emerging insights into cancer progression and clinical application potential[J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 67.
[42] CAO YX, LIU XB, LIU JY, *et al*. Diagnostic value of exosomal noncoding RNA in lung cancer: a meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1357248.
[43] XU GL, JIN J, FU ZH, *et al*. Extracellular vesicle-based drug overview: research landscape, quality control and nonclinical evaluation strategies[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 255.
[44] MOREL O, MOREL N, FREYSSINET JM, *et al*. Platelet microparticles and vascular cells interactions: a checkpoint between the haemostatic and thrombotic responses[J]. *Platelets*, 2008, 19(1): 9 - 23.
[45] HUNT CJ. Technical considerations in the freezing, low-temperature storage and thawing of stem cells for cellular therapies[J]. *Transfus Med Hemother*, 2019, 46(3): 134 - 150.
[46] AHMADIAN S, JAFARI N, TAMADON A, *et al*. Different storage and freezing protocols for extracellular vesicles: a systematic review[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 453.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2025 - 10 - 02