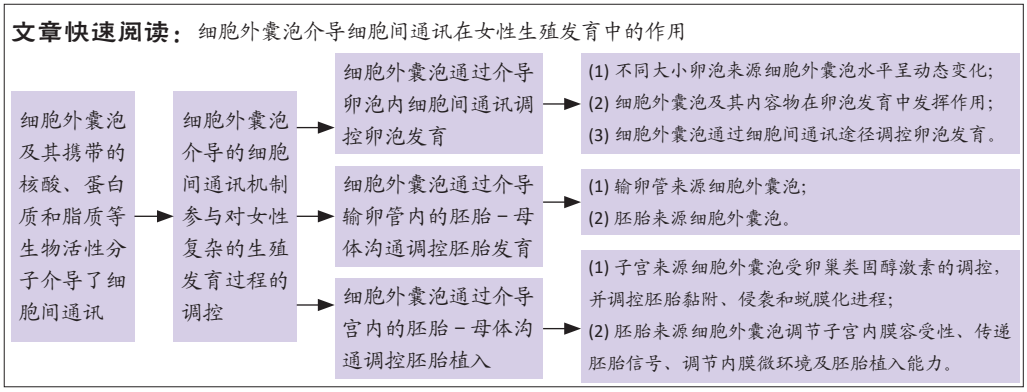
细胞外囊泡介导细胞间通讯在女性卵泡发育、植入前胚胎发育及植入中的作用

刘 静[1, 2]，赵晓丽[1, 2]，夏 天[1, 2]

https://doi.org/10.12307/2025.554
采用日期：2024-09-21
修回日期：2024-10-31
在线日期：2024-11-15
中图分类号：
R459.9；R318；R339.2
文章编号：
2095-4344(2026)01-00218-11
文献标识码：A



文题释义：

细胞外囊泡：是一类由细胞分泌到细胞外环境中的具有双层磷脂膜结构的膜性小泡，在细胞间通讯、物质传递、废物排出等方面发挥重要作用。

细胞间通讯：是指细胞通过旁分泌、自分泌、内分泌、直接接触和突触通讯等方式相互传递信息，以协调生物体内各种生理活动，包括维持生物体内稳态、协调生理反应、调节免疫应答等过程。

摘要

背景：细胞外囊泡及其携带的蛋白质、核酸和脂质等生物分子介导细胞之间的信号传导，影响靶细胞的功能。细胞外囊泡介导的这种细胞间通讯机制参与对女性生殖发育过程的调控。

目的：总结和分析细胞外囊泡介导的细胞间通讯在女性生殖发育中的调控作用。

方法：以“extracellular vesicles，exosomes，reproduction，maternal-embryo communication，maternal-fetal crosstalk，embryo implantation，endometrium，oviduct，follicle”为检索词检索PubMed数据库，通过阅读文献标题和摘要进行初筛，再根据纳入和排除标准排除了与研究目的相关性差、内容陈旧、重复的文献，最终纳入了69篇相关文献进行归纳分析。

结果与结论：在女性生殖发育的关键过程中，从卵泡发生到着床都有细胞外囊泡的参与。①细胞外囊泡介导卵泡内的细胞间通讯，涉及卵母细胞与卵泡体细胞之间的相互作用，从而在卵泡发育和成熟中发挥重要作用；②细胞外囊泡及其内容物可以介导胚胎与输卵管之间的相互作用，影响胚胎的发育路径；③细胞外囊泡及其内容物通过介导胚胎与子宫内膜间的双向通讯促进着床，子宫来源细胞外囊泡调节胚胎黏附、侵袭和蜕膜化等过程，胚胎来源细胞外囊泡调节子宫内膜容受性、传递胚胎信号、调节子宫内膜微环境等。研究细胞外囊泡在女性生殖发育中的作用，能够为理解不孕症的机制及开发新的治疗策略提供重要理论依据。

关键词：细胞外囊泡；细胞间通讯；母胎交流；着床；卵泡；输卵管；胚胎；子宫内膜；综述

Role of extracellular vesicle-mediated intercellular communication in female follicle reproduction, preimplantation embryo development and implantation

Liu Jing[1, 2], Zhao Xiaoli[1, 2], Xia Tian[1, 2]

[1]First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; [2]National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300193, China

Liu Jing, MD, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300193, China

Corresponding author: Xia Tian, MD, Chief physician, Professor, Doctoral supervisor, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300193, China

Abstract

BACKGROUND: Extracellular vesicles mediate intercellular signal transduction through the proteins, nucleic acids, and lipids they carry, thereby influencing the function of target cells. This vesicle-mediated communication mechanism is involved in regulating female reproductive development.

[1] 天津中医药大学第一附属医院，天津市 300193；[2] 国家中医针灸临床医学研究中心，天津市 300193
第一作者：刘静，女，1992 年生，安徽省定远县人，汉族，2024 年天津中医药大学毕业，博士，主要从事不孕症的临床及基础研究。
通讯作者：夏天，博士，主任医师，教授，博士生导师，天津中医药大学第一附属医院，天津市 300193；国家中医针灸临床医学研究中心，天津市 300193
https://orcid.org/0009-0008-8503-5371 (刘静)

基金资助：国家自然科学基金项目 (82274570)，项目负责人：夏天
引用本文：刘静，赵晓丽，夏天 . 细胞外囊泡介导细胞间通讯在女性卵泡发育、植入前胚胎发育及植入中的作用 [J]. 中国组织工程研究，2026，30(1):218-228.

OBJECTIVE: To summarize and analyze the regulatory roles of extracellular vesicle-mediated intercellular communication in female reproductive development.
METHODS: A search was conducted in the PubMed database using the search terms “extracellular vesicles, exosomes, reproduction, maternal-embryo communication, maternal-fetal crosstalk, embryo implantation, endometrium, oviduct, follicle.” The initial screening was carried out by reading the titles and abstracts of the literature, and then the literature with poor relevance to the research purpose, outdated content, and duplication was excluded according to the inclusion and exclusion criteria. Ultimately, 69 relevant articles were included for comprehensive analysis.
RESULTS AND CONCLUSION: Extracellular vesicles play a crucial role in key processes of female reproductive development, from folliculogenesis to implantation. (1) Extracellular vesicles mediate intercellular communication within the follicle, particularly the interactions between oocytes and follicular cells, which are essential for follicle development and maturation. (2) Extracellular vesicles and their contents facilitate interactions between the embryo and the fallopian tube, influencing the trajectory of embryonic development. (3) Extracellular vesicles and their contents promote implantation by mediating bidirectional communication between the embryo and the endometrium. Uterine-derived extracellular vesicles regulate processes such as embryo adhesion, invasion, and decidualization, while embryo-derived extracellular vesicles modulate endometrial receptivity, convey embryonic signals, and adjust the endometrial microenvironment. Studying the roles of extracellular vesicles in female reproductive development can provide valuable insights into the mechanisms of infertility and support the development of new therapeutic strategies.
Key words: extracellular vesicles; intercellular communication; maternal-embryo communication; implantation; follicle; oviduct; embryo; endometrium; review

Funding: *National Natural Science Foundation of China, No. 82274570 (to XT)*
How to cite this article: *LIU J, ZHAO XL, XIA T. Role of extracellular vesicle-mediated intercellular communication in female follicle reproduction, preimplantation embryo development and implantation. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2026;30(1):218-228.*

0 引言 Introduction

近年来，细胞间通讯形式引起了学者们的极大兴趣。细胞间通讯是多细胞生物发展的关键过程，包括通过缝隙连接的直接信号传导，以及通过自分泌、旁分泌或内分泌信号的间接传导。细胞外囊泡 (extracelluar vesicles，EVs) 在细胞之间的交流可以通过自分泌、旁分泌和内分泌途径来实现。细胞外囊泡是由细胞释放的大小各异的双层膜结构的纳米级颗粒，可以通过被靶细胞摄取内化参与细胞之间生物活性分子的转运，包括蛋白质、脂质、代谢分子、编码 RNA、非编码 RNA 和 DNA，从而发挥不同的生物学效应 [1]。研究至今，国际细胞外囊泡学会 (International Society for Extracellular Vesicles，ISEV) 根据细胞外囊泡的直径大小、密度、生物发生机制和亲本细胞来源进行分类，广义上称为“小细胞外囊泡”(30−150 nm) 和“大细胞外囊泡”(150−500 nm)[2]。由于在文献中没有统一对囊泡的称呼，因此在此文章中所有囊泡均根据 ISEV 的共识，统一称为细胞外囊泡。细胞外囊泡的结构稳定，并且对细胞外环境中的酶具有抗性，因此细胞外囊泡可以稳定地将生物活性分子从供体细胞转移至全身的多个受体细胞 [3]。细胞外囊泡在免疫反应、细胞程序性死亡、细胞间物质递送与信息交流等方面起到重要作用 [4-5]。在女性复杂的生殖过程中，包括卵泡的发生与成熟、受精、母体支持的植入前胚胎发育、着床，以及妊娠等过程相关的细胞间通讯主要是由神经系统、内分泌系统和免疫系统通过内分泌、旁分泌和自分泌等方式来实现的。近年来，相继报道了细胞外囊泡作为一种信息分子载体参与对女性生殖过程的调控 [6-7]。文章就细胞外囊泡介导的细胞间通讯在卵泡发育、植入前胚胎发育和着床中发挥的作用进行综述，为揭示细胞外囊泡调控女性生殖发育的机制提供参考，也为未来开发妊娠相关疾病领域的诊断和治疗方法提供思路。

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 第一作者于 2024 年 3 月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 2005 年 3 月至 2024 年 3 月。

1.1.3 检索数据库 PubMed 数据库。

1.1.4 检索词 英文检索词：“extracellular vesicles，exosomes，reproduction，maternal-embryo communication，maternal-fetal crosstalk，embryo implantation，endometrium，oviduct，follicle”。

1.1.5 检索文献类型 研究原著、综述、病例报告和荟萃分析等。

1.1.6 检索策略 PubMed 数据库检索策略见**图 1**。

#1 extracellular vesicles [Title/Abstract]
#2 exosomes [Title/Abstract]
#3 #1 OR #2
#4 #3 AND reproduction [Title/Abstract]
#5 #3 AND maternal-embryo communication OR #3 AND maternal-fetal crosstalk [Title/Abstract]
#6 #3 AND embryo implantation [Title/Abstract]
#7 #3 AND endometrium[Title/Abstract]
#8 #3 AND oviduct [Title/Abstract]
#9 #3 AND follicle [Title/Abstract]

图 1 | PubMed 数据库检索策略

1.1.7 检索文献量 英文文献 758 篇。

1.2 **纳入标准** ①细胞外囊泡与卵泡发育、胚胎发育、胚胎植入相关的文献；②细胞外囊泡介导卵泡内通讯、输卵管内或宫内胚胎－母体沟通的相关文献；③年限久远但对研究主题具有深远影响的文献。

1.3 **排除标准** ①与研究主题不相关的文献；②重复性研究文献。

1.4 **资料整合** 共检索到 758 篇相关文献，通过阅读文献的标题与摘要进行初筛；根据纳入和排除标准再次进行筛选，排除了与研究目的相关性差、内容陈旧和重复的文献，最终纳入 69 篇文献进行总结分析，见**图 2**。

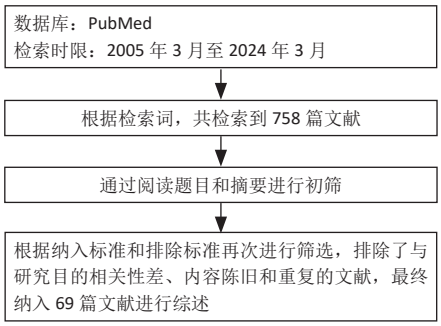


图 2 | 文献筛选流程图

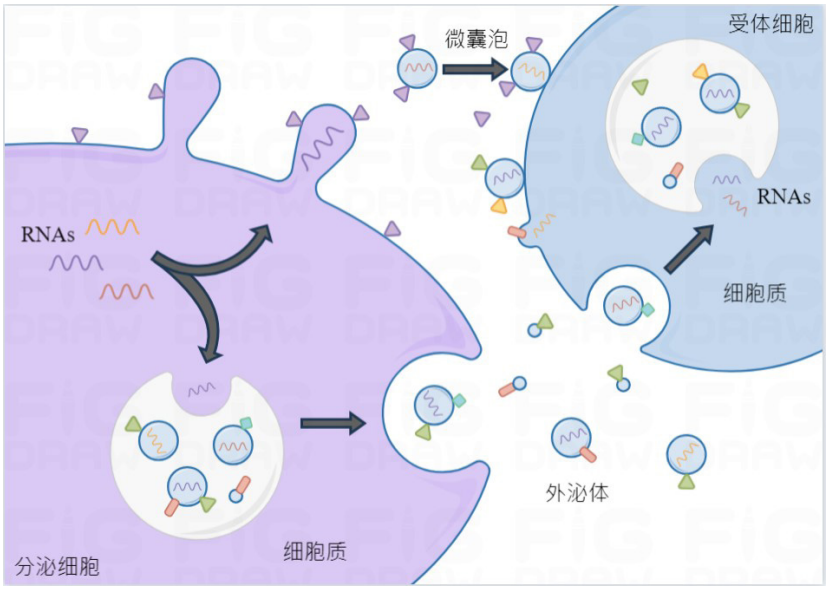
2 结果 Results

近年来，研究者们相继对细胞外囊泡在女性生殖发育中的作用进行了研究，这些囊泡在卵泡发育、胚胎发育及着床等关键过程的细胞间通讯中发挥了重要调控作用，见**图 3**。自 1996 年 RAPOSO 等首次描述外泌体在淋巴细胞中存在以来，后续研究发现细胞外囊泡通过转运各种生物分子 (如蛋白质、核酸和脂质)，影响卵母

细胞与卵泡体细胞的互动、胚胎与输卵管的相互作用，以及胚胎与子宫内膜的双向沟通，见**图 4**。这些研究揭示了细胞外囊泡在调节卵泡成熟、胚胎发育路径和着床过程中的关键角色，为理解女性生殖生物学机制及开发不孕症和相关疾病的治疗策略提供了重要的理论依据，见**图 5**。

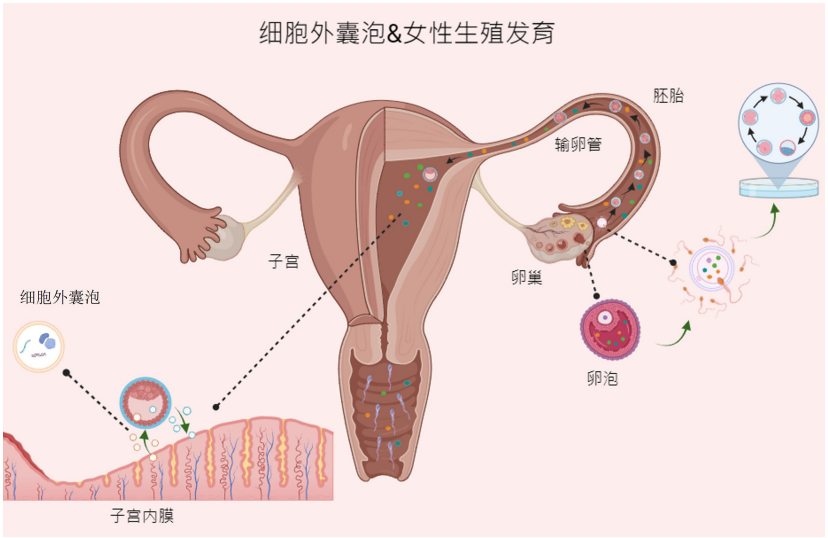
2.1 细胞外囊泡介导卵泡发育相关的卵泡内细胞间通讯 卵泡发育是一个周期性的动态过程，它的发育过程所跨越的时间较为漫长，文献中常提及的卵泡期是指卵泡发育的最后阶段。卵泡由外向内的结构包括卵泡膜、壁层颗粒细胞、卵泡腔、卵丘卵母复合体 (the cumulus-oocyte complex，COC)、透明带[8]。越来越多研究证明，卵泡发育主要依赖于卵母细胞与其周围的卵泡体细胞 (卵泡膜、壁层颗粒和卵丘细胞) 所形成的卵泡微环境的支持，卵泡微环境中细胞之间的沟通对卵泡的发育、成熟具有重要意义[9]，而卵泡液为卵泡内的这种信号传递方式提供了一个适宜的微环境，即卵泡液介导了卵泡细胞之间的分子交互[10]。例如，黄体生成素激增会刺激壁层颗粒细胞释放表皮生长因子配体，表皮生长因子配体作为旁分泌因子必须穿过卵泡液才能影响到卵丘细胞，进而诱导卵丘卵母复合体的特征性基因表达和扩张[11]。近年来，相继报道了人卵泡液和牛、马等其他哺乳动物卵泡液中存在细胞外囊泡，并揭示了细胞外囊泡作为信号媒介来传递卵泡内各类型细胞的讯息，从而影响卵泡发育[12-14]。

2.1.1 不同大小卵泡的卵泡液细胞外囊泡浓度呈动态变化 研究发现，随着卵泡发育过程中卵泡大小的变化，细胞外囊泡的浓度与卵泡液中的激素、细胞因子一样也存在着动态的变化，细胞外囊泡浓度与卵泡大小呈负相关[15]。尽管也有文献报道称卵泡液细胞外囊泡的浓度和形态在不同大小的卵泡之间没有显著差异，但是 CD81 作为细胞外囊泡的生物标志物在不同大小卵泡中呈差异性富集，即在 3–5 mm 小卵泡细胞外囊泡中的表达水平最高，而在 6–9 mm 中卵泡和 > 9 mm 大卵泡中的表达显著下降[16]。在大小不同的卵泡中，卵泡液细胞外囊泡含量和特征的差异反映了其在卵泡发育中可能



图注：细胞外囊泡能够在细胞之间传递各种生物分子，如核酸，从而影响靶细胞的功能和行为。

图 3 | 细胞外囊泡及其内容物在细胞之间的释放和摄取



图注：在女性生殖系统中，细胞外囊泡及其携带的生物分子通过传递各类型细胞之间的信号在生殖发育过程中发挥作用。细胞外囊泡通过介导卵泡内细胞间通讯调控卵泡发育与成熟；通过介导胚胎 (卵裂、桑椹胚) 与输卵管之间的沟通调控植入前胚胎发育；通过介导囊胚与子宫内膜之间的交流调控胚胎着床过程。

图 4 | 细胞外囊泡在女性生殖发育过程中的作用

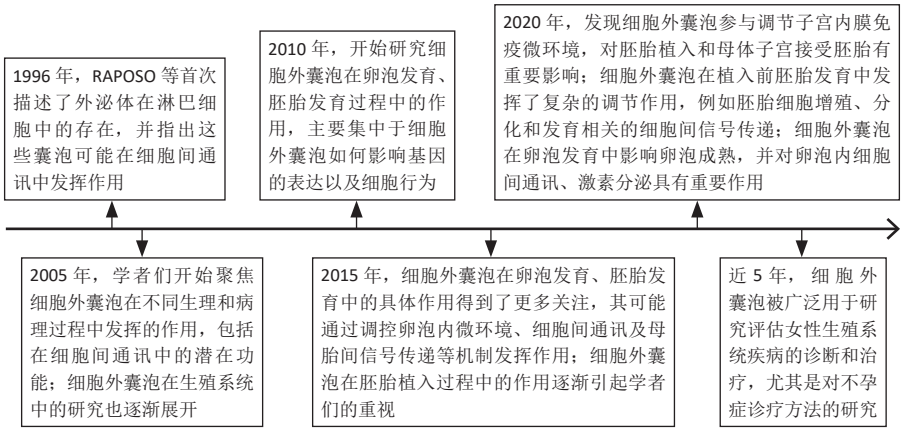


图 5 | 细胞外囊泡在女性生殖发育中的研究时间脉络图

具有一定的生物学效应。卵泡液细胞外囊泡主要来源于颗粒细胞和卵丘卵母复合体[17]。因此，卵泡的任何生理性或病理性修饰均有可能会对卵泡液细胞外囊泡的浓度和特征造成影响。

2.1.2 细胞外囊泡及其内容物在卵泡发育中发挥作用 SOHEL 等[14]对生长期卵母细胞和成熟卵母细胞来源的卵泡液细胞外囊泡进行 miRNA 测序，共发现了 25 个差异表达 miRNA，其中 16 个 miRNA 在生长期卵母细胞卵泡液细胞外囊泡中的表达显著上调，表明在卵母细胞生长阶段存在更高程度的转录活性。生信分析提示，上调 miRNA 的靶点富集的最显著通路包括泛素介导的蛋白降解途径、神经营养因子受体信号通路、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase，MAPK) 信号通路和胰岛素信号通路，这些通路均与卵泡的生长和发育高度相关[14]。在另一项类似研究中，NAVAKANITWORAKUL 等[16]首次检测了不同发育阶段卵泡的卵泡液细胞外囊泡数量和这些细胞外囊泡中 miRNA 丰度，发现在小卵泡的卵泡液细胞外囊泡中富集的 miRNA 与细胞增殖通路相关，而在大卵泡的卵泡液细胞外囊泡中富集的 miRNA 与炎症反应通路相关。不同生理状态下的卵泡液细胞外囊泡携带不同丰度的 miRNA，提示卵泡液细胞外囊泡携带的分子货物可能随着卵母细胞的发育阶段而变化。从 40 名接受体外受精治疗女性的含有成熟卵母细胞的单个卵泡中收集卵泡液细胞外囊泡并进行 miRNA 表征，发现卵泡液细胞外囊泡中的 miR-202-5p、miR-206、miR-16-1-3p 和 miR-1244 与体外受精潜能相关，miR-663b、miR-766-3p、miR-132-3p 和 miR-16-5p 与胚胎质量相关[18]。在另一项扩大样本量的研究中，发现卵泡液细胞外囊泡中的 hsa-miR-130b 和 hsa-miR-92a 在正常受精组和未受精组之间存在显著差异，而卵泡液细胞外囊泡中的 hsa-miR-888、hsa-miR-214、hsa-miR-454 在高质量胚胎和非高质量胚胎之间有显著差异[18]。对所有卵泡液样本中均可以检测到的 22 个细胞外囊泡 miRNA 进行 KEGG 通路分析显示，它们显著富集于卵泡生长发育、细胞信号传导、卵母细胞减数分裂和卵巢功能等通路[19]，这进一步体现了卵泡液中细胞外囊泡 miRNA 可能在卵泡发育中发挥作用。

2.1.3 细胞外囊泡通过细胞间通讯途径调节卵泡发育 颗粒细胞产生的代谢产物可以经伪足样跨透明带结构 (transzonal projections，TZP) 转移至卵母细胞，当伪足样跨透明带结构受损时会影响卵泡发育[20]。研究发现，卵泡液细胞外囊泡与伪足样跨透明带结构的功能相似，通过介导卵泡内的细胞间通讯影响卵泡发育[21]。在马和牛的研究中已经证实，卵泡液细胞外囊泡可以被颗粒细胞和卵丘细胞摄取，并且还在牛伪足样跨透明带结构中发现了荧光染料标记的细胞外囊泡[13-14，20]。SOHEL 等[14]为了验证细胞外囊泡介导卵泡内的细胞间通讯，利用体外实验证实了牛卵泡液中存在细胞外囊泡介导的 miRNA 递送，以及细胞外囊泡摄取导致了卵泡细胞内源性 miRNA 水平的升高和候选靶基因 mRNA 丰度的改变。根据这些研究结果，可以推测穿梭于卵母细胞与卵泡体细胞之间的卵泡液细胞外囊泡成为了卵泡内细胞之间信号传递的一种新机制，并且可能参与调控卵泡发育。

HUNG 等[22]发现从不同发育阶段牛卵泡 (3–5 mm，小；6–9 mm，中；> 9 mm，大) 中分离的细胞外囊泡对颗粒细胞的增殖有着不同程度的影响，与大卵泡细胞外囊泡相比，小卵泡细胞外囊泡对颗粒细胞增殖的促进程度更强，而非受体酪氨酸激酶 (sarcoma，Src)、磷脂酰肌醇 3–激酶 (phosphoinositide 3-kinase，PI3K) 和 MAPK 信号通路抑制剂可以明显抑制细胞外囊泡诱导颗粒细胞增殖的能力。此外，颗粒细胞对不同大小卵泡来源细胞外囊泡的摄取能力也存在显著差异，相较于大卵泡细胞外囊泡，小卵泡细胞外囊泡能够被颗粒细胞优先摄取[22]，这可能是由于小卵泡细胞外囊泡对颗粒细胞增殖具有更高的促进程度，从而导致细胞外囊泡可以被更有效的摄取。黄体生成素激增会引起支持卵丘扩张的基因表达上调，例如前列腺素内过氧化物合成酶 2(prostaglandin-endoperoxide synthase 2，Ptgs2)、五聚蛋白 3 (pentraxin-related protein 3，Ptx3) 和肿瘤坏死因子α诱导蛋白 6 (tumor necrosis factor alpha-induced protein 6，Tnfaip6)[10]。有研究将小鼠和牛的卵丘卵母复合体与牛卵泡液细胞外囊泡共培养，发现卵泡液细胞外囊泡被卵丘细胞摄取会特异性诱发卵丘扩张，同时，与卵丘扩张相关的 Ptgs2、Ptx3 和 Tnfaip6 基因表达水平也显著增加[10]。此外，与大卵泡细胞外囊泡相比，小卵泡细胞外囊泡在诱发卵丘扩张和相关基因表达上表现出更强的活性[10]。

激活素 A 受体 1 型 (activin A receptor type 1，ACVR1) 和 DNA 结合抑制因子 2 (inhibitor of DNA binding 2，ID2) 是转化生长因子β受体超家族成员，ACVR1 是一种参与调节 ID2 表达和骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein，BMP) 反应通路的受体，其在卵泡发育中发挥重要作用[23]。研究发现，在卵泡成熟过程中，来自马发情中期和排卵前卵泡液中的细胞外囊泡可能通过递送 ACVR1 来调节颗粒细胞中 ID2 的功能，从而在调节卵泡成熟中发挥作用[23]。卵母细胞的发育和成熟对胚胎发育至关重要，在牛卵母细胞成熟和胚胎发育期间补充小卵泡细胞外囊泡后，可以显著提高囊胚率，同时还可以部分改变囊胚期胚胎的代谢与发育相关基因的表达[20]，这表明卵泡液细胞外囊泡在卵母细胞发育、成熟和早期胚胎发育过程中均发挥重要作用。研究发现，在成熟卵母细胞周围的卵丘细胞和颗粒细胞中高表达的 miR-202-5p 在卵泡液细胞外囊泡中也被检测出来，miR-202-5p 的靶基因参与 MAPK 通路，而 MAPK 通路对减数分裂过程的恢复至关重要[18]。这些研究表明，细胞外囊泡通过介导卵泡内细胞之间的信号传导参与调控卵泡发育、成熟和卵母细胞质量，见**表 1**。

2.2 细胞外囊泡介导输卵管内的胚胎－母体沟通调控胚胎发育 卵母细胞的最终成熟、受精和胚胎的早期发育等重要生殖过程均是发生在输卵管内，输卵管为这些发育过程提供了良好的动态微环境。与子宫内膜一样，输卵管也受到卵巢类固醇激素的调控，包括输卵管形态和输卵管液[24]。在体外胚胎培养过程中常会面临胚胎发育停滞的情况，当使用输卵管上皮细胞 (oviduct epithelial cells，OECs) 共培养时可以克服这一情况，并且还会增加体外培养

表 1 | 细胞外囊泡在卵泡发育中的调控作用

研究者	发表年份	细胞外囊泡来源	作用机制
SOHEL 等 [14]	2013	卵泡液	幼马和老马卵泡细胞外囊泡中的 miRNA 存在差异
DA SILVEIRA 等 [23]	2014	卵泡液	差异表达 miRNA 的一些作用通路与卵母细胞成熟相关
HUNG 等 [10]	2015	卵泡液	促进卵丘扩张，并增加 Ptgs2、Ptx3 和 Tnfaip6 基因的表达
DA SILVEIRA 等 [20]	2017	卵泡液	通过增加胚胎 miRNA-631 的表达，引起胚胎整体 DNA 甲基化和羟甲基化水平的变化，促进囊胚形成
HUNG 等 [22]	2017	卵泡液	可以优先被颗粒细胞摄取并促进其增殖，可能与 SRC、PI3K-Akt 和 MAPK 信号传导有关
HASAN 等 [15]	2021	卵泡液	细胞外囊泡含量可以用于评估卵母细胞质量
GABRYŚ 等 [13]	2022	卵泡液	可以被马卵丘细胞和卵母细胞内化，并促进卵母细胞成熟

胚胎的存活率 [25]。越来越多研究证实，这是由于植入前胚胎与输卵管之间的信号沟通利于胚胎发育和成功妊娠 [26-27]。然而，目前关于输卵管内“母胎沟通”的具体机制仍不清楚。输卵管液是由与早期生殖发育过程相关的底物和辅酶因子组成，包括细胞因子、生长因子、激素、蛋白酶、糖类和脂类等，这些成分的浓度会因卵巢周期和输卵管解剖特征而存在差异 [24]。细胞外囊泡也是输卵管液的重要成分之一，并且介导了植入前胚胎与输卵管间的沟通 [28]。研究发现，在牛动情周期的不同阶段 (包括排卵后、黄体早期、黄体晚期和排卵前) 的输卵管液中均分离出了细胞外囊泡，这些细胞外囊泡的含量及其分子货物 (蛋白质、mRNA 和小非编码 RNA) 的丰度也均受到了类固醇激素的调节 [29]。

2.2.1 输卵管源性细胞外囊泡 研究发现，猪输卵管上皮细胞来源细胞外囊泡可以提高胚胎发育和植入能力，补充输卵管液细胞外囊泡可以显著提高小鼠的活产率 [30-31]。体外培养的牛输卵管上皮细胞来源细胞外囊泡对胚胎低温耐受性有积极作用，能够通过提高玻璃化冷冻胚胎的细胞数和存活率来改善胚胎质量 [28, 32]。这些研究表明输卵管源性细胞外囊泡在支持胚胎发育方面发挥重要作用。ALMIÑANA 等 [33] 研究发现，体内产生的输卵管源性细胞外囊泡可以被体外培养的胚胎摄取，并在体外培养过程中通过提高囊胚率、延长胚胎存活时间和改善胚胎质量发挥功能作用。使用质谱分析鉴定出了 186 种蛋白质在体内和体外输卵管源性细胞外囊泡中差异表达，功能分析揭示了参与精卵结合、受精和胚胎发育的关键蛋白，而其中一些蛋白仅在体内输卵管源性细胞外囊泡中表达 [33]，这为输卵管源性细胞外囊泡支持胚胎发育和介导输卵管 – 胚胎交互的作用提供了强有力的证据。

此外，LOPERA-VÁSQUEZ 等 [32] 研究发现，在体外培养过程中补充输卵管源性细胞外囊泡除了影响胚胎发育，还改变了一些参与胚胎发育、代谢和表观遗传调控的基因表达，使体外培养的胚胎更接近于体内状态，表明输卵管源性细胞外囊泡具有调控植入前胚胎基因表达的能力，进一步证实了输卵管内由细胞外囊泡介导的早期“母胎对话”。研究发现，体外培养过程中添加和不添加输卵管源性细胞外囊泡的两组胚胎之间存在 221 个差异表达基因，基于对输卵管源性细胞外囊泡中 RNA 的综合生物信息学分析表明，输卵管源性细胞外囊泡携带的 RNA 货物可能通过改变胚胎转录组参与对植入前胚胎发育的调节 [34]。输卵管源性细胞外囊泡可以通过降低小鼠胚胎中凋亡激活因子 Bax 的表达，增加凋亡阻断因子 Bcl-2 和多能性转录因子 Oct4 的表达，从而提高胚胎移植率 [31]。FU 等 [35] 研究表明，猪输卵管液细胞外囊泡可能通过降低 Caspase-3 基因的表达缓解胚胎内质网应激，从而提高猪胚胎的囊胚形成率和总细胞数。在人和小鼠的研究中均证实了丙酮酸盐对体外胚胎发育的重要性，并且强调了培养基对植入前胚胎发育过程中的能量代谢有显著影响 [36-37]。丙酮酸是线粒体三羧酸循环中生成 ATP 的必需分子，阻断丙酮酸盐进入三羧酸循环会扰乱代谢通量，导致线粒体功能障碍 [38]。SIDRAT 等 [38] 研究发现，在体外培养过程中补充牛输卵管上皮细胞源性细胞外囊泡可以通过重新建立丙酮酸盐通量并极大地影响胚胎的代谢反应，改善线粒体功能，从而消除了致密桑椹胚阶段的发育障碍。

2.2.2 植入前胚胎源性细胞外囊泡 在植入前胚胎发育过程中，胚胎本身也可以通过不同的旁分泌信号机制向输卵管发送信号。MAZZARELLA 等 [27] 研究发现，输卵管中多胚胎的存在导致了输卵管上皮细胞转录组的改变。RODRÍGUEZ-ALONSO 等 [39] 也证实了胚胎的存在改变了输卵管的蛋白质组学特征。细胞外囊泡在输卵管微环境中介导的是胚胎 – 输卵管的双向沟通，植入前胚胎来源细胞外囊泡可能参与胚胎对输卵管的调控。DISSANAYAKE 等 [40] 从优质胚胎和退化胚胎的条件培养基中分离纯化的细胞外囊泡与原代牛输卵管上皮细胞共培养并进行基因表达谱的检测，与对照组相比，在添加优质胚胎来源细胞外囊泡的牛输卵管上皮细胞中共检测 25 个差异基因，而在添加退化胚胎来源细胞外囊泡的牛输卵管上皮细胞中只检测到 1 个差异基因。DISSANAYAKE 等 [40] 认为输卵管的不同反应依赖于胚胎质量，并且胚胎来源细胞外囊泡可能携带反映胚胎质量的信号。这项研究表明胚胎来源细胞外囊泡通过介导胚胎与母体在输卵管内的信号沟通，从而参与胚胎质量信号的递送。

细胞外囊泡在早期胚胎发育中的调控作用，见**表 2**。

2.3 细胞外囊泡介导宫内的胚胎 – 母体沟通调控植入 在植入过程中，成功的妊娠除了需要具有植入潜能的胚胎和容受性子宫内膜，还依赖于子宫内膜的各类型细胞与胚胎的各类型细胞之间的分子信息交换，以促进胚胎与子宫内膜同步发育 [41]。因此，了解胚胎植入过程中囊胚与子宫内膜间的协同作用对妊娠的建立至关重要。研究发现，植入前阶段宫腔液来源细胞外囊泡携带大量参与细胞凋亡的蛋白质，而植入阶段宫腔液来源细胞外囊泡则携带大量参与细胞黏附的蛋白质 [7]。此外，鉴于细胞间通讯是母胎界面不同类型细胞之间相互作用的关键过程，学者们认为来源于胚胎和母体子宫内膜的细胞外囊泡是植入过程中信号传导的有效递质，并且参与对植入过程的调控。

2.3.1 子宫源性细胞外囊泡

(1) 受到卵巢类固醇激素的调控：目前，已经从宫腔液和子宫内膜细胞 (包括子宫内膜上皮细胞、子宫内膜基质细胞、

表 2 | 细胞外囊泡在早期胚胎发育中的调控作用

研究者	发表年份	细胞外囊泡来源	作用机制
ALMIÑANA 等 [33]	2017	输卵管液	可以被体外培养的胚胎摄取，提高囊胚率、延长胚胎存活时间和改善胚胎质量
LOPERA-VASQUEZ 等 [32]	2017	输卵管上皮	对胚胎低温耐受性有积极作用，通过提高玻璃化冷冻胚胎的细胞数和存活率来改善胚胎质量
QU 等 [31]	2019	输卵管液	可以通过降低小鼠胚胎中凋亡激活因子 Bax 的表达，增加凋亡阻断因子 Bcl-2 和多能性转录因子 Oct4 的表达，从而提高胚胎移植率
BAUERSACHS 等 [34]	2020	输卵管上皮	携带的 RNA 可能通过改变胚胎转录组参与对植入前胚胎发育的调节
SIDRAT 等 [38]	2020	输卵管上皮	通过恢复植入前胚胎发育期间的代谢通量来改善线粒体功能
FANG 等 [30]	2022	输卵管上皮	提高胚胎发育和植入能力
FU 等 [35]	2022	输卵管液	通过降低 Caspase-3 基因表达缓解胚胎内质网应激，从而提高猪胚胎的囊胚形成率和总细胞数
DISSANAYAKE 等 [40]	2021	胚胎	可能携带反映胚胎质量的信号

蜕膜细胞、间充质干细胞等) 中分离出了细胞外囊泡，并且对其生理性特征进行了一系列的探究。NG 等 [42] 对人整个月经周期的子宫内膜进行免疫染色，发现细胞外囊泡的蛋白标记物 CD9 和 CD63 在子宫内膜上皮细胞的顶端表面表达，其中 CD63 在腺体顶端染色较强，从增殖期到分泌中期总体染色增强。后来，在小鼠的研究中也发现了类似的现象，子宫内膜中细胞外囊泡数量在“着床窗”期间明显增加，CD63 表达于小鼠的子宫内膜腔上皮和腺上皮 [43]。这些研究表明子宫内膜来源细胞外囊泡受到卵巢类固醇激素的调节。使用雌激素 (estrogen，E) 或雌激素 + 孕激素 (estrogen plus progesterone，E+P) 处理人子宫内膜腺癌上皮细胞系 (endometrial adenocarcinoma epithelial cell line，EEC1)，分离条件培养基中的细胞外囊泡 (即 E-EVs 和 EP-EVs)，并对这些细胞外囊泡中携带的蛋白质进行表征，发现 E-EVs 和 EP-EVs 中分别有 917 种、789 种蛋白，其中 254 种蛋白质特异性存在于 E-EVs 中，126 种蛋白质特异性存在于 EP-EVs 中 [44]，这揭示了蛋白质在子宫内膜上皮细胞来源细胞外囊泡中可能具有分选机制。

在体外，利用雌孕激素诱导原代人子宫内膜上皮细胞并分离条件培养基中的细胞外囊泡，蛋白质组学分析鉴定出细胞外囊泡中含有 218 种蛋白质，这些蛋白质参与了与子宫内膜容受性、胚胎着床和早期胚胎发育相关的生物学过程 [45]。在另一项类似研究中，模拟月经周期不同阶段 (E：增殖期；P：分泌期；EP：容受期) 的子宫内膜上皮细胞 (RL95-2)，分离条件培养基中的细胞外囊泡并进行蛋白质组学分析，发现细胞外囊泡中的蛋白质组因激素治疗而产生变化，即孕激素处理组比雌激素及雌激素 + 孕激素处理组产生更高浓度的细胞外囊泡 [46]，这可能是因为此时期子宫内膜需要为胚胎着床做准备，从而导致母胎界面的细胞间通讯信号增强。对雌孕激素模拟的容受期子宫内膜上皮细胞 (endometrial epithelial cell，ECC1) 及其来源的细胞外囊泡进行 miRNA 表征，发现 227 种 miRNA 中有 13 种特异性存在于细胞外囊泡中，生信分析提示细胞外囊泡中特有的 miRNA 在与胚胎着床高度相关的通路中具有潜在靶点 [42]。子宫内膜来源细胞外囊泡及其内容物因卵巢类固醇激素引起的周期性变化而变化，并且可能在一定程度上反映了子宫内膜的生理性特征。此外，细胞外囊泡在母胎界面所介导的信号传导多是通过其携带的蛋白质和核酸的递送。

(2) 调节胚胎黏附过程：研究发现，将来源于猪妊娠第 13 天宫腔液中的细胞外囊泡补充到子宫内膜上皮细胞和胚胎滋养层 (PTr2) 细胞的共培养体系中，经荧光染料标记的宫腔液细胞外囊泡被子宫内膜上皮细胞和胚胎滋养层细胞摄取 [47]。转录组测序分析显示，经宫腔液细胞外囊泡处理前后的子宫内膜上皮细胞和胚胎滋养层细胞中分别有 1 793 和 6 279 个差异表达基因，这些差异表达基因参与了免疫调节、细胞迁移、细胞黏附 [47]，表明宫腔液中的细胞外囊泡通过介导胚胎与母体子宫内膜间的沟通在胚胎着床中起着至关重要的作用。SEGURA-BENÍTEZ 等 [48] 证实了囊胚可以摄取原代人子宫内膜上皮细胞来源细胞外囊泡，原代人子宫内膜上皮细胞来源细胞外囊泡中表达量最高的 miRNA 的靶基因主要与胚胎发育、细胞周期、细胞分化、细胞凋亡、代谢等相关。子宫内膜上皮细胞来源细胞外囊泡 miRNA 可能调控了胚胎滋养层细胞的功能。研究发现，人子宫内膜上皮细胞来源细胞外囊泡中的 miR-30d 可以修饰着床前胚胎的转录组 [49]。miR-30d 是“着床窗”期间人子宫内膜中表达最丰富的 miRNA，然而，当 miR-30d 存在于人子宫内膜上皮细胞来源细胞外囊泡中并通过滋养外胚层被小鼠胚胎摄取内化后，可以导致与胚胎黏附相关分子的编码基因 Itgb3、Itga7 和 Cdh5 的间接过表达 [49]。研究发现，经雌孕激素处理的人子宫内膜上皮细胞来源细胞外囊泡被人滋养层细胞摄取后，增强了滋养层细胞的黏附能力 [44]。此外，在与人子宫内膜上皮细胞来源细胞外囊泡共培养 4 h 之后，滋养层细胞中黏着斑激酶 (adhesion kinase，FAK) 蛋白和 FAK(pTyr397) 磷酸化蛋白的表达均显著上调 [44]。在细胞通过整合素结合蛋白黏附到细胞外基质之后，黏着斑激酶会被激活，并且同时被定位于黏附灶，进而会触发 FAK-pTyr397 的磷酸化 [44]。因此，人子宫内膜上皮细胞来源细胞外囊泡可能是通过激活黏着斑信号来调节滋养层细胞的黏附。

(3) 调节胚胎侵袭过程：除了促进胚胎黏附，子宫内膜细胞来源细胞外囊泡还促进了滋养外胚层细胞的侵袭。研究发现，人子宫内膜上皮细胞来源细胞外囊泡被滋养外胚层干细胞系摄取，并促进其对基质的侵袭 [50]。基于质谱的蛋白质组学分析表明，人子宫内膜上皮细胞来源细胞外囊泡是通过上调与黏着斑 (NRP1、PTPRK、ROCK2、TEK)、胚胎植入 (FBLN1、NIBAN2、BSG) 和激酶受体 (EPHB4/B2、ERBB2、STRAP) 相关的促侵袭调节因子重新编程了滋养外胚层细胞蛋白质组，从而支持这一侵袭表型 [50]。在滋养外胚层 L2-TSC 细胞与子宫内膜上皮细胞构建的模拟胚胎植入的实验中，L2-TSc 细胞球可以摄取子宫内膜上皮细胞来源细胞外囊泡，并且 L2-TSC 细胞球的黏附和侵袭能力均显

著增强[51]。利用定量蛋白质组学揭示了经子宫内膜上皮细胞来源细胞外囊泡处理后滋养外胚层细胞的黏附网络、代谢和基因表达网络均发生了关键性变化[51]，表明L2-TSC细胞的蛋白质表达可以同时被子宫内膜上皮细胞来源细胞外囊泡重编程，而滋养外胚层发生功能性改变可能是由子宫内膜上皮细胞来源细胞外囊泡的蛋白质介导的。在另一项研究中，原代人蜕膜基质细胞(human decidual stromal cells，HDSC)来源细胞外囊泡在促进滋养层细胞HTR-8/SVneo侵袭的同时，上皮－间充质转化标志蛋白N−钙黏蛋白的表达被显著上调[52]。上皮－间充质转化是胚胎植入的关键，子宫内膜上皮与滋养外胚层之间的异常上皮－间充质转化会导致胚胎植入失败[53]。当使N−钙黏蛋白沉默时，人蜕膜基质细胞来源细胞外囊泡诱导的N−钙黏蛋白表达和滋养细胞的侵袭会被阻断，而当敲低SMAD家族成员2(SMAD family member 2，SMAD2)和SMAD家族成员3(SMAD family member 3，SMAD3)时则抑制了滋养细胞中N−钙黏蛋白的上调[52]，表明人蜕膜基质细胞来源细胞外囊泡可能通过SMAD2/3−N−钙黏蛋白信号通路调节滋养细胞的侵袭。研究发现，容受性子宫内膜上皮细胞来源细胞外囊泡中的miR-100-5p可以通过激活黏着斑激酶和c-Jun氨基末端激酶促进滋养细胞的迁移和侵袭，并且miR-100-5p还参与血管生成，从而增强了植入能力[54]。最近，BOLUMAR等[55]研究发现子宫内膜细胞来源细胞外囊泡还可以将核编码DNA和线粒体DNA转移到植入前胚胎，而这种母体DNA垂直转移机制可能会影响围着床期胚胎的代谢，进一步证明了母体通过细胞外囊泡递送途径向胚胎发送信号来促进胚胎的植入。

(4) 调节蜕膜化进程：细胞外囊泡还介导了不同类型子宫内膜细胞之间的通讯。研究发现，人子宫内膜基质细胞在体外蜕膜化过程中会大量分泌细胞外囊泡，携带葡萄糖转运蛋白1的细胞外囊泡被邻近人子宫内膜基质细胞摄取后，形成了一个正反馈通路并加快了人子宫内膜基质细胞对葡萄糖的摄取速率，为支持和推进蜕膜化进程提供了必要的能量[56]。此外，当人子宫内膜基质细胞来源细胞外囊泡被内皮细胞摄取后，促进了内皮细胞的增殖和血管网的形成，而当蜕膜化的人子宫内膜基质细胞分泌的细胞外囊泡被滋养细胞摄取后，促进了滋养干细胞向绒毛外滋养细胞谱系的分化[56]，表明人子宫内膜基质细胞来源细胞外囊泡介导了间质－内皮间、间质－滋养细胞间的通讯，从而促进蜕膜化进程、子宫血管生成和胎盘形成。这些研究表明，在围着床期，子宫内膜来源细胞外囊泡通过被胚胎滋养层细胞摄取来传递来自母体的生物分子信号，调节一系列参与黏附、侵袭和迁移的基因，从而影响胚胎植入，而细胞外囊泡携带的miRNA和蛋白质是调控胚胎植入的重要信息分子。

2.3.2 胚胎源性细胞外囊泡

(1) 调节子宫内膜容受性：近年来，相继报道了植入前胚胎在体内和体外均可以分泌细胞外囊泡，并通过旁分泌的方式被子宫内膜细胞摄取，同时胚胎来源的分子信号会对子宫内膜进行功能修饰。研究发现，经荧光染料标记的胚胎滋养层细胞来源细胞外囊泡被容受性子宫内膜上皮细胞摄取并诱导其转录组发生显著变化，基因富集分析提示子宫内膜上皮细胞的反应主要体现在细胞外基质重塑和G蛋白偶联受体的信号传导上，表明细胞外囊泡介导的这种信号传导增加了子宫内膜容受性[57]。胚胎来源细胞外囊泡对子宫内膜转录组的影响在4 h左右达到峰值，主要是对胚胎着床至关重要的生物学通路产生尤为显著的改变，例如细胞外基质－受体间相互作用和细胞因子－受体间相互作用[58]。此外，MUHANDIRAM等[59]发现胚胎来源细胞外囊泡还会导致子宫内膜上皮细胞的分泌蛋白质组显著富集有利于胚胎着床的关键蛋白质。这些研究表明，胚胎信号以细胞外囊泡的形式被递送至子宫内膜，并启动容受性子宫内膜，从而为胚胎着床做准备。研究发现，胚胎来源细胞外囊泡miR-125a可以调节猪子宫内膜腔上皮中与种植相关的白血病抑制因子及白血病抑制因子受体亚基α基因的表达[60]，表明胚胎来源细胞外囊泡具有改变子宫内膜基因表达的能力。在另一项研究中发现，人滋养外胚层细胞来源细胞外囊泡富含调节胚胎植入的蛋白质，并且可以在体外将子宫内膜上皮细胞的蛋白质图谱重编程为促植入表型，导致一些容受性标记物显著上调[61]。

(2) 传递胚胎信号、调节子宫内膜微环境：胚胎来源细胞外囊泡携带的miRNA和蛋白质是调控胚胎－子宫内膜相互作用的关键因素。研究发现，孕激素诱导封闭因子1(progesterone-induced-blocking factor 1，PIBF1)在小鼠胚胎来源细胞外囊泡中表达，并且通过磷酯酰丝氨酸结合作用于$CD4^+$和$CD8^+$外周T淋巴细胞表面，进而诱导细胞外囊泡中产生更多的白细胞介素10，而这一现象被PIBF1抗体预处理后的细胞外囊泡所阻断[62]，这表明在植入过程中胚胎可能通过细胞外囊泡与母体免疫系统之间进行沟通。在前文中已经叙述了细胞外囊泡在滋养层上皮－间充质转化过程中尤为重要。研究发现，miR-1290在滋养层细胞来源细胞外囊泡中特异性富集，而这些细胞外囊泡被转移至子宫内膜上皮细胞，并且通过靶向LHX6基因促进子宫内膜上皮细胞的上皮－间充质转化过程[63]。细胞外囊泡中miR-1290还促进炎症因子白细胞介素6、白细胞介素8的表达和子宫内膜上皮细胞的迁移，从而在宫腔内为植入创造所必需的炎症微环境[63]。此外，ES-HAGHI等[64]证实在“母胎对话”的体外模型中，人类胚胎RNA转录物通过细胞外囊泡转移到子宫内膜，并且只有优质胚胎来源细胞外囊泡具有改变子宫内膜转录本的潜力，因此推测胚胎来源细胞外囊泡中的RNA可能是作为胚胎质量的标记物被母体识别。这些研究表明，胚胎来源细胞外囊泡及其携带的分子货物通过被母体子宫内膜细胞摄取来传递胚胎信号，并对子宫内膜进行修饰，包括使子宫内膜对着床前胚胎质量的感应和对子宫内膜的免疫调节。

(3) 调节胚胎植入能力：研究发现，体外多胚胎共培养时可以获得更高的孵化率和着床率，这是因为胚胎可以通过自分泌或旁分泌因子并构成“胚胎分泌组”来影响它的微环境，而这些自分泌和旁分泌信号可能正向调节了胚胎的发育和着床能力[65]。研究发现，来自内细胞团(the

inner cell mass，ICM) 的胚胎干细胞分泌的细胞外囊泡在植入过程中影响了滋养层的行为，这些细胞外囊泡携带的蛋白质 (包括层粘连蛋白和纤维连接蛋白) 与滋养层细胞表面的整合素相互作用，通过激活两种信号激酶 (包括 c-Jun 氨基末端激酶和黏着斑激酶) 刺激了滋养层细胞迁移 [66]。进一步研究发现，将来自内细胞团的胚胎干细胞细胞外囊泡注射到囊胚中可以显著提高囊胚的植入效率 [66]。这项研究揭示了细胞外囊泡还介导了内细胞团与囊胚滋养层之间的沟通，以提高囊胚的植入率。多能性相关转录因子 POU5F1 最初是在受精后 3 d 的 8− 细胞胚胎中表达，在第 5 天早期囊胚的内细胞团和滋养外胚层中保持高表达，并且在第 6 天主要局限于内细胞团，而多能性相关转录因子 NANOG 在植入前的表达始终局限于内细胞团。研究发现，在不同发育阶段的人类胚胎来源细胞外囊泡中均检测出了 NANOG 和 POU5F1 转录本 [67]，表明植入前胚胎分泌的细胞外囊泡既可以源于内细胞团，也可以来源于滋养外胚层，而这些细胞外囊泡不仅可以介导在胚胎与母体间传递信息，还有助于囊胚内的细胞间通讯。此外，细胞外囊泡还存在于囊胚腔液，存在于囊胚腔液中的细胞外囊泡可能有助于囊胚内的细胞间通讯 [68]。

细胞外囊泡在胚胎植入过程中的调控作用，见**表 3**。

表 3 | 细胞外囊泡在胚胎植入过程中的调控作用

研究者	发表年份	细胞外囊泡来源	作用机制
VILELLA 等 [49]	2015	子宫内膜上皮	携带的 miR-30d 通过滋养外胚层被小鼠胚胎摄取内化后，可以导致与胚胎黏附相关的编码基因 Itgb3、Itga7 和 Cdh5 过表达
EVANS 等 [51]	2019	子宫内膜上皮	被滋养外胚层摄取后，显著增强了其黏附和侵袭能力，而其携带蛋白质的表达可以同时被重新编程
TAN 等 [54]	2020	子宫内膜上皮	携带的 miR-100-5p 通过激活黏着斑激酶和 c-Jun 氨基末端激酶改善着床期滋养层的功能
LIU 等 [52]	2020	蜕膜基质	在促进滋养层细胞侵袭的同时，上皮 – 间充质转化标志蛋白 N– 钙黏蛋白的表达显著上调
FATMOUS 等 [50]	2022	子宫内膜上皮	被滋养外胚层干细胞系摄取，并促进其对基质的侵袭
MA 等 [56]	2022	子宫内膜基质	介导间质 – 内皮间、间质 – 滋养细胞间的通讯，从而促进蜕膜化进程、子宫血管生成和胎盘形成
HUA 等 [47]	2022	宫腔液	着床期宫腔液来源细胞外囊泡对子宫内膜上皮细胞和胚胎滋养层细胞的转录组具有调控作用
SEGURA-BENITEZ 等 [48]	2023	子宫内膜上皮	可以被囊胚摄取，表达最显著的细胞外囊泡 miRNA 的靶基因主要与胚胎发育、细胞周期、细胞分化、细胞凋亡、代谢等相关
BOLUMAR 等 [55]	2023	子宫内膜上皮	可以垂直传递母体 DNA，并且可能影响围着床期胚胎的代谢
KRAWCZYNSKI 等 [60]	2015	胚胎	携带的 miR-125a 调节猪子宫内膜腔上皮中与种植相关的白血病抑制因子及白血病抑制因子受体亚基 α 基因的表达
DESROCHERS 等 [66]	2016	胚胎	内细胞团的胚胎干细胞源性细胞外囊泡可以显著提高囊胚植入率
PALLINGER 等 [62]	2018	胚胎	在植入过程中胚胎可能通过细胞外囊泡与母体免疫系统之间进行沟通
ES-HAGHI 等 [64]	2019	胚胎	细胞外囊泡中的 RNA 可能作为胚胎质量的标记物被母体识别
GODAKUMARA 等 [57]	2021	胚胎	介导的信号传导可能增加了子宫内膜容受性
POH 等 [61]	2021	胚胎	富含调节胚胎植入的蛋白质，并且可以在体外将子宫内膜上皮细胞的蛋白质图谱重编程为促植入表型
SHI 等 [63]	2021	胚胎	携带的 miR-1290 特异性富集，并通过靶向 LHX6 基因促进子宫内膜上皮细胞的上皮 – 间充质转化
MUHANDIRAM 等 [59]	2023	胚胎	可以导致子宫内膜上皮细胞的分泌蛋白组显著富集有利于胚胎着床的关键蛋白质

3 展望 Prospects

3.1 既往他人在该领域研究的贡献和存在的问题 细胞外囊泡参与了从配子生成到着床的多个关键过程，通过其携带的分子货物介导不同生殖细胞之间的信号传递，调控生殖细胞的功能和行为。目前，细胞外囊泡在生殖发育中的作用已经成为了研究热点。研究细胞外囊泡介导的通讯机制为细胞之间的精确调控提供了新视角，也为疾病诊疗方法的开发提供了新方向。尽管细胞外囊泡在生殖医学中的研究主要以动物和细胞为研究对象，但这些发现同样具有应用前景。如细胞外囊泡内容物可以作为反映胚胎发育潜力的分子标志物，通过对其分析可能预测胚胎的植入能力，优化胚胎选择过程。还有微流控技术和液态活检与细胞外囊泡的结合为生殖系统疾病的诊断提供了潜力。微流控技术可以对细胞外囊泡实时监测，液态活检可以通过分析体液中的细胞外囊泡及其内容物 (miRNA、蛋白质等) 无创地获取疾病信息。而结合微流控芯片的液态活检可以无创识别个体化的疾病标志物，例如帮助诊断子宫内膜因素导致的不孕症，制定针对性的治疗方案，从而减少盲目治疗，并提高治疗效果。此外，在辅助生殖技术中，细胞外囊泡有助于优化配子或胚胎的培养环境，以提高胚胎质量和发育潜力。总之，关于细胞外囊泡的研究不仅深化了对生殖生物学的理解，也为生殖系统疾病的诊治和辅助生殖技术的优化提供了新思路。

尽管细胞外囊泡在生殖医学领域的研究已经取得了一些进展，但仍然存在一些问题亟待解决。细胞外囊泡本身具有高度异质性，目前缺乏标准的分离、纯化和鉴定方法，进而导致后续的临床应用类研究结果的可比性差。而细胞外囊泡在生殖发育中的研究多数还处于体外实验阶段，其是否可以在复杂的体内环境中精确调控还需要进一步的研究来验证。同时，将细胞外囊泡作为生殖系统疾病的生物标志物也尚需临床验证，微流控技术和液态活检与细胞外囊泡的结合应用尚处于发展初期，在实现广泛的临床应用前仍需要解决技术、伦理等方面的问题。此外，将细胞外囊泡应用于辅助生殖技术中还需要考虑其长期安全性以及相关的伦理问题。随着细胞外囊泡在生殖医学中的应用前景逐渐扩大，这些问题和局限性也提示学者们仍需要继续优化实验方法，深入探究生物机制，通过大规模的临床研究，以克服当前的挑战。

3.2 作者综述区别于他人他篇的特点 目前，关于细胞外囊泡和女性生殖发育的相关综述多是聚焦于细胞外囊泡或者其携带的某一分子货物在卵泡发育或胚胎植入中的作用，并对相关研究进行总结归纳分析。

女性生殖发育过程是包括卵子发生、成熟到早期胚胎发育、着床，维持妊娠至分娩的一个复杂过程，文章聚焦于细胞外囊泡介导的细胞间通讯机制，总结分析这种通讯机制在女性早期生殖发育过程中的调控作用。

3.3 综述的局限性 近年来，细胞外囊泡在生殖发育中的作用机制研究越来越多，除了总结分析的卵泡发生、早期胚胎发育和着床过程，还有受精过程也受到了细胞外囊泡的调控作用。但是受精过程涉及到男性生殖生理学且研究较深入，文章未对其进行归纳探讨。

3.4 综述的重要意义 在过去的 40 年里，体外受精技术已经有了很大的改进，但胚胎植入的成功率仍然相对较低，这受到了多种因素的影响，包括胚胎质量、子宫内膜环境和胚胎－子宫内膜的同步发育等[69]。此外，对于高龄女性，辅助生殖技术的成功率更是明显降低，这主要是由于卵母细胞质量下降、卵巢储备减少等原因。通过总结细胞外囊泡在生殖生物学中具体的功能和机制，不仅可以为不孕症和其他生殖系统疾病的诊疗提供理论依据和方向，也为临床转化提供了参考。此外，细胞外囊泡是一种新的研究热点，其在生殖发育中的作用机制尚未能完全了解，文章通过总结展示现有的研究成果可以提高学者们对这一新兴领域的关注，以推动未来更多的研究。

3.5 课题专家组对未来的建议 关于未来研究细胞外囊泡介导的细胞间通讯在生殖发育过程中的作用：首先，应该深入研究细胞外囊泡的来源和特异性，即侧重于区分和鉴定生殖系统中不同来源细胞外囊泡及其内容物（蛋白质、RNA、miRNA 等分子成分），进一步了解其在一些关键生殖过程中的具体作用，尤其是特定生殖阶段或疾病状态下的差异，以揭示其在不同生殖过程中的独特作用。课题组前期就是通过高通量测序技术分析反复种植失败患者子宫内膜上皮细胞来源细胞外囊泡 miRNA 与可生育对象的差异，目前正在进一步探究子宫内膜上皮细胞来源细胞外囊泡 miRNA 在胚胎植入过程中是如何介导“母胎对话”，进而调控胚胎黏附过程。其次，由于生殖系统来源细胞外囊泡的数量有限，因此，开发高灵敏、特异性的检测技术对于研究其作用至关重要。另外，了解生殖系统中细胞外囊泡如何选择性的与特定靶细胞相互作用，以及靶细胞如何特异性识别并摄取这些囊泡，对于阐明其行使功能的具体机制至关重要。最后，增加样本量并进行大规模的细胞外囊泡临床研究分析，以验证其作为生殖系统疾病的生物标志物的可靠性和可行性。通过这些研究策略，可以更加全面地理解细胞外囊泡在生殖发育过程中的作用，并为生殖医学领域提供新的视角。

作者贡献： 刘静负责文章的构思、设计与撰写，赵晓丽负责参与文章的可行性分析、总结，夏天负责项目指导与审校。

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

[1] LIU YJ, WANG C. A review of the regulatory mechanisms of extracellular vesicles-mediated intercellular communication. Cell Commun Signal. 2023;21(1):77.

[2] VAN NIEL G, CARTER DRF, CLAYTON A, et al. Challenges and directions in studying cell-cell communication by extracellular vesicles. Nat Rev Mol Cell Biol. 2022;23(5):369-382.

[3] POPOWSKI KD, MOATTI A, SCULL G, et al. Inhalable dry powder mRNA vaccines based on extracellular vesicles. Matter. 2022;5(9): 2960-2974.

[4] MARAR C, STARICH B, WIRTZ D. Extracellular vesicles in immunomodulation and tumor progression. Nat Immunol. 2021;22(5): 560-570.

[5] LIANG Y, DUAN L, LU J, et al. Engineering exosomes for targeted drug delivery. Theranostics. 2021;11(7):3183-3195.

[6] ALEKSEJEVA E, ZAROVNI N, DISSANAYAKE K, et al. Extracellular vesicle research in reproductive science: Paving the way for clinical achievements†. Biol Reprod. 2022;106(3): 408-424.

[7] HART AR, KHAN NLA, GODAKUMARA K, et al. The role of extracellular vesicles in endometrial receptivity and their potential in reproductive therapeutics and diagnosis. Reprod Biol. 2022;22(2):100645.

[8] DOMPE C, KULUS M, STEFAŃSKA K, et al. Human Granulosa Cells-Stemness Properties, Molecular Cross-Talk and Follicular Angiogenesis. Cells. 2021;10(6):1396.

[9] KOWALCZYK A, WRZECIŃSKA M, CZERNIAWSKA-PIĄTKOWSKA E, et al. Exosomes - Spectacular role in reproduction. Biomed Pharmacother. 2022;148:112752.

[10] HUNG WT, HONG X, CHRISTENSON LK, et al. Extracellular Vesicles from Bovine Follicular Fluid Support Cumulus Expansion. Biol Reprod. 2015;93(5):117.

[11] OWEN CM, JAFFE LA. Luteinizing hormone stimulates ingression of mural granulosa cells within the mouse preovulatory follicle. Biol Reprod. 2024;110(2):288-299.

[12] SHOMALI N, HEMMATZADEH M, YOUSEFZADEH Y, et al. Exosomes: Emerging biomarkers and targets in folliculogenesis and endometriosis. J Reprod Immunol. 2020;142:103181.

[13] GABRYŚ J, KIJ-MITKA B, SAWICKI S, et al. Extracellular vesicles from follicular fluid may improve the nuclear maturation rate of in vitro matured mare oocytes. Theriogenology. 2022;188:116-124.

[14] SOHEL MM, HOELKER M, NOFERESTI SS, et al. Exosomal and Non-Exosomal Transport of Extra-Cellular microRNAs in Follicular Fluid: Implications for Bovine Oocyte Developmental Competence. PLoS One. 2013;8(11):e78505.

[15] HASAN MM, RESHI QUA, LÄTTEKIVI F, et al. Bovine Follicular Fluid Derived Extracellular Vesicles Modulate the Viability, Capacitation and Acrosome Reaction of Bull Spermatozoa. Biology (Basel). 2021;10(11):1154.

[16] NAVAKANITWORAKUL R, HUNG WT, GUNEWARDENA S, et al. Characterization and Small RNA Content of Extracellular Vesicles in Follicular Fluid of Developing Bovine Antral Follicles. Sci Rep. 2016;6:25486.

[17] PU X, ZHANG L, ZHANG P, et al. Human UC-MSC-derived exosomes facilitate ovarian renovation in rats with chemotherapy-induced premature ovarian insufficiency. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14: 1205901.
[18] MACHTINGER R, RODOSTHENOUS RS, ADIR M, et al. Extracellular microRNAs in follicular fluid and their potential association with oocyte fertilization and embryo quality: an exploratory study. J Assist Reprod Genet. 2017;34(4): 525-533.
[19] MARTINEZ RM, LIANG L, RACOWSKY C, et al. Extracellular microRNAs profile in human follicular fluid and IVF outcomes. Sci Rep. 2018;8(1):17036.
[20] DA SILVEIRA JC, ANDRADE GM, DEL COLLADO M, et al. Supplementation with small-extracellular vesicles from ovarian follicular fluid during in vitro production modulates bovine embryo development. PLoS One. 2017; 12(6):e0179451.
[21] WANG Y, WANG X, ZHAO Y, et al. Progress in the effect of microRNA carried by extracellular vesicles in follicular fluid on follicular atresia. Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao. 2022;38(8): 2767-2783.
[22] HUNG WT, NAVAKANITWORAKUL R, KHAN T, et al. Stage-specific follicular extracellular vesicle uptake and regulation of bovine granulosa cell proliferation. Biol Reprod. 2017;97(4):644-655.
[23] DA SILVEIRA JC, CARNEVALE EM, WINGER QA, et al. Regulation of ACVR1 and ID2 by cell-secreted exosomes during follicle maturation in the mare. Reprod Biol Endocrinol. 2014; 12:44.
[24] BASTOS NM, FERST JG, GOULART RS, et al. The role of the oviduct and extracellular vesicles during early embryo development in bovine. Anim Reprod. 2022;19(1):e20220015.
[25] CAJAS YN, CAÑÓN-BELTRÁN K, DE LA BLANCA MGM, et al. Role of reproductive fluids and extracellular vesicles in embryo–maternal interaction during early pregnancy in cattle. Reprod Fertil Dev. 2021; 34(2):117-138.
[26] HAMDI M, SÁNCHEZ JM, FERNANDEZ-FUERTES B, et al. Oviductal extracellular vesicles miRNA cargo varies in response to embryos and their quality. BMC Genomics. 2024;25(1):520.
[27] MAZZARELLA R, BASTOS NM, BRIDI A, et al. Changes in Oviductal Cells and Small Extracellular Vesicles miRNAs in Pregnant Cows. Front Vet Sci. 2021;8:639752.
[28] MENJIVAR NG, GAD A, THOMPSON RE, et al. Bovine oviductal organoids: a multi-omics approach to capture the cellular and extracellular molecular response of the oviduct to heat stress. BMC Genomics. 2023;24(1):646.
[29] ALMIÑANA C, TSIKIS G, LABAS V, et al. Deciphering the oviductal extracellular vesicles content across the estrous cycle: implications for the gametes-oviduct interactions and the environment of the potential embryo. BMC Genomics. 2018;19(1):622.
[30] FANG X, TANGA BM, BANG S, et al. Oviduct Epithelial Cell-Derived Extracellular Vesicles Improve Porcine Trophoblast Outgrowth. Vet Sci. 2022;9(11):609.
[31] QU P, ZHAO Y, WANG R, et al. Extracellular vesicles derived from donor oviduct fluid improved birth rates after embryo transfer in mice. Reprod Fertil Dev. 2019;31(2):324-332.
[32] LOPERA-VASQUEZ R, HAMDI M, MAILLO V, et al. Effect of bovine oviductal extracellular vesicles on embryo development and quality in vitro. Reproduction. 2017;153(4):461-470.
[33] ALMIÑANA C, CORBIN E, TSIKIS G, et al. Oviduct extracellular vesicles protein content and their role during oviduct-embryo cross-talk. Reproduction. 2017; 154(3):153-168.
[34] BAUERSACHS S, MERMILLOD P, ALMIÑANA C. The Oviductal Extracellular Vesicles' RNA Cargo Regulates the Bovine Embryonic Transcriptome. Int J Mol Sci. 2020;21(4): 1303.
[35] FU B, MA H, ZHANG DJ, et al. Porcine oviductal extracellular vesicles facilitate early embryonic development via relief of endoplasmic reticulum stress. Cell Biol Int. 2022;46(2):300-310.
[36] BOUTOURLINSKY K, ALLÈGRE N, CHAZAUD C. Ex Vivo Culture for Preimplantation Mouse Embryo to Analyze Pluripotency. Methods Mol Biol. 2021;2214:1-10.
[37] KOBANAWA M. Fertilization, embryo culture, and clinical results using low lactate embryo culture medium for pre-culture, insemination, and beyond. Reprod Med Biol. 2022;21(1):e12458.
[38] SIDRAT T, KHAN AA, JOO MD, et al. Bovine Oviduct Epithelial Cell-Derived Culture Media and Exosomes Improve Mitochondrial Health by Restoring Metabolic Flux during Pre-Implantation Development. Int J Mol Sci. 2020;21(20):7589.
[39] RODRÍGUEZ-ALONSO B, MAILLO V, ACUÑA OS, et al. Spatial and Pregnancy-Related Changes in the Protein, Amino Acid, and Carbohydrate Composition of Bovine Oviduct Fluid. Int J Mol Sci. 2020;21(5):1681.
[40] DISSANAYAKE K, NÕMM M, LÄTTEKIVI F, et al. Oviduct as a sensor of embryo quality: deciphering the extracellular vesicle (EV)-mediated embryo-maternal dialogue. J Mol Med (Berl). 2021;99(5):685-697.
[41] PENNAROSSA G, ARCURI S, ZMIJEWSKA A, et al. Bioengineering-tissue strategies to model mammalian implantation in vitro. Front Bioeng Biotechnol. 2024;12:1430235.
[42] NG YH, ROME S, JALABERT A, et al. Endometrial exosomes/microvesicles in the uterine microenvironment: a new paradigm for embryo-endometrial cross talk at implantation. PLoS One. 2013;8(3):e58502.
[43] TAN Q, SHI S, LIANG J, et al. MicroRNAs in Small Extracellular Vesicles Indicate Successful Embryo Implantation during Early Pregnancy. Cells. 2020;9(3):645.
[44] GREENING DW, NGUYEN HP, ELGASS K, et al. Human Endometrial Exosomes Contain Hormone-Specific Cargo Modulating Trophoblast Adhesive Capacity: Insights into Endometrial-Embryo Interactions. Biol Reprod. 2016;94(2):38.
[45] SEGURA-BENÍTEZ M, CARBAJO-GARCÍA MC, CORACHÁN A, et al. Proteomic analysis of extracellular vesicles secreted by primary human epithelial endometrial cells reveals key proteins related to embryo implantation. Reprod Biol Endocrinol. 2022; 20(1):3.
[46] HART AR, KHAN NLA, DISSANAYAKE K, et al. The Extracellular Vesicles Proteome of Endometrial Cells Simulating the Receptive Menstrual Phase Differs from That of Endometrial Cells Simulating the Non-Receptive Menstrual Phase. Biomolecules. 2023;13(2):279.
[47] HUA R, LIU Q, LIAN W, et al. Transcriptome regulation of extracellular vesicles derived from porcine uterine flushing fluids during peri-implantation on endometrial epithelial cells and embryonic trophoblast cells. Gene. 2022;822:146337.
[48] SEGURA-BENÍTEZ M, BAS-RIVAS A, JUÁREZ-BARBER E, et al. Human blastocysts uptake extracellular vesicles secreted by endometrial cells containing miRNAs related to implantation. Hum Reprod. 2023;38(8): 1547-1559.

[49] VILELLA F, MORENO-MOYA JM, BALAGUER N, et al. Hsa-miR-30d, secreted by the human endometrium, is taken up by the pre-implantation embryo and might modify its transcriptome. Development. 2015;142(18):3210-3221.
[50] FATMOUS M, RAI A, POH QH, et al. Endometrial small extracellular vesicles regulate human trophectodermal cell invasion by reprogramming the phosphoproteome landscape. Front Cell Dev Biol. 2022;10: 1078096.
[51] EVANS J, RAI A, NGUYEN HPT, et al. Human Endometrial Extracellular Vesicles Functionally Prepare Human Trophectoderm Model for Implantation: Understanding Bidirectional Maternal-Embryo Communication. Proteomics. 2019;19(23):e1800423.
[52] LIU M, CHEN X, CHANG QX, et al. Decidual small extracellular vesicles induce trophoblast invasion by upregulating N-cadherin. Reproduction. 2020;159(2):171-180.
[53] OGHBAEI F, ZAREZADEH R, JAFARI-GHARABAGHLOU D, et al. Epithelial-mesenchymal transition process during embryo implantation. Cell Tissue Res. 2022; 388(1):1-17.
[54] TAN Q, SHI S, LIANG J, et al. Endometrial cell-derived small extracellular vesicle miR-100-5p promotes functions of trophoblast during embryo implantation. Mol Ther Nucleic Acids. 2020;23:217-231.
[55] BOLUMAR D, MONCAYO-ARLANDI J, GONZALEZ-FERNANDEZ J, et al. Vertical transmission of maternal DNA through extracellular vesicles associates with altered embryo bioenergetics during the periconception period. Elife. 2023;12: RP88008.
[56] MA Q, BEAL JR, BHURKE A, et al. Extracellular vesicles secreted by human uterine stromal cells regulate decidualization, angiogenesis, and trophoblast differentiation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022;119(38):e2200252119.
[57] GODAKUMARA K, ORD J, LÄTTEKIVI F, et al. Trophoblast derived extracellular vesicles specifically alter the transcriptome of endometrial cells and may constitute a critical component of embryo-maternal communication. Reprod Biol Endocrinol. 2021;19(1):115.
[58] GODAKUMARA K, HEATH PR, FAZELI A. Rhythm of the First Language: Dynamics of Extracellular Vesicle-Based Embryo-Maternal Communication in the Pre-Implantation Microenvironment. Int J Mol Sci. 2023;24(7):6811.
[59] MUHANDIRAM S, DISSANAYAKE K, ORRO T, et al. Secretory Proteomic Responses of Endometrial Epithelial Cells to Trophoblast-Derived Extracellular Vesicles. Int J Mol Sci. 2023;24(15):11924.
[60] KRAWCZYNSKI K, NAJMULA J, BAUERSACHS S, et al. MicroRNAome of porcine conceptuses and trophoblasts: expression profile of micrornas and their potential to regulate genes crucial for establishment of pregnancy. Biol Reprod. 2015;92(1):21.
[61] POH QH, RAI A, CARMICHAEL II, et al. Proteome reprogramming of endometrial epithelial cells by human trophectodermal small extracellular vesicles reveals key insights into embryo implantation. Proteomics. 2021; 21(13-14):e2000210.
[62] PALLINGER E, BOGNAR Z, BOGDAN A, et al. PIBF+ extracellular vesicles from mouse embryos affect IL-10 production by CD8+ cells. Sci Rep. 2018;8(1):4662.
[63] SHI S, TAN Q, LIANG J, et al. Placental trophoblast cell-derived exosomal microRNA-1290 promotes the interaction between endometrium and embryo by targeting LHX6. Mol Ther Nucleic Acids. 2021;26:760-772.
[64] ES-HAGHI M, GODAKUMARA K, HÄLING A, et al. Specific trophoblast transcripts transferred by extracellular vesicles affect gene expression in endometrial epithelial cells and may have a role in embryo-maternal crosstalk. Cell Commun Signal. 2019;17(1):146.
[65] HAWKE DC, WATSON AJ, BETTS DH. Extracellular vesicles, microRNA and the preimplantation embryo: non-invasive clues of embryo well-being. Reprod Biomed Online. 2021;42(1):39-54.
[66] DESROCHERS LM, BORDELEAU F, REINHART-KING CA, et al. Microvesicles provide a mechanism for intercellular communication by embryonic stem cells during embryo implantation. Nat Commun. 2016;7:11958.
[67] GIACOMINI E, VAGO R, SANCHEZ AM, et al. Secretome of in vitro cultured human embryos contains extracellular vesicles that are uptaken by the maternal side. Sci Rep. 2017;7(1):5210.
[68] LAL A, ROUDEBUSH WE, CHOSED RJ. Embryo Biopsy Can Offer More Information Than Just Ploidy Status. Front Cell Dev Biol. 2020;8:78.
[69] SUN Y, ZHANG Y, MA X, et al. Determining Diagnostic Criteria of Unexplained Recurrent Implantation Failure: A Retrospective Study of Two vs Three or More Implantation Failure. Front Endocrinol (Lausanne). 2021; 12:619437.

(责任编辑：马征华，邱杨，张楠)