

间充质干细胞及其衍生细胞外囊泡靶向巨噬细胞干预自身免疫性疾病

姚兰宣^{1,2}, 王雪菲^{1,2}, 刘洋^{1,2}, 杨雨佳^{1,2}, 赵怡^{1,2}, 齐芳芳^{2,3}, 李颖辉^{2,4}

<https://doi.org/10.12307/2025.712>

投稿日期: 2024-08-05

采用日期: 2024-09-24

修回日期: 2024-11-11

在线日期: 2024-11-25

中图分类号:

R459.9; R318; Q257

文章编号:

2095-4344(2025)31-06772-10

文献标识码: A

文章快速阅读: 间充质干细胞及衍生细胞外囊泡靶向巨噬细胞干预自身免疫性疾病的研究现状

间充质干细胞调节巨噬细胞极化治疗自身免疫性疾病的途径

调控功能性蛋白: 肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白6、前列腺素E2、趋化因子及其特异性受体

调控炎症小体

间充质干细胞衍生细胞外囊泡靶向巨噬细胞极化治疗自身免疫性疾病的信号通路

PTEN通路、NOTCH通路、核因子 κ B通路、Toll样受体相关通路、PI3K/AKT通路、未探索具体信号通路的RNA递送

间充质干细胞衍生细胞外囊泡的工程化改造

非侵入式靶向给药、延长药物半衰期、外泌体口服给药、减轻移植异物反应、提高中药生物利用度、攻克血脑屏障

文题释义:

间充质干细胞: 可以从不同的成熟组织中分离获取, 它是一种保持多向分化能力的成体干细胞, 在再生医学及治疗免疫炎症性疾病方面有着巨大潜力。

巨噬细胞极化: 巨噬细胞活化后, 在不同细胞因子的作用下, 可以产生不同的极化表型, 包括经典的M1极化和替代M2极化。

自身免疫性疾病: 指机体对自身抗原发生免疫反应而导致自身组织损害的一类疾病。

摘要

背景: 巨噬细胞是机体固有免疫的重要组成部分, 当机体内环境发生改变时巨噬细胞可以产生不同的极化表型, 并发挥相应的炎症免疫作用。间充质干细胞能够分泌较多数量的细胞外囊泡到机体内环境中, 具有细胞间信号传导及免疫调节功能。研究表明, 间充质干细胞及间充质干细胞来源细胞外囊泡可以影响巨噬细胞M1/M2极化平衡, 从而治疗机体免疫炎症性疾病。

目的: 探讨间充质干细胞及其来源细胞外囊泡通过调节巨噬细胞极化来干预自身免疫性疾病的信号机制, 以及工程化细胞外囊泡在此领域的相关研究进展。

方法: 第一作者检索PubMed、中国知网等数据库自建库到2024年6月发表的相关文献, 以“间充质干细胞, 细胞外囊泡, 外泌体, 凋亡小体, 凋亡囊泡, 巨噬细胞极化, M1极化, M2极化, 自身免疫性疾病, 多发性硬化, 类风湿性关节炎, 系统性红斑狼疮, 1型糖尿病, 炎症性肠病, 自身免疫性泪腺炎, 工程化细胞外囊泡, 工程化外泌体, 药物递送”为中文检索词; 以“macrophage polarization, M1 macrophage, M2 macrophage, autoimmune disease, type 1 diabetes, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, autoimmune dacryadenitis, inflammatory bowel disease, mesenchymal stem cells, extracellular vesicles, engineered extracellular vesicles, engineering exosomes, drug delivery”为英文检索词, 阅读每篇文献的文题、摘要进行初筛, 最终筛选出70篇文献进行归纳分析。

结果与结论: ①间充质干细胞可以通过释放或间接作用于功能性蛋白来调节M1/M2极化; ②间充质干细胞可以通过作用于炎症小体调控巨噬细胞M2极化; ③间充质干细胞可以与常用药物组合以增强药物疗效; ④间充质干细胞受到炎症刺激后可以调控细胞外囊泡的释放影响巨噬细胞极化; ⑤间充质干细胞来源细胞外囊泡可以通过PTEN、NOTCH、核因子 κ B、Toll样受体、PI3K/AKT等通路靶向巨噬细胞极化调节自身免疫性疾病; ⑥工程化细胞外囊泡可以实现非侵入式靶向给药, 延长药物半衰期, 推动外泌体口服给药, 减轻移植异物反应, 提高中草药生物利用度并攻克血脑屏障, 开辟了一条药物递送新路径。

关键词: 间充质干细胞; 细胞外囊泡; 外泌体; 巨噬细胞极化; M1/M2极化; 自身免疫性疾病; 工程化细胞外囊泡

Mesenchymal stem cells and their derived extracellular vesicles target macrophages to intervene in autoimmune diseases

Yao Lanxuan^{1,2}, Wang Xuefei^{1,2}, Liu Yang^{1,2}, Yang Yujia^{1,2}, Zhao Yi^{1,2}, Qi Fangfang^{2,3}, Li Yinghui^{2,4}

¹School of Stomatology, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China; ²Hebei Key Laboratory of Stomatology, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China; ³Department of Operative Dentistry and Endodontics, ⁴Department of Orthodontics, Stomatological Hospital of Hebei Medical University,

¹河北医科大学口腔医学院, 河北省石家庄市 050000; ²河北省口腔医学重点实验室, 河北省石家庄市 050000; 河北医科大学口腔医院, ³牙体牙髓科, ⁴正畸科, 河北省石家庄市 050000

第一作者: 姚兰宣, 女, 2003年生, 河北省廊坊市人, 河北省口腔医学重点实验室, 河北医科大学口腔医学院本科在读, 主要从事细胞外囊泡方面的研究。

通讯作者: 李颖辉, 博士, 讲师, 河北省口腔医学重点实验室, 河北省石家庄市 050000; 河北医科大学口腔医院正畸科, 河北省石家庄市 050000

<https://orcid.org/0000-0002-8813-3961> (李颖辉)

基金资助: 河北医科大学 2023 年大学生创新性实验计划立项项目 (USIP2023110), 指导老师: 李颖辉; 河北省医学课题规划 (20221446), 项目负责人: 齐芳芳

引用本文: 姚兰宣, 王雪菲, 刘洋, 杨雨佳, 赵怡, 齐芳芳, 李颖辉. 间充质干细胞及其衍生细胞外囊泡靶向巨噬细胞干预自身免疫性疾病 [J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(31):6772-6781.



Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Yao Lanxuan, School of Stomatology, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China; Hebei Key Laboratory of Stomatology, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Corresponding author: Li Yinghui, PhD, Lecturer, Hebei Key Laboratory of Stomatology, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China; Department of Orthodontics, Stomatological Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Abstract

BACKGROUND: Macrophages are an important part of innate immunity. When the internal environment of the body changes, macrophages can produce different polarization phenotypes and play the corresponding inflammatory immune function. Mesenchymal stem cells can secrete a large number of extracellular vesicles into the internal environment of the body, which have the functions of intercellular signaling and immune regulation. Studies have shown that mesenchymal stem cells and mesenchymal stem cells-extracellular vesicles can affect the M1/M2 polarization balance of macrophages so as to treat immune inflammatory diseases.

OBJECTIVE: To explore the signaling mechanism of how mesenchymal stem cells and their extracellular vesicles interfere with autoimmune diseases by regulating the polarization of macrophages, as well as the related research progress of engineered extracellular vesicles in this field.

METHODS: The first author searched the relevant literature published in PubMed, CNKI and other databases until June 2024. Chinese search terms were “mesenchymal stem cells, extracellular vesicles, exosomes, apoptotic bodies, apoptotic vesicles, macrophage polarization, M1 polarization, M2 polarization, autoimmune diseases, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, type 1 diabetes mellitus, inflammatory bowel disease, autoimmune dacryadenitis, engineered extracellular vesicles, engineering exosomes, drug delivery.” English search terms were “macrophage polarization, M1 macrophage, M2 macrophage, autoimmune disease, type 1 diabetes, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, autoimmune dacryadenitis, inflammatory bowel disease, mesenchymal stem cells, extracellular vesicles, engineered extracellular vesicles, engineering exosomes, drug delivery.” The title and abstract of each paper were read and initially screened. Finally, 70 articles were selected for induction and analysis.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) Mesenchymal stem cells can regulate M1/M2 polarization by releasing or indirectly acting on functional proteins. (2) Mesenchymal stem cells can regulate macrophage M2 polarization through inflammasome. (3) Mesenchymal stem cells can be combined with commonly used drugs to enhance drug efficacy. (4) Mesenchymal stem cells can regulate the release of mesenchymal stem cells-extracellular vesicles after inflammatory stimulation and affect the polarization of macrophages. (5) Mesenchymal stem cells-extracellular vesicles can regulate autoimmune diseases by targeting macrophage polarization through PTEN, NOTCH, nuclear factor κ B, Toll-like receptors, PI3K/AKT and other pathways. (6) Engineered extracellular vesicles can achieve non-invasive targeted drug delivery, prolong the half-life of drugs, promote the oral administration of exosomes, reduce allograft reaction, improve the bioavailability of Chinese herbs and overcome the blood-brain barrier, opening up a new path for drug delivery.

Key words: mesenchymal stem cell; extracellular vesicle; exosome; macrophage polarization; M1/M2 polarization; autoimmune disease; engineered extracellular vesicle

Funding: 2023 College Students' Innovative Entrepreneurial Training Plan Program of Hebei Medical University, No. USIP2023110 (to LYH); Medical Science Research Project of Hebei Provincial Health Commission, No. 20221446 (to QFF)

How to cite this article: YAO LX, WANG XF, LIU Y, YANG YJ, ZHAO Y, QI FF, LI YH. Mesenchymal stem cells and their derived extracellular vesicles target macrophages to intervene in autoimmune diseases. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2025;29(31):6772-6781.

0 引言 Introduction

间充质干细胞可以从不同的成熟组织中分离获取,是一种保持多向分化能力的成体干细胞^[1]。间充质干细胞在再生医学及治疗免疫炎症性疾病方面有着巨大潜力,在众多研究的积累下衍生出了干细胞疗法^[2],并且干细胞在治疗自身免疫性疾病方面有着独特的优势^[3-5]。研究表明,间充质干细胞很有可能是通过旁分泌的方式,即通过分泌间充质干细胞衍生的细胞外囊泡(extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells, MSC-EVs)来介导发挥免疫抑制和组织再生的功能^[6]。

间充质干细胞衍生的细胞外囊泡是由间充质干细胞通过旁分泌释放到细胞外微环境和体液中具有不同生理、生化特性的囊泡,囊泡中携带着种类众多的蛋白质与RNA。根据细胞外囊泡的大小、内含物及产生途径不同,主要分为3个亚类——外泌体、微囊泡和凋亡小体,不同类别的细胞外囊泡具有不同的蛋白及RNA谱^[7-9]。与人胚胎肾细胞系和人急性单核细胞白血病细胞系等人类细胞系相比,间充质干细胞可以产生更多的外泌体^[10],其中富含多种生物活性分子,可调节免疫细胞的表型、功能和影响细胞归巢^[11]。间充质干细胞衍生的细胞外囊泡在临床中可以作为诊断、治疗和药物递送的工具,同时它具有强大的免疫调节功能,在治疗自身免疫性疾病等领域具有较大潜力^[8, 12],其发挥抗炎作用主要通过递送具有免疫调节功能的miRNA和蛋白,促使免疫细胞(如巨噬细胞、树突状细胞、T细胞)向具有免疫抑制功能的表型转化^[13-15]。

巨噬细胞起源于骨髓造血干细胞和胚胎巨噬祖细胞,是机体固有免疫的重要组成部分,有识别、吞噬、分泌和调节免疫应答等重要作用^[16]。巨噬细胞在受到刺激后发生活化,这一期间由于受到不同细胞因子的影响,发生表型的改变,这一过程称为巨噬细胞的极化。巨噬细胞有2种主要的极化表型,即M1型巨噬细胞和M2型巨噬细胞,M1型巨噬细胞的特征是表达高水平的促炎细胞因子,促进Th1免疫反应,具有强大的杀菌和清除肿瘤的活性;与之对应,M2巨噬细胞被认为能够介导Th2免疫反应,促进血管生成、抑制炎症反应、清除寄生虫并促进组织重塑和肿瘤进展,具有免疫调节功能^[17]。

自身免疫性疾病的发病主要受环境、遗传、免疫及激素等因素的影响,当机体的免疫耐受缺失后,免疫系统会产生大量的自身抗体来攻击自身细胞、组织和器官,从而导致炎症和组织损伤发生^[18-19]。目前有较多研究表明,间充质干细胞及其分泌的细胞外囊泡有可能通过调节巨噬细胞极化来影响炎症性疾病的发生、发展和促进组织修复^[20]。此文章总结已有研究,深入探讨间充质干细胞及其来源细胞外囊泡通过调节巨噬细胞极化来干预自身免疫性疾病的信号机制,以及工程化细胞外囊泡在此领域的相关研究进展。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 由第一、二作者于2024年3-6月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 自各数据库建库以来至 2024 年 6 月发表的所有文献。

1.1.3 检索数据库 中国知网、PubMed 数据库。

1.1.4 检索词 以“间充质干细胞, 细胞外囊泡, 外泌体, 凋亡小体, 凋亡囊泡, 巨噬细胞极化, M1 极化, M2 极化, 自身免疫性疾病, 多发性硬化, 类风湿性关节炎, 系统性红斑狼疮, 1 型糖尿病, 炎症性肠病, 自身免疫性泪腺炎, 工程化细胞外囊泡, 工程化外泌体, 药物递送”为中文检索词; “macrophage polarization, M1 macrophage, M2 macrophage, autoimmune disease, type 1 diabetes, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, autoimmune dacryadenitis, inflammatory bowel disease, mesenchymal stem cells, extracellular vesicles, engineered extracellular vesicles, engineering exosomes, drug delivery”为英文检索词。

1.1.5 手工检索情况 无。

1.1.6 检索文献类型 研究原著及著作、综述、学位论文。

1.1.7 检索策略 以 PubMed 数据库检索策略为例, 见图 1。

```
#1 macrophage polarization [Title/Abstract]
#2 M1 macrophage [Title/Abstract]
#3 M2 macrophage [Title/Abstract]
#4 #1 OR #2 OR #3
#5 autoimmune disease [Title/Abstract]
#6 type1 diabetes [Title/Abstract]
#7 multiple sclerosis [Title/Abstract]
#8 rheumatoid arthritis [Title/Abstract]
#9 Systemic lupus erythematosus [Title/Abstract]
#10 autoimmune dacryadenitis [Title/Abstract]
#11 Inflammatory bowel disease [Title/Abstract]
#12 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
#13 mesenchymal stem cells [Title/Abstract]
#14 Extracellular vesicles [Title/Abstract]
#15 Engineered extracellular vesicles [Title/Abstract]
#16 Engineering exosomes [Title/Abstract]
#17 drug delivery [Title/Abstract]
#18 #15 OR #16 OR #17
#19 #13 OR (#13 AND #14)
#20 #4 AND #12 AND (#18 OR #19)
```

图 1 | PubMed 数据库检索策略图

1.1.8 检索文献量 初步检索文献 164 篇, 其中中文文献 68 篇, 英文文献 96 篇。

1.2 入选标准

1.2.1 纳入标准 ①巨噬细胞不同极化表型与特征的综述与研究; ②间充质干细胞靶向巨噬细胞极化干预自身免疫性疾病领域的研究; ③通过改造工程化细胞外囊泡构建纳米载药系统, 以创新疗法应对自身免疫性疾病的最新研究; ④思路较为严谨, 逻辑较为清晰的文献。

1.2.2 排除标准 ①与研究内容无关的文献; ②重复性研究; ③发表过早的文献。

1.3 文献质量评估及数据提取 初步检索文献 164 篇, 依据纳入排除标准, 排除低质量及重复性研究文献, 纳入高质量文献 70 篇, 其中中文文献 6 篇, 英文文献 64 篇, 见图 2。

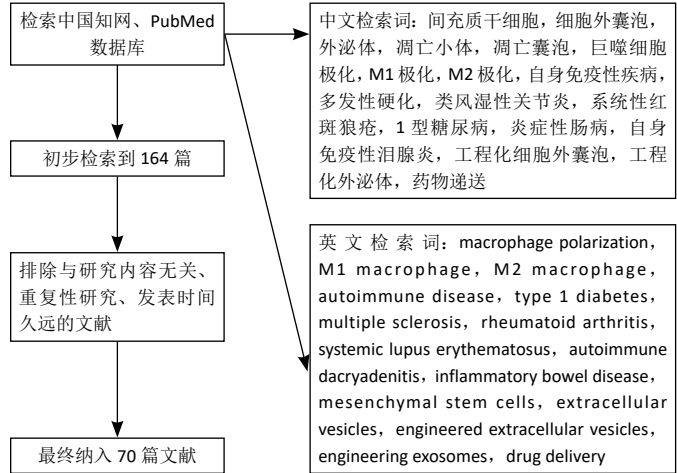


图 2 | 文献筛选流程图

2 结果 Results

2.1 间充质干细胞衍生的细胞外囊泡靶向巨噬细胞极化干预自身免疫性疾病的研究进展 见表 1。

表 1 | 细胞外囊泡靶向巨噬细胞极化干预自身免疫性疾病的研究发展

时间	作者	发现及意义
1981 年	JANOSSY 等 ^[21]	揭示了类风湿性关节炎本质上是 T 淋巴细胞与巨噬细胞交互失调的免疫调节疾病, 深化了对巨噬细胞在疾病进程中发挥关键作用的认识, 为探索自身免疫性疾病中巨噬细胞的调控机制开辟了新方向
1987 年	JOHNSTONE 等 ^[22]	首次详尽描述了细胞外囊泡的存在及其在细胞间通讯中扮演的角色, 为细胞外囊泡的后续研究奠定了基石
1999 年	PITTENGER 等 ^[23]	深入剖析了间充质干细胞的免疫调节特性, 为间充质干细胞衍生的细胞外囊泡在自身免疫性疾病中的潜在应用提供了理论支撑
2005 年	AGGARWAL 等 ^[24]	进一步展现了间充质干细胞通过释放功能性蛋白来调节巨噬细胞 M1/M2 极化的现象, 证实了其对免疫细胞的调控作用
2009 年	AOUADI 等 ^[25]	新开发了一种短干扰 RNA 口服递送载体, 有效沉默巨噬细胞基因, 展示治疗自身免疫性疾病等炎症性疾病的新策略
2012 年	VAN DOMMELEN 等 ^[26]	发现细胞外囊泡展现出作为高效药物载体的潜力, 可以通过工程化设计或纳米系统创新, 推动新一代药物精准递送技术的发展
2023 年	DENG 等 ^[27]	创新性地构建了逐层包裹的外泌体自组装系统, 实现口服靶向结肠的外泌体递送, 能够被巨噬细胞和肠上皮细胞内化, 为胃肠道自身免疫性疾病治疗提供新方向

2.2 M1 和 M2 型巨噬细胞的不同表型特征 巨噬细胞是机体免疫的重要组成部分, 几乎存在于成年动物体内所有组织中, 在特定微环境中巨噬细胞有着不同的表型和名称^[16, 28], 但在不同组织中的功能较为相似, 它们可以监测组织发育和炎症进程、抵御病原体并维持系统稳态^[29-30]。

巨噬细胞可以接受各种生物信号。当巨噬细胞受到 Toll 样受体相关配体和干扰素 γ 刺激时, 可以向 M1 型巨噬细胞极化; 受到白细胞介素 4 及白细胞介素 13 刺激时向 M2 表型极化。在不同病理情况下, 巨噬细胞极化具有高度的可塑性与灵活性^[31-32]。巨噬细胞极化是一个动态的、受多因素影响的过程, 其表型可以根据组织微环境的更新而改变。巨噬细胞形成一种表型后, 若环境中出现新的影响, 它仍可以继续发生改变从而产生不同的功能^[33-34]。

M1 或 M2 型巨噬细胞可以影响 Th1 免疫反应 /Th2 免疫反应或其他类型的炎症反应的发生^[35]。其中 M1 巨

噬细胞为促炎表型，可以产生肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素6、一氧化氮、环氧化酶2和活性氧等促炎因子，有病原体杀伤能力及清除肿瘤细胞的能力。而M2巨噬细胞可产生白细胞介素10、白细胞介素4受体和精氨酸酶1等，表达清道夫受体和相关分子，促进细胞增殖和组织修复^[28, 31, 36-37]。根据激活场景与激活标准，巨噬细胞亚型可分为以下几种：M(IL-4)、M(Ig)、M(IL-10)、M(GC)、M(IFN- γ)、M(LPS)等^[38-39]，M2巨噬细胞也可分为M2a、M2b、M2c和M2d亚类^[39-40]。巨噬细胞不同类别的极化表型和功能如图3所示。

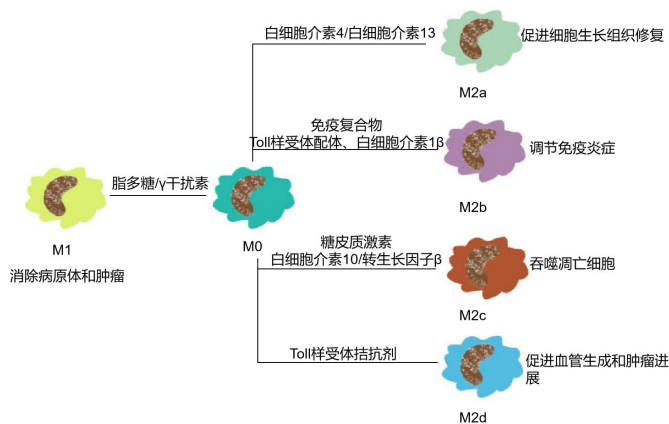


图3 | 不同诱导条件下巨噬细胞的表型和功能

2.3 间充质干细胞靶向巨噬细胞精准调控自身免疫性疾病的途径

2.3.1 间充质干细胞可以通过释放或间接作用于功能性蛋白来调节M1/M2极化

(1) 肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白6: 在炎症调控与组织修复的复杂网络中，肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白6作为间充质干细胞分泌的关键蛋白，扮演着至关重要的角色。当间充质干细胞在体内环境中受到炎症因子的刺激时，它们响应性地分泌肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白6，其不仅抑制肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素6和白细胞介素1 β 等促炎细胞因子的活性，还促进转生长因子 β 1的分泌，从而有效地减轻了机体的炎症反应^[41]。这一发现揭示了间充质干细胞在自身免疫性疾病治疗中的作用机制，即通过靶向多种细胞因子，间接达到治疗自身免疫性疾病的效果。

肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白6在促进组织修复与M2巨噬细胞极化方面的作用也得到了广泛研究。例如，DI等^[42]研究发现，局部移植骨髓间充质干细胞可显著促进糖尿病角膜上皮创面的愈合，其中肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白6的表达水平升高，角膜上皮细胞增殖情况得到改善，炎症反应显著减轻。此外，在糖尿病小鼠角膜和体外巨噬细胞培养中，肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白6减轻了炎性细胞浸润，促进募集的巨噬细胞极化为M2表型，吞噬能力增加。当骨髓间充质干细胞中的肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白6使用短发夹RNA敲除后，其促进上皮干细胞活化和巨噬细胞M2极化的能力在很大程度上被削弱。

犬脂肪间充质干细胞分泌的肿瘤坏死因子 α 诱导蛋

白6在处理小鼠结肠炎时也展现了治疗潜力，其不仅降低了炎症范围和肠壁厚度，减少了组织损伤和炎症细胞的浸润，还下调了肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素6的表达，上调了白细胞介素10的表达；使用肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白6的小干扰RNA转染后犬脂肪间充质干细胞调节结肠炎症的能力被显著削弱，进一步证实了肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白6在炎症控制中的关键作用^[43]。

SHIN等^[44]研究则揭示了肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白6在胶原诱导型关节炎小鼠模型中的治疗效果。人脐带间充质干细胞通过与巨噬细胞共培养，不仅能抑制巨噬细胞经典的M1极化，还通过旁分泌机制诱导M2极化。在使用肿瘤坏死因子 α 预处理后，人脐带间充质干细胞释放的环氧化酶2和肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白6等关键免疫调节因子显著增加，这表明在类风湿性关节炎的特异性炎症环境下，间充质干细胞可以通过环氧化酶2和肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白6信号传导的协同作用来调节巨噬细胞的极化表型。当环氧化酶2和肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白6都被抑制时，人脐带间充质干细胞促进巨噬细胞M2极化的能力几乎完全消失，这一发现强调了环氧化酶2和肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白6在巨噬细胞极化过程中的协同作用，以及它们在调节免疫反应中的重要性。

综上所述，肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白6作为间充质干细胞分泌的关键蛋白，在炎症调控与组织修复中发挥着核心作用。它不仅能够抑制炎症反应，还能够促进M2巨噬细胞的极化，从而加速组织修复进程。未来的研究可以进一步探索肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白6与其他炎症递质的相互作用，以及它在不同疾病模型中的作用机制，以期开发出更加精准和有效的治疗策略，为自身免疫性疾病患者带来新的希望。

(2) 前列腺素E2: 前列腺素E2作为一种关键的炎症递质，在调节免疫反应、促进组织修复中扮演着核心角色。近年来的研究中发现，前列腺素E2通过激活不同的前列腺素受体，影响巨噬细胞的极化状态，从而在多种炎症性疾病，包括自身免疫性疾病、伤口愈合、心血管等疾病中发挥炎症调节作用^[45]。

在炎症环境中，间充质干细胞通过直接分泌前列腺素E2或诱导其他细胞产生前列腺素E2，对巨噬细胞的极化状态产生深远影响，进而干预小鼠结肠炎的进程。研究显示，在结肠炎小鼠模型中，脂肪间充质干细胞能够通过抑制琥珀酸积累和增加脯氨酸羟化酶2含量，抑制M1巨噬细胞过表达缺氧诱导因子1 α ，从而重编程M1巨噬细胞的糖酵解途径，最终促使巨噬细胞从M1表型向M2型转变^[46]。M1巨噬细胞分泌的琥珀酸可以反馈促进脂肪间充质干细胞分泌前列腺素E2，这一反馈机制进一步促进了巨噬细胞的M2极化，为炎症的缓解和组织修复创造了有利条件。这一机制揭示了间充质干细胞在调控巨噬细胞极化中的精细作用，为理解炎症与组织修复的动态平衡提供了新视角。

此外，在肿瘤坏死因子 α 刺激下，犬脂肪组织来源间充质干细胞可以分泌更高浓度的肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白6和前列腺素E2，这两种分子在诱导巨噬细胞向M2

型极化过程中起着关键作用，能够有效调节结肠炎性细胞因子，改善葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠结肠炎^[47]。这一发现进一步强调了前列腺素 E2 在调节免疫反应和促进组织修复中的核心作用。

在人单核细胞与小鼠脂肪组织来源间充质干细胞共培养条件下，前列腺素 E2 增多显著抑制了人单核细胞分泌白细胞介素 1 β 和白细胞介素 18，同时抑制了 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎症小体复合物的形成和白细胞介素 18 的分泌，减少了巨噬细胞总数和 M1 巨噬细胞群^[48]。这一结果不仅揭示了前列腺素 E2 在抑制炎症反应中的机制，还为其在调节免疫细胞功能中的作用提供了实证。

水凝胶作为新型生物材料，为间充质干细胞治疗自身免疫性疾病提供了新的可能性。CAO 等^[49] 研究显示，固定化 IGF-1C 结构域肽的壳聚糖可注射水凝胶与人胎盘衍生的间充质干细胞共移植，能够通过生成前列腺素 E2 进一步介导 M2 巨噬细胞的极化，并促进结肠炎小鼠的功能和结构恢复。这一创新性治疗方法不仅提高了间充质干细胞的治疗效果，还为未来基于生物材料的治疗策略提供了重要启示。

(3) 趋化因子及其特异性受体：趋化因子与其特异性受体在自身免疫性糖尿病胰岛移植中扮演关键角色。基质细胞衍生因子 1 与趋化因子受体 4 的互动，成为改善移植效果的新策略^[50]。基质细胞衍生因子 1 通过调节趋化因子受体 4 促进免疫细胞迁移，对胰岛移植产生保护作用，胰腺中的炎症因子水平下降，调节性 T 细胞、M2 型巨噬细胞和树突状细胞功能增强，证实了基质细胞衍生因子 1 在免疫调节中的作用。将通过此方法预处理的胰岛移植至小鼠体内，非肥胖糖尿病小鼠血糖得到有效控制。然而，细胞因子信号转导抑制物 SOCS3 能够抑制基质细胞衍生因子 1 的保护作用，可抵消其对胰岛功能的改善。未来研究需深入探索基质细胞衍生因子 1 与 SOCS3 的相互作用，以期开发更精准的糖尿病治疗策略，推动医学进步，改善患者预后。

上述实验中所涉及到的间充质干细胞来源、功能性蛋白种类以及对于巨噬细胞表型的调节作用如表 2 所示。

表 2 | 间充质干细胞释放或间接作用功能性蛋白调节 M1/M2 极化相关研究汇总

第一作者	功能性蛋白	对于巨噬细胞调节作用	间充质干细胞种类	发表年份	疾病
SHIN ^[44]	COX-2、TSG-6	促进 M2 极化	人脐带间充质干细胞	2016	胶原诱导型关节炎
DI ^[42]	TSG-6	促进 M2 极化	骨髓间充质干细胞	2017	糖尿病角膜上皮创面愈合
PARK ^[48]	PGE2	抑制 M1 极化	小鼠脂肪组织来源间充质干细胞	2018	结肠炎
SONG ^[47]	PGE2、TSG6	促进 M2 极化	犬脂肪组织来源间充质干细胞	2019	结肠炎
CAO ^[49]	PGE2	促进 M2 极化	人胎盘衍生间充质干细胞	2020	结肠炎
YUAN ^[46]	PGE2	促进 M2 极化	脂肪间充质干细胞	2022	结肠炎
SUI ^[50]	SDF-1	促进 M2 极化	间充质干细胞	2023	自身免疫性糖尿病

表注：COX-2 为环氧化酶 2，TSG-6 为肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 6，SDF-1 为基质细胞衍生因子，PGE2 为前列腺素 E2。

2.3.2 间充质干细胞可以影响炎症小体调控巨噬细胞极化深入探究间充质干细胞调控巨噬细胞的作用机制，能发现其表达 NLRP3 炎症小体的关键成分，然而，与常规理解不同，人脐带间充质干细胞中 NLRP3 炎症小体激活后并不触发焦亡，也不影响干细胞表面标志物的表达。在溃疡性结肠炎模型中，当脐带间充质干细胞表达的 NLRP3 炎症小体激活后，能显著抑制 T 细胞反应和巨噬细胞的 M1 极化，并发挥免疫调节功能^[50]。

间充质干细胞不仅自身表达 NLRP3 炎症小体，还能够调控其他细胞中 NLRP3 炎症小体的激活。例如，脂肪间充质干细胞能通过抑制人单核细胞中 NLRP3 炎症小体的形成，增加前列腺素 E2 的释放，从而调节 M1 巨噬细胞群，有效改善结肠炎。SHIN 等^[44] 研究进一步揭示，人脐带间充质干细胞衍生的细胞外囊泡可以通过白细胞介素 1 β 反馈回路，抑制巨噬细胞中 NLRP3 炎症小体的激活，进而抑制 M1 型巨噬细胞的活化，为缓解类风湿性关节炎提供新策略。人脐带间充质干细胞在自身免疫性疾病中的治疗潜力，可能源于其能同时靶向多种细胞因子，调节巨噬细胞的表型，展现出在疾病治疗中的多维性与精准性。

2.3.3 间充质干细胞可以与常用药物组合以增强药物疗效间充质干细胞与传统药物的协同作用，有提高药物疗效和安全性的潜力。以治疗类风湿性关节炎的主流药物——甲氨蝶呤为例，尽管疗效确切，但伴随的不良反应，如胃肠道不适、肾功能损伤、骨髓抑制、肺部毒性和心理影响，限制了其广泛应用。ZHAI 等^[51] 将甲氨蝶呤与人脐带间充质干细胞联合应用，不仅显著提升了药物的安全性，更增强了治疗效果，体现在关节炎小鼠生存期延长、炎症浸润减少、关节骨表面完整性改善。人脐带间充质干细胞可以通过增加调节性 T 细胞的数量，与甲氨蝶呤共同促进巨噬细胞向 M2 型极化，有效减轻了小鼠的肠道、肺、肝、肾损伤，展现了协同治疗的抗炎效果和安全性。

骨髓间充质干细胞与法舒地尔的联合干预，为自身免疫性脑脊髓炎的治疗提供了新视角。YU 等^[52] 发现骨髓间充质干细胞与法舒地尔联合应用在自身免疫性脑脊髓膜炎模型中展现了显著的治疗效果，不仅降低了疾病严重程度，还通过协同促进神经营养因子表达，增强了神经保护作用。法舒地尔的加入可以通过抑制 Toll 样受体 4/ 髓样分化因子 88 炎症信号转导和炎症因子释放，有效降低了疾病的严重程度，尽管其对 M1 小胶质细胞向 M2 表型转化的影响有限，但仍展现了协同治疗的潜力。

在结肠炎治疗领域，脂肪间充质干细胞与柳氮磺吡啶的协同应用可以通过降低 M1 巨噬细胞水平，促进巨噬细胞向 M2 表型转变，以及抑制核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 通路激活，有效改善了结肠炎进程。脂肪间充质干细胞通过调节鞘氨醇-1-磷酸信号通路，抑制鞘氨醇激酶活性并增加鞘氨醇磷酸酶表达，减轻结肠组织炎症和细胞凋亡，展现了显著减缓疾病进展的潜力^[53]。

间充质干细胞与传统药物的协同应用，不仅提升了治疗效果，还显著提高了药物安全性，为多种疾病的治疗提供了创新思路和策略。然而，要将这些治疗策略完全转化为临床实践，需深入研究其背后的复杂机制。

2.4 间充质干细胞衍生的细胞外囊泡靶向巨噬细胞极化调节自身免疫性疾病的机制探索 间充质干细胞可以通过释放细胞外囊泡靶向巨噬细胞极化,调控多种信号通路,从而在自身免疫性疾病的治疗中发挥作用。以下将详细阐述间充质干细胞来源细胞外囊泡在不同疾病模型中调控巨噬细胞极化的机制。

2.4.1 磷酸酶及张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 通路 在探索系统性红斑狼疮的治疗策略过程中,间充质干细胞及其外泌体展现出巨大潜力。ZHANG 等^[54]的研究在此背景下展开,他们发现来自骨髓间充质干细胞的外泌体可以促进系统性红斑狼疮模型小鼠肾脏中的巨噬细胞向 M2 表型极化,这些 M2 型巨噬细胞可以通过分泌抗炎细胞因子、吞噬凋亡细胞、募集调节性 T 细胞来缓解小鼠的狼疮性肾炎,进一步研究发现外泌体中的 miR-16 和 miR-21 分别通过靶向调节 PDCD4 和 PTEN 通路来促进巨噬细胞 M2 极化,这些巨噬细胞高效地清除凋亡碎片并诱导生成更多调节性 T 细胞来缓解狼疮性肾炎。

2.4.2 NOTCH 通路 弥漫性肺泡出血是系统性红斑狼疮的常见并发症,CHEN 等^[55]研究发现,人脐带间充质干细胞来源外泌体可以抑制小鼠肺组织中 NOTCH1 的表达,减轻炎症出血,同时促进巨噬细胞 M2 极化。外泌体中的 miR-146a-5p 表达升高,是促进巨噬细胞转化为 M2 表型的关键因素,但当 NOTCH1 过表达时,外泌体的促进功能会被抵消,这提示在开发相关治疗策略时需要考虑 NOTCH1 的调控。这项研究为系统性红斑狼疮相关弥漫性肺泡出血的治疗提供了新思路。

2.4.3 NF- κ B 通路 关于缺氧这一特殊条件,QIAN 等^[56]探讨了它对脂肪来源间充质干细胞衍生外泌体炎症调节的影响,研究结果显示,在缺氧条件下外泌体显示出更强的炎症调节能力,它可以通过递送 miR-216a-5p 到巨噬细胞内,靶向高迁移率族蛋白 B1 的 3' 非翻译区,调节 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路,进而诱导巨噬细胞 M2 极化来缓解结肠炎。刘子瑜^[57]研究发现,齿龈间充质干细胞衍生外泌体可以通过递送 miR-1246,下调 TERF2IP 的表达,进而精准抑制 NF- κ B 信号通路,并促进 STAT3 相关信号的表达,从而达到抑制炎症反应、促进巨噬细胞 M2 极化的效果,以此来治疗实验性自身免疫性脑脊髓炎症状。

2.4.4 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 相关通路 Toll 样受体相关通路在促进髓鞘再生中发挥着作用,ZHANG 等^[58]研究发现,使用源自恒河猴间充质干细胞的外泌体治疗脱髓鞘小鼠模型,可以显著改善小鼠的认知功能、促进髓鞘再生和巨噬细胞 M2 极化,这一过程的关键在于外泌体能够阻断 TLR2 信号传导,进而抑制 TLR2/IRAK1/NF- κ B 通路,减少对髓鞘再生的限制作用。外泌体不仅直接作用于少突胶质细胞的前体细胞,还间接作用于脱髓鞘中枢神经系统中的小胶质细胞,共同促进髓鞘再生。

2.4.5 磷脂酰肌醇 3 激酶 / 蛋白激酶 B (phosphoinositide 3 kinase/protein kinase B, PI3K/AKT) 通路 LU 等^[59]则聚焦于 PI3K/AKT 通路在外泌体诱导巨噬细胞极化中的作用。人脐带间充质干细胞治疗能够有效抑制兔自身免疫性泪

腺炎的炎症并恢复泪腺功能,显著抑制了 M1 巨噬细胞标记物表达,促进 M2 巨噬细胞标记物的表达;进一步的研究显示,人脐带间充质干细胞通过激活 PI3K/AKT 通路诱导巨噬细胞向 M2 表型极化以减轻自身免疫性泪腺炎症状。这一发现不仅揭示了外泌体在自身免疫性疾病中的新机制,也为自身免疫性疾病的治疗提供了新的策略。

2.4.6 未探索具体信号通路的 RNA 递送 除了上述已经清晰阐述的机制通路,近期的研究还揭示了细胞外囊泡中的一些关键 RNA 对巨噬细胞极化的重要作用,为外泌体在免疫调节和疾病治疗中的应用提供了新的视角,但具体的信号通路尚不清楚。

DOU 等^[60]的研究是一个重要突破,发现 tsRNA-21109 的表达与系统性红斑狼疮患者的临床数据密切相关,tsRNA-21109 缺陷外泌体可以促进 M1 巨噬细胞标志物的表达,同时减少 M2 巨噬细胞标志物表达。间充质干细胞衍生外泌体可能通过转移 tsRNA-21109 抑制巨噬细胞的 M1 型极化。在体外实验中,此种间充质干细胞衍生的 tsRNA-21109 缺陷外泌体通过抑制巨噬细胞 M1 极化减轻了系统性红斑狼疮的症状。

LI 等^[61]研究发现,人间充质干细胞衍生细胞外囊泡对兔自身免疫性泪腺炎具有预防和治疗作用,能够诱导巨噬细胞 M2 极化,并提高调节性 T 细胞的比例,从而改善组织损伤。他们发现人脐带间充质干细胞衍生细胞外囊泡中高表达 miR-100-5p,敲低 miR-100-5p 可以减弱人脐带间充质干细胞衍生细胞外囊泡对于 M2 巨噬细胞极化的促进作用。人脐带间充质干细胞可能通过递送 miR-100-5p 来促进 M2 巨噬细胞极化和调节性 T 细胞生成,从而缓解自身免疫性泪腺炎。

XU 等^[62]研究揭示了人经血间充质干细胞衍生细胞外囊泡在肠道炎症调节中的新机制,他们发现这些囊泡受到肿瘤坏死因子 α 刺激后,通过增加 miR-24-3p 的表达,靶向下调小鼠结肠中干扰素调节因子 1 的表达,进而促进 M2 巨噬细胞的极化,减少了小鼠结肠炎损伤。

间充质干细胞衍生细胞外囊泡通过调节多条信号通路参与巨噬细胞的极化过程,展现其在免疫调节和疾病治疗中的多元化潜力。这些研究不仅提供了新的治疗策略和方法,也为深入理解外泌体的生物学功能和疾病机制提供了有力支持。关于间充质干细胞衍生细胞外囊泡递送 RNA 靶向巨噬细胞调控自身免疫性疾病汇总情况如表 3 所示。

2.5 基于工程化细胞外囊泡构建纳米载药平台靶向巨噬细胞治疗自身免疫性疾病

2.5.1 通过改造间充质干细胞衍生细胞外囊泡实现非侵入式靶向给药 在非侵入性靶向给药领域的研究中,细胞外囊泡作为一种新型的药物载体展现出巨大潜力。面对 1 型糖尿病的治疗,WANG 等^[63]开发了一种高表达程序性死亡受体-配体 1 分子的纳米系统 H@TI-EVs,通过电穿孔将具有抗炎及成像作用的 5-氨基乙酰丙酸己基酯包埋至间充质干细胞衍生的细胞外囊泡中。在 1 型糖尿病动物模型中,H@TI-EVs 能通过 PD-L1/PD-1 轴调节免疫微环境,促进巨噬细胞向 M2 表型转化,抑制 CD4⁺T 细胞激活,

表 3 | 间充质干细胞衍生细胞外囊泡递送 RNA 靶向巨噬细胞调控自身免疫性疾病研究汇总

第一作者	RNA	来源	相关机制	对于巨噬细胞表型调节作用	疾病类型
DOU ^[60]	tsrna-21109	MSC-exo		促炎极化	系统性红斑狼疮
LI ^[61]	miR-100-5p	hUCMSCs-EVs		抗炎极化	自身免疫性泪腺炎
ZHANG ^[54]	miR-16、 miR-21	BMMSC-exo	PTEN	抗炎极化	系统性红斑狼疮
CHEN ^[55]	miR-146a-5p	MSC-exo	NOTCH	抗炎极化	系统性红斑狼疮相关弥漫性肺泡出血
刘子瑜 ^[57]	miR-1246	GMSC-exo	NF-κB	抗炎极化	自身免疫性脑脊髓炎
QIAN ^[56]	miR-216a-5p	ADSC-exo	HMGB1/ TLR4/NF-κB	抗炎极化	结肠炎
XU ^[62]	miR-24-3p	MenSC-EVs	下调 IRF1	抗炎极化	结肠炎

表注: MSC-exo 为间充质干细胞衍生外泌体, hUCMSCs-EVs 为人脐带间充质干细胞衍生细胞外囊泡, BMMSCs-exo 为骨髓间充质干细胞衍生外泌体, GMSC-exo 为齿龈间充质干细胞衍生外泌体, ADSC-exo 为脂肪来源间充质干细胞衍生外泌体, MenSC-EVs 为人经血间充质干细胞衍生细胞外囊泡; IRF1 为干扰素调节因子 1。

进而保护胰岛细胞, 展现出治疗潜力。

类风湿性关节炎患者通常采用关节内注射糖皮质激素的方法进行治疗, 在关节内反复注射糖皮质激素会引起高血糖、感染、骨密度降低和软骨损伤等不良反应。针对类风湿性关节炎治疗过程中的弊端, BUI 等^[64] 制备了一种基于硫酸软骨素 C 的溶解微针, 以非侵入性方式将人脂肪间充质干细胞来源细胞外囊泡输送到炎症关节, 这种溶解微针携带的细胞外囊泡有效抑制了成纤维细胞样滑膜细胞和 M1 巨噬细胞的活化, 同时促进骨髓源性干细胞的软骨分化, 改善了类风湿性关节炎模型小鼠的临床症状, 没有观察到明显的不良反应。YOU 等^[65] 通过代谢糖工程对脂肪源性干细胞的外泌体进行精细的表面编辑, 并由此开发出硫酸葡聚糖-外泌体, 这种表面编辑方法保持了外泌体的结构和功能。硫酸葡聚糖-外泌体可以通过促进 M1 型巨噬细胞转变为 M2 型巨噬细胞来改善类风湿关节炎小鼠的滑膜微环境。该技术也可用于多种与巨噬细胞相关疾病的治疗, 如炎症性肠病、阿尔茨海默病等。

通过改造间充质干细胞来源的细胞外囊泡, 研究人员成功开发了一系列非侵入性靶向药物。这些研究展示了细胞外囊泡在非侵入性靶向给药中的巨大潜力, 不仅为糖尿病、类风湿性关节炎、炎症性疾病和中枢神经系统疾病提供了创新的治疗策略, 还为未来的药物开发和临床应用开辟了广阔前景。

2.5.2 通过间充质干细胞衍生的细胞外囊泡构建载药平台以延长药物半衰期 细胞外囊泡作为药物递送载体时, 面临着血浆半衰期短、易被肝清除及无法靶向病变组织等难题, 阻碍了外泌体的临床应用。用何种办法来延长药物半衰期、优化药物动力学是亟待解决的问题。张晶^[66] 发现细胞外泌体在体内的组织分布和半衰期受其表面的细胞黏附类分子和糖基化状态的影响, 通过精确敲除整合素家族分子以及特异性去除 N-糖基化分子, 可显著降低细胞外泌体在体内的非特异性黏附, 延长体内循环半衰期, 增强其成药性。

2.5.3 通过工程化改造实现细胞外囊泡口服给药 在消化道相关自身免疫性疾病如溃疡性结肠炎等的治疗领域,

静脉注射间充质干细胞的外泌体, 虽然能在一定程度上改善胃肠炎症, 但这种给药方法具有局限性及潜在的不良反应。相比之下, 口服给药因便捷性和患者接受度高, 是胃肠道疾病给药的首选方法。但外泌体中含有容易被胃肠环境降解的蛋白质和核酸, 难以实现口服给药。为解决这一难题, DENG 等^[27] 构建了一种高效的逐层包被外泌体自组装系统, 使用具有生物相容性、可降解的水溶性壳聚糖衍生物和氧化魔芋甘露聚糖多糖作为外层包被材料, 该药物在口服给药过程中能保护外泌体免受降解, 并在炎症结肠中将外泌体有控制的释放, 能够被巨噬细胞和肠上皮细胞内化, 通过抑制 MAPK/NF-κB 信号通路来改善结肠炎症。与传统静脉给药相比, 口服逐层包被的外泌体可以有效缓解溃疡性结肠炎。

2.5.4 通过工程化改造细胞外囊泡减轻移植体和植入材料的异体反应 在器官移植与生物材料植入领域, 异体反应是影响移植成功率和患者长期生存质量的挑战。MOHAMMADI 等^[67] 研制了一种杂交海藻酸盐微胶囊, 它可以通过释放来自人脐带间充质干细胞的外泌体, 减弱胰岛移植后的异体反应。将包被杂交海藻酸盐微胶囊的大鼠胰岛移植到 1 型糖尿病小鼠体内, 可以使小鼠血糖在 170 d 内保持在正常范围, 外泌体可能通过干扰 NF-κB 通路来促进巨噬细胞向 M2 表型转化。此外杂交海藻酸盐微胶囊可以通过控制外泌体的释放, 以减轻机体对植入式生物材料的局部免疫反应。

2.5.5 通过工程化改造细胞外囊泡提高中草药药物成分生物利用度 在现代医药学领域, 西医药物在自身免疫性疾病的治疗中扮演着重要角色, 而中草药凭借其独特的抗炎特性, 也展现出了不可忽视的治疗潜力。但由于中草药不易溶解、渗透性差、生物利用度低的原因, 显著限制了其临床应用。为解决这个问题, YAN 等^[68] 开发了一种多功能药物递送系统——使用脂肪间充质干细胞衍生外泌体为载体运输淫羊藿苷。淫羊藿苷是提取自草本药物淫羊藿的活性化合物, 具有强大的抗炎特性。这种载体运输系统可以靶向类风湿关节炎滑膜组织中的巨噬细胞, 促进其转变为 M2 型巨噬细胞。在脂肪间充质干细胞衍生外泌体的运输下, 淫羊藿苷得以有效地积累在关节中, 通过抑制 ERK/HIF-1α/GLUT1 通路减少糖酵解并促进巨噬细胞表型从 M1 到 M2 转变。这种多功能药物递送系统显著提升了中草药有效成分的生物利用度。

2.5.6 通过工程化细胞外囊泡解决中枢神经系统药物跨越血脑屏障的难题 在中枢神经系统自身免疫性疾病的研究中, 药物如何跨过血脑屏障实现脑靶向药物递送是一大挑战, 鼻腔给药可能是其中一种解决办法。翟源心^[69] 通过工程化改造, 将脑源性神经营养因子装载入经过靶向修饰的外泌体, 有效克服了脑源性神经营养因子难以成药的难题。经鼻腔给药后, 这些外泌体除少量遗留在鼻腔外, 其余大部分穿透血脑屏障, 广泛分布于脑组织, 显著提升了的脑靶向药物递送效率。这一方法不仅促进了中枢神经系统脱髓鞘模型小鼠的运动能力恢复, 还加速了髓鞘再生。肖赞^[70] 构建了一种神经干细胞来源细胞外囊泡药物载体, 能够靶向中枢神经系统患病部位, 在保证药

物原本结构的基础上, 实现与靶细胞高效结合; 在实验性自身免疫性脑脊髓炎和双环己酮草酰二胺诱导脱髓鞘动物模型上, 实现了药物的高效递送, 有较好的治疗效果。

3 总结与展望 Summary and prospects

3.1 既往该领域研究的贡献和存在的问题

既往该领域研究的贡献: 在间充质干细胞衍生细胞外囊泡研究领域, 研究人员已取得较大突破, 深入探究了 miRNA、长链非编码 RNA 等在免疫调节中的核心作用。新兴研究揭示了细胞外囊泡通过调控炎症小体活性, 影响巨噬细胞极化的新机制。此外, 研究还发现了细胞外囊泡与传统药物的协同效应, 以及它们通过 PTEN、NOTCH 等信号通路, 精准靶向巨噬细胞极化, 对自身免疫性疾病产生显著的调节效果。这些创新不仅深化了理论研究, 更推动了从实验室到临床的转化, 展现了间充质干细胞衍生细胞外囊泡在免疫调节与疾病治疗领域中不可估量的潜力。

存在的问题: 尽管该领域研究已取得显著进展, 但仍面临着多重亟待攻克的问题, 尤其是如何通过精准的微环境调控, 优化间充质干细胞衍生细胞外囊泡的治疗效果。实验证明, 不同炎症刺激条件下, 间充质干细胞分泌的细胞外囊泡在数量与组成上存在显著差异, 通过微环境的精细调控, 可以实现对细胞外囊泡治疗潜力的提升。未来如何精确控制干细胞释放细胞外囊泡的微环境将成为研究的关键方向。同时, 如何通过工程化手段精准调控巨噬细胞极化相关的信号通路, 以及如何利用工程化细胞外囊泡实现非侵入性、高精度的靶向药物递送, 也是需要研究的问题。这涉及探索细胞外囊泡在提高药物递送效率、增强生物利用度以及跨越血脑屏障等方面的潜在能力, 为实施精准医疗提供了无限可能。

3.2 研究趋势与展望 随着对间充质干细胞衍生细胞外囊泡调控机制的深入探索, 未来的研究将更加聚焦于精准医学与个性化治疗方案的开发。个性化的治疗方案需要根据每位患者独特的疾病状态、免疫反应和遗传背景来精准设计和应用细胞外囊泡, 以实现最优化的治疗效果。这一趋势将推动医学治疗向高度个性化的方向转变, 为自身免疫性疾病、炎症相关疾病和组织修复等领域的患者提供更加精准和有效的治疗方案。

该领域的进一步发展需要跨学科研究的融合, 材料科学与生物学的交叉合作, 将为间充质干细胞衍生细胞外囊泡的制备、功能化和临床应用带来革命性的进展。通过生物工程学原理, 研究人员能够设计和开发新型的细胞外囊泡载体, 这些载体能够精确地靶向疾病部位, 提高药物递送效率, 减少不良反应。同时, 材料科学的进步使得间充质干细胞衍生细胞外囊泡的稳定性和生物相容性得到显著提升, 进一步增强其在治疗应用中的潜力。

3.3 作者综述区别于他人他篇的特点 此综述不仅全面回顾了间充质干细胞衍生细胞外囊泡调控巨噬细胞极化在自身免疫性疾病治疗中的最新进展, 还深入探讨了该领域存在的关键问题和未来研究方向, 特别对工程化细胞外囊泡实现精准靶向递送、提高生物利用度以及解决血

脑屏障方面的潜力进行了详细阐述。

3.4 综述的局限性 该综述对近年来间充质干细胞靶向巨噬细胞极化干预自身免疫性疾病的研究进展进行论述, 但自身免疫性疾病的发病机制较为复杂, 至今仍然有很多具体信号机制不明确, 而且一些研究存在观点陈旧、信息滞后的可能, 部分研究对其提出的可能机制未进行深入探讨。

3.5 综述的重要意义 此综述通过系统总结和深度分析, 为研究人员提供了全面了解间充质干细胞衍生细胞外囊泡调控巨噬细胞极化机制的视角, 为未来间充质干细胞衍生细胞外囊泡在自身免疫性疾病治疗中的临床应用提供了指导和建议, 有助于加速其临床转化。此综述强调了工程化细胞外囊泡的潜力, 激发了对技术创新和跨学科融合的思考, 为解决间充质干细胞衍生细胞外囊泡应用中的关键问题提供了新的研究方向。

作者贡献: 第一作者姚兰宜负责综述构思设计与文献收集, 王雪菲、刘洋负责文章写作校对, 杨雨佳、赵怡参与文献收集、分析总结, 李颖辉、齐芳芳负责项目指导。

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 次查重。文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

- [1] MALDONADO VV, PATEL NH, SMITH EE, et al. Clinical utility of mesenchymal stem/stromal cells in regenerative medicine and cellular therapy. *J Biol Eng.* 2023;17(1):44.
- [2] MOUSAEI GHASROLDASHT M, SEOK J, PARK HS, et al. Stem Cell Therapy: From Idea to Clinical Practice. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5):2850.
- [3] HOGREBE NJ, ISHAHAK M, MILLMAN JR. Developments in stem cell-derived islet replacement therapy for treating type 1 diabetes. *Cell Stem Cell.* 2023;30(5):530-548.
- [4] LI P, OU Q, SHI S, et al. Immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells/dental stem cells and their therapeutic applications. *Cell Mol Immunol.* 2023;20(6):558-569.
- [5] YUAN X, SUN L. Stem Cell Therapy in Lupus. *Rheumatol Immunol Res.* 2022;3(2):61-68.
- [6] BHUJEL B, SHIN HE, CHOI DJ, et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes and Intervertebral Disc Regeneration: Review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):7306.
- [7] HADE MD, SUIRE CN, MOSSELL J, et al. Extracellular vesicles: Emerging frontiers in wound healing. *Med Res Rev.* 2022;42(6):2102-2125.
- [8] HAGHIGHITALAB A, DOMINICI M, MATIN MM, et al. Extracellular vesicles and their cells of origin: Open issues in autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2023;14:1090416.

- [9] MA M, CUI G, LIU Y, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles, osteoimmunology and orthopedic diseases. *PeerJ*. 2023;11:e14677.
- [10] YEO RW, LAI RC, ZHANG B, et al. Mesenchymal stem cell: an efficient mass producer of exosomes for drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2013;65(3):336-341.
- [11] HARRELL CR, FELLAUBAUM C, JOVICIC N, et al. Molecular Mechanisms Responsible for Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cell-Derived Secretome. *Cells*. 2019;8(5):467.
- [12] HULDANI H, ABDALKAREEM JASIM S, OLEGOVICH BOKOV D, et al. Application of extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells as potential therapeutic tools in autoimmune and rheumatic diseases. *Int Immunopharmacol*. 2022;106:108634.
- [13] XU H, ZHU Y, HSIAO AW, et al. Bioactive glass-elicited stem cell-derived extracellular vesicles regulate M2 macrophage polarization and angiogenesis to improve tendon regeneration and functional recovery. *Biomaterials*. 2023;294:121998.
- [14] SITBON A, DELMOTTE PR, PISTORIO V, et al. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles therapy openings new translational challenges in immunomodulating acute liver inflammation. *J Transl Med*. 2024;22(1):480.
- [15] ADAMCZYK AM, LEICAJ ML, FABIANO MP, et al. Extracellular vesicles from human plasma dampen inflammation and promote tissue repair functions in macrophages. *J Extracell Vesicles*. 2023;12(6):e12331.
- [16] NA YR, KIM SW, SEOK SH. A new era of macrophage-based cell therapy. *Exp Mol Med*. 2023;55(9):1945-1954.
- [17] STRIZOVA Z, BENESOVA I, BARTOLINI R, et al. M1/M2 macrophages and their overlaps- myth or reality? *Clin Sci (Lond)*. 2023;137(15):1067-1093.
- [18] PISETSKY DS. Pathogenesis of autoimmune disease. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19(8):509-524.
- [19] BIEBER K, HUNDT JE, YU X, et al. Autoimmune pre-disease. *Autoimmun Rev*. 2023;22(2):103236.
- [20] DONG J, WU B, TIAN W. Human adipose tissue-derived small extracellular vesicles promote soft tissue repair through modulating M1-to-M2 polarization of macrophages. *Stem Cell Res Ther*. 2023;14(1):67.
- [21] JANOSSY G, PANAYI G, DUKE O, et al. Rheumatoid arthritis: a disease of T-lymphocyte/macrophage immunoregulation. *Lancet*. 1981;2(8251):839-842.
- [22] JOHNSTONE RM, ADAM M, HAMMOND JR, et al. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). *J Biol Chem*. 1987;262(19):9412-9420.
- [23] PITTENGER MF, MACKAY AM, BECK SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999;284(5411):143-147.
- [24] AGGARWAL S, PITTENGER MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood*. 2005;105(4):1815-1822.
- [25] AOUDI M, TESZ GJ, NICOLORO SM, et al. Orally delivered siRNA targeting macrophage Map4k4 suppresses systemic inflammation. *Nature*. 2009;458(7242):1180-1184.
- [26] VAN DOMMELEN SM, VADER P, LAKHAL S, et al. Microvesicles and exosomes: opportunities for cell-derived membrane vesicles in drug delivery. *J Control Release*. 2012;161(2):635-644.
- [27] DENG C, HU Y, CONCEIÇÃO M, et al. Oral delivery of layer-by-layer coated exosomes for colitis therapy. *J Control Release*. 2023;354:635-650.
- [28] ITALIANI P, BORASCHI D. From Monocytes to M1/M2 Macrophages: Phenotypical vs. Functional Differentiation. *Front Immunol*. 2014;5:514.
- [29] SHEU KM, HOFFMANN A. Functional Hallmarks of Healthy Macrophage Responses: Their Regulatory Basis and Disease Relevance. *Annu Rev Immunol*. 2022;40:295-321.
- [30] GORDON S, MARTINEZ FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity*. 2010;32(5):593-604.
- [31] PENG Y, ZHOU M, YANG H, et al. Regulatory Mechanism of M1/M2 Macrophage Polarization in the Development of Autoimmune Diseases. *Mediators Inflamm*. 2023;2023:8821610.
- [32] SICA A, MANTOVANI A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest*. 2012;122(3):787-795.
- [33] FUNES SC, RIOS M, ESCOBAR-VERA J, et al. Implications of macrophage polarization in autoimmunity. *Immunology*. 2018;154(2):186-195.
- [34] CUTOLO M, CAMPITIELLO R, GOTELLI E, et al. The Role of M1/M2 Macrophage Polarization in Rheumatoid Arthritis Synovitis. *Front Immunol*. 2022;13:867260.
- [35] MILLS CD, KINCAID K, ALT JM, et al. M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm. *J Immunol*. 2000;164(12):6166-6173.
- [36] ZHANG W, GUAN N, ZHANG X, et al. Study on the imbalance of M1/M2 macrophage polarization in severe chronic periodontitis. *Technol Health Care*. 2023;31(1):117-124.
- [37] MURRAY PJ. Macrophage Polarization. *Annu Rev Physiol*. 2017;79:541-566.
- [38] MURRAY PJ, ALLEN JE, BISWAS SK, et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity*. 2014;41(1):14-20.
- [39] LIU L, STOKES JV, TAN W, et al. An optimized flow cytometry panel for classifying macrophage polarization. *J Immunol Methods*. 2022;511:113378.
- [40] YAO Y, XU XH, JIN L. Macrophage Polarization in Physiological and Pathological Pregnancy. *Front Immunol*. 2019;10:792.
- [41] 范蕊虹, 黄永顺, 赵娜. 间充质干细胞分泌肿瘤坏死因子 α 刺激蛋白6修复组织损伤研究进展 [J]. *中国职业医学*, 2021,48(1):93-97.
- [42] DI G, DU X, QI X, et al. Mesenchymal Stem Cells Promote Diabetic Corneal Epithelial Wound Healing Through TSG-6-Dependent Stem Cell Activation and Macrophage Switch. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(10):4344-4354.
- [43] SONG WJ, LI Q, RYU MO, et al. TSG-6 released from intraperitoneally injected canine adipose tissue-derived mesenchymal stem cells ameliorate inflammatory bowel disease by inducing M2 macrophage switch in mice. *Stem Cell Res Ther*. 2018;9(1):91.
- [44] SHIN TH, KIM HS, KANG TW, et al. Human umbilical cord blood-stem cells direct macrophage polarization and block inflammasome activation to alleviate rheumatoid arthritis. *Cell Death Dis*. 2016;7(12):e2524.

- [45] 李文博, 万聪. 前列腺素 E2 对巨噬细胞极化的调节作用研究进展 [J]. 中国免疫学杂志, 2024,40(11):2440-2443+2451.
- [46] YUAN Y, NI S, ZHUGE A, et al. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Reprogram M1 Macrophage Metabolism via PHD2/HIF-1 α Pathway in Colitis Mice. *Front Immunol.* 2022;13:859806.
- [47] SONG WJ, LI Q, RYU MO, et al. Canine adipose tissue-derived mesenchymal stem cells pre-treated with TNF- α enhance immunomodulatory effects in inflammatory bowel disease in mice. *Res Vet Sci.* 2019;125:176-184.
- [48] PARK HJ, KIM J, SAIMA FT, et al. Adipose-derived stem cells ameliorate colitis by suppression of inflammasome formation and regulation of M1-macrophage population through prostaglandin E2. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;498(4):988-995.
- [49] CAO X, DUAN L, HOU H, et al. IGF-1C hydrogel improves the therapeutic effects of MSCs on colitis in mice through PGE2-mediated M2 macrophage polarization. *Theranostics.* 2020;10(17):7697-7709.
- [50] SUI M, LI T, LU H, et al. SOCS3 inhibits the mesenchymal stromal cell secretory factor SDF-1-mediated improvement of islet function in non-obese diabetic mice. *Stem Cell Res Ther.* 2023;14(1):172.
- [51] ZHAI Q, DONG J, ZHANG X, et al. Mesenchymal Stem Cells Enhance Therapeutic Effect and Prevent Adverse Gastrointestinal Reaction of Methotrexate Treatment in Collagen-Induced Arthritis. *Stem Cells Int.* 2021;2021:8850820.
- [52] YU JW, LI YH, SONG GB, et al. Synergistic and Superimposed Effect of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Combined with Fasudil in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *J Mol Neurosci.* 2016;60(4):486-497.
- [53] YOUSEFI-AHMADIPOUR A, RASHIDIAN A, MIRZAEI MR, et al. Combination therapy of mesenchymal stromal cells and sulfasalazine attenuates trinitrobenzene sulfonic acid induced colitis in the rat: The S1P pathway. *J Cell Physiol.* 2019;234(7):11078-11091.
- [54] ZHANG M, JOHNSON-STEPHENSON TK, WANG W, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosome-educated macrophages alleviate systemic lupus erythematosus by promoting efferocytosis and recruitment of IL-17+ regulatory T cell. *Stem Cell Res Ther.* 2022;13(1):484.
- [55] CHEN X, SU C, WEI Q, et al. Exosomes Derived from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Alleviate Diffuse Alveolar Hemorrhage Associated with Systemic Lupus Erythematosus in Mice by Promoting M2 Macrophage Polarization via the microRNA-146a-5p/NOTCH1 Axis. *Immunol Invest.* 2022;51(7):1975-1993.
- [56] QIAN W, HUANG L, XU Y, et al. Hypoxic ASCs-derived Exosomes Attenuate Colitis by Regulating Macrophage Polarization via miR-216a-5p/HMGB1 Axis. *Inflamm Bowel Dis.* 2023;29(4):602-619.
- [57] 刘子瑜. 齿龈间充质干细胞外泌体中的 miR-1246 通过 STAT3 与 NF- κ B 通路调控 M2 型巨噬细胞治疗多发性硬化的研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2023.
- [58] ZHANG J, BULLER BA, ZHANG ZG, et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stromal cells promote remyelination and reduce neuroinflammation in the demyelinating central nervous system. *Exp Neurol.* 2022;347:113895.
- [59] LU X, LI N, ZHAO L, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate ongoing autoimmune dacryoadenitis in rabbits via polarizing macrophages into an anti-inflammatory phenotype. *Exp Eye Res.* 2020;191:107905.
- [60] DOU R, ZHANG X, XU X, et al. Mesenchymal stem cell exosomal tsRNA-21109 alleviate systemic lupus erythematosus by inhibiting macrophage M1 polarization. *Mol Immunol.* 2021;139:106-114.
- [61] LI N, GAO Z, ZHAO L, et al. MSC-Derived Small Extracellular Vesicles Attenuate Autoimmune Dacryoadenitis by Promoting M2 Macrophage Polarization and Inducing Tregs via miR-100-5p. *Front Immunol.* 2022;13:888949.
- [62] XU H, FU J, CHEN L, et al. TNF- α Enhances the Therapeutic Effects of MenSC-Derived Small Extracellular Vesicles on Inflammatory Bowel Disease through Macrophage Polarization by miR-24-3p. *Stem Cells Int.* 2023;2023:2988907.
- [63] WANG L, QI C, CAO H, et al. Engineered Cytokine-Primed Extracellular Vesicles with High PD-L1 Expression Ameliorate Type 1 Diabetes. *Small.* 2023;19(38):e2301019.
- [64] BUI VD, JEON J, DUONG VH, et al. Chondroitin sulfate-based microneedles for transdermal delivery of stem cell-derived extracellular vesicles to treat rheumatoid arthritis. *J Control Release.* 2024;375:105-115.
- [65] YOU DG, LIM GT, KWON S, et al. Metabolically engineered stem cell-derived exosomes to regulate macrophage heterogeneity in rheumatoid arthritis. *Sci Adv.* 2021;7(23):eabe0083.
- [66] 张晶. 干细胞和工程化外泌体在糖尿病和恶性肿瘤治疗中的探索性研究 [D]. 北京: 军事科学院, 2023.
- [67] MOHAMMADI MR, RODRIGUEZ SM, LUONG JC, et al. Exosome loaded immunomodulatory biomaterials alleviate local immune response in immunocompetent diabetic mice post islet xenotransplantation. *Commun Biol.* 2021;4(1):685.
- [68] YAN Q, LIU H, SUN S, et al. Adipose-derived stem cell exosomes loaded with icariin alleviates rheumatoid arthritis by modulating macrophage polarization in rats. *J Nanobiotechnology.* 2024;22(1):423.
- [69] 翟源心. 工程化外泌体介导 BDNF 经鼻腔给药促进髓鞘再生的研究 [D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2021.
- [70] 肖赞. CNS 靶向性 EVs 递送 T3 在脱髓鞘动物模型中的治疗作用研究 [D]. 西安: 陕西师范大学, 2022.

(责任编辑: ZM, MZH, ZN, QY)