



基于外泌体纳米材料的医学研究进展与前景展望

潘玉璇^{1,2}, 李振华^{1,2*}

1. 南方医科大学第十附属医院(东莞市人民医院), 东莞 523059

2. 南方医科大学深圳临床医学院, 深圳 518000

* 联系人, E-mail: zhenhuali@smu.edu.cn

2025-01-16 收稿, 2025-06-03 修回, 2025-06-04 接受, 2025-06-05 网络版发表

国家自然科学基金(32322045)资助

摘要 外泌体(exosome)是活细胞膜脱落或分泌的双层膜结构纳米级囊泡, 其直径范围介于30~150 nm, 并广泛分布于多种体液之中. 外泌体携带有亲代细胞的多种生物活性分子, 并具备介导细胞间通讯的功能, 因此其在信号传导、药物传递、再生医学、疾病预防、诊断及治疗等多个领域显示出巨大的应用潜力. 随着纳米技术的迅猛发展, 基于外泌体的纳米材料构建应运而生, 并在应用方面取得了显著的进展. 外泌体纳米材料的应用前景极为广阔, 预期将为医学发展和人类健康领域作出更大的贡献. 本文对当前外泌体纳米材料在医学领域的最新研究进展进行了综述, 重点探讨了其在疾病预防、监测、诊断及治疗等方面的应用, 并对当前研究的热点问题与争议进行了分析, 同时对这一领域未来的发展趋势进行展望.

关键词 外泌体, 纳米材料, 工程化, 疾病诊断, 疾病预防, 疾病治疗

作为细胞外囊泡(extracellular vesicle, EV)的一种主要类型, 外泌体(exosome)是一种直径为30~150 nm、具有磷脂双分子层膜结构的纳米级囊泡^[1,2]. 几乎所有细胞均可分泌外泌体, 且其广泛存在于多种生物体液中, 通过所携带的蛋白质、核酸、脂质及代谢产物等分子, 发挥着细胞间通讯的关键作用. 它们参与了包括免疫应答、病毒感染、代谢调节、心血管疾病、神经退行性疾病以及癌症进展在内的多种生理和病理过程^[3-6]. 外泌体的生物发生过程主要是在内体向成熟多囊泡内体(multivesicular endosome, MVE)的转化过程中, 内体膜向腔内出芽形成腔内囊泡(intracavitary vesicles, ILV), 随后MVE与细胞膜融合, 释放ILV至细胞外环境, 从而形成外泌体. 鉴于其微小的粒径、优异的生物安全性、高生物相容性、携带多种生物活性分子的能力, 以及能够穿越多种生物膜屏障的特性, 外泌体在生物医学领域扮演着至关重要的角色^[7]. 具体而言, 外

泌体作为内源性纳米载体和治疗性药物, 在精准医疗领域展现出独特优势, 其核心特性可归纳为三大维度: (1) 生物智能适配系统: 源自宿主细胞的特性赋予外泌体天然免疫逃逸能力(生物相容性)和精准靶向功能(配体-受体介导)^[8]. 这种特性使外泌体能够有效地将药物或基因材料递送到肿瘤部位, 减少对正常组织的毒性. (2) 多元载药平台: 其磷脂双分子层结构可同时包封化疗药物(如阿霉素)、核酸(siRNA/miRNA)及蛋白制剂. 这种特性实现了联合治疗的可能性, 提高了疾病的疗效^[9]. (3) 动态调控网络: 外泌体的膜结构允许通过改变环境条件(如pH、温度等)来调控药物的释放, 实现精准治疗^[10]. 这种可控性对于治疗慢性疾病和需要长期管理的病症尤为重要. 此外, 研究者们还开始关注植物源外泌体的研究, 发现植物细胞也能释放外泌体, 这些外泌体同样具有生物活性和潜在的应用价值^[11]. 通过对植物源外泌体的深入研究, 可以开辟新的生物医

引用格式: 潘玉璇, 李振华. 基于外泌体纳米材料的医学研究进展与前景展望. 科学通报, 2025, 70: 3889–3908

Pan Y, Li Z. Research progress and prospects of medical applications of nanomaterials based on exosomes (in Chinese). Chin Sci Bull, 2025, 70: 3889–3908, doi: [10.1360/TB-2025-0069](https://doi.org/10.1360/TB-2025-0069)

学应用领域,尤其是在食品安全和植物健康管理方面。外泌体的这些优异的生物学特性和医学治疗潜力使其在医学研究体系中崭露头角。

近些年来,随着纳米技术的快速发展,基于外泌体的纳米材料因其独特的物理和化学性质,被广泛研究用于药物递送系统^[12]。外泌体的表面可以修饰以携带特定的分子标记,使其能够识别并结合到病变组织,提高药物的生物利用度和治疗效果,从而实现精准治疗^[8]。在基因治疗方面,外泌体纳米材料也被探索作为基因载体,用于传递治疗性核酸,如siRNA和CRISPR/Cas9系统,以修复或调控基因表达^[13,14]。这些应用使得外泌体介导的纳米材料在医学领域展现出巨大的应用潜力,特别是在肿瘤治疗、组织工程和精准医疗方面,为未来个性化医疗和精准治疗提供了新的可能性。在本篇综述中,我们对外泌体及外泌体介导的纳米材料在医学疾病预防、诊断、监测和治疗领域中的若干优势和疾病相关应用实例进行了归纳总结,提出了目前研究面临的诸多挑战和科学家们作出的巨大努力。本综述旨在为科研工作者提供对于外泌体纳米材料更加深刻的见解,激发出可能新的研究思路,进一步推动外泌体纳米医学材料的临床应用,从而加速生物医学领域的创新和发展。随着研究的深入和技术的进步,预计外泌体纳米材料将在未来的医学实践领域中扮演更加重要的角色。

1 外泌体结合纳米材料合成技术

外泌体显现出优越的生物相容性和不可替代的生物学功能,使其成为医学研究领域中的治疗性外泌体充满希望。由于磷脂双层膜的保护,外泌体可以避免生物体单核吞噬系统的吞噬作用并绕过溶酶体的吞噬,从而表现出更长的循环半衰期^[7]。同时,外泌体可以穿越生物体的众多生物膜屏障系统,如血脑屏障(blood brain barrier, BBB)等,为某些疾病的治疗提供新的方向^[15]。另外,来自动物或患者的外泌体具有高同源性和低免疫反应,避免了外泌体的降解。“归巢”效应为外泌体的递送提供捷径^[16]。将外泌体与纳米材料结合的生物仿生策略已经成为当前研究的热点。通过这种整合,研究人员能够调节纳米材料的性能,特别是工程化外泌体的合成与发展,使其在生物应用中更加有效^[17]。下面汇总几种工程化外泌体的合成技术(图1)。

(1) 外泌体的表面修饰。外泌体的表面修饰是提高其靶向能力和生物相容性的关键步骤。研究表明,通过

改变外泌体的表面特性,可以显著改善其与目标细胞的结合能力。① 非共价结合方式是最简单的外泌体表面修饰方法之一^[9]。该方法主要通过将外泌体与修饰分子或者纳米材料共同孵育,使得分子、纳米材料能够自然附着在外泌体表面。外泌体表面蛋白分子与修饰分子之间的结合方式有多种,包括胆固醇介导的疏水性整合、静电相互作用、抗原抗体结合、适配体修饰、受体配体结合等。这种依靠物理吸附的方法操作简单,适合于大规模生产,但可能会受到环境因素的影响,导致修饰的分子或者纳米材料从外泌体上脱落。② 生物正交点击化学通过改造外泌体固有功能并赋予其额外功能,有望加速其临床应用。生物正交点击化学因其在不破坏EV内在结构的前提下,能以可控且特异的方式对其表面进行修饰,融合了多种分子,包括配体、脂质、蛋白质等,使外泌体的功能更加丰富化^[18,19]。这种基于化学结合的外泌体标记方法通过在外泌体表面引入特定的功能基团,实现纳米材料的化学修饰。这种方法的优势在于结合更为牢固,能够有效提高外泌体的稳定性和功能性^[20]。③ 转染技术可以将特定的蛋白质或配体功能化地引入外泌体中^[21,22]。通过转染技术增强外泌体的靶向性,不仅可以提高外泌体在疾病治疗中的效率和安全性,还可以为精准医疗提供新的策略。尽管目前转染技术在增强外泌体靶向性方面展现出巨大的潜力,但仍面临一些挑战,如转染效率、外泌体稳定性和生物相容性等。未来的研究需要进一步优化转染方法,提高外泌体的功能化效率,同时探索新的分子标记和靶向策略,以实现更精准的外泌体靶向递送。

(2) 载药纳米颗粒的构建。载药纳米颗粒是通过纳米技术将药物封装或吸附在纳米尺寸的载体中,通过挤压融合、超声、冻融法、电击等方法将药物封装于外泌体中,以提高药物的稳定性、生物利用度、靶向性和疗效。某些水溶性差、生物利用度低的药物,如姜黄素^[23]等,将其包封在外泌体中,从而提高了难溶性药物的生物利用度和疗效。另外,外泌体装载荧光探针和显示剂可以实现可视化外泌体的追踪,通过超声(ultrasound, US)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、体内活体成像系统(*in vivo* imaging system, IVIS)等监测和追踪外泌体的去向,从而达到对不同系统疾病的精准治疗。

(3) 生物材料与外泌体的结合。① 磁性纳米材料(magnetic nanoparticle, MNPs): 通过将MNPs与外泌体

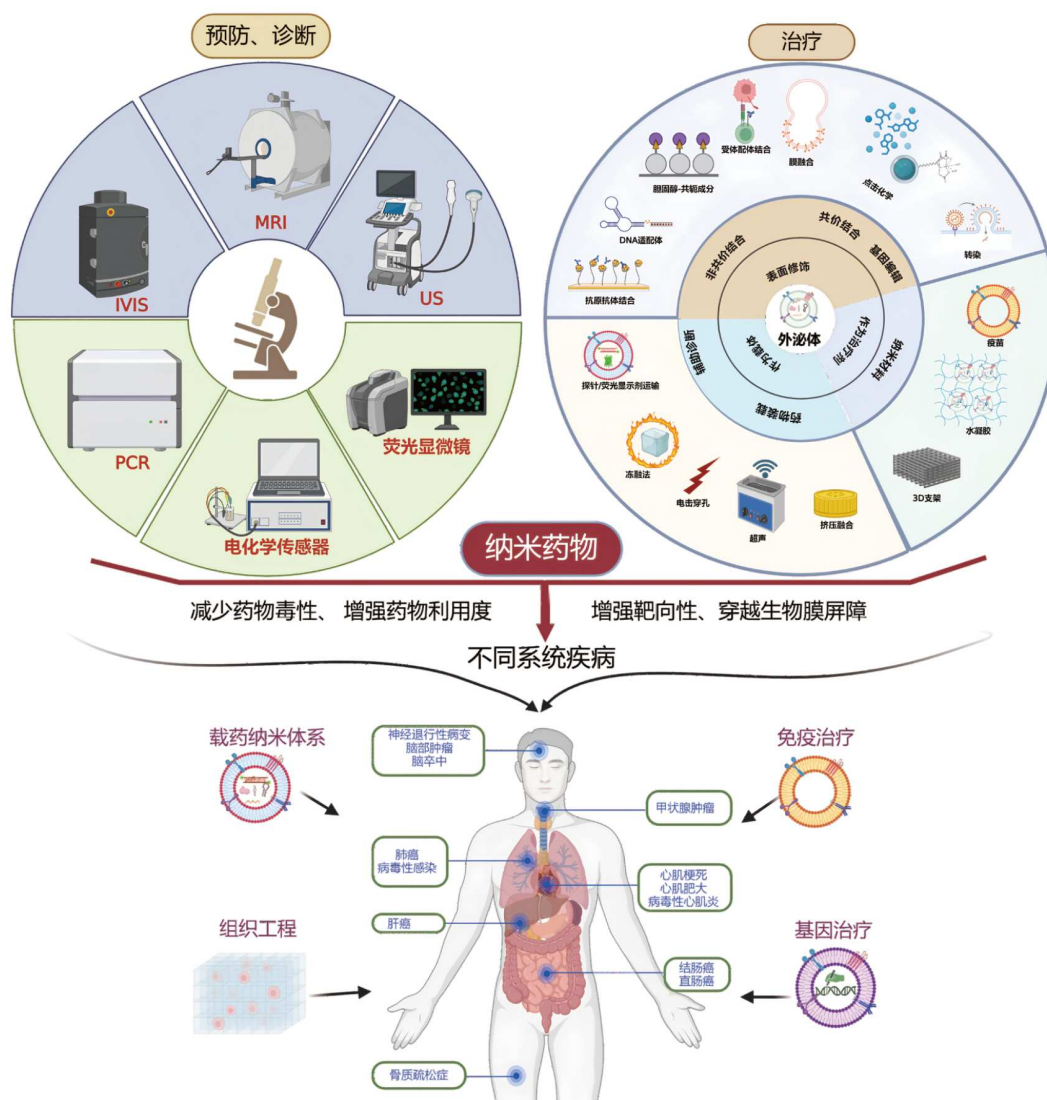


图1 (网络版彩色)基于外泌体的纳米材料在疾病中的应用示意图

Figure 1 (Color online) Schematic diagram of exosome-based nanomaterials in diseases

结合, 能够实现纳米材料的靶向引导和追踪. 结合MNP的外泌体能够在磁场的作用下被引导至目标位置, 从而提高药物的局部浓度, 减少对健康组织的影响^[24]. ② 生物膜仿生外泌体和杂交外泌体: 将不同来源的生物细胞膜或者脂质体通过挤压、超声、共孵育等方式和外泌体进行融合, 制备成具有多种靶向功能、生物相容性能良好的仿生膜修饰外泌体和杂交外泌体^[8]. ③ 外泌体与生物材料(3D支架、水凝胶等)的结合: 将外泌体与这类生物材料包括透明质酸、海藻酸盐、壳聚糖、胶原蛋白和两性离子肽等结合实现局部给药和持续释放^[25]. 生物材料的应用不仅可以保护治疗

性外泌体免受降解, 还能控制其释放速率, 从而提高对疾病的治疗效果^[26,27].

外泌体纳米材料作为新兴的生物学工具, 其天然纳米囊泡特性、低免疫原性及跨生物屏障能力使其在肿瘤诊疗、组织修复与再生医学等领域展现出独特优势. 以下从治疗策略和技术革新角度阐述其最新进展(图1).

(1) 药物递送系统优化. 外泌体的双层膜结构可稳定包载化疗药物(如紫杉醇、阿霉素)、核酸药物(siRNA/miRNA)及光敏剂等治疗分子. 通过前装载和后装载两大策略实现高效载药^[28,29]. 前装载是指将细胞与

目标的分子和药物进行孵育,分子或药物被细胞摄取后,细胞再将包载有这些分子或药物的外泌体排出;另外一种是在细胞层面用转染的方式将基因装载在细胞内,同样的,细胞再分泌出表达基因的外泌体.后装载采用共孵育、冻融循环、电穿孔、超声包载、挤压融合等技术直接加载药物,其中纳米穿孔技术可使mRNA装载量提升 10^3 倍^[28].

(2) 基因治疗载体创新与疫苗开发.外泌体作为非病毒载体可高效递送CRISPR-Cas9系统及mRNA疫苗,其天然靶向性显著优于人工合成载体^[30].包载疫苗的外泌体纳米材料可以模拟自然感染过程,从而增强免疫反应.这种机制使得外泌体在设计疫苗时,成为一种有吸引力的选择^[31,32].此外,细菌来源的外泌体可作为个性化mRNA肿瘤疫苗载体,激活长效的免疫记忆^[33].

(3) 免疫调节.外泌体表面富集MHC-I/II类分子及共刺激因子(CD86),可模拟抗原呈递细胞功能,直接激活T细胞免疫应答^[5].树突状细胞外泌体无需依赖宿主抗原提呈细胞,即可在淋巴结中直接启动初始T细胞,形成免疫突触并释放细胞因子,促进T细胞分化为效应细胞^[34].

(4) 组织修复与再生医学.外泌体与生物相容性良好的材料(水凝胶、聚合物等)的结合可以优化组织修复或替换损伤组织的策略^[35].外泌体通过旁分泌机制递送多种生长因子和细胞信号分子,能够促进细胞间的通讯,促进细胞增殖和迁移.特定细胞来源的外泌体通过分泌组织特异性的生物活性分子(血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、免疫调节分子)促进新生血管的形成、减少炎症、促进伤口愈合,有助于组织的再生修复^[36].

2 基于外泌体的纳米材料在疾病预防中的研究进展

外泌体由细胞的多泡体和质膜融合后形成,并从其亲代细胞中携带蛋白质、核酸、脂质和其他细胞成分,这使得它们可以发挥亲代细胞的一些生物学效应.外泌体及其介导的纳米材料辅助预防疾病的发生发展成为近些年的研究热点.外泌体纳米材料在疾病预防中的应用主要基于以下两个方面:(1) 疫苗开发:外泌体可以作为疫苗的载体,可以携带抗原分子,刺激免疫系统产生保护性免疫反应.这种基于外泌体的疫苗策略在预防感染性疾病和某些癌症方面显示出潜力^[31].(2) 免疫调节:外泌体装载免疫因子在免疫调节中起着

至关重要的作用,可用于疾病预防.它们还可以调节免疫细胞的活性,用于治疗自身免疫性疾病或增强抗肿瘤免疫^[37].

2.1 肿瘤疾病

在最近的几十年中,纳米技术显示出巨大的潜力,可以满足预防和治疗疾病的迫切需求,特别是在癌症领域.外泌体纳米材料在癌症预防中的应用主要是其可用于药物输送、携带抗原分子和免疫调节因子,为靶向预防肿瘤转移提供了可能.

与通过基因工程手段在体外改造免疫细胞相比,设计自体肿瘤疫苗以在体内激活免疫细胞,成为一种有前景的免疫治疗策略.利用癌性囊泡制备自体肿瘤疫苗,用于免疫疗法具有很大优势.Ding等人^[37]采用化学生物学手段,在微流控芯片上设计了一种适用于癌性囊泡的可逆免疫信号封装方法,来调控免疫细胞对癌性囊泡的识别.水合氧化铁纳米复合材料可以掩盖肿瘤囊泡表面CD47免疫逃逸蛋白并解除免疫细胞对肿瘤抗原吞噬作用的阻碍,激活全身免疫,有效抑制肿瘤进展和预防肿瘤的转移.来自印度的研究人员^[38]合成了一种外泌体包被的介孔二氧化硅纳米粒子介导3,3'-二吡啶甲烷(diindolylmethane, DIM)和阿霉素(doxorubicin, DOX)的共递送,靶向肿瘤细胞和肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs),为预防三阴性乳腺癌的转移开辟了一条新途径.另外,汪泱教授团队^[39]介绍了利用内容物去除的骨肉瘤来源小细胞外囊泡介导的竞争性细胞摄取,抑制肺成纤维细胞对骨肉瘤小细胞外囊泡的内吞,从而抑制后者诱导的肺成纤维细胞活化、肺转移前生态位构建和骨肉瘤肺转移灶的形成,为骨肉瘤肺转移的预防提供了潜在的参考策略.外泌体纳米材料通过其药物输送能力、抗原分子携带以及免疫调节因子的作用,为靶向预防肿瘤转移开辟了新的可能性.展望未来,应着重于开发更具靶向性的外泌体纳米材料,以解决对不同肿瘤特异性靶点的识别问题.

2.2 其他系统疾病

植物释放外泌体样纳米囊泡(plants release exosome-like nanovesicles, PENs)含有miRNA、生物活性脂质、mRNA和蛋白质,可发挥抗氧化、抗炎和组织再生活性. PENs被释放到细胞外间隙后作为细胞外信使,刺激细胞间的通讯和对病理疾病的生物防御^[40~42].另外, PENs因其优越的生物安全性、生物相容性和可

生物降解而作为药物输送系统在各种治疗中得到了广泛的探索。PENs对肠道屏障功能或其他器官毒性没有任何负面影响,而且还可以大量制备。来自韩国安东国立大学的研究人员^[43]发现,山药衍生的外泌体样纳米泡具有促进成骨细胞分化和矿化、促进骨再生的有益作用,在预防骨质疏松中发挥关键作用。四川大学华西医院刘敬平团队^[44]通过制备间充质干细胞来源的纳米囊泡并包裹抗纤维化药物,实现了在损伤部位的长期驻留和药物的缓慢释放,有效预防了术后粘连的发生。程柯团队^[45]证实了人肺球体细胞衍生的外泌体(lung spheroid cells-derived exosomes, LSC-Exo)高表达人ACE2受体,能够有效中和SARS-CoV-2病毒及其变种,可作为一种预防病毒感染的保护吸入剂,保护小动物模型免受新冠病毒的感染(图2)。LSC-Exo有望作为一种广谱保护剂用于抵御现有和新出现的新冠变种病毒的感染。Kourembanas研究团队^[46]表明,间充质干细胞来源的外泌体可以通过改变子宫内环境来预防临床前小鼠模型的先兆子痫。

外泌体及其经过工程改造的衍生物,包括功能化的纳米颗粒,通过化学、物理和生物等交叉学科技术的应用,被应用于预防肿瘤、感染性疾病、术后粘连等(表1)。在疾病预防方面,通过对外泌体内容和表

面标记物的深入研究,我们可以更好地理解疾病的发生和发展机制,从而开发出更加有效的预防策略。未来的研究需要聚焦于如何利用外泌体的这些特性,开发出更加精准和有效的预防手段,以减少疾病的发生和传播。

3 基于外泌体的纳米材料在疾病监测与诊断中的研究进展

外泌体通过其携带的蛋白质、核酸和脂质等生物分子,广泛影响着生理、病理过程,成为疾病诊断和预后研究的理想标志物。研究表明,外泌体可作为生物标志物载体,通过非侵入性采样方法(如血液和尿液)获得体内状态的信息,从而实现对疾病过程的实时监测。进一步地,鉴于目前在追踪和成像细胞和组织内的外泌体方面存在技术限制,将外泌体与不同的功能基团偶联将极大地促进对它们分布、运输和功能的实时动态监测^[18]。以下是几种基于外泌体的纳米技术用于疾病的诊断与监测:(1)非侵入性检测(液体活检)。外泌体作为液体活检的工具具有重要的临床应用价值。通过分析体液中的外泌体,可以实现对癌症的早期检测和监测^[47]。外泌体中的生物标志物被认为是潜在的癌症诊断指标,能够提供重要的疾病信息和预后评估^[48]。

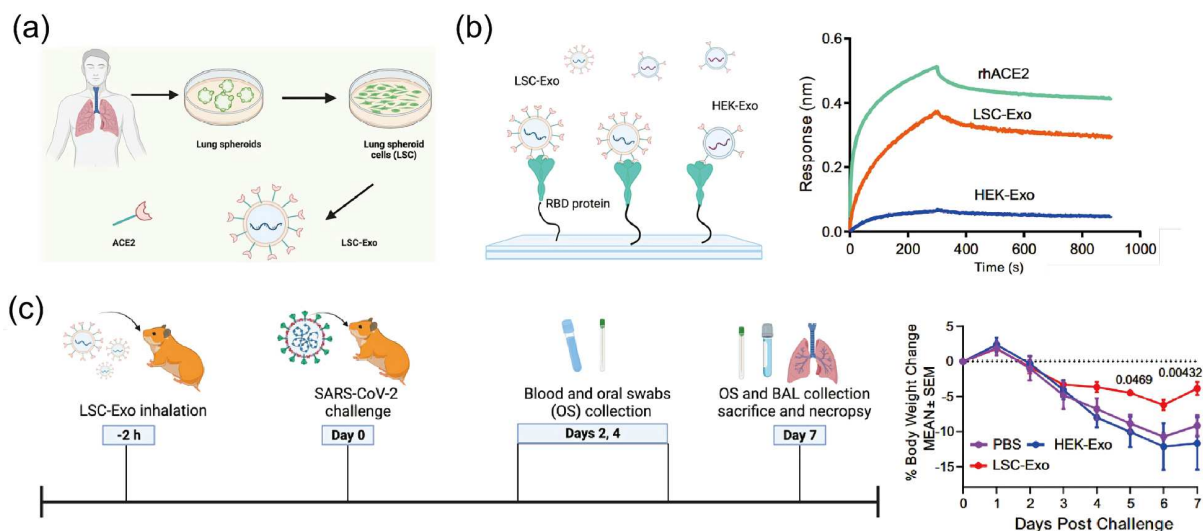


图2 (网络版彩色)吸入表达ACE2的肺外泌体可预防SARS-CoV-2感染^[45]。(a)健康供体LSC及LSC-Exo的提取方案。(b)LSC-Exo可阻止SARS-CoV-2假病毒的进入。结合LSC-Exo或HEK-Exo或rhACE2到受体结合域(RBD)的生物层干涉测定。(c)LSC-Exo对叙利亚仓鼠真实SARS-CoV-2感染的保护作用

Figure 2 (Color online) Inhalation of ACE2-expressing lung exosomes provides prophylactic protection against SARS-CoV-2^[45]. (a) Extraction scheme of LSC and LSC-Exo from healthy donors. (b) LSC-Exo prevents the entry of SARS-CoV-2 pseudovirus. A biolayer interferometry assay of the binding of LSC-Exo or HEK-Exo or rhACE2 to receptor binding domain (RBD). (c) Protective effect of LSC-Exo against authentic SARS-CoV-2 infection in Syrian hamsters

表 1 外泌体和工程化外泌体在疾病预防中的应用

Table 1 Application of exosomes and engineered exosomes in disease prevention

主要修饰物/内含物	主要涉及技术	疾病	文献
水合氧化铁	化学生物学	恶性肿瘤	[37]
介孔二氧化硅纳米粒子	共孵育、挤压融合	三阴性乳腺癌	[38]
去除内含物的外泌体	皂苷处理	骨肉瘤肺转移	[39]
山药外泌体样囊泡	差速离心法	骨质疏松症	[43]
抗纤维化药物、自组装多肽	挤压融合	术后粘连	[44]
人肺球体细胞衍生外泌体	切向流过滤和超滤相结合	病毒感染	[45]
间充质干细胞来源外泌体	差速离心法、密度梯度离心	先兆子痫	[46]

(2) 活体成像技术. 通过计算机断层扫描(computed tomography, CT)成像, 可以获得外泌体在生物体内的三维图像, 从而实时监测其动态变化^[49]. 这种体外追踪体内外泌体的去向的技术优势在于其非侵入性、易于操作及患者依从性良好^[50]. (3) 生物传感器. 纳米材料也被用于外泌体的生物传感器开发中, 一种基于二氧化钛纳米管阵列薄膜的电化学生物传感器能够实现肿瘤来源外泌体的快速而灵敏的检测, 这种技术为早期诊断和治疗监测提供了新的手段^[51](图3(a)). (4) 荧光分析. 荧光蛋白(如绿色荧光蛋白)的构建融合并定位于质膜以及分泌细胞外囊泡亚群, 再通过活体显微镜观察. 通过表达这种融合蛋白, 观察结合或内化的EV荧光素酶与蛋白跨膜结构域的融合并在体内对远处生物发光细胞进行分析^[52](图1). 以下是外泌体介导的纳米技术与材料在不同系统疾病的监测与诊断中的研究进展.

3.1 肿瘤疾病

在液体活检领域, 传统血清标志物如循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)和游离DNA (cell-free DNA, cfDNA)等主要来自凋亡或坏死细胞, 而外泌体是由活细胞主动分泌, 能更准确反映早期的细胞异常^[47]. 在肿瘤诊断方面, 外泌体可以作为生物标志物用于早期检测和疾病监测^[48]. 由于外泌体能够反映其来源细胞的状态, 研究者可以通过分析外泌体的组成和含量来识别癌症的存在和进展. 一种免疫脂质体纳米颗粒(immune lipoplex nanoparticle, ILN)生物芯片捕获被标记的外泌体, 实现了对癌症的早期诊断^[53,54](图3(b)). 外泌体也可以用于肿瘤的成像和诊断, 作为对比剂提高成像的灵敏度和分辨率. 这对于早期诊断和监测肿瘤的进展具有重要意义^[55]. 一种基于胆固醇介导的分子信标, 通过被运输到小细胞外囊泡(small extra-

cellular vesicles, sEV)中, 可对miRNA进行无破坏性、原位、无膜融合、无穿孔和多路复用检测, 以实现前列腺癌、乳腺癌、胃癌的快速诊断^[56]. 通过设计工程化仿生磷脂膜, 并结合膜融合策略构建基于杂化等离子体纳米腔的电化学发光(electrochemiluminescence, ECL)传感体系, 实现了对胃癌患者腹水中细胞外囊泡的灵敏检测, 同时对胃癌腹膜转移情况进行了精确评估^[57]. 一种基于全内反射荧光成像(total internal reflection fluorescence, TIRF)的单囊泡成像分析方法, 用于直接观察和定量血清微量样品中外泌体单囊泡及其miRNA含量^[58](图3(c)). 利用生物膜的流动性来提高膜表面锚定的能量探针相互间碰撞的概率, 结合光控激活策略, 构建了一种新型光激活的膜定向杂交链式反应体系, 用于乳腺癌来源的外泌体的高效准确荧光成像^[59].

外泌体纳米技术与影像学技术的融合, 使得疾病标记物得以实现可视化, 尤其在肿瘤的诊断和监测方面(表2). 外泌体独特的磷脂双分子层膜系统使其在癌症诊断和监测中发挥着双重功能, 通过外泌体膜特定分子的修饰使其既可作为各种肿瘤疾病的标志物, 亦可作为修饰为靶向肿瘤的药物载体等. 未来, 研究者需充分利用外泌体在靶向递送和生物相容性方面的独特优势, 以期将其发展成为未来临床应用中具有潜力的诊断和监测手段.

3.2 神经系统疾病

诊断性生物标志物可以在神经系统疾病早期阶段促进早期诊断, 这对于预防不可逆的神经元功能丧失尤为重要. 诊断性生物标志物还能进一步监测疾病的发生发展而改变疾病进程. 外泌体因其携带母代细胞的某些遗传物质和蛋白质等而成为优越的诊断性生物标志物. 一项研究表明血浆细胞外囊泡中的tau和TDP-

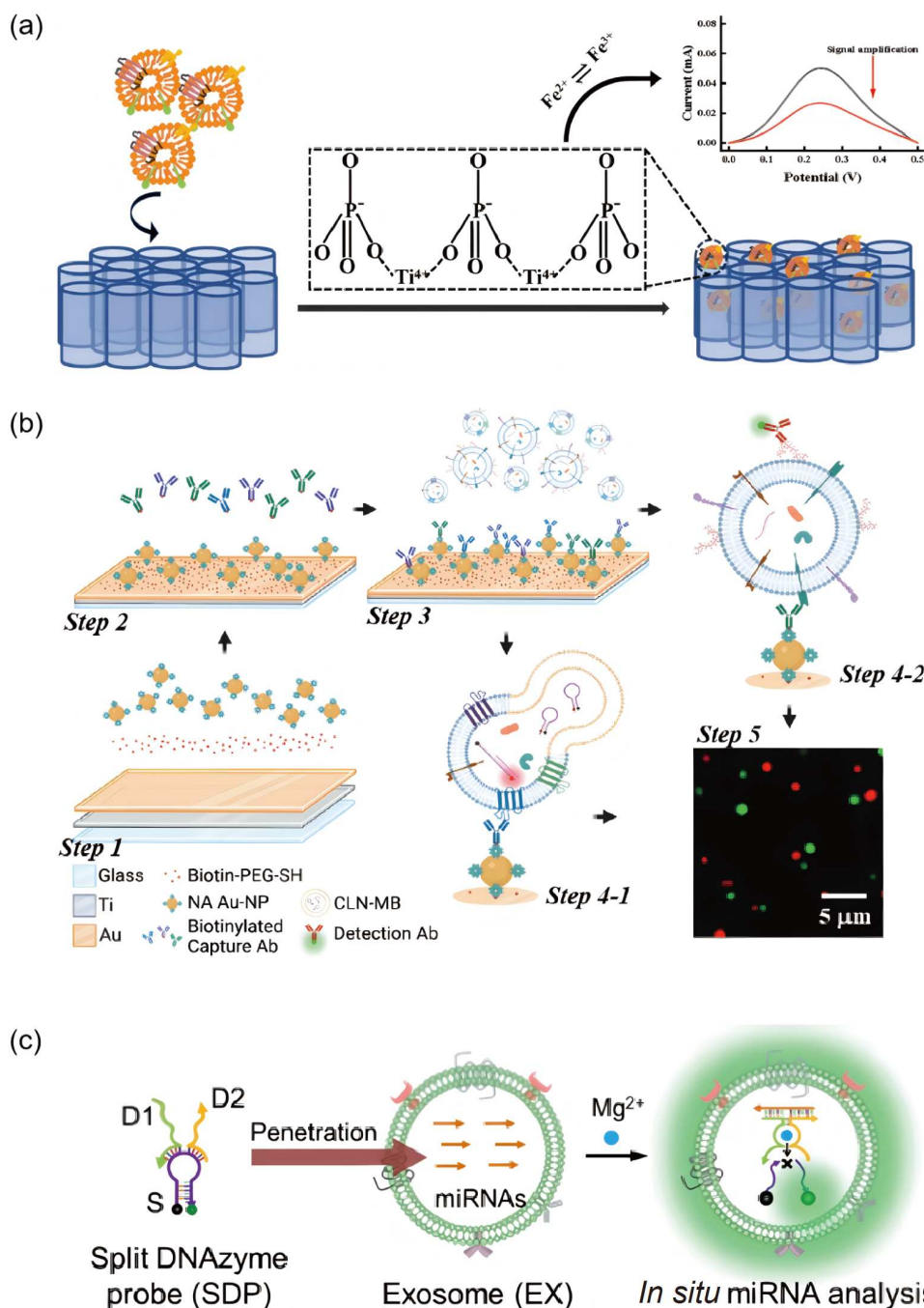


图3 (网络版彩色)(a) 基于二氧化钛纳米管阵列薄膜的电化学生物传感器高灵敏检测外泌体原理示意图^[51]. (b) 免疫脂质体纳米颗粒(immune lipoplex nanoparticle, ILN)生物芯片检测示意图^[54]. (c) 利用分裂DNA酶探针对外泌体miRNA进行原位分析的示意图^[58]

Figure 3 (Color online) (a) Schematic diagram of the principle of highly sensitive detection of exosomes by electrochemical biosensors based on titanium dioxide nanotube array films^[51]. (b) Schematic of the immune lipoplex nanoparticle (ILN) biochip assay^[54]. (c) Illustration of the *in situ* analysis of exosomal miRNAs by using the split DNAzyme probe^[58]

43作为额颞叶痴呆(frontotemporal dementia, FTD)和肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)的诊断生物标志物^[60]. 仿生纳米囊泡(bionic nanovesicles,

BNVs)由于形变能力、特殊受体表达以及可修饰性而具有血脑屏障跨越的功能, 因此常作为向大脑输送药物的天然载体. 近些年来, BNVs与先进纳米检测技术

表 2 外泌体捕获和分析技术在疾病监测和诊断中的应用

Table 2 Application of exosome capture and analysis techniques in disease surveillance and diagnosis

外泌体捕获/分析技术	检测技术	疾病	文献
葡萄糖包被的金纳米粒子标记外泌体	CT	脑卒中	[49]
聚多巴胺功能化金纳米粒子辅助外泌体信号放大	表面等离子体共振光谱	肝癌	[50]
二氧化钛纳米管阵列薄膜捕获外泌体	电化学传感器	肝癌、结肠癌	[51]
免疫脂质体纳米颗粒生物芯片检测法	全内反射荧光显微镜	胰腺导管腺癌	[54]
分裂DNA酶探针进入目标外泌体后激活DNA酶的催化活性, 切割底物并产生荧光信号	全内反射荧光显微镜	恶性黑色素瘤、乳腺癌和宫颈癌	[58]
光激活膜导向杂交链反应技术, 通过特定的分子探针和荧光标记, 对外泌体进行高效准确的分析	荧光分光光度计	乳腺癌	[59]

的结合, 包括荧光可视化检测、比色分析、纳米光电传感器分析、表面增强拉曼散射、电化学传感器、微核磁共振等, 为脑部疾病的诊疗一体化提供了平台^[61]. 基于金纳米颗粒的外泌体标记是一种创新的利用葡萄糖涂层金纳米颗粒对外泌体进行标记和成像的方法. 这种标记方法能够有效地追踪外泌体在神经系统中的运动和分布^[49]. 随着微流体技术和纳米技术的新进展, 有望彻底改变临床环境下对BNV的检测. 在液体活检基础上的脑病诊断中, 实现特异性与敏感性的平衡是最大的挑战. 因此, 需要研发快速、高效且经济的方法, 以便从复杂混合样本(如体液)中分离并检测到BNV. 在有限血清样本中提高EV纯度, 是提升检测准确率的重要基础.

此外, 在单一平台上灵敏地同时检测多种EV生物标志物, 将有助于早期诊断及亚群分类, 例如, 同时识别EGFR及IDH1突变相关蛋白可促进胶质瘤分类^[62]. 目前用于诊断脑部疾病的大多数EV来源于侵入性取样, 如患者血清和脑脊液, 而关于非侵入性采集方法以及唾液、尿液等易获取体液方面的研究相对较少. 不同类型纳米技术所采用的方法可能导致不同测试结果. 未来, 解决标准化检测技术有望推动基于BNV诊断在临床应用中的转化.

3.3 心血管疾病

外泌体能够承载心血管疾病的生物标志物(如miRNAs、蛋白质等), 它们在早期预警机制中的独特地位可用于评估心血管疾病风险和预后策略^[63]. 循环心脏源性CD172a+EVs水平较高的主动脉瓣狭窄患者的生存率高于那些较低水平的患者, 是一种很有前景的心肌疾病预后生物标志物^[64]. 此外, 通过膜修饰纳米颗粒负载荧光显色剂和成像剂等可以实现对疾病的监测和治疗^[65,66]. 使用硫化氢气体超声处理血小板膜后,

在缺血部位会出现明显的聚集现象, 可以通过超声成像对病变部位进行监测^[67]. 同时, 研究表明, 可以通过在血小板膜上涂覆仿生纳米颗粒来制备载有MRI成像剂的生物仿生纳米颗粒, 这些纳米颗粒还可以与活化的内皮细胞、泡沫细胞和胶原蛋白相互作用, 利用血小板的功能来治疗动脉粥样硬化^[68]. 仿生诊断策略在识别与心血管疾病相关的炎症方面发挥着重要作用. 通过利用纳米颗粒平台, 将天然靶向分子附着于EVs及其模拟物上, 结合细胞膜仿生技术, 可以显著提升其在血液循环中的稳定性、靶向归巢能力和治疗效果. 这些改进促进了仿生诊断性EVs和EV模拟物在心血管疾病诊断与治疗中的应用潜力. 未来, 亟需进一步的研究探索更多具备高效归巢特性的分子靶点和外泌体特异性生物标志物, 以实现心血管疾病发生与进展的更灵敏监测.

4 基于外泌体的纳米材料在疾病治疗中的研究进展

外泌体纳米材料近年来在医学领域的应用进展显著, 特别是在癌症诊疗和组织修复再生等方面. 外泌体作为天然的纳米载体, 具有低免疫原性和高生物相容性, 能够有效地传递药物和基因至靶细胞, 从而提高治疗效率和减少副作用. 以下是外泌体纳米材料在医学治疗领域中的应用进展.

4.1 肿瘤疾病

纳米材料因其良好的生物安全性和生物分布, 能够大量聚集在肿瘤部位, 从而提高肿瘤的治疗效果, 降低毒副作用; 同时, 通过功能化实现药物靶向运输和肿瘤联合治疗等, 纳米材料对提高肿瘤治疗效率具有重要的意义^[69~71]. 外泌体在肿瘤领域中的应用十分广泛^[72], 其在肿瘤免疫治疗中展现出多维度应用价值: 通

过整合素、膜配体介导的主动靶向机制精准递送化疗药物及核酸治疗剂,并依赖CD47蛋白逃避免疫清除^[73~77](图4(a));其表面MHC分子与共刺激因子可模拟抗原呈递细胞功能,直接激活T细胞免疫应答^[78~80];工程化改造后能递送免疫检查点抑制剂(如PD-L1阻断剂)及基因编辑工具(CRISPR-Cas9),重塑肿瘤微环境^[81];作为天然纳米保护层显著提升合成材料的稳定性和靶向效率^[82]。近期,张瑞团队与武国军队^[83]利用基因工程重组胞外囊泡在其表面表达与前列腺特

性膜抗原高亲和力的单链可变抗体片段(single-chain variable antibody fragment, scFv),并负载气性坏疽蛋白D的N端结构域,构建了一种特异性靶向PSMA阳性前列腺癌的递送平台。该纳米平台可以直接引发PSMA阳性癌细胞的焦亡,导致肿瘤生长抑制和抗肿瘤免疫反应激活。利用工程化外泌体的传递系统,将装载在外泌体中的各类遗传物质(miRNA等)或者药物递送至肿瘤或者癌细胞,通过激活免疫系统或各类细胞过程有效起到抗肿瘤作用^[84,85]。来自美国伊利诺伊大学厄巴纳-

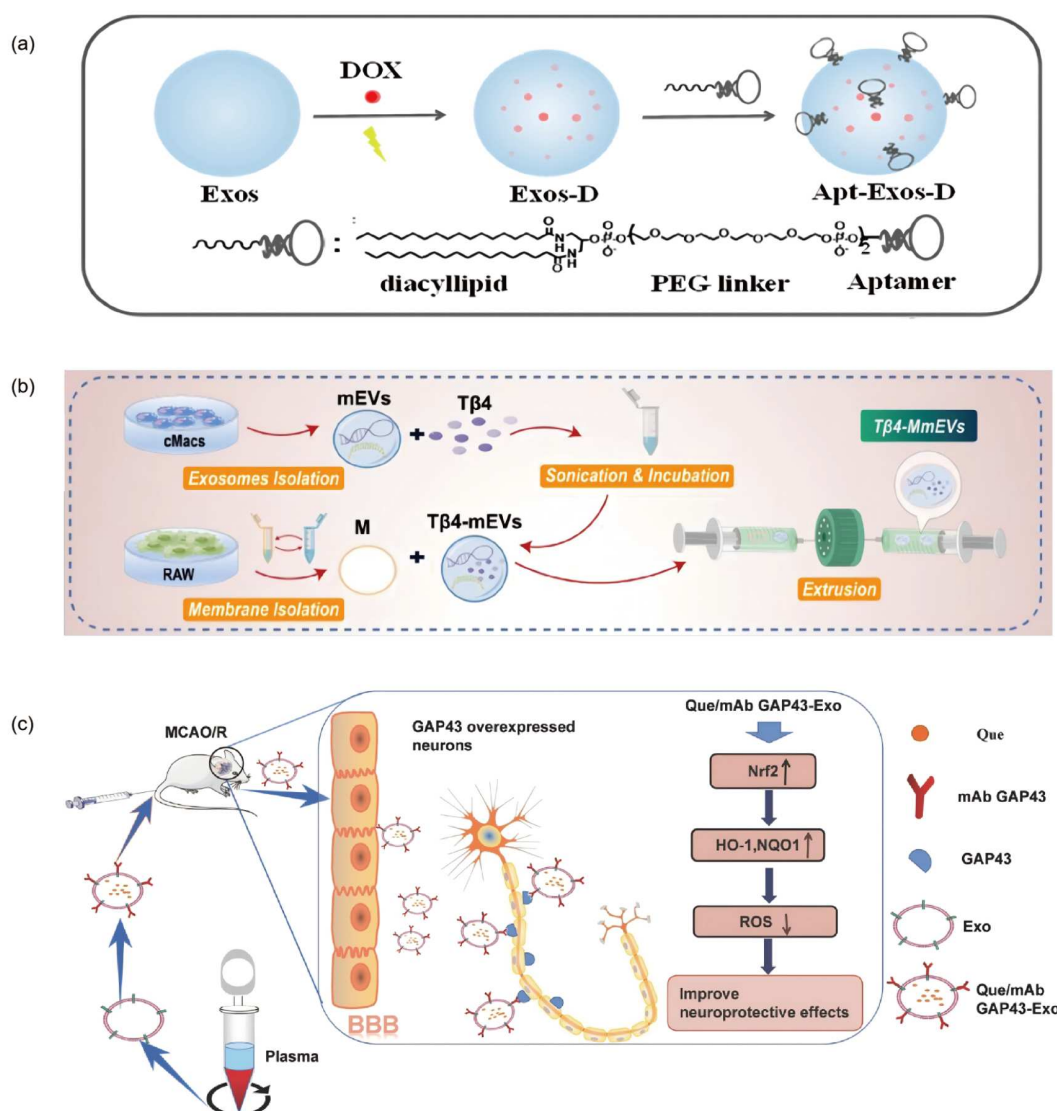


图 4 (网络版彩色)(a) 核酸适配体功能化载药外显子(Apt-Exos-D)的构建和靶向递送^[76]。(b) Tβ4-MmEVs制备过程的示意图^[117]。(c) 装载槲皮素(quercetin, Que)的GAP43抗体修饰型外泌体(Que/mAb GAP43-Exo)通过激活Nrf2/HO-1通路抑制ROS的产生,减轻大鼠模型中的缺血再灌注损伤^[138]

Figure 4 (Color online) (a) Illustration of construction and targeted delivery of aptamer-functionalized drug-loaded Exos (termed Apt-Exos-D)^[76]. (b) Diagram of the preparation process of Tβ4-MmEVs^[117]. (c) Quercetin (Que)-loaded mAb GAP43 conjugated exosome (Que/mAb GAP43-EXO) inhibits ROS production by activating the Nrf2/HO-1 pathway, alleviating ischemia-reperfusion injury in rat models^[138]

香槟分校的研究人员^[86]报道了一种简便而普遍的代谢标记EVs技术,可以在EVs上安装独特的化学标记物.这些表面化学标记通过高效的点击化学反应,使分子能够结合到EVs上,实现对EVs的跟踪和有针对性的调节.进一步,研究人员通过在EVs表面修饰Toll样受体激动剂,引发了抗肿瘤免疫反应,实现了有效的肿瘤疫苗增强效果.调节EVs与抗原呈递细胞之间相互作用的这种能力有望提高肿瘤EV疫苗的治疗效果.来自美国南加州大学的研究人员^[87]设计了膜表面展示抗体靶向基团和免疫调节蛋白的基因工程化外泌体 α CD3- α EGFR-PD-1-OX40L GEMINI-Exos,不仅可以激活T细胞杀死EGFR阳性的三阴性乳腺癌(triple negative breast carcinoma, TNBC)细胞,而且还可以引发强大的抗肿瘤免疫.

外泌体纳米材料在调节肿瘤微环境(tumor micro-environment, TME)方面也具有独特优势.肿瘤微环境是肿瘤生长、转移和抗药性的重要影响因素.通过外泌体递送特定的药物或基因,可以有效调控肿瘤微环境中的各种成分,如免疫细胞、基质细胞和血管内皮细胞,从而增强抗肿瘤免疫反应和抑制肿瘤生长^[88].一种能同时破坏细胞内铁代谢稳态和氧化还原稳态的多功能外泌体(Exo@MnIO&BG),通过促进肿瘤细胞的铁死亡来提高基于cGAS-STING途径的免疫治疗的疗效并改善TME^[89].

由于内源细胞源性外泌体具有天然的细胞膜结构,可以避免被单核吞噬系统(mononuclear phagocytosis, MPS)快速清除,从而延长药物在体内的循环时间,提高药物在肿瘤部位的积累^[90,91].蒋宁课题组^[92]报道了一种重编程的树突状细胞衍生的外泌体,将光动力与免疫治疗相结合并通过克服肿瘤内缺氧和重塑肿瘤免疫微环境,实现对非小细胞肺癌的精准药物递送和协同治疗.一种用亲和肽修饰巨噬细胞来源的外泌体膜包被聚乳酸乙醇酸纳米载体具有优异的肿瘤蓄积功效,显著提高了化学治疗药物的抗肿瘤效率^[93].

总的来说,外泌体纳米材料在癌症诊疗中的应用具有广阔的前景,通过结合诊断和治疗功能,实现更高效、更精准的癌症管理.当前研究应当聚焦于标准化生产、智能响应型载体开发及跨学科技术融合,以突破载药效率和临床转化的关键瓶颈,推动其在临床中的应用.

4.2 心血管疾病

基于外泌体的纳米材料的治疗是一种有前途的心脏修复策略^[94,95].首先,在各种无细胞模式中,生物衍

生纳米颗粒,包括腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)、细胞外囊泡、细胞膜包覆纳米颗粒和外泌体模拟纳米囊泡,由于其改善的生物功能和搭载药物的治疗特性,已成为有前景的心血管组织修复策略^[52].其次,随着材料科学和纳米技术的快速发展,具有靶向功能的纳米级细胞仿生囊泡以其独特的优势被用作EVs的替代品^[96].另外,增加心血管系统中外泌体的积累从而减少所需剂量的靶向技术,以及用特定生物分子促进工程化外泌体被细胞内化的策略可能是其在临床中成功使用的关键.最后,工程化外泌体的跟踪技术的使用将改善我们对外泌体生物分布的机制理解^[97,98].

首先,调节工程化外泌体的内容物可以增强原体外泌体的生物活性,使其更有效地治疗心脏病.通过培养细胞在应激条件下(如缺氧、血清饥饿、炎症)或转染外源化合物(如miRNA、DNA、小分子)来调节工程化外泌体分泌细胞的特性,从而影响其内容物和功能^[99-102].其次,使用电穿孔^[103]、热休克、冻融、去污剂处理、声处理等方法将外源物质(如药物、miRNA等核酸物质)加载到工程化外泌体中^[104-107].一种与心脏靶向肽结合的装载CRISPR-Cas9核糖核蛋白(ribonucleoprotein, RNP)的细胞外囊泡,用于精确的心脏特异性基因组编辑从而发挥心脏保护作用^[30].通过分泌外泌体的细胞前处理或构建富含药物的工程化外泌体,都对缺血性心血管病具有有效的治疗价值^[108].

为了使工程化外泌体更有效地到达心脏并发挥治疗作用,需要调节其分布和靶向性.首先,增加工程化外泌体的循环稳定性:使用聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)修饰工程化外泌体,可以延长其在体内的循环时间,减少被肝脏、脾脏和肺部清除,从而增加其在心脏的积聚^[109].其次,利用Fe₃O₄芯、二氧化硅壳和CD63抗体、MLC抗体制作的纳米颗粒,将循环中的细胞外囊泡/外泌体引导到梗死的心脏组织中,从而达到减少梗死面积、改善心功能的作用^[98].另外,将特定的蛋白质、多肽或脂质修饰到工程化外泌体表面,使其能够与心脏组织或细胞表达的特定受体或细胞外基质成分结合,从而实现药物的靶向递送^[110-112].工程化骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)衍生的外泌体通过电穿孔技术装载miR302,并通过特异性肽段CMP靶向心肌细胞,减少了心肌缺血再灌注(ischemia-reperfusion, I/R)损伤^[113].

实现外泌体的靶向递送之后,为了提高工程化外泌体在目标细胞中的摄取效率和内容物的释放,研究

者探索调节外泌体在细胞内的转运过程^[114]。调节方法包括增强工程化外泌体逃逸溶酶体的能力,具体为使用阳离子脂质、pH敏感融合肽或细胞穿透肽修饰工程化外泌体,可以破坏溶酶体膜,促进工程化外泌体内容物释放到细胞质中^[9,115]。将外泌体与血小板膜和巨噬细胞膜等生物细胞膜混合,以增强它们靶向受伤心脏并避免被巨噬细胞捕获的能力,显著增强内皮细胞和心肌细胞对膜修饰外泌体的摄取^[116,117](图4(b))。

为更好地评估工程化外泌体在心脏病治疗中的潜力,需要开发追踪技术来监测其在体内的分布和靶向性^[118,119]。目前,荧光、发光、PET/MRI和SPECT等成像技术已被用于追踪工程化外泌体^[120-123]。研究表明,未经修饰的工程化外泌体在注射后主要积聚在肝脏、脾脏和肺部,只有不到10%积聚在心脏^[124]。追踪结果表明,工程化外泌体的积聚程度受给药途径、浓度和来源细胞的影响^[125]。

另外,为提高工程化外泌体在心脏疾病中的治疗效果,可以将其与生物材料结合,实现局部给药和持续释放。这类生物材料包括透明质酸、海藻酸盐、壳聚糖、胶原蛋白和两亲性肽等^[25]。生物材料的应用不仅可以保护工程化外泌体免受降解,还能控制其释放速率,从而提高治疗效果^[26]。在一种具有不对称的黏附性质的Janus水凝胶中封装诱导多功能干细胞来源心肌细胞源性外泌体(induced pluripotent stem cell derived cardiomyocyte derived exosomes, iCM-EXOs),外泌体表现出持续释放,并保护小鼠心脏免遭手术引起的氧化应激和炎症,显著减少了术后黏附^[126]。一种具有生物相容性和生物降解性的氧化透明质酸-聚赖氨酸水凝胶,可有效提高外泌体滞留率并加强外泌体的治疗效果^[127,128]。总的来说,生物工程化外泌体是一种有前途的、无细胞、强大且可定制的转化方法,极大改善了心血管疾病患者的预后^[97,129]。但工程外泌体的纯化与定量、装载基因的体内编辑效率、工程化外泌体的量产等技术问题仍需进一步研究和开发,以克服其局限性并实现最终的临床转化。

4.3 神经系统疾病

传统的药物递送系统,包括聚合物纳米颗粒、固体脂质纳米粒、纳米乳剂和脂质体等,已被用作靶向脑区的有效工具^[130]。细胞特异性疗法的发展也为神经系统疾病的治疗开辟了新的可能性,但活细胞的使用可能会诱发自身免疫反应或排斥,这可能会增加持续

刺激的风险。考虑到生产过程的复杂性、安全性和生物相容性,天然纳米囊泡在治疗神经系统疾病方面具有显著的优势。BBB是由毛细血管内皮细胞组成的高度紧密的连接屏障,对正常生理功能至关重要。在治疗神经系统疾病时,通过血脑屏障给药是至关重要的,天然纳米材料技术具有压倒性的重要性。研究发现,外泌体可以通过跨血脑屏障,向神经细胞递送治疗性分子^[131,132]。基于外泌体的药物输送为治疗神经退行性疾病和脑部肿瘤提供了新的思路。大量的工程技术被用于修饰外泌体以增强其靶向能力。通过工程化外泌体,可以将药物或基因疗法有效递送至受损的神经细胞,改善病理状态^[133,134]。静脉注射由IFN γ 刺激的MSCs产生的外泌体(IFN γ -Exo)可以显著减少神经炎症,提示MSC外泌体作为无细胞疗法用于治疗自身免疫和中枢神经系统疾病的潜力^[135]。仿生纳米囊泡(BNVs)由于形变能力、特殊受体表达以及可修饰性而具有BBB跨越的功能,因此常作为向大脑输送药物的天然载体^[61]。在BNVs引导的治疗策略中,因其具有免疫调节^[136]、致病蛋白清除^[137]、炎症调节^[138]、神经再生^[139]、血管生成调节^[140,141]和脑肠轴调节^[142]等功能,被广泛用于脑肿瘤和脑部炎症疾病的治疗。一种装载槲皮素(quer-
cetin, Que)的GAP43抗体修饰型外泌体(Que/mAb GAP43-Exo)通过激活Nrf2/HO-1通路抑制ROS的产生,减轻了大鼠模型中的缺血再灌注损伤^[138](图4(c))。

近些年来,BNVs在脑疾病诊疗中展现出了突破性潜力,但纵观目前的研究发展,其临床转化仍面临着制备标准化、生物安全性验证及血脑屏障高效穿透等关键挑战。通过工程化膜修饰(如跨膜蛋白/靶向肽)结合新型递送策略(鼻腔/磁热辅助),可显著提升病灶靶向性与药物可控释放。未来发展需整合更精准的纳米技术、生物信息学等多学科技术,重点开发智能响应型载体与创新给药体系,以推进脑疾病精准治疗应用。

4.4 再生医学领域

外泌体在细胞间通讯和信号传递等生物学过程中发挥重要作用。通过创新的工程化手段改造外泌体,赋予或增强其生物学功能,在再生医学疗法中具有巨大的潜力。外泌体纳米材料能够通过模拟天然组织结构,促进尿路和子宫内膜的再生^[53,143,144]。此外,外泌体与生物材料结合的策略提高了外泌体及其所载药物的递送效率,促进损伤组织修复^[107]。一方面,工程化外泌体以可控、缓慢的时间方式释放负载的有效成分,延长

其作用时间,提高外泌体的活性.另一方面,工程化外泌体从不同的空间水平诱导软组织的再生,从而产生理想的微环境条件,促进损伤组织的整体修复和再生^[145].同济大学朱鸿明课题组^[146]构建了新颖的脂质体载体系统,实现了高效的谷胱甘肽S转移酶 $\mu 2$ (glutathione s-transferase $\mu 2$, Gstm2) mRNA的EVs包裹递送;并通过一系列的细胞与动物实验证实包载Gstm2 mRNA的工程化外泌体改善了皮肤衰老水平,并促进衰老皮肤的创面愈合.

总的来说,外泌体纳米材料在组织再生领域展现出革新性治疗潜力,但其临床转化仍面临多重技术瓶颈,包括制备工艺标准化、规模化生产稳定性及靶向调控精准性等关键问题. Park等人^[147]强调,未来需系统评估该材料的长期生物安全性(如免疫原性、体内代谢途径及脱靶效应),并通过多组学整合分析优化载体设计,以推进其临床应用进程.

4.5 其他系统疾病

工程化外泌体多是借助于基因工程或化学修饰手段改造天然外泌体而形成.这些改造措施可以针对性地解决天然外泌体带来的副作用,优化其生物活性、稳定性以及靶向性,进一步提升其特异性和递送功能.相比于天然外泌体,工程化外泌体的免疫原性低,毒副作用小,而且还具有更好的组织靶向性,在多种自身免疫性疾病、炎症和病毒感染等中有着广阔的应用前景^[148,149].同样地,一种利用酶促反应方法联合软骨亲和肽CAP构建靶向外泌体,用于传递MMP13反义寡核苷酸(MMP13 antisense oligonucleotide, MMP13-ASOs)的策略为治疗骨关节炎(osteoarthritis, OA)提供了一种细胞友好并且可行的方法^[150].一种结合SIRT1激动剂和MRI造影剂的骨靶向工程乳源性纳米颗粒,实现了对骨质疏松症的双重治疗和体内可视化监测^[151].装载有靶向HSV1基因组的CRISPR/Cas9核糖核蛋白的靶向工程化细胞外囊泡在体外和体内都表现出对病毒复制的显著抑制,并表现出较低的脱靶效率,为HSV1感染和其他神经系统疾病提供了潜在的治疗优势^[152].

工程化外泌体在多种系统性疾病的治疗中展现出广阔的应用潜力.通过结合物理、化学和生物等多学科融合技术,将药物有效装载于具有生物活性的外泌体中,不仅增强了其功能,还拓宽了其在多种疾病治疗中的应用范围,涵盖缺血性心脑血管疾病、肿瘤等多种病症(表3).通过不断的技术创新和优化,未来有望

开发出更多针对特定疾病的高效、安全的工程化外泌体疗法,为人类健康事业作出更大贡献.

5 基于外泌体的纳米材料的挑战与未来发展

尽管外泌体纳米材料在临床前研究和临床应用中展现出诸多优势,但关于它的进一步发展仍面临一些挑战:(1) 制备工艺标准化难题:目前关于外泌体的分离和纯化过程尚无统一的标准,且外泌体极小的提取率和有限的纯度大大限制了其在临床上大规模应用的可能性^[12].(2) 安全性和伦理问题:外泌体来源于人类组织时,需解决相关的伦理和安全性问题,确保研究和应用的合规性.天然外泌体虽具备免疫豁免特性,但工程化改造可能引发补体激活或无法预测的器官蓄积毒性.例如,肿瘤来源外泌体携带SERPINE1等促癌因子,可通过调控巨噬细胞极化加剧肿瘤微环境免疫抑制^[153].需建立长期追踪模型评估其代谢途径及潜在致癌风险^[12].(3) 靶向递送机制不明:外泌体的归巢效应涉及整合素 $\alpha v\beta 3$ -CD61的相互作用以及趋化因子梯度的响应.然而,载药后膜流动性改变可致靶向效率下降50%^[154,155].在工程化外泌体疗法实现临床转化之前,开发用于体内监测外泌体(包括膜和载物)的平台是必要的,以确定和优化外泌体的剂量方案、给药途径、生物分布以及潜在的毒性、免疫原性和肿瘤发生.另外,对所用外泌体组成成分进行表征,明确外泌体组分可以进一步帮助我们更好地利用其治疗潜能^[97].

近些年来,面对外泌体及其纳米材料在研究中出现的一些挑战,科学家们致力于方法研究并沿着多维路径将基于外泌体的纳米材料向临床应用推进.在基础技术层面,研究者正着力突破分离纯化的技术瓶颈,通过改进超速离心法和尺寸排阻色谱等核心工艺,开发统一的外泌体分离和表征标准,显著提升了外泌体的收得率与纯度^[154].利用纳米材料结合生物识别技术可提高外泌体的分离效率和特异性^[156].近日,吉林大学胡良海教授联合普渡大学陶伟国教授和复旦大学张莹教授^[157],开发了外泌体高通量捕获和原位蛋白质分析的一体化平台,将探针修饰在硝酸纤维素膜上可实现对临床体液样本中外泌体的高通量阵列捕获,克服了传统超速离心方法分离效率和纯度低的问题,为其规模化的临床应用提供了保障.此外,探索新的生物反应器系统以提高外泌体的收集和提取效率也是一个重要的发展方向.这些技术突破为临床应用奠定了安全

表 3 工程化外泌体在疾病治疗中的应用

Table 3 Application of engineering exosomes in the treatment of diseases

装载物	靶向肽/蛋白	工程化技术	疾病	文献
柯诺辛碱B	神经元适配体Fe65蛋白	前细胞处理: 转染	阿尔茨海默病	[21]
姜黄素	心肌靶向肽(cardiac-targeting peptide, CTP)	共孵育	心肌梗死	[23]
CRISPR-Cas9核糖核蛋白(CRISPR-Cas9 ribonucleoprotein, CRISPR-Cas9RNP)	CTP	点击化学反应	心肌梗死	[30]
lncRNA MEG3	神经靶向肽c(RGDyK)	转染、共孵育	骨肉瘤	[75]
阿霉素	配体	电穿孔、共孵育	肿瘤	[76]
雷公藤甲素	神经靶向肽	共孵育	恶性黑色素瘤	[77]
miR-204-5p	CD47、7D12	慢病毒技术	EGFR(+)肿瘤	[85]
锰掺杂氧化铁纳米颗粒和L-丁硫氨酸亚砷胺	外泌体释放抑制剂	电穿孔、共孵育	肿瘤	[89]
阿霉素	KSLSRHDHIIHHHC靶向肽	挤压、共孵育	乳腺癌	[93]
siRNA	CTP	点击化学反应	心肌梗大	[102]
vMIP-II-Lamp2b	血小板膜、CTP	物理挤压、共孵育	病毒性心肌炎	[112]
miR302	心肌靶向肽	电穿孔、共孵育	心肌缺血再灌注损伤	[113]
Tβ4	单核细胞膜蛋白	超声、共孵育、挤压	心肌梗死	[117]
姜黄素	穿透素、神经靶向肽	超声、挤压	帕金森	[133]
姜黄素	c(RGDyK)靶向肽	生物正交	脑卒中	[134]
槲皮素	mAb GAP43	碳二亚胺法、共孵育	脑缺血再灌注损伤	[138]
白藜芦醇和雷公藤红素	叶酸	共孵育	脓毒症	[149]
MnB、SRT2104	AspSerSer靶向肽	点击化学反应	骨质疏松症	[151]
Cas9 RNP	神经靶向肽	转染技术	病毒感染	[152]

基础，而同步发展的高灵敏度检测技术则让外泌体成分的精准解析成为可能。值得注意的是，目前国际学界正在构建标准化研究体系，涵盖从表征分析到药效评估的全流程，这将为外泌体治疗产品的质量评价提供统一标尺。

在材料创新领域，纳米技术的深度融合正催生新一代多功能载体。通过将金纳米棒、聚乳酸-羟基乙酸共聚物等材料与外泌体有机结合，科学家成功开发出集药物递送、实时成像和生物传感于一体的智能系统。这种复合型纳米平台在疫苗开发中展现出独特优势，既能构建针对多病原体的广谱免疫应答，也可通过个性化定制实现“量体裁衣”式的精准免疫治疗^[31]。

面对天然外泌体的应用局限，工程化改造技术应运而生。科研人员通过基因编辑调控外泌体的生物合成通路，使其药物载量提升3~5倍。膜表面修饰技术则如同为外泌体安装“导航系统”，通过锚定特异性抗体显著提高靶向投递效率^[158,159]。更具突破性的是温度/pH双重响应型载体的问世，这类“智能外泌体”能在肿瘤微环境中精准释放药物，将脱靶效应降至最低^[159]。

大数据与人工智能的深度介入正在重塑研究范

式^[160]。通过整合多组学数据与临床信息，机器学习模型已成功挖掘出卵巢癌早期诊断的新型外泌体标志物。在个性化医疗场景中，基于患者外泌体谱构建的数字孪生模型，可动态优化治疗方案。未来发展的重点将转向开发专用算法工具，并通过多中心临床试验验证这些技术的临床转化价值。

6 总结和展望

外泌体，作为一种具备独特生物学特征的纳米级物质，在医学领域中已展现出其广阔的应用潜力。以外泌体为基础的纳米材料，作为一种新兴的治疗策略，其在疾病预防、监测、诊断及治疗等多个领域的应用已取得显著的进展。尽管如此，目前的研究仍面临诸多挑战，包括生物标志物的特异性和敏感性、外泌体的体内稳定性及安全性等问题。未来，外泌体的提取、纯化及应用技术预计将得到持续的优化与完善。此外，研究外泌体与其他生物活性物质与材料的协同作用，以及开发更为安全、有效的外泌体产品，将成为该领域研究的重要方向。我们相信，基于外泌体的纳米材料将在未来医学领域扮演愈发关键的角色。

参考文献

- 1 He C, Zheng S, Luo Y, et al. Exosome theranostics: biology and translational medicine. *Theranostics*, 2018, 8: 237–255
- 2 Kalluri R, LeBleu V S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*, 2020, 367: eaau6977
- 3 Wang Y, Ren L, Bai H, et al. Exosome–autophagy crosstalk in enveloped virus infection. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 10618
- 4 Kandimalla R, Saeed M, Tyagi N, et al. Exosome-based approaches in the management of Alzheimer’s disease. *Neurosci BioBehav Rev*, 2023, 144: 104974
- 5 Han Q F, Li W J, Hu K S, et al. Exosome biogenesis: machinery, regulation, and therapeutic implications in cancer. *Mol Cancer*, 2022, 21: 207
- 6 Heo J, Kang H. Exosome-based treatment for atherosclerosis. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 1002
- 7 Chen Y F, Luh F, Ho Y S, et al. Exosomes: a review of biologic function, diagnostic and targeted therapy applications, and clinical trials. *J Biomed Sci*, 2024, 31: 67
- 8 Poinot V, Pizzinat N, Ong-Meang V. Engineered and mimicked extracellular nanovesicles for therapeutic delivery. *Nanomaterials*, 2024, 14: 639
- 9 Bahadorani M, Nasiri M, Dellinger K, et al. Engineering exosomes for therapeutic applications: decoding biogenesis, content modification, and cargo loading strategies. *IJN*, 2024, 19: 7137–7164
- 10 Liu Y, Si L, Jiang Y, et al. Design of pH-responsive nanomaterials based on the tumor microenvironment. *IJN*, 2025, 20: 705–721
- 11 Bai C, Liu J, Zhang X, et al. Research status and challenges of plant-derived exosome-like nanoparticles. *Biomed Pharmacother*, 2024, 174: 116543
- 12 Tian J, Han Z, Song D, et al. Engineered exosome for drug delivery: recent development and clinical applications. *IJN*, 2023, 18: 7923–7940
- 13 Lu Y, Huang W, Li M, et al. Exosome-based carrier for RNA delivery: progress and challenges. *Pharmaceutics*, 2023, 15: 598
- 14 Cecchin R, Troyer Z, Witwer K, et al. Extracellular vesicles: the next generation in gene therapy delivery. *Mol Ther*, 2023, 31: 1225–1230
- 15 Jiang Z, Zhang W, Zhang J, et al. Nanomaterial-based drug delivery systems: a new weapon for cancer immunotherapy. *IJN*, 2022, 17: 4677–4696
- 16 Neves K B, Rios F J, Sevilla-Montero J, et al. Exosomes and the cardiovascular system: role in cardiovascular health and disease. *J Physiol*, 2023, 601: 4923–4936
- 17 Mondal J, Pillarisetti S, Junnuthula V, et al. Hybrid exosomes, exosome-like nanovesicles and engineered exosomes for therapeutic applications. *J Control Release*, 2023, 353: 1127–1149
- 18 Fei Z, Zheng J, Zheng X, et al. Engineering extracellular vesicles for diagnosis and therapy. *Trends Pharmacol Sci*, 2024, 45: 931–940
- 19 Fan M, Zhang X, Liu H, et al. Reversing immune checkpoint inhibitor–Associated cardiotoxicity via bioorthogonal metabolic engineering–Driven extracellular vesicle redirecting. *Adv Mater*, 2024, 36: e2412340
- 20 Akbari A, Nazari-Khanamiri F, Ahmadi M, et al. Engineered exosomes for tumor-targeted drug delivery: a focus on genetic and chemical functionalization. *Pharmaceutics*, 2022, 15: 66
- 21 Iyaswamy A, Thakur A, Guan X J, et al. Fe65-engineered neuronal exosomes encapsulating corynoxine-B ameliorate cognition and pathology of Alzheimer’s disease. *Sig Transduct Target Ther*, 2023, 8: 404
- 22 Wang C, Xu M, Fan Q, et al. Therapeutic potential of exosome-based personalized delivery platform in chronic inflammatory diseases. *Asian J Pharm Sci*, 2023, 18: 100772
- 23 Chen M, Wang S, Chen Y, et al. Precision cardiac targeting: empowering curcumin therapy through smart exosome-mediated drug delivery in myocardial infarction. *Regen Biomater*, 2024, 11: d108
- 24 Huang R Y, Liu Z H, Weng W H, et al. Magnetic nanocomplexes for gene delivery applications. *J Mater Chem B*, 2021, 9: 4267–4286
- 25 Amini H, Namjoo A R, Narmi M T, et al. Exosome-bearing hydrogels and cardiac tissue regeneration. *BioMater Res*, 2023, 27: 99
- 26 Maiullari F, Milan M, Chirivi M, et al. Enhancing neovascularization post-myocardial infarction through injectable hydrogel functionalized with endothelial-derived EVs. *Biofabrication*, 2024, 16: 5009
- 27 Debnath K, Las Heras K, Rivera A, et al. Extracellular vesicle–matrix interactions. *Nat Rev Mater*, 2023, 8: 390–402
- 28 Tenchov R, Sasso J M, Wang X, et al. Exosomes—Nature’s lipid nanoparticles, a rising star in drug delivery and diagnostics. *ACS Nano*, 2022, 16: 17802–17846
- 29 Koh H B, Kim H J, Kang S W, et al. Exosome-based drug delivery: translation from bench to clinic. *Pharmaceutics*, 2023, 15: 2042
- 30 Mun D, Kang J Y, Kim H, et al. Small extracellular vesicle-mediated CRISPR–Cas9 RNP delivery for cardiac-specific genome editing. *J Control Release*, 2024, 370: 798–810
- 31 Tan D, Li G, Fu W, et al. Exosomes: the next frontier in vaccine development and delivery. *Front Immunol*, 2024, 15: 1435426
- 32 Negahdaripour M, Vakili B, Nezafat N. Exosome-based vaccines and their position in next generation vaccines. *Int Immunopharmacol*, 2022, 113: 109265
- 33 Duan L, Xu L, Xu X, et al. Exosome-mediated delivery of gene vectors for gene therapy. *Nanoscale*, 2021, 13: 1387–1397
- 34 Ruhland M K, Roberts E W, Cai E, et al. Visualizing synaptic transfer of tumor antigens among dendritic cells. *Cancer Cell*, 2020, 37: 786–799.e5

- 35 Fan M H, Pi J K, Zou C Y, et al. Hydrogel-exosome system in tissue engineering: a promising therapeutic strategy. *Bioact Mater*, 2024, 38: 1–30
- 36 Hu S, Li Z, Shen D, et al. Exosome-eluting stents for vascular healing after ischaemic injury. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5: 1174–1188
- 37 Ding X, Zhang J, Wan S, et al. Non-discriminating engineered masking of immuno-evasive ligands on tumour-derived extracellular vesicles enhances tumour vaccination outcomes. *Nat Nanotechnol*, 2024, 20: 156–166
- 38 Sarkar R, Biswas S, Ghosh R, et al. Exosome-sheathed porous silica nanoparticle-mediated co-delivery of 3,3'-diindolylmethane and doxorubicin attenuates cancer stem cell-driven EMT in triple negative breast cancer. *J Nanobiotechnol*, 2024, 22: 285
- 39 Lin S, Shu L, Guo Y, et al. Cargo-eliminated osteosarcoma-derived small extracellular vesicles mediating competitive cellular uptake for inhibiting pulmonary metastasis of osteosarcoma. *J Nanobiotechnol*, 2024, 22: 360
- 40 Cao M, Diao N, Cai X, et al. Plant exosome nanovesicles (PENs): green delivery platforms. *Mater Horiz*, 2023, 10: 3879–3894
- 41 Orefice N S, Di Raimo R, Mizzoni D, et al. Purposing plant-derived exosomes-like nanovesicles for drug delivery: patents and literature review. *Expert Opin Ther Patents*, 2023, 33: 89–100
- 42 Kim J, Li S, Zhang S, et al. Plant-derived exosome-like nanoparticles and their therapeutic activities. *Asian J Pharm Sci*, 2022, 17: 53–69
- 43 Hwang J H, Park Y S, Kim H S, et al. Yam-derived exosome-like nanovesicles stimulate osteoblast formation and prevent osteoporosis in mice. *J Control Release*, 2023, 355: 184–198
- 44 Lv K, Lou P, Liu S, et al. Injectable multifunctional composite hydrogel as a combination therapy for preventing postsurgical adhesion. *Small*, 2024, 20: e2303425
- 45 Wang Z, Hu S, Popowski K D, et al. Inhalation of ACE2-expressing lung exosomes provides prophylactic protection against SARS-CoV-2. *Nat Commun*, 2024, 15: 2236
- 46 Taglauer E S, Fernandez-Gonzalez A, Willis G R, et al. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicle therapy prevents preeclamptic physiology through intrauterine immunomodulation. *Biol Reprod*, 2021, 104: 457–467
- 47 Lin X, Zhu J, Shen J, et al. Advances in exosome plasmonic sensing: device integration strategies and AI-aided diagnosis. *Biosens Bioelectron*, 2024, 266: 116718
- 48 Chang J, Zhang L, Li Z, et al. Exosomal non-coding RNAs (ncRNAs) as potential biomarkers in tumor early diagnosis. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2024, 1879: 189188
- 49 Betzer O, Perets N, Angel A, et al. *In vivo* neuroimaging of exosomes using gold nanoparticles. *ACS Nano*, 2017, 11: 10883–10893
- 50 Liao G, Liu X, Yang X, et al. Surface plasmon resonance assay for exosomes based on aptamer recognition and polydopamine-functionalized gold nanoparticles for signal amplification. *Microchim Acta*, 2020, 187: 251
- 51 He L, Piao G, Yin X, et al. A novel electrochemical biosensor based on TiO₂ nanotube array films for highly sensitive detection of exosomes. *Talanta*, 2025, 286: 127545
- 52 Sahoo S, Adamiak M, Mathiyalagan P, et al. Therapeutic and diagnostic translation of extracellular vesicles in cardiovascular diseases. *Circulation*, 2021, 143: 1426–1449
- 53 Yang Y, Lin M, Sun M, et al. Nanotechnology boosts the efficiency of tumor diagnosis and therapy. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1249875
- 54 Li H, Chiang C, Kwak K J, et al. Extracellular vesicular analysis of glypican 1 mRNA and protein for pancreatic cancer diagnosis and prognosis. *Adv Sci*, 2024, 11: e2306373
- 55 Wang B, Hu S, Teng Y, et al. Current advance of nanotechnology in diagnosis and treatment for malignant tumors. *Sig Transduct Target Ther*, 2024, 9: 200
- 56 Zhou F, Pan L, Ma X, et al. *In situ*, fusion-free, multiplexed detection of small extracellular vesicle miRNAs for cancer diagnostics. *Anal Chem*, 2024, 96: 15665–15673
- 57 Wang P, Liang Z, Li Z, et al. Novel biomimetic hybrid plasmonic nanocavity-based ECL strategy for the detection of extracellular vesicles. *Biosens Bioelectron*, 2024, 264: 116639
- 58 He D, Wang H, Ho S L, et al. Total internal reflection-based single-vesicle *in situ* quantitative and stoichiometric analysis of tumor-derived exosomal microRNAs for diagnosis and treatment monitoring. *Theranostics*, 2019, 9: 4494–4507
- 59 Ye M, Hu S, Zhou L, et al. Fluidic membrane accelerating the kinetics of photoactivatable hybridization chain reaction for accurate imaging of tumor-derived exosomes. *Anal Chem*, 2022, 94: 17645–17652
- 60 Chatterjee M, Özdemir S, Fritz C, et al. Plasma extracellular vesicle tau and TDP-43 as diagnostic biomarkers in FTD and ALS. *Nat Med*, 2024, 30: 1771–1783
- 61 You Q, Liang F, Wu G, et al. The landscape of biomimetic nanovesicles in brain diseases. *Adv Mater*, 2024, 36: e2306583
- 62 Bravo-Miana R, Arizaga-Echebarria J K, Otaegui D. Central nervous system-derived extracellular vesicles: the next generation of neural circulating biomarkers? *Transl Neurodegener*, 2024, 13: 32
- 63 Zamani P, Fereydouni N, Butler A E, et al. The therapeutic and diagnostic role of exosomes in cardiovascular diseases. *Trends Cardiovasc Med*, 2019, 29: 313–323

- 64 Anselmo A, Frank D, Papa L, et al. Myocardial hypoxic stress mediates functional cardiac extracellular vesicle release. *Eur Heart J*, 2021, 42: 2780–2792
- 65 Vankayala R, Corber S R, Mac J T, et al. Erythrocyte-derived nanoparticles as a theranostic agent for near-infrared fluorescence imaging and thrombolysis of blood clots. *MacroMol Biosci*, 2018, 18: e1700379
- 66 Martinez J O, Molinaro R, Hartman K A, et al. Biomimetic nanoparticles with enhanced affinity towards activated endothelium as versatile tools for theranostic drug delivery. *Theranostics*, 2018, 8: 1131–1145
- 67 Li M, Liu Y, Chen J, et al. Platelet bio-nanobubbles as microvascular recanalization nanoformulation for acute ischemic stroke lesion theranostics. *Theranostics*, 2018, 8: 4870–4883
- 68 Wei X, Ying M, Dehaini D, et al. Nanoparticle functionalization with platelet membrane enables multifactored biological targeting and detection of atherosclerosis. *ACS Nano*, 2018, 12: 109–116
- 69 Xu Y, Ren X, Yu M, et al. Nanotechnology-based drug delivery strategies for cancer therapy (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2023, 68: 4346–4372 [徐寅生, 任翔宇, 余梦真, 等. 基于纳米技术的药物递送策略及其在癌症治疗中的应用. 科学通报, 2023, 68: 4346–4372]
- 70 Yang Z, Wang L, Zhang J, et al. Application of bismuth sulfide based nanomaterials in cancer diagnosis and treatment (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2023, 68: 2101–2115 [杨钟伟, 王龙伟, 张健, 等. 硫化铋基纳米材料在癌症诊断和治疗中的应用. 科学通报, 2023, 68: 2101–2115]
- 71 Zhang S, Yang H, Zhao Y, et al. Research progress on the nanodrug mediated regulation of tumor fibroblast-like cells for tumor therapy (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2023, 68: 4373–4382 [张淑慧, 阳卉茹, 赵颖, 等. 基于纳米药物调控肿瘤成纤维样细胞用于肿瘤治疗的研究进展. 科学通报, 2023, 68: 4373–4382]
- 72 Kim H, Kim E H, Kwak G, et al. Exosomes: cell-derived nanoplateforms for the delivery of cancer therapeutics. *Int J Mol Sci*, 2020, 22: 14
- 73 Li C, Zeng X, Qiu S, et al. Nanomedicine for urologic cancers: diagnosis and management. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86: 463–475
- 74 Ye Q, Lin Y, Li R, et al. Recent advances of nanodrug delivery system in the treatment of hematologic malignancies. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86: 607–623
- 75 Huang X, Wu W, Jing D, et al. Engineered exosome as targeted lncRNA MEG3 delivery vehicles for osteosarcoma therapy. *J Control Release*, 2022, 343: 107–117
- 76 Zou J, Shi M, Liu X, et al. Aptamer-functionalized exosomes: elucidating the cellular uptake mechanism and the potential for cancer-targeted chemotherapy. *Anal Chem*, 2019, 91: 2425–2430
- 77 Gu Y, Du Y, Jiang L, et al. $\alpha\beta 3$ integrin-specific exosomes engineered with cyclopeptide for targeted delivery of triptolide against malignant melanoma. *J Nanobiotechnol*, 2022, 20: 384
- 78 Araujo-Abad S, Berna J M, Lloret-Lopez E, et al. Exosomes: from basic research to clinical diagnostic and therapeutic applications in cancer. *Cell Oncol (Dordr)*, 2024, 48: 269–293
- 79 Ye J, Li D, Jie Y, et al. Exosome-based nanoparticles and cancer immunotherapy. *Biomed Pharmacother*, 2024, 179: 117296
- 80 Li Q, Shi Z, Zhang F, et al. Symphony of nanomaterials and immunotherapy based on the cancer–immunity cycle. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12: 107–134
- 81 Hong J, Son T, Castro C M, et al. CRISPR/Cas13a-based microRNA detection in tumor-derived extracellular vesicles. *Adv Sci*, 2023, 10: e2301766
- 82 Zhang M, Hu S, Liu L, et al. Engineered exosomes from different sources for cancer-targeted therapy. *Sig Transduct Target Ther*, 2023, 8: 124
- 83 Gao K, Xi W, Ni J, et al. Genetically modified extracellular vesicles loaded with activated gasdermin D potentially inhibit prostate-specific membrane antigen-positive prostate carcinoma growth and enhance immunotherapy. *Biomaterials*, 2024, 315: 122894
- 84 Geng Y, Xia W, Zheng X, et al. Targeted delivery of FAK siRNA by engineered exosomes to reverse cetuximab resistance via activating paraptosis in colon cancer. *Apoptosis*, 2024, 29: 1959–1977
- 85 Gong L, Tian L, Cui K, et al. An off-the-shelf small extracellular vesicle nanomedicine for tumor targeting therapy. *J Control Release*, 2023, 364: 672–686
- 86 Bhatta R, Han J, Liu Y, et al. Metabolic tagging of extracellular vesicles and development of enhanced extracellular vesicle based cancer vaccines. *Nat Commun*, 2023, 14: 8047
- 87 Cheng Q, Dai Z, Smbatyan G, et al. Eliciting anti-cancer immunity by genetically engineered multifunctional exosomes. *Mol Ther*, 2022, 30: 3066–3077
- 88 Li Z, Xu W, Yang J, et al. A tumor microenvironments-adapted polypeptide hydrogel/nanogel composite boosts antitumor molecularly targeted inhibition and immunoactivation. *Adv Mater*, 2022, 34: e2200449
- 89 Wei X, Sun L, Deng J, et al. A multifunctional exosome with dual homeostasis disruption augments cGAS-STING-mediated tumor immunotherapy by boosting ferroptosis. *Nano Lett*, 2024, 24: 14263–14272
- 90 Liu Z, Zhou X, Li Q, et al. Macrophage-evading and tumor-specific apoptosis inducing nanoparticles for targeted cancer therapy. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13: 327–343

- 91 Ying K, Zhu Y, Wan J, et al. Macrophage membrane-biomimetic adhesive polycaprolactone nanocamptothecin for improving cancer-targeting efficiency and impairing metastasis. *Bioact Mater*, 2023, 20: 449–462
- 92 Guo J, Zhao W, Xiao X, et al. Reprogramming exosomes for immunity-remodeled photodynamic therapy against non-small cell lung cancer. *Bioact Mater*, 2024, 39: 206–223
- 93 Li S, Wu Y, Ding F, et al. Engineering macrophage-derived exosomes for targeted chemotherapy of triple-negative breast cancer. *Nanoscale*, 2020, 12: 10854–10862
- 94 Cui X, Guo J, Yuan P, et al. Bioderived nanoparticles for cardiac repair. *ACS Nano*, 2024, 18: 24622–24649
- 95 Pretorius D, Serpooshan V, Zhang J. Nano-medicine in the cardiovascular system. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 640182
- 96 Lai J, Huang C, Guo Y, et al. Engineered extracellular vesicles and their mimics in cardiovascular diseases. *J Control Release*, 2022, 347: 27–43
- 97 de Abreu R C, Fernandes H, da Costa Martins P A, et al. Native and bioengineered extracellular vesicles for cardiovascular therapeutics. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17: 685–697
- 98 Liu S, Chen X, Bao L, et al. Treatment of infarcted heart tissue via the capture and local delivery of circulating exosomes through antibody-conjugated magnetic nanoparticles. *Nat Biomed Eng*, 2020, 4: 1063–1075
- 99 Henriques-Antunes H, Cardoso R M S, Zonari A, et al. The kinetics of small extracellular vesicle delivery impacts skin tissue regeneration. *ACS Nano*, 2019, 13: 8694–8707
- 100 Zhuo H, Chen Y, Zhao G. Advances in application of hypoxia-preconditioned mesenchymal stem cell-derived exosomes. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12: 1446050
- 101 Shao L, Zhang Y, Pan X, et al. Knockout of beta-2 microglobulin enhances cardiac repair by modulating exosome imprinting and inhibiting stem cell-induced immune rejection. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77: 937–952
- 102 Kang J, Mun D, Chun Y, et al. Engineered small extracellular vesicle-mediated NOX4 siRNA delivery for targeted therapy of cardiac hypertrophy. *J Extracell Vesicle*, 2023, 12: e12371
- 103 Lamichhane T N, Raiker R S, Jay S M. Exogenous DNA loading into extracellular vesicles via electroporation is size-dependent and enables limited gene delivery. *Mol Pharm*, 2015, 12: 3650–3657
- 104 Peruzzi J A, Gunnels T F, Edelstein H I, et al. Enhancing extracellular vesicle cargo loading and functional delivery by engineering protein-lipid interactions. *Nat Commun*, 2024, 15: 5618
- 105 Fuhrmann G, Serio A, Mazo M, et al. Active loading into extracellular vesicles significantly improves the cellular uptake and photodynamic effect of porphyrins. *J Control Release*, 2015, 205: 35–44
- 106 Li X, La Salvia S, Liang Y, et al. Extracellular vesicle-encapsulated adeno-associated viruses for therapeutic gene delivery to the heart. *Circulation*, 2023, 148: 405–425
- 107 Ye H, Wang F, Xu G, et al. Advancements in engineered exosomes for wound repair: current research and future perspectives. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1301362
- 108 Zou A, Xiao T, Chi B, et al. Engineered exosomes with growth differentiation factor-15 overexpression enhance cardiac repair after myocardial injury. *IJN*, 2024, 19: 3295–3314
- 109 López-Estevéz A M, Gref R, Alonso M J. A journey through the history of PEGylated drug delivery nanocarriers. *Drug Deliv Transl Res*, 2024, 14: 2026–2031
- 110 Mentkowski K I, Tarvirdizadeh T, Manzanero C A, et al. Surface engineering enhances the therapeutic potential of systemically delivered extracellular vesicles following acute myocardial infarction. *FASEB J*, 2024, 38: e70070
- 111 Lopes D, Lopes J, Pereira-Silva M, et al. Bioengineered exosomal-membrane-camouflaged abiotic nanocarriers: neurodegenerative diseases, tissue engineering and regenerative medicine. *Mil Med Res*, 2023, 10: 19
- 112 Pei W, Zhang Y, Zhu X, et al. Multitargeted immunomodulatory therapy for viral myocarditis by engineered extracellular vesicles. *ACS Nano*, 2024, 18: 2782–2799
- 113 Gu J, You J, Liang H, et al. Engineered bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes loaded with miR302 through the cardiomyocyte specific peptide can reduce myocardial ischemia and reperfusion (I/R) injury. *J Transl Med*, 2024, 22: 168
- 114 Xiang H, Bao C, Chen Q, et al. Extracellular vesicles (EVs)' journey in recipient cells: from recognition to cargo release. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2024, 25: 633–655
- 115 Morimoto K, Ishitobi J, Noguchi K, et al. Extracellular microvesicles modified with arginine-rich peptides for active macropinocytosis induction and delivery of therapeutic molecules. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16: 17069–17079
- 116 Hu S, Wang X, Li Z, et al. Platelet membrane and stem cell exosome hybrids enhance cellular uptake and targeting to heart injury. *Nano Today*, 2021, 39: 101210
- 117 Chen P, Pan Y, Ning X, et al. Targeted heart repair by Tβ4-loaded cardiac-resident macrophage-derived extracellular vesicles modified with monocyte membranes. *Acta BioMater*, 2023, 169: 372–386

- 118 Salunkhe S, Dheeraj S, Basak M, et al. Surface functionalization of exosomes for target-specific delivery and *in vivo* imaging & tracking: strategies and significance. *J Control Release*, 2020, 326: 599–614
- 119 Lázaro-Ibáñez E, Faruqi F N, Saleh A F, et al. Selection of fluorescent, bioluminescent, and radioactive tracers to accurately reflect extracellular vesicle biodistribution *in vivo*. *ACS Nano*, 2021, 15: 3212–3227
- 120 Verweij F J, Revenu C, Arras G, et al. Live tracking of inter-organ communication by endogenous exosomes *in vivo*. *Dev Cell*, 2019, 48: 573–589. e4
- 121 Banerjee A, Alves V, Rondão T, et al. A positron-emission tomography (PET)/magnetic resonance imaging (MRI) platform to track *in vivo* small extracellular vesicles. *Nanoscale*, 2019, 11: 13243–13248
- 122 Lai C P, Mardini O, Ericsson M, et al. Dynamic biodistribution of extracellular vesicles *in vivo* using a multimodal imaging reporter. *ACS Nano*, 2014, 8: 483–494
- 123 Hwang D W, Choi H, Jang S C, et al. Noninvasive imaging of radiolabeled exosome-mimetic nanovesicle using ^{99m}Tc-HMPAO. *Sci Rep*, 2015, 5: 15636
- 124 Varga Z, Gyurkó I, Pálóczi K, et al. Radiolabeling of extracellular vesicles with (99m)Tc for quantitative *in vivo* imaging studies. *Cancer Biother Radiopharm*, 2016, 31: 168–173
- 125 Wiklander O P B, Nordin J Z, O’Loughlin A, et al. Extracellular vesicle *in vivo* biodistribution is determined by cell source, route of administration and targeting. *J Extracell Vesicle*, 2015, 4: 26316
- 126 Wang L, Chen P, Pan Y, et al. Injectable photocurable Janus hydrogel delivering hiPSC cardiomyocyte-derived exosome for post-heart surgery adhesion reduction. *Sci Adv*, 2023, 9: h1753
- 127 Ren Y, Wang W, Yu C, et al. An injectable exosome-loaded hyaluronic acid-polylysine hydrogel for cardiac repair via modulating oxidative stress and the inflammatory microenvironment. *Int J Biol Macromol*, 2024, 275: 133622
- 128 Wang D, Zhang H, Chen Y, et al. Improving therapeutic effects of exosomes encapsulated gelatin methacryloyl/hyaluronic acid blended and oxygen releasing injectable hydrogel by cardiomyocytes induction and vascularization in rat myocardial infarction model. *Int J Biol Macromol*, 2024, 271: 132412
- 129 Rai A, Claridge B, Lozano J, et al. The discovery of extracellular vesicles and their emergence as a next-generation therapy. *Circ Res*, 2024, 135: 198–221
- 130 Xu M, Feng T, Liu B, et al. Engineered exosomes: desirable target-tracking characteristics for cerebrovascular and neurodegenerative disease therapies. *Theranostics*, 2021, 11: 8926–8944
- 131 Rehman F U, Liu Y, Zheng M, et al. Exosomes based strategies for brain drug delivery. *Biomaterials*, 2023, 293: 121949
- 132 Zhao H, Zhu L, Wang C, et al. Extracellular vesicles-based theranostics for neurodegenerative diseases. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol*, 2024, 16: e1993
- 133 Peng H, Li Y, Ji W, et al. Intranasal administration of self-oriented nanocarriers based on therapeutic exosomes for synergistic treatment of Parkinson’s disease. *ACS Nano*, 2022, 16: 869–884
- 134 Tian T, Zhang H X, He C P, et al. Surface functionalized exosomes as targeted drug delivery vehicles for cerebral ischemia therapy. *Biomaterials*, 2018, 150: 137–149
- 135 Riazifar M, Mohammadi M R, Pone E J, et al. Stem cell-derived exosomes as nanotherapeutics for autoimmune and neurodegenerative disorders. *ACS Nano*, 2019, 13: 6670–6688
- 136 Tian T, Liang R, Erel-Akbaba G, et al. Immune checkpoint inhibition in GBM primed with radiation by engineered extracellular vesicles. *ACS Nano*, 2022, 16: 1940–1953
- 137 Ma M, Liu Z, Gao N, et al. Self-protecting biomimetic nanozyme for selective and synergistic clearance of peripheral amyloid-β in an Alzheimer’s disease model. *J Am Chem Soc*, 2020, 142: 21702–21711
- 138 Guo L, Huang Z, Huang L, et al. Surface-modified engineered exosomes attenuated cerebral ischemia/reperfusion injury by targeting the delivery of quercetin towards impaired neurons. *J Nanobiotechnol*, 2021, 19: 141
- 139 Xu X H, Yuan T J, Dad H A, et al. Plant exosomes as novel nanoplatfroms for microRNA transfer stimulate neural differentiation of stem cells *in vitro* and *in vivo*. *Nano Lett*, 2021, 21: 8151–8159
- 140 Liu X, Wu C, Zhang Y, et al. Hyaluronan-based hydrogel integrating exosomes for traumatic brain injury repair by promoting angiogenesis and neurogenesis. *Carbohydrate Polym*, 2023, 306: 120578
- 141 Xue C, Li X, Ba L, et al. MSC-derived exosomes can enhance the angiogenesis of human brain MECs and show therapeutic potential in a mouse model of Parkinson’s disease. *Aging Dis*, 2021, 12: 1211–1222
- 142 Xi S, Wang Y, Wu C, et al. Intestinal epithelial cell exosome launches IL-1β-mediated neuron injury in sepsis-associated encephalopathy. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 783049
- 143 Duan L, Wang Z, Fan S, et al. Research progress of biomaterials and innovative technologies in urinary tissue engineering. *Front Bioeng*

- [Biotechnol](#), 2023, 11: 1258666
- 144 Li C, Tan X, Deng D, et al. A dopamine-modified hyaluronic acid-based mucus carrying phytoestrogen and urinary exosome for thin endometrium repair. [Adv Mater](#), 2024, 36: e2407750
 - 145 Qin B, Bao D, Liu Y, et al. Engineered exosomes: a promising strategy for tendon-bone healing. [J Adv Res](#), 2024, 64: 155–169
 - 146 Wu H, Yao Z, Li H, et al. Improving dermal fibroblast-to-epidermis communications and aging wound repair through extracellular vesicle-mediated delivery of *Gstm2* mRNA. [J Nanobiotechnol](#), 2024, 22: 307
 - 147 Park H, Otte A, Park K. Evolution of drug delivery systems: from 1950 to 2020 and beyond. [J Control Release](#), 2022, 342: 53–65
 - 148 Ji Y, Mi L, Zhao M, et al. Innovative diagnosis and therapeutic modalities: engineered exosomes in autoimmune disease. [IJN](#), 2024, 19: 3943–3956
 - 149 Zheng X, Xing Y, Sun K, et al. Combination therapy with resveratrol and celastrol using folic acid-functionalized exosomes enhances the therapeutic efficacy of sepsis. [Adv Healthcare Mater](#), 2023, 12: e2301325
 - 150 Yan W, Li Y, Xie S, et al. Chondrocyte-targeted delivery system of sortase A-engineered extracellular vesicles silencing MMP13 for osteoarthritis therapy. [Adv Healthcare Mater](#), 2024, 13: e2303510
 - 151 Huang Q, Jiang Y, Cao Y, et al. Bone-targeting engineered milk-derived extracellular vesicles for MRI-assisted therapy of osteoporosis. [Regen BioMaterials](#), 2024, 11: e112
 - 152 Wan Y, Li L, Chen R, et al. Engineered extracellular vesicles efficiently deliver CRISPR-Cas9 ribonucleoprotein (RNP) to inhibit herpes simplex virus1 infection *in vitro* and *in vivo*. [Acta Pharm Sin B](#), 2024, 14: 1362–1379
 - 153 Ye Z, Yi J, Jiang X, et al. Gastric cancer-derived exosomal let-7 g-5p mediated by *SERPINE1* promotes macrophage M2 polarization and gastric cancer progression. [J Exp Clin Cancer Res](#), 2025, 44: 2
 - 154 Palakurthi S S, Shah B, Kapre S, et al. A comprehensive review of challenges and advances in exosome-based drug delivery systems. [Nanoscale Adv](#), 2024, 6: 5803–5826
 - 155 Zhang L, Gu C, Wen J, et al. Recent advances in nanomaterial-based biosensors for the detection of exosomes. [Anal Bioanal Chem](#), 2021, 413: 83–102
 - 156 Fang X, Wang Y, Wang S, et al. Nanomaterials assisted exosomes isolation and analysis towards liquid biopsy. [Mater Today Bio](#), 2022, 16: 100371
 - 157 Feng X, Shen A, Zhang W, et al. High-throughput capture and *in situ* protein analysis of extracellular vesicles by chemical probe-based array. [Nat Protoc](#), 2024, 20: 1057–1081
 - 158 Zou Z, Li H, Xu G, et al. Current knowledge and future perspectives of exosomes as nanocarriers in diagnosis and treatment of diseases. [IJN](#), 2023, 18: 4751–4778
 - 159 Kim H I, Park J, Zhu Y, et al. Recent advances in extracellular vesicles for therapeutic cargo delivery. [Exp Mol Med](#), 2024, 56: 836–849
 - 160 Rao L, Yuan Y, Shen X, et al. Designing nanotheranostics with machine learning. [Nat Nanotechnol](#), 2024, 19: 1769–1781

Summary for “基于外泌体纳米材料的医学研究进展与前景展望”

Research progress and prospects of medical applications of nanomaterials based on exosomes

Yuxuan Pan^{1,2} & Zhenhua Li^{1,2*}

¹ The Tenth Affiliated Hospital, Southern Medical University (Dongguan People's Hospital), Dongguan 523059, China

² Shenzhen Clinical Medical School, Southern Medical University, Shenzhen 518000, China

* Corresponding author, E-mail: zhenhuali@smu.edu.cn

As a predominant type of extracellular vesicles (EVs), exosomes are nanoscale membrane-bound vesicles with a diameter ranging from 30 to 150 nm, characterized by a phospholipid bilayer structure. Almost all cell types are capable of secreting exosomes, which are ubiquitously present in a variety of biological fluids. By carrying specific molecular cargoes, including proteins, nucleic acids, lipids, and metabolites, exosomes play a crucial role in facilitating intercellular communication. They are implicated in a wide range of physiological and pathological processes, such as immune responses, viral infections, metabolic regulation, cardiovascular diseases, neurodegenerative disorders, and cancer progression. The biogenesis of exosomes primarily takes place during the transformation of endosomes into mature multivesicular endosomes (MVE), wherein the inward budding of endosomal membranes gives rise to intraluminal vesicles (ILV). Subsequently, MVE fuses with the cell membrane, releasing ILV into the extracellular environment, thereby forming exosomes.

Owing to their nanoscale size, exceptional biocompatibility, high biological safety, capacity to transport multiple bioactive molecules, and ability to traverse various biological membrane barriers, exosomes have emerged as key players in the biomedical field. Specifically, when functioning as endogenous nanocarriers and therapeutic agents, exosomes demonstrate distinct advantages in the field of precision medicine. The core features of exosomes can be categorized into three dimensions. (1) Biological intelligent adaptation system: The inherent characteristics derived from host cells confer exosomes with natural immune evasion capabilities (biocompatibility) and precise targeting functions mediated by ligand-receptor interactions. (2) Versatile drug-loading platform: Their phospholipid bilayer structure enables the simultaneous encapsulation of chemotherapeutic agents (e.g., doxorubicin), nucleic acids (siRNA/miRNA), and protein formulations, facilitating combination therapies and enhancing disease treatment efficacy. (3) Dynamic regulatory network: The membrane structure of exosomes permits modulation of drug release through alterations in environmental conditions (e.g., pH, temperature), thereby achieving precise therapeutic outcomes. These exceptional biological properties and medical potentials have positioned exosomes as prominent candidates within the medical research domain.

In recent years, the rapid advancement of nanotechnology has facilitated extensive research into exosome-based nanomaterials for drug delivery systems, attributed to their distinctive physical and chemical characteristics. The surface of exosomes can be engineered to incorporate specific molecular markers, thereby enabling targeted recognition and binding to diseased tissues. This enhances the bioavailability and efficacy of drugs, facilitating precise treatment strategies. In the context of gene therapy, exosome nanomaterials have been investigated as efficient carriers for therapeutic nucleic acids, aiming to repair or modulate gene expression. These applications underscore the significant potential of exosome-mediated nanomaterials in the medical domain, particularly in tumor therapy, tissue engineering, and precision medicine, paving the way for advancements in personalized medicine and precise treatment paradigms. In this review, we systematically summarize the advantages and disease-related application examples of exosomes and exosome-mediated nanomaterials in the areas of medical disease prevention, diagnosis, monitoring, and treatment. By comprehensively analyzing the development and application of exosome-mediated nanomaterials, we highlight the significant contributions made by scientists to address the numerous challenges currently encountered in this field. This review aims to provide researchers with a more profound understanding of exosome-based nanomaterials, stimulate potential new research directions, further facilitate the clinical translation of exosome nanomedicine materials, and thereby accelerate innovation and advancement in the biomedical domain. As research deepens and technology progresses, it is anticipated that these materials will play an increasingly critical role in future medical practice.

exosomes, nanomaterials, engineering, disease diagnosis, disease prevention, disease therapy

doi: [10.1360/TB-2025-0069](https://doi.org/10.1360/TB-2025-0069)