

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.06.021

# 干细胞外泌体递送脑源性神经营养因子治疗急性脑损伤的研究进展\*

徐买元<sup>1</sup>综述,薛京<sup>1</sup>,田瑜<sup>1</sup>,陈茂琼<sup>2△</sup>审校

1. 贵州医科大学儿科学院, 贵州贵阳 550004; 2. 贵州医科大学附属医院新生儿科, 贵州贵阳 550004

**摘要:**急性脑损伤(ABI)具有高发病率、高致残率的特征,其病理机制复杂,临床亟需新型神经保护与再生策略。脑源性神经营养因子(BDNF)在调控神经元存活、改善突触可塑性及减轻神经炎症等方面作用明确,但其临床应用受限于半衰期短、难以跨越血脑屏障。近年来,干细胞外泌体凭借其天然纳米尺寸、低免疫原性及高血脑屏障穿透能力,成为递送 BDNF 的理想载体。该文围绕 BDNF 在 ABI 中的神经保护机制及干细胞外泌体靶向递送 BDNF 的应用潜力,重点阐述干细胞外泌体的生物学特性、工程化改造策略,总结基于干细胞外泌体的 BDNF 递送系统在 ABI 治疗中的研究进展,剖析其临床转化过程中的关键问题与挑战。尽管大量临床前研究证实该递送系统具有良好治疗潜力,但仍面临外泌体载药效率与脑内靶向精度有待提升、规模化生产与标准化制备工艺尚不成熟、监管分类与评价体系尚未明确,以及大型动物模型与临床前安全性证据欠缺等挑战。未来需借助多组学技术解析作用网络,研发仿生/脑靶向递送系统,结合组织工程技术,通过标准化、多中心的临床前验证推动转化,为 ABI 后神经修复提供具有转化前景的精准治疗方案。

**关键词:**干细胞外泌体; 脑源性神经营养因子; 急性脑损伤; 药物递送系统; 神经再生**中图分类号:**R651.1+5;R446.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2026)06-0848-11

## Research progress on stem cell-derived exosomes delivering brain-derived neurotrophic factor for the treatment of acute brain injury\*

XU Maiyuan<sup>1</sup>, XUE Jing<sup>1</sup>, TIAN Yu<sup>1</sup>, CHEN Maoqiong<sup>2△</sup>

1. College of Pediatrics, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China;

2. Department of Neonatology, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China

**Abstract:** Acute brain injury (ABI) is characterized by high incidence and disability rates, involving complex pathological mechanisms that necessitate novel neuroprotective and regenerative strategies. Although brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plays a well-established role in regulating neuronal survival, improving synaptic plasticity, and attenuating neuroinflammation, its clinical application is hindered by its short half-life and difficulty in crossing the blood-brain barrier (BBB). In recent years, stem cell-derived exosomes have emerged as ideal carriers for delivering BDNF, owing to their natural nanoscale size, low immunogenicity and high BBB permeability. This review focuses on the neuroprotective mechanisms of BDNF in ABI and the application potential of stem cell-derived exosomes for targeted BDNF delivery. It elaborates on the biological characteristics and engineering strategies of stem cell-derived exosomes, summarizes the research progress on exosome-based BDNF delivery systems in ABI treatment, and analyzes key issues and challenges in their clinical translation. Despite the promising therapeutic potential demonstrated by extensive preclinical studies, this delivery system remains challenged by suboptimal exosome drug-loading efficiency and brain-targeting precision, immature scalable production and standardized preparation protocols, undefined regulatory classification and evaluation frameworks, and a lack of large animal models and comprehensive preclinical safety evidence. Future efforts should leverage multi-omics technologies to elucidate the underlying molecular networks, develop biomimetic or brain-targeted delivery systems, and integrate tissue engineering techniques. Furthermore, promoting clinical translation through standardized, multi-center preclinical validation will provide precise and

\* 基金项目:贵州省科学技术厅项目(黔科合基础-ZK[2022]一般 415)。

△ 通信作者, E-mail: chenmaoqiong189@163.com。

引用格式:徐买元,薛京,田瑜,等.干细胞外泌体递送脑源性神经营养因子治疗急性脑损伤的研究进展[J].检验医学与临床,2026,23(6):

translatable therapeutic strategies for neural repair following ABI.

**Key words:** stem cell-derived exosome; brain-derived neurotrophic factor; acute brain injury; drug delivery system; neural regeneration

急性脑损伤(ABI)是全球范围内致残和致死的主要原因之一,其病理过程涉及原发性机械损伤和继发性分子级联反应,最终导致神经元死亡、血脑屏障破坏及神经功能缺损<sup>[1]</sup>。尽管外科干预、神经保护剂和康复治疗等现有手段可部分缓解病情,但神经再生微环境的抑制和血脑屏障的限制使得功能恢复效果有限<sup>[2]</sup>。因此,探索兼具神经保护与再生潜能的新型治疗策略至关重要。脑源性神经营养因子(BDNF)作为神经营养因子家族的核心成员,在调控神经元存活、突触可塑性和神经发生中发挥关键作用<sup>[3]</sup>。研究表明,外源性 BDNF 补充可显著减轻缺血、创伤等脑损伤模型的病理损伤,但其临床应用受限于降解速度快和血脑屏障穿透能力不足<sup>[4]</sup>。近年来,干细胞外泌体因其独特的生物学特性成为药物递送领域的研究热点,其不仅继承了亲本细胞的治疗功能,还能规避细

胞疗法相关的免疫排斥和致瘤风险<sup>[5]</sup>。通过基因工程或化学修饰,干细胞外泌体可高效负载 BDNF 并精准递送至损伤区域,协同调控神经炎症、氧化应激和血管新生等多重修复机制<sup>[6-7]</sup>。本文综述了 ABI 的病理机制、BDNF 的神经保护作用及其信号通路,并重点探讨干细胞外泌体的生物学特性、工程化策略及其递送 BDNF 在治疗 ABI 中的研究进展与临床转化挑战,以期 ABI 后神经损伤修复提供新的理论依据和治疗思路。

### 1 ABI 的概述

ABI 是指由创伤或血管性疾病引起的脑组织的急性结构和功能损伤<sup>[8]</sup>,具有高发病率、高病死率、高致残率的特征<sup>[9]</sup>。ABI 的类型及病因通常包括创伤性脑损伤(TBI)、脑出血(ICH)、脑缺血和热射病<sup>[8]</sup>。不同类型 ABI 的主要病理机制见表 1。

表 1 不同脑损伤导致神经元损伤与功能障碍的病理机制

ABI 类型	病理机制
TBI	早期阶段,机械力导致直接脑组织损伤,进而出现炎症反应及脑血流障碍,直至细胞死亡,加剧损伤 <sup>[10]</sup> 。
ICH	水肿引起的物理压迫,水肿诱导的局部缺血和血液成分释放引发的炎症反应、氧化应激、Fenton 反应等 <sup>[11-12]</sup> 。
脑缺血	脑组织局部血流减少或中断导致缺氧、能量消耗、酸中毒、兴奋性毒性、氧化应激和继发性炎症反应 <sup>[13-14]</sup> 。
热射病	对脑组织的直接热损伤、全身炎症反应综合征及脓毒性脑病 <sup>[15-16]</sup> 。

美国脑创伤基金会于 2016 年发布的第 4 版《重型颅脑创伤治疗指南》<sup>[17]</sup>指出,目前治疗脑损伤的主要手段包括骨瓣减压、高渗治疗和脑脊液引流。ABI 的治疗核心策略可分为 3 个层面:(1)通过清除水肿、切除坏死组织、取栓及溶栓等外科干预措施重新疏通阻塞的血管,阻止原发性损伤进展,保护剩余的神经组织;(2)采用包括镇静镇痛、轻度低温、抗癫痫药物和止血剂(针对 ICH)在内的治疗以减少继发性损伤;(3)采用高压氧疗法、神经康复和干细胞移植等促进神经组织的修复和功能恢复。然而,颅内压的难治性升高、神经元的终末分化特性及受损微环境的双重阻碍限制了现有治疗手段的有效性,导致神经再生与功能重建难以实现<sup>[18]</sup>,凸显出开发新型神经保护与再生策略的迫切需求。

## 2 BDNF 在 ABI 中的神经保护作用

### 2.1 BDNF 的生物学特性 BDNF 是神经营养因子

家族的重要成员,相对分子质量为(13.2~15.9)×10<sup>3</sup>,主要由大脑皮层、海马体等区域的神经元、神经胶质细胞合成并分泌,广泛分布于中枢神经系统<sup>[19]</sup>,对神经元的生长发育及受损神经元再生、修复具有重要的调节效应,被视为大脑缺氧缺血性损伤的影响因子<sup>[20]</sup>。成熟形式的 BDNF(mBDNF)可与其高亲和力受体——酪氨酸激酶 B(TrkB)受体结合<sup>[21]</sup>,BDNF/TrkB 信号通路通过触发多种信号转导级联反应,构成复杂的神经保护与修复调控网络,主要包括磷脂酶 C-γ(PLC-γ)信号通路、磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路、Janus 激酶(JAK)/信号转导和转录激活因子(STAT)信号通路和核因子-κB(NF-κB)信号通路等。BDNF/TrkB 神经保护机制见表 2。

表 2 BDNF/TrkB 神经保护机制

信号通路	具体机制
PLC-γ/三磷酸肌醇(IP3)	产生 IP <sub>3</sub> ,使神经元细胞内 Ca <sup>2+</sup> 浓度升高,并激活钙-钙调蛋白依赖的蛋白激酶 II 通路,促进神经元存活,调控突触可塑性 <sup>[22-23]</sup> 。

续表 2 BDNF/TrkB 神经保护机制

信号通路	具体机制
PI3K/AKT	PI3K 诱导 AKT 上调,促进神经元存活、抗凋亡并增强突触可塑性 <sup>[24-25]</sup> 。
MAPK/ERK	通过 ERK5/MFF 信号通路促进神经元存活;通过 ERK1/2 对突触素的磷酸化作用引发神经递质释放 <sup>[26]</sup> ;通过促进核转录因子 cAMP 反应元件结合蛋白的磷酸化,促进相关基因表达,抑制促凋亡蛋白,促进抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 的激活与表达,发挥抗凋亡作用,有助于神经元分化和神经突生长 <sup>[27]</sup> 。
JAK/STAT	促进离子通道、神经递质和 GPCR 受体的表达,以及调控突触可塑性、神经发生和轴突重塑的关键因子的表达 <sup>[28]</sup> 。
NF-κB	通过 IκB 磷酸化诱导 NF-κB 激活,导致 p50/p65 二聚体释放并迁移入核,从而激活 BDNF 基因转录;BDNF 被合成、运输并释放到突触中后,在突触前和突触后层面发挥作用,进一步促进 BDNF/TrkB 信号传导 <sup>[29]</sup> 。

**2.2 不同类型 ABI 中 BDNF 的保护机制** TBI 后,小鼠海马区 BDNF 和 TrkB 表达显著降低,抑制 PI3K/AKT 信号通路,促进细胞凋亡并减少突触数量,最终导致认知功能受损;而通过腺病毒过表达 BDNF 可显著上调 TBI 小鼠海马体中 TrkB 及突触相关蛋白的表达,激活 PI3K/AKT 通路,增加抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 蛋白(Bcl-2)的表达,减少促凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 相关 X 蛋白(Bax)、剪切活化型半胱天冬氨酸蛋白酶 3(cleaved-caspase3)的表达,抑制细胞凋亡,保护突触功能,改善小鼠远期定位航行及空间探索能力<sup>[30]</sup>。研究发现,在缺氧缺血性脑损伤(HIBD)新生鼠模型中,通过针刺可上调纹状体中 BDNF、TrkB 的表达,进一步激活 MAPK/ERK 信号通路,促进环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(CREB)磷酸化,从而调控 Syn1、Syp 表达来促进突触重塑,改善 HIBD 新生鼠的运动控制功能<sup>[31]</sup>。此外,人间充质干细胞(MSCs)可通过 BDNF/mTOR 信号通路增强自噬,从而对 HIBD 发挥神经保护作用<sup>[32]</sup>。ICH 患者脑脊液中 BDNF 水平升高,其可能通过促进神经干细胞增殖与分化等机制,参与 ICH 后的神经修复过程<sup>[33]</sup>。研究表明,外源性三磷酸腺苷(ATP,一种神经元和神经胶质细胞中 BDNF 产生的已知介质)可通过 P2X4R-p38-MAPK 信号通路促进 mBDNF 的产生,增大 mBDNF/proBDNF 比值并最终减轻 ICH 损伤<sup>[34]</sup>;益气活血汤可通过 BDNF/TrkB 信号通路抑制同侧神经元自噬,从而有效减轻 ICH 引起的神经功能障碍、脑含水量升高、脑肿胀和病理损伤<sup>[35]</sup>。消退素 D1(RvD1,一种内源性抗炎介质)联合运动康复训练可显著增加 ICH 部位右侧基底神经节区 BDNF/TrkB/PI3K/AKT 蛋白和 mRNA 的表达,且 RvD1 可能通过 MFN2、RAB7B 和 TOMM7 等靶点影响线粒体自噬,从而减轻 ICH 后的神经损伤<sup>[36]</sup>。热射病的中枢神经系统损伤“后期”神经修复与 BDNF/TrkB/PI3K/AKT 信号转导通路有关<sup>[37]</sup>,益生菌补充剂可能会通过肠脑轴上调海马体内的 BDNF 表达及相关信号通路,从而支持神经可塑性并减轻劳力

性热射病诱导的认知障碍<sup>[38]</sup>。

### 3 干细胞外泌体作为递送载体的优势与研究进展

**3.1 干细胞的生物学特性** 干细胞是一类具有自我更新能力并可分化为一种或多种功能性细胞的未完全分化细胞群,根据分化潜力分为:全能、多能、寡能及单能干细胞<sup>[39]</sup>。干细胞广泛存在于胚胎及成体组织中,其中胚胎干细胞(ESCs)与诱导多能干细胞(iPSCs)是典型代表<sup>[40]</sup>。ESCs 可被诱导分化为机体几乎所有类型细胞,然而,由于存在免疫排斥、安全隐患和伦理学制约等方面的问题,其在临床治疗中的应用受到极大限制<sup>[41]</sup>。iPSCs 具有与 ESCs 类似的特性,且规避了伦理争议与免疫排斥问题,但远期存在恶性肿瘤形成和异位细胞沉积的风险<sup>[42]</sup>。成体干细胞包括造血干细胞(HSCs)、MSCs、神经干细胞(NSCs)及内皮祖细胞(EPCs)等<sup>[40]</sup>。研究表明,干细胞具有长期存活、自我更新、多能性、可移植性、可塑性、对微环境信号的依赖性和维护基因组完整性的功能特性<sup>[43]</sup>,其“可塑性”特征为其临床应用提供了广阔前景,它们能够替代、修复或再生因疾病、创伤、先天缺陷或衰老而受损的细胞、组织或器官<sup>[44]</sup>,已广泛应用于人类疾病的治疗研究<sup>[40,45]</sup>。在脑损伤与神经修复领域,干细胞能够分化为神经元及神经胶质细胞,修复损伤、重建神经网络,同时分泌神经营养因子,发挥神经保护作用<sup>[46-48]</sup>,这为神经系统疾病开辟了全新的治疗路径。但由于干细胞使用途径、时机的不确定性,以及与干细胞相关的输注毒性、免疫排斥、致瘤潜力和伦理问题等,干细胞疗法仍有其不可避免的局限性,从而限制了其临床应用<sup>[49-50]</sup>。

**3.2 外泌体的结构特征与功能** 细胞外囊泡(EVs)是所有细胞释放到细胞外环境中的囊泡状结构<sup>[51]</sup>。根据国际细胞外囊泡学会(ISEV)的分类标准,EVs 可基于生物发生机制及粒径大小分为 3 类,包括外泌体、微囊泡和凋亡小体<sup>[52]</sup>。其中,外泌体是体积最小的一类,具有纳米级尺寸(30~150 nm),由脂质双分子层包裹蛋白质、核酸及脂质等生物活性分子构成,广泛存在于生物体液中。功能上,外泌体不仅参与免

疫调节、组织修复等生理过程<sup>[53]</sup>,更因其天然的纳米级结构<sup>[54]</sup>(使其具备较强的血脑屏障穿透能力、血液循环时间长等特性)、良好的生物相容性和低免疫原性<sup>[53,55]</sup>、组织或细胞归巢倾向<sup>[56-57]</sup>、低毒高效<sup>[58]</sup>等优势,成为神经退行性疾病治疗的革命性递送系统<sup>[59]</sup>。

**3.3 基于干细胞外泌体的神经修复策略** 干细胞外泌体从其亲本细胞继承了类似的治疗效果,如抗炎、免疫调节和组织再生<sup>[60]</sup>,避免了干细胞移植相关的免疫排斥、致瘤风险等缺点<sup>[61]</sup>,被认为是干细胞疗法更安全、用途更广的替代方案<sup>[5]</sup>。随着研究的进展,基于干细胞外泌体的神经修复策略取得显著突破,其作用机制呈现细胞来源依赖性与病理模型特异性;WANG 等<sup>[62]</sup>通过鼻腔递送 iPSCs 来源的神经干细胞外泌体(hiPSC-NSC-Exos),发现其可激活星形胶质细胞 PI3K/AKT 通路,抑制单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)介导的白细胞浸润,改善 ICH 小鼠神经功能、减轻脑水肿并增强血脑屏障的完整性。在大脑中动脉栓塞/再灌注小鼠模型中,神经干细胞外泌体(NSC-Exos)通过所携带的 miRNA 调控下游靶基因,从而减轻脑组织氧化应激和炎症反应、抑制细胞凋亡,进而促进移植神经干细胞的存活和分化<sup>[63]</sup>。MSCs 来源的干细胞外泌体(MSC-Exos)可通过递送 miR-146a-5p/miR-29b-3p,从而抑制神经元凋亡、促进小胶质细胞 M2 型极化并抑制 M1 型炎症反应;抑制 A1 型星形胶质细胞活化、促进少突胶质细胞存活及保护血脑屏障,由此实现对缺血性脑卒中后神经血管单元(NVU)的系统性修复<sup>[64]</sup>;同时,其还可通过白细胞介素(IL)-33/ST2 信号通路抑制氧和葡萄糖剥夺诱导的神经元死亡,缩小缺血性脑卒中急性期的脑梗死体积<sup>[65]</sup>。而缺氧预处理可上调 MSCs 来源的干细胞外泌体(HypMSC-Exos)中的低氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )、血管内皮生长因子(VEGF)等细胞因子及特定功能性 miRNA(如 miR-210、miR-216a-5p)的表达,显著增强其生物活性,通过调控 HIF-1 $\alpha$ /VEGF 与 PI3K/AKT 等多条信号通路,展现出显著的促血管生成、抗凋亡、抗炎及神经保护能力,为缺血性脑损伤提供“预适应”强化治疗范式<sup>[66]</sup>。

**3.4 外泌体的工程化改造** 由于外泌体独特的生物学特性和其作为载体的优势,越来越多的研究人员不断拓展外泌体的载药方法。内源性策略通过基因工程技术处理或共孵育,将目标分子(如核酸、蛋白和化学药物)先引入供体细胞,再包装进外泌体中,随后外泌体从供体细胞分泌,最后分离、提纯、回收已载药的外泌体<sup>[67]</sup>。这种方法的核心在于利用细胞自身的生物过程来包装外泌体,来实现对药物或者所需成分的自然装载<sup>[62]</sup>,其优点是保留了外泌体的完整性和功

能,但操作复杂且实验周期长、制备成本高<sup>[67]</sup>。外源性策略是将治疗剂引入已经分离、纯化后的外泌体中,这为外泌体的装载提供了更为灵活的策略,不受供体细胞生物学特性的限制,适用于在细胞中稳定性较差或活性降低的分子<sup>[58]</sup>,主要方法包括直接共孵育、电穿孔、冻融法、皂苷辅助装载等<sup>[68]</sup>。此外,还可通过表面工程赋予外泌体靶向特异性:如抗体偶联增强病灶归巢能力<sup>[69]</sup>、CD47 过表达逃避免疫清除<sup>[70]</sup>,或敲除促瘤分子优化生物分布<sup>[71]</sup>。近年来,有学者提出将外泌体与人工合成的纳米载体通过融合或包裹的方式制备成杂合外泌体囊泡,不仅可保留外泌体原有的独特优势,如靶向性、高生物相容性等,还可整合合成纳米载体的优点以提高载药量、获得新的生物学功能<sup>[72]</sup>。此外,由于脂质体与外泌体具有相似的结构和组成,且具有修饰灵活、负载充足和高递送效率等特性,有学者提出将外泌体与脂质体的融合构成外泌体-脂质体融合纳米颗粒(EL-FNP),以实现理想的递送性能和治疗效果<sup>[73]</sup>。这些策略的协同应用正推动外泌体从基础研究迈向精准医疗。

#### 4 干细胞外泌体递送 BDNF 治疗 ABI 的进展

**4.1 高效 BDNF 递送系统的构建与机制** 研究表明,BDNF 递送在神经系统疾病动物模型中具有显著疗效<sup>[74]</sup>。鉴于此,纳米载体递送 BDNF 的策略值得研究,如 WANG 等<sup>[75]</sup>研发的脂蛋白仿生纳米载体(RAP-BHP-rHDL),可高效装载 BDNF 并实现其向脑血管损伤部位的精准递送,不仅有效缓解了神经元损伤,还促进了神经发生和神经血管单元的功能恢复。与此同时,具有纳米级尺寸的外泌体对于 BDNF 的递送亦备受关注。有学者研究发现,嗅鞘细胞(OECs)分泌的外泌体(OEC-Exos)递送的 BDNF 通过激活神经元 TrkB 受体可显著抑制肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  诱导的神经元凋亡<sup>[76]</sup>。进一步研究发现,骨髓间充质干细胞来源的外泌体(BMSC-Exos)可能通过上调 BDNF 的表达和促进神经元再生从而参与海马突触可塑性的调节<sup>[77]</sup>。随着研究的深入,研究者通过多维度基因工程技术构建了不同特性的、能够高效递送 BDNF 的外泌体系统。ZHAI 等<sup>[78]</sup>通过工程化改造 HEK293T 细胞,开发了一种脑靶向修饰且负载 BDNF 的外泌体递送系统,该工程化外泌体可通过鼻内给药绕过血脑屏障,显著提高 BDNF 在脑内的富集效率,促进少突胶质前体细胞(OPCs)向成熟少突胶质细胞分化,并加速双环己酮草酰二脲(CPZ)诱导的脱髓鞘小鼠模型中的髓鞘修复。WANG 等<sup>[79]</sup>发现载有 BDNF 的人脐带间充质干细胞外泌体(BDNF-HUCMSC-Exos)可有效抑制 6-羟基多巴胺(6-OH-DA)诱导的 SH-SY5Y 细胞凋亡和铁死亡;经静脉注

射后, BDNF-HUCMSC-Exos 可跨越血脑屏障靶向小鼠脑损伤区域, 显著提高多巴胺能神经元存活率; 此外, BDNF-HUCMSC-Exos 可上调微管相关蛋白 2 (MAP2) 表达、抑制微管蛋白相关单位蛋白 (tau) 过度磷酸化, 稳定神经元细胞骨架; 同时激活核因子 E2 相关因子 2 (NRF2)/ 血红素氧合酶 1 (HO-1) 信号通路增强细胞抗氧化能力, 从而发挥神经保护作用以抵抗损伤。虽然该研究基于帕金森病模型, 但其跨血脑屏障策略对 ABI 具有借鉴意义。LIU 等<sup>[80]</sup> 创新性地将神经元特异性的狂犬病毒糖蛋白 (RVG) 和 BDNF 基因结合, 通过基因工程技术开发出一种能够高效递送 BDNF 的工程化外泌体 (RVG-BDNF-Exos), 能够特异性地靶向神经元。这类工程化载体不仅能跨越血脑屏障, 还可通过增强突触可塑性和抑制炎症发挥协同治疗作用。此外, 有研究报道鼻内外泌体给药对各种神经系统疾病模型有效, 包括缺血性脑卒中、TBI、围生期脑损伤、神经退行性疾病和精神疾病<sup>[81]</sup>, 如 MSC-Exos 鼻内给药可通过抗炎作用减轻 HIBD<sup>[82]</sup>, 这提示鼻内递送载 BDNF 干细胞外泌体有望成为治疗 ABI 的非侵入性新策略。

**4.2 干细胞外泌体递送 BDNF 治疗非创伤性 ABI 的进展** 在非创伤性 ABI 中, 缺血性脑卒中是最常见的类型。近年来, MSCs 被用作 BDNF 的递送载体, 用于治疗缺血性脑卒中等神经系统疾病, 但其临床应用仍面临重大挑战: BDNF 半衰期极短 (仅为数分钟), 且因相对分子质量较大而无法穿透血脑屏障<sup>[83]</sup>。为克服上述局限性, AHN 等<sup>[84]</sup> 通过基因工程技术改造未分化的 MSCs, 使其过表达 BDNF。通过使用经辐照处理的、过表达 BDNF 的工程化 MSCs (BDNF-eMSCs), 在新生大鼠 HIBD 模型中验证了其体外和体内的神经保护效应。针对 MSCs 治疗脑缺血的临床挑战, 研究者通过基因工程对培养的 MSCs 进行 BDNF 过表达, 使 MSCs 来源的小细胞外囊泡 (sEVs, 直径 < 200 nm, 包括外泌体) 负载 BDNF (BDNF-sEVs), 经鼻内给药后发现, BDNF-sEVs 可靶向递送至脑缺血梗死周边区域, 显著改善神经功能、缩小梗死体积, 促进神经发生、血管新生及突触可塑性, 同时抑制炎症因子释放和胶质细胞活化。机制上, BDNF-sEVs 通过激活 BDNF/TrkB 信号通路发挥神经保护作用, 且多组学分析揭示其富含神经修复与抗炎相关蛋白及 miRNA, 分子特征显著优于普通 sEVs。该无创递送策略通过协同调控神经再生与抗炎通路, 为脑缺血的精准治疗提供了高效新方案, 突破传统干细胞疗法的应用瓶颈<sup>[74]</sup>。ZHU 等<sup>[6]</sup> 将 BDNF 装载到人类神经干细胞外泌体 (hNSC-Exos) 中, 构建工程化干细胞外泌体 (BDNF-hNSC-Exos)。结果证实, BDNF-

hNSC-Exos 呈现标准的囊泡形状和直径, 其与 hNSC-Exos 在形状和密度上无差异, 且二者的摄取情况也无显著差异。通过立体定向的方式将 BDNF-hNSC-Exos 注入缺血性脑卒中动物模型脑缺血区域, 发现其可保护 NSCs 免受过氧化氢 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 诱导的损伤, 显著提高细胞存活率, 同时抑制细胞凋亡相关标志物 caspase-3 和 Bax 的表达, 减少 NSCs 的凋亡, 从而促进脑缺血后神经功能的恢复。在大鼠脑中动脉闭塞 (MCAO) 模型中, BDNF-hNSC-Exos 显著促进内源性缺氧 NSCs 分化为神经元, 同时抑制小胶质细胞活化, 减轻神经炎症反应, 改善免疫微环境, 为神经再生创造有利条件, 这说明其可能通过改变免疫反应发挥治疗作用<sup>[6]</sup>。安阳方<sup>[85]</sup> 通过观察高表达 BDNF 的 MSCs 及其来源外泌体移植对 MCAO 大鼠模型的疗效, 发现随着 MSCs 内 BDNF 表达增加, 其分泌的外泌体中 BDNF 水平升高; 高表达 BDNF 的 MSCs 来源外泌体可能通过激活 PI3K/AKT 信号通路, 对 MCAO 大鼠脑损伤发挥保护作用。此外, ZHAO 等<sup>[86]</sup> 构建了蛛网膜下腔出血 (SAH) 大鼠模型, 发现人脐带间充质干细胞 (HUCMSCs) 来源的 miR-206 敲低外泌体较普通外泌体具有更显著的神经保护作用, 其可通过 BDNF/TrkB/CREB 信号通路抑制细胞凋亡, 有效减轻 SAH 后早期脑损伤。

**4.3 干细胞外泌体递送 BDNF 治疗 TBI 的进展** 近年来, 干细胞外泌体作为 BDNF 的递送载体在 TBI 治疗中亦取得新进展。研究发现, BDNF-eMSCs 可保护大脑免受 TBI 引起的神经元死亡、神经缺陷和认知障碍, BDNF-eMSCs 可以通过抑制神经元死亡和增加神经发生来减轻 TBI 诱导的脑损伤, 从而增强 TBI 后的功能恢复, 表明 BDNF-eMSCs 在治疗 TBI 方面具有显著的潜力<sup>[87]</sup>。临床前研究表明, MSC-Exos 具有跟 MSCs 类似的功效。在 TBI 的治疗中, MSC-Exos 可穿透血脑屏障进行信息交流, 有效抑制神经炎症反应, 保护细胞, 促进损伤神经和血管再生及功能恢复, 显示出较高的临床价值和应用潜力, 但 MSC-Exos 的中枢和外周效应机制尚待探索<sup>[88]</sup>。研究显示, TBI 后 90 min 单次鼻内给予 MSCs 来源细胞外囊泡 (hMSC-EVs) 可通过调控 BDNF/ERK/CREB 信号通路维持海马神经发生及突触稳态, 有效缓解 TBI 导致的长期神经功能障碍, 为 TBI 的急性干预提供了新型无创治疗范式<sup>[89]</sup>。进一步研究发现, 在 TBI 大鼠模型中, BDNF 诱导的间充质干细胞来源的干细胞外泌体 (BDNF-MSC-Exos) 相较于普通 MSC-Exos 展现出更优的治疗潜力: 其不仅能显著促进 PC12 细胞迁移, 抑制 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的氧化应激损伤, 还可通过其中高表达的 miR-216a-5p 靶向 HMGB1/NF-κB 通路抑制炎症

反应,并上调神经发生蛋白 NEUROG2 表达,从而增强神经修复,为 TBI 治疗提供新策略<sup>[90]</sup>。HUANG 等<sup>[91]</sup>应用永生化 MSCs 及工程化技术成功制备了高表达 BDNF 的小细胞外囊泡/外泌体(MSC-sEVs),并在大鼠和非人灵长类脊髓损伤模型中证实了通过鼻腔递送的 MSC-sEVs 能够有效进入大鼠和猴的脑与脊髓中,并靶向富集于脊髓损伤处,且 BDNF-sEVs 能够发挥 sEV 和 BDNF 的双重功效,具有显著促进脊髓损伤后神经功能恢复的治疗效果,极具临床转化应用前景。此外,有研究者通过 3D 打印技术将 BDNF 刺激的 HUCMSCs 来源的外泌体(BMExos)与胶原/壳聚糖复合支架结合,制备了 3D 打印胶原/壳聚糖/BMExos(3D-CC-BMExos)支架,该支架具有优异的机械性能和生物相容性,可显著改善 TBI 大鼠的神经运动功能和认知功能。组织形态学结果显示,3D-CC-BMExos 通过促进神经纤维再生、突触连接及髓鞘形成,有效促进 TBI 后神经网络重塑<sup>[92]</sup>。

## 5 总结与展望

干细胞外泌体递送 BDNF 为 ABI 的治疗提供了创新性解决方案,其核心优势在于整合了外泌体的天然递送能力与 BDNF 的神经修复功能。研究表明,干细胞外泌体可通过 miRNA、蛋白质等活性成分调控损伤的微环境,而负载 BDNF 进一步增强了其对神经元存活和突触重塑的促进作用。在缺血性脑卒中模型中,工程化干细胞外泌体,如 BDNF/hNSC/Exos 通过激活 PI3K/AKT 通路减少梗死体积,并诱导内源性神经干细胞分化;在 TBI 中,鼻内递送的 hMSC-EVs 通过 BDNF-ERK-CREB 轴维持海马神经发生,显著改善长期认知功能。这些发现提示,干细胞外泌体与 BDNF 的协同作用可能通过多靶点调控实现神经血管单元的系统性修复。

然而,尽管干细胞外泌体递送 BDNF 在治疗 ABI 的临床前研究中展现出巨大潜力,其迈向临床的广泛应用仍面临一系列关键挑战:(1)规模化生产与标准化制备的挑战。干细胞外泌体的规模化生产与标准化制备仍面临诸多瓶颈,核心问题包括干细胞来源异质性强、外泌体分泌量有限、分离纯化方法效率低且难以标准化。此外,现有纯化技术还存在操作复杂、成本居高不下的局限,严重制约其临床应用的规模化推进。不同批次干细胞外泌体的粒径、载药量、表面蛋白谱及功能活性差异显著,直接影响疗效的一致性和可重复性。实现符合药品生产质量管理规范要求的、可放大的标准化生产则是当前亟待突破的首要难题。虽然细胞培养条件的优化、基因工程技术的应用以及新兴生物技术的发展,为解决这些问题提供了潜在的解决方案,但诸多技术瓶颈尚未得到根本性解

决。未来研究可着重从以下几个方面发力。优化干细胞的来源选择、开发大规模生物反应器培养系统并精准调控干细胞培养的各项条件、运用基因工程技术对干细胞进行改造、探索高效低损伤的新型分离技术并整合各类纯化手段以提升分离效率、降低成本,同时建立涵盖物理属性(粒径、浓度)、生化标志物、BDNF 装载效率与活性及功能学检测在内的严格质量控制标准,通过上述策略提高干细胞外泌体的产量与质量,推动其标准化与规模化发展。(2)监管分类界定与临床应用标准化的挑战。干细胞外泌体作为新型生物治疗载体,其监管分类(药物、生物制品、先进治疗产品)及相应的生产工艺与质量控制标准、临床前和临床研究规范仍在探索和完善中。不同来源的干细胞外泌体,其治疗效果存在异质性,建立标准化的应用方案对于保障干细胞外泌体疗法的安全性、有效性和可重复性是至关重要的。为实现干细胞外泌体疗法的全球标准化,采取包括协调外泌体的分离和表征方法、优化质量控制测定标准,以及加强不同实验室之间的合作与技术交流等一系列措施是十分必要的。(3)免疫原性风险管控与临床转化验证的挑战。干细胞外泌体通常免疫原性较低,但其表面携带的亲本细胞分子仍存在引发免疫反应的风险,工程化修饰所引入的靶向分子也可能增加免疫原性,大规模生产过程中外泌体携带的杂质亦需严格监控。此外,当前关于干细胞外泌体的研究大多数基于啮齿类动物模型,其病理生理与人类存在明显差异,这使得干细胞外泌体的临床转化需要进一步验证其安全性与有效性。未来研究可从以下方向开展:通过构建更接近人类的疾病模型(如猪、非人灵长类),提高研究结果与人类临床情况的相关性;开展多层次的临床前验证,除了进行动物模型实验,增加类器官模型测试以评估干细胞外泌体在更接近人体微环境中的作用,为临床应用提供更可靠的前期数据。同时,开发灵敏的示踪技术以阐明外泌体在体内的分布、代谢和清除机制。

为了充分发挥干细胞外泌体的治疗潜力,未来研究方向可优先聚焦于以下方面:(1)利用单细胞测序和蛋白质组学技术解析干细胞外泌体内容物的功能网络,优化载药策略;(2)开发仿生/靶向递送系统,如脑靶向肽修饰的干细胞外泌体,以提升病灶富集效率;(3)探索干细胞外泌体与组织工程支架的联合应用,构建神经再生的微环境;(4)开展标准化的多中心临床前研究,建立干细胞外泌体生产的标准化流程。总之,通过跨学科合作与技术突破,干细胞外泌体递送 BDNF 有望从极具前景的实验室策略,转化为真正惠及 ABI 患者的革命性疗法。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献** 徐买元:综述主题构思、文献系统梳理与分析、全文撰写及框架搭建;薛京、田瑜:文献检索、筛选、整理工作,协助完成综述核心观点研讨及内容补充;陈茂琼:全文学术质量把关,对内容逻辑性、科学性进行审核,完成稿件修改、校对及最终定稿审阅。

## 参考文献

- [1] ZIACA M, EXADAKTYLOS A. Pathophysiology of acute lung injury in patients with acute brain injury: the triple-hit hypothesis[J]. *Crit Care*, 2024, 28(1):71.
- [2] YAN A, TORPEY A, MORRISROE E, et al. Clinical management in traumatic brain injury[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(4):781.
- [3] YANG F, YOU H, MIZUI T, et al. Inhibiting proBDNF to mature BDNF conversion leads to ASD-like phenotypes in vivo[J]. *Mol Psychiatry*, 2024, 29(11):3462-3474.
- [4] O'NEILL K M, ANDERSON E D, MUKHERJEE S, et al. Time-dependent homeostatic mechanisms underlie brain-derived neurotrophic factor action on neural circuitry[J]. *Communications Biology*, 2023, 6(1):1278.
- [5] ZHANG K Y, CHENG K. Stem cell-derived exosome versus stem cell therapy[J]. *Nat Rev Bioeng*, 2023, 1:1-2.
- [6] ZHU Z H, JIA F, AHMED W, et al. Neural stem cell-derived exosome as a nano-sized carrier for BDNF delivery to a rat model of ischemic stroke[J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(2):404-409.
- [7] HUANG L, WU E, LIAO J, et al. Research advances of engineered exosomes as drug delivery carrier[J]. *ACS Omega*, 2023, 8(46):43374-43387.
- [8] GONG J J, LI J, LI J, et al. Impact of microglia-derived extracellular vesicles on resident central nervous system cell populations after acute brain injury under various external stimuli conditions[J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(8):9586-9603.
- [9] FERRARI F, MORETTI A, VILLA R F. Hyperglycemia in acute ischemic stroke: pathophysiological and therapeutic complexity[J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(2):292-299.
- [10] SCARBORO M, MCQUILLAN K A. Traumatic brain injury update[J]. *AACN Adv Crit Care*, 2021, 32(1):29-50.
- [11] QURESHI A I, MENDELOW A D, HANLEY D F. Intracerebral haemorrhage[J]. *Lancet*, 2009, 373(9675):1632-1644.
- [12] WANG J. Preclinical and clinical research on inflammation after intracerebral hemorrhage[J]. *Prog Neurobiol*, 2010, 92(4):463-477.
- [13] DIRNAGL U, IADECLA C, MOSKOWITZ M A. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view[J]. *Trends Neurosci*, 1999, 22(9):391-397.
- [14] IADECLA C, ANRATHER J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation[J]. *Nat Med*, 2011, 17(7):796-808.
- [15] PEIRIS A N, JAROUDI S, NOOR R. Heat stroke[J]. *JAMA*, 2017, 318(24):2503.
- [16] ZHANG E, WU X P, ZOU Z, et al. Heat stroke: pathogenesis, diagnosis, and current treatment[J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 100:102409.
- [17] 徐珑, 刘伟明, 刘佰运. 2016 年美国《重型颅脑创伤治疗指南(第四版)》解读[J]. *中华神经外科杂志*, 2017, 33(1):8-11.
- [18] WANG X, CHEN S, WANG X, et al. Application of artificial hibernation technology in acute brain injury[J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(9):1940-1946.
- [19] IUGHETTI L, CASAROSA E, PREDIERI B, et al. Plasma brain-derived neurotrophic factor concentrations in children and adolescents[J]. *Neuropeptides*, 2011, 45(3):205-211.
- [20] ALMLI C R, LEVY T J, HAN B H, et al. BDNF protects against spatial memory deficits following neonatal hypoxia-ischemia[J]. *Exp Neurol*, 2000, 166(1):99-114.
- [21] ARÉVALO J C, DEGRACIAS R. Mechanisms controlling the expression and secretion of BDNF[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(5):789.
- [22] WANG C S, KAVALALI E T, MONTEGGIA L M. BDNF signaling in context: from synaptic regulation to psychiatric disorders[J]. *Cell*, 2022, 185(1):62-76.
- [23] MOYA-ALVARADO G, VALERO-PEÑA X, AGUIRRE-SOTO A, et al. PLC- $\gamma$ -Ca<sup>2+</sup> pathway regulates axonal TrkB endocytosis and is required for long-distance propagation of BDNF signaling[J]. *Front Mol Neurosci*, 2024,

- 17;1009404.
- [24] YAZDANI A, HOWIDI B, SHI M Z, et al. Sildenafil improves hippocampal brain injuries and restores neuronal development after neonatal hypoxia-ischemia in male rat pups[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):22046.
- [25] PENG Y Q, SUN H, XU F, et al. Activation of BDNF-TrkB-PI3K-AKT signaling pathway by Tong-Qiao-Huo-Xue Decoction facilitates nerve regeneration and mitigates cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Phytomedicine*, 2025, 145:156966.
- [26] GORJI F S, MAHDAVIAN S F, KHODASHENAS S, et al. Exosomes with engineered brain derived neurotrophic factor on their surfaces can proliferate menstrual blood derived mesenchymal stem cells; targeted delivery for a protein drug [J]. *Protein J*, 2024, 43 (6): 1070-1082.
- [27] YU L T, LIU S X, ZHOU R X, et al. Atorvastatin inhibits neuronal apoptosis via activating cAMP/PKA/p-CREB/BDNF pathway in hypoxic-ischemic neonatal rats [J]. *FASEB J*, 2022, 36(4):e22263.
- [28] HIXSON K M, COGSWELL M, BROOKS-KAYAL A R, et al. Evidence for a non-canonical JAK/STAT signaling pathway in the synthesis of the brain's major ion channels and neurotransmitter receptors[J]. *BMC Genomics*, 2019, 20(1):677.
- [29] CAVIEDES A, LAFOURCADE C, SOTO C, et al. BDNF/NF- $\kappa$ B signaling in the neurobiology of depression [J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23 (21):3154-3163.
- [30] 孙衍昶, 冯基高, 欧阳一彬, 等. BDNF/TrkB 介导的突触丢失对创伤性脑损伤小鼠远期认知障碍的影响及机制[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43 (24):5978-5984.
- [31] 唐暹, 艾坤, 凌晨, 等. 针刺对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠运动控制及纹状体脑源性神经营养因子和突触蛋白的影响[J]. *针刺研究*, 2025, 50 (7):763-772.
- [32] ZHENG Z, ZHANG L, QU Y, et al. Mesenchymal stem cells protect against hypoxia-ischemia brain damage by enhancing autophagy through brain derived neurotrophic factor/mammalian target of rapamycin signaling pathway [J]. *Stem Cells*, 2018, 36(7):1109-1121.
- [33] LIN T C, TSAI Y C, CHEN Y A, et al. Brain-derived neurotrophic factor contributes to neurogenesis after intracerebral hemorrhage: a rodent model and human study [J]. *Front Cell Neurosci*, 2023, 17:1170251.
- [34] HE Q, LI Z Y, LI T G, et al. ATP stimulation promotes functional recovery after intracerebral haemorrhage by increasing the mBDNF/proBDNF ratio [J]. *Neuroscience*, 2021, 459: 104-117.
- [35] HAN D, CHANG X Y, XU D, et al. Yi-Qi-Huo-Xue decoction alleviates intracerebral hemorrhage injury through inhibiting neuronal autophagy of ipsilateral cortex via BDNF/TrkB pathway[J]. *Phytomedicine*, 2024, 128:155438.
- [36] LV X Y, LI D D, OUYANG T Z, et al. Resolvin D1 combined with exercise rehabilitation alleviates neurological injury in mice with intracranial hemorrhage via the BDNF/TrkB/PI3K/AKT pathway[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):31447.
- [37] 袁睿, 杨萌萌, 张宇, 等. 热射病中枢神经系统损伤及防治研究进展[J]. *解放军医学院学报*, 2018, 39(11):1004-1007.
- [38] XIE J G, WANG L X, XU Y Y, et al. Exertional heat stroke-induced changes in gut microbiota cause cognitive impairment in mice [J]. *BMC Microbiol*, 2024, 24(1):134.
- [39] KIMBREL E A, LANZA R. Next-generation stem cells: ushering in a new era of cell-based therapies[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19 (7):463-479.
- [40] TAN F, LI X R, WANG Z, et al. Clinical applications of stem cell-derived exosomes [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1):17.
- [41] YU L, WEN H, LIU C, et al. Embryonic stem cell-derived extracellular vesicles rejuvenate senescent cells and antagonize aging in mice [J]. *Bioact Mater*, 2023, 29:85-97.
- [42] CERNECKIS J, CAI H X, SHI Y H. Induced pluripotent stem cells (iPSCs): molecular mechanisms of induction and applications [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9 (1): 112.
- [43] BEUMER J, CLEVERS H. Hallmarks of stemness in mammalian tissues [J]. *Cell Stem Cell*, 2024, 31(1):7-24.
- [44] BOOPATHY K S, PALANIYANDI T, RAVI

- M, et al. Exploring the potential of stem cell therapy: applications, types, and future directions [J]. *Acta Histochem*, 2025, 127 (2): 152237.
- [45] ABBOTT A. Stem cells head to the clinic; treatments for cancer, diabetes and Parkinson's disease could soon be here[J]. *Nature*, 2025, 637(8044): 18-20.
- [46] WANG Y, CAO Y R, XIE W Q, et al. Advances in clinical translation of stem cell-based therapy in neurological diseases[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2025, 45(4): 600-616.
- [47] KALLADKA D, SINDEN J, POLLOCK K, et al. Human neural stem cells in patients with chronic ischaemic stroke (Pisces): a phase 1, first-in-man study [J]. *Lancet*, 2016, 388 (10046): 787-796.
- [48] LIN W Y, WU K H, CHEN C Y, et al. Stem cell therapy in children with traumatic brain injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(19): 14706.
- [49] ZAKRZEWSKI W, DOBRZYŃSKI M, SZYMONOWICZ M, et al. Stem cells: past, present, and future [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10 (1): 68.
- [50] RUST R, TACKENBERG C. Stem cell therapy for repair of the injured brain: five principles [J]. *Neuroscientist*, 2024, 30(1): 10-16.
- [51] COCOZZA F, GRISARD E, MARTIN-JAULAR L, et al. SnapShot: extracellular vesicles [J]. *Cell*, 2020, 182(1): 262.
- [52] LÖTVALL J, HILL A F, HOCHBERG F, et al. Minimal experimental requirements for definition of extracellular vesicles and their functions: a position statement from the international society for extracellular vesicles [J]. *J Extracell Vesicles*, 2014, 3: 26913.
- [53] RAJPUT A, VARSHNEY A, BAJAJ R, et al. Exosomes as new generation vehicles for drug delivery: biomedical applications and future perspectives [J]. *Molecules*, 2022, 27(21): 7289.
- [54] TERSTAPPEN G C, MEYER A H, BELL R D, et al. Strategies for delivering therapeutics across the blood-brain barrier [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(5): 362-383.
- [55] TENCHOV R, SASSO J M, WANG X, et al. Exosomes: nature's lipid nanoparticles, a rising star in drug delivery and diagnostics [J]. *ACS Nano*, 2022, 16(11): 17802-17846.
- [56] CHEN H Z, WANG L Y, ZENG X L, et al. Exosomes, a new star for targeted delivery [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 751079.
- [57] LIANG Y J, DUAN L, LU J P, et al. Engineering exosomes for targeted drug delivery [J]. *Theranostics*, 2021, 11(7): 3183-3195.
- [58] 杨浩, 龙乾发. 外泌体作为载体在中枢神经系统疾病中的研究进展 [J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2024, 18(3): 86-92.
- [59] EL ANDALOUSSI S, MÄGER I, BREAKFIELD X O, et al. Extracellular vesicles: biology and emerging therapeutic opportunities [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(5): 347-357.
- [60] REN K. Exosomes in perspective: a potential surrogate for stem cell therapy [J]. *Odontology*, 2019, 107(3): 271-284.
- [61] HASTUTI S, IDROES R, IMRAN I, et al. hUMSC *vs.* hUMSC-exosome: which one is better for epilepsy [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(10): 1247.
- [62] WANG C, CHENG F, HAN Z, et al. Human-induced pluripotent stem cell-derived neural stem cell exosomes improve blood-brain barrier function after intracerebral hemorrhage by activating astrocytes via PI3K/AKT/MCP-1 axis [J]. *Neural Regen Res*, 2025, 20(2): 518-532.
- [63] ZHANG R L, MAO W B, NIU L M, et al. NSC-derived exosomes enhance therapeutic effects of NSC transplantation on cerebral ischemia in mice [J]. *Elife*, 2023, 12: e84493.
- [64] 樊飞燕, 陈娜, 刘飞祥, 等. 间充质干细胞源性外泌体在缺血性脑卒中后神经血管单元中的作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(21): 5365-5372.
- [65] LIU, YANG T H, LI H D, et al. Exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells are a potential treatment for ischemic stroke [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(10): 2246-2251.
- [66] ZHUO H, CHEN Y, ZHAO G. Advances in application of hypoxia-preconditioned mesenchymal stem cell-derived exosomes [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2025, 13: 1583347.
- [67] 居怡, SERAG A H A, 施戈韬, 等. 外泌体作为药物递送载体的研究进展 [J]. *药学进展*, 2023, 47(11): 804-816.
- [68] HAN L, ZHAO Z R, HE C S, et al. Removing the stumbling block of exosome applications in

- clinical and translational medicine; expand production and improve accuracy [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 57.
- [69] TIAN T, ZHANG H X, HE C P, et al. Surface functionalized exosomes as targeted drug delivery vehicles for cerebral ischemia therapy [J]. *Biomaterials*, 2018, 150: 137-149.
- [70] BELHADJ Z, HE B, DENG H L, et al. A combined "eat me/don't eat me" strategy based on extracellular vesicles for anticancer nanomedicine [J]. *J Extracell Vesicles*, 2020, 9(1): 1806444.
- [71] LIANG Y H, XU X, XU L M, et al. Chondrocyte-specific genomic editing enabled by hybrid exosomes for osteoarthritis treatment [J]. *Theranostics*, 2022, 12(11): 4866-4878.
- [72] 芦晓红, 赵源, 何军. 杂合外泌体囊泡作为药物递送载体的研究进展 [J]. *中国医药工业杂志*, 2023, 54(7): 1020-1025.
- [73] ZHENG L L, HU B, ZHAO D, et al. Recent progresses of exosome-liposome fusions in drug delivery [J]. *Chin Chem Lett*, 2024, 35(2): 107-117.
- [74] ZHOU X, DENG X H, LIU M F, et al. Intranasal delivery of BDNF-loaded small extracellular vesicles for cerebral ischemia therapy [J]. *J Control Release*, 2023, 357: 1-19.
- [75] WANG A, HUANG J, JI M, et al. Membrane budding inspired biomimetic nanocarrier delivers brain-derived neurotrophic factor to improve AD cognition [J]. *Adv Funct Mater*, 2025, 35(10): 2416572.
- [76] CHEN Z, FAN H, CHEN Z Y, et al. OECs prevented neuronal cells from apoptosis partially through exosome-derived BDNF [J]. *J Mol Neurosci*, 2022, 72(12): 2497-2506.
- [77] LIU S, FAN M, XU J X, et al. Exosomes derived from bone-marrow mesenchymal stem cells alleviate cognitive decline in AD-like mice by improving BDNF-related neuropathology [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 35.
- [78] ZHAI Y X, WANG Q W, ZHU Z C, et al. High-efficiency brain-targeted intranasal delivery of BDNF mediated by engineered exosomes to promote remyelination [J]. *Biomater Sci*, 2022, 10(19): 5707-5718.
- [79] WANG C C, HU X M, LONG Y F, et al. Treatment of parkinson's disease model with human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes loaded with BDNF [J]. *Life Sci*, 2024, 356: 123014.
- [80] LIU S B, CHEN L, GUO M, et al. Targeted delivery of engineered RVG-BDNF-exosomes: a novel neurobiological approach for ameliorating depression and regulating neurogenesis [J]. *Research*, 2024, 7: 0402.
- [81] GOTOH S, KAWABORI M, FUJIMURA M. Intranasal administration of stem cell-derived exosomes for central nervous system diseases [J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(6): 1249-1255.
- [82] IKEDA T, KAWABORI M, ZHENG Y, et al. Intranasal administration of mesenchymal stem cell-derived exosome alleviates hypoxic-ischemic brain injury [J]. *Pharmaceutics*, 2024, 16(4): 446.
- [83] PRICE R D, MILNE S A, SHARKEY J, et al. Advances in small molecules promoting neurotrophic function [J]. *Pharmacol Ther*, 2007, 115(2): 292-306.
- [84] AHN S Y, SUNG D K, CHANG Y S, et al. BDNF-overexpressing engineered mesenchymal stem cells enhances their therapeutic efficacy against severe neonatal hypoxic ischemic brain injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11395.
- [85] 安阳方. 高表达 BDNF 间充质干细胞源性外泌体对 MCAO 大鼠脑损伤的保护作用 [D]. 衡阳: 南华大学, 2019.
- [86] ZHAO H, LI Y J, CHEN L H, et al. HucMSCs-derived miR-206-knockdown exosomes contribute to neuroprotection in subarachnoid hemorrhage induced early brain injury by targeting BDNF [J]. *Neuroscience*, 2019, 417: 11-23.
- [87] CHOI B Y, HONG D K, KANG B S, et al. Engineered mesenchymal stem cells over-expressing BDNF protect the brain from traumatic brain injury-induced neuronal death, neurological deficits, and cognitive impairments [J]. *Pharmaceutics (Basel)*, 2023, 16(3): 436.
- [88] 黄子芮, 梁文佳, 朱青云, 等. 间充质干细胞源性外泌体在创伤性脑损伤治疗中的研究进展 [J]. *中国现代医生*, 2024, 62(5): 129-132. (下转第 864 页)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.06.022

## 早发冠心病影响因素的研究进展\*

郭晋田<sup>1</sup>综述,李 凌<sup>2△</sup>审校

1. 山西医科大学第一临床医学院,山西太原 030001;2. 山西医科大学第一医院医学检验科,山西太原 030001

**摘要:**冠心病(CHD)通常被视为老年性疾病,但近年来发病呈现明显的年轻化趋势。早发冠心病(PCHD)是指发病年龄男性<55岁、女性<65岁的CHD。鉴于部分PCHD患者的病因无法完全用传统危险因素解释,亟需深入探索其多因素交互机制及新型生物标志物。该文系统回顾了PCHD的遗传、炎症与代谢、环境及行为等多维度影响因素及其交互作用,并综述了肠道菌群、非编码RNA等新兴领域及新型生物标志物的研究进展。此外,该文还总结了PCHD相关风险预测模型的研究进展,分析了现有模型的局限性,并对未来整合多维度数据、利用机器学习算法构建精准预测模型的改进方向进行了探讨。最后,基于对上述多因素作用的综合分析,指出了当前研究的不足并对未来研究方向进行了展望,以期为PCHD的早期防治提供新思路,改善年轻人群的心血管健康水平。

**关键词:**早发冠心病; 影响因素; 交互作用; 遗传; 炎症; 代谢; 环境暴露; 风险预测模型  
**中图分类号:**R541.4;R446.9 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2026)06-0858-07

## Advances in research on influencing factors for premature coronary heart disease\*

GUO Jintian<sup>1</sup>, LI Ling<sup>2△</sup>

1. The First Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China

**Abstract:** Coronary heart disease (CHD) is traditionally considered a disease of the elderly; however, a significant trend toward a younger age of onset has been observed in recent years. Premature coronary heart disease (PCHD) is defined as CHD occurring in men aged < 55 years and women aged < 65 years. Given that the etiology in some patients with PCHD cannot be fully explained by traditional risk factors, an in-depth exploration of its multi-factorial interaction mechanisms and novel biomarkers is urgently required. This article systematically reviews the multi-dimensional risk factors for PCHD, including genetic, inflammatory, metabolic, environmental and behavioral aspects, as well as their interactions. It also summarizes research progress in emerging fields, such as gut microbiota and non-coding RNA, along with novel biomarkers. Furthermore, this review outlines advances in PCHD-related risk prediction models, analyzes the limitations of existing models, and discusses future directions for improvement, specifically regarding the integration of multi-dimensional data and the utilization of machine learning algorithms to construct precise prediction models. Finally, based on a comprehensive analysis of the aforementioned multi-factorial interactions, this review highlights the limitations of current research and provides an outlook on future research directions, aiming to offer novel insights for the early prevention and treatment of PCHD and to improve cardiovascular health outcomes in younger populations.

**Key words:** premature coronary heart disease; influencing factor; interaction; genetics; inflammation; metabolism; environmental exposure; risk prediction model

近年来,伴随人们生活方式转变与环境污染暴露水平的上升,冠心病(CHD)发病呈现年轻化趋势。《中国心血管健康与疾病报告 2023》要点解读<sup>[1]</sup>显示,

住院患者CHD发病年龄<55岁占比为16.6%。根据《美国国家胆固醇教育计划成人治疗组第三次报告》<sup>[2]</sup>中的判断标准,早发冠心病(PCHD)特指发病年

\* 基金项目:山西省科技厅项目(2022D100062062016334405485775)。

△ 通信作者, E-mail: liling638@163.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20260227.1144.002\(2026-02-27\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20260227.1144.002(2026-02-27))

引用格式:郭晋田,李凌.早发冠心病影响因素的研究进展[J].检验医学与临床,2026,23(6):858-864.