

DOI: 10.3969/j.issn.1673-713X.2024.06.014

· 产业论坛 ·

我国外泌体产业发展的思考与建议

吴曙霞, 王立生, 李秋实

细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EV) 由多种细胞 (如树突状细胞、干细胞、上皮细胞、肿瘤细胞等) 在生理或病理状态下分泌^[1], 并广泛存在于血液、尿液、唾液、腹水和胆汁等体液中, 可被体内几乎所有细胞释放和接收, 是细胞间通信的有效系统。细胞外囊泡尺寸从 10~2000 nm, 包括外泌体、微泡和凋亡小体。其中外泌体是研究最为集中, 被认为是细胞旁分泌作用的主要效应物质^[2]。1983 年, Pan 和 Johnstone^[3]首次观察到外泌体从绵羊网织红细胞中释放。外泌体的直径范围为 30~150 nm, 被认为是最小的囊泡类型。它们由管腔内出芽的多囊泡内体 (multivesicular bodies, MVB) 产生, 并在 MVB 与质膜融合时释放。

细胞外泌体是细胞治疗和再生医学领域一个发展迅速的分支, 具有巨大的市场潜力和临床应用前景, 但外泌体治疗产品质量控制较为复杂, 受多种因素影响, 如来源细胞、制备工艺与生产体系等。随着更多的研究和技术进步, 预计这一领域将在未来几年内实现显著增长。我国在外泌体研究方面已拥有一些突破性的成果和技术相对成熟的公司, 在外泌体递药载体、干细胞外泌体药物研发与诊断都有布局。但外泌体领域技术积累及产业转化率与国外相比还有一定差距, 行业的发展还处在早期阶段, 既面临巨大的发展机遇, 也需要应对产业技术与法规的挑战。如何提升创新能力、加强产业转化研究, 进一步解决制约外泌体产业发展的关键问题, 是当前国内产业亟待考虑和突破的重点。为促进我国外泌体产业的发展, 本文对国内外外泌体研究领域进行了系统调研和综述, 供相关研究者、医疗机构与企业参考, 为产业政策提供一些信息支撑与建议。

1 外泌体发展对健康经济的意义

1.1 老龄化带来医疗与健康挑战

中国的老龄化程度正在迅速加深。根据中国国家统计局的数据, 60 岁及以上的老年人口比例在持续上升, 约占总人口的 20%, 高达 2.8 亿^[4]。随着生育率的下降和人均寿命的延长, 预计未来几十年这一比例将持续增长。随着老年人口的增加, 慢性疾病和与年龄相关的健康问题日益凸显, 医疗健康需求增加, 这对医疗保健系统提出了更高的要求。

干细胞外泌体在应对老龄化相关问题方面具有独特的作用, 干细胞外泌体含有多种生长因子和信号分子, 可以促进老化组织的修复和再生。干细胞外泌体还可通过其抗炎和免疫调节作用减缓老年性疾病进程, 如神经退行性疾病^[5]、心血管疾病^[6]、骨质疏松^[7]、阿尔茨海默病^[8]等。在改善慢性疾病症状和促进老年人的整体健康方面, 干细胞外泌体具有极大的潜力, 可以提高老年人的生活质量。

1.2 重大疾病需要有效治疗方案

据世界卫生组织 (WHO) 报告, 2020 年, 全球 74% 的死亡 (3100 万) 归因于非传染性疾病 (NCDs), 主要的非传染性疾病包括: 心血管疾病、癌症、慢性呼吸系统疾病和糖尿病^[9]。此外, 免疫性疾病包括类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等发病率也日益增高。目前慢性疾病带来的治疗成本高昂, 缺乏根治性的药物治疗和医疗干预措施, 长期的疾病负担严重影响患者的生活质量。外泌体可以作为药物传递系统, 将治疗分子直接输送到病变部位, 提高癌症等慢性重大疾病治疗的效率和针对性^[10]。干细胞外泌体通过其抗炎和免疫调节作用发挥治疗作用, 同时促进受损组织的修复和再生^[11], 为慢性重大疾病治疗提供了更好的解决方案。骨髓间充质干细胞外泌体药物 (ExoFlo-15) 目前已进入临床 III 期, 结果显示对于 COVID-19 肺炎所致中度至重度呼吸衰竭患者 60 天死亡率显著降低^[12]。

1.3 健康美好生活的需求日益增长

中国现代经济的快速发展对人民健康产生了深远的影响, 并激发了人们对美好健康生活的需求。同时人均医疗资源的增加, 包括医疗设施的现代化和医疗服务的普及使得人们对于先进医疗技术的可及性大大提高。随着生活水平的提高, 健康意识不断提升, 越来越多的人不满足于治疗应用, 越来越重视健康问题。人们开始主动追求医疗美容服务, 对延缓衰老、保持青春活力的需求日益增强, 相关方面投入大幅度增加。

干细胞外泌体在皮肤再生、抗衰老等方面展现出巨大潜力。干细胞外泌体可加速组织的修复和再生, 对皮肤屏障有较好的修复作用^[13], 能有效改善身体形态和组织重塑, 为人们提供了一种更为安全和有效的医疗美容方法。

2 外泌体产业的发展现状

2.1 外泌体有望成为新型诊治平台技术

2.1.1 无细胞治疗产品的优势 外泌体作为无细胞治疗产品的代表, 具有细胞治疗所无法比拟的优势。首先, 外泌体的生物特性使其具有较低的免疫原性, 对于患者的免疫系统具有更好的安全性, 从而减少了治疗相关的副作用和并发症风险。其次, 外泌体具有较好的生物稳定性, 相比于活细胞,

基金项目: 中山市重大科技专项 (2022A1004)

作者单位: 528437 中山, 艾一生命科技 (广东) 有限公司 (吴曙霞、李秋实); 100070 北京, 中关村三有利再生医学中心 (王立生)

通信作者: 吴曙霞, Email: wushuxia2008@126.com

收稿日期: 2024-02-28

它们能更好地承受长期储存和运输过程中的环境变化。极大地便利了外泌体的商业化流程和临床应用。

2.1.2 广泛的诊疗应用潜力 外泌体作为生物载体的多功能性，为其在多个医疗领域的应用提供了可能^[14]。在药物传递系统方面，外泌体可以作为有效成分的载体，将药物直接输送到疾病部位，提高治疗的针对性和效率。在再生医学中，外泌体的再生和修复特性被用于促进组织修复和再生，特别是在骨科和心脏病学等领域。此外，在精准医疗和个性化治疗方面，外泌体携带大量生物信息，助力疾病的早期诊断和治疗方案的制订。

2.1.3 巨大治疗优势与潜力 外泌体研究和应用不仅展示出显著的治疗潜力，而且为未来的医疗创新铺平了道路。随着生物技术的不断进步，外泌体的应用领域预计将进一步扩大，涵盖更多种类的疾病和治疗需求。同时，随着对外泌体生物学特性的深入理解，我们可以预见将有更多创新的治疗方法和策略出现，进一步推动医疗行业的发展。

(1)覆盖广泛的疾病谱：外泌体在治疗领域的一个显著优势在于其能够针对多种没有满意治疗手段的疾病提供有效治疗方案。美国 Clinical trials 临床试验数据库中，外泌体对肿瘤、呼吸系统、心血管系统、中枢神经系统等多系统疾病均显示出临床的潜力（图 1）。其中以肿瘤临床试验数量最多，例如外泌体能够携带抗癌药物直接作用于肿瘤细胞，减少药物对正常细胞的损伤，并提高治疗的靶向性和效果。在心血管疾病领域，外泌体通过促进受损心脏组织的修复和再生，为治疗提供了新的途径。炎症性和自身免疫性疾病领域，外泌体的抗炎和免疫调节特性为治疗诸如类风湿关节炎等自身免疫性疾病提供了新的希望。

(2)神经领域的独特优势：外泌体在神经科学领域的应用尤为突出，它们展现出对神经系统疾病的独特治疗潜力。越来越多的证据表明外泌体可以穿过血脑屏障^[15]，输送其携带的有效物质（核酸、蛋白质和脂质），成为大脑药物递送的有效载体^[16]。对于阿尔茨海默病、帕金森病等神经退行性疾病，外泌体能够传递神经保护性因子，帮助减缓病情进展。在脑损伤或脊髓损伤等情况下，外泌体的再生和修复特性对神经细胞的恢复提供支持。以外泌体为递送载体的新型药物递送工具及靶向治疗方式有望为神经退行性疾病、抑郁症、脑部肿瘤等多种中枢神经系统疾病提供全新的且更加有效的临床治疗策略。

(3)扩展治疗策略的潜力：外泌体的治疗优势不仅局限于当前的应用，它们还为未来的治疗策略提供了广阔的可能性。外泌体的应用有望推动个性化医疗的发展，通过分析患者特定的外泌体内容，可以定制更有效的治疗方案。此外，将外泌体与其他治疗方法，如与生物材料^[17]等结合使用组合治疗，有望提高疗效和减少副作用。

2.2 我国外泌体研究发展居于全球领先地位

中国外泌体产业的竞争力优势在于技术发展的后发优势，以及在自主创新、产业链管理以及全球领先企业和产品

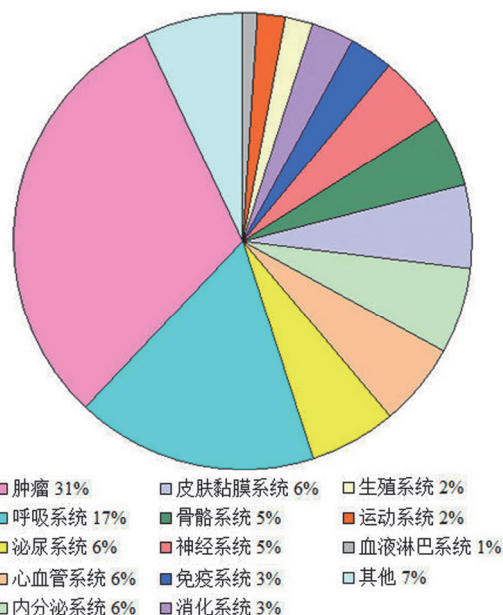


图 1 Clinical trials 数据库中外泌体临床试验分布

培育上的综合实力，当前处于全球第一梯队市场地位，更重要的是为未来的可持续发展和抢占国际领导地位奠定了基础。

2.2.1 外泌体研究成果快速增长 从基础研究角度来看，在 Web of Science 数据库中，与美国相比，我国外泌体研究虽然起步稍晚但发展迅猛，目前在部分研发方向上已经占据了国际领先地位，自 2020 年以来，每年发表的论文数量位居国际前列（图 2）。全球干细胞外泌体研究持续增加，且主要聚焦在干细胞外泌体、工程化外泌体、药物载体等研究方向。随着学科的迅猛发展以及干细胞和组织工程技术的广泛应用，干细胞研究在转化医学的推动下，即将走向广阔的产业化、市场化的道路，应该给予更多的重视和支持。

2.2.2 具有自主创新与知识产权 知识产权技术创新成果是提升科技竞争力的关键。中国作为早期参与外泌体研究和应用的国家之一，在全球外泌体基础研究与产业化方面都占据了重要位置^[18]。从专利申请数量来看，全球范围内外泌体技术已经超越了英国、韩国、日本，仅次于美国（图 3）。通过持续的研发投入，我国外泌体产业不仅具有自主知识产权的技术与产品，而且与国际处于同一水平，将可能产生全球领先企业与领先产品。中国已在外泌体的提取、纯化和应用技术方面取得重要突破。

2.2.3 产业链的完整性与可控性 我国在外泌体产业链的每一个环节，从基础研究、临床试验到生产和市场推广，都建立了较为完善的体系。通过优化供应链管理，中国的外泌体产业能够更有效地控制成本、提高生产效率，提升质量。支持国内企业在外泌体领域的发展，鼓励创新和国际化战略，将有助于培养具有全球竞争力的领先企业。同时通过严格的质量控制和不断的技术创新满足国际标准的审评与监管要求。

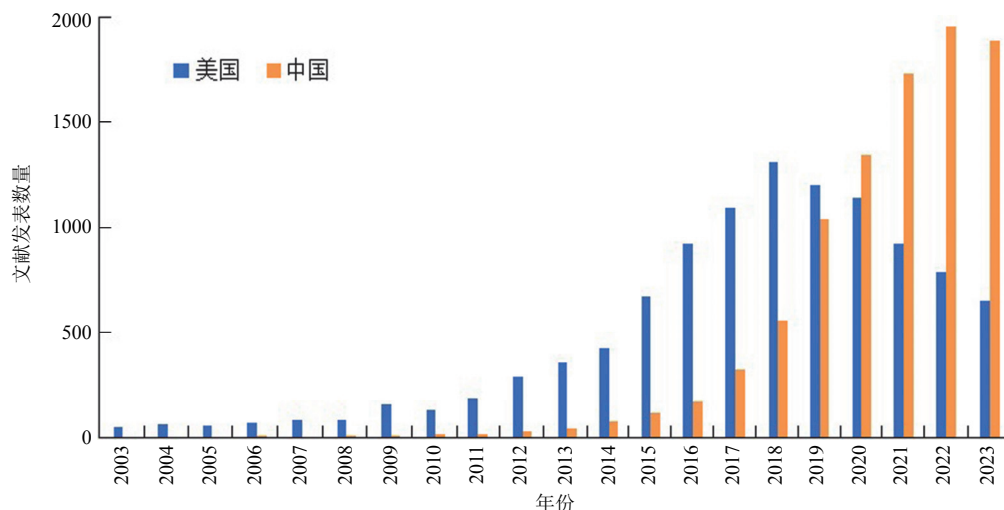


图 2 我国与美国外泌体相关文献发表数量趋势

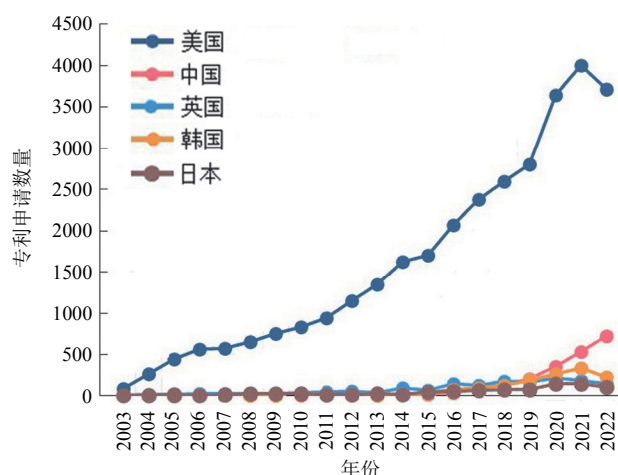


图 3 外泌体领域专利申请数量领先国家发展趋势

3 外泌体产业存在的问题与挑战

外泌体产业处于蓬勃向上发展的阶段，癌症早筛、早诊、载药、治疗等创新疗法层出不穷，神经医学、罕见病领域的应用创新也不断有新的突破，取得了很多有希望的成果并已经进入临床试验阶段，未来必将在医学领域取得重大进展。但总的来说，外泌体生物治疗方案的探索还处于起步阶段。目前，外泌体技术领域还存在一些瓶颈问题，如外泌体分离纯化的方法尚未形成适应于大规模药物制剂应用的规

范方法，影响研究结果的可重复性。外泌体进入受体细胞后的转归、生物分布、药代动力学和靶向递送器官分布的特异性以及疾病的治疗机制尚未完全阐明。

3.1 产品审评指南标准

在外泌体产品上市方面，FDA 已批准美国、韩国、澳大利亚等多个国家外泌体产品进入临床阶段，其中治疗中度至重度急性呼吸窘迫综合征的 ExoFlo 进入 III 期试验，即将突破上市（表 1）。大量的临床研究也表明外泌体在临床使用观察期内安全可控，副作用较少，外泌体药物即将进入临床应用的加速期。

我国目前外泌体研发均处于临床前阶段，研发单位缺乏技术审评指南指导。虽然外泌体作为新颖的治疗模式，存在审评指标和政策监管科学问题需要研究，但无论是从产业认识上还是指导上均存在一定滞后，关键的质量指标上还存在指导原则上的缺乏，以及审评路径上的不确定性，也在一定程度上制约了外泌体药物研发进程。

3.2 外泌体工艺体系

与单克隆抗体产品相比，外泌体技术工艺尚未完全成熟。其规模量产、成分异质性、保存需要冷链等因素均是产业化发展、用于临床标准化需要解决的问题。在生产环节上，制备外泌体的生产过程仍缺乏公认合理的制备工艺，受限于对外泌体理化性质上的理解，大部分的生产设备无法精准满

表 1 全球进入临床阶段的外泌体药物

公司	产品	适应证	研发阶段
Aegle Therapeutics	骨髓间充质干细胞外囊泡 (AGLE-102)	营养不良性大疱性表皮松懈症	II 期
		烧伤	I 期
Codiak Biosciences	工程化外泌体 exoSTING	实体瘤	II 期
Direct Biologics	骨髓间充质干细胞来源 EV (ExoFlo)	难治性克隆氏病	I 期
		轻度至中度 COVID-19	II 期
		COVID-19 中度至重度急性呼吸窘迫综合征	III 期
ExoPharm	血小板和成体干细胞来源外泌体	伤口愈合不良	I 期
Brexogen	间充质干细胞外泌体	特应性皮炎	I 期
Organicell	围产期的无细胞生物治疗剂 Zofin™	长期 COVID-19 症状	II 期

足工艺要求。外泌体培养、分离、纯化等工艺仍需进行大量的研究和评价。外泌体作为新兴的治疗方式，还无法实现有针对性的科研服务和外包研究，这些都有待于技术进步和审评标准的明确。

3.3 产业链上下游配套

外泌体药物研发目前产业上下游的试剂耗材、配件和设备都处于发展中，主要制造设备、试剂和耗材仍以进口为主，跨国企业仍处于垄断地位，国内企业产品处于起步阶段。现有生产设备来自于抗体、蛋白等生物制品制造，针对外泌体生产的产业技术经验不足，合同研究机构的服务缺乏外泌体的针对性。目前还缺乏从上游到下游，全流程、规模化、临床级的外泌体研究与制备评价的完整解决方案。因此面向外泌体的分离和纯化、标准化、稳定性和储存的技术挑战，亟需实现产业链的自主可控，从技术流程上健全产业链。

4 思考与建议

加强再生医学基础研究投入，培养高层次人才，加强国际性的科学与技术交流，是外泌体科技领域发展的共性基础条件。除此之外，对于外泌体产业的发展，尤其需要重视的有以下方面。

4.1 加强产业标准与政策支持

虽然外泌体领域已取得巨大进展，但仍存在成果转化瓶颈，至今批准上市的产品数量极少。作为新技术和新产品，在产品上市应用前需要建有完善的监管与规范体系和制度。全球及我国外泌体技术和产业的发展十分迅猛，美国外泌体产品已进入到临床 III 期。建议国家监管部门带领行业制订外泌体药物临床和质量控制的标准，明确相应的评审和监管的标准体系，促进外泌体治疗的医疗技术临床转化。加强产业与监管对话，参与制订和优化相关的监管政策和指南。

4.2 提升产业自主创新能力

从产业化角度来看，我国部分企业已经掌握了工业化生产和分离纯化外泌体的技术，这为外泌体产品走向临床应用奠定了基础。未来，我国需要不断提升外泌体定向改造技术等基础研究、标准化生产等方面的创新能力，与学术界、行业内其他企业以及潜在的商业伙伴建立合作关系，产学研协同共享资源和知识，加速产品的开发和商业化。通过技术转让或共享，促进学术研究成果向产业应用的转化，以发挥外泌体本身具有的天然优势、精准治疗优势等，创造更大的产业效益和社会效益。

4.3 促进多方资金投入

在我国外泌体领域高速发展阶段，我国需要加大投入，扶持一批向临床转化的重点项目以及创新实力突出的重点企业，在对提升我国国民健康水平做出更大贡献的同时，推动我国外泌体产业在全球市场占据更大的份额、增强产业竞争力。引导促进多方资金投入以加强对外泌体这一前沿科技的发展，发起非政府组织资助等多方资金投入。同时加强行业交流，公开展示行业研发成功案例和积极的数据结果，以

增加外泌体技术的可见度和吸引力。加强行业科学出版与专业会议，提升技术的学术地位和行业认可度。建立行业联盟，共享资源，降低研发成本和风险。保持与投资者的透明沟通，分享研发进展、市场机会和潜在风险，建立信任。利用股权融资和债务融资，吸引资本对外泌体领域的关注，扶持科技领头羊类企业通过资本市场和公开市场融资。

外泌体作为细胞治疗下一代创新性治疗方式，在多个治疗领域表现出巨大的潜力。尤其是神经系统、皮肤病和炎症疾病等方面的数据引人注目，在小分子、重组蛋白、干细胞等治疗方法之外又提供了一个新颖的治疗手段，而且由于独特的多机制和药物递送性质，外泌体有望成为上述疾病治疗的下一代疗法。随着临床前研究的不断进展，全球主要国家的领先外泌体疗法均已在临床开发阶段，基于外泌体的临床治疗也被提上日程。

随着产业化的进一步深入，对外泌体基础研究、大规模生产以及临床应用构成了下一阶段的主题。其产业化必须依靠学术界、医疗界和产业界的协同努力，以实现外泌体的规模化生产、临床概念验证最终到临床应用，才能提升人民健康福祉。

参考文献

- [1] Zaborowski MP, Balaj L, Breakefield XO, et al. Extracellular vesicles: composition, biological relevance, and methods of study. *Bioscience*, 2015, 65(8):783-797.
- [2] Théry C, Witwer KW, Aikawa E, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *J Extracell Vesicles*, 2018, 7(1):1535750.
- [3] Pan BT, Johnstone RM. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro: selective externalization of the receptor. *Cell*, 1983, 33(3):967-978.
- [4] Ministry of Civil Affairs of the People's Republic of China; Office of the National Working Committee on Aging. (2023-12-14) [2024-01-02]. Communique on the development of the national cause for aging in 2022. <https://www.mca.gov.cn/n152/n165/c1662004999979996614/attr/315138.pdf>. (in Chinese)
中华人民共和国民政部，全国老龄工作委员会办公室. 2022 年度国家老龄事业发展公报. (2023-12-14) [2024-01-02]. <https://www.mca.gov.cn/n152/n165/c1662004999979996614/attr/315138.pdf>.
- [5] Yu Z, Teng Y, Yang J, et al. The role of exosomes in adult neurogenesis: implications for neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res*, 2024, 19(2):282-288.
- [6] Zhao H, Chen X, Hu G, et al. Small extracellular vesicles from Brown adipose tissue mediate exercise cardioprotection. *Circ Res*, 2022, 130(10):1490-1506.
- [7] Yang S, Zhu B, Yin P, et al. Integration of human umbilical cord mesenchymal stem cells-derived exosomes with hydroxyapatite-embedded hyaluronic acid-alginate hydrogel for bone regeneration. *ACS Biomater Sci Eng*, 2020, 6(3):1590-1602.
- [8] Cone AS, Yuan XG, Sun L, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles ameliorate Alzheimer's disease-like phenotypes in a preclinical mouse model. *Theranostics*, 2021, 11(17):8129-8142.

- [9] World Health Organization. World health statistics 2023: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. (2023-05-19) [2024-01-02]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240074323>.
- [10] Kim H, Jang H, Cho H, et al. Recent advances in exosome-based drug delivery for cancer therapy. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(17):4435.
- [11] Kou M, Huang L, Yang J, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles for immunomodulation and regeneration: a next generation therapeutic tool? *Cell Death Dis*, 2022, 13(7):580.
- [12] Lightner AL, Sengupta V, Qian S, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicle infusion for the treatment of respiratory failure from COVID-19: a randomized, placebo-controlled dosing clinical trial. *Chest*, 2023, 164(6):1444-1453.
- [13] Ye C, Zhang Y, Su Z, et al. hMSC exosomes as a novel treatment for female sensitive skin: an *in vivo* study. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10:1053679.
- [14] Liu H, Yang SJ, Li YX. Prospects and research hotspot analysis on mesenchymal stem cell exosomes. *Chin Med Biotechnol*, 2022, 17(1):64-69. (in Chinese)
刘慧, 杨淑娇, 李玉霞. 间充质干细胞外泌体研究热点分析与前景展望. *中国医药生物技术*, 2022, 17(1):64-69.
- [15] Felker J, Agnihotri S. Hurdling over the blood-brain barrier with exosome technology. *Neuro Oncol*, 2022, 24(11):1884-1885.
- [16] Mattingly J, Li Y, Bihl JC, et al. The promise of exosome applications in treating central nervous system diseases. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(12):1437-1445.
- [17] Zou J, Yang W, Cui W, et al. Therapeutic potential and mechanisms of mesenchymal stem cell-derived exosomes as bioactive materials in tendon-bone healing. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1):14.
- [18] Liu W, Wu SX, Liu H. Analysis on the development trend and competition pattern of stem cell exosomes from the perspective of patents. *Chin Med Biotechnol*, 2022, 17(5):453-461. (in Chinese)
刘伟, 吴曙霞, 刘慧. 专利视角的干细胞外泌体发展趋势和竞争格局分析. *中国医药生物技术*, 2022, 17(5):453-461.

(上接第 583 页)

- [5] National Disease Control and Prevention Administration. Overview of National Statutory Infectious Disease Epidemic in 2023. (2024-09-18). https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzxx/c100016/common/content/content_1836299733133275136.html. (in Chinese)
国家疾病预防控制中心. 2023 年全国法定传染病疫情概况. (2024-09-18). https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzxx/c100016/common/content/content_1836299733133275136.html.
- [6] Martin IE, Tsang RS, Sutherland K, et al. Molecular characterization of syphilis in patients in Canada: azithromycin resistance and detection of *Treponema pallidum* DNA in whole-blood samples versus ulcerative swabs. *J Clin Microbiol*, 2009, 47(6):1668-1673.
- [7] Nahmias AJ, Schollin J, Abramowsky C. Evolutionary-developmental perspectives on immune system interactions among the pregnant woman, placenta, and fetus, and responses to sexually transmitted infectious agents. *Ann N Y Acad Sci*, 2011, 1230:25-47.
- [8] Satyaputra F, Hendry S, Braddick M, et al. The laboratory diagnosis of syphilis. *J Clin Microbiol*, 2021, 59(10):e0010021.
- [9] Xia DJ, Yuan LF, Zhou Q, et al. Laboratory evaluation of *treponema pallidum* antibody rapid tests. *Chin Med Biotechnol*, 2023, 18(1):11-16. (in Chinese)
夏德菊, 袁柳凤, 周潜, 等. 梅毒螺旋体抗体快速试剂的实验室性能评价. *中国医药生物技术*, 2023, 18(1):11-16.
- [10] Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev*, 1995, 8(1):1-21.
- [11] Xia D, Yuan L, Zhou Q, et al. Performance evaluation of eight *treponema* antibody tests in China. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2022, 104(4):115790.
- [12] de Lemos EA, Belém ZR, Santos A, et al. Characterization of the Western blotting IgG reactivity patterns in the clinical phases of acquired syphilis. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2007, 58(2):177-183.
- [13] Dang Q, Feng J, Lu X, et al. Evaluation of specific antibodies for early diagnosis and management of syphilis. *Int J Dermatol*, 2006, 45(10):1169-1171.