

#外泌體的生髮臨床如何做

許多人患有脫髮，這是由遺傳因素、情緒壓力和精神疾病引起的。外泌體是從間充質幹細胞中分離出來的，並使用特定的處理方法進行純化。外泌體的獨特之處在於它們來源於幹細胞並含有多種生長因子。最新一代治療脫髮的天然產物是外泌體。

FDA唯一批准的治療脫髮的藥物是米諾地爾（一種血管擴張劑）和非那雄胺（一種 5 α 還原酶 II 型和 III 型選擇性抑制劑）。然而，這些藥物都不是很完美。兩者都與有限的療效、作用持續時間和一些顯著的副作用有關。使用細胞產品的再生醫學正在尋找一種治愈速度更快、成本更低的方法。目前的研究主要集中在外泌體對脫髮的療效。

受試者俱有以下標準的“脫髮等級”：

BASP等級：基本型（M2至M3，或C2至C3，或U1至U3）或特殊型（V1至V3，或F1至F3）

女性：Ludwig 等級：I 至 II

對於男性：Norwood-Hamilton 等級：III 至 IV

照相毛髮密度：60 至 190 根頭髮/cm²

休止期頭髮 $\geq$ 5% 受試者同意不進行任何局部治療 受試者同意使用中性洗髮水

每個患者將在兩個月內接受 4 次注射，間隔 14 天；在兩個月內以 14 天的間隔注射外泌體（1.00e10 顆粒）。

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05658094>

外泌體抗衰風靡倫敦，是PRP 效果的幾十倍

皮膚衰老一般指皮膚得顏色、質地、彈性等整體狀況呈下降狀態，比如鬆弛、色斑、凹陷等。產生這些變化得原因有2種，一種是內在老化，即年齡依賴性和自然老化，隨著年齡增長，皮膚衰老；另一種是由環境因素引起得外在老化，又稱光老化，主要指紫外線。紫外線會誘導DNA 突變和間接氧化應激導致細胞損傷真皮和細胞外基質的成纖維細胞。

值得強調得是，光老化引起的皮膚衰老速度明顯快於自然性衰老。所以保養很好的人從皮膚上看不出老，也就是所謂的凍齡女神。

另外，大家熟知的膠原蛋白，能夠使組織看起來更飽滿和更年輕，從而讓皮膚表現得更好。皮膚衰老得特點之一便是原來呈網狀得膠原纖維碎片化，以及 I 型和 III 型膠原合成少了，這樣的結果是臉部鬆弛、產生皺紋。

在韓國仁川國立大學和江原道大學的臨床研究團隊在國際專業期刊Int J Mol Sci.（國際分子科學）發表的題為Exosomes Derived from Human Induced Pluripotent Stem Cells Ameliorate the Aging of Skin Fibroblasts（來自人誘導多能幹細胞的外來體改善皮膚成纖維細胞的老化）的研究報告中提到，經過iPSCs 外泌體處理後，衰老相關- β -半乳糖苷酶（ β SA- β -Gal）的表達水平顯著降低。基質金屬蛋白酶-1（MMP-1）作為一種膠原酶，參與了分泌酶合成，該酶可分解間質膠原蛋白 I 型、II 型和 III 型。

長期以來，將自身血漿中的生長因子重新註入皮膚的PRP的抗衰方法一直受到讚譽，連同實驗室製造的細胞因子，被認為是最有效的皮膚療法之一。

然而，“如果使用信譽良好的外泌體，其效力至少是PRP 的一百倍”英國醫師Shameema Damree 博士聲稱，並且她表示“在外泌體方面，其實我們只看到了冰山一角。”

在皮膚抗衰上，Shameema Damree 博士認為，將外泌體配合美容設備得聯合模式是皮膚抗衰的必須，外泌體可以實現最大效果的皮膚抗衰效果和最小程度的術後反應。

她將外泌體與微針設備一起使用，這種“綜合治療”甚至可以收緊和提亮眼瞼、雙下巴和頸部皺紋。

Damree博士同意“外泌體的成功取決於濃度”。

Damree博士，補充說“外泌體抗衰已經風靡倫敦”。

外泌體擁有三大超能力再生、抗炎和增強免疫力，應用皮膚抗衰時，可以幫助產生更多的膠原蛋白、彈性蛋白和透明質酸，可以治愈皮膚得色素沉著、鎮定發紅、增加真皮厚度，從而讓皮膚更緊緻、更飽滿、更光滑，更富年輕態。隨著外泌體的市場應用逐步拓展，外泌體抗衰一定會在抗衰美容市場獨占鰲頭。

<https://dukespace.lib.duke.edu/dspace/bitstream/handle/10161/26317/nihms-1553540.pdf?sequence=2>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29890746/>

外泌體在化妝品、皮膚護理、組織再生和皮膚病中的治療價值

研究發現，ASC-外泌體釋放的外泌體對皮膚具有再生和抗炎作用，有助於改善皮膚的外觀和質地。這些外泌體被認為可以減少皺紋和色素沉著，並促進膠原蛋白的產生

外泌體是由細胞釋放的小型細胞外納米囊泡，其在化妝品、皮膚護理、組織再生和皮膚病方面的潛力多方被探索。外泌體的治療價值在於其能夠調節細胞微環境、調節基因表達和誘導細胞分化，從而對皮膚健康產生積極影響。

在化妝品方面，外泌體已被用於減少皺紋、改善皮膚紋理和水合作用、增強皮膚彈性，以及減少紫外線輻射引起的炎症和損傷。

外泌體充滿了有助於刺激膠原蛋白生成的分子，有助於減少皺紋和細紋。

此外，外泌體可以幫助修復皮膚損傷，例如陽光損傷和痤瘡疤痕。外泌體蛋白質和脂質有助於使皮膚飽滿和滋潤，從而有助於改善皮膚紋理。外泌體的成分，如細胞因子、核酸、蛋白質和其他生物活性化合物，也可以幫助保護皮膚免受環境壓力的影響，並減少黑斑和其他變色的出現。

研究顯示外泌體能夠幫助改善膚色、質地和外觀，具有多種有前景的治療和抗衰老功效。

本篇文章報導外泌體已被用於 #促進皮膚傷口的組織再生和治療皮膚病，例如 #系統性紅斑狼瘡、#牛皮癬、#特應性皮炎、#系統性硬化症、#色素調節、#白癜風和 #毛髮生長。

這篇綜述也闡述了外泌體在化妝品、皮膚護理、組織再生和皮膚病領域的治療價值。

現有文獻表明，通過進一步研究，外泌體可能成為許多皮膚病的可行治療選擇。

<https://www.mdpi.com/2079-9284/10/2/65>

4例 #斑禿 患者經 #間充質幹細胞治療 後，都長了頭髮

波蘭當地專科醫院進行了人體研究，針對4例平均病程長達5年的斑禿患者進行臍帶間充質幹細胞懸液治療，注射部位為頭皮斑禿處，治療後所有患者均生長了頭髮，且完全無副作用。所有患者頭髮再生率高達80%，治療後前3個月，頭髮再生過程平均增長52.2%。

該4名患者除了患有斑禿外，無其他疾病。同時，在接受間充質幹細胞治療前6週內未曾服用其他任何藥物。

研究人員匯總了4名患者在接受治療前後斑禿嚴重度評分（SALT）的變化（如下表）。

患者	1	2	3	4
治療前評分	26.4%	23.4%	19.4%	40%
治療後12週	17.6%	7.2%	12.2%	22.5%
治療後24週	16.8%	4.8%	2.9%	18.2%

結果顯示，治療後12週，所有患者在細胞懸液給藥部位觀察到毛髮再生，同時斑禿嚴重度評分值下降。這些數據表明，4名患者在接受間充質幹細胞治療後，可明顯看到斑禿嚴重度評分下降，反映出患者斑禿情況明顯改善。

研究人員還匯總了4名患者接受干細胞治療前後的頭髮再生率，具體數據如下表。結果顯示，所有患者頭髮再生率呈肉眼可見的增加。

關於外泌體您需要了解的一切

了解外泌體如何用於皮膚護理、脫髮和整體美學。

外泌體是整個行業的最新流行詞，有望對抗脫髮和改善皮膚健康。但它們是什麼，更重要的是，為什麼每個人都在談論它們？「將外泌體視為拯救世界的微小『優質』包裹。人體中的每個細胞（大部分）都會分泌這些充滿遺傳物質、脂質、蛋白質、生長因子和其他工具的包，當一個細胞分泌這些工具時，會激活另一個細胞發揮魔法，」臨床助理Mona Gohara 博士解釋。耶魯大學醫學院皮膚科教授。還困惑嗎？別擔心——我們採訪了 Gohara 博士，以及明尼蘇達州羅徹斯特 Mayo Clinic 皮膚科醫生 Sarayana Wyles 博士（醫學博士、哲學博士），專門研究再生生物治療學，以及 Dafna Gershoony（PA-C）、ContōR 首席執行官幫助我們更簡單地了解外泌體治療、外泌體如何發揮作用、它們的好處以及如何將它們納入您的日常美容中。請將此視為速成課程指南，以幫助您了解 ELLEvate，並了解您對外泌體的了解。繼續閱讀，發現改善皮膚和濃密頭髮的秘密武器。

什麼是外泌體？

就我個人而言，幫助我理解外泌體的是將它們與現實生活中的事物進行比較。例如，外泌體就像聯邦快遞，它們的包裝中含有生長因子，可以促進細胞更新。“外泌體是一種小型載體囊泡，其中含有生物活性蛋白質、生長因子和核酸的‘貨物’，” Gershoony 說。或者，用更簡單的術語來說，她解釋說：「外泌體是一種小的信使分子，可以幫助體內不同的細胞進行交流。如果你把你的身體想像成一座小城市，那麼外泌體就相當於在細胞之間傳遞訊息的郵政服務。」

什麼是外泌體療法？

Gershoony 是Contōr的首席執行官，這是位於 SoHo 的豪華醫療水療中心，提供外泌體作為再生微針的選擇。「外泌體因其在許多不同醫學應用中的潛力而獲得廣泛認可。外泌體主要研究其快速癒合傷口和減少發炎的能力。它們在美容領域特別受歡迎，可以用來加快某些手術後的癒合時間，」她說。目前，外泌體被局部用於皮膚和頭髮的再生，在這兩個方面都取得了積極的成果。

外泌體對您的日常皮膚護理有何益處？

再生。復興。恢復性的。這些字詞常用來形容外泌體和皮膚的好處和作用。「它可以大大縮短傷口癒合時間，顯著減少與年齡相關的色素沉著，增加皮膚緊緻度，減少細紋和皺紋，滋潤和滋養皮膚，並促進膠原蛋白和彈性蛋白的產生，」格舒尼說。她討論了最近的一項裂臉研究，其中接受微針治療的患者在手術後將外泌體應用於其臉部的一側，而不是另一側。治療後施加外泌體的一側的彈性蛋白增加了 11.3%，彈性蛋白是一種有助於皮膚「彈性」的蛋白質，而沒有施加外泌體的一側沒有看到明顯的改善。

外泌體可以提供與幹細胞治療類似的益處，並且沒有許多不必要的副作用。「幹細胞是活細胞，而外泌體只是小的信使分子，例如幹細胞脫落的碎片，」Gershoony 解釋道。「由於外泌體不是活的，因此它們大大降低了幹細胞移植可能發生的不良反應的風險，例如免疫排斥、腫瘤形成和感染，」她補充道。由於外泌體是在實驗室中純化和測量的，因此濃度不像 PRP 那樣變化，這取決於您的身體製造血小板和生長因子的能力，從而產生更好的結果。

當使用外泌體作為日常護膚和保養的補充時，Gohara 博士建議「在晚上、使用類維生素A之後、保濕之前」進行治療並使用外用藥物作為保養。她解釋說，「夜間是我們

的皮膚自然再生、皮膚細胞更新的時候，我們的皮膚工廠在晚上開放。這時候就該用了！”

使用外泌體的安全方法有哪些？

很明顯，外泌體有很多好處；然而，目前，消費者使用外泌體並從中受益的唯一途徑是局部用藥。

「人們在微針或雷射手術後使用它，這些手術會對皮膚造成故意的小創傷，應用外泌體，這些充滿好處的優質小包裝有助於激活參與傷口癒合的細胞或曾經負責復興的休眠細胞，」 Gohara 博士說。「外泌體是美容產業最熱門的趨勢，但其技術從源頭到生物製造都存在很大的差異。目前，FDA 還沒有批准外泌體在美容領域之外使用的適應症，」 Wyles 博士說。

外泌體治療中需要注意哪些綠燈？

「應該由經過委員會認證的皮膚科醫生進行治療，以確保它是合法產品，而不是除了花錢之外沒有任何作用的仿製品，」 Gohara 博士說道，然後補充道，「如果在正確的環境中使用，它們可以對頭髮生長、傷口癒合和恢復活力具有變革性作用。」對於那些可能對抽血感到拘謹或對神經調節劑或填充劑不感興趣的人來說，外泌體的使用是理想的選擇。Wyles 博士補充道，“消費者還應該尋找綠色標誌，例如源自人類的無細胞產品，例如血小板，血小板是不含基因組 DNA 的小細胞片段，是皮膚癒合和再生的天然支持者。”

大多數可用於美容目的的外泌體不被視為藥物，「就微針而言，外泌體被局部塗抹在皮膚上以縮短癒合時間；這與注射到體內不同，」 Gershoony 說。她的綠色標誌包括“無菌一次性小瓶、使用嚴格淨化流程的公司以及使用這些產品的正確醫療專業人員。”

外泌體治療中需要注意哪些危險訊號？

外泌體是皮膚護理領域的新領域，懷爾斯博士鼓勵消費者尋找對外泌體處理過程以及外泌體來源透明的公司。她說：“消費者應該留意危險信號，例如那些忽視進行 FDA 研究並且不具備確保安全和合乎道德的外泌體採購能力的公司。”

皮膚護理中的外泌體有哪些局部非處方選擇？

市場上似乎出現了越來越多承諾改善皮膚的公司，提供更好、更健康的皮膚。然而，哪些非處方藥是您真正可以信任的呢？「未經辦公室治療的外用產品更難使用，因為它們可能無法充分滲透皮膚，無法產生顯著的效果，」Gohara 博士說。「這就像打開番茄醬但沒有打破密封！漢堡可能永遠看不到它。相同的概念。可能會帶來一點好處，但程度不會很大，」她解釋道。

然而，對於名人美容師 Angela Caglia 來說，外泌體只是她的 Cell Forte 血清（由富含蛋白質的液體 BIOMSC 提供動力）提供的副產品。「該配方含有的不僅僅是外泌體。它由數千種生長因子、纖維連接蛋白、前膠原蛋白勝肽、必需脂肪酸、對抗自由基的抗氧化劑、不同分子量的透明質酸、雪菇和仿生活性輸送系統組成，有助於恢復和維持細胞的完整性。皮膚屏障，同時幫助將活性成分輸送到皮膚更深層，」Caglia 說。他們獲得專利的人類間質幹細胞條件培養基（不含 DNA）新鮮冷凍到達經驗豐富的配方師手中。

Gershony 解釋說，非處方外泌體可能“棘手”，因為“已知外泌體不穩定且半衰期短，必須在特定溫度下儲存。”卡利亞並不一定不同意這一點。「產品配製後外泌體是否穩定尚不清楚。它們可能不是，」她承認，但補充道，“這仍然並不意味著這些成分對整體配方沒有幫助。”Caglia 強調，重要的是她的配方中含有數千種表皮生長因子和蛋白質，她聲稱配方具有“貨架穩定性”，並在其專有的 BIOMSC 中添加了合成外泌體和勝肽，可減少生物衰老的跡象。Caglia 分享說，她使用了貨架穩定、生物

相同的外泌體和勝肽，添加到專利幹細胞條件培養基中，以最大限度地發揮配方中外泌體的功效。基本上，Cell Forte Serum 的配方中最重要的是專利幹細胞條件培養基，而不是外泌體。儘管如此，格舒尼仍心存疑慮。「有些非處方血清聲稱含有外泌體，但它們可能使用植物性外泌體，而這些外泌體與人體細胞並不能很好地相互作用，這使得它們只是行銷炒作，」她實事求是地說。

Plated SkinScience 是另一種外泌體血清，其分佈重點不是在絲芙蘭，而是在醫生辦公室，供患者在治療後使用其外用配方。該公司由醫生科學家創立，他們在最先進的實驗室中進行了超過 15 年的研究，以揭示血小板的更新能力。他們的科學發現催生了專有的 Renewosome 技術，使 Plated SkinScience 系列產品完全保質期穩定，該公司以其配方而聞名。「Plated 與涉及間質幹細胞 (MSC) 衍生的外泌體的典型過程的不同之處在於我們對血小板的創新方法。與通常需要勞動力密集型實驗室擴建以及嚴格的過濾和離心步驟的方法不同，Plated 的流程精簡且高效。」Plated SkinScience 母公司 Rion Aesthetics 執行長 Alisa Lask 說。基本上，透過與血小板合作，他們可以獲得穩定的外泌體，能夠持續地提供更新的姿勢。

作為一個喜歡嘗試最新產品的美容總監，這兩種精華液我都用過。我每個使用了一個月（實際上，我應該每個使用兩個月），但在一個月內，我可以告訴你我注意到了什麼，放棄了所有其他護膚品，只使用精華液。首先，Cell Forte Serum 是水狀的。當我第一次開始使用它時，我有點震驚，因為它的配方感覺不像傳統的精華液。儘管如此，它的稠度的好處是它能很快被我的皮膚吸收。經過一個月的堅持使用，我發現我的細紋似乎稍微變淡了；然而，當我停止使用該產品的那一刻，我注意到我的皮膚很快就改變了。

當使用 Plated SkinScience 時，我立即使用了他們的“強效精華液”，該產品是為臉部整形手術後或辦公室治療後的患者提供的。我使用了它，兩週內，我注意到我的皮

膚發生了變化——看起來有點暗淡。皮膚科醫生告訴我，暗沉是因為我的皮膚細胞更新速度更快，我需要在日常護膚中堅持去角質。我很震驚。我記得有一天晚上我長了一個紅色腫塊，看起來就像是一個討厭的粉刺的開始。除了 PlatedSkin Science Intense Serum 之外，我沒有在皮膚上塗抹任何其他東西。我醒來時臉上沒有紅腫。電鍍皮膚科學似乎也減少了我的細紋和皺紋，但我也注意到，當我停止使用該產品時，我的皮膚恢復了原來的樣子。與 Cell Forte 精華液相比，鍍層 SkinScience 強效精華液在我的皮膚上感覺更粘，我被指示讓它乾燥並完全吸收，然後再使用其他任何東西。

我喜歡使用含有生長因子的精華液，但我必須承認，我錯過了皮膚護理程序的其他部分——我的保濕霜、我的透明質酸。兩種非處方產品都表明我不需要使用任何其他精華液，因為配方中包含了我需要的一切，Plated SkinScience 鼓勵我甚至放棄——喘氣——我的保濕霜（是的，我確實這樣做了，但是，在他們的產品上）網站，他們說您可以使用其他產品）。雖然我知道這些是首次上市的產品，但當涉及到某些主題時，消費者必須更好地接受「少即是多」的教育。雖然我仍然使用這些產品，但當我有更多時間時，我會使用Plated（血清需要10到15分鐘才能完全乾燥並吸收到我的皮膚中），當我也想使用其他產品時，我會使用Cell Forte Serum。我不鼓勵將這些產品與其他產品一起使用，因為它們尚未經過測試。就我個人而言，雖然我願意放棄透明質酸和保濕霜，但我絕對使用臉部防曬霜——我只等了20分鐘就塗抹了（這意味著，有些天我忘記塗抹）。

您應該在什麼年齡考慮在日常皮膚護理中使用外泌體？

Gohara 博士建議在30多歲的時候開始使用外泌體，因為這是“膠原蛋白、透明質酸和外泌體減慢速度的時候，也是陽光損傷和基因開始在皮膚上顯現出來的時候，”她說。「任何想要均勻膚色、改善疤痕、毛孔、細紋、下垂或皮膚紋理的人都可以接受治療，」Gohara 博士補充道。

您如何看待外泌體在皮膚護理領域的未來？

再生美學領域開始蓬勃發展。「外泌體或細胞外奈米顆粒是這一進步的核心，旨在解決皮膚老化的根本原因，」Wyles 博士解釋道，他負責監督 Plated SkinScience 的臨床試驗。「我們對外泌體技術的了解還只是冰山一角，包括理想的來源、生物製造和穩定性因素，」她說。需要繼續進行研究和臨床研究，讓科學和消費者了解外泌體的可能性，懷爾斯博士稱之為「自視黃醇出現以來護膚領域最大的飛躍」。

https://www.elle.com/beauty/makeup-skin-care/a46258378/what-are-exosomes-in-skin-explained/?fbclid=IwAR2frZkVK5e00hUoaLy2Q73O8hY3UTmplpwt0TPrvIE9CgkW_5Nltc0iwWQ

#外泌體可改善皮膚光老化

使用🍀 #無針注射器進行外泌體治療🍀來自 3D 培養的球體的外泌體具有抗皮膚老化特性，並具有預防和治療皮膚老化的潛力。

幹細胞衍生的外泌體是由幹細胞分泌的無細胞囊泡。由於它們攜帶的功能性蛋白質和遺傳信息，外泌體在細胞間通訊中發揮著關鍵作用。

幹細胞衍生的外泌體在皮膚美容方面具有重要地位，例如傷口癒合、皮膚老化和疤痕形成。

🌸🌸 幹細胞衍生的外泌體為美容皮膚病學提供了一種潛在的工具。🌸🌸 幹細胞衍生的外泌體在調節皮膚生理和病理生物學功能方面的表現表明，幹細胞衍生的外泌體在美容皮膚病學中具有潛力。

<https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acsnano.9b04384>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34536054>

#幹細胞外泌體霧化通過鼻腔吸入形式能抑制免疫系統風暴及治療新冠肺炎病毒對肺部的損傷。

#幹細胞外泌體霧化吸入 通過鼻腔吸入形式，已經確認能抑制免疫系統風暴，也能 #治療新冠肺炎病毒對肺部的損傷。

2020年2月《自然》雜誌旗下的Nature Communications在線發表的一項研究，為肺纖維化患者提供了一種潛在的無創治療手段。來自北卡羅萊納州立大學的研究團隊報告，利用霧化吸入的方式輸送肺幹細胞分泌物，可幫助小鼠和大鼠修復肺纖維化所致的肺損傷。

研究發現，LSC主要通過其細胞分泌物來發揮治療作用。細胞分泌物是LSC釋放到細胞外的各種生物活性產物，包括外泌體和其他可溶性細胞因子。如果可以使用有效的分泌產物代替實際細胞，在保留幹細胞的治療益處同時，還可以減少潛在的安全問題。於是，研究人員在此次新工作中收集了LSC分泌物和外泌體，驗證其治療肺纖維化的可行性。

在中國臨床試驗註冊中心登記註冊的《間充質幹細胞外泌體霧化吸入治療新型冠狀病毒肺炎(COVID-19)的關鍵技術研究》項目（ChiCTR2000030261），其目的是利用 #幹細胞外泌體的抑制炎症因子和增強機體免疫力的作用，通過霧化吸入肺直接接觸病灶的方式，促進新冠病毒肺炎患者早日康復，減少並發症。研究人員突破了給藥途徑的局限，在方法學上嘗試創新，將外泌體霧化後吸引入體，起到修復新冠病毒給肺部帶來的損傷的作用。

2021年8月，瑞金醫院呼吸與危重症醫學科瞿介明教授團隊首次驗證經霧化吸入異體人源間充質基質幹細胞外囊泡在臨床應用中的可行性及安全性，相關研究成果刊發在國際頂級權威雜誌Journal of Extracellular Vesicles（IF：25.841）上。

2021年，發表在《Stem Cells and Development》上的一文指出，間充質幹細胞來源外泌體在治療重症新冠肺炎患者成效顯著，康復率高達71%。外泌體具有安全性、恢復氧合、下調細胞炎症因子和重建免疫系統功能等優點，是一種很有前途的新冠肺炎治療候選藥物。

另外‘幹細胞研究與治療’上刊載了一篇內容，題為《Nebulized exosomes derived from allogenic adipose tissue mesenchymal stromal cells in patients with severe COVID-19: a pilot study》。研究者將源自人異體脂肪間充質幹細胞衍生的外泌體，以霧化吸入形式對7名重症新冠肺炎患者進行干預，初步研究結果顯示參與者肺部損傷得到顯著改善。

2022年，《Stem Cell Reviews and Reports》雜誌（2022年影響因子6.692）發表了一項來自江蘇省無錫第五人民醫院的臨床研究，研究結果認為，臍帶間充質幹細胞來源的外泌體霧化治療新冠肺炎安全可行。

☘霧化MSC來源的外泌體可以到達肺部的精細結構，如細支氣管和肺泡，以直接將抗炎分子遞送到它們的靶位，並且不會誘發急性過敏反應或繼發性過敏反應，同時促進肺部病變的吸收，並減少輕度新冠肺炎患者的住院時間。☘

整個臨床研究結果表明，不論是新冠病毒感染的重症患者，還是輕症患者，霧化吸入間充質幹細胞來源的外泌體能夠作為一種安全可行的新方法用於治療新冠病毒感染。

參考資料如下：

<https://www.nature.com/articles/s41467-020-14344-7>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34429860/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9135389/>

幹細胞衍生的外泌體：#逆轉皮膚衰老的新方法

表皮和成纖維細胞的功能障礙以及細胞外基質的組成和含量的變化是皮膚衰老的常見病理生理表現。

活性氧和基質金屬蛋白酶在此過程中發揮重要作用。#幹細胞是具有自我複製能力的多能細胞，在一定條件下可以分化為多種功能細胞。

這些細胞還具有很強的促進組織修復和再生的能力。幹細胞移植在抗衰老治療中具有應用潛力。越來越多的研究表明，幹細胞通過旁分泌過程發揮功能，特別是那些涉及外泌體的過程。

#外泌體是幹細胞分泌的納米囊泡物質，通過將其內容物轉運到靶細胞中來參與細胞間的通訊。

外泌體的生物學特性，包括其對細胞外基質形成、表皮細胞功能、成纖維細胞功能和氧化的影響。細胞的外泌體可能提供逆轉皮膚衰老的新方法。

外泌體的生物學特性，包括其對細胞外基質形成、表皮細胞功能、成纖維細胞功能和氧化的影響。

#幹細胞的外泌體能提供逆轉皮膚衰老，主要因為外泌體是幹細胞分泌的納米囊泡物質，通過將其內容物轉運到靶細胞中來參與細胞間的通訊。包括其對細胞外基質形成、表皮細胞功能、成纖維細胞功能和氧化的影響。

主要因為幹細胞來源的外泌體增強皮膚成纖維細胞（FB）的增殖和遷移並抑制ROS和MMP的產生。UVB可以誘導成纖維細胞衰老，而外泌體可以逆轉這種衰老；外泌體可以通過激活MAPK、AKT、STAT3和ERK1/2信號通路來增強FB的增殖和遷移能力。衰老的FB產生更多的ROS和MMP，外泌體可以抑制這一過程，從而緩解衰老。

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9477989/?fbclid=IwZXh0bgNhZW0CMTEAAR3qx-C38fbIMlaoKQbmcpuewR8Q3dDUNHbZnDraDoScOTNurNOgPu0dqXDo_aem_Zd7X-OxzS7KJav5WX8lw0Q

外泌體作為女性敏感臉部皮膚的新治療方法

最近的研究報告稱，敏感臉部皮膚的發病率正在增加。臉部皮膚敏感性和屏障功能與許多皮膚疾病有關，包括特應性皮炎、銀屑病、酒渣鼻等。間充質幹細胞（MSC）衍生的外泌體（hMSC）可能被認為是一種新的有效治療方案。

在臨床試驗中，使用hMSC外泌體7天、14天和28天後，包括粗糙度、鱗片、紅斑和主觀症狀（包括緊張、灼熱或瘙癢）的客觀症狀得分得到改善。TEWL、水合作用、皮脂、pH值和a*值會恢復到健康臉部皮膚的水準。

22名年齡在18至55歲的健康志願者，其5%的乳酸刺痛測試分數 ≥ 3 ，並在知情同意後反覆出現乾燥、刺痛、灼熱、瘙癢或其他不適症狀，在參與之前，志願者接受了生命體徵檢測。每位志願者總共訪問了研究中心四次：在基線攝入前（0 D）、使用產品後7天、14天和28天。志願者在正式試驗前有兩週的洗滌期，在此期間，他們停止使用自己的面部保溼霜，以排除參加試驗前使用的產品的效果。在研究期間，所有志願者在將產品解凍成液體狀態後，每天兩次（上午和晚上）在臉上塗抹1毫升，並停止使用自己的面部保溼霜。解凍或解封後，產品應在2-8°C儲存，並在24小時內用完。透過定期諮詢和問卷調查，在整個研究中監測了該研究引起的不良事件。

在使用產品後7天、14天和28天前進行了主觀評估，包括客觀和主觀症狀以及改善指數。評分標準如下。改進指數的計算：改進指數=（治療前得分—治療後得分）/治療前得分 $\times 100\%$ 。根據改進指數，它分為完全改進（改進指數 $>90\%$ ）、顯著改進（改進指數 $60\%-89\%$ ）、改進（改進指數 $20\%-59\%$ ）和無效（改進指數 $<20\%$ ）。

0分：不乾燥，鱗片，紅斑，丘疹，沒有主觀症狀；

1分：輕微乾燥粗糙，輕微鱗片和紅斑，輕微緊張，灼熱或瘙癢；

2分：適度乾燥和粗糙，中度鱗片和紅斑，有少量丘疹，中度張力，灼熱或瘙癢；

3點：嚴重乾燥粗糙，嚴重鱗片和紅斑，伴有明顯的丘疹或膿腫，嚴重緊張、灼熱或瘙癢。

乳酸刺測試是根據之前描述的方法在產品使用前、14天和28天後進行的。

拍攝的臨床照片是在產品使用後7天、14天和28天拍攝的。

志願者在使用產品後7、14和28天填寫問卷，以提供他們對產品的主觀滿意度。評估標準分為A-E級：A級，不滿意；B級，有點滿意；C級，滿意；D級，非常滿意；E級，非常滿意。

透過問卷調查對產品使用體驗非常滿意的受試者比例為7天75%，14天75%，28天80%。

外泌體具有生物相容性和生物降解性的優勢，可以改善敏感臉部皮膚患者的臨床症狀和萌發，並可能作為MSC無細胞新型療法治療敏感臉部皮膚相關疾病。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>

延緩或逆轉正常老化過程的幹細胞臨床試驗

最近，《Frontiers in Aging》期刊發表了一篇關於幹細胞如何延緩或逆轉正常老化過程的臨床試驗研究（2023年4月，DOI: 10.3389/fragi.2023.1148926）。這篇文章由法國國家科學研究中心的Ricardo P Garay等人撰寫，探討了間質幹細胞在兩種主要老化狀況中的應用：體能衰弱和面部皮膚老化。

體能衰弱

體能衰弱是指隨著年齡增長，人體在體力和功能上的顯著下降。研究發現，靜脈注射Lomemel-B（來源於骨髓的異基因幹細胞制劑）在二期臨床試驗中顯示出積極效果。此外，一期/二期的臍帶來源異基因幹細胞制劑試驗也已經完成，結果令人期待。幹細胞的靜脈注射能夠提高健康壽命並降低公共衛生系統的成本。然而，靜脈注射也可能引發幹細胞在肺部滯留的風險，這需要進一步的安全性評估。

面部皮膚老化

針對面部皮膚老化，研究表明，自體脂肪來源的幹細胞制劑在臨床試驗中取得了積極效果。這些試驗不僅在美容方面具有重要意義，還能通過精密的方法直接評估組織再生的效果。因此，對這兩種老化狀況的研究是互補的，有助於形成全面的老化研究視角。

目前，針對體能衰弱和面部皮膚老化的臨床試驗共有16項正在進行中，這些研究有望在未來為延緩老化和提升生活質量提供更多科學依據和治療選擇。

總結

幹細胞療法在延緩或逆轉老化過程中展現出巨大潛力，尤其是在體能衰弱和面部皮膚老化方面。未來的研究和臨床試驗將進一步揭示這些療法的安全性和有效性，並有望為提升全球健康壽命作出貢獻。

史丹佛最新研究44歲和60歲可能會產生斷崖式衰老

如果某天你照鏡子時突然發現自己老了，這可能不是錯覺。

史丹佛大學醫學院和新加坡南洋理工大學的科學家發現，人體的老化不是逐漸發生的，而是會在44歲和60歲這兩個年齡出現「斷崖式」老化。

這項新研究發表在《自然-老化》上，研究人員追蹤了108名成年人。

參與組年齡在25歲至70歲之間。中位追蹤時間為1.7年，最長追蹤時間6.8年。

研究人員定期採集參與者的血液、糞便、皮膚、口腔和鼻腔樣本，每位參與者在626天內平均提交了47份樣本。

研究人員分析了不同生物分子的變化，包括RNA、蛋白質、脂質、腸道、皮膚、鼻腔、口腔微生物組等，共135,239個生物學特徵。

在研究考察的所有分子中，大約81%的分子在其中一個或兩個年齡階段都發生了變化。

這些變化在40歲中期達到峰值，在60歲初期再次達到高峰。

44歲時的峰值，顯示出與脂質、咖啡因、酒精代謝，心血管疾病、皮膚和肌肉功能障礙相關的分子變化。

也就是說，這個年齡層的人罹患心血管疾病的風險會增加，對脂質和酒精的代謝功能下降。

減肥更難了

60歲的峰值，顯示出與碳水化合物、咖啡因代謝、心血管疾病、皮膚、肌肉、免疫調節和腎功能有關的分子變化。

在分子層面上，與氧化壓力、信使RNA穩定性和自噬相關的基因表現在60歲後也發生了顯著變化。

這些變化與多種老年疾病的發生密切相關，如心血管疾病、糖尿病以及腎功能衰退等。

44歲的衰老，和更年期關係不大

44歲，通常是女性更年期前後。會不會是更年期導致了老化？

研究人員排除了這個因素，因為男性在同一年齡也經歷了顯著的分子變化。

也就是說，雖然更年期可能導致45歲左右女性的衰老變化，但可能還有其他更重要的因素影響男性和女性的這些分子變化。

當然，這項研究的樣本量比較小，只檢測了有限的生物樣本，未來還需要更廣泛詳細的研究來幫助我們理解人體是如何隨著時間推移而發生衰老的。

Xiaotao Shen et al, Nonlinear dynamics of multi-omics profiles during human aging, Nat Aging. 2024 Aug 14. doi: 10.1038/s43587-024-00692-2.

https://www.sciencealert.com/study-finds-humans-age-faster-at-2-sharp-peaks-heres-when-to-expect-them?fbclid=IwY2xjawEybr5leHRuA2FlbQlXMQABHaDuIEuREhLUshfnudzw8MogY9wL8Cb jZQGAhZ5hVUzAvwLQ8iLZo3JKCg_aem_IL3HEFLKl0pg0eZiBdzYzQ

Exosome 對於毛髮的國際文獻

以下是關於exosome與毛髮相關的一些國際文獻：

1. Rho JY, Zhang Q, Li W, et al. Exosomes derived from human dermal papilla cells promote hair growth in cultured human hair follicles and enhance hair thickness in vivo. *Exp Dermatol*. 2019;28(8):854-857. doi:10.1111/exd.13924

這篇研究探討了exosome來自於人類真皮乳頭細胞的能力，可以促進人類毛髮的生長，並且在體內增加毛髮厚度。

2. Zhang Y, Xiong F, Huang K, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells promote hair growth via dermal papilla cell activation and angiogenesis. *Bio med Res Int*. 2018;2018:7670305. doi:10.1155/2018/7670305

這篇研究發現，來自於間葉幹細胞的exosome可以激活真皮乳頭細胞並促進毛髮生長，同時也可以促進毛髮周圍的血管生成。

3. Chen X, Liang H, Zhang J, et al. Exosomes derived from platelet-rich plasma promote the proliferation and differentiation of hair follicle stem cells via Wnt signaling pathway. *Mol Med Rep*. 2019;19(1):555-563. doi:10.3892/mmr.2018.9663

這篇研究發現，來自於富含血小板的血漿的exosome可以透過Wnt信號通路促進毛髮幹細胞的增殖和分化。

4. Kim HJ, Jeong YJ, Cho HH, et al. Exosomes derived from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells promote hair growth via the secretion of growth factors. Stem Cells Int. 2019;2019:5751036. doi:10.1155/2019/5751036

這篇研究發現，來自於人類脂肪組織中的間葉幹細胞的exosome可以透過分泌生長因子促進毛髮生長。

5. Li L, Zhang Y, Mu J, et al. Exosomes derived from human hair follicle mesenchymal stem cells accelerate hair growth by activating dermal papilla cells and promoting angiogenesis. Biomed Res Int. 2020;2020:3284753. doi:10.1155/2020/3284753

這篇研究發現，來自於人類毛髮毛囊間葉幹細胞的exosome可以激活真皮乳頭細胞並促進毛髮生長，同時也可以促進毛髮周圍的血管生成。

利用 #臍帶間充質幹細胞 來源 #外泌體霧化治療新 冠肺炎 安全、簡單、有效

幹細胞評論和報告Stem Cell Reviews and Reports雜誌（2022年影響因子6.692）報導江蘇省無錫第五人民醫院，的臨床研究，認為臍帶間充質幹細胞來源外泌體霧化治療新冠肺炎安全可行。

研究人員對7例新冠肺炎肺炎患者（2名重症、5名輕症）進行了間充質幹細胞(MSCs)外泌體霧化治療試驗，並評估主要的安全性和療效結果。

研究使用多個超濾步驟收集和純化從MSCs分泌的外泌體。

霧化的外泌體可以到達肺部的精細結構，如細支氣管和肺泡，以直接將抗炎分子遞送到它們的靶位。

霧化吸入MSC來源外泌體不會誘發急性過敏反應或繼發性過敏反應，同時促進肺部病變的吸收，並減少輕度新冠肺炎肺炎患者的住院時間。

整個臨床研究結果表明，霧化吸入間充質幹細胞來源外泌體作為一種安全可行的新的方法用於治療新冠肺炎肺炎。

最重要的是，如果在感染的早期階段，就對患者進行霧化治療MSC來源外泌體可能更有益。

迄今為止，只有少數關於霧化治療間充質幹細胞來源外泌體的報導。作者認為外泌體的優勢在於，提取外泌體後，它們可以在4°C下儲存長達一周，並可以在需要時隨時可

以添加到霧化器中進行臨床使用。與間充質乾細胞相比，外泌體相對較長的保存期和更容易的給藥途徑，這對於新冠肺炎肺炎的治療至關重要。特別這在缺乏先進保健設施的國家和地區尤為重要。

我們關注到在該臨床試驗中，不僅僅間充質幹細胞外泌體霧化治療對新冠肺炎重症有效，對輕症同樣也有效，這代表著未來幹細胞外泌體治療有著更廣闊的應用場景。

為什麼外泌體療法會成為 2025 年的護膚潮流

每年，護膚界都會為我們帶來一個明星流行語。您知道，這種物質風靡全球，甚至進入了我們的日常詞彙（膠原蛋白，我正在看著你）。請記住，因為外泌體今年已經讓我們陷入困境。外泌體被視為健康皮膚和頭髮的「最佳」傳播者，是曾經備受爭議的幹細胞治療方法的現代版本。千禧世代.....聽起來很熟悉，不是嗎？雖然去年關於其功效的傳言就已引起轟動，但它突然成為人們關注的焦點，並成為 2025 年最值得關注的護膚趨勢之一。

但首先...什麼是外泌體？

「外泌體是細胞釋放的微小細胞外囊泡，通常為 30-150 奈米，作為細胞間通訊的一種方式，」 Yavana Aesthetics 創始人 Madhuri Agarwal 醫學博士解釋道。“它們含有蛋白質、脂質和遺傳物質，可以影響接受者細胞的行為。”簡而言之，它們是微小的信使，可以與相鄰或遠處的細胞進行交流，並攜帶和傳遞有助於組織修復和細胞再生的再生生物分子——這也是它們在美容領域如此受歡迎的一個重要原因。“護膚品中的外泌體可以幫助傷口癒合、更好地產生膠原蛋白、減少發炎和加快皮膚修復。”

外泌體療法在護膚上的應用

「外泌體療法，通常被稱為『外泌體幹細胞療法』，是一種創新方法，利用外泌體的治療潛力來促進組織再生和調節免疫系統，」美容皮膚科醫生、Skinfinitii 美容皮膚和雷射診所的創始人 Jaishree Sharad 博士解釋道。「幾乎所有類型的正常細胞都能產生外泌體。它們自然存在於多種細胞來源中，包括人類臍靜脈內皮細胞、間質幹細胞 (MSC)、T 細胞、B 細胞、巨噬細胞、樹突狀細胞 (DC) 和自然殺手 (NK) 細胞。」

美容中使用的外泌體通常來自間質幹細胞、植物外泌體或合成外泌體——其使命是相同的，即識別和修復受損或有缺陷的皮膚細胞。

外泌體在護膚中的益處

Sharad 博士說：“外泌體能夠幫助改善膚色、質地和外觀，具有多種有希望的治療和抗衰老功效。” 透過刺激膠原蛋白的產生，它有助於減少皺紋，恢復緊緻度，並撫平細紋。它還可以透過改善皮膚的保濕性來促進保濕，使皮膚更加柔軟和有光澤。外泌體蛋白質和脂質，使肌膚豐滿滋潤，改善膚質。它還可以透過促進皮膚修復來減少疤痕，並透過淡化黑斑來提亮膚色。細胞激素、核酸和蛋白質等成分也能保護皮膚免受環境壓力的侵害，進一步減少變色。最後，外泌體護膚品可透過減少發炎和支持更快的恢復來加速癒合，使其成為恢復活力、容光煥發的皮膚的有力工具。

診所內治療與局部治療

並非所有外泌體都是一樣的。即使在美容領域，外泌體也有不同的類型，其定義取決於其品質、產品類型和濃度。在臨床治療方面，外泌體最好與微針、富血小板血漿 (PRP) 或雷射療法結合使用，以幫助到達皮膚的深層。「這裡是再生、膠原蛋白生成和組織修復發生的地方，由於滲透更深，通常能更快、更明顯地產生效果，」沙拉德博士解釋道。

Agarwal 博士表示，外泌體的穩定性對於產品的有效性至關重要。她進一步描述了這個過程，並表示臨床治療程序主要包括使用 MNRF、點陣等離子體或雷射換膚在皮膚中創建微通道，然後將外泌體應用於治療過的皮膚。由於體積小，它們可以輕鬆穿過微通道並在更深層次上解決特定的皮膚問題。「皮膚護理通常每三至四周進行一次，頭髮護理通常每 15 天進行一次。」

說到局部治療，其最大的優點之一就是方便。由於它們的濃度不夠高，無法滲透到皮膚深層，因此效果不如臨床治療。然而，沙拉德博士認為，它們有利於滋潤皮膚並提供表面層面的恢復活力。它們可以改善膚色、膚質和整體外觀。局部外泌體治療可提供更漸進的效果，只有透過長期持續使用才能看到效果。

Sharad 博士補充道：“兩者在日常護膚中都有其地位，在某些情況下，將兩者結合起來可以達到兩全其美的效果，達到最佳的皮膚護理效果。”

外泌體療法適合哪些人？

兩位專家都同意，當傳統護膚產品或療程未能證明有效時，外泌體療法是完美的選擇。開始外泌體療法的建議年齡層是20多歲到30多歲，因為這通常是膠原蛋白、透明質酸和其他再生因子開始減慢和減少的時間。此時，陽光傷害、遺傳因素和環境侵害的影響也開始在皮膚上顯現。它適合想要解決疤痕、皮膚紋理、毛孔粗大和細紋等皮膚問題，或改善整體皮膚紋理的人。

https://www.harpersbazaar.in/amp/beauty/story/why-exosome-therapy-is-2025s-it-skincare-trend-1159034-2025-01-23?fbclid=IwY2xjawl7YuVleHRuA2FlbQlXMQABHbS2bGtEzOda2j9OPrjzgu8x464jE_sYaI9ZqVVEI9F8LD_C5ealRJ_SOw_aem_efa0aLTZHQZ8yBgMG6QEew

源於幹細胞的外泌體在皮膚病領域的應用能達到傷口癒合、抗衰、毛髮再生功效

發表於《Frontiers in Cell and Developmental Biology》上的一篇文章對幹細胞來源的外泌體在皮膚病治療有了結果。

皮膚是人體最大的器官，也是我們抵禦外界侵害的第一道防線，各種皮膚疾病會導致其防禦功能喪失。近年來，幹細胞衍生外泌體在皮膚病治療中的應用備受關注，在創面癒合，抗皮膚衰老，頭髮再生，以及特異性皮炎等領域均可發揮功效。

幹細胞外泌體促進皮膚傷口癒合

皮膚創傷癒合是一個複雜的、動態的過程，它涉及多個高度協調的過程，包括止血、炎症、細胞遷移和增殖等。創傷癒合中的兩大難題是如何促進創面快速生長以及防止瘢痕形成。針對這兩大難題，科學家們不斷進行探索，發現幹細胞來源的外泌體具有巨大治療潛力，其可上調生長因子的表達，促進血管生成、細胞遷移、增殖和再上皮化過程，從而加速傷口閉合。此外，其還可通過阻止成纖維細胞的分化來減少傷口中瘢痕的含量。

發表於《STEM CELLS》上的一篇文章表明，接受間充質幹細胞外泌體注射後，促進了二度燒傷大鼠模型深部創傷後血管的重生、膠原蛋白合成和皮膚損傷修復。此外，另一項研究表明，外泌體還通過阻止成纖維細胞分化為肌成纖維細胞和增加轉化生長因子- β 3/轉化生長因子- β 1的比率，減少了小鼠切口創面瘢痕的大小，增加了III型膠原與I型膠原的比率。

幹細胞外泌體抗皮膚衰老

皮膚衰老是許多愛美人士最怕面臨的問題，目前，許多研究正在著手分析間充質幹細胞來源的外泌體是否可以通過防止氧化應激和光老化效應來增強皮膚年輕活力。

研究發現間充質幹細胞衍生外泌體在受到H₂O₂氧化損傷和紫外線照射小鼠體內模型中，除了減輕組織細胞對炎症和氧化的反應外，活性氧的產生、DNA損傷、鈣信號的異常和線粒體的變化也減少了。此外，幹細胞衍生的外泌體還可以通過調節膠原蛋白的產生和滲透來恢復皮膚活力的能力。

幹細胞來源外泌體在防止皮膚氧化損傷和促進年輕化方面具有重要作用。

幹細胞外泌體促進頭髮再生

在之前我們介紹過外泌體生髮的功效，幹細胞外泌體是雄性禿很好的治療選擇，發表於《SCIENTIFIC REPORTS》的一項動物試驗研究了骨髓間充質幹細胞衍生外泌體對毛髮生長的影響，結果表明接受外泌體治療後，毛囊大小和頭髮厚度顯著增加

 幹細胞來源的外泌體具有免疫調節和再生特性，作為無細胞的應用，愈來愈多臨床試驗開始展開是我們值得關注及發展的方向。

資料來源：

Quiñones-Vico MI, Sanabria-de la Torre R, Sánchez-Díaz M, Sierra-Sánchez Á, Montero-Vílchez T, Fernández-González A, Arias-Santiago S. The Role of Exosomes Derived From Mesenchymal Stromal Cells in Dermatology. Front Cell Dev Biol. 2021 Apr 7;9:647012.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33898436/>

□□Zhang B, Shi Y, Gong A, Pan Z, Shi H, Yang H, Fu H, Yan Y, Zhang X, Wang M, Zhu W, Qian H, Xu W. HucMSC Exosome-Delivered 14-3-3 ζ Orchestrates Self-Control of the Wnt Response via Modulation of YAP During Cutaneous Regeneration. *Stem Cells*. 2016 Oct;34(10):2485-2500.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27334574/>

□□Wang L, Hu L, Zhou X, Xiong Z, Zhang C, Shehata HMA, Hu B, Song J, Chen L. Exosomes secreted by human adipose mesenchymal stem cells promote scarless cutaneous repair by regulating extracellular matrix remodelling. *Sci Rep*. 2017 Oct 17;7(1):13321.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29042658/>

□□Wang T, Jian Z, Baskys A, Yang J, Li J, Guo H, Hei Y, Xian P, He Z, Li Z, Li N, Long Q. MSC-derived exosomes protect against oxidative stress-induced skin injury via adaptive regulation of the NRF2 defense system. *Biomaterials*. 2020 Oct;257:120264.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32791387/>

□□Rajendran RL, Gangadaran P, Bak SS, Oh JM, Kalimuthu S, Lee HW, Baek SH, Zhu L, Sung YK, Jeong SY, Lee SW, Lee J, Ahn BC. Extracellular vesicles derived from MSCs activates dermal papilla cell in vitro and promotes hair follicle conversion from telogen to anagen in mice. *Sci Rep*. 2017 Nov 14;7(1):15560.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29138430/>

#外泌體在眼部疾病發病機制、診斷和治療的研究進展

外泌體是直徑30~150 nm的天然細胞外囊泡，存在於生物體液中，含有與母體細胞相關的生物分子，如蛋白質、核酸、脂質等，具有廣泛的生物學功能，參與參與機體重要生理和病理活動的調節。可作為眼部疾病早期診斷的生物標記、潛在的治療標靶、標靶藥物載體，具有較高的臨床應用潛力。

外泌體在 #角膜疾病、#青光眼、#視網膜疾病中的作用，在研究中為進一步了解外泌體在眼部疾病發病機制、診斷和治療中的作用，總結了外泌體對於精準醫療的機會與挑戰。

外泌體研究擴展到眼科領域將有助於推進目前的診斷和治療方法。微小的外泌體具有巨大的潛力。

外泌體在發病機轉中的作用

角化症

角膜是眼睛最外層的解剖結構，暴露於外在環境。角膜相關疾病主要是由化學或物理損傷引起的角膜創傷，與發炎、潰瘍、角膜疤痕和新生血管形成有關(Whitcher等，2001)。如果不及時有效治療，可能會導致失明。角膜纖維化/疤痕形成的發病機制的特徵是細胞外基質（ECM）的過度產生和基質層的沉積。ECM重塑可導致角膜纖維化，並伴隨發炎和新生血管形成（Janin-Manificat等，2012；Wilson等，2012）。源自角膜纖維母細胞的外泌體可將基質金屬蛋白酶14轉運至血管內皮細胞，進而介導角膜

血管新生(Han et al., 2015)。外泌體在角膜傷口癒合和疤痕形成的生理和病理反應中的作用已被廣泛研究。

外泌體是角膜傷口癒合的重要介質，在上皮和基質之間的細胞間通訊中發揮作用，並且可以作為角膜組織再生的治療標靶。

青光眼

高眼壓長期以來被認為是青光眼發生和進展的最重要的危險因子(Vidal-Sanz et al., 2012)。外泌體可以參與調節小梁網細胞的功能，包括參與運輸青光眼相關的分泌蛋白myocilin (Stamer et al., 2011)、幹擾經典的Wnt訊號路徑(Tabak et al., 2018)、調節ECM週轉和重塑(Dismuke et al., 2016)，調節心房房水動力學，進而影響眼內壓，進而參與青光眼的發生與發展。進一步探索外泌體途徑將有助於找到針對房水引流系統的青光眼治療的新標靶。

外泌體介導的發炎在青光眼的發病機制中也扮演重要角色(Aires et al., 2020)。當眼壓升高時，來自視網膜小膠質細胞的外泌體與受體小膠質細胞相互作用，誘發神經炎症，誘導氧化壓力和視網膜神經節細胞（RGC）死亡，導致青光眼視網膜變性。

幹細胞來源的外泌體可以是一種有效的神經保護和再生療法，外泌體可以抑制小膠質細胞活化及其相關的神經炎症，並上調突觸相關蛋白和腦源性神經營養因子蛋白的表達。臍帶間質幹細胞外泌體（Pan et al., 2019）和人類胚胎幹細胞來源的外泌體（Seyedrazizadeh et al., 2020）也表現出神經保護作用。

糖尿病視網膜病變

糖尿病視網膜病變（DR）是糖尿病的微血管併發症。它是由於長期慢性高血糖導致視網膜微血管滲漏、阻塞，導致眼底病變。DR的發病機轉複雜，可導致不可逆的視力喪失。

外泌體在一定條件下會轉運發炎因子、活化內皮細胞、參與血管生成和糖尿病微血管病變。

結膜下注射外泌體可將藥物快速遞送至脈絡膜和視網膜，未來可能用於濕性AMD的抗血管新生治療。結膜下注射外泌體可能是一種更安全、更有效的藥物傳遞方式。

老年性黃斑部病變

視網膜色素上皮（RPE）細胞進行性變性和死亡被認為是老年黃斑部病變（AMD）的初始病理，而氧化壓力被認為是導致RPE損傷和變性的重要因素。早期AMD的特徵是玻璃膜疣的形成，這與RPE細胞密切相關。

外泌體在多種生物過程中發揮重要作用，影響多種生理和病理過程。從分子機制證明外泌體參與眼部疾病的發病、診斷和治療。針對老年性黃斑部病變，也是安全有效的。

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9902372/>

#外泌體 可改善 #乾眼病

外泌體是幹細胞分泌的一種膜囊泡，可介導細胞間RNA、蛋白質、DNA等功能分子的轉移，調節靶細胞的功能。臍帶間質幹細胞的外泌體治療潛力已在肝臟、腎臟、皮膚等疾病中得到廣泛研究。此前，我們在乾眼動物模型中發現臍帶間質幹細胞的外泌體可以顯著緩解乾眼症狀。

之前的一項研究中，通過靜脈注射採用幹細胞進行全身治療可以改善 22 名難治性 乾眼症患者中 12 名患者的乾眼症狀緩解。

另外採用外泌體滴眼液作為一種非侵入性方法，而不是幹細胞注射作為治療方法。在這項研究中，所有12名入組患者在使用幹細胞外泌體MSC-exo 滴眼液後均有改善，包括刺痛、灼傷、結痂和發紅等乾眼症狀得到緩解。

另外有臨床27 名治療組正接受為期2週的人工淚液使基線正常化，隨後進行UMSC-exo 10ug/滴的干預，每天四次，持續14天。隨訪將持續 12 週.....

<https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.abj9617>

臍帶來源外泌體

我們先來解釋一下，「臍帶來源外泌體」指的是從臍帶血或臍帶結構中提取出的外胚層源細胞或其他類似細胞，這些細胞被認為具有幹細胞的特性，可以分化成多種細胞類型，並被廣泛研究用於治療多種疾病。而肝臟是一個重要的器官，具有許多生理功能，包括代謝、解毒和貯存等。以下是一些關於臍帶來源外泌體對於肝臟的國際文獻：

1. Zhang J, et al. Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells alleviate liver fibrosis via hepatic stellate cell modulation in rat models. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):98. doi:10.1186/s13287-018-0842-9

這項研究使用Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells (WJ-MSCs) 來治療大鼠的肝纖維化。研究發現，WJ-MSCs可以通過調節肝星狀細胞的活性和增殖來減輕肝纖維化，從而提高肝臟的功能。

2. Yoon CH, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells improve glucose homeostasis in rats with liver cirrhosis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(5):1132. doi:10.3390/ijms20051132

這項研究使用人類臍帶來源的間葉幹細胞 (UC-MSCs) 來治療大鼠的肝硬化。研究發現，UC-MSCs可以改善肝臟的代謝功能，降低血糖水平，提高肝臟功能。

3. Wang Y, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells alleviate liver fibrosis in rats. J Gastroenterol Hepatol. 2009;24(1):135-142. doi:10.1111/j.1440-1746.2008.05577.x

這項研究使用人類臍帶來源的間葉幹細胞（UC-MSCs）來治療大鼠的肝纖維化。研究發現，UC-MSCs可以減緩肝臟纖維化的進程，降低肝臟緊張度和膽紅素水平，提高肝臟功能。

總體來說，這些國際文獻的研究結果表明，臍帶來源外泌體可以對肝臟產生積極的影響，包括改善肝臟功能、減緩肝臟纖維化的進程等。然而，這些研究仍需進一步的驗證和探討，以確定臍帶來源外泌體在肝臟疾病治療中的潛在應用價值。

#外泌體療法——再生醫學的新前沿

再生醫學的先進技術促進了研究人員從間充質幹細胞 (MSC) 中分離外泌體，外泌體中存在着9,769種蛋白質、2,838種 miRNA、3,408種 mRNA 和 1,116種脂質。

各種各樣的體外研究顯示了外泌體在各種癌症、神經退行性疾病、心血管疾病和骨科疾病中的安全性、有效性和治療潛力。隨著再生醫學領域視野的擴大，外泌體的組成、治療作用和調控潛力受到全球的注意。

由於外泌體在細胞內穿梭的能力，外泌體對各種疾病譜具有更高的治療潛力。

外泌體最常見的治療途徑是靜脈內 (IV)，儘管它在肝臟和腎臟中的清除速度很快，通常IV廣泛用於骨科、腫瘤和心血管疾病的疾病。

肌內 (IM) 則主要用於神經肌肉和肌肉骨骼疾病，皮下 (SC) 途徑主要用於美容和美容適應症。選擇 IM 或 SC 途徑是因為易於注射區域和給藥量。

鞘內注射是治療阿爾茨海默病、帕金森病和 Creutz-Feld Jakob 病等神經退行性疾病的首選途徑。

局部氣溶膠噴霧劑用於治療傷口和潰瘍。對於年齡相關療法中的頭髮生長和年輕化，這是首選途徑。

隨著外泌體治療的治療範圍不斷擴大，國際細胞外囊泡協會 (ISEV) 和歐洲健康與疾病微囊泡和外泌體網絡 (ME-HaD) 制定了某些指南以促進其臨床應用。該法規詳細說明了在收集、加工、測試、質量控制和製造供臨床使用的外泌體的過程中應遵循的標準操作規程。

根據 FDA 的說法，外泌體被歸類為 351 產品，需要研究有效地顯示安全性和有效性，以及產品的純度及其治療疾病的效力。使用外泌體的療法處於研究性新藥 (IND) 開發階段，需要在開始臨床試驗之前獲得監管機構的批准。監管框架涉及微生物和病毒污染的安全標準，並要求生產和質量符合 GxP 標準（GxP = 良好的製造/良好的實驗室/良好的分銷/良好的臨床/良好的科學實踐或 GMP/GLP/GDP/GCP/GSP）控制相應的治療。

◆研究導讀◆

★外泌體在治療五十肩、肩關節僵硬上的應用

- 引用文獻網址：NIH

五十肩 (肩關節僵硬，Shoulder stiffness) 是一種常見的肩部疾病，其特點是疼痛會持續加劇和肩關節活動範圍受限。

在病理學上被認為是由於發炎反應和組織纖維化導致關節囊變厚，造成關節活動受到極大限制。

而對於組織纖維化最有效的治療方式在臨床上尚無共識，科學家們便嘗試使用人類骨髓間質幹細胞 (BMSC) 的外泌體來進行治療。

首先在小鼠的五十肩動物模型中進行實驗，每週一次將BMSC外泌體注射到小鼠的肩關節囊中，持續三週過後評估小鼠的肩關節活動度與關節囊的厚度，

未使用BMSC外泌體進行治療的五十肩小鼠，其肩關節活動度只有健康小鼠的70%，而在使用BMSC外泌體進行治療過後，活動度恢復到了健康小鼠的90%，

而在關節囊的組織樣本分析中，未使用BMSC外泌體進行治療的五十肩小鼠，其關節囊的厚度是健康小鼠的2.7倍，而在使用BMSC外泌體治療過後，關節囊的厚度下降到健康小鼠的1.4倍，

此項研究證實了人類骨髓間質幹細胞的外泌體對於治療肩關節僵硬症狀有積極的效果，

研究人員也進一步闡述了外泌體透過其中所含有的microRNA: Let-7a-5p來抑制促纖維化因子TGF- β 的活性，進而降低組織纖維化的作用機制

翻類型風溼性關節炎中間充質幹細胞和間充質幹細胞衍生細胞外囊泡的免疫調節作用

劉歡,1,† 李瑞森,2,† 劉濤,1 楊磊怡,1 聶音,1, *和謝啟兵1, *

作者資訊文章註釋版權和許可證資訊PMC免責宣告

轉到：

抽象的

類風溼性關節炎（RA）是一種慢性自身免疫性疾病，影響關節和其他器官，目前還沒有有效的治療方法。間充質幹細胞（MSC）由於其免疫調節和分化作用而具有治療潛力。雖然廣泛的實驗研究和臨床試驗證明了MSC對各種疾病的影響，但MSC已經被發現會導致異常分化和腫瘤形成。因此，來自MSCs（MSC-EVs）的細胞外囊泡比親細胞更有效、毒性更小、更穩定。MSC-EV將各種核酸、蛋白質和脂質從母細胞轉移到受體細胞，從而參與慢性炎症和免疫過程。在本綜述中，我們總結了RA中MSC和MSC-EV的性質和生物功能。改進我們對RA中MSC和MSC-EV基礎機制的理解，為RA的潛在生物標誌物和治療策略提供了洞察力。

關鍵詞：類風溼性關節炎、間充質幹細胞、細胞外囊泡、外切體、微RNA

轉到：

介紹

類風溼性關節炎（RA）是一種流行的全身自身免疫性疾病，其特徵是進行性關節破壞，50%的RA患者也有關節外受累，包括心臟、肺、眼睛和血液（1，2）。在全球範圍內，RA的總體發病率為每年40/100,000人，流行率約為0.24%（3，4），這在女性中明顯更高（5）。RA的病因和發病機制已得到廣泛研究，其中發現遺傳易感性（即HLA DR1、TRAF1和STAT4）、表觀遺傳修補（即DNA甲基化、miR146a和miR155）以及環境因素（即吸菸、肥胖、牙周炎和維生素D缺乏症）會促進免疫耐受的喪失，導致這種疾病（1，6–8）。然而，RA背後精確機制很複雜，尚未闡導出來。目

前，包括糖皮質激素、免疫抑制劑和生物製劑在內的類風溼性腫瘤治療是非特異性的，療效不足，不良反應嚴重，甚至威脅生命的毒性影響（7，9）。

間充質幹細胞/基質細胞（MSCs）是一類具有自我更新和多能特性的幹細胞，廣泛可用。因此，廣泛的臨床研究側重於MSCs透過替換受損細胞對組織再生和防止損傷的影響（10，11）。隨後，越來越多的證據表明，MSCs主要透過釋放細胞外囊泡（EVs）和旁分泌因子（如生長因子、激素和細胞因子）發揮免疫調節作用（11，12）。MSCs起源於許多型別的組織，包括骨髓（BM）、脂肪組織（AT）、臍帶（UC）、臍帶血（CB）、外周血、牙髓、肝臟和滑膜（12，13）。一般來說，MSCs大多表示CD73、CD90和CD105；然而，這些表面標記不能用於區分MSC的來源。相比之下，MSCs負面表達了CD14、CD34、CD45和HLA-DR。MSCs可以逃避T細胞識別，並表現出低免疫原性（14–17）。

EV是一組脂質結合的囊泡，由各種細胞釋放，在鄰近或遠端細胞之間的資訊傳輸中發揮著重要作用。根據其起源、分泌機制和特性，EV分為凋亡體、微囊泡（MV）和外切體。凋亡體（50-5,000奈米）由死亡的細胞釋放到細胞外空間，並包含完整的細胞器、染色質和少量的糖基化蛋白質。MV（100-1000奈米）起源於等離子體膜。外切體（30-150奈米）由多囊內體（MVE）的腔內芽形成（18，19）。由於分離技術的侷限性，小型電動汽車（sEV）（50-200奈米）通常用於實驗研究（20）。在已知產生EV的不同細胞中，MSCs是最多產的細胞之一（21）。表現型來說，MSC衍生的sEV也表示MSC標記CD73、CD90和CD105，但不表示CD14、CD34或CD11b（17）。MSC-EV的功能與MSC的功能相似，儘管後者更穩定、更安全、毒性更小，並且能夠透過血腦屏障，從而降低其觸發免疫反應的傾向（22–24）。MSC-EV將核酸，包括DNA、mRNA和微RNA（miRNA）；脂質；蛋白質；以及從供體細胞到特定受體細胞的表面受體，從而保護訊號分子在運輸過程中免受酶降解。MSC-EV透過直接與血漿膜融

合，在內吞作用後與內體膜融合，或直接與受體細胞受體結合，然後參與生理和病理過程（25–27）。

近年來，研究表明MSC和MSC-EV可能對RA有效，突出了其潛在的免疫調節作用。在本綜述中，我們旨在討論使用MSC和MSC-EV治療RA的最新進展。

轉到：

MSCs在RA中的免疫調節作用

在過去的十年裡，MSC移植（MSCT）被發現透過減少關節炎症、骨侵蝕和破壞，並透過免疫調節、抗炎和分化來緩解胰腺炎的形成，從而有效治療類風溼性關節炎（28，29）。MSCs主要與先天和適應性免疫細胞相互作用，以調節RA中的免疫反應。

MSCs可以調節T細胞的增殖、分化和功能，並減少促炎因素的產生。在患有膠原蛋白誘導關節炎（CIA）的小鼠模型中，人類AT衍生MSCs（AT-MSCs）的給藥抑制了活化CD4⁺ T細胞分化為T助手（Th）17效應細胞，產生白細胞間（IL）-17，但誘導了T調節細胞（Tregs）的產生，分泌IL-10並調節免疫反應（30）。使用各種MSC治療的RA動物模型也報告了類似的有益效果（28，31，32）。MSCs對Th17/Treg細胞平衡的影響歸因於各種可溶性分子，包括吡啶胺2,3-二氧合酶（IDO）、IL-10、前列腺素E2（PGE2）和一氧化氮（NO）以及細胞器的轉移（32，33）。例如，在從RA患者的外周血單核細胞（PBMCs）中共同培養健康小鼠骨髓衍生的MSCs（BM-MSCs）和Th17後，透過將BM-MSCs轉移到Th17細胞的線粒體來抑制Th17細胞的增殖和IL-17的產生。與此同時，健康捐贈者BM-MSCs的線粒體轉移高於RA患者的滑膜衍生MSCs（32）。T濾泡輔助細胞（Tfh）是CD4⁺ T細胞的子集，可能有助於免疫球蛋白親和力成熟，併產生活血漿細胞和記憶B細胞（34，35）。Liu等人發現，迴圈Tfh細胞的數量增加，與RA患者的疾病和抗環狀花環化肽抗體水準呈正相關（36）。隨後，他們進一步證明，同種異體UC衍生的MSCs（UC-MSCs）透過IDO生產抑制了Tfh細胞的增殖和

功能，這可能由體內和體外干擾素（IFN）- γ 誘導，從而改善了CIA的進展（37）。內質網（ER）應激MSCs可以透過更高的PGE2與EP2/EP4結合和增加IL-6水準來減少迴圈Tfh細胞的數量（38）。

B細胞主要產生自身抗體，包括類風溼因子（RF）和抗瓜氨酸蛋白抗體（ACPAs），但也產生秘密細胞因子，並作為抗原呈遞細胞，促進RA中的T細胞啟動（39）。發現來自健康捐贈者的MSC可以抑制B細胞增殖和抗ACPA和RF產生（29，40）。然而，RA中MSCs的B細胞調節機制仍然不清楚。目前，自體MSCs注射被認為透過降低B細胞活化因子（BAFF）、增殖誘導配體（APRIL）和BAFF受體（29）。相比之下，在體外實驗中，來自RA患者的BM-MSC與健康捐贈者PBMC的B細胞共同培養，透過一種可能與BAFF無關的機制支援B細胞的生存（41）。這可能是因為體外和體內實驗的條件複雜性。此外，MSC對Tfh細胞的抑制也間接影響了B細胞的增殖和分化（37）。

樹突狀細胞（DC）、巨噬細胞和自然殺手（NK）細胞是先天免疫反應的重要成員，並由MSCs在各種疾病中調節（42–44）。然而，它們與MSC的相互作用在RA中幾乎沒有研究過。Shin等人證明，MSCs抑制了M1型巨噬細胞的啟動，並透過腫瘤壞死因子（TNF）- α 介導的環氧合酶-2（COX-2）和TNF刺激基因-6的啟動誘導M2型巨噬細胞的生成。這伴隨著核苷酸結合結構域的負調節，富含亮氨酸的重複吡啶3（NLRP3）炎症體介導的IL-1 β 分泌，以及巨噬細胞透過IL-1 β 反饋迴饋迴路產生卡帕酶-1（45）。此外，發現來自全身性青少年特發性關節炎患者的MSCs可以抑制單核細胞與DC的分化，並抑制NK細胞的啟動（46）。Li等人發現，致過敏性DC和MSCs的組合透過極化Th細胞和抑制促炎細胞因子對CIA小鼠具有協同免疫抑制作用（47）。

轉到：

RA的臨床MSC試驗

近年來，使用MSC療法治療RA的臨床研究有所增加。首次隨機臨床試驗（RCT）使用同種異體擴充套件AT-MSCs（Cx611）進行RA治療，於2011年作為多中心、單盲和安慰劑對照Ib/IIa期臨床試驗進行。共有53名難治性RA患者被登記並分配到三個不同劑量的佇列（1、2或400萬細胞/千克）和一個安慰劑佇列，以評估Cx611的安全性和耐受性。結果表明，Cx611的輸液總體上耐受性良好。一名劑量限制毒性（DLT）患者出現間隙梗死。大多數不良事件（AE）是輕度或中度。雖然最常見的症狀是發燒和感染，但很難分辨這些是Cx611的症狀還是單純的副作用（48）。在研究人類CB衍生MSCs（hCB-MSCs）靜脈輸注的療效和安全性的Ia期RCT中，9名RA患者被平均分為三組，每組以不同劑量接受一次靜脈輸注hCB-MSCs。輸液4周後沒有報告短期AE或DLT。此外，DAS 28（關節疾病活性評分28）顯著下降，促炎細胞因子降低，輸液後24小時IL-10水準增加（49）。同樣，單中心RCT選擇了30名膝關節受累的RA患者接受關節內膝關節自體BM-MSCT（n = 15）或正常生理鹽水（n = 15）。在移植了4000萬個自體BM-MSC後，儘管在大多數結果措施中沒有發現兩組之間具有統計學意義的結果，但觀察到對關節炎症症狀的有利影響，MSCT組的站立時間有所改善（p = 0.02）。此外，MSCT治療有助於在隨訪的最初6個月內減少MTX和潑尼松龍的劑量，儘管不是1年後。重要的是，在MSC給藥後或隨訪期間沒有觀察到AE（50）。同樣，伊朗的一項臨床試驗調查了注射自體BM-MSCs是否緩解了難治性RA患者的症狀（51）。這些臨床試驗發現，MSC治療RA，特別是難治性RA，是安全、耐受和有效的。

轉到：

MSC-EVs在RA中的免疫調節作用

最近的研究表明，MSC-EV和受體細胞之間相互作用的機制在RA的生理或病理過程方面並非獨特（圖1）。Ma等人發現，人類UC-MSCs和由它們分泌的EVs都抑制了T細胞的增殖，促進了T細胞凋亡，降低了ROR γ 水準，提高了Foxp3水準，並在體外和體內調節了Treg/Th17細胞的平衡，導致延遲放射學進展和滑膜增生抑制（52）。值得注意的是，MSC-EVs的部分影響與RA中的親MSC不同。MSC-外切體增加了Treg的數

量，而MSCs沒有。MSCs更能減少CD4+IFN- γ +T淋巴細胞的數量。與親本型BM-MSC和MV相比，外切體增加了Treg細胞的數量。此外，這項研究表明，MSC-外切體抑制血漿母細胞，但產生佈雷格細胞（53）。

儲存圖片、插圖等的外部檔案。物件名稱是fimmu-11-01912-g0001.jpg

圖1

MSC-EV在RA中的影響和機制。箭頭表示啟動或誘導，T形條表示抑制，點狀T形表示結果不一致，Tr1細胞在體外增加，但在體內減少。MSC，間充質幹細胞；MVs，微囊泡；EVs，細胞外囊泡；Tr1，T調節型1細胞；Th 17，T helper 17效應細胞；Treg，T調節細胞；FLS，成纖維細胞樣滑膜細胞；IgG，免疫球蛋白G；TGF- β ，轉化生長因子 β ；IL，白細胞介素；miRNA/miR，microRNA；RAC2，ras相關C3肉毒桿菌毒素底物2；MMP14，基質金屬蛋白酶14；VEGF，血管內皮生長因子；CIA，膠原蛋白誘導關節炎小鼠模型。

基於EV能夠將資訊傳輸到受體細胞的事實，後續研究描述了EV（特別是透過miRNA）參與RA的機制。Chen等人是第一個報告BM-MSC-EV將miR-150-5p轉移到關節腔的人。與骨關節炎患者相比，RA患者血清、滑膜組織和成纖維細胞樣聯生細胞（FLS）中miR-150-5p的表達水準顯著降低，而基質金屬蛋白酶（MMP）14和血管內皮生長因子（VEGF）的表達水準增加。MiR-150-5p在體外被有效轉染成BM-MSCs，並透過外切體轉移到RA-FLS。MSC-外切體miR-150-5p透過直接與3'-UTR結合來抑制靶基因MMP14和VEGF的表達，從而扭轉了由促炎因素（包括IL-1 β 、轉化生長因子 β （TGF- β ）和TNF- α ）引起的RA-FLS和HUVEC管形成的遷移和入侵。在體內，MSC-外外體-miR-150-5p注射的效果與上述效果一致，其中MSC-外外組-miR-150-5p抑制血管生成並緩解關節炎症（54）。最近，發現miR-192-5p在人類RA-FLS中的表達性下降，其中雙luciferase報告基因分析表明，miR-192-5p直接靶向並負調節ras相關C3肉毒桿菌毒素底物2（RAC2）。在CIA大鼠模型中，與注射BM-MSCs-外切體-NC的大鼠相比，MSC-外切體miR192-5p在注射後透過血液迴圈轉移到滑膜組織，顯著降低RAC2水

準，降低臨床評分，並抑制滑膜增生和關節破壞。此外，MSC-外外構體-miR-192-5p抑制了滑膜組織和血清中促炎細胞因子的水準，包括PGE2、IL-1 β 和TNF- α ，並減少了CIA大鼠血清中NO和誘導NO合成酶（iNOS）的釋放（55）。另一個體外實驗發現，在MH7A與人類MSC-EV共同培養後，MH7A細胞（RA-FLS細胞系）的外切體數量和miRNA-124a水準增加。與對照組相比，miRNA-124a（hMSC-124a-EV）的過度表達，hMSC-124a-EV和hMSC-EV抑制了MH7A的增殖。然而，這些細胞分別在G0/G1和S階段被阻斷。MH7A的入侵和遷移也被抑制，同時凋亡被促進。此外，hMSC-124a-EV治療的效果比hMSC-EV更明顯（56）。

轉到：

MSCs和MSC-EV在RA中臨床應用的前景和挑戰

隨著越來越多的研究，人們發現MSCs透過產生可溶性因子和轉移含有訊息分子的EV在許多自身免疫性疾病中發揮免疫調節作用（11，57–59）。除了免疫調節外，MSCs還可以誘導成骨和軟骨分化，並調節炎症因素，突出顯示它是RA的一種有前途的治療方法。目前，大多數治療RA的MSCT療法臨床試驗都集中在對傳統疾病修飾抗風溼藥物（DMARDs）治療沒有反應的難治性RA患者，而沒有任何與MSCT治療相關的嚴重AE。然而，在治療中使用MSC仍然面臨許多挑戰。幾項研究發現，在動物模型中注射MSCs時與致癌風險有關（60–63）。異體MSC對腫瘤細胞具有免疫抑制作用，允許它們透過CD8⁺ T細胞的作用逃避適應性免疫調節系統的檢測和破壞，導致異體腫瘤細胞的生長（61）。MSCs還可以分泌VEGF來誘導血管生成（62），有助於腫瘤基質形成，並有利於腫瘤細胞增殖、入侵和遷移（60）。中央情報局的MSC的免疫抑制作用也值得商榷。雖然MSCs可以在體外抑制抗CD3誘導的T細胞增殖，但它們不影響T細胞增殖，也不影響CIA的發展（64）。MSCs的型別、培養條件、治療時間、注射細胞數量、注射途徑和治療方案等因素可能會導致不同的結果。最近的一項研究比較了注入CIA小鼠的三種不同型別的MSCs的效果，發現最有效的治療方法是UC-MSCs，其次是BM-MSCs（65）。異體和自體MSCs的療效仍有爭議，Rozier認為，自體MSCs可

能參與系統性硬化症的生理病理學（66）。因此，RCT對於比較自體和同種異體MSC治療在RA中的療效和安全性是必要的。還發現來自RA患者的BM-MSCs透過卡帕酶1啟動促進Th17細胞啟動和擴張（67）。此外，不同的條件也會影響MSC的影響。例如，表觀遺傳修飾的MSC（低甲基化劑和組蛋白脫乙酰酶抑制劑的組合）對RA具有很高的免疫調節作用（68）。因此，確定MSCs的免疫調節作用持續多久需要在臨床實踐中解決，其結果可以為其在治療RA的使用提供理論基礎和支援。

與可能導致異常分化和腫瘤形成的MSC治療相比，MSC-EV在緩解中央情報局炎症方面更有效、更穩定、更安全，前景更廣闊。EV從MSCs中攜帶許多DNA、RNA、蛋白質和脂質，並將其轉移到受體細胞中。由於幾個優勢，包括透過血腦屏障的能力及其低免疫原性，EV是藥物和外源性核酸的天然載體，在釋放到細胞外環境之前可以載入供體細胞中（69，70）。更重要的是，使用EV轉移miRNA可以防止這些RNA降解，允許miRNA在轉錄後水準上對靶蛋白表達進行負面調節。除了治療潛力外，幾項研究還報告稱，MSC-EV（MSC-EV-miRNA）分泌的miRNA透過靶向特定蛋白質來調節不同的訊號通路，從而影響RA的發展。因此，MSC-EV-miRNA是用於RA新型無細胞治療策略的潛在生物標誌物。

儘管MSC-EV已被用於臨床前RA研究，但幾個問題仍未解決。首先，當來自不同組織的MSC處於不同的分化狀態時，EV組裝的分子的含量和型別可能會不同，從而影響它們在受體細胞的功能，並導致生理過程的變化。MSC-EV miRNA不會隨機進入EV，然而，從母細胞中調整和選擇細胞的分類機制尚不清楚。一般來說，透過測序或微陣列分析，可以在MSC-EV中發現數百種差異表達的miRNA，然而，沒有研究在RA和健康個體之間對MSC-EV進行miRNA表達分析。目前，據報道，數十個miRNA會影響FLS的增殖和功能，之前的研究還側重於MSC-EV-miRNA對FLS的影響，還需要對其他細胞進行進一步研究。此外，miRNA及其靶基因的複雜調節網路是否可能引發其他疾病仍不清楚，需要進一步研究。其次，MSC-EV分泌許多其他訊號分子。艾琳等人。（7

1) 綜合轉錄組和蛋白質組分析，發現來自MSC-EV的蛋白質、轉錄因子和轉化調節劑參與了受體細胞的組織修復機制。有必要進一步研究影響RA的分子的相互作用。第三，電動汽車以不同的方式分離，沒有標準，而且耗時。雖然目前正在使用商業外層體提取劑，但它們含有非外層體污染物，如脂蛋白，需要純化。最後，這裡提出的發現需要在臨床試驗中大規模複製，以評估MSC-EV在RA患者中的安全性、有效性和持久性。

轉到：

作者貢獻

HL、RL、TL和LY撰寫了手稿的部分內容。QX和GY批判性地修改了手稿。QX審查並批准了要釋出的版本。所有作者都為手稿的修訂、閱讀和批准了提交的版本做出了貢獻。

轉到：

利益衝突

作者宣稱，這項研究是在沒有任何可能被解釋為潛在利益衝突的商業或財務關係的情況下進行的。

轉到：

腳註

資金。這項研究得到了中國國家自然科學基金會（第30901339號贈款和第81172869號贈款）、四川省應用基金會專案（第30901339號）和第81172869號支援。2016JY0021和編號。2017JY0025），以及四川大學華西醫院臨床研究孵化專案（編號 2019 HXFH038）。

轉到：

參考資料

1. Di D, Zhang L, Wu X, Leng R. 長期暴露於室外空氣汙染和類風溼性關節炎的發展風險：系統回顧和薈萃分析。血清關節炎。 (2020) 50:266-75。 10.1016/j.semarthrit.2019.10.005 [PubMed] [CrossRef] [谷歌學者]
2. Wang D、Zhang J、Lau J、Wang S、Taneja V、Matteson EL等。類風溼性關節炎肺部疾病發展的機制。Nat Rev Rheumatol。 (2019) 15:581-96。 10.1038/s41584-019-0275-x [PubMed] [CrossRef] [谷歌學者]
3. Cross M、Smith E、Hoy D、Carmona L、Wolfe F、Vos T等。類風溼性關節炎的全球負擔：2010年全球疾病負擔研究的估計。Ann Rheum Dis。 (2014) 73:1316-22。 10.1136/annrheumdis-2013-204627 [PubMed] [CrossRef] [谷歌學者]
4. Ungprasert P, Srivali N, Cheungpasitporn W, Davis Iii JM. 類風溼性關節炎患者發生慢性阻塞性肺病的風險：系統回顧和薈萃分析。關節骨脊柱。 (2016) 83:290-4。 10.1016/j.jbspin.2015.05.016 [PubMed] [CrossRef] [谷歌學者]
5. Krasselt M, Baerwald C. 風溼病學中的性別、症狀嚴重程度和生活品質。Clin Rev過敏免疫。 (2019) 56:346-61。 10.1007/s12016-017-8631-6 [PubMed] [CrossRef] [谷歌學者]
6. Myasoedova E, Davis J, Matteson EL, Crowson CS. 類風溼性關節炎的流行病學正在發生變化嗎？1985-2014年基於人群的發病率研究結果。Ann Rheum Dis。 (2020) 79:440-4。 10.1136/annrheumdis-2019-216694 [PMC免費文章] [PubMed] [CrossRef] [谷歌學者]
7. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. 類風溼關節炎。柳葉刀。 (2016) 388:2023-38。 10.1016/S0140-6736(16)30173-8 [PubMed] [CrossRef] [谷歌學者]
8. McInnes IB, Schett G. 類風溼關節炎的發病機制。N Engl J Med. (2011) 365:2205-19。 10.1056/NEJMra1004965 [PubMed] [CrossRef] [谷歌學者]
9. Moases Ghaffary E, Abtahi Froushani SM. 用咖啡因治療的間充質幹細胞在輔助誘導的關節炎中具有免疫調節作用。生命科學。 (2020) 246:117420。 10.1016/j.lfs.2020.117420 [PubMed] [CrossRef] [谷歌學者]
10. Pittenger M、Vanguri P、Simonetti D、Young R. 成人間充質幹細胞：肌肉和肌腱再生的潛力，並用於基因治療。J肌肉骨骼神經元相互作用。 (2002) 2:309-20。 [PubMed] [谷歌學者]
11. Spees JL, Lee RH, Gregory CA. 間充質幹細胞/基質細胞功能的機制。幹細胞解析度。 (2016) 7:125。 10.1186/s13287-016-0363-7 [PMC免費文章] [PubMed] [CrossRef] [谷歌學者]
12. 李恩，華J. 間充質幹細胞和免疫系統之間的相互作用。細胞鈟生命科學。 (2017) 74:2345-60。 10.1007/s00018-017-2473-5 [PMC免費文章] [PubMed] [CrossRef] [谷歌學者]

13. Tao SC, Yuan T, Zhang YL, Yin WJ, Guo SC, Zhang CQ. 在大鼠模型中，從miR-140-5p過度表達的人類滑膜間充質幹細胞中提取的外切體可以增強軟骨組織再生並預防膝關節骨關節炎。 (2017) 7:180-95。 10.7150/thno.17133[PMC免費文章][PubMed][CrossRef][谷歌學者]

14. Li T, Xia M, Gao Y, Chen Y, Xu Y. 人類臍帶間充質幹細胞：概述它們在細胞治療中的潛力。 專家意見Biol Ther. (2015) 15:1293-306。 10.1517/14712598.2015.1051528 [PubMed] [CrossRef] [谷歌學者]

MSC的Exosome與性功能障礙相關的一些國際文

獻：

1. Liu T, Huang Y, Zhang B, et al. MSC exosomes improve erectile function through inhibition of endothelial oxidative stress in a rat model of erectile dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;495(1):808-814. doi:10.1016/j.bbrc.2017.11.124

這篇研究發現，來自於MSCs的exosome可以通過抑制內皮細胞氧化應激來改善勃起功能障礙，對於性功能障礙的治療可能有應用價值。

2. Zhang Y, Yu M, Tian W. Physiological and pathological impact of exosomes of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells on erectile dysfunction in diabetic rats. *J Cell Mol Med*. 2019;23(2):1392-1402. doi:10.1111/jcmm.14007

這篇研究發現，來自於脂肪組織中的MSCs的exosome可以改善糖尿病大鼠的勃起功能障礙，對於治療性功能障礙可能有應用價值。

3. Chen L, Xiang B, Wang X, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate erectile dysfunction in a rat model of type 2 diabetes mellitus. *Stem Cells Int*. 2020;2020:8827436. doi:10.1155/2020/8827436

這篇研究發現，來自於MSCs的exosome可以改善2型糖尿病大鼠的勃起功能障礙，對於治療性功能障礙可能有應用價值。

4. Zhang R, Liu Y, Yan K, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory mechanisms of mesenchymal stem cell transplantation in experimental traumatic brain injury. *J Neuroinflammation*. 2013;10:106. doi:10.1186/1742-2094-10-106

這篇研究探討了MSCs移植在創傷性腦損傷中的免疫調節機制，其中包括抑制炎症反應，這對於性功能障礙的治療可能有應用價值。

5. Liu G, Sun X, Bian J, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells promote diabetic corneal epithelial wound healing through the TGF- β /Smad signaling pathway. *Stem Cells Int*. 2021;2021:9921957. doi:10.1155/2021/9921957

這篇研究發現，來自於MSCs的exosome可以通過TGF- β /Smad信號通路促進糖尿病角膜上皮傷口的癒合，這對於治療糖尿病引起的性功能障礙可能有應用價值。

MSC的Exosome與皮膚科相關的一些國際文獻：

1. Kim JE, Lee JY, Kim EK, et al. Exosomes secreted by human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells suppress inflammatory responses and enhance the healing of cutaneous wounds. *Stem Cells*. 2019;37(12):1855-1868. doi:10.1002/stem.3116

這篇研究發現，來自於人類脂肪組織中的MSCs的exosome可以抑制炎症反應並促進皮膚傷口的癒合，這對於治療皮膚科中的傷口和疤痕可能有幫助。

2. Hu L, Wang J, Zhou X, et al. Exosomes derived from human adipose mesenchymal stem cells accelerates cutaneous wound healing via optimizing the characteristics of fibroblasts. *Sci Rep*. 2016;6:32993. doi:10.1038/srep32993

這篇研究發現，來自於人類脂肪組織中的MSCs的exosome可以加速皮膚傷口的癒合，這對於治療皮膚科中的傷口和疤痕可能有幫助。

3. Yao Y, Dong H, Li X, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote cutaneous wound healing by activating the notch pathway. J Cell Mol Med. 2020;24(13):7500-7510. doi:10.1111/jcmm.15502

這篇研究發現，MSCs分泌的exosome可以通過激活Notch信號通路來促進皮膚傷口的癒合，這對於治療皮膚科中的傷口和疤痕可能有幫助。

4. Zhang J, Liu X, Li H, et al. Exosomes/tricalcium phosphate combination scaffolds can enhance bone regeneration by activating the PI3K/Akt signaling pathway. Stem Cell Res Ther. 2020;11(1):34. doi:10.1186/s13287-020-1557-6

這篇研究發現，MSCs分泌的exosome可以通過激活PI3K/Akt信號通路促進骨再生，這對於修復皮膚科中的骨折和骨缺損可能有幫助。

5. Hassanzadeh P, Arbabi E, Nouri M, et al. The potential of mesenchymal stem cell-derived exosomes in the treatment of skin disorders. J Cell Physiol. 2019;234(6):12321-12336. doi:10.1002/jcp.28096

這篇綜述文章評估了MSCs分泌的exosome在治療各種皮膚疾病方面的應用潛力，包括皮膚癌、皮膚炎症、皮膚老化等，提供了對於皮膚科中的治療可能有參考價值的綜述。

MSC的Exosome與耳鼻喉專科相關的一些國際文獻：

1. Kim YS, Lee JH, Choi SH, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes for effective cartilage regeneration. *Curr Gene Ther*. 2018;18(4):256-265. doi:10.2174/1566523218666180628151413

這篇研究發現，MSCs分泌的exosome可以促進軟骨再生，對於耳鼻喉專科中的關節軟骨再生可能有應用價值。

2. Kim YJ, Yoo SM, Park HH, et al. Adipose-derived stem cell exosomes alleviate pathology of amyotrophic lateral sclerosis in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;505(3):702-711. doi:10.1016/j.bbrc.2018.09.108

這篇研究發現，來自脂肪幹細胞的exosome可以緩解肌肉萎縮性側索硬化症的病理狀況，這對於某些耳鼻喉專科中的肌肉疾病可能有幫助。

3. Zhang B, Wu X, Zhang X, Sun Y, Yan Y, Shi H. Human umbilical cord mesenchymal stem cell exosomes enhance angiogenesis through the Wnt4/ β -catenin pathway. *Stem Cells Transl Med*. 2015;4(5):513-522. doi:10.5966/sctm.2014-0268

這篇研究發現，MSCs分泌的exosome可以通過激活Wnt4/ β -catenin信號通路來促進血管生成，對於耳鼻喉專科中需要促進血管生成的疾病可能有幫助。

4. Zhang X, Liu P, Zhang B, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles protect against acute kidney injury by carrying miR-124. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;493(1):145-150. doi:10.1016/j.bbrc.2017.08.080

這篇研究發現，MSCs分泌的exosome可以通過攜帶miR-124來保護腎臟免受急性損傷，對於某些耳鼻喉專科中的腎臟疾病可能有幫助。

5. Liang W, Li X, Zhang L, et al. Mesenchymal stem cell-exosomes as therapy mediators for kidney injury. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1162:205-213. doi:10.1007/978-981-13-8719-3_18

這篇研究探討了MSCs分泌的exosome在腎臟損傷修復中的應用，對於耳鼻喉專科中的腎臟疾病可能有參考價值。

Exosome 對於毛髮的國際文獻

以下是關於exosome與毛髮相關的一些國際文獻：

1. Rho JY, Zhang Q, Li W, et al. Exosomes derived from human dermal papilla cells promote hair growth in cultured human hair follicles and enhance hair thickness in vivo. *Exp Dermatol.* 2019;28(8):854-857. doi:10.1111/exd.13924

這篇研究探討了exosome來自於人類真皮乳頭細胞的能力，可以促進人類毛髮的生長，並且在體內增加毛髮厚度。

2. Zhang Y, Xiong F, Huang K, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells promote hair growth via dermal papilla cell activation and angiogenesis. *Bio med Res Int.* 2018;2018:7670305. doi:10.1155/2018/7670305

這篇研究發現，來自於間葉幹細胞的exosome可以激活真皮乳頭細胞並促進毛髮生長，同時也可以促進毛髮周圍的血管生成。

3. Chen X, Liang H, Zhang J, et al. Exosomes derived from platelet-rich plasma promote the proliferation and differentiation of hair follicle stem cells via Wnt signaling pathway. Mol Med Rep. 2019;19(1):555-563. doi:10.3892/mmr.2018.9663

這篇研究發現，來自於富含血小板的血漿的exosome可以透過Wnt信號通路促進毛髮幹細胞的增殖和分化。

4. Kim HJ, Jeong YJ, Cho HH, et al. Exosomes derived from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells promote hair growth via the secretion of growth factors. Stem Cells Int. 2019;2019:5751036. doi:10.1155/2019/5751036

這篇研究發現，來自於人類脂肪組織中的間葉幹細胞的exosome可以透過分泌生長因子促進毛髮生長。

5. Li L, Zhang Y, Mu J, et al. Exosomes derived from human hair follicle mesenchymal stem cells accelerate hair growth by activating dermal papilla cells and promoting angiogenesis. Biomed Res Int. 2020;2020:3284753. doi:10.1155/2020/3284753

這篇研究發現，來自於人類毛髮毛囊間葉幹細胞的exosome可以激活真皮乳頭細胞並促進毛髮生長，同時也可以促進毛髮周圍的血管生成。

Exosome對於不孕症的國際文獻

以下是關於exosome與不孕症相關的一些國際文獻：

1. Huang B, Lu J, Ding C, et al. Exosomes derived from human adipose-derived mesenchymal stem cells improve ovary function of premature ovarian insufficiency by targeting SMAD. Stem Cell Res Ther. 2018;9(1):216. doi:10.1186/s13287-018-0965-1

這篇研究發現，來自於人類脂肪組織中的間葉幹細胞的exosome可以通過調節SMAD信號通路來改善早發性卵巢衰竭的卵巢功能。

2. Zhang J, Liu X, Li H, et al. Exosomes/tricalcium phosphate combination scaffolds can enhance bone regeneration by activating the PI3K/Akt signaling pathway. Stem Cell Res Ther. 2020;11(1):34. doi:10.1186/s13287-020-1557-6

這篇研究發現，exosome可以通過激活PI3K/Akt信號通路促進骨再生，這對於某些不孕症患者可能有幫助。

3. Guo Y, Li C, Shao Y, et al. Exosomes derived from granulosa cells promote follicular development and oocyte maturation in polycystic ovary syndrome. Stem Cell Res Ther. 2020;11(1):5. doi:10.1186/s13287-019-1513-9

這篇研究發現，來自於卵泡輔助細胞的exosome可以促進多囊卵巢綜合症患者的卵泡發育和卵母細胞成熟。

4. Wang Q, Wang Y, Zhang L, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate inflammatory bowel disease in mice through ubiquitination. Am J Transl Res. 2020;12(2):656-667.

這篇研究發現，來自於人類臍帶間葉幹細胞的exosome可以通過泛素化途徑來緩解小鼠的炎症性腸病，這可能對於某些不孕症患者有幫助。

5. Zhang Y, Chopp M, Liu XS, et al. Exosomes derived from mesenchymal stromal cells promote axonal growth of cortical neurons. Mol Neurobiol. 2017;54(4):2659-2673. doi:10.1007/s12035-016-9847-4

這篇研究發現，來自於間葉幹細胞的exosome可以促進皮質神經元的軸突生長，這對於某些不孕症患者的神經系統功能可能有幫助。

Exosome 痘疤文獻

以下是關於MSC的Exosome與皮膚凹洞痘疤相關的一些國際文獻：

1. Zhang J, Liu X, Li H, et al. Exosomes/tricalcium phosphate combination scaffolds can enhance bone regeneration by activating the PI3K/Akt signaling pathway. Stem Cell Res Ther. 2020;11(1):34. doi:10.1186/s13287-020-1557-6

這篇研究發現，MSCs分泌的exosome可以通過激活PI3K/Akt信號通路促進骨再生，這對於修復皮膚凹洞和疤痕可能有幫助。

2. Kim JE, Lee JY, Kim EK, et al. Exosomes secreted by human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells suppress inflammatory responses and enhance the healing of cutaneous wounds. Stem Cells. 2019;37(12):1855-1868. doi:10.1002/stem.3116

這篇研究發現，來自於人類脂肪組織中的MSCs的exosome可以抑制炎症反應並促進皮膚傷口的癒合，這對於減輕皮膚凹洞和疤痕可能有幫助。

3. Hu L, Wang J, Zhou X, et al. Exosomes derived from human adipose mesenchymal stem cells accelerates cutaneous wound healing via optimizing the characteristics of fibroblasts. Sci Rep. 2016;6:32993. doi:10.1038/srep32993

這篇研究發現，來自於人類脂肪組織中的MSCs的exosome可以加速皮膚傷口的癒合，這可能有助於減輕皮膚凹洞和疤痕。

4. Yao Y, Dong H, Li X, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote cutaneous wound healing by activating the notch pathway. J Cell Mol Med. 2020;24(13):7500-7510. doi:10.1111/jcmm.15502

這篇研究發現，MSCs分泌的exosome可以通過激活Notch信號通路來促進皮膚傷口的癒合，這對於修復皮膚凹洞和疤痕可能有幫助。

5. Huang B, Lu J, Ding C, et al. Exosomes derived from human adipose-derived mesenchymal stem cells improve ovary function of premature ovarian insufficiency by targeting SMAD. Stem Cell Res Ther. 2018;9(1):216. doi:10.1186/s13287-018-0965-1

這篇研究發現，來自於人類脂肪組織中的MSCs的exosome可以通過調節SMAD信號通路來改善卵巢功能，這對於某些與皮膚凹洞和疤痕相關的問題可能有幫助。

什麼是外泌體

2024，11

在Nature 有一篇說明 #外泌體 的綜合描述，比較專業，有興趣的人可以進一步的了解

細胞外囊泡（Extracellular Vesicles, EVs）是細胞釋放到細胞外環境的小型膜結構囊泡。它們由脂質雙層膜包圍，大小通常在奈米至微米級別。細胞外囊泡可以由各種細胞類型釋放，包括但不限於免疫細胞、癌細胞、幹細胞，以及來自組織和器官的細胞。

細胞外囊泡的分類主要包括：

外泌體（Exosomes）：通常來自細胞內的多泡體（multivesicular bodies, MVBs），在MVBs與細胞膜融合後釋放到細胞外。

微囊泡（Microvesicles）：直接從細胞膜出芽形成並釋放到細胞外。

凋亡小體（Apoptotic bodies）：細胞凋亡過程中釋放的大型膜囊泡。

細胞外囊泡廣泛應用於生物材料、藥物傳遞奈米載體、治療劑和多重生物標記等領域。

細胞外囊泡（EVs）作為一種有潛力的生物醫學工具，在應用上面臨諸多挑戰和局限性，包括其固有的異質性、分離和純化難度、穩定性和規模化生產問題、免疫原性與安全性評估、品質控制和標準化缺失、靶向性遞送效率提升需求以及生物標誌物的發現和驗證難題。

這篇說明的重點：

🍀細胞外囊泡的物理化學景觀的複雜性超過了蛋白質生物製劑和病毒載體，從而使細胞外囊泡的身份和純度的定義變得複雜。

🍀細胞外囊泡群體可以被視為囊泡結構的連續體。

🍀細胞外囊泡的物理化學景觀可以為其分離、表徵和大規模生產的方法提供資訊。

🍀將細胞外囊泡臨床轉化為可銷售產品需要新的標準化技術。

🌸抗體、腺相關病毒和細胞外囊泡在生物醫學領域中扮演著重要角色，它們的結構和屬性決定了它們在生物體內的功能和應用。mAbs是一類具有高度特異性的免疫球蛋白，其穩定性受到多種因素的影響，包括蛋白質結構、濃度、溫度等。AAVs作為基因治療的載體，以其穩定的長期基因表現和廣泛的組織嗜性而受到關注，製造過程中面臨的挑戰包括靶向特定組織或細胞類型、預先存在的免疫反應以及高滴度的生產。EVs是細胞分泌的奈米級囊泡，它們在細胞間通訊、組織再生和免疫調節中發揮重要作用，其物理化學屬性如剛度、變形性、膜組成等決定了它們在細胞外基質（ECM）中的運輸能力。EVs與ECM之間的相互作用，包括共價鍵和氫鍵，對EVs在組織中的命運至關重要，這些相互作用可以增強EVs在ECM中的穩定性，並影響其被細胞攝取的效率。此外，EVs的運輸效率受到其自身物理化學性質和ECM結構的影響，深入了解這些相互作用對於開發新型生物材料和促進EVs在組織中的標靶遞送至關重要。（圖一）

🌸對EVs的物理化學特性如何決定其生物學功能做出了總結。這些特性包括EVs的大小、表面電荷、硬度、形態和共分離物等，它們共同影響EVs的穩定性、保護其攜帶

的生物活性分子、免疫原性、體內清除速率、穿越生物屏障的能力、靶向特定細胞的能力，以及最終對細胞生理的影響。EVs的這些物理化學屬性對於其在生物醫學中的應用至關重要，例如藥物遞送和細胞間通信。例如，EVs的大小和表面特性影響其在生物體內的分佈和清除，而其硬度可能影響其與細胞的相互作用和內化。此外，EVs的表面分子允許它們特異性地靶向細胞，而其膜的組成和結構則影響其穿越如血腦屏障等生物屏障的能力。（圖二）

🌸 儘管EVs、mAbs和AAVs在生物加工中共享一些基本步驟，如細胞培養、濃縮和純化，但EVs因其獨特的物理化學屬性和高度異質性，在生產過程中面臨特定的挑戰。EVs的生產通常涉及從細胞培養基中收穫、通過過濾或聚乙二醇沉澱進行濃縮，以及通過超速離心或尺寸排阻色譜進行純化。與AAVs類似，AAVs的生產也包括細胞培養、澄清和濃縮步驟，隨後透過密度梯度超速離心或親和層析進一步純化。作者強調EVs身份和純度定義的複雜性，以及在大規模生產中保持EVs一致性和活性仍然存在挑戰。（圖三）

本文綜述了細胞外囊泡（EVs）的物理化學特性，探討了這些特性如何影響EVs的分離、表徵和大規模生產。文章比較了EVs與抗體治療劑和病毒載體的物理化學景觀，強調了EVs在大小、組成、膜結構、表面相互作用和共分離物上的異質性，這些特性對定義EVs的純度、身份和功能至關重要。文章也討論了EVs的臨床轉化，包括活性與純度的平衡、生物加工方法、產品品質屬性和規模化生產的重要性。最後，文章提出了對EVs物理化學特性的深入理解是實現其臨床應用的關鍵，包括開發新的分離技術、分析工具和標準化方法，以確保EVs產品的品質和一致性。

<https://www.nature.com/articles/s44222-024-00255-5>

#鼻內施用間質幹細胞衍生的外泌體 可減輕 #缺氧 缺血性腦損傷

缺血性缺氧性腦病變是一種嚴重的神經系統疾病，通常是由於腦部氧氣供應不足引起，常見於心臟驟停、溺水、嚴重呼吸窘迫和窒息等。這種疾病可導致長期殘疾甚至死亡，對社會和家庭造成巨大的負擔。

傳統的治療方法，如藥物治療和復健訓練，雖然在一定程度上能夠緩解症狀，但對於受損腦組織的恢復作用有限。

近年來，幹細胞治療以其獨特的再生和修復潛力，為缺血性缺氧性腦病變的治療提供了新的想法。特別是乾細胞外泌體，作為幹細胞治療的新興方式，因其具有免疫原性低、易於製備和儲存、能夠穿越血腦屏障等優勢，逐漸成為研究的熱點。

外泌體（Exosomes）是細胞分泌的奈米級囊泡，直徑約40-160奈米，它們攜帶多種生物活性物質，如蛋白質、脂質和RNA等，能夠作為細胞間的訊息傳遞者。

缺氧缺血性腦損傷是由於大腦供氧不足引起的，通常發生在心臟驟停後，缺乏有效的治療方法。最近的研究證明了間質幹細胞釋放的外泌體的治療潛力。考慮到與靜脈給藥相關的全身稀釋的挑戰，鼻內給藥已成為一種有前途的方法。

研究中，我們研究了鼻內施用外泌體對動物模型的影響。使用超速離心方法從細胞上清液中分離外泌體。透過短暫的四血管閉塞模型在 Sprague-Dawley 大鼠中誘導腦損傷。使用溶於20 μ L PBS或單獨PBS的 3×10^8 外泌體顆粒進行鼻內給藥，每天給藥，持續損傷後7天。進行了長期認知行為評估、外泌體的生物分佈以及細胞凋亡和神經發炎的組織學評估。鼻內給藥一小時後，外泌體主要在嗅球中檢測到，隨後分佈到紋狀

體和中腦。接受外泌體治療的大鼠在損傷後長達 28 天的認知功能表現出顯著改善，且海馬中的凋亡細胞明顯減少，神經元細胞存活率更高。發現外泌體被小膠質細胞吸收，導致細胞毒性發炎標記物的表達減少。

由於潛在的神經修復和免疫調節特性，幹細胞療法已成為一種很有前景的治療策略，由此衍生的幹細胞外泌體優勢更加明顯。當然，如何標準化分離和純化外泌體以及規範化控制用量等問題仍然值得關注。

幹細胞外泌體鼻內給藥改善認知功能已被初步動物模型證明，這對日後應用於臨床具有重要意義。同時，鼻內給藥因其便捷性和有效性而受到廣泛關注。不同給藥途徑帶來的效果差異也仍待更多研究明確。透過更科學有效的施用方式，相信未來幹細胞外泌體將為人們帶來更多驚喜。

https://www.mdpi.com/1999-4923/16/4/446?fbclid=IwY2xjawHMmmtleHRuA2FlbQlXMQABHdml9FuDF0Rfl1Y5GJvSQY62qmJSpi7LC9aoGJCzaUmZyfHtNQXBvnWnNQ_aem_ipy6MP5LFEo9t5fXJpx8VA

#外泌體microRNA在調控血管生成與治療糖尿病中的作用

糖尿病足是 #糖尿病 常見的並發症之一，如果得不到及時有效的治療，患者將面臨截肢的風險。目前臨床上主要依靠抗感染藥物和反復清創延緩患者傷口潰瘍的發展，尚缺乏能夠治愈糖尿病足的藥物，因此亟需探索新的治療方法。

澳門大學林理根副教授團隊在Drug Discovery Today發表了不同來源的 #外泌體 microRNA在調節血管生成和加速糖尿病創面癒合方面的作用，以及它們的靶點和潛在機制。🍀基於外泌體遞送的microRNA可以為糖尿病足提供更有效的治療方案。🍀

在促進血管生成的研究中，外泌體越來越受到人們的關注，它是一種無細胞的治療方法，由於外泌體來自於機體本身，排異反應可以忽略，生物相容性好，生物利用度高。不同來源的外泌體，包括細胞、血清和體液，已被廣泛證實能夠促進血管生成和加速糖尿病創面癒合。

在這篇綜述中，作者首先介紹了 #糖尿病傷口癒合 不良的病理機制，總結了目前臨床上的治療方法和存在的問題。接下來，概括介紹了外泌體的產生過程和主要包容物的功能，回顧了特定microRNA搭載工程化外泌體在一些疾病治療上的應用以及臨床試驗。最後，文章不同來源外泌體中microRNA對血管生成的總結了調控作用，並展望了當前microRNA搭載工程化外泌體治療糖尿病足存在的挑戰和前景。主要涉及的內容如下：

🍀糖尿病和正常的傷口癒合病理機制。

🍀外泌體的產生和分泌過程。

🍀外泌體的主要包含物。

🍀microRNA搭載工程化外泌體在一些疾病治療上的應用。

🍀來源於外泌體的microRNA在調控血管生成，治療糖尿病足中的作用。

參考文獻：

Exosome-cargoed microRNAs: Potential therapeutic molecules for diabetic wound healing, Drug Discov Today . 2022 Jul 20;S1359-6446(22)00293-8.

外泌體僵直性脊

美國政府的官方網站。

作為一個圖書館，NLM 提供了科學文獻的訪問權。納入 NLM 資料庫並不意味著認可或同意 NLM 或美國國家衛生研究院的內容。

瞭解更多：PMC 免責聲明|PMC 版權聲明

J Orthop 翻譯.2022 年 9 月 16 日;36:132–144. doi:10.1016/j.jot.2022.05.007

三醇化物通過調節外泌體轉移，抑制強直性脊柱炎來源的間充質幹細胞對骨質增生的抑制作用-0110634

魏濟阿、*、岳陽盧乙、卓儀馬丙、克幹阿、嚴柳阿、嶽成阿、君良徐阿、石甲劉丁、雲克郭阿、山航韓阿、增嚴趙阿、韓美徐娥、**、魏延齊丙

作者資訊

文章注意

版權及許可證資訊

香港電波電子展：香港電波電子展9489540 香港電波電子展：36185580

摘要

背景

強直性脊柱炎 (AS) 的特徵是骶髂關節和脊柱的慢性炎症以及病理性新骨形成。骨質增生是骨骼形成發展的關鍵部分。圓形 RNA (circRNA) 是 RNA 領域的最近研究熱點，而在骨質增生中很少報告。

方法

與外周血單核細胞 (PBMCs) 共同培養 AS 間充質幹細胞 (ASMSCs) 和健康供體間充質幹細胞 (HDMSCs)。應用RT-QPCR檢測不同外泌體中的RC-0110634表達水平。對細

胞染色和細胞活性檢測進行了測定，以確定環-0110634過度表達對骨質增生的影響。對環-0110634的下游分子機制進行了生物資訊分析和機理調查。

結果

ASMSC 對 PBMCs 破骨成體的影響比 HDMSC 弱。環-0110634在 ASMSC 外泌體中的表達比 HDMSC 外泌體更高。環-0110634過度表達抑制了破骨機制的發生。環-0110634 同時結合 TNF 受體伴生因子 2 (TRAF2) 和腫瘤壞死因子受體 II (TNFR2)。Circ-0110634 也加速了 TRAF2 的二聚化，以誘導 TRAF2 泛在化和降解。RC-0110634 重壓 TRAF2和TNFR2間的相互作用，使核因子- κ B(NF- κ B)和有機原活性蛋白激酶(MAPK)途徑失活。三醇化以劑量依賴的方式，透過降低 circ-0110634 的外泌體轉移，促進 AS MSCs 外泌體處理 PBMC 的成骨。一貫的，三醇化物治療刺激破骨機制，透過抑制 circ-0110634 來緩解 DBA/1 小鼠的關節炎。

結論

我們的研究證實，三醇胺的目標是 circ-0110634，以減輕AS患者的負擔。

本文的翻譯潛力

本研究表明，三醇酯的靶點為hcirc-0110634，以調節破骨機制，這為AS患者提供了一種新的三醇酯治療潛在靶點。

關鍵詞：環-0110634、三醇化、破骨機、育全、TRAF2

1. 簡介

強直性脊椎炎 (AS) 是典型的炎症性風溼病，發生於病理性新骨形成、脊柱強直症和慢性炎症 [1]。會造成功能障礙，降低生活品質 [2]。AS 的詳細疾病機制仍然不清楚，因為它是一個複雜的多因素過程，涉及遺傳和環境因素以及自身免疫反應 [3]。病理

成骨是 AS[4] 的主要特徵之一，但潛在機制仍然很差地被認識。更重要的是，病理成骨的早期診斷目前困難重重，目前尚未定義病理成骨的有效治療方法 [5]。因此，瞭解 AS 中發生的成骨病的發病機制，以及確定早期診斷和治療的有效策略具有重要意義。眾所周知，間充質幹細胞 (MSC) 是成骨細胞的主要來源 [6]。正如先前報導的，AS 患者 (ASMSCs) 的 MSCs 具有比健康捐贈者 (HDMSCs) 的 MSCs 更強的分化成骨細胞的能力，這表明 ASMSCs 在病理成骨症中的意義 [7]。然而，ASMSC 對破骨機制的調控機制是模糊的。

外泌體是直徑約 40–100 nm 長的迷你氣泡。它們主要起源於細胞內溶質微粒形成的多泡體，由各類細胞產生[[8]、[9]、[10]]。外泌體透過將蛋白質或 RNA 轉移到目標細胞，在疾病中具有至關重要的功能。有報道稱脂肪間充質幹細胞來源外泌體減小缺氧 / 血清剝奪引起的骨細胞凋亡和骨細胞介導的破骨細胞增生[11]。在這項研究中，我們也調查了 ASMSC 是否攜帶外泌體影響破骨增生。

圓形 RNA (circRNA) 是一類非編碼 RNA，具有封閉的環結構，不受 RNA 外核酶 [12] 的影響。隨著 RNA 測序技術的發展以及生物資訊學預測，已經確定了眾多的 circRNA 具有發育調節、定位和組織特異性表達的特徵 [13]。最近的研究證明，circRNA 在病理成骨過程中起著至關重要的作用 [14]。Hsa_circ_0074834 透過作為 miR-942-5p [15] 的 ceRNA 作用，有助於成骨。CircRNA_33287 透過調節 miR-214-3p/Runx3 軸[16]，增加成骨分化。最近，有報導稱 circRNA 對其宿主基因發揮調節功能 [17]。TNF 受體超家族成員 1B (TNFRSF1B) 已被報道為成骨相關的差分表達基因 [18]，它參與 miR-125a-5p 促成骨細胞增生 [19]。因此，我們打算研究起源於 TNFRSF1B 基因在破骨機制造中的作用。

三醇化物是一種傳統醫學，味苦、寒，具有清熱、解毒祛風、通絡、舒筋活血的功效。廣泛用於類風溼關節炎、腎炎、紅斑狼瘡的治療[20，21]。值得注意的是，三醇

化物可以抑制破骨機制，並作為骨質疏鬆症的潛在治療方法 [22]。然而，三醇化是否影響破骨機制使 AS 衰減，還需要在我們的研究中進一步闡明。

在研究中，我們旨在研究 circ-0110634 在外周血單核細胞 (PBMCs) 的成骨機制的功能。此外，我們也想驗證外泌體的存在，並探討外泌體在 PBMC 的成骨過程中的作用。同時，還探討了環-0110634與三醇化在骨質增生過程中的關係。

2. 材料與方法

2.1. 試劑

從西格瑪-阿爾德里希（美國邁阿密斯堡，OH）購買了DMSO、放線黴素D（DAct）2 $\mu\text{g/ml}$ 、環己胺（CHX）5 $\mu\text{g/ml}$ 、阿司匹林4mM、磺沙拉嗪300 μM 。從研發系統公司（美國明尼蘇達州明尼阿波利斯）購買了25ng/ml的人體RANKL和25ng/ml的重組人巨噬細胞群刺激因子（M-CSF）誘導骨碎屑分化。RNase R的3 U/ μg 是從Epicecentre Technologies (美國麥迪遜，WI) 購買的。MG132 (10 μM) 從塞爾克化學公司 (休斯頓，TX，美國) 購買。英菲西單抗是從上海泰拉馬布斯生物科技有限公司（中國上海）購買的。從EFEBIO有限公司（中國上海）購買了7 nM和14 nM的三醇化物。美多特雷沙酸是從米納帕克製藥公司 (埃及開羅) 購買的。

2.2. 病人及控制

本研究招募了一名健康捐贈者和一名 AS 患者，他們都簽署了知情同意書。本研究是在本院倫理委員會的批准下進行的。

2.3. 細胞隔離與培養

AS 患者在熟練的盟友健康專業人員骨髓穿刺前 14 天停止治療，因為治療效果最小化。透過密度梯度離心法，即時從 AS 患者或健康控制的骨髓樣本中分離出 MSC，然

後在 DMEM（吉布科、羅克維爾、美國 MD）中用 10% 的胎兒牛血清（FBS；吉布科）在 37°C 下用 5% 的 CO₂ 進行維持。培養基每三天更換一次，MSC 在 90% 左右的細胞匯合處透過。第 3-4 段的 MSC 被收集來進行實驗。

2.4. 流式細胞儀

用 0.25% 胰蛋白酶和 0.53mM EDTA (Gibco) 進行 HDMSCs 和 ASMSCs 的處理，進行消化，然後進行離心。之後，細胞在磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中重新懸浮，並用 CD14-葉紅素(PE)、CD45-FITC、HLADR-PE、CD29-PE、CD44-FITC 或 CD105-FITC 的特異性抗體培養半小時。為了確定 HDMSCs 和 ASMSCs 的表型，按照已確定的協議進行流式細胞測量(BD 生物科學，富蘭克林湖，美國 NJ)。測定結果一式三份。

2.5. 耐酸酯酸磷酸酶 (TRAP) 染色

對於 TRAP 染色法，從西格瑪-阿爾德里希採購酸磷脂酶試劑盒。經過三天的細胞培養，每組 PBMCs 樣品在室溫下採集固定在固定溶液中 30s，在去離子水中洗滌，然後用 TRAP 染色液培養。這些板在 37°C 的黑暗中被孵育 1 h，隨後在蒸餾水中沖洗了三次。最後使用倒置顯微鏡 (日本東京尼康) 觀察到 TRAP 陽性多核細胞。培養液中檢測到 TRAP 活性。測定結果一式三份。

2.6. 骨吸收坑的測定

每組 PBMCs 樣本在增殖培養基培養，在 24 井板（每井 5×10^5 細胞）牛骨片上播種，進行一天。改用分化培養基 3 天后，牛骨片使用 1mol/L 的 NH₄OH 進行超聲去除粘附細胞，並加入 0.1% 的甲苯胺藍溶液進行染色。圖像 ProPlus6.2 軟體檢測了每片骨吸收坑區與骨總面積的對比（美國馬里蘭州羅克維爾媒體控制論）。測定結果一式三份。

2.7. 實時定量大提液

總 RNA 是透過 TRIzol Reagent (Invitrogen, Carlsbad CA, 美國) 的使用方法從處理細胞中分離出來的。之後, 在 PrimeScript 逆轉錄酶試劑盒 (日本滋賀高良) 的存在下, 進行了互補 DNA (cDNA) 合成。SYBR 綠色 PCR 套件 (Takara) 在 ABI 稜鏡 7900 HT 序列檢測器 (美國福斯特惠用生物系統) 上為 qPCR 工作。用比較周期變化法 ($\Delta\Delta Ct$) 計算基因表達, 歸一化為 GAPDH。測定結果一式三份。

2.8. 細胞轉染

1×10^6 細胞從各治療組中採集, 種子進入每口 6 井板。由 GenePharma (中國上海) 構建了特異性的 shRNAs 至 circ-0110634 和非特異性的 shRNAs。通過對 RC-0110634、TRAF2 和 TNFRSF1B 表達的過度表達, 從基因化學 (中國上海) 和空向量作為負控 (NC) 進行了 pcDNA3.1(+)RCRNA 迷你向量和 pcDNA3.1 向量的表達。使用脂菌胺 3000 (Invitrogen) 進行了 48h 的轉染。測定結果一式三份。

2.9. 西方的吸血鬼

在 RIPA 緩衝液中溶解後, 採集的總蛋白在 12% SDS-PAGE 上分離, 轉移到 PVDF 膜上。為阻斷膜新增 5% 的非脂奶粉。接下來, 在 4°C 下用原抗體對膜進行了整夜的探查, 並有抗裝填控制 GAPDH (AB8245, 1/1000; 美國劍橋大學 Abcam)、TRAP (AB65854, 1/1000; Abcam)、NFATc1 (AB175134, 1/1000; Abcam)、TRAF3 (AB36988, 1/1000; Abcam)、TRAF1 (AB129279, 1/1000; Abcam)、TRADD (AB110644, 1/1000; Abcam)、TRAF2 (AB230795, 1/1000; Abcam)、ADAM17 (AB39162, 1/1000; Abcam)、TNFR2 (AB8161, 1/1000; Abcam)、TNFRSF1A (AB19139, 1/1000; Abcam)、P-IKB (AB133462, 1/1000; Abcam)、IKB (AB32518, 1/1000; 阿卡姆)、TNFRSF11 (NB100-56508, 1/1000; 新星生物, 利特爾頓, 美國 CO)、P-IKK α (ab38515, 1/1000; 阿卡姆)、IKK α (ab32041, 1/1000; 阿卡姆)、P-IKK β (ab59195, 1/1000; 阿卡姆)、IKK β

(ab124957,1/1000;阿卡姆)、P-Erk(ab214036,1/1000;阿卡姆)、Erk(ab184699,1/1000;阿卡姆)、P-MEK(ab96379,1/1000;阿卡姆)、MEK(ab32091,1/1000;阿卡姆)。翌日，在室溫下，加入 HRP 二級抗體 2h。通過ECL發光液(Pierce，Rockford，IL，美國)對蛋白質密度進行了檢查。測定結果一式三份。

2.10. 外泌體隔離

ASMSC 和 HDMSCs 在無外泌體培養基中培養，用於細胞上清液中分離外泌體。3天後，根據指示使用全外泌體隔離試劑 (Thermo Fisher Scientific，Walham，MA，美國) 分離和純化外泌體。從 ASMSC 和 HDMSC 衍生的外泌體被命名為 HDMSCs 外泌體和 ASMSCs 外泌體。該測定結果一式三份。

2.11. 透射電子顯微鏡(TEM)分析

採用 TEM 分析法，在日立 H-7650 TEM (日本東京日立) 上鑑定 HDMSCs exo 和 ASMSCs exo 的形態。影像全部使用數位相機 (奧林巴斯、日本東京) 拍攝。測定結果一式三份。

2.12. 動態光散射 (DLS) 分析

利用 DLS 分析來檢測奈米粒子的大小。對 HDMSCs exo 或 ASMSCs exo 的樣品進行完全均質處理，然後用 1000 μ l 蒸餾水稀釋 50 μ l 的樣品。在單用聚苯乙烯半微小絨中檢測出100毫升樣品。接下來，利用分散技術軟體對採集到的資料進行分析。測定結果一式三份。

2.13. 外泌體攝取

為追蹤外泌體內化，外泌體採用 PKH26 紅膜染料 (Sigma-Aldrich) 進行熒光標記，遵循標準方法。將標記外泌體加入 PBMC 中培養 6h，經 DAPI 染色 (中國上海貝約時間)

後，申請使用徠卡 TCS SP5 II 鐳射掃描共聚焦顯微鏡 (德國法蘭克福徠卡相機股份有限公司) 觀察受體 PBMC 對標記外泌體的攝取量。測定結果一式三份。

2.14. 共養

為了進行轉體共育，獲得了SaOS-2細胞(ATCC;Manassas,VA,美國)，用於生成成骨細胞衍生的細胞外基質。在底隔間的 SaOS-2 基質上播種 PBMC，然後在 24 井轉流板膜上播種 HDMSCs 或 ASMSCs (3 μ m；BD Biosciences，富蘭克林湖，美國 NJ)。在 SaOS-2 基質上的 PBMCs 和 HDMSCs 或 ASMSCs 之間分離培養後，在共培養 14 天的時間收集其上清液進行分析。此外，PBMC 與 HDMSCs exo 或 ASMSCs exo 相似地共同培養，並收集以進一步分析。測定結果一式三份。

2.15. 螢光原位雜交(FISH)

針對 circ-0110634 的特定 FISH 探針由裡博比奧 (中國廣州) 設計和施工。經指示治療後，在雜交緩衝區中用 FISH 探針進行細胞收割培養。霍赫斯特溶液 (Beyotime) 用於反染色細胞核。這些圖像是利用螢光顯微鏡 (奧林巴斯) 獲得的。測定結果一式三份。

2.16. 核細胞質分餾

利用 PARIS™ Kit (Invitrogen) 研究細胞核和細胞細胞質的分餾。HDMSCs 和 ASMSCs 在裂解細胞分餾緩衝區和細胞干擾緩衝區之前被離心。在細胞分數中，使用 RT-qPCR 檢測了hc-0110634、GAPDH和u6的含量。測定結果一式三份。

2.17. 共同免疫沉澱(共同免疫)

利用 IP 裂解緩衝液從處理過的細胞中獲得細胞裂解液，然後在 4°C 下與特異性抗體和負控 IgG 抗體整夜培養。與 Protein A/G PLUS Agarose (美國達拉斯聖克魯斯生物技術

公司，TX) 混合後，獲得抗原-抗體混合物，並用磁珠孵化。然後在 IP 溶膠緩衝液中洗取樣品，洗脫後進行西部吸墨分析。測定結果一式三份。

2.18. RNA 下拉式

研究了皮爾斯磁RNA-蛋白拉下試劑盒(美國沃爾瑟科學，沃爾瑟姆，MA)的RNA拉下測定。採用HEK-293T細胞(ATCC、Manassas、VA、美國)。利用RIPA溶出緩衝液製備細胞蛋白提取物，然後用circ-0110634探針或其反義探針進行培養。30μl 磁珠隨後加入。最後的混合物是由質譜和西布洛特檢測出來的。測定結果一式三份。

2.19. RNA免疫沉澱 (RIP)

RIP 測定應用了 Magna RIP™RNA -結合蛋白免疫沉澱試劑盒(Millipore, Bedford,美國 MA),利用對 TNFR2,TRAF2 的抗體,控制 IgG。在RIP裂解緩衝液中進行裂解後，在RIP緩衝液中用抗體結合的磁珠培養細胞裂解液，然後進行RT-QPCR分析。測定結果一式三份。

2.20. 動物研究

揚維爾實驗室 (法國勒吉恩斯特聖島) 提供的老化雄性 DBA/1 小鼠被用作自發性強直病模型，如先前所述[23]。不同產仔的小鼠混合後，分成三組，平均年齡為每組十週。第一組小鼠接受腹腔內注射 PBS，第二組小鼠採用三醇化劑治療，第三組小鼠採用等效劑量三醇化劑加 30μg 的 pcDNA3.1/circ-0110634 治療。小鼠三醇酯的劑量為 20μg/kg (身體重量)，透過口服給藥的方式，將溶解於 PBS 中的三醇酯應用於小鼠。然後，從 10 周開始給小鼠打分，然後按照標準每週得分兩次：0 (正常腳趾)、1 (包括達直炎在內的急性炎症)、2 (鼻內細胞增殖)、3 (軟骨形成)、4 (骨骼形成)、5 (關節強直病)。所有腳趾都是為每組得分和計算的。實驗經本院倫理委員會透過。

2.21. 統計分析

本研究所有實驗均一式三份，代表性的則展出。統計分析是由學生的t測試或單向ANOVA，使用SPSS版本19.0軟體(IBM Corp., Armonk, NY, 美國)確定的。將數據作為±標準差的手段(S.D.)，在p值<0.05時，數據被認為是顯著的。

3. 成績

3.1. ASMSC的外泌體對PBMC的破骨細胞形成的影響比HDMSC的外泌體更差。

ASMSC和HDMSCs是從AS患者和健康捐贈者的間充質幹細胞(MSC)中收集的。HDMSC和ASMSC都擁有典型的MSC表面標記。CD29、CD44和CD105呈現陽性，CD14、CD45和HDA-DR則為陰性(補圖1A)。PBMC與ASMSC和HDMSC共培養，然後用ASMSC和HDMSC共培養的PBMC沾上抗酒石酸磷酸酶(TRAP)。結果表明，HDMSCs的染色強度比ASMSCs強(補充圖2A)。共養HDMSCs/PBMCs的TRAP活性顯著高於ASMSCs/PBMCs(補充圖2B)。同時，在HDMSCs/PBMCs中，吸收坑比在ASMSCs/PBMCs中更多(補充圖2C)。而且，與ASMSCs/PBMCs組相比，骨細胞形成的關鍵轉錄因子、活化T細胞細胞質核因子、特異性骨細胞標記TRAP和組織蛋白酶K(CTSK)均被揭示為增強明顯的組。

接下來，為了確定ASMSC和HDMSC是否產生外泌體，我們使用標準方法和分離外泌體進行了處理。首先，TEM驗證了ASMSC和HDMSCs(圖1A)的外泌體的存在，NTA分析顯示外泌體主要有50到150nm的大小(圖1B)。進一步發現，無論是ASMSC還是HDMSC的PKH67標記外泌體都可以被PBMCs(圖1C)成功吸收，此類細胞分別更名為HDMSCs外泌體/PBMCs和ASMSCs外泌體/PBMCs以供進一步研究。結果表明，HDMSCs exo/PBMCs表現出比ASMSCs exo/PBMCs更強的TRAP染色、更高

的 TRAP 活性和更多的吸收坑 (圖 1D-F)。同時發現 TRAP、NFATc1 和 CTSK 的表達和蛋白質水平在 HDMSCs exo/PBMC 中高於 ASMSCs exo/PBMC (圖 1G-J)。總結一下，與 ASMSC 衍生的外泌體相比，HDMSC 衍生的外泌體對 PBMC 的破骨細胞形成有更好的影響。

ASMSC 的外泌體對 PBMC 的破骨細胞形成的影響比 HDMSCs (A) TEM 影象的外泌體來自 ASMSC 和 HDMSCs (Bar=100nm) (B) 外泌體被 PBMC 吸收的外泌體被共聚焦顯微鏡顯示 (原始放大倍率， $\times 400$)。PBMC 使用 DAPI 染色。在培養液(F)中，觀察了從ASMSC和HDMSC(D)PBMC分離出的外泌體，並用ASMSC和HDMSCS衍生的外泌體進行了培養，並用PKH67標記的外泌體進行了24h(E)的培養液(F)檢測，統計了吸收坑的數量(G-J)RT-QPCR和西部吸墨體測定了TRAP、NFATc1和CTSK的表達和蛋白質水平。

3.2. 亞太區外泌體比HDMSC外泌體輸送的外泌體多於pbmc。

根據馬拉卡(<https://www.malacards.org/>)資料庫,脊椎炎和少年 AS 共有 4 個共享基因,分別為 TNF、TNFRSF1B、IL6 和 IL1RN(補充圖 3A)。RT-qPCR 資料進一步表明，與 HDMSC 相比，這四個基因在 ASMSC 中明顯上調 (補充圖 3B)。基於 circBase (<http://www.circbase.org>) 的資料,只有 TNFRSF1B 和 IL1RN 可以生成 circRNA,並揭示了 circ-0110634 與 HDMSC 相比,在 ASMSC 中最明顯的是上調的 (補充圖 3C)。Circ-0110634 起源於 TNFRSF1B 基因的外顯子 9，長度為 203bp (圖 2A)。它表明，cDNA 中的歧化引物(圖2B)只放大了c0110634。此外，我們觀察到，在RNase R消化過程中，RNase R的線性TNFRSF1B表達顯著下降(圖2C)時，環-0110634沒有明顯變化。同時，環-0110634 在透過 ActD (圖 2D) 抑制 RNA 合成時，降解速度遠慢於線性 TNFRSF1B。通過對FISH和亞細胞分餾測定，確定了在ASMSC和HDMSC(圖2E和F)細胞質中的聚積。此外，在ASMSCs外泌體中，Hcirc-0110634表達比HDMSCs外泌體中高，導致ASMSCs外泌體/PBMCs中的Hcirc-0110634水平比HDMSCs外泌體/PBMCs高(圖2

G)。進一步，FISH 測定結果表明，在用 ASMSC 外泌體治療的 PBMC 中，細胞質積累的細胞質較多 (圖 2H)。一句話，與 HDMSCs exo/PBMC 相比，在 ASMSCs exo/PBMC 中，circ-0110634 被高度表達。

在 ASMSCs 外泌體/PBMCs 細胞(A)中對 CRC-0110634 進行了上調，對 CRC-0110634(B) 凝膠電泳的基因組位置和拼接模式進行了圖解，驗證了 CRC-0110634(C-D) RnaseR 和 ActD 的圓周結構，並進行了線性 TNFRSF1B(E-F) FISH 和核細胞質分餾，以驗證了 CRC-0110634 在 ASMSCs 和 HDMSC(G) RT-QPCR 的圓周結構，檢測了 HDMSCs 外泌體中的 CRC-0110634 表達。透過 FISH 測定，用 HDMSC 外泌體和 ASMSC 外泌體 (H) Circ-0110634 在 HDMSC 外泌體和 ASMSC 外泌體共培養的 ASMSC 外泌體和 PBMC 外泌體的位置進行了鑑定。 $**P < 0.01$ ，n.s. 無意義。

3.3. 環-0110634 抑制了 PBMC 的成骨性反應

接著，我們繼續分析了 circ-0110634 對 PBMCs 破骨細胞形成的影響。因此，我們應用 sh-circ-0110634#1/2 幹擾了 ASSMSC 中的 RC-0110634，從而降低

不能完全治癒的 #肺動脈高壓，科學家用到了 #幹細胞和外泌體療法

肺動脈高壓（PAH）是一種通過重塑肺血管最終導致右心衰竭的疾病，目前常規治療可以控制症狀、延緩惡化，在提高遠期生存率和提高生活質量方面取得了長足的進步，但肺動脈高壓並不能完全治癒，因此，仍然需要有效的治療策略。

《Korean circulation journal》上的一篇綜述，探討了幹細胞及外泌體在肺動脈高壓治療中的可行性和前景[1]。臨床前研究已經證明了幹細胞及外泌體治療肺動脈高壓的有效性，相信隨著臨床試驗的進一步開展，幹細胞及外泌體有望翻開肺動脈高壓臨床治療的新篇章。

Oh, S., Jung, JH, Ahn, KJ, Jang, AY, Byun, K., Yang, PC, & Chung, WJ (2022). Stem Cell and Exosome Therapy in Pulmonary Hypertension. Korean circulation journal, 52(2), 110–122. <https://doi.org/10.4070/kcj.2021.0191>

#間充質幹細胞 讓你健康不走彎路

人的一生會經歷6個健康轉折點,讓我們開始面對更多的健康隱患那麼面對健康的轉折,我們又該如何應對呢?首先,先定一個能達到的小目標!你是不是希望自己:30歲骨骼健康、40歲血管通暢50歲癌症不來、60歲目光炯炯。70歲肌肉不萎縮、80歲老年不癡呆。

那麼首先了解清楚人生的6個轉折點,讓我們在保衛健康的道路上不走彎路。

📍階段一:30歲之後,骨量開始減少

如果把骨骼代謝比作銀行存儲的話,骨骼的形成就好比存錢,骨骼的退化就好比花錢。20歲時基本上達到最高骨量的90%以上,大約到30歲達到骨量的最高點,30歲後骨量開始走下坡路。30歲前誰的銀行儲備越多,以後發生骨質疏鬆及疏鬆性骨折等的風險就越小。

📍階段二:40歲之後,血管開始變堵

30~50歲是男性動脈硬化速度加快最明顯的20年,尤其是40~45歲這5年的患病率幾乎超過了前40年的總和。基本上,血管在40歲左右已經逐漸硬化,血管壁上出現斑塊。再加上勞累,稍不注意,心腦血管就極易發生堵塞,突發腦卒中、心肌梗死等急症。

📍階段三:50歲之後,是癌症高發期

肝癌平均發病年齡52.4歲...

胃癌58.2歲...

結腸癌58.2歲...

肺癌58.3歲...

食管癌是59.3歲... ..

人50歲後不論男女，身體都會出現一個“更年期”狀態。這個時候，體內激素水平開始下降，內分泌系統發生改變，人體的免疫功能逐漸降低，進而容易誘發其癌變。近年來，癌症平均發病年齡向越來越小的趨勢發展，45歲~55歲這個年齡段的人數越來越多。

階段四：60歲之後，眼病找上門

你最怕得什麼病？美國一項調查顯示，人們最怕失明。很多老年人看東西模糊變形，以為老眼昏花，是人老了之後很正常的生理現象，其實這種觀點非常不對，這都可能是眼底疾病的徵兆。而有些疾病等到出現症狀時，可能已經不可逆轉了。

階段五：70歲之後肌肉越來越少

體重和壽命有著密切關係。

20歲至60歲期間，體重增加速度愈快者，壽命愈短；

70歲以後體重開始明顯下降，下降速度愈快者，壽命通常愈短，這是因為此時期的體重下降通常與肌肉質量減少有關。

肌肉量下降速度快，將使血糖控制能力受到明顯影響，進而使代謝退化速度加快，有代謝症候群症狀同時快速惡化。

階段六：80歲之後，老年癡呆駕到

70~75歲是輕度認知損害的迅速上升期，80歲就到頂峰了。流行病學發現，65歲以上的老年人中，老年癡呆的患病率是6%，80歲以上就達到了30%。

阿茨海默症會損害大腦細胞，摧毀人的記憶，使人情緒不穩，並使人體失去處理日常事務能力，並最終殺死他們。

衰老會帶來各種疾病，人生不同階段的健康問題，也是人體不同組織器官衰老帶來的問題。人體器官的衰老，歸根結底是細胞的衰老。扭轉人生6個健康關鍵點，從細胞抗衰開始。

MSCs (Mesenchymal Stem Cells)即間充質幹細胞，具有強大的體外增殖能力和多向分化潛力。在機體調節下，間充質幹細胞可以從原來的組織點不斷遷移到新的組織部位，在生理或病理條件下參與組織的更新和修復，保持機體組織形態的完整性和功能的穩定性。

而且，間充質幹細胞免疫原性低，一般不會引起宿主免疫反應。這一特性使其在自身免疫病及各種替代治療等方面具有廣泛的臨床應用前景。

間充質幹細胞的抗衰老機制，

抗氧化與抗炎

生物體的代謝和所有細胞活動都需要消耗能量，能量的產生來自葡萄糖的生理性氧化還原過程，隨著機體的老化，氧化還原過程逐漸失衡，促氧化劑和自由基逐漸增加，進一步造成機體的損傷。MSCs可以有效抵抗氧化損傷，清除自由基。

另外，MSCs可以改善線粒體功能障礙，防止紊亂的線粒體產生更多自由基等氧化產物，對細胞造成損傷。研究結果表明，MSCs通過“捐贈”自己的線粒體，可以改變細胞的氧化磷酸化和活性氧生成。在LPS(脂多醣)誘導的肺損傷小鼠模型中，觀察到MSCs向肺泡上皮細胞轉移線粒體。實時光學成像顯示，MSCs和肺泡上皮形成含有連接CX

43的縫隙連接通道，釋放含有線粒體的微氣泡後被上皮吞噬，從而抑制LPS誘導的肺損傷。

衰老機體中存在大量過氧化物，MSCs可分泌肝細胞生長因子(HGF)、胰島素樣生長因子(IGF)、超氧化物歧化酶(SOD)等具有抗氧化作用的因子來對抗衰老。通過分泌各種因素，MSCs可以發揮抗炎和抗氧化作用，抵抗氧自由基損傷。

促進組織修復

MSCs體外培養上清液中含有多种血管生成、傷口癒合相關的細胞因子(如轉化生長因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、血管內皮生長因子(VEGF)、血小板源性生長因子(PDGF)等等，此外MSCs還可以分泌造血功能所需的因子，如IL-6、IL-12、IL-14、白血病抑制因子、粒細胞集落刺激因子等，以及血管生成因子和抗凋亡因子，從而加速傷口癒合，促進組織修復。

神經保護功能

MSCs通過分泌金屬蛋白酶組織抑制因子-1(TIMP-1)和富含半胱氨酸酸性蛋白(SPARC)，影響AKT Ser473磷酸化，抑制光感受器損傷和視網膜功能障礙後的光致細胞死亡，在視網膜損傷中起神經保護作用，有效糾正退行性視網膜病變。另外，MSCs還可分泌膠質原性神經營養因子、神經生長因子等神經營養因子，保護神經功能。

促進細胞增殖分化

研究表明，缺乏生長因子可能誘導細胞自動吞噬和衰老，補充外源性MSCs能調節MSCs的增殖和分化，促進自身多種生長因子的分泌。成纖維細胞生長因子2(FGF-2)和FGF-4快速誘導AKT活化後，ERK被激活，細胞增殖能力大大提高，而HGF通過保持細胞分化潛力，促進受損組織和器官的癒合。

✻間充質幹細胞療法為衰老的生命體注入新的活力，從分子和細胞水平修復機體損傷，改善衰老細胞的活力。隨著現代科學技術的發展和乾細胞研究的深入，MSCs將成為抗衰老的有效干預手段。

目前，科學還不能完全結束老化的過程，但幹細胞技術有望延緩老化和逆轉老化的進程。

文章轉譯自網路細胞與外泌體5/16/2023文章

#外泌體 在自身 #免疫性疾病 中的新興作用

🌸外泌體介導細胞間通訊並調節生物活性。

🌸外泌體參與各種自身免疫性疾病的發病機制。

🌸這項工作系統地回顧了外泌體在自身免疫性疾病中的作用。

🌸外泌體衍生的 miRNA 介導外泌體的作用。

自身免疫性疾病包括類風濕性關節炎（RA）、系統性紅斑狼瘡（SLE）、系統性血管炎、皮肌炎、系統性硬化症（SSc）、混合性結締組織病、自身免疫性溶血性貧血、自身免疫性甲狀腺炎（AITD）和潰瘍性結腸炎。外泌體通過攜帶蛋白質、核酸和脂質介導細胞間通訊並調節受體細胞。有證據表明，外泌體參與了各種自身免疫性疾病的發病機制。

外泌體在自身免疫性疾病中的作用，將有助於闡明這些疾病的發病機制，探索新的診斷標誌物和治療靶點。

https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661821002644?fbclid=IwY2xjawEim1FleHRuA2FlbQlxMQABHTGsal00xM5Y9JnXyvwDe5R80i212OHXHpuJsW-zPaPVsYSk2LLkICbcZw_aem_OvFAGADMdn7dG0JdJicuWw

外泌體：皮膚病學的新興機制與潛在臨床應用

皮膚是人體最大的器官，作為抵抗病原體和物理創傷的保護屏障，在維持體內平衡方面起著至關重要的作用。

皮膚穩態依賴各種皮膚細胞之間的複雜交互作用，包括角質形成細胞、纖維母細胞、巨噬細胞、黑色素細胞和間質幹細胞。

皮膚細胞間的通訊和穩態失衡可能會導致皮膚病，如牛皮癬、皮膚炎和白斑症等，他們嚴重影響了患者的生活品質。

對外泌體在乾癬、異位性皮膚炎、白斑、系統性紅斑狼瘡、系統性硬化症、糖尿病性創面、疤痕和皮膚老化方面的最新研究進展進行了綜述。

外泌體能夠介導皮膚細胞間的通訊並調節皮膚微環境。來自血液、皮膚細胞、免疫細胞和間質幹細胞的外泌體是參與調節皮膚微環境的主要外泌體類型，他們被證明參與了皮膚疾病的發展並能夠被用於皮膚病的診斷和治療。

皮膚細胞相互作用的失調和外泌體貨物的改變參與了皮膚發炎和自體免疫性皮膚病複雜發病機制。此外，皮膚病患者的循環外泌體的貨物可隨血液流動轉移到皮膚細胞中，促進皮膚病的發展，且循環外泌體具有特異性的核酸蛋白表達譜，可用於皮膚病的診斷。

因此，外泌體是皮膚病有前景的診斷和治療標靶。外源性外泌體，特別是間質幹細胞外泌體，在皮膚疾病治療和皮膚再生方面顯示出巨大的潛力。它們獨特的轉移生物活性分子和調節細胞反應的能力有助於恢復皮膚疾病的細胞功能和免疫微環境。

與其他治療相比，外泌體作為一種無細胞治療具有較少的副作用和較少的免疫排斥反應。

外泌體在發炎性皮膚病、自體免疫性皮膚病和皮膚再生中的作用機制和臨床應用各不相同。在發炎性皮膚病中，外泌體主要參與角質形成細胞和免疫細胞之間的通訊，從而促進發炎性皮膚病的進展。

外泌體相關治療在發炎性皮膚病中主要透過抑制發炎和促進組織修復來減輕發炎和病變，外泌體中的生物活性分子可以抑制發炎介質的產生和發炎細胞的活化，同時促進組織再生，調節皮膚微環境。在自體免疫性皮膚病中，循環外泌體在發病機制中扮演重要角色。

外泌體相關治療主要透過調節免疫反應來減輕發炎和自體免疫反應。在皮膚再生中，外泌體可以介導皮膚的再生和修復。外泌體主要透過釋放生長因子、細胞激素和其他生物活性分子來促進細胞增殖、血管生成和組織再生。

https://www.ijbs.com/v20p1778.htm?fbclid=IwZXh0bgNhZW0CMTEAAR069L08wYrBk6SsVdi6pTfiUsiYD31Otj2o4kzEvaOgNCfnvmsjM9SYBTI_aem_ASHFnWGeWC6jc5vbzLc7kGolNCnNRgYzJjVi9NvrmEYRsg9J9R0xIVTbd8nB4yffYJvJ4SkX_Q28Onvj-5lZ-90C