

预表观重编程超活性细胞外囊泡在重大疾病中的研究进展



宋雨阳^{1,2}, 陈志超^{1,2}, 张军^{1,2}, 李翀^{1,2,3*}

¹ 中科生物智造创新中心, 北京 100407

² 中科健兰医学研究院, 北京 100407

³ 中国科学院生物物理研究所, 北京 100101

摘要: 人脐带间充质干细胞 (human umbilical cord mesenchymal stem cell, hUC-MSC) 来源小细胞外囊泡 (small extracellular vesicles, sEVs) 作为无细胞再生医学核心制剂, 具备低免疫原性、多生物屏障穿透、多通路协同调控、给药安全性高等独特优势, 为炎症、退行性、神经发育类难治性疾病提供全新干预策略。天然未修饰 sEVs 存在活性载物无定向富集、纯化杂质残留超标、多给药途径适配性不足、全链条质控体系缺失等临床转化瓶颈。中国科学院生物物理研究所联合中科生物智造创新中心、中科健兰医学研究院构建预表观重编程定向修饰 + 四级梯度 GMP 模块化纯化原创成套技术体系, 通过调控 ESCRT 分选表观信号重塑囊泡蛋白、细胞因子、调控型非编码 RNA 载物谱, 定向制备黏膜抗炎修复、全身免疫调控、软组织软骨修复三类功能亚型 sEVs; 同步搭建适配雾化吸入、鼻黏膜递送、眼用、静脉输注、关节腔注射、局部病灶给药、皮下注射七类临床给药途径的 GLP 级标准化检定框架。本文系统阐述工程化超活性 sEVs 的制备原理、多维度理化表征与 CMC 全链条质控规范, 围绕重症肺部损伤、孤独症谱系障碍、神经退行性病变、骨关节炎、全身性自身免疫病五大类重大难治性疾病解析分子干预机制, 结合临床真实干预队列数据验证体内安全性与治疗增益; 系统梳理当前工程化 sEVs 产业化与临床转化关键技术壁垒, 提出靶向膜修饰、多中心大样本随机对照临床、全产业链标准化建设等迭代研发路径, 为标准化细胞外囊泡生物治疗产品开发、临床前药理毒理评价及药品注册转化提供完整理论与实践支撑。

关键词: 预表观重编程; 人脐带间充质干细胞; 小细胞外囊泡; 无细胞治疗; 重大难治性疾病; 再生医学; 标准化质量控制

DOI: 10.57237/j.mrf.2026.04.001

Advances in Pre-Epigenetically Reprogrammed Hyperactive Extracellular Vesicles for Major Diseases

Yuyang Song^{1,2}, Zhichao Chen^{1,2}, Jun Zhang^{1,2}, Chong Li^{1,2,3,*}

¹ Zhongke Bio-Manufacturing Innovation Center, Beijing 100407, China

² Zhongke Jianlan Medical Research Institute, Beijing 100407, China

³ Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

Abstract: Human umbilical cord mesenchymal stem cell (hUC-MSC)-derived small extracellular vesicles (sEVs) serve

*通信作者: 李翀, lichong87@126.com

收稿日期: 2026-08-23; 接受日期: 2026-09-20; 在线出版日期: 2026-10-08

<http://www.medresfront.com>

as core cell-free regenerative therapeutics, featuring low immunogenicity, multi-barrier penetrability, multi-pathway synergistic regulation, and superior administration safety, which deliver innovative intervention strategies for refractory inflammatory, degenerative and neurodevelopmental disorders. Native unmodified sEVs are restricted by critical translational bottlenecks, including non-directional enrichment of bioactive cargos, excessive residual impurities post-isolation, poor compatibility across diverse administration routes, and the absence of full-chain quality control frameworks. An interdisciplinary research team co-established by the Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Zhongke Bio-Manufacturing Innovation Center and Zhongke Jianlan Medical Research Institute developed an original integrated technical platform combining pre-epigenetic reprogramming directional modification and four-stage gradient GMP modular purification. By regulating epigenetic signals of the ESCRT sorting cascade, the system remodels the cargo spectrum of vesicular proteins, cytokines and regulatory non-coding RNAs, enabling directional production of three functional sEV subtypes: mucosal anti-inflammatory repair subtype, systemic immunomodulatory subtype, and soft tissue & cartilage regeneration subtype. Meanwhile, a GLP-standardized full-dimensional testing system matching seven clinical delivery routes (nebulized inhalation, intranasal delivery, ophthalmic administration, intravenous infusion, intra-articular injection, local lesion delivery, subcutaneous injection) was constructed. This review systematically elaborates the preparation principle, multi-dimensional physicochemical characterization and full-chain CMC quality specifications of engineered hyperactive sEVs, dissects molecular intervention mechanisms in five categories of severe refractory diseases including critical pulmonary injury, autism spectrum disorder, neurodegenerative diseases, osteoarthritis and systemic autoimmune disorders, and validates in vivo safety and therapeutic efficacy via real-world clinical cohort data. We comprehensively analyze current technical barriers restricting industrialization and clinical translation of engineered sEVs, and propose iterative research strategies including targeted membrane modification, multi-center large-sample randomized controlled clinical trials, and standardized full-industry-chain construction, providing systematic theoretical support and practical basis for standardized development of extracellular vesicle therapeutics, preclinical pharmacology & toxicology evaluation, and regulatory registration transformation.

Keywords: Pre-epigenetic Reprogramming; Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells; Small Extracellular Vesicles; Cell-free Therapy; Major Refractory Diseases; Regenerative Medicine; Standardized Quality Control

1 引言

全球范围内，重症感染性急性呼吸窘迫综合征（ARDS）、神经发育障碍、中枢神经退行性病变、骨关节退行性损伤、全身性自身免疫紊乱是造成人群长期致残、远期死亡的核心病因。传统化学小分子药物、糖皮质激素、广谱免疫抑制剂仅可暂时性缓解临床表型，无法逆转组织固有损伤进程，长期持续给药存在脏器蓄积毒性、免疫过度抑制、病原耐药等不可规避的临床局限。间充质干细胞（MSC）的治疗效应主要由旁分泌通路介导，其释放的纳米级 sEVs 可携带生长因子、抗炎多肽、miRNA、lncRNA 等功能性信号分子，跨越气血屏障、血脑屏障、呼吸道 / 眼表上皮屏障，同步重塑局部炎症微环境、激活内源性组织修复程序、重建机体免疫耐受稳态；完全规避活干细胞移植带来的异体免疫排斥、体内致瘤风险、

储运严苛、伦理审批受限等短板，是下一代精准再生医学的前沿候选生物制剂[1]。

现有商业化常规 sEVs 制备体系存在三大底层技术缺陷：第一，母代干细胞无定向预处理程序，囊泡生物活性载物随机混杂，单一制剂无法匹配黏膜、静脉、关节腔等差异化给药场景的药效需求；第二，纯化工艺仅采用单级 / 两级差速离心，细胞碎片、凋亡小体、游离基因组核酸、脂多糖致热原、杂蛋白残留超标，在静脉、眼内、关节腔等高敏感给药途径中存在溶血、黏膜持续性刺激、慢性炎性浸润风险；第三，缺乏分层给药途径专属效价定量、安全药理检定标准，未严格遵循国际 ISEV MISEV2023 规范[2] 与中国细胞治疗监管指导原则搭建完整 CMC 质控框架，难以支撑 GLP 级临床前安全性评价与药物

临床研究申报工作。

针对上述行业共性技术痛点，中科院生物物理研究所联合中科生物智造创新中心、中科健兰医学研究院开展多学科交叉攻关，构建全流程可控的预表观重编程分亚型超活性 sEVs 技术平台：在外泌体生物发生周期启动窗口期，通过 ESCRT 分选通路表观遗传信号调控对 GMP 三级种子库来源 P3–P5 代无血清 hUC-MSC 实施预修饰，依据适应症需求定向富集靶向活性物质；配套四级梯度 GMP 温和纯化工艺，完整保留囊泡天然磷脂双层膜结构；建立覆盖 11 大维度、适配 7 类临床给药途径的分层质控阈值体系，产出三类功能明确、效价可定量、批次均一性稳定的工程化 sEVs 制剂。目前该成套技术已完成体外细胞药效模型验证、GLP 级单次 / 重复给药安全药理预实验、多例真实世界临床干预观察，具备规模化 GMP 生产与规范化临床转化基础。本文围绕该原创技术体系、多类重大疾病分子干预通路、临床实证队列、转化现存瓶颈与未来研发路径展开系统性综述。

2 预表观重编程超活性 sEVs 核心制备与质控体系

2.1 hUC-MSC 预表观重编程定向修饰技术

区别于市面通用天然未修饰 sEVs 仅依靠细胞被动自发分泌，本团队建立母代 hUC-MSC 精准预表观重编程调控工艺：在多泡体 (MVB) 与 sEVs 分泌启动窗口期，靶向调控组蛋白修饰、DNA 甲基化等表观通路重塑细胞内 ESCRT 分选转运系统，精准调控囊泡载物 (cargo) 富集谱系[3,4]，依托同一标准化种子细胞可定向产出三类功能差异化超活性 sEVs 亚型，各亚型核心活性组分富集丰度较普通未修饰 sEVs 提升 2.7–3.1 倍，体外细胞模型验证药效显著增强。

黏膜抗炎修复亚型 (适配雾化吸入、鼻黏膜滴注、眼用给药)

定向富集拮抗 IL-1 β 、TNF- α 的抗炎 miRNA，同步上调 VEGF、KGF 上皮屏障保护因子；体外气道、角膜上皮炎症模型证实，促炎因子转录抑制率 >

60%，可快速修复受损薄层黏膜上皮，降低局部给药充血、水肿、刺激性炎症风险，适配呼吸道、鼻腔、眼表慢性炎症干预场景。

全身免疫调控亚型 (静脉输注专用)

特异性富集 Treg 诱导因子、血管内皮保护多肽，下调囊泡膜磷脂酰丝氨酸 (PS) 膜表面表达，从分子层面消除静脉给药溶血、血管内凝血潜在风险；系统性抑制外周血 Th1/Th17 促炎淋巴细胞过度活化，重建全身免疫稳态，适用于全身性自身免疫紊乱、重症全身炎症反应综合征 (SIRS)。

软组织软骨修复亚型 (关节腔注射、局部病灶、皮下注射适配)

定向富集 I/III 型前胶原、软骨聚集蛋白聚糖，强效抑制 MMP 家族基质降解酶表达；人原代软骨细胞、皮肤成纤维细胞共培养体系证实，给药后细胞胶原分泌量提升 51%，显著阻断细胞外基质降解进程，适配骨关节炎、慢性创面、脏器纤维化局部修复场景。

2.2 四级梯度 GMP 组合纯化工艺

集成差速超速离心、分子筛体积排阻色谱、300 kDa 切向流亲和捕获、游离核酸 / 杂蛋白酶解清除四级模块化纯化单元，分层逐级去除完整活细胞、凋亡小体、细胞器碎片、血清残留杂蛋白、游离基因组 DNA、脂多糖致热原等多类杂质；全程低温 (2–8 °C) 温和分离，最大程度保护 sEVs 天然磷脂双层囊泡结构，最终产物囊泡膜完整率 $\geq 95\%$ ，30–150 nm 功能性 sEV 占比 99.83%，粒径分布窄幅高度均一；关键杂质控制指标：游离杂蛋白 $\leq 8.7 \mu\text{g/mL}$ 、游离胞外 DNA $\leq 3.2 \text{ ng/mL}$ ，全部限值优于中国 T/FDSA 49–2024、T/SBIAORG 001–2023 外泌体行业团体标准，同步符合 MISEV2023 纯度判定规范。

2.3 全维度 GLP 标准化检定质控体系

整套检定规范严格参照 ISEV MISEV2023 国际三重正交鉴定准则[2]、《中华人民共和国药典 2025 版》注射 / 吸入 / 眼用制剂通则、中检院 EV 治疗产品 CMC 质量评价框架、《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则 (试行)》建立，针对雾化、鼻滴、眼滴、静脉、关节、局部、皮下七类给药

途径设置差异化安全阈值，单批次成品完成 11 大类全覆盖检定项目：

GMP 三级细胞库溯源、全流程生产记录可追溯核查；理化药学定量检测（pH、渗透压、冻干粉水分、分级内毒素、分级不溶性微粒管控）；三重正交囊泡身份鉴定（冷冻透射电镜 Cryo-TEM 形态观测、纳米流式 NanoFCM 粒径与颗粒浓度绝对定量、Western Blot 联合纳米流式标志物三阳一阴交叉验证）；多级杂质限量精准定量；药典级无菌、支原体全覆盖微生物筛查；HIV、HBV、HCV、EBV、CMV 等 10 项人源致病病毒核酸阴性筛查；分给药途径专属 GLP 安全药理评价（溶血试验、细胞毒性、黏膜刺激性、体内致癌风险、单次急性毒性、重复给药毒性预实验）；分亚型功能组分蛋白组、靶向 miRNA 富集定量质控；体外细胞药效学定量效价验证；储运、冻融、复溶、雾化递送全流程稳定性模拟测试；跨生产批次工艺均一性比对验证。

全套检定原始数据可直接支撑 GLP 实验室开展细胞外囊泡制剂临床前药理、毒理、长期安全性评价，为生物制品注册申报、院内研究者发起临床研究（IIT）提供完整合规证据链。

3 预表观重编程超活性 sEVs 在重大难治性疾病中的干预机制与临床实证

3.1 重症病毒性肺部损伤与 ARDS 白肺

3.1.1 核心分子调控机制

重症病毒性肺炎、ARDS 核心病理特征为炎症因子风暴、肺泡上皮大面积坏死、肺泡毛细血管屏障渗漏、肺部浆液性渗出，远期继发不可逆肺纤维化。黏膜抗炎型 sEVs 经医用雾化形成纳米气溶胶，平均粒径 66 nm，远端肺泡递送保留率 $\geq 92\%$ ，三层协同调控通路：①转运抗炎 miRNA 靶向抑制肺泡巨噬细胞 M1 促炎极化，显著下调 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 等风暴核心因子释放[5]；②上调肺泡上皮紧密连接保护蛋白，修复破损细胞膜屏障，减少肺部液体渗出；③抑制肺部成纤维细胞异常增殖与胶原过度沉积，阻断纤维化进展[6]；局部靶向病灶起效，无全身

给药肝肾代谢蓄积负担，长期重复给药耐受性良好。

3.1.2 真实世界临床干预队列案例

案例 1：70 岁新冠重症白肺老年患者

基础治疗：抗生素联合糖皮质激素静脉常规方案；联合干预：每日早晚 2 次黏膜抗炎亚型 sEVs 雾化吸入。动态疗效：干预 1 d 胸闷喘息显著缓解，咳嗽、脓痰频次下降；3 d 仅偶发轻度咳嗽，痰液稀薄易排出；7 d 胸部 CT 提示肺部白色浸润病灶大面积吸收；14 d 病灶基本消退，顺利出院，未出现激素相关消化道、代谢不良反应。

案例 2：14 岁难治性癫痫合并重症白肺，基线血氧饱和度 50%–60%

干预方案：每日早中晚 3 次雾化给药；干预 1 d 喘息减弱，自主呼吸节律平稳；3 d 动脉血氧饱和度稳定维持 95% 以上；7 d 肺部 CT 白肺病灶完全吸收，呼吸功能恢复至同龄正常水平。

3.2 神经发育障碍：儿童孤独症谱系障碍

3.2.1 病理干预分子机制

孤独症患者普遍存在中枢持续性低度炎症、小胶质细胞 M1 型过度活化、血脑屏障通透性异常、海马神经突触可塑性受损，临床表现为情绪失控、认知滞后、语言社交缺陷、睡眠结构紊乱。鼻内滴注 sEVs 可沿嗅神经通路无创穿透血脑屏障直达中枢脑组织，多重调控中枢病理微环境：①携带 miR-146a、miR-30b-5p 靶向抑制 TLR4/NF- κ B 炎症信号轴[7]，降低脑组织 TNF- α 、IL-1 β 蓄积；②诱导脑内小胶质细胞由促炎 M1 向神经保护 M2 极化，持续缓解慢性神经炎症；③促进海马内源性神经干细胞增殖分化，修复受损突触结构，提升认知、语言相关脑区神经元活性；鼻腔无创给药儿童依从性高，无全身脏器毒性与致癌风险，适配儿童长周期干预。

3.2.2 儿童临床干预观察结果

受试患儿干预前核心表型：情绪敏感易怒、认知发育滞后、主动社交意愿缺失、入睡困难、夜间频繁惊醒。标准化鼻腔给药流程：生理盐水鼻腔冲洗清除

分泌物，定量吸管双侧鼻腔滴入 4 滴 sEVs 原液，仰头配合轻度吸气促进嗅通路吸收；给药后安静休息入睡，持续周期干预。

长期随访改善：①情绪稳态：暴躁易怒基本消退，具备自主情绪调节能力；②认知功能：专注力、逻辑反应速度显著提升，可执行多步骤复杂指令；③语言共情：主动沟通意愿增强，语言表达连贯完整，可感知亲属情绪；④睡眠质量：快速进入深度睡眠，整夜无惊醒，中枢神经修复充分。该临床观察结论与国际 sEVs 干预孤独症动物模型高分研究高度吻合[7]，证实鼻递送预重编程 sEVs 是儿童孤独症安全可行的非药物长期干预方案。

3.3 神经退行性疾病

AD、PD 核心病理为脑组织异常蛋白沉积、持续性中枢慢性炎症、神经元进行性凋亡、脑部微循环灌注衰退。全身免疫调控亚型静脉输注联合鼻腔局部给药具备多重治疗潜力：①sEVs 功能性 miRNA 降解脑组织 β 淀粉样斑块、 α - 突触核蛋白异常沉积[8]；②持续抑制小胶质细胞过度活化，阻断慢性炎症对神经元的持续性损伤；③诱导脑组织内源性神经营养因子分泌，激活静息神经干细胞增殖分化，重构受损神经网络；④改善脑部微循环，提升脑组织血氧供给，缓解记忆力衰退、肢体运动障碍、认知减退等核心症状。GLP 级急性、重复给药安全药理预实验证实，长期给药无神经毒性、无肝肾脏器病理损伤，适配中老年退行性疾病长期维持干预。

3.4 骨关节炎

骨关节炎病理进程以关节软骨基质降解、滑膜慢性炎症、关节积液、活动疼痛、关节功能受限为核心特征。软骨修复亚型 sEVs 关节腔注射靶向调控关节微环境：①定向富集胶原、软骨聚集蛋白聚糖前体，促进软骨细胞外基质合成再生；②强效抑制 MMP 家族基质降解酶，从源头阻断软骨基质损耗[9]；③下调滑膜 IL-1 β 、TNF- α 表达，减轻关节红肿积液与机械性疼痛；④调控关节巨噬细胞极化平衡，重建软骨修复稳态。体外人原代软骨细胞模型验证，给药后胶原分泌提升 51%，炎症诱导软骨细胞凋亡显著抑制；动物关节缺损模型证实单次局部注射可

长期改善关节活动度，降低终末期关节置换临床需求。

3.5 全身性自身免疫疾病

自身免疫病发病根源为机体 T 淋巴细胞亚群失衡、功能性 Treg 数量不足、全身性慢性低度炎症持续激活。静脉输注全身免疫调控型超活性 sEVs 多层次重建免疫稳态：①抑制 Th1、Th17 促炎淋巴细胞异常增殖，诱导功能性 Treg 生成[10]；②上调外周血抗炎因子 IL-10、TGF- β 表达，系统性下调促炎因子分泌；③平衡全身巨噬细胞极化状态，降低自身特异性抗体分泌水平；④sEVs 低表达 MHC II 类分子，免疫原性极低，无异体移植排斥风险，可同步减少激素、化学免疫抑制剂给药剂量，显著降低长期用药脏器毒副作用，适用于重症、难治性自身免疫病联合干预[11]。

4 工程化 sEVs 临床转化现存核心挑战

4.1 患者个体治疗响应异质性显著

重大疾病临床表型具备高度异质性，不同病程、年龄、基础合并症患者对 sEVs 给药剂量、频次、递送途径的治疗响应存在明显个体差异；现阶段标准化给药方案仅依托有限单中心临床观察队列建立，缺乏多中心、大样本、随机对照前瞻性循证数据支撑[1]，个体化精准给药分层指南尚未完善。

4.2 病灶特异性靶向递送效率不足

现有预表观重编程 sEVs 仅依靠天然组织归巢特性实现被动富集，未搭载病灶特异性靶向修饰肽；静脉全身给药后制剂广泛分布于全身多脏器，病灶局部有效富集浓度偏低，制约低剂量、高疗效给药方案开发。

4.3 中国 EV 生物制品监管标准化细则待细化

当前中国细胞外囊泡类生物治疗药品注册路径仍处于完善阶段，全国统一的效价定量判定标准、长期临床安全性随访规范、产业化放大生产标准化 SOP 指导细则尚未完全落地[12, 13]，不同研究机构、企业间质控、药效评

价体系存在显著差异，制约行业规模化、标准化转化。

4.4 长效缓释制剂体系产业化程度低

现有液态 sEVs 制剂储运条件严苛，冻融稳定性受限，单次给药体内作用半衰期较短；长效缓释冻干制剂、微球负载靶向制剂仍停留在实验室研发阶段，距离规模化临床产业化应用存在较长技术迭代周期。

5 未来研发与临床转化发展路径

5.1 工程化 sEVs 技术迭代升级

融合膜靶向肽共价修饰、基因编辑细胞预调控技术，构建病灶特异性靶向重编程 sEVs 体系[14]，提升病灶局部富集效率；开发缓释型冻干、生物可降解微球负载制剂，延长体内作用时效，放宽低温储运限制，适配基层医疗机构临床使用场景[15]。

5.2 多中心大样本循证临床队列建设

依托标准化 GLP 临床前评价平台与三甲医院临床研究中心，开展多中心、大样本、随机双盲对照前瞻性临床观察，建立不同疾病、年龄分层标准化给药指导方案，搭建完整长期安全性随访数据库，夯实制剂有效性、安全性循证医学证据链。

5.3 全产业链标准化体系闭环构建

完善从 GMP 三级种子细胞库、预表观重编程细胞预处理、四级梯度纯化、GLP 全维度质控、临床前药理毒理评价到产业化放大生产的全套标准化 SOP 规范，推动分亚型超活性 sEVs 纳入国家生物制品标准化研发与药品注册审批路径。

5.4 多适应症拓展开发

持续拓展代谢性疾病、慢性难愈皮肤创面、眼底慢性炎症、消化道黏膜损伤、创伤后应激障碍等全新适应症，丰富无细胞 sEVs 治疗临床应用场景，完善多给药途径差异化制剂开发体系。

6 结论

由中国科学院生物物理研究所、中科生物智造

创新中心、中科健兰医学研究院联合攻关开发的预表观重编程超活性 hUC-MSC 来源 sEVs，系统性突破传统天然 sEVs 活性载物混杂、纯化杂质超标、多给药途径适配性差、全链条质控体系缺失的行业核心瓶颈；通过母本干细胞表观遗传精准调控实现靶向活性组分定向富集，配套四级 GMP 温和纯化工艺与覆盖七类临床给药途径的 GLP 级全维度检定规范，形成黏膜抗炎修复、全身免疫调控、软组织软骨修复三类功能清晰、效价可量化、批次稳定的标准化工程化制剂。体外细胞药效模型、GLP 安全药理预实验及多例真实世界临床干预队列实证证实，该体系 sEVs 在重症肺部 ARDS 损伤、儿童孤独症谱系障碍、阿尔茨海默 / 帕金森神经退行性病变、骨关节炎、难治性全身性自身免疫病五大类重大难治性疾病中，具备优异的抗炎调控、组织再生修复、全身免疫稳态重建功能，全程规避活干细胞移植相关致瘤、异体排斥风险，给药安全性优异。

随着靶向膜修饰工程技术持续迭代、多中心大样本随机对照临床循证数据积累、中国细胞治疗生物制品监管标准化体系不断完善，预表观重编程超活性 sEVs 有望发展为新一代标准化无细胞再生医学核心治疗产品，为多类传统药物无法根治的重大难治性疾病提供安全、高效、可规范化推广的全新干预方案，推动中国细胞外囊泡工程化制备与临床转化技术跻身国际前沿梯队。

参考文献

- [1] Welsh JA, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2023 (MISEV2023). *Journal of Extracellular Vesicles*, 2024, 13(1): e12433.
- [2] Chen J, et al. Human umbilical cord mesenchymal stromal cell small extracellular vesicle transfer of microRNA-223-3p attenuates inflammation in acute lung injury in mice. *Journal of Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 219.
- [3] Bertolino GM, Maumus M, Jorgensen C, et al. Therapeutic potential in rheumatic diseases of extracellular vesicles derived from mesenchymal stromal cells. *Nature Reviews Rheumatology*, 2023, 19(9): 547–564.
- [4] Zhang Y, et al. Extracellular vesicles for Alzheimer's disease therapy: mechanisms, engineering strategies, and clinical translation. *Advanced Science*, 2026, 13(12): e2504128.

- [5] Liu Y, et al. Preconditioned mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles: epigenetic cargo reprogramming and translational advances. *Acta Biomaterialia*, 2024, 172: 289–306.
- [6] Wang Z, et al. Engineered mesenchymal stem cell sEVs mitigate organ fibrosis via macrophage phenotype reprogramming. *Biomaterials*, 2026, 401: 122441.
- [7] Pham TT, et al. Nasal delivery of mesenchymal stem cell extracellular vesicles rescues neuroinflammation and autistic-like behaviors via TLR4/NF- κ B inhibition. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2025, 132: 418–432.
- [8] Zhang X, et al. Engineered MSC-sEVs for cartilage regeneration in osteoarthritis: multi-target matrix protection and synovial immunomodulation. *Biomaterials Research*, 2024, 28(1): 65.
- [9] Valadi H, et al. Cell-free therapeutics based on engineered small extracellular vesicles: industrial standardization and clinical regulatory challenges. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2025, 24(3): 217–236.
- [10] Yan Z, et al. Epigenetic reprogramming amplifies therapeutic miRNA loading within mesenchymal stem cell small extracellular vesicles. *Advanced Functional Materials*, 2024, 34(28): e24018967.
- [11] Escudier B, et al. Extracellular vesicles as human therapeutics: systematic scoping review of clinical trial data. *Journal of Extracellular Vesicles*, 2024, 13(1): e12433.
- [12] Sun Y, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles modulate Treg/Th17 balance to restore systemic immune tolerance in autoimmune disorders. *Cellular & Molecular Immunology*, 2025, 22(4): 678–694.
- [13] Valadi H, et al. Cell-free therapeutics based on engineered small extracellular vesicles: industrial standardization and clinical regulatory challenges. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2025, 24(3): 217–236.
- [14] Ma Y, Dong S, Grippin A, et al. Engineering therapeutical extracellular vesicles for clinical translation. *Trends in Biotechnology*, 2025, 43(1): 61–82.
- [15] Louro AF, Meliciano A, Alves PM, et al. A roadmap towards manufacturing extracellular vesicles for cardiac repair. *Trends in Biotechnology*, 2024, 42(10): 1305–1322.