

• 综述 •

非囊泡性细胞外纳米颗粒——重要的细胞间通讯形式

王静晓, 朱国庆*

南京医科大学基础医学院生理学系, 江苏 南京 211166

[摘要] 非囊泡性细胞外纳米颗粒(non-vesicular extracellular nanoparticle, NVEP)是近年来新发现的由细胞释放的纳米颗粒,其中具有重要的细胞间通讯功能的两种NVEP是外泌颗粒(exomere, EM)和超微颗粒(supermere, SM),这两种颗粒不同于细胞外囊泡,没有质膜包裹,且颗粒的直径更小。EM和SM内含多种信号分子,包括蛋白质、核酸和脂质分子,其主要功能是实现细胞间通讯,即通过EM和SM转运信号分子到达靶细胞并被靶细胞摄取,从而调控靶细胞的表型和功能。文章主要综述了EM和SM在细胞生物学、病理生理学、发病机制和潜在应用价值等方面的最新研究进展。

[关键词] 非囊泡性细胞外纳米颗粒; 外泌颗粒; 超微颗粒; 细胞间通讯

[中图分类号] R329.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2025)05-683-09

doi: 10.7655/NYDXBNSN250019

Non-vesicular extracellular nanoparticles: a critical mode of intercellular communication

WANG Jingxiao, ZHU Guoqing*

Department of Physiology, School of Basic Medicine, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

[Abstract] Non-vesicular extracellular nanoparticles (NVEPs) are newly discovered nanoscale-sized particles released by cells. Two types of NVEPs with important intercellular communication functions are exomeres (EMs) and supermeres (SMs). They differ from extracellular vesicles (EVs) in that they are not enclosed by a plasma membrane and have a smaller diameter. Both EMs and SMs contain various signaling molecules including proteins, nucleic acids, and lipids, and their primary function is to realize intercellular communication. The EMs or SMs transport signal molecules to target cells, and are taken up by the target cells, thereby regulating the phenotype and function of the cells. This review mainly focuses on the latest research progress of EMs and SMs in the aspects of cell biology, pathophysiology, pathogenesis and potential value.

[Key words] non-vesicular extracellular nanoparticle; exomere; supermere; intercellular communication

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(05): 683-690, 726]

非囊泡性细胞外纳米颗粒(non-vesicular extracellular nanoparticle, NVEP)是一类没有质膜包裹的纳米颗粒^[1],包括外泌颗粒(exomere, EM)和超微颗粒(supermere, SM)、vaults、脂蛋白颗粒、核糖体以及核糖核蛋白复合物等^[2]。EM和SM分别是2018年和2021年新发现的NVEP,广泛存在于细胞外液如血液、尿液和脑脊液中^[3-4]。EM和SM内含有多种重要信号分子,可被靶细胞摄取,实现局部及远距离

的细胞间通讯。EM和SM不同于细胞外囊泡(extracellular vesicle, EV),没有脂质双分子层膜包裹,且颗粒直径更小^[3]。EV、EM和SM并列成为3种独特的重要细胞间通讯方式。虽然广义的NVEP包含多种细胞生成和释放的纳米颗粒,但涉及细胞间通讯时则通常指狭义概念的NVEP,即仅指EM和SM。EM和SM具有重要的细胞间通讯作用,涉及多种病理生理学机制,在心血管病、神经退行性病和肿瘤等多种疾病发病中起重要作用^[5],对EM和SM进行深入研究,有望为相关疾病的诊断与治疗提供新的思路和方法。

[基金项目] 国家自然科学基金(32071106, 31871148)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: gqzhucn@njmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-3132-9592)

1 NVEP的组成成分和生物学特征

多种细胞可生成并释放EM和SM,并可被邻近的靶细胞摄取,也可通过血液运输到远处的靶细胞而发挥调控作用。

1.1 组成成分

EM和SM均含有多种信号分子或调节因子,其蛋白质、脂质和RNA等成分存在明显差异^[3]。①EM的成分:EM主要由蛋白质、脂质和核酸组成,其中蛋白质含量最为丰富,涉及信号转导、细胞识别及免疫调节等多种生物学功能。EM中的脂质成分,如磷脂和胆固醇还有保持其结构稳定性和膜通透性的作用。EM还含有信使RNA(messenger RNA, mRNA)、小RNA(microRNA, miRNA)和DNA等成分,这些核酸分子可以携带遗传信息或调控信号,参与细胞的基因表达与调控。EM中的酶和代谢产物等生物分子在细胞间通讯中发挥特定作用^[3,6]。②SM的成分:SM由蛋白质、脂质和RNA等成分组成,其中细胞外RNA(extracellular RNA, exRNA)含量丰富,尤其是miR-1246等miRNA高度富集。SM中包含多种与疾病相关的蛋白质,如淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)、细胞间充质上皮转化因子、磷脂酰肌醇蛋白聚糖1(recombinant

glypican 1, GPC1)、转化生长因子 β 诱导蛋白(transforming growth factor beta induced protein, TGFBI)、argonaute-2(AGO2)和糖酵解酶等,SM还含有脂质、代谢产物等生物分子^[3,7]。

目前关于EM和SM的研究有限,来自不同细胞来源的EM和SM含有特定的信号分子,不同生理状态下EM和SM中的信号分子水平可能会发生变化,因此,对EM和SM的成分进行深入研究,以探索其在生物学及医学领域的潜在应用价值,是未来的重要方向。

1.2 生物学特征

EV、EM和SM的主要生物学特征见表1。EM和SM不同于EV, EV有脂质双分子层膜包裹^[8],而EM和SM没有质膜包裹^[9]。蛋白质亚细胞定位分析显示, EV膜蛋白特异性富集,而在EM中相对缺失,表明EV为膜包裹的囊泡,而EM为非膜包裹颗粒^[6,10]。他们的直径不同, EV的直径为30~150 nm,而EM和SM的直径分别为28~50 nm和22~32 nm,但在颗粒大小方面缺乏严格的分界线^[3]。EM和EV在硬度和电荷等方面具有不同的生物物理特性, EM和EV均带负电荷,其中EM的电荷比EV弱, EM的硬度大于EV的硬度,这些特性可能影响它们的生物学特征^[4]。

表1 EV、EM和SM的生物学特征

Table 1 Biological characteristics of EV, EM, and SM

Characteristic	EV	EM	SM
Diameter	30–150 nm	28–50 nm	22–32 nm
Lipid bilayer	Yes	No	No
Zeta potential	Negative charge(–16.0 – –9.0 mV)	Negative charge(–9.7 – –2.7 mV)	Unknown
Stiffness	26–420 mPa	145–816 mPa	Unknown

1.3 生成与释放

EV是由细胞内多泡体与细胞膜融合后,释放到细胞外基质中的膜性囊泡^[11],而NVEP缺乏脂质双分子层膜的包裹^[2],因此其释放机制必然存在差异。EV中膜蛋白、信号转导G蛋白亚基、整合素、Rab蛋白和溶质载体蛋白等富集,而EM中主要含有细胞代谢、蛋白折叠和聚糖加工相关的蛋白,提示EM与EV在生成和释放过程中可能存在本质差别^[6]。NVEP的释放过程可能涉及细胞膜的融合、胞吐作用等生物学过程,但具体释放分子机制尚不清楚。

NVEP中的蛋白质、脂质和核酸等生物分子通常在细胞内合成,进而形成由有特定结构与功能的分子组成的NVEP, NVEP需要通过细胞内的运输系

统被运送到细胞膜附近,以便释放到细胞外^[2,10]。目前针对NVEP生物发生机制的研究仍处于起步阶段,仍有许多核心问题尚待解决。

1.4 摄取

NVEP可被细胞摄取。巴菲霉素A能抑制细胞摄取SM,提示细胞可能主要通过胞饮作用来摄取SM,靶向内吞的抑制剂也可在一定程度上抑制细胞对SM的摄取^[3]。EV能够进入溶酶体并释放其内容物或被降解^[12],在溶酶体中也可观察到SM,因此推测SM内容物的释放可能与溶酶体有关^[3]。有研究通过荧光标记技术发现,不同器官对EM和SM的摄取存在差异, SM比EM更容易被细胞摄取且EM和SM能透过血-脑屏障^[3]。在细胞实验中观察到,细

胞对EV的摄取速度较快,而对EM和SM的摄取速度较慢^[3]。

2 NVEP的分离与鉴定

NVEP的分离及鉴定是研究其生物学功能及潜在应用的关键环节。在实际应用中,可根据具体情况选择合适的技术或多种技术组合,以获得高质量的NVEP样品。

2.1 分离技术

分离EM和SM的方法主要有差速离心法和非对称场流分离(asymmetric field-flow fractionation, AF4)法。

差速离心法:基本原理是利用离心速度的差异来分离大小不同的颗粒。该方法通过300g离心15 min去除细胞,上清液通过10 000g离心1 h去除细胞碎片,将上清液通过0.22 μm 的过滤器过滤后经167 000g离心4 h获得EV。将上清液继续以167 000g离心16 h后获得EM,再将上清液继续以367 000g离心16 h获得SM^[3,9]。该方法操作简便,能够一次性处理大量样本,是目前最常用的分离EV、EM和SM的方法,缺点是耗时较长。

AF4法:AF4分离装置通常为高度在50~500 μm 之间的扁平细通道。通过产生抛物状层流,将样品从入口向前输送到出口。AF4技术具有可调节的横流,使其在分离不同大小样品时具有很高的灵活性^[4]。AF4分离方法的优势在于操作方便、快速(<1 h)和高重复性,并能以高分辨率(1 nm)分离纳米颗粒^[13]。不足之处在于投入量和产量有限,难以获得足量的EM或SM以满足实验需求,且这项分离技术依赖专门仪器。由于AF4分离装置的负载能力有限,通常需要在分离之前先进行超速离心浓缩样本^[14]。

2.2 鉴定方法

鉴定EM和SM的方法主要包括原子力显微镜(atomic force microscopy, AFM)、透射电子显微镜(transmission electron microscope, TEM)、纳米粒子跟踪分析(nanoparticle tracking analysis, NTA)和特定蛋白标志物分析。

AFM鉴定:基本工作原理是利用探针与样品表面原子间的微弱作用力,采用扫描探针技术,在微观尺度上对样本的电磁、物理或分子特性进行研究^[15],可用于探讨NVEP的生物力学特性、大小、结构和功能之间的相关性^[16]。EV、EM和SM在生物力学特性、直径大小和结构上存在差异,且在细胞

外环境中能维持其正常形态,故可用AFM鉴定NVEP^[13]。AFM的优势在于能够直接观测物质的分子与原子结构,而无需对样品进行特殊处理,但成像速度相对较慢,对操作技巧及探针要求较高^[16]。

TEM鉴定:TEM分析细胞超微结构及各类生物样品的分辨率高达0.1~0.2 nm^[17]。TEM被广泛应用于观察EV的形态和直径大小^[18],也可以用于观察EM和SM的形态和直径大小^[3]。然而,TEM内部的不利条件,如电子轰击引起的损伤和结构水的真空蒸发,可能会影响所观察颗粒的形态和大小,并需要将样本稀释到适当浓度,避免堆叠,以确保观察结果的准确性。

NTA:NTA是一种基于光学原理的测量技术,主要用于测定悬浮液中纳米颗粒的粒径分布、浓度和运动状态。该技术利用光散射和布朗运动的特性,通过激光束照射纳米颗粒,使其产生散射光,然后通过光电转换器和信号处理系统分析颗粒的尺寸、浓度和运动状态等信息^[19-20]。需注意的是,SM的尺寸有可能小于NTA能够可靠检测的范围,在后续分析中对颗粒数量的归一化处理应谨慎进行^[9]。

特定蛋白标志物分析:EV的特异性蛋白标志物已经明确,四跨膜蛋白家族中的CD9、CD63和CD81以及肿瘤易感基因101重组蛋白(recombinant tumor susceptibility gene 101, TSG101)作为EV的蛋白标志物^[21],钙联蛋白作为EV的阴性标志物^[22]。在NVEP中未发现这些EV的蛋白标志物^[3],因此在鉴定EM或SM时首先需要检测EV的蛋白标志物,以排除样本中含有EV的可能性。Zhang等^[3]发现,人结肠直肠癌细胞DiFi的EM有syntenin-1蛋白而SM中没有syntenin-1蛋白,EM中热休克蛋白70家族成员13(heat shock protein 70 kDa family member 13, HSPA13)、TGFB1、烯醇化酶 α (α -enolase, ENO1)和烯醇化酶 γ (γ -enolase, ENO2)蛋白水平很低而SM中这些蛋白较多。本实验室发现,这些区分EM和SM的标志物并不一定适合于其他细胞,因此在鉴定某种细胞的EM和SM时,需寻找和发现可以区分EM和SM的标志物。另外,在鉴定EM或SM时,还要同时以全细胞裂解液作为对照,以排除样本中其他细胞成分的干扰。由于EM和SM是近年来新发现的NVEP,尚未确定可适合于多种细胞产生的NVEP的特异蛋白标志物,需进一步探索。

3 NVEP的生物学功能与意义

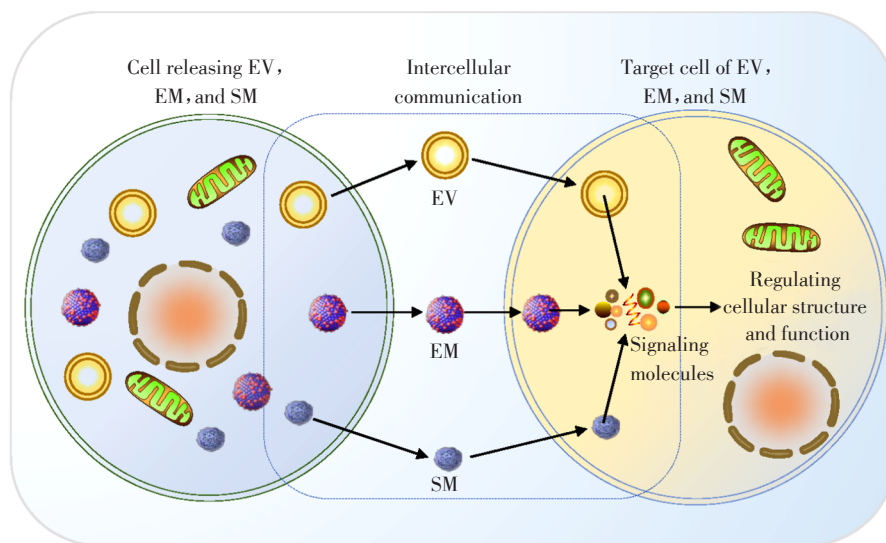
EM或SM是新发现的细胞间通讯方式,可以调

控靶细胞的结构和功能。目前的研究主要集中在调节细胞外基质和细胞增殖等方面,其他功能尚有待于进一步研究。

3.1 细胞间通讯

EM和SM的基本功能是细胞间通讯,含有蛋白质、脂质和核酸等多种信号分子^[3]。这些含有信号分子的NVEP从母细胞释放出来后,通过细胞外液

扩散到相邻或附近的靶细胞,或通过血液途径长距离转运到远处的靶细胞,进而被靶细胞摄取,释放出信号分子,调控靶细胞的结构和功能(图1)。NVEP还可参与抗原提呈,影响靶细胞的生理及病理过程^[23],并含有基因表达的调控因子以及核酸包括mRNA、miRNA和DNA等成分,参与或调控基因表达^[24]。



EV: extracellular vesicle; EM: exomere; SM: supermere.

图1 细胞通过释放EV、EM和SM实现细胞间通讯进而调控靶细胞结构和功能示意图

Figure 1 Schematic diagram showing intercellular communication by releasing EV, EM, and SM

3.2 调控细胞外基质(extracellular matrix, ECM)

ECM是由细胞合成并分泌到细胞外的大分子构成的错综复杂的网络,主要由胶原蛋白、非胶原蛋白、弹性蛋白、蛋白聚糖与氨基聚糖等物质组成,分布在细胞表面或细胞之间^[25]。ECM可以为周围细胞提供结构支持,参与细胞间通讯,调控多种细胞形态和功能,包括细胞的黏附、增殖、分化、迁移和代谢等^[26]。

NVEP作为细胞外的纳米级介质,可与ECM发生多种形式的相互作用包括物理吸附、化学合成以及信号转导等^[27],ECM的组成和性质影响细胞的结构和功能,并参与疾病的进程和转归^[26]。NVEP可携带并释放特定的酶、生长因子、细胞因子等,调节ECM内蛋白质和多糖的合成与降解过程,从而改变ECM的分子构成^[28-29]。NVEP还调节ECM重塑相关酶的活性或表达水平,如基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)和金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinase, TIMP)^[30]。某些NVEP富含与ECM重塑和信号转导相关的分子,如miRNA、长链非编码RNA(long non-coding RNA,

lncRNA)等,这些分子可通过调控ECM相关基因的表达来影响其功能^[31]。

3.3 调控细胞增殖

NVEP对细胞增殖有重要调控作用,其机制涉及信号转导、基因表达和细胞周期调控等多个方面。NVEP携带特定的信号分子如生长因子等多种细胞因子,通过激活或抑制细胞内的信号转导途径,调控细胞的增殖速率和模式^[32-33]。NVEP携带的miRNA、lncRNA等核酸分子,可通过影响相关基因的表达而调控细胞增殖^[3]。探讨NVEP对细胞增殖的调控作用有望为某些增殖相关疾病如肿瘤等的治疗提供新策略。

3.4 其他功能

NVEP促进损伤组织的再生与修复,参与免疫细胞的激活与调节,影响免疫应答的过程与结局^[23]。EM中含有较多调控代谢的蛋白特别是糖酵解和mTORC1代谢途径相关的蛋白,提示EM可影响靶细胞的代谢和凝血,蛋白组学分析显示,EM富含蛋白质折叠控制和聚糖加工的关键蛋白,提示EM可能调节靶细胞的糖基化^[6]。

4 NVEP与疾病

EM和SM中含有多种与疾病相关的蛋白和核酸等信号分子,可能在癌症、神经退行性疾病、新型冠状病毒肺炎和心血管病等的发生发展中扮演重要角色,对NVEP的深入研究,有望揭示某些疾病的重要发病机制和关键干预靶点。

4.1 癌症

TGFBI在肿瘤细胞增殖、血管生成和凋亡中起着至关重要的作用^[34]。人结肠腺癌细胞DiFi和人胰腺癌细胞PANC1分泌的EM和SM中含有大量TGFBI,人乳腺癌细胞MDA-MB-231分泌的SM中含有较高水平的TGFBI^[3]。GPC1在多种肿瘤细胞中表达水平升高,血浆中的GPC1是早期检测胰腺癌的敏感和特异的生物标志物^[35]。胰腺肿瘤细胞PANC-1和正常人视网膜内皮细胞HREC来源的EM和SM中有大量GPC1^[3]。miR-1246在肺癌和肝癌中过度表达,能促进肿瘤细胞的迁移和体内肿瘤转移^[36],DiFi分泌的SM中也存在丰富的miR-1246^[3]。这些研究提示EM和SM可能在肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭和转移中起重要作用,并可能存在特异性的癌症相关生物标志物,对癌症的早期发现、病情跟踪及预后评估至关重要。

DiFi细胞释放的SM促进乳酸分泌,小鼠尾静脉注射DiFi细胞来源的SM降低肝脏的脂质和糖原水平,其效应可能是通过AKT和ERK1/2信号通路介导的^[3]。西妥昔单抗(cetuximab)是治疗某些类型癌症的靶向药物,通过与表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)结合,阻止肿瘤细胞的生长和分裂^[37]。对西妥昔单抗产生耐药的DiFi细胞,其释放的SM可使对西妥昔单抗高度敏感的DiFi细胞也产生耐药性,表明SM可将西妥昔单抗的耐药性传递到敏感的肿瘤细胞^[3]。

4.2 神经退行性疾病

DiFi细胞产生的EM和SM中含有APP,SM中APP的含量大于EM,免疫印迹法发现在EM和SM中主要是APP的胞外结构域(氨基N末端),而DiFi细胞裂解液和EV中主要是APP的胞内结构域(氨基C末端)^[3]。APP与阿尔茨海默病密切相关^[38],EM和SM是否涉及阿尔茨海默病的发病机制值得进一步研究。

钙同线蛋白(calsynenin, CLSTN)是一类钙结合蛋白,在神经系统中起重要作用,参与突触信号传递和突触的可塑性调节^[39]。CLSTN1在神经祖细胞

中可增强细胞的自我更新和增殖能力,帕金森病的CLSTN1活性降低;CLSTN2是中脑多巴胺能神经元祖细胞的特异性表面标志物,可以预测神经元的分化^[40];CLSTN2通过调控钙离子的结合和突触的组装与传递,影响神经信号的转导和突触的可塑性,从而参与学习和记忆等认知过程^[41];妊娠小鼠在铅暴露环境后生出的幼鼠存在CLSTN2和CLSTN3表达下调和学习能力缺陷^[42]。DiFi细胞释放的EM和SM中存在CLSTN1、CLSTN2和CLSTN3,其中SM中含量较多^[3],推测EM和SM可能涉及神经退行性疾病的发病机制。

4.3 新型冠状病毒肺炎

NVEP可能与新型冠状病毒感染(corona virus disease 2019, COVID-19)肺炎有关。COVID-19肺炎是由严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)引起的重症肺炎^[43]。采集COVID-19患者在入住重症监护室时和入住后7 d的血液样本,检测血液中的EM含量,30 d后将患者分为非幸存者 and 幸存者,发现感染阿尔法和德尔塔变异株的非幸存者入住重症监护室时血液中的EM比幸存者少,提示血液中EM的含量可作为判断COVID-19预后的重要指标^[44]。DiFi细胞来源的EV和EM中含有丰富的血管紧张素转化酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)^[3],EV和EM中的ACE2可以与SARS-CoV-2结合^[45],推测EM可抑制SARS-CoV-2感染细胞,含有ACE2的EM或可用于防治SARS-CoV-2感染。

4.4 心血管疾病

多种与心血管疾病密切相关的蛋白存在于EM和SM中,如血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)、ACE2、前蛋白转化酶枯草溶菌素9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)、AGO2和TGFBI,提示NVEP可能在心血管疾病的发生和发展过程中起重要作用^[3]。目前两种基于抗体的PCSK9抑制剂已成功应用于临床,能有效降低胆固醇水平和减轻动脉粥样硬化性心血管疾病事件包括心肌梗死、卒中和死亡的风险,且不良反应较小,因此PCSK9抑制剂在心血管疾病中有巨大研究前景^[46],而NVEP中的PCSK9有可能涉及心血管病的发病机制。血管外膜成纤维细胞(vascular adventitial fibroblast, VAF)在血管重构中起重要作用^[47],VAF通过释放EV,促进血管平滑肌细胞增殖^[48]。本实验室近来发现自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)VAF释放的EM促

进了血管平滑肌细胞的增殖、迁移和血管重构,在高血压病程发展中起重要作用。

5 NVEP的应用

NVEP 具有独特的理化特征和生物学特点,在生物医学、纳米技术和材料科学等多个领域均展现出广泛的应用潜力。研究 NVEP 在生物医学领域的应用,不仅有助于揭示某些疾病的重要发病机制和干预靶点,还可发现某些疾病的特异性标志物或作为药物递送的载体用于治疗疾病。

5.1 作为疾病标志物

NVEP 在疾病的发生和发展中具有重要作用,NVEP 中的分子组成和含量也随疾病的发展而发生变化,因而存在某些疾病的特异性分子标志物。HIV-1 TAT 相互作用蛋白 2 (HIV-1 TAT interactive protein 2, HTATIP2) 是一种肿瘤抑制因子,其表达减少或缺失增加肿瘤的易感性,增强肿瘤细胞的侵袭转移能力^[49]。Hoshino 等^[50]对 426 例组织和血浆样本提取的 EV 和 NVEP 进行全面的蛋白质组学分析,发现在肺腺癌患者中 HTATIP2 仅存在于肿瘤组织的 EV 和 NVEP 中,而在肿瘤临近组织和非肿瘤组织的 EV 和 NVEP 中均未发现 HTATIP2。通过检测不同分期癌症患者血浆中的 NVEP,可在远处转移发生之前检测到 NVEP 中的某些肿瘤相关分子,提示循环的 NVEP 特定分子可作为早期癌症检测的生物标志物。

Xiao 等^[51]发现视网膜中央静脉阻塞和玻璃体出血的患者房水中 EM 数量较对照组增多,而炎症性眼病患者房水中 EV 数量增多。在玻璃体内注射抗血管内皮生长因子治疗后,眼底新生血管性疾病患者的房水中 EM 显著减少。Usenko 等^[44]发现感染 SARS-CoV-2 阿尔法和德尔塔变异株的非幸存者血液中的 EM 数量比幸存者少。这些结果提示 NVEP 的数量变化有助于判断疾病的发展和预后。

5.2 作为药物递送载体

DiFi 细胞来源的 EM 和 SM 可以被多个器官如肾、肺、肝、脾、心脏和骨髓摄取,还可通过血脑屏障^[3]。小鼠尾静脉注射 DiFi 细胞来源的 EM 和 SM 可以降低小鼠肝糖原的水平和肝脏甘油三酯含量^[3]。这些发现表明 EM 和 SM 可被细胞摄取而发挥调控细胞结构和功能的作用,提示 EM 和 SM 可作为药物递送载体而发挥作用。

NVEP 具有高载药量、长循环时间和高生物利用度等特点,可作为载体运送药物,近年来由多种

有机和无机材料开发的纳米颗粒,可以提升药物递送效率^[52-54]。CXC 族趋化因子受体 4 拮抗剂 ADM3100 (Plerixafor) 是治疗胶质母细胞瘤的有效药物,但其药代动力学差,生物利用度差,限制了其临床应用。装载 ADM3100 的纳米颗粒能够通过血脑屏障,有效抑制胶质母细胞瘤的增殖,增加 ADM3100 的临床适用性^[55]。

6 总结与展望

EM 和 SM 是近年来新发现的 NVEP,它们含有多种重要的信号分子,能够被靶细胞摄取,从而实现局部或远距离的细胞间通讯,进而调节靶细胞的结构与功能。EM 和 SM 的生成及释放异常,或其所含信号分子的异常,可能在某些疾病的发病机制中发挥重要作用。因此,对 EM 和 SM 进行深入研究,有望揭示特定疾病的重要干预靶点,并可能发现某些疾病的特异性生物标志物。此外,EM 和 SM 还展现出作为药物递送载体治疗某些疾病的应用潜力。

利益冲突声明:

所有作者声明无利益冲突。

Conflict of Interests:

All authors declared no conflict of interests.

作者贡献声明:

王静晓主导文献检索、筛选与系统性综述,完成学术资源整合;负责研究数据归纳及论文初稿撰写;参与论文多轮修订与学术规范性优化。朱国庆提出原创性科学假说,完成研究框架设计;负责论文终稿审阅及学术规范性修订。

Author's Contributions:

WANG Jingxiao spearheaded the literature retrieval, screening, and systematic review, culminating in scholarly resource integration; performed research data synthesis and drafted the initial manuscript; contributed to iterative revisions and optimization of academic rigor. ZHU Guoqing formulated the original scientific hypothesis and architected the research framework; conducted final manuscript vetting and scholarly norm refinement.

[参考文献]

- [1] CHENG J Y, CHEN Z, LIU C, et al. Bone mesenchymal stem cell-derived exosome-loaded injectable hydrogel for minimally invasive treatment of spinal cord injury [J]. *Nanomedicine*, 2021, 16(18): 1567-1579
- [2] JEPPESEN D K, ZHANG Q, FRANKLIN J L, et al. Extracellular vesicles and nanoparticles: emerging complexities [J]. *Trends Cell Biol*, 2023, 33(8): 667-681
- [3] ZHANG Q, JEPPESEN D K, HIGGINBOTHAM J N, et al. Supermeres are functional extracellular nanoparticles

- replete with disease biomarkers and therapeutic targets[J]. *Nat Cell Biol*, 2021, 23(12): 1240-1254
- [4] ZHANG H Y, FREITAS D, KIM H S, et al. Identification of distinct nanoparticles and subsets of extracellular vesicles by asymmetric flow field-flow fractionation [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(3): 332-343
- [5] TOSAR J P, CAYOTA A, WITWER K. Exomeres and supermeres: monolithic or diverse? [J]. *J Extracell Biol*, 2022, 1(6): e45
- [6] ZHANG Q, HIGGINBOTHAM J N, JEPPESEN D K, et al. Transfer of functional cargo in exomeres [J]. *Cell Rep*, 2019, 27(3): 940-954
- [7] JEPPESEN D K, ZHANG Q, FRANKLIN J L, et al. Are supermeres a distinct nanoparticle? [J]. *J Extracell Biol*, 2022, 1(6): e44
- [8] YANG C H, XUE Y X, DUAN Y, et al. Extracellular vesicles and their engineering strategies, delivery systems, and biomedical applications [J]. *J Control Release*, 2024, 365: 1089-1123
- [9] ZHANG Q, JEPPESEN D K, HIGGINBOTHAM J N, et al. Comprehensive isolation of extracellular vesicles and nanoparticles [J]. *Nat Protoc*, 2023, 18(5): 1462-1487
- [10] MAKAROVA J, MALTSEVA D, TONEVITSKY A. Challenges in characterization of transcriptomes of extracellular vesicles and non-vesicular extracellular RNA carriers [J]. *Front Mol Biosci*, 2023, 10: 1327985
- [11] WELSH J A, GOBERDHAN D C I, O'DRISCOLL L, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): from basic to advanced approaches [J]. *J Extracell Vesicles*, 2024, 13(2): e12404
- [12] LIANG W J, SAGAR S, RAVINDRAN R, et al. Mitochondria are secreted in extracellular vesicles when lysosomal function is impaired [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 5031
- [13] ZHANG H Y, LYDEN D. Asymmetric-flow field-flow fractionation technology for exomere and small extracellular vesicle separation and characterization [J]. *Nat Protoc*, 2019, 14(4): 1027-1053
- [14] LIANGSUPREE T, MULTIA E, FORSSÉN P, et al. Kinetics and interaction studies of anti-tetraspanin antibodies and ICAM-1 with extracellular vesicle subpopulations using continuous flow quartz crystal microbalance biosensor [J]. *Biosens Bioelectron*, 2022, 206: 114151
- [15] WANG H M, XIE Q, XU X G. Super-resolution mid-infrared spectro-microscopy of biological applications through tapping mode and peak force tapping mode atomic force microscope [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 180: 114080
- [16] BAIRAMUKOV V, BUKATIN A, LANDA S, et al. Biomechanical properties of blood plasma extracellular vesicles revealed by atomic force microscopy [J]. *Biology*, 2020, 10(1): 4
- [17] GUI C, ZHANG Z H, LI Z Y, et al. Deep learning analysis on transmission electron microscope imaging of atomic defects in two-dimensional materials [J]. *iScience*, 2023, 26(10): 107982
- [18] LIU Y F, LI Y F, ZANG J K, et al. CircOGDH is a penumbra biomarker and therapeutic target in acute ischemic stroke [J]. *Circ Res*, 2022, 130(6): 907-924
- [19] JEPPESEN D K, FENIX A M, FRANKLIN J L, et al. Reassessment of exosome composition [J]. *Cell*, 2019, 177(2): 428-445
- [20] BACHURSKI D, SCHULDNER M, NGUYEN P H, et al. Extracellular vesicle measurements with nanoparticle tracking analysis-an accuracy and repeatability comparison between NanoSight NS300 and ZetaView [J]. *J Extracell Vesicles*, 2019, 8(1): 1596016
- [21] KIM J, XU S H, JUNG S R, et al. Comparison of EV characterization by commercial high-sensitivity flow cytometers and a custom single-molecule flow cytometer [J]. *J Extracell Vesicles*, 2024, 13(8): e12498
- [22] LIN X, HE S Q, SHAN S K, et al. Endothelial cells derived extracellular vesicles promote diabetic arterial calcification via circ_0008362/miR-1251-5p/Runx2 axis [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2024, 23(1): 369
- [23] JAINARAYANAN A K, CAPERA J, CÉSPEDES P F, et al. Comparison of different methods for isolating CD8⁺ T lymphocyte-derived extracellular vesicles and supramolecular attack particles [J]. *J Extracell Biol*, 2023, 2(3): e74
- [24] ZHANG C, QIN C Y, DEWANJEE S, et al. Tumor-derived small extracellular vesicles in cancer invasion and metastasis: molecular mechanisms, and clinical significance [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 18
- [25] SARASWATHIBHATLA A, INDANA D, CHAUDHURI O. Cell-extracellular matrix mechanotransduction in 3D [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(7): 495-516
- [26] HE X C, YANG Y Y, HAN Y L, et al. Extracellular matrix physical properties govern the diffusion of nanoparticles in tumor microenvironment [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120(1): e2209260120
- [27] DALTON C J, LEMMON C A. Fibronectin: molecular structure, fibrillar structure and mechanochemical signaling [J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2443
- [28] SOZEN I, ARICI A. Interactions of cytokines, growth factors, and the extracellular matrix in the cellular biology of uterine leiomyomata [J]. *Fertil Steril*, 2002, 78(1): 1-12
- [29] ZHANG J R, JI K Q, NING Y M, et al. Biological hyper-

- thermia-inducing nanoparticles for specific remodeling of the extracellular matrix microenvironment enhance pro-apoptotic therapy in fibrosis [J]. *ACS Nano*, 2023, 17(11): 10113–10128
- [30] JABŁOŃSKA - TRYPUĆ A, MATEJCZYK M, ROSOCHACKI S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2016, 31(sup1): 177–183
- [31] SENDI H, YAZDIMAGHANI M, HU M Y, et al. Nanoparticle delivery of miR - 122 inhibits colorectal cancer liver metastasis [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(1): 105–113
- [32] FERRO I, GAVINI J, GALLO S, et al. The human vault RNA enhances tumorigenesis and chemoresistance through the lysosome in hepatocellular carcinoma [J]. *Autophagy*, 2022, 18(1): 191–203
- [33] GU J Y, LI Y, LU G D, et al. Glycopolymer - grafted nanoparticles as glycosaminoglycan mimics with cell proliferation and anti-tumor metastasis activities [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 253(Pt 4): 126975
- [34] LECKER L S M, BERLATO C, MANIATI E, et al. TGFBI production by macrophages contributes to an immunosuppressive microenvironment in ovarian cancer [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(22): 5706–5719
- [35] MELO S A, LUECKE L B, KAHLERT C, et al. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer [J]. *Nature*, 2015, 523(7559): 177–182
- [36] GHAFOURI-FARD S, KHOSHBAKHT T, HUSSEN B M, et al. A review on the role of miR-1246 in the pathoetiology of different cancers [J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 8: 771835
- [37] YAEGER R, UBOHA N V, PELSTER M S, et al. Efficacy and safety of adagrasib plus cetuximab in patients with KRASG12C - mutated metastatic colorectal cancer [J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(6): 982–993
- [38] SASMITA A O, DEPP C, NAZARENKO T, et al. Oligodendrocytes produce amyloid- β and contribute to plaque formation alongside neurons in Alzheimer's disease model mice [J]. *Nat Neurosci*, 2024, 27(9): 1668–1674
- [39] PETTEM K L, YOKOMAKU D, LUO L, et al. The specific α -neurexin interactor calyntenin-3 promotes excitatory and inhibitory synapse development [J]. *Neuron*, 2013, 80(1): 113–128
- [40] XU P B, HE H, GAO Q Q, et al. Human midbrain dopaminergic neuronal differentiation markers predict cell therapy outcomes in a Parkinson's disease model [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(14): e156768
- [41] LIPINA T V, PRASAD T, YOKOMAKU D, et al. Cognitive deficits in calyntenin-2-deficient mice associated with reduced GABAergic transmission [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(3): 802–810
- [42] LI N, CAO S, YU Z L, et al. Perinatal lead exposure alters calyntenin-2 and calyntenin-3 expression in the hippocampus and causes learning deficits in mice post-weaning [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2021, 199(4): 1414–1424
- [43] SAFIABADI TALI S H, LEBLANC J J, SADIQ Z, et al. Tools and techniques for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 detection [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2021, 34(3): e00228-20
- [44] USENKO T, MIROSHNIKOVA V, BEZRUKOVA A, et al. Fraction of plasma exomeres and low-density lipoprotein cholesterol as a predictor of fatal outcome of COVID-19 [J]. *PLoS One*, 2023, 18(2): e0278083
- [45] ZHANG Q, JEPPESEN D K, HIGGINBOTHAM J N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2-containing small extracellular vesicles and exomeres bind the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spike protein [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(3): 958–961
- [46] HUMMELGAARD S, VILSTRUP J P, GUSTAFSEN C, et al. Targeting PCSK9 to tackle cardiovascular disease [J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 249: 108480
- [47] 郑 芬, 朱国庆. 血管外膜成纤维细胞在血管重构中的作用 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2023, 43(11): 1583–1588
- ZHENG F, ZHU G Q. Roles of vascular adventitial fibroblasts in vascular remodeling [J]. *Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences)*, 2023, 43(11): 1583–1588
- [48] REN X S, TONG Y, QIU Y, et al. MiR155-5p in adventitial fibroblasts - derived extracellular vesicles inhibits vascular smooth muscle cell proliferation via suppressing angiotensin-converting enzyme expression [J]. *J Extracell Vesicles*, 2019, 9(1): 1698795
- [49] PARK S Y, PARK J H, YANG J W, et al. HTATIP2 overexpression was associated with a good prognosis in gastric cancer [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2024, 23: 15330338231187254
- [50] HOSHINO A, KIM H S, BOJMAR L, et al. Extracellular vesicle and particle biomarkers define multiple human cancers [J]. *Cell*, 2020, 182(4): 1044–1061
- [51] XIAO Y, PENG Y, ZHANG C, et al. hucMSC-derived exosomes protect ovarian reserve and restore ovarian function in cisplatin treated mice [J]. *J Biomed Res*, 2022, 37(5): 382–393
- [52] 杨 艳, 钱汉清, 马亚军. 纳米药物在肿瘤过继性细胞

(下转第726页)

of PD-1 knockdown CLL-1 CAR-T therapy in two AML patients with post-transplant relapse and failure of anti-CD38 CAR-T cell treatment[J]. *AM J Cancer Res*, 2022, 12(2): 615–621

[78] ZHANG H, WANG P F, LI Z Y, et al. Anti-CLL1 chimeric antigen receptor T-cell therapy in children with relapsed/refractory acute myeloid leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(13): 3549–3555

[79] WERMKE M, METZELDER S, KRAUS S, et al. Updated results from a phase I dose escalation study of the rapidly-switchable universal CAR-T therapy UniCAR-T-CD123 in relapsed/refractory AML[J]. *Blood*, 2023, 142: 3465

[80] NAIK S, MADDEN R, LIPSITT A, et al. 115 preliminary results from a phase 1 trial showing safety and anti-leukemic activity of CD123-CAR T cells in pediatric patients with AML[J]. *Transplant Cell Ther*, 2023, 29(2): S91

[81] MAROFI F, SALEH M M, RAHMAN H S, et al. CAR-engineered NK cells; a promising therapeutic option for treatment of hematological malignancies [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 374

[收稿日期] 2024-12-25
(本文编辑: 蒋 莉)

(上接第 690 页)

免疫治疗中的研究进展[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2023, 43(10): 1441–1449

YANG Y, QIAN H Q, MA Y J. Research progress of nanomedicine in adoptive cell therapy for cancer[J]. *Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences)*, 2023, 43(10): 1441–1449

[53] WU S Y, HUNG Y C, CHOU C C, et al. Isolation of three different sizes of exosomes in an Asian population with different retinal diseases before and after treatment: preliminary results [J]. *Bioengineered*, 2024, 15 (1) : 2297320

[54] ZHANG Y J, SUN T, JIANG C. Biomacromolecules as carriers in drug delivery and tissue engineering[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2018, 8(1): 34–50

[55] ALGHAMRI M S, BANERJEE K, MUJEEB A A, et al. Systemic delivery of an adjuvant CXCR4-CXCL12 signaling inhibitor encapsulated in synthetic protein nanoparticles for glioma immunotherapy[J]. *ACS Nano*, 2022, 16(6): 8729–8750

[收稿日期] 2025-01-06
(本文编辑: 蒋 莉)