

DOI: 10.3724/cbls.2026073

CSTR: 32203.14.cbls.2026073

文章编号: 1004-0374(2026)04-0625-10



郑颂国, 法国奥尔良大学博士、美国加州大学博士后, 现任上海交通大学讲席教授、细胞与基因治疗研究院院长、创新免疫治疗全国重点实验室松江实验室主任。主要从事自身免疫与炎症性疾病机制及创新免疫治疗研究工作, 是国际诱导型调节性T细胞主要奠基人, 在二代调节性T细胞的建立、牙龈干细胞的开拓及细胞治疗领域具有重要国际影响力。曾任美国宾夕法尼亚州立大学终身正教授/所长、美国俄亥俄州立大学Ronald L. Whisler终身冠名讲席教授/主任, 获众多国际科学奖励, 发表科学论文240余篇, 被引超2.4万次, H指数90。

牙龈间充质干细胞以及外泌体在自身免疫性疾病中的应用和挑战

陈敬荣^{1,2,3}, 郑颂国^{1,2,3*}

(1 上海交通大学医学院细胞和基因治疗研究院, 上海 201600; 2 上海交通大学创新免疫治疗全国重点实验室, 上海 201600; 3 上海交通大学医学院附属松江医院, 上海 201600)

摘要: 自身免疫性疾病(autoimmune diseases, ADs)发病率逐年上升, 传统疗法存在显著局限。牙龈间充质干细胞(gingiva-derived mesenchymal stem cells, GMSCs)因其易获取、高增殖和强效免疫调节特性, 在ADs治疗中展现出独特优势。本文系统综述了GMSCs及其来源的外泌体在ADs治疗中的应用基础和转化前景。核心内容包括GMSCs对固有免疫和适应性免疫系统的多靶点调控机制, 以及相较于传统MSCs的潜在优势。GMSCs来源的外泌体(GMSCs-Exo)作为无细胞治疗载体, 继承并拓展了GMSCs的治疗效应, 为克服细胞疗法局限提供了新策略。然而, 该领域临床转化仍面临关键挑战, 如细胞/外泌体异质性、规模化生产、靶向递送效率和长期安全性评估等。本文深入总结了这些瓶颈, 并展望了跨学科策略(如智能递送、类器官模型、人工智能、标准化体系)对未来发展的推动作用。本综述旨在为深入理解GMSCs及其外泌体在ADs治疗中的价值, 推动下一代免疫疗法的研发提供参考。

关键词: 牙龈间充质干细胞; 外泌体; 自身免疫性疾病; 炎症; 免疫调节

中图分类号: Q813; R593.2

文献标识码: A

Gingival mesenchymal stem cells and their exosomes: Therapeutic potential and challenges in autoimmune disorders

CHEN Jing-Rong^{1, 2, 3}, ZHENG Song-Guo^{1, 2, 3*}

(1 School of Cell and Gene Therapy, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201600, China; 2 State Key Laboratory of Innovative Immunotherapy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201600, China; 3 Shanghai Songjiang Hospital Affiliated to the Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201600, China)

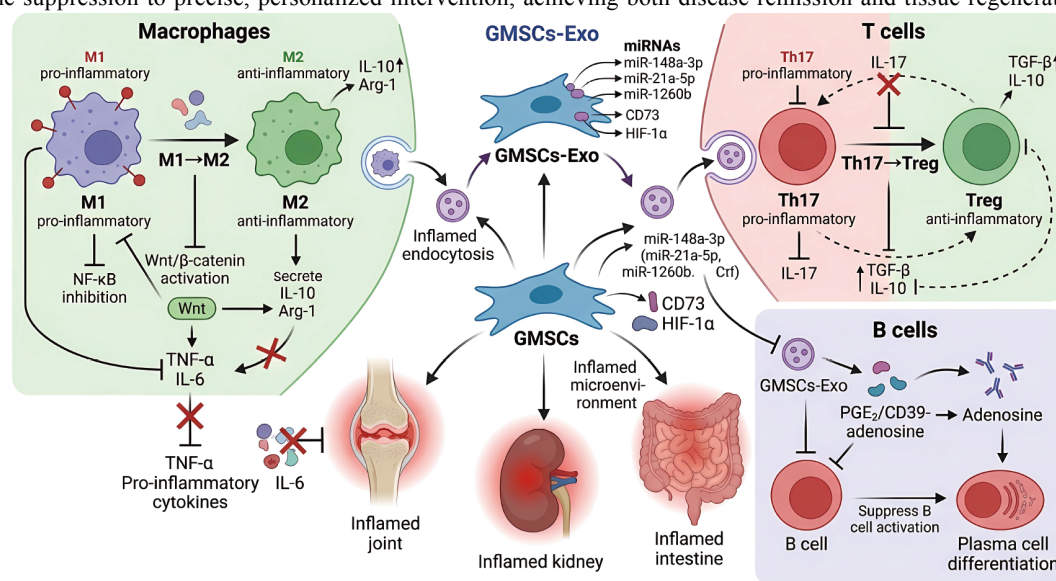
Abstract: Autoimmune diseases (ADs) represent a growing global health burden, characterized by aberrant immune responses that attack self-tissues, leading to chronic inflammation and multi-organ damage. Conventional therapies, including corticosteroids, immunosuppressants, and biologics, often exhibit limited efficacy and substantial adverse effects,

收稿日期: 2025-06-30; 修回日期: 2025-09-24

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(82201999)和上海市松江区重点科技攻关项目(2024SJKJGG068)

*通信作者: E-mail: Song.Zheng@shsmu.edu.cn

highlighting the urgent need for innovative therapeutic strategies. Gingival mesenchymal stem cells (GMSCs) have emerged as a promising candidate due to their ease of harvest, high proliferative capacity, and potent immunomodulatory properties. This review systematically examines the therapeutic potential of GMSCs and their secreted exosomes (GMSCs-Exo) in the context of ADs, with a focus on mechanistic insights, preclinical applications, and translational challenges. GMSCs exert multi-targeted immunoregulatory effects by modulating both innate and adaptive immunity. They induce macrophage polarization toward anti-inflammatory M2 phenotypes, inhibit pro-inflammatory dendritic cell and neutrophil activity, and reestablish T and B cell homeostasis by promoting regulatory T cell (Treg) expansion and suppressing pathogenic Th1/Th17 responses. Compared to conventional MSCs, GMSCs demonstrate superior immune suppression, enhanced proliferative capacity, minimal ethical concerns, and safer clinical profiles, making them particularly attractive for translational applications. GMSCs-Exo act as cell-free therapeutic vectors, delivering miRNAs, proteins, and other bioactive molecules to replicate and even extend the immunoregulatory effects of parental cells while circumventing risks associated with live cell transplantation. Preclinical studies indicate that GMSCs and GMSCs-Exo significantly ameliorate diverse autoimmune pathologies, including systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, type 1 diabetes, psoriasis, and allergic asthma, by targeting disease-specific inflammatory pathways, restoring immune tolerance, and promoting tissue repair. Nevertheless, clinical translation faces significant obstacles, such as donor heterogeneity, scalable production of exosomes, targeted delivery efficiency, and comprehensive long-term safety evaluation. Emerging interdisciplinary strategies, including engineered exosomes with surface modifications, intelligent delivery systems, organoid-based disease models, high-throughput omics analyses, and AI-guided predictive platforms, offer potential solutions to these challenges, advancing the field toward precision immunotherapy. In conclusion, GMSCs and their exosomes provide a transformative paradigm for ADs treatment, bridging immune modulation and regenerative therapy. Continued integration of bioengineering, computational biology, and translational medicine is essential to overcome current bottlenecks, optimize therapeutic efficacy, and establish standardized, safe, and scalable protocols for future clinical application. These advances may ultimately enable next-generation therapies that move from broad-spectrum immune suppression to precise, personalized intervention, achieving both disease remission and tissue regeneration.



Key words: gingiva-derived mesenchymal stem cells (GMSCs); exosomes; autoimmune diseases; inflammation; immunomodulation

1 引言

1.1 自身免疫性疾病的全球负担与治疗困境

自身免疫性疾病(autoimmune diseases, ADs)是一类由免疫系统异常激活导致机体攻击自身组织的慢性疾病,涵盖系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿性关节炎(RA)、多发性硬化症(MS)、炎症性肠病(IBD)等100余种亚型。据统计,全球约有5%~8%

的人口受其影响,且发病率呈逐年上升趋势,已成为继心血管疾病和癌症后的第三大健康威胁^[1]。这类疾病的共同病理特征包括免疫耐受失衡、促炎因子(如TNF- α 、IL-6、IL-17)过度分泌,以及组织器官的慢性炎症损伤。目前临床治疗主要依赖糖皮质激素、免疫抑制剂(如甲氨蝶呤)和生物制剂(如抗TNF- α 单抗)。这些方案存在显著局限性,如长

期使用易导致感染、肿瘤风险增加及代谢紊乱;约30%~40%患者对现有药物无应答或产生耐药性;现有疗法仅能控制炎症,但对已受损的器官再生能力有限^[1,2]。

1.2 间充质干细胞疗法的兴起与挑战

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)因其免疫调节和组织修复双重功能,被视为自身免疫疾病治疗的突破方向。与传统药物不同, MSCs通过旁分泌效应和细胞间接触动态调节免疫反应,同时分泌生长因子(如VEGF、HGF)促进损伤修复。MSCs可以对抗自身免疫性疾病^[3,4]。目前研究最广泛的是骨髓和脐带来源的MSCs。虽然应用这些MSCs治疗自身免疫性疾病已产生了一定的希望,但是有几个潜在的问题:(1)产率较低,生产缓慢,体外大量扩增使用有一定的限制;(2)获得MSCs有一定的临床创伤;(3)长期使用骨髓MSCs治疗疾病具有潜在的致癌性风险;(4)脐带和骨髓MSCs多为异体,无法完全排除造血干细胞,而混杂的异体造血干细胞移植可以诱导受者发生致命的急性移植物抗宿主反应(acute GVHD, aGVHD)及并发症,显著增加了治疗的风险。2009年, Anh Le实验室首先从人齿龈组织中分离培养出了一种新的MSCs,并将其命名为牙龈间充质干细胞(gingival-derived mesenchymal stem cells, GMSCs)^[5]。GMSCs因其独特的特性如易获取性(规避伦理争议)、高增殖潜能(体外传代20代后仍保持基因组稳定性)等优点,近年来引起了科学家的极大兴趣。

1.3 外泌体:细胞治疗的革新载体

近年来,外泌体(exosomes)作为MSCs旁分泌效应的关键介质,逐渐成为无细胞治疗的研究热点。这些30~150 nm的纳米级囊泡携带母细胞来源的miRNA、mRNA、蛋白质和脂质,可精准调控受体细胞的基因表达网络^[6]。相较于直接使用MSCs,外泌体具有以下优势:(1)安全性:规避细胞移植导致的栓塞或异常分化风险^[7];(2)稳定性:冻干后长期保存活性,便于标准化生产^[8];(3)工程化潜力:通过负载特定miRNA或靶向修饰表面蛋白增强疗效。研究表明, GMSCs来源外泌体(GMSCs-Exo)可通过递送miR-148a-3p抑制Th17分化,并促进调节性T细胞(Treg)扩增,在实验性关节炎模型中使炎症评分降低60%^[9]。尽管GMSC及其外泌体在临床前研究中展现出广阔前景,其转化应用仍面临诸多挑战,

包括细胞异质性、外泌体规模化生产瓶颈、靶向递送效率不足等。本文旨在系统梳理GMSCs与外泌体治疗自身免疫性疾病的分子机制、临床转化进展及关键技术瓶颈,并展望跨学科策略(如纳米材料递送系统、人工智能优化方案)对未来研究的推动作用。通过整合近10年来的重要研究成果, 本文将开发下一代精准免疫疗法提供理论依据和技术路线参考。

2 GMSCs的免疫调节机制

GMSCs的免疫调节功能具有多靶点、动态性和微环境依赖性特征,其机制涵盖对固有免疫与适应性免疫系统的双重调控,并通过细胞间接触、可溶性因子分泌以及外泌体介导的信号传递实现。本章节将系统解析GMSCs调控免疫稳态的核心分子机制及其在自身免疫性疾病中的治疗潜力(图1)。

2.1 对固有免疫系统的调控

GMSCs的免疫调节功能体现为对固有免疫与适应性免疫系统的双向精准调控。在固有免疫层面, GMSCs通过重编程巨噬细胞表型发挥核心作用:其显著抑制M1型巨噬细胞的活化标志物(TNF- α 、IL-6、CD86),同时促进M2型抗炎因子IL-10及受体CD206的表达,该效应在动脉粥样硬化、高血脂合并牙周炎及皮肤伤口模型中均得到验证^[10-12]。近期研究进一步揭示, GMSCs通过分泌前列腺素E2(PGE2)激活PKA-ERK信号轴,有效抑制中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)的形成,阻断NETs介导的炎症级联反应(如IL-17释放),在类风湿关节炎模型中显著减轻关节破坏^[13]。在过敏性哮喘模型中, GMSCs分泌肝细胞生长因子(HGF)抑制CD11b⁺CD11c⁺炎性树突细胞活化,阻断Th2细胞分化,从而减少嗜酸性粒细胞浸润^[14]。这种极化调控依赖于PGE2-EP3信号轴^[15,16], GMSCs分泌的PGE2可直接抑制树突细胞分化与肥大细胞活化,阻断TNF- α /PGE2炎症反馈环路^[16]。此外, GMSCs通过CD39-腺苷通路调控单核/巨噬细胞功能:在动脉粥样硬化模型中,其降低炎症性单核细胞浸润,抑制泡沫细胞形成并减少斑块脂质沉积^[11];在骨免疫微环境中, CD39介导的腺苷信号通过Wnt/ β -catenin通路促进成骨分化,同时抑制破骨细胞生成^[17,18]。

2.2 对适应性免疫系统的调控

对适应性免疫的调控则表现为多维度重塑T/B

2.5 与经典MSCs的机制差异

相较于经典MSCs(如骨髓来源BMSC),GMSCs具有独特的生物学优势:(1)强效免疫抑制:在GVHD模型中,其存活率显著高于BMSC/脂肪干细胞,源于高表达IDO及CD39形成协同抑制网络^[22,24];(2)显著增殖优势:PDT(群体倍增时间)为53.4~66.7 h,扩增效率为BMSC的2~3倍^[27,29];(3)微创获取与安全性:0.5 g牙龈组织即可满足治疗需求,且GMSCs在大型动物模型(猴)及自身免疫病模型中均未报告急性毒性、致癌性或免疫原性^[26,29]。这些特性使其在转化医学中潜力突出(表1)。

3 GMSCs在自身免疫性疾病中的应用进展

GMSCs凭借其独特的免疫调节和组织修复特性,已在多种自身免疫性疾病的临床前研究和早期临床试验中展现出显著疗效。本章节将分疾病阐述GMSCs的治疗进展,并探讨其联合治疗策略的协同效应。

3.1 系统性红斑狼疮(SLE)

SLE的病理核心是B细胞过度活化导致自身抗体(如抗dsDNA抗体)沉积和多器官损伤。GMSCs在SLE治疗中展现出显著疗效,其核心机制依赖于CD39-CD73-腺苷信号轴的免疫调控功能。在MRL/lpr狼疮小鼠模型中,输注GMSCs可归巢至肾脏并长期驻留,通过催化胞外ATP生成腺苷,直接抑制B细胞活化和浆细胞分化,使抗dsDNA抗体水平下降50%,同时减少肾小球IgG沉积(降幅达45%)并显著改善蛋白尿^[31]。此外,GMSCs通过重塑局部免疫微环境,降低肾脏炎症细胞浸润,使狼疮肾炎的病理评分改善60%以上,为临床转化提供了关键实验依据^[31]。

3.2 类风湿性关节炎(RA)

RA以关节滑膜炎症和骨侵蚀为特征,GMSCs通过抑制促炎因子和促进软骨再生发挥作用。GMSCs在RA治疗中具有多靶点优势。在人源化嵌

合模型(SCID小鼠植入人软骨+RA滑膜成纤维细胞RASf)中,单次注射GMSCs即可定向迁移至炎症关节,通过诱导RASf凋亡(凋亡率上升3.5倍)阻断其对软骨的侵袭性破坏,并抑制RASf向其他关节的迁移^[26]。机制上,GMSC通过FasL/Fas途径清除致病性T细胞^[19],同时激活CD39-腺苷-NF- κ B通路抑制破骨细胞分化(破骨细胞数量下降40%),并协同Wnt/ β -catenin通路促进成骨修复^[15,18]。最新机制研究还表明,GMSCs通过PGE2-PKA-ERK轴抑制中性粒细胞形成NETs,阻断NETs介导的IL-17释放及关节软骨降解,使关节炎临床评分降低63%^[13]。值得注意的是,GMSCs在CIA模型中改善胫骨生物力学性能,恢复骨小梁微结构,证实其骨保护潜力^[32]。

3.3 炎症性肠病(IBD)

炎症性肠病是一种慢性肠道炎症性疾病,主要包括溃疡性结肠炎和克罗恩病两种类型。GMSCs通过IL-10信号依赖性调控缓解IBD病理进程。在DSS诱导的结肠炎模型中,GMSCs输注显著上调结肠局部调节性T细胞(Treg)比例(上升40%),抑制Th1/Th17细胞浸润,并降低促炎因子TNF- α 、IL-6分泌(降幅>50%)^[21]。关键机制验证实验显示,使用抗IL-10R抗体会完全阻断GMSCs的治疗效果,证实IL-10通路的必要性^[21]。增效策略研究表明,阿司匹林预处理GMSCs可增强其FasL表达,提升对活化T细胞的凋亡诱导能力,加速结肠黏膜修复^[20]。

3.4 其他自身免疫性疾病

在其他自身免疫性疾病方面,GMSCs可归巢至胰腺及引流淋巴结,通过CD39通路抑制效应T细胞(IFN- γ 降低50%,IL-17下降45%),同时上调外周Treg比例(上调30%),显著延缓糖尿病进展^[23]。GMSCs输注通过抑制Th17分化(IL-17A、IL-22降低70%)减轻皮肤炎症,临床案例报道5次异体GMSCs输注治愈顽固性斑块型银屑病,随访3年无复发^[28,33]。在过敏性哮喘模型中,GMSCs通过分泌HGF抑制肺组织CD11b⁺CD11c⁺树突细胞活化,下调

表1 GMSCs与经典MSCs的机制差异

Table 1 Mechanistic differences between GMSCs and conventional MSCs

特性	GMSCs	经典MSCs(如BMSC)	文献依据
增殖能力	显著高于BMSC(PDT 53.4~66.7 h)	增殖较慢	[27, 29]
免疫抑制强度	优于BMSC/ASC, GVHD模型中存活率更高	中等	[15, 22]
IDO表达	高表达,协同CD39抑制异种T细胞	表达水平较低	[24]
组织可及性	微创获取,0.5 g组织可扩增足量细胞	骨髓采集侵入性大	[26, 30]

IL-4/IL-5表达,使Th2细胞分化减少70%,嗜酸性粒细胞浸润下降60%^[14]。在实验性自身免疫性葡萄膜炎(EAU)中,单细胞测序揭示GMSCs重塑淋巴结免疫景观,特异性抑制致病性CCR6⁺CCR2⁺ Th17亚群,促进IL-10⁺ CCR6⁺CCR2⁺ T细胞扩增^[25]。GMSCs通过CD39-腺苷-IDO协同通路抑制异体T细胞增殖,稳定Foxp3⁺ Treg功能,使GVHD小鼠生存期延长2倍以上^[22,24]。

3.5 GMSCs临床转化挑战与应对策略

当前GMSCs研究的深度挑战集中于微环境互作的动态解析:炎症如何通过表观遗传修饰调控GMSCs功能、CD39⁺ GMSCs亚群的组织分布特征,以及外泌体内容物的时序性变化机制。未来需结合单细胞时空转录组与体内实时成像技术,揭示GMSCs在病灶区的精准行为,为临床给药途径(局部注射vs全身输注)及剂量优化提供理论支撑。

4 GMSCs外泌体的研究进展

GMSCs-Exo作为细胞治疗的“无细胞”替代策略,凭借其高稳定性、低免疫原性和精准调控能力,成为自身免疫性疾病治疗的新兴方向。本节将系统解析GMSCs-Exo的分离技术、关键效应分子及工程化改造的最新进展。

4.1 外泌体的分离与表征技术

GMSCs来源的外泌体因其独特的免疫调节功能,已成为治疗自身免疫性疾病的新兴策略。其研究与应用体系的构建始于外泌体的标准化分离与表征。目前主要采用超速离心法(100 000~120 000 ×g)从细胞培养上清中分离外泌体,该方法在多项研究中被证实能有效保留外泌体活性^[26,34,35]。为提升纯度,部分研究结合密度梯度离心去除杂蛋白^[36]。通过透射电镜可观察到典型的30~150 nm茶托状囊泡结构,纳米颗粒追踪分析进一步确认其粒径分布符合外泌体特征^[37]。标志性蛋白CD9/CD63/CD81的Western blot验证及PKH67荧光标记示踪技术,共同构建了外泌体鉴定的金标准。值得注意的是,分离过程中需避免反复冻融导致的囊泡聚集,而工程化改造则需在表征阶段增加膜蛋白功能验证等特殊检测^[38]。

4.2 外泌体携带的关键效应分子及其调控网络

GMSCs-Exo的治疗功效源于其携带的精密分子调控网络。在巨噬细胞重编程方面,GMSCs外泌

体通过双重机制诱导M1向M2表型转化:一方面抑制HIF-1 α 信号通路,阻断糖酵解并驱动氧化磷酸化^[39];另一方面通过膜蛋白CD73催化生成腺苷,抑制NF- κ B通路并降低TNF- α /IL-6等炎症因子表达^[36,40]。在T细胞调控中,外泌体miR-148a-3p靶向IKK β 蛋白,阻断NF- κ B信号转导从而抑制Th17细胞分化。更复杂的是其对组织再生微环境的调控——在牙周炎症模型中,外泌体通过交叉调节Wnt/ β -catenin与NF- κ B通路形成动态平衡:当抑制NF- κ B通路时激活Wnt信号,促进牙周膜干细胞成骨分化,而Wnt通路阻断则导致NF- κ B重新活化^[34,41]。这种通路互斥调控机制揭示了外泌体在复杂炎症环境中的智能调节特性。值得关注的是,外泌体功能具有微环境依赖性:TNF- α 预处理可显著提升外泌体分泌量,并富集miR-21a-5p(靶向PDCD4抗凋亡)和miR-1260b(抑制Wnt5a/RANKL通路抗骨破坏)等关键效应分子^[35,36]。GMSCs-Exo通过递送特异性生物活性物质重塑免疫微环境,其核心效应分子可归纳为二类,详见表2。

4.3 工程化外泌体的设计

针对临床应用瓶颈,工程化改造为GMSCs外泌体赋予了突破性功能。为提升靶向性,研究者将GMSCs膜与植物外泌体融合,并嵌入CCR6趋化因子受体,使融合囊泡能精准归巢至CCL20高表达的炎症关节和皮肤病灶^[38]。在载药优化方面,利用葡萄柚来源外泌体(GEVs)搭载免疫抑制剂CX5461形成复合载体,再与GMSCs膜融合构建多功能纳米囊泡(FV@CX5461),这种“植物抗炎基团+哺乳动物靶向模块+化学药物”的三元设计显著增强了对银屑病和特应性皮炎的疗效^[38]。工程化策略还通过预处理调控内源性物质:TNF- α 刺激不仅增加外泌体产量,更通过表观遗传调控改变miRNA组成,使其在单次注射后即可抑制RAS的迁移破坏^[26,36]。这种改造规避了细胞治疗潜在的免疫排斥和致癌风险^[42],并且其冻融稳定性更利于临床转化。

4.4 GMSCs外泌体临床转化挑战与应对策略

尽管前景广阔,临床转化仍面临多重挑战:标准化生产中的批次差异控制、体内代谢动力学的不确定性、工程化修饰的长期安全性验证以及大规模生产的挑战。标准化生产方面,不同分离方法(如超速离心与尺寸排阻色谱)导致外泌体亚群异质性,质谱分析显示超速离心样本中ALIX蛋白含量波动达

表2 GMSCs外泌体携带的关键效应分子及其调控机制

Table 2 Key effector molecules carried by GMSCs-derived exosomes and their regulatory mechanisms

分子类别	代表性分子	疾病模型	作用机制/疗效指标	参考文献
非编码RNA	miR-21-5p	视网膜缺血损伤	靶向PDCD4抑制神经元凋亡,经MEG3/miR-21-5p轴缓解视网膜损伤	[35]
	miR-1260b	牙周炎	抑制Wnt5a-RANKL通路,阻断破骨细胞分化,成骨基因RUNX2表达上升3.1倍	[36]
	miR-148a-3p	胶原诱导性关节炎/人-小鼠嵌合关节炎	抑制IKK β -NF- κ B通路,提升Treg/Th17细胞比例,抑制滑膜成纤维细胞侵袭,缓解关节炎	[42]
膜蛋白与酶	CD73	牙周炎	催化胞外ATP生成腺苷,激活A2A受体促进M2巨噬细胞极化	[36]
	HIF-1 α	牙周炎	阻断糖酵解代谢重编程,驱动M1 $\rightarrow$ M2表型转换	[39]
		牙周炎	激活成骨分化通路Wnt/ β -catenin,交叉抑制NF- κ B炎症信号,牙槽骨丢失量减少41%	[42]
		胶原诱导性关节炎	抑制IL-17RA-Act1-TRAF6通路,关节炎发生率下降63%,骨侵蚀面积降低78%	[41]

40%,严重影响批次稳定性,未来研究需结合单外泌体测序技术解析异质性^[43]。而体内递送效率受限于单核-吞噬系统清除作用,研究表明未修饰外泌体静脉注射后仅0.7%到达靶组织^[44]。新兴解决方案包括红细胞膜伪装技术:通过将GMSCs-Exo与红细胞膜融合,借助CD47的“别吃我”信号逃避免疫清除,提升其靶向效率^[45]。长期安全性方面,需利用放射性同位素标记追踪体内分布,并通过类器官模型预测长期效应。此外,大规模生产的可行性受限于外泌体产量,微载体生物反应器培养虽获许可使GMSCs扩增规模达1 $\times$ 10¹⁴细胞/批次,但外泌体收集纯度仍需跨膜电泳技术进一步优化^[46]。随着这些关键问题的突破,工程化GMSCs外泌体有望成为重塑自身免疫性疾病治疗格局的变革性力量。

5 未来研究方向

为突破当前GMSC及其外泌体在自身免疫性疾病治疗中的瓶颈,亟需跨学科协同创新,以下为关键突破方向:

5.1 递送系统智能化与靶向化

针对GMSCs及其外泌体的递送难题,研究者已开发出多种工程化改造策略,即利用纳米材料(如脂质体)或仿生膜修饰技术实现外泌体的病灶靶向或释放:如仿生纳米载体技术通过巨噬细胞膜包裹GMSCs-Exo,利用膜表面整合素 α 4 β 7特异性靶向肠道炎症部位,提升外泌体递送效率^[47,48];在局部治疗领域,ROS敏感型水凝胶可负载活性GMSCs,实现炎症部位长期的持续缓释^[49];针对自身免疫性关节炎病灶,Fe₃O₄纳米颗粒标记的GMSCs-Exo通过

外部磁场导航,或可精准富集于炎症关节^[50]。这些创新技术通过物理/化学修饰与生物靶向的协同作用,显著突破了传统递送系统的生物分布限制。

5.2 类器官与器官芯片模型开发

类器官芯片是以患者细胞构建的3D微组织模型,模拟体内免疫微环境,用于药物筛选。在个体化治疗策略开发中,疾病微环境模拟与高通量筛选技术形成互补:基于患者来源的T细胞与GMSCs共培养构建的“免疫类器官”,能够模拟体内免疫互作网络,为精准筛选治疗剂量提供三维动态模型^[51];同时,集成微流控芯片与单细胞测序的高通量平台,可能实时追踪GMSCs-Exo对Th17/Treg细胞亚群平衡的动态调控过程,解析外泌体介导的免疫重塑时空特征^[52]。这两类技术从体外模拟与实时监测两个维度,为建立GMSCs治疗的剂量-效应预测模型提供了多尺度研究工具。

5.3 标准化生产与监管框架建立

临床级别外泌体(如应用于治疗或诊断)的质控标准是一套极其严格、多维度的要求体系,其核心目标是确保产品的安全性、一致性、纯度、浓度明确以及可证明的效力,以满足药品监管机构(如FDA、EMA、NMPA)的审评要求和临床应用需求。其核心要素可归纳为:起始材料与上游控制;标准化、可控的生产与纯化;全面的产品特性鉴定;严格的纯度与杂质控制;关键效力评估;浓度定量与稳定性考察。在GMSCs及其外泌体的质量控制领域,技术创新与标准建设正同步推进:基于化学成分明确的无血清培养体系成功将GMSCs的IDO活性变异系数控制在10%以内,从根本上消除了传统胎牛血清培

培养基的批次间差异^[53];与此同时,国际细胞治疗学会(ISCT)正牵头制定外泌体效力评价的金标准,通过量化功能性指标建立可全球通用的质控参数^[54]。这两项突破从生产源头和终端检测两个维度构建起全链条质量保障体系,为GMSCs治疗产品的标准化生产和临床申报提供了关键支撑。

5.4 长期安全性评估创新

GMSCs治疗的长周期安全监控与致癌风险防控正迎来技术突破:CRISPR追踪技术通过在GMSCs基因组中插入独特分子标识符(UMI),可对移植细胞的体内迁移路径、分化命运进行长达10年的动态示踪,为评估细胞治疗长期安全性提供精准数据支撑^[55]。这些创新工具从细胞层面和外泌体层面构建起立体化监控网络,为GMSCs治疗的致癌性风险防控提供了从基础研究到临床决策的系统性解决方案。

6 结论

GMSCs及其外泌体凭借独特的生物学特性,为自身免疫病治疗提供了突破性策略。相较于传统MSCs,GMSCs的核心优势在于其高免疫调节活性(如IDO活性增强)、强组织修复能力及无伦理争议的易获取性。临床前研究证实,GMSCs通过重塑Th17/Treg平衡、抑制自身抗体产生及促进损伤组织再生,在SLE、RA、MS等疾病模型中显著改善病理进程。而GMSC来源的外泌体则进一步突破细胞治疗的局限性,通过递送miRNA、功能蛋白等效应分子实现精准免疫调控,同时规避了细胞移植的潜在风险。

然而,该领域仍面临多重转化瓶颈:GMSCs的供体异质性、外泌体规模化生产的工艺壁垒、靶向递送效率不足及长期安全性争议等问题亟待解决。突破这些挑战需依赖跨学科深度融合——材料科学可推动仿生纳米载体的开发,提升外泌体稳定性与靶向性;生物信息学能通过多组学分析解析GMSC疗效的分子网络,指导个体化治疗;临床医学则需建立标准化疗效评价体系,加速循证医学证据的积累。

未来,随着类器官模型、人工智能预测平台及基因编辑技术的迭代,GMSCs与外泌体治疗有望从“广谱调节”迈向“精准干预”。通过定义关键质量属性(如外泌体miRNA指纹图谱)、开发动态递送系统及构建全球协同创新网络,这一领域或将成为下一

代免疫治疗的支柱性策略,最终实现从炎症控制到组织再生、从疾病缓解到根治的跨越式发展。

参考文献

- [1] Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med*, 2015, 278: 369–95.
- [2] Wahren-Herlenius M, Dörner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet*, 2013, 382: 819–31.
- [3] Sarsenova M, Issabekova A, Abisheva S, et al. Mesenchymal stem cell-based therapy for rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 11592.
- [4] Karussis D, Karageorgiou C, Vaknin-Dembinsky A, et al. Safety and immunological effects of mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*, 2010, 67: 1187–94.
- [5] Tang L, Li N, Xie H, et al. Characterization of mesenchymal stem cells from human normal and hyperplastic gingiva. *J Cell Physiol*, 2010, 226: 832–42.
- [6] Théry C, Witwer KW, Aikawa E, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *J Extracell Vesicles*, 2018, 7: 1535750.
- [7] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*, 2020, 367: eaau6977.
- [8] Yáñez-Mó M, Siljander PR, Andreu Z, et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *J Extracell Vesicles*, 2015, 4: 27066.
- [9] Chen J, Shi X, Deng Y, et al. MiRNA-148a-containing GMSC-derived EVs modulate Treg/Th17 balance via IKKB/NF-κB pathway and treat a rheumatoid arthritis model. *JCI Insight*, 2024, 9: e177841.
- [10] Hong R, Wang Z, Sui A, et al. Gingival mesenchymal stem cells attenuate pro-inflammatory macrophages stimulated with oxidized low-density lipoprotein and modulate lipid metabolism. *Arch Oral Biol*, 2019, 98: 92–98.
- [11] Zhang X, Huang F, Li W, et al. Human gingiva-derived mesenchymal stem cells modulate monocytes/macrophages and alleviate atherosclerosis. *Front Immunol*, 2018, 9: 878.
- [12] Zhang QZ, Su WR, Shi SH, et al. Human gingiva-derived mesenchymal stem cells elicit polarization of

- M2 macrophages and enhance cutaneous wound healing. *Stem Cells*, 2010, 28: 1856–68.
- [13] Zhao J, Liu Y, Shi X, et al. Infusion of GMSCs relieves autoimmune arthritis by suppressing the externalization of neutrophil extracellular traps via PGE2-PKA-ERK axis. *J Adv Res*, 2024, 58: 79–91.
- [14] Fang Q, Wu W, Xiao Z, et al. Gingival-derived mesenchymal stem cells alleviate allergic asthma inflammation via HGF in animal models. *iScience*, 2024, 27: 109818.
- [15] Li P, Zhao Y, Ge L. Therapeutic effects of human gingiva-derived mesenchymal stromal cells on murine contact hypersensitivity via prostaglandin E2-EP3 signaling. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7: 103.
- [16] Su WR, Zhang QZ, Shi SH, et al. Human gingiva-derived mesenchymal stromal cells attenuate contact hypersensitivity via prostaglandin E2-dependent mechanisms. *Stem Cells*, 2011, 29: 1849–60.
- [17] Wu W, Xiao Z, Chen Y, et al. CD39 produced from human GMSCs regulates the balance of osteoclasts and osteoblasts through the Wnt/ β -catenin pathway in osteoporosis. *Mol Ther*, 2020, 28: 1518–32.
- [18] Luo Y, Wu W, Gu J, et al. Human gingival tissue-derived MSC suppress osteoclastogenesis and bone erosion via CD39-adenosine signal pathway in autoimmune arthritis. *EBioMedicine*, 2019, 43: 620–31.
- [19] Gu Y, Shi S. Transplantation of gingiva-derived mesenchymal stem cells ameliorates collagen-induced arthritis. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18: 262.
- [20] Yang RL, Yu TT, Zhou YH. Acetylsalicylic acid treatment enhanced immunomodulatory function of mesenchymal stem cells derived from gingiva. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2017, 49: 872–77.
- [21] Lu Y, Xu Y, Zhang S, et al. Human gingiva-derived mesenchymal stem cells alleviate inflammatory bowel disease via IL-10 signalling-dependent modulation of immune cells. *Scand J Immunol*, 2019, 90: e12751.
- [22] Ni X, Xia Y, Zhou S, et al. Reduction in murine acute GVHD severity by human gingival tissue-derived mesenchymal stem cells via the CD39 pathways. *Cell Death Dis*, 2019, 10: 13.
- [23] Zhang W, Zhou L, Dang J, et al. Human gingiva-derived mesenchymal stem cells ameliorate streptozotocin-induced T1DM in mice via suppression of T effector cells and up-regulating Treg subsets. *Sci Rep*, 2017, 7: 15249.
- [24] Huang F, Chen M, Chen W, et al. Human gingiva-derived mesenchymal stem cells inhibit xeno-graft-versus-host disease via CD39-CD73-adenosine and IDO signals. *Front Immunol*, 2017, 8: 68.
- [25] Gao Y, Duan R, Li H, et al. Single-cell analysis of immune cells on gingiva-derived mesenchymal stem cells in experimental autoimmune uveitis. *iScience*, 2023, 26: 106729.
- [26] Bruckner S, Capria VM, Zeno B, et al. The therapeutic effects of gingival mesenchymal stem cells and their exosomes in a chimeric model of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 2023, 25: 211.
- [27] Sharma AR, Jaiswal RK, Shinde Kamble S, et al. Chronic inflammation on gingiva-derived mesenchymal stem cells. *Bioinformation*, 2023, 19: 138–42.
- [28] Pouraghaei S, Moztarzadeh F, Chen C, et al. Microenvironment can induce development of auditory progenitor cells from human gingival mesenchymal stem cells. *ACS Biomater Sci Eng*, 2020, 6: 2263–73.
- [29] Li J, Xu SQ, Zhao YM, et al. Comparison of the biological characteristics of human mesenchymal stem cells derived from exfoliated deciduous teeth, bone marrow, gingival tissue, and umbilical cord. *Mol Med Rep*, 2018, 18: 4969–77.
- [30] Balaban YE, Akbaba S, Bozkurt SB, et al. Local application of gingiva-derived mesenchymal stem cells on experimental periodontitis in rats. *J Periodontol*, 2024, 95: 456–68.
- [31] Dang J, Xu Z, Xu A, et al. Human gingiva-derived mesenchymal stem cells are therapeutic in lupus nephritis through targeting of CD39-CD73 signaling pathway. *J Autoimmun*, 2020, 113: 102491.
- [32] Tomar GB, Srivastava RK, Gupta N, et al. Human gingiva-derived mesenchymal stem cells are superior to bone marrow-derived mesenchymal stem cells for cell therapy in regenerative medicine. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 393: 377–83.
- [33] Wang SG, Hsu NC, Wang SM, et al. Successful treatment of plaque psoriasis with allogeneic gingival mesenchymal stem cells: A case study. *Case Rep Dermatol Med*, 2020, 2020: 4617520.
- [34] Sun J, Wang Z, Liu P, et al. Exosomes derived from human gingival mesenchymal stem cells attenuate the inflammatory response in periodontal ligament stem cells. *Front Chem*, 2022, 10: 863364.
- [35] Yu Z, Wen Y, Jiang N, et al. TNF- α stimulation enhances the neuroprotective effects of gingival MSCs derived exosomes in retinal ischemia-reperfusion injury via the MEG3/miR-21a-5p axis. *Biomaterials*, 2022, 284: 121484.
- [36] Nakao Y, Fukuda T, Zhang Q, et al. Exosomes from TNF- α -treated human gingiva-derived MSCs enhance M2 macrophage polarization and inhibit periodontal

- bone loss. *Acta Biomater*, 2021, 122: 306–24.
- [37] Wang R, Ji Q, Meng C, et al. Role of gingival mesenchymal stem cell exosomes in macrophage polarization under inflammatory conditions. *Int Immunopharmacol*, 2020, 81: 106030.
- [38] Huang R, Jia B, Su D, et al. Plant exosomes fused with engineered mesenchymal stem cell-derived nanovesicles for synergistic therapy of autoimmune skin disorders. *J Extracell Vesicles*, 2023, 12: e12361.
- [39] Wang J, Hu Y, Wang Z, et al. Exosomes derived from human gingival mesenchymal stem cells induce metabolic reprogramming of inflammatory macrophages. *J Clin Periodontol*, 2025, 52: 1196–210.
- [40] Zhang Y, Wang Z, Shi B, et al. Effect of gingival mesenchymal stem cell-derived exosomes on inflammatory macrophages in a high-lipid microenvironment. *Int Immunopharmacol*, 2021, 94: 107455.
- [41] Tian X, Wei W, Cao Y, et al. Gingival mesenchymal stem cell-derived exosomes are immunosuppressive in preventing collagen-induced arthritis. *J Cell Mol Med*, 2022, 26: 693–708.
- [42] Hu Y, Wang Z, Fan C, et al. Human gingival mesenchymal stem cell-derived exosomes cross-regulate the Wnt/ β -catenin and NF- κ B signalling pathways in the periodontal inflammation microenvironment. *J Clin Periodontol*, 2023, 50: 796–806.
- [43] Tian Y, Gong M, Hu Y, et al. Quality and efficiency assessment of six extracellular vesicle isolation methods by nano-flow cytometry. *J Extracell Vesicles*, 2020, 9: 1697028.
- [44] Chu DT, Phuong TNT, Tien NLB, et al. An update on the progress of isolation, culture, storage, and clinical application of human bone marrow mesenchymal stem/stromal cells. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 708.
- [45] Nguyen PHD, Jayasinghe MK, Le AH, et al. Advances in drug delivery systems based on red blood cells and their membrane-derived nanoparticles. *ACS Nano*, 2023, 17: 5187–210.
- [46] Wang X, Ouyang L, Chen W, et al. Efficient expansion and delayed senescence of hUC-MSCs by microcarrier-bioreactor system. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14: 284.
- [47] Ma H, Li Y, Shi H, et al. Berberine–calcium alginate-coated macrophage membrane-derived nanovesicles for the oral treatment of ulcerative colitis. *Int J Biol Macromol*, 2025, 294: 139114.
- [48] Liang T, Zhang R, Liu X, et al. Recent advances in macrophage-mediated drug delivery systems. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 2703–14.
- [49] Zhao M, Kang M, Wang J, et al. Stem cell-derived nanovesicles embedded in dual-layered hydrogel for programmed ROS regulation and comprehensive tissue regeneration in burn wound healing. *Adv Mater*, 2024, 36: e2401369.
- [50] Xiao S, Huang S, Wang M, et al. Biocatalytic and redox-regulated nanoarchitectures for precision inflammation and immune homeostasis modulation to combat rheumatoid arthritis. *Adv Mater*, 2025, 37: e2502147.
- [51] Cerneckis J, Shi Y. Modeling brain macrophage biology and neurodegenerative diseases using human iPSC-derived neuroimmune organoids. *Front Cell Neurosci*, 2023, 17: 1198715.
- [52] Shen J, Ma Z, Xu J, et al. Exosome isolation and detection: From microfluidic chips to nanoplasmonic biosensor. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16: 22776–93.
- [53] Zhou P, Li D, Chen GH, et al. Serum-free culture of umbilical cord mesenchymal stem cells. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2013, 21: 1256–60.
- [54] Witwer KW, Van Balkom BWM, Bruno S, et al. Defining mesenchymal stromal cell (MSC)-derived small extracellular vesicles for therapeutic applications. *J Extracell Vesicles*, 2019, 8: 1609206.
- [55] Michlits G, Hubmann M, Wu SH, et al. CRISPR-UMI: single-cell lineage tracing of pooled CRISPR-Cas9 screens. *Nat Methods*, 2017, 14: 1191–97.