·专题研究：生殖医学·

外泌体在生殖调控中的作用机制及研究进展：从配子成熟到母胎对话

田泽丽，曹啸澜，杜　琛*

内蒙古医科大学附属医院生殖医学中心，内蒙古　呼和浩特　010050

［摘　要］ 外泌体（exosome，EX）是由多种细胞分泌的纳米级膜状囊泡，在生殖系统微环境中如精液、附睾液、子宫液、卵泡液及胎盘中广泛存在。这些囊泡通过配体-受体结合或膜融合等方式，传递信使RNA（messenger RNA，mRNA）、微小RNA（microRNA）等生物活性物质，介导细胞间通讯。研究发现外泌体在配子成熟、胚胎发育、母胎对话等生殖过程中扮演关键角色，其功能异常可能导致不良妊娠结局。文章系统综述了外泌体在生殖领域的最新研究进展，以期为深入探究外泌体调控生殖过程的分子机制提供理论依据和研究思路。

［关键词］ 外泌体；配子成熟；母胎交互；妊娠疾病
［中图分类号］ Q492　　［文献标志码］ A　　［文章编号］ 1007-4368（2026）10-1467-12
doi：10.7655/NYDXBNSN260647

Exosomes in reproductive regulation：mechanisms and advances from gametogenesis to maternal-fetal crosstalk

Tian Zeli，Cao Xiaolan，Du Chen*

Center for Reproductive Medicine，Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University，Hohhot 010050，China

［**Abstract**］ Exosomes are nanoscale membranous vesicles secreted by various cell types and are widely present in the microenvironment of the reproductive system，including seminal plasma，epididymal fluid，uterine fluid，follicular fluid，and the placenta. These vesicles deliver bioactive molecules such as mRNAs and microRNAs through ligand - receptor interactions or membrane fusion，thereby mediating intercellular communication. Accumulating evidence indicates that exosomes play critical roles in key reproductive processes，including gamete maturation，embryonic development，and maternal - fetal dialogue. Dysregulation of exosomal functions may contribute to adverse pregnancy outcomes. This article systematically reviews recent advances in the study of exosomes in the field of reproduction，aiming to provide a theoretical foundation and research perspectives for further investigation into the molecular mechanisms by which exosomes regulate reproductive processes.

［**Key words**］ exosomes；gamete maturation；maternal-fetal communication；pregnancy disorders
［J Nanjing Med Univ，2026，46（10）：1467-1478］

外泌体是直径30~150 nm的细胞外囊泡（extracellular vesicle，EV），由供体细胞内体途径分泌，通过膜表面受体介导的内化作用进入受体细胞，调控其生理功能。外泌体是细胞或组织微环境中重要信息的传递工具，参与组织、细胞间交流，其内部包含来源于供体细胞的蛋白质、脂质、代谢物、DNA、微小RNA（microRNA，miRNA），和其他的非编码RNA（non-coding nucleic acid，ncRNA）等小分子物质，这些小分子随着外泌体被摄入后释放于受体细

［基金项目］ 内蒙古自治区科技计划（2025YFSH0102，2022YFSH0067）；内蒙古自治区自然科学基金（2025MS08101）；内蒙古医学科学院公立医院科研联合基金（2024GLLH0338）；内蒙古医科大学致远人才项目（ZY20243116）；内蒙古医科大学面上项目（YKD2022MS017）；内蒙古医科大学附属医院青年骨干项目（2023NYFYGG002）；内蒙古医科大学教改项目（NYJXGGYB2024004）

*通信作者（Corresponding author），E-mail：duchen198607@126.com（ORCID：0000-0001-7897-951X）

胞内，参与细胞内信号转导和各种代谢过程[1-2]。近期研究报道外泌体与生殖系统密切相关，从输卵管、卵泡液、子宫液、前列腺、附睾和精液中分离得到，在配子成熟、受精、胚胎着床及发育等生殖过程中发挥重要作用[3]。然而，外泌体调控生殖功能的具体分子机制及信号通路尚未完全阐明。外泌体在体液中稳定存在，其不仅能反映其来源细胞的病理生理状态，而且作为一种有效的生物标志物，也能穿越血-脑屏障、胎盘屏障，是极具潜力的治疗因子之一。由于粒径分布的交叉和分离方法的限制，外泌体中会混入少量由胞膜直接出芽形成的EV。部分文献的报道中将分离得到的囊泡统称为EV，本综述在引用时亦保留了原文献中的说法[4]。外泌体在生殖健康与疾病中的整体作用网络见图1。

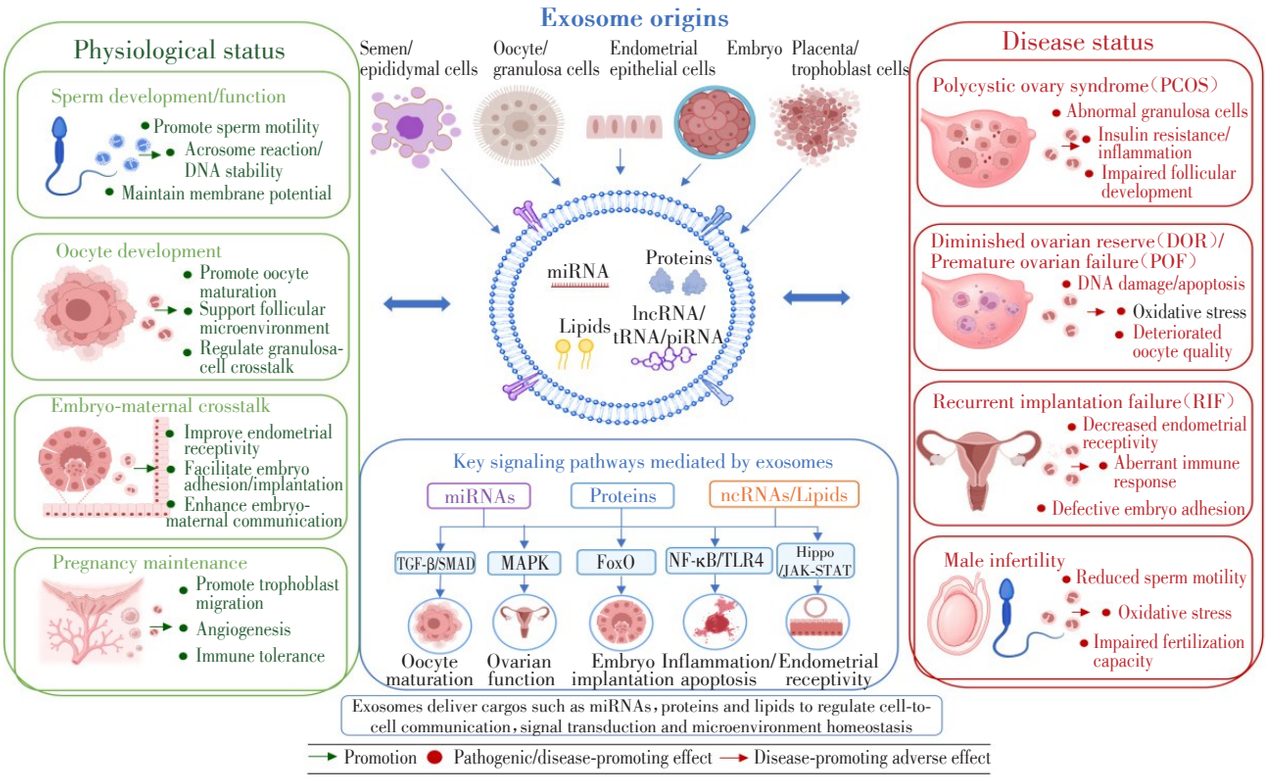

图1　外泌体在生殖健康与疾病中的作用网络

Figure 1　Network of the roles of exosomes in reproductive health and diseases

1　精浆外泌体（seminal plasma exosome，spEX）生物学特征及对精子发育的影响

1.1　spEX来源与生理功能概述

精液中含有比血液或脑脊液更多的外泌体，尽管它们是最早被分离和表征的有机液体外泌体之一，但至今对其研究仍有限。spEX主要由睾丸、附睾、输精管以及男性附属腺体（如前列腺和精囊）的功能细胞分泌。大多数与附睾囊泡相关的蛋白质在精子通过附睾过程中被转移到精子的亚细胞或膜域，调控多项关键生理过程，包括获得受精能力、精确调节运动特性以及建立氧化应激防御系统等。与前列腺囊泡相关的蛋白质刺激精子运动并调节顶体反应的时间以避免过早诱导[5]。近年来研究发现，睾丸细胞释放的EV不仅调节睾丸内正常精子和类固醇的生成，还可作为男性不育的诊断标志物。在生精小管中，支持细胞来源的EV能显著促进精原干细胞（spermatogonial stem cell，SSC）的分化，而未分化的A型精原细胞分泌的EV则可抑制SSC的增殖[6]。这些EV能穿越血-睾屏障，介导生精小管和间质之间的跨腔室通讯[7]。不成熟的曲细精管细胞来源的EV可促进精原细胞的存活并抑制睾丸细胞的类固醇生成[8]。睾丸巨噬细胞分离出来的EV可保护精原细胞因受辐射引起的损伤[9]。雄性生殖道EV将父代所处环境中的应激信息传递至精子，从而改变胎儿发育。通过卵胞浆内单精子注射实验，发现与应激处理的附睾上皮细胞来源EV共孵育的精子所产生的后代，其神经发育及成年后的应激反应均出现改变[10]。此外，精液来源的外泌体还能通过调节子宫免疫微环境，保障精子在女性生

殖道内的存活与运输[11]。

1.2 spEX在精子发育中的调控功能

精子功能是维持正常受精的基础，spEX作为精浆微环境的重要组成部分，除了参与精子发生过程外，还参与其功能调控。研究表明，spEX一方面通过免疫抑制作用促进精液液化，另一方面spEX含有丰富的胆固醇、钙离子和表面膜蛋白，与精子融合之后可以显著提升精子活力并促进顶体反应的发生[12-13]。弱精子症患者和生育力正常男性的spEX组成存在差异，表明外泌体可能参与精子运动能力的调控[14]。精子质量方面，研究发现精液质量正常男性的spEX富半胱氨酸分泌蛋白1（cysteine-rich secretory protein 1，CRISP1）水平比弱精子症更高，CRISP1通过促进Ca^{2+}内流和激活蛋白磷酸化级联反应来维持精子活力，CRISP1表达降低可能是弱精子症的病因之一[15]。另外spEX中携带的ncRNA也在调控精子功能中起着重要作用。高通量测序研究显示，miR-181a、miR-513a-5p、miR-509-5p、miR-146b-5p、miR-374b、miR-122和miR-34c-5p在非梗阻性无精子症患者中显著下调，而在弱精子症患者中显著上调[16]。除了miRNA之外，spEX中携带的其他ncRNA也在调控精子功能中发挥重要作用，spEX中还含有4种YRNA以及应激相关的转运RNA（transfer RNA，tRNA）[17-18]。Wichman等[19]发现特定的长链非编码RNA（long non-coding RNA，lncRNA）异常会导致小鼠精子数量减少或者不育，临床研究发现人类精子lncRNA表达谱特性与精子活力密切相关[20]。这些研究全面阐述了spEX通过蛋白质和ncRNA网络协同调控精子功能的机制。

spEX带有的生物活性物能够以多种方式作用于精子，既能有效调节精子的分子构成及其生物学功能，又能显著影响精子的质量[21]。spEX可通过调节氧化应激水平来维持精子DNA的完整性，极大地提升了冷冻保存之后精子的存活率及运动能力[22]。而且，spEX还能够通过糖酵解途径产生胞外三磷酸腺苷（extracellular adenosine triphosphate，exATP），这些exATP能够借助精细调控线粒体代谢的方式来调节精子活力，并且还能与某些特定识别蛋白结合至DNA错配位置点上，激活DNA错配修复过程，从而间接维护DNA结构的稳定[23]。精子膜电位是细胞凋亡早期可检测到的标志性指标之一，在猪精液稀释液中加入spEX可以维持或增加精子膜电位和精子线粒体膜电位（mitochondrial membrane potential，MMP）的水平，保证精子活率和运动性[24]。在-80 ℃低温保存条件下，spEXzeta电位会发生显著变化，易发生聚集或融合，可能会影响spEX在精子低温/超低温保存过程中的功能发挥，对精子质量产生不利影响[25]。

2 卵泡液外泌体对卵母细胞发育的影响

卵泡液由卵母细胞、颗粒细胞及膜细胞产生，为卵母细胞的发育提供特定的微环境，卵泡液中的外泌体主要来源包括经卵泡膜毛细血管穿过血液-卵泡屏障的循环血浆成分，以及卵泡细胞的代谢产物包括激素、蛋白质、氨基酸和抗凋亡因子等，还有部分可能来源于卵巢其他细胞和卵巢外组织。卵泡液外泌体介导的分子交换机制能精确调控卵母细胞与周围颗粒细胞之间的通信，影响减数分裂并限制放射冠细胞的凋亡，从而促进胚胎植入[26-27]，在女性生殖功能的维持中发挥着不可替代的作用。与卵巢功能正常及男性因素不孕患者相比，卵巢储备功能减退（decreased ovarian reserve function，DOR）和多囊卵巢综合征（polycystic ovary syndrome，PCOS）患者的卵泡液外泌体表达谱呈现显著差异，这为揭示卵母细胞质量下降和胚胎发育异常的分子机制提供了新的研究方向[28]。

2.1 卵泡液外泌体ncRNA

2012年Da Silveira等[29]首次从马卵泡液中分离鉴定了外泌体。随后，研究者陆续在牛、猪等动物及人卵泡液中证实了外泌体的存在，并对其丰度进行了研究。体外实验研究表明，不同物种卵泡液来源的外泌体对卵母细胞成熟具有差异性调控作用。牛卵泡液外泌体单独处理即可显著促进卵母细胞成熟，而猪源卵泡液外泌体在相同实验条件下则未观察到明显的促成熟效应[30]。这种物种特异性可能与外泌体携带的miRNA表达谱差异有关，如在猪卵泡液外泌体中特异性富集miR-125b、let-7d-5p等10种miRNA可通过诱导激活转化生长因子-β（transforming growth factor-β，TGF-β）等信号通路促进卵母细胞的成熟[31]。近年来，卵泡液外泌体miRNA作为潜在的体外受精（*in vitro* fertilization，IVF）预后标志物受到广泛关注。其中，具有抗凋亡特性的miR-21表达水平与卵母细胞成熟度和优质胚胎率呈显著正相关[32]。其他miRNA，包括miR-92a、miR-130b和miR-320a，在正常受精的卵母细胞和未受精的卵母细胞之间也表现出显著差异，表明它们可能在卵母细胞发育和早期胚胎发生中发挥作用[33]。另外，女性生殖年龄的增长会显著改

变卵巢卵泡的细胞结构和分子微环境，这种年龄相关的改变在卵泡液外泌体的组成和功能上表现得尤为明显。人类卵泡液外泌体中含有200余种miRNA，其中部分miRNA的表达水平呈现显著的年龄依赖性变化。在老年女性群体中，参与表观遗传调控的miRNA，如miR-320a、miR-19b和let-7家族成员表达水平均呈现出持续性下调的趋势。其中miR-320a作为糖酵解和线粒体基因的转录抑制因子，其缺失会导致代谢酶抑制剂的过量表达，从而降低放射冠细胞的能量代谢，影响卵母细胞的成熟[34]。抗凋亡相关的miR-19b影响FoxO信号转导、内吞作用和NR3C1相关的基因表达[35]。这些发现揭示了年龄相关的卵泡液外泌体miRNA表达谱变化，为了解女性生殖衰老的分子机制提供新视角。除了年龄因素，病理状态也会对外泌体产生影响。与对照组相比，PCOS患者卵泡液外泌体中miR-143-3p表达水平显著升高，并对代谢调控、脂肪细胞生成和胰岛素信号转导具有显著的影响[36]。Shen等[37]对DOR患者卵泡液外泌体进行高通量测序，鉴定出19个上调miRNA（如hsa-miR-625-3p、hsa-miR-675-3p）和33个下调miRNA（如hsa-miR-1246、hsa-miR-122-5p），这些差异miRNA主要富集于Fcγ受体介导的吞噬作用及雷帕霉素靶蛋白信号通路（mammalian target of rapamycin signaling pathway，mTOR）等。此外，除了miRNA之外，卵泡液外泌体中的其他ncRNA也逐渐成为研究热点。采用高通量测序技术对肥胖合并PCOS患者以及因男性因素接受辅助生殖治疗的患者卵泡液外泌体中的lncRNA进行测序和分析。结果显示，与正常男性不育患者相比，肥胖合并PCOS患者的卵泡液外泌体中共有包括lncRNA TPT1-AS1、PTOV1-AS1、PTPRG-AS1和SNHG14等在内的20个lncRNA存在显著表达差异[38]。外泌体环状RNA（circular RNA，circRNA）同样作为卵泡微环境的重要介质，与生殖疾病的病因学和病理学研究有关。有研究分析了PCOS患者卵泡液外泌体中异常的circRNA表达谱，并明确了circ_0008285/miR-4644/低密度脂蛋白受体（low density lipoprotein receptor，LDLR）轴在PCOS中的作用。该研究发现，circ_0008285可通过结合miR-4644上调LDLR的表达，进而影响PCOS患者卵巢颗粒细胞的胆固醇代谢[39]。上述结果揭示了circ_0008285调控的竞争性内源RNA（competing endogenous RNA，ceRNA）网络，为理解PCOS脂质代谢异常提供了新的视角。

2.2 卵泡液外泌体中的脂质与蛋白质

卵泡液含有蛋白质、代谢物、脂肪酸等多种生物活性分子，这些成分可能通过卵泡细胞与卵母细胞之间的特异性分子双向交换，进而影响卵母细胞的发育能力。卵泡液的组成随卵泡生长而发生动态变化，优势卵泡与从属卵泡中不同脂质的含量亦存在显著差异。基于基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱成像技术（matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry imaging，MALDI-TOF MSI）对牛卵巢组织切片的研究表明，同一卵巢内优势卵泡与从属卵泡的卵泡液脂质组成存在明显区别，从属卵泡来源的EV中甘油磷脂和鞘磷脂特征更为丰富，而优势卵泡中则富含磷脂酰肌醇等不同的溶血磷脂[40]。特异性脂质组成揭示了囊泡中脂质参与细胞信号通路，并在优势卵泡与从属卵泡的分化过程中发挥重要作用。

此外，卵泡液中的外泌体被认为能够调节卵泡发生并影响卵母细胞质量，从而可能在与年龄相关的不孕症中扮演关键角色。因此，阐明其内容物组成有助于加深对女性生殖衰老相关分子机制的理解。已有研究对年轻与高龄女性卵泡液来源的外泌体蛋白质组谱进行了表征，结果显示高龄组呈现出炎症反应增强与代谢水平下降的特征。关键外泌体蛋白α-烯醇化酶（enolase 1，ENO1）、热休克蛋白90β家族成员1（heat shock protein 90 beta family member 1，HSP90B1）、胎球蛋白B（fetuin-B）、补体成分C7和载脂蛋白C-Ⅳ（apolipoprotein C-Ⅳ，APOC4）被证实与卵泡成熟相关[41]。上述研究结果显示，不同物种、发育阶段以及生理状态下的卵泡外泌体的表达特性以及生物活性成分存在明显差别，这种差异可能是导致其对卵母细胞成熟调控机制产生差异的原因，这些发现不仅为理解生殖系统疾病的发病机制提供了新视角，也为依靠外泌体的疾病诊断和治疗方法开辟了新途径。

3 外泌体在胚胎-母体对话中的核心作用

3.1 胚胎源性外泌体在胚胎发育和母胎对话中的调控作用

胚胎来源的外泌体最早在牛、小鼠和猪的胚胎培养基中被发现，随后Giacomini等在人胚胎培养基中成功分离和鉴定出了胚胎源性外泌体[42-43]。这些外泌体富含CD9、CD63和CD81标志蛋白，可以有效地与母体子宫内膜进行交流。实验表明，将胚胎源性外泌体添加至体外培养系统中，可以有效改

善囊胚发育潜能，提高胚胎质量评分。在动物模型中，研究人员发现，当小鼠胚胎培养系统中加入胚胎外泌体后，卵裂率和细胞增殖速率明显提高，胚胎体外培养存活时间也明显延长[44]。这些发现共同揭示了胚胎外泌体在调控早期胚胎发育中的重要性，为优化体外培养体系提供了新的思路。将从胚胎培养液中提取的外泌体提取物添加到胚胎移植液中，能够显著提高胚胎移植的成功率，这一研究为胚胎源外泌体介导胚胎与母体信号通讯提供了新的思路[45]。Muhandiram等[46]发现胚胎来源EV会导致子宫内膜上皮细胞的分泌蛋白质组明显增多，有利于胚胎着床的关键蛋白质、胚胎信号借助EV的形式被递送至子宫内膜，启动容受性子宫内膜，为胚胎着床做准备。

3.2　母体来源的外泌体对于妊娠的维持作用

来自母体的外泌体通过多种分子机制促进滋养层细胞的迁移和侵袭，确保胚胎的顺利着床。输卵管液、子宫腔液、子宫内膜上皮细胞和绒毛膜滋养层细胞等均可分泌外泌体，这些外泌体通过靶向调控相关生物过程，参与受精及胚胎植入过程中的细胞间通讯，胎盘来源的外泌体还具有促血管生成作用，促进血管内皮细胞迁移，参与胎儿-母体循环系统的建立[47-48]。在功能执行方面，输卵管壶腹部和峡部产生的外泌体存在差异，这些不同的外泌体被整合到卵母细胞、精子和胚胎中，显著改善受精效率并促进胚胎发育。研究显示，输卵管外泌体中富含许多对卵泡生长和卵母细胞成熟的关键miRNA，包括miR-30b、miR-375和miR-503，这些miRNA通过靶向调控WNT、MAPK和TGF-β等信号通路，影响卵母细胞存活以及早期胚胎发育进程[49-50]。在囊胚着床之前，子宫液中的外泌体含量明显增多，这些外泌体通过传递金属蛋白酶组织抑制剂-2（tissue inhibitor of metalloproteinases-2，TIMP2）蛋白给胚胎滋养层细胞，精确调整胚胎滋养层细胞的生长和迁移能力，进而推动胚胎成功着床[51]。Kusama等[52]采用蛋白质组学技术对着床期母牛宫腔液外泌体的蛋白进行分析，共鉴定出596种外泌体相关蛋白，其中一些特定蛋白组分可以促进宫腔局部免疫耐受微环境的形成，调控母体免疫应答，降低对胚胎的排斥反应，为胚胎着床提供良好的环境。

在胚胎植入过程中，子宫内膜滋养层细胞会发生与肿瘤侵袭转移类似的上皮-间充质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT），当其分化异常时会导致胚胎植入失败、发育停滞，甚至多次妊娠丢失。已有研究证实，多种miRNA参与调控子宫内膜上皮细胞的EMT过程，如miR-429、miR-30a-3P和miR-126a-3P会影响子宫内膜容受性，进而影响胚胎植入。子宫内膜来源的外泌体中miR-1290通过靶向LIM同源盒基因6（LIM Homeobox 6，LHX6），促进白细胞介素（interleukin，IL）-6和IL-8的表达，影响子宫内膜上皮细胞的迁移[53]。人子宫内膜上皮细胞来源EV中的miRNA-30d可以被胚胎滋养外胚层摄取，上调黏附分子相关基因Itgb3、Itga7和Cdh5的表达，显著提高胚胎黏附能力，从而促进胚胎着床[54]。除上皮细胞外，人蜕膜基质细胞分泌的微囊泡通过激活TGF-β/SMAD信号通路，促进SMAD2/3磷酸化，上调滋养层细胞N-钙黏蛋白的表达，增强滋养层细胞的侵袭能力，为胚胎着床创造有利条件[55]。子宫内膜基质细胞分泌的外泌体通过介导间质-内皮细胞和间质-滋养细胞间的信息交流，在蜕膜化、子宫血管重塑和胎盘发育中发挥重要作用。妊娠过程中，孕妇血浆外泌体水平呈现进行性升高趋势，而且胎盘来源外泌体存在于整个妊娠过程。关于胎盘碱性磷酸酶（placental alkaline phosphatase，PLAP）可作为胎盘源性外泌体的标志物，并介导重要的母-胎通讯功能。其阳性表达特性目前研究结果不一致，有报道指出PLAP阳性外泌体比例在早、中孕期保持稳定[56]，但到了孕晚期有所下降，还有研究发现PLAP阳性外泌体比例随妊娠进程逐渐升高[57]。这些研究结果表明外泌体不仅参与调控胚胎着床过程，还在维持妊娠进程与胎盘功能中发挥重要作用。

4　外泌体在女性生殖疾病中的研究进展

4.1　PCOS

PCOS是一种复杂的临床综合征，主要表现为生殖功能障碍（如排卵障碍）、内分泌异常（如高雄激素血症）、代谢紊乱（如胰岛素抵抗）及精神健康问题（如焦虑和抑郁），这些病理变化共同导致女性生育力下降，并可能对后代健康产生远期影响。由于PCOS病因的异质性，其临床管理面临重大挑战[58]。

多项研究表明，PCOS患者外泌体中携带特征性的miRNA表达谱，这些差异表达的miRNA可能通过调控卵巢功能参与疾病的发生发展过程。miR-4449可调节颗粒细胞氧化应激和细胞增殖[59]，miR-379-5p受雄激素诱导特异性上调，抑制颗粒细胞的增殖[60]，miR-143-3p/miR-155-5p则通过调节颗粒细胞的糖酵解影响卵泡发育[61]。PCOS患者血浆

外泌体miR-146a-5p和miR-126-3p表达显著升高，而miR-20b-5p、miR-106a-5p和miR-18a-3p表达降低。生物信息学分析显示，这些差异miRNA可能通过调控MAPK信号通路、轴突导向、昼夜节律等生物学过程，增加PCOS发病风险[62]。除了miRNA外，其他外泌体标志物在PCOS发展中也发挥重要作用，源自LDLR基因的hsa-circ-0006877表达异常，与miR-1294上调及CYP19A1下调密切相关，通过竞争性ceRNA网络调控卵巢类固醇的生成等参与PCOS发病[63]。PCOS患者尿液外泌体中DENND1A.V2 RNA水平升高，通过胰岛素/MAPK信号通路影响卵巢功能[64]。PCOS患者卵泡液外泌体中多种tRNA和PIWI相互作用RNA（PIWI-inter-acting RNA，piRNA）表达谱也发生显著改变，提示其可能参与卵泡微环境调控[65]。

近年来，外泌体在生殖医学领域的研究持续深入，特别是在PCOS的治疗方面取得了重要突破。其中干细胞来源的外泌体因其独特的生物学特性，在改善PCOS的卵泡闭锁、胰岛素抵抗、慢性炎症等方面表现出了明显的优越性，这些外泌体通过复杂的分子调控网络为PCOS的综合治疗提供新思路。Zhao等[66]发现脂肪间充质干细胞（adipose-derived stem cell，ADSC）来源的外泌体携带的miR-323-3p可以靶向程序性细胞死亡因子4（programmed cell death 4，PDCD4），抑制GC凋亡，恢复卵巢功能，减轻PCOS症状。另一项研究显示间充质干细胞（mesenchymal stem cell，MSC）能够上调抗炎因子的表达，下调促炎因子的水平，来治疗PCOS小鼠卵巢的炎症[67]。人脐带间充质干细胞（human umbilical cord mesenchymal stem cell，hUC-MSC）外泌体来源的miR-100可通过负向调控TLR4的表达抑制NF-κB信号通路，进而抑制细胞中炎症因子的表达，改善PCOS患者颗粒细胞的炎症状态[68]。经骨髓间充质干细胞（bone mesenchymal stem cell，BMSC）外泌体处理后可改善PCOS小鼠卵巢形态特征，包括增加黄体数量，恢复颗粒层活力，并通过调控CD31表达促进血管生成等，有效逆转PCOS引起的卵巢损伤[69]。

4.2 反复种植失败（recurrent implantation failure，RIF）

RIF是目前阻碍辅助生殖技术妊娠率进一步提高的难题，具有高度异质性。现有研究表明，RIF的发病机制涉及多因素相互作用，包括胚胎染色体异常、子宫内膜容受性缺陷以及母胎界面免疫微环境失调等，其中子宫内膜容受性异常是重要的病因之一。

母体生殖道内的外泌体作为母胎交流的重要媒介，参与内膜容受性的调节。RIF患者子宫内膜外泌体中miR-145表达显著升高，通过调控1型胰岛素样生长因子受体（type 1 insulin-like growth factor receptor，IGF1R）的表达，阻碍胚胎附着过程[70]。RIF患者来源的子宫内膜外泌体可显著降低体外培养小鼠胚胎的成囊率和孵出率，其中miR-218-5p被证实可导致胚胎发育阻滞于桑椹胚阶段[71]。与健康育龄女性相比，RIF患者子宫内膜外泌体表面标志物表现出显著差异，增殖期CD63的表达水平明显上调，而CD9的表达下调；分泌期则出现CD9表达升高的特征性变化，这表明外泌体的分泌和功能异常可能是RIF的重要发病机制[72]。RIF患者和正常对照者在胚胎着床窗口期宫腔液中miRNA的表达谱存在显著差异，这些差异表达的miRNA通过调控下游靶基因，主要作用于Hippo、JAK-STAT以及Toll样受体信号通路，进而影响子宫内膜容受性建立和胚胎着床过程。血浆来源的外泌体miR-183-5p通过下调FOXO1基因的表达，干扰子宫内膜基质细胞的蜕膜化进程，导致胚胎植入异常[73]。动物实验证实，miR-30d基因敲除小鼠的子宫内膜容受性标志物表达水平显著降低，胚胎植入率较野生型小鼠明显下降[74]。外泌体在RIF的发生、发展及不同阶段的病理生理调控中发挥重要作用，基于外泌体的临床检测技术和治疗产品的研发有望为改善子宫内膜容受性、优化胚胎着床提供新策略，对促进生殖健康及提高出生人口质量具有重要价值。

4.3 卵巢低储备/卵巢早衰（premature ovarian failure，POF）

POF是一种以卵巢功能提前衰退为特征的生殖内分泌疾病，主要表现为卵泡储备耗竭或医源性损伤导致的雌激素水平下降和生育能力丧失，严重影响女性生殖健康[75]。随着生殖年龄增长，卵巢微环境发生显著改变，特别是颗粒细胞-卵母细胞间的分子通讯异常，其中卵泡液外泌体的成分和信号传递能力变化可作为卵巢衰老的重要生物学标志。DOR的女性在某些影响卵泡存活、卵母细胞质量和促性腺激素反应性的miRNA表达谱会发生变化，外泌体数量减少。目前已鉴定出200余种与卵泡发育相关的miRNA，其中miR-320a-3p（糖酵解和线粒体基因的关键调控因子）在高龄女性中表达显著下调。miR-320a-3p-3p的缺失可导致代谢酶抑制剂的

过度表达，损害颗粒细胞的能量代谢能力，影响卵母细胞成熟[76]。深入研究发现，这些miRNA主要参与癌症途径、PI3K/AKT信号通路。DOR患者外泌体与小鼠卵母细胞共培养后，显著抑制其卵母细胞体外成熟过程中卵丘扩展和减数分裂恢复过程，并下调Ptgs2、Tnfaip6和Bcl-2等卵丘扩展相关基因的表达[77]。POF患者血清外泌体携带的miR-132-5p可通过靶向抑制SLC7A11表达，诱导颗粒细胞铁死亡，从而加速卵巢功能衰退[78]。

目前临床针对POF的传统治疗方法（如激素替代疗法），在恢复卵巢功能和生育能力上存在局限性。近年来，外泌体介导的“无细胞治疗”策略凭借其独特的生物学特性，在再生医学领域显示出巨大潜力。骨髓间充质干细胞分泌的外泌体可通过miR-144-5p的递送对POF发挥治疗作用。Yang等[79]研究表明这种外泌体能够有效改善POF大鼠的发情周期紊乱、提升血清生殖激素水平。分子机制研究表明miR-144-5p通过特异性地抑制PTEN基因表达，激活PI3K/AKT信号通路，抑制颗粒细胞凋亡，促进受损卵巢组织的卵泡再生。Sun等[80]发现，hUMSC来源的EX可以上调抗凋亡蛋白Bcl-2的表达，降低促凋亡蛋白PARP、Bax和cleaved caspase-3等的表达，证明其能有效改善由化疗导致的卵巢GC凋亡。人类羊膜上皮细胞（human amniotic epithelial cell，hAEC）作为一种具有治疗POF潜能的干细胞类型，其分泌的外泌体能够抑制POF小鼠卵巢GC凋亡，维持受损卵巢中原始卵泡数量，改善卵巢内分泌功能[81]。源自羊水干细胞（amniotic fluid stem cell，AFSC）的外泌体能够通过递送miR-10a和miR-146a，调节Bim、Irak和Traf6等凋亡相关基因的表达，抑制POF小鼠的卵巢卵泡闭锁[82]。最新的研究显示，源自胎盘的间充质干细胞（placental-derived mesenchymal stem cell，PD-MSC）能通过上调抗血清外泌体中氧化酶的表达来改善卵巢切除大鼠模型的卵巢功能。从机制层面研究揭示，这些外泌体携带的抗氧化酶通过减少卵泡颗粒细胞中的活性氧水平，从而恢复线粒体功能并减少细胞凋亡，这些发现为开发新型POF治疗策略提供了重要的实验依据。综上，外泌体在生殖健康与疾病中的整体作用网络见表1。

5　总结与展望

外泌体参与了从配子生成到着床的多个关键过程中，通过其携带的内容物介导不同生殖细胞之间的信号传递，调控生殖细胞的生物学功能，已成为当前研究的热点。它所介导的通讯机制给细胞之间的精确调控赋予了新视角，并且为疾病诊疗方法的开发提供了新方向。尽管外泌体在生殖领域的研究取得很大进步，但仍存在很多问题，一方面，外泌体内容物（如circRNA、tRNA）的作用机制尚不明确，需进一步结合单细胞测序、基因编辑等技术深入探索其靶向通路。另一方面，已有的提取手段很难有效地排除掉其他囊泡类物质所带来的干扰，未来需开发高特异性标志物（如组织特异性蛋白）或微流控技术以提高纯度。外泌体是关键的纳米级载体，它携带着许多生物活性分子，比如miR-143-3p和miR-320a，在生殖系统疾病的诊断方面有着极大的潜力，不过，它的灵敏度和特异性还需要大规模的临床研究来加以证实，特别是在细胞外泌体的递送系统有效性（如工程化修饰靶向性）和安全性（如免疫原性、长期效应）上需进一步优化。以推动其作为替代激素或IVF的辅助疗法。总的来说，外泌体研究正逐步揭开生殖生理与病理的复杂调控体系，将来或许可以凭借技术创新与成果转化，为不孕不育诊疗、优生优育及生殖健康管理开辟新途径。

利益冲突声明：

所有作者声明本研究过程中不存在任何潜在的利益冲突。

Conflict of Interests：

All the authors declare that there are no potential conflicts of interest during the course of this research.

作者贡献声明：

田泽丽撰写论文，整理数据；曹啸澜负责协助修改、补充部分内容；杜琛负责论文修改、研究指导。

Author's Contributions：

Tian Zeli was responsible for manuscript writing and data organization; Cao Xiaolan contributed to revising and supplementing partial content; Du Chen was responsible for manuscript revision and research guidance.

[参考文献]

[1] Preethi K A，Selvakumar S C，Ross K，et al. Liquid biopsy：exosomal microRNAs as novel diagnostic and prognostic biomarkers in cancer[J]. Mol Cancer，2022，21（1）：54

[2] 黄蓓蓓，宁　松，吴慧敏，等. 不同性别来源人胚胎干细胞与羊膜间充质干细胞外泌体蛋白质组学与miRNA谱分析[J]. 南京医科大学学报（自然科学版），2026，46（2）：188-201
Huang B B，Ning S，Wu H M，et al. Comparative analysis of sex-specific exosomal proteomes and miRNA profiles：

表1　女性生殖疾病相关外泌体非编码RNA及其他生物活性分子

Table 1　Exosomal non coding RNAs and other bioactive molecules associated with female reproductive

Disease	Molecule type	Molecule name	Expression/Functional change	Sample source	Target/Signaling pathway	Functional impact	Reference
PCOS	miRNA	miR-4449	Differentially expressed	Follicular fluid exosomes	Regulates oxidative stress and cell proliferation in granulosa cells	Involved in PCOS development and progression	[59]
	miRNA	miR-379-5p	Androgen induced specific upregulation	Follicular fluid exosomes	Inhibits granulosa cell proliferation	Participates in PCOS pathological process	[60]
	miRNA	miR-143-3p/miR-155-5p	Differentially expressed	Follicular fluid exosomes	Regulates glycolysis in granulosa cells	Affects follicular development	[61]
	miRNA	miR-146a-5p, miR-126-3p	Significantly elevated	Plasma exosomal	Modulates MAPK signaling, axon guidance, and circadian rhythm	Increases risk of PCOS	[62]
	miRNA	miR-20b-5p, miR-106a-5p, miR-18a-3p	Decreased				
	circRNA	hsa-circ-0006877	Aberrant expression	Follicular fluid exosomes	Forms ceRNA network with miR-1294 and CYP19A1	Increases risk of PCOS	[63]
	circRNA	circ_0008285	Decreased expression	Follicular fluid exosomes	Binds miR-4644 and upregulates LDLR expression	Regulates ovarian steroidogenesis	[39]
	lncRNA	TPT1-AS1, PTOV1-AS1, PTPRG-AS1, SNHG14, and 16 others	Significantly differentially expressed	Follicular fluid exosomes(obese PCOS patients)	–	Affects cholesterol metabolism in ovarian granulosa cells	[38]
	RNA	DENND1A.V2	Elevated level	Urinary exosomes	Insulin/MAPK signaling pathway	Potentially associated with abnormal lipid metabolism in PCOS	[64]
	miRNA (therapeutic)	miR-323-3p	Delivered(ADSCs derived)	Stem cell exosomes	Targets PDCD4	Inhibits granulosa cell apoptosis and restores ovarian function	[66]
	miRNA (therapeutic)	miR-100	Delivered(hUC MSCs derived)	Stem cell exosomes	Negatively regulates TLR4 and inhibits NF κB pathway	Improves inflammatory status of granulosa cells	[68]
RIF	miRNA	miR-145	Significantly elevated	Endometrial exosomes	Regulates IGF1R	Impairs embryo attachment	[70]
	miRNA	miR-218-5p	Aberrant expression	Endometrial exosomes	–	Causes embryonic arrest at the morula stage	[71]
	miRNA	miR-183-5p	Differentially expressed	Plasma derived exosomes	Downregulates FOXO1	Interferes with decidualization, leading to abnormal embryo implantation	[73]
	Surface marker	CD63, CD9	CD63 ↑ and CD9 ↓ in proliferative phase; CD9 ↑ in secretory phase	Endometrial exosomes	Abnormal exosome secretion and function	May be a key pathogenic mechanism of RIF	[72]
DOR/POF	miRNA	miR-625-3p, miR-675-3p, and 17 others	Significantly upregulated	Follicular fluid exosomes	Fcγ receptor mediated phagocytosis and mTOR signaling pathway	Associated with diminished ovarian reserve	[37]
		miR-1246, miR-122-5p, and 33 others	Significantly downregulated				
	miRNA	miR-320a-3p	Significantly downregulated in older women	Follicular fluid exosomes	Regulates glycolytic and mitochondrial gene transcription	Impairs energy metabolism in cumulus cells, affecting oocyte maturation	[76]
	miRNA	miR-132-5p	Carried	Serum exosomes	Targets and inhibits SLC7A11	Induces ferroptosis in granulosa cells, accelerating ovarian decline	[78]
	miRNA (treatment)	miR-144-5p	Delivered(BMSCs derived)	Stem cell exosomes	Targets and inhibits PTEN, activates PI3K/AKT pathway	Inhibits granulosa cell apoptosis and promotes follicular regeneration	[79]
	miRNA (treatment)	miR-10a, miR-146a	Delivered(AFSCs derived)	Stem cell exosomes	Regulates apoptosis related genes (Bim, Irak, Traf6, etc.)	Suppresses ovarian follicular atresia	[82]

human embryonic stem cells versus human amniotic mesenchymal stem cells[J]. Journal of Nanjing Medical University（Natural Sciences），2026，46（2）：188-201

[3] Kowalczyk A，Wrzecińska M，Czerniawska-Piątkowska E，et al. Exosomes - spectacular role in reproduction [J]. Biomed Pharmacother，2022，148：112752

[4] 李凯全，张婧宜，冒韵东. 卵泡液外泌体在卵泡细胞功能调节中的机制研究进展[J]. 南京医科大学学报（自然科学版），2024，44（5）：713-718，737
Li K Q，Zhang J Y，Mao Y D. Research advances in follicular fluid exosomes as the regulator of follicular cell function [J]. Journal of Nanjing Medical University（Natural Sciences），2024，44（5）：713-718，737

[5] Baskaran S，Panner Selvam M K，Agarwal A. Exosomes of male reproduction[J]. Adv Clin Chem，2020，95：149-163

[6] Lin Y，Fang Q，He Y，et al. Thy1-positive spermatogonia suppress the proliferation of spermatogonial stem cells by extracellular vesicles *in vitro*[J]. Endocrinology，2021，162（7）：bqab052

[7] Ma Y，Ma Q W，Sun Y，et al. The emerging role of extracellular vesicles in the testis[J]. Hum Reprod，2023，38（3）：334-351

[8] Liang J L，Li H H，Mei J X，et al. Sertoli cell-derived exosome-mediated transfer of miR-145-5p inhibits Leydig cell steroidogenesis by targeting steroidogenic factor 1[J]. FASEB J，2021，35（6）：e21660

[9] Liu Z，Cao K，Liao Z B，et al. Monophosphoryl lipid A alleviated radiation - induced testicular injury through TLR4-dependent exosomes[J]. J Cellular Molecular Medi，2020，24（7）：3917-3930

[10] Chan J C，Morgan C P，Adrian Leu N，et al. Reproductive tract extracellular vesicles are sufficient to transmit intergenerational stress and program neurodevelopment [J]. Nat Commun，2020，11（1）：1499

[11] Parra A，Padilla L，Lucas X，et al. Seminal extracellular vesicles and their involvement in male（In）fertility：a systematic review[J]. Int J Mol Sci，2023，24（5）：4818

[12] Vickram A S，Srikumar P S，Srinivasan S，et al. Seminal exosomes - an important biological marker for various disorders and syndrome in human reproduction[J]. Saudi J Biol Sci，2021，28（6）：3607-3615

[13] Candenas L，Chianese R. Exosome composition and seminal plasma proteome：a promising source of biomarkers of male infertility[J]. Int J Mol Sci，2020，21（19）：7022

[14] Murdica V，Giacomini E，Alteri A，et al. Seminal plasma of men with severe asthenozoospermia contain exosomes that affect spermatozoa motility and capacitation [J]. Fertil Steril，2019，111（5）：897-908

[15] Gonzalez S N，Sulzyk V，Weigel Muñoz M，et al. Cysteine-rich secretory proteins（CRISP）are key players in mammalian fertilization and fertility[J]. Front Cell Dev Biol，2021，9：800351

[16] Wang C，Yang C H，Chen X，et al. Altered profile of seminal plasma microRNAs in the molecular diagnosis of male infertility[J]. Clin Chem，2011，57（12）：1722-1731

[17] 任素碧，张廷焕，潘红梅，等. spEX非编码RNA生物学功能研究进展[J]. 中国畜牧杂志，2025，61（1）：30-35
Ren S B，Zhang T H，Pan H M，et al. Research progress on biological functions of non-coding RNAs derived from seminal plasma exosomes[J]. Chinese Journal of Animal Science，2025，61（1）：30-35

[18] Ali W，Deng K，Bian Y S，et al. Spectacular role of epididymis and bio-active cargo of nano-scale exosome in sperm maturation：a review[J]. Biomed Pharmacother，2023，164：114889

[19] Wichman L，Somasundaram S，Breindel C，et al. Dynamic expression of long noncoding RNAs reveals their potential roles in spermatogenesis and fertility[J]. Biol Reprod，2017，97（2）：313-323

[20] Lu H，Xu D C，Wang P，et al. RNA-sequencing and bioinformatics analysis of long noncoding RNAs and mRNAs in the asthenozoospermia[J]. Biosci Rep，2020，40（7）：BSR20194041

[21] Barrachina F，Battistone M A，Castillo J，et al. Sperm acquire epididymis-derived proteins through epididymosomes[J]. Hum Reprod，2022，37（4）：651-668

[22] Mahdavinezhad F，Gilani M A S，Gharaei R，et al. Protective roles of seminal plasma exosomes and microvesicles during human sperm cryopreservation [J]. Reprod Biomed Online，2022，45（2）：341-353

[23] Borsellini A，Kunetsky V，Friedhoff P，et al. Cryogenic electron microscopy structures reveal how ATP and DNA binding in MutS coordinates sequential steps of DNA mismatch repair[J]. Nat Struct Mol Biol，2022，29（1）：59-66

[24] 安 洋，赵 坤，姚志伟，等. spEX对体外保存精子质量的调控机制研究进展[J]. 中国畜牧杂志，2025，61（7）：83-87
An Y，Zhao K，Yao Z W，et al. Advances in the regulation mechnism of seminal plasma exosomes on *in vitro* preservation of sperm[J]. Chinese Journal of Animal Science，2025，61（7）：83-87

[25] Gelibter S，Marostica G，Mandelli A，et al. The impact of storage on extracellular vesicles：a systematic study[J]. J Extracell Vesicles，2022，11（2）：e12162

[26] Ranjbaran A, Latifi Z, Nejabati H R, et al. Exosome-based intercellular communication in female reproductive microenvironments[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(11): 19212-19222

[27] Kharazi U, Badalzadeh R. A review on the stem cell therapy and an introduction to exosomes as a new tool in reproductive medicine[J]. Reprod Biol, 2020, 20(4): 447-459

[28] 韩 越, 李春宇, 尹 伊, 等. 外泌体对卵泡卵母细胞及胚胎发育影响的研究进展[J]. 中国畜牧杂志, 2022, 58(2): 32-36
Han Y, Li C Y, Yi Y, et al. Research progress on the effect of exosomes on follicular oocyte and embryo development [J]. Chinese Journal of Animal Science, 2022, 58(2): 32-36

[29] da Silveira J C, Veeramachaneni D N R, Winger Q A, et al. Cell-secreted vesicles in equine ovarian follicular fluid contain miRNAs and proteins: a possible new form of cell communication within the ovarian follicle1 [J]. Biol Reprod, 2012, 86(3): 71

[30] 任佳杰, 罗婉韵, 洪林君, 等. 不同细胞来源外泌体对卵泡发育的调节作用及其调节机制研究进展[J]. 中国畜牧杂志, 2023, 59(10): 67-73
Ren J J, Luo W Y, Hong L J, et al. Research progress on the regulation of different cell-derived exosomes on follicular development and its regulatory mechanism [J]. Chinese Journal of Animal Science, 2023, 59(10): 67-73

[31] Hu J H, Dong J Y, Zeng Z, et al. Using exosomal miRNAs extracted from porcine follicular fluid to investigate their role in oocyte development[J]. BMC Vet Res, 2020, 16(1): 485

[32] Jenabi M, Khodarahmi P, Tafvizi F, et al. Evaluation of the potential of miR-21 as a diagnostic marker for oocyte maturity and embryo quality in women undergoing ICSI [J]. Sci Rep, 2023, 13: 1440

[33] Kamijo S, Hamatani T, Sasaki H, et al. MicroRNAs secreted by human preimplantation embryos and IVF outcome[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2022, 20(1): 130

[34] Voros C, Athanasiou D, Mavrogianni D, et al. Exosomal communication between cumulus-oocyte complexes and granulosa cells: a new molecular axis for oocyte competence in human-assisted reproduction[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(11): 5363

[35] Nagata S, Inoue Y, Sato T, et al. Age-associated changes in miRNA profile of bovine follicular fluid[J]. Reproduction, 2022, 164(5): 195-206

[36] Zhang Z H, Shi C J, Wang Z C. The physiological functions and therapeutic potential of exosomes during the development and treatment of polycystic ovary syndrome[J]. Front Physiol, 2023, 14: 1279469

[37] Shen K Y, Dai X L, Li S, et al. Specific expression profile of follicular fluid-derived exosomal microRNAs in patients with diminished ovarian reserve[J]. BMC Med Genomics, 2023, 16(1): 308

[38] Xin X, Dong L, Li J X, et al. Exploring lncRNA expression in follicular fluid exosomes of patients with obesity and polycystic ovary syndrome based on high-throughput sequencing technology[J]. J Ovarian Res, 2024, 17(1): 220

[39] Yu L, Wang C, Zhang D D, et al. Exosomal circ_0008285 in follicle fluid regulates the lipid metabolism through the miR-4644/LDLR axis in polycystic ovary syndrome[J]. J Ovarian Res, 2023, 16(1): 113

[40] Maugrion E, Shedova E N, Uzbekov R, et al. Extracellular vesicles contribute to the difference in lipid composition between ovarian follicles of different size revealed by mass spectrometry imaging[J]. Metabolites, 2023, 13(9): 1001

[41] Liu Z, Zhou Q L, Zan J, et al. Proteomic analysis of human follicular fluid-derived exosomes reveals that insufficient folliculogenesis in aging women is associated with infertility [J]. Mol Cell Proteom, 2025, 24(4): 100930

[42] Desrochers L M, Bordeleau F, Reinhart-King C A, et al.Microvesicles provide a mechanism for intercellular communication by embryonic stem cells during embryo implantation[J]. Nat Commun, 2016, 7: 11958

[43] Giacomini E, Vago R, Sanchez A M, et al. Secretome of *in vitro* cultured human embryos contains extracellular vesicles that are uptaken by the maternal side [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 5210

[44] Chen K Y, Liang J Y, Qin T, et al. The role of extracellular vesicles in embryo implantation[J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 809596

[45] 杨 龙, 欧阳五庆. 胚胎源外泌体对小鼠非手术胚胎移植效率影响[J]. 动物医学进展, 2020, 41(6): 47-50
Yang L, Ouyang W Q. Effects of exosomes secreted by embrys on the efficiency of non-surgical embryo transfer in mice [J]. Progress in Veterinary Medicine, 2020, 41(6): 47-50

[46] Muhandiram S, Dissanayake K, Orro T, et al. Secretory proteomic responses of endometrial epithelial cells to trophoblast-derived extracellular vesicles [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(15): 11924

[47] Beal J R, Ma Q Y, Bagchi I C, et al. Role of endometrial extracellular vesicles in mediating cell-to-cell communication in the uterus: a review[J]. Cells, 2023, 12(22):

2584

[48] Paul N，Sultana Z，Fisher J J，et al. Extracellular vesicles-crucial players in human pregnancy[J]. Placenta，2023，140：30-38

[49] Lange-Consiglio A，Perrini C，Albini G，et al. Oviductal microvesicles and their effect on *in vitro* maturation of canine oocytes[J]. Reproduction，2017，154（2）：167-180

[50] 孙智鹏，刘庆庆，孙烨含，等. 哺乳动物输卵管参与繁殖调控的研究进展[J]. 中国畜禽种业，2025，21（5）：41-52
Sun Z P，Liu Q Q，Sun Y H，et al. Advances of mammalian oviducts involvement in the regulation of reproductive[J]. The Chinese Livestock and Poultry Breeding，2025，21（5）：41-52

[51] 张宝玉，刘润来，李欣雨，等. 外泌体在胚胎发育及妊娠疾病中的应用[J]. 中国兽医学报，2024，44（11）：2502-2506
Zhang B Y，Liu R L，Li X Y，et al. Application prospect of exosomes in pregnancy and pregnancy diseases of speciale economicanimals[J]. Chinese Journal of Veterinary Science，2024，44（11）：2502-2506

[52] Kusama K，Nakamura K，Bai R L，et al. Intrauterine exosomes are required for bovine conceptus implantation[J]. Biochem Biophys Res Commun，2018，495（1）：1370-1375

[53] Shi S，Tan Q，Liang J J，et al. Placental trophoblast cell-derived exosomal microRNA-1290 promotes the interaction between endometrium and embryo by targeting LHX6[J]. Mol Ther Nucleic Acids，2021，26：760-772

[54] Vilella F，Moreno-Moya J M，Balaguer N，et al. Hsa-miR-30d，secreted by the human endometrium，is taken up by the pre-implantation embryo and might modify its transcriptome[J]. Development，2015，142（18）：3210-3221

[55] 李凯茜，赵晓丽，徐佳淇，等. 母胎交互调控囊胚激活机制的研究进展[J]. 生殖医学杂志，2025，34（3）：398-404
Li K Q，Zhao X L，XU J Q，et al. Research progress of regulating the blastocyst activation with maternal-fetal communication[J]. Journal of Reproductive Medicine，2025，34（3）：398-404

[56] Salomon C，Torres M J，Kobayashi M，et al. A gestational profile of placental exosomes in maternal plasma and their effects on endothelial cell migration[J]. PLoS One，2014，9（6）：e98667

[57] Menon R，Debnath C，Lai A，et al. Protein profile changes in circulating placental extracellular vesicles in term and preterm births：a longitudinal study[J]. Endocrinology，2020，161（4）：bqaa009

[58] 任普佳，李德邦，代特日格勒，等. ncRNA调控颗粒细胞程序性死亡影响多囊卵巢综合征的研究进展[J]. 中华生殖与避孕杂志，2024，44（10）：1085-1091
Ren P J，Li D B，Dai T R G L，et al. Advances in ncRNA regulation of programmed cell death affecting polycystic ovary syndrome[J]. Chinese Journal of Reproduction and Contraception，2024，44（10）：1085-1091

[59] Wang M，Sun Y X，Yuan D，et al. Follicular fluid derived exosomal miR-4449 regulates cell proliferation and oxidative stress by targeting KEAP1 in human granulosa cell lines KGN and COV434[J]. Exp Cell Res，2023，430（2）：113735

[60] Salehi R，Wyse B A，Asare-Werehene M，et al. Androgen-induced exosomal miR-379-5p release determines granulosa cell fate：cellular mechanism involved in polycystic ovaries[J]. J Ovarian Res，2023，16（1）：74

[61] Cao J P，Huo P，Cui K Q，et al. Follicular fluid-derived exosomal miR-143-3p/miR-155-5p regulate follicular dysplasia by modulating glycolysis in granulosa cells in polycystic ovary syndrome[J]. Cell Commun Signal，2022，20（1）：61

[62] Jiang X，Li J Y，Zhang B Q，et al. Differential expression profile of plasma exosomal microRNAs in women with polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril，2021，115（3）：782-792

[63] Huang X，Wu B，Chen M X，et al. Depletion of exosomal circLDLR in follicle fluid derepresses miR-1294 function and inhibits estradiol production *via* CYP19A1 in polycystic ovary syndrome[J]. Aging，2020，12（15）：15414-15435

[64] Esfandyari S，Elkafas H，Chugh R M，et al. Exosomes as biomarkers for female reproductive diseases diagnosis and therapy[J]. Int J Mol Sci，2021，22（4）：2165

[65] Hu J H，Tang T，Zeng Z，et al. The expression of small RNAs in exosomes of follicular fluid altered in human polycystic ovarian syndrome[J]. PeerJ，2020，8：e8640

[66] Zhao Y H，Tao M，Wei M L，et al. Mesenchymal stem cells derived exosomal miR-323-3p promotes proliferation and inhibits apoptosis of cumulus cells in polycystic ovary syndrome（PCOS）[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol，2019，47（1）：3804-3813

[67] Duval C，Wyse B A，Tsang B K，et al. Extracellular vesicles and their content in the context of polycystic ovarian syndrome and endometriosis：a review[J]. J Ovarian Res，2024，17（1）：160

[68] 赵元元，路军涛，吴小华. 人脐带间充质干细胞外泌体miR-100对多囊卵巢综合征患者颗粒细胞炎症的影

响[J]. 山东大学学报(医学版),2023,61(5):51-58
Zhao Y Y, Lu J T, Wu X H. Effects of human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-100 on inflammation of ovarian granulosa cells in polycystic ovary syndrome [J]. Journal of Shandong University (Health Sciences),2023,61(5):51-58

[69] Teng X J, Wang Z Y, Wang X L. Enhancing angiogenesis and inhibiting apoptosis: evaluating the therapeutic efficacy of bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes in a DHEA-induced PCOS mouse model[J]. J Ovarian Res,2024,17(1):121

[70] Azhari F, Pence S, Hosseini M K, et al. The role of the serum exosomal and endometrial microRNAs in recurrent implantation failure[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2022,35(5):815-825

[71] 蔡　蕾. RIF患者子宫内膜外泌体中高表达的miR-218-5p对植入前胚胎发育的影响及机制研究[D]. 武汉:华中科技大学,2023
Cai L. Up-regulated miR-218-5p in extracellular vesicles derived from endometrium of patients with recurrent implantation failure affect pre-implantation embryo development[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology,2023

[72] 李丽斐,张学红. 外泌体对子宫内膜调控的文献综述[J]. 中国妇产科临床杂志,2024,25(5):478-480
Li L F, Zhang X H. A review of the regulation of endometrium by exosomes[J]. Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology,2024,25(5):478-480

[73] 茅佳钦,熊俞婧,方　正,等. RIF患者血浆外泌体源miRNA-183-5p通过靶向FOXO1影响蜕膜化[J]. 中国妇幼健康研究,2023,34(3):54-62
Mao J Q, Xiong Y J, Fang Z, et al. Plasma exosome derived miRNA-183-5p from RIF patients affects endometrium decidualization by targeting FOXO1[J]. Chinese Journal of Woman and Child Health Research, 2023, 34(3):54-62

[74] Zhao Y H, He D M, Zeng H, et al. Expression and significance of miR-30d-5p and SOCS1 in patients with recurrent implantation failure during implantation window[J]. Reprod Biol Endocrinol,2021,19(1):138

[75] 王丽娟,梁晓磊,杨永秀. 干细胞治疗卵巢早衰研究进展[J]. 中华生殖与避孕杂志,2021,41(1):85-88
Wang L J, Liang X L, Yang Y X. Advances in stem cell therapy for premature ovarian failure[J]. Chinese Journal of Reproduction and Contraception,2021,41(1):85-88

[76] Liu Y, Mu H B, Chen Y, et al. Follicular fluid-derived exosomes rejuvenate ovarian aging through miR-320a-3p-mediated FOXQ1 inhibition [J]. Life Med, 2024, 3: lnae013

[77] 沈开元,杨冠群,罗　平,等. 卵巢储备功能减退患者卵泡液外泌体对小鼠卵母细胞体外成熟的影响[J]. 生殖医学杂志,2022,31(10):1422-1429
Shen K Y, Yang G Q, Luo P, et al. Effect of follicular fluid exosmoes from patients with ovarian reserve function on *in vitro* maturation of mouse oocytes[J]. Journal of Reproductive Medicine,2022,31(10):1422-1429

[78] 陆思颖. 外泌体miR-132-5p靶向SLC7A11介导颗粒细胞铁死亡在卵巢早衰中的作用机制研究[D]. 南昌:南昌大学,2024
Lu S Y. The mechanisms of exosomal miR-132-5p regulating granulosa cell ferroptosis by targeting SLC7A11 in premature ovarian failure [D]. Nanchang: Nanchang University,2024

[79] Yang M L, Lin L, Sha C L, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-144-5p improves rat ovarian function after chemotherapy-induced ovarian failure by targeting PTEN[J]. Lab Investig, 2020, 100(3): 342-352

[80] Sun L P, Li D, Song K, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells protect against cisplatin-induced ovarian granulosa cell stress and apoptosis *in vitro*[J]. Sci Rep,2017,7:2552

[81] Zhang Q W, Sun J Y, Huang Y T, et al. Human amniotic epithelial cell-derived exosomes restore ovarian function by transferring microRNAs against apoptosis [J]. Mol Ther Nucleic Acids,2019,16:407-418

[82] Xiao G Y, Cheng C C, Chiang Y S, et al. Exosomal miR-10a derived from amniotic fluid stem cells preserves ovarian follicles after chemotherapy[J]. Sci Rep, 2016, 6:23120

(收稿:2026-05-22;修回:2026-08-17;录用:2026-09-02)
(本文编辑:戴王娟)