DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20240109

·综　　述·

基于胞外囊泡治疗诊断学智能药物递送工具

韩善颍，程林，樊建刚*，柴人杰*

（四川省医学科学院，四川省人民医院，四川 成都 610072）

【摘要】胞外囊泡（EVs）作为细胞外的膜颗粒，在细胞间信号传导中起着至关重要的作用。研究表明，EVs有可能用作特定器官（如内耳）的生物标志物或药物递送系统。在压力与健康状态下，EVs释放的分子不同，这些活性分子能够识别机体的患病状态。研究表明，可以利用EVs将药物输送到难以到达的器官，如耳蜗感觉毛细胞和大脑，因为它们能够穿过血迷路和血脑屏障。在本综述中，我们总结了有关EVs的生物组成和发生、分离技术、表征手段、作为药物输送载体的潜在治疗应用、药物加载方法及在听觉系统内耳治疗的应用潜力。

【关键词】胞外囊泡；信号传导；药物递送；药物载体；血脑屏障

中图分类号：R944.9　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965（2024）01-0080-06

Extracellular vesicle-based theranostic intelligent drug delivery tool

Han Shanying, Cheng Lin, Fan Jiangang*, Chai Renjie*

(Sichuan Academy of Medical Sciences, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan, China)

【**Abstract**】Extracellular vesicles (EVs), as extracellular membrane particles, play a crucial role in intercellular signaling. Research suggests that EVs may be used as biomarkers for specific organs (such as the inner ear) or as drug delivery systems. The molecules released by EVs under stress and healthy conditions are different, and these active molecules can recognize the body's disease state. Research has shown that EVs can be used to deliver drugs to structurally complex organs, such as cochlear sensory hair cells and the brain, as they can cross the blood-labyrinth and blood-brain barrier. In this review, we summarize the biological composition and biogenesis of EVs, separation techniques, characterization methods, potential therapeutic applications as drug delivery carriers, drug loading methods, and potential applications in the treatment of the inner ear within the auditory system.

【**Keywords**】Extracellular vesicles; Signal transduction; Drug delivery; Drug carriers; Blood- brain barrier

0　前言

胞外囊泡（Extracellular Vesicles，EVs）是一种“自然递送系统”，参与细胞间通讯，具有以下优点：（1）体积小，可以避免巨噬细胞的吞噬和降解，使其能够长时间循环。（2）直接来源于患者的细胞，几乎没有免疫反应的风险。（3）具有靶向特性，可以针对具有特定标志物或蛋白质的特定癌症或其他疾病进行精准治疗。（4）可以穿梭于生物屏障，包括血脑屏障、血液视网膜屏障和胃肠道屏

收稿日期：2024-01-21；**修回日期**：2024-02-05

基金项目：国家重点研发计划项目（2023YFC2508402）

通信作者：樊建刚（1975-），男，黑龙江牡丹江人，主任医师，主要从事鼻科及耳科临床与基础研究工作。E-mail：entscfjg@163.com；
柴人杰（1982-），男，江苏南京人，教授，主要从事内耳干细胞调控机制的研究。E-mail：Renjiec@seu.edu.cn

障[1-2]。因此，EVs作为智能交付平台被推上舞台。

1 EVs的组成和生物发生

EVs（30~1 000 nm）起源于内吞，由质膜出芽和起泡产生，由血小板、树突状细胞、B细胞和T细胞等释放[3]，存在于脑脊液、唾液、尿液、羊水、精液、母乳、眼泪等生物体液中，在炎症、细胞凋亡、凝血、细胞内信号传导、抗原呈递和细胞稳态等多种生物活动中起着至关重要的作用[4]。EVs是脂质纳米囊泡，由脂质、DNA、RNA、蛋白质组成，积极参与细胞的通讯[5]。

2 分离技术

目前常用的从条件培养基和生物体液中获得EVs的方法，包括超滤[6]、密度梯度离心、免疫亲和捕获、超速离心[7]、尺寸排阻色谱[8]、基于聚合物的沉淀、磁分离[9]、声流体分离[10-11]、介电泳分离、确定性侧向置换分离和新型微流体技术[12-13]。

3 表征手段

基于EVs的物理、化学、功能、结构和生物学特征，EVs的表征技术包括纳米颗粒跟踪分析、动态光散射、原子力显微镜、透射电子显微镜、扫描电子显微镜、酶联免疫吸附测定、荧光相关显微镜、比色检测、表面等离子体共振检测和核磁共振检测等。

4 药物递送载体

药物递送科学最近的研究结果表明，EVs是一种新型的纳米级递送系统，具有毒性小、体积小、不同细胞间更长的半衰期、和正常细胞相比更倾向于在癌细胞中积累等独特优势[14]。EVs载体可以将小分子、蛋白质、肽和核酸等递送至靶细胞，参与细胞间的信号传递和调节[15]。

4.1 小分子

许多传统的抗癌药物如紫杉醇、多柔比星和姜黄素，在临床应用中水溶性低、半衰期短、稳定性差，需要频繁且大剂量地给药，导致严重的全身毒性。将药物加载到EVs中可以提高药物稳定性和生物利用度，并最大限度地提高其在靶病变中的保留率[16]。与游离药物注射相比，携带有肿瘤治疗药物的EVs大大延长了药物释放时间，并显著缩小了体内肿瘤体积[17-18]。

据报道，负载阿霉素的EVs具有卓越的治疗优势，能够增加细胞的吸收和生物分布[19]。EVs姜黄素的抗炎功效也在体外和体内进行了测试。体外，含有姜黄素的EVs抑制白细胞介素-6和肿瘤坏死因子等炎性细胞因子的释放，具有抗炎特性。脂多糖诱导产生脓毒性休克的动物模型中，使用EVs姜黄素处理的小鼠比仅用姜黄素处理的小鼠寿命长。最终发现，EVs姜黄素可以降低肺部CD11bGr-1细胞的数量，EVs通过将姜黄素等极度疏水的小分子药物横向转运到血脑屏障，增强其抗炎特性[20]，从而改善对脂多糖诱导的脓毒性休克反应。

4.2 大分子（蛋白质和肽）

大分子如蛋白质和肽，使用EVs药物递送系统递送。EVs是被研究用于递送生物活性分子的天然生物纳米材料，可以装载细胞分泌的关键蛋白质、脂质和核酸[21]，进而被用于疾病治疗和诊断。研究表明[22]，从大多数细胞中分离的EVs是内源性蛋白质分子的内在载体，目前被认为是蛋白质和肽分子的理想载体。例如，在帕金森氏症等疾病中，最近的研究表明[23]，含有抗氧化蛋白过氧化氢酶的EVs能够有效地穿过血脑屏障，改善疾病状态。

4.3 核酸

研究表明[24]，EVs也可以将DNA、RNA、mRNA、miRNA等核酸转运到体内的特定细胞，从而在正常的病理过程中产生遗传改变。EVs靶向细胞质，并改变和治疗各种疾病的细胞功能。因为它们具有遗传物质的自然携带能力。近年来，EVs激起了研究人员寻找基因治疗替代方案的兴趣。EVs已被用于实验中，以影响特定疾病中基因表达的治疗性遗传物质并促进遗传治疗[25]。

5 药物装载方法

将货物封装于EVs的方法可分为电穿孔法、EVs的孵育、供体细胞的孵育、皂苷辅助培养、超声处理、挤出法、冻融循环、化学转染和细胞转染等。根据实验目的和方案的不同，选择不同的药物装载方法，考虑到测量效率的结果，超声处理似乎在巨噬细胞来源的EVs中效果很好，而电穿孔法似乎对原代树突状细胞来源的EVs效果更好[26]。

5.1 电穿孔法

施加电场可使EVs的脂质双层中产生孔道，促进治疗剂进入EVs内部。从临床的角度来看，此过程易于控制。电穿孔法需要使用特定的设备，例如赛默飞世尔科技制造的Neon®Transfection System[27]。通过高强度电场，使细胞膜发生瞬时变化及渗透性改变，进而实现药物负荷。根据供体细胞的类型设置不同的电压，例如HeLa细胞、单核细胞和

树突状细胞，电压范围一般设置为150~700 V。药物分子通过电穿孔过程在EVs膜上产生的孔进入EVs内部，而大部分的EVs膜则在电穿孔后装载药物恢复完整性。这种方法通常用于加载大分子，例如miRNA和siRNA。Greco等[28]将HEK293和MSC-EVs悬浮在具有目标浓度的各种siRNA的电穿孔缓冲液中。然后将EVs-siRNA混合物转移到试管中，并使用Bio-Rad®Gene Pulse XCell电穿孔系统进行电穿孔。使用别藻蓝蛋白标记的siRNA，能够确定EVs的装载效率，将装载siRNA的EVs与UMUC3膀胱癌细胞孵育6 h。研究发现，装载EVs的细胞群荧光强度增加了28倍以上。荧光强度的增加表明，电穿孔法成功地将siRNA引入EVs，并通过延伸进入膀胱癌细胞[28]。在Zhang等[29]进行的一项实验中，研究人员使用了一种改良的氯化钙转染方法，并将其与传统的电穿孔法进行了比较，结果发现，在这两种情况下，miRNA导入EVs的水平都相似。

5.2 EVs的孵育

将治疗剂掺入EVs最简单的方法是直接将它们与含高浓度目标药物的溶液进行孵育，使其沿着浓度梯度扩散到EVs中。考虑到药物分子的疏水性，这种方法的效果不一[30]。EVs与治疗剂的简单孵育已在姜黄素负载的EVs研究中得到证明。据Zhuang等[31]的报道，姜黄素与PBS中的EVs混合，并在22℃下孵育5 min，然后利用蔗糖梯度离心法将样品于3 600 rpm离心1.5 h，再使用HPLC分析测定姜黄素的浓度。这项研究结果表明，此法能够将EVs包膜的药物快速递送至大脑，该药物被小胶质细胞选择性地吸收（姜黄素浓度维持在平均2.6±0.4 nmol/g脑组织），随后诱导小胶质细胞凋亡，使得此药物装载技术在脑炎症相关疾病的体内研究中产生了令人欣喜的研究结果。

5.3 供体细胞的孵育

EVs除了与含高浓度目标药物的溶液进行孵育外，还可以使用供体细胞完成类似的过程。细胞简单地吸收感兴趣的药物，然后产生负载药物的EVs并收集。Pascucci等[32]进行的研究证明了这种方法，用低剂量紫杉醇处理间充质基质细胞24 h，然后重新接种在新的烧瓶中培养，收集培养基并分离出培养基中的EVs，研究发现EVs中含有紫杉醇，并在体外对胰腺癌细胞具有明显的治疗作用。

5.4 皂苷辅助培养

皂素是一种表面活性剂分子，可用于在EVs的膜中产生孔隙，以增加其对所装载的治疗剂的渗透性。该方法有利于将更多亲水性药物结合到EVs中。然而，人们担心皂苷具有溶血作用，因此，其浓度应保持在最低水平，理想情况下应从最终产品中提纯[33-34]。

5.5 超声处理

使用探针超声仪可以将EVs与药物混合以增加治疗剂的摄取。超声处理导致EVs膜发生相当大的变形，从而增加药物向EVs的扩散[35]。这种方法的治疗效果已在多项研究中被证明。在某些情况下，此法导致了EVs中药物的多层封装，其中一些结合在EVs内部，一些在EVs膜的脂质双分子层内，使得药物的释放分为两个阶段，其中与膜结合部分的药物释放得更快，EVs内部的药物释放的时间则更长。Kim等[36]在研究中证实了超声处理的EVs所装载的紫杉醇具有较高的药物载药效率，且超声处理对EVs脂质结构的稳定性影响最小。虽然这种方法可能对某些药物有用，但对核酸来说不太适用，因为超声会导致核酸的聚集或降解[37]。

5.6 挤出法

挤出法是将EVs与药物混合后，在受控温度下将所得混合物通过100~400 nm尺寸的膜，使得EVs和药物发生剧烈地混合，导致膜破裂和药物的负载。目前，挤压过程产生的机械力对EVs的影响尚不完全清楚。Sato等[38]的研究表明，EVs的挤出会导致zeta电位改变并引起细胞毒性，而其他药物装载方法不会引起细胞毒性作用。

5.7 冻融循环

在该方法中，药物在室温下与EVs混合后，置于液氮中或-80℃冰箱中快速冷冻，然后快速置于室温中解冻。重复该过程三次以完成药物的封装。然而，与其他药物装载方法如超声或挤出法相比，这种方法的载药量降低。这是由于冻融循环会导致EVs的聚集，进而导致EVs负载药物的能力降低[38]。

6 听觉系统内耳治疗中的应用潜力

听力损失是人类最常见的神经退行性疾病，影响全球超过4.5亿人[39]。大多数感音神经损伤是由毛细胞的丧失和螺旋神经节神经元的连续退化引起的。对于许多严重受影响的患者，需要人工耳蜗植入治疗。人工耳蜗由手术植入体内的体内机和佩戴在体外的体外机两部分组成，主要通过体内机的电极列刺激耳蜗内残余的螺旋神经节细胞，实现听觉重建，从而产生适当的语音理解。然而，人工耳蜗患者在嘈杂的环境中存在听力困难等问题。此外，

电极的植入也会损害已经患病的内耳，手术打开耳蜗和插入的创伤可能会导致异物反应和急性或慢性炎症。因此，提高人工耳蜗患者听力及减轻人工耳蜗植入导致的炎症反应的有效治疗方法是未满足的临床需求[40]。

近年来的研究表明[41]，胞外囊泡在维持听觉和神经系统的稳态中起着重要作用。患病状态下EVs的浓度水平及其携带和传递细胞内信号的能力有所波动，因此EVs可能被用作神经和内耳疾病的生物标志物和药物输送系统[42]。在疾病状态下，EVs水平随着缺氧、氧化应激、酸性pH值和癌症等条件的变化而增加[43]。尽管它们在疾病状态下的确切功能机制尚不清楚，但现已证明它们在血管生成、免疫调节、肿瘤转移和癌基因分布中发挥作用[44]。在内耳中，EVs似乎在健康和患病状态的内耳组织中都发挥作用。在正常的生理条件下，EVs已被证明可以清除细胞中的废物并在细胞内运输药物。此外，EVs进入耳蜗以及穿过血脑屏障和血迷宫屏障的能力表明，这些EVs可能在听觉系统未来的药物递送系统中发挥关键作用[45]。最近的文献表明[46]，EVs在内耳中产生，继发于耳毒性药物给药和炎症，并参与感音神经性听力损失的发展。特异性的EVs目前已被作为生物标志物来指示由于新药物给药引起的耳毒性。由于EVs具有穿过血脑屏障的能力，能够提供有关神经细胞和内耳细胞状态的分子信息。神经系统/内耳的患病状态与EVs发育之间的关系有助于帮助神经和听觉系统疾病的诊断、疾病监测和预后[47]。

EVs参与了内耳听觉障碍的发病机制，是潜在的药物治疗靶点，具有靶向前庭和耳蜗毛细胞的能力[48]。目前，内耳给药的方法包括鼓室内给药、中耳被动给药、植入附着在耳蜗植入物电极上的治疗剂给药等，这些方法都涉及对耳朵的损伤，会导致炎症反应的发生。由于耳蜗特殊的腔状结构，内耳的药物递送存在诸多挑战。EVs作为新型的药物递送载体，能够保护其内容物免受化学和酶降解以及逃避免疫系统的识别和移除，通过静脉注射EVs以获得更局部的浓度，而不会在内耳病变中产生炎症[49]。在精准医学中，EVs已显示出优于抗体的优势，已成为精准医学的理想靶点，具有更高的稳定性、更好的组织渗透性、最小的毒性，并且没有免疫原性等优势。此外，EVs也已被证明很容易与药物结合，可以作为内耳和耳蜗递送的理想药物载体。

总而言之，EVs正在迅速发展为下一代纳米医学治疗工具，作为最具前景的药物递送载体已在许多临床研究中得到验证。EVs的生物相容性和它们在生命系统中高度特异性的相互作用刺激了未来基于EVs治疗和药物递送方法的发展。尽管如此，这种基于EVs的新型方法在跨出实验室到大规模使用方面也有一些限制，例如EVs纯度和分离方法，这是未来开展深入研究需要克服的难题，需要更多的努力和更多的分离策略为该领域的发展做出贡献，并将EVs智能交付平台推上实际应用的舞台。

参考文献

[1] URABE F, KOSAKA N, ITO K, et al. Extracellular vesicles as biomarkers and therapeutic targets for cancer [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2020, 318(1): C29-C39.

[2] VERWEIJ F J, HYENNE V, VAN NIEL G, et al. Extracellular vesicles: Catching the light in zebrafish[J]. Trends in Cell Biology, 2019, 29 (10): 770-776.

[3] BUSCHMANN D, MUSSACK V, BYRD J B. Separation, characterization, and standardization of extracellular vesicles for drug delivery applications[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2021, 174: 348-368.

[4] PENG H, JI W, ZHAO R, et al. Exosome: A significant nano-scale drug delivery carrier[J]. J Mater Chem B, 2020, 8(34): 7591-7608.

[5] YUAN D, ZHAO Y, BANKS W A, et al. Macrophage exosomes as natural nanocarriers for protein delivery to inflamed brain[J]. Biomaterials, 2017, 142: 1-12.

[6] DING L, YANG X, GAO Z, et al. A holistic review of the state-of-the-art microfluidics for exosome separation: An overview of the current status, existing obstacles, and future outlook[J]. Small, 2021, 17 (29): 2007174.

[7] LIN S, YU Z, CHEN D, et al. Progress in microfluidics-based exosome separation and detection technologies for diagnostic applications[J]. Small, 2020, 16(9): 1903916.

[8] MOHAMMADI M, ZARGARTALEBI H, SALAH-ANDISH R, et al. Emerging technologies and commercial products in exosome-based cancer diagnosis and prognosis[J]. Biosens Bioelectron, 2021, 183: 113176.

[9] NARAYANAN E. Exosomes as drug delivery vehicles for cancer treatment[J]. Current Nanoscience, 2020, 16 (1): 15-26.

[10] WAN Y, MAURER M, HE H, et al. Enrichment of extracellular vesicles with lipid nanoprobe functionalized nanostructured silica[J]. Lab Chip, 2019, 19(14): 2346-2355.

[11] WU M, OZCELIK A, RUFO J, et al. Acoustofluidic separation of cells and particles[J]. Microsyst Nanoeng, 2019, 5(32): 31231539.

[12] YANG D, ZHANG W, ZHANG H, et al. Progress, opportunity and perspective on exosome isolation-efforts for efficient exosome-based theranostics[J]. Theranostics, 2020, 10: 3684-3707.

[13] BLÁZQUEZ R, SÁNCHEZ-MARGALLO F, ÁLVAREZ V, et al. Fibrin glue mesh fixation combined with mesenchymal stem cells or exosomes modulates the inflammatory reaction in a murine model of incisional hernia[J]. Acta Biomater, 2018, 71: 318-329.

[14] MEHANNY M, LEHR C, FUHRMANN G. Extracellular vesicles as antigen carriers for novel vaccination avenues [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2021, 173:164-180.

[15] DAD H, GU T, ZHU A, et al. Plant exosome-like nanovesicles: Emerging therapeutics and drug delivery nanoplatforms[J]. Mol Ther, 2021, 29:13-31.

[16] CHINNAPPAN M, SRIVASTAVA A, AMREDDY N, et al. Exosomes as drug delivery vehicle and contributor of resistance to anticancer drugs[J]. Cancer Lett, 2020, 486: 18-28.

[17] LIN Q, QU M, ZHOU B, et al. Exosome-like nanoplatform modified with targeting ligand improves anti -cancer and anti-inflammation effects of imperialine [J]. Journal of Controlled Release, 2019, 311-312: 104-116.

[18] LI Y, WU J, WANG J, et al. Gemcitabine loaded autologous exosomes for effective and safe chemotherapy of pancreatic cancer[J]. Acta Biomaterialia, 2020, 101: 519-530.

[19] KIM G, LEE Y, HA J, et al. Engineering exosomes for pulmonary delivery of peptides and drugs to inflammatory lung cells by inhalation[J]. J Control Release, 2021, 330: 684-695.

[20] DAI J, SU Y, ZHONG S, et al. Exosomes: Key players in cancer and potential therapeutic strategy[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5:145.

[21] WANG J, CHEN D, HO E A. Challenges in the development and establishment of exosome-based drug delivery systems[J]. J Control Release, 2021, 329: 894-906.

[22] LAI J J, CHAU Z L, CHEN S Y, et al. Exosome processing and characterization approaches for research and technology development[J]. Adv Sci, 2022, 9(15): e2103222.

[23] HANEY M J, KLYACHKO N L, ZHAO Y, et al. Exosomes as drug delivery vehicles for Parkinson's disease therapy[J]. J Control Release, 2015, 207:18-30.

[24] OSHCHEPKOVA A, ZENKOVA M, VLASSOV V. Extracellular vesicles for therapeutic nucleic acid delivery: Loading strategies and challenges[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(8): 7287.

[25] MOON B, CHANG S. Exosome as a delivery vehicle for cancer therapy[J]. Cells, 2022, 11(3): 316.

[26] WALKER S, BUSATTO S, PHAM A, et al. Extracellular vesicle-based drug delivery systems for cancer treatment [J]. Theranostics, 2019, 9: 8001-8017.

[27] JOHNSEN K, GUDBERGSSON J, SKOV M, et al. A comprehensive overview of exosomes as drug delivery vehicles-endogenous nanocarriers for targeted cancer therapy[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1846: 75-87.

[28] GRECO K, FRANZEN C, FOREMAN K, et al. PLK-1 silencing in bladder cancer by siRNA delivered with exosomes[J]. Urology, 2016, 91: e241-e247.

[29] ZHANG D, LEE H, ZHU Z, et al. Enrichment of selective miRNAs in exosomes and delivery of exosomal miRNAs in vitro and in vivo[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2017, 312: L110-L121.

[30] LUAN X, SANSANAPHONGPRICHA K, MYERS I, et al. Engineering exosomes as refined biological nanoplatforms for drug delivery[J]. Acta Pharmacol Sin, 2017, 38: 754-763.

[31] ZHUANG X, XIANG X, GRIZZLE W, et al. Treatment of brain inflammatory diseases by delivering exosome encapsulated anti-inflammatory drugs from the nasal region to the brain[J]. Mol Ther, 2011, 19: 1769-1779.

[32] PASCUCCI L, COCCÈ V, BONOMI A, et al. Paclitaxel is incorporated by mesenchymal stromal cells and released in exosomes that inhibit in vitro tumor growth: A new approach for drug delivery[J]. J Control Release, 2014, 192: 262-270.

[33] FUHRMANN G, SERIO A, MAZO M, et al. Active loading into extracellular vesicles significantly improves the cellular uptake and photodynamic effect of porphyrins [J]. J Control Release, 2015, 205: 35-44.

[34] PODOLAK I, GALANTY A, SOBOLEWSKA D. Saponins as cytotoxic agents: A review[J]. Phytochem Rev, 2010, 9: 425-474.

[35] ANTIMISIARIS S, MOURTAS S, MARAZIOTI A. Exosomes and exosome-inspired vesicles for targeted drug delivery[J]. Pharmaceutics, 2018, 10: 218.

[36] KIM M, HANEY M, ZHAO Y, et al. Development of exosome-encapsulated paclitaxel to overcome MDR in cancer cells[J]. Nanomedicine, 2016, 12: 655-664.

[37] LAMICHHANE T, JEYARAM A, PATEL D, et al. Oncogene knockdown via active loading of small RNAs into extracellular vesicles by sonication[J]. Cell Mol Bioeng, 2016, 9: 315-324.

[38] SATO Y, UMEZAKI K, SAWADA S, et al. Engineering

hybrid exosomes by membrane fusion with liposomes[J]. Sci Rep, 2016, 6: 21933.
[39] LUSTIG L, AKIL O. Cochlear gene therapy[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2019, 9(9): a033191.
[40] WARNECKE A, PRENZLER N, HARRE J, et al. First-in-human intracochlear application of human stromal cell-derived extracellular vesicles[J]. J Extracell Vesicles, 2021, 10(8): e12094.
[41] BREGLIO A M, MAY L A, BARZIK M, et al. Exosomes mediate sensory hair cell protection in the inner ear[J]. J Clin Invest, 2020, 130(5): 2657-2672.
[42] ANDJUS P, KOSANOVIĆ M, MILIĆEVIĆ K, et al. Extracellular vesicles as innovative tool for diagnosis, regeneration and protection against neurological damage [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(18): 6859.
[43] PEGTEL D M, GOULD S J. Exosomes[J]. Annu Rev Biochem, 2019, 88: 487-514.
[44] WONG E H C, DONG Y Y, CORAY M, et al. Inner ear exosomes and their potential use as biomarkers[J]. PLoS One, 2018, 13(6): e0198029.
[45] SADLER E, RYALS M M, MAY L A, et al. Cell-specific transcriptional responses to heat shock in the mouse utricle epithelium[J]. Front Cell Neurosci, 2020, 15, 14: 123.
[46] WARNECKE A, STAECKER H, ROHDE E, et al. Extracellular vesicles in inner ear therapies-pathophysiological, manufacturing, and clinical considerations[J]. J Clin Med, 2022, 11(24): 7455.
[47] SHAIMARDANOVA A A, SOLOVYEVA V V, CHULPANOVA D S, et al. Extracellular vesicles in the diagnosis and treatment of central nervous system diseases[J]. Neural Regen Res, 2020, 15(4): 586-596.
[48] LIANG Y, DUAN L, LU J, et al. Engineering exosomes for targeted drug delivery[J]. Theranostics, 2021, 11(7): 3183-3195.
[49] TRAN P H L, XIANG D, TRAN T T D, et al. Exosomes and nanoengineering: A match made for precision therapeutics[J]. Adv Mater, 2020, 32(18): e1904040.

·作者与读者·

封面故事

近年来，病毒性传染病在全球频繁暴发，严重威胁着全球公共卫生。这些传染性疾病往往具有不可预见性和高传播性，高效、特异性药物的缺乏也为防控这些传染性疾病带来了巨大的困难，因此迫切需要广谱抗病毒药物的研发。

由于病毒聚合酶在进化过程中，其结构和功能较为保守，靶向病毒聚合酶的药物具有较好的广谱性。因此研究RNA病毒聚合酶的工作机制，可以为研发抗病毒药物提供重要的靶点信息，这也将极大推动新型广谱抗病毒药物研发，从而为应对各种重大传染病做好应急药物储备。

封面以沙粒病毒为代表，说明病毒聚合酶的核心作用。背景为沙粒病毒的模式图，中间红色的“心”形结构为拉沙病毒的聚合酶蛋白L和基质蛋白Z的复合物的密度图。该复合物形似一个“心”，象征着聚合酶是病毒的心脏，既体现了聚合酶的重要性，又表明了聚合酶是抗病毒药物的关键靶点。