

# 间充质干细胞外泌体多靶点修复女性压力性尿失禁的研究进展

江莹莹<sup>1</sup>, 李宏玉<sup>2</sup>, 陈彬<sup>1</sup>, 唐强<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

<sup>2</sup>黑龙江中医药大学附属第二医院康复科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2026年5月23日; 录用日期: 2026年6月17日; 发布日期: 2026年6月25日

## 摘要

压力性尿失禁(stress urinary incontinence, SUI)是影响女性健康的常见盆底功能障碍性疾病,其病理机制涉及尿道括约肌退变与纤维化、盆底支持组织细胞外基质代谢失衡、神经损伤及盆底微环境破坏等多重环节。间充质干细胞来源的外泌体(mesenchymal stem cell-derived exosomes, MSC-Exos)作为一种新型无细胞治疗范式,具有低免疫原性、多靶点调控及工程化可塑性等优势,可通过激活肌卫星细胞再生、调节基质金属蛋白酶及其抑制剂平衡、递送脑源性神经营养因子及促再生miRNA、诱导微血管新生、重塑炎症与氧化还原稳态等多种机制,协同修复压力性尿失禁的多重病理损伤,为其无细胞再生治疗提供了理论依据与新策略。

## 关键词

压力性尿失禁, 间充质干细胞外泌体, 再生修复, 无细胞治疗

# Research Advances in Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes for Multi-Target Repair of Female Stress Urinary Incontinence

Yingying Jiang<sup>1</sup>, Hongyu Li<sup>2</sup>, Bin Chen<sup>1</sup>, Qiang Tang<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

<sup>2</sup>Department of Rehabilitation, The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: May 23, 2026; accepted: June 17, 2026; published: June 25, 2026

\*通讯作者。

文章引用: 江莹莹, 李宏玉, 陈彬, 唐强. 间充质干细胞外泌体多靶点修复女性压力性尿失禁的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(6): 1888-1896. DOI: 10.12677/acm.2026.1662408

## Abstract

Stress urinary incontinence (SUI) is a common pelvic floor dysfunction affecting women's health, and its pathological mechanisms involve multiple links, including degeneration and fibrosis of the urethral sphincter, metabolic imbalance of the extracellular matrix in pelvic floor supportive tissues, nerve injury, and disruption of the pelvic floor microenvironment. Mesenchymal stem cell-derived exosomes (MSC-Exos), as a novel cell-free therapeutic paradigm, possess advantages such as low immunogenicity, multi-target regulation, and engineering plasticity. They can synergistically repair the multiple pathological lesions of SUI through various mechanisms, including activating muscle satellite cell regeneration, modulating the balance between matrix metalloproteinases and their inhibitors, delivering brain-derived neurotrophic factor and pro-regenerative miRNAs, inducing microvascular angiogenesis, and remodeling inflammatory and redox homeostasis, thereby providing a theoretical basis and novel strategy for cell-free regenerative therapy of stress urinary incontinence.

## Keywords

Stress Urinary Incontinence, Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes, Regenerative Repair, Cell-Free Therapy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

压力性尿失禁(stress urinary incontinence, SUI)指咳嗽、大笑、运动等腹压骤然升高时不自主漏尿,是女性最常见的盆底功能障碍性疾病之一[1]。全球流行病学数据显示,青年女性 SUI 患病率约 20%~30%,老年女性可达 40%以上,绝经后女性发病率可达 30%~50% [2]。我国成年女性患病率约 18.9%, 50~59 岁年龄段达到高峰,且随着人口老龄化加剧及肥胖率攀升,患病率预计将持续上升[3]。SUI 虽不危及生命,却因社交回避、心理困扰和生活质量下降而被称为“社交癌”,已成为亟待解决的公共卫生问题。

目前, SUI 的临床处理以盆底肌训练等保守治疗和尿道中段吊带术等手术为主,但各有局限。前者疗效高度依赖患者长期依从性,后者虽效果确切,却难免网片暴露、疼痛等并发症。此外,这些疗法均无法逆转已发生的括约肌萎缩、神经损伤及盆底微环境恶化等结构性病变[4]。在此背景下,再生医学为 SUI 的治疗提供了全新思路。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)最初因多向分化潜能被尝试用于修复盆底组织,但后续研究证实其治疗作用主要归因于旁分泌效应而非直接分化替代[5]。于是,间充质干细胞来源的外泌体(mesenchymal stem cell-derived exosomes, MSC-Exos)作为一种新型无细胞治疗范式,凭借其多靶点协同干预能力,为 SUI 的再生修复开辟了新路径。

## 2. SUI 的病理生理机制

### 2.1. 尿道括约肌结构退变

尿道括约肌复合体是控尿功能的核心结构,由平滑肌与横纹肌精密协同组成力学系统。平滑肌维持持续的静息尿道张力,横纹肌尤其是快收缩纤维则能在咳嗽、跳跃等腹压骤增的瞬间产生强力反射性收

缩,二者共同维持最大尿道闭合压(MUCP),使其远高于膀胱内压[6]。这种压力梯度的丧失,正是 SUI 的核心病理特征,且与括约肌本身的结构退变密切相关。

括约肌退变表现为肌纤维进行性萎缩、凋亡及数量减少,并被无收缩功能的纤维结缔组织替代。这一过程与年龄增长高度相关,即使在未生育女性中,MUCP 也以每十年约 15%的速度线性下降,年龄可单独解释其 57%的变异;与之对应,尿道横纹肌细胞数量自 20 岁至 80 岁锐减近 50%。这种结构性退变使 SUI 患者的 MUCP 较正常对照平均低约 40% [7]。在反复的机械应力或分娩等损伤刺激下,成纤维细胞被异常激活,尤其是 TGF- $\beta$ 1/Smad 通路驱动肌成纤维细胞过度沉积胶原,形成不可逆的纤维化瘢痕[8]。纤维化不仅直接削弱括约肌的主动收缩力,更导致尿道壁僵硬、顺应性下降,即便腹压传导正常时也难以实现管腔的完全贴合与密封。

## 2.2. 盆底支持组织 ECM 失衡

盆底支持结构为尿道括约肌提供了稳固的力学支点。由成纤维细胞分泌的细胞外基质(ECM),特别是 I 型与 III 型胶原蛋白及弹性纤维,构成韧带与筋膜等支撑组织的核心骨架,如精密的“吊床”般决定尿道的解剖位置与活动度[9]。该网络一旦代谢失衡,即便括约肌本身尚存一定收缩潜力,也会因支撑失效而无法有效闭合尿道。

SUI 患者盆底 ECM 的代谢紊乱,核心在于胶原与弹性纤维的降解速度超过合成能力,而这种失衡始于基质金属蛋白酶(MMPs)与其组织抑制剂(TIMPs)之间向分解方向的倾斜。研究显示[10],在 SUI 患者盆底组织中,负责切割完整胶原纤维的 MMP-1 mRNA 表达显著上调,而降解变性胶原的明胶酶 MMP-2 和 MMP-9 在特定 SUI 亚型中也明显增高。与之相对,其特异性内源性抑制剂 TIMP-1 和 TIMP-3 的表达水平却显著下降,导致 MMP-1/TIMP-1 等比值升高,标志着胶原分解代谢的全面亢进[11][12]。弹性纤维同样出现断裂和结构紊乱,这与其降解酶活性增加而修复性弹性蛋白沉积能力有限密切相关。ECM 重塑引发的力学后果体现在膀胱颈及近端尿道因失去坚韧组织的锚定而变得薄弱、活动度增大。在腹压升高时,尿道发生向后下方的旋转性位移,使本应传递至尿道的闭合压力被大量耗散,无法有效压闭管腔[9]。由此,ECM 代谢失衡从支撑条件层面弱化了括约肌的力学效能,使已经退变的括约肌在关键时刻功能失代偿。

## 2.3. 神经损伤

尿道括约肌收缩与 ECM 稳态均受神经系统精密调控,SUI 的病理机制因此可向上溯源至支配神经的损伤。临床电生理研究证实,SUI 患者阴部神经终末支到达尿道横纹肌和盆底肌的传导时间均显著延长,明确提示存在去神经损伤[13]。这一损伤根源在于妊娠和分娩过程中,走行于 Alcock 管内的阴部神经极易遭受直接的牵拉、压迫,胎头下降过程中对神经的持续挤压可造成神经内微循环障碍,使神经陷入缺血状态。这可直接造成轴突损伤与脱髓鞘改变,严重者可引发神经元胞体逆行性凋亡,造成不可逆的神经退变[14]。

去神经支配的直接后果是尿道外括约肌横纹肌的失神经萎缩和肌电活动异常,削弱本已退变的括约肌收缩能力;而且损伤后的神经再生在盆底微环境中面临多重障碍。神经营养因子是驱动轴突再生与神经肌肉接头重建的关键分子,其中脑源性神经营养因子(BDNF)通过与受体 TrkB 结合,促进损伤后的轴突萌出与突触重建。然而,多重损伤会扰乱 BDNF 的时序表达,使其无法有效上调以启动神经再生。Gill 等[15]证实,在阴部神经损伤处局部持续输注外源性 BDNF,可加速漏尿点压力恢复,促进尿道外括约肌再支配与结构修复,表明 BDNF 是功能重建的充分条件。反之,利用 TrkB 融合蛋白在体中和内源性 BDNF、阻断其信号后,神经再支配被抑制,神经肌肉接头崩解,括约肌萎缩加剧,控尿功能恶化,从而证明 BDNF-TrkB 信号是再生与恢复的必要条件[16]。

## 2.4. 盆底微环境破坏

盆底组织微环境是驱动 SUI 从局部损伤向慢性进行性退变转化的关键推力,其核心要素是缺血缺氧、慢性低度炎症与氧化应激间的相互激发。在衰老、多次分娩等因素作用下,盆底组织长期处于机械应激与低灌注状态,导致缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )的持续高表达,并诱导线粒体功能障碍[17]。氧化应激可下调 SIRT1 蛋白表达,抑制 PGC-1 $\alpha$ /NRF1/TFAM 和 PINK1/Parkin 两条信号通路,分别造成线粒体生物合成受阻和线粒体自噬障碍。功能异常的线粒体成为活性氧(ROS)的主要来源,引发氧化应激爆发。此外,SIRT1 水平下降还破坏了内质网-线粒体间的结构偶联(MAMs),扰乱钙离子稳态,进一步恶化内质网应激与 ROS 蓄积[18]。

这一失衡的微环境对 SUI 的各病理环节施加着协同破坏。大量蓄积的 ROS 激活 NF- $\kappa$ B 等转录因子,启动促炎因子如 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6 的基因表达,并募集巨噬细胞向促炎性 M1 表型极化,在盆底组织中形成慢性炎症浸润[17]。这些炎症因子与 ROS 协同上调 MMPs 的表达与活性,直接加速 ECM 的降解。同时,氧化应激与炎症环境还能诱导肌卫星细胞和成纤维细胞发生 PIM1 激酶介导的细胞衰老,使细胞丧失增殖与修复能力,进一步加重组织萎缩[19]。对于神经元而言,此微环境可直接造成神经元轴突变性并阻碍神经再生,使 BDNF 等神经营养因子促进修复的必要条件遭到破坏。至此,损伤诱发的缺血缺氧引发氧化应激与炎症,后者反过来加剧组织破坏和微循环障碍,使整个病理过程呈级联放大,难以自发中止。

## 3. MSC-Exos 的概述

作为旁分泌效应中功能最为突出的纳米级囊泡,外泌体是直径约 30~150 nm 的脂质双分子层囊泡,源于细胞内多泡体与质膜融合后的胞吐释放,广泛分布于血液、尿液、唾液等体液中[20]。MSC-Exos 继承了其母细胞的多重生物学活性,且作为无细胞治疗载体,相较于母源 MSCs 在 SUI 修复中具有三大优势。其一,低免疫原性与高生物安全性。作为旁分泌产物,外泌体不携带完整的细胞核,无致癌风险,免疫原性远低于母细胞,且生物学特性更稳定,允许异体应用[5]。其二,多靶点调控潜能。单一类型的外泌体可同时递送数以百计的蛋白质和核酸分子,并行调控多条信号通路。这种多功能性使外泌体治疗兼具再生、抗纤维化、促血管生成、抗凋亡、抗炎和抗缺氧等生物学活性,可协同干预 SUI 中括约肌萎缩、纤维化及神经退变等多个并行病理环节[21]。其三,良好的剂型可塑性。外泌体可经冻干复溶、尺寸小可过滤除菌,并通过工程化修饰负载特定 miRNA 或神经营养因子,在保持活性的同时实现靶向递送,具有广阔的临床转化潜力[22]。综上, MSC-Exos 的生物学特性与 SUI 复杂病理高度匹配,是理想的无细胞修复载体。

不同组织来源的 MSC-Exos 在获取方式、产量、活性成分以及治疗 SUI 的侧重点上存在明显差异。为便于研究者根据研究需求选择合适的细胞来源,本文系统比较了目前 SUI 研究中常用的 4 种 MSC-Exos 的核心特征,详见表 1。

## 4. MSC-Exos 多靶点修复 SUI

### 4.1. 尿道括约肌

在 SUI 的病理微环境中,卫星细胞的再生能力受到显著抑制。研究证实[23],转化生长因子- $\beta$  超家族成员肌肉生长抑制素(myostatin)在受损的尿道括约肌中高表达,并通过 Smad2 磷酸化诱导细胞周期阻滞,直接限制了肌纤维的再生能力。因此,解除 SCs 的增殖抑制、重启肌源性分化程序,是括约肌修复的首要环节。围绕这一靶点,多项研究从不同角度证实 MSC-Exos 能够有效激活 SCs 的再生程序。肌卫

星细胞是骨骼肌再生的核心效应细胞, 其从静息态向激活态的转变是损伤肌纤维再生的先决条件。Wu 等[24]研究发现, 人尿液干细胞来源的外泌体(USCs-Exo)可被 SCs 有效摄取, 在体内外均能通过激活细胞外信号调节激酶(ERK)的磷酸化, 显著促进 SCs 的活化、增殖与成肌分化, 从而修复受损的耻骨尾骨肌; 当 ERK 通路被特异性抑制后, 其促修复效应随之消失, 确证该信号级联为关键下游机制。类似地, Li 等[25]构建了过表达 SIRT1 的骨髓间充质干细胞(BMSCs), 其分泌的外泌体(SIRT1/Exos)在相同的大鼠 SUI 模型中同样被证实能够通过活化 ERK 信号显著增强卫星细胞的增殖与分化活性, 有效提升腹压漏尿点压力(ALPP)与最大膀胱容量, 并减轻耻骨尾骨肌的组织学损伤。此外, MSC-Exos 还可阻断肌蛋白的过度降解, 维系括约肌纤维的结构存续。Chen 等[26]的研究揭示, 人脐带间充质干细胞来源的外泌体(hucMSC-Exos)中高表达 miR-23b-3p, 该 microRNA 被递送至肌细胞后可分别直接靶向 Fbxo32 (Atrogin-1)与 Trim63 (MuRF-1)的 mRNA, 抑制二者的表达, 从而阻断泛素-蛋白酶体介导的肌蛋白降解级联, 延缓失神经肌萎缩进程。

**Table 1.** Comparison of characteristics of MSC-Exos from different tissue sources

**表 1.** 不同组织来源 MSC-Exos 的特征比较

组织来源	获取难易度	产量	已知关键活性成分	潜在治疗 SUI 优势
骨髓间充质干细胞(BMSC)	需骨髓穿刺, 有创; 供体年龄影响细胞活性	约 $1 \times 10^8 \sim 1 \times 10^9$ particles/ $10^6$ cells, 受供体年龄与培养条件显著影响	miR-328a-3p; SIRT1 蛋白; BDNF 等多种神经营养因子; miR-126 等促血管生成相关 miRNA	研究体系最完备, 机制覆盖括约肌再生、ECM 重塑、神经修复及微血管新生; 工程化可塑性强, 便于基因修饰与预处理增效
脂肪间充质干细胞(ADSC)	抽脂术获取, 微创; 脂肪组织来源丰富	约 $2 \times 10^8 \sim 1.5 \times 10^9$ particles/ $10^6$ cells, 单次采集细胞量大	含 TIMP-1/3、HGF 等多种调控 ECM 代谢的蛋白, 效应 miRNA 谱有待系统鉴定	ECM 重塑与抗纤维化能力突出, 尤其擅长修复阴道前壁等支撑结构; 自体来源免疫原性极低
脐带间充质干细胞(hucMSC)	来源于分娩后废弃脐带, 无创; 增殖力强	可达 $1 \sim 5 \times 10^9$ particles/ $10^6$ cells, 高产批次可达 $10^{10}$ 量级, 易大规模扩增	miR-23b-3p (靶向 Fbxo32/Trim63 阻断泛素化肌蛋白降解); 富含抗炎及免疫调节因子	抗失神经肌萎缩效应显著; 免疫原性极低, 异体应用安全性好; 产量高, 利于临床转化
尿液干细胞(USC)	收集尿液, 完全无创; 可反复获取	约 $0.5 \sim 2 \times 10^8$ particles/ $10^6$ cells, 文献数据有限, 可通过体外扩增弥补	激活 ERK 磷酸化的蛋白组分、miR-146a 等抗炎 miRNA	零创获取, 患者依从性高; 在促进耻骨尾骨肌卫星细胞再生、修复肌源性损伤方面效果明确; 尤其适合个体化

## 4.2. 盆底 ECM

MSC-Exos 主要通过促进 ECM 合成与抑制其降解两条途径, 协同纠正 SUI 盆底支持组织的代谢失衡。在促进合成方面, BMSCs 条件培养基可显著上调阴道壁成纤维细胞中 I 型胶原的 mRNA 与蛋白表达, 并增强其增殖和迁移能力[27]。这一促合成作用在后续研究中被进一步证实和细化。Zhang 等[28]发现, BMSCs 来源的细胞外囊泡(BMSC-EVs)能向成纤维细胞递送 miR-328a-3p, 该 miRNA 通过靶向沉默 Sirt7 基因, 解除了其对 TGF- $\beta$ 1/Smad 通路的拮抗作用, 从而激活该信号通路, 促进弹性蛋白、I 型和 III 型胶原的大量合成。在体研究亦证实, 将 BMSC-EVs 注射至阴道扩张诱导的盆底功能障碍小鼠模型中, 阴道前壁组织中的弹性蛋白及弹性蛋白微纤维组装蛋白 FBLN5 含量显著增加, 胶原沉积改善, 而促使胶原降解的松弛素受体 LGR7 表达则被降低, 宏观上改善了盆底支持功能[29]。

除了驱动 ECM 合成, MSC-Exos 还能通过恢复 MMPs 与 TIMPs 的平衡来抑制降解。例如, SUI 患

者的阴道成纤维细胞经脂肪间充质干细胞外泌体(ADSC-Exos)处理后,其 TIMP-1 和 TIMP-3 的 mRNA 水平显著上调,而胶原降解酶 MMP-1 和 MMP-2 的表达则同步下调,最终使 I 型胶原的净产量增加[30]。Zhou 等[31]采用 TNF- $\alpha$  预处理 BMSC-Exo 治疗 SUI 大鼠,同样观察到阴道前壁组织中 MMP2 和促炎因子水平均显著降低,提示该策略兼具抑制 ECM 降解和抗炎的双重效应。

### 4.3. 神经再支配

MSC-Exos 促进盆底神经再支配的核心在于其携带的丰富神经营养因子及协同调控分子,其中 BDNF 的关键地位已在外源性输注及信号阻断实验中得到充分验证[15]。在此基础上,Yuan 等[32]利用短发夹 RNA (shRNA)构建 BDNF 敲低的 MSC 体系发现,尽管仍可观察到部分阴部神经的解剖学再生,但功能性指标 LPP 的恢复显著延迟,而 BDNF 高表达组则体现出最优的治疗效果,有力证实 BDNF 是 MSC 分泌组中实现功能性神经再支配不可或缺的关键因子。

此外, MSC-Exos 亦通过 miRNA 及细胞调控协同促进神经修复。其可递送 miR-17-92 簇、miR-133b 等促再生 miRNA,激活 PTEN/mTOR 及 PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  等通路,多靶点促进轴突生长[33]。同时,其还能直接激活施万细胞的促修复表型,促使其进入再生功能状态。Deng 等[34]在 SUI 的双重损伤模型中,单次静脉注射 MSC 或腹腔注射其浓缩条件培养基,均能在 3 周后使 LPP 和阴部神经感觉支配功能恢复至接近正常水平,且两者疗效相当,进而在体确立了 MSC 以旁分泌机制驱动盆底神经再支配的核心框架。上述研究表明, MSC-Exos 通过神经营养因子递送、miRNA 介导的信号调控及施万细胞表型激活等多通路协同,为 SUI 后盆底神经再支配提供了无细胞的多层次修复策略。

### 4.4. 重塑盆底微环境

SUI 盆底组织微血管稀疏、慢性炎症与氧化应激相互驱动形成恶性循环。MSC-Exos 凭借多靶点调控能力可同步干预上述三条路径,协同重塑微环境稳态。在促血管生成方面, MSC-Exos 通过递送内皮细胞特异性微小 RNA 发挥直接效应。Zhang 等[35]证实,过表达 miR-126 的 BMSCs 外泌体(Exo-miR-126)被内皮细胞摄取后,靶向抑制磷酸肌醇-3-激酶调节亚基 2 (PIK3R2)激活 PI3K/Akt 通路,上调血管内皮生长因子(VEGF)和血管生成素-1 (Ang-1),促进内皮细胞增殖、迁移和管腔形成。而低氧预处理外泌体更可通过激活 HIF-1 $\alpha$ /VEGF/JNK 轴增强此效应[36]。同时,此类外泌体还可激活 PI3K/Akt/eNOS 通路并抑制促凋亡蛋白 cleaved caspase-3 活性,显著减轻缺氧/复氧所致的内皮凋亡,实现血管新生与内皮保护协同增效,由此改善的组织灌注从源头阻断缺氧-ROS 级联[37]。

在炎症调控方面,Xue 等[38]报道 MSC-Exos 靶向 p38 MAPK/NF- $\kappa$ B 通路,驱动巨噬细胞由促炎 M1 表型向抗炎 M2 表型极化,减少 IL-1 $\beta$  和 IL-6 分泌,增加 IL-10 和 TGF- $\beta$  释放,营造免疫抑制性微环境。在氧化应激层面,Xu 等[39]揭示 BMSC 来源的外泌体可抑制 Keap1,促进 Nrf2 核转位并激活 HO-1、NQO1 等抗氧化酶,高效清除过量 ROS;同时,SUI 背景下受损的 SIRT1/线粒体质量控制通路与 Nrf2 系统协同,从减少线粒体源 ROS 产生和增强清除两条途径重建氧化还原稳态,并阻断 ROS 对 NF- $\kappa$ B 的持续激活[18]。上述促血管生成、抗炎与抗氧化三重机制高度协同,共同打破缺血-炎症-氧化应激的恶性循环,为括约肌再生、ECM 重塑及神经再支配提供稳定的微环境基础。

## 5. 临床转化的挑战与策略

尽管 MSC-Exos 在临床前研究中展现出多靶点修复 SUI 的巨大潜力,其临床转化仍面临从生产制备到给药方案的系列挑战。在制备与质控环节,不同组织来源、培养体系及分离方法的差异导致外泌体组成与活性显著异质,故此亟需建立符合 GMP 的标准化生产工艺,借助多组学技术精准界定与 SUI 修复

效力相关的关键质量属性(如特定蛋白和 miRNA),并依据国际细胞外囊泡学会(ISEV)指导原则实施粒径、标志蛋白、纯度及无菌等系统质控[40] [41]。在保障制剂质量的基础上,外泌体局部注射后迅速被清除,严重制约疗效发挥,这迫切要求开发高效局部缓释系统。例如,多巴胺功能化透明质酸水凝胶或温敏壳聚糖水凝胶可将外泌体在盆底的滞留时间延长至 10 天以上,进一步耦联靶向配体则有望实现微环境特异性的精准递送[42]。当前剂量的选择多凭经验,缺乏量-效关系数据,亟需利用活体示踪技术描绘外泌体的盆底生物分布动力学,构建 PK/PD 模型以确定最低有效剂量与安全治疗窗,并依据 SUI 病程中炎症、神经血管再生和 ECM 重塑的时序特点,设计早期抗炎、中期促再生、后期促重塑的个性化序贯给药方案[40] [43] [44]。

长期安全性是 MSC-Exos 临床转化的前提。虽其本身免疫原性低且无直接成瘤风险,但反复异体应用可能诱发同种异体免疫应答或对隐匿病灶的促增殖效应,因此临床前必须完成涵盖免疫原性、致癌性与生殖毒性的系统性评估,未来的临床试验亦需纳入严格的影像学筛查和不少于 12 个月的随访[21]。在安全性确立后,临床试验应遵循随机、双盲、安慰剂对照的优效性设计,以腹压漏尿点压力(ALPP)为主要疗效终点,并以盆底影像学参数及国际尿失禁问卷(如 ICI-Q-SF、PFDI-20)评分等为次要终点,全方位评价修复效果。同时,通过检测患者盆底组织或尿液中的分子标志物(如 MMP-1/TIMP-1 比值、BDNF 表达水平)进行精准分型,可筛选出最大获益人群并匹配个体化工程化外泌体,推动 SUI 治疗从经验性模式向基于靶点的精准再生医学跨越。

## 6. 结语与展望

上述证据表明, MSC-Exos 可同步靶向尿道括约肌再生、盆底 ECM 重塑、神经再支配、微血管新生、抗炎抗氧化五大核心环节,各机制的协同效应精准匹配 SUI 肌肉、基质、神经与微环境的多网络交互病理特征,为这一疾病的生物学再生提供了实验基础与理论依据。前文所述的临床转化策略,正从标准化生产、智能递送系统构建到安全性评价与试验设计,逐步破解其转化瓶颈。未来,随着单细胞多组学与空间转录组学对盆底微环境异质性的深入解析,工程化外泌体有望实现更精细的靶向载荷设计;联合智能生物材料与器官芯片技术,亦将加速时序联合治疗方案与个体化精准分型的临床落地。总体而言, MSC-Exos 无细胞疗法为 SUI 的再生治疗开辟了从结构代偿到生物学再生的新范式,随着上述转化障碍的逐个突破,这一疗法有望为患者带来真正意义上的功能重建与生活质量提升。

## 参考文献

- [1] Moris, L., Heesakkers, J., Nitti, V., O'Connell, H.E., Peyronnet, B., Serati, M., *et al.* (2025) Prevalence, Diagnosis, and Management of Stress Urinary Incontinence in Women: A Collaborative Review. *European Urology*, **87**, 292-301. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.12.017>
- [2] 郑立宏. 女性压力性尿失禁的治疗研究进展[J]. 中国乡村医药, 2024, 31(12): 67-68.
- [3] 谢冰, 王世言, 孙秀丽, 等. 北京大学女性压力性尿失禁诊断与治疗专家共识[J]. 中国妇产科临床杂志, 2025, 26(4): 370-378.
- [4] 蒋诺, 洪莉. 骨髓间充质干细胞及其外泌体治疗女性压力性尿失禁研究进展[J]. 山东医药, 2026, 66(1): 155-158.
- [5] 敖平, 束玲, 卓栋, 等. 间充质干细胞来源的外泌体在泌尿系损伤修复中的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2019, 41(12): 2386-2392.
- [6] 叶子, 杨祺凤, 李玉泉. 女性控尿在解剖学、功能及分子生物学方面的研究进展[J]. 解剖学杂志, 2024, 47(1): 57-60.
- [7] Pipitone, F., Sadeghi, Z. and DeLancey, J.O.L. (2021) Urethral Function and Failure: A Review of Current Knowledge of Urethral Closure Mechanisms, How They Vary, and How They Are Affected by Life Events. *Neurourology and Urodynamics*, **40**, 1869-1879. <https://doi.org/10.1002/nau.24760>
- [8] Li, G.Y., Cui, W.S., Zhou, F., *et al.* (2012) Pathology of Urethral Fibromuscular System Related to Parturition-Induced

- Stress Urinary Incontinence and TGF- $\beta$ 1/Smad Pathway. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **364**, 329-335. <https://doi.org/10.1007/s11010-012-1234-x>
- [9] 张田雨, 马铁明. 压力性尿失禁发病因素及机制探讨[J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(10): 196-199.
- [10] Candoso, B., Meneses, M.J., Alves, M.G., Sousa, M. and Oliveira, P.F. (2019) Molecular Aspects of Collagenolysis Associated with Stress Urinary Incontinence in Women with Urethral Hypermobility vs Intrinsic Sphincter Deficiency. *Neurourology and Urodynamics*, **38**, 1533-1539. <https://doi.org/10.1002/nau.24026>
- [11] 左晓虎, 洪莉. 压力性尿失禁发病机制研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2021, 30(3): 217-220.
- [12] Chen, B.H., Wen, Y., Li, H. and Polan, M.L. (2002) Collagen Metabolism and Turnover in Women with Stress Urinary Incontinence and Pelvic Prolapse. *International Urogynecology Journal*, **13**, 80-87. <https://doi.org/10.1007/s001920200020>
- [13] Smith, A.R.B., Hosker, G.L. and Warrell, D.W. (1989) The Role of Pudendal Nerve Damage in the Aetiology of Genuine Stress Incontinence in Women. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, **96**, 29-32. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1989.tb01572.x>
- [14] Sajadi, K.P., Gill, B.C. and Damaser, M.S. (2010) Neurogenic Aspects of Stress Urinary Incontinence. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, **22**, 425-429. <https://doi.org/10.1097/gco.0b013e32833e499d>
- [15] Gill, B.C., Balog, B.M., Dissaranan, C., Jiang, H., Steward, J.B., Lin, D.L., et al. (2013) Neurotrophin Therapy Improves Recovery of the Neuromuscular Continence Mechanism Following Simulated Birth Injury in Rats. *Neurourology and Urodynamics*, **32**, 82-87. <https://doi.org/10.1002/nau.22264>
- [16] Balog, B.M., Deng, K., Askew, T., Hanzlicek, B., Kuang, M. and Damaser, M.S. (2023) Brain-Derived Neurotrophic Factor Is Indispensable to Continence Recovery after a Dual Nerve and Muscle Childbirth Injury Model. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 4998. <https://doi.org/10.3390/ijms24054998>
- [17] Xiao, Y., Chen, M., Li, L., Chen, L., Tian, X., Huang, X., et al. (2025) PIM1 Induces Hypoxia-Related Fibroblast Senescence in a Mouse Model of Stress Urinary Incontinence. *PLOS ONE*, **20**, e0335501. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0335501>
- [18] Chen, L., Tang, J., Zuo, X., Li, B., Liu, C., Hong, S., et al. (2025) SIRT1 Alleviates Oxidative Stress-Induced Mitochondrial Dysfunction and Mitochondria-Associated Membrane Dysregulation in Stress Urinary Incontinence. *Cell Proliferation*, **58**, e70009. <https://doi.org/10.1111/cpr.70009>
- [19] Post, W.M., Widomska, J., Grens, H., Coenen, M.J.H., Martens, F.M.J., Janssen, D.A.W., et al. (2022) Molecular Processes in Stress Urinary Incontinence: A Systematic Review of Human and Animal Studies. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 3401. <https://doi.org/10.3390/ijms23063401>
- [20] Serrano, D.R., Juste, F., Anaya, B.J., Ramirez, B.I., Sánchez-Guirales, S.A., Quispillo, J.M., et al. (2025) Exosome-Based Drug Delivery: A Next-Generation Platform for Cancer, Infection, Neurological and Immunological Diseases, Gene Therapy and Regenerative Medicine. *Pharmaceutics*, **17**, Article 1336. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17101336>
- [21] Nasrollahzadeh Saravi, M., Mohseni, M., Menbari Oskouie, I., Razavi, J., Delgado Cidranes, E. and Majidi Zolbin, M. (2025) Exosome Therapy in Stress Urinary Incontinence: A Comprehensive Literature Review. *Biomedicines*, **13**, Article 1229. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13051229>
- [22] 罗文彬, 李若云, 潘超凡, 等. 工程化外泌体修复组织损伤: 应用潜力及优异的生物稳定性和靶向特异性[J]. 中国组织工程研究, 2026, 30(1): 204-217.
- [23] Akita, Y., Sumino, Y., Mori, K., Nomura, T., Sato, F. and Mimata, H. (2013) Myostatin Inhibits Proliferation of Human Urethral Rhabdosphincter Satellite Cells. *International Journal of Urology*, **20**, 522-529. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2012.03186.x>
- [24] Wu, R., Huang, C., Wu, Q., Jia, X., Liu, M., Xue, Z., et al. (2019) Exosomes Secreted by Urine-Derived Stem Cells Improve Stress Urinary Incontinence by Promoting Repair of Pubococcygeus Muscle Injury in Rats. *Stem Cell Research & Therapy*, **10**, Article 80. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1182-4>
- [25] Li, Q., Song, J., Liu, T., Niu, Z., Lu, X., Jia, J., et al. (2021) Exosomes Derived by Sirt1-Overexpressing Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Improve Pubococcygeus Muscle Injury in Rats. *International Journal of Stem Cells*, **19**, 113-255. <https://doi.org/10.15283/ijsc21065>
- [26] Chen, J., Zhu, Y., Gao, H., Chen, X., Yi, D., Li, M., et al. (2024) Hucmscs Delay Muscle Atrophy after Peripheral Nerve Injury through Exosomes by Repressing Muscle-Specific Ubiquitin Ligases. *Stem Cells*, **42**, 460-474. <https://doi.org/10.1093/stmcls/sxae017>
- [27] Jiang, M., Liu, J., Liu, W., Zhu, X., Bano, Y., Liao, H., et al. (2021) Bone Marrow Stem Cells Secretome Accelerates Simulated Birth Trauma-Induced Stress Urinary Incontinence Recovery in Rats. *Aging*, **13**, 10517-10534. <https://doi.org/10.18632/aging.202812>
- [28] Zhang, H., Huang, J., Liu, J., Li, Y. and Gao, Y. (2020) BMMSC-sEV-Derived miR-328a-3p Promotes ECM Remodeling

- of Damaged Urethral Sphincters via the SIRT7/TGF $\beta$  Signaling Pathway. *Stem Cell Research & Therapy*, **11**, Article 286. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01808-2>
- [29] Hu, L. and Chen, C. (2024) BMSCS-EVs Alleviate Pelvic Floor Dysfunction in Mice by Reducing Inflammation and Promoting Tissue Regeneration. *In Vivo*, **38**, 2680-2687. <https://doi.org/10.21873/invivo.13745>
- [30] Liu, X., Wang, S., Wu, S., Hao, Q., Li, Y., Guo, Z., *et al.* (2018) Exosomes Secreted by Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Regulate Type I Collagen Metabolism in Fibroblasts from Women with Stress Urinary Incontinence. *Stem Cell Research & Therapy*, **9**, 159. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0899-9>
- [31] Zhou, C., Wu, Y., Wan, S., Lou, L., Gu, S., Peng, J., *et al.* (2024) Exosomes Isolated from TNF- $\alpha$ -Treated Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Pelvic Floor Dysfunction in Rats. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **28**, e18451. <https://doi.org/10.1111/jcmm.18451>
- [32] Yuan, X., Balog, B.M., Lin, D.L., Hanzlicek, B., Kuang, M., Yan, H., *et al.* (2022) Brain-Derived Neurotrophic Factor Is an Important Therapeutic Factor in Mesenchymal Stem Cell Secretions for Treatment of Traumatic Peripheral Pelvic Injuries. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **16**, Article 866094. <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.866094>
- [33] Dong, R., Liu, Y., Yang, Y., Wang, H., Xu, Y. and Zhang, Z. (2019) MSC-Derived Exosomes-Based Therapy for Peripheral Nerve Injury: A Novel Therapeutic Strategy. *BioMed Research International*, **2019**, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2019/6458237>
- [34] Deng, K., Lin, D.L., Hanzlicek, B., Balog, B., Penn, M.S., Kiedrowski, M.J., *et al.* (2015) Mesenchymal Stem Cells and Their Secretome Partially Restore Nerve and Urethral Function in a Dual Muscle and Nerve Injury Stress Urinary Incontinence Model. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **308**, F92-F100. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00510.2014>
- [35] Zhang, L., Ouyang, P., He, G., Wang, X., Song, D., Yang, Y., *et al.* (2021) Exosomes from MicroRNA-126 Overexpressing Mesenchymal Stem Cells Promote Angiogenesis by Targeting the PIK3R2-Mediated PI3K/Akt Signalling Pathway. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 2148-2162. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16192>
- [36] 陈海燕, 张秋菊. 低氧条件下 BMSCs 来源外泌体激活 HIF-1 $\alpha$ /VEGF/JNK 通路促进血管再生的机制研究[J]. 深圳中西医结合杂志, 2021, 31(14): 33-35+205.
- [37] Pan, Q., Wang, Y., Lan, Q., Wu, W., Li, Z., Ma, X., *et al.* (2019) Exosomes Derived from Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Hypoxia/Reoxygenation-Injured ECs via Transferring MicroRNA-126. *Stem Cells International*, **2019**, 1-13. <https://doi.org/10.1155/2019/2831756>
- [38] Xue, R., Xie, M., Wu, Z., Wang, S., Zhang, Y., Han, Z., *et al.* (2024) Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Promote Recovery of the Facial Nerve Injury through Regulating Macrophage M1 and M2 Polarization by Targeting the p38 MAPK/NF- $\kappa$ B Pathway. *Aging and Disease*, **15**, 851-868. <https://doi.org/10.14336/ad.2023.0719-1>
- [39] Xu, G., Lu, X., Liu, S., Zhang, Y., Xu, S., Ma, X., *et al.* (2023) MSC-Derived Exosomes Ameliorate Intervertebral Disc Degeneration by Regulating the Keap1/Nrf2 Axis. *Stem Cell Reviews and Reports*, **19**, 2465-2480. <https://doi.org/10.1007/s12015-023-10570-w>
- [40] Shimizu, Y., Inoue, Y., Matsuura, N., Ishii, T., Sowa, Y., Sunami, H., *et al.* (2026) Mesenchymal Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles in Regenerative Medicine: Standardisation, Bioengineering and Clinical Translation. *Regenerative Therapy*, **31**, Article 101058. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2025.101058>
- [41] Welsh, J.A., Goberdhan, D.C.I., O'Driscoll, L., *et al.* (2024) Minimal Information for Studies of Extracellular Vesicles (MISEV2023): From Basic to Advanced Approaches. *Journal of Extracellular Vesicles*, **13**, e12404.
- [42] Copus, J.S., Park, J.H., Atala, A. and Lee, S.J. (2026) A Click-Crosslinked Dopamine-Functionalized Hydrogel for Therapeutic Delivery of Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles. *Biomaterials Science*, **14**, 2621-2632. <https://doi.org/10.1039/d5bm01730k>
- [43] Huang, Z., Li, J., Wo, J., Li, C., Wu, Z., Deng, X., *et al.* (2025) Intranasal Delivery of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)-Loaded Small Extracellular Vesicles for Treating Acute Spinal Cord Injury in Rats and Monkeys. *Journal of Extracellular Vesicles*, **14**, e70066. <https://doi.org/10.1002/jev2.70066>
- [44] Wiklander, O.P.B., Nordin, J.Z., O'Loughlin, A., Gustafsson, Y., Corso, G., Mäger, I., *et al.* (2015) Extracellular Vesicle *In Vivo* Biodistribution Is Determined by Cell Source, Route of Administration and Targeting. *Journal of Extracellular Vesicles*, **4**, Article 26316. <https://doi.org/10.3402/jev.v4.26316>