

干细胞在组织修复与衰老干预中的作用机制及研究进展

牟多铎*

(马来西亚理工大学, 马来西亚 柔佛州 士古来 81310)

摘要: 人口老龄化加速推动衰老相关退行性疾病及组织修复障碍成为重要公共健康问题。干细胞因具备自我更新、多向分化及免疫调控能力, 在组织再生修复与衰老干预领域展现出显著应用潜力。近年来, 间充质干细胞、诱导多能干细胞及其衍生外泌体在骨、皮肤、心肌及神经系统损伤修复方面取得了较多实验与临床研究进展, 其作用机制主要涉及旁分泌调控、免疫微环境重塑、促进血管生成、抑制氧化应激及改善线粒体功能等, 并在延缓细胞衰老表型及改善衰老相关功能下降方面显示出一定价值。本文围绕干细胞促进组织修复与衰老干预的关键机制进行综述, 系统总结其研究进展, 并对临床转化过程中存在的安全性风险、伦理争议及标准化制备等问题进行分析, 以期对再生医学及抗衰老干预策略的优化提供参考。

关键词: 干细胞; 组织修复; 衰老干预; 再生医学; 外泌体

DOI: <https://doi.org/10.65196/77hmv08>

1 引言

衰老是机体在遗传调控与环境因素共同作用下发生的渐进性功能衰退过程, 其主要特征表现为细胞增殖与更新能力下降、组织再生潜能减弱、免疫稳态失衡以及慢性低度炎症持续存在。随着全球人口老龄化趋势加速, 衰老相关退行性疾病发生率显著升高, 尤其在骨质疏松、肌少症、皮肤慢性创面、心脑血管疾病及神经退行性疾病等方面呈现出高负担、高致残率的公共健康挑战^[1]。与此同时, 衰老不仅是器官功能衰退的结果, 更是一种涉及多系统、多层级调控的复杂生物学过程, 其对机体损伤修复能力的削弱, 已成为临床治疗与再生医学领域亟待解决的重要问题。

在组织修复过程中, 炎症反应、血管生成、细胞迁移增殖以及细胞外基质重塑等环节共同决定损伤修复效率。然而, 在衰老背景下, 组织微环境会发生显著改变, 例如炎症因子水平升高、免疫细胞功能异常、细胞外基质重塑失衡及血管生成能力下降等, 这些变化可进一步削弱损伤修复过程的协调性, 使得创面愈合延迟、纤维化加重及功能恢复不足等问题更加突出。衰老相关慢性炎症状态往往长期存在, 不仅会加剧组织损伤, 还可能导致修复过程偏向瘢痕化与结构性退变, 从而降低组织恢复的质量与长期稳定性^[2]。因此, 探索能够改善衰老微环境、增强再生潜能的干预策略, 对于延缓衰老相关功能衰退、提高损伤修复效率具有重要意义。

干细胞因具备自我更新能力与多向分化潜能, 在组织稳态维持、损伤修复及衰老干预研究中占据核心地位。多种研究表明, 干细胞不仅能够分化为特定类型细胞参与组织再生, 还能够通过旁分泌途径释放生长因子、细胞因子及外泌体等活性物质, 从而调节局部炎症反应、促进血管生成、抑制细胞凋亡并改善损伤微环境。尤其是间充质干细胞由于来源广泛、免疫原性较低且具有较强免疫调控能力, 在皮肤创面修复、骨软骨再生、心肌缺血损伤恢复以及神经系统损伤修复等方面展现出较高研究价值, 并成为当前干细胞治疗研究的重点方向^[3]。

尽管近年来干细胞及其衍生物在组织修复与抗衰老干预方面取得了较多实验研究与部分临床探索进展, 但其作用机制仍具有复杂性与多样性, 且不同来源、不同制备工艺的干细胞在治疗效果与安全性方面存在差异。此外, 细胞治疗在临床转化过程中仍面临标准化制备、质量控制、疗效一致性验证以及潜在安全风险评估等挑战。因此, 有必要对干细胞促进组织修复及衰老干预的关键机制进行系统梳理, 并总结其在多组织系统中的研究进展, 以推动相关治疗策略的优化与临床应用规范化。

基于此, 本文围绕干细胞在组织修复与衰老干预中的主要作用机制展开综述, 重点总结其在

作者简介: 牟多铎 (1991-), 男, 博士研究生, 研究方向为人工智能、计算机视觉、增强现实等。

通讯作者: 牟多铎

旁分泌调控、免疫微环境重塑、促进血管生成及改善衰老相关功能衰退等方面的研究进展，同时分析其临床转化过程中存在的关键限制因素与未来发展趋势，为再生医学及抗衰老干预策略提供参考。

2 干细胞在组织修复与衰老干预中的研究基础

2.1 干细胞的主要类型及其生物学特性

干细胞 (stem cells) 是一类具有自我更新能力及分化潜能的特殊细胞群体，在机体发育、组织稳态维持及损伤修复过程中发挥关键作用。根据其来源、分化能力及发育阶段差异，干细胞通常可分为胚胎干细胞 (embryonic stem cells, ESCs)、成体干细胞 (adult stem cells) 以及诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPSCs) 三大类型^[4]。不同类型干细胞在多能性、增殖能力、免疫原性及临床应用可行性方面存在显著差异，这也决定了其在组织修复与抗衰老研究中的不同价值与限制。

胚胎干细胞来源于早期胚胎内细胞团，具有高度多能性，理论上可分化为三胚层来源的几乎所有细胞类型，因此被视为再生医学中理想的“细胞资源库”。胚胎干细胞在体外扩增能力强，分化潜能广泛，可用于构建组织工程结构、诱导特定功能细胞生成以及模拟胚胎发育过程。然而，胚胎干细胞的临床应用长期受到伦理争议、免疫排斥风险以及潜在致瘤性等问题制约，尤其是其可能形成畸胎瘤 (teratoma) 的风险，使其在临床治疗领域的应用推进相对谨慎。此外，胚胎干细胞的来源受限及监管要求严格，也导致其大规模临床转化存在现实障碍。

成体干细胞是指存在于成熟个体组织中的干细胞群体，广泛分布于骨髓、脂肪、脐带、皮肤、肝脏及神经系统等多种组织中，其主要功能是维持组织稳态、补充日常细胞更新以及在损伤后参与修复。与胚胎干细胞相比，成体干细胞分化潜能相对有限，多表现为组织特异性或谱系限制性分化，但其伦理争议较少且安全性相对更高。成体干细胞中，间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 因来源广泛、提取方式相对简便、体外扩增能力较强，以及免疫原性较低等特点，成为目前组织修复与衰老干预研究中应用最广泛的干细胞类型之一^[5]。

间充质干细胞可来源于骨髓、脂肪、脐带、胎盘等多种组织，具有一定的多向分化潜能，可分化为成骨细胞、软骨细胞及脂肪细胞等。此外，MSCs 的突出优势并不仅体现在分化能力上，更重要的是其显著的旁分泌调控能力和免疫调节效应。研究表明，MSCs 能够通过分泌多种生长因子、细胞因子及外泌体等活性成分，调控炎症反应、促进血管生成、抑制细胞凋亡并改善局部组织微环境，从而在修复过程中发挥“调控型再生”作用。也正因如此，MSCs 被认为是组织修复及慢性退行性疾病干预中最具临床转化潜力的细胞资源。

诱导多能干细胞则是一种通过细胞重编程技术获得的多能性干细胞，通常利用特定转录因子将体细胞逆转为类似胚胎干细胞状态。iPSCs 在分化能力上接近胚胎干细胞，同时能够避免胚胎来源带来的伦理争议，并具备个体化治疗潜力，可用于构建患者特异性疾病模型、开展药物筛选与毒性测试，并为未来精准再生医学提供重要平台。然而，iPSCs 仍存在遗传稳定性不足、表观遗传记忆残留及潜在致瘤风险等问题，尤其是重编程过程可能引入突变或异常增殖倾向，因此其临床应用仍需更严格的安全性验证与质量控制体系支持^[6]。

总体而言，不同类型干细胞各具优势与局限：胚胎干细胞分化能力最强但伦理与安全风险较高；成体干细胞尤其是间充质干细胞更易临床推广但分化潜能相对受限；诱导多能干细胞具备突破性前景但仍需解决稳定性与安全性问题。基于此，在组织修复与衰老干预研究中，应结合疾病类型、修复需求与临床安全性要求，合理选择干细胞类型，并进一步探索其机制与优化策略。

2.2 衰老与组织修复障碍的关联机制

衰老并非单一因素导致的线性过程，而是由多种分子损伤与调控网络失衡共同驱动的复杂生物学现象。衰老过程中常见的关键变化包括端粒缩短、DNA 损伤累积、表观遗传修饰异常、线粒体功能衰退、蛋白稳态破坏以及细胞间通讯失衡等，这些因素可共同诱导细胞进入不可逆的周期停滞状态，并形成衰老相关分泌表型，从而对组织结构与功能造成持续性负面影响。

在细胞层面，端粒缩短会限制细胞复制能力，导致细胞进入复制性衰老状态；DNA 损伤修复系统效率下降则会加速突变累积与基因表达紊乱；线粒体功能衰退引起能量代谢失衡，并导致活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平升高，从而形成氧化应激反应并进一步放大 DNA 损

伤与细胞衰老信号。与此同时，蛋白稳态系统（如自噬与泛素-蛋白酶体系统）功能下降，会导致异常蛋白堆积及细胞内环境紊乱，进一步削弱细胞的应激适应能力与修复能力。

组织修复过程本质上是一个高度协调的动态过程，涉及炎症清除、细胞迁移增殖、血管生成、细胞外基质重塑以及功能细胞再生等多个阶段。其中，适度炎症有助于清除坏死组织并启动修复程序，但若炎症反应持续或调控失衡，则可能引发纤维化、慢性创面以及组织结构不可逆退化。衰老背景下，机体常处于慢性低度炎症状态，免疫细胞功能异常、炎症因子持续升高，使修复过程更容易从“再生型修复”转向“瘢痕型修复”，表现为胶原沉积增加、组织弹性下降及器官功能恢复不足。

此外，衰老相关微环境通常伴随干细胞库耗竭与功能衰退。无论是骨髓造血干细胞、肌肉卫星细胞，还是皮肤与神经系统内的组织特异性干细胞，其增殖能力与分化效率均会随着年龄增长而下降。这种内源性再生能力的衰退，使机体在面对损伤时无法快速补充修复所需的功能细胞，导致创面愈合延迟、再生结构不足甚至修复失败。

在组织层面，衰老还会导致血管生成能力显著下降。血管新生不足不仅会造成损伤区域供氧供能障碍，还会影响免疫细胞与修复细胞的迁移募集，使修复信号传递效率降低。同时，血流不足也会导致代谢废物清除减慢，使局部氧化应激水平进一步升高，从而形成恶性循环，持续抑制组织再生过程。

因此，衰老与组织修复障碍之间存在紧密联系：衰老通过损害细胞增殖更新能力、改变免疫炎症调控、削弱血管生成并破坏微环境稳态，导致修复效率下降并增加纤维化风险。在这一背景下，干细胞治疗的价值不仅体现在直接补充细胞来源，更重要的是其能够通过旁分泌与免疫调控作用改善衰老微环境，降低慢性炎症负担，促进血管生成与组织再生，从而增强修复能力并延缓衰老相关功能衰退。

3 干细胞促进组织修复的主要作用机制

3.1 多向分化与细胞替代作用

干细胞最早被认为主要通过分化为特定组织细胞实现损伤修复，其多向分化潜能为组织再生提供了理论基础与细胞来源。在损伤组织中，干细胞可在局部微环境信号诱导下向特定谱系方向分化，并参与缺损结构的再建。例如，在骨缺损修复过程中，间充质干细胞可在骨形态发生蛋白（BMPs）等信号调控下向成骨细胞分化，促进骨基质沉积与骨小梁形成；在软骨损伤修复中，间充质干细胞能够在转化生长因子 β （TGF- β ）等因子诱导下向软骨细胞分化，从而改善软骨基质合成与关节功能恢复^[7]。此外，在皮肤创面修复中，干细胞亦可分化为表皮样细胞或成纤维细胞样细胞，参与上皮再生与胶原重建；在心肌损伤模型中，部分研究也提示干细胞可诱导形成心肌样细胞或血管相关细胞，为心肌结构重塑提供细胞基础。

然而，随着干细胞研究的深入，越来越多证据表明，细胞替代机制并非干细胞治疗发挥修复作用的主要途径。其原因在于：一方面，移植干细胞在体内的长期存活率较低，常因缺血缺氧、炎症因子刺激或免疫清除而迅速减少；另一方面，干细胞在损伤区域的定植效率有限，难以形成足够数量的功能细胞群体以完全替代受损组织。此外，即便干细胞能够分化为目标细胞，其成熟度、功能整合能力及长期稳定性仍存在较大不确定性，尤其在心肌、神经等高度复杂组织中，功能整合更是难以实现^[8]。

因此，目前主流观点认为，干细胞的多向分化能力更多体现为其“再生潜能基础”，而并非临床疗效的唯一决定因素。换言之，干细胞的治疗作用往往不是简单的细胞补充，而是通过调控损伤微环境、促进内源性修复程序启动，从而间接推动组织再生。该认识的转变，使干细胞治疗逐渐从“替代型修复”走向“调控型修复”模式，为后续旁分泌机制、免疫调控机制及无细胞治疗策略的发展奠定了理论基础。

3.2 旁分泌效应与生长因子释放

旁分泌效应（paracrine effect）被普遍认为是干细胞促进组织修复的核心机制之一。干细胞可通过分泌多种细胞因子、生长因子及趋化因子调控损伤区域的细胞行为，从而促进修复进程。这些旁分泌分子包括血管内皮生长因子（VEGF）、肝细胞生长因子（HGF）、转化生长因子 β （TGF- β ）、胰岛素样生长因子（IGF）、成纤维细胞生长因子（FGF）以及多种白细胞介素等。它们能

够在损伤区域发挥多层次调节作用，例如促进局部细胞增殖迁移、抑制细胞凋亡、改善组织缺血缺氧状态，并增强血管生成与细胞外基质重塑能力^[9]。

在组织损伤早期阶段，旁分泌因子可通过激活局部内源性细胞群体（如成纤维细胞、内皮细胞、角质形成细胞等）促进修复启动；在中期阶段，其可调控免疫细胞迁移与极化，抑制过度炎症反应并减少二次损伤；在后期阶段，其还可参与基质重塑与胶原沉积调控，从而降低瘢痕化与纤维化风险，提升组织恢复质量。值得注意的是，不同来源干细胞在旁分泌谱系上存在差异，例如脂肪来源间充质干细胞与脐带来源间充质干细胞在促血管生成与抗炎因子分泌方面表现不同，这也可能解释不同研究中治疗效果存在差异的原因。

近年来，外泌体（exosomes）和其他细胞外囊泡（extracellular vesicles, EVs）逐渐成为旁分泌效应研究的重要焦点。外泌体可携带蛋白质、脂质、mRNA 及 microRNA 等活性物质，通过细胞间递送实现信号传递，进而调控受体细胞的基因表达与功能状态。相比直接移植细胞，外泌体具有更低的免疫原性、更高的可控性以及更便于储存运输的优势，因此被认为是未来干细胞治疗的重要替代路径之一。总体而言，旁分泌机制的发现不仅解释了干细胞在多种组织修复中的广泛疗效，也推动了“无细胞治疗”策略的发展趋势。

3.3 免疫调控与炎症微环境重塑

组织损伤后，炎症反应是修复过程的重要起始环节。适度炎症有助于清除坏死细胞与病原体，并释放修复信号以启动再生过程；然而若炎症持续或失控，则可能导致组织损伤扩大、修复停滞甚至纤维化加重。干细胞在组织修复中发挥重要免疫调节作用，其主要机制包括调控免疫细胞极化、抑制过度免疫反应以及重塑局部炎症微环境，从而促进组织从炎症阶段向再生阶段顺利过渡^[10]。

间充质干细胞的免疫调控能力尤为突出，其可通过分泌前列腺素 E2（PGE2）、吲哚胺 2,3-双加氧酶（IDO）、转化生长因子 β （TGF- β ）及白细胞介素-10（IL-10）等分子抑制促炎反应，并促进抗炎修复表型形成。大量研究指出，MSCs 可促进巨噬细胞由 M1 型（促炎型）向 M2 型（抗炎修复型）极化，从而减少肿瘤坏死因子 α （TNF- α ）与 IL-6 等促炎因子的释放，同时增加抗炎因子表达，进而改善损伤区域慢性炎症状态。与此同时，MSCs 还可抑制 T 细胞过度活化与增殖，降低 Th1/Th17 介导的炎症反应，并调控调节性 T 细胞（Treg）比例，从而维持免疫平衡。

此外，干细胞的免疫调控作用不仅体现在抑制炎症，还包括促进修复相关信号的释放。例如，M2 型巨噬细胞可分泌多种促血管生成因子和生长因子，为组织再生提供有利条件。因此，干细胞通过免疫微环境重塑实现的“炎症精准调控”，往往能够显著提升慢性损伤与退行性疾病的修复效果，尤其在糖尿病足溃疡、慢性皮肤创面、骨关节炎及缺血性心肌损伤等病理状态中具有重要意义。

3.4 促进血管生成与改善局部循环

血管生成（angiogenesis）是组织修复与再生过程中不可或缺的关键环节。损伤组织要实现有效修复，必须建立充足的血液供应体系，以提供氧气、营养物质以及修复所需的细胞与信号分子。衰老及慢性疾病背景下，血管生成能力往往显著下降，导致局部供血不足、代谢废物清除效率降低以及修复细胞募集受限，从而使修复过程受到严重阻碍。因此，促进血管生成与改善局部循环是提升组织修复效率的重要方向。

干细胞可通过多种机制促进新生血管形成。一方面，干细胞能够分泌 VEGF、FGF、血小板源生长因子（PDGF）等血管生成相关因子，刺激内皮细胞迁移增殖并促进管腔形成；另一方面，干细胞可通过旁分泌方式增强内皮祖细胞募集，并调控局部微血管网络重塑，从而改善缺血组织的灌注水平。此外，干细胞外泌体中富含促血管生成 microRNA（如 miR-126、miR-21 等），可通过调控 PI3K/Akt、MAPK 等信号通路增强内皮细胞活性与血管形成能力，从而进一步提升修复效果。

新生血管的建立不仅能提高供氧供能水平，还可促进炎症因子稀释与代谢废物清除，从而改善损伤微环境并降低氧化应激负担。同时，血管生成还能为内源性修复细胞提供迁移通路与营养支持，使组织结构重建更为充分。因此，该机制在皮肤创面修复、糖尿病足溃疡、缺血性肢体疾病、心肌缺血以及骨缺损修复等临床问题中具有显著意义，可有效提升修复速度并改善功能恢复质量。

总体而言，干细胞促进血管生成的作用不仅体现为单纯的“血管增加”，更重要的是其通过改善循环状态与重塑微环境稳态，为再生过程提供持续支持，从而增强组织修复的整体效率与长

期稳定性。

4 干细胞在衰老干预中的关键作用机制

4.1 改善细胞衰老表型与促进再生能力恢复

细胞衰老 (cellular senescence) 是机体衰老过程中最典型的生物学特征之一, 其核心表现为细胞周期不可逆停滞、增殖能力下降以及衰老相关分泌表型 (SASP) 增强。衰老细胞在组织中逐渐积累后, 不仅会降低组织更新效率, 还会通过分泌炎症因子、基质降解酶及趋化因子等改变局部微环境, 进一步抑制邻近细胞功能并加速组织退行性变化。因此, 细胞衰老既是衰老过程的结果, 也可能成为推动衰老进程的重要驱动因素。

干细胞治疗在改善衰老表型方面的作用, 主要体现在“再生资源补充”和“微环境调控”两个层面。一方面, 外源性干细胞输入能够在一定程度上补充衰老机体中逐渐耗竭的干细胞库, 增强组织更新能力与修复潜能; 另一方面, 干细胞通过旁分泌方式调节衰老组织的炎症状态、代谢水平及细胞外基质结构, 从而为内源性修复过程提供更适宜的再生环境^[11]。

大量研究表明, 间充质干细胞能够降低 p16^{INK4a}、p21 等衰老相关标志物表达, 改善组织结构退化, 并在动物模型中表现出一定的功能恢复效应。与此同时, 干细胞还可能通过影响细胞周期调控网络、调节细胞凋亡与自噬平衡、改善局部组织干细胞微环境 (stem cell niche) 等方式, 增强内源性细胞增殖与分化能力, 从而延缓组织功能衰退。尤其在皮肤、骨骼肌及骨组织等对细胞更新依赖度较高的系统中, 干细胞介导的再生能力恢复被认为具有重要抗衰老意义。

4.2 调控氧化应激与线粒体功能

氧化应激 (oxidative stress) 长期以来被认为是衰老发生发展的关键驱动因素之一。衰老过程中, 线粒体功能衰退会导致电子传递链效率下降, 使活性氧 (ROS) 生成增加, 从而诱发 DNA 损伤、脂质过氧化及蛋白质结构破坏, 并进一步放大细胞衰老信号通路。与此同时, ROS 水平升高还会促进炎症因子释放并激活多种应激反应通路, 使组织进入持续性损伤与功能下降状态。

干细胞在调控氧化应激方面的作用机制较为多样。首先, 干细胞可通过分泌抗氧化相关因子或调控抗氧化酶系统 (如 SOD、CAT、GPx 等) 降低 ROS 积累, 减少氧化损伤并抑制衰老信号的持续激活。其次, 干细胞旁分泌因子能够调节 Nrf2 等抗氧化相关转录通路, 从而提升受损细胞的抗氧化能力与应激适应能力^[12]。

近年来, 线粒体转移 (mitochondrial transfer) 机制受到广泛关注。研究发现, 间充质干细胞可通过隧道纳米管 (tunneling nanotubes) 或细胞外囊泡等方式, 将功能性线粒体转移至受损细胞, 从而改善其能量代谢状态并恢复细胞稳态。该过程不仅可提升 ATP 生成能力, 还能减少 ROS 异常生成, 最终降低 DNA 损伤累积并延缓衰老表型的形成。该机制在神经系统退行性病变、心肌缺血损伤及骨骼肌衰老模型中均显示出潜在价值, 进一步强化了干细胞在抗衰老干预中的理论基础。

总体而言, 干细胞通过改善线粒体功能与降低氧化应激负担, 能够在分子层面干预衰老关键驱动环节, 为延缓组织退行性变化提供重要途径。

4.3 抑制炎症衰老与免疫系统重建

炎症衰老 (inflammaging) 是指衰老过程中慢性低度炎症长期持续的状态, 主要表现为多种促炎因子水平升高、免疫细胞功能紊乱及免疫稳态破坏。炎症衰老与多种慢性疾病密切相关, 包括动脉粥样硬化、糖尿病、骨关节炎及神经退行性疾病等。其核心特点在于炎症反应并非急性爆发, 而是以长期低强度方式存在, 并通过持续性微环境扰动加速组织结构退化与功能衰退。

干细胞在抑制炎症衰老方面具有显著潜力。间充质干细胞能够通过分泌抗炎因子、调控免疫细胞极化以及抑制异常免疫激活, 从而降低 IL-6、TNF- α 等促炎因子的持续表达, 并促进免疫系统恢复动态平衡^[13]。此外, 干细胞能够诱导巨噬细胞向修复型表型转化, 提高调节性 T 细胞比例, 并抑制效应 T 细胞过度活化, 从而实现对炎症反应的“软性调控”。

值得注意的是, 衰老相关免疫系统衰退不仅表现为炎症增强, 还表现为免疫防御能力下降, 例如感染风险升高、疫苗反应减弱及免疫监视功能不足等。干细胞治疗通过改善免疫细胞功能状态与免疫微环境, 可能在一定程度上促进免疫系统“重建”或功能恢复, 使机体从异常炎症状态转向相对稳态状态。这一机制对于降低老年群体慢性炎症负担及延缓衰老相关疾病进程具有重要

意义。

4.4 干细胞外泌体在衰老干预中的作用

外泌体 (exosomes) 是一类直径约 30 - 150 nm 的细胞外囊泡, 来源于多泡体与细胞膜融合后释放, 可携带蛋白质、脂质、mRNA、microRNA 及多种信号分子, 在细胞间信息传递与微环境调控中发挥关键作用。近年来研究普遍认为, 干细胞治疗的许多生物学效应可能主要通过外泌体介导的旁分泌作用实现, 因此外泌体逐渐成为组织修复与抗衰老干预研究的重要热点。

干细胞外泌体在衰老干预中的优势较为突出。相比细胞移植, 外泌体具有免疫原性更低、无自我复制能力、致癌风险更小且更易储存运输等特点, 能够有效避免细胞治疗在临床应用中面临的部分安全风险。同时, 外泌体可通过靶向递送生物活性分子调控衰老相关信号通路, 例如通过携带特定 microRNA 抑制炎症信号、促进血管生成、调节细胞凋亡与自噬平衡, 从而改善衰老组织功能^[14]。

研究表明, 干细胞外泌体能够降低炎症因子表达, 增强内皮细胞活性并促进微血管生成, 同时可改善成纤维细胞功能与胶原合成能力, 在皮肤衰老与慢性创面修复方面表现出较强潜力。此外, 外泌体还可能通过调控 PI3K/Akt、MAPK、Wnt/ β -catenin 等信号通路, 促进细胞增殖并抑制衰老表型维持, 从而在多组织系统中发挥综合性抗衰老作用。

然而, 外泌体治疗仍面临纯化标准不统一、有效载荷成分复杂、靶向递送效率不足及剂量评价体系缺乏等问题。未来若能结合生物材料与纳米递送技术构建外泌体靶向运输体系, 并建立统一的质量控制标准, 外泌体有望成为干细胞抗衰老干预的重要无细胞治疗策略。

5 干细胞在组织修复与抗衰老中的应用研究进展

5.1 皮肤组织修复与创面愈合

皮肤作为人体最大的器官, 其结构与功能衰老通常表现为胶原蛋白含量减少、真皮层厚度降低、弹性纤维断裂与排列紊乱, 同时伴随皮脂腺与汗腺功能下降以及皮肤屏障能力减弱。这些变化不仅导致皮肤松弛、皱纹增加与弹性下降, 也显著削弱皮肤对外界刺激与损伤的防御能力, 使创面愈合过程延迟并增加感染风险。在老年群体中, 皮肤修复能力下降往往与慢性低度炎症、血管生成能力不足及成纤维细胞功能衰退密切相关, 从而使轻微损伤也可能发展为慢性难愈合创面。

干细胞治疗在皮肤组织修复中的优势主要体现在促进组织再生与改善局部微环境。研究表明, 间充质干细胞能够通过旁分泌作用促进成纤维细胞增殖与迁移, 增强胶原蛋白与弹性纤维合成, 同时调控炎症因子释放, 降低过度炎症导致的二次组织损伤。此外, 干细胞分泌的 VEGF、FGF 等因子能够促进局部血管生成, 从而改善创面供氧供能条件, 为再上皮化与肉芽组织形成提供关键支持^[15]。

在糖尿病慢性创面与糖尿病足溃疡等难治性疾病中, 干细胞治疗显示出更突出的临床意义。糖尿病创面往往伴随微循环障碍、持续性炎症反应及神经血管损伤, 使常规治疗难以取得理想效果。干细胞可通过改善局部血供、调控免疫细胞极化以及促进组织再生显著提高愈合率, 并降低感染及截肢风险。近年来, 干细胞联合生物材料 (如水凝胶、支架材料或敷料载体) 构建局部缓释系统, 也成为提升治疗效果的重要策略, 有助于提高细胞存活率并延长修复作用持续时间。

值得关注的是, 干细胞外泌体在皮肤修复领域表现出较高的安全性与可控性。外泌体能够携带多种促血管生成与促修复 microRNA, 促进角质形成细胞迁移、刺激成纤维细胞胶原合成, 并调控炎症反应, 从而加速创面闭合并改善瘢痕形成。由于外泌体不具备增殖能力, 致癌风险更低, 因此被认为是皮肤抗衰老与慢性创面治疗的重要发展方向之一。

5.2 骨与软骨损伤修复

骨与软骨系统是衰老过程中最容易出现退行性改变的组织之一。骨质疏松表现为骨量下降、骨小梁结构破坏及脆性增加, 而软骨退变则表现为软骨基质减少、软骨细胞功能衰退及关节结构磨损。上述变化常导致骨折风险增加、关节疼痛与活动受限, 并显著降低老年人生活质量。由于骨与软骨组织的自我修复能力有限, 尤其是软骨缺乏血管供应, 其修复难度更高, 因此再生医学策略成为重要研究方向。

间充质干细胞在骨修复领域具有较成熟的研究基础。MSCs 能够在特定微环境信号诱导下向成骨细胞分化, 并分泌骨形成相关因子, 促进骨基质沉积与骨再生。同时, MSCs 还能通过调控破骨

细胞活性改善骨代谢失衡,使骨吸收与骨形成趋于平衡,从而在骨质疏松干预中具有潜在价值^[16]。此外,干细胞联合生物支架材料构建骨组织工程结构,可有效提升骨缺损修复效果,并改善大段骨缺损重建的临床难题。

在软骨修复方面,干细胞治疗的研究重点主要集中于诱导软骨分化与构建软骨组织工程。由于关节软骨修复能力弱,损伤后常发展为骨关节炎(OA)。干细胞可通过软骨分化潜能补充软骨细胞来源,并通过旁分泌效应调控局部炎症微环境,减少软骨基质降解,从而改善关节疼痛与功能。近年来,干细胞联合胶原支架、水凝胶或3D打印支架构建软骨再生材料体系,已成为提升软骨修复效果的重要方向。

目前临床研究已在骨关节炎、股骨头坏死、骨缺损修复等疾病中开展探索,并取得一定进展。然而,干细胞治疗骨软骨疾病仍存在疗效差异较大、组织再生质量不稳定及长期随访证据不足等问题。未来需要进一步明确最佳细胞来源、培养标准、给药方式及评价指标,才能推动其更规范化的临床应用。

5.3 心血管系统损伤修复

心血管系统衰老通常表现为血管弹性下降、内皮功能障碍及心肌细胞代谢能力衰退。由于心肌细胞再生能力有限,一旦发生心肌缺血或心肌梗死,往往会形成不可逆损伤,并伴随心肌纤维化、心室重构及心功能下降。衰老因素进一步加重心血管损伤后的修复障碍,使老年患者心衰发生率明显升高。因此,探索促进心肌修复与血管再生的治疗策略具有重要临床价值。

干细胞在心血管修复中的作用主要体现为促进血管生成、抑制纤维化及改善炎症反应。研究表明,间充质干细胞可通过旁分泌机制分泌VEGF、HGF等因子,促进缺血区域新生血管形成,改善局部灌注状态,并降低心肌细胞凋亡率。此外,干细胞能够调节心肌损伤后的免疫反应,减少炎症相关损伤并抑制成纤维细胞过度活化,从而降低心肌纤维化程度并改善心室重构^[17]。

目前部分临床试验显示,干细胞治疗可在一定程度上改善左心室射血分数(LVEF)等心功能指标,并提升患者运动耐量与生活质量。然而,不同研究结果存在差异,部分试验显示疗效有限或持续时间较短,这可能与细胞来源差异、细胞剂量、注射时机、递送途径以及患者基础疾病状态相关。因此,未来研究需要进一步优化细胞递送方式,提高细胞归巢与存活率,同时建立更统一的疗效评价体系,以明确干细胞治疗在心血管疾病中的长期价值。

5.4 神经系统衰老与神经损伤修复

神经系统衰老与认知能力下降、运动功能退化及多种神经退行性疾病发生密切相关。阿尔茨海默病(AD)与帕金森病(PD)等疾病在老年群体中发病率显著升高,其病理过程涉及神经元丢失、突触可塑性下降、神经炎症反应增强以及神经递质代谢异常。由于中枢神经系统自我修复能力有限,神经退行性损伤的治疗长期面临巨大挑战,因此干细胞与再生医学策略被认为具有重要潜力。

干细胞在神经系统修复中的研究主要集中于促进神经再生、改善突触连接与抑制神经炎症。间充质干细胞及其外泌体被认为具有神经保护作用,其机制包括分泌神经营养因子(如BDNF、NGF等)促进神经元存活与轴突生长,同时调控小胶质细胞活化状态,降低神经炎症因子水平,从而减缓神经元损伤与退行性变化^[18]。此外,干细胞外泌体还可通过递送特定microRNA调控神经细胞代谢与凋亡通路,在动物模型中表现出改善学习记忆及运动功能的潜力。

然而,神经系统具有高度复杂性与特殊屏障结构(如血脑屏障),使得干细胞递送效率与靶向定位成为限制因素之一。与此同时,神经系统修复不仅要求细胞存活,还需要实现神经网络功能整合,这对干细胞分化成熟度与长期安全性提出更高要求。因此,目前干细胞在神经退行性疾病中的研究仍以动物实验与早期临床探索为主,未来需要更大规模临床试验与长期随访数据支持其有效性与安全性。

6 临床转化面临的挑战与发展趋势

6.1 安全性与致瘤风险问题

干细胞治疗的临床转化价值虽受到广泛关注,但其核心挑战之一始终是安全性问题,尤其是长期安全性与潜在致瘤风险。干细胞治疗不同于传统药物治疗,其本质是活细胞或生物活性衍生物介入机体复杂调控网络,因此其生物学行为具有较强的不确定性与个体差异性。对于诱导多能

干细胞而言，重编程过程可能导致遗传不稳定性或表观遗传异常，使细胞在体内出现异常增殖倾向，从而带来畸胎瘤或肿瘤形成风险。此外，iPSCs 分化诱导过程若存在残留未完全分化细胞，也可能成为潜在风险来源，因此其临床应用必须依赖更严格的纯化策略与分化质量控制体系。

相较而言，间充质干细胞在临床研究中被认为安全性较高，但仍不能忽视其潜在风险。一方面，MSCs 具有免疫抑制特性，在短期内有利于降低炎症并促进修复，但在长期作用下可能引发免疫调控失衡，增加感染风险或影响肿瘤免疫监视能力。另一方面，部分研究提示干细胞在某些病理环境中可能促进异常纤维化过程，例如在肝脏、肺组织或心肌损伤修复中，干细胞介导的细胞外基质重塑若失衡，可能加重瘢痕沉积并影响功能恢复。此外，静脉注射干细胞可能存在微血管阻塞风险，尤其是在高剂量输注或细胞聚集状态下，可能诱发肺栓塞等严重并发症。

因此，干细胞治疗的安全性评价不能仅停留在短期不良反应层面，更需要建立长期随访机制与多维度风险评估体系，包括遗传稳定性检测、肿瘤形成风险监测、免疫状态动态评估以及器官功能长期追踪等。未来干细胞治疗要实现规模化推广，必须依托更严格的监管框架与循证医学证据体系，才能保证其临床应用的可控性与可持续性^[19]。

6.2 标准化制备与质量控制难题

干细胞治疗疗效不稳定的一个重要原因在于细胞制备过程缺乏统一标准。不同来源干细胞在增殖能力、分化潜能、免疫调节特性以及旁分泌谱系方面存在显著差异。例如，同为间充质干细胞，骨髓来源、脂肪来源与脐带来源细胞在细胞表型表达、衰老速度及分泌因子组成上均可能不同，这使得临床结果在不同研究之间难以直接对比。

此外，干细胞体外培养扩增过程本身也可能导致功能衰退或表型漂移。培养基成分、血清来源、氧浓度、培养密度、传代次数以及冻存复苏条件等因素均可能影响细胞活性与旁分泌能力。特别是在多次传代后，干细胞可能出现复制性衰老，表现为增殖能力下降、分化效率降低以及炎症因子表达增加，从而削弱治疗效果并增加潜在风险。

因此，未来干细胞临床转化的关键在于建立更严格的质量控制体系。该体系不仅应包括传统的细胞活性检测与表型鉴定（如表面标志物表达），还应引入功能性评价指标，例如免疫调节能力检测、旁分泌因子谱分析、外泌体产量与成分检测，以及遗传稳定性和染色体异常筛查等。同时，建立符合 GMP（良好生产规范）的规模化制备流程、完善批次一致性评价标准，也是推动干细胞疗法产业化与临床规范化的必要前提。

6.3 给药途径与剂量优化问题

干细胞治疗在临床实践中通常采用静脉注射、局部注射、腔内注射以及组织工程支架植入等多种递送方式。不同给药途径直接影响细胞的归巢效率、局部存活率及作用持续时间，因此是决定疗效差异的重要因素之一。

静脉注射操作简便，适用于系统性疾病或多器官损伤干预，但存在细胞“肺部滞留效应”，即大量干细胞可能在肺微血管中被截留，导致到达靶组织的比例降低。同时，静脉输注也存在一定栓塞风险，尤其在细胞聚集或剂量较高时需要谨慎控制。局部注射可提高靶组织细胞浓度，增强局部修复效果，但其缺点在于细胞容易受到局部炎症、缺氧及机械压力影响，导致存活时间较短。组织工程支架植入则能够为细胞提供更稳定的生存环境，提高细胞黏附与定植效率，但其制备成本高、操作复杂且材料生物相容性需要严格评估。

在剂量方面，目前尚缺乏统一的临床共识。剂量不足可能导致治疗效应不显著，而剂量过高则可能引发免疫异常、炎症反应或微循环阻塞等风险。因此，未来研究应结合疾病类型、损伤程度及患者个体差异，探索个体化剂量方案，并通过大样本随机对照临床试验明确最佳剂量区间。此外，重复给药策略、细胞预处理策略（如低氧预处理、基因修饰）以及靶向递送技术，也可能成为提升疗效的重要优化方向。

6.4 外泌体与无细胞治疗的发展趋势

随着研究深入，越来越多证据表明干细胞的治疗作用在很大程度上依赖其旁分泌效应，而非单纯细胞替代。这一认识推动了外泌体与无细胞治疗（cell-free therapy）的快速发展。外泌体作为干细胞分泌的重要活性载体，能够携带 microRNA、蛋白质及脂质信号分子，并在组织修复、抗炎调控与血管生成等过程中发挥关键作用。相比细胞移植，外泌体不具备复制能力，免疫原性

更低，且更便于保存、运输与剂量控制，因此在临床转化层面具有更高的安全性优势。

然而，外泌体治疗的规范化仍面临一系列技术瓶颈。例如，外泌体提取纯化方法差异较大，目前常见方法包括超速离心、膜过滤、免疫亲和捕获等，但其产量、纯度与功能成分可能存在显著波动。与此同时，外泌体内部载荷复杂且动态变化，不同细胞来源、培养条件及刺激状态都会影响其生物活性，导致治疗效果难以标准化。此外，外泌体在体内的靶向递送效率仍有限，可能出现非特异性分布或快速清除，从而降低治疗持续性。

未来发展趋势可能集中在三个方向：第一，建立外泌体制备与质量控制标准体系，包括粒径分布、标志物检测、载荷成分鉴定及功能评价；第二，结合纳米医学与生物材料技术提升外泌体靶向递送能力，例如通过表面修饰实现特定组织定位；第三，发展“工程化外泌体”策略，通过装载特定核酸或蛋白分子实现精准干预，从而提升其治疗效果与可重复性^[20]。随着相关技术成熟，外泌体及其他无细胞治疗模式有望成为未来再生医学与抗衰老干预的重要突破口，并推动干细胞治疗从实验探索走向更可控、更安全的临床应用阶段。

7 结论

干细胞技术作为再生医学的重要组成部分，在组织修复与衰老干预领域展现出广阔的研究价值与应用前景。随着衰老相关疾病负担持续加重，如何有效恢复组织再生能力、改善衰老微环境并延缓器官功能退化，已成为当前生物医学研究与临床治疗的重要方向。在此背景下，干细胞因具备自我更新、多向分化以及显著的免疫调控与旁分泌效应，为组织再生修复与抗衰老干预提供了新的治疗思路与技术路径。

综合现有研究进展可见，干细胞促进组织修复并非单纯依赖细胞替代，而是通过多机制协同作用实现系统性调控，其核心机制包括旁分泌释放生长因子与细胞因子、调节免疫炎症反应、促进血管生成与微循环改善、抑制氧化应激及改善线粒体功能等。这些作用能够在损伤组织中重塑微环境稳态，激活内源性修复过程，从而提升组织再生效率并改善功能恢复质量。

近年来，间充质干细胞及其衍生外泌体在皮肤创面愈合、糖尿病慢性创面修复、骨软骨再生、心血管缺血损伤恢复以及神经退行性疾病干预等领域取得了较为丰富的实验研究与部分临床探索成果。尤其是外泌体介导的无细胞治疗策略，因其安全性更高、可控性更强以及便于储存运输等优势，逐渐成为干细胞治疗的重要发展方向，为再生医学与抗衰老干预提供了新的技术突破口。

然而，干细胞治疗在临床转化过程中仍面临多方面挑战，包括潜在致癌风险与长期安全性问题、细胞制备与质量控制缺乏统一标准、疗效一致性与可重复性不足，以及递送途径与剂量优化尚未形成明确共识等。这些问题限制了干细胞疗法在临床中的广泛应用与规范化推广。

未来研究应进一步深化对干细胞作用机制的分子层面解析，明确关键调控信号通路及其与衰老微环境之间的动态关系；同时，应建立更完善的标准化制备体系与质量评价指标，推动干细胞与外泌体治疗走向可控化、规模化与临床规范化。此外，加强长期随访与大样本随机对照临床试验，将有助于进一步验证其疗效与安全性，并为干细胞技术在抗衰老与再生医学领域实现更安全、更高效的临床应用奠定坚实基础。

参考文献：

- [1] 王玮, 赵晓蕾. 干细胞衰老与抗衰老的研究进展[J]. 中华老年医学杂志, 2023, 42(8): 1234 - 1240.
- [2] 杨莹, 吴迪, 黄河清. 间充质干细胞旁分泌作用在组织修复中的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(21): 2783 - 2788.
- [3] 袁宝珠. 干细胞基本特性及临床应用展望[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(4): 512 - 518.
- [4] 李娜, 张凯. 衰老背景下干细胞治疗与组织微环境调控[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2021, 37(9): 854 - 862.
- [5] 王新伟. 间充质干细胞治疗骨关节炎软骨损伤的机制及进展[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(31): 4523 - 4530.
- [6] 陈曼雨, 王启光, 樊渝江. 间充质干细胞来源外泌体促进组织再生与重建的研究进展[J]. 四川大学学报(医学版), 2021, 52(6): 745 - 752.
- [7] 王傲晨, 陈旭. 间充质干细胞外泌体通过免疫调节促进组织再生的研究进展[J]. 中国医科大学学报, 2020, 49(10): 954 - 957.
- [8] 刘宇. 间充质干细胞来源外泌体分离、鉴定技术及应用[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(17): 2857 - 2865.

- [9] 周强, 何俊. 干细胞调控氧化应激与线粒体功能的研究进展[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2022, 36(2): 198 - 204.
- [10] 刘紫薇, 时权, 王思拓, 徐娟. 间充质干细胞来源外泌体在皮肤损伤修复中的研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2022, 41(8): 712 - 718.
- [11] 段育任, 赵雨晨, 宋文禹, 等. 提高间充质干细胞外泌体创面修复疗效的研究进展[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2023, 39(7): 427 - 433.
- [12] 陈俊, 李晓明. 间充质干细胞外泌体在骨关节炎治疗中的应用及机制[J]. 中华关节外科杂志, 2022, 16(2): 196 - 201.
- [13] 黄俊刚, 庄建, 陈寄梅, 郑少忆, 朱平. 间充质干细胞治疗心肌梗死的研究进展[J]. 岭南心血管病杂志, 2016, 22(2): 231 - 236.
- [14] 孙维兴, 赵永超, 赵然尊. 间充质干细胞移植治疗心肌梗死: 问题、症结及新突破[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(19): 3103 - 3109.
- [15] 张静, 李强. 诱导多能干细胞 (iPSC) 研究进展及其安全性评价[J]. 遗传, 2018, 40(10): 1045 - 1054.
- [16] 陈强, 林颖. 干细胞及外泌体在周围神经损伤修复中的应用进展[J]. 神经再生研究, 2025, 20(3): 375 - 382.
- [17] 李明, 王玲. 干细胞治疗的免疫调节及组织修复效果评价[J]. 中华细胞与干细胞杂志, 2019, 11(4): 299 - 305.
- [18] 赵鹏, 马丽. 干细胞制备工艺与质量控制研究进展[J]. 中国生物工程杂志, 2020, 40(7): 45 - 52.
- [19] 周岩, 刘雪. 干细胞治疗临床试验中的安全性评估与剂量优化[J]. 中华临床医师杂志, 2021, 15(5): 78 - 83.
- [20] 李涛, 陈震. 干细胞外泌体纯化与靶向递送技术研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2023, 58(15): 1811 - 1819.

Mechanisms and Research Progress of Stem Cells in Tissue Repair and Aging Intervention

MOU Duoduo

(Universiti Teknologi Malaysia, Skudai, Johor 81310, Malaysia)

Abstract: The accelerating aging population has made age-related degenerative diseases and impaired tissue repair major public health concerns. Owing to their capacities for self-renewal, multilineage differentiation, and immunomodulation, stem cells have demonstrated significant potential in tissue regeneration and aging intervention. In recent years, mesenchymal stem cells, induced pluripotent stem cells, and their derived exosomes have achieved substantial experimental and clinical progress in the repair of bone, skin, myocardial, and nervous system injuries. Their therapeutic effects are mainly associated with paracrine regulation, remodeling of the immune microenvironment, promotion of angiogenesis, suppression of oxidative stress, and improvement of mitochondrial function, showing potential value in delaying cellular senescence phenotypes and alleviating age-related functional decline. This paper reviews the key mechanisms by which stem cells contribute to tissue repair and aging intervention, summarizes recent research progress, and further analyzes challenges in clinical translation, including safety risks, ethical controversies, and standardized preparation, with the aim of providing references for optimizing strategies in regenerative medicine and anti-aging interventions.

Keywords: stem cells; tissue repair; aging intervention; regenerative medicine; exosomes