

# 推荐性国家标准

## 项目申报书

项 目 名 称 : 细胞外囊泡体提取纯化方法  
评价通则

技 术 归 口 单 位 : 全国医用临床检验实验室和  
(或技术委员会) 体外诊断系统标准化技术委  
员会 (SAC/TC 136)

提 出 日 期 : 2025 年 02 月 27 日

## 一、基本信息

中文名称	细胞外囊泡提取纯化方法评价通则		
英文名称	Extracellular Vesicle General Principles for Evaluation of Extraction and Purification Methods		
标准性质	<input checked="" type="checkbox"/> 推荐性国家标准 <input type="checkbox"/> 指导性技术文件		
制定/修订	<input checked="" type="checkbox"/> 制定 <input type="checkbox"/> 修订	被修订标准号	/
是否采标	<input type="checkbox"/> 是 <input checked="" type="checkbox"/> 否	采标类型	/
采标号	/	采标中文名称	/
项目周期	<input type="checkbox"/> 12 个月 <input type="checkbox"/> 16 个月 <input checked="" type="checkbox"/> 18 个月		
上报单位	全国医用临床检验实验室和体外诊断系统标准化技术委员会		
技术归口单位 (或技术委员会)	全国医用临床检验实验室和体外诊断系统标准化技术委员会 (SAC/TC136)		
主管部门	国家药品监督管理局 (464)		

## 二、论证评估报告

### （一）制修订推荐性国家标准的必要性、可行性

【立项必要性包括但不限于：经济社会和产业发展的需求；相关法律法规、政策规划的要求；标准实施后重大经济、社会、生态效益分析。项目可行性包括但不限于：产业发展情况；有关技术的成熟度和经济性分析；如果实施标准对企业生产经营成本影响较大，应进行综合成本分析；已经具备的研究基础和条件等】制定推荐性国家标准的必要性

#### 1. 制定推荐性国家标准的可行性

##### 1.1 细胞外囊泡（EVs）作为生物标志物的优势

细胞外囊泡（Extracellular Vesicles, EVs，以下简称 EVs）是由细胞释放的亚微米/纳米级具有膜结构的小泡（如外泌体、微泡、凋亡小体等），携带蛋白质、核酸、脂质等生物活性分子，参与细胞间通讯。其用途广泛，涵盖医学、生物技术等多个领域。

EVs 具有很多的特性：1）直接来自于病变细胞的 EVs，相比来自于多器官分泌的传统生物标志物，特异性较高；2）EVs 能够实时反映细胞状态，因此可以全面地反映疾病状态，同时也可以动态的追踪疾病的进展；3）EVs 包裹母细胞来源的蛋白质、核酸、脂质等分子，可以提供多组学信息。EVs 富集疾病相关分子（如肿瘤特异性突变核酸），即使含量极低也能被检测，灵敏度高；4）EVs 广泛存在于血液、尿液、唾液、乳汁等体液中，可通过非侵入方式获取样本。基于以上原因，EVs 已经成为重要的生物标志物。

##### 1.2 细胞外囊泡（EVs）缺乏标准化的应用困境

###### （1）EVs 的自身特性

EVs 的分离和纯化方法多种多样，包括超速离心、沉淀、免疫亲和捕获、尺寸排阻层析等。由于不同的方法基于不同的物理或化学原理，导致 EVs 亚群和污染物组成差异显著，不同方法的效率和纯度差异较大。密度梯度离心法的原理是通过颗粒的密度不同进行分离，不同实验室使用梯度介质种类（如蔗糖 vs. 碘克沙醇）、离心参数（转速、时间、温度）或样本预处理方法的差异，可能导致 EVs 纯度、回收率和功能分析结果不一致。如果没有统一的标准，不同研究之间的数据难以比较，甚至可能得出矛盾的结论。

对于提取后细胞外囊泡的表征也严重影响了数据的可重复性以及可比性。如：在表征 EVs 尺寸和浓度时，纳米颗粒追踪分析（Nanoparticle Tracking Analysis, NTA）是应用比较广泛的一种技术，但其结果高度依赖于标准操作程序（SOP）的规范性和一致性。不同实验室在样本制备与稀释，仪器校准与参数设置，环境控制与操作稳定性以及数据分析方法的不同，均会造成结果无法平行比较。提取后 EVs 的纯度和回收率也是评估分离方法有效性的核心指标。

由于 EVs 的相关特性，因此在储存和运输过程中也有其特殊性。如：运输过程中的震荡、温度波动可能导致囊泡破裂或内容物泄漏；冷冻保存中，EVs 的磷脂双分子层易受反复冻融损伤，需尽量减少冻融次数，并添加冻存保护剂；蛋白质和核酸标志物可能随时间降解，需低温保存，长期保存可能导致 EVs 聚集成团，影响下游应用（如流式检测、药物递送）等。因此需要根据下游应用优化运输和保存策略，才能最大程度维持 EVs 的生物活性，为疾病诊断、治疗及基础研究提供可靠保障。

以上这些挑战大多都是缺乏统一的标准化流程，导致结果的可重复性和可靠性受到影响。因此对相关流程的标准化，不仅可以提高数据的可重复性和可比性，也有利于进一步优化提取纯化技术，进而提高对于检测和诊断准确性的提升效果。

## （2）精准医疗与健康中国战略的迫切需求

EVs 携带的核酸、蛋白质等分子信息可反映疾病特异性变化，在肿瘤、神经退行性疾病、心血管疾病等领域具有独特诊断价值。《“健康中国 2030”规划纲要》明确提出“推动精准医疗技术研发与转化”，而标准化是技术落地的基石。通过制定 EVs 诊断试剂标准，可加快 EVs 诊断产品的开发上市，加速实现提升疾病早筛覆盖率、降低医疗成本的目标。

因此，针对不同方法的技术特点，建立兼顾不同方法学的国家标准，将有助于 EVs 相关体外诊断产品的研究、开发与评价，从而有助于为患者提供个性化的诊疗方案，在提高患者临床获益中具有重要意义。建立以临床结果一致性为导向的，不同方法学 EVs 检测一致性的技术标准，从而最大程度地协调方法学间的一致性。推动、促进行业发展，解决全行业发展的实际问题。

## 2. 制定推荐性国家标准的可行性

### 2.1 产业发展情况

## 2.11 国内外市场规模增长

据 QYResearch 调研显示, 2023 年全球细胞外囊泡疗法市场规模大约为 8.21 亿美元, 预计 2030 年将达到 16.37 亿美元, 2024-2030 期间年复合增长率(CAGR) 为 10.4%。这表明细胞外囊泡产业在全球范围内呈现出良好的发展态势, 市场对细胞外囊泡诊断试剂的需求也在不断增加。

2023 年, 中国细胞外囊泡液体活检市场规模达到约 45 亿元人民币, 较 2022 年的 38 亿元增长了 18.4%。随着政策支持、技术创新以及公众健康意识的提升, 中国市场在未来几年有望继续保持快速增长, 为细胞外囊泡诊断试剂的发展提供广阔的空间。

## 2.12 国内外企业积极参与

全球范围内有众多企业涉足细胞外囊泡领域, 如 FUJIFILM Diosynth Biotechnologies、EV Therapeutics、Cellular Biomedicine Group 等。国内细胞外囊泡诊断领域也呈现多元化发展, 涵盖试剂盒开发(热景生物、思路迪)、仪器创新(昱鼎生物、佰泰科技)及技术平台拓展(恩泽康泰)。国内外企业的积极参与推动了细胞外囊泡诊断试剂的技术创新和市场发展。

## 2.2 技术成熟度

### 2.2.1 提取方法

细胞外囊泡的分离技术已经取得了一定的进展, 如超速离心法、尺寸排阻色谱法、聚合物沉淀法、免疫磁珠法等。这些技术能够有效地分离出细胞外囊泡, 为后续的鉴定和分析提供了基础。

### 2.2.2 理化性质

对细胞外囊泡的理化性质已经基本达成共识。纳米颗粒跟踪分析 (NTA)、蛋白标志物(如 CD9/CD63/CD81) 检测等技术已经相对成熟, 能够准确地鉴定细胞外囊泡的存在和特性。

## 2.3 国际组织推动标准化

国际细胞外囊泡学会 (International Society for Extracellular Vesicles, ISEV) 等学术组织的成立, 极大地促进了细胞外囊泡研究领域的国际交流与合作。ISEV 在 2014 年、2018 年和 2023 年先后发布并升级了《细胞外囊泡研究的最小信息指南》(Minimal Information for Studies of Extracellular Vesicles, MISEV), 最新

的 2023 年版本，细化了 EVs 的分类，纳入了新兴提取方法的描述，以及对自动化平台的需求，同时在临床转化规范上进行了说明，这些指导原则有助于规范 EVs 的研究和应用。

#### 2.4 相关专业数据平台

EV-TRACK、ExoCarta、EVpedia、Vesiclepedia 等数据库为细胞外囊泡的研究提供了多层次的数据支持，为细胞外囊泡的成分分析和功能研究提供了宝贵资源。这些数据库的建立有助于 EVs 特异性标志物的发现与应用，使得研究人员能够更加方便地获取和分析细胞外囊泡的相关数据，也有助于细胞外囊泡鉴定标准的制定和验证。

#### 2.5 已经具备的研究基础和条件

国内在细胞外囊泡领域已经开展了大量的研究工作，发表了众多高质量的学术论文，并在一些关键技术取得了突破。

2015 年，思路迪诊断前瞻性地布局外泌体诊断前沿技术方向，8 年来陆续攻克多个技术难题，搭建了完整的基于外泌体的生物标志物发现及转化医学研究，建立了一系列产品开发管线，申请相关专利近 70 项。2024 年推出的外泌体卵巢癌检测试剂盒（商品名：泌思优）通过了国家药品监督管理局优先审批通道，获批 NMPA 三类医疗器械产品注册证上市。这款产品基于稳定的外泌体分离制备技术，对人血清外泌体中的生物标志物组合进行联合分析，它适用于临床上发现有盆腔肿块的妇女患者，并为其肿块的良、恶性鉴别提供辅助诊断信息。通过在 4 个临床中心先后开展的注册临床研究数据显示，产品在卵巢癌诊断中总体敏感性大于 95%，在上皮性卵巢癌和附件良性包块的鉴别诊断中特异性达到 90.2%。

团队中北京热景生物技术股份有限公司深耕细胞外囊泡诊断多年，构建了具有自主知识产权的糖链异常细胞外囊泡捕获及检测研发技术平台——GlyExo-Capture 技术平台，平台的“细胞外囊泡提取试剂盒”及“全自动样本处理系统”已获得药监局医疗器械证书。该方法可在短时间内以高通量从血清、尿液样品和细胞上清液中富集特异糖基化 EVs，实现细胞外囊泡的快速完整提取，通过检测其内容物（mRNA、miRNA、lncRNA、circRNA 等）该平台实现了细胞外囊泡的极速提取（全过程 11 分钟）。细胞外囊泡提取完整，纯度高，且内容物稳定，miRNAs 靶标检测变异系数（Coefficient of Variation, CV）<5%，技术成熟稳定重复性好。

团队中杭州昱鼎生物科技有限公司通过物理、化学、生物学的多种方法有机结合与应用，针对血液、尿液等多种体液中复杂杂质组分的去除进行了优化，在保证高得率条件下，有效提高了纯度，开发出高纯度外泌体提取系统。降低了后续外泌体鉴定和临床应用推广的难度。经过纳米颗粒跟踪分析技术（NTA）、Western Blot 和扫描电子显微镜等多种方法验证，表明所得外泌体纯度高、功能完整，并成功用于前列腺癌 mRNA 和肾癌 miRNA 诊断标志物的临床体外检测。

因此，我们计划针对细胞外囊泡的鉴定方法进行标准化，先统一评价标准，进一步可以制定样本在提取前的预处理、不同的提取方法的统一相关标准。

## **(二) 主要技术要求**

**【包括范围和主要技术内容等，修订项目应说明拟修订的内容，与原标准相比的主要变化。】**

该系列标准分为三个部分：

其中，第 1 部分：细胞外囊泡体外诊断系统 提取纯化方法评价通则

### **范围**

本文件建立了细胞外囊泡体外诊断系统的提取纯化方法评价通则。

本文件适用于实验室对于人体样品或者人细胞培养物中细胞外囊泡的提取纯化方法评价通则。

主要技术内容

### **1.术语和定义**

包括细胞外囊泡、外泌体、凋亡小体相关术语和定义等。

### **2.分类**

根据生物特性和形成过程不同，细胞外囊泡主要分为外泌体、微囊泡、凋亡小体等。

细胞外囊泡来源不同，其蛋白标志物有所差异。

### **3. 细胞外囊泡的蛋白质标志物**

详细描述各种标志物。

### **4. 概述**

细胞外囊泡存在于多种体液中，几乎所有的细胞都能够分泌。其内部包含了

多种生物活性成分，如蛋白质、核酸、脂类等。细胞外囊泡通过参与细胞间通信、细胞增殖、细胞迁移、血管新生、免疫调节等过程，对机体的生理和病理发挥着重要的调节作用。

### **5. 指标参数**

细胞外囊泡的鉴定方法，包括形态学、粒径大小分布、蛋白标志物等。

### **6. 附录**

#### **(三) 国内外标准情况、与国际标准一致性程度情况**

【包括国内相关标准情况，与拟制定标准的关系，范围包含但不限于相关国家标准、行业标准、地方标准、团体标准和企业标准；有关国际标准化组织、有关国家或地区的相关标准情况、主要内容；拟制定标准拟采用或参照哪些国际国外标准，并对一致性进行描述。】

现有国内外标准中，与细胞外囊泡相关的国际标准尚未发布。国内有 2 项相关专家共识（《细胞外囊泡分离与检测技术专家共识》和《细菌细胞外囊泡命名与分离检测中国专家共识》），3 项团体标准（T/CRHA 002—2021，《人多能干细胞来源的小细胞外囊泡》；T/FDSA 0049—2024，《人源间充质干细胞外泌体制备与检验规范》；T/CRHA 001—2021，《人间充质干细胞来源的小细胞外囊泡》）规范了不同来源的细胞外囊泡的相关技术要求。但是相关通用检测的标准尚未发布。

#### **(四) 与相关强制性标准、法律法规配套情况**

【包括国内有关强制性标准、法律法规情况，与拟制定标准的关系。】

在我国细胞外囊泡行业发展伊始的十年间，相关研究在中国逐渐开展，但由于发展初期整体缺乏系统性的政策及资金支持，技术积累较慢，产业应用较少，行业发展较国外相对滞后，目前面临的最大挑战是缺乏成熟的国家标准。基于细胞外囊泡在生物标志物方面的巨大潜力，2013-2023 年间，我国陆续出现了部分政策、专项支持、基金项目等，支持细胞外囊泡技术的快速发展，明确指出了其在未来的应用价值及前景方向。

以下为我国部分政策、专项支持等在细胞外囊泡技术相关领域的配套和支撑。

##### **1 《“十四五”生物经济发展规划》的支持**

2022年5月，国家发改委印发了《“十四五”生物经济发展规划》，明确提出“外泌体”的概念，并将其纳入国家经济发展战略，明确外泌体技术作为生物医药领域的重点发展方向，推动其在精准医疗和再生医学中的应用。

## 2 科技部的专项资助

科技部自2020年起通过国家重点研发计划持续资助干细胞及外泌体相关研究。例如，2020年“干细胞及转化研究”专项国拨经费达2.4亿元，支持外泌体在疾病治疗中的机制探索与转化应用。

2023年8月，国家科技部发布的《“常见多发病防治研究”重点专项2023年度项目申报指南》中明确指出：建立我国大规模、多中心的结肠管状腺瘤随访数据库及生物样本库，依托其建立并推广结肠管状腺瘤进展预测模型，制定疾病进展的风险精准评估体系；开发以3D内镜成像、全景重构智能胶囊内镜、人工智能辅助诊断支持系统、外泌体液体活检分子诊断与早期筛查等高新技术等为代表的多项新型诊疗技术，并开展相关应用评价；优化现有诊治策略，实现交叉学科前沿技术驱动下的早期筛查、干预模式的应用示范。

## 3 国家自然科学基金委对“细胞外囊泡”的相关资助逐年增加

2021年外泌体相关课题中标两千余项。以“外泌体”和“囊泡”作为关键词进行搜索，2023年国自然金额累计15464万元，同比去年和前年相对平稳。2023年立项近390项，超过前两年的立项数。

中国在细胞外囊泡领域的政策推出，标志着中国在这个新兴领域进入了快速发展阶段。近年来，国家发改委、国家科技部、国家基金委等部门的政策和专项支持，将为中国细胞外囊泡产业创造更为良好的发展环境。因此，随着国家政策的制定和相关标准的推动，未来细胞外囊泡产业将迎来快速发展。

## (五) 标准所涉及的产品、过程或者服务目录

【应尽可能详细列出所规范的产品、过程或服务的名称或清单。大类产品可通过举例方式进行细化说明。比如家用和类似用途电器包括什么？】

本标准为基础标准，不涉及具体产品

## (六) 可能涉及的相关知识产权情况

【应尽可能列出可能涉及的知识产权情况，包括采用其他标准涉及的版权情况，标准涉及专利情况等。】

1、一组外泌体中 miRNAs 在制备肾细胞癌标志物中的应用及其试剂盒（CN113278701B）；

2、一种基于 PEG 沉淀法与 SEC 柱法相结合的尿液外泌体提取试剂盒及应用（CN114397388B）；

3、用于外泌体提取的超滤管结构（CN219615282U）；

4、一种体液中提取外泌体的钠基蒙脱石（Na-MMT）吸附柱法（CN115537374B）；

## （七）征求国务院有关部门或关联 TC 意见的情况

【标准化对象如涉及国务院有关部门或关联 TC，应征求并提供相关部门（TC）的意见。】

SAC/TC136 主管部门为国家药品监督管理局，本提案主要针对用于提出要求，符合本技委会标准化业务范畴，与其他 TC 没有冲突和交叉情况。标准位于 TC136 标准体系免疫学门类通用标准 120.33.3。

## （八）经费预算

【应包括制定标准所需经费总额、国拨补助经费、自筹经费的情况。】

标准编制经费预算 20.0 万元，经费来源国家标准补助经费和单位自筹经费。其中，测试化验加工费 8.0 万元（用于标准试验比对验证），差旅/会议/国际合作与交流费 5.0 万元（用于标准编制过程中，调研交通、住宿、伙食补助费、召开研讨会时场地和餐饮费、国际合作交流费），专家咨询费 3.0 万元（用于会议邀请专家、标准审核专家的咨询费用），出版/文献/信息传播/知识产权事务费 4.0 万（用于资料查询、标准编制过程中资料印刷、文献购置等）。

## （九）项目进度安排

【标准进度一般按照标准制修订程序的各个阶段进行，应制定详细的工作计划，根据制修订周期细化组织起草、征求意见、技术审查等各阶段具体时间安排。】

标准计划 18 个月完成，详细工作计划如下：

标准起草 6 个月

标准验证 4 个月

征求意见 2 个月

意见处理 1 个月

技术审查 1 个月

材料完善、上报 1 个月

主管部门审核 3 个月

#### **(十) 需要申报的其他事项**

**【需要废止或修订其他标准的建议，以及其他需要说明的事项】**

无