

外泌体在慢性呼吸系统疾病治疗的研究进展

柳阳(综述),高静韬*(审校)

(首都医科大学附属北京胸科医院,北京市结核病胸部肿瘤研究所,临床试验机构管理办公室,北京 101149)

【摘要】慢性呼吸系统疾病(chronic respiratory diseases, CRD)危害严重,病程长,现有临床治疗以对症为主,不能实现基本的修复。本文系统梳理外泌体在慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、哮喘、肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)、慢性肺炎、肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)等主要慢性呼吸系统疾病中的基础研究及初步临床探索进展,全面归纳外泌体通过修复肺泡屏障、抑制气道重塑、减轻肺纤维化等核心机制发挥治疗作用的研究依据,重点聚焦雾化吸入这一肺部靶向给药途径的转化应用成果,同时客观分析当前仍存在分离纯化、机制解释和临床转化等困难,但未来可以通过标准化建设、相关技术改进使外泌体成为重要的治疗手段。

【关键词】外泌体;慢性呼吸系统疾病;无细胞治疗

【中图分类号】 R329.24

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2026.05.015

【文章编号】 1007-3205(2026)05-0601-07

慢性呼吸系统疾病(chronic respiratory diseases, CRD)是一组以气道、肺实质及肺血管持续性损伤、炎症反应异常激活为核心特征的疾病总称,主要包括慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、哮喘、肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)、慢性肺炎、肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)等,其病程迁延反复、呈进行性发展,最终可导致不可逆的肺功能衰退,严重威胁人类身心健康,同时带来沉重的全球及我国公共卫生与经济负担,已成为全球公共卫生领域亟待解决的重大议题。当前,临床针对此类疾病的治疗手段仍存在明显局限,难以实现根本性修复与病情逆转,因此,探索并应用新型高效的治疗策略,已成为缓解疾病负担、改善患者预后的迫切需求,而外泌体作为一种新型无细胞治疗载体,为该领域的突破带来了全新希望。针对当前CRD临床治疗困境,全面覆盖主流慢性呼吸疾病类型、系统整合核心作用机制、聚焦肺部靶向给药转化实践,现将外泌体在CRD治疗及研究进展综述如下。

1 慢性呼吸系统疾病负担及其危害

2024年,全球疾病负担报告,1990-2023年全球CRD标准化患病率逐渐上升,从10万人口235

例升至2870例,增幅为22.1%;病死率略有上升,年死亡360万人,占年死亡总人数4.1%。CRD带来的高疾病负担将持续到2035年以后。我国部分CRD流行病学调查结果表明我国CRD患病率正逐年上升^[1-2]。

CRD主要以进展缓慢、病程迁延、病理改变不可逆为特点,危害大,表现为肺组织进行性损伤和肺功能不可逆性退化,累及全身多系统,影响生存质量和生存期。任何CRD均为气道或肺组织慢性炎症和结构破坏引起,长期反复病理刺激可逐渐损伤肺通气和气体交换功能,导致不可逆性肺功能降低,晚期多伴呼吸衰竭等严重症状,直接威胁生命。CRD病程长,造成肺部器质性损伤,可引发全身多系统受累带有心理负担,易产生焦虑、抑郁等心理症状;CRD可导致劳动力降低甚至丧失,影响家庭生活和社会参与,生理心理均带来一定负担。

2 慢性呼吸系统疾病治疗现状

目前对CRD的干预仍以对症缓解为主,不同CRD治疗方案各不相同。COPD主要以支气管扩张剂和吸入性激素缓解症状、延缓肺功能下降为主,晚期可予以氧疗或无创通气,疗效较差,且易引起不良反应^[3];哮喘以吸入性激素联合长效 β

[收稿日期]2026-03-07

[作者简介]柳阳(2001-),男,北京通州人,首都医科大学附属北京胸科医院医学硕士研究生,从事呼吸系统疾病诊治研究。

*通信作者。E-mail:jingtaogao88@126.com



2受体激动剂抑制炎症、缓解痉挛为主，重度哮喘可以选择生物靶向药治疗，但目前方法无法阻止气道重塑，且长期使用易引起局部副反应和耐药性^[4]。PF主要使用吡非尼酮等治疗以延缓纤维化进展，但无法逆转已形成病灶，终末期患者理论上可以肺移植根治，但往往因供体不足、排异反应等限制难以实施^[5]。慢性肺炎以抗感染药物及对症治疗为主，主要通过抗炎药治疗，但无法修复已形成的肺组织损伤，长期使用抗生素易产生耐药性，容易反复甚至发展为PF^[6]；PH以血管扩张药等为主治疗以压力降低、延缓心力衰竭为目标，但往往也无法彻底治愈，需要长期管理^[7]。长期使用药物产生的耐药性和不良反应会在一定程度上降低患者的治疗依从性和生存质量，难以从根本上解决CRD带来的公共卫生负担。

3 外泌体的来源、生物学特性及作用机制

外泌体是细胞主动分泌出细胞外的纳米级微泡结构，外围有双层脂质膜包裹。外泌体的作用是参与细胞之间信号传递，传导生物活性分子跨细胞转运^[8]。外泌体可以与靶细胞相结合，通过信号传递控制细胞行为^[9]。

3.1 外泌体的来源 CRD中的治疗性外泌体主要来源于各类干细胞，主要来源为间充质干细胞（mesenchymal stem cells, MSCs）、诱导多能干细胞（induced pluripotent stem cells, iPSCs）、月经血来源子宫内膜干细胞（menstrual blood-

derived endometrial stem cells, MenSCs），各类来源均有明确的研究证实，其中MSCs是最主要来源，Ding等^[10]证明各种组织来源的MSCs如骨髓来源间充质干细胞（bone marrow-derived mesenchymal stem cells, BM-MSCs）分泌外泌体可通过调节免疫应答、促进肺组织修复等机制辅助CRD治疗；Liang等^[11]证明人脐带间充质干细胞（human umbilical cord mesenchymal stem cells, hUC-MSCs）来源外泌体可通过抑制单核-巨噬细胞迁移减轻PF程度；iPSCs来源外泌体的免疫调节能力优于传统MSCs来源外泌体且可规模化生产，Li等^[12]研究发现其免疫调节能力优于传统MSCs来源外泌体且可规模化生产，可为疾病规模化治疗提供技术支撑；MenSCs来源的外泌体极具潜力，Sun等^[13]证实MenSCs分泌的外泌体可通过递送微小RNA-Let-7调控肺组织线粒体DNA损伤及炎症小体激活，显著减轻PF进程，为治疗提供新的干细胞来源路径。

其他细胞来源治疗性外泌体（如巨噬细胞来源外泌体^[14]等）已开展了其他系统疾病的应用研究，但对CRD的相关研究仍很有限，且均为初步试验阶段，尚未形成成熟、系统的治疗体系，无需对此展开具体论述。

3.2 外泌体的生物学特性及作用机制 外泌体可通过多靶点、多通路的调控机制，在修复CRD受损肺泡屏障、拮抗病理性气道重塑及抑制PF进程中发挥保护效应。见图1、表1。

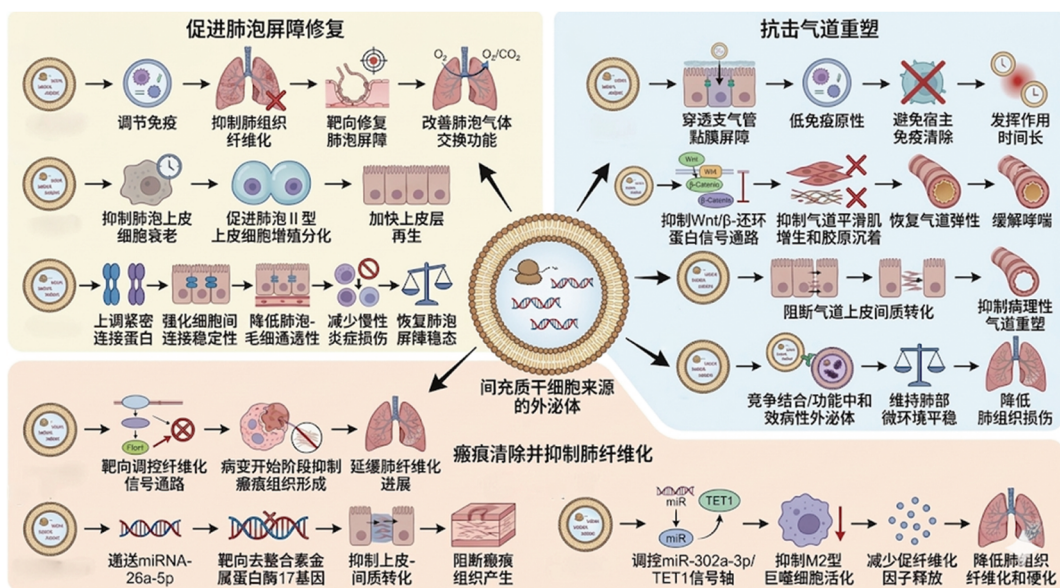


图1 外泌体生物学特性及作用机制

3.2.1 促进肺泡屏障修复 外泌体是MSCs介导肺保护的载体，可靶向调节肺泡上皮细胞功能、

抑制纤维化进程以修复CRD受损肺泡屏障的机理已被许多研究所发现。Assar等^[15]通过研究证实，

表1 外泌体生物学特性相关实验及结论

| 实验名称 | 实验结论 | 外泌体生物学特性 |
|---|---|-----------------------------|
| 胎盘MSCs外泌体治疗系统性硬化症合并间质性肺病的病例研究 | 胎盘MSCs外泌体可显著改善系统性硬化症患者间质性肺病的临床表现 | 免疫调节、组织修复、临床应用安全性高 |
| 工程化MSCs外泌体靶向衰老肺泡上皮细胞治疗PF | 工程化MSCs外泌体可靶向清除衰老肺泡上皮细胞,有效缓解PF进程 | 靶向递送性、抗纤维化、调控细胞衰老 |
| BM-MSCs外泌体治疗哮喘的疗效研究 | BM-MSCs外泌体可改善哮喘病理损伤,发挥抗炎与免疫调节作用 | 抗炎活性、免疫调节、肺部疾病靶向适配性 |
| 细胞外囊泡在肺部疾病中的作用机制、生物标志物及治疗价值综述 | 细胞外囊泡参与肺部疾病发病调控,可作为肺病诊断标志物与治疗载体 | 多效生物学功能、肺部靶向富集、诊疗双重价值 |
| hUC-MSCs外泌体微小RNA-26a-5p靶向去整合素金属蛋白酶17基因抑制矽肺EMT | hUC-MSCs外泌体通过微小RNA-26a-5p靶向去整合素金属蛋白酶17基因,阻断矽肺EMT进程,减轻PF | 微小RNA介导信号调控、抗纤维化、靶向抑制病理通路 |
| iPSCs外泌体通过微小RNA-302a-3p/10-11易位蛋白1(Ten-eleven translocation dioxygenases 1, TET1)轴调控M2型巨噬细胞治疗PF | iPSCs外泌体可抑制PF中M2型巨噬细胞极化,发挥抗纤维化作用 | 免疫调节(巨噬细胞极化)、微小RNA靶向调控、抗纤维化 |

胎盘MSCs来源的外泌体可调节免疫、抑制肺组织纤维化,靶向修复肺泡屏障,改善肺部临床症状和肺泡气体交换功能。Long等^[16]利用工程化MSCs来源外泌体特异性靶向衰老肺泡上皮细胞,抑制细胞衰老,促进肺泡II型上皮细胞增殖和分化,加快肺泡上皮层再生。此外,两类外泌体均可上调肺泡上皮细胞紧密连接蛋白,强化细胞间连接稳定性,降低肺泡-毛细血管通透性,减少慢性炎症对肺泡屏障的不断损伤,最终恢复肺泡屏障的稳态。

3.2.2 抗击气道重塑与减轻组织损伤 CRD导致的呼吸道结构病理性重塑,有研究表明外泌体通过支气管黏膜屏障或浸润到支气管外组织发挥修复作用,需要外泌体具有穿透力强且低免疫原性,避免了转基因应用时宿主免疫系统监视和清除外泌体,且在病灶处持续存在;Yuan等^[17]通过实验结果发现MSCs来源外泌体可以通过抑制Wnt/ β -连环蛋白信号通路,抑制哮喘患者气道平滑肌增生和胶原沉着,恢复气道弹性、缓解哮喘。同时MSCs来源外泌体可阻断气道上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),从多个角度抑制病理性气道重塑;Park等^[18]发现治疗性外泌体可以通过竞争结合或功能中和拮抗致病性外泌体组织破坏效应,维持肺部微环境平稳,降低肺组织损伤。

3.2.3 瘢痕清除抑制PF PF的主要病理改变是受损肺组织被瘢痕组织取代,肺脏正常气体交换功能不可逆性丧失,对于上述慢性进展性肺脏病变,外泌体具有良好的生物相容性。外泌体具有天然的脂质双层膜结构,可携带多种生物活性物质,可在肺局部微环境中保持结构稳定,可传导多种调控信号,无明显病理性免疫排斥性反应。

Zhao等^[19]研究发现,外泌体通过靶向调控纤维化相关信号通路,在病变开始阶段抑制瘢痕组织形成,延缓PF的进展;外泌体递送的微小RNA-26a-5p是关键调控分子,可特异性靶向肺细胞内去整合素金属蛋白酶17基因,抑制上皮-间质转化,从源头阻断瘢痕组织产生。Zhou等^[20]采用iPSCs来源的外泌体调控微小RNA-302a-3p/TET1信号轴,可特异性抑制促纤维化M2型巨噬细胞活化,减少促纤维化因子释放,从而降低肺组织纤维化和硬化。

4 外泌体在慢性呼吸系统疾病治疗中的研究进展

外泌体能承载来源细胞(如MSCs)的组织修复、抗炎、免疫调节等核心治疗功能。外泌体的生物相容性好、低免疫原性以及组织穿透性好,又具有雾化吸入等非入口给药的优势,能够避免干细胞治疗的安全隐患和技术不足。外泌体在COPD、哮喘、PF、慢性肺炎、PH等CRD中的治疗优势在相关的基础研究与临床探索中逐渐显现。

4.1 外泌体在COPD治疗中的研究进展 在COPD的无细胞治疗研究中, MSCs来源外泌体凭借靶向抗炎、抑制肺泡结构破坏、调控肺微血管内皮细胞凋亡等效应,已经成为极具转化前景的干预策略。该疗效主要依托外泌体促进肺泡屏障修复、抗击气道重塑与减轻组织损伤的核心机制,针对性改善COPD所致的肺泡破损、气道炎症及肺组织病理性损伤。中国组织工程学者利用脂多糖和烟熏创建COPD大鼠模型,头对头研究雾化吸入和尾静脉注射BM-MSCs来源外泌体的治疗效果,明确雾化吸入优于尾静脉注射,能减轻肺组织胶原沉积的确凿证据,为外泌体的给药提供具

体的量化依据, 最优干预剂量可明显降低血清和支气管肺泡灌洗液白细胞介素 1β (interleukin- 1β , IL- 1β)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)^[21]; Song等^[22]从肺微血管保护的角度揭示的机制, BM-MSCs外泌体通过递送微小RNA-30b靶向抑制Wnt5a, 减少肺微血管内皮细胞凋亡, 降低肺泡破坏指数; 遵义医科大学附属医院聂进团队进一步研究, 发现hUC-MSCs来源外泌体可靶向作用于Toll样受体4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号轴, 使COPD模型大鼠肺泡扩张指数下降50%, 支气管肺泡灌洗液白细胞介素6、TNF- α 等炎症因子含量下降超过60%, 相关研究结果为该疗法临床转化提供理论支撑^[23]。Ridzuan等^[24]证实hUC-MSCs经气管内给药可显著缓解烟熏引发的大鼠气道炎症与肺气肿样病变, 改善肺顺应性, 为人源外泌体的临床转化提供高质量的基础研究支持。

4.2 外泌体在哮喘治疗中的研究进展 哮喘的特征是气道炎症、气道高反应性、分泌大量黏液等。基础实验发现不同来源的外泌体可通过不同机制缓解哮喘气道炎症: 该疗效主要依托外泌体抗击气道重塑与减轻组织损伤的核心机制, 针对性缓解哮喘所致的气道炎症、气道高反应性症状。Dong等^[25]报道hUC-MSCs来源外泌体可通过抑制肿瘤坏死因子受体相关因子1表达重塑巨噬细胞极化进而抑制NF- κ B信号通路减轻重度激素抵抗哮喘小鼠的气道炎症和高反应性; Jung等^[26]报道脂肪MSCs来源外泌体通过激活信号转导和转录激活3因子信号通路进而抑制NF- κ B信号通路, 调节哮喘患者外周血单个核细胞的细胞因子表达进而促进调节性T细胞增殖; Shahzad等^[27]报道聚乳酸-羟基乙酸共聚物包裹MSCs外泌体联合过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 激动剂的新型联合治疗策略有效改善外泌体的稳定性与生物利用度, 优于单一外泌体或过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 激动剂治疗; Yusof等^[28]报道系统评估hUC-MSCs来源外泌体经雾化吸入给药治疗哮喘与慢性阻塞性疾病的肺安全性、耐受性与初步疗效, 为外泌体经雾化途径靶向干预慢性气道炎症性疾病的临床转化与规范化研究提供早期临床实践支持。

4.3 外泌体在PF治疗中的研究进展 针对PF瘢痕增生、胶原过度沉积的核心病理改变, 外泌体凭借瘢痕清除、抑制PF以及抗击气道重塑与减轻组织损伤的双重机制发挥干预作用, 切实逆转肺

部纤维化病变、减轻肺组织损伤。清华大学团队研究了雾化吸入hUC-MSCs来源外泌体治疗PF的安全性, 建立外泌体制备与质控体系。动物实验表明外泌体可使PF小鼠的生存率从20%提高至80%。I期临床试验表明雾化给药可改善患者肺功能, 无不良事件, 基本满足临床转化研究的条件。在机制探索上发现外泌体可上调肺组织微小RNA-486-5p, 促使肺泡巨噬细胞向抗炎、抗纤维化的M2型极化, 降低促炎巨噬细胞比例。抑制NF- κ B炎症通路, 抑制Th1/2/17免疫反应、促进Treg细胞, 阻断炎症级联反应。上调白细胞介素10 (interleukin-10, IL-10)、基质金属蛋白酶13 (matrix metalloproteinase-13, MMP13)和肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF)等抗纤维化基因, 下调促纤维化的分泌型磷蛋白1 (secreted phosphoprotein 1, SPP1), 减少胶原沉积、修复肺组织损伤。该项研究证实hUC-MSCs来源外泌体具有免疫原性低、理化稳定、可雾化靶向肺部, 多活性组分协同抗炎症的生物学特性优势^[29]; 上海瑞金医院瞿介明团队^[30]临床级雾化同种异体脂肪干细胞来源外泌体研究建立了适应药品生产质量管理规范要求的肺靶向外泌体制备、质量控制、雾化递送体系。使用铜绿假单胞菌诱导小鼠肺损伤模型获得雾化外泌体体内生物分布及最佳剂量, 表明通过抑制肺部炎症反应可增加模型小鼠生存率、减少肺组织损伤。结合24名健康志愿者I期研究验证不同剂量梯度雾化外泌体短期安全、耐受性良好, 无严重不良事件, 填补了肺靶向雾化外泌体临床应用安全性数据缺乏的空白; Yuan等^[31]发现靶向肌成纤维细胞的RDYH58功能性外泌体可以通过调节磷脂酰肌醇3-激酶 (phosphatidylinositol 3-Kinase, PI3K)/蛋白激酶B (protein kinase B, Akt)信号通路, 从而特异性抑制肌成纤维细胞活化、胶原产生从而治疗PF; 广东省人民医院团队^[32]比较iPSC-MSCs和BM-MSCs来源外泌体抗纤维化结果显示, iPSC-MSCs来源外泌体通过递送三重基序蛋白31 (tripartite motif-containing protein 31, TRIM31)调控己糖激酶2介导的成纤维细胞活化效果优于BM-MSCs来源的外泌体。

4.4 外泌体在慢性肺炎治疗中的研究进展 治疗性外泌体已被广泛应用于慢性肺部炎症 (多为COPD继发性)的无细胞治疗。外泌体主要依靠抗击气道重塑与减轻组织损伤、瘢痕清除并抑制PF的核心作用, 遏制肺部慢性炎症迁延, 同时缓解

胶原沉积、阻断气道病理性重构,从抗炎、抗损伤两方面改善肺部病变。沈阳医学院附属中心医院王敏等^[21]研究发现雾化吸入BM-MSCs来源外泌体可直接作用于肺部,以更低剂量改善肺功能、降低IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子水平,缓解胶原沉积与气道炎症;Zhou等^[33]研究指出,hUC-MSCs来源的外泌体可抑制巨噬细胞C-X-C模体趋化因子受体4信号通路来改善COPD小鼠肺功能和慢性炎症损伤。Wang等^[34]报道,雾化BM-MSCs来源外泌体通过抑制Wnt/ β -连环蛋白通路抑制EMT和气道重塑,具有抗炎和抗重塑双重治疗作用;Worthington等^[35]报道,MSCs来源外泌体能抑制慢性肺病模型中炎症细胞浸润、胶原沉积和促炎因子释放,安全性较活细胞移植更高,雾化吸入为肺部靶向最佳给药途径。

4.5 外泌体在PH治疗中的研究进展 PH是一种以肺血管重塑、右心室肥厚和心力衰竭为特征的致命性慢性疾病。外泌体对PH的干预作用,核心在于通过抗击气道重塑与减轻组织损伤这一途径,改善肺血管异常重构、缓解肺部过度炎症并减轻靶器官损伤。Chen等^[36]发现,BM-MSCs外泌体通过抑制表皮生长因子受体/表皮生长因子受体2异二聚体,抑制肺动脉平滑肌细胞异常增殖和迁移,改善PH大鼠肺血管重塑和右心室肥厚;Hogan等^[37]报道,MSCs外泌体通过改善线粒体,恢复缺氧诱导的肺动脉平滑肌细胞糖酵解代谢紊乱,上调丙酮酸脱氢酶和谷氨酸脱氢酶1表达、降低沉默信息调节因子4表达为PH代谢靶向提供新思路。以色列特拉维夫大学医学院Shapira等^[38]研究表明,吸入型CD24富集工程化外泌体可通过结合损伤相关分子模式、抑制NF- κ B通路,选择性调控肺部过度炎症,显著降低PH模型动物的肺动脉压力,安全性优于传统抗炎药物,提供了无创的新型治疗策略。

4.6 外泌体在其他相关慢性呼吸系统疾病中的研究进展 除了上述主要呼吸系统疾病,外泌体在支气管扩张症这类与CRD相关的重症病变中也具有良好的治疗意义。支气管扩张症的主要病症表现为气道不可逆性的扩张、反复继发感染、慢性炎症持续浸润及气道结构损伤。外泌体依靠促进肺泡屏障修复、抗击气道重塑与减轻组织损伤的作用,修复气道内皮完整性、缓解气道病理损伤、阻断炎症恶性循环,进而改善患者临床症状、恢复肺功能。中国中医科学院广安门医院Liu等^[39]通过临床证实雾化吸入hUC-MSCs来源外泌体对

重度支气管扩张症的治疗安全有效,患者治疗3个疗程后,低氧血症缓解,血氧饱和度稳定维持在97%以上,咳嗽咳痰的症状大幅减轻,活动耐力、体重也都得到改善,肺功能也逐渐得到恢复,全程未见不良事件,临床转化应用外泌体得到了病例证实。Xu等^[40]的研究表明,经鼻/吸入给药的BM-MSCs来源外泌体具有较好的肺部靶向性与生物安全性,可在肺组织内稳定富集,无毒性及致癌风险,能够减轻气道病理损伤、恢复气道内皮完整性、抑制EMT和过度炎症,是无创靶向给药方案研究的重要试验基础。Huang等^[41]发现支气管扩张症患者痰液中微小RNA具有特异性表达谱,与铜绿假单胞菌定植状态、IL-1 β 和白细胞介素8等炎症因子水平相关,且能够调节NF- κ B、PI3K/AKT核心信号通路,这为设计靶向抗炎、阻断感染-炎症恶性循环的工程化治疗外泌体提供了关键分子靶点。

5 外泌体治疗面临的问题与挑战

外泌体在CRD治疗研究中具有较好的临床应用前景,但外泌体从基础研究到临床应用仍存在诸多难点。外泌体分离纯化技术水平较低,目前外泌体分离纯化方法以超速离心、尺寸排阻色谱等方法得率低,耗时长,重复性差、制备成本高等问题为主,难以满足临床大量制备的需求。外泌体结构稳定性差,储存、运输和体内递送的脂质膜易破裂,体内部分生物活性物质会流失,减少治疗效果,给临床应用带来很多不便^[42];外泌体组分较复杂,不同类型的慢性呼吸系统疾病外泌体作用的靶点、信号通路没有进行详细地研究,不同来源和不同修饰方式的外泌体体内代谢规律、组织靶向效率等也缺乏系统地研究,严重影响了外泌体治疗的准确性和有效性^[43]。外泌体是新型生物治疗载体,监管评价体系不完善,组分和传统化学药物差别大,没有进行药物监管,质量控制标准、安全性、疗效指标等不统一,不能直接约束外泌体作为药物上市^[44];外泌体的临床转化不成熟,目前大多为基础实验和小样本I期临床,缺少多中心、大样本、长期随访的II、III期临床研究

6 展 望

外泌体治疗CRD的未来发展是基础研究向临床规范转化,建立统一的外泌体标准体系,改进分离纯化、储存运输工艺,提升产物质量稳定性;

结合纳米、分子生物学技术优化靶向递送和工程化改造,提高肺部富集效率。开展大样本长期临床研究确定疗效及安全性,完善监管伦理体系,促进标准与国际接轨;工程化改造,扩大肺上皮细胞等固有细胞来源,优化雾化吸入给药途径,探究微小RNA等内容物调控,推动治疗向精准高效安全转化。

[参考文献]

- [1] Global burden of disease collaborative network. Global burden of disease study 2021 (GBD 2021) results[R]. Seattle, USA: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2022.
- [2] World Health Organization. Global report on chronic obstructive pulmonary disease 2023 [R]. Geneva: WHO, 2023.
- [3] GOLD 2025 executive committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2025 report [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2025, 211(5): 567-655.
- [4] Huang Y, Qiu C. Research advances in airway remodeling in asthma: A narrative review [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(18): 1023.
- [5] ATS/ERS/JRS/ALAT committee. 2024 clinical practice guideline for the diagnosis and management of IPF [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2024, 209(7): 823-877.
- [6] Shadid A, Rich HE, DeVaughn H, et al. Persistent microbial infections and idiopathic pulmonary fibrosis-an insight into *non-typeable Haemophilus influenzae* pathogenesis [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1479801.
- [7] ESC/ERS committee. 2024 Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension [J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(12): 1123-1189.
- [8] Ferguson SW, Nguyen J. Exosomes as therapeutics: The implications of molecular composition and exosomal heterogeneity [J]. *J Control Release*, 2016, 228: 179-190.
- [9] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes [J]. *Science*, 2020, 367 (6478) : eaau6977.
- [10] Ding Z, Greenberg ZF, Serafim MF, et al. Understanding molecular characteristics of extracellular vesicles derived from different types of mesenchymal stem cells for therapeutic translation [J]. *Extracell Vesicle*, 2024, 3: 100034.
- [11] Liang X, Li Y, Wu Y, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived microvesicles alleviate pulmonary fibrosis by inhibiting monocyte-macrophage migration through ERK1/2 signaling-mediated suppression of CCL2 expression [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 16(1): 145.
- [12] Li S, Zarubova J, Hasani-Sadrabadi M, et al. Pluripotent stem cell-derived extracellular vesicles for systemic immune modulation in diabetes therapy [J/OL]. *Res Sq [Preprint]*, 2025; rs. 3. rs-6415252. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-6415252/v1>.
- [13] Sun L, Zhu M, Feng W, et al. Exosomal miRNA let-7 from menstrual blood-derived endometrial stem cells alleviates pulmonary fibrosis through regulating mitochondrial DNA damage [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 4506303.
- [14] Hsieh MH, Lai PF, Chen PC, et al. Exosomal microRNA let-7 modulates lipid metabolism and inflammation in foamy macrophages of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(18): 8800.
- [15] Assar S, Mohammadzadeh D, Norooznehad AH, et al. Improvement in the clinical manifestations of interstitial lung disease following treatment with placental mesenchymal stromal cell extracellular vesicles in a patient with systemic sclerosis: A case report [J]. *Respir Med Case Rep*, 2023, 46: 101923.
- [16] Long Y, Yang B, Lei Q, et al. Targeting senescent alveolar epithelial cells using engineered mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles to treat pulmonary fibrosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(6): 3321.
- [17] Yuan JY, Wang XY, Tong ZY, et al. Promising therapeutic functions of bone marrow mesenchymal stem cells derived-exosome in asthma [J]. *Can Respir J*, 2022, 2022: 1485719.
- [18] Park KS, Lässer C, Lötval J. Extracellular vesicles and the lung: From disease pathogenesis to biomarkers and treatments [J]. *Physiol Rev*, 2025, 105(3): 1733-1821.
- [19] Zhao J, Jiang Q, Xu C, et al. MiR-26a-5p from HucMSC-derived extracellular vesicles inhibits epithelial mesenchymal transition by targeting Adam17 in silica-induced lung fibrosis [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023, 257: 114950.
- [20] Zhou Y, Gao Y, Zhang W, et al. Exosomes derived from induced pluripotent stem cells suppresses M2-type macrophages during pulmonary fibrosis via miR-302a-3p/TET1 axis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 99: 108075.
- [21] 王敏,尹秀山,王盈熹,等.吸入骨髓间充质干细胞来源外泌体减轻慢性阻塞性肺疾病的炎性损伤 [J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27(6): 827-834.
- [22] Song Q, Zhou A, Cheng W, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes inhibit apoptosis of pulmonary microvascular endothelial cells in COPD mice through miR-30b/Wnt5a pathway [J]. *Int J Nanomedicine*, 2025, 20: 1191-1211.
- [23] 聂进,刘代顺,张建勇,等.脐带间充质干细胞外泌体对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺部炎症的作用机制探讨 [J]. *天津医药*, 2023, 51(12): 1326-1331.
- [24] Ridzuan N, Zakaria N, Widera D, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles ameliorate airway inflammation in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 54.
- [25] Dong B, Wang C, Zhang J, et al. Exosomes from human umbilical cord mesenchymal stem cells attenuate the inflammation of severe steroid-resistant asthma by reshaping macrophage polarization [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021,

- 12(1):204.
- [26] Jung JH, Kang SA, Park JH, et al. Immunomodulatory effect of adipose stem cell-derived extra-cellular vesicles on cytokine expression and regulatory T cells in patients with asthma[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(19):10524.
- [27] Shahzad KA, Wang Z, Cai B, et al. Novel pharmaco-exosomal immunotherapy for united airway diseases: PLGA-encapsulated, mesenchymal stem cell-derived exosomes with PPAR- γ agonist for allergic rhinitis and asthma[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 16(1):488.
- [28] Yusof B, Foo RQ, Ravichandran M, et al. A case report on nebulized human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosome therapy for asthma and chronic obstructive pulmonary disease: A preliminary clinical evaluation [J]. *SAGE Open Med Case Rep*, 2026, 14:2050313X251386547.
- [29] Li M, Huang H, Wei X, et al. Clinical investigation on nebulized human umbilical cord MSC-derived extracellular vesicles for pulmonary fibrosis treatment[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1):179.
- [30] Shi MM, Yang QY, Monsel A, et al. Preclinical efficacy and clinical safety of clinical-grade nebulized allogenic adipose mesenchymal stromal cells-derived extracellular vesicles[J]. *J Extracell Vesicles*, 2021, 10(10):e12134.
- [31] Yuan R, Mu Z, Zhang H, et al. RDYH58 functional exosomes targeting myofibroblasts loaded with siFKBP10 for inhibition of collagen biosynthesis and secretion of IPF[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2025, 15(12):6681-6697.
- [32] Li Z, Liang X, Guo B, et al. iPSC-MSC-derived exosomes attenuate pulmonary fibrosis by inhibiting pulmonary fibroblast activation via delivery of TRIM31[J]. *Int J Biol Macromol*, 2026, 344(Pt 2):150587.
- [33] Zhou Y, Li L, Xu J, et al. Therapeutic effects and potential targets of UC-MSC-Exo in a mouse model of COPD[J]. *Sci Rep*, 2026, 16(1):4741.
- [34] Wang M, Hao Y, He W, et al. Nebulized mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate airway inflammation in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Cell Immunol*, 2025, 409/410:104933.
- [35] Worthington EN, Hagood JS. Therapeutic use of extracellular vesicles for acute and chronic lung disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7):2318.
- [36] Chen YX, Deng ZH, She XW, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes improve vascular remodeling by inhibiting EGFR/ErbB2 heterodimerization in hypoxic pulmonary hypertension[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):24303.
- [37] Hogan SE, Rodriguez Salazar MP, Cheadle J, et al. Mesenchymal stromal cell-derived exosomes improve mitochondrial health in pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316(5):1723-1737.
- [38] Shapira S, Schwartz R, Tsiodras S, et al. Inhaled CD24-enriched exosomes (EXO-CD24) as a novel immune modulator in respiratory disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 25(1):77.
- [39] Liu Y, Xia K, Zhang H, et al. Case report: Successful treatment of severe bronchiectasis by inhalation of mesenchymal stem cell-derived exosomes [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2025, 12:1690559.
- [40] Xu W, Jieda X, Wu Y, et al. Safety, efficacy and bio-distribution analysis of exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells for effective treatment of bronchopulmonary dysplasia by intranasal administration in mice model[J]. *Int J Nanomedicine*, 2025, 20:2521-2553.
- [41] Huang Y, Chen CL, Yuan JJ, et al. Sputum exosomal microRNAs profiling reveals critical pathways modulated by *Pseudomonas aeruginosa* colonization in bronchiectasis[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2019, 14:2563-2573.
- [42] Havers M, Broman A, Lenshof A, et al. Advancement and obstacles in microfluidics-based isolation of extracellular vesicles[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2023, 415(7):1265-1285.
- [43] Hough KP, Trevor JL, Ahmad S, et al. Small extracellular vesicle signaling and mitochondrial transfer reprograms T helper cell function in human asthma [J/OL]. *bioRxiv* [Preprint]. 2025: 2024.04.30.589227. <https://doi.org/10.1101/2024.04.30.589227>.
- [44] Takakura Y, Hanayama R, Akiyoshi K, et al. Quality and safety considerations for therapeutic products based on extracellular vesicles[J]. *Pharm Res*, 2024, 41(8):1573-1594.

(本文编辑:王聪)