

## 干细胞及多种细胞来源外泌体治疗慢性呼吸系统疾病的意义与可能性

<https://doi.org/10.12307/2021.019>于丹<sup>1</sup>, 许光兰<sup>2</sup>, 赵媚<sup>2</sup>, 李娇<sup>2</sup>, 李国生<sup>2</sup>, 王光耀<sup>1</sup>, 林浩<sup>1</sup>, 郑曼莉<sup>1</sup>, 李愿玲<sup>1</sup>

投稿日期: 2020-06-01

送审日期: 2020-06-04

采用日期: 2020-07-23

在线日期: 2020-11-27

中图分类号:

R446.9; R318; R714.253

文章编号:

2095-4344(2021)25-04053-05

文献标识码: A

## 文章快速阅读:

## 文章特点一

△基于外泌体的结构与功能特点, 探讨其与慢性呼吸系统疾病的关系, 例如慢性阻塞性肺疾病、哮喘、间质性肺疾病及肺癌, 并系统剖析不同细胞来源外泌体对慢性呼吸系统疾病的影响;

△外泌体通过其信息传递的途径, 改善受体细胞功能, 保护损伤组织, 并广泛参与细胞的炎症反应和免疫应答过程, 可为慢性呼吸系统疾病的诊断与防治提供新的治疗手段。

## 不同细胞来源外泌体

(1) 嗜酸性粒细胞来源外泌体;  
(2) 间充质干细胞来源外泌体;  
(3) 巨噬细胞来源外泌体;  
(4) 其他。

## 外泌体与慢性呼吸系统疾病

(1) 外泌体与哮喘;  
(2) 外泌体与慢性阻塞性肺疾病;  
(3) 外泌体与间质性肺疾病;  
(4) 外泌体与肺癌。

## 结论

(1) 不同细胞来源外泌体具有抑制炎症因子、细胞间通讯、免疫应答及信号转导的作用被广泛关注并加以利用;  
(2) 外泌体所携带的特异性蛋白、核酸以及脂质等成分可充分反映其来源细胞的病理生理特性, 广泛参与细胞的代谢、信号通路转导以及基因表达等过程;  
(3) 在慢性呼吸系统疾病的诊断、预后分析、监测追踪等方面发挥其独特的作用。

## 文题释义:

**外泌体:** 是一类由细胞分泌的双层脂质膜结构的微小囊泡, 形态呈杯状, 直径30-100 nm, 外泌体携带蛋白质、RNA等多种活性物质, 广泛参与细胞组织间的信息交流, 有望成为调控呼吸系统疾病发展的潜在靶点。

**慢性阻塞性肺疾病:** 一种不可逆的慢性肺部疾病, 包括2类: 慢性支气管炎及肺气肿。其以不完全可逆的气流受限为特征, 气流受限呈进行性加重, 多与肺部对有害的颗粒和气体的异常炎症反应有关。

## 摘要

**背景:** 近年来随着外泌体的深入研究, 其表面所携带蛋白质RNA、DNA、miRNA等多种分子物质, 与慢性呼吸系统疾病的发生、发展、预后等过程密切相关。

**目的:** 基于外泌体的结构与功能特点探讨其与慢性阻塞性肺疾病、哮喘、间质性肺疾病及肺癌的关系, 并系统剖析不同细胞来源外泌体对慢性呼吸系统疾病的影响。

**方法:** 对CNKI、万方、维普、CBM等国内知名数据库与PubMed、Cochrane Library、Embase等国外数据库近10年相关文献进行综述。中文检索词为“外泌体, 呼吸系统疾病”, 英文检索词为“exosomes, respiratory diseases”, 检索时间均为建库至2020年5月, 纳入有关外泌体治疗呼吸系统疾病的相关文献。

**结果与结论:** 外泌体携带蛋白质、RNA等多种活性物质, 广泛参与细胞组织间的信息交流, 且凭借直径小、难以被吞噬等特点从而维持活性物质的生理功能, 并发挥如细胞间信息传递、免疫调节、炎症反应及信号转导等诸多功能, 成为调控呼吸系统疾病发展的潜在靶点。外泌体通过其信息传递的途径, 改善受体细胞功能, 保护损伤组织, 并广泛参与细胞的炎症反应和免疫应答过程, 有望为慢性呼吸系统疾病的诊断与防治提供新的治疗手段。

**关键词:** 外泌体; 呼吸系统; 慢性阻塞性肺疾病; 哮喘; 间质性肺疾病; 肺癌; 综述

## Significance and possibility of stem cells and multiple cell derived exosomes in the treatment of chronic respiratory diseases

Yu Dan<sup>1</sup>, Xu Guanglan<sup>2</sup>, Zhao Mei<sup>2</sup>, Li Jiao<sup>2</sup>, Li Guosheng<sup>2</sup>, Wang Guangyao<sup>1</sup>, Lin Hao<sup>1</sup>, Zheng Manli<sup>1</sup>, Li Yuanling<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; <sup>2</sup>The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Yu Dan, Master candidate, Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

**Corresponding author:** Xu Guanglan, Professor, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

## Abstract

**BACKGROUND:** In recent years, with the in-depth study of exosomes, the protein RNA, DNA, miRNA and other molecular substances carried on the surface are closely related to the occurrence, development, and prognosis of chronic respiratory diseases.

<sup>1</sup>广西中医药大学研究生学院, 广西壮族自治区南宁市 530001; <sup>2</sup>广西中医药大学第一附属医院, 广西壮族自治区南宁市 530023

第一作者: 于丹, 女, 1995年生, 山东省烟台人, 汉族, 广西中医药大学在读硕士, 主要从事中西医结合治疗呼吸系统疾病的基础与临床研究。

通讯作者: 许光兰, 教授, 广西中医药大学第一附属医院, 广西壮族自治区南宁市 530023

<https://orcid.org/0000-0003-2789-3411> (于丹)

基金资助: 国家自然科学基金委员会地区科学基金项目 (81760848), 项目负责人: 许光兰

引用本文: 于丹, 许光兰, 赵媚, 李娇, 李国生, 王光耀, 林浩, 郑曼莉, 李愿玲. 干细胞及多种细胞来源外泌体治疗慢性呼吸系统疾病的意义与可能性 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(25):4053-4057.



## Review

**OBJECTIVE:** Based on the structural and functional characteristics of exosomes, to explore the relationship between exosomes and chronic obstructive pulmonary disease, asthma, interstitial lung disease and lung cancer, and to systematically analyze the effects of exosomes from different cell sources on chronic respiratory diseases.

**METHODS:** A review of the relevant literature of domestic well-known databases such as CNKI, Wanfang, VIP, CBM and foreign databases such as PubMed, Cochrane Library, and Embase in the past 10 years was reviewed. "Exosomes" and "respiratory diseases" were search terms in English and Chinese, and the search time was from the establishment of the database to May 2020. Relevant articles related to the treatment of respiratory diseases with exosomes were included.

**RESULTS AND CONCLUSION:** Exosomes carry a variety of active substances such as protein and RNA, and are widely involved in the information exchange between cells and tissues. Exosomes maintain the physiological functions of the active substances by virtue of their small diameter and difficulty in being swallowed, and exert many functions such as intercellular information transmission, immune regulation, inflammatory response and signal transduction, and have become potential targets for regulating the development of respiratory diseases. Exosomes improve the function of receptor cells, protect damaged tissues, and participate extensively in cellular inflammatory and immune response processes through their information transmission channels. They are expected to provide new treatment methods for the diagnosis and prevention of chronic respiratory diseases.

**Key words:** exosomes; respiratory diseases; chronic obstructive pulmonary disease; asthma; interstitial lung disease; lung cancer; review

**Funding:** the Regional Science Fund Project of National Natural Science Foundation of China, No. 81760848 (to XGL)

**How to cite this article:** YU D, XU GL, ZHAO M, LI J, LI GS, WANG GY, LIN H, ZHENG ML, LI YL. Significance and possibility of stem cells and multiple cell derived exosomes in the treatment of chronic respiratory diseases. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2021;25(25):4053-4057.

## 0 引言 Introduction

外泌体是来源于多种细胞(间充质干细胞、肿瘤细胞、上皮细胞、树突状细胞、肥大细胞、巨噬细胞等)分泌的小型膜囊泡<sup>[1]</sup>,多存在于血液、尿液、唾液、脑脊液等体液中,其携带的蛋白类、核酸类及脂质等生物活性物质,均广泛参与细胞间的物质交换、信息交流、免疫逃逸、细胞凋亡等过程,可发挥调节细胞间的免疫应答、抑制变态反应等作用<sup>[2]</sup>。大量国内外研究发现,外泌体在对慢性呼吸系统疾病的诊疗及预后过程具有一定的疗效及指导作用<sup>[3]</sup>。近期研究发现慢性呼吸系统疾病发病机制多与气道及其周围组织的非特异性炎症有关<sup>[4]</sup>。RAPOSO等<sup>[5]</sup>通过构建大鼠实验模型发现,外泌体可诱发T细胞、嗜酸性粒细胞等炎症细胞的增多,进而调控炎症反应、修复受损组织,最终发挥延缓慢性呼吸系统疾病进程的作用,自此外泌体的潜在价值被逐渐发现。文章将对不同细胞来源外泌体对慢性呼吸系统疾病的影响做一概述。

## 1 资料和方法 Data and methods

**1.1 文献检索和筛选要求** 对CNKI、万方、维普、CBM等国内数据库与PubMed、Cochrane Library、Embase等国外数据库近10年相关文献进行综述。中文检索词为“外泌体,呼吸系统疾病”,英文检索词为“exosomes, respiratory diseases”,检索时间均为建库至2020年5月。

**1.2 文献筛选标准** 纳入有关外泌体治疗呼吸系统疾病的相关文献,排除研究内容不相关及重复性研究。

**1.3 质量评估及数据的提取** 计算机初检得到563篇文献,经资料收集者互相评估纳入文献的有效性和适用性,通过阅读文题和摘要进行初步筛选;排除中英文文献重复性研究,以及内容不相关的文献,最后纳入46篇文献进行综述,见图1。

## 2 结果 Results

### 2.1 不同细胞来源外泌体干预慢性呼吸系统疾病的途径

**2.1.1 嗜酸性粒细胞来源外泌体** 嗜酸性粒细胞是导致慢性呼吸系统疾病的重要炎症效应细胞,亦是慢性炎症的重要致

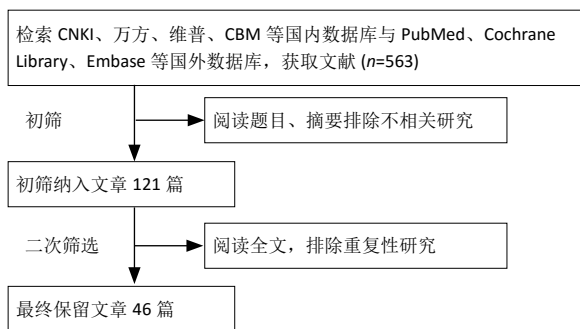


图1 | 文献筛选流程图

病因素<sup>[6]</sup>。研究表明,嗜酸性粒细胞来源外泌体可促进一氧化氮和活性氧的产生,增加外周血及肺组织中嗜酸性粒细胞的募集与活化,最终导致嗜酸性粒细胞在气道中大量迁移、黏附,致使细胞间黏附分子及整合蛋白 $\alpha 2$ 等黏附分子的特异性升高,促进炎症反应的进展,加重哮喘、慢性阻塞性肺疾病的临床症状。研究发现嗜酸性粒细胞来源外泌体可干预PI3K/AKT和JAK-STAT信号通路,加速气道上皮细胞凋亡,进而影响气道修复,最终影响慢性阻塞性肺疾病、哮喘等疾病的预后<sup>[7]</sup>。

**2.1.2 间充质干细胞来源外泌体** 间充质干细胞是一类具有免疫调节、抗炎、多项分化等作用的细胞群体,其作用与旁分泌体系所携带的生物活性物质关系密切<sup>[8]</sup>。研究证实,外泌体为调节旁分泌的主要影响因素,通过在小鼠移植模型实验中证实,间充质干细胞来源外泌体提高Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞比例、降低Th17细胞比例,进而调节机体因慢性炎症而导致的Foxp3<sup>+</sup>Treg/Th17的失衡,延缓疾病进程,促进预后<sup>[9]</sup>。

**2.1.3 巨噬细胞来源外泌体** 巨噬细胞作为人体主要免疫细胞,其防御机制主要通过激活淋巴细胞及其他免疫细胞的方式参与机体内的特异性及非特异性防卫过程<sup>[10]</sup>。研究证实,巨噬细胞来源外泌体可激活TLR/MyD88信号通路,然后活化NF- $\kappa$ B信号通路,促进炎症因子的释放,进而干预炎症反应的发生发展<sup>[11]</sup>。此外,有研究通过Transwell等实验方法证实巨噬细胞来源外泌体可促进白细胞介素1 $\beta$ 、白细胞介素6、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 等炎症因子的表达<sup>[12]</sup>,促使上皮-间质转化,进而加剧气道受损程度,延长病程,因而通过干预巨噬细胞

来源外泌体有望为慢性呼吸系统的治疗提供新方向。

**2.1.4 其他** 树突状细胞、淋巴细胞、NK 细胞等免疫细胞均可分泌外泌体，其外泌体表面所携带的蛋白类物质，例如跨膜蛋白 (CD9、CD63、CD81 与 CD82)、ESCRT-1 复合物的成分 TSG101 跨膜蛋白、核酸类物质 (microRNA, DNA) 等，参与细胞间物质交换、信息交流、免疫逃逸、细胞凋亡等过程，是发挥免疫调节、抑制变态反应等作用的主要活性物质<sup>[13-17]</sup>，具有较强的靶向性。研究证实树突状细胞来源外泌体表面所携带的 miR-142-3p、miR-142-5p 等活性物质可影响机体中 1 000 余种特异性免疫相关基因的表达，在哮喘治疗中可发挥独特的作用<sup>[18]</sup>。

## 2.2 外泌体与慢性呼吸系统疾病

**2.2.1 外泌体与哮喘** 流行病学证实，哮喘在全球范围内有较高发病率，每年新增确诊人数超过 3.15 亿人，为世界上流行的慢性疾病之一<sup>[19]</sup>。不同细胞来源外泌体可通过多种途径参与哮喘的发生及进展<sup>[20]</sup>。间充质干细胞所分泌的外泌体可上调哮喘患者外周血中白细胞介素 10 和转化生长因子  $\beta$ 1 水平，同时能够限制肿瘤坏死因子  $\alpha$  与白细胞介素  $\beta$  等促炎性细胞基因的表达，提高调节性 T 细胞的增殖和免疫抑制能力，进而抑制气道细胞凋亡、坏死及氧化应激反应，减轻气道炎症<sup>[21]</sup>。未成熟树突状细胞来源外泌体 (imDECs) 的表面抗原 miR-682 可抑制 DEC17<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞的表达，促进 Foxp3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 的高表达，从而促进 Treg 细胞分裂，均可减轻气道炎症反应，延缓疾病进程<sup>[22]</sup>。嗜酸性粒细胞作为引发气道炎症最主要的效应细胞之一，其激活是疾病发生发展的重要因素之一<sup>[23]</sup>。研究表明，嗜酸性粒细胞来源外泌体表面的特异性蛋白 (嗜酸性粒细胞过氧化物酶，嗜酸性粒细胞阳离子基因) 和靶向组织受体联合后，可刺激 LCN2、白细胞介素 8、LTC、S100 等炎症因子的释放，使其表达量显著升高，从而加重炎症反应<sup>[24]</sup>。综上所述，嗜酸性粒细胞来源外泌体可广泛参与哮喘的发病机制，增加气道高反应，加重气道重塑。

**2.2.2 外泌体与慢性阻塞性肺疾病** 慢性阻塞性肺疾病是以慢性气管炎性病变和气管重塑为特点的慢性呼吸系统疾病，目前，其发病机制主要为肺内蛋白与抗蛋白酶系统失衡、氧化与抗氧化机制失调以及慢性气道炎症学说<sup>[25]</sup>。随着研究的不断进展，关于多种因素通过干预外泌体调控慢性阻塞性肺疾病发展进程的研究不断涌现。刘超<sup>[26]</sup>通过构建大鼠实验模型发现，诱导外泌体膜表面的热休克蛋白 70 表达可以影响 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路的传导，引起支气管肺泡灌洗液中白细胞介素 6 和神经生长因子的表达上调，进而发挥促炎作用，证明其是导致慢性气道炎症的重要原因。此外，巨噬细胞来源外泌体细胞膜表层所包含的 miR-223 可活化靶向器官，诱导巨噬细胞分化，发挥调节炎症反应的作用<sup>[27]</sup>。经香烟烟雾提取物处理的支气管上皮细胞 (HBE) 与支气管成纤维细胞 (MRC-5 细胞)，其分泌的外泌体中所含有的 miR-21 可调控 pVHL/HIF-1 $\alpha$  通路，靶向调节 von Hippel-Lindau 蛋白 (pVHL) 与 Smad7，同时诱发缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) 信号基因的形

成，调节  $\alpha$ -SMA 基因，干预成肌纤维细胞分化，进而影响气道重塑<sup>[28]</sup>。当前，外泌体有望被应用于慢性阻塞性肺疾病的诊断，已有多项研究证实其可行性<sup>[29-30]</sup>。例如，BUDDING 等<sup>[31]</sup>通过设计对照试验论证慢性阻塞性肺疾病患者血液循环中的 miRNA (miR-21, miR-29a, miR-103, miR-191) 激活程度显著高于对照组。研究发现患有慢性阻塞性肺疾病的吸烟者和没有慢性阻塞性肺疾病的吸烟者中，有 70 个 miRNA 和 2 667 个 mRNA 出现差异表达，其中 miR-223 和 miR-1274a 的差异较为明显<sup>[32]</sup>。MicroRNA (miRNA 或者 miR) 是一类非编码 RNA 分子，可通过干预转化生长因子  $\beta$ 、Wnt 信号通道及黏附通道等，影响病症的产生和演变。另外，外泌体评估慢性阻塞性肺疾病的分级也得到越来越多研究的证实<sup>[33]</sup>，例如，let-7c 和 miR-125b 与 FEV1/FVC 呈负相关，miR-181a, miR-203, miR-338, miR-1, miR-199a 与 FEV1/FVC 呈正相关，其表达上调会延缓炎症的发展，减轻肺损害<sup>[34]</sup>。众多研究证实，不同细胞来源外泌体在慢性阻塞性肺疾病的诊治过程中可发挥不同的作用，例如支气管上皮细胞来源外泌体可影响成纤维细胞的募集与活化，参与气道重塑，加重慢性阻塞性肺疾病进程。外泌体表面的生物活性物质的表达量亦可作为评估疾病严重程度的指标。因此，通过检测外泌体膜表面特异性蛋白或核酸的募集与活化，评估气道上皮细胞损伤程度的特点，使外泌体成为真正意义上的一种无创性生物标志物，未来可利用其靶向性强的优势为慢性阻塞性肺疾病的诊疗提供新思路。

**2.2.3 外泌体与间质性肺疾病** 间质性肺疾病是一种以发生慢性肺炎、肺部损伤与间质纤维化等病理变化为特征的弥漫性肺部疾病，其包括以特发性肺纤维化、特发性间质性肺炎为代表的 200 余种急性和慢性呼吸系统疾病。成纤维细胞的广泛增殖与迁移是目前间质性肺疾病中公认的重要致病因素之一，研究发现 E-cadherin、Ncadherin、LATS2 的选择性聚集对成纤维细胞的增殖与迁移起着至关重要的作用<sup>[34]</sup>，其采用划痕实验等方法检测人羊膜间充质干细胞外泌体 (hAMSC-Exo) 对成纤维细胞迁移的作用，miR-135a 为成纤维细胞源外泌体表面所携带的生物活性物质，其表达量与 E-cadherin、Ncadherin、LATS2 呈正相关，与纤维化标志蛋白  $\alpha$ -SMA 的激活量呈反比例关系，上调 miR-135a 的激活量，会增强 Ncadherin、LATS2 的表达水平，降低  $\alpha$ -SMA 的表达水平，进而促进成纤维细胞转移和增殖，加速其分化，促进纤维瘢痕、蜂窝囊的形成。国内外大量研究证实，外泌体不仅可靶向调控与间质性肺疾病相关的基因及特异性蛋白，对影响间质性肺疾病进程的相关信号通路也可发挥重要作用。有研究通过构建 miR-28-5p 模拟物，发现其可促进 VEGF、HGF、LL-37 和 Ang-1 的旁分泌，同时激活 PI3K/Akt 信号通道，进而促进间充质干细胞的增殖与转移，增强间充质干细胞的免疫调节特性<sup>[35]</sup>。亦有研究发现 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在上皮-间质转化的发生发展和肺纤维化的形成过程中发挥重要的调节作用<sup>[36]</sup>。杨旭等<sup>[37]</sup>通过构建矽肺大鼠模型对此进

行证实, 移植外泌体和骨髓间充质干细胞可下调 CyclinD1 及促纤维化因子转化生长因子  $\beta 1$  的表达水平, 进而降低 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号传导通路异常启动的发生率, 最终延缓肺纤维化进程。与此同时, 随着对 miRNA-141 的深入研究, 越来越多的证据证明 miRNA-141 对氧化应激反应中重要的调控因子 Keap1 起负调控作用<sup>[38]</sup>, 其通过靶向调控该因子, 激活 Nrf2/ARE 信号通路, 诱发抗氧化酶的活化, 降低细胞氧化应激水平, 维持细胞的有效再生, 进而促进上皮细胞的修复, 实现减慢肺纤维化进展的目的。因此, 靶向干预外泌体中的活性蛋白、核酸等活性物质, 可为诊断、治疗间质性肺疾病提供新方向。

**2.2.4 外泌体与肺癌** 肺癌是源自于支气管黏膜或者腺体的高度致死性病症, 2017 年国家癌症中心发布中国肺癌新发病例数为 380 万例, 其患病率处在第 2 位<sup>[39]</sup>。随着研究深入, 如肺癌细胞、树突状细胞等细胞来源外泌体所运载的生物活性物质可调控 FOSL2 等基因的表达, 同时干预 NF- $\kappa$ B、TGF- $\beta$ /Smad 等信号通道的转导。研究证实, 转化生长因子  $\beta 1$ 、NF- $\kappa$ B 信号通路具有促进肿瘤细胞迁移, 抑制免疫细胞等作用, 而 FOSL2 蛋白可调节肺癌中转化生长因子  $\beta 1$ 、NF- $\kappa$ B 信号通路, 其高表达量可增加癌细胞侵犯肺组织的潜能, 因此在肺癌的早期诊断、治疗及预后等方面扮演着重要角色<sup>[40]</sup>。研究发现 miR-19-3p、miR-21-5p、miR-184、miR-221-3p、miR-20b-5p 等在非小细胞肺癌患者血清外泌体中表达异常<sup>[41-42]</sup>。魏萍等<sup>[43]</sup>通过 qRT-PCR 技术, 检测 144 例非小细胞肺癌患者和 138 例健康对照者的血清外泌体, 发现在非小细胞肺癌患者血清外泌体中 miR-20b-5p 水平显著高于对照组, 进一步证实检测外泌体的差异性表达可为肺癌的早期诊断提供重要的支持。亦有国外研究证实, 在抑制免疫反应或免疫逃逸过程中外泌体亦可发挥其独特的作用<sup>[44]</sup>, LCC-exosome 所携带的表皮生长因子受体可诱导产生免疫耐受性树突状细胞, 树突状细胞作为一种抗原呈递细胞, 参与特异性免疫和耐受过程, 其大量生成可一定程度上增强调节性 T 细胞的特异性, 进而抑制 CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T 细胞抗肿瘤功能, 从而调控肺癌的发生发展。miR-23a 位于人类基因组的 19 号染色体上, 孟庆威<sup>[45]</sup>研究证实 miR-23a 直接靶向抑制 TRS-1 的表达, 而 TRS-1 可抑制 miR-23a 诱导的转移能力。TRS-1 在非小细胞肺癌中的表达水平与预后相关。CAO 等<sup>[46]</sup>发现 miR-23a 可靶向作用于 A549 细胞, 并调节 Smad 依赖性的转化生长因子  $\beta$  水平, 其过表达可以明显抑制 E-cadherin、N-cadherin 的表达并刺激成纤维细胞的增殖, 进而影响肺癌的预后。由此可进一步证明通过干预外泌体作用的靶基因, 可为肺癌治疗提供新靶点。

### 3 总结与展望 Summary and prospects

综上所述, 外泌体的生物学功能及分子机制研究目前仍处于起步阶段, 但其具备免疫原性低、生物相容性高、给药效率高等优势逐渐成为医学生物界的研究热点, 其潜在价值

也被逐渐证实, 而不同细胞来源外泌体尤其是间充质干细胞、肿瘤细胞、树突状细胞等来源外泌体, 具有抑制炎症因子、细胞间通讯、免疫应答及信号转导的作用被广泛关注并加以利用。此外, 外泌体所携带的特异性蛋白、核酸以及脂质等成分可充分反映其来源细胞的病理生理特性, 并广泛参与细胞的代谢、信号通路转导以及基因表达等过程, 在慢性呼吸系统疾病的诊断、预后分析、监测追踪等方面发挥其独特的作用。但是, 外泌体作为一种新发现的纳米级微囊泡, 其研究仍存在诸多不足, 例如外泌体提取产量低、成本高且特异性差等缺陷是制约外泌体研究进程的重要阻碍因素之一; 其次, 外泌体的研究范围较为局限, 目前大多停留在细胞阶段, 而关于信号通路传导等方面的相关研究尚属稀缺, 因此外泌体的研究以及推广过程仍面临巨大的挑战。

**作者贡献:** 于丹、许光兰、王光耀负责综述构思设计, 于丹、赵娟、李娟负责文章写作校对, 林浩、郑曼莉、李愿玲、李国生参与文献收集、分析总结, 于丹、许光兰负责项目指导。全体作者都阅读并同意最终的文本。

**经费支持:** 该文章接受了“国家自然科学基金委员会地区科学基金项目 (81760848)”的资助。所有作者声明, 经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

**利益冲突:** 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

**写作指南:** 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。

**文章查重:** 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

**文章外审:** 文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

**文章版权:** 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

**开放获取声明:** 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

### 4 参考文献 References

- [1] LV J, WANG Z, LI F, et al. Reverse capture for selectively and sensitively revealing the N-glycome of serum exosomes. *Chem Commun (Camb)*. 2019;55(95):14339-14342.
- [2] SHIEKH PA, SINGH A, KUMAR A. Exosome laden oxygen releasing antioxidant and antibacterial cryogel wound dressing OxOBand alleviate diabetic and infectious wound healing. *Biomaterials*. 2020;249:120020.
- [3] D'SOUZA-SCHOREY C, SCHOREY JS. Regulation and mechanisms of extracellular vesicle biogenesis and secretion. *Essays Biochem*. 2018; 62(2):125-133.
- [4] BRANDSMA CA, VAN DEN BERGE M, HACKETT TL, et al. Recent advances in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis: from disease mechanisms to precision medicine. *J Pathol*. 2020;250(5): 624-635.
- [5] RAPOSO G, NIJMAN HW, STOORVOGEL W, et al. B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles. *J Exp Med*. 1996;183(3):1161-1172.
- [6] MARTINEZ-GARCIA MA, FANER R, OSCULLO G, et al. Inhaled Steroids, Circulating Eosinophils, Chronic Airway Infection, and Pneumonia Risk in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Network Analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(9):1078-1085.

- [7] 李竹英, 王婷, 李寒梅. 外泌体在支气管哮喘发病机制中的作用 [J]. 中华全科医学, 2020,18(2):291-294.
- [8] 符州, 犹景贻, 邹琳. 间充质干细胞治疗难治性肺疾病研究进展 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020,35(4):251-254.
- [9] 张烨, 肖轶, 余国龙. 间充质干细胞来源外泌体促心肌梗死血管新生及其机制研究进展 [J]. 生命科学研究, 2020,24(2):153-159.
- [10] CADAMURO M, GIRARDI N, GORES GJ, et al. The Emerging Role of Macrophages in Chronic Cholangiopathies Featuring Biliary Fibrosis: An Attractive Therapeutic Target for Orphan Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:115.
- [11] 郭媛媛, 尤学红, 丁学华, 等. 上皮细胞来源的外泌体通过 TLR/MyD88 信号通路促进 BCG 诱导的巨噬细胞的炎症反应 [J]. 免疫学杂志, 2020,36(3):229-234.
- [12] 王虹, 樊希, 殷佩浩, 等. 外泌体调控肿瘤微环境的研究现状 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020,36(7):890-893.
- [13] BÖKER KO, LEMUS-DIAZ N, RINALDI FERREIRA R, et al. The Impact of the CD9 Tetraspanin on Lentivirus Infectivity and Exosome Secretion. *Mol Ther*. 2018;26(2):634-647.
- [14] JI R, ZHANG X, GU H, et al. miR-374a-5p: A New Target for Diagnosis and Drug Resistance Therapy in Gastric Cancer. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2019;18:320-331.
- [15] VAN NIEL G, D'ANGELO G, RAPOSO G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018;19(4):213-228.
- [16] LORANT J, PANDOLFINO MC, KHAMMARI A, et al. Les vésicules extracellulaires (EVs) de mélanome possèdent des propriétés immunomodulatrices. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2019;146(12 Supplement): A304.
- [17] NARDIN C, CORDONNIER M, CHANTELOUP G, et al. Suivi du taux de PD-L1 dans les exosomes pour évaluer la réponse tumorale dans le mélanome. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2019;146(12):A54-A55.
- [18] 刘满宇, 付璐, 张文慧, 等. 免疫细胞与外泌体相互作用机制的研究进展 [J]. 中国免疫学杂志, 2019,35(22):2806-2812.
- [19] WHITESIDE TL. Immune modulation of T-cell and NK (natural killer) cell activities by TEXs (tumour-derived exosomes). *Biochem Soc Trans*. 2013;41(1):245-251.
- [20] CAÑAS JA, SASTRE B, RODRIGO-MUÑOZ JM, et al. Exosomes: A new approach to asthma pathology. *Clin Chim Acta*. 2019;495:139-147.
- [21] DU YM, ZHUANSUN YX, CHEN R, et al. Mesenchymal stem cell exosomes promote immunosuppression of regulatory T cells in asthma. *Exp Cell Res*. 2018;363(1):114-120.
- [22] HARRELL CR, JOVICIC N, DJONOV V, et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes and Other Extracellular Vesicles as New Remedies in the Therapy of Inflammatory Diseases. *Cells*. 2019;8(12):1605.
- [23] KALINAUSKAITE-ZUKAUSKE V, JANUSKEVICIUS A, JANULAITYTE I, et al. Expression of eosinophil  $\beta$  chain-signaling cytokines receptors, outer-membrane integrins, and type 2 inflammation biomarkers in severe non-allergic eosinophilic asthma. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):158.
- [24] TORREGROSA PAREDES P, ESSER J, ADMYRE C, et al. Bronchoalveolar lavage fluid exosomes contribute to cytokine and leukotriene production in allergic asthma. *Allergy*. 2012;67(7):911-919.
- [25] HUANG S, GARSHICK E, VIEIRA CLZ, et al. Short-term exposures to particulate matter gamma radiation activities and biomarkers of systemic inflammation and endothelial activation in COPD patients. *Environ Res*. 2020;180:108841.
- [26] 刘超. 血清来源的外泌体对 BEAS-2B 细胞气道炎症相关因子表达和 TLR4/NF- $\kappa$ B 炎症信号通路的影响 [D]. 南昌: 南昌大学, 2019.
- [27] ISMAIL N, WANG Y, DAKHLALLAH D, et al. Macrophage microvesicles induce macrophage differentiation and miR-223 transfer. *Blood*. 2013;121(6):984-995.
- [28] XU H, LING M, XUE J, et al. Exosomal microRNA-21 derived from bronchial epithelial cells is involved in aberrant epithelium-fibroblast cross-talk in COPD induced by cigarette smoking. *Theranostics*. 2018;8(19):5419-5433.
- [29] HE S, CHEN D, HU M, et al. Bronchial epithelial cell extracellular vesicles ameliorate epithelial-mesenchymal transition in COPD pathogenesis by alleviating M2 macrophage polarization. *Nanomedicine*. 2019;18:259-271.
- [30] 岳金芳, 帕提古丽·吾甫尔. 慢性阻塞性肺疾病患者 miR-21 表达与 IL-12 水平关系探讨 [J]. 现代检验医学杂志, 2016,31(3):153-155.
- [31] BUDDING K, ROSSATO M, VAN DE GRAAF EA, et al. Serum miRNAs as potential biomarkers for the bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transpl Immunol*. 2017;42:1-4.
- [32] AKBAS F, COSKUNPINAR E, AYNACI E, et al. Analysis of serum micro-RNAs as potential biomarker in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp Lung Res*. 2012;38(6):286-294.
- [33] VAN POTTELBERGE GR, MESTDAGH P, BRACKE KR, et al. MicroRNA expression in induced sputum of smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(7):898-906.
- [34] SHI L, XIN Q, CHAI R, et al. Ectopic expressed miR-203 contributes to chronic obstructive pulmonary disease via targeting TAK1 and PIK3CA. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(9):10662-10670.
- [35] XU N, HE D, SHAO Y, et al. Lung-derived exosomes in phosgene-induced acute lung injury regulate the functions of mesenchymal stem cells partially via miR-28-5p. *Biomed Pharmacother*. 2020;121:109603.
- [36] YUE X, LAN F, XIA T. Hypoxic Glioma Cell-Secreted Exosomal miR-301a Activates Wnt/ $\beta$ -catenin Signaling and Promotes Radiation Resistance by Targeting TCEAL7. *Mol Ther*. 2019;27(11):1939-1949.
- [37] 杨旭, 张恩国, 栗子渊, 等. 骨髓间充质干细胞源外泌体对染矽尘大鼠肺纤维化的干预作用 [C]. 太原: 中国毒理学会第九次全国毒理学大会论文集, 2019:99-100.
- [38] 常景芝, 陈剑, 芦琨, 等. MicroRNA-141 靶向 Keap1 调控 Nrf2/ARE 信号通路对乳腺癌 T47D 细胞活力的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2018,34(7):1245-1249.
- [39] 杨洋, 史安臣, 鲁玉宝, 等. 外泌体在肺癌中的作用研究进展 [J]. 广东医学, 2019,40(19):2835-2839.
- [40] LI X, LI X, LIN J, et al. Exosomes Derived From Low-Intensity Pulsed Ultrasound-Treated Dendritic Cells Suppress Tumor Necrosis Factor-Induced Endothelial Inflammation. *J Ultrasound Med*. 2019;38(8):2081-2091.
- [41] LIU P, TAN C, LIU Q, et al. miR19a-3p inhibits cell apoptosis by regulating SOCS3 and FoxO1 phosphorylation in TALL-104 cells [C]. 北京: 第十七届国际免疫学大会, 2019:358.
- [42] REN W, HOU J, YANG C, et al. Extracellular vesicles secreted by hypoxia pre-challenged mesenchymal stem cells promote non-small cell lung cancer cell growth and mobility as well as macrophage M2 polarization via miR-21-5p delivery. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38(1):62.
- [43] 魏萍, 杜鲁涛, 王卿, 等. 血清外泌体 miR-20b-5p 对非小细胞肺癌的诊断价值 [J]. 山东大学学报 (医学版), 2019,57(4):91-96.
- [44] OKUMA Y, MORIKAWA K, TANAKA H, et al. Prospective exosome-focused translational research for afatinib study of non-small cell lung cancer patients expressing EGFR (EXTRA study). *Thorac Cancer*. 2019;10(2):395-400.
- [45] 孟庆威. IRS-1 抑制 miR-23a 在小细胞肺癌中的活性并且与预后相关 [C]. 长春: 第 13 届全国肺癌学术大会论文集, 2013:205-206.
- [46] CAO M, SEIKE M, SOENO C, et al. MiR-23a regulates TGF- $\beta$ -induced epithelial-mesenchymal transition by targeting E-cadherin in lung cancer cells. *Int J Oncol*. 2012;41(3):869-875.

(责任编辑: MZH, ZN, JY)