

# 外泌体在肺部炎症性疾病中的研究进展

孙梦婷<sup>1</sup>, 李慧芹<sup>1</sup>, 谭滇湘<sup>2</sup>, 张朝晖<sup>1</sup>

1. 南华大学公共卫生学院, 湖南 衡阳 421001; 2. 衡阳市中心医院, 湖南 衡阳 421001

**摘要:** 外泌体为可由多种细胞分泌的纳米级双层膜囊泡, 且存在于人体不同的体液中。外泌体可通过携带 DNA、RNA、蛋白质和脂质等物质至受体细胞进行细胞间的信息交流。此外, 外泌体具有多种功能, 可参与至抗原提呈、免疫激活、免疫抑制等免疫调节过程中。近年来, 越来越多的研究指出外泌体在一些肺部炎症性疾病的发病进展中发挥着重要的作用, 如: 慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、哮喘等, 且与一些肺部炎症性疾病的诊断及其分期呈现相关关系, 如 COPD 等, 故外泌体可望作为这些疾病的新型诊断标志物及生物治疗靶点。本文将对外泌体在一些肺部炎症性疾病中的研究进展做一介绍。

**关键词:** 外泌体; 肺部疾病; 炎症; 发病机制

**中图分类号:** R563 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2021)01-0124-06 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2021.01.034

## Research progress on exosomes in pulmonary inflammatory diseases

SUN Meng-ting<sup>1</sup>, LI Hui-qin<sup>1</sup>, TAN Dian-xiang<sup>2</sup>, ZHANG Zhao-hui<sup>1</sup>

1. School of Public Health, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China;

2. Hengyang Central Hospital, Hengyang, Hunan 421001, China

Corresponding authors: TAN Dian-xiang, E-mail: dxtan2005@126.com; ZHANG Zhao-hui, E-mail: zhaohuizh@126.com

**Abstract:** Exosomes are nanoscale bilayer vesicles which can be secreted by many kinds of cells and exist in different body fluids. Exosomes can carry DNA, RNA, protein, lipid and other substances to receptor cells for information exchange between cells. In addition, exosomes have a variety of functions, which can participate in antigen presentation, immune activation, immunosuppression and other immune regulatory processes. In recent years, more and more studies have pointed out that exosomes play important roles in the pathogenesis of some pulmonary inflammatory diseases, such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma; moreover, they are also correlated with the diagnosis and staging of some pulmonary inflammatory diseases, such as COPD. Therefore, exosomes are expected to be a new diagnostic marker and target of biotherapy for these diseases. This article will introduce the research progress on exosomes in some inflammatory lung diseases.

**Keywords:** exosome; lung disease; inflammation; pathogenesis

目前, 一些肺部炎症性疾病如慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、哮喘等的发病机制尚未完全明确, 研究表明炎症失调在其发生发展中发挥重要作用<sup>[1-4]</sup>。同时, 有较多研究发现外泌体作为新型的细胞间通讯工具可通过促进炎症和激活免疫参与到某些肺部炎症性疾病中, 故认为外泌体可能为上述这些肺部炎症性疾病的诊断及治疗带来新希望。

**基金项目:** 国家自然科学基金 (81573191); 湖南省自然科学基金项目 (2020JJ4082); 2017 年度湖南省大学生研究性学习和创新性实验计划项目 (湘教通 [2017] 205 号 329)

**作者简介:** 孙梦婷 (1997-), 女, 河南洛阳人, 在读本科。

**通信作者:** 谭滇湘, E-mail: dxtan2005@126.com; 张朝晖, E-mail: zhaohuizh@126.com。

## 1 外泌体简介

外泌体是直径约为 30~100 nm 的双层膜囊泡, 是细胞在通过内吞囊泡融合形成早期核内体, 成熟发展成为晚期核内体过程中形成多泡体 (multivesicular body, MVB)<sup>[5-6]</sup>, 再由多泡体与细胞膜融合后释放到胞外形成<sup>[7]</sup>, 其最初于 1987 年由 Johnstone 等在绵羊网织红细胞的培养过程中发现。外泌体内富含蛋白质、DNA、RNA 等生物活性物质<sup>[8]</sup>, 其表面也存在着特异性蛋白, 如四跨膜蛋白超家族 (CD9、CD63、CD81 和 CD82)、ALG-2 相互作用蛋白 X (ALG-2-interacting protein X, Alix)、肿瘤易感基因 101 (tumor susceptibility gene 101, TSG101), 其中 CD63 和 CD81 为常用的生物标志物<sup>[9]</sup>。最近有研究显示, 与 TSG101 结合的四跨膜蛋白超家族 (如 CD63) 的联合表达为真正的外泌体<sup>[10]</sup>。外泌体可由多种不同类型细胞分泌

而来,如 B 细胞<sup>[11]</sup>、T 细胞<sup>[12]</sup>、树突状细胞(dendritic cells, DCs)<sup>[13]</sup>、肥大细胞<sup>[14]</sup>、嗜酸性粒细胞<sup>[15]</sup>等,不同细胞来源的外泌体发挥不同的功能。且外泌体可从人体多种体液中分离出,如血液<sup>[16]</sup>、尿液<sup>[17]</sup>、支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)<sup>[18]</sup>、乳汁<sup>[19]</sup>、精液<sup>[20]</sup>等。外泌体可通过直接或间接方式与靶细胞作用,是介导细胞间信息传递的媒介<sup>[21]</sup>,具有促进细胞增殖<sup>[22]</sup>、调节免疫<sup>[23]</sup>、促进血管生成<sup>[24]</sup>等功能。研究表明,间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)源性外泌体可促进细胞增殖和调节血管形成<sup>[25]</sup>。

## 2 外泌体与一些肺部炎症性疾病

**2.1 外泌体与 COPD** COPD 是一种以持续性气流受限为特征的肺部炎症性疾病,与气道及肺实质的慢性炎症相关<sup>[2]</sup>。在 COPD 发展过程中,肺泡巨噬细胞、中性粒细胞以及 T 淋巴细胞均增加,激活的炎症细胞可释放多种介质破坏肺部结构并促进炎症反应<sup>[26]</sup>。有文献报道长期吸烟或吸入其他有毒刺激物会导致气道炎症<sup>[27]</sup>,是 COPD 发生的重要危险因素<sup>[28]</sup>。Letsiou 等<sup>[29]</sup>发现吸烟可以使来源于肺上皮细胞的外泌体数量增加。且有研究发现,吸烟诱导的外泌体富含半胱氨酸蛋白 61 (cysteine-rich angiogenic inducer-61, Cyr61/CCN1)<sup>[30]</sup>。CCN1 可在肺脏不同类型细胞和胞外基质中广泛表达,参与细胞的生长、分化、凋亡、黏附和迁移等功能<sup>[31]</sup>。通过 Wnt 信号通路激活 CCN1 后,导致 IL-8 产生增加,进而 IL-8 诱导炎症细胞到肺实质中,故可认为 CCN1 通过 IL-8 诱导炎症细胞浸润来促进吸烟诱导的炎症<sup>[32]</sup>。因此,富含 CCN1 的外泌体可能会通过诱导炎症细胞来促进炎症的进展。Tan 等<sup>[33]</sup>发现 COPD 急性加重期(acute exacerbations of COPD, AECOPD)和 COPD 稳定期(stable COPD, sCOPD)患者血浆中循环外泌体水平与其全身炎症水平相关。并且,他们发现外泌体水平与血浆中 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、可溶性肿瘤坏死因子受体-1(soluble tumour necrosis factor receptor-1, sTNFR1)和白介素(interleukin, IL)-6 相关,因此,外泌体可能参与 AECOPD 的炎症过程。

在 COPD 的发病机制中,暴露于吸烟可引起气道重塑,进而小气道变窄,导致炎症反应,这与支气管成纤维细胞向肌成纤维细胞分化有关<sup>[34]</sup>。大量研究表明外泌体可携带各种信号分子至受体细胞,其中 miRNAs 至关重要。Fujita 等<sup>[35]</sup>发现香烟烟雾提取物(cigarette smoke extract, CSE)使支气管上皮细胞衍生

的外泌体 miR-210 表达增高,且外泌体 miR-210 可促进肺成纤维细胞(lung fibroblasts, LFs)向肌成纤维细胞分化,外泌体 miR-210 与自噬相关基因 7 (autophagy associated gene 7, ATG7)表达呈负相关,沉默 ATG7 可使 LFs 向肌成纤维细胞分化,故外泌体 miR-210 可能通过沉默 COPD 患者 LFs 中 ATG7 使自噬减少且促进 LFs 向肌成纤维细胞分化。因此,外泌体 miR-210 在 CSE 促进支气管成纤维细胞向肌成纤维细胞分化中起重要作用,参与 COPD 的发病机制。故推断外泌体介导的 miR-210 有望作为诊断和治疗 COPD 的新型生物标志物或靶点<sup>[36]</sup>。

COPD 的发病机制之一为支气管上皮与成纤维细胞之间的异常交流<sup>[37]</sup>。Xie 等<sup>[38]</sup>发现无症状重度吸烟者和 COPD 患者的血清中 miR-21 的水平均显著升高,miR-181a 表达下降,且血清中 miR-21 与 miR-181a 的比值和 COPD 患者分期呈负相关。也有相关研究表明,COPD 患者肺中 miR-21 水平与 COPD 的严重程度呈正相关<sup>[39]</sup>。然而,He 等<sup>[40]</sup>研究发现,COPD 患者的血清外泌体中具有更高水平的 miR-21。此外,在动物实验中,用 CSE 处理小鼠时,支气管中也可产生含 miR-21 较少量的外泌体。经吸烟处理也可诱导小鼠肺中 miR-21 水平的升高,且 CSE 处理的人支气管上皮(human bronchial epithelioid, HBE)细胞中外泌体 miR-21 的表达水平高于正常 HBE 细胞<sup>[41]</sup>。Xu 等<sup>[42]</sup>证实了来自 CSE 处理的 HBE 细胞的外泌体 miR-21 参与了人胚肺成纤维细胞 MRC-5 的肌成纤维细胞分化。同时,他们通过进一步实验表明吸烟诱导支气管上皮细胞分泌的外泌体 miR-21 可通过肿瘤抑制蛋白(von Hippel-Lindau tumor suppressor protein, pVHL)调控缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor  $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )诱导人胚肺成纤维细胞 MRC-5 向肌成纤维细胞分化<sup>[43]</sup>。因此,外泌体 miR-21 在 CSE 诱导的支气管上皮细胞纤维化过程中发挥重要作用。其中,外泌体可能起运输介导 miR-21 的作用,参与 COPD 的发病机制,是 COPD 发展的危险因素。外泌体 miR-21 有待成为 COPD 及其分期诊断的新依据,阻断外泌体或外泌体 miR-21 的功能可能成为治疗 COPD 的潜在靶点。

综上,外泌体及外泌体 miRNAs 的水平可能与 COPD 的诊断及其分期有关,有望成为 COPD 诊断及分期的新依据。此外,在 COPD 的发病机制中,外泌体及外泌体介导的 miRNAs 不仅可通过诱导炎症细胞促进炎症反应,还参与诱导支气管上皮细胞向成纤维细胞分化,而且涉及支气管上皮细胞与成纤维细胞之间

的异常交流,这为 COPD 的治疗提供了新线索,因此,外泌体和外泌体 miRNAs 有望作为诊断及治疗 COPD 的新靶点。

**2.2 外泌体与哮喘** 哮喘是一种以气道高反应性和可逆性气流受限为特征的慢性气道炎症性疾病<sup>[3]</sup>。多种细胞,包括气道炎性细胞和结构细胞,以及细胞组分共同参与到该气道慢性炎症中,且这些哮喘相关细胞如嗜酸性粒细胞<sup>[44]</sup>、肥大细胞<sup>[45]</sup>、T 淋巴细胞<sup>[46]</sup>、中性粒细胞<sup>[47]</sup>等释放的外泌体或外泌体 miRNA,可作为细胞间信息交换的介质,从而促进气道高反应性 (airway hyper reactivity, AHR)、气道炎症和气道重塑<sup>[48]</sup>。Mazzeo 等<sup>[15]</sup>发现哮喘患者嗜酸性粒细胞分泌的外泌体相较于健康者明显增多。Cañas 等<sup>[44]</sup>也报道称哮喘患者嗜酸性粒细胞分泌的外泌体可诱导嗜酸性粒细胞中的一氧化氮 (nitric oxide, NO) 和活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生增加,进而加重炎症反应,促进气道上皮损伤和哮喘恶化;且外泌体可作为嗜酸性粒细胞的趋化因子促进其迁移和黏附,且使黏附因子如血清细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和整合素  $\alpha 2$  特异性表达增加。故嗜酸性粒细胞分泌的外泌体可能加重炎症反应,诱导哮喘的发生及恶化,推断嗜酸性粒细胞分泌的外泌体可作为哮喘的新诊断标志物。

气道重塑在哮喘的发生发展中发挥着重要作用, Cañas 等<sup>[49]</sup>发现哮喘患者嗜酸性粒细胞分泌的外泌体可通过调节结构肺细胞参与哮喘重塑过程,此过程中外泌体通过上调小气道上皮细胞 (small airway epithelial cells, SAEC) 中肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、趋化因子 (C-C 基序) 配体 26 (chemokine CC ligand 26, CCL26) 和血清骨膜蛋白 (periostin, POSTN) 的基因表达,延长炎症状态;且诱导 SAEC 凋亡,延长上皮损伤的修复时程,进而加重哮喘。实验发现哮喘患者嗜酸性粒细胞分泌的外泌体可显著降低 SAEC 中信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 和蛋白激酶 b (protein kinase B, Akt) 因子的磷酸化,其中,STAT3 具有抗凋亡作用<sup>[50]</sup>且促进上皮细胞损伤后再生<sup>[51]</sup>,Akt 为调控和阻断细胞凋亡和促进细胞存活的重要因素<sup>[52]</sup>,外泌体可通过蛋白酪氨酸激酶 (Janus kinase, JAK)/STAT 和磷酸肌醇-3 激酶 (phosphoinositol-3 kinase, PI3K)/Akt 信号通路调节 SAEC 的生存与功能。并且,外泌体存在时 SAEC 中的骨膜蛋白表达增高,而已有研究证明血清中骨膜蛋白水平与嗜酸性粒细胞气道炎症相关<sup>[53]</sup>。哮喘气道重塑的最显著特点

为气道平滑肌细胞增殖<sup>[3]</sup>。外泌体刺激支气管平滑肌细胞 (bronchial smooth muscle cells, BSMC) 增殖显著增加,此与丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 表达增加有关,尤其是细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase1/2, ERK1/2) 磷酸化增高。且外泌体同时上调 BSMC 中趋化因子受体 3 (chemokine receptor 3, CCR3) 和血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA) 基因的表达:CCR3 激活是一种通过 MAPK 级联途径触发细胞增殖的重要途径,VEGFA 表达上调是一种与支气管壁重塑相关的哮喘的特征<sup>[54]</sup>。因此,哮喘过程中嗜酸性粒细胞分泌的外泌体可能有助于引发气道炎症反应,参与哮喘引起的气道重塑过程,导致疾病的持续恶化。

此外,一些其他哮喘相关细胞也可能参与哮喘的发生发展,如 MSCs 来源的外泌体参与介导哮喘患者的调节性 T 细胞的免疫抑制能力<sup>[55]</sup>。最近, Du 等<sup>[56]</sup>证实 MSCs 来源的外泌体对健康人和哮喘患者的调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 具有多种作用,如免疫抑制作用。ZhuanSun 等<sup>[57]</sup>发现 MSCs 来源的外泌体 miR-1470 可通过诱导 P27KIP1 的表达促进哮喘患者 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>Tregs 的分化。

因此,外泌体作为各种哮喘相关细胞交换信息的介质,可能在哮喘的发病进展中起重要作用且可能作为诊断及治疗疾病的生物标志物。

**2.3 外泌体与其他肺部炎症性疾病** 外泌体除了在 COPD、哮喘发病进展中扮演重要角色,还在其他一些肺部炎症性疾病进展中发挥重要作用。其中,肺损伤是急性胰腺炎的常见并发症,与炎症因子的过度激活密切相关,病死率高达 60%<sup>[4]</sup>。据 Bonjoch 等<sup>[58]</sup>报道,外泌体在与急性胰腺炎相关肺损伤的血浆中显著增高,通过体内和体外实验均显示外泌体可到达肺泡腔且被肺泡巨噬细胞内化,进而激活肺泡巨噬细胞至其促炎表型。Wu 等<sup>[59]</sup>认为血浆来源的外泌体在肺泡巨噬细胞中触发核苷酸结合寡聚化结构域样受体 (nucleotidebinding and oligomerization domain-like receptor, NLRP3) NLRP3 炎性小体激活并诱导炎性小体焦亡,最终在胰腺炎进展过程中导致肺功能障碍。因此,外泌体在急性胰腺炎并发急性肺损伤机制中起重要作用,且 NLRP3 炎性通路可成为治疗急性胰腺炎引起急性肺损伤的潜在治疗关键点。

流感病毒是流行性感冒及病毒性肺炎的重要病因,可引起感染性或非感染性肺损伤,其突出特征为肺上皮损伤<sup>[60]</sup>。哺乳动物肺中的 II 型肺细胞<sup>[61]</sup>和肺泡



巨噬细胞<sup>[62]</sup>是甲型流感病毒(influenza A virus, IAV)的靶细胞。流感病毒入侵可激活靶细胞的反应机制,进而激活天然免疫系统<sup>[63]</sup>。Tadashi Maemura 等<sup>[64]</sup>首次证实肺源性外泌体 miR-483-3p 可参与至流感病毒感染引起的天然免疫应答过程,且其过度表达可增加小鼠 II 型肺细胞系中的干扰素(interferon, IFN)- $\beta$  的表达。他们还进一步得出肺源性外泌体 miR-483-3p 可通过靶向调节视黄酸诱导基因 I (retinoic acid-inducible gene-I, RIG-I) 信号通路的负调控因子来增强病毒感染引发的天然免疫应答过程。有文献指出 miR-155 可增强巨噬细胞的促炎反应<sup>[65]</sup>。Zhang 等<sup>[66]</sup>通过血清外泌体向实验小鼠介导传递 miR-155 抑制剂,从小鼠的 BALF 分离出的巨噬细胞中 miR-155 水平降低,中性粒细胞中 miR-155 水平则无明显变化,因此,外泌体介导 miRNA 传递的主要靶细胞为肺泡巨噬细胞,表明外泌体 miR-155 可能通过作用于巨噬细胞参与肺部炎症的发生发展。综上,外泌体及外泌体 miRNAs 可能在流感病毒引起肺部炎症性损伤的机制中发挥重要作用,且调节外泌体或外泌体 miRNAs 水平可能成为治疗的新方法。

结节病是以肉芽肿形成为特征的病因未明的全身性疾病,最常累及肺部<sup>[67]</sup>。Qazi 等<sup>[18]</sup>发现结节病患者 BALF 中的外泌体与健康对照组相比显著增高,来自患者的外泌体组织相容性复合体-II (major histocompatibility complex, MHC) I 类分子、MHC II 类分子、四跨膜蛋白超家族(CD9、CD63、CD81)和热休克蛋白-70(heat shock proteins-70, HSP-70)表达均增高,且外泌体可诱导外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)中的 IFN- $\gamma$  和 IL-13 产生及上皮细胞系中 IL-8 产生,这些结果表明外泌体可能参与肺结节病炎症的发生发展。同时, Martinez 等<sup>[68]</sup>发现结节病患者 BALF 中外泌体炎症相关蛋白表达上调,且 BALF 和血浆中外泌体上的维生素 D 结合蛋白(vitamin D binding protein, VDBP)在结节病患者中显著增高,VDBP 是一多功能血浆蛋白,以多种形式参与到炎症过程,可激活巨噬细胞,加重炎症反应<sup>[69]</sup>。因此,外泌体可能在肺结节病的发病机制中起重要作用,可能作为临床诊断和治疗肺结节病的新靶点。

### 3 外泌体在一些肺部炎症性疾病中的治疗

外泌体易获得,包含的内容物可反映其细胞来源的特征,且外泌体具有向靶细胞传递生物活性物质的能力,多数研究表明外泌体作为高效的细胞间通讯活

性载体可成为运载药物的工具,此部分在癌症方面的研究较多,但在选择合适的外泌体及其潜在毒性方面仍存在较多争议。

在一些肺部疾病方面, Tan 等<sup>[70]</sup>研究发现人羊膜上皮细胞(human amniotic epithelial cell, hAEC)衍生的外泌体在博莱霉素所致的肺损伤中可发挥有效的抗纤维化、免疫调节和再生功能,外泌体富含参与免疫调节的蛋白且富含可减少肺纤维化的 miRNAs。此种基于外泌体的疗法,还需更多的研究确认外泌体富含的蛋白质和 miRNAs 来源的通路,进而可通过优化细胞的条件获得最有效的外泌体。

另外,近年来基于骨髓间充质干细胞来源的外泌体用于治疗疾病的研究颇多。赵梅珍<sup>[71]</sup>通过实验证明 IL-6-MSCs 外泌体可明显改善哮喘小鼠的各项指标。也有报道称<sup>[72]</sup>骨髓间充质干细胞来源的外泌体可通过上调哮喘患者外周血单核细胞中抑制性细胞因子 IL-10 和转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)的表达,促进 Tregs 增殖和免疫抑制能力来减轻哮喘的气道炎症。因此,骨髓间充质干细胞来源的外泌体可成为治疗哮喘亦或其他肺部炎症性疾病的潜在新方法,为疾病靶向的生物治疗新方向的研发提供理论依据。

但是,考虑到外泌体的治疗潜力及其用于临床的安全性等相关问题,为了更好地描述外泌体的特征以及较大可能地改变其组成,使外泌体成为用于治疗的传输工具仍是一项巨大的挑战。

### 4 小 结

外泌体在多种肺部炎症性疾病的发病机制中起着重要作用,在其通过携带生物活性物质传递细胞间信号参与肺部炎症性疾病的进展过程中,目前有较多的研究集中于外泌体运输传递 miRNAs。触发炎症小体、激活炎症通路也可能为外泌体参与至肺部炎症性疾病的方式。而与肺部炎症性疾病相关的通过外泌体传递的 miRNAs 的种类较多,其具体的作用机制尚不完全明确,有待进一步研究。

综上,外泌体在作为诊断一些肺部炎症性疾病的新型标志物及新治疗靶点方面具有较大潜力,关于外泌体的实验研究对于生物性靶向治疗肺部炎症性疾病药物的研发具有理论指导意义。

### 参考文献

- [1] Hough KP, Chanda D, Duncan SR, et al. Exosomes in immunoregulation of chronic lung diseases[J]. Allergy, 2017, 72(4): 534-544.
- [2] 丛文娟, 鲁静, 项水英, 等. 慢性阻塞性肺疾病炎症相关信号通

- 路作用的研究进展[J]. 山西医科大学学报, 2018, 49(3):305-310.
- [3] 潘亦林, 朱燕亭, 李满祥. 支气管哮喘气道重塑的研究进展[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2015, 8(6):773-776.
  - [4] Bhatia M, Mochhala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome[J]. J Pathol, 2004, 202(2):145-156.
  - [5] Bobrie A, Colombo M, Raposo G, et al. Exosome secretion: molecular mechanisms and roles in immune responses[J]. Traffic, 2011, 12(12):1659-1668.
  - [6] 王云溪, 陈宁. 外泌体及其在心血管疾病发生发展中的作用研究进展[J]. 中国医学创新, 2020, 17(13):156-159.
  - [7] Sastre B, Cañas JA, Rodrigo-Muñoz JM, et al. Novel modulators of asthma and allergy: exosomes and MicroRNAs[J]. Front Immunol, 2017, 8:826.
  - [8] Yoon SB, Chang JH. Extracellular vesicles in bile: a game changer in the diagnosis of indeterminate biliary stenoses[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2017, 6(6):408-410.
  - [9] 徐帅, 张立平. 外泌体在非肿瘤性肝脏疾病中的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(4):940-943.
  - [10] Kowal J, Arras G, Colombo M, et al. Proteomic comparison defines novel markers to characterize heterogeneous populations of extracellular vesicle subtypes[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(8):E968-E977.
  - [11] Admyre C, Bohle B, Johansson SM, et al. B cell-derived exosomes can present allergen peptides and activate allergen-specific T cells to proliferate and produce TH2-like cytokines[J]. J Allergy Clin Immunol, 2007, 120(6):1418-1424.
  - [12] Ventimiglia LN, Alonso MA. Biogenesis and function of T cell-derived exosomes[J]. Front Cell Dev Biol, 2016, 4:84.
  - [13] Vallhov H, Gutzeit C, Hultén K, et al. Dendritic cell-derived exosomes carry the major cat allergen Fel d 1 and induce an allergic immune response[J]. Allergy, 2015, 70(12):1651-1655.
  - [14] Xia YC, Harris T, Stewart AG, et al. Secreted factors from human mast cells trigger inflammatory cytokine production by human airway smooth muscle cells[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2013, 160(1):75-85.
  - [15] Mazzeo C, Canas JA, Zafra MP, et al. Exosome secretion by eosinophils: a possible role in asthma pathogenesis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 135(6):1603-1613.
  - [16] Caby MP, Lankar D, Vincendeau-Scherrer C, et al. Exosomal-like vesicles are present in human blood plasma[J]. Int Immunol, 2005, 17(7):879-887.
  - [17] Pisitkun T, Shen RF, Knepper MA. Identification and proteomic profiling of exosomes in human urine[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(36):13368-13373.
  - [18] Qazi KR, Torregrosa PP, Dahlberg B, et al. Proinflammatory exosomes in bronchoalveolar lavage fluid of patients with sarcoidosis[J]. Thorax, 2010, 65(11):1016-1024.
  - [19] Gruenberg J, Stenmark H. The biogenesis of multivesicular endosomes[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2004, 5(4):317-323.
  - [20] Saez F, Frenette G, Sullivan R. Epididymosomes and prostasomes: their roles in posttesticular maturation of the sperm cells[J]. J Androl, 2003, 24(2):149-154.
  - [21] 刘瀚予, 贾莉莉, 喻文立, 等. 外泌体在肝癌中的作用机制[J]. 医学信息, 2020, 33(8):26-28.
  - [22] Melo SA, Sugimoto H, O'Connell JT, et al. Cancer exosomes perform cell-independent microRNA biogenesis and promote tumorigenesis[J]. Cancer Cell, 2014, 26(5):707-721.
  - [23] Shi Y, Du L, Lv D, et al. Exosomal interferon-induced transmembrane protein 2 transmitted to dendritic cells inhibits interferon alpha pathway activation and blocks anti-hepatitis B virus efficacy of exogenous interferon alpha[J]. Hepatology, 2019, 69(6):2396-2413.
  - [24] Azmi AS, Bao B, Sarkar FH. Exosomes in cancer development, metastasis, and drug resistance: a comprehensive review[J]. Cancer Metastasis Rev, 2013, 32(3-4):623-642.
  - [25] 刘士博, 刘显. 不同源性外泌体在骨缺损修复中的研究进展[J]. 华西口腔医学杂志, 2020, 38(2):193-197.
  - [26] 邱川, 李明才, 武燕, 等. 慢性阻塞性肺疾病气道炎症的研究进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2011, 10(2):196-199.
  - [27] Kadota T, Fujita Y, Yoshioka Y, et al. Emerging role of extracellular vesicles as a senescence-associated secretory phenotype: insights into the pathophysiology of lung diseases[J]. Mol Aspects Med, 2018, 60:92-103.
  - [28] 彭琦, 饶俊, 阳志文, 等. 室内可吸入颗粒物污染与哮喘和肺癌的相关性研究综述[J]. 实用预防医学, 2018, 25(8):1022-1025.
  - [29] Letsiou E, Sammani S, Zhang W, et al. Pathologic mechanical stress and endotoxin exposure increases lung endothelial microparticle shedding[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2015, 52(2):193-204.
  - [30] Moon HG, Kim SH, Gao J, et al. CCN1 secretion and cleavage regulate the lung epithelial cell functions after cigarette smoke[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2014, 307(4):L326-L337.
  - [31] 董年, 宋晨剑, 裴丹萍, 等. 基质蛋白 CCN1 与肺部疾病的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(1):188-192.
  - [32] Moon HG, Zheng Y, An CH, et al. CCN1 secretion induced by cigarette smoking extracts augments IL-8 release from bronchial epithelial cells[J]. PLoS One, 2013, 8(7):e68199.
  - [33] Tan D, Armitage J, Teo TH, et al. Elevated levels of circulating exosome in COPD patients are associated with systemic inflammation[J]. Respir Med, 2017, 132:261-264.
  - [34] Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease[J]. N Engl J Med, 2004, 350(26):2645-2653.
  - [35] Fujita Y, Araya J, Ito S, et al. Suppression of autophagy by extracellular vesicles promotes myofibroblast differentiation in COPD pathogenesis[J]. J Extracell Vesicles, 2015, 4:28388.
  - [36] Salimian J, Mirzaei H, Moridikia A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: MicroRNAs and exosomes as new diagnostic and therapeutic biomarkers[J]. J Res Med Sci, 2018, 23:27.
  - [37] Osei ET, Florez-Sampedro L, Tasena H, et al. miR-146a-5p plays an essential role in the aberrant epithelial-fibroblast cross-talk in COPD[J]. Eur Respir J, 2017, 49(5):1602538.
  - [38] Xie L, Wu M, Lin H, et al. An increased ratio of serum miR-21 to miR-181a levels is associated with the early pathogenic process of chronic obstructive pulmonary disease in asymptomatic heavy smokers[J]. Mol Biosyst, 2014, 10(5):1072-1081.
  - [39] He S, Li L, Sun S, et al. A novel murine chronic obstructive pulmonary disease model and the pathogenic role of MicroRNA-21[J]. Front Physiol, 2018, 9:503.
  - [40] 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[J]. Nanomedicine, 2019, 18:259-271.

- [41] Liu Y, Luo F, Wang B, et al. STAT3-regulated exosomal miR-21 promotes angiogenesis and is involved in neoplastic processes of transformed human bronchial epithelial cells [J]. *Cancer Lett*, 2016,370(1):125-135.
- [42] 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 [J]. *Theranostics*, 2018,8(19):5419-5433.
- [43] 徐辉, 夏海博, 薛均超, 等. 吸烟所致慢性阻塞性肺病的表观遗传机制及干预研究[C]. 2019 全国呼吸毒理与卫生毒理学术研讨会论文集, 2019:87-88.
- [44] Cañas JA, Sastre B, Mazzeo C, et al. Exosomes from eosinophils autoregulate and promote eosinophil functions[J]. *J Leukoc Biol*, 2017,101(5):1191-1199.
- [45] 谢国钢. 肥大细胞来源的外泌体结合游离 IgE 抑制过敏反应的实验研究[D]. 上海:上海交通大学, 2016.
- [46] Okoye IS, Coomes SM, Pelly VS, et al. MicroRNA-containing T-regulatory-cell-derived exosomes suppress pathogenic T helper 1 cells[J]. *Immunity*, 2014,41(3):503.
- [47] Vargas A, Roux-Dalvai F, Droit A, et al. Neutrophil-derived exosomes: a new mechanism contributing to airway smooth muscle remodeling[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016,55(3):450-461.
- [48] Fujita Y, Yoshioka Y, Ito S, et al. Intercellular communication by extracellular vesicles and their microRNAs in asthma [J]. *Clin Ther*, 2014,36(6):873-881.
- [49] Cañas JA, Sastre B, Rodrigo-Muñoz JM, et al. Eosinophil-derived exosomes contribute to asthma remodelling by activating structural lung cells[J]. *Clin Exp Allergy*, 2018,48(9):1173-1185.
- [50] Matsuzaki Y, Xu Y, Ikegami M, et al. Stat3 is required for cytoprotection of the respiratory epithelium during adenoviral infection[J]. *J Immunol*, 2006,177(1):527-537.
- [51] Tadokoro T, Wang Y, Barak LS, et al. IL-6/STAT3 promotes regeneration of airway ciliated cells from basal stem cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014,111(35):E3641-E3649.
- [52] Song G, Ouyang G, Bao S. The activation of Akt/PKB signaling pathway and cell survival[J]. *J Cell Mol Med*, 2005,9(1):59-71.
- [53] Jia G, Erickson RW, Choy DF, et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012,130(3):647-654.
- [54] Chetta A, Zanini A, Foresi A, et al. Vascular endothelial growth factor up-regulation and bronchial wall remodelling in asthma [J]. *Clin Exp Allergy*, 2005,35(11):1437-1442.
- [55] Cañas JA, Sastre B, Rodrigo-Muñoz JM, et al. Exosomes: a new approach to asthma pathology [J]. *Clin Chim Acta*, 2019,495:139-147.
- [56] Du YM, Zhuansun YX, Chen R, et al. Mesenchymal stem cell exosomes promote immunosuppression of regulatory T cells in asthma [J]. *Exp Cell Res*, 2018,363(1):114-120.
- [57] Zhuansun Y, Du Y, Huang F, et al. MSCs exosomal miR-1470 promotes the differentiation of CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) Tregs in asthmatic patients by inducing the expression of P27KIP1[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019,77:105981.
- [58] Bonjoch L, Casas V, Carrascal M, et al. Involvement of exosomes in lung inflammation associated with experimental acute pancreatitis [J]. *J Pathol*, 2016,240(2):235-245.
- [59] Wu XB, Sun HY, Luo ZL, et al. Plasma-derived exosomes contribute to pancreatitis-associated lung injury by triggering NLRP3-dependent pyroptosis in alveolar macrophages[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020,1866(5):165685.
- [60] 袁娉, 廖灿, 卢芳国, 等. 外泌体在流感病毒感染及其引发的肺部炎症中作用的研究进展[J]. *病毒学报*, 2019,35(5):831-835.
- [61] Weinheimer VK, Becher A, Tonnies M, et al. Influenza A viruses target type II pneumocytes in the human lung [J]. *J Infect Dis*, 2012,206(11):1685-1694.
- [62] Reperant LA, van de Bildt MW, van Amerongen G, et al. Highly pathogenic avian influenza virus H5N1 infection in a long-distance migrant shorebird under migratory and non-migratory states [J]. *PLoS One*, 2011,6(11):e27814.
- [63] Killip MJ, Fodor E, Randall RE. Influenza virus activation of the interferon system[J]. *Virus Res*, 2015,209:11-22.
- [64] Maemura T, Fukuyama S, Sugita Y, et al. Lung-derived exosomal mir-483-3p regulates the innate immune response to influenza virus infection[J]. *J Infect Dis*, 2018,217(9):1372-1382.
- [65] Xu F, Kang Y, Zhang H, et al. Akt1-mediated regulation of macrophage polarization in a murine model of *Staphylococcus aureus* pulmonary infection[J]. *J Infect Dis*, 2013,208(3):528-538.
- [66] Zhang D, Lee H, Wang X, et al. Exosome-mediated small RNA delivery: a novel therapeutic approach for inflammatory lung responses[J]. *Mol Ther*, 2018,26(9):2119-2130.
- [67] 张苏, 于世襄. 肺结节病发病机制研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2019,39(7):1537-1541.
- [68] Martinez-Bravo MJ, Wahlund CJ, Qazi KR, et al. Pulmonary sarcoidosis is associated with exosomal vitamin D-binding protein and inflammatory molecules[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017,139(4):1186-1194.
- [69] Yamamoto N, Kumashiro R. Conversion of vitamin D3 binding protein (group-specific component) to a macrophage activating factor by the stepwise action of beta-galactosidase of B cells and sialidase of T cells[J]. *J Immunol*, 1993,151(5):2794-2802.
- [70] Tan JL, Lau SN, Leaw B, et al. Amnion epithelial cell-derived exosomes restrict lung injury and enhance endogenous lung repair [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2018,7(2):180-196.
- [71] 赵梅珍. IL-6-MSCs 外泌体显著降低哮喘小鼠肺组织炎症[J]. *心理月刊*, 2019,14(14):227.
- [72] Du YM, Zhuansun YX, Chen R, et al. Mesenchymal stem cell exosomes promote immunosuppression of regulatory T cells in asthma [J]. *Exp Cell Res*, 2018,363(1):114-120.

收稿日期:2020-04-01