

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.17.007
文章编号: 1005-8982 (2026) 17-0043-07

综述

间充质干细胞来源外泌体治疗慢性阻塞性肺疾病的 机制及研究进展*

艾钰¹, 姜林鸿², 李慧¹, 刘博雅¹, 张佳驰¹, 李培君¹, 刘晓丹^{1,3}

(1.上海中医药大学 康复医学院,上海 201203; 2.上海市胸科医院,上海 201203;
3.上海市中医药研究院 康复医学研究所,上海 201203)

摘要: 间充质干细胞来源外泌体(MSC-EXOs)是介导细胞间通信的关键介质,广泛参与炎症调控、免疫稳态、抗凋亡及组织修复等过程。近年研究表明,MSC-EXOs在慢性阻塞性肺疾病(COPD)的病理进程中扮演多重调节角色。其可通过调节免疫细胞极化、抑制炎症因子释放、促进肺泡上皮修复、抑制气道重塑及缓解氧化应激等机制,干预COPD的疾病进展。相较于传统干细胞疗法,MSC-EXOs具有低免疫原性、高生物相容性与良好的靶向修饰潜力,作为一种新兴的无细胞治疗策略,在COPD干预中展现出巨大潜力。该文首先概述MSC-EXOs的生物学特性,进而系统阐述其在COPD中的抗炎、组织修复、免疫调节及其他潜在作用,以期COPD的治疗策略提供新的理论依据。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 间充质干细胞; 外泌体

中图分类号: R563.9;R45

文献标识码: A

Mechanisms and research progress of mesenchymal stem cell- derived exosomes in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease*

Ai Yu¹, Jiang Lin-hong², Li Hui¹, Liu Bo-ya¹, Zhang Jia-chi¹, Li Pei-jun¹, Liu Xiao-dan^{1,3}

(1.College of Rehabilitation Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2.Shanghai Chest Hospital, Shanghai 201203, China; 3.Institute of Rehabilitation Medicine, Shanghai Academy of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract: Mesenchymal stem cell-derived exosomes (MSC-EXOs) are important mediators of intercellular communication and are widely involved in physiological and pathological processes such as inflammation regulation, immune balance maintenance, inhibition of cell apoptosis and tissue repair. In recent years, basic research has demonstrated that MSC-EXOs exert multiple biological effects in the occurrence and development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). MSC-EXOs can intervene in the pathological process of COPD to a certain extent by regulating immune cell polarization, inhibiting the release of inflammatory factors, promoting alveolar epithelial repair, inhibiting airway remodeling and alleviating oxidative stress. Compared with traditional stem cell therapy, MSC-EXOs have the advantages of low immunogenicity, good biocompatibility and strong potential for targeted modification. As a new cell-free therapeutic strategy, MSC-EXOs show promising potential for COPD intervention. Based on the biological characteristics of MSC-EXOs, this review aims to systematically summarize

收稿日期: 2025-11-05

* 基金项目: 国家自然科学基金(82372573;82072551);上海市卫生健康委员会卫生健康学科带头人项目(2022XD044);上海市“超级博士后”资助项目(2022510)

[通信作者] 刘晓丹, E-mail: hzhp403@126.com

their anti-inflammatory, tissue repair, immunomodulatory and other potential effects in COPD, and to provide a theoretical reference for their potential application in the treatment of COPD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; mesenchymal stem cells; exosomes

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是全球公共卫生的重大挑战,位列2021年全球主要死因第4位,疾病负担位居前十^[1]。该病以持续性气流受限和进行性气道重塑为特征,其病理生理核心是慢性炎症、氧化应激、细胞凋亡及肺组织异常修复的共同作用。吸烟、空气污染与遗传易感性等多种因素共同驱动其发生与进展。目前的临床标准治疗(如支气管扩张剂、糖皮质激素和肺康复)虽可缓解症状,但无法有效阻止或逆转疾病进展^[2]。因此,探索能够改变疾病进程的新治疗策略已成为该领域的迫切需求。

间充质干细胞因其免疫调节、抗炎与组织修复潜能,被视为治疗COPD的潜力细胞来源^[3]。然而,现有研究表明,间充质干细胞的治疗效应在很大程度上由其分泌的细胞外囊泡介导,其中外泌体起关键作用。间充质干细胞来源外泌体(mesenchymal stem cell exosomes, MSC-EXOs)富含microRNA、蛋白质和脂质等生物活性物质,可通过调控炎症、缓解氧化应激及促进组织修复等途径,在COPD中发挥治疗作用,已成为该领域的研究热点^[4]。本文旨在综述MSC-EXOs的生物学特性,并系统阐述其在COPD治疗中的作用机制。

1 MSC-EXOs概述

1.1 外泌体功能

外泌体广泛存在于血液、尿液、唾液、乳汁等体液及细胞培养上清液中。作为细胞间通信的关键信使,外泌体通过递送其内容物(包括蛋白质、核酸、脂质及代谢物)至靶细胞,以膜融合或内吞作用介导生物学效应,从而调控细胞增殖、分化、凋亡及免疫应答等过程^[5]。不同细胞来源外泌体在多种生理和病理过程中发挥重要作用,其功能主要取决于细胞来源及所携带的生物活性成分^[6-7]。免疫细胞来源外泌体(如巨噬细胞、树突状细胞和T细胞等外泌体)在免疫调节和抗原递呈中发挥关键作用;干细胞来源外泌体(如间充质干细胞和造血干细胞外泌体)可促进组织修复、调节免疫及增强造血功能;肿瘤细胞来源外泌体不仅促进肿瘤生长、血管生成

和免疫逃逸,还可作为肿瘤生物标志物;此外,内皮细胞外泌体在血管生成及血管相关疾病中发挥作用,而上皮细胞外泌体则维持上皮屏障完整性并参与肺部疾病进程。不同来源外泌体通过携带特定RNA、蛋白质、脂质,影响细胞间通信及多种生理病理过程,这为外泌体在疾病诊断、治疗及再生医学中应用提供了广阔前景。

1.2 类型与机制

细胞外囊泡根据生物发生机制与直径可分为3类:凋亡小体(1~5 μm,细胞凋亡晚期膜起泡碎裂形成)、微泡(100~1 000 nm,质膜直接出芽脱落)及外泌体(30~150 nm,经内体-多泡体途径分泌的细胞外囊泡亚群)。外泌体生成始于早期内吞体膜内陷形成腔内囊泡,依赖转运必需内体分选复合体或四跨膜蛋白(CD63、CD9)介导的脂筏分选机制,最终细胞内多囊体在RabGTPase(如Rab27a/b)调控下与质膜融合并释放外泌体^[8];相较之下,微泡生物发生不依赖内体系统,其形成通过钙离子内流和RhoA/ROCK通路协同触发质膜重构^[9]。外泌体与微泡起源差异导致其在核酸载荷和膜蛋白标记上的显著区别:外泌体通常富含miRNA并表达CD63、CD81等四跨膜蛋白,而微泡常暴露磷脂酰丝氨酸并携带多样化核酸包括mRNA^[5]。这些特性决定了二者在疾病诊断与治疗中的特异性应用价值。

1.3 MSC-EXOs优势

MSC-EXOs已成为当前研究热点。与单纯间充质干细胞相比,MSC-EXOs在抗炎、组织修复和免疫调节等方面展现出独特优势。研究表明,MSC-EXOs富含多种生物活性分子,包括细胞因子、miRNA和生长因子,这些成分在调节免疫反应、促进组织再生及改善疾病状态方面发挥关键作用^[10]。MSC-EXOs携带的细胞因子,如转化生长因子-β₁(transforming growth factor-β₁, TGF-β₁)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF),其在调节免疫反应、促进血管生成和组织修复方面具有重要作用^[11-12]。此外,MSC-EXOs富含miR-21和miR-146a等miRNA,这些miRNA在调节基因表达、

抑制炎症反应和促进组织再生等方面发挥重要作用^[13]。与直接使用间充质干细胞相比, MSC-EXOs 在多方面展现出显著优势。研究表明, MSC-EXOs 可通过促进巨噬细胞向抗炎性 M2 型极化, 从而减少炎症反应, 并增强组织修复能力^[14]。此外, MSC-EXOs 中生长因子和 miRNA 协同作用, 可有效促进受损组织再生和修复。在安全性和稳定性方面, MSC-EXOs 作为一种无细胞疗法, 避免了间充质干细胞可能引起的免疫排斥和肿瘤形成风险, 且在储存和运输方面更为稳定^[15]。近年来, MSC-EXOs 在呼吸系统疾病中的应用受到广泛关注。并且, MSC-EXOs 可在多种病理生理过程中发挥作用, 特别是在急性肺损伤和 COPD 等疾病的治疗中具有显著疗效。其主要机制涉及调节免疫反应和促进组织修复, 从而改善患者的呼吸功能^[16]。

2 MSC-EXOs 对 COPD 的治疗作用和潜在机制

2.1 抗炎作用

慢性炎症失调是 COPD 核心病理特征之一, 涉及固有免疫和适应性免疫的异常激活。持续免疫反应通常由感染、损伤或有害刺激(如香烟烟雾)引发, 激活免疫细胞(如中性粒细胞及巨噬细胞)、促炎性细胞因子及相关信号通路。正常情况下, 炎症是机体的保护机制, 但在 COPD 中, 慢性炎症导致肺组织损伤和功能障碍^[17]。MSC-EXOs 通过多种机制调节免疫反应, 在 COPD 动物模型中展现出显著抗炎作用, 包括抑制促炎性细胞因子释放、减少中性粒细胞和巨噬细胞的肺部浸润、促进抗炎性 M2 型巨噬细胞极化, 以及下调核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 信号通路等, 从而有效缓解气道炎症和肺组织损伤^[18]。

MSC-EXOs 富含特定 miRNA (如 miR-146a 和 miR-181c), 在干预 COPD 炎症信号通路中发挥关键作用。研究表明, miR-146a 通过下调白细胞介素-1 受体相关激酶 1 (IRAK1) 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 受体相关因子 6 (TRAF6) 抑制 NF- κ B 信号通路, 减少白细胞介素-1 β (Interleukin 1 β , IL-1 β)、IL-6 和 TNF- α 等促炎性细胞因子的产生^[19]; miR-181c 则靶向 Toll 样受体 4, 降低其表达, 进一步抑制 NF- κ B 活化, 减轻炎症反应^[20]。NOD 样受

体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 在 COPD 中过度激活, 而 MSC-EXOs 可能通过其携带的 miRNA (如 miR-146a 间接调控 NF- κ B, 或 miR-26a-5p 直接靶向相关分子) 抑制 NLRP3 的组装和激活, 减少 IL-1 β 释放, 缓解肺部炎症^[21]。此外, MSC-EXOs 通过传递 miR-146a 至巨噬细胞, 诱导其向抗炎性 M2 型表型转变, 增强抗炎作用^[22]。在 COPD 中, M2 型巨噬细胞增加有助于清除细胞碎片、抑制过度炎症、减少中性粒细胞浸润、降低氧化应激, 并通过释放抗炎细胞因子和生长因子促进组织修复与重塑, 改善肺功能^[23]。

氧化应激在 COPD 病理进程中起关键作用, 过量活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 可触发炎症级联反应, 激活 NF- κ B、NLRP3 炎症小体等信号通路, 促进 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 释放, 进而加剧肺组织损伤。此外, ROS 还可诱导肺泡上皮细胞和内皮细胞凋亡, 破坏肺屏障功能, 加速 COPD 病程发展^[24]。研究表明, MSC-EXOs 具有显著抗氧化作用, 可通过多种机制降低氧化应激水平, 从而缓解 COPD 相关炎症损伤。首先, MSC-EXOs 可携带多种抗氧化酶, 如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶等, 增强细胞清除 ROS 能力, 减少氧化损伤, 维持肺组织的氧化还原平衡^[25]。其次, MSC-EXOs 可通过激活核因子 E2 相关性因子 2 (NF-E2-related factor 2, Nrf2)/抗氧化反应元件信号通路(可能涉及 miR-21 的介导)增强内源性抗氧化机制^[26]。Nrf2 是机体关键的抗氧化调节因子, 其下游靶基因(如 HO-1、NQO1)在抗氧化和细胞保护方面发挥重要作用。MSC-EXOs 可促进 Nrf2 核易位, 增强抗氧化蛋白表达, 从而减少 ROS 诱导氧化损伤和炎症因子释放^[27]。

2.2 组织修复作用

组织修复是机体在损伤后通过细胞再生、基质重塑和炎症调节来恢复组织结构和功能的过程。MSC-EXOs 可通过促进肺泡上皮细胞增殖和内皮细胞相关血管生成、调节细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 重塑、改善肺微循环及抑制气道重塑等机制, 加速 COPD 组织修复, 改善肺功能^[3]。

MSC-EXOs 在促进肺泡上皮细胞增殖和抑制凋亡方面具有显著作用。在分子机制方面, MSC-EXOs 在动物模型中主要通过激活 PI3K/Akt 和 Wnt/ β

-catenin 等关键信号通路发挥其修复功能^[28]。研究表明, MSC-EXOs 携带的 miR-17-5p 能够特异性抑制 PTEN 基因表达, 从而激活 PI3K/Akt 信号通路, 促进细胞增殖, 但其在肺泡上皮细胞中的具体作用尚需进一步验证^[29]。MSC-EXOs 中可能富含原癌基因 Wnt7a 蛋白, 有效激活 Wnt/ β -catenin 通路, 促进细胞再生和分化, 但其在 II 型肺泡上皮细胞中的具体作用仍需进一步研究^[30]。在抗凋亡作用方面, MSC-EXOs 通过上调 B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2) 基因表达同时下调细胞凋亡调控因子和半胱天冬蛋白酶-3, 显著减少肺损伤模型中肺泡上皮细胞凋亡, 但其在香烟烟雾提取物诱导 COPD 模型中的作用尚待验证^[11]。然而, MSC-EXOs 可通过调节 VEGF 信号通路, 促进内皮细胞增殖和新生血管形成, 从而在 COPD 组织修复中发挥重要作用^[3]。在 COPD 病理过程中, 肺微血管内皮细胞功能障碍和凋亡导致肺泡毛细血管网络破坏, 影响氧气和二氧化碳交换, 加重疾病进程^[31]。

MSC-EXOs 富含多种生物活性分子, 包括蛋白质、mRNA、miRNA 等, 这些成分能够调控细胞信号通路, 促进组织修复^[7]。此外, MSC-EXOs 可通过激活内皮细胞中 Akt/eNOS 信号通路, 上调内源性 VEGF 表达, 进一步促进血管生成, 然而, 其在 COPD 中的具体机制尚需进一步研究^[32]。在小鼠后肢缺血模型中, 应用 MSC-EXOs 可促进肢体血管生成, 并通过激活内皮细胞中 VEGF 受体 (如 VEGF 受体 1 和 VEGF 受体 2) 发挥作用^[33]。研究表明, MSC-EXOs 可在香烟烟雾诱导 COPD 动物模型中通过递送 miR-146a-5p 等 miRNA 抑制基质金属蛋白酶 (如 MMP-9) 过度表达, 减少 ECM 降解, 从而缓解肺泡破坏, 且对 MMP-12 的调控尚需进一步验证^[18]。同时, MSC-EXOs 在肺纤维化模型中通过下调 TGF- β /Smad 信号通路, 抑制成纤维细胞活化和胶原沉积, 减轻纤维化^[23], 但其在 COPD 小气道纤维化中作用尚需进一步研究。此外, MSC-EXOs 携带的 VEGF 等生长因子可促进香烟烟雾诱导 COPD 动物模型的肺上皮细胞修复和 ECM 重建, 从而改善肺组织结构^[34]。这些机制共同作用, 表明 MSC-EXOs 在 COPD 组织修复中具有潜在治疗价值。

2.3 免疫调节作用

免疫调节是指机体通过调控免疫系统的活性

和反应性, 维持内环境稳态、抵御病原体入侵并通过抑制过度免疫反应防止自身免疫损伤的过程。MSC-EXOs 在 COPD 中通过 M2 型巨噬细胞分化, 减少 M1 型巨噬细胞比例, 并调节调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs)/辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17) 失衡^[18], 缓解 COPD 相关慢性炎症反应。同时, 在其他炎症模型中, MSC-EXOs 可能影响 B 淋巴细胞和自然杀伤细胞功能^[35], 但其在 COPD 免疫微环境中的具体作用仍需进一步研究。

MSC-EXOs 在调节免疫失衡中具有重要作用。研究表明, MSC-EXOs 可促进巨噬细胞向 M2 型极化, 增强抗炎细胞因子 (如 IL-10) 表达, 从而降低局部免疫反应^[36]。例如, Lo Sicco 等^[37]研究发现, 脂肪来源 MSC 在正常和缺氧条件下释放的外泌体可被巨噬细胞有效内化, 促进其由 M1 型向 M2 型转化, 并在小鼠骨骼肌损伤模型中降低局部炎症反应, 增强组织免疫调节作用。COPD 普遍存在 Tregs 与 Th17 比例失衡的特征性改变, 表现为 Th17 细胞数量增多及其分泌的 IL-17A 等促炎性细胞因子水平升高, 同时 Tregs 细胞数量减少及其相关抗炎细胞因子 IL-10 水平降低^[38]。MSC-EXOs 通过促进 CD4⁺T 细胞向 Tregs 细胞分化, 提高 Tregs 细胞比例, 增强免疫调节作用以重建 COPD 中的免疫平衡^[39]。MSC-EXOs 可能通过调控 STAT3、NF- κ B 和 TGF- β /Smad 等信号通路, 在 COPD 模型中调节免疫反应, 降低炎症水平、减轻肺组织损伤并部分改善肺功能^[11]。

B 淋巴细胞在 COPD 慢性炎症中扮演重要角色, 其异常活化可能导致自身免疫反应和肺组织损伤加重。MSC-EXOs 通过调节 B 淋巴细胞功能, 可能有助于缓解 COPD 免疫失调。研究发现, 人脐带间充质干细胞来源外泌体在 COPD 大鼠模型中显著降低支气管肺泡灌洗液中炎症因子水平, 改善了肺组织病理结构及减少杯状细胞增生, 并观察到肺组织中 CD8⁺T 细胞减少, 提示其可能通过间接机制介导免疫反应, 这可能与免疫微环境的优化有关^[18]。自然杀伤细胞是先天免疫的重要组成部分, 在 COPD 中其功能异常可能通过释放 γ -干扰素等因子加剧炎症和组织破坏。MSC-EXOs 通过调节肺泡巨噬细胞表型, 减少炎性单核细胞募集和活化, 从而改善肺损伤^[36], 以及降低 DC 表面标记物 (如 CD86、MHC II) 和增加 IL-10、TGF- β 分泌, 诱导小鼠骨髓来源 DC

向耐受性表型转化,并促进肺部炎症外周血单核细胞中 Tregs 增殖和免疫抑制能力^[40]。Harrell 等^[41]在 COPD 小鼠模型中发现, MSC-EXOs 通过上调肺部 IL-10 分泌型调节性树突状细胞及 CD4⁺ FoxP3⁺ Tregs 细胞的比例,有效缓解慢性气道的免疫失衡。

2.4 其他潜在机制

MSC-EXOs 在 COPD 治疗中的应用机制不仅限于已被广泛证实的抗炎、组织修复和免疫调节作用,多项最新研究还揭示了其他重要治疗机制。MSC-EXOs 在抑制 COPD 相关肺纤维化方面展现出多靶点调控作用,其核心作用是通过调控 TGF- β /Smad 信号通路,例如外泌体携带的 miR-29b-3p 可抑制成纤维细胞增殖并间接影响 TGF- β 信号^[42],而 miR-let-7d 可能通过调控相关通路(如 Smad3 活性)阻断下游信号传导^[43],尽管具体机制尚需进一步验证。在细胞层面, MSC-EXOs 抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞转化并降低 α -SMA 和胶原 I 表达^[44],同时通过传递 TSG-6 等抗炎细胞因子可能减弱成纤维细胞的增殖和迁移能力^[45],但后者在 COPD 中具体作用尚待进一步研究。

MSC-EXOs 通过多靶点调控机制改善 COPD 气道重塑:①调控气道平滑肌细胞增殖,可能通过 miR-21-5p 等 miRNA 影响 PI3K/Akt 和 MAPK/ERK 信号通路,但具体作用方向需进一步验证^[46];②减少 ECM 沉积,通过下调 TGF- β /Smad 和 CTGF 通路降低胶原蛋白和纤连蛋白合成,这一机制在纤维化模型中得到验证,但在 COPD 气道重塑中尚需进一步确认^[47];③逆转上皮-间质转化,上调上皮钙黏蛋白并下调神经钙黏蛋白、波形蛋白等间质标志物,这一作用在结直肠癌模型中得到证实,在 COPD 气道重塑中的适用性尚待验证^[48];④调节炎症微环境,通过 IL-10、TSG-6 等抗炎细胞因子抑制巨噬细胞 M1 极化,减少 TNF- α 、IL-6 等促炎性细胞因子释放^[45]。这些协同作用可能有效减轻气道纤维化和狭窄,为 COPD 治疗提供潜在无细胞治疗策略。未来研究需进一步优化给药方案并评估长期安全性以推动临床转化。

3 总结和展望

MSC-EXOs 作为细胞外囊泡的一种重要类型,具有结构稳定、携带多种生物活性分子(如 miRNA、

蛋白质、脂质)等特性,已成为近年来 COPD 基础研究热点。MSC-EXOs 可通过调控炎症反应、促进组织修复、调节免疫细胞功能等多重机制,在 COPD 病理状态中发挥积极作用。具体而言, MSC-EXOs 可有效抑制炎症因子释放、促进肺泡上皮细胞和血管内皮细胞增殖与存活,并通过调节免疫细胞亚群平衡,缓解免疫紊乱。此外, MSC-EXOs 还在肺纤维化干预及气道重塑抑制中展现出多层次调节能力,体现出其在干预 COPD 复杂病理过程中的多靶点优势。然而, MSC-EXOs 治疗 COPD 的研究目前仍集中于体外实验和动物模型,整体仍处于基础探索阶段。尽管已有多项研究从炎症调控、氧化应激缓解、气道重塑抑制等方面提出可能机制,但其作用是否源于单一路径或多机制协同,仍缺乏系统性验证。此外, MSC-EXOs 生物效应受其来源细胞种类、培养条件、提取方式等因素的显著影响,尚未建立统一标准化生产体系,难以保证产品间的一致性和可控性,这是其进一步应用于 COPD 研究的关键障碍。

总之,当前围绕 MSC-EXOs 治疗 COPD 的研究仍处于基础阶段,未来应进一步聚焦其具体作用机制、关键活性成分及与 COPD 不同病程阶段关系,为后续深入探索其治疗潜力提供理论依据。

参考文献:

- [1] GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021[J]. *Lancet*, 2024, 403(10440): 2133-2161.
- [2] Yang I A, Jenkins C R, Salvi S S. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment[J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10(5): 497-511.
- [3] Lai S M, Guo Z F. Stem cell therapies for chronic obstructive pulmonary disease: mesenchymal stem cells as a promising treatment option[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 312.
- [4] Abbaszadeh H, Ghorbani F, Abbaspour-Aghdam S, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma: mesenchymal stem cells and their extracellular vesicles as potential therapeutic tools [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 262.
- [5] 张议中, 马文文, 韩明轩, 等. 外泌体用于卵巢癌诊断的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(23): 62-67.

- [6] Li M Y, Li S S, Du C Y, et al. Exosomes from different cells: characteristics, modifications, and therapeutic applications[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 207: 112784.
- [7] 郭佳玲, 李晖, 曾子键, 等. 间充质干细胞来源的外泌体治疗器官纤维化的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(9): 64-69.
- [8] Jeppesen D K, Zhang Q, Franklin J L, et al. Extracellular vesicles and nanoparticles: emerging complexities[J]. *Trends Cell Biol*, 2023, 33(8): 667-681.
- [9] 刘宜隆, 吴迎. 细胞外囊泡在骨骼肌膜损伤修复中的作用研究进展[J]. *生理学报*, 2025, 77(5): 956-968.
- [10] 陈玉, 陈月桥, 黄钰雯, 等. 外泌体调控自噬对肝脏相关疾病的作用及启示[J]. *中国现代医学杂志*, 2025, 35(6): 45-50.
- [11] Liu P P, Yang S N, Shao X C, et al. Mesenchymal stem cells-derived exosomes alleviate acute lung injury by inhibiting alveolar macrophage pyroptosis[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2024, 13(4): 371-386.
- [12] Tang J D, Wang X Y, Lin X, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: a regulator and carrier for targeting bone-related diseases[J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 212.
- [13] Zhou C C, Zhang B Y, Yang Y Q, et al. Stem cell-derived exosomes: emerging therapeutic opportunities for wound healing[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 107.
- [14] Wen Y M, Liang Z A. Enhanced itaconic acid secretion from macrophages mediates the protection of mesenchymal stem cell-derived exosomes on lipopolysaccharide-induced acute lung injury mice[J]. *Biol Direct*, 2024, 19(1): 138.
- [15] Lin Z J, Wu Y L, Xu Y T, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes in cancer therapy resistance: recent advances and therapeutic potential[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 179.
- [16] Al-Khawaga S, Abdelalim E M. Potential application of mesenchymal stem cells and their exosomes in lung injury: an emerging therapeutic option for COVID-19 patients[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 437.
- [17] Rajabi H, Konyalilar N, Erkan S, et al. Emerging role of exosomes in the pathology of chronic obstructive pulmonary diseases; destructive and therapeutic properties[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 144.
- [18] 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.
- [19] Han R F, Gao J, Wang L M, et al. MicroRNA-146a negatively regulates inflammation via the IRAK1/TRAF6/NF- κ B signaling pathway in dry eye[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 11192.
- [20] He C X, Li Z, Yang M, et al. Non-coding RNA in microglia activation and neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 4165-4211.
- [21] Yuan X Q, Li T F, Shi L, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells deliver exogenous miR-26a-5p via exosomes to inhibit nucleus pulposus cell pyroptosis through METTL14/NLRP3[J]. *Mol Med*, 2021, 27(1): 91.
- [22] Liang Z Y, Xu X J, Rao J, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomal MiRNAs promote M2 macrophages polarization: therapeutic opportunities for spinal cord injury[J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 926928.
- [23] Wang J M, Xia J, Huang R Q, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles alter disease outcomes via endorsement of macrophage polarization[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 424.
- [24] Rodríguez-Pérez J, Andreu-Martínez R, Daza R, et al. Oxidative stress and inflammation in hypoxemic respiratory diseases and their comorbidities: molecular insights and diagnostic advances in chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2025, 14(7): 839.
- [25] Zhang W W, Wang T Y, Xue Y Y, et al. Research progress of extracellular vesicles and exosomes derived from mesenchymal stem cells in the treatment of oxidative stress-related diseases[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1238789.
- [26] Xiong Y L, Xiong Y L, Zhang H C, et al. hPMSCs-derived exosomal miRNA-21 protects against aging-related oxidative damage of CD4⁺ T cells by targeting the PTEN/PI3K-Nrf2 Axis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 780897.
- [27] Tang Y, Kang Y Y, Zhang X R, et al. Mesenchymal stem cell exosomes as nanotherapeutics for dry age-related macular degeneration[J]. *J Control Release*, 2023, 357: 356-370.
- [28] Zhang Z H, Ge L L, Zhang S S, et al. The protective effects of MSC-EXO against pulmonary hypertension through regulating Wnt5a/BMP signalling pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(23): 13938-13948.
- [29] Ding C Y, Zhu L P, Shen H, et al. Exosomal miRNA-17-5p derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells improves ovarian function in premature ovarian insufficiency by regulating SIRT7[J]. *Stem Cells*, 2020, 38(9): 1137-1148.
- [30] Raslan A A, Yoon J K. WNT signaling in lung repair and regeneration[J]. *Mol Cells*, 2020, 43(9): 774-783.
- [31] Nan F Y, Liu B, Yao C. Discovering the role of microRNAs and exosomal microRNAs in chest and pulmonary diseases: a spotlight on chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Mol Genet Genomics*, 2024, 299(1): 107.
- [32] Zhu Y, Liao Z F, Mo M H, et al. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles for vasculopathies and angiogenesis: therapeutic applications and optimization[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(7): 1109.
- [33] Gangadaran P, Rajendran R L, Lee H W, et al. Extracellular vesicles from mesenchymal stem cells activates VEGF receptors and accelerates recovery of hindlimb ischemia[J]. *J Control Release*, 2017, 264: 112-126.
- [34] Maremanda K P, Sundar I K, Rahman I. Protective role of mesenchymal stem cells and mesenchymal stem cell-derived exosomes in cigarette smoke-induced mitochondrial dysfunction

- in mice[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 385: 114788.
- [35] Yi Y F, Fan Z Q, Liu C, et al. Immunomodulatory effects and clinical application of exosomes derived from mesenchymal stem cells[J]. *World J Stem Cells*, 2025, 17(3): 103560.
- [36] Han X, Liao R D, Li X, et al. Mesenchymal stem cells in treating human diseases: molecular mechanisms and clinical studies[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 262.
- [37] Lo Sicco C, Reverberi D, Balbi C, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles as mediators of anti-inflammatory effects: endorsement of macrophage polarization[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(3): 1018-1028.
- [38] Lourenço J D, Ito J T, Martins M D A, et al. Th17/Treg imbalance in chronic obstructive pulmonary disease: clinical and experimental evidence[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 804919.
- [39] 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.
- [40] Suo R, Hao T X, Wumaier R X G L, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: a new hope for improving asthma airway remodeling[J]. *Ann Med*, 2025, 57(1): 2591447.
- [41] Harrell C R, Miloradovic D, Sadikot R, et al. Molecular and cellular mechanisms responsible for beneficial effects of mesenchymal stem cell-derived product "Exo-d-MAPPS" in attenuation of chronic airway inflammation[J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2020, 2020: 3153891.
- [42] Wan X, Chen S Y, Fang Y, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles suppress the fibroblast proliferation by downregulating FZD6 expression in fibroblasts via microRNA-29b-3p in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(11): 8613-8625.
- [43] Xie H, Gao Y M, Zhang Y C, et al. Low let-7d exosomes from pulmonary vascular endothelial cells drive lung pericyte fibrosis through the TGF β RI/FoxM1/sm α d/ β -catenin pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(23): 13913-13926.
- [44] Mansouri N, Willis G R, Fernandez-Gonzalez A, et al. Mesenchymal stromal cell exosomes prevent and revert experimental pulmonary fibrosis through modulation of monocyte phenotypes[J]. *JCI insight*, 2019, 4(21): 128060.
- [45] Kou M, Huang L, Yang J J, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles for immunomodulation and regeneration: a next generation therapeutic tool?[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(7): 580.
- [46] Wu D, Kang L, Tian J J, et al. Exosomes derived from bone mesenchymal stem cells with the stimulation of Fe₃O₄ nanoparticles and static magnetic field enhance wound healing through upregulated miR-21-5p[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 7979-7993.
- [47] Panda B, Sharma Y, Gupta S, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes as an emerging paradigm for regenerative therapy and nano-medicine: a comprehensive review[J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(8): 784.
- [48] Jahangiri B, Khalaj-Kondori M, Asadollahi E, et al. MSC-derived exosomes suppress colorectal cancer cell proliferation and metastasis via miR-100/mTOR/miR-143 pathway[J]. *Int J Pharm*, 2022, 627: 122214.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 艾钰, 姜林鸿, 李慧, 等. 间充质干细胞来源外泌体治疗慢性阻塞性肺疾病的机制及研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2026, 36(17): 43-49.

Cite this article as: Ai Y, Jiang L H, Li H, et al. Mechanisms and research progress of mesenchymal stem cell-derived exosomes in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2026, 36(17): 43-49.