

· 综述 ·

外泌体在特发性肺纤维化中的诊疗研究进展

祁园 王超 关秀茹

哈尔滨医科大学第一附属医院检验诊断科, 哈尔滨 150001

通信作者: 关秀茹, Email: gxr0451@sina.com

【摘要】 特发性肺纤维化(IPF)是一种病因不明的慢性间质性肺病,患者生存期短,预后不良,且难以完全治愈。目前IPF的主要诊断方法为高分辨率CT(HRCT),它的缺陷是受评判者主观影响大,重复性不高。因此,为了辅助IPF的诊断及预后,有必要研发新的生物标志物。近年来越来越多的研究集中在外泌体(Exos),尽管它在恶性肿瘤和心血管疾病等领域的研究已经十分深入,但其对IPF的具体调控机制尚未完全阐明。此外,外泌体可由不同细胞和不同体液分泌,且在提示IPF风险和诊断预后方面都具有潜在的应用价值。

【关键词】 肺纤维化; 特发性肺纤维化; 外泌体; 不同细胞; 体液; 诊断; 预后

Progress on the diagnosis and treatment of Exosomes in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Qi Yuan, Wang Chao, Guan Xiuru

Department of Laboratory Diagnostics, Harbin 150001, China

Corresponding author: Guan Xiuru, Email: gxr0451@sina.com

【Abstract】 Idiopathic Pulmonary Fibrosis is a chronic interstitial lung disease of unknown etiology with a short survival period, poor prognosis, and difficult to completely cure. At present, the main diagnostic method of IPF is High Resolution CT (HRCT), which has the disadvantage of high subjective impact and low repeatability. Therefore, it is necessary to develop novel biomarkers to aid in the diagnosis and prognosis of IPF. In recent years, more and more studies have focused on exosomes, whose specific regulatory mechanisms for IPF have not been fully elucidated, although it has been extensively studied in the field of malignant tumors and cardiovascular disease. In addition, exosomes can be secreted by different cells and body fluids, having potential applications in suggesting IPF risk and diagnostic prognosis.

【Key words】 Pulmonary fibrosis; Idiopathic pulmonary fibrosis; Exosomes; Different cells; Body fluid; Diagnosis; Prognosis

特发性肺纤维化(Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种病因不明的慢性间质性肺病(Interstitial Lung Diseases, ILD),表现为肺泡上皮细胞功能障碍,成纤维细胞增殖,导致静态肺顺应性降低,最后可能引发呼吸衰竭和死亡^[1]。Maher等^[2]的研究表明12个国家中,IPF的发病率(0.09~1.30)/10 000人和流行率(0.33~4.51)/10 000人,其中韩国、加拿大和美国是IPF发病率最高的几个国家。Lai等^[3-4]收集并分析了2001—2011年IPF患者的发病率和流行率数据,结果表明IPF年发病率估计分别为每100 000人0.6~1.4人和每100 000人0.5~1.2人。尽管其发病率和流行率相对较低,但它呈现出逐年上升的趋势。此外,在间质性肺炎

中IPF预后最差,诊断后中位生存期估计为3~5年^[1]。尽管在2011年美国胸科学会、欧洲呼吸学会、日本呼吸学会和拉丁美洲胸科学会联合推出了新的IPF诊断模式,这种新模式的确立使得大部分的IPF患者能够明确诊断,但不同IPF患者间异质性很大,单个患者的生存期难以预估^[5-6]。因此,为了明确IPF的诊断和预后,寻找新的生物标志物变得尤为紧迫。

细胞外囊泡(extracellular vesicles, EV)属于双层脂质膜囊泡的范畴,通常根据其体积、生物生成和分泌机制分为外泌体、微囊泡以及凋亡小体。外泌体(exosomes, Exos)的直径在30~150 nm左右,主要是由多种细胞和体液生成,并负

DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20240130-00061

收稿日期 2024-01-30 本文编辑 唐栋

引用本文: 祁园, 王超, 关秀茹. 外泌体在特发性肺纤维化中的诊疗研究进展[J]. 中华检验医学杂志, 2024, 47(10): 1225-1230. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20240130-00061.



蛋白质、脂质、DNA、mRNAs 以及非编码 RNA 等物质的运输^[7]。外泌体检测方法主要包括物理方法和免疫方法两种,其中物理方法包括纳米粒子追踪分析、动态光散射技术、透射电子显微镜与扫描电子显微镜检测以及可调谐电阻脉冲传感技术;免疫方法有流式细胞术、蛋白质印迹以及微流控技术等^[8]。外泌体可在多种生理病理过程中发挥作用,并作为细胞间交流和物质交换的介质。简言之,外泌体在细胞间的交流、免疫反应、免疫调控、炎症反应以及细胞表型转化中起到关键作用^[9-10]。

一、不同细胞来源的外泌体在 IPF 中作用机制的研究进展

近年来,外泌体在纤维化疾病中的作用越来越受到学者们的重视,通常不同细胞分泌的外泌体携带各种信息,如 miRNA、基质蛋白等,它们通过不同机制参与 IPF 的各个过程,主要包括干预信号通路、调节炎症因子、抑制成纤维细胞增殖和干扰免疫反应。

(一)干细胞来源的外泌体对 IPF 的作用

1. 间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC): MSC 是一种多功能干细胞,具有自我再生和多向分化的能力,因其具有独特的分化潜能、造血支持和免疫调节等特点而备受关注, MSC 作为细胞治疗手段已经在许多疾病中得到了广泛应用^[11]。近年来研究显示 MSC 经由旁分泌生成 Exos,由于其具备结构简单、体积较小而穿透力增强,并且易于储存、免疫原性低等优点,在许多领域中得到了广泛应用,其中包括 IPF。MSC-Exos 通过不同机制治疗 IPF^[12]。第一, MSC-Exos 能够抑制成纤维细胞增殖和活化,从而降低胶原蛋白表达水平。近来 Wan 等^[13]进行了关于骨髓间充质干细胞来源的外泌体(BMSC-EV)与肺成纤维细胞相互作用的研究,提示在小鼠模型中, BMSC-EV 所含的 miR-29b-3p 可通过下调 FZD6 而减少 I 型胶原和 α -SMA 的表达,从而抑制 IPF 并有助于肺成纤维细胞抗纤维化。此外 Zhou 等^[14]在小鼠模型中发现 BMSC-EV 递送的 miR-186 可通过下调 SOX4 和 DKK1 抑制小鼠成纤维细胞激活,减缓 IPF 过程,从而为 IPF 提供了新的治疗靶点。进一步研究发现人脐带 MSC-Exos 中的 let-7i-5p 能够靶向 TGF- β R1,并通过 TGF- β R1-Smad3 来抑制肺成纤维细胞的激活^[15]。

另一方面, MSC-Exos 能够通过调节免疫反应来改善肺纤维化,其中巨噬细胞在机体组织修复和免疫功能中发挥重要作用。Mansouri 等^[16]发现 MSC-Exos 的治疗能够增加肺泡巨噬细胞和非经典单核细胞的数量,同时还能减少促炎单核细胞的数量。换句话说, MSC-Exos 通过对髓样细胞进行重编程,将其转化为促进免疫调节表型和抗炎单核细胞表型,从而降低了促炎或促纤维化单核细胞在肺部的浸润程度,进一步降低了胶原的水平,改善了 Ashcroft 评分和肺功能,最终有效地预防和恢复了由博来霉素诱导的肺纤维化。因此,来自间充质干细胞的外泌体能够通过不同机制预防 IPF 的发生。

2. 其他干细胞:除间充质干细胞性外泌体可以治疗 IPF

外,研究显示诱导多功能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSC)比 MSC 具有更强的免疫调节作用。Zhou 等^[17]研究发现在博来霉素所致的小鼠肺纤维化过程中, iPSC 对肺组织病理变化、水肿及胶原沉积有明显抑制作用。与此同时, iPSC 移植还能抑制炎症反应、TGF- β 1/Smad2/3 信号通路及上皮间充质转换。进一步研究发现^[18], iPSC 来源的外泌体通过靶向 TET1 递送的 miR-302a-3p 来抑制 M2 型巨噬细胞,从而减轻肺纤维化,为 IPF 治疗提供了新的靶点。另外,经血来源的子宫内膜干细胞是从人体经血中提取的一种新型成体干细胞,最近被评价为一种有吸引力的新型干细胞疗法。具体而言^[19],子宫内膜干细胞能减少胶原纤维生成、TGF- β 及促凋亡基因 Bax 的表达,并能有效抑制抗凋亡基因 Bcl-2 及抗纤维化基因 HGF 和 MMP-9 的表达。Sun 等^[20]研究发现子宫内膜干细胞衍生的外泌体可通过向肺泡上皮细胞转运 miRNA Let-7 来下调活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平和 LOX1 的表达,减少 mtDNA 的损伤和炎症小体 NLRP3 的激活,从而改善肺纤维化。另外,汪望佳等^[21]概述了脂肪源性干细胞来源的外泌体(ADSCs-derived exosomes, ADSCs-Exo)对 IPF 的影响,研究发现, ADSCs-Exo 能够通过调节 TGF- β /Smad 和 Wnt/ β -catenin 信号通路来调控上皮间充质转换过程,进而对 IPF 的形成和进展产生影响。除此之外, ADSCs-Exo 还具有通过调节免疫反应来影响 IPF 进程的能力。具体而言, ADSCs-Exo 能够调节 T 细胞免疫应答维持免疫稳态,或是通过诱导巨噬细胞向 M2 型极化来调节免疫反应。由此可见,学者们对不同干细胞来源的外泌体在 IPF 中的作用机制作出深入分析,为 IPF 的诊治开辟了新路径。尽管如此,如何将学术研究与实际的临床诊治相结合,依然是我们所面对的挑战。

(二)上皮细胞来源的外泌体对 IPF 的作用

1. 支气管上皮细胞(human bronchial epithelial cells, HBEC): IPF 发展过程中的关键环节之一就是上皮细胞受损。有相关文献表明人支气管上皮细胞老化参与 IPF 进展。Asghar 等^[22]通过比较健康人支气管上皮细胞(normal human bronchial epithelial cells, NHBEs)与 IPF 患者支气管上皮细胞(IPF-diseased human bronchial epithelial cells, DHBEs)递送的 sEV,首次确认 DHBEs 产生的 sEV 在很大程度上推动了细胞的衰老过程,使得健康的上皮细胞能够表达更多与衰老相关的基因,如 β -半乳糖苷酶和 γ H2AX 蛋白以及 p16 和 p21 RNA,同时也促进了 IL-6 和 IL-8 蛋白的分泌。此外,这些 DHBEs 衍生的 sEV 具有差异表达的 miRNA 谱,包括 miRNA-411、miRNA-137、miRNA-195、miRNA-7 表达增加。另一方面, Kadota 等^[23]及其团队发现, HBEC 来源的 EV 能够有效地抑制肌成纤维细胞的分化和肺上皮细胞的老化。具体而言, HBEC 来源的 EV 递送的 miRNA 能够抑制 TGF- β 介导的 WNT 信号通路,从而减缓肺纤维化进程。此外,体内和体外实验表明 HBEC EV 治疗可以显著抑制 p21 的和与衰老相关的 β -半乳糖苷酶的表达,从而抑制肺上

皮细胞老化。因此,HBEC来源的sEV在细胞衰老过程中通过不同机制进行调节,进而对IPF的发生发展产生影响。

2. 肺泡上皮细胞(alveolar epithelial cell, AEC):肺泡上皮细胞有Ⅰ型肺泡上皮细胞(AT1 cell)和Ⅱ型肺泡上皮细胞(AT2 cell)两种。健康肺内AT1细胞为主要的交换介质,提供绝大部分上皮表面积;AT2细胞可产生表面活性物质,并在先天免疫和免疫稳态中维持肺张力^[24]。一方面,Chen等^[25]研究发现在博来霉素诱导的IPF小鼠模型中,AEC-Exos富含的长链非编码RNA HOXA转录本反义RNA 1可通过miR-30d-3p/HSF1/YY1轴促进成纤维细胞的增殖和分化从而加重IPF。另一方面,Feng等^[26]经过临床研究和体内实验表明AT2细胞来源的外泌体所递送的STIM激活增强因子可由组织驻留的肺泡巨噬细胞所吸收,加强钙库操纵性钙离子内流对Ca²⁺的依赖性反应性和长时间钙信号传导,进而通过PGC-1 α -CAN信号传导增强线粒体的合成及氧化磷酸化的能量供应,由此对肺泡巨噬细胞代谢重编程及免疫表型进行调控以进一步缓解IPF。

3. 人羊膜上皮细胞(Human amnion epithelial cell, hAEC):Tan等^[27]研究表明,在博来霉素诱导的肺损伤中,hAEC Exo能起到有效的抗纤维化、免疫调节和再生作用。具体来说,作者通过测序分析富集出hAEC Exo递送的抗纤维化的miRNA谱,其中包括miR-27a-3p、miR-203a、miR-34a、miR-150及miR-194。此外,hAEC Exo的早期干预可以明显降低脾的CD4⁺CD3⁺T细胞、CD8⁺T细胞和中性粒细胞所占比例,同时减少了肺中CD4⁺T细胞和间质巨噬细胞的数量。进一步研究发现,hAEC Exo还富含P38和PI3K-Akt途径的蛋白质。P38对组织再生至关重要,表现为p38 α 缺失导致肺上皮细胞不成熟和过度增殖;hAEC Exo治疗还使AT2细胞的百分比增加了2倍。因此hAEC Exo可以成为IPF的新的治疗靶点。

(三)巨噬细胞来源的外泌体对IPF的作用

巨噬细胞作为免疫细胞在炎症、组织修复及免疫功能等方面发挥主要媒介作用。肺巨噬细胞是肺微环境下肺宿主防御的关键^[28]。肺巨噬细胞群大致分为两类:肺泡巨噬细胞和间质巨噬细胞。肺泡巨噬细胞作为主要效应细胞有促炎、抗炎特性,其表达水平较低的CD11b和较高水平的CD11c,且定居于肺内气道空间。相比之下,肺实质内间质巨噬细胞表达量较高,并且表达水平较高的CD11b和CD11c,维持呼吸道内免疫稳态。巨噬细胞的炎症反应与肺的急、慢性病变的发生有关,包括IPF^[28-29]。

研究发现在体内外实验中,M2巨噬细胞分泌的外泌体递送的miR-328是通过沉默家族序列相似性13A基因加重IPF,并增加Ⅰ型胶原蛋白 α 、Ⅲ型胶原和 α -SMA的表达^[30]。在另一项研究中,Guiot等^[31]对IPF患者与健康受试者痰液和血清中的miRNA进行对比,结果发现IPF患者痰液和血清中的miR-142-3p比健康受试者显著升高8.06倍,且外泌体递送的miR-142-3p与巨噬细胞所占比例呈正相关。进一步研究发现,miR-142-3p可以通过阻滞气道上皮细胞和肺

成纤维细胞产生TGF- β 来延缓IPF的进程。此外,miR-142-3p还可以减少细胞外基质(extracellular matrix, ECM)相关基因(COL1A1和COL3A1)的表达,从而减少ECM沉积和瘢痕形成。总之,巨噬细胞来源的外泌体递送的miR-142-3p具有抗纤维化作用。

(四)肺成纤维细胞来源的外泌体对IPF的作用

IPF表现为成纤维细胞样ECM增多以及正常肺部的结构和功能遭到破坏^[32]。此外肺成纤维细胞产生的EV已被证实微环境中起致病作用。研究发现^[33],肺成纤维细胞衍生的EV包括miR-23b-3p和miR-494-3p,它们诱导线粒体损伤同时增加肺泡上皮细胞线粒体ROS的表达,进一步导致DNA损伤和上皮细胞衰老。在另一项研究中^[34],作者分析了IPF患者和健康人成纤维细胞上EV分泌的不同miRNA,结果表明:IPF患者成纤维细胞miR-4326表达量最多,而miR-615-3p表达量最少。此外,Martin-Medina等^[35]在收集了IPF患者和小鼠的支气管肺泡灌洗液之后,发现EV由成纤维细胞生成并通过WNT-5A引发成纤维细胞的纤维化过程。综上所述,这些miRNAs可以作为IPF发展中的潜在治疗靶点进行研究。

(五)肺球状细胞(lung spheroid cells, LSC)来源的外泌体对IPF的作用

Dinh等^[36]在博来霉素和二氧化硅诱导的大鼠中证明了LSC-Exo治疗可以通过重建正常的肺泡结构和减少胶原积累和肌成纤维细胞增殖来减弱IPF。具体而言,LSC-Exo治疗增加了AQP5+和vWF+细胞并使 α -SMA⁺细胞表达减少。此外,作者发现LSC-Exo治疗会降低细胞因子SMAD3和MCP-1的水平。进一步研究证明,LSC-Exo在解决肺纤维化和恢复健康肺功能方面优于MSC-Exo。LSC-Exo的RNA测序分析显示miR-30a、miR-let-7和miR-99家族表达上调,为IPF疗法的开发提供了有希望的候选药物(表1)。

二、不同体液来源的外泌体对IPF的诊断和预后价值

自从发现外泌体参与了细胞增殖、分化以及凋亡等许多生物学过程后,关于外泌体对IPF诊断及预后的影响研究方兴未艾,同时了解患者预后对于包括IPF等各种疾病治疗均具有重要意义。

(一)外泌体在IPF诊断中的作用

Elliot等^[37]研究发现,IPF患者尿液来源的外泌体可引起肺纤维化并破坏皮肤伤口修复。具体来说,尿液来源的外泌体提高了Ⅰ型胶原、TGF- β 和MMPs的表达。同时,尿液来源的外泌体也增加了miRNA谱的表达,其中包括miR-let-7d、miR-29a-5p、miR-181b-3p和miR-199a-3p,提示尿液来源的外泌体的miRNA谱可作为早期诊断的无创评估。此外,Liu等^[38]还对支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中外泌体递送的miRNA谱进行了检测。结果显示,IPF患者BALF中miR-30a-5p表达降低以及TGF- β 活化激酶1/MAP3K7结合蛋白3表达增加,进一步表明miR-30a-5p过表达可以减弱TGF- β 1信号诱导的纤维形

表1 不同细胞来源的外泌体在IPF中作用机制的研究进展

外泌体来源	miRNA	作用机制	疗效	参考文献
骨髓间充质干细胞	miR-29b-3p	抑制FZD6的表达	减缓	[13]
			IPF	
	miR-186	下调SOX4和DKK1	减缓	[14]
			IPF	
人脐带间充质干细胞	let-7i-5p	靶向TGF-β R1/TGF-β R1-Smad3	减缓	[15]
			IPF	
诱导多功能干细胞	miR-302a-3p	抑制M2型巨噬细胞	减缓	[18]
			IPF	
经血来源的子宫内膜干 细胞	miRNA Let-7	降低ROS和LOX1的水平,减少NLRP3的激活	减缓	[20]
			IPF	
脂肪源性干细胞		调控EMT过程、调节T细胞免疫应答维持稳态	减缓	[21]
			IPF	
支气管上皮细胞	miRNA-411、miRNA-137、miRNA-195、miRNA-7	表达衰老基因SA-β-Gal、p16和p21使上皮细胞衰老	加重	[22]
			IPF	
	miR-16、miR-26a、miR-26b、miR-141、miR148a、 miR-200a	抑制衰老基因	减缓	[23]
			IPF	
肺泡上皮细胞	HOTAIRM1	miR-30d-3p/HSF1/YY1轴	加重	[25]
			IPF	
	STIMATE	PG1α-CaN/OXPHOS	减缓	[26]
			IPF	
人羊膜上皮细胞	miR-27a-3p、miR-203a、miR-34a、miR-150、 miR-194	降低脾的CD4 ⁺ T细胞、CD8 ⁺ T细胞及间质巨噬细胞的数量	减缓	[27]
			IPF	
巨噬细胞	miR-328	沉默FAM13A	加重	[30]
			IPF	
	miR-142-3p	减少ECM沉积和瘢痕形成	减缓	[31]
			IPF	
肺成纤维细胞	miR-23b-3p、miR-494-3p	增加ROS、上皮细胞衰老	加重	[33]
			IPF	
肺球状细胞	miR-30a、miR-let7、miR-99	机制不明	减缓	[36]
			IPF	

注:FZD6为卷曲受体6,IPF为特发性肺纤维化,SOX4为SRY相关HMG盒转录因子4,DKK1为Dickkopf相关蛋白-1,M2为抗炎,ROS为活性氧,LOX1为凝集素样氧化低密度脂蛋白受体1,NLRP3为NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3,EMT为上皮-间充质转化,SA-β-Gal为衰老相关-β-半乳糖苷酶,HOTAIRM1为长链非编码RNA HOXA转录本反义RNA1,HSF1为热休克转录因子1,YY1为转录因子Yin-Yang 1,OXPHOS为氧化磷酸化,FAM13A为家族序列相似基因13A,ECM为细胞外基质,STIMATE为STIM激活增强子,CaN为阿辛神经磷酸酶,TGF-β R1为转化生长因子受体1,Smad3为母亲抗肢瘫同系物3

成,这说明BALF外泌体miR-30a-5p降低可能是诊断IPF的潜在生物标志物。

(二)外泌体在IPF预后中的作用

d'Alessandro等^[39]取90例IPF患者的血样,用MACSPlex外泌体试剂盒测定血清中37个外泌体的表面表位。其中IPF患者CD19、CD69、CD8、CD86、CD209、CD133/1、黑色素瘤相关硫酸软骨素蛋白多糖和受体酪氨酸激酶样孤儿受体1均显著高于对照组,IPF中CD25表达量较低,同时研究发现表达较高的CD8和表达较低的CD25与IPF患者的不良预后相关。在另一项研究中,其他学者研究发现在博来霉素诱导的小鼠模型中,血清EV递送的miR-21-5p在IPF急性炎症期(第7天)和慢性纤维化期(第28天)均升高,同样在临床研究中,血清EV递送的miR-21-5p在IPF患者中明

显比健康受试者高^[40]。此外在前瞻性队列研究中,作者首次明确表明血清EV miR-21-5p的基线水平与疾病进展(预测%VC降低)显著相关,并且和30个月随访期内的死亡率有关。本研究提示血清EV中的microRNA有可能成为预测IPF患者预后的生物标志物。此外,Njock等^[41]也曾表明在IPF患者的血清中检测到较低水平的抗纤维化分子miR-141和较高水平的促纤维化分子miR-7,同时表明miR-7的上调与疾病的严重程度有关。另一方面,Kaur等^[42]通过使用Nanosight粒子追踪和TEM对BALF中的外泌体进行表征,结果显示与健康的非吸烟对照组相比IPF患者中有9种差异表达的miRNAs,其中miR-375-3p、miR-200a-3p、miR-200b-3p、miR-141-3p、miR-423-3p在IPF患者的BALF中显著下调,其他4种包括miR-22-3p、

miR-320a-3p、miR-320b、miR-24-3p 在 IPF 中上调。总之,上述 BALF 来源的外泌体递送的 miRNA 对 IPF 的病情进展及严重程度有一定影响。此外,Njock 等^[41]对痰液外泌体递送的 miRNA 进行了研究,发现 miR-142-3p 和 DLCO/VA 评估肺功能之间呈负相关,并与 IPF 严重程度相关。综上所述,关于不同体液来源的外泌体在 IPF 中的诊断和预后作用的研究相对不足,我认为可以通过更新检测方法来提高体液外泌体的检测率,从而实现 IPF 的早诊早治(表 2)。

三、总结与展望

尽管外泌体这一新兴领域的研究逐渐增多,但目前用于分离和检测外泌体的方法仍然存在不少缺陷,如获取外泌体的数量有限,纯度不高,这在一定程度上制约了该领域的进一步研究和应用。找到更高效灵敏的方法以提高检测机体外泌体的准确性及敏感性刻不容缓。在 IPF 患者的外泌体方面,miRNA 依然是主要的研究焦点。本研究认为可以探讨外泌体释放的各种物质在 IPF 中的潜在机制和作用,这将为 IPF 的诊断和治疗开辟新的路径。因此,探究更多由外泌体递送的物质是如何介导 IPF 的发病机制仍存在着巨大挑战。此外,探索如何融合理论研究和实际应用,以增强外泌体在治疗 IPF 中的指导作用,将成为未来研究的关键方向。我们坚信,随着生物信息学、高通量测序技术和多组学整合分析的持续进步,外泌体在 IPF 发生发展过程中的作用机制会被更深入地发掘和明确。这将为外泌体这一新型生物标志物在 IPF 的早诊早治、疗效评估和精准预后等方面的应用提供更具时效性的理论支持。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] Martinez FJ, Collard HR, Pardo A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17074. DOI: 10.1038/nrdp.2017.74.

[2] Maher TM, Bendstrup E, Dron L, et al. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Respir Res, 2021, 22(1):197. DOI: 10.1186/s12931-021-01791-z.

[3] Lai CC, Wang CY, Lu HM, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in Taiwan-a population-based study[J]. Respir Med, 2012, 106(11): 1566-1574. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.07.012.

[4] Yang SN, Perng DW, Ko HK, et al. Epidemiologic analysis of

taiwanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Healthcare (Basel), 2020, 8(4): 580. DOI: 10.3390/healthcare8040580.

[5] Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(6): 788-824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.

[6] Spagnolo P, Kropski JA, Jones MG, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Disease mechanisms and drug development[J]. Pharmacol Ther, 2021, 222:107798. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107798.

[7] Negrete-García MC, de Jesús Ramos-Abundis J, Alvarado-Vasquez N, et al. Exosomal Micro-RNAs as intercellular communicators in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(19): 11047. DOI: 10.3390/ijms231911047.

[8] Doyle LM, Wang MZ. Overview of extracellular vesicles, their origin, composition, purpose, and methods for exosome isolation and analysis[J]. Cells, 2019, 8(7): 727. DOI: 10.3390/cells8070727.

[9] Yang Y, Huang H, Li Y. Roles of exosomes and exosome-derived miRNAs in pulmonary fibrosis[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 928933. DOI: 10.3389/fphar.2022.928933.

[10] Zhang Y, Bi J, Huang J, et al. Exosome: A review of its classification, isolation techniques, storage, diagnostic and targeted therapy applications[J]. Int J Nanomedicine, 2020, 15:6917-6934. DOI: 10.2147/IJN.S264498.

[11] 郭春, 叶小康. 间充质干细胞胞外囊泡的研究及应用进展 [J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(6):79-84. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.06.014.

[12] 邓芝花, 陈垚鑫, 钱进先. 间充质干细胞源性外泌体在特发性肺纤维化治疗中的研究进展 [J]. 临床肺科杂志, 2023, 28(8): 1267-1269. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2023.08.0028.

[13] Wan X, Chen S, Fang Y, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles suppress the fibroblast proliferation by downregulating FZD6 expression in fibroblasts via micrRNA-29b-3p in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(11):8613-8625. DOI: 10.1002/jcp.29706.

[14] Zhou J, Lin Y, Kang X, et al. microRNA-186 in extracellular vesicles from bone marrow mesenchymal stem cells alleviates idiopathic pulmonary fibrosis via interaction with SOX4 and DKK1[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 96. DOI: 10.1186/s13287-020-02083-x.

[15] Xu C, Hou L, Zhao J, et al. Exosomal let-7i-5p from

表 2 不同体液来源的外泌体在 IPF 中作用机制的研究进展

外泌体来源	miRNA	改变	作用	参考文献
尿液	miR-let-7d、miR-29a-5p、miR-181b-3p、miR-199a-3p	↑	早期诊断	[37]
支气管肺泡灌洗液	miR-30a-5p	↑	诊断 IPF	[38]
	miR-375-3p、miR-200a-3p、miR-200b-3p、miR-141-3p、miR-423-3p	↑	疾病进展/严重程度	[42]
	miR-22-3p、miR-320a-3p、miR-320b、miR-24-3p	↓		
血清	CD19、CD69、CD8、CD86、CD209、CD133/1、MCSP、ROR1	↑	不良预后	[39]
	CD25	↓		
	miR-21-5p	↑	预后	[40]
痰液	miR-142-3p	↑	疾病严重程度	[41]

注:MCSP 为黑色素瘤相关硫酸软骨素蛋白多糖,ROR1 为受体酪氨酸激酶样孤儿受体 1

- three-dimensional cultured human umbilical cord mesenchymal stem cells inhibits fibroblast activation in silicosis through targeting TGFBR1[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 233: 113302. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2022.113302.
- [16] Mansouri N, Willis GR, 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): e128060. DOI: 10.1172/jci.insight.128060.
- [17] Zhou Y, He Z, Gao Y, et al. Induced pluripotent stem cells inhibit bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice through suppressing TGF- β 1/smad-mediated epithelial to mesenchymal transition[J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 430. DOI: 10.3389/fphar.2016.00430.
- [18] 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. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.108075.
- [19] Zhao Y, Lan X, Wang Y, et al. Human endometrial regenerative cells attenuate bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice[J]. *Stem Cells Int*, 2018, 2018: 3475137. DOI: 10.1155/2018/3475137.
- [20] 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. DOI: 10.1155/2019/4506303.
- [21] 汪望佳, 王敏, 李翹翹, 等. 脂肪源性干细胞来源外泌体在特发性肺纤维化中作用机制的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(8): 1514-1519. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2022.08.023.
- [22] Asghar S, Monkley S, Smith D, et al. Epithelial senescence in idiopathic pulmonary fibrosis is propagated by small extracellular vesicles[J]. *Respir Res*, 2023, 24(1):51. DOI: 10.1186/s12931-023-02333-5.
- [23] Kadota T, Fujita Y, Araya J, et al. Human bronchial epithelial cell-derived extracellular vesicle therapy for pulmonary fibrosis via inhibition of TGF- β -WNT crosstalk [J]. *J Extracell Vesicles*, 2021, 10(10): e12124. DOI: 10.1002/jev2.12124.
- [24] Moss BJ, Ryter SW, Rosas IO. Pathogenic mechanisms underlying idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Annu Rev Pathol*, 2022, 17: 515-546. DOI: 10.1146/annurev-pathol-042320-030240.
- [25] Chen L, Yang Y, Yue R, et al. Exosomes derived from hypoxia-induced alveolar epithelial cells stimulate interstitial pulmonary fibrosis through a HOTAIRM1-dependent mechanism[J]. *Lab Invest*, 2022, 102(9):935-944. DOI: 10.1038/s41374-022-00782-y.
- [26] Feng Z, Jing Z, Li Q, et al. Exosomal STIMATE derived from type II alveolar epithelial cells controls metabolic reprogramming of tissue-resident alveolar macrophages [J]. *Theranostics*, 2023, 13(3): 991-1009. DOI: 10.7150/thno.82552.
- [27] 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. DOI: 10.1002/sctm.17-0185.
- [28] Rasaei R, Tyagi A, Rasaei S, et al. Human pluripotent stem cell-derived macrophages and macrophage-derived exosomes: therapeutic potential in pulmonary fibrosis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 433. DOI: 10.1186/s13287-022-03136-z.
- [29] Zhang L, Wang Y, Wu G, et al. Macrophages: friend or foe in idiopathic pulmonary fibrosis? [J]. *Respir Res*, 2018, 19(1):170. DOI: 10.1186/s12931-018-0864-2.
- [30] Yao MY, Zhang WH, Ma WT, et al. microRNA-328 in exosomes derived from M2 macrophages exerts a promotive effect on the progression of pulmonary fibrosis via FAM13A in a rat model[J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51(6): 1-16. DOI: 10.1038/s12276-019-0255-x.
- [31] Guiot J, Cambier M, Boeckx A, et al. Macrophage-derived exosomes attenuate fibrosis in airway epithelial cells through delivery of antifibrotic miR-142-3p[J]. *Thorax*, 2020, 75(10): 870-881. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2019-214077.
- [32] Chanda D, Otoupalova E, Smith SR, et al. Developmental pathways in the pathogenesis of lung fibrosis[J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65: 56-69. DOI: 10.1016/j.mam.2018.08.004.
- [33] Kadota T, Yoshioka Y, Fujita Y, et al. Extracellular vesicles from fibroblasts induce epithelial-cell senescence in pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2020, 63(5):623-636. DOI: 10.1165/rcmb.2020-00020C.
- [34] Santos-Álvarez JC, Velázquez-Enríquez JM, García-Carrillo R, et al. miRNAs contained in extracellular vesicles cargo contribute to the progression of idiopathic pulmonary fibrosis: an in vitro approach[J]. *Cells*, 2022, 11(7): 1112. DOI: 10.3390/cells11071112.
- [35] Martin-Medina A, Lehmann M, Burgy O, et al. Increased extracellular vesicles mediate wnt5a signaling in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(12): 1527-1538. DOI: 10.1164/rccm.201708-15800C.
- [36] Dinh PC, Paudel D, Brochu H, et al. Inhalation of lung spheroid cell secretome and exosomes promotes lung repair in pulmonary fibrosis[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1064. DOI: 10.1038/s41467-020-14344-7.
- [37] Elliot S, Catanuto P, Pereira-Simon S, et al. Urine-derived exosomes from individuals with IPF carry pro-fibrotic cargo [J]. *Elife*, 2022, 11:e79543. DOI: 10.7554/eLife.79543.
- [38] Liu B, Jiang T, Hu X, et al. Downregulation of microRNA-30a in bronchoalveolar lavage fluid from idiopathic pulmonary fibrosis patients[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(6):5799-5806. DOI: 10.3892/mmr.2018.9565.
- [39] d'Alessandro M, Soccio P, Bergantini L, et al. Extracellular vesicle surface signatures in IPF patients: a multiplex Bead-Based flow cytometry approach[J]. *Cells*, 2021, 10(5):1045. DOI: 10.3390/cells10051045.
- [40] Makiguchi T, Yamada M, Yoshioka Y, et al. Serum extracellular vesicular miR-21-5p is a predictor of the prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respir Res*, 2016, 17(1):110. DOI: 10.1186/s12931-016-0427-3.
- [41] Njock MS, Guiot J, Henket MA, et al. Sputum exosomes: promising biomarkers for idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Thorax*, 2019, 74(3): 309-312. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-211897.
- [42] Kaur G, Maremanda KP, Campos M, et al. Distinct exosomal miRNA profiles from BALF and lung tissue of COPD and IPF patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11830. DOI: 10.3390/ijms222111830.