

间充质干细胞及细胞外囊泡治疗肺纤维化的现状与未来

王艳阳^{1, 2}, 刘 婵^{1, 2}, 余丽梅^{1, 2}, 何志旭^{1, 2, 3}<https://doi.org/10.12307/2024.193>

投稿日期: 2023-07-08

采用日期: 2023-08-24

修回日期: 2023-09-04

在线日期: 2023-09-16

中图分类号:

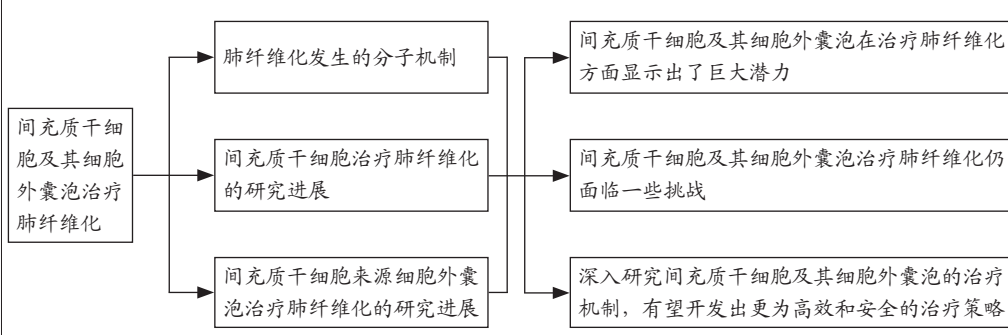
R459.9; R318; R563

文章编号:

2095-4344(2024)25-04079-08

文献标识码: A

文章快速阅读: 间充质干细胞及其细胞外囊泡在肺纤维化治疗方面的应用



文题释义:

间充质干细胞: 是一类多能性的成体干细胞, 起源于间充质组织, 主要存在于骨髓、脂肪组织、脐带以及其他组织中。这些干细胞具有自我更新和多向分化能力, 可以分化为多种细胞类型, 包括成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞和肌肉细胞等, 已广泛应用于组织工程、再生医学和疾病治疗等领域。

细胞外囊泡: 是一类由细胞释放到细胞外的小型膜包裹的囊泡, 其直径通常在30–1 000 nm之间。细胞外囊泡包含了细胞内部的生物活性分子, 如蛋白质、核酸(RNA和DNA)、脂质等。这些囊泡可以通过与周围细胞进行物质交换, 传递包含的生物信息, 从而调节目标细胞的生物学功能和信号传导。细胞外囊泡在细胞间的通讯和信息传递中起着重要的作用, 被认为是一种重要的细胞间通讯介质, 对于维持组织稳态和参与疾病发生发展具有重要意义。

摘要

背景: 尽管在临床上采取了一系列的治疗措施, 肺纤维化的治疗仍然面临着挑战。在近年的研究中, 间充质干细胞及其细胞外囊泡作为一种新兴的治疗策略引起了广泛关注, 被认为可能是治疗肺纤维化的有希望的手段。

目的: 综述间充质干细胞及其细胞外囊泡在肺纤维化治疗方面的应用, 以期全面了解其治疗机制、疗效评估和面临的问题, 为未来进一步研究和临床应用提供参考和指导。

方法: 中文检索词为“间充质干细胞”“间充质干细胞细胞外囊泡”“肺纤维化”; 英文检索词为“mesenchymal stem cells”“mesenchymal stem cell extracellular vesicles”“pulmonary fibrosis”, 检索中国知网和PubMed电子期刊数据库, 通过人工阅读排除重复文献等, 最终纳入112篇文献, 重点对58篇中英文文献进行归纳总结。

结果与结论: ①间充质干细胞及其细胞外囊泡可以通过多种机制抑制纤维化过程, 如调节炎症反应、抑制成纤维细胞增殖和促进受损组织修复, 临床试验的初步结果也显示出一定的治疗效果, 包括改善患者的肺功能和生活质量。②然而, 间充质干细胞及其细胞外囊泡治疗肺纤维化仍面临一些挑战。在治疗过程中需要解决细胞迁移和组织内定位等问题, 以其能够准确到达受损肺组织。另外, 长期安全性问题也有待进一步研究改进。对于其转化医学发展, 细胞采集、细胞分离、细胞培养、细胞收获和细胞鉴定等标准化程序还需要被细化。③尽管面临这些挑战, 但通过科研工作者和医务人员的共同努力, 这些问题有望得到逐步解决。未来, 可以通过优化治疗方案和探索个体化治疗进一步提高治疗效果。同时, 深入研究间充质干细胞及其细胞外囊泡的治疗机制, 有望开发出更为高效和安全的治疗策略。

关键词: 肺纤维化; 间充质干细胞; 细胞外囊泡; 综述

Current status and future of treatment of pulmonary fibrosis by mesenchymal stem cells and extracellular vesicles

Wang Yanyang^{1, 2}, Liu Chan^{1, 2}, Yu Limei^{1, 2}, He Zhixu^{1, 2, 3}

¹Key Cell Engineering Laboratory, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China; ²Ministry of Tissue Damage Repair and Regenerative Medicine Jointly Established a Collaborative Innovation Center, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China; ³Guizhou Children's Hospital; Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

¹遵义医科大学附属医院贵州省细胞工程重点实验室, 贵州省遵义市 563000; ²遵义医科大学组织损伤修复与再生医学省部共建协同创新中心, 贵州省遵义市 563000; ³贵州省儿童医院遵义医科大学附属医院小儿内科, 贵州省遵义市 563000

第一作者: 王艳阳, 女, 1999年生, 河南省焦作市人, 汉族, 遵义医科大学在读硕士, 主要从事干细胞治疗学研究。

通讯作者: 何志旭, 主任医师, 教授, 博士生导师, 遵义医科大学附属医院贵州省细胞工程重点实验室, 贵州省遵义市 563000; 遵义医科大学组织损伤修复与再生医学省部共建协同创新中心, 贵州省遵义市 563000; 贵州省儿童医院遵义医科大学附属医院小儿内科, 贵州省遵义市 563000
<https://orcid.org/0009-0002-3682-3618> (王艳阳); <https://orcid.org/0000-0002-8263-129X> (何志旭)

基金资助: 2022年国家自然科学基金面上项目(32270848), 项目负责人: 何志旭; 2020年教育部协同创新中心建设项目: 组织损伤修复与再生医学省部共建协同创新中心(教科技函[2020]39号), 项目负责人: 何志旭; 2020年贵州省科技支撑计划项目(黔科合支撑【2020】4Y192号), 项目负责人: 何志旭

引用本文: 王艳阳, 刘婵, 余丽梅, 何志旭. 间充质干细胞及细胞外囊泡治疗肺纤维化的现状与未来 [J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(25):4079-4086.



Wang Yanyang, Master candidate, Key Cell Engineering Laboratory, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China; Ministry of Tissue Damage Repair and Regenerative Medicine Jointly Established a Collaborative Innovation Center, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

Corresponding author: He Zhixu, Chief physician, Professor, Doctoral supervisor, Key Cell Engineering Laboratory, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China; Ministry of Tissue Damage Repair and Regenerative Medicine Jointly Established a Collaborative Innovation Center, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China; Guizhou Children's Hospital; Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

Abstract

BACKGROUND: Despite a series of clinical treatment measures, the treatment of pulmonary fibrosis still faces challenges. In recent years, mesenchymal stem cells and their extracellular vesicles have attracted extensive attention as an emerging therapeutic strategy and are considered to be a promising means of treating pulmonary fibrosis.

OBJECTIVE: To systematically review the application of mesenchymal stem cells and their extracellular vesicles in the treatment of pulmonary fibrosis, to comprehensively understand their therapeutic mechanism, efficacy evaluation and problems, and provide reference and guidance for further research and clinical application in the future.

METHODS: Using Chinese and English search terms “mesenchymal stem cells”, “mesenchymal stem cell extracellular vesicles”, “pulmonary fibrosis”, we searched the CNKI and PubMed electronic journal databases. By means of manual reading and eliminating duplicate articles, 112 articles were selected, but 58 Chinese and English articles were finally included for summary.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) Mesenchymal stem cells and their extracellular vesicles have shown great potential in the treatment of pulmonary fibrosis, such as regulating inflammatory responses, inhibiting fibroblast proliferation, and promoting damaged tissue repair. Preliminary results from clinical trials have also shown some effects of the treatment, including improved lung function and quality of life in patients. (2) However, mesenchymal stem cells and extracellular vesicles in the treatment of pulmonary fibrosis still face some challenges. During treatment, technical challenges such as cell migration and intrachistological localization need to be addressed for it to accurately reach the damaged lung tissue. Furthermore, its long-term safety also needs to be further studied and improved. For translational medicine development, standardized procedures such as cell collection, cell isolation, cell culture, cell harvesting, and cell identification need to be refined. (3) Despite these challenges, through the joint efforts of scientific researchers and medical personnel, these problems are expected to be gradually solved. In the future, we can further improve treatment outcomes by optimizing treatment regimens and exploring individualized treatments. At the same time, in-depth research on the therapeutic mechanism of stem cells and their extracellular vesicles is expected to develop more efficient and safe therapeutic strategies.

Key words: pulmonary fibrosis; mesenchymal stem cell; extracellular vesicle; review

Funding: 2022 National Natural Science Foundation (General Program), No. 32270848 (to HZX); 2020 Ministry of Education Collaborative Innovation Center Construction Project: Ministry of Tissue Damage Repair and Regenerative Medicine Jointly Established a Collaborative Innovation Center, No. [2020]39 (to HZX); 2020 Guizhou Provincial Science and Technology Support Plan Project, No. [2020]4Y192 (to HZX)

How to cite this article: WANG YY, LIU C, YU LM, HE ZX. Current status and future of treatment of pulmonary fibrosis by mesenchymal stem cells and extracellular vesicles. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2024;28(25):4079-4086.

0 引言 Introduction

肺纤维化是一种进行性肺病，属于间质性肺病的大家族。肺纤维化的病因是多方面的，一些已知的原因包括职业危害和长期暴露于有害环境，例如石棉、二氧化硅、煤尘、放射治疗等，某些化疗药物、抗炎药物等也可引起肺纤维化^[1-4]。目前肺纤维化的治疗手段包括使用免疫抑制剂（泼尼松龙）、化疗药物（环磷酰胺）、抗纤维化药物（吡非尼酮）、质子泵抑制剂、氧疗和肺移植手术^[5]。现有治疗方法虽然可延缓患者肺活量的下降，改善患者的生活质量，但仍然不能从根本上阻断肺间质纤维化进程或促进损伤的修复，对肺功能的改善极其有限，患者生存率也会随病情进展逐年降低，诊断后5年内死亡率极高。肺纤维化历来是科学研究热点，自新型冠状病毒肺炎爆发以来，严重急性呼吸窘迫综合征和长病程患者出现肺间质纤维化或愈后高发肺间质纤维化已成为影响患者心肺功能和生活质量的突出问题^[6]。

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)一词由CAPLAN^[7]于1991年提出，属于成体干细胞，但是其具有较强的自我更新和多向分化的能力^[8]，它们存在于许多不同的组织和器官中，例如脂肪组织、骨髓、皮肤、脐血等^[9]，MSCs具有良好的免疫调节和免疫抑制作用^[10]，还参与组织的发育和修复^[11]。近年来发现MSCs具有修复脏器纤维化的能力，在再生应用领域受到越来越多的关注。研究发现不同来源MSCs对博来霉素、脂多糖、二氧化硅、百草枯等诱导的肺纤维化模型有明确的实验疗效^[12]。

间充质干细胞来源细胞外囊泡(mesenchymal stem cells extracellular vesicles, MSC-EVs)根据起源、直径、膜标志物的差异被分为3种类型，分别为外泌体、微囊泡、凋亡小体，MSC-EVs富含信使RNA(mRNA)、microRNA(miRNA)、细胞因子、趋化因子、免疫调节因子等生物活性分子^[13-14]，细胞外囊泡可以通过介导细胞间通讯的方式发挥生物学效应^[15]。近来发现，MSCs可以通过旁分泌作用释放细胞外囊泡，发挥抑制炎症反应、调节免疫功能和对抗组织纤维化的作用^[15-16]。

该文章就肺纤维化发生机制、MSCs及MSC-EVs治疗肺纤维化的机制制作一综述，讨论了现有研究的优缺点以及现实应用的瓶颈与展望，为

临床肺纤维化的治疗提供依据以及为后续治疗新药研究提供潜在的干预靶点。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 第一作者在2023-08-01进行检索。

1.1.2 检索文献时限 2000年8月至2023年8月，以及年代久远的经典文献。

1.1.3 检索数据库 中国知网电子期刊数据库和PubMed电子期刊数据库。

1.1.4 检索词 中文检索词：“间充质干细胞”“间充质干细胞细胞外囊泡”“肺纤维化”；英文检索词：“mesenchymal stem cells”“mesenchymal stem cell extracellular vesicles”“pulmonary fibrosis”。

1.1.5 检索文献类型 研究原著、综述、述评、经验交流和病例报告。

1.1.6 检索策略 中国知网和PubMed数据库检索策略见图1。

#1 间充质干细胞 [标题 / 摘要]	#1 Mesenchymal stem cells [Title/Abstract]
#2 间充质干细胞细胞外囊泡 [标题 / 摘要]	#2 Mesenchymal stem cell extracellular vesicles [Title/Abstract]
#3 肺纤维化 [标题 / 摘要]	#3 Pulmonary fibrosis [Title/Abstract]
#4 #1 OR #2	#4 #1 OR #2
#5 #4 AND #3	#5 #4 AND #3

图1 | 中国知网和PubMed数据库检索策略图

1.1.7 手工检索情况 无。

1.1.8 检索文献量 初步检索到中文文献78篇，英文文献172篇。

1.2 纳入标准 ①描述肺纤维化研究进展的文献；②各种干细胞及其细胞外囊泡治疗肺纤维化疾病的文献；③同一领域选择新近文献或者在权威杂志发表的文献。

1.3 排除标准 与研究主题不相符或者重复陈旧性文献。

1.4 文献质量评估和数据的提取 根据文章题目及摘要进行初步筛选，排除与研究主题不符、发表年代久远以及重复文献，纳入112篇文献，重点对研究内容相关度高的58篇文献进行综述分析，其中中国知网数据库5篇，PubMed数据库53篇，具体检索流程见图2。

以中文检索词：“间充质干细胞”“间充质干细胞细胞外囊泡”“肺纤维化”；英文检索词：“mesenchymal stem cells”“mesenchymal stem cell extracellular vesicles”“pulmonary fibrosis”，在中国知网和PubMed数据库进行检索，英文文献172篇，中文文献78篇

使用 Endnote 软件排除重复文献

根据文章题目及摘要进行初步筛选，排除与研究主题不符以及重复文献，纳入文献227篇

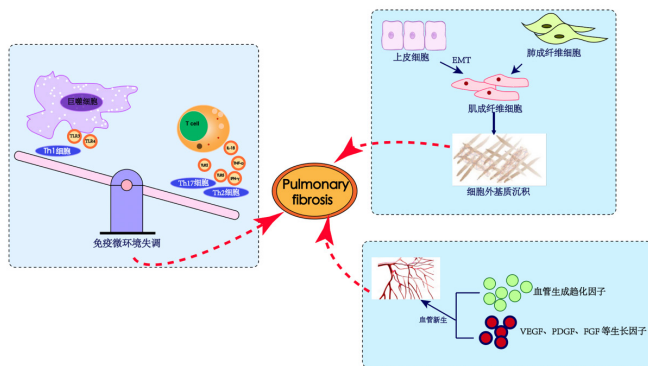
通过文献精读和泛读全文后筛选出与研究内容相关度高的文献

纳入最终符合标准的中英文文献112篇，重点对研究内容相关度高的58篇文献进行分析，其中包含中文文献5篇，英文文献53篇

图2 | 检索流程图

2 结果 Results

2.1 肺纤维化发生的分子机制 肺纤维化的病理生理特征是各种因素导致多位点的肺上皮损伤与免疫炎症激活，合并肺泡炎症，炎症因子如肿瘤坏死因子 α 和致纤维化因子转化生长因子 β 的释放，刺激肺成纤维细胞增殖、迁移，导致肺蛋白酶和抗蛋白酶失衡，使肌成纤维细胞连接，在细胞外沉积，最终导致肺间质纤维化的发生^[17-18]，机制总结见图3。



图注：Pulmonary fibrosis 为肺纤维化；T cell：T 淋巴细胞；TLR3：Toll 样受体 3；TLR4：Toll 样受体 4；TLR2：Toll 样受体 2；TLR5：Toll 样受体 5；IL-1 β ：白细胞介素 1 β ；IFN- γ ： γ 干扰素；TNF- α ：肿瘤坏死因子 α ；Th1 细胞：CD4 阳性辅助型 T 细胞 1；Th2 细胞：辅助型 T 细胞 2；Th17 细胞：辅助型 T 细胞 17；EMT：上皮-间充质转化；VEGF：血管内皮生长因子；PDGF：血小板源性生长因子；FGF：成纤维细胞生长因子。

图3 | 肺纤维化发生机制

2.1.1 免疫微环境改变 肺纤维化最初被描述为一种以炎症反应为始的疾病^[19]，研究证明炎症反应几乎参与了所有的伤口愈合发生与纤维化进程^[20]，其中在纤维化进程中炎症微环境发生的主要变化包括：①免疫细胞群与炎症因子。新近研究通过单细胞测序技术揭示肺纤维化过程中免疫细胞群的主要改变以巨噬细胞与 T 细胞为主^[21]。巨噬细胞分为促进炎症的 M1 型巨噬细胞和抗炎的 M2 型巨噬细胞，M1 型巨噬细胞负责肺泡上皮损伤后的调节过程，分泌肿瘤坏死因子 α 等肺纤维化相关炎症因子。M2 型巨噬细胞主要在伤口愈合过程、肺部炎症反应中发挥关键作用，分泌白细胞介素 10 等肺纤维化过程的重要因子。各种调节细胞因子、趋化因子、递质和免疫调节细胞通过改变 M1、M2 型巨噬细胞的极化过程来作用于肺部疾患，从而影响肺纤维化的发展过程^[22-23]。在 T 细胞群中，Th1 细胞参与吞噬细胞依赖性炎症，分泌大量白细胞介素 2 等，Th2 细胞参与慢性炎症疾病和组织修复，分泌大量白细胞介素 4 等^[24]。正常伤口有效愈合通常以占主导地位的 Th1 反应为特征，而免疫平衡转为以 Th2 细胞为主导会导致慢性炎症，最终导致纤维化^[25]，不平衡的 Th1/Th2 免疫反应被认为是特发性肺纤维化发病机

制的核心。研究发现，Th17 分化受阻可以减轻博来霉素诱导的肺纤维化^[24, 26]。② Toll 样受体与炎症小体等免疫活性物质。Toll 样受体是参与非特异性免疫（天然免疫）的一类重要蛋白质分子，表达在巨噬细胞、树突状细胞和上皮细胞表面。研究表明，Toll 样受体 3、Toll 样受体 4 缺乏会促进肺纤维化中异常的炎症反应和纤维增殖反应，Toll 样受体 2、Toll 样受体 5 在肺纤维化动物模型中表达增加^[27-30]。在肺纤维化发生中现有研究比较多的炎症小体是 NLRP3 与 AIM2 炎症小体，NLRP3 在肺泡上皮细胞中被激活，可以通过转化生长因子 β 1 调节上皮-间质转化参与肺纤维化进程^[31-32]。CHO 等^[33]通过临床实验证明，AIM2 炎症小体在特发性肺纤维化患者的外周血单核细胞中会增加，AIM2 炎症小体激活有助于产生和释放促纤维化递质。

2.1.2 上皮、间质细胞群改变导致的间质沉积 肺纤维化过程中，肌成纤维细胞大量产生导致间质沉积的途径包括：①间质细胞种群发生变化：成纤维细胞向肌成纤维细胞的过渡是伤口愈合过程中的正常事件，其特征是平滑肌肌动蛋白达增加。肌成纤维细胞是产生闭合伤口收缩力所必需的要素，这与胶原蛋白沉积有关^[34]，肌成纤维细胞数量的增加会导致纤维化的进展，单细胞测序结果揭示了在肺纤维化发生发展中，肌成纤维细胞特异性表面标志物表达在平滑肌细胞等多种细胞中，所有间充质细胞中与细胞外基质相关的基因都上调^[35]。②肺上皮细胞发生上皮-间质转化。临床样本与实验动物肺部组织病理染色中间充质与上皮细胞标志物的共定位证实了上皮-间质转化的发生^[36-38]，单细胞测序揭示肺纤维化肺上皮细胞的特点是气道上皮细胞比例增加，肺泡上皮细胞大幅下降，出现的异常基底细胞表达上皮-间质转化的标志物^[21]，肺纤维化过程中，转化生长因子 β 、血小板衍生生长因子受体、成纤维细胞生长因子和多种信号通路都能促进间充质基因的表达和上皮基因的下调^[4, 39]。

2.1.3 血管生成 血管生成是伤口修复的正常特征，能够提供组织愈合所需的细胞和营养。研究发现，在肺纤维化过程中，纤维化区域内出现广泛新生血管^[40]。血管生成的稳态由血管生成促进和抑制因素共同调节，例如血管生成趋化因子 5、血管生成趋化因子 8 与血管生成趋化因子 10 的表达不平衡，可以使血管生成增加，抑制血管生成趋化因子受体 2 可以减弱博来霉素诱导的肺纤维化程度^[41-42]；也有研究证明血管生成素生物轴与肺纤维化血管重塑的调节明确相关^[43]；血管内皮生长因子、血小板衍生生长因子和成纤维细胞生长因子也都与肺纤维化的发病机制相关^[44]，血管内皮生长因子是最有效的血管生成刺激因素之一，在肺纤维化发生发展过程中发挥重要作用^[45-46]。

2.2 MSCs 治疗肺纤维化的研究进展 在中国知网、PubMed 数据库筛选出近 5 年内涉及 MSCs 治疗肺纤维化的相关研究 37 篇^[47-83]，其中包括 34 个临床前研究，3 个临床研究，研究所涉及的具体细节按照 MSCs 种类进行分类，造模方法、细胞移植途径、剂量、时间等具体细节见表 1。关于 MSCs 治疗肺纤维化的机制，迄今为止研究最充分的是炎症改善，不同来源 MSCs 可以通过调整中性粒细胞比例、T 细胞数量、Treg 平衡来对抗炎症^[47-50]，现有的通路研究包含 SMAD-3/TGF- β 信号通路、PD-1/PD-L1 通路、AKT 通路、IL-6/IL-10/TGF- β 轴、Wnt/ β -catenin 通路^[51-55]，通过不同的作用机制最终使得促炎因子下调，抗炎因子上调；其次是上皮间质细胞群的改善^[56]；其中包括肺上皮细胞的凋亡减轻^[57-59]，成纤维细胞的激活或增殖被抑制^[60]，上皮-间质转化的改善^[61]，现有研究多数集中在通过 Wnt/ β -catenin 信号通路减缓上皮-间质转化的发生^[62-63]，最后是氧化应激过程的改善^[64-65]。大多数情况下，上述改变并不单一发生，多种机制发生综合作用^[66]，最终完成纤维化的改善。

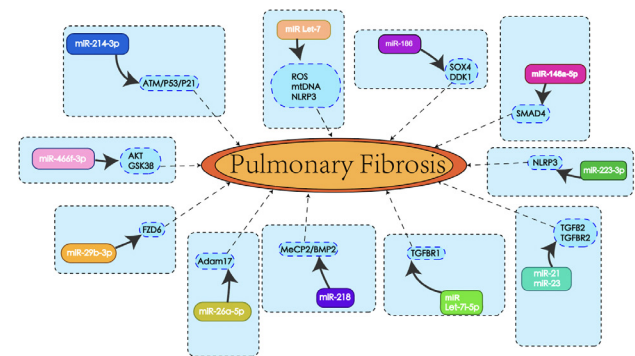
2.3 MSC-EVs 治疗肺纤维化研究进展 在中国知网、PubMed 数据库筛选近 5 年来涉及 MSC-EVs 治疗肺纤维化相关研究 21 篇^[84-104]，实验涉及的具体细节见表 2，其作用机制主要通过细胞外囊泡介导的 miRNA 引起靶向通路改变进而产生抗纤维化效应，多数研究阐明具体发挥作用的 miRNA 及其靶基因，汇总图见图 4，其作用的发挥也主要是通过抑制相关炎症因子，从而减轻肺部纤维病变，同时促进肺部组织修复。值得关注的是，较多研究着力于上皮-间质转化的延缓，其中较为重要的是不同来源的 MSCs 能通过 Wnt/ β -catenin 信号通路的改变抑制上皮-间质转化的发生^[84-85]，至于其他研究，发挥具体作用的 miRNA 及其相应靶基因还有待进一步探讨。

表 1 | 近 5 年来间充质干细胞治疗肺纤维化的研究进展

间充质干细胞类型	第一作者	实验对象	造模方法	细胞移植途径、剂量、时间	观察天数	治疗机制
牙龈间充质干细胞	WANG ^[67]	ICR 小鼠	5 mg/kg 博来霉素	气管内注射：1×10 ⁶ ；每周 1 次，持续 4 周	实验 4 周	通过减弱促炎因子表达，增加抗炎因子表达来缓解炎症反应，通过抑制中性粒细胞浸润、缓解氧化应激损伤，抑制了肺部上皮细胞凋亡
肺间充质干细胞	YANG ^[60]	C57 小鼠；小鼠肺泡上皮细胞系 MLE-12	5 mg/kg 博来霉素；转化生长因子 β1	气管内注射：2×10 ⁵ ；造模当天；共培养	造模后 21 d	内质网应激反应蛋白 C/EBP 同源蛋白 (CHOP) 的过表达通过增强 TGFβ/SMAD 信号通路促进转化生长因子 β1 诱导肺间充质干细胞的肌成纤维细胞转化。在博来霉素诱导的肺纤维化过程中，CHOP 敲低促进了肺间充质干细胞植入并抑制了其肌成纤维细胞转化，从而提高了肺间充质干细胞减轻肺纤维化的疗效
人经源性子宫内膜干细胞	CHEN ^[56]	C57 小鼠；MLE-12 细胞和小鼠肺成纤维细胞 MLF5	3 U/kg 博来霉素；5 ng/mL 博来霉素，3 ng/mL 转化生长因子 β1	静脉注射：5×10 ⁵ ；造模第 2，7 天；共培养	造模后 21 d	减少上皮细胞凋亡和上皮-间质转化；抑制转化生长因子 β1 诱导的成纤维细胞增殖和分化；干细胞迁移到受伤的肺部，抑制体内炎症反应
骨髓间充质干细胞	LEE ^[64]	C57 小鼠	1.5 U/kg 博来霉素	静脉注射：5×10 ⁵ ；造模当天	造模后 21 d	骨髓间充质干细胞抑制了博来霉素诱导的内质网应激中的 BIP 表达，通过蛋白激酶 RNA 样 ER 激酶 (PERK)-Nrf2 途径减轻内质网应激
骨髓间充质干细胞	NASSAR ^[68]	Wistar 大鼠	5 mg/kg 博来霉素	静脉注射：1×10 ⁶ ；造模 21 d	造模后 6 周	通过下调 miR-21 和 lncRNA-GASS 表达来发挥作用，羟脯氨酸、肿瘤坏死因子 α、转化生长因子 β 和半胱天冬酶 3 等炎症和纤维化标志物减少
骨髓间充质干细胞	XIAO ^[61]	C57 小鼠；MLE-12 细胞	1 mg/kg 脂多糖；500 ng/mL 脂多糖	静脉注射：1×10 ⁵ ；造模后 4 h；共培养	造模后 21 d	通过 miR-23a-3p 和 miR-182-5p 抑制 Ikbkb(核因子 κB 激酶亚基 β 抑制因子) 和破坏 IKKβ 稳定，进而抑制 NF-κB 通路，减缓上皮-间质转化过程，逆转纤维化的进展
骨髓间充质干细胞	TAKAO ^[67]	C57 小鼠	2 mg/kg 博来霉素	静脉注射：1×10 ⁵ ；造模后第 4 天	造模后 14 d	增强调节性 T 细胞数量、调节性细胞平衡，纠正了失调的细胞因子平衡，从而减轻炎症反应
骨髓间充质干细胞	HUANG ^[48]	C57 小鼠	100 μL 50 mg/mL 二氧化硅	气管内注射：1×10 ⁶	造模后 21 d	干细胞经 ZC3H4 途径阻断巨噬细胞活化、促炎因子下调，纤维化过程减缓
骨髓间充质干细胞	LI ^[69]	C57 小鼠；MLE-12 细胞	5 mg/kg 博来霉素；10 ng/mL 转化生长因子 β1	静脉注射：1×10 ⁶ ；造模 6-8 h；共培养	造模后 21 d	可以抑制上皮-间质转化和成纤维细胞激活
骨髓间充质干细胞	GAD ^[51]	Wistar 大鼠	5 mg/kg 博来霉素	静脉注射：1×10 ⁶ ；造模后 14 d	造模后 28 d	通过 SMAD-3/TGF-β 信号通路使肺泡壁变薄，炎症浸润和胶原纤维沉积显著减少，联合尼替达尼效果更好
骨髓间充质干细胞	NI ^[52]	Rag2-/-yc-/- 小鼠	5 mg/kg 博来霉素	静脉注射：5×10 ⁵ ；造模后第 2 天	造模后 21 d	通过 PD-1/PD-L1 通路介导免疫抑制
骨髓间充质干细胞	黄坤 ^[66]	Wistar 大鼠	博来霉素	静脉注射：2.5×10 ⁶ ；造模后第 7 天	造模后 28 d	抑制炎症因子产生、减弱氧化应激反应、促进间充质干细胞向 II 型肺泡上皮细胞转化
骨髓间充质干细胞	ZHANG ^[62]	SD 大鼠	50 mg 二氧化硅	静脉注射：2×10 ⁶ ；造模后第 28 天	造模后 56 d	通过 Wnt/β-catenin 信号通路抑制上皮-间质转化
骨髓间充质干细胞	ABDEL HALIM ^[57]	Wistar 大鼠	30 mg/kg 胺碘酮	静脉注射：3×10 ⁶ ；造模 3 个月	细胞移植后 1，2，4 个月	减轻肺上皮损伤，减少胶原蛋白积累，减弱细胞外基质沉积
正常骨髓间充质干细胞、特发性肺纤维化患者的骨髓间充质干细胞	CÁRDENES ^[70]	C57 小鼠	2 U/kg 博来霉素	静脉注射：5×10 ⁶ ；造模后 2 h、造模后 7 d	造模后 14 d	特发性肺纤维化患者的骨髓间充质干细胞衰老增加，细胞内 DNA 损伤积累，衰老骨髓间充质干细胞与特发性肺纤维化患者的骨髓间充质干细胞预防肺纤维化进展的能力低于正常干细胞
自体骨髓间充质干细胞	CAMPO ^[71]	特发性肺纤维化患者	未详细描述	静脉注射：10×10 ⁶ ，50×10 ⁶ ，100×10 ⁶	细胞移植后 1，2，3，6，9，12 个月进行随访	改善患者肺功能、6 min 步行测试肺一氧化碳扩散能力和生活质量的变化
同种异基因骨髓间充质干细胞	AVERYANOV ^[72]	特发性肺纤维化患者	未详细描述	静脉注射：每 3 个月接受 2 次干细胞 (2×10 ⁶ 细胞)，共 12 个月	12 个月的随访	患者 6 min 步行测试、肺一氧化碳扩散能力、强制通气能力、高分辨率计算机断层扫描结果均有改善
人羊膜间充质干细胞	HE ^[73]	SD 大鼠	100 mg/kg 百草枯	静脉注射：2×10 ⁶ ；造模后 6 h	细胞移植后 21 d	改善肺部结构并减少胶原蛋白沉积，肺部炎症明显改善
人羊膜间充质干细胞	GONG ^[74]	SD 大鼠	30 mg/kg 百草枯	静脉注射：5×10 ⁷ /kg	细胞移植后 7 d	减少了胶原蛋白沉积以及羟脯氨酸的分泌
人羊膜间充质干细胞	KHAJVAND-ABEDINI ^[65]	Wistar 大鼠	1 mL/kg 四氯化碳	静脉注射：100 μg/kg；造模后 24 h	实验 12 周	降低氧化应激、促炎细胞因子和丙二醛水平
人脂肪间充质干细胞	SHAO ^[63]	BALB/c 小鼠	20 Gy 辐射	静脉注射：造模后 1 个月	造模后 6 个月	人脂肪间充质干细胞含有分泌型蛋白 Dickkopf-1，通过 Wnt/β-catenin 信号传导在体外和体内抑制上皮-间质转化
人脂肪间充质干细胞	CHEN ^[58]	SD 大鼠	50 mg 二氧化硅	静脉注射：5×10 ⁵ ；造模后 24 h	细胞移植后 28 d	炎症反应下降，半胱天冬酶 3 蛋白表达显著下降，Bcl-2/Bax 比率显著增加从而使上皮细胞凋亡减少
人脂肪间充质干细胞	FIKRY ^[75]	C57 小鼠	博来霉素	未详细描述	未详细描述	成功减少了趋化因子配体 2 阳性细胞，并降低了促纤维化和促炎细胞因子水平
人脂肪间充质干细胞	RUBIO ^[53]	C57 小鼠	2 U/kg 博来霉素	静脉注射：5×10 ⁵ ；造模后 24 h	造模后 21 d	阻止 AKT 通路的激活使肺部炎症和纤维化的分子标志物减少
人脂肪间充质干细胞	FELIX ^[49]	Wistar 大鼠	博来霉素	造模后第 10 天	造模后 21 d	调节胶原蛋白 I 和胶原蛋白 V 介导的白介素 17 免疫反应之间的原位不平衡进而调节纤维化进程
正常人脂肪间充质干细胞、特发性肺纤维化患者的脂肪间充质干细胞	SHI ^[76]	C57 小鼠	2 U/kg 博来霉素	静脉注射：5×10 ⁵ ；造模后 24 h	细胞移植后 14 d	miR-199a-5p 通过调节 Sirt1/AMPK 信号通路进而调节自噬介导干细胞衰老，miR-199a-5p 的抑制使特发性肺纤维化患者的脂肪间充质干细胞恢复活力，增强了抗纤维化能力
人脐带间充质干细胞	WU ^[77]	C57 小鼠	3 mg/kg 博来霉素	静脉注射：5×10 ⁵ ；造模后第 7 天	造模后 21 d	提高了小鼠存活率，显著降低了胶原蛋白和纤维化标志物水平，机制与 G 蛋白信号调节器 2 的增加有关
人脐带间充质干细胞	MORONCINI ^[54]	C57 小鼠	1.5 U/kg 博来霉素	静脉注射：2.5×10 ⁵ ；造模后第 7 天	造模后 21 d	通过肺 M2 巨噬细胞的白介素 6/ 白介素 10/ 转化生长因子 β 轴，显著减少小鼠的肺损伤 (炎症和纤维化)
人脐带间充质干细胞	CHU ^[78]	SD 大鼠；肺泡细胞、肺巨噬细胞、成纤维细胞	8 mg/kg 博来霉素	气管内注射：5×10 ⁶ 或 2.5×10 ⁷ ；造模后第 21 天；共培养	造模后 49 d	触发巨噬细胞的激活，并促进巨噬细胞中基质金属蛋白酶 9 的合成，以降解胶原蛋白；减少肌成纤维细胞的激活
人脐带间充质干细胞	XIAO ^[55]	C57 小鼠	脂多糖	尾静脉注射：1×10 ⁵ ，5×10 ⁵ 和 1×10 ⁶ ；每天 1 次	治疗 后 第 7，14，28 天	脐带间充质干细胞过度表达 CXCR7，通过抑制 Wnt/β-catenin 通路介导的 Notch/Jag1，减轻炎症反应，促进肺纤维化的恢复
人脐带间充质干细胞	LI ^[79]	C57 小鼠	5 mg/kg 博来霉素	尾静脉注射：1×10 ⁵ ；造模后 3 d	造模后 28 d	通过下调 FOXp1-HuR-EZH2/STAT1/FOXK1 自噬轴，显著改善了肺纤维化
人脐带间充质干细胞	ZHANG ^[80]	C57 小鼠	5 mg/kg 博来霉素	尾静脉注射：1×10 ⁵ ；造模后 3 d	造模后 28 d	通过调节 circANKRD42-miR-136-5p 作为 YAP1 的上游来缓解肺纤维化
Ad、DCN 修饰的人脐带间充质干细胞	LIU ^[81]	C57 小鼠	20 Gy 辐射	静脉注射；辐射后 6 h，辐射后 28 d	造模 后 28 d，3 个月	减少趋化因子和炎症细胞因子的表达，并增加了外周血和局部肺组织中抗炎细胞因子的表达，早期治疗效果更好
人脐带间充质干细胞衍生的二型肺泡上皮细胞 (MSC-AEC2s)	LIU ^[59]	未详细描述	博来霉素	气管内注射	未详细描述	MSC-AEC2s 可以通过减少 β-catenin 介导的凋亡来保护肺纤维化
人脐带间充质干细胞、过氧化氢预处理的人脐带间充质干细胞	MAHMOUDI ^[82]	C57 小鼠	4 U/kg 博来霉素	气管内注射：2×10 ⁵ ；造模后第 7 天	造模后 21 d	预处理细胞疗效更好，结缔组织和胶原蛋白沉积显著减少、肺泡空间增加，转化生长因子 β1 和 α-平滑肌肌动蛋白的表达减少
人脐带间充质干细胞、内皮细胞 C 蛋白受体 (EPCR) 敲减的人脐带间充质干细胞	苟好 ^[83]	C57 小鼠	3 mg/kg 博来霉素	气管内注射：5×10 ⁵ ；造模后第 7 天	造模后 21 d	敲低 EPCR 可部分抑制转化生长因子 β1 所致 α-平滑肌肌动蛋白及 I 型胶原蛋白表达增多，减弱人脐带间充质干细胞向成纤维细胞分化
同种异基因人脐带间充质干细胞	DA SILVA ^[50]	肺纤维化新冠肺炎患者	未详细描述	静脉注射：5×10 ⁷ /剂，2 剂间隔 2 d；出现症状第 35 天	细胞移植后 6 个月的随访	患者炎症单核细胞减少，CD4 ⁺ 淋巴细胞和 2 型经典树突状细胞 (cDC2) 增加，干细胞通过作用于全身炎症改善发挥治疗作用

表 2 | 近 5 年来间充质干细胞来源细胞外囊泡 (MSC-EVs) 治疗肺纤维化的研究进展

MSC-EVs 来源	第一作者	实验对象	造模方法	移植途径、剂量、时间	观察天数	治疗机制
人类胎盘源性间充质干细胞	LEI ^[86]	C57 小鼠	15 Gy 的胸部辐射	静脉注射; 100 μg/μL 100 μL; 辐照后第 0, 3, 7 天	辐照后第 2, 4, 8 周处理	通过转移 miR-214-3p 降低 ATM/P53/P21 信号传导, 减弱了辐射诱导的肺血管损伤、炎症和纤维化
人类胚胎干细胞的免疫和基质调节细胞	YANG ^[87]	C57 小鼠	2.5 U/kg 博来霉素	气管内注射、静脉注射; 每只小鼠 200 μg; 造模后第 1, 2 天	造模后 21 d	具有抗炎和免疫调节活性, 改善肺部功能, 减轻上皮-间质转化, 改善纤维化病变
人源性子宫内膜干细胞 (MensCs)	SUN ^[88]	C57 小鼠	1.5 U/kg 博来霉素	静脉注射; 0.5 mg/(kg·d), 7 d; 造模 21 d	造模后 28 d	MensCs 来源细胞外囊泡的 Let-7 通过调节活性氧、甲基核糖核酸损伤和 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 激活来缓解肺纤维化
人羊膜间充质干细胞	TAN ^[89]	C57 小鼠	博来霉素	静脉注射; 10 μg/0.1 mL; 造模 24 h 或 7 d	造模后 14 d	通过抑制 T 细胞增殖调节免疫反应进而限制肺部损伤, 同时增强了内源性肺修复
骨髓间充质干细胞	ZHANG ^[84]	C57 小鼠	5 mg/kg 脂多糖	静脉注射; 1×10 ⁷ /100 μL; 造模后 12 h	造模后 7 d	通过抑制 Wnt/β-catenin 信号通路抑制脂多糖诱导的上皮-间质转化, 对早期纤维化产生保护作用
骨髓间充质干细胞	MANSOURI ^[90]	C57 小鼠	3 U/kg 博来霉素	静脉注射; 5 × 10 ⁶ ; 造模当天	造模后 28 d	改善胶原蛋白沉积, 并恢复肺结构, 促进了免疫调节, 改善了抗炎单核细胞表型
骨髓间充质干细胞	ZHOU ^[91]	C57 小鼠	5 mg/kg 博来霉素	气管内注射; 100 μg/200 μL; 造模后第 7 天	造模后 21 d	细胞外囊泡中的 miR-186 通过与 SOX4 和重组人 Dickkopf 相关蛋白 1 相互作用缓解特发性肺纤维化
骨髓间充质干细胞	ZHANG ^[85]	SD 大鼠	50 mg 二氧化硅	静脉注射; 200 μg/mL; 造模后第 2 天	造模后 28 d	细胞外囊泡通过降低转化生长因子 β1 水平和抑制上皮-间质转化的进展缓解肺纤维化, 其作用可能通过 Wnt/β-catenin 信号通路实现
骨髓间充质干细胞	LI ^[92]	C57 小鼠	14 Gy 胸部辐射	静脉注射; 200 μg/400 μL; 造模前 2 h	造模后 1, 4, 8, 12 周	细胞外囊泡通过 miR-466f-3p 靶向 c-MET 抑制 AKT/GSK3β 来预防辐射诱导的上皮-间质转化
骨髓间充质干细胞	WAN ^[93]	特发性肺纤维化患者; 肺成纤维细胞	未详细描述	未详细描述	未详细描述	细胞外囊泡通过 miR-29b-3p 靶向 FZD6 抑制成纤维细胞增殖缓解肺纤维化
γ 干扰素预处理的骨髓间充质干细胞	ROZIER ^[94]	BALB/c 小鼠	HOCl 皮内注射 42 d	静脉注射; 250 ng/100 μL; 造模第 21 天	造模后 42 d	γ 干扰素预处理的间充质干细胞来源细胞外囊泡改善了肺部重塑和抗炎标志物的表达
人脂肪间充质干细胞	BANDEIRA ^[95]	C57 小鼠	20 mg 二氧化硅	气管内注射; 1×10 ⁵ 24 h; 造模后 15 d	未详细描述	胶原纤维含量、肉芽肿大小以及肉芽肿和肺泡间隔内的巨噬细胞数量下降, 炎症水平降低
人脐带间充质干细胞	HOU ^[96]	未详细描述	未详细描述	未详细描述	未详细描述	细胞外囊泡传递 miR-223-3p 以抑制 circPWWP2A, 从而通过 NLRP3 信号通路缓解肺纤维化
人脐带间充质干细胞	XU ^[97]	C57 小鼠	二氧化硅	静脉注射; 200 μg/ 次; 造模后每 4 d 1 次	造模后 30 d	调节炎症反应, 改善胶原纤维沉积和呼吸道损伤
人脐带间充质干细胞	SHI ^[98]	C57 小鼠	3 U/kg 博来霉素	静脉注射; 20 μg/100 μL; 造模第 7 天与第 21 天	造模后 35 d	通过传递 miR-21 和 miR-23 抑制转化生长因子 β2 和转化生长因子 β 受体 2 缓解了纤维化程度
人脐带间充质干细胞	杨静 ^[99]	C57 小鼠	3 mg/kg 博来霉素	静脉注射; 100 μg/250 μL; 造模第 2 天和第 11 天	造模后 21 d	通过抑制 TGF-β1/Smad2/3 信号通路激活上皮-间质转化而缓解小鼠肺纤维化程度, 且早期治疗缓解效果更加明显
Fe ₃ O ₄ @PDA 磁化的人脐带间充质干细胞	韩艳煦 ^[100]	C57 小鼠	5 mg/kg 博来霉素	静脉注射; 100 μg/250 μL; 造模当天和造模第 10 天	造模后 21 d	可以缓解博来霉素诱导的实验性特发性肺纤维化, 在体内模型的治疗效果优于普通细胞外囊泡
人脐带间充质干细胞	ZHAO ^[101]	小鼠 II 型肺泡上皮细胞; C57 小鼠	转化生长因子 β1; 二氧化硅	50 μg/mL 人脐带间充质干细胞来源细胞外囊泡	造模后 30 d	细胞外囊泡衍生的 miR-26a-5p 在二氧化硅诱导的肺纤维化中通过靶向金属蛋白酶结构域 17 来抑制上皮-间充质转化进而影响肺纤维化
人脐带间充质干细胞	ZHAO ^[102]	未详细描述	未详细描述	静脉注射	未详细描述	来自人脐带间充质干细胞外泌体的 miR-218 通过 MeCP2/BMP2 途径抑制上皮-间质转化来影响肺纤维化进程
人脐带间充质干细胞	XU ^[103]	人类胚胎肺成纤维细胞	未详细描述	未详细描述	未详细描述	通过传递 let-7i-5p 靶向转化生长因子 β 受体 1 抑制硅肺中的成纤维细胞激活
人脐带间充质干细胞、缺氧预处理人脐带间充质干细胞	李晗 ^[104]	C57 小鼠	35 mg/kg 博来霉素	静脉注射; 3×10 ⁷ 个人脐带间充质干细胞分泌的外泌体; 造模后 4 周	造模后 6 周	通过 miR-146a-5p 调控 SMAD4 减轻肺纤维化



图注: Pulmonary fibrosis 为肺纤维化; ATM/P53/P21: ATM-p53-p21 信号通路; ROS: 活性氧; mtDNA: 甲基核糖核酸; NLRP3: NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3; DDK1: 重组人 Dickkopf 相关蛋白 1; TGFβ2: 转化生长因子 β2; TGFβR2: 转化生长因子受体 2; TGFβR1: 转化生长因子受体 1; MeCP2/BMP2: 甲基 CpG 结合蛋白 2/ 骨形态发生蛋白 2 信号通路; Adam17: 金属蛋白酶结构域 17; FZD6: 卷曲类受体 6; AKT: 磷酸激酶 B; GSK3β: 糖原合酶激酶 3β。

图 4 | 间充质干细胞来源细胞外囊泡治疗肺纤维化机制图

3 总结与展望 Summary and prospects

3.1 既往他人在该领域研究的贡献和存在的问题 既往研究人员通过单细胞技术、表观基因组学、蛋白质组学、代谢组学等新兴实验方法通过类器官模型、动物疾病模型以及临床肺纤维化患者标本进一步系统阐述肺纤维化的具体机制, 为临床上对肺纤维化这一疑难重症的疾病进展、疾病转归、新药研究和用药指导的优化提供坚实的理论与实践基础。既往研究证明了 MSCs 和 MSC-EVs 对肺纤维化具有治疗潜力: MSCs 和 MSC-EVs 可以通过抑制纤维化过程中的炎症反应、减轻上皮-间质转化、抑制肺上皮细胞凋亡、减轻成纤维细胞的激活与增殖等作用来减少纤维化程度, 同时也可以通过 MSCs 定植后分化为二型肺泡上皮细胞等手段促进受损肺组织的修复和再生。既往研究在揭示治疗具体分子机制的过程中, 也从侧面帮助人们对致病机制有了深入了解, 这些机制的深入理解为进一步优化治疗策略提供了理论基础和科学依据。

目前, 肺移植是唯一有效的肺纤维化治疗策略, 但由于其复杂性、多层次管理和捐赠器官供应有限, 肺纤维化仍然是临床医生以及科研工作面临的重大挑战。近年来 MSCs 和 MSC-EVs 的研究进展为肺纤维化治疗提供了大量的理论和实践基础, 但仍有一些局限性以及需要研究的难题: ①尽管通过现有单细胞测序等新兴技术的辅助, 但在纤维化过程中使用 MSCs 和 MSC-EVs 发生的动态变化等方面的研究仍然有限。②现

有实验缺乏标准化的治疗方案：有研究发现，不同的干细胞供体、移植剂量、移植时间等都会影响疗效^[70-71, 78, 81, 86, 89, 95]，从而导致研究结果的可比性和可复制性有限。关于 MSCs 和 MSC-EVs 的最佳来源、供体条件、培养条件、给药途径、剂量、给药间隔等影响因素，仍待进一步研究以优化其治疗效果、改进临床干预试验的设计，从而确保 MSCs 治疗的安全性和循证性，要根据具体的实验安排或患者疾病体征选择相对有效的给药方法。③基础研究的最终目标是临床转化，为临床患者减轻痛苦。在转化层面上，MSCs 与普通细胞一样，需要进行细胞采集、细胞分离、细胞培养、细胞收获和细胞鉴定等标准化程序，国家药品监督管理局在 2023 年 4 月最新发布的试行版《人源干细胞产品药学研究与评价技术指导原则》在一定程度上做到了规范干细胞的生产工艺与质量标准，而细胞外囊泡实现转化的标准制备方法与质量管理原则还待进一步探索与研究。另外，干细胞移植的致癌问题也急需解决。进入临床普遍应用应严格掌握其绝对适应证，以发挥其积极的正面效用。

现有研究所证明的 MSCs 和 MSC-EVs 治疗肺纤维化的优缺点对比明显。MSCs 的优点有：① MSCs 可以分化为不同类型的细胞，从而能发挥组织修复和再生等功能；② MSCs 具有优异的抗炎和免疫调节作用，从而减少炎症损伤造成的纤维化反应；③富含丰富生长因子和细胞因子，可以针对抑制纤维化过程以及促进组织修复过程发挥重要作用。MSCs 的缺点有：①由于其自身有一定的免疫特性，移植后可能会引发宿主的免疫反应从而导致免疫排斥反应；②长期安全性与致癌性还待进一步评估，有动物实验以及临床研究证实干细胞输入动物以及人体后，会造成不同程度的血管栓塞，甚至造成死亡^[71, 105]，MSCs 移植可能导致体内肿瘤生长^[106-108]。MSC-EVs 的优点有：①较好的生物相容性，其以无细胞治疗的方式有效避免了免疫排斥反应；②较高的稳定性：有研究证明干细胞分泌的细胞外囊泡相比于干细胞，存储和运输条件更加稳定，在使用时质量和数量更方便控制^[109]，是一种相对有效的有前景的治疗手段，值得进一步的研究探索；③ MSC-EVs 相对于 MSCs 本身较小，可以更容易穿透组织和细胞屏障，从而更好地传递其包含的生物活性分子。MSC-EVs 的缺点有：①现有科学方法从细胞培养物中分离和纯化大量的 MSC-EVs 仍然存在技术上的挑战，而且其获得量相比于 MSCs 十分有限，普遍适用难度较大，不同来源和制备方式的细胞外囊泡可能具有不同的功能和效果，因此需要更多的研究来确定公认的最佳制备方法；②由于其现有研究较少，具体作用机制尚不完全清楚，导致了现阶段进一步转化发展的抑制。

现有研究证明 MSCs 和 MSC-EVs 对于不同模型或不同疾病所致的肺纤维化存在一定的治疗效果和机制上的差异，这些差异可以归因于动物模型的差异、疾病病理机制的差异、造模药物浓度以及时间所造成的炎症程度、组织损伤程度差异以及细胞外囊泡和间充质干细胞来源不同等因素导致的。实验设计和方法的差异也会对实验结果造成影响。因此，在进行治疗效果评估时，需要综合考虑这些因素，并进行更多的研究以进一步了解和优化治疗策略。

综上所述，MSCs 和 MSC-EVs 治疗肺纤维化的研究取得了一些进展，但仍需要进一步深入研究来解决现有的问题和挑战。

3.2 作者综述区别于他人他篇的特点 这篇综述与其他相关综述的不同之处在于清晰多角度地探究了 MSCs 和 MSC-EVs 在肺纤维化治疗中的应用，系统详细地总结了造模药物、剂量、干预时间、干预用量以及作用机制，相较于其他综述可能更侧重于总结已有的临床研究结果和治疗效果，该综述着重于探讨治疗机制上的多样性和复杂性。

该综述也着眼于探讨目前治疗中面临的问题与挑战，如临床试验中的质控问题、移植途径和干细胞的致癌性等。这种全面性的总结使读者能够更好地了解该治疗方法的局限性，也为未来的研究和临床应用提供了指导。

此外，该综述通过广泛收集和整理文献，采用系统性的文献综述方法，确保了文章的可信度和准确性，其所引用的高质量研究成果和临床试验结果进一步增强了文章的权威性。作者对文献中的实验数据和临床试验结果进行了全面的分析和总结，使得读者能够全面了解 MSCs 和 MSC-EVs 治疗肺纤维化的疗效和潜力。

3.3 综述的局限性 该综述对 MSCs 和 MSC-EVs 在肺纤维化治疗方面进行了深入细致的探讨，局限性主要在于知识的时效性和研究进展的快速

更新。随着科学研究的不断进展，肺纤维化治疗领域可能会出现新的发现和突破，其中包括新的治疗方法、新的药物或新的治疗机制等，因此某些最新的研究成果和治疗进展可能未能被充分纳入，这使得该综述在时效性方面存在一定的局限性，读者在阅读时需要对新研究进展保持警觉。由于 MSCs 和 MSC-EVs 治疗肺纤维化还处于不断发展和探索阶段，其转化临床应用和效果尚未完全成熟。该综述所涉及的临床试验结果和治疗效果可能受到样本量较小、研究设计不足等因素的影响，因此需要更多大规模、多中心的临床研究来验证其有效性和安全性。

3.4 综述的重要意义 首先，通过对已有文献和研究成果的综合整理和分析，为科研工作者和临床医务人员提供了一份全面的参考资料。读者可以深入了解 MSCs 和 MSC-EVs 在肺纤维化治疗中的现有应用以及潜在价值，掌握其治疗机制和可能的临床效果，这将有助于激发更多的科学家投身于该领域的研究，推动肺纤维化治疗的创新和进步。其次，该综述探讨了目前面临的问题和挑战，如剂量确定、移植途径等。这些问题的深入分析使得科研工作者能够更好地认识到该治疗方法的局限性和现实难题，从而引导未来研究的重点和方向。通过针对这些问题的研究和解决，将有助于优化治疗方案，提高治疗效果，以便更好地应用于临床实践。

3.5 课题专家组对未来的建议 对于 MSCs 和 MSC-EVs 治疗肺纤维化的现有研究困难，可以从以下方面来采取措施：①通过对发病机制、治疗机制以及细胞间通讯等领域的研究，可以为未来的临床研究和应用提供更可靠的科学依据。②随着新技术的研究发展，在以往单纯干细胞或单纯细胞外囊泡疗效研究的基础上，学者们开始研究不同条件预处理的 MSCs 和 MSC-EVs 治疗肺纤维化的效果，其中包括炎症因子、基因编辑、缺氧、磁化等条件预处理，达到了进一步优化治疗效果的目的^[59, 81, 83, 94, 100, 110-112]，还可以通过引入特定的趋化因子或受体来促进 MSCs 或 MSC-EVs 的迁移，并利用纳米技术或特定的载体来实现靶向定植、定向释放等。③联合运用多种疗法：干细胞联合临床药物治疗疗效优于两者单一治疗的疗效^[66]，这也是未来将 MSCs 或 MSC-EVs 用于临床转化的又一理论支撑，除了作为单独的细胞疗法，MSCs 或 MSC-EVs 还可以被利用为载体，用于输送其他生物活性物质，如基因、药物或治疗性蛋白质等。这种组合治疗的策略有望实现更精确的治疗效果，并提高肺纤维化患者的生存率和生活质量。④临床数据支持：进一步的临床研究也是必要的，需要系统的大量临床试验数据以评估 MSCs 或 MSC-EVs 治疗肺纤维化的长期疗效和安全性，来推动这些治疗方法的临床应用。同时，长期随访研究可以帮助评估治疗的持久性和潜在的不良影响。

综上所述，MSCs 或 MSC-EVs 治疗肺纤维化经过漫长的研究发展，近年来已取得瞩目的成就。相信通过科研工作者及医务人员共同努力，进一步探索研究其相关细节，MSCs 或 MSC-EVs 会早日广泛用于临床疾病的治疗。

作者贡献：王艳阳、刘婵负责文章的构思与设计、研究资料的收集与整理、论文撰写；何志旭、余丽梅负责论文修订、文章的质量控制及审校、对文章整体负责，监督管理。

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。

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。

版权转让：文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范：该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)；文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次文字和图表查重；文章经小同行外审专家双盲审稿，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

- [1] NALYSNYK L, CID-RUZAFA J, ROTELLA P, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev*. 2012; 21(126):355-361.
- [2] KING TE JR, PARDO A, SELMAN M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2011; 378(9807):1949-1961.
- [3] WAKWAYA Y, BROWN KK. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epidemiology, Diagnosis and Outcomes. *Am J Med Sci*. 2019;357(5):359-369.

- [4] MOSS BJ, RYTER SW, ROSAS IO. Pathogenic Mechanisms Underlying Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Annu Rev Pathol.* 2022;17:515-546.
- [5] CHIOMA OS, DRAKE WP. Role of Microbial Agents in Pulmonary Fibrosis. *Yale J Biol Med.* 2017;90(2):219-227.
- [6] GENTILE F, AIMO A, FORFORI F, et al. COVID-19 and risk of pulmonary fibrosis: the importance of planning ahead. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(13):1442-1446.
- [7] CAPLAN AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res.* 1991;9(5):641-650.
- [8] ANDRZEJEWSKA A, LUKOMSKA B, JANOWSKI M. Concise Review: Mesenchymal Stem Cells: From Roots to Boost. *Stem Cells.* 2019;37(7):855-864.
- [9] VASANTHAN J, GURUSAMY N, RAJASINGH S, et al. Role of Human Mesenchymal Stem Cells in Regenerative Therapy. *Cells.* 2020;10(1):54.
- [10] MISHRA VK, SHIH HH, PARVEEN F, et al. Identifying the Therapeutic Significance of Mesenchymal Stem Cells. *Cells.* 2020;9(5):1145.
- [11] SAMSONRAJ RM, RAGHUNATH M, NURCOMBE V, et al. Concise Review: Multifaceted Characterization of Human Mesenchymal Stem Cells for Use in Regenerative Medicine. *Stem Cells Transl Med.* 2017;6(12):2173-2185.
- [12] LI DY, LI RF, SUN DX, et al. Mesenchymal stem cell therapy in pulmonary fibrosis: a meta-analysis of preclinical studies. *Stem Cell Res Ther.* 2021;12(1):461.
- [13] LAI P, WENG J, GUO L, et al. Novel insights into MSC-EVs therapy for immune diseases. *Biomark Res.* 2019;7:6.
- [14] 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.
- [15] RANI S, RYAN AE, GRIFFIN MD, et al. Mesenchymal Stem Cell-derived Extracellular Vesicles: Toward Cell-free Therapeutic Applications. *Mol Ther.* 2015;23(5):812-823.
- [16] FERNÁNDEZ-FRANCOS S, EIRO N, COSTA LA, et al. Mesenchymal Stem Cells as a Cornerstone in a Galaxy of Intercellular Signals: Basis for a New Era of Medicine. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3576.
- [17] MEYER KC. Pulmonary fibrosis, part I: epidemiology, pathogenesis, and diagnosis. *Expert Rev Respir Med.* 2017;11(5):343-359.
- [18] WANG YY, ZHANG CY, MA YQ, et al. Therapeutic effects of C-28 methyl ester of 2-cyano-3,12-dioxoolean-1,9-dien-28-oic acid (CDDO-Me; bardoxolone methyl) on radiation-induced lung inflammation and fibrosis in mice. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:3163-3178.
- [19] AMERICAN THORACIC SOCIETY. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161(2 Pt 1):646-664.
- [20] WICK G, GRUNDTMAN C, MAYERL C, et al. The immunology of fibrosis. *Annu Rev Immunol.* 2013;31:107-135.
- [21] ADAMS TS, SCHUPP JC, POLI S, et al. Single-cell RNA-seq reveals ectopic and aberrant lung-resident cell populations in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci Adv.* 2020;6(28):eaba1983.
- [22] LOCATI M, MANTOVANI A, SICA A. Macrophage activation and polarization as an adaptive component of innate immunity. *Adv Immunol.* 2013;120:163-184.
- [23] ZHANG L, WANG Y, WU G, et al. Macrophages: friend or foe in idiopathic pulmonary fibrosis? *Respir Res.* 2018;19(1):170.
- [24] HEUKELS P, MOOR CC, VON DER THÜSEN JH, et al. Inflammation and immunity in IPF pathogenesis and treatment. *Respir Med.* 2019;147:79-91.
- [25] WICK G, BACKOVIC A, RABENSTEINER E, et al. The immunology of fibrosis: innate and adaptive responses. *Trends Immunol.* 2010;31(3):110-119.
- [26] PARK SJ, HAHN HJ, OH SR, et al. Theophylline Attenuates BLM-Induced Pulmonary Fibrosis by Inhibiting Th17 Differentiation. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1019.
- [27] LIANG J, ZHANG Y, XIE T, et al. Hyaluronan and TLR4 promote surfactant-protein-C-positive alveolar progenitor cell renewal and prevent severe pulmonary fibrosis in mice. *Nat Med.* 2016;22(11):1285-1293.
- [28] MILLIEN VO, LU W, SHAW J, et al. Cleavage of fibrinogen by proteinases elicits allergic responses through Toll-like receptor 4. *Science.* 2013;341(6147):792-796.
- [29] O'DWYER DN, ARMSTRONG ME, TRUJILLO G, et al. The Toll-like receptor 3 L412F polymorphism and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(12):1442-1450.
- [30] MCELROY AN, INVERNIZZI R, LASKOWSKA JW, et al. Candidate Role for Toll-like Receptor 3 L412F Polymorphism and Infection in Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(5):550-562.
- [31] TIAN R, ZHU Y, YAO J, et al. NLRP3 participates in the regulation of EMT in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Exp Cell Res.* 2017;357(2):328-334.
- [32] JÄGER B, SEELIGER B, TERWOLBECK O, et al. The NLRP3-Inflammasome-Caspase-1 Pathway Is Upregulated in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Acute Exacerbations and Is Inducible by Apoptotic A549 Cells. *Front Immunol.* 2021; 12:642855.
- [33] CHO SJ, MOON JS, NIKAHIRA K, et al. GLUT1-dependent glycolysis regulates exacerbation of fibrosis via AIM2 inflammasome activation. *Thorax.* 2020;75(3): 227-236.
- [34] TOMASEK JJ, GABBIANI G, HINZ B, et al. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002;3(5):349-363.
- [35] TSUKUI T, SUN KH, WETTER JB, et al. Collagen-producing lung cell atlas identifies multiple subsets with distinct localization and relevance to fibrosis. *Nat Commun.* 2020;11(1):1920.
- [36] CHILOSI M, CALIÒ A, ROSSI A, et al. Epithelial to mesenchymal transition-related proteins ZEB1, β -catenin, and β -tubulin-III in idiopathic pulmonary fibrosis. *Mod Pathol.* 2017;30(1):26-38.
- [37] WILLIS BC, LIEBLER JM, LUBY-PHELPS K, et al. Induction of epithelial-mesenchymal transition in alveolar epithelial cells by transforming growth factor-beta1: potential role in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol.* 2005;166(5):1321-1332.
- [38] MARMAI C, SUTHERLAND RE, KIM KK, et al. Alveolar epithelial cells express mesenchymal proteins in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2011;301(1):L71-L78.
- [39] MAHER TM, OBALLA E, SIMPSON JK, et al. An epithelial biomarker signature for idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis from the multicentre PROFILE cohort study. *Lancet Respir Med.* 2017;5(12):946-955.
- [40] BARRATT S, MILLAR A. Vascular remodelling in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *QJM.* 2014;107(7):515-519.
- [41] KEANE MP, ARENBERG DA, LYNCH JP 3RD, et al. The CXCL chemokines, IL-8 and IP-10, regulate angiogenic activity in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Immunol.* 1997;159(3):1437-1443.
- [42] RUSSO RC, GUABIRABA R, GARCIA CC, et al. Role of the chemokine receptor CXCR2 in bleomycin-induced pulmonary inflammation and fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009;40(4):410-421.
- [43] MARGARITOPOULOS GA, ANTONIOU KM, KARAGIANNIS K, et al. Investigation of angiogenic axis Angiopoietin-1 and -2/Tie-2 in fibrotic lung diseases: a bronchoalveolar lavage study. *Int J Mol Med.* 2010;26(6):919-923.
- [44] AMANO H, MATSUI Y, HATANAKA K, et al. VEGFR1-tyrosine kinase signaling in pulmonary fibrosis. *Inflamm Regen.* 2021;41(1):16.
- [45] ANDO M, MIYAZAKI E, ITO T, et al. Significance of serum vascular endothelial growth factor level in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung.* 2010; 188(3):247-252.
- [46] MURRAY LA, HABIEL DM, HOHMANN M, et al. Antifibrotic role of vascular endothelial growth factor in pulmonary fibrosis. *JCI Insight.* 2017;2(16):e92192.
- [47] TAKAO S, NAKASHIMA T, MASUDA T, et al. Human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells cultured in serum-free media demonstrate enhanced antifibrotic abilities via prolonged survival and robust regulatory T cell induction in murine bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Stem Cell Res Ther.* 2021;12(1):506.
- [48] HUANG J, HUANG J, NING X, et al. CT/NIRF dual-modal imaging tracking and therapeutic efficacy of transplanted mesenchymal stem cells labeled with Au nanoparticles in silica-induced pulmonary fibrosis. *J Mater Chem B.* 2020;8(8): 1713-1727.
- [49] FELIX RG, BOVOLATO ALC, COTRIM OS, et al. Adipose-derived stem cells and adipose-derived stem cell-conditioned medium modulate in situ imbalance between collagen I- and collagen V-mediated IL-17 immune response recovering bleomycin pulmonary fibrosis. *Histol Histopathol.* 2020;35(3):289-301.
- [50] DA SILVA KN, PINHEIRO PCG, GOBATTO ALN, et al. Immunomodulatory and Anti-fibrotic Effects Following the Infusion of Umbilical Cord Mesenchymal Stromal Cells in a Critically Ill Patient With COVID-19 Presenting Lung Fibrosis: A Case Report. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:767291.
- [51] GAD ES, SALAMA AAA, EL-SHAFFIE MF, et al. The Anti-fibrotic and Anti-inflammatory Potential of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells and Nintedanib in Bleomycin-Induced Lung Fibrosis in Rats. *Inflammation.* 2020; 43(1):123-134.
- [52] NI K, LIU M, ZHENG J, et al. PD-1/PD-L1 Pathway Mediates the Alleviation of Pulmonary Fibrosis by Human Mesenchymal Stem Cells in Humanized Mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2018;58(6):684-695.
- [53] RUBIO GA, ELLIOT SJ, WIKRAMANAYAKE TC, et al. Mesenchymal stromal cells prevent bleomycin-induced lung and skin fibrosis in aged mice and restore wound healing. *J Cell Physiol.* 2018;233(8):5503-5512.
- [54] MORONCINI G, PAOLINI C, ORLANDO F, et al. Mesenchymal stromal cells from human umbilical cord prevent the development of lung fibrosis in immunocompetent mice. *PLoS One.* 2018;13(6):e0196048.
- [55] XIAO K, LIU C, WANG H, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells overexpressing CXCR7 facilitate treatment of ARDS-associated pulmonary fibrosis via inhibition of Notch/Jag1 mediated by the Wnt/ β -catenin pathway. *Biomed Pharmacother.* 2023;165:115124.
- [56] CHEN X, WU Y, WANG Y, et al. Human menstrual blood-derived stem cells mitigate bleomycin-induced pulmonary fibrosis through anti-apoptosis and anti-inflammatory effects. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):477.
- [57] ABDEL HALIM AS, AHMED HH, AGLAN HA, et al. Role of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in alleviating pulmonary epithelium damage and extracellular matrix remodeling in a rat model of lung fibrosis induced by amiodarone. *Biotech Histochem.* 2021;96(6):418-430.
- [58] CHEN S, CUI G, PENG C, et al. Transplantation of adipose-derived mesenchymal stem cells attenuates pulmonary fibrosis of silicosis via anti-inflammatory and anti-apoptosis effects in rats. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):110.
- [59] LIU J, PENG D, YOU J, et al. Type 2 Alveolar Epithelial Cells Differentiated from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Alleviate Mouse Pulmonary Fibrosis Through β -Catenin-Regulated Cell Apoptosis. *Stem Cells Dev.* 2021; 30(13):660-670.
- [60] YANG X, SUN W, JING X, et al. Endoplasmic reticulum stress modulates the fate of lung resident mesenchymal stem cell to myofibroblast via C/EBP homologous protein during pulmonary fibrosis. *Stem Cell Res Ther.* 2022;13(1):279.
- [61] XIAO K, HE W, GUAN W, et al. Mesenchymal stem cells reverse EMT process through blocking the activation of NF- κ B and Hedgehog pathways in LPS-induced acute lung injury. *Cell Death Dis.* 2020;11(10):863.

- [62] ZHANG E, YANG Y, CHEN S, et al. Bone marrow mesenchymal stromal cells attenuate silica-induced pulmonary fibrosis potentially by attenuating Wnt/ β -catenin signaling in rats. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):311.
- [63] SHAO L, ZHANG Y, SHI W, et al. Mesenchymal stromal cells can repair radiation-induced pulmonary fibrosis via a DKK-1-mediated Wnt/ β -catenin pathway. *Cell Tissue Res.* 2021;384(1):87-97.
- [64] LEE EJ, CÁRDENES N, ÁLVAREZ D, et al. Mesenchymal stem cells reduce ER stress via PERK-Nrf2 pathway in an aged mouse model. *Respirology.* 2020;25(4):417-426.
- [65] KHAJVAND-ABEDINI M, BAHMANI M, ZIAMAJIDI N, et al. The Restoring Effect of Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Cell-Conditioned Medium (hMSC-CM) against Carbon Tetrachloride-Induced Pulmonary Fibrosis in Male Wistar Rats. *Int J Inflam.* 2022;2022:7179766.
- [66] 黄坤, 周勇, 刘美芳, 等. 甘草酸二铵联合骨髓间充质干细胞治疗大鼠肺纤维化急性加重的实验研究 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2020,19(1):64-69.
- [67] WANG X, ZHAO S, LAI J, et al. Anti-Inflammatory, Antioxidant, and Antifibrotic Effects of Gingival-Derived MSCs on Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis in Mice. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):99.
- [68] NASSAR SZ, ABDELMONSIF DA, ALI RG, et al. Sodium hydrosulfide and bone marrow derived mesenchymal stem cells combined therapy for bleomycin induced pulmonary fibrosis in rats: Implication of micro RNA-21 and Lnc GAS5. *Life Sci.* 2022;309:120988.
- [69] LI X, LI C, TANG Y, et al. NMDA receptor activation inhibits the antifibrotic effect of BM-MSCs on bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2018;315(3):L404-L421.
- [70] CÁRDENES N, ÁLVAREZ D, SELLARÉS J, et al. Senescence of bone marrow-derived mesenchymal stem cells from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):257.
- [71] CAMPO A, GONZÁLEZ-RUIZ JM, ANDREU E, et al. Endobronchial autologous bone marrow-mesenchymal stromal cells in idiopathic pulmonary fibrosis: a phase I trial. *ERJ Open Res.* 2021;7(2):00773-2020.
- [72] AVERYANOV A, KOROLEVA I, KONOPLYANNIKOV M, et al. First-in-human high-cumulative-dose stem cell therapy in idiopathic pulmonary fibrosis with rapid lung function decline. *Stem Cells Transl Med.* 2020;9(1):6-16.
- [73] HE F, WANG Y, LI Y, et al. Human amniotic mesenchymal stem cells alleviate paraquat-induced pulmonary fibrosis in rats by inhibiting the inflammatory response. *Life Sci.* 2020;243:117290.
- [74] GONG L, WANG X, XU S, et al. Human Amnion-Derived MSCs Alleviate Acute Lung Injury and Hinder Pulmonary Fibrosis Caused by Paraquat in Rats. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:3932070.
- [75] FIKRY H, SALEH LA, GAWAD SA. Therapeutic effect of adipose-derived mesenchymal stem cells (AD-MSCs) compared to pirfenidone on corticosteroid resistance in a mouse model of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Histol Histopathol.* 2022;37(11):1065-1083.
- [76] SHI L, HAN Q, HONG Y, et al. Inhibition of miR-199a-5p rejuvenates aged mesenchymal stem cells derived from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and improves their therapeutic efficacy in experimental pulmonary fibrosis. *Stem Cell Res Ther.* 2021;12(1):147.
- [77] WU X, GOU H, ZHOU O, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells combined with pirfenidone upregulates the expression of RGS2 in the pulmonary fibrosis in mice. *Respir Res.* 2022;23(1):270.
- [78] CHU KA, WANG SY, YEH CC, et al. Reversal of bleomycin-induced rat pulmonary fibrosis by a xenograft of human umbilical mesenchymal stem cells from Wharton's jelly. *Theranostics.* 2019;9(22):6646-6664.
- [79] LI R, ZHANG H, ZHANG J, et al. hucMSCs treatment ameliorated pulmonary fibrosis via downregulating the circFOX P1-HuR-EZH2/STAT1/FOXK1 autophagic axis. *Stem Cells.* 2023;xsad053.
- [80] ZHANG H, ZHU Q, JI Y, et al. hucMSCs treatment prevents pulmonary fibrosis by reducing circANKRD42-YAP1-mediated mechanical stiffness. *Aging (Albany NY).* 2023;15(12):5514-5534.
- [81] LIU D, KONG F, YUAN Y, et al. Decorin-Modified Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (MSCs) Attenuate Radiation-Induced Lung Injuries via Regulating Inflammation, Fibrotic Factors, and Immune Responses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;101(4):945-956.
- [82] MAHMOUDI T, ABDOLMOHAMMADI K, BASHIRI H, et al. Hydrogen Peroxide Preconditioning Promotes Protective Effects of Umbilical Cord Vein Mesenchymal Stem Cells in Experimental Pulmonary Fibrosis. *Adv Pharm Bull.* 2020;10(1):72-80.
- [83] 荷好. EPCR 基因敲低的人脐带间充质干细胞治疗博来霉素所致小鼠肺纤维化及机制初探 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.
- [84] ZHANG X, YE L, TANG W, et al. Wnt/ β -Catenin Participates in the Repair of Acute Respiratory Distress Syndrome-Associated Early Pulmonary Fibrosis via Mesenchymal Stem Cell Microvesicles. *Drug Des Devel Ther.* 2022;16:237-247.
- [85] ZHANG E, GENG X, SHAN S, et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells reverse epithelial-mesenchymal transition potentially via attenuating Wnt/ β -catenin signaling to alleviate silica-induced pulmonary fibrosis. *Toxicol Mech Methods.* 2021;31(9):655-666.
- [86] LEI X, HE N, ZHU L, et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Attenuate Radiation-Induced Lung Injury via miRNA-214-3p. *Antioxid Redox Signal.* 2021;35(11):849-862.
- [87] YANG S, LIU P, GAO T, et al. Every road leads to Rome: therapeutic effect and mechanism of the extracellular vesicles of human embryonic stem cell-derived immune and matrix regulatory cells administered to mouse models of pulmonary fibrosis through different routes. *Stem Cell Res Ther.* 2022;13(1):163.
- [88] 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. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:4506303.
- [89] TAN JL, LAU SN, LEAW B, et al. Amnion Epithelial Cell-Derived Exosomes Restrict Lung Injury and Enhance Endogenous Lung Repair. *Stem Cells Transl Med.* 2018;7(2):180-196.
- [90] MANSOURI N, WILLIS GR, FERNANDEZ-GONZALEZ A, et al. Mesenchymal stromal cell exosomes prevent and revert experimental pulmonary fibrosis through modulation of monocyte phenotypes. *JCI Insight.* 2019;4(21):e128060.
- [91] 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. *Stem Cell Res Ther.* 2021;12(1):96.
- [92] LI Y, SHEN Z, JIANG X, et al. Mouse mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-466f-3p reverses EMIT process through inhibiting AKT/GSK3 β pathway via c-MET in radiation-induced lung injury. *J Exp Clin Cancer Res.* 2022;41(1):128.
- [93] 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 microRNA-29b-3p in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Cell Physiol.* 2020;235(11):8613-8625.
- [94] ROZIER P, MAUMUS M, MARIA ATJ, et al. Lung Fibrosis Is Improved by Extracellular Vesicles from IFN γ -Primed Mesenchymal Stromal Cells in Murine Systemic Sclerosis. *Cells.* 2021;10(10):2727.
- [95] BANDEIRA E, OLIVEIRA H, SILVA JD, et al. Therapeutic effects of adipose-tissue-derived mesenchymal stromal cells and their extracellular vesicles in experimental silicosis. *Respir Res.* 2018;19(1):104.
- [96] HOU L, ZHU Z, JIANG F, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles alleviated silica induced lung inflammation and fibrosis in mice via circPW P2A/miR-223-3p/NLRP3 axis. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2023;251:114537.
- [97] XU C, ZHAO J, LI Q, et al. Exosomes derived from three-dimensional cultured human umbilical cord mesenchymal stem cells ameliorate pulmonary fibrosis in a mouse silicosis model. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):503.
- [98] SHI L, REN J, LI J, et al. Extracellular vesicles derived from umbilical cord mesenchymal stromal cells alleviate pulmonary fibrosis by means of transforming growth factor- β signaling inhibition. *Stem Cell Res Ther.* 2021;12(1):230.
- [99] 杨静, 胡华钟, 张书勤, 等. 脐带间充质干细胞来源的外泌体通过抑制上皮间质转化缓解肺纤维化 [J]. 南方医科大学学报, 2020,40(7):988-994.
- [100] 韩艳熙. 磁化脐带间充质干细胞外泌体对特发性肺纤维化的治疗研究 [D]. 长春: 东北师范大学, 2021.
- [101] 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. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2023;257:114950.
- [102] ZHAO Y, DU L, SUN J, et al. Exosomal miR-218 derived from mesenchymal stem cells inhibits endothelial-to-mesenchymal transition by epigenetically modulating of BMP2 in pulmonary fibrosis. *Cell Biol Toxicol.* 2023. doi: 10.1007/s10565-023-09810-z.
- [103] XU C, HOU L, ZHAO J, et al. Exosomal let-7i-5p from three-dimensional cultured human umbilical cord mesenchymal stem cells inhibits fibroblast activation in silicosis through targeting TGFBR1. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2022;233:113302.
- [104] 李晗. 缺氧预处理人脐带间充质干细胞来源外泌体通过 miRNA-146a-5p 调控 SMAD4 减轻肺纤维化的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [105] FURLANI D, UGURLUCAN M, ONG L, et al. Is the intravascular administration of mesenchymal stem cells safe? Mesenchymal stem cells and intravital microscopy. *Microvasc Res.* 2009;77(3):370-376.
- [106] WEISS ARR, DAHLKE MH. Immunomodulation by Mesenchymal Stem Cells (MSCs): Mechanisms of Action of Living, Apoptotic, and Dead MSCs. *Front Immunol.* 2019;10:1191.
- [107] DJOUAD F, PLENCE P, BONY C, et al. Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animals. *Blood.* 2003;102(10):3837-3844.
- [108] SIRITHAMMAJAK S, MANOCHANTR S, TANTRAWATPAN C, et al. Human Mesenchymal Stem Cells Derived from the Placenta and Chorion Suppress the Proliferation while Enhancing the Migration of Human Breast Cancer Cells. *Stem Cells Int.* 2022;2022:4020845.
- [109] HU C, ZHAO L, ZHANG L, et al. Mesenchymal stem cell-based cell-free strategies: safe and effective treatments for liver injury. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):377.
- [110] ZHANG H, XIAO B, JIANG L, et al. Inhibition of mesenchymal stromal cells' chemotactic effect to ameliorate paraquat-induced pulmonary fibrosis. *Toxicol Lett.* 2019;307:1-10.
- [111] LAN YW, CHOO KB, CHEN CM, et al. Hypoxia-preconditioned mesenchymal stem cells attenuate bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Stem Cell Res Ther.* 2015;6(1):97.
- [112] LV Y, YU C, LI X, et al. ROS-activatable nanocomposites for CT imaging tracking and antioxidative protection of mesenchymal stem cells in idiopathic pulmonary fibrosis therapy. *J Control Release.* 2023;357:249-263.

(责任编辑: ZM, MZH, ZN, QY)