

综述

外泌体吸入疗法在呼吸系统疾病中的研究进展*

王瑶瑶 张颖 蔡邦荣**

(江苏大学医学院 镇江 212013)

摘要 目的:系统综述外泌体经肺吸入治疗呼吸系统疾病的相关文献,以便更好地了解相关研究和提供参考。方法:以“肺吸入”、“外泌体”或“呼吸系统疾病”为关键词,通过中国知网、PubMed 等对近 10 年来外泌体通过肺吸入治疗呼吸系统疾病的相关文献进行查询和分类。结果:不同生物来源的外泌体(如间充质干细胞、免疫细胞、植物源性外泌体等)通过吸入途径(典型如雾化吸入)或气管给予途径(如气管内滴注),能够靶向富集于肺组织,它们通过多机制协同改善肺部病理状态,有效治疗各类呼吸系统疾病。这些外泌体凭借表面携带的特异性蛋白或核酸,精准作用于肺部病变细胞,在递送治疗性药物或基因时,不仅能提高治疗效果,还可降低全身不良反应。外泌体主要通过调控巨噬细胞极化、调节 NF- κ B 和 PI3K/Akt 等多条信号通路来减轻肺部炎症及促进受损肺组织修复。结论:肺吸入外泌体治疗呼吸系统相关疾病具有广泛应用前景,但其临床研究较少,有待进一步探索。

关键词 外泌体 肺部吸入给药 急性肺损伤 哮喘 肺纤维化

中图分类号 Q819

目前,呼吸系统疾病已成为全球发病和死亡最高的疾病之一^[1],常见的呼吸系统疾病有急性肺损伤(acute lung injury, ALI)、急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory syndrome, ARDS)、支气管哮喘(bronchial asthma)、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)、新型冠状病毒感染(COVID-19)等。这些疾病目前没有很好的临床治疗药物和方法,迫切需要探索新的治疗方法。

胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)是一种几乎所有哺乳动物细胞都分泌的膜性囊泡结构,是细胞间和器官间的重要通信工具^[2]。根据大小, EVs 通常分为两种:直径不超过 200 nm 的小型 EVs,如外泌体,见图 1;直径大于 200 nm 的中大型 EVs,如囊泡、凋亡小体等^[3]。外泌体含有多种生物分子成分,包括 RNA 和

蛋白质,具体成分由其来源细胞特性决定^[4-5],如干细胞等细胞以及各种体液^[6],见图 1。由于外泌体结构与细胞膜结构相似,因此它们具有低免疫原性和耐受性。此外,与细胞疗法相比,外泌体在稳定性和保存期限限制方面具有更大优势^[7]。外泌体具有靶向递送药物的特点,可提高药物治疗的安全性和有效性^[8]。目前,外泌体由于其特性的优势,被广泛研究和应用于各种疾病治疗中^[9-10],它们可以直接作为药物使用,也能够作为靶向递送给药载体装载多种活性分子^[11]。

常见的外泌体给药方式包括静脉注射、肌肉注射和吸入等^[12]。吸入给药是一种将药物通过吸入径直送达呼吸道和肺部的给药方式,通常包括气雾剂、粉雾剂和雾化制剂等形式^[1]。吸入给药在呼吸系统疾病治疗方面具有显著优势。它通过气溶胶靶向递送至肺部病灶,不仅能在局部形成高药物浓度,显著增强治疗效果,同时因无创性和便捷性提高了患者依从性^[13]。此外,通过规避首过效应可提高药物的肺部生物利用度,而药物在呼吸道的选择性沉积可大幅减少全身暴露,从而降低系统性不良反应风险^[14-15]。得益于肺泡广袤

收稿日期:2025-02-25 修回日期:2025-04-14

* 国家自然科学基金青年项目(82104561),中国博士后科学基金(2020M682311)资助项目

**通讯作者,电子信箱:caibr1987@163.com

表面积及黏液纤毛清除延缓等特性,药物滞留时间可延长,加之肺部代谢酶活性低,代谢毒性近乎可忽略^[16],最终实现“高效-低毒-长效”的协同优化。基于

此,本文对近年来通过肺吸入外泌体治疗呼吸系统疾病的研究进展进行了系统综述,以期更全面地了解其在治疗肺部损伤中的潜力。

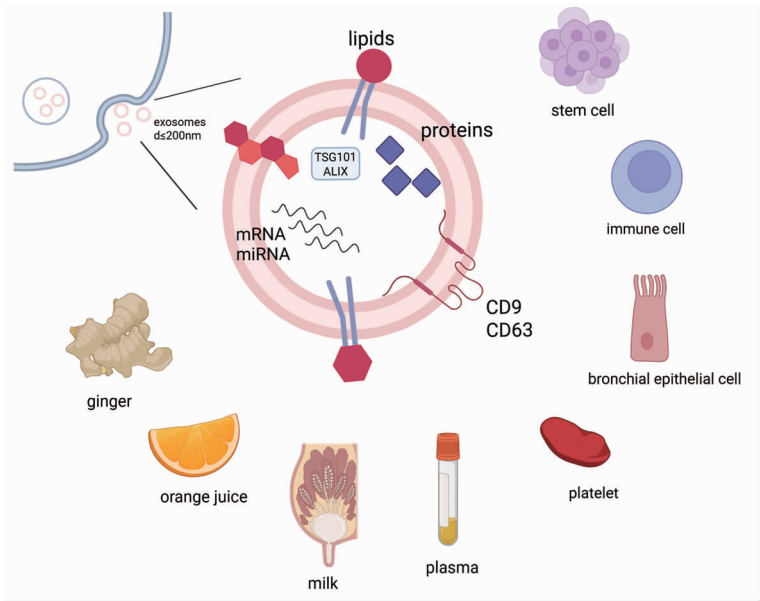


图 1 外泌体示意图及来源

Fig.1 Schematic diagram of exosomes and their sources

1 外泌体经肺吸入疗法在呼吸系统疾病的应用

1.1 外泌体经肺吸入治疗 ALI

ALI 是指由多种内源性或外源性因素直接或间接引发的急性、进行性加重的呼吸衰竭,进一步发展可导致 ARDS^[17]。该病发病率较高,致死率可达 30% ~ 50%^[18]。

外泌体作为一类由细胞分泌的纳米级 EVs,其分泌来源极为广泛,几乎所有类型细胞均可分泌外泌体。尽管来源多样,但干细胞来源的外泌体因其独特的生物学功能,在治疗应用中展现出显著优势^[19]。研究表明,基于间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)的治疗主要依赖于其分泌的外泌体所介导的旁分泌效应^[20]。

Bang 等^[21]研究表明,通过向大肠杆菌诱导的 ALI 小鼠气管内注射来源于凝血酶预处理的间充质干细胞 EVs,能显著减轻 ALI 小鼠肺损伤,该外泌体能显著降低 M1 巨噬细胞的极化程度,减少了组织学评分(包括肺泡充血、出血、门壁增厚和白细胞浸润),降低肺水肿程度和炎性细胞因子水平。进一步的研究表明,凝血酶预处理的间充质干细胞显著增加了血管生成因子,通过 PAR1

和 PAR3 信号转导改善血管通透性和组织损伤。

巨噬细胞在固有免疫和适应性免疫中均扮演重要作用,也是免疫系统中关键的效应细胞。活化的巨噬细胞有促炎的 M1 型巨噬细胞(经典活化的巨噬细胞)和抑制炎症的 M2 型巨噬细胞(交替活化的巨噬细胞)^[22]。外泌体治疗疾病时,可通过调节巨噬细胞极化发挥生物学效应。Li 等^[23]研究表明,通过吸入鼠骨髓间质干细胞来源的外泌体(mesenchymal stromal cell-secreted exosomes, MSC-Exo)可明显减轻缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion, I/R)相关的肺水肿、功能紊乱和炎症。这与促炎 M1 型巨噬细胞数目下降有关。该研究发现, MSC-Exo 或 miR-21-5p 激动剂通过靶向磷酸酶和张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)及程序性细胞死亡蛋白 4(programmed cell death 4, PDCD4)减少氧化应激诱导的细胞凋亡,进而减轻缺血再灌注损伤。Lin 等^[24]的研究进一步验证了这一机制,通过向小鼠气管内注射预先用肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)处理的人间充质干细胞来源的外泌体,发现其主要成分 miR-7704 通过下调 MyD88/STAT1 信号通路,使巨噬细胞由 M1 型转变为 M2 型,从而抑制炎症、提高生

存率、促进 ALI 恢复及改善肺功能。

除间充质干细胞外,其他细胞来源的外泌体(如内皮祖细胞、支气管上皮细胞等)也通过递送特异性 miRNA(如 miR-126、ANXA1 等)调控 PI3K/Akt、NF- κ B 等关键通路,在 ALI 治疗中展现出独特优势。Zhou 等^[25]的研究中,通过气管滴注人脐带内皮祖细胞分泌的外泌体对脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的 ALI 进行治疗,结果显示该外泌体能显著减轻肺水肿和肺损伤,这与中性粒细胞浸润、促炎因子和髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)活性下降有关。进一步的研究表明,外泌体中富含的 miR-126 是其主要活性成分,miR-126 被递送到受损的支气管上皮细胞,可能通过活化磷酸肌醇-3-激酶调节亚基 2(phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 2, PIK3R2)、抑制炎症警报因子(high-mobility group box 1, HMGB1)和血管内皮生成因子 α (vascular endothelial growth factor α , VEGF α)促进紧密连接蛋白表达和抑制炎症反应,维持肺泡上皮屏障的完整性。该研究充分证实了气管滴注人脐带内皮祖细胞分泌外泌体治疗 ALI 的可行性。

Fujita 等^[26]的研究显示,通过气管内给予人支气管上皮细胞来源的 EVs(human bronchial epithelial cell-derived EVs, HBEC-EVs),能显著减少肺损伤和炎症反应。该研究通过 GO 分析发现这些作用可部分归因于 HBEC-EVs 中富含的 9 种 miRNA 在免疫相关途径的调节作用。研究发现,HBEC-EVs 通过 miRNA 抑制 WNT 信号并通过 ANXA1/FPR 信号抑制 NF- κ B 通路的调节而产生抗炎作用,治疗 ALI。

除细胞直接分泌的外泌体外,生物体液(如血液、乳汁等)来源的外泌体因其天然携带母体免疫调节成分(如乳源性抗体、抗炎因子等),在呼吸道炎症干预中展现出独特优势。Karra 等^[27]研究表明,通过气溶胶方式递送母乳来源 EVs,在炎症过程中起到保持支气管上皮屏障的完整性,防止 dsRNA 类似物聚肌苷:聚胞苷酸(dsRNA analogue polyinosinic:polycytidylic acid, poly I: C)诱导的屏障破坏。这与减少或抑制顶端和基底外侧炎症细胞因子白介素 6(interleukin 6, IL-6)、白介素 8(interleukin 8, IL-8)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)的产生及跨上皮电阻(TER)损失减少有关,进一步的研究表明 EVs 通过抑制 polyI:C 的 Toll 样受体 3(toll like receptor 3, TLR-3)途径发挥作用。

1.2 外泌体经肺吸入治疗 ARDS

ARDS 是由于弥漫性肺部炎症和水肿引起的急性

呼吸衰竭的临床综合征^[28]。其病理表现特征包括中性粒细胞、巨噬细胞、血管内皮细胞等炎症细胞聚集与浸润,导致肺部炎症反应,毛细血管内皮细胞高通透造成肺损害,从而引发弥漫性肺间质和肺泡水肿^[29]。这些病理改变使气体交换受限,最终导致急性低氧血症。ARDS 的临床表现严重,且具有极高死亡率,病死率可达 45%^[30]。

干细胞来源外泌体在 ARDS 治疗中展现出多维度调控优势。Deng 等^[31]通过气管内递送骨髓间充质干细胞衍生的外泌体,证实其可显著缓解 LPS 诱导的 ALI。其主要通过抑制缺氧诱导因子 1(hypoxia-inducible factor 1, HIF-1)的表达,下调 LPS 诱导的糖酵解过程。与此同时,通过调控巨噬细胞极化相关信号通路,驱动巨噬细胞从促炎 M1 型向抗炎 M2 型表型转化,这种转化与 IL-1、IL-6 和 TNF- α 下调,以及抗炎因子 Ym-1、CD206 和 Arg1 上调相关。代谢层面,受外泌体调控影响,糖酵解相关的关键蛋白质如己糖激酶 2(hexokinase 2, HK2)、丙酮酸激酶同工型 M2(pyruvate kinase isoform M2, PKM2)、葡萄糖转运蛋白 1(glucose transporter 1, GLUT1)和乳酸脱氢酶 A(lactate dehydrogenase A, LDHA)的表达与活性显著下调,进而抑制糖酵解代谢通量,减轻炎症微环境中的代谢应激。

免疫细胞工程化外泌体为精准调控炎症风暴提供了新策略。Green 等^[32]研究表明,通过吸入富含 CD24 糖蛋白的外泌体(EXO-CD24),可显著改善 ARDS 患者预后,降低患者死亡率。这一疗效与白细胞计数(white blood cell, WBC)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、促炎因子和趋化因子水平降低密切相关。EXO-CD24 能够特异性抑制损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)而不干扰病原体相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMPs),从而在不影响病原体清除的情况下有效下调细胞因子风暴。EXO-CD24 在临床中显示出良好安全性,无任何明显副作用,并展现出良好疗效。上述研究从代谢重编程、免疫表型调控及靶向修饰 3 个层面,系统验证了外泌体治疗 ARDS 的有效性,为 ARDS 及相关炎症性疾病治疗提供了新思路 and 潜在治疗策略。

1.3 外泌体经肺吸入治疗支气管哮喘

支气管哮喘是一种以慢性气管炎症和气管高反应性为特征的异质性疾病,其病理特征是免疫细胞与上皮细胞、气道平滑肌细胞等多种细胞及细胞组分之间的复杂相互作用^[33],哮喘的典型特征为可逆的气流受

限,临床表现为反复喘息、气急、咳嗽、胸闷^[34]。作为呼吸系统最常见的慢性非传染性疾病之一,目前全球哮喘患者已超3亿^[35]

干细胞来源外泌体在哮喘治疗中展现出显著潜力。Dong等^[36]通过气管滴注人脐带间充质干细胞来源的外泌体治疗卵清蛋白/完全弗氏佐剂(ovalbumin/complete Freund's adjuvant, OVA/CFA)诱导的类固醇抵抗性哮喘(severe steroid-resistant asthma, SSRA)模型,发现其能显著改善肺功能,降低肺阻力,逆转肺动态顺应性的异常改变、抑制炎症和重塑肺巨噬细胞极化。深入的机制研究发现,这一治疗效果源于外泌体对肿瘤坏死因子受体相关因子1(tumor necrosis factor receptor-associated factor 1, TRAF1)的靶向调控,进而调节NF- κ B和PI3K/AKT信号通路的激活,阻断炎症级联反应的过度激活。Ren等^[7]同样关注到外泌体在哮喘治疗中的价值,采用鼻内递送MSC-Exo的方法,治疗他莫昔芬诱导的过敏性哮喘小鼠模型。研究证实, MSC-Exo干预能够有效保护小鼠免受哮喘损伤。其机制主要是通过显著增强肺部间质巨噬细胞(Ims)的比率,促进其分泌高水平抗炎因子IL-10,发挥抑制炎症的作用。

工程化外泌体为哮喘精准治疗提供了新方向。Tu等^[37]通过使用携带miR-511-3p的甘露糖化外泌体(Man-EV-miR-511-3p),对miR-511-3p缺陷小鼠哮喘模型进行气管滴注治疗。实验数据表明,该治疗手段能显著减轻气管炎症增加,改善过敏原诱导的气管和肺部反应。甘露糖化的外泌体能将miR-511-3p靶向递送到C3细胞,调节巨噬细胞极化,有效保护气管免受炎症损伤。

综上所述,不同类型外泌体在哮喘治疗中展现出不同的疗效与作用机制,干细胞来源外泌体通过递送天然活性成分调节关键信号通路,而工程化改造可增强其靶向性和治疗特异性。这为哮喘治疗,尤其是激素抵抗性哮喘治疗提供了新策略。

1.4 外泌体经肺吸入治疗 COPD

COPD是一种以气流受限和慢性气管炎症为特征的异质性疾病^[38]。其主要病理机制是慢性炎症的持续作用导致肺泡壁损伤和肺泡囊变薄,从而引发呼吸困难和肺功能下降^[39]。此外,COPD还会引起全身营养消耗,最终导致体重减轻^[40]。作为全球主要的慢性疾病之一,COPD不仅是慢性发病率的主要原因,也是世界第三大致死疾病^[40]。

干细胞来源外泌体在COPD治疗中展现出显著调

控潜力。Zhu等^[40]构建了香烟烟雾(cigarette smoke, CS)应激诱导小鼠模型和CS提取物诱导MH-S细胞模型。实验结果显示,通过气管递送脂肪来源外泌体(human adipose-derived stem cells-derived exosomes, ADSCs-Exo)治疗,显著改善了CS诱导的肺部炎症,有效减轻了肺损伤。从病理机制角度深入剖析,这与炎症细胞浸润减少以及促炎因子下降相关。进一步的研究表明,ADSCs-Exo治疗显著抑制了CS诱导的肺泡巨噬细胞(alveolar macrophages, AMs)焦亡,同时提高了AMs的吞噬作用。这一作用机制使CS应激小鼠肺中的炎症细胞浸润得以减少,炎症反应受到抑制,并逆转了肺中的组织结构破坏,最终实现了对CS诱导的肺损伤的减轻。

其他细胞来源外泌体在缓解肺气肿及组织修复中也具有独特优势。Xuan等^[41]研究表明,通过雾化方式将血小板来源的外泌体(platelet-derived exosome product, PEP)递送至肺泡上皮细胞和巨噬细胞,能够显著减轻烟雾诱导的肺气肿。PEP的治疗作用是通过调节多种分子途径来实现的,其中包括抑制炎症反应,减少炎症介质释放;促进抗炎症淋巴细胞活性,增强机体抗炎能力;减轻肺泡上皮细胞凋亡,维持肺部组织结构完整性。因此,基于外泌体的新型治疗策略在缓解COPD炎症反应和组织损伤方面展现出良好潜力,为COPD患者治疗提供了新方法。

1.5 外泌体经肺吸入治疗 IPF

IPF是一种以成纤维细胞与炎症细胞相互作用致组织结构破坏为特征的肺间质疾病^[42],其病理特征包括肺组织的纤维化加重,逐渐导致呼吸困难,肺功能逐渐衰退^[43],具有高发病率、高死亡率和预后不良等特点^[44]。IPF在东亚和南美洲发病率较低,发病率均低于4/10万人口^[45]。目前临床治疗手段有限,患者预后极差,亟须开发新型干预策略。

其他细胞来源外泌体通过靶向纤维化核心通路展现治疗潜力。Kadota等^[46]以气管滴注方式,将HBEC-EVs直接作用于肺部,有效抑制了转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)诱导的肌成纤维细胞分化和肺上皮细胞衰老。实验数据表明,在这一过程中,I型胶原、 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α SMA)、 β -catenin等与纤维化和细胞衰老相关的标志物水平显著下降。深入的机制研究揭示,HBEC-EVs中存在的30种miRNA可负调节TGF- β 信号通路,并对WNT相关通路产生影响,这种负调节作用可能通

过降低细胞衰老和成纤维细胞活化来抑制博来霉素 (bleomycin, BLM) 诱导的肺纤维化, 为肺纤维化治疗提供了新的作用靶点。

Dinh 等^[47] 采用吸入疗法, 将肺球状细胞分泌物 (lung spheroid cell-secretome, LSC-Sec) 和外泌体 (lung spheroid cell exosomes, LSC-Exo) 应用于博来霉素和硅酸盐诱导的肺纤维化模型。在博来霉素诱导的模型中, LSC-Sec 不仅减少了肺泡上皮细胞的损伤, 降低了肺泡 1 型上皮细胞 (alveolar type 1 epithelial cells, AT1) 和肺泡 2 型上皮细胞 (alveolar type 2 epithelial cells, AT2) 的凋亡率, 还促进了肺泡表面活性蛋白 C 阳性 (surfactant protein C positive, ProSPC⁺) 的 AT2 细胞增殖, 并诱导其向 AT1 细胞分化。此外, LSC-Sec 还显著增加了肺部血管性血友病因子阳性 (von Willebrand factor, vWF⁺) 血管的数量, 有助于改善肺部微循环。在硅酸盐诱导的肺纤维化模型中, LSC-Sec 通过减少胶原沉积、重建肺泡结构以及抑制肌成纤维细胞增殖, 有效减轻了纤维化的严重程度。这一系列研究证实, 外泌体吸入治疗在多种实验性肺纤维化模型中具有促进肺再生的潜力。

生物体液来源外泌体在精准治疗领域展现出独特优势。Qiu 等^[44] 通过雾化吸入包封针对 TGF- β 1 的 siRNA 的牛奶外泌体 (milk exosomes encapsulating siRNA against TGF- β 1, MsiTGF- β 1), 治疗博来霉素诱导的肺纤维化小鼠。实验结果显示, 该治疗方法显著减轻了小鼠的炎症浸润, 减少了细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 沉积, 提高了小鼠的生存率。从分子机制来看, MsiTGF- β 1 通过特异性递送 siRNA, 沉默 TGF- β 1 的 mRNA, 进而抑制其蛋白质表达, 阻断上皮间充质转化 (epithelial mesenchymal transition, EMT) 信号通路。TGF- β 1 沉默不仅降低了其下游 Smad2/3 的磷酸化水平, 还增加了 E-cadherin 的表达, 减少了 Vimentin 的表达, 有效抑制了 EMT 抗 IPF, 为肺纤维化治疗提供了新方法。综上, 现有研究借助外泌体对 TGF- β 信号通路进行干预, 显著改善了肺纤维化症状。这一成果不仅验证了 TGF- β 信号通路在肺纤维化病理调控过程中的核心地位, 还为基于外泌体的肺纤维化治疗精准锚定了作用靶点, 提供了切实可行的研究方向, 有望通过系统的多维度研究, 开发针对肺纤维化的新型外泌体治疗策略。

1.6 外泌体经肺吸入治疗 COVID-19

COVID-19 是一种由严重急性呼吸综合征冠状病

毒 2 型 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 引起的损害肺上皮的空气传播疾病^[48], SARS-CoV-2 属于冠状病毒家族, 这类病毒是具有包膜的单正链 RNA 病毒, 利用刺突蛋白与宿主细胞受体细胞结合并介导病毒入侵^[49-50]。感染后会导致肺泡壁增厚、炎症反应及纤维化, 是肺上皮屏障功能受损的显著特征, 进而导致肺泡-毛细血管界面的完整性遭到破坏, 使免疫反应受损^[51-52]。COVID-19 已成为全球大流行、突发公共卫生事件^[53]。

干细胞来源外泌体在重症 COVID-19 临床治疗中取得突破性进展。在外泌体雾化吸入治疗中, Zhu 等^[54] 开展初步临床研究, 将临床级脂肪来源间充质干细胞外泌体 (human adipose - derived mesenchymal stromal cells, haMSC-Exos) 通过雾化吸入用于 7 名重症 COVID-19 患者的治疗。结果表明, 患者对连续 5 天吸入 2.0×10^9 μ m 囊泡剂量的 haMSC-Exos 耐受性良好, 未出现预先指定的不良事件或临床不稳定性。治疗过程中, 患者肺部病变有不同程度消退, 淋巴细胞增加和炎症标志物水平降低, 这表明 haMSC-Exos 雾化吸入对重症 COVID-19 患者具有潜在治疗价值。

Chu 等^[55] 通过雾化吸入 MSC 来源的外泌体治疗 7 名 COVID-19 患者。治疗后, 患者肺部吸收加速, 住院时间显著缩短, 抑炎因子 IFN- γ 水平明显增加, 也未观察到继发性过敏反应及其他不良事件, 再次证明吸入外泌体治疗的安全性和潜在疗效。

工程化外泌体疫苗开辟了呼吸道黏膜免疫新范式。在疫苗开发中, Wang 等^[56] 创新性地开发出一种可吸入病毒样颗粒 (virus-like particles, VLP) 疫苗。该团队将新型冠状病毒受体结合域 (receptor-binding domain, RBD) 缀合到肺来源的外泌体上, 构建受体结合域-外泌体 (RBD onto the surface of lung spheroid cells-Exo, RBD-Exo)。RBD-Exo 不仅诱导机体产生针对 SARS-CoV-2 的中和抗体, 还触发肺部黏膜免疫系统, 产生抗原特异性分泌型 IgA (SIgA), 同时激活 I 型 T 细胞免疫反应, 抑制肺上皮对病毒的摄取, 为预防 COVID-19 提供了新的疫苗策略。生物体液来源外泌体在急性期治疗中展现多机制协同效应。Gül 等^[57] 开展了一项试验, 向 13 名重症 COVID-19 患者雾化吸入从恢复期 COVID-19 患者的免疫血浆衍生的外泌体 (convalescent human immune plasma exosomes, ChipEXOTM)。动脉血气分析结果显示, 患者呼吸频率、氧饱和度和动脉血氧分压与吸入氧浓度显著改善, 疾

病活动评分和炎症标志物显著下降。进一步的研究表明,ChipEXO™中的外泌体可能通过直接抑制病毒复制、调节免疫反应以及促进血管健康等多种机制发挥

治疗作用,证实了 ChipEXO™雾化吸入治疗危及生命的 COVID-19 的安全性和有效性,总结见表 1。

表 1

外泌体经肺吸入疗法在呼吸系统疾病的应用

Table 1 Application of exosome inhalation therapy via the lung in respiratory system diseases					
疾病	来源	模型	病理指标	分子机制	文献
ALI	人脐带内皮祖细胞	1. 动物:小鼠 LPS 诱导 24 h 或 48 h 气管滴注 25 μg 2. 细胞: small airway epithelial cells (SAECs)	肺水肿、肺损伤↓ BALF 中细胞数、蛋白质量、促炎因子和 MPO 活性↓	miRNA-126 效应成分 PIK3R2 ↑ HMGB1 ↓ VEGFα ↓	[25]
I/R	鼠骨髓间质干细胞	1. 动物: C57/BL6 小鼠 活体肺门结扎模型 气管滴注 30 μL Exo 2. 细胞: primary-cultured murine pulmonary endothelial cells	肺水肿和功能障碍↓ M1 极化、HMGB1、IL-8、IL-1 β、IL-6、IL-17 和 TNF-α ↓ 凋亡细胞↓	miR-21-5p 效应成分 PTEN ↓ PDCD4 ↓	[23]
ALI	人间充质干细胞	动物: C57BL/6 雄性小鼠 LPS 诱导 24 h 气管滴注 50 mg IT-SMSC-Exo	巨噬细胞促炎因子↓ BALF 中蛋白质量、促炎因子↓ 肺功能中 Penh、呼吸频率↓ TV、MV、PIF 和 PEF ↑	miR-7704 效应成分 MyD88/STAT1 信号通路↓	[24]
ALI	人支气管上皮细胞	1. 动物: C57BL/6 雄性小鼠 LPS 诱导 24 h 气管滴注 HBEC-EVs (2 × 10 ⁹ 颗粒)/PBS 2. 细胞: THP-1 细胞	肺损伤↓ BALF 细胞数、促炎细胞因子↓	miR-7-5p 等 前 10 个 miRNA WNT、TLR-NF-κB 信号通路↓ ANXA1/FPR 信号	[26]
ALI	凝血酶处理人间充质干细胞	1. 动物: ICR 雄性小鼠 大肠杆菌诱导 50 min 气管滴注 1 × 10 ⁹ particles/50 μL thMSC-EVs 2. 细胞: RAW 264.7 细胞 LPS 诱导 1 h 气管滴注 5 × 10 ⁷ particles of thMSC-EVs	肺损伤、肺水肿↓ 组织学评分(包括肺泡充血、出血、门壁增厚和白细胞浸润)↓ 炎性细胞因子↓	PAR1 和 PAR3 信号↓ 血管生成素、血管生成素-1 和血管内皮生长因子(VEGF) ↑	[21]
肺损伤	人母乳	细胞: bronchial epithelial cell (BEC) line 16HBE14o-dsRNA 类似物 (poly I:C) 诱导 24 h	TER 损失↓ 炎性细胞因子↓	TLR3 ↓	[27]
ARDS	Exo-CD24	临床: 11 例临床患者 10 ¹⁰ 个 Exo-CD24/mL	WBC、CRP ↓ 炎性细胞因子、趋化因子↓	DAMPs ↓	[32]
ARDS	鼠骨髓间充质干细胞	1. 动物: C57BL/6 雄性小鼠 LPS 诱导 6 h、12 h、24 h 和 48 h 气管滴注 1 mg/mL、5 mg/mL、10 mg/mL Exo 2. 细胞: MH-S 细胞	HIF-1α ↓ BALF 的蛋白质量、细胞数、细胞因子↓	糖酵解调节巨噬细胞极化	[31]
哮喘	人脐带间充质干细胞	1. 动物: BALB/c 雌性小鼠 OVA/CFA 诱导 23 天 气管滴注 100 μg Exo 的 50 μL PBS 2. 细胞: RAW 264.7 细胞 LPS 诱导 12 h MSC-Exo 10 μg/mL、20 μg/mL、40 μg/mL	BALF 的中性粒细胞↓ 促炎因子、M1 细胞因子 mRNA ↓ M2 细胞因子 mRNA ↑	TRAF1 NF-κB ↓ PI3K/AKT 信号通路↑ 调节巨噬细胞极化	[36]

(续表 1)

疾病	来源	模型	病理指标	分子机制	文献
哮喘	人胎盘间充质干细胞	1. 动物:C57BL/6 雄性小鼠 OVA 诱导 34 天 鼻内递送含 50 μg MSC-Exo 的 50 μL PBS	BALF 的细胞数、促炎因子↓ 抑炎因子↑ 血清 IgE ↓ IMs ↑	IMs ↑	[7]
哮喘	HEK-293 T 细胞	1. 动物:C57BL/6 J 小鼠 蟑螂变应原诱导 miR-5113p ^{-/-} 小鼠模型 13 天 气管滴注 Man-EV-miR-511-3p 2. 细胞:RAW 264.7 细胞	BALF 的细胞数、促炎因子↓ 血清 IgE 、IgG1 ↓ M1 细胞因子 mRNA ↓ M2 细胞因子 mRNA ↑	miR-511-3p 调节巨噬细胞极化 C3 ↓	[37]
COPD	人脂肪干细胞	1. 动物:C57BL/6 雄性小鼠 香烟烟雾诱导 4 周 气管滴注 30 μL ADSCs-Exo 2. 细胞:MH-S 细胞 香烟烟雾诱导 24 h	肺损伤↓ BALF 的促炎细胞和因子↓ 黏液高分泌、焦亡活动↓ 体重↑	AMs 焦亡↓ AMs 吞噬作用↑	[40]
COPD	人血小板	1. 动物:C57BL/6 小鼠 香烟烟雾诱导 4 个月 雾化吸入 7.5 mg/mL 和 15 mg/mL (约 2.5 × 10 ¹⁰ EVS/mL 和 5.0 × 10 ¹⁰ EVS/mL 2. 细胞:Primary rat type I and type II alveolar epithelial (ATI and ATII) cells	肺气肿↓ 促炎细胞、促炎因子、凋亡细胞、蛋白质↓ 平均线性截距(Lm)↓ CD4 ⁺ /FOXP3 ⁺ Treg ↑	NF-κB、炎性细胞因子产生和凋亡信号↓	[41]
IPF	人支气管上皮	1. 动物:C57BL/6J 小鼠 博来霉素诱导 HBEC-EVs 2.0 × 10 ⁹ /体积 2. 细胞:lung fibroblasts (LFs)	I 型胶原、α SMA ↓ β-cateninp、p16、p21、WNT5A 、WNT10B ↓ 体重、Achcroft 评分↓	TGF-β-WNT ↓	[46]
IPF	人肺球状细胞	动物:ICR、CD 雄性小鼠 博来霉素、二氧化硅诱导 雾化吸入 10 × 10 ⁹ 个/kg	AQP5、ProSPC ⁺ 、vWF ⁺ ↑ 促炎 IL-4 ↓	WNT 信号通路 α SMA ↓	[47]
IPF	牛奶	1. 动物:C57BL/6 雌性小鼠 博来霉素诱导 雾化吸入 M-siTGF-β1 2. 细胞:(BEAS-2B) cells and human fetal lung fibroblastl (HFLI)	GF-β1 mRNA、胶原、α SMA ↓ E-cadherin ↑、Vimentin ↓ 促炎因子 IL-6 ↓	TGF-β1/Smad2/3 信号通路↓	[44]
COVID-19	人肺球状细胞	1. 动物:CD1 雄性小鼠 新型冠状病毒诱导 吸入 RBD-Exo VLP 疫苗	SARS-N 蛋白↓ 中性粒细胞 MPO ↓ IgG、SIgA ↑ CD4 ⁺ 和 CD8 ⁺ T 细胞 ↑	LSC-Exo 修饰的重组 SARS-CoV-2 受体结合域	[56]
COVID-19	人脂肪间质干细胞	临床:7 例 COVID - 19 临床患者 吸入 2.0 × 10 ⁸ haMSC - Exos	淋巴细胞↑ 炎症标志物↓	免疫调节	[54]
COVID-19	人血浆	临床:13 例临床患者 吸入 1 × 10 ¹⁰ ~ 5 × 10 ¹⁰ 纳米囊泡/5 mL	炎症标志物↓ 氧合参数改善	免疫调节	[57]
COVID-19	脐带间质干细胞	临床:7 例临床患者 吸入 7 × 10 ⁷ ~ 7.66 × 10 ⁸ 颗粒/mL MSC-Exo	CRP ↓ IFN-γ ↑ 肺功能改善 住院时间↓	miR-126 Ang-1、HGF	[55]

1.7 植物来源的外泌体经肺吸入疗法在呼吸系统疾病的应用

外泌体是一种胞内纳米囊泡,其在细胞间交流发挥着至关重要的作用^[58]。相较于动物来源的外泌体,植物来源的外泌体因其无毒性、低免疫原性和成本低廉等优点具有更广阔的应用前景。此外,植物外泌体还有多重天然成分,如 miRNA、黄酮和甾体类具有独特的生物活性,具有抗炎和抗病毒等潜力,这为其在呼吸系统疾病的应用提供了新方向^[59]。

植物外泌体疫苗递送系统突破传统免疫接种局限。Pomatto 等^[60]研究了从橙汁中提取的植物源性 EVs(EVs extracted from orange juice, oEVs)作为 RNA 疫苗的递送载体,尤其是在口服和鼻内接种 SARS-CoV-2 mRNA 疫苗的可行性。研究证实,oEVs 能有效装载编码 SARS-CoV-2 的 N 蛋白、S 蛋白和 S1 亚单位的 mRNA 分子,并且这些 mRNA 在 oEVs 的保护下,可抵御 RNase 和模拟胃酸液的降解。体外试验表明,oEVs 可将 mRNA 传递到目标细胞,并翻译成蛋白质,进而激活 T 细胞。在小鼠模型中,肌内注射、口服和鼻内接种含 mRNA 的 oEVs,均能诱导机体产生特异性 IgM、IgG 抗体,激发 T 细胞免疫反应。其中,口服和鼻内给药能显著提升特异性 IgA 表达,增强黏膜免疫屏障,为开发新型 mRNA 疫苗提供了新思路。Yu 等^[61]证明干粉吸入载柚皮素的二棕榈酰磷脂酰胆碱磷脂复合物(naringenin-loaded dipalmitoylphosphatidylcholine phytosom, NG-loaded

DPPC)能够治疗大鼠 ALI。结果表明,这种复合物不仅能抑制 p38MAPK 磷酸化,减轻氧化应激,还能提高药物在肺部的生物利用度,有效缓解 ALI 症状。植物外泌体抗炎-抗病毒双效治疗在 COVID-19 与 ALI 中表现卓越。Teng 等^[62]深入研究植物源性外泌体微小 RNA(miRNA)对 SARS-CoV-2 Nsp12 和 Nsp13 诱导的小鼠肺部炎症的抑制作用,结果发现,当小鼠接受含有 SARS-CoV-2 Nsp12 和 Nsp13 的肺上皮细胞外泌体后,肺部炎症显著增加,核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)被激活,引发 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 等炎症因子大量释放,导致肺上皮细胞凋亡。进一步的研究发现,生姜源性外泌体纳米颗粒(ginger exosome-like nanoparticle, GELN)中的 miR396a-5p 通过抑制 SARS-CoV-2 基因表达,减轻炎症反应。其作用机制在于,GELN aly-miR396a-5p 通过抑制 NF- κ B 和 c-Jun 氨基端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)的激活,减少 Nsp12/Nsp13 介导的炎症因子产生和肺上皮细胞凋亡。此外,GELN miRNA 可特异性靶向 SARS-CoV-2 的 S 基因和 Nsp12 基因,抑制它们的表达,从而减少病毒复制和细胞病理效应(cytopathic effect, CPE)。这为开发基于植物源性外泌体的 COVID-19 治疗策略提供了新视角,凸显了植物外泌体在跨物种信息传递和疾病治疗方面的潜力。吸入植物来源外泌体治疗呼吸系统疾病总结见表 2。

表 2 植物来源外泌体经肺吸入疗法在呼吸系统疾病的应用

疾病	来源	模型	病理指标	分子机制	文献
COVID-19	橙汁	1. 动物: BALB/c 雌性小鼠 鼻内滴注和口服 OEV-S1 2. 细胞: human dermal microvascular endothelial cells (HMEC-1) oEVs(10 000、50 000、100 000、200 000 颗粒/细胞)	IgM、IgG、IgA \uparrow IFN- γ 、IL-2 \uparrow CD4 $^{+}$ T cell、CD3 $^{+}$ CD69 $^{+}$ T 细胞、CD138 $^{+}$ CD45R $^{-}$ 浆细胞 \uparrow Treg、CD3 $^{+}$ CD25 $^{+}$ 调节性 T 细胞 \downarrow	oEVs 装载的 mRNA 的作用	[60]
ALI	NG-loaded DPPC	动物: SD 雄性大鼠 盐酸水溶液诱导 吸入 NPDPI	COX-2、ICAM-1 \downarrow SOD \uparrow	p38 MAPK 信号通路 \downarrow	[61]
肺部炎症	生姜	1. 动物: C57BL/6 雄性小鼠 SARS-CoV-2 感染 气管给予 GELN 2. 细胞: Vero E6 细胞	炎性因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β \downarrow SARS-CoV-2 S、Nsp12	NF- κ B \downarrow	[62]

2 总结与展望

外泌体作为天然纳米囊泡,具有优异的生物相容性、低免疫原性及跨细胞传递生物活性分子的能力,通过肺吸入能实现将其靶向递送到肺部病灶部位,在ALI、COPD、IPF及哮喘等呼吸系统疾病治疗中展现出巨大潜力。不同来源的外泌体不仅可单独使用,还可有效递送药物、核酸(如miRNA、siRNA)或蛋白质,实现抗炎、抗纤维化及组织修复作用。尽管外泌体吸入疗法在呼吸系统疾病治疗中潜力巨大,但其临床转化仍面临诸多挑战。生产工艺标准化不足、批次差异大及规模化生产困难亟待解决;液态制剂的稳定性差、雾化过程中的活性损失需优化;工程化修饰的潜在毒性、缺乏靶向及作用机制不明确还需进一步验证。此外,工业化生产中的负载效率与成本控制问题也需突破。未来需通过多学科协作,建立标准化体系,阐明机制并探索个体化外泌体疗法,有望推动该技术的临床应用。

参考文献

- [1] Azhdari M H, Goodarzi N, Doroudian M, et al. Molecular insight into the therapeutic effects of stem cell-derived exosomes in respiratory diseases and the potential for pulmonary delivery. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23 (11): 6273.
- [2] Maas S L N, Breakefield X O, Weaver A M. Extracellular vesicles: unique intercellular delivery vehicles. *Trends in Cell Biology*, 2017, 27(3): 172-188.
- [3] Willms E, Cabañas C, Mäger I, et al. Extracellular vesicle heterogeneity: subpopulations, isolation techniques, and diverse functions in cancer progression. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9: 738.
- [4] Popowski K, Lutz H, Hu S Q, et al. Exosome therapeutics for lung regenerative medicine. *Journal of Extracellular Vesicles*, 2020, 9(1): 1785161.
- [5] Kao C Y, Papoutsakis E T. Extracellular vesicles: exosomes, microparticles, their parts, and their targets to enable their biomanufacturing and clinical applications. *Current Opinion in Biotechnology*, 2019, 60: 89-98.
- [6] Lin Y, Lu Y Q, Li X. Biological characteristics of exosomes and genetically engineered exosomes for the targeted delivery of therapeutic agents. *Journal of Drug Targeting*, 2020, 28 (2): 129-141.
- [7] Ren J L, Liu Y Z, Yao Y, et al. Intranasal delivery of MSC-derived exosomes attenuates allergic asthma *via* expanding IL-10 producing lung interstitial macrophages in mice. *International Immunopharmacology*, 2021, 91: 107288.
- [8] Elliott R O, He M. Unlocking the power of exosomes for crossing biological barriers in drug delivery. *Pharmaceutics*, 2021, 13 (1): 122.
- [9] Li Z H, Wang Z Z, Dinh P C, et al. Cell-mimicking nanodecoys neutralize SARS-CoV-2 and mitigate lung injury in a non-human primate model of COVID-19. *Nature Nanotechnology*, 2021, 16 (8): 942-951.
- [10] Hu S Q, Li Z H, Shen D L, et al. Exosome-eluting stents for vascular healing after ischaemic injury. *Nature Biomedical Engineering*, 2021, 5(10): 1174-1188.
- [11] Han Y, Jones T W, Dutta S, et al. Overview and update on methods for cargo loading into extracellular vesicles. *Processes*, 2021, 9(2): 356.
- [12] Brave H, MacLoughlin R. State of the art review of cell therapy in the treatment of lung disease, and the potential for aerosol delivery. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21 (17): 6435.
- [13] Popowski K D, López de Juan Abad B, George A, et al. Inhalable exosomes outperform liposomes as mRNA and protein drug carriers to the lung. *Extracellular Vesicle*, 2022, 1: 100002.
- [14] Anderson C F, Grimmer M E, Domalewski C J, et al. Inhalable nanotherapeutics to improve treatment efficacy for common lung diseases. *WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 2020, 12(1): e1586.
- [15] Resnier P, Mottais A, Sibiril Y, et al. Challenges and successes using nanomedicines for aerosol delivery to the airways. *Current Gene Therapy*, 2016, 16(1): 34-46.
- [16] Anderson S, Atkins P, Bäckman P, et al. Inhaled medicines: past, present, and future. *Pharmacological Reviews*, 2022, 74 (1): 48-118.
- [17] Sapoznikov A, Gal Y, Falach R, et al. Early disruption of the alveolar-capillary barrier in a ricin-induced ARDS mouse model: neutrophil-dependent and-independent impairment of junction proteins. *American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2019, 316(1): L255-L268.
- [18] Zhang J G, Guo Y M, Mak M, et al. Translational medicine for acute lung injury. *Journal of Translational Medicine*, 2024, 22 (1): 25.
- [19] Tang Y Y, Zhou Y, Li H J. Advances in mesenchymal stem cell exosomes: a review. *Stem Cell Research & Therapy*, 2021, 12 (1): 71.
- [20] Witwer K W, Van Balkom B W M, Bruno S, et al. Defining mesenchymal stromal cell (MSC)-derived small extracellular vesicles for therapeutic applications. *Journal of Extracellular*

- Vesicles, 2019, 8(1): 1609206.
- [21] Bang Y N, Hwang S, Kim Y E, et al. Therapeutic efficacy of thrombin-preconditioned mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles on *Escherichia coli*-induced acute lung injury in mice. *Respiratory Research*, 2024, 25(1): 303.
 - [22] Wang L J, Chen Q, Yu Q, et al. Cigarette smoke extract-treated airway epithelial cells-derived exosomes promote M1 macrophage polarization in chronic obstructive pulmonary disease. *International Immunopharmacology*, 2021, 96: 107700.
 - [23] Li J W, Wei L, Han Z J, et al. Mesenchymal stromal cells-derived exosomes alleviate ischemia/reperfusion injury in mouse lung by transporting anti-apoptotic miR-21-5p. *European Journal of Pharmacology*, 2019, 852: 68-76.
 - [24] Lin W T, Wu H H, Lee C W, et al. Modulation of experimental acute lung injury by exosomal miR-7704 from mesenchymal stromal cells acts through M2 macrophage polarization. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, 2024, 35(1): 102102.
 - [25] Zhou Y, Li P F, Goodwin A J, et al. Exosomes from endothelial progenitor cells improve outcomes of the lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Critical Care*, 2019, 23(1): 44.
 - [26] Fujita Y, Kadota T, Kaneko R, et al. Mitigation of acute lung injury by human bronchial epithelial cell-derived extracellular vesicles *via* ANXA1-mediated FPR signaling. *Communications Biology*, 2024, 7(1): 514.
 - [27] Karra N, Van Herwijnen M J C, Wauben M H M, et al. Human milk extracellular vesicles preserve bronchial epithelial barrier integrity and reduce TLR3-induced inflammation *in vitro*. *Journal of Extracellular Biology*, 2022, 1(9): e54.
 - [28] Gorman E A, O' Kane C M, McAuley D F. Acute respiratory distress syndrome in adults: diagnosis, outcomes, long-term sequelae, and management. *The Lancet*, 2022, 400(10358): 1157-1170.
 - [29] Fan E, Brodie D, Slutsky A S. Acute respiratory distress syndrome: advances in diagnosis and treatment. *JAMA*, 2018, 319(7): 698-710.
 - [30] Meyer N J, Gattinoni L, Calfee C S. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet*, 2021, 398(10300): 622-637.
 - [31] Deng H M, Wu L M, Liu M Y, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate LPS-induced ARDS by modulating macrophage polarization through inhibiting glycolysis in macrophages. *Shock*, 2020, 54(6): 828-843.
 - [32] Green O, Shenberg G, Baruch R, et al. Inhaled exosomes genetically manipulated to overexpress CD24 (EXO-CD24) as a compassionate use in severe ARDS patients. *Biomedicine*, 2023, 11(9): 2523.
 - [33] 李竹英, 王婷, 李寒梅. 外泌体在支气管哮喘发病机制中的作用. *中华全科医学*, 2020, 18(2): 291-294.
 - Li Z Y, Wang T, Li H M. The role of exosomes in the pathogenesis of bronchial asthma. *Chinese Journal of General Practice*, 2020, 18(2): 291-294.
 - [33] Li Z Y, Wang T, Li H M. The role of exosomes in the pathogenesis of bronchial asthma. *Chinese Journal of General Practice*, 2020, 18(2): 291-294.
 - [34] Porsbjerg C, Melén E, Lehtimäki L, et al. Asthma. *The Lancet*, 2023, 401(10379): 858-873.
 - [35] Chen M L, Nopsopon T, Akenroye A. Incidence of anti-drug antibodies to monoclonal antibodies in asthma: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: in Practice*, 2023, 11(5): 1475-1484. e20.
 - [36] Dong B, Wang C, Zhang J, et al. Exosomes from human umbilical cord mesenchymal stem cells attenuate the inflammation of severe steroid-resistant asthma by reshaping macrophage polarization. *Stem Cell Research & Therapy*, 2021, 12(1): 204.
 - [37] Tu W, Hu X Y, Wan R J, et al. Effective delivery of miR-511-3p with mannose-decorated exosomes with RNA nanoparticles confers protection against asthma. *Journal of Controlled Release*, 2024, 365: 602-616.
 - [38] Christenson S A, Smith B M, Bafadhel M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, 2022, 399(10342): 2227-2242.
 - [39] Nguyen J M K, Robinson D N, Sidhaye V K. Why new biology must be uncovered to advance therapeutic strategies for chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2021, 320(1): L1-L11.
 - [40] Zhu Z X, Lian X H, Su X S, et al. Exosomes derived from adipose-derived stem cells alleviate cigarette smoke-induced lung inflammation and injury by inhibiting alveolar macrophages pyroptosis. *Respiratory Research*, 2022, 23(1): 5.
 - [41] Xuan W X, Wang S H, Alarcon-Calderon A, et al. Nebulized platelet-derived extracellular vesicles attenuate chronic cigarette smoke-induced murine emphysema. *Translational Research*, 2024, 269: 76-93.
 - [42] Heukels P, Moor C C, von der Thüsen J H, et al. Inflammation and immunity in IPF pathogenesis and treatment. *Respiratory Medicine*, 2019, 147: 79-91.
 - [43] Martinez F J, Lederer D J. Focus on idiopathic pulmonary fibrosis advancing approaches to diagnosis, prognosis, and treatment. *Chest*, 2018, 154(4): 978-979.
 - [44] Qiu C, Zhao Z Y, Xu C L, et al. Nebulized milk exosomes loaded with siTGF- β 1 ameliorate pulmonary fibrosis by inhibiting EMT pathway and enhancing collagen permeability. *Journal of Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 434.

- [45] Behr J. Disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. FVC is not enough. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2017, 196(9): 1094-1095.
- [46] 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. Journal of Extracellular Vesicles, 2021, 10(10): e12124.
- [47] Dinh P C, Paudel D, Brochu H, et al. Inhalation of lung spheroid cell secretome and exosomes promotes lung repair in pulmonary fibrosis. Nature Communications, 2020, 11: 1064.
- [48] Zhang J C, Xie B, Hashimoto K. Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis. Brain, Behavior, and Immunity, 2020, 87: 59-73.
- [49] Piccoli L, Park Y J, Tortorici M A, et al. Mapping neutralizing and immunodominant sites on the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain by structure-guided high-resolution serology. Cell, 2020, 183(4): 1024-1042. e21.
- [50] Gorbalenya A E, Baker S C, Baric R S, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and Naming it SARS-CoV-2. Nature Microbiology, 2020, 5(4): 536-544.
- [51] Cinel I, Opal S M. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. Critical Care Medicine, 2009, 37(1): 291-304.
- [52] Leeming D J, Genovese F, Sand J B, et al. Can biomarkers of extracellular matrix remodelling and wound healing be used to identify high risk patients infected with SARS-CoV-2: lessons learned from pulmonary fibrosis. Respiratory Research, 2021, 22(1): 38.
- [53] Rubin E J, Baden L R, Morrissey S. Audio interview: studying potential COVID-19 therapies. New England Journal of Medicine, 2020, 382(19): e72.
- [54] Zhu Y G, Shi M M, Monsel A, et al. Nebulized exosomes derived from allogenic adipose tissue mesenchymal stromal cells in patients with severe COVID-19: a pilot study. Stem Cell Research & Therapy, 2022, 13(1): 220.
- [55] Chu M P, Wang H, Bian L J, et al. Nebulization therapy with umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes for COVID-19 pneumonia. Stem Cell Reviews and Reports, 2022, 18(6): 2152-2163.
- [56] Wang Z Z, Popowski K D, Zhu D S, et al. Exosomes decorated with a recombinant SARS-CoV-2 receptor-binding domain as an inhalable COVID-19 vaccine. Nature Biomedical Engineering, 2022, 6(7): 791-805.
- [57] Gül F, Gonen Z B, Jones O Y, et al. A pilot study for treatment of severe COVID-19 pneumonia by aerosolized formulation of convalescent human immune plasma exosomes (ChipEXOTM). Frontiers in Immunology, 2022, 13: 963309.
- [58] Jella K K, Nasti T H, Li Z T, et al. Exosomes, their biogenesis and role in inter-cellular communication, tumor microenvironment and cancer immunotherapy. Vaccines, 2018, 6(4): 69.
- [59] Cui Y, Gao J Y, He Y L, et al. Plant extracellular vesicles. Protoplasma, 2020, 257(1): 3-12.
- [60] Pomatto M A C, Gai C, Negro F, et al. Plant-derived extracellular vesicles as a delivery platform for RNA-based vaccine: feasibility study of an oral and intranasal SARS-CoV-2 vaccine. Pharmaceutics, 2023, 15(3): 974.
- [61] Yu Z C, Liu X Y, Chen H J, et al. Naringenin-loaded dipalmitoylphosphatidylcholine phytosome dry powders for inhaled treatment of acute lung injury. Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery, 2020, 33(4): 194-204.
- [62] Teng Y, Xu F Y, Zhang X C, et al. Plant-derived exosomal microRNAs inhibit lung inflammation induced by exosomes SARS-CoV-2 Nsp12. Molecular Therapy, 2021, 29(8): 2424-2440.

Advances in Exosome Inhalation Therapy via the Lung for Respiratory Diseases

WANG Yaoyao ZHANG Ying CAI Bangrong

(School of Medicine, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China)

Abstract Objective: A systematic review of the literature on treating respiratory diseases through pulmonary inhalation of exosomes was conducted to better understand the existing research and provide references. Methods: The relevant literature on exosomes in respiratory diseases over the past decade was searched and classified using the keywords “pulmonary inhalation”, “exosomes” or “respiratory diseases”

through platforms such as China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and PubMed. Results: Exosomes from different biological sources, such as mesenchymal stem cells, immune cells, and plant-derived exosomes, can be targeted and accumulated in lung tissue via inhalation (typically nebulized inhalation) or airway administration (e. g. , intratracheal instillation) routes. They can synergistically improve the pathological state of the lungs through multiple mechanisms, effectively treating various respiratory diseases. These exosomes, by virtue of the specific proteins or nucleic acids carried on their surfaces, act precisely on the diseased cells in the lungs. When delivering therapeutic drugs or genes, they can not only enhance the therapeutic effect but also reduce systemic adverse reactions. Exosomes primarily reduce pulmonary inflammation and encourage the restoration of damaged lung tissue by regulating macrophage polarization and modulating multiple signaling pathways, including various NF-κB and PI3K/Akt. Conclusion: Although exosome inhalation therapy shows broad application prospects for respiratory-related diseases, there is a lack of clinical research, and further studies are warranted.

Key words Exosomes Pulmonary inhalation drug delivery Acute lung injury Asthma
Pulmonaryfibrosis