

外泌体在过敏性疾病中的致病机制及其治疗作用研究进展

徐祖钰, 高蓉, 邹健

(南京医科大学无锡医学中心, 无锡市人民医院, 南京医科大学附属无锡人民医院, 江苏 无锡 214023)

摘要: 过敏性疾病如过敏性鼻炎(AR)、特应性皮炎(AD)和过敏性哮喘(AS)是由免疫系统紊乱引起的全身性疾病。由于环境污染、气候变化等因素, 这些疾病的发病率逐年上升, 越来越引起人们的关注。外泌体是机体所有细胞均可释放的一种细胞外囊泡, 在细胞之间输送货物, 辅助细胞间通信。免疫细胞可释放或利用外泌体来触发、增强或抑制免疫反应, 因此外泌体在免疫反应中发挥重要作用, 并可通过外泌体相关的免疫疗法缓解患者过敏性疾病的发生发展。本文就不同来源外泌体在常见的AR、AD、AS等过敏性疾病中的致病机制及其潜在治疗作用进行探讨。

关键词: 过敏性疾病; 外泌体; 过敏性鼻炎; 特应性皮炎; 过敏性哮喘

中图分类号: R593.1

文献标识码: A

文章编号: 1672-3619(2024)03-0437-05

The pathogenesis and therapeutic role of exosomes in the progression of allergic diseases

XU Zuyu, GAO Rong, ZOU Jian

(Wuxi Medical Center of Nanjing Medical University, Wuxi People's Hospital, Nanjing Medical University, Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu 214023, China)

Corresponding author: ZOU Jian, E-mail: zoujian@njmu.edu.cn

Abstract: Allergic diseases such as allergic rhinitis (AR), atopic dermatitis (AD) and allergic asthma (AS) are systemic diseases caused by disorders of the immune system. The incidence of these diseases is increasing year by year due to factors such as environmental pollution and climate change, which are of increasing concern. Exosomes are extracellular vesicles that can be released by all cells of the body to transport cargos between cells and assist in intercellular communication. Immune cells can release or use exosomes to enhance, deviate or suppress the immune response, thus exosomes play an important role in the immune response and can be used to mitigate the development of allergic diseases in patients through exosome-related immunotherapy. In this paper, the pathogenic mechanisms of exosomes from different sources in common allergic diseases such as AR, AD and AS and their potential therapeutic roles are being reviewed.

Keywords: Allergic diseases; Exosomes; Allergic rhinitis; Atopic dermatitis; Allergic asthma

过敏性疾病是由免疫系统紊乱引起的全身性疾病。过敏性疾病包括过敏性鼻炎(allergic rhinitis, AR)、特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)和过敏性哮喘(allergic asthma, AS)等, 是遗传和环境等多因素相互作用的结果^[1]。过敏性疾病被世界卫生组织列为21世纪需要预防 and 控制的三大疾病之一。据估计, 全世界分别有近5亿人、3亿人和2亿人患有AR、AS和AD, 而且病例数量还在增

加^[2]。目前以特异性过敏原免疫疗法为主, 然后由于脱敏治疗时程长, 副作用明显, 临床仍缺乏更有效的对因治疗疗法。因此目前亟需新的治疗方法和治疗策略, 提高过敏性疾病的治疗疗效。

外泌体是一种机体所有细胞均可释放的细胞外囊泡(30~150 nm), 通过其包含的生物活性载体, 如蛋白质、核酸和脂质来发挥功能^[3]。更重要的是, 与全细胞治疗相比, 外泌体具有显著的优势, 如免疫原性低、储存方便、生物安全性高以及更容易跨越生物屏障等。因此, 外泌体已被认为是极有潜力的无细胞治疗剂。由于免疫细胞可通过释放或利用外泌体来增强或抑制免疫反应, 外泌体也可以作为可靠的生物标志物来揭示过敏性疾病的表

基金项目: 国家自然科学基金(82172954, 82101875)

作者简介: 徐祖钰(1995-), 女, 硕士研究生, 从事临床检验诊断学研究工作

通信作者: 邹健, E-mail: zoujian@njmu.edu.cn

型^[4]。外泌体可存在于不同的液体中,如血浆、尿液、精液、支气管液和滑液,其中包括一些特定的蛋白质和核酸。据观察,当来源于不同的体液时,外泌体的形态是多种多样的,这表明外泌体也可能具有多种功能^[5]。对尿路感染的研究表明,尿液外泌体可以装载某些分子来吸引细菌,并作为抗菌分子的载体^[6]。在炎症性肠病的研究中,证明了粪便来源的外泌体在平衡肠道免疫稳态方面发挥重要作用,并可能成为治疗炎症性肠病的新型标志物和靶点^[7]。此外,在呼吸道外泌体中发现了一些前体蛋白(如Lcn2、S100A12、Serpin A、APOA4等),它们可能影响氧化损伤,调节炎症进程^[8]。从胎盘组织中提取的外泌体所衍生的多异体蛋白可促进肺修复和再生,传递抗炎因子,扩大肺内免疫抑制细胞,改善肺功能,减轻炎症^[9]。外泌体在肿瘤、过敏性疾病、炎症性肠病和神经系统疾病等多种疾病中的诊疗作用得到验证和进一步研究,本文就常见的过敏性疾病(AR、AD、AS)相关分子机制及不同来源外泌体在这些疾病中的致病机制及其治疗作用进展进行探讨。

1 AR

AR在2008年的《变应性鼻炎及其对哮喘的影响》(ARIA)指南中被临床定义为“一种由IgE介导性炎症引起的过敏原暴露后引起的鼻部症状性疾病”。流行病学研究表明,AR在发达国家的患病率逐渐增加,目前全世界有高达40%的人口受到AR的影响^[10]。AR的典型症状是鼻痒、喷嚏、流涕和鼻塞,常见的眼部症状包括眼睛发痒、发红和流泪,其他症状,如上颌发痒或咳嗽。AR是一种I型IgE介导的变态反应性疾病,主要组织相容性复合体II类(major histocompatibility complex class II, MHCII)分子在变应原被树突状细胞(dendritic cells, DC)摄取后表达^[11]。由过敏原和MHCII分子形成的复合体,被呈递给T细胞,T细胞分化为辅助性T细胞2(T helper 2 cell, Th2),产生Th2细胞因子,如白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)和IL-13^[12]。这些Th2细胞因子促进B细胞免疫球蛋白恒定区的基因重组,从而导致过敏原特异性IgE的分泌;IgE结合使鼻黏膜中的肥大细胞变得敏感^[13]。此外,促进Th2细胞分化的细胞因子也是由2型固有淋巴样细胞(group 2 innate lymphoid cell, ILC2)产生的,后者已知会产生IL-5和IL-13等细胞因子。因此,ILC2可能与呼吸道过敏反应有关^[14]。

外泌体在变态反应中起主要作用,包括致敏、

变应原递呈和Th2极化,以及巨噬细胞和嗜酸性粒细胞的募集和激活。致敏是由皮肤或呼吸系统的屏障破坏引起的,来自上皮细胞的炎症信号,如胸腺基质淋巴生成素(transactions on speech and language processing, TSLP)/IL-25/IL-33,通过激活ILC2,从而驱动了2型免疫^[15]。在相关研究中报道,脂肪干细胞来源的外泌体证实了对DC分化的影响^[16];AR患者血浆中的外泌体具有抗原提呈特性,可促进Th2细胞的分化^[17]。进一步研究发现,AR上皮源性外泌体中的IncGAS5部分通过下调T-bet和Zust同源增强子2来调节Th1/Th2分化^[18]。同时也有研究表明,人间充质干细胞来源的外泌体通过调节miR-146a-5p/SERPINB2途径或通过调节Linc00632的表达抑制Th2细胞分化^[19]。研究发现,间充质干细胞衍生的外泌体部分通过抑制Th2细胞分化的miR146a-5p来预防ILC2主导的过敏性呼吸道炎症^[20]。越来越多的证据表明,各种外泌体依赖的机制在AR的发病机制中起着重要作用,可作为AR的生物标志物,为诊断提供新思路。

肥大细胞位于皮肤、呼吸道、肺和肠道的屏障位置,是变态反应的典型细胞,不仅参与过敏性致敏、炎症,还参与分解和耐受^[13]。肥大细胞表达高亲和力的免疫球蛋白E受体FcεRI,当FcεRI结合的免疫球蛋白E被变应原交联后,诱导信号通路引发预形成颗粒的释放^[13]。肥大细胞来源的外泌体不仅可以通过膜表面表达的FcεRI中和IgE,缓解过敏反应^[21];也可以通过miR-103a-3p促进ILC2产生IL-5^[22],诱导DC功能成熟,从而有效地将抗原交叉呈递给T细胞。在一项研究的小鼠模型中,用诱导多能干细胞衍生的外泌体治疗AR,检测到支气管肺泡或鼻腔灌洗液中IgE和Th2细胞因子(IL-4、IL-5和IL-13)的血清水平降低,并且结果显示Th12细胞、IL-12A等水平降低,表明外泌体也可有效治疗中性粒细胞性气道炎症^[23]。在另一项研究的小鼠模型中,人类间充质干细胞来源的外泌体通过miR-146a-5p/SERPINB2轴抑制Th2分化,从而抑制AR^[4]。

2 AD

AD是一种以极度瘙痒和皮肤损害为特征的炎症性疾病,在世界范围内越发流行,且对人和动物都有影响,研究表明全世界大约15%~20%的人,10%的狗和12.5%的猫都患有AD^[24]。AD的治疗通常涉及药物干预,如糖皮质激素、过敏原特异性免疫疗法、抗组胺药物或Janus激酶抑制剂,但这些治

疗只能提供暂时的缓解,并存在各种副作用^[25]。AD的发病机制是多因素的,包括遗传易感性、免疫致病因素和表皮屏障缺陷。AD的免疫发病机制很复杂,研究表明Th细胞(由Th1和Th2细胞组成)在AD发病中发挥中心作用^[26]。Th1细胞在炎症反应中分泌干扰素- γ 、肿瘤坏死因子- β 和IL-2,以激活细胞毒性、炎症和迟发型超敏反应,促进巨噬细胞的发育。相反,Th2细胞典型地分泌IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10和IL-13等细胞因子,以诱导B细胞产生类似IgE的抗体,参与过敏反应^[27]。

DC是功能最强的抗原提呈细胞(antigen-presenting cells, APC),其衍生的外泌体在其表面携带有抗原多肽的复合物^[28]。这些外泌体可以作为APC样物质,并与T细胞表面抗原主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC)特异性受体结合,诱导T细胞发挥作用^[25]。DC来源的外泌体可通过诱导调节性T细胞群而部分抑制迟发型超敏反应,也能够调节内源性APC和T细胞的活性^[29]。在HONG等^[30]的小鼠模型中,金黄色葡萄球菌衍生的外泌体可促进IL-6、胸腺基质淋巴生成素、巨噬细胞炎症蛋白-1 α 和嗜酸性粒细胞趋化因子的产生,从而促进炎症的发展。这些外泌体还导致AD患处表皮增厚,并上调IL-4、IL-5、干扰素- γ 和IL-17的表达,从而加重炎症。

骨髓间充质干细胞来源的外泌体已被证明能抑制AD的局部炎症反应并减少组织损伤^[31]。该研究采用骨髓间充质干细胞来源的外泌体静脉注射至AD模型小鼠,观察到治疗组小鼠耳肿胀减少,白细胞浸润减少,肿瘤坏死因子- α 和干扰素- γ 降低,抗炎因子IL-10升高。COLUBINSKAYA等^[32]将间充质干细胞外泌体和地塞米松制备的乳膏用来治疗AD,结果表明其效果优于氟替卡松。与糖皮质激素组相比,外泌体组淋巴细胞浸润率显著降低。将间充质干细胞外泌体通过静脉或皮下注射到AD小鼠体内,可以减轻AD症状、血清IgE水平、血中嗜酸性粒细胞数量,以及皮损中肥大细胞的渗透^[33]。这些外泌体还降低了皮肤损伤中IL-4、IL-31、IL-23和TNF- α 的mRNA水平,表明全身给药可能通过调节炎症反应和组织中炎症细胞因子的表达来缓解AD样症状^[34]。

3 AS

AS是一种慢性气道炎症性疾病,以呼吸困难、喘息和发作性咳嗽等症状为特征。参照国际儿童哮喘和过敏症研究的数据,我国AS的发病率在持

续上升^[35]。哮喘的病理变化是复杂的,并伴有明显的气道炎症和阻塞、细支气管上皮化生和粘液过度产生^[36]。最终,这种情况的存在会导致呼吸道过度活跃和对众多内源性刺激的过度反应。在AS中,病理检查显示,Th2细胞被招募到细支气管内,并释放不同的细胞因子,如IL-4、IL-5和IL-13^[37]。细胞因子改变了常驻肺细胞的活性,如上皮细胞、成纤维细胞和平滑肌细胞,以及其他免疫细胞,主要是肥大细胞、嗜酸性粒细胞和产生IgE的B淋巴细胞^[38]。

在相关研究中,SHIN等^[39]使用小鼠模型观察到,吸入脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的肺泡灌洗液衍生外泌体在细胞间通信中发挥重要作用。LEE等^[40]利用健康人和哮喘患者血清中的外泌体提取DNA,通过宏基因组分析研究微生物组成及其与哮喘临床特征的关系。作者获得了两组之间存在显著差异的细菌组成,并基于这些差异创建了具有良好预测值的诊断模型(敏感性:0.92,特异性:0.93)。因此,他们利用血清证明了微生物组作为哮喘潜在诊断标志物的重要作用。在上皮外泌体中,接触蛋白-1参与了AS中单核细胞来源的DC的激活和募集以及T细胞的反应^[41]。同样,嗜酸性粒细胞衍生的外泌体促进嗜酸性粒细胞迁移,通过特定的黏附分子增加黏附,并以自分泌方式诱导活性氧和一氧化氮的产生^[42]。此外,这会导致肺泡上皮细胞死亡,推迟伤口修复,增加呼吸道平滑肌细胞的增殖,从而导致呼吸道阻塞和组织重塑^[43]。呼吸道变应原暴露也会增加外泌体的产生,有研究表明来自屋尘螨过敏患者的外周血单个核细胞在屋尘螨再刺激后会产生更多数量的外泌体,并且含有更多的蛋白等分子^[44]。

肺间质巨噬细胞(interstitial macrophages, IMs)广泛存在于整个肺,可通过Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)/髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)途径,产生IL-10减轻哮喘的炎症反应^[45]。两种不同表型的巨噬细胞功能是不同的:经典激活的M1在哮喘中表达上调,这与促进感染的前炎症细胞因子密切相关,而交替激活的M2表型具有相反的作用^[46]。鼻腔注射骨髓间充质干细胞来源的外泌体后,IMs在肺内的分布比例明显增加,并呈剂量依赖关系;同时,IL-10的表达增加,有助于减轻炎症^[47]。在哮喘小鼠模型中,间充质干细胞来源的外泌体也被证明可以减少炎症因子,并将巨噬细胞转化为M2表型^[48]。间充质干细胞来源的外泌体也可通过调节核因子- κ B

(nuclear factor- κ B, NF- κ B)和磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidyl-inositol 3-kinase, PI3K)/丝苏氨酸蛋白激酶(serine-threonine kinase, AKT)等信号通路,抑制肿瘤坏死因子受体相关因子1的表达,从而促进M2巨噬细胞极化,改善重症激素抵抗型哮喘的气道高反应性^[49]。此外,骨髓间充质干细胞来源的外泌体不仅可以抑制炎症进展,而且可以通过降低NF- κ B和高迁移率族蛋白B1的表达来下调肺损伤中的细胞凋亡^[45]。全身给予间充质干细胞来源的外泌体可有效减轻屋尘螨诱导的气道上皮细胞炎症,抑制上皮-间质转化过程,从而缓解哮喘^[50]。

综上所述,过敏性疾病是由各类上皮细胞参与,以及先天性和适应性免疫反应介导的一系列疾病,其发病机制复杂,病理类型多样,临床表型多样。不同来源衍生的外泌体通过调节免疫反应和巨噬细胞极化,调节炎症因子的释放和调控信号通路的表达,从而促进或抑制气道炎症和重塑。外泌体在调节免疫反应中的重要性及其在免疫病理学中的治疗价值被广泛接受,结合各类研究可证明外泌体在过敏性疾病中也具有成为疾病生物标志物和治疗的潜力。然而,仍然存在一些局限性,例如工业分离和生产外泌体耗时长,成本高;再加上大多数疗效评估仅限于动物模型,对于患者的临床评估不足。

参考文献

- [1] WANG J, ZHOU Y, ZHANG H, et al. Pathogenesis of allergic diseases and implications for therapeutic interventions[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):138.
- [2] BOUSQUET J V C P K, GROUP A W, ORGANIZATION W H. Allergic rhinitis and its impact on asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 5(108):S147-S334.
- [3] TOH W S, LAI R C, ZHANG B, et al. MSC exosome works through a protein-based mechanism of action[J]. *Biochem Soc Trans*, 2018, 46(4):843-853.
- [4] 吕婷,刘东璞,盛延良,等.外泌体在过敏性疾病中的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(20):5152-5156.
- [5] HE C, ZHENG S, LUO Y, et al. Exosome theranostics: Biology and translational medicine[J]. *Theranostics*, 2018, 8(1):237-255.
- [6] HIEMSTRA T F, CHARLES P D, GRACIA T, et al. Human urinary exosomes as innate immune effectors[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(9):2017-2027.
- [7] 李晓莹,董小庆,马晓芃.外泌体及其在炎症性肠病诊疗中的研究进展[J]. *现代免疫学* 2023, 43(1):60-66.
- [8] ZHOU M, TAN K S, GUAN W J, et al. Proteomics profiling of epithelium-derived exosomes from nasal polyps revealed signaling functions affecting cellular proliferation[J]. *Respir Med*, 2020, 162:105871.
- [9] HARRELL C R, MILORADOVIC D, SADIKOT R, et al. Molecular and cellular mechanisms responsible for beneficial effects of mesenchymal stem cell-derived product "Exo-d-MAPPS" in attenuation of chronic airway inflammation[J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2020, 2020:3153891.
- [10] ROSATI M G, PETERS A T. Relationships among allergic rhinitis, asthma, and chronic rhinosinusitis[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2016, 30(1):44-47.
- [11] LIU Y, SHA J, MENG C, et al. The role of small extracellular vesicles and microRNAs in the diagnosis and treatment of allergic rhinitis and nasal polyps[J]. *Mediators Inflamm*, 2022, 2022:4428617.
- [12] RAHIMI R A, NEPAL K, CETINBAS M, et al. Distinct functions of tissue-resident and circulating memory Th2 cells in allergic airway disease[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(9):e20190865.
- [13] EL ANSARI Y S, KANAGARATHAM C, LEWIS O L, et al. IgE and Mast Cells: The Endogenous Adjuvant[J]. *Adv Immunol*, 2020, 148:93-153.
- [14] JIN J, SUNUSI S, LU H. Group 2 innate lymphoid cells (ILC2s) are important in typical type 2 immune-mediated diseases and an essential therapeutic target[J]. *J Int Med Res*, 2022, 50(1):3000605211053156.
- [15] BROUGH H A, NADEAU K C, SINDHER S B, et al. Epicutaneous sensitization in the development of food allergy: What is the evidence and how can this be prevented[J]? *Allergy*, 2020, 75(9):2185-2205.
- [16] CHO K S, KANG S A, KIM S D, et al. Dendritic cells and M2 macrophage play an important role in suppression of Th2-mediated inflammation by adipose stem cells-derived extracellular vesicles[J]. *Stem Cell Res*, 2019, 39:101500.
- [17] QIU S, DU Y, DUAN X, et al. Cytotoxic T lymphocytes mediate chronic inflammation of the nasal mucosa of patients with atypical allergic rhinitis[J]. *N Am J Med Sci*, 2011, 3(8):378-383.
- [18] Zhu X, Wang X, Wang Y, et al. Exosomal long non-coding RNA GAS5 suppresses Th1 differentiation and promotes Th2 differentiation via downregulating EZH2 and T-bet in allergic rhinitis[J]. *Mol Immunol*, 2020, 118:30-39.
- [19] LI W, CAI C Y, ZENG J J. Mesenchymal stem cell-derived exosome-containing linc00632 regulates GATA binding protein-3 expression in allergic rhinitis by interacting with enhancer of zeste homolog 2 to inhibit T helper Cell 2 differentiation[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2022, 183(2):235-245.
- [20] FANG S B, ZHANG H Y, WANG C, et al. Small extracellular vesicles derived from human mesenchymal stromal cells prevent group 2 innate lymphoid cell-dominant allergic airway inflammation through delivery of miR-146a-5p[J]. *J Extracell Vesicles*, 2020, 9(1):1723260.
- [21] XIE G, YANG H, PENG X, et al. Mast cell exosomes can suppress allergic reactions by binding to IgE[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(2):788-791.
- [22] TOYOSHIMA S, SAKAMOTO-SASAKI T, KUROSAWA Y, et al. miR103a-3p in extracellular vesicles from FcepsilonRI-

- aggregated human mast cells enhances IL-5 production by group 2 innate lymphoid cells[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(5): 1878-1891.
- [23] Sun YQ, Deng MX, He J, et al. Human pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells prevent allergic airway inflammation in mice [J]. *Stem Cells*, 2012, 30(12): 2692-2699.
- [24] RAVENS P A, XU B J, VOGELNEST L J. Feline atopic dermatitis: a retrospective study of 45 cases (2001-2012) [J]. *Vet Dermatol*, 2014, 25(2): 95-102, e27-8.
- [25] CARTRON A M, NGUYEN T H, ROH Y S, et al. Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis: a promising treatment modality [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2021, 46(5): 820-824.
- [26] MEAGHER L J, WINES N Y, COOPER A J. Atopic dermatitis: review of immunopathogenesis and advances in immunosuppressive therapy [J]. *Australas J Dermatol*, 2002, 43(4): 247-254.
- [27] HAMID Q, BOGUNIEWICZ M, LEUNG D Y. Differential in situ cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis [J]. *J Clin Invest*, 1994, 94(2): 870-876.
- [28] CUNNINGHAM A L, HARMAN A, KIM M, et al. Immunobiology of dendritic cells and the influence of HIV infection [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2013, 762: 1-44.
- [29] KIM S H, BIANCO N R, SHUFESKY W J, et al. Effective treatment of inflammatory disease models with exosomes derived from dendritic cells genetically modified to express IL-4 [J]. *J Immunol*, 2007, 179(4): 2242-2249.
- [30] HONG S W, KIM M R, LEE E Y, et al. Extracellular vesicles derived from *Staphylococcus aureus* induce atopic dermatitis-like skin inflammation [J]. *Allergy*, 2011, 66(3): 351-359.
- [31] WANG M, ZHAO Y, ZHANG Q. Human mesenchymal stem cell-derived exosomes accelerate wound healing of mice eczema [J]. *J Dermatolog Treat*, 2022, 33(3): 1401-1405.
- [32] GOLUBINSKAYA P A, SARYCHEVA M V, DOLZHIKOV A A, et al. Application of multipotent mesenchymal stem cell secretome in the treatment of adjuvant arthritis and contact-allergic dermatitis in animal models [J]. *Farmacía i Farmakologíá (Pátigorsk)*, 2020, 8(6): 416-425.
- [33] RYU B, BAEK J, KIM H, et al. Anti-Inflammatory Effects of M-MSCs in DNCB - Induced Atopic Dermatitis Mice [J]. *Biomedicines*, 2020, 8(10): 439.
- [34] CHO B S, KIM J O, HA D H, et al. Exosomes derived from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells alleviate atopic dermatitis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 187.
- [35] TOWNS S J, VAN ASPEREN P P. Diagnosis and management of asthma in adolescents [J]. *Clin Respir J*, 2009, 3(2): 69-76.
- [36] HUANG Y, QIU C. Research advances in airway remodeling in asthma: a narrative review [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(18): 1023.
- [37] ZHANG N, XU J, JIANG C, et al. Neuro-Immune Regulation in Inflammation and Airway Remodeling of Allergic Asthma [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 894047.
- [38] VARRICCHI G, FERRI S, PEPYS J, et al. Biologics and airway remodeling in severe asthma [J]. *Allergy (Copenhagen)*, 2022, 77(12): 3538-3552.
- [39] SHIN T S, KIM J H, KIM Y S, et al. Extracellular vesicles are key intercellular mediators in the development of immune dysfunction to allergens in the airways [J]. *Allergy*, 2010, 65(10): 1256-1265.
- [40] LEE J H, CHOI J P, YANG J, et al. Metagenome analysis using serum extracellular vesicles identified distinct microbiota in asthmatics [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 15125.
- [41] ZHANG M, YU Q, TANG W, et al. Epithelial exosomal contactin-1 promotes monocyte-derived dendritic cell-dominant T-cell responses in asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 148(6): 1545-1558.
- [42] CANAS J A, SASTRE B, MAZZEO C, et al. Exosomes from eosinophils autoregulate and promote eosinophil functions [J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 101(5): 1191-1199.
- [43] CANAS J A, SASTRE B, RODRIGO-MUNOZ J M, et al. Eosinophil-derived exosomes contribute to asthma remodelling by activating structural lung cells [J]. *Clin Exp Allergy*, 2018, 48(9): 1173-1185.
- [44] CHOI J P, JEON S G, KIM Y K, et al. Role of house dust mite-derived extracellular vesicles in a murine model of airway inflammation [J]. *Clin Exp Allergy*, 2019, 49(2): 227-238.
- [45] 刘小军, 邓亮. 血清 IFN- γ 、IL-17 及 HMGB1 检测对儿童过敏性哮喘的诊断价值 [J]. *热带医学杂志*, 2020, 20(9): 1214-1217.
- [46] 刘文涛, 王新月, 杨毅, 等. 骨髓间充质干细胞来源的外泌体诱导巨噬细胞向 M1 型极化 [J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2022, 31(3): 232-238.
- [47] REN J, LIU Y, YAO Y, et al. Intranasal delivery of MSC-derived exosomes attenuates allergic asthma via expanding IL-10 producing lung interstitial macrophages in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 91: 107288.
- [48] SHANG Y, SUN Y, XU J, et al. Exosomes from mmu_circ_0001359 - modified ADSCs attenuate airway remodeling by enhancing FoxO1 signaling - mediated M2 - like macrophage activation [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19: 951-960.
- [49] 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 [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 204.
- [50] 胡倩, 李国荣, 侯晨辉, 等. 间充质干细胞来源外泌体对 HDM 刺激的气道上皮细胞炎症及 EMT 的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39(3): 560-565.