

·综述·

间充质干细胞外泌体改善急性肺损伤机制的研究进展

张晓波¹ 巴特² 黄瑞娟² 王宏宇²

【摘要】 急性肺损伤(ALI)/急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是一种高病死率的临床危重综合征。目前尚无有效的治疗策略,大多数患者预后较差。研究发现,间充质干细胞来源的外泌体(MSC-Exos)具有抑制肺部过度炎症反应、抑制肺泡细胞凋亡、促进上皮细胞再生等作用。因此,有必要通过综述MSC-Exos改善ALI/ARDS的潜在机制,为ALI/ARDS提供新的治疗思路。

【关键词】 间充质干细胞; 外泌体; 急性肺损伤

Research progress on the mechanism of mesenchymal stem cell-derived exosomes on improving acute lung injury Zhang Xiaobo¹, Ba Te², Huang Ruijuan², Wang Hongyu². ¹ Third Clinical College of Inner Mongolia Medical University, Baotou 014010, China; ² Department of Burn Surgery, Inner Mongolia Burn Research Institute, Inner Mongolia Baogang Hospital, Baotou 014010, China

Corresponding author: Ba Te, Email: bgyybate@126. com

【Abstract】 Acute lung injury (ALI)/acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a clinically critical syndrome with a high mortality rate. At present, there is no effective treatment strategy, and the prognosis of most patients is poor. At present, research has found that mesenchymal stem cell-derived exosomes (MSC-Exos) have functions, such as inhibiting excessive lung inflammation, suppressing alveolar cell apoptosis, promoting epithelial cell regeneration and alleviating mitochondrial damage. This article reviews the possible mechanisms about how MSC-Exos improves ALI/ARDS, providing new therapeutic approaches for ALI/ARDS.

【Key words】 Mesenchymal stem cells; Exosomes; Acute lung injury

间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSCs)是一种具有免疫调节功能的成体干细胞亚型,具有修复受损肺组织和减轻急性肺损伤(acute lung injury, ALI)/急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的潜力^[1]。最近,越来越多的研究表明MSCs发挥治疗作用是通过旁分泌作用实现的。间充质干细胞来源的外泌体(MSC-derived exosomes, MSC-Exos)作为其主要的旁分泌组分,是发挥生物学功效的关键^[2]。外泌体是由细胞分泌的纳米级、球形细胞外囊泡,直径通常在30~150 nm,由脂质双分子层包裹,能够携带多种生物活性分子,包括蛋白质、核酸(mRNA、miRNA)、脂质和线粒体成分^[3]。外泌体可以由包括间充质干细胞在内的所有细胞分泌,其形成过程包括内吞作用、内体的成熟和细胞外释放。外泌体不仅能够作为细胞间的信使,还可以通过膜融合、旁分泌信号、吞噬或受体介导的内吞作用,将其携带的生物活性分子转运至受体细胞,从而发挥生物学效应,包括减轻炎症、抑制肺泡上皮及内皮细胞凋亡、促进肺泡上皮及内皮细胞再生、减轻线粒体损伤^[4-6]。因而,可通过综述MSC-

Exos改善ALI/ARDS的潜在机制,为ALI/ARDS提供新的治疗思路。

一、MSC-Exos通过抑制肺部过度炎症反应改善ALI

急性肺损伤的显著特征是炎症反应的过度激活。炎症风暴的发生通常是由于内因或外因的刺激,导致肺部组织损伤,进而引发大量免疫细胞的募集和细胞因子的释放。这种反应不仅损害了肺上皮细胞的完整性,还增加了肺微血管内皮细胞的通透性。同时,肺泡腔中的液体渗出,产生肺水肿,进一步发展为ARDS^[7-9]。核因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)信号通路涉及一系列参与免疫调节和炎症反应的关键转录因子,在维持宿主正常生理活动中起着至关重要的作用,如感染和促炎细胞因子的存在可激活NF-κB信号通路。NF-κB通过磷酸化被激活,会诱导多种炎症细胞因子的产生,包括肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor, TNF-α)、白细胞介素1β(interleukin 1β, IL-1β)和IL-6^[10]。在大肠杆菌内毒素诱导的ALI模型中, NF-κB通路的激活可促进肺部炎症反应,并且NF-κB的持续激活与肺损伤的严重程度相关^[11]。Xu等^[12]发现, MSC-Exos可减弱NF-κB通路的激活,降低促炎细胞因子的表达,从而抑制炎症反应; NF-κB可作为MSC-Exos保护肺因烟雾吸入引起的急性损伤的潜在靶点。Zhang等^[13]的研究提出,外泌体可以通过影响NF-κB信号通路中p65和蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)/核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/血红素氧化酶-1(hemoxygenase-1, HO-1)信号通路减

DOI:10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2025.01.013

基金项目:包头市卫生健康科技计划项目(2023WSJKJ121);航天医疗健康科技集团有限公司科研项目(2023YK08)

作者单位:014010 包头,内蒙古医科大学第三临床医学院¹;
014010 包头,内蒙古包钢医院烧伤外科 内蒙古烧伤医学研究所²

通信作者:巴特,Email: bgyybate@126. com

轻炎症来减少心肺分流术后相关的 ALI。Toll 样受体 4(toll-like receptor 4, TLR4)是一种重要的模式识别受体,可识别细胞外刺激,启动下游信号通路,通过髓样分化蛋白 88 (myeloid differentiation factor 88, Myd88) 非依赖通路和 Myd88 依赖通路激活 NF- κ B 信号通路,上调炎症因子的表达^[14]。MSC-Exos 在严重烧伤诱导的 ALI 中具有显著的抗炎作用,并可降低 TLR4/NF- κ B 通路相关蛋白的表达。当外泌体中的 miR-451 表达受到抑制时,这些影响被逆转^[15]。此外,因肠缺血再灌注引起的 ALI 动物模型中,注射 MSC-Exos 可减少肺泡和间质水肿、肺出血和炎症细胞浸润,同时下调 TLR4 和 NF- κ B 的表达^[16]。在一项体外研究中, MSC-Exos 可抑制 TNF- α 和 IL-1 β 的分泌,促进抗炎因子 TGF- β 的分泌,抑制 T 细胞分化为 Th17 细胞,并增加调节性 T 细胞的水平^[17]。

此外,外泌体还可以上调 CD206 和精氨酸酶 1 等 M2 巨噬细胞标志物的表达,进而促进巨噬细胞分泌 IL-10。MSC-Exos 可以抑制 T 细胞向 Th17 细胞的分化,增加 Treg 细胞的水平,减少中性粒细胞的聚集^[18-19]。Heo 等^[20]发现, MSC-Exos 可以通过增加 M2 巨噬细胞标志物的表达来调节巨噬细胞极化。Wang 等^[21]发现, MSC-Exos 可以抑制肺巨噬细胞的聚集,抑制 IL-27 的合成和释放,降低 IL-6、TNF- α 和 IL-1 β 的含量,减轻脓毒症诱导的肺损伤,注射重组 IL-27 可逆转外泌体对脓毒症诱导肺损伤的保护作用。动物实验表明, MSC-Exos 能够有效转移线粒体成分,保持巨噬细胞线粒体完整性和氧化磷酸化水平,恢复气道巨噬细胞的代谢和免疫稳态,缓解肺部炎症^[22]。此外,研究表明来自 MSC-Exos 的 miRNA,如 miR-125a-3p,可以提高调节性 T 细胞的存活率,并阻止 T 细胞向效应细胞分化^[23]。

肺泡巨噬细胞是肺的第一道防线。不同形式的肺泡巨噬细胞死亡,如焦亡、自噬和坏死,可共同诱导肺部炎症^[24]。在这 3 种死亡形式中,焦亡可诱导 IL-1 β 、IL-18 等大量促炎细胞因子的分泌,是一种在炎症反应中起关键作用的细胞死亡形式^[25]。焦亡是典型的 caspase-1 或非典型的 caspase-11/4/5 介导的炎症细胞死亡,其发生取决于 Gasdermin 蛋白家族的激活,病原体相关的分子或损伤相关的分子通过激活炎性小体使 caspase-1 激活^[26]。激活的 caspase-1 引起消皮素的 N 末端域形成孔道,导致细胞肿胀和细胞膜穿孔。此外,激活的 caspase-1 诱导 IL-1 β 和 IL-18 分别裂解为成熟形式的 IL-1 β 和 IL-18,随后通过细胞膜上的孔释放^[27]。该过程促进肺中性粒细胞的积累,增加肺泡灌洗液中细胞因子 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 的水平,加重 ALI^[28]。因此,肺泡巨噬细胞焦亡可能是治疗 ALI 的新靶点。Zhang 等^[29]发现应用 MSC-Exos 可显著改善体外循环术后大鼠的巨噬细胞浸润和氧化应激,下调肺组织和肺泡巨噬细胞中 caspase-1 等热降解相关蛋白的表达,降低支气管肺泡灌洗液中 IL-18 和 IL-1 β 的分泌。MSC-Exos 通过激活 Yes- 相关蛋白 (Yes associated protein, YAP)/ β -catenin 轴抑制体外循环诱导的细胞焦亡。Liu 等^[30]的研究则表明, MSCs-Exos 显著改善了 ALI 小鼠的肺部炎症反应,降低了肺泡毛细血管膜通透性。其机制可能是 MSCs-Exos 通过靶向 caspase-1 介导的 miRNA 和具有免疫调节功能的蛋白抑制肺泡巨噬细胞焦亡。

上述研究表明, MSC-Exos 可通过减弱 NF- κ B 活化、抑制促炎因子分泌、减少中性粒细胞聚集、调节巨噬细胞向 M2 型极化、抑制肺泡巨噬细胞焦亡等途径减轻肺部炎症反应从而改善 ALI。

二、MSC-Exos 通过抑制肺泡上皮和内皮细胞凋亡改善 ALI

肺上皮细胞在维持肺泡稳定性中起着关键作用,多种刺激[如芥子气、高氧、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等]诱导细胞凋亡可导致上皮屏障功能障碍,发展为 ALI^[31]。研究发现, MSC-Exos 可保护肺上皮细胞免受 ALI 的伤害。Mao 等^[32]通过在小鼠的内侧和背部表面注射芥子气诱导 ALI 模型,发现骨髓来源的 MSC-Exos 通过上调 G 蛋白偶联受体家族 C 组 5 型 A (G protein-coupled receptor class C group 5 member A, GPRC5A),促进上皮型粘附素、紧密连接蛋白-1、闭合蛋白、闭锁连接蛋白 1 等连接蛋白的表达和重新定位,抑制上皮细胞凋亡,促进上皮屏障功能的恢复。Li 等^[33]证明, MSC-Exos 内的微小 RNA-21-5p (miR-21-5p) 具有抗凋亡特性,气管内给予 MSC-Exos 可抑制肺上皮细胞的内在和外在凋亡途径。用 miR-21-5p 抑制剂预处理的间充质干细胞完全消除了 MSC-Exos 介导的对半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (cysteinyl aspartate specific proteinase 3, caspase-3)、8 和 9 的抑制,降低了 MSC-Exos 对肺上皮细胞的保护作用。此外, MSC-Exos 对长链非编码 RNA (lncRNAs) 的转移也可以在抑制肺上皮细胞凋亡中发挥重要作用。外泌体转染 lncRNA-p21 可通过下调 miR-181 和上调沉默信息调节因子相关酶 1 表达来抑制上皮细胞凋亡并预防 ALI^[31]。MSC-Exos 能够降低某些内源性细胞因子的水平,抑制肺上皮细胞凋亡,也能够过表达有益分子以提高其抗凋亡作用,如过表达 miR-30b-3p 的 MSC-Exos 能够抑制 LPS 诱导的肺泡上皮细胞凋亡,促进 LPS 处理的小鼠肺上皮细胞的增殖^[34]。磷脂酰肌醇 3- 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)-Akt 是一条重要的细胞内信号通路,参与细胞增殖和存活、细胞凋亡、血管生成、蛋白质合成和脂质代谢等生物学过程^[35]。PI3K-Akt 信号通路参与许多疾病的病理生理过程,包括 ALI/ARDS^[36]。脂肪源性 MSC-Exos 的 miR-126 可以通过激活 PI3K-Akt 信号通路,减弱组蛋白诱导的内皮细胞凋亡,降低肺血管通透性。相反, Akt 抑制剂会增加组蛋白诱导的血管渗漏^[37]。MSC-Exos 还可以通过将 miR-425 转移到上皮细胞,激活 PI3K-Akt 信号通路,从而减轻高氧诱导的 ALI,提高细胞活力,防止细胞凋亡^[37]。

ALI 进展的特征之一是氧化应激反应^[38]。过量促炎细胞因子的积累可导致肺组织发生氧化应激,进而导致 ALI 的发生。Gong 等^[39]研究发现人脐带间充质干细胞衍生的外泌体中的 miR-199a-5p 在人支气管上皮细胞和小鼠模型中可通过减少活性氧、脂质过氧化产物和增加抗氧化酶的活性,减少肺细胞氧化应激和凋亡。MSC-Exos 携带的 miR-21-5p 是一种促癌 miRNA,能有效抵抗细胞凋亡。Li 等^[33]分别用缺氧或 miR-21-5p 抑制剂处理小鼠骨髓源性间充质干细胞,可升高或降低 MSC-Exos 中 miR-21-5p 的浓度。研究发现, MSC-Exos 以 miR-21-5p 依赖的方式减弱小鼠肺缺血-再灌注损伤,有效减少氧化应激诱导的细胞凋亡。

上述研究表明, MSC-Exos 可通过对 lncRNAs 的转移、降低内源性细胞因子水平、上调 G 蛋白偶联受体家族中连接蛋白的表达、激活 PI3K-Akt 信号通路等作用抑制肺泡上皮细胞和内皮细胞的凋亡从而改善 ALI。

三、MSC-Exos 通过促进肺泡上皮和内皮细胞再生改善 ALI

ALI/ARDS 的病理特征是弥漫性肺泡损伤,包括肺内皮和上皮细胞的损伤。修复屏障功能降低肺泡上皮-内皮细胞膜通透性是 ALI 的治疗策略^[8]。MSC 能够进入受损组织,调节免疫系统,促进肺泡上皮细胞和内皮细胞的再生,在肺损伤中发挥重要的保护作用。据报道, MSC-Exos 能够诱导 II 型肺泡细胞的再生,从而促进内皮细胞的修复与再生^[40-41]。

Hippo/YAP 信号通路可调节细胞增殖和器官再生,促进肺血管屏障修复,以及肺泡上皮细胞损伤后肺部炎症缓解和肺泡再生^[42]。研究表明,骨髓源性 MSC-Exos 通过激活 Hippo 信号通路可促进肺上皮屏障修复,从而对芥子气肺损伤产生保护作用^[42]。角质细胞生长因子(keratinocyte growth factor, KGF)是人间充质干细胞分泌的有丝分裂原,在促进肺泡上皮细胞增殖和 DNA 修复、改善氧化诱导的上皮细胞通透性等方面发挥关键作用。研究表明, MSC-Exos 通过将 KGF 的 mRNA 转移到受体细胞,发挥增强肺泡液清除、降低肺蛋白通透性和抑制受损肺泡中细菌增殖的作用^[43]。另有研究表明,异恶唑-9(Isoxazole 9, ISX-9)能够上调 MSCs 分泌 KGF 以加速上皮细胞的再生并逆转肺纤维化^[44]。Zhu 等^[45]发现 MSC-Exos 能够缓解大肠杆菌内毒素诱导的 ALI,其携带的 KGF 发挥了关键作用。

上述研究表明 MSC-Exos 能通过激活 Hippo/YAP 信号通路及分泌 KGF 促进肺泡上皮和内皮细胞再生从而改善 ALI。

四、MSC-Exos 通过减轻肺泡上皮细胞线粒体损伤改善 ALI

在 ALI 的发生、发展过程中,线粒体产生的活性氧能够导致线粒体 DNA 转录缺陷和线粒体功能障碍,受损的线粒体能够进一步驱动肺部的不良反应^[46]。Sun 等^[47]的研究表明, MSC-Exos 能够抑制活性氧的产生和改善线粒体 DNA 损伤,从而减少肺泡上皮细胞的凋亡;其是通过包裹在 MSC-Exos 中的 MiRNA-Let-7 调节凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1 (lectin-like Ox-LDL receptor-1, LOX-1) 来发挥作用。Dutra 等^[48]证实, LPS 刺激会破坏线粒体膜电位,增加线粒体活性氧的产生,抑制线粒体呼吸。而 MSC-Exos 介导的线粒体转移恢复了正常的线粒体自噬和线粒体生物发生,减轻了 LPS 对线粒体呼吸的抑制,缓解了线粒体功能障碍,恢复了肺泡上皮细胞的屏障完整性^[49]。另有研究表明, LPS 诱导的 ALI 小鼠受损的肺泡上皮细胞在吞噬骨髓的 MSCs 释放携带线粒体的外泌体后,肺泡上皮细胞的生物能量学得到改善,存活率提高;同时,发现如果 MSC-Exos 中含有功能失调的线粒体或缺乏缝隙连接蛋白 43,则会降低小鼠的存活率^[50]。近期证据表明,功能失调的线粒体会扰乱肺泡上皮细胞和巨噬细胞的代谢适应性,导致 ARDS 等多种肺部疾病^[51]。Morrison 等^[52]的研究发现 MSC-Exos 能够将线粒体转移到肺泡巨噬细胞,促进巨噬细胞的氧化磷酸化,从而诱导巨噬细胞极化至抗炎表型,增强巨噬细胞的吞噬作用,改善 LPS 诱导的体内肺损伤。

五、局限性与展望

尽管现有研究表明 MSC-Exos 可通过多种途径改善 ALI,但具体的分子机制仍不够明确。MSC-Exos 中携带的多种生物活性分子(如 miRNA、蛋白质等)如何相互作用、共同发挥作用,以及在不同细胞类型中的具体作用机制尚需深入研究。此外, MSC-Exos 的功能可能因来源细胞的不同、培养条件的变化以及分离纯化方法的不同而存在显著差异。这种异质性使得在不同实验条件下,外泌体的生物学效应可能会有所不同。

综上所述, MSC-Exos 可通过抗炎、抑制细胞凋亡、促进细胞再生、减轻线粒体损伤等途径改善由多种原因引起的 ALI,其中外泌体携带的 miRNA、线粒体、蛋白质等物质是改善 ALI 的关键。然而,当前研究使用的 MSC-Exos 携带多种 miRNA、蛋白质等,在加入相应拮抗剂后治疗效果虽有降低,但无法证实外泌体携带多种物质对 ALI 是单一还是联合作用,因此体外预处理 MSC,诱导其产生特定 RNA 或蛋白质是探明机制的一个方向。

参 考 文 献

- [1] Hu Q, Zhang S, Yang Y, et al. Extracellular vesicles in the pathogenesis and treatment of acute lung injury [J]. Mil Med Res, 2022, 9(1): 61.
- [2] Tang Y, Zhou Y, Li HJ. Advances in mesenchymal stem cell exosomes: a review [J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 71.
- [3] Lotfy A, AboQuella NM, Wang H. Mesenchymal stromal/stem cell (MSC)-derived exosomes in clinical trials [J]. Stem Cell Res Ther, 2023, 14(1): 66.
- [4] Pathan M, Fonseka P, Chitti SV, et al. Vesiclepedia 2019: a compendium of RNA, proteins, lipids and metabolites in extracellular vesicles [J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47 (D1): D516-D519.
- [5] Alexander M, Hu R, Runtsch MC, et al. Exosome-delivered microRNAs modulate the inflammatory response to endotoxin [J]. Nat Commun, 2015, 6: 7321.
- [6] Khalaj K, Figueira RL, Antounians L, et al. Systematic review of extracellular vesicle-based treatments for lung injury: are EVs a potential therapy for COVID-19? [J]. J Extracell Vesicles, 2020, 9(1): 1795365.
- [7] Chen W, Huang Y, Han J, et al. Immunomodulatory effects of mesenchymal stromal cells-derived exosome [J]. Immunol Res, 2016, 64(4): 831-840.
- [8] Butt Y, Kurdowska A, Allen TC. Acute lung injury: a clinical and molecular review [J]. Arch Pathol Lab Med, 2016, 140 (4): 345-350.
- [9] Mokrá D. Acute lung injury -from pathophysiology to treatment [J]. Physiol Res, 2020, 69(Suppl 3): S353-S366.
- [10] Sun SC. The non-canonical NF-κB pathway in immunity and inflammation [J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17(9): 545-558.
- [11] Everhart MB, Han W, Sherrill TP, et al. Duration and intensity of NF-κB activity determine the severity of endotoxin-induced acute lung injury [J]. J Immunol, 2006, 176(8): 4995-5005.
- [12] Xu B, Gan CX, Chen SS, et al. BMSC-derived exosomes alleviate smoke inhalation lung injury through blockade of the HMGB1/

- NF- κ B pathway [J]. *Life Sci*, 2020, 257: 118042.
- [13] Zhang TY, Zhang H, Deng JY, et al. BMMSC-derived exosomes attenuate cardiopulmonary bypass-related acute lung injury by reducing inflammatory response and oxidative stress [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2023, 18(5): 720-728.
- [14] Lim KH, Staudt LM. Toll-like receptor signaling [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5(1): a11247.
- [15] Liu JS, Du J, Cheng X, et al. Exosomal miR-451 from human umbilical cord mesenchymal stem cells attenuates burn-induced acute lung injury [J]. *J Chin Med Assoc*, 2019, 82(12): 895-901.
- [16] Liu J, Chen T, Lei P, et al. Exosomes released by bone marrow mesenchymal stem cells attenuate lung injury induced by intestinal ischemia reperfusion via the TLR4/NF- κ B pathway [J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16(9): 1238-1244.
- [17] Chen W, Huang Y, Han J, et al. Immunomodulatory effects of mesenchymal stromal cells-derived exosome [J]. *Immunol Res*, 2016, 64(4): 831-840.
- [18] Lotfy A, Aboquella NM, Wang H. Mesenchymal stromal/stem cell (MSC)-derived exosomes in clinical trials [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 66.
- [19] Liu Y, Zhang M, Liao Y, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes promote murine skin wound healing by neutrophil and macrophage modulations revealed by single-cell RNA sequencing [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1142088.
- [20] Heo JS, Choi Y, Kim HO. Adipose-derived mesenchymal stem cells promote M2 macrophage phenotype through exosomes [J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019: 7921760.
- [21] Wang X, Liu D, Zhang X, et al. Exosomes from adipose-derived mesenchymal stem cells alleviate sepsis-induced lung injury in mice by inhibiting the secretion of IL-27 in macrophages [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 18.
- [22] Xia L, Zhang C, Lv N, et al. AdMSC-derived exosomes alleviate acute lung injury via transferring mitochondrial component to improve homeostasis of alveolar macrophages [J]. *Theranostics*, 2022, 12(6): 2928-2947.
- [23] Fujii S, Miura Y, Fujishiro A, et al. Graft-versus-host disease amelioration by human bone marrow mesenchymal stromal/stem cell-derived extracellular vesicles is associated with peripheral preservation of naive T cell populations [J]. *Stem Cells*, 2018, 36(3): 434-445.
- [24] Fan EKY, Fan J. Regulation of alveolar macrophage death in acute lung inflammation [J]. *Respir Res*, 2018, 19(1): 50.
- [25] Fink SL, Cookson BT. Caspase-1-dependent pore formation during pyroptosis leads to osmotic lysis of infected host macrophages [J]. *Cell Microbiol*, 2006, 8(11): 1812-1825.
- [26] Shi J, Zhao Y, Wang K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death [J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 660-665.
- [27] Pinkerton JW, Kim RY, Robertson AAB, et al. Inflammasomes in the lung [J]. *Mol Immunol*, 2017, 86: 44-55.
- [28] He X, Qian Y, Li Z, et al. TLR4-upregulated IL-1 β and IL-1RI promote alveolar macrophage pyroptosis and lung inflammation through an autocrine mechanism [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 31663.
- [29] Zhang T, Lu L, Li M, et al. Exosome from BMMSC attenuates cardiopulmonary bypass-induced acute lung injury via YAP/ β -Catenin pathway: downregulation of pyroptosis [J]. *Stem Cells*, 2022, 40(12): 1122-1133.
- [30] Liu P, Yang S, Shao X, et al. Mesenchymal stem cells-derived exosomes alleviate acute lung injury by inhibiting alveolar macrophage pyroptosis [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2024, 13(4): 371-386.
- [31] Sui X, Liu W, Liu Z. Exosomal lncRNA-p21 derived from mesenchymal stem cells protects epithelial cells during LPS-induced acute lung injury by sponging miR-181 [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2021, 53(6): 748-757.
- [32] Mao GC, Gong CC, Wang Z, et al. BMSC-derived exosomes ameliorate sulfur mustard-induced acute lung injury by regulating the GPRC5A-YAP axis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(12): 2082-2093.
- [33] Li JW, Wei L, Han Z, et al. Mesenchymal stromal cells-derived exosomes alleviate ischemia/reperfusion injury in mouse lung by transporting anti-apoptotic miR-21-5p [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 852: 68-76.
- [34] Yi X, Wei X, Lv H, et al. Exosomes derived from microRNA-30b-3p-overexpressing mesenchymal stem cells protect against lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting SAA3 [J]. *Exp Cell Res*, 2019, 383(2): 111454.
- [35] Engelman JA, Luo J, Cantley LC. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism [J]. *Nat Rev Genet*, 2006, 7(8): 606-619.
- [36] Zhang L, Ge S, He W, et al. Ghrelin protects against lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome through the PI3K/AKT pathway [J]. *J Biol Chem*, 2021, 297(3): 101111.
- [37] Mizuta Y, Akahoshi T, Guo J, et al. Exosomes from adipose tissue-derived mesenchymal stem cells ameliorate histone-induced acute lung injury by activating the PI3K/Akt pathway in endothelial cells [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 508.
- [38] Chen J, Li C, Liang Z, et al. Human mesenchymal stromal cells small extracellular vesicles attenuate sepsis-induced acute lung injury in a mouse model: the role of oxidative stress and the mitogen-activated protein kinase/nuclear factor kappa B pathway [J]. *Cyotherapy*, 2021, 23(10): 918-930.
- [39] Gong C, Gu Z, Zhang X, et al. HMSCs exosome-derived miR-199a-5p attenuates sulfur mustard-associated oxidative stress via the CAV1/NRF2 signalling pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(15): 2165-2182.
- [40] Barreca MM, Cancemi P, Geraci F. Mesenchymal and induced pluripotent stem cells-derived extracellular vesicles: the new frontier for regenerative medicine? [J]. *Cells*, 2020, 9(5): 1163.
- [41] Laffey JG, Matthay MA. Fifty years of research in ARDS. Cell-based therapy for acute respiratory distress syndrome: biology and potential therapeutic value [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196(3): 266-273.
- [42] Hu C, Sun J, Du J, et al. The Hippo-YAP pathway regulates the proliferation of alveolar epithelial progenitors after acute lung injury [J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(10): 1174-1183.

- [43] Park J, Kim S, Lim H, et al. Therapeutic effects of human mesenchymal stem cell microvesicles in an ex vivo perfused human lung injured with severe *E. coli* pneumonia[J]. Thorax, 2019, 74(1): 43-50.
- [44] 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[J]. Commun Biol, 2024, 7(1): 514.
- [45] Zhu YG, Feng XM, Abbott J, et al. Human mesenchymal stem cell microvesicles for treatment of *Escherichia coli* endotoxin-induced acute lung injury in mice[J]. Stem Cells, 2014, 32(1): 116-125.
- [46] Supinski GS, Schroder EA, Callahan LA. Mitochondria and critical illness[J]. Chest, 2020, 157(2): 310-322.
- [47] Sun L, Zhu M, Feng W, et al. Exosomal miRNA let-7 from menstrual blood-derived endometrial stem cells alleviates pulmonary fibrosis through regulating mitochondrial DNA damage[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 4506303.
- [48] Dutra SJ, Su Y, Calfee CS, et al. Mesenchymal stromal cell extracellular vesicles rescue mitochondrial dysfunction and improve barrier integrity in clinically relevant models of ARDS [J]. Eur Respir J, 2021, 58(1): 2002978.
- [49] Liu C, Xiao K, Xie L. Advances in the use of exosomes for the treatment of ALI/ARDS [J]. Front Immunol, 2022, 13: 971189.
- [50] Islam MN, Das SR, Emin MT, et al. Mitochondrial transfer from bone-marrow-derived stromal cells to pulmonary alveoli protects against acute lung injury[J]. Nat Med, 2012, 18(5): 759-765.
- [51] Riou M, Alfatni A, Charles AL, et al. New insights into the implication of mitochondrial dysfunction in tissue, peripheral blood mononuclear cells, and platelets during lung diseases[J]. J Clin Med, 2020, 9(5): 1253.
- [52] Morrison TJ, Jackson MV, Cunningham EK, et al. Mesenchymal stromal cells modulate macrophages in clinically relevant lung injury models by extracellular vesicle mitochondrial transfer[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196(10): 1275-1286.

(收稿日期:2024-10-09)

(本文编辑:张朔)

张晓波,巴特,黄瑞娟,等.间充质干细胞外泌体改善急性肺损伤机制的研究进展[J/CD].中华损伤与修复杂志(电子版),2025,20(1): 81-85.