

外泌体在呼吸系统疾病中的作用

胡晓琪，吴春艳，张芳，丁文军

中国科学院大学生命科学学院环境与健康实验室，北京 100049

摘要：

呼吸系统疾病是多种因素长期综合作用所致的呼吸道病变，主要包括急性肺损伤、哮喘、慢性阻塞性肺疾病、特发性肺纤维化等。近期研究表明，由自体细胞产生和分泌的细胞外囊泡介导的炎症反应和免疫激活在呼吸系统疾病中发挥了重要作用。其中，外泌体是一类细胞外囊泡(直径为 30~150 nm)，能够在细胞间转运核酸、蛋白质、脂质和代谢物等物质，其作为细胞间通讯的生物活性载体参与机体生理病理的调控。目前，外泌体在恶性肿瘤、心血管疾病等方面的研究已非常广泛，但其对呼吸道生理病理的调控机制尚未完全阐明。本文首先总结了从支气管肺泡灌洗液、鼻灌洗液、呼出气冷凝液、痰液和血液中分离和鉴定外泌体的方法，然后着重讨论了外泌体在呼吸道疾病发生发展中的调控机制，以及在呼吸系统疾病诊断和治疗中的应用潜力，以期为其在环境与职业颗粒物暴露诱发的呼吸系统疾病方面的研究提供参考依据。

关键词：外泌体；呼吸系统疾病；病理生理学；生物标志物；环境与职业暴露

Role of exosomes in respiratory diseases HU Xiaoqi, WU Chunyan, ZHANG Fang, DING Wenjun (Laboratory of Environment and Health, College of Life Sciences, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract:

Respiratory diseases are a group of different conditions affecting the airways, including acute lung injury, asthma, chronic obstructive pulmonary disorder, and idiopathic pulmonary fibrosis. Recent studies have demonstrated the extracellular vesicles (EVs) produced and secreted by autologous cells are able to induce inflammatory responses and immune activation in respiratory diseases. Exosomes, a type of EVs (30-150 nm) containing nuclear acids, proteins, lipids, and metabolites, can transfer bioactive cargo and have potential implications for disease pathogenesis. Although the biological functions of exosomes in cancer and cardiovascular diseases have been widely addressed, their pathophysiological mechanisms in respiratory disorders are still not completely understood. In this review, we first presented current methodologies in use for exosomes isolation and characterization from biological fluids, such as bronchoalveolar lavage fluid, nasal lavage fluid, exhaled breath condensate, sputum supernatant, and blood. And then, we critically discussed the crucial role of exosomes in respiratory diseases, not only focusing on their involvement in the development of airway diseases, but also on their diagnostic and therapeutic potential. A better understanding of these mechanisms will provide opportunities for research on respiratory diseases induced by environmental and occupational exposure to particulate matter in which exosomes contribute to the disease development.

Keywords: exosome; respiratory disease; pathophysiology; biomarker; environmental and occupational exposure

呼吸系统疾病是多种因素长期综合作用所致的呼吸道病变，主要包括哮喘、慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)等，炎症反应与这些疾病的发生发展密切相关^[1]。近期研究表明，外泌体作为一种新的细胞间通讯方式直接刺激靶细胞，或通过向靶细胞转移蛋白、脂质、核酸和代谢物加重或减弱受体细胞的炎症反应，在调节呼吸道免疫应答中均具有重要的生物功能^[2-3]。而且，外泌体所含成分也因来源细胞不同而存在较大差异，其成分既可以活化免疫应答又能够抑制



DOI [10.11836/JEOM21364](https://doi.org/10.11836/JEOM21364)

基金项目

国家自然科学基金国家重点项目(91643206)

作者简介

胡晓琪(1995—),女,博士生;
E-mail: huxiaoqi17@mails.ucas.ac.cn

通信作者

丁文军, E-mail: dingwj@ucas.ac.cn

伦理审批 不需要

利益冲突 无申报

收稿日期 2021-08-15

录用日期 2021-12-28

文章编号 2095-9982(2022)05-0561-09

中图分类号 R12

文献标志码 A

►引用

胡晓琪, 吴春艳, 张芳, 等. 外泌体在呼吸系统疾病中的作用 [J]. 环境与职业医学, 2022, 39(5): 561-569.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM21364

Funding

This study was funded.

Correspondence to

DING Wenjun, E-mail: dingwj@ucas.ac.cn

Ethics approval Not required

Competing interests None declared

Received 2021-08-15

Accepted 2021-12-28

► To cite

HU Xiaoqi, WU Chunyan, ZHANG Fang, et al. Role of exosomes in respiratory diseases[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2022, 39(5): 561-569.

► Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM21364

免疫应答^[4], 参与的细胞通讯、免疫反应、细胞迁移等在呼吸道的生理病理过程中发挥着不同的作用。本文主要综述了从支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)、鼻灌洗液(nasal lavage fluid, NFL)、痰液、呼出气冷凝液(exhaled breath condensate, EBC)和血液中分离和鉴定外泌体的方法, 着重讨论了外泌体在呼吸道疾病发生发展中的调控机制, 为其在环境与职业暴露颗粒物诱发的呼吸系统疾病诊断和治疗方面的应用研究提供新思路。

1 外泌体的概述

自 Johnstone 等^[5]从绵羊网织红细胞中发现细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)以来, 研究人员已对 EVs 的生物来源、组成成分、细胞间运输、细胞间信号通讯及在体液中分布等方面进行了深入研究。根据 EVs 的产生机制和直径大小, 将其可分为外泌体、微囊泡和凋亡小体^[6]。外泌体由多种细胞和不同组织释放或分泌, 其直径为 30~150 nm^[7]; 微囊泡是由细胞质膜出芽形成, 直径约为 100~1 000 nm^[8]; 凋亡小体则是细胞程序性死亡或凋亡晚期释放的内含胞质、细胞器及碎片的泡状小体, 直径为 0.8~5 μm^[9]。各种研究结果表明, 外泌体在 BALF、痰液、血液、黏液等各种体液中非常稳定, 可以用于评价供体细胞或组织的生理状态和微环境, 有望成为呼吸系统疾病的病理生理研究和诊断的新型生物学标志物^[10-11]。因此, 外泌体在科研和临床方面的潜在用途越来越受到大家的密切关注。

1.1 外泌体的形成与释放

外泌体的生成和分泌涉及一系列复杂的细胞生物学过程。细胞膜某一特定区域发生内陷和形成早期内体后, 在胞吞作用相关蛋白和脂筏复合物的作用下早期内体转变为含有管腔内囊泡的晚期内体, 即多囊泡体(multivesicular bodies, MVBs)。MVBs 通过内吞体分选转运复合体(endosomal sorting complex required for transport, ESCRT)或 ESCRT 非依赖性的机制分选蛋白质、脂质、DNA、mRNA、非编码 RNA 等物质^[12]。ESCRT 作为一种能够识别泛素化修饰的膜蛋白, 可以介导管腔内囊泡出芽和 MVBs 生成^[13-14]。ESCRT 非依赖性调控机制则通过四跨膜蛋白、神经酰胺、脂质、热休克蛋白促进管腔内囊泡和 MVBs 的形成^[15]。目前认为, 在外泌体的形成过程中, ESCRT 依赖和 ESCRT 非依赖性调控机制之间发挥着协同作用。

当 MVBs 与溶酶体融合后, 其内含物被降解, 或

者 MVBs 通过与细胞肌动蛋白和微管骨架蛋白相互作用再转运至细胞质膜, 以外泌体的形式释放到胞外^[16-17]。在 MVBs 与细胞质膜的融合过程中, 可溶性 N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体、鸟苷酸结合蛋白、Ras 家族蛋白参与其过程的调节, 并影响外泌体的释放^[18]。除膜融合过程以外, 缺氧诱导、细胞凋亡、内质网应激和细胞衰老等细胞内微环境的变化也可以诱导或降解 MVBs, 调控外泌体的释放, 以维持细胞稳态^[19-22]。在细胞微环境中, 外泌体通过内吞作用、吞噬作用和配体/受体相互作用将其内含物转运至受体细胞^[23], 参与炎症反应的调节。

1.2 外泌体的分子组成

外泌体的外层由双层脂质膜包裹, 内部包含蛋白质、脂质和核酸^[24]。外泌体中的蛋白质主要分布在囊泡表面和囊泡内腔, 前者含有膜运输和融合蛋白(膜联蛋白、筏蛋白和 RAB27)、跨膜蛋白(CD9、CD63、CD81 和 CD82)、标志蛋白(CD63 和 CD9)、黏附分子(整合素和乳凝集素)和抗原呈递分子(主要组织相容性复合物 I / II); 后者主要包括热休克蛋白 60/70/90、外泌体生成相关蛋白(凋亡诱导因子 6 相互作用蛋白抗体和肿瘤易感基因 101 蛋白)、信号转导蛋白(同线蛋白和 G 蛋白)和骨架蛋白(肌动蛋白和微管蛋白)^[25]。其中, CD9、CD63、CD81、凋亡诱导因子 6 相互作用蛋白抗体和肿瘤易感基因 101 蛋白常作为外泌体鉴定的标志物^[26]。尽管外泌体的蛋白质与呼吸系统疾病之间关系的直接证据还不充足, 但已有一些研究报道了外泌体内含的中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 2、钙结合蛋白 A12、一氧化氮合成酶 2、丝聚合蛋白等参与炎症反应过程^[27-28]。由此推测, 外泌体中的蛋白质在呼吸道疾病的发病中具有一定作用。

外泌体中主要包含胆固醇、鞘磷脂、己糖基神经酰胺、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰胆碱、磷脂酰肌醇和饱和脂肪酸等脂质^[18]。这些脂质成分与其供体细胞的种类有很大的关系^[29]。研究表明, 外泌体膜上含有的胆固醇、鞘磷脂和鞘糖脂等脂质可以调控外泌体内含物的分选和释放, 以及细胞内信号转导^[30]。外泌体释放后可以影响受体细胞的脂质代谢^[30]。临床研究发现, 哮喘患者外泌体的磷脂酰甘油、神经酰胺磷酸盐和神经酰胺水平明显低于正常人^[31]。此结果提示, 呼吸道外泌体脂质成分与呼吸系统疾病密切相关。

外泌体中还包含有大量的核酸, 如 DNA、mRNA、miRNA 和非编码 RNA(lncRNA 和 circRNA)^[32], 它们均具有不同的生物学功能。其中一些核酸与蛋白质结合

后以复合物的形式存在^[33],另有一部分降解的核酸片段仍可以翻译成具有功能的蛋白,进而影响受体细胞的蛋白合成和表达^[34]。研究表明,外泌体转运的miRNAs可以调节远端受体细胞的基因表达^[35]。例如:哮喘患者肺脏的miR-21和miR-126显著降低白细胞介素-12的表达和抑制Th2淋巴细胞的活化^[36]。与此相反,COPD病人miR-101和miR-144升高后可以抑制囊性纤维化跨膜传导调节蛋白的表达^[37]。由此可见,外泌体miRNAs不仅参与呼吸道炎症反应过程,而且还可以作为诊断呼吸道疾病和监测病程的生物标志物。

1.3 外泌体的分离与鉴定

研究人员已从BALF、NFL、EBC、痰液和血液等体液中分离出外泌体。外泌体分离受到其大小、含量、功能和来源的影响^[38]。目前,采用的外泌体分离方法主要有:超速离心法、密度梯度离心法、色谱法、过滤离心法、免疫磁珠法、聚合物沉淀法、微流控技术和流式细胞术等^[39]。**表1**总结和比较了常用的外泌体分离方法及其优缺点。目前,在分离与呼吸系统疾病相关体液的外泌体时,超速离心法是最常用的外泌体分离方法^[40]。总之,为了获得高纯度的外泌体,研究者要根据不同的研究目的来选择合适的分离技术。

表1 外泌体分离方法的比较

Table 1 Comparison of exosome isolation techniques

分离方法	分离原理	优点	缺点	参考文献
超速离心法	外泌体的密度和大小	操作简单,样品量大	纯度不足,耗时,易聚集	[41]
密度梯度离心法	外泌体的沉降系数	样品纯度高	准备繁琐,耗时,产量低	[42]
排阻色谱分离法	外泌体的尺寸大小	纯度和生物活性高,设备特殊,产量大小均一	低	[43]
过滤离心	半渗透膜分离	快速有效,生物活性高	样品变形	[44-45]
聚合物沉淀法	外泌体溶解度变化	设备简单,所需样品量小	特异性差,杂质较多	[39]
免疫磁珠法	抗原与抗体识别	简单,形态完整,特异性高	成本高,生物活性低	[46]
微流控技术	微流控芯片分离	快速方便,自动化程度高	分离标准不统一	[47-48]

外泌体的鉴定指标主要包括其形状、大小和内含物。常用的外泌体表征分析方法有:透射电子显微镜、纳米颗粒追踪分析、蛋白印迹法、流式细胞仪和质谱法等。透射电子显微镜是表征外泌体的大小和形态^[49];原子力显微镜分析外泌体的丰度和结构^[50];纳米颗粒追踪分析外泌体的粒径分布和浓度^[51];蛋白印迹法主要鉴定外泌体的标志蛋白表达水平^[52-53];流式细胞仪

常用于检测外泌体表面的标志物以及供体细胞的标记物^[54];运用蛋白质组学和代谢组学的质谱法分析外泌体的组成和异质性^[55]。此外,外泌体在生物体的体内示踪和体外摄取实验的应用研究中,常使用荧光染料、荧光蛋白、荧光素酶和物理标记等方法分别标记外泌体的外膜、内膜和内部,以进行外泌体的生物学功能研究^[56]。例如,将外泌体膜上的四跨膜蛋白与细胞膜荧光染料、绿色荧光蛋白或红色荧光蛋白等荧光蛋白结合,用于动物体内的外泌体成像检测^[57]。

2 外泌体与呼吸道疾病的关系

近年来,外泌体在哮喘、COPD、肺纤维化等呼吸系统疾病中的作用及机制越来越受到关注^[58]。细胞实验的研究发现,肺脏的支气管上皮细胞、肺泡上皮细胞、肺泡巨噬细胞、成纤维细胞、内皮细胞、干细胞和中性粒细胞均可以释放外泌体^[58-59]。临床研究也表明,呼吸道疾病的血液、BALF、痰液、NFL和EBC等体液外泌体与呼吸系统疾病的发生发展密切相关,详见**图1**^[60]。特别是BALF外泌体介导的抗原呈递调控肺脏的适应性免疫反应,激活肺泡巨噬细胞、肥大细胞和嗜酸性粒细胞,加重气道重塑和哮喘气道阻塞等症状,促进肺脏的慢性炎症和纤维化^[61]。以下内容主要归纳和总结了BALF、血液、NFL和EBC外泌体在与环境和职业颗粒物暴露相关哮喘、COPD和IPF发生发展中的研究进展。

2.1 哮喘

哮喘是一种异质性疾病,其由肥大细胞、嗜酸性粒细胞、树突状细胞和T淋巴细胞、中性粒细胞、支气管上皮细胞等参与呼吸道的慢性炎症反应,导致支气管收缩、气道重塑与黏液分泌过多等各种病理变化,患者出现喘息、气促、胸闷和/或咳嗽等临床症状^[62]。大气颗粒物、花粉、尘螨和动物皮屑等均是哮喘的过敏原。目前,从哮喘患者BALF^[63]、NFL^[28]、EBC^[64]、痰液^[65]和血液^[66]分离的外泌体的研究表明,外泌体在哮喘的发生发展中发挥着重要作用。

BALF与临床支气管镜检查和支气管活检被认为是呼吸道病理检查的金标准^[67]。临床研究发现,哮喘患者BALF外泌体富含促炎介质白三烯的合成酶,该酶显著升高人支气管上皮细胞白三烯C4和白细胞介素-8的水平,加重机体炎症反应^[68]。室内尘螨暴露的肺上皮细胞外泌体接触蛋白1能够激活和招募树突状细胞,促进过敏性哮喘的发生^[69]。哮喘患者BALF外泌体内含物脂质组学分析发现,外泌体内磷脂酰甘油、

神经酰胺磷酸盐和神经酰胺显著减少^[31]。在过敏性气道炎症小鼠模型的研究中发现, 小鼠 BALF 外泌体的数量显著增加, 呼吸道炎症加剧, 但使用外泌体分泌抑制剂 GW4869 治疗后明显降低小鼠肺部单核细胞招募水平, 减轻小鼠支气管哮喘的症状^[70]。进一步研究还发现, 室内尘螨致敏小鼠 BALF 外泌体的抑制辅助性 T 细胞 2 型炎症反应相关的 miRNAs 表达水平

显著升高, 这表明外泌体内含物 miRNAs 可能参与调控过敏性气道炎症^[71]。轻度无症状哮喘受试者和健康受试者 BALF 外泌体的 miRNAs 存在明显差异, 这些变化的 miRNAs 与哮喘患者的一秒用力呼气容积变化相关^[72]。因此, BALF 外泌体内的蛋白质、脂质和 miRNAs 可能参与调节呼吸道炎症反应与支气管高反应性。

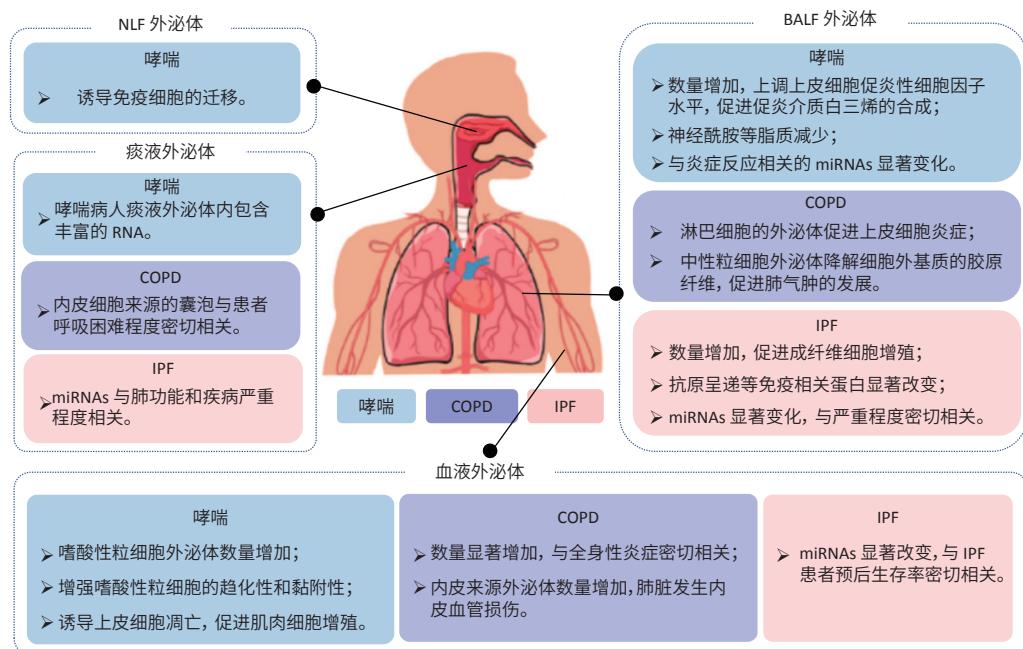


图 1 呼吸道疾病体液外泌体的概述
Figure 1 Overview of biofluid-derived exosomes in respiratory diseases

血清外泌体在哮喘发病机制中的作用机制尚未完全阐明。现有的研究发现, 哮喘患者外周血中嗜酸性粒细胞释放大量外泌体, 升高细胞间黏附分子-1 和整合素 $\alpha 2$ 表达水平, 增强嗜酸性粒细胞的趋化性和黏附性^[73]。哮喘患者的嗜酸性粒细胞外泌体还可以诱导上皮细胞凋亡和肌肉细胞增殖, 促进哮喘的病程^[74]。最新研究表明, 大气颗粒物暴露显著上调肺上皮细胞外泌体 let-7i-5p 的表达, let-7i-5p 激活的丝裂原活化蛋白激酶信号通路介导的炎症反应调节大气颗粒物诱导的哮喘^[75], 该临床研究结果提示血浆外泌体 let-7i-5p 可以作为儿童哮喘新的诊断标志物。

哮喘和慢性鼻窦炎患者 NLF 外泌体的蛋白质组学研究发现, NLF 外泌体可以诱导单核细胞、中性粒细胞和自然杀伤细胞等免疫细胞的迁移, 外泌体抗菌相关蛋白的水平降低后哮喘和慢性鼻窦炎患者的易感性增加^[28]。此外, 哮喘患者 EBC 和痰液外泌体内含物 RNA 存在显著差异^[64-65], 该研究结果提示 EBC 和痰液外泌体的组成变化可以反映哮喘的病程。因此, 有

必要结合其他学科优势进一步研发 NLF、EBC 和痰液外泌体检测技术用于临床诊断环境因素诱发的哮喘。

2.2 COPD

COPD 是以气流阻塞为特征的慢性支气管炎或肺气肿, 与有害颗粒物或气体引起的气道炎症反应密切相关^[76]。COPD 的病理学特征表型为肺泡毛细血管损伤、上皮细胞衰老和气道重塑^[77]。大气颗粒物暴露、吸烟等多种环境因素严重影响 COPD 的发生与发展。

在 COPD 患者 BALF 的研究中发现, 来源于 CD4 $^{+}$ 和 CD8 $^{+}$ T 淋巴细胞的外泌体可以增加人支气管上皮细胞白细胞介素-6、单核细胞趋化蛋白 1 和 2、金属蛋白酶 9 和肿瘤坏死因子- α 的表达水平, 降低抗炎细胞因子白细胞介素-10 的水平, 促进呼吸道上皮细胞炎症反应^[78]。而且, 活化的中性粒细胞外泌体内含的中性粒细胞弹性蛋白酶与整合素 Mac-1 结合后, 降解细胞外基质的胶原纤维, 加重 COPD 的肺气肿症状^[79]。这些临床结果提示, 抑制外泌体介导的炎症反应可能是减缓 COPD 病程的重要因素。

COPD 患者外周血中的外泌体来源于血管内皮细胞^[80]。肺功能恶化 COPD 患者血浆外泌体的数量显著升高后, 血浆的 C 反应蛋白、可溶性肿瘤坏死因子受体-1 和白细胞介素-6 水平也随之增加, 这表明外泌体可以参与 COPD 的炎症反应^[81]。而且, 从 COPD 患者痰液中检测出大量来源于上皮细胞的 EVs, EVs 的数量与患者第 1 秒用力呼气量相关^[82]。另有研究发现, 大气颗粒物暴露明显增加健康人群血浆中内皮细胞外泌体和微囊泡的数量^[83]。长期颗粒物暴露的钢铁厂工人血浆分析结果表明, 与凝血相关的外泌体 miR-302b、miR-200c、miR-30d 的表达水平显著升高^[84]。在体外, 单核细胞经 PM_{2.5} 暴露处理后, 其 EVs 能够诱导肺上皮细胞释放白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子-α, 引起上皮细胞的炎症反应^[85]。同样的, 吸烟者 BALF 的 EVs 也显著升高肺上皮细胞的白细胞介素-6 表达水平^[86]。其他研究还表明, 香烟烟雾上调的支气管上皮细胞外泌体 miR-21 与缺氧诱导因子 1α 结合后, 诱导肌成纤维细胞的分化, 造成 COPD 的上皮-成纤维细胞异常, 引起患者的气道壁纤维化和管壁增厚^[87]。此外, 香烟烟雾促进气道上皮细胞外泌体靶向髓样细胞表达驱动受体-1, 诱发巨噬细胞的 M1 型极化, 加重 COPD 的病情^[88]。由此可见, 外泌体介导的炎症反应在环境颗粒物诱发的 COPD 病理过程中具有重要作用。并且, COPD 患者血浆或其他体液中的外泌体有可能成为判断疾病严重程度的新指标。

2.3 IPF

IPF 是以成纤维细胞增殖和大量细胞外基质聚集为特征, 并伴有肺脏炎症损伤、组织结构破坏的一种慢性纤维化肺间质肺炎^[89]。值得注意的是, 二氧化硅暴露引发的矽肺一直是职业健康领域的关注热点, 矽肺的主要特征是弥漫性肺纤维化。

临床研究发现, IPF 患者 BALF 外泌体的水平显著升高, 其内含 Wnt 家族蛋白的 WNT5A 可以促进原代人肺成纤维细胞的增殖^[90]。IPF 患者 BALF 外泌体的蛋白质组学分析结果表明, 外泌体内含的蛋白质主要参与主要组织相容性复合物-1 和-2 的抗原呈递、细胞骨架重塑、腺苷信号传导、肾上腺素能信号传导、G 蛋白信号传导、特异性 G 蛋白 C 肽信号传导和脂质代谢等生物过程, 其中低丰度的蛋白有可能参与更多分子途径的调节^[91]。尽管 IPF 患者的 BALF 外泌体 miR-30a 表达显著下调, 但 miR-30a 仍可以升高上皮细胞的转化生长因子 β 活化激酶 1 水平, 加重 IPF 的病情^[92]。

IPF 患者和博来霉素诱导的肺纤维化小鼠血清的

外泌体 miR-21-5p 表达水平均显著上调, miR-21-5p 明显增加成纤维细胞转化生长因子 β1 的促纤维化活性, 加重肺纤维化^[93-94]。IPF 患者血液和痰液外泌体中升高的 miR-142-3p 直接影响间充质细胞的增殖和分化^[95]。此外, IPF 患者肺成纤维细胞 EVs 增加肺上皮细胞线粒体活性氧水平, 引起 DNA 损伤和细胞衰老, 加重肺上皮损伤^[96]。

在二氧化硅诱导肺纤维化的最新研究中发现, 巨噬细胞释放的外泌体可以激活成纤维细胞的内质网应激, 增加二氧化硅诱导的成纤维细胞分化^[97]。此外, 二氧化硅暴露的巨噬细胞外泌体内含的 miR-125a-5p 和分泌磷蛋白 1 均能上调平滑肌肌动蛋白 α 的表达, 诱导成纤维细胞转分化^[98-99]。综上所述, 外泌体 miRNAs 与 IPF 的发病机理及其病程密切相关。

3 外泌体在呼吸道疾病诊断和治疗的应用

3.1 外泌体作为呼吸道疾病的生物标志物

在脂质双分子层保护下, 外泌体稳定并广泛存在体液中。外泌体内含大量与疾病相关的蛋白质和核酸, 这些生物活性分子在不同生理和病理条件下存在明显差异^[100], 因此, 外泌体具有反映疾病状态和作为早期疾病诊断标志物的潜力。

在呼吸系统疾病的相关研究中, COPD 患者血管内皮微粒数量增多, 表明肺脏血管受损加重^[101]。重度哮喘患者痰液和血浆 EVs 的 miR-122-5p 水平升高, 而轻度哮喘患者与健康受试者之间无明显差异^[66]。COPD 患者血浆外泌体的 miR-100、miR-21 和 miR-181a 显著改变, 可作为 COPD 疾病诊断和预后的生物标志物^[102]。IPF 患者血清 EVs 中 miR-21-5p 明显增多。患者预后生存分析发现, miR-21-5p 与疾病的病程密切相关^[93]。因此, 关注外泌体来源、数量和内含物的变化, 有助于呼吸道疾病的早期疾病诊断和治疗, 以及应用于环境与职业暴露人群呼吸道的健康筛查。

3.2 外泌体在呼吸道疾病治疗中的应用

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)具有多向分化和自我复制更新的特点, 已被证明可以改善急性和慢性呼吸道疾病^[103]。MSCs 的细胞因子、趋化因子和免疫调节因子等生物活性物质以外泌体的形式作用于受体细胞, 抑制肺脏炎症和上皮-间质转化, 减轻呼吸道疾病患者肺脏的氧化应激、肺纤维化和血管重塑^[104]。此外, MSCs 外泌体还可以调控免疫细胞的表型、功能和归巢, 因此被视为治疗炎性疾病的新方法^[105]。MSCs 外泌体在抗炎、抑制细胞凋亡、抗组织纤

维化、免疫调节和血管再生等方面发挥着重要作用。

动物实验发现, MSCs 外泌体的治疗可以显著改善肺纤维化、急性呼吸窘迫综合征和急性肺损伤等动物模型肺脏炎症和胶原沉积, 促进肺上皮细胞再生, 修复血管通透性, 降低肺脏纤维化水平^[106]。MSCs 外泌体还能增加肺间质巨噬细胞的比例, 抑制小鼠的过敏性哮喘^[107]。近期研究表明, MSCs 外泌体能够缓解香烟烟雾暴露引起的小鼠肺上皮细胞线粒体功能障碍^[108], 降低小鼠肺脏炎症因子和基质金属蛋白酶的水平, 上调成纤维细胞弹性蛋白和纤连蛋白的表达^[109]。脂肪 MSCs 来源的外泌体能够显著降低大气细颗粒物诱导的肺泡上皮细胞凋亡和坏死, 缓解肺损伤^[110]。虽然 MSCs 外泌体已在多种呼吸系统疾病的动物模型中取得良好的治疗效果, 但仍缺乏有力的临床研究以保证其临床有效性和安全性。

4 总结与展望

综上所述, 外泌体将其携带的脂质、蛋白质、核酸等成分释放到受体细胞, 通过特异性结合多个分子靶点, 传递其生物学信息, 调节受体细胞功能, 影响呼吸道的微环境和免疫应答。已有的研究表明, 外泌体通过调控呼吸道细胞的炎症反应、纤维化、细胞存活与凋亡、免疫抑制及免疫激活等生物学过程, 参与呼吸道的生理和病理变化, 尤其与环境和职业颗粒物暴露诱发的哮喘、COPD 和 IPF 相关。因此, 外泌体在呼吸系统疾病发生和发展的分子作用机制研究, 有望为疾病辅助诊断、临床治疗和预后判断分子标志物的筛选提供新的思路。

尽管这一新兴领域的研究逐渐增多, 但现有外泌体的分离鉴定技术和方法尚存在诸多不足, 获取外泌体的数量少、纯度低, 在一定程度上制约了当前的研究和应用。到目前为止, 人们对外泌体生物发生、内含物分选、体液传输、靶细胞摄取、内含物释放、信号通路等分子基础的认识都还不够充分, 尤其是外泌体的生物学功能与其异质性和多样性之间的关系。目前的研究多限于动物实验和细胞分子水平, 缺少临床研究的结果, 发现外泌体的具体“成分”是如何介导呼吸系统疾病的发病机制仍还存在着巨大挑战。此外, 针对外泌体起源、动态分布及其持续生物效应的研究需求, 应该结合不同学科的优势, 研发外泌体成像分析的新技术, 使用转录组学、蛋白质组学、代谢组学等方法揭示外泌体及内含物在不同呼吸系统疾病的分子基础和病理生理机制, 此方面的研究也将促进我国环境

污染与健康领域研究的跨越发展, 为深入揭示环境与职业暴露可能诱发的呼吸道生物学效应和毒性损伤作用机理提供有力支撑。同时, 在外泌体作为药物载体的临床应用之前, 其安全性、有效剂量、工程化和标准化等也有待于大量研究和验证。总之, 随着外泌体相关研究的不断深入, 上述问题将会得到逐一解决和突破。

参考文献

- [1] AGHASAFARI P, GEORGE U, PIDAPARTI R. A review of inflammatory mechanism in airway diseases[J]. *Inflamm Res*, 2019, 68(1): 59-74.
- [2] LEE H, ZHANG D, ZHU Z, et al. Epithelial cell-derived microvesicles activate macrophages and promote inflammation via microvesicle-containing microRNAs[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35250.
- [3] FUJITA Y, ARAYA J, ITO S, et al. Suppression of autophagy by extracellular vesicles promotes myofibroblast differentiation in COPD pathogenesis [J]. *J Extracell Vesicles*, 2015, 4(1): 28388.
- [4] GREENING D W, GOPAL SK, XU R, et al. Exosomes and their roles in immune regulation and cancer[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2015, 40: 72-81.
- [5] JOHNSTONE RM, ADAM M, HAMMOND JR, et al. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes)[J]. *J Biol Chem*, 1987, 262(19): 9412-9420.
- [6] MERCHANT M L, ROOD IM, DEEGENS JK J, et al. Isolation and characterization of urinary extracellular vesicles: implications for biomarker discovery[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(12): 731-749.
- [7] KALLURI R, LEBLEU VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. *Science*, 2020, 367(6478): eaau6977.
- [8] ANDALOUSSI SE L, MÄGER I, BREAKFIELD XO, et al. Extracellular vesicles: biology and emerging therapeutic opportunities[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(5): 347-357.
- [9] CRESCITELLI R, LÄSSER C, SZABÓ TG, et al. Distinct RNA profiles in subpopulations of extracellular vesicles: apoptotic bodies, microvesicles and exosomes[J]. *J Extracell Vesicles*, 2013, 2(1): 20677.
- [10] KADOTA T, FUJITA Y, YOSHIOKA Y, et al. Extracellular vesicles in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(11): 1801.
- [11] LUCCHETTI D, SANTINI G, PERELLI L, et al. Detection and characterisation of extracellular vesicles in exhaled breath condensate and sputum of COPD and severe asthma patients[J]. *Eur Respir J*, 2021, 58(2): 2003024.
- [12] FERGUSON SW, NGUYEN J. Exosomes as therapeutics: the implications of molecular composition and exosomal heterogeneity[J]. *J Control Release*, 2016, 228: 179-190.
- [13] LARIOS J, MERCIER V, ROUX A, et al. ALIX- and ESCRT-III-dependent sorting of tetraspanins to exosomes[J]. *J Cell Biol*, 2020, 219(3): e201904113.
- [14] STUFFERS S, SEM WEGNER C, STENMARK H, et al. Multivesicular endosome biogenesis in the absence of ESCRTs[J]. *Traffic*, 2009, 10(7): 925-937.
- [15] MAAS SL N, BREAKFIELD XO, WEAVER AM. Extracellular vesicles: unique intercellular delivery vehicles[J]. *Trends Cell Biol*, 2017, 27(3): 172-188.
- [16] VILLARROYA-BELTRI C, BAIXAULI F, MITTELBRUNN M, et al. ISGylation

- controls exosome secretion by promoting lysosomal degradation of MVB proteins[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13588.
- [17] VILLARROYA-BELTRI C, BAIXAULI F, GUTIÉRREZ-VÁZQUEZ C, et al. Sorting it out: regulation of exosome loading[J]. *Semin Cancer Biol*, 2014, 28: 3-13.
- [18] COLOMBO M, RAPOSO G, THÉRY C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2014, 30: 255-289.
- [19] LEHMANN BD, PAINE MS, BROOKS AM, et al. Senescence-associated exosome release from human prostate cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(19): 7864-7871.
- [20] KANEMOTO S, NITANI R, MURAKAMI T, et al. Multivesicular body formation enhancement and exosome release during endoplasmic reticulum stress[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 480(2): 166-172.
- [21] BEER L, ZIMMERMANN M, MITTERBAUER A, et al. Analysis of the secretome of apoptotic peripheral blood mononuclear cells: impact of released proteins and exosomes for tissue regeneration[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16662.
- [22] KING HW, MICHAEL MZ, GLEADLE JM. Hypoxic enhancement of exosome release by breast cancer cells[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 421.
- [23] HESSVIK NP, LLORENTE A. Current knowledge on exosome biogenesis and release[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(2): 193-208.
- [24] 刘永骏, 李婷, 董昭兴. 外泌体与肺纤维化相关的研究进展[J]. *医学综述*, 2020, 26(7): 1273-1277, 1282.
- LIU YJ, LI T, DONG SX. Research progress in exosomes and pulmonary fibrosis[J]. *Med Recapitulate*, 2020, 26(7): 1273-1277, 1282.
- [25] RASHED MH, BAYRAKTAR E, HELAL GK, et al. Exosomes: from garbage bins to promising therapeutic targets[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3): 538.
- [26] JEPPESEN DK, FENIX AM, FRANKLIN JL, et al. Reassessment of exosome composition[J]. *Cell*, 2019, 177(2): 428-445.e18.
- [27] ROLLET-COHEN V, BOURDERIOUX M, LIPECKA J, et al. Comparative proteomics of respiratory exosomes in cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia and asthma[J]. *J Proteomics*, 2018, 185: 1-7.
- [28] LÄSSER C, O'NEIL SE, SHELKE GV, et al. Exosomes in the nose induce immune cell trafficking and harbour an altered protein cargo in chronic airway inflammation[J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 181.
- [29] SKOTLAND T, SANDVIG K, LLORENTE A. Lipids in exosomes: current knowledge and the way forward[J]. *Prog Lipid Res*, 2017, 66: 30-41.
- [30] RECORD M, POIROT M, SILVENTE-POIROT S. Emerging concepts on the role of exosomes in lipid metabolic diseases[J]. *Biochimie*, 2014, 96: 67-74.
- [31] HOUGH KP, WILSON LS, TREVOR JL, et al. Unique lipid signatures of extracellular vesicles from the airways of asthmatics[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 10340.
- [32] BARILE L, VASSALLI G. Exosomes: therapy delivery tools and biomarkers of diseases[J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 174: 63-78.
- [33] VILLARROYA-BELTRI C, GUTIÉRREZ-VÁZQUEZ C, SÁNCHEZ-CABO F, et al. Sumoylated hnRNPA2 B1 controls the sorting of miRNAs into exosomes through binding to specific motifs[J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2980.
- [34] LU M, YUAN S, LI S, et al. The exosome-derived biomarker in atherosclerosis and its clinical application[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2019, 12(1): 68-74.
- [35] HOUGH KP, CHANDA D, DUNCAN SR, et al. Exosomes in immunoregulation of chronic lung diseases[J]. *Allergy*, 2017, 72(4): 534-544.
- [36] ZHANG J, LI S, LI L, et al. Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2015, 13(1): 17-24.
- [37] ALIPOOR SD, ADCOCK IM, GARSSEN J, et al. The roles of miRNAs as potential biomarkers in lung diseases[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 791: 395-404.
- [38] ZHANG Y, BI J, HUANG J, et al. Exosome: a review of its classification, isolation techniques, storage, diagnostic and targeted therapy applications[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 6917-6934.
- [39] LI P, KASLAN M, LEE SH, et al. Progress in exosome isolation techniques[J]. *Theranostics*, 2017, 7(3): 789-804.
- [40] GARDINER C, DI VIZIO D, SAHOO S, et al. Techniques used for the isolation and characterization of extracellular vesicles: results of a worldwide survey[J]. *J Extracell Vesicles*, 2016, 5(1): 32945.
- [41] WITWER KW, BUZÁS EI, BEMIS LT, et al. Standardization of sample collection, isolation and analysis methods in extracellular vesicle research[J]. *J Extracell Vesicles*, 2013, 2(1): 20360.
- [42] KELLER S, RIDINGER J, RUPP AK, et al. Body fluid derived exosomes as a novel template for clinical diagnostics[J]. *J Transl Med*, 2011, 9: 86.
- [43] YAMADA T, INOSHIMA Y, MATSUDA T, et al. Comparison of methods for isolating exosomes from bovine milk[J]. *J Vet Med Sci*, 2012, 74(11): 1523-1525.
- [44] CHANNAVAJHALA SK, ROSSATO M, MORANDINI F, et al. Optimizing the purification and analysis of miRNAs from urinary exosomes[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2014, 52(3): 345-354.
- [45] DAVIES RT, KIM J, JANG SC, et al. Microfluidic filtration system to isolate extracellular vesicles from blood[J]. *Lab Chip*, 2012, 12(24): 5202-5210.
- [46] BATRAKOVA EV, KIM MS. Using exosomes, naturally-equipped nanocarriers, for drug delivery[J]. *J Control Release*, 2015, 219: 396-405.
- [47] LEE K, SHAO H, WEISSLEDER R, et al. Acoustic purification of extracellular microvesicles[J]. *ACS Nano*, 2015, 9(3): 2321-2327.
- [48] WANG Z, WU HJ, FINE D, et al. Ciliated micropillars for the microfluidic-based isolation of nanoscale lipid vesicles[J]. *Lab Chip*, 2013, 13(15): 2879-2882.
- [49] GREENING DW, XU R, JI H, et al. A protocol for exosome isolation and characterization: evaluation of ultracentrifugation, density-gradient separation, and immunoaffinity capture methods[J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1295: 179-209.
- [50] SHARMA S, LECLAIRE M, GIMZEWSKI JK. Ascent of atomic force microscopy as a nanoanalytical tool for exosomes and other extracellular vesicles[J]. *Nanotechnology*, 2018, 29(13): 132001.
- [51] LANE RE, KORBIE D, ANDERSON W, et al. Analysis of exosome purification methods using a model liposome system and tunable-resistive pulse sensing[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 7639.
- [52] ZERINGER E, BARTA T, LI M, et al. Strategies for isolation of exosomes[J]. *Cold Spring Harb Protoc*, 2015, 2015(4): 319-323.
- [53] SOHN W, KIM J, KANG SH, et al. Serum exosomal microRNAs as novel biomarkers for hepatocellular carcinoma[J]. *Exp Mol Med*, 2015, 47(9): e184.
- [54] SONI S, WILSON MR, O'DEA KP, et al. Alveolar macrophage-derived microvesicles mediate acute lung injury[J]. *Thorax*, 2016, 71(11): 1020-1029.
- [55] ELASHIRY M, ELSAYED R, ELASHIRY MM, et al. Proteomic characterization, biodistribution, and functional studies of immune-therapeutic exosomes: implications for inflammatory lung diseases[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 636222.

- [56] 刘朝阳, 王炜, 李文博, 等. 外泌体标记方法的研究现状 [J]. 现代免疫学, 2020, 40(3): 240-244.
- LIU CY, WANG W, LI WB, et al. The current research status of exosome marking methods [J]. *Curr Immunol*, 2020, 40(3): 240-244.
- [57] SRINIVASAN S, VANNBERG FO, DIXON JB. Lymphatic transport of exosomes as a rapid route of information dissemination to the lymph node [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 24436.
- [58] FUJITA Y, KOSAKA N, ARAYA J, et al. Extracellular vesicles in lung microenvironment and pathogenesis [J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(9): 533-542.
- [59] ZHANG L, HEI F. Emerging role of extracellular vesicles in lung injury and inflammation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 113: 108748.
- [60] PASTOR L, VERA E, MARIN JM, et al. Extracellular vesicles from airway secretions: new insights in lung diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 583.
- [61] LIU Z, YAN J, TONG L, et al. The role of exosomes from BALF in lung disease [J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(1): 161-168.
- [62] PARK JA, SHARIF AS, TSCHUMPERLIN DJ, et al. Tissue factor-bearing exosome secretion from human mechanically stimulated bronchial epithelial cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130(6): 1375-1383.
- [63] FRANCISCO-GARCIA AS, GARRIDO-MARTÍN EM, RUPANI H, et al. Small RNA species and miRNA profiles are altered in severe asthma nanovesicles from bronchoalveolar lavage and associate with impaired lung function and inflammation [J]. *Noncoding RNA*, 2019, 5(4): 51.
- [64] SINHA A, YADAV AK, CHAKRABORTY S, et al. Exosome-enclosed microRNAs in exhaled breath hold potential for biomarker discovery in patients with pulmonary diseases [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(1): 219-222.e7.
- [65] SÁNCHEZ-VIDAURRE S, ELDH M, LARSEN P, et al. RNA-containing exosomes in induced sputum of asthmatic patients [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(5): 1459-1461.e2.
- [66] BAHIMER T, KRAUSS-ETSCHMANN S, BUSCHMANN D, et al. RNA-seq-based profiling of extracellular vesicles in plasma reveals a potential role of miR-122-5 p in asthma [J]. *Allergy*, 2021, 76(1): 366-371.
- [67] GHARSALLI H, MLIKA M, SAHNOUN I, et al. The utility of bronchoalveolar lavage in the evaluation of interstitial lung diseases: a clinicopathological perspective [J]. *Semin Diagn Pathol*, 2018, 35(5): 280-287.
- [68] TORREGROSA PAREDES P, ESSER J, ADMYRE C, et al. Bronchoalveolar lavage fluid exosomes contribute to cytokine and leukotriene production in allergic asthma [J]. *Allergy*, 2012, 67(7): 911-919.
- [69] 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.
- [70] KULSHRESHTHA A, AHMAD T, AGRAWAL A, et al. Proinflammatory role of epithelial cell-derived exosomes in allergic airway inflammation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(4): 1194-1203.e14.
- [71] GON Y, MARUOKA S, INOUE T, et al. Selective release of miRNAs via extracellular vesicles is associated with house-dust mite allergen-induced airway inflammation [J]. *Clin Exp Allergy*, 2017, 47(12): 1586-1598.
- [72] LEVÄNEN B, BHAKTA NR, TORREGROSA PAREDES P, et al. Altered microRNA profiles in bronchoalveolar lavage fluid exosomes in asthmatic patients [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(3): 894-903.e8.
- [73] CAÑAS JA, SASTRE B, MAZZEO C, et al. Exosomes from eosinophils autoregulate and promote eosinophil functions [J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 101(5): 1191-1199.
- [74] CAÑAS JA, SASTRE B, RODRIGO-MUÑOZ JM, et al. Eosinophil-derived exosomes contribute to asthma remodelling by activating structural lung cells [J]. *Clin Exp Allergy*, 2018, 48(9): 1173-1185.
- [75] ZHENG R, DU M, TIAN M, et al. Fine particulate matter induces childhood asthma attacks via extracellular vesicle-packaged Let-7 i-5 p-mediated modulation of the MAPK signaling pathway [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(3): e2102460.
- [76] HOGG JC, TIMENS W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Annu Rev Pathol*, 2009, 4: 435-459.
- [77] VOGELMEIER CF, CRINER GJ, MARTINEZ FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD Executive Summary [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(5): 557-582.
- [78] QIU Q, DAN X, YANG C, et al. Increased airway T lymphocyte microparticles in chronic obstructive pulmonary disease induces airway epithelial injury [J]. *Life Sci*, 2020, 261: 118357.
- [79] GENSCHEMER KR, RUSSELL DW, LAL C, et al. Activated PMN exosomes: pathogenic entities causing matrix destruction and disease in the lung [J]. *Cell*, 2019, 176(1/2): 113-126.
- [80] TAKAHASHI T, KOBAYASHI S, FUJINO N, et al. Increased circulating endothelial microparticles in COPD patients: a potential biomarker for COPD exacerbation susceptibility [J]. *Thorax*, 2012, 67(12): 1067-1074.
- [81] TAN DB A, ARMITAGE J, TEO TH, et al. Elevated levels of circulating exosome in COPD patients are associated with systemic inflammation [J]. *Respir Med*, 2017, 132: 261-264.
- [82] LACEDONIA D, CARPAGNANO GE, TROTTA T, et al. Microparticles in sputum of COPD patients: a potential biomarker of the disease? [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11(1): 527-533.
- [83] BONZINI M, PERGOLI L, CANTONE L, et al. Short-term particulate matter exposure induces extracellular vesicle release in overweight subjects [J]. *Environ Res*, 2017, 155: 228-234.
- [84] PAVANELLO S, BONZINI M, ANGELICI L, et al. Extracellular vesicle-driven information mediates the long-term effects of particulate matter exposure on coagulation and inflammation pathways [J]. *Toxicol Lett*, 2016, 259: 143-150.
- [85] MARTIN PJ, HÉLIOT A, TRÉMOLET G, et al. Cellular response and extracellular vesicles characterization of human macrophages exposed to fine atmospheric particulate matter [J]. *Environ Pollut*, 2019, 254: 112933.
- [86] HÉLIOT A, LANDKOCZ Y, ROY SAINT-GEORGES F, et al. Smoker extracellular vesicles influence status of human bronchial epithelial cells [J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2017, 220(2): 445-454.
- [87] XU H, LING M, XUE J, et al. Exosomal microRNA-21 derived from bronchial epithelial cells is involved in aberrant epithelium-fibroblast cross-talk in COPD induced by cigarette smoking [J]. *Theranostics*, 2018, 8(19): 5419-5433.
- [88] WANG L, CHEN Q, YU Q, et al. Cigarette smoke extract-treated airway epithelial cells-derived exosomes promote M1 macrophage polarization in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96: 107700.
- [89] KINOSHITA T, GOTO T. Molecular mechanisms of pulmonary fibrogenesis and its progression to lung cancer: a review [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1461.
- [90] MARTIN-MEDINA A, LEHMANN M, BURGY O, et al. Increased extracellular vesicles mediate WNT5A signaling in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(12): 1527-1538.

- [91] SHABA E, LANDI C, CARLEO A, et al. Proteome characterization of BALF extracellular vesicles in idiopathic pulmonary fibrosis: unveiling undercover molecular pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5696.
- [92] LIU B, JIANG T, HU X, et al. Downregulation of microRNA-30a in bronchoalveolar lavage fluid from idiopathic pulmonary fibrosis patients [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(6): 5799-5806.
- [93] MAKIGUCHI T, YAMADA M, YOSHIOKA Y, et al. Serum extracellular vesicular miR-21-5 p is a predictor of the prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Respir Res*, 2016, 17(1): 110.
- [94] LIU G, FRIGGERI A, YANG Y, et al. miR-21 mediates fibrogenic activation of pulmonary fibroblasts and lung fibrosis [J]. *J Exp Med*, 2010, 207(8): 1589-1597.
- [95] NIJOCK MS, GUIOT J, HENKET MA, et al. Sputum exosomes: promising biomarkers for idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Thorax*, 2019, 74(3): 309-312.
- [96] KADOTA T, YOSHIOKA Y, FUJITA Y, et al. Extracellular vesicles from fibroblasts induce epithelial-cell senescence in pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2020, 63(5): 623-636.
- [97] QIN X, LIN X, LIU L, et al. Macrophage-derived exosomes mediate silica-induced pulmonary fibrosis by activating fibroblast in an endoplasmic reticulum stress-dependent manner [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(9): 4466-4477.
- [98] WANG D, HAO C, ZHANG L, et al. Exosomal miR-125 a-5 p derived from silica-exposed macrophages induces fibroblast transdifferentiation [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 192: 110253.
- [99] HUANG R, HAO C, WANG D, et al. SPP1 derived from silica-exposed macrophage exosomes triggers fibroblast transdifferentiation [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2021, 422: 115559.
- [100] SUN T, KALIONIS B, LV G, et al. Role of exosomal noncoding RNAs in lung carcinogenesis [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 125807.
- [101] TAKAHASHI T, KUBO H. The role of microparticles in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2014, 9: 303-314.
- [102] SALIMIAN J, MIRZAEI H, MORIDIKAIA A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: MicroRNAs and exosomes as new diagnostic and therapeutic biomarkers [J]. *J Res Med Sci*, 2018, 23: 27.
- [103] WORTHINGTON EN, HAGOOD JS. Therapeutic use of extracellular vesicles for acute and chronic lung disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7): 2318.
- [104] FUJITA Y, KADOTA T, ARAYA J, et al. Clinical application of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicle-based therapeutics for inflammatory lung diseases [J]. *J Clin Med*, 2018, 7(10): 355.
- [105] 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 [J]. *Cells*, 2019, 8(12): 1605.
- [106] 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.
- [107] 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.
- [108] MAREMADA KP, SUNDAR IK, RAHMAN I. Protective role of mesenchymal stem cells and mesenchymal stem cell-derived exosomes in cigarette smoke-induced mitochondrial dysfunction in mice [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 385: 114788.
- [109] CHEN XY, CHEN YY, LIN W, et al. Therapeutic potential of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in recovering from murine pulmonary emphysema under cigarette smoke exposure [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 713824.
- [110] GAO Y, SUN J, DONG C, et al. Extracellular vesicles derived from adipose mesenchymal stem cells alleviate PM_{2.5}-induced lung injury and pulmonary fibrosis [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e922782.

(英文编辑：汪源；责任编辑：陈皎，汪源)

· 告知栏 ·**关于《大气气态污染物对北京市某社区中老年人群血常规指标的影响》一文的更正**

《环境与职业医学》2020年第7期《大气气态污染物对北京市某社区中老年人群血常规指标的影响》一文,由于作者的疏漏,需对如下信息进行更正:将“2.1 基本特征”中,糖尿病人数241人(56.4%)应改为90人(21.1%)。

特此说明,并向读者致歉。

《环境与职业医学》编辑部

2022年5月20日