

外泌体在特发性肺纤维化中的研究进展

惠娟娟¹, 常小红^{2*}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院呼吸与危重症医学科, 陕西 延安

收稿日期: 2025年5月27日; 录用日期: 2025年6月19日; 发布日期: 2025年6月30日

摘要

特发性肺纤维化是一种慢性、进行性、纤维化性间质性肺炎, 组织学和(或)胸部高分辨率CT特征性表现为普通型间质性肺炎, 病因不清, 好发于中老年男性人群, 表现为纤维化重构和肺泡破坏。液体活检作为一种新型无创检测手段, 其中外泌体作为一种通过递送特定细胞类型产生的功能性核酸和蛋白质来介导细胞间通讯, 凭借其操作简便、患者耐受性高及可动态监测等优势, 逐渐在肺纤维化及肿瘤方面的诊疗做出重要贡献。近些年来随着诊疗水平的提升, 以及人们就诊意愿的提高, 特发性肺纤维化被越来越多地诊断出来。但对于特发性肺纤维化的病因、发生发展、治疗等方面仍是难点, 因此提高对肺纤维化的认识以及标准的治疗十分重要。本文就外泌体在肺纤维化病因、发生发展、诊断、治疗等方面的研究进展进行综述。

关键词

外泌体, 特发性肺纤维化, 研究进展

Research Progress of Exosomes in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Juanjuan Hui¹, Xiaohong Chang^{2*}

¹School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: May 27th, 2025; accepted: Jun. 19th, 2025; published: Jun. 30th, 2025

Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis is a chronic, progressive, fibrotic interstitial pneumonia. The histological and/or high-resolution chest CT characteristic manifestations are common interstitial

*通讯作者。

文章引用: 惠娟娟, 常小红. 外泌体在特发性肺纤维化中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 1840-1845.
DOI: 10.12677/acm.2025.1561922

pneumonia. The cause is unclear. It is more common in middle-aged and elderly men, presenting with fibrotic remodeling and alveolar destruction. Liquid biopsy, as a new type of non-invasive detection method, among which exosomes, as a means of mediating intercellular communication by delivering functional nucleic acids and proteins produced by specific cell types, have gradually made important contributions in the diagnosis and treatment of pulmonary fibrosis and tumors due to their advantages such as simple operation, high patient tolerance and dynamic monitoring. In recent years, with the improvement of diagnosis and treatment levels and the increase in people's willingness to seek medical treatment, idiopathic pulmonary fibrosis has been diagnosed more and more. However, the etiology, occurrence and development, and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis remain difficult points. Therefore, it is very important to enhance the understanding of pulmonary fibrosis and the standard treatment. This article reviews the progress of research on exosomes in the etiology, occurrence and development, diagnosis and treatment of pulmonary fibrosis.

Keywords

Exosomes, Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Research Progress

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种病因不明, 慢性进行性纤维化性间质性肺炎, 病变局限在肺脏, 好发于中老年男性人群, 主要表现为进行性加重的呼吸困难, 伴限制性通气功能障碍和气体交换障碍, 导致低氧血症、甚至呼吸衰竭, 预后差, 其肺组织学和胸部高分辨率 CT (HRCT) 表现为普通型间质性肺炎(UIP) [1]。肺纤维化受到环境因素、遗传因素的影响, 吸入环境因素, 如吸烟、木屑、金属粉尘、硅石、纺织灰尘、农业和牲畜都被确定为 IPF 发展的危险因素。遗传因素在引起 IPF 方面发挥了重要作用, IPF 基因-环境交互作用在疾病的发展至关重要[2]。根据数据显示, IPF 患者确诊后中位生存期仅 2~3 年, 5 年生存率低于 30%, 比大多数癌症的生存率都低, 所以 IPF 又常被称作“不是癌症的癌症”。国内特发性肺纤维化发病率呈现逐步上升的趋势, 且死亡率居高不下。据市场调研报告显示, 我国 IPF 面临诊断率低、医院诊断水平参差不齐、抗肺纤维化治疗药物使用比例低的现状[3]。目前治疗 IPF 的药物种类有限, 常用的药物包括吡非尼酮和尼达尼布。虽然这些药物能够在一定程度上改善肺功能和缓解临床症状, 但在延长生存期、阻止或逆转疾病进展方面并无显著优势[4][5]。因此, 寻找新的肺纤维化治疗方法, 改善肺纤维化患者的预后, 是目前研究的重点。

近些年, 越来越多的研究证据表明, 外泌体在 IPF 的发生、发展及治疗中具有重要作用。细胞外囊泡即外泌体, 是由细胞膜出芽形成, 其直径介于 30~100 nm 之间的扁平囊泡。这类囊泡广泛存在于血液、唾液等多种体液中, 其内部含有多种生物活性分子, 如蛋白质、核酸和脂质等[6][7]。外泌体中的核酸种类繁多, 涵盖了 DNA、mRNA、miRNA 和 lncRNA 等[8]。研究显示, 外泌体通过这些信号分子来调节其他细胞, 对于诸如生长发育、免疫功能、肿瘤细胞的扩散等多种生理和病理过程扮演着关键角色[9]。研究外泌体在 IPF 中的发生、发展以及开发新的治疗策略具有重要意义。本文对此做出综述, 希望对有关学者有所启发。

2. 外泌体在 IPF 中发生发展的研究进展

目前研究认为, IPF 的发生与肺损伤和修复受损相关, 多种原因导致肺上皮细胞受损引发炎症, 导致

炎性细胞募集和大量促炎细胞因子释放引发免疫应答, 最终成纤维细胞分化、内皮细胞死亡、基质沉积、血管硬度增加以及成纤维细胞和上皮细胞的促纤维化表观遗传学改变[10]。Zhu [11]研究发现, PF 大鼠支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中的外泌体, 特别是外泌体 miR-204-5p, 促进了肺组织内成纤维细胞增殖和胶原沉积, 表明外泌体可能通过调节 ECM 沉积参与 PF 过程。上述研究也为研究外泌体在 IPF 中调节细胞外基质沉积机制提供证据。另外发生 IPF 时, 多种 miRNA (如 miR-21、miR-410、miR-424)表达上调, 可通过激活 TGF- β 及其相关信号通路、调控 ECM 沉积和肌成纤维细胞增殖等途径参与 IPF 的病理进程。miR-21 可通过与 TGF- β 1 激活的 Smad3 及 Smad 复合体结合来促进肺成纤维细胞中 ECM 的沉积和博来霉素引起的肺纤维化; miR-424 与 Smad 的结合加快了 TGF- β 1 诱导的肺成纤维细胞分化[12]。

3. 外泌体在 IPF 中的诊断进展

根据中华医学会呼吸病学分会间质性肺疾病学组, IPF 的诊断标准: (1) 排除其他已知原因的间质性肺疾病(例如家庭或职业环境暴露、结缔组织病和药物毒性)。(2) HRCT 表现为 UIP 型(此类患者不建议行外科肺活检)。(3) 已进行外科肺活检的患者, 根据 HRCT 和外科肺活检特定的组合进行诊断[1]。外泌体可以来源于多种细胞, 包括间充质干细胞(MSCs)、支气管上皮细胞(BECs)、肺泡上皮细胞(AECs)和肿瘤细胞(TEXs)等。每种细胞来源的外泌体在肺部疾病中具有不同的功能和作用机制。外泌体及其 miRNA 可以作为肺部疾病的诊断标志物和治疗工具。例如: 血清/血浆: miR-21-5p、miR-16、miR-142-3p 等显著差异表达, 其中 miR-21-5p 与 IPF 预后相关。BALF: miR-125b、miR-128 等上调, let-7d 下调, 联合检测可提高诊断准确性。痰液: sputum exosomal miR-142-3p 与肺功能指标负相关, 具疾病严重度预测价值。表面标志物: CD8、CD209 等外泌体膜蛋白在 IPF 患者中高表达, CD8 高表达预示不良预后。这些生物标志物为 IPF 的早期诊断提供了新思路[13][14]。

当然在近些年, 一些研究人员深入研究相关外泌体在 IPF 中的诊断作用, 例如: Njock MS [15]使用 miRNA 定量 PCR 阵列, 发现 IPF 患者和健康受试者之间的痰外泌体 miRNA 水平存在显著的失调, 并鉴定出三种独特的 miRNA 特征。并且发现 miR-142-3p 与肺部一氧化碳扩散能力/肺泡容积呈负相关。这是首次表征 IPF 中痰源性外泌体的 miRNA 含量, 确定了诊断和疾病严重程度的有希望的生物标志物。Elliot S [16]研究表明, IPF 患者尿液来源的外泌体中 miR-let-7d、miR-29a-5p、miR-181b-3p 和 miR-199a-3p 的表达水平显著高于健康对照组, 在体外实验中, 外泌体处理的人和小鼠肺组织切片显示出纤维化表型, 表现为 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)表达增加和胶原沉积, 在体内实验中, 静脉注射外泌体后, 外泌体迅速分布到小鼠肺部, 并在 24 小时内被清除。IPF 患者尿液来源的外泌体(U-IPFexo)显著加重了博来霉素诱导的小鼠肺纤维化, 表现为更高的 Ashcroft 评分和胶原含量首次证明了 IPF 患者尿液来源的外泌体携带促纤维化的 miRNA, 并且这些外泌体具有系统性影响, 能够在体外和体内模型中促进纤维化表型。研究结果表明, 尿液外泌体有潜力作为 IPF 的生物标志物, 并为 IPF 的早期诊断和治疗提供了新的思路。

4. 外泌体在 IPF 中的治疗研究进展

如前所述, 临床上大多数治疗 IPF 常用的药物包括吡非尼酮和尼达尼布。但其在延长生存期、阻止或逆转疾病进展方面并无显著优势[4][5], 指南上指出肺移植是 IPF 终末期的有效治疗手段之一[1], 但其花费昂贵、肺源少等因素, 并不适合大多数病人。近些年, 外泌体在 IPF 中的研究越来越多, 也为治疗上提供了思路。

4.1. 不同来源的外泌体在 IPF 中的治疗

许多临床前研究已经调查了干细胞来源的外泌体在这种疾病中的治疗潜力, 特别是间充质干细胞来

源的外泌体。然而, 胚胎干细胞来源的外泌体在 IPF 中的作用尚不清楚。Liu Q [17]等人建立博来霉素 (BLM) 诱导的肺纤维化小鼠模型, 并在 BLM 治疗后第一天给予人胚胎干细胞外泌体(hESC-exo)。通过肺功能测试、生化分析、组织化学等方法, 研究结果表明, hESC-exo 可明显减轻 blm 诱导小鼠的炎症反应, 清除沉积的胶原, 恢复肺泡结构。体内和体外实验显示, hESC 外显子来源的 miR-17-5p 直接结合血栓反应蛋白-2 (Thbs2) 调节炎症和纤维化。因此, hESC-exo 通过 miR-17-5p/Thbs2 轴保护肺免受 BLM 毒性。这些结果为纤维化相关疾病提供了一种有希望的新治疗方法。

在人支气管上皮来源的外泌体也有改善肺纤维化的作用。Kadota T [18]等人通过减弱 WNT 信号, 人支气管上皮细胞衍生的细胞外囊泡(EVs) (HBEC EVs) 抑制 TGF- β 介导的肌成纤维细胞分化和肺上皮细胞衰老。与间充质干细胞衍生的 EVs 相比, HBEC EVs 的这种作用更为明显。从机制上讲, HBEC EVs microRNA (miRNA) 货物主要负责减缓肌成纤维细胞分化和细胞衰老。这种衰减是通过抑制典型和非典型 WNT 信号通路发生的。在 HBEC EVs 中存在的富集 miRNA 物种中, miR-16、miR-26a、miR-26b、miR-141、miR-148a 和 miR-200a 在机制上参与降低 LF 中 WNT5A 和 WNT10B 的表达, 以及降低 HBECs 中 WNT3A、WNT5A 和 WNT10B 的表达。气管内给药 EVs 的小鼠模型显示, 博来霉素诱导的肺纤维化发展有效衰减, 同时 β -catenin 和细胞衰老标志物的表达降低。这些发现表明, 来自正常常住肺 HBECs 的 EVs 可能具有抗纤维化特性。他们进一步表明, 通过 miRNA 介导的 TGF- β -WNT 串扰抑制, HBEC EVs 可能是治疗 IPF 的一种有希望的抗纤维化方式。

并且, 痰液也可以提取外泌体进行肺纤维化的治疗。Guiot J [19]从 19 名 IPF 患者和 23 名健康受试者(HSs)的痰液中提取外泌体(队列 1), 从 14 名 IPF 患者和 14 名 HSs 患者的血浆中提取外泌体(队列 2)。通过定量逆转录 - PCR 检测外泌体 miR 的表达。体外通过转染 miR 模拟物到人肺泡上皮细胞和肺成纤维细胞来评估外泌体 miR 的功能作用。结果显示: 外泌体 miR 分析显示, miR-142-3p 在 IPF 患者的痰液和血浆中显著上调。研究结果表明, 巨噬细胞来源的外泌体可能通过向肺泡上皮细胞和肺成纤维细胞递送抗纤维化 miR-142-3-p 来对抗肺纤维化进展。

4.2. 外泌体调节不同信号轴治疗 IPF

内皮细胞向间充质转化(EndMT)是内皮细胞失去其特性并获得间充质表型的过程, 参与了特发性肺纤维化的发病机制。最近, 来自作为一种有前景的器官纤维化治疗方法被引入。Zhao Y [20]等人研究在体内, 静脉给药人脐带间充质干细胞的外泌体(humsc-exos)减轻了博来霉素诱导的肺纤维化。并且, hucMSC-Exos 提高了 miR-218 的表达, 恢复了内皮细胞中被 TGF- β 削弱的内皮特性。miR-218 的敲低部分消除了 hucMSC-Exos 对 EndMT 的抑制作用。研究进一步证明 MeCP2 是 miR-218 的直接靶点。过表达 MeCP2 会加重 EndMT, 导致 BMP2 启动子 CpG 岛甲基化增加, 导致 BMP2 转录后基因沉默。转染 miR-218 模拟物也增加了 BMP2 的表达, 而 MeCP2 的过表达则下调了 BMP2 的表达。这些发现表明来自 hucMSCs 的外泌体 miR-218 可能具有抗纤维化特性, 并通过 MeCP2/BMP2 途径抑制 EndMT, 为肺纤维化的预防应用提供了新的途径。

Zhou Y [21]研究了诱导多能干细胞(iPSC)衍生的外泌体(iPSC-exosome)对在肺纤维化中起关键作用的 M2 型巨噬细胞的影响。研究结果显示, iPSC 外泌体治疗后, 博来霉素诱导的肺纤维化得到缓解, 胶原沉积减少。此外, iPSC 外泌体处理后, PF 小鼠中增加的 M2 型巨噬细胞减少。此外, iPSC 外泌体显示出更高水平的 miR-302a-3p。iPSC 外泌体处理后, PF 小鼠肺部 miR-302a-3p 水平升高。此外, 证实 TET1 是 miR-302a-3p 的直接靶点。上调 miR-302a-3p 或 TET1 沉默可抑制 M2 型巨噬细胞。miR-302a-3p 的下调取消了 iPSC 外泌体对肺纤维化的有益作用。研究揭示了 iPSC 外泌体通过靶向 TET1 递送 miR-302a-3p 来抑制 M2 型巨噬细胞, 从而减轻肺纤维化。

4.3. 外泌体作为载体治疗 IPF

在多种病理因素中, Smad4 是参与 IPF 进展和恶化的关键分子。它介导 Smad2/Smad3 复合物的核转移并启动促纤维化基因的转录。因此, 通过小干扰 RNA (siRNA) 抑制肺成纤维细胞中 Smad4 的表达可能是一种很有前景的治疗 IPF 的策略。有研究表明, 通过阳离子脂质(即 DOTAP)设计外泌体膜(EM)来装载针对 Smad4 的 siRNA (DOTAP/siSmad4@EM), 并研究了它们通过肺给药向肺成纤维细胞的特异性递送, 以治疗小鼠模型中的 IPF。DOTAP/siSmad4@EM 在小鼠肺成纤维细胞中表现出更高的细胞摄取和基因沉默效果。此外, 体内实验结果表明, DOTAP/siSmad4@EM 可以显著下调 Smad4 的表达, 增强抗纤维化效率。此外, DOTAP/siSmad4@EM 具有优异的生物相容性, 它可以安全有效地将 siRNA 药物递送到靶向作用部位[22]。

综上, 外泌体通过不同的来源及方式达到治疗 IPF 的作用, 但目前仍需大量研究证实, 缺少临床转化并应用于临床。

5. 小结与展望

特发性肺纤维化是一种病因复杂, 治疗难度大的疾病, 需要综合性的管理和治疗策略。近年来, 对外泌体的研究呈现越来越透彻, 外泌体与多种呼吸系统疾病之间关系的研究已经取得了许多进展, 因此, 外泌体在 IPF 治疗中呈现出巨大潜力。但这些治疗方法仍处于早期阶段, 仍缺少相关临床数据加以证实, 因此需要探索有效、快速、简化、可重复和可扩展的途径以推动其临床应用, 这需要多学科团队的努力及贡献。随着外泌体在 IPF 的临床应用逐渐成熟, 以及为 IPF 的精准治疗和个体化治疗提供新的策略和方向, 将使更多的 IPF 患者受益。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会间质性肺疾病学组. 特发性肺纤维化诊断和治疗中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(6): 427-432.
- [2] 勃文. 国内首个特发性肺纤维化流行病学研究启动[N]. 中国医药报, 2018-01-10(04).
- [3] 王小华, 段军. 特发性肺纤维化病因学的新进展[J]. 医学综述, 2014, 20(3): 414-416.
- [4] Anel, A., Gallego-Lleyda, A., de Miguel, D., Naval, J. and Martínez-Lostao, L. (2019) Role of Exosomes in the Regulation of T-Cell Mediated Immune Responses and in Autoimmune Disease. *Cells*, **8**, Article No. 154. <https://doi.org/10.3390/cells8020154>
- [5] 叶灏鑫, 王晓旭, 李明霏, 等. 外泌体与肺纤维化研究进展[J]. 中国生物工程杂志, 2024, 44(4): 67-75.
- [6] Xu, R., Rai, A., Chen, M., Suwakulsiri, W., Greening, D.W. and Simpson, R.J. (2018) Extracellular Vesicles in Cancer—Implications for Future Improvements in Cancer Care. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **15**, 617-638. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0036-9>
- [7] Popowski, K., Lutz, H., Hu, S., George, A., Dinh, P. and Cheng, K. (2020) Exosome Therapeutics for Lung Regenerative Medicine. *Journal of Extracellular Vesicles*, **9**, Article ID: 1785161. <https://doi.org/10.1080/20013078.2020.1785161>
- [8] Kalluri, R. and LeBleu, V.S. (2020) The Biology, Function, and Biomedical Applications of Exosomes. *Science*, **367**, eaau6977. <https://doi.org/10.1126/science.aau6977>
- [9] Tai, Y., Chen, K., Hsieh, J. and Shen, T. (2018) Exosomes in Cancer Development and Clinical Applications. *Cancer Science*, **109**, 2364-2374. <https://doi.org/10.1111/cas.13697>
- [10] Puglisi, S., Torrisi, S., Giuliano, R., Vindigni, V. and Vancheri, C. (2016) What We Know about the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, **37**, 358-367. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1580693>
- [11] Zhu, L., Chen, Y., Chen, M. and Wang, W. (2021) Mechanism of miR-204-5p in Exosomes Derived from Bronchoalveolar Lavage Fluid on the Progression of Pulmonary Fibrosis via AP1S2. *Annals of Translational Medicine*, **9**, Article No. 1068. <https://doi.org/10.21037/atm-20-8033>
- [12] 黄元, 管艳云, 蔡欣蕊, 等. 特发性肺纤维化发病机制的研究进展[J]. 中国医刊, 2024, 59(10): 1054-1059.

-
- [13] Ibrahim, A., Ibrahim, A. and Parimon, T. (2021) Diagnostic and Therapeutic Applications of Extracellular Vesicles in Interstitial Lung Diseases. *Diagnostics*, **11**, Article No. 87. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010087>
- [14] Yang, Y., Liu, Y., Chai, Y., Liu, K., Hu, W., Zhao, K., *et al.* (2022) Exosomes in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Pulmonary Fibrosis. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 927653.
- [15] Njock, M., Guiot, J., Henket, M.A., Nivelles, O., Thiry, M., Dequiedt, F., *et al.* (2018) Sputum Exosomes: Promising Biomarkers for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Thorax*, **74**, 309-312. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211897>
- [16] Elliot, S., Catanuto, P., Pereira-simon, S., Xia, X., Shahzeidi, S., Roberts, E., *et al.* (2022) Urine-Derived Exosomes from Individuals with IPF Carry Pro-Fibrotic Cargo. *eLife*, **11**, e79543. <https://doi.org/10.7554/elife.79543>
- [17] Liu, Q., Bi, Y., Song, S., Zhu, K., Qiao, X., Wang, H., *et al.* (2023) Exosomal miR-17-5p from Human Embryonic Stem Cells Prevents Pulmonary Fibrosis by Targeting Thrombospondin-2. *Stem Cell Research & Therapy*, **14**, Article No. 234. <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03449-7>
- [18] Kadota, T., Fujita, Y., Araya, J., Watanabe, N., Fujimoto, S., Kawamoto, H., *et al.* (2021) Human Bronchial Epithelial Cell-Derived Extracellular Vesicle Therapy for Pulmonary Fibrosis via Inhibition of TGF- β -WNT Crosstalk. *Journal of Extracellular Vesicles*, **10**, e12124. <https://doi.org/10.1002/jev2.12124>
- [19] Guiot, J., Cambier, M., Boeckx, A., Henket, M., Nivelles, O., Gester, F., *et al.* (2020) Macrophage-Derived Exosomes Attenuate Fibrosis in Airway Epithelial Cells through Delivery of Antifibrotic miR-142-3p. *Thorax*, **75**, 870-881. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-214077>
- [20] Zhao, Y., Du, L., Sun, J., Wang, X., Cong, Z., Chen, S., *et al.* (2023) Exosomal miR-218 Derived from Mesenchymal Stem Cells Inhibits Endothelial-to-Mesenchymal Transition by Epigenetically Modulating of BMP2 in Pulmonary Fibrosis. *Cell Biology and Toxicology*, **39**, 2919-2936. <https://doi.org/10.1007/s10565-023-09810-z>
- [21] Zhou, Y., Gao, Y., Zhang, W., Chen, Y., Jin, M. and Yang, Z. (2021) Exosomes Derived from Induced Pluripotent Stem Cells Suppresses M2-Type Macrophages during Pulmonary Fibrosis via miR-302a-3p/TET1 Axis. *International Immunopharmacology*, **99**, Article ID: 108075. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108075>
- [22] Lu, H., Liu, X., Zhang, M., Bera, H., Xu, W., Jiang, H., *et al.* (2024) Pulmonary Fibroblast-Specific Delivery of siRNA Exploiting Exosomes-Based Nanoscaffolds for IPF Treatment. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **19**, Article ID: 100929. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2024.100929>