

间充质干细胞及其外泌体在慢性呼吸系统疾病中的研究进展

刘 香¹, 杜延玲^{2*}

¹延安大学延安医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院呼吸内科二病区, 陕西 延安

收稿日期: 2026年6月13日; 录用日期: 2026年7月6日; 发布日期: 2026年7月14日

摘 要

慢性呼吸系统疾病(Chronic Respiratory Diseases, CRDs)主要包括慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘和肺纤维化等, 其共同病理基础为持续性气道及肺组织炎症、不可逆结构重塑与进行性肺功能减退。现有临床治疗难以逆转气道重塑及疾病进展。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)凭借免疫调节与多向分化潜能为CRDs治疗提供新思路, 其来源的外泌体(MSCs-Exos)更因低免疫原性、高稳定性和可工程化修饰等优势, 成为当前研究热点。本文系统梳理间充质干细胞及其外泌体的生物学特性与功能差异, 并重点阐述其在慢性呼吸系统疾病中的机制与研究进展, 以期为该领域研究提供参考。

关键词

间充质干细胞, 外泌体, 慢性呼吸系统疾病, 免疫调节, 抗纤维化

Research Progress of Mesenchymal Stem Cells and Their Exosomes in Chronic Respiratory Diseases

Xiang Liu¹, Yanling Du^{2*}

¹Yan'an Medical College of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Second Department of Respiratory Medicine, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: June 13, 2026; accepted: July 6, 2026; published: July 14, 2026

Abstract

Chronic respiratory diseases (CRDs) primarily include chronic obstructive pulmonary disease,

*通讯作者。

文章引用: 刘香, 杜延玲. 间充质干细胞及其外泌体在慢性呼吸系统疾病中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 1071-1080. DOI: 10.12677/acm.2026.1672620

bronchial asthma, and pulmonary fibrosis. Their common pathological basis lies in persistent airway and lung tissue inflammation, irreversible structural remodeling, and progressive decline in pulmonary function. Current clinical treatments can hardly reverse airway remodeling and halt disease progression. Mesenchymal stem cells (MSCs) provide novel insights for the treatment of CRDs owing to their immunomodulatory capabilities and multidirectional differentiation potential. Furthermore, MSC-derived exosomes (MSCs-Exos) have become a current research hotspot due to their advantages of low immunogenicity, high stability, and potential for engineering modifications. This article systematically reviews the biological characteristics and functional differences between MSCs and their exosomes, and highlights their mechanisms and research progress in chronic respiratory diseases, aiming to provide references for future research in this field.

Keywords

Mesenchymal Stem Cells, Exosomes, Chronic Respiratory Diseases, Immunomodulation, Anti-Fibrosis

Copyright © 2026 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

慢性呼吸系统疾病(Chronic Respiratory Diseases, CRDs)是一组以持续性气道及肺组织炎症、病理性重塑和进行性肺功能下降为核心特征的异质性疾病, 主要涵盖慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘、肺纤维化等[1]。尽管病因各异, 但这些疾病均涉及气道上皮损伤、过度免疫反应以及不可逆的结构改变, 最终导致肺功能衰竭[2]-[5]。目前, 针对 CRDs 的治疗主要依赖于抗炎、支气管扩张药物、抗纤维化药物等, 难以从根本上逆转气道重塑或阻断疾病进展[6]。因此, 寻找能够兼顾免疫调节与组织修复的治疗策略, 成为呼吸领域待解决的关键问题。近年来, 间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)凭借其免疫调节能力和多向分化潜能, 为 CRDs 治疗提供了新思路。其中间充质干细胞来源的外泌体(MSCs-Exos)扮演了关键角色[7]-[9]。鉴于此, 本文旨在综述 MSCs 及其 Exos 的来源、功能及其在各类慢性呼吸系统疾病中的研究进展, 并展望其临床应用前景, 为未来研究提供参考。

2. 间充质干细胞及其外泌体的生物学特性与优势对比

MSCs 是一类起源于中胚层的多能干细胞, 其来源包括骨髓、脂肪组织、脐带、胎盘、羊膜以及华通氏胶等[10]。MSCs 具有强大的自我更新与多向分化潜能, 不仅能够分化为成骨细胞、软骨细胞和脂肪细胞等, 在特定微环境下还具备向血管内皮细胞、平滑肌细胞等多谱系细胞转化的能力。早期观点认为, MSCs 主要通过归巢至受损气道组织并直接分化替代受损细胞来发挥治疗作用。然而, 越来越多的研究表明, MSCs 在慢性呼吸系统疾病中的组织修复、抗炎和免疫调节功能, 绝大程度依赖于其旁分泌机制, 尤其是通过释放细胞外囊泡来介导细胞间的信号传导[11]。

在 MSCs 分泌的各类囊泡中, MSCs-Exos 是代表性亚群。MSCs-Exos 是一种纳米级脂质双分子层囊泡, 直径通常在 30 至 150 纳米之间。MSCs-Exos 的生物发生由细胞质膜连续凹陷形成多泡体, 然后通过胞吐作用释放形成[12]。MSCs-Exos 的内容物富含多种核酸(如 miRNA、mRNA 以及 DNA 片段), 还携带大量反映母细胞生理状态的胞质和跨膜蛋白质(如表面受体、信号分子及热休克蛋白), 同时还包含参与囊泡生物发生和靶细胞稳态调节的特定脂质(如胆固醇、鞘磷脂和神经酰胺)。这种分子载体结构使得 MSCs-

Exos 能够将生物学信息精准传递给受体细胞, 构成其发挥治疗作用的物质基础[13]。

现有研究中 MSCs 在炎症与损伤模型中疗效显著, 但其存在遗传不稳定、免疫排斥及肺微血管栓塞等临床转化瓶颈[11], MSCs-Exos 作为一种“无细胞疗法”(Cell-free therapy), 不仅具有母细胞的修复潜能, 相比于活细胞, 纳米级的 MSCs-Exos 具有较低的免疫原性, 在避免致瘤与栓塞风险的同时, 能够利用脂质双层结构穿透生物屏障, 将抗炎因子靶向递送至炎症病灶。此外, MSCs-Exos 具备理化稳定性与易储存性, 可通过工程化改造实现特定药物或核酸的精准递送, 在慢性呼吸系统疾病治疗中展现出巨大潜力[14]。

3. 间充质干细胞及其外泌体在慢性呼吸系统疾病中的研究进展

3.1. 慢性阻塞性肺疾病的治疗机制与进展

慢性阻塞性肺疾病(COPD)的核心病理特征为不可逆的气流受限与肺实质的进行性破坏。在衰老、氧化应激与慢性炎症的协同作用下, 肺局部微环境发生“炎性衰老”(inflammaging), 导致内源性肺祖细胞及 MSCs 增殖与分化能力不可逆耗竭[15]。传统支气管扩张剂或抗炎药疗效有限, 难以从根本上逆转气道重塑与肺泡破坏[16] [17]。

MSCs 及其 Exos 能够对固有及适应性免疫进行调控, 外泌体通过携带特定 miRNA 和可溶性介质, 特异性抑制 CXCR4 信号传导以及 NF- κ B 和 PRKCZ 通路的异常活化, 从而减少中性粒细胞等炎症细胞的趋化浸润。同时, MSCs-Exos 能促使肺内巨噬细胞由促炎的 M1 表型向分泌 IL-10 的抑炎 M2 表型发生极化[18]-[20]。这种表型逆转降低了血清和肺局部 TNF- α 、IL-6 及 IL-1 β 等致炎因子水平, 为受损肺组织构建了利于修复的免疫微环境[21]。

从细胞代谢维度来看, 线粒体功能障碍是导致 COPD 气道平滑肌及上皮损伤的核心枢纽[22]。Maremanda 等人[23]研究发现, 香烟烟雾影响了小鼠肺部一些早期参与分裂融合过程的线粒体基因, 而 MSCs 及其 Exos 不仅能下调线粒体分裂蛋白 DRP1 的表达, 还能上调 Mfn1/2 与 Opa1 等融合基因, 从而纠正线粒体动态失衡。此外, MSCs 可通过 Rhot1 蛋白介导线粒体转移, 将健康线粒体直接或通过外泌体形式运输至受损的肺泡上皮和气道平滑肌细胞中, 同步下调 S100A4、HMGB1 及 RAGE 等损伤相关分子模式的表达, 从源头上阻断“代谢紊乱-氧化应激-细胞衰老”的恶性循环。

基于上述免疫及代谢微环境的改善, MSCs 及其 Exos 进一步在受损气道与肺实质的重建中发挥作用。Song 等[16]发现, 骨髓间充质干细胞(BMSCs)来源的外泌体能够靶向递送 miR-30b, 通过拮抗 Wnt5a 信号通路有效抑制肺气肿标志性的肺微血管内皮细胞(PMVECs)凋亡, 从而维持血管-肺泡单元的结构完整。同时, 人脐带间充质干细胞来源的外泌体可激活 VEGF-VEGFR2 介导的 AKT 和 MEK/ERK 信号通路, 抑制肺微血管内皮细胞凋亡, 从而保护肺微血管网络[24]。在气道重塑方面, 香烟烟雾常诱发异常的上皮-间充质转化(EMT), 导致小气道纤维化与气流阻塞。Wang [25]等研究表明, 气道局部吸入 BMSCs 外泌体可通过下调 Cyclin D1、 β -catenin 及上调 GSK-3 β 的表达, 抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的过度活化, 逆转气道上皮的 EMT 进程, 减少胶原沉积与黏液高分泌。此外, 外源性过表达 Wnt3a 的 MSCs 在归巢至肺脏后, 展现出更高的定植与分化效率[21], 并通过间充质-上皮转化(MET)直接跨系分化为表达表面活性物质的 II 型肺泡上皮细胞(AT II) [17], 为组织修复提供细胞来源。

部分早期临床研究显示, MSCs 及其 Exos 治疗可能为 COPD 患者带来临床获益, 而优化给药途径则是决定临床获益的关键。在 COPD 动物模型中, 气管内给予脂肪间充质干细胞(mASCs)相较于静脉注射, 更能降低血清促炎细胞因子水平, 提示局部给药可能具有较好的生物利用度[26]。Yusuf [27]等的临床结果显示, 采用雾化吸入方式导入无细胞外泌体如富含抗炎因子的 Exo-d-MAPPS, 能够精准覆盖病变小气

道及肺泡表面。该研究不仅提升了患者的第 1 秒用力呼气容积(FEV1)、呼气峰值流速(PEF)、FEV1/FVC 比值及 6 分钟步行距离, 且未观察到明显的全身不良反应。因此, MSCs 及其 Exos 作为一种新的治疗策略, 可能为慢性阻塞性肺疾病的治疗提供新的方法。

小结与讨论: 当前 MSCs-Exos 在 COPD 治疗中展现出重塑免疫与代谢微环境的潜力, 但该领域研究仍存局限性。多数研究依赖于短期香烟烟雾暴露或弹性蛋白酶诱导的动物模型, 难以完全模拟人类 COPD 长达数十年的复杂“炎性衰老”病理过程。在研究结果上, 关于外泌体最佳的干预窗口期(在急性加重期抑制炎症效应更好, 还是在稳定期促进重塑更佳)尚存矛盾与争议。此外, 由于 COPD 患者常伴有严重的肺微循环破坏和气道黏液纤毛系统功能障碍, 外泌体在肺局部的长期动力学分布、靶向细胞的特异性摄取机制, 以及具体是哪些关键组分在起决定性作用, 仍是亟待填补的知识空白区[28]。

3.2. 支气管哮喘的治疗机制与进展

支气管哮喘(Asthma)是除 COPD 外另一种常见的慢性呼吸系统疾病, 其主要特征为气道高反应性及气道慢性炎症。与 COPD 不同, 支气管哮喘在早期阶段, 气流受限是可逆的。尽管吸入性糖皮质激素(ICS)与支气管扩张剂是目前哮喘治疗的基石, 但同样无法逆转气道重塑进展[29]。同时, 部分患者还会演变为重症或激素抵抗型哮喘, 对激素治疗无应答[30]。在此背景下, MSCs 及其 Exos 的免疫靶向调节与组织修复双重优势, 为哮喘治疗提供新思路。

哮喘的免疫核心在于 T 淋巴细胞亚群失调, 尤其是 Th2 细胞的过度活化与调节性 T 细胞(Tregs)的功能缺陷[31] [32]。MSCs 及其 Exos 能够重塑失衡的免疫微环境。一方面, MSCs 可直接抑制 Th2 细胞增殖, 下调 IL-5 及 IL-13 等关键因子的分泌[33]。另一方面, 外泌体携带的 miR-1470 能够上调 p27KIP1 蛋白的表达, 诱导哮喘患者体内 CD4+CD25+FOXP3+Tregs 的定向分化与扩增, 在源头上重建气道免疫耐受[34]。此外, Fang 等[35]研究发现 MSCs-Exos 能够抑制 2 型固有淋巴细胞(ILC2s), 通过递送 miR-146a-5p 等分子阻断 ILC2s 激活, 有效减轻嗜酸性粒细胞趋化与气道黏液高分泌。

气道重塑是哮喘患者气流受限的解剖基础, 其机制包括上皮-间质转化、细胞外基质异常沉积以及气道平滑肌细胞过度增殖[36]。MSCs 及其 Exos 可通过多条 miRNA 介导的信号通路靶向阻断这一进程。基础研究证实, 外泌体携带的特定 miRNAs (如 miR-188、miR-301a-3p 等)能够阻断 JARID2/Wnt/ β -catenin 及 STAT3 等促纤维化通路, 从而遏制气道平滑肌细胞的异常增殖与胶原沉积[37]。在此基础上, Dong 等[38]研究发现, 缺氧预处理的人脐带间充质干细胞外泌体(Hypo-EVs)通过递送 miR-146a-5p 抑制 TGF- β 1/Smad2/3 通路, 在 OVA 诱导的慢性哮喘小鼠中同时减轻气道炎症和重塑, 且疗效优于常氧外泌体。

基于上述机制优势, MSCs 及其 Exos 在难治性哮喘的治疗中展现出转化价值。在激素抵抗型哮喘动物模型中研究发现, MSCs-Exos 通过下调 TRAF1 蛋白, 促使巨噬细胞向抗炎 M2 表型极化, 从而控制中性粒细胞主导的难治性气道炎症[39]。He 等[30]将 MSCs 与活性氧(ROS)反应性纳米颗粒偶联, 构建“细胞-药物”递送系统, 该系统利用 MSCs 的炎症趋化特性精准到达气道, 并在局部高 ROS 环境下触发药物释放, 为难治性哮喘的气道重塑提供治疗思路。

小结与讨论: MSCs 及其 Exos 在哮喘领域的研究目前高度集中于 Th2 型(过敏性)哮喘模型, 而对于临床上治疗更棘手、对激素不敏感的非 Th2 型或中性粒细胞主导的重症哮喘, 其疗效证据依然匮乏, 核心机制尚不明朗。文献中存在一定的矛盾之处: 部分早期活细胞研究提示, MSCs 在某些强烈的局部炎症微环境刺激下可能发生表型转化, 甚至具有加剧气道高反应性的潜在风险; 尽管外泌体避开了活细胞的分化风险, 但其生物学功能是否同样具有微环境依赖性的双向调节(促炎/抗炎)作用仍属未知。未来的知识空白区在于探明 MSCs-Exos 与现有针对特定靶点的生物制剂(如抗 IL-5/IL-4R 单抗)在联合应用时的协同或拮抗效应[40]。

3.3. 肺纤维化的治疗机制与进展

肺纤维化(PF)是许多间质性肺疾病的常见终末期表现,其发病受遗传、药物、放疗、结缔组织病以及粉尘等多种因素影响。特发性肺纤维化(IPF)是该病中最常见的类型,患者确诊后平均寿命仅3至5年。当前获批的抗纤维化药物(如吡非尼酮和尼达尼布)虽能一定程度延缓肺功能下降,但无法逆转已形成的纤维化病灶。而肺移植则因供体短缺和高昂成本难以普及[41][42]。近年来研究发现,使用间充质干细胞外泌体治疗特发性肺纤维化,可抑制上皮间质转化过程,抑制成纤维细胞的增殖和活化,减少胶原蛋白的过度表达。

肺泡上皮细胞的反复损伤与异常修复是纤维化的始动因素。Luo 等人[43]在一项博来霉素(BLM)诱导的小鼠肺纤维化模型研究中发现, MSCs-Exos 可通过靶向抑制内质网应激介导的细胞凋亡途径,减轻上皮屏障损伤,进而延缓纤维化进程。而抑制上皮-间充质转化(EMT)与内皮-间充质转化(EndMT)则是 MSCs-Exos 发挥早期保护作用的另一机制。MSCs-Exos 富含特定 miRNA (如 miR-26a-5p、let-7i-5p、miR-218 等)及生物活性蛋白,可通过拮抗 Wnt/ β -catenin、TGF- β /Smad 及 Notch 等经典促纤维化信号通路,阻断上皮细胞与内皮细胞向间充质表型转化,从起始环节遏制促纤维化信号的级联放大[42]。

纤维化进展的核心在于成纤维细胞的过度增殖、活化及其向肌成纤维细胞的分化,进而导致细胞外基质(ECM)的病理性沉积[41]。一方面, MSCs-Exos 通过递送多种抗纤维化 miRNA,协同抑制肌成纤维细胞的异常分化。例如,外泌体携带的 miR-186 通过靶向结合转录因子 SOX4 的 3'UTR 并间接下调 Wnt 通路抑制因子 DKK1 的表达[44]; miR-99a-5p 则通过拮抗受体酪氨酸激酶 FGFR3 及其下游 MAPK 信号通路(GRB2/MEK1/2)发挥抑制作用[45];而 miR-29b-3p 通过靶向 Wnt 受体 FZD6 阻断促纤维化信号的转导[46]。上述 miRNA 的协同效应最终使得 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)和 I 型胶原合成降低。另一方面,针对已形成的纤维化病灶, Nataliya 等人[47]在 BLM 诱导的小鼠肺纤维化模型中发现, MSCs-Exos 通过递送 miR-29c 和 miR-129,可诱导活化的肌成纤维细胞发生去分化(表现为 α -平滑肌肌动蛋白应力纤维解聚及蛋白表达下降),并减少 FAP α 肌成纤维细胞前体数量,从而减轻已形成的肺纤维化病变。同时, MSC-Exos 还可干预细胞外基质代谢,上调基质金属蛋白酶(MMP)与组织金属蛋白酶抑制因子(TIMP)的比值,重塑基质代谢的动态平衡,加速已沉积胶原的清除[48]。

随着基础研究深入,代谢重构与工程化修饰成为外泌体治疗的前沿方向。在纤维化微环境中,成纤维细胞的代谢模式向有氧糖酵解转变以满足其增殖需求。针对这一代谢异常, Li 等人[49]研究发现,诱导多能干细胞来源的间充质干细胞外泌体(iPSC-MS-C-Exos),可通过递送 E3 泛素连接酶 TRIM31,特异性结合糖酵解限速酶己糖激酶 2,并介导其发生多聚泛素化进而经蛋白酶体途径降解,上述过程抑制了成纤维细胞有氧糖酵解活性,从而阻断其向肌成纤维细胞分化。此外, Long 等人[50]通过基因工程技术,构建表达 CD38 抗原受体的工程化外泌体(CD38-ARM-MS-C-EVs)。在自然衰老小鼠模型中,该工程化外泌体经腹腔注射后可主动识别并靶向衰老肺泡 II 型上皮细胞表面高表达的 CD38 分子。通过抑制 CD38 对烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)的水解作用,恢复了细胞内 NAD⁺水平及线粒体功能,进而抑制了上皮-间充质转化,减轻了与衰老相关的肺纤维化。

近期一项针对肺纤维化患者的 I 期临床试验显示,在常规治疗基础上联合雾化吸入人脐带间充质干细胞来源外泌体(hUCMSC-EVs)具有良好的安全性和耐受性,可改善患者的用力肺活量(FVC)及生活质量评分,其中,两例炎症后肺纤维化患者的胸部高分辨率 CT (HRCT)呈现了明确的病灶消退[51]。这提示 MSCs-Exos 作为一种新的治疗策略,可能为肺纤维化的治疗提供新方向,但详细机制仍有待进一步探索。

小结与讨论: 尽管 MSCs-Exos 在干预肺纤维化中显示出多靶点阻断优势,但目前多数结论源自博来霉素诱导的小鼠急性损伤模型。该模型具有显著的自限性和自发可逆性,这与人类特发性肺纤维化(IPF)

进行性、不可逆的临床病理特征存在本质差异。在实际疗效方面,大多数动物实验证实外泌体的最佳给药窗口处于早期的炎症驱动阶段,而对晚期已确立的致密纤维化(如蜂窝肺形成期)的逆转效果极为有限。同时, MSCs-Exos 促进气道上皮和血管内皮细胞增殖修复的机制,在长期应用中是否会打破肺部细胞的增殖稳态,进而增加远期异常增生或致癌的风险,是临床前研究必须重点评估的安全性空白。

纵观 MSCs-Exos 在慢阻肺、哮喘及肺纤维化中的研究过程,其作用机制展现出一定共性与特异性。共性方面,无论慢性气道炎症或肺实质损伤, MSCs-Exos 均表现出免疫微环境稳态调节作用,其主要依赖强大的免疫调节(如促使巨噬细胞向 M2 型极化、诱导 Tregs 扩增)和抗细胞凋亡能力(保护受损的气道上皮与微血管内皮屏障)。然而,针对不同疾病特征, MSCs-Exos 又表现出靶向特异性:在慢阻肺中,其主要靶向线粒体代谢网络,通过纠正细胞氧化应激和线粒体功能障碍阻止肺气肿进展;在哮喘中,其核心在于纠正 T 淋巴细胞亚群(Th1、Th2)的免疫失衡并抑制 ILC2s,从而缓解气道高反应性与气道重塑;而在肺纤维化中,其作用在于细胞外基质(ECM)代谢网络,拮抗 TGF- β 等通路以阻断成纤维细胞活化与上皮-间充质转化(EMT) [52]。这种“一源多效”的结果提出了一个问题:面对同质化的 MSCs-Exos 群体,宿主局部不同的病理微环境(如慢阻肺的高氧化应激、肺纤维化的高致纤维化因子)是如何诱导靶细胞选择性摄取并解析囊泡中的特定产物?研究这种微环境驱动的按需响应机制,是未来该领域实现转化与精准治疗的关键。

4. 临床转化的瓶颈与策略

尽管多项临床前研究与初步临床试验已证实了 MSCs-Exos 在慢性呼吸系统疾病中的巨大潜力,但要实现从实验室走向临床的规模化应用,仍需克服以下转化瓶颈:

MSCs 来源对 Exos 功能异质性的影响: 间充质干细胞的组织来源(骨髓、脂肪、脐带等)直接决定了其分泌外泌体的分子谱与生物学功能。例如,脐带来源的 MSCs-Exos 通常表现出更强的免疫调节与抑制炎症活性,而骨髓来源的外泌体在促血管生成和组织微环境重塑方面更具优势[53]。此外,供体年龄、健康状况、细胞代次等因素均会引发外泌体批次间的异质性。而解决这一问题需建立严格的供体筛选体系,探索针对特定疾病的母细胞预处理技术(如缺氧、特异性细胞因子诱导等),从而定向富集具有特定疗效的囊泡亚群。

大规模生产与质量控制: 为了获得高纯度、高活性的 MSCs-Exos,需要建立符合良好生产规范(GMP)级别的纯化工艺。目前,常用的分离方法包括超速离心、切向流过滤(TFF)和尺寸排阻色谱法(SEC)等[54]。超速离心是经典方法,但操作繁琐、耗时且易损伤外泌体结构。相比之下, TFF 具有可连续操作且对囊泡损伤小的特点,在规模化生产中展现出潜力,已被用于从 MSCs 培养中分离高纯度外泌体[55]。SEC 则能根据粒径大小分离外泌体,去除蛋白聚集体等杂质,常与超滤联用以提高纯度[56]。因此,开发并验证一套结合多种技术的、可放大的 GMP 级纯化流程是确保 MSCs-Exos 产品质量的关键。

递送系统的生物屏障问题: 针对慢性呼吸系统疾病,雾化吸入或气管内滴注的局部给药方式具有靶向优势,但肺部复杂的生理屏障限制了外泌体的生物利用度。气道表面的黏液层易捕获纳米级的外泌体,随后被黏液纤毛清除排出体外;同时,肺泡巨噬细胞也会吞噬加速其降解失活[57]。而工程化修饰外泌体技术可突破黏液屏障,利用高分子材料(如 PEG 化修饰)重塑外泌体表面电荷,或将其包裹于可吸入的水凝胶或黏膜粘附纳米载体中,延长外泌体在深部气道和受损肺泡中的局部释放与滞留。

临床试验设计的关键考量: 当前关于 MSCs-Exos 治疗 CRDs 的临床试验仍在探索期,科学、严谨的试验设计是治疗有效的前提。在患者选择上,需运用精准医学理念进行表型或内型分层,如优先纳入处于可逆期、具有高气道炎症特征的亚组患者,而非已发生不可逆蜂窝样结构破坏的终末期患者。在剂量探索上,因缺乏外泌体活体药代动力学数据,需通过剂量递增确定治疗窗与给药频率。在终点指标的选

择上,除了传统的肺功能(FEV1、FVC)和急性加重频率外,需引入能反映气道重塑与纤维化早期逆转的高分辨率CT分析以及特异性分子标志物,建立多维度的药效学评价体系[51]。

5. 小结与展望

MSCs 及其 Exos 作为一种新兴的治疗策略,在慢性呼吸系统疾病研究中取得了一定进展。综合目前临床前研究证据, MSCs 及其 Exos 在慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘及特发性肺纤维化等疾病模型中,能够抑制过度炎症反应、促进免疫稳态重建、减轻气道重塑并促进肺实质修复,多个病理环节之间具有协同趋势。特别是 MSCs-Exos 的“无细胞疗法”维持了间充质干细胞的生物学活性,同时降低了微血管栓塞、异常分化及免疫排斥等活细胞植入风险,为其向临床阶段转化提供了初步的实验依据。

展望未来,对外泌体的工程化修饰是提升治疗有效性的重要途径。通过膜表面修饰使其主动靶向病灶,并结合特定的 miRNA 或蛋白质,可进一步提高疗效。由于慢性呼吸系统疾病的复杂性,探索 MSCs 及其 Exos 与当前治疗方案如抗纤维化药物、生物制剂的协同作用,可能为治疗提供新思路。总之, MSCs 及其 Exos 的应用具有重要价值和广阔前景,可能成为治疗慢性呼吸系统疾病的一种新的有效手段。

参考文献

- [1] GBD 2019 Chronic Respiratory Diseases Collaborators (2023) Global Burden of Chronic Respiratory Diseases and Risk Factors, 1990-2019: An Update from the Global Burden of Disease Study 2019. *EClinicalMedicine*, **59**, Article 101936.
- [2] Barnes, P.J. (2017) Cellular and Molecular Mechanisms of Asthma and COPD. *Clinical Science*, **131**, 1541-1558. <https://doi.org/10.1042/cs20160487>
- [3] Hewitt, R.J. and Lloyd, C.M. (2021) Regulation of Immune Responses by the Airway Epithelial Cell Landscape. *Nature Reviews Immunology*, **21**, 347-362. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00477-9>
- [4] Martinez, F.J., Collard, H.R., Pardo, A., Raghu, G., Richeldi, L., Selman, M., et al. (2017) Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Nature Reviews Disease Primers*, **3**, Article No. 17074. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.74>
- [5] Hough, K.P., Curtiss, M.L., Blain, T.J., Liu, R., Trevor, J., Deshane, J.S., et al. (2020) Airway Remodeling in Asthma. *Frontiers in Medicine*, **7**, Article ID: 191. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00191>
- [6] Stolz, D., Mkorombindo, T., Schumann, D.M., Agusti, A., Ash, S.Y., Bafadhel, M., et al. (2022) Towards the Elimination of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Lancet Commission. *The Lancet*, **400**, 921-972. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)01273-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01273-9)
- [7] Phinney, D.G. and Pittenger, M.F. (2017) Concise Review: MSC-Derived Exosomes for Cell-Free Therapy. *Stem Cells*, **35**, 851-858. <https://doi.org/10.1002/stem.2575>
- [8] Fujita, Y., Kadota, T., Araya, J., Ochiya, T. and Kuwano, K. (2018) Clinical Application of Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicle-Based Therapeutics for Inflammatory Lung Diseases. *Journal of Clinical Medicine*, **7**, Article 355. <https://doi.org/10.3390/jcm7100355>
- [9] Galipeau, J. and Sensébé, L. (2018) Mesenchymal Stromal Cells: Clinical Challenges and Therapeutic Opportunities. *Cell Stem Cell*, **22**, 824-833. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.05.004>
- [10] Abbaszadeh, H., Ghorbani, F., Abbaspour-Aghdam, S., Kamrani, A., Valizadeh, H., Nadiri, M., et al. (2022) Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma: Mesenchymal Stem Cells and Their Extracellular Vesicles as Potential Therapeutic Tools. *Stem Cell Research & Therapy*, **13**, Article No. 262. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02938-5>
- [11] Hu, Z., Zhu, L., Zhu, Y. and Xu, Y. (2024) Mesenchymal Stem Extracellular Vesicles in Various Respiratory Diseases: A New Opportunity. *Journal of Inflammation Research*, **17**, 9041-9058. <https://doi.org/10.2147/jir.s480345>
- [12] Xu, H., Chen, L., Zhou, S., Li, Y. and Xiang, C. (2020) Multifunctional Role of MicroRNAs in Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes in Treatment of Diseases. *World Journal of Stem Cells*, **12**, 1276-1294. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v12.i11.1276>
- [13] Purghè, B., Manfredi, M., Ragnoli, B., Baldanzi, G. and Malerba, M. (2021) Exosomes in Chronic Respiratory Diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **144**, Article 112270. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112270>
- [14] Barreca, M.M., Cancemi, P. and Geraci, F. (2020) Mesenchymal and Induced Pluripotent Stem Cells-Derived Extracellular Vesicles: The New Frontier for Regenerative Medicine? *Cells*, **9**, Article 1163. <https://doi.org/10.3390/cells9051163>
- [15] Xia, S., Zhou, C., Kalionis, B., Shuang, X., Ge, H. and Gao, W. (2020) Combined Antioxidant, Anti-Inflammation and

- Mesenchymal Stem Cell Treatment: A Possible Therapeutic Direction in Elderly Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Aging and Disease*, **11**, 129-140. <https://doi.org/10.14336/ad.2019.0508>
- [16] Song, Q., Zhou, A., Cheng, W., Zhao, Y., Liu, C., Zeng, Y., *et al.* (2025) Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells-Derived Exosomes Inhibit Apoptosis of Pulmonary Microvascular Endothelial Cells in COPD Mice through miR-30b/Wnt5a Pathway. *International Journal of Nanomedicine*, **20**, 1191-1211. <https://doi.org/10.2147/ijn.s487097>
 - [17] Fujioka, N., Kitabatake, M., Ouji-Sageshima, N., Ibaraki, T., Kumamoto, M., Fujita, Y., *et al.* (2021) Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Elastase-Induced Emphysema in Mice by Mesenchymal-Epithelial Transition. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **16**, 2783-2793. <https://doi.org/10.2147/copd.s324952>
 - [18] Zhou, Y., Li, L., Xu, J., Gong, H., Abudurehman, Z. and Zou, X. (2026) Therapeutic Effects and Potential Targets of UC-MSC-Exo in a Mouse Model of COPD. *Scientific Reports*, **16**, Article No. 4741. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-34896-2>
 - [19] Harrell, C.R., Miloradovic, D., Sadikot, R., Fellabaum, C., Markovic, B.S., Miloradovic, D., *et al.* (2020) Molecular and Cellular Mechanisms Responsible for Beneficial Effects of Mesenchymal Stem Cell-Derived Product “Exo-d-MAPPS” in Attenuation of Chronic Airway Inflammation. *Analytical Cellular Pathology*, **2020**, Article ID: 3153891. <https://doi.org/10.1155/2020/3153891>
 - [20] Ridzuan, N., Zakaria, N., Widera, D., Sheard, J., Morimoto, M., Kiyokawa, H., *et al.* (2021) Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Ameliorate Airway Inflammation in a Rat Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Stem Cell Research & Therapy*, **12**, Article No. 54. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-02088-6>
 - [21] Wu, H., Zhong, Y., Li, Y., Zhou, X., Zhao, T., Wan, D., *et al.* (2025) Wnt3a Enhances Mesenchymal Stem Cell Engraftment and Differentiation in a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Rat Model. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **20**, 69-81. <https://doi.org/10.2147/copd.s486262>
 - [22] Frankenberg Garcia, J., Rogers, A.V., Mak, J.C.W., Halayko, A.J., Hui, C.K.M., Xu, B., *et al.* (2022) Mitochondrial Transfer Regulates Bioenergetics in Healthy and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Airway Smooth Muscle. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **67**, 471-481. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2022-0041oc>
 - [23] Maremanda, K.P., Sundar, I.K. and Rahman, I. (2019) Protective Role of Mesenchymal Stem Cells and Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes in Cigarette Smoke-Induced Mitochondrial Dysfunction in Mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **385**, Article 114788. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.114788>
 - [24] Kourembanas, S. (2015) Exosomes: Vehicles of Intercellular Signaling, Biomarkers, and Vectors of Cell Therapy. *Annual Review of Physiology*, **77**, 13-27. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021014-071641>
 - [25] Wang, M., Hao, Y., He, W., Jia, H., Zhong, Z. and Xia, S. (2025) Nebulized Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Attenuate Airway Inflammation in a Rat Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cellular Immunology*, **409**, Article 104933. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2025.104933>
 - [26] Zhang, Y., Fei, X., Zhang, X., Bao, W., Han, L., Xue, Y., *et al.* (2022) Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Suppress Ozone-Mediated Airway Inflammation in a Mouse Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Molecular Immunology*, **151**, 95-102. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2022.08.020>
 - [27] Yusof, B., Foo, R.Q., Ravichandran, M., Sa’ad, M.A. and Tham, S.K. (2026) A Case Report on Nebulized Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosome Therapy for Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Preliminary Clinical Evaluation. *Sage Open Medical Case Reports*, **14**, 1-7.
 - [28] Celli, B.R. and Wedzicha, J.A. (2019) Update on Clinical Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine*, **381**, 1257-1266. <https://doi.org/10.1056/nejmra1900500>
 - [29] Suo, R., Hao, T., Wumaier, R., Zhao, J., Du, X., Suo, Y., *et al.* (2025) Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: A New Hope for Improving Asthma Airway Remodeling. *Annals of Medicine*, **57**, Article 2591447. <https://doi.org/10.1080/07853890.2025.2591447>
 - [30] He, X., Han, M., Zhao, Y., Tang, L., Wang, Y., Xing, L., *et al.* (2024) Surface-Engineered Mesenchymal Stem Cell for Refractory Asthma Therapy: Reversing Airway Remodeling. *Journal of Controlled Release*, **376**, 972-984. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.10.056>
 - [31] Kun, W., Xiaomei, C., Lei, Y. and Huizhi, Z. (2024) Modulating Th1/Th2 Drift in Asthma-Related Immune Inflammation by Enhancing Bone Mesenchymal Stem Cell Homing through Targeted Inhibition of the Notch1/Jagged1 Signaling Pathway. *International Immunopharmacology*, **130**, Article 111713. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.111713>
 - [32] Ghalavand, M., Gouvarchin Ghaleh, H.E., Khafaei, M., Paryan, M., Kondori, B.J., Nodoushan, M.M., *et al.* (2023) Effect of Calcitriol Treated Mesenchymal Stem Cells as an Immunomodulation Micro-Environment on Allergic Asthma in a Mouse Model. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets*, **23**, 1096-1103. <https://doi.org/10.2174/1871530323666230127115847>

- [33] Shin, J.W., Ryu, S., Ham, J., Jung, K., Lee, S., Chung, D.H., *et al.* (2021) Mesenchymal Stem Cells Suppress Severe Asthma by Directly Regulating Th2 Cells and Type 2 Innate Lymphoid Cells. *Molecules and Cells*, **44**, 580-590. <https://doi.org/10.14348/molcells.2021.0101>
- [34] Lv, K., Gao, J., Yang, L. and Yuan, X. (2025) The Role of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes in Asthma (Review). *Molecular Medicine Reports*, **31**, 1-9. <https://doi.org/10.3892/mmr.2025.13531>
- [35] Fang, S., Zhang, H., Wang, C., He, B., Liu, X., Meng, X., *et al.* (2020) 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. *Journal of Extracellular Vesicles*, **9**, Article 1723260. <https://doi.org/10.1080/20013078.2020.1723260>
- [36] Li, L., Zhang, W. and Qiu, C. (2022) Cellular Sources of Airway Smooth Muscle Cells in Asthmatic Airway Remodeling and Their Clinical Relevance: A Narrative Review. *Annals of Translational Medicine*, **10**, 838-838. <https://doi.org/10.21037/atm-22-3219>
- [37] Zubair, M., Abouelnazar, F.A., Iqbal, M.A., Pan, J., Zheng, X., Chen, T., *et al.* (2025) Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes as a Plausible Immunomodulatory Therapeutic Tool for Inflammatory Diseases. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **13**, Article ID: 1563427. <https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1563427>
- [38] Dong, L., Wang, Y., Zheng, T., Pu, Y., Ma, Y., Qi, X., *et al.* (2021) Hypoxic hUCMSC-Derived Extracellular Vesicles Attenuate Allergic Airway Inflammation and Airway Remodeling in Chronic Asthma Mice. *Stem Cell Research & Therapy*, **12**, Article No. 4. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-02072-0>
- [39] Dong, B., Wang, C., Zhang, J., Zhang, J., Gu, Y., Guo, X., *et al.* (2021) Exosomes from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Attenuate the Inflammation of Severe Steroid-Resistant Asthma by Reshaping Macrophage Polarization. *Stem Cell Research & Therapy*, **12**, Article No. 204. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02244-6>
- [40] Fajt, M.L. and Wenzel, S.E. (2015) Asthma Phenotypes and the Use of Biologic Medications in Asthma and Allergic Disease: The Next Steps toward Personalized Care. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **135**, 299-310. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1871>
- [41] Yang, Y., Lv, M., Xu, Q., Wang, X. and Fang, Z. (2024) Extracellular Vesicles in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Pathogenesis, Biomarkers and Innovative Therapeutic Strategies. *International Journal of Nanomedicine*, **19**, 12593-12614. <https://doi.org/10.2147/ijn.s491335>
- [42] Xiao, Y., Hoorain, I., Zhang, L., Bellusci, S., Jin, X., Yang, H., *et al.* (2025) Unpacking the Anti-Fibrotic Arsenal: Molecular Mechanisms and Therapeutic Translation of MSC-Derived Exosomes in Pulmonary Fibrosis. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1725041. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1725041>
- [43] Luo, R., Wei, Y., Wang, L., Chen, P., Lou, D. and Tian, W. (2025) Targeting ER Stress-Mediated Apoptosis by MSC-Derived Exosomes: A Novel Therapeutic Strategy against Pulmonary Fibrosis. *Regenerative Therapy*, **30**, 933-945. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2025.10.004>
- [44] Zhou, J., Lin, Y., Kang, X., Liu, Z., Zhang, W. and Xu, F. (2021) MicroRNA-186 in Extracellular Vesicles from Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Alleviates Idiopathic Pulmonary Fibrosis via Interaction with SOX4 and Dkk1. *Stem Cell Research & Therapy*, **12**, Article No. 96. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-02083-x>
- [45] Hao, X., Li, P., Wang, Y., Zhang, Q. and Yang, F. (2024) Mesenchymal Stem Cell-Exosomal miR-99a Attenuate Silica-Induced Lung Fibrosis by Inhibiting Pulmonary Fibroblast Transdifferentiation. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 12626. <https://doi.org/10.3390/ijms252312626>
- [46] Wan, X., Chen, S., Fang, Y., Zuo, W., Cui, J. and Xie, S. (2020) Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Suppress the Fibroblast Proliferation by Downregulating FZD6 Expression in Fibroblasts via MicroRNA-29b-3p in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Journal of Cellular Physiology*, **235**, 8613-8625. <https://doi.org/10.1002/jcp.29706>
- [47] Nataliya, B., Mikhail, A., Vladimir, P., Olga, G., Maksim, V., Ivan, Z., *et al.* (2023) Mesenchymal Stromal Cells Facilitate Resolution of Pulmonary Fibrosis by miR-29c and miR-129 Inter cellular Transfer. *Experimental & Molecular Medicine*, **55**, 1399-1412. <https://doi.org/10.1038/s12276-023-01017-w>
- [48] Charoenphannathon, J.S., Wong, P.D., Royce, S.G., Jaffar, J., Westall, G.P., Wang, C., *et al.* (2025) Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Induce Inverse Dose-Dependent Anti-Fibrotic Effects in Human Myofibroblast Cultures and Bleomycin-Injured Mice with Pulmonary Fibrosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **190**, Article 118370. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2025.118370>
- [49] Li, Z., Liang, X., Guo, B., Mao, M., Wang, S., Yang, Q., *et al.* (2026) iPSC-MSC-Derived Exosomes Attenuate Pulmonary Fibrosis by Inhibiting Pulmonary Fibroblast Activation via Delivery of TRIM31. *International Journal of Biological Macromolecules*, **344**, Article 150587. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2026.150587>
- [50] Long, Y., Yang, B., Lei, Q., Gao, F., Chen, L., Chen, W., *et al.* (2024) Targeting Senescent Alveolar Epithelial Cells Using Engineered Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles to Treat Pulmonary Fibrosis. *ACS Nano*, **18**, 7046-7063. <https://doi.org/10.1021/acsnano.3c10547>

- [51] Li, M., Huang, H., Wei, X., Li, H., Li, J., Xie, B., *et al.* (2025) Clinical Investigation on Nebulized Human Umbilical Cord MSC-Derived Extracellular Vesicles for Pulmonary Fibrosis Treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **10**, Article No. 179. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02262-3>
- [52] Abreu, S.C., Lopes-Pacheco, M., Weiss, D.J. and Rocco, P.R.M. (2021) Mesenchymal Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles in Lung Diseases: Current Status and Perspectives. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 600711. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.600711>
- [53] Wang, Y., Zhu, J., Ma, Q., Zhou, W., Yang, L., Sheng, S., *et al.* (2025) Trends in Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Clinical Trials 2014-2024: Is Efficacy Optimal in a Narrow Dose Range? *Frontiers in Medicine*, **12**, Article 1625787. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1625787>
- [54] Ma, Y., Liu, X., Long, Y. and Chen, Y. (2022) Emerging Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles in Chronic Respiratory Diseases: An Overview of Recent Progress. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **10**, Article ID: 845042. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.845042>
- [55] Sung, S.E., Seo, M.S., Kang, K.K., Choi, J.H., Lee, S.J., Lim, J.H., *et al.* (2022) Isolation and Characterization of Extracellular Vesicle from Mesenchymal Stem Cells of the Epidural Fat of the Spine. *Asian Spine Journal*, **16**, 153-161. <https://doi.org/10.31616/asj.2021.0129>
- [56] Pincela Lins, P.M., Pirlet, E., Szymonik, M., Bronckaers, A. and Nelissen, I. (2023) Manufacture of Extracellular Vesicles Derived from Mesenchymal Stromal Cells. *Trends in Biotechnology*, **41**, 965-981. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2023.01.003>
- [57] Park, K., Lässer, C. and Lötvall, J. (2025) Extracellular Vesicles and the Lung: From Disease Pathogenesis to Biomarkers and Treatments. *Physiological Reviews*, **105**, 1733-1821. <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2024>