

工程化外泌体在肺纤维化靶向治疗中的研究进展

潘安萍¹, 王乙羽², 刘雨晴¹, 周艺祯¹, 安维玲², 孙念峰^{3*}, 李 昉^{1*}, 窦效伟¹

¹青岛科技大学前沿生物医药技术研究院, 山东 青岛

²青岛新都市生物科技有限公司, 山东 青岛

³北京大学人民医院青岛医院, 山东 青岛

收稿日期: 2026年6月29日; 录用日期: 2026年7月23日; 发布日期: 2026年8月3日

摘 要

肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)是慢性肺病发展的严重阶段, 其特征是肺间质内细胞外基质的过度沉积与组织结构破坏, 最终导致呼吸衰竭。而现有抗纤维化药物仅能延缓病程、无法逆转纤维化且副作用明显。外泌体是细胞分泌的脂质纳米囊泡, 具有良好的生物相容性、低免疫原性和穿透生物屏障的能力, 但天然外泌体存在靶向性不足、载药效率低、规模化制备困难等局限, 限制了其临床转化。工程化外泌体通过靶向修饰、药物负载优化及功能化改造, 为实现更精准、更高效、更安全的抗纤维化治疗提供了新策略。通过靶向修饰, 优化药物负载技术及功能改造, 提升了外泌体应用的精准性、效能与安全性, 推动外泌体疗法从“概念验证”迈向“精准干预”。本文系统梳理了PF的病理机制与关键治疗靶点, 重点归纳了工程化外泌体的构建策略、作用机制、临床前应用与协同增效效应, 并分析了当前面临的标准化生产、质量控制与长期安全性等挑战, 展望了合成生物学与人工智能驱动的智能外泌体发展方向, 旨在为PF的精准治疗提供理论参考与技术支持。

关键词

外泌体, 肺纤维化, 靶向治疗, 药物递送, 工程化外泌体

Research Progress on Engineered Exosomes in Targeted Therapy for Pulmonary Fibrosis

Anping Pan¹, Yiyu Wang², Yuqing Liu¹, Yizhen Zhou¹, Weiling An², Nianfeng Sun^{3*}, Fang Li^{1*}, Xiaowei Dou¹

¹Institute of Advanced Biomedical Technology, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao Shandong

²Qingdao New Metropolitan Biotechnology Co., Ltd., Qingdao Shandong

*通讯作者。

文章引用: 潘安萍, 王乙羽, 刘雨晴, 周艺祯, 安维玲, 孙念峰, 李昉, 窦效伟. 工程化外泌体在肺纤维化靶向治疗中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 149-160. DOI: 10.12677/acm.2026.1682781

Abstract

Pulmonary fibrosis (PF) is a severe stage in the progression of chronic lung diseases, characterized by excessive deposition of extracellular matrix within the pulmonary interstitium and destruction of tissue architecture, ultimately leading to respiratory failure. However, currently available antifibrotic drugs can only slow disease progression, fail to reverse established fibrosis, and are associated with notable side effects. Exosomes are lipid nanovesicles secreted by cells that possess good biocompatibility, low immunogenicity, and the ability to penetrate biological barriers; nevertheless, natural exosomes suffer from limitations such as insufficient targeting, low drug-loading efficiency, and difficulties in large-scale production, which restrict their clinical translation. Through targeted modification, optimized drug loading, and functionalization, engineered exosomes offer a new strategy for achieving more precise, more efficient, and safer antifibrotic therapy, providing a viable path to overcome the aforementioned challenges. Their core value lies in enhancing the precision, efficacy, and safety of treatment, thereby advancing exosome therapy from “proof of concept” toward “precise intervention”. This review systematically outlines the pathological mechanisms and key therapeutic targets of PF, focuses on summarizing the construction strategies, mechanisms of action, preclinical applications, and synergistic effects of engineered exosomes, and analyzes the current challenges in standardized production, quality control, and long-term safety. It further looks ahead to the development of intelligent exosomes driven by synthetic biology and artificial intelligence, aiming to provide theoretical reference and technical support for the precise treatment of PF.

Keywords

Exosomes, Pulmonary Fibrosis, Targeted Therapy, Drug Delivery, Engineered Exosomes

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

肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)是一种由肺泡外基质蛋白过度沉积引起的、以肺组织不可逆的结构和功能改变为特征的慢性、进行性肺部疾病[1]。目前临床现有药物(如吡非尼酮、尼达尼布)仅可延缓患者肺功能下降速度、降低急性加重风险,但无法逆转已形成的纤维化[2],而且存在明显的剂量依赖性副作用[3]。因此,开发一种能够实现病灶部位精准递送、干预纤维化发生发展的新型治疗策略至关重要。

外泌体是细胞分泌的纳米级囊泡,直径约为 30~150 nm,在大多数活细胞中通过胞吐作用主动分泌,具有良好的生物相容性、低免疫原性和跨越生物屏障的能力[4]。其大小、形态和组成在细胞间通讯中发挥着重要作用[5]。然而,天然外泌体存在靶向性不明确,药物装载效率低,规模化制备困难等局限[6],难以实现大规模、高均一性的标准化生产,这些问题严重限制了其临床转化的应用[7]。为了解决这一限制并提高药物生物利用度,工程化外泌体已成为一种新的治疗方法,其能够有效提升靶向准确性和药物

负载效率, 整体治疗效果和结构更加稳定[8]。主要方法是通过生物工程技术对外泌体进行改造, 使其具备主动识别病变组织的能力, 这样载药量和递送效率都有所提升。综上所述, 工程化策略即把外泌体从天然信号载体变成一个高效、精准的靶向递送系统。

与其他天然外泌体治疗综述不同, 本文主要聚焦于工程化策略本身, 即如何进行药物装载、靶向修饰与临床转化等。首先分析 PF 的核心病理机制与关键治疗靶点, 进而详细介绍工程化外泌体的构建策略与关键技术。在此基础上, 归纳它在精准递送、内容物释放等环节上是如何发挥抗纤维化作用, 最后总结临床前治疗效果和未来发展方向。需要指出的是, 目前缺少针对工程化外泌体的头对头研究, 其疗效优势尚需前瞻性研究验证。

2. PF 病理机制与治疗靶点

2.1. 核心病理进程

PF 是肺组织慢性损伤后因异常修复而导致的终末期病理改变, 外界刺激(如粉尘、感染等)可引发肺泡上皮细胞发生凋亡或坏死, 受损的肺泡上皮会释放促炎、促纤维化细胞因子, 驱动成纤维细胞活化并向肌成纤维细胞转化, 肌成纤维细胞会分泌大量的胶原蛋白、纤维连接蛋白等细胞外基质成分, 其可通过机械信号反馈刺激上皮细胞进一步损伤, 形成上皮-间质恶性循环[9], 最终导致肺泡结构被破坏、气体交换受阻、肺组织发生变化形成蜂窝样 PF [10] [11]。

2.2. 关键信号通路

TGF- β /Smad 是调控 PF 最经典通路, 它广泛参与调控细胞增殖、分化、凋亡及组织修复[12]。TGF- β 通过与细胞膜表面的 TGF- β RI 和 TGF- β RII 受体结合, 启动 SMAD 信号通路。该通路激活 SMAD2 和 SMAD3, 使其与 SMAD4 形成复合物并转移至细胞核内[13]。该复合物作为转录调节因子, 直接上调纤维连接蛋白、胶原蛋白及 α -平滑肌肌动蛋白等靶基因的表达。这些基因产物的增加直接推动了细胞外基质的过度沉积, 从而加剧组织纤维化。近年来, 一些研究揭示了调控 TGF- β /Smad 通路的新靶点和药物研发的新策略。Hu [14]等人利用蜂毒主要活性成分蜂毒肽通过与 PF 病理过程中高表达的共受体 NRP-1 特异性结合, 抑制 TGF- β /Smad 和 MAPK 信号通路, 阻断内皮间质转化, 从而减轻 PF。该研究精准阻断特定细胞类型的 TGF- β 信号, 为靶向治疗提供新思路。Zhao [15]等人证实 miR-207 通过靶向 Smad3 下调 TGF- β /Smad3 信号通路来抑制二氧化硅诱导的 PF, 为治疗 PF 提供新的潜在靶点。

2.2.1. Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt/ β -catenin 信号通路在调控细胞增殖、分化和迁移过程中起到关键作用[16], 它的核心机制是促进 β -catenin 在细胞质中稳定积累, 并且转移到细胞核中[17]。进入细胞核的 β -catenin 会和 TCF/LEF 转录因子结合, 进而调控一系列促纤维化基因的转录来推动纤维化进程。Shen [18]等证明, 利用 CRISPR/CasRx 系统靶向敲低 β -catenin 降解复合物中的骨架蛋白 Axin, 可特异性激活肺上皮细胞中的 Wnt/ β -catenin 信号, 促进肺泡再生并抑制纤维化进程, 为 PF 治疗和再生医学提供了新见解。Zhang [19]等人证明了骨髓间充质干细胞来源的外泌体通过下调 Wnt/ β -catenin 信号通路来抑制上皮-间质转化进程, 从而减轻二氧化硅诱导的 PF, 为无细胞疗法治疗 PF 提供依据。

TGF- β /Smad 和 Wnt/ β -catenin 信号通路之间存在着复杂的相互作用。研究发现[20], Wnt/ β -catenin 通路被激活后能增强 TGF- β 信号的下游转导, 还能强化它的促纤维化效应。反之, TGF- β 信号活化后也会正向调节 Wnt 通路的活性, 二者形成正反馈环路, 共同推动纤维化的持续进展。因此, 同时靶向这两条通路的交叉节点或根据细胞类型选择性调控单一通路, 已成为抗纤维化药物研发的前沿方向。

2.2.2. 自噬

自噬是细胞内一种高度保守的自我降解过程,对维持细胞稳态很重要[21]。近年来,线粒体自噬在肺纤维化发病机制中起着关键作用,特别是 PINK1 介导的线粒体自噬。研究表明,特发性肺纤维化(Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF)患者肺组织中的肌成纤维细胞存在显著的线粒体自噬受损,表现为 PINK1 表达下降和线粒体膜电位异常及 mtROS 积累, Lin [22]等人通过单细胞 RNA 测序发现, SFRP2 在 IPF 来源的肌成纤维细胞中特异性高表达,并通过自分泌方式发挥促纤维化作用。机制研究揭示, SFRP2 与 FZD5 结合,激活非经典 WNT-Ca²⁺ 信号通路,进而通过 PPP3/calcineurin 依赖的方式促使 PINK1 从线粒体外膜转位至内膜并发生降解,抑制 PINK1 介导的线粒体自噬启动。该研究进一步证实,在博来霉素诱导的肺纤维化小鼠模型中,敲低 SFRP2、使用 SFRP2 中和抗体或给予自噬诱导剂雷帕霉素,均可显著恢复线粒体自噬流、减少 mtROS 生成、抑制肌成纤维细胞活化,并减轻肺纤维化程度。这一方向为开发下一代 PF 精准疗法提供了新的思路,这也说明自噬是一个有潜力的治疗干预靶点。

2.3. 工程化外泌体的靶点定位

尽管外泌体已被证明具有一定的归巢效应和靶向能力,但在应用过程中,天然外泌体在靶向药物递送方面仍存在一定的局限性[23]。工程化外泌体是通过特定技术手段如膜表面修饰或内容物改造来实现靶向递送和精准治疗[11],靶点定位是工程化外泌体发挥精准治疗作用的前提。

工程化外泌体可干预的关键靶点如靶向活化的肌成纤维细胞, Yuan [24]等人成功构建了靶向肌成纤维细胞的 RDYH58 修饰的外泌体(RDYH58-exo),并负载 FK506 结合蛋白的小干扰 RNA (siFKBP10)。该研究的体内外实验结果表明, RDYH58-exo 比未修饰外泌体更容易靶向肌成纤维细胞,能有效下调 FKBP10 基因表达,抑制成纤维细胞活化、迁移及细胞外基质沉积,从而显著减轻博来霉素诱导的小鼠 PF 病理进程。其次是利用外泌体的天然靶向性, Li [25]等人研究主要围绕雾化人脐带间充质干细胞来源外泌体治疗 PF 的创新性、安全性、有效性及潜在机制。外泌体表面表达的 CXCR4 受体可以识别并结合其配体,实现对 PF 病灶的靶向富集,雾化吸入使 hUCMSC-EVs 直接沉积于肺部,提高局部药物浓度,减少全身副作用,尤其适用于肺部疾病的精准治疗。最后是协同递送策略, Chen [26]等人开发了一种基于 J774A.1 巨噬细胞来源外泌体吡非尼酮(PFD, Pirfenidone)递送系统(PFD-Exo)。该研究通过超声法将 PFD 负载于外泌体中,构建 PFD-Exo 递送系统,在硅肺小鼠模型中气管给药可靶向富集于肺部,显著减轻肺部炎症和胶原沉积,改善肺组织的病理损伤,机制研究表明,PFD-Exo 通过下调 SMAD3、上调 SMAD7 和 NOGGIN 调控 TGF- β 信号通路,发挥抗纤维化作用。同时, PFD-Exo 避免了游离 PFD 导致的体重下降等胃肠道副作用,对心、肝、脾、肾等主要器官无明显毒性,实现了药物与载体之间的双重协同作用。

综上所述,工程化外泌体的靶点定位最终目的是能突破屏障,找到并作用于驱动 PF 等疾病进展的特定细胞,实现治疗药物的精准投送。

3. 工程化外泌体的核心构建策略

3.1. 药物/活性分子的装载策略

3.1.1. 内源性装载

内源性装载策略是在外泌体的生物合成阶段,通过预处理母细胞或转染编码序列,从而使细胞产生外泌体时,便将目标分子包裹其中[27]。遗传工程方法是将编码目标小干扰 RNA,微小 RNA 或信使 RNA 的质粒转染至母细胞,这些核酸分子在胞内表达后可以被募集到多泡体中并最终包载进外泌体[28]。还有一种方法是改变母细胞的培养微环境,例如施加缺氧,炎症因子刺激或使用特定小分子药物预处理,主动调控母细胞的生理或病理状态从而使其分泌的外泌体内容物发生改变,富集特定的天然蛋白质、核酸

或脂质[29]。这种方法的优势在于能得到完整外泌体膜结构,生物相容性更高。但其局限性在于装载效率通常较低且工艺复杂,批次间一致性较难控制。

3.1.2. 外源性装载

外源性装载是在外泌体分离纯化后,通过物理或化学方法等各种技术将药物或活性分子从外部导入已成型的外泌体中[30]。该策略适用于各种难以通过内源性方式获取的合成药物、蛋白质及核酸,适用性更广。常用技术包括共孵育、电穿孔、超声处理等。

共孵育法是将药物或活性分子在一定时间内与外泌体共同孵育,使药物或活性分子通过渗透作用进入外泌体内部。该方法操作简单,对囊泡完整性的影响较小,但装载效率较低,且主要取决于小分子的极性[31]。

电穿孔法是指在外加电场的作用下使外泌体膜发生瞬时穿孔,从而将小分子药物或活性分子快速装载到外泌体中的方法。该方法装载效率较高,但可能对囊泡完整性造成一定破坏,影响外泌体的生物活性。所以,研究人员会将电穿孔后的外泌体孵育一段时间来恢复囊泡的完整性[32]。吉林大学[33]团队通过双刺激电穿孔系统结合纳秒电脉冲与超声波,高效制备并装载了多功能自噬抑制性免疫调节剂细胞外囊泡。该系统成功实现了 IL-7 mRNA 与抗 PD-L1 抗体的共递送,并借助 CD64 受体介导的抗体锚定与酶控释放策略,在非小细胞肺癌模型中显著抑制肿瘤自噬、恢复 MHC-I 表达、激活 T 细胞与 NK 细胞免疫应答,最终在原位肿瘤及人源化 PDX 模型中表现出优异的抗肿瘤效果与免疫重塑能力,为非小细胞肺癌免疫治疗提供新型协同递送策略。

超声法是指通过超声探头施加机械剪切力来使外泌体膜变形,从而实现小分子药物或活性分子装载到外泌体中,通常在声波处理结束后经 37℃ 培养 1 小时左右,外泌体膜就可以恢复[34]。该方法对囊泡完整性的影响较小,但装载效率受超声波强度和作用时间的影响较大。Yuan [35]等人聚焦特发性 PF 的治疗,提出了一种新型治疗策略即采用超声微流控法将靶向热休克蛋白 47 的 siRNA 装载至人胚胎肾细胞来源的外泌体中(EXO-siHSP47)。该方法负载效率达 31.1%,优于孵育、电穿孔和超声等传统方法,且对外泌体粒径和膜电位影响最小。

3.2. 靶向修饰策略

3.2.1. 基因工程修饰

基因工程修饰是提升外泌体靶向性强有力的方法,不仅效率高而且生物相容性好。具体方法是通过基因编辑技术改造外泌体母细胞,制备具有工程表面的外泌体以增强其靶向特异性[36]。例如,PF 病灶区域高表达的整合素 $\alpha v \beta 6$,利用该靶点可提升递送载体在病变部位的累积[37]。近年来,基于慢病毒或质粒转染的基因工程方法已成为实现外泌体定向修饰的常用手段。Long 等人[38]通过慢病毒转染间充质干细胞,构建了表面表达 CD38 抗原受体的工程化外泌体(CD38-ARM-MS-C-EVs),CD38-ARM-MS-C-EVs 通过精准靶向衰老 AEC2 细胞、调节 NAD⁺ 代谢及抑制上皮-间质转化,成为具有临床潜力的 PF 治疗候选制剂,也为干细胞来源外泌体的靶向工程改造提供了技术参考。

3.2.2. 化学修饰

化学修饰是提升外泌体靶向性的重要策略之一,通过在外泌体膜表面共价或非共价连接靶向分子,可使其主动识别肺纤维病灶中过表达的特定受体。与基因工程修饰相比,化学修饰无需复杂的细胞转染,可直接对已纯化的外泌体进行改造,且能连接多种类型的靶向配体。点击化学因其高效、特异和生物正交的特性,成为共价连接的理想选择,如 DBCO 与叠氮化物的环加成反应。此外,疏水相互作用也是一种常用的化学修饰方法。通过将靶向配体与外泌体膜上的疏水基团进行连接,可以增强外泌体与靶细胞

的相互作用。如将 DSPE-PEG-配体直接孵育插入外泌体脂双层,也是一种简便常用的非共价方法[39]。化学修饰具有操作灵活、负载效率高且可组合多种功能分子的优点,但化学偶联可能导致靶向配体随机取向,影响其与受体的结合,从而降低靶向效率,还有过度的化学处理可能影响外泌体膜的完整性和天然生物学功能。

3.2.3. 膜融合技术

膜融合技术旨在将天然外泌体与功能化的合成脂质体通过物理方法进行融合,从而实现对天然外泌体膜成分和功能的增强[40]。该技术整合双方优势即外泌体提供良好的生物相容性、低免疫原性和潜在的天然靶向能力,脂质体则提供高载药量、灵活的表面修饰,从而协同改善外泌体的长循环特性和组织穿透能力[41]。此策略为构建高度复杂、多功能集成的工程化外泌体提供了强大平台,但其工艺复杂,且融合产物的均一性与表征仍是当前的技术难点。

4. 工程化外泌体在 PF 治疗中的应用机制

4.1. 精准递送与靶向富集

精准靶向的实现核心在于修饰后外泌体表面的靶向配体与肺组织病变细胞表面过量表达的特定受体结合而发挥作用。研究表明,气管内给药工程化外泌体,可使其在硅肺小鼠的肺部有效富集,显著提升疗效并避免全身副作用[26]。中国科学院宁波材料所团队 2025 年研发的仿生囊泡平台,为囊泡构建了一层带负电的致密核酸外壳,有效减少了它在气道黏液中的吸附,显著提高了向肺组织深部的递送效率[42]。另一项研究开发了一种雾化吸入的牛奶外泌体药物递送系统,用于装载能沉默 TGF- β 1 基因的 siRNA。实验证明,该系统能高效地将药物靶向递送至肺部,减轻小鼠模型的 PF 症状,并提高其生存率。这为 PF 治疗提供了一种新颖、高效且低毒的治疗策略[43]。

这种主动靶向能力与优化后的递送途径相结合,还能产生极强的协同增效作用。研究表明,雾化吸入的外泌体可高效直达肺泡,局部药物浓度比静脉注射高。这种高浓度局部富集不仅直接增强了抗纤维化疗效,更关键的是能避免或大幅减少药物在其他器官的多余分布,有效降低潜在的全身性副作用[26]。

4.2. 多层次抗纤维化机制

4.2.1. 调控免疫微环境

在 PF 中,失衡的免疫微环境,特别是 M2 型促纤维化巨噬细胞过度活化是驱动疾病进展的核心环节。在 PF 早期, M1 型主导炎症反应,而疾病持续期则转变为 M2 型主导, M2 型巨噬细胞可分泌多种细胞因子如转化生长因子- β (TGF- β),这些细胞因子能进一步促进成纤维细胞活化及细胞外基质沉积,是驱动 PF 进程的关键因素[44]。因此,逆转 M2 型巨噬细胞的极化状态,已成为 PF 治疗的重要靶向方向。Zhang [45]等人研究发现新的巨噬细胞亚群,构建了一种靶向“ExoMMP19 + ExoTx”双外泌体递送系统,气管雾化吸入这两种外泌体,有效抑制线粒体的分裂,缓解 PF。其次外泌体富集的特定 miRNA 如 let-7a-5p [46],能靶向巨噬细胞内的信号通路,抑制其 M1 向 M2 型极化从而提升肺功能。

4.2.2. 促进组织修复与再生

工程化外泌体在组织修复与再生领域的应用,已突破单纯药物递送的传统策略,形成多元化创新策略。除通过载体功能装载保护性分子外,直接借助天然纳米颗粒自身的生物活性作为修复剂,成为极具转化潜力的研究方向[47]。湖南中医药大学团队的研究证实,源于鲜桔梗的外泌体样纳米颗粒(PG-ELNs)具备天然肺部靶向特性,可作为多靶点的天然纳米修复剂来发挥作用[48]。其核心机制在于纳米颗粒能够被肺泡巨噬细胞特异性摄取,通过双重调控巨噬细胞极化,同时重新编程糖酵解等关键代谢通路,最终

显著下调肺组织中 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子的表达水平,减轻肺泡上皮细胞损伤,为肺组织修复构建稳定的微环境。所以,构建一种兼具精准靶向和多重修复功能的工程化外泌体,有望使 PF 治疗从延缓疾病迈向促进康复,为患者带来提供新希望。

4.3. 工程化外泌体与传统疗法的协同效应

工程化外泌体作为高度可编程的智能递送载体,其与传统疗法联用展现出的增效减毒潜力,已成为 PF 治疗领域的前沿策略。这种协同通过外泌体的智能递送特性,不仅改善现有药物的靶向性与生物利用度,还实现物理治疗、免疫调节等新型疗法与传统药物的精准协同[11]。例如, Cai 等人[49]开发了一种脂肪干细胞来源的外泌体负载尼达尼布的给药系统(Exo-Nin),研究发现该系统比单独使用尼达尼布或外泌体更能显著改善 PF,其机制主要是通过下调 TGF- β /Smad 通路抑制内皮间质转化、减轻氧化应激,同时提升药物靶向性、降低毒副作用。重庆医科大学团队构建了一种重编程外泌体,用于协同光动力疗法与免疫治疗,该载体能特异性靶向肿瘤细胞,在缓解肿瘤缺氧的同时,还能原位释放 PD-L1 抗体并重编程巨噬细胞,从而多维度重塑纤维化伴随的免疫抑制微环境,实现物理杀伤与免疫激活的联动,在技术层面,通过新型支架蛋白(如 LEAP)在外泌体表面展示双特异性抗体,可将其直接改造为细胞衔接器,为精确调控肺内免疫细胞互作提供了通用平台[50]。

5. 临床前研究进展与临床转化

5.1. 体外模型研究

体外模型实验是筛选和验证工程化外泌体机制的核心环节。TGF- β 1 诱导的成纤维细胞活化模型可直接评估工程化外泌体对纤维化核心效应细胞的干预。Yuan 等人[51]以人肺成纤维细胞为研究对象,发现 miR-770-5p 在 TGF- β 1 诱导下表达下调,过表达 miR-770-5p 可显著抑制 TGF- β 1 诱导的肺成纤维细胞的增殖、迁移和细胞周期进展以及纤维化标志物的表达,证实 TGFBR1 是 miR-770-5p 的直接靶标,沉默 TGFBR1 可阻断 TGF- β 1/Smad 信号通路、抑制细胞活化,而过表达 TGFBR1 能逆转 miR-770-5p 的抗纤维化作用。

上皮细胞损伤模型可用于阐明病理状态下细胞间通讯机制。Li 等人[52]的研究发现,用二氧化硅刺激支气管上皮细胞后,其释放的外泌体中 miR-494-3p 含量升高,这些外泌体可被成纤维细胞摄取,其中 miR-494-3p 通过靶向抑制 BMPR2,破坏 TGF- β /Smad 通路平衡,从而驱动成纤维细胞增殖、迁移、活化和胶原沉积。此外,下调 miR-494-3p 或过表达 BMPR2 均可以缓解二氧化硅诱导的 PF,为 PF 的治疗提供了新靶点。

5.2. 体内动物模型研究

临床前动物模型是评估工程化外泌体治疗 PF 疗效的前提。博来霉素诱导的啮齿类动物模型仍然是评估工程化外泌体在 PF 临床前研究平台中的黄金标准,它再现了人类疾病中的一些生理和病理特性如炎症、成纤维细胞活化和细胞外基质过度沉积等[8]。然而,这一模型并不能完全模拟人类 PF 的复杂性,但工程化外泌体的治疗潜力远远超越了博来霉素模型的范围,其治疗效果可通过肺组织病理学、生化指标、炎症调控及肺功能等多方面验证。一项研究提供了一种创新的递送策略[28]即开发了一种富含装载 miR-29 外泌体的液体细胞外基质(miR-29-Exo-ECM),对博来霉素诱导的 PF 小鼠气管给药后能有效下调 TGF- β /Smad 信号通路,显著改善 PF 程度。

在辐射、二氧化硅诱导 PF 模型中也展现出强大的抗纤维化功效。Zhang 等人[53]研发了一种 SARS-CoV-2-S-RBD 和 miR-486-5p 修饰的间充质干细胞来源工程化外泌体(miR-486-RBD-MS-Exo),该外泌体

通过靶向抑制 SMAD2 基因表达、激活 Akt 磷酸化,发挥抗纤维化作用。在体内实验中,该工程化外泌体能延长放射性 PF 小鼠生存期,改善肺组织病理损伤和纤维化程度。另一项研究表明[54]源于肺组织的肺球细胞外泌体(LSC-Exo)在二氧化硅诱导的小鼠 PF 模型中展现出卓越的治疗潜力,通过雾化吸入 LSC-Exo 能显著减轻 PF,恢复肺泡结构,减少胶原蛋白的沉积和肌成纤维细胞的增殖,还可促进肺泡上皮细胞和血管修复,改善肺功能并且没有明显的毒副作用,为工程化外泌体治疗 PF 提供天然载体选择。

体内动物模型研究证实,无论是通过装载治疗性分子、优化细胞来源还是构建复合递送系统,工程化外泌体均能通过多途径有效缓解 PF 的病理过程,这些临床前数据为临床转化奠定了至关重要的基础。

5.3. 临床转化与面临的挑战

临床转化的根本目的是克服现有临床药物如吡非尼酮、尼达尼布等生物利用度低、副作用大的问题,而工程化外泌体通过对递送系统的改进或开发全新的靶向治疗来解决这个问题。比如前面提及的通过超声装载吡非尼酮的巨噬细胞外泌体进行气管内给药,在硅肺模型中显著提升了肺部药物的浓度并减少了全身的副作用,通过将脂肪间充质干细胞来源的外泌体作为尼达尼布的载体,比单独使用尼达尼布或外泌体更能显著改善 PF 且降低毒副作用。这为老药新用的转化提供了可靠的临床前数据。

目前,针对外泌体治疗 PF 的临床试验仍处于早期阶段,多数已完成的临床试验主要聚焦于急性肺损伤相关疾病如 ARDS、COVID-19 肺炎等,并已显示出良好的安全性和初步疗效,这为工程化外泌体应用于 PF 的治疗积累了重要的前期数据。

间充质干细胞来源的外泌体免疫调节作用的机制探索性研究是由德国乌尔姆大学发起的观察性研究[55],旨在探索间充质干细胞来源外泌体治疗 COVID-19 后 PF 的潜力。研究通过采集重症 COVID-19 患者(WHO 分级 ≥ 4 级)的全血在体外与外泌体共培养,进而分析免疫表型、细胞因子释放及 mRNA 表达谱的变化,以验证其减轻过度炎症、促进抗纤维化通路的假设。该研究代表了将间充质干细胞来源的外泌体用于纤维化疾病治疗的早期临床探索,重点在于阐明其免疫调节机制,为后续治疗性临床试验提供了重要的理论基础。清华大学团队完成了人体临床试验[25],I 期临床试验显示,24 例患者接受雾化 hUCMSC-EVs 治疗后,无严重不良事件,生命体征、血液学、肝肾功能等指标均无显著异常,证实了该疗法的安全性和耐受性。胎盘来源 MSC 治疗 IPF 的 I 期安全性研究是在澳大利亚完成的单中心、非随机、剂量递增 I 期试验[56],评估了静脉输注胎盘来源 MSCs 治疗中重度特发性 PF 的安全性与可行性。

当前研究表明,外泌体治疗 PF 具有良好的安全性和临床应用前景。从 COVID-19 相关肺损伤到 PF,从静脉给药到更具靶向性的雾化吸入,临床试验正在逐步深入。但从实验室走向临床,工程化外泌体在生产工艺层面仍存在具体瓶颈:无论是药物装载还是表面靶向修饰,均依赖复杂的技术,难以保证外泌体的活性和稳定性。同时分离纯化流程繁琐、规模化制备困难,不同方法所得产物差异较大,难以标准化生产。这些工艺层面的难题,是制约其临床转化的直接障碍。

6. 小结

工程化外泌体以其优异的天然靶向性、低免疫原性、良好的药物负载效率以及整体治疗效能,为突破 PF 传统治疗局限提供了新策略。通过基因工程、化学修饰及膜融合等技术,工程化外泌体可实现向肺组织病变部位与特定细胞的精准递送,其治疗机制涵盖调控免疫微环境、抑制纤维化核心进程及促进组织修复与再生等多个方面。

尽管临床前研究在体内与体外模型中已取得了显著效果,但该技术的临床转化仍面临多重挑战:生产工艺尚难标准化,修饰过程还带来免疫原性评估、质量控制、监管分类以及长期安全性及耐受性缺乏系统评估等。未来需在标准化研究、监管框架完善及长期安全性追踪等方面协同发力,推动其临床应用

的规范化。

与此同时, 跨学科融合有望进一步提升其抗纤维化疗效并加速临床转化。例如, 可借助合成生物学的 CRISPR/Cas9 基因编辑技术等, 构建可响应肺部病灶微环境的智能外泌体, 使其在感知炎症、低氧等信号时自动释放药物, 实现按需治疗; 亦可利用人工智能整合多种数据库和多组学数据, 筛选出与成纤维细胞活化及抗纤维化作用相关性最高的 RNA 分子, 并装载至外泌体中, 从而提升治疗的效率和靶向精准性。总之, 随着技术的持续发展与临床验证的不断深入, 工程化外泌体有望为 PF 患者带来新的希望。

参考文献

- [1] Wijsenbeek, M. (2020) Progress in the Treatment of Pulmonary Fibrosis. *The Lancet Respiratory Medicine*, **8**, 424-425. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30062-x](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30062-x)
- [2] Finnerty, J.P., Ponnuswamy, A., Dutta, P., Abdelaziz, A. and Kamil, H. (2021) Efficacy of Antifibrotic Drugs, Nintedanib and Pirfenidone, in Treatment of Progressive Pulmonary Fibrosis in Both Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) and Non-IPF: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Pulmonary Medicine*, **21**, Article No. 411. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01783-1>
- [3] Saito, S., Alkhatib, A., Kolls, J.K., Kondoh, Y. and Lasky, J.A. (2019) Pharmacotherapy and Adjunctive Treatment for Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). *Journal of Thoracic Disease*, **11**, S1740-S1754. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.04.62>
- [4] 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>
- [5] Zhang, T., Zhang, M., Yang, L., Gao, L. and Sun, W. (2023) Potential Targeted Therapy Based on Deep Insight into the Relationship between the Pulmonary Microbiota and Immune Regulation in Lung Fibrosis. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1032355. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1032355>
- [6] Nija, R.J. and Nithya, T.G. (2025) Pulmonary Fibrosis and Exosomes: Pathways to Treatment. *Molecular Biology Reports*, **52**, 749. <https://doi.org/10.1007/s11033-025-10855-y>
- [7] 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>
- [8] 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>
- [9] Selman, M. and Pardo, A. (2020) The Leading Role of Epithelial Cells in the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Cellular Signalling*, **66**, Article ID: 109482. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2019.109482>
- [10] Mei, Q., Liu, Z., Zuo, H., Yang, Z. and Qu, J. (2022) Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Update on Pathogenesis. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 797292. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.797292>
- [11] 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>
- [12] Nanri, Y., Nunomura, S., Terasaki, Y., Yoshihara, T., Hirano, Y., Yokosaki, Y., *et al.* (2020) Cross-Talk between Transforming Growth Factor- β and Periostin Can Be Targeted for Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **62**, 204-216. <https://doi.org/10.1165/rncmb.2019-0245oc>
- [13] Hua, H., You, J., Wu, Y., Chen, J., Lee, H., Chen, B., *et al.* (2025) Involvement of ADAM17-Dependent MUC1-CT Activation in TGF- β -Induced EZH2 Expression in Human Lung Fibroblasts and in Ovalbumin-Induced Airway Fibrosis in Mice. *Biochemical Pharmacology*, **239**, Article ID: 117036. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2025.117036>
- [14] Hu, M., Wan, Y., Chen, J., Zhang, C., Li, S., Shan, B., *et al.* (2026) Modulation of Endothelial-to-Mesenchymal Transition via NRP-1 Targeting with Melittin Attenuates Pulmonary Fibrosis. *Materials Today Bio*, **36**, Article ID: 102659. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2025.102659>
- [15] Zhao, J., Li, S., Du, S., Han, G., Li, H., Shao, B., *et al.* (2025) miR-207 Suppresses the Progression of SiO₂-Induced Pulmonary Fibrosis by Targeting Smad3 to Regulate the TGF- β 1/Smad3 Signaling Pathway in C57BL/6 Mice. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, **39**, e70170. <https://doi.org/10.1002/jbt.70170>
- [16] Wu, J.R., *et al.* (2025) Wnt Signaling Pathway in Lung Aging and Aging-Related Chronic Lung Diseases. *Biogerontology*, **27**, Article No. 23. <https://doi.org/10.1007/s10522-025-10367-z>
- [17] Jiang, M., Hou, J., Chai, Q., Yin, S. and Liu, Q. (2025) Mechanism of β -Catenin in Pulmonary Fibrosis Following SARS-

- CoV-2 Infection. *Cells*, **14**, Article No. 394. <https://doi.org/10.3390/cells14060394>
- [18] Shen, S., Wang, P., Wu, P., Huang, P., Chi, T., Xu, W., *et al.* (2024) CasRx-Based Wnt Activation Promotes Alveolar Regeneration While Ameliorating Pulmonary Fibrosis in a Mouse Model of Lung Injury. *Molecular Therapy*, **32**, 3974-3989. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2024.09.008>
- [19] Zhang, E., Geng, X., Shan, S., Li, P., Li, S., Li, W., *et al.* (2021) Exosomes Derived from Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Reverse Epithelial-Mesenchymal Transition Potentially via Attenuating Wnt/ β -Catenin Signaling to Alleviate Silica-Induced Pulmonary Fibrosis. *Toxicology Mechanisms and Methods*, **31**, 655-666. <https://doi.org/10.1080/15376516.2021.1950250>
- [20] Shi, J., Li, F., Luo, M., Wei, J. and Liu, X. (2017) Distinct Roles of Wnt/ β -Catenin Signaling in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Mediators of Inflammation*, **2017**, Article ID: 3520581. <https://doi.org/10.1155/2017/3520581>
- [21] Yang, X., Jin, N., Wang, Y., Yao, Y., Wang, Y., Li, T., *et al.* (2021) Macroautophagy Supports Sonic Hedgehog Signaling by Promoting Patched1 Degradation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Cell Research*, **1868**, Article ID: 119124. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2021.119124>
- [22] Lin, Y., Lei, T., Jia, Y., Yao, M., Wang, X., Huang, S., *et al.* (2026) Autocrine SFRP2 (Secreted Frizzled Related Protein 2) Enhances Lung Myofibroblast Fibrogenic Activity by Suppressing PINK1-Mediated Mitophagy Initiation. *Autophagy*, **22**, 1333-1350. <https://doi.org/10.1080/15548627.2026.2642341>
- [23] Li, L., Wang, F., Zhu, D., Hu, S., Cheng, K. and Li, Z. (2025) Engineering Exosomes and Exosome-Like Nanovesicles for Improving Tissue Targeting and Retention. *Fundamental Research*, **5**, 851-867. <https://doi.org/10.1016/j.fmre.2024.03.025>
- [24] Yuan, R., Mu, Z., Zhang, H., Tian, Y., Xin, Q., Tu, Q., *et al.* (2025) RDYH58 Functional Exosomes Targeting Myofibroblasts Loaded with siFKBP10 for Inhibition of Collagen Biosynthesis and Secretion of IPF. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **15**, 6681-6697. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2025.08.017>
- [25] 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>
- [26] Chen, Z., Yun, X., Tian, J., Li, F., Zhang, Z., Meng, J., *et al.* (2025) Engineering Macrophage-Derived Exosome to Deliver Pirfenidone: A Novel Approach to Combat Silicotic Pulmonary Fibrosis. *Advanced Healthcare Materials*, **14**, e2403227. <https://doi.org/10.1002/adhm.202403227>
- [27] Li, T., Li, X., Han, G., Liang, M., Yang, Z., Zhang, C., *et al.* (2022) The Therapeutic Potential and Clinical Significance of Exosomes as Carriers of Drug Delivery System. *Pharmaceutics*, **15**, Article No. 21. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010021>
- [28] Yu, Y.Z., Liu, X.Z., Zhao, Z., Xu, Z., Qiao, Y., Zhou, Y., *et al.* (2021) The Extracellular Matrix Enriched with Exosomes for the Treatment on Pulmonary Fibrosis in Mice. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 747223. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.747223>
- [29] Dong, Z., Fu, Y., Cai, Z., Dai, H. and He, Y. (2025) Recent Advances in Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes for Regulating Macrophage Polarization. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1525466. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1525466>
- [30] Chen, Z., Xiong, M., Tian, J., Song, D., Duan, S. and Zhang, L. (2024) Encapsulation and Assessment of Therapeutic Cargo in Engineered Exosomes: A Systematic Review. *Journal of Nanobiotechnology*, **22**, Article No. 18. <https://doi.org/10.1186/s12951-023-02259-6>
- [31] Zeng, H., Guo, S., Ren, X., Wu, Z., Liu, S. and Yao, X. (2023) Current Strategies for Exosome Cargo Loading and Targeting Delivery. *Cells*, **12**, Article No. 1416. <https://doi.org/10.3390/cells12101416>
- [32] Wu, G., Zhang, J., Zhao, Q., Zhuang, W., Ding, J., Zhang, C., *et al.* (2020) Molecularly Engineered Macrophage-Derived Exosomes with Inflammation Tropism and Intrinsic Heme Biosynthesis for Atherosclerosis Treatment. *Angewandte Chemie International Edition*, **59**, 4068-4074. <https://doi.org/10.1002/anie.201913700>
- [33] Wang, S., Chen, J., Cui, Y., Xing, J., Liu, J., Jiang, H., *et al.* (2026) Multifunctional Extracellular Vesicles Inhibiting Autophagy Ameliorate Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **16**, 1022-1045. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2025.12.013>
- [34] Le Saux, S., Aarass, H., Lai-Kee-Him, J., Bron, P., Armengaud, J., Miotello, G., *et al.* (2020) Post-Production Modifications of Murine Mesenchymal Stem Cell (mMSC) Derived Extracellular Vesicles (EVs) and Impact on Their Cellular Interaction. *Biomaterials*, **231**, Article ID: 119675. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119675>
- [35] Yuan, R., Mu, Z., Zhang, H., Guo, J., Tian, Y., Xin, Q., *et al.* (2025) Ultrasonic Microfluidic Method Used for siHSP47 Loaded in Human Embryonic Kidney Cell-Derived Exosomes for Inhibiting TGF- β 1 Induced Fibroblast Differentiation and Migration. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article No. 382. <https://doi.org/10.3390/ijms26010382>

- [36] Liu, F., Xia, C., Yu, H., Yang, X., Ge, L. and Ye, C. (2026) Engineering Exosomes for Cancer Therapy-Modification Technologies and Subcellular Targeting Strategies: A Review. *International Journal of Pharmaceutics: X*, **11**, Article ID: 100473. <https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2025.100473>
- [37] Ding, H., Cui, Y., Yang, J., Li, Y., Zhang, H., Ju, S., *et al.* (2023) ROS-Responsive Microneedles Loaded with Integrin α 6-Blocking Antibodies for the Treatment of Pulmonary Fibrosis. *Journal of Controlled Release*, **360**, 365-375. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.03.060>
- [38] 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>
- [39] Gabaran, S.G., Ghasemzadeh, N., Rahnema, M., Karatas, E., Akbari, A. and Rezaie, J. (2025) Functionalized Exosomes for Targeted Therapy in Cancer and Regenerative Medicine: Genetic, Chemical, and Physical Modifications. *Cell Communication and Signaling*, **23**, Article No. 265. <https://doi.org/10.1186/s12964-025-02268-y>
- [40] 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>
- [41] Sato, Y., Zhang, W., Baba, T., Chung, U. and Teramura, Y. (2024) Extracellular Vesicle-Liposome Hybrids via Membrane Fusion Using Cell-Penetrating Peptide-Conjugated Lipids. *Regenerative Therapy*, **26**, 533-540. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2024.07.006>
- [42] Lou, S., Ma, J., Fu, P., Li, L., Huang, J., Jing, F., *et al.* (2025) Lung-Penetrating Biomimetic Extracellular Vesicle Spherical Nucleic Acids for Pulmonary Fibrosis Therapy through ROS Scavenging and Anti-Inflammatory Effects. *Aggregate*, **6**, e70086. <https://doi.org/10.1002/agt2.70086>
- [43] Qiu, C., Zhao, Z.Y., Xu, C.L., Yuan, R., Ha, Y., Tu, Q., *et al.* (2024) Nebulized Milk Exosomes Loaded with siTGF- β 1 Ameliorate Pulmonary Fibrosis by Inhibiting EMT Pathway and Enhancing Collagen Permeability. *Journal of Nanobiotechnology*, **22**, Article No. 434. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02721-z>
- [44] Kang, J., Hua, P., Wu, X. and Wang, B. (2024) Exosomes: Efficient Macrophage-Related Immunomodulators in Chronic Lung Diseases. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **12**, Article ID: 1271684. <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1271684>
- [45] Zhang, W., Wan, Z., Qu, D., Sun, W., Zhang, L., Liang, Y., *et al.* (2024) Profibrogenic Macrophage-Targeted Delivery of Mitochondrial Protector via Exosome Formula for Alleviating Pulmonary Fibrosis. *Bioactive Materials*, **32**, 488-501. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.09.019>
- [46] Chen, S., Chen, Y., Li, P., Cheng, T., Chu, Y., Shen, Y., *et al.* (2024) Engineered Extracellular Vesicles Carrying Let-7a-5p for Alleviating Inflammation in Acute Lung Injury. *Journal of Biomedical Science*, **31**, Article No. 30. <https://doi.org/10.1186/s12929-024-01019-4>
- [47] Gao, C., Chen, Y., Wen, X., Han, R., Qin, Y., Li, S., *et al.* (2025) Plant-Derived Exosome-Like Nanoparticles in Tissue Repair and Regeneration. *Journal of Materials Chemistry B*, **13**, 2254-2271. <https://doi.org/10.1039/d4tb02394c>
- [48] Fu, J., Liu, Z., Feng, Z., Huang, J., Shi, J., Wang, K., *et al.* (2025) Platycodon Grandiflorum Exosome-Like Nanoparticles: The Material Basis of Fresh Platycodon Grandiflorum Optimality and Its Mechanism in Regulating Acute Lung Injury. *Journal of Nanobiotechnology*, **23**, Article No. 270. <https://doi.org/10.1186/s12951-025-03331-z>
- [49] Cai, L.Y., Wang, J., Yi, X., Yu, S., Wang, C., Zhang, L., *et al.* (2024) Nintedanib-Loaded Exosomes from Adipose-Derived Stem Cells Inhibit Pulmonary Fibrosis Induced by Bleomycin. *Pediatric Research*, **95**, 1543-1552. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03024-7>
- [50] Chen, R., Kang, Z., Li, W., Xu, T., Wang, Y., Jiang, Q., *et al.* (2024) Extracellular Vesicle Surface Display of α PD-L1 and α CD3 Antibodies via Engineered Late Domain-based Scaffold to Activate T-Cell Anti-Tumor Immunity. *Journal of Extracellular Vesicles*, **13**, e12490. <https://doi.org/10.1002/jev2.12490>
- [51] Yuan, J., Li, P., Pan, H., Xu, Q., Xu, T., Li, Y., *et al.* (2021) Mir-770-5p Inhibits the Activation of Pulmonary Fibroblasts and Silica-Induced Pulmonary Fibrosis through Targeting TGFBR1. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **220**, Article ID: 112372. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112372>
- [52] Li, Y., Xu, H., Wang, Y., Zhu, Y., Xu, K., Yang, Z., *et al.* (2024) Epithelium-Derived Exosomes Promote Silica Nanoparticles-Induced Pulmonary Fibroblast Activation and Collagen Deposition via Modulating Fibrotic Signaling Pathways and Their Epigenetic Regulations. *Journal of Nanobiotechnology*, **22**, Article No. 331. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02609-y>
- [53] Zhang, W., Wen, L., Du, L., Liu, T.T., Sun, Y., Chen, Y., *et al.* (2024) S-RBD-Modified and miR-486-5p-Engineered Exosomes Derived from Mesenchymal Stem Cells Suppress Ferroptosis and Alleviate Radiation-Induced Lung Injury and Long-Term Pulmonary Fibrosis. *Journal of Nanobiotechnology*, **22**, Article No. 662. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02830-9>

-
- [54] Dinh, P.C., Paudel, D., Brochu, H., Popowski, K.D., Gracieux, M.C., Cores, J., *et al.* (2020) Inhalation of Lung Spheroid Cell Secretome and Exosomes Promotes Lung Repair in Pulmonary Fibrosis. *Nature Communications*, **11**, Article No. 1064. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14344-7>
 - [55] Zou, Y., Zhou, Y., Li, G., Dong, Y. and Hu, S. (2025) Clinical Applications of Extracellular Vesicles: Recent Advances and Emerging Trends. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **13**, Article ID: 1671963. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2025.1671963>
 - [56] Chambers, D.C., Enever, D., Ilic, N., Sparks, L., Whitelaw, K., Ayres, J., *et al.* (2014) A Phase 1b Study of Placenta-Derived Mesenchymal Stromal Cells in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respirology*, **19**, 1013-1018. <https://doi.org/10.1111/resp.12343>