

## 外泌体介导急性肺损伤免疫调节的研究进展

李嘉琪 刘名倬 胡咏 郭光华

南昌大学第一附属医院烧伤科, 江西南昌 330006

通信作者: 郭光华, Email: guogh2000@hotmail.com

**【摘要】** 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征 (ALI/ARDS) 是由各种病因导致的呼吸系统疾病, 发病率和病死率高。外泌体可以通过旁分泌途径介导细胞通讯, 转移蛋白质、脂质、核酸等, 干预受体细胞的生物学功能。据报道, 多种细胞来源的外泌体在 ALI/ARDS 炎症模型中均可发挥免疫调节作用。本文就外泌体参与 ALI/ARDS 免疫调节的可能机制及治疗手段进行综述。

**【关键词】** 急性肺损伤; 急性呼吸窘迫综合征; 外泌体; 免疫调节

**基金项目:** 国家自然科学基金 (81760342, 81960352); 江西省自然科学基金 (20171ACB20031); 江西省青年科学基金 (20192BAB215029); 江西省重点研发计划项目 (20171ACG70004); 江西省科学技术研究项目 (GTT160019)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200408-00262

### Research progress on exosome-mediated immune regulation of acute lung injury

Li Jiaqi, Liu Mingzhuo, Hu Yong, Guo Guanghua

Department of Burn, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi, China

Corresponding author: Guo Guanghua, Email: guogh2000@hotmail.com

**【Abstract】** Acute lung injury/acute respiratory distress syndrome (ALI/ARDS) is a respiratory disorder with high morbidity and mortality caused by various causes. Exosomes can mediate cell communication through paracrine pathways, transfer proteins, lipids, nucleic acids, etc., and interfere with the biological functions of recipient cells. Various cell-derived exosomes have been reported to play an immunomodulatory role in the ALI/ARDS inflammatory model. This article reviews the mechanism of exosomes involved in immune regulation of ALI/ARDS and possible therapeutic approaches.

**【Key words】** Acute lung injury; Acute respiratory distress syndrome; Exosome; Immune regulation

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81760342, 81960352); Jiangxi Provincial Natural Science Foundation of China (20171ACB20031); Jiangxi Provincial Youth Science Foundation of China (20192BAB215029); Key Research and Development Program of Jiangxi Province of China (20171ACG70004); Jiangxi Provincial Science and Technology Research Project of China (GTT160019)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200408-00262

外泌体是由多种细胞内吞分泌的直径为 40~100 nm 的小囊泡。大量研究证实, 外泌体通过旁分泌作用, 在多种疾病中发挥分子诊断<sup>[1]</sup>、靶向治疗<sup>[2]</sup>、组织修复<sup>[3]</sup>等作用, 在临床诊疗中具有极大的潜能。近年来, 有研究者将外泌体用于炎症性疾病进行抗炎治疗。Zhao 等<sup>[4]</sup>研究发现, 来源于脂肪干细胞的外泌体携带信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3), 通过激活精氨酸酶-1 来促进巨噬细胞向抗炎的 M2 表型极化, 从而减轻炎症; 小胶质细胞外泌体通过运载微小 RNA-124-3p (microRNA-124-3p, miR-124-3p) 靶向受损的神经元, 抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号转导通路, 从而抑制创伤性脑损伤后的神经元炎症<sup>[5]</sup>。现聚焦于外泌体在急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征 (acute lung injury/acute respiratory distress syndrome, ALI/ARDS) 免疫调节中发挥的作用及其临床潜能, 着眼于外泌体参与其中的机制, 即外泌体携带转运 miRNA 发挥调控作用、间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 来源外泌体改变炎症因子水平, 以及外泌体用于 ALI/ARDS 临床治疗, 旨在为外泌体用于 ALI/ARDS 治疗提供新思路。

### 1 外泌体

**1.1 定义与分类:** 外泌体是一系列脂质双层膜状囊泡结构, 直径约 40~100 nm, 于 1983 年首次被报道<sup>[6]</sup>。根据国际细胞外囊泡学会 (International Society for Extracellular Vesicles, ISEV) 2018 年发布的《细胞外囊泡研究最低要求》(Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018, MISEV 2018) 的最新定义, 细胞外囊泡为从细胞中自然释放的颗粒, 根据大小、密度、表征分为不同亚型<sup>[7]</sup>。以往针对细胞囊泡的众多研究均依照囊泡的直径和分泌方式将其分为起源于内吞的外泌体 (直径约 40~100 nm)、直接由质膜分泌的微粒 (直径约 100~1 000 nm) 以及由凋亡细胞产生的凋亡小体 (直径 500~2 000 nm) 等<sup>[8]</sup>。

**1.2 产生机制与生物学特性:** 细胞向内出芽产生早期内体, 经高尔基体作用形成晚期内体, 释放到细胞外形成外泌体<sup>[9]</sup>。上皮细胞、免疫细胞、干细胞、肿瘤细胞等细胞都可分泌外泌体, 不同细胞产生的外泌体具有不同的理化性质, 携带各自的蛋白质、脂质、核酸等, 传递给受体细胞, 在生理病理调节中发挥作用<sup>[10-11]</sup>。外泌体通过呈递抗原和转移主要组织

相容性复合物进行免疫调节<sup>[12]</sup>;与细胞上的膜受体结合,在细胞间进行信号传递;也可直接与靶细胞表面融合,将细胞因子等内容物递送到靶细胞内,发挥运载作用。外泌体的典型标志蛋白主要为四跨膜蛋白生物标志物(CD9、CD63)以及凋亡相关蛋白6抗体Alix、Flotillin-1和Tsg101<sup>[13]</sup>。

## 2 ALI/ARDS 与外泌体

**2.1 ALI/ARDS 的特点:**ALI是由心源性以外的肺内外因素导致的急性呼吸衰竭。随着肺内炎症反应被激活,大量免疫细胞募集、活化并释放细胞因子,加剧炎症<sup>[14]</sup>,使肺部血管、上皮受损,肺微血管通透性增加;肺泡腔内液体渗出,形成肺水肿,进一步发展为ARDS<sup>[15]</sup>。部分重症ALI/ARDS患者可能长期伴有肺纤维化、肺部功能异常等<sup>[16]</sup>。ALI/ARDS病因主要包括严重肺部感染、吸入有毒气体、脓毒症等<sup>[17]</sup>。

**2.2 治疗难点和可能的解决方法:**目前临床上对ALI/ARDS尚无特效疗法,主要治疗手段是寻找和解除原发病,以及针对临床表现的对症治疗,如抗炎治疗、机械通气治疗等<sup>[18]</sup>。持续机械通气和大潮气量通气可能引起肺损伤<sup>[19]</sup>,导致二次伤害,如呼吸机相关性肺炎等<sup>[20]</sup>。寻找针对ALI早期的有效干预手段,使其在进一步演变为ARDS之前得到控制,是临床上亟待解决的问题。

近年来,对外泌体的大量研究证实了其在多种疾病治疗中可能的应用前景,如外泌体在肿瘤生长、转移中起到重要作用<sup>[21]</sup>。Sandfeld-Paulsen等<sup>[1]</sup>通过分析肺癌患者外泌体蛋白质谱发现了数种高表达的标志物。分离和鉴定患者外周血中肿瘤细胞来源的外泌体可实现肿瘤的早期诊断<sup>[22]</sup>,是诊断肿瘤和判断肿瘤复发的一个理想标志物<sup>[23]</sup>,有较高的敏感度和特异度<sup>[24]</sup>。Kim等<sup>[2]</sup>通过气道递送外泌体包裹的紫杉醇对肺癌进行靶向治疗,结果显示外泌体与肿瘤灶几乎完全共定位。外泌体也有利于血管内皮的增生和血管重建<sup>[25]</sup>,有助于组织缺血后的修复和重建<sup>[3]</sup>,通过刺激细胞增殖、促进血管生成,维持干细胞的形态,促进组织修复<sup>[26]</sup>。外泌体也被证实具有免疫调节的能力,可能在炎症反应和自身免疫疾病中发挥巨大潜能。

## 3 外泌体干预 ALI/ARDS 免疫调节的机制

**3.1 外泌体运载miRNA:**miRNA是一类小分子非编码RNA,

在转录之后发挥功能,可以调节mRNA的稳定性以及蛋白质的翻译,是基因表达中重要的调节剂<sup>[27]</sup>。Shao等<sup>[28]</sup>研究发现,MSC来源的外泌体高表达miR-29和miR-24,注入心肌梗死大鼠体内可以改善心脏功能,减轻炎症,抑制纤维化。外泌体依赖miRNA来促进视网膜神经细胞的存活和轴突再生<sup>[29]</sup>。外泌体是小分子RNA的运载体,富含高水平miRNA,miRNA被递送到靶细胞,可介导对细胞功能的调节作用。在ALI/ARDS中,来源于内皮祖细胞的外泌体可以调节肺内皮细胞受体的功能,促进其增殖、迁移、血管生成,有助于保护肺上皮屏障的完整性,从而减轻肺水肿,减少肺中性粒细胞浸润<sup>[30-31]</sup>。有研究提示,这一调节作用可能是因为外泌体内富集的miR-126通过激活蛋白激酶B(Akt)信号通路来下调磷酸肌醇3激酶调控亚基2(phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 2,PIK3R2)、高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1)和血管内皮生长因子 $\alpha$ (vascular endothelial growth factor  $\alpha$ , VEGF $\alpha$ )的表达水平<sup>[30]</sup>;或是靶向抑制带EVH1域名的快速发育生长因子同源蛋白-1(sprouty related EVH1 domain containing 1, SPRED-1),诱导Raf激酶/细胞外信号调节激酶(extracellular Signal regulated protein kinase, ERK)磷酸化<sup>[31]</sup>(表1)。外泌体含有高水平的miRNA,能减少ALI/ARDS相关基因表达,也能诱导各种免疫细胞的功能,或促进肺部修复和血管生成。而当异常因素作用于肺部细胞时,所产生的外泌体也会通过运载miRNA发挥破坏作用,如经过烟雾处理的人肺泡上皮细胞释放的外泌体富含miR-21,靶向肿瘤抑制因子pVHL,调控低氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )水平升高,促进气道成纤维细胞向肌成纤维细胞分化,从而促进气道重塑<sup>[35]</sup>。

**3.2 MSC来源外泌体诱导巨噬细胞极化:**在ALI/ARDS的早期炎症阶段,各类免疫细胞活性增强,分泌大量促炎因子参与免疫调节<sup>[36]</sup>,导致免疫应答过度增强。在炎症应答的过程中,MSC来源外泌体可以通过不同机制影响免疫细胞的增殖、聚集,调控炎症因子水平,抑制免疫细胞的抗炎活性,其中对巨噬细胞的诱导最为明显<sup>[32-34]</sup>(表1)。

Willis等<sup>[37]</sup>证实,MSC来源外泌体可以通过影响巨噬细胞的极化来增加抗炎相关的M2型巨噬细胞,减少促炎相

表1 多种来源外泌体通过miRNA发挥免疫调节的作用

文献来源	miRNA	外泌体来源	模型	功能和机制
Zhou等 <sup>[30]</sup>	miR-126-3p、 miR-126-5p	EPC	LPS 气管诱导小鼠 ALI	增加上皮紧密连接蛋白的表达,减少 PIK3R2、HMGB1 和 VEGF $\alpha$ 的表达
Wu等 <sup>[31]</sup>	miR-126	EPC	LPS 气管诱导小鼠 ALI	增强 Raf 激酶/ERK 信号通路,从而促进肺内皮增殖、迁移和血管生成
Song等 <sup>[32]</sup>	miR-146a	IL-1 $\beta$ 预处理的 MSC	CLP 诱发脓毒症小鼠	促进肺、肝巨噬细胞向 M2 型极化
Yi等 <sup>[33]</sup>	miR-30b-3p	MSC	肺内注入 LPS 致小鼠 ALI	促进 MLE-12 细胞增殖、抑制凋亡;抑制 SAA3 的表达,缓解急性炎症
Li等 <sup>[34]</sup>	miR-124-3p	MSC	胸部电击致大鼠 ALI	抑制 P2X7 表达,从而改善氧化应激损伤,抑制炎症反应

注:miRNA为微小RNA,EPC为内皮祖细胞,LPS为脂多糖,ALI为急性肺损伤,PIK3R2为磷酸肌醇3激酶调控亚基2, HMGB1为高迁移率族蛋白B1, VEGF $\alpha$ 为血管内皮生长因子 $\alpha$ , ERK为细胞外信号调节激酶, IL-1 $\beta$ 为白细胞介素-1 $\beta$ , CLP为盲肠结扎穿孔术, MSC为间充质干细胞, MLE-12细胞为II型肺泡上皮细胞, SAA3为血清淀粉样蛋白A3, P2X7为嘌呤能受体P2X配体门控离子通道7

关的 M1 型巨噬细胞,从而改善肺高氧血症相关炎症。这一变化可能是由于外泌体内的金属硫蛋白 2 被巨噬细胞摄取,从而诱导巨噬细胞向 M2b 极化<sup>[38]</sup>。脂肪 MSC 来源外泌体则通过激活转录因子 MafB 和 STAT6 来发挥诱导作用<sup>[39]</sup>。在调节过程中,外泌体抑制了巨噬细胞中 Toll 样受体信号转导,有助于调节巨噬细胞的抗炎功能,同时影响细胞因子分泌,上调抗炎细胞因子白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)的表达,下调 IL-2、IL-12 等的表达<sup>[40]</sup>。此外,MSC 来源外泌体还可下调 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )的表达,上调 IL-10 的表达,进一步抑制髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)的活性,进而减少中性粒细胞的迁移和侵袭<sup>[38]</sup>。

**3.3 建立诱饵外泌体:**诱饵外泌体是指通过敲低或增强某一基因来建立稳定的细胞株,获取到由该细胞株分泌的高表达某膜蛋白的外泌体,这种外泌体能与特定小分子物质相结合并将其清除,从而发挥诱捕作用。Duong 等<sup>[41]</sup>构建了膜表面表达重组人 1 型肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor type 1, TNFR1)的外泌体,它能特异性结合促炎因子 TNF- $\alpha$ ,拮抗 TNF- $\alpha$  产生的促炎作用。也有研究显示,自噬相关蛋白 16 样蛋白 1(autophagy related protein 16 like protein 1, ATG16L1)敲低人肺泡上皮细胞株 A549 所衍生的外泌体含有较高水平的去整合素金属蛋白酶 10,可以有针对性地清除细菌的  $\alpha$  毒素、保护宿主细胞,提高耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染小鼠的存活率<sup>[42]</sup>。此外,外泌体有很高的运输力和很强的穿透力,可穿透各种生物屏障,如血脑屏障等<sup>[43]</sup>,因而理论上是一个极具优势的载体。

目前,针对诱饵外泌体的研究还处于早期阶段,对其进一步的探索和研究,或许可以找到更多炎症因子和其他有害物质的诱饵外泌体,从而更有针对性、更高效地发挥抑炎作用。

#### 4 外泌体用于 ALI/ARDS 的治疗

多种细胞来源的外泌体均显示出其明显的抗促炎因子以及诱导免疫细胞的作用,如羊膜上皮细胞来源的外泌体可以抑制中性粒细胞的 MPO 活性<sup>[44]</sup>。诱饵外泌体的成功构建和抗炎效用的明确验证,或许预示了新型外泌体制剂的临床应用前景。

利用外泌体进行 ALI/ARDS 的治疗,不仅可以向体内输入外源性的外泌体,而且可以清除有增强免疫反应功能的内源性的外泌体,从而达到抑制肺内和全身炎症的目的。在炎症发生发展的过程中,炎性细胞所产生的外泌体有进一步促进炎症激活的作用,通过清除炎性细胞产生的外泌体可以在一定程度上控制炎症爆发。在缺血/再灌注损伤大鼠模型中,肠系膜淋巴细胞来源的外泌体被证实可以导致健康小鼠肺损伤<sup>[45]</sup>。通过抑制哮喘小鼠外泌体的生成,可以减少炎性细胞浸润,降低炎症因子水平<sup>[46]</sup>。

ALI/ARDS 早期控制及干预炎症的产生和演变,可以有效减轻肺组织损伤,保护肺组织及其功能,因此可以为临床治疗提供新方向。与细胞治疗相比,外泌体不仅更容易存储,

无任何毒性、生物相容性和免疫惰性,而且产生免疫排斥的可能性更低,有其巨大优势<sup>[47]</sup>;同时,与微粒相比,外泌体在体内抑制浆细胞分化、降低炎症反应的作用更强<sup>[48]</sup>。

#### 5 问题与展望

在本次综述中,我们讨论了外泌体运载 miRNA、MSC 来源外泌体诱导巨噬细胞极化、建立诱饵外泌体,这 3 种参与调控 ALI/ARDS 免疫调节的可能机制,以及将其应用于临床治疗的前景。外泌体在细胞间通讯的独特性及无细胞治疗最大程度避免免疫排斥的这一优势,使其可能成为未来治疗 ALI/ARDS 患者的一种优先选择。但是,在运用于临床治疗之前,外泌体还有许多机制研究尚未完善,许多技术问题仍需解决。例如:不同细胞在不同环境和不同刺激下所分泌的外泌体存在差异;如何制成稳定、易于运输和储存以及适合临床使用的外泌体制剂尚未明确。因此,我们迫切需要对外泌体的获取和制备做出进一步的改进并投入临床试验,不断对其进行优化。已有许多研究团队进行了外泌体制剂的临床试验: Mendt 等<sup>[49]</sup>研制出大规模生产的标准程序,生产的稳定外泌体制剂具有靶向抑制癌基因 Kras 的功能,可有效提高胰腺癌小鼠存活率。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Sandfeld-Paulsen B, Jakobsen KR, Bæk R, et al. Exosomal proteins as diagnostic biomarkers in lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2016, 11 (10): 1701-1710. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.05.034.
- [2] Kim MS, Haney MJ, Zhao Y, et al. Development of exosome-encapsulated paclitaxel to overcome MDR in cancer cells [J]. Nanomedicine, 2016, 12 (3): 655-664. DOI: 10.1016/j.nano.2015.10.012.
- [3] Mathiyalagan P, Liang Y, Kim D, et al. Angiogenic mechanisms of human CD34<sup>+</sup> stem cell exosomes in the repair of ischemic hindlimb [J]. Circ Res, 2017, 120 (9): 1466-1476. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310557.
- [4] Zhao H, Shang Q, Pan Z, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells attenuate adipose inflammation and obesity through polarizing M2 macrophages and beiging in white adipose tissue [J]. Diabetes, 2018, 67 (2): 235-247. DOI: 10.2337/db17-0356.
- [5] Huang S, Ge X, Yu J, et al. Increased miR-124-3p in microglial exosomes following traumatic brain injury inhibits neuronal inflammation and contributes to neurite outgrowth via their transfer into neurons [J]. FASEB J, 2018, 32 (1): 512-528. DOI: 10.1096/fj.201700673R.
- [6] Pan BT, Johnstone RM. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes *in vitro*: selective externalization of the receptor [J]. Cell, 1983, 33 (3): 967-978. DOI: 10.1016/0092-8674(83)90040-5.
- [7] Théry C, Witwer KW, Aikawa E, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines [J]. J Extracell Vesicles, 2018, 7 (1): 1535750. DOI: 10.1080/20013078.2018.1535750.
- [8] EL Andaloussi S, Mäger I, Breakefield XO, et al. Extracellular vesicles: biology and emerging therapeutic opportunities [J]. Nat Rev Drug Discov, 2013, 12 (5): 347-357. DOI: 10.1038/nrd3978.
- [9] Booth AM, Fang Y, Fallon JK, et al. Exosomes and HIV gag bud from endosome-like domains of the T cell plasma membrane [J]. J Cell Biol, 2006, 172 (6): 923-935. DOI: 10.1083/jcb.200508014.
- [10] Cocucci E, Meldolesi J. Ectosomes and exosomes: shedding the confusion between extracellular vesicles [J]. Trends Cell Biol, 2015, 25 (6): 364-372. DOI: 10.1016/j.tcb.2015.01.004.
- [11] Simpson RJ, Jensen SS, Lim JW. Proteomic profiling of exosomes: current perspectives [J]. Proteomics, 2008, 8 (19): 4083-4099. DOI: 10.1002/pmic.200800109.
- [12] Greening DW, Gopal SK, Xu R, et al. Exosomes and their roles in

- immune regulation and cancer [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2015, 40: 72–81. DOI: 10.1016/j.semdb.2015.02.009.
- [13] Mathivanan S, Ji H, Simpson RJ. Exosomes: extracellular organelles important in intercellular communication [J]. *J Proteomics*, 2010, 73 (10): 1907–1920. DOI: 10.1016/j.jprot.2010.06.006.
- [14] 何流漾, 郑建洲, 夏蕾, 等. 炎症反应在 ARDS 中的作用机制研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (7): 651–655. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.07.017.
- He LY, Zheng JZ, Xia L, et al. Research advances of the role of inflammatory responses in ARDS [J]. *Chin Crit Care Med*, 2017, 29 (7): 651–655. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.07.017.
- [15] ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition [J]. *JAMA*, 2012, 307 (23): 2526–2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
- [16] 陈梦媛, 高巨. 急性呼吸窘迫综合征患者机械通气相关肺纤维化机制及治疗新进展 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2016, 37 (9): 842–846. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2016.09.018.
- Chen MY, Gao J. Mechanical ventilation-associated lung fibrosis in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and new progress of treatment [J]. *Int J Anesth Resus*, 2016, 37 (9): 842–846. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2016.09.018.
- [17] 伍冬冬, 潘频华, 覃庆武. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征发病机制研究进展 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38 (7): 524–527. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2015.07.013.
- Wu DD, Pan PH, Qin QW. Research progress on pathogenesis of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2015, 38 (7): 524–527. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2015.07.013.
- [18] 刘涉泐, 周干. 急性呼吸窘迫综合征的诊断及呼吸支持治疗进展 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2019, 26 (2): 247–250. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.02.029.
- Liu SY, Zhou G. A review on progress of diagnosis and respiratory support therapy of acute respiratory distress syndrome [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2019, 26 (2): 247–250. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.02.029.
- [19] González-López A, Albaiceta GM. Repair after acute lung injury: molecular mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *Crit Care*, 2012, 16 (2): 209. DOI: 10.1186/cc11224.
- [20] Umbrello M, Formenti P, Bolgiagli L, et al. Current concepts of ARDS: a narrative review [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 18 (1): 64. DOI: 10.3390/ijms18010064.
- [21] Zhang X, Yuan X, Shi H, et al. Exosomes in cancer: small particle, big player [J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8: 83. DOI: 10.1186/s13045-015-0181-x.
- [22] Cui S, Cheng Z, Qin W, et al. Exosomes as a liquid biopsy for lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2018, 116: 46–54. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.12.012.
- [23] Tang Y, Qiao G, Xu E, et al. Biomarkers for early diagnosis, prognosis, prediction, and recurrence monitoring of non-small cell lung cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 4527–4534. DOI: 10.2147/OTT.S142149.
- [24] Cazzoli R, Buttitta F, Di Nicola M, et al. microRNAs derived from circulating exosomes as noninvasive biomarkers for screening and diagnosing lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8 (9): 1156–1162. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318299ac32.
- [25] Chen CY, Rao SS, Ren L, et al. Exosomal DMBT1 from human urine-derived stem cells facilitates diabetic wound repair by promoting angiogenesis [J]. *Theranostics*, 2018, 8 (6): 1607–1623. DOI: 10.7150/thno.22958.
- [26] Lai RC, Arslan F, Lee MM, et al. Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Stem Cell Res*, 2010, 4 (3): 214–222. DOI: 10.1016/j.scr.2009.12.003.
- [27] O'Connell RM, Rao DS, Chaudhuri AA, et al. Physiological and pathological roles for microRNAs in the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10 (2): 111–122. DOI: 10.1038/nri2708.
- [28] Shao L, Zhang Y, Lan B, et al. MiRNA-sequence indicates that mesenchymal stem cells and exosomes have similar mechanism to enhance cardiac repair [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 4150705. DOI: 10.1155/2017/4150705.
- [29] Mead B, Tomarev S. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells-derived exosomes promote survival of retinal ganglion cells through miRNA-dependent mechanisms [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6 (4): 1273–1285. DOI: 10.1002/sctm.16-0428.
- [30] Zhou Y, Li P, Goodwin AJ, et al. Exosomes from endothelial progenitor cells improve outcomes of the lipopolysaccharide-induced acute lung injury [J]. *Crit Care*, 2019, 23 (1): 44. DOI: 10.1186/s13054-019-2339-3.
- [31] Wu X, Liu Z, Hu L, et al. Exosomes derived from endothelial progenitor cells ameliorate acute lung injury by transferring miR-126 [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 370 (1): 13–23. DOI: 10.1016/j.yexcr.2018.06.003.
- [32] Song Y, Dou H, Li X, et al. Exosomal miR-146a contributes to the enhanced therapeutic efficacy of interleukin-1 $\beta$ -primed mesenchymal stem cells against sepsis [J]. *Stem Cells*, 2017, 35 (5): 1208–1221. DOI: 10.1002/stem.2564.
- [33] Yi X, Wei X, Lv H, et al. Exosomes derived from microRNA-30b-3p-overexpressing mesenchymal stem cells protect against lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting SAA3 [J]. *Exp Cell Res*, 2019, 383 (2): 111454. DOI: 10.1016/j.yexcr.2019.05.035.
- [34] Li QC, Liang Y, Su ZB. Prophylactic treatment with MSC-derived exosomes attenuates traumatic acute lung injury in rats [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316 (6): L1107–L1117. DOI: 10.1152/ajplung.00391.2018.
- [35] 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. DOI: 10.7150/thno.27876.
- [36] Albright JM, Davis CS, Bird MD, et al. The acute pulmonary inflammatory response to the graded severity of smoke inhalation injury [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40 (4): 1113–1121. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182374a67.
- [37] Willis GR, Fernandez-Gonzalez A, Anastas J, et al. Mesenchymal stromal cell exosomes ameliorate experimental bronchopulmonary dysplasia and restore lung function through macrophage Immunomodulation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197 (1): 104–116. DOI: 10.1164/rccm.201705-0925OC.
- [38] Liu H, Liang Z, Wang F, et al. Exosomes from mesenchymal stromal cells reduce murine colonic inflammation via a macrophage-dependent mechanism [J]. *JCI Insight*, 2019, 4 (24): e131273. DOI: 10.1172/jci.insight.131273.
- [39] Heo JS, Choi Y, Kim HO. Adipose-derived mesenchymal stem cells promote M2 macrophage phenotype through exosomes [J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019: 7921760. DOI: 10.1155/2019/7921760.
- [40] Phinney DG, Di Giuseppe M, Njah J, et al. Mesenchymal stem cells use extracellular vesicles to outsource mitochondria and shuttle microRNAs [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8472. DOI: 10.1038/ncomms9472.
- [41] Duong N, Curley K, Brown A, et al. Decoy exosomes as a novel biologic reagent to antagonize inflammation [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 3413–3425. DOI: 10.2147/IJN.S196975.
- [42] Keller MD, Ching KL, Liang FX, et al. Decoy exosomes provide protection against bacterial toxins [J]. *Nature*, 2020, 579 (7798): 260–264. DOI: 10.1038/s41586-020-2066-6.
- [43] Yuan D, Zhao Y, Banks WA, et al. Macrophage exosomes as natural nanocarriers for protein delivery to inflamed brain [J]. *Biomaterials*, 2017, 142: 1–12. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.07.011.
- [44] Tan JL, Lau SN, Leaw B, et al. Amnion epithelial cell-derived exosomes restrict lung injury and enhance endogenous lung repair [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2018, 7 (2): 180–196. DOI: 10.1002/sctm.17-0185.
- [45] Kojima M, Gimenes-Junior JA, Chan TW, et al. Exosomes in postshock mesenteric lymph are key mediators of acute lung injury triggering the macrophage activation via Toll-like receptor 4 [J]. *FASEB J*, 2018, 32 (1): 97–110. DOI: 10.1096/fj.201700488R.
- [46] 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, e1–14. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.12.1565.
- [47] Basu J, Ludlow JW. Exosomes for repair, regeneration and rejuvenation [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2016, 16 (4): 489–506. DOI: 10.1517/14712598.2016.1131976.
- [48] Cosenza S, Toupet K, Maumus M, et al. Mesenchymal stem cells-derived exosomes are more immunosuppressive than microparticles in inflammatory arthritis [J]. *Theranostics*, 2018, 8 (5): 1399–1410. DOI: 10.7150/thno.21072.
- [49] Mendt M, Kamerkar S, Sugimoto H, et al. Generation and testing of clinical-grade exosomes for pancreatic cancer [J]. *JCI Insight*, 2018, 3 (8): e99263. DOI: 10.1172/jci.insight.99263.