

外泌体微小 RNA 在调节急性肺损伤 / 急性呼吸窘迫综合征发病机制中的研究进展

陈灵双¹ 吕俊² 张先明¹

¹ 贵州医科大学附属医院呼吸与危重症医学科, 贵阳 550004; ² 济南市妇幼保健院产科, 山东济南 250000

通信作者: 张先明, Email: 13078524367@163.com

【摘要】 急性肺损伤 / 急性呼吸窘迫综合征 (ALI/ARDS) 是由肺内、肺外直接或间接因素导致的进展快、病死率高的急性危重症疾病, 主要表现为肺泡上皮细胞、血管内皮细胞的弥漫性受损。ALI/ARDS 发病机制复杂, 过度的炎症反应以及肺组织内皮细胞、上皮细胞通透性增加引起的肺泡-毛细血管屏障破坏被认为是其关键的发病机制。目前 ALI/ARDS 仍以支持治疗为主, 但仅能改善症状, 对预后的治疗效果不佳, 因此需要对其发病机制的上游调节机制进一步研究, 以期寻找更安全有效的治疗策略, 改善预后。外泌体微小 RNA (miRNA) 是直径约 40~150 nm 的细胞外囊泡, 其内含有一类非编码单链 RNA 分子, 可对细胞内多种生物过程产生转录后调节作用, 从而参与调节多种疾病的病理生理过程, 包括 ALI/ARDS。大量研究表明, 外泌体可作为载体将蛋白质、核酸等物质转运至受体细胞, 并发挥生物学效应以及参与细胞通讯。近期研究发现, 在 ALI/ARDS 的相关模型中, 外泌体可将 miRNA 运送至肺泡上皮细胞、内皮细胞、巨噬细胞以及中性粒细胞内, 对自噬、焦亡、凋亡、增殖、炎症信号通路以及巨噬细胞的极化、中性粒细胞的活化等生物过程发挥重要的调节作用, 从而进一步加重或缓解 ALI/ARDS。甚至, 随着“工程化”技术的出现, 原生外泌体 miRNA 的不足得到改进, 使外泌体 miRNA 在治疗 ALI/ARDS 方面拥有巨大潜力。因此, 本文重点阐述外泌体 miRNA 在肺泡上皮细胞、内皮细胞、巨噬细胞、中性粒细胞中调节 ALI/ARDS 发病机制的研究进展, 为 ALI/ARDS 的治疗提供新思路。

【关键词】 急性肺损伤; 急性呼吸窘迫综合征; 微小 RNA; 外泌体

基金项目: 国家自然科学基金 (82360021); 国家自然科学基金培育项目 (20NSP038); 贵州省科技计划项目 (ZK2022-450)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240802-00659

Research advances of exosomal micrornas in regulating the pathogenesis of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome

Chen Lingshuang¹, Lyu Jun², Zhang Xianming¹

¹Department of Respiratory Medicine, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; ²Department of Obstetrics, Jinan Maternal and Child Health Hospital, Jinan 250000, Shandong, China

Corresponding author: Zhang Xianming, Email: 13078524367@163.com

【Abstract】 Acute lung injury/acute respiratory distress syndrome (ALI/ARDS) is a severe critical condition marked by rapid progression and high fatality. It results from direct/indirect lung-related or systemic triggers, leading to widespread injury of lung epithelial and endothelial cells. Its pathogenesis involves uncontrolled inflammation and breakdown of the lung's blood-air barrier due to leaky blood vessels and epithelial damage. Current management of ALI/ARDS remains primarily supportive, offering symptomatic relief but limited improvement in prognosis, necessitating deeper exploration of upstream pathogenic mechanisms to identify safer and more effective therapies. Exosomal microRNAs (miRNA), small extracellular vesicles (40–150 nm) containing non-coding single-stranded RNAs, regulate post-transcriptional cellular processes and participate in ALI/ARDS pathophysiology. Studies reveal that exosomes transport proteins, nucleic acids, and miRNAs to recipient cells, mediating intercellular communication. In ALI/ARDS models, exosomal miRNAs delivered to alveolar epithelial cells, endothelial cells, macrophages, and neutrophils critically modulate autophagy, pyroptosis, apoptosis, proliferation, inflammatory signaling, macrophage polarization, and neutrophil activation, either exacerbating or alleviating disease progression. Recent advances in engineering techniques have enhanced the therapeutic potential of exosomal miRNAs by overcoming limitations of natural exosomes. This review focuses on exosomal miRNA-mediated regulation of ALI/ARDS pathogenesis across key cell types, providing insights for novel therapeutic strategies.

【Key words】 Acute lung injury; Acute respiratory distress syndrome; MicroRNA; Exosome

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82360021); National Natural Science Foundation Cultivate Project of Guizhou Medical University (20NSP038); Science and Technology Plan Project of Guizhou Province of China (ZK2022-450)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240802-00659

急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 是一种以弥漫性肺间质和肺泡水肿为特征的疾病, 常见的病因包括脓毒症、肺炎、胃内容物误吸、休克等^[1]; 其病理上表现为弥漫性上皮、内皮细胞受损而导致的透明膜形成和广泛的肺水肿。ALI 发病机制复杂, 过度的炎症反应、肺泡-毛细血管屏障破坏被认为是其关键的发病机制。而急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 作为 ALI 同一疾病过程更为严重的阶段, 其级联式放大的炎症反应更为强烈, 对肺泡-毛细血管屏障的破坏也更为显著。目前 ALI/ARDS 在治疗上尚缺乏特异性的方案, 仍以机械通气、液体管理、适当的抗菌药物以及皮质类固醇等为主, 其中机械通气被认为是可以改善重度 ARDS 患者生存率的支持治疗, 但目前 ALI/ARDS 的病死率仍然居高不下, 重度 ALI/ARDS 患者的病死率高达 40% 以上^[2]。

微小 RNA (microRNA, miRNA) 是高度保守的非编码单链 RNA 分子, 长约 18~22 个核苷酸, 通过与 mRNA 互补配对, 从而抑制其翻译来调节细胞过程的基因表达, 如细胞增殖、分化、代谢或凋亡、DNA 的甲基化或修复等。研究表明, miRNA 为调节 ALI/ARDS 发病机制的关键介质^[3]。

外泌体是由各种细胞分泌的直径为 40~150 nm 的细胞外囊泡, 稳定存在于多种体液中^[4]。外泌体在 1983 年首次被发现时被认为是细胞排出的废物; 随着进一步研究发现, 外泌体可作为载体将蛋白质、脂质、核酸等转运至受体细胞, 通过融合或内吞的方式与受体细胞结合介导着细胞间的通讯, 发挥着生物学效应^[5-7]。目前已有大量文献报道, 外泌体可将 miRNA 转运至肺泡上皮细胞、内皮细胞、巨噬细胞以及中性粒细胞, 对 ALI/ARDS 的进展发挥着重要的调节作用, 现将相关研究进行综述。

1 外泌体 miRNA 与肺泡上皮细胞

肺泡上皮细胞分为 I 型和 II 型。I 型肺泡上皮细胞呈扁平样, 覆盖了肺泡 95% 的面积, 参与肺泡与毛细血管之间的气体交换; II 型肺泡上皮细胞呈立方体样, 占肺泡面积的 5%, 分泌并调节肺泡表面活性物质的代谢, 并在 I 型肺泡上皮细胞损伤时分化为 I 型肺泡上皮细胞^[8]。此外, 肺泡上皮细胞还参与维持肺泡-毛细血管屏障的完整性。故肺泡上皮细胞功能障碍会使肺泡表面活性物质减少并破坏肺泡屏障的稳定性, 是 ALI/ARDS 进展的重要因素。

1.1 调控肺泡上皮细胞的通道蛋白: 肺泡液清除率下降是 ALI 的特征之一。肺泡上皮细胞钠通道 (epithelial sodium channel, ENaC) 是驱动钠离子进行跨上皮重吸收和形成离子梯度并促进肺泡液体排出肺泡的主要力量。研究发现, 在上皮细胞内肉豆蔻酰化富丙氨酸 C 激酶底物蛋白 (myristoylated alanine-rich C-kinase substrate, MARCKS) 的失活可激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 通路并上调 ENaC 的表达, 但 MARCKS 的上游调控机制仍需进一步探索^[9-10]。另一项研究发现, 在 ALI 上皮细胞模型中使用细胞外小囊泡 miR-34c 处理组 γ -ENaC 的表达较未使用组明显升高, 并且在使用 miR-34c

模拟物的 ALI 小鼠模型中, 肺组织水肿明显减轻; 根据生物学信息分析及荧光素酶基因实验证实, miR-34c 通过与 MARCKS 的 3'-非翻译区结合并抑制 MARCKS 的表达, 活化下游 PI3K/Akt 通路, 参与 ENaC 的调控^[11]。其他研究显示, 在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 处理的小鼠上皮细胞中, 使用外泌体 miR-199a-3p 可上调 ENaC mRNA 表达, 其潜在机制可能是通过靶向抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的表达来完成的^[12]。

1.2 调控上皮细胞的炎症反应: 研究显示, ALI 模型小鼠经气管滴入富含 miR-671-5p 的细胞外小囊泡后肺组织白细胞介素 (interleukins, IL-1 β 、IL-6)、TNF- α 以及支气管肺泡灌洗液中白细胞计数、髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 活性显著降低; 进一步在上皮细胞内证明, miR-671-5p 靶向抑制了衔接子相关蛋白激酶 1 (adapter-associated kinase 1, AKK1) 的表达, 从而抑制下游核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路, 减轻炎症反应^[13]。Cai 等^[14]在上皮细胞 ALI 模型中发现, 骨髓间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 来源的细胞外小囊泡内的 miR-21-5P 靶向抑制前枯草杆菌样蛋白原转化酶 6 (pro-protein convertase subtilisin kexin type 6, PCSK6) 的表达, 进而减少 TNF- α 和 IL-1 β 的分泌, 还能明显减少细胞凋亡。

1.3 调控上皮细胞的自噬: 自噬作为一种稳定的代谢分解过程, 维持着细胞正常的代谢, 以往认为自噬会加重炎症, 但近期研究人员在上皮细胞内发现, 抑制自噬会激活 NF- κ B 信号通路, 增强上皮细胞炎症反应^[15-16]。自噬相关基因雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 的调节基因 RPTOR 的敲除已被证明会激活自噬^[17]。Wei 等^[18]研究发现, 在 ALI 体外及体内模型中, 外泌体 miR-377-3p 治疗组与自噬激活剂雷帕霉素组肺组织和原代肺泡上皮细胞均出现微管相关蛋白 1 轻链 3 II/I (microtubule-associated protein 1 light chain 3 II/I, LC3 II/I)、自噬相关蛋白 Beclin-1 等自噬标志物表达增高, 炎症因子表达降低; 而抑制自噬后炎症因子表达升高, 探其机制为, 外泌体 miR-377-3p 通过靶向抑制 RPTOR 表达, 增强自噬。还有研究发现, 在博来霉素诱导的大鼠和大鼠 II 型肺泡上皮细胞 (L2 细胞) 损伤中, 细胞外小囊泡递送的 miR-100 直接靶向抑制自噬关键基因 mTOR 的表达, 增强自噬^[19]。

1.4 参与上皮细胞的增殖和凋亡: Yi 等^[20]研究发现, 外泌体 miR-30b-3p 靶向抑制血清淀粉样蛋白 A 亚型 3 (serum amyloid A3, SAA3) 的表达, 促进 LPS 诱导的 ALI 小鼠肺泡上皮细胞 (MLE-12 细胞) 的增殖, 并抑制其凋亡。血清外泌体 miR-1298-5p 可以靶向抑制细胞因子信号抑制蛋白 6 (suppressor of cytokine signaling 6, SOCS6) 的表达进而激活信号转导及转录激活蛋白 3 (signal transduction and activator of transcription 3, STAT3), 抑制上皮细胞增殖^[21]。

1.5 调节上皮细胞连接蛋白: 肺泡上皮屏障的完整性除了依赖于上皮细胞外, 还与上皮细胞之间紧密连接和黏附连接息息相关, 紧密连接和黏附连接构成了“顶端连接复合

体”(apical junctional complex, AJC)的决定部分,调节上皮细胞旁通透性。研究证明,miR-126-3p 靶向抑制磷酸肌醇激酶调节亚基 2(phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 2 gene, PIK3R2)的表达从而激活 Akt 信号通路,上调紧密连接蛋白 claudin 和 occludin 的表达,而高迁移率族蛋白 B1 (high-mobility group B1, HMGB1)的激活被证明可以抑制 claudin-1 的表达^[22-23]。Zhou 等^[24]在小鼠 ALI 模型中发现,紧密连接蛋白 mRNA 表达水平显著降低,加用内皮细胞外泌体治疗后,claudin-1、claudin-4 和 occludin 的表达水平较前升高,通过 RNA 基因测序发现其与外泌体递送的 miR-126-3p、miR-126-5p 相关,miR-126-3p 靶向抑制 PIK3R2 可以增加 claudin-1、claudin-4 和 occludin 的表达,其潜在机制可能与 Akt 通路激活相关;而 miR-126-5p 则通过降低 HMGB1 的表达,从而上调 claudin-1 的表达,但其确切机制仍有待进一步明确。

2 外泌体 miRNA 与肺泡血管内皮细胞

肺泡毛细血管屏障是由毛细血管内皮细胞及其细胞连接形成的,对于气体交换和防止液体渗出至关重要。

2.1 调节内皮细胞铁死亡:铁死亡是一种铁依赖性的脂质过氧化死亡。Shen 等^[25]发现,在脓毒症相关性肺损伤的体外及体内模型中,肺组织和小鼠原代内皮细胞中的活性氧(reactive oxygen species, ROS)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4HNE)水平上调,谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)下调;而使用外泌体 miR-125b-5p 处理后得到逆转,并可减轻肺组织损伤,研究证实与外泌体特异性递送的 miR-125b-5p 靶向抑制 kelch 样 ECH 相关蛋白 1(kelch-like ECH associated protein 1, keap1)的表达,并上调核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor-E2-related factor 2, Nrf2)、GPX4 的表达相关。

2.2 参与内皮细胞的增殖和凋亡:研究发现,脓毒症小鼠的外周血中有富含 miR-1-3p 的外泌体,并在内皮细胞中证明,miR-1-3p 靶向抑制内质网应激相关蛋白 1(stress associated endoplasmic reticulum protein 1, SERP1)的表达,进而抑制内皮细胞增殖,并促进内皮细胞凋亡^[26]。Wu 等^[27]研究发现,外泌体中的 miR-126 靶向抑制芽状相关 EVH1 结构域包含蛋白 1(sprouty-related EVH1 domain-containing protein 1, SPRED-1)的表达,从而增强 RAF 激酶/胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)的磷酸化,调节内皮细胞增殖、迁移及血管形成。

外泌体 miR-126 还可以通过激活 PI3K/Akt 信号通路减少内皮细胞凋亡^[27]。MSC 外泌体 miR-26a-3p 在小鼠、肺微血管内皮细胞(pulmonary microvascular endothelial cell, PMVEC)的 ALI 模型中靶向抑制磷酸酶和张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10, PTEN)的表达以增强自噬,降低内皮细胞的凋亡率^[28]。此外,血浆外泌体 miR-210-3p 通过靶向抑制自噬相关蛋白 7 (autophagy-related protein 7, ATG7)调节自噬,促进内皮细胞凋亡^[29]。

2.3 调节内皮屏障的通透性:内皮细胞特异性 VE- 钙黏蛋白是内皮黏附连接中的关键蛋白,在调节内皮细胞旁通透性具有重要作用。在 ALI 小鼠模型中 VE- 钙黏蛋白表达水平降低,使用富含 miR-150 的外泌体处理后,VE- 钙黏蛋白表达水平较前显著增加,但其确切机制还需进一步研究^[30]。Li 等^[31]发现,在 LPS 诱导的 PMVEC 损伤中 ZO-1、claudin-5 表达减少,应力纤维形成增加;使用脂肪干细胞(adipose-derived stem cell, ADSC)衍生的小细胞外囊泡(small extracellular vesicle, sEV)处理后得到逆转;而加用靶向自噬相关蛋白 5 的小干扰 RNA(small interfering RNA targeting autophagy-related protein 5, siATG5)抑制自噬后,则可显著削弱 ADSC-sEV 的保护作用,其具体机制可能与 sEV 内的多种 miRNA 调节自噬相关。

3 外泌体 miRNA 与巨噬细胞

肺泡巨噬细胞是肺组织中主要的免疫细胞,可根据微环境的不同极化为促炎 M1 表型和抗炎 M2 表型,通过释放过多的炎症细胞因子、促进中性粒细胞浸润在 ALI/ARDS 的炎症启动和放大过程中起着重要作用。

3.1 调节巨噬细胞极化:多种病原体 and 炎症介质可诱导巨噬细胞向 M1 型极化, M1 型的激活释放促炎因子并募集更多的单核巨噬细胞进入肺泡腔极化为 M1 型,产生“瀑布式”的炎症效应。Xu 等^[32]研究发现,活化的巨噬细胞衍生的外泌体能诱导肺泡巨噬细胞向 M1 型极化并促进 TNF- α 、IL-6 的释放,加重肺损伤,其具体机制与外泌体特异性递送的 miR-155-5p 靶向抑制丝裂原和应激活化蛋白激酶-1(mitogen- and stress-activated kinase 1, MSK-1)表达,从而下调双特异性磷酸酶 1(dual-specificity phosphatases 1, DUSP1)转录,激活 p38 丝裂素活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)通路相关。有研究发现,外泌体中的 miR-122-5p 在肝缺血/再灌注相关性肺损伤小鼠模型中诱导了巨噬细胞 M1 极化;并在巨噬细胞内证实 miR-122-5p 靶向抑制 SOCS1,从而激活下游的 NF- κ B 信号通路,诱导巨噬细胞 M1 极化^[33]。Jiang 等^[34]在 ALI 模型小鼠的外周血中发现大量富含 miR-155 的外泌体,并且肺组织中 M1 型巨噬细胞的数量也显著增多;为进一步明确机制,将外泌体 miR-155 与巨噬细胞共培养后发现巨噬细胞增殖(M1/M2 比值增加),而抑制 miR-155 后出现逆转;研究证明,miR-155 通过与含 SH2 的肌醇磷酸酶-1(SH2-containing inositol phosphatase-1, SHIP-1)的 3'-非翻译区结合并抑制表达,进而抑制细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1B(cyclin-dependent kinase inhibitor 1B, CDKN1B),促进巨噬细胞增殖;此外,miR-155 还能靶向抑制 SOCS1,激活 NF- κ B,促进巨噬细胞炎症。

M2 型巨噬细胞可抑制促炎细胞因子的释放,分泌抗炎和促血管生成因子以及吞噬凋亡细胞促进组织修复、重塑。研究表明,外泌体 miR-451 在烧伤诱导的 ALI 大鼠模型中靶向巨噬细胞迁移因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF),从而调控 PI3K/Akt 通路,促进巨噬细胞由 M1 型向 M2 型极化^[35]。Su 等^[36]还发现,细胞外囊泡 miR-181a 在巨

噬细胞内通过 PTEN/磷酸化的信号转导及转录激活蛋白 5 (phosphorylated signal transducer and activator of transcription 5, pSTAT5)/SOCS1 轴使巨噬细胞发生 M1 向 M2 的重编程。

3.2 调节巨噬细胞炎症: 肺泡巨噬细胞是抵御病原体入侵的前线防线,活化的巨噬细胞过度分泌炎症细胞因子是 ALI 的关键致病因素。Liu 等^[37]研究发现,在脓毒症相关性肺损伤大鼠支气管肺泡灌洗液中发现,上皮细胞来源的富含 miR-92a-3p 的外泌体增加;将外泌体 miR-92a-3p 与 NR8383 细胞共培养后发现,miR-92a-3p 靶向抑制 PTEN 表达,减少对下游 PI3K/Akt 信号通路的抑制,进而激活 NF- κ B,诱导巨噬细胞活化并产生炎症。最新研究发现,诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)衍生的 sEV 通过递送 miR-125b-5p 至巨噬细胞靶向抑制肿瘤坏死因子受体相关因子 6(tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6)的表达,使 NF- κ B 信号通路激活受限,显著抑制大鼠巨噬细胞活化以及促炎细胞因子的释放^[38]。

3.3 参与巨噬细胞自噬: 自噬在巨噬细胞中发挥的调节作用复杂。Hu 等^[39]研究发现,补体 C5a 与肺泡巨噬细胞上的 C5a 受体结合,使 Beclin-1 中的 Bcl-2 降解增加,释放对自噬体形成的抑制,促进肺泡巨噬细胞的自噬以及随后的凋亡,加重肺损伤。而外泌体 miR-384-5p 被巨噬细胞吸收后,通过靶向抑制 Beclin-1 的表达,抑制肺泡巨噬细胞的自噬应激,缓解肺损伤^[40]。另有研究发现,外泌体通过递送 miR-223-3p 至大鼠巨噬细胞并靶向抑制丝氨酸/苏氨酸激酶 39 (serine/threonine kinase 39, STK39) 的表达,促进巨噬细胞的自噬,显著减轻巨噬细胞炎症^[41]。故在肺损伤中,适当的巨噬细胞自噬可减轻炎症反应,但过度的自噬应激会使巨噬细胞凋亡增加,使肺部更容易受到炎症的侵袭。

3.4 参与巨噬细胞焦亡: 研究发现,在脓毒症相关性肺损伤中,巨噬细胞焦亡释放大量的促炎细胞因子,加剧肺损伤;而使用外泌体 miR-125b-5p 处理后,miR-125b-5p 靶向抑制 STAT3 的表达,巨噬细胞内的 Gasdermin D 蛋白、天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 1 (caspase-1) 等焦亡相关蛋白表达减少,抑制巨噬细胞焦亡,从而减轻肺损伤^[42]。

4 外泌体 miRNA 与中性粒细胞

中性粒细胞的活化和迁移是 ALI/ARDS 的标志之一。Zheng 等^[43]发现,外泌体通过递送 miR-127-5p 对 ALI 小鼠发挥显著保护作用;分子研究证实,其作用机制与 miR-127-5p 靶向抑制中性粒细胞表面 CD64 的表达,减少中性粒细胞浸润及促炎细胞因子释放,抑制中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular trap, NET)形成相关。研究发现,在脓毒症血清中的细胞外囊泡 miR-142-5p 可靶向抑制 PTEN 的表达,并激活 PI3K/Akt 信号通路,显著减少中性粒细胞的活化、浸润以及炎症因子的释放,显著减轻肺损伤^[44]。

5 结语及展望

外泌体 miRNA 参与调控肺内多种细胞并涉及受体、基因转录、信号通路转导等过程,对肺损伤产生保护或加重作用,故抑制有害外泌体 miRNA 表达、促进有利外泌体

miRNA 表达可能成为 ALI/ARDS 的重要疗法。然而原生外泌体 miRNA 仍有所欠缺,如外泌体包裹的 miRNA 较产生治疗效果相比含量少、肺组织靶向能力稍弱等,故为改进上述缺点,研究人员提出“工程化”概念,如通过在细胞外囊泡或外泌体表面修饰相应的靶向肽以实现向肺的精准递送,通过电穿孔技术增加外泌体有效 miRNA 的含量,甚至可将植物来源的外泌体 miRNA 通过“工程化”进行中粒细胞膜包裹等^[45-46]。总之,外泌体 miRNA 在治疗 ALI/ARDS 方面显示出巨大的潜力,有望成为一种有效的治疗选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 宋元林,白春学.急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征[J].中华急诊医学杂志,2012,21(3):229-234. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1671-0282.2012.03.001.
- [2] 李待兮,张孝斌,朱子锐,等.急性呼吸窘迫综合征的亚型与精准治疗[J].中华结核和呼吸杂志,2024,47(6):560-566. DOI: 10.3760/ema.j.cn112147-20231126-00341.
- [3] Angulo M, Lecuona E, Sznajder JI. Role of microRNAs in lung disease[J]. Arch Bronconeumol, 2012, 48(9):325-330. DOI: 10.1016/j.arbres.2012.04.011.
- [4] 任颖聪,陈森,刘鑫鑫,等.胞外囊泡微小 RNA 在急性肺损伤中的相关研究进展[J].中华危重病急救医学,2021,33(5):633-637. DOI: 10.3760/ema.j.cn121430-20200727-00544.
- [5] 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.
- [6] 李嘉琪,刘名倬,胡咏,等.外泌体介导急性肺损伤免疫调节的研究进展[J].中华危重病急救医学,2021,33(1):118-121. DOI: 10.3760/ema.j.cn121430-20200408-00262.
- [7] Kalluri R, LeBeyec VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. Science, 2020, 367(6478):eaau6977. DOI: 10.1126/science.aau6977.
- [8] Nova Z, Skovierova H, Calkovska A. Alveolar-capillary membrane-related pulmonary cells as a target in endotoxin-induced acute lung injury[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(4):831. DOI: 10.3390/ijms20040831.
- [9] Deng W, Li CY, Tong J, et al. Regulation of ENaC-mediated alveolar fluid clearance by insulin via PI3K/Akt pathway in LPS-induced acute lung injury[J]. Respir Res, 2012, 13(1):29. DOI: 10.1186/1465-9921-13-29.
- [10] Li Y, Gao M, Xu LN, et al. MicroRNA-142-3p attenuates hepatic ischemia/reperfusion injury via targeting of myristoylated alanine-rich C-kinase substrate[J]. Pharmacol Res, 2020, 156:104783. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104783.
- [11] Hua Y, Han AX, Yu T, et al. Small extracellular vesicles containing miR-34c derived from bone marrow mesenchymal stem cells regulates epithelial sodium channel via targeting MARCKS[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9):5196. DOI: 10.3390/ijms23095196.
- [12] Chen L, Hou YP, Du DN, et al. MiR-199a-3p in mouse bone marrow mesenchymal stem cell exosomes increases epithelial sodium channel expression in lung injury[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2022, 36(6):1011-1019. DOI: 10.1111/fcp.12807.
- [13] Lian J, Zhu XX, Du J, et al. Extracellular vesicle-transmitted miR-671-5p alleviates lung inflammation and injury by regulating the AAK1/NF- κ B axis[J]. Mol Ther, 2023, 31(5):1365-1382. DOI: 10.1016/j.ymthe.2023.01.025.
- [14] Cai B, Song WD, Chen S, et al. Bone mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles ameliorated lipopolysaccharide-induced lung injury via the miR-21-5p/PCSK6 pathway[J]. J Immunol Res, 2023, 2023:3291137. DOI: 10.1155/2023/3291137.
- [15] Castillo EF, Dekonenko A, Arko-Mensah J, et al. Autophagy protects against active tuberculosis by suppressing bacterial burden and inflammation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(46):E3168-E3176. DOI: 10.1073/pnas.1210500109.
- [16] Hu Y, Lou J, Mao YY, et al. Activation of MTOR in pulmonary

- epithelium promotes LPS-induced acute lung injury [J]. *Autophagy*, 2016, 12 (12): 2286–2299. DOI: 10.1080/15548627.2016.1230584.
- [17] Wu K, Yu XY, Wang Y, et al. MALAT1 derepresses miR-433-3p-mediated RPTOR suppression to impair autophagy and drive pyroptosis in endotoxemia [J]. *Shock*, 2024, 61 (3): 477–489. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002249.
 - [18] Wei XX, Yi XM, Lv HJ, et al. Correction: microRNA-377-3p released by mesenchymal stem cell exosomes ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by targeting RPTOR to induce autophagy [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11 (9): 746. DOI: 10.1038/s41419-020-02976-y. Erratum for: *Cell Death Dis*, 2020, 11 (8): 657. DOI: 10.1038/s41419-020-02857-4.
 - [19] Chen WX, Zhou J, Zhou SS, et al. Microvesicles derived from human Wharton's jelly mesenchymal stem cells enhance autophagy and ameliorate acute lung injury via delivery of miR-100 [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11 (1): 113. DOI: 10.1186/s13287-020-01617-7.
 - [20] Yi XM, Wei XX, Lv HJ, 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. Erratum in: *Exp Cell Res*, 2020, 394 (1): 142160. DOI: 10.1016/j.yexcr.2020.112160.
 - [21] Ma J, Xu LY, Sun QH, et al. Inhibition of miR-1298-5p attenuates sepsis lung injury by targeting SOCS6 [J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476 (10): 3745–3756. DOI: 10.1007/s11010-021-04170-w.
 - [22] Huang WF, Zhao HJ, Dong HM, et al. High-mobility group box 1 impairs airway epithelial barrier function through the activation of the RAGE/ERK pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37 (5): 1189–1198. DOI: 10.3892/ijmm.2016.2537.
 - [23] Xi TY, Jin F, Zhu Y, et al. MicroRNA-126-3p attenuates blood-brain barrier disruption, cerebral edema and neuronal injury following intracerebral hemorrhage by regulating PIK3R2 and Akt [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 494 (1–2): 144–151. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.10.064.
 - [24] Zhou Y, Li PF, 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.
 - [25] Shen K, Wang XJ, Wang YW, et al. miR-125b-5p in adipose derived stem cells exosome alleviates pulmonary microvascular endothelial cells ferroptosis via Keap1/Nrf2/GPX4 in sepsis lung injury [J]. *Redox Biol*, 2023, 62: 102655. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102655.
 - [26] Gao M, Yu TY, Liu D, et al. Sepsis plasma-derived exosomal miR-1-3p induces endothelial cell dysfunction by targeting SERP1 [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2021, 135 (2): 347–365. DOI: 10.1042/CS20200573.
 - [27] Wu X, Liu ZL, Hu LJ, 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.
 - [28] Wang QF, Huang YM, Fu ZR. Bone mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-26a-3p promotes autophagy to attenuate LPS-induced apoptosis and inflammation in pulmonary microvascular endothelial cells [J]. *Cell Mol Biol*, 2024, 70 (2): 104–112. DOI: 10.14715/cmb/2024.70.2.15.
 - [29] Li G, Wang B, Ding XC, et al. Plasma extracellular vesicle delivery of miR-210-3p by targeting ATG7 to promote sepsis-induced acute lung injury by regulating autophagy and activating inflammation [J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53 (7): 1180–1191. DOI: 10.1038/s12276-021-00651-6.
 - [30] Xu JX, Xu D, Yu ZZ, et al. Exosomal miR-150 partially attenuated acute lung injury by mediating microvascular endothelial cells and MAPK pathway [J]. *Biosci Rep*, 2022, 42 (1): BSR20203363. DOI: 10.1042/BSR20203363.
 - [31] Li CC, Wang M, Wang WJ, et al. Autophagy regulates the effects of ADSC-derived small extracellular vesicles on acute lung injury [J]. *Respir Res*, 2022, 23 (1): 151. DOI: 10.1186/s12931-022-02073-y.
 - [32] Xu YH, Zhang CY, Cai DN, et al. Exosomal miR-155-5p drives widespread macrophage M1 polarization in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*-induced acute lung injury via the MSK1/p38-MAPK axis [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2023, 28 (1): 92. DOI: 10.1186/s11658-023-00505-1.
 - [33] Lyu JS, Sheng MW, Cao YL, et al. Ischemia and reperfusion-injured liver-derived exosomes elicit acute lung injury through miR-122-5p regulated alveolar macrophage polarization [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 131: 111853. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.111853.
 - [34] Jiang KF, Yang J, Guo S, et al. Peripheral circulating exosome-mediated delivery of miR-155 as a novel mechanism for acute lung inflammation [J]. *Mol Ther*, 2019, 27 (10): 1758–1771. DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.07.003.
 - [35] Liu JS, Xing FX, Fu QY, et al. hUC-MSCs exosomal miR-451 alleviated acute lung injury by modulating macrophage M2 polarization via regulating MIF-PI3K-AKT signaling pathway [J]. *Environ Toxicol*, 2022, 37 (12): 2819–2831. DOI: 10.1002/tox.23639.
 - [36] Su Y, Silva JD, Doherty D, et al. Mesenchymal stromal cells-derived extracellular vesicles reprogramme macrophages in ARDS models through the miR-181a-5p-PTEN-pSTAT5-SOCS1 axis [J]. *Thorax*, 2023, 78 (6): 617–630. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2021-218194.
 - [37] Liu F, Peng W, Chen JQ, et al. Exosomes derived from alveolar epithelial cells promote alveolar macrophage activation mediated by miR-92a-3p in sepsis-induced acute lung injury [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 646546. DOI: 10.3389/fcimb.2021.646546.
 - [38] Peng W, Yang Y, Chen JQ, et al. Small extracellular vesicles secreted by iPSC-derived MSCs ameliorate pulmonary inflammation and lung injury induced by sepsis through delivery of miR-125b-5p [J]. *J Immunol Res*, 2023, 2023: 8987049. DOI: 10.1155/2023/8987049.
 - [39] Hu R, Chen ZF, Yan J, et al. Complement C5a exacerbates acute lung injury induced through autophagy-mediated alveolar macrophage apoptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5 (7): e1330. DOI: 10.1038/cddis.2014.274.
 - [40] Liu X, Gao CJ, Wang Y, et al. BMSC-derived exosomes ameliorate LPS-induced acute lung injury by miR-384-5p-controlled alveolar macrophage autophagy [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 9973457. DOI: 10.1155/2021/9973457.
 - [41] He N, Tan HY, Deng XY, et al. MiR-223-3p-loaded exosomes from bronchoalveolar lavage fluid promote alveolar macrophage autophagy and reduce acute lung injury by inhibiting the expression of STK39 [J]. *Hum Cell*, 2022, 35 (6): 1736–1751. DOI: 10.1007/s13577-022-00762-w.
 - [42] Tao YM, Xu XX, Yang B, et al. Mitigation of sepsis-induced acute lung injury by BMSC-derived exosomal miR-125b-5p through STAT3-mediated suppression of macrophage pyroptosis [J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 7095–7113. DOI: 10.2147/IJN.S441133.
 - [43] Zheng XL, Gu WJ, Zhang F, et al. Exosomal miR-127-5p from BMSCs alleviated sepsis-related acute lung injury by inhibiting neutrophil extracellular trap formation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 123: 110759. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110759. Erratum in: *Int Immunopharmacol*, 2023, 125 (Pt A): 111076. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.111076.
 - [44] Zhu WL, Huang XP, Qiu S, et al. miR-142-5p encapsulated by serum-derived extracellular vesicles protects against acute lung injury in septic rats following remote ischemic preconditioning via the PTEN/PI3K/Akt axis [J]. *J Innate Immun*, 2022, 14 (5): 532–542. DOI: 10.1159/000522231.
 - [45] Gu ZY, Sun MX, Liu JH, et al. Endothelium-derived engineered extracellular vesicles protect the pulmonary endothelial barrier in acute lung injury [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11 (6): e2306156. DOI: 10.1002/adv.202306156.
 - [46] Ma CH, Liu K, Wang F, et al. Neutrophil membrane-engineered Panax ginseng root-derived exosomes loaded miRNA 182-5p targets NOX4/Drp-1/NLRP3 signal pathway to alleviate acute lung injury in sepsis: experimental studies [J]. *Int J Surg*, 2024, 110 (1): 72–86. DOI: 10.1097/JS9.0000000000000789.

(收稿日期: 2024-08-02)
(责任编辑: 保健媛 李银平)