

细胞外囊泡在重症肺炎中应用的研究进展

许杰¹ 肖辉² 贵素琴¹

¹南京医科大学附属上海一院临床医学院,上海 201620;²上海交通大学医学院附属上海市第一人民医院,上海 201620

通信作者:贵素琴,Email:bensuqin@163.com

【摘要】 作为一种由细胞主动分泌的纳米级膜性结构,细胞外囊泡(EV)富含蛋白质、微小RNA(miRNA)等生物活性分子,在炎症调控、免疫平衡、组织再生等生理病理过程中发挥了关键作用。在重症肺炎的发病机制中,EV不仅参与了疾病的发生发展过程,而且其特异性分子特征更可作为新型生物标志物,为疾病的早期筛查、病情分级及预后判断提供重要依据。近年来,研究者发现,EV在靶向给药系统构建和抗菌药物敏感性检测中具有应用价值,尤其在减轻肺组织炎症损伤和加速肺泡修复方面表现出显著优势。值得注意的是,EV作为智能药物递送载体和免疫调节平台,为实施精准医疗策略开辟了新途径。然而,当前EV的临床应用仍面临分离纯化标准化、生物安全性评价、伦理规范等多重技术瓶颈,未来研究需重点突破这些关键问题,以促进其在重症肺炎等呼吸系统疾病中的转化应用。本文针对EV在重症肺炎临床诊疗领域中应用的最新研究进展,围绕EV在重症肺炎中的相关机制、EV在重症肺炎诊断中的临床应用、EV在重症肺炎治疗中的临床应用、EV未来的研究方向与应用前景、临床转化中的挑战与解决方案等方面进行综述,以期推动精准诊断发展,优化治疗策略设计,促进多学科协调创新。

【关键词】 细胞外囊泡;重症肺炎;临床转化

基金项目: 国家自然科学基金(82172692)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250704-00372

Research progress on the application of extracellular vesicle in severe pneumonia

Xu Jie¹, Xiao Hui², Ben Suqin¹

¹Shanghai General Hospital of Nanjing Medical University, Shanghai 201620, China; ²Shanghai General Hospital, Shanghai Jiaotong University of Medicine, Shanghai 201620, China

Corresponding author: Ben Suqin, Email: bensuqin@163.com

【Abstract】 Extracellular vesicle (EV), nanoscale membrane-bound structures actively secreted by cells, are enriched with bioactive molecules such as proteins and microRNAs (miRNA). It plays a pivotal role in regulating inflammation, immune balance, and tissue regeneration during both physiological and pathological processes. In the pathogenesis of severe pneumonia, EV is not merely involved in disease progression but also exhibit specific molecular signatures that can serve as novel biomarkers, offering crucial insights for early diagnosis, disease staging, and prognostic assessment. In recent years, researchers have uncovered the potential of EV in developing targeted drug delivery systems and antibiotic susceptibility testing platforms, particularly for mitigating pulmonary inflammation and accelerating alveolar repair. Notably, as intelligent drug carriers and immune modulatory platforms, EV offers new strategies for implementing precision medicine strategies. However, their clinical translation faces multiple technical bottlenecks, including the standardization of isolation and purification protocols, comprehensive biosafety evaluations, and the establishment of clear ethical regulations. Future research should prioritize overcoming these critical challenges to facilitate the translational application of EV in severe pneumonia and other respiratory diseases. This article reviews the latest research progress on the application of EV in the clinical diagnosis and treatment of severe pneumonia. It focuses on the relevant mechanisms of EV in severe pneumonia, the clinical application of EV in the diagnosis of severe pneumonia, the clinical citation of EV in the treatment of severe pneumonia, the future research directions and application prospects of EV, as well as the challenges and solutions in clinical translation. The aim is to advance the development of precise diagnostics, optimize therapeutic strategies, and foster coordinated innovation across multiple disciplines.

【Key words】 Extracellular vesicle; Severe pneumonia; Clinical translation

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82172692)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250704-00372

重症肺炎是一种病情严重、进展迅速、可能危及生命的肺炎类型,患者通常需要重症监护和积极治疗,主要包括社区获得性肺炎(community acquired pneumonia, CAP)、医院获得性肺炎(hospital acquired pneumonia, HAP)、健康护理(医

疗)相关性肺炎(health care-associated pneumonia, HCAP)和呼吸机相关性肺炎(ventilator associated pneumonia, VAP),病死率高,诊断治疗困难^[1-3]。

随着医学研究持续不断的发展,新的诊断和治疗策略给

应对挑战带来希望。细胞外囊泡(extracellular vesicle, EV)作为近年兴起的研究领域,因其在多种生理病理过程中发挥了重要作用而逐渐引起人们的关注。EV 是一种由细胞分泌到细胞外空间的膜结构小囊泡,具有磷脂双分子层结构,广泛存在于生物体液和细胞外微环境中。EV 在细胞间通讯中发挥着关键作用,能够通过将脂质、蛋白质、RNA 等生物活性分子传递至受体细胞,从而影响细胞的功能和行为^[4]。EV 在生理和病理状态下都发挥着重要作用,包括在组织修复、免疫调节、炎症性疾病、癌症进展等方面。此外, EV 还因其在疾病诊断、治疗方面的潜力而受到关注^[5-6]。总之, EV 相关研究是一个快速发展的领域,随着对其生物学特性、作用机制及临床应用潜力的不断深入了解,有望为重症肺炎的诊断和治疗提供新的策略及工具。目前 EV 技术已在肺炎的诊疗领域开展了部分研究,现针对 EV 在重症肺炎诊疗中应用的研究进展,围绕 EV 在重症肺炎中的相关机制、EV 在重症肺炎诊断中的临床应用、EV 在重症肺炎治疗中的临床应用、EV 未来的研究方向与应用前景、临床转化中的挑战与解决方案等方面进行综述,以促进其在重症肺炎等呼吸系统疾病中的转化应用。

1 文献检索策略与检索结果

1.1 文献检索策略:以“细胞外囊泡”“重症肺炎”“急性肺损伤”“生物标志物”“抗生素耐药性”作为中文检索词,通过中国知网、万方数据库和中华医学期刊全文数据库进行相关文献检索;以“Extracellular Vesicles”“Severe Pneumonia”“Biomarkers”“acute respiratory distress syndrome”“drug delivery”作为英文检索词,通过 PubMed、Web of Science 数据库进行相关文献检索。检索时间为 2015 年 1 月至 2025 年 5 月。

1.2 文献纳入标准:① 与 EV、重症肺炎相关的临床研究;② 文献类型为研究性论著和综述。

1.3 文献排除标准:① 与研究内容不相关;② 内容重复;③ 无法获取全文。

1.4 文献检索结果:初步检索到文献 534 篇,利用 EndNote 软件去除重复文献 41 篇;通过阅读题目和摘要,初筛排除非同行评议文献 246 篇、明显无相关文献(如非肺部疾病、非 EV 机制研究)120 篇;通过进一步阅读全文,复筛排除仅泛述 EV 功能而无肺炎/急性肺损伤(acute lung injury, ALI)具体数据文献 68 篇;最终筛选出 59 篇文献,其中英文文献 54 篇、中文文献 5 篇。

2 EV 在重症肺炎中的相关机制

重症肺炎的发生发展涉及多种复杂的生理病理机制,而 EV 作为细胞间信息传递的重要介质,在其中发挥着关键作用(图 1)。近年来研究显示, EV 不仅参与了炎症反应、免疫调节、组织修复等生理过程,而且在重症肺炎发病机制中也扮演着重要的角色,可通过携带并传递多种生物活性分子,如微小 RNA(microRNA, miRNA)、蛋白质、脂质等,调节宿主免疫反应和细胞功能。因此,深入了解 EV 的生物学特性及其在重症肺炎中的作用机制,对于探索新的诊断和治疗策略

具有重要意义。

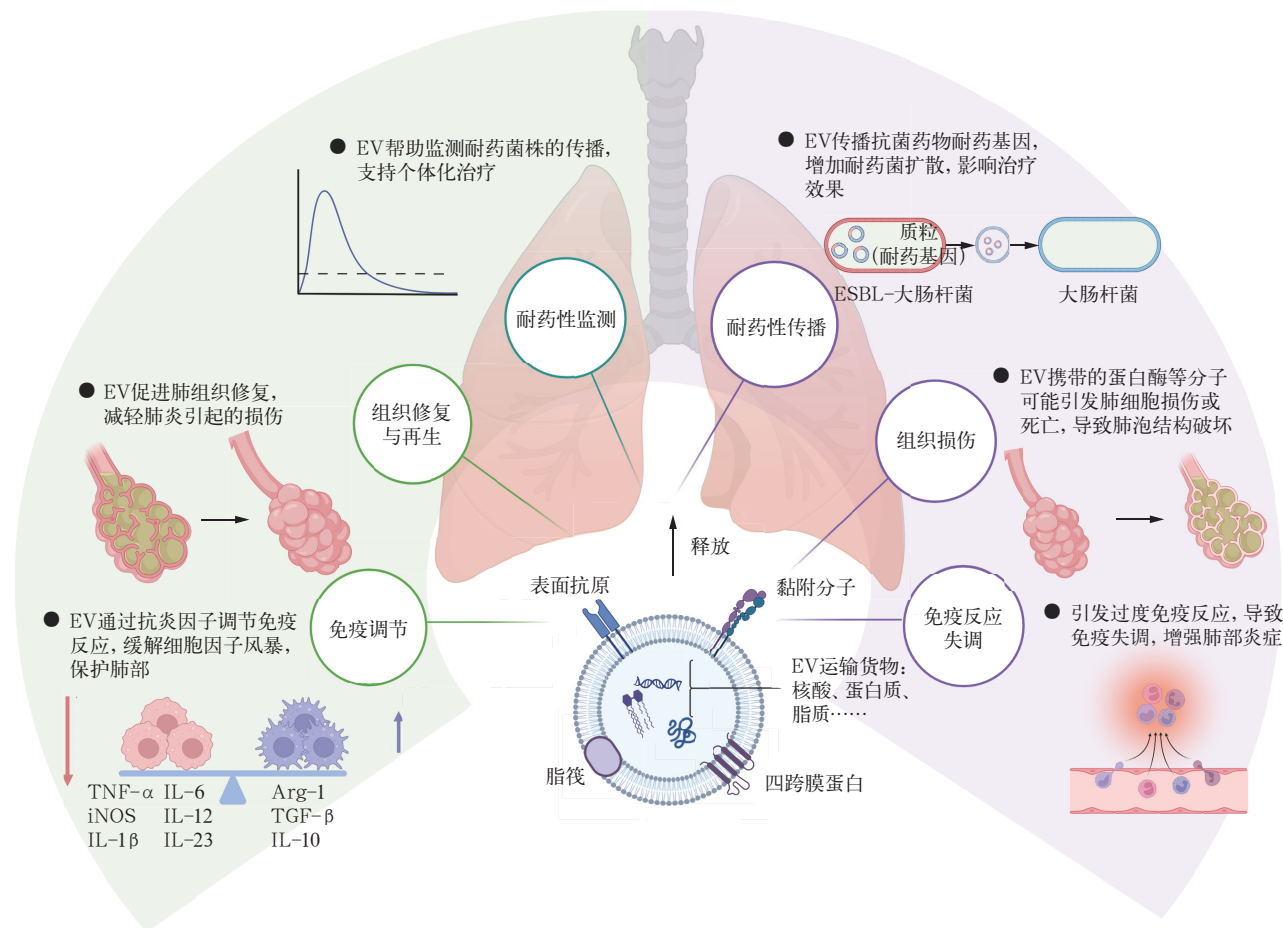
2.1 EV 的生物学特性与作用机制:EV 是细胞分泌到细胞外空间的小型膜结构,广泛存在于血液、尿液、唾液、胸腔积液等多种生物体液中。EV 的组成成分较为复杂,主要包含蛋白质、miRNA、脂质、环状 RNA 等生物标志物,这些分子能够携带细胞内的遗传信息和信号分子,通过与其他细胞相互作用调节细胞功能^[7]。另外, EV 中还含有多种与炎症反应、免疫调节及细胞修复相关的蛋白质,这些分子能够在炎症反应中发挥重要作用^[8]。此外, EV 还携带着具有细胞特异性的 miRNA、mRNA、环状 RNA 等非编码 RNA,这些分子通过调控靶细胞基因表达,参与免疫反应、细胞迁移和增殖等生物过程^[9]。

EV 的形成一般是通过细胞内的多泡体(multivesicular body, MVB)途径完成的。首先,细胞内的内体在细胞膜下形成小泡。然后,随着内体不断成熟,这些小泡会将含有蛋白质、RNA 等分子的物质包裹起来,最终形成 MVB, MVB 通过与细胞膜融合,将这些内含物以外泌体形式释放到细胞外^[10];此外, EV 还可通过细胞膜上的外泌体直接以出芽的方式释放。通过这一机制, EV 不仅能携带细胞内多种生物分子,还能将这些分子精确地转运到其他细胞,实现细胞间通讯与信息传递^[11]。

EV 的生物学功能与其携带的分子密切相关。EV 通过与受体细胞相互作用,调节受体细胞的免疫反应、增殖、分化等过程,进而影响组织修复、炎症反应及其他生理病理过程。在重症肺炎等疾病中, EV 能够将促炎因子或抗炎因子递送至肺部,调节局部免疫反应和炎症反应^[12]。

2.2 炎症调节机制:EV 在炎症反应当中扮演着双重角色。一方面, EV 可携带多种炎症因子,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素- 1β (interleukin- 1β , IL- 1β)等,这些炎症因子能够凭借 EV 的运输作用,将炎症分子精准地递送到炎症部位,进而促进炎症细胞的聚集和激活,从而加重局部的炎症反应^[13]。在肺炎感染的整个过程中, EV 能够将促炎因子运输到肺部组织,诱导出局部的免疫反应,进一步加剧肺部的炎症损伤程度^[14]。另一方面, EV 也可能参与到炎症因子的清除中。在某些情况下, EV 能够将过量的炎症因子从炎症发生的部位带走,或者借助与其他细胞的相互作用来调节炎症因子的水平,这样在特定的条件下就能发挥抗炎作用^[15]。这种调节作用,使得 EV 在炎症反应中具备双向调控的潜力,既能够放大局部的免疫反应,又能够在合适的时机进行抑制,以此防止过度炎症引发的组织损伤。

EV 能够通过影响免疫细胞功能来调节炎症反应,巨噬细胞、T 细胞、上皮细胞等都能摄取 EV 并改变自身功能和反应。肺炎链球菌产生的 EV 能够被巨噬细胞和 T 细胞摄取并激活核转录因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB)信号通路,从而增强炎症反应^[16]。Bai 等^[17]研究发现,感染肺炎链球菌后,肺泡巨噬细胞释放的 EV 可以影响其他免疫细胞的功能,从而改变炎症反应的进程。在重症肺炎中,军团菌产生的 EV



注: EV 为细胞外囊泡, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , IL 为白细胞介素, iNOS 为诱导型一氧化氮合酶, Arg-1 为精氨酸酶-1, TGF- β 为转化生长因子- β , ESBL 为超广谱 β -内酰胺酶

图 1 EV 在重症肺炎中的作用示意图

可以将细菌的 miRNA 转移到宿主细胞中,影响宿主细胞的防御信号通路^[18]。

除上述机制之外, EV 还能够携带程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1), 该分子能够调控程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1)/PD-L1 通路, 在急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 等肺炎并发症中抑制过度的免疫反应, 并减少免疫系统对正常组织的损害^[19]。这种免疫调节作用表明, EV 在肺炎等重症疾病中的作用, 不仅局限于促炎作用, 还具备重要的免疫调节功能。

2.3 EV 在组织损伤与修复中的双重作用: EV 在肺部组织损伤修复过程中具有双重作用。一方面, EV 可能含有蛋白酶等酶类物质, 这些物质能够降解肺组织中的基质成分, 破坏肺泡结构, 进而导致肺功能出现不同程度的下降。在重症肺炎中, EV 可能会通过释放这些酶类物质, 加剧肺部发生病理改变, 如肺水肿等症状的出现^[12]。另一方面, EV 在组织修复过程中发挥着重要的积极作用。EV 能够携带多种生长因子、细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 成分等分子, 这些分子可促进受损肺组织进行修复。例如: 间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 来源的 EV 被认为具有显著的

组织修复潜力, 能够减轻肺炎引起的肺损伤, 并促进肺组织再生和修复^[20]; 同时, MSC 来源的 EV 还能够通过递送转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等特定的修复因子, 刺激肺泡上皮细胞和内皮细胞的增殖与迁移, 从而加速受损组织的修复过程^[21]。此外, EV 还能够通过促进磷脂酰肌醇 3 激酶 / 蛋白激酶 B (phosphoinositide 3-kinase/Akt, PI3K/Akt) 信号通路的激活, 增强细胞的存活能力, 从而减轻炎症和损伤引起的细胞死亡^[22]。这些修复作用为临床上利用 EV 治疗肺部疾病并加速肺部组织修复提供了潜在的策略。

3 EV 在重症肺炎诊断中的临床应用

随着 EV 在生物医学研究中的快速发展, 其在重症肺炎诊断和治疗方面逐渐显现出重要潜力, 已经被证实疾病早期诊断、预后评估及病情严重程度监测中具备巨大的应用前景。由于能够反映患者体内的生理病理变化, EV 正逐渐成为一种有力的工具, 为重症肺炎个体化诊断和治疗提供更精确的信息。现详细介绍 EV 在重症肺炎临床应用方面, 特别是在疾病严重程度评估、病原体诊断及耐药性评估中的作用。

3.1 疾病严重程度及预后评估: EV 携带的多种生物分子,如蛋白质、miRNA、脂质等,已经被证实具备作为生物标志物的极大潜力,可用于重症肺炎的早期诊断、病情严重程度评估及预后预测。有研究表明, EV 携带的 miRNA 为潜在的诊断标志物,特别是在区分病毒性肺炎与细菌性肺炎方面,特定的 miRNA 在不同类型肺炎中的表达存在明显差异,其中,微小 RNA-127-5p (microRNA-127-5p, miR-127-5p) 在重症肺炎患者中呈现出异常表达,并且其水平的变化与疾病的进展密切相关^[23-24]。

有研究者发现, CAP 患者血浆中的 EV 成分与健康人相比存在明显差异,与健康志愿者比较, CAP 患者的 EV 中存在 29 种差异表达的 miRNA,而与脓毒症患者相比, CAP 患者的 EV 中则存在 25 种差异表达的 miRNA^[25]。这些差异可用于早期诊断 CAP,且有助于识别潜在脓毒症高风险患者。随着技术不断发展, EV 有望为重症肺炎的个体化诊断提供更精确的依据。

3.2 辅助诊断病原体类型: EV 携带的病原体特异性抗原或者核酸成分,能够为快速且准确地诊断重症肺炎的病原体类型提供重要的信息,为针对性治疗提供依据^[26]。EV 还能够携带来自病原体的成分,如细菌、病毒或者真菌的抗原、核酸等。通过分析 EV 可以实现对不同病原体引起的肺炎类型的快速识别。研究表明,肺炎链球菌和结核分枝杆菌的特异性抗原或核酸能够通过分析胸腔积液或血浆中的 EV 成分来进行诊断^[27-28]。

伴随 EV 分离技术和检测方法持续标准化,未来其在临床中的应用会更加成熟,这些进展将进一步提升 EV 作为快速准确诊断工具的可重复性,推动其在重症肺炎诊断中得到广泛应用。

3.3 抗菌药物耐药评估: EV 能作为诊断肺炎的有力工具,而且在细菌耐药性评估中有巨大应用潜力。研究显示, EV 可携带头孢菌素酶 (cefotaximase-montpellier, CTX-M)、肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶 (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, KPC) 等特异性耐药基因标记,这些基因通常与细菌对抗菌药物的耐药性密切相关,针对 HAP 常见病原体,如肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌, EV 携带的耐药基因标记可作为耐药性检测的重要工具^[29]。

进一步研究表明, EV 不仅能够携带耐药基因,而且可在细菌之间传播这些基因。例如: Cho 等^[30]研究发现,耐替加环素的鲍曼不动杆菌产生的 EV 比敏感菌株更多,且这些 EV 能够将替加环素的耐药性传递给大肠杆菌、鼠伤寒沙门菌、奇异变形杆菌等。这种基因传播现象加剧了耐药菌株蔓延,还可能导致多重耐药菌的出现。因此, EV 能够作为监测细菌耐药性传播的生物标志物,为预警耐药性菌株传播提供重要信息。

综合分析以上研究结果可以发现, EV 在监测耐药菌株传播方面发挥了重要的作用,而且有助于深入探究细菌耐药性和炎症反应机制,从而为耐药性的管理提供全新的思路与手段。

4 EV 在重症肺炎治疗中的临床应用

EV 不仅能够作为疾病诊断的重要工具,而且在重症肺炎的治疗过程中也展现出了巨大的潜力,尤其在药物递送、炎症控制、免疫调节等方面具有独特作用,正在逐步成为治疗重症肺炎的创新方向。通过精确传递药物、修复因子及免疫调节分子, EV 为肺部炎症的治疗提供了全新的思路,现针对 EV 在重症肺炎治疗中的临床应用,特别是在靶向药物递送、炎症控制、免疫治疗及疫苗开发中的应用潜力进行综述。

4.1 靶向药物递送系统: EV 由于具备良好的生物相容性和低免疫原性,成为了靶向药物递送系统的理想载体。有研究表明,通过对血小板来源的 EV 进行改造,能够将抗炎药物 (如地塞米松) 或抗菌药物精准地递送到肺炎病灶,从而有效缓解细胞因子风暴和肺部炎症^[31-32]。在使用类固醇类药物时,这一递送系统可减少激素对全身造成的负面影响,显著提升疗效。

EV 在 ALI 中的应用也展现出了巨大的潜力。已有研究表明, EV 参与调控肺内多种细胞,并涉及基因转录、信号通路转导等过程,从而对肺损伤产生保护或加重作用^[33]。在 ALI 中,肺内皮屏障的完整性对于疾病的发生和预后起着至关重要的作用。还有研究表明,内皮衍生的工程化 EV 能够将 miR-125b 递送到肺组织,通过抑制细胞凋亡、促进血管生成及保护细胞间连接,从而帮助维持内皮屏障的完整性^[34]。这种机制不仅为 ALI 的治疗提供了新的策略,而且为 EV 作为靶向药物递送系统开辟了新的应用前景,为临床上重症肺炎的精准治疗提供了新思路。

4.2 控制肺部炎症: EV 在控制肺部炎症方面发挥着重要作用,尤其在减少细胞因子风暴、促进肺部组织修复等方面表现突出。EV 能够通过递送修复因子发挥作用,如 MSC 来源的 EV 就能有效调节肺部炎症反应。MSC 来源的 EV 作为药物递送载体,可以借助雾化或静脉注射的方式,将修复性蛋白、miRNA 等分子递送到肺部,以此帮助促进肺上皮细胞的修复工作。MSC 来源的 EV 不仅可以减少肺部的炎症状况,还能够通过提高血氧合能力和减少细菌载量,进一步降低肺损伤的严重程度^[35-36]。这种双重作用,使得 MSC 来源的 EV 成为了治疗重症肺炎、ALI 及其他肺部炎症性疾病的重要工具。

4.3 EV 与免疫疗法的结合: EV 作为重要的细胞间通讯工具,近年来在免疫治疗应用中引起广泛关注。EV 具有独特的生物学特性,可作为靶向药物递送系统,将免疫检查点抑制剂等免疫调节分子精准送达肺部炎症病灶,以此调节免疫系统,并改善肺炎引发的免疫逃逸现象^[16]。

免疫检查点抑制剂,如 PD-1/PD-L1 抑制剂,已在多种癌症治疗中展现出显著疗效,不过在某些肺炎、ARDS 等免疫介导疾病中,免疫检查点过度激活也可能导致免疫逃逸和免疫耐受^[37]。将免疫检查点抑制剂通过 EV 递送至肺炎病灶,可精确调节局部免疫反应,恢复免疫细胞对病原体的识别能力,促进病灶区域免疫反应,进而缓解免疫逃逸和抑制过度

免疫反应^[38]。

综合分析上述研究结果发现, EV 在免疫疗法中的作用不只是作为药物递送系统,更在免疫反应调控、免疫耐受解除及免疫逃逸克服方面展现出潜力,未来 EV 可能成为免疫治疗的新兴平台。

4.4 药物及疫苗的开发: EV 作为新型免疫调节工具,在疫苗开发中的潜力巨大,研究显示其不仅可以携带病原体特异性抗原,还能够有效诱导免疫反应,为新型肺炎疫苗开发提供了新的方向。Carneiro 等^[27]研究发现,肺炎链球菌产生的 EV 携带特异性抗原,在小鼠模型中能够诱导保护性抗体并显著降低细菌载量。这种抗原递送方式不仅能够增强免疫系统对肺炎链球菌的识别能力,而且可以为疫苗的开发提供多种荚膜类型的免疫保护,表明 EV 在肺炎疫苗开发中具有针对不同病原变异的潜力。在耐药性细菌疫苗开发方面,有研究者发现肺泡巨噬细胞分泌的 EV 对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)引发的肺炎具有重要的炎症调控作用,这些 EV 可通过递送 TNF- α 、miR-146a-5p 等分子诱导坏死性凋亡,从而调节免疫反应,并改善肺炎预后,结合 TNF- α 拮抗剂和 miR-146a-5p 拮抗剂能有效改善 MRSA 肺炎小鼠治疗效果^[17],为耐药性肺炎疫苗开发提供了新思路。

EV 作为疫苗平台的优势,不仅在于其携带的免疫原性物质,还在于它能够对免疫反应进行调节,并提供长效保护。未来 EV 在疫苗开发中的应用将不局限于细菌性肺炎,还能扩展到其他类型肺炎及免疫介导性疾病,从而推动新型疫苗的研发与临床应用。

5 EV 未来的研究方向与应用前景

随着 EV 在疾病诊疗方面的潜力逐渐显现,未来研究将在怎样更有效地利用 EV 在个体化医疗、多组学技术融合、临床验证等领域取得突破进展,现介绍 EV 未来研究的几个

重要方向及其应用前景。

5.1 基于 EV 的个体化医疗: 个体化医疗的目标是依据患者病理类型、免疫反应、基因背景和疾病进程,为其提供量身定制的治疗方案, EV 在这方面具有巨大潜力。EV 可作为精准诊疗工具用于指导制定不同患者的治疗方案。例如:对于某些患者, EV 可能携带抗炎因子,可用于调节免疫反应、缓解过度免疫反应、避免细胞因子风暴^[39];而对于另外一些患者, EV 中的抗菌药物耐药基因标记有助于预测耐药菌株感染,为抗菌药物的选择提供依据^[40]。

EV 还可以用于动态监测患者的疾病进展,通过检测 EV 中分子标志物的变化,为治疗提供实时反馈,从而优化治疗方案^[41]。通过 EV 的应用,个体化医疗不仅能够提高治疗效果,还可以减少不必要的不良反应的发生,从而真正实现精准医学。随着对 EV 研究的持续深入,特异性标志物的筛选在疾病诊断、预后评估和个体化治疗中扮演着愈发重要的角色(表 1)。EV 携带源细胞特定信息,可以反映细胞的功能状态和疾病的进展情况,所以筛选和鉴定 EV 中的特异性标志物,是实现早期诊断和精准治疗的重要步骤。miR-223 被发现是一个重要的标志物,它在肺炎患者的 EV 中表现出显著的上调现象,这与肺部的炎症反应存在密切的关联^[42]。已有研究表明, miR-223 的变化可以作为重症肺炎预后的标志物,能够帮助临床医生判断患者的病情严重程度及预后状况^[43]。此外,研究者还发现,肺炎链球菌感染患者 EV 中的糖类抗原 sialyl-Tn 含量显著增加,这些抗原被认为是细菌感染的重要指示物,能够辅助区分细菌性肺炎与其他类型的肺炎^[44]。另外,还有研究者发现, EV 中的特定蛋白,如肺表面活性物质 A (surfactant protein A, SP-A) 和 IL-10,在重症肺炎患者的 EV 中呈现异常表达^[45-46, 48]。这些标志物的变化可以用来监测肺部炎症的程度并且预测治疗效果,在肺炎治疗过程中起到关键作用,能够为个体化治疗方案的调整提供

表 1 EV 携带的关键生物标志物在重症肺炎中的作用

生物标志物	EV 类型	作用机制	在重症肺炎中的作用
miR-146a-5p ^[17]	巨噬细胞来源 EV	调控免疫反应与炎症反应	在肺炎患者中抑制免疫过度反应,减少细胞因子风暴
TNF- α ^[17]	巨噬细胞来源 EV	参与细胞凋亡与免疫反应	在重症肺炎中参与炎症反应,可以作为疾病活动度的标志物
TGF- β 1 ^[21]	间充质干细胞来源 EV	细胞增殖、迁移、组织修复	在急性肺损伤中促进修复,调节肺部免疫反应与纤维化
miR-127-5p ^[23]	血浆 EV	调控细胞增殖、免疫反应	在重症肺炎患者中表达异常,可用于肺炎的早期诊断与预后评估
CD14 ^[24]	细胞膜来源 EV	细胞间通讯、免疫调节	参与细胞间通讯,影响免疫细胞的功能与肺部免疫反应
miR-125b ^[34]	血浆 EV	调节免疫反应,抑制炎症反应	在肺炎中调节免疫系统,可能作为免疫调节剂在重症肺炎中发挥作用
miR-223 ^[42-43]	巨噬细胞来源 EV	调节免疫反应、炎症反应	作为炎症反应标志物,在重症肺炎中表达上调,可用于预测炎症严重程度
sialyl-Tn ^[44]	肺炎链球菌来源 EV	病原特异性抗原,参与免疫逃逸	用于区分细菌性肺炎与其他类型肺炎,监测病原感染
SP-A ^[45-46]	肺上皮来源 EV	调节肺泡表面活性与组织修复	在肺组织修复过程中发挥作用,可以作为肺部损伤的标志物
IL-6 ^[47]	血小板来源 EV	促炎	可作为肺炎的炎症反应标志物,水平升高与肺炎的严重程度相关

注:EV 为细胞外囊泡,miR 为微小 RNA,TNF- α 为肿瘤坏死因子- α ,TGF- β 1 为转化生长因子- β 1,sialyl-Tn 为糖类抗原,SP-A 为肺表面活性物质 A,IL-6 为白细胞介素-6

数据支撑。随着技术不断进步, EV 特异性标志物的筛选有望为临床提供更加精确的重症肺炎诊断工具, 并且推动个体化治疗的发展。

5.2 多组学技术与 EV 的结合: 随着多组学技术不断发展, 基因组学、蛋白质组学、代谢组学等已成为医学研究的重要工具, 将 EV 与这些技术相结合, 可为肺炎及其他疾病精准诊疗提供更多层次的信息, 推动对疾病更全面的理解、制定更合理的治疗策略。

在基因组学领域中, EV 携带特定的 miRNA 与肺炎患者基因组信息相结合, 有助于揭示疾病的分子机制^[49]。特定的 miRNA 在重症肺炎患者体内可能呈现出异常的表达模式, 这些 miRNA 能够对免疫反应、细胞死亡、组织修复等生物学过程产生影响。研究人员通过检测这些 miRNA 的变化, 可以有效监控疾病的进展过程, 还能为早期诊断提供全新的标志物。

在蛋白质组学领域中, EV 携带的蛋白质可与蛋白质组学数据相结合, 帮助识别新的生物标志物, 并推动早期诊断和疾病分型。例如: 肺炎患者某些 EV 中的蛋白质, 如 SP-A 和细胞因子(如 IL-6、TNF- α), 存在显著的差异性表达, 这些蛋白质的变化, 既反映了疾病的严重程度, 也有助于监测治疗反应^[47]。

除此之外, 代谢组学提供了从代谢水平观察疾病的新视角。EV 中的代谢物质可以反映体内代谢的改变, 这对于理解肺炎等疾病的发生发展过程特别重要。肺炎患者 EV 中或许含有与炎症反应相关的代谢物质, 这些物质的变化与疾病的临床表现存在密切关联, 通过整合代谢组学数据, 研究者能够更全面地揭示疾病的生物标志物。伴随技术的持续进步, 通过将 EV 与多组学技术相结合, 研究者可以获得更丰富的有关疾病方面的信息。

通过整合基因组学、蛋白质组学和代谢组学数据, 研究人员不仅能深入理解肺炎等疾病的生物学机制, 还可为未来早期诊断疾病、评估预后、制定个体化治疗方案, 提供更加精准的、具有多维特征的相关数据, 这样的研究进展会为精准医学发展奠定坚实的基础, 并推动临床应用。

5.3 临床验证与人体研究: 目前, 大部分关于 EV 的研究主要聚焦在动物模型和体外实验方面, 这些研究为理解 EV 的生物学作用和治疗潜力奠定了基础, 但要将这些研究发现转化为临床实践, 还需经过充分的人体临床试验。

在人类的研究工作中, 研究者往往需要通过大规模的临床试验去评估 EV 在不同疾病类型中的治疗效果, 尤其是在肺炎、免疫相关疾病、癌症等方面的应用情况。目前人体研究面临的一个关键挑战是 EV 的来源和分离问题。EV 能够从不同的细胞和体液中提取出来, 每种来源的 EV 或许具备不同的生物学特性和临床应用效果, 然而怎样标准化 EV 的分离技术, 保证其纯度和生物活性, 是临床研究中的一个重要问题。

从动物实验和体外实验向临床应用进行转化面临着诸多挑战, 除了技术标准化、安全性评估等相关问题之外, 怎

样通过有效的临床设计去克服这些挑战, 将会是未来研究的重点。多学科合作及跨领域研究将为 EV 在临床上的广泛应用铺平道路。

6 临床转化中的挑战与解决方案

虽然 EV 在肺炎和其他疾病治疗方面呈现出巨大的临床潜力, 但 EV 作为治疗性生物制品进行临床转化依然面临诸多挑战, EV 技术的有效应用需要解决标准化、安全性及法规、伦理等方面的问题。现深入探讨这些问题, 并给出可能的解决方案。

6.1 EV 技术的标准化问题: EV 的分离和纯化技术是目前临床转化中面临的主要技术难题之一。EV 是从细胞分泌到外界的纳米级小囊泡, 其尺寸、表面特性及组成都十分复杂, 其来源包含各种类型的细胞和生物体液^[50], 常用的 EV 分离方法主要有超高速离心、尺寸排阻色谱(size-exclusion chromatography, SEC)、免疫捕获等, 每种方法都具备自身的优点和缺点。

为了提高 EV 标准化及临床应用的重复性, 需要建立一个统一的操作流程与质量控制标准, 标准化操作制定, 尤其是在 EV 分离过程中对纯度、粒径分布、浓度等进行严格控制, 可保证每批 EV 产品的一致性^[51]; 同时, 必须制定相关规范, 以确保不同来源 EV 在临床试验和治疗中的可比性, 从而减少实验中的变异性。EV 的稳定性和生物活性问题也是临床应用中的技术难题, EV 的分离过程易受氧化、降解或其他因素影响, 导致活性丧失, 进而影响其在体内的治疗效果。目前研究者正在尝试通过冻干、冷冻储存、添加保护剂等方法延长 EV 稳定期, 并减少其在存储过程中的功能丧失^[52]。进一步优化储存条件, 确保 EV 的长期稳定性, 是实现大规模临床应用的关键。

6.2 安全性问题与风险评估: EV 作为一种新兴的治疗工具, 在临床当中的应用必须考虑安全性问题。虽然现有的研究表明 EV 具有较低的免疫原性和良好的生物相容性^[53], 但它在体内的免疫反应及长期影响仍然需要进一步研究证实。EV 的安全性评估不只是局限于其免疫原性, 还应该考虑它在不同患者群体当中的适应性。EV 有可能会与宿主免疫系统发生相互作用, 从而导致过度免疫反应, 尤其是在 EV 来源于病原体或者受到污染时, 有可能会引发过敏反应或者免疫耐受^[54]。

为确保 EV 的安全性, 必须对其进行广泛的毒理学评估和临床试验, 这些试验要涵盖评估 EV 在不同剂量、不同给药途径下的毒性、免疫反应, 以及对各类组织器官的潜在影响, 同时针对 EV 可能引发的不良反应, 开发有效的监测和干预机制, 这有助于最大程度减少风险。

6.3 法规与伦理问题: 随着 EV 技术快速发展, 其临床应用也面临着法律和伦理的诸多挑战。目前, 很多国家的药品和生物制品监管部门还未完全规定 EV 产品的监管标准, 特别是在生产、分离、储存、临床应用等环节的标准化方面, 依旧缺乏统一的法律法规^[55]。所以, 制定并完善相关法规, 明确 EV 在各国医疗体系中的合法性与合规性, 是推动其临床应

用的必要步骤。

EV 的来源及其使用过程往往牵涉复杂的伦理考量。患者是否自愿提供细胞用于 EV 的生产,以及怎样确保细胞捐赠的合法性等问题,均需要经过伦理委员会的严格审查,且要充分保障患者的知情同意^[56];同时, EV 的生产和应用是否会侵犯患者隐私、是否存在滥用风险等,亦是在伦理上必须考虑的问题。

EV 作为一种新型的治疗方法,为了避免其潜在的伦理争议,临床试验时,必须保证患者在参与前充分理解试验的目的、方法、潜在风险等内容,并获得患者的明确同意,构建严格的伦理审核和监督机制,确保 EV 的使用不侵犯患者权益,且符合伦理和法律规范,是实现 EV 技术顺利临床转化的关键。

7 总结与展望

EV 作为重要的分子载体,最近几年在重症肺炎的诊断、治疗及耐药性评估中展现出巨大的应用潜力。EV 可以携带 miRNA、蛋白质、脂质等多种生物标志物,这些生物分子在肺炎早期诊断过程中发挥了重要作用。研究人员通过分析 EV 中的特定标志物,能够区分不同类型的肺炎,从而为精准治疗提供依据。此外, EV 在疾病预后评估方面也具备重要价值,通过动态监测 EV 中标志物的变化,能够实时反映患者的病情变化,并且为个体化治疗方案的调整提供信息。在治疗方面, EV 作为靶向药物递送系统,能够精准地将抗炎药物和抗菌药物递送到肺炎病灶,从而有效减轻肺部炎症,并减少全身性不良反应的发生。尤其在 ALI、肺部免疫逃逸的治疗中, EV 的优势则更加明显,已经成为一种全新的治疗策略。

虽然现在已经有了不少进展,但 EV 还是面临着一些技术方面的难题和临床挑战。例如: EV 的分离、纯化及标准化技术需要进一步优化,以此确保其在大规模生产时的可重复性和稳定性。EV 在临床应用中的安全性,尤其是长期使用可能出现的免疫反应、细胞毒性等不良反应,仍然是未来研究的重点内容。

尽管面临着挑战,但随着技术的不断进步, EV 有希望成为重症肺炎及其他疾病治疗的新兴平台,进而推动精准医疗和个体化治疗的实现。通过解决上述技术难题, EV 在临床中的应用前景将会变得更加广阔,并且能为重症肺炎患者带来新的治疗希望。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊重症肺炎临床实践专家共识[J]. 中国急救医学, 2016, 36(2): 97-107. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2016.02.001.

[2] Chen QH, Lin LH, Zhang N, et al. Adenovirus and *Mycoplasma pneumoniae* co-infection as a risk factor for severe community-acquired pneumonia in children[J]. Front Pediatr, 2024, 12: 1337786. DOI: 10.3389/fped.2024.1337786.

[3] Yu XH, Ma YC, Gao Y, et al. Epidemiology of adenovirus pneumonia and risk factors for bronchiolitis obliterans in children during an outbreak in Jilin, China[J]. Front Pediatr, 2021, 9: 722885. DOI: 10.3389/fped.2021.722885.

[4] Zhi ZK, Sun QC, Tang WB. Research advances and challenges in

tissue-derived extracellular vesicles[J]. Front Mol Biosci, 2022, 9: 1036746. DOI: 10.3389/fmolb.2022.1036746.

- [5] Izquierdo-Altarejos P, Moreno-Manzano V, Felipe V. Pathological and therapeutic effects of extracellular vesicles in neurological and neurodegenerative diseases[J]. Neural Regen Res, 2024, 19(1): 55-61. DOI: 10.4103/1673-5374.375301.
- [6] Nowicka G. Extracellular vesicles in the diagnosis and treatment of cardiovascular disease. What's behind? What do we need to implement them into clinical practice?[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2024, 172: 106600. DOI: 10.1016/j.biocel.2024.106600.
- [7] van Niel G, Carter DRF, Clayton A, et al. Challenges and directions in studying cell-cell communication by extracellular vesicles[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2022, 23(5): 369-382. DOI: 10.1038/s41580-022-00460-3.
- [8] Caserta S, Ghezzi P. Release of redox enzymes and micro-RNAs in extracellular vesicles, during infection and inflammation[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 169: 248-257. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.04.010.
- [9] Prieto-Vila M, Yoshioka Y, Ochiya T. Biological functions driven by mRNAs carried by extracellular vesicles in cancer[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 620498. DOI: 10.3389/fcell.2021.620498.
- [10] Xu MX, Ji J, Jin DD, et al. The biogenesis and secretion of exosomes and multivesicular bodies (MVBs): intercellular shuttles and implications in human diseases[J]. Genes Dis, 2022, 10(5): 1894-1907. DOI: 10.1016/j.gendis.2022.03.021.
- [11] Sung BH, Parent CA, Weaver AM. Extracellular vesicles: critical players during cell migration[J]. Dev Cell, 2021, 56(13): 1861-1874. DOI: 10.1016/j.devcel.2021.03.020.
- [12] Buzas EI. The roles of extracellular vesicles in the immune system[J]. Nat Rev Immunol, 2023, 23(4): 236-250. DOI: 10.1038/s41577-022-00763-8.
- [13] Hwang W, Shimizu M, Lee JW. Role of extracellular vesicles in severe pneumonia and sepsis[J]. Expert Opin Biol Ther, 2022, 22(6): 747-762. DOI: 10.1080/14712598.2022.2066470.
- [14] Wang X, Shi MQ, Wang Y, et al. Extracellular vesicles in pulmonary infection: from pathophysiology to theranostic technologies[J]. Chem Eng J, 2024, 498: 155585. DOI: 10.1016/j.cej.2024.155585.
- [15] Zhang XW, Sugita S, Liu AR, et al. Therapeutic effects of high molecular weight hyaluronic acid in severe *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in *ex vivo* perfused human lungs[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2021, 321(5): L827-L836. DOI: 10.1152/ajplung.00626.2020.
- [16] Yermeni SS, Werner S, Azambuja JH, et al. Pneumococcal extracellular vesicles modulate host immunity[J]. mBio, 2021, 12(4): e0165721. DOI: 10.1128/mBio.01657-21.
- [17] Bai SJ, Wen XH, Li BY, et al. Extracellular vesicles from alveolar macrophages harboring phagocytosed methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* induce necroptosis[J]. Cell Rep, 2024, 43(7): 114453. DOI: 10.1016/j.celrep.2024.114453.
- [18] Sahr T, Escoll P, Rusniok C, et al. Translocated *Legionella pneumophila* small RNAs mimic eukaryotic microRNAs targeting the host immune response[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 762. DOI: 10.1038/s41467-022-28454-x.
- [19] Wu Y, Wang H, Song AN, et al. PD-L1-expressing extracellular vesicles for the treatment of pneumonia[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2023, 9(11): 6464-6471. DOI: 10.1021/acsbomaterials.3c01173.
- [20] Ma QL, Fan Q, Xu JL, et al. Calming cytokine storm in pneumonia by targeted delivery of TPCA-1 using platelet-derived extracellular vesicles[J]. Matter, 2020, 3(1): 287-301. DOI: 10.1016/j.matt.2020.05.017.
- [21] Kou M, Huang L, Yang JJ, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles for immunomodulation and regeneration: a next generation therapeutic tool?[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(7): 580. DOI: 10.1038/s41419-022-05034-x.
- [22] Chen Q, Che CC, Yang SS, et al. Anti-inflammatory effects of extracellular vesicles from *Morchella* on LPS-stimulated RAW264.7 cells via the ROS-mediated p38 MAPK signaling pathway[J]. Mol Cell Biochem, 2023, 478(2): 317-327. DOI: 10.1007/s11010-022-04508-y.
- [23] Sun YF, Xian Y, Duan ZQ, et al. Diagnostic potential of microRNAs in extracellular vesicles derived from bronchoalveolar lavage fluid for pneumonia: a preliminary report[J]. Cells, 2022, 11(19): 2961. DOI: 10.3390/cells11192961.

- [24] Mahida RY, Price J, Lugg ST, et al. CD14-positive extracellular vesicles in bronchoalveolar lavage fluid as a new biomarker of acute respiratory distress syndrome[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2022, 322(4): L617-L624. DOI: 10.1152/ajplung.00052.2022.
- [25] Hermann S, Brandes F, Kirchner B, et al. Diagnostic potential of circulating cell-free microRNAs for community-acquired pneumonia and pneumonia-related sepsis[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(20): 12054-12064. DOI: 10.1111/jcmm.15837.
- [26] Dubois J, Dubois M, Martel JF. *In vitro* and intracellular activities of omadacycline against *Legionella pneumophila*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(5): e01972-19. DOI: 10.1128/AAC.01972-19.
- [27] Carneiro GB, Yerneni SS, Chinaia K, et al. Protection induced by *Streptococcus pneumoniae* extracellular vesicles against nasal colonization and invasive infection in mice and the role of PspA[J]. *Vaccine*, 2025, 44: 126566. DOI: 10.1016/j.vaccine.2024.126566.
- [28] Jindal N, Sharma P, Punia S, et al. Utility of pleural fluid-derived extracellular vesicles as a source of *Mycobacterium tuberculosis* antigens MPT51 and MPT64 for pleural TB diagnosis: a proof-of-concept study[J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2025, 150: 102578. DOI: 10.1016/j.tube.2024.102578.
- [29] Gong JR, Yang JS, Liu LH, et al. Evaluation and clinical practice of pathogens and antimicrobial resistance genes of BioFire FilmArray Pneumonia panel in lower respiratory tract infections[J]. *Infection*, 2024, 52(2): 545-555. DOI: 10.1007/s15010-023-02144-2.
- [30] Cho H, Sondak T, Kim KS. Characterization of increased extracellular vesicle-mediated tigecycline resistance in *Acinetobacter baumannii*[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(4): 1251. DOI: 10.3390/pharmaceutics15041251.
- [31] 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/advs.202306156.
- [32] Ma QL, Yao CL, Shi HL, et al. Targeted delivery of dexamethasone in acute pneumonia[J]. *Biomater Sci*, 2021, 9(16): 5569-5576. DOI: 10.1039/d1bm00924a.
- [33] 陈灵双, 吕俊, 张先明. 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[J]. *中华危重病急救医学*, 2025, 37(5): 494-498. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240802-00659.
- [34] Xia YQ, Ning PB, Wang ZL, et al. Calming the cytokine storm in pneumonia by biomimetic nanoparticles[J]. *Matter*, 2020, 3(1): 18-20. DOI: 10.1016/j.matt.2020.06.006.
- [35] Gonzalez H, McCarthy S, Masterson C, et al. Nebulised mesenchymal stem cell derived extracellular vesicles ameliorate *E. coli* induced pneumonia in a rodent model[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 151. DOI: 10.1186/s13287-023-03385-6.
- [36] Bang Y, Hwang S, Kim YE, et al. Therapeutic efficacy of thrombin-preconditioned mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles on *Escherichia coli*-induced acute lung injury in mice[J]. *Respir Res*, 2024, 25(1): 303. DOI: 10.1186/s12931-024-02908-w.
- [37] Tang Q, Chen Y, Li XJ, et al. The role of PD-1/PD-L1 and application of immune-checkpoint inhibitors in human cancers[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 964442. DOI: 10.3389/fimmu.2022.964442.
- [38] Bandini S, Ulivi P, Rossi T. Extracellular vesicles, circulating tumor cells, and immune checkpoint inhibitors: hints and promises[J]. *Cells*, 2024, 13(4): 337. DOI: 10.3390/cells13040337.
- [39] Tang TT, Wang B, Lv LL, et al. Extracellular vesicle-based nanotherapeutics: emerging frontiers in anti-inflammatory therapy[J]. *Theranostics*, 2020, 10(18): 8111-8129. DOI: 10.7150/thno.47865.
- [40] Qu SQ, Zhang YF, Weng LY, et al. The role of bacterial extracellular vesicles in promoting antibiotic resistance[J]. *Crit Rev Microbiol*, 2025, 51(5): 805-822. DOI: 10.1080/1040841X.2024.2423159.
- [41] Sourani A, Saghaei S, Sabouri M, et al. A systematic review of extracellular vesicles as non-invasive biomarkers in glioma diagnosis, prognosis, and treatment response monitoring[J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(10): 6971-6985. DOI: 10.1007/s11033-021-06687-1.
- [42] Zhang XL, Wang L, Li M, et al. Predictive value of miR-7110-5p and miR-223-3p as biomarkers for sepsis secondary to pneumonia[J]. *Technol Health Care*, 2024, 32(5): 2931-2939. DOI: 10.3233/THC-231137.
- [43] Lv JX, Xiong XZ. Extracellular vesicle microRNA: a promising biomarker and therapeutic target for respiratory diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(17): 9147. DOI: 10.3390/ijms25179147.
- [44] Chettri D, Chirania M, Boro D, et al. Glycoconjugates: advances in modern medicines and human health[J]. *Life Sci*, 2024, 348: 122689. DOI: 10.1016/j.lfs.2024.122689.
- [45] Hu ZW, Wang W, Lin Y, et al. Extracellular vesicle-inspired therapeutic strategies for the COVID-19[J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(29): e2402103. DOI: 10.1002/adhm.202402103.
- [46] Bastani MN, Jalilian S. Unraveling the enigma: the emerging significance of pulmonary surfactant proteins in predicting, diagnosing, and managing COVID-19[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2024, 12(6): e1302. DOI: 10.1002/iid3.1302.
- [47] Wang SJ, Kojima K, Mobley JA, et al. Proteomic analysis of urinary extracellular vesicles reveal biomarkers for neurologic disease[J]. *EBioMedicine*, 2019, 45: 351-361. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.06.021.
- [48] Planer JD, Morrisey EE. After the storm: regeneration, repair, and reestablishment of homeostasis between the alveolar epithelium and innate immune system following viral lung injury[J]. *Annu Rev Pathol*, 2023, 18: 337-359. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-031621-024344.
- [49] Soccio P, Moriondo G, Lacedonia D, et al. EVs-miRNA: the new molecular markers for chronic respiratory diseases[J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(10): 1544. DOI: 10.3390/life12101544.
- [50] Hallal S, Tüzesi Á, Grau GE, et al. Understanding the extracellular vesicle surface for clinical molecular biology[J]. *J Extracell Vesicles*, 2022, 11(10): e12260. DOI: 10.1002/jev2.12260.
- [51] Liguori GL, Kisslinger A. Standardization and reproducibility in EV research: the support of a Quality Management System[M]// Bongiovanni A, Počsalvi G, Manno M, et al. *Advances in Biomembranes and Lipid Self-Assembly*. Elsevier: Academic Press, 2021: 175-206. DOI: 10.1016/bs.abl.2020.05.005.
- [52] Ahmadian S, Jafari N, Tamadon A, et al. Different storage and freezing protocols for extracellular vesicles: a systematic review[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 453. DOI: 10.1186/s13287-024-04005-7.
- [53] Song JY, Song BQ, Yuan LJ, et al. Multiplexed strategies toward clinical translation of extracellular vesicles[J]. *Theranostics*, 2022, 12(15): 6740-6761. DOI: 10.7150/thno.75899.
- [54] Kuipers ME, Hokke CH, Smits HH, et al. Pathogen-derived extracellular vesicle-associated molecules that affect the host immune system: an overview[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 2182. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02182.
- [55] Wang CK, Tsai TH, Lee CH. Regulation of exosomes as biologic medicines: regulatory challenges faced in exosome development and manufacturing processes[J]. *Clin Transl Sci*, 2024, 17(8): e13904. DOI: 10.1111/cts.13904.
- [56] Ellul B, Galea G. Ethical and regulatory aspects of cell and tissue banking[M]//Galea G, Turner M, Zahra S. *Essentials of tissue and cells banking*. Cham: Springer International Publishing, 2021: 241-271. DOI: 10.1007/978-3-030-71621-9_14.

(收稿日期: 2025-07-04)

(本文编辑: 孙茜)