

【综述】

通信作者:赵国安(1965-),男,满族,山东菏泽人,博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:冠状动脉性心脏病的诊断与治疗;
E-mail: guoanzhao@xxmu.edu.cn。

化会导致 ROS 的过量产生^[9]。辅酶 Q10 (coenzyme Q10, CoQ10) 是线粒体呼吸链的组成部分之一,具有减轻氧化应激损伤、改善线粒体功能、促进能量代谢等功能^[10]。有研究报道,CoQ10 可以通过抑制 ROS 的过度释放,增加腺嘌呤核苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 含量,从而改善线粒体功能,预防 AS^[11]。线粒体功能障碍介导的 ROS 生成增加可引起线粒体 DNA 功能失调,使氧化低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 在血管壁沉积,导致 AS 发生^[12]。

NOX 是一种具有跨膜亚基的跨膜蛋白,是线粒体电子传递链重要组成部分和细胞产生 ROS 的重要来源。JING 等^[13]研究发现,对甲酚硫酸盐可上调 EC 和单核细胞中 NOX4 表达,促进 ROS 产生。在糖尿病胰岛素抵抗模型大鼠的体内中发现,NOX2 可促进 ROS 水平增加,且 NOX 抑制肽 NOX2ds-ta 在抑制 NOX2 活性后可降低胰岛素抵抗的 EC 中 OS 水平,促进一氧化氮 (nitric oxide, NO) 产生,使受损血管的舒张功能恢复并抑制 AS 的发展^[14]。晚期糖基化终产物 (advanced glycosylation end products, AGEs) 在 EC 中可降低线粒体膜电位、ATP 含量及过氧化氢酶 (catalase, CAT) 和超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性,从而增强 NOX 活性,诱导 ROS 产生,促进 OS; 另外,AGEs 可作用于晚期糖基化终末产物受体 (receptor of advanced glycation endproducts, RAGE) 而激活核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B), 诱导 ROS 产生和线粒体功能障碍^[15-16]。

2.1.2 ROS 介导 EC 损伤导致 AS 发生、发展的机制 大量 ROS 作用于 EC 基底膜时可损伤机体抗氧化系统,降低 SOD、CAT、谷胱甘肽硫转移酶等抗氧化酶活性,导致 EC 基底膜中的脂质氧化,引起 EC 屏障功能受损^[17],进而引起血小板黏附、聚集,释放出血小板源性生长因子、转化生长因子等炎症介质,导致血管发生 AS。EC 屏障功能损伤引起 EC 中 ICAM-1 和 VCAM-1 显著上调,进而增强单核细胞对 EC 的黏附,并激活 p38/磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/苏氨酸激酶 (serine threonine kinase, Akt) 通路,产生 ROS 和激活 I κ B 合酶 (I κ B kinase, IKK),促进 AS 的发展^[18]。血管 EC 间缝隙连接蛋白 43 (connexin43, Cx43) 介导的 ROS 传递导致酪氨酸激酶 2 (janus kinase 2, JAK2)/转录因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路失活,引起下游基质金属蛋白酶 (matrix metalloprotein, MMP)-2 和 MMP-9 表达减少^[19],降低黏附分子表达和单核-内

皮细胞黏附导致 AS 发生。有研究报道,在 AS 斑块中 ROS 可以激活酪氨酸激酶,使血管 EC 间钙黏蛋白等细胞连接分子磷酸化,促进血管内皮屏障功能受损,造成大量红细胞和白细胞溢出、斑块内出血及斑块破裂,使 AS 斑块恶化导致心肌梗死^[20]。

ROS 通过多种通路发挥 OS 作用。研究显示,刺激 AMPK/沉默信息调节因子 1 (silent information regulator, SIRT1) 信号通路可增加细胞内炎症反应,使细胞内 ROS 水平明显升高、线粒体膜电位水平显著降低,导致胆固醇结晶诱导的内皮细胞焦亡,促进 AS 斑块的发展^[21]。ROS 可通过干扰 NO 信号通路,介导内皮功能障碍和血管异常,导致 eNOS 解偶联。当 eNOS 解偶联时,使 NO 转变为 O_2^- 和过氧亚硝基阴离子,引起 NO 总量减少、生物利用度降低,导致血管舒张受限,促进 AS 发展^[22]。精氨酸酶上调可使 eNOS 解偶联,导致内皮功能障碍和血管僵硬。有研究报道,在高糖条件下, L-瓜氨酸和 L-精氨酸均能降低 ROS 的产生和 p67phox 的表达,促进 eNOS 解偶联而转化为 NO,具有延缓 EC 衰老及抗 AS 作用^[23]。DUBOIS-DERUY 等^[24]研究报道,血管紧张素 II (angiotensin II, AngII) 和 NO 之间的失衡可以抑制 eNOS,加速 apoE^{-/-} 小鼠的动脉粥样硬化; N-硝基-L-精氨酸甲酯激活肾素-血管紧张素系统可使 ROS 和诱导性 NOS 上调,促进 AS 发展。MAEDA 等^[25]研究报道,利伐沙班可以激活 eNOS,抑制 p22phox,增加血浆 NOX 水平,降低 O_2^- ,抑制 EC 衰老,恢复 EC 功能,防止 AS 的发展。

2.2 OS 通过调控 VSMC 增殖、迁移促进 AS 发生、发展 VSMC 是组成血管壁的一种多潜能细胞,在维持血管壁的结构、张力及血管重塑中发挥重要作用。在 OS 环境下, VSMC 中的线粒体呼吸作用减弱引起过量 ROS 的产生,促使 VSMC 增殖、迁移以及细胞外基质的大量蓄积,加速 AS 的发展及血管重塑。

2.2.1 线粒体呼吸作用和 NOXs 诱导 VSMC 中 ROS 的产生 线粒体呼吸作用减弱使 ATP 生成减少,促进 AKT 磷酸化、抑制基质金属蛋白酶-9 活化,进而促进 ROS 产生^[26]。肥胖、高血脂、高血压、吸烟、糖尿病、衰老等多种因素均会引起线粒体中 ROS 产生增加,进而损伤线粒体 DNA; 同时线粒体 DNA 损伤又可以削弱 VSMC 呼吸复合体的表达和线粒体呼吸,导致线粒体 ROS 水平增加并使 ATP 产生减少^[27],形成恶性循环,促进 AS 的形成及发展^[28]。

线粒体中 NOXs 可通过转运电子跨膜,消耗 O_2 发生催化反应,所生成的 O_2^- 和 H_2O_2 是 ROS 合成

的重要成分^[8]。研究指出,Ang II可诱导 NOX1 刺激线粒体 ROS 产生,导致线粒体功能障碍和血管衰老^[29],且线粒体 ROS 可诱导吞噬细胞和心血管组织中 NOX1 的激活,进而促进 AS^[30]。聚合酶 d-相互作用蛋白 2(polymerase d-interacting protein 2, Poldip2)是协助 NOX4 参与 OS 的重要蛋白,Poldip2 缺乏会诱导代谢重编程,抑制线粒体呼吸并增加糖酵解活性,促进 VSMC 表型调节^[31],但 Poldip2 增多同时可使 NOX4 活性增强而刺激 ROS 的产生,促进 VSMC 增殖迁移及新生内膜的形成^[32]。

2.2.2 ROS 诱导 VSMC 迁移和增殖促进 AS 发生、发展的机制 ROS 是保持细胞氧化稳态和细胞信号通路的重要调节因子,在多种通路中均发挥关键作用。有研究报道,高糖可增加 AGEs、ICAM-1 和黏着斑激酶(focal adhesion kinase,FAK)等炎症因子的表达及 ROS 的增加,促进 VSMC 增殖、黏附和迁移;激活 ROS 后可触发 p38 信号诱导 NF- κ B,增加白细胞介素(interleukin,IL)-6 产生而促进 VSMC 发生分化、迁移和增殖,导致脂质蓄积而促进 AS 的发生、发展^[15]。研究发现,AGEs 通过刺激 NOXs 产生 ROS 在 VSMC 凋亡和钙沉积中发挥重要作用^[33]。核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1(nuclear factor-E2-related actor 2/heme oxygenase,Nrf2/HO-1)信号轴是 OS 调节的重要信号轴之一,具有抗炎、抗氧化、减少线粒体损伤等作用。在体外诱导高糖情况下,上调 microRNA-24 可通过激活 Nrf2/HO-1 信号抑制细胞内反应性 ROS 的产生及丙二醛和 NOX 的活性,从而抑制 OS 反应^[34],促进糖尿病大鼠的血管重塑。

2.2.3 血红素氧合酶-1 和髓过氧化物酶参与 VSMC 增殖 氧化应激催化酶除 NOXs 和 NOS 参与 ROS 产生外,还有血红素氧合酶-1、髓过氧化物酶,其也参与 ROS 的产生。研究指出,HO-1 可以通过降解血红素产生的一氧化碳抑制 VSMC 从动脉中层向内膜的迁移和增殖^[35]。另有学者研究报道,抑制 Krüppel 样因子 10 表达可上调 HO-1,使 ROS 产生减少,进而对高糖暴露的 VSMC 产生抗氧化作用。髓过氧化物酶作为体内 ROS 产生的主要催化酶之一,可催化底物 H_2O_2 生成次氯酸,进而释放 ROS,从而损伤血管壁,诱导炎症介质产生,促进 VSMC 增殖,使管腔发生狭窄引起 CAHD^[36]。

2.3 OS 通过调控巨噬细胞免疫炎症参与 AS 发生、发展 巨噬细胞是一种多功能的免疫细胞,在 AS 的形成和发展中发挥重要作用。ox-LDL、炎症因子、NOXs 等因素刺激引起的一系列 OS 反应可使 ROS 生成过多,导致巨噬细胞源性泡沫细胞的形成和凋亡以及免疫炎症反应,致使 AS 形成。

2.3.1 巨噬细胞中 NOXs 诱导 ROS 产生的机制

NOX1 和 NOX5 在巨噬细胞中发挥显著的致 AS 作用。BARTON 等^[37]研究报道,糖尿病 ApoE^{-/-}小鼠敲除 NOX1 具有显著的抗 AS 作用,这一作用与 ROS 生成减少、趋化因子表达减弱、白细胞黏附和巨噬细胞浸润减少以及促炎和促纤维化标志物表达降低有关。MANEA 等^[38]研究发现,NOX5 调节 Ca^{2+} 水平使血管发生 OS,当巨噬细胞暴露于较高浓度的 γ -干扰素或 ox-LDL 时,NOX5 蛋白表达会呈剂量依赖性增加,细胞内 Ca^{2+} 浓度也会升高;而应用小干扰 RNA 沉默 NOX5 蛋白表达后, Ca^{2+} 依赖的 NOX 活性下降,促使选择性 Ca^{2+} 载体 A23187 诱导的巨噬细胞中 ROS 形成减少,从而减轻 AS 严重程度。

2.3.2 ROS 诱导泡沫巨噬细胞的形成和凋亡参与 AS 的发生、发展

ROS 增加能够促进 ox-LDL 引起的泡沫细胞形成,从而加重炎症反应、巨噬细胞凋亡、易损斑块破裂和继发血栓的形成^[39]。研究表明,ox-LDL 能促进 ROS 的生成增多,降低 SOD 的活性及 IL-37 水平,使胆固醇在巨噬细胞内聚集,产生泡沫细胞,加速 AS^[40]。同时,ox-LDL 可上调氧化低密度脂蛋白受体-1(lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1,LOX-1)基因调节钙蛋白酶,引起巨噬细胞迁移和泡沫细胞形成。重组人硫氧还蛋白通过抑制 ROS 的产生,激活 p38 丝裂原活化的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases,MAPKs)和血凝素样 LOX-1 表达,从而抑制 ox-LDL 刺激的泡沫细胞形成和巨噬细胞凋亡^[41],因此,这一通路可能成为治疗 AS 的潜在机制。体外研究发现,ox-LDL 刺激巨噬细胞后产生的 ROS 可以激活 NLRP3 炎症小体引起 AS,硫氧还蛋白还原酶-1 可以减少 ROS 进而抑制 NLRP3 炎症小体的作用,发挥抗 AS 作用^[42]。巨噬细胞受体 CD36 结合 ox-LDL 后可介导血管生成、单核细胞分化、巨噬细胞中脂质积累、脂肪酸转运和细胞凋亡的负调控,促进 AS 的发生^[9]。Szeto-Schiller 31(SS-31)可特异性靶向清除线粒体内膜的 ROS。通过细胞内油红 O 染色和胆固醇含量的测定证明,SS-31 可能通过清除 ROS 和抑制胆固醇流入而对泡沫细胞形成中的巨噬细胞产生有益作用^[43]。

3 结语与展望

生理情况下,适当的 OS 使得机体氧化与过氧化保持平衡,对机体具有保护作用;而线粒体功能紊乱和 NOXs 生成过多等因素可促使 ROS 生成过多及抗氧化酶活性降低,细胞内 DNA、RNA、蛋白质以及脂质等将受到过氧化损伤,引起不同细胞功能异常,促使内皮功能障碍、VSMC 迁移和增殖以及巨噬

细胞免疫炎症等病理反应,导致 AS 的发生、发展。目前临床中常用的维生素、叶酸可改善内皮功能发挥抗氧化作用;多酚类药物可增加 eNOS 的表达和激活发挥抗炎和抗氧化作用。同时,通过线粒体靶向疗法改善线粒体功能、抑制 ROS 的大量产生、减轻 OS 有望成为临床治疗 AS 的重要靶点,并可显著降低 AS 患者的发病率及不良心血管事件,改善 CAHD 患者的预后。

参考文献:

- [1] BENJAMIN E J, VIRANI S S, CALLAWAY C W, *et al.* Heart disease and stroke statistics – 2018 update: a report from the American heart association[J]. *Circulation*, 2018, 137(12): e67-e492.
- [2] WANG S, CHENG Z, CHEN X. Promotion of PTEN on apoptosis through PI3K/Akt signal in vascular smooth muscle cells of mice model of coronary heart disease[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(9): 14636-14644.
- [3] CANUGOVI C, STENVENSON M D, VENDROV A E, *et al.* Increased mitochondrial NADPH oxidase 4 (Nox4) expression in aging is a causative factor in aortic stiffening[J]. *Redox Biol*, 2019, 26: 101288.
- [4] 郭晓坤, 王林. 炎症因素与动脉粥样硬化病变发病机制关系的研究进展[J]. *医学综述*, 2020, 26(16): 3160-3166.
- [5] 骆莹莹, 姚树桐, 王大新, 等. 氧化应激在动脉粥样硬化发生发展中作用的研究新进展[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2013, 27(1): 46-50.
- [6] GALLO G, PIERELLI G, FORTE M, *et al.* Role of oxidative stress in the process of vascular remodeling following coronary revascularization[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 268: 27-33.
- [7] POZNYAK A V, GRECHKO A V, OREKHOVA V A, *et al.* NADPH oxidases and their role in atherosclerosis[J]. *Biomedicines*, 2020, 8(7): 206-219.
- [8] 曹静, 刘昭娅, 胥茜, 等. NADPH 氧化酶家族在心血管疾病中作用的研究进展[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2019, 44(11): 1258-1267.
- [9] SHEMIAKOVA T, IVANOVA E, GRECHKO A V, *et al.* Mitochondrial dysfunction and DNA damage in the context of pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Biomedicines*, 2020, 8(6): 166-172.
- [10] FATIMA S, AL-MOHAIMEED N, AL-SHAikh Y, *et al.* Combined treatment of epigallocatechin gallate and coenzyme Q10 attenuates cisplatin-induced nephrotoxicity via suppression of oxidative/nitrosative stress, inflammation and cellular damage[J]. *Food Chem Toxicol*, 2016, 94: 213-220.
- [11] XIE T, WANG C, JIN Y, *et al.* CoenzymeQ10-induced activation of AMPK-YAP-OPA1 pathway alleviates atherosclerosis by improving mitochondrial function, inhibiting oxidative stress and promoting energy metabolism[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1034-1049.
- [12] HU H, LIN Y, XU X, *et al.* The alterations of mitochondrial DNA in coronary heart disease[J]. *Exp Mol Pathol*, 2020, 114: 104412.
- [13] JING Y J, NI J W, DING F H, *et al.* p-Cresyl sulfate is associated with carotid arteriosclerosis in hemodialysis patients and promotes atherogenesis in apoE^{-/-} mice[J]. *Kidney Int*, 2016, 89(2): 439-449.
- [14] SUKUMAR P, VISWAMBHARAN H, IMRIE H, *et al.* Nox2 NADPH oxidase has a critical role in insulin resistance-related endothelial cell dysfunction[J]. *Diabetes*, 2013, 62(6): 2130-2134.

- [15] REN X, REN L, WEI Q, *et al.* Advanced glycation end-products decreases expression of endothelial nitric oxide synthase through oxidative stress in human coronary artery endothelial cells[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 52-64.
- [16] KOULIS C, WATSON A, GRAY S, *et al.* Linking RAGE and Nox in diabetic micro- and macrovascular complications[J]. *Diabetes Metab*, 2015, 41(4): 272-281.
- [17] 李苗, 王丽丽, 常冰梅. 血管内皮细胞功能损伤机制的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(8): 730-736.
- [18] LIN Y T, CHEN L K, JIAN D Y, *et al.* Visfatin promotes monocyte adhesion by upregulating ICAM-1 and VCAM-1 expression in endothelial cells via activation of p38-PI3K-Akt signaling and subsequent ROS production and IKK/NF- κ B activation[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 52(6): 1398-1411.
- [19] DING H, JIANG Y, JIANG Y, *et al.* Ulinastatin attenuates monocyte-endothelial adhesion via inhibiting ROS transfer between the neighboring vascular endothelial cells mediated by Cx43[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(8): 4326-4336.
- [20] 瞿凯, 邱菊辉, 王贵学. 血管内皮细胞屏障功能的血流动力学调控及其与动脉粥样硬化的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(1): 1-6.
- [21] YANG M, LV H, LIU Q, *et al.* Colchicine alleviates cholesterol crystal-induced endothelial cell pyroptosis through activating AMPK/SIRT1 pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 9173530.
- [22] ZHANG Y, MURUGESAN P, HUANG K, *et al.* NADPH oxidases and oxidase crosstalk in cardiovascular diseases: novel therapeutic targets[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(3): 170-194.
- [23] TSUBOI T, MAEDA M, HAYASHI T. Administration of L-arginine plus L-citrulline or L-citrulline alone successfully retarded endothelial senescence[J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0192252.
- [24] DUBOIS-DERUY E, PEUGNET V, TURKIEH A, *et al.* Oxidative stress in cardiovascular diseases[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(9): 864.
- [25] MAEDA M, TSUBOI T, HAYAAHI T, *et al.* An inhibitor of activated blood coagulation factor X shows anti-endothelial senescence and anti-atherosclerotic effects[J]. *J Vasc Res*, 2019, 56(4): 181-190.
- [26] YIN J, XIA W, WU M, *et al.* Inhibition of mitochondrial complex I activity attenuates neointimal hyperplasia by inhibiting smooth muscle cell proliferation and migration[J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 304: 73-82.
- [27] QUAN Y, XIN Y, TIAN G, *et al.* Mitochondrial ROS-modulated mtDNA: a potential target for cardiac aging[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 9423593.
- [28] HAHN A, ZURYN S. Mitochondrial genome(mtDNA) mutations that generate reactive oxygen species[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2019, 8(9): 392.
- [29] TSAI I, PAN Z C, CHENG H P, *et al.* Reactive oxygen species derived from NADPH oxidase 1 and mitochondria mediate angiotensin II-induced smooth muscle cell senescence[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 98: 18-27.
- [30] FUKAI T, USHIO-FUKAI M. Cross-talk between NADPH oxidase and mitochondria: role in ROS signaling and angiogenesis[J]. *Cells*, 2020, 9(8): 1849.
- [31] PAREDES F, WILLIAMS H C, QUINTANA R A, *et al.* Mitochondrial protein poldip2 (polymerase delta interacting protein 2) controls vascular smooth muscle differentiated phenotype by O-linked GlcNAc (N-acetylglucosamine) transferase-dependent inhibition of a ubiquitin proteasome system[J]. *Circ Res*, 2020, 126(1): 41-56.
- [32] DATLA S, MCGRAIL D L, VUKELIC S, *et al.* Poldip2 controls

vascular smooth muscle cell migration by regulating focal adhesion turnover and force polarization[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014,307(7):H945-H957.

[33] YEH C C, WU J Y, LEE G L, *et al.* Vanadium derivative exposure promotes functional alterations of VSMCs and consequent atherosclerosis via ROS/p38/NF- κ B-mediated IL-6 production[J]. *Int J Mol Sci*, 2019,20(24):6115.

[34] ZHANG J, CAI W, FAN Z, *et al.* MicroRNA-24 inhibits the oxidative stress induced by vascular injury by activating the Nrf2/Ho-1 signaling pathway[J]. *Atherosclerosis*, 2019,290:9-18.

[35] ZHOU J, ZHANG L, ZHENG B, *et al.* Salvia miltiorrhiza bunge exerts anti-oxidative effects through inhibiting KLF10 expression in vascular smooth muscle cells exposed to high glucose[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020,262:113208.

[36] 倪钧. 氧化应激相关酶介导心血管疾病中血管内膜增生的机制[J]. 国际心血管病杂志, 2016,43(6):362-364.

[37] BARTON M, MEYER M R, PROSSNITZ E R. Nox1 downregulators: a new class of therapeutics[J]. *Steroids*, 2019,152:108494.

[38] MANEA A, MANEA S A, GAN A M, *et al.* Human monocytes and macrophages express NADPH oxidase 5; a potential source of reactive oxygen species in atherosclerosis[J]. *Biochem Biophys*

Res Commun, 2015,461(1):172-179.

[39] 孟利民, 杨华, 信栓力, 等. 重组人 B 型利钠肽抑制氧化低密度脂蛋白诱导的巨噬细胞氧化应激及炎症反应[J]. 中国心血管杂志, 2018,23(6):490-494.

[40] KATTOOR A J, GOEL A, MEHTA J L, *et al.* LOX-1; regulation, signaling and its role in atherosclerosis[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2019,8(7):218.

[41] ZHANG H, LIU Q, LIN J L, *et al.* Recombinant human thioredoxin-1 protects macrophages from oxidized low-density lipoprotein-induced foam cell formation and cell apoptosis[J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2018,26(2):121-129.

[42] WANG Y, JI N, GONG X, *et al.* Thioredoxin-1 attenuates atherosclerosis development through inhibiting NLRP3 inflammasome[J]. *Endocrine*, 2020,70(1):65-70.

[43] HAO S, JI J, ZHAO H, *et al.* Mitochondrion-targeted peptide SS-31 inhibited oxidized low-density lipoproteins-induced foam cell formation through both ROS scavenging and inhibition of cholesterol influx in RAW264.7 cells[J]. *Molecules*, 2015,20(12):21287-21297.

(本文编辑:周二强)

(上接第 1089 页)

[55] JAYARAMAYYA K, MAHALAXMI I, SUBRAMANIAM M D, *et al.* Immunomodulatory effect of mesenchymal stem cells and mesenchymal stem-cell-derived exosomes for COVID-19 treatment[J]. *BMB Rep*, 2020,53(8):400-412.

[56] GUPTA A, KASHTI S, GUPTA M, *et al.* Mesenchymal stem cells and exosome therapy for COVID-19; current status and future perspective[J]. *Hum Cell*, 2020,33(4):907-918.

[57] SENGUPTA V, SENGUPTA S, LAZO A, *et al.* Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells as treatment for severe COVID-19[J]. *Stem Cells Dev*, 2020,29(12):747-754.

[58] WORLD HEALTH ORGANIZATION. The top 10 causes of death [EB/OL]. (2020-12-09) [2021-01-10]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.html.

[59] WANG C, XU J, YANG L, *et al.* Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China(the China Pulmonary Health[CPH] study): a national cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2018,391(10131):1706-1717.

[60] RIDZUAN N, ZAKARIA N, WIDERA D, *et al.* Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles ameliorate airway inflammation in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease(COPD)[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021,12(1):54.

[61] HARRELL C, MILORADOVIC D, SADIKOT R, *et al.* Molecular and cellular mechanisms responsible for beneficial effects of mesenchymal stem cell-derived product "Exo-d-MAPS" in attenuation of chronic airway inflammation[J]. *Anal Cell Pathol*, 2020,2020:3153891.

[62] WOLTERS P J, BLACKWELL T S, EICKELBERG O, *et al.* Time for a change; is idiopathic pulmonary fibrosis still idiopathic and only fibrotic[J]. *Lancet Resp Med*, 2018,6(2):154-160.

[63] MARTINEZ F J, COLLARD H R, PARDO A, *et al.* Idiopathic

pulmonary fibrosis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017,3:17074.

[64] WILLIS G R, 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.

[65] MANSOURI N, WILLIS G R, FERNANDEZ-GONZALEZ A, *et al.* Mesenchymal stromal cell exosomes prevent and revert experimental pulmonary fibrosis through modulation of monocyte phenotypes[J]. *JCI Insight*, 2019,4(21):e128060.

[66] YANG J, HU H, ZHANG S, *et al.* Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes alleviate pulmonary fibrosis in mice by inhibiting epithelial-mesenchymal transition[J]. *J South Med Univ*, 2020,40(7):988-994.

[67] WILLIS G R, FERNANDEZ-GONZALEZ A, REIS M, *et al.* Macrophage immunomodulation: the gatekeeper for mesenchymal stem cell derived-exosomes in pulmonary arterial hypertension[J]. *Int J Mol Sci*, 2018,19(9):2534.

[68] BAKOUBOULA B, MOREL O, FAURE A, *et al.* Procoagulant membrane microparticles correlate with the severity of pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008,177(5):536-543.

[69] ALIOTTA J M, PEREIRA M, WEN S, *et al.* Exosomes induce and reverse monocrotaline-induced pulmonary hypertension in mice[J]. *Cardiovasc Res*, 2016,110(3):319-330.

[70] DINH P, PAUDEL D, BROCHU H, *et al.* Inhalation of lung spheroid cell secretome and exosomes promotes lung repair in pulmonary fibrosis[J]. *Nat Commun*, 2020,11(1):1064.

[71] KEIL T, MERKEL O. Dry powder inhalation of siRNA[J]. *Ther Deliv*, 2019,10(5):265-267.

(本文编辑:徐自超)