

【综述】

通信作者:张志强(1976-),男,河南新乡人,硕士,主任医师,研究方向:慢性阻塞性肺疾病发病机制;E-mail:zhangzhiqiang7626@163.com。

多种疾病的早期诊断中发挥作用^[2]。细胞外囊泡主要由外泌体和微囊泡组成,外泌体通过携带的蛋白质、核酸、脂类等信号分子调控受体细胞的表型和功能,是细胞间通讯的重要媒介,参与了多种疾病的发生、发展过程,在疾病诊断和纳米载药领域具有重要的应用前景。

19世纪80年代中期,外泌体在大鼠和绵羊的网织红细胞中被首次发现,但被当做是细胞代谢的废物,很少受到关注。随后的研究发现,其与肿瘤、免疫系统疾病、心血管疾病以及肺部疾病的发生、发展密切相关。2007年,VALADI等^[3]首次证明,信使RNA(messenger RNA, mRNA)和微RNA(microRNA, miRNA)可以从人类或小鼠的肥大细胞中分泌,并被包裹在外泌体中,随后转移至其他肥大细胞中。在这项研究之后,关于外泌体参与细胞通讯的内容被大量报道,其可通过将选定的物质从供体转移到受体细胞,从而参与肺部疾病发生、发展的各种信号通路的调节,包括炎症和纤维化途径。在生理条件下,外泌体在维持肺内稳态方面发挥重要作用。而当气道损伤时,气道上皮细胞释放富含促炎和促纤维化的miRNAs的外泌体,参与肺部疾病的进展。外泌体可被分泌到各种生物体液中,如支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)、唾液、痰、血浆等^[4-5],并通过将其内容物转移至靶细胞来参与细胞间通讯^[6]。在COPD中,支气管上皮细胞、巨噬细胞和中性粒细胞等多种细胞均可通过分泌外泌体参与气道重构及肺气肿的发生和发展^[7-8]。

2 外泌体在 COPD 中的作用

COPD是一种慢性气道炎症性肺部疾病,其特征是不可逆的持续性气流受限,是世界范围内造成高疾病负担和高死亡率的主要疾病。据估计,目前全世界有3亿多人受到COPD的影响,2020年全球6800万死亡人中,约470万人死于该疾病^[9-10]。COPD的病理特征是肺泡结构破坏形成肺气肿和小气道的重塑及狭窄,目前虽然对COPD发病的几个重要机制已经进行了研究,但确切的机制尚不清楚。近年来在治疗COPD方面有了新的进展,如长效M受体拮抗剂和长效 β_2 受体激动剂等已显示出一定的临床疗效。由于对COPD分子水平机制和生物学标志物的研究不充分,因此,需要开展更多的研究以了解与COPD急性加重和疾病进展有关的细胞和分子过程,提高对COPD发病机制的认识,寻找新的治疗靶点^[11]。

外泌体能够与受体细胞交换信息,利用其生物活性物质(DNA、RNA、miRNA、蛋白质和其他代谢

物)影响疾病的病理生理过程,是细胞间通信的关键介质。目前,外泌体在COPD慢性炎症、气道重塑等发病机制中发挥的功能已得到了一定研究^[12-13]。且有研究表明,间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)和MSC来源的外泌体在许多炎症和损伤动物模型中显示出治疗作用^[14]。外泌体可能成为COPD潜在生物标志物和治疗靶点,因此,进一步探讨外泌体在COPD发病机制中的潜在作用可能为疾病的诊断及治疗提供新的方向^[15]。

2.1 外泌体在 COPD 呼吸道上皮炎症反应中的调节功能 肺上皮细胞(如支气管上皮细胞、肺泡上皮细胞和肺成纤维细胞)维持着呼吸道结构的完整和肺内稳态性,支气管上皮细胞与肺微环境中广泛存在的细胞间通讯对于维持肺的正常功能是必不可少的,而支气管上皮细胞分泌的外泌体是通过调节炎症和纤维化过程来维持肺内稳态的主要因素。有研究显示,支气管上皮细胞在香烟烟雾提取物(cigarette smoke extract, CSE)刺激后,支气管上皮细胞来源的外泌体中miR-210的表达显著增加,促进了气道纤维化的形成^[16]。来自支气管上皮细胞的外泌体miR-21也与香烟烟雾(cigarette smoke, CS)刺激反应中的肌成纤维细胞分化有关,在吸烟者和COPD患者的血清中发现外泌体miR-21水平明显升高,其可刺激气道炎症因子如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-1 β 等的分泌,从而刺激呼吸道慢性炎症反应^[17-18]。有研究发现,肺上皮细胞在CSE的诱导下产生富含半胱氨酸蛋白61(cysteine rich angiogenic inducer 61, CCN1)的外泌体,而CCN1是CCN家族蛋白之一,其可通过多种信号传导影响细胞的生存以及生长,参与细胞增殖、黏附、迁移、分化和凋亡等过程^[19-20]。外泌体中的CCN1通过肺上皮细胞Wnt(wingless/int1)信号通路促进IL-8分泌,从而募集更多炎症细胞分泌炎症介质,加重COPD炎症反应。DU等^[21]研究表明,与从未吸烟的健康对照者相比,COPD患者外泌体中miR-181c显著下调,miR-181c的下调可能导致CCN1表达增加,进而促进COPD炎症反应。因此,通过消除表达miR-210或miR-181c的外泌体可能有助于改善气道重塑和减轻肺部炎症反应,这为COPD的精准治疗提供了新的思路。以上研究均表明上皮细胞来源的外泌体在COPD发病机制中的气道炎症反应中起到关键调节作用。

2.2 外泌体在 COPD 上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 中的调节作用 EMT是指上皮细胞到间质细胞的转换分化。EMT是一个可逆的生物学过程,上皮细胞通过失去细胞极性

和钙黏附素介导的细胞间黏附获得迁移和侵袭能力,不仅在胚胎发育过程、组织愈合、癌症中起着关键的作用,而且在 COPD、肺纤维化等多种肺部疾病的发病过程中也发挥重要作用^[22]。外泌体可通过调节 EMT 过程,从而在 COPD 的发病过程中起到重要作用。HE 等^[13]研究显示,支气管内皮细胞经 CSE 处理后,支气管内皮细胞可以产生含有较少 miR-21 的外泌体,该外泌体可减轻 M2 巨噬细胞极化,间接调节 COPD 发病机制中的 EMT 过程。FUJITA 等^[16]还观察到 CS 可诱导支气管内皮细胞及其分泌的外泌体中 miR-210 的表达,证明 miR-210 可以通过支气管上皮细胞来源的外泌体转移到肺成纤维细胞中,并通过沉默关键的自噬相关因子 7 (autophagy related protein 7, ATG7) 来诱导肌成纤维细胞分化,而 ATG7 是一种泛素化激活酶,对自噬至关重要,可以调节内皮细胞向间充质细胞的转变。同时 CS 诱导支气管内皮细胞来源外泌体的组成发生改变,有趣的是该外泌体 miR-210 是肌成纤维细胞分化的旁分泌自噬介质。SUNDAR 等^[23]研究发现,吸烟的 COPD 患者血浆中 miR-22-3p、miR-151a-5p、miR-151b、miR-22-3p、miR-320b、miR-99a-5p、miR-320d 表达水平明显升高,进一步研究发现,外泌体中的 miRNAs 通过调节 EMT 过程而参与 COPD 的发生、发展过程。综上所述,CS 可诱导外泌体组成的改变,新变化的外泌体通过自噬等过程参与了 COPD 疾病进展中 EMT 的过程。有研究证实,巨噬细胞来源外泌体可促进肿瘤坏死因子- α 、IL-6、IL-1 β 等炎症因子的表达^[24-25],促使 EMT,进而加剧气道受损程度,延长病程。因此,通过干预巨噬细胞来源外泌体延缓 EMT 过程有望为慢性呼吸系统疾病的治疗提供新方向。但目前针对 EMT 的研究热点主要集中在其与肿瘤的关系,有关 EMT 在 COPD 中具体作用机制仍需进一步研究来探讨。

2.3 外泌体在 COPD 炎症和肺组织损伤中的调节作用

巨噬细胞是抵御疾病的第一道屏障,是先天性免疫、获得性免疫、血管生成和新陈代谢的重要调节物。巨噬细胞在 COPD 的发病机制中同样起着关键作用,被认为是炎症反应的主要效应细胞。COPD 患者气道、肺实质、BALF 和痰液中巨噬细胞数量显著增加,并与 COPD 病情严重程度相关。巨噬细胞可以分泌一系列促炎和抗炎介质,如细胞因子、蛋白酶和蛋白酶抑制剂以及活性氧,这些物质不仅可以诱导炎症和肺气肿,还可以促进伤口修复、参与肺组织损伤修复,在 COPD 的发病过程中起重要作用^[26]。巨噬细胞是肺内产生外泌体的主要细胞,其在维持体内平衡和产生免疫细胞方面起重要作用^[27]。巨噬细胞来源的外泌体可以通过转移

miR-223 诱导幼稚的单核细胞受体细胞向巨噬细胞分化,miR-223 是髓系细胞增殖和分化的重要调节因子^[28]。CORDAZZO 等^[29]研究表明,CSE 可通过激活单核细胞分泌促炎介质(包括 IL-8、细胞间黏附分子-1 和单核细胞趋化蛋白-1)增加巨噬细胞来源外泌体的释放。BOURDONNAY 等^[30]研究发现,肺泡巨噬细胞来源的外泌体能够通过细胞因子信号转导抑制物(suppressor of cytokine signaling, SOCS-1)和 SOCS-3 在肺泡上皮细胞中的转移,以及信号转导和转录激活因子的激活来调控炎症信号。ISMAIL 等^[28]研究发现,来自肺泡巨噬细胞的外泌体能够通过将 miR-223 转移到包括肺上皮细胞和单核细胞在内的各种呼吸系统细胞来调节气道炎症。以上研究说明,巨噬细胞释放的外泌体参与了肺部炎症和肺组织损伤的调节,在 COPD 的发病过程中起重要作用。

3 外泌体是 COPD 潜在生物标志物

生物标志物可以反映疾病活动性和疾病的临床特征,用于诊断疾病、监测疾病进展和治疗反应^[31-32]。近年来,随着对外泌体研究的逐渐深入发现,外泌体能反映母细胞的生理状态和微环境,其磷脂双层结构在循环体液中高度稳定,并具有包裹一系列疾病相关生物分子的能力,使其成为极具潜力的新的疾病生物标志物。越来越多的研究表明,外泌体可能在呼吸系统疾病如 COPD 的发病机制中发挥重要作用,因此,外泌体有望成为诊断 COPD 的生物标志物和治疗靶点。TAN 等^[33]检测了慢性阻塞性肺疾病急性加重期(acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)患者和慢性阻塞性肺疾病稳定期(stable chronic obstructive pulmonary disease, sCOPD)患者血浆中外泌体的表达水平,并与不吸烟的健康对照组患者进行比较,结果显示,AECOPD 患者和 sCOPD 患者血浆中外泌体水平均高于健康对照组,且外泌体的表达水平与血浆中超敏 C 反应蛋白、可溶性肿瘤坏死因子受体 1 和 IL-6 水平呈正相关,提示外泌体参与了 COPD 急性加重期的炎症过程。随着对外泌体研究的深入,学者们发现了细胞间通讯过程中更为精确的分子机制,即 miRNAs, miRNAs 是一种在转录后调节基因表达的非编码短小 RNA^[34]。与循环中 miRNAs 相比,外泌体 miRNAs 具有高度稳定性和富集性,其可将 miRNAs 释放到邻近和远端细胞中并发挥生物学效应^[35]。且外泌体的磷脂双分子层结构可保护 miRNAs 不被血浆核糖核酸酶降解,使它们能够在细胞外空间稳定表达,有利于标本的采集和储存^[36]。CSE 等刺激物不仅可以影响外泌体的水平,

还可以改变外泌体中特异性 miRNAs 的表达。HÉLIOT 等^[37]研究发现,吸烟者和不吸烟者 BALF 中的 miRNA 表达有差异。SERBAN 等^[38]报道,CSE 可导致小鼠血浆和原代肺微血管内皮细胞上清液中 外泌体分泌 miR-191、miR-126、miR-125a 和 let-7d 的表达增加,这些外泌体 miRNAs 可通过调控巨噬细胞功能来影响 COPD 的进展。COPD 患者外泌体中特有的 miRNAs 可能成为诊断 COPD 的生物标志物,但由于血浆中 miRNAs 的动态变化,外泌体 miRNAs 的测量受一定影响^[39]。因此,未来仍需进一步研究通过评估血浆 miRNA 和外泌体中 miRNA 的关系,为外泌体 miRNA 作为 COPD 生物标志物提供更有力的依据。

4 外泌体是治疗 COPD 的新型药物载体

外泌体在 COPD 发病机制中的作用使其显示出了成为治疗 COPD 新型药物载体的可能。外泌体主要通过 2 种方式治疗 COPD:(1)清除外泌体内与 COPD 疾病进展相关的活性物质。COPD 患者外泌体中特有的 miRNAs 可能成为诊断 COPD 潜在生物标志物,这些外泌体 miRNAs 可能通过调节其下游靶点参与 COPD 的治疗。有研究提出,消除含有与 COPD 疾病进展相关的特定 miRNAs 的外泌体可能是治疗 COPD 的一种潜在的治疗方法^[40]。FUJITA 等^[41]研究显示,CS 可诱导支气管上皮细胞及其分泌的外泌体中 miR-210 表达相对上调,而外泌体中的 miR-210 通过沉默关键的自噬相关因子 ATG7 促进肺成纤维细胞向肌成纤维细胞分化,进而引起 COPD 的气道重塑。因此,以外泌体中的 miR-210 为靶点设计新药物将可能改善 COPD 患者气道炎症及纤维化的发展。(2)作为免疫调节剂。外泌体作为药物载体最重要的是明确其介质或细胞来源,有研究报道,MSCs 具有免疫调节功能和再生功能,并进行了用其治疗 COPD 的临床前试验^[42-43]。有研究发现,MSC 来源的外泌体似乎具有相同的功能^[44-45]。这种功能被认为是外泌体将其内容物,如 miRNA 和生长因子等活性物质转移到受损细胞产生的。另有研究显示,MSCs 来源的外泌体可以通过表达角质细胞生成因子 mRNA 减缓急性肺损伤如肺水肿和肺部炎症的相关症状^[46]。尽管目前还无在 COPD 治疗中使用上述 2 种治疗靶点的报道,但随着对外泌体的深入研究,以及其在循环中具有高度稳定性及靶向性的特性,外泌体作为理想的药物载体、免疫抑制剂等在疾病治疗方面有着巨大的潜力,相关的研究成果将会逐步应用于临床。

5 总结与展望

COPD 作为一种发病率与病死率较高的呼吸系

统疾病,其病因与发病机制尚未完全明确。而外泌体在人体中广泛存在,可被多种细胞分泌,能够与受体细胞交换信息,利用其生物活性物质影响生理和病理条件,在细胞间通讯中起到重要作用。因此,外泌体成为了 COPD 发病机制和治疗靶点的研究热点,且外泌体在气道炎症以及肺组织损伤中的调节作用已经得到了一定研究,本文详细介绍了外泌体应用于 COPD 治疗的方向以及可能的机制,综上所述,外泌体有望为 COPD 治疗提供新的潜力靶点。但外泌体作为 COPD 的生物标志物和靶向治疗尚处于初始阶段,仍有许多难题如外泌体的提纯以及精确检测问题、外泌体在 COPD 中具体的信号通路以及转导机制是什么、外泌体如何作为新型药物载体实现精准靶向治疗等亟待解决。

参考文献:

- [1] BRANDSMA C A, VAN DEN BERGE M, HACKETT T L, et al. Recent advances in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis: from disease mechanisms to precision medicine [J]. *J Pathol*, 2020, 250(5): 624-635.
- [2] MOHAN A, AGARWAL S, CLAUS M, et al. Extracellular vesicles: novel communicators in lung diseases [J]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 175.
- [3] VALADI H, EKSTRÖM K, BOSSIOS A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells [J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(6): 654-659.
- [4] LEVÄNEN B, BHAKTA N R, TORREGROSA PAREDES P, et al. Altered microRNA profiles in bronchoalveolar lavage fluid exosomes in asthmatic patients [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(3): 894-903.
- [5] NJOCK M S, GUIOT J, HENKEL M A, et al. Sputum exosomes: promising biomarkers for idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Thorax*, 2019, 74(3): 309-312.
- [6] 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.
- [7] GUPTA R, RADICIONI G, ABDELWAHAB S, et al. Intercellular communication between airway epithelial cells is mediated by exosome-like vesicles [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2019, 60: 209-220.
- [8] TANNO A, FUJINO N, YAMADA M, et al. Decreases expression of a phagocytic receptor Siglec-I on alveolar macrophages in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respir Res*, 2020, 21: 30.
- [9] VESTBO J, HURD S S, AGUSTÍ A G, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(4): 347-365.
- [10] MERCADO N, ITO K, BARNES P J. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts [J]. *Thorax*, 2015, 70(5): 482-489.
- [11] HURST J R, VESTBO J, ANZUETO A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(12): 1128-1138.
- [12] 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.
- [13] HE S, CHEN D, HU M, *et al.* Bronchial epithelial cell extracellular vesicles ameliorate epithelial-mesenchymal transition in COPD pathogenesis by alleviating M2 macrophage polarization[J]. *Nanomedicine*, 2019, 18:259-271.
- [14] MAREMANDA K P, SUNDAR I K, RAHMAN I. Protective role of mesenchymal stem cells and mesenchymal stem cell-derived exosomes in cigarette smoke-induced mitochondrial dysfunction in mice[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 385:114788.
- [15] O'FARRELL H E, YANG I A. Extracellular vesicles in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(Suppl 17):S2141-S2154.
- [16] FUJITA Y, ARAYA J, ITO S, *et al.* Suppression of autophagy by extracellular vesicles promotes myofibroblast differentiation in COPD pathogenesis[J]. *J Extracell Vesicles*, 2015, 4:28388.
- [17] LIU Y, LUO F, WANG B, *et al.* STAT3-regulated exosomal miR-21 promotes angiogenesis and is involved in neoplastic processes of transformed human bronchial epithelial cells[J]. *Cancer Lett*, 2016, 370(1):125-135.
- [18] LI Y, YIN Z R, FAN J S, *et al.* The role of exosomal miRNAs and lncRNAs in lung diseases[J]. *Signal Transduct Tar Ther*, 2019, 4:47.
- [19] MOON H G, KIM S H, GAO J, *et al.* CCN1 secretion and cleavage regulate the lung epithelial cell functions after cigarette smoke[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 307(4):L326-L337.
- [20] JUN J I, LAU L F. Taking aim at the extracellular matrix: CCN proteins as emerging therapeutic targets[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(12):945-963.
- [21] DU Y, DING Y, CHEN X, *et al.* MicroRNA-181c inhibits cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease by regulating CCN1 expression[J]. *Respir Res*, 2017, 18(1):155.
- [22] NIETO M A, HUANG R Y, JACKSON R A, *et al.* EMT; 2016[J]. *Cell*, 2016, 166(1):21-45.
- [23] SUNDAR I K, LI D, RAHMAN I. Small RNA-sequence analysis of plasma-derived extracellular vesicle miRNAs in smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease as circulating biomarkers[J]. *J Extracell Vesicles*, 2019, 8(1):1684816.
- [24] 王虹, 樊希, 殷佩浩, 等. 外泌体调控肿瘤微环境的研究现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(7):890-893.
- WANG H, FAN X, YIN P H, *et al.* Research status of exosomes regulating tumor microenvironment[J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2020, 36(7):890-893.
- [25] WANG H, FAN X, YIN P H, *et al.* Research status of exosomes regulating tumor microenvironment[J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2020, 36(7):890-893.
- [26] MANTOVANI A, BISWAS S K, GALDIERO M R, *et al.* Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling[J]. *J Pathol*, 2013, 229(2):176-185.
- [27] 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, 131:1194-1203.
- [28] ISMAIL N, WANG Y, DAKHLALLAH D, *et al.* Macrophage microvesicles induce macrophage differentiation and miR-223 transfer[J]. *Blood*, 2013, 121(6):984-995.
- [29] CORDAZZO C, PETRINI S, NERI T, *et al.* Rapid shedding of proinflammatory microparticles by human mononuclear cells exposed to cigarette smoke is dependent on Ca^{2+} mobilization[J]. *Inflamm Res*, 2014, 63(7):539-547.
- [30] BOURDONNAY E, ZASŁONA Z, PENKE L R, *et al.* Transcellular delivery of vesicular SOCS proteins from macrophages to epithelial cells blunts inflammatory signaling[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(5):729-742.
- [31] CHEN Y W, LEUNG J M, SIN D D. A systematic review of diagnostic biomarkers of COPD exacerbation[J]. *PLoS One*, 2016, 11:e0158843.
- [32] SHAW J G, VAUGHAN A, DENT A G, *et al.* Biomarkers of progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)[J]. *J Thorac Dis*, 2014, 6:1532-1547.
- [33] TAN D B A, ARMITAGE J, TEO T H, *et al.* Elevated levels of circulating exosome in COPD patients are associated with systemic inflammation[J]. *Respir Med*, 2017, 132:261-264.
- [34] ZHANG J, LI S, LI L, *et al.* Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2015, 13:17-24.
- [35] YAMAMOTO T, KOSAKA N, OCHIYA T. Latest advances in extracellular vesicles: from bench to bedside[J]. *Sci Technol Adv Mater*, 2019, 20(1):746-757.
- [36] CHENG L, SHARPLES R A, SCICLUNA B J, *et al.* Exosomes provide a protective and enriched source of miRNA for biomarker profiling compared to intracellular and cell-free blood[J]. *J Extracell Vesicles*, 2014, 3:23743.
- [37] HÉLIOT A, LANDKOCZ Y, ROY SAINT-GEORGES F, *et al.* Smoker extracellular vesicles influence status of human bronchial epithelial cells[J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2017, 220(2 Pt B):445-454.
- [38] SERBAN K A, REZANIA S, PETRUSCA D N, *et al.* Structural and functional characterization of endothelial microparticles released by cigarette smoke[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:31596.
- [39] XIE J X, FAN X, DRUMMOND C A, *et al.* MicroRNA profiling in kidney disease: plasma versus plasma-derived exosomes[J]. *Gene*, 2017, 627:1-8.
- [40] KADOTA T, FUJITA Y, YOSHIOKA Y, *et al.* Extracellular vesicles in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(11):1801.
- [41] FUJITA Y, ARAYA J, OCHIYA T. Extracellular vesicles in smoking-related lung diseases[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(41):43144-43145.
- [42] STOLK J, BROEKMAN W, MAUAD T, *et al.* A phase I study for intravenous autologous mesenchymal stromal cell administration to patients with severe emphysema[J]. *QJM*, 2016, 109:331-336.
- [43] BROEKMAN W, KHEDOE P P S J, SCHEPERS K, *et al.* Mesenchymal stromal cells: a novel therapy for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Thorax*, 2018, 73:565.
- [44] AHN S Y, PARK W S, KIM Y E, *et al.* Vascular endothelial growth factor mediates the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles against neonatal hyperoxic lung injury[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50:26.
- [45] KHATRI M, RICHARDSON L A, MEULIA T. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate influenza virus-induced acute lung injury in a pig model[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9:17.
- [46] ZHU Y G, FENG X M, ABBOTT J, *et al.* Human mesenchymal stem cell microvesicles for treatment of *Escherichia coli* endotoxin-induced acute lung injury in mice[J]. *Stem Cells*, 2014, 32(1):116-125.