◇ 综述与讲座 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Oct; 31(10): 1417-1429

外泌体对 COPD 炎症反应机制的调控作用及药物干预研究进展

聂海逸[1]，郭　旗[1]，张欢欢[1]，宋章波[1]，吴梦媛[1]，苗致铭[1]，李洋洋[1]，刘　聘[2]，雍文兴[3]，张利英[1]

[1]甘肃中医药大学，兰州 730000，甘肃；
[2]江西省上饶市东信第五医院，上饶 334000，江西；
[3]甘肃中医药大学附属医院，兰州 730000，甘肃

摘要　慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）是全球常见且危害严重的慢性呼吸系统疾病，以持续性不完全可逆的气流受限为特征，炎症反应贯穿疾病全程。中性粒细胞、巨噬细胞等炎症细胞释放多种炎症介质，激活相关信号通路，促进疾病进展。外泌体作为细胞外囊泡的重要组成部分，直径 30～150 nm，可携带生物活性物质参与机体通讯。研究发现，外泌体在 COPD 炎症反应病理进展中发挥关键作用，既可携带核酸、蛋白质等参与炎症反应，又有望成为 COPD 及炎症反应的诊断标志物与潜在治疗靶点。本文系统综述外泌体在 COPD 炎症反应中的作用机制，深入剖析相关炎症信号通路，并总结基于此的药物防治最新研究成果，旨在为 COPD 的临床治疗提供新的理论依据与干预靶点，助力探索更有效的防治策略。

关键词　外泌体；慢性阻塞性肺疾病；炎症反应；机制；药物

中图分类号：R563.9；R969
文献标志码：A
文 章 编 号：1009-2501(2026)10-1417-13

2025-09-17 收稿　2026-05-09 修回
国家自然科学基金（82160868）；敦煌医学开放课题（DHYX24-23）；优秀研究生创新之星项目（2025CXZX-902）

聂海逸，女，硕士，研究方向：中西医结合防治肺系疾病的研究。
E-mail：3301880775@qq.com
雍文兴，通信作者，男，硕士，主任医师，研究方向：中西医结合防治肺系疾病的研究。
E-mail：1473124396@qq.com
张利英，共同通信作者，女，博士生导师，研究方向：肿瘤放疗的中西医结合防护研究。
E-mail：zhangliying201212@163.com

doi：10.12092/j.issn.1009-2501.2026.10.013

慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）是一种常见的以持续性的不完全可逆的气流受限为特征的可预防和干预但无法根治的慢性呼吸系统疾病。GOLD2025 对 COPD 的定义：COPD 是一种异质性肺部疾病，其特征是由于气道（支气管炎、细支气管炎）和/或肺泡（肺气肿）异常导致持续性且常呈进行性发展的气流阻塞，从而引发慢性呼吸道症状（呼吸困难、咳嗽、咳痰和/或急性加重）。通常表现为持续性、进行性加重的气流阻塞[1]。世界卫生组织（WHO）数据显示，COPD 目前已位居全球致死性疾病第 3 位，预测至 2060 年全球每年因 COPD 及其并发症死亡的人数将突破 540 万[2]。我国流行病学调查结果显示，40 岁及以上人群中 COPD 患病率已达 13.7%，且呈持续上升态势，给医疗体系带来沉重负担。COPD 可分为急性加重期和稳定期，现有研究证实，炎症反应贯穿于 COPD 全程并占据病理机制核心地位[3]。气道、肺实质及肺血管的慢性炎症是 COPD 的特征性病理改变，中性粒细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞等核心炎症细胞通过释放白介素-1（IL-1）、白介素-6（IL-6）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）等炎症介质[4]，激活下游级联信号通路，最终诱发气道黏液高分泌、肺实质破坏及气道重塑等关键病理进程。外泌体是一类由细胞释放的、被双层脂质膜包裹的多囊泡体（multivesicular bodies，MVBs）[5]，直径通常在 30～150 nm，属于细胞外囊泡（extracellular vesicles，EVs）的重要亚群。作为机体细胞间通讯的关键媒介，外泌体可携带核酸（miRNA、mRNA、circRNA 等）、

蛋白质、脂质等生物活性物质，深度参与 COPD 炎症反应的病理调控过程，同时因其来源广泛、成分稳定等特性，已成为 COPD 炎症相关诊断标志物及潜在治疗靶点的研究热点[6]。本文系统综述外泌体在 COPD 炎症反应中的调控作用，深入解析外泌体介导的炎症相关信号通路机制，并梳理基于上述机制的药物防治最新研究进展，以期为 COPD 的临床治疗提供新的理论依据与干预靶点。

1 外泌体的定义及生物学特性

外泌体是研究最广泛的细胞外囊泡类型，直径通常为 30 ~ 150 nm[7]，是由多泡体和质膜融合形成。通常，在内吞作用过程中，质膜发生内陷并形成早期内体。这些内体与高尔基体、内质网、线粒体、吞噬体、RNA 颗粒和微核相互作用，将蛋白质、脂质、RNA 和 DNA 分选到内体中，形成成熟的内体[8]；成熟内体的膜会发生局部凹陷，形成小的芽状结构；芽状结构在一些辅助蛋白的作用下，促使芽体的颈部进一步收缩、变窄，最终与内体膜分离；缢缩后的芽体形成含有货物分子的小囊泡，这些小囊泡被包裹在内体内部，从而形成多囊泡体[9]。它们以外泌体的形式分泌到细胞外。一旦外泌体被靶细胞吸收，其中的生物分子就可以释放到细胞质中，从而影响基因表达、信号转导、细胞分化、增殖和细胞凋亡[10]。已经证明，细胞分泌的外泌体通过携带生物分子（包括蛋白质、mRNA、DNA 和非编码 RNA）在细胞间通讯中发挥不可或缺的作用[11]。外泌体几乎由人体的所有细胞类型产生，存在于各种体液中，包括血液、尿液、脑脊液、唾液等[12]。外泌体的主要功能是细胞间通讯，在相邻和远距离细胞之间穿梭各种信号分子[13]。外泌体可以通过未知受体与靶细胞相互作用，并激活下游细胞内信号通路[14]。它们也可以直接与细胞膜融合，将外泌体膜蛋白整合到质膜中，或者被内吞将其货物输送到受体细胞的细胞质中[15]。

2 外泌体与 COPD 炎症反应

2.1 外泌体与 COPD 炎症反应机制的关系

COPD 发生和发展是一个复杂的病理过程，发病机制的核心与炎症有关，主要影响肺实质和外周气道，导致大部分不可逆和进行性气流受限[16]，涉及多种炎性细胞、炎性介质和相关细胞信号通路。炎症性细胞因子通常作为上游信号因子，与靶细胞结合后激活下游炎症通路，致使细胞功能学发生改变，激活后的炎症通路又会进一步诱导细胞释放更多的炎性因子，最终发展为炎性反应的“瀑布效应”，加重炎症反应。外泌体作为细胞间通讯的重要介质，近年来被发现与 COPD 的炎症过程密切相关[17]。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的 miRNA 的外泌体，参与肺部疾病的进展[18]。研究表明，暴露于香烟烟雾的人支气管上皮细胞分泌的外泌体中，miR-221-5p 和 miR-155-5p 等促炎 miRNA 的含量显著增加[19]，这些外泌体被周围的巨噬细胞摄取后，miR-221-5p 和 miR-155-5p 可通过抑制靶基因的表达，激活巨噬细胞内的 NF-κB 信号通路，促进巨噬细胞释放 TNF-α、IL-6、IL-8 等炎症因子，引发和加剧炎症反应[20]。巨噬细胞也是 COPD 炎症反应的主要细胞，研究表明，巨噬细胞分泌的外泌体可以通过影响炎症信号和免疫功能来影响肺组织微环境[21]。临床研究发现，外泌体与 COPD 炎症标志物呈正相关，在临床试验中，Tan 等[22]发现，急性加重 COPD（AECOPD）和稳定型 COPD（sCOPD）患者血浆中的外泌体数量超过健康受试者血浆中的外泌体数量，并且在 AECOPD 患者中发现的血浆外泌体数量最高。此外，他们的结果表明外泌体水平与血浆中一些炎症因子的水平相关，例如 C 反应蛋白、可溶性 TNF-α 受体-1 和 IL-6，这一发现表明外泌体可能在 COPD 的炎症过程中发挥作用。此外，Moon 等证明，香烟烟雾提取物（cigarette smoke extract, CSE）诱导了富含富半胱氨酸蛋白 61（cysteine-rich protein 61, CCN1）的外泌体的分泌[23]。CCN1 是 CCN（CYR61/CTGF/NOV）蛋白家族的核心成员之一，由早期反应基因转录翻译生成，属于富含半胱氨酸的细胞外基质功能蛋白，可通过调控细胞增殖、黏附、迁移、分化及凋亡等关键细胞活动，广泛参与机体生理病理过程的调控，尤其在炎症微环境稳态维持中具有潜在作用[24]。此外，研究还发现它与疾病的炎症指标密切相关，在肺组织病

理微环境中，CCN1 通过激活 Wnt 信号通路这一关键调控轴，上调 IL-8 的表达与分泌；高浓度的 IL-8 会发挥强效趋化作用，特异性招募炎症细胞，其中以中性粒细胞为主，使其定向浸润至肺实质，进而加剧局部炎症反应[25]，从而参与 COPD 炎症反应。综上，外泌体主要通过携带 miRNA、CCN1 等生物活性物质，调控 NF-κB、Wnt 等关键炎症信号通路，介导细胞间通讯，参与 COPD 的慢性炎症反应，为 COPD 的发病机制研究及潜在治疗靶点探索提供了重要方向。

2.2　外泌体在 COPD 诊断中的作用　COPD 以进行性、不可逆性气流受限为核心病理特征，其发病机制与有害颗粒或气体暴露所诱发的肺部异常炎症反应密切相关。鉴于 COPD 病因复杂，现有临床药物仅能缓解症状，无法阻断疾病病理进程，因此深入解析其潜在发病机制、构建精准的病程评估体系，对该病的基础研究与临床诊疗实践具有重要意义。外泌体物理特征的变化同样也是一种 COPD 诊断方法。Kotsiou 等[26]分离并分析 20 例 COPD 患者及健康对照者的自发性痰液外泌体，结果显示，COPD 患者来源外泌体平均粒径显著大于健康对照组，其中粒径介于 150 ~ 200 nm 的外泌体比例为对照组的两倍，且痰液外泌体相关蛋白含量亦显著升高。进一步对 COPD 患者血清及血清源性外泌体检测发现，长链非编码 RNA TBX2-AS1 表达水平显著上调；机制研究证实，TBX2-AS1 可通过负向调控 miR-423-5p/miR-23b-3p，促进巨噬细胞向 M1 型极化并抑制其向 M2 型极化，进而加剧 COPD 病情进展。上述研究结果表明，外泌体的多项生物学特征均具备成为 COPD 诊断标志物的潜在价值。

3　外泌体对 COPD 炎症反应不同信号通路的调节

3.1　外泌体对 NF-κB 信号通路的调节　炎症反应被认定为 COPD 发生的核心机制，而 NF-κB 是干预炎症过程中的重要通路之一[27]。NF-κB 几乎存在于所有细胞中，具有介导免疫、炎症、细胞的增殖分化及凋亡等作用[28]。众多研究证实，该通路的过度活化与 COPD 的发生发展有潜在联系[29]。外泌体作为细胞间信号传递的关键载体，可通过“激活型调控”与“抑制型调控”双重作用模式，精准调控 NF-κB 信号通路的活性状态，进而在 COPD 炎症反应的发生发展中扮演核心调控角色。一方面，临床队列研究证实，COPD 患者外周血浆中巨噬细胞来源外泌体存在特征性 miRNA 富集现象，其携带的 miR-155、miR-191-5p 及 miR-21 等促炎型 miRNA，可通过靶向结合 NF-κB 信号通路抑制性分子的 3'非编码区（3'UTR）实现精准调控。具体而言，miR-155 可特异性靶向降解 NF-κB 抑制蛋白 α（IκBα）的 mRNA，解除 IκBα 对 NF-κB 二聚体（p65/p50）的结合抑制；miR-191-5p 与 miR-21 则可协同下调 IκB 激酶（IKK）复合物的表达水平，打破 IKK-IκBα-NF-κB 的稳态调控网络，促使 NF-κB 二聚体磷酸化后脱离胞质抑制复合体，发生核转位并结合下游靶基因启动子区域。这一通路激活最终显著上调 IL-8 等趋化因子的转录与分泌水平，进一步趋化中性粒细胞等炎症细胞浸润肺实质，形成 COPD 炎症反应的级联放大效应[30]，加重 COPD 的炎症反应。另一方面，间充质干细胞来源外泌体（MSC-Exos）作为极具潜力的治疗性外泌体，可通过功能性 miRNA 的胞间递送，实现对 NF-κB 信号通路活性的精准抑制。MSC-Exos 中富集的 miR-124、miR-140 等抗炎型 miRNA，其中，miR-124 可直接靶向 NF-κB 通路核心转录因子 p65 的编码基因，抑制其转录与翻译过程，减少功能性 p65 蛋白的合成；miR-140 则可协同下调 p65 的磷酸化激活水平，阻断其核转位过程。二者共同作用可显著抑制 NF-κB 通路的异常激活，进而减少 IL-6、TNF-α、IL-8 等促炎细胞因子的转录与分泌，最终实现 COPD 肺组织局部炎症反应的有效缓解[31]。

3.2　外泌体对 PI3K/AKT 信号通路的调节　PI3K/AKT 信号通路是 COPD 的关键调节因子，能够调控 COPD 患者肺部释放 IL-8、TNF-α 等炎症因子，对于 COPD 患者的免疫调节具有重要作用，影响炎症。临床研究分析 41 例 COPD 患者和 29 例健康个体中潜在血浆来源的 exo-miRNA 的表达，结果发现：3 种 exo-miRNA（miR-23a、miR-221 和 miR-574）与 FEV1/FVC 显著相关。因此，这 3 种 exo-miRNA 可用于评估 COPD 肺功能的严重程度。此外，血浆中的外泌体 miRNA 在 COPD 患者中存在差异表达。鉴定出 59 个差异表达的 exo-miRNA，其中 39 个上调，20 个下调。通过富集分析可以得出失调

的 exo-miRNA 的靶基因参与和 COPD 病理生理学密切相关的通路，如 PI3K/AKT 信号通路[32]。研究发现，来自外泌体中的 miR-695 能显著抑制 PI3K 和 AKT1 的蛋白表达，其作用于目标细胞后，PI3K 和 AKT1 蛋白的表达量明显下降，这一显著变化证实了其对 PI3K 和 AKT1 蛋白表达的抑制效果。其作用机制在于，miR-695 通过碱基互补配对原则，精准识别并结合 PI3K 和 AKT1 的 mRNA 序列，抑制其翻译过程，减少对应蛋白的生成。PI3K/AKT 信号通路作为细胞内重要的信号传导途径，在炎症调控中发挥关键作用，PI3K 和 AKT1 蛋白表达被抑制后，该通路的活性显著降低，一系列与炎症反应相关的下游分子表达减少，从而抑制 PI3K/AKT 信号通路，减轻 COPD 炎症反应[33]。Liu 等[34]发现外泌体 miR-132-3p 通过抑制 PI3K/AKT 信号通路的激活减轻细胞炎症。其机制是外泌体 miR-132-3p 通过靶向 TRAF6 和灭活 PI3K/AKT 信号传导改善脂多糖（LPS）诱导的急性肺损伤（acute lung injury, ALI）。通过 LPS 注射建立 ALI 小鼠模型。通过 LPS 刺激 MLE-12 细胞建立体外炎症模型。在 LPS 刺激的 ALI 模型中，TRAF6 上调，而 miR-132-3p 下调。miR-132-3p 通过直接结合负向调节 TRAF6。miR-132-3p 增强 LPS 诱导的 MLE-12 细胞的增殖并抑制细胞凋亡，至少部分依赖于靶向 TRAF6。这表明：外泌体治疗减轻了 LPS 诱导的小鼠 MLE-12 细胞炎症反应。血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）已被证明是一种表征良好的抗凋亡生长因子，研究显示，VEGF 与内皮细胞的 Flk-1/KDR（VEGFR2 受体）结合后，会促使受体发生二聚化并自身磷酸化，这一过程是启动下游信号通路的关键触发步骤。与之相比，VEGFR1（Flt-1）更像是“诱饵受体”，仅在高浓度下辅助增强部分信号，而 Flk-1/KDR 的结合是 VEGF 诱导内皮细胞相关基因表达、实现抗凋亡等功能的必要且充分条件。Flk-1/KDR 磷酸化后，会招募细胞内的衔接蛋白，进而激活 PI3K。活化的 PI3K 会将细胞膜上的磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸（PIP2）催化转化为磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸（PIP3）；PIP3 作为第二信使，会将 AKT 锚定到细胞膜内侧，随后 AKT 会被 PDK1 和 mTORC2 分别磷酸化 Thr308 和 Ser473 位点，完成完全活化[35]。研究表明：源自人脐带间充质干细胞（hUCMSC）的外泌体通过 VEGF 和 VEGFR2 介导的 AKT 通路预防细胞凋亡，从而修复木瓜蛋白酶诱导的肺气肿[36]。其机制是：木瓜蛋白酶的蛋白水解作用会破坏肺组织细胞外基质完整性，同时诱发氧化应激与炎症因子风暴，导致肺血管内皮细胞及肺泡上皮细胞中 VEGFR2 表达下调、AKT 通路活性受到抑制，进而引发细胞色素 C 从线粒体释放、胱天蛋白酶级联反应激活等凋亡事件，加剧肺泡壁断裂与肺组织破坏。而 hUCMSC 外泌体凭借其磷脂双分子层结构可高效穿透生物屏障，将自身携带的 VEGF 精准递送至受损细胞表面，其与 VEGFR2 的结合可诱导受体二聚化及胞内结构域磷酸化，招募 PI3Kregulatory 亚基形成活性复合物，促使 PIP2 转化为 PIP3，进而锚定 AKT 至细胞膜并通过 PDK1 介导的 Thr308 位点磷酸化及 mTORC2 介导的 Ser473 位点磷酸化完成完全活化。活化的 AKT 可通过多重下游靶点抑制细胞凋亡：一方面通过磷酸化促凋亡蛋白 BAD，使其与 14-3-3 蛋白结合而丧失促凋亡活性，解除对 Bcl-2、Bcl-xL 等抗凋亡蛋白的抑制；另一方面可抑制 FOXO 转录因子入核，减少 BIM、PUMA 等促凋亡基因的转录表达，同时通过增强线粒体膜电位稳定性，阻断凋亡执行分子胱天蛋白酶-3、-9 的激活。这种由 VEGF-VEGFR2-AKT 通路介导的抗凋亡效应，不仅能维持受损肺上皮及内皮细胞的存活，还可促进细胞增殖及紧密连接蛋白（如 occludin、ZO-1）的表达，助力断裂肺泡壁的修复与肺泡结构重塑，逆转木瓜蛋白酶导致的肺组织弹性减退及气流受限等核心病理特征，实现肺气肿的靶向修复。

3.3 外泌体对 JAK/STAT 信号通路的调节 JAK/STAT 信号通路是生长因子和多种细胞因子跨膜信号转导的重要途径，介导机体免疫应答和细胞的分化、迁移、增殖、凋亡等过程[37]。已证实，该信号通路与 COPD 高度相关[38]。Wang 等[39]发现 COPD 大鼠肺组织中 JAK2/STAT3 磷酸化水平升高且血清炎症因子增加，而沉默 STAT3 可降低 CSE+LPS 诱导肺泡上皮细胞的炎症因子释放，其核心机制是阻断 JAK2/STAT3 通路介导的炎症级联反应，CSE 与 LPS 协同激活 JAK2/STAT3 通路：LPS 经 Toll 样受体 4（Toll-like receptor, TLR4）/MyD88 通路上调 JAK2 磷酸化，CSE 通过活性氧（reactive

oxygen species, ROS)蓄积增强该效应，磷酸化 JAK2 进一步催化 STAT3Tyr705 位点磷酸化，其核转位后通过直接结合靶基因及协同 NF-κB 启动炎症反应并放大；沉默 STAT3 从底物清除、转录阻断、循环干预三重维度切断级联反应，降低炎症因子释放。此外，在 COPD 中，JAK/STAT 通路失调可能导致促炎细胞因子和抗炎细胞因子之间的平衡改变，从而影响疾病的进程[40]。JAK-STAT 信号通路是外泌体介导细胞因子及生长因子作用的核心转导轴，其活性稳态主要由细胞因子信号抑制蛋白(suppressor of cytokine signaling, SOCS)家族调控。在生理状态下，肺泡巨噬细胞来源外泌体可定向递送 SOCS 蛋白，其中 SOCS1 与 SOCS3 作为该家族研究最深入的成员，凭借直接抑制 JAK 激酶活性的独特功能，成为通路调控的关键分子。这些外泌体携带的 SOCS 通过靶向 JAK 激酶结构域阻断其磷酸化活性，进而抑制 STAT 分子激活，最终维持肺组织细胞稳态及气道结构完整。而在香烟烟雾(COPD 核心致病因素)的持续刺激下，这一调控网络发生异常：肺泡巨噬细胞内 SOCS1/3 的合成与分泌显著减少，导致其装载至外泌体中的 SOCS 含量同步降低。当外泌体被肺泡上皮细胞摄取后，胞内 SOCS 供给不足，其对 JAK-STAT 通路的抑制作用被解除，引发通路异常激活。持续活化的 JAK-STAT 信号不仅会加剧肺组织炎症损伤，还会驱动气道上皮细胞异常增殖、间质纤维化等病理改变，最终导致肺组织结构破坏及气道重塑，参与 COPD 的病程进展[41]。此外，来自 Treg 的外泌体(Treg-exo)在效应 T 细胞中发挥调节作用[42]，从而调节免疫反应，其机制是 Treg-exo 可能通过抑制 STAT3 磷酸化来抑制炎症和 $CD4^+$ T 细胞分化为 Th17，改变 COPD 大鼠的 T 淋巴细胞亚群来减轻吸烟引起的肺损伤，从而减轻 COPD 模型大鼠的炎症[43]。

3.4　外泌体对 Wnt 信号通路的调节　Wnt5a 作为非经典 Wnt 信号通路的核心成员，通过调控炎症反应、细胞增殖、凋亡及分化等关键生物学过程，参与肺组织稳态维持。功能学研究证实，成熟 Wnt5a 分子在体外实验中可通过拮抗经典 Wnt 信号通路的促修复效应，逆转其驱动的肺泡上皮细胞伤口愈合过程[44]。骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cell, BMSC)衍生的外泌体富含多种活性物质，包括 microRNA，并显示出改善细胞损伤和疾病的强大治疗作用[45]。BMSC 衍生的外泌体可以改善 CSE 诱导的 COPD 的损伤，降低 Wnt5a 的表达，抑制 Wnt 非经典通路的激活，增加肺组织中 miR-30 的表达，减轻肺气肿，从而达到治疗 COPD 的目的[46]。具体的机制为：BMSC-Exos 可作为 miR-30 的“天然递送载体”，将其内载的 miR-30 高效递送至肺损伤部位的靶细胞(如肺泡上皮细胞、炎症巨噬细胞)。进入靶细胞后，miR-30 可通过多重机制发挥作用：(1)靶向 TLR4、MyD88 等炎症通路关键分子，抑制 NF-κB 及 JAK-STAT 通路的交叉激活，减少 IL-8、IL-1β 等促炎因子的合成；(2)调控凋亡相关基因(如 Bax、Caspase-3)的表达，抑制肺泡上皮细胞过度凋亡；(3)抑制肺成纤维细胞向肌成纤维细胞分化，减少胶原沉积，延缓气道重塑进程。而 Wnt5a 通路的抑制可降低 miR-30 靶基因的基础表达，增强 miR-30 的调控效率；而 miR-30 的上调可通过抑制炎症通路，间接减少 Wnt5a 的诱导性表达，进一步强化通路抑制效应。这种协同作用可有效维持肺泡结构完整性，减少肺泡壁破坏及肺泡融合，从而减轻肺气肿病理改变，最终实现对 CSE 诱导 COPD 的治疗作用。此外，吸烟诱导产生的外泌体中存在特征性分子富集，其中半胱氨酸蛋白 61(Cyr61/CCN1)的高表达尤为显著[47]。CCN1 可在肺脏不同类型细胞和胞外基质中广泛表达，参与细胞的生长、分化、凋亡、黏附和迁移等功能[48]。在 COPD 病理微环境中，Wnt 信号通路的激活可上调 CCN1 的转录与表达水平，而活化的 CCN1 进一步通过信号传导放大效应，促进 IL-8 等趋化因子的产生；高浓度 IL-8 则通过强效趋化作用招募炎症细胞定向浸润至肺实质，形成“Wnt-CCN1-IL-8-炎症浸润”的级联反应，最终推动 COPD 炎症进程的持续发展[49]。

3.5　外泌体对 HIF-1α 信号通路的调节　HIF-1α 是一种转录因子，响应氧水平降低和环境变化而被激活[50]。在常氧条件下，HIF-1α 会受到脯氨酰羟化酶结构域蛋白(prolyl-hydroxylase domain-containing protein, PHD)的羟基化。von Hippel-Lindau 抑癌蛋白(von Hippel-Lindau tumor suppressor protein, pVHL)识别羟基化的 HIF-1α，随后通过蛋白酶体进行降解。在缺氧或响应环境线

索时，羟基化反应减少，导致 HIF-1α 积累、与 HIF-1β 二聚化以及与靶基因结合和激活[51]。HIF-1α 活性增加可能通过促纤维化基因的转录调控和/或其他调节参与纤维化的发病机制。在 COPD 发病机制中，气道重塑是 COPD 主要的病理特征之一，而气道成纤维细胞向肌成纤维细胞分化在气道重塑中起到重要作用。在小鼠中，抑制 miR-21 可减轻香烟烟雾诱导的炎症和气道重塑[52]。动物实验证实，经烟雾暴露 8 周的小鼠肺组织中，外泌体来源的 miR-21 表达水平较对照组显著上调，同时伴有 pVHL 表达下调及 HIF-1α 信号通路的异常激活，且 pVHL 已被证实为 miR-21 的直接靶基因。进一步机制研究表明，外泌体携带的 miR-21 可通过靶向调控 pVHL，抑制其对 HIF-1α 的泛素化降解作用以维持 HIF-1α 的蛋白稳定性，进而诱导促纤维化表型的形成。该调控通路的具体作用机制为：外泌体来源的 miR-21 通过激活 HIF-1α 信号通路，显著上调肺组织中 HIF-1α 的表达水平；后者进一步促进 α-平滑肌肌动蛋白（alpha-smooth muscle actin，α-SMA）和Ⅰ型胶原蛋白的合成与分泌，驱动支气管成纤维细胞向肌成纤维细胞表型转化，最终加剧 COPD 的病理进展。外泌体对 COPD 信号通路作用机制总结见图 1。

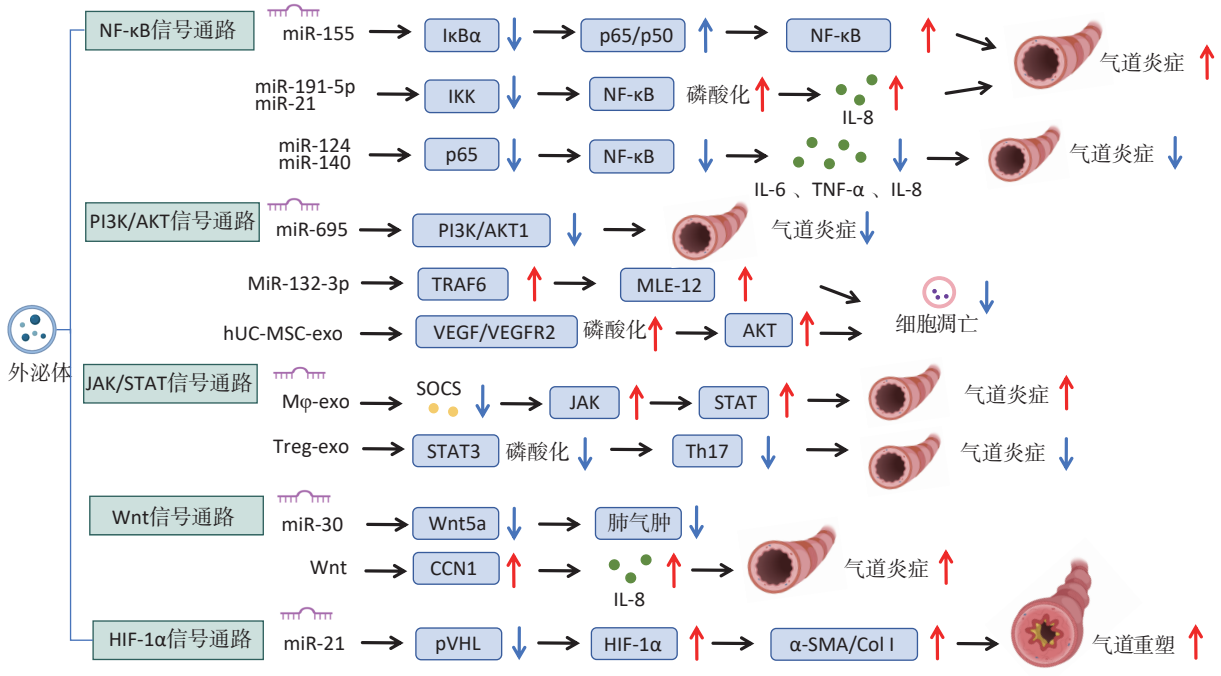


图 1　外泌体对 COPD 各信号通路的作用机制
Fig.1　Mechanism of exosomes on various signaling pathways in COPD

4　药物及治疗方法通过外泌体介导信号通路治疗 COPD 炎症反应

4.1　西药　西药是外泌体作为药物载体传递的治疗剂之一，可在癌症、炎症等各种病理过程中发挥作用。

簇分化抗原 24（cluster of differentiation 24，CD24）是一类相对分子质量较小、高度糖基化的糖基磷脂酰肌醇（glycosylphosphatidylinositol，GPI）锚定蛋白，在机体免疫调控网络中发挥关键调控作用，是重要的免疫调节分子之一[53]。CD24 在促进损伤相关分子模式（damage-associated molecular pattern，DAMP）和病原体相关分子模式（pathogen-associated molecular pattern，PAMP）之间的免疫区分中起着至关重要的作用，CD24 通过与 DAMP 结合，阻止它们与模式识别受体（pattern recognition receptor，PRR）[例如 TLR、NOD 样受体（NOD-like receptor，NLR）]相互作用，从而抑制 NF-κB 通路的激活[54]。EXO-CD24 是遗传上富含 CD24 糖蛋白的外泌体。EXO-CD24 的安全性和有效性在几种肺部疾病（败血症、过敏性哮喘、COPD、纤维化）的小鼠模型中显示。研究表明：

吸入富含 EXO-CD24 可以抑制 COPD 中的过度炎症反应[55]。具体机制为：外泌体作为“精准递送载体”，将 CD24 靶向递送至 COPD 的肺炎症部位；EXO-CD24 递送的 CD24 可与巨噬细胞表面唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素 G（Siglec-G）结合，激活下游 SHP-1/2 磷酸酶信号，抑制 NF-κB 及 MAPK（p38、JNK）通路的活化，进而抑制 M1 型巨噬细胞的极化及促炎细胞因子的转录与分泌；同时促进巨噬细胞向 M2 型（抗炎修复型）转化，通过分泌 IL-10、TGF-β 等抗炎因子增强炎症消退能力。阻断促炎因子的合成与释放，打破炎症放大环路，实现对 COPD 过度炎症反应的有效抑制。

长期吸入皮质类固醇（inhaled corticosteroid, ICS）是 COPD 的主要治疗方法。而外泌体中的 miR-320d 是一种新型抗炎 miRNA，可被皮质类固醇上调。一项研究显示：ICS 治疗后 COPD 患者的支气管活检中 miR-320d 显著升高，其机制可能是 miR-320d 通过调节 IL-1β 诱导的 NF-κB 信号通路发挥抗炎 miRNA 的作用[56]。IL-1β 结合 IL-1R 后招募 MyD88、IRAK1/4、TRAF6 形成复合物，进而激活 IKK 复合物使 IKKβ 磷酸化，磷酸化的 IKKβ 再促使 IκBα 磷酸化并泛素化降解，释放的 NF-κB 二聚体（p65/p50）入核结合促炎基因启动子以驱动炎症因子释放，而 miR-320d 通过多靶点阻断该通路实现抗炎效果，具体包括直接结合 IRAK1、TRAF6 的 mRNA 3'-UTR 以阻断上游信号起始，靶向 β-TrCP 以稳定 IκBα 的抑制功能，以及抑制 NF-κBp65 亚基的翻译及磷酸化以降低其核内转录活性，最终通过这些调控显著减少 IL-6、TNF-α 等促炎因子及环氧合酶-2（cyclooxygenase-2, COX-2）、诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase, iNOS）等炎症相关酶类的表达，抑制炎症介质生成，在 COPD 中还可减少气道损伤与重塑，发挥病理调控作用。

塞尔维亚克拉古耶瓦茨大学医学院微生物学、分子医学和干细胞研究中心设计出 MSC 衍生产品 Exo-d-MAPPS，Exo-d-MAPPS 含有高浓度的免疫调节因子，包括可溶性 TNF 受体Ⅰ和Ⅱ、IL-1 受体拮抗剂和晚期糖基化终产物可溶性受体，这些因子能够减轻慢性呼吸道炎症；实验研究显示，Exo-d-MAPPS 可以显著改善 COPD 小鼠的呼吸功能，下调血清炎症因子（TNF-α、IL-1β、IL-12 和 IFN-γ）水平，上调血清免疫抑制因子 IL-10 水平，抑制炎症信号通路，减轻慢性呼吸道炎症[57]。

当前西药作为外泌体药物载体在临床上虽使用普遍，但副作用问题突出，如长期雾化吸入皮质类固醇可能抑制全身免疫功能，降低机体对病原体的抵抗力，增加感染风险；而免疫调节剂则存在价格高昂、加重患者家庭经济负担等缺点。相比之下，中药作为新型外泌体载体，以价格低廉、安全性高且副作用小的显著优势，或可成为其靶向递送的理想选择，进一步提升抗炎治疗的有效性与安全性。

4.2　中药单体及有效成分　外泌体作为一种有效的药物载体，能够包载中药单体，通过影响信号通路来减少细胞损伤，发挥作用，与天然产物相比，中药外泌体可以靶向特定器官，具有更高的溶解度、对血液的渗透性更高、在血液中的溶解性更低、不良反应更小等特点，中药外泌体稳定性好，可在体内长期存在而不被破坏，其疗效优于游离中药单体给药。

人参皂苷 Rg1 具有抗炎、免疫调节等药理活性[58]，通过抑制炎症反应和气道纤维化来改善 COPD[59]。而 PI3K/AKT 信号通路是 COPD 的关键调节因子，影响炎症和氧化应激反应，并调控免疫应答[60]。树突状细胞（dendritic cell, DC）通过参与免疫应答调控 COPD 的疾病进程，DC 分泌的外泌体已作为 COPD 重要的生物标志物[61]。过表达 miR-695 能显著抑制 DC 中的 PI3K 和 AKT1 的蛋白表达，而抑制表达则会导致这两种蛋白的表达量显著增加。因此，研究发现，人参皂苷 Rg1 可通过上调 DC 外泌体中的 miRNA-695，抑制 PI3K/AKT 信号通路，从而起到抗 COPD 作用[62]。具体机制为：人参皂苷 Rg1 可结合 DC 表面受体，诱导 DC 分泌的外泌体中 miR-695 表达上调，而 DC 外泌体作为载体能将 miR-695 精准递送至气道相关靶细胞，miR-695 进入靶细胞后通过直接靶向结合 PI3K/AKT 通路关键分子的 3'非编码区，抑制其 mRNA 翻译或促进其降解，同时抑制 AKT 磷酸化，进而阻断 COPD 状态下该通路的异常激活；通路被抑制后，一方面可阻碍 NF-κB 通路激活，减少 TNF-α、IL-6 等促炎因子释放并上调抗炎因子 IL-10 表达，减轻气道炎症细胞浸润与黏膜损伤，另一方面能抑制气道成纤维细胞增殖迁移、纤维化

相关蛋白合成及气道上皮细胞向间充质细胞转化，缓解气道纤维化，最终实现抗 COPD 作用。

丹参是一种中草药，具有补益元气的作用，是治疗炎症相关肺部疾病的潜在药物[63]。丹参酮 IIA（TIIA）是丹参的主要药理成分，在动物研究中已被证明在肺部和心脏病中发挥深远的抗炎和抗氧化作用[64]。PIK3R1 是 PI3K 信号通路的一个亚基，研究发现丹参酮 IIA 通过外泌体穿梭的 miR-486-5p 预防 COPD，其机制可能是丹参酮上调外泌体穿梭的 miR-486-5p 来靶向 PIK3R1，从而发挥预防 COPD 的作用：丹参酮可通过调控 STAT3、核因子 E2 相关因子 2（Nrf2）等转录因子，促进肺组织细胞中 miR-486-5p 的转录成熟，并推动其富集于分泌的外泌体中。外泌体凭借天然载体优势，既能保护 miR-486-5p 免受核酸酶降解，又能将其靶向递送至气道上皮细胞、炎症细胞及成纤维细胞等关键靶细胞，解决了 miRNA 在体内易降解、靶向性差的难题。而 miR-486-5p 进入靶细胞后，通过碱基互补配对直接结合 PIK3R1 mRNA 上，抑制其翻译或促进其降解，进而下调 PIK3R1 编码的 p85α 蛋白表达。由于 PIK3R1 是 PI3K/AKT 信号通路激活的上游关键分子，其表达受抑可直接阻断 COPD 易感状态下该通路的异常激活，不仅能抑制 NF-κB、AP-1 等炎症转录因子核转移，减少 TNF-α、IL-1β 等促炎因子分泌及炎症细胞浸润，避免早期气道炎症启动；还能抑制气道成纤维细胞增殖、胶原蛋白合成及上皮间质转化，延缓气道纤维化前期改变，从而从源头遏制 COPD 的发生与进展[65]。

黄芪是补益类中药，具有补气升阳、固表止汗、升阳举陷、利水消肿、托毒排脓、敛疮生肌的功效[66]。黄芪甲苷（As-Ⅳ）是黄芪的主要成分，具有广泛的药理作用，如抗炎、调节免疫、抗肿瘤等[67]。研究发现 As-Ⅳ通过上调外泌体中的 miR-21-5p 的表达，抑制 NF-κB 信号通路的激活，在 COPD 中发挥抗炎作用[68]。具体机制可能是：黄芪甲苷通过调控转录相关通路诱导肺组织细胞分泌的外泌体中 miR-21-5p 富集，外泌体作为载体将 miR-21-5p 精准递送至气道靶细胞；miR-21-5p 进入靶细胞后，靶向结合 NF-κB 通路上游关键分子，抑制其表达并阻止 IκBα 磷酸化降解，双重阻断 NF-κB 通路异常激活；进而减少 TNF-α、IL-6 等促炎因子分泌与炎症细胞浸润，调控巨噬细胞向抗炎表型转化并增强抗炎因子分泌，平衡气道炎症微环境，最终缓解 COPD 气道炎症。各药物通过外泌体治疗 COPD 炎症反应总结，见表 1。

4.3 其他治疗方法 在以炎症为特征的 6 周 COPD 小鼠中，静脉注射 BMSC 后可显著减少肺部炎症、细胞凋亡、上皮间质转化和胶原蛋白沉积（$P<0.05$）。表明静脉注射 BMSC 可以调节 COPD 小鼠的转移 RNA（tsRNA）表达并改善肺重塑[69]。

MSC 及其外泌体在 COPD 治疗中的作用已得到初步研究证明，人脂肪来源的 MSC 可以通过间充质-上皮转化分化成肺泡上皮细胞，从而提高肺气肿小鼠模型的通气功能指标。这表明有可能改善 COPD 的通气屏障[70]。另一项研究证实，hUCMSC 及其外显器官移植可以治疗肺气肿大鼠肺部肺泡间隔的丢失，降低组织中 NF-κB 亚基 p65 的水平，从而对肺气肿大鼠发挥保护作用[71]。

5 外泌体在其他肺部炎症性疾病中的治疗潜力

哮喘是一种慢性炎症性疾病，其特征是气道高反应性和阵发性气流阻塞[72]，与环境过敏原密切相关，并表现出显著的个体差异。研究表明，脂肪来源外泌体携带的 miR-301a-3p 可靶向促进 STAT3 表达，逆转 PDGF-BB 诱导的气道平滑肌细胞异常，减少炎症因子分泌[73]。另一项研究表明，人骨髓来源外泌体中的 miR-188 可抑制 JARID2/Wnt/β-catenin 轴，减轻哮喘小鼠肺组织炎症、黏液产生及胶原沉积[74]。此外，还有研究表明，在哮喘综合征小鼠模型中，人脂肪来源外泌体中的 miR-138-5p 抑制剂可激活 SIRT1、抑制 HMGB1/TLR4 通路，下调炎症指标并减弱小鼠炎症反应[75]。

肺纤维化是一种进行性慢性纤维化间质性肺病，预后不良，最终导致呼吸衰竭和死亡[76]。发病机制尚不清楚，但有相关证据表明，其与炎症反应相关。研究证实，二氧化硅诱导的肺纤维化模型中，人脐带间充质干细胞衍生外泌体（hUCMSC-Exos）可通过抑制 circPWWP2A/miR-223-3p/NLRP3 轴转移 miR-223-3p，同时减少巨噬细胞介导的炎症、抑制成纤维细胞活化增殖，降低炎症及纤维化相关因子分泌与沉积，改善肺功能[77]。

ALI 是一种以严重炎症反应和微血管通透性

表 1　药物通过外泌体介导信号通路治疗 COPD 炎症反应
Tab.1　Exosome-mediated signaling pathways involved in the treatment of COPD inflammatory response by drugs

药物		外泌体来源	靶向RNA	作用机制	参考文献
中药(单体及有效成分)	人参皂苷	小鼠树突细胞(DC)	miR-695	通过上调DC外泌体中的miRNA-695, 抑制PI3K/AKT信号通路, 发挥抗炎作用	[62]
	丹参酮	人支气管上皮16HBE细胞	miR-486-5p	通过上调支气管上皮细胞来源的外泌体中的miR-486-5p来靶向PIK3R1, 抑制PI3K信号通路, 发挥抗炎作用	[65]
	黄芪甲苷	大鼠肺泡上皮细胞	miR-21-5p	通过上调miR-21-5p抑制NF-κB信号通路的激活, 治疗COPD	[68]
西药	簇分化抗原24(CD24)	小鼠支气管肺泡灌洗液中的细胞组成, 对T和B淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、树突状细胞和单核细胞/巨噬细胞进行支气管肺泡灌洗液(BALF)	EXO-CD24	CD24通过与DAMP结合, 阻止它们与模式识别受体(PRR)(例如TLR、NLR)相互作用, 从而抑制NF-κB通路的激活	[54]
	皮质类固醇(ICS)	COPD患者的支气管肺泡灌洗液	miR-320d	miR-320d通过调节IL-1β诱导的NF-κB信号通路发挥抗炎miRNA的作用	[56]
	MSC衍生产品(Exo-d-MAPPS)	小鼠肺泡上皮细胞	可溶性抗炎介质(sTNFR Ⅰ和Ⅱ、IL-1Ra和sRAGE)	Exo-d-MAPPS通过可溶性介质下调IL-17A和IFNγ等炎症因子, 降低M1巨噬细胞的数量。	[57]

受损为特征的严重疾病, 死亡率高[78]。hUCMSC-Exos 中的 miR-451 可通过 TLR4/NF-κB 途径抑制炎症因子、减少肺细胞凋亡[79]。此外, miR-451 还可通过 MIF/PI3K/AKT 途径调节巨噬细胞 M2 极化, 以改善烧伤诱导的 ALI[80]。另有研究报道: miR-27a-3p 从 MSC-Exos 转移到肺泡巨噬细胞以减轻 ALI, 这可能与介导 NF-κB 有关[81]。

上述 3 种呼吸系统疾病均以气道或肺组织慢性炎症、组织损伤或纤维化为核心病理特征, 而 COPD 作为一种常见的慢性气道疾病, 其核心病理改变为气道和肺组织对有害气体或颗粒产生的异常慢性炎症反应, 伴随气道重塑、肺实质破坏及气流受限, 且常存在炎症因子异常升高、巨噬细胞活化失衡、成纤维细胞增殖异常等病理表现与上述疾病存在诸多病理机制的共性。而外泌体作用于肺脏疾病, 通过不同细胞来源的外泌体携带的 microRNA 作用于相关的炎症信号通路, 能发挥直接的抗炎作用。因此, 我们猜测其可能也对 COPD 炎症反应有一定的治疗作用。

6　小结与展望

COPD 的发病率和死亡率逐年升高, 严重威胁人类健康, 因此寻找更精准的治疗策略尤为重要, 而炎症反应是其主要发病机制。外泌体在机体中广泛存在, 参与 COPD 炎症反应的多项过程, 介导细胞间通讯。本文总结了 COPD 炎症反应中不同信号通路和外泌体的作用和机制。外泌体通过调节某些通路或靶向特定位点, 在 COPD 炎症反应的发生和发展中发挥重要作用。例如, 来自 MSC-Exos 可以传递 miR-124、miR-140 等 miRNA, 这些 miRNA 可以靶向 NF-κB 信号通路中的关键分子, 抑制 NF-κB 的激活, 从而发挥抗炎和抗凋亡作用。讨论了不同的药物以外泌体作为载体对 COPD 炎症反应的治疗作用, 包括中药单体、有效成分、临床上常用的西药以及其他治疗方法, 为临床治疗 COPD 炎症反应提供了更多的选择。此外, 还讨论了外泌体作为治疗方法发展在肺部其他疾病的表现, 并猜测其可能也对 COPD 炎症反应有一定的治疗作用。外泌体可作为 COPD 的生

物标志物和治疗靶点，或许还可成为新型药物载体辅助 COPD 的治疗，其研究前景值得期待。目前，外泌体局限于动物研究，临床应用仍然较少，且如何通过药物去调控 COPD 炎症反应的具体机制尚不明确，需要进一步深入研究。

参考文献

[1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2025 report [M]. Geneva: World Health Organization, 2025.

[2] Lin S, Ding X, Dang X, et al. Global, regional, and national disease burden of pneumoconiosis, chronic obstructive pulmonary disease, tracheal-bronchus-and-lung cancer, and asthma attributable to occupational risks, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. Front Public Health, 2025, 13: 1652216.

[3] Weng J, Zhang H, Chang Q, et al. Fibrinogen gamma chain mediates airway inflammation and remodeling through the focal adhesion and TGF-β/Smad2 pathways in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Lung, 2025, 203(1): 100.

[4] Chen J, Wang T, Li X, et al. DNA of neutrophil extracellular traps promote NF-κB-dependent autoimmunity via cGAS/TLR9 in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 163.

[5] Qi L, Luo DZ, Li H, et al. Macrophage-driven exosomes regulate the progression of cardiovascular disease [J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1563800.

[6] Wang X, Deng Z, Wang Z, et al. Engineered MSC-exosomes delivering miRNAs for respiratory disease diagnostics and therapy: opportunities and challenges [J]. Int J Nanomedicine, 2026, 21: 560737.

[7] Mohan A, Agarwal S, Clauss M, et al. Extracellular vesicles: novel communicators in lung diseases [J]. Respir Res, 2020, 21(1): 175.

[8] Arya SB, Collie SP, Parent CA. The ins-and-outs of exosome biogenesis, secretion, and internalization [J]. Trends Cell Biol, 2024, 34(2): 90-108.

[9] Karabay AZ, Barar J, Hekmatshoar Y, et al. Multifaceted therapeutic potential of plant-derived exosomes: immunomodulation, anticancer, anti-aging, anti-melanogenesis, detoxification, and drug delivery [J]. Biomolecules, 2025, 15(3): 394.

[10] Lv J, Xiong X. Extracellular vesicle microRNA: a promising biomarker and therapeutic target for respiratory diseases [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(17): 9236.

[11] Wu Y, Wang Y, Zhou J, et al. How advanced are exosomes as cell-free therapeutics for spinal cord injury? [J]. Int J Nanomedicine, 2025, 20: 11669-11683.

[12] Yu D, Li Y, Wang M, et al. Exosomes as a new frontier of cancer liquid biopsy [J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 56.

[13] Sunds C, Chang HH. Extracellular vesicles: function, resilience, biomarker, bioengineering, and clinical implications [J]. Tzu Chi Med J, 2024, 36(3): 251-259.

[14] Yu A, Zhang Y, Zhong S, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes enhance follicular regeneration in androgenetic alopecia via activation of Wnt/β-catenin pathway [J]. Stem Cell Res Ther, 2025, 16(1): 418.

[15] Jackson Cullison SR, Flemming JP, Karagoz K, et al. Mechanisms of extracellular vesicle uptake and implications for the design of cancer therapeutics [J]. J Extracell Biol, 2024, 3(11): e70017.

[16] Zhang W, Zhou B, Yang X, et al. Exosomal circEZH2_005, an intestinal injury biomarker, alleviates intestinal ischemia/reperfusion injury by mediating Gprc5a signaling [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 5437.

[17] 芮玉娟, 段雯慧, 朱彤彤, 等. 间充质干细胞及其外泌体在慢性阻塞性肺疾病治疗中的研究进展 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2025, 24(9): 680-684.

[18] 黄宁, 胡长平. 外泌体在肺部疾病中的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2023, 39(11): 2006-2011.

[19] Zhu Z, Zhang X, Lin X, et al. Research advances and application progress on miRNAs in exosomes derived from M2 macrophage for tissue injury repairing [J]. Int J Nanomedicine, 2025, 20: 1543-1560.

[20] Xu H, Li X, Liu K, et al. PM2.5 promotes macrophage-mediated inflammatory response through airway epithelial cell-derived exosomal miR-155-5p [J]. J Inflamm Res, 2024, 17: 8555-8567.

[21] 刘路, 齐文川, 曾倩, 等. 基于外泌体介导的巨噬细胞极化探讨针刺治疗慢性阻塞性肺疾病的潜在机制 [J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(1): 93-100.

[22] Tan DBA, Armitage J, Teo TH, et al. Elevated levels of circulating exosome in COPD patients are associated with systemic inflammation [J]. Respir Med, 2017, 132: 261-264.

[23] Moon HG, Kim SH, 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.

[24] Fan H, Zhao H, Gao L, et al. CCN1 enhances tumor immunosuppression through collagen-mediated chemokine secretion in pancreatic cancer [J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(23): e2500589.

[25] Xue C, Chu Q, Shi Q, et al. Wnt signaling pathways in

biology and disease: mechanisms and therapeutic advances [J]. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 106.

[26] Kotsiou OS, Katsanaki K, Tsiggene A, et al. Detection and characterization of extracellular vesicles in sputum samples of COPD patients [J]. J Pers Med, 2024, 14(8): 820.

[27] Wang L, Chen H, Du Y, et al. Yiqi Zishen formula ameliorates inflammation in mice with chronic obstructive pulmonary disease by inhibiting the PI3K/Akt/NF-κB signaling pathway [J]. J South Med Univ, 2025, 45(7): 1409-1422.

[28] 杨洋, 李竹英, 田春燕, 等. 中医药干预慢性阻塞性肺疾病相关信号通路的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(15): 244-255.

[29] Ning Y, Huang L, Wang QQ, et al. Hederasaponin C ameliorates chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis by targeting TLR4 to inhibit NF-κB/MAPK signaling pathways [J]. Chin Med, 2025, 20(1): 104.

[30] Wu JJ, Zhang PA, Chen MZ, et al. Network pharmacology and experimental validation of Jinwei Decoction for enhancement of glucocorticoid anti-inflammatory effect in COPD through miR-155-5p [J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2025, 28(2): 351-370.

[31] Carpi S, Polini B, Nieri D, et al. Extracellular vesicles induce nuclear factor-κB activation and interleukin-8 synthesis through miRNA-191-5p contributing to inflammatory processes: potential implications in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Biomolecules, 2024, 14(8): 1030.

[32] Shen Y, Wang L, Wu Y, et al. A novel diagnostic signature based on three circulating exosomal microRNAs for chronic obstructive pulmonary disease [J]. Exp Ther Med, 2021, 22(1): 717.

[33] Zhang AQ, Qian FY, Li YY, et al. Research progress of metformin in the treatment of liver fibrosis [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 116: 109738.

[34] Liu JH, Li C, Cao L, et al. Exosomal miR-132-3p from mesenchymal stem cells alleviated LPS-induced acute lung injury by repressing TRAF6 [J]. Autoimmunity, 2021, 54(8): 493-503.

[35] Wang Y, Zhu J, Chen J, et al. The signaling pathways induced by exosomes in promoting diabetic wound healing: a mini-review [J]. Curr Issues Mol Biol, 2022, 44(10): 4960-4976.

[36] Chen Q, Lin J, Deng Z, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells protect against papain-induced emphysema by preventing apoptosis through activating VEGF-VEGFR2-mediated AKT and MEK/ERK pathways in rats [J]. Regen Ther, 2022, 21: 216-224.

[37] Parveen S, Fatma M, Mir SS, et al. JAK-STAT signaling in autoimmunity and cancer [J]. Immunotargets Ther, 2025, 14: 523-554.

[38] Dorjsembe B, Joo H, Nho C, et al. Aruncus dioicus var. kamtschaticus extract ameliorates psoriasis-like skin inflammation via AKT/mTOR and JAK2/STAT3 signaling pathways in a murine model [J]. Nutrients, 2022, 14(23): 5094.

[39] Wang CY, Ding HZ, Tang X, et al. Liuwei Buqi capsules suppress inflammation by affecting T cell polarization and survival in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Med Chem Res, 2017, 26(11): 2816-2823.

[40] Silva LF, Lourenço JD, Silva KR, et al. Th17/Treg imbalance in COPD development: suppressors of cytokine signaling and signal transducers and activators of transcription proteins [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 15287.

[41] Jia H, He W, Wu B, et al. Cigarette smoke-induced exosomal miR-221-3p facilitates M1 macrophage polarization via the STAT3 pathway in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Aging (Albany NY), 2024, 16(17): 12379-12391.

[42] Campos-Mora M, Desolmini HACJ, Rojas C, et al. Neuropilin-1 is present on Foxp3+ T regulatory cell-derived small extracellular vesicles and mediates immunity against skin transplantation [J]. J Extracell Vesicles, 2022, 11(6): e12237.

[43] Tao X, Tian H, Wang G, et al. Exosomes from Tregs mitigate lung damage caused by smoking via inhibiting inflammation and altering T lymphocyte subsets in COPD rats [J]. BMC Pulm Med, 2025, 25(1): 181.

[44] Hu DJ, Cai XT, Simons J, et al. Non-canonical Wnt signaling promotes epithelial fluidization in the repairing airway [J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 4124.

[45] Chen J, Chen J, Cheng Y, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes protect beta cells against hypoxia-induced apoptosis via miR-21 by alleviating ER stress and inhibiting p38 MAPK phosphorylation [J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 97.

[46] Song Q, Zhou A, Cheng W, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes inhibit apoptosis of pulmonary microvascular endothelial cells in COPD mice through miR-30b/Wnt5a pathway [J]. Int J Nanomedicine, 2025, 20: 1191-1211.

[47] Zhang J, Lin R, Li Y, et al. A large-scale production of mesenchymal stem cells and their exosomes for an efficient treatment against lung inflammation [J]. Biotechnol J, 2024, 19(2): e2300174.

[48] Huang Y, Huang J, Zhan J, et al. CCN1 is a therapeutic target upregulated in EML4-ALK mutant lung adenocarcinoma reversibly resistant to alectinib [J]. Cell Death Dis, 2025, 16(1): 303.

[49] Liu S, Tan X, Liu S. The role of extracellular vesicles in COPD and potential clinical value [J]. Respir Res, 2024, 25(1): 84.
[50] Cheng X, Wang P, Lyu H, et al. Targeting the hypoxia signaling pathway with nanomedicine to reverse immunotherapy resistance [J]. Cancer Drug Resist, 2025, 8: 46.
[51] Benak D, Alanova P, Holzerova K, et al. Epitranscriptomic regulation of HIF-1: bidirectional regulatory pathways [J]. Mol Med, 2025, 31(1): 105.
[52] Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine [J]. Cell, 2012, 148(2): 399-408.
[53] Zhao C, Huang Y, Zhang H, et al. CD24 affects the immunosuppressive effect of tumor-infiltrating cells and tumor resistance in a variety of cancers [J]. Discov Oncol, 2024, 15(1): 399.
[54] Liu Y, Zheng P. CD24: a genetic checkpoint in T cell homeostasis and autoimmune diseases [J]. Trends Immunol, 2007, 28(7): 315-320.
[55] Liu Y, Zheng P. CD24-Siglec interactions in inflammatory diseases [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1174789.
[56] Shapira S, Schwartz R, Tsiodras S, et al. Inhaled CD24-enriched exosomes (EXO-CD24) as a novel immune modulator in respiratory disease [J]. Int J Mol Sci, 2023, 25(1): 77.
[57] Faiza, Steiling K, Roffel MP, et al. Effect of long-term corticosteroid treatment on microRNA and gene-expression profiles in COPD [J]. Eur Respir J, 2019, 53(4): 1801202.
[58] Du YM, Sun YXZ, Chen R, et al. Mesenchymal stem cell exosomes promote immunosuppression of regulatory T cells in asthma [J]. Exp Cell Res, 2018, 363(1): 114-120.
[59] 杨岩涛, 杨岩, 肖佳妹, 等. 人参皂苷 Rg1 促血管生成及其血管保护作用研究进展 [J]. 药学学报, 2021, 56(8): 2146-2153.
[60] Guan SB, Yu P, Cao JH, et al. Ginsenoside Rg1 protects against cigarette smoke-induced airway remodeling by suppressing the TGF-β1/Smad3 signaling pathway [J]. Am J Transl Res, 2020, 12(2): 493-506.
[61] Luo D, Liu J, Ya L, et al. Cigarette smoke exposure triggers dendritic cell-derived exosome-mediated Th17 and Treg polarization through an autophagy- and necroptosis-associated SIRT1-dependent mechanism in vitro [J]. Front Immunol, 2026, 16: 1715736.
[62] 谢淑敏, 郭淑杰, 薛丙权, 等. 基于树突细胞外泌体 miRNA 探究人参皂苷 Rg1 改善 COPD 的作用机制 [J]. 中国医院药学杂志, 2025, 45(10): 1140-1146.
[63] Ding W, Xu S, Xie S, et al. Danshensu ethyl ester alleviates LPS-induced acute lung injury by targeting the NLRP3 inflammasome [J]. J Inflamm Res, 2025, 18: 8767-8785.
[64] Xu M, Cao F, Liu L, et al. Tanshinone IIA-induced attenuation of lung injury in endotoxemic mice is associated with reduction of hypoxia-inducible factor 1α expression [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2011, 45(5): 1028-1035.
[65] Tian D, Miao Y, Hao W, et al. Tanshinone IIA protects against chronic obstructive pulmonary disease via exosome-shuttled miR-486-5p [J]. Int J Mol Med, 2022, 50(1): 97.
[66] 赵佳琛, 王艺涵, 金艳, 等. 经典名方中黄芪的本草考证 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(10): 337-346.
[67] 徐维佳, 陈揭剑, 严丽群, 等. 黄芪甲苷对马兜铃酸诱导的巨噬细胞 M1 型极化的作用及机制研究 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(6): 1040.
[68] Li H, Yao C, Shi K, et al. Astragaloside IV attenuates hypoxia/reoxygenation injury-induced apoptosis of type II alveolar epithelial cells through miR-21-5p [J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 7747-7754.
[69] Jin T, Liu X, Li G, et al. Intravenous injection of BMSCs modulates tsRNA expression and ameliorate lung remodeling in COPD mice [J]. Stem Cell Res Ther, 2024, 15(1): 450.
[70] Fujioka N, Kitabatake M, Ouji-Sageshima N, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorate elastase-induced emphysema in mice by mesenchymal-epithelial transition [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2021, 16: 2783-2793.
[71] Michaeloudes C, Li X, Mak JCW, et al. Study of mesenchymal stem cell-mediated mitochondrial transfer in vitro models of oxidant-mediated airway epithelial and smooth muscle cell injury [J]. Methods Mol Biol, 2021, 2269: 93-105.
[72] Varricchi G, Ferri S, Pepys J, et al. Biologics and airway remodeling in severe asthma [J]. Allergy, 2022, 77(12): 3538-3552.
[73] Feng CY, Bai SY, Li ML, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-301a-3p regulates airway smooth muscle cells during asthma by targeting STAT3 [J]. J Asthma Allergy, 2022, 15: 99-110.
[74] Shan L, Liu S, Zhang Q, et al. Human bone marrow-mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNA-188 reduces bronchial smooth muscle cell proliferation in asthma through suppressing the JARID2/Wnt/beta-catenin axis [J]. Cell Cycle, 2022, 21(4): 352-367.
[75] Tang H, Han X, Li T, et al. Protective effect of miR-138-5p inhibition modified human mesenchymal stem cell on ovalbumin-induced allergic rhinitis and asthma syndrome [J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(11): 5038-5049.
[76] Zhai Z, Cui T, Chen J, et al. Advancements in engi-

neered mesenchymal stem cell exosomes for chronic lung disease treatment [J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 895.
[77] Hou L, Zhu Z, Jiang F, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles alleviated silica induced lung inflammation and fibrosis in mice via circPWWP2A/miR-223-3p/NLRP3 axis [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2023, 251: 114537.
[78] Hong H, Wu Y, Li Y, et al. Endothelial PPARδ ablation exacerbates vascular hyperpermeability via STAT1/CXCL10 signaling in acute lung injury [J]. Circ Res, 2025, 136(7): 735-751.
[79] Liu JS, Du J, Cheng X, et al. Exosomal miR-451 from human umbilical cord mesenchymal stem cells attenuates burn-induced acute lung injury [J]. J Chin Med Assoc, 2019, 82(12): 895-901.
[80] Liu J, Xing F, Fu Q, 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.
[81] Wang J, Huang R, Xu Q, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles alleviate acute lung injury via transfer of miR-27a-3p [J]. Crit Care Med, 2020, 48(7): e599-e610.

Regulatory role of exosome in the inflammatory mechanism of COPD and research progress of drug intervention

NIE Haiyi[1], GUO Qi[1], ZHANG Huanhuan[1], SONG Zhangbo[1], WU Mengyuan[1], MIAO Zhiming[1], LI Yangyang[1], LIU Pin[2], YONG Wenxing[3], ZHANG Liying[1]

[1] Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, China; [2] Dongxin Fifth Hospital, Shangrao City, Jiangxi Province, Shangrao 334000, Jiangxi, China; [3] Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, China

ABSTRACT Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a prevalent and life - threatening chronic respiratory disease worldwide, characterized by persistent and incompletely reversible airflow limitation, with inflammatory responses occurring throughout the entire disease course. Inflammatory cells such as neutrophils and macrophages secrete a variety of inflammatory mediators, which activate relevant signaling pathways and accelerate disease progression. As a crucial component of extracellular vesicles, exosome range in diameter from 30 to 150 nm and can carry bioactive substances to participate in intercellular communication. Studies have demonstrated that exosome play a pivotal role in the pathological progression of inflammatory responses in COPD: they not only transport nucleic acids, proteins, and other molecules to regulate inflammatory reactions but also hold great promise as diagnostic biomarkers and potential therapeutic targets for COPD and its associated inflammatory responses. This review systematically summarizes the mechanisms underlying the role of exosome in COPD - related inflammatory responses, elaborates on the relevant inflammatory signaling pathways in depth, and highlights the latest research advances in drug - based prevention and treatment strategies targeting these mechanisms. The aim is to provide novel theoretical foundations and intervention targets for the clinical management of COPD, thereby facilitating the development of more effective preventive and therapeutic approaches.

KEYWORDS exosome; chronic obstructive pulmonary disease; associated inflammatory response; mechanism; drug