·论著·

人脐带间充质干细胞外泌体对大鼠慢性阻塞性肺疾病的影响

唐帆[1],刘琦[2]
(贵航贵阳医院 1.呼吸与危重症医学;2.呼吸内科,贵阳 550000)

摘要 目的 探讨人脐带间充质干细胞外泌体(hUC-MSC EXO)对大鼠慢性阻塞性肺疾病(COPD)的缓解作用。**方法** 将50只SD大鼠随机分成5组:Control组(正常大鼠)、COPD组(COPD模型大鼠)、Aminophylline组(COPD模型大鼠2.3 mg/kg氨茶碱灌胃)、EXO组(COPD模型大鼠尾静脉注射hUC-MSC EXO)、FPS-ZM1组(COPD模型大鼠尾静脉注射FPS-ZM1),每组10只。造模、给药后检测各组大鼠肺功能,测定各组肺泡灌洗液中炎症细胞和炎症因子水平,计算各组肺组织干湿重比值,HE染色观察各组肺组织病理形态,检测各组肺组织中活性氧(ROS)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱苷肽(GSH)水平。Western blotting检测RAGE、p-PI3K、p-AKT蛋白表达情况。**结果** 与Control组比较,COPD组大鼠FEV1/FVC、PEF,SOD和GSH水平显著降低($P<0.05$);W/D比值,淋巴细胞、巨噬细胞和白细胞计数,IL-6、IL-1β和TNF-α水平,ROS和MDA水平,RAGE、p-PI3K/PI3K和p-AKT/AKT水平显著升高($P<0.05$)。与COPD组比较,Aminophylline组、EXO组和FPS-ZM1组大鼠FEV1/FVC、PEF,SOD和GSH水平显著升高($P<0.05$);W/D比值,淋巴细胞、巨噬细胞和白细胞计数,IL-6、IL-1β和TNF-α水平,ROS和MDA水平,RAGE、p-PI3K/PI3K和p-AKT/AKT水平显著降低($P<0.05$)。与Aminophylline组比较,EXO组大鼠FEV1/FVC、PEF,SOD、GSH水平显著升高($P<0.05$);W/D比值,淋巴细胞、巨噬细胞和白细胞计数,IL-6、IL-1β和TNF-α水平,ROS和MDA水平,RAGE、p-PI3K/PI3K和p-AKT/AKT水平显著降低($P<0.05$)。与EXO组比较,FPS-ZM1组大鼠FEV1/FVC、PEF,SOD、GSH水平显著降低($P<0.05$);W/D比值,淋巴细胞、巨噬细胞和白细胞计数,IL-6、IL-1β和TNF-α水平,ROS和MDA水平,RAGE、p-PI3K/PI3K和p-AKT/AKT水平显著升高($P<0.05$)。**结论** hUC-MSC EXO能显著抑制COPD大鼠氧化应激和炎症反应,有效缓解大鼠COPD进展,其机制可能通过抑制RAGE/ROS信号通路实现的。

关键词 脐带间充质干细胞;外泌体;慢性阻塞性肺疾病
中图分类号 R563 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2026)08-0720-08
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260716.1650.012
DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2026.08.008

Effect of human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes on chronic obstructive pulmonary disease in rats

TANG Fan[1], LIU Qi[2]
(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Guiyang Air Force Hospital, Guiyang 550000, China; 2. Department of Respiratory Medicine, Guiyang Air Force Hospital, Guiyang 550000, China)

Abstract Objective To investigate the therapeutic effect of human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes (hUC-MSC EXO) on rats with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** Fifty Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into five groups ($n=10$ per group): Control (healthy rats), COPD (COPD rats), Aminophylline (rats with COPD treated with 2.3 mg/kg aminophylline through gavage), EXO (rats with COPD administered hUC-MSC EXO through tail vein injection), and FPS-ZM1 [rats with COPD administered the receptor for advanced glycation end products (RAGE) inhibitor FPS-ZM1 through tail vein injection]. After modeling and drug administration, pulmonary function was assessed, inflammatory cell counts and cytokine levels in bronchoalveolar lavage fluid were measured, and the wet-to-dry weight (W/D) ratio of lung tissues was calculated. Pathological changes in lung tissues were analyzed using hematoxylin and eosin staining. Reactive oxygen species (ROS), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), and glutathione (GSH) levels in lung tissues were measured. RAGE, phosphorylated phosphatidylinositol 3-kinase (p-PI3K), and phosphorylated protein kinase B (p-AKT) protein expressions were determined using Western blotting. **Results** Compared with the Control group, the COPD group showed a significantly decreased forced expiratory volume in one second/forced vital capacity (FEV1/FVC), peak expiratory flow (PEF), and SOD and GSH levels ($P<0.05$), whereas the W/D ratio; lymphocyte, macrophage, and white blood cell counts; IL-6, IL-1β, and TNF-α levels; ROS and MDA level; RAGE protein expression, p-PI3K/PI3K, and p-AKT/AKT were significantly increased ($P<0.05$).

基金项目: 贵州省科教青年英才培训工程项目[黔省专合字(2020)513号]
作者简介: 唐帆(1984-),男,主治医师,硕士.
通信作者: 刘琦,E-mail:306753256@qq.com
收稿日期: 2025-05-27
网络出版时间: 2026-07-17 10:31:38

Compared with the COPD group, the Aminophylline, EXO, and FPS-ZM1 groups exhibited significantly increased FEV1/FVC, PEF, and SOD and GSH levels ($P < 0.05$), as well as significantly decreased W/D ratio; inflammatory cell counts; cytokine levels; oxidative stress marker levels; and RAGE protein expression, p-PI3K/PI3K, and p-AKT/AKT ($P < 0.05$). Compared with the Aminophylline group, the EXO group showed further improvements in lung function parameters and antioxidant levels, as well as reductions in inflammatory markers, oxidative stress markers, and RAGE protein expression, p-PI3K/PI3K, and p-AKT/AKT ($P < 0.05$). Conversely, the FPS-ZM1 group showed worsened lung function; reduced antioxidant capacity; and increased inflammation, oxidative stress, and RAGE protein expression, p-PI3K/PI3K, and p-AKT/AKT compared with the EXO group ($P < 0.05$). **Conclusion** hUC-MSC EXO can significantly alleviate oxidative stress and inflammation, thereby ameliorating COPD progression in rats, potentially through inhibition of the RAGE/ROS signaling pathway.

Keywords umbilical cord mesenchymal stem cell; exosome; chronic obstructive pulmonary disease

慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）是一种常见的慢性呼吸道疾病，临床表现为持续存在的呼吸道症状以及气流受限，主要病理表现为慢性气道炎症、气道重塑和肺气肿，严重影响患者健康[1]。最新研究[2]显示，COPD是全球主要死亡原因之一。我国40岁及以上人群COPD患病率为13.7%[3]。目前，COPD发生和进展的机制尚未完全阐明。间充质干细胞（mesenchymal stem cell，MSC）具有免疫调节和组织再生的特性，在多种肺损伤治疗中展现出巨大潜力。外泌体（exosomes，EXO）是细胞外囊泡（extracellular vesicle，EV）中主要的效应活性物质。最近的研究[4]表明，人脐带间充质干细胞外泌体（human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosome，hUC-MSC EXO）能够缓解COPD进展。晚期糖基化终末产物受体（receptor for advanced glycan end products，RAGE）已被认为在COPD发展中发挥着关键作用[5]，RAGE/活性氧（reactive oxygen species，ROS）信号通路也被发现参与了COPD的进展[3]。然而，hUC-MSC EXO能否通过调节RAGE/ROS信号通路缓解COPD进展尚不清楚。本研究构建COPD大鼠模型，探讨hUC-MSC EXO调控RAGE/ROS信号通路缓解COPD进展的分子机制。

1　材料与方法

1.1　实验动物

50只SPF级6周龄、体重（200 ± 10）g SD大鼠由贵州中医药大学提供[动物生产许可证号：SCXK（黔）2021-0003]。大鼠于（22 ± 2）℃、（50 ± 10）%相对湿度、12 h/12 h明暗交替的条件下适应性喂养1周，自由摄食饮水。本研究已获得医院实验动物伦理委员会批准（20240097）

1.2　主要试剂

脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）购自上海酶联生物科技有限公司；hUC-MSC EXO购自天津天九再生医学科技有限公司；氨茶碱购自上海晅科生物科技有限公司；RAGE抑制剂FPS-ZM1购自上海麦克林生化科技股份有限公司；HE染色试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司；白细胞介素（interleukin，IL）-6、IL-1β和肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor α，TNF-α）ELISA检测试剂盒购自湖南艾方生物科技有限公司；ROS试剂盒购自上海碧云天生物技术股份有限公司；超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）和丙二醛（malondialdehyde，MDA）检测试剂盒购自上海生工生物工程有限公司；谷胱甘肽（glutathione，GSH）检测试剂盒购自美国ThermoFisher Scientific公司；RAGE抗体、PI3K抗体、p-PI3K抗体、AKT抗体、p-AKT抗体和GAPDH抗体均购自美国abam公司。

1.3　大鼠分组及COPD模型构建

将50只大鼠随机分成5组：Control组（正常大鼠）、COPD组（COPD模型大鼠）、Aminophylline组（COPD模型大鼠2.3 mg/kg氨茶碱灌胃）、EXO组（COPD模型大鼠尾静脉注射hUC-MSC EXO）、FPS-ZM1组（COPD模型大鼠尾静脉注射FPS-ZM1），每组10只。依据文献[6]方法造模：模拟烟熏环境在烟熏箱（50 cm × 40 cm × 40 cm）内每周连续5 d对大鼠烟熏处理，2次/d，每次间隔8 h，每次烟熏使用8支双喜牌香烟。每周第6、7天，通过振动超声雾化器以雾化吸入的方式给予大鼠10 mL的LPS溶液（0.1 g/L），持续1 h。此实验周期共24周。然后评估大鼠肺功能，若第一秒用力呼气容积与用力肺活量的比值（forced expiratory volume in one second/forced vital capacity，FEV1/

FVC）<0.9视为造模成功。造模完成后的第2 天，Aminophylline组2.3 mg/kg氨茶碱灌胃，EXO组尾静脉注射100 μL hUC-MSC EXO（2×10^8/mL），FPS-ZM1组尾静脉注射100 μL FPS-ZM1（1 mg/kg），其余组尾静脉注射等量生理盐水。每组注射1次，观察1周后进行后续实验。

1.4　大鼠肺功能检测

采用10%戊巴比妥钠麻醉大鼠后气管插管，利用AniRes 2005肺功能分析系统（北京众实迪创科技发展有限公司）评估大鼠的肺功能，包括FEV1/FVC以及呼气峰流量（peak expiratory flow，PEF），检测方法参考文献[7]。

1.5　大鼠样品采集

大鼠肺功能检测结束后，戊巴比妥钠麻醉，仰卧固定，充分暴露腹腔。首先对大鼠实施右肺结扎，随后通过1.8 mm插管对左肺进行3~5次灌洗，以此收集支气管肺泡灌洗液（bronchoalveolar lavage fluid，BALF）。接着对大鼠右肺上叶组织进行清洗处理，其中一部分组织使用甲醛固定，而剩余上叶组织则制成匀浆液，通过离心步骤获取组织上清液。为了评估肺水肿情况，对大鼠右肺中叶组织进行肺湿/干重（wet-to-dry weight，W/D）比值测量。右肺下叶组织–80 ℃保存，以备后续实验。

1.6　大鼠肺W/D比值

对各组大鼠右肺中叶称重（肺湿重），随后放入56 ℃恒温箱中烘干72 h后称重（肺干重），计算肺W/D比值。

1.7　HE染色

取甲醛固定的肺组织制作4 μm石蜡切片。经过脱蜡和脱水流程后，按照HE染色试剂盒操作说明进行染色处理。显微镜下观察肺组织的病理变化情况。

1.8　炎症细胞和炎症因子检测

采用BC-5000Vet全自动血液细胞分析仪（迈瑞生物医疗电子股份有限公司）检测各组大鼠BALF原液中白细胞、淋巴细胞和巨噬细胞数量。按照ELISA试剂盒说明书检测各组大鼠肺组织上清液中IL-6、IL-1β和TNF-α水平。

1.9　氧化应激相关指标检测

取大鼠肺组织上清液，根据说明书进行操作。利用酶标仪在不同波长[450 nm（ROS和SOD）、532 nm（MDA）、412 nm（GSH）]下测定光密度（optical density，OD）值。通过标准曲线计算获得ROS、SOD、MDA和GSH活性浓度。

1.10　Western blotting检测

取–80 ℃保存的右肺下叶组织，加入液氮碾磨成粉末状，取部分粉末，利用RIPA裂解液提取总蛋白，随后利用SDS-PAGE电泳技术，将目标蛋白有效分离并转移至PVDF膜。转膜后随即在室温条件下，采用5%浓度脱脂牛奶封闭1 h。膜与特异性一抗于4 ℃摇床上孵育过夜。次日使用相应二抗室温下孵育2 h。最后通过ECL发光液进行显影。以GAPDH作为内参，采用ImageJ软件计算蛋白的相对表达量。

1.11　统计学分析

采用SPSS 23.0统计软件进行统计分析。计量资料采用$\bar{x} \pm s$表示，组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用Tukey LSD检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　hUC-MSC EXO可改善COPD大鼠肺功能

与Control组比较，COPD组大鼠FEV1/FVC、PEF显著降低，W/D比值显著增加（$P < 0.05$）。与COPD组比较，Aminophylline组、EXO组和FPS-ZM1组大鼠FEV1/FVC、PEF显著增加，W/D比值显著降低（$P < 0.05$）。与Aminophylline组比较，EXO组大鼠FEV1/FVC、PEF显著增加，W/D比值显著降低（$P < 0.05$）。与EXO组比较，FPS-ZM1组大鼠FEV1/FVC、PEF显著降低，W/D比值显著增加（$P < 0.05$）。见图1。

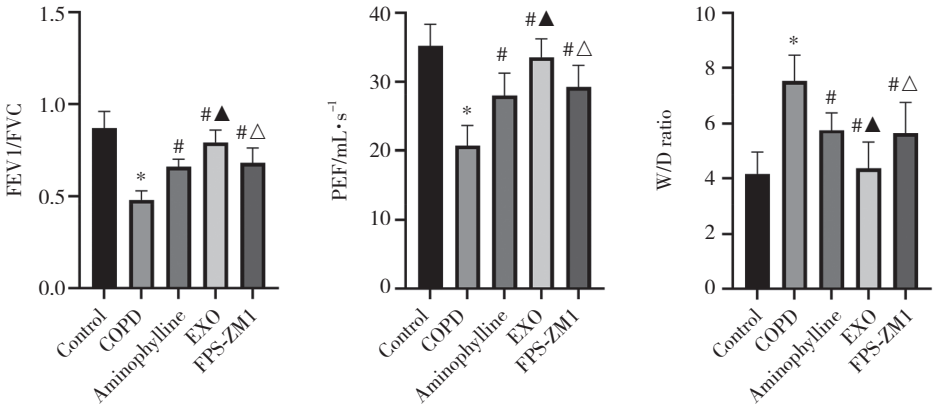
2.2　hUC-MSC EXO可改善COPD大鼠肺组织损伤

HE染色结果显示，Control组肺部组织结构完整，形态规则。COPD组肺部组织结构紊乱，肺泡被破坏，可见大量炎症细胞浸润。EXO组、Aminophylline组和FPS-ZM1组较COPD组肺泡结构完整，炎症细胞浸润改善，EXO组改善最明显，见图2。

2.3　hUC-MSC EXO对BALF中炎症相关指标的影响

与Control组比较，COPD组大鼠BALF中淋巴细胞、巨噬细胞和白细胞计数显著增加（$P < 0.05$），肺组织上清液中IL-6、IL-1β 和TNF-α水平也显著增加（$P < 0.05$）。与COPD组比较，Aminophylline组、EXO组和FPS-ZM1组大鼠BALF中淋巴细胞、巨噬细胞和白细胞计数以及肺组织上清液中IL-6、IL-1β 和TNF-α水平显著降低（$P < 0.05$）。与Aminophylline组

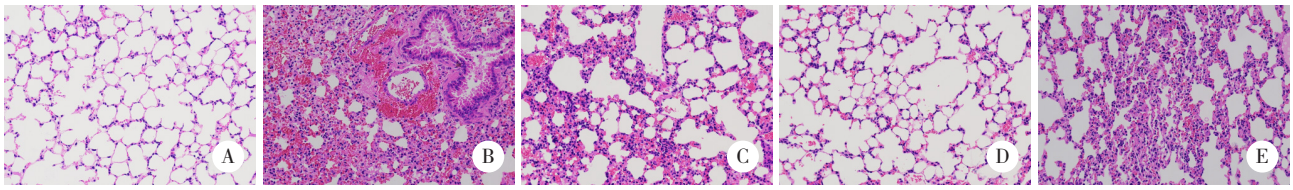
比较，EXO组大鼠BALF中淋巴细胞、巨噬细胞和白细胞计数以及肺组织上清液中IL-6、IL-1β 和TNF-α水平显著降低（$P < 0.05$）。与EXO组比较，FPS-ZM1组大鼠BALF中淋巴细胞、巨噬细胞和白细胞计数以及肺组织上清液中IL-6、IL-1β 和TNF-α水平显著增加（$P < 0.05$）。见图3。



*$P < 0.05$ vs. control group; #$P < 0.05$ vs. COPD group; ▲$P < 0.05$ vs. aminophylline group; △$P < 0.05$ vs. EXO group.

图1　hUC-MSC EXO 对COPD大鼠肺功能的影响

Fig.1　Effect of hUC-MSC EXO on lung function in COPD rats



A，control group；B，COPD group；C，aminophylline group；D，EXO group；E，FPS-ZM1 group.

图2　各组大鼠肺组织HE染色 ×200

Fig.2　HE staining of lung tissue of rats in each group ×200

2.4　hUC-MSC EXO对氧化应激相关指标的影响

与Control组比较，COPD组大鼠ROS和MDA水平显著升高，SOD和GSH水平显著降低（$P < 0.05$）。与COPD组比较，Aminophylline组、EXO组和FPS-ZM1组大鼠ROS和MDA水平显著降低，SOD和GSH水平显著升高（$P < 0.05$）。与Aminophylline组比较，EXO组大鼠ROS和MDA水平显著降低，SOD和GSH水平显著升高（$P < 0.05$）。与EXO组比较，FPS-ZM1组大鼠ROS和MDA水平显著升高，SOD和GSH水平显著降低（$P < 0.05$）。见图4。

2.5　hUC-MSC EXO对RAGE/ROS信号通路相关蛋白表达的影响

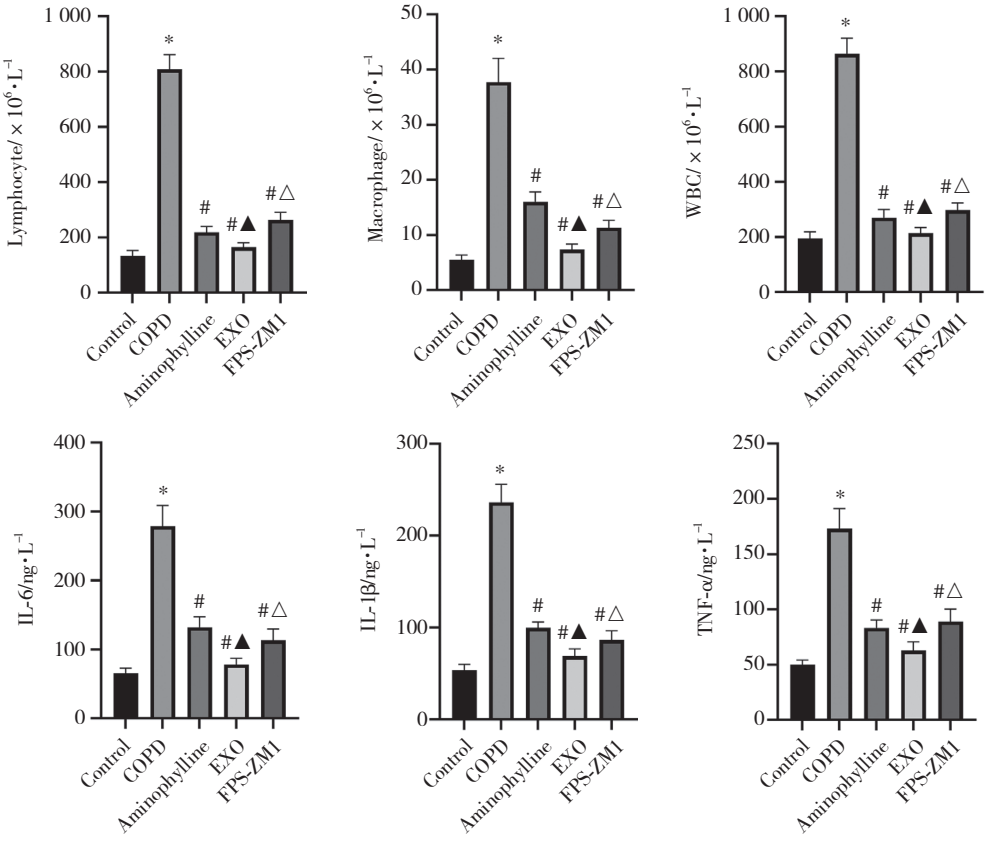
与Control组比较，COPD组的RAGE表达、p-PI3K/PI3K和p-AKT/AKT显著增加（$P < 0.05$）；与COPD组比较，Aminophylline组、EXO组和FPS-ZM1组的RAGE表达、p-PI3K/PI3K和p-AKT/AKT显著降低（$P < 0.05$）；与Aminophylline组比较，EXO组RAGE表达、p-PI3K/PI3K和p-AKT/AKT显著降低（$P < 0.05$）；与EXO组比较，FPS-ZM1组RAGE表达、p-PI3K/PI3K和p-AKT/AKT显著增加（$P < 0.05$）。见图5。

3　讨论

长期暴露于香烟烟雾或二手烟是引发COPD的主要原因之一。香烟烟雾能触发多种组织炎症反应，导致中性粒细胞、淋巴细胞和巨噬细胞数量上升，释放多种促炎症介质，进而引发免疫细胞持续募集、鳞状化生、黏液过度分泌、纤毛脱落及气流受限，最终促成COPD发生[8]。

另外，LPS具有激活中性粒细胞、单核细胞以及内皮细胞的能力，促使这些细胞释放一系列炎症因子。这一过程会打破蛋白酶与抗蛋白酶之间的平衡状态，从而加剧气道与肺组织的炎症反应，进一

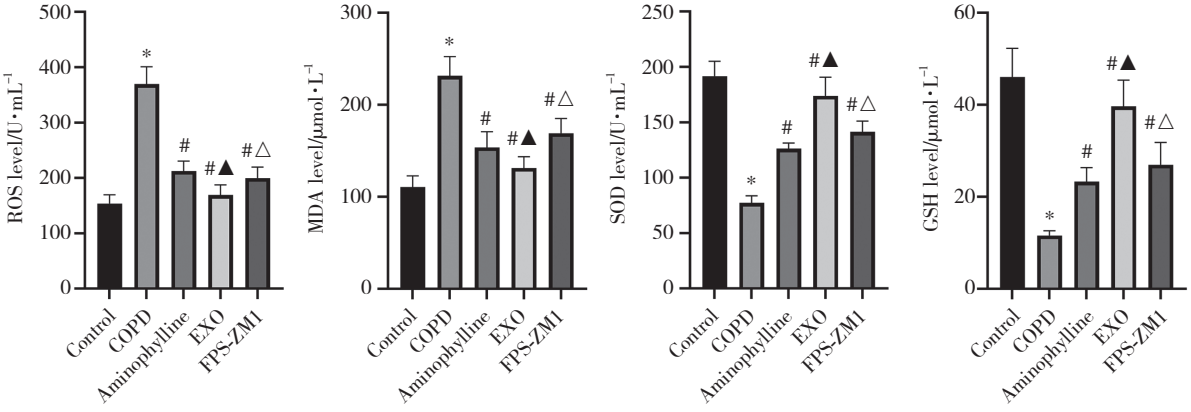
步促进COPD发展[6]。本研究采用香烟烟熏联合LPS雾化吸入构建COPD大鼠模型。结果显示，大鼠肺功能指标FEV1/FVC、W/D比值及PEF均显著降低；HE染色发现大量炎症细胞浸润，肺泡结构明显受损。与以往研究[9]结果一致，表明模型构建成功。当前，COPD的临床治疗主要依赖抗生素、皮质类固醇和β_2肾上腺素受体激动剂等药物，虽能减缓疾病进展，但无法逆转肺损伤或显著提升患者生活质量[10]。因此，深入探索COPD的分子机制，开发新的治疗药物显得尤为重要。



*P < 0.05 vs. control group; #P < 0.05 vs. COPD group; ▲P < 0.05 vs. aminophylline group; △P < 0.05 vs. EXO group.

图3　hUC-MSC EXO对各组大鼠BALF中炎症相关指标的影响

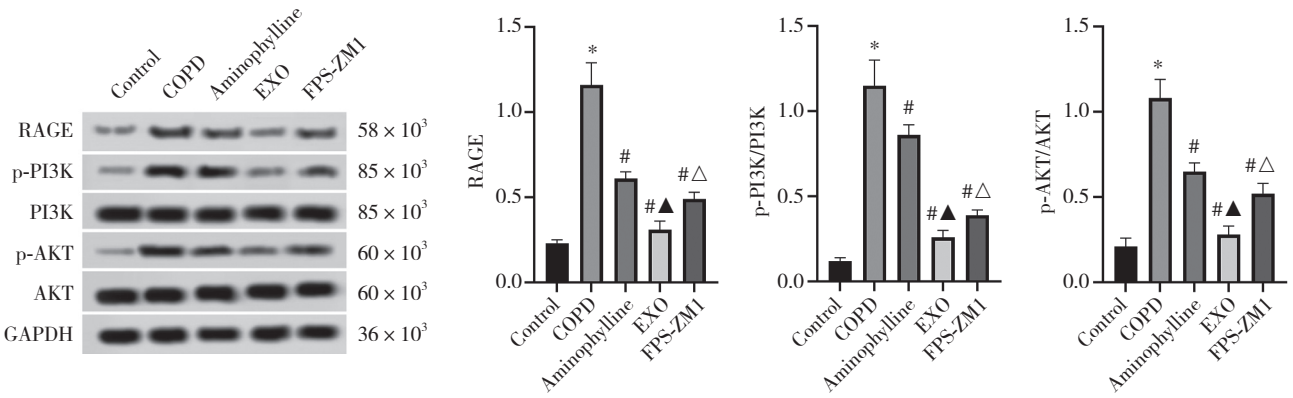
Fig.3　Effects of hUC-MSC EXO on inflammation-related indicators in BALF of rats in each group



*P < 0.05 vs. control group; #P < 0.05 vs. COPD group; ▲P < 0.05 vs. aminophylline group; △P < 0.05 vs. EXO group.

图4　hUC-MSC EXO对各组大鼠肺组织氧化应激相关指标的影响

Fig.4　Effects of hUC-MSC EXO on oxidative stress-related indicators in lung tissues of rats in each group



*P < 0.05 vs. control group; #P < 0.05 vs. COPD group; ▲P < 0.05 vs. aminophylline group; △P < 0.05 vs. EXO group.

图5　各组大鼠RAGE/ROS信号通路相关蛋白表达水平

Fig.5　Expression levels of RAGE/ROS signaling pathway-related proteins in rats of each group

MSC因具有多能分化、自我更新、免疫调节及长期体外增殖和旁分泌等特性，在细胞治疗和再生医学领域展现出巨大潜力。MSC在COPD、哮喘及特发性肺纤维化等呼吸系统疾病中得到了广泛研究，被视为炎症性肺疾病的新型细胞治疗剂[11]。研究[12]表明，MSC的治疗作用主要归功于其旁分泌因子，尤其是EV。EV包括EXO、微囊泡和微颗粒，它们作为细胞间通讯的信号分子，在介导上皮细胞与肺微环境之间的通讯中发挥重要作用[13]。相较于MSC，EV不仅具有相似的治疗作用，且在储存过程中能保持功能稳定性，展现出更高的安全性。EXO作为由多细胞分泌的双层脂质膜泡，直径约30~150 nm，具有靶向输送、低免疫原性等优点，通过携带生物活性分子，促进组织修复与再生[14]。本研究证实了hUC-MSC EXO在COPD治疗中的重要作用。与以往研究相比，CHEN等[15]发现hUC-MSC EXO可有效缓解木瓜蛋白酶诱导的肺气肿损伤；HARRELL等[16]则设计了新的MSC衍生产品“EXO体衍生的多种异体蛋白旁分泌信号”，并发现该途径能显著改善COPD患者的肺状态和生活质量。本研究同样观察到COPD大鼠经hUC-MSC EXO干预后，FEV1/FVC、W/D比值及PEF显著增加，HE染色显示炎症因子浸润减少，肺泡腔狭窄得到明显改善。进一步证实了hUC-MSC EXO在COPD治疗中的潜在价值。

氧化应激是COPD发病机制中的关键环节。烟尘等环境刺激物会导致肺组织分泌过多黏液，并积累大量中性粒细胞，进而产生大量ROS；不仅会导致抗蛋白酶发生氧化失活，进而破坏肺组织的正常结构[17]，还能通过调节核因子κB和激活蛋白1等氧化还原敏感的转录因子，触发大量细胞因子释放，进一步加剧肺部的炎症反应[18]。此外，ROS的累积还会降低组蛋白去乙酰化酶的活性，同时提升组蛋白乙酰转移酶的活性，这种酶活性的改变是引发炎症细胞在肺部聚集的重要因素[19]。在COPD的发病机制中，中性粒细胞和巨噬细胞同样扮演着关键角色。中性粒细胞的聚集能够激活多种炎症因子，生成更多ROS，从而加重氧化应激状态[20]，也能够分泌丝氨酸蛋白酶破坏肺细胞外基质，导致气道重塑[21]。此外，中性粒细胞和巨噬细胞还会分泌炎症因子IL-6、IL-1β和TNF-α，形成炎症级联反应，增加肺血管通透性，加重肺组织损伤[22]。既往研究显示，MSC-EXO可以通过抑制机体氧化应激和炎症因子的释放，改善各种炎症性肺部损伤。例如，有研究[23]发现脂肪来源的MSC-EXO能抑制巨噬细胞分泌IL-27，减少肺部炎症，对脓毒症小鼠的肺损伤具有保护作用。WANG等[24]研究也表明，干扰素引发的hUC-MSC EXO可降低LPS诱导的氧化应激和炎症反应，改善小鼠的急性肺损伤。本研究中，与COPD组相比，EXO组肺组织中的ROS和MDA水平显著降低，SOD和GSH水平显著增加。进一步检测炎症细胞和炎症因子水平发现，经hUC-MSC EXO干预后，BALF中白细胞计数、淋巴细胞和巨噬细胞数量显著降低，肺组织中IL-6、IL-1β和TNF-α水平也显著降低。这表明hUC-MSC EXO可以抑制肺部的氧化应激和炎症反应，有效缓解COPD。

作为跨膜模式识别受体，RAGE能与多种内源

性配体结合，诱导炎症介质、细胞因子和趋化因子释放，触发强烈炎症级联反应，导致组织破坏和器官损伤[25]。*RAGE*已被全基因组关联研究确定为COPD的易感基因[26]。研究[27]表明，*RAGE*在小鼠BALF中过表达上调炎症因子，加速上皮细胞凋亡，增加COPD易感性。*RAGE*基因敲除小鼠能够免受香烟烟雾诱导的中性粒细胞浸润增多和气道高反应性的影响。有研究[28]报道，RAGE通过影响细胞内信号传导、基因表达和促炎性细胞因子释放，促进ROS产生，参与多种疾病的发生发展。miR-23a-5p通过靶向调控RAGE/ROS信号通路，可改善小鼠气道炎症，缓解COPD[3]。本研究发现COPD大鼠经RAGE抑制剂干预后，ROS水平显著下降，肺组织炎症损伤明显改善，提示RAGE正向调控ROS，在COPD发生和发展中起关键作用。本研究结果显示，COPD组RAGE蛋白水平显著上调，而hUC-MSC EXO干预能显著逆转。这表明hUC-MSC EXO可能通过抑制RAGE/ROS信号通路，有效减轻了COPD大鼠的氧化应激和炎症反应，从而改善了肺功能。

此外，本研究还检测了RAGE下游PI3K/AKT信号通路蛋白表达水平。结果显示，hUC-MSCs EXO干预后，p-PI3K/PI3K和p-AKT/AKT显著降低，这表明hUC-MSC EXO可能通过下调RAGE的表达，进而抑制了下游PI3K/AKT信号通路的激活。PI3K/AKT信号通路在细胞生长、增殖、代谢和存活等方面发挥重要作用。在COPD中，PI3K/AKT信号通路激活可促进炎症反应、细胞凋亡和氧化应激，从而加剧疾病进展。RAGE可通过调节下游PI3K/AKT信号通路，改善多种因素引起的肺损伤[29]。这提示hUC-MSC EXO可能通过下调RAGE表达，抑制其下游PI3K/AKT信号通路，减轻COPD大鼠的炎症反应和肺组织损伤。

综上所述，hUC-MSC EXO能显著抑制COPD大鼠氧化应激和炎症反应，缓解COPD症状，其机制可能通过抑制RAGE/ROS信号通路实现。本研究为COPD治疗提供新思路，也为hUC-MSC EXO在呼吸系统疾病中的应用提供重要依据。尽管存在种属差异，hUC-MSC EXO在COPD大鼠模型中仍发挥治疗作用，可能与共同信号通路及非特异性作用相关。未来需进一步探讨这些机制在大鼠体内的具体作用情况，并采用更精确的实验方法验证。

参考文献：

[1] XU J，ZENG QY，LI SQ，et al. Inflammation mechanism and research progress of COPD [J]. Front Immunol，2024，15：1404615. DOI：10.3389/fimmu.2024.1404615.

[2] GBD 2019 CHRONIC RESPIRATORY DISEASES COLLABORATORS. Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors，1990-2019：an update from the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. EClinicalMedicine，2023，59：101936. DOI：10.1016/j.eclinm.2023.101936.

[3] CHANG CL，HUANG K，XU X，et al. miR-23a-5p alleviates chronic obstructive pulmonary disease through targeted regulation of RAGE-ROS pathway [J]. Respir Res，2024，25 (1)：93. DOI：10.1186/s12931-024-02736-y.

[4] YUSOF B，FOO RQ，RAVICHANDRAN M，et al. A case report on nebulized human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosome therapy for asthma and chronic obstructive pulmonary disease：a preliminary clinical evaluation [J]. SAGE Open Med Case Rep，2026，14：2050313X251386547. DOI：10.1177/2050313X251386547.

[5] ZHANG ZW，ZHOU SY，LU GX，et al. Linggan Wuwei Jiangxin Decoction attenuates chronic obstructive pulmonary disease via modulation of the AGE/RAGE signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol，2026，364：121483. DOI：10.1016/j.jep.2026.121483.

[6] 聂进，刘代顺，张建勇，等. 脐带间充质干细胞外泌体对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺部炎症的作用机制探讨 [J]. 天津医药，2023，51 (12)：1326-1331. DOI：10.11958/20230708.

[7] 李春晓，李怀臣. 茵陈蒿汤调控Nrf-2/HO-1通路对慢性阻塞性肺疾病大鼠气道重塑的影响 [J]. 陕西中医，2024，45 (8)：1031-1035，1041. DOI：10.3969/j.issn.1000-7369.2024.08.005.

[8] SOLEIMANI F，DOBARADARAN S，DE-LA-TORRE GE，et al. Content of toxic components of cigarette，cigarette smoke vs cigarette butts：a comprehensive systematic review [J]. Sci Total Environ，2022，813：152667. DOI：10.1016/j.scitotenv.2021.152667.

[9] ZHU WT，LI CH，DAI TT，et al. Effect of allyl isothiocyanate on oxidative stress in COPD via the AhR/CYP1A1 and Nrf2/NQO1 pathways and the underlying mechanism [J]. Phytomedicine，2023，114：154774. DOI：10.1016/j.phymed.2023.154774.

[10] SINGH D，HIGHAM A，MATHIOUDAKIS AG，et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)：developments in pharmacological treatments [J]. Drugs，2025，85 (7)：911-930. DOI：10.1007/s40265-025-02188-8.

[11] MELO MM，CRUZ FF，ROCCO PRM. Mesenchymal stromal cell therapy for chronic lung diseases：experimental and clinical evidence [J]. Expert Rev Respir Med，2023，17 (3)：223-235. DOI：10.1080/17476348.2023.2196015.

[12] LI M，HUANG HP，WEI XF，et al. Correction：clinical investigation on nebulized human umbilical cord MSC-derived extracellular vesicles for pulmonary fibrosis treatment [J]. Sig Transduct Target Ther，2025，10 (1)：235. DOI：10.1038/s41392-025-02293-w.

[13] PARK KS，LÄSSER C，et al. Extracellular vesicles and the lung：from disease pathogenesis to biomarkers and treatments [J]. Physiol Rev，2025，105 (3)：1733-1821. DOI：10.1152/physrev.00032.2024.

[14] TABATABAI TS，ALIZADEH M，REZAKHANI L，et al. Unlocking the potential of EXOs in regenerative medicine：a comprehensive review [J]. Tissue Cell，2025，97：103068. DOI：10.1016/j.tice.2025.103068.

[15] CHEN Q，LIN J，DENG ZQ，et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells protect against papain-in-

duced emphysema by preventing apoptosis through activating VEGF-VEGFR2-mediated AKT and MEK/ERK pathways in rats [J]. Regen Ther, 2022, 21: 216-224. DOI: 10.1016/j.reth.2022.07.002.
[16] HARRELL CR, MILORADOVIC D, SADIKOT R, et al. Molecular and cellular mechanisms responsible for beneficial effects of mesenchymal stem cell-derived product "exo-d-MAPPS" in attenuation of chronic airway inflammation [J]. Anal Cell Pathol (Amst), 2020, 2020: 3153891. DOI: 10.1155/2020/3153891.
[17] KUME H, YAMADA R, SATO Y, et al. Airway smooth muscle regulated by oxidative stress in COPD [J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12 (1): 142. DOI: 10.3390/antiox12010142.
[18] ZHANG FM, XU DJ. Zerumbone ameliorates the inflammatory response and organ damage in severe acute pancreatitis via the ROS/NF-κB pathway [J]. BMC Gastroenterol, 2023, 23 (1): 333. DOI: 10.1186/s12876-023-02962-6.
[19] YANG K, ZHENG QX, LUO M, et al. SIRT1 and its SUMOylation attenuate hyperoxia-induced lung injury by improving mitochondrial biogenesis and fusion [J]. Free Radic Biol Med, 2025, 236: 98-115. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2025.05.400.
[20] ZHANG MY, JIANG YX, YANG YC, et al. Cigarette smoke extract induces pyroptosis in human bronchial epithelial cells through the ROS/NLRP3/caspase-1 pathway [J]. Life Sci, 2021, 269: 119090. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119090.
[21] ZHU YM, SARDAR S, BOURKE JE, et al. When neutrophils go rogue: dysregulated inflammation in airway diseases and implications for therapy [J]. ACS Pharmacol Transl Sci, 2026, 9 (2): 282-306. DOI: 10.1021/acsptsci.5c00640.
[22] GUO P, LI R, PIAO TH, et al. Pathological mechanism and targeted drugs of COPD [J]. Int J Chronic Obstr Pulm Dis, 2022, 17: 1565-1575. DOI: 10.2147/COPD.S366126.
[23] WANG XY, LIU DY, ZHANG XH, et al. Exosomes from adipose-derived mesenchymal stem cells alleviate sepsis-induced lung injury in mice by inhibiting the secretion of IL-27 in macrophages [J]. Cell Death Discov, 2022, 8 (1): 18. DOI: 10.1038/s41420-021-00785-6.
[24] WANG C, JIANG C, YANG YR, et al. Therapeutic potential of HUC-MSC-exos primed with IFN-γ against LPS-induced acute lung injury [J]. Iran J Basic Med Sci, 2024, 27 (3): 375-382. DOI: 10.22038/IJBMS.2023.74372.16156.
[25] SHARMA A, KAUR S, SARKAR M, et al. The AGE-RAGE axis and RAGE genetics in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2021, 60 (2): 244-258. DOI: 10.1007/s12016-020-08815-4.
[26] REYNAERT NL, VANFLETEREN LEGW, PERKINS TN. The AGE-RAGE axis and the pathophysiology of multimorbidity in COPD [J]. J Clin Med, 2023, 12 (10): 3366. DOI: 10.3390/jcm12103366.
[27] ALLAM VSRR, FAIZ A, LAM M, et al. RAGE and TLR4 differentially regulate airway hyperresponsiveness: implications for COPD [J]. Allergy, 2021, 76 (4): 1123-1135. DOI: 10.1111/all.14563.
[28] SAKASAI-SAKAI A, TAKEDA K, TAKEUCHI M. Involvement of intracellular TAGE and the TAGE-RAGE-ROS axis in the onset and progression of NAFLD/NASH [J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12 (3): 748. DOI: 10.3390/antiox12030748.
[29] QIN YP, LI WJ, LIU JL, et al. Andrographolide ameliorates sepsis-induced acute lung injury by promoting autophagy in alveolar macrophages via the RAGE/PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 139: 112719. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.112719.

（编辑　武玉欣）

（上接第719页）

macrophages by downregulation of the CaMKKβ-AMPK-SIRT1 signaling pathway [J]. Mediat Inflamm, 2016, 2016: 6152713. DOI: 10.1155/2016/6152713.
[23] TANG JJ, WANG X, CHEN SK, et al. Disruption of glucose homeostasis by bacterial infection orchestrates host innate immunity through NAD^+/NADH balance [J]. Cell Rep, 2024, 43 (9): 114648. DOI: 10.1016/j.celrep.2024.114648.
[24] WANG Z, ZHAO QX, NIE Y, et al. Solute carrier family 37 member 2 (SLC37A2) negatively regulates murine macrophage inflammation by controlling glycolysis [J]. iScience, 2020, 23 (5): 101125. DOI: 10.1016/j.isci.2020.101125.
[25] CHINI CCS, PECLAT TR, GOMEZ LS, et al. Dihydronicotinamide riboside is a potent NAD+ precursor promoting a pro-inflammatory phenotype in macrophages [J]. Front Immunol, 2022, 13: 840246. DOI: 10.3389/fimmu.2022.840246.
[26] PENG AH, LI JQ, XING JX, et al. The function of nicotinamide phosphoribosyl transferase (NAMPT) and its role in diseases [J]. Front Mol Biosci, 2024, 11: 1480617. DOI: 10.3389/fmolb.2024.1480617.
[27] AMJAD S, NISAR S, BHAT AA, et al. Role of NAD^+ in regulating cellular and metabolic signaling pathways [J]. Mol Metab, 2021, 49: 101195. DOI: 10.1016/j.molmet.2021.101195.
[28] KOENIS DS, EVERS-VAN GOGH IJA, VAN LOENEN PB, et al. Nuclear receptor Nur77 and Yin-Yang 1 synergistically increase mitochondrial abundance and activity in macrophages [J]. FEBS Lett, 2024, 598 (14): 1715-1729. DOI: 10.1002/1873-3468.14942.
[29] YAO Y, WANG B, YU KH, et al. Nur77 improves ovarian function in reproductive aging mice by activating mitophagy and inhibiting apoptosis [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2024, 22 (1): 86. DOI: 10.1186/s12958-024-01250-6.
[30] ZHANG S, FENG XJ, YANG GY, et al. Dexmedetomidine ameliorates acute kidney injury by regulating mitochondrial dynamics via the α2-AR/SIRT1/PGC-1α pathway activation in rats [J]. Mol Med, 2024, 30 (1): 184. DOI: 10.1186/s10020-024-00964-y.
[31] ZHAO Y, FENG XJ, LI B, et al. Dexmedetomidine protects against lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by enhancing autophagy through inhibition of the PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 128. DOI: 10.3389/fphar.2020.00128.
[32] CAO T, NI R, DING WM, et al. Nicotinamide mononucleotide as a therapeutic agent to alleviate multi-organ failure in sepsis [J]. J Transl Med, 2023, 21 (1): 883. DOI: 10.1186/s12967-023-04767-3.
[33] YUAN XG, LIU YJ, BIJONOWSKI BM, et al. NAD^+/NADH redox alterations reconfigure metabolism and rejuvenate senescent human mesenchymal stem cells in vitro [J]. Commun Biol, 2020, 3: 774. DOI: 10.1038/s42003-020-01514-y.
[34] GLANCY B, KANE DA, KAVAZIS AN, et al. Mitochondrial lactate metabolism: history and implications for exercise and disease [J]. J Physiol, 2021, 599 (3): 863-888. DOI: 10.1113/jp278930.

（编辑　王又冬）