

细胞与分子免疫学杂志

Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology

ISSN 1007-8738, CN 61-1304/R

《细胞与分子免疫学杂志》网络首发论文

题目：外泌体在呼吸系统疾病中的作用研究进展
作者：高弋婷，卜欣阳，杜曼昕，刘家云，张翔
DOI：10.13423/j.cnki.cjcmi.009813
收稿日期：2024-01-03
网络首发日期：2024-07-03
引用格式：高弋婷，卜欣阳，杜曼昕，刘家云，张翔. 外泌体在呼吸系统疾病中的作用研究进展[J/OL]. 细胞与分子免疫学杂志.
<https://doi.org/10.13423/j.cnki.cjcmi.009813>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

外泌体在呼吸系统疾病中的作用研究进展

高弋婷^{1,2△}, 卜欣阳^{1,2△}, 杜曼昕^{1,3}, 刘家云^{1*}, 张翔^{1*} (空军军医大学: ¹西京医院检验科, ²基础医学院四大队, ³基础医学院一大队, 陕西 西安 710032)

[摘要] 外泌体是一种可以被多种细胞分泌, 在血液、尿液等体液标本中广泛存在的囊泡。在呼吸系统疾病的发展过程中, 上皮和免疫细胞来源的外泌体可以分泌 RNA、蛋白质等物质破坏呼吸系统防御体系, 诱导或加重疾病。循环外泌体和肺脏组织来源外泌体可以作为呼吸系统疾病的潜在诊断标志物, 大大提高了对肿瘤、感染等呼吸系统疾病的诊断灵敏度及特异性。呼吸系统疾病的治疗也与外泌体密切相关。外泌体的低免疫源性、高相容性使其成为递送分子、药物进行治疗的有效工具。

[关键词] 外泌体; 呼吸道疾病; 诊断; 治疗; 综述

[中图分类号] R392.11,G353.11

[文献标志码] A

Progress of research on the role of exosomes in respiratory diseases

GAO Yiting^{1,2△}, BU Xinyang^{1,2△}, DU Manxin^{1,3}, LIU Jiayun^{1*}, ZHANG Xiang^{1*}

¹Department of Clinical Laboratory, Xijing Hospital, ²The Fourth Regiment, Basic Medical Science Academy, ³The First Regiment, Basic Medical Science Academy, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

*Corresponding authors, E-mail: cicixiangz@163.com; jiayun@163.com

[Abstract] Exosomes are extracellular vesicles that can be secreted by various cells

收稿日期: 2024-01-03; 接受日期: 2024-06-28

基金项目: 国家自然科学基金 (81903145, 81972026); 陕西省重点研发计划项目 (2021ZDLSF06-06)

作者简介: 高弋婷 (2002-), 女, 陕西榆林人, 本科生

E-mail: 1723181291@qq.com

△同为第一作者

*通讯作者, 张翔, E-mail: cicixiangz@163.com; 刘家云, E-mail: jiayun@163.com

and widely exist in body fluids such as blood and urine. During the development of respiratory tract diseases, exosomes derived from epithelial and immune cells can secrete substances such as RNA and proteins, disrupting the respiratory defense system and inducing or exacerbating the disease. Exosomes derived from circulating and lung tissue can be used as potential diagnostic markers for respiratory diseases, which greatly improves the diagnostic sensitivity and specificity for respiratory diseases such as tumors and infections. The treatment of respiratory diseases is also closely related to exosomes. The low immunogenicity and high compatibility of exosomes make them effective tools for delivering molecules and drugs for treatment.

[Key words] exosomes; respiratory tract diseases; diagnosis; therapeutics; review

外泌体是一种直径范围为 40~160 nm（平均 100 nm）的细胞外囊泡。其具有脂质双层膜结构和多种含有生物活性的细胞成分，可以通过直接靶向受体细胞或者通过胞膜融合及内吞作用来发挥其生物学功能^[1]。外泌体可被多种细胞分泌，其表面具有或者可携带多种分子，包括 DNA、RNA、蛋白质等，在疾病的发生、诊断、治疗中发挥着重要作用。近年来，越来越多的外泌体研究开始聚焦于呼吸系统疾病，以下对呼吸系统外的泌体研究进行总结。

1 外泌体的生物合成与分泌

外泌体起源于细胞内多泡体（multivesicular bodies, MVB），通过 MVB 与其他细胞器、囊泡以及细胞质内的分子相互作用，构成其不同组分。成熟的外泌体通过胞吐作用进行分泌，并通过细胞间相互作用发挥功能。在这个过程中，细胞内的液体、脂质、蛋白质、小分子和离子通过内吞作用和质膜内陷与外泌体融合，构成外泌体的内容物，然后通过外泌体与相关细胞的融合来发挥生物效应^[2]。同理，外泌体表面也富含多种蛋白，如与外泌体的生物发生有关的蛋白 Rab 相关 GTP 酶（Rab-related GTPases, RabGTPase）等，以及其他外泌体标志蛋白（CD9、CD81、CD63 等）。这些蛋白不仅可以用作外泌体的鉴定，也可以参与疾病的诊断^[3]。

2 外泌体在呼吸系统疾病中的作用

疾病的发生与机体防御功能下降密切相关。呼吸系统的防御功能包括物理防御（鼻部加温过滤、支气管收缩、黏液纤毛运输系统等）、化学防御（蛋白酶抑制剂、溶菌酶等）、细胞吞噬（肺泡巨噬细胞、中性粒细胞）以及免疫防御（体液免疫与细胞免疫）功能。在呼吸系统疾病的发生过程中，不同细胞来源的外泌体通过破坏上述防御系统促进疾病的进展。

2.1 上皮细胞来源的外泌体在呼吸系统疾病中的作用

肺泡上皮细胞和气道上皮细胞可以分泌外泌体参与呼吸系统疾病的发生。有临床研究^[4]发现，急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征（acute lung injury/acute respiratory distress syndrome, ALI/ARDS）和特发性肺纤维化（idiopathic pulmonary fibrosis, IPF）中肺泡巨噬细胞的不同代谢表型受钙池操纵性钙内流调节子（store-operated calcium entry regulator, STIMATE）基因的显著影响。随后，该项研究通过实验敲除小鼠 STIMATE 基因，肺部巨噬细胞的免疫和代谢状态发生失衡，导致自发性炎症损伤。而肺泡巨噬细胞可通过吸收 II 型肺泡上皮细胞分泌的含 STIMATE 蛋白的外泌体，来维持免疫表型和正常代谢。在博来霉素诱导的小鼠肺纤维化模型中，补充吸入 II 型肺泡上皮细胞分泌的含有 STIMATE 蛋白的外泌体可以减轻早期急性肺损伤、预防晚期肺纤维化、减轻通气障碍并降低死亡率。最新的研究^[5]表明，IPF 患者受损的肺泡上皮可以分泌高表达 miR-143-5p 和 miR-342-5p 的外泌体，抑制 II 型肺泡上皮细胞脂肪酸合成，诱导成纤维细胞促纤维化反应，导致肺泡上皮细胞异常修复，加剧肺纤维化进展。相关研究表明来源于气道上皮细胞的外泌体，如二氧化硅纳米粒子（silicon nanoparticles, SiNP）刺激非肿瘤成人肺支气管上皮细胞系（bronchial epithelial cell line from a non-tumorigenic adult lung-2B, BEAS-2B）细胞可以分泌高表达 miR-494-3p 的外泌体^[6]，并通过靶向骨形态发生蛋白受体 2（bone morphogenetic protein receptor 2, BMPR2）导致肺成纤维细胞活化和胶原蛋白沉积。而人类支气管上皮细胞（human bronchial epithelial cell, BEC）外泌体^[7]则通过分泌膜联蛋白 A1（annexin A1, ANXA1）蛋白表现出免疫调节特性，抑制核因子 κ B（nuclear factor κ B, NF- κ B）信号传导，发挥抗炎作用进而减轻 ALI。

2.2 免疫细胞来源的外泌体在呼吸系统疾病中的作用

免疫细胞通过识别和清除病原体、清除废物和代谢产物、调节免疫系统活动等方式，保护人体免受各种疾病的侵害。在呼吸系统疾病发展过程中，免疫细胞可以通过分泌外泌体，发挥上述功能。

巨噬细胞在免疫、组织更新、器官发育和再生中起着至关重要的作用。M1 巨噬细胞来源的外泌体可以通过 miRNA-let-7b-5p 调节鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 γ 5 亚基（guanine nucleotide binding protein gamma 5, GNG5）的表达水平抑制肺癌细胞的增殖、侵袭和转移，并抑制肺癌细胞的抗凋亡能力^[8]。而 M2 巨噬细胞来源的外泌体可以分泌 LINC1001 调节非小细胞肺癌细胞的葡萄糖摄入、乳酸产生和三磷酸腺苷（adenosine triphosphate, ATP）水平，影响糖酵解途径导致非小细胞肺癌的发生^[9]。

B 细胞通过产生抗体和激活 CD4⁺T 细胞反应在感染性呼吸系统疾病中发挥着关键作用。在肺孢子菌感染的情况下，B 细胞分泌的外泌体通过促进 CD4⁺T 细胞增殖和分化为 1 型辅助 T（T helper type 1, Th1）细胞 1 激活宿主的免疫反应。除此之外，通过定量蛋白质组学结合生物信息学分析，从 B 细胞来源的外泌体中鉴定出 51 种参与免疫应答和转录调控的差异表达蛋白质，与肺孢子菌感染引发的致命性肺炎的密切相关^[10]。相较于 B 细胞，T 细胞可以产生反映其特征的外泌体，例如激活其他免疫细胞、抑制免疫应答、参与抗原呈递细胞，在肿瘤的治疗中应用广泛^[11]。有趣的是，在呼吸系统疾病发展过程中，T 细胞分泌的外泌体也可以介导炎症反应。来源于 CD4⁺T 细胞的外泌体可以通过调节氧化应激和炎症加剧脓毒症诱导的肺损伤^[12]。

当机体在感染或者损伤时，中性粒细胞聚集会介导炎症反应的发生。多形核中性粒细胞（polymorphonuclear neutrophils, PMN）分泌的外泌体就充当了联系炎症和损伤的工具。体内实验发现^[13]，将肿瘤坏死因子 α （tumor necrosis factor α , TNF- α ）和巨噬细胞共同刺激 PMN，使其分泌富含长链非编码 RNA 人白细胞抗原第 18 组（long non-coding RNA human leukocyte antigen complex group 18, lncRNA HCG18）的外泌体，将该外泌体通过尾静脉注射到脓毒症小鼠模型中，小鼠的肺巨噬细胞极化加强进而发生急性肺损伤。而通过细胞膜工程改造人参根源外泌体^[14]，使其与中性粒细胞膜共孵育得到中性粒细胞人参

根源外泌体通过电穿孔负载 miR-182-5p，在体内体外均可以通过 NADPH 氧化酶 4/发动蛋白相关蛋白 1/含 pyrin 结构域核苷酸结合寡聚结构域样家族蛋白 3（NADPH oxidase 4/dynamin-related protein 1/ NLR family pyrin domain containing 3, NOX4/Drp-1/NLRP3）信号通路改善 ALI，为脓毒症及 ALI 提供了治疗新思路。

综上所述，不同类型细胞分泌的外泌体在呼吸系统中分别发挥各自的功效，共同导致了呼吸系统疾病的产生和发展，在呼吸疾病中起着重要的作用（图 1）。

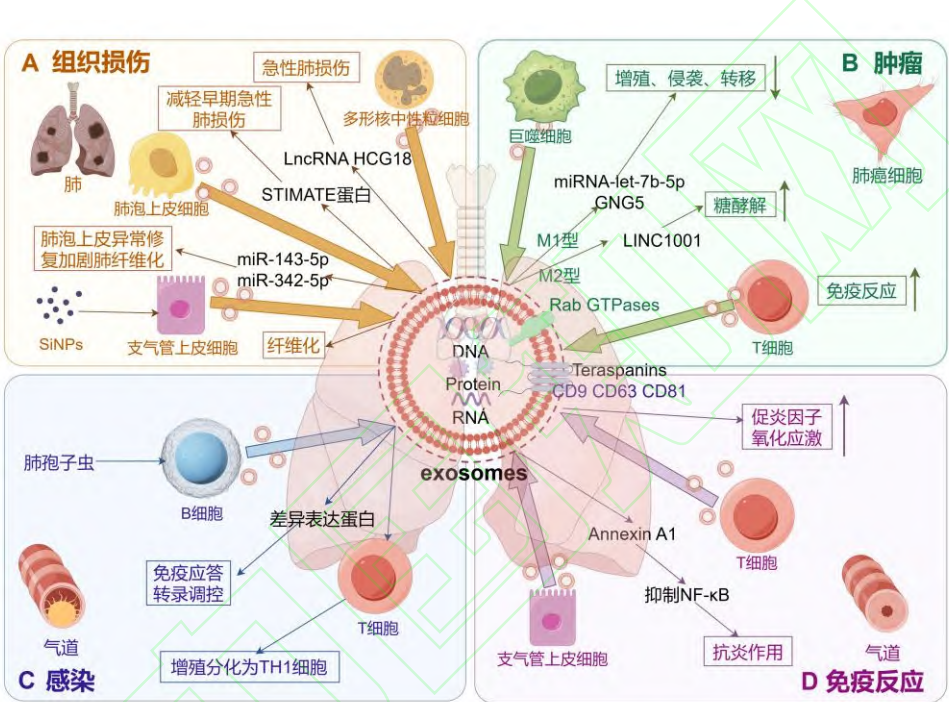


图 1 外泌体在呼吸系统疾病中的作用（本图由 Figdraw 绘制）

3 外泌体在呼吸系统疾病诊断和治疗中的作用

外泌体广泛存在于体液中，且可以携带具有组学特异性的 DNA、RNA、蛋白质等，这一特点也使其成为液体活检的“明星”，同时外泌体也可以作为一种介质携带药物进行治疗，在呼吸系统疾病特别是肿瘤的诊断和治疗中发挥着重要的作用^[15]。

3.1 外泌体在呼吸系统疾病诊断中的作用

呼吸系统疾病的诊断与人体和呼吸道中存在的体液与密切相关，而研究表明体液中富含大量外泌体能显著提高其诊断的特异性和灵敏度。

3.1.1 循环外泌体

循环外泌体是细胞释放到体液（如血液、尿液等）中并在体液中循环的外泌体。研究发现^[16]，血清外泌体携带的特异微小 RNA（microRNA，miRNA），可以作为哮喘表型和严重程度的临床相关标志物。在肿瘤的诊断中，血浆外泌体 miR-1290 和 miR-29c-3p^[17] 可作为肺癌诊断生物标志物，并用来区分非小细胞肺癌和小细胞肺癌，而血清来源的黑瘤抗原基因 A3（melanoma antigen gene A3，MAGEA3）^[18] 是肺腺癌的潜在诊断标志物。血清外泌体 miR-1258 在慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）的诊断^[19] 中还可作为判断急性加重的新型生物标志物。血浆外泌体中也含有对肺癌诊断有价值的蛋白质^[20] 生物标志物。另外还有研究^[21] 利用高效液相色谱-质谱联用方法比较非小肺癌患者和对照组血清外泌体的蛋白质谱，确定了 150 种蛋白与非小细胞肺癌的诊断及预后密切相关，提示循环外泌体的检测在提高肺癌的诊断效率及准确度中潜力巨大。而在 2019 冠状病毒病（coronavirus disease 2019, COVID-19）的诊断中，通过纯化患者血浆中富含血管紧张素酶 2（angiotensin-converting enzyme 2，ACE2）的循环外泌体^[22]，可以发现差异化表达的 miRNA，为后疫情时代 COVID-19 的诊断找到了潜在标志物。除此之外，以往认为尿液外泌体多与泌尿系统疾病相关，但也有研究表明尿液外泌体也有可能诊断肺癌。淋巴细胞迁移与肺癌细胞转移在模式和机制上有许多相似之处，研究通过分析尿液外泌体蛋白质组学数据，共鉴定出 12 种淋巴细胞相关蛋白，其中 5 种为淋巴细胞迁移调控相关蛋白^[23]。这些蛋白质差异化表达，提示可能与肺癌的发生有关。这表明尿液外泌体中的淋巴细胞迁移调节相关蛋白可作为肺癌诊断的潜在生物标志物。

3.1.2 肺脏组织来源外泌体

同样，根据呼吸系统疾病的特点，外泌体还可以来源于肺脏组织，存在于如支气管肺泡灌洗液（bronchoalveolar lavage fluid, BALF）、痰液等特定标本中，进一步提高了呼吸系统疾病诊断和治疗的精准性。

BALF 是诊断呼吸系统疾病的重要标本之一，其中也存在着大量外泌体，通过检测其包含的内容物，可以明显提升呼吸系统疾病的诊断效率。有研究^[24] 通过微阵列分析和实时定量聚合酶链式反应发现，BALF 外泌体中的环状 RNA

(circular RNA, circRNA) 可以作为重症肺炎引起的急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 患者的诊断生物标志物, 可帮助判断病情、实现重型疾病早诊、为疾病早期治疗提供依据。痰液外泌体作为液体活检、代谢组学的热门方向, 有助于肺癌的早期诊断和预后监测^[25], 并逐步实现临床化。

3.2 外泌体在呼吸系统疾病治疗中的作用

如前所述, 外泌体不仅可以帮助诊断呼吸系统疾病, 其携带的 DNA、RNA、蛋白质等分子还可以应用于治疗, 其中以 RNA, 特别是 miRNA 为主。在肿瘤中, 外泌体 miR-1228-5p^[26] 可下调双特异性磷酸酶 22 (dual specificity phosphatase 22, DUSP22) 以促进小细胞肺癌的细胞增殖和迁移, 而过表达 DUSP22 则可以抑制 mi-1228-5p 的作用, 为肺癌的治疗提供新思路。还有研究表明抑制小细胞肺癌细胞分泌外泌体, 会促进一线药物顺铂/依托泊苷对非小细胞肺癌的治疗^[27], 提示可以从外泌体入手, 制定治疗策略。除此之外, 两项临床研究发现, 外泌体 lncRNA^[28] 和含 LY6/PLAUR 结构域 3 (LY6/PLAUR domain containing 3, LYPD3)^[29] 蛋白分别通过改变免疫微环境和调节免疫细胞浸润影响肺癌的预后。

雾化吸入被证实为呼吸系统疾病治疗的一种高效方式, 而外泌体作为一种可吸入的小分子, 其独特的性质显著提升了治疗呼吸系统疾病的疗效。临床研究表明雾化吸入过表达 CD24 的外泌体可以有效治疗 ARDS^[30], 而通过对轻度至中度 COVID-19 导致 ARDS 的患者进行分析, 无不良事件与治疗相关, 证实了其安全性较高、治疗效果显著, 值得更深远研究^[31]。

3.3 外泌体在药物递送系统中的应用和潜力

近年来, 许多靶向药物和分子成为治疗恶性呼吸系统疾病 (如肿瘤等) 的新方向, 但如何高效的将其递送到治疗靶点并保留药效、减少耐药性仍是亟待解决的问题。外泌体由于其低免疫源性、高组织相容性和出色的有效载荷能力等特点有望解决载药的困难。同时外泌体的包裹, 能有效降低许多高效药物后期引起机体肺纤维化和肺损伤的毒性。

在肺纤维化进展过程中, 外泌体作为一种递送介质, 可以有效降低反应毒性。比如, ALI/ARDS 发病过程中, 肺巨噬细胞和募集的中性粒细胞与肺微环

境的相互作用会加剧肺部炎症。为了减弱中性粒细胞和巨噬细胞的协同作用，改变高炎症状态，有研究^[32]通过血清外泌体和脂质体杂交形成纳米载体包封甲基强的松龙琥珀酸钠(methylprednisolone sodium succinate, MPS)下调促炎细胞因子的表达，重塑肺免疫稳态，促进肺组织修复。而在肿瘤方面，多柔比星(doxorubicin, DOX)是治疗肺腺癌的常用药物，但是其有效剂量会造成一定心脏毒性。研究表明把DOX与MDA-MB-231细胞来源的外泌体共孵育，构建靶向肺癌的DOX递送系统，能使DOX发挥疗效且不造成心脏毒性^[33]。而负载博来霉素的外泌体载药系统^[34]，不仅提升了博来霉素的化疗效果，而且避免了肺纤维化，为博来霉素特异性治疗提供新思路。当然，外泌体也可以包裹并递送小干扰核糖核苷酸(small interfering ribonucleic acid, siRNA)治疗肺癌转移，如抗表皮生长因子受体单链可变区片段(epidermal growth factor receptor single-chain variable fragment, EGFR scFv)功能化外泌体^[35]可以突破血脑屏障，递送溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶1(lysophosphatidylcholine acyltransferase 1, LPCAT1)特异性siRNA以抑制肺癌脑转移，用于进行肺癌RNA干扰治疗。而基于外泌体递送药物治疗COPD也在不断地进展^[36]，有望显著提高疗效，实现个体化治疗。以上外泌体载药系统在呼吸系统疾病治疗中的应用日益深入，显示出较好的治疗效果和应用前景。

4 总结与展望

外泌体在呼吸系统疾病的研究中占据重要地位，不仅为疾病的诊断和治疗提供了新的方向，还展示了在疾病预防方面的巨大潜力。例如，针对严重急性呼吸系统综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-COV-2)的外泌体疫苗^[37]研发，为防控COVID-19疫情带来了新的希望。然而，外泌体的异质性和当前分离检测技术的局限性，仍然是其在临床应用中的主要挑战。此外，呼吸系统外泌体的获取和研究也受到其标本质量的制约，如痰液外泌体就易受污染。目前，外泌体在慢性呼吸疾病的研究较为深入，但对急性呼吸系统疾病的研究仍有待加强。在已有的传统疾病方面，新型干细胞外泌体的出现有望通过病因治疗实现肺癌、肺纤维化的逆转等。未来，我们期待通过科研人员的努力，解决这些挑战，进一步推动外泌体在呼吸系统疾病领

域的研究和应用。

参考文献:

- [1] Liu W Z, Ma Z J, Kang X W. Current status and outlook of advances in exosome isolation[J]. Anal Bioanal Chem, 2022, 414(24): 7123-7141.
- [2] Sadeghi S, Tehrani F R, Tahmasebi S, et al. Exosome engineering in cell therapy and drug delivery[J]. Inflammopharmacology,2023, 31 (1) : 145-169.
- [3] Peng Y, Yang Y, Li Y, et al. Exosome and virus infection[J]. Front Immunol,2023, 14: 1154217.
- [4] Feng Z, Jing Z, Li Q, et al. Exosomal STIMATE derived from type II alveolar epithelial cells controls metabolic reprogramming of tissue-resident alveolar macrophages[J]. Theranostics,2023, 13 (3) : 991-1009.
- [5] Hayek H, Rehmini O, Kosmider B, et al. The regulation of fatty acid synthase by exosomal miR-143-5p and miR-342-5p in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Am J Resp Cell Mol, 2024, 70(4): 259-282.
- [6] Li Y, Xu H, Wang Y, et al. Epithelium-derived exosomes promote silica nanoparticles-induced pulmonary fibroblast activation and collagen deposition *via* modulating fibrotic signaling pathways and their epigenetic regulations[J]. J Nanobiotechnol,2024, 22 (1) :331.
- [7] Fujita Y, Kadota T, Kaneko R, et al. Mitigation of acute lung injury by human bronchial epithelial cell-derived extracellular vesicles *via* ANXA1-mediated FPR signaling[J]. Commun Biol,2024, 7(1): 514.
- [8] Peng J, Li S, Li B, et al. Exosomes derived from M1 macrophages inhibit the proliferation of the A549 and H1299 lung cancer cell lines *via* the miRNA-let-7b-5p-GNG5 axis[J]. Peerj,2023, 11: e14608.
- [9] Xu L, Li K, Li J, et al. M2 macrophage exosomal LINC01001 promotes non-small cell lung cancer development by affecting METTL3 and glycolysis pathway[J]. Cancer Gene Ther,2023, 30(11): 1569-1580.
- [10] Ma D, Zhang Q, Rong H, et al. Proteomic profiling and functional analysis of B

- cell-derived exosomes upon pneumocystis infection[J]. J Immunol Res,2022, 2022: 5187166.
- [11] Zhou Q, Wei S, Wang H, et al. T cell-derived exosomes in tumor immune modulation and immunotherapy[J]. Front Immunol,2023, 14: 1130033.
- [12] Tu G, Zhang Y, Ma J, et al. Extracellular vesicles derived from CD4⁺ T cells carry DGKK to promote sepsis-induced lung injury by regulating oxidative stress and inflammation[J]. Cell Mol Biol Lett,2023, 28(1): 24.
- [13] Zhu L, Yu Y, Wang H, et al. LncRNA HCG18 loaded by polymorphonuclear neutrophil-secreted exosomes aggravates sepsis acute lung injury by regulating macrophage polarization[J]. Clin Hemorheol Micro,2023, 85(1): 13-30.
- [14] Ma C, Liu K, Wang F, et al. Neutrophil membrane-engineered *Panax ginseng* root-derived exosomes loaded miRNA 182-5p targets NOX4/Drp-1/NLRP3 signal pathway to alleviate acute lung injury in sepsis: experimental studies[J]. Int J Surg,2024, 110(1): 72-86.
- [15] Casagrande G M S, Silva M D O, Reis R M, et al. Liquid biopsy for lung cancer: Up-to-date and perspectives for screening programs[J]. Int J Mol Sci,2023, 24(3):2505.
- [16] Vázquez-Mera S, Martelo-Vidal L, Miguéns-Suárez P, et al. Serum exosome inflamma-miRs are surrogate biomarkers for asthma phenotype and severity[J]. Allergy,2023, 78(1): 141-155.
- [17] Zhang Q, Zheng K, Gao Y, et al. Plasma exosomal miR-1290 and miR-29c-3p as diagnostic biomarkers for lung cancer[J]. Heliyon,2023, 9(10): e21059.
- [18] Gan Y, Kang Y, Zhong R, et al. Cancer testis antigen MAGEA3 in serum and serum-derived exosomes serves as a promising biomarker in lung adenocarcinoma[J]. Sci Rep,2024, 14(1): 7573.
- [19] Wang F, Yang B, Qiao J, et al. Serum exosomal microRNA-1258 may as a novel biomarker for the diagnosis of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Sci Rep,2023, 13(1): 18332.
- [20] Liu Z, Huang H, Ren J, et al. Plasma exosomes contain protein biomarkers

- valuable for the diagnosis of lung cancer[J]. *Discov Oncol*,2024, 15(1): 194.
- [21] Baran K, Waśko J, Kryczka J, et al. The comparison of serum exosome protein profile in diagnosis of NSCLC patients[J]. *Int J Mol Sci*,2023, 24(18):13669.
- [22] Mimmi S, Zimbo A M, Rotundo S, et al. SARS CoV-2 spike protein-guided exosome isolation facilitates detection of potential miRNA biomarkers in COVID-19 infections[J]. *Clin Chem Lab Med*,2023, 61(8): 1518-1524.
- [23] Jin S, Liu T, Wang W, et al. Lymphocyte migration regulation related proteins in urine exosomes may serve as a potential biomarker for lung cancer diagnosis[J]. *BMC Cancer*,2023, 23(1): 1125.
- [24] Sun H, Gao W, Chen R, et al. circRNAs in BALF exosomes and plasma as diagnostic biomarkers in patients with acute respiratory distress syndrome caused by severe pneumonia[J]. *Front Cell Infect Microbiol*,2023, 13: 1194495.
- [25] Casagrande G M S, Silva M D O, Reis R M, et al. Liquid biopsy for lung cancer: Up-to-date and perspectives for screening programs[J]. *Int J Mol Sci*,2023, 24(3):2505.
- [26] Mu X, Yu C, Zhao Y, et al. Exosomal miR-1228-5p down-regulates DUSP22 to promotes cell proliferation and migration in small cell lung cancer[J]. *Life Sci*,2024,351: 122787.
- [27] Irep N, Inci K, Tokgun P E, et al. Exosome inhibition improves response to first-line therapy in small cell lung cancer[J]. *J Cell Mol Med*,2024, 28(4): e18138.
- [28] Chu D, Chen L, Li W, et al. An exosomes-related lncRNA prognostic model correlates with the immune microenvironment and therapy response in lung adenocarcinoma[J]. *Clin Exp Med*,2024, 24(1): 104.
- [29] Xin T, Zheng C, Li G, et al. Comprehensive analysis of exosome gene LYPD3 and prognosis/immune cell infiltration in lung cancer[J]. *Transl Cancer Res*,2024, 13(3): 1394-1405.
- [30] Green O, Shenberg G, Baruch R, et al. Inhaled exosomes genetically manipulated to overexpress CD24 (EXO-CD24) as a compassionate use in severe ARDS patients[J]. *Biomedicines*,2023, 11(9):2523.

- [31] Grigoropoulos I, Tsioulos G, Kastrissianakis A, et al. The safety and potential efficacy of exosomes overexpressing CD24 (EXO-CD24) in mild-moderate COVID-19 related ARDS[J]. *Resp Res*,2024, 25(1): 151.
- [32] Liu C, Xi L, Liu Y, et al. An inhalable hybrid biomimetic nanoplatfrom for sequential drug release and remodeling lung immune homeostasis in acute lung injury treatment[J]. *Acs Nano*,2023, 17(12): 11626-11644.
- [33] Yu F, Chen Y, Yi W, et al. Lung-specific exosomes for doxorubicin delivery in lung adenocarcinoma therapy[J]. *Biotechnol J*,2024, 19(2): e2300296.
- [34] Shaikh S, Younis M, Yingying S, et al. Bleomycin loaded exosomes enhanced antitumor therapeutic efficacy and reduced toxicity[J]. *Life Sci*,2023, 330: 121977.
- [35] Jiang J, Lu Y, Chu J, et al. Anti-EGFR ScFv functionalized exosomes delivering LPCAT1 specific siRNAs for inhibition of lung cancer brain metastases[J]. *J Nanobiotechnol*,2024, 22(1): 159.
- [36] Nagar L, Gulati N, Saini A, et al. Recent trends and applications of nanostructure-based drug delivery in alleviating chronic obstructive pulmonary disease (COPD)[J]. *Curr Drug Deliv*, 2024 Mar 5. doi: 10.2174/0115672018289883240226113353. Online ahead of print.
- [37] Serretiello E, Ballini A, Smimmo A, et al. Extracellular vesicles as a translational approach for the treatment of COVID-19 disease: An updated overview[J]. *Viruses-Basel*,2023, 15 Mar 5. DOI: 10.2174/0115672018289883240226113353. Epub ahead of print.