

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.04.031

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201202.1823.006.html>(2020-12-03)

外泌体在呼吸系统疾病的研究进展^{*}

章陈晨,周 微 综述,刘凌琳,熊 玮[△]审校

(陆军军医大学第一附属医院老年医学和特勤医学科,重庆 400038)

[摘要] 外泌体是一种脂质双分子层结构囊泡,具有促凝血作用、促炎症作用、促血管生成、抗凝作用、免疫功能等多种生物学活性。很多呼吸系统疾病与细胞的凋亡和活化相关,有相应外泌体水平增加,故而外泌体检测可能为临床呼吸系统疾病诊断治疗提供新的思路。该文将对外泌体在呼吸系统疾病的研究进展作一综述。

[关键词] 外泌体;生物学;呼吸系统;内皮细胞;综述

[中图法分类号] R563.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)04-0681-03

Advances in exosomes in respiratory system diseases^{*}

ZHANG Chenchen,ZHOU Wei,LIU Linglin,XIONG Wei[△]

(Department of Geriatric,the First Affiliated Hospital of Army Medical University,
Chongqing 400038,China)

[Abstract] Exosomes are vesicles by mesenchymal stem cells of different types of cells,mast cells,lymphocytes,endothelial cells,dendritic cells,shedding release,has procoagulant function,inflammatory effect,vascular generation,anticoagulation,immune function and other biological activity. A lot of respiratory diseases is related to cell apoptosis and activation,with the corresponding exosome rubber increased. Therefore,the detection of external secretion may provide a new idea for clinical diagnosis and treatment of respiratory diseases. This article reviews the research progress of exosomes in respiratory diseases.

[Key words] exosomes;biology;respiratory system;endothelial cells;review

外泌体是一种脂质双分子层结构囊泡,可由肥大细胞、淋巴细胞、间充质干细胞、内皮细胞及树突细胞等脱落释放,在支气管肺泡灌洗液、关节液、羊水、胸腔积液、腹水、外周血、尿液、唾液等体液中能够检测到^[1-4]。研究表明外泌体可携带多种蛋白质、mRNA、miRNA 及脂质,参与血管新生、肿瘤细胞生长、免疫反应、细胞迁移及细胞通信等过程^[5]。呼吸系统疾病是临床上常见的一类疾病,其发病率上升趋势,严重影响人们生活质量和身心健康,且其具体发病尚不十分明确^[6-7]。近年来发现许多疾病中外泌体水平增高,目前对于外泌体在呼吸系统疾病中影响少有报道。本文旨在初步探讨外泌体在呼吸系统疾病中的研究进展,为临床诊断和治疗提供一定参考价值。

1 外泌体概述

外泌体含大量功能性的 mRNA、miRNA 及特异性的蛋白质,系一种细胞积极分泌的结构。外泌体的

质膜中含丰富的神经酰胺、磷脂酰丝氨酸、鞘磷脂及胆固醇,及含编码或非编码 RNA、脂质等生物活性物质,且认为其在细胞间物质交换中具有重要意义^[8-9]。

外泌体几乎均有四跨膜蛋白、肌动蛋白结合蛋白及微管蛋白。不同细胞来源的外泌体蛋白有共同的蛋白质组分,包括四跨膜蛋白超家族、整合素、多囊泡胞内体产生相关蛋白及膜转运和融合相关蛋白,这些成分均反映了其生物起源^[10-11]。外泌体可携带多种反应细胞来源的细胞类型特异性蛋白,可经受体依赖性调控机制直接刺激受体细胞,同时也可经 mRNA、miRNA、功能性蛋白、转运质膜受体和细胞器调控受体细胞^[12]。

微泡是一种广泛存在于正常细胞与肿瘤细胞的细胞外细胞器样结构,在信息转导和细胞间物质中具有重要作用,且能够运载多种特异性蛋白、微小 DNA 片段及微小 RNA 片段。微泡可能含多种亚型,其中

^{*} 基金项目:国家重点研发计划课题(2018YFC2000301)。 作者简介:章陈晨(1982—),副主任医师,硕士,主要从事老年呼吸疾病研究。

[△] 通信作者,E-mail:xiongwei64@162.com。

主要包括外泌体、外泌体样小泡、膜颗粒及分泌性微泡等。外泌体与靶细胞识别具有一定的特异性,如中性粒细胞来源的外泌体能够识别树突状细胞、巨噬细胞及血小板;而血小板来源的外泌体不能识别中性粒细胞,而能够识别巨噬细胞和内皮细胞。目前,认为外泌体靶向细胞主要包括 3 种方式^[13-14]:(1)能够识别细胞表面的特异性受体;(2)能够经内吞作用被靶细胞摄取;(3)能够直接与靶细胞的胞膜融合,且可释放 mRNA 和 miRNA 进入细胞质。

外泌体表面有多种细胞因子和生长因子,且外泌体几乎均含生理活性的脂质成分神经酰胺-1-磷酸和 1-磷酸鞘氨醇。当外泌体进入靶细胞后,则会使得这些旁分泌因子能够直接与细胞相互作用。如神经酰胺-1-磷酸和 1-磷酸鞘氨醇能够刺激血管新生和细胞凋亡^[15]。此外,外泌体能够水平转移 miRNA 至受体细胞,而其中 miRNA 作为一种信号分子直接达到遗传信息并调节细胞功能。如刺激巨噬细胞后会提高外泌体中 miRNA-150 的分泌,而其中的 miRNA150 能够抑制内皮细胞中 miRNA-150 靶基因而刺激内皮细胞迁移。

2 外泌体的生物学作用

外泌体生物学作用主要包括促凝血作用、促炎症作用、促血管生成、抗凝作用、免疫功能等多种生物学活性。

2.1 促凝血作用

在许多呈高凝状态血液的疾病中均会发现外泌体数量增加。而严重出血紊乱中会发现外泌体减少,由此可见外泌体具有促凝作用的。外泌体表面的磷脂酰丝氨酸为凝血酶原复合物的具体提供催化表面^[16-18]。

2.2 促炎症作用

有研究报道显示多发性硬化患者增加的外泌体能够与单核细胞结合,从而使得结合后的单核细胞穿越内皮细胞间隙的能力增强。同时还可释放出炎症介质,激活单核细胞和内皮细胞的旁分泌和自分泌^[19]。此外,应用过氧化氢刺激内皮细胞产生的外泌体含氧化磷脂,其能够与血小板激活因子受体结合,进一步介导炎症反应。

2.3 促血管生成

研究表明,成纤维细胞生长因子和血管内皮生长因子能够刺激微粒形成,而成纤维细胞生长因子能够刺激内皮细胞迁移至重构的基膜,从而在其上形成条索状结构^[20],提示外泌体具有促血管生成作用。

2.4 抗凝作用

外泌体在某些条件下还表达抗凝蛋白,其可能在抗血栓形成和血栓形成的平衡调节中具有一定

作用^[21]。

2.5 免疫功能

大量研究表明外泌体对肿瘤生长的影响体现在肿瘤免疫逃逸、免疫功能抑制及抗肿瘤免疫方法^[22-23]。携带肿瘤抗原的外泌体能够将其表面的组织相容性复合体抗原肽复合物传递给树突状细胞,从而提高抗肿瘤免疫。此外,肿瘤细胞来源的外泌体能够经表达 FasL 诱导 CD8⁺ T 细胞凋亡,从而致使肿瘤免疫逃逸;促进骨髓来源的免疫抑制细胞、降低树突状细胞的分化、经自然杀伤(NK)细胞激活型受体抑制 NK 细胞和 T 细胞的细胞毒性,从而影响宿主的免疫系统^[24]。

3 外泌体在呼吸系统疾病中应用

在呼吸细胞疾病诊断方面,外泌体含 mRNA、miRNA 及蛋白质等信号分子,可反映分泌细胞的功能状态和生理状态,甚至包含细胞病态相关的分子信息,故而能够提供丰富的潜在生物标志物分子源。

外泌体是一种小囊膜颗粒,含丰富的生物活性物质和膜表面受体,具有调节免疫、促凝、促炎等生物学功能,参与了呼吸系统疾病如慢性气道炎症、慢性阻塞性肺疾病、急性呼吸窘迫综合征等发生、发展。呼吸系统疾病通常是包括多种炎症表型的一类异质性疾病,外泌体作为一种细胞间的信号载体,于细胞外液中广泛存在,如关节液、血液,不仅携带来源细胞的生物信息,且受细胞外环境的调控。外泌体在生理情况下产生与消亡处于动态平衡中,一旦打破这种平衡,则会致使循环中外泌体大量生成,增多的外泌体则能够通过受体介导胞饮、巨胞饮、膜融合等方式与靶细胞相互作用,从而刺激靶细胞产生更多的炎症介质和细胞因子等,进一步引发各种生物学反应,破坏机体内环境的相对稳定,最终促进疾病的发生。近年来大量临床报道显示外泌体具有促炎、调节免疫、促凝作用等,而作为唯一有两套血液供应的肺,外泌体对它的影响可能是巨大的^[25]。但目前对于外泌体在呼吸系统疾病中的变化和作用上不明确,认为在呼吸系统疾病患者的支气管肺泡灌洗液中内皮细胞外泌体和血小板外泌体的数目均减少,尤其在慢性阻塞性肺疾病中尤为明显。

内皮细胞外泌体主要是一种由内皮细胞凋亡或受到刺激,从而以出芽方式产生的可移动的生物“感受器”,能够通过与靶细胞的表明接触传递旁分泌或自分泌信号,调节血管生理功能。内皮细胞外泌体促凝作用能够使血管壁狭窄、增厚,且在冠状动脉粥样硬化形成中具有重要意义。此外,有研究报道显示内皮细胞外泌体在慢性阻塞性肺疾病中参与炎症反应,由于内皮细胞外泌体各种亚型在慢性阻塞性肺疾病

的主动脉和肺血管内的分布有所不同,故而在体内的释放亦不同,由此可见其各亚型的变化可能有助于炎症的判定和定位。血小板外泌体主要是由血小板凋亡或受到刺激后产生的,其数目增加是血小板受刺激的可靠标志。血小板外泌体能够经刺激血管内皮细胞表达趋化因子巨噬细胞炎性蛋白-1 α (MIP-1 α)、单核细胞趋化因子-1(MCP)及白细胞介素-8,从而参与炎症反应。其促凝作用主要是由于膜表面激活的 X 因子、带负电荷的外表面及其能够刺进组织抑制的表达和磷脂酰丝氨酸标点。因此,认为在呼吸系统疾病中血循环中增多的两种外泌体作为促凝和促炎介质加重肺血管的病变。

4 展 望

外泌体可作为细胞间信息交换,且使传递信号分子以激活远隔器官的一种重要载体。且认为外泌体的这些生物学功能与其携带的大分子遗传物质关系紧密。其中 miRNA 在呼吸系统治疗中效果较为明显,故而也逐渐成为呼吸内科治疗领域的研究热点。尽管,现阶段外泌体在呼吸系统领域的研究还处于起步阶段,但经过不断深入研究,其对呼吸系统疾病的作用将得到深入了解。

参考文献

- [1] WEI J W, CUI J Q, ZHOU X, et al. F25P preproinsulin abrogates the secretion of pro-growth factors from EGFRv III cells and suppresses tumor growth in an EGFRv III/wt heterogenic model[J]. *Cancer Lett*, 2016, 380(1): 1-9.
- [2] 张伟浩, 杨丹丹, 姜浩, 等. 肿瘤预转移微环境形成的研究进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2020, 26(3): 224-228.
- [3] TAMIYA H, MITANI A, SAITO A, et al. Exosomal microRNA expression profiling in patients with lung adenocarcinoma-associated malignant pleural effusion [J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(12): 6707-6714.
- [4] 刘培培, 杨晟楠, 代华平, 等. 外泌体在肺部疾病中的研究进展[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(8): 692-697.
- [5] 张怡萌, 张慧欣, 刘洋. 外泌体生物分析及其临床应用研究进展[J]. *高等学校化学学报*, 2020, 41(11): 2306-2323.
- [6] 李炜, 黄倩. 基于医疗大数据的空气污染类疾病信息分析研究[J]. *环境科学与管理*, 2018, 44(6): 145-149.
- [7] KHALTAEV N, AXELROD S. Chronic respiratory diseases global mortality trends, treatment guidelines, life style modifications, and air pollution: preliminary analysis [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(6): 2643-2655.
- [8] 路芳芳, 翁震, 何杨. 外泌体在心血管疾病诊断和治疗中的作用研究进展[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(2): 198-201.
- [9] 袁近松, 石蓓. 外泌体 microRNAs 作为心血管疾病生物标志物的研究进展[J]. *中国老年性杂志*, 2019, 39(3): 754-757.
- [10] 李孟娇, 王浩, 李庆伟. 外泌体在免疫调控及肿瘤发生中的功能[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2016, 31(5): 473-479.
- [11] OTTE C, WINGENFELD K, KUEHL L K, et al. Mineralocorticoid receptor stimulation improves cognitive function and decreases cortisol secretion in depressed patients and healthy individuals[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2015, 40(2): 386-393.
- [12] 余灵祥, 肖朝辉, 纪旭, 等. 外泌体 miRNA 生物标志物在肝癌中的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(1): 181-184.
- [13] ULIVI V, TASSO R, CANCEDDA R, et al. Mesenchymal stem cell paracrine activity is modulated by platelet lysate: induction of an inflammatory response and secretion of factors maintaining macrophages in a proinflammatory phenotype[J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(16): 1858-1869.
- [14] RANDOLPH J F, HARLOW S D, HELMUTH M E, et al. Updated assays for inhibin B and AMH provide evidence for regular episodic secretion of inhibin B but not AMH in the follicular phase of the normal menstrual cycle[J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(3): 592-600.
- [15] EL BURI A, ADAMS DR, SMITH D, et al. The sphingosine 1-phosphate receptor 2 is shed in exosomes from breast cancer cells and is N-terminally processed to a short constitutively active form that promotes extracellular signal regulated kinase activation and DNA synthesis in fibroblasts [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(50): 29453-29467.
- [16] 杨雪莲, 江玉峰, 江梅. 外泌体在(下转第 688 页)

- 双手放置摆位误差与治疗床位置误差的相关性分析[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(12): 1935-1938.
- [22] 王发鹏, 杜镭, 马生虎, 等. 探讨应用辅助体表标记技术降低鼻咽癌放疗摆位误差的有效性[J]. 解放军医学院学报, 2019, 40(1): 28-32.
- [23] 杨晓梅, 储开岳, 金建华, 等. 胸部定位参考线配合红外定位系统在鼻咽癌放疗中的应用[J]. 中国医学物理学杂志, 2017, 34(2): 147-150.
- [24] NIXON J L, BROWN B, PIGOTT A E, et al. A prospective examination of mask anxiety during radiotherapy for head and neck cancer and patient perceptions of management strategies[J]. J Med Radiat Sci, 2019, 66(3): 184-190.
- [25] 高畅, 陈吉祥, 何毅, 等. 早期乳腺癌患者的焦虑症状与放疗摆位误差的关系[J]. 中国心理卫生杂志, 2019, 33(11): 812-815.
- [26] KIM S H, OH S A, YEA J W, et al. Prospective assessment of inter- or intra-fractional variation according to body weight or volume change in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy [J]. PLoS One, 2019, 14(5): e0216655.
- [27] STAUCH Z, ZOLLER W, TEDRICK K, et al. An evaluation of adaptive planning by assessing the dosimetric impact of weight loss throughout the course of radiotherapy in bilateral treatment of head and neck cancer patients[J]. Med Dosim, 2020, 45(1): 52-59.
- [28] LIN L L, HERTAN L, RENGAN R, et al. Effect of body mass index on magnitude of setup errors in patients treated with adjuvant radiotherapy for endometrial cancer with daily image guidance[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 83(2): 670-675.
- [29] ZHAO J, ZHANG M, ZHAI F, et al. Setup errors in radiation therapy for thoracic tumor patients of different body mass index[J]. J Appl Clin Med Phys, 2018, 19(3): 27-31.
- [30] 张萍, 虞维博, 许青, 等. 探究体质量指数对鼻咽癌患者放疗摆位误差的影响[J]. 中国癌症杂志, 2018, 28(5): 389-393.
- (收稿日期: 2020-05-21 修回日期: 2020-10-09)
-
- (上接第 683 页)
- 免疫抑制性肿瘤微环境形成中的作用[J]. 世界临床药物, 2019, 31(10): 1417-1420.
- [17] AL SALEH H A, HAAS-NEILL S, AL-HA SHI-MI A, et al. Thrombotic characteristics of extracellular vesicles derived from prostate cancer cells[J]. Prostate, 2018, 78(13): 953-961.
- [18] BERCKMANS R J, LACROIX R, HAU C M, et al. Extracellular vesicles and coagulation in blood from healthy humans revisited[J]. J Extracell Vesicles, 2019, 8(1): 1688936.
- [19] 李晓, 刘玲英, 柴家科. 外泌体和微粒在动脉粥样硬化形成中的作用[J]. 世界临床药物, 2019, 40(10): 682-686.
- [20] XIE F, WEN G, SUN W, et al. Mechanical stress promotes angiogenesis through fibroblast exosomes [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 533(3): 346-353.
- [21] 蒲双双, 李金星. 外泌体在疾病实验诊断和临床治疗中的研究进展[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(4): 160-164.
- [22] 梁玲, 李胜活, 陈子梦. 外泌体在疾病诊治作用中的研究进展[J]. 山东医药, 2016, 56(25): 107-110.
- [23] 姚培学, 郭小旭, 贺艳飞, 等. 外泌体 microRNAs 作为肺部疾病诊断性生物标志物的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(13): 1839-1843.
- [24] SEO N, AKIYOSHI K, SHIKU H. Exosome-mediated regulation of tumor immunology[J]. Cancer Sci, 2018, 109(10): 2998-3004.
- [25] 赵俊梅, 罗庆. 外泌体在气道慢性炎症疾病中的作用及研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 33(7): 681-684.
- (收稿日期: 2020-04-28 修回日期: 2020-09-30)