

· 基础研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2026.02.009

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20251117.0835.002\(2025-11-17\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20251117.0835.002(2025-11-17))

人胎盘间充质干细胞外泌体通过稳定 RAS 系统改善 LPS 诱导损伤后肺血管内皮纤维化的调控机制研究*

马晨¹ 何亚琴² 马海滨³ 卢燕^{1△}

(1. 银川市第一人民医院重症医学科, 银川 750001; 2. 宁夏医科大学总医院外科学研究室, 银川 750004; 3. 宁夏人类干细胞研究所, 银川 750004)

[摘要] **目的** 探讨人胎盘间充质干细胞外泌体(human placenta-derived mesenchymal stem cells-exosomes, hPMSCs-Exos)通过稳定肺组织中肾素-血管紧张素系统(RAS)平衡从而减轻急性肺损伤(ALI)后肺纤维化进程的调控机制。**方法** 实验分为对照组(Control组)、LPS损伤组(LPS组)和hPMSCs-Exos干预组(hPMSCs-Exos组)。体外培养hPMSCs,对其进行三系诱导分化鉴定,并大量收集干细胞培养基。通过外泌体提取纯化试剂盒获得hPMSCs-Exos。通过透射电镜观察hPMSCs-Exos形态表现,通过Western blot检测hPMSCs-Exos特异性标记蛋白CD9、CD63、TSG101表达水平。体外扩增培养人肺微血管内皮细胞(hPM-VECs),直至相互融合形成单层肺血管内皮。LPS组及hPMSCs-Exos组用LPS诱导人肺微血管内皮细胞损伤6h,hPMSCs-Exos组中加入hPMSCs-Exos共培养24h,LPS组不做特殊干预;Control组中加入等量生理盐水6h。通过Western blot检测各组肺血管内皮RAS中的ACE表达水平;通过ELISA检测各组肺血管内皮Ang1-7、AngⅡ表达水平;通过Western blot检测各组中肺血管纤维化相关蛋白TGF-β1、α-SMA表达水平。**结果** 体外分离的hPMSCs可成功诱导分化为成骨细胞、软骨细胞及脂肪细胞。hPMSCs-Exos中表达CD9、CD63、TSG101。与对照组相比,LPS组ACE的表达水平下降($P < 0.05$);与LPS组相比,hPMSCs-Exos组ACE的表达升高($P < 0.05$)。与对照组相比,LPS组Ang1-7表达水平下降,AngⅡ表达水平升高($P < 0.05$);与LPS组相比,hPMSCs-Exos组Ang1-7表达水平升高,AngⅡ表达水平下降($P < 0.05$)。与对照组相比,LPS组TGF-β1、α-SMA表达水平升高($P < 0.05$);与LPS组相比,hPMSCs-Exos组TGF-β1、α-SMA表达水平下降($P < 0.05$)。**结论** hPMSCs-Exos可通过稳定LPS诱导损伤的血管内皮中RAS系统的表达,进而改善肺血管内皮纤维化。

[关键词] 人胎盘间充质干细胞外泌体;人肺微血管内皮细胞;RAS系统;纤维化

[中图分类号] R563

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2026)02-0293-07

Regulatory mechanism of human placental mesenchymal exosomes in improving pulmonary vascular endothelial fibrosis after LPS-induced injury by stabilizing the RAS system*

MA Chen¹, HE Yaqin², MA Haibin³, LU Yan^{1△}

(1. Intensive Care Unit, The First People's Hospital of Yinchuan, Yinchuan, Ningxia 750001, China;

2. Surgical Research Laboratory, Ningxia Medical University General Hospital, Yinchuan, Ningxia 750004, China; 3. Ningxia Human Stem Cell Institute, Yinchuan, Ningxia 750004, China)

[Abstract] **Objective** To explore the regulatory mechanism of human placenta-derived mesenchymal stem cells-exosomes (hPMSCs-Exos) in mitigating the progression of pulmonary fibrosis after acute lung injury (ALI) by stabilizing the renin-angiotensin system (RAS) balance in lung tissue. **Methods** The experiment was divided into a control group (Control group), LPS injury group (LPS group) and hPMSCs-Exos intervention group (hPMSCs-Exos group). Human placenta-derived mesenchymal stem cells (hPMSCs) were cultured in vitro, induced to differentiate into three lineages, and a large amount of stem cell culture medium was collected. hPMSCs-Exos were obtained through exosome extraction and purification components. The morphology of hPMSCs-Exos was observed by transmission electron microscopy, and the expression levels of

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(82260016); 宁夏自然科学基金项目(2024AAC03801); 宁夏回族自治区重点研发项目(2021BEG03086)。△ 通信作者, E-mail: luyan75166@163.com。

specific antigens CD63, TSG101 and CD9 on hPMSCs-Exos were detected by Western blot. Human pulmonary microvascular endothelial cells (hPMVECs) were cultured in vitro until they fused to form a monolayer of pulmonary vascular endothelium. The LPS group and hPMSCs-Exos group were induced to injure human pulmonary microvascular endothelial cells with LPS for 6 h, and the hPMSCs-Exos group was co-cultured with hPMSCs-Exos for 24 h. The LPS group did not receive special intervention, the Control group received an equal amount of saline for 6 h. The expression level of angiotensin-converting enzyme (ACE) in the pulmonary vascular endothelial RAS of each group was detected by Western blot, and the expression levels of Ang1-7 and Ang II in the pulmonary vascular endothelium of each group were detected by ELISA. In addition, the expression levels of pulmonary vascular fibrosis-related proteins transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) and α -smooth muscle actin (α -SMA) in each group were detected by Western blot. **Results** hPMSCs isolated in vitro could be successfully induced to differentiate into osteoblasts, chondrocytes, and adipocytes. CD9, CD63, and TSG101 were expressed in hPMSCs-Exos. Compared with the Control group, the expression level of ACE decreased in the LPS group ($P < 0.05$). Compared with the LPS group, the expression of ACE increased in the hPMSCs-Exos group ($P < 0.05$). Compared with the Control group, the expression level of Ang1-7 decreased and the expression level of Ang II increased in the LPS group ($P < 0.05$). Compared with the LPS group, the expression level of Ang1-7 increased and the expression level of AngII decreased in the hPMSCs-Exos group ($P < 0.05$). Compared with the Control group, the expression levels of TGF- β 1 and α -SMA were increased in the LPS group ($P < 0.05$). Compared with the LPS group, the expression levels of TGF- β 1 and α -SMA were decreased in the hPMSCs-Exos group ($P < 0.05$). **Conclusion** hPMSCs-Exos can improve vascular fibrosis by stabilizing the expression of the RAS system in LPS induced endothelial damage.

[Key words] human placental mesenchymal exosomes; human pulmonary microvascular endothelial cells; RAS system; fibrosis

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 的最严重形式, 也是临床常见的急危重症, 死亡率为 35%~46%^[1-2], 这与其病情演变过程中发生的肺纤维化密切相关^[3-4]。ARDS 病理过程涉及炎症失控、上皮内皮屏障破坏及异常修复反应, 约 40% 的幸存者会发展为肺纤维化, 导致肺功能不可逆损害。当前临床治疗 ALI 主要采用机械通气和抗炎药物, 但无法有效阻止纤维化进展, 迫切需要新的治疗策略^[5-6]。肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 是复杂的激素级联反应系统, 作用极其广泛, 除参与血压调节、炎症反应、免疫调节、细胞凋亡、组织修复等多种生理活动外^[7], 肺组织内还存在局部 RAS (组织型 RAS)^[8]。在 ARDS 及其后续发展 (如肺纤维化) 过程中, RAS 紊乱与肺纤维化形成密切相关^[9-10], 其主要机制为 RAS 紊乱, 如血管紧张素 (angiotensin, Ang) II/血管紧张素转换酶 (angiotensin-converting enzyme, ACE) 升高, ACE2/Ang1-7 降低^[11-12]; 通过炎症、氧化应激及转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 信号通路促进表达 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 的肌成纤维细胞活化与胶原沉积, 最终导致肺纤维化^[13-14]。因此, 在 ARDS 中如何有效维持局部 RAS 的表达平衡, 是改善其肺纤维化的关键。人胎盘间充质干细胞外泌体 (human placenta-derived mesenchymal stem cells-exosomes, hPMSCs-Exos) 是具有广泛生物学功能的囊泡结构, 在组织

修复、免疫调节、抗炎、抗纤维化等方面发挥了重要作用^[15-17]。在 ARDS 小鼠实验中, 外泌体被证实可改善小鼠肺组织纤维化^[11], 影响其最终结局。本研究基于前期工作, 假设 hPMSCs-Exos 可能通过调节 RAS 平衡、抑制 ALI 后的肺纤维化进程, 通过体外实验验证这一假设, 并深入探讨相关分子机制, 为临床应用 hPMSCs-Exos 防治 ALI 及相关肺纤维化提供理论依据, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

人胎盘间充质干细胞 (human placenta-derived mesenchymal stem cells, hPMSCs) 由宁夏人类干细胞研究所提供; 肺血管内皮细胞 (human pulmonary microvascular endothelial cells, hPMVECs)、内皮细胞培养基购于美国 ScienceCell 公司; TGF- β 1、 α -SMA、ACE、CD63、TSG101、CD9 抗体购于英国 Abcam 公司; 山羊抗兔二抗、山羊抗小鼠二抗购于美国 Cell Signaling Technology 公司; MesenCult™ SF 基质胶、MesenCult 成骨、成软骨、成脂肪诱导分化培养基购于加拿大 STEMCELL 公司; 油红 O 染料、茜红染料、甲苯胺蓝染料购于北京索莱宝科技有限公司; Ang1-7 ELISA、Ang II ELISA 试剂盒购于武汉华美生物工程有限公司; ExoQuick 外泌体提取纯化试剂组件购于美国 System Biosciences 公司。5% CO₂ 细胞培养箱购于美国 Thermo Fisher Scientific 公司, 电子天平购于美国 Mettler-Toledo 公司, 高速离心机

购于艾本德(上海)国际贸易有限公司,多功能酶标仪、电泳仪、全自动曝光仪购于美国 Bio-Rad 公司,荧光倒置显微镜购于日本 Olympus 公司。

1.2 方法

1.2.1 干细胞诱导分化

取配好的基质胶 900 μL ,均匀覆盖于 3 个预先标记为 A1、B1、C1 的 25 cm^2 干细胞培养瓶中,置于 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱过夜。次日将干细胞研究所提供的干细胞均匀接种于上述培养瓶,每瓶加入 4 mL 干细胞培养基;每瓶取 10 μL 细胞悬液,在显微镜下计数,细胞数约 3×10^3 个/瓶。将细胞置于 5% CO_2 培养箱中贴壁培养,待细胞贴壁生长稳定、融合度达 70%~80%时,收集细胞培养基,用 PBS 充分洗涤细胞;A1、B1、C1 瓶中分别更换为成骨、成软骨、成脂诱导分化培养基,再次置于 5% CO_2 培养箱中,每 2~3 天更换诱导培养基,同时在镜下观察细胞形态变化。诱导分化 3 周后,弃去诱导培养基,用 PBS 洗涤细胞;A1、B1、C1 瓶分别加入茜素红、甲苯胺蓝、油红 O 染液,在显微镜下观察细胞形态及染色结果。

1.2.2 hPMSCs-Exos 的提取与鉴定

收集 1~4 代人胎盘间充质干细胞的培养基,采用 ExoQuick 外泌体提取纯化试剂盒,经高速离心法获取外泌体,收集于无菌试剂管中,采用二喹啉甲酸(bicinchoninic acid,BCA)法测定外泌体蛋白浓度。取 5 μL 外泌体悬液,缓慢滴加于铜网表面,待晾干后用 3%戊二醛固定液固定,再用 4%醋酸铀酰染液负染。自然晾干后,在透射电子显微镜下观察外泌体形态并拍照。采用 Western blot 鉴定外泌体特异性标记蛋白 CD9、CD63、TSG101 的表达。用 RIPA 裂解液裂解外泌体,离心提取蛋白并测定浓度。根据目的蛋白分子量配制分离胶和浓缩胶,上样后电泳(浓缩胶 80 V、分离胶 120 V);转膜 1.5 h,用 5%脱脂牛奶封闭 1 h;一抗孵育过夜;洗膜后,二抗孵育 1.5 h;最后按比例混合电化学增强发光液,曝光显影。

1.2.3 脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)诱导肺血管内皮损伤模型

将 5×10^5 个 hPMVECs 接种于培养皿中,用专用培养基传代培养至第 3 代,镜下观察细胞形态。取 4×10^5 个细胞继续培养至 100%融合形成单层血管内皮,剩余细胞冻存于 -80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱备用。LPS 组和 hPMSCs-Exos 组用 200 ng/mL LPS 诱导肺血管内皮损伤,6 h 后两组更换培养基。向 hPMSCs-Exos 组培养基中加入 hPMSCs-Exos 共培养 24 h,LPS 组不做特殊干预;向 Control 组培养基中加入等量生理盐水 6 h 后更换培养基。电镜下观察细胞形态变化。

1.2.4 Western blot 检测 hPMVECs 中 ACE 的表达水平

将 Control 组、LPS 组、hPMSCs-Exos 组的 hPMVECs 用细胞裂解液充分裂解,提取总蛋白,采用

BCA 法测定蛋白浓度。将蛋白置于 100 $^{\circ}\text{C}$ 加热 10 min 变性,取各组等量蛋白经 100~150 V 恒压电泳,300 mA 低温湿转 1.5 h,将蛋白转移至聚偏氟乙烯(polyvinylidene fluoride,PVDF)膜;封闭后,4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育一抗过夜,洗涤后室温孵育二抗 1.5 h;洗涤后滴加电化学增强发光液并曝光条带,用 Image J 软件分析条带灰度值。

1.2.5 ELISA 检测各组 hPMVECs 中 Ang1-7、Ang II 的表达水平

将 Control 组、LPS 组、hPMSCs-Exos 组的 hPMVECs 用胰酶消化后收集细胞,裂解细胞,4 $^{\circ}\text{C}$ 、12 000 r/min 离心,收集上清液;采用 BCA 法测定蛋白浓度后,按 ELISA 试剂盒说明书检测上清液中 Ang1-7、Ang II 的表达水平。

1.2.6 Western blot 检测 hPMVECs 中 TGF- β 1、 α -SMA 的表达水平

参照 1.2.4 方法检测对照组、LPS 组、hPMSCs-Exos 组 TGF- β 1、 α -SMA 的表达水平。

1.3 统计学处理

采用 SPSS21.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验或单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 hPMSCs 的培养及诱导分化

原代 hPMSCs 经传代培养至第 3 代,其生长态势良好,形态良好,呈梭形(图 1A~C)。分别将其向骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞诱导分化 3 周后,细胞形态发生明显改变:成骨细胞呈扁圆形多突起,紧密连接,出现钙沉积,细胞内几乎无细胞质(图 1D);软骨细胞呈不规则排列,多突起,聚集成簇的聚合体即软骨团(图 1E);脂肪细胞呈椭圆形,体积增大,细胞质中出现脂肪滴(图 1F);诱导分化成功后,成骨细胞被茜素红染色呈阳性(图 1G),软骨细胞被甲苯胺蓝染成蓝色(图 1H),脂肪细胞被油红 O 染色呈深红色(图 1I)。

2.2 LPS 诱导损伤的 hPMVECs

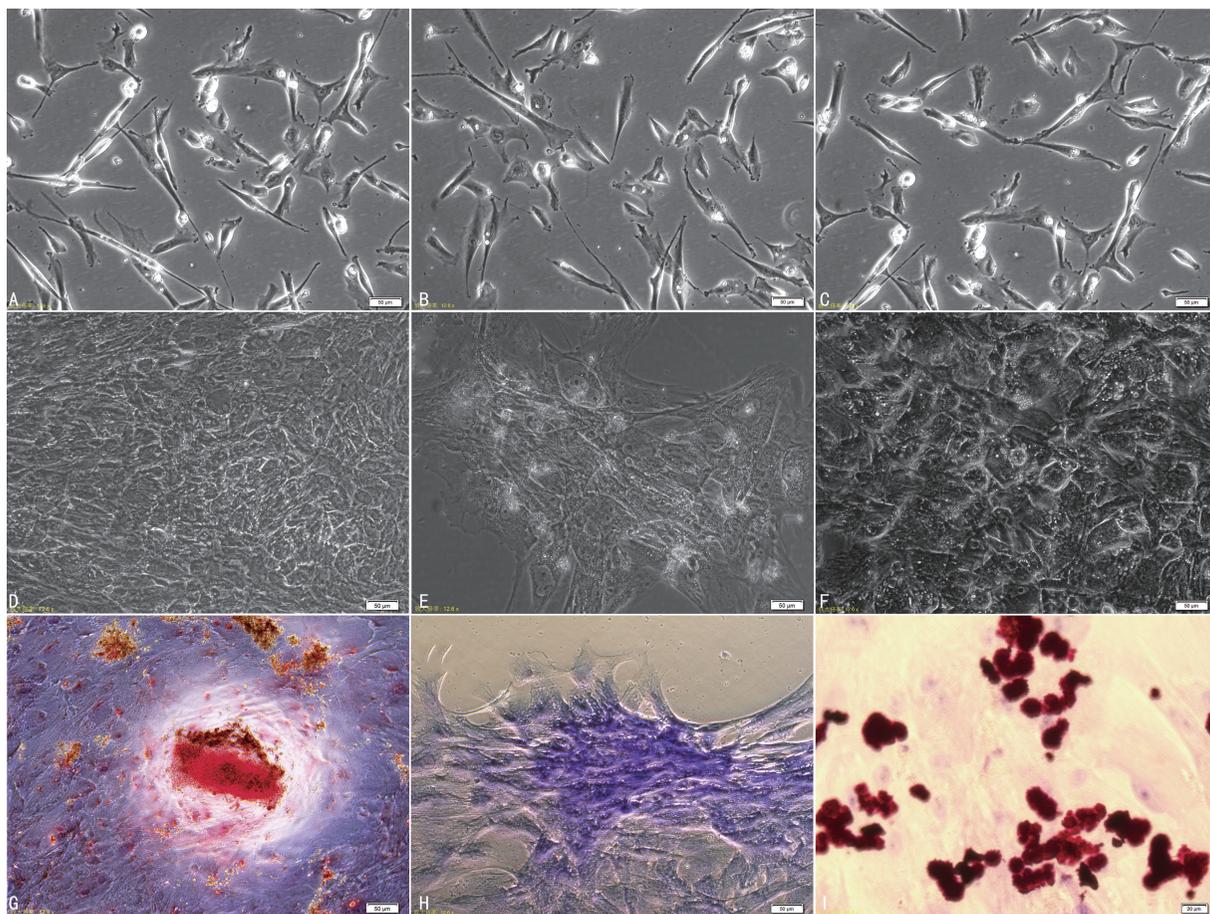
hPMVECs 呈扁圆形,100%融合形呈单层血管内皮,血管内皮细胞成漩涡状排列;经 LPS 诱导 hPMVECs,细胞形态发生改变呈条索状,细胞排列杂乱,见图 2。

2.3 hPMSCs-Exos 的提取

收集大量 1~4 代 hPMSCs 培养基,通过 Exo-Quick 在其中获取干细胞外泌体,对其在透射电镜下进行形态鉴定,hPMSCs-Exos 呈杯口状或双凹形,经测量直径约 50 nm,见图 3。

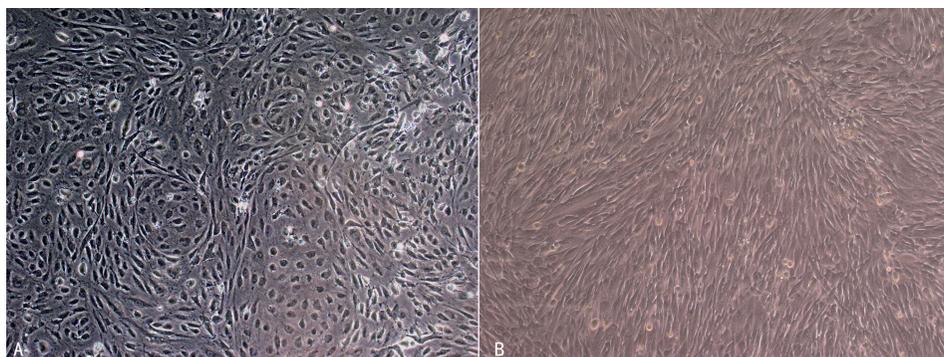
2.4 hPMSCs-Exos 表面抗原 CD9、CD63、TSG101 的表达水平

hPMSCs-Exos 中高表达 CD9、CD63、TSG101,而 hPMSCs 中 CD9、CD63、TSG101 的表达水平较低,见图 4。



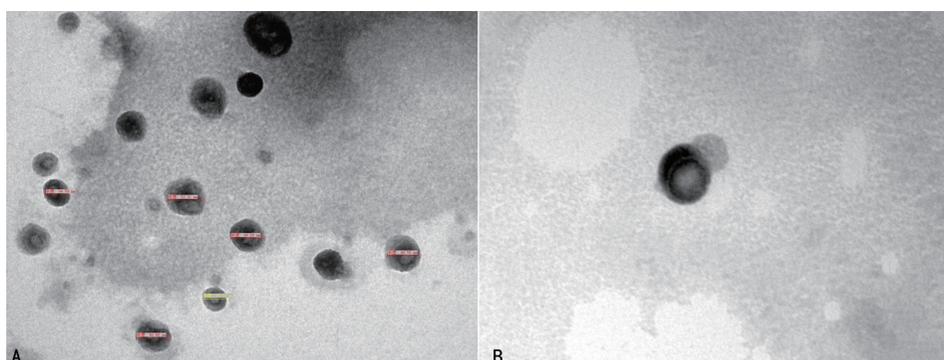
A~C: hPMSCs 的形态学特征(倒置显微镜, 200 \times); D~F: 诱导分化 3 周后的成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞(倒置显微镜, 200 \times); G~I: 诱导分化成功后成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞染色(倒置显微镜, 200 \times)。

图 1 hPMSCs 的培养及诱导分化



A: 光镜下单层血管内皮(100 \times); B: 光镜下损伤的单层血管内皮(100 \times)。

图 2 LPS 诱导损伤的 hPMVECs



A: hPMSCs-Exos 聚集图(30 000 \times); B: hPMSCs-Exos 放大图(40 000 \times)。

图 3 hPMSCs-Exos 的提取

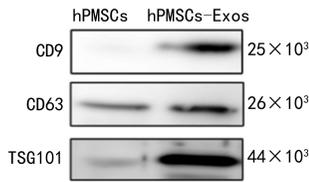


图 4 CD9、CD63、TSG101 的 Western blot 蛋白图

2.5 Western blot 检测 hPMVECs 中 ACE 的表达水平

与 Control 组相比, LPS 组 ACE 的表达水平下降 ($P < 0.05$); 与 LPS 组相比, hPMSCs-Exos 组 ACE 的表达升高 ($P < 0.05$), 见图 5。

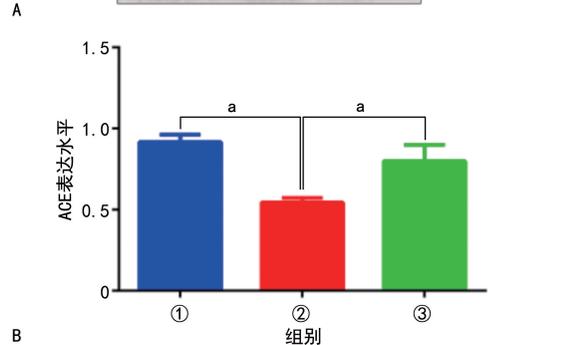
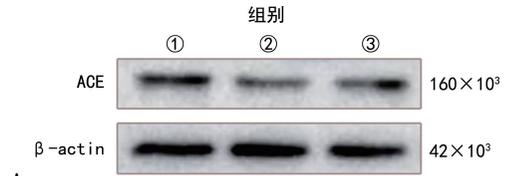
2.6 ELISA 检测各组 hPMVECs 中 Ang1-7、Ang II 表达水平

与 Control 组相比, LPS 组 Ang1-7 表达水平下降, Ang II 表达水平升高 ($P < 0.05$); 与 LPS 组相比, hPMSCs-Exos 组 Ang1-7 表达水平升高, Ang II 表达水平下降 ($P < 0.05$), 见图 6。

2.7 Western blot 检测各组 hPMVECs 中 TGF- β 1、 α -SMA 表达水平

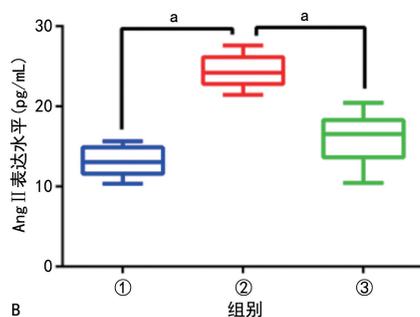
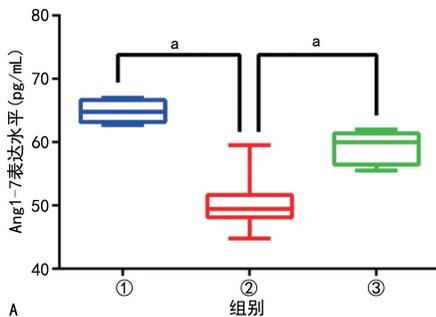
与 Control 组相比, LPS 组 TGF- β 1、 α -SMA 表达

水平升高 ($P < 0.05$); 与 LPS 组相比, hPMSCs-Exos 组 TGF- β 1、 α -SMA 表达水平下降 ($P < 0.05$), 见图 7。



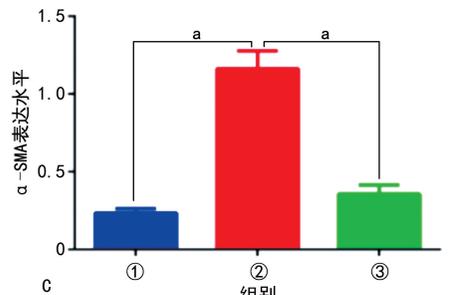
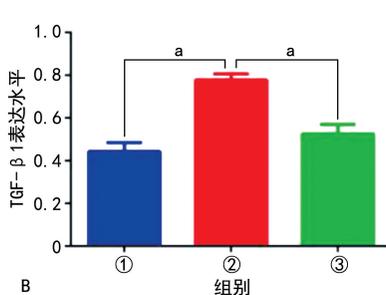
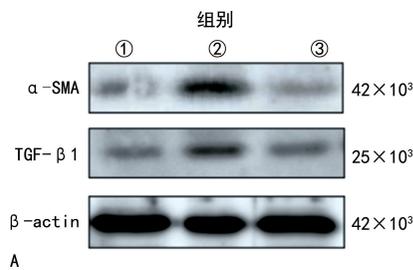
A: Western blot 检测的蛋白条带; B: ACE 表达水平定量分析; ①: Control 组; ②: LPS 组; ③: hPMSCs-Exos 组; ^a: $P < 0.05$ 。

图 5 各组 ACE 的 Western blot 蛋白图及表达水平定量分析



A: 各组 Ang1-7 表达水平比较; B: 各组 Ang II 表达水平比较; ①: Control 组; ②: LPS 组; ③: hPMSCs-Exos 组; ^a: $P < 0.05$ 。

图 6 ELISA 检测各组 hPMVECs 中 Ang1-7、Ang II 表达水平



A: Western blot 检测的蛋白条带; B: TGF- β 1 表达水平定量分析; C: α -SMA 表达水平定量分析; ①: Control 组; ②: LPS 组; ③: hPMSCs-Exos 组; ^a: $P < 0.05$ 。

图 7 Western blot 检测各组 hPMVECs 中 TGF- β 1、 α -SMA 蛋白表达

3 讨论

hPMSCs-Exos 可减轻 LPS 诱导的肺血管内皮损伤及后续肺纤维化进程, 其部分机制为 hPMSCs-Exos 通过维持血管内皮中 RAS 的稳定性改善肺纤维化。hPMSCs 凭借多向分化潜能及强大旁分泌功能, 已成为再生医学领域极具价值的细胞资源^[18-20]。本

研究中, hPMSCs 可在体外高效分化为成骨细胞、软骨细胞及脂肪细胞, 且分化过程可通过特定诱导方案精确调控, 验证了实验所用 hPMSCs 的稳定性与可靠性。同时, hPMSCs 分泌的外泌体富含生物活性物质, 可通过多种机制参与组织修复与再生。与直接细胞移植相比, hPMSCs-Exos 治疗具有低免疫原性、良

好安全性及规避伦理争议等优势,使其成为极具前景的无细胞治疗策略^[21-23]。本研究前期从 hPMSCs 培养基中分离得到其分泌的外泌体,该外泌体表达 CD9、CD63 及 TSG101 等特征性表面标志物;电子显微镜观察显示其呈典型杯状或圆饼状形态,粒径分析证实其粒径约 50 nm。上述前期实验为后续肺血管内皮损伤干预实验奠定了坚实基础。

ALI 及 ARDS 是临床常见危重症,肺血管内皮损伤是其病理特征之一。本研究发现, hPMSCs-Exos 可明显改善 LPS 诱导的 hPMVECs 功能障碍,其机制包括稳定损伤 hPMVECs 中的 RAS 平衡,进而下调纤维化相关蛋白 TGF- β 1、 α -SMA 表达水平,最终减轻内皮细胞纤维化进程。既往研究表明, RAS 在 ALI 中的紊乱会导致 Ang II 水平升高,通过血管紧张素 1 型受体激活促炎信号(如核因子- κ B、TGF- β)^[7,24],促进中性粒细胞浸润、细胞因子(IL-6、肿瘤坏死因子- α)释放,加重肺血管通透性及肺泡损伤。Ang II 可诱导氧化应激,进一步损伤肺泡上皮细胞^[25]。ACE 是 RAS 的重要调控分子,其异常表达会促进 Ang I 转化为 Ang II;同时 ACE2 可降解 Ang II 并生成抗炎肽段 Ang1-7,而在新型冠状病毒肺炎相关肺损伤中,ACE2 下调会导致 Ang II 积累、Ang1-7 减少,进而加剧炎症及纤维化倾向^[26-29]。此外,ALI/ARDS 患者肺组织中局部 RAS 紊乱与 TGF- β /Smad 和 Mad 相关蛋白通路过度激活相关^[30]。Ang II 通过血管紧张素 1 型受体直接激活关键促纤维化因子 TGF- β 1,刺激成纤维细胞增殖并分化为肌成纤维细胞(表达 α -SMA、分泌胶原)。

hPMSCs-Exos 作为无细胞治疗策略,既避免了干细胞移植潜在的伦理问题与安全风险,又保留了亲代细胞的治疗潜能。近期临床个案报道显示,胎盘间充质干细胞来源的细胞外囊泡用于治疗系统性硬化病相关间质性肺病患者时,可显著改善呼吸困难及干咳症状,胸部 CT 提示肺纤维化改变明显减少^[31]。另一项案例中,1 例 55 岁移植抗宿主病患者接受 hPMSCs-Exos 治疗后,皮肤硬化及干燥症状显著改善^[32]。这些临床观察支持了本研究结果,进一步提示 hPMSCs-Exos 在肺血管损伤及相关纤维化疾病治疗中的潜在应用价值。然而, hPMSCs-Exos 向临床应用的转化仍面临若干挑战:(1)外泌体的分离、纯化及储存工艺需进一步优化,以确保治疗活性的稳定性;(2)最佳给药途径(静脉、吸入或局部给药)、剂量方案及长期安全性仍需深入研究;(3)外泌体中富含大量 miRNA,这些分子可能发挥协同或拮抗作用,未来需解析这种复杂的“miRNA 组学”网络。

综上所述, hPMSCs-Exos 可稳定 LPS 诱导损伤的血管内皮中 RAS 系统的表达,进而改善肺血管内皮纤维化。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] BELLANI G, LAFFEY J G, PHAM T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries [J]. *JAMA*, 2016, 315(8):788.
- [2] GRASELLI G, ZANGRILLO A, ZANELLA A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1 591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the lombardy region, Italy [J]. *JAMA*, 2020, 323(16):1574-1581.
- [3] BURNHAM E L, JANSSEN W J, RICHES D W, et al. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance [J]. *Eur Respir J*, 2014, 43(1):276-285.
- [4] SPRAGG R G, BERNARD G R, CHECKLEY W, et al. Beyond mortality: future clinical research in acute lung injury [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(10):1121-1127.
- [5] 侯勇哲, 张琴, 赵霄晨, 等. 间充质干细胞来源的胞外囊泡在急性肺损伤治疗中的研究进展 [J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(3):390-394.
- [6] 姬广聚, 杨智广, 包勇. 间充质干细胞外泌体在制备预防和治疗放射性肺损伤的药物中的应用: CN201811564675.3 [P]. 中国, CN109432130A, 2025-09-18.
- [7] RODRIGUES PRESTES T R, ROCHA N P, MIRANDA A S, et al. The anti-inflammatory potential of ACE2/angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis: evidence from basic and clinical research [J]. *Curr Drug Targets*, 2017, 18(11):1301-1313.
- [8] CLOONAN S M, CHOI A M. Mitochondria in lung disease [J]. *J Clin Invest*, 2017, 126(3):809-820.
- [9] MENG Y, LI T, ZHOU G S, et al. The angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin (1-7)/Mas axis protects against lung fibroblast migration and lung fibrosis by inhibiting the NOX4-derived ROS-mediated RhoA/Rho kinase pathway [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 22(3):241-258.
- [10] YANG C, TAN Y Y, LI Z H, et al. Pulmonary redox imbalance drives early fibroproliferative response in moderate/severe coronavirus disease-19 acute respiratory distress syndrome and impacts long-term lung abnormalities [J]. *Ann Intensive Care*, 2024, 14(1):72.
- [11] CAO Y M, LIU Y J, SHANG J W, et al. Ang-(1-7) treatment attenuates lipopolysaccharide-

- induced early pulmonary fibrosis[J]. *Lab Invest*, 2019, 99(12):1770-1783.
- [12] 阳倩捷, 郑伯俊, 孙娜娜, 等. 血管紧张素转化酶 2 过表达改善肺部胶原合成的机制[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(10):770-776.
- [13] REY-PARRA G J, VADIVEL A, COLTAN L, et al. Angiotensin converting enzyme 2 abrogates bleomycin-induced lung injury[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2012, 90(6):637-647.
- [14] OKADA M, SUZUKI K, MATSUMOTO M, et al. Effects of angiotensin on the expression of fibrosis-associated cytokines, growth factors, and matrix proteins in human lung fibroblasts[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2009, 34(3):288-299.
- [15] 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.
- [16] VLASSOV A V, MAGDALENO S, SETTERQUIST R, et al. Exosomes: current knowledge of their composition, biological functions, and diagnostic and therapeutic potentials[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1820(7):940-948.
- [17] CAMUSSI G, DEREGIBUS M C, BRUNO S, et al. Exosomes/microvesicles as a mechanism of cell-to-cell communication [J]. *Kidney Int*, 2010, 78(9):838-848.
- [18] ZHU C T, WU W, QU X W. Mesenchymal stem cells in osteoarthritis therapy: a review [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(2):448-461.
- [19] HARRELL C R, MARKOVIC B S, FELLABAUUM C, et al. Mesenchymal stem cell-based therapy of osteoarthritis: current knowledge and future perspectives[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109:2318-2326.
- [20] SONG N, SCHOLTEMEIJER M, SHAH K. Mesenchymal stem cell immunomodulation: mechanisms and therapeutic potential [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2020, 41(9):653-664.
- [21] CONSOLE L, SCALISE M, INDIVERI C. Exosomes in inflammation and role as biomarkers [J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 488:165-171.
- [22] KOLHE R, HUNTER M, LIU S, et al. Gender-specific differential expression of exosomal miRNA in synovial fluid of patients with osteoarthritis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):2029.
- [23] MOMEN-HERAVI F, BALA S, KODYS K, et al. Exosomes derived from alcohol-treated hepatocytes horizontally transfer liver specific miRNA-122 and sensitize monocytes to LPS [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:9991.
- [24] MENG Y, YU C H, LI W, et al. Angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas axis protects against lung fibrosis by inhibiting the MAPK/NF- κ B pathway[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2014, 50(4):723-736.
- [25] LI Y C, ZENG Z, LI Y C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition alleviates lipopolysaccharide-induced lung injury by regulating the balance between angiotensin-converting enzyme and angiotensin-converting enzyme 2 and inhibiting mitogen-activated protein kinase activation[J]. *Shock*, 2015, 43(4):395-404.
- [26] SARZANI R, GIULIETTI F, DI PENTIMA C, et al. Disequilibrium between the classic renin-angiotensin system and its opposing arm in SARS-CoV-2-related lung injury[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020, 319(2):L325-L336.
- [27] MALEK MAHDAVI A. A brief review of interplay between vitamin D and angiotensin-converting enzyme 2: implications for a potential treatment for COVID-19[J]. *Rev Med Virol*, 2020, 30(5):e2119.
- [28] ZHANG X Q, LI S R, NIU S Q. ACE2 and COVID-19 and the resulting ARDS[J]. *Postgrad Med J*, 2020, 96(1137):403-407.
- [29] HOOPER N M, LAMBERT D W, TURNER A J. Discovery and characterization of ACE2—a 20-year journey of surprises from vasopeptidase to COVID-19[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(18):2489-2501.
- [30] HRENAK J, SIMKO F. Renin-angiotensin system: an important player in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21):8038.
- [31] WEHBE T, ABI SAAB M, ABI CHAHINE N, et al. Mesenchymal stem cell therapy for refractory scleroderma: a report of 2 cases[J]. *Stem Cell Investig*, 2016, 3:48.
- [32] ASSAR S, MOHAMMADZADEH D, NOROZNEZHAD A H, et al. Improvement in the clinical manifestations of interstitial lung disease following treatment with placental mesenchymal stromal cell extracellular vesicles in a patient with systemic sclerosis: a case report [J]. *Respir Med Case Rep*, 2023, 46:101923.