

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.12.016

骨髓间充质干细胞来源外泌体对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺功能及 SIRT1/NF- κ B 信号通路的影响^{*}

范子琦¹, 蔡桔林¹, 王立南²

黑龙江省第三医院:1. CT 室;2. 检验科, 黑龙江黑河 164000

摘要:目的 探讨骨髓间充质干细胞来源外泌体(BMSCs-EXO)对慢性阻塞性肺疾病(COPD)大鼠肺功能及沉默信息调节因子 1(SIRT1)/核因子- κ B(NF- κ B)信号通路的影响。**方法** 采用脂多糖联合熏烟方式构建 COPD 大鼠模型。将大鼠分为对照组、COPD 组、COPD+EXO 组、COPD+EXO+EX527 组(EX527 为 SIRT1 抑制剂),每组 8 只。BMSCs-EXO 经雾化吸入给药。使用小动物肺功能仪测试各组肺功能指标,HE 染色评估大鼠肺组织病理损伤,Masson 染色评估大鼠肺组织纤维化情况,酶联免疫吸附试验检测大鼠血清白细胞介素(IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平,蛋白质印迹法检测大鼠肺组织中 SIRT1、核因子- κ B 抑制蛋白 α (I κ B α)蛋白的表达及磷酸化(p)-NF- κ B p65/NF- κ B p65。**结果** 相较于对照组,COPD 组大鼠的肺功能指标显著降低($P<0.05$),肺组织呈现明显的病理学损伤,肺组织的胶原纤维面积百分比显著增加($P<0.05$),血清 IL-6、IL-8、TNF- α 水平显著升高($P<0.05$),肺组织 SIRT1、I κ B α 蛋白表达水平显著降低($P<0.05$),p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 显著升高($P<0.05$)。相较于 COPD 组,COPD+EXO 组大鼠的肺功能指标显著升高($P<0.05$),肺组织的病理损伤减轻,肺组织的胶原纤维面积百分比显著降低($P<0.05$),血清 IL-6、IL-8、TNF- α 水平显著降低($P<0.05$),肺组织 SIRT1、I κ B α 蛋白表达水平显著升高($P<0.05$),p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 显著降低($P<0.05$)。相较于 COPD+EXO 组,COPD+EXO+EX527 组大鼠的肺功能指标显著降低($P<0.05$),肺组织的病理损伤加剧,肺组织的胶原纤维面积百分比显著升高($P<0.05$),血清 IL-6、IL-8、TNF- α 的水平显著升高($P<0.05$),肺组织 SIRT1、I κ B α 蛋白表达水平显著降低($P<0.05$),p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 升高($P<0.05$)。**结论** BMSCs-EXO 可能通过调控 SIRT1/NF- κ B 信号通路来抑制炎症,进而改善 COPD 大鼠的肺功能。

关键词:骨髓间充质干细胞; 外泌体; 沉默信息调节因子 1; 核因子- κ B; 慢性阻塞性肺疾病

中图分类号:R563.8;R446.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2026)12-1684-07

Effects of bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes on pulmonary function and SIRT1/NF- κ B signaling pathway in rats with chronic obstructive pulmonary disease^{*}

FAN Ziqi¹, CAI Julin¹, WANG Li'nan²

1. Department of CT; 2. Department of Clinical Laboratory, the Third Hospital of Heilongjiang Province, Heihe, Heilongjiang 164000, China

Abstract: **Objective** To investigate the effects of bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes (BMSCs-EXO) on pulmonary function and the silent information regulator 1 (SIRT1)/nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway in rats with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** A rat model of COPD was established by combined lipopolysaccharide and cigarette smoke exposure. Rats were divided into a control group, a COPD group, a COPD+EXO group and a COPD+EXO+EX527 group (EX527 is a SIRT1 inhibitor), with 8 rats in each group. BMSCs-EXO were administered via aerosol inhalation. Pulmonary function parameters of rats in each group were measured using a small animal pulmonary function testing system. Histopathological injury of lung tissue was evaluated by HE staining, and pulmonary fibrosis was assessed by Masson staining. Serum levels of interleukin (IL)-6, IL-8 and tumor necrosis factor (TNF)- α were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The protein expressions of SIRT1 and nuclear factor- κ B inhibitor alpha (I κ B α), as well as the ratio of phosphorylated (p)-NF- κ B p65 to NF- κ B p65 in rat lung tissue, were determined by Western blotting. **Results** Compared with the control group, pulmonary function parameters in the COPD

^{*} 基金项目:黑龙江省教育厅科学技术研究项目(13213920)。

作者简介:范子琦,男,主治医师,主要从事医学影像方向的研究。

引用格式:范子琦,蔡桔林,王立南. 骨髓间充质干细胞来源外泌体对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺功能及 SIRT1/NF- κ B 信号通路的影响

[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(12): 1684-1690.

group were significantly decreased ($P < 0.05$), obvious pathological injury of lung tissue was observed, the percentage of collagen fiber area in lung tissue was significantly increased ($P < 0.05$), serum levels of IL-6, IL-8 and TNF- α were significantly elevated ($P < 0.05$), the protein expression levels of SIRT1 and I κ B α in lung tissue were significantly decreased ($P < 0.05$), and the ratio of p-NF- κ B p65 to NF- κ B p65 was significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the COPD group, pulmonary function parameters in the COPD+EXO group were significantly increased ($P < 0.05$), pathological injury of lung tissue was alleviated, the percentage of collagen fiber area in lung tissue was significantly decreased ($P < 0.05$), serum levels of IL-6, IL-8 and TNF- α were significantly decreased ($P < 0.05$), the protein expression levels of SIRT1 and I κ B α in lung tissue were significantly increased ($P < 0.05$), and the ratio of p-NF- κ B p65 to NF- κ B p65 was significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with the COPD+EXO group, pulmonary function parameters in the COPD+EXO+EX527 group were significantly decreased ($P < 0.05$), pathological injury of lung tissue was exacerbated, the percentage of collagen fiber area in lung tissue was significantly increased ($P < 0.05$), serum levels of IL-6, IL-8 and TNF- α were significantly elevated ($P < 0.05$), the protein expression levels of SIRT1 and I κ B α in lung tissue were significantly decreased ($P < 0.05$), and the ratio of p-NF- κ B p65 to NF- κ B p65 was significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion** BMSCs-EXO may improve pulmonary function in rats with COPD by inhibiting inflammation through the regulation of the SIRT1/NF- κ B signaling pathway.

Key words: bone marrow mesenchymal stem cell; exosome; silent information regulator 1; nuclear factor- κ B; chronic obstructive pulmonary disease

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种异质性肺病,在世界范围内具有较高的发病率和病死率,给患者带来了沉重的经济负担。流行病学研究显示,全球 COPD 的患病率为 10.3%^[1]。慢性炎症、气道重塑和气道高反应性是 COPD 的主要病理特征,其中慢性炎症是导致气道重塑和气道高反应性的核心环节^[2]。糖皮质激素(GC)是目前治疗特定表型或急性加重期 COPD 的主要抗炎药物,但其存在不良反应多、疗效有限等缺点^[3]。因此,探讨控制 COPD 相关慢性炎症的替代疗法具有重要意义。研究发现骨髓间充质干细胞(BMSCs)来源外泌体(BMSCs-EXO)可能成为治疗 COPD 的有效工具,可减轻肺水肿、肺部炎症^[4]。核因子(NF)- κ B 是炎症反应级联放大的关键调节因子。它通过促进炎症细胞募集、增加炎症介质释放、促进气道氧化应激和提高气道高反应性,从而加剧气道炎症,在 COPD 的病理中起重要作用^[5]。沉默信息调节因子 1(SIRT1)是一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)依赖的去乙酰化酶,可通过抑制 NF- κ B 的核转位,减少促炎性细胞因子,如肿瘤坏死因子(TNF)- α 和白细胞介素(IL)-6 的释放,减轻炎症反应^[6]。近来研究指出,靶向调控 SIRT1/NF- κ B 信号通路有助于减轻气道炎症,可能成为 COPD 的潜在治疗靶标^[7]。本研究通过构建 COPD 大鼠模型,探讨 BMSCs-EXO 是否通过调控 SIRT1/NF- κ B 信号通路改善 COPD 大鼠的肺功能,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 38 只 8 周龄雄性 SD 大鼠,SPF 级,体质量 200~240 g,购自哈尔滨医科大学附属第一医院[SYXK(黑)2023-003]。自由进食进水,适应性饲

养 7 d 后进行实验。本研究经本院动物伦理委员会审批通过(院科伦审:20240034)。

1.2 主要药物与试剂 胎牛血清(FBS)、DMEM 培养基(美国 Gibco 公司);外泌体(EXO)提取试剂盒(上海 Umibio 公司,用于细胞上清液);SIRT1 抑制剂 EX527(西安凯萌生物技术有限公司);苏木精、伊红染色试剂(美国 Sigma 公司),Masson 染色试剂盒(武汉 Servicebio 公司);IL-6、IL-8、TNF- α 的酶联免疫吸附试验(ELISA)测定试剂盒(上海碧云天公司);SIRT1、核因子- κ B 抑制蛋白 α (I κ B α)、NF- κ B p65、磷酸化(p)-NF- κ B p65、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)一抗及辣根过氧化物酶(HRP)标记的 IgG 二抗(天津伊特生命科学研究有限公司),CD9、CD63、Alix 一抗(美国 Abcam 公司)。

1.3 方法

1.3.1 BMSCs-EXO 的提取及鉴定 大鼠 BMSCs(广州赛业生物科技有限公司),用含 10% FBS 的 DMEM 培养基培养。取第 3 代 BMSCs 上清液,根据 EXO 提取试剂盒说明书提取 EXO。将 100 μ L 磷酸盐缓冲液(PBS)重悬 EXO,BCA 蛋白浓度测定试剂盒(上海碧云天科技有限公司,货号:P0010)检测蛋白浓度,将 EXO 样品置于-80 $^{\circ}$ C 环境中保存。通过以下方法进行鉴定:(1)EXO 的形态及大小(透射电镜观测);(2)EXO 的粒径分布(纳米粒子跟踪分析仪检测);(3)EXO 标志蛋白 CD9、CD63、Alix 的表达[蛋白质印迹法(Western blot)检测]。

1.3.2 COPD 动物模型的构建 取 38 只大鼠,随机抽取 8 只大鼠作为对照组,剩余 30 只大鼠进行造模。气道内滴注脂多糖(LPS)联合熏烟构建 COPD 大鼠

模型,方法如下:造模时长为 28 d,麻醉后气管滴注 PBS 溶解的 200 μg LPS(第 1、14 天),其余时间(第 2~13 天及第 15~28 天)对大鼠进行烟熏处理。将大鼠置于燃烧 10 支香烟(焦油 25.0 mg;一氧化碳 13.0 mg;尼古丁 1.1 mg)的烟熏箱内 30 min,每天烟熏 2 次,2 次烟熏间隔 $\geq 6\text{ h}$ ^[8]。对照组大鼠气道滴注 PBS、置于未点烟的烟熏箱内。造模结束后,随机取 2 只造模大鼠进行肺组织病理学染色,见杯状细胞增生、纤毛损伤、肺泡破坏等 COPD 等典型表现则表明 COPD 大鼠造模成功。

1.3.3 实验分组及给药处理 造模结束后 2 d,将 COPD 大鼠随机分为 COPD 组、COPD+EXO 组、COPD+EXO+EX527 组。将 COPD+EXO 组、COPD+EXO+EX527 组大鼠置于雾化箱内,把含有 0.5×10^8 个/kg EXO 的 PBS 加至振动筛孔式雾化器中雾化,持续雾化 30 min,1 次/d;将对照组、COPD 组大鼠置于雾化箱内,把 PBS 加至振动筛孔雾化器中雾化,持续雾化 30 min,1 次/d^[9]。此外,COPD+EXO+EX527 组大鼠腹腔注射 5 mg/kg 的 SIRT1 抑制剂 EX527,其余大鼠腹腔注射等体积生理盐水,1 次/d^[10]。持续治疗 7 d。

1.3.4 肺功能检测 给药结束 2 d 后进行肺功能检测。戊巴比妥钠麻醉大鼠,采用小动物肺功能测定仪测定各组大鼠的肺功能指标,分别为 0.2 s 用力呼气容积(FEV0.2)、0.3 s 用力呼气容积(FEV0.3)、0.2 s 用力呼气容积/用力肺活量(FEV0.2/FVC)、0.3 s 用力呼气容积/用力肺活量(FEV0.3/FVC)、呼出 25% 用力肺活量时呼气流速(FEF25%)、呼出 50% 用力肺活量时呼气流速(FEF50%)、最大呼气中期流速(MMFR)和用力最大呼气流速(PEF)。

1.3.5 动物标本采集 肺功能检测完毕后,腹主动脉取血 5 mL 左右,4 000 r/m 离心 10 min 收集血清。取大鼠肺组织,部分用 4% 的多聚甲醛固定用于 HE 染色及 Masson 染色实验,部分储存于-80 $^{\circ}\text{C}$ 用于 Western blot 实验。

1.3.6 HE 染色 取固定的肺组织,石蜡包埋、切片,

随后进行 HE 染色,光学显微镜下观测并拍照记录。

1.3.7 Masson 染色 取肺组织切片进行 Masson 染色,在每张切片中随机取 5 个视野进行观测并测量肺组织胶原纤维面积百分比。

1.3.8 ELISA 取大鼠血清,根据 ELISA 试剂盒说明书检测血清 IL-6、IL-8、TNF- α 水平。

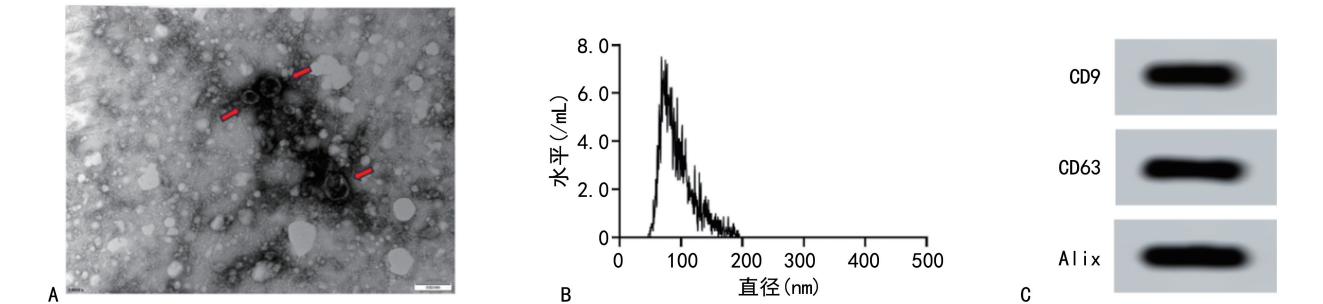
1.3.9 Western blot 取肺组织并匀浆,加入放射免疫沉淀法(RIPA)组织裂解液,4 $^{\circ}\text{C}$ 、12 000 r/min 离心 10 min,取上清液,BCA 法定量总蛋白浓度。样品蛋白加等体积的变性液,煮沸 10 min。加样、电泳、转膜、封闭 2 h、一抗温育过夜、二抗温育 1 h、显影,Image J 软件进行半定量分析。

1.4 统计学处理 采用 Graphpad Prism10 软件进行数据处理。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD- t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 EXO 的鉴定 EXO 的形态为椭圆形(图 1A),颗粒直径为 70~100 nm(图 1B);EXO 标志蛋白 CD9、CD63、Alix 表达阳性(图 1C)。以上结果表明 BMSCs 的 EXO 提取成功。

2.2 各组大鼠的肺功能指标比较 造模组在造模过程中死亡 3 只、失败 3 只,经评估 24 只大鼠造模成功,每组 8 只。4 组大鼠肺功能指标比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。相较于对照组,COPD 组、COPD+EXO+EX527 组大鼠的 FEV0.2、FEV0.3、FEV0.2/FVC、FEV0.3/FVC、FEF25%、FEF50%、MMFR、PEF 显著降低($P<0.05$);相较于对照组,COPD+EXO 组大鼠的 FEV0.2、FEV0.3 降低($P<0.05$),而其他指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);相较于 COPD 组,COPD+EXO 组、COPD+EXO+EX527 组大鼠的上述肺功能指标显著升高($P<0.05$);相较于 COPD+EXO 组,COPD+EXO+EX527 组大鼠的上述肺功能指标显著降低($P<0.05$)。见表 1。



注:A 为透射电镜观测 EXO 的形态及大小(箭头所指为 EXO,形状为茶托状);B 为粒径分析;C 为 Western blot 检测 EXO 标志蛋白 CD9、CD63、Alix。

图 1 EXO 提取的鉴定结果

表 1 各组大鼠肺功能指标比较($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	FEV0.2(mL)	FEV0.3(mL)	FEV0.2/FVC(%)	FEV0.3/FVC(%)
对照组	3.93±0.35	5.47±0.54	48.62±6.56	66.42±11.69
COPD 组	0.71±0.47 [*]	1.64±0.29 [*]	12.95±5.92 [*]	19.49±6.94 [*]
COPD+EXO 组	2.68±0.34 ^{*#}	4.06±0.83 ^{*#}	53.14±9.15 [#]	74.01±9.42 [#]
COPD+EXO+EX527 组	1.45±0.21 ^{*#&}	2.65±0.53 ^{*#&}	28.45±5.14 ^{*#&}	38.41±7.45 ^{*#&}
F	127.332	66.343	59.004	61.933
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	FEF25%(mL/s)	FEF50%(mL/s)	MMFR(mL/s)	PEF(mL/s)
对照组	20.65±1.96	15.75±2.31	16.95±2.69	18.54±1.52
COPD 组	5.98±0.74 [*]	7.20±2.10 [*]	7.63±2.42 [*]	10.89±1.86 [*]
COPD+EXO 组	18.46±2.92 [#]	16.59±3.82 [#]	15.94±3.18 [#]	20.98±2.74 [#]
COPD+EXO+EX527 组	9.88±1.82 ^{*#&}	10.47±3.17 ^{*#&}	11.85±2.44 ^{*#&}	14.84±2.41 ^{*#&}
F	95.403	18.457	19.890	32.594
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组相比,^{*} $P<0.05$;与 COPD 组相比,[#] $P<0.05$;与 COPD+EXO 组相比,[&] $P<0.05$ 。

2.3 各组大鼠肺组织的病理损伤情况 对照组大鼠肺泡形态正常,细胞排列有序,未见炎症细胞浸润; COPD 组大鼠肺泡腔扩大、间隔变小,大量炎症细胞浸润;相较于 COPD 组,COPD+EXO 组大鼠的肺组织损伤减轻;相较于 COPD+EXO 组,COPD+EXO+EX527 组大鼠的肺组织损伤加重。见图 2。

2.4 各组大鼠肺组织的纤维化情况 对照组、COPD 组、COPD+EXO 组、COPD+EXO+EX527 组大鼠的胶原纤维面积百分比分别为(13.85±3.75)%、(63.78±9.54)%、(26.92±6.47)%、(47.52±

6.40)%,组间比较,差异均有统计学意义($F=82.953, P<0.001$)。相较于对照组,COPD 组、COPD+EXO 组、COPD+EXO+EX527 组大鼠胶原纤维面积百分比显著增加($P<0.05$);相较于 COPD 组,COPD+EXO 组、COPD+EXO+EX527 组大鼠肺组织的胶原纤维面积百分比显著降低($P<0.05$);相较于 COPD+EXO 组,COPD+EXO+EX527 组大鼠肺组织的胶原纤维面积百分比显著增加($P<0.05$)。见图 3。

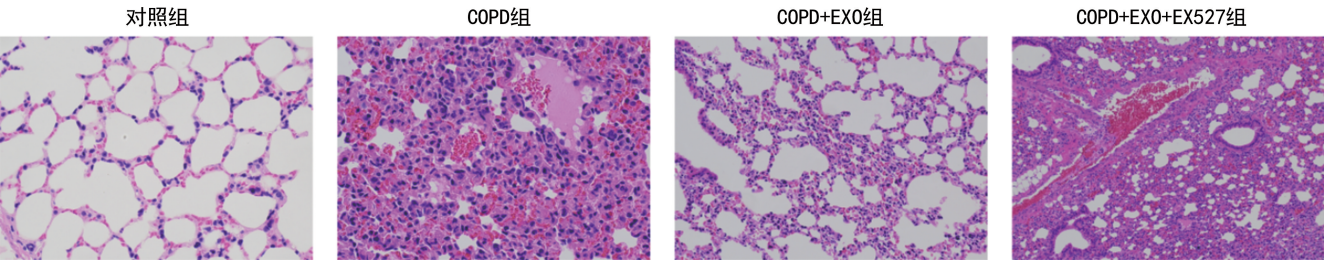


图 2 HE 染色检测各组大鼠的肺组织损伤(×200)

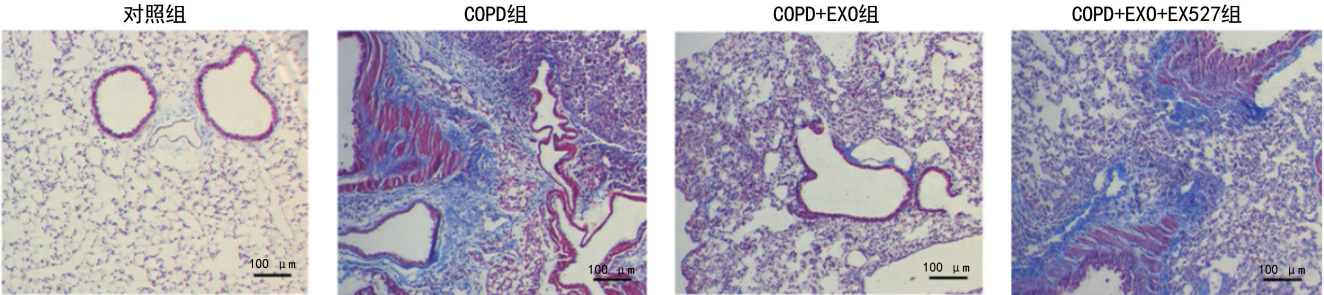


图 3 Masson 染色检测各组大鼠肺组织的纤维化程度(×100)

2.5 各组大鼠血清 IL-6、IL-8、TNF-α 水平比较 4 组大鼠血清 IL-6、IL-8、TNF-α 水平比较,差异均有统

计学意义($P<0.05$)。相较于对照组,COPD 组、COPD+EXO 组、COPD+EXO+EX527 组大鼠血清

IL-6、IL-8、TNF-α 水平显著升高 ($P<0.05$)；相较于 COPD 组，COPD + EXO 组大鼠血清 IL-6、IL-8、TNF-α 水平显著降低 ($P<0.05$)；相较于 COPD 组，COPD+EXO+EX527 组大鼠血清 IL-6、IL-8 水平显

著降低 ($P<0.05$)，而 TNF-α 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)；相较于 COPD + EXO 组，COPD + EXO+EX527 组大鼠血清 IL-6、IL-8、TNF-α 水平显著升高 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 各组大鼠血清 IL-6、IL-8、TNF-α 水平比较($\bar{x}\pm s,n=8,ng/L$)

组别	IL-6	IL-8	TNF-α
对照组	42.48±6.48	37.45±2.10	36.85±7.21
COPD 组	169.81±13.98 [*]	207.65±13.84 [*]	172.48±19.96 [*]
COPD+EXO 组	93.20±8.10 ^{*#}	86.14±7.69 ^{*#}	117.98±13.41 ^{*#}
COPD+EXO+EX527 组	146.63±16.52 ^{*#&}	163.07±12.41 ^{*#&}	158.41±16.84 ^{*#&}
<i>F</i>	180.079	454.914	130.028
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

注：与对照组相比，^{*} $P<0.05$ ；与 COPD 组相比，[#] $P<0.05$ ；与 COPD+EXO 组相比，[&] $P<0.05$ 。

2.6 各组大鼠肺组织 SIRT1、IκBα 蛋白表达水平及 p-NF-κB p65/NF-κB p65 比较 相较于对照组，COPD 组、COPD + EXO 组、COPD + EXO + EX527 组大鼠肺组织 SIRT1、IκBα 蛋白表达水平显著降低 ($P<0.05$)，p-NF-κB p65/NF-κB p65 显著升高 ($P<0.05$)；相较于 COPD 组，COPD + EXO 组、COPD +

EXO + EX527 组大鼠肺组织 SIRT1、IκBα 蛋白表达水平升高 ($P<0.05$)，p-NF-κB p65/NF-κB p65 显著降低 ($P<0.05$)；相较于 COPD + EXO 组，COPD + EXO + EX527 组大鼠肺组织中 SIRT1、IκBα 蛋白表达水平显著降低 ($P<0.05$)，p-NF-κB p65/NF-κB p65 显著升高 ($P<0.05$)。见表 3 及图 4。

表 3 各组大鼠肺组织 SIRT1、IκBα 蛋白表达水平及 p-NF-κB p65/NF-κB p65 比较($\bar{x}\pm s,n=8$)

组别	SIRT1 蛋白	IκBα 蛋白	p-NF-κB p65/NF-κB p65
对照组	0.95±0.07	0.73±0.08	0.53±0.05
COPD 组	0.11±0.01 [*]	0.15±0.03 [*]	1.19±0.11 [*]
COPD+EXO 组	0.67±0.05 ^{*#}	0.55±0.04 ^{*#}	0.72±0.06 ^{*#}
COPD+EXO+EX527 组	0.38±0.04 ^{*#&}	0.29±0.02 ^{*#&}	0.96±0.08 ^{*#&}
<i>F</i>	462.857	232.143	78.482
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

注：与对照组相比，^{*} $P<0.05$ ；与 COPD 组相比，[#] $P<0.05$ ；与 COPD+EXO 组相比，[&] $P<0.05$ 。

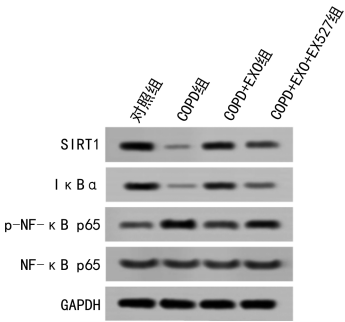


图 4 Western blot 检测各组大鼠肺组织 SIRT1、IκBα、p-NF-κB p65、NF-κB p65 蛋白的表达

3 讨 论

COPD 是一种以肺组织进行性、不可逆的结构和功能损伤为特征的炎症性疾病。BMSCs 是近年来的科研热点，目前大量的临床前研究表明 BMSCs 在抑制 COPD 炎症、凋亡及氧化应激等方面疗效显

著^[11-12]。然而，移植 BMSCs 所引发的恶性转化、免疫排斥等问题限制了其进一步的临床应用^[13]。EXO 是细胞分泌的细胞外囊泡（直径为 30~150 nm），在细胞间通信中起着重要作用，且可规避干细胞移植导致的恶性转化、免疫排斥等问题^[14]。基础研究发现，脂肪干细胞的 EXO^[15]、BMSCs-EXO^[16] 能减轻香烟烟雾诱导的肺部炎症。然而，BMSCs-EXO 在 COPD 中的研究尚少。雾化吸入给药可提高药物在肺组织中的作用浓度，因此该方法已广泛应用于呼吸系统疾病的治疗中^[17]。本研究发现，BMSCs-EXO 雾化给药后能够显著改善 COPD 大鼠的肺功能，并减轻大鼠的肺组织损伤及肺组织纤维化程度，提示 BMSCs-EXO 具有潜在治疗价值。

炎症反应是机体抵抗损伤的一种自我保护机制，但当炎症反应不具有自限性时，可参与包括 COPD 在

内的多种肺部疾病的发病^[18]。IL-6 和 IL-8 是激活免疫系统和炎症反应进程的关键促炎性细胞因子, TNF- α 可破坏支气管上皮细胞屏障的完整性, 并促进 IL-6 和 IL-8 的释放。其中, 高水平的 IL-6 与 COPD 严重程度和肺功能下降相关^[19], 而 IL-8 主要由受炎症刺激的支气管上皮细胞分泌, 对中性粒细胞的募集具有重要作用, 已被证明是支气管扩张症、COPD 和过敏性哮喘的促炎标志物^[20]。本研究发现, COPD 模型大鼠血清 IL-6、IL-8、TNF- α 水平升高, 而 BMSCs-EXO 能够减少这些促炎因子的分泌, 表明 BMSCs-EXO 能够通过抑制炎症反应改善 COPD。

NF- κ B 为重要的转录因子, NF- κ B 与其抑制蛋白 I κ B α 结合时处于非激活状态, 外界刺激可诱导 I κ B α 磷酸化降解, NF- κ B 转移至细胞核, 促进 IL-6、IL-8 和 TNF- α 等促炎基因的转录^[21]。临床研究显示, NF- κ B 通路在 COPD 患者中被高度激活, 且在 COPD 患者中观察到 NF- κ B 家族基因的过表达^[22]。因此, 抑制 NF- κ B 通路的激活被认为是治疗 COPD 的有效方法。SIRT1 是一种Ⅲ类组蛋白去乙酰化酶, 是炎症反应的重要调节因子。高水平的 SIRT1 可抑制炎症反应, 且上调 SIRT1 可通过降低 NF- κ B p65 乙酰化水平来减轻气道炎症反应^[23], 而降低呼吸道 SIRT1 的表达可激活 NF- κ B 依赖性炎症反应^[24]。这些研究表明, 激活 SIRT1 来抑制 NF- κ B 信号级联对减轻气道炎症有重要意义。研究发现, 肌腱干细胞、脂肪干细胞、血清来源的 EXO 均可通过调节 SIRT1/NF- κ B 通路发挥抗炎效应^[25-27]。类似地, 本研究发现, BMSCs-EXO 治疗能够显著增加大鼠肺组织中 SIRT1、I κ B α 蛋白的表达, 并显著降低 p-NF- κ B p65/NF- κ B p65, 表明 BMSCs-EXO 能够调控 SIRT1/NF- κ B 轴。为进一步探究 BMSCs-EXO 是否通过调控 SIRT1/NF- κ B 信号通路提升 COPD 大鼠的肺功能, 本研究引入了 SIRT1 抑制剂 EX527, 发现 EX527 作用后能够在一定程度上逆转 BMSCs-EXO 对 COPD 大鼠肺功能和病理组织损伤的改善作用, 并在一定程度上消除 BMSCs-EXO 的抗炎效应, 表明 BMSCs-EXO 能够通过调控 SIRT1/NF- κ B 信号通路提升 COPD 大鼠的肺功能。

综上所述, 本研究发现 BMSCs-EXO 可能通过调控 SIRT1/NF- κ B 信号通路来抑制炎症反应, 进而提升 COPD 大鼠的肺功能。然而, 本研究存在以下不足之处: (1) 未设置 EXO+EXO 抑制剂组, 以进一步论证 EXO 在治疗 COPD 中的作用; (2) 未利用细胞实验进行体外验证。目前, EXO 提取的难度较大, 需要收集大量细胞培养液才能满足实验需求, 在未来的临床实践中, EXO 的大量提取是一个问题, 尚需研究解决。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 范子琦: 文献检索、研究实施、论文撰写; 蔡桔林: 统计学分析; 王立南: 数据收集、整理及修改论文。

参考文献

- [1] ADELOYE D, SONG P G, ZHU Y J, et al. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis[J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10(5): 447-458.
- [2] YANG X, ZHOU N, CAO J. Role of small airway epithelial-mesenchymal transition and CXCL13 in pulmonary lymphoid follicle formation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2024, 19: 2559-2569.
- [3] UWAGBOE I, ADCOCK I M, LO BELLO F, et al. New drugs under development for COPD [J]. *Minerva Med*, 2022, 113(3): 471-496.
- [4] ABBASZADEH H, GHORBANI F, ABBASPOURAGHDAM S, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma: mesenchymal stem cells and their extracellular vesicles as potential therapeutic tools[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 262.
- [5] ALHARBI K S, FULORIA N K, FULORIA S, et al. Nuclear factor- κ B and its role in inflammatory lung disease[J]. *Chem Biol Interact*, 2021, 345: 109568.
- [6] ZHANG X Y, LI W, ZHANG J R, et al. Roles of sirtuin family members in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respir Res*, 2022, 23(1): 66.
- [7] WANG C X, ZHOU J D, WANG J Q, et al. Progress in the mechanism and targeted drug therapy for COPD[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 248.
- [8] SUN D S, OUYANG Y, GU Y H, et al. Cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease is attenuated by CCL20-blocker; a rat model[J]. *Croat Med J*, 2016, 57(4): 363-370.
- [9] 王敏, 尹秀山, 王盈熹, 等. 吸入骨髓间充质干细胞来源外泌体减轻慢性阻塞性肺疾病的炎性损伤[J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27(6): 827-834.

- [10] 曹自为,张嵘,李蒙,等. 丹参多酚酸通过 SIRT1/HMGB1 路径改善大鼠脑缺血/再灌注损伤的机制研究[J]. 中风与神经疾病杂志,2021,38(1):4-8.
- [11] GU W, SONG L, LI X M, et al. Mesenchymal stem cells alleviate airway inflammation and emphysema in COPD through down-regulation of cyclooxygenase-2 via p38 and ERK MAPK pathways[J]. Sci Rep, 2015, 5: 8733.
- [12] KIM Y S, KIM J Y, HUH J W, et al. The therapeutic effects of optimal dose of mesenchymal stem cells in a murine model of an elastase induced-emphysema[J]. Tuberc Respir Dis (Seoul), 2015, 78(3): 239-245.
- [13] VOLAREVIC V, MARKOVIC B S, GAZDIC M, et al. Ethical and safety issues of stem cell-based therapy[J]. Int J Med Sci, 2018, 15(1): 36-45.
- [14] JABERMORADI S, PARIDARI P, RAMAWAD H A, et al. Stem cell-derived exosomes as a therapeutic option for spinal cord injuries; a systematic review and Meta-analysis[J]. Arch Acad Emerg Med, 2025, 13(1): e2.
- [15] ZHU Z X, LIAN X H, SU X S, et al. Exosomes derived from adipose-derived stem cells alleviate cigarette smoke-induced lung inflammation and injury by inhibiting alveolar macrophages pyroptosis[J]. Respir Res, 2022, 23(1): 5.
- [16] MAREMANDAA K P, SUNDAR I K, RAHMAN I. Protective role of mesenchymal stem cells and mesenchymal stem cell-derived exosomes in cigarette smoke-induced mitochondrial dysfunction in mice[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2019, 85: 114788.
- [17] HALIM N S S, CHNG E S, KARDIA E, et al. Aerosolised mesenchymal stem cells expressing angiopoietin-1 enhances airway repair[J]. Stem Cell Rev Rep, 2019, 15(1): 112-125.
- [18] SU Z Y, MA C X, RU X S, et al. Effects of probiotic treatment on patients and animals with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and Meta-analysis of randomized control trials[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2024, 14: 1411222.
- [19] 张伟. CRP、IL-6 联合血常规检验在 COPD 患者中的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2024, 45 (增刊 1): 207-209.
- [20] DING Q L, SUN S F, ZHANG Y, et al. Serum IL-8 and VEGFA are two promising diagnostic biomarkers of asthma-COPD overlap syndrome [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2020, 15: 357-365.
- [21] 王静,李英,王贵佐. 慢性阻塞性肺疾病患者外周血单核细胞沉默信息调节因子 2 相关酶 1 mRNA、核因子 κ B mRNA 表达变化与病情及肺功能的相关性分析[J]. 中国医师进修杂志, 2024, 47(8): 765-768.
- [22] ZHOU L T, LIU Y, CHEN X, et al. Over-expression of nuclear factor- κ B family genes and inflammatory molecules is related to chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2018, 13: 2131-2138.
- [23] SHIN N R, KO J W, KIM J C, et al. Role of melatonin as an SIRT1 enhancer in chronic obstructive pulmonary disease induced by cigarette smoke[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(1): 1151-1156.
- [24] LI S Q, HUANG Q, HE B M. SIRT1 as a potential therapeutic target for chronic obstructive pulmonary disease[J]. Lung, 2023, 201(2): 201-215.
- [25] HAN W F, GU D Q, LI X Y, et al. Young TSPC-derived exosomal circPVT1 ameliorates aging-impaired cell function via SIRT1/NF- κ B[J]. Tissue Eng Part C Methods, 2024, 30(6): 248-254.
- [26] FU Y, XIE J L, ZHANG W T, et al. Synergistic delivery of hADSC-Exos and antioxidants has inhibitory effects on UVB-induced skin phototaging[J]. Heliyon, 2024, 10(15): e34321.
- [27] TANG Z F, SHU L J, CAO Z J, et al. Osteoarthritis rat serum-derived extracellular vesicles aggravate osteoarthritis development by inducing NLRP3-mediated pyroptotic cell death and cellular inflammation[J]. Hum Cell, 2024, 37 (6): 1624-1637.

(收稿日期: 2025-10-29 修回日期: 2026-03-29)

(编辑: 廖薇薇 熊欣然)