·综 述·

间充质干细胞及细胞外囊泡：靶向肺纤维化的多维治疗机制及工程化突破

冯伟莉[1,2,3]，刘 莉[1,2,3]，邓轶方[1,2,3]*

（1. 中国医药工业研究总院，上海 201203；2. 先导物成药性研究全国重点实验室，上海 200437；
3. 上海市生物物质成药性评价技术服务平台，上海 200437）

摘要：肺纤维化是一种由环境暴露及感染等多因素诱发的慢性进行性间质性肺病，其核心病理特征表现为细胞外基质异常沉积及肌成纤维细胞过度活化。现有治疗药物因靶向性不足且无法逆转纤维化进程，故疗效有限。近年来，多能间充质干细胞及其分泌的细胞外囊泡（尤其是外泌体）凭借其独特的组织修复及免疫调节功能，在肺纤维化治疗领域展现出突破性潜力。该文系统阐述间充质干细胞及其细胞外囊泡（外泌体）的多维抗纤维化机制，同时深入探讨工程化修饰策略（如基因修饰、新型载体和递送系统以及联合干预）对疗效的提升作用，并分析从基础研究向临床转化面临的挑战，以期为新型抗纤维化药物的研究及间充质干细胞的临床应用提供理论依据。

关键词：间充质干细胞；细胞外囊泡；外泌体；肺纤维化；工程化修饰

中图分类号：R563.9 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2026)05-0560-008

引用：冯伟莉, 刘 莉, 邓轶方. 间充质干细胞及细胞外囊泡：靶向肺纤维化的多维治疗机制及工程化突破[J]. 世界临床药物, 2026, 47(5): 560-567. DOI：10.13683/j.wph.2026.05.016

Mesenchymal stem cells and extracellular vesicles: multidimensional therapeutic mechanisms and engineered breakthroughs targeting pulmonary fibrosis

FENG Weili[1,2,3], LIU Li[1,2,3] DENG Yifang[1,2,3]*

(*1. China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203, China;*
2. National Key Laboratory of Pharmacogenicity Research of Pioneers, Shanghai 200437, China;
3. Shanghai Professional and Technical Service Center for Biological Material Drug-Ability Evaluation, Shanghai 200437, China)

Abstract: Pulmonary fibrosis is a chronic progressive interstitial lung disease induced by multiple factors such as environmental exposure, infections. Its core pathological features are abnormal extracellular matrix deposition and myofibroblast over-activation. The efficacy of currently available therapeutic agents is limited, as they lack sufficient targeting capacity and are unable to reverse the progression of fibrosis. In recent years, pluripotent mesenchymal stem cells (MSCs) and their secreted extracellular vesicles (especially exosomes) have shown breakthrough potential in the treatment of pulmonary fibrosis due to their unique tissue repair and immunomodulatory functions. This article systematically reviewed the multidimensional antifibrotic mechanisms of MSCs and their extracellular vesicles (exosomes), deeply explored the engineered modification strategies (such as gene modification, novel vectors and delivery systems, and combined interventions) in enhancing therapeutic efficacy, and analyzed the challenges of translating from basic research to the clinic, in order to provide theoretical basis for the research of new anti-fibrosis drugs and the clinical application of MSCs.

Key words: mesenchymal stem cells; extracellular vesicles; exosomes; pulmonary fibrosis; engineering modifications

收稿日期：2025-09-02

作者简介：冯伟莉，硕士研究生，研究方向：药物临床前药效学研究及机制研究。

通信作者：邓轶方，副研究员，硕士生导师，研究方向：药物研发、成药性评价、临床前药效学研究及机制研究。

基金项目：上海市2023年度“科技创新行动计划”长三角科技创新共同体域项目：上海市先导物成药性研究与药物开发平台建设(23002400100)

肺纤维化是一种慢性进行性间质性肺病，以细胞外基质（extracellular matrix，ECM）过度沉积和成纤维细胞异常增殖为特征，主要由空气污染、吸烟、衰老、职业暴露、环境污染物暴露及微生物感染等引起[1]。目前美国食品药品监督管理局批准的抗肺纤维化药物仅有吡非尼酮（pirfenidone）和尼达尼布（nintedanib），然而这两种药物均无靶向性，且无法改变疾病状态，故寻找更有效的抗纤维化药物依旧重要[2]。间充质干细胞（mesenchymal stem cells，MSCs）及其衍生的细胞外囊泡（MSC extracellular vesicles，MSC-EVs），尤其是其中的外泌体亚群（MSC-derived exosomes，MSC-Exos），具有显著的免疫调节、促再生、抗凋亡及抗纤维化特性[3]。现有证据表明，MSCs 及其衍生的 MSC-EVs 在肺纤维化治疗中表现出显著疗效，已成为研究该疾病治疗方法的重要突破口。本文系统综述不同来源 MSCs 和 MSC-EVs（MSC-Exos）改善肺纤维化的作用机制，同时探讨工程化 MSCs 的研究进展，旨在为 MSCs 的临床应用提供理论依据，并为新型抗纤维化药物的研发提供潜在干预靶点。

1 改善肺纤维化作用机制

1.1 抗炎与免疫调控

MSCs 的免疫与炎症调节在肺纤维化治疗中发挥核心作用，其机制主要涉及多层次的细胞因子调控及信号通路干预。MSCs 通过下调促炎因子，如白介素（interleukin，IL）-6、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α、IL-1β 表达，以及上调抗炎因子 IL-10 的表达，重塑炎症微环境平衡[4-5]。作用于关键信号通路亦可显著抑制炎症级联反应，如人脐带 MSCs（human umbilical cord MSCs，HUC-MSCs）可阻断 TNF-α/Snail/ 上皮 - 间质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）通路，减轻炎症损伤[6]。除此之外，免疫调节在肺纤维化治疗中展现出多靶点协同作用机制：① TNF 配体超家族成员（TNF ligand superfamily，TNFSF）4 低表达的 HUC-MSCs 通过上调调节性 T 细胞（regulatory T cells，Tregs）比例重塑免疫稳态[7]。②嗅黏膜 MSCs 可增加肺部 LY6C 低表达巨噬细胞亚群，显著抑制炎症反应，并增强 ECM 降解能力[8]。③ HUC-MSCs 抑制单核细胞源性巨噬细胞的 M2 型活化及经典单核细胞浸润，有效阻断促纤维化信号通路[9]。④胚胎干细胞来源的 MSCs（embryonic stem cell derived MSCs，ESC-MSCs）能动态调节免疫细胞浸润特征，在纤维化早期减少 B 淋巴细胞介导的自身免疫损伤，后期通过平衡 Tregs 与辅助性 T 细胞 17 细胞比例，优化免疫微环境[10]。⑤转染核心蛋白聚糖基因的骨髓 MSCs（bone marrow derived MSCs，BM-MSCs）可下调多形核白细胞的肺组织募集[11]。⑥ HUC-MSCs 可诱导巨噬细胞更强的 M2 极化[12]。这些机制通过协同调控免疫应答与炎症消退，从而产生抗纤维化效应。

研究[13]显示，HUC-MSCs-EVs 通过调控炎症及免疫反应发挥抗纤维化作用。HUC-MSCs-EVs 作为介质转移微小 RNA（microRNA，miR）-223-3p 以抑制 circPWWP2A，从而通过抑制信号通路减轻炎症反应，改善肺纤维化。此外，HUC-MSCs-Evs 还可通过阻断细胞外调节蛋白激酶（extracellular regulated protein kinases，ERK）1/2 磷酸化，下调单核巨噬细胞中趋化因子配体 2/CC 基序趋化因子受体 2 轴功能，减少单核巨噬细胞向肺部的病理性募集[14]。不仅如此，HUC-MSCs-Evs 还能抑制核因子（nuclear factor，NF）-κB 通路，并下调 p65 的表达，从而减轻炎症反应[15]。另有研究[16]显示，BM-MSC-Evs 也可通过抑制 NF-κB/ 核苷酸结合寡聚化结构域（nucleotide binding oligomerization domain，NOD）样受体蛋白（NOD-like receptor protein，NLRP）3 信号通路的激活，减轻肺部炎症、抑制肺纤维化。此外，BM-MSC-Exos 也可通过抑制 NOD1/NF-κB 通路干扰 NLRP3 炎性小体活化，抑制 EMT，并减轻炎症反应[17]。

1.2 抗纤维化

1.2.1 转化生长因子（transforming growth factor，TGF）-β/Smad 通路

MSCs 主要通过轴调控 TGF-β 信号发挥抗纤维化作用。在细胞保护层面，脂肪来源的 MSCs（adipose-derived MSCs，AD-MSCs）不仅可通过抑制 TGF-β 表达来显著延长端粒长度、减轻肺泡Ⅱ型上皮细胞（alveolar type Ⅱ epithelial cell，AEC Ⅱ）凋亡及衰老[18]，还能抑制 TGF-β_1/Smad 通路，从而抑制 TGF-β_1 诱导的成纤维细胞活化[19]。在微环境重塑方面，过表达核心蛋白聚糖的 HUC-MSCs 可通过调节巨噬细胞募集和极化表型，下调 TGF-β 表达，从而减少胶原沉积和纤维增生[20]。在自噬调节层面，胎盘 MSCs 可抑制自噬相关通路，在阻断 TGF-β_1/Smad3 信号转导的同时，还可促进肝细胞生长因子（hepatocyte growth factor，HGF）蛋白降解，从而提升疗效[21]。此外，AD-MSCs 可通过上调 R 型蛋白酪氨酸磷酸酶受体特异性，阻断肺成纤维细胞中 ERK 信号通路的异常激活，实现对胶原合成关键分子［Ⅰ/Ⅲ型胶原、α- 平滑肌肌动蛋白（α-smooth muscle actin，α-SMA）］的转录调控[22]。这些发现为开发基于 TGF-β 信号网络的多靶点抗纤维化疗法提供了理论依据。此外，在基质调控方面，BM-MSC-Exos 采用 HGF 信使 RNA 转移技术可同时抑制Ⅰ/Ⅲ型胶原、α-SMA 及 TGF-β 的异常表达，减轻纤维化[23]。

研究[24]显示，具有严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型刺突蛋白受体结合域（severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 spike protein receptor binding domain，SARS-CoV-2-S-RBD）及 miR-486-5p 修饰的工程化 HUC-MSC-Exos 能抑制肺上皮细胞的铁蛋白沉积及纤维化，还可通过抑制 Smad2 以及促进蛋白激酶 B 磷酸化激活来发挥抗纤维化作用。装载尼达尼布的 AD-MSC-Exos 则能通过增强对 TGF-β/Smad3 促纤维化通路的抑制作用，进而发挥抗纤维化作用[25]。

1.2.2 Wnt/β- 连环蛋白通路

研究[26]表明，基因修饰的 HUC-MSCs 及 HUC-MSC-EVs 可通过调控 Wnt/β- 连环蛋白信号通路发挥抗纤维化作用。具体而言，过表达 *CXCR7* 基因的 HUC-MSCs 能够有效抑制 Wnt/β- 连环蛋白通路介导的 Notch/Jag1 信号转导，从而增强细胞的迁移能力及组织修复功能。此外，转染 miR-148a-3p 的 HUC-MSC-EVs 可通过靶向热休克蛋白 90b1 调控低密度脂蛋白受体相关蛋白 6 的表达，进而特异性使成纤维细胞中的 β- 连环蛋白信号通路失活[27]。这两种干预策略均聚焦于 Wnt/β- 连环蛋白通路的关键调控节点，为肺纤维化的治疗提供新的分子干预思路。

1.3 细胞保护与再生

不同来源的 MSCs 能通过多机制协同发挥抗肺纤维化作用。HUC-MSCs 具有双重调控功能，既能显著促进 AEC Ⅱ增殖，又可有效抑制成纤维细胞病理性增殖[28]。进一步研究[29]发现，经 miR-181a-5p 转染的人羊膜 MSCs（human amnion membrane MSCs，HAM-MSCs）除保留上述功能外，还可通过调控凋亡相关通路显著减少上皮细胞凋亡。值得关注的是，AD-MSCs 与负载尼达尼布的Ⅰ型胶原酶修饰脂质体构成的生物共轭体系，作为一种新型药物递送系统展现出协同治疗优势。尼达尼布通过阻断血小板衍生生长因子受体（platelet-derived growth factor receptors，PDGFR）/ 成纤维细胞生长因子受体（fibroblast growth factor receptor，FGFR）/ 血管内皮生长因子受体（vascular endothelial growth factor receptor，VEGFR）信号通路抑制成纤维细胞活化，MSCs 则通过定向分化为 AEC Ⅱ促进肺泡结构重建，二者协同能显著增强组织再生能力[30]。此外，HUC-MSCs 还可通过上调 Toll 样受体 -4 表达促进肺泡再生，改善肺功能[31]。这些发现为开发基于 MSCs 的联合治疗策略提供了重要理论依据。

MSCs 在维持肺细胞稳态中也发挥了重要作用。具体而言，HUC-MSCs 通过双重分子机制，一方面减少 circELP2 与 miR-630 的结合量，有效阻断 Yes 相关蛋白（Yes-associated protein，YAP）/PDZ 结合基序转录共激活因子从细胞质到细胞核的转位，从而调控线粒体动力学平衡，抑制线粒体融合，促进线粒体裂变，最终改善线粒体融合 / 裂变平衡 [32]；另一方面通过特异性抑制肌醇需要酶 1α-X 盒结合蛋白 1 信号通路，显著缓解内质网应激反应，进而阻断 TGF-β_1 诱导的 EMT 进程 [33]。更引人注目的是，ESC-MSCs 可通过独特的线粒体转移机制，将功能性线粒体递送至受损肺上皮细胞，从而改善细胞的线粒体呼吸，提高细胞活力，发挥抗凋亡作用 [10]。这些发现系统揭示了 MSCs 通过表观遗传调控、细胞器功能重塑及信号通路干预等多层次机制维持细胞稳态的治疗潜力。

1.4 氧化应激调控

氧化应激损伤是肺纤维化的关键病理机制之一，多种来源的 MSCs 及其衍生物均展现出抗氧化应激效应。母乳 MSCs 和 AD-MSCs 能双向调控氧化应激标志物，降低脂质过氧化产物丙二醛水平，同时显著提高超氧化物歧化酶及过氧化氢酶等内源性抗氧化酶活性，前者联用二甲双胍（metformin）及后者联用沙罗格列扎（saroglitazar）均能增强上述作用 [5,34]。在分子机制层面，HUC-MSC-EVs 可通过靶向激活核因子 -E2 相关因子 2（nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2）/ 血红素加氧酶（heme oxygenase，HO）-1 信号通路，减少肺组织中活性氧的积累，减轻氧化应激损伤 [15]。而装载尼达尼布的 AD-MSC-Exos 能增强对 Nrf2/HO-1 抗氧化通路的激活作用，下调氧化应激相关蛋白表达量 [25]。这些发现为开发基于干细胞抗氧化特性的精准抗纤维化策略提供了重要理论依据。

1.5 ECM 重塑

MSCs 通过多途径调控 ECM 代谢平衡，发挥抗纤维化作用，具体机制包括：诱导多能干细胞来源 MSCs（induced Pluripotent Stem Cells-MSCs，iPSC-MSCs）精确调节基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases，MMP）与组织金属蛋白酶抑制剂的动态平衡，促进胶原纤维分解 [31]；HUC-MSCs 则通过特异性上调 MMP-9 的表达水平，促进胶原纤维分解 [35]。这些发现揭示了不同来源 MSCs 通过差异化的 ECM 重塑机制改善纤维化微环境的治疗潜力。

1.6 miR 与表观遗传调控

不同来源的 MSCs 均可在表观遗传调控层面发挥抗纤维化作用。HUC-MSCs 通过抑制异质核核糖核蛋白 L 来抑制 circANKRD42 反向剪接的生物发生，从而促进 miR-136-5p 直接与 *YAP1* mRNA 的 3'-非翻译区结合，抑制 *YAP1* 的翻译，减少 YAP1 蛋白进入细胞核，抑制相关机械敏感基因的表达，进而阻断力的传递，降低机械力，改善肺纤维化 [36]。而 AD-MSCs 可通过调控 miR 表达上调小窝蛋白 1 的表达，减轻肺纤维化 [18]。还有学者发现，转染 miR-181a-5p 的 HAM-MSCs 通过旁分泌作用，以及递送 miR-181a-5p 到上皮细胞，作用于 TGF-β 受体 1 靶点来抑制 EMT，进而改善肺纤维化 [29]。

研究 [37] 表明，在二氧化硅诱导的 MLE-12 细胞肺纤维化模型中，转染 miR-26a-5p HUC-MSC-EVs 能递送 miR-26a-5p 至靶细胞，通过特异性抑制去整合素金属蛋白酶（a disintegrin and metalloproteinase，ADAM17）/Notch 信号通路，显著改善 EMT 进程。此外，MSC-EVs 通过协同调控 miR-29c 和 miR-129 的表达水平，有效抑制成纤维细胞活化蛋白 α 阳性细胞的分化，同时促进肌成纤维细胞去分化，从而减少胶原沉积，改善纤维化 [38]。

不同来源的 MSC-Exos 通过特异性 miR 调控网络发挥抗纤维化作用。人胚胎干细胞来源的 MSC-Exos 可将产生的 miR-17-5p 递送至靶细胞，该 miR 通过直接与血小板反应蛋白（thrombospondin，

Thbs）2 结合，下调 Thbs2 表达水平，进而有效调节炎症反应及纤维化进程 [39]。另一项研究 [40] 显示，HUC-MSC-Exos 通过将 miR-99a-5p 传递至肺成纤维细胞，特异性抑制 FGFR3 的表达，并阻断下游丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）信号通路的活化，从而抑制成纤维细胞的异常活化，减轻肺纤维化。

1.7 其他

除前述机制外，研究 [41] 显示，肺纤维化进程与肠道菌群变化息息相关，HUC-MSCs 通过调节肠道菌群发挥抗炎及抗纤维化作用。此外，调节自噬也是抗纤维化的重要靶点之一，例如 HUC-MSCs 可下调环状 RNA 叉头盒蛋白 1- 人类抗原 R-EZH2/ 信号转导和转录激活因子 1/ 叉头框 K1 自噬轴，增强自噬，从而改善肺纤维化 [42]。而 AD-MSCs 通过下调 p62 表达，促进成纤维化细胞自噬，减轻纤维化程度 [19]。还有学者发现，HUC-MSCs 联合尼达尼布可抑制 HUC-MSCs 的促成纤维细胞增殖作用，而该作用与抑制促血管生成因子受体活性（FGFR、PDGFR 和 VEGFR）相关 [28]。转染携带 *HGF* 基因的腺病毒载体的 HUC-MSCs 抗纤维化效果更好，可能是因为 HGF 过表达能抑制肺部 IL-17 表达 [42]。此外，AD-MSCs 可通过激活二甲基精氨酸二甲基氨基氢化酶 1/ 不对称二甲基精氨酸 / 内皮型一氧化氮合酶信号通路，减轻辐射导致的氧化应激损伤、细胞凋亡及炎症反应，从而改善肺纤维化 [43]。

2 工程化修饰研究现状

随着对 MSCs 生物学特性的深入了解，以及基因编辑、生物材料等技术的不断发展，MSCs 有望借助这些技术实现突破，提高疗效。目前已发现通过联合干预、载体递送系统及基因修饰等方法可在肺纤维化的治疗方面取得了积极进展。

2.1 联合干预

将 MSCs 与其他治疗药物联用可产生协同效应，显著提升疗效。研究 [34] 显示，AD-MSCs 与二甲双胍联用能更有效地减轻炎症、氧化应激和纤维化，其抗氧化应激作用尤为突出。此外，HUC-MSCs 与尼达尼布联用，后者可选择性抑制 HUC-MSCs 诱导的成纤维细胞增殖，同时保留肺泡上皮细胞的增殖能力，从而增强抗纤维化效果 [28]。类似地，AD-MSC-Exos 与尼达尼布联用可通过协同抑制 EMT，进一步强化疗效，且 MSC-Exos 还能延长尼达尼布的体内作用时间 [25]。另有学者指出，母乳 MSCs 与沙罗格列扎联用可发挥互补作用，在减轻氧化应激、炎症、纤维化及促进自噬方面表现更优 [5]。

2.2 载体递送系统

通过整合生物偶联技术与纳米载体（如脂质体），能显著提升 MSCs 的存活率及靶向递送效率。有研究团队利用Ⅰ型胶原酶修饰的脂质体负载尼达尼布，再通过共培养技术与 MSCs 构建生物共轭体，形成 MSC- 纳米工程复合平台。体内实验 [30] 证实，该平台不仅能实现尼达尼布与 MSCs 的功能协同（抗纤维化与干细胞修复互补），还展现出快速肺靶向聚集及病灶区药物持续蓄积的特性，为肺纤维化治疗提供新策略。

2.3 基因修饰

基因编辑技术为增强 MSCs 治疗效能提供了重要策略，通过定向调控特定蛋白表达可实现功能优化。研究 [11,20] 表明，转染核心糖蛋白的 MSCs 能显著提高受体生存率，并在调控肺组织重塑、减轻炎症反应及减少纤维化沉积方面展现优势。MiR-148a-3p 过表达的 HUC-MSCs-EVs 通过强化抗纤维化活性提升疗效 [27]，而 miR-26a-5p 上调的 HUC-MSCs-EVs 则能高效递送治疗性 miR 至靶细胞 [37]。针对免疫调节，采用短发夹 RNA- 慢病毒敲除 *TNFSF4* 的 HUC-MSCs，可通过表面蛋白与免疫细胞相互作用，精准调控 Tregs 亚群，改善纤维化微环境 [7]。归巢能力改善方面，CXCR7 过表达的 HUC-MSCs 表现出更强的肺组织靶向性和治疗效率 [26]。此外，腺病毒介导的人 HGF 转染可通过抑制 IL-17 通路增

强抗纤维化作用[43]，而 SARS-CoV-2-S-RBD 与 miR-486-5p 共修饰的 AD-MSCs-Exos 则兼具靶向受损肺细胞以及抑制铁死亡的双重治疗机制[24]。

当前，经工程化修饰的 MSCs 在肺部疾病治疗领域已实现重大突破。值得注意的是，全球首个基因修饰的 iPSC-MSCs 疗法已获准进入间质性肺病临床试验阶段。作为致死率最高的常见间质性肺病类型，特发性肺纤维化（idiopathic pulmonary fibrosis）的诊疗需求尤为迫切，而基因修饰 MSCs 在该领域已展现出治疗潜力。

3 结语

肺纤维化作为难治性间质肺病的代表，其治疗困境正随着干细胞技术的突破迎来转机。本文通过系统分析现有研究证实，MSCs、MSC-Evs 及 MSC-Exos 通过多维度机制，包括抗炎（NF-κB/NLRP3 和趋化因子配体 2/CC 基序趋化因子受体 2 等通路）、免疫细胞调节、调节纤维化关键通路（TGF-β/Smad 和 Wnt/β- 连环蛋白）、重塑损伤微环境、逆转 EMT、氧化应激调控和调控关键 miR 网络（miR-17-5p/Thbs2 轴、miR-26a-5p/Adam17/Notch 轴及 miR-99a-5p/FGFR3/MAPK 轴）等途径，展现出超越传统药物的治疗潜力，是未来研究肺纤维化治疗方法的重要方向之一。

特别值得注意的是，工程化修饰策略如联合干预、载体递送系统及基因修饰等，使 MSCs、MSC-EVs 和 MSC-Exos 的治疗精准性和效果获得显著提升。尽管工程化修饰的 MSCs 已有步入临床试验阶段的例子，但其临床转化仍面临挑战：如规模化制备的标准化问题，体内递送效率的优化需求，以及长期安全性的评估体系建立等。未来研究需重点突破人源化疾病模型的构建，多组学指导的个体化治疗方案设计，以及干细胞技术与现有药物的协同效应开发。这些探索不仅将深化对肺纤维化发病机制的认识，更可能在未来催生出具有疾病修饰能力的革命性疗法，为改变当前以症状控制为主的治疗范式提供全新路径。

参考文献：

[1] JIANG MN, BU WX, WANG XH, *et al*. Pulmonary fibrosis: from mechanisms to therapies[J]. J Transl Med, 2025, 23(1): 515.

[2] HAO MJ, GUAN ZJ, ZHANG ZK, *et al*. Atractylodinol prevents pulmonary fibrosis through inhibiting TGF-β receptor 1 recycling by stabilizing vimentin[J]. Mol Ther, 2023, 31(10): 3015-3033.

[3] CIUA-FERRE L, SUAU R, VANO-SEGARRA I, *et al*. Therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: a focus on inflammatory bowel disease[J]. Clin Transl Med, 2024, 14(11): e70075.

[4] GOLMOHAMMADI M, SHEIKHHA MH, GANJI F, *et al*. Human fetal lung mesenchymal stem cells ameliorate lung injury in an animal model[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 6433.

[5] ATTIA SH, SAADAWY SF, EL-MAHROKY SM, *et al*. Alleviation of pulmonary fibrosis by the dual PPAR agonist saroglitazar and breast milk mesenchymal stem cells via modulating TGF-β/SMAD pathway[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2024, 397(8): 5953-5974.

[6] LIU JX, ZHAO LP, LI CS, *et al*. Mesenchymal stem cell treatment alleviates seawater drowning induced lung injury by inhibiting the TNF-α/Snail/EMT pathway[J]. J Thorac Dis, 2024, 16(11): 7836-7852.

[7] XIE YY, YI Q, XU CW, *et al*. Identifying TNFSF4low-MSCs superiorly treating idiopathic pulmonary fibrosis through Tregs differentiation modulation[J]. Stem Cell Res Ther, 2025, 16(1): 194.

[8] DUAN R, HONG CG, WANG X, *et al*. Olfactory mucosa mesenchymal stem cells alleviate pulmonary fibrosis via the immunomodulation and reduction of inflammation[J]. Bio Med Central Pulm Med, 2024, 24(1): 14.

[9] CHOI SM, MO Y, BANG JY, *et al*. Classical monocyte-derived macrophages as therapeutic targets of umbilical cord mesenchymal stem cells: comparison of intratracheal and intravenous administration in a mouse model of pulmonary fibrosis[J]. Respir Res, 2023, 24(1): 68.

[10] LEE H, JEONG OY, PARK HJ, *et al*. Promising therapeutic effects of embryonic stem cells-origin mesenchymal stem cells in experimental pulmonary fibrosis models:

Immunomodulatory and anti-apoptotic mechanisms[J]. Immune Netw, 2023, 23(6): e45.

[11] XU W, LI CK, YANG LS, *et al*. Immune response regulation by transduced mesenchymal stem cells with *decorin* gene on bleomycin-induced lung injury, fibrosis, and inflammation[J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2024, 52(4): 53-59.

[12] LI M, LI J, WANG Y, *et al*. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells preferentially modulate macrophages to alleviate pulmonary fibrosis[J]. Stem Cell Res Ther, 2024, 15(1): 475.

[13] HOU L, ZHU ZH, JIANG FY, *et al*. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles alleviated silica induced lung inflammation and fibrosis in mice via circPWWP2A/miR-223-3p/NLRP3 axis[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2023, 251: 114537.

[14] LIANG XP, LI YH, WU YL, *et al*. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived microvesicles alleviate pulmonary fibrosis by inhibiting monocyte-macrophage migration through ERK1/2 signaling-mediated suppression of CCL2 expression[J]. Stem Cell Res Ther, 2025, 16(1): 145.

[15] GAO Y, LIU MF, LI Y, *et al*. Mesenchymal stem cells-extracellular vesicles alleviate pulmonary fibrosis by regulating immunomodulators[J]. World J Stem Cells, 2024, 16(6): 670-689.

[16] CHEN F, CHEN ZD, WU HT, *et al*. Mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate murine cytomegalovirus-infected pneumonia via NF-κB/NLRP3 signaling pathway[J]. Viruses, 2024, 16(4): 619.

[17] CHEN W, PENG J, TANG XY, *et al*. MSC-derived exosome ameliorates pulmonary fibrosis by modulating NOD 1/NLRP3-mediated epithelial-mesenchymal transition and inflammation[J]. Heliyon, 2025, 11(2): e41436.

[18] ELLIOT SJ, ANDERSON-TERHUNE D, ROOS B, *et al*. Ratio of miRNA-29 to miRNA-199 expression coordinates mesenchymal stem cell repair of bleomycin-induced pulmonary injury[J]. Mol Ther Nucl Acids, 2025, doi:10.1016/j.omtn.2025.102461.

[19] ZHAO X, WU JY, YUAN RY, *et al*. Adipose-derived mesenchymal stem cell therapy for reverse bleomycin-induced experimental pulmonary fibrosis[J]. Sci Rep, 2021, doi:10.21203/rs.3.rs-977764/v1.

[20] ZHI YF, SHU MH, TANG PS, *et al*. Overexpression of decorin optimizes the treatment efficacy of umbilical cord mesenchymal stem cells in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats[J]. Stem Cells Int, 2025, 2025(1): 6324980.

[21] ZHOU W, WANG J, DING L, *et al*. Autophagy inhibition enhances antifibrotic potential of placental mesenchymal stem cells of fetal origin via regulating TGF-β_1 mediated protein degradation of HGF[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 13805.

[22] OUJI-SAGESHIMA N, HIYAMA A, KUMAMOTO M, *et al*. Adipose-derived mesenchymal stem cells (ADSCs) have anti-fibrotic effects on lung fibroblasts from idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) patients[J]. Cells, 2024, 13(24): 2050.

[23] CHEN QH, ZHANG Y, GU X, *et al*. Microvesicles derived from mesenchymal stem cells inhibit acute respiratory distress syndrome-related pulmonary fibrosis in mouse partly through hepatocyte growth factor[J]. World J Stem Cells, 2024, 16(8): 811-823.

[24] ZHANG WY, WEN L, DU L, *et al*. S-RBD-modified and miR-486-5p-engineered exosomes derived from mesenchymal stem cells suppress ferroptosis and alleviate radiation-induced lung injury and long-term pulmonary fibrosis[J]. J Nanobiotechnol, 2024, 22(1): 662.

[25] CAI LY, WANG J, YI X, *et al*. Nintedanib-loaded exosomes from adipose-derived stem cells inhibit pulmonary fibrosis induced by bleomycin[J]. Pediatr Res, 2024, 95(6): 1543-1552.

[26] XIAO K, LIU C, WANG HM, *et al*. Umbilical cord mesenchymal stem cells overexpressing CXCR7 facilitate treatment of ARDS-associated pulmonary fibrosis via inhibition of Notch/Jag1 mediated by the Wnt/β-catenin pathway[J]. Biomed Pharmacothery, 2023, 165: 115124.

[27] JIANG QY, NING FA, JIA QY, *et al*. MiR-148a-3p loaded human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles alleviates silica-induced pulmonary fibrosis by inhibiting β-catenin signaling[J]. Int J Nanomedicine, 2025, 20: 4319-4336.

[28] QIU HJ, ZHANG R, SI DZ, *et al*. Human umbilical cord-mesenchymal stem cells combined with low dosage nintedanib rather than using alone mitigates pulmonary fibrosis in mice[J]. Stem Cells Int, 2025, 2025(1): 9445735.

[29] WANG YY, LIU C, WANG NX, *et al*. hAMSCs regulate EMT in the progression of experimental pulmonary fibrosis

through delivering miR-181a-5p targeting TGFBR1[J]. Stem Cell Res Ther, 2025, 16(1): 2.

[30] HAN MM, HE XY, TANG L, *et al*. Nanoengineered mesenchymal stem cell therapy for pulmonary fibrosis in young and aged mice[J]. Sci Adv, 2023, 9(29): eadg5358.

[31] CHU KA, YEH CC, HSU CH, *et al*. Reversal of pulmonary fibrosis: human umbilical mesenchymal stem cells from Wharton's jelly versus human-adipose-derived mesenchymal stem cells[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(8): 6948.

[32] ZHAI HF, JIANG MQ, ZHAO YQ, *et al*. Three-dimensional cultured human umbilical cord mesenchymal stem cells attenuate pulmonary fibrosis by improving the balance of mitochondrial fusion and fission[J]. Stem Cells Transl Med, 2024, 13(9): 912-926.

[33] LUO RX, WEI YQ, CHEN P, *et al*. Mesenchymal stem cells inhibit epithelial-to-mesenchymal transition by modulating the IRE1α branch of the endoplasmic reticulum stress response[J]. Stem Cells Int, 2023, 2023(1): 4483776.

[34] HASSAN N, ELBYOUME MN, TAHA MA, *et al*. Combinational therapy of mesenchymal stem cells and metformin in bleomycin-induced idiopathic pulmonary fibrosis in rat model[J]. Appl Biochem Biotechnol, 2025, 197(8): 5511-5534.

[35] CHAKRABORTY A, WANG C, HODGSON-GARMS M, *et al*. Induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells reverse bleomycin-induced pulmonary fibrosis and related lung stiffness[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 178: 117259.

[36] ZHANG HT, ZHU Q, JI YX, *et al*. hucMSCs treatment prevents pulmonary fibrosis by reducing circANKRD42-YAP1-mediated mechanical stiffness[J]. Aging(Albany NY), 2023, 15(12): 5514-5534.

[37] ZHAO J, JIANG Q, XU C, *et al*. MiR-26a-5p from HucMSC-derived extracellular vesicles inhibits epithelial mesenchymal transition by targeting Adam17 in silica-induced lung fibrosis[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2023, 257: 114950.

[38] NATALIYA B, MIKHAIL A, VLADIMIR P, *et al*. Mesenchymal stromal cells facilitate resolution of pulmonary fibrosis by miR-29c and miR-129 intercellular transfer[J]. Exp Mol Med, 2023, 55(7): 1399-1412.

[39] LIU Q, BI YK, SONG SL, *et al*. Exosomal miR-17-5p from human embryonic stem cells prevents pulmonary fibrosis by targeting thrombospondin-2[J]. Stem Cell Res Ther, 2023, 14(1): 234.

[40] HAO XH, LI PY, WANG YD, *et al*. Mesenchymal stem cell-exosomal miR-99a attenuate silica-induced lung fibrosis by inhibiting pulmonary fibroblast transdifferentiation[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(23): 12626.

[41] LUO YK, ZHOU S, ZHANG XJ, *et al*. The role of the microbiota and metabolites in the treatment of pulmonary fibrosis with UC-MSCs: integrating fecal metabolomics and 16S rDNA analysis[J]. PLoS one, 2025, 20(1): e0313989.

[42] LI RQ, ZHANG HT, ZHANG JJ, *et al*. hucMSCs treatment ameliorated pulmonary fibrosis via downregulating the circFOXP1-HuR-EZH2/STAT1/FOXK1 autophagic axis[J]. Stem Cells, 2023, 41(10): 928-943.

[43] CHEN HJ, LUO YL, ZHU YP, *et al*. Enhanced secretion of hepatocyte growth factor in human umbilical cord mesenchymal stem cells ameliorates pulmonary fibrosis induced by bleomycin in rats[J]. Front Pharmacol, 2023, 13: 1070736.

（编辑：王　佳）