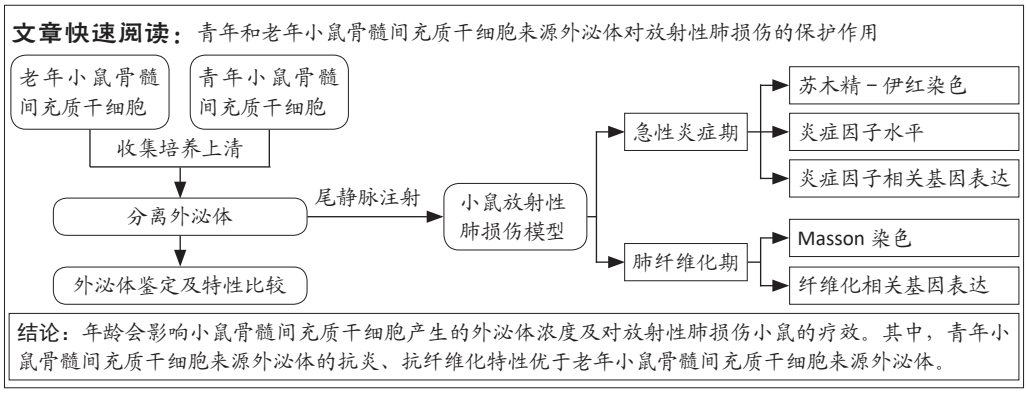
不同鼠龄骨髓间充质干细胞来源外泌体保护放射性肺损伤

张婷婷[1]，李亚龙[2]，岳浩迪[1]，李颜君[1]，耿熙炆[1]，张玉薇[1]，刘小转[1]

https://doi.org/10.12307/2025.575
采用日期：2025-01-09
修回日期：2025-03-04
在线日期：2025-03-17
中图分类号：
R459.9；R318；R563
文章编号：
2095-4344(2026)01-00001-09
文献标识码：A



文题释义：

骨髓间充质干细胞：是在哺乳动物骨髓基质中发现的具有自我增殖和多向分化潜能(成骨、成脂、成软骨分化等)的干细胞，主要通过旁分泌方式介导组织修复，对多种疾病具有治疗潜力。

外泌体：是由细胞释放的具有双层脂质膜的小囊泡，携带来源于亲本细胞的多种内容物(蛋白质、脂类、miRNA等)，也是干细胞发挥旁分泌作用的重要因子之一。

摘要

背景：间充质干细胞通过递送外泌体对放射性肺损伤具有巨大的治疗潜力，而年龄是影响间充质干细胞功能和生物疗效的主要因素之一。

目的：探究不同鼠龄骨髓间充质干细胞来源外泌体对小鼠放射性肺损伤的保护作用。

方法：采用全骨髓贴壁培养法获得青年小鼠骨髓间充质干细胞和老年小鼠骨髓间充质干细胞，从第3代骨髓间充质干细胞上清液中分离出外泌体。随机取10只2月龄C57BL/6J小鼠进行假照射作为对照组，剩余30只2月龄C57BL/6J小鼠建立放射性肺损伤模型，随机分为3组，分别经尾静脉注射青年小鼠骨髓间充质干细胞来源外泌体、老年小鼠骨髓间充质干细胞来源外泌体和PBS，观察各组小鼠存活率，在照射后第1，12周检测肺功能、肺组织炎症和纤维化情况。

结果与结论：①青年小鼠骨髓间充质干细胞来源外泌体的颗粒物和蛋白质浓度高于老年小鼠骨髓间充质干细胞来源外泌体；②与对照组相比，PBS组小鼠存活率低，照射后第1周肺组织炎症明显，白细胞介素1β、白细胞介素6、肿瘤坏死因子α水平及mRNA表达升高；照射后第12周肺组织内胶原沉积，E−钙黏蛋白mRNA水平降低，而α−平滑肌肌动蛋白、转化生长因子β1和β−连环蛋白mRNA表达升高；③与PBS组相比，外泌体组小鼠存活率显著提高，照射后第1周促炎因子水平及mRNA表达降低，照射后第12周E−钙黏蛋白mRNA表达升高，α−平滑肌肌动蛋白、转化生长因子β1和β−连环蛋白mRNA表达降低；④上述所有指标中，青年小鼠骨髓间充质干细胞来源外泌体的疗效均优于老年小鼠骨髓间充质干细胞来源外泌体；⑤结果表明，青年小鼠骨髓间充质干细胞来源外泌体含有更多颗粒物和蛋白质，对小鼠放射性肺损伤早期炎症和晚期纤维化的缓解效果优于老年小鼠骨髓间充质干细胞来源外泌体。

关键词：放射性肺损伤；青年；老年；骨髓间充质干细胞；外泌体；炎症；纤维化；工程化外泌体

Protection of exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells of different mouse ages on radiation-induced lung injury

Zhang Tingting[1], Li Yalong[2], Yue Haodi[1], Li Yanjun[1], Geng Xiwen[1], Zhang Yuwei[1], Liu Xiaozhuan[1]

[1]Center for Clinical Single-Cell Biomedicine, Henan Provincial People's Hospital, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China; [2]Stem Cell Research Center, Henan Provincial People's Hospital, Henan Key Laboratory of Stem Cell Clinical Application and Key Technology, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Zhang Tingting, MS, Assistant research fellow, Center for Clinical Single-Cell Biomedicine, Henan Provincial People's Hospital, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Corresponding author: Liu Xiaozhuan, MD, Associate research fellow, Center for Clinical Single-Cell Biomedicine, Henan Provincial People's Hospital, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

[1] 河南省人民医院临床单细胞生物医学中心，郑州大学人民医院，河南省郑州市 450000；[2] 河南省人民医院干细胞研究中心，河南省干细胞临床应用与关键技术重点实验室，郑州大学人民医院，河南省郑州市 450000

第一作者：张婷婷，女，1990年生，河南省郑州市人，硕士，助理研究员，主要从事干细胞及外泌体相关的基础研究。

通讯作者：刘小转，博士，副研究员，河南省人民医院临床单细胞生物医学中心，郑州大学人民医院，河南省郑州市 450000
https://orcid.org/0000-0003-4622-5574 (张婷婷)

基金资助：河南省自然科学基金青年基金项目 (232300421297)，项目负责人：张婷婷；河南省重点研发与推广专项 (232102311040)，项目负责人：李亚龙；河南省卫生计生科技英才海外研修项目 (HWYX2019133)，项目负责人：刘小转

引用本文：张婷婷，李亚龙，岳浩迪，李颜君，耿熙炆，张玉薇，刘小转 . 不同鼠龄骨髓间充质干细胞来源外泌体保护放射性肺损伤 [J]. 中国组织工程研究，2026，30(1):1-9.

Abstract

BACKGROUND: Mesenchymal stem cells show extremely therapeutic potential for radiation-induced lung injury through delivering exosomes. Age is a primary factor affecting the function and biological efficacy of mesenchymal stem cells.

OBJECTIVE: To investigate the protective effects of exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells of different mouse ages on radiation-induced lung injury in mice.

METHODS: Bone marrow mesenchymal stem cells of young mice and old mice were obtained by whole bone marrow adherent culture. The exosomes were isolated from the supernatant of passage 3 bone marrow mesenchymal stem cells. Ten 2-month-old C57BL/6J mice were randomly selected as the control group after anesthesia and not irradiated. The remaining 30 2-month-old C57BL/6J mice were used to establish a mouse radiation-induced lung injury model and were randomly divided into three groups. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells of young mice, exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells of old mice, and PBS were injected through the tail vein, respectively. The survival rate of mice was monitored. The lung function, lung inflammation and fibrosis were assessed at 1 and 12 weeks after irradiation.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) The concentrations of particles and proteins in exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells of young mice were higher than those in exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells of old mice. (2) Compared with the control group, the survival rate of mice in the PBS group was low, and lung inflammation was obvious at week 1 after irradiation, and the levels and mRNA expressions of interleukin-1β, interleukin-6, and tumor necrosis factor-α were increased. Collagen deposition in lung tissues was observed at week 12 after irradiation, and the mRNA level of E-cadherin was decreased, while the mRNA levels of α-smooth muscle actin, transforming growth factor-β1, and β-catenin were increased. (3) Compared with the PBS group, the survival rate of mice in the exosome group was significantly improved, and the level of proinflammatory factors and their mRNA expression were reduced at week 1 after irradiation, the mRNA level of E-cadherin was increased, and the mRNA levels of α-smooth muscle actin, transforming growth factor β1 and β-catenin were reduced at week 12 after irradiation. (4) Among all the above indicators, the therapeutic effect of exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells of young mice was better than that of exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells of old mice. (5) The results showed that exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells of young mice contained more particles and proteins, and the effect of alleviating early inflammation and late fibrosis of radiation-induced lung injury in mice was better than that of exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells of old mice.

Key words: radiation-induced lung injury; young; aged; bone marrow mesenchymal stem cell; exosome; inflammation; fibrosis; engineered exosome

Funding: *Natural Science Foundation of Henan Province (Youth Program), No. 232300421297 (to ZTT); Key Research & Development and Promotion Project of Henan Province, No. 232102311040 (to LYL); Overseas Training Program of Henan Province (Health Science and Technology Talents), No. HWYX2019133 (to LXZ)*

How to cite this article: *ZHANG TT, LI YL, YUE HD, LI YJ, GENG XW, ZHANG YW, LIU XZ. Protection of exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells of different mouse ages on radiation-induced lung injury. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2026;30(1):1-9.*

0 引言 Introduction

放射治疗是胸部恶性肿瘤除手术方式外的有效治疗方式之一，而放射性肺损伤是胸部放射治疗的常见并发症[1]。现代精准放射治疗技术的出现，已经最大限度地减少了正常组织对辐射的暴露。然而对于接受胸部放射治疗的部分肿瘤患者，放射性肺损伤的发生率仍高达30%[2]。放射性肺损伤的发生不仅使放射治疗的有效剂量受到限制，而且严重影响患者的预后生存质量[3]。电离辐射对肺内细胞的直接损伤导致炎性因子的释放，引发放射性肺炎，是放射性肺损伤早期的病理特征；放射性肺损伤晚期的病理特征主要是成纤维细胞的过度增殖和胶原蛋白的广泛积累导致的肺纤维化[4]。现有的治疗手段，如激素、抗炎及抗纤维化等药物治疗效果均不尽理想[5]，因此，迫切需要寻找新型有效的治疗方案。

再生医学的出现为放射性肺损伤带来新的希望，诸多研究尝试在放射性肺损伤动物模型中评估间充质干细胞的治疗效果[6]。有研究表明间充质干细胞可通过定植分化为肺上皮或内皮细胞和减轻炎症反应来缓解小鼠放射性肺损伤[7]。还有研究表明间充质干细胞主要通过发挥抗炎和抗纤维化作用在犬放射性肺损伤模型中发挥疗效[8]。最近的研究表明，在间充质干细胞治疗中起主导作用的是旁分泌效应而不是细胞分化[9]。间充质干细胞治疗的临床转化存在很多挑战，如高免疫原性、效果不稳定及致瘤性等[10]。外泌体是间充质干细胞发挥旁分泌效应的重要因子，其脂质双层膜形成的囊泡结构中含有丰富的生物活性因子，如蛋白质、microRNA、脂类等[11-12]。与间充质干细胞相比，外泌体不仅可以发挥类似于亲本细胞的免疫调节和组织修复特性，并且不存在细胞治疗的相关风险，成为治疗放射性肺损伤及其他疾病的新热点[13-14]。

无论是间充质干细胞治疗还是间充质干细胞来源外泌体治疗，良好的细胞状态是前提，尤其是可持续的体外扩增能力。有研究表明，随着年龄增长，脂肪来源间充质干细胞增殖能力下降，抗衰老能力降低[15]。在小鼠骨髓间充质干细胞相关研究中发现老年鼠细胞形态发生改变，分化能力下降[16]。人骨髓间充质干细胞相关研究表明，老年个体的骨髓间充质干细胞在体外培养中更易进入复制性衰老，从而导致增殖停滞[17]。这些研究都表明年龄是影响间充质干细胞状态的主要因素之一[18]，然而，供体年龄对间充质干细胞来源外泌体的影响尚未可知。该研究分离不同鼠龄小鼠骨髓间充质干细胞来源外泌体，系统评价外泌体对小鼠放射性肺损伤模型的保护作用，以揭示供体年龄对间充质干细胞来源外泌体治疗潜力的影响，为进一步优化间充质干细胞来源外泌体的临床应用策略提供理论基础和实验依据。

1 材料和方法 Materials and methods

1.1 设计 体外细胞学实验和体内随机对照动物实验。

1.2 时间及地点 实验于2023年1月至2024年5月在河南省人民医院临床单细胞生物医学中心完成。

1.3 材料

1.3.1 实验动物 2月龄C57BL/6J小鼠52只(SPF级，雄性，体质量30 g左右)和14月龄C57BL/6J小鼠12只(SPF级，

雄性，体质量 30 g 左右) 均购于北京维通利华实验动物中心，动物机构许可证号：SCXK(京)2019-0009。其中，12 只 2 月龄 C57BL/6J 小鼠和 12 只 14 月龄 C57BL/6J 小鼠分别用于分离青年小鼠骨髓间充质干细胞 (young bone mesenchymal stem cells，YBMSCs) 和老年小鼠骨髓间充质干细胞 (aged bone mesenchymal stem cells，ABMSCs)。另外从 40 只 2 月龄 C57BL/6J 小鼠中随机选取 30 只构建放射性肺损伤模型，分为 YBMSCs 来源外泌体组 (*n*=10)，ABMSCs 来源外泌体组 (*n*=10) 和 PBS 组 (*n*=10)；剩余 10 只 2 月龄 C57BL/6J 小鼠进行假照射，为对照组。该实验方案符合郑州大学动物中心伦理委员会的要求和规定，审批号：ZZU-LAC20200828。

1.3.2　主要实验试剂　小鼠骨髓间充质干细胞培养基 (美国 STEMCELL 公司，05513)；小鼠骨髓间充质干细胞无血清培养基 (上海中桥新舟公司，ZM-TS002)；CD29、CD44、CD105、CD34、CD45、CD11b 流式抗体 (美国 Biolegend 公司，102207，103029，120413，119327，103131，101227)；外泌体纯化试剂盒 (北京恩泽康泰公司，ES910)；BCA 蛋白定量试剂盒 (北京索莱宝公司，PC0020)；小鼠白细胞介素 1β、白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子 α 酶联免疫吸附测定 (enzyme linked immunosorbent assay，ELISA) 试剂盒 (深圳欣博盛公司，EMC001b，EMC004，EMC102a)；苏木精 - 伊红染色试剂盒和 Masson 三色染色试剂盒 (北京索莱宝公司，G1120，G1340)；RNA 提取及反转录试剂盒、荧光定量 PCR 试剂盒 (南京诺维赞公司，ROA3301，R323，Q711)；荧光定量 PCR 引物由河南尚亚生物公司合成。

1.3.3　主要实验仪器　细胞培养箱 (美国 Thermo Scientific 公司，8000)；倒置拍照显微镜 (日本 OLYMPUS 公司，IX71)；流式分析仪 (美国 BD 公司，FACSAria II)；酶标检测仪 (美国 Bio-Tek，cytation5)；高速离心机 (日本 Hitachi 公司，CP100MX)；透射电子显微镜 (日本 Hitachi 公司，HT-7700)；纳米颗粒跟踪分析仪 (厦门 NanoFCM 公司，N30E)；高能直线加速器 (瑞典 Elekta，Precise)；动物肺功能检测系统 (美国 DSI，BUXCO PFT)。

1.4　实验方法

1.4.1　小鼠骨髓间充质干细胞的分离与培养　青年鼠和老年鼠麻醉处死后 (3 只 / 次，重复 4 次) 于无菌条件下剥离双侧股骨，剪断两端骨干骺端，用小鼠骨髓间充质干细胞培养基冲洗骨髓腔，收集骨髓液 500×*g* 离心 10 min，加入红细胞裂解液裂解红细胞，500×*g* 离心 10 min，得到的细胞沉淀用新鲜的小鼠骨髓间充质干细胞培养基重悬，以 1×10^4 个 /cm^2 密度接种于培养瓶中，置于 37 ℃、体积分数 5% CO_2 培养箱中培养，每 3 d 更换 1 次细胞培养液，当细胞生长至 80% 融合时，用 0.25% 胰蛋白酶消化，按照 1 ∶ 3 比例进行扩增，第 3 次传代的细胞用于后续实验。

1.4.2　小鼠骨髓间充质干细胞的流式鉴定　第 3 次传代的 YBMSCs 和 ABMSCs 用 0.25% 胰蛋白酶消化后离心并计数，取 1×10^6 个细胞 (100 μL 细胞悬液) 按说明书分别加入流式抗体 (CD29、CD44、CD10、CD34、CD45、CD11b) 避光孵育 20 min，用 PBS 洗 2 遍后转入流式管中上机检测。

1.4.3　外泌体的分离与鉴定　第 3 次传代的 YBMSCs 和 ABMSCs 融合度达到 80% 时，更换培养基为小鼠骨髓间充质干细胞无血清培养基，继续培养 24 h 后收集上清。将上清液分别经 500×*g* 和 2 000×*g* 各离心 10 min，去除细胞及细胞碎片，再使用高速离心机 10 000×*g* 离心 30 min 去除亚细胞结构，最后使用外泌体纯化试剂盒提取并纯化外泌体，分别标记为 YBMSCs-EXs 和 ABMSCs-EXs，用 50 μL PBS 重悬后置于 −80 ℃ 备用。提取得到的外泌体经透射电镜观察成像后，通过粒径分析检测外泌体粒径和浓度，并通过 BCA 蛋白定量法检测蛋白质浓度。

1.4.4　小鼠放射性肺损伤模型的建立与外泌体治疗　小鼠用 1% 戊巴比妥钠 (50 mg/kg) 麻醉后，腹面朝上固定于治疗床上，使用直线加速器经前胸单次照射肺脏平面 20 Gy(加速器吸收剂量率 =300 cGy/min)，照射后立即给予 YBMSCs-EXs 和 ABMSCs-EXs(尾静脉注射，20 μg/g) 以及与外泌体相同体积的 PBS。

1.4.5　小鼠一般情况　各组小鼠常规喂饲并观测一般情况及存活率。

1.4.6　取材　照射后第 1，12 周，对照组每个时间点取 5 只小鼠，其余组因有肺损伤死亡，故每个时间点取 4 只小鼠，先进行肺功能检测，之后麻醉处死小鼠取肺组织，左肺进行组织病理学观察，一半右肺进行 ELISA 检测，一半右肺进行荧光定量 PCR 检测。

1.4.7　肺功能与肺系数　照射后第 1，12 周使用动物肺功能检测系统检测小鼠肺功能，小鼠麻醉后经气管插管检测肺活量、深吸气量、静态肺顺应性和动态肺顺应性，然后处死小鼠，称量体质量，开胸后剥离两侧肺组织并称质量，计算肺系数。肺系数 = 肺组织湿质量 / 小鼠体质量 ×100%。

1.4.8　肺组织病理学观察　小鼠左肺组织经中性甲醛溶液固定后按常规流程制作石蜡包埋切片，进行苏木精 - 伊红染色和 Masson 三色染色，光镜下观察肺组织形态并拍照。

随机选择苏木精 - 伊红染色的 5 个视野，根据 Smith 评分方法评估肺损伤指数 [19]，从上皮细胞损伤、间质性水肿、

炎性细胞浸润、出血及透明膜形成的程度分别进行 0–4 分的半定量评分 (0 分：无损伤；1 分：病变范围 25%–50%；2 分：病变范围 > 50%–75%；4 分：病变范围 > 75%)。

随机选择 Masson 三色染色的 5 个视野，使用 Image J 软件评估肺组织纤维化面积比例 (蓝色胶原蛋白面积 / 视野总面积 ×100%)。

1.4.9 肺组织炎症因子检测 小鼠一半右肺组织加入适量 PBS 制备组织匀浆，收集上清液，按照 ELISA 试剂盒说明书用酶标仪在 450 nm 波长处检测肺组织中白细胞介素 1β、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 水平。

1.4.10 荧光定量 PCR 检测 小鼠一半右肺组织剪成小块后充分研磨成组织匀浆，按照 RNA 提取和反转录试剂盒说明书提取总 RNA 并反转录合成 cDNA。根据荧光定量 PCR 试剂盒说明书和 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法检测并计算白细胞介素 1β、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α、E– 钙黏蛋白、α– 平滑肌肌动蛋白、转化生长因子 β1、β– 连环蛋白的 mRNA 相对表达量，对应的引物序列见**表 1**。

表 1 | 引物序列
Table 1 | **Sequences of primers**

基因名称	引物序列 (5′-3′)
白细胞介素 1β	正向：GAA ATG CCA CCT TTT GAC AGT G
	反向：TGG ATG CTC TCA TCA GGA CAG
白细胞介素 6	正向：CTG CAA GAG ACT TCC ATC CAG
	反向：AGT GGT ATA GAC AGG TCT GTT GG
肿瘤坏死因子 α	正向：CCT GTA GCC CAC GTC GTA G
	反向：GGG AGT AGA CAA GGT ACA ACC C
β-actin	正向：AGG TGA CAG CAT TGC TTC TG
	反向：GCT GCC TCA ACA CCT CAA C
E– 钙黏蛋白	正向：CAC AGG CGG TGA GAC CTA TC
	反向：TGG GTT TAA ATC GGC CAG CA
α– 平滑肌肌动蛋白	正向：AAC GAG TAC CGG AGA CAG GT
	反向：GGT GAC GAG CCA TCT CTT CC
转化生长因子 β1	正向：TGC TAA TGG TGG ACC GCA A
	反向：CAC TGC TTC CCG AAT GTC TGA
β– 连环蛋白	正向：CAG ATC CCA TCC ACG CAG TT
	反向：CAG ATC CCA TCC ACG CAG TT

1.5 主要观察指标 ① YBMSCs-EXs 和 ABMSCs-EXs 的形态、粒径大小、颗粒物及蛋白浓度等一般特性；② YBMSCs-EXs 和 ABMSCs-EXs 治疗后放射性肺损伤小鼠一般情况及生存状态；③ YBMSCs-EXs 和 ABMSCs-EXs 治疗对放射性肺损伤小鼠早期炎症的影响；④ YBMSCs-EXs 和 ABMSCs-EXs 治疗对放射性肺损伤小鼠晚期肺纤维化的影响。

1.6 统计学分析 使用 Graphpad Prism 10.1.2 作图并进行统计学分析。数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示。两组间差异比较用非配对 *t* 检验；多组之间差异比较总体趋势采用单因素方差分析，两两比较采用 LSD-*t* 检验。$P < 0.05$ 为差异有显著性意义。文章统计学方法已经通过河南省人民医院生物统计学专家审核。

2 结果 Results

2.1 YBMSCs 和 ABMSCs 的鉴定结果 流式细胞术检测结果显示，绝大多数细胞 CD29、CD44、CD105 呈阳性 (阳性率大于 90%)，而 CD34、CD45、CD11b 呈阴性 (阳性率小于 1%)，符合国际骨髓间充质干细胞标准，见**图 1**。

如**图 2** 所示，在原代培养第 3 天，绝大多数 YBMSCs 和 ABMSCs 已完成贴壁，呈梭形状态。在相同量的小鼠骨髓中，ABMSCs 的贴壁细胞数量少于 YBMSCs。第 1 代培养时，贴壁生长的 YBMSCs 和 ABMSCs 胞体均已完全舒展，形态接近于成纤维细胞。第 3 代培养时，与 YBMSCs 相比，ABMSCs 的胞体较扁平，少数细胞核体变大呈复制性衰老状态。

2.2 YBMSCs-EXs 和 ABMSCs-EXs 的鉴定结果 透射电镜显示，YBMSCs-EXs 和 ABMSCs-EXs 均呈现中间凹陷的圆盘状，见**图 3A**。粒径分析显示 YBMSCs-EXs 和 ABMSCs-EXs 的颗粒直径大小均为 75 nm 左右，见**图 3B** 和**图 3D**。YBMSCs-EXs 的颗粒物浓度为 6.36×10^9 颗粒数 /mL，ABMSCs-EXs 的颗粒物浓度为 3.78×10^9 颗粒数 /mL，两者差异有显著性意义 ($P < 0.05$)，见**图 3C** 和**图 3E**。YBMSCs-EXs 和 ABMSCs-EXs 的蛋白浓度也有显著差异 ($P < 0.05$)，ABMSCs-EXs 的蛋白浓度 (6.42 μg/μL) 显著低于 YBMSCs-EXs(8.98 μg/μL)，见**图 3F**。

2.3 YBMSCs-EXs 和 ABMSCs-EXs 对小鼠放射性肺损伤的保护作用 实验期间，对照组小鼠饮食及活动正常，呼吸平稳，无皮肤及被毛异常。而放射性肺损伤小鼠体质量减轻，活动量变少，照射区域的被毛颜色逐渐变浅直至照射后第 12 周全部变白，极少数小鼠出现照射野溃疡。

生存曲线显示，照射后第 12 周，PBS 组小鼠存活率较对照组小鼠显著降低 ($P < 0.05$)。与 PBS 组相比，YBMSCs-EXs 组和 ABMSCs-EXs 组放射性肺损伤小鼠的死亡率均显著降低 ($P < 0.05$)，见**图 4A**。

照射后第 1 周，PBS 组小鼠肺功能相关指标与对照组相比显著下降，直至照射后第 12 周 (均 $P < 0.001$)。与 PBS 组相比，无论是在照射后第 1 周还是照射后第 12 周，YBMSCs-EXs 组和 ABMSCs-EXs 组小鼠肺功能升高 (均 $P < 0.05$)，见**图 4B** 和**4C**。

肺系数变化也反映了外泌体对小鼠放射性肺损伤的保护作用。如**图 4D** 所示，与对照组相比，PBS 组小鼠肺系数在照射后第 1 周和第 12 周均升高 (均 $P < 0.05$)。在照射后第 1 周，与 PBS 组相比，YBMSCs-EXs 组和 ABMSCs-EXs 组肺系数轻微降低，差异无显著性意义 (P=0.08，P=0.95)。在照射后第 12 周，与 PBS 组相比，YBMSCs-EXs 组和 ABMSCs-EXs 组肺系数均显著降低，其中 YBMSCs-EXs 组肺系数降低更明显 (均 $P < 0.05$)。

2.4 YBMSCs-EXs 和 ABMSCs-EXs 对小鼠放射性肺损伤早期炎症的影响 肺组织苏木精－伊红染色显示，在照射后第 1 周，对照组小鼠肺组织内肺泡形态正常，未见明显炎症反应；PBS 组小鼠肺组织内肺泡结构损伤，肺泡壁及肺间质充血水肿，伴有炎性细胞浸润，见**图 5A**。与对照组相比，PBS 组小鼠肺损伤指数显著升高 ($P < 0.05$)；与 PBS 组相比，YBMSCs-EXs 组和 ABMSCs-EXs 组肺内炎症反应减轻，肺损伤指数显著降低，并且 YBMSCs-EXs 组肺损伤指数降低程度大于 ABMSCs-EXs 组 (均 $P < 0.05$)，见图 5A 和**图 5B**。

ELISA 检测结果显示，照射后第 1 周，PBS 组小鼠肺组织内促炎因子白细胞介素 1β、白细胞介素 6 及肿瘤坏死因子 α 含量均显著升高 (均 $P < 0.05$)，而 YBMSCs-EXs 组和 ABMSCs-EXs 组上述炎症因子水平显著降低 (均 $P < 0.05$)。YBMSCs-EXs 组上述炎症因子水平的下降程度显著高于 ABMSCs-EXs 组 ($P < 0.05$)，见**图 5C**。

与 ELISA 检测结果类似，PBS 组小鼠肺组织内白细胞介素 1β、白细胞介素 6 及肿瘤坏死因子 α mRNA 相对表达量升高，而 YBMSCs-EXs 组上述促炎因子 mRNA 相对表达量显著降低 (均 $P < 0.05$)。ABMSCs-EXs 组小鼠肺组织内上述促炎因子 mRNA 相对表达量较 PBS 组轻微下降，差异无显著性意义 (P=0.20，P=0.24，P=0.07)，见**图 5D**。

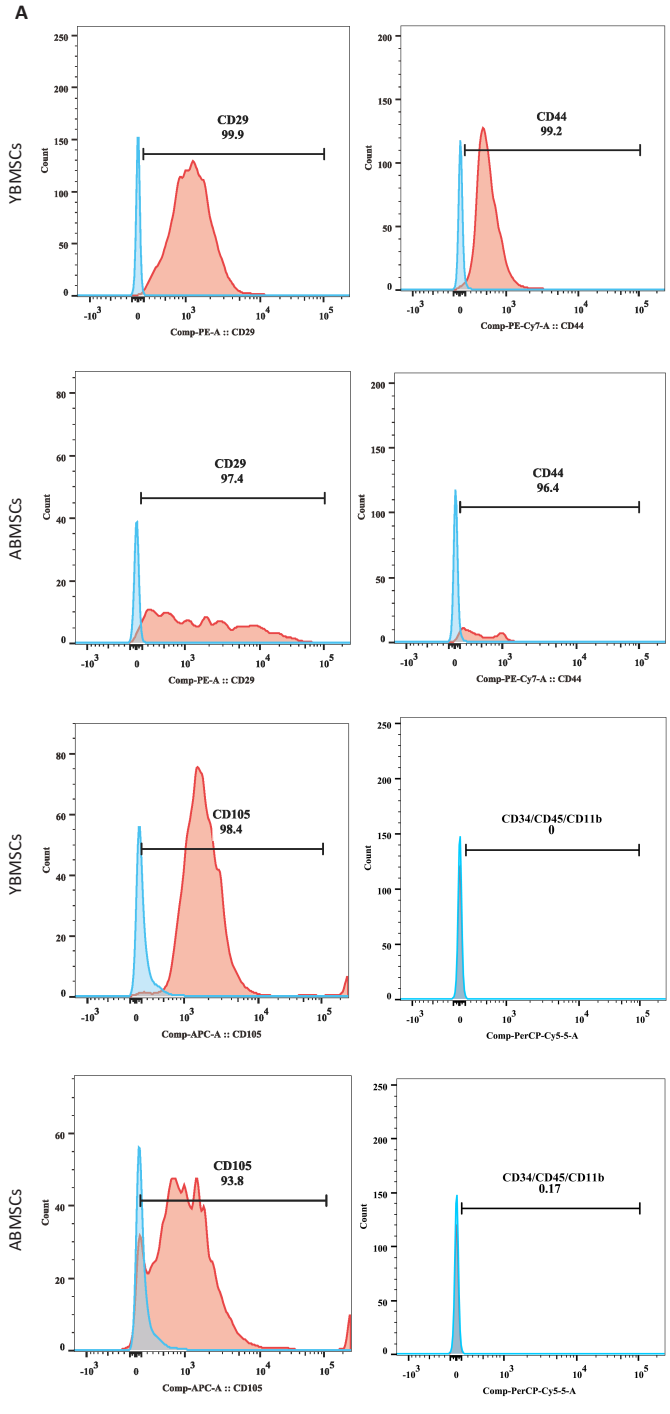
2.5 YBMSCs-EXs 和 ABMSCs-EXs 对小鼠放射性肺损伤晚期肺纤维化的影响 Masson 染色显示，照射后第 12 周，PBS 组小鼠肺组织肺泡腔塌陷融合，肺间隔内有大量胶原沉积，而对照组小鼠肺组织内肺泡结构尚完整，胶原几乎不可见，见**图 6A**。与对照组相比，PBS 组小鼠肺组织内纤维化面积显著增加 ($P < 0.05$)，而 YBMSCs-EXs 组和 ABMSCs-EXs 组肺纤维化面积显著减少，并且 YBMSCs-EXs 组纤维化面积的降低程度大于 ABMSCs-EXs 组 (均 $P < 0.05$)，见**图 6B**。

实时荧光定量 PCR 结果显示，与对照组相比，PBS 组小鼠肺组织内上皮细胞表面标记物 E− 钙黏蛋白 mRNA 相对表达量显著降低，而间质细胞表面标记物 α− 平滑肌肌动蛋白 mRNA 相对表达量显著升高，同时促纤维化基因转化生长因子 β1 和 β− 连环蛋白 mRNA 相对表达量显著升高 (均 $P < 0.05$)。YBMSCs-EXs 组和 ABMSCs-EXs 组 E− 钙黏蛋白 mRNA 相对表达量显著升高，α− 平滑肌肌动蛋白、转化生长因子 β1 和 β− 连环蛋白 mRNA 相对表达量显著降低 (均 $P < 0.05$)。在升高 E− 钙黏蛋白和降低转化生长因子 β1 mRNA 相对表达量上，YBMSCs-EXs 具有比 ABMSCs-EXs 更好的效果 ($P < 0.05$)，见**图 6C**。

3 讨论 Discussion

基于再生医学的间充质干细胞或间充质干细胞来源外泌体疗法已被证实可有效缓解多种不同原因导致的肺炎或肺纤维化，包括放射性肺损伤 [20-21]。为求最佳治疗效果，诸多研究探索了年龄对间充质干细胞的影响，发现高龄供者来源间充质干细胞功能下降 [22]。同时，高龄 (> 65 岁) 也是临床接受放射治疗患者发生放射性肺损伤的危险因素 [23-24]。那么，探究年龄对间充质干细胞和间充质干细胞来源外泌体的影响意义重大。目前尚缺乏年龄对间充质干细胞来源外泌体影响的相关研究。该研究分离培养青年鼠和老年鼠骨髓间充质干细胞来源外泌体，证实了年龄可影响骨髓间充质干细胞的外泌体产量及内容物含量，然后通过放射性肺损伤小鼠尾静脉注射青年鼠和老年鼠骨髓间充质干细胞来源外泌体，进一步证明年龄可影响骨髓间充质干细胞来源外泌体对小鼠放射性肺损伤的疗效。

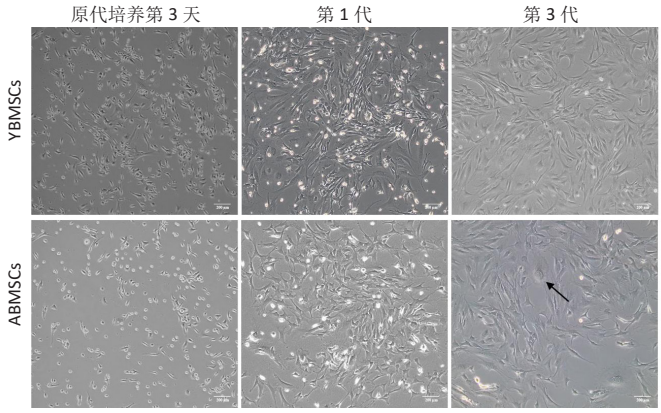
高龄会导致多种干细胞功能耗竭，其中包括骨髓间充质干细胞 [25-27]。年龄对干细胞功能的影响是多方面的，研究认为由于衰老相关分泌表型的存在，衰老细胞可能会分泌较多的外泌体 [28-30]。该实验结果显示，ABMSCs-EXs 的颗粒物和蛋白浓度较低。一方面，该研究采用第 3 代 ABMSCs，为早期传代细胞，尚未正式转变为衰老细胞；另一方面，相同培养体系下，ABMSCs 由于增殖能力慢且细胞形态扁平，导致培养体系中细胞数量明显少于 YBMSCs。因此，从这些培养体系中收集到的同等体积上清液中分离的外泌体颗粒物和蛋白浓度不同，YBMSCs-EXs 的颗粒物和蛋白浓度较 ABMSCs-EXs 高。这些结果表明，年龄通过影响细胞状态和数量进而影响衍生物含量。有研究通过分析 30–65 岁人血液外泌体内线粒体 DNA，发现随着年龄的增长，线粒体 DNA 含量下降，可能是细胞自噬清除了衰老相关的细胞物质 [31]。这表明细胞衰老不仅影响其外泌体产量，更有可能重塑外泌体内容物的组成。目前尚缺乏研究探索年龄对骨髓间充质干细胞外泌体内容物的影响。但已有不少研究证实间充质干细胞来源外泌体中携带的 microRNA 可阻止上皮间质转化，在放射性肺损伤修复中发挥抗纤维化作用 [32]，这些 microRNA 等活性物质的表达水平是否会随着干细胞供体年龄的增加而发生改变也需要进一步明确。这也提示需要进一步探索年龄对外泌体内容物，如 microRNA、蛋白质的影响，寻找有效作用因子。这对外泌体的临床转化至关重要，未来可通过高通量测序、质谱分析等技术手段对不同年龄来源的间充质干细胞外泌体进行系统比较，筛选具有关键作用的功能分子，为精准治疗策略提供依据。



图注：图 A 为 YBMSCs 和 ABMSCs 表面标记物 CD29、CD44、CD105、CD34、CD45、CD11b 的代表性流式分析图；B 为上述细胞表面标志物阳性表达比例。YBMSCs：青年小鼠骨髓间充质干细胞；ABMSCs：老年小鼠骨髓间充质干细胞。

图 1 ｜ 青年和老年小鼠骨髓间充质干细胞的流式鉴定结果

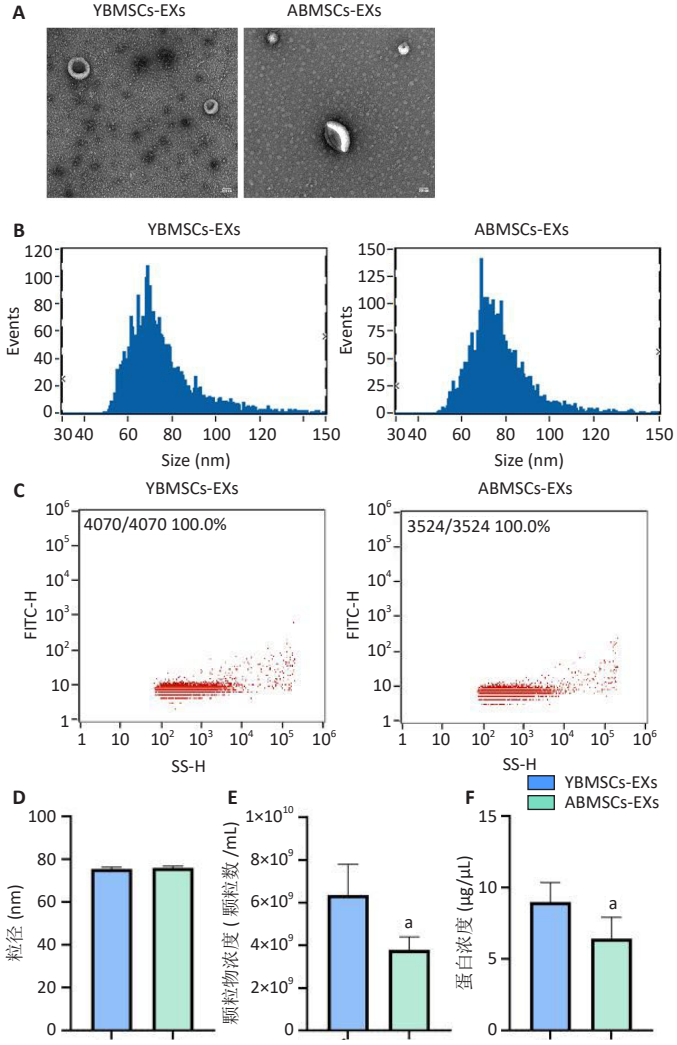
Figure 1 ｜ Identification results of young and aged mouse bone marrow mesenchymal stem cells by flow cytometry



图注：箭头指示为呈现复制性衰老状态的细胞。YBMSCs：青年小鼠骨髓间充质干细胞；ABMSCs：老年小鼠骨髓间充质干细胞。

图 2 ｜ 青年和老年小鼠骨髓间充质干细胞的形态 (×100)

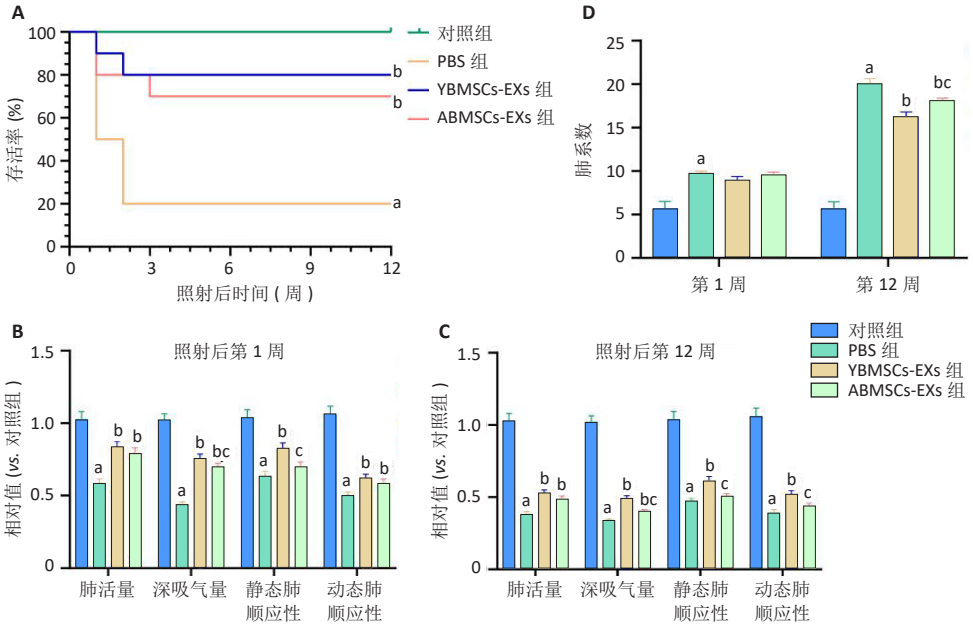
Figure 2 ｜ Morphology of young and aged mouse bone marrow mesenchymal stem cells (×100)



图注：图 A 为透射电镜下 YBMSCs-EXs 和 ABMSCs-EXs 的形态 (×60 000)；B，D 为 YBMSCs-EXs 和 ABMSCs-EXs 粒径分布和量化柱状图；C，E 为 YBMSCs-EXs 和 ABMSCs-EXs 颗粒物分布和量化柱状图；F 为 YBMSCs-EXs 和 ABMSCs-EXs 的蛋白浓度量化柱状图。与 YBMSCs-EXs 相比，$^{a}P < 0.05$。YBMSCs-EXs：青年小鼠骨髓间充质干细胞来源外泌体；ABMSCs-EXs：老年小鼠骨髓间充质干细胞来源外泌体。

图 3 ｜ 青年和老年小鼠骨髓间充质干细胞来源外泌体的表征

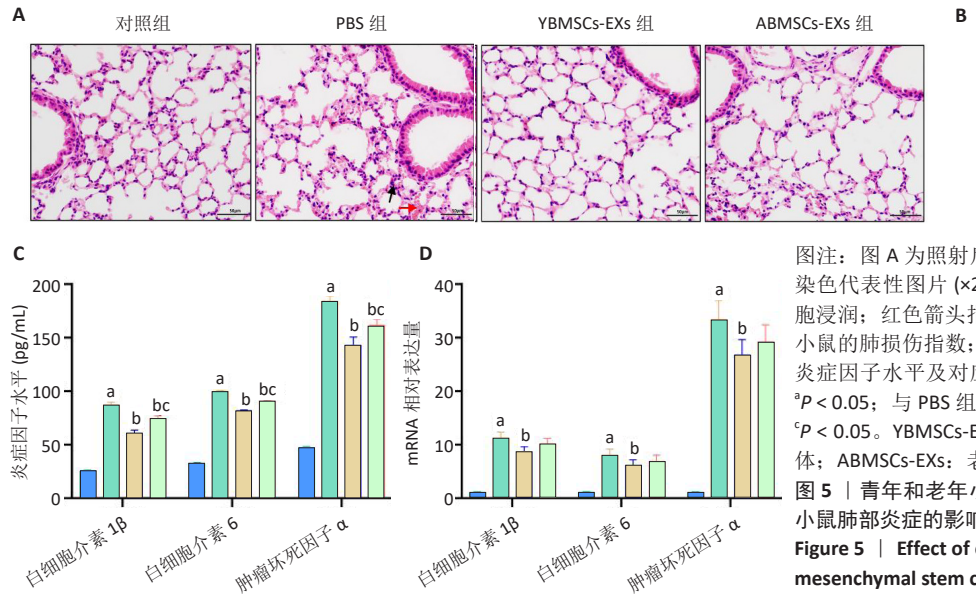
Figure 3 ｜ Characterization of exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells in young and aged mice



图注：图 A 为各组小鼠的生存曲线；B，C 为照射后第 1 周和第 12 周各组小鼠的肺功能相关指标；D 为照射后第 1 周和第 12 周各组小鼠的肺系数。与对照组相比，$^aP < 0.05$；与 PBS 组相比，$^bP < 0.05$；与 YBMSCs-EXs 组相比，$^cP < 0.05$。YBMSCs-EXs：青年小鼠骨髓间充质干细胞来源外泌体；ABMSCs-EXs：老年小鼠骨髓间充质干细胞来源外泌体。

图 4 | 青年和老年小鼠骨髓间充质干细胞来源外泌体对各组小鼠生存状态及肺功能的影响

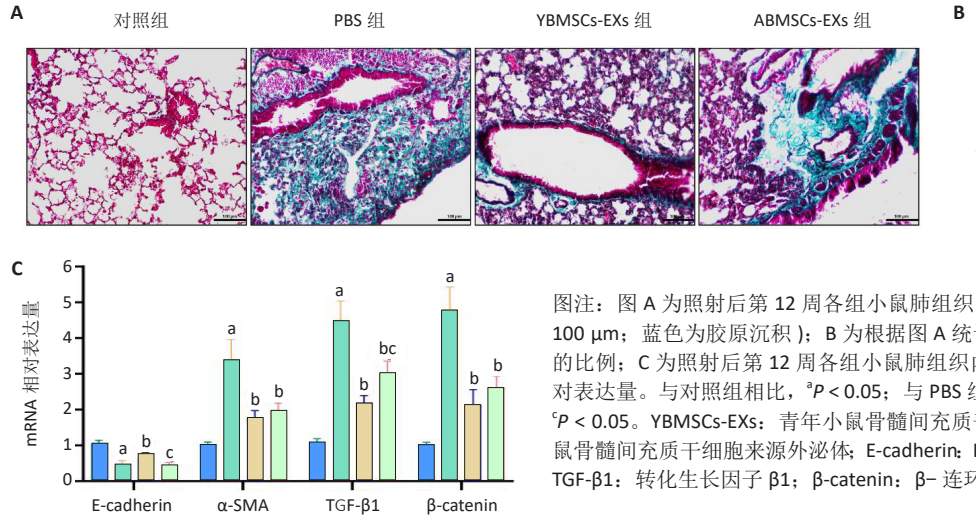
Figure 4 | Effect of exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells in young and aged mice on survival status and lung function of mice from each group



图注：图 A 为照射后第 1 周各组小鼠肺组织的苏木精－伊红染色代表性图片 (×200，标尺 =50 μm；黑色箭头指示炎症细胞浸润；红色箭头指示肺间质充血)；B 为根据图 A 评估各组小鼠的肺损伤指数；C，D 为照射后第 1 周各组小鼠肺组织内炎症因子水平及对应的 mRNA 相对表达量。与对照组相比，$^aP < 0.05$；与 PBS 组相比，$^bP < 0.05$；与 YBMSCs-EXs 组相比，$^cP < 0.05$。YBMSCs-EXs：青年小鼠骨髓间充质干细胞来源外泌体；ABMSCs-EXs：老年小鼠骨髓间充质干细胞来源外泌体。

图 5 | 青年和老年小鼠骨髓间充质干细胞来源外泌体对各组小鼠肺部炎症的影响

Figure 5 | Effect of exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells in young and aged mice on lung inflammation in mice of each group



图注：图 A 为照射后第 12 周各组小鼠肺组织的 Masson 染色代表性图片 (×200，标尺 = 100 μm；蓝色为胶原沉积)；B 为根据图 A 统计各组小鼠的肺纤维化面积占视野总面积的比例；C 为照射后第 12 周各组小鼠肺组织内上皮间质转化及促纤维化基因 mRNA 相对表达量。与对照组相比，$^aP < 0.05$；与 PBS 组相比，$^bP < 0.05$；与 YBMSCs-EXs 组相比，$^cP < 0.05$。YBMSCs-EXs：青年小鼠骨髓间充质干细胞来源外泌体；ABMSCs-EXs：老年小鼠骨髓间充质干细胞来源外泌体；E-cadherin：E－钙黏蛋白；α-SMA：α－平滑肌肌动蛋白；TGF-β1：转化生长因子 β1；β-catenin：β－连环蛋白。

图 6 | 青年和老年小鼠骨髓间充质干细胞来源外泌体对各组小鼠肺纤维化的影响

Figure 6 | Effect of exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells in young and aged mice on lung fibrosis in mice of each group

除外泌体产量及内容物浓度外，该实验结果还发现 YBMSCs-EXs 降低放射性肺炎和纤维化的程度均优于 ABMSCs-EXs，表明年龄对外泌体产量及内容物含量的改变，导致了不同鼠龄来源骨髓间充质干细胞外泌体对放射性肺损伤的疗效差异。早期放射性肺炎和晚期肺纤维化是放射性肺损伤的两个重要阶段，放射性肺炎的迁延不愈将进展为放射性肺纤维化 [33-34]。前期研究结果表明，照射后 24 h 至照射后第 1 周处于放射性肺炎时期，而照射后第 12 周即发生明显的肺纤维化 [35-36]。该实验结果显示，YBMSCs-EXs 与 ABMSCs-EXs 显著缓解照射后第 1 周出现的肺组织炎症，同时缓解照射后第 12 周出现的肺纤维化。这与已发表的有关外泌体治疗放射性肺损伤的研究结果类似，都肯定了外泌体在放射性肺损伤无细胞疗法中的研究价值和临床应用潜力 [7, 37]。值得注意的是，近年来越来越多的研究开始关注外泌体治疗的个体化与可控性。外泌体来源供体的年龄、种族、性别以及细胞类型和培养环境 (如缺氧等应激状态) 都可能对外泌体质量、组成和生物功能产生深远影响 [38-40]。有研究表明外泌体是衰老相关分泌表型的重要因子，可能会对受体细胞产生不利影响 [41]。该实验结果显示来自早期传代的 ABMSCs-EXs 对放射性肺损伤有一定的疗效。在临床应用外泌体治疗时应谨慎评估年龄与细胞状态等可能影响外泌体质量的相关因素。除了细胞来源差异外，外泌体的递送方式、剂量及作用时间窗口等因素也会显著影响其治疗效果。因此，建立标准化的外泌体制备、纯化和质量控制体系，是外泌体治疗临床转化的重要前提。近年来，也有学者提出可利用生物工程手段修饰干细胞或外泌体，如通过基因编辑或电转导等方式使特定的功能性 microRNA 或蛋白质在外泌体中富集，从而增强外泌体的靶向性和治疗效能 [42]，这也为改善老年供体来源外泌体的疗效潜能提供了新思路。

该研究通过检测促炎因子白细胞介素 1β、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α，上皮间质转化因子 E− 钙黏蛋白、α− 平滑肌肌动蛋白，以及促纤维化因子转化生长因子 β1、β− 连环蛋白来评估外泌体调控放射性肺损伤炎症和纤维化的机制，结果显示放射性肺损伤小鼠肺组织中促炎因子白细胞介素 1β、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 升高，但 YBMSCs-EXs 与 ABMSCs-EXs 治疗后这些因子显著降低。类似地，YBMSCs-EXs 组和 ABMSCs-EXs 组 E− 钙黏蛋白 mRNA 相对表达量显著升高，α− 平滑肌肌动蛋白、转化生长因子 β1 和 β− 连环蛋白 mRNA 相对表达量显著降低。外泌体参与调控放射性肺损伤炎症和纤维化的机制可能存在多种效应，具体的机制仍待深入探讨。

综上所述，该研究首次将 YBMSCs-EXs 与 ABMSCs-EXs 进行系统比较，发现 YBMSCs-EXs 的颗粒物和蛋白质浓度较高，对放射性肺损伤小鼠肺组织炎症和纤维化的缓解效果优于 ABMSCs-EXs，为间充质干细胞及间充质干细胞来源外泌体的临床应用提供了科学参考依据。

作者贡献：张婷婷负责骨髓间充质干细胞分离培养、外泌体分离、数据分析及论文撰写；李亚龙负责小鼠饲养、构建放射性肺损伤模型及小鼠肺组织病理学实验；岳浩迪、李颜君、耿熙妓负责实时定量 PCR 等分子实验及数据分析；张玉薇负责指导统计分析、刘小转负责指导实验设计及论文修改。

利益冲突：文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明：这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名 − 非商业性使用 − 相同方式共享 4.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让：文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范：该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《学术研究实验与报告和医学期刊编辑与发表的推荐规范》；文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次文字和图表查重；文章经小同行外审专家双盲审稿，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

[1] KONKOL M, ŚNIATAŁA P, MILECKI P. Radiation-induced lung injury-what do we know in the era of modern radiotherapy? Rep Pract Oncol Radiother. 2022;27(3):552-565.

[2] WANG Y, ZHANG J, SHAO C. Cytological changes in radiation-induced lung injury. Life Sci. 2024;358:123188.

[3] RAHI MS, PAREKH J, PEDNEKAR P, et al. Radiation-Induced Lung Injury-Current Perspectives and Management. Clin Pract. 2021;11(3):410-429.

[4] CHANG S, LV J, WANG X, et al. Pathogenic mechanisms and latest therapeutic approaches for radiation-induced lung injury: A narrative review. Crit Rev Oncol Hematol. 2024;202:104461.

[5] YAN Y, FU J, KOWALCHUK RO, et al. Exploration of radiation-induced lung injury, from mechanism to treatment: a narrative review. Transl Lung Cancer Res. 2022;11(2):307-322.

[6] XU T, ZHANG Y, CHANG P, et al. Mesenchymal stem cell-based therapy for radiation-induced lung injury. Stem Cell Res Ther. 2018;9(1):18.

[7] XIA C, CHANG P, ZHANG Y, et al. Therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on radiation-induced lung injury. Oncol Rep. 2016;35(2):731-738.

[8] HAO Y, RAN Y, LU B, et al. Therapeutic Effects of Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells on Canine Radiation-Induced Lung Injury. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018;102(2):407-416.

[9] MONTAY-GRUEL P, ZHU Y, PETIT B, et al. Extracellular Vesicles for the Treatment of Radiation-Induced Normal Tissue Toxicity in the Lung. Front Oncol. 2021;10:602763.

[10] ZHIDU S, YING T, RUI J, et al. Translational potential of mesenchymal stem cells in regenerative therapies for human diseases: challenges and opportunities. Stem Cell Res Ther. 2024;15(1):266.
[11] YANG C, XUE Y, DUAN Y, et al. Extracellular vesicles and their engineering strategies, delivery systems, and biomedical applications. J Control Release. 2024;365:1089-1123.
[12] IMAFUKU A, SJOQVIST S. Extracellular Vesicle Therapeutics in Regenerative Medicine. Adv Exp Med Biol. 2021;1312:131-138.
[13] XU S, LIU C, JI HL. Concise Review: Therapeutic Potential of the Mesenchymal Stem Cell Derived Secretome and Extracellular Vesicles for Radiation-Induced Lung Injury: Progress and Hypotheses. Stem Cells Transl Med. 2019;8(4):344-354.
[14] LEE BC, KANG I, YU KR. Therapeutic Features and Updated Clinical Trials of Mesenchymal Stem Cell (MSC)-Derived Exosomes. J Clin Med. 2021;10(4):711.
[15] 林美玉 , 姚翔 , 高景 , 等 . 年轻和老年小鼠脂肪来源干细胞生物学特性对比 [J]. 中国组织工程研究 ,2025,29(19):4063-4068.
[16] WILSON A, SHEHADEH LA, YU H, et al. Age-related molecular genetic changes of murine bone marrow mesenchymal stem cells. BMC Genomics. 2010;11:229.
[17] WAGNER W, BORK S, HORN P, et al. Aging and replicative senescence have related effects on human stem and progenitor cells. PLoS One. 2009;4(6):e5846.
[18] CARP DM, LIANG Y. Universal or Personalized Mesenchymal Stem Cell Therapies: Impact of Age, Sex, and Biological Source. Cells. 2022;11(13):2077.
[19] DING Q, LIU G, ZENG Y, et al. Glycogen synthase kinase-3β inhibitor reduces LPS-induced acute lung injury in mice. Mol Med Rep. 2017;16(5):6715-6721.
[20] LI Y, SHEN Z, JIANG X, et al. Mouse mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-466f-3p reverses EMT process through inhibiting AKT/GSK3β pathway via c-MET in radiation-induced lung injury. J Exp Clin Cancer Res. 2022;41(1):128.
[21] CHEN Y, LIU X, TONG Z. Mesenchymal Stem Cells in Radiation-Induced Pulmonary Fibrosis: Future Prospects. Cells. 2022;12(1):6.
[22] FRAILE M, EIRO N, COSTA LA, et al. Aging and Mesenchymal Stem Cells: Basic Concepts, Challenges and Strategies. Biology (Basel). 2022;11(11):1678.
[23] HANANIA AN, MAINWARING W, GHEBRE YT, et al. Radiation-Induced Lung Injury: Assessment and Management. Chest. 2019;156(1):150-162.
[24] BENSENANE R, HELFRE S, CAO K, et al. Optimizing lung cancer radiation therapy: A systematic review of multifactorial risk assessment for radiation-induced lung toxicity. Cancer Treat Rev. 2024;124:102684.
[25] YUE T, LI D. Senescent Stem Cell Dysfunction and Age-Related Diseases. Stem Cells Dev. 2023;32(19-20):581-591.
[26] RUI C, CHAN MKS, SKUTELLA T. Stem Cell Therapies and Ageing: Unlocking the Potential of Regenerative Medicine. Subcell Biochem. 2024;107:117-128.
[27] SELLE M, KOCH JD, ONGSIEK A, et al. Influence of age on stem cells depends on the sex of the bone marrow donor. J Cell Mol Med. 2022;26(5):1594-1605.
[28] MAS-BARGUES C, ALIQUE M. Extracellular Vesicles as "Very Important Particles" (VIPs) in Aging. Int J Mol Sci. 2023;24(4):4250.
[29] YIN Y, CHEN H, WANG Y, et al. Roles of extracellular vesicles in the aging microenvironment and age-related diseases. J Extracell Vesicles. 2021;10(12):e12154.
[30] ROMERO-GARCÍA N, MAS-BARGUES C, HUETE-ACEVEDO J, et al. Extracellular Vesicles and Cellular Ageing. Subcell Biochem. 2023;102:271-311.
[31] LAZO S, NOREN HOOTEN N, GREEN J, et al. Mitochondrial DNA in extracellular vesicles declines with age. Aging Cell. 2021;20(1):e13283.
[32] 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 Nanobiotechnology. 2024;22(1):662.
[33] ROY S, SALERNO KE, CITRIN DE. Biology of Radiation-Induced Lung Injury. Semin Radiat Oncol. 2021;31(2):155-161.
[34] BEACH TA, FINKELSTEIN JN, CHANG PY. Epithelial Responses in Radiation-Induced Lung Injury (RILI) Allow Chronic Inflammation and Fibrogenesis. Radiat Res. 2023;199(5):439-451.
[35] 张婷婷 , 周建炜 , 岳浩迪 , 等 . 放射性肺损伤中肺Ⅱ型上皮细胞的动态表型及其在纤维化形成中的作用机制研究 [J]. 中华放射医学与防护杂志 ,2022,42(6):422-427.
[36] LIU X, ZHANG T, ZHOU J, et al. β-Catenin/Lin28/let-7 regulatory network determines type II alveolar epithelial stem cell differentiation phenotypes following thoracic irradiation. J Radiat Res. 2021;62(1):119-132.
[37] LI Y, HE Y. Therapeutic applications of stem cell-derived exosomes in radiation-induced lung injury. Cancer Cell Int. 2024;24(1):403.
[38] NOREN HOOTEN N, BYAPPANAHALLI AM, VANNOY M, et al. Influences of age, race, and sex on extracellular vesicle characteristics. Theranostics. 2022;12(9):4459-4476.
[39] GAO Y, WANG C, JIN F, et al. Therapeutic effect of extracellular vesicles from different cell sources in traumatic brain injury. Tissue Cell. 2022;76:101772.
[40] SUN Y, SUN Y, CHEN S, et al. Hypoxic preconditioned MSCs-derived small extracellular vesicles for photoreceptor protection in retinal degeneration. J Nanobiotechnology. 2023;21(1):449.
[41] AHMADI M, REZAIE J. Ageing and mesenchymal stem cells derived exosomes: Molecular insight and challenges. Cell Biochem Funct. 2021;39(1):60-66.
[42] PARK KS, BANDEIRA E, SHELKE GV, et al. Enhancement of therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles. Stem Cell Res Ther. 2019;10(1):288.

(责任编辑：马征华，邱杨，张楠)