

DOI: 10.13376/j.cblls/2022012

文章编号: 1004-0374(2022)01-0107-06

# 间充质干细胞分泌组在肺纤维化治疗中的研究进展

周凯笑, 唐益庭, 曹建平\*

(苏州大学医学部放射医学与防护学院, 省部共建放射医学与辐射防护国家重点实验室, 苏州 215123)

**摘要:** 肺纤维化是一种致命且不可治愈的间质性肺病, 会被多种因素触发, 包括过敏原、化学物质、电离辐射和环境因素等。根据肺损伤修复及肺纤维化的发病机制, 大多数肺纤维化疾病在创伤修复三阶段(损伤、炎症、修复)中的一个或多个阶段出现调节障碍。相关研究表明, 干细胞疗法可能通过分泌可溶性分泌组调节炎症和免疫反应促进受损细胞修复和再生。提取干细胞的分泌成分治疗肺纤维化不仅具有很好的疗效, 还可以很好地解决干细胞疗法潜在的安全问题。该文综述了间充质干细胞的分泌组治疗在肺纤维化中的研究进展以及存在的挑战。

**关键词:** 肺纤维化; 干细胞疗法; 分泌组; 外泌体

**中图分类号:** R563; Q291      **文献标志码:** A

## Research progress of mesenchymal stem cell secretome in the treatment of pulmonary fibrosis

ZHOU Kai-Xiao, TANG Yi-Ting, CAO Jian-Ping\*

(State Key Laboratory of Radiation Medicine and Protection, School of Radiation Medicine and Protection,  
Soochow University, Suzhou 215123, China)

**Abstract:** Pulmonary fibrosis is a fatal and incurable interstitial lung disease that can be triggered by a variety of factors, including allergens, chemicals, ionizing radiation and environmental factors. According to the pathogenesis of lung injury repair and pulmonary fibrosis, most pulmonary fibrosis diseases have dysregulation in one or more of the three stages of wound repair (injury, inflammation, and repair). Studies have shown that stem cell therapy may promote damaged cell repair and regeneration by secreting soluble secretome to regulate inflammation and immune responses. The treatment of pulmonary fibrosis by extracting the secretome of stem cells not only works very well, but also can solve potential safety problems of stem cell therapy well. This article reviews the progress and challenges of mesenchymal stem cell secretome therapy in pulmonary fibrosis.

**Key words:** pulmonary fibrosis; stem cell therapy; secretome; exosomes

肺纤维化是一种慢性进行性呼吸系统疾病, 其临床特征为呼吸急促、低氧血症、影像学上明显的肺浸润和纤维化的持续积聚。肺组织受损后, 损伤引起的急性炎症反应会破坏上皮和内皮完整性, 导致水肿、白细胞募集和血管生成。当炎症持续存在不可缓解时, 失调的愈合反应会逐步演变为纤维化反应。特发性肺纤维化 (IPF) 诊断后平均预期寿命为 3~5 年<sup>[1]</sup>, 目前, 缺乏预防或治疗肺纤维化的有效方法, 临床上主要使用激素来治疗肺纤维化, 但激素治疗只能改善症状、延缓疾病发展。近期,

再生医学在肺纤维化治疗中的临床应用逐渐引起了人们的关注。尽管临床前研究已经证明干细胞对于肺纤维化具有一定的疗效, 但是, 干细胞的不稳定性会增加致瘤和免疫原性风险<sup>[2]</sup>。有研究表明: 干细胞衍生物具有许多亲代细胞的治疗特性, 为了克服干细胞治疗中存在的弊端, 基于干细胞的分泌组

收稿日期: 2021-06-29; 修回日期: 2021-08-09

基金项目: 核技术创新联合基金(U1967220)

\*通信作者: E-mail: jpcao@suda.edu.cn

对于肺纤维化的治疗值得进一步研究<sup>[3]</sup>。

本文将从肺纤维化的损伤修复角度阐述肺纤维化的发病机制,综述干细胞的分泌组治疗在肺纤维化中的研究进展。

## 1 肺纤维化的发生过程及分子机制

当各种因素,如过敏原、有毒化学物质、辐射等刺激物对肺组织产生损伤时,为保持屏障功能完整,上皮细胞和内皮细胞开始分裂,同时,上皮细胞和内皮细胞的损伤导致炎性介质释放,抗纤维蛋白溶解级联反应启动<sup>[4]</sup>。研究者在几种肺纤维化疾病的肺组织和肺泡分泌物中检测到凝血酶<sup>[5]</sup>,证实了凝血途径的激活。同时,凝血酶还参与激活成纤维细胞,使其增殖分化为肌成纤维细胞。血管扩张阶段,血小板经历募集、脱颗粒和凝块形成过程,血管通透性增加<sup>[6]</sup>,白细胞外渗,直接募集到损伤部位产生炎症反应。基底膜形成细胞外基质并直接进入受损组织。为了破坏这种细胞外基质,多种基质金属蛋白酶(MMPs)被分泌<sup>[7]</sup>。

炎症细胞和纤维细胞被趋化因子募集到损伤部位,激活细胞因子和生长因子,肺纤维化进入炎症阶段。损伤部位促炎细胞因子(IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、TNF $\alpha$ 等)富集,表现明显的促纤维化活性<sup>[8]</sup>。新生的血管为炎症细胞进入受损区域提供了途径,血管生成主要由几种血管生成因子控制,包括血管内皮生长因子(VEGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、表皮生长因子(EGF)、转化生长因子 $\beta$ (TGF $\beta$ )等<sup>[29]</sup>。除此之外,TGF $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 和大量的细胞因子、趋化因子也参与此过程<sup>[10-12]</sup>,趋化因子生成不平衡、细胞募集失调都会导致IL-13以及TGF $\beta$ 的增多,肌成纤维细胞过剩,正常的伤口愈合反应演变为纤维化反应<sup>[13]</sup>。

伤口愈合阶段包括纤维蛋白支架形成,伤口收缩闭合,上皮细胞、内皮细胞再生。肌成纤维细胞产生的胶原和 $\alpha$ -SMA形成临时的细胞外基质,巨噬细胞、血小板、纤连蛋白形成纤维蛋白支架<sup>[14-15]</sup>。成纤维细胞向肌成纤维细胞分化产生应激纤维和 $\alpha$ -SMA,炎症细胞和 $\alpha$ -SMA<sup>+</sup>肌成纤维细胞凋亡,胶原沉积终止,之后被吞噬细胞清除。上皮细胞和内皮细胞被替换,组织结构恢复。其中细胞外基质沉积和肌成纤维细胞活化的程度决定了胶原沉积的多少,MMPs和TIMPs的平衡、胶原和胶原酶的平衡从损伤炎症阶段的胶原沉积增加转向胶原沉积的平衡<sup>[16-17]</sup>。成纤维细胞凋亡,炎症开始消退,肉芽

组织消退,留下富含胶原的病变。

由于目前临床上对于预防和治疗肺纤维化缺乏有效的方法,目前为止,美国食品药品监督管理局(FDA)仅批准pirfenidone和nintedanib两种激素类药物进行治疗,然而,该类药物治疗不治本,只能延缓病情的发展,无法起到逆转肺纤维化的作用<sup>[18]</sup>。因此,基于肺纤维化的病理机制的新的治疗策略显得尤为重要,干细胞疗法映入人们的眼帘,干细胞可以调节炎症反应,促进受损的常驻细胞修复和存活,加强受损组织再生<sup>[19]</sup>。然而,干细胞疗法由临床前研究向临床治疗转化仍存在诸多障碍<sup>[20]</sup>,近年来,越来越多的研究聚焦在干细胞临床应用可能存在的隐患上,有研究者认为间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)可能是肿瘤微环境的参与者,其参与各种肿瘤相关炎症、免疫抑制、血管生成和肿瘤转移等过程<sup>[2]</sup>,因此逐渐将目光聚集到干细胞的分泌组对于肺纤维化的治疗上。

## 2 肺纤维化的干细胞分泌组治疗

干细胞的分泌组治疗意为使用干细胞的衍生物对肺纤维化进行治疗。细胞分泌到胞外空间的一组因子称为分泌组,包括可溶性蛋白质、游离的核酸、脂质和细胞外囊泡,而细胞外囊泡又可以细分为凋亡小体、微粒和外泌体,不同细胞和组织的分泌组具有特异性。基于动物模型的研究表明,干细胞分泌组通过调节免疫和抗炎活性、组织修复和血管生成来减轻肺纤维化<sup>[21]</sup>。

干细胞的分泌组治疗相较于干细胞疗法有以下优势:(1)可以用类似对常规药物的安全性、剂量和效应的评估方法进行评估;(2)降低了干细胞治疗带来的包括致瘤性、免疫相容性和感染性的安全问题<sup>[22]</sup>;(3)可降低干细胞扩增和维持的时间和经济成本。

干细胞的分泌组治疗肺纤维化通常是通过其诱导的炎症调节、组织修复和血管生成调节作用来对于肺纤维化起到缓解甚至逆转的作用,其中,外泌体也发挥着不可忽视的作用。

### 2.1 干细胞来源分泌组的炎症调节作用

干细胞分泌组的抗炎作用是由可溶性免疫调节因子介导的。研究表明,在间充质干细胞分泌组(mesenchymal stem cell secretome, MSC-Sec)中,有TGF $\beta$ 1、IL-13、IL-10、IL1RA等抗炎细胞因子的存在,也有IL-1 $\beta$ 、IL-8、IL-9等促炎因子的存在<sup>[23]</sup>,这些抗炎因子和促炎因子的平衡决定了MSC-Sec

的治疗效果。有证据表明 MMPs 活性是纤维化消退所必需, 在纤维化消退的大鼠的肺组织中可以观察到纤维化标志物  $\alpha$ -SMA 和促炎细胞因子如 IL-4 表达降低, 这可能是通过上调 MMP-2 的活性来实现的。另外, MMPs 不仅在促炎和抗炎过程中发挥作用, 也通过细胞迁移、增殖和血管生成改变基质环境来发挥重要作用<sup>[7]</sup>。

## 2.2 干细胞来源分泌组的组织修复和血管生成调节作用

基于动物实验的数据表明, 干细胞通过自分泌或旁分泌作用产生的分泌组对伤口愈合至关重要<sup>[24]</sup>。其中, 发挥组织修复作用的主要是生长因子, 如角化细胞生长因子 (KGF)、EGF、TGF $\beta$ 、肝细胞生长因子 (HGF)、PDGF、VEGF、SDF-1 等<sup>[25-26]</sup>。HGF 是一种重要的生长因子, 在早期胚胎的肺发育阶段, 通过调节上皮发育和上皮形态发生起主要作用<sup>[27]</sup>。内源性 HGF/c-Met 信号在组织修复中起重要作用<sup>[28]</sup>, HGF 和 c-Met 的表达可以通过外源性的刺激上调。干细胞分泌的 HGF 可能增加在与 c-Met 结合时的 smad7 水平, 以 PI3K/Akt/P70 依赖的方式上调损伤组织中 MMP-1、MMP-3 和 MMP-9 的表达, 促进肌成纤维细胞的凋亡, 从而减轻 II 型肺泡上皮细胞的上皮间充质转化 (EMT)<sup>[29]</sup>。血管生成在伤口愈合过程中至关重要, 研究证明 MSC-Sec 在血管生成的关键步骤中起作用<sup>[30]</sup>。目前, 在各种 MSC-Sec 中已经鉴定出许多血管生成刺激物和抑制剂<sup>[30]</sup>。炎症细胞因子刺激的 MSC-Sec 蛋白质组学分析确定 TIMP-1 是 MSC 中发挥抗血管生成作用的因子<sup>[31]</sup>, 表明 MSC-Sec 中可能存在一种血管生成刺激物与抑制剂的平衡, 通过协同作用来促进血管生成。有报道称, TGF $\alpha$  可以提高包括 VEGF、HGF、PDGF 在内的一些生长因子的表达水平, 在体内实验中, 经过 TGF $\alpha$  处理的 MSC-Sec 可诱导血管生成<sup>[32]</sup>。

## 2.3 肺纤维化的干细胞外泌体治疗

在干细胞分泌的分泌组中, 外泌体发挥着相当重要的作用, 近年来, 关注到干细胞分泌组细胞外囊泡中提取出的外泌体对于肺纤维化也存在改善和治疗作用。

外泌体是一种直径为 50~100 nm 的纳米级脂质包裹体结构, 其内含多种蛋白质、脂质、DNA、RNA<sup>[33]</sup>。外泌体是细胞间通讯的重要介质, 通过影响多种信号通路发挥作用<sup>[21]</sup>。外源性给药的干细胞可能通过释放细胞外泌体发挥抗炎、抗纤维化和促

再生作用。

与干细胞相比, 干细胞衍生的外泌体更具优势<sup>[20]</sup>: 第一, 外泌体的脂质双分子层结构可以保护酶、细胞因子和遗传物质<sup>[34]</sup>; 第二, 外泌体可以在体液内传播, 也可以被其他细胞吞噬, 相较于干细胞本身, 外泌体更容易到达靶点; 第三, 外泌体不表达 MHC I 或 II 抗原, 没有移植细胞带来的免疫反应<sup>[20]</sup>; 第四, 外泌体可以装载药物、特定蛋白质和 RNA<sup>[35]</sup>; 最后, 外泌体性质更稳定、保存运输更方便。

### 2.3.1 干细胞来源外泌体通过改变细胞因子表达缓解肺纤维化

肺纤维化的过程中, 促炎细胞因子, 如 IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 等高表达, 受损组织出现炎症反应且表现出明显的促纤维化活性。研究表明, 通过间充质干细胞外泌体 (mesenchymal stem cell exosome, MSC-exo) 的应用可以对它们进行调节<sup>[36-37]</sup>, MSC-exo 发挥免疫调节作用不是单独由某一种细胞因子产生, 而是多种细胞因子协同作用产生的结果<sup>[38]</sup>。MSC-exo 中含有丰富的细胞因子, 多种免疫调节蛋白通过外泌体的细胞间通讯产生协同作用。临床前研究表明, MSC-exo 可以降低肺纤维化模型动物体内促炎细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TGF $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平; 体外实验中, MSC-exo 可以诱导高水平的抗炎因子 IL-10<sup>[39]</sup>。除了 MSC-exo, 外泌体的抗炎作用还在肺球细胞中被观察到。使用肺球细胞外泌体 (lung spheroid cell exosome, LSC-exo) 治疗肺纤维化后, 大鼠体内 IL-4 下调, SMAD3 水平显著下降, 恢复至正常, 并降低 MCP-1/CLL2 的表达<sup>[3]</sup>。此外, 外泌体可能通过限制活性氧 (ROS) 的产生和线粒体脱氧核糖核酸 (mtDNA) 的损伤和凋亡对肺泡上皮细胞产生保护作用, 进而改善肺纤维化<sup>[40]</sup>。研究发现 MSC-exo 治疗通过抑制多项纤维化指标对肺纤维化有缓解作用<sup>[40]</sup>。

### 2.3.2 干细胞来源外泌体通过改变 miRNAs 表达缓解肺纤维化

近年来, 随着对于干细胞来源的外泌体的研究逐渐深入, 发现干细胞来源外泌体中的 miRNAs 发挥着调节受损组织中细胞因子表达水平, 缓解肺纤维化的作用。

目前, 肺纤维化动物实验中有报道 miRNAs 的变化, 说明 miRNAs 可能在肺纤维化的病理过程中起重要作用。越来越多的证据证明, 不同干细胞外泌体中的 miRNAs 可以通过调节 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF $\alpha$ 、

TGF $\beta$  等促炎因子水平来治疗多种炎症及纤维化疾病<sup>[41]</sup>。干细胞外泌体释放的 miRNAs 作为重要的细胞外通讯物质,介导再生和免疫调节作用,缓解损伤组织中的炎症和纤维化<sup>[19]</sup>。干细胞外泌体中 miRNAs 与多种细胞因子产生和相关炎症途径密切相关,证明了其在肺损伤和肺纤维化治疗中的潜力。

MSC-exo 含有较丰富的 miR-21、miR-125b、miR-23a、let-7f、let-7a、miR-145 等 miRNAs<sup>[19]</sup>。PTEN 被验证为 miR-21 的目标基因,PTEN 是磷酸酶和张力蛋白同源物,其活性的降低有利于 PI3K/AKT 通路持续激活并抑制 GSK-3 $\beta$  的活性,缓解脂多糖 (LPS) 引起的炎症,进而抑制 NF- $\kappa$ B 导致的抗炎反应,减少 TNF $\alpha$  的生成<sup>[42]</sup>。研究表明,GSK-3 $\beta$  通过调节  $\beta$ -连环蛋白/lin28 信号促进肺纤维化的进程,因此抑制 GSK-3 $\beta$  也缓解了肺纤维化的发展<sup>[43]</sup>。除此之外,miR-21 通过 JNK/c-Jun/AP-1 信号上调抗炎因子 IL-10 抑制 PDCD4 表达水平发挥作用<sup>[42]</sup>。体内和体外实验证明了 miR-21、miR-23a、miR-125b 和 miR-145 抑制 TGF $\beta$ /SMAD2 通路从而抑制肌纤维细胞分化<sup>[44]</sup>。Let-7 家族中 let-7a 通过抑制 TGF $\beta$ R1 和 lin28B,调节胰岛素-PI3K-mTOR 信号进而调节 IL-6 表达抑制炎症,let-7f 则靶向 IL-6 抑制炎症<sup>[45]</sup>。一项研究表明,在 GSK-3 $\beta$  介导的  $\beta$ -连环蛋白/lin28 通路中,lin28 与 let7 的比率决定了 AEC II (II 型肺泡上皮细胞) 向间质细胞转化的水平<sup>[43]</sup>。LOX1,一种内皮细胞中氧化的低密度脂蛋白受体,可通过 mtDNA/NLRP3 信号级联促进肺泡上皮细胞凋亡,而 LOX1 是 let-7a、let-7b 的潜在靶标,它们可以通过抑制 LOX1 的表达来改善肺纤维化<sup>[40]</sup>。由此可见,使用干细胞来源外泌体中的相关 miRNAs 治疗肺纤维化是一种可能的治疗方法。

### 3 干细胞分泌组治疗的问题与挑战

以上研究表明,不同干细胞的分泌组与外泌体对肺纤维化具有治疗潜力。然而,在分泌组治疗应用于临床前仍有许多挑战。尽管分泌组和外泌体相较于干细胞本身没有免疫原性和直接形成肿瘤的可能,但来源于干细胞的分泌组和外泌体也能诱导肿瘤发展的病理过程,例如增殖、血管生成、转移和耐药性<sup>[46]</sup>。故基于细胞疗法上的分泌组治疗仍需更多的临床研究验证它的安全性,同时,提取干细胞分泌组及外泌体过程中,条件培养基中还存在细胞死亡过程中释放出的蛋白质。此外,提取出

的产物的产量及浓度是否足够应用于临床也是一项挑战,当克服了一系列技术性和生物性难题后,干细胞分泌组治疗的成本问题也将是其应用于临床的一大障碍。

### 4 总结与展望

当前肺纤维化仍是一种难以治愈的间质性肺部疾病,会因为多种因素触发且一旦发现几乎不可逆,临床上对于肺纤维化的治疗手段仍是较为单一且治标不治本的激素治疗,患者诊断后生存率较低<sup>[1]</sup>。因此,医学界把目光转向了再生医学领域。越来越多研究表明,干细胞作为免疫调节和再生工具,通过其衍生物,在缓解改善肺纤维化方面具有理想的前景。基于对干细胞疗法致癌风险和安全隐患的严重顾虑,干细胞的分泌组治疗被提出。利用干细胞分泌的分泌组和外泌体对肺纤维化进行治疗,避免了干细胞疗法的免疫原性和致癌风险。干细胞分泌的分泌组和外泌体通过限制 ROS、mtDNA 损伤、细胞凋亡等途径发挥对于肺上皮细胞的保护作用<sup>[40]</sup>,通过调节受损的肺上皮细胞的细胞因子表达水平,平衡组织炎症反应、促进受损部位血管生成、组织修复等作用来缓解或改善肺纤维化状态。其中,外泌体内的 miRNAs 也被广泛重视,有报道称,肺部疾病中,miRNAs 主要由外泌体转运<sup>[47]</sup>,miRNAs 被认为是干细胞外泌体发挥治疗作用不可或缺的因素。研究者们也建立并验证了很多不同 miRNAs 可能影响的通路假说,在临床前实验中取得了令人欣喜的结果,这表明由多种效应 miRNAs 修饰的外泌体相较于天然的外泌体可能更适合被用于肺纤维化的治疗中,此外,除了各种 miRNAs,外泌体中包含的脂质和长链非编码 RNA (lncRNAs) 也参与调节炎症相关的信号通路<sup>[48]</sup>,其中脂质可以和巨噬细胞、效应 T 细胞等免疫细胞相互作用<sup>[49]</sup>。综上所述,如果能够进一步明确干细胞分泌组和外泌体对于肺纤维化的治疗机制,将为干细胞分泌组和外泌体应用于肺纤维化的临床治疗提供依据和理论基础,为未来干细胞分泌组和外泌体药物甚至分子靶向药物的开发提供思路。

#### [参 考 文 献]

- [1] Phan THG, Paliogiannis P, Nasrallah GK, et al. Emerging cellular and molecular determinants of idiopathic pulmonary fibrosis. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78: 2031-57
- [2] Li P, Gong Z, Shultz LD, et al. Mesenchymal stem cells: from regeneration to cancer. *Pharmacol Ther*, 2019, 200:

- 42-54
- [3] Dinh PC, Paudel D, Brochu H, et al. Inhalation of lung spheroid cell secretome and exosomes promotes lung repair in pulmonary fibrosis. *Nat Commun*, 2020, 11: 1064
- [4] Winters NI, Burman A, Kropski JA, et al. Epithelial injury and dysfunction in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Med Sci*, 2019, 357: 374-8
- [5] Zhang T, Liu M, Gao Y, et al. Salvianolic acid B inhalation solution enhances antifibrotic and anticoagulant effects in a rat model of pulmonary fibrosis. *Biomed Pharmacother*, 2021, 138: 111475
- [6] Mckeown S, Richter AG, O'kane C, et al. MMP expression and abnormal lung permeability are important determinants of outcome in IPF. *Eur Respir J*, 2009, 33: 77-84
- [7] Mahalanobish S, Saha S, Dutta S, et al. Matrix metalloproteinase: an upcoming therapeutic approach for idiopathic pulmonary fibrosis. *Pharmacol Res*, 2020, 152: 104591
- [8] Kou X, Sun Y, Li S, et al. Pharmacology study of the multiple angiogenesis inhibitor RC28-E on anti-fibrosis in a chemically induced lung injury model. *Biomolecules*, 2019, 9: 644
- [9] Amano H, Mastui Y, Ito Y, et al. The role of vascular endothelial growth factor receptor 1 tyrosine kinase signaling in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117: 109067
- [10] Strieter RM, Gomperts BN, Keane MP. The role of CXC chemokines in pulmonary fibrosis. *J Clin Invest*, 2007, 117: 549-56
- [11] Gui X, Qiu X, Tian Y, et al. Prognostic value of IFN- $\gamma$ , sCD163, CCL2 and CXCL10 involved in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Int Immunopharmacol*, 2019, 70: 208-15
- [12] Cao J, Zhu W, Yu D, et al. The involvement of SDF-1 $\alpha$ /CXCR4 axis in radiation-induced acute injury and fibrosis of skin. *Radiat Res*, 2019, 192: 410-21
- [13] Wilson MS, Wynn TA. Pulmonary fibrosis: pathogenesis, etiology and regulation. *Mucosal Immunol*, 2009, 2: 103-21
- [14] Kadler KE, Hill A, Canty-Laird EG. Collagen fibrillogenesis: fibronectin, integrins, and minor collagens as organizers and nucleators. *Curr Opin Cell Biol*, 2008, 20: 495-501
- [15] Witherel CE, Sao K, Brisson BK, et al. Regulation of extracellular matrix assembly and structure by hybrid M1/M2 macrophages. *Biomaterials*, 2021, 269: 120667
- [16] Gill SE, Parks WC. Metalloproteinases and their inhibitors: regulators of wound healing. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40: 1334-47
- [17] Vu TN, Chen X, Foda HD, et al. Interferon- $\gamma$  enhances the antifibrotic effects of pirfenidone by attenuating IPF lung fibroblast activation and differentiation. *Respir Res*, 2019, 20: 206
- [18] Myllärniemi M, Kaarteenaho R. Pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis--preclinical and clinical studies of pirfenidone, nintedanib, and N-acetylcysteine. *Eur Clin Respir J*, 2015, 2: 10.3402/ecrj.v2.26385
- [19] 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: 344-54
- [20] Monsel A, Zhu YG, Gudapati V, et al. Mesenchymal stem cell derived secretome and extracellular vesicles for acute lung injury and other inflammatory lung diseases. *Expert Opin Biol Ther*, 2016, 16: 859-71
- [21] Vizoso FJ, Eiro N, Cid S, et al. Mesenchymal stem cell secretome: toward cell-free therapeutic strategies in regenerative medicine. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: 1852
- [22] Beer L, Mildner M, Ankersmit HJ. Cell secretome based drug substances in regenerative medicine: when regulatory affairs meet basic science. *Ann Transl Med*, 2017, 5: 170
- [23] Miceli V, Bulati M, Iannolo G, et al. Therapeutic properties of mesenchymal stromal/stem cells: the need of cell priming for cell-free therapies in regenerative medicine. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 763
- [24] Drago D, Cossetti C, Iraci N, et al. The stem cell secretome and its role in brain repair. *Biochimie*, 2013, 95: 2271-85
- [25] Jia Y, Cao N, Zhai J, et al. HGF mediates clinical-grade human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells improved functional recovery in a senescence-accelerated mouse model of Alzheimer's disease. *Adv Sci (Weinh)*, 2020, 7: 1903809
- [26] Hoang DH, Nguyen TD, Nguyen HP, et al. Differential wound healing capacity of mesenchymal stem cell-derived exosomes originated from bone marrow, adipose tissue and umbilical cord under serum- and xeno-free condition. *Front Mol Biosci*, 2020, 7: 119
- [27] Nakamura T, Sakai K, Nakamura T, et al. Hepatocyte growth factor twenty years on: much more than a growth factor. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26 Suppl 1: 188-202
- [28] Liu J, Pan G, Liang T, et al. HGF/c-Met signaling mediated mesenchymal stem cell-induced liver recovery in intestinal ischemia reperfusion model. *Int J Med Sci*, 2014, 11: 626-33
- [29] Singh S, Saraiva L, Elkington PTG, et al. Regulation of matrix metalloproteinase-1, -3, and -9 in *Mycobacterium tuberculosis*-dependent respiratory networks by the rapamycin-sensitive PI3K/p70(S6K) cascade. *FASEB J*, 2014, 28: 85-93
- [30] Boomsma RA, Geenen DL. Mesenchymal stem cells secrete multiple cytokines that promote angiogenesis and have contrasting effects on chemotaxis and apoptosis. *PLoS One*, 2012, 7: e35685
- [31] Zanotti L, Angioni R, Cali B, et al. Mouse mesenchymal stem cells inhibit high endothelial cell activation and lymphocyte homing to lymph nodes by releasing TIMP-1. *Leukemia*, 2016, 30: 1143-54
- [32] De Luca A, Gallo M, Aldinucci D, et al. Role of the EGFR ligand/receptor system in the secretion of angiogenic factors in mesenchymal stem cells. *J Cell Physiol*, 2011, 226: 2131-8

- [33] Jeppesen DK, Fenix AM, Franklin JL, et al. Reassessment of exosome composition. *Cell*, 2019, 177: 428-45
- [34] Rosca AM, Rayia DMA, Tutuianu R. Emerging role of stem cells-derived exosomes as valuable tools for cardiovascular therapy. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2017, 12: 134-8
- [35] Melzer C, von der Ohe J, Hass R. Concise review: crosstalk of mesenchymal stroma/stem-like cells with cancer cells provides therapeutic potential. *Stem Cells*, 2018, 36: 951-68
- [36] Jiang X, Jiang X, Qu C, et al. Intravenous delivery of adipose-derived mesenchymal stromal cells attenuates acute radiation-induced lung injury in rats. *Cytotherapy*, 2015, 17: 560-70
- [37] 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: 731-8
- [38] Lai RC, Yeo RWY, Lim SK. Mesenchymal stem cell exosomes. *Semin Cell Dev Biol*, 2015, 40: 82-8
- [39] Zhang B, Yin Y, Lai RC, et al. Mesenchymal stem cells secrete immunologically active exosomes. *Stem Cells Dev*, 2014, 23: 1233-44
- [40] Sun L, Zhu M, Feng W, et al. Exosomal miRNA Let-7 from menstrual blood-derived endometrial stem cells alleviates pulmonary fibrosis through regulating mitochondrial DNA damage. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 4506303
- [41] Ti D, Hao H, Fu X, et al. Mesenchymal stem cells-derived exosomal microRNAs contribute to wound inflammation. *Sci China Life Sci*, 2016, 59: 1305-12
- [42] Das A, Ganesh K, Khanna S, et al. Engulfment of apoptotic cells by macrophages: a role of microRNA-21 in the resolution of wound inflammation. *J Immunol*, 2014, 192: 1120-9
- [43] Zhang T, Zhou J, Yue H, et al. Glycogen synthase kinase-3 $\beta$  promotes radiation-induced lung fibrosis by regulating  $\beta$ -catenin/lin28 signaling network to determine type II alveolar stem cell transdifferentiation state. *FASEB J*, 2020, 34: 12466-80
- [44] Fang S, Xu C, Zhang Y, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNAs suppress myofibroblast differentiation by inhibiting the transforming growth factor- $\beta$ /SMAD2 pathway during wound healing. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5: 1425-39
- [45] Aungier SR, Ohmori H, Clinton M, et al. MicroRNA-100-5p indirectly modulates the expression of Il6, Ptgs1/2 and Tlr4 mRNA in the mouse follicular dendritic cell-like cell line, FL-Y. *Immunology*, 2015, 144: 34-44
- [46] Yeh WL, Tsai CF, Chen DR. Peri-foci adipose-derived stem cells promote chemoresistance in breast cancer. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8: 177
- [47] Chen J, Hu C, Pan P. Extracellular vesicle microRNA transfer in lung diseases. *Front Physiol*, 2017, 8: 1028
- [48] Poulet C, Njock MS, Moermans C, et al. Exosomal long non-coding RNAs in lung diseases. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 3580
- [49] Xu S, Chaudhary O, Rodríguez-Morales P, et al. Uptake of oxidized lipids by the scavenger receptor CD36 promotes lipid peroxidation and dysfunction in CD8 T cells in tumors. *Immunity*, 2021, 54: 1561-1577.e7