

# 外泌体在脓毒症器官功能障碍中的研究进展

张冬静, 翟哲, 高岩

(哈尔滨医科大学附属第四医院 重症医学科, 黑龙江 哈尔滨, 150000)

**摘要:** 外泌体是一种由活细胞分泌的纳米级膜性囊泡, 包含核酸、蛋白质和脂质等活性分子, 可以促进细胞间的信号传递。近期研究表明, 脓毒症期间的外泌体中富含细胞因子和损伤相关模式分子(DAMPs), 在促进炎症反应及介导脓毒症期间的器官功能障碍中发挥着重要作用。本文对外泌体在脓毒症中的调节机制以及在继发性多器官功能障碍中的作用进行综述。

**关键词:** 外泌体; 脓毒症; 器官功能障碍; 炎症反应

中图分类号: R 363; R 459.7 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)14-113-05 DOI: 10.7619/jcmp.20211209

## Research progress of exocrine in septic organ dysfunction

ZHANG Dongjing, ZHAI Zhe, GAO Yan

(Department of Critical Care Medicine, Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150000)

**Abstract:** Exosomes are nanometer-sized membranous vesicles released by living cells. Exosomes are carriers of several active molecules such as nucleic acids, proteins and lipids, which can promote signal transmission between cells. Recent studies have shown that exosomes during sepsis are rich in cytokines and damage associated molecular patterns (DAMPs), which play important roles in promoting inflammation and mediating organ dysfunction during sepsis. This paper summarized the regulation mechanism of exosomes in sepsis and its roles in secondary multiple organ dysfunction.

**Key words:** exosomes; sepsis; organ dysfunction; inflammatory response

外泌体作为细胞间信号转导的重要介质, 在脓毒症的发生、发展及继发器官功能障碍中发挥着重要作用。本文针对外泌体在炎症反应、免疫调节功能及其在继发器官功能障碍中的影响进行阐述, 以期对外泌体在脓毒症及器官功能障碍中的研究提供新的思路。

### 1 外泌体概述

根据生物合成和释放途径可以将细囊泡胞外分为微囊泡、外泌体和凋亡小体。外泌体是由直径 30 ~ 150 nm 的具有双层脂质膜结构的囊状小泡组成, 内部包含多种生物活性物质, 如蛋白质、脂质、DNA、微小 RNA (miRNA) 及信使 RNA (mRNA) 等<sup>[1]</sup>。人体几乎所有细胞均可分泌外泌体, 不同来源的外泌体所含内容物与亲本细胞的种类及状态密切相关。外泌体通过激活靶细胞上的表面受体或与之融合, 将囊泡内物质转运至细

胞质中, 通过传递各种信号分子或调节多种信号通路发挥细胞间信息交换作用, 以此来改变靶细胞的表型及功能, 从而在细胞增殖、分化中发挥重要作用<sup>[2]</sup>。

外泌体主要通过 2 种途径产生: ① 细胞膜内陷形成早期胞内体, 早期内涵体通过与高尔基体及其他在其胞内体相互作用形成包含有许多腔内囊泡(ILVs)的晚期胞内体, 晚期胞内体与细胞质膜融合释放 ILVs, 即外泌体。② 细胞膜以出芽的方式直接形成并释放外泌体, 该方式主要见于经免疫缺陷病毒激活的 T 细胞及白细胞。外泌体内容物根据亲本细胞及亲本细胞状态的不同有较大变化, 当前已识别的成分包括组织相容性复合体(MHC)、热休克蛋白、四分子交联体蛋白(CD9、CD63、CD81、CD82)等。

对外泌体进行准确高效的分离、提取及鉴别是了解其结构及功能的前提。当前, 外泌体分离

的“金标准”是基于外泌体质量密度进行的差速超速离心技术,该方法因操作简单、纯度高、样本预处理简单而被广泛应用于研究中<sup>[3]</sup>。需要通过 3 个方面对分离获得的外泌体进行鉴别<sup>[4-6]</sup>: ① 形态学。利用扫描电镜或者透射电镜直接对外泌体的形态进行观察,外泌体呈 30 ~ 200 nm 的类球形结构。② 外泌体粒子大小:利用纳米颗粒示踪分析技术直接检测外泌体直径。③ 外泌体标志蛋白:采用蛋白质印迹法或流式细胞术对外泌体的蛋白标记物进行检测,如表面蛋白(CD9、CD61 和 CD81)、合成相关蛋白 TSG101 和 VPS4 等。

## 2 外泌体与脓毒症

2016 年,脓毒症被定义为由感染引起的失调的宿主反应而导致的危及患者生命的器官功能障碍。流行病学调查<sup>[7]</sup>显示,全球每年约有超过 3 000 万人的健康及生命受到脓毒症的威胁,且脓毒症的高致死率和致残率给个人、家庭及社会造成了沉重负担。外泌体作为细胞间信息传递重要介质,通过炎症反应及免疫调节在脓毒症的发生、发展中发挥着重要作用。

### 2.1 外泌体与炎症

外泌体在炎症疾病的发生、发展及调节中也发挥着关键作用。脓毒症期间,多种炎症细胞如巨噬细胞、肥大细胞及中性粒细胞均可分泌外泌体。研究发现,外泌体既是促进炎症反应的重要介质,也可以发挥炎症抑制作用,这主要取决于外泌体的来源及其所处的微环境状态。ESSANDOH K 等<sup>[8]</sup>发现,巨噬细胞在上皮细胞来源的外泌体刺激下,可以释放更多的炎症因子。经外泌体抑制剂 GW4869 处理后巨噬细胞分泌的外泌体数量明显减少,同时可以观察到促炎细胞因子水平下降<sup>[9]</sup>。CAO L 等<sup>[10]</sup>研究显示,骨髓间充质干细胞来源的外泌体可以通过调控 let-7b/ILR4 信号通路诱导 M1 型促炎巨噬细胞向 M2 型抗炎巨噬细胞分化,从而抑制多种炎症因子如白细胞介素-12(IL-12)、白细胞介素-6(IL-6)及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的表达。傅小媚等<sup>[11]</sup>研究认为,骨髓间充质干细胞来源的外泌体可以降低心肌梗死后小鼠的炎症因子表达。以上研究说明,外泌体在炎症反应的调节中的作用是复杂的,这是否与外泌体作用靶点或激活的信号通路不同有关,仍需要进行更进一步的研究。

### 2.2 外泌体与免疫

免疫功能紊乱是脓毒症患者病情进展及预后不良的另一个重要因素,也是治疗的重点和难点。早期研究显示,外泌体参与固有免疫的应答<sup>[12]</sup>。随着研究的逐渐深入,研究人员发现,除了固有免疫,外泌体在适应性免疫的调节中也发挥着重要作用。SMITH V L 等<sup>[13]</sup>研究显示,经结核杆菌感染的巨噬细胞来源的外泌体可在体内激活抗原特异性的 CD4<sup>+</sup> 及 CD8<sup>+</sup> 调节性 T 细胞,并促进体外培养的骨髓来源的树突状细胞成熟。此外,外泌体不仅参与了机体的免疫激活,还具有其他功能。研究<sup>[14]</sup>显示,肿瘤来源的外泌体通过抑制 T 细胞的增殖、Th1 和 Th17 细胞的分化及诱导 Treg 的产生从而损伤 T 细胞的功能,是肿瘤免疫逃逸的新兴介质。

### 2.3 外泌体在脓毒症诊断中的价值

外泌体广泛分布于各种体液中,因其易于获取,内容物可灵敏地反映亲本细胞的病理生理状态,被认为是疾病诊断的潜在生物标志物。WU S C 等<sup>[15]</sup>研究结果表明,6 种 miRNA(miR-16、miR-17、miR-20a、miR-20b、miR-26a 和 miR-26b)在脓毒症小鼠血清外泌体中表达明显增高。REITHMAIR M 等<sup>[16]</sup>对血清中的外泌体 miRNA 进行对比分析发现,miR-21-5p 及 miR-193a-5p 可将脓毒症、脓毒症休克患者及健康人群区分开,可作为诊断脓毒症的标志物。进一步实验还证实,外泌体 miR30a-5p 和 miR-125b-5p 是预测患者预后的良好标志物。其他研究<sup>[17-18]</sup>显示,外泌体 CD105、CD31 及细胞因子信号转导抑制因子-1(SOCS-1)等也可用于脓毒症的诊断。

### 2.4 外泌体在脓毒症治疗中的价值

外泌体在脓毒症治疗中也有较高的价值。一些外泌体亚群,如内皮祖细胞衍生的外泌体可通过抑制血浆炎症细胞因子和趋化因子水平减轻脓毒症器官功能障碍,并降低患者病死率<sup>[19]</sup>。张国虎等<sup>[20]</sup>进行的一项研究显示,富含 miR-126 的间充质干细胞外泌体可以抑制脓毒症小鼠的炎症反应,减轻器官功能障碍程度并明显提高生存率。外泌体由于其具有低毒性、低免疫原性及高耐受性被认为是药物递送的理想载体。有学者通过给脓毒症小鼠注射含有外源性姜黄素的外泌体发现,小鼠炎症反应明显下降,小鼠的存活率提升<sup>[21]</sup>。

### 3 外泌体与多器官功能障碍

#### 3.1 外泌体与脓毒症脑损伤

脓毒症相关性脑病(SAE)是指大脑在未发生直接感染的前提下,因全身感染引起的弥漫性脑功能障碍,是导致患者死亡和预后不良的重要原因,而幸存患者可能长期存在认知功能障碍。当前研究<sup>[22]</sup>显示,脓毒症相关脑病的发生与感染引起的全身炎症反应并作用于大脑导致脑内炎症反应、微循环功能障碍、血脑屏障功能受损及神经递质传导异常有关。

中枢神经系统中的多种细胞均可产生外泌体。相关动物实验<sup>[23]</sup>发现,在经外周注射脂多糖(LPS)构建的脓毒症小鼠模型中可以观察到,小鼠脑脊液中的外泌体数量明显升高。近期研究<sup>[24]</sup>显示,几种类型的外泌体 miRNA,如 miR-155、miR-146a、miR-21 及 let-7 在神经炎症调节中发挥着关键作用。另一项研究<sup>[25]</sup>发现,在接受了 LPS 刺激小鼠血清源性外泌体的受体小鼠中可以观察到小胶质细胞的激活,星形胶质细胞的增生以及全身促炎细胞因子的增多,并且发现促炎细胞因子 mRNA 及炎症相关 microRNA 在中枢神经系统的表达增高。近期研究<sup>[26]</sup>也显示,外泌体不仅仅在脓毒症脑病中发挥作用,也可能是导致神经内分泌网络紊乱而引起全身免疫功能崩溃,造成患者认知功能障碍的主要原因。

#### 3.2 外泌体与脓毒症肺损伤

外泌体与脓毒症肺损伤(ALI)的发生、发展密切相关。脓毒症期间,多种炎症细胞激活并释放大量炎症介质,导致肺泡-毛细血管内皮细胞屏障结构完整性被破坏,中性粒细胞浸润和弥漫性肺水肿。陈文涛等<sup>[27]</sup>在研究脓毒症大鼠时发现,经尾静脉注入纯化的脓毒症患者血清外泌体后,与单纯脓毒症组和假手术组大鼠比较,实验组大鼠血清中的炎症细胞因子的浓度更高,支气管肺泡灌洗液中所含的白细胞计数明显增高,肺损伤程度更为严重,呼吸功能障碍更加严重,推测外泌体可能是通过促进肺部炎症反应进一步加重脓毒症肺损伤程度。

研究<sup>[28]</sup>显示,ALI 小鼠外周血中的外泌体水平显著增高,且正常小鼠在经尾静脉注射了从 ALI 小鼠血清中纯化出的外泌体后,其肺内 M<sub>1</sub> 型巨噬细胞的数量明显增多。进一步体外实验发现,ALI 小鼠血清中分离出的外泌体内富含 miR-155,而外

泌体 miR-155 可激活巨噬细胞从而刺激 NF- $\kappa$ B 活化,并诱导 TNF- $\alpha$  和白细胞介素-6(IL-6)的产生。以上实验结果均证实,外泌体通过介导炎症反应参与脓毒症肺损伤的发生。但是,另一些研究<sup>[29]</sup>则发现,上皮细胞来源于干细胞的外泌体对肺损伤起保护作用。

ZHOU Y 等<sup>[30]</sup>研究结果表明,内皮祖细胞来源的外泌体可以通过抑制髓过氧化物酶(MPO)的活性,从而减轻 ALI 小鼠肺水肿、内皮细胞损伤和中性粒细胞浸润,从而起到改善肺功能的作用。研究<sup>[29]</sup>提示,间充质干细胞(MSC)可以通过调节宿主对损伤的感染的免疫应答促进组织损伤后的修复。LI J 等<sup>[31]</sup>研究证实, MSC 来源的外泌体可以通过 Nrf-2/ARE 和 NF- $\kappa$ B 信号通路逆转 LPS 诱导的 ALI,外泌体在抑制炎症细胞因子产生及减轻炎症反应的作用也得到了证实。

#### 3.3 外泌体与脓毒症心脏损伤

脓毒症引起的心肌功能障碍是患者预后不良的主要原因,发病机制可能与炎症反应、线粒体功能障碍、氧化应激、钙调节改变、自主神经紊乱和内皮功能障碍有关。研究<sup>[14]</sup>证实,脓毒症患者的血液样本中分离出的外泌体还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶活性升高,同时氧化应激标志物水平明显升高。研究<sup>[32-33]</sup>结果证明,脓症患者外泌体可以增高活性氧和活性氮,从而损伤线粒体膜的完整性,使线粒体结构和功能受损,引起心肌细胞能量代谢障碍。同时,外泌体也参与了心肌保护和损伤修复。KERVADEC A 等<sup>[34]</sup>研究显示,小鼠胚胎干细胞来源的外泌体可促进心肌梗死后新生血管的产生并减少纤维化的发生,这与胚胎干细胞促进心肌细胞增殖的作用相吻合。研究<sup>[35]</sup>进一步显示,外泌体 miR-21-5p 可以抑制心肌细胞的凋亡并促进心脏血管的生成,改善心肌梗死小鼠模型的心脏功能,也进一步支持了外泌体 miR-21-5p 在介导心肌修复中发挥着重要作用这一结论。

#### 3.4 外泌体与脓毒症肝损伤

肝脏是脓毒症期间最常受累的器官之一,肝脏功能不全往往预示着患者预后不良,是患者死亡的独立危险因素。研究<sup>[24]</sup>显示,外泌体可以通过诱导免疫功能失调及促进炎症反应导致脓毒症期间的肝脏损伤,说明外泌体可能是抑制全身炎症反应及改善肝功能的潜在治疗靶点<sup>[36]</sup>。研究<sup>[37]</sup>显示,巨噬细胞来源的外泌体可以通过激活

肝脏细胞中的 NLRP3 炎症小体促使白细胞介素 (IL) 和其他细胞因子成熟,从而导致肝脏细胞的凋亡。肝细胞自噬缺陷细胞释放的外泌体中含有多种损伤相关模式分子 (DAMPs), 例如 HMGB1 及 HSP90 等,可以促进库普弗细胞促炎基因的表达,从而促使炎症相关因子包括 IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、趋化因子配体 2 (CCL2) 和环氧化酶-2 (COX2) 的释放,增加局部炎症反应<sup>[38]</sup>。近期研究<sup>[39]</sup>显示,外泌体不仅能够导致脓毒症期间肝细胞的损伤,还能促进肝脏的纤维化,导致肝脏血管重构,从而导致患者后期慢性肝功能障碍。总之,外泌体能够引起局部炎症反应和肝脏纤维化,最后导致肝脏的急性和慢性功能障碍。

### 3.5 外泌体与脓毒症肾损伤

当前,随着对急性肾损伤研究的深入,越来越多研究证实,外泌体参与了各种肾脏疾病的发生和发展。LV L L 等<sup>[40]</sup>研究显示,肾小管上皮细胞来源的外泌体 miR-19b-3p 在 LPS 诱导的 AKI 小鼠模型中明显升高。SONODA H 等<sup>[41]</sup>研究也表明,外泌体 miRNA 在缺血再灌注 AKI 的早期即升高,且浓度与 AKI 的严重程度相关。APPIAH M G 等<sup>[42]</sup>对注射 LPS 后的小鼠肾脏组织进行组织学观察发现,脓毒症 AKI 小鼠肾小管上皮细胞所产生外泌体中富含 miRNA-19b-3p, 该外泌体可以激活 M1 巨噬细胞,从而激活 NF- $\kappa$ B 信号通路,促进炎症因子基因转录增强,进而引起局部及全身的炎症反应,并最终引起肾小管细胞损伤。

### 3.6 外泌体与脓毒症胃肠功能障碍

脓毒症期间,局部炎症反应失调导致毛细血管通透性增加,肠上皮供氧减少,最终导致肠道黏膜屏障损伤,促进肠道细菌及其产物移位,进一步加重脓毒症严重程度。研究<sup>[43]</sup>证实,脓毒症小鼠肠道中的外泌体浓度明显升高,且肠上皮细胞来源的外泌体在调节肠道黏膜炎症反应中发挥着促进和抑制的双重作用。然而,肠道中除上皮细胞可以分泌外泌体外,肠道内共生的细菌及其他微生物也可分泌。动物实验表明,肠道细菌来源的外泌体可以诱导局部及全身的炎症反应,这一过程可能是通过对 Toll 样受体 2 (TLR2) 及 Toll 样受体 4 (TLR4) 进行调节来实现的<sup>[44]</sup>。

脓毒症期间,胃肠道的微生物组成会发生较大改变,而肠道上皮细胞释放的外泌体可以通过向靶组织传递细胞因子或 DAMPs 的方式诱发局部炎症反应<sup>[45]</sup>, 这表明外泌体可能通过直接或

间接释放相关生物活性物质,例如炎症因子及 miRNA 等来影响肠道菌群的组成。当前研究仅局限于外泌体在肠道炎症反应中的作用,为了详细了解外泌体诱导肠道微生物群落改变与病理生理结果间的关系,需要进行进一步深入研究。

## 4 展望

脓毒症的发病机制极为复杂,涉及多种细胞因子及信号传导途径。了解多种细胞间相互交流的机制及调控机制对于脓毒症的诊断及治疗具有重要意义。外泌体作为细胞间信息交流的重要介质,在多种细胞生理过程发挥着重要作用,并参与机体炎症反应及免疫调节。外泌体根据亲本细胞来源及细胞微环境状态不同发挥的功能也不尽相同,在脓毒症中主要通过调控炎症反应、纤维化、细胞凋亡等途径介导多种器官的损伤。由于缺乏高效及特异性高的分离和鉴定方法,外泌体在临床应用上受到了极大限制。因此,研究外泌体的结构及其在疾病中的作用靶点及信号通路有助于深入了解脓毒症及其继发器官功能障碍的发生、发展机制,并发现更多作用靶点,并为脓毒症的治疗提供依据及新策略。

### 参考文献

- [1] KALLURI R, LEBLEU V S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes [J]. *Science*, 2020, 367 (6478): 65-71.
- [2] PEGTEL D M, GOULD S J. Exosomes [J]. *Annu Rev Biochem*, 2019, 88: 487-514.
- [3] 韩杰, 葛安, 马晓霞, 等. 外泌体提取及保存技术研究进展 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2021 (2): 451-459.
- [4] 晏飞利, 李慧, 李春红. 巨噬细胞来源外泌体的提取与鉴定 [J]. *西南医科大学学报*, 2020, 43 (3): 238-241.
- [5] THÉRY C, WITWER K W, AIKAWA E, *et al*. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines [J]. *J Extracell Vesicles*, 2018, 7 (1): 153-159.
- [6] ZHANG Y, BI J, HUANG J, *et al*. Exosome: A Review of Its Classification, Isolation Techniques, Storage, Diagnostic and Targeted Therapy Applications [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 6917-6934.
- [7] HUANG M, CAI S, SU J. The pathogenesis of Sepsis and potential therapeutic targets [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (21): 5376.
- [8] ESSANDOH K, YANG L, WANG X, *et al*. Blockade of exosome generation with GW4869 dampens the sepsis-induced in-

- flammation and cardiac dysfunction[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852 (11): 2362–2371.
- [9] 郭媛媛, 尤学红, 丁学华, 等. 上皮细胞来源的外泌体通过 TLR/MyD88 信号通路促进 BCG 诱导的巨噬细胞的炎症反应[J]. *免疫学杂志*, 2020 (3): 229–234.
- [10] CAO L, XU H, WANG G, *et al.* Extracellular vesicles derived from bone marrow mesenchymal stem cells attenuate dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis by promoting M2 macrophage polarization[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 72: 264–274.
- [11] 傅小媚, 霍然, 邓赛, 等. 脂多糖刺激的骨髓间充质干细胞来源外泌体改善小鼠心肌梗死后炎症和纤维化[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2019, 24(8): 841–851.
- [12] BHATNAGAR S, SHINAGAWA K, CASTELLINO F J, *et al.* Exosomes released from macrophages infected with intracellular pathogens stimulate a proinflammatory response in vitro and in vivo[J]. *Blood*, 2007, 110(9): 3234–3244.
- [13] SMITH V L, CHENG Y, BRYANT B R, *et al.* Exosomes function in antigen presentation during an in vivo *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43578.
- [14] YE S B, LI Z L, LUO D H, *et al.* Tumor-derived exosomes promote tumor progression and T-cell dysfunction through the regulation of enriched exosomal microRNAs in human nasopharyngeal carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(14): 5439–5452.
- [15] WU S C, YANG J C, RAU C S, *et al.* Profiling circulating microRNA expression in experimental Sepsis using cecal ligation and puncture[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77936.
- [16] REITHMAIR M, BUSCHMANN D, MÄRTE M, *et al.* Cellular and extracellular miRNAs are blood-compartment-specific diagnostic targets in Sepsis[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(10): 2403–2411.
- [17] RAEVEN P, ZIPPERLE J, DRECHSLER S. Extracellular vesicles as markers and mediators in Sepsis[J]. *Theranostics*, 2018, 8(12): 3348–3365.
- [18] BOURDONNAY E, ZASŁONA Z, PENKE L R, *et al.* Transcellular delivery of vesicular SOCS proteins from macrophages to epithelial cells blunts inflammatory signaling[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(5): 729–742.
- [19] ZHOU Y, LI P, GOODWIN A J, *et al.* Exosomes from endothelial progenitor cells improve the outcome of a murine model of Sepsis[J]. *Mol Ther*, 2018, 26(5): 1375–1384.
- [20] 张国虎, 李友军, 夏金明, 等. NO 诱导富含 miR-126 的胎盘间充质干细胞外泌体治疗大鼠脓毒症[J]. *安徽医科大学学报*, 2019 (6): 918–925.
- [21] WANG J, WANG H, ZHU R, *et al.* Anti-inflammatory activity of curcumin-loaded solid lipid nanoparticles in IL-1 $\beta$  transgenic mice subjected to the lipopolysaccharide-induced Sepsis[J]. *Biomaterials*, 2015, 53: 475–483.
- [22] CZEMPIK P F, PLUTA M P, KRZYCH Ł J. Sepsis-associated brain dysfunction: a review of current literature[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(16): 5852.
- [23] BALUSU S, VAN WONTERGHEM E, DE RYCKE R, *et al.* Identification of a novel mechanism of blood-brain communication during peripheral inflammation via choroid plexus-derived extracellular vesicles[J]. *EMBO Mol Med*, 2016, 8(10): 1162–1183.
- [24] PARK E J, APPIAH M G, MYINT P K, *et al.* Exosomes in Sepsis and Inflammatory Tissue Injury[J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(42): 4486–4495.
- [25] LI J J, WANG B, KODALI M C, *et al.* In vivo evidence for the contribution of peripheral circulating inflammatory exosomes to neuroinflammation[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 8.
- [26] REN C, YAO R Q, ZHANG H, *et al.* Sepsis-associated encephalopathy: a vicious cycle of immunosuppression[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 14.
- [27] 陈文涛, 曾庆铨, 林庆斌, 等. 脓毒症患者血清外泌体对脓毒症大鼠急性肺损伤的影响[J]. *西部医学*, 2020, 32(6): 818–822.
- [28] JIANG K, YANG J, GUO S, *et al.* Peripheral circulating exosome-mediated delivery of miR-155 as a novel mechanism for acute lung inflammation[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(10): 1758–1771.
- [29] LIU A, ZHANG X, HE H, *et al.* Therapeutic potential of mesenchymal stem/stromal cell-derived secretome and vesicles for lung injury and disease[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2020, 20(2): 125–140.
- [30] ZHOU Y, LI P, GOODWIN A J, *et al.* Exosomes from endothelial progenitor cells improve outcomes of the lipopolysaccharide-induced acute lung injury[J]. *Crit Care*, 2019, 23(1): 44.
- [31] LI J, DENG X Q, JI X L, *et al.* Mesenchymal stem cell exosomes reverse acute lung injury through Nrf-2/ARE and NF- $\kappa$ B signaling pathways[J]. *PeerJ*, 2020, 8: e9928.
- [32] JANISZEWSKI M, DO CARMO A O, PEDRO M A, *et al.* Platelet-derived exosomes of septic individuals possess proapoptotic NAD(P)H oxidase activity: a novel vascular redox pathway[J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(3): 818–825.
- [33] HAILESELASSIE B, SU E, POZIOS I, *et al.* Myocardial oxidative stress correlates with left ventricular dysfunction on strain echocardiography in a rodent model of Sepsis[J]. *Intensive Care Med Exp*, 2017, 5(1): 21.
- [34] KERVADEC A, BELLAMY V, EL HARANE N, *et al.* Cardiovascular progenitor-derived extracellular vesicles recapitulate the beneficial effects of their parent cells in the treatment of chronic heart failure[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2016, 35(6): 795–807.
- [35] QIAO L, HU S Q, LIU S Y, *et al.* microRNA-21-5p dysregulation in exosomes derived from heart failure patients impairs regenerative potential[J]. *J Clin Investig*, 2019, 129(6): 2237–2250.
- [36] WANG G, JIN S, LING X, *et al.* Proteomic profiling of LPS-induced macrophage-derived exosomes indicates their involvement in acute liver injury[J]. *Proteomics*, 2019, 19(3): e1800274.

- tension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock[J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(6): 1589-1596.
- [24] SEMLER M W, SELF W H, WANDERER J P, *et al.* SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group: Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378: 829-839.
- [25] WEISS S L, KEELE L, BALAMUTH F, *et al.* Crystalloid fluid choice and clinical outcomes in pediatric sepsis: a matched retrospective cohort study [J]. *J Pediatr*, 2017, 182: 304-310. e10.
- [26] EMRATH E T, FORTENBERRY J D, TRAVERS C, *et al.* Resuscitation with balanced fluids is associated with improved survival in pediatric severe Sepsis[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(7): 1177-1183.
- [27] MALBRAIN M L N G, VAN REGENMORTEL N, SAUGEL B, *et al.* Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy [J]. *Ann Intensive Care*, 2018, 8(1): 66.
- [28] RANJIT S, ARAM G, KISSOON N, *et al.* Multimodal monitoring for hemodynamic categorization and management of pediatric septic shock: a pilot observational study[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2014, 15(1): e17-e26.
- [29] PHAM T, BROCHARD L J, SLUTSKY A S. Mechanical ventilation: state of the art[J]. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92(9): 1382-1400.
- [30] 中华医学会儿科学分会急救学组, 中华医学会急诊医学分会儿科学组, 中国医师协会儿童重症医师分会. 中国儿童重症监护病房镇痛和镇静治疗专家共识(2018版)[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(5): 324-330.
- [31] FRANCOIS B, JEANNET R, DAIX T, *et al.* Interleukin-7 restores lymphocytes in septic shock: the IRIS-7 randomized clinical trial[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(5): e98960.
- [32] HOTCHKISS R S, COLSTON E, YENDE S, *et al.* Immune checkpoint inhibition in sepsis: a phase 1b randomized, placebo-controlled, single ascending dose study of antiprogrammed cell death-ligand 1 antibody (BMS-936559) [J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(5): 632-642.
- [33] LENIHAN D J, ANDERSON S A, LENNEMAN C G, *et al.* A phase I, single ascending dose study of cimagermin Alfa (neuregulin 1 $\beta$ 3) in patients with systolic dysfunction and heart failure[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2016, 1(7): 576-586.
- [34] IACI J F, PARRY T J, HUANG Z, *et al.* An optimized dosing regimen of cimagermin (neuregulin 1 $\beta$ 3, glial growth factor 2) enhances molecular markers of neuroplasticity and functional recovery after permanent ischemic stroke in rats[J]. *J Neurosci Res*, 2016, 94(3): 253-265.
- [35] MOSEDALE M, BUTTON D, JACKSON J P, *et al.* Transient changes in hepatic physiology that alter bilirubin and bile acid transport may explain elevations in liver chemistries observed in clinical trials of GGF2 (cimagermin Alfa) [J]. *Toxicol Sci*, 2018, 161(2): 401-411.

(本文编辑: 陆文娟)

(上接第 117 面)

- [37] RAMANATHAN S, DOUGLAS S R, ALEXANDER G M, *et al.* Exosome microRNA signatures in patients with complex regional pain syndrome undergoing plasma exchange [J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 81.
- [38] SHEN Y, MALIK S A, AMIR M, *et al.* Decreased hepatocyte autophagy leads to synergistic IL-1 $\beta$  and TNF mouse liver injury and inflammation[J]. *Hepatology*, 2020, 72(2): 595-608.
- [39] CHEN L, YAO X, YAO H, *et al.* Exosomal miR-103-3p from LPS-activated THP-1 macrophage contributes to the activation of hepatic stellate cells[J]. *FASEB J*, 2020, 34(4): 5178-5192.
- [40] LV L L, FENG Y, WU M, *et al.* Exosomal miRNA-19b-3p of tubular epithelial cells promotes M1 macrophage activation in kidney injury[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(1): 210-226.
- [41] SONODA H, LEE B R, PARK K H, *et al.* miRNA profiling of urinary exosomes to assess the progression of acute kidney injury[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 4692.
- [42] APPIAH M G, PARK E J, DARKWAH S, *et al.* Intestinal Epithelium-Derived Luminally Released Extracellular Vesicles in Sepsis Exhibit the Ability to Suppress TNF- $\alpha$  and IL-17A Expression in Mucosal Inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 210-226.
- [43] PARK K S, LEE J, LEE C, *et al.* Sepsis-like systemic inflammation induced by nano-sized extracellular vesicles from feces[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1735.
- [44] HAAK B W, WIERSINGA W J. The role of the gut microbiota in Sepsis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(2): 135-143.
- [45] MURAO A, BRENNER M, AZIZ M, *et al.* Exosomes in Sepsis[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 2140.

(本文编辑: 周冬梅)