· 综述 ·

外泌体在脓毒症中应用的研究进展

王丹 张梦娜 裴红红

710004 陕西西安,西安交通大学第二附属医院急诊科

通讯作者:裴红红, Email:1727213117@qq.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.04.019

【摘要】 外泌体在细胞通讯和信息传递之间有着重要的意义,已成为近年来的研究热点,大多数研究集中在外泌体介导的微小 RNA(miRNA)和蛋白质的转运,以及外泌体作为药物运送载体的可行性,因此,外泌体可成为治疗全身炎症疾病的重要方法之一。通过查阅相关文献,本文主要阐述外泌体的相关特征,与临床疾病的关联,以及在脓毒症中的应用。

【关键词】 脓毒症; 外泌体; 间充质干细胞; 微小 RNA

基金项目:陕西省西安市科技计划项目(2016045SF/YX01-2)

Advances in the application of exosomes in sepsis *Wang Dan, Zhang Mengna, Pei Honghong*

Department of Emergency Medicine, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi, China

Corresponding author: Pei Honghong, Email: 1727213117@qq.com

【Abstract】 Exosomes are of great importance in cell communication and information transmission, which have become a hotspot in recent years. Most studies have focused on the transport of microRNA (miRNA) and proteins, that mediated by exosomes, as well as exosomes as a drug delivery carrier of the feasibility. Therefore, exosomes can be an important method of treatment for systemic inflammatory diseases. This article reviews the relevant literature, mainly on the related characteristics of exosomes, its association with clinical disease, and its application in sepsis.

【Key words】 Sepsis; Exosome; Mesenchymal stem cell; microRNA

Fund program: Xi'an Science and Technology Planning Project of Shaanxi Province (2016045SF/YX01-2)

脓毒症 3.0(Sepsis-3)定义为宿主对感染产生的失控反应,并出现危及生命的器官功能障碍[1],是重症加强治疗病房(ICU)中最常见的死亡原因之一。脓毒症可以引发促炎细胞因子分泌[2]、白细胞活化[3]、凝血功能障碍和纤维蛋白溶解[4]。目前对脓毒症的治疗主要有合理使用抗菌药物、血流动力学支持和控制原发疾病[5-7],然而这些治疗措施在改善患者存活方面的作用十分有限,随着多重耐药菌株的不断增加,大多数抗菌药物对于减轻炎症反应是无效的[8]。器官支持如呼吸机和透析治疗在 ICU 中被广泛使用,但与严重炎症疾病相关的发生率和病死率仍然较高[9-10]。其他治疗如肿瘤坏死因子-α(TNF-α)拮抗剂的应用,虽然在动物模型研究中具有令人振奋的发现,但目前未能被转化为临床应用[6,8]。因此,现在迫切需要一种能够有效治疗脓毒症的方法。

近几年相当多的研究数据支持这样的假设:基于细胞的治疗,特别是间充质干细胞(MSCs)可以通过抑制炎症反应,从而治疗危重患者急性器官功能障碍[11-12]。有研究表明, MSCs 主要通过与循环和组织中的宿主巨噬细胞相互作用,从而抑制脓毒症发展的最佳微环境,导致促炎细胞因子分泌减少,如白细胞介素(IL-1、IL-6)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)和 TNF-α[8,11]。但是,大量干细胞很难获得,以及这些干细胞潜在致癌风险,故很难对其进行深入研究。此外,干细胞移植不仅仅是细胞替换或者是细胞与细胞之间的直接接触,因为最终只有 1% 的移植 MSCs 可以到达靶器官,且大多数 MSCs 在肝脏、脾脏和肺中被捕获[13]。有研究显示,外泌体(exosomes)通过激活靶细胞上的表面受体,将信息传递给靶细胞,它是细胞间通讯的基本组成部分;外泌体与受体细胞融合后,囊泡将其内容物〔如微小 RNA(miRNA)、mRNA 或蛋白质〕转运到细胞质中,通过其膜表面上表达的蛋白质也可实现复杂的细胞间通讯[14]。与 MSCs 相比,外泌体的优势包括毒性较小,免疫排斥最小,在循环中相对稳定,易于处理,可在 -80 ℃储存近 2 年而不丧失生物活性[15],因此,它作为替代细胞疗法是非常有意义的,可以用于治疗脓毒症。现就外泌体在脓毒症中的应用进行综述。

1 外泌体的来源、分泌和分子组成

1.1 外泌体的来源:Johnstone 等[16]在网织红细胞成熟期间对囊泡形成的研究中提出了“外泌体”。与源自血浆直接向外分泌的微泡不同,外泌体是在内体网络内产生,从细胞膜向内出芽形成早期核内体;之后,早期核内体第 2 次向内出芽形成各种管腔内囊泡(ILVs),即晚期核内体,含有 ILVs 的晚期核内体也被称为多囊体(MVBs);最后, MVBs 可以与细胞膜融合,以胞吐的方式将 ILVs 释放到细胞外环境,而这些 ILVs 称为外泌体;或者, MVBs 移动到细胞核周围的区域与溶酶体直接融合,形成混合细胞器后被降解[17-18]。

1.2 外泌体的分泌:外泌体可以通过组成型或诱导型两种机制从细胞释放。组成型分泌途径受某些单体 GTP 酶

(RAB GTP 酶,如 Rab27a/b、Rab11、Rab35)、异三聚体 G 蛋白、WNT5A 蛋白、鞘糖脂和蛋白酶调控;诱导型分泌途径受应激刺激调节,包括异常细胞内钙释放、DNA 损伤、凝血酶、热休克、缺氧和脂多糖(LPS)[18]。低剂量的过氧化氢(H_2O_2, 20 μmol/L)、缺血预处理均可刺激心肌细胞产生外泌体。此外,研究证明膜 pH 值的变化可以引发各种类型细胞分泌外泌体[19]。无论是组成型或诱导型释放,外泌体分泌的最终步骤都需要与细胞质膜融合。

1.3 外泌体的分子组成:所有的外泌体具有共同的 DNA、RNA 和蛋白质,同时由于功能不同,不同的外泌体又具有特定的 DNA、RNA 和蛋白质。已证实外源蛋白质的共同组合存在于亲本的细胞内膜或细胞质膜中,也可存在于细胞质、高尔基体,甚至细胞核中,但很少存在于内质网或线粒体中[20-22]。封装外泌体的典型膜蛋白包括 GPI- 锚定蛋白、四跨膜蛋白超家族(CD9、CD63、CD81 和 CD82)和受体〔即肿瘤坏死因子受体 1(TNFR1)〕[18]。包裹外泌体的其他典型分子类型包括[18, 23-24]:① 管腔蛋白〔如膜联蛋白 -2(Annexin-2)〕和细胞因子;② 抗原呈递共表达分子〔主要组织相容性复合物(MHC-Ⅰ、MHC-Ⅱ)〕、细胞黏附物〔如整合蛋白、乳脂球表皮生长因子 8(MFGE8)等〕、细胞结构和能动类(如肌动蛋白、肌球蛋白、微管蛋白等);③ 热休克蛋白和分子伴侣(如 HSP90、HSP70、HSP60、HSP20、α B 晶体);④ 代谢酶(如 β- 烯醇化酶、脂肪酸合成酶、3- 磷酸甘油醛脱氢酶、过氧化物酶、丙酮酸激酶);⑤ 参与外泌体生物发生的蛋白质〔如转运必需内体分选复合物(ESCRT 复合物),即 Tsg101、Alix〕;⑥ 信号蛋白〔如激酶、14-3-3 蛋白、Ras 小 GTP 酶超家族蛋白的膜定位成员(GTPase Hras 蛋白、RhoA、RAP1B)、G 蛋白〕;⑦ 涉及转录和蛋白质合成的蛋白(如转录因子、组蛋白、核糖体蛋白、泛素);⑧ 涉及转运和膜融合的蛋白质〔Annexin、Rab 蛋白家族、ADP 核糖基化因子(ARF)〕。

除常见的一组蛋白质外,外泌体的特征还在于其显示出特定的脂质组织和成分[25]。研究者出人意料地发现,外泌体含有双链 DNA、mRNA 和非编码 RNA〔miRNA 和长链非编码 RNA(lncRNA)〕[26]。重要的是,已有研究证实这些外泌体的 mRNA 和 miRNA 在受体细胞中是有功能的[27],表明细胞间外泌体的内容物交换可能代表有效和高效的细胞间通讯。此外,现在已知蛋白质和 RNA 分选到外泌体中,受到各种病理生理应激刺激及疾病状况的高度调节[28]。说明细胞可以产生具有不同功能特征的独特外泌体,来反映其亲本细胞的功能和状态。因此,任何创伤或疾病状况都可能反映在外泌体分泌的物质中,这可以用来开发未知的生物标志物,同时也可以用于脓毒症的治疗。

2 外泌体与临床的关联

对于外泌体与临床急危重症的研究主要集中在急性肺损伤(ALI)、急性心肌梗死(AMI)、急性肾损伤(AKI)等方面。

2.1 外泌体与 ALI:Moon 等[29]的实验结果显示,肺上皮细胞衍生的外泌体可以通过运送促凋亡因子天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3(caspase-3)而激活巨噬细胞,使得外泌体被消耗,从而减轻 ALI。同样,在革兰阴性(G^-)和革兰阳性(G^+)细菌引起肺部感染时,肺巨噬细胞分泌的外泌体输送促炎细胞因子 IL-36γ 可诱导肺损伤[30]。此外有研究显示,MSCs 衍生的外泌体可能在其他肺部疾病,如哮喘、肺动脉高压和肺纤维化中具有治疗作用[31]。

2.2 外泌体与 AMI:AMI 发生时,肌钙蛋白升高,如果症状出现在 AMI 发生前 3 h[32],肌钙蛋白可能还未升高,从而无法诊断 AMI。为了克服此局限性,研究主要集中在外泌体的 miRNA 与早期心肌损伤之间的关系[33]。研究显示,血清中心脏外泌体的 miRNA(miR-1、miR-133a)水平在 AMI 发病后早期迅速增加,在发生 AMI 时心脏外泌体的 miRNA 变化要比传统指标早得多[34-35]。尿液中心脏外泌体的 miRNA 表达也可以测量[36]。因此,外泌体可成为监测危重患者早期缺血性心脏损伤的常用临床指标。

2.3 外泌体与 AKI:在小鼠肾脏缺血 / 再灌注(I/R)损伤后 2 ~ 24 h,血肌酐(SCr)浓度升高超过正常极限之前,可在尿液中检测出外泌体转录激活因子 -3(ATF3)[37],这一发现表明,与传统生物标志物相比,外泌体 ATF3 是早期 AKI 更敏感的指标。另外有研究显示,AKI 危急患者尿液中外泌体胎球蛋白 A(一种多功能蛋白)水平明显增加[38]。目前,在肾脏病学中用于诊断肾脏 I/R 损伤的指标为尿中水通道蛋白 1(AQP1)[39]。MSCs 衍生的外泌体可能含有特异性 mRNA(即 ATF3),这种外泌体 ATF3 的 mRNA 可以通过下调上皮细胞中单核细胞趋化蛋白 -1 基因表达,减轻鼠肾脏 I/R 损伤[40],因此,诱导释放输送 ATF3 mRNA 的外泌体的策略可能为治疗 AKI 危重患者开辟新途径。但目前仍需要进一步研究来确定上述外泌体的特异性,使其成为早期 AKI 诊断 / 治疗的有效工具。

3 外泌体与脓毒症

众所周知,外泌体的功能意义是由外来物质决定的,受生理和病理因素影响,亲本细胞将特定的信息〔包括功能性 RNA(miRNA、mRNA)和蛋白质〕载入外泌体,然后将这些外泌体输送到受体细胞,从而修饰受体细胞的遗传和表型[14]。外泌体介导的转移可能有 3 种机制[41]:① 外泌体与再生细胞质膜融合,随后将胞外载体释放到细胞质中;② 外泌体通过受体 - 配体相互作用,或者脂质(如磷脂酰丝氨酸)与靶细胞相互作用;③ 外泌体通过胞吞或胞吞转运被内化到受体细胞中。无论是哪种机制,膜蛋白都是通过与靶细胞上的受体直接相互作用的关键成分,这将产生更高的摄取效率和靶细胞选择性。

脓毒症是一种临床综合征,其特征在于产生全身炎症反应,导致多个器官损伤。临床上,血培养是诊断脓毒症最常用的检测方法之一,但因其所需时间较长,以及培养阳性率较低,使其受到限制[42-43]。因此,学者们开始探讨将外泌体作为脓毒症患者体液中细胞通讯早期状态的直接指标。Bourdonnay 等[44]研究证实,细胞因子信号转导抑制蛋白 -1(SOCS-1)被递送到外泌体中,其被外源性内皮细胞吸收以

防止在脓毒症早期阶段信号转导和转录激活因子(STAT)抑制蛋白成员的毒性活化。因此,外泌体 SOCS-1 可作为生物标志物,也可用于对感染失调的全身性炎症反应的治疗。其他外泌体亚群,如血小板衍生的外泌体(高水平的 CD9、CD63、CD81,低水平的蛋白质结合 Annexin V),可作为脓毒症多器官损伤的介质[45]。从脓毒症患者血小板衍生的外泌体显示,还原型辅酶Ⅱ(NADPH)的活性增加,而 NADPH 可诱导氧化应激并触发血管细胞凋亡[46]。有趣的是,如果外泌体产生和释放的早期药理通路被阻断,可预防心肌损伤,并提高脓毒症小鼠的存活率[47]。以上研究结果表明,血小板衍生的外泌体释放可成为脓毒症治疗的新型、可调节的药理学靶标,同时也可成为判断脓毒症患者临床治疗是否有效的生物标志物。

鉴于上述研究结果,在脓毒症患者连续性血液滤过治疗中,开发出可以去除有害外泌体的方法,或在滤过治疗中加入保护性外泌体,都可以治疗脓毒症,从而防止多器官功能障碍。

外泌体也是非常理想的药物递送载体。有学者分离得到树突细胞衍生的外泌体($CD80^+$、$CD86^+$),并用外源性 MFGE8(一种调节和去除凋亡细胞所必需的分泌蛋白)填充,结果显示, MFGE8 水平通常可在发生脓毒症期间被下调[48]。这表明外泌体具有携带高疏水性蛋白质(如 MFGE8)的能力,增强其在脓毒症中的抗炎作用。

4 结 语

目前对于脓毒症发病机制的研究仍不明确,但有证据表明外泌体在脓毒症中具有减轻炎症反应的作用,从而可减轻器官损伤;同时,外泌体与 ALI、AMI、AKI 等急危重症有密切的关系,可以预测其发生;另外,外泌体也可以作为药物递送载体,从而治疗某些疾病。但这些研究目前只应用于动物实验,具有一定的局限性,还需要经过严格的评估以及安全性分析,才能将动物研究转化为临床研究。

参考文献

[1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.

[2] Ulloa L Tracey KJ. The "cytokine profile": a code for sepsis [J]. Trends Mol Med, 2005, 11 (2): 56-63. DOI: 10.1016/j.molmed.2004.12.007.

[3] 原庆, 张淑文, 罗国燕. 脓毒症引发的微循环障碍及中西药的改善作用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15 (5): 313-315. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2008.05.029.
Yuan Q, Zhang SW, Luo GY. Microcirculation disorder caused by sepsis and improvement effect of chinese and western medicine [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2008, 15 (5): 313-315. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2008.05.029.

[4] 中华医学会急诊医学分会, 中华危重病急救医学杂志编辑委员会, 脓毒症并发弥散性血管内凝血诊治急诊专家共识专家组. 脓毒症并发弥散性血管内凝血诊治急诊专家共识 [J]. 实用检验医师杂志, 2017, 9 (3): 129-132. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2017.03.001.
Chinese Medical Association Emergency Medicine Branch, China Critical Care Medicine Editorial Board, Sepsis Complicated Disseminated Intravascular Coagulation Diagnosis and Treatment of Emergency Expert Consensus Expert Group. Chinese emergency medicine expert consensus on diagnosis and treatment of sepsis complicated with disseminated intravascular coagulation [J]. Chin J Clin Pathol, 2017, 9 (3): 129-132. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2017.03.001.

[5] Chang R, Holcomb JB. Choice of fluid therapy in the initial management of sepsis, severe sepsis, and septic shock [J]. Shock, 2016, 46 (1): 17-26. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000577.

[6] 董丽华, 吕娟, 丁黎莉, 等. 脓毒症免疫治疗的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (2): 184-187. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.02.019.
Dong LH, Lyu J, Ding LL, et al. Advances in immunotherapeutic research of sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29 (2): 184-187. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.02.019.

[7] 李志军. 脓毒症的中西医结合治疗对策 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15 (6): 323-325. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2008.06.001.
Li ZJ. The strategy of combined traditional Chinese and Western medicine for treatment of sepsis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2008, 15 (6): 323-325. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2008.06.001.

[8] Wu J, Wang Y, Li L. Functional significance of exosomes applied in sepsis: a novel approach to therapy [J]. Biochim Biophys Acta, 2017, 1863 (1): 292-297. DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.10.024.

[9] Ayala A, Perl M, Venet F, et al. Apoptosis in sepsis: mechanisms, clinical impact and potential therapeutic targets [J]. Curr Pharm Des, 2008, 14 (19): 1853-1859. DOI: 10.2174/138161208784980617.

[10] 单亮, 修建荣, 李秀, 等. 脓毒症早期诊断生物标志物的再评价 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (6): 538-540. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.026.
Shan L, Xiu JR, Li X, et al. Reevaluation of biomarkers for early diagnosis of sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (6): 538-540. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.026.

[11] 张何为, 崔晓旭, 方涛, 等. 人脐带间充质干细胞对脓毒症大鼠的免疫干预研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (8): 705-710. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.08.007.
Zhang HW, Cui XX, Fang T, et al. Immune intervention of human umbilical cord mesenchymal stem cells on sepsis rats [J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29 (8): 705-710. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.08.007.

[12] 张迪, 张雅敏, 刘子荣, 等. 间充质干细胞在自身免疫性肝病中的应用 [J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2017, 5 (1): 56-60. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2017.01.017.
Zhang D, Zhang YM, Liu ZR. Application of mesenchymal stem cells in autoimmune liver disease [J/CD]. Prac J Organ Transplant (Electronic Version), 2017, 5 (1): 56-60. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2017.01.017.

[13] Phinney DG, Prockop DJ. Concise review: mesenchymal stem/multipotent stromal cells: the state of transdifferentiation and modes of tissue repair: current views [J]. Stem Cells, 2007, 25 (11): 2896-2902. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0637.

[14] 张玮, 彭澎, 沈铿. 外泌体来源 RNA 在细胞通讯中的作用 [J]. 中国医学科学院学报, 2016, 38 (4): 480-483. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2016.04.020.
Zhang W, Peng P, Shen K. Role of exosome shuttle RNA in Cell-to-Cell communication [J]. Acta Acad Med Sin, 2016, 38 (4): 480-483. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2016.04.020.

[15] Vlassov AV, Magdaleno S, Setterquist R, et al. Exosomes: current knowledge of their composition, biological functions, and diagnostic and therapeutic potentials [J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1820 (7): 940-948. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.03.017.

[16] Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, et al. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes) [J]. J Biol Chem, 1987, 262 (19): 9412-9420.

[17] 李玲, 石蓓. 外泌体基本生物学特性及其治疗心肌梗死的研究进展 [J]. 中国循环杂志, 2016, 31 (6): 615-618. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.06.023.
Li L, Shi B. Advances in basic biological characteristics of exosomes and their treatment of myocardial infarction [J]. Chin Circ J, 2016, 31 (6): 615-618. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.06.023.

[18] Ailawadi S, Wang X, Gu H, et al. Pathologic function and therapeutic

potential of exosomes in cardiovascular disease [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1853 (1): 1–11. DOI: 10.1016/j.bbadis.2014.10.008.

[19] 陈莺, 张玉波, 姜大朋. 外泌体与泌尿系统疾病相关研究进展[J]. 检验医学与临床, 2017, 14 (14): 2152–2155. DOI: 10.3969/j.issn.1672–9455.2017.14.058.
Chen Y, Zhang YB, Jiang DP. Research progress of exosomes and urinary system diseases [J]. Lab Med Clin, 2017, 14 (14): 2152–2155. DOI: 10.3969/j.issn.1672–9455.2017.14.058.

[20] Mathivanan S, Simpson RJ. ExoCarta: a compendium of exosomal proteins and RNA [J]. Proteomics, 2009, 9 (21): 4997–5000. DOI: 10.1002/pmic.200900351.

[21] Kim DK, Kang B, Kim OY, et al. EVpedia: an integrated database of high–throughput data for systemic analyses of extracellular vesicles [J/OL]. J Extracell Vesicles, 2013, 2 (1): 20384 [2017–06–30].

[22] Choi DS, Kim DK, Kim YK, et al. Proteomics, transcriptomics and lipidomics of exosomes and ectosomes [J]. Proteomics, 2013, 13 (10–11): 1554–1571. DOI: 10.1002/pmic.201200329.

[23] 赵濛, 刘志红, 李金泉. 外泌体组成特征及其作为细胞通讯和分子标记的生物学作用 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2016, 32 (6): 612–619. DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2016.06.03.
Zhao M, Liu ZH, Li JQ. Characteristics of exosomes and their biological functions as cell communication and molecular markers [J]. Chin J Biochemistry Mol Biology, 2016, 32 (6): 612–619. DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2016.06.03.

[24] 陈家显, 桂庆军. 外泌体与心血管疾病研究进展 [J]. 现代医药卫生, 2015, 31 (16): 2461–2464. DOI: 10.3969/j.issn.1009–5519.2015.16.019.
Chen JX, Gui QJ. Research progress of exosomes and cardiovascular diseases [J]. J Mod Med Health, 2015, 31 (16): 2461–2464. DOI: 10.3969/j.issn.1009–5519.2015.16.019.

[25] 吴金恩, 丁军涛. 外泌体生物学功能及应用研究进展 [J]. 动物医学进展, 2016, 37 (12): 90–94. DOI: 10.16437/j.cnki.1007–5038.2016.12.018.
Wu JE, Ding JT. Progress on biological function and application of exosomes [J]. Progr Veterinary Med, 2016, 37 (12): 90–94. DOI: 10.16437/j.cnki.1007–5038.2016.12.018.

[26] Thakur BK, Zhang H, Becker A, et al. Double–stranded DNA in exosomes: a novel biomarker in cancer detection [J]. Cell Res, 2014, 24 (6): 766–769. DOI: 10.1038/cr.2014.44.

[27] Valadi H, Ekström K, Bossios A, et al. Exosome–mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells [J]. Nat Cell Biol, 2007, 9 (6): 654–659. DOI: 10.1038/ncb1596.

[28] de Jong OG, Verhaar MC, Chen Y, et al. Cellular stress conditions are reflected in the protein and RNA content of endothelial cell–derived exosomes [J/OL]. J Extracell Vesicles, 2012, 1 (1): 18396 [2017–06–30].

[29] Moon HG, Cao Y, Yang J, et al. Lung epithelial cell–derived extracellular vesicles activate macrophage–mediated inflammatory responses via ROCK1 pathway [J]. Cell Death Dis, 2015, 6: e2016. DOI: 10.1038/cddis.2015.282.

[30] Kovach MA, Singer BH, Newstead MW, et al. IL–36γ is secreted in microparticles and exosomes by lung macrophages in response to bacteria and bacterial components [J]. J Leukoc Biol, 2016, 100 (2): 413–421. DOI: 10.1189/jlb.4A0315–087R.

[31] Szul T, Bratcher PE, Fraser KB, et al. Toll–like receptor 4 engagement mediates prolyl endopeptidase release from airway epithelia via exosomes [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2016, 54 (3): 359–369. DOI: 10.1165/rcmb.2015–0108OC.

[32] Zhelev Z, Hyde C, Youngman E, et al. Diagnostic accuracy of single baseline measurement of Elecsys troponin T high–sensitive assay for diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department: systematic review and meta–analysis [J]. BMJ, 2015, 350: h15. DOI: 10.1136/bmj.h15.

[33] Akat KM, Moore–McGriff D, Morozov P, et al. Comparative RNA–sequencing analysis of myocardial and circulating small RNAs in human heart failure and their utility as biomarkers [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111 (30): 11151–11156. DOI: 10.1073/pnas.1401724111.

[34] Chen X, Zhang L, Su T, et al. Kinetics of plasma microRNA–499 expression in acute myocardial infarction [J]. J Thorac Dis, 2015, 7 (5): 890–896. DOI: 10.3978/j.issn.2072–1439.2014.11.32.

[35] 李东戈, 黄宇理, 康品方, 等. 外泌体在心肌梗死中的研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36 (22): 5744–5747. DOI: 10.3969/j.issn.1005–9202.2016.22.117.
Li DG, Huang YL, Kang PF, et al. New progress of mesenchymal stem cells in the treatment of sepsis [J]. Chin J Gerontol, 2016, 36 (22): 5744–5747. DOI: 10.3969/j.issn.1005–9202.2016.22.117.

[36] Cheng Y, Wang X, Yang J, et al. A translational study of urine miRNAs in acute myocardial infarction [J]. J Mol Cell Cardiol, 2012, 53 (5): 668–676. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2012.08.010.

[37] Zhou H, Cheruvanky A, Hu X, et al. Urinary exosomal transcription factors, a new class of biomarkers for renal disease [J]. Kidney Int, 2008, 74 (5): 613–621. DOI: 10.1038/ki.2008.206.

[38] Zhou H, Pisitkun T, Aponte A, et al. Exosomal Fetuin–A identified by proteomics: a novel urinary biomarker for detecting acute kidney injury [J]. Kidney Int, 2006, 70 (10): 1847–1857. DOI: 10.1038/sj.ki.5001874.

[39] Sonoda H, Yokota–Ikeda N, Oshikawa S, et al. Decreased abundance of urinary exosomal aquaporin–1 in renal ischemia–reperfusion injury [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2009, 297 (4): F1006–1016. DOI: 10.1152/ajprenal.00200.2009.

[40] Chen HH, Lai PF, Lan YF, et al. Exosomal ATF3 RNA attenuates pro–inflammatory gene MCP–1 transcription in renal ischemia–reperfusion [J]. J Cell Physiol, 2014, 229 (9): 1202–1211. DOI: 10.1002/jcp.24554.

[41] Ren J, He W, Zheng L, et al. From structures to functions: insights into exosomes as promising drug delivery vehicles [J]. Biomater Sci, 2016, 4 (6): 910–921. DOI: 10.1039/c5bm00583c.

[42] 王丽娟, 托娅. 外周血中性粒细胞 CD64 在细菌感染性疾病中的临床研究新进展 [J]. 实用检验医师杂志, 2016, 8 (1): 45–47. DOI: 10.3969/j.issn.1674–7151.2016.01.013.
Wang LJ, Tuo Y. Clinical research progress of peripheral blood neutrophil CD64 in bacterial infectious diseases [J]. Chin J Clin Pathol, 2016, 8 (1): 45–47. DOI: 10.3969/j.issn.1674–7151.2016.01.013.

[43] 申风彩, 解迪, 韩钱鹏, 等. ICU 血流感染病原菌特征及混合血流感染的危险因素分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (9): 718–723. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2015.09.004.
Shen FC, Xie D, Han QP, et al. Microbial characteristics in culture–positive sepsis and risk factors of polymicrobial infection in ICU [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (9): 718–723. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2015.09.004.

[44] Bourdonnay E, Zasłona Z, Penke LR, 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. DOI: 10.1084/jem.20141675.

[45] Terrasini N, Lionetti V. Exosomes in critical illness [J]. Crit Care Med, 2017, 45 (6): 1054–1060. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002328.

[46] Janiszewski M, Do Carmo AO, Pedro MA, 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. DOI: 10.1097/01.CCM.0000114829.17746.19.

[47] Essandoh K, Yang L, Wang X, et al. Blockade of exosome generation with GW4869 dampens the sepsis–induced inflammation and cardiac dysfunction [J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1852 (11): 2362–2371. DOI: 10.1016/j.bbadis.2015.08.010.

[48] Miksa M, Wu R, Dong W, et al. Dendritic cell–derived exosomes containing milk fat globule epidermal growth factor–factor Ⅷ attenuate proinflammatory responses in sepsis [J]. Shock, 2006, 25 (6): 586–593. DOI: 10.1097/01.shk.0000209533.22941.d0.

（收稿日期：2018–01–20）