

• 综述 •

外泌体在脓毒症诊治中的研究进展

杜鑫 冯辉 姜煜浩 樊子豪 郑恒恒 朱建军

苏州大学附属第二医院急重症医学科, 江苏苏州 215004

通信作者: 朱建军, Email: 13616203651@163.com

【摘要】 脓毒症是指因感染引起的宿主反应失调导致的危及生命的器官功能障碍。脓毒症和脓毒性休克是威胁人类健康的重要医疗卫生问题, 病死率极高, 其早期诊断和治疗决策仍需完善。外泌体是由多囊泡体与细胞膜融合形成的直径 30 ~ 150 nm 的细胞外囊泡, 能够有效转运蛋白质、脂质、RNA、DNA 等多种生物活性物质, 参与调节炎症反应、免疫反应、感染等多种病理生理过程。近年来, 外泌体已经成为诊断及治疗全身炎症疾病的重要方法之一。本文主要围绕脓毒症相关基础及临床研究, 着重阐述外泌体在脓毒症诊断和治疗中的研究进展。

【关键词】 外泌体; 脓毒症; 多器官功能障碍; 生物标志物; 诊断; 治疗

基金项目: 江苏省苏州市姑苏卫生人才项目(GSWS2021017)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20221031-00957

Research progress of exosomes in the diagnosis and treatment of sepsis

Du Xin, Feng Hui, Jiang Yuhao, Fan Zihao, Zheng Hengheng, Zhu Jianjun

Department of Emergency, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, Jiangsu, China

Corresponding author: Zhu Jianjun, Email: 13616203651@163.com

【Abstract】 Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by infection that lead to dysregulation of the host response. Sepsis and septic shock with a high mortality threaten human health at present, which are important medical and health problems. Early diagnosis and treatment decision-making for sepsis and septic shock still need to be improved. Exosomes are extracellular vesicles with a diameter of 30–150 nm formed by the fusion of multi-vesicle bodies and cell membranes. Exosomes can effectively transport a variety of bioactive substances such as proteins, lipids, RNA, DNA, and participate in the regulation of inflammatory response, immune response, infection and other pathophysiological processes. In recent years, exosomes have become one of the important methods for the diagnosis and treatment of systemic inflammatory diseases. This article will focus on the basic and clinical research of sepsis, and focus on the research progress of exosomes in the diagnosis and targeted therapy of sepsis.

【Key words】 Exosome; Sepsis; Multiple organ dysfunction; Biomarker; Diagnosis; Treatment

Fund program: Gusu Health Talent Project of Suzhou of Jiangsu Province (GSWS2021017)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20221031-00957

外泌体可由大多数细胞分泌, 携带多种生物活性物质, 如蛋白质、RNA、DNA 和脂质等, 这些生物活性物质不仅可以在细胞间运输和交换, 亦可以作为细胞间通讯的手段^[1]。在机体遭受病原微生物入侵后, 体内固有免疫细胞激活并分泌大量外泌体, 其内容及功能发生改变, 并作用于周围组织细胞, 加剧或缓解炎症反应^[2]。脓毒症(Sepsis)是指机体潜在感染或感染已被证实且伴随全身性感染的表现, 是机体对炎症反应失调而引起危及生命的器官功能障碍, 是威胁人类健康的重要医疗卫生问题, 但其具体发病机制目前尚未完全明确^[3]。近期有研究显示, 外泌体及其携带的生物活性物质不仅在脓毒症的发生发展中发挥重要作用, 而且在脓毒症的诊治方面为人们提供了新的方法及思路^[4]。现主要围绕脓毒症相关基础及临床研究, 着重阐述外泌体在脓毒症诊断和治疗中的研究进展。

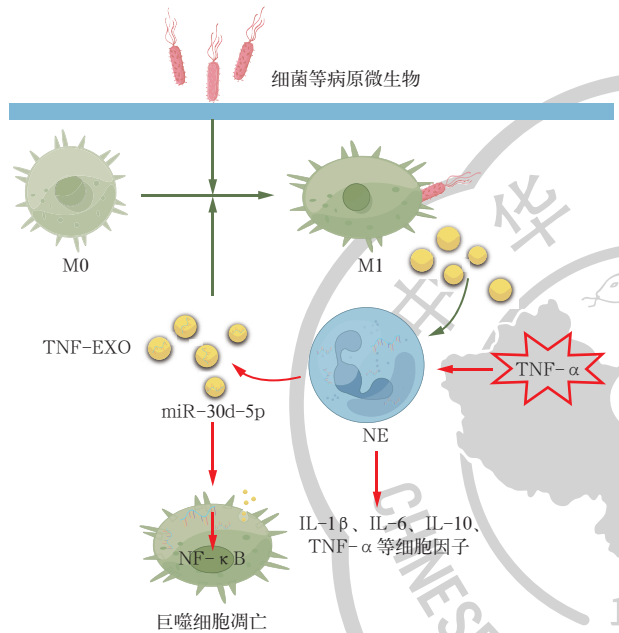
1 外泌体与脓毒症

1.1 外泌体与机体免疫细胞: 病原微生物入侵人体后, 作为机体固有免疫第一道防线的巨噬细胞首先被激活, 其表型向 M1 型极化, 进而通过吞噬作用杀死病原体, 并分泌包含多

种促炎因子的外泌体作用于中性粒细胞(neutrophil, NE), 使之产生多种促炎细胞因子和白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10), 进而导致感染进一步加重^[5]。Wang 等^[6]研究发现, SD 大鼠血清外泌体可以通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)途径诱导巨噬细胞活化, 进而引起肺损伤。而 Yang 等^[7]研究发现, 脓毒症患者巨噬细胞通过单羧酸转运体(monocarboxylate transporter, MCT)摄取细胞外乳酸, 依赖 p300/CBP(参与细胞生长、分化和发育的一类重要辅激活因子)机制促进高迁移率族蛋白 B1(high mobility group B1, HMGB1)乳酸化修饰, 乳酸化修饰后的 HMGB1 通过外泌体途径分泌, 并使内皮细胞通透性增加, 加剧炎症反应; 通过降低机体血浆乳酸水平, 巨噬细胞外泌体中 HMGB1 含量明显减少, 并可明显改善脓毒症患者预后。

NE 同样作为抵御病原微生物入侵的第一道防线, 在脓毒症病情进展中发挥着重要作用, 其受到刺激后产生的外泌体与机体抗炎或促炎机制关系十分密切。Jiao 等^[8]将肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)刺激

TNF-EXO 不仅可以诱导巨噬细胞活化,还可以通过核转录因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路上调 NOD 样受体 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体的表达,进而诱导巨噬细胞凋亡,其机制可能是 TNF-EXO 将微小 RNA-30d-5p (microRNA-30d-5p, miR-30d-5p) 传递给巨噬细胞,进而通过靶向细胞因子信号抑制因子 1 (suppressor of cytokine signaling-1, SOCS-1) 和沉默信息转录调节因子 1 (silent information regulator of transcription 1, SIRT1) 介导激活 NF- κ B 信号通路(图 1)。



注: M0 为巨噬细胞未分化型, M1 为巨噬细胞促炎型, NE 为中性粒细胞, TNF-EXO 为肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 刺激 NE 分泌的外泌体, miR-30d-5p 为微小 RNA-30d-5p, IL-1 β , IL-6, IL-10 为白细胞介素, NF- κ B 为核转录因子- κ B

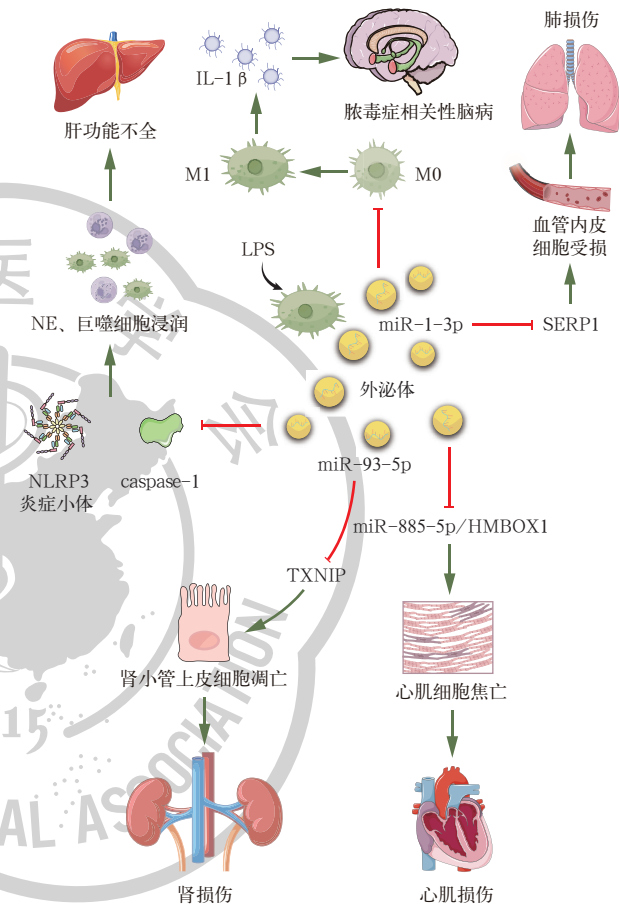
图 1 巨噬细胞及 NE 外泌体在炎症反应中的作用机制

作为先天性免疫系统的重要组成部分,淋巴细胞在感染性疾病中也起着关键性作用,尤其对于病毒感染。Yang 等^[9]发现,慢性乙型肝炎患者血清中的外泌体含有丰富的乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 核酸及蛋白,其可通过抑制 NF- κ B 和 p38 丝裂素活化蛋白激酶通路导致自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK 细胞) 功能障碍,如分泌 γ -干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 减少、细胞溶解活性降低、增殖能力减弱等。Li 等^[10]发现, NK 细胞外泌体可通过小鼠血脑屏障作用于星形胶质细胞,进而将 miR-207 传递给星形胶质细胞,并结合其靶基因 Tril, 抑制 NF- κ B 信号通路的激活,使其释放的促炎细胞因子 IL-1 β , IL-6 及 TNF- α 水平明显降低。

由此可见,机体固有免疫细胞分泌的外泌体作为一把“双刃剑”,既可以在机体遭受病原微生物入侵的过程中,充当病原体及炎症介质的传播工具,加剧自身炎症反应,又可通过增强固有免疫细胞吞噬能力,调控自身免疫功能,从而促进炎症反应的终止。这可能取决于在不同条件刺激下,细胞表型发生改变,导致其分泌的外泌体内容物有所差异,发

挥不同的生物学作用,也提示两者之间的失衡可能参与了脓毒症的发生发展。

1.2 外泌体与多器官功能障碍: 器官功能障碍是脓毒症患者死亡的重要原因,与患者预后密切相关。在脓毒症中,外泌体及其内容物对重要器官产生影响,进而诱导多器官功能障碍的发生^[11],见图 2。



注: miR 为微小 RNA, SERP1 为内质网应激相关蛋白 1, HMBOX1 为一种新型的转录抑制因子, LPS 为脂多糖, NLRP3 为 NOD 样受体 3, caspase-1 为天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 1, NE 为中性粒细胞, TXNIP 为硫氧还蛋白互作蛋白, M0 为巨噬细胞未分化型, M1 为巨噬细胞促炎型, IL-1 β 为白细胞介素-1 β

图 2 外泌体在多器官功能障碍中的作用机制

Gao 等^[12]对盲肠结扎穿孔大鼠及脓毒症患者血清中外泌体进行转录组学分析,发现 miR-1-3p 表达显著增加;通过体外实验证实, miR-1-3p 可以通过靶向内质网应激相关蛋白 1 (stress-associated endoplasmic reticulum protein 1, SERP1) 使毛细血管内皮细胞膜损伤、通透性增加,导致其屏障功能障碍,进而引起肺损伤。Tu 等^[13]发现,脓毒症患者血清外泌体可以使心肌细胞中 HMBOX1 (属于 Homeobox 家族中的肝细胞核因子基因簇,为一种新型的转录抑制因子) 水平降低, miR-885-5p、IL-1 β 和 IL-18 水平升高,提示脓毒症患者血清外泌体可以通过调节 miR-885-5p/HMBOX1 促进心肌细胞焦亡,导致脓毒症心肌损伤。Wang 等^[14]发现,肝细胞可以摄取脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的巨噬细胞

来源的外泌体,并激活 NLRP3 炎症小体和天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 1 (caspase-1),使 NE 及巨噬细胞局部浸润,导致血清中丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶及乳酸脱氢酶水平明显升高。Juan 等^[15]发现, M1 型及 M2 型巨噬细胞外泌体中 miRNA 表达水平存在明显差异,其中 miR-93-5p 可以通过直接调控硫氧还蛋白互作蛋白 (thioredoxin interacting protein, TXNIP) 影响肾小管上皮细胞的焦亡,进而导致脓毒症急性肾损伤的发生。Xi 等^[16]证实,在脓毒症相关性脑病 (sepsis-associated encephalopathy, SAE) 大鼠模型中,肠上皮来源的外泌体促进巨噬细胞向 M1 型极化,导致 IL-1 β 分泌增加,进而使之以依赖自噬的方式导致海马神经元损伤及凋亡。

2 外泌体用于脓毒症的诊断

2021 年拯救脓毒症国际指南中明确强调目前对可靠的脓毒症生物标志物的迫切需求,而既往研究多聚焦于细胞因子(如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等)水平与脓毒症严重程度及结局之间的关系^[17]。有证据表明,脓毒症作为一种系统性多因素疾病,对患者结局的预测并不能仅仅依靠某种或某些炎症因子的表达水平^[18]。机体组织细胞分泌的外泌体可稳定存在于血浆、脑脊液等细胞外液以及唾液、尿液中,并且已被推荐可以作为脓毒症的生物诊断标志物^[19]。近期有大量研究显示外泌体及其内容物(如蛋白质、非编码 RNA、DNA 等)可作为脓毒症的特异性诊断标志物。

2.1 血浆外泌体水平与脓毒症: Im 等^[20]通过前瞻性队列研究发现,脓症患者血浆外泌体水平与序贯器官衰竭评分 (sequential organ failure assessment, SOFA) 存在正线性关系,且血浆外泌体水平高于 809 mg/L 组的疾病严重程度与脓毒性休克、机械通气、血管加压药物使用、第 3 版简化急性生理学评分 (simplified acute physiology score 3, SAPS3)、急性生理学及慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 和 SOFA 评分等显著相关,因此他们认为脓症患者血浆外泌体水平与器官衰竭的严重程度和患者最终结局相关。但是由于在分离血浆外泌体过程中,血液中血小板被激活,导致其释放大量外泌体,对所收集的血浆外泌体量有显著影响,因此,血浆外泌体是否可用于临床,仍需进一步研究。

2.2 外泌体中 RNA 与脓毒症: 鉴于血浆外泌体用于脓毒症诊断的局限性, Tian 等^[21]通过对脓毒症患者和健康者血清外泌体进行 circRNA 芯片分析,发现在脓毒症患者血清外泌体中 circRNA-104484 和 circRNA-104670 表达明显上调,提示其可以作为新的诊断性生物标志物和分子治疗靶点。此外, Reithmair 等^[22]对脓毒症患者血浆外泌体、血清、血细胞分别进行高通量测序及实时荧光定量聚合酶链反应 (real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR), 发现 miR-199b-5p、miR-125b-5p 和 miR-26b-5p 分别在血细胞、血浆外泌体及血清中高表达,提示以上 miRNA 可以作为脓毒性休克的潜在早期诊断指标。此外,有研究显示血浆外泌体中 miRNA-34a 的上调及 miR-15a、

miR-27a 的下调有助于准确识别重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 中的脓毒性休克患者^[23]。

2.3 外泌体中蛋白质与脓毒症: Zhou 等^[24]对急性肾损伤患者尿液外泌体进行蛋白质组学分析,发现胎球蛋白-A 明显升高,提示胎球蛋白-A 可以作为急性肾损伤的诊断标志物。而 Panich 等^[25]对脓毒症急性肾损伤患者、脓毒症非急性肾损伤患者及健康志愿者尿液外泌体进行分析,发现活化转录因子 3 (activating transcriptional factor 3, ATF3) 在脓毒症急性肾损伤患者尿液外泌体中水平明显升高,可将其作为临床诊断脓毒症急性肾损伤的特异性诊断标志物。Xu 等^[26]在不同时间节点对 1 例 65 岁确诊为脓毒症的老年男性患者的血浆外泌体进行蛋白质组学分析,发现每一份血浆外泌体样本中人丝氨酸棕榈酰转移酶长链碱性亚基 3 (serine palmitoyltransferase long chain base subunit 3, SPTLC3) 与患者体温均呈显著负相关,提示外泌体中 SPTLC3 可能参与脓毒症的发生发展,并可用于临床辅助诊断脓毒症。

由此可见,外泌体及其内容物可成为诊断脓毒症病情严重程度以及预测临床预后的重要生物标志物。

3 外泌体用于脓毒症的治疗

3.1 外泌体载药: 外泌体具有与细胞膜相同的脂质双分子层结构,可以保护其内容物的生物活性及结构稳定性,而且其直径小,可以通过血脑屏障直接作用于中枢神经系统,因此其非常适合作为药物载体,在临床上有较高应用价值。目前已有研究表明,通过共孵育、超声法、反复冻融法等方式可以成功将抗肿瘤药物、抗炎药物、核酸药物等装载进入外泌体中,并通过基因工程技术将靶向多肽定位到外泌体膜上,赋予外泌体所需的靶向功能,进而用于靶向治疗^[27]。

Yang 等^[28]将利奈唑胺装载至小鼠巨噬细胞来源的外泌体中,发现其在体外可以有效杀伤细胞内的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin resistant staphylococcus aureus, MRSA),通过皮下注射装载利奈唑胺的外泌体的脓毒症小鼠,其全身炎症反应得到有效缓解。同时该研究团队将溶葡萄球菌酶 (lysostaphin, MExoL) 与万古霉素 (vancomycin, MExoV) 装载至甘露糖修饰的叠氮化外泌体 (MExos) 中,并将其与 MRSA 诱导的巨噬细胞共孵育,发现载有 MExoV 和 MExoL 的外泌体可以明显抑制胞内细菌,而游离的 MExoV 和 MExoL 对胞内细菌无明显抑制作用;此外,将 MExos 静脉输注给小鼠后,发现 MExos 在 MRSA 的靶器官(肝脏和脾脏)中迅速增加,从而消除体内 MRSA^[29]。目前,有关外泌体载药的研究多聚焦于肿瘤领域,而在脓毒症等感染性疾病中的研究仍较少,且考虑到外泌体规模化生产难度较大,目前仍亟需进一步深入研究,以尽早实现外泌体载药的临床转化。

3.2 外泌体治疗: 近年来,间充质干细胞外泌体被发现可应用于多种疾病的治疗,在脓毒症中可以缓解炎症反应,促进组织修复^[30]。

Deng 等^[31]将来源于人脂肪、骨髓和脐带间充质干细胞的外泌体与 LPS 刺激的巨噬细胞共培养,发现 3 种细胞的外泌体均能降低巨噬细胞的糖酵解水平、乳酸含量以及促炎

细胞因子的表达水平,脂肪间充质干细胞外泌体对其保护作用最明显;同时他们通过动物实验同样发现 3 种细胞外泌体均可减轻脓毒症小鼠全身炎症反应,提高小鼠存活率,保护肺组织,尤以脂肪间充质干细胞外泌体的保护作用最强。Shen 等^[32]研究发现,骨髓间充质干细胞外泌体可保护脓毒症所致的肺损伤,通过转录组学分析发现其中含有丰富的环状 RNA-Fryl,而环状 RNA-Fryl 可通过诱导去乙酰化酶 3/磷酸腺苷活化蛋白激酶(sirtuin 3/AMP-activated protein kinase, SIRT3/AMPK)信号通路促进自噬的激活,自噬激活后可以通过减少细胞凋亡和炎症因子表达进而抑制脓毒症诱导的肺损伤。此外, Wang 等^[33]发现, LPS 激活的巨噬细胞可以吞噬脂肪间充质干细胞外泌体,进而抑制其 IL-27 的分泌;在动物实验中,脂肪间充质干细胞外泌体可以抑制巨噬细胞在肺组织中的聚集,减少 IL-27 的分泌,缓解肺水肿,提高小鼠存活率。Chang 等^[34]发现,人胎盘绒毛膜来源的间充质干细胞分泌的外泌体中含有丰富的 let-7i-5p miRNA,不仅可以缓解内毒素诱导的肥胖小鼠肝损伤,还可以降低其死亡率。

此外,其他细胞分泌的外泌体也被证实可以缓解脓毒症的炎症反应。Zhou 等^[35]发现,内皮祖细胞外泌体中 miR-126-5p 和 miR-126-3p 分别通过抑制 LPS 诱导的人微血管内皮细胞(human microvascular endothelial cell, HMVEC)中 HMGB1 和血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM1)的水平,进而预防微血管功能障碍,减少炎症细胞渗出,保护肝肾功能,并改善脓毒症小鼠的预后。Tu 等^[36]研究表明,在 LPS 诱导的巨噬细胞中,内皮细胞外泌体中热休克蛋白 A12B(heat shock protein A12B, HSPA12B)通过抑制其 NF- κ B 通路的激活,导致 TNF- α 和 IL-1 β 分泌减少, IL-10 分泌增加,进而对脓毒症心肌损伤起保护作用。Choi 等^[37]将超阻遏物 I κ B(super-repressor I κ B, SrI κ B)装载至人脐静脉内皮细胞外泌体中,然后将其注射到脓毒症小鼠腹腔内,发现其可以缓解脓毒症小鼠的全身炎症反应,降低小鼠的死亡率。

外泌体及其内容物可缓解炎症反应,甚至改善预后,有望用于临床治疗脓症患者,具有较大的应用前景。

3.3 外泌体疫苗: 目前已有大量研究表明外泌体可作为疫苗用于预防或治疗肿瘤, Huang 等^[38]构建了 Toll 样受体 3(Toll-like receptor 3, TLR3)激动剂和免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD)诱导剂组合的工程化外泌体(HELA-Exos),能够原位激活树突状细胞,在乳腺癌细胞中特异性诱导 ICD。同时,在三阴乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)小鼠模型中, HELA-Exos 也可产生有效的抗肿瘤作用。因此,外泌体是否可以作为疫苗进而用于预防或治疗感染性疾病,值得深入研究。

鉴于外泌体可以携带病原微生物的相关致病成分(如核酸、膜蛋白等),并且诱导免疫反应, Li 等^[39]将分离的弓形虫外泌体与巨噬细胞共孵育,发现其可以诱导巨噬细胞产生 IL-12、IFN- γ 和 TNF- α 等多种炎症介质;此外,他们通过动物实验表明,弓形虫外泌体可以触发小鼠体液和细胞免疫

反应,并对急性寄生虫感染产生保护性免疫。König 等^[40]开发了一种含有 4 种金黄色葡萄球菌的毒力因子(ClfA Y338A、LukE、SpAKKAA 及 HlaH35L)的细胞外囊泡疫苗,该疫苗可以抑制 α 毒素介导的溶血、LukED 介导的白细胞杀伤及 ClfA 介导的金黄色葡萄球菌与纤维蛋白原的结合作用,进而保护小鼠抵御金黄色葡萄球菌的侵袭。

一项系统综述表明,在 ICU 接受治疗的新型冠状病毒(新冠病毒)感染患者中,有 77.9% 符合 Sepsis-3 标准,且存在感染相关器官功能障碍^[41]。为应对新冠病毒感染疫情, Jiang 等^[42]研发了一种基于鼠伤寒沙门菌细胞外囊泡的新冠病毒候选疫苗,通过动物实验发现该疫苗对野生型和 Delta 型变异毒株所产生的中和抗体活性最为明显,提示该疫苗有较高临床应用价值。此外, Wang 等^[43]将新冠病毒刺突蛋白 S1 亚基中的受体结合域(receptor-binding domain, RBD)与肺球细胞(lung spheroid cell, LSC)外泌体结合,构建了表面表达 RBD 的外泌体,通过动物实验证实其可以作为吸入式疫苗,诱导机体产生针对新冠病毒的中和抗体,并触发黏膜免疫系统产生分泌型 IgA,抑制肺泡上皮细胞对新冠病毒的摄取,进而减轻肺部炎症,改善预后。此外,与细胞类疫苗相比,外泌体疫苗具有结构稳定、组成成分相对明确、安全性相对较高、易保存、适合批量生产、可提高免疫应答的特异性等优势^[44]。

病原微生物来源的外泌体具有抗原活性,可诱导机体产生适应性免疫应答,进而产生免疫记忆,临床应用前景较为广泛,但由于其安全性及有效性目前尚不明确,且难以大规模生产,限制了临床转化,为临床应用带来了巨大挑战,仍需继续深入研究及探索。

4 总结及展望

外泌体作为一种分布极其广泛的细胞外囊泡,通过传递其内容物导致机体免疫细胞活化、组织炎症反应加剧、多器官功能障碍,在脓毒症的发生发展中发挥重要作用。随着组学技术的飞速发展,越来越多的外泌体内容物得以被鉴定,为临床诊断脓毒症提供了更多的生物标志物。同时,以外泌体为载体的生物靶向治疗具有良好的应用前景,但缺乏临床证据,而且其药动力学、靶向传递、量化生产等方面仍需深入研究。总之,外泌体在脓毒症诊治方面还需要深入评估临床实用性及安全性、制定标准化生产及检测方法、进行多中心随机临床试验等,这将成为未来研究外泌体新的方向和思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Yang DB, Zhang WH, Zhang HY, et al. Progress, opportunity, and perspective on exosome isolation: efforts for efficient exosome-based therapeutics [J]. Theranostics, 2020, 10 (8): 3684-3707. DOI: 10.7150/thno.41580.
- [2] Spencer N, Yeruva L. Role of bacterial infections in extracellular vesicles release and impact on immune response [J]. Biomed J, 2021, 44 (2): 157-164. DOI: 10.1016/j.bj.2020.05.006.
- [3] 齐文旗, 张斌, 郑忠骏, 等. 拯救脓毒症运动: 2021 年国际脓毒症和脓毒性休克管理指南 [J]. 中华急诊医学杂志, 2021, 30 (11): 1300-1304. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.11.003.
- [4] 王丹, 张梦娜, 裴红红. 外泌体在脓毒症中应用的研究进展 [J].

- 中华危重病急救医学, 2018, 30 (4): 377-380. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.04.019.
- [5] Shan XX, Zhang CY, Mai CT, et al. The biogenesis, biological functions, and applications of macrophage-derived exosomes [J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 715461. DOI: 10.3389/fmolb.2021.715461.
 - [6] Wang Y, Liu YP, Sun ZB, et al. Serum-derived exosomes from SD rats induce inflammation in macrophages through the mTOR pathway [J]. *J Appl Toxicol*, 2022, 42 (9): 1524-1532. DOI: 10.1002/jat.4321.
 - [7] Yang K, Fan M, Wang XH, et al. Lactate promotes macrophage HMGB1 lactylation, acetylation, and exosomal release in polymicrobial sepsis [J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29 (1): 133-146. DOI: 10.1038/s41418-021-00841-9.
 - [8] Jiao Y, Zhang T, Zhang CM, et al. Exosomal miR-30d-5p of neutrophils induces M1 macrophage polarization and primes macrophage pyroptosis in sepsis-related acute lung injury [J]. *Crit Care*, 2021, 25 (1): 356. DOI: 10.1186/s13054-021-03775-3.
 - [9] Yang YL, Han QJ, Hou ZH, et al. Exosomes mediate hepatitis B virus (HBV) transmission and NK-cell dysfunction [J]. *Cell Mol Immunol*, 2017, 14 (5): 465-475. DOI: 10.1038/cmi.2016.24.
 - [10] Li DP, Wang Y, Jin XR, et al. NK cell-derived exosomes carry miR-207 and alleviate depression-like symptoms in mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17 (1): 126. DOI: 10.1186/s12974-020-01787-4.
 - [11] 张冬静, 翟哲, 高岩. 外泌体在脓毒症器官功能障碍中的研究进展 [J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25 (14): 113-117, 122. DOI: 10.7619/jcmp.20211209.
 - [12] Gao M, Yu TY, Liu D, et al. Sepsis plasma-derived exosomal miR-1-3p induces endothelial cell dysfunction by targeting SERP1 [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2021, 135 (2): 347-365. DOI: 10.1042/CS20200573.
 - [13] Tu GW, Ma JF, Li JK, et al. Exosome-derived from sepsis patients' blood promoted pyroptosis of cardiomyocytes by regulating miR-885-5p/HMBOX1 [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 774193. DOI: 10.3389/fcvm.2022.774193.
 - [14] Wang GZ, Jin SY, Ling XG, et al. Proteomic profiling of LPS-induced macrophage-derived exosomes indicates their involvement in acute liver injury [J]. *Proteomics*, 2019, 19 (3): e1800274. DOI: 10.1002/pmic.201800274.
 - [15] Juan CX, Mao Y, Cao Q, et al. Exosome-mediated pyroptosis of miR-93-TXNIP-NLRP3 leads to functional difference between M1 and M2 macrophages in sepsis-induced acute kidney injury [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25 (10): 4786-4799. DOI: 10.1111/jcmm.16449.
 - [16] Xi SS, Wang YG, Wu CH, et al. Intestinal epithelial cell exosome launches IL-1 β -mediated neuron injury in sepsis-associated encephalopathy [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 11: 783049. DOI: 10.3389/fcimb.2021.783049.
 - [17] 孙啸宇, 陆宗庆, 张金, 等. 《拯救脓毒症运动: 脓毒症与脓毒性休克治疗国际指南 (2021)》摘译与解读 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2021, 28 (6): 645-652. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.06.001.
 - [18] Iskander KN, Osuchowski MF, Stearns-Kurosawa DJ, et al. Sepsis: multiple abnormalities, heterogeneous responses, and evolving understanding [J]. *Physiol Rev*, 2013, 93 (3): 1247-1288. DOI: 10.1152/physrev.00037.2012.
 - [19] Reid VL, Webster NR. Role of microparticles in sepsis [J]. *Br J Anaesth*, 2012, 109 (4): 503-513. DOI: 10.1093/bja/aes321.
 - [20] Im Y, Yoo H, Lee JY, et al. Association of plasma exosomes with severity of organ failure and mortality in patients with sepsis [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24 (16): 9439-9445. DOI: 10.1111/jcmm.15606.
 - [21] Tian C, Liu JY, Di X, et al. Exosomal hsa_circRNA_104484 and hsa_circRNA_104670 may serve as potential novel biomarkers and therapeutic targets for sepsis [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 14141. DOI: 10.1038/s41598-021-93246-0.
 - [22] 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. DOI: 10.1111/jcmm.13162.
 - [23] Goodwin AJ, Guo CR, Cook JA, et al. Plasma levels of microRNA are altered with the development of shock in human sepsis: an observational study [J]. *Crit Care*, 2015, 19: 440. DOI: 10.1186/s13054-015-1162-8.
 - [24] 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.
 - [25] Panich T, Chanchaoonthana W, Somporn P, et al. Urinary exosomal activating transcriptional factor 3 as the early diagnostic biomarker for sepsis-induced acute kidney injury [J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18 (1): 10. DOI: 10.1186/s12882-016-0415-3.
 - [26] Xu Y, Ku X, Wu CR, et al. Exosomal proteome analysis of human plasma to monitor sepsis progression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 499 (4): 856-861. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.04.006.
 - [27] Liang YJ, Duan L, Lu JP, et al. Engineering exosomes for targeted drug delivery [J]. *Theranostics*, 2021, 11 (7): 3183-3195. DOI: 10.7150/thno.52570.
 - [28] Yang XH, Shi GM, Guo J, et al. Exosome-encapsulated antibiotic against intracellular infections of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 8095-8104. DOI: 10.2147/IJN.S179380.
 - [29] Yang XH, Xie BB, Peng HB, et al. Eradicating intracellular MRSA via targeted delivery of lysostaphin and vancomycin with mannose-modified exosomes [J]. *J Control Release*, 2021, 329: 454-467. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.11.045.
 - [30] 蒲倩, 修光辉, 孙洁, 等. 间充质干细胞外泌体在脓毒症多器官功能障碍中作用的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (6): 757-760. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200908-00620.
 - [31] Deng HM, Zhu LN, Zhang YG, et al. Differential lung protective capacity of exosomes derived from human adipose tissue, bone marrow, and umbilical cord mesenchymal stem cells in sepsis-induced acute lung injury [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 7837837. DOI: 10.1155/2022/7837837.
 - [32] Shen WJ, Zhao X, Li ST. Exosomes derived from ADSCs attenuate sepsis-induced lung injury by delivery of circ-fryl and regulation of the miR-490-3p/SIRT3 pathway [J]. *Inflammation*, 2022, 45 (1): 331-342. DOI: 10.1007/s10753-021-01548-2.
 - [33] Wang XY, Liu DY, Zhang XH, et al. Exosomes from adipose-derived mesenchymal stem cells alleviate sepsis-induced lung injury in mice by inhibiting the secretion of IL-27 in macrophages [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8 (1): 18. DOI: 10.1038/s41420-021-00785-6.
 - [34] Chang CY, Chen KY, Shih HJ, et al. Let-7i-5p mediates the therapeutic effects of exosomes from human placenta chorionic membrane-derived mesenchymal stem cells on mitigating endotoxin-induced mortality and liver injury in high-fat diet-induced obese mice [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 15 (1): 36. DOI: 10.3390/ph15010036.
 - [35] Zhou Y, Li PF, Goodwin AJ, et al. Exosomes from endothelial progenitor cells improve outcomes of the lipopolysaccharide-induced acute lung injury [J]. *Crit Care*, 2019, 23 (1): 44. DOI: 10.1186/s13054-019-2339-3.
 - [36] Tu F, Wang XH, Zhang X, et al. Novel role of endothelial derived exosomal HSPA12B in regulating macrophage inflammatory responses in polymicrobial sepsis [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 825. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00825.
 - [37] Choi H, Kim Y, Mirzaaghasi A, et al. Exosome-based delivery of super-repressor I κ B α relieves sepsis-associated organ damage and mortality [J]. *Sci Adv*, 2020, 6 (15): eaaz6980. DOI: 10.1126/sciadv.aaz6980.
 - [38] Huang LX, Rong Y, Tang X, et al. Engineered exosomes as an in situ DC-primed vaccine to boost antitumor immunity in breast cancer [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21 (1): 45. DOI: 10.1186/s12943-022-01515-x.
 - [39] Li YW, Liu Y, Xiu FM, et al. Characterization of exosomes derived from *Toxoplasma gondii* and their functions in modulating immune responses [J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 467-477. DOI: 10.2147/IJN.S151110.
 - [40] König E, Gagliardi A, Riedmiller I, et al. Multi-antigen outer membrane vesicle engineering to develop polyvalent vaccines: the *Staphylococcus aureus* case [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 752168. DOI: 10.3389/fimmu.2021.752168.
 - [41] Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Kyprianou M, et al. Coronavirus disease 2019 as cause of viral sepsis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care Med*, 2021, 49 (12): 2042-2057. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005195.
 - [42] Jiang LL, Driedonks TAP, Jong WSP, et al. A bacterial extracellular vesicle-based intranasal vaccine against SARS-CoV-2 protects against disease and elicits neutralizing antibodies to wild-type and Delta variants [J]. *J Extracell Vesicles*, 2022, 11 (3): e12192. DOI: 10.1002/jev2.12192.
 - [43] Wang ZZ, Popowski KD, Zhu DS, et al. Exosomes decorated with a recombinant SARS-CoV-2 receptor-binding domain as an inhalable COVID-19 vaccine [J]. *Nat Biomed Eng*, 2022, 6 (7): 791-805. DOI: 10.1038/s41551-022-00902-5.
 - [44] 朱梦梅, 林佳莉, 王楚棋, 等. 治疗性外泌体的研究进展 [J]. *药学报*, 2022, 57 (3): 627-637. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2021-0786.

(收稿日期: 2022-10-31)

(责任编辑: 保健媛 张耘菲 李银平)