

外泌体在脓毒症及相关器官损伤中的作用研究进展

王梓含¹ 翟科蓉² 唐玉彬¹ 李勇¹

¹解放军联勤保障部队第九四〇医院急诊医学科,甘肃兰州 730000; ²兰州大学第二临床医学院,甘肃兰州 730000

通信作者:李勇, Email: 465152291@qq.com

【摘要】 脓毒症是重症监护病房(ICU)患者的主要死亡原因之一,通常是由于感染诱导体内炎症过度激活,引起多器官功能衰竭并危及生命。外泌体是一种由细胞分泌的脂质双分子层纳米颗粒,并参与脓毒症的发生发展过程,外泌体携带的多种分子物质已被证明可以调节脓毒症相关炎症及器官损伤。特别是多种不同类型外泌体有望成为脓毒症诊断的标志物,也有望为改善脓毒症患者预后提供新的治疗靶点。现就外泌体与脓毒症、外泌体与脓毒症相关性急性肺损伤(SA-ALI)、外泌体与脓毒症相关性脑病(SAE)、外泌体与脓毒症相关性急性肾损伤(SA-AKI)、外泌体与脓毒症性心肌病(SIC)、外泌体与脓毒症相关的其他器官损伤关系的研究进展进行回顾性分析,以帮助指导临床诊断和治疗。

【关键词】 外泌体; 脓毒症; 多器官损伤; 诊断标志物; 治疗靶点

基金项目: 甘肃省兰州市科技计划项目(2021-1-103)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.02.025

Research progress of exosomes in sepsis and related organ damage

Wang Zihan¹, Zhai Ke'rong², Tang Yubin¹, Li Yong¹

¹Department of Emergency Medicine, the 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730000, Gansu, China; ²Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730000, Gansu, China

Corresponding author: Li Yong, Email: 465152291@qq.com

【Abstract】 Sepsis is one of the leading causes of death in intensive care unit (ICU) patients, typically resulting from excessive inflammation induced by infection, leading to multiple organ dysfunction syndrome and life-threatening complications. Exosomes are a type of extracellular vesicle that are lipid bilayered nanoparticles secreted by cells. In recent years, numerous studies have demonstrated their involvement in the occurrence and development of sepsis. The various molecular substances carried by exosomes have been shown to regulate sepsis-related inflammation and organ damage. In particular, different types of exosomes hold promise as diagnostic biomarkers for sepsis patients, and also provide new therapeutic targets for improving patient outcomes. This review was conducted on the research progress concerning the relationship between exosomes and sepsis, sepsis associated-acute lung injury (SA-ALI), sepsis associated encephalopathy (SAE), sepsis associated-acute kidney injury (SA-AKI), sepsis associated cardiomyopathy (SIC), and other organ injuries related to sepsis. This study aims to assist in guiding clinical diagnosis and treatment.

【Key words】 Exosomes; Sepsis; Multiple organ injury; Diagnostic biomarker; Therapeutic target

Fund program: Science and Technology Planning Project of Lanzhou in Gansu Province (2021-1-103)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.02.025

脓毒症是由于患者对感染反应失调而造成器官功能损害甚至危及生命的一种器官功能障碍综合征,其病程可由早期的过度炎症发展至免疫抑制和分解代谢综合征,脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是其最常见的刺激因素^[1]。据华盛顿大学健康指标与评估研究所统计,2017年全球脓毒症病例数达到4 890万,其中死亡患者数约有1 100万,占同年所有死亡患者数的19.7%^[2]。然而,目前尚无可靠的脓毒症诊断“金标准”,因此增加了临床医生延误诊断或漏诊的风险。

细胞外囊泡(extracellular vehicle, EV)是一类由细胞主动释放的膜性囊泡,能转移 mRNA、微小 RNA (microRNA, miRNA) 和蛋白质等到靶细胞^[3],改变靶细胞的功能。EV 根据分子大小及释放方式分为外泌体、微囊泡及凋亡小体等。其中,外泌体是直径为 40~160 nm 的小囊泡,呈“杯口状”^[4],广泛存在于各种体液中,包含 mRNA、miRNA、环状

RNA (circular RNA, circRNA)、DNA 及其来源细胞特有的蛋白质等物质^[5]。这些内容物被靶细胞摄取后会影其表型和功能。多项研究表明,外泌体在肿瘤^[6]、炎症、心血管疾病和自身免疫性疾病等多种疾病中发挥着重要作用^[7]。因此,探究外泌体在疾病发病机制中的作用有助于发掘潜在的诊断标志物和治疗靶点。

1 外泌体与脓毒症

1.1 外泌体对脓毒症的调控作用: 大量研究表明,多种外泌体参与了脓毒症及相关器官损伤的过程,有望成为脓毒症诊断新的生物标志物及治疗靶点^[8-17]。脓毒性休克患者与健康人群的外泌体 miRNA 和 mRNA 表达谱比较表明,早期脓毒症患者有 65 种外泌体 miRNA 水平发生了明显改变,过氧化物酶(peroxidase, POD)、过氧化物氧化还原酶蛋白 3 (peroxiredoxin 3, PRDX3) 和超氧化物歧化酶 2 (superoxide

dismutase 2, SOD2) 等与氧化还原代谢相关的外泌体 mRNA 表达水平显著升高;此外,叉头框转录因子 M1 (forkhead box protein M1, FOXM1) 和谷氧还蛋白 2 (glutaredoxin 2, GLRX2) 等与氧化还原反应相关的基因表达增强^[8]。值得注意的是,这些差异表达的 mRNA、miRNA 均参与了调节细胞周期、氧化应激和炎症反应。据 Habimana 等^[18]报道,由外泌体包裹的损伤相关分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMP)、热休克蛋白 (heat shock protein, HSP) 和高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1, HMGB1) 等物质可以调节脓毒症相关的炎症反应。

研究证明,外泌体包含的 miRNAs 参与了调控脓毒症炎症反应。源自非限制性成体干细胞的外泌体微小 RNA-146a (microRNA-146a, miR-146a) 能降低白细胞介素 1 受体相关激酶 1 (interleukin-1 receptor-associated kinase 1, IRAK-1) 和肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (tumor necrosis factor receptor related factor 6, TRAF6) 的表达,从而抑制脓毒症小鼠的炎症反应^[19]。Alexander 等^[20]发现,树突状细胞分泌的外泌体微小 RNA-155 (microRNA-155, miR-155) 和 miR-146a 在被其他树突状细胞摄取后,能调节其对内毒素的反应。外泌体 miR-155 可增强靶细胞炎症相关基因的表达,而外泌体 miR-146a 的作用则恰好相反。在 LPS 诱导的小鼠脓毒症模型中,血小板来源的外泌体能释放一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS)、还原型辅酶 II (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶和二硫键异构酶 (protein disulfide isomerase, PDI),降低 miR-223 水平,引起炎症反应并加重血管功能障碍^[10]。此外,Liu 等^[9]证实了严重脓症患者外泌体 miR-155 表达增强,并且,其表达

量与序贯器官衰竭评分 (sequential organ failure assessment, SOFA) 呈正相关。以上研究为制定脓毒症的治疗策略提供了新的方向。

1.2 外泌体与病原体的诊断:目前,脓症患者致病菌的检测主要依赖于血培养,然而血培养耗时长,且首次阳性检出率较低。值得注意的是,巨噬细胞在不同病原体刺激下所释放的外泌体成分不尽相同。据报告,经 LPS 刺激的小鼠肺组织和支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 中外泌体 miR-21、miR-25、miR-27b、miR-100、miR-140、miR-142-3p、miR-181c、miR-187、miR-194、miR-214、miR-223 和 miR-224 的水平显著升高^[11]。相较于健康人群,在革兰阴性杆菌感染患者的血液中外泌体 let-7a 和 miR-150 的表达显著降低^[12]。此外,几乎所有的细胞、真核及原核生物都可以释放外泌体^[4]。因此,随着对外泌体相关研究的不断深入,未来有望通过外泌体相关生物标志物来确定病原体,有助于早期指导脓症患者抗菌药物的选用。

1.3 外泌体与脓毒症的治疗:外泌体对脓毒症的治疗作用已被多项研究证实^[21-32]。间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 等在严重脓毒症及相关器官损伤中的治疗作用已被大量研究证实^[33],然而大量干细胞不易获得,加之移植于体内的 MSC 大多数滞留于肝、脾和肺等器官中,仅少量能到达目标组织。因此,亟需寻找其他方式来替代干细胞疗法。Sun 等^[22]研究表明,人 MSC 衍生的外泌体 miR-27b 可以通过降低促炎因子的表达来抑制核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路的激活,从而缓解脓毒症小鼠症状。MSC 来源的外泌体 miR-21 可通过抑制程序性细胞死亡因子 4 (programmed cell death 4, PDCD4) 的表达和促进巨噬细

表 1 外泌体在脓毒症诊断中的研究进展

外泌体内容物	外泌体来源细胞	样本来源	研究对象	表达水平	主要作用及说明
miR-125b ^[8]		血液	人	下降	与健康人群比较
POD、POD mRNA、PRDX3、SOD2、GLRX2 ^[8]		血液	人	升高	与健康人群比较
miR-155 ^[9]	树突状细胞	血液	人	升高	该表达与 SOFA 评分呈正相关
NOS、NADPH 氧化酶、PDI ^[10]	血小板	血液	小鼠	升高	降低 miR-233 水平,加剧炎症反应和血管功能障碍
miR-21、miR-25、miR-27b、miR-100、miR-140、miR-142-3p、miR-181c、miR-187、miR-194、miR-214、miR-223、miR-224 ^[11]		BALF	小鼠	升高	LPS 刺激小鼠肺部后与正常小鼠比较
let-7a、miR-150 ^[12]		血液	人	下降	革兰阴性杆菌感染的患者较健康人群明显下降
miR-30d-5p ^[13]	多形核白细胞		小鼠	升高	靶向 SOCS1 和 SIRT1 来激活 NF- κ B 通路,诱导巨噬细胞 M1 极化和焦亡,加剧脓毒症小鼠的炎症反应并诱发 SA-ALI
PE ^[14]	肺泡上皮细胞	BALF	小鼠	升高	增强炎症反应,引起肺部持续损伤
IEC 来源的外泌体 ^[15]	IEC	血液	脓毒症大鼠	升高	引起肠系膜淋巴结巨噬细胞的 M1 型极化,促进 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等炎症因子的释放
NHE3 ^[16]	肾小管上皮细胞	尿液	大鼠	升高	SA-AKI 大鼠尿液中外泌体 NHE3 含量明显升高,且在顺铂诱导的 AKI 大鼠中比 SCr 提前升高 1~2 d
ATF3 ^[17]		尿液	人	升高	SA-AKI 患者尿液中的外泌体 ATF3 水平明显高于健康人群,且与 AKI 的严重程度呈正相关

注: PE 为脯氨酸内肽酶, NHE3 为钠 / 氢交换因子 3, ATF3 为激活转录因子 3; 空白代表无此项

胞 M2 型极化来改善脓毒症小鼠的炎症反应及组织损伤^[23]。另有研究表明,脂肪干细胞来源的外泌体能促进巨噬细胞的 M2 型极化,调控核因子- κ B 相关因子/血红素氧合酶-1 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1, Nrf-2/HO-1) 轴,降低活性氧(reactive oxygen species, ROS)累积,下调促炎因子的表达,从而改善脓毒症小鼠的炎症反应和多器官衰竭程度^[24]。

基于特异性高和来源广泛等特性,外泌体能成为良好的药物载体。超级抑制因子 I κ B (super-repressor I κ B, srI κ B) 可以通过抑制 NF- κ B 的核转位来减轻炎症反应。Choi 等^[34]将携带 srI κ B 的外泌体(srI κ B-loaded exosome, ex-srI κ B) 20 mg/kg 腹腔注射于脓毒症小鼠,7 d 后,对照组全部死亡,而接受 ex-srI κ B 的小鼠大多数存活,此外 ex-srI κ B 显著改善了小鼠的脓毒症相关肾损伤。有研究证实,相比其他给药途径,将姜黄素装载入外泌体中,可以得到更高的血药浓度,以提高对多种疾病的疗效^[35]。此外,在对小鼠反复注入低剂量的小鼠或人类细胞来源的外泌体过程中,未观察到严重的免疫反应^[36]。以上研究提示,利用外泌体装载药物可能是治疗脓毒症的不错选择。

2 外泌体与脓毒症相关性急性肺损伤 (sepsis associated-acute lung injury, SA-ALI)

SA-ALI 作为脓毒症最常见的一种器官功能障碍综合征,病死率高达 50%^[37]。

2.1 外泌体参与 SA-ALI 的发病机制:在脓毒症早期,巨噬细胞主要为 M1 型,可被循环血浆中的外泌体激活,加剧炎症反应及组织损伤,促进 SA-ALI 的发生发展^[38]。同时, LPS 诱导巨噬细胞分泌的外泌体可被附近巨噬细胞以旁分泌方式吸收,进一步促进肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的分泌^[35]。Li 等^[13]通过 TNF- α 刺激多形核白细胞,发现该细胞来源的外泌体 miR-30d-5p 可通过靶向作用于细胞因子信号转导抑制因子 1 (suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1) 和沉默信息调节因子 1 (silent information regulator1, SIRT1) 来激活 NF- κ B 通路,诱导巨噬细胞的 M1 极化和焦亡,从而加剧脓毒症小鼠的炎症反应并诱发 SA-ALI。提示外泌体 miR-30d-5p 有潜力成为 SA-ALI 的诊断性生物标志物,有助于治疗措施的及时调整。

Moon 等^[14]将小鼠暴露于高氧环境(100% 氧气)1~3 d 后,于 BALF 中可检测到大量富含 caspase-3 的外泌体。它们可以激活肺泡巨噬细胞,并通过 Rho 相关蛋白激酶 1 (Rho-associated protein kinase, ROCK 1) 途径增强 ALI 小鼠的炎症反应。LPS 能结合 Toll 样受体 4 (Toll-like receptors 4, TLR-4) 诱导肺泡上皮细胞释放含有脯氨酸内肽酶 (prolyl endopeptidase, PE) 的外泌体^[39],进而增强炎症反应,引起肺部的持续损伤。肺泡上皮细胞损伤小鼠 BALF 中巨噬细胞、中性粒细胞和 EV (主要包括外泌体和微囊泡) 数量的增加。其中, EV 含有 miR-17 和 miR-221 等丰富的促炎 RNA,这

表 2 外泌体在脓毒症治疗中的研究进展

外泌体内容物	外泌体来源细胞	样本来源	研究对象	主要作用及说明
miR-223 ^[21]	人 MSC	血液	小鼠	下调信号素 3A 和 STAT3 表达,抑制炎症反应和心肌细胞死亡
miR-146a ^[19-20]	树突状细胞	血液	小鼠	抑制炎症反应
miR-27b ^[22]	MSC		小鼠	抑制脓毒症患者 NF- κ B 通路的激活,缓解脓毒症症状
miR-21 ^[23]	MSC		小鼠	抑制 PDCD4 表达,促进巨噬细胞 M2 型极化,减轻炎症反应及组织损伤
脂肪干细胞来源外泌体 ^[24]	脂肪干细胞		小鼠	促进巨噬细胞 M2 型极化,调控 Nrf-2/HO-1 轴,降低 ROS 累积,减少促炎因子表达,抑制炎症反应和多器官衰竭
miR126 ^[25]	人 EPC		小鼠	抑制内皮功能障碍,改善肺损伤
EPC 来源外泌体 ^[26]	人 EPC		小鼠	缓解 SA-ALI 症状,改善预后
骨髓 MSC 来源外泌体 ^[27]	骨髓 MSC		小鼠	抑制巨噬细胞糖酵解及 M1 表型形成,促进巨噬细胞 M2 型极化
IEC 来源外泌体 ^[28]	IEC		大鼠	健康大鼠 IEC 来源外泌体抑制脓毒症大鼠肠系膜淋巴结中巨噬细胞 M1 型极化,抑制了 SAE 的发生与发展
HSPA12B ^[29]	内皮细胞	血液	小鼠	激活 PI3K-Akt 通路,下调 ICAM 表达和促炎因子产生,减少心肌组织炎症细胞的浸润
miR-126 ^[30]			小鼠	靶向作用 ICAM,减少心肌组织炎症细胞的浸润
miR-141 ^[31]	骨髓 MSC		小鼠	明显改善 SIC 小鼠的心肌功能,减轻心肌细胞凋亡和细胞损伤
miR-223 ^[21]	骨髓 MSC		小鼠	下调信号素 3A 和 STAT3 表达,减轻炎症反应,抑制心肌细胞死亡
人 MSC 来源外泌体 ^[32]	人脐带 MSC	脐带血	小鼠	通过抑制 NF- κ B 通路减轻炎症反应,抑制肾小管细胞凋亡,改善组织损伤

注: STAT3 为信号转导与转录激活因子 3;空白代表无此项

些 miRNAs 可从肺泡上皮细胞转移至巨噬细胞,促进整合素 $\beta 1$ 的表达、中性粒细胞聚集和巨噬细胞 M1 型极化^[40]。但仍需进一步研究外泌体在以上过程中扮演了怎样的角色。

2.2 外泌体在 SA-ALI 治疗中的研究现状: 内皮细胞损伤通常会介导脓毒症相关免疫反应,引起免疫细胞浸润,导致器官损伤。热休克蛋白 A12B(heat shock protein A12B, HSPA12B)主要由内皮细胞产生,并被载入内皮细胞源性外泌体中。有研究证实,外泌体 HSPA12B 可以保护血管内皮细胞,降低 SA-ALI 的发生率^[25]。内皮祖细胞(endothelial progenitor cell, EPC)来源的外泌体 miR-126 能抑制内皮功能障碍,改善脓毒症小鼠肺损伤^[26]。据 Zhou 等^[41]报告,来源于人 EPC 的外泌体可以缓解 SA-ALI 小鼠的症状并改善预后。有研究表明,经 EPC 源性外泌体治疗后,ALI 小鼠 BALF 中的细胞数量、蛋白浓度和 TNF- α 、白细胞介素(interleukins, IL-6、IL-1 β)及 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)等炎症介质含量明显降低^[27]。此外,EPC 外泌体可以减轻 LPS 诱导的肺部中性粒细胞浸润、肺泡水肿及肺损伤^[26]。综上所述,EPC 外泌体可能有改善 SA-ALI 小鼠预后的作用。

Deng 等^[42]发现,骨髓 MSC 来源的外泌体可以抑制巨噬细胞糖酵解,进而抑制其 M1 表型的形成,促进 M2 型巨噬细胞的极化。提示骨髓 MSC 来源的外泌体有抑制 SA-ALI 早期过度炎症及修复组织损伤的潜力。另外,脓毒症患者通常需要行机械通气。有研究者发现 EV 在肺气-血界面与中性粒细胞结合^[3]。提示外泌体可以作为生物标志物来指导临床机械通气策略,即外泌体相关指标能帮助决定 SA-ALI 患者是否需要体外膜氧合支持,以防过度机械通气造成的 ALI。

3 外泌体与脓毒症相关性脑病(sepsis-associated encephalopathy, SAE)

SAE 是脓毒症患者常见的并发症之一,患者病死率与 SAE 的病情严重程度呈正相关。如何改善此类患者的不良预后仍是一个亟待解决的临床问题。过度神经炎症和灌注不足是严重脓毒症患者的常见表现,但具体发病机制目前尚不清楚^[43]。因此,探究 SAE 的发病机制,寻找相关靶点对治疗或预防 SAE 有重要临床意义。

3.1 外泌体参与 SAE 的发病机制: 在脓毒症晚期阶段,骨髓来源抑制细胞分泌的同源异型盒 A 转录本反义 RNA1 等外泌体长链非编码 RNA 能进入大脑中枢,促使巨噬细胞分泌免疫抑制因子,引起免疫抑制,加剧脑损伤^[3]。研究证实,外泌体核富集转录体 1(nuclear enriched transcriptome 1, NEAT1)与阿尔茨海默症和亨廷顿病等神经元发育及功能疾病有关。脓毒症大鼠血清外泌体经血脑屏障进入大脑皮质后,其装载的 NEAT1 通过调节 miR-9-5p/转铁蛋白受体/天冬氨酸转氨酶(transferrin receptor/aspartate transaminase, TFRC/AST)轴,促进神经细胞铁死亡并加重 SAE^[44]。此外,外泌体 NEAT1 还能通过刺激 NF- κ B 通路加剧脓毒症小鼠的脑损伤^[45]。

肠上皮细胞(intestinal epithelial cell, IEC)分泌的外泌体可以向肠系膜淋巴结传递蛋白质、DNA 和炎症因子等重要分子,引起免疫微环境的改变^[15]。Xi 等^[28]在 SAE 大鼠中发现,IEC 来源的外泌体会引起肠系膜淋巴结巨噬细胞的 M1 型极化,促进 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等炎症因子释放,且 SAE 患者认知障碍的形成与 IL-1 β 有关。有研究表明,在早期 SAE 患者肠道菌群会发生改变,并通过迷走神经影响 SAE 的严重程度^[46]。而 IEC 作为肠系膜淋巴结和肠道微生物之间的关键中介,其释放的外泌体在上述过程中的具体作用机制有待进一步探究,这将为 SAE 患者的治疗和预防提供新的思路。

3.2 外泌体在 SAE 治疗中作用的研究现状: 外泌体抑制剂 GW4869 可以降低脓毒症大鼠肠系膜淋巴结中免疫细胞促炎因子的释放水平,减轻大脑海马体损伤^[47],为 SAE 的治疗提供了新的方向。此外,经粪菌移植后,IEC 分泌的外泌体能抑制脓毒症大鼠肠系膜淋巴结中巨噬细胞的 M1 型极化,进而抑制了 SAE 的进展^[28]。相较于健康人,全身性炎症患者脉络丛上皮细胞会释放更多含有 miR-17 和 miR-221 等促炎 miRNA 的 EV,它们可以到达患者脑实质,被中枢小胶质细胞和星形胶质细胞摄取,上调炎症基因的表达^[48]。有效抑制这类 EV 的生成或释放或许可以成为全身性炎症反应所致脑损伤的一种新型治疗方式。此外,外泌体 NEAT1 介导的神经细胞铁死亡提示,外泌体 NEAT1 可能是 SAE 的重要诊断标志物和治疗靶点^[45]。Reynolds 等^[49]发现,小胶质细胞分泌的外泌体可以通过血脑屏障,是进入中枢神经系统的有效运载工具。利用外泌体装载药物来治疗中枢神经系统疾病是一个值得研究的方向。

4 外泌体与脓毒症相关性急性肾损伤(sepsis associated-acute kidney injury, SA-AKI)

近 50% 的脓毒症患者会发生 AKI^[50], SA-AKI 作为重症监护病房(intensive care unit, ICU)最常见的并发症之一,已被证明是影响脓毒症患者预后的独立危险因素。该类患者主要病理学表现为肾小管和内皮细胞损伤以及免疫细胞浸润,主要发病机制为局部灌注不足和组织炎症^[16]。

4.1 外泌体参与 SA-AKI 的发病机制: 在 AKI 早期,巨噬细胞促进炎症细胞聚集和炎症介质的释放,加重肾损伤。另一方面,它还可以通过传递介质破坏内皮细胞^[51]。一项体外研究表明,SA-AKI 小鼠肾小球中巨噬细胞及外泌体含量增加^[17]。提示巨噬细胞分泌的外泌体可能参与了 SA-AKI 的发生发展。

目前,AKI 的诊断主要依赖于血肌酐(serum creatinine, SCr)和尿量。然而,前者常具有滞后性,且在未留置导尿管的情况下很难对患者的尿量进行精确监测,容易导致诊断延误和治疗不及时等情况的发生。为了提高 AKI 的早期检出率,亟需发掘出更具诊断价值的生物标志物。最近一项研究表明,SA-AKI 大鼠尿液中的外泌体钠/氢交换因子 3(sodium/hydrogen exchanger 3, NHE3)含量明显升高,且在顺铂诱导的 AKI 大鼠中该指标比 SCr 提前升高 1~2 d^[32]。

Panich 等^[52]发现, SA-AKI 患者尿液中的外泌体激活转录因子 3 (activating transcription factor 3, ATF3) 水平明显高于健康人体, 并且与 AKI 的严重程度呈正相关。以上研究均表明尿液外泌体有成为 SA-AKI 新型生物标志物的潜力。

4.2 外泌体在 SA-AKI 治疗中的研究现状: 最近有研究表明, SA-AKI 小鼠巨噬细胞分泌的外泌体会引起肾小球内皮细胞的损伤, 将 LPS 刺激巨噬细胞分泌的外泌体注入健康小鼠体内, 亦会造成肾小球内皮细胞损伤。酸性鞘磷脂酶 (acid sphingomyelinase, ASM) 可调节巨噬细胞外泌体的分泌, 在脓毒症小鼠敲除 ASM 后, 肾小球内巨噬细胞源性的外泌体含量降低, 内皮细胞损伤也随之减轻^[17]。该研究揭示了 ASM 有望成为 SA-AKI 的治疗靶点。人脐带 MSC 来源的外泌体可通过抑制 NF- κ B 通路的活化减轻脓毒症小鼠炎症反应, 抑制肾小管细胞凋亡, 改善组织损伤, 从而显著提高了脓毒症小鼠的生存率^[53]。该研究证实了脐带 MSC 来源的外泌体对 SA-AKI 的治疗潜力。

5 外泌体与脓毒性心肌病 (sepsis-induced cardiomyopathy, SIC)

SIC 是脓毒症最常见的并发症之一, 主要表现为心脏收缩功能障碍、心力衰竭和 (或) 生物标志物水平升高^[30]。该类患者的预后较差, 与无心肌功能障碍的脓毒症患者 (约 20%) 相比, 合并心肌损害患者的病死率提高了 3 倍 (约 70%)^[29]。因此, 对 SIC 的防治显得尤为重要。

在脓毒性休克患者中, TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等促炎因子会激活巨噬细胞和其他免疫细胞的 TLRs/NF- κ B 通路, 引起炎症反应, 加剧组织损伤^[54]。过度表达的细胞间黏附分子 (intercellular adhesion molecule, ICAM) 将中性粒细胞和巨噬细胞招募至心肌组织, 导致脓毒症患者的心功能障碍^[31]。然而, 内皮细胞来源的外泌体 HSPA12B 能激活磷脂酰肌醇 3-激酶 / 蛋白激酶 B (phosphoinositide 3-kinases/protein kinase B, PI3K/Akt) 通路, 下调 LPS 诱导的 ICAM 表达和促炎因子的产生, 减少炎症细胞在心肌组织中的浸润, 从而减轻心肌损伤^[21]。外泌体 HSPA12B 可以通过提高 miR-126 水平, 降低 ICAM 表达来预防 SIC^[31]。另有研究表明, 在脓毒症期间, 巨噬细胞在摄取外泌体 HSPA12B 后, 会进一步抑制 NF- κ B 通路的激活, 减少 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的产生, 从而减轻巨噬细胞介导的炎症反应^[55]。骨髓 MSC 源性外泌体 miR-141 可减轻心肌细胞的损伤和凋亡, 明显改善 SIC 小鼠的心脏功能^[56]。此外, 将人骨髓 MSC 来源的外泌体 miR-223 注入脓毒症小鼠体内, 结果显示, 能下调信号素 3A 及信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 的表达, 抑制炎症反应和心肌细胞死亡^[57]。综上所述, 对脓毒症患者而言, 外泌体相关治疗有较强的心脏保护临床应用前景。

6 总结与展望

大量研究表明, 外泌体是细胞间重要的通信信使, 通过传递 miRNA 和蛋白质等功能性物质参与调节炎症反应及组织损伤等病理过程, 影响脓毒症的进展。随着对脓毒症外泌

体相关研究的不断深入, 外泌体有作为脓毒症及相关器官损伤生物标志物的潜力, 并且在治疗方面也表现出良好的应用前景, 为制定提高诊断率、改善患者预后的临床策略提供了理论依据。未来需要进一步动物实验和前瞻性临床试验来支持外泌体在脓毒症和相关器官损伤诊断及治疗中的应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李平娜, 杨宏富, 崔秋敏, 等. 脓毒症患者细胞因子表达水平及其对预后的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35 (12): 1250-1254. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230818-00660.
- [2] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. Lancet, 2020, 395 (10219): 200-211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- [3] Hashemian SM, Pourhanifeh MH, Fadaei S, et al. Non-coding RNAs and exosomes: their role in the pathogenesis of sepsis [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 21: 51-74. DOI: 10.1016/j.omtn.2020.05.012.
- [4] 段海真, 甘露, 曹钰. 外泌体生成调控机制的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34 (4): 429-433. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210818-01209.
- [5] 李嘉琪, 刘名倬, 胡咏, 等. 外泌体介导急性肺损伤免疫调节的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33 (1): 118-121. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200408-00262.
- [6] 朱星成, 李博, 孙继芹, 等. 血清外泌体微小 RNA 在肺癌中的临床应用进展 [J]. 实用检验医师杂志, 2022, 14 (2): 212-215. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2022.02.025.
- [7] Pegtel DM, Gould SJ. Exosomes [J]. Annu Rev Biochem, 2019, 88: 487-514. DOI: 10.1146/annurev-biochem-013118-111902.
- [8] Real JM, Ferreira LRP, Esteves GH, et al. Exosomes from patients with septic shock convey miRNAs related to inflammation and cell cycle regulation: new signaling pathways in sepsis? [J]. Crit Care, 2018, 22 (1): 68. DOI: 10.1186/s13054-018-2003-3.
- [9] Liu JQ, Shi K, Chen MH, et al. Elevated miR-155 expression induces immunosuppression via CD39(+) regulatory T-cells in sepsis patient [J]. Int J Infect Dis, 2015, 40: 135-141. DOI: 10.1016/j.ijid.2015.09.016.
- [10] Zanza C, Caputo G, Tornatore G, et al. Cellular immune-profile in septic human host: a scoping review [J]. Biology (Basel), 2022, 11 (11): 1626. DOI: 10.3390/biology11111626.
- [11] Lu QY, Yu SF, Meng XY, et al. MicroRNAs: important regulatory molecules in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (10): 5545. DOI: 10.3390/ijms23105545.
- [12] How CK, Hou SK, Shih HC, et al. Expression profile of microRNAs in gram-negative bacterial sepsis [J]. Shock, 2015, 43 (2): 121-127. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000282.
- [13] Li ZG, Scott MJ, Brzóska T, et al. Lung epithelial cell-derived IL-25 negatively regulates LPS-induced exosome release from macrophages [J]. Mil Med Res, 2018, 5 (1): 24. DOI: 10.1186/s40779-018-0173-6.
- [14] Moon H G, 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 (12): e2016. DOI: 10.1038/cddis.2015.282.
- [15] Bauer KM, Round JL, O'Connell RM. No small matter: emerging roles for exosomal miRNAs in the immune system [J]. FEBS J, 2022, 289 (14): 4021-4037. DOI: 10.1111/febs.16052.
- [16] 朱宏坤, 张海东, 吕海, 等. 通腑护脏方干预脓毒症急性肾损伤患者的临床疗效分析 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2021, 28 (4): 399-403. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.04.004.
- [17] Xiang HL, Xu ZF, Zhang C, et al. Macrophage-derived exosomes mediate glomerular endothelial cell dysfunction in sepsis-associated acute kidney injury [J]. Cell Biosci, 2023, 13 (1): 46. DOI: 10.1186/s13578-023-00990-z.
- [18] Habimana R, Choi I, Cho HJ, et al. Sepsis-induced cardiac dysfunction: a review of pathophysiology [J]. Acute Crit Care, 2020, 35 (2): 57-66. DOI: 10.4266/acc.2020.00248.
- [19] Akhavan Rahnama M, Soufi Zomorrod M, Abroun S, et al. The effect

- of exosomes derived from unrestricted somatic stem cells on murine model of sepsis [J]. *Cells Tissues Organs*, 2023, 212 (2): 164–175. DOI: 10.1159/000520639.
- [20] Alexander M, Hu R, Runttsch MC, et al. Exosome-delivered microRNAs modulate the inflammatory response to endotoxin [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7321. DOI: 10.1038/ncomms8321.
- [21] Wu J, Li XH, Huang L, et al. HSPA12B inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory response in human umbilical vein endothelial cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19 (3): 544–554. DOI: 10.1111/jcmm.12464.
- [22] Sun J, Sun X, Chen JH, et al. microRNA-27b shuttled by mesenchymal stem cell-derived exosomes prevents sepsis by targeting JMJD3 and downregulating NF- κ B signaling pathway [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12 (1): 14. DOI: 10.1186/s13287-020-02068-w.
- [23] Yao MY, Cui B, Zhang WH, et al. Exosomal miR-21 secreted by IL-1 β -primed-mesenchymal stem cells induces macrophage M2 polarization and ameliorates sepsis [J]. *Life Sci*, 2021, 264: 118658. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118658.
- [24] Shen K, Jia YH, Wang XJ, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells alleviate the inflammation and oxidative stress via regulating Nrf2/HO-1 axis in macrophages [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 165: 54–66. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.01.023.
- [25] Zhang XJ, Li JJ, Li CF, et al. HSPA12B attenuates acute lung injury during endotoxemia in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 29 (2): 599–606. DOI: 10.1016/j.intimp.2015.09.022.
- [26] Zhou Y, Li PF, Goodwin AJ, et al. Exosomes from endothelial progenitor cells improve the outcome of a murine model of sepsis [J]. *Mol Ther*, 2018, 26 (5): 1375–1384. DOI: 10.1016/j.yjth.2018.02.020.
- [27] Park EJ, Appiah MG, Myint PK, et al. Exosomes in sepsis and inflammatory tissue injury [J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25 (42): 4486–4495. DOI: 10.2174/1381612825666191116125525.
- [28] 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.
- [29] Wang XH, Yu Y. MiR-146b protect against sepsis induced mice myocardial injury through inhibition of Notch1 [J]. *J Mol Histol*, 2018, 49 (4): 411–417. DOI: 10.1007/s10735-018-9781-4.
- [30] 李昕原, 吴彩军, 郭楠, 等. 脓毒症心肌病的研究进展 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2019, 26 (3): 373–378. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.03.030.
- [31] Zhang X, Wang XH, Fan M, et al. Endothelial HSPA12B exerts protection against sepsis-induced severe cardiomyopathy via suppression of adhesion molecule expression by miR-126 [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 566. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00566.
- [32] Yu YT, Ren ZY, Xie AN, et al. Assessment of urinary exosomal NHE3 as a biomarker of acute kidney injury [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12 (11): 2634. DOI: 10.3390/diagnostics12112634.
- [33] 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/ema.j.cn121430-20200908-00620.
- [34] 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.
- [35] Oskouie MN, Aghili Moghaddam NS, Butler AE, et al. Therapeutic use of curcumin-encapsulated and curcumin-primed exosomes [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (6): 8182–8191. DOI: 10.1002/jcp.27615.
- [36] Mendt M, Kamerkar S, Sugimoto H, et al. Generation and testing of clinical-grade exosomes for pancreatic cancer [J]. *JCI Insight*, 2018, 3 (8): e99263. DOI: 10.1172/jci.insight.99263.
- [37] 陆元兰, 王怡宁, 张炉英, 等. 清胰 II 号对脓毒症大鼠诱发急性肺损伤的保护作用及机制 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2022, 29 (1): 31–35. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.01.007.
- [38] 马金兰, 杨舸, 马玉杰, 等. 短链脂肪酸诱导巨噬细胞极化减轻脓毒症急性肺损伤 [J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35 (9): 933–938. DOI: 10.3760/ema.j.cn121430-20230704-00206.
- [39] 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/ajrmb.2015-0108OC.
- [40] Lee H, Zhang D, Zhu ZW, et al. Epithelial cell-derived microvesicles activate macrophages and promote inflammation via microvesicle-containing microRNAs [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35250. DOI: 10.1038/srep35250.
- [41] 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.
- [42] Deng HM, Wu LM, Liu MY, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate LPS-induced ARDS by modulating macrophage polarization through inhibiting glycolysis in macrophages [J]. *Shock*, 2020, 54 (6): 828–843. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001549.
- [43] 朱嘉敏, 梁群, 谢小玉, 等. 脓毒症相关性脑病中西医结合研究进展 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2022, 29 (4): 491–495. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.04.026.
- [44] 姚鹏, 陈勇, 李依玲, 等. 海马神经细胞铁死亡通过 Nrf2/GPX4 信号通路导致脓毒症相关性脑病大鼠认知功能障碍 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (11): 1389–1394. DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2019.11.015.
- [45] Liu WQ, Wang YJ, Zheng Y, et al. Effects of long non-coding RNA NEAT1 on sepsis-induced brain injury in mice via NF- κ B [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23 (9): 3933–3939. DOI: 10.26355/eurev_201905_17822.
- [46] Li SY, Lv J, Li JG, et al. Intestinal microbiota impact sepsis associated encephalopathy via the vagus nerve [J]. *Neurosci Lett*, 2018, 662: 98–104. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.10.008.
- [47] Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125 (3): 926–938. DOI: 10.1172/JCI76304.
- [48] Shulyatnikova T, Shavrin V. Mobilisation and redistribution of multivesicular bodies to the endfeet of reactive astrocytes in acute endogenous toxic encephalopathies [J]. *Brain Res*, 2021, 1751: 147174. DOI: 10.1016/j.brainres.2020.147174.
- [49] Reynolds JL, Mahajan SD. Transmigration of tetraspanin 2 (tspan2) siRNA via microglia derived exosomes across the blood brain barrier modifies the production of immune mediators by microglia cells [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2020, 15 (3): 554–563. DOI: 10.1007/s11481-019-09895-6.
- [50] Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, et al. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment [J]. *Kidney Int*, 2019, 96 (5): 1083–1099. DOI: 10.1016/j.kint.2019.05.026.
- [51] Zhang B, Xue Y, Zhao J, et al. Shionone attenuates sepsis-induced acute kidney injury by regulating macrophage polarization via the ECM1/STAT5 pathway [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 8: 796743. DOI: 10.3389/fmed.2021.796743.
- [52] Panich T, Chanchaoentana W, Somparn 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.
- [53] Zhang RX, Zhu Y, Li Y, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell exosomes alleviate sepsis-associated acute kidney injury via regulating microRNA-146b expression [J]. *Biotechnol Lett*, 2020, 42 (4): 669–679. DOI: 10.1007/s10529-020-02831-2.
- [54] Chen XS, Wang SH, Liu CY, et al. Losartan attenuates sepsis-induced cardiomyopathy by regulating macrophage polarization via TLR4-mediated NF- κ B and MAPK signaling [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 185: 106473. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106473.
- [55] 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.
- [56] Pei YJ, Xie ST, Li J, et al. Bone marrow-mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNA-141 targets PTEN and activates β -catenin to alleviate myocardial injury in septic mice [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2021, 43 (5): 584–593. DOI: 10.1080/08923973.2021.1955920.
- [57] Wang XH, Gu HT, Qin DZ, et al. Exosomal miR-223 contributes to mesenchymal stem cell-elicited cardioprotection in polymicrobial sepsis [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13721. DOI: 10.1038/srep13721.

(收稿日期: 2023-05-04)

(责任编辑: 邸美仙)