

• 综 述 •

外泌体在急性肺损伤中的研究进展



李婧雯, 李超乾

广西医科大学第一附属医院(广西南宁 530021)

急性肺损伤(ALI)/急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是一种常见的急危重症综合征,病死率高达35%-46%^[1]。以失控的炎症反应和肺泡-毛细血管屏障受损造成的弥漫性肺间质、肺泡水肿为主要特征^[2]。目前,ARDS的主要治疗策略仍以机械通气、体外膜肺氧合(ECMO)及限制性液体管理等支持治疗为主^[3-4],由于缺乏有效的治疗手段,大多数ALI/ARDS患者预后不良。近年来,外泌体领域迅速发展,它们已被证明参与细胞信号转导、细胞间通讯和相关生物学过程,在多种疾病的进展过程中发挥至关重要的作用,外泌体作为新型生物标志物和新疗法在ALI/ARDS中的应用受到了广泛关注。本文就外泌体在ALI/ARDS发病机制、临床诊断及潜在应用价值进行综述。

1 外泌体概述

外泌体是细胞外囊泡(EVs)的一种,直径约为30~150 nm,是由细胞质膜内陷形成的多囊泡体与细胞膜融合后,以胞吐形式释放到细胞外基质的囊泡^[5]。外泌体可存在于多种体液中,例如支气管肺泡灌洗液(BALF)、血液、痰液和尿液等。体内几乎所有类型的细胞都可以分泌外泌体,包括干细胞、肿瘤细胞和免疫细胞^[6-8]。外泌体含有与母细胞相关的蛋白质、核酸和脂质等多种生物学活性物质,当它们从细胞中释放后通过内吞作用、直接与细胞膜融合的方式被邻近或远处的细胞摄取,随后释放其内容物调节受体细胞相关基因的表达,或与靶细胞表面的特定受体相互作用并激活相关信号通路,从而实现细胞间的通讯^[9-11]。

外泌体在生理和病理状态下具有不同的生物理化特性及功能,在各类疾病的发生发展过程中发挥重要作用,包括心血管系统、呼吸系统以及一些

自身免疫性疾病等^[12]。有研究者发现BALF中的外泌体含有组织相容复合体(MHC) I类和II类分子并表达共刺激分子CD86,这表明气道外泌体可能参与抗原呈递、调控适应性免疫反应并介导共刺激^[13]。肺癌细胞来源的外泌体携带有多种免疫抑制分子和因子,通过影响肿瘤微环境中的免疫效应细胞功能,帮助肿瘤免疫逃逸^[14-15]。来自肺部结构细胞(内皮细胞和上皮细胞)和免疫细胞(巨噬细胞和中性粒细胞)的外泌体,通过转移miRNA、促炎细胞因子等,促进气道重塑和纤维化,从而影响肺部慢性炎症的发展^[16]。在气道和肺泡中,外泌体能够维持肺部稳态,也能诱导促炎、促进抗原呈递,从而参与调节肺部炎症和免疫应答。

2 外泌体参与ALI/ARDS发病机制

2.1 外泌体对巨噬细胞的作用

ALI/ARDS的特点之一是肺泡巨噬细胞的激活,激活的巨噬细胞通过释放大量的炎症介质与相应细胞表面受体结合,吞噬病原体及激活肺部其他细胞,参与调控炎症反应和维持气道免疫平衡。

不同细胞来源的外泌体在被肺泡巨噬细胞摄取后,可以引发炎症反应,导致急性肺损伤。Chen等^[17]将单核细胞来源的外泌体作用于巨噬细胞发现,外泌体lncRNA CLMAT3特异性靶向羧基末端结合蛋白2(CtBP2),CtBP2和组蛋白乙酰转移酶p300与核转录因子- κ B(NF- κ B)组成转录复合物激活巨噬细胞大量释放IL-1 β 、IL-6、TNF α 等促炎性细胞因子。此外,中性粒细胞的外泌体,通过传递miR-30d-5p也能激活NF- κ B通路从而诱导巨噬细胞极化和焦亡^[18]。Liu等^[19]发现肺泡上皮细胞外泌体miR-92a-3p通过调控NF- κ B通路促进巨噬细胞活化并介导炎症。上皮细胞还可以分泌IL-25下调肺泡巨噬细胞中的Rab27a和Rab27b的表达,从而抑制巨噬细胞外泌体的释放以减轻ALI^[20]。另有研究发现肺泡上皮细胞分泌的CD74⁺外泌体对肺泡巨噬细胞具有促炎和抗纤维化作用,而血管内皮细胞分泌的CD31⁺外泌体对肺泡巨噬细胞有抗炎和促

DOI: 10.7507/1671-6205.202303008

基金项目: 国家自然科学基金(82360024); 广西自然科学基金项目(2020GXNSFDA238003); 广西研究生教育创新计划项目(YCSW2023222)

通信作者: 李超乾,Email: 2534776680@qq.com,



纤维化作用, 这是由外泌体携带的 miR-27b-3p 和 miR-223 分别介导的^[21]。总的来说, 外泌体在肺损伤中对巨噬细胞不完全都是损伤作用, 也具有保护作用, 这取决于其细胞来源类型及所含物质。

外泌体可以被分泌到各种液体中, 包括血液, 研究发现在脂多糖 (LPS) 诱导的 ALI 小鼠外周血中富含外泌体, 血清来源的外泌体 miR-155, 通过靶向含 SH2 结构域的肌醇 5-磷酸酶 1 (SHIP1) 和细胞因子信号传导抑制因子 1 (SOCS1) 促进巨噬细胞的增殖和炎症反应^[22]。另有研究表明, 在急性胰腺炎 (AP) 相关的 ALI 模型中, 血浆来源的外泌体通过激活巨噬细胞中的 NLRP3 炎症小体导致巨噬细胞焦亡, 触发炎症级联反应^[23]。上述研究为循环外泌体能够靶向肺泡巨噬细胞而引起肺损伤提供证据, 然而对于血源性外泌体的确切来源还尚未阐明, 明确这些外泌体的起源将有助于进一步了解外泌体参与调节 ALI 的机制。

2.2 外泌体对上皮细胞的作用

肺泡上皮细胞主要由 I 型肺泡上皮细胞 (AEC-I) 和 II 型肺泡上皮细胞 (AEC-II) 组成。AEC-I 在气体交换、免疫调节、水和离子转运等方面起着关键作用。AEC-II 可以募集免疫效应细胞并分泌多种抗菌肽来协调先天免疫, 此外, AEC-II 具有增殖及分化成 AEC-I 的能力, 其合成的肺泡表面活性物质可以维持肺泡表面张力^[24-25]。

气道上皮是抵御外界环境的第一道防线, 越来越多的证据表明, 在 ALI 发生时, 外泌体可以引起气道上皮功能失调。例如, 脓毒症相关 ALI 患者的外泌体 miR-1298-5p 上调, 通过抑制支气管上皮细胞的增殖和诱导上皮细胞通透性增加引发肺部炎症^[26]。Yuan 等^[27]从 LPS 诱导的 ALI 小鼠模型中收集 BALF, 研究发现 BALF 来源的外泌体包含了参与调节炎症的 miRNA 和细胞因子, 且这些外泌体可以通过影响支气管上皮细胞中紧密连接蛋白 (ZO-1) 的表达来破坏结构屏障。推测这可能与在感染、高氧等刺激后, 肺内免疫细胞大量释放外泌体到气道表面, 导致免疫调节失衡有关^[28]。在脓毒症相关 ALI 大鼠模型中, 肺泡巨噬细胞释放的外泌体通过氨基肽酶 N (APN) 与上皮表面受体 TLR4 结合导致支气管上皮细胞功能紊乱^[29]。需要注意的是, 免疫细胞来源的外泌体对炎症微环境的调控是双向的。一项研究报道, 肺泡巨噬细胞释放的外泌体和微囊泡中携带有 SOCS1 和 SOCS3, SOCS 蛋白家族是 JAK-STAT 信号通路内源性抑制剂, 当肺泡上皮细胞摄取外泌体后, 通过 SOCS1 阻止 STAT 信

号通路激活, 从而抑制肺泡上皮细胞的炎症反应^[30]。

2.3 外泌体对内皮细胞的作用

来源于循环 EVs 可破坏内皮细胞, 激活下游信号通路, 调节内皮细胞炎症、氧化应激和细胞凋亡, 导致肺血管严重渗出, 进一步加重 ALI。Gao 等^[31]研究发现来自 ALI 大鼠的外泌体分泌 miR-1-3p 至内皮细胞, 上调的 miR-1-3p 通过靶向内质网应激相关蛋白 1 (SERP1) 促进细胞凋亡和细胞骨架收缩, 增加单层内皮细胞的通透性和膜损伤, 最终导致 ALI。除 miRNAs 外, EVs 还携带有破坏内皮屏障的蛋白。激活的焦亡相关蛋白 Gasdermin D (GSDMD) 会裂解释放其 30kDa N 末端结构域 (p30), GSDMD-p30 可以在细胞膜上形成孔隙, 导致细胞肿胀、细胞膜破裂、细胞死亡, 在暴露于高氧的大鼠血浆 EVs 中检测到 GSDMD-p30 增多, 将 EVs 注射到新生大鼠体内, 诱发了肺血管内皮细胞死亡和炎症反应^[32]。此外, Gambim 等^[33]研究表明脓毒症患者血小板的外泌体具有超氧化物生成活性, 通过激活活性氧 (ROS)、活性氮 (RNS) 生成, 诱导内皮细胞半胱氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3) 活化并促进内皮细胞凋亡。这些研究提示, 外泌体可能导致内皮功能障碍, 引起血管病变, 其中负载的生物活性物质是其发挥作用的关键, 调节外泌体中重要蛋白或 miRNA 的表达可以恢复内皮细胞之间的紧密连接, 减少内皮细胞功能紊乱引起的肺损伤。除此之外, 外泌体还转运一些有利于减轻内皮细胞介导肺损伤的蛋白。多配体蛋白聚糖-1 (syndecan-1) 具有保护屏障和抑制炎症反应的潜力, 负载 syndecan-1 的外泌体可以减轻 LPS 刺激后促炎细胞因子的表达, 改善小鼠肺微血管内皮细胞的通透性^[34]。

2.4 外泌体对中性粒细胞的作用

在趋化因子的作用下大量中性粒细胞迅速募集至肺损伤部位, 中性粒细胞迁移时会释放有毒介质, 包括蛋白酶、ROS 和中性粒细胞胞外诱捕网 (NETs), 这些介质在防御病原体的同时也会破坏细胞间连接、引起细胞凋亡从而加重肺损伤^[35]。有研究发现, 凝血酶诱导的血小板 EVs 通过直接作用于 NETs, 导致输血相关的 ALI^[36]。从 LPS 刺激的血小板中分离出的外泌体, 通过高迁移率族蛋白 1 (HMGB1)、miR-15b-5p、miR-378a-3p 激活中性粒细胞内自噬相关的 Akt/mTOR 通路, 诱导 NETs 形成, 促进脓毒症相关的 ALI^[37]。这些研究表明血小板可能通过其外泌体与活化的中性粒细胞相互作用, 诱导 NETs 形成, 从而进一步加重肺损伤。最



近的一项研究发现^[38],从肺组织分离出的 EVs 在骨髓中积聚,在炎症条件下,肺部 EVs 通过传递双链 DNA 在体内和体外刺激骨髓中性粒细胞释放趋化因子 CXCL1 和 CXCL2,增强中性粒细胞趋化性,促进中性粒细胞募集至病灶区域,而在正常的小鼠中没有检测到显著差异,这表明肺 EVs 不是直接诱导中性粒细胞募集的因素,而是增强中性粒细胞响应炎症信号的媒介。该项研究还进一步探究了肺组织 EVs 的亲本细胞,通过对肺组织来源的 EVs 进行蛋白质组学和单细胞 RNA 测序分析,结果表明肺组织 EVs 的主要来源是 II 型肺泡上皮细胞。

3 外泌体在 ALI/ARDS 诊断价值

来自肺组织和细胞的外泌体携带有与肺损伤相关的分子,在病理条件下,外泌体的数量或组成会发生变化,这些变化可以作为 ALI/ARDS 的特征信号在血液或 BALF 中检测到,这使得外泌体具有成为疾病诊断生物标志物的潜力。

来自 BALF 的外泌体与 ARDS 的肺部损伤严重程度存在一定的相关性^[39]。有学者从 158 名 ARDS 患者 BALF 中分离出外泌体,通过分析外泌体水平与临床数据之间的相关性,发现它与氧合指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) 呈负相关,感染性病因引起的 ARDS 患者 BALF 外泌体水平高于没有感染性病因的患者,这表明 BALF 外泌体的含量与病因和氧浓度密切相关^[40]。早期 ARDS 患者 BALF 中的分泌性磷脂酶 A_2 -II A 蛋白 (sPLA_2 -II A) 水平升高与疾病的临床严重程度呈正相关,而 sPLA_2 -II A 仅在早期 ARDS 的 BALF 外泌体中检测到,这提示其可能作为 ARDS 早期诊断的标志物^[41]。在一项关于血清外泌体 miRNAs 预测严重社区获得性肺炎 (SCAP) 患者的 ARDS 的临床研究中,ARDS 组的外泌体 miR-146a、miR-27a、miR-126 和 miR-155 的表达水平显著高于非 ARDS 组,单个 miRNA 的曲线下面积 (AUC) 值在 0.592 和 0.779 之间,而联合 4 个 miRNA 的 AUC 大于任何单个 miRNA ($\text{AUC}=0.909$, $P<0.001$, 95% 置信区间为 0.815 ~ 1), 这提示 miR-126、miR-27a、miR-146a 和 miR-155 的联合表达可用于预测 ARDS^[42]。此外,在脓毒症患者血清外泌体中 hsa_circRNA_104484 和 hsa_circRNA_104670 的表达增强, circRNA 可能作为 ALI 发生的标志物^[43]。另有研究从脓毒症患者中分离了血浆外泌体,发现外泌体 CD63 水平的升高与器官衰竭的严重程度相关,并且能预测脓毒症重症患者的死亡率^[44]。上述的研究表明,外泌体及其内容物可应用于 ALI/ARDS 早期诊断和判断预

后,为尽早预警疾病风险,提供合适生物标志物。

4 外泌体在 ALI/ARDS 治疗上的潜在应用

4.1 细胞来源的外泌体在治疗中的作用

目前,ARDS 的治疗主要为支持性措施,但基于外泌体的治疗已经显现出了美好前景。其中,间充质干细胞 (MSCs) 来源广泛,其释放的外泌体在 ALI/ARDS 临床前研究中显示出良好的治疗效果。例如, MSCs 来源的外泌体已被证明可以抑制肺组织中巨噬细胞的聚集,抑制 IL-27 的分泌,降低肺组织中促炎性细胞因子的水平并提高小鼠的生存率^[45]。Wei 等^[46]发现 MSCs 外泌体通过诱导体内自噬,可以降低炎症因子的水平并抑制肺部炎症和氧化应激。此外,在 ALI 小鼠模型中, MSCs 外泌体将 miR-30b-3p 转移至 II 型肺泡上皮细胞,通过下调血清淀粉样蛋白 A3 (SAA3) 促进细胞增殖并抑制上皮细胞凋亡^[47]。 MSCs 分泌的外泌体通过 PI3K/Akt 信号通路在体外和体内模型中减少了内皮细胞的凋亡并减轻了血管的高渗透性^[48],对内皮细胞产生保护作用。

随着新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的爆发,它已发展成为全球公共卫生紧急事件,严重的 COVID-19 感染可导致双侧间质性肺炎,常进展为 ARDS 和幸存者的肺纤维化。近年来,国内外已有团队开展了 MSCs 外泌体用于治疗 COVID-19 的临床研究并且疗效显著。在一项临床试验中,重症 COVID-19 患者接受了单次静脉注射骨髓来源的外泌体治疗,结果显示外泌体改善了患者的缺氧症状,同时减轻了细胞因子风暴和促进免疫重建,并且无不良反应发生^[49]。无锡市第五人民医院采用雾化吸入的方式,对 COVID-19 患者进行了脐带间充质干细胞外泌体的治疗,外泌体治疗促进了肺部病变的吸收并缩短了轻度 COVID-19 患者的住院时间,该研究表明在感染早期雾化 MSCs 来源的外泌体治疗可能对患者更有益。此外,雾化的方式可直接将药物送到细支气管和肺泡中,更有利于药物充分吸收,该试验还观察到雾化吸入 MSCs 来源的外泌体的患者未诱发过敏反应,初步为以雾化方式进行外泌体治疗的临床研究提供了参考数据^[50]。

除了间充质干细胞外,其他细胞来源的外泌体也在 ALI/ARDS 中发挥保护作用。有研究发现内皮祖细胞 (EPC) 外泌体可以通过减少局部炎症细胞因子、降低肺泡通透性和抑制中性粒细胞迁移来减少 LPS 引起的 ALI^[51]。另一项研究则表明 EPC 外泌体可以通过增强 RAF/ERK 信号通路的表达以促进

内皮细胞功能恢复,进而改善ALI/ARDS的预后^[52]。Jiang等^[53]发现内皮细胞外泌体通过转移miR-125b-5p可以抑制拓扑异构酶II α (TOP2A)的表达,从而缓解肺损伤,而转染miR-125b-5p抑制剂则逆转了外泌体这一作用。

近期的研究结果表明外泌体是ALI/ARDS患者治疗的潜在候选药物,外泌体可以将mRNA、miRNA、蛋白质等转移到靶细胞和组织中,改变基因表达,调节靶细胞的行为,以减轻ALI/ARDS的炎症反应和细胞凋亡,改善内皮细胞功能以及修复上皮损伤,在ALI/ARDS中发挥保护作用。

4.2 作为物质载体的外泌体在治疗中的作用

外泌体体积小,且具有逃避吞噬、容易穿过呼吸道内膜层等特性,可以作为肺部药物传递的载体,实现靶向药物输送。越来越多的研究已经开发出基于外泌体的药物递送治疗策略,miR-223-3p是炎症反应的一个有效调节器,在LPS刺激的BALF外泌体中miR-223-3p表达水平下调,通过构建负载miR-223-3p的外泌体,可以有效抑制丝氨酸/苏氨酸激酶39(STK39)的表达,促进肺泡巨噬细胞自噬并缓解肺损伤^[54]。晚期糖基化终末产物受体结合肽(RBP)是一种抗炎肽,设计将RBP与外泌体膜整体蛋白Lamp2b连接,把疏水性药物姜黄素包裹到外泌体内,构建包含RBP和姜黄素的工程化外泌体,外泌体可以被肺部吸收,提高了姜黄素和RBP的传递效率和抗炎效果^[55]。通过技术手段将特定miRNA按比例加载到特殊材质的纳米粒子中,合成一种免疫抑制性外泌体模拟物,外泌体模拟物可以以剂量依赖的方式保护内皮细胞、抑制炎症反应和减轻脓毒症^[56]。天然外泌体介导的药物递送具有低毒性、低免疫原性的优势,工程化外泌体还可以在此基础上提高药物负载效率、靶向能力、稳定性等,将工程化外泌体用于ALI/ARDS的无细胞靶向治疗是一种可行策略。

外泌体是细胞间通讯的重要介质,通过传递其内容物(miRNA、蛋白质、mRNA等)实现细胞间的信号传递,外泌体已经开始作为ALI/ARDS的潜在诊断生物标志物及治疗手段进入研究,是当前的研究热点之一。

大量临床前研究已证明间充质干细胞来源的外泌体具有调节免疫、减少炎症及修复组织的作用,对ALI症状具有缓解治疗效果。此外,由于外泌体具有低毒性、低免疫原性等独特的生物学特性,外泌体可以用于靶向递送药物,通过生物技术修饰外泌体负载药物,还可以人工处理其表面

特异性受体以将外泌体转移到靶细胞,这种利用外泌体递送治疗药物的新方法在医学上具有巨大前景。

然而,要进一步实现基于外泌体的治疗策略在ALI/ARDS中的临床转化仍具有挑战性,首先,外泌体影响ALI/ARDS的机制尚不完全清楚,许多机制还有待探索。第二,缺乏标准化的外泌体分离技术、储存方法和质量把控,需要解决外泌体标准化的问题以确保外泌体的质量及治疗效果。第三,现阶段关于外泌体在ALI/ARDS中的探索主要集中于基础研究,仍需要更多的基础实验和临床数据来验证其应用于临床的安全性和有效性。

利益冲突: 本文不涉及任何利益冲突。

参考文献

- 1 Bellani G, Laffey JG, Pham T, *et al*. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*, 2016, 315(8): 788-800.
- 2 Huppert LA, Matthay MA, Ware LB. Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*, 2019, 40(1): 31-39.
- 3 Nanchal RS, Truitt JD. Recent advances in understanding and treating acute respiratory distress syndrome. *F1000Res*, 2018, 7: F1000.
- 4 Derwall M, Martin L, Rossaint R. The acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, current clinical practice, and emerging therapies. *Expert Rev Respir Med*, 2018, 12(12): 1021-1029.
- 5 Pegtel DM, Gould SJ. Exosomes. *Annu Rev Biochem*, 2019, 88: 487-514.
- 6 Liu X, Gao C, Wang Y, *et al*. BMSC-Derived Exosomes Ameliorate LPS-Induced Acute Lung Injury by miR-384-5p-Controlled Alveolar Macrophage Autophagy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 2021: 9973457.
- 7 Zhao S, Mi Y, Guan B, *et al*. Tumor-derived exosomal miR-934 induces macrophage M2 polarization to promote liver metastasis of colorectal cancer. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 156.
- 8 Kalluri R, Lebleu VS. The biology function and biomedical applications of exosomes. *Science*, 2020, 367(6478): eaau6977.
- 9 Wozniak AL, Adams A, King KE, *et al*. The RNA binding protein FMR1 controls selective exosomal miRNA cargo loading during inflammation. *J Cell Biol*, 2020, 219(10): e201912074.
- 10 Zhang J, Li S, Li L, *et al*. Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2015, 13(1): 17-24.
- 11 Liu C, Xiao K, Xie L. Advances in the use of exosomes for the treatment of ALI/ARDS. *Frontiers In Immunology*, 2022, 13: 971189.
- 12 Deb A, Gupta S, Mazumder PB. Exosomes: A new horizon in modern medicine. *Life Sci*, 2021, 264: 118623.
- 13 Admyre C, Grunewald J, Thyberg J, *et al*. Exosomes with major histocompatibility complex class II and co-stimulatory molecules are present in human BAL fluid. *Eur Respir J*, 2003, 22(4): 578-583.
- 14 Hu C, Meiners S, Lukas C, *et al*. Role of exosomal microRNAs in lung cancer biology and clinical applications. *Cell Prolif*, 2020,



- 53(6): e12828.
- 15 Li MY, Liu LZ, Dong M. Progress on pivotal role and application of exosome in lung cancer carcinogenesis, diagnosis, therapy and prognosis. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 22.
 - 16 Liu Z, Yan J, Tong L, *et al*. The role of exosomes from BALF in lung disease. *J Cell Physiol*, 2022, 237(1): 161-168.
 - 17 Chen Z, Dong W-H, Qiu Z-M, *et al*. The Monocyte-Derived Exosomal CLMAT3 Activates the CtBP2-p300-NF- κ B Transcriptional Complex to Induce Proinflammatory Cytokines in ALI. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 21: 1100-1110.
 - 18 Jiao Y, Zhang T, Zhang C, *et al*. Exosomal miR-30d-5p of neutrophils induces M1 macrophage polarization and primes macrophage pyroptosis in sepsis-related acute lung injury. *Crit Care*, 2021, 25(1): 356.
 - 19 Liu F, Peng W, Chen J, *et al*. Exosomes Derived From Alveolar Epithelial Cells Promote Alveolar Macrophage Activation Mediated by miR-92a-3p in Sepsis-Induced Acute Lung Injury. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 646546.
 - 20 Li ZG, Scott MJ, Brzóška T, *et al*. Lung epithelial cell-derived IL-25 negatively regulates LPS-induced exosome release from macrophages. *Mil Med Res*, 2018, 5(1): 24.
 - 21 Feng Z, Zhou J, Liu Y, *et al*. Epithelium- and endothelium-derived exosomes regulate the alveolar macrophages by targeting RGS1 mediated calcium signaling-dependent immune response. *Cell Death Differ*, 2021, 28(7): 2238-2256.
 - 22 Jiang K, Yang J, Guo S, *et al*. Peripheral Circulating Exosome-Mediated Delivery of miR-155 as a Novel Mechanism for Acute Lung Inflammation. *Molecular Therapy : the Journal of the American Society of Gene Therapy*, 2019, 27(10): 1758-1771.
 - 23 Wu XB, Sun HY, Luo ZL, *et al*. Plasma-derived exosomes contribute to pancreatitis-associated lung injury by triggering NLRP3-dependent pyroptosis in alveolar macrophages. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(5): 165685.
 - 24 Wong MH, Chapin OC, Johnson MD. LPS-stimulated cytokine production in type I cells is modulated by the renin-angiotensin system. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2012, 46(5): 641-650.
 - 25 Ruaro B, Salton F, Braga L, *et al*. The History and Mystery of Alveolar Epithelial Type II Cells: Focus on Their Physiologic and Pathologic Role in Lung. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2566.
 - 26 Ma J, Xu LY, Sun QH, *et al*. Inhibition of miR-1298-5p attenuates sepsis lung injury by targeting SOCS6. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(10): 3745-3756.
 - 27 Yuan Z, Bedi B, Sadikot RT. Bronchoalveolar Lavage Exosomes in Lipopolysaccharide-induced Septic Lung Injury. *J Vis Exp*, 2018(135): 57737.
 - 28 Su G, Ma X, Wei H. Multiple Biological Roles of Extracellular Vesicles in Lung Injury and Inflammation Microenvironment. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 5608382.
 - 29 Gong T, Zhang X, Peng Z, *et al*. Macrophage-derived exosomal aminopeptidase N aggravates sepsis-induced acute lung injury by regulating necroptosis of lung epithelial cell. *Commun Biol*, 2022, 5(1): 543.
 - 30 Bourdonnay E, Zasłona Z, Penke LRK, *et al*. Transcellular delivery of vesicular SOCS proteins from macrophages to epithelial cells blunts inflammatory signaling. *J Exp Med*, 2015, 212(5): 729-742.
 - 31 Gao M, Yu T, Liu D, *et al*. Sepsis plasma-derived exosomal miR-1-3p induces endothelial cell dysfunction by targeting SERP1. *Clin Sci (Lond)*, 2021, 135(2): 347-365.
 - 32 Ali A, Zambrano R, Duncan MR, *et al*. Hyperoxia-activated circulating extracellular vesicles induce lung and brain injury in neonatal rats. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 8791.
 - 33 Gambim MH, Do Carmo ADO, Marti L, *et al*. Platelet-derived exosomes induce endothelial cell apoptosis through peroxynitrite generation: experimental evidence for a novel mechanism of septic vascular dysfunction. *Crit Care*, 2007, 11(5): R107.
 - 34 Zhang C, Guo F, Chang M, *et al*. Exosome-delivered syndecan-1 rescues acute lung injury via a FAK/p190RhoGAP/RhoA/ROCK/NF- κ B signaling axis and glycocalyx enhancement. *Exp Cell Res*, 2019, 384(1): 111596.
 - 35 Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, *et al*. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 18.
 - 36 Obeid S, Sung PS, Le Roy B, *et al*. NanoBioAnalytical characterization of extracellular vesicles in 75-nm nanofiltered human plasma for transfusion: A tool to improve transfusion safety. *Nanomedicine*, 2019, 20: 101977.
 - 37 Jiao Y, Li W, Wang W, *et al*. Platelet-derived exosomes promote neutrophil extracellular trap formation during septic shock. *Crit Care*, 2020, 24(1): 380.
 - 38 Liu B, Jin Y, Yang J, *et al*. Extracellular vesicles from lung tissue drive bone marrow neutrophil recruitment in inflammation. *J Extracell Vesicles*, 2022, 11(5): e12223.
 - 39 王皓飞, 胡文瀚, 宋倩文, 等. 肺泡灌洗液和血浆中外泌体含量与早期急性呼吸窘迫综合征患者肺损伤严重程度及预后的关系. *中华医学杂志*, 2022, 102(13): 935-941.
 - 40 Kim TH, Hong SB, Lim CM, *et al*. The Role of Exosomes in Bronchoalveolar Lavage from Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *J Clin Med*, 2019, 8(8): 1148.
 - 41 Papadopoulos S, Kazepidou E, Antonelou MH, *et al*. Secretory Phospholipase A-IIA Protein and mRNA Pools in Extracellular Vesicles of Bronchoalveolar Lavage Fluid from Patients with Early Acute Respiratory Distress Syndrome: A New Perception in the Dissemination of Inflammation? *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020, 13(11): 415.
 - 42 Wu X, Wu C, Gu W, *et al*. Serum Exosomal MicroRNAs Predict Acute Respiratory Distress Syndrome Events in Patients with Severe Community-Acquired Pneumonia. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 3612020.
 - 43 Tian C, Liu J, Di X, *et al*. Exosomal hsa_circRNA_104484 and hsa_circRNA_104670 may serve as potential novel biomarkers and therapeutic targets for sepsis. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 14141.
 - 44 Im Y, Yoo H, Ko RE, *et al*. Exosomal CD63 in critically ill patients with sepsis. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 20300.
 - 45 Wang X, Liu D, Zhang X, *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. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 18.
 - 46 Wei X, Yi X, Lv H, *et al*. MicroRNA-377-3p released by mesenchymal stem cell exosomes ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by targeting RPTOR to induce autophagy. *Cell Death Dis*, 2020, 11(8): 657.
 - 47 Yi X, Wei X, Lv H, *et al*. Exosomes derived from microRNA-30b-3p-overexpressing mesenchymal stem cells protect against lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting SAA3. *Exp Cell Res*, 2019, 383(2): 111454.
 - 48 Mizuta Y, Akahoshi T, Guo J, *et al*. Exosomes from adipose tissue-derived mesenchymal stem cells ameliorate histone-induced acute lung injury by activating the PI3K/Akt pathway in endothelial cells. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 508.
 - 49 Sengupta V, Sengupta S, Lazo A, *et al*. Exosomes Derived from Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells as Treatment for Severe



- COVID-19. *Stem Cells Dev*, 2020, 29(12): 747-54.
- 50 Chu M, Wang H, Bian L, *et al*. Nebulization Therapy with Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes for COVID-19 Pneumonia. *Stem Cell Rev Rep*, 2022, 18(6): 2152-2163.
- 51 Zhou Y, Li P, Goodwin AJ, *et al*. Exosomes from endothelial progenitor cells improve outcomes of the lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Crit Care*, 2019, 23(1): 44.
- 52 Wu X, Liu Z, Hu L, *et al*. Exosomes derived from endothelial progenitor cells ameliorate acute lung injury by transferring miR-126. *Exp Cell Res*, 2018, 370(1): 13-23.
- 53 Jiang L, Ni J, Shen G, *et al*. Upregulation of endothelial cell-derived exosomal microRNA-125b-5p protects from sepsis-induced acute lung injury by inhibiting topoisomerase II alpha. *Inflamm Res*, 2021, 70(2): 205-216.
- 54 He N, Tan H, Deng X, *et al*. MiR-223-3p-loaded exosomes from bronchoalveolar lavage fluid promote alveolar macrophage autophagy and reduce acute lung injury by inhibiting the expression of STK39. *Hum Cell*, 2022, 35(6): 1736-1751.
- 55 Kim G, Lee Y, Ha J, *et al*. Engineering exosomes for pulmonary delivery of peptides and drugs to inflammatory lung cells by inhalation. *J Control Release*, 2021, 330: 684-695.
- 56 Li Y, Zhang H, Chen C, *et al*. Biomimetic Immunosuppressive Exosomes that Inhibit Cytokine Storms Contribute to the Alleviation of Sepsis. *Adv Mater*, 2022, 34(19): e2108476.
- 收稿日期: 2023-03-03 修回日期: 2023-11-27
本文编辑: 梁宗国

• 书 讯 •

《内科重症监护病房工作手册》已出版



主编: 詹庆元
定价: 128.00 元
出版社: 人民卫生出版社
ISBN: 978-7-117-32322-2

内科重症监护病房 (MICU) 是保证内科危重症患者成功救治的最后防线。收治患者病情危重、复杂, 病情瞬息万变, 需要医疗团队决策准确、迅速, 并且要保证决策实施的连续性。如何让初来乍到的新手医生在短期内掌握内科危重症基本知识并建立 MICU 特有的临床思维? 如何让不同地区的进修医生具有共同的诊治理念与操作规范? 如何让不同班次的医生共同保证患者诊疗的连续性? 如何让医生、护士、呼吸治疗师等多角色工作默契配合? 如何让新建立的 ICU 团队快速实现工作流程规范化? 《内科重症监护病房工作手册》给您答案!

本书亮点:

- 编著原则上, 强调“诊断思维要简洁, 技术操作要规范”的“实用”的原则, 以及“讲你所做, 做你所讲”的“求实”文化。
- 内容上, 强调呼吸危重症原发病“的诊治思路 and MICU 监测技术与支持技术的规范性。”
- 编写形式上, 没有复杂的机制讲解, 去除纷繁的说教, 从临床中来, 到临床中去, 摘取指南和经典文献中的精华内容, 通过简明、精炼的文字以及直观的图表, 图文并茂地介绍了 MICU 中最精要的工作核心。
- 反映中日友好医院 MICU 临床工作的不断改进与完善, 见证青年医师不断成长的历程, 体现中日友好医院呼吸危重症团队的“担当”文化。

购书链接: <https://3.cn/1VB-61xa>



购书二维码