



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.09.013

http://www.lenkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.09.013

· 临床基础研究 ·

小鼠肾小管上皮细胞来源外泌体改善脓毒症肾脏损伤炎症反应的研究

徐志育 朱永 田佳 李娜 宋海

【摘要】 目的 讨论小鼠肾小管上皮细胞(mRTEC)来源外泌体(mRTEC-EXO)对脓毒症肾脏损伤炎症反应的影响。**方法** 制备 mRTEC-EXO,使用透射电子显微镜观察其形态,通过共聚焦显微镜观测其是否被胚胎肾(EK)细胞摄取。将 84 只 SPF 小鼠随机分为对照组[腹腔注射生理盐水(NS)]、LPS 组(腹腔注射 LPS)、LPS + mRTEC-EXO 组(腹腔注射 LPS 同时尾静脉注射 mRTEC-EXO),每组各 28 只。NS 注射后或 LPS 干预 12 h 后,随机处死各组小鼠均 12 只,收集新鲜肾脏组织切片后行 HE 及免疫组化染色,观察肾小管、肾小球形态变化及肾小管间质炎性细胞、中性粒细胞的浸润程度。每组剩余 16 只小鼠继续观察至 150 h,记录其存活情况。采用 Western blot 检测 mRTEC-EXO 中 CD9、CD63、Calnexin 及 3 组小鼠肾脏组织中 MPO、MDA、TNF- α 和 IL-1 β 的表达水平。**结果** Western blot 结果显示,mRTEC-EXO 表面标志物 CD9 和 CD63 呈高表达,而阴性标志物 Calnexin 呈低表达。共聚焦显微镜观察结果显示,EK 细胞可主动摄取 mRTEC-EXO。对照组小鼠生存率均高于 LPS 组和 LPS + mRTEC-EXO 组,LPS + mRTEC-EXO 组生存率高于 LPS 组($P < 0.05$)。与对照组比较,LPS 组和 LPS + mRTEC-EXO 组小鼠肾脏组织中 TNF- α 、IL-1 β 、MDA、MPO 表达水平均明显升高;与 LPS 组比较,LPS + mRTEC-EXO 组 TNF- α 、IL-1 β 、MDA、MPO 表达水平均明显降低($P < 0.05$)。与对照组比较,LPS 组及 LPS + mRTEC-EXO 组小鼠肾脏组织炎性浸润程度明显增加。与 LPS 组比较,LPS + mRTEC-EXO 组小鼠肾脏组织炎性浸润程度明显降低。**结论** mRTEC-EXO 可抑制中性粒细胞浸润并减弱脓毒症肾脏损伤炎症反应。

【关键词】 外泌体; 脓毒症; 中性粒细胞; 浸润; 肾损伤; 炎症反应**【中图分类号】** R459.7;R692 **【文献标识码】** A

基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(19A200005)

作者单位:570311 海口,海南省人民医院 海南医学院附属海南医院重症医学科(徐志育、朱永、田佳、李娜);

海南医学院基础医学与生命科学学院(宋海)

通讯作者:朱永,E-mail:icudoc123@163.com

- [3] Piantadosi A, Mukerji SS, Ye S, et al. Enhanced Virus Detection and Metagenomic Sequencing in Patients with Meningitis and Encephalitis [J]. mBio, 2021, 12(4): e0114321.
- [4] Greninger AL, Naccache SN. Metagenomics to Assist in the Diagnosis of Bloodstream Infection [J]. J Appl Lab Med, 2019, 3(4): 643-653.
- [5] Chen H, Zhang Y, Zheng J, et al. Application of mNGS in the Etiological Diagnosis of Thoracic and Abdominal Infection in Patients With End-Stage Liver Disease [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 741220.
- [6] Sun WW, Gu J, Fan L. [Application value of metagenomic next-generation sequencing (mNGS) in the diagnosis of different types of tuberculosis] [J]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi, 2021, 44(2): 96-100.
- [7] 张来波, 孙水, 李伟, 等. 宏基因组检测法诊断人工全膝关节置换术后布氏杆菌感染一例 [J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(11): 1340-1341.
- [8] 曾敬, 赵洪普, 尹德龙, 等. 采用 mNGS 法诊断布氏杆菌性脊柱炎 1 例 [J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2019, 34(1): 103-104.
- [9] 杨洋, 周永召, 刘凯. 外周血宏基因组二代测序诊断内脏利什曼病三例 [J]. 华西医学, 2022, 37(5): 794-797.
- [10] Wang MY, Jia JC, Yang CD, et al. Pathogenesis, disease course, and prognosis of adult-onset Still's disease: an update and review [J]. Chin Med J (Engl), 2019, 132(23): 2856-2864.
- [11] Wilson MR, Naccache SN, Samayoa E, et al. Actionable diagnosis of neuroleptospirosis by next-generation sequencing [J]. N Engl J Med, 2014, 370(25): 2408-2417.
- [12] Duan H, Li X, Mei A, et al. The diagnostic value of metagenomic next-generation sequencing in infectious diseases [J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1): 62.
- [13] 宏基因组高通量测序技术应用于感染性疾病病原检测中国专家共识 [J]. 中华检验医学杂志, 2021, 44(2): 107-120.
- [14] Zhou X, Wu H, Ruan Q, et al. Clinical Evaluation of Diagnosis Efficacy of Active Mycobacterium tuberculosis Complex Infection via Metagenomic Next-Generation Sequencing of Direct Clinical Samples [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2019, 9: 351.
- [15] Graff K, Dominguez SR, Messacar K. Metagenomic Next-Generation Sequencing for Diagnosis of Pediatric Meningitis and Encephalitis: A Review [J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2021, 10 (Supplement_4): S78-S87.
- [16] Gan Z, Liu J, Wang Y, et al. Performance of Metagenomic Next-Generation Sequencing for the Diagnosis of Cryptococcal Meningitis in HIV-Negative Patients [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 831959.
- [17] 李建国, 齐惠军, 郭慧, 等. 正确的诊断源于科学的思维 [J]. 医学与哲学, 2019, 40(24): 19-23.

(收稿日期:2022-03-27)

(本文编辑:余晓曼)

Effect of exosomes derived from mouse renal tubular epithelial cells on inflammation response of septic kidney injury

Xu Zhiyu*, Zhu Yong, Tian Jia, Li Na, Song Hai. * Department of Critical Care Medicine, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570311, China

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of exosomes derived from mouse renal tubular epithelial cells(mRTEC-EXO) on inflammation response septic kidney injury. **Methods** mRTEC-EXO was prepared,the morphology of mRTEC-EXO was observed with transmission electron microscopy and its uptake by embryonic kidney(EK) cells with confocal microscopy. Eighty-four SPF mice were randomly divided into control group [normal saline (NS) was injected intraperitoneally], LPS group (LPS was injected intraperitoneally) and LPS + mRTEC-EXO group [LPS was injected intraperitoneally and mRTEC-EXO was injected through the tail vein], with 28 mice in each group. After NS intervention or 12 h after LPS intervention,12 mice in each group were randomly sacrificed. Fresh kidney tissue sections were collected and stained with HE and immunohistochemistry to observe the morphological changes of renal tubules and glomeruli,the infiltration degree of inflammatory cells and neutrophils in renal tubule interstitium. The remaining 16 mice in each group continue to observe 150 h,record its survival situation. The expression levels of CD9,CD63 and Calnexin in mRTEC-EXO and MPO,MDA,TNF- α and IL-1 β in kidney tissue of the 3 groups were detected by Western blotting. **Results** Western blotting results showed that the surface markers CD9 and CD63 of mRTEC-EXO were highly expressed,while the surface marker Calnexin was lowly expressed. The results of confocal microscopy showed that EK cells could actively take up mRTEC-EXO. The survival rate of mice in control group was higher than that in LPS group and LPS + mRTEC-EXO group,and the survival rate of mice in LPS + mRTEC-EXO group was higher than that in LPS group($P < 0.05$). Compared with the control group,the expression levels of TNF- α ,IL-1 β ,MDA and MPO in kidney tissues of mice in LPS group and LPS + mRTEC-EXO group were significantly increased; Compared with LPS group,the expression levels of TNF- α ,L-1 β ,MDA and MPO in LPS + mRTEC-EXO group were significantly decreased($P < 0.05$). Compared with the control group, the characteristics of inflammatory infiltration were significantly increased in LPS group and LPS + mRTEC-EXO group; Compared with LPS group,LPS + mRTEC-EXO group showed significantly lower inflammatory infiltration characteristics. **Conclusion** mRTEC-EXO inhibite neutrophils infiltration and reduce the inflammatory response to septic renal injury.

[Key words] Exosomes; Sepsis; Neutrophils; Infiltration; Renal injury; Inflammatory response

微生物感染及免疫失衡与化脓性疾病的发生密切相关,其内在机制尚未明确^[1-2]。相关研究表明,免疫细胞的持续组织浸润可触发细胞分泌囊泡的生物合成,从而导致细胞外囊泡包括外泌体(EXO)分泌增加^[3]。EXO是一种直径约为50~100 nm的囊泡。近年来,随着EXO介导组织修复作用的深入研究,发现有些EXO可进入细胞并通过刺激中性粒细胞从而抑制细胞炎症^[4-5]。然而,仍缺乏有关肾脏中EXO对脓毒症影响的研究证据。因此,本研究将探讨肾小管上皮细胞(mRTEC)来源外泌体(mRTEC-EXO)对脓毒症小鼠肾脏的炎症损伤和中性粒细胞浸润的影响。

材料与方 法

1. 材料:EXO分离试剂(美国Invitrogen 4478359)、杜氏改良培养基(DMEM)、脂多糖(LPS)均购于美国Sigma公司。胚胎肾(EK)细胞和mRTEC均购于美国模式培养物保藏所(ATCC)。兔抗-分化抗原簇(CD)9、CD63、钙连接蛋白(CANX)、髓过氧化物酶(MPO)的蛋白抗体均购于美国Abcam公司。

2. 方法

(1)制备mRTEC-EXO:mRTEC用DMEM常规培养。收集传代第4代mRTEC的培养上清液,转移至高

速离心管中,在4℃、2 000 g下离心30 min后取上清液1,转移至新的高速离心管中,加入EXO分离试剂(上清液1:分离试剂=2:1),于涡旋仪(美赛默飞世尔公司)上充分混合后,置于4℃冰箱中孵育过夜。次日在4℃、10 000 g下离心60 min,弃上清液,将其悬浮在4℃的100 μ l磷酸盐缓冲液(PBS)中作为EXO悬浮液,并保存在-80℃冰箱中,即为mRTEC-EXO。

(2)mRTEC-EXO的表征:按照透射电镜平台工作协议和指示使用透射电子显微镜观察EXO的形态并拍照。采用动态光散射法(DLS)测量EXO的粒径和电势。

(3)EK细胞与mRTEC-EXO共培养:室温下将EK细胞培养于添加10% PBS和1%抗生素的DMEM培养基中,湿度为95%,CO₂浓度为5%。将mRTEC-EXO用细胞膜红色荧光探针(DiI)染色30 min,用PBS洗涤,于10 000 g持续离心60 min后,将其与培养的1 $\times 10^4$ /ml的EK细胞共孵育1、2和4 h后用细胞核染色剂4',6-二脒基-2-苯基吡啶(DAPI)染色10 min,用PBS清洗后并通过共聚焦显微镜观测EXO是否被EK细胞摄取。

(4)动物分组:84只SPF C57BL/6小鼠购于海南医学院实验动物中心[使用许可证号:SYXK(琼)

2021-0013], 自由饮食适应性饲养 1 周后, 将其随机分为对照组[腹腔注射生理盐水(NS) 180 mg/kg]、LPS 组(腹腔注射 LPS 15 mg/kg)、LPS + mRTEC-EXO 组(腹腔注射 LPS 15 mg/kg 同时尾静脉注射 mRTEC-EXO 8 mg/kg), 每组 28 只。NS 注射后或 LPS 干预 12 h 后, 随机处死各组小鼠均 12 只并收集新鲜肾脏组织, 保存于 -80 °C 冰箱内。每组剩余的 16 只小鼠进行正常饮食、饮水饲养, 继续观察至 150 h, 记录每组小鼠存活情况。所有动物实验均获得我院动物伦理委员会审核批准。

(5) 小鼠肾脏炎症情况和中性粒细胞浸润情况: 使用 10% 的福尔马林固定小鼠肾脏组织, 经石蜡包埋, 并行常规切片, 厚度为 5 μm, 对切片使用 HE 及免疫组化染色, 观察肾小管、肾小球形态变化和肾小管间质炎性细胞浸润程度。用 MPO 表达水平评估中性粒细胞的浸润程度。

(6) 蛋白质免疫印迹法(Western blot)检测蛋白表达水平: 采用 Western blot 检测 mRTEC-EXO 中 EXO 阳性标志物(CD9 和 CD63)、EXO 阴性标志物(Calnexin) 及 3 组小鼠肾脏组织中 MPO、丙二醛(MDA)、肿瘤坏死因子(TNF)-α 和 IL-1β 的表达水平。

3. 统计学处理: 应用 GraphPad Prism 5 统计软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD-t 检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 组间比较采用 Log-Rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. EXO 的表征: 透射电子显微镜下 mRTEC-EXO 呈现圆形膜结构, mRTEC-EXO 是直径为 91.8 ~ 115.4 nm 的微囊泡(图 1A、B), 粒径分布的峰尺寸为 104.8 nm。EXO 的 Zeta 电势为 (-23.09 ± 2.90) mV。Western blot 结果显示, 与对照组比较, mRTEC-EXO 表面标记物 CD9 和 CD63 呈高表达, 而阴性标志物 Calnexin 呈低表达(图 2)。

2. EK 细胞对 mRTEC-EXO 的摄取情况: mRTEC-

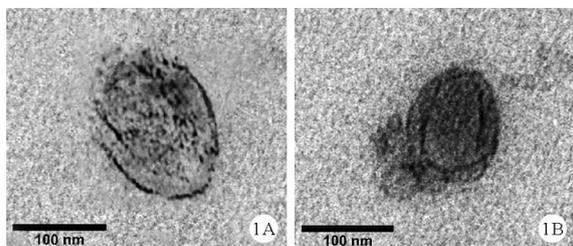


图 1 透射电子显微镜下的 mRTEC-EXO (×10 000)

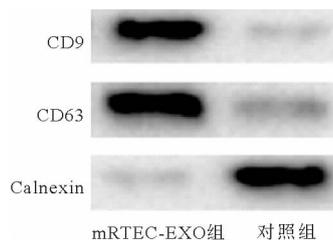


图 2 Western blot 检测小鼠肾脏组织中 CD9、CD63 及 Calnexin 的表达水平

EXO DiI 染色后呈绿色(图 3A), EK 细胞经 DAPI 染色后其细胞核呈蓝色(图 3B)。EK 细胞和 mRTEC-EXO 共培养后, 采用共聚焦显微镜观察结果显示, EK 细胞可主动摄取 mRTEC-EXO(图 3C)。

3. 3 组小鼠生存率比较: 对照组小鼠的生存率为 100%, LPS 组小鼠给药后 150 h 内生存率为 25.0%, 基本集中在 72 h 内死亡。LPS + mRTEC-EXO 组小鼠给药后 60 h 内无死亡, 生存率为 62.5%。对照组小鼠生存率均高于 LPS 组和 LPS + mRTEC-EXO 组, LPS + mRTEC-EXO 组生存率高于 LPS 组($P < 0.05$)。

4. 3 组小鼠肾脏组织中 TNF-α、IL-1β、MDA 表达水平比较: 3 组小鼠肾脏组织中 TNF-α、IL-1β、MDA 表达水平比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组比较, LPS 组和 LPS + mRTEC-EXO 组小鼠肾脏组织中 TNF-α、IL-1β 和 MDA 表达水平均明显升高; 与 LPS 组比较, LPS + mRTEC-EXO 组 TNF-α、IL-1β 和 MDA 表达水平均明显降低($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组小鼠肾脏组织中 TNF-α、IL-1β、MDA 表达水平比较($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	TNF-α	IL-1β	MDA
对照组	1.00 ± 0.15	1.00 ± 0.13	1.00 ± 0.09
LPS 组	2.21 ± 0.41 ^a	2.51 ± 0.66 ^a	1.83 ± 0.48 ^{ab}
LPS + mRTEC-EXO 组	1.59 ± 0.38 ^{ab}	1.94 ± 0.56 ^{ab}	1.52 ± 0.40 ^{ab}
P 值	0.006	0.012	0.001

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与 LPS 组比较, ^b $P < 0.05$

5. 3 组小鼠炎症情况比较: 与对照组比较, LPS 组及 LPS + mRTEC-EXO 组小鼠肾脏组织炎性细胞浸润特征明显增加; 与 LPS 组比较, LPS + mRTEC-EXO 组小鼠肾脏组织炎性细胞浸润特征明显降低。见图 4。

6. 3 组小鼠肾脏组织中 MPO 表达水平比较: 3 组小鼠肾脏组织中 MPO 表达水平比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组比较, LPS 组小鼠肾脏组织中 MPO 表达水平均明显升高, 与 LPS 组比较, LPS + mRTEC-EXO 组小鼠肾脏组织中 MPO 表达水平均明显降低($P < 0.05$)。见表 2、图 5、图 6。

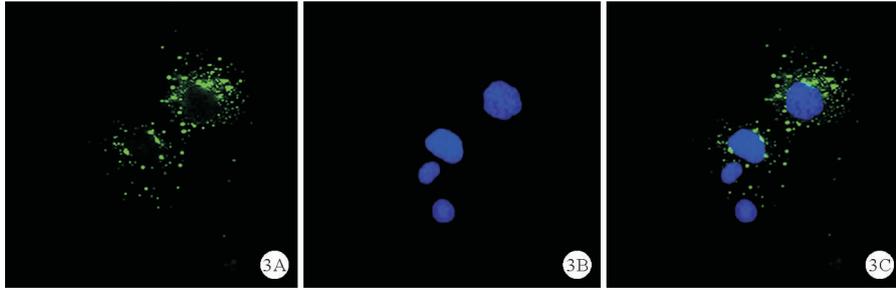


图 3 EK 细胞对 mRTEC-EXO 的摄取情况(A:mRTEC-EXO, DiI 染色;B:EK 细胞核, DAPI 染色;C:mRTEC-EXO 被 EK 细胞摄取, 合并 DiI 与 DAPI 染色; ×400)

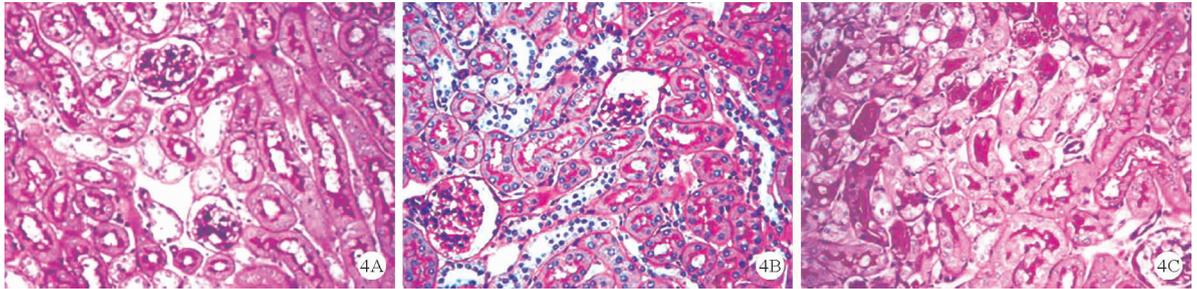


图 4 3 组小鼠肾脏组织病理检查结果(A:对照组;B:LPS 组;C:LPS + mRTEC-EXO 组;HE 染色, ×200)

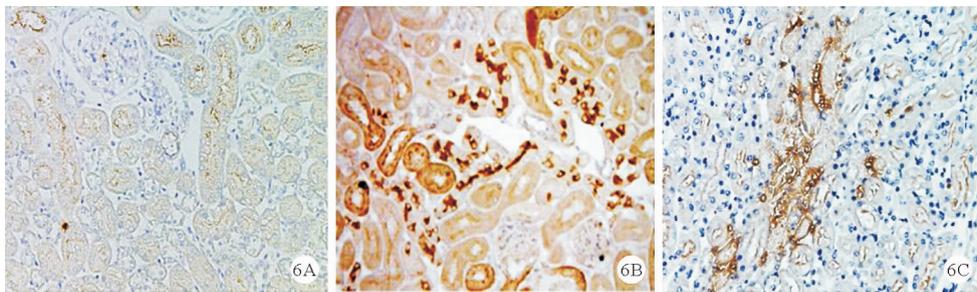


图 6 3 组小鼠肾脏组织 MPO 表达(A:对照组;B LPS 组;C:LPS + mRTEC-EXO 组;免疫组化染色, ×200)

表 2 3 组小鼠肾脏组织中 MPO 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	MPO (Western blot)	MPO (免疫组化法)
对照组	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
LPS 组	1.86 ± 0.04 ^a	2.89 ± 0.12 ^a
LPS + mRTEC-EXO 组	1.61 ± 0.13 ^{ab}	1.89 ± 0.09 ^{ab}
P 值	0.023	0.017

注:与对照组比较, ^a $P < 0.05$;与 LPS 组比较, ^b $P < 0.05$

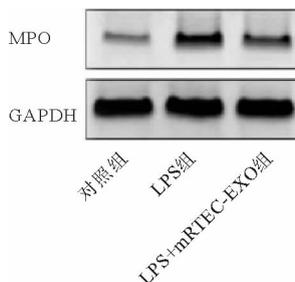


图 5 Western blot 检测 3 组小鼠肾脏组织中 MPO 的表达水平

讨 论

既往研究表明, LPS 腹腔注射 1 周内小鼠生存率由 100% 降低至 0% ~ 25%, 其中死亡多集中在 72 h 以内^[6-7]。本研究发现 LPS 组小鼠的 150 h 生存率降至 25.0%。而在 LPS 基础上静脉注射 mRTEC-EXO 后可明显改善小鼠生存率, 且 LPS + mRTEC-EXO 组和 LPS 组小鼠的生存率与对照组之间的差异有统计学意义, 说明 mRTEC-EXO 具有提高 LPS 诱导的脓毒症小鼠生存率的作用。

既往研究已证实功能损伤的器官数量与脓毒症的病死率之间密切相关^[8]。本研究病理染色结果也显示小鼠肾脏出现严重损伤和炎性细胞浸润; 而在 LPS 基础上使用 mRTEC-EXO 改善了小鼠脓毒症对肾脏组织的伤害作用, 说明 mRTEC-EXO 可能在改善脓毒症损伤中发挥积极作用。

为了探究 mRTEC-EXO 缓解肾脏组织伤害和炎症

浸润的原因,我们验证肾细胞对 EXO 的吸收效果,结果发现 mRTEC 分泌的 EXO 可被 EK 细胞良好摄取,表明肾脏组织可受肾小管细胞 EXO 影响从而减轻组织伤害。相关研究表明 EXO 水平升高与 TNF- α 和 IL-6 水平升高呈正相关,这表明 EXO 在脓毒症的炎症反应中扮演重要角色^[9]。TNF- α 和 IL-1 β 的释放是早期脓毒症的特征之一,其中 TNF- α 是炎症反应中的关键细胞因子,可由多种细胞(单核细胞、巨噬细胞等)释放,对于引发内毒素性休克具有重要意义;IL-1 β 作为炎症早期的另一重要细胞因子,可促进有毒代谢产物的产生,从而损伤组织、器官。已有研究显示降低这些炎症细胞因子的释放对于缓解脓毒症的进展、降低脓毒症患者及脓毒症动物模型的病死率具有重要意义^[10]。本研究中 mRTEC-EXO 抑制了 LPS 诱导后的 TNF- α 和 IL-1 β 水平升高。研究证实,LPS 增加了脓毒症小鼠血清的 EXO,但当使用 EXO 治疗后,LPS 诱导的 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 释放明显减少,表明 EXO 治疗不仅减少了脓毒症引起小鼠体内的炎症反应,还延长了生存率^[9]。MDA 是细胞膜脂质过氧化的终产物之一,可反映细胞膜脂质过氧化的程度及细胞的损伤程度^[11],本研究结果同样显示 LPS 联合 mRTEC-EXO 显著增加了小鼠的生存期,并降低了 MDA 的水平。上述结果表明,mRTEC-EXO 可能通过减弱细胞膜的脂质过氧化进而减缓细胞损伤。

在脓毒症发展过程中,多种重要脏器过度招募浸润中性粒细胞是导致脓毒症致死的重要原因之一^[12]。MPO 是一种由中性粒细胞在炎症过程中因吞噬作用而分泌的酶,既往研究中 MPO 常被用于反映中性粒细胞脏器浸润程度的指标^[13]。本研究中 LPS 促进了肾脏中 MPO 表达水平,而当 mRTEC-EXO 联合 LPS 时,MPO 的表达水平明显降低,表明 mRTEC-EXO 可抑制中性粒细胞大量浸润从而抑制脓毒症的进展。

在脓毒症的状态下,细菌可释放出大量的 LPS,进入血液后会迅速引起急性肾损伤。因此,本研究使用 LPS 诱发脓毒症,为确保脓毒症引起的远端器官(如肾脏)损伤的临床研究价值,在 LPS 诱导条件下一旦使用 mRTEC-EXO 处理小鼠,其病情恶化明显好转。因此推测 mRTEC-EXO 中携带的大量功能性蛋白或核酸是减缓小鼠肾脏炎症损伤加快的关键原因,因为已有大量研究证实 EXO 携带有功能性和抗病性遗传信息^[14-15]。因此,根据既往研究和本研究结果,我们认为对脓毒症小鼠持续促进肾小管上皮细胞 EXO 分泌

的措施,可能是减轻脓毒症晚期的免疫失调和远端肾脏损伤的有效策略。然而,仍需进一步设计体内外实验探究 mRTEC-EXO 抑制脓毒症促进炎症反应和中性粒细胞浸润的机制。

综上所述,脓毒症小鼠体内注射 mRTEC-EXO 可抑制肾脏炎症损伤和中性粒细胞浸润。因此,脓毒症进展过程中注射 mRTEC-EXO 可能是一种有效的治疗策略。

参 考 文 献

- [1] Asai N, Suematsu H, Sakanashi D, et al. A severe case of Streptococcal pyogenes empyema following influenza A infection [J]. BMC Pulm Med, 2019, 19(1): 25-36.
- [2] 王小军, 王海晶. 可溶性 CD14 亚型、白介素-6 和 C 反应蛋白对脓毒症休克预后的评估价值 [J]. 内科急危重症杂志, 2021, 27(1): 36-39.
- [3] Takahashi A, Okada R, Nagao K, et al. Exosomes maintain cellular homeostasis by excreting harmful DNA from cells [J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 15287-15299.
- [4] Yao Y, Chen R, Wang G, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells reverse EMT via TGF- β_1 /Smad pathway and promote repair of damaged endometrium [J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 225-238.
- [5] 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): 1-12.
- [6] 龙伟, 牟感恩, 张广慧, 等. 黑茶提取物对脓毒症模型小鼠的保护作用 [J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(4): 582-587.
- [7] 孙维强, 梁彦平, 李尧伟, 等. LPS 脓毒症模型小鼠腹腔巨噬细胞自噬标志物 LC3-II 表达的动态变化研究 [J]. 农垦医学, 2019, 41(5): 393-395.
- [8] Prescott HC, Angus DC. Enhancing Recovery From Sepsis: A Review [J]. JAMA, 2018, 319(1): 62-75.
- [9] Li ZG, Scott MJ, Brzóška T, et al. Lung epithelial cell-derived IL-25 negatively regulates LPS-induced exosome release from macrophages [J]. Mil Med Res, 2018, 5(1): 24-37.
- [10] Al Zoubi S, Chen J, Murphy C, et al. Linagliptin Attenuates the Cardiac Dysfunction Associated With Experimental Sepsis in Mice With Pre-existing Type 2 Diabetes by Inhibiting NF- κ B [J]. Front Immunol, 2018, 9(1): 2996-3015.
- [11] Rashmi KC, Harsha Raj M, Paul M, et al. A new pyrrole based small molecule from *Tinospora cordifolia* induces apoptosis in MDA-MB-231 breast cancer cells via ROS mediated mitochondrial damage and restoration of p53 activity [J]. Chem Biol Interact, 2019, 299(1): 120-130.
- [12] Schnoor M, García Ponce A, Vadillo E, et al. Actin dynamics in the regulation of endothelial barrier functions and neutrophil recruitment during endotoxemia and sepsis [J]. Cell Mol Life Sci, 2017, 74(11): 1985-1997.
- [13] Zeindler J, Angehrn F, Droeser R, et al. Infiltration by myeloperoxidase-positive neutrophils is an independent prognostic factor in breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2019, 177(3): 581-589.
- [14] Polakovicova I, Jerez S, Wichmann IA, et al. Role of microRNAs and Exosomes in *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr Virus Associated Gastric Cancers [J]. Front Microbiol, 2018, 9(1): 636-648.
- [15] Alipoor SD, Mortaz E, Tabarsi P, et al. Bovis Bacillus Calmette-Guerin (BCG) infection induces exosomal miRNA release by human macrophages [J]. J Transl Med, 2017, 15(1): 105116.

(收稿日期: 2022-03-08)

(本文编辑: 余晓曼)