

血小板外泌体在脓毒症免疫麻痹中的研究进展

刘元勋¹, 郭靖¹, 周建亮^{2*}

¹吉首大学医学院, 湖南 吉首

²吉首大学第四临床医学院, 湖南 怀化

收稿日期: 2024年2月27日; 录用日期: 2024年3月21日; 发布日期: 2024年3月27日

摘要

脓毒症是由于宿主在感染时出现免疫反应不足, 导致的脏器功能障碍的综合征。脓毒症发病机制尚不明确, 包括重负荷感染、免疫功能失调、血管内皮细胞受损等病理生理过程。充分的液体复苏、抗感染、器官功能支持作为脓毒症的非特异性的临床治疗, 患者常可幸免于早期感染, 但却因脓毒症持续存在或继发感染导致病情恶化(可能与脓毒症病程中出现的代偿性抗炎反应导致机体处于“免疫麻痹”状态相关), 在脓毒症的新药物研发上, 其中恢复免疫反应的药物可能是最有前途的。在抗肿瘤药物领域, 外泌体的免疫疗法非常显著。因此, 探索外泌体在脓毒症发展过程中的免疫麻痹机制, 尝试为后续研发脓毒症新的药物提供研究基础具有现实意义。本文就血小板外泌体在脓毒症免疫麻痹中的研究进展进行综述。

关键词

脓毒症, 免疫麻痹, 血小板外泌体

Research Progress of Platelet Exosomes in Sepsis Induced Immune Paralysis

Yuanxun Liu¹, Jing Guo¹, Jianliang Zhou^{2*}

¹Medical College of Jishou University, Jishou Hunan

²The Fourth Clinical College, Jishou University, Huaihua Hunan

Received: Feb. 27th, 2024; accepted: Mar. 21st, 2024; published: Mar. 27th, 2024

Abstract

Sepsis is a syndrome of organ dysfunction caused by insufficient immune response of the host during infection. The pathogenesis of sepsis is not yet clear, including pathological and physiological

*通讯作者。

文章引用: 刘元勋, 郭靖, 周建亮. 血小板外泌体在脓毒症免疫麻痹中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 1405-1411. DOI: 10.12677/acm.2024.143858

processes such as heavy load infection, immune dysfunction, and damage to vascular endothelial cells. Adequate fluid resuscitation, anti infection, and organ function support are non-specific clinical treatments for sepsis. Patients are often spared from early infection, but their condition worsens due to the persistent or secondary infection of sepsis (which may be related to compensatory anti-inflammatory reactions that occur during the course of sepsis, leading to immune paralysis). In the development of new drugs for sepsis, among them, drugs that restore immune response may be the most promising. In the field of anti-tumor drugs, the immunotherapy of extracellular vesicles is very significant. Therefore, exploring the immune paralysis mechanism of extracellular vesicles in the development of sepsis and attempting to provide a research basis for the subsequent development of new drugs for sepsis is of practical significance. This article reviews the research progress of platelet exosomes in sepsis induced immune paralysis.

Keywords

Sepsis, Immune Paralysis, Platelet Exosomes

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 脓毒症的病理生理

脓毒症是由感染引起的宿主免疫紊乱, 可导致多器官功能障碍综合征的一种疾病。以微生物毒素负荷过重、血流动力学改变及器官功能衰竭为主要表现。脓毒症的病理生理学过程与炎症风暴、氧化应激、血管内皮损伤密切相关[1]。脓毒症初期, 先天性免疫细胞(中性粒细胞、NK 细胞、树突状细胞(DC))和适应性免疫细胞(T 淋巴细胞、B 淋巴细胞)处于高应答状态, 从而引起促炎因子、抗炎因子、凝血因子等释放增加[2]。脓毒症治疗核心是控制潜在感染、稳定血流动力学、调节免疫反应。脓毒症发生与发展机制复杂, 近年来众多研究以脓毒症发生机制为治疗靶点做了大量研究, 尽管脓毒症治疗方案多元化, 但预后仍差, 治愈率无明显提高。

2. 脓毒症的免疫麻痹

2.1. 脓毒症对机体免疫细胞的影响

在脓毒症早期(24 小时内)白细胞迅速升高, 循环促炎细胞因子水平升高, 之后是淋巴细胞减少状态, 其特征是适应性免疫细胞以及先天性免疫细胞的数量显著减少[3]。淋巴细胞群特别容易受到细胞凋亡的影响, 细胞凋亡导致有效的抗原呈递细胞数量, 这会影响先天性和适应性免疫反应。首先, 在免疫反应方面, 过度的细胞凋亡会导致免疫细胞的大量耗竭。例如, 巨噬细胞和 NK 细胞的耗竭会减少微生物清除, 这会导致长期的炎症反应[4]。第二个是免疫细胞不受控制的凋亡导致具有抗炎特性的免疫耐受性, 在细胞凋亡过程中, 促炎细胞因子的释放受到抑制, 但抗炎因子的分泌被激活, 表明从辅助性 T 细胞因子 1 型(Th1)向 Th2 细胞因子产生的转变, 脓毒症诱导的免疫细胞功能和数量变化导致淋巴细胞减少, 并伴有免疫麻痹的进展[5]。在淋巴细胞减少阶段未能使细胞数量正常化与死亡率增加有关: 与非幸存者相比, 幸存者的中位绝对淋巴细胞计数更高[1.1 个细胞/ $\mu\text{l} \times 10^3$ (IQR 0.7, 1.5) vs 0.7 细胞/ $\mu\text{l} \times 10^3$ (IQR 0.5, 1.0)], 而且淋巴细胞绝对计数与 28 天死亡率显著相关($p = 0.009$), 校正比值比为 0.68 (95% CI 0.51, 0.91) [6]。从脓毒症中恢复的患者会处于免疫麻痹的长期免疫功能障碍状态[7]。

2.2. 免疫麻痹

免疫麻痹状态的特征是先天性和适应性免疫细胞的功能降低, 病原体免疫应答减弱, 控制新发感染和抑癌能力降低[8]。免疫细胞的异常耗竭及免疫应答刺激减弱是造成机体免疫麻痹的重要原因。在免疫麻痹期间, 释放促炎细胞因子的细胞能力受损, 继而增加了凋亡性免疫细胞的比例。在脓毒症患者中, 通过细胞凋亡丢失的大多数细胞是淋巴细胞, 并且低绝对淋巴细胞计数被证明与死亡率相关[9]。脓毒症诱导的免疫麻痹使患者无法避免后续发生机会性细菌或真菌的继发感染。这与绝大多数脓毒症患者可幸免于前期的过度炎症反应, 而是会死于免疫抑制状态下的其他感染的猜想一致[10]。免疫麻痹的发展几乎与促炎反应同时开始。几项观察性发现进一步说明了免疫麻痹的临床相关性: 1) 在死于脓毒症中的患者中, 在接受抗生素治疗超过 1 周的 70 例患者中, 有 63 例(89%)观察到持续的脓毒症病灶; 2) 在脓毒症晚期, 机会性细菌引起的感染从 9%增加到 18%, 念珠菌感染从 13%增加到 30% (35); 3) 在 43%的危重患者中发现潜伏病毒的再激活。有趣的是, 阳性病毒 PCR 结果的检出率随着 ICU 住院时间的增加而增加, 并且与真菌和机会性细菌感染的发展有关[11]。近年来的观点指出, 脓毒症诱导的免疫麻痹占脓毒症相关死亡的大多数。

2.2.1. 免疫麻痹下的先天性免疫细胞

由于先天性免疫细胞在初始病原体识别和反应以及适应性免疫反应的协调中发挥着重要作用, 因此它们的缺陷极大地影响了整体免疫健康。RNA 测序显示, 脓毒症患者的单核细胞中多种免疫应答通路下调[12]; 脓毒症患者的单核细胞抑制性配体 PD-L1 表达增加、HLA-DR 表达降低[13]。单核细胞/巨噬细胞上的 PD-1 表达的增加已被证明会影响细菌清除、HLA-DR 表达下降会降低单核细胞/巨噬细胞呈递抗原, 从而引发 B 细胞和 T 细胞反应的能力[14]。此外, 树突状细胞的产生细胞因子(例如 IFN- γ)以响应 TLR 刺激(使病原体攻击的能力降低), 从而抑制 T 细胞免疫应答[15]。综上所述, 脓毒症后先天免疫细胞的缺陷通过先天性抗菌活性降低和刺激适应性免疫反应的能力降低是导致免疫麻痹的重要原因之一。

2.2.2. 免疫麻痹下的适应性免疫细胞

除了多种先天免疫细胞群的定量和定性改变外, T 细胞的细胞内在缺陷在脓毒症免疫麻痹状态下也持续存在[16]。其中, 淋巴细胞抗击外来病原体的能力降低, 这又许多原因: 1) 淋巴细胞耗竭引起的无反应适应性免疫反应, 在病原体感染中, 持久性抗原和炎症因子的刺激下 T 细胞逐渐衰竭[17]。2) 抗原呈递活性的抑制, 在脓毒症中, 人白细胞抗原 DR 同种型(HLA-DR)在抗原呈递细胞(APC)上的表达降低[18]。3) 调节性 T 细胞和髓源性抑制细胞(MDSC)群体的扩增, 调节性 T 细胞通常通过抑制自身反应性效应 T 细胞的活化来维持自我耐受, 在生理条件下预防自身免疫性疾病。在脓毒症期间, 调节性 T 细胞异常活化, 并通过抑制效应 T 细胞产生病理性免疫抑制[19]。MDSC 可抑制抗原特异性 CD4⁺和 CD8⁺ T 淋巴细胞活化[20]。综上所述, 脓毒症后适应性免疫细胞的缺陷通过免疫应答减弱、抗原呈递能力低下及细胞免疫抑制也是导致免疫麻痹的重要原因。

2.2.3. 缓解脓毒症诱导的免疫麻痹的临床实验

由于淋巴细胞减少和功能缺陷, 缓解脓毒症诱导的免疫麻痹的疗法侧重于减少细胞死亡、增加存活细胞的数量以及恢复这些细胞的功能。通过表达抗凋亡分子 Bcl-2 或抑制半胱天冬酶来阻断细胞凋亡的初步实验显示, 脓症患者具有明显的生存益处[21]。然而, 由于半胱天冬酶对其他细胞过程的重要性以及难以确定提供临床益处的剂量和给药时机, 使用它治疗脓毒症的想法戛然而止。正因为如此, 目前最有前途的策略涉及具有 γc 受体依赖性细胞因子的单一或联合疗法以及抑制分子的阻断, 这两者都有可能增加细胞数量和恢复细胞功能。常见的 γc 细胞因子有 IL-2、IL-7 和 IL-15, 可促进幼稚、效应和记忆 CD4

和 CD8T 细胞的存活[22]。其中 IL-7 的治疗给药效果良好, 并有望改善脓毒症患者的免疫麻痹, IL-7 给药可提高 T 细胞存活率和恢复 T 细胞的代谢缺陷。最近的临床试验结果表明, IL-7 给药在脓毒症患者中效果良好, 表现在 CD4 和 CD8T 细胞的数量和功能得到恢复[23]。这种基于免疫的疗法应该对许多细菌和真菌病原体具有广泛的抗击作用。由此可知, 免疫麻痹的调节是治疗脓毒症的有效途径之一。

3. 外泌体

3.1. 外泌体的概述

外泌体是体内衍生的囊泡, 携带蛋白质、脂质和遗传物质, 促进细胞间通讯。外泌体广泛存在于多种体液中, 其结构高度复杂, 在许多细胞信号转导通路中发挥着举足轻重的作用。其在体细胞上具有特殊表面标记蛋白, 如 CD63、CD81、TSG101 等。机体绝大部分细胞都可以分泌外泌体(血小板、干细胞等)[24]。

3.2. 血浆外泌体

近年来, 外泌体作为炎症标志物在肿瘤与心血管疾病被广泛研究, 它在炎症反应中起重要作用。此外, 外泌体带来了炎症因子, 包括 IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-12、IL-15、IL-17、TNF- α 和 IFN- γ , 促进炎症细胞的迁移并导致组织损伤, 被证明与脓毒症的病理生理学有关。除了与炎症过程有关外, 外泌体还与脓毒症的器官功能障碍有关, 影响 NADPH 氧化酶活性产生超氧化物, NO 和过氧亚硝酸盐诱导 EC 的 caspase-3 活化和凋亡, 引起脓毒症心肌病[25]。此外, 外泌体的数量与血肌酐呈负相关, 这可能与脓毒症相关的肾功能损害有关[26]。Im 等研究评估了脓症患者血浆外泌体的总体水平, 并评估了外泌体水平是否与器官衰竭和死亡率相关, 其研究观察到脓毒症和感染性休克组外泌水平较对照组明显升高, 通过队列研究观察到总体外泌体水平与序贯器官衰竭(SOFA)评分之间存在正线性关系, 血浆外泌体水平升高与器官衰竭的严重程度相关, 并可与脓毒症患者的死亡率相关[27]。另有研究发现, 其在脓毒症时发挥了明显的促进炎症细胞聚集的作用。在 Chang 等人的一项研究中, 在脓毒症的小鼠模型中, 来自健康人的脂肪来源的间充质干细胞来源的外泌体减少了小鼠的全身炎症并提高它的存活率, 这表明外泌体可能与脓毒症的炎症反应相关[28]。

3.3. 血小板外泌体-T 细胞在脓毒症免疫抑制中的功能

炎症反应和凝血激活是宿主防御感染的两个重要反应, 其中, 血小板扮演者重要的角色, 血小板来源的外泌体约占血浆中外泌体的 70%, 介导了凝血激活、促炎反应、血管内皮受损等病理生理过程[29]。在发生脓毒症的人和小鼠血小板以及在 IFN- γ 和 LPS 刺激的巨核细胞中, 血小板 MHC-I 的表达显著增加, 且 MHC-I 的上调有效增加了抗原特异性与 CD8⁺ T 细胞相互作用的方式[30]。研究显示, 富含 IL-12 和 IL-4 的血浆外泌体有效促进了脓毒症中晚期辅助性 T 细胞的分化, 外泌体中的生长因子 GM-CSF 可增强 T 细胞的增殖能力[31]。相反, 血浆来源的外泌体也会导致免疫抑制, 携带 MHC-II 和 CD11b 的血小板外泌体可部分通过 Fas/FasL 依赖性途径抑制抗原特异性免疫反应[32]。因此, 血小板与 T 细胞的相互作用在脓毒症免疫抑制中有着重要的作用。

3.4. 血小板外泌体携带 PD-L1 所发挥的功能

近年来, 针对肿瘤浸润性 T 淋巴细胞中的程序性死亡受体 1/程序性死亡受体 - 配体 1 (PD-1/PD-L) 通路的治疗在癌症免疫治疗领域成绩斐然, 而脓毒症中的免疫麻痹同样涉及 T 淋巴细胞的耗竭[33]。有研究针对脓症患者脾脏中的 T 细胞检测发现, T 细胞在持续的抗原和炎症信号刺激下逐渐耗竭, 而 PD-1

在 T 细胞、巨噬细胞和内皮细胞中却显著上调[34]。来源于血小板的外泌体是携带多种分子的脂囊体，在脓毒症期间会引起炎症和心肌功能障碍[35]。而外泌体携带的 PD-L1 似乎对 T 细胞上的 PD-1 与外泌体 PD-L1 相互作用的 PD-L1 抗体阻断剂具有一定的抗性[36]。另有研究显示，在脓毒症患者的血浆外泌体中，PD-L1 和 PD-L2 的协同可促进外泌体和淋巴细胞的结合，并通过 PD-1 传递的负信号抑制 T 细胞的活化[37]。这提示我们，血小板外泌体携带的 PD-L1 可能是调节 T 细胞活化以及形成脓毒症免疫麻痹效应的重要途径。另一方面，血小板外泌体还通过携带高迁移率组蛋白 1 促进感染性休克期间中性粒细胞胞外诱捕网的形成[38]。过度形成的 NETs 通过与血小板的相互作用促进凝血状态的加重，进一步导致炎症因子的产生[39]。在肿瘤研究中抑制 NET 会通过增加 CD8⁺ T 细胞浸润和细胞毒性，进而抑制抗 PD-1 阻断剂的活性[40]。更有最新研究显示，aspase-11/GSDMD 通路的激活，抑制了脓毒症期间中性粒细胞的 NET 释放，有效抑制了脓毒症导致的多器官功能衰竭，并提升了小鼠的存活率[41]。提示我们，血小板外泌体可通过促进 NET 的形成抑制 CD8⁺ T 细胞浸润，形成脓毒症免疫麻痹效应。

4. 讨论

脓毒症疾病进展过程中免疫细胞的凋亡和炎症因子分泌紊乱导致的免疫麻痹是大多数患者死亡的主要原因。研究表明，刺激 T 淋巴细胞的增殖和成熟，可通过恢复循环血 CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞绝对数量，有效降低脓毒症患者的存活率。在脓毒症患者的血浆外泌体中，PD-L1 和 PD-L2 的协同可促进外泌体和淋巴细胞的结合，并通过 PD-1 传递的负信号抑制 T 细胞的活化。另一方面，血小板外泌体还将通过 HMGB1 促进感染性休克期间 NET 的形成。而抑制 NET 会通过增加 CD8⁺ T 细胞浸润和细胞毒性。在抗肿瘤领域大放异彩的外泌体，是否在脓毒症中也能惊艳四座呢，其如何通过某些通路影响机体的免疫麻痹状态，仍需进一步研究。

基金项目

2023 年度湖南省自然科学基金项目(2023JJ50448)。

参考文献

- [1] Rehn, M., Chew, M.-S., Olkkola, K.-T., *et al.* (2021) Clinical Practice Guideline on the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children: Endorsement by the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **65**, 1365-1366. <https://doi.org/10.1111/aas.13958>
- [2] 姚磊, 王义新. 脓症患者炎症因子与序贯器官衰竭评估评分水平的关系及对预后的预测价值[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2023, 7(6): 32-35.
- [3] Martin, M.-D., Badovinac, V.-P. and Griffith, T.-S. (2020) CD4 T Cell Responses and the Sepsis-Induced Immunoparalysis State. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article No. 1364. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01364>
- [4] Chiche, L., Forel, J.-M., Thomas, G., *et al.* (2012) Interferon-Gamma Production by Natural Killer Cells and Cytomegalovirus in Critically Ill Patients. *Critical Care Medicine*, **40**, 3162-3169. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318260c90e>
- [5] Henson, P.-M. and Bratton, D.-L. (2013) Antiinflammatory Effects of Apoptotic Cells. *Journal of Clinical Investigation*, **123**, 2773-2774. <https://doi.org/10.1172/JCI69344>
- [6] Drewry, A.-M., Samra, N., Skrupky, L.-P., *et al.* (2014) Persistent Lymphopenia after Diagnosis of Sepsis Predicts Mortality. *Shock*, **42**, 383-391. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000234>
- [7] Donnelly, J.-P., Hohmann, S.-F. and Wang, H.-E. (2015) Unplanned Readmissions after Hospitalization for Severe Sepsis at Academic Medical Center-Affiliated Hospitals. *Critical Care Medicine*, **43**, 1916-1927. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001147>
- [8] Jensen, I.-J., Sjaastad, F.-V., Griffith, T.-S., *et al.* (2018) Sepsis-Induced T Cell Immunoparalysis: The Ins and Outs of Impaired T Cell Immunity. *The Journal of Immunology*, **200**, 1543-1553. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701618>
- [9] Faix, J.-D. (2013) Biomarkers of Sepsis. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, **50**, 23-36.

- <https://doi.org/10.3109/10408363.2013.764490>
- [10] Walton, A.-H., Muenzer, J.-T., Rasche, D., *et al.* (2014) Reactivation of Multiple Viruses in Patients with Sepsis. *PLOS ONE*, **9**, E98819. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098819>
- [11] Hohlstein, P., Gussen, H., Bartneck, M., *et al.* (2019) Prognostic Relevance of Altered Lymphocyte Subpopulations in Critical Illness and Sepsis. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, Article No. 353. <https://doi.org/10.3390/jcm8030353>
- [12] Washburn, M.-L., Wang, Z., Walton, A.-H., *et al.* (2019) T Cell- and Monocyte-Specific RNA-Sequencing Analysis in Septic and Nonseptic Critically Ill Patients and in Patients with Cancer. *The Journal of Immunology*, **203**, 1897-1908. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900560>
- [13] Gossez, M., Rimmelé, T., Andrieu, T., *et al.* (2018) Proof of Concept Study of Mass Cytometry in Septic Shock Patients Reveals Novel Immune Alterations. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 17296. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35932-0>
- [14] Shubin, N.-J., Chung, C.-S., Heffernan, D.-S., *et al.* (2012) BTLA Expression Contributes to Septic Morbidity and Mortality by Inducing Innate Inflammatory Cell Dysfunction. *Journal of Leukocyte Biology*, **92**, 593-603. <https://doi.org/10.1189/jlb.1211641>
- [15] Mohr, A., Polz, J., Martin, E.-M., *et al.* (2012) Sepsis Leads to a Reduced Antigen-Specific Primary Antibody Response. *European Journal of Immunology*, **42**, 341-352. <https://doi.org/10.1002/eji.201141692>
- [16] Potschke, C., Kessler, W., Maier, S., *et al.* (2013) Experimental Sepsis Impairs Humoral Memory in Mice. *PLOS ONE*, **8**, E81752. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081752>
- [17] Wherry, E.-J. and Kurachi, M. (2015) Molecular and Cellular Insights into T Cell Exhaustion. *Nature Reviews Immunology*, **15**, 486-499. <https://doi.org/10.1038/nri3862>
- [18] Darkwah, S., Nago, N., Appiah, M.-G., *et al.* (2019) Differential Roles of Dendritic Cells in Expanding CD4 T Cells in Sepsis. *Biomedicines*, **7**, Article No. 52. <https://doi.org/10.3390/biomedicines7030052>
- [19] Venet, F., Pachot, A., Debard, A.-L., *et al.* (2006) Human CD4+CD25+ Regulatory T Lymphocytes Inhibit Lipopolysaccharide-Induced Monocyte Survival through a Fas/Fas Ligand-Dependent Mechanism. *The Journal of Immunology*, **177**, 6540-6547. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.9.6540>
- [20] Cuenca, A.-G., Delano, M.-J., Kelly-Scumpia, K.-M., *et al.* (2011) A Paradoxical Role for Myeloid-Derived Suppressor Cells in Sepsis and Trauma. *Molecular Medicine*, **17**, 281-292. <https://doi.org/10.2119/molmed.2010.00178>
- [21] Wesche-Soldato, D.-E., Chung, C.-S., Lomas-Neira, J., *et al.* (2005) *In Vivo* Delivery of Caspase-8 or Fas siRNA Improves the Survival of Septic Mice. *Blood*, **106**, 2295-2301. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-10-4086>
- [22] Patil, N.-K., Luan, L., Bohannon, J.-K., *et al.* (2016) IL-15 Superagonist Expands MCD8+ T, NK and NKT Cells after Burn Injury but Fails to Improve Outcome during Burn Wound Infection. *PLOS ONE*, **11**, E0148452. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148452>
- [23] Venet, F., Demaret, J., Blaise, B.-J., *et al.* (2017) IL-7 Restores T Lymphocyte Immunometabolic Failure in Septic Shock Patients through mTOR Activation. *The Journal of Immunology*, **199**, 1606-1615. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700127>
- [24] 陶冬连, 邓珊, 胡越, 等. 血小板外泌体在动脉粥样硬化血栓形成中的作用[J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(3): 975-978.
- [25] Janiszewski, M., Do Carmo, A.O., Pedro, M.-A., *et al.* (2004) Platelet-Derived Exosomes of Septic Individuals Possess Proapoptotic NAD(P)H Oxidase Activity: A Novel Vascular Redox Pathway. *Critical Care Medicine*, **32**, 818-825. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000114829.17746.19>
- [26] Tokes-Fuzesi, M., Woth, G., Ernyey, B., *et al.* (2013) Microparticles and Acute Renal Dysfunction in Septic Patients. *Journal of Critical Care*, **28**, 141-147. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.05.006>
- [27] Im, Y., Yoo, H., Lee, J.-Y., *et al.* (2020) Association of Plasma Exosomes with Severity of Organ Failure and Mortality in Patients with Sepsis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 9439-9445. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15606>
- [28] Rajan, T.-S., Giacoppo, S., Trubiani, O., *et al.* (2016) Conditioned Medium of Periodontal Ligament Mesenchymal Stem Cells Exert Anti-Inflammatory Effects in Lipopolysaccharide-Activated Mouse Motoneurons. *Experimental Cell Research*, **349**, 152-161. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2016.10.008>
- [29] Iba, T. and Levy, J.-H. (2018) Inflammation and Thrombosis: Roles of Neutrophils, Platelets and Endothelial Cells and Their Interactions in Thrombus Formation during Sepsis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **16**, 231-241. <https://doi.org/10.1111/jth.13911>
- [30] Guo, L., Shen, S., Rowley, J.-W., *et al.* (2021) Platelet MHC Class I Mediates CD8+ T-Cell Suppression during Sepsis. *Blood*, **138**, 401-416. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008958>
- [31] Gao, K., Jin, J., Huang, C., *et al.* (2019) Exosomes Derived from Septic Mouse Serum Modulate Immune Responses

- via Exosome-Associated Cytokines. *Frontiers in Immunology*, **2019**, Article ID: 101560. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01560>
- [32] Kim, S.-H., Bianco, N.-R., Shufesky, W.-J., *et al.* (2007) MHC Class II+ Exosomes in Plasma Suppress Inflammation in an Antigen-Specific and Fas Ligand/Fas-Dependent Manner. *The Journal of Immunology*, **179**, 2235-2241. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.4.2235>
- [33] Nakamori, Y., Park, E.-J. and Shimaoka, M. (2020) Immune Deregulation in Sepsis and Septic Shock: Reversing Immune Paralysis by Targeting PD-1/PD-L1 Pathway. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 624279. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.624279>
- [34] Boomer, J.-S., To, K., Chang, K.-C., *et al.* (2011) Immunosuppression in Patients Who Die of Sepsis and Multiple Organ Failure. *JAMA*, **306**, 2594-2605. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1829>
- [35] Monteiro, V.V.S., Reis, J.-F., De Souza Gomes, R., *et al.* (2017) Dual Behavior of Exosomes in Septic Cardiomyopathy. In: Xiao, J.J. and Cretoiu, S., Eds., *Exosomes in Cardiovascular Diseases*, Springer, Berlin, 101-112. https://doi.org/10.1007/978-981-10-4397-0_7
- [36] Cordonnier, M., Nardin, C., Chanteloup, G., *et al.* (2020) Tracking the Evolution of Circulating Exosomal-PD-L1 to Monitor Melanoma Patients. *Journal of Extracellular Vesicles*, **9**, Article ID: 1710899. <https://doi.org/10.1080/20013078.2019.1710899>
- [37] Kawamoto, E., Masui-Ito, A., Eguchi, A., *et al.* (2019) Integrin and PD-1 Ligand Expression on Circulating Extracellular Vesicles in Systemic Inflammatory Response Syndrome and Sepsis. *Shock*, **52**, 13-22. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001228>
- [38] Jiao, Y., Li, W., Wang, W., *et al.* (2020) Platelet-Derived Exosomes Promote Neutrophil Extracellular Trap Formation during Septic Shock. *Critical Care*, **24**, Article No. 380. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03082-3>
- [39] Gierlikowska, B., Stachura, A., Gierlikowski, W., *et al.* (2022) The Impact of Cytokines on Neutrophils' Phagocytosis and NET Formation during Sepsis—A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 5076. <https://doi.org/10.3390/ijms23095076>
- [40] Kaltenmeier, C., Yazdani, H.-O., Morder, K., *et al.* (2021) Neutrophil Extracellular Traps Promote T Cell Exhaustion in the Tumor Microenvironment. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 785222. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.785222>
- [41] Silva, C.M.S., Wanderley, C.W.S., Veras, F.-P., *et al.* (2021) Gasdermin D Inhibition Prevents Multiple Organ Dysfunction during Sepsis by Blocking NET Formation. *Blood*, **138**, 2702-2713. <https://doi.org/10.1182/blood.2021011525>