

· 综述 ·

外泌体治疗新生儿坏死性小肠结肠炎的研究进展



全文二维码

朱乐道¹ 陈杨² 周令² 任锋²¹ 汕头大学医学院, 汕头 515000; ² 深圳市儿童医院普外一科, 深圳 518038

通信作者: 任锋, Email: renfeng2000@sohu.com

【摘要】 坏死性小肠结肠炎 (necrotizing enterocolitis, NEC) 是新生儿胃肠疾病中严重疾病之一。尽管目前已经有了多种治疗方法, 但 NEC 的发病率及严重并发症的发生率仍然是困扰临床医师的难题。近年来, 外泌体作为一种全新的无细胞疗法, 其治疗 NEC 的潜能正逐渐被挖掘出来。本文阐述外泌体的特征以及外泌体治疗 NEC 的研究进展, 以期 NEC 的治疗提供新的参考。

【关键词】 小肠结肠炎, 坏死性; 外泌体; 婴儿, 新生

基金项目: 深圳市医学重点学科 (2020-2024-SZ XK035)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202211007-017

Research advances of exosomes in the treatment of neonatal necrotizing enterocolitis

Zhu Ledao¹, Chen Yang², Zhou Ling², Ren Feng²¹ Shantou University Medical College, Shantou 515000, China; ² Department I of General Surgery, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518038, China

Corresponding author: Ren Feng, Email: renfeng2000@sohu.com

【Abstract】 Necrotizing enterocolitis (NEC) is one of the most serious gastrointestinal diseases in neonates. Although many treatment methods have been developed for NEC, its incidence rate and serious complications show no significant reduction. Therefore developing new treatment of NEC have remained hotspots. Recently using exosomes as a cell-free treatment attracted growing attention. The characteristics and the latest advances of exosomes in the treatment of NEC were comprehensively reviewed as references for clinical practices.

【Key words】 Enterocolitis, Necrotizing; Exosomes; Infant, Newborn

Fund program: Shenzhen Municipal High-level Clinical Key Specialties (2020-2024-SZ XK035)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202211007-017

坏死性小肠结肠炎 (necrotizing enterocolitis, NEC) 是新生儿胃肠疾病中最严重、死亡率和后遗症发生率较高的疾病之一。虽然医学上对于该病的病因、发病机制、诊断及治疗进行了大量研究, 但大多围绕禁食、胃肠减压、抗感染、调节肠道菌群等保守治疗或手术治疗策略进行。目前, 虽然早产儿存活率提高, 但存活下来的早产儿肠道发育不成熟以致 NEC 总体发病率和需手术治疗的比基本没有变化, NEC 患儿后遗症的发生率亦未得到明显改善, NEC 仍然缺乏具有突破性进展的治疗手段^[1]。近年研究显示, 干细胞治疗是 NEC 的一种有前景的治疗方式, 在肠道功能受损或炎症刺激下, 通过促炎介质的趋化作用, 干细胞可选择性转移至受损组织进行替换和修复^[2-3]。然而干细胞的致瘤性、免疫原性缺点, 可能引发伦理及法律方面相关问题, 给干细胞治疗 NEC 的研究带来阻碍^[4]。外泌体用于组织受损和修复, 既具有干细胞的生物效能, 又具有稳定的膜结构、良好的生物相容性、

低免疫原性, 而无异常增殖, 为未来 NEC 的治疗提供了新的契机。本文综述外泌体的结构组成、发生、来源, 以及目前关于不同来源外泌体治疗 NEC 的最新研究进展, 以期 NEC 的治疗提供新的思路。

一、外泌体的结构组成、发生及来源

外泌体是一种由多囊泡小体 (multivesicular body, MVB) 与细胞膜融合后, 释放到细胞外基质的细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs)。外泌体直径 30 ~ 150 nm, 是具有脂质双分子层的膜结构, 膜表面富含四次跨膜蛋白 (如 CD9、CD63 及 CD81)、转膜蛋白 (如 PDGFR、PTGFRN) 和整合素等蛋白质以及脂类分子^[5-6]。外泌体内部含有蛋白质、DNA、RNA、氨基酸以及其他代谢产物^[7]。

外泌体起源于细胞的内吞作用, 由细胞质的质膜内陷形成早期内体, 然后逐步发育成晚期内体, 晚期内体向内进一步出芽, 逐渐形成 MVB, 外泌体在其中发育成熟; 随着 MVB

向细胞膜移动,与细胞膜融合之后将外泌体释放到细胞外,最终通过循环系统到达其他细胞与组织,产生远程调控作用^[8]。外泌体的来源非常广泛,几乎所有类型的细胞均能分泌外泌体。间充质干细胞来源的外泌体对多种疾病具有显著的治疗潜能^[9]。人胚胎肾细胞系(HEK293 细胞)来源的外泌体可以进行基因工程改造,用于肿瘤治疗^[10]。另外,通过挤压方法,红细胞经过 200 纳米以下的纳米孔,可以产生大量外泌体,这也是外泌体来源的重要途径^[11]。同时,人体中的体液和组织液中也存在外泌体,研究发现,体液外泌体中的一些蛋白和 miRNA 分子可以用于特定疾病的诊断^[12]。

二、不同来源外泌体治疗 NEC

(一) 母乳来源的外泌体

目前研究已经证实,母乳中的乳铁蛋白、低聚糖、乳酸杆菌等成分在改善新生儿肠道的完整性和免疫功能方面发挥着重要作用。Altobelli 等^[13]研究表明,相比配方奶喂养的患儿,母乳喂养的患儿罹患 NEC 的风险降低,且母乳对于 NEC 的发展具有保护作用。此外,新生儿坏死性小肠结肠炎临床诊疗指南(2020)也明确推荐了母乳喂养,如果缺乏母乳则采用捐赠的母乳喂养,同样也能降低 NEC 的发病风险^[14]。但目前母乳喂养降低 NEC 发生率的保护性机制尚不明确,需要进一步分析母乳的成分,探讨其成分的生理功能。

在 NEC 的病理生理过程中,肠道发育不成熟和炎症反应是重要的发病机制。因此,抑制炎症反应能够有效抑制 NEC。Reif 等^[15]研究发现,乳源性外泌体以 miR-148a-3p 依赖性方式促进胎儿肠上皮细胞(intestinal epithelial cell, IEC)的增殖,并在小鼠结肠炎模型中抑制白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) α 等炎症因子的表达,加强对肠道的保护。有学者在大鼠肠炎模型中发现,乳源性外泌体可上调 Lgr5 的表达,进一步激活 IEC,进而抑制了 NEC 的进展^[16]。Gao 等^[17]观察到外泌体可以抑制脂多糖对 TLR4 和 TNF α 的上调,相对于过渡期和成熟期母乳,初乳中外泌体在减少炎症细胞因子方面效果最佳。此外,在早产儿中,黏液缺乏被认为是 NEC 患儿肠道损伤的原因之一^[18]。有研究发现,在 NEC 动物模型中,肠黏膜的杯状细胞明显减少,而通过外泌体可以上调杯状细胞中黏蛋白 2 和三叶因子的表达,促进杯状细胞和黏液生成,增强肠黏膜屏障功能,从而减轻 NEC 的严重程度^[19]。另外,氧化应激损伤也是早产儿 NEC 的促进因素,经过乳源性外泌体处理的 IEC,可以上调 Axin2、c-Myc、Cyclin D1 基因的表达,而这些基因是肠道干细胞刺激胎儿 IEC 成熟的重要分子^[20-22]。IL-6 和髓过氧化物酶等促炎介质也在 NEC 的病情进展中承担着重要角色,Miyake 等^[23]在 NEC 小鼠模型中发现,乳源性外泌体可抑制 IL-6 的表达,同时抑制髓过氧化物酶的活性,提示外泌体能够抵抗 NEC 对肠道的损伤。综上,乳源性外泌体在阻止 NEC 病理生理过程及促进肠道恢复的过程中具有较好的应用前景。

(二) 干细胞来源的外泌体

干细胞也是外泌体的重要来源之一。研究显示,干细胞

来源的外泌体治疗 NEC 有较好的效果。O'Connell 等^[24]通过向 NEC 小鼠模型注射人羊水来源的干细胞外泌体,其肠道炎症因子 IL-6 和 TNF- α 的表达显著降低;同时,肠道干细胞标志物 Lgr5 和细胞增殖标志物 Ki67 显著高表达,表明羊水来源的干细胞外泌体对小鼠 NEC 具有良好的治疗效果。Rager 等^[25]研究了骨髓间充质干细胞(bone marrow-mesenchymal stromal cells, BM-MSCs)及其外泌体 BM-MSCs-EVs 对大鼠 NEC 的治疗作用,结果显示, BM-MSCs-EVs 治疗后, NEC 的发生率和严重程度显著降低,同时还发现经过 BM-MSCs-EVs 治疗的大鼠保留了肠屏障功能。McCulloh 等^[26]对比研究了羊水间充质干细胞、骨髓间充质干细胞、羊水神经干细胞和新生儿肠道神经干细胞四种不同类型干细胞来源的外泌体治疗 NEC 的效果,证明干细胞来源的外泌体和干细胞本身具有同等的治疗效能;另外,还发现外泌体的浓度与 NEC 的发生率呈负相关。因此,干细胞来源的外泌体对于 NEC 的治疗具有重要作用,未来还可以联合干细胞外泌体载药等方式治疗 NEC。

(三) 肠上皮细胞来源的外泌体

研究显示,肠上皮细胞来源的外泌体(intestinal epithelial cell-exosome IEC-exo)在肠道炎症损伤和修复中起着重要的调节作用^[27]。在炎症或创伤等应激状态下, IEC-exo 表面的免疫调节分子,如 MHCII 和 Fas 配体的表达显著增加,诱导树突状细胞凋亡,并显著抑制剩余树突状细胞上 CD80 和 CD86 的表达,降低其诱导淋巴细胞增殖的抗原呈递能力,从而加速疾病的发生发展^[28]。因此,通过分析损伤状态下 IEC-exo 表面分子特征的变化,可望找到治疗靶点、制定治疗策略以干预肠道损伤的进程。IEC-exo 在细胞修复中同样担任了重要角色, Yang 等^[29]在大鼠缺血/再灌注(I/R)模型中注射外源性 IEC-exo,与对照组相比,实验大鼠的肠上皮损伤程度明显减轻,并且观察到 IEC-exo 是通过 miR-23a-3p 下调其下游靶向分子 MAP4K4 来减轻肠道损伤。尽管 IEC-exo 在肠道损伤和修复机制中的更完整作用尚在探索,但它仍然代表了一种潜在的治疗策略。

(四) 肠道菌群来源的外泌体

肠道菌群失调是 NEC 的发病机制之一。宿主-肠道菌群的动态平衡是依靠两者的代谢产物共同分泌、修饰或降解来介导的,而外泌体在代谢产物的运输和信息传递中担负着关键角色。大肠杆菌 1917 型(*Escherichia coli* Nissle, EcN)是一种人类肠道定植益生菌, Alvarez 等^[30]观察到 EcN 释放的外泌体可促进 ZO-1 和 claudin-14 的表达以及抑制 claudin-2 的表达,从而保护肠上皮细胞的稳定及屏障功能。嗜黏蛋白阿克曼菌是一种肠黏液降解菌,能够保护肠道黏液层,缓解炎症性肠病。Kang 等^[31]通过向小鼠结肠炎模型中喂养含嗜黏蛋白阿克曼菌衍生的外泌体后,实验组结肠上皮细胞稳定性更好、肠壁炎症细胞浸润更少。另一方面,在菌群失调中,致病性优势菌同样可以通过释放外泌体样微泡激活巨噬细胞释放细胞因子,下调 UDP 葡萄糖醛酸转移酶 1A1,从而引起肠道上皮细胞发生炎症反应,这提示肠道细菌衍生的 EVs

在肠道病理生理进展过程中同样发挥了重要作用^[32]。由于肠道微生物的复杂性,我们对益生菌和致病菌在维持肠稳态中的作用理解还处在初级阶段,如何能够特异性地阻断致病菌外泌体发挥生物学效应,且不影响益生菌的生物功能,还需要更深层次的研究。

(五)其他来源的外泌体

植物同样可以衍生出类似外泌体样的纳米颗粒(plant-derived exosome-like nanoparticles, PDEN),生姜 PDEN 转染的巨噬细胞中检测到 HO-1 和抗炎细胞因子 IL-10 表达,而 HO-1 和 IL-10 被认为是 NEC 的保护性因素,生姜 PDEN 还可以激活 Wnt 信号通路,从而促进肠道上皮细胞增长^[33-34]。miR-146a 是苹果 PDEN 中最丰富的 miRNA,而 miR-146a 基因表达上调显著抑制了 NF- κ B 途径,后者激活会产生多种细胞因子参与炎症反应^[35]。除此之外,研究还发现,葡萄、柚子、番茄、蓝莓等来源的外泌体具有抗炎作用,胡萝卜外泌体可能影响肠道转运蛋白^[33]。PDEN 较哺乳动物的最大优势是可以大批量生产,经济效益显著,然而关于 PDEN 在 NEC 动物模型的实验很少,且缺乏多中心研究,需要进一步探索其在 NEC 治疗中的效用。

三、外泌体治疗 NEC 的前景与挑战

越来越多的研究显示,外泌体参与了 NEC 的发生和发展,且不同来源的外泌体在治疗 NEC 方面具有重要价值。Hu 等^[36]利用小鼠模型比较了干细胞来源的外泌体和人母乳来源的外泌体治疗 NEC 的效果,发现这两种来源的外泌体均能够有效治疗 NEC,然而其治疗 NEC 的作用机制不同,干细胞来源外泌体主要通过调控肠上皮细胞迁移来发挥治疗作用,而人母乳来源的外泌体则通过抑制肠上皮细胞的免疫反应来治疗 NEC,提示联合多种来源的外泌体治疗 NEC 可以通过不同的分子机制发挥协同作用,可能较单一来源的外泌体治疗 NEC 更具优势。因此,未来多种来源的外泌体联合治疗可能是治疗 NEC 极具前景的方向。

然而,外泌体的进一步研究和临床应用还面临一定挑战。外泌体是纳米级活性材料,分离纯化难度大。当前分离纯化方法获得的外泌体杂质较多,纯度较低,且无法大规模分离纯化外泌体,因而无法满足疾病治疗和临床研究。因此,如何获取足够数量的高纯度外泌体,是外泌体应用于包括 NEC 在内的疾病治疗的一个亟待解决的难题。最新研究显示,切向流技术联合尺寸排阻色谱能够大规模分离纯化外泌体,该方法获得的外泌体较单一外泌体分离方法获得的外泌体纯度更高、活性更好^[37]。因此,未来联合多种分离纯化方法来获取不同来源的外泌体,可以突破高纯度外泌体数量不足的瓶颈。另外,当前外泌体治疗 NEC 的研究主要集中在动物实验尤其是小鼠模型的研究上,未来需要加强大鼠、兔子等较大动物模型的 NEC 外泌体治疗研究;同时如何将不同批次外泌体之间的差异降至最低,外泌体的给药浓度、给药时间窗、次数、给药途径如何选择以达到最大疗效和药物安全剂量、不良反应等,均需在动物模型中长期观察。此外,目前外泌体治疗 NEC 的研究均是单一来源的外泌体,

而不同来源外泌体治疗 NEC 的机制有所不同,联合多种来源的外泌体治疗 NEC,以形成协同效应,增强疗效的相关动物实验研究及临床研究仍需进一步探索。

综上所述,外泌体的研究和应用已成为当前 NEC 治疗的新热点。大量研究表明,外泌体这一新型材料对于包括 NEC 在内的疾病治疗具有显著的治疗效果,其应用前景巨大。但外泌体应用于包括 NEC 在内的疾病治疗还存在一定的困难,需要在动物实验、高纯度外泌体的大规模纯化、外泌体制剂开发等方面更进一步探索,以将其应用于人类 NEC 的临床治疗奠定坚实的研究基础。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 张志波. 新生儿坏死性小肠结肠炎:从 Bell 分期解读到手术指征的把握[J]. 临床小儿外科杂志, 2022, 21(4): 306-309. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202201045-002. Zhang ZB. Necrotizing enterocolitis: from an interpretation of Bell staging to an identification of indications for acute surgery[J]. J Clin Ped Sur, 2022, 21(4): 306-309. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202201045-002.
- [2] 汪健. 新生儿坏死性小肠结肠炎研究新进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2022, 21(4): 301-305. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202203032-001. Wang J. Neonatal necrotizing enterocolitis: advances and challenges[J]. J Clin Ped Sur, 2022, 21(4): 301-305. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202203032-001.
- [3] Weis VG, Deal AC, Mekkey G, et al. Human placental-derived stem cell therapy ameliorates experimental necrotizing enterocolitis[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2021, 320(4): G658-G674. DOI: 10.1152/ajpgi.00369.2020.
- [4] Zeng RJ, Wang JH, Zhuo ZW, et al. Stem cells and exosomes: promising candidates for necrotizing enterocolitis therapy[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 323. DOI: 10.1186/s13287-021-02389-4.
- [5] Couch Y, Buzás EI, Di Vizio D, et al. A brief history of nearly Everything-The rise and rise of extracellular vesicles[J]. J Extracell Vesicles, 2021, 10(14): e12144. DOI: 10.1002/jev2.12144.
- [6] Cheng L, Hill AF. Therapeutically harnessing extracellular vesicles[J]. Nat Rev Drug Discov, 2022, 21(5): 379-399. DOI: 10.1038/s41573-022-00410-w.
- [7] Jeppesen DK, Fenix AM, Franklin JL, et al. Reassessment of exosome composition[J]. Cell, 2019, 177(2): 428-445. e18. DOI: 10.1016/j.cell.2019.02.029.
- [8] Herrmann IK, Wood MJA, Fuhrmann G. Extracellular vesicles as a next-generation drug delivery platform[J]. Nat Nanotechnol, 2021, 16(7): 748-759. DOI: 10.1038/s41565-021-00931-2.
- [9] Racchetti G, Meldolesi J. Extracellular vesicles of mesenchymal stem cells: therapeutic properties discovered with extraordinary success[J]. Biomedicine, 2021, 9(6): 667. DOI: 10.3390/biomedicine9060667.
- [10] Dooley K, McConnell RE, Xu K, et al. A versatile platform for generating engineered extracellular vesicles with defined therapeutic properties[J]. Mol Ther, 2021, 29(5): 1729-1743. DOI: 10.1016/j.ymthe.2021.01.020.
- [11] Chiangjong W, Netsirisawan P, Hongeng S, et al. Red blood cell extracellular Vesicle-Based drug delivery: challenges and opportu-

- nities[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 761362. DOI: 10.3389/fmed.2021.761362.
- [12] Pang BR, Zhu Y, Ni J, et al. Extracellular vesicles: the next generation of biomarkers for liquid biopsy-based prostate cancer diagnosis[J]. *Theranostics*, 2020, 10(5): 2309–2326. DOI: 10.7150/thno.39486.
- [13] Altobelli E, Angeletti PM, Verrotti A, et al. The impact of human milk on necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nutrients*, 2020, 12(5): 1322. DOI: 10.3390/nu12051322.
- [14] 中国医师协会新生儿科医师分会循证专业委员会. 新生儿坏死性小肠结肠炎临床诊疗指南(2020)[J]. *中国当代儿科杂志*, 2021, 23(1): 1–11. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2011145. Specialty Committee of Evidence-Based Medicine Group, Branch of Neonatologist, Chinese Medical Doctor Association; Clinical Guidelines for Diagnosing and Treating Neonatal Necrotizing Enterocolitis (2020)[J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2021, 23(1): 1–11. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2011145.
- [15] Reif S, Elbaum-Shiff Y, Koroukhov N, et al. Cow and human milk-derived exosomes ameliorate colitis in DSS murine model[J]. *Nutrients*, 2020, 12(9): 2589. DOI: 10.3390/nu12092589.
- [16] Hock A, Miyake H, Li B, et al. Breast milk-derived exosomes promote intestinal epithelial cell growth[J]. *J Pediatr Surg*, 2017, 52(5): 755–759. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2017.01.032.
- [17] Gao RN, Zhang R, Qian T, et al. A comparison of exosomes derived from different periods breast milk on protecting against intestinal organoid injury[J]. *Pediatr Surg Int*, 2019, 35(12): 1363–1368. DOI: 10.1007/s00383-019-04562-6.
- [18] Chaaban HL, Patel MM, Burge K, et al. Early antibiotic exposure alters intestinal development and increases susceptibility to necrotizing enterocolitis: a mechanistic study[J]. *Microorganisms*, 2022, 10(3): 519. DOI: 10.3390/microorganisms10030519.
- [19] Zhang Y, Wang O, Mi HY, et al. Rhuschinensis Mill. fruits prevent necrotizing enterocolitis in rat pups via regulating the expressions of key proteins involved in multiple signaling pathways[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 290: 115103. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115103.
- [20] Fernandez Vallone V, Leprovots M, Ribatallada-Soriano D, et al. LGR5 controls extracellular matrix production by stem cells in the developing intestine[J]. *EMBO Rep*, 2020, 21(7): e49224. DOI: 10.15252/embr.201949224.
- [21] Dong P, Zhang Y, Yan DY, et al. Protective effects of human milk-derived exosomes on intestinal stem cells damaged by oxidative stress[J]. *Cell Transplant*, 2020, 29: 1–8. DOI: 10.1177/0963689720912690.
- [22] Stavelly R, Ott LC, Rashidi N, et al. The oxidative stress and nervous distress connection in gastrointestinal disorders[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(11): 1586. DOI: 10.3390/biom13111586.
- [23] Miyake H, Lee C, Chusilp S, et al. Human breast milk exosomes attenuate intestinal damage[J]. *Pediatr Surg Int*, 2020, 36(2): 155–163. DOI: 10.1007/s00383-019-04599-7.
- [24] O'Connell JS, Lee C, Farhat N, et al. Administration of extracellular vesicles derived from human amniotic fluid stem cells: a new treatment for necrotizing enterocolitis[J]. *Pediatr Surg Int*, 2021, 37(3): 301–309. DOI: 10.1007/s00383-020-04826-6.
- [25] Rager TM, Olson JK, Zhou Y, et al. Exosomes secreted from bone marrow-derived mesenchymal stem cells protect the intestines from experimental necrotizing enterocolitis[J]. *J Pediatr Surg*, 2016, 51(6): 942–947. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2016.02.061.
- [26] McCulloh CJ, Olson JK, Wang YJ, et al. Treatment of experimental necrotizing enterocolitis with stem cell-derived exosomes[J]. *J Pediatr Surg*, 2018, 53(6): 1215–1220. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2018.02.086.
- [27] Jiang LL, Shen YY, Guo DF, et al. Author correction: EpCAM-dependent extracellular vesicles from intestinal epithelial cells maintain intestinal tract immune balance[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3655. DOI: 10.1038/s41467-020-17430-y.
- [28] Gangadaran P, Madhyastha H, Madhyastha R, et al. The emerging role of exosomes in innate immunity, diagnosis and therapy[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1085057. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1085057.
- [29] Yang J, Zheng XG, Wu YL, et al. Intestinal epithelial cell-derived exosomes package microRNA-23a-3p alleviate gut damage after ischemia/reperfusion via targeting MAP4K4[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 149: 112810. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.112810.
- [30] Alvarez CS, Badia J, Bosch M, et al. Outer membrane vesicles and soluble factors released by probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 and commensal ECOR63 enhance barrier function by regulating expression of tight junction proteins in intestinal epithelial cells[J]. *Front Microbiol*, 2016, 7: 1981. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01981.
- [31] Kang CS, Ban M, Choi EJ, et al. Extracellular vesicles derived from gut microbiota, especially *Akkermansia muciniphila*, protect the progression of dextran sulfate sodium-induced colitis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e76520. DOI: 10.1371/journal.pone.0076520.
- [32] Ayyar KK, Moss AC. Exosomes in intestinal inflammation[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 658505. DOI: 10.3389/fphar.2021.658505.
- [33] Osiak W, Wątroba S, Kapka-Skrzypczak L, et al. Two faces of Heme catabolic pathway in newborns: a potential role of bilirubin and carbon monoxide in neonatal inflammatory diseases[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 7140496. DOI: 10.1155/2020/7140496.
- [34] Zhu H, Lin Y, Liu YL. miR-34a increases inflammation and oxidative stress levels in patients with necrotizing enterocolitis by down-regulating SIRT1 expression[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(3): 664. DOI: 10.3892/mmr.2021.12303.
- [35] Trentini M, Zanotti F, Tiengo E, et al. An apple a day keeps the doctor away: potential role of miRNA 146 on macrophages treated with exosomes derived from apples[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(2): 415. DOI: 10.3390/biomedicines10020415.
- [36] Hu XH, Zhang R, Liang HS, et al. Comparison and investigation of exosomes from human amniotic fluid stem cells and human breast milk in alleviating neonatal necrotizing enterocolitis[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2023, 19(3): 754–766. DOI: 10.007/s12015-022-10470-5.
- [37] Jia YW, Yu L, Ma TL, et al. Small extracellular vesicles isolation and separation: current techniques, pending questions and clinical applications[J]. *Theranostics*, 2022, 12(15): 6548–6575. DOI: 10.7150/thno.74305.

(收稿日期: 2022-11-04)

本文引用格式: 朱乐道, 陈杨, 周令, 等. 外泌体治疗新生儿坏死性小肠结肠炎的研究进展[J]. *临床小儿外科杂志*, 2024, 23(12): 1197–1200. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202211007-017.

Citing this article as: Zhu LD, Chen Y, Zhou Y, et al. Research advances of exosomes in the treatment of neonatal necrotizing enterocolitis[J]. *J Clin Ped Sur*, 2024, 23(12): 1197–1200. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202211007-017.