

脓毒症相关肺损伤/ARDS的研究进展：聚焦 miRNA 调控机制与巨噬细胞极化

何宣璋¹, 曾维忠^{2*}

¹吉首大学株洲临床学院, 湖南 株洲

²株洲市中心医院重症医学科, 湖南 株洲

收稿日期: 2026年4月15日; 录用日期: 2026年5月9日; 发布日期: 2026年5月19日

摘要

脓毒症是感染诱发的宿主反应失调综合征, 病程中极易并发多器官功能障碍。肺脏因其丰富的血流灌注、复杂的免疫细胞构成以及脆弱的肺泡-毛细血管屏障, 往往最早受到波及, 并可进一步发展为脓毒症相关肺损伤(sepsis-associated lung injury, SALI)乃至急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)。近年的研究逐渐认识到, SALI/ARDS并非单纯由“炎症过强”所驱动, 而是由炎症放大、免疫抑制、屏障破坏、凝血失衡和代谢重编程相互交织形成的动态过程。巨噬细胞位于这一过程的枢纽位置, 既参与病原识别、炎症放大和程序性死亡, 也决定凋亡细胞清除、炎症消退与组织修复能否顺利完成。与之相对应, microRNA (miRNA) 依靠多靶点、网络式的转录后调控, 深度介入巨噬细胞极化可塑性、炎性小体激活、焦亡阈值、免疫代谢重塑以及细胞外囊泡介导的细胞间通讯, 因此被认为是解释SALI/ARDS生物学异质性的关键分子线索。本文围绕“miRNA-巨噬细胞轴”系统梳理脓毒症相关肺损伤的研究进展, 重点讨论其在炎症扩增、程序性死亡、NETs串扰、细胞外miRNA受体识别和肺内免疫微环境重塑中的作用, 并结合近年ARDS亚表型、多组学与外泌体递送研究, 分析其在早期识别、风险分层、预后评估和靶向干预中的临床转化前景, 以期后续基础研究设计和临床治疗提供参考。

关键词

脓毒症, 急性肺损伤, ARDS, miRNA, 巨噬细胞, 细胞外囊泡, 外泌体

Research Progress in Sepsis-Associated Lung Injury/ARDS: Focus on miRNA Regulatory Mechanisms and Macrophage Polarization

Xuanzhang He¹, Weizhong Zeng^{2*}

*通讯作者。

文章引用: 何宣璋, 曾维忠. 脓毒症相关肺损伤/ARDS 的研究进展: 聚焦 miRNA 调控机制与巨噬细胞极化[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 1460-1471. DOI: 10.12677/acm.2026.1651947

¹Zhuzhou Clinical College, Jishou University, Zhuzhou Hunan

²Intensive Care Unit, Zhuzhou Central Hospital, Zhuzhou Hunan

Received: April 15, 2026; accepted: May 9, 2026; published: May 19, 2026

Abstract

Sepsis is a syndrome of dysregulated host responses triggered by infection and is frequently complicated by multiple organ dysfunction during its course. Because of its abundant blood perfusion, complex immune-cell composition, and fragile alveolar-capillary barrier, the lung is often one of the earliest organs to be involved, and may further progress to sepsis-associated lung injury (SALI) and even acute respiratory distress syndrome (ARDS). Recent studies have increasingly recognized that SALI/ARDS is not driven simply by “excessive inflammation”, but rather represents a dynamic process shaped by the interaction of inflammatory amplification, immunosuppression, barrier disruption, coagulation imbalance, and metabolic reprogramming. Macrophages occupy a pivotal position in this process: they participate in pathogen recognition, inflammatory amplification, and programmed cell death, while also determining whether efferocytosis, resolution of inflammation, and tissue repair can proceed effectively. In parallel, microRNAs (miRNAs), through multitarget and network-based post-transcriptional regulation, deeply participate in macrophage polarization plasticity, inflammasome activation, pyroptotic threshold setting, immunometabolic remodeling, and extracellular vesicle-mediated intercellular communication, and are therefore regarded as important molecular clues for explaining the biological heterogeneity of SALI/ARDS. Focusing on the “miRNA-macrophage axis”, this review systematically summarizes recent progress in sepsis-associated lung injury, with particular attention to its roles in inflammatory amplification, programmed cell death, crosstalk with neutrophil extracellular traps, extracellular miRNA receptor recognition, and remodeling of the pulmonary immune microenvironment. Combined with recent advances in ARDS subphenotypes, multi-omics, and exosome-based delivery, we further analyze the clinical translational prospects of this axis in early identification, risk stratification, prognostic evaluation, and targeted intervention, with the aim of providing references for future basic research design and clinical treatment.

Keywords

Sepsis, Acute Lung Injury, ARDS, miRNA, Macrophages, Extracellular Vesicles, Exosomes

Copyright © 2026 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. 引言

《Sepsis-3》将脓毒症定义为感染所致宿主反应失调并引发器官功能障碍。这一定义把临床关注点从“感染本身有多重”转向“宿主反应为什么失控”。放到ICU的实际场景里,这种失控往往表现为炎症风暴、血管通透性增加、微循环灌注异常、凝血紊乱以及随后出现的免疫抑制交错并存。肺脏因为拥有巨大的毛细血管床、密集的先天免疫细胞和高度脆弱的肺泡-毛细血管屏障,常常最早、也最明显地受到波及[1]-[6]。

SALI和ARDS的棘手之处,不只在氧合下降和影像学浸润,更在于它们本质上并不是由单一路径驱动的疾病。即便临床上满足相同的ARDS诊断标准,不同患者在炎症强度、内皮损伤程度、免疫抑制

阶段、代谢状态以及对液体治疗和机械通气的反应上也可能完全不同。近年提出的新全球定义、亚表型研究和多组学分析都提示, ARDS 更接近一组共享外在表型、但在机制并不一致的综合征[3] [6]-[15]。这也是为什么单靠一个炎症指标, 往往无法解释患者为什么迅速恶化, 也无法准确判断他会不会从某一种治疗方式中获益。单看炎症因子, 很难解释同样是脓毒症患者, 为什么有人主要表现为肺泡渗出和顽固性低氧, 有人则更早进入免疫麻痹和继发感染风险上升。

在这一背景下, 巨噬细胞作为 SALI 病程中的核心免疫细胞, 显得越来越重要。一方面, 它是病原识别和炎症启动的关键执行者; 另一方面, 它又承担凋亡细胞清除、炎症消退和组织修复等“收尾工作”。miRNA 则恰好具备解释复杂宿主反应的另一种优势: 它不是单一通路的开关, 而是可以同时调节多个信号节点和细胞程序。将“miRNA-巨噬细胞轴”放到 SALI 中讨论, 真正希望回答的是临床上最现实的问题——哪些患者正沿着高炎症、高通透性或免疫失衡轨迹恶化, 哪些患者有可能从动态监测、早期分层和靶向干预中获益[7] [12]-[14] [16]-[18]。此外, 来自其他急性肺损伤模型的研究也提示, 巨噬细胞迁移、补体激活与 NETs 形成之间存在紧密联系, 这些发现虽不完全等同于 SALI, 却能作为重要参考去更好地理解肺内炎症网络的放大方式[19]。

2. 脓毒症相关肺损伤的病理基础与特点

Matthay、Rudd 等研究提示, SALI 并不是感染向肺部的简单“蔓延”, 而是循环中的病原相关分子和损伤相关分子持续刺激免疫系统后, 肺内内皮细胞、上皮细胞、嗜中性粒细胞、血小板和巨噬细胞共同参与形成的放大性炎症网络[3] [4]。当这一网络不断升级时, 肺泡-毛细血管屏障被破坏, 蛋白性水肿液进入肺泡腔, 肺泡液清除能力下降, 表面活性物质稳态遭到破坏, 最终出现弥漫性肺泡损伤、肺顺应性下降和顽固性低氧血症[20]。这一过程既受病原体种类、毒力和感染部位影响, 也受宿主基础状态、液体复苏策略、机械通气方式以及并发器官衰竭程度影响。

SALI 的核心并不只是炎症细胞因子升高, 更在于肺泡上皮、血管内皮和凝血系统同时失稳。内皮受损后, 毛细血管通透性增加, 炎症细胞更容易黏附、迁移和渗出; 上皮屏障受损后, 肺泡液清除障碍进一步加重; 局部凝血与微血栓形成又会加剧灌注失衡和组织缺氧。换句话说, 临床上所看到的低氧、肺水肿和影像学的改变, 并不是单一炎症反应的直接投射, 而是屏障破坏、炎症放大、微循环障碍和修复受阻共同作用后的结果。

除了经典的炎症级联反应, SALI 还常伴随机械通气相关的二次打击。高肺压、肺泡反复开放与关闭、过度通气以及液体管理不当, 都可能在原有脓毒症背景上进一步放大肺内炎症和屏障损伤。也就是说, SALI 不是孤立发生的免疫事件, 而是在感染、宿主反应和器官支持方式共同作用下不断塑形的过程。正因为病理驱动因素并非单一来源, 所以通过单一靶点的治疗往往难以获得稳定疗效。

真正让 SALI/ARDS 难以用单一指标概括的, 是其动态异质性。既往关于高炎症/低炎症亚表型的研究, 以及近年的纵向多组学工作, 都在反复提醒我们: 同一位患者在不同时间点, 免疫状态可能并不相同, 甚至会从高炎症向免疫抑制迅速摆动[7]-[14]。Alipanah-Lechner 等对 ROSE 试验样本的多组学分析显示, 免疫激活增强伴随糖酵解升高、脂肪酸 β 氧化受损及线粒体呼吸改变等不同通路, 可对应不同的死亡风险[7]。这意味着临床上真正困难的, 并不是对 SALI/ARDS 的诊断, 而是判断患者当前处在哪一段病程, 下一步更可能朝哪个方向演变。从实际的临床病例来看, SALI 患者病程中的“转折点”往往并出现在氧合恶化速度、循环支持需求增加、炎症指标持续不降以及继发感染风险开始上升的阶段。若分子层面的变化能够比这些临床症状更早出现, 则对后续的治疗方式、临床决策, 可以起到更好的指导作用。

2025 年《欧洲共识指南: 呼吸窘迫综合征的管理》进一步扩大了 ARDS 的识别边界, 将部分未插管

患者及资源受限环境下的病例纳入诊断框架[15] [21]。这类变化本质上提高了“早期识别”和“早期分层”的价值。对于脓毒症患者而言, 若能在尚未出现典型影像学改变和严重氧合障碍之前, 就捕捉到肺内免疫轨迹已经偏离正常, 那么后续治疗思路就可能更有针对性。也正因如此, 与巨噬细胞功能密切相关的 miRNA, 才会成为值得持续追踪的研究方向。

3. 巨噬细胞是连接炎症扩增与修复失败的关键节点

肺内巨噬细胞并不是一个同质细胞群。按照解剖分布和来源, 肺巨噬细胞有四种亚型。分别是肺泡巨噬细胞(AM)、肺间质巨噬细胞(PIM)、肺血管内巨噬细胞(PICM)和树突细胞(DC)。当被激活时, 肺巨噬细胞可以合成和分泌大量不同的物质。这些分泌产物不仅参与保护性反应, 还与组织破坏有关[22]。AMs 约占肺泡细胞白细胞的 95%, 肺泡细胞起源于胚胎发育过程中, 可在整个过程中自我更新[23]。常驻肺泡巨噬细胞是维持肺泡稳态的“守门人”, 平时负责吞噬吸入颗粒、清除凋亡细胞并抑制过度炎症; 而在脓毒症背景下, 募集而来的炎症性巨噬细胞往往更容易表现出强烈的促炎特征[22] [23]。巨噬细胞可以根据不同组织微环境的变化进行分类。然而, 目前已知的主要表型是炎性或经典活化(M1 样)巨噬细胞和愈合或交替活化(M2 样)巨噬细胞。当暴露于外部刺激时, 它们表现出高抗原呈递活性和促炎表型, 这有助于消除引起感染的细菌、真菌和病毒。M1 样巨噬细胞主要参与炎症和免疫反应, 表现出高水平的白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 和其他炎症介质以及炎症相关基因, 如诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和环氧化酶(COX)-2 [24] [25]。M2 巨噬细胞可以由 IL-4 和 IL-13 诱导, 也可以由 IL-1 β 激活。也可以由糖皮质激素、IL-10 和转化生长因子(TGF)- β 刺激产生。M2 巨噬细胞表达高水平的 CD11 和抗炎因子, 如 IL-10、CCL24 和 CCL22, 这有助于预防炎症和促炎免疫反应[19]。此外, M2 样巨噬细胞主要表现出高水平的 IL-10、TGF- β 和其他抗炎因子, 也表达高水平的精氨酸(Arg)-1、CD206 和其他抗炎相关基因[26]。这种作用抑制组织和细胞炎症, 促进组织修复和血管生成[27]。在肺内不同解剖区室中, 巨噬细胞承担的任务也并不相同。肺泡腔内的巨噬细胞更直接面对病原、表面活性物质和凋亡细胞负荷, 间质巨噬细胞则更多参与血管周围炎症调节、抗原呈递和组织重塑。脓毒症时, 这些细胞群既会发生数量变化, 也会出现表型和功能错位。

与临床中治疗效果相关更为密切的, 常常不是某个炎症指标是否升高, 而是巨噬细胞有没有完成它在那个阶段该完成的任务。ARDS 患者肺泡巨噬细胞的凋亡细胞清除能力下降, 与肺泡内中性粒细胞残留、炎症持续和预后不良密切相关[28]。单细胞 RNA 测序则进一步提示, ARDS 相关单核/巨噬细胞异常不仅表现为促炎细胞因子增多, 还涉及吞噬、抗原呈递、干扰素反应、内皮间相互作用、钙稳态及基质重塑等多个层面[29]。这说明 SALI 中的巨噬细胞问题, 并不是简单的“极化失衡”, 而更接近多程序并行紊乱。

巨噬细胞之所以值得被临床实验中反复研究, 还在于它几乎串联了整个肺内免疫微环境。它与上皮细胞和内皮细胞共同决定屏障完整性, 与中性粒细胞共同塑造炎症扩增和 NETs 相关损伤, 又在感染控制与免疫抑制转换之间充当“阈值调节器”。很多时候, 临床上看到的低氧、肺水肿等症状, 只是这些细胞程序失衡的最终外显。近年的研究又把这一问题往前推进了一步。Malainou 等研究指出, 肺泡巨噬细胞在稳态维持、炎症限制和感染防御之间始终处于动态平衡, 一旦局部代谢环境、细胞因子网络和细胞间相互作用发生持续偏移, 原本具有保护意义的免疫反应就可能转变为组织损伤[23]。Tang 等则从免疫代谢角度提出, 脓毒症相关 ARDS 中巨噬细胞会经历从“代谢风暴”到“免疫麻痹”的动态变化, 糖酵解、氧化磷酸化和脂肪代谢失衡共同决定其促炎或抑炎表型的持续时间和强度[30]。早期为了快速清除病原, 巨噬细胞往往转向以糖酵解为主的能量供应方式, 伴随乳酸积聚、线粒体应激和促炎介质大量释放; 若这一状态持续过久, 细胞就更容易陷入氧化损伤、凋亡和吞噬功能衰竭。相反, 当氧化磷酸化和

脂肪酸氧化逐步恢复时, 巨噬细胞才更可能重新进入清除残骸和促进修复的轨道。

值得注意的是, 巨噬细胞“向 M2 偏移”并不天然等于有益。若发生在感染尚未控制、病原负荷仍高的阶段, 过早的抑炎或修复程序反而可能削弱清除能力, 增加继发感染风险。

4. miRNA 调控巨噬细胞失衡的关键机制网络

在 SALI/ARDS 中, miRNA 更适合解释“多程序并行紊乱”的现象。与经典单基因机制不同, miRNA 通过与多个靶基因结合, 在转录后层面同步影响炎症信号、负反馈抑制、程序性死亡、代谢重塑和细胞间通讯。Jiang 等研究发现, 外泌体可选择性加载 miRNA 并将 miR-155 递送至巨噬细胞, 刺激 NF- κ B 活化, 同时通过靶向抑制 SHIP1 和 SOCS1 促进炎症因子释放和 M1 样程序维持[31]。这提示 SALI 中的炎症扩散并不局限于肺内局部, 还可能借助 EV 这一“体液信号平台”在不同细胞和器官间传播。

巨噬细胞负反馈系统的失灵, 往往与促炎效应增强并行存在。JAK/STAT-SOCS、PI3K/AKT-SHIP1 等通路本应对过度炎症形成刹车, 但当 miRNA 重写这些通路后, 患者就可能同时出现炎症过强、迁移异常、吞噬不足与凋亡细胞清除障碍。Zhao 等的研究显示, ADAR1 可通过 miR-21/A20/NLRP3 轴抑制肺巨噬细胞焦亡, 减轻脓毒症所致肺损伤[32]。

不同 miRNA 之间并不是各自独立工作, 而更像是一个层层嵌套的网络。HawezA, TahaD 等研究发现, miR-155 通过 PAD4 上调和组蛋白 3 瓜氨酸化, 调控 Spesis 中肺部 NETs 的形成[33]; HuangH, ZhuJ, GuL 等研究发现, miR-146a 在细胞内常被视为 TLR 信号的负调控因子, 但外源性 miR-146a-5p 可诱发肺部炎症, 激活内皮, 并通过 TLR7 依赖机制增加内皮通透性。TLR7 的激活通过感知细胞外 miR-146a-5p 诱导巨噬细胞活化、TNF- α 释放, 从而引发肺部炎症和内皮屏障破坏, 并促成 ARDS [16]。所以, 更该关注 miRNA 组合模式与特定巨噬细胞状态之间的对应关系。此外, 外周血相关的实验室检查并不一定能检测出肺内 miRNA 信号。对于一些主要发生在肺泡腔或间质微环境中的变化, 血浆水平的改变可能存在明显滞后, 甚至被全身炎症背景稀释。也正因如此, 未来围绕 BALF、呼吸道中的液体、外周血和 EV 的联合检测, 可能比单一来源样本更有可能反映真实肺内过程。

miRNA 对巨噬细胞的影响并不止于细胞内通路, 它还会把巨噬细胞与中性粒细胞、内皮细胞和肺泡上皮细胞连接起来, 形成跨细胞的放大回路。Hawez 等研究表明, miR-155 可通过上调 PAD4 和促进组蛋白 H3 瓜氨酸化, 增强脓毒症相关 NETs 形成, 并进一步加重肺损伤[33]。Cui 等进一步发现, NETs 还可通过调控 NLRP3 去泛素化诱导肺泡巨噬细胞焦亡, 使炎症从“中性粒细胞主导”转入“巨噬细胞持续放大”的阶段[26]。这说明在真实病程里, 巨噬细胞炎症程序与 NETs 并非彼此独立, 而是互相推进。但从证据层级看, 这部分研究还有一个很容易被忽略的问题: 不少结论仍建立在 LPS 刺激细胞、短时小鼠模型或单一路径阻断实验之上。这样的设计很适合说明“这条通路的可行性”, 却未必足以回答“临床上为什么这个患者会在第 3 天转变为 ARDS, 而另一个患者不会”。对于病原类型复杂、复苏强度不一、器官支持持续变化的脓毒症患者来说, 仅凭单一模型得到的 miRNA 效应, 很难直接反应到真实的临床患者[34]-[36]。

除了炎症信号本身, 巨噬细胞状态的变化还反映了 miRNA 参与下的免疫代谢重编程。当促炎程序持续加强时, 常伴有糖酵解增强、乳酸积累和线粒体功能受损; 当炎症逐渐缓解时, 则更常见脂肪酸氧化恢复和氧化磷酸化改善。Chen、Zhang 和 Sun 等的研究均提示, 纠正线粒体动态失衡、抑制 Mito-ROS/NLRP3 轴或恢复 SIRT3-OPA1 相关稳态, 均可减轻 M1 样巨噬细胞积聚并缓解 SALI [25] [37] [38]。从这个角度看, miRNA 调控的并不只是几个炎症因子, 更可能是代谢 - 信号耦联之后, 巨噬细胞最终呈现出的功能偏向。

5. 细胞外囊泡与 miRNA 递送: 从病理通讯到治疗工具

如果说 miRNA 为我们提供了新的分层线索, 那么 EV 则为其提供了更接近临床可操作性的载体。EV

既是病理信号的天然运输工具,也是潜在的药物递送平台。过去几年,关于 ARDS 和 SALI 中 EV 的研究明显增多,研究主题也从“它们参与炎症传播”逐渐扩展到“能否作为可量化标志物和治疗载体”[39]-[45]。相比游离 miRNA, EV-miRNA 更可能反映真实的细胞间通讯过程,也更接近肺内微环境的动态变化。

目前已经在 ARDS 患者血浆 EV 中发现可区分病例与对照的 miRNA 标记。Almuntashiri 等研究发现,ARDS 患者的 miR-223 血浆水平显著更高。对 miR-223 与 30 天死亡率的患者行 ROC 分析后, MV-miR-223 水平较高的患者 30 天死亡率高于低 MV-miR-223 水平的患者。高 MV-miR-223 水平的患者 30 天和 90 天死亡率较高[42]。EV 的来源多种多样, EV 的来源本身就代表着不同的病理信息:中性粒细胞来源 EV 更可能提示炎症扩增和 NETs 相关通路活跃,内皮来源 EV 更接近屏障受损和微循环障碍,而 MSC 来源 EV 则更多被视为具有免疫调节和组织修复潜力的治疗工具[39]-[41] [43] [44]。也就是说, EV 未来如果应用于临床,只检测“总 EV”而忽略其细胞来源,分层精度很可能会受到限制。

EV 也可以应用于临床治疗方面。Zhao 等发现,人脂肪来源间充质干细胞 EV 可将 miR-150-5p 递送至巨噬细胞,通过靶向 HMGA2 并抑制 MAPK 通路,促进巨噬细胞向 M2 样表型偏移,从而减轻 SALI [46]。Liu 等则报道, MSC 来源外泌体可通过携带针对焦亡通路的 miRNA 和免疫调节蛋白,抑制肺泡巨噬细胞焦亡并改善 ALI [47]。

此外,肺组织来源 EV 也可能是炎症持续放大的关键媒介。Deng 等研究发现,脓毒症小鼠肺组织 EV 可富集 miR-128-3p,并通过 miRNA 依赖的方式促进巨噬细胞 M1 样极化和 NLRP3 炎性小体激活,从而加重肺内炎症[48]。

在递送层面,近年的研究也把问题从“某个 miRNA 是否有效”推进到“如何在正确时间把它送到正确细胞”。例如, Lin J, Yang L, Liu T 等研究[49]发现 ALI 组织中巨噬细胞的 miR-23b 表达减少。通过 Lpar1-NF- κ B 通路部分抑制 M1 巨噬细胞激活,将 miR-23b 模拟物通过呼吸道吸入可以缓解 ALI。有效的递送系统对于延长 miR-23b 在肺部的活性、减少剂量并通过针对巨噬细胞来减少副作用至关重要。然而,目前用于核酸递送的载体系统,包括病毒载体、脂基载体、聚合物载体和肽基载体,因诱导免疫反应而效果收到限制; Chen W, Zhang Y 等研究[50]发现, miR-184-3p 在血红素加氧酶-1/肺微血管内皮细胞来源外泌体中显著下调,补充 miR-184-3p 增强了 M1 型巨噬细胞的极化,从而加剧肺部炎症。血红素加氧酶-1 通过调控内皮外泌体调控巨噬细胞的极化。血红素加氧酶-1 的过度表达会下调 miR-184-3p,从而负向调控 Semaphorin 7A (Sema7a),从而削弱 M1 型巨噬细胞(M1)的极化并增强 M2 型巨噬细胞(M2)的极化,从而部分减轻肺损伤和炎症。但就转化路径而言, EV/miRNA 递送离临床仍有几道并不小的门槛。第一,很多实验是在造模前或造模后极短时间窗内给药,临床上却往往是在患者已经出现明显低氧、接受机械通气甚至合并休克后才开始干预;第二,外源载体在肺内的分布、巨噬细胞摄取效率、重复给药后的免疫反应和脱靶效应,目前都缺少足够的临床证据;第三,不同研究使用的 EV 来源、纯化流程、载药方式和剂量单位并不一致,同一方案在不同实验系统里的可重复性仍需继续检验[43] [36] [51]。

6. 临床转化价值:从标志物到精准分层

如果把临床可转化性放在前面看, miRNA 的价值仍然是分层和辅助判断,而不是短期内直接成为治疗手段。它的吸引力在于:血浆、血清及 EV 中的 miRNA 相对稳定,可重复采样,也往往能同时映射炎症放大、内皮损伤、上皮应激和免疫代谢改变。但真正进入临床,还要回答三个更具体的问题:它测到的究竟是“有没有 ARDS 风险”“是否已进入高炎症/高通透性轨道”,还是“后续死亡、机械通气时间和器官支持需求会不会更差”。目前不同研究在样本来源、采样时点、抗凝与溶血控制、EV 分离方式、定量平台和统一方法化上差异都很大,因此同名 miRNA 在不同队列中的阈值和解释并不一致[51]-[53]。

目前已有一些研究给出了比较直观的效能信号, 但这些信号的“临床意义”并不完全相同。有的更接近早期识别, 有的则偏向预后判断, 还有一些更像是在提示宿主反应已经朝着某一种生物学轨迹偏移。把这些证据并排来看, 比单独强调“某个 miRNA 升高或降低”更有助于临床理解。为便于比较, 本文将目前较有代表性的候选 miRNA 及其报告的诊断/预后效能、可能对应的病理过程和转化难点归纳见表 1。

Table 1. Sepsis/SALI/ARDS representative miRNAs or miRNA combinations with potential clinical translational value
表 1. 脓毒症/SALI/ARDS 中具有潜在临床转化价值的代表性 miRNA 或 miRNA 组合

miRNA/组合	研究场景与样本	主要临床用途及效能	可能对应的病理过程/亚表型	临床转化难点
miR-155/miR-146a [54] [55]	成人重症脓毒症合并 ALI/ARDS; 血浆	miR-155 对 sepsis 合并 ALI/ARDS 的诊断 AUROC 为 0.87; 用于预测 30 天死亡时, miR-155 与 miR-146a 的 AUC 分别为 0.782 和 0.733	更接近高炎症负荷、NF- κ B/NETs 持续活化并伴负反馈失衡的人群	单中心、固定时间点采样; 难区分主动调控与组织损伤后被动释放; 对病程分段解释力有限
MV-miR-223 [42]	成人 ARDS; 血浆微囊泡	与 30 天死亡相关, AUROC 为 0.7021	可能反映髓系细胞活化、肺外器官串扰和持续炎症状态	EV 来源追踪、计量单位和分离流程尚未标准化; 不同 ARDS 病因间的可比性不足
miR-345-5p/miR-375-3p/miR-126-3p 三联模型[56]	儿童 ARDS; 血浆	区分 ARDS 与机械通气危重对照的 AUC 为 0.762; 在细菌感染亚组中升至 0.839	更像感染驱动、上皮/内皮损伤并存的表型; 其中 miR-126-3p 还提示内皮相关线索	样本量较小、单中心、儿童队列; 平台为芯片/模型分类, 外部验证仍不足
EV let-7d-3p + miR-483-3p [57]	脓毒症; 血浆 EV	联合用于 sepsis 诊断的 AUC 为 0.791; let-7d-3p 单独 AUC 为 0.762, miR-483-3p 为 0.672	更偏向系统炎症和器官功能失衡背景, 可作为 SALI 高风险人群的间接线索	特异性不足; 目前更多是 sepsis 标志物, 而不是直接的 ARDS 专属标志物
6-miRNA 死亡预测面板/miR-126-3p [58]	儿童 ARDS; 血浆	6-miRNA 与死亡风险相关, miR-126-3p 被提示与死亡结局相关	可能更接近以内皮损伤、修复受阻或血管反应异常为特点的亚群	仍缺少跨中心重复验证; 预测模型复杂, 床旁简化与阈值标准尚未建立

注: 表中效能指标以原研究报告为准; 若研究重点并非 ROC 分析, 则仅保留其已公开的诊断/预后信号, 不强行作横向优劣比较。

把 miRNA 放进更大的框架, 会更接近临床现实。就目前证据看, 若 miR-155 升高并伴 EV 递送、PAD4/NETs 增强和 NF- κ B 信号持续活化, 更像是高炎症、嗜中性粒细胞驱动、死亡风险较高的亚群; 若细胞外 miR-146a-5p/TLR7 轴占主导, 则更接近以内皮激活和通透性失控为突出表现的表型; 而与 miR-23b、miR-150-5p 等相关、偏向限制 M1 程序或促进 M2 样转换的变化, 则可能更贴近炎症消退/修复能力仍然保留的人群[16] [34] [46] [49] [51]-[53] [59] [60]。这些联系目前更多来自机制线索与临床现象的结合, 还不能直接替代亚表型判定; 但它提示了, 后续若能把循环 miRNA、EV-miRNA、炎症蛋白组、凝血/内皮损伤指标与床旁变量整合成组合模型, 再去做前瞻性验证, 其应用于临床方面会比单个 miRNA 更强 [7]-[14] [34] [52] [60]。

7. 当前研究的局限与下一步重点

真正的难点之一,是证据来源与临床对象并不完全对位。前文提到,SALI并不是感染向肺部简单“蔓延”的结果,而是病原相关分子和损伤相关分子持续刺激宿主后,肺内内皮细胞、上皮细胞、嗜中性粒细胞、血小板和巨噬细胞共同参与形成的放大性炎症网络。可眼下大量 miRNA 证据仍来自细胞实验、LPS 模型、CLP 模型,或规模不大的横断面临床队列。这样的证据结构决定了我们更容易看见“可干预通路”,却不容易准确判断它究竟适用于哪一类患者、哪一个病程阶段,以及何种治疗窗口[34]-[36] [60]。

更具体地说,LPS 模型更接近单一炎症刺激,适合观察 TLR4/NF- κ B、炎性小体和细胞死亡相关通路的快速变化;但真实脓毒症患者面临的是病原体负荷、感染部位、复苏策略、抗菌治疗、机械通气和多器官衰竭共同塑形后的复杂宿主反应。CLP 模型虽然更接近脓毒症,却同样受到穿刺针径、结扎长度、复苏液体、抗生素使用和观察时间窗的明显影响,不同实验室之间的可重复性并不理想[35]。也正因为如此,很多在动物实验里效果很明确的 miRNA 效应,一旦放到临床上,就会被患者异质性、治疗时机差异和并发症所减弱其效应。

另一个常被低估的问题,是不少 miRNA 干预研究采用“预处理”或“超早期处理”设计:在造模前给药,或者在炎症启动后极短时间内干预。这样的结果更接近预防性保护,而不是真正 ICU 场景下的救治。临床上,患者通常是在已经出现低氧、循环不稳定,甚至进入机械通气或休克阶段后才被识别为 SALI/ARDS;此时相同的 miRNA 干预能否复制动物模型中的正向效应,并没有想象中那样直接[35] [36]。此外,很多基础研究采用的结局指标主要是肺组织病理评分、干湿比、炎症因子水平或信号蛋白表达,这些指标有助于解释机制,却和临床最关心的通气天数、器官功能恢复、继发感染和长期结局之间仍无法相匹配。

也就是说,miRNA 相关使用即便在理论上可行,也还要面对递送效率、组织特异性、剂量窗、脱靶效应和可制造性等现实问题。miRNA 天生具有多靶点特征,这使它很适合解释复杂网络,却也意味着它在人体内可能同时改写多个并不希望被改写的信号节点。对 SALI/ARDS 而言,未来更值得投入的方向,不只是继续寻找新的差异 miRNA,而是把动态采样、单细胞/空间组学、功能验证、工程化递送和前瞻性临床队列真正整合起来,去解决三个更临床化的问题:哪些 miRNA 是病程驱动因素,哪些只是伴随性标志物,哪些又能作为临床试验富集条件或实时分层工具[34]-[36] [51] [53] [60]。

8. 结论

SALI/ARDS 不是一个由单一路径就能解释清楚的疾病过程,而是系统炎症、免疫抑制、内皮损伤、代谢重编程和局部修复失败在肺部的综合投射。巨噬细胞作为重要的免疫细胞,贯穿炎症启动、放大、关闭和修复的全过程;miRNA 则以多靶点、网络式调控深度嵌入这一过程,既影响细胞内信号,也改变细胞间通讯。现有多项研究支持 miR-155、miR-146a、miR-21、miR-223 等分子参与巨噬细胞失衡、焦亡放大、NETs 串扰及 EV 介导的炎症传播[12]-[14] [16]-[18] [30]-[33] [37]-[50] [54] [55] [59] [61]-[63]。

因此,真正决定这一研究方向能否进入临床决策的,并不是机制图画得是否足够复杂,而是它能否在临床实践中帮助医生更早识别高风险患者、更准确地区分不同免疫轨迹,并在恰当时间点提供可操作的干预线索。对临床而言,未来更可行的路径是建立分阶段、可重复、可解释的组合模型:在早期识别阶段提示 ARDS 风险,在进行性低氧阶段指示炎症/内皮损伤主导表型,在恢复或转归评估阶段判断修复是否顺利。只有把检测标准化、亚表型框架和干预时机真正对应起来,miRNA 才有可能从研究层面的“差异分子”变成临床层面的“可用信息” [34]-[36] [51]-[53] [60]。

参考文献

- [1] Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., *et al.* (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Journal of the American Medical Association*,

- 315**, 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- [2] Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., *et al.* (2021) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical Care Medicine*, **49**, e1063-e1143.
- [3] Matthay, M.A., Arabi, Y., Arroliga, A.C., Bernard, G., Bersten, A.D., Brochard, L.J., *et al.* (2024) A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **209**, 37-47. <https://doi.org/10.1164/rccm.202303-0558ws>
- [4] Rudd, K.E., Johnson, S.C., Agesa, K.M., Shackelford, K.A., Tsoi, D., Kievlan, D.R., *et al.* (2020) Global, Regional, and National Sepsis Incidence and Mortality, 1990-2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, **395**, 200-211. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32989-7)
- [5] Fleischmann-Struzek, C., Mellhammar, L., Rose, N., Cassini, A., Rudd, K.E., Schlattmann, P., *et al.* (2020) Incidence and Mortality of Hospital- and ICU-Treated Sepsis: Results from an Updated and Expanded Systematic Review and Meta-Analysis. *Intensive Care Medicine*, **46**, 1552-1562. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06151-x>
- [6] Grasselli, G., Calfee, C.S., Camporota, L., Poole, D., Amato, M.B.P., Antonelli, M., *et al.* (2023) ESICM Guidelines on Acute Respiratory Distress Syndrome: Definition, Phenotyping and Respiratory Support Strategies. *Intensive Care Medicine*, **49**, 727-759. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07050-7>
- [7] Alipanah-Lechner, N., Neyton, L., Sinha, P., Leroux, C., Bardillon, K., Carrillo, S.A., *et al.* (2025) Longitudinal Multi-omic Signatures of ARDS and Sepsis Inflammatory Phenotypes Identify Pathways Associated with Mortality. *Journal of Clinical Investigation*, **136**, e196290.
- [8] Calfee, C.S., Delucchi, K.L., Sinha, P., Matthay, M.A., Hackett, J., Shankar-Hari, M., *et al.* (2018) Acute Respiratory Distress Syndrome Subphenotypes and Differential Response to Simvastatin: Secondary Analysis of a Randomised Controlled Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, **6**, 691-698. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(18\)30177-2](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(18)30177-2)
- [9] Sinha, P., Delucchi, K.L., Thompson, B.T., McAuley, D.F., Matthay, M.A. and Calfee, C.S. (2018) Latent Class Analysis of ARDS Subphenotypes: A Secondary Analysis of the Statins for Acutely Injured Lungs from Sepsis (SAILS) Study. *Intensive Care Medicine*, **44**, 1859-1869. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5378-3>
- [10] Delucchi, K., Famous, K.R., Ware, L.B., Parsons, P.E., Thompson, B.T. and Calfee, C.S. (2018) Stability of ARDS Subphenotypes over Time in Two Randomised Controlled Trials. *Thorax*, **73**, 439-445. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211090>
- [11] Reilly, J.P., Calfee, C.S. and Christie, J.D. (2019) Acute Respiratory Distress Syndrome Phenotypes. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, **40**, 019-030. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1684049>
- [12] Levine, A.R. and Calfee, C.S. (2024) Subphenotypes of Acute Respiratory Distress Syndrome: Advancing towards Precision Medicine. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, **87**, 1-11. <https://doi.org/10.4046/trd.2023.0104>
- [13] Zampieri, F.G., Bagshaw, S.M. and Cavalcanti, A.B. (2025) Addressing Heterogeneous Treatment Effects in Acute Care Syndromes: Principles and Practical Considerations. *Thorax*, **80**, 765-774. <https://doi.org/10.1136/thorax-2024-221989>
- [14] Matthay, M.A., Arabi, Y.M., Siegel, E.R., Ware, L.B., Bos, L.D.J., Sinha, P., *et al.* (2020) Phenotypes and Personalized Medicine in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Intensive Care Medicine*, **46**, 2136-2152. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06296-9>
- [15] Anesi, G.L., Ramkillawan, A., Invernizzi, J., *et al.* (2024) Operationalizing the New Global Definition of ARDS: A Retrospective Cohort Study from South Africa. *CHEST Critical Care*, **2**, Article 100103. <https://doi.org/10.1016/j.chstcc.2024.100103>
- [16] Huang, H., Zhu, J., Gu, L., Hu, J., Feng, X., Huang, W., *et al.* (2022) TLR7 Mediates Acute Respiratory Distress Syndrome in Sepsis by Sensing Extracellular miR-146a. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **67**, 375-388. <https://doi.org/10.1165/rccb.2021-0551oc>
- [17] Zheng, X., Zhang, Y., Lin, S., Li, Y., Hua, Y. and Zhou, K. (2023) Diagnostic Significance of MicroRNAs in Sepsis. *PLOS ONE*, **18**, e0279726. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279726>
- [18] Shen, X., Zhang, J., Huang, Y., Tong, J., Zhang, L., Zhang, Z., *et al.* (2020) Accuracy of Circulating MicroRNAs in Diagnosis of Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Intensive Care*, **8**, Article No. 84. <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00497-6>
- [19] van der Velden, S., van Osch, T.L.J., Seghier, A., Bentlage, A.E.H., Mok, J.Y., Geerdes, D.M., *et al.* (2024) Complement Activation Drives Antibody-Mediated Transfusion-Related Acute Lung Injury via Macrophage Trafficking and Formation of Nets. *Blood*, **143**, 79-91. <https://doi.org/10.1182/blood.2023020484>
- [20] Bellani, G., Laffey, J.G., Pham, T., Fan, E., Brochard, L., Esteban, A., *et al.* (2016) Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *Journal of the American Medical Association*, **315**, 788-800. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0291>
- [21] Smit, M.R., Brower, R.G., Parsons, P.E., Phua, J. and Bos, L.D.J. (2024) The Global Definition of Acute Respiratory

- Distress Syndrome: Ready for Prime Time? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **209**, 14-16. <https://doi.org/10.1164/rccm.202308-1369ed>
- [22] Arora, S., Dev, K., Agarwal, B., Das, P. and Syed, M.A. (2018) Macrophages: Their Role, Activation and Polarization in Pulmonary Diseases. *Immunobiology*, **223**, 383-396. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2017.11.001>
- [23] Malainou, C., Abdin, S.M., Lachmann, N., Matt, U. and Herold, S. (2023) Alveolar Macrophages in Tissue Homeostasis, Inflammation, and Infection: Evolving Concepts of Therapeutic Targeting. *Journal of Clinical Investigation*, **133**, e170501. <https://doi.org/10.1172/jci170501>
- [24] Wei, X., Yi, X., Liu, J., *et al.* (2024) Circ-phkb Promotes Cell Apoptosis and Inflammation in LPS-Induced Alveolar Macrophages via the TLR4/MyD88/NF-kB/CCL2 Axis. *Respiratory Research*, **25**, Article No. 62. <https://doi.org/10.1186/s12931-024-02677-6>
- [25] Sun, M., Li, Y., Xu, G., Zhu, J., Lu, R., An, S., *et al.* (2024) Sirt3-Mediated Opa1 Deacetylation Protects against Sepsis-Induced Acute Lung Injury by Inhibiting Alveolar Macrophage Pro-Inflammatory Polarization. *Antioxidants & Redox Signaling*, **41**, 1014-1030. <https://doi.org/10.1089/ars.2023.0322>
- [26] Cui, Y., Yang, Y., Tao, W., Peng, W., Luo, D., Zhao, N., *et al.* (2023) Neutrophil Extracellular Traps Induce Alveolar Macrophage Pyroptosis by Regulating NLRP3 Deubiquitination, Aggravating the Development of Septic Lung Injury. *Journal of Inflammation Research*, **16**, 861-877. <https://doi.org/10.2147/jir.s366436>
- [27] Liang, L., Xu, W., Shen, A., Fu, X., Cen, H., Wang, S., *et al.* (2023) Inhibition of YAP1 Activity Ameliorates Acute Lung Injury through Promotion of M2 Macrophage Polarization. *MedComm*, **4**, e293. <https://doi.org/10.1002/mco2.293>
- [28] Mahida, R.Y., Scott, A., Parekh, D., Lugg, S.T., Hardy, R.S., Lavery, G.G., *et al.* (2021) Acute Respiratory Distress Syndrome Is Associated with Impaired Alveolar Macrophage Efferocytosis. *European Respiratory Journal*, **58**, Article 2100829. <https://doi.org/10.1183/13993003.00829-2021>
- [29] Jiang, Y., Rosborough, B.R., Chen, J., Das, S., Kitsios, G.D., McVerry, B.J., *et al.* (2020) Single Cell RNA Sequencing Identifies an Early Monocyte Gene Signature in Acute Respiratory Distress Syndrome. *JCI Insight*, **5**, e135678. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.135678>
- [30] Tang, J., Yan, M., Li, M., Hu, Z. and Zhou, K. (2025) From “Metabolic Storm” to “Immune Paralysis”: The Dynamic Evolution of Macrophages and Metabolism Reprogramming in ARDS. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1738713. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1738713>
- [31] Jiang, K., Yang, J., Guo, S., Zhao, G., Wu, H. and Deng, G. (2019) Peripheral Circulating Exosome-Mediated Delivery of miR-155 as a Novel Mechanism for Acute Lung Inflammation. *Molecular Therapy*, **27**, 1758-1771. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2019.07.003>
- [32] Zhao, X., Xie, J., Duan, C., Wang, L., Si, Y., Liu, S., *et al.* (2024) ADAR1 Protects Pulmonary Macrophages from Sepsis-Induced Pyroptosis and Lung Injury through miR-21/a20 Signaling. *International Journal of Biological Sciences*, **20**, 464-485. <https://doi.org/10.7150/ijbs.86424>
- [33] Hawez, A., Taha, D., Algaber, A., Madhi, R., Rahman, M. and Thorlacius, H. (2022) miR-155 Regulates Neutrophil Extracellular Trap Formation and Lung Injury in Abdominal Sepsis. *Journal of Leukocyte Biology*, **111**, 391-400. <https://doi.org/10.1002/jlb.3a1220-789r>
- [34] Leonard, J. and Sinha, P. (2024) Precision Medicine in Acute Respiratory Distress Syndrome: Progress, Challenges, and the Road Ahead. *Clinics in Chest Medicine*, **45**, 835-848. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2024.08.005>
- [35] Hayase, N. and Doi, K. (2024) How Do We Bridge the Gap between Animal Models of Sepsis and Patients? *Kidney360*, **5**, 637-638. <https://doi.org/10.34067/kid.0000000000000458>
- [36] Ektesabi, A.M., Simone, J., Vaswani, C., Tan, G.W., Wang, Y., Pavelick, J.L., *et al.* (2024) Pre-Clinical Studies of MicroRNA-Based Therapies for Sepsis: A Scoping Review. *Oxygen*, **4**, 20-36. <https://doi.org/10.3390/oxygen4010002>
- [37] Chen, F., Wang, N., Liao, J., Jin, M., Qu, F., Wang, C., *et al.* (2024) Esculetin Rebalances M1/M2 Macrophage Polarization to Treat Sepsis-Induced Acute Lung Injury through Regulating Metabolic Reprogramming. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **28**, e70178. <https://doi.org/10.1111/jcmm.70178>
- [38] Zhang, S., Liu, Y., Zhang, X., Sun, Y. and Lu, Z. (2024) ANKRD22 Aggravates Sepsis-Induced ARDS and Promotes Pulmonary M1 Macrophage Polarization. *Journal of Translational Autoimmunity*, **8**, Article 100228. <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2023.100228>
- [39] Mahida, R.Y., Matsumoto, S. and Matthay, M.A. (2020) Extracellular Vesicles: A New Frontier for Research in Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **63**, 15-24. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2019-0447tr>
- [40] Quan, C., Wang, M., Chen, H. and Zhang, H. (2021) Extracellular Vesicles in Acute Respiratory Distress Syndrome: Recent Developments from Bench to Bedside. *International Immunopharmacology*, **100**, Article 108118. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108118>

- [41] Hu, Q., Zhang, S., Yang, Y., Yao, J., Tang, W., Lyon, C.J., *et al.* (2022) Extracellular Vesicles in the Pathogenesis and Treatment of Acute Lung Injury. *Military Medical Research*, **9**, Article No. 61. <https://doi.org/10.1186/s40779-022-00417-9>
- [42] Almuntashiri, S., Han, Y., Youngblood, H.A., Chase, A., Zhu, Y., Wang, X., *et al.* (2022) Identification of Circulating Microvesicle-Encapsulated miR-223 as a Potential Novel Biomarker for ARDS. *Physiological Reports*, **10**, e15494. <https://doi.org/10.14814/phy2.15494>
- [43] Bavuso, M., Miller, N., Sill, J.M., *et al.* (2024) Extracellular Vesicles in Acute Respiratory Distress Syndrome: Understanding Protective and Harmful Signaling for the Development of New Therapeutics. *Histology and Histopathology*, **39**, 131-144.
- [44] dos Santos, C.C., Lopes-Pacheco, M., English, K., Rolandsson Enes, S., Krasnodembskaya, A. and Rocco, P.R.M. (2024) The MSC-EV-MicroRNAome: A Perspective on Therapeutic Mechanisms of Action in Sepsis and Ards. *Cells*, **13**, Article 122. <https://doi.org/10.3390/cells13020122>
- [45] Xiong, C., Huang, X., Chen, S. and Li, Y. (2023) Role of Extracellular MicroRNAs in Sepsis-Induced Acute Lung Injury. *Journal of Immunology Research*, **2023**, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2023/5509652>
- [46] Zhao, C., Luo, Q., Huang, J., Su, S., Zhang, L., Zheng, D., *et al.* (2023) Extracellular Vesicles Derived from Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Alleviate Sepsis-Induced Acute Lung Injury through a MicroRNA-150-5p-Dependent Mechanism. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, **10**, 946-959. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.3c00614>
- [47] Liu, P., Yang, S., Shao, X., Li, C., Wang, Z., Dai, H., *et al.* (2024) Mesenchymal Stem Cells-Derived Exosomes Alleviate Acute Lung Injury by Inhibiting Alveolar Macrophage Pyroptosis. *Stem Cells Translational Medicine*, **13**, 371-386. <https://doi.org/10.1093/stcltm/szad094>
- [48] Deng, W., Zhu, X., Li, H., Hu, P., Qian, K. and Liu, F. (2025) Lung Tissue Extracellular Vesicles-Mediated Delivery of miR-128-3p as a Novel Mechanism of Acute Lung Inflammation. *International Journal of Nanomedicine*, **20**, 4831-4848. <https://doi.org/10.2147/ijn.s510241>
- [49] Lin, J., Yang, L., Liu, T., Zhao, H., Liu, Y., Shu, F., *et al.* (2025) Mannose-Modified Exosomes Loaded with miR-23b-3p Target Alveolar Macrophages to Alleviate Acute Lung Injury in Sepsis. *Journal of Controlled Release*, **379**, 832-847. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2025.01.073>
- [50] Chen, W., Zhang, Y., Chen, J., Dong, S., Wu, X., Wu, Y., *et al.* (2025) Heme Oxygenase-1 Modulates Macrophage Polarization through Endothelial Exosomal miR-184-3p and Reduces Sepsis-Induce Lung Injury. *International Journal of Nanomedicine*, **20**, 5039-5057. <https://doi.org/10.2147/ijn.s506830>
- [51] Lv, J. and Xiong, X. (2024) Extracellular Vesicle MicroRNA: A Promising Biomarker and Therapeutic Target for Respiratory Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 9147. <https://doi.org/10.3390/ijms25179147>
- [52] Jin, X. and He, M. (2025) Diagnostic Biomarkers and MiRNAs in Prognosis of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Allergologia et Immunopathologia*, **53**, 194-200. <https://doi.org/10.15586/aei.v53i3.1239>
- [53] do Nascimento, M.F., Ferreira, L.R.P., Vieira Junior, J.M., Deheinzeln, D., Aparecida Santos Nussbaum, A.C., Toshihiro Sakamoto, L.H., *et al.* (2025) Circulating Extracellular Vesicles as Potential Biomarkers and Mediators of Acute Respiratory Distress Syndrome in Sepsis. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 5512. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-89783-7>
- [54] Wang, Z.F., Yang, Y.M. and Fan, H. (2020) Diagnostic Value of miR-155 for Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome in Patients with Sepsis. *Journal of International Medical Research*, **48**. <https://doi.org/10.1177/0300060520943070>
- [55] Han, Y., Li, Y. and Jiang, Y. (2016) The Prognostic Value of Plasma MicroRNA-155 and MicroRNA-146a Level in Severe Sepsis and Sepsis-Induced Acute Lung Injury Patients. *Clinical Laboratory*, **62**, 2355-2360. <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2016.160511>
- [56] Ohlstrom, D.J., Sul, C., Vohwinkel, C.U., Hernandez-Lagunas, L., Karimpour-Fard, A., Mourani, P.M., *et al.* (2022) Plasma MicroRNA and Metabolic Changes Associated with Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: A Prospective Cohort Study. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 14560. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15476-0>
- [57] Qiu, G., Fan, J., Zheng, G., He, J., Lin, F., Ge, M., *et al.* (2022) Diagnostic Potential of Plasma Extracellular Vesicle miR-483-3p and Let-7d-3p for Sepsis. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **9**, Article 814240. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.814240>
- [58] Lee, L.K., Eghbali, M. and Sapru, A. (2021) A Novel miRNA Biomarker Panel Associated with Mortality in Pediatric Patients with ARDS. *Respiratory Research*, **22**, Article No. 169. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01761-5>
- [59] Geng, J., Zheng, Z., Li, L., Ren, Z., Tian, G., Qin, J., *et al.* (2025) Apigenin Attenuated Sepsis Induced Acute Lung Injury via Polarizing Macrophage Towards M2 by Blocking miR-146a→TLR7 Interaction. *International Immunopharmacology*, **152**, Article 114446. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.114446>

-
- [60] Petrick, P.L., Mirus, M., Heubner, L., Harb, H., Menk, M. and Spieth, P.M. (2025) Clinical Phenotyping in Acute Respiratory Distress Syndrome: Steps Towards Personalized Medicine. *Journal of Clinical Medicine*, **14**, Article 7204. <https://doi.org/10.3390/jcm14207204>
- [61] Parzibut, G., Henket, M., Moermans, C., Struman, I., Louis, E., Malaise, M., *et al.* (2021) A Blood Exosomal miRNA Signature in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **8**, Article 640042. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.640042>
- [62] Morrison, T.J., Jackson, M.V., Cunningham, E.K., Kissenpfennig, A., McAuley, D.F., O’Kane, C.M., *et al.* (2017) Mesenchymal Stromal Cells Modulate Macrophages in Clinically Relevant Lung Injury Models by Extracellular Vesicle Mitochondrial Transfer. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **196**, 1275-1286. <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0170oc>
- [63] Lv, K. and Liang, Q. (2025) Macrophages in Sepsis-Induced Acute Lung Injury: Exosomal Modulation and Therapeutic Potential. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1518008. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1518008>