

DOI:10.13350/j.cjpb.230824

• 综述 •

外泌体 miRNA 在感染性疾病治疗中的应用研究进展*

代禹美,杜文雅,马枫茜,陈瑞枫,吴利先**

(大理大学基础医学院微生物与免疫教研室,云南大理 671000)

【摘要】 外泌体是直径为 30~150 nm 的细胞外囊泡,由各种细胞类型分泌,包括病原体感染的细胞,其内部富含母细胞来源的蛋白质、mRNA、miRNA、lncRNA 等物质,并且具有向受体细胞递送信号的关键作用。外泌体中的 miRNA 是当前研究的热点之一,miRNA 被外泌体包裹而免受降解,可以随外泌体转运到机体各个部位与靶细胞相互作用,调节靶细胞的生物学过程。外泌体 miRNA 在感染性疾病的发展过程中扮演重要角色,可以促进宿主细胞对病原体的免疫应答,增强免疫细胞的功能,具有抗感染作用。本文就外泌体 miRNA 在感染性疾病中作为治疗剂和靶点的潜在应用做一综述,为外泌体 miRNA 的临床应用提供理论依据。

【关键词】 外泌体 miRNA;病毒;细菌;真菌;治疗;综述

【中图分类号】 R378

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2023)08-0987-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2023 Aug;18(8):987-990.]

Research progress of exosome miRNA in the treatment of infectious diseases

DAI Yumei, DU Wenya, MA Fengqian, CHEN Ruifeng, WU Lixian (*Department of Microbiology and Immunology, Dali 671000, Yunnan, China*)

【Abstract】 Exosomes are extracellular vesicles with a diameter of 30-150nm, which are secreted by various cell types, including cells infected by pathogens. The exosomes are rich in selected protein, mRNA, miRNA, lncRNA and other substances, and play a key role in delivering goods to recipient cells. MiRNA in exosomes is one of the hot spots in current research. miRNA is wrapped by exosomes and protected from degradation. It can be transported to various parts of the body with exosomes to interact with target cells and regulate the biological process of target cells. Exogenous miRNA plays an important role in the development of infectious diseases, which can promote the immune response of host cells to pathogens, enhance the function of immune cells and have anti-infection effect. In this paper, the potential application of exosome miRNA as a therapeutic agent and therapeutic target in infectious diseases is reviewed, so as to provide theoretical basis for clinical application of exosome miRNA.

【Key words】 exosome miRNA; virus; bacteria; fungi; treatment; review

***外泌体是从细胞中释放出来的直径为 30~150 nm 的细胞外囊泡,已被证明携带不同的核酸,包括 miRNA(microRNA)。miRNA 通过基因表达的转录后抑制显著调节细胞生长和代谢。外泌体中的 miRNA 作为疾病诊疗的新星,已有研究发现外泌体 miRNA 对肿瘤和抑郁症等疾病具有治疗作用。如 Li 等^[1]研究证明 NK 细胞外泌体中存在高水平的 miR-207,其靶向调节 TLR4 富含亮氨酸重复序列(TriI)以抑制星形胶质细胞中的 NF- κ B 信号通路,从而减轻小鼠抑郁样症状。间充质干细胞衍生的外泌体 miR-342-3p 通过调节 ID4 抑制乳腺癌的转移和化疗耐药性,从而发挥潜在的肿瘤抑制作用^[2]。近年来,研究发现外泌体 miRNA 在感染性疾病发展过程中也发挥重要作用,本文就外泌体 miRNA 在感染性疾病治疗方面的潜在应用做一综述。

1 外泌体 miRNA 概述

外泌体 miRNA 是一种调节性非编码 RNA,通常作为信号分子被包裹到外泌体中。长度约为 19-25 个核苷酸,在调节基因表达、翻译和细胞间传递信息中具有重要作用;单个 miRNA 可以靶向数百个 mRNA,并且多个 miRNA 可能调节单个 mRNA,并影响机体许多基因的表达过程^[3]。第一个被确认的

miRNA 是在秀丽隐杆线虫中首次发现的 lin-4^[4]。miRNA 的典型作用是通过识别 mRNA 的 3'非翻译区(UTR)调节 mRNA 的稳定性,从而影响基因表达水平^[5]。miRNA 常常被外泌体包裹而免受降解,因此,外泌体 miRNA 的变化可能会影响其对靶基因的调控程度,进而影响机体的稳态。miRNA 一般通过切割靶基因使靶基因降解、抑制蛋白质翻译等作用来参与一系列生物学过程,如细菌病原体为了促进其在宿主体内长久存活、复制从而会抑制宿主 miRNA 的表达,miRNA 的失调会影响宿主相关基因调控,从而进一步影响机体各种信号通路从而影响机体各种炎症因子分泌^[6-7]。由于 miRNA 的丰度高、有较好的稳定性、对细胞有调节作用等,因此被认为是最有前途的非侵入性生物标志物^[8]。了解外泌体 miRNA 在感染性疾病

* **【基金项目】** 云南省地方本科高校基础研究重点项目(No. 202101BA070001-038)。

** **【通讯作者】** 吴利先, E-mail: w_lixian@163.com

【作者简介】 代禹美(1998-),女,云南昭通人,在读硕士,主要从事感染与免疫方面的研究。
E-mail:14769145023@163.com

发病机制中的作用以及其在治疗方面的潜能对于开发新的感染性疾病治疗法是必要的。

2 外泌体 miRNA 在病毒感染性疾病治疗中的应用

病毒感染性疾病对人类健康危害性极大,容易导致严重的公共卫生问题,截至目前大多数病毒感染性疾病尚无特效治疗药物。由于病毒寄生于宿主细胞内,抗病毒药物必须穿过细胞膜屏障才能发挥更好的治疗效果。近年来,外泌体 miRNA 在抗病毒感染方面的研究越来越多,外泌体 miRNA 在疾病治疗中的应用成为当前研究的热点之一。

2.1 外泌体 miRNA 在 HIV 感染治疗中的应用 早在 2009 年, Khatua 等^[9] 研究发现 T 细胞释放的外泌体具有抗 HIV-1 活性,这可能是因为这些外泌体携带的载脂蛋白 B mRNA 编辑催化多肽样 3G 等成分而具有抗 HIV-1 作用。该研究说明外泌体可以包裹抗病毒因子并将其转移至靶细胞来促进宿主细胞的免疫应答。此外, Guo 等^[10] 研究发现 Toll 样受体 3 激活的肠上皮细胞释放的外泌体中含有抗 HIV 因子,如 miRNA-17、miRNA-20、miRNA-28、miRNA-125b 等,它们对 HIV 的感染和复制具有抑制作用。HIV 感染巨噬细胞来源的外泌体表达高水平的 miRNA,包括 miR-23a 和 miR-27a;其中 miR-23a 能减弱肺上皮细胞中关键紧密连接蛋白闭锁小带(ZO-1) 3'-UTR 的转录后调节,而 miR-27a 可以通过靶向过氧化氢酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 改变受体肺上皮细胞的线粒体生物能,同时刺激糖酵解^[11]。该研究表明靶向外泌体 miRNA 可促进 HIV 患者的肺部健康。此外, HIV 感染的星形胶质细胞源性外泌体中的 miR-129b 能靶向作用于血小板源性生长因子(PDEF)-B 的 mRNA,抑制其在 SH-SY5Y 细胞中的翻译^[12]。该发现可能成为治疗 HIV-1 感染的阿片类药物滥用者中神经元缺失的潜在靶点。

另外有研究发现 TLR3 激活人宫颈上皮细胞(HCEs)释放的外泌体中含有 HIV 限制性 miRNA(如 miR-28、miR-29 家族成员、miR-125b、miR-150、miR-382、miR-223、miR-20a 和 miR-198),这种外泌体的消耗降低了巨噬细胞中 HCE 介导的抗 HIV 活性^[13]。表明外泌体能将 HCE 产生的 miRNA 等抗病毒分子转运至巨噬细胞发挥其抗病毒作用。HIV 感染 T 细胞来源的 miR-155-5p 通过外泌体直接从 HIV-1 感染的 T 细胞转移到宫颈癌细胞,并通过降低其靶基因 ARID2 的表达来激活 NF- κ B 信号通路,从而促进宫颈癌细胞的侵袭^[14]。这为有效预防和治疗艾滋病相关肿瘤提供了新的治疗靶点。

2.2 外泌体 miRNA 在乙型肝炎治疗中的应用 Kouwaki 等^[15] 研究表明, HBV 感染细胞释放的外泌体中含有病毒核酸,并通过刺激髓样分化因子 88(myeloid differentiation primary response protein 88, MyD88)、Toll 样受体衔接分子(Toll-interleukin receptor domain-containing adaptor molecule-1, TICAM-1)和线粒体抗病毒信号蛋白(mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS) 依赖的途径诱导 NK 细胞的激活受体 NKG2D 配体在巨噬细胞中的表达增加,从而进一步诱导 NK 细胞在 HBV 感染的早期产生 IFN- γ 发挥抗病毒作用。表明外泌体在机体抗 HBV 感染中扮演着重要的角色。发现 IL-21 是参与抗病毒免疫的重要细胞因子。Enomoto 等^[16] 首次证明 HBV 感染细胞分泌的外泌体中的 5 种 miRNA,分别为 miR-21、miR-192、miR-215、miR-221 和 miR-222,它们可以直接靶

向调节人类 IL-21 mRNA,抑制 T 细胞中 IL-21 的表达,使机体抗病毒能力减弱。因此,外泌体 miRNA 在 HBV 感染中扮演重要角色,可作为 HBV 感染治疗的新靶标。Wu 等^[17] 研究表明,外泌体可以将 IFN- α 相关的 miRNA(如 miR-574-5p)从巨噬细胞转移到 HBV 感染的肝细胞,并对 HBV 复制和表达表现出抗病毒活性。此外,研究发现感染 HBV 的细胞产生的外泌体可能是通过携带高水平的 miR-6824-3p,引起巨噬细胞分泌 TNF- α 、IL-1 β 等细胞因子,从而发挥抗病毒的作用^[18]。

此外,研究发现 HBV 编码一种 miRNA(即 HBV-miR-3)并分泌于外泌体中,外泌体中的 HBV-miR-3 通过刺激 IL-6 的分泌等促进了巨噬细胞的极化,影响 HBV 持续感染的进程,从而有助于感染的宿主细胞清除 HBV,减轻宿主细胞损伤^[19]。该研究为 HBV 与宿主细胞相互作用的机制提供了新的认识,这可能为病毒 miRNA 在抗感染中的价值提供新的方向。随着对外泌体 miRNA 研究的深入,外泌体 miRNA 在 HBV 感染相关疾病中的作用也越来越清楚。如来自 HBV 感染的肝细胞源性外泌体 miR-222 通过抑制转铁蛋白受体(TFRC)等来促进肝纤维化,表明 miR-222 在 HBV 感染引起的肝纤维化中发挥关键作用^[20]。此外,miR-142-3p 能促进 HBV 感染的 M1 型巨噬细胞铁蛋白的分泌,加速肝细胞癌的发展^[21]。这些研究可为 HBV 感染引起相关疾病的发病机制和临床治疗提供新的视角。

2.3 外泌体 miRNA 在其他病毒感染性疾病治疗中的应用

除了 HIV 和乙型肝炎病毒感染性疾病外,外泌体 miRNA 在其他病毒感染性疾病治疗方面的研究也越来越多。其中, Liu 等^[22] 研究发现,流感病毒感染引起细胞凋亡,导致 has-miR-1975 的生物发生, hsa-miR-1975 随后被递送到外泌体中并被邻近细胞吞噬; Hsa-miR-1975 与其它抗病毒蛋白或核苷酸一起诱导干扰素产生,从而抑制流感病毒复制。肠道病毒 71 型(EV71)感染细胞分泌的外泌体选择性包装高水平 miR-146a,其可通过抑制 I 型干扰素反应而功能性地转移至受体细胞,并促进外泌体 EV71 RNA 在受体细胞中复制。表明外泌体 miR-146a 可能是 EV71 感染潜在的治疗靶点。HCV 感染的肝细胞来源的 miRNA(如 miR-122、let-7b 和 miR-206)作为 TLR7 配体可通过外泌体传递诱导巨噬细胞产生 B 细胞活化因子(BAFF),同时,肝细胞来源的外泌体 miR-122 诱导的 BAFF 可以刺激 B 细胞增殖和活化,从而在 HCV 感染期间产生抗 HCV 抗体^[23]。还有研究在含有病毒潜伏状态再活化过程中的神经节中发现,单纯疱疹病毒-1(HSV-1)释放外泌体 miR-H28 和 miR-H29,而在含有潜伏病毒的神经节中没有发现,这些外泌体 miRNA 产生的目的很可能是限制病毒传播^[24]。由于外泌体特殊的生物学特性,外泌体 miRNA 在抗病毒感染方面的应用具有很好的研究前景。

3 外泌体 miRNA 在细菌感染性疾病治疗中的应用

抗生素治疗是对抗细菌感染的最重要方法之一。然而,抗生素滥用和细菌耐药性的出现使得传统抗生素治疗的效果并不理想,因此,开发更有效的抗微生物疗法具有重要意义。近年来,随着外泌体 miRNA 在抗肿瘤和抗病毒感染中的应用。外泌体介导的 miRNA 治疗可能很快成为病原体靶向抗生素的另一种补充疗法,有助于解决多重耐药菌引起的问题^[25]。

3.1 外泌体 miRNA 在分枝杆菌感染治疗中的应用 迄今为

止,在感染过程中研究最多的 miRNA 与细菌的关系是与结核分枝杆菌相关的。据报道,自噬在结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)引起的细胞内感染中起着重要作用,而 miRNA 调节这一分子通路,早在 2007 年,就有研究发现感染细胞内不同病原体如结核分枝杆菌、BCG、牛分枝杆菌等的巨噬细胞释放的外泌体中含有病原体相关分子模式(PAMPs),该外泌体可以在体外和体内刺激炎症反应,发挥抗细胞内病原体感染的作用^[26]。随后,Zhang 等^[27]研究了 MTB 感染的 RAW264.7 巨噬细胞释放的外泌体中的 miR-20b-5p 在感染过程中的作用,发现 miR-20b-5p 水平的上调抑制了巨噬细胞中 MTB 的存活,而 miR-20b-5b 水平的下调则增强了巨噬细胞中 MTB 的存活。表明外泌体 miR-20b-5p 有望作为治疗结核的新型治疗剂。研究发现,沉默 miR-125b-5p 可通过靶向 DRAM2 促进巨噬细胞凋亡和抑制炎症反应,从而保护巨噬细胞免受 MTB 感染^[28]。Yan 等^[29]研究发现,MTB 感染时,间充质干细胞源性外泌体携带的 miR-20b 抑制活化 T 细胞核因子 5(NFAT5)并使 Toll 样受体(TLR)信号通路失活,从而介导宿主的先天免疫应答并防止肺上皮 II 型细胞受到 MTB 感染诱导的损伤。另一项研究表明,下调 miR-20a-5p 可通过靶向 JNK2 诱导巨噬细胞凋亡,清除细胞内分枝杆菌^[30]。随着外泌体 miRNA 在分枝杆菌感染中的作用越来越清楚,外泌体 miRNA 有望作为临床治疗结核病的新靶点,此外有一些外泌体 miRNA 本身也具有抗结核感染作用,但外泌体 miRNA 抗结核方面的应用还有待进一步的研究。

3.2 外泌体 miRNA 在其他细菌感染性疾病治疗中的应用

除了分枝杆菌外,外泌体 miRNA 在其他细菌感染性疾病治疗中的应用也越来越吸引研究者的关注。Wang 等^[31]实验表明,来源于巨噬细胞的外泌体携带 miR-155 通过诱导了细胞因子 TNF- α 、IL-6、IL-23 或细胞信号转导蛋白 CD40、CD63、CD81 和 MCH-1 的增加,调节细胞的炎症反应,从而促进巨噬细胞抑制或杀死幽门螺杆菌。此外,来自肠毒性脆弱类杆菌处理细胞的外泌体 miR-149-3p 促进了 17 型 T 辅助细胞的分化。肠毒性脆弱类杆菌诱导的结直肠癌发生依赖于下调 miR-149-3p 并进一步促进 PHF5A 介导的 KAT2A 在结直肠癌细胞中的 RNA 选择性剪接,表明靶向 miR-149-3p 途径是治疗肠道炎症和结直肠癌的一种有前途的方法^[32]。铜绿假单胞菌是一种机会致病菌,可形成抗生素耐药生物膜,引起免疫功能低下宿主的慢性感染。研究发现,人外泌体向铜绿假单胞菌递送 miRNA-let-7b-5p,这系统地降低了生物膜形成所必需的蛋白质的丰度,包括 PpkA 和 ClpV1-3,并通过靶向 β -内酰胺酶 AmpC 增加 β -内酰胺抗生素减少生物膜形成的能力^[33]。因此外泌体 let-7b-5p 可能是治疗耐药铜绿假单胞菌感染患者的一个很好选择。金黄色葡萄球菌感染时,内皮细胞衍生的外泌体中含有 miR-99a 和 miR-99b,当被免疫细胞吸收时,能够通过靶向雷帕霉素(mTOR)(mTOR 是参与调节免疫应答的关键蛋白)来驱动促炎细胞因子的不受控制的释放^[34]。因此这些外泌体 miRNA 可以作为抑制脓毒症期间过度炎症反应的可行靶点。

Zhou 等^[35]研究发现,在正常培养过程中将外泌体 miR-23a 的反义寡核苷酸(ASO)递送到受体细胞可以改善立克次体(*Rickettsia*)感染的内皮细胞的外泌体诱导的内皮屏障功能障碍,从而为潜在的基于外泌体 miRNA 的治疗提供证据,以改善

感染和伴随炎症期间的血管屏障功能。据报道,肢体远程缺血预处理可以通过将外泌体 miR-21 转移到循环中,外泌体 miR-21 整合到肾小管上皮细胞中,然后靶向下游 PDCD4/NF- κ B 和 PTEN/AKT 通路,发挥抗炎和抗凋亡作用,从而减轻体内和体外脓毒症诱导的肾损伤^[36]。Gao 等^[37]研究了脓毒症大鼠外泌体 miRNA 表达谱的特点,发现 miR-1-3p 在脓毒症大鼠来源的外泌体中高度表达,通过其靶基因 SERP1 介导增殖抑制,增加内皮细胞凋亡、细胞收缩、通透性和膜损伤,导致血管屏障功能障碍,参与脓毒症肺损伤的发生。这是首次阐明外泌体 miR-1-3p 和 SERP1 之间的关系,并可能提供抗脓毒症肺损伤的潜在新靶点,外泌体 miR-1-3p 和 SERP1 可能是治疗脓毒症所致肺损伤的候选药物。

4 外泌体 miRNA 在真菌感染性疾病治疗中的应用

在真菌感染时,人类免疫细胞同样也会释放外泌体,这些外泌体携带根据环境适应的蛋白质和核酸(包括 miRNA)的混合物,以协调免疫应答。关于外泌体 miRNA 在真菌所致的感染性疾病中的研究相对比较少。最近,Halder 等^[38]研究发现人类单核细胞在白色念珠菌感染时释放的外泌体中含有 hsa-miR-24-3p,hsa-miR-24-3p 进入白色念珠菌和通过抑制细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 Sol1 的翻译诱导真菌细胞生长。将 hsa-miR-24-3p 包装到单核细胞外泌体中需要真菌可溶性 β -葡聚糖与补体受体 3(CR3)结合以及甘露聚糖与 Toll 样受体 4 (TLR4)结合,从而导致受体共定位。表明白色念珠菌利用人类 miRNA 来促进真菌在宿主中的生长和存活,hsa-miR-24-3p 可能会成为临床治疗白色念珠菌感染的潜在靶点。同时也意味着特异性外泌体 miRNA 的抑制为人类真菌感染的治疗提供了新的可能性,在开发具有抗真菌活性的新药方面具有很好研究前景。

5 展望

外泌体 miRNA 是长度为 19~25 个核苷酸的非编码蛋白质的微小 RNA,因被外泌体包裹而更稳定并避免降解,在调节基因表达、翻译和细胞间传递信息中起重要作用。外泌体 miRNA 的发现为病原菌与免疫细胞的相互作用方式提供了新思路,开阔了免疫调节方式的新视野,也为新型感染性疾病治疗剂的开发提供了新方向,但仍存在许多问题亟待解决。迄今为止,针对外泌体 miRNA 在感染性疾病治疗方面的研究报道仍然不多。随着对外泌体 miRNA 研究的深入,外泌体 miRNA 参与的感染性疾病的致病机制、特异性外泌体 miRNA 抑制剂以及外泌体 miRNA 本身作为疾病治疗剂等方面有着广阔的研究前景,值得进一步深入研究。未来的研究旨在体外或动物模型中进一步探究外泌体 miRNA 在感染性疾病治疗中的确切作用机制、所涉及信号通路等,以确保它用于感染性疾病治疗的安全性和有效性。

【参考文献】

- [1] Li D, Wang Y, Jin X, et al. NK cell-derived exosomes carry miR-207 and alleviate depression-like symptoms in mice[J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1): 126.
- [2] Yu S, Zhou Y, Niu L, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosome mir-342-3p inhibits metastasis and chemo-resistance of breast cancer through regulating ID4[J]. Genes Genomics, 2022, 44(5): 539-550.
- [3] Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA[J]. J Allergy Clin Immunol

- nol, 2018, 141(4): 1202-1207.
- [4] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*[J]. Cell, 1993, 75(5): 843-854.
- [5] Hill M, Tran N. miRNA interplay: mechanisms and consequences in cancer [J]. Dis Model Mech, 2021, 14(4): dmm047662.
- [6] Cai Y, Yu X, Hu S, et al. A brief review on the mechanisms of miRNA regulation [J]. Genom Proteom Bioinf, 2009, 7(4): 147-154.
- [7] Riahi Rad Z, Riahi Rad Z, Goudarzi H, et al. MicroRNAs in the interaction between host-bacterial pathogens: A new perspective [J]. J Cell Physiol, 2021, 236(9): 6249-6270.
- [8] Panganiban RP, Wang Y, Howrylak J, et al. Circulating microRNAs as biomarkers in patients with allergic rhinitis and asthma [J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 137(5): 1423-1432.
- [9] Khatua AK, Taylor HE, Hildreth JE, et al. Exosomes packaging APOBEC3G confer human immunodeficiency virus resistance to recipient cells [J]. J Virol, 2009, 83(2): 512-521.
- [10] Guo L, Xu X Q, Zhou L, et al. Human intestinal epithelial cells release antiviral factors that inhibit HIV infection of macrophages [J]. Front Immunol, 2018, 9: 247.
- [11] Yuan Z, Petree JR, Lee FE, et al. Macrophages exposed to HIV viral protein disrupt lung epithelial cell integrity and mitochondrial bioenergetics via exosomal microRNA shuttling [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(8): 580.
- [12] Hu G, Yao H, Chaudhuri AD, et al. Exosome-mediated shuttling of microRNA-29 regulates HIV Tat and morphine-mediated neuronal dysfunction [J]. Cell Death Dis, 2012, 3(8): e381.
- [13] Xu XQ, Zhang B, Guo L, et al. Exosomes transport anti-human immunodeficiency virus factors from human cervical epithelial cells to macrophages [J]. J Innate Immun, 2021, 13(5): 269-279.
- [14] Li H, Chi X, Li R, et al. HIV-1-infected cell-derived exosomes promote the growth and progression of cervical cancer [J]. Int J Biol Sci, 2019, 15(11): 2438-2447.
- [15] Kouwaki T, Fukushima Y, Daito T, et al. Extracellular vesicles including exosomes regulate innate immune responses to hepatitis B virus infection [J]. Front Immunol, 2016, 7: 335.
- [16] Enomoto Y, Takagi R, Naito Y, et al. Identification of the novel 3' UTR sequences of human IL-21 mRNA as potential targets of miRNAs [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 7780.
- [17] Wu W, Wu D, Yan W, et al. Interferon-induced macrophage-derived exosomes mediate antiviral activity against hepatitis B virus through miR-574-5p [J]. J Infect Dis, 2021, 223(4): 686-698.
- [18] 慕容容, 李爽, 叶海艳, 等. HBV 诱导生成的外泌体对巨噬细胞表型和功能的影响 [J]. 中国输血杂志, 2022, 35(05): 488-493.
- [19] Zhao X, Sun L, Mu T, et al. An HBV-encoded miRNA activates innate immunity to restrict HBV replication [J]. J Mol Cell Biol, 2020, 12(4): 263-276.
- [20] Zhang Q, Qu Y, Zhang Q, et al. Exosomes derived from hepatitis B virus-infected hepatocytes promote liver fibrosis via miR-222/TFRC axis [J]. Cell Biol Toxicol, 2022: 34978008.
- [21] Hu Z, Yin Y, Jiang J, et al. Exosomal miR-142-3p secreted by hepatitis B virus (HBV)-hepatocellular carcinoma (HCC) cells promotes ferroptosis of M1-type macrophages through SLC3A2 and the mechanism of HCC progression [J]. J Gastrointest Oncol, 2022, 13(2): 754-767.
- [22] Liu YM, Tseng CH, Chen YC, et al. Exosome-delivered and Y RNA-derived small RNA suppresses influenza virus replication [J]. J Biomed Sci, 2019, 26(1): 58.
- [23] Liao TL, Chen YM, Hsieh SL, et al. Hepatitis C virus-induced exosomal micrornas and toll-like receptor 7 polymorphism regulate B-cell activating factor [J]. mBio, 2021, 12(6): e0276421.
- [24] Han Z, Liu X, Chen X, et al. miR-H28 and miR-H29 expressed late in productive infection are exported and restrict HSV-1 replication and spread in recipient cells [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(7): E894-901.
- [25] Mourenza A, Lorente-Torres B, Durante E, et al. Understanding microRNAs in the context of infection to find new treatments against human bacterial pathogens [J]. Antibiotics (Basel), 2022, 11(3): 356.
- [26] Bhatnagar S, Shinagawa K, Castellino FJ, et al. Exosomes released from macrophages infected with intracellular pathogens stimulate a proinflammatory response in vitro and in vivo [J]. Blood, 2007, 110(9): 3234-3244.
- [27] Zhang D, Yi Z, Fu Y. Downregulation of miR-20b-5p facilitates *Mycobacterium tuberculosis* survival in RAW 264.7 macrophages via attenuating the cell apoptosis by Mcl-1 upregulation [J]. J Cell Biochem, 2019, 120(4): 5889-5896.
- [28] Liu G, Wan Q, Li J, et al. Silencing miR-125b-5p attenuates inflammatory response and apoptosis inhibition in mycobacterium tuberculosis-infected human macrophages by targeting DNA damage-regulated autophagy modulator 2 (DRAM2) [J]. Cell Cycle, 2020, 19(22): 3182-3194.
- [29] Yan K, Xu G, Li Z. MicroRNA-20b carried by mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles protects alveolar epithelial type II cells from *Mycobacterium tuberculosis* infection in vitro [J]. Infect Genet Evol, 2022, 101: 105292.
- [30] Zhan X, Yuan W, Zhou Y, et al. Small RNA sequencing and bioinformatics analysis of RAW264.7-derived exosomes after *Mycobacterium bovis* bacillus calmette-guerin infection [J]. BMC Genomics, 2022, 23(1): 355.
- [31] Wang J, Deng Z, Wang Z, et al. MicroRNA-155 in exosomes secreted from helicobacter pylori infection macrophages immunomodulates inflammatory response [J]. Am J Transl Res, 2016, 8(9): 3700-3709.
- [32] Cao Y, Wang Z, Yan Y, et al. Enterotoxigenic bacteroides fragilis promotes intestinal inflammation and malignancy by inhibiting exosome-packaged miR-149-3p [J]. Gastroenterology, 2021, 161(5): 1552-1566. e12.
- [33] Koeppen K, Nymon A, Barnaby R, et al. Let-7b-5p in vesicles secreted by human airway cells reduces biofilm formation and increases antibiotic sensitivity of *P. aeruginosa* [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(28): e2105370118.
- [34] Fitzpatrick G, Nader D, Watkin R, et al. Human endothelial cell-derived exosomal microRNA-99a/b drives a sustained inflammatory response during sepsis by inhibiting mTOR expression [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 854126.
- [35] Zhou C, Bei J, Qiu Y, et al. Exosomally Targeting microRNA23a Ameliorates microvascular endothelial barrier dysfunction following rickettsial infection [J]. Front Immunol, 2022, 13: 904679.
- [36] Pan T, Jia P, Chen N, et al. Delayed remote ischemic preconditioning confers renoprotection against septic acute kidney injury via exosomal miR-21 [J]. Theranostics, 2019, 9(2): 405-423.
- [37] Gao M, Yu T, Liu D, et al. Sepsis plasma-derived exosomal miR-1-3p induces endothelial cell dysfunction by targeting SERP1 [J]. Clin Sci (Lond), 2021, 135(2): 347-365.
- [38] Halder LD, Babych S, Palme DI, et al. *Candida albicans* induces cross-kingdom miRNA trafficking in human monocytes to promote fungal growth [J]. mBio, 2022, 13(1): e0356321.

【收稿日期】 2023-02-26 【修回日期】 2023-05-10