

DOI:10.13350/j.cjpb.250626

• 综述 •

顶复门原虫细胞外囊泡的研究进展*

吴燕^{1,2}, 楚越涵^{1,2}, 李瑾¹, 刘沙¹, 陈琳³, 孙慧^{1,2**}

(1. 山东省寄生虫病防治研究所, 山东济宁 272033; 2. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)公共卫生与健康管理学院;
3. 大连金普新区农业综合行政执法队)

【摘要】 细胞外囊泡(Extracellular vesicles, EVs)是由细胞释放到细胞外环境中的小型膜结构颗粒,可携带多种生物分子,包括蛋白质、脂质、mRNA、miRNA 和其他非编码 RNA 等,在生物体内扮演着多种角色,包括细胞间通讯、免疫调节、组织修复等。顶复门原虫(Apicomplexa)是一类具有相似的亚细胞结构和保守的入侵机制的专性细胞内寄生原虫,包括疟原虫(*Plasmodium*)、弓形虫(*Toxoplasma gondii*)、隐孢子虫(*Cryptosporidium*)、巴贝斯虫(*Babesia*)和艾美耳球虫(*Eimeria*)等,均可引起多种疾病。顶复门原虫分泌的细胞外囊泡可介导宿主和寄生虫之间的相互作用,影响宿主的免疫反应和细胞内环境。本文针对细胞外囊泡的形成、组成及其在顶复门原虫研究中的进展作一综述,以期为基于 EVs 的顶复门原虫病防治提供新思路。

【关键词】 细胞外囊泡;外泌体;顶复门原虫;寄生虫-宿主相互作用;综述

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2025)06-0813-05

[*Journal of Pathogen Biology*. 2025 Jun. ;20(06):813-817.]

Research progress of extracellular vesicles of Apicomplexa

WU Yan^{1,2}, CHU Yuehan^{1,2}, LI Jin¹, LIU Sha¹, CHEN Lin³, SUN Hui^{1,2} (1. *Shandong Institute of Parasitic Diseases, Jining 272033, Shandong, China*; 2 *School of Public Health, Shandong First Medical University and Shandong Academy of Medical Sciences*; 3 *Agricultural Comprehensive Administrative Law Enforcement Brigade of Jinpu New Area*)

【Abstract】 Extracellular Vesicles (EVs) are small membrane particles released by a range of cells into the extracellular environment, which carry a variety of cargo, containing proteins, lipids, mRNA, miRNA and other non-coding RNAs. Meanwhile, it plays several roles in vivo, including intercellular communication, immune regulation, tissue repair and so on. Apicomplexa is a group of obligate intracellular parasites with similar subcellular structure and conserved invasion mechanism. These contain *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium*, *Plasmodium*, *Babesia*, and *Eimeria*, all of which can cause a variety of diseases. The extracellular vesicles secreted by Apicomplexa, mediating the interaction between host and parasite, influencing the host immune response and intracellular environment. This review surveys the available information on the formation and composition of extracellular vesicles and their progress of Apicomplexa, in order to provide a new idea for the prevention and treatment of Apicomplexa protozoa diseases based on EVs.

【Keywords】 extracellular vesicles; exosome; Apicomplexa; parasite-host interaction; review

***顶复门原虫是一类专性细胞内寄生的原生生物,在原生真核生物界中占据重要地位,包含超过 6 000 种寄生虫。其中,疟原虫(*Plasmodium*)、弓形虫(*Toxoplasma gondii*)、隐孢子虫(*Cryptosporidium*)、巴贝斯虫(*Babesia*)和艾美耳球虫(*Eimeria*)等,是全球范围内普遍存在且极具危害性的病原体。每年,这些寄生虫可导致数百万人和动物感染严重的疾病,对全球健康构成威胁^[1]。

作为细胞内的专性寄生虫,顶复门原虫通过复杂的入侵机制进入宿主细胞,顶复体的顶端细胞器,如微线体、棒状体和致密颗粒所分泌的蛋白在顶复门原虫的入侵过程中发挥重要作用^[2]。顶复体衍生的 EVs 参与多种过程,包括传递毒力因子、改变寄生虫入侵能力和调控宿主免疫应答等^[3]。本文针对常见的顶复门原虫细胞外囊泡功能进行综述,为基于 EVs 的诊断标志物研发、疫苗研制和治疗提供新的见解。

1 细胞外囊泡概述

细胞外囊泡(EVs)是由不同种细胞(包括正常细胞、患病细胞和转化细胞)在体内和体外释放到细胞间隙中的多种膜结构小囊泡,且这种结构广泛存在于哺乳动物、原生动物、细菌等生物中^[4]。根据生物起源、释放途径、大小、含量和功能进行区分,主要分为外泌体、微囊泡和凋亡小体。细胞通过内吞作用形成早期内体(early endosomes),内体成熟为多泡体(MVBs)。EVs 在 MVBs 中经内体分选复合物(ESCRT)识别、分选特定

* **【基金项目】** 山东省自然科学基金项目(No. ZR2022MH271);山东省医药卫生科技项目(No. 202301011242);山东省医药卫生科技发展计划项目(No. 202101050153)。

** **【通信作者】** 孙慧, E-mail: sunhui123aq@126.com

【作者简介】 吴燕(1999-),女,硕士在读,公共卫生专硕,主要从事寄生虫病防治研究。E-mail: jnwy22@163.com

的膜蛋白,促进膜的内陷形成腔内囊泡(ILVs),并在MVBs与细胞膜融合后分泌到细胞外,即外泌体,直径通常为30~150 nm^[5];微囊泡是从质膜出芽,由磷脂和其他脂质分子向膜出芽的位置再定位促进质膜的弯曲和裂变后形成的,直径通常为100~1 000 nm;在细胞凋亡过程中,细胞会通过反复的收缩和细胞膜起泡,最终胞膜分裂并包裹胞质,形成凋亡小体,其直径通常大于1 000 nm^[6]。

EVs具有双层膜结构,富含的胆固醇、鞘磷脂、糖鞘脂和磷脂酰丝氨酸,起稳定结构的作用^[7]。外泌体还含有丰富的蛋白质和多种RNA,因其形成受ESCRT蛋白调节,故ESCRT蛋白及多泡体产生相关蛋白(Alix、TSG101等)是所有外泌体的标志蛋白,除此之外,还含有四跨膜蛋白家族(CD81、CD63、CD9等)和热休克蛋白家族(HSP70、HSP90等)等蛋白^[8];这些囊泡中含有的RNA进入受体细胞后被翻译,进而对受体细胞的基因表达产生影响^[9]。

寄生原虫通过EVs传递多种毒力因子、耐药基因和分化因子,介导宿主-寄生虫相互作用^[10]。EVs常被用作诊断疾病的生物标志物、治疗剂以及靶向药物的递送系统^[11];致病性原虫能够通过EVs建立感染性生态位,调节宿主的基因表达和免疫反应进而促进疾病发生发展,EVs可用作致病性原虫病疫苗开发和治疗的潜力分子^[12]。

2 顶复门原虫EVs及其功能

2.1 疟原虫

疟原虫(*Plasmodium*)是一类由雌性按蚊叮咬传播的顶复门原虫,主要寄生于灵长类、啮齿类、鸟类动物。疟疾主要流行于热带和亚热带地区,引起疟疾的疟原虫包括恶性疟原虫(*Plasmodium falciparum*)、间日疟原虫(*Plasmodium vivax*)、卵形疟原虫(*Plasmodium ovale*)、三日疟原虫(*Plasmodium malariae*)和诺氏疟原虫(*Plasmodium knowlesi*)。其中恶性疟原虫引发的疟疾最严重,常引起急性症状且致死率较高;间日疟原虫和卵形疟原虫感染症状较轻,可在肝细胞中形成休眠体;三日疟原虫可导致慢性感染;诺氏疟原虫通常感染灵长类动物,与恶性疟症状相似^[13]。

疟原虫感染红细胞(iRBCs)产生的EVs在疟疾感染中起重要作用^[14]。恶性疟原虫感染的红细胞所释放的EVs具有促炎活性,EVs携带的遗传物质能够通过MDA5途径激活自然杀伤细胞^[15],还可在受感染的红细胞(iRBCs)之间介导细胞通讯,进而调控寄生虫的分化与增殖,以及宿主的免疫反应^[16]。相比于正常红细胞,iRBCs分泌的EVs可携带更丰富的具有抑制免疫识别并介导免疫逃逸的唾液酸化复合N-聚糖(N-glycans),N-glycans的表达增加,抑制了宿主免疫反应^[17]。研究者检测到iRBCs分泌的EVs中含有疟原虫毒力基因*PfEMP1*,其参与宿主细胞的粘附并调控宿主免疫反应,实现虫体的免疫逃避^[18];同时存在参与细胞通信和寄生虫定殖的蛋白,例如果糖二磷酸醛缩酶、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)、热休克蛋白90(HSP 90)等,且EVs中还存在着与人类蛋白质序列非常相似的虫体蛋白,可能会模拟人类蛋白质来操纵宿主细胞的生理机能^[19]。

伯氏疟原虫NK65株(*Plasmodium berghei* NK65)红内期衍生的EVs携带抑制抗原呈递的延伸因子1- α (EF-1 α)和组胺释放因子(Histamine releasing factor),在宿主细胞中发挥免疫

抑制功能^[20],伯氏疟原虫感染小鼠后,取血清中的外泌体和iRBCs对小鼠进行双重感染,在小鼠存活时间内,相较于仅iRBCs感染的小鼠,疾病发生概率显著上升,病理损伤显著加重,细胞免疫和体液免疫因子表达水平显著改变;iRBCs的EVs刺激小鼠Raw264.7巨噬细胞触发过度的促炎反应,促进巨噬细胞M1极化,调控免疫反应进而加重肝组织病理损伤^[21]。脑型疟疾是疟原虫引起的急性脑病,iRBCs衍生的EVs通过诱导非常规的宿主吞噬途径促进星形胶质细胞介导炎症反应^[22],可被脑中主要的免疫细胞—小胶质细胞内化,并促使细胞的促炎因子TNF- α 基因表达上调,抗炎因子IL-10基因表达下调,调控免疫应答导致脑型疟疾的加重^[23]。

EVs可介导寄生虫与宿主通信。iRBCs分泌的EVs含有DNA和多种RNA,在免疫信号传导中起着关键作用,影响宿主转录谱。人单核细胞内化携带有DNA的EVs后,诱导疟疾DNA传感器激活STING基因以响应疟原虫DNA,增强恶性疟原虫毒力^[24];来源于宿主红细胞的miRNA-Argonaute2复合物经iRBCs衍生的EVs传递能够改变宿主的RNA沉默模式,影响寄生环境^[25]。疟原虫感染宿主分泌的EVs携带丰富的蛋白质和脂质可调控疟原虫入侵、粘附以及传播的过程^[26]。感染期小鼠血浆中的外泌体能够传递高密度脂蛋白用于自身的胆固醇供应^[27],恶性疟原虫细菌磷酸酶样酶(PfShelp2)在EVs中存在并具有酪氨酸磷酸酶活性,可在疟原虫粘附红细胞时对其进行快速清除,进而调控恶性疟原虫对红细胞的入侵^[28]。间日疟原虫感染网织红细胞分泌的EVs含有促进虫体粘附的相关蛋白^[29],此外,该EVs也可激活NF- κ B通路促进虫体对脾脏细胞的入侵并在细胞内增殖,由于这种机制,疟原虫在一定程度上避免了出现在外周血中,从而导致血液检测可能出现假阳性的结果^[30]。

恶性疟原虫感染的早期患者血浆中小型细胞外囊泡(mEVs)的量比未感染的对照组高2.3倍,且与寄生虫密度成正比,故mEVs可作为早期诊断恶性疟原虫感染的生物标志物^[31]。疟原虫感染肝脏阶段,寄生虫会表达一系列特定的蛋白质,在间日疟原虫感染人肝嵌合的小鼠模型后发现,感染后产生的小鼠外泌体中携带有指示肝脏感染阶段特有的寄生虫蛋白,故该模型感染疟原虫衍生的外泌体也有作为生物标志物的潜力^[32]。在抗疟研究中,来自约氏疟原虫感染的网织红细胞衍生的外泌体可保护小鼠免受致死性感染^[33],iRBCs分泌的EVs减轻了伯氏疟原虫ANKA株感染的C57BL/6J小鼠的脑型疟疾,这些研究为疟疾疫苗的研制指明了方向^[34]。

2.2 弓形虫

刚地弓形虫(*Toxoplasma gondii*)作为顶复门原虫中感染人群最普遍的寄生虫,全球约有三分之一的人口感染,其终宿主主要为猫及猫科动物。弓形虫病对孕妇、新生儿及免疫缺陷者造成较大伤害,严重者甚至会死亡;畜牧动物感染弓形虫后,会引发流产和死胎现象,进而对畜牧经济造成显著的损害^[35]。

弓形虫3种虫株(RH株、ME49株、VEG株)EVs的毒力强弱与各自虫株的毒性密切相关,相较于弱毒株,RH株分泌的EVs感染小鼠后能够刺激脾细胞产生更高水平的TNF- α ,进而调控宿主的免疫反应^[36]。作为先天免疫系统的重要组成部分,巨噬细胞能够迅速被募集到炎症灶并分泌趋化因子和细胞因子。虫源的外泌体能够活化巨噬细胞中的核苷酸结合寡

聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体, 同时抗炎蛋白 TIPE2 对该活化过程进行负性调控, 在此过程中外泌体不仅促进了寄生虫和宿主细胞的沟通与交流, 还调节了宿主促炎与抗炎的平衡^[37]; 同时, 虫源外泌体还能够激活巨噬细胞 JNK 信号通路产生更多促炎因子, 如 IL-12、IFN- γ 和 TNF- α 等, 进而调控宿主的先天免疫^[38], 刺激宿主的体液和细胞免疫反应^[39]。

弓形虫感染后, 宿主来源的外泌体中包含顶端细胞器分泌的蛋白, 如微线体蛋白 (MIC)、棒状体蛋白 (ROP)、致密颗粒蛋白 (GRA) 等^[40]。MIC 蛋白在弓形虫对宿主细胞的黏附、侵袭、运动和致病等方面起着重要的作用^[41]。MIC2 是一种 I 型跨膜蛋白, 其细胞外的氨基端 (N 端) 负责识别和黏附宿主细胞, 而细胞内的羧基端 (C 端) 与醛缩酶相互作用推动虫体进入宿主细胞^[42]; MIC3、MIC4 作为弓形虫的粘附素也参与宿主细胞的粘附过程^[43]。ROP 蛋白协助虫体入侵细胞并形成纳虫空泡, 同时与 GRA 蛋白参与空泡膜的形成^[40]。

虫源性外泌体还可影响宿主细胞增殖和细胞周期, 研究者用弓形虫外泌体感染大鼠成肌细胞 (L6), 感染 48 小时内, L6 细胞的增殖能力降低, 且处于 S 期或 G2/M 期的细胞数量增加^[44]。

树突状细胞 (DCs) 是激活初始免疫应答的唯一抗原呈递细胞 (APC), 在研究中发现, 弓形虫感染的 DCs 分泌的外泌体中的 miR-155-5p 可促进 M1 巨噬细胞极化, 抑制 M2 巨噬细胞极化, 进而降低血液中 M2 巨噬细胞的比例, 并通过调节信号转导抑制因子 1 (SOCS1) 的表达可显著抑制小鼠体内肿瘤生长^[45-46], 由此可见, DCs 源性外泌体在肿瘤抑制方面展现出巨大潜力, 有望成为癌症治疗的新途径。

2.3 隐孢子虫 隐孢子虫 (*Cryptosporidiosis*) 是顶复门人兽共患的寄生性原虫, 主要寄生于人和多种动物的消化道, 引起以腹泻为主要症状的隐孢子虫病。隐孢子虫感染对宿主的危害与宿主的免疫状态密切相关, 免疫功能正常的宿主通常能够抑制感染, 而免疫功能缺陷的个体则可能面临致命的威胁^[47]。

宿主感染隐孢子虫后刺激上皮细胞释放外泌体, 激活核因子 kappa B 信号通路, 触发包括高迁移率族蛋白 1 (Hmgbl) 在内的效应分子迁移, 参与脾细胞中的炎症反应, 导致肝和脾中的炎症基因表达上调, 参与宿主的免疫调节^[48]。TLR4 是宿主细胞表面的一种模式识别受体, 能够识别病原体, 微小隐孢子虫感染的小鼠, 其胆汁和肠上皮管腔中的外泌体释放增加, TLR4/NF- κ B 信号通路激活导致肠黏膜组织中 TLR4 和 NF- κ Bp65 的表达上调, 进而促进 IL-1 β 和 TNF- α 的释放, 诱发肠黏膜炎症反应^[49]。

在隐孢子虫感染过程中, 子孢子表达的菱形蛋白酶如膜蛋白 CpRom1, 可作抗原被宿主免疫系统识别。研究者经荧光流式细胞术和透射电镜 (TEM) 实验将隐孢子虫 EVs 分为两类: 大细胞外囊泡 (LEV) 和小细胞外囊泡 (SEV)。在这过程中, 鉴定出 12 种隐孢子虫特有的蛋白, 其中含量最为丰富的是免疫显性寄生虫抗原糖蛋白 GP60, 研究还确认了 LEVs 中存在膜蛋白 CpRom1 和高尔基体蛋白 Cp GRASP, 并且 CpRom1 定位于 LEVs 的表面^[50]。这一发现对理解隐孢子虫的感染机制以及宿主的免疫反应具有重要意义。

2.4 巴贝斯虫 巴贝斯虫 (*Babesia*) 是一种寄生在红细胞中

的顶复门原虫, 主要通过硬蜱传播, 引起巴贝斯虫病^[51]。

目前, 对于巴贝斯虫外泌体的功能和机制研究仍相对有限, 大多仍处于寄生虫外泌体的分离鉴定阶段。研究人员已对源自犬巴贝斯虫的血清外泌体及田鼠巴贝斯虫的外泌体进行了鉴定, 发现血清外泌体中包含多种功能性蛋白, 这为后续深入研究这些蛋白的具体功能提供了基础^[52]。此外, 虫源性外泌体携带了多种强免疫原性的蛋白分子, 在深入探究后有望成为疾病诊断抗原^[53]。

2.5 艾美尔球虫 艾美尔球虫 (*Eimeria*) 是主要寄生在家畜和野生动物的消化道上皮细胞中的顶复门寄生原虫, 会导致宿主营养不良, 影响家禽生长速度, 对家禽养殖经济造成损失, 其中柔嫩艾美尔球虫 (*Eimeria tenella*) 和毒害艾美尔球虫 (*Eimeria necatrix*) 具有较强的致病性^[54]。

镰形艾美尔球虫 (*Eimeria falciiformis*) 子孢子 EVs 含有调节宿主肠上皮细胞免疫应答的促炎因子和毒力因子^[55]。研究显示, 这些 EVs 可显著影响小鼠肠上皮细胞中的 mRNA、circRNA 和 lncRNA 的表达。从本质上看, EVs 在寄生虫与宿主相互作用的复杂过程中, 能够改变宿主细胞内 RNA 的表达模式^[56]。研究者发现毒害艾美尔球虫外泌体可与宿主细胞相互作用, 抑制宿主免疫应答^[57], 柔嫩艾美耳球虫外泌体中的泛素蛋白 (Et ubiquitin, EtUb) 对虫体的入侵效率有重要影响, 该蛋白在虫体表面均有分布但在顶端富集, 通过外加抗体对其进行干扰, 干扰后虫体入侵能力下降^[58]。通过预免疫接种柔嫩艾美耳球虫感染的鸡血清外泌体, 可观察到, 与未预免疫的组相比, 预免疫组球虫病症状减轻, 故用球虫感染的宿主外泌体免疫家禽, 可能是控制禽球虫病的一种有效方法^[59]。

3 小结与展望

顶复门原虫包括多种人兽共患寄生虫, 引发人类和动物感染, 造成较大的经济损失^[6]。当前研究集中于几种感染普遍、致病严重的原虫, 且由于虫种和虫株的多样性, EVs 的具体组成存在差异, 进而导致其功能也有所不同, 这无疑加大了 EVs 基础研究的难度。

EVs 因富含多种重要物质而具有高度的生物功能多样性, 参与了各种复杂的调控机制^[10]。在顶复门原虫的研究中, 虫源性 EVs 和宿主源性 EVs 在寄生虫-宿主的相互作用中发挥作用, 如传递生物活性物质、免疫调节与逃避、调控宿主基因表达等。因其在疾病的诊断、防治应用中有巨大潜力^[11], 随着研究的不断深入, 有望成功研制出高效且安全的寄生虫病疫苗以及特定的药物递送系统。进一步在维持各自生物活性的基础上, 是否能够将多种寄生虫 EVs 联合使用, 以实现预防多种寄生虫病的目的。

【参考文献】

- [1] Ferreira B, Lourenco A, Sousa MDC. Protozoa-derived extracellular vesicles on intercellular communication with special emphasis on *Giardia lamblia* [J]. Microorganisms, 2022, 10(12):2422.
- [2] 戚南山, 孙铭飞, 廖申权, 等. 顶复门原虫入侵相关因子的研究进展 [J]. 畜牧兽医学报, 2012, 43(2):167-174.
- [3] Abdi A, Yu L, Goulding D, et al. Proteomic analysis of extracellular vesicles from a *Plasmodium falciparum* Kenyan clinical isolate defines a core parasite secretome [J]. Wellcome

- Open Res, 2017, 2:50.
- [4] Sharma M, Lozano-Amado D, Chowdhury D, et al. Extracellular vesicles and their impact on the biology of protozoan parasites[J]. Trop Med Infect Dis, 2023, 8(9):448.
- [5] Cruz Camacho A, Alfandari D, Kozela E, et al. Biogenesis of extracellular vesicles in protozoan parasites; The ESCRT complex in the trafficking fast lane [J]. PLoS Pathog, 2023, 19(2): e1011140.
- [6] Colombo M, Raposo G, Thery C. Biogenesis, Secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2014, 30:255-289.
- [7] Skotland T, Hessvik NP, Sandvig K, et al. Exosomal lipid composition and the role of ether lipids and phosphoinositides in exosome biology[J]. J Lipid Res, 2019, 60(1):9-18.
- [8] Doyle LM, Wang MZ. Overview of extracellular vesicles, their origin, composition, purpose, and methods for exosome isolation and analysis[J]. Cells, 2019, 8(7):727.
- [9] Nolte-t Hoen EN, Buermans HP, Waasdorp M, et al. Deep sequencing of RNA from immune cell-derived vesicles uncovers the selective incorporation of small non-coding RNA biotypes with potential regulatory functions[J]. Nucleic Acids Res, 2012, 40(18):9272-9285.
- [10] 范晓斌, 何兴, 潘卫庆. 寄生虫来源的外泌体及其功能研究进展 [J]. 中国热带医学, 2017, 17(12):1267-1272.
- [11] Yang C, Xue Y, Duan Y, et al. Extracellular vesicles and their engineering strategies, delivery systems, and biomedical applications[J]. J Control Release, 2024, 365:1089-1123.
- [12] Marti M, Johnson PJ. Emerging roles for extracellular vesicles in parasitic infections[J]. Curr Opin Microbiol, 2016, 32:66-70.
- [13] Rosenhek-Goldian I, Abou Karam P, Regev-Rudzki N, et al. Imaging of extracellular vesicles derived from *Plasmodium falciparum*-infected red blood cells using atomic force microscopy[J]. Methods Mol Biol, 2022, 2470:133-145.
- [14] Chen JG, Liu SC, Nie Q, et al. Exosome-derived long noncoding RNAs: Mediators of host-*Plasmodium* parasite communication [J]. Wiley Interdiscip Rev RNA, 2023; e1808.
- [15] Ye W, Chew M, Hou J, et al. Microvesicles from malaria-infected red blood cells activate natural killer cells via MDA5 pathway[J]. PLoS Pathog, 2018, 14(10): e1007298.
- [16] Mantel PY, Hoang AN, Goldowitz I, et al. Malaria-infected erythrocyte-derived microvesicles mediate cellular communication within the parasite population and with the host immune system[J]. Cell Host Microbe, 2013, 13(5):521-534.
- [17] Ben Ami Pilo H, Khan Khilji S, Luhle J, et al. Sialylated N-glycans mediate monocyte uptake of extracellular vesicles secreted from *Plasmodium falciparum* -infected red blood cells [J]. J Extracell Biol, 2022, 1(2): e33.
- [18] Sampaio NG, Emery SJ, Garnham AL, et al. Extracellular vesicles from early stage *Plasmodium falciparum* -infected red blood cells contain PfEMP1 and induce transcriptional changes in human monocytes[J]. Cell Microbiol, 2018, 20(5): e12822.
- [19] Armijos-Jaramillo V, Mosquera A, Rojas B, et al. The search for molecular mimics in proteins carried by extracellular vesicles secreted by cells infected with *Plasmodium falciparum* [J]. Commun Integr Biol, 2021, 14(1):212-220.
- [20] Demarta-Gatsi C, Rivkin A, Di Bartolo V, et al. Histamine releasing factor and elongation factor 1 alpha secreted via malaria parasites extracellular vesicles promote immune evasion by inhibiting specific T cell responses[J]. Cell Microbiol, 2019, 21(7): e13021.
- [21] Zhang X, Zhang M, Wang QR, et al. Malaria-derived exosomes exacerbate liver injury during blood stage of *Plasmodium berghei* infection[J]. Acta Trop, 2023, 239:106815.
- [22] Leleu I, Allo J, Cazenave PA, et al. Autophagy pathways in the genesis of plasmodium-derived microvesicles: A double-edged sword[J]. Life (Basel), 2022, 12(3):415.
- [23] Mbagwu SI, Lannes N, Walch M, et al. Human microglia respond to malaria-induced extracellular vesicles[J]. Pathogens, 2019, 9(1):21.
- [24] Sisquella X, Ofir-Birin Y, Pimentel MA, et al. Malaria parasite DNA-harboring vesicles activate cytosolic immune sensors[J]. Nat Commun, 2017, 8(1):1985.
- [25] Mantel PY, Hjelmqvist D, Walch M, et al. Infected erythrocyte-derived extracellular vesicles alter vascular function via regulatory Ago2-miRNA complexes in malaria [J]. Nat Commun, 2016, 7:12727.
- [26] Kehrer J, Frischknecht F, Mair GR. Proteomic analysis of the *Plasmodium berghei* gametocyte egressome and vesicular bioID of osmiophilic body proteins identifies MTRAP as an essential factor for parasite transmission[J]. Mol Cell Proteomics, 2016, 15(9):2852-2862.
- [27] Iso-O N, Komatsuya K, Tokumasu F, et al. Malaria parasites hijack host receptors from exosomes to capture lipoproteins[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9:749153.
- [28] Fernandez-Pol S, Slouka Z, Bhattacharjee S, et al. A bacterial phosphatase-like enzyme of the malaria parasite *Plasmodium falciparum* possesses tyrosine phosphatase activity and is implicated in the regulation of band 3 dynamics during parasite invasion[J]. Eukaryot Cell, 2013, 12(9):1179-1191.
- [29] Ayllon-Hermida A, Nicolau-Fernandez M, Larrinaga AM, et al. *Plasmodium vivax* spleen-dependent protein 1 and its role in extracellular vesicles-mediated intrasplenic infections[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2024, 14:1408451.
- [30] Toda H, Diaz-Varela M, Segui-Barber J, et al. Plasma-derived extracellular vesicles from *Plasmodium vivax* patients signal spleen fibroblasts via NF- κ B facilitating parasite cytoadherence [J]. Nat Commun, 2020, 11(1):2761.
- [31] Antwi-Baffour S, Malibha-Pinchbeck M, Stratton D, et al. Plasma mEV levels in Ghanaian malaria patients with low parasitaemia are higher than those of healthy controls, raising the potential for parasite markers in mEVs as diagnostic targets [J]. J Extracell Vesicles, 2019, 9(1):1697124.
- [32] Gualdron-Lopez M, Flannery EL, Kangwanransan N, et al. Characterization of *Plasmodium vivax* proteins in plasma-derived exosomes from malaria-infected liver-chimeric humanized mice[J]. Front Microbiol, 2018, 9:1271.
- [33] Martin-Jaular L, Nakayasu ES, Ferrer M, et al. Exosomes from *Plasmodium yoelii*-infected reticulocytes protect mice from lethal infections[J]. PLoS One, 2011, 6(10): e26588.
- [34] Lv Y, Wu S, Nie Q, et al. Extracellular vesicles derived from *Plasmodium*-infected red blood cells alleviate cerebral malaria in *Plasmodium berghei* ANKA-infected C57BL/6J mice [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 132:111982.
- [35] 朱明哲, 印春生, 夏应菊, 等. 弓形虫基因缺失株及其免疫特性研究进展 [J]. 中国兽医科学, 2022, 52(02):223-229.
- [36] Quiarim TM, Maia MM, da Cruz AB, et al. Characterization of extracellular vesicles isolated from types I, II and III strains of *Toxoplasma gondii* [J]. Acta Trop, 2021, 219:105915.
- [37] 高敏. TIPE2 负性调控刚地弓形虫外泌体诱导的巨噬细胞 NLRP3 炎症小体活化 [D]. 济南, 山东大学, 2022.
- [38] Li Y, Xiu F, Mou Z, et al. Exosomes derived from *Toxoplasma Gondii* stimulate an inflammatory response through JNK signaling pathway [J]. Nanomedicine (Lond), 2018, 13(10):

- 1157-1168.
- [39] Li Y, Liu Y, Xiu F, et al. Characterization of exosomes derived from *Toxoplasma gondii* and their functions in modulating immune responses[J]. Int J Nanomedicine, 2018, 13:467-477.
- [40] Ihara F, Nishikawa Y. *Toxoplasma gondii* manipulates host cell signaling pathways via its secreted effector molecules [J]. Parasitol Int, 2021, 83:102368.
- [41] Ma ZY, Wu XJ, Li C, et al. Functional characterization of 11 tentative microneme proteins in type I RH strain of *Toxoplasma gondii* using the CRISPR-Cas9 system[J]. Animals (Basel), 2024, 14(17):2543.
- [42] Zhang S, Wang F, Zhang D, et al. Structural insights into MIC2 recognition by MIC2-associated protein in *Toxoplasma gondii* [J]. Commun Biol, 2023, 6(1):895.
- [43] Zhu J, Wang Y, Cao Y, et al. Diverse roles of TgMIC1/4/6 in the *Toxoplasma* infection [J]. Front Microbiol, 2021, 12:666506.
- [44] Kim MJ, Jung BK, Cho J, et al. Exosomes secreted by *Toxoplasma gondii*-infected L6 cells: their effects on host cell proliferation and cell cycle changes [J]. Korean J Parasitol, 2016, 54(2):147-154.
- [45] Lu J, Wei N, Zhu S, et al. Exosomes derived from dendritic cells infected with *Toxoplasma gondii* show antitumoral activity in a mouse model of colorectal cancer [J]. Front Oncol, 2022, 12:899737.
- [46] Zhu S, Lu J, Lin Z, et al. Anti-tumoral effect and action mechanism of exosomes derived from *Toxoplasma gondii*-infected dendritic cells in mice colorectal cancer [J]. Front Oncol, 2022, 12:870528.
- [47] 周珊珊, 姜岩岩, 曹建平. 我国啮齿目动物隐孢子虫感染现状 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2024, 42(4):512-520.
- [48] Wang Y, Shen Y, Liu H, et al. Induction of inflammatory responses in splenocytes by exosomes released from intestinal epithelial cells following *Cryptosporidium parvum* infection [J]. Infect Immun, 2019, 87(4):e00705-e00718.
- [49] Hu G, Gong AY, Roth AL, et al. Release of luminal exosomes contributes to TLR4-mediated epithelial antimicrobial defense [J]. PLoS Pathog, 2013, 9(4):e1003261.
- [50] Bertuccini L, Boussadia Z, Salzano AM, et al. Unveiling *Cryptosporidium parvum* sporozoite-derived extracellular vesicles: profiling, origin, and protein composition [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2024, 14:1367359.
- [51] Al-Nazal H, Low LM, Kumar S, et al. A vaccine for human babesiosis: prospects and feasibility. Trends Parasitol, 2022, 38(10):904-918.
- [52] Resetar Maslov D, Rubic I, Farkas V, et al. Characterization and LC-MS/MS based proteomic analysis of extracellular vesicles separated from blood serum of healthy and dogs naturally infected by *Babesia canis*. A preliminary study [J]. Vet Parasitol, 2024, 328:110188.
- [53] 黄经纬. 田鼠巴贝斯虫外泌体的分离鉴定及两种抗氧化酶分子的功能研究[D]. 上海, 中国农业科学院, 2018.
- [54] 陈雷, 孙国波, 段会勇, 等. 发酵中药复方制剂对鸡柔嫩艾美耳球虫病的疗效研究 [J]. 中国兽药杂志, 2024, 58(09):65-70.
- [55] Olajide JS, Xiong L, Yang S, et al. *Eimeria falciformis* secretes extracellular vesicles to modulate proinflammatory response during interaction with mouse intestinal epithelial cells [J]. Parasit Vectors, 2022, 15(1):245.
- [56] Olajide JS, Qu Z, Yang S, et al. *Eimeria falciformis* extracellular vesicles differentially express host cell lncRNAs [J]. J Eukaryot Microbiol, 2024, 71(2):e13009.
- [57] 范雪莲. 毒害艾美耳球虫外泌体蛋白质组学分析及其对宿主凋亡的影响[D]. 扬州, 扬州大学, 2023.
- [58] 李志行. 柔嫩艾美耳球虫外泌体的分离与鉴定及泛素蛋白酶功能初步研究[D]. 上海, 上海师范大学, 2019.
- [59] Del Cacho E, Gallego M, Lillehoj HS, et al. Induction of protective immunity against experimental *Eimeria tenella* infection using serum exosomes [J]. Vet Parasitol, 2016, 224:1-6.

【收稿日期】 2025-01-14 【修回日期】 2025-03-27

(上接 812 页)

- [9] 韩俭, 景涛, 郭璐. 提升医学生病原微生物实验室生物安全防范能力思考 [J]. 基础医学教育, 2019, 21(1):41-43.
- [10] 张永鹏, 韩亚飞, 吴越, 等. 虚拟仿真技术在病原生物学实验教学中的探索 [J]. 中国病原生物学杂志, 2024, 19(2):248-250.
- [11] 杨琚, 汪晓庆, 潘献柱, 等. 虚拟仿真技术在病理学实验教学中的应用探讨 [J]. 科技视界, 2019, 30(104):204-205.
- [12] 杨堆元. “互联网+”视野下的虚拟仿真教学新常态 [J]. 天津职业院校联合学报, 2018, 20(8):47-50.
- [13] 曹颖瑛, 张俊平, 厉建中, 等. 生物技术药物虚拟实验室建设的思考 [J]. 基础医学教育, 2014, 16(4):284-286.
- [14] 杨闽楠, 邢效瑞, 王光西, 等. 医学微生物学虚拟仿真实验平台建设初探 [J]. 基础医学教育, 2018, 20(2):137-140.
- [15] 王晓楠, 李京培, 杨晨, 等. 基于原创的病原生物学虚拟仿真实验教学平台研究 [J]. 卫生职业教育, 2020, 38(12):116-118.
- [16] 薛彩云, 周如军, 李自博, 等. 数码显微互动系统在药用植物病理学实验教学中的应用与探索 [J]. 安徽农学通报, 2023, 29(8):184-186.
- [17] 王颖, 王蕾, 田毅. “病原生物学与免疫学”MOOC 在临床专业实验教学中的应用 [J]. 江苏科技信息, 2021, 38(20):58-60.
- [18] 王燕梅. 信息化技术在寄生虫学检验实验教学中的应用 [J]. 卫生职业教育, 2021, 39(11):102-104.
- [19] 千晔, 王瑾, 孙孟瑶, 等. 基于显微数码互动系统探究医学微生物实验教学 [J]. 继续医学教育, 2020, 34(5):39-41.
- [20] 秦啸峰, 陈辉, 潘晋, 等. 无线智能显微互动系统在病原生物学实验教学中的应用 [J]. 基础医学教育, 2024, 26(5):397-400.
- [21] 蒋建利, 姚西英. 对生物医学研究生开设生物医学实验安全课程的必要性探讨 [J]. 山西医科大学学报:基础医学教育版, 2014, 6(1):69-71.
- [22] 张灼阳, 袁臻东, 杨杨, 等. 病原生物学实验课中加强生物安全教学 [J]. 基础医学教育, 2019, 21(2):135-137.
- [23] 郑晓茂, 孙宝清, 郑佩燕. 加强医学生实验室生物安全意识浅析 [J]. 中国初级卫生保健, 2019, 33(9):83-85.
- [24] 王国英, 滕铁山, 王艳莉, 等. 人体寄生虫学教学资源建设与实验教学深度融合的实践 [J]. 中国病原生物学杂志, 2021, 16(9):1113-1116.
- [25] 张平, 张以顺. 无线智能显微互动系统在高校动物学实验教学中的应用 [J]. 特种经济动植物, 2023, 26(3):192-194.
- [26] 苗英慧. 高职护理专业病原生物学与免疫学实验教学的改革与探讨 [J]. 继续医学教育, 2016, 30(5):17-18.
- [27] 潘晋, 顾园, 秦啸峰, 等. 虚拟仿真技术在病原生物学实验教学中的应用及探索 [J]. 医学教育管理, 2021, 7(4):389-392, 397.
- [28] 林真亭, 王皇斌, 武闯. 病原生物学实验教学改革的探索 [J]. 海峡药学, 2022, 34(8):105-107.

【收稿日期】 2025-01-23 【修回日期】 2025-04-07