

DOI:10.13350/j.cjpb.260223

• 综述 •

外泌体与 HBV 传播的相关性研究进展*

周芳名¹, 王佳慧², 曲政杰¹, 徐艺嘉¹, 田景惠^{1**}

(1. 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, 山东济南 250117;

2. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)临床与基础医学院)

【摘要】 乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)感染是全球性重大公共卫生问题,可导致进行性肝损伤,严重危害人类健康。深入解析 HBV 感染机制是研发乙肝新型防治策略的关键。近年研究发现,外泌体(exosomes)作为重要的细胞外囊泡,通过递送多种生物活性物质介导细胞间通讯与免疫调节,在 HBV 感染、疾病进展及转归中发挥重要作用。本文聚焦外泌体在 HBV 传播过程中的作用机制,综述相关研究进展,旨在通过梳理 HBV 感染新机制,为乙肝防治提供新思路。

【关键词】 乙型肝炎病毒;外泌体;传播;综述

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2026)02-0257-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2026 Feb.;21(02):257-260.]

Research progress on the correlation between exosomes and HBV transmission

ZHOU Fangming¹, WANG Jiahui², QU Zhengjie¹, XU Yijia¹, TIAN Jinghui¹ (1. *School of Public Health, Shandong First Medical University and Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250117, China*; 2. *School of Clinical and Basic Medicine, Shandong First Medical University and Shandong Academy of Medical Sciences*)

【Abstract】 Hepatitis B virus (HBV) infection represents a major global public health issue, which can lead to progressive hepatic injury and pose severe threats to human health. Elucidating the mechanisms of HBV infection is pivotal for developing novel strategies for the prevention and treatment of hepatitis B. Recent studies have demonstrated that exosomes, as crucial extracellular vesicles, mediate intercellular communication and immune regulation by delivering various bioactive molecules, thereby playing a significant role in HBV infection, disease progression, and clinical outcomes. This review focuses on the mechanisms by which exosomes participate in the process of HBV transmission and summarizes recent advances in this field. By synthesizing emerging mechanisms of HBV infection, this review aims to provide innovative perspectives for the prevention and therapeutic approaches of hepatitis B.

【Keywords】 hepatitis B virus; exosomes; transmission; review

***乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)感染是肝硬化发生发展的主要因素^[1]。病毒在机体内长期持续存在可诱发慢性肝脏炎症及纤维化,显著增加肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)的发生风险与患者死亡率。因此,实现乙肝功能性治愈,改善患者长期预后,已成为当前 HBV 相关肝病研究领域的核心目标。自钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白(Sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)被确立为 HBV 功能性受体以来,靶向阻断 NTCP 已成为抑制病毒感染的重要策略。外泌体(exosomes)作为病毒与细胞间物质交换与信息传递的新型载体,可携带病毒组分(如核酸、蛋白质)并将其递送至靶细胞,从而介导 HBV 的非经典传播途径,调控宿主免疫应答。深入解析外泌体在 HBV 传播中的生物学作用,有望基于其递送能力,为阻断 HBV 的非经典传播途径及开发新型靶向治疗方案提供新策略,进而推动乙肝功能性治愈目标的实现。本文系统综述外泌体在 HBV 传播中的机制及相关研究进展。

1 外泌体的生物形成

细胞外囊泡(Extracellular Vesicles, EVs)是由细胞分泌、

可携带核酸、蛋白质等功能性分子的膜性结构,能够显著调控受体细胞的表型与功能^[2]。根据大小和形成途径差异, EVs 主要分为外泌体、微囊泡和凋亡小体 3 个亚群^[3]。其中,外泌体(直径 30~100 nm)是由内吞途径衍生的纳米级囊泡,广泛分布于血液、尿液等多种体液^[4]。外泌体的结构基础为脂质双层膜,富含胆固醇和鞘磷脂以维持膜稳定性^[5-6];其表面还特异地富集跨膜蛋白及信号转导分子等功能性蛋白质,这些分子不仅参与外泌体的生物发生,也与其介导的膜转运、细胞融合等功能密切相关^[7]。外泌体可由不同类型的细胞(如树突状细胞、

* **【基金项目】** 山东省自然科学基金面上项目(No. ZR2022MH104);泰安市科技创新发展项目(No. 2021NS364);山东第一医科大学(山东省医学科学院)青年科学基金培育资助计划(No. 202201-032);国家级大学生创新创业训练计划项目(No. S202010439010)。

** **【通信作者】** 田景惠, E-mail: tjh.good@163.com

【作者简介】 周芳名(2002-),女,山东德州人,在读硕士,主要从事病毒感染与免疫研究。

E-mail: zhoufangming2002@163.com

病毒感染细胞等)所分泌^[8],通过向受体细胞递送脂质、蛋白质、核酸等活性物质,进而改变受体细胞的表型与功能^[5]。值得注意的是,不同细胞来源的外泌体由于所携带的分子不同而表现出显著的功能异质性,如免疫细胞来源的外泌体可激活抗病毒免疫反应,而 HBV 感染细胞来源的外泌体则主要参与 HBV 的致病进程^[9]。

外泌体的生物发生过程复杂且被精密调控。该过程起始于细胞膜内陷形成早期内体,随后内体膜进一步内陷、向内出芽形成多个腔内囊泡(intraluminal vesicles, ILVs),称为晚期内体或多泡体(multivesicular bodies, MVBs)。MVBs 既可与溶酶体结合发生降解,也可与胞膜融合,将腔内囊泡以外泌体的形式释放至细胞外环境^[10-13]。释放的外泌体随后通过配体-受体识别、膜直接融合或靶细胞内吞摄取 3 种途径与受体细胞结合,被内化后将其内容物传递给受体细胞,进而调控受体细胞的生物学反应^[5]。该生物发生过程主要受 ESCRT 依赖途径和 ESCRT 非依赖途径调控。前者由内体分选转运复合物(Endosomal sorting complex required for transport, ESCRT)介导,该复合物由四种协同促进 ILVs 形成的多聚体蛋白(ESCRT-0,-I,-II,-III)组装而成,并受不同因子调控(如 GPR143 可与 ESCRT-0 的关键亚基 HRS 相互作用)^[11]。当 ESCRT 缺失时,ESCRT 非依赖途径被激活,此途径可能需脂质驱动。研究发现,外泌体中富含神经酰胺,抑制其活性后外泌体生成与释放显著减少^[14],表明神经酰胺可能是驱动 ESCRT 非依赖性途径的脂质成分之一^[15]。

2 外泌体与 HBV 传播

2.1 外泌体携带 HBV 病毒颗粒 HBV 是一种具有包膜结构的双链 DNA 病毒,由于缺乏细胞结构和自我复制所必需的细胞器,HBV 必须将其基因组双链 DNA 递送至感染细胞的细胞核内,依赖逆转录方式完成复制^[16]。病毒与外泌体具有相似的释放途径,两者均可通过 MVBs 与细胞膜融合的途径释放^[17],提示 HBV 可能利用外泌体的生物发生机制将遗传物质递送至靶细胞以促进自身复制。Wu 等^[18]成功从 HBV 感染细胞的上清液中分离纯化出外泌体,并证实其中含有完整的 HBV 病毒颗粒。Yang 等^[19]研究也揭示了外泌体在 HBV 传播中的作用,发现将慢性乙肝(chronic hepatitis B, CHB)患者和健康供者的自然杀伤(natural killer, NK)细胞暴露于 HBV 阳性外泌体后,均能在两类 NK 细胞中检测到 HBV 核酸;实时荧光显微镜及流式细胞术结果显示, NK 细胞吞噬了外泌体并与其相互作用,表明外泌体可作为 HBV 的有效传播介质。此外,当在同一样本的血浆中检测不到 HBV 时,其 EVs 组分中仍可检测到具有传染性的 HBV DNA^[20]。以上研究均证实,外泌体能够携带 HBV 病毒颗粒,并有可能作为 HBV 的潜在储存库介导 HBV 感染其他细胞。

2.2 外泌体在 HBV 传播中的双重作用 HBV 感染细胞所分泌的外泌体对 HBV 的传播具有“双重作用”。外泌体凭借其良好的生物相容性、稳定性和低细胞毒性等特点,能够削弱单核吞噬细胞系统对病毒的清除作用^[14],从而促进 HBV 在细胞间的传播;外泌体也可装载 HBV 基因组编码的 miRNA 并将其递送至细胞外环境,抑制 HBV 复制,从而间接限制 HBV 传播。

外泌体可协助 HBV 逃避宿主的免疫应答。HBV 感染的

人源化嵌合小鼠原代人肝细胞(PXB 细胞)培养体系纯化的外泌体中含有 HBV DNA,并能将其传递给邻近的幼稚 PXB 细胞。纯化的外泌体不表达乙型肝炎表面抗原(Hepatitis B surface antigen, HBsAg),使中和抗体缺乏主要作用靶点,因此,这些外泌体起到了保护 HBV 的复制与传播过程免受抗体中和的作用^[21]。此外,外泌体的特殊结构及其表面蛋白还能保护病毒核酸免遭核酸酶降解并协助 HBV 逃避免疫监视。HBx 基因(Hepatitis B virus x gene)作为 HBV 基因组中最小的开放阅读框,其转录和翻译产物可通过外泌体转移到受体细胞并发生内化^[4]。Kapoor 等^[22]证实外泌体可包裹 HBx mRNA 及其翻译表达的 HBx 蛋白,使其逃避宿主免疫应答,有效隐匿病毒基因组,促进 HBV 向邻近细胞传播。此外,外泌体表面富含 CD9、CD63、CD81 等跨膜蛋白,其中 CD63 可维持 HBV 的感染性、促进病毒的高效组装。HBV 表达细胞中 HBV 蛋白与 CD63 共定位,CD63 的缺失会导致 HBV 病毒颗粒感染性降低^[23],进一步证实了外泌体在 HBV 免疫逃避中的重要作用。HBV 感染肝细胞后其自身编码的 HBV-miR-3 可增强干扰素(Interferon, IFN)诱导的抗病毒效应,并通过外泌体释放至细胞外环境。含 HBV-miR-3 的外泌体可诱导巨噬细胞分化为 M1 型,并上调白介素-6(interleukin-6, IL-6)表达以抑制 HBV 复制,从而间接阻断 HBV 传播^[24]。

免疫细胞来源的外泌体可介导抗病毒分子的细胞间传递,激活宿主免疫信号通路,进而调节机体免疫状态、增强机体的抗病毒效应以限制 HBV 感染。 α 干扰素(Interferon- α , IFN- α)作为抗 HBV 感染的有效治疗药物,可通过信号转导和转录激活因子途径即 STAT 途径发挥作用,诱导干扰素刺激基因(Interferon-stimulated genes, ISGs)表达抗病毒效应蛋白以抑制病毒复制。Li 等^[25]经实验证实,外泌体可作为关键介质将 IFN- α 诱导的抗病毒效应传递至 HBV 感染的肝细胞,从而避开病毒对 IFN- α 信号通路的抑制,增强宿主的抗病毒免疫防御作用。Yao 等^[26]发现 IFN- α 刺激的巨噬细胞来源的外泌体,通过其表面的磷脂酰丝氨酸与肝细胞上的 T 细胞免疫球蛋白和黏蛋白受体 1(T-cell immunoglobulin mucin-1, TIM-1)结合,激活网格蛋白介导的内吞作用和巨胞饮作用,促使外泌体进入肝细胞。内化后的外泌体在多泡体结构中由溶血双磷酸(Lysobisphosphatidic Acid, LBPA)介导完成膜融合,释放 IFN- α 诱导产生的抗病毒物质,从而传递抗病毒活性。

以上研究均揭示了外泌体在抗 HBV 免疫应答中的重要媒介作用。由外泌体介导的 HBV 传播存在细胞特异性差异,其具体作用是“促进”或“抑制”主要取决于外泌体携带的优势组分—富含 HBV 核酸或蛋白的外泌体可促进 HBV 的传播与感染,而携带抗 HBV 因子的外泌体则会抑制 HBV 感染并激活宿主的抗病毒免疫应答。

2.3 HBV 反向调控外泌体 为促进自身传播,HBV 可主动调控外泌体的生物发生过程及其内容物组成。HBV 主要依赖 ESCRT 途径进入 MVBs,并最终通过外泌体途径释放至胞外^[16,21]。由外泌体作为载体的 HBV 核酸和蛋白质成分在释放至胞外环境后,可在外泌体的保护下有效参与细胞间通讯和物质交换过程。表达 HBx 蛋白的细胞中性鞘磷脂酶 2(nSMase2)活性增强,使细胞外泌体分泌量增加,这些外泌体选择性携带 HBx mRNA 和蛋白质并将其转移至其他细胞,从而

促进病毒传播^[22]。Jia等^[27]利用HBV诱导型HepAD38细胞系分离纯化外泌体,结果显示当细胞处于HBV复制状态时,外泌体中富集HBV特异性相关蛋白,因此可推测,HBV感染肝细胞后可能改变外泌体的蛋白质表达谱,使其呈现HBV感染的分子特征。

某些包膜病毒的结构蛋白能够模拟天然配体并劫持ESCRT通路相关因子,阻断其与细胞接头蛋白的相互作用,甚至可能通过影响外泌体的生物发生进而促进病毒颗粒释放^[28]。然而,关于HBV对外泌体生物发生通路的具体调控机制,特别是其如何精确干预ESCRT依赖或非依赖途径以优化病毒传播效率,目前仍缺乏系统性的认识。

2.4 HBV通过外泌体影响免疫微环境 肝脏作为免疫活跃器官,其微环境中富含库普弗细胞、NK细胞和T细胞等多种免疫活性细胞^[29]。在HBV感染导致的慢性肝损伤过程中,这些免疫细胞及其分泌的细胞因子和外泌体共同参与维持免疫微环境的稳态平衡。HBV感染细胞能够利用外泌体作为递送载体,转运特定的功能性分子并改变邻近免疫细胞的生理状态,从而塑造有利于病毒存续的免疫抑制性微环境。Yang等^[19]发现,HBV感染患者肝细胞分泌的外泌体携带HBV病毒颗粒,当NK细胞摄取这些外泌体后会出现显著的功能障碍,表现为增殖能力下降、杀伤能力减弱、 γ 干扰素(Interferon- γ , IFN- γ)分泌减少以及对poly(I:C)刺激的反应性降低。这主要归因于CHB患者来源的HBV阳性外泌体能够特异性调控NK细胞表面受体的表达谱,具体表现为活化性受体NKp44的表达下降,而抑制性受体NKG2A的表达水平升高;此外,这些外泌体还会抑制NK细胞内模式识别受体RIG-I的表达及其下游信号通路的激活。HBV感染肝细胞释放的外泌体中miR-21表达水平显著升高,可抑制巨噬细胞表达NK细胞激活因子IL-12,间接削弱宿主免疫应答^[30]。

T细胞在抗HBV免疫应答中发挥核心作用,其功能紊乱可导致病毒清除障碍和感染持续^[31]。HBV感染肝细胞分泌的Evs可上调单核细胞中程序性死亡配体-1(programmed death ligand 1, PD-L1)的表达水平^[32],PD-L1可能会与T细胞表面的程序性死亡蛋白-1(programmed death 1, PD-1)结合诱导T细胞耗竭,削弱T细胞的抗病毒免疫应答;此外,HBV感染肝细胞分泌的外泌体可携带一组特定的HBV相关miRNA,这些miRNA能够通过抑制白细胞介素-21(interleukin-21, IL-21)mRNA 3'UTR的报告基因活性,下调克隆T细胞中IL-21的表达水平^[33],减弱其抗病毒作用,从而为HBV的感染和传播创造了有利条件。以上研究共同揭示了HBV通过外泌体调控免疫细胞功能进而影响HBV感染的分子机制。

HBV感染细胞能够通过多种方式影响外泌体所携带的蛋白质与核酸的成分或含量,从而重塑有利于病毒复制的微环境。HBx蛋白能够在转染细胞中下调抗病毒蛋白APOBEC3G的表达水平,并促进其通过外泌体释放至胞外,进而削弱APOBEC3G的细胞内抗病毒作用^[34]。HBV感染可导致大量病毒蛋白在内质网(endoplasmic reticulum, ER)累积,引发ER应激和细胞自噬紊乱,从而增加外泌体中HBsAg和亚病毒颗粒的含量,促进病毒颗粒的产生和传播,甚至可能加剧HBV相关肝病进展^[35]。Kakizaki等^[36]首次在小鼠模型中证实,HBV复制细胞分泌的外泌体具有跨器官免疫调节功能,能够传递免

疫抑制信号并促进肝脏-骨髓-肠道轴相互作用。以上研究表明,HBV可通过精细调控外泌体的组成和功能来改变免疫微环境,抑制免疫细胞功能,从而逃避免疫清除,促进自身复制与传播,并延长肝病病程。

2.5 靶向外泌体有望阻断HBV的体内传播 基于以上机制,靶向外泌体途径已成为抗HBV治疗的新策略。中性鞘磷脂酶(nSMase)抑制剂GW4869可通过阻断外泌体生成,迫使HBV病毒滞留于自噬体-晚期体内融合形成的Amphisome结构中;若同时敲低囊泡转运调控因子RAB11,则可导致Amphisome形成受阻,从而彻底阻断HBV传播^[37]。过氧化物氧化还原酶1(Prdx1)作为新型HBx结合蛋白,可通过与RNA外泌体复合物组分Exosc5相互作用加速HBV RNA降解,进而抑制病毒扩散^[38]。以上研究表明,干预外泌体生物发生及功能是阻断HBV传播的有效手段。更具前景的是,外泌体因其低免疫原性、高屏障穿透性和内容物可编程性可作为天然递送载体^[39],通过工程化技术使其装载抗病毒药物、抗体等,有望实现向靶细胞的高效递送,从而根除HBV感染。

3 结语

外泌体作为细胞间通讯与物质转运的新型媒介,在HBV感染过程中扮演着复杂的双重角色,HBV病毒组分还可反向调控外泌体的生物发生及其内容物装载,并利用修饰后的外泌体递送病毒核酸与蛋白,重塑肝脏免疫抑制微环境,从而进一步促进病毒的体内传播。目前关于外泌体与HBV互作研究仍处于发展阶段,其分子机制尚未完全阐明,现有基础研究与应用转化仍存在显著差距。相信未来随着外泌体生物学机制的深入解析和药物递送技术的不断创新,HBV的防治策略有望迎来突破性进展。

【参考文献】

- [1] Huang DQ, Terrault NA, Tacke F, et al. Global epidemiology of cirrhosis-aetiology, trends and predictions [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 20(6): 388-398.
- [2] Mulcahy LA, Pink RC, Carter DR. Routes and mechanisms of extracellular vesicle uptake [J]. J Extracell Vesicles, 2014, 4: 3.
- [3] Hallal S, Tzesi A, Grau GE, et al. Understanding the extracellular vesicle surface for clinical molecular biology [J]. J Extracell Vesicles, 2022, 11(10): e12260.
- [4] Li J, Zhang Y, Luo B. Effects of Exosomal viral components on the tumor microenvironment [J]. Cancers (Basel), 2022, 14(14): 3552.
- [5] Tian X, Shen H, Li Z, et al. Tumor-derived exosomes, myeloid-derived suppressor cells, and tumor microenvironment [J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 84.
- [6] 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.
- [7] Hanjani NA, Esmailizad N, Zanganeh S, et al. Emerging role of exosomes as biomarkers in cancer treatment and diagnosis [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2022, 169: 103565.
- [8] Zhou H, Yan ZH, Yuan Y, et al. The role of exosomes in Viral hepatitis and its associated liver diseases [J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 782485.
- [9] Shi Y, Du L, Lv D, et al. Emerging role and therapeutic

- application of exosome in hepatitis virus infection and associated diseases[J]. *J Gastroenterol*, 2021, 56(4):336-349.
- [10] Krylova SV, Feng D. The machinery of exosomes: Biogenesis, release, and uptake[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2):1337.
- [11] Lee YJ, Shin KJ, Jang HJ, et al. GPR143 controls ESCRT-dependent exosome biogenesis and promotes cancer metastasis[J]. *Dev Cell*, 2023, 58(4):320-334.
- [12] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes [J]. *Science*, 2020, 367 (6478): eaau6977.
- [13] Gurung S, Perocheau D, Touramanidou L, et al. The exosome journey: from biogenesis to uptake and intracellular signalling [J]. *Cell Commun Signal*, 2021, 19(1):47.
- [14] Qiu H, Liang J, Yang G, et al. Application of exosomes in tumor immunity: recent progresses[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12: 1372847.
- [15] Trajkovic K, Hsu C, Chiantia S, et al. Ceramide triggers budding of exosome vesicles into multivesicular endosomes[J]. *Science*, 2008, 319(5867):1244-1247.
- [16] Blondot ML, Bruss V, Kann M. Intracellular transport and egress of hepatitis B virus[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(1 Suppl): S49-S59.
- [17] Raab-Traub N, Dittmer DP. Viral effects on the content and function of extracellular vesicles[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2017, 15(9):559-572.
- [18] Wu Q, Glitscher M, Tonnemacher S, et al. Presence of intact hepatitis B virions in exosomes [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2023, 15(1):237-259.
- [19] Yang Y, Han Q, Hou Z, et al. Exosomes mediate hepatitis B virus (HBV) transmission and NK-cell dysfunction[J]. *Cell Mol Immunol*, 2017, 14(5):465-475.
- [20] Sukriti S, Choudhary MC, Maras JS, et al. Extracellular vesicles from hepatitis B patients serve as reservoir of hepatitis B virus DNA[J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26(1):211-214.
- [21] Sanada T, Hirata Y, Naito Y, et al. Transmission of HBV DNA mediated by Ceramide-Triggered extracellular vesicles[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2016, 3(2):272-283.
- [22] Kapoor NR, Chadha R, Kumar S, et al. The HBx gene of hepatitis B virus can influence hepatic microenvironment via exosomes by transferring its mRNA and protein[J]. *Virus Res*, 2017, 240:166-174.
- [23] Ninomiya M, Inoue J, Krueger EW, et al. The exosome-associated tetraspanin CD63 contributes to the efficient assembly and infectivity of the hepatitis B virus[J]. *Hepatol Commun*, 2021, 5(7):1238-1251.
- [24] Zhao X, Sun L, Mu T, et al. An HBV-encoded miRNA activates innate immunity to restrict HBV replication. *J Mol Cell Biol*, 2020, 12(4):263-276.
- [25] Li J, Liu K, Liu Y, et al. Exosomes mediate the cell-to-cell transmission of IFN- α -induced antiviral activity [J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(8):793-803.
- [26] Yao Z, Qiao Y, Li X, et al. Exosomes exploit the virus entry machinery and pathway to transmit alpha interferon-induced antiviral activity[J]. *J Virol*, 2018, 92(24):e01578-18.
- [27] Jia X, Chen J, Megger DA, et al. Label-free proteomic analysis of exosomes derived from inducible hepatitis B virus-replicating hepAD38 cell Line[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2017, 16(4 suppl 1):S144-S160.
- [28] Mardi N, Haiaty S, Rahbarghazi R, et al. Exosomal transmission of viruses, a two-edged biological sword [J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1):19.
- [29] Oura K, Morishita A, Tani J, et al. Tumor immune microenvironment and immunosuppressive therapy in hepatocellular carcinoma: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11):5801.
- [30] 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.
- [31] Wu X, Niu J, Shi Y. Exosomes target HBV-host interactions to remodel the hepatic immune microenvironment [J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1):315.
- [32] Kakizaki M, Yamamoto Y, Yabuta S, et al. The immunological function of extracellular vesicles in hepatitis B virus-infected hepatocytes[J]. *PLoS One*, 2018, 13(12):e0205886.
- [33] 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.
- [34] Chen R, Zhao X, Wang Y, et al. Hepatitis B virus X protein is capable of down-regulating protein level of host antiviral protein APOBEC3G[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:40783.
- [35] Wang X, Wei Z, Cheng B, et al. Endoplasmic reticulum stress promotes HBV production by enhancing use of the autophagosome/multivesicular body axis[J]. *Hepatology*, 2022, 75(2):438-454.
- [36] Kakizaki M, Yamamoto Y, Otsuka M, et al. Extracellular vesicles secreted by HBV-infected cells modulate HBV persistence in hydrodynamic HBV transfection mouse model[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(35):12449-12460.
- [37] Li J, Kemper T, Broering R, et al. Amphisome plays a role in HBV production and release through the endosomal and autophagic pathways[J]. *Hepatol Commun*, 2025, 9(4):e0654.
- [38] Deng L, Gan X, Ito M, et al. Peroxiredoxin 1, a novel HBx-interacting protein, interacts with exosome component 5 and negatively regulates hepatitis B virus (HBV) propagation through degradation of HBV RNA[J]. *J Virol*, 2019, 93(6):e02203-18.
- [39] Caobi A, Nair M, Raymond AD. Extracellular vesicles in the pathogenesis of viral infections in humans[J]. *Viruses*, 2020, 12(10):1200.