

DOI:10.13350/j.cjpb.230224

• 综述 •

## 细胞外囊泡在抗感染免疫和免疫逃逸中的作用

马春骥<sup>1,2,3</sup>, 石娟<sup>1,3</sup>, 王永玉<sup>1,3</sup>, 李敏<sup>1,3\*</sup>

(1. 宁夏大学生命科学学院, 宁夏银川 750021; 2. 宁夏职业技术学院生命科技学院; 3. 宁夏大学西部特色生物资源保护与利用教育部重点实验室)

**【摘要】** 细胞外囊泡是一类由细胞分泌到胞外具有生物学活性的脂双层小囊泡, 其在细胞间信号传递起重要作用。病原体在感染宿主后, 机会产生免疫应答, 并引发一系列抗感染反应。病原体为应对宿主免疫细胞的清除, 也会相应地采取措施免疫逃逸。在机体抗感染免疫与病原体免疫逃逸这一过程中, 免疫细胞间的信息通讯系统(EVs)参与其中。本文主要探讨了由病原体感染的宿主细胞分泌的 EVs 在参与抗感染免疫和免疫逃逸两个方面的作用, 以期对 EVs 参与的免疫反应及其作用提供理论基础。

**【关键词】** 细胞外囊泡; 抗感染免疫; 免疫逃逸; 综述

**【中图分类号】** R392

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2023)02-0243-05

[*Journal of Pathogen Biology*. 2023 Feb;18(2):243-247.]

### The role of extracellular vesicles in anti-infective immunity and immune escape

MA Chun-ji<sup>1,2,3</sup>, SHI Juan<sup>1,3</sup>, WANG Yong-yu<sup>1,3</sup>, LI Min<sup>1,3</sup> (1. School of Life Science, Ningxia University, Yinchuan 750021, China; 2. School of Life Science and Technology, Ningxia Polytechnic; 3. Key Laboratory of Ministry of Education for Conservation and Utilization of Special Biological Resources in Western China)

**【Abstract】** Extracellular vesicles are a class of biologically active lipid bilayer vesicles secreted by cells to the outside of the cell, which play an essential role in intercellular signal transmission. After the pathogen infects the host, the body generates an immune response and triggers a series of anti-infection responses. In response to eliminating from host immune cells, pathogens will take corresponding measures to immune escape. The information communication system (EVs) between immune cells involves the body's anti-infection immunity and pathogen immune escape. This paper mainly discusses the role of EVs secreted by pathogen-infected host cells in participating in anti-infection immunity and immune escape to provide a theoretical basis for the immune response and its role in EVs.

**【Key words】** Extracellular vesicles(EVs); anti-infection immunity; immunity evasion; review

\*\*\*抗感染免疫(anti-infection immunity)和免疫逃逸(immunity evasion)是机体和病原体(pathogen)互作之战中永恒的话题。机体为了避免被病原体伤害, 进化形成了一套完备的防御机制。同时与之相对应的是, 病原体也进化出躲避宿主免疫防御系统的机制, 以逃脱宿主防御系统的杀伤和清除。在这场免疫战争中, 机体众多免疫细胞都参与其中, 各司其职。免疫细胞能否协同抵御病原体的入侵, 在一定程度上取决于细胞间的通讯系统能否高效、特异地传递情报。近年来, 越来越多的研究发现细胞外囊泡(Extracellular vesicles, EVs)参与了细胞间信息的传递, 对机体抗感染起免疫调节作用。在这一过程中, 宿主产生的 EVs 为“我”所用, 在传递信息, 刺激和增强机体免疫反应中具有重要作用。然而, 宿主 EVs 有时又被“敌人”所挟持, 以帮助病原体逃脱宿主的免疫监视。实际上, 病原体也可以产生外囊泡以干扰宿主的免疫防御机制, 但本文仅就宿主来源的细胞外囊泡所介导的抗感染免疫和免疫逃逸进行综述。

### 1 细胞外囊泡的命名和分类

EVs 是细胞分泌到胞外的一类具有生物活性的小囊泡, 其进化过程很保守, 细菌、植物和哺乳动物细胞都可以分泌 EVs<sup>[1-2]</sup>。目前, 研究表明 EVs 是一类新的细胞信号传递系统。

近年来, 因 EVs 的胞内起源、特性和所包含的物质不同, 对 EVs 的分类和命名尚存在争议。基于现有对 EVs 生物来源的认识, 对于动物细胞分泌的 EVs 而言, 大多分为: 微泡(microvesicle)、外泌体(Exosomes)和凋亡小体(apoptotic body)<sup>[1]</sup>。这三类囊泡在大小、起源和分子组成上各不相同<sup>[2]</sup>。其中, Exosomes 是 Johnstone 等<sup>[4]</sup>在对成熟网织红细胞进行研究时被鉴定出来并命名使用至今<sup>[3]</sup>, 目前普遍认为 Exosomes 是一类直径为 30~150 nm 大小且由细胞内起源的 EVs, 部分研究人员以 Exosomes 来定义自己所分离得到 EVs, 但也有学者建议应当严格地使用 Exosomes 这一术语来定义其所分离得到的囊泡样结构<sup>[5-6]</sup>。此外, 国际外囊泡协会也建议应当严谨使用 Exosomes 这一表述<sup>[6]</sup>。

\* **【基金项目】** 宁夏自然科学基金(No. 2020AAC03259); 第四批“宁夏青年科技人才托举工程”(No. TJGC2019078); 宁夏高等学校科学研究技术项目(No. NXY2018-193)。

\*\* **【通讯作者】** 李敏, E-mail: lim@nxu.edu.cn

**【作者简介】** 马春骥(1983-), 男, 河北三河人, 博士研究生, 讲师。主要研究方向: 病原微生物与宿主互作研究。E-mail: 2006016@nxtc.edu.cn

## 2 细胞外囊泡的生成

微泡是直径在 100~2 000 nm 的以通过质膜直接向外出芽的形式生成的囊泡<sup>[7]</sup>,其膜成分与母细胞成分较为相似,有细胞膜选择素 (cell membrane-like selectins)、整合素 (integrins)、CD40、flotillin-2 和腺苷二磷酸核糖基化因子 6 (adenosine diphosphate ribosylation factor 6)<sup>[8]</sup>。

EVs 的特点取决于它的生物来源,在其生物合成过程中的早期阶段,胞外蛋白等组分和细胞膜受体内陷形成初级内体 (early endosome)。之后,初级内体进一步成熟为次级内体 (late endosome)。在这一过程中,腔内囊泡 (intraluminal vesicles, ILVs) 依赖于次级内体以出芽的方式聚集形成多囊泡体 (multi-vesicular bodies, MVBs),同时核酸、蛋白质、脂质等组分被分装进入其中。MVBs 可以被溶酶体融合以降解其内含物<sup>[9]</sup>,但还有一些 MVEs 可以与细胞质膜融合,释放 ILVs 到胞外成为 Exosomes<sup>[10]</sup>。

目前,已经了解 EVs 的大致的生成过程,但蛋白质等物质是如何分选运送的呢,内体分拣转运复合体 (the endosomal sorting complexes required for transport, ESCRT) 参与其中。ESCRT 是由 ESCRT-0、ESCRT-I、ESCRT-II 和 ESCRT-III 四个亚复合体和一些辅助成分组成,其参与调控泛素化膜蛋白的识别、分拣并将其转运进内体,在细胞内发挥着十分重要的作用<sup>[11]</sup>。首先,在对泛素化蛋白的内体分选和降解过程的研究中发现,ESCRT 蛋白介导膜内陷过程和 ILVs 形成<sup>[12]</sup>。ESCRT-0 结合泛素化蛋白,使其能够输送至 MVEs<sup>[13]</sup>。ESCRT-0 招募 ESCRT-I, ESCRT-I 因此招募 ESCRT-II 和 ESCRT-III<sup>[14]</sup>。通过触发膜内陷和断裂,ESCRT-III 促使 ILV 形成<sup>[15]</sup>。Tamai 等<sup>[16]</sup>发现对 ESCRT 蛋白进行敲除后可以导致 ILV 难以形成,同时外泌体分泌降低,表明 ESCRT 蛋白与 EVs 分泌和分泌有关。

凋亡小体是一类最大的 EVs,其直径达到 1~4  $\mu\text{m}$ <sup>[7]</sup>。因为凋亡小体是由凋亡细胞在系统性分解过程中由细胞膜泡产生的一类囊泡,并包含有破碎的细胞核和细胞器,既不反映细胞的生理和病理状态,也不承担细胞间的通讯作用<sup>[7]</sup>,因此讨论的细胞外囊泡并不包括凋亡小体。

## 3 细胞外囊泡的生物学组分

EVs 根据其细胞来源或者状态 (生理或病理状态) 所含有的组分是不一样的。目前认为不论何种细胞来源的外泌体,其都含有一些共有蛋白,如:flotillin、caveolin、膜联蛋白、GTP 酶、四次跨膜蛋白 (CD9、CD63、CD81)、热休克蛋白 (HSP60、HSP70 和 HSP90)、磷脂酶以及 EVs 膜蛋白 (Alix、TSG101)、微管和细胞骨架蛋白、抗原呈递分子 (MHC-I、MHC-II)、信号分子 (CD55、CD59、CD82 和 Rabs)。不同细胞来源的外泌体所含有的脂质组成也有所不同。与细胞质膜和内膜相比,外泌体富含鞘磷脂、磷脂酰丝氨酸、神经节苷脂和胆固醇等脂质<sup>[17]</sup>。此外,EVs 还含有大量的 DNA, mRNA, miRNA, LncRNA 和 CircRNA<sup>[18]</sup>。

除了携带细胞来源的组分以外,处于被病原体感染状态的细胞衍生的 EVs 还会携带病原体的成分。已有学者在 EVs 中鉴定到丙型肝炎病毒 (Hepatitis C virus, HCV)<sup>[19]</sup> 和结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)<sup>[20]</sup> 的 RNA 组分,还有

报道称在 EVs 中鉴定到了李斯特菌等细菌的 DNA<sup>[21]</sup>。此外,通过蛋白质组学技术,病原体的蛋白组分也在 EVs 中被发现,如,EB 病毒 LMP1 和 LMP2a 蛋白、利什曼原虫 GP63 蛋白、MTB 脂蛋白和支原体致病因子等<sup>[17]</sup>。

目前,已有国外学者建立了 EVs 组分数据库 (Vesiclepedia, <http://microvesicles.org>, ExoCarta, <http://www.exocarta.org>),收录了关于不同种类 EVs 的生物学组分信息。

## 4 细胞外囊泡参与的抗感染免疫

抗感染免疫是机体免疫系统识别和清除病原体的一系列生理性和病理性免疫应答的总和<sup>[22]</sup>。病原体 (病毒、细菌和寄生虫等) 在感染宿主后,会依次启动机体的固有免疫和适应性免疫应答。随着近年来对 EVs 的深入研究,研究人员发现免疫细胞分泌的 EVs 会作用于其他免疫细胞,参与机体的免疫应答反应<sup>[23]</sup>,进而表现出具有类似于抗原递呈的功能作用<sup>[24]</sup>。

**4.1 参与固有免疫** EVs 已被证实参与调节固有免疫反应,越来越多关于固有免疫细胞的 EVs 调节免疫反应的研究相继报道。例如,树突细胞产生的外泌体可以通过 BAT3 蛋白结合并激活自然杀伤细胞<sup>[25]</sup>。成熟树突细胞分泌的外泌体含有主要组织相容性复合物 II (MHC-II)、CD40、CD83、肿瘤坏死因子受体 I、II (TNFRI, TNFRII),其依靠肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 通路快速诱导上皮细胞分泌炎症细胞因子和趋化因子 (如: TNF- $\alpha$ , 调节并激活 T 细胞表达和分泌趋化因子 (RANTES), 细胞白介素 8 (IL-8), 单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 等)<sup>[26]</sup>。Bhatnagar 等<sup>[27]</sup>研究发现被胞内菌感染的巨噬细胞分泌的外泌体可以诱导未被感染的巨噬细胞分泌 TNF- $\alpha$  和 RANTES 等促炎因子,被结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb) 感染的巨噬细胞分泌的外泌体含有菌体成分糖脂 (glycopeptidolipids, GPLs),其可以将 GPLs 传递给未感染的巨噬细胞并使之高表达 CD86、CD81、LAMP1、LAMP2 等表面分子,从而增强未受感染的巨噬细胞杀伤 MTB 的能力<sup>[27]</sup>。王建军等<sup>[28-29]</sup>分离了受鸟结核分枝杆菌 (*Mycobacterium avium*) 感染巨噬细胞的外泌体,利用蛋白质组技术鉴定发现其含有菌体蛋白,并进一步证实这些外泌体刺激未感染的巨噬细胞细胞因子 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  及细胞表面分子 CD80、CD86 等。EVs 除了可以作用免疫细胞以外, Li 等<sup>[30]</sup>证实 EVs 还可作用于内皮细胞,并通过 NF- $\kappa$ B 和 IFN-1 信号通路激活内皮细胞进而调节宿主抗 Mtb 感染作用。表明不同免疫细胞来源的 EVs 含有不同的组分,其可参与机体的抗感染固有免疫反应。

**4.2 参与适应性免疫** 近年来,相继有研究表明 EVs 也参与了适应性免疫。Raposo 等<sup>[31]</sup>报道利用差速离心分离到了来源于 B 淋巴细胞的 EVs,并证实其参与免疫反应。抗原提呈细胞,如:树突细胞和巨噬细胞可以将 MHC-I 和 MHC-II 传递并激活未成熟的 CD8<sup>+</sup> 和 CD4<sup>+</sup> T 细胞。其衍生的外泌体也表现出类似的功能。经脂多糖作用后的树突细胞衍生的外泌体不管在体内还是体外实验中都可以诱导抗原特异性 T 细胞活化<sup>[32]</sup>; B 细胞分泌的外泌体可以直接对 CD4<sup>+</sup> T 细胞活化<sup>[31]</sup>。对抗原提呈细胞释放的外泌体分析发现其携带有 MHC-I, MHC-II 和 T 细胞共刺激分子,可以直接在体内激活 CD8<sup>+</sup> 和 CD4<sup>+</sup> T 细胞<sup>[33-34]</sup>。Colombo 等<sup>[35]</sup>认为外泌体可能是一种新的抗原递呈分子。

除了携带自身组分, EVs 可能还携带病原体组分并参与抗原递呈。Admyre 等<sup>[34]</sup>发现由单核细胞分化的树突细胞分泌的外泌体包含有病毒抗原, 其可在树突细胞缺失的情况下体外激活 T 细胞。Skokos 等<sup>[36]</sup>研究发现小鼠肥大细胞衍生的 EVs 可以将抗原递送给未成熟的树突细胞并将其激活, 进而在体内激活 T 细胞。Giri 等<sup>[37]</sup>证实被 MTB 感染的巨噬细胞可以释放包含有菌体抗原的外泌体, 其可以在体内活化巨噬细胞、树突细胞和未成熟的 T 细胞。Ma 等<sup>[38]</sup>利用串联质谱蛋白质组学技术对肺孢子菌感染的 B 细胞分泌的外泌体进行了分析, 发现与对照组相比, 鉴定出的差异蛋白大多与免疫反应和免疫调节有关, 并发现这些外泌体可以促进 CD4<sup>+</sup> T 炎症反应。随着对免疫细胞衍生的 EVs 的深入研究, 表明 EVs 表现出了抗原递呈的作用, 含有激活 B 细胞和 T 细胞自身活性组分, 还携带有病原菌抗原组分, 参与机体的适应性免疫。

**4.3 参与抑制病原体增殖和传播** EVs 可以抑制病原体的增殖和传播, 尤其是其可以阻止病毒的复制。例如, 健康男性的精液外泌体可以阻止 HIV-1 从阴道上皮细胞扩散到靶细胞上, 同时还能抑制 HIV-1 通过阴道上皮屏障的通道<sup>[39]</sup>。精液来源的外泌体可降低艾滋病病毒在小鼠阴道内复制, 抑制病毒的全身扩散和病毒血症的发生<sup>[39]</sup>。对于 HCV 感染, 外泌体通过携带 miRNA (如: let-7f, miR-145, miR-199a 和 miR-221) 靶向特定的细胞因子, 或者直接与病毒基因组结合以阻断 HCV 复制, 进而辅助机体抵抗病毒感染<sup>[40]</sup>。

## 5 细胞外囊泡介导的病原体免疫逃逸

病原体在入侵、感染机体后, 其为了逃脱宿主的免疫监视, 进化出了多个逃逸机制, 主要有通过自身隐匿而逃逸免疫攻击; 通过改变自身抗原特性以逃逸免疫应答; 通过其产物, 拮抗、阻断和抑制机体的免疫应答<sup>[22]</sup>。在病原体和宿主这场感染与抗感染的战争中, 免疫细胞间的信号通讯系统-EVs 成为“兵家”必争之地。病原体可以挟持宿主细胞内囊泡运输系统, 帮助其自身逃逸宿主的抗感染免疫, 目前研究发现主要有如下几种由 EVs 介导的免疫逃逸机制。

**5.1 病毒藏匿于宿主分泌的 EVs 中** 病毒可直接藏匿于宿主分泌的外泌体中。Feng 等<sup>[41]</sup>发现从宿主细胞中释放出来的甲肝病毒(HAV)其可以被来源于宿主细胞的外泌体所包裹, 可躲避抗体的中和, 也有助于病毒在肝脏中扩散传播, 病毒这一伪装术与特洛伊木马的战术极为相似, 其可以直接绕过并逃避机体的免疫监视。

**5.2 病原体干扰细胞囊泡通讯系统** 有研究表明, 病原体可以将其自身组装载入宿主 EVs 中, 进而影响宿主对其杀伤。在分别被李斯特菌 (*Listeria*)、嗜肺军团菌 (*legionella pneumophila*)、土拉弗朗西斯菌 (*legionella pneumophila*) 感染的细胞释放的 EVs 中, 均检测到了其相应病原体 DNA, 并发现这些含有细菌 DNA 的 EVs 不仅可以刺激受体细胞中的 cGAS-STING 固有免疫信号通路, 而且含有李斯特菌 DNA 的 EVs 会导致 T 细胞受到抑制和抗菌能力的下降<sup>[21]</sup>。此外, Pegtel 等<sup>[42]</sup>发现 EBV 病毒感染的细胞将病毒编码的 RNA (特别是病毒的 miRNA) 包装到外泌体中, 并将病毒 miRNA 递送至未受感染细胞, 从而抑制靶基因的表达。线虫感染后分泌的外泌体在宿主体内可以通过下调 IL-33 的释放而抑制 II 型固

有免疫应答<sup>[43]</sup>。乙型肝炎病毒(HBV)感染的肝细胞分泌的外泌体可以将 miR-1、miR-29a 和其他具有免疫调节功能的 miRNA 转运到巨噬细胞 THP-1 并下调 IL-12p35 mRNA 的表达, 进而抑制宿主固有免疫应答<sup>[43]</sup>。病原体可以将自身的物质通过修饰并包裹进 EVs 或直接将免疫抑制分子载入其中, 进而干扰免疫细胞间的通讯, 抑制靶细胞的免疫应答。此外, 病原体还能改变宿主 EVs 的组成成分, 进而影响靶细胞的功能。当新冠病毒(SARS-CoV-2)感染后, 细胞高表达病毒受体 ACE2 和 CD9 两个蛋白, 这时受感染的细胞分泌的 EVs 也会携带大量该受体蛋白并将其投递到其他细胞, 这就导致其他受体细胞更容易感染 SARS-CoV-2, 进一步促进了病毒传播和免疫逃避, 从而加剧新冠肺炎及其并发症<sup>[44]</sup>。

**5.3 病原体借助细胞外囊泡诱导免疫细胞凋亡** 被病原体感染的细胞释放的外泌体可以诱导免疫细胞凋亡, 进而抑制免疫反应。例如, 表达 Nef 的 U937 单核细胞所分泌的外泌体可以进入未感染的 CD4<sup>+</sup> T 细胞并诱导其凋亡, 参与这一反应的外泌体选择性地包裹着 aat1, slc7a1 和 cdkal 3 个与细胞死亡和脂肪酸代谢的关键基因的 mRNA<sup>[45]</sup>。最近, Ahmed 等<sup>[46]</sup>发现来自乙型肝炎病毒感染细胞的外泌体可通过 Fas 配体介导的外源途径诱导 B 细胞和 T 细胞凋亡。这都说明免疫细胞可以被 EVs 所包含的 miRNA 或者蛋白等分子诱导凋亡。

## 6 免疫细胞分泌的细胞外囊泡在诊疗上的应用

免疫细胞释放的 EVs 在感染性疾病的诊断和治疗上具有一定的市场前景。首先, 从功能上看, EVs 既介导了抗感染免疫, 同时也能帮助病原体逃逸, 针对囊泡内含物, 开发疾病特异性诊断标志物有可能成为今后疾病诊断新方向。其次, EVs 可以从血液, 尿液, 腹水, 唾液和支气管肺泡灌洗液等体液中分离得到, 并且诸多研究表明健康人群与某些疾病(如癌症和肾脏疾病)患者的 EVs 在定性和定量分析上存在显著差异<sup>[47]</sup>, 这就使得在临床上可以将 EVs 作为疾病诊断新标识。例如, 慢性丙型肝炎患者 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞的分泌的 EVs 含量升高, 非酒精性脂肪肝或非酒精性脂肪性肝炎患者的 iNKT 细胞和 CD14<sup>+</sup> 巨噬细胞/单核细胞分泌的 EVs 含量升高, 可以对血清中这些 EVs 的含量与疾病的严重程度相关联, 因此可作为肝脏炎症状况的诊断工具<sup>[48-49]</sup>。

在治疗方面, 对免疫细胞分泌的 EVs 进行工程改造, 使其能将特殊的生物标志物或小分子药物递送给靶细胞, 以激活病人的免疫系统或破坏病原体<sup>[50]</sup>。目前基于一种 T 细胞的疫苗, 将抗原特异性 DC 细胞分泌的外泌体武装多克隆 CD4<sup>+</sup> T 细胞, 已用于 HIV-1 等抗病毒感染研究<sup>[51]</sup>。

## 7 结语

虽然对于 EVs 的研究始于 19 世纪 80 年代中后期, 主流科学界一直认为包括外泌体在内的 EVs 是细胞代谢产物的“垃圾袋”, 同时鉴于其体积太小且受困于分离技术要求高, EVs 并未引起科学界的重视, 2007 年, Valadi 等<sup>[52]</sup>报道了 EVs 在细胞间通讯起调节作用, 才引起科学界对外泌体的关注。2012 年, 关于“细胞内的主要运输系统——囊泡运输的调节机制”研究获得了诺贝尔生理学或医学奖。近年来, 随着核酸测序和蛋白质组学技术的不断迭代升级, 对 EVs 的转录组学和蛋白质组学研究(即其所包裹内含物的功能学研究)备受关注。但是, 在宿主与病原体互作机制中, EVs 起到何种作用还知之甚少。如

EVs 作为宿主细胞间的通讯载体,其在抗感染过程中所起的作用,以及如何帮助病原体免疫逃逸及病原体将自身组分转移到宿主 EVs 中的机制尚不完全清楚。

#### 【参考文献】

- [1] Yanez-Mo M, Siljander PR, Andreu Z, et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions[J]. J Extracell Vesicles, 2015(4):27066.
- [2] Shao H, Im H, Castro CM, et al. New technologies for analysis of extracellular vesicles[J]. Chem Rev, 2018, 118(4):1917-1950.
- [3] Johnstone RM, Adam M, Hammond, JR, et al. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes) [J]. J Biological Chem, 1987, 262(19):9412-9420.
- [4] Hessvik NP, Llorente A. Current knowledge on exosome biogenesis and release[J]. Cell Mol Life Sci, 2018, 75(2):193-208.
- [5] Gould SJ, Raposo G. As we wait: coping with an imperfect nomenclature for extracellular vesicles[J]. J Extracell Vesicles, 2013;2.
- [6] Thery C, Witwer KW, Aikawa E, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for extracellular vesicles and update of the MISEV2014 guidelines [J]. J Extracell Vesicles, 2018, 7(1):1535750.
- [7] Akers JC, Gonda D, Kim R, et al. Biogenesis of extracellular vesicles (EV): exosomes, microvesicles, retrovirus-like vesicles, and apoptotic bodies[J]. J Neurooncol, 2013, 113(1):1-11.
- [8] Muralidharan-Chari V, Clancy J, Plou C, et al. ARF6-regulated shedding of tumor cell-derived plasma membrane microvesicles [J]. Curr Biol, 2009, 19(22):1875-1885.
- [9] Woodman PG, Futter CE. Multivesicular bodies: co-ordinated progression to maturity[J]. Curr Opin Cell Biol, 2008, 20(4):408-414.
- [10] Denzer K, Kleijmeer MJ, Heijnen HF, et al. Exosome: from internal vesicle of the multivesicular body to intercellular signaling device[J]. J Cell Sci, 2000, 113(19):3365-3374.
- [11] 赵雅惠, 吴旻, 林福呈, 等. 内体分拣转运复合体的组成及其功能研究[J]. 中国细胞生物学学报, 2017(02):215-222.
- [12] Metcalf D, Isaacs AM. The role of ESCRT proteins in fusion events involving lysosomes, endosomes and autophagosomes [J]. Biochem Soc Trans, 2010, 38(6):1469-1473.
- [13] Raiborg C, Stenmark H. Hrs and endocytic sorting of ubiquitinated membrane proteins[J]. Cell Struct Funct, 2002, 27(6):403-408.
- [14] Katzmann DJ, Babst M, Emr SD. Ubiquitin-dependent sorting into the multivesicular body pathway requires the function of a conserved endosomal protein sorting complex, ESCRT-I [J]. Cell, 2001, 106(2):145-155.
- [15] Wollert T, Wunder C, Lippincott-Schwartz J, et al. Membrane scission by the ESCRT-III complex [J]. Nature, 2009, 458(7235):172-177.
- [16] Tamai K, Tanaka N, Nakano T, et al. Exosome secretion of dendritic cells is regulated by Hrs, an ESCRT-0 protein [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 399(3):384-390.
- [17] Schorey JS, Cheng Y, Singh PP, et al. Exosomes and other extracellular vesicles in host-pathogen interactions[J]. EMBO Rep, 2015, 16(1):24-43.
- [18] Mathieu M, Martin-Jaular L, Lavie G, et al. Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication[J]. Nat Cell Biol, 2019, 21(1):9-17.
- [19] Cosset FL, Dreux M. HCV transmission by hepatic exosomes establishes a productive infection[J]. J Hepatol, 2014, 60(3):674-675.
- [20] Cheng Y, Schorey JS. Extracellular vesicles deliver *Mycobacterium* RNA to promote host immunity and bacterial killing[J]. EMBO Rep, 2019, 20(3):e46613.
- [21] Nandakumar R, Tschismarov R, Meissner F, et al. Intracellular bacteria engage a STING-TBK1-MVB12b pathway to enable paracrine cGAS-STING signalling[J]. Nat Microbiol, 2019, 4(4):701-713.
- [22] 周光炎. 免疫学原理[M]. 北京, 科学出版社, 2013.
- [23] Thery C, Ostrowski M, Segura E. Membrane vesicles as conveyors of immune responses[J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9(8):581-593.
- [24] Lindenbergh MFS, Stoorvogel W. Antigen presentation by extracellular vesicles from professional antigen-presenting cells [J]. Annu Rev Immunol, 2018, 36:435-459.
- [25] Simhadri VR, Reiners KS, Hansen HP, et al. Dendritic cells release HLA-B-associated transcript-3 positive exosomes to regulate natural killer function[J]. PLoS One, 2008, 3(10):e3377.
- [26] Obregon C, Rothen-Rutishauser B, Gerber P, et al. Active uptake of dendritic cell-derived exovesicles by epithelial cells induces the release of inflammatory mediators through a TNF-alpha-mediated pathway[J]. Am J Pathol, 2009, 175(2):696-705.
- [27] Bhatnagar S, Schorey JS. Exosomes released from infected macrophages contain *Mycobacterium avium* glycopeptidolipids and are proinflammatory [J]. The Journal of biological chemistry, 2007, 282(35):25779-25789.
- [28] 王建军, 陈德, 谢萍芳, 等. 鸟结核分枝杆菌感染巨噬细胞后的外泌体刺激巨噬细胞产生的细胞因子及其蛋白质表达改变[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2013(2):123-126, 131.
- [29] Wang J, Chen C, Xie P, et al. Proteomic analysis and immune properties of exosomes released by macrophages infected with *Mycobacterium avium* [J]. Microbes Infect, 2014, 16(4):283-291.
- [30] Li L, Cheng Y, Emrich S, et al. Activation of endothelial cells by extracellular vesicles derived from *Mycobacterium tuberculosis* infected macrophages or mice [J]. PLoS One, 2018, 13(5):e0198337.
- [31] Raposo G, Nijman HW, Stoorvogel W, et al. B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles [J]. J Exp Med, 1996, 183(3):1161-1172.
- [32] Segura E, Nicco C, Lombard B, et al. ICAM-1 on exosomes from mature dendritic cells is critical for efficient naive T-cell priming [J]. Blood, 2005, 106(1):216-223.
- [33] Hanson PI, Cashikar A. Multivesicular body morphogenesis[J].

- Annu Rev Cell Dev Biol, 2012(28):337-362.
- [34] Admyre C, Johansson SM, Paulie S, et al. Direct exosome stimulation of peripheral human T cells detected by ELISPOT [J]. Eur J Immunol, 2006, 36(7):1772-1781.
- [35] 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.
- [36] Skokos D, Le Panse S, Villa I, et al. Mast cell-dependent B and T lymphocyte activation is mediated by the secretion of immunologically active exosomes[J]. J Immunol, 2001, 166(2):868-876.
- [37] Giri PK, Kruh NA, Dobos KM, et al. Proteomic analysis identifies highly antigenic proteins in exosomes from *M. tuberculosis*-infected and culture filtrate protein-treated macrophages[J]. Proteomics, 2010, 10(17):3190-3202.
- [38] Ma D, Zhang QY, Rong HM, et al. Proteomic profiling and functional analysis of B cell-derived exosomes upon pneumocystis infection[J]. J Immun Res, 2022(2022):1-15.
- [39] Madison MN, Jones PH, Okeoma CM. Exosomes in human semen restrict HIV-1 transmission by vaginal cells and block intravaginal replication of LP-BM5 murine AIDS virus complex [J]. Virology, 2015(482):189-201.
- [40] Qian X, Xu C, Fang S, et al. Exosomal micrornas derived from umbilical mesenchymal stem cells inhibit hepatitis C virus infection[J]. Stem Cells Transl Med, 2016, 5(9):1190-1203.
- [41] Feng Z, Hensley L, McKnight KL, et al. A pathogenic picornavirus acquires an envelope by hijacking cellular membranes[J]. Nature, 2013, 496(7445):367-371.
- [42] Pegtel DM, Cosmopoulos K, Thorley-Lawson DA, et al. Functional delivery of viral miRNAs via exosomes[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(14):6328-6333.
- [43] Buck AH, Coakley G, Simbari F, et al. Exosomes secreted by nematode parasites transfer small RNAs to mammalian cells and modulate innate immunity[J]. Nat Commun, 2014(5):5488.
- [44] Xia X, Yuan P, Liu Y, et al. Emerging roles of extracellular vesicles in COVID-19, a double-edged sword? [J]. Immunology, 2021, 163(4):416-430.
- [45] Aqil M, Mallik S, Bandyopadhyay S, et al. Transcriptomic analysis of mRNAs in human monocytic cells expressing the HIV-1 nef protein and their exosomes[J]. Biomed Res Int, 2015(2015):492395.
- [46] Ahmed W, Philip PS, Attoub S, et al. Epstein-barr virus-infected cells release Fas ligand in exosomal fractions and induce apoptosis in recipient cells via the extrinsic pathway[J]. J Gen Virol, 2015, 96(12):3646-3659.
- [47] Chaput N, Thery C. Exosomes: immune properties and potential clinical implementations [J]. Semin Immunopathol, 2011, 33(5):419-440.
- [48] Julich H, Willms A, Lukacs-Kornek V, et al. Extracellular vesicle profiling and their use as potential disease specific biomarker[J]. Front Immunol, 2014, 5:413.
- [49] Kornek M, Lynch M, Mehta SH, et al. Circulating microparticles as disease-specific biomarkers of severity of inflammation in patients with hepatitis C or nonalcoholic steatohepatitis [J]. Gastroenterology, 2012, 143(2):448-458.
- [50] Wen C, Seeger RC, Fabbri M, et al. Biological roles and potential applications of immune cell-derived extracellular vesicles[J]. J Extracell Vesicles, 2017, 6(1):1400370.
- [51] Xu A, Freywald A, Xiang J. Novel T-cell-based vaccines via arming polyclonal CD4<sup>+</sup> T cells with antigen-specific exosomes [J]. Immunotherapy, 2016, 8(11):1265-1269.
- [52] Valadi H, Ekstrom K, Bossios A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells[J]. Nat Cell Biol, 2007, 9(6):654-659.
- 【收稿日期】 2022-09-29 【修回日期】 2022-12-14

(上接 242 页)

- [58] Bouguyon E, Goncalves E, Shevtsov A, et al. A new adjuvant combined with inactivated influenza enhances specific CD8 T cell response in mice and decreases symptoms in swine upon challenge[J]. Viral Immunol, 2015, 28(9):524-531.
- [59] Zhang H, Zheng H, Guo P, et al. Broadly protective CD8<sup>+</sup> T cell immunity to highly conserved epitopes elicited by heat shock protein gp96-adjuvanted influenza monovalent split vaccine[J]. J Virol, 2021, 95(24):e0175021.
- [60] Paillot R, Prowse L. ISCOM-matrix-based equine influenza (EIV) vaccine stimulates cell-mediated immunity in the horse [J]. Vet Immunol Immunopathol, 2012, 145(1-2):516-521.
- [61] Jamali A, Holtrop M, Haan AD, et al. Cationic influenza virosomes as an adjuvanted delivery system for CTL induction by DNA vaccination[J]. Immunol Lett, 2012, 148(1):77-82.
- [62] Wei H, Lenz SD, Thompson DH, et al. DNA-epitope vaccine provided efficient protection to mice against lethal dose of influenza A virus H1N1. [J]. Viral Immunol, 2014, 27(1):14.
- [63] Lugli E, Galletti G, Boi SK, et al. Stem, effector, and hybrid states of memory CD8<sup>+</sup> T cells[J]. 2020, 41(1):17-28.
- 【收稿日期】 2022-09-20 【修回日期】 2022-12-05