

DOI:10.13350/j.cjpb.240623

• 综述 •

外泌体来源 microRNA 在微生物感染中的作用研究进展*

杜文雅, 马枫茜, 代禹美, 陈瑞枫, 王国富, 吴利先**

(大理大学基础医学院微生物学与免疫学教研室, 云南大理 671000)

【摘要】 外泌体包含母细胞来源的蛋白质、脂质和核酸等多种成分, 其中核酸中的 miRNA 起到越来越重要的作用, miRNA 通过靶向 mRNA 3'端非翻译区结合导致 mRNA 降解或翻译抑制。许多疾病的发生都伴随着 miRNA 表达失调, 这对宿主基因调控和某些分子机制产生影响。越来越多研究证明 miRNA 可以作为疾病的潜在生物标志物、治疗靶点, 参与炎症反应的过程等。本文就外泌体中的 miRNA 在病毒、细菌等微生物导致的感染性疾病, 如流感病毒、肝炎病毒、HIV、结核分枝杆菌、梅毒螺旋体和支原体中的作用进行综述。

【关键词】 外泌体; miRNA; 微生物; 感染性疾病; 综述

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2024)06-0729-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2024 Jun.; 19(6):729-732.]

Progress of the role of exosome-derived microRNAs in microbial infections

DU Wenya, MA Fengqian, DAI Yumei, CHEN Ruifeng, WANG guofu, WU Lixian (*Department of Microbiology and Immunology, School of Basic Medical Sciences, Dali University, Dali 671000, Yunnan, China*)

【Abstract】 Exosomes contain a variety of components such as mother-cell-derived proteins, lipids, and nucleic acids. Among them, the microRNAs (miRNAs) in nucleic acids play an increasingly important role. MiRNA leads to mRNA degradation or translation inhibition by targeting the untranslated region at the 3' end of mRNA. Many diseases occur with dysregulation of miRNA expression, which has an impact on host gene regulation and certain molecular mechanisms. Many studies have proven that miRNA can be used as a potential biomarker of disease, participate in the process of inflammatory response, etc. This paper provides a review on the role of miRNAs in exosomes in infectious diseases caused by viruses, bacteria and other microorganisms such as influenza virus, hepatitis viruses, HIV, Mycobacterium tuberculosis, syphilis spirochetes and mycoplasmas.

【Keywords】 exosome; microRNA; microorganism; infectious diseases; review

***外泌体是由细胞主动分泌的大小均一的囊泡样小体, 它在体内分布广泛, 可携带细胞产生的一些功能性物质, 如不同类型的外泌体包含蛋白质、代谢物、脂质和核酸[mRNA、微小RNA(microRNA, miRNA)、长链非编码RNA(LncRNA)], 它们进入靶细胞发挥不同的生物学效应, 参与多种细胞的生物过程, 如参与免疫应答、抗原提呈、细胞分化、肿瘤侵袭^[1]。miRNA通过破坏靶mRNA的稳定性、抑制靶mRNA的翻译来对靶mRNA发挥调控作用。外泌体来源的miRNA作为近几年研究的热点, 它可作为一种新型诊断生物标志物, 广泛用于各种疾病, 如癌症和传染病等^[2], 在疾病的预防、诊断和治疗方面也有着极其重大的作用。本文旨在根据目前已有的研究, 对外泌体来源的miRNA在感染性疾病中的作用机制, 研究结果等来进行综述。

1 外泌体及 miRNA 的介绍

外泌体(exosomes, Exo)是一种直径为30~100 nm的磷脂双分子膜结构的细胞囊泡, 是核酸和蛋白质的天然载体^[3], 广泛存在于血液、羊水、尿液等体液中^[4-5]。外泌体中携带多种生物活性物质, 如蛋白质、核酸等其中miRNA及LncRNA是非编码RNAs中重要的组成部分。

miRNA是一类由内源性基因编码的微小单链非编码RNA, 它在真核细胞中普遍存在, 在细胞中具有关键的调节作

用, 对转录后基因表达调控起着重要的作用。miRNA可同时拥有多个靶基因使RNA(messenger RNA, mRNA), 不同miRNA也可以对相同的靶基因进行调控。通常miRNA会通过与靶基因完全互补结合的方式, 对靶基因进行切割并使其降解, 或用不完全互补的方式抑制靶基因的翻译, 或是以这两种方式共同作用, 来参与各种生物过程。例如, 细菌病原体通过抑制宿主miRNA的表达来使自身在机体内能持久存活。miRNA的失调会影响宿主基因的表达以及转录后调节, 进而影响各种炎症有关的信号通路和引发多种病理结果^[6]。目前研究证实, 多种感染性疾病以及传染病的发生发展与外泌体特异性miRNA有关, 外泌体来源的miRNA可作为某些感染性疾病的潜在生物标志物^[7-8]。

2 外泌体来源的 miRNA 在病毒感染方面的作用

病毒是一种胞内寄生的病原体, 与宿主细胞间存在复杂的

* **【基金项目】** 云南省地方本科高校基础研究重点项目(No. 202101BA070001-038, 202101AO070196)。

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

【作者简介】 杜文雅(2001-), 女, 湖南娄底人, 在读研究生, 从事外泌体对感染性疾病作用机制研究。
E-mail: huanxi202203@163.com

相互作用,如上调或下调致病基因的表达、干扰抗原递呈、编码病毒蛋白、破坏免疫系统等。病毒的复制、持续性感染、扩散和免疫监视逃避等生命活动依赖宿主细胞的生物合成系统和细胞间通讯系统,而外泌体在细胞间的通讯起着重要作用。外泌体中 miRNA 分泌失调与感染期间的致病性和免疫调节有关。接下来将具体探讨外泌体中 miRNA 在病毒感染方面的研究进展,并以甲型流感病毒,乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV),丙型肝炎病毒(Hepatitis C virus, HCV),人类免疫缺陷病毒-1(human immunodeficiency virus, HIV-1)为例,介绍病毒感染宿主时外泌体来源的 miRNA 在机体内发挥的作用,以及一些潜在治疗靶点。

2.1 外泌体来源的 miRNA 在流感病毒方面的作用 流感病毒是一种常见呼吸道病原体,可导致全人群感染,它根据核蛋白和基质蛋白的差异被划分成 4 型(甲型、乙型、丙型和丁型)。其中,甲型流感病毒(influenza A virus, IAV)具有较高的致病性和变异性^[9],该病毒主要感染呼吸道,严重时可发展为肺炎衰竭,引起急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS),该病毒多次引起世界性大流行,对人类健康和社会经济产生严重影响。

宿主体内外泌体携带的 miRNA 的表达会因为流感病毒的刺激而改变,通过对外泌体中的 miRNA 进行差异性表达分析,可鉴定出表达显著改变的 miRNA。这些失调的 miRNA 通过直接或间接靶向病毒基因以调节病毒复制,介导流感病毒感染下的抗病毒和炎症反应,并在病毒感染期间刺激或抑制固有免疫反应和细胞凋亡。有以下研究可以印证上面的观点,马心悦等^[10]研究表明,IAV 能通过使肺泡上皮细胞释放的外泌体的粒径大小和浓度分布发生改变,使外泌体所携带 miRNA 的表达发生变化。研究发现流感病毒能刺激 A549 细胞外泌体的产生,外泌体差异表达参与调控的 miRNA,对细胞增殖和凋亡相关、固有免疫及炎症反应相关的,干扰素相关的信号通路产生影响^[11]。Maemura 等^[12]研究发现感染了各种流感病毒的小鼠支气管肺泡灌洗液中外泌体 miRNA 中 miR-483-3p 都处于高水平的表达,miR-483-3p 通过靶向 RNF5 来调控 RIG-I 信号通路来增强病毒感染 MLE-12 细胞时 I 型干扰素和促炎细胞因子的基因表达,抑制病毒的复制和传播,从而促进抗病毒作用,通过靶向 CD81 来负调控 RIG-I 信号通路来介导炎症反应。这些研究将有助于进一步了解流感病毒与宿主相互作用的机制,这对于制定针对流感病毒的预防和治疗策略至关重要。也了解到外泌体来源的 miRNA 在流感病毒介导的疾病发生机制中起着重要作用。

2.2 外泌体来源的 miRNA 在肝炎病毒方面的作用 全世界大约有 2.5 亿人被乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染,HBV 感染被认为是肝细胞癌(hepatic cellular cancer, HCC)发生发展的最重要的危险因素,国内 HCC 患者 HBV 感染率高达 80%^[13]。大多数 HCC 患者缺乏有效的早期诊断,发现时已被确诊为晚期。因此获得更有效和可靠的 HCC 早期检测标志物显得极为重要。

许多研究表明外泌体中的 miRNA 在肝炎病毒感染机制中的影响,通过制作外泌体中 miRNAs 的表达谱^[14],发现可以作为肝炎病毒感染的潜在生物标志物,以及肝外疾病的治疗靶

点。刘娇^[15]等发现 HBV DNA 载量与外泌体 miR-122 水平呈正相关,而外泌体中 miR-146a 表达水平呈负相关,认为二者可能拮抗影响 HBV DNA 复制。Liao 等^[16]研究表明,HCV 感染的肝细胞衍生富含 GU 的 miRNAs(如 miR-122/let-7b/miR-206)通过外泌体传递和 TLR7 激活上调人类巨噬细胞中 B 细胞激活因子(b-cell activating factor, BAFF)的表达。认为这种外泌体传递的 miRNA 可能成为 HCV 感染和肝外疾病治疗的靶点。Wei 等^[17]研究发现乙型肝炎核心抗原(hepatitis B core antigen, HBcAg)通过 miR-135a-5p/VAMP2 轴上调了外泌体 miR-135a-5p 的表达,来促进抗凋亡、细胞增殖和化学耐药性。这些研究将有助于进一步了解肝炎病毒与宿主相互作用的机制,了解到外泌体来源的 miRNA 在肝炎病毒的疾病发生机制中起着重要作用,有助于设计肝炎疫苗,以及绕过肝炎引起的免疫失调,预防肝炎相关慢性肝病的发展。

2.3 外泌体来源的 miRNA 在 HIV 方面的作用 获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)是一个主要的全球公共卫生问题。人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)是艾滋病的病原体。自艾滋病被发现以来,全球已有超过 3700 万人受到感染^[18]。目前,联合抗逆转录病毒治疗(Combined antiretroviral therapy, cART)可抑制 HIV 复制,控制 HIV 传播以及改善患者预后,从而将 AIDS 转变为慢性病毒感染性疾病^[19]。然而,由于 HIV 病毒库的存在^[20],cART 不能将病毒从体内完全清除^[21]。治疗停止后,潜伏的 HIV 可以被重新激活^[22]。且许多研究表明 HIV 感染会伴随神经系统疾病。艾滋病患者目前还无法治愈。因此,了解影响 HIV 疾病进展和引起细胞病变效应的因素,是彻底消灭 HIV、永久治愈 AIDS 的关键。

许多研究通过对 HIV 感染后外泌体来源的 miRNA 进行分析,得到了一些结论。Aqil 等^[23]研究结果首次表明,HIV-Nef 蛋白通过导致外泌体分泌的 miRNAs 的大规模失调,影响 HIV 发病机制,对病毒复制和病毒的持续性产生影响。Li 等^[24]研究发现 HIV 感染的 T 细胞分泌的包含 miR-155-5p 的外泌体通过增加促炎细胞因子的分泌,促进宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭,促进宫颈癌恶性进展。此外, Hernandez-Walias 等^[25]研究发现感染 HIV-1 后,血浆外泌体中 miR-144 水平与抗逆转录病毒治疗 96 周后的 CD4 细胞恢复相关,与 CD4/CD8 比值呈正相关。

与外泌体 miRNA 介导 HIV 导致的神经系统疾病有关研究发现,HIV 感染上调了大多数(98%)与免疫调节和炎症相关的血浆外泌体 miRNA,与神经炎症相关的四种外泌体 miRNA(miR-146a, miR-126, miR-21, miR-let-7a)显著上调表达。确定了外泌体 miRNA 在 HIV 感染介导的免疫调节和神经炎症中的作用^[26]。OMeara 等^[27]研究通过对用 cART 全身病毒抑制的 HIV 感染者(persons living with HIV, PLWH)和未感染 HIV 的志愿者进行血浆外泌体 miRNA 的横断面检查分析以及对 PLWH 循环外泌体中 miRNA 的表达与神经心理表现(neuropsychological performance, NP)之间的关系研究,发现 NP-higher 和 NP-lower 的 PLWH 之间血浆外泌体 miRNA 含量不同。预测发现 11 种 exo-miRNA 在各组之间显著差异表达。相对于 NP-higher,这 11 种差异表达的 exo-miRNA 在 NP-lower 中都被上调,这三种 exo-miRNA(miR-216b-3p, miR-

148a-3p 和 miR-504-5p)显著上调。这种差异表达的 exo-miRNAs 参与炎症和神经变性途径。得出血浆中的外泌体 miRNA 在循环和中枢神经系统之间的相互作用,以及外泌体 miRNA 与 PLWH 的神经认知功能障碍有关。Yang 等^[28]和 Rahimian 等^[29]研究证明 HIV Tat 蛋白刺激星形胶质细胞释放的外泌体中的 miRNA(miR-9, miR-132 等)在疾病发病机制中发挥着重要作用,如具有介导小胶质细胞迁移、引起神经元轴突缩短等作用,参与神经功能损伤,为开发抑制神经病变的治疗策略提供新的途径。通过对 HIV 感染的细胞释放的外泌体中的 miRNA 的研究,了解 HIV 的感染机制和与人的相互作用,为 HIV 感染引发的神经系统疾病提供新的治疗途径。

3 外泌体来源的 miRNA 在细菌感染方面的作用

美国科学家在最新一期《柳叶刀》杂志上发表论文指出,他们首次对细菌感染的致命性开展全球性评估后发现,细菌感染是全球第二大死因,2019年,细菌病原体导致全球 770 万人死亡,占全球总死亡人数的 13.6%^[30]。在对与外泌体 miRNA 和细菌感染有关文献进行查找,对结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)的研究或许是最多的。接下来主要对 MTB 感染的外泌体中 miRNA 的情况进行总结。

结核病仍然是世界范围内的主要健康威胁。目前的结核病诊断方法并不理想,临床上对确定疾病流行的新生物标志物有很高的需求,通过对外泌体中 miRNA 的差异性表达分析发现外泌体来源的 miRNA 被表明是一个很好的生物标志物,如 miR-185-5p^[31]和 Let-7 家族(miR-155, miR-146a, miR-145 和 miR-21)^[32]被表明可作为结核病的潜在生物标志物。CAR-RANZA 等^[33]研究表明由宿主衍生 miR-let7e-5p 和 MTB 中 RNA 可能是结核病治疗失败或治疗完成后复发时间的指标,miR-let7e-5p 也是长期监测无糖尿病耐药药结核病治疗的候选生物标志物。Sastre 等^[34]研究表明从肺结核患者血清分离出的外泌体 miR-484, miR-425 和 miR-96 的表达明显增高,提示外泌体 miRNAs 具有诊断活动性肺结核的潜能。越来越多研究揭示了 MTB 衍生外泌体(Mtb derived Extracellular vesicles, MEVs)与结核病发生之间的联系。如 MTB 会干扰外泌体中 miRNA 的表达利于其在细胞内的存活,MEVs 中多种蛋白质和 miRNA 与结核病的致病性有关,MEVs 通过调节 MAPK、RAS、ATM 等信号通路参与疾病发生发展过程^[35-37]。

许多的研究通过对处于感染组和正常对照组外泌体中的 miRNA 进行差异性表达分析,为外泌体中的 miRNA 与卡介苗(bacille Calmette-Guérin vaccine, BCG)感染的宿主之间的相互联系提供了证据^[38-39]。Zhan 等^[40]通过高通量测序发现 BCG 感染可以改变巨噬细胞外泌体 miRNAs 的表达水平。与未感染组相比,感染组有 20 个外泌体 miRNA 上调,7 个胞外 miRNA 下调,其中 mmu-miR-27b-3p, mmu-miR-93-5p, mmu-miR-25-3p, mmu-miR-1198-5p, mmu-let-7c-5p 和 let-7a-5p 显著上调。生物信息学分析表明,这些差异表达的外泌体 miRNA 参与多种生物学过程和途径,如上调组中这六个外泌体 miRNA 的靶基因与细胞凋亡的调控呈正相关。这些研究结果为 MTB 感染时的发病机制、诊断和治疗提供了新的思路。

4 外泌体来源的 miRNA 在其他感染性微生物方面的作用

由于外泌体来源的 miRNA 其他感染性微生物方面的研究较少,接下来主要总结在 miRNA 在梅毒螺旋体和支原体方面

的研究进展。

研究发现梅毒螺旋体可刺激的巨噬细胞衍生的外泌体表达高水平的 miR-146a-5p, miR-146a-5p 与连接黏附分子-C(junctional adhesion molecules, JAM-C)的 3' 非翻译区(3' UTR)结合,从而下调连接 JAM-C 的表达,进而影响内皮通透性,并使单核细胞迁移效应显著降低。这一机制可能极大地降低了宿主对梅毒螺旋体免疫清除效应,为梅毒螺旋体引发的炎症反应机制提供了新的见解^[41]。有研究表明通过提高梅毒患者中外泌体来源的 miR-216a-5p 表达,可减轻 rTp17(一种重组免疫原)诱导的炎症反应,为梅毒患者的炎症治疗提供潜在治疗靶点^[42]。

关于支原体研究结果表明,外泌体来源的 miRNA 与支原体引发的呼吸道疾病有着一定的关联,可提供一种新的治疗思路。研究发现与正常对照组相比肺炎支原体肺炎(*Mycoplasma pneumoniae*, MPP)患者外泌体中的 miR-222-3p 表达显著上调,而 miR-222-3p 可以通过下调 SOD2 活性促进促炎因子的表达,最终导致氧化应激^[43]。通过对感染了鸡败血症支原体(*Mycoplasma gallisepticum*, MG)的鸡的 II 型肺细胞(CP-II)衍生的 miRNA 进行差异性表达分析,证实了 gga-miR-451 通过靶向 YWHAZ 负调控 MG 诱导的炎性细胞因子的产生,抑制细胞周期进展和细胞增殖,并促进细胞凋亡^[44-45]。这些研究结论表明,外泌体来源的 miRNA 与其他微生物感染途径同样有着重要关联,可以为治疗提供新的思路。

5 总结与展望

在不同感染性疾病中,不同类型的外泌体来源的 miRNA 起着不同的作用,如充当潜在的生物标志物,参与细胞凋亡,参与炎症反应等,这对疾病的认识和发展起着重要作用。虽然外泌体来源的 miRNA 在感染性疾病中有研究,但大部分研究都集中在癌症方面,所以外泌体来源的 miRNA 在感染性疾病方面的研究前景仍然很广阔,有许多外泌体来源的 miRNA 在各种疾病中的作用和功能还没有被阐明,相关基因的调控功能、下游靶点的识别和作用,以及参与调控的潜在机制仍需进一步研究。当对这些感染性疾病中的 miRNA 有着充足的了解之后,对疾病的治疗和发展才会有新的认识、新的突破。

【参考文献】

- [1] Pathan M, Fonseca P, Chitti SV, et al. Vesiclepedia 2019: a compendium of RNA, proteins, lipids and metabolites in extracellular vesicles [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D516-D519.
- [2] Schorey JS, Harding CV. Extracellular vesicles and infectious diseases: new complexity to an old story [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4): 1181-1189.
- [3] He C, Zheng S, Luo Y, et al. Exosome theranostics: Biology and translational medicine [J]. *Theranostics*, 2018, 8(1): 237-255.
- [4] Chahar HS, Bao X, Casola A. Exosomes and their role in the life cycle and pathogenesis of RNA viruses [J]. *Viruses*, 2015, 7(6): 3204-3225.
- [5] Liu Y, Wen J, Huang W. Exosomes in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 523: 355-364.
- [6] Riahi RZ, Riahi RZ, Goudarzi H, et al. MicroRNAs in the interaction between host-bacterial pathogens: A new perspective [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(9): 6249-6270.
- [7] Sadri NJ, Bokharaei-Salim F, Karimzadeh M, et al. MicroRNAs and exosomes: key players in HIV pathogenesis [J]. *HIV Med*, 2020, 21(4): 246-278.

- [8] Teng Y, Xu F, Zhang X, et al. Plant-derived exosomal microRNAs inhibit lung inflammation induced by exosomes SARS-CoV-2 Nsp12 [J]. *Mol Ther*, 2021, 29(8):2424-2440.
- [9] Kosik I, Ince WL, Gentles LE, et al. Influenza A virus hemagglutinin glycosylation compensates for antibody escape fitness costs [J]. *PLoS Pathog*, 2018, 14(1):e1006796.
- [10] 马心悦, 朱梦晨, 卢芳国, 等. 流感病毒诱导的小鼠肺上皮细胞损伤及外泌体 miRNA 差异表达谱研究 [J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(1):40-49.
- [11] Ge Y, Liu K, Chi Y, et al. Exosomal microRNA expression profiles derived from A549 human lung cells in response to influenza A/H1N1pdm09 infection [J]. *Virology*, 2022, 574:9-17.
- [12] Maemura T, Fukuyama S, Sugita Y, et al. Lung-derived exosomal miR-483-3p regulates the innate immune response to influenza virus infection [J]. *J Infect Dis*, 2018, 217(9):1372-1382.
- [13] Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, et al. A global view of hepatocellular carcinoma; trends, risk, prevention and management [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(10):589-604.
- [14] Park SJ, Hahn YS. Hepatocytes infected with hepatitis C virus change immunological features in the liver microenvironment [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29(1):65-76.
- [15] 刘娇, 刘青, 王大明, 等. 慢性乙型肝炎患者血清外泌体 miR-122, miR-146a 表达与 HBV-DNA 载量的相关性 [J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(10):976-979, 984.
- [16] 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.
- [17] Wei XC, Xia YR, Zhou P, et al. Hepatitis B core antigen modulates exosomal miR-135a to target vesicle-associated membrane protein 2 promoting chemoresistance in hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(48):8302-8322.
- [18] Ortblad KF, Lozano R, Murray CJ. The burden of HIV: insights from the global burden of disease study 2010 [J]. *AIDS*, 2013, 27(13):2003-2017.
- [19] Ghosn J, Taiwo B, Seedat S, et al. HIV [J]. *Lancet*, 2018, 392(10148):685-697.
- [20] Chun TW, Carruth L, Finzi D, et al. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection [J]. *Nature*, 1997, 387(6629):183-188.
- [21] Le T, Farrar J, Shikuma C. Rebound of plasma viremia following cessation of antiretroviral therapy despite profoundly low levels of HIV reservoir; implications for eradication [J]. *AIDS*, 2011, 25(6):871-872.
- [22] Bongiovanni M, Casana M, Tincati C, et al. Treatment interruptions in HIV-infected subjects [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 58(3):502-505.
- [23] Aqil M, Naqvi AR, Mallik S, et al. The HIV Nef protein modulates cellular and exosomal miRNA profiles in human monocytic cells [J]. *J Extracell Vesicles*, 2014, 3:23129.
- [24] 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.
- [25] Hernandez-Walias F, Ruiz-De-Leon MJ, Rosado-Sanchez I, et al. New signatures of poor CD4 cell recovery after suppressive antiretroviral therapy in HIV-1-infected individuals; involvement of miR-192, IL-6, sCD14 and miR-144 [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):2937.
- [26] Wang X, Sun L, Zhou Y, et al. Heroin abuse and/or HIV infection dysregulate plasma exosomal miRNAs [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2020, 15(3):400-408.
- [27] O'Meara T, Kong Y, Chiarella J, et al. Exosomal MicroRNAs associate with neuropsychological performance in individuals with HIV infection on antiretroviral therapy [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2019, 82(5):514-522.
- [28] Yang L, Niu F, Yao H, et al. Exosomal miR-9 released from HIV tat stimulated astrocytes mediates microglial migration [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2018, 13(3):330-344.
- [29] Rahimian P, He JJ. HIV-1 Tat-shortened neurite outgrowth through regulation of microRNA-132 and its target gene expression [J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1):247.
- [30] 刘霞. 科学家展开细菌感染第一次全球评估 [N]. 2022-11-24.
- [31] 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.
- [32] Mortaz E, Alipoor SD, Tabarsi P, et al. The analysis of exosomal micro-RNAs in peripheral blood mononuclear cell-derived macrophages after infection with bacillus Calmette-Guerin by RNA sequencing [J]. *Int J Mycobacteriol*, 2016, 5(Suppl 1):S184-S185.
- [33] Carranza C, Herrera MT, Guzman-Beltran S, et al. A dual marker for monitoring MDR-TB treatment; Host-derived miRNAs and *M. tuberculosis*-derived RNA sequences in serum [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:760468.
- [34] Sastre B, Canas J A, Rodrigo-Munoz J M, et al. Novel Modulators of Asthma and Allergy: Exosomes and MicroRNAs [J]. *Front Immunol*, 2017, 8:826.
- [35] Alipoor SD, Adcock IM, Folkerts G, et al. A bioinformatics analysis of exosomal microRNAs released following mycobacterial infection [J]. *Int J Mycobacteriol*, 2019, 8(3):218-222.
- [36] Yuan Q, Chen H, Yang Y, et al. miR-18a promotes *Mycobacterium tuberculosis* survival in macrophages via inhibiting autophagy by down-regulation of ATM [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(2):2004-2012.
- [37] Biadglegne F, Konig B, Rodloff AC, et al. Composition and clinical significance of exosomes in tuberculosis; A systematic literature review [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(1):145.
- [38] Alipoor SD, Mortaz E, Tabarsi P, et al. Bovis bacillus calmette-guerin (BCG) infection induces exosomal miRNA release by human macrophages [J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1):105.
- [39] Guio H, Aliaga-Tobar V, Galarza M, et al. Comparative profiling of circulating exosomal small RNAs derived from peruvian patients with tuberculosis and pulmonary adenocarcinoma [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12:909837.
- [40] 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.
- [41] Hu W, Xu B, Zhang J, et al. Exosomal miR-146a-5p from *Treponema pallidum*-stimulated macrophages reduces endothelial cells permeability and monocyte transendothelial migration by targeting JAM-C [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 388(1):111823.
- [42] Peng RR, Shang SX, Zhao LS, et al. MiR-216a-5p-containing exosomes suppress rTp17-induced inflammatory response by targeting TLR4 [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(8):BSR20190686.
- [43] Liu XX, Wang MJ, Kan QN, et al. Kukoamine A improves *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia by regulating miR-222-3p/Super-oxide dismutase 2 [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2023:9786745.
- [44] Zhao Y, Fu Y, Zou M, et al. Analysis of deep sequencing exosome-microRNA expression profile derived from CP-II reveals potential role of gga-miRNA-451 in inflammation [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(11):6178-6190.
- [45] Zhao Y, Zhang K, Zou M, et al. gga-miR-451 negatively regulates *Mycoplasma gallisepticum* (HS Strain)-induced inflammatory cytokine production via targeting YWHAZ [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4):1191.