

DOI:10.13350/j.cjpb.220424

• 综述 •

## 寄生虫源性外泌体的研究进展\*

任乐彬, 柏雪莲\*\*

(滨州医学院附属医院医学研究中心, 山东滨州 256603)

**【摘要】** 外泌体(exosome)是由不同种类的细胞释放的一种具有脂质双分子层结构的囊泡样小体,含有多种 RNA、蛋白质和脂质,参与细胞的信号转导,调控细胞的生长、增殖、分化和凋亡等,在长距离细胞间通讯发挥重要作用。近年来,多种寄生虫源性外泌体不断被发现,并可调节宿主的免疫应答以逃避免疫监视或促进疾病的进展。本文综述了不同寄生虫来源的外泌体的组分、生物学作用及其对宿主免疫反应的调节,为寄生虫与宿主的相互作用研究增加新的认识,为寄生虫病的防治提供参考。

**【关键词】** 寄生虫;外泌体;免疫应答;综述

**【中图分类号】** R38

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2022)04-0483-05

[Journal of Pathogen Biology. 2022 Apr;17(4):483-487.]

### Research progress of parasite-derived exosomes

REN Le-bin, BAI Xue-lian (Medical Research Center, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256603, Shandong, China)

**【Abstract】** Exosomes are small vesicle-like bodies with a lipid bilayer structure that are released by different types of cells, and contain large amounts of nucleic acids, proteins, lipids and other substances. Exosomes could take part in signal transduction as well as controlling cells growth, proliferation, differentiation and apoptosis and play important roles in long distance cellular communications. In recent years, more and more parasites were found to secrete exosomes to regulate host's immune responses or exacerbate disease progression. This paper reviews the components, biological functions and regulation of host immune response of exosomes from different parasites, so as to increase new understanding for the study of the interactions between parasites and hosts and provide reference for the prevention and treatment of parasitic diseases.

**【Key words】** parasites; exosomes; immune responses; review

\*\*\* 外泌体为直径 40~100 nm 的盘状囊泡样小体,于 1983 年由 Pan 等<sup>[1-2]</sup>在研究绵羊网织红细胞时发现,起初被认为是细胞代谢废物,随着大量对其生物来源、其物质构成及运输、细胞间信号的传导以及在体液中的分布的研究发现,20 世纪 90 年代末其生物学意义备受关注<sup>[3]</sup>。外泌体具有脂质双层膜壳结构,内含脂质、蛋白质、DNA、mRNA 和非编码 RNA,是信号分子传递的载体,介导细胞和细胞间大分子的通讯,参与细胞功能的调节并在疾病的发展和转归中发挥重要作用<sup>[4-5]</sup>。随着外泌体在寄生虫领域研究广泛开展,疟原虫(*Plasmodium*)、利什曼原虫(*Leishmania*)和锥虫(*Trypanosome*)等多种寄生虫均能释放外泌体<sup>[6]</sup>。寄生虫源性外泌体能够介导寄生虫与宿主相互作用,抑制宿主的免疫应答,有助于寄生虫逃避宿主的免疫监视造成寄生虫的感染,激活宿主的免疫反应,对宿主起到保护作用<sup>[7-10]</sup>。本文就近年来外泌体在寄生虫和寄生虫病中的研究进展进行综述。

### 1 外泌体的形成及作用

外泌体目前被认为由核内体与细胞膜融合并分泌到胞外而产生的。细胞膜内吞形成初级核内体,被脂质、核酸、蛋白质等生物分子所包围。初级核内体在高尔基体作用下成为次级核内体,次级核内体可向内出芽捕获脂质、核酸、蛋白质等胞浆内容物<sup>[11]</sup>。次级核内体又被称为多囊泡小体(multivesicular

bodies, MVB)。多囊泡小体可以直接与质膜融合,将外泌体释放到细胞外空间<sup>[6]</sup>。外泌体被发现存在于各种体液,如:血液、淋巴液、唾液、尿液、精液及乳汁等<sup>[12]</sup>。几乎所有的细胞可自发或在一定刺激条件下产生和释放外泌体<sup>[13]</sup>。外泌体含有丰富的蛋白成分,主要有 Rabs 蛋白、膜联蛋白、热休克蛋白和跨膜蛋白家族。此外,外泌体还含有脂质和多种 RNA,如 mRNA、miRNA、lncRNA 和 tRNA 等,通过传递这些生物活性物质参与靶细胞的信号转导,改变靶细胞的表型和功能<sup>[14]</sup>。

目前为止,对外泌体作用的研究在肿瘤领域较为广泛。外泌体存在于肿瘤微环境中,并可通过调节血管生成、免疫细胞功能和肿瘤细胞的迁移等促进肿瘤的发生和发展。循环外泌体可作为体液检查和非侵入性生物标志物,用于肿瘤的早期发现和诊断<sup>[15]</sup>,如血清外泌体中的 miR-1246 可用于诊断乳腺癌,其敏感性和特异性可达 100% 和 92.9%;卵巢癌患者血清中磷脂酰丝氨酸阳性的外泌体显著增多,这为早期诊断卵巢癌

\* **【基金项目】** 山东省自然科学基金项目(No. ZR2016HM19)。

\*\* **【通讯作者】** 柏雪莲, E-mail: xuelianbai99@163.com

**【作者简介】** 任乐彬(1991-),男,山东临沂人,在读硕士。研究方向:病原生物致病机制研究。E-mail: lebinren@163.com

提供了可能性<sup>[16-17]</sup>。外泌体在药物传递和癌症的免疫治疗中具有重要意义,生物工程外泌体正在被用于向癌细胞递送强效的杀瘤药物(siRNA和化疗药物)。基于外泌体的新一代治疗性癌症疫苗在早期临床试验中结果良好<sup>[18]</sup>。在免疫系统中,外泌体被发现参与免疫调节,包括抗原提呈、免疫激活、免疫抑制和免疫耐受等<sup>[19]</sup>。其他细胞来源或生物来源的外泌体也对免疫细胞的功能发挥免疫调节的作用。

## 2 寄生虫源外泌体的研究进展

近年来,随着外泌体来源的深入研究,多种寄生虫被发现也可产生外泌体,包括原虫、吸虫、绦虫、线虫等。寄生虫可通过产生外泌体介导与宿主的相互作用,调节宿主的免疫反应,以逃避免疫监视。

### 2.1 医学原虫外泌体

#### 2.1.1 刚地弓形虫外泌体

刚地弓形虫(*Toxoplasma gondii*)是一种专性细胞内寄生的机会致病性原虫,可引起人兽共患弓形虫病,其感染一般呈隐性状态,但对于免疫功能低下者如肿瘤患者、艾滋病患者和胎儿等,可引起中枢神经系统损害和全身播散性感染,危害严重<sup>[20]</sup>。2004年,Aline等<sup>[21]</sup>研究发现,弓形虫可溶性抗原刺激小鼠树突状细胞产生的外泌体可诱导机体产生Th1细胞介导的特异性免疫反应,对机体具有良好的免疫保护作用。弓形虫外泌体中存在多种蛋白质成分,包括包括ROP蛋白、GRA蛋白、MIC蛋白、Rab蛋白和热休克蛋白(HSP)等,这些蛋白参与细胞的黏附、侵袭、细胞增殖及细胞膜运输和融合等过程<sup>[22-23]</sup>。此外,弓形虫外泌体中还含有大量的miRNA,参与调节宿主的生理过程及免疫应答<sup>[24]</sup>。

Li等<sup>[25]</sup>成功地分离并鉴定了弓形虫来源的外泌体,并发现高浓度的外泌体可以刺激巨噬细胞产生高水平的IL-12、TNF- $\alpha$ 和IFN- $\gamma$ ,而IL-10水平却降低。用弓形虫外泌体免疫BALB/c小鼠,小鼠表现出血清IgG升高、脾脏CD8<sup>+</sup>T细胞比例升高等体液免疫和细胞免疫应答。与对照组相比,免疫组小鼠在弓形虫攻击感染后存活时间延长。Maia等<sup>[26]</sup>将来源于刚地弓形虫速殖子的外泌体纯化后免疫小鼠,小鼠的脑组织和脾细胞中高表达IFN- $\gamma$ 、IL-10和TNF- $\alpha$ ,有效地降低了弓形虫的感染率并提高了小鼠的生存率。因此,使用外泌体作为疫苗或免疫原可能是预防弓形虫病的一个新的前景。

#### 2.1.2 疟原虫外泌体

疟原虫(*Plasmodium*)为按蚊传播的孢子虫,是疟疾的病原体。Couper等<sup>[27]</sup>成功从感染疟原虫的小鼠血清中获得外泌体,发现其中包含疟原虫的抗原成分,因此确定外泌体来源于疟原虫。Mantel等<sup>[28]</sup>研究发现,疟原虫外泌体可以激活单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等固有免疫细胞,并促进巨噬细胞分泌抗炎因子IL-10和促炎因子IL-6、IL-12和IL-1 $\beta$ ,这些促炎因子可能导致宿主急性炎症反应,并限制疟原虫对宿主的感染。Yang等<sup>[29]</sup>提取了感染疟原虫的小鼠血浆外泌体,将其注射到小鼠体内Lewis肺癌组织中,发现外泌体可显著抑制肺癌的生长。外泌体主要通过miRNA16/17/322/497抑制内皮细胞VEGFR2的表达和血管形成而抑制肺癌的生长,增加了对疟原虫感染的宿主血浆泌体在血管生成方面作用的认识,预示着基于外泌体的新的肿瘤治疗方法。Toda等<sup>[30]</sup>研究发现与来自健康个体血浆外泌体相比,感染了间日疟原虫的患者血浆外泌体可被人脾脏成纤维细胞(hSF)优先摄取,从而诱导与核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)核易位相关的细胞

间黏附分子-1(ICAM-1)上调。感染疟原虫的网织红细胞在脾脏与这些hSF结合,为疟原虫侵入和繁殖提供良好的环境。这也是血液中疟原虫水平低,但它仍可引起严重症状的原因之一。

#### 2.1.3 利什曼原虫外泌体

利什曼原虫病是由利什曼原虫属(*Leishmania*)不同种类引起的人畜共患病,利什曼原虫是细胞内寄生虫,以白蛉为媒介感染哺乳动物宿主<sup>[31]</sup>。Silverman等<sup>[32]</sup>对杜氏利什曼原虫的培养基上清进行蛋白组学分析,鉴定出151种蛋白质,这其中存在多种外泌体相关的蛋白标志物,如Hsp60、Hsp70等。Silverman等<sup>[33]</sup>确认外泌体释放是利什曼原虫分泌蛋白的主要来源,其携带的蛋白种类占所有分泌蛋白的52%以上。Soto-Serna等<sup>[34]</sup>研究发现墨西哥利什曼原虫(*Leishmania Mexicana*)的外泌体(aExo)与骨髓源性巨噬细胞(BMMs)有共同的四跨膜蛋白63(CD63),其与BMMs共孵育可内化进入细胞。此外,aExo可抑制BMMs产生一氧化氮,降低其杀虫作用,从而提高细胞内虫体的存活率。aExo能抑制作为抗原提呈细胞的BMMs表面MHC-I和CD86表达,从而干扰CD8<sup>+</sup>T细胞的激活,进而抑制宿主的免疫反应,为寄生创造有利条件<sup>[34]</sup>。

#### 2.1.4 阴道毛滴虫外泌体

阴道毛滴虫(*Trichomonas vaginalis*)感染是全世界常见的非病毒性传染病之一<sup>[35]</sup>。Twu等<sup>[36]</sup>使用超速离心法分离到阴道毛滴虫外泌体,发现其具有与哺乳动物外泌体相似的物理和生化特性,能与宿主细胞融合并将其内容物传递到宿主细胞并调节宿主细胞的免疫反应。此外,来自高粘附性阴道毛滴虫株的外泌体增加了低粘附性阴道毛滴虫株对阴道和前列腺上皮细胞的粘附性<sup>[36]</sup>。Olmos-Ortiz等<sup>[37]</sup>研究发现,阴道毛滴虫外泌体可诱导巨噬细胞IL-10表达增加15倍以上,IL-6和TNF- $\alpha$ 表达水平增加两倍,阴道毛滴虫外泌体在小鼠感染模型中的作用,发现在小鼠感染阴道毛滴虫后第8d和第16d,用阴道毛滴虫外泌体预处理过的小鼠可显著增加阴道冲洗液中IL-10的产生。阴道毛滴虫外泌体预处理的小鼠表现出IL-17、IL-6、IL-13产生的减少和外阴炎症的显著减轻。因此,阴道毛滴虫外泌体可通过影响宿主细胞因子的分泌来调节宿主的免疫功能,进而减轻宿主炎症反应。

#### 2.1.5 锥虫外泌体

布氏锥虫(*Trypanosoma brucei*)可导致非洲锥虫病,此病又称昏睡病。该病是一种经舌蝇叮咬而传播的人兽共患寄生虫病。Dias-Guerreiro等<sup>[38]</sup>用布氏锥虫外泌体刺激小鼠巨噬细胞和T淋巴细胞,发现布氏锥虫外泌体可诱导小鼠巨噬细胞向M1和M2型分化并可引起MHCII<sup>+</sup>巨噬细胞、MHCII<sup>+</sup>巨噬细胞和MHCII<sup>+</sup>巨噬细胞比例升高;在T淋巴细胞中,布氏锥虫外泌体促使细胞表面CD3和核因子FoxP3的过度表达,从而调节CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞的分化,表明布氏锥虫释放的外泌体可以携带大分子转移到宿主细胞,传递能够调控细胞免疫反应的生物信息。

## 2.2 医学蠕虫外泌体

#### 2.2.1 肝片形吸虫外泌体

肝片形吸虫(*Fasciola hepatica*)成虫寄生于多种食草哺乳动物和人的肝胆管内<sup>[39]</sup>。Marcilla等<sup>[40]</sup>发现肝片形吸虫外泌体中含有排泄分泌蛋白(excretory secreted protein,ESP)成分的大部分蛋白质,且能被宿主细胞

摄取。Tran 等<sup>[41]</sup>研究发现宿主的巨噬细胞富含肝片形吸虫来源的 miRNA,其中含量最丰富的为 fhe-miR-125b,与哺乳动物 miRNA hsa-miR-125b 同源。肝片形吸虫 fhe-miR-125b 与宿主巨噬细胞内 Argonaut 蛋白结合,模拟宿主 miR-125b 负性调控炎症细胞因子的产生。可见,肝片形吸虫通过外泌体向巨噬细胞传递 miRNA 进而抑制固有免疫细胞功能,从而抑制宿主早期免疫反应以保证早期不被宿主清除从而提高感染几率。

**2.2.2 日本血吸虫外泌体** 日本血吸虫(*Schistosoma japonicum*)是通过其尾蚴钻入皮肤感染终宿主的,引起的日本血吸虫病危害严重、防治难度较大<sup>[42]</sup>。Zhu 等<sup>[43]</sup>成功从日本血吸虫的培养上清液中提取到外泌体,从中鉴定出 403 种蛋白质,通过生物信息学分析表明这些蛋白质主要参与生物结合、催化作用和生物调节。日本血吸虫外泌体能够被小鼠肝脏细胞内化进入细胞,并通过其携带的 miRNAs 作用于受体细胞。研究发现日本血吸虫外泌体中的 miRNA Bantam 进入小鼠肝细胞后,作用于 Gins4, Tysnd1 和 Utp3 等 3 种 mRNA,使其表达显著降低。Wang 等<sup>[44]</sup>研究发现,日本血吸虫来源的外泌体可被巨噬细胞所摄取,并诱导巨噬细胞向 M1 型分化。日本血吸虫慢性感染主要病变为肝纤维化,其分期对预后和治疗至关重要。Cai 等<sup>[45]</sup>从日本血吸虫病患者的血清中提取到外泌体,发现其成分中的 miR-92a-3p, miR-146a-5p 和 miR-532-5p 的水平可以区分肝纤维化 I-III 级和非肝纤维化组, miR-146a-5p 可以区分轻度纤维化(0-I 级)和重度纤维化(II-III 级),这提示患者血清外泌体中 miRNAs 可以作为日本血吸虫病肝纤维化分级的辅助工具。

日本血吸虫外泌体作为寄生虫-宿主通信的桥梁,在调节宿主免疫反应、参与宿主基因表达调控等方面具有重要作用,在疾病诊断、分期、治疗方面具有重要价值,其多种成分的生物功能有待进一步探索。

**2.2.3 华支睾吸虫外泌体** 华支睾吸虫(*Clonorchis sinensis*)感染导致的华支睾吸虫病为食源性寄生虫病,主要分布在中国、韩国、越南、泰国和菲律宾等亚洲国家,是危害人类健康的公共卫生问题之一,全球约有 3 500 万人感染,近年来其患病率呈上升趋势<sup>[46]</sup>。华支睾吸虫成虫寄生于宿主肝胆管内导致胆道损伤、胆管炎、胆管肝炎,最终可导致肝纤维化、肝硬化和胆管癌<sup>[47]</sup>。华支睾吸虫胞外囊泡(CsEVs)的释放在宿主与蠕虫的远距离通讯中起着重要作用。近日, Yan 等<sup>[48]</sup>发现 CsEVs 可诱导巨噬细胞向 M1 型活化。此外,静脉注射 CsEvs 的小鼠表现出与 M1 型巨噬细胞活化相关的严重胆道损伤。进一步鉴定了包装在 CsEvs 中的 miRNA,发现其中一种高度富集的 miRNA Csi-let-7a-5p。CsEvs 介导的 Csi-let-7a-5p 在 M1 样巨噬细胞活化中起关键作用,并通过靶向 SOCs1 和 Clec7a 介导的 NF- $\kappa$ B 信号通路参与胆道损伤。

**2.2.4 亚洲带绦虫外泌体** 亚洲带绦虫(*Taenia asiatica*)是一种人畜共患寄生虫,其幼虫主要寄生于猪的肝脏,导致囊尾蚴虫病;成虫寄生于人体肠道,引起绦虫病<sup>[49]</sup>。Liang 等<sup>[50]</sup>用亚洲带绦虫成虫来源的外泌体(Tas-exo)刺激 LoVo 细胞发现,与对照组相比实验组细胞有 348 个基因显著差异表达,其中一些与细胞的增殖和自噬有关,而自噬和细胞增殖在抵御寄生虫的过程中起着至关重要的作用。Liang 等<sup>[50]</sup>研究发现 Tas-exo 刺激后,LoVo 细胞的 p62 和 p-mTOR/mTOR 表达显著上调,而

Beclin1 和 pAMPK/AMPK 表达显著降低,表明 Tas-exo 通过 AMPK 途径抑制 LoVo 细胞增殖和自噬。

**2.2.5 旋毛形线虫外泌体** 旋毛形线虫(*Trichinella spiralis*)简称旋毛虫,幼虫主要寄生于横纹肌,引起旋毛虫病,是重要的食源性人兽共患寄生虫病,严重时可导致患者死亡<sup>[51]</sup>。高欣等<sup>[52]</sup>运用超速离心法成功从旋毛虫幼虫培养液中提取出了外泌体,并从中鉴定出了 1 266 个已知的 miRNA。通过分析其靶基因发现,这些 miRNA 在生物学功能调节、代谢过程中发挥重要作用。分析丰度前 50 的 miRNA 的靶基因进行功能预测,发现其参与 MAPK 级联反应、JNK 级联反应和 B 细胞活化等免疫调节过程。Kosanovi 等<sup>[53]</sup>发现,旋毛虫外泌体作为旋毛虫幼虫排泄分泌产物(ES L1)的成分,同样可使外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC) IL-10、IL-6 分泌升高, IL-17a 分泌下降,表明外泌体是旋毛虫调节宿主免疫系统的一种途径。旋毛虫外泌体对宿主的免疫调控,可造成宿主免疫微环境的改变,虽然可以使得旋毛虫逃避机体的免疫监视,却可以延缓自身免疫性疾病等炎症性疾病的发展,可见旋毛虫对机体的免疫调节是把双刃剑<sup>[54]</sup>。

### 2.3 医学节肢动物外泌体

**2.3.1 伊蚊外泌体** 埃及伊蚊和白纹伊蚊是登革热和寨卡热的重要传播媒介。以伊蚊为传播媒介的登革热病毒(DENV)在世界范围内引起人类登革热<sup>[55]</sup>。Ashish 等<sup>[56]</sup>利用 DENV2/DENV3 感染白纹伊蚊和埃及伊蚊的体外细胞株,发现被感染的细胞可分泌含有感染性病毒 RNA 和蛋白质的外泌体。这些具有感染性的外泌体可导致埃及伊蚊细胞、人皮肤角质细胞和血管内皮细胞感染登革热病毒。研究显示沉默埃及伊蚊 Aag-2 细胞外泌体表面标志物 Tsp29Fb(一种与人 CD63 同源性的跨膜结构糖蛋白)表达后,再用感染登革热病毒感染后, Aag-2 细胞所释放的外泌体中含有的感染性的病毒 RNA 和蛋白质含量减少,表明伊蚊外泌体可介导 DENV2 从感染伊蚊细胞到哺乳动物细胞的传播,而这一过程中 Tsp29Fb 起重要作用。

**2.3.2 蜱外泌体** 蜱是多种哺乳动物、鸟类、爬行动物、两栖动物体表的短暂性寄生虫,可通过直接叮刺宿主皮肤导致局部水肿、充血等急性炎症反应,也可导致继发性感染<sup>[57]</sup>。有些蜱涎腺分泌的神经毒素可通过叮刺吸血进入宿主,引起肌肉瘫痪或者神经麻痹。同时,蜱也是多种疾病传播的媒介,如森林脑炎、莱姆病、Q 热、北亚蜱媒斑疹热等。引起森林脑炎的病毒包括 Powassan 脑炎病毒、苏格兰脑炎病毒、Langat 脑炎病毒等。Zhou 等<sup>[58]</sup>研究发现, Langat 病毒(LGTV)可通过蜱外泌体将病毒 RNA 和蛋白质传递给皮肤角质细胞和血管内皮细胞,进一步研究表明来自受感染的脑微血管内皮细胞(构成血脑屏障)的外泌体促进了 Langat 病毒 RNA 和蛋白质的传输、屏障的穿越和神经细胞的感染。

### 3 展望

近年来,对于寄生虫源性外泌体的研究备受关注。寄生虫来源的外泌体可以作为信号分子参与寄生虫与宿主的相互作用,维持寄生虫的寄生习性,导致宿主疾病。外泌体还通过抗原递呈参与宿主的防御反应。蛋白质组学和转录组学分析揭示寄生虫来源的外泌体中含有大量的蛋白质和非编码 RNA,这些成分参与寄生虫的繁殖、存活和宿主的免疫调节,预示着



寄生虫外泌体介导的全新的、令人兴奋的寄生虫-宿主通讯模式。

寄生虫外泌体的研究鲜有报道,产生外泌体的细胞类型、外泌体的受体细胞种类、外泌体影响的细胞内信号通路、外泌体的产生、形成和融合的分子机制以及外泌体在寄生虫与宿主相互作用中的功能等还有待进一步研究。因此,对外泌体的研究将逐步揭示它们在寄生虫感染中的作用机制,可为外泌体在临床上的应用提供新的思路和方法。

#### 【参考文献】

- [1] Pan BT, Blostein R, Johnstone RM. Loss of the transferrin receptor during the maturation of sheep reticulocytes *in vitro* an immunological approach[J]. *Biochem J*, 1983, 210(1): 37-47.
- [2] Wahlgren J, Statello L, Skogberg G, et al. Delivery of small interfering RNAs to cells via exosomes[J]. *Methods Mol Biol*, 2016 (1364): 105-125.
- [3] Cocucci E, Racchetti G, Meldolesi J. Shedding microvesicles: artefacts no more[J]. *Trends Cell Biol*, 2009, 19(2): 43-51.
- [4] Wortzel I, Dror S, Kenific CM, et al. Exosome-Mediated metastasis: communication from a distance[J]. *Dev Cell*, 2019, 49(3): 347-360.
- [5] 王璘, 陈建英. 细胞外囊泡研究新进展[J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21(4): 621-626.
- [6] Coakley G, Maizels RM, Buck AH. Exosomes and other extracellular vesicles: the new communicators in parasite infections[J]. *Trends Parasitol*, 2015, 31(10): 477-489.
- [7] Jeppesen DK, Fenix AM, Franklin JL, et al. Reassessment of exosome composition[J]. *Cell*, 2019, 177(2): 428-445.
- [8] Nawaz M, Malik MI, Hameed M, et al. Research progress on the composition and function of parasite-derived exosomes[J]. *Acta Trop*, 2019(196): 30-36.
- [9] 王海洋, 李梦茹, 程鹏, 等. 外泌体在寄生虫及媒介病毒中的研究进展[J]. *中国人兽共患病学报*, 2021, 37(1): 83-90.
- [10] 陈功富, 任利. 寄生虫源性外泌体在寄生虫感染与免疫中的研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(98): 41-42.
- [11] Abels ER, Breakefield XO. Introduction to extracellular vesicles: biogenesis, RNA cargo selection, content, release, and uptake[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36(3): 301-312.
- [12] Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends[J]. *J Cell Biol*, 2013, 200(4): 373-383.
- [13] Hatting PL, Schacht R, Lindersson S, et al. Antibody-based assays for phenotyping of extracellular vesicles[J]. *Biomed Res Int*, 2015(2015): 524817.
- [14] Huang-Doran I, Zhang CY, Vidal-Puig A. Extracellular Vesicles: novel mediators of cell communication in metabolic disease[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2016; 3-18.
- [15] Kalluri R. The biology and function of exosomes in cancer[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4): 1208-1215.
- [16] Zhai LY, Li MX, Pan WL, et al. In situ detection of plasma exosomal microRNA-1246 for breast cancer diagnostics by a au nanoflare probe. [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(46): 39478-39486.
- [17] Lea J, Sharma R, Fan Y, et al. Detection of phosphatidylserine-positive exosomes as a diagnostic marker for ovarian malignancies: a proof of concept study[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(9): 14395-14407.
- [18] Syn NL, Wang L, Chow KH, et al. Exosomes in cancer nanomedicine and immunotherapy: prospects and challenges[J]. *Trends Biotechnol*, 2017: 665.
- [19] Zhang Y, Liu Y, Liu H, et al. Exosomes: biogenesis, biologic function and clinical potential[J]. *Cell Biosci*, 2019(9): 19.
- [20] Dubey JP. History of the discovery of the life cycle of *Toxoplasma gondii*[J]. *Int J Parasitol*, 2009, 39(8): 877-882.
- [21] Aline F, Bout D, Amigorena S, et al. *Toxoplasma gondii* antigen-pulsed-dendritic cell-derived exosomes induce a protective immune response against *T. gondii* infection[J]. *Infect Immun*, 2004, 72(7): 4127-4137.
- [22] Wowk PF, Zardo ML, Miot HT, et al. Proteomic profiling of extracellular vesicles secreted from *Toxoplasma gondii*[J]. *Proteomics*, 2017: 1600477.
- [23] Rf A, Cm A, Mc A, et al. Proteomic and structural characterization of self-assembled vesicles from excretion/secretion products of *Toxoplasma gondii*[J]. *J Proteomics*, 2019(208): 103490.
- [24] 李朋举, 左素琼, 段玉娟, 等. 弓形虫外泌体研究进展[J]. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 2020, 38(5): 653-658.
- [25] 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.
- [26] Maia MM, Cruz A, Taniwaki NN, et al. Immunization with extracellular vesicles excreted by *Toxoplasma gondii* confers protection in murine infection, activating cellular and humoral responses[J]. *Int J Parasitol*, 2021, 51(7): 559-569.
- [27] Couper KN, Barnes T, Hafalla JC, et al. Parasite-derived plasma microparticles contribute significantly to malaria infection-induced inflammation through potent macrophage stimulation[J]. *PLoS Pathog*. 2010, 6(1): e1000744.
- [28] Mantel PY, Hoang A, 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.
- [29] Yang Y, Liu Q, Lu J, et al. Exosomes from *Plasmodium*-infected hosts inhibit tumor angiogenesis in a murine Lewis lung cancer model[J]. *Oncogenesis*, 2017, 6(6): e351.
- [30] Toda H, Diaz-Varela M, Segui-Barber J, et al. Plasma-derived extracellular vesicles from *Plasmodium vivax* patients signal spleen fibroblasts via NF- $\kappa$ B facilitating parasite cytoadherence[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2761.
- [31] Sunter J, Gull K. Shape, form, function and *Leishmania* pathogenicity: from textbook descriptions to biological understanding [J]. *Open Biol*, 2017, 7(9): 170165.
- [32] Silverman JM, Chan SK, Robinson DP, et al. Proteomic analysis of the secretome of *Leishmania donovani* [J]. *Genome Biol*, 2008, 9(2): R35.
- [33] Silverman JM, Clos J, De Oliveira CC, et al. An exosome-based secretion pathway is responsible for protein export from *Leishmania* and communication with macrophages [J]. *J Cell Sci*, 2010, 123(6): 842-852.
- [34] Soto-Serna LE, Diupotex M, Zamora-Chimal J, et al. *Leishmania mexicana*: Novel insights of immune modulation through

- amastigote exosomes[J]. J Immunol Res, 2020(2020):8894549.
- [35] Patel EU, Gaydos CA, Packman ZR, et al. Prevalence and correlates of *Trichomonas vaginalis* infection among men and women in the united states[J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(2):211-217.
- [36] Twu O, Miguel ND, Lustig G, et al. *Trichomonas vaginalis* exosomes deliver cargo to host cells and mediate host : parasite interactions[J]. PLoS Pathog, 2013, 9(7):e1003482.
- [37] Olmos-Ortiz LM, Barajas-Mendiola MA, Barrios-Rodiles M, et al. *Trichomonas vaginalis* exosome-like vesicles modify the cytokine profile and reduce inflammation in parasite-infected mice [J]. Parasite Immunol, 2017, 39(6):10.
- [38] Dias-Guerreiro T, Palma-Marques J, Mourata-Gon alves P, et al. African trypanosomiasis; extracellular vesicles shed by *Trypanosoma brucei* brucei manipulate host mononuclear Cells[J]. Biomedicines, 2021, 9(8):1056.
- [39] 张吉丽, 朱阵, 李冰, 等. 肝片吸虫病的研究进展[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2016(11):58-61, 65.
- [40] Marcilla A, Trellis M, Cortes A, et al. Extracellular vesicles from parasitic helminths contain specific excretory/secretory proteins and are internalized in intestinal host cells[J]. Plos One, 2012, 7(9):e45974.
- [41] Tran N, Ricafrente A, To J, et al. *Fasciola hepatica* hijacks host macrophage miRNA machinery to modulate early innate immune responses[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):6712.
- [42] Hotez PJ, Brindley PJ, Bethony JM, et al. Helminth infections: the great neglected tropical diseases[J]. J Clin Invest, 2008, 118(4):1311-1321.
- [43] Zhu L, Liu J, Dao J, et al. Molecular characterization of *S. japonicum* exosome-like vesicles reveals their regulatory roles in parasite-host interactions[J]. Sci Rep, 2016(6):25885.
- [44] Wang L, Li Z, Jia S, et al. Exosome-like vesicles derived by *Schistosoma japonicum* adult worms mediates M1 type immune-activity of macrophage[J]. Parasitol Res, 2015, 114(5):1865-1873.
- [45] Cai P, Mu Y, Olveda RM, et al. Serum exosomal miRNAs for grading hepatic fibrosis due to schistosomiasis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(10):3560.
- [46] Lun ZR, Gasser RB, Lai DH, et al. Clonorchiasis; a key foodborne zoonosis in China[J]. The Lancet. Lancet Infect Dis, 2005, 5(1):31-41.
- [47] Qian MB, Utzinger J, Keiser J, et al. Clonorchiasis[J]. Lancet, 2016, 387(10020):800-810.
- [48] Yan C, Zhou QY, Wu J, et al. Csi-let-7a-5p delivered by extracellular vesicles from a liver fluke activates M1-like macrophages and exacerbates biliary injuries[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(46):e2102206118.
- [49] Ito A, Li T, Wandra T, et al. Taeniasis and cysticercosis in Asia: A review with emphasis on molecular approaches and local lifestyles[J]. Acta Trop, 2019(198):105075.
- [50] Liang P, Li Y, Li M, et al. Transcriptome analysis and autophagy investigation of lovo cells stimulated with exosomes derived from *T. asiatica* adult worms[J]. Microorganisms, 2021, 9(5):994.
- [51] 杨小迪, 徐常艳, 王舒颖, 等. 我国旋毛虫病流行病学诊断及防治措施研究进展[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2020, 32(5):448-452, 458.
- [52] 高欣, 杨勇, 刘蕾, 等. 旋毛虫肌幼虫期外泌体的分离和小 RNA 鉴定[J]. 中国人兽共患病学报, 2020, 36(4):261-266.
- [53] Kosanovi M, Cvetkovi J, Gruden-Movsesijan A, et al. *Trichinella spiralis* muscle larvae release extracellular vesicles with immunomodulatory properties[J]. Parasite Immunol, 2019, 41(10):e12665.
- [54] Sofronic-Milosavljevic L, Ilic N, Pinelli E, et al. Secretory products of *Trichinella spiralis* muscle larvae and immunomodulation; implication for autoimmune diseases, allergies, and malignancies[J]. J Immunol Res, 2015(2015):523875.
- [55] Mukhopadhyay S, Kuhn RJ, Rossmann MG. A structural perspective of the flavivirus life cycle[J]. Nat Rev Microbiol, 2005, 3(1):13-22.
- [56] Ashish V, Zhou W, Berlin LR, et al. Arthropod EVs mediate dengue virus transmission through interaction with a tetraspanin domain containing glycoprotein Tsp29Fb[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018(115):201720125.
- [57] 殷国荣. 医学寄生虫学(第3版)[M]. 北京:科学出版社, 2010.
- [58] Zhou W, Michael W, Biswas N, et al. Exosomes serve as novel modes of tick-borne flavivirus transmission from arthropod to human cells and facilitates dissemination of viral RNA and proteins to the vertebrate neuronal cells[J]. PLoS Pathog, 2018, 14(1):e1006764.

【收稿日期】 2021-12-17 【修回日期】 2022-02-16