

外泌体对血吸虫病肝纤维化病理进程的调节作用研究进展

周永华^{1*}, 汤宪时¹, 沈丽娟^{2*}, 董莹¹, 王珂², 杨俊齐¹, 许永良¹

[摘要] 外泌体(Exosome)是一类由多种细胞形成和释放的多囊泡体,或由细胞膜产生的细胞外膜性小泡,是细胞间通信、信号传导和基因调控等信息传递的重要介质,参与几乎所有的病理、生理过程。外泌体含有细胞特异性蛋白、mRNA及miRNAs等成分。血吸虫病肝纤维化是血吸虫病发生发展过程中肝组织的病理学改变,受损的肝细胞通过释放外泌体而触发炎症,激活肝星状细胞等启动修复和(或)再生反应。外泌体参与了血吸虫病肝纤维化的形成,可能成为血吸虫病肝纤维化的新的诊断标志物,以及减轻肝纤维化病理进程的新靶点。本文就近年来有关外泌体对血吸虫病肝纤维化调节作用的研究进行综述,旨在为进一步研究和发现血吸虫病肝纤维化的药物治疗新靶点提供新思路。

[关键词] 血吸虫病; 外泌体; 肝纤维化; 调节作用

[中图分类号] R532.21 **[文献标识码]** A

Advances in the regulatory roles of exosomes on pathological process of schistosomiasis hepatic fibrosis

ZHOU Yong-hua^{1*}, TANG Xian-shi¹, SHEN Li-juan^{2*}, DONG Xuan¹, WANG Ke², YANG Jun-Qi¹, XU Yong-liang¹

1 Key Laboratory of National Health and Family Planning Commission on Parasitic Disease Control and Prevention, Jiangsu Provincial Key Laboratory on Parasite and Vector Control Technology, Jiangsu Institute of Parasitic Diseases, Wuxi 214064, China;

2 Wuxi Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, China

* Corresponding authors

[Abstract] Exosomes are a group of membranous vesicles generated and released by multi-vesicular bodies or cell membranes in a variety of cell types. Acting as important messages between cells, they participate in almost every physiological and pathological process of living organisms. Exosomes contain specific proteins, mRNA, miRNAs, etc. and mediate intercellular communications, signal transductions and gene expressions effectively. Exosomes are involved in the formation of hepatic fibrosis, which is the typical liver pathological change in the progression of schistosomiasis and is caused by the liver repair and (or) regeneration involving inflammation stimulated by exosomes, activated hepatic stellate cells and other related pathways in reaction to the parasite infection. Exosomes could serve as new markers for schistosomiasis hepatic fibrosis diagnosis and potential targets for its treatment. This paper briefly reviews the latest development of studies on the regulatory roles of exosomes in schistosomiasis hepatic fibrosis, so as to provide ideas for searching new treatment targets of the disease.

[Key words] Schistosomiasis; Exosome; Hepatic fibrosis; Regulatory role

血吸虫病是由血吸虫感染所引起的一种危害严重的人畜共患病,是人类六大主要热带病之一,其最主要的病变是肝脏中虫卵导致的肉芽肿和进而继发的肝纤维化。血吸虫病肝纤维化是肉芽肿的间接延伸,是慢性血吸虫感染最严重的后遗症,也是影响患者生活质量与导致死亡的主要原因^[1-3]。因此,深入研究血吸虫病肝纤维化的发生和调控机制,对控制及逆转肝纤维化进程具有十分重要的意义。

外泌体(Exosome)是由正常的、患病的和转化的细胞释放到细胞外环境的纳米尺度的膜结合小泡,其被认为在细胞与细胞间的通信中起着关键作用^[4-5]。外泌体携带有脂质、蛋白质、非编码RNA甚至细胞外的DNA等^[6],可将生物信息传递到

邻近细胞,以及细胞和细胞之间,这不仅可以维持生理功能,还涉及多种疾病的发病机制^[7-8],因此其在细胞微环境中的作用越来越受到重视^[9-10]。特别是自2013年诺贝尔生理学或医学奖授予揭示细胞如何组织其内部最重要的运输系统之一——囊泡(Vesicle)传输系统奥秘的3位科学家以来,外泌体的研究得到了不断深入,研究者发现其在组织损伤和修复如纤维化^[11]、自噬^[12-13]、免疫抑制及免疫激活^[14-15]等方面发挥着重要作用。

肝纤维化是肝损伤后修复的一种病理状态,涉及肝星状细胞(HSC)、肝细胞内皮细胞及炎症细胞的相互作用^[16-17]。研究发现,作为这些细胞间交流载体的外泌体,能调节HSC的激

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(H81373116);江苏省“科教强卫工程”项目(ZDXKA2016016)

[作者单位] 1 国家卫生和计划生育委员会寄生虫病预防与控制技术重点实验室、江苏省寄生虫与媒介控制技术重点实验室、江苏省血吸虫病防治研究所(无锡214064);2 南京中医药大学无锡附属医院

[作者简介] 周永华,男,博士,主任技师。研究方向:寄生虫病防治

* 通信作者 E-mail: toxo2001@163.com; panda55@163.com

[数字出版日期] 2018-05-24 14:07:26

[数字出版网址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/32.1374.R.20180523.0927.004.html>

活和迁移,在肝纤维化的病理进程中发挥着重要的调节作用^[11],同时其也是疾病诊断、治疗和预后标记物的窗口^[18]。

1 外泌体的生物学特性

外泌体于1983年在绵羊网织红细胞中首次被发现^[19],1987年Johnstone对其进行了描述并命名^[20]。现在,外泌体是特指由各种类型的细胞释放到生物体液中的直径在40~100 nm的盘状囊泡,富含胆固醇和鞘磷脂。外泌体可以由多种细胞在正常及病理状态下分泌释放到细胞微环境中,在生物体液如血液、尿液、脑脊液和腹水等均有发现^[7-9]。外泌体外层是具有磷脂双分子层结构的微小囊泡,携带有各种生物大分子,包括蛋白质、mRNA和miRNA,蛋白和miRNA可以调节生理细胞活性,修饰靶细胞中的微环境^[6]。外泌体具有源细胞特征、器官靶向性和生物功能性等三大特征,在机体的生理、病理过程中扮演着重要角色^[21]。外泌体介导细胞间通信主要通过以下3种方式^[22-23]:①外泌体膜蛋白与靶细胞膜蛋白结合,进而激活靶细胞内的信号通路;②在细胞外基质中,外泌体膜蛋白被蛋白酶剪切,剪切的碎片可以作为配体与细胞膜上的受体结合,从而激活细胞内的信号通路;③外泌体膜与靶细胞膜直接融合,非选择性地释放其所含的蛋白质、mRNA以及miRNA。

研究者通过对外泌体的生物来源、物质构成及运输、细胞间信号传导以及在体液中的分布等进行研究,发现外泌体可参与机体的免疫应答、抗原提呈、细胞迁移、细胞分化等功能^[24]。外泌体中的miRNA具有特定功能,在成功被受体细胞吸收后,以修饰目标mRNA发挥相应功能;体液中的miRNA能通过特异的包装后进入外泌体,从而在体液循环中被检测到。外泌体中携带的miRNA的特殊性在于:在不同病理状态下外泌体中包裹的miRNA及其水平变化可作为预测疾病进程的潜在分子标志物^[25]。目前,分离提取外泌体细胞外囊泡(Extracellular vesicles, EVs)的主要方法有^[25]:差速离心法、密度梯度离心法、超滤法、凝胶色谱法、免疫亲和层析法、声呐过滤系统以及外泌体提取试剂盒法等。上述这些方法各有优缺点,在实际工作中,研究者常将多种分离提取方法联合应用。

外泌体含有蛋白质、脂类、多糖等复杂混合物的细胞所释放的囊泡和遗传信息,是细胞间通信、信号传导和基因调控的有效介质;同时,其也很有可能是决定病原体感染途径的一个重要参与者,通过维持定植和调节宿主免疫反应来达到维持病原体的感染^[26-30]。多项研究表明,多种寄生虫也存在着这种特异性膜性小囊泡的释放现象,且这些小囊泡在寄生虫的宿主寄生及其与宿主互作过程中发挥着重要作用^[27, 29]。寄生虫源性外泌体具有促进炎症和抑制炎症的作用^[30],其可通过将虫源性信息转移到宿主细胞中,调控宿主免疫,介导寄生虫的免疫逃避,参与寄生虫的寄生调控^[27, 29, 31];而且研究发现感染寄生虫的宿主细胞其分泌的外泌体与疾病的严重程度相关^[32]。体液中的外泌体分子一般在被转运至接收细胞后才具有生物活性,并影响或改变接收细胞的生物学行为;循环血中外泌体表面含有脂质双分子层,保护其自身免受周围环境的降解,快速地将RNA分子传递到其受体细胞,并在长期储存和反复冻融状态下,其外泌体中的miRNAs比细胞源性miRNAs

更趋稳定。

2 血吸虫病肝纤维化

血吸虫病肝纤维化是由血吸虫感染引起的肝脏内外瘢痕组织异常增生与细胞外基质(ECM)过度沉积的病理过程。与其他原因诱导的肝纤维化一样,最终途径都是诱导HSCs的活化、进而转化为肌成纤维细胞(MFB),合成以胶原纤维为主的ECM,并不断在肝脏内沉积,最终导致肝纤维化,HSCs的活化是肝纤维化发展的重要效应事件^[33]。而在肝纤维化过程中,活化的HSCs能够逆转表现出静止期的表型,或者诱导凋亡,从而减轻肝纤维化^[34-35]。既往研究认为,血吸虫虫卵作为血吸虫病肝纤维化的主要病因,能够激活HSCs的活化^[36-37];而近年却发现血吸虫虫卵能够引起肝纤维化逆转^[38],在血吸虫病晚期,宿主的肝纤维化程度反而有所降低,且不易发生肝硬化^[39],其机制可能是血吸虫虫卵能够诱导人HSCs株表现出狭长的细胞表型和脂滴积累增加,诱导活化的HSCs表达 α -平滑肌肌动蛋白、结缔组织生长因子和I型胶原蛋白等降低,而表达过氧化物酶激活物激活受体增加,抑制了肝纤维化的形成^[38]。

有研究表明,miRNAs广泛参与了血吸虫感染和血吸虫病肝纤维化的形成,在感染宿主血浆中广泛存在着虫源性特异性miRNAs,如miR-3479、miR-10、miR-3096和miR-0001等。宿主miR-146a/b通过调节巨噬细胞向M2型分化从而对血吸虫性肝脏损伤起到保护性作用^[40],宿主miR-146在肝脏日本血吸虫肉芽肿形成过程中具有保护作用^[41]。Cai等^[42]通过分析血吸虫感染小鼠肝脏内miRNA动态表达情况后认为,宿主miRNA促进了虫卵肉芽肿向肝纤维化的转变,提示宿主miR-146和miR-155参与了血吸虫感染后的肝脏免疫反应过程并调控了其损伤的严重程度。这对于体外无创监测血吸虫感染后虫卵肉芽肿的进展具有重要意义,也为寻找抗血吸虫病的药物作用靶点指出了方向。Han等^[43]发现miR-29c可能是治疗血吸虫性肝病的分子靶向。另一项研究指出,小鼠模型中的miR-223可负向调控肉芽肿细胞的分化和激活^[44],且其水平与肝组织病理损伤程度呈正相关^[45]。因此血吸虫感染后小鼠mmu-miR-223的高表达可能抑制了肉芽肿细胞的过度激活,从而限制了免疫反应的扩大和发展^[42],推测宿主miR-29c和miR-223是抑制血吸虫感染后肝脏肉芽肿进展的有效靶点。此外,有研究显示血吸虫虫卵抗原(SEA)刺激小鼠AML12肝细胞后,通过下调miR-27b的表达而靶向作用于KH型剪切调控蛋白(KH-typesplicing regulatory protein, KSRP),与IFN- γ 的抗纤维化作用相似^[46]。而赛雪^[47]的研究则显示miR-203可能通过调节HSC激活而参与肝纤维化的进展,表明miR-27b和miR-203也可成为抗血吸虫病的分子靶向。宿主循环血中miRNA对血吸虫病诊断具有重要价值。Cheng等^[48]在感染血吸虫兔血浆中发现了血吸虫特异性miRNA的存在,提示虫源性miR-3479、Bantam、miR-0001可作为血吸虫病诊断的分子标记物。研究发现,在不同的感染强度下这些虫源性miRNA对血吸虫病的诊断具有很高的敏感性和特异性,这表明血吸虫特异性miRNA对疾病的诊断具有广阔的应用前景。Hoy等^[35]在曼氏血吸虫感染小鼠的模型中检测到了11个血吸虫特异性

的 miRNA, 其中 Bantam、miR-3479-3p 和 miR-277 被认为可以作为血吸虫病诊断的分子标记物。另外 Cai 等^[49]在小鼠模型研究中也发现了 Sja-miR-277 和 Sja-miR-3479-3p 两种血吸虫特异性分子诊断标记。除虫源性 miRNA 外, 终宿主 miRNA 在血吸虫感染后也会有不同程度的表达失调, 宿主 miRNA 也有可能成为血吸虫病诊断的分子标记物。近年来研究还揭示, miRNA 在肝纤维化的发生发展中也可能发挥着重要的调控作用。吡喹酮^[50]和青蒿琥酯^[51-53]等治疗日本血吸虫病肝纤维化的作用机制之一就是通过对肝组织中某个 miRNA 的表达。He 等^[45]在小鼠模型中发现血清 miR-223 在血吸虫感染后显著升高, 并在吡喹酮治疗后恢复至原始水平, 并且其还可作为评价感染后肝细胞受损程度的重要指标, 提示其可能具有评价药物治疗效果的价值。

3 外泌体对血吸虫病肝纤维化的调节

外泌体是细胞间信息传递的重要介质, 可通过传递蛋白质信使 RNA (mRNA)、miRNA 等改变靶细胞的基因表达、蛋白质合成等生物学功能, 在组织修复、生物标记、疾病诊断等方面均发挥着越来越重要的作用^[11, 22]。

在日本血吸虫外泌体研究方面, 已有报道证实日本血吸虫成虫外泌体的存在^[54-56]。Zhu 等^[57]、朱丽慧等^[58]利用质谱技术鉴定日本血吸虫外泌体蛋白, 共鉴定到 2 024 个非重复的肽段, 比对上 403 个蛋白; 并用二代测序技术对日本血吸虫外泌体蛋白 small RNAs 进行测序鉴定, 显示在日本血吸虫外泌体中共鉴定到 15 个已知 miRNAs, 其中包括了在感染日本血吸虫宿主血浆中发现的虫源性 miRNAs (Bantam 和 miR-10)。外泌体作为一类信号体作用于受体细胞, 参与病理演变过程, 包括调控宿主的免疫系统^[22, 57-58]。日本血吸虫外泌体中包含众多外泌体的标志蛋白, 包括 HSPs70、HSPs90、肌动蛋白、延伸因子以及 Rab 蛋白。其中一些蛋白主要参与外泌体的生物合成, 能被宿主肝细胞吸收。这提示日本血吸虫外泌体可能是血吸虫蛋白转运机制的重要组成部分。虫源性 miRNAs 可能通过调控靶基因的表达而参与一系列的生化过程, 包括病理演变、细胞凋亡、生长发育等^[55-56]。

日本血吸虫外泌体中既包括虫源性遗传信息, 也包含宿主源性信息。外泌体可以传递虫源性 miRNAs Bantam 至宿主肝细胞, 通过其虫源性外泌体 miRNA 调控宿主的基因表达, 参与调控宿主的免疫功能, 进而参与血吸虫的致病过程。在日本血吸虫肝病纤维化过程中, 不同类型细胞释放的外泌体通过不同途径发挥调节作用。Zhu 等^[55]、朱丽慧等^[56]以日本血吸虫外泌体的调控功能作为切入点, 研究了虫源性外泌体在细胞中的迁移情况和作用效应, 特别是对宿主肝脏细胞和免疫细胞的影响。其结果提示, 日本血吸虫外泌体可能通过其携带的 miRNAs 发挥重要的调控作用。HSCs 是导致肝纤维化大量基质沉积的主要效应细胞, 也是肝脏 MFB 的主要前体细胞, 迁移增多是 HSC 活化的重要标志。在肝纤维化发生过程中, 受损肝细胞释放的外泌体通过多种途径发挥促纤维化作用。受损肝细胞释放能直接上调肝纤维化标志物水平的外泌体, 如 α 平滑肌肌动蛋白、TGF- β 、I 型胶原蛋白等, 且能释放含有多种自体 RNA 的外泌体, 以激活 HSC 的 Toll 样受体 3

(TLR3), 使 IL-17A、IL-1 β 等在肝纤维化早期表达升高^[59-60], 抑制抗纤维化因子如 miR-122 表达, 从而促进肝纤维化^[61]。肝损伤后, 肝中各种来源的外泌体通过多种途径引起肝纤维化, 但干细胞释放的外泌体却可用于治疗肝纤维化。

外泌体最初从红细胞上清液中发现, 目前外泌体靶向性与功能性的研究主要根据其源细胞对周围组织细胞的影响来开展。例如, 在心血管领域, 外泌体研究主要集中在干细胞治疗血管内皮细胞的损伤、修复动脉粥样硬化及心肌损伤, 以及心功能不全等方面^[62], 涉及的组织是心脏血管等周边组织。

Wang 等^[54]研究发现, 内皮细胞源性外泌体能够在肝纤维化中调节 HSC 的病理性迁移, 外泌体诱导的 HSC 迁移取决于外泌体的黏附, 其黏附系通过动力蛋白依赖性胞吞作用而使外泌体进入靶细胞, 从而协助 HSC 迁移。因此外泌体可以作为肝纤维化的调控因子以及肝纤维化的标志物。

已有多项研究表明外泌体在组织损伤修复过程中具有潜在作用。文献报道, 间充质干细胞源外泌体在心^[63-64]、脑^[65-66]、肾^[67]损伤的动物模型中均有类似于干细胞自身的促进受损组织修复和再生的功能, 以缓解各种急、慢性损伤。在肝纤维化的改善方面, 其可能通过降低 I 型和 III 型胶原酶、减少 TGF- β 1 的表达和抑制 Smad2 磷酸化, 而使得 TGF- β 1/Smad 信号通路失活, 从而抑制干细胞上皮间质转化和胶原酶的产生。近年来, 树突状细胞 (DC) 释放的外泌体显示出了呈递生物相关抗原具有的免疫治疗作用, 其特性也引起了人们的极大兴趣。有研究发现成熟 DC 分泌的外泌体激活抗原特异性 T 细胞的能力比未成熟 DC 分泌的外泌体强, DC 源性外泌体可通过其表面分子引起 T 细胞免疫应答。鉴于外泌体的独特性以及临床前实验中可喜的实验效果, 外泌体作为治疗药物载体受到了广泛关注, 并且大量验证其治疗效应和安全性的临床实验已完成或正在开展。近年来, 越来越多的干细胞研究揭示了干细胞主要通过旁分泌信号传导产生治疗效果的作用模式。事实上, 损伤后组织再生研究已经揭示, 在促进实验动物模型 (包括中风、创伤性脑损伤、肺动脉高压和伤口愈合) 中的再生和功能恢复方面, 外泌体的再生效应可能与亲本细胞一样强。作为在细胞之间转移生物活性蛋白质和遗传物质的有效通信载体的外泌体, 其内容物确保了持续的治疗效果, 并且可在移植的细胞中长时间转移目标物^[68]。这似提示外泌体在肝纤维化过程中也可能起到潜在的修复作用和潜在的治疗效果。

4 展望

目前, 对外泌体的形成和释放机制还知之甚少, 但外泌体作为一种细胞间的通信介质, 在细胞间通信中所起的关键作用业已被揭示, 外泌体参与肝纤维化的病理和生理过程无疑是今后亟待研究的领域。外泌体具有高度的异质性和唯一性, 在疾病的发生、发展过程中产生的分子特征及其所发挥的作用, 正受到密切关注。外泌体及其组成参与肝细胞的再生和迁移机制, 与肝纤维化发生发展密切相关。外泌体具有特异性, 有些可以作为肝纤维化的生物标志物, 有些可能是潜在的治疗靶标。目前外泌体靶向细胞的机制尚不明确, 相关研究仍然很少, 还有待于进一步阐明, 外泌体所介导的细胞间信号途径也仍是今后研究的重点。靶向不同类型的外泌体可以

更好地控制血吸虫病肝纤维化,同时,将药物直接载入外泌体并应用于临床治疗也将成为可能。总之,外泌体在血吸虫病肝纤维化的诊断、治疗和药物呈递等方面都有良好的应用前景,但还有待于进一步研究。

【参考文献】

- [1] Colley DG, Bustinduy AL, Secor E, et al. Human schistosomiasis [J]. *Lancet*, 2014, 383(9936): 2253-2264.
- [2] 周永华,杨莹莹,范小琳,等. Th17/Treg 免疫失衡在血吸虫病肝纤维化中的作用[J]. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 2017, 35(1): 89-92.
- [3] Colley DG, Secor WE. Immunology of human schistosomiasis [J]. *Parasite Immunol*, 2014, 36(8): 347-357.
- [4] Umezu T, Ohyashiki K, Kuroda M, et al. Leukemia cell to endothelial cell communication via exosomal miRNAs [J]. *Oncogene*, 2013, 32(22): 2747-2755.
- [5] Tadokoro H, Umezu T, Ohyashiki K, et al. Exosomes derived from hypoxic leukemia cells enhance tube formation in endothelial cells [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(48): 34343-34351.
- [6] 郭德滨,朱向靖,潘兴华. 外泌体——临床应用的潜在靶点[J]. *自然科学*, 2017, 5(1): 24-30.
- [7] Wang J, Yeung BZ, Cui M, et al. Exosome is a mechanism of intercellular drug transfer: Application of quantitative pharmacology [J]. *J Control Release*, 2017, 268: 147-158.
- [8] Hirsova P, Ibrahim SH, Verma VK, et al. Extracellular vesicles in liver pathobiology: Small particles with big impact [J]. *Hepatology*, 2016, 64(6): 2219-2233.
- [9] Maji S, Matsuda A, Yan IK, et al. Extracellular vesicles in liver diseases [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2017, 312(3): G194-G200.
- [10] Szabo G, Momen-Heravi F. Extracellular vesicles in liver disease and potential as biomarkers and therapeutic targets [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(8): 455-466.
- [11] Lou G, Chen Z, Zheng M, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes as a new therapeutic strategy for liver diseases [J]. *Exp Mol Med*, 2017, 49(6): e346.
- [12] Sahoo S, Losordo DW. Exosomes and cardiac repair after myocardial infarction [J]. *Circ Res*, 2014, 114(2): 333-344.
- [13] Yang Y, Li Y, Chen X, et al. Exosomal transfer of miR-30a between cardiomyocytes regulates autophagy after hypoxia [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2016, 94(6): 711-724.
- [14] Fujita Y, Araya J, Ito S, et al. Suppression of autophagy by extracellular vesicles promotes myofibroblast differentiation in COPD pathogenesis [J]. *J Extracell Vesicles*, 2015, 4(1): 28388.
- [15] Robbins PD, Morelli AE. Regulation of immune responses by extracellular vesicles [J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(3): 195-208.
- [16] Chuah C, Jones MK, Burke ML, et al. Cellular and chemokine-mediated regulation in schistosome-induced hepatic pathology [J]. *Trends Parasitol*, 2014, 30(3): 141-150.
- [17] 赵雷,杨东亮. 血吸虫病肝纤维化发病机制研究[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(3): 342-344.
- [18] Vlassov AV, Magdaleno S, Setterquist R, et al. Exosomes: current knowledge of their composition, biological functions, and diagnostic and therapeutic potentials [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1820(7): 940-948.
- [19] Pan BT, Johnstone RM. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes *in vitro*: selective externalization of the receptor [J]. *Cell*, 1983, 33(3): 967-978.
- [20] Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, et al. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes) [J]. *J Biol Chem*, 1987, 262(19): 9412-9420.
- [21] 李勇敏,谭小宁,马荣丽,等. 中医脏腑相关理论新释——外泌体与脏腑相关理论之联系探微[J]. *湖南中医杂志*, 2017, 33(2): 1-4.
- [22] Regev-Rudski N, Wilson DW, Carvalho TG, et al. Cell-cell communication between malaria-infected red blood cells via exosome-like vesicles [J]. *Cell*, 2013, 153(5): 1120-1133.
- [23] Bang C, Thum T. Exosomes: new players in cell-cell communication [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44(11): 2060-2064.
- [24] De Toro J, Herschlik L, Waldner C, et al. Emerging roles of exosomes in normal and pathological conditions: new insights for diagnosis and therapeutic applications [J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 203.
- [25] Witwer KW, Buzás EI, Bemis LT, et al. Standardization of sample collection, isolation and analysis methods in extracellular vesicle research [J]. *J Extracell Vesicles*, 2013, 2(1): 20360.
- [26] Hosseini HM, Fooladi AA, Nourani MR, et al. The role of exosomes in infectious diseases [J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2013, 12(1): 29-37.
- [27] Długońska H, Gatowska J. Exosomes in the context of *Toxoplasma gondii* – host communication [J]. *Ann Parasitol*, 2016, 62(3): 169-174.
- [28] Schorey JS, Harding CV. Extracellular vesicles and infectious diseases: new complexity to an old story [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4): 1181-1189.
- [29] 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.
- [30] Robbins PD, Dorronsoro A, Booker CN. Regulation of chronic inflammatory and immune processes by extracellular vesicles [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4): 1173-1180.
- [31] Coackley G MR, Other EV. The new communicators in parasitic infection [J]. *Trends Parasitol*, 2015, 31(10): 477-489.
- [32] Szempruch AJ, Sykes SE, Kieft R, et al. Extracellular vesicles from *Trypanosoma brucei* mediate virulence factor transfer and cause host anemia [J]. *Cell*, 2016, 164(1/2): 246-257.
- [33] 蔡文,张淑玲,赵雷. 血吸虫病肝纤维化发病机制及相关药物作用靶点的研究进展[J]. *国际医学寄生虫病杂志*, 2012, 39(4): 241-245.
- [34] Dríguez P, McManus DP, Gobert GN. Clinical implications of recent findings in schistosome proteomics [J]. *Expert Rev Proteomics*, 2016, 13(1): 19-33.
- [35] Hoy AM, Lundie RJ, Ivens A, et al. Parasite-derived microRNAs in host serum as novel biomarkers of helminth infection [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2014, 8(2): e2701.
- [36] Cai P, Gobert GN, You H, et al. Circulating miRNAs: potential nov-

- el biomarkers for hepatopathology progression and diagnosis of schistosomiasis japonica in two murine models[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2015, 9(7): e0003965.
- [37] Sotillo J, Doolan D, Loukas A. Recent advances in proteomic applications for schistosomiasis research: potential clinical impact [J]. Expert Rev Proteomics, 2017, 14(2): 171-183.
- [38] He X, Tang R, Sun Y, et al. MicroR-146 blocks the activation of M1 macrophage by targeting signal transducer and activator of transcription 1 in hepatic schistosomiasis [J]. EBioMedicine, 2016, 13: 339-347.
- [39] 蔡卫民. 认识肝纤维化与晚期血吸虫病的过去与未来[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2008, 20(3): 235-238.
- [40] Deolindo P, Evans-Osses I, Ramirez MI. Microvesicles and exosomes as vehicles between protozoan and host cell communication [J]. Biochem Soc Trans, 2013, 41(1): 252-257.
- [41] 王铖芸, 张凡, 侯敏, 等. MicroRNA 在小鼠血吸虫病及吡喹酮治疗中的表达特征[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2014, 26(2): 165-168, 174.
- [42] Cai P, Piao X, Liu S, et al. MicroRNA-gene expression network in murine liver during *Schistosoma japonicum* infection [J]. PLoS One, 2013, 8(6): e67037.
- [43] Han H, Peng J, Hong Y, et al. Comparison of the differential expression miRNAs in Wistar rats before and 10 days after *S. japonicum* infection [J]. Parasit Vectors, 2013, 6: 120.
- [44] Johnnidis JB, Harris MH, Wheeler RT, et al. Regulation of progenitor cell proliferation and granulocyte function by microRNA-223 [J]. Nature, 2008, 451(7182): 1125-1129.
- [45] He X, Sai X, Chen C, et al. Host serum miR-223 is a potential new biomarker for *Schistosoma japonicum* infection and the response to chemotherapy [J]. Parasit Vectors, 2013, 6: 272.
- [46] 王欢, 卢雅静, 高彦茹, 等. 日本血吸虫可溶性虫卵抗原诱导肝纤维化相关 miRNA 的变化[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2017, 29(2): 192-196.
- [47] 赛雪. 上调宿主 microRNA-203 对血吸虫病肝纤维化的影响 [D]. 上海: 第二军医大学, 2013.
- [48] Cheng G, Luo R, Hu C, et al. Deep sequencing-based identification of pathogen-specific microRNAs in the plasma of rabbits infected with *Schistosoma japonicum* [J]. Parasitology, 2013, 140(14): 1751-1761.
- [49] Cai P, Piao X, Hao L, et al. A deep analysis of the small non-coding RNA population in *Schistosoma japonicum* eggs [J]. PLoS One, 2013, 8(5): e64003.
- [50] 陈超, 白瑞璞, 何兴, 等. 吡喹酮对日本血吸虫病肝纤维化的治疗作用及宿主 miRNA 表达变化[J]. 国际医学寄生虫病杂志, 2015, 42(1): 1-5, 13.
- [51] Zhou YH, Sai X, Xu YL, et al. Investigation on the role and mechanisms of artesunate against *Schistosoma japonicum*-induced liver fibrosis [J]. Trop Med Int Health, 2015, 20(SI): 235.
- [52] 张英, 张洪, 彭锐, 等. 青蒿琥酯抑制肝星状细胞 microRNA-154/ β -catenin 治疗肝纤维化的机制研究[J]. 中国医药导报, 2016, 13(1): 35-38.
- [53] 杨冬娣, 刘金元. 青蒿琥酯对肝纤维化小鼠肝星状细胞凋亡及其相关蛋白的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2009, 25(3): 323-324.
- [54] Wang L, Li Z, Shen J, 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.
- [55] 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.
- [56] 朱丽慧. 日本血吸虫 exosomes 调控虫体与宿主互作的功能研究 [D]. 上海: 中国农业科学院, 2016.
- [57] Silverman JM, Chan SK, Robinson DP, et al. Proteomic analysis of the secretome of *Leishmania donovani* [J]. Genome Biol, 2008, 9(2): R35.
- [58] Lambert U, Oviedo MEO, Vasconcelos EJ, et al. Small RNAs derived from tRNAs and rRNAs are highly enriched in exosomes from both old and new world *Leishmania* providing evidence for conserved exosomal RNA Packaging [J]. BMC Genomics, 2015, 16: 151.
- [59] Seo W, Eun HS, Kim SY, et al. Exosome-mediated activation of toll-like receptor 3 in stellate cells stimulates interleukin-17 production by $\gamma\delta$ T cells in liver fibrosis [J]. Hepatology, 2016, 64(2): 616-631.
- [60] Brandon-Warner E, Feilen NA, Culbertson CR, et al. Processing of miR17-92 cluster in hepatic stellate cells promotes hepatic fibrogenesis during alcohol-induced injury [J]. Alcohol Clin Exp Res, 2016, 40(7): 1430-1442.
- [61] Lee YS, Kim SY, Ko E, et al. Exosomes derived from palmitic acid-treated hepatocytes induce fibrotic activation of hepatic stellate cells [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 3710.
- [62] Stolzenburg LR, Harris A. Microvesicle-mediated delivery of miR-1343: impact on markers of fibrosis [J]. Cell Tissue Res, 2018, 371(2): 325-338.
- [63] Barile L, Lionetti V, Cervio E, et al. Extracellular vesicles from human cardiac progenitor cells inhibit cardiomyocyte apoptosis and improve cardiac function after myocardial infarction [J]. Cardiovasc Res, 2014, 103(4): 530-541.
- [64] Emanueli C, Shearn AI, Angelini GD, et al. Exosomes and exosomal miRNAs in cardiovascular protection and repair [J]. Vascu Pharmacol, 2015, 71: 24-30.
- [65] Lee HK, Finniss S, Cazacu S, et al. Mesenchymal stem cells deliver exogenous miRNAs to neural cells and induce their differentiation and glutamate transporter expression [J]. Stem Cells Dev, 2014, 23(23): 2851-2861.
- [66] Xin H, Wang F, Li Y, et al. Secondary release of exosomes from astrocytes contributes to the increase in neural plasticity and improvement of functional recovery after stroke in rats treated with exosomes harvested from microRNA 133b-overexpressing multipotent mesenchymal stromal cells [J]. Cell Transplant, 2017, 26(2): 243-257.
- [67] Phinney DG, Pittenger MF. Concise review: MSC-Derived exosomes for cell-free therapy [J]. Stem Cells, 2017, 35(4): 851-858.
- [68] Colao IL, Corteling R, Bracewell D, et al. Manufacturing exosomes: a promising therapeutic platform [J]. Trends Mol Med, 2018, 24(3): 242-256.