



黄病毒科和冠状病毒科病毒侵染中的 外泌体研究进展*

任永雯 李 鹏 张磊亮**

(山东第一医科大学(山东省医学科学院)基础医学研究所, 济南 250062)

摘要 外泌体是一种在细胞间信息传递和物质运输中起重要作用的细胞外囊泡, 它携带来源于宿主细胞的蛋白质、脂质和RNA等物质, 并对受体细胞的生理状态产生重要影响。黄病毒科病毒如丙型肝炎病毒和冠状病毒科病毒如新型冠状病毒导致的疾病严重威胁人类健康, 深入了解黄病毒科和冠状病毒科病毒与宿主的相互作用, 对于筛选治疗的细胞靶点以及外泌体疫苗的研究具有重要意义。外泌体在黄病毒科和冠状病毒科病毒感染过程中扮演着非常重要的角色, 越来越多的研究表明, 外泌体的蛋白质和RNA具有抗病毒效应, 病毒可以通过劫持外泌体介导的细胞通讯来损害宿主及促进病毒传播。本文旨在通过总结黄病毒科和冠状病毒科病毒与外泌体相互作用的研究进展, 为RNA病毒感染机制及抗病毒研究提供参考。

关键词 外泌体, 黄病毒科, 冠状病毒科, 丙型肝炎病毒, 新型冠状病毒

中图分类号 R373.3, Q5

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0448

1 外泌体

外泌体是大小为30~150 nm的膜包裹细胞外微泡, 属于一种细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)^[1]。它是由多泡体(multivesicular body, MVB)通过内体途径分泌的小泡, 存在于各种体液中, 如血液、精液、脑脊液、羊水、腹水、胆汁和母乳等。它在细胞间通讯、免疫调节和病毒传播中起重要作用, 具有与其他细胞外囊泡, 如微泡、迁移体、凋亡体等不同的特点。但是, 在不同的研究领域, 囊泡的命名和分类存在着混淆和巧合, 这有待研究人员用统一的标准给予细胞外囊泡分类。

外泌体起源于多泡体, 而这些多泡体从早期的内体中萌芽。早期内体形成多泡体的发育过程分为4个阶段: 内吞囊泡结构、前多泡体、苍白的多泡体和致密的多泡体(又称晚期核内体)^[2]。成熟核内体包含的腔内小泡(intraluminal vesicles, ILVs)有两种不同的命运: a. 与质膜融合并将ILVs释放到细胞外环境的囊泡, 称为外泌体; b. 未与质膜融合的MVB将与胞内溶酶体结合, 最终被降解^[3]。

外泌体能够同时携带胞内和胞外物质, 这可能与运输需要的内体分选复合物(endosomal sorting complexes required for transport, ESCRT)机制有

关, 因此, Alix和TSG101等ESCRT蛋白在外泌体中富集作为外泌体的标志物^[4-5]。在外泌体中也检测到其他蛋白质, 如脂质运输相关蛋白, 转铁蛋白和小泡蛋白, 以及膜运输相关蛋白, CD9、CD63和CD81等, 它们进入外泌体也需要ESCRT机制的分选^[6-7]。然而, 运用ESCRT机制并不是细胞内外物质进入外泌体的唯一方法, 蛋白质、脂质和RNA亦可以通过许多其他机制进入外泌体, 如神经酰胺途径^[8]和四跨膜蛋白复合物的寡聚化^[9]。

2 外泌体在黄病毒科病毒感染过程中的作用

黄病毒科病毒是单股正链包膜RNA病毒, 直径大约50~70 nm^[10], 包括许多重要的人类病原体如登革病毒(Dengue virus, DENV)、寨卡病毒(Zika virus, ZIKV)、西尼罗病毒(West Nile virus, WNV)、日本脑炎病毒(Japanese encephalitis virus, JEV)、丙型肝炎病毒(Hepatitis C virus, HCV)和兰加特病毒(Langat virus, LGTV)等^[11]。大多数黄病毒科病毒通过吸血的节肢动物

* 国家自然科学基金(82072270, 81871663)资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 0531-82919701, E-mail: armzhang@hotmail.com

收稿日期: 2020-12-25, 接受日期: 2021-07-06

(如蚊子、蜱虫等)传播,在世界范围内引起各种新发和再发传染病,从而对全球公共卫生造成严重负担^[12-13]。例如,2015年在巴西暴发过寨卡病毒疫情^[14],近年来在某些地区发生了日本脑炎病毒和西尼罗病毒的流行^[15]。有研究估计,世界上有40%以上的地区面临黄病毒科病毒感染风险。迄今为止,除丙肝病毒外,临床治疗黄病毒科病毒感染还没有特异性的抗病毒药物^[16]。因此,抗黄病毒科病毒感染研究仍然极为迫切。

外泌体起源于内体,而一些黄病毒科病毒如丙型肝炎病毒、登革病毒、寨卡病毒和西尼罗病毒则可以进入晚期内体^[17-18],这或许是病毒蛋白和RNA被分选进入外泌体的原因之一。例如,丙型肝炎病毒基因组RNA可以进入外泌体,并且该外泌体具有感染性^[19]。携带病毒蛋白和RNA的外泌体不仅被赋予了新的生物功能,还能影响宿主免疫应答。但是,病毒蛋白和RNA进入外泌体的机制尚不明确。重要的是,外泌体介导了病毒与宿主的相互作用,这将为外泌体成为抗病毒治疗的有效靶点提供重要的理论依据。

2.1 登革病毒

DENV是一种重要的由节肢动物传播的黄病毒科病毒,分为DENV1~4共四个血清型,主要通过埃及伊蚊和白纹伊蚊传播,引起从无症状到头痛、全身肌肉疼痛、休克和典型的登革热等症状^[20-21]。DENV与外泌体的密切关系近年来才为人所知,来自感染DENV细胞的外泌体可以通过介导细胞间的信息交流,从而影响DENV传播。

Vora等^[22]从感染DENV2或3的白纹伊蚊和埃及伊蚊体外细胞系中分离出的细胞外囊泡(包括外泌体)中发现了病毒RNA、E蛋白和完整的DENV基因组,这些EVs具有传播到蚊子和哺乳动物细胞的能力。进一步研究发现,DENV2感染上调了与E蛋白直接相互作用的四跨膜糖蛋白Tsp29Fb的表达。用外泌体产生和释放的抑制剂GW4869处理细胞后,不仅减少了宿主细胞及细胞外囊泡中病毒载量,还削弱了Tsp29Fb与E蛋白相互作用,更直接影响了EVs介导的病毒RNA和蛋白质向人类细胞的传递^[22]。鉴于细胞外囊泡可分为不同类型,其在病毒感染过程中具有重要作用,Reyes-Ruiz等^[23]在此基础上进一步研究了外泌体与DENV的关系,感染DENV的节肢动物C3/36细胞分泌的外泌体呈“杯状”结构,与人类细胞的外泌体类似,含有四跨膜蛋白AalCD9和AalCD81,也含有

GAPDH等宿主蛋白。他们还发现,DENV感染的C3/36细胞分泌的外泌体体积大于来自未感染细胞的外泌体,是因为这些外泌体内有约55 nm的球形病毒样颗粒,该外泌体纯化后具有感染潜力,可以再次感染C3/36细胞。这些证据表明,外泌体是DENV进行细胞间传播的新途径。

在外泌体介导的抗病毒方面,宿主细胞RNA和蛋白质参与的抗病毒作用已在DENV感染细胞分泌的细胞外囊泡/外泌体中被发现。有文献报道,感染DENV3的树突细胞分泌的小EVs(<200 nm)同样呈“杯状”,不仅含有四跨膜蛋白(CD9、CD81、CD63)和一些病毒组分,还包含一些miRNA(如miR4327、miR1246、miR1261、miR142等)和39种mRNA(如RPS13、GSTT1、COX7C、GRHPR、TXNL4A、NDUFB7、DDX58、IFIT1和IFITM1等)^[24]。这里的EVs与上述外泌体具有类似的特点以及内容物,但是否为外泌体,作者并未指明。

存在于DENV感染细胞内的miRNA,作为生物标志物可以被EVs释放。其中,miR4327仅可在DENV急性感染或者在出血型DENV3-5532株的病人中检测到,而在轻型DENV3-290株感染患者、流感病毒感染患者、DENV感染康复者和健康者体内无法检测到,使得miR4327有可能成为检测DENV严重感染的特异性标志物。此外,EVs中的这些mRNA通常可以编码辅助建立抗病毒反应的蛋白质或者直接抵抗病毒感染的蛋白质,受体细胞可以利用EVs蛋白免受病毒感染。Zhu等^[25]则详细验证了干扰素诱导的跨膜蛋白3(interferon-inducible transmembrane protein, IFITM3)在抑制包膜病毒进入、调节病毒受体表达等方面的作用。IFITM3被证实存在于细胞外泌体中并可被外泌体释放到细胞外。当宿主细胞被DENV2感染,IFITM3可以通过外泌体从感染细胞传递到非感染细胞,从而抑制DENV的进入与感染。另外,干扰素处理后的EVs也可以保护其他细胞免受DENV感染^[24-25]。另外,CLEC5A(一种针对黄病毒科病毒和细菌的模式识别受体)和CLEC2(活化血小板的蛇毒聚集素受体)是脾酪氨酸激酶(Syk)偶联的c型凝集素受体,分别在白细胞和血小板中大量表达。DENV通过激活CLEC2促进血小板释放外泌体和微泡,DENV诱导的外泌体可激活中性粒细胞和巨噬细胞上的CLEC5A和TLR2,诱导中性粒细胞胞外陷阱的形成和促炎细胞因子的释放。动物

实验证明, 阻断 CLEC5A 和 TLR2 可有效减弱 DENV 诱导的炎症反应, 该研究将有助于开发新的急性病毒感染的治疗方法^[26]。

在蚊子细胞内, DENV 可以利用外泌体途径促进感染, 而哺乳动物细胞可以通过这种途径向邻近细胞传递信号进行抗病毒免疫反应以维持细胞自我稳定。蛋白质、mRNA 和 miRNA 等物质可通过外泌体被运输到邻近细胞或远区细胞以调节细胞的各种生理和病理过程, 因此外泌体将有可能作为抗病毒感染以及预防病毒感染的极佳手段。这些研究为未来以外泌体为靶点的抗病毒研究发展提供重要的理论依据且具有很强的现实价值。

2.2 寨卡病毒 (ZIKV)

ZIKV 自从南美洲暴发以来, 蔓延到了许多地区, 使得数百万人被感染。虽然大多数患者无症状或症状轻微, 但是部分感染可影响中枢神经系统和外周神经系统, 引起严重的神经并发症, 如脑膜炎和格林-巴利综合征^[27]。

ZIKV 利用外泌体为媒介在神经元细胞间进行传播。与 DENV 感染细胞产生的外泌体类似, ZIKV 感染促进小鼠神经元细胞释放的外泌体, 其体积大于来自未感染细胞的外泌体, 并含有 ZIKV RNA 和 E 蛋白, 对幼稚皮质神经元细胞具有高度传染性。有趣的是, 外泌体内的 ZIKV RNA 在中枢神经系统的幼稚皮质神经元细胞内不仅具有传染性, 还具有活性和可复制性。进一步研究表明, 在 ZIKV 感染后, 神经元外泌体产生和释放的调控取决于中性鞘磷脂酶 (nSMase)-2/SMPD3 是否被激活并表达。因此, 使用抑制剂 GW4869 或沉默 SMPD3 可以降低皮质神经元外泌体介导的病毒传播和病毒载量^[28]。该研究为理解外泌体在 ZIKV 感染中的重要性提供了一个新的观点。

外泌体可以介导抗 ZIKV 感染。干扰素和内源性防御素等天然免疫蛋白是机体抵抗病原体入侵的第一道防线, 可以预防多种病毒感染, 如: 人类免疫缺陷病毒、甲型流感病毒、人类乳头瘤病毒等。IFN- β 已被证明可以诱导一些 lncRNA, 进而调节宿主天然免疫反应和自然杀伤 (NK) 细胞的活性。IFN β 诱导 A549 细胞产生的外泌体能够进入 NK 细胞, 外泌体货物 linc-EPHA6-1 作为 hsa-miR-4485 (与 NKp46 的 3' UTR 互补结合, 调节 NKp46 的表达) 的竞争性内源 RNA, 上调 NK 细胞受体 (NKp46) 表达, 增强 NK 细胞毒性, 抵抗 ZIKV 感染 A549 细胞^[29]。另外, 最近有研究发现: 外泌体介导的防

御素 α 1B (defensin alpha 1B, DEFA1B) 可以抗 ZIKV 感染。相较于未感染 ZIKV 的 A549 细胞, 感染细胞产生外泌体 DEFA1B 的 mRNA 水平明显升高, 并且在 HEK293T 细胞中转染质粒证明: DEFA1B 以剂量依赖的方式抑制 ZIKV 复制。进一步研究发现, DEFA1B 能与原点识别复合体 1 (origin recognition complex 1, ORC1) 相互作用并阻止 ORC1 进入细胞核, 抑制 DNA 复制从而延缓细胞周期。由于延缓的细胞周期与神经发育相关^[30], 而作为蛋白质转运载体的外泌体很容易穿过血脑屏障和胎盘屏障^[31-32], 那么这种现象可能与 ZIKV 感染造成的小头症有关。有趣的是, A549 细胞分泌的含有 DEFA1B 的外泌体能被 HEK293T 和 SH-SY5Y 细胞内化, 从而将延缓细胞周期的作用传递给受体细胞^[33]。

内源性限制因子 IFITM3 不仅能抑制 DENV 感染, 还能抑制 ZIKV 进入宿主细胞并抑制病毒复制^[34]; IFITM3 外显子定位于溶酶体或晚期内体, EVs 传递的外源 IFITM3 通过内溶酶体转运并阻断病毒进入。相反, 含有 IFITM3 突变体的 EVs 不能有效地传递到内溶酶体, 不能抑制病毒复制或保护细胞免受感染。此外, 胎盘中 IFN 刺激基因 (ISG) 的组成性表达, 包括 IFITM1 和 IFITM3, 被认为是保护发育中胎儿免受病毒感染的内在机制。然而, 与胎盘相比, 发育中胎儿器官的 IFITM 水平较低^[35], 为 ZIKV 在胎儿中复制提供了机会。动物实验证明, 外泌体能够有效穿过胎盘屏障传递 IFITM3 抑制胎儿体内 ZIKV 的复制并减轻小鼠母体和胎儿的病毒血症, 并且外泌体 IFITM3 不会对怀孕的小鼠和胎儿造成不良影响或产生有害的免疫反应^[36]。该研究为以外泌体为载体控制宫内感染提供了可能性。

唾液是 ZIKV 在人与人之间传播的可能来源, 因为病毒会进入唾液。研究人员发现, 生理浓度的混合唾液通过阻止病毒黏附到靶细胞而剂量依赖性地抑制 ZIKV 感染猴和人细胞。唾液中的抗 ZIKV 活性不能通过煮沸来消除, 这表明抗病毒因子不是一种蛋白质; 因此他们发现是唾液中的细胞外囊泡 (包括外泌体) 以生理浓度阻止 ZIKV 与靶细胞的黏附和感染, 从而可以抑制 ZIKV 感染。需要注意的是, 唾液的抗 ZIKV 活性是保守的, 但抑制程度因个体而异^[37]。这项研究为未发现 ZIKV 通过唾液传播的原因提供了一个合理的解释, 并且证明口腔先天免疫防御机制对抗某些病毒病原体有重要

作用。

根据以上研究报道,外泌体作为一种将新颖有效并安全的抗病毒策略,不仅转运病毒组分以及抗病毒物质(表1),而且影响受体细胞或组织的生理功能以及免疫应答,为穿过各种生物屏障抵抗病毒感染提供了有效工具。

2.3 丙型肝炎病毒(HCV)

HCV属于黄病毒科肝炎病毒属,是慢性肝炎的主要病因之一。据统计,全世界约有7100万人感染HCV,自2012年起,中国发病人数每年约20多万。长期慢性HCV感染常导致多种肝脏疾病,包括脂肪变性、肝硬化和肝细胞癌^[38]。科学研究表明,来自HCV感染细胞的外泌体含有病毒RNA并促进新的感染。

与其他黄病毒科病毒类似,在HCV感染细胞产生的外泌体中也发现了病毒包膜蛋白以及病毒RNA。HCV感染Huh7.5.1细胞,病毒蛋白E2除了可以组成感染性HCV颗粒,还被外泌体携带在囊泡表面;该类外泌体具有降低HCV对E2特异性抗体的敏感性,协助HCV逃避中和抗体的作用^[39]。而在HCV患者血浆和HCV感染的肝细胞上清液中分离出的外泌体含有病毒RNA,可以驱动单核细胞向髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)分化,进而促进T滤泡调节细胞的调节分化并抑制T滤泡辅助细胞的功能。这种MDSCs介导的T细胞失调使得外周血中T滤泡调节细胞/T滤泡辅助细胞的比率以及IL-10的产生增加。而经过抗病毒治疗的患者血浆分离的外泌体则不含病毒RNA,也无法诱导髓源性抑制细胞的分化。另外,HCV感染细胞分泌的外泌体可以抑制健康髓细胞miR-124的表达^[40]。这项研究揭示了HCV感染期间免疫失调的新机制。

microRNA(miRNA)是外泌体的重要成分之一,不仅能够调节基因表达,还可以介导宿主抗病毒免疫反应。Kim等^[41]前期研究发现,HCV侵染肝细胞能诱导miR-192表达,从而上调转化生长因子 β 1(TGF- β 1)。他们发现,外泌体将miR-192从病毒复制的肝细胞传送到肝星状细胞;在肝星状细胞中,miRNA通过上调TGF- β 1来上调肝纤维化标志物COL1A1和 α -SMA等表达,造成肝星状细胞被激活并分化为成纤维细胞。相应的,如果将HCV侵染的肝细胞用抗miR-192处理,那么将不仅降低外泌体内的miR192,还抑制肝星状细胞的分化。另有一项研究^[42]阐明了外泌体miRNA与利

妥昔单抗(rituximab)相关的HCV活性增强的关系。利妥昔单抗是人类CD20的特异性单克隆抗体,能造成B细胞耗竭。在HCV感染患者体内,miR-155能促进B细胞的表达上调。Liao等^[42]用体外细胞实验证明:利妥昔单抗可诱导B细胞耗竭,影响细胞内miR-155的产生及外泌体miR-155的传递,从而增强肝细胞内HCV活性。他们还发现,与未感染HCV的类风湿性关节炎患者相比,HCV感染合并类风湿性关节炎(RA)的患者血清样本中的外泌体和外泌体miR-155水平显著增强^[43]。另外TLR3诱导的巨噬细胞外泌体的miRNA29家族也能有效地抑制HCV在Huh7细胞中的复制^[44]。所以,外泌体miRNA可能成为一种潜在的HCV治疗靶点^[42]。

2.4 日本脑炎病毒(JEV)

JEV是亚太地区黄病毒脑炎的主要病原体。绝大多数感染病毒的人没有明显症状,但在少数感染病例中仍会出现严重的临床症状,特别是在儿童中死亡率很高。大多数存活下来的感染者往往遗留永久性的神经缺陷,包括癫痫、瘫痪和智力迟钝^[45]。

脑脊液中存在大量外泌体,而脑脊液中循环miRNA的改变与多种神经性疾病相关。Goswami等^[46]研究JEV感染患者脑脊液外泌体miRNA时发现:有10种miRNA上调,6种miRNA下调。进一步发现JEV感染患者脑脊液外泌体miR-21-5p、miR-150-5p和miR-342-3p的表达显著上调,小鼠模型实验同样验证了这一变化,这3种miRNA在感染JEV的急性脑炎患者脑脊液中特异性循环。有趣的是,在不同细胞中,miRNA表达存在差异,例如检测从体外感染JEV神经元细胞上清中提取的外泌体,发现miR-21-5p和miR-150-5p表达上调,而在小胶质细胞中miR-342-3p表达上调。用疫苗株SA14-14-2感染细胞后,这3种miRNA的水平不再被上调,这表明病毒复制可能与外泌体miRNA上调相关。对这些miRNAs假定靶基因的通路分析表明,miR-21-5p、miR-342-3p和miR-150-5p的靶基因参与了TGF- β 、NGF、轴突引导和MAPK信号通路^[46]。以上证据表明:外泌体miRNA不仅参与了JEV的感染,还可能在宿主抵抗病毒感染过程中发挥重要作用。因此,miRNA不仅可以作为疾病诊断的指标,也可作为抗JEV的靶点。

2.5 兰加特病毒(LGTV)

LGTV发现于马来西亚兰加特森林,主要通过蜱虫叮咬传播,引起兰加特脑炎。人类对LGTV从

节肢动物传播到脊椎动物宿主的过程了解甚少。一项研究首次表明, LGTV 侵染 ISE6 蜱细胞和神经元细胞能促进外泌体的产生和释放, 该外泌体含有大量的 LGTV RNA、病毒包膜蛋白和非结构蛋白 1 (NS1), 它们具有感染性和复制性, 能从节肢动物传播到人皮肤角质细胞和血液内皮细胞。重要的是, 感染的脑微血管内皮细胞分泌的外泌体依赖网格蛋白通过血脑屏障, 促进 LGTV RNA 和蛋白质向神经元细胞传递。GW4869 可抑制外泌体中 LGTV 的载量和释放, 从而影响 LGTV RNA 和蛋白质在节肢动物和脊椎动物宿主细胞中的传递^[47]。近期研究发现, 当 LGTV 存在蜱虫体内或在蜱细胞内时, 节肢动物 IsSMase (inhibits sphingomyelinase, 一种鞘磷脂 D, 能催化鞘磷脂等底物的裂解) 的表达明显下降, 这表明 IsSMase 的下降水平与蜱细胞兰加特病毒复制活性下降水平相关。LGTV 感染诱导 IsSMase 使鞘磷脂增多, 与膜相关的病毒复制和外泌体的发生有关。GW4869 能逆转 IsSMase 的活性和表达水平并降低病毒载量和鞘磷脂的积累^[48]。与其他黄病毒科病毒一样, LGTV 利用节肢动物源性外泌体作为病毒 RNA 和

蛋白质从载体传递的新途径, 这些外泌体在宿主内传播可能导致神经侵袭和神经发生, 但宿主相关蛋白能抑制病毒复制。

2.6 西尼罗病毒 (WNV)

WNV 可引起发热和神经侵入性疾病, 如脑炎和脊髓灰质炎。它会引起老年人和免疫功能低下患者的严重疾病, 通常会增加死亡风险^[49-50]。病毒感染会改变细胞外囊泡的分子组成, 研究人员发现 WNV 感染产生的外泌体不仅含有不具感染性的病毒粒子和病毒 RNA, 还会改变外泌体内来自宿主细胞的 RNA 水平, 如 microRNA、小非编码 RNA (sncRNAs) 和 mRNA。更进一步研究发现: WNV 感染过程中有依赖干扰素和不依赖干扰素的过程参与调控 RNA 进入 EVs; 感染细胞被 IFN-α 处理后, 对外泌体内宿主 mRNA 和 miRNA 影响显著高于 sncRNA。深入研究发现, 感染细胞分泌的外泌体含有的 mRNA 参与 Wnt 信号和 I 型干扰素信号途径; 外泌体内一些小片段 RNA (<300 nt) 使得天然免疫应答基因 MDA5、TRIM25 和 ISG15 等表达升高从而产生抗病毒效应^[51]。

Table 1 Interplay between exosome and Flaviviridae
表1 外泌体与黄病毒科病毒相互作用

分类	外泌体内病毒物质	外泌体内的宿主因子	外泌体介导的抗病毒效应	外泌体介导的促病毒效应	参考文献
登革病毒	病毒样颗粒、病毒RNA、E蛋白	蛋白质: Tsp29Fb, IFITM3; miRNA: miR4327, miR1246, miR1261, miR142; mRNA: DDX58和IFIT1的mRNA	降低宿主及细胞外囊泡病毒载量; 干扰免疫监视、降解病毒RNA; 抑制病毒进入调节病毒受体表达; 阻断病毒诱导的炎症反应	含有病毒样颗粒或病毒基因组的 外泌体具有感染性, 可以再次感染节肢动物细胞或哺乳动物细胞	[22-26]
寨卡病毒	病毒RNA、E蛋白	蛋白质: DEFA1B, IFN-β, IFITM3	降低外泌体病毒载量; 增强NK细胞毒性; 抑制病毒进入、复制过程	外泌体含有 ZIKV RNA 和 E 蛋白, 具有高度传染性	[28-37]
丙型肝炎病毒	病毒RNA	蛋白质: Syntenin miRNA: miR-192, miR-155, miRNA29, miR-124	降低HCV对E2特异性抗体的敏感性, 逃避中和抗体; 影响免疫细胞分化; 抑制肝纤维化; 削弱病毒活性	将病毒RNA从感染细胞转移到邻近的免疫细胞; 利妥昔单抗诱导 B 细胞耗竭, 影响 miR-155 的产生及外泌体 miR-155 的传递, 从而增强 HCV 的活性	[39-44]
日本脑炎病毒		miRNA: miR-21-5p miR-150-5p miR-342-3p	影响病毒复制; 破坏病毒和细胞 RNA 的稳定性、抑制翻译过程		[46]
兰加特病毒	病毒的RNA和病毒 E 蛋白、非结构蛋白1	蛋白质: clathrin、IsSMase	降低鞘磷脂积累、抑制病毒复制	外泌体含有 LGTV RNA 和 E 蛋白和 NS1, 具有感染性和复制性, 能从节肢动物传播到人皮肤角质细胞和血液内皮细胞	[47-48]
西尼罗病毒	病毒粒子和病毒 RNA	microRNA、sncRNAs、mRNA	参与 Wnt 信号和 I 型干扰素信号途径; 天然免疫应答基因 MDA5、TRIM25 和 ISG15 等表达		[51]

根据以上研究报道,外泌体不仅可以转运病毒组分促进病毒感染,而且可能作为一种新颖、安全有效的抗病毒载体转运抗病毒物质(表1),影响受体细胞或组织的生理功能以及免疫应答,还为穿过各种生物屏障从而抵抗病毒感染提供了有效工具。

3 外泌体与冠状病毒的相互作用

冠状病毒,因其表面的冠状突起而得名,是单正链RNA包膜病毒。冠状病毒科分为冠状病毒亚科(*Coronavirinae*)和环曲病毒亚科(*Torovirinae*)。其中冠状病毒亚科又分为 α 、 β 、 γ 和 δ 4个属。HCoV-OC43和HCoV-229E最早发现于20世纪60年代末,而HCoV-NL63和HCoV-HKU1分别发现于2004年和2005年。 α 和 β 冠状病毒只感染哺乳动物,通常引起人类的呼吸系统症状和其他动物的胃肠炎^[52-53]。 α 冠状病毒(HCoV-NL63和HCoV-229E)和 β 冠状病毒(HCoV-OC43和HCoV-HKU1)通常只引起轻微和普通感冒症状。在2002~2003年,严重急性呼吸系统综合征冠状病毒(*Severe acute respiratory syndrome coronavirus*, SARS-CoV)引起了一场SARS流行,死亡率约10%^[54]。中东呼吸综合征冠状病毒(*Middle East respiratory syndrome coronavirus*, MERS-CoV)由单峰骆驼传播给人类,在2012年造成了严重的流行,死亡率为37%^[55]。2019年12月下旬开始暴发的新型冠状病毒肺炎(*coronavirus disease 2019*, COVID-19)的病原体是新型冠状病毒(*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2)。

3.1 猪流行性腹泻病毒

猪流行性腹泻病毒隶属冠状病毒科冠状病毒属,是一种对新生仔猪具有破坏性的肠道病毒,其基因组长度约为28 kb,包括一个5'端非编码区、3'端编码区以及至少7个开放的阅读框。通过定量蛋白质组学分析,从感染猪流行性腹泻病毒或模拟感染的新生仔猪中分离血清外泌体,证明了血清外泌体不存在病毒蛋白。而在血清外泌体中发现了10个补体蛋白,并且检测到猪流行性腹泻病毒感染的血清外泌体中C3、C6和CFB补体的表达水平明显低于模拟感染的血清外泌体。进一步研究证明,模拟感染的新生仔猪外泌体抑制了猪流行性腹泻病毒感染;然而,这种抑制作用在外泌体被热灭活后消失,这表明C3、C6和CFB补体是关键的抗病毒

分子^[56]。

3.2 严重急性呼吸系统综合征冠状病毒

SARS-CoV基因组约有30 000个核苷酸,含编码病毒的4个结构蛋白和16个非结构蛋白^[57]。该病毒主要造成人类非典型性肺炎,重症患者可发生呼吸衰竭、急性呼吸窘迫综合征、休克和多脏器功能衰竭等症状。虽然2003年SARS疫情已经被控制,但是仍然需要开发疫苗以应对将来再次流行的可能性。由于S蛋白与DC-SIGN家族成员和血管紧张素转换酶2(ACE2)结合^[58-59],从而介导病毒进入靶细胞,所以将该蛋白质作为研制抗SARS-CoV疫苗的靶点。研究人员探索了含有SARS冠状病毒S蛋白的外泌体疫苗,SARS S蛋白的胞浆和跨膜结构域被水泡性口炎病毒的G蛋白结构域所取代,获得了含S蛋白的外泌体。相对于野生型S蛋白,嵌合S蛋白在细胞表面水平表达更高,并可增强外泌体的释放。在小鼠体内检测该疫苗的免疫原性和效力,并与表达S蛋白的腺病毒载体疫苗进行比较,发现含S蛋白的外泌体和腺病毒载体疫苗都能诱导中和抗体。用SARS-S蛋白外泌体疫苗启动和腺病毒载体增强后,中和抗体滴度超过了SARS患者恢复期血清中的水平^[60]。相对于灭活病毒疫苗和其他种类的疫苗,外泌体疫苗不仅包含病毒蛋白,也包含多种细胞蛋白,其中一些蛋白质已经被证明有利于诱导免疫反应,但这些额外的刺激信号是否有利于诱导中和抗体的产生还有待于研究。

3.3 新型冠状病毒

SARS-CoV-2在世界大规模流行,给各国人民的健康 and 经济发展带来了严重威胁。该病毒造成急性呼吸窘迫、胃肠道窘迫、神经功能损害、嗅觉和味觉丧失、血液凝固失调、肝损伤,急性心脏和肾脏损伤等症状。虽然病毒和宿主基因变异是影响疾病严重程度和免疫反应结果的可能因素,但SARS-CoV-2易感性和疾病表现变化的潜在机制目前尚不清楚。

病毒能诱导宿主细胞脂质体发生变化,并挟持关键的能量途径,从而为病毒感染的不同阶段提供能量。研究人员利用质谱分析了轻度、中度和重度COVID-19患者和健康对照者的血浆脂质体和代谢组,发现COVID-19的血浆脂质体与富含单唾液酸二己糖神经节苷脂(*monosialodihexosyl gangliosides*, GM3)的外泌体相似,即鞘磷脂(SMs)和GM3s水平增加,二酰甘油(DAGs)减少。GM3s与CD4⁺ T细胞计数呈负相关;随着病情

加重, COVID-19 患者外泌体中的 GM3 越来越丰富, 二者呈正相关关系。因此, 富含 GM3 的外泌体可能参与了与 COVID-19 发病机制相关的病理过程^[61]。

大脑是机体的“司令官”, 但是大脑如何抵抗病毒感染目前尚不完全清楚。下丘脑在先天免疫与适应性免疫中发挥重要作用, 下丘脑神经干细胞/祖细胞 (hypothalamic neural stem/progenitor cells, htNSC) 大量分泌外泌体进入脑脊液, 而有些外泌体中的 microRNA 则被释放^[62]。利用慢病毒为载体构建 SARS-CoV-2 假病毒, 研究者发现从小鼠下丘脑神经干/祖细胞以及海马 NSC 中分离出的外泌体/微泡 (exosomes/microvesicles, Ex/Mv) 对不同组织细胞具有天然抗病毒效应, 在无细胞环境中也可以攻击和降解病毒。令人惊奇的是, SARS-CoV-2 假病毒侵染表达 ACE2 的 NSC 细胞系诱导产生的 Ex/Mv 在减少病毒感染方面比基础 Ex/Mv 更强, 这表明它参与了一种类似抗病毒的适应性免疫功能。进一步研究发现, NSC Ex/Mv 具有大量 piRNAs (P element-induced wimpy testis (PIWI) -interacting RNAs), 其中一些 piRNAs 在病毒侵染时表达水平上升, 可能参与了 Ex/Mv 的抗病毒作用^[63]。综上所述, NSC Ex/Mv 具有抗病毒免疫功能, 有望发展成为对抗多种病毒的药物。值得注意的是, NSC 可能不是产生抗病毒囊泡的唯一细胞类型, 探索和发现具有此功能的其他类型的细胞,

对于抗病毒将非常有价值。研究者发现, 唾液细胞外囊泡 (包括外泌体) 可以抑制 ZIKV 传播, 但是不能抑制 SARS-CoV-2 传播^[37]。

大多数 SARS-CoV-2 候选疫苗选择 S 蛋白进行免疫。研究者开发了一种新的 SARS-CoV-2 疫苗策略, 使用外泌体传递多种 SARS-CoV-2 结构蛋白的 mRNA^[64]。研究人员首先对 293F 细胞产生的外泌体进行了纯化, 并装载了设计用来表达人工融合蛋白 LSNME, 它包含 S 蛋白的受体结合域、以及 N、M 和 E 蛋白的 mRNA。将疫苗 LSNME/S^{wt} 注射到 13 周龄雄性 C57BL/6J 小鼠体内, 免疫小鼠产生了 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞反应, 对 SARS-CoV-2 的 N 蛋白和 S 蛋白均显示出剂量依赖的抗体反应, 并且达到了预期的持久反应^[64]。这种新型外泌体疫苗与传统疫苗相比, 不仅含有病毒蛋白, 还具有已经证明可以促进免疫应答的细胞蛋白, 有利于诱导中和抗体的产生, 对于 SARS-CoV-2 疫苗的研究具有重要意义。

冠状病毒感染产生的外泌体同样可含有病毒蛋白, 以及外泌体内宿主细胞蛋白或 RNA 可能参与了宿主抵抗病毒的免疫过程 (表 2)。虽然还不知道以外泌体为靶点或载体的治疗方法以及外泌体疫苗对人类的效果, 这些研究为目前正在全世界大流行的 SARS-CoV-2 的预防和抗病毒治疗提供了一种可能性, 具有重要的现实意义。

Table 2 Interplay between exosome and Coronaviridae
表2 外泌体与冠状病毒科病毒的相互作用

分类	外泌体内病毒物质	外泌体内的宿主因子	外泌体介导的抗病毒效应	参考文献
猪流行性腹泻病毒		补体蛋白如: C3、C6和CFB	C3、C6和CFB是关键 的抗病毒分子抑制病毒感染	[56]
严重急性呼吸 系统综合征 冠状病毒	S蛋白		诱导中和抗体和免疫反应抗病毒	[60]
严重急性呼吸 系统综合征 冠状病毒2		蛋白质: 单唾液酸二己糖神经节 苷脂、鞘磷脂、二酰甘油; piRNAs; mRNA: S蛋白的受体结合域、 以及N、M和E蛋白的mRNA	富含单唾液酸二己糖神经节苷脂的外泌体可能参与了与 COVID-19发病机制相关的病理过程; 诱导免疫反应, 攻击 和降解病毒; 将mRNA传递给受体细胞, 诱导免疫反应	[59, 61-63]

4 总结与展望

本综述探讨了外泌体在黄病毒科病毒传播和宿主免疫应答过程中的作用。一方面, 黄病毒科病毒

相关的外泌体促进病毒感染。黄病毒科病毒可以利用外泌体越过内皮屏障或逃脱免疫监视, 增强病毒的传播能力, 还能在个体的不同细胞内或跨不同属传播, 增加可被感染的细胞类型。另一方面, 外泌

体可作为免疫系统的诱饵。含有病毒成分和宿主细胞物质的外泌体能够激活免疫反应，以抑制病毒的传播。

本综述还探讨了外泌体与冠状病毒的关系。外泌体可能有助于冠状病毒的传播：一方面，病毒受体蛋白如ACE2等可能会被分选进入外泌体，使受体细胞容易受到病毒感染；另一方面，病毒可能被引导进入外泌体途径，其成分被包装到外泌体中进行分泌，利用外泌体逃逸免疫监视从而促进传播。外泌体具有抗SARS-CoV-2功能：外泌体不仅可以诱导天然免疫反应和适应性免疫反应抗病毒，还可以包裹病毒蛋白作为疫苗诱导中和抗体的产生。基于外泌体可以建立多种SARS-CoV-2感染治疗策略，如抑制外泌体生物发生和摄取、外泌体治疗、基于外泌体的药物递送系统和基于外泌体的疫苗。

总之，对外泌体的研究已经成为研究病毒感染的新视角。外泌体作为物质交换和信息交流的媒介，在病毒与宿主细胞间的相互作用中起着重要的作用。了解与RNA病毒感染相关外泌体的分子机制，丰富对于病毒进入、复制、传播和感染的认识，还将有助于开发更好的策略来预防和诊治黄病毒科病毒和冠状病毒引起的疾病。

参 考 文 献

- [1] Van Niel G, D'angelo G, Raposo G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, **19**(4): 213-228
- [2] Robbins P D, Morelli A E. Regulation of immune responses by extracellular vesicles. *Nat Rev Immunol*, 2014, **14**(3): 195-208
- [3] Kowal J, Tkach M, Thery C. Biogenesis and secretion of exosomes. *Curr Opin Cell Biol*, 2014, **29**: 116-125
- [4] Matsuo H, Chevallier J, Mayran N, *et al.* Role of LBPA and Alix in multivesicular liposome formation and endosome organization. *Science*, 2004, **303**(5657): 531-534
- [5] Nour A M, Modis Y. Endosomal vesicles as vehicles for viral genomes. *Trends Cell Biol*, 2014, **24**(8): 449-454
- [6] Gan X, Gould S J. Identification of an inhibitory budding signal that blocks the release of HIV particles and exosome/microvesicle proteins. *Mol Biol Cell*, 2011, **22**(6): 817-830
- [7] Sampey G C, Meyering S S, Zadeh M A, *et al.* Exosomes and their role in CNS viral infections. *J Neurovirol*, 2014, **20**(3): 199-208
- [8] Trajkovic K, Hsu C, Chiantia S, *et al.* Ceramide triggers budding of exosome vesicles into multivesicular endosomes. *Science*, 2008, **319**(5867): 1244-1247
- [9] Perez-Hernandez D, Gutierrez-Vazquez C, Jorge I, *et al.* The intracellular interactome of tetraspanin-enriched microdomains reveals their function as sorting machineries toward exosomes. *J Biol Chem*, 2013, **288**(17): 11649-11661
- [10] Neufeldt C J, Cortese M, Acosta E G, *et al.* Rewiring cellular networks by members of the Flaviviridae family. *Nat Rev Microbiol*, 2018, **16**(3): 125-142
- [11] Mackenzie J S, Gubler D J, Petersen L R. Emerging flaviviruses: the spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile and dengue viruses. *Nat Med*, 2004, **10**(12 Suppl): S98-S109
- [12] Paul D, Bartenschlager R. Flaviviridae replication organelles: oh, what a tangled web we weave. *Annu Rev Virol*, 2015, **2**(1): 289-310
- [13] Xia H, Wang Y, Atoni E, *et al.* Mosquito-associated viruses in China. *Virol Sin*, 2018, **33**(1): 5-20
- [14] Ferraris P, Yssel H, Misse D. Zika virus infection: an update. *Microbes Infect*, 2019, **21**(8-9): 353-360
- [15] Daep C A, Munoz-Jordan J L, Eugenin E A. Flaviviruses, an expanding threat in public health: focus on dengue, West Nile, and Japanese encephalitis virus. *J Neurovirol*, 2014, **20**(6): 539-560
- [16] Pang X, Zhang R, Cheng G. Progress towards understanding the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *Virol Sin*, 2017, **32**(1): 16-22
- [17] Cohen F S. How viruses invade cells. *Biophys J*, 2016, **110**(5): 1028-1032
- [18] Nour A M, Li Y, Wolenski J, *et al.* Viral membrane fusion and nucleocapsid delivery into the cytoplasm are distinct events in some flaviviruses. *PLoS Pathog*, 2013, **9**(9): e1003585
- [19] Ramakrishnaiah V, Thumann C, Fofana I, *et al.* Exosome-mediated transmission of hepatitis C virus between human hepatoma Huh7.5 cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(32): 13109-13113
- [20] Freitas M N, Marten A D, Moore G A, *et al.* Extracellular vesicles restrict dengue virus fusion in *Aedes aegypti* cells. *Virology*, 2020, **541**: 141-149
- [21] Uno N, Ross T M. Dengue virus and the host innate immune response. *Emerg Microbes Infect*, 2018, **7**(1): 16
- [22] Vora A, Zhou W, Londono-Renteria B, *et al.* Arthropod EVs mediate dengue virus transmission through interaction with a tetraspanin domain containing glycoprotein Tsp29Fb. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, **115**(28): E6604-E6613
- [23] Reyes-Ruiz J M, Osuna-Ramos J F, De Jesus-Gonzalez L A, *et al.* Isolation and characterization of exosomes released from mosquito cells infected with dengue virus. *Virus Res*, 2019, **266**: 1-14
- [24] Martins S T, Kuczera D, Lotvall J, *et al.* Characterization of dendritic cell-derived extracellular vesicles during dengue virus infection. *Front Microbiol*, 2018, **9**: 1792
- [25] Zhu X, He Z, Yuan J, *et al.* IFITM3-containing exosome as a novel mediator for anti-viral response in dengue virus infection. *Cell Microbiol*, 2015, **17**(1): 105-118
- [26] Sung P S, Huang T F, Hsieh S L. Extracellular vesicles from CLEC2-activated platelets enhance dengue virus-induced lethality via CLEC5A/TLR2. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 2402
- [27] Van Den Pol A N, Mao G, Yang Y, *et al.* Zika virus targeting in the developing brain. *J Neurosci*, 2017, **37**(8): 2161-2175
- [28] Zhou W, Woodson M, Sherman M B, *et al.* Exosomes mediate Zika virus transmission through SMPD3 neutral sphingomyelinase in cortical neurons. *Emerg Microbes Infect*, 2019, **8**(1): 307-326
- [29] Li S, Zhu A, Ren K, *et al.* IFN β -induced exosomal linc-EPA6-1 promotes cytotoxicity of NK cells by acting as a ceRNA for hsa-miR-4485-5p to up-regulate NKp46 expression. *Life Sci*, 2020, **257**: 118064

- [30] Rakic P. A small step for the cell, a giant leap for mankind: a hypothesis of neocortical expansion during evolution. *Trends Neurosci*, 1995, **18**(9): 383-388
- [31] Nair S, Salomon C. Extracellular vesicles and their immunomodulatory functions in pregnancy. *Semin Immunopathol*, 2018, **40**(5): 425-437
- [32] Matsumoto J, Stewart T, Banks W A, *et al*. The transport mechanism of extracellular vesicles at the blood-brain barrier. *Curr Pharm Des*, 2017, **23**(40): 6206-6214
- [33] Li S, Zhu A, Ren K, *et al*. DEFA1B inhibits ZIKV replication and retards cell cycle progression through interaction with ORC1. *Life Sci*, 2020, **263**: 118564
- [34] Savidis G, Ferreira J M, Portmann J M, *et al*. The IFITMs inhibit Zika virus replication. *Cell Rep*, 2016, **15**(11): 2323-2330
- [35] Mikedis M M, Downs K M. Widespread but tissue-specific patterns of interferon-induced transmembrane protein 3 (IFITM3, FRAGILIS, MIL-1) in the mouse gastrula. *Gene Expr Patterns*, 2013, **13**(7): 225-239
- [36] Zou X, Yuan M, Zhang T, *et al*. EVs containing host restriction factor IFITM3 inhibited ZIKV infection of fetuses in pregnant mice through trans-placenta delivery. *Mol Ther*, 2021, **29**(1): 176-190
- [37] Conzelmann C, Gross R, Zou M, *et al*. Salivary extracellular vesicles inhibit Zika virus but not SARS-CoV-2 infection. *J Extracell Vesicles*, 2020, **9**(1): 1808281
- [38] Arafa A, Eshak E S, Abdel Rahman T A, *et al*. Hepatitis C virus infection and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol*, 2020, **65**: 101691
- [39] Deng L, Jiang W, Wang X, *et al*. Syntenin regulates hepatitis C virus sensitivity to neutralizing antibody by promoting E2 secretion through exosomes. *J Hepatol*, 2019, **71**(1): 52-61
- [40] Wang L, Cao D, Wang L, *et al*. HCV-associated exosomes promote myeloid-derived suppressor cell expansion *via* inhibiting miR-124 to regulate T follicular cell differentiation and function. *Cell Discovery*, 2018, **4**: 51
- [41] Kim J H, Lee C H, Lee S W. Exosomal transmission of microRNA from HCV replicating cells stimulates transdifferentiation in hepatic stellate cells. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, **14**: 483-497
- [42] Liao T L, Hsieh S L, Chen Y M, *et al*. Rituximab may cause increased hepatitis C virus viremia in Rheumatoid Arthritis patients through declining exosomal microRNA-155. *Arthritis Rheumatol*, 2018, **70**(8): 1209-1219
- [43] Chen Y M, Chen H H, Chen Y H, *et al*. A comparison of safety profiles of tumour necrosis factor alpha inhibitors and rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C. *Ann Rheum Dis*, 2015, **74**(3): 626-627
- [44] Zhou Y, Wang X, Sun L, *et al*. Toll-like receptor 3-activated macrophages confer anti-HCV activity to hepatocytes through exosomes. *FASEB J*, 2016, **30**(12): 4132-4140
- [45] Turtle L, Solomon T. Japanese encephalitis - the prospects for new treatments. *Nat Rev Neurol*, 2018, **14**(5): 298-313
- [46] Goswami S, Banerjee A, Kumari B, *et al*. Differential expression and significance of circulating microRNAs in cerebrospinal fluid of acute encephalitis patients infected with Japanese encephalitis virus. *Mol Neurobiol*, 2017, **54**(2): 1541-1551
- [47] Zhou W, Woodson M, Neupane B, *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. *PLoS Pathog*, 2018, **14**(1): e1006764
- [48] Regmi P, Khanal S, Neelakanta G, *et al*. Tick-borne flavivirus inhibits sphingomyelinase (IsMase), a venomous spider ortholog to increase sphingomyelin lipid levels for its survival in ixodes scapularis ticks. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, **10**: 244
- [49] Patel H, Sander B, Nelder M P. Long-term sequelae of West Nile virus-related illness: a systematic review. *Lancet Infect Dis*, 2015, **15**(8): 951-959
- [50] Luo H, Wang T. Recent advances in understanding West Nile virus host immunity and viral pathogenesis. *F1000Res*, 2018, **7**: 338
- [51] Slonchak A, Clarke B, Mackenzie J, *et al*. West Nile virus infection and interferon alpha treatment alter the spectrum and the levels of coding and noncoding host RNAs secreted in extracellular vesicles. *BMC Genomics*, 2019, **20**(1): 474
- [52] Cui J, Li F, Shi Z L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*, 2019, **17**(3): 181-192
- [53] Zhou P, Fan H, Lan T, *et al*. Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by an HKU2-related coronavirus of bat origin. *Nature*, 2018, **556**(7700): 255-258
- [54] De Wilde A H, Snijder E J, Kikkert M, *et al*. Host factors in coronavirus replication. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2018, **419**: 1-42
- [55] Anthony S J, Gilardi K, Menachery V D, *et al*. Further evidence for bats as the evolutionary source of middle east respiratory syndrome coronavirus. *mBio*, 2017, **8**(2): e00373-17
- [56] Chen J, Jin L, Yan M, *et al*. Serum exosomes from newborn piglets restrict porcine epidemic diarrhea virus infection. *J Proteome Res*, 2019, **18**(5): 1939-1947
- [57] Marra M A, Jones S J, Astell C R, *et al*. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science*, 2003, **300**(5624): 1399-1404
- [58] Jeffers S A, Tusell S M, Gillim-Ross L, *et al*. CD209L (L-SIGN) is a receptor for severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**(44): 15748-15753
- [59] Li W, Moore M J, Vasilieva N, *et al*. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 2003, **426**(6965): 450-454
- [60] Kuate S, Cinatl J, Doerr H W, *et al*. Exosomal vaccines containing the S protein of the SARS coronavirus induce high levels of neutralizing antibodies. *Virology*, 2007, **362**(1): 26-37
- [61] Song J W, Lam S M, Fan X, *et al*. Omics-driven systems interrogation of metabolic dysregulation in COVID-19 pathogenesis. *Cell Metab*, 2020, **32**(2): 188-202
- [62] Zhang Y, Kim M S, Jia B, *et al*. Hypothalamic stem cells control ageing speed partly through exosomal miRNAs. *Nature*, 2017, **548**(7665): 52-57
- [63] Yu B, Ikhlas S, Ruan C, *et al*. Innate and adaptive immunity of murine neural stem cell-derived piRNA exosomes/microvesicles against pseudotyped SARS-CoV-2 and HIV-based lentivirus. *iScience*, 2020, **23**(12): 101806
- [64] Tsai S J, Guo C, Atai N A, *et al*. Exosome-mediated mRNA delivery for SARS-CoV-2 vaccination. *bioRxiv*, 2020, doi: <http://doi.org/10.1101/2020.11.06.371419>

Progress on Exosome During *Flaviviridae* and *Coronaviridae* Infection*

REN Yong-Wen, LI Peng, ZHANG Lei-Liang**

(Institute of Basic Medicine, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250062, China)

Abstract Exosome is one of the extracellular vesicles, which plays an important role in intercellular communication and material transportation. Its content includes proteins, lipids, RNAs and other substances from host cells, and has an important influence on the physiological state of recipient cells. *Flaviviridae* including hepatitis C virus and *Coronaviridae* including SARS-CoV-2 are pathogens causing a variety of human infectious diseases. Understanding the interaction between virus and host is of great significance for screening therapeutic cellular targets and developing exosome-based vaccines. Accumulating studies have shown that exosomal protein and RNA play inhibitory roles for viruses. Moreover, *Flaviviridae* and *Coronaviridae* could hijack exosome-mediated cellular communication to harm the hosts and promote virus spread. In current review, we summarized the recent progress on the interaction between *Flaviviridae/Coronaviridae* and exosome, shedding the mechanistic insights into *Flaviviridae/Coronaviridae* induced exosome.

Key words exosome, *Flaviviridae*, *Coronaviridae*, hepatitis C virus, SARS-CoV-2

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0448

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (82072270, 81871663).

** Corresponding author.

Tel: 86-531-82919701, E-mail: armzhang@hotmail.com

Received: December 25, 2020 Accepted: July 6, 2021