

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.11.036

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.11.036>

## 外泌体在乙肝病毒传播及其相关免疫反应中的研究进展

李娜<sup>1</sup> 综述 王丹<sup>2</sup> 审校

(1. 内蒙古医科大学研究生院, 呼和浩特 010050; 2. 内蒙古医科大学附属医院泌尿外科, 呼和浩特 010050)

**[摘要]** 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染呈世界性流行, 是一种以破坏肝细胞, 引起肝炎为主要特征的乙类传染性疾病。外泌体(exosomes, EXOs)是一种携带核酸和蛋白质等多种生物活性物质、具有磷脂双分子层结构的细胞外小囊泡, 可由各种细胞分泌合成, 故广泛存在于多种体液中。其独特的发生和释放过程与机体免疫反应、细胞迁移、细胞分化和肿瘤侵袭等密切相关。近年来相关研究表明HBV感染患者的肝细胞释放出大量EXOs可促进肝炎、肝纤维化和血管生成。该机制是促进乙型病毒性肝炎进展的重要病理生理学过程。由此可知EXOs在HBV传播及相关免疫反应中发挥重要作用。因此, 对EXOs与HBV的深入研究可为乙型病毒性肝炎的诊断治疗及临床药物研发提供新的诊疗思路及科学的理论指导。

**[关键词]** 外泌体; 乙型肝炎; 乙型肝炎病毒; 免疫调节

## Research progress of exosomes in hepatitis B virus transmission and its associated immune response

LI Na<sup>1</sup>, WANG Dan<sup>2</sup>

(1. Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050; 2. Department of Urology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China)

**Abstract** Hepatitis B virus (HBV) infection is a worldwide epidemic and is a group B infectious disease characterized by the destruction of liver cells and inflammation of the liver. Exosomes (EXOs) are small extracellular vesicles with a phospholipid bilayer structure that carry a variety of biologically active substances, including nucleic acids and proteins. They can be secreted and synthesized by various cells and are widely present in a variety of body fluids. Its unique occurrence and release process are closely related to the body's immune response, cell migration, cell differentiation and tumor invasion. Recent studies have shown that the release of large amounts of EXOs from hepatocytes of HBV-infected patients can promote hepatitis, hepatic fibrosis and angiogenesis, which is an important pathobiological process that promotes the progression of hepatitis B. Therefore, it can be seen that EXOs play an important role in the transmission of HBV and related immune responses. For this reason, an

收稿日期 (Date of reception): 2022-07-01

通信作者 (Corresponding author): 王丹, Email: 592209510@qq.com

基金项目 (Foundation item): 内蒙古自治区卫生健康科技计划项目 (202201304)。This work was supported by the Inner Mongolia Autonomous Region Health Science and Technology Program Project, China (202201304).

in-depth study of EXOs and HBV can provide new diagnostic and therapeutic ideas and scientific guidance for the diagnosis and treatment of viral hepatitis B and clinical drug development.

**Keywords** exosomes; hepatitis B; hepatitis B virus; immune regulation

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)是含有折叠式DNA及部分松弛双链环状DNA的含包膜嗜肝病毒,也是目前已知可感染人体最小的DNA病毒之一<sup>[1]</sup>,HBV基因组编码的蛋白在HBV复制、病毒颗粒形成和传播中起关键作用<sup>[2]</sup>。外泌体(exosomes, EXOs)是由树突状细胞、星形胶质细胞、癌细胞、B细胞和T细胞等多种细胞分泌的直径为30~150 nm、密度为1.13~1.19 g/mL的天然脂质膜封闭囊泡,其内含有蛋白质、DNA、mRNA、miRNA和lncRNA等多种活性成分<sup>[3]</sup>。EXOs与机体免疫反应、细胞迁移、细胞分化和肿瘤侵袭等过程相关,并作为一种新型免疫调节载体在病毒免疫学中发挥重要作用。其功能取决于来源的细胞类型<sup>[4]</sup>。近年研究<sup>[5]</sup>表明EXOs可参与HBV感染的传播及相关免疫反应。本文就EXOs与HBV传播及相关免疫反应的研究进展予以综述。

## 1 EXOs在HBV传播中的作用

EXOs和HBV在生物发生及细胞间运输生物活性物质方面的能力相似,EXOs和HBV似乎具有相同的出芽和从细胞释放的机制<sup>[6]</sup>。EXOs起源于内吞途径,涉及细胞质膜的内陷和融合<sup>[7]</sup>。最初,细胞膜包裹细胞表面蛋白和周围环境中的可溶性蛋白内陷后形成早期胞内体(early-sorting endosome, ESE)。在ESE的成熟过程中,细胞质膜选择性包裹细胞内分子再次内陷形成并产生包含腔内囊泡(intraluminal vesicles, ILVs)的细胞内多囊泡体(multivesicular bodies, MVBs),MVBs大部分进入溶酶体后被降解,其余的与细胞膜融合后释放到细胞外成为EXOs<sup>[8]</sup>。既往研究<sup>[9]</sup>证实病毒的生物发生和释放与EXOs相似,并且EXOs是从细胞中释放出来的囊泡。这表明EXOs可能被病毒“挟持”,进行细胞间病毒物质的交换。而这一过程中ILVs和MVBs的产生是EXOs生物发生的必要步骤,并且转运所需的内体分选复合物(endosomal sorting complex required for transport, ESCRT)途径和/或神经酰胺依赖途径在ILVs和MVBs的形成中起关键作用。研究<sup>[6,10]</sup>发现:HBV粒子和核衣壳与ESCRT结合后可帮助它们从感染细胞中排出,并且HBV DNA也可通过神经酰胺依赖途径介导病毒传播。

HBV相关EXOs的研究<sup>[11]</sup>也表明EXOs含有HBV成分,如HBV-RNA、HBV-DNA,甚至HBV-miR-3。Sukriti等<sup>[12]</sup>在从慢性HBV感染者血清分离出的EXOs中发现了HBV DNA。近年来的研究<sup>[13]</sup>表明:含有HBV遗传物质的EXOs可以从受感染的肝细胞释放到相邻的正常细胞,导致病毒传播。EXOs可将包括共价闭环环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)在内的HBV成分转移到正常肝细胞中<sup>[14]</sup>。在慢性病毒性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者体内,EXOs可通过充当免疫系统与HBV颗粒之间的物理屏障,使HBV在体内持久存在,延长HBV的复制及感染时间<sup>[12]</sup>。由此可见,HBV可通过EXOs的出芽、释放、充当免疫屏障、增强HBV复制能力等多个途径实现高效的传播。

## 2 EXOs调节HBV感染相关免疫反应

机体感染HBV后,先天性免疫系统会迅速识别病原体并对其做出反应,各种免疫细胞[单核-巨噬细胞、自然杀伤(nature killer, NK)细胞、T细胞]及细胞因子在这一过程中扮演重要角色。多项研究<sup>[15-16]</sup>表明:HBV相关EXOs通过识别免疫细胞并将生物活性物质传递到细胞内,发挥免疫调节作用。

### 2.1 单核-巨噬细胞

单核-巨噬细胞是人体免疫系统的重要组成部分,在促进和维持适应性免疫中发挥重要作用。巨噬细胞的表面表达丰富的模式相关受体,可直接结合病原体,且随吞噬作用进入溶酶体,在HBV感染后的免疫过程中发挥重要作用。研究<sup>[15]</sup>表明巨噬细胞分泌的EXOs可能通过miRNA-4284和miRNA-1260a抑制HBV复制。慕容容等<sup>[16]</sup>收集能够产生HBV颗粒的HepAD38细胞和普通肝癌细胞HepG2分泌的EXOs对比后发现,与HepG2来源的EXOs相比,人肝癌细胞HepAD38产生的EXOs可以引起巨噬细胞分泌的白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 、单核细胞趋化蛋白-1及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )表达水平明显升高,但对巨噬细胞吞噬功能和活性氧生成量无明显影响,感染HBV的细胞产生的EXOs可能是通过携带高水平的miR-6824-3p,引起巨噬细胞分泌TNF- $\alpha$ 、单核细胞趋化蛋白-1及

IL-1 $\beta$ , 从而起到抗病毒的作用。细胞因子信号传递抑制物(suppressor of cytokine signaling, SOCS)是Janus蛋白酪氨酸激酶/信号转导及转录激活因子(Janus kinase/signal transduction and activator of transcription, JAK/STAT)信号通路的重要负性调节因子之一。Zhao等<sup>[17]</sup>研究表明HBV-miR-3可通过下调SOCS激活JAK/STAT信号通路, 从而增强干扰素(interferon, IFN)的抗病毒作用; 同时可促进巨噬细胞的M1极化并增加IL-6的分泌。

## 2.2 NK细胞

NK细胞是先天性免疫反应中的主要效应细胞群, 其功能障碍可能导致病毒持续存在。在HBV感染者体内, 免疫抑制因子如IL-10和转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )等可抑制NK细胞和树突状细胞产生IFN<sup>[18]</sup>。Yang等<sup>[19]</sup>研究表明: CHB患者血清中的EXOs在TGF- $\beta$ 的帮助下介导HBV转入NK细胞内, 随后HBV相关EXOs致NK细胞增殖及活性减弱, 并且NK细胞介导的细胞毒性、CD107a、IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ 的产生明显低于来自健康志愿者的EXOs培育出的NK细胞, 进一步研究发现, CHB患者体内EXOs显著降低了NK细胞表面激活性受体NKp44的表达, 而上调了抑制性受体NK细胞活化性受体(natural killer group, NKG)2A的表达。Kouwaki等<sup>[20]</sup>使用HBV感染的树鼯动物模型研究表明, HBV感染的肝细胞释放的EXOs含有病毒核酸, 并通过刺激髓样分化因子88(myeloid differentiation primary response protein 88, MyD88)、Toll样受体衔接分子(Toll-interleukin receptor domain-containing adaptor molecule-1, TICAM-1)和线粒体抗病毒信号蛋白(mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS)依赖的途径诱导NK细胞的激活性受体NKG2D配体在巨噬细胞中的表达增加, 进一步诱导NK细胞在HBV感染的早期阶段产生IFN- $\gamma$ 起到抗病毒作用。同时, 在实验中耗竭EXOs时, NKG2D配体的表达显著下降, 表明EXOs对NK细胞的激活具有重要作用。相反, HBV感染肝细胞后, 其EXOs中的免疫调节性miRNA水平增加并转移至巨噬细胞中, 从而抑制了巨噬细胞IL-12p35 mRNA的表达, 以对抗宿主的先天免疫反应。

## 2.3 T细胞

HBV持续感染通常是由于T细胞增殖、细胞因子产物、细胞毒性等一系列HBV特异性免疫反应功能失调导致的。程序性死亡受体1(programmed

death receptor 1, PD-1)是近年发现的具有负性免疫调节作用的B7-CD28受体家族的成员, 表达于活化的CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞、B细胞、NK细胞等免疫细胞表面; 程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)是PD-1的配体, PD-1的生理作用是通过限制T细胞的活化和增殖来保证T细胞的体内平衡<sup>[21]</sup>。CHB患者体内T细胞的消耗和失活可能是由于HBV相关EXOs诱导单核细胞使得PD-L1表达增加所致。HBV感染细胞分泌的EXOs被单核细胞内吞, 并诱导PD-L1的表达, 在活化的T细胞表面表达的PD-L1与PD-1结合后产生抑制信号, 从而抑制T细胞细胞因子的产生和增殖, 抑制免疫应答, 致免疫耐受和正常组织损伤<sup>[22]</sup>。Enomoto等<sup>[23]</sup>通过检测HBV感染患者肝细胞分泌的EXOs, 发现5种EXOs的miRNA(miR-21、miR-192、miR-215、miR-221和miR-222)直接靶向人类IL-21 mRNA的3'UTR中的多个序列, 并且抑制辅助型T细胞2中IL-21的表达, 而IL-21是一种诱导抗病毒免疫的细胞因子, 最终致机体抗病毒能力减弱。

## 2.4 其他细胞因子

NR1H4是核受体超家族的成员, 在人类肝中高度表达。Chen等<sup>[24]</sup>测序分析发现NR1H4在CHB和HBV相关慢加急性肝衰竭(HBV-related acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF)患者的EXOs中上调, 表明EXOs和NR1H4可能参与了CHB和HBV-ACLF患者肝损伤的病理生理过程。HBV相关EXOs不仅会导致免疫细胞功能障碍, 也可抵抗抗病毒物质的作用。乙型肝炎表面抗体(hepatitis B surface antibody, HBsAb)是在暴露的抗原决定簇的刺激下产生的特异性保护性抗体, 可中和血清中的乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg), 抑制HBV传播<sup>[25]</sup>。有研究<sup>[10]</sup>表明: 在乙型肝炎核心抗原(hepatitis B core antigen, HBcAg)<sup>+</sup>CD81<sup>+</sup>EXOs存在的情况下, HBsAb对HBV DNA的保护作用明显降低。由此可见, CD81<sup>+</sup>EXOs与HBV的免疫逃逸有关。HBV-miR-3是一种HBV编码的miRNA, 具有抗HBV作用, 该分子存在于HBV感染的肝细胞和CHB患者的血清EXOs中。HBV-miR-3在乙肝患者外周血EXOs中高表达, 可特异性降低乙肝病毒核心蛋白表达、前基因组RNA水平和HBV复制中间体生成, 从而抑制HBV病毒颗粒的产生<sup>[26]</sup>。

## 3 EXOs在HBV感染治疗中的应用

各国指南均指出CHB患者的治疗关键是进行

及时有效的抗病毒治疗。IFN及核苷(酸)类似物是目前临床上常用的抗病毒药物。Yao等<sup>[27]</sup>研究发现来自IFN- $\alpha$ 处理细胞的EXOs表现出有效的抗病毒活性,并可恢复受损肝细胞的抗病毒反应。Wu等<sup>[28]</sup>通过miRNA测序法分析了EXOs miRNAs的表达谱,经由聚乙二醇干扰素(polyethylene glycol interferon, PEG-IFN)- $\alpha$ 治疗的患者,特别是应答者的EXOs以及经过IFN- $\alpha$ 治疗患者的THP-1巨噬细胞的上清液表现出抗HBV活性,即可抑制HBsAg、乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)、HBV DNA和HBV相关细胞系中的cccDNA水平;PEG-IFN- $\alpha$ 可上调EXOs hesa-miR-193a-5p、hesa-miR-25-5p和hesa-miR-574-5p水平,抑制HBV的复制和转录,并且hesa-miR-574-5p通过与HBV基因组序列的2750-2757位点结合从而降低前基因组RNA和聚合酶mRNA水平。而吴文煜<sup>[29]</sup>的研究表明:HBV感染患者使用IFN治疗后,巨噬细胞的EXOs能携带以miR-574-5p为主的miRNA进入HBV感染的肝细胞内,与HBV前基因组RNA结合发挥抑制HBV转录和复制的作用。这些机制的发现为CHB的治疗提供了新的思路。而Hu等<sup>[30]</sup>对120例接受PEG-IFN治疗(48周)的初治HBeAg阳性CHB患者,采用二代测序的方法来筛选与PEG-IFN治疗结果相关的血清EXOs的miRNA,并使用实时荧光定量PCR法对其进行验证。最终在120例入组的患者中,33例患者(27.5%)实现HBeAg血清学转换,且结果显示EXOs miR-194-5p和miR-22-3p可作为HBeAg血清学转化的独立预测因子。血清EXOs miR-194-5p和miR-22-3p可作为预测接受PEG-IFN治疗的CHB患者HBeAg血清学转化的新型生物标志物,可用来评估IFN治疗CHB患者的疗效。

核苷(酸)类似物可抑制HBV复制,但无法帮助免疫系统实施针对HBV的免疫应答作用<sup>[31]</sup>。Liu等<sup>[32]</sup>研究了来自口服富马酸丙酚替诺福韦(tenofovir alafenamide fumarate, TAF)CHB患者的血清EXOs、TAF(EXO-serum)及TAF治疗患者的巨噬细胞血清EXOs[EXO-巨噬细胞(TAF)]的抗病毒作用。经RNA测序分析发现,HOTTIP、KRASP1H19等lncRNA在Exo-serum中高表达,其中以HOTTIP表达最明显。同样,在EXO-巨噬细胞(TAF)中lncRNA HOTTIP的表达水平也有所提高。EXO-serum和EXO-巨噬细胞(TAF)均可被从肝细胞HepAD38摄取并表现出有效的抗病毒活性,最终也表现为HBsAg、HBeAg、HBV DNA和cccDNA显著降低,EXO-serum的抗病毒作用比单独的TAF治

疗更有效。EXOs lncRNA HOTTIP可能是HBV感染的关键调节因子。这项研究提供了对TAF诱导的抗病毒作用的分子机制的新认识。在先前的研究<sup>[33]</sup>表明lncRNA HOTTIP在HBV痊愈患者的血浆中上调,这表明lncRNA HOTTIP可能作为HBV感染患者的预后标志物。近年来,越来越多的证据揭示了lncRNA在抗HBV感染反应中的关键作用。故EXOs亦可用于CHB的抗病毒治疗及预后评估。EXOs可被认为是受体细胞外源性物质,并在细胞之间传递信息。EXOs的生物特性表明可以利用EXOs针对HBV治疗。成簇的规律间隔的短回文重复序列(clustered regularly interspaced short palindromic repeats/Cas9, CRISPR/Cas9)系统是目前常用的基因组编辑技术,经人为改造后,可对真核细胞基因组实现高度灵活且特异的编辑<sup>[34]</sup>。研究<sup>[35]</sup>结果表明CRISPR/Cas9在抑制HBV复制、清除cccDNA等方面具备极大的潜力。Kostyushev等<sup>[36]</sup>研究发现,在CHB患者体内通过CRISPR/Cas9系统调控的细胞中分离出的EXOs含有功能性单链引导RNA和Cas9蛋白。这些物质可以转移到周围的细胞中,进一步导致细胞内HBV基因组的破坏。尽管缺乏临床证据,但这些实验为乙肝的预防,抗病毒治疗提供了新思路。除此之外Wang等<sup>[37]</sup>搜集55例CHB患者、49例HBV携带患者及46例健康者的血清EXOs,通过分析其血清EXOs miRNA发现,HBV感染患者血清EXOs miRNA-1246、miRNA-150-5p、miRNA-5787和miRNA-8069显著下调。这4种miRNA被用于HBV感染后血清EXOs miRNA的新标志物,对4种miRNA进行联合检测可提高诊断率。这说明除了临床治疗及预后评估,EXOs也可作为CHB患者进行诊断的新手段。

#### 4 结语

EXOs作为一种细胞外囊泡在细胞间传递信息,影响着HBV感染发病的进程<sup>[38]</sup>。本文综述了部分EXOs在HBV感染发病机制中的作用,并阐述了其在调控HBV感染中的潜在应用价值。然而,本文未对HBV进入EXOs的具体机制进行阐明,且未能探究不同EXOs在HBV中传播及免疫反应中的作用。目前,对于EXOs在CHB患者中的应用尚停留于基础实验中,未能很好的与临床相结合。相信随着研究的深入,EXOs将会在HBV感染的预后评估、诊断、治疗等方面具有广阔的临床应用前景。

## 参考文献

1. 陆东芳, 吴爱华. 乙肝病毒垂直传播机制研究进展[J]. 山东医药, 2021, 61(18): 102-105.  
LU Dongfang, WU Aihua. Research progress on the mechanism of vertical transmission of hepatitis B virus[J]. Shandong Medical Journal, 2021, 61(18): 102-105.
2. Jiang B, Hildt E. Intracellular trafficking of HBV particles[J]. Cells, 2020, 9(9): 2023.
3. Jiao Y, Xu P, Shi H, et al. Advances on liver cell-derived exosomes in liver diseases[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(1): 15-26.
4. Shen M, Shen Y, Fan X, et al. Roles of macrophages and exosomes in liver diseases[J]. Front Med (Lausanne), 2020, 7: 583691.
5. Wang C, Liu J, Yan Y, et al. Role of exosomes in chronic liver disease development and their potential clinical applications[J]. J Immunol Res, 2022, 2022: 1695802.
6. Shi Y, Du L, Lv D, et al. Emerging role and therapeutic application of exosome in hepatitis virus infection and associated diseases[J]. J Gastroenterol, 2021, 56(4): 336-349.
7. Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. Science, 2020, 367(6478): eaau6977.
8. Cui X, Zhu L, Zhai R, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: a promising vector in treatment for diabetes and its microvascular complications[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(5): 3942-3953.
9. Saad MH, Badierah R, Redwan EM, et al. A comprehensive insight into the role of exosomes in viral infection: dual faces bearing different functions[J]. Pharmaceutics, 2021, 13(9): 1405.
10. Sanada T, Hirata Y, Naito Y, et al. Transmission of HBV DNA mediated by ceramide-triggered extracellular vesicles[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2017, 3(2): 272-283.
11. Wang X, Wei Z, Cheng B, et al. Endoplasmic reticulum stress promotes HBV production by enhancing use of the autophagosome/multivesicular body axis[J]. Hepatology, 2022, 75(2): 438-454.
12. Sukriti S, Choudhary MC, Maras JS, et al. Extracellular vesicles from hepatitis B patients serve as reservoir of hepatitis B virus DNA[J]. J Viral Hepat, 2019, 26(1): 211-214.
13. Ding J, Wang J, Chen J. Exosomes as therapeutic vehicles in liver diseases[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(8): 735.
14. Liu DX, Li PP, Guo JP, et al. Exosomes derived from HBV-associated liver cancer promote chemoresistance by upregulating chaperone-mediated autophagy[J]. Oncol Lett, 2019, 17(1): 323-331.
15. 杨帆. 慢性乙型肝炎患者巨噬细胞外泌体抑制HBV复制及相关机制的研究[D]. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2018: 54.  
YANG Fan. Study on the inhibition of HBV replication by macrophage exosomes in patients with chronic hepatitis B and related mechanisms[D]. Bengbu: Bengbu Medical College, 2018: 54.
16. 慕容容, 李爽, 叶海艳, 等. HBV诱导生成的外泌体对巨噬细胞表型和功能的影响[J]. 中国输血杂志, 2022, 35(5): 488-493.  
MU Rongrong, LI Shuang, YE Haiyan, et al. Effects of HBV-induced exosomes on macrophage phenotype and function[J]. Chinese Journal of Blood Transfusion, 2022, 35(5): 488-493.
17. Zhao X, Sun L, Mu T, et al. An HBV-encoded miRNA activates innate immunity to restrict HBV replication[J]. J Mol Cell Biol, 2020, 12(4): 263-276.
18. Li TY, Yang Y, Zhou G, et al. Immune suppression in chronic hepatitis B infection associated liver disease: a review[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(27): 3527-3537.
19. Yang Y, Han Q, Hou Z, et al. Exosomes mediate hepatitis B virus (HBV) transmission and NK-cell dysfunction[J]. Cell Mol Immunol, 2017, 14(5): 465-475.
20. Kouwaki T, Fukushima Y, Daito T, et al. Extracellular vesicles including exosomes regulate innate immune responses to hepatitis B virus infection[J]. Front Immunol, 2016, 7: 335.
21. Singh V, Khurana A, Allawadhi P, et al. Emerging role of PD-1/PD-L1 inhibitors in chronic liver diseases[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 790963.
22. Kakizaki M, Yamamoto Y, Yabuta S, et al. The immunological function of extracellular vesicles in hepatitis B virus-infected hepatocytes[J]. PLoS One, 2018, 13(12): e0205886.
23. Enomoto Y, Takagi R, Naito Y, et al. Identification of the novel 3' UTR sequences of human IL-21 mRNA as potential targets of miRNAs[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 7780.
24. Chen J, Xu Q, Zhang Y, et al. RNA profiling analysis of the serum exosomes derived from patients with chronic hepatitis and acute-on-chronic liver failure caused by HBV[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 1528.
25. Jiang X, Chang L, Yan Y, et al. Paradoxical HBsAg and anti-HBs coexistence among chronic HBV infections: causes and consequences[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(4): 1125-1137.
26. Yang X, Li H, Sun H, et al. Hepatitis B virus-encoded microRNA controls viral replication[J]. J Virol, 2017, 91(10): e01919-16.
27. Yao Z, Jia X, Megger DA, et al. Label-free proteomic analysis of exosomes secreted from THP-1-derived macrophages treated with IFN- $\alpha$  identifies antiviral proteins enriched in exosomes[J]. J Proteome Res, 2019, 18(3): 855-864.
28. Wu W, Wu D, Yan W, et al. Interferon-induced macrophage-derived exosomes mediate antiviral activity against hepatitis B virus through miR-574-5p[J]. J Infect Dis, 2021, 223(4): 686-698.
29. 吴文煜. 干扰素作用下巨噬细胞外泌体内miR-574-5p抑制肝细胞HBV复制作用机制的研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2020.  
WU Wenyu. Study on the mechanism of miR-574-5p inhibition of HBV replication in hepatocytes by macrophage exocytosis under the effect of interferon[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and

- Technology, 2020.
30. Hu Q, Wang Q, Zhang Y, et al. Baseline serum exosome-derived miRNAs predict HBeAg seroconversion in chronic hepatitis B patients treated with peginterferon[J]. *J Med Virol*, 2021, 93(8): 4939-4948.
  31. Fanning GC, Zoulim F, Hou J, et al. Author correction: therapeutic strategies for hepatitis B virus infection: towards a cure[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(4): 291.
  32. Liu QM, He YY, Liu LL, et al. Exosomal lncRNA HOTTIP mediates antiviral effect of tenofovir alafenamide (TAF) on HBV infection[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 5489-5500.
  33. Yilmaz Susluer S, Kayabasi C, Ozmen Yelken B, et al. Analysis of long non-coding RNA (lncRNA) expression in hepatitis B patients[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2018, 18(2): 150-161.
  34. Horodecka K, Döchler M. CRISPR/Cas9: principle, applications, and delivery through extracellular vesicles[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 6072.
  35. Noor S, Rasul A, Iqbal MS, et al. Inhibition of hepatitis B virus with the help of CRISPR/Cas9 technology[J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2020, 30(3): 273-278.
  36. Kostyushev D, Brezgin S, Kostyusheva A, et al. Orthologous CRISPR/Cas9 systems for specific and efficient degradation of covalently closed circular DNA of hepatitis B virus[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(9): 1779-1794.
  37. Wang D, Huang T, Ren T, et al. Identification of blood exosomal miRNA-1246, miRNA-150-5p, miRNA-5787 and miRNA-8069 as sensitive biomarkers for hepatitis B virus infection[J]. *Clin Lab*, 2022. doi: 10.7754/Clin.Lab.2021.210415.
  38. Zhang T, Yang Z, Kusumanchi P, et al. Critical role of microRNA-21 in the pathogenesis of liver diseases[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 7.

**本文引用:** 李娜, 王丹. 外泌体在乙肝病毒传播及其相关免疫反应中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(11): 2837-2842. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.11.036

**Cite this article as:** LI Na, WANG Dan. Research progress of exosomes in hepatitis B virus transmission and its associated immune response[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(11): 2837-2842. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.11.036