

外泌体及其在炎症性肠病诊疗中的研究进展

李晓莹¹, 董小庆¹, 马晓芃^{1,2}

(1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海 200437; 2. 上海市针灸经络研究所, 上海 200030)

摘要: 外泌体是一种常见的膜结合的纳米级囊泡(直径 30~150 nm), 包含多种生物分子, 如脂质、蛋白质、核酸等物质。外泌体通过胞吐作用从细胞中衍生出来, 被靶细胞摄取, 并可以在局部或远处的细胞之间传递生物信号。近年来研究表明, 外泌体可通过免疫介导、屏障功能等多种途径影响炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)进程。该文综述了外泌体的产生、基本组成和功能, 总结了不同成分和不同来源的外泌体在 IBD 中的诊断价值和治疗潜力, 以及在疾病治疗中作为递送载体的新兴作用。

关键词: 外泌体; 炎症性肠病; 诊断; 治疗; 递送载体

中图分类号: R574.4

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2023)01-0060-07

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 是一种胃肠道的慢性、特发性、复发性疾病。流行病学统计表明, IBD 在亚太地区的发病率为 1.5/10 万^[1], 并且持续升高, 导致患者生活质量下降及医疗负担加重^[2]。IBD 发病机制尚不明确, 且传统治疗策略依赖于频繁服用高剂量的药物来减轻炎症, 包括抗生素、非甾体类抗炎药、生物制剂和免疫调节剂等^[3]。尽管有多种药物可以减少疾病活动性, 但它们都存在局限性和潜在的并发症。因此, 亟待寻找更为有效、安全的诊疗方法。

外泌体是一种起源于细胞内吞作用的纳米级细胞外脂质双囊泡, 直径 30~150 nm。随着对外泌体研究的逐渐深入, 发现外泌体在 IBD 病理发展过程中发挥重要作用, 外泌体可调节免疫细胞、肠道菌群、肠黏膜屏障等来修复损伤, 恢复黏膜功能, 纠正免疫失调进而减轻 IBD 的炎症表现。同时, 部分外泌体中的生物标志物还可为 IBD 的诊断提供帮助, 有望成为 IBD 诊断和治疗的候选靶标。本文将对外泌体的生物学特性, 及不同来源的外泌体在 IBD 中的诊疗作用进行总结, 并讨论外

泌体作为递送载体的潜在价值。

1 外泌体的基本特性

1.1 外泌体的来源 早在 20 世纪 80 年代, 外泌体被描述为由网织红细胞分泌的起源于内泌体的小泡, 这种由胞内囊泡形成并通过胞吐作用释放的小囊泡首次被称为外泌体(exosome)。真核细胞的细胞膜周期性地吞没少量细胞内液, 形成小的胞内体, 称为核内体(endosome), 随后成熟并发展为晚期核内体, 通过核内体膜以出芽方式形成多囊泡复合体(multivesicular bodies, MVB), 而后随机吞噬部分胞质内容物, 通过质膜融合, 局部内陷以胞吐方式释放^[4]。外泌体可由多种细胞分泌, 包括 B 细胞、T 细胞、巨噬细胞、DC、间充质干细胞、上皮细胞、胶质细胞、内皮细胞以及癌细胞^[5], 广泛存在于血浆、尿液、唾液、脑脊液、腹水和乳汁中^[6]。

1.2 外泌体的基本组成 外泌体包含蛋白质、核酸、脂质等多种分子。蛋白质组学研究表明, 外泌体富含丰富的蛋白质, 如 Rab 蛋白、膜联蛋白(annexin)、与膜融合及转运密切相关的脂筏结构蛋白(flotillin)、主要参与细胞靶向和黏附的四跨膜蛋白超家族和整合素(如 CD63、CD9、CD81 和 CD82)。外泌体中还包括了多种 RNA。2007 年, Valadi 等^[7]的研究中首次发现来自肥大细胞的外泌体含有 mRNA 和 miRNA。到目前为止, 外泌体 RNA 数据库报告了 18 333 个 mRNA, 58 330 个环状 RNA(circRNA)和 15 501 个长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA), 并发现这些被包裹在外泌体中

收稿日期: 2021-03-27

基金项目: 国家自然科学基金(81674073, 82104985); 上海市自然科学基金项目(20ZR1453000)

作者简介: 李晓莹(1993—), 女, 硕士生, 主要从事炎症性肠病与免疫调节研究

通信作者: 马晓芃(E-mail: pengpengma@163.com)

的 RNA 在肿瘤形成和发展中发挥了重要作用^[8]。除蛋白质和核酸外,外泌体因具有膜结构而富含相关的脂质。外泌体所含鞘磷脂、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、神经酰胺和胆固醇的比例都较其来源细胞高,而外泌体所含磷脂酰胆碱比例较来源细胞低,这可能与外泌体膜结构的稳定性密切相关^[9]。

2 外泌体的组分参与调节 IBD

2.1 外泌体蛋白 研究表明,外泌体富含的多种蛋白质尤其是金属硫蛋白 2 参与巨噬细胞由 M1 型向 M2 型极化,释放抗炎因子并维持肠道完整性,从而减轻结肠炎的严重程度^[10]。这一发现提示外泌体蛋白对巨噬细胞的调节与 IBD 发病机制相联系。外泌体蛋白还可直接参与调节细胞因子从而有效抑制 IBD 进程。研究表明,巴西钩虫产生的外泌体包含 81 种蛋白质,包括四跨膜蛋白、热休克蛋白等常见外泌体蛋白,将其单次腹腔注射小鼠体内后,三硝基苯磺酸(trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)诱导的结肠炎得到缓解,与结肠炎病理相关的关键细胞因子,如 IL-6、IL-1 β 、IFN- γ 等被显著抑制,同时检测到抗炎因子 IL-10 的高表达^[11]。

2.2 外泌体核酸 Liu 等^[12]研究 lncRNA 核旁斑组装转录本 1(nuclear paraspeckle assembly transcript 1, NEAT1)和 IBD 的关系,发现 NEAT1 在右旋糖酐硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的小鼠结肠炎血清外泌体中表达较高,且结肠组织的通透性增加,而抑制 NEAT1 则增强了肠上皮屏障的完整性,并促进巨噬细胞 M1 型向 M2 型转化。该研究提示 NEAT1 通过外泌体介导调节肠上皮屏障进而影响 IBD 的严重程度。

越来越多的证据表明,外泌体中 miRNA 参与调节 IBD 的发生、发展^[13-14]。Wang 等^[15]研究表明,miR-223 在 IBD 中表达水平上调,并发现其通过 IL-23 途径靶向抑制紧密连接蛋白 8(claudin 8, CLDN8),而 CLDN8 则是维持正常肠道屏障的关键蛋白。此外,有研究发现,来源于肥大细胞的外泌体中的 miR-223 抑制了 CLDN8 的表达,导致紧密连接蛋白减少,增加了肠道的通透性,从而损伤肠黏膜屏障功能^[16]。Bakirtzi 等^[17]研究发现,神经肽 P 物质可以调节结肠上皮细胞外泌体的产生,并且通过外泌体中的 miR-21 促进结肠上皮细胞的增殖和迁移。新兴的研究已经确认淋巴管生成是慢性肠道炎症的标志性特征。来源于脂肪干细胞

的外泌体中的 miR-132 可以通过直接靶向 Smad7 并激活 TGF- β /Smad 信号转导来促进淋巴管生成反应^[18]。这些发现表明,外泌体 miRNA 在调节 IBD 发展过程中具有关键性作用,为 IBD 发病机制研究提供了重要思路。

2.3 外泌体脂质 脂质是外泌体膜不可或缺的重要成分,在外泌体的形成和发展中起着重要作用^[19]。有研究表明,在结肠炎小鼠发展过程中,由鞘磷脂和胆固醇富集而形成的特殊膜结构脂质筏的破坏发生在肠道通透性增加之前,可能成为 IBD 肠道屏障功能受损的原因之一^[20]。同时还有研究表明,胆固醇可以通过下调细胞凋亡信号通路的关键蛋白,从而改善小鼠实验性结肠炎^[21]。但外泌体的脂质成分是否参与其中发挥作用尚未得到深入研究。来源于葡萄的类外泌体样囊泡中的脂质成分在诱导肠道干细胞中发挥重要作用,并且是靶向到肠道干细胞所必需的成分,其中大部分为磷脂酸(占 53.17%)和磷脂酰乙醇胺(占 26.09%)^[22]。目前,外泌体脂质的研究并未受到足够重视,仍需深入研究其在疾病发生、发展中的潜在机制。

3 外泌体在 IBD 中的潜在诊断作用

外泌体作为细胞分泌外排的一类囊泡结构物质,其携带的内容物会随着细胞生理状态的改变而在数量和种类上发生变化^[23]。因而在 IBD 的发生、发展过程中,外泌体可作为疾病状态判断的标志物。IBD 目前尚没有确切的临床诊断金标准,通过结肠镜侵入性检查会增加患者痛苦,基于减轻痛苦和精确诊断的角度,亟需探寻更有效的生物标志物。

血清外泌体参与细胞间通讯,并通过调节巨噬细胞活性介导免疫应答。在 Wong 等^[24]的研究中,对比 DSS 诱导的急性结肠炎小鼠与正常小鼠的血清外泌体发现,有 56 种蛋白质存在差异表达,这些蛋白质大多是参与补体和凝血级联的急性期蛋白和免疫球蛋白;在急性结肠炎中,血清外泌体可以通过激活 MAPK 信号而触发巨噬细胞的促炎反应,血清外泌体可能在 IBD 诊断中具有重大潜力。

肠上皮损伤和黏膜炎症是 IBD 患者的病理诊断特征。损伤后的上皮修复是维持肠道屏障功能的一个重要过程^[25]。膜连蛋白 A1(annexin A1, ANXA1)在黏膜损伤的愈合过程中发挥着重要作用,研究证实其在炎症反应中过度表达^[26]。Leoni 等^[27]研究发现,ANXA1 是肠上皮细胞来源的外泌

体的重要组成部分, IBD 患者和健康人血清外泌体相比, ANXA1 显著增加。这项研究表明, 含有 ANXA1 的外泌体可能作为肠黏膜炎症的潜在生物标志物。

Heng 等^[28]在研究中对 IBD 患者唾液外泌体中蛋白质和基因进行检测, 发现蛋白酶体亚单位 7 型 (proteasome subunit alpha type 7, PSMA7) 在 IBD 患者与健康受试者之间出现显著差异, 在 CD 和 UC 患者中表达水平显著升高, 且与炎症相关, 提示唾液外泌体 PSMA7 有望成为 IBD 诊断的潜在生物标志物。

4 外泌体在 IBD 中的治疗潜力

4.1 DC 来源的外泌体 DC 是体内细胞免疫的重要 APC, 既能启动免疫应答, 又能诱导免疫耐受, 是炎症反应过程的关键参与者^[29]。DC 衍生的外泌体 (dendritic cell-derived exosome, DEX) 近年来已成为研究热点。研究发现, DEX 被认为是由 DC 分泌的有益物质, 可以产生免疫刺激作用^[30]。Yang 等^[31]研究发现, IL-10 处理过的 DEX 可以抑制结肠组织中的 IL-2、IFN- γ 、TNF- α 的表达, 从而减轻 TNBS 诱导的小鼠结肠炎, 并且结肠组织中 IL-10 表达出现显著上调, 结肠固有层中 Treg 表达明显升高。此外, Cai 等^[32]的研究发现, TGF- β 1 基因修饰的 DC 的免疫抑制外泌体 (TGF- β 1-exosome, TGF- β 1-EXO) 通过诱导 Treg 有效抑制 DSS 诱导的结肠炎小鼠的发展, TGF- β 1-EXO 还抑制了结肠组织中的 IL-17 和 IL-6 表达。有研究表明, 寄生虫对小鼠结肠炎有一定的治疗作用, 寄生虫疗法已经引起了人们的广泛关注。但是这种疗法具有潜在的有害性, Wang 等^[33]在实验中用日本血吸虫可溶性卵抗原 (soluble egg antigen, SEA) 处理过的 DEX 对 DSS 诱导的小鼠结肠炎进行治疗, 结果表明经 SEA 处理过的 DEX 有效地减轻了小鼠急性结肠炎的严重程度。

4.2 肠上皮细胞来源的外泌体 肠上皮细胞在维持肠道稳态中起着至关重要的作用, IBD 出现肠上皮屏障的损伤, 会进一步导致肠黏膜的反复受损和修复^[34]。因此, 维持肠上皮屏障的功能对预防和治疗肠道疾病尤其是 IBD 十分重要。最早在十多年前就发现肠上皮细胞有从基底外侧和顶端释放外泌体的能力。一方面, 肠上皮细胞衍生的外泌体可以增强抗原呈递能力。来自肠上皮细胞的外泌体检

测出大量抗原呈递分子 (MHC I 类, MHC II 类), 四跨膜蛋白分子 (CD63、CD26、CD9、CD81、CD82) 以及对肠上皮细胞高度特异的 A33 抗原^[35]。另一方面, 肠上皮细胞衍生的外泌体在维持肠道屏障功能, 促进上皮修复方面有显著作用。在 Leo-ni^[27]的研究中发现, 内源性 ANXA1 被肠上皮细胞衍生的外泌体释放, 与肠上皮细胞表面表达的 FPR 结合, 从而促进炎症的消退和上皮屏障的修复, 在一定程度上减轻了 IBD 产生的黏膜损伤。

4.3 间充质干细胞来源的外泌体 间充质干细胞是一种多能性干细胞, 具有多向分化潜能, 有良好的免疫调节功能。但由于间充质干细胞在治疗中的不稳定性, 由其衍生的外泌体在治疗 IBD 中表现出了巨大的潜力^[36]。间充质干细胞衍生的外泌体在肠道受损细胞间信息传递过程中发挥重要作用, 可参与调节肠道炎症和损伤修复。Yang 等^[37]研究发现, 通过静脉注射来自骨髓间充质干细胞的细胞外泌体可减轻 TNBS 诱导的大鼠结肠炎症, 显著降低了 NF- κ B p65、TNF- α 、诱导型一氧化氮合成酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 和 COX-2 的 mRNA 和蛋白表达, 抗炎因子 IL-10 出现增加趋势, 表明骨髓间充质干细胞的细胞外泌体在下调促炎性介质的同时上调抗炎性介质, 并且骨髓间充质干细胞的细胞外泌体抑制了氧化应激并增强结肠抗氧化防御的能力, 还通过减少结肠炎大鼠中 Caspase-3、Caspase-8 和 Caspase-9 的裂解使凋亡受到抑制。而 Liu 等^[10]的研究证明了骨髓间充质干细胞的细胞外泌体还可以通过极化 M2b 巨噬细胞来减轻黏膜炎症。Mao 等^[38]研究人脐带间充质干细胞来源的外泌体对 IBD 的影响, 发现在小鼠结肠组织和脾脏中 IL-10 的表达增加, 而 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、iNOS 和 IL-7 的表达减少。人脐带间充质干细胞来源的外泌体对 DSS 诱导的 IBD 具有改善作用, 并可能通过调节巨噬细胞中 IL-7 的表达发挥作用。Wu 等^[39]研究发现, 人脐带间充质干细胞来源的外泌体在干预 IBD 小鼠时, 通过调节泛素化, 下调 NEDD8 激活酶 E1 (NAE1)、泛素结合酶 E2M (UBE2M) 和泛素样修饰物激活酶 3 (Uba3) 的基因表达水平, 抑制 NF- κ B 和 mTOR 活化, 从而减轻小鼠结肠炎严重程度。为了避免使用 FBS 的间充质干细胞制备外泌体带来的人畜共患病及异种来源带来的风险, Ma 等^[40]首次使用无血清、无异种且化学成分确定的特定培养基制备外泌体, 发现

间充质干细胞来源的外泌体降低了促炎性细胞因子 IFN- γ 、TNF- α 和 IL-1 β 的表达,并增加抗炎细胞因子 TGF- β 1 和 IL-10 的分泌,减轻了小鼠结肠炎症状。间充质干细胞来源的外泌体作为炎症反应的关键调节剂为 IBD 的治疗提供了新的思路,有望成为 IBD 治疗的最佳候选治疗剂。

4.4 其他宿主来源的外泌体 髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)被认为是一种不成熟的髓样细胞群,在肿瘤、炎症及病原体感染的情况下积累,能够抑制免疫反应^[41]。粒细胞 MDSC 衍生的外泌体通过抑制 Th1 增殖并促进 Treg 扩增从而减弱 DSS 诱导的结肠炎^[42]。M2b 型巨噬细胞衍生的外泌体在治疗 DSS 诱导的小鼠结肠炎中,可提高 Treg 的数量以及 IL-4 表达水平,从而减轻小鼠结肠炎的严重程度^[43]。

4.5 非宿主来源的外泌体 近来,天然存在的免疫抑制性外泌体在 IBD 中的治疗潜力引起了人们广泛的关注。研究表明,一些植物和食物与小鼠肠道宿主细胞之间通过可食用的外泌体样纳米颗粒介导通讯^[44]。Ju 等^[22]发现,葡萄中含有的外泌体样纳米颗粒可以穿过肠道黏液屏障,被小鼠肠道干细胞吸收,介导肠道组织重塑从而减轻 DSS 诱导的小鼠结肠炎。据报道,牛奶中含有的外泌体可通过被人巨噬细胞摄取来发挥作用^[45]。牛奶外泌体及其内容物 miRNA 还可以影响人类肠道健康,Wu 等^[46]研究证明,牛奶外泌体及 miRNA 的缺失会加重小鼠 IBD 严重程度,但其对炎症影响的潜在机制仍不清楚。植物姜黄衍生的纳米颗粒可通过抑制 NF- κ B 途径改善结肠炎并促进肠损伤修复^[47]。肠道寄生虫钩虫来源的外泌体被证实可以抑制小鼠结肠组织中相关促炎因子(IL-6、IL-1 β 、IFN- γ 和 IL-17a)表达,并且检测到高水平的抗炎细胞因子 IL-10,在预防小鼠诱导性结肠炎方面起了重要作用^[11]。

5 外泌体作为新型药物递送载体治疗 IBD

外泌体成为近年来临床中最吸引人的囊泡,被视为具有多种优势的新型治疗剂。外泌体除了可以直接作为免疫调节介质外,因其体积小,稳定性好,生物活性高和特异性靶向,还可作为一种新颖的治疗途径——天然的递送系统^[48]。一些传统的递送系统在到达结肠之前,会在整个胃肠道中不断释放药物,从而降低了药物的利用率并增加了全身

性不良反应的可能性^[49]。这些缺陷致使外泌体作为新型药物递送载体显现出极大的优势。研究发现,载有药物的外泌体的疗效明显高于外泌体本身^[50]。哺乳动物细胞和食物来源的外泌体作为天然存在的纳米级细胞外囊泡,其独特的脂质双分子层结构和特定表面蛋白,在治疗中显示出高选择性归巢能力及特异的靶向性,并因此成为一种新兴的靶向结肠药物递送载体的理想纳米颗粒。葡萄中含有的外泌体样纳米颗粒具有固有的生物相容性和生物降解性优势,可以用作口服递送载体^[22]。姜黄素是一种具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化作用的天然多酚类物质,由于其疏水性而在生物利用度和临床疗效上效果不佳。Sun 等^[51]将姜黄素装载在外泌体上可增加其溶解度和稳定性,从而抑制了促炎因子 IL-6 和 TNF- α 的产生,增强了姜黄素的抗炎能力。因此,将外泌体作为递送载体比其他运载系统具有显著优势,可以克服合成纳米颗粒潜在的毒性和有限的灵活性等常见问题。

6 结语

随着近年来研究的不断深入,外泌体已被证明参与各种细胞间的信息交流,外泌体可以调节基因表达和细胞功能,在炎症和免疫反应等过程中发挥重要作用。许多研究和大量临床数据证实了外泌体在 IBD 发生、发展中的显著作用,但目前仍未得到充分研究,因而未来存在很大的挑战。

目前,将外泌体作为生物标志物,用来诊断炎症性疾病,相较其他方法具有更高的特异度和灵敏度,在治疗中也显示出巨大的优势,因而具有较大的应用前景^[52]。外泌体在 IBD 诊断中应用的一个障碍是外泌体 RNA 和蛋白质在诊断肠道炎症相关疾病中的灵敏度和特异度之间的差异。因此,寻找更为可靠和特异性高的外泌体 RNA 和蛋白质有助于外泌体在 IBD 诊断中的广泛应用。外泌体可通过差速离心、蔗糖密度梯度离心、磁珠分选、纳米膜浓缩器等多种方法来分离纯化^[53],但是仍然存在很多局限性。首先,外泌体的分离是复杂且昂贵的,当发现新的外泌体可作为潜在的生物标志物时,分离成本及时间将会限制其临床应用。其次,由于外泌体中蛋白质、miRNA、lncRNA 和环状 RNA 含量不同,对疾病作用机制不同,所以准确辨别其起作用的成分十分困难。最后,如何快速获得高纯度的外泌体仍然亟待解决。

作为一种新兴纳米级别的递送载体,外泌体在疾病发病机制、诊断及治疗方面都提供了新的选择。但是要建立一个基于外泌体的药物递送系统,仍然面临一些挑战。目前外泌体和靶向细胞之间的相互作用的具体机制仍未阐明,外泌体如何高选择性地作用于靶细胞仍然是靶向治疗的挑战。此外,外泌体的大规模生产方式,负载效率和稳定性仍需要继续开发,以充分利用外泌体的药物传递潜力。当前外泌体的研究成果已逐渐应用到临床,但是其临床使用剂量的安全性仍有必要进一步验证以期达到更好的效果。

参考文献

- [1] Ng SC, Kaplan GG, Tang W, *et al.* Population density and risk of inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in 13 countries or regions in Asia-Pacific[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(1): 107-115.
- [2] Baghaei K, Tokhanbigli S, Asadzadeh H, *et al.* Exosomes as a novel cell-free therapeutic approach in gastrointestinal diseases[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 9910-9926.
- [3] Hvas CL, Bendix M, Dige A, *et al.* Current, experimental, and future treatments in inflammatory bowel disease: a clinical review[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2018, 40(6): 446-460.
- [4] He C, Zheng S, Luo Y, *et al.* Exosome theranostics: biology and translational medicine[J]. *Theranostics*, 2018, 8(1): 237-255.
- [5] Lin J, Li J, Huang B, *et al.* Exosomes: novel biomarkers for clinical diagnosis[J]. *Scientific World Journal*, 2015, 2015: 657086.
- [6] Whitford W, Guterstam P. Exosome manufacturing status [J]. *Future Med Chem*, 2019, 11(10): 1225-1236.
- [7] Valadi H, Ekström K, Bossios A, *et al.* Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells[J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(6): 654-659.
- [8] Li S, Li Y, Chen B, *et al.* exoRBase: a database of circRNA, lncRNA and mRNA in human blood exosomes[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(d1): D106-D112.
- [9] Record M, Carayon K, Poirot M, *et al.* Exosomes as new vesicular lipid transporters involved in cell-cell communication and various pathophysiologicals [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1841(1): 108-120.
- [10] Liu H, Liang Z, Wang F, *et al.* Exosomes from mesenchymal stromal cells reduce murine colonic inflammation via a macrophage-dependent mechanism [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(24): e131273.
- [11] Eichenberger RM, Ryan S, Jones L, *et al.* Hookworm secreted extracellular vesicles interact with host cells and prevent inducible colitis in mice[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 850.
- [12] Liu R, Tang A, Wang X, *et al.* Inhibition of lncRNA NEAT1 suppresses the inflammatory response in IBD by modulating the intestinal epithelial barrier and by exosome-mediated polarization of macrophages[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(5): 2903-2913.
- [13] Cao B, Zhou X, Ma J, *et al.* Role of miRNAs in inflammatory bowel disease[J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(6): 1426-1438.
- [14] Xu XM, Zhang HJ. MiRNAs as new molecular insights into inflammatory bowel disease: crucial regulators in autoimmunity and inflammation[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(7): 2206-2218.
- [15] Wang H, Chao K, Ng SC, *et al.* Pro-inflammatory miR-223 mediates the cross-talk between the IL-23 pathway and the intestinal barrier in inflammatory bowel disease[J]. *Genome Biol*, 2016, 17: 58.
- [16] Li M, Zhao J, Cao M, *et al.* Mast cells-derived miR-223 destroys intestinal barrier function by inhibition of CLDN8 expression in intestinal epithelial cells[J]. *Biol Res*, 2020, 53(1): 12.
- [17] Bakirtzi K, Man Law IK, Fang K, *et al.* MiR-21 in substance P-induced exosomes promotes cell proliferation and migration in human colonic epithelial cells[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2019, 317(6): G802-G810.
- [18] Wang X, Wang H, Cao J, *et al.* Exosomes from adipose-derived stem cells promotes VEGF-C-dependent lymphangiogenesis by regulating miRNA-132/TGF- β pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(1): 160-171.
- [19] Skotland T, Sandvig K, Llorente A. Lipids in exosomes: current knowledge and the way forward[J]. *Prog Lipid Res*, 2017, 66: 30-41.
- [20] Bowie RV, Donatello S, Lyes C, *et al.* Lipid rafts are disrupted in mildly inflamed intestinal microenvironments without overt disruption of the epithelial barrier[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 302(8): G781-G793.
- [21] Xiong Y, Lou Y, Su H, *et al.* Cholecalciferol cholesterol emulsion ameliorates experimental colitis via down-regulating the pyroptosis signaling pathway[J]. *Exp Mol Pathol*, 2016, 100(3): 386-392.
- [22] Ju S, Mu J, Dokland T, *et al.* Grape exosome-like nanoparticles induce intestinal stem cells and protect mice from DSS-induced colitis[J]. *Mol Ther*, 2013, 21(7): 1345-1357.
- [23] Jeppesen DK, Fenix AM, Franklin JL, *et al.* Reassessment of exosome composition[J]. *Cell*, 2019, 177(2): 428-445; e18.
- [24] Wong WY, Lee MM, Chan BD, *et al.* Proteomic profiling of dextran sulfate sodium induced acute ulcerative colitis mice serum exosomes and their immunomodulatory impact on macrophages[J]. *Proteomics*, 2016, 16(7): 1131-1145.
- [25] Kelsen JR, Sullivan KE. Inflammatory bowel disease in primary immunodeficiencies [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2017, 17(8): 57.
- [26] Koch S, Nusrat A. The life and death of epithelia during in-

- flammation; lessons learned from the gut[J]. *Annu Rev Pathol*, 2012, 7: 35-60.
- [27] Leoni G, Neumann PA, Kamaly N, *et al.* Annexin A1-containing extracellular vesicles and polymeric nanoparticles promote epithelial wound repair[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(3): 1215-1227.
- [28] Zheng X, Chen F, Zhang Q, *et al.* Salivary exosomal PS-MA7: a promising biomarker of inflammatory bowel disease[J]. *Protein Cell*, 2017, 8(9): 686-695.
- [29] 章丽雅, 杨芬, 刘伟, 等. 炎症性肠病与固有免疫调节[J]. *现代免疫学*, 2013, 33(2): 157-162.
- [30] Pitt JM, Charrier M, Viaud S, *et al.* Dendritic cell-derived exosomes as immunotherapies in the fight against cancer[J]. *J Immunol*, 2014, 193(3): 1006-1011.
- [31] Yang X, Meng S, Jiang H, *et al.* Exosomes derived from interleukin-10-treated dendritic cells can inhibit trinitrobenzene sulfonic acid-induced rat colitis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2010, 45(10): 1168-1177.
- [32] Cai Z, Zhang W, Yang F, *et al.* Immunosuppressive exosomes from TGF- β 1 gene-modified dendritic cells attenuate Th17-mediated inflammatory autoimmune disease by inducing regulatory T cells[J]. *Cell Res*, 2012, 22(3): 607-610.
- [33] Wang L, Yu Z, Wan S, *et al.* Exosomes derived from dendritic cells treated with *Schistosoma japonicum* soluble egg antigen attenuate DSS-induced colitis[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 651.
- [34] Parikh K, Antanaviciute A, Fawcner-Corbett D, *et al.* Colonic epithelial cell diversity in health and inflammatory bowel disease[J]. *Nature*, 2019, 567(7746): 49-55.
- [35] van Niel G, Raposo G, Candalh C, *et al.* Intestinal epithelial cells secrete exosome-like vesicles [J]. *Gastroenterology*, 2001, 121(2): 337-349.
- [36] da Costa Gonçalves F, Paz AH. Cell membrane and bioactive factors derived from mesenchymal stromal cells: cell-free based therapy for inflammatory bowel diseases[J]. *World J Stem Cells*, 2019, 11(9): 618-633.
- [37] Yang J, Liu XX, Fan H, *et al.* Extracellular vesicles derived from bone marrow mesenchymal stem cells protect against experimental colitis via attenuating colon inflammation, oxidative stress and apoptosis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0140551.
- [38] Mao F, Wu Y, Tang X, *et al.* Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells relieve inflammatory bowel disease in mice[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 5356760.
- [39] Wu Y, Qiu W, Xu X, *et al.* Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate inflammatory bowel disease in mice through ubiquitination[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(7): 2026-2036.
- [40] Ma ZJ, Wang YH, Li ZG, *et al.* Immunosuppressive effect of exosomes from mesenchymal stromal cells in defined medium on experimental colitis[J]. *Int J Stem Cells*, 2019, 12(3): 440-448.
- [41] Kwak Y, Kim HE, Park SG. Insights into myeloid-derived suppressor cells in inflammatory diseases[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2015, 63(4): 269-285.
- [42] Wang Y, Tian J, Tang X, *et al.* Exosomes released by granulocytic myeloid-derived suppressor cells attenuate DSS-induced colitis in mice[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(13): 15356-15368.
- [43] Yang R, Liao Y, Wang L, *et al.* Exosomes derived from M2b macrophages attenuate DSS-induced colitis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2346.
- [44] Mu J, Zhuang X, Wang Q, *et al.* Interspecies communication between plant and mouse gut host cells through edible plant derived exosome-like nanoparticles[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2014, 58(7): 1561-1573.
- [45] Izumi H, Tsuda M, Sato Y, *et al.* Bovine milk exosomes contain microRNA and mRNA and are taken up by human macrophages[J]. *J Dairy Sci*, 2015, 98(5): 2920-2933.
- [46] Wu D, Kittana H, Shu J, *et al.* Dietary depletion of milk exosomes and their microRNA cargos elicits a depletion of miR-200a-3p and elevated intestinal inflammation and chemokine (C-X-C motif) ligand 9 expression in *Mdr1a*^{-/-} mice[J]. *Curr Dev Nutr*, 2019, 3(12): nzz122.
- [47] Zhang MZ, Merlin D. Curcuma longa-derived nanoparticles reduce colitis and promote intestinal wound repair by inactivating the NF- κ B pathway[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(5): S567.
- [48] Yang C, Merlin D. Nanoparticle-mediated drug delivery systems for the treatment of IBD: current perspectives[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 8875-8889.
- [49] Viscido A, Capannolo A, Latella G, *et al.* Nanotechnology in the treatment of inflammatory bowel diseases[J]. *J Crohns Colitis*, 2014, 8(9): 903-918.
- [50] Munagala R, Aqil F, Jeyabalan J, *et al.* Bovine milk-derived exosomes for drug delivery[J]. *Cancer Lett*, 2016, 371(1): 48-61.
- [51] Sun D, Zhuang X, Xiang X, *et al.* A novel nanoparticle drug delivery system; the anti-inflammatory activity of curcumin is enhanced when encapsulated in exosomes [J]. *Mol Ther*, 2010, 18(9): 1606-1614.
- [52] Huang M, Yang J, Wang T, *et al.* Homogeneous, low-volume, efficient, and sensitive quantitation of circulating exosomal PD-L1 for cancer diagnosis and immunotherapy response prediction[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, 59(12): 4800-4805.
- [53] Yu LL, Zhu J, Liu JX, *et al.* A comparison of traditional and novel methods for the separation of exosomes from human samples[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 3634563.

Research progress of exosomes in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease

LI Xiao-ying¹, DONG Xiao-qing¹, MA Xiao-peng^{1,2} (1. *Yueyang Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China*; 2. *Shanghai Research Institute of Acupuncture and Meridian, Shanghai 200030, China*)

Abstract: Exosomes are membrane-bound nano-sized vesicles (30-150 nm in diameter) containing a variety of biomolecules including lipids, proteins, and nucleic acids. Exosomes are released from cells through exocytosis and may be taken up by target cells to transmit biological signals to both local and distant cells. Recent studies have shown that exosomes may affect the process of inflammatory bowel disease (IBD) through affecting both immune-mediated response and barrier function. This review discusses the production, basic composition and function of exosomes. It also summarizes the diagnostic value and therapeutic potential of different components and sources of exosomes in IBD and their emerging roles as delivery vehicles in many diseases.

Key words: exosome; inflammatory bowel disease; diagnosis; treatment; delivery vector