马枫茜,陈瑞枫,丁寿鹏,等. 外泌体的抗感染作用研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(12): 115-119.
Ma FQ, Chen RF, Ding SP, et al. Research progress into the anti-infective effect of exosomes [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32 (12): 115-119.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.12.016

外泌体的抗感染作用研究进展

马枫茜,陈瑞枫,丁寿鹏,李祥芳,吴利先*

(大理大学基础医学院微生物学与免疫学教研室,云南 大理　671000)

【摘要】 外泌体是由多种细胞分泌的纳米囊泡,能够传递蛋白质、脂质和核酸等生物活性大分子,在细胞间信息传递中起着重要作用。越来越多的研究表明,某些类型细胞如间充质干细胞、NK 细胞和中性粒细胞等细胞来源的外泌体具有治疗潜力,参与调节免疫系统,能够增强免疫细胞的杀伤能力;另外从感染细胞释放的外泌体也能促进抗原提呈和免疫细胞活化,激活多种细胞免疫因子,介导细胞免疫反应。本文就外泌体在抗病毒感染、细菌感染和真菌感染中的直接或间接作用进行了综述,为临床应用提供依据。

【关键词】 外泌体;病毒;细菌;真菌

【中图分类号】R-33　【文献标识码】A　【文章编号】1671-7856 (2022) 12-0115-05

Research progress into the anti-infective effect of exosomes

MA Fengqian, CHEN Ruifeng, DING Shoupeng, LI Xiangfang, WU Lixian*

(Department of Microbiology and Immunology, School of Basic Medical Sciences, Dali University, Dali 671000, China)

【Abstract】 Exosomes are nanovesicles secreted by various cells, which can transfer bioactive macromolecules such as proteins, lipids, and nucleic acids, and play an important role in intercellular information transfer. Increasing studies have shown that exosomes derived from some cell types, such as mesenchymal stem cells, natural killer cells, and neutrophils, have therapeutic potential, by participating in the regulation of the immune system and enhancing the killing ability of immune cells. In addition, exosomes released from infected cells can promote antigen presentation and immune cell activation, activate a variety of cellular immune factors, and mediate the cellular immune response. We review the direct and indirect roles of exosomes in viral, bacterial, and fungal infections to provide evidence for their clinical application.

【Keywords】 exosome; virus; bacteria; fungi

外泌体是起源于内吞途径的纳米级微小囊泡的一种,直径约为 30~150 nm,其表面表达 CD63、CD9 和 CD81 等生物标志物[1-3]。由人体几乎所有类型细胞分泌,如间充质干细胞、NK 细胞和 T 细胞以及中性粒细胞,它们具有母细胞的许多显著特征,同时具有自己的独特特征,含有 DNA、RNA、蛋白质、脂质、核酸和代谢产物等生物活性大分子,并且能够将这些物质转移到其他受体细胞,调节受体细胞的功能[4-6]。外泌体存在于正常或病理状态的各种体液中,因此,可以在不同的体液中检测外泌体并可用作潜在诊断生物标志物,此外,其向受体细胞传递的物质有效地改变了受体细胞的生物反应,可以促进或抑制疾病的进展[6-7]。近年来,研究者逐渐阐明免疫细胞衍生的外泌体在健康生理过程和病理条件中的作用。例如,在遇到感染时,受感染的宿主细胞会释放外泌体,其中包含源自病原体的物质,这些物质可以诱导针对病原体的免疫反应[8]。此外,NK 细胞衍生的外泌体还含有典型的分子,如 CD56、激活受体自然杀伤组 2D(nature kill G2D,NKG2D)和诱导凋亡的 FAS 配体(Fas ligand,

[基金项目]云南省地方本科高校基础研究重点项目(202101BA0710001-038)。
[作者简介]马枫茜(1998—),女,在读硕士研究生,研究方向:感染与免疫。E-mail:mafengqianq@163.com
[通信作者]吴利先(1972—),女,博士,教授,研究方向:感染与免疫。E-mail:w_lixian@163.com

FASL),以及穿孔素和颗粒酶等,在体外诱导肿瘤细胞系凋亡[9]。另一方面,外泌体也可以作为 miRNA、mRNA 或药物的载体或运载工具,从而促进细胞间通讯和免疫调节[3,10]。鉴于外泌体的生物学特性,以及其在病毒、细菌、真菌的发病机制、传播和缓解中发挥着至关重要的作用,本综述旨在为一些重要的外泌体如何影响感染性疾病进展提供更广泛的视角。

1 外泌体的抗病毒作用

外泌体有独特的生物医学应用潜力,在抗病毒感染中,由于抗病毒药物必须穿过细胞屏障,如胎盘屏障或血脑屏障,才能到达靶细胞,从而发挥更好的治疗效果,而外泌体作为跨膜转运治疗剂的纳米载体,有望成为正在研究的针对抗病毒感染的潜在治疗方法,为临床治疗提供可靠的治疗途径[11]。

1.1 外泌体在抗病毒中的作用

早在 2013 年,Li 等[12]就提出 T 细胞释放的外泌体对人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus,HIV)感染有抑制作用。与来源于 $CD4^+$ T 细胞的 CD4 分子缺失的外泌体相比,含有 $CD4^+$的外泌体可以抑制 HIV-1 感染,这可能是由于含有 CD4 分子的外泌体掩盖了 HIV-1 包膜蛋白,从而抑制了 HIV 感染。同样,$CD8^+$ T 细胞分泌的外泌体也可以抑制感染细胞内的 HIV 的转录。另一项研究发现感染了 HSV-1 的细胞会分泌更多的外泌体,并且其中含有多余细胞内两倍多的 CD63 四肽,而 CD63 对 HSV-1 感染存在影响,CD63 阳性的外泌体可以控制病毒在宿主中的传播,虽然病毒可以利用外泌体生物发生的机制进行自身组装,但它也可以刺激 CD63 阳性外泌体的释放以限制感染[13]。迄今为止,外泌体抑制病毒感染的实例越来越多,并且得到了证实。据报道,Conzelmann 等[14]研究表明唾液分泌的纯化的外泌体能够抑制塞卡病毒的感染。塞卡病毒可以通过体液,埃及伊蚊和白伊蚊传播,但研究者发现它不能通过深吻传播。唾液分泌的外泌体表达典型的外泌体标志物,如 CD9、CD63 和 CD81,并在唾液中高度富集,能防止塞卡病毒的附着并且竞争性地阻断塞卡病毒与靶细胞的连接,从而抑制病毒感染。但同时也发现唾液分泌的外泌体对 SARS-CoV-2 的传播没有影响。

除了以上提到的,最近很多研究表明,外泌体作为一种输送系统,用于递送小分子物质,如 mRNA、RNA、肽、蛋白质和许多其他生物分子,用于治疗各种病毒性疾病[15-18]。之后,Gu 等[19]研究发现源自脐带间充质干细胞(hucMSC)的外泌体通过激活 AMPK/mTOR 介导的自噬通量通路减轻柯萨奇病毒 3(coxsackievirus 3,CVB3)诱导的心肌炎,从而减轻心肌细胞凋亡,这将有利于脐带间充质干细胞的外泌体治疗心肌炎。在该研究中,体内结果显示,hucMSC-外泌体显著减轻了心肌损伤,减少了促炎细胞因子的产生并改善了心脏功能。此外,体外数据显示,hucMSC-外泌体通过增加 pAMPK/AMPK 比值和上调自噬蛋白 LC3II/I、BECLIN-1 和抗凋亡蛋白 BCL-2 来抑制 CVB3 感染的 HCM 的凋亡。以及降低 pmTOR/mTOR 比值,促进自噬通量蛋白 P62 的降解和下调凋亡蛋白 BAX。外泌体在抗病毒感染和抗肿瘤中都发挥着无法忽视的作用,但它也并不是单独发挥相应的作用,在一些病毒相关肿瘤中也抑制该病毒引起的肿瘤的发生发展。例如,去年的一项研究表明,γδT2 细胞可以直接杀伤爱泼斯坦-巴尔病毒(EB 病毒)相关的肿瘤细胞。并且,Wang 等[20]还发现同种异体的 γδT2 细胞外泌体比自体外泌体具有更强的活性,不仅能直接杀伤 EB 病毒相关的肿瘤细胞,而且可以通过增强 T 细胞介导的抗肿瘤活性,间接抑制肿瘤的发生和发展。此外,该研究还发现 γδT2 细胞源性外泌体在治疗 EB 病毒相关肿瘤方面优于 DC 源性外泌体和 NK 源性外泌体,因为 γδT2 细胞既有细胞毒性又有刺激 T 细胞的抗肿瘤能力。

1.2 外泌体的间接抗病毒作用

外泌体除了直接抗病毒作用外,Jungbauer[21]在 2018 年报道的一项基于外泌体的疫苗研究表明,一种外泌体衍生的候选疫苗(由表达人乳头瘤病毒 E7 蛋白的 DNA 载体与携带 Nef 蛋白的外泌体 C 末端融合而成)能够刺激细胞毒性 T 淋巴细胞对人乳头瘤病毒 E7 蛋白的反应。外泌体还参与病毒的发病机制与免疫反应,想要更好的利用外泌体进行相应的疾病治疗,还需更加了解它参与的发病机制,才能更好的为临床治疗服务。

2 外泌体的抗细菌作用

许多有关外泌体的研究都集中在抗肿瘤和抗病毒上。然而,新的研究表明外泌体或感染病原体的细胞来源的外泌体也可以促进抗原提呈和巨噬细胞活化,诱导抗菌反应,从而控制细菌复制。

2.1　外泌体在抗分枝杆菌中的作用

Bhatnagar 等[22]研究表明,感染细胞内病原体如结核分枝杆菌、牛分枝杆菌、BCG 的巨噬细胞释放出的外泌体中包含有病原体相关分子模式(PAMPs)。这些外泌体在接触未感染的巨噬细胞时,会通过 Toll 样受体(toll-like receptor,TLR)和髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor 88,MYD88)依赖性方式刺激受体幼稚巨噬细胞的促炎反应,发挥抗细胞内病原体感染的作用。同样,感染鸟分枝杆菌巨噬细胞的外泌体能够增强巨噬细胞 CD80 和 CD86 的表达以及 TNF-α 和 IFN-β 的分泌,从而引起免疫激活[23]。在此基础上,Wang 等[24]也发现未感染的巨噬细胞在用感染鸟分枝杆菌的巨噬细胞分泌的外泌体刺激后增加了 CD40、CD80、CD81、CD86、HLA-DR,尤其是 CD195 的表达,同时也增强了 IL-6、IL-8、IL-10、IFN-I 和 TNF-I 的分泌。以上这些研究表明,来自分枝杆菌感染巨噬细胞的外泌体可以充当 PAMPs,诱导幼稚巨噬细胞活化,刺激抗分枝杆菌免疫反应。如上所述,结核分枝杆菌感染巨噬细胞衍生的外泌体刺激幼稚巨噬细胞并诱导促炎细胞因子的分泌,激活机体免疫系统,继而引起结核分枝杆菌的自噬清除[25]。

2.2　外泌体在抗其他细菌中的作用。

除了分枝杆菌外,在嗜肺军团菌感染的情况下,外泌体不仅激活周围的肺泡上皮细胞发挥细胞间通讯作用,还通过 Toll 样受体 2(TLR2)激活静息状态的巨噬细胞,导致增强的 CXCL8 释放,有利于创造促炎环境以产生免疫反应,最终通过募集中性粒细胞来清除病原体感染[26]。此外,有研究发现,受感染的巨噬细胞在感染 2 h 后会产生 CD63 阳性和 CD9 阳性的外泌体,并且通过 Toll 样受体 4(toll-like receptor 4,TLR4)依赖性触发来自幼稚巨噬细胞和树突状细胞的肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor α,TNF-α),同时也刺激 RANTES、IL-1ra、MIP-2、CXCL1、MCP-1、sICAM-1、GM-CSF 和 G-CSF 等细胞因子的分泌。Hui 等[27]表明,促炎外泌体是在鼠伤寒沙门氏菌感染巨噬细胞的早期形成的,它们可用于将物质转移到幼稚巨噬细胞,导致其激活参与免疫反应。近年来,越来越多的研究正向细胞源性外泌体的治疗性作用开展。Jia 等[28]研究发现在铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*,PA)肺部感染的小鼠模型中,NK 细胞源性外泌体通过促进 M1 巨噬细胞极化来改善 PA 诱导的肺损伤。他们推测,在肺 PA 感染的早期,M1 极化促进巨噬细胞对铜绿假单胞菌的吞噬作用。同样,骨髓间充质干细胞来源的外泌体也可治疗男性衣原体感染性[29]。

外泌体除了直接发挥的抗菌作用之外,也可作为药物载体用于递送抗生素等靶向治疗细菌感染。例如,在如今滥用抗生素的大背景下,细胞内耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant

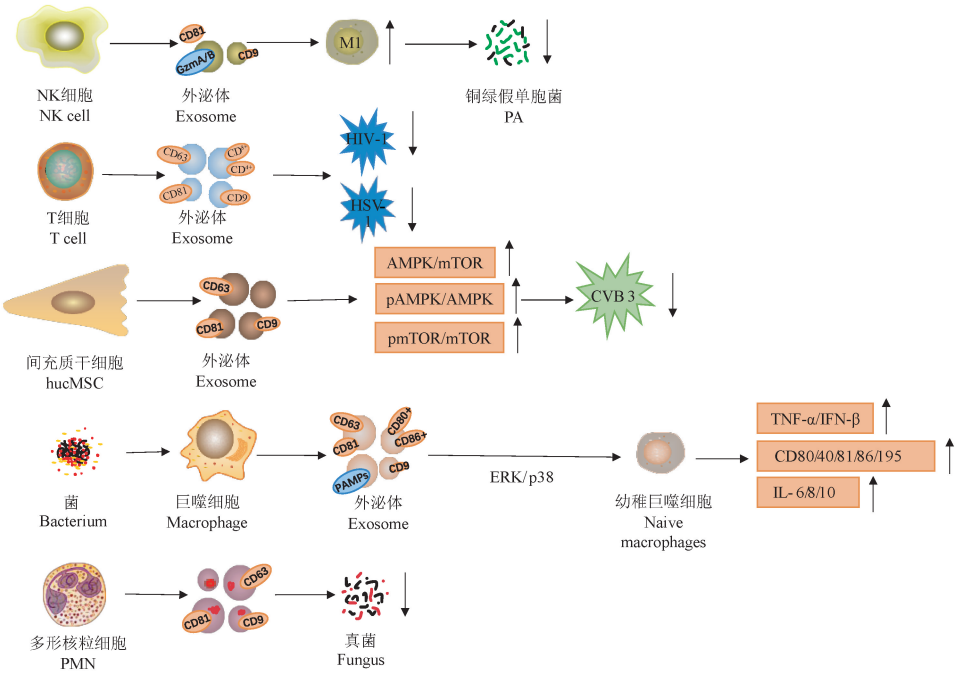

图 1　不同细胞来源外泌体作用

Figure 1　Role of exosomes of different cell sources

Staphylococcus aureus,MRSA)极难被普通抗生素清除,导致感染复发和耐药情况的发生。Yang 等[30]研究提出,利用甘露糖化的外泌体将溶葡萄球菌素和万古霉素递送至细菌感染部位以根除细胞内 MRSA。其中,甘露糖化的外泌体作为药物载体可以优先被巨噬细胞吸收,以至药物在细菌感染部位积累,另一方面,溶葡萄球菌素针对葡萄球菌属,没有毒性,联合杀菌策略将减少万古霉素的剂量,从而降低毒性和耐药性,增强细胞内细菌的根除能力。在外泌体上装载抗菌化合物靶向递送的方法为对抵抗 MRSA 等侵袭性强且耐药性广的胞内细菌感染开辟了一条新的治疗途径,但在联合用药策略的使用以及药物吸收情况等方面还有待研究。

无论是外泌体本身发挥的抗菌作用,还是运载物质靶向抗菌,其机制都还未得到更加深入的阐述,在未来的研究中,更多的科学研究应该注重于杀菌机制的提出,为临床提供可靠的治疗思路。

3 外泌体的抗真菌作用

外泌体等细胞外囊泡已逐渐成为杀死真菌的一种武器。Andriantsitohaina 等[31] 和 Reales-Calderón 等[32]研究表明,无论是来自念珠菌感染的还是来自未感染的 THP1 巨噬细胞衍生的外泌体,都对其他 THP1 分化的巨噬细胞具有类似的效应功能,即激活 ERK 和 p38 激酶途径,并增加促炎细胞因子的分泌和念珠菌酸活性;而在 THP1 非分化的单核细胞中,只有来自感染巨噬细胞的外泌体显著增加了 TNF-α 的分泌,这对小鼠和人类巨噬细胞白色念珠菌感染控制起重要作用。此外,一项研究发现新生隐球菌感染的巨噬细胞也能产生外泌体,增强感染隐球菌的小鼠的炎症反应,有着较高的杀菌生物学效应[33]。除了巨噬细胞外,多形核粒细胞(polymorphonuclears,PMN)产生的细胞外囊泡对于控制真菌感染也是至关重要的。人类致病性真菌烟曲霉触发 PMN 释放一组独特的抗真菌外泌体,通过蛋白质组分析表明这些外泌体富含抗菌蛋白,能够与真菌结合,限制生长,并通过输送抗真菌药物引起细胞损伤,从而起到杀菌作用[34]。

真菌产生的外泌体也能刺激免疫反应,发挥杀菌作用。Brauer 等[35]研究发现曲霉菌能够产生外泌体,这些外泌体具有免疫原性,能够刺激巨噬细胞的杀菌功能并且引起 M1 极化,并对黄曲霉感染具有保护作用。他们认为这可能是治疗由曲霉菌引起的曲霉病的治疗靶点。外泌体能够抵抗真菌感染这一发现为临床提供了一个有效的,以前被忽视的抗真菌防御的方法,但其应用广泛性仍需进一步研究。

4 结语与展望

外泌体由各种类型细胞分泌,包括间充质干细胞、NK 细胞和 T 细胞、中性粒细胞以及已感染巨噬细胞;可以转运蛋白质、脂质、miRNA、mRNA 或药物,在细胞间信号转导中发挥着重要作用。外泌体与各种疾病间的联系越来越紧密,是目前研究的热点之一。而有关外泌体的抗感染作用研究仍处在发展阶段,如上所述,在感染性疾病中,外泌体可以引起促炎反应,能够激活机体免疫系统,增强免疫细胞的杀伤能力,有着较高的杀菌生物学效应,且能够抑制病毒的复制和感染,但是具体作用机制仍然需要进一步阐述。目前已知细胞来源的外泌体能通过表达 $CD4^+$、$CD8^+$等表面分子,激活相应的信号通路如 AMPK/mTOR、pAMPK/AMPK 和 ERK 和 p38 激酶途径,以及 TNF-α 和 IFN-β、IL-6、IL-8、IL-10、IFN-I 和 TNF-I 等细胞因子抑制细菌、病毒、真菌的感染,发挥杀伤作用(见图 1),除了现有研究表明的机制之外,其在其他易感染病毒或细菌如结核分枝杆菌感染等方面的作用机制仍需进一步研究外泌体作为外分泌体,其最明显的作用是靶向运输物质,继而发挥抗感染作用,这也是未来研究外泌体在抗感染方面的重要着手点。但外泌体的富集、分离和储存方法及如何提高外泌体的获得量也是目前面临的挑战之一。此外,外泌体抗感染作用的相关机制、治疗潜力以及递送效率等方面都值得进一步研究。

参考文献:

[1] Yamashita T, Takahashi Y, Takakura Y. Possibility of exosome-based therapeutics and challenges in production of exosomes eligible for therapeutic application [J]. Biol Pharm Bull, 2018, 41(6): 835-842.

[2] Doyle LM, Wang MZ. Overview of extracellular vesicles, their origin, composition, purpose, and methods for exosome isolation and analysis [J]. Cells, 2019, 8(7): 727.

[3] Johnstone RM. Maturation of reticulocytes: formation of exosomes as a mechanism for shedding membrane proteins [J]. Biochem Cell Biol, 1992, 70(3-4): 179-190.

[4] Veerman RE, Güçlüler Akpinar G, Eldh M, et al. Immune cell-derived extracellular vesicles-functions and therapeutic applications [J]. Trends Mol Med, 2019, 25(5): 382-394.

[5] Li F, Wang Y, Lin L, et al. Mast cell-derived exosomes promote Th2 cell differentiation via OX40L-OX40 ligation [J]. J Immunol Res, 2016, 2016: 3623898.

[6] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes [J]. Science, 2020, 367(6478): eaau6977.

[7] H Rashed M, Bayraktar E, K Helal G, et al. Exosomes: from garbage bins to promising therapeutic targets [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(3): 538.

[8] Spencer N, Yeruva L. Role of bacterial infections in extracellular vesicles release and impact on immune response [J]. Biomed J, 2021, 44(2): 157-164.

[9] Wu CH, Li J, Li L, et al. Extracellular vesicles derived from natural killer cells use multiple cytotoxic proteins and killing mechanisms to target cancer cells [J]. J Extracell Vesicles, 2019, 8(1): 1588538.

[10] Barile L, Vassalli G. Exosomes: Therapy delivery tools and biomarkers of diseases [J]. Pharmacol Ther, 2017, 174: 63-78.

[11] Griffiths SK, Campbell JP. Placental structure, function and drug transfer [J]. Contin Educ Anaesth Crit Care Pain, 2015, 15(2): 84-89.

[12] Li J, Liu K, Liu Y, et al. Exosomes mediate the cell-to-cell transmission of IFN-α-induced antiviral activity [J]. Nat Immunol, 2013, 14(8): 793-803.

[13] Dogrammatzis C, Deschamps T, Kalamvoki M. Biogenesis of extracellular vesicles during *Herpes simplex* virus 1 infection: role of the CD63 tetraspanin [J]. J Virol, 2019, 93(2): e01850-e01818.

[14] Conzelmann C, Groß R, Zou M, et al. Salivary extracellular vesicles inhibit Zika virus but not SARS-CoV-2 infection [J]. J Extracell Vesicles, 2020, 9(1): 1808281.

[15] Garofalo M, Villa A, Rizzi N, et al. Extracellular vesicles enhance the targeted delivery of immunogenic oncolytic adenovirus and paclitaxel in immunocompetent mice [J]. J Control Release, 2019, 294: 165-175.

[16] Pinky, Gupta S, Krishnakumar V, et al. Mesenchymal stem cell derived exosomes: a nano platform for therapeutics and drug delivery in combating COVID-19 [J]. Stem Cell Rev Rep, 2021, 17(1): 33-43.

[17] Kumar S, Zhi K, Mukherji A, et al. Repurposing antiviral protease inhibitors using extracellular vesicles for potential therapy of COVID-19 [J]. Viruses, 2020, 12(5): 486.

[18] Antimisiaris SG, Mourtas S, Marazioti A. Exosomes and exosome-inspired vesicles for targeted drug delivery [J]. Pharmaceutics, 2018, 10(4): 218.

[19] Gu X, Li Y, Chen K, et al. Exosomes derived from umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate viral myocarditis through activating AMPK/mTOR-mediated autophagy flux pathway [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(13): 7515-7530.

[20] Wang X, Xiang Z, Liu Y, et al. Exosomes derived from Vδ2-T cells control Epstein-Barr virus-associated tumors and induce T cell antitumor immunity [J]. Sci Transl Med, 2020, 12(563): eaaz3426.

[21] Jungbauer A. Exosomes enter vaccine development: strategies meeting global challenges of emerging infections [J]. Biotechnol J, 2018, 13(4): e1700749.

[22] Bhatnagar S, Shinagawa K, Castellino FJ, et al. Exosomes released from macrophages infected with intracellular pathogens stimulate a proinflammatory response *in vitro* and *in vivo* [J]. Blood, 2007, 110(9): 3234-3244.

[23] Wang JJ, Chen C, Xie PF, et al. Proteomic analysis and immune properties of exosomes released by macrophages infected with *Mycobacterium avium* [J]. Microbes Infect, 2014, 16(4): 283-291.

[24] Wang J, Yao Y, Xiong J, et al. Evaluation of the inflammatory response in macrophages stimulated with exosomes secreted by *Mycobacterium avium*-infected macrophages [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 658421.

[25] Sun YF, Pi J, Xu JF. Emerging role of exosomes in tuberculosis: from immunity regulations to vaccine and immunotherapy [J]. Front Immunol, 2021, 12: 628973.

[26] Jung AL, Herkt CE, Schulz C, et al. *Legionella pneumophila* infection activates bystander cells differentially by bacterial and host cell vesicles [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 6301.

[27] Hui WW, Hercik K, Belsare S, et al. *Salmonella enterica* serovar typhimurium alters the extracellular proteome of macrophages and leads to the production of proinflammatory exosomes [J]. Infect Immun, 2018, 86(2): e00386-e00317.

[28] Jia R, Cui K, Li Z, et al. NK cell-derived exosomes improved lung injury in mouse model of *Pseudomonas aeruginosa* lung infection [J]. J Physiol Sci, 2020, 70(1): 50.

[29] Izadi M, Dehghan Marvast L, Rezvani ME, et al. Mesenchymal stem-cell derived exosome therapy as a potential future approach for treatment of male infertility caused by *Chlamydia* infection [J]. Front Microbiol, 2021, 12: 785622.

[30] Yang X, Xie B, Peng H, et al. Eradicating intracellular MRSA via targeted delivery of lysostaphin and vancomycin with mannose-modified exosomes [J]. J Control Release, 2021, 329: 454-467.

[31] Andriantsitohaina R, Papon N. Extracellular vesicles: new bullets to fight fungal infections [J]. Trends Cell Biol, 2020, 30(8): 289-590.

[32] Reales-Calderón JA, Vaz C, Monteoliva L, et al. *Candida albicans* modifies the protein composition and size distribution of THP-1 macrophage-derived extracellular vesicles [J]. J Proteome Res, 2017, 16(1): 87-105.

[33] Zhang L, Zhang K, Li H, et al. *Cryptococcus* neoformans-Infected macrophages release proinflammatory extracellular vesicles: insight into their components by multi-omics [J]. mBio, 2021, 12(2): e00279-e00221.

[34] Shopova IA, Belyaev I, Dasari P, et al. Human neutrophils produce antifungal extracellular vesicles against *Aspergillus fumigatus* [J]. mBio, 2020, 11(2): e00596-e00520.

[35] Brauer VS, Pessoni AM, Bitencourt TA, et al. Extracellular vesicles from *Aspergillus flavus* induce M1 polarization *in vitro* [J]. mSphere, 2020, 5(3): e00190-e00120.

〔收稿日期〕2022-03-25