

肠 疾 病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002338

外泌体在炎症性肠病中的研究进展

王才霞, 刘成霞

(滨州医学院附属医院消化内科, 滨州 256600)

【摘要】炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性、反复发作性肠道炎症,其发病机制尚不明确。外泌体是由多种细胞类型分泌的纳米级细胞外囊泡,广泛分布于各种生物液体中。它们含有多种生物活性分子,通过全身循环将其转移到邻近或远端细胞,参与细胞内和细胞间的通讯。研究发现,外泌体通过免疫调节等方式影响炎症性肠病的发生发展,但外泌体在 IBD 中的作用需要进一步阐述。本文综述外泌体在 IBD 发病机制、诊断、治疗中的研究进展,为探索 IBD 新的诊疗方法提供思路。

【关键词】外泌体;炎症性肠病;发病机制;诊断;治疗

【中图分类号】R574.1

【文献标志码】B

【收稿日期】2019-05-23

Research progress of exosomes in inflammatory bowel disease

Wang Caixia, Liu Chengxia

(Department of Gastroenterology, Binzhou Medical College Affiliated Hospital)

【Abstract】Inflammatory bowel disease (IBD), with unclear pathogenesis, is a kind of chronic and recurrent intestinal inflammation. Exosomes, widely spread in various biofluids, are the nanosized extracellular vesicles secreted by different types of cells and contain diverse bioactive molecules, transfer to adjacent or distal cells via body circulation and participate in the intracellular and intercellular communication. Studies have found that exosomes influence the occurrence and development of IBD through immune regulation and other ways, but the role of exosomes in IBD should be further elaborated. This article reviewed the research progress of exosomes in the pathogenesis, diagnosis and treatment of IBD, and provides ideas for exploring new diagnosis and treatment methods of IBD.

【Key words】exosome; inflammatory bowel disease; pathogenesis; diagnosis; treatment

外泌体最初被描述为网状红细胞(未成熟红细胞)分泌的直径为 40~200 nm 的小泡,是含有蛋白质和核酸但没有细胞器的脂质双分子层封闭细胞外泡。外泌体具有广泛的样本类型,可由许多不同类型的细胞分泌,通过在血液及多种生理体液中循环,在局部发挥作用或产生系统性影响。此外,外泌体含有其自身独特的生物标志物,如分化抗原 9 (clusters of differentiation, CD9) 和 CD81,以及与其前体细胞相关的蛋白质和遗传物质(microRNAs, lncRNAs, circleRNAs 等)。上述特点使外泌体在细胞-细胞通讯、疾病诊断和药物传递及作为生物标志物等方面具有巨大的潜力^[1-3]。

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是由多种因素参与的特发性慢性疾病,包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD),其特点为黏膜

免疫反应异常、上皮细胞紊乱和微生物破坏等。IBD 严重损害患者的生活质量,并增加患结肠癌的风险。目前我国 IBD 的治疗主要依靠氨基水杨酸制剂、激素、免疫抑制剂(如硫唑嘌呤、氨甲蝶呤)、生物制剂(如抗肿瘤坏死因子单克隆抗体)等。然而,治疗效果仍不理想^[4-6]。因此,寻找新的有效治疗方法迫在眉睫。研究发现外泌体通过免疫调节在 IBD 的发生发展中发挥重要作用。本文就外泌体在 IBD 发病机制、诊断、治疗中的研究进展进行阐述。

1 外泌体的生成、功能及分离

不同于核外颗粒和凋亡体,外泌体具有内吞性起源,从细胞内的内体室向内出芽,形成一个膜泡状体,随后与质膜融合释放到细胞外。外泌体作为细胞信号分子(蛋白质和核酸)的重要载体,是细胞间重要的通讯介质。外泌体通过内吞、吞噬或膜融合等多种机制被受体细胞接纳,将其内容物传递给受体细胞,由此调控受体细胞的蛋白或基因表达。外泌体转运的蛋白质和转录因子通过促进或抑制基因表达控

作者简介:王才霞, Email: wcxdey0206@163.com,

研究方向:胃肠道肿瘤。

通信作者:刘成霞, Email: phdlcx@163.com。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20191104.1709.002.html>

(2019-11-06)

制信号传递;外泌体信使 RNA(mRNA)可被翻译成受体细胞新蛋白;外泌体 microRNA (small, noncoding RNAs, miRNA) 通过与特定靶 mRNA 结合调控转录后基因的表达。综上,外泌体在多种病理生理过程中担任重要角色,研究发现外泌体参与免疫、心血管、神经系统、肿瘤等一系列疾病的发病机制。同时体液中的外泌体已成为一种潜在的疾病生物标志物来源,可用于诊断、预测和治疗监测。研究发现,外泌体可代替脂质体成为一种无须诱导宿主免疫应答的疾病治疗药物载体,进一步凸显了外泌体的临床潜力^[7-8]。

人类样本中提取外泌体的技术有许多,但现在没有一种有效的纯化方法能够同时兼顾其含量、纯度和生物活性。目前常用提取外泌体的方法有 3 种,分别为超离心、磁珠法和聚合物法。超离心法根据外泌体的体积和物理性质将其从样本中分离出来,该技术耗时、劳动密集,而且对研究实验室和临床环境都有很大的依赖性;磁珠法通过靶向一些外显子标记蛋白,如 CD9、CD63 等,利用抗体包裹的磁珠来富集外泌体,这种方法可以直接利用免疫磁珠提高外泌体的纯度,但是没有靶向蛋白的外泌体不会被富集;聚合物法利用特殊的外泌体沉淀试剂与样本混合相互反应形成网状聚合物网捕获一定尺寸的外泌体,直径通常为 60~160 nm。现在比较先进的提取外泌体的方法是微流体;通过特定膜生物标记有效捕获外泌体,该方法高效、迅速,现在尚处于理论阶段,缺乏临床研究和经验^[9-11]。

2 外泌体在 IBD 发病机制中的作用

2.1 外泌体作为炎症介质参与肠黏膜免疫

炎症介质是炎症反应和细胞间通讯启动的主要参与者,细胞间通讯是免疫细胞引起炎症反应的关键因素。研究发现不同类型的免疫细胞受到外界刺激时可分泌不同的外泌体,如当巨噬细胞受到脂多糖刺激时分泌外泌体中蛋白质含量增加,并引起促炎因子如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白介素-6 (interleukin 6, IL-6) 产生;肥大细胞分泌的外泌体可诱导树突状细胞成熟为高效抗原递呈细胞,并协助炎症反应;树突状细胞分泌外泌体可改变受体 T 细胞的基因表达,T 细胞也可通过分泌外泌体对不同的刺激作出反应,从而使静止 T 细胞活化。另一方面,免疫细胞也可作为其他细胞分泌外泌体的受体细胞,触发促炎反应^[12-14]。在肠黏膜中,促炎与抗炎介质(尤其是细胞因子与趋化因子)失衡是 IBD 发病的潜在免疫机制^[15-16]。Rab27A 和 Rab27B 是参与树突状细胞、T 细胞和调节性 T 细胞(regulatory cells, Tregs) 外泌体分泌时的 2 种小型鸟嘌呤核苷酸酶(GTPases)。Xu 等^[17]发现,在肠黏膜免疫方面,活动期溃疡性结肠炎患者肠黏膜中 Rab27A 和 Rab27B 阳性免疫细胞显著增多。沉默 Rab27A 或 Rab27B 都能导致外泌体分泌减少 50% 以上。Rab27A 和 Rab27B 双重敲除的 Treg 细胞更易受到小鼠生物制剂诱导结肠炎的侵袭,这为 Rab27 介导的外泌体产生在肠黏膜免疫中的重要作用提供了证据。Mitsuhashi 等^[18]通过对比 IBD 患者肠道腔内液与健康人肠道腔内液的外泌体,发现外泌体中 mRNA 和蛋白质谱具有明显的差异,在体外实验中使用 IBD

肠腔内液中提取的外泌体 mRNA 和蛋白质培养结肠上皮细胞和巨噬细胞,发现外泌体 mRNA 和蛋白质可被上皮细胞和巨噬细胞吸收,导致 IL-8 表达增加和巨噬细胞迁移的诱导,这可能导致炎症的局部传播。

2.2 外泌体与巨噬细胞

巨噬细胞是肠道中最丰富的先天免疫细胞类型之一,对维持肠道内稳态至关重要。在疾病活动期,被激活的巨噬细胞分泌大量的促炎细胞因子(如 IL-1、IL-6、IL-8、IL-12、IL-18、TNF- α),放大炎症反应,最终导致组织损伤。巨噬细胞活化被认为是 IBD 发病的关键。研究表明,外泌体可使巨噬细胞活化。Liu 等^[19]通过葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的 UC 小鼠与非结肠炎小鼠做对比,发现 UC 小鼠肠道和血清中核旁孔组装转录物 1(nuclear paraspeckle assembly transcript 1, NEAT1;外泌体中长链非编码 RNA 的一种)表达明显升高,NEAT1 可使 UC 小鼠肠组织通透性增加;敲除 NEAT1 的小鼠可抑制 DSS 诱导的 UC 并促进巨噬细胞 M1 向 M2 的转化,从而抑制炎症反应。Wong 等^[20]发现 DSS 诱导的急性结肠炎小鼠血清中分离出来的外泌体蛋白可通过丝裂原活化蛋白激酶信号激活幼稚巨噬细胞,触发促炎反应,这些蛋白大多数为参与巨噬细胞活化的急性期蛋白和免疫球蛋白。

3 外泌体在 IBD 诊断中的研究

UC 目前没有确切的诊断金标准,主要结合临床症状、实验室检查、影像学检查、内镜和组织病理学表现进行综合分析,在排除感染性和其他非感染性结肠炎的基础上作出诊断,结肠镜检查及组织病理活检是 UC 诊断的主要依据。但肠镜检查作为一种侵入性检查方法增加患者的痛苦,因此人们在不断寻找更加方便、非侵入性的诊断方法。外泌体参与调节免疫细胞和疾病进展,差异表达的外泌体蛋白被认为是 IBD 的生物标志物。外泌体具有抗降解的稳定性,可在体内进行远距离运输而不被破坏,该特点表明外泌体在临床诊断中具有潜在的价值。Zheng 等^[21]研究表明,炎性肠病患者唾液外泌体 7 型蛋白酶体亚单位(proteasome subunit alpha type 7, PSMA7)与健康人对比显著增高,并且在活动期与缓解期 PSMA 的表达也存在显著差异,即 PSMA7 在缓解期患者表达明显下降,蛋白酶体介导的蛋白分解是细胞功能的主要调节机制,在胚胎发育、免疫、细胞分化、细胞周期调节、转录调控和凋亡中均起着重要作用,控制自身免疫紊乱和免疫耐受。同时外泌体的稳定性可远距离运输 PSMA。因此口腔唾液中外泌体中的 PSMA7 可能为 IBD 的诊断提供更加简单的方法。miRNA 是一种小编码 RNA,是基因表达的关键调控因子。研究发现,miRNA 差异表达可区分疾病状态,已有研究证明 miRNA 在多种癌症亚型、心血管疾病亚型、自身免疫性疾病的表达中存在显著差异^[22]。Wu 等^[23]用 miRNA 芯片分别对活动期 UC、非活动期 UC、活动期 CD、非活动期 CD、健康人外泌体 miRNA 进行分析,发现活动性 UC 与 CD 有各自高表达的 miRNA 类型,miRNA 表达的差异可用于区分活动性 IBD 亚型,并可能成为 IBD 诊断和疾病状态的有用工具。Schön-

auen等^[24]分析 IBD 患者粪便,发现 miR-155 和 miR-223 高表达,并且 miRNA 表达量与疾病活动性、粪便钙蛋白、C 反应蛋白等相关。因此血清及粪便外泌体中 miRNA 的变化可能成为 IBD 疾病活动度诊断潜在的生物标记物,为 IBD 的诊断提供了一种比肠镜检查侵入性小得多、让患者更易接受的检查方法。综上所述,外泌体成分的变化与释放它们的细胞生理病理状态有关,外泌体在疾病活动性诊断及治疗后评估等方面具有重要意义。

4 不同细胞来源的外泌体在 IBD 治疗中的作用

4.1 肠上皮来源的外泌体

上皮细胞的恢复是修复肠道屏障功能所必需的一个重要过程,肠上皮屏障的长期破坏可导致炎症和肠道进一步损伤,因此,更好地了解上皮细胞的恢复过程,对促进 IBD 治疗学的发展具有重要意义。内源性膜联蛋白 A1 (annexin A1, ANXA1) 作为肠上皮细胞来源的外泌体组成部分,可通过甲酰基肽受体信号通路传导促进肠上皮创面愈合。与健康对照者血清分离出来的外泌体相比,活动性 IBD 患者血清中外泌体 ANXA1 的含量显著升高。同时将外源性 ANXA1 模拟肽包裹在靶向聚合物纳米颗粒中,在肠道内局部递送,可加速生物诱导损伤后小鼠结肠伤口的愈合。由此可见纳米颗粒包裹的预缩多肽局部递送可能是一种潜在的治疗策略,特别适用于以慢性黏膜损伤为主要特征的 IBD 患者^[25]。

4.2 骨髓源性树突细胞分泌的外泌体

研究发现树突细胞分泌的外泌体通过相互作用及融合刺激特异性 T 细胞反应,实验证明从树突细胞中提纯的外泌体可以抑制炎症因子产生及骨胶原诱导的关节炎。基于上述研究,Yang 等^[26]发现 IL-10 处理的骨髓来源树突细胞中提取的外泌体(又称 IL-10 外泌体)可抑制三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid, TNBS)诱导的结肠炎,并显著改善了 TNBS 诱导结肠炎的临床症状和肠黏膜组织损伤程度。IL-10 外泌体的治疗效果与 IL-2、干扰素 γ (interferon, IFN- γ) 和 TNF- α 在结肠组织中 mRNA 表达下调有关。重要的是,IL-10 外泌体治疗能显著上调结肠组织中 IL-10 mRNA 的表达和结肠固有层中调节性 T 细胞(Tregs)的表达。同时另有研究者发现经外泌体(由粒细胞性骨髓源性抑制细胞分泌)治疗的 DSS 诱导的结肠炎小鼠与未经外泌体治疗的结肠炎小鼠相比,肠系膜淋巴结(mesenteric lymph nodes, MLN)中 Th1 辅助细胞比例下降,调节性 Tregs 比例增加,这使得外泌体治疗小鼠疾病活动性指数与炎症细胞浸润损伤明显降低^[27]。

4.3 间充质干细胞来源的外泌体

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)是指能够自我更新并分化为各种中胚层谱系细胞类型的细胞,如脂肪细胞、软骨细胞和成骨细胞。近年来多项研究表明,间充质干细胞来源的外泌体可作为肝纤维化修复、肾衰竭、心肌缺血再灌注等组织损伤的治疗工具。Mao 等^[28]研究表明,人脐带血中间充质干细胞分泌的外泌体通过抑制免疫反应在 IBD 的治疗中具有有良好的疗效。他们发现注射人脐带血 MSC 外泌体的 IBD 小鼠与 IBD 小鼠相比,血便、体质量减轻,炎症细胞

浸润的程度明显减轻,结肠黏膜创面恢复的时间明显缩短。Yang 等^[29]研究发现,BMSC 源性外泌体通过旁分泌缓解 TNBS 诱导的大鼠结肠炎的临床症状并促进组织修复,通过下述机制:注射 BMSC 外泌体的 TNBS 诱导的结肠炎大鼠核因子 κ Bp65(nuclear factor κ B p65, NF- κ Bp65)、TNF- α 、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthesis, iNOS)和环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)的 mRNA 和蛋白水平明显降低。另外,BMSC 外泌体注射导致 IL-1 β 降低和 IL-10 表达增加;BMSC 外泌体可抑制氧化应激和增强结肠抗氧化防御,如注射 BMSC 外泌体的结肠炎大鼠结肠组织中髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)和丙二醛(malondialdehyde, MDA)活性的降低,以及超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽(glutathione, GSH)的增加。

5 寄生虫衍生的外泌体在 IBD 治疗中的作用

胃肠道寄生虫,尤其是钩虫可通过免疫调节对宿主造成最小伤害,以此来形成慢性感染。研究表明,钩虫是有效的炎症抑制剂,已经被应用于 IBD 和腹腔疾病的临床实验。动物实验证明,日本血吸虫和曼氏血吸虫卵对小鼠结肠炎有调节作用^[30-32]。Wang 等^[33]用日本血吸虫卵可溶性抗原(*S. japonicum* soluble eggs antigen, SEA)处理树突状细胞源性外泌体注射在 IBD 小鼠体内,可有效减少肠黏膜中炎症因子的产生及结肠的损害程度。Eichenberger 等^[34]从钩虫衍生的外泌体中分离出来的蛋白和 RNA 也可通过免疫调节抑制炎症因子(如 IL-6、IL-1 β 、IFN- γ 、IL-17a)的产生,从而对溃疡性结肠炎起到保护作用。可见寄生虫衍生的外泌体在 IBD 的治疗方面存在巨大的潜力。

6 问题与展望

自从外泌体的生物学效应被发现以来,人们发现外泌体在 IBD 中的功能作用越来越多,已成为 IBD 研究的热点。外泌体在多种生理和病理生理过程中发挥着多方面的调控作用,为 IBD 的诊断和治疗提供了新的策略。在诊断中,外泌体作为潜在的生物标志物,可以在一定程度上反映疾病的活动度。因此,它们可用于 IBD 的辅助诊断、疗效检测和预后评价。同时稳定性、可跟踪性、生物活性和实时性使外泌体成为新型 IBD 诊断标记物。在治疗中,外泌体不仅含有丰富的生物活性分子,还可作为外源性药物的治疗载体,维持药物在体内的稳定性。外泌体可以利用自身通讯系统将携带的活性成分转移到靶向部位进行治疗,打破传统的药物传递模式,成为促进个性化药物发展的重要工具。然而,大多数外泌体治疗 IBD 的方法仍处于研究的初级阶段。理想的外泌体仿生学不仅具有外泌体自身的特点,而且具有承载能力高、通用性强、无毒、易于修饰和给药等优点。此外,科学家还必须解决外泌体与 IBD 发生发展的关系、外泌体载药方法的改进和靶向修饰技术、外泌体生产、提纯等一系列问题。相信在蛋白质组学、基因组学、纳米技术、高通量测序技术和生物信息学

数据分析技术的大力支持下,外泌体在未来几年将在 IBD 的诊断和治疗方面具有无可比拟的前景。

参 考 文 献

- [1] Théry C, Zitvogel L. Exosomes: composition, biogenesis and function[J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(8): 569–579.
- [2] Kao CY. Extracellular vesicles: exosomes, microparticles, their parts, and their targets to enable their biomanufacturing and clinical applications[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2019, 60: 89–98.
- [3] Zhang J, Li S, Li L, et al. Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2015, 13(1): 17–24.
- [4] Abraham C. Inflammatory bowel disease[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(21): 2066–2078.
- [5] Torres J, Mehandru S, Colombel JF. Crohn's disease[J]. *Lancet*, 2017, 389(10080): 1741–1755.
- [6] Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis[J]. *Lancet*, 2017, 389(10080): 1756–1770.
- [7] Azmi AS, Bao B. Exosomes in cancer development, metastasis, and drug resistance: a comprehensive review[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2013, 32(3–4): 623–642.
- [8] Lai RC, Yeo RW, Tan KH. Exosomes for drug delivery – a novel application for the mesenchymal stem cell[J]. *Biotechnol Adv*, 2013, 31(5): 543–551.
- [9] 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.
- [10] Momen-Heravi F, Balaj L, Alian S, et al. Current methods for the isolation of extracellular vesicles[J]. *Biol Chem*, 2013, 394(10): 1253–1262.
- [11] Yang F, Liao X, Tian Y. Exosome separation using microfluidic systems: size-based, immunoaffinity-based and dynamic methodologies[J]. *Biotechnol J*, 2017, 12(4): 1600699.
- [12] Chan BD, Wong WY, Lee MM, et al. Exosomes in Inflammation and Inflammatory Disease[J]. *Proteomics*, 2019, 19(8): e1800149.
- [13] Essandoh K, Yang L, Wang X, et al. Blockade of exosome generation with GW4869 dampens the sepsis-induced inflammation and cardiac dysfunction[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(11): 2362–2371.
- [14] Garcia-Contreras M, Shah SH, Tamayo A, et al. Plasma-derived exosome characterization reveals a distinct microRNA signature in long-duration type 1 diabetes[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5998.
- [15] Peterson LW. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(3): 141–153.
- [16] Markus F, Neurath. Cytokines in inflammatory bowel disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(5): 329–342.
- [17] Xu AT, Lu JT, Ran ZH. Exosome in intestinal mucosal immunity[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(10): 1694–1699.
- [18] Mitsuhashi S, Feldbrügge L, Csizmadia E, et al. Luminal extracellular vesicles (EVs) in inflammatory bowel disease (IBD) exhibit proinflammatory effects on epithelial cells and macrophages[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(7): 1587–1595.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Zheng X, Chen F, Zhang Q, et al. Salivary exosomal PSMA7: a promising biomarker of inflammatory bowel disease[J]. *Protein Cell*, 2017, 8(9): 686–695.
- [22] Link A, Balaguer F, Shen Y, et al. Fecal MicroRNAs as novel biomarkers for colon cancer screening[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, 19(7): 1766–1774.
- [23] Wu F, Guo NJ, Tian H, et al. Peripheral blood microRNAs distinguish active ulcerative colitis and Crohn's disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(1): 241–250.
- [24] Schönauen K, Le N, von Arnim U, et al. Circulating and fecal microRNAs as biomarkers for inflammatory bowel diseases[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24(7): 1547–1557.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] Wang Y, Tian J, Tang X, et al. Exosomes released by granulocyte-macrophage-derived suppressor cells attenuate DSS-induced colitis in mice[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(13): 15356–15368.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] van Riet E, Hartgers FC. Chronic helminth infections induce immunomodulation: consequences and mechanisms[J]. *Immunobiology*, 2007, 212(6): 475–490.
- [31] McSorley HJ, Hewitson JP. Immunomodulation by helminth parasites: defining mechanisms and mediators[J]. *Int J Parasitol*, 2013, 43(3–4): 301–310.
- [32] Moreels TG. Gastrointestinal parasites: potential therapy for refractory inflammatory bowel diseases[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2005, 11(2): 178–184.
- [33] Wang L, Yu Z, Wan S, et al. Exosomes derived from dendritic cells treated with soluble egg antigen attenuate DSS-induced colitis[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 651.
- [34] 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.

(责任编辑:张辉洁)