

# 外泌体在酒精性肝病中的功能

郑洁<sup>1</sup>, 王丽蕊<sup>2</sup> (1.中国药科大学, 南京 211198; 2.南京大学, 南京 210093)

**摘要:** 酒精性肝病 (alcoholic liver disease, ALD) 是长期过量饮酒导致的肝脏疾病, 也是世界范围内肝病患者死亡的主要原因之一。外泌体是细胞内多囊泡体与质膜融合后分泌到细胞外的一种纳米级囊泡。在乙醇刺激下, 外泌体大量形成并释放到细胞外, 其携带的核酸、蛋白质与脂质等物质在细胞间进行物质转运和信息传递从而调控 ALD 的发生发展。近年来, 外泌体在肝脏疾病中的作用及机制研究引起了广泛关注。本文对外泌体在 ALD 中的功能进行综述。

**关键词:** 外泌体; 肝病, 酒精性; 细胞间通讯; miRNA; 生物标志物

## Functions of exosomes on alcoholic liver disease

Zheng Jie<sup>1</sup>, Wang Lirui<sup>2</sup> (1.China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2.Nanjing University, Nanjing 210093, China)

**Abstract:** Alcoholic liver disease (ALD) is caused by long-term excessive drinking and it is one of the main causes of death in patients with liver diseases worldwide. Exosomes are nano-sized vesicles that secreted outside the cells when multivesicular bodies in the cells are fused with plasma membrane. Under the stimulation of ethanol, a large number of exosomes are formed and released from the cells, and they carry materials such as nucleic acids, proteins and lipids for material transport and information transmission between cells to regulate the development of ALD. In recent years, researches on the role and mechanism of exosomes in the field of liver diseases have attracted widespread attention. This article mainly reviewed the functions of exosomes on ALD.

**Key words:** Exosomes; Liver disease, alcoholic; Intercellular communication; miRNA; Biomarkers

酒精性肝病 (alcoholic liver disease, ALD) 是世界范围内常见的慢性肝病之一, 按照疾病的发展进程可分为酒精性脂肪性肝病、酒精性脂肪性肝炎、肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌<sup>[1,2]</sup>。长期摄入酒精会导致约90%的饮酒者发展为酒精性脂肪性肝病, 其中约30%的酒精性脂肪性肝病患者会发展为酒精性脂肪性肝炎, 而约20%的酒精性脂肪性肝炎患者又将继续发展为肝硬化, 且约2%的肝硬化患者最终会发展为肝细胞癌<sup>[3]</sup>。需要指出的是, 全球每年约有200万人死于肝病, 其中高达50%的肝硬化患者是因酒精滥用而死亡<sup>[4]</sup>。在中国, 随着酒精消费量的大幅增长, ALD患病人数迅速增加, 已

成为继乙型肝炎后导致终末期肝病的第2大病因。ALD发病机制复杂, 目前除戒酒外, 仍缺乏有效的治疗方法, 亟待进一步研究其发生机制以提供新的治疗思路与手段, 改善治疗现状。

近年来, 外泌体在ALD中的作用引起了广泛关注。多项研究表明酒精可促进外泌体的分泌并改变外泌体的生物组成, 外泌体可通过转运其携带的生物活性分子介导细胞间通讯, 影响ALD的发展<sup>[5-7]</sup>。本文现对外泌体在ALD发病中的功能进行综述, 并探讨外泌体作为ALD诊断的生物标志物及在ALD治疗方面的潜在应用。

## 1 外泌体概述

外泌体最初是在体外培养的绵羊网织红细胞上清液中发现的, 是直径30~150 nm具有脂质双分子层的细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs),

形状呈“杯状”<sup>[8,9]</sup>。其由细胞膜内陷形成早期核内体,在高尔基体帮助下早期核内体内陷形成多个管腔内囊泡,从而转变为多囊泡体(multivesicular bodies, MVBs),最后MVBs与细胞质膜融合主动向胞外分泌而形成<sup>[10]</sup>(图1),广泛存在于血液、淋巴液和脑脊液等体液中。

由于外泌体起源于核内体途径,富含细胞膜和细胞质的多种组分,包括DNA、RNA、蛋白质和脂质。外泌体包含多种DNA组分,如线粒体DNA、转座子元件<sup>[11,12]</sup>;且外泌体含有高丰度的RNA,如信使RNA(messenger RNA, mRNA)、微小RNA(microRNA, miRNA)、长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)和环状RNA(circular RNA, circRNA)等<sup>[13]</sup>;外泌体具有丰富的蛋白质组分,如跨膜蛋白(CD63、CD81和CD9)、热休克蛋白家族(HSP60、HSP70和HSP90)、多种代谢酶(GAPDH、PKM2和PGK1)、MVBs形成相关蛋白(ALIX和TSG101)以及膜转运与融合相关蛋白(Rab蛋白)等<sup>[14,15]</sup>,来源于不同细胞的外泌体其包裹的蛋白质组分存在差异。外泌体还富含胆固醇、鞘磷脂、己糖神经酰胺和磷脂酰丝氨酸等脂质分子,是外泌体膜结构的重要组成部分,在维持外泌体的生物活性中发挥关键作用<sup>[14]</sup>。

最初研究认为外泌体是用于运输细胞代谢废物的载体,而近年研究表明外泌体在慢性肝病<sup>[9]</sup>、心血管疾病<sup>[16]</sup>及肿瘤<sup>[17]</sup>等疾病的发生发展中具有重要的生物学作用。外泌体可通过将其携带的蛋白质、脂质及核酸等物质从供体细胞转运至受体细胞进行信号传递,借助与靶细胞受体结合或直接与靶细胞

膜融合及通过内吞作用进入靶细胞3种方式介导细胞间通讯<sup>[18]</sup>,从而影响细胞迁移、细胞再生、抗病毒感染等多种病理生理过程<sup>[19]</sup>。

## 2 外泌体在ALD中的作用与机制

在ALD发展过程中,酒精会促进肝脏中的肝实质细胞、Kupffer细胞和肝星状细胞等多种细胞分泌外泌体,并使外泌体内部生物活性分子的组成发生变化。外泌体通过将其携带的核酸分子、蛋白质及脂质等物质运送至受体细胞发挥生物作用,从而调控ALD的发生发展。

**2.1 外泌体携带的核酸分子在ALD中的作用与机制** 外泌体携带的核酸分子中miRNA占主体,其是几乎所有细胞都可表达的一种非编码RNA,大小约22 nt<sup>[20]</sup>,通过靶向抑制mRNA翻译或促进mRNA降解在转录后水平调控基因表达。miRNA可借助外泌体被转运至邻近细胞,通过调节信号转导通路中多种基因的表达影响疾病的发生发展,且目前已有研究发现外泌体携带的miRNA与其他核酸分子如线粒体双链RNA、线粒体DNA等在ALD的发病过程中具有重要的生物学作用。

**2.1.1 miRNA-122** miRNA-122是最早被识别的组织特异性miRNA之一,在肝脏中高度富集,约占肝脏表达总miRNA的70%<sup>[21]</sup>。研究表明,酒精会促进人和小鼠血清中外泌体水平升高,并诱导外泌体中miRNA-122水平上调。体外实验研究表明,Huh7.5细胞(人肝癌细胞)和人原代肝实质细胞经乙醇刺激后分泌的外泌体中miRNA-122水平上调,miRNA-122经外泌体被转运至THP-1单核细胞,通过抑制血红素氧合酶-1(heme oxygenase 1,

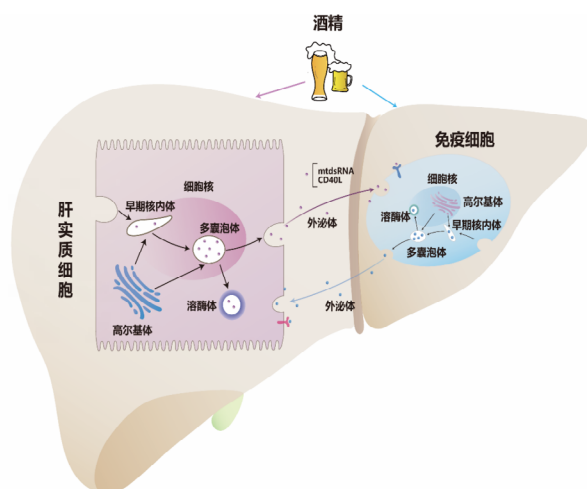


图1 酒精促进外泌体的分泌及外泌体介导的细胞间通讯

注:外泌体形成的核内体途径(早期核内体→多囊泡体→外泌体)以及外泌体介导的肝实质细胞与免疫细胞间的信号通讯。

HO-1) 信号转导通路, 增强THP-1单核细胞对乙醇和脂多糖刺激的敏感性, 并诱导炎症因子如肿瘤坏死因子 $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha, TNF $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin 1 beta, IL-1 $\beta$ )、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1/CCL2) 表达水平升高<sup>[5]</sup>。

**2.1.2 miRNA-155** 研究表明酒精喂养的小鼠血清中外泌体增多且外泌体内miRNA-155表达水平升高, 在酒精性肝炎患者血清中也发现同样现象<sup>[22]</sup>。具体来讲, 在酒精喂食的小鼠体内, 酒精可通过miRNA-155调节肝脏中溶酶体相关膜蛋白(LAMP1和LAMP2)的表达, 破坏溶酶体功能, 导致自噬体与多囊泡体融合, 促进外泌体分泌增加, 而miRNA-155敲除鼠在酒精喂食后, 酒精诱导的自噬损伤程度减弱, 外泌体分泌减少<sup>[22]</sup>。因此, 在ALD发展过程中, miRNA-155、外泌体分泌及自噬间存在密切的相互调控。

**2.1.3 miRNA-192** ALD模型小鼠血清中外泌体包裹的miRNA-192含量升高, 从ALD模型小鼠血清中分离的外泌体通过尾静脉注射至健康小鼠体内, 外泌体携带具有炎性作用的miRNA-192核酸分子可被受体小鼠肝实质细胞吸收, 导致受体小鼠肝实质细胞中MCP-1在基因和蛋白水平的表达均显著升高; 此外, 这些外泌体也可被静息状态的巨噬细胞摄取, miRNA-192通过诱导巨噬细胞激活与极化造成M1促炎型巨噬细胞增多, M2抗炎型巨噬细胞减少, 促进炎症的发生<sup>[7]</sup>。

**2.1.4 miRNA-27a** 分离酒精性肝炎患者血浆中外泌体, 经检测发现miRNA-27a表达水平升高; 体外研究表明, THP-1单核细胞和人原代单核细胞在乙醇刺激后分泌的外泌体中miRNA-27a水平均升高, miRNA-27a借助外泌体转运至未激活状态的单核细胞后, 通过促进其分化为M2型巨噬细胞诱导白细胞介素-10 (interleukin 10, IL-10) 和转化生长因子 $\beta$  (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ ) 高表达, 增强巨噬细胞的吞噬功能, 调节乙醇诱导的细胞损伤<sup>[23]</sup>。

**2.1.5 线粒体双链RNA** ALD模型小鼠肝实质细胞分泌的外泌体中线粒体双链RNA表达水平显著升高, 用这些包裹大量线粒体双链RNA的外泌体在体外刺激来自野生型小鼠的Kupffer细胞, 发现线粒体双链RNA可被Kupffer细胞摄取, 并且能够激活Kupffer细胞中Toll样受体3 (Toll-like receptor 3, TLR3) 信号转导通路, 促进IL-1 $\beta$ 表达, 加剧炎症的发生<sup>[24]</sup>。将摄取线粒体双链RNA后的Kupffer细胞与野生型小

鼠肝脏gd T细胞共培养, 发现gd T细胞通过线粒体双链RNA激活的TLR3信号转导通路促进IL-17A高表达, 加重酒精诱导的肝损伤<sup>[24]</sup>。因此, 外泌体中的线粒体双链RNA可通过激活TLR3信号转导通路引发炎症从而加剧ALD的发生。

**2.1.6 线粒体DNA** 研究表明, ALD模型小鼠与长期过量饮酒患者血清中外泌体数量均增多, 且外泌体中线粒体DNA水平升高<sup>[25]</sup>。进一步发现, 在酒精肝模型小鼠体内, 线粒体DNA以凋亡调节激酶1/丝裂原活化蛋白激酶 (ASK1/p38) 依赖的信号途径介导炎症反应, 促进ALD的发生, 抑制ASK1/p38可显著降低小鼠肝实质细胞分泌的外泌体数量及其内容物线粒体DNA含量<sup>[25]</sup>。另外一项研究显示, 在长期过量饮酒的患者体内, 内质网应激会提高血清中外泌体包裹的线粒体DNA含量, 这些DNA可通过促进中性粒细胞在肝脏中的浸润诱导肝脏炎症和肝细胞损伤<sup>[11]</sup>。因此, 外泌体可介导线粒体DNA参与ALD的炎症反应, 促进其发生。

**2.2 外泌体携带的蛋白质在ALD中的作用与机制** 在乙醇刺激下, 外泌体载有的蛋白质组分如CD40L、Hsp90和CYP2E1等可通过外泌体转运至受体细胞发挥生物学作用, 从而调控ALD的发生发展。

**2.2.1 CD40L** 体外研究表明, 乙醇通过激活肝实质细胞中caspase-3信号转导通路促进外泌体的分泌, 并导致CD40L水平升高, 这些CD40L可通过识别巨噬细胞表面CD40受体而被摄取, 通过促进巨噬细胞活化及炎症细胞因子的产生加剧酒精诱导的细胞损伤。此外, 在酒精性肝炎患者血清中也检测到携带大量CD40L的外泌体, 这提示外泌体包裹的CD40L在酒精引起的肝损伤中发挥重要作用<sup>[6]</sup>。

**2.2.2 Hsp90** ALD模型小鼠血清中外泌体包裹的Hsp90含量显著升高, 这些富含Hsp90的外泌体经尾静脉注射进入健康小鼠, 可激活肝脏巨噬细胞并诱导TNF $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 的表达, 加剧酒精诱导的炎症反应; 而当竞争性抑制Hsp90后, 这种炎症反应被阻断<sup>[7]</sup>。因此, 外泌体可通过转运Hsp90促进肝脏炎症反应的发生, 促进ALD的进展。

**2.2.3 CYP2E1** 乙醇刺激引起的氧化应激和内质网应激在小鼠原代肝实质细胞内会促进外泌体的分泌, 并提高外泌体中CYP2E1水平<sup>[26]</sup>。另外, 酗酒患者和酒精喂养的大鼠血浆中外泌体包裹的CYP2E1含量也显著上升, 用这些外泌体在体外刺激小鼠原代肝实质细胞和HepG2细胞, 可被这些细胞摄取, 并且CYP2E1可通过激活c-Jun氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)、促凋亡蛋白Bax

和caspase-3凋亡信号转导通路诱导肝细胞死亡,加剧酒精引起的细胞损伤<sup>[26]</sup>。

**2.3 外泌体携带的脂质在ALD中的作用与机制** 通过分离酒精性肝炎患者血浆中外泌体,经液相色谱/质谱法测定显示外泌体中多类鞘脂含量升高,这些鞘脂含量的升高可用于酒精性肝炎的诊断和动态风险评估<sup>[27]</sup>,而外泌体携带的其他脂质分子在ALD中的作用尚未明确。

综上,酒精可促进肝脏中多种细胞外泌体的分泌,这些外泌体可介导细胞间的信息传递,尤其是肝实质细胞和免疫细胞间的信息传递(图1)。外泌体所携带的核酸、蛋白和脂质等信号分子可作为ALD发病过程中的调节因子,通过调控多种信号转导通路改变受体细胞的生理功能,最终影响ALD的发病进程。

### 3 外泌体可作为ALD诊断的生物标志物

肝组织活检是诊断肝脏疾病的金标准,但存在活检相关并发症的发生风险,且目前临床上并无特异性生物标志物可用来诊断早期ALD,即使丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶<sup>[28]</sup>、碱性磷酸酶和谷氨酰转移酶的酶活性有助于ALD的诊断,但这些酶活性在ALD中并不具有特异性,也不能反映ALD的进展阶段和酒精引起的肝细胞损伤程度,因此迫切需要寻找新的ALD生物标志物。

外泌体及其内部组分已被证明与ALD的诊断相关<sup>[27]</sup>,多项研究表明在酒精性肝炎患者血清中外泌体内miRNA-122表达水平上调,提示其可作为鉴定酒精性肝炎的生物标志物<sup>[5,29]</sup>;另外,外泌体携带的miRNA-192和miRNA-30a也能够促进酒精引起的肝脏炎症反应,或可作为新的酒精性肝炎诊断生物标志物<sup>[29]</sup>。另有研究显示,ALD患者血清中外泌体包裹的3种miRNA(let-7f, miRNA-29a和miRNA-340)水平升高,但在胆管结扎、非酒精性脂肪性肝炎和肥胖等其他肝脏疾病模型小鼠血清中外泌体内并未升高,这提示let-7f, miRNA-29a和miRNA-340可能成为ALD诊断的标志物<sup>[30]</sup>。ALD患者血浆中外泌体包裹的CYP2E1水平升高,可促进肝细胞死亡,表明CYP2E1具有诊断ALD的潜力<sup>[26]</sup>。酒精性肝炎患者血浆中循环的外泌体浓度及其携带的鞘磷脂信号也有助于酒精性肝炎的诊断和动态风险评估<sup>[27]</sup>。因此,机体循环的外泌体及其携带的生物信号对ALD的非侵入性诊断具有重要意义,但仍需要进一步研究证实。

### 4 外泌体在ALD治疗中的潜力

外泌体作为一种新型细胞交流载体,与脂质体

和纳米颗粒等合成载体相比,其内源性和特异性在疾病治疗领域具有广泛而独特的优势<sup>[31]</sup>。多项研究表明,外泌体具有治疗肝脏疾病的潜力,如间充质干细胞分泌的外泌体可抑制四氯化碳诱导的肝纤维化<sup>[32,33]</sup>;通过阻止肝星状细胞分泌的外泌体中miRNA-21的转移可缓解肝纤维化<sup>[34]</sup>;干扰素刺激肝脏非实质细胞分泌包含抗病毒分子的外泌体,通过转运至肝实质细胞可抑制乙型肝炎病毒的复制<sup>[35]</sup>;骨髓间充质干细胞分泌的外泌体可降低肝内氧化应激和炎症水平从而缓解乙醇诱导的肝损伤等<sup>[36]</sup>。虽然外泌体在肝病治疗领域的研究主要停留在细胞实验和动物实验阶段,针对ALD临床治疗的研究尚在尝试中,但随着对外泌体在ALD发病机制中作用的不断探索,相信外泌体在ALD治疗方面将具有巨大潜力。

### 5 总结与展望

外泌体作为一种新型载体,通过介导细胞间信息传递来调控ALD的发病过程。外泌体及其包裹的活性分子可作为ALD诊断的生物标志物,且在ALD治疗方面具有潜在的研究价值。随着外泌体提取和纯化技术的不断优化,研究者对其在ALD发病中作用及机制的认识将持续深入,这些将为靶向外泌体开发ALD治疗药物奠定重要的理论基础。

### 参考文献

- [1] 吴亚,李艳茹,杨寄镗,等.酒精性肝病发病机制研究现状[J].临床肝胆病杂志,2020,36(12):2822-2825.
- [2] 马文婷,刘旭凌,陶乐,等.下瘀血汤对酒精性肝病小鼠肝脏炎症和脂肪变性的改善作用[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2021,13(2):40-51.
- [3] AVILA M A, DUFOUR J F, GERBES A L, et al. Recent advances in alcohol-related liver disease (ALD): summary of a Gut round table meeting[J]. Gut,2020,69(4):764-780.
- [4] THURSZ M, KAMATH P S, MATHURIN P, et al. Alcohol-related liver disease: areas of consensus, unmet needs and opportunities for further study[J]. J Hepatol,2019,70(3):521-530.
- [5] MOMEN-HERAVI F, BALA S, KODYS K, et al. Exosomes derived from alcohol-treated hepatocytes horizontally transfer liver specific miRNA-122 and sensitize monocytes to LPS[J]. Sci Rep,2015,5:9991.
- [6] VERMA V K, LI H, WANG R, et al. Alcohol stimulates macrophage activation through caspase-dependent hepatocyte derived release of CD40L containing extracellular vesicles[J]. J Hepatol,2016,64(3):651-660.
- [7] SAHA B, MOMEN-HERAVI F, FURI I, et al. Extracellular vesicles from mice with alcoholic liver disease carry a distinct protein cargo and induce macrophage activation through heat shock protein 90[J]. Hepatology,2018,67(5):1986-2000.
- [8] PAN B T, JOHNSTONE R M. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro selective externalization of the receptor[J]. Cell,1983,33(3):967-978.
- [9] 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.
- [10] WEI H, CHEN Q, LIN L, et al. Regulation of exosome production and cargo sorting[J]. *Int J Biol Sci*,2021,17(1):163-177.
- [11] CAI Y, XU M J, KORITZINSKY E H, et al. Mitochondrial DNA-enriched microparticles promote acute-on-chronic alcoholic neutrophilia and hepatotoxicity[J]. *JCI Insight*,2017,2(14):e92634.
- [12] BALAJ L, LESSARD R, DAI L, et al. Tumour microvesicles contain retrotransposon elements and amplified oncogene sequences[J]. *Nat Commun*,2011,2:180.
- [13] LLORET-LLINARES M, KARADOULAMA E, CHEN Y, et al. The RNA exosome contributes to gene expression regulation during stem cell differentiation[J]. *Nucleic Acids Res*,2018,46(21):11502-11513.
- [14] VAN NIEL G, D'ANGELO G, RAPOSO G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*,2018,19(4):213-228.
- [15] SHEN M, SHEN Y, FAN X, et al. Roles of macrophages and exosomes in Liver diseases[J]. *Front Med (Lausanne)*,2020,7:583691.
- [16] QIAO L, HU S, LIU S, et al. microRNA-21-5p dysregulation in exosomes derived from heart failure patients impairs regenerative potential[J]. *J Clin Invest*,2019,129(6):2237-2250.
- [17] ZHAO S, MI Y, GUAN B, et al. Tumor-derived exosomal miR-934 induces macrophage M2 polarization to promote liver metastasis of colorectal cancer[J]. *J Hematol Oncol*,2020,13(1):156.
- [18] ZHU L, SUN H T, WANG S, et al. Isolation and characterization of exosomes for cancer research[J]. *J Hematol Oncol*,2020,13(1):152.
- [19] SATO K, MENG F, GLASER S, et al. Exosomes in liver pathology[J]. *J Hepatol*,2016,65(1):213-221.
- [20] BARTEL D P. Metazoan microRNAs[J]. *Cell*,2018,173(1):20-51.
- [21] BANDIERA S, PFEFFER S, BAUMERT T F, et al. MiR-122-a key factor and therapeutic target in liver disease[J]. *J Hepatol*,2015,62(2):448-457.
- [22] BABUTA M, FURI I, BALAJ S, et al. Dysregulated autophagy and lysosome function are linked to exosome production by micro-RNA 155 in alcoholic liver disease[J]. *Hepatology*,2019,70(6):2123-2141.
- [23] SAHA B, MOMEN-HERAVI F, KODYS K, et al. MicroRNA cargo of extracellular vesicles from alcohol-exposed monocytes signals naive monocytes to differentiate into M2 macrophages[J]. *J Biol Chem*,2016,291(1):149-159.
- [24] LEE J H, SHIM Y R, SEO W, et al. Mitochondrial double-stranded RNA in exosome promotes interleukin-17 production through toll-like receptor 3 in alcohol-associated liver injury[J]. *Hepatology*,2020,72(2):609-625.
- [25] MA J, CAO H, RODRIGUES R M, et al. Chronic-plus-binge alcohol intake induces production of proinflammatory mtDNA-enriched extracellular vesicles and steatohepatitis via ASK1/p38 MAPK-dependent mechanisms[J]. *JCI Insight*,2020,5(14):e136496.
- [26] CHO Y E, MEZEY E, HARDWICK J P, et al. Increased ethanol-inducible cytochrome P450-2E1 and cytochrome P450 isoforms in exosomes of alcohol-exposed rodents and patients with alcoholism through oxidative and endoplasmic reticulum stress[J]. *Hepatology*,2017,65(7):675-690.
- [27] SEHRAWAT T S, ARAB J P, LIU M, et al. Circulating extracellular vesicles carrying sphingolipid cargo for the diagnosis and dynamic risk profiling of alcoholic hepatitis[J]. *Hepatology*,2021,73(2):571-585.
- [28] 翟庆慧, 宋芳娇, 徐天娇, 等. 156例重症酒精性肝病患者的营养现状调查[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2020,12(1):44-49.
- [29] MOMEN-HERAVI F, SAHA B, KODYS K, et al. Increased number of circulating exosomes and their microRNA cargos are potential novel biomarkers in alcoholic hepatitis[J]. *J Transl Med*,2015,13:261.
- [30] EGUCHI A, LAZARO R G, WANG J, et al. Extracellular vesicles released by hepatocytes from gastric infusion model of alcoholic liver disease contain a MicroRNA barcode that can be detected in blood[J]. *Hepatology*,2017,65(2):475-490.
- [31] ZHANG Y, BI J, HUANG J, et al. Exosome: a review of its classification, isolation techniques, storage, diagnostic and targeted therapy applications[J]. *Int J Nanomedicine*,2020,15:6917-6934.
- [32] JIANG W, TAN Y, CAI M, et al. Human umbilical cord MSC-derived exosomes suppress the development of CCl<sub>4</sub>-induced liver injury through antioxidant effect[J]. *Stem Cells Int*,2018,2018:6079642.
- [33] RONG X, LIU J, YAO X, et al. Human bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes alleviate liver fibrosis through the Wnt/beta-catenin pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*,2019,10(1):98.
- [34] CHEN L, CHARRIER A, ZHOU Y, et al. Epigenetic regulation of connective tissue growth factor by MicroRNA-214 delivery in exosomes from mouse or human hepatic stellate cells[J]. *Hepatology*,2014,59(3):1118-1129.
- [35] LI J, LIU K, LIU Y, et al. Exosomes mediate the cell-to-cell transmission of IFN- $\alpha$ -induced antiviral activity[J]. *Nat Immunol*,2013,14(8):793-803.
- [36] 金小亚, 陈永平, 陆峰彬, 等. 骨髓间充质干细胞源性外泌体对酒精性肝损伤的保护作用[J]. *中华传染病杂志*,2019,37(2):97-103.

收稿日期: 2021-10-04

郑洁, 王丽蕊. 外泌体在酒精性肝病中的功能[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2022,14(2):27-31.