

李书灵,李智伟. 外泌体对细菌感染免疫调节机制的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(1): 158-164.

Li SL, Li ZW. Research progress into the mechanisms of exosome immunoregulation of bacterial infection [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(1): 158-164.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.01.021

外泌体对细菌感染免疫调节机制的研究进展

李书灵¹, 李智伟^{2*}

(1.新疆医科大学, 乌鲁木齐 830000; 2.新疆维吾尔自治区人民医院, 乌鲁木齐 830000)

【摘要】 外泌体是由脂质双分子层包裹的一种细胞外囊泡 (EVs), 包含蛋白质、脂质、DNA、RNA、miRNA、lncRNA 等多种物质。外泌体参与细菌感染过程中的病原识别、抗原呈递、自噬调节、免疫激活和免疫抑制。研究表明外泌体 miRNA、lncRNA 和蛋白质在调节机体抗菌反应中发挥重要作用。本文综述了外泌体对几种胞内菌和胞外菌感染的免疫调节作用, 为研究外泌体与细菌感染之间的相互作用提供依据。

【关键词】 细菌; 外泌体; miRNA; lncRNA; 蛋白质; 免疫调节

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 01-0158-07

Research progress into the mechanisms of exosome immunoregulation of bacterial infection

LI Shuling¹, LI Zhiwei^{2*}

(1. Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China. 2. Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi 830000)

【Abstract】 Exosomes are small endosomally derived extracellular vesicles with a lipid bilayer structure, and they contain substances, such as proteins, lipids, DNA, RNA, micro(mi) RNA, and long non-coding(lnc) RNA. Exosomes participate in pathogen recognition, antigen presentation, autophagy regulation, immune activation and immunosuppression in bacterial infections. Studies have shown that miRNA, lncRNA, and proteins in exosomes play important roles in regulating antibacterial reactions in organisms. We reviewed the immunomodulatory effects of exosomes on several intracellular and extracellular bacterial infections to provide a reference for those studying the interactions between exosomes and bacterial infections.

【Keywords】 bacteria; exosomes; miRNA; lncRNA; protein; immunoregulation

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

外泌体是由脂质双分子层包裹的一种细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs)。外泌体的前体称作多泡体 (multivesicular body, MVB), 多泡体与细胞膜融合的过程中外泌体被释放到胞外^[1]。外泌体包含蛋白质、脂质、DNA、RNA、miRNA、lncRNA 等

多种物质, 直径通常为 30~150 nm, 在免疫反应、信号转导、抗原呈递等方面发挥着重要作用^[2-3]。

根据细菌在宿主的寄生部位, 可将细菌分为胞内菌和胞外菌。机体对二者的免疫应答有所不同, 对胞内菌感染的防御主要靠细胞免疫, 而对胞外菌

【基金项目】 新疆维吾尔自治区自然科学基金杰出青年科学基金 (2022D01E30); 自治区区域协同创新专项 (科技援疆计划) (2022E02118); 天山英才培养计划 (2022TSYCCX0102)。

【作者简介】 李书灵 (1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 布鲁氏菌感染与免疫研究。E-mail: 2334431788@qq.com

【通信作者】 李智伟 (1981—), 男, 博士, 副教授, 副主任技师, 硕士生导师, 研究方向: 细菌感染与免疫研究。

E-mail: 13899994455@163.com

的免疫应答主要依赖体液免疫。如结核分枝杆菌和鸟分枝杆菌主要寄生在宿主巨噬细胞的吞噬体中,对于这类细菌的免疫主要依赖致敏淋巴细胞释放各种淋巴因子,激活吞噬细胞,促进其吞噬消化能力来抑制病原体在吞噬细胞内生存。与之不同的是胞外菌如金黄色葡萄球菌、幽门螺杆菌进入机体后激活抗体和补体为主的体液免疫,通过抗体和补体的调理作用发挥杀菌作用。

外泌体调节机体对细菌感染的免疫反应,参与感染过程中的病原识别、抗原呈递、自噬调节、免疫激活和免疫抑制。外泌体 miRNA、lncRNA 和蛋白质在以上环节发挥重要作用。如外泌体 miR-18a 负调控自噬相关基因 *ATM* (ataxia telangiectasia mutated gene, *ATM*)^[4]、miR-130c 和 miR-82a 负调控自噬蛋白 12 (autophagy related 12, *ATG12*)、自噬相关 5 样蛋白 16 (autophagy related 5-like 16, *ATG5L16*) 的表达抑制了自噬介导的胞内细菌清除^[5];外泌体 lnc-AFTR 通过抑制 TNF 信号通路和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, *MAPK*) 信号通路的激活来抑制金黄色葡萄球菌诱导的细胞凋亡和炎症反应^[6];外泌体 ADAM10 蛋白 (recombinant A disintegrin and metalloprotease 10, *ADAM10*) 中和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌产生的 α -穿孔毒素,增强靶细胞对细菌的抗性^[7]。近年来有关外泌体的研究几乎都集中在抗肿瘤和抗病毒领域,关于外泌体在细菌感染方面的报道相对较少。本文综述了外泌体对几种胞内菌和胞外菌感染的免疫调节作用,为研究外泌体与细菌感染之间的相互作用提供依据。

1 外泌体对胞内菌感染的免疫调节作用

寄生在宿主细胞内的细菌称为胞内菌。由于抗体不能进入胞内,体液免疫的作用受到限制,所以对胞内菌感染的防御主要依赖细胞免疫。

胞内菌进入机体后,先由吞噬细胞吞噬。若吞噬细胞无法杀死胞内菌,则会导致其在胞内进行生存和繁殖。特异性细胞免疫在抗胞内菌感染中发挥主要作用。特异性细胞免疫应答主要通过辅助性 T (Th) 细胞和细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T lymphocytes, *CTL*) 发挥作用。Th 细胞释放白介素-2 (interleukin-2, *IL-2*)、 γ 干扰素 (interferon- γ , *IFN- γ*) 等细胞因子活化巨噬细胞发挥其杀菌效应; *CTL* 释放颗粒酶和穿孔素破坏被感染细胞,使细菌释放

到胞外,再通过抗体或补体的调理作用促进吞噬细胞的吞噬消灭。

外泌体参与了胞内菌感染中的病原识别、免疫细胞激活或抑制并且能转运干扰素诱导跨膜蛋白抑制胞内菌的存活和增殖。外泌体 miRNA 通过抑制自噬相关基因 *ATM* 负调节自噬过程来促进细菌的胞内存活。布鲁氏菌甚至能利用外泌体的前体多泡体 (multivesicular body, *MVB*) 来转移出胞并引发新的感染^[8]。此外,外泌体可能通过携带胞内菌相关抗原和蛋白诱导机体产生特异性抗体,这为疫苗研发提供了新思路。

1.1 分枝杆菌

1.1.1 结核分枝杆菌

外泌体参与结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, *Mtb*) 感染中的病原识别并激活免疫细胞,同时在激活幼稚巨噬细胞和自噬调节中发挥双向作用。

Bhatnagar 等^[9]研究发现受感染巨噬细胞释放外泌体携带病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, *PAMP*),此外,有研究证实结核分枝杆菌感染巨噬细胞释放的外泌体和微囊泡中的 *MHC-II* 可以将抗原呈递到 T 细胞^[10],表明外泌体促进结核分枝杆菌的抗原识别。

Singh 等^[11]研究发现结核分枝杆菌感染细胞释放外泌体在体内外招募巨噬细胞并诱导肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , *TNF- α*) 和 *IL-12* 的产生。此外有研究表明结核分枝杆菌感染巨噬细胞释放的外泌体能激活 *CD4⁺* 和 *CD8⁺* T 细胞^[10]。另外一项研究发现从用结核分枝杆菌培养物滤液蛋白 (culture filtrate protein, *CFP*) 处理的巨噬细胞中纯化的外泌体可激活分泌 *IL-2* 的 *CD2⁺* 和 *CD4⁺* T 细胞^[12]。Smith 等^[13]研究证实外泌体在 *Mtb* 感染期间增强 T 细胞活化并介导免疫系统激活。

含结核分枝杆菌病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, *PAMP*) 的外泌体通过 Toll 样受体 (Toll-like receptors, *TLR*) 和髓系分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, *MYD88*) 依赖性方式激活幼稚巨噬细胞促炎反应^[9]。与之相反的是,另一项研究表明结核分枝杆菌感染细胞释放的外泌体可以抑制 *IFN- γ* 介导的幼稚巨噬细胞活化,并抑制小鼠巨噬细胞表面 *MHC II* 和 *CD64* 分子的表达,且这种抑制作用也依赖于 *TLR2* 和 *MYD88* 方式^[14]。以上结果表明外泌体在激活幼稚巨噬细

胞的促炎反应中发挥双向作用。

有研究发现结核分枝杆菌感染的中性粒细胞释放的外泌体通过早期超氧阴离子产生和自噬诱导激活巨噬细胞并促进细胞内结核分枝杆菌的清除^[15]。与之相反的是,另一项研究表明结核分枝杆菌感染时诱导的 miR-18a,包括外泌体 miR-18a 通过抑制自噬相关基因 *ATM* 负调节自噬过程来促进巨噬细胞中的结核分枝杆菌存活。*ATM* 基因通过激活 LKB1/AMPK/TSC2 信号通路并抑制负调节因子 mTORC1 来维持自噬途径,miR-18a 可以通过抑制 *ATM* 来负调节自噬^[4]。外泌体参与结核分枝杆菌感染过程中的自噬调节,并且也发挥了双向作用。

1.1.2 鸟分枝杆菌

外泌体在鸟分枝杆菌感染的病原识别和激活巨噬细胞中也发挥着重要作用。Bhatnagar 等^[16]的研究表明鸟分枝杆菌感染巨噬细胞释放含有细菌胞壁主要致病成分的糖肽脂 (glycopeptidolipids, GPLs) 的外泌体,并同样以依赖于 TLR2、TLR4 和 MYD88 途径刺激静息巨噬细胞的促炎反应。Wang 等^[17]的研究同样证实了鸟分枝杆菌感染巨噬细胞分泌的外泌体可以促进巨噬细胞表达 CD195、HLA-DR、CD40、CD80、CD81、CD86 并刺激分泌 IL-6、IL-8、IL-10、INF- γ 、TNF- α 等细胞因子。另一项研究表明鸟分枝杆菌亚种鸟分枝杆菌副结核亚种感染巨噬细胞分泌的外泌体激活静息巨噬细胞,并促进了巨噬细胞 CD80 和 CD86 的表达以及 TNF- α 和 INF- γ 的分泌^[18]。

外泌体参与了分枝杆菌感染中的抗原呈递、激活免疫细胞并促进炎症因子的分泌,Cheng 等^[12]研究表明携带分枝杆菌抗原的外泌体可以保护小鼠免受结核分枝杆菌感染,表明外泌体可能成为新型预防结核病感染的疫苗。另外有研究表明,外泌体的蛋白质和 miRNA 可以作为结核病诊断中潜在的生物标志物^[19-21]。

1.2 布鲁氏菌

布鲁氏菌通过劫持 MVB 来排出胞外并引发新的感染,同时外泌体转运干扰素诱导跨膜蛋白抑制布鲁氏菌的胞内存活和增殖。

此前有文献报道,布鲁氏菌通过选择性破坏自噬复合物来抑制宿主细胞的清除并促进感染^[22]。在此基础上,Spera 等^[8]的研究表明布鲁氏菌利用 MVB 排出宿主细胞并引发新的感染,此外,应用促进或抑制多泡体的药物分别增加或减少细胞外细

菌的数量。

Yi 等^[23]通过动物实验研究表明马耳他布鲁氏菌 M5 株 (*Brucella melitensis* strain M5) 可以刺激巨噬细胞分泌大量外泌体,并在马耳他布鲁氏菌 M5 株感染细胞的外泌体鉴定出富含干扰素诱导的跨膜蛋白 3 (interferon-inducible transmembrane protein 3, IFITM3)。这些外泌体可以将 IFITM3 从一个细胞传递到另一个细胞,从而有效抑制布鲁氏菌的胞内存活。干扰素诱导的跨膜蛋白 3 (interferon-inducible transmembrane protein 3, IFITM3) 属于 IFN 刺激基因 (ISG) 家族^[24],它们是宿主先天免疫系统的关键抗病毒效应物^[25],在抑制细胞内细菌存活中可能也起关键作用^[23]。此外,该研究还发现,与缺乏 IFITM3 的外泌体相比,含有 IFITM3 的外泌体可以更有效地减少小鼠布鲁氏菌感染过程中的脾损伤和菌落总数,证实了含 IFITM3 的外泌体可能是改善免疫应答和抑制布鲁氏菌增殖的治疗方法之一^[23]。

1.3 沙门氏菌

外泌体参与沙门菌感染中的巨噬细胞活化,刺激多种炎症因子分泌,诱导特异性 Th1 型反应,并使可能携带沙门氏菌蛋白诱导的小鼠产生特异性抗体。

Bhatnagar 等^[9]研究表明沙门菌感染的巨噬细胞外泌体含有细菌脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS),并且可能是巨噬细胞活化的主要介质。Hui 等^[26]的研究证实了鼠伤寒沙门菌感染的巨噬细胞和 DC 产生的外泌体激活幼稚巨噬细胞,并促进 DC 以 TLR4 依赖方式释放 TNF- α ,同时也刺激 RANTES、IL-1RA、MIP-2 细胞因子的分泌。在此基础上,该团队的另一项研究表明沙门氏菌感染巨噬细胞分泌的外泌体传递细菌抗原并促进小鼠脾内 CD4⁺T 细胞分泌 Th1 型细胞因子来刺激特异性 Th1 型反应,同时使巨噬细胞向 M1 极化并增加了前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 的生物合成^[27]。该研究还证明将来自受感染巨噬细胞的外泌体鼻内递送至小鼠能够刺激抗沙门氏菌 IgG 抗体的产生,为研发针对沙门菌感染的疫苗研究提供新思路。

2 外泌体对胞外菌感染的免疫调节作用

胞外菌寄生在宿主细胞外,对胞外菌的免疫应答主要依赖体液免疫。胞外菌感染首先激活固有免疫系统,包括巨噬细胞吞噬细菌、补体蛋白形成

膜攻击复合物破坏细菌、自然杀伤细胞消灭细菌感染细胞,随后细菌抗原激活特异性体液免疫。胞外菌的荚膜多糖、脂多糖、聚合鞭毛素等大多属于胸腺非依赖性抗原(TI-Ag),能直接刺激B细胞产生特异性IgM抗体;而大部分细菌蛋白是胸腺依赖性抗原(TD-Ag),在抗原提呈细胞(APC)参与和Th2细胞辅助下,先产生IgM抗体,接着转换成以IgG为主并包含IgA或IgE的抗体。IgM和IgG抗体结合细菌后可激活补体系统,形成攻膜复合物(MAC),破坏细菌胞壁结构;IgG和C3b协同发挥调理作用可增强吞噬细胞的吞噬功能。抗体还能抑制细菌粘附并中和外毒素发挥保护性作用。

外泌体参与胞外菌感染中的多个环节。外泌体 miRNA 介导幽门螺杆菌相关血管内皮损伤^[28]并参与调节炎症反应;外泌体 lncRNA 抑制细菌感染引起细胞凋亡和炎症反应;外泌体蛋白能中和细菌毒素,保护宿主细胞。

2.1 幽门螺杆菌

外泌体在幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染中发挥着双向作用。一方面外泌体携带 Hp 相关毒力因子进入循环,促进 Hp 相关胃内外疾病的发生;另一方面通过 miR-155 参与调节细胞的炎症反应抑制 Hp 感染。

幽门螺杆菌感染后外泌体可以携带 Hp 毒力因子细胞毒素相关蛋白(cytotoxin associated protein A, CagA)进入循环,并将 CagA 递送到远处的器官和组织。外泌体参与 CagA 阳性幽门螺杆菌感染相关的胃外疾病的发展^[29]。Xia 等^[30]的研究证实了这一观点,幽门螺杆菌定植人胃上皮细胞后,细胞分泌携带 CagA 的外泌体进入循环,作用于血管内皮细胞,使其功能受损,但机制尚不清楚。Li 等^[28]通过实验进一步发现 Hp 感染胃上皮细胞分泌外泌体中的 miRNA-25 升高,miRNA-25 通过 miR-25/KLF2 轴介导了 Hp 相关血管内皮损伤。miR-25/KLF2 轴通过调节 NF- κ B 信号通路增加了 IL-6、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、血管细胞粘附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)和细胞间粘附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)的表达介导血管内皮细胞的损伤。miR-25/KLF2 轴可能是幽门螺杆菌相关冠脉粥样硬化的潜在治疗靶点。

幽门螺杆菌感染巨噬细胞释放的外泌体中装载的 miR-155 促进了炎症相关因子包括 TNF- α 、IL-

6、IL-23、CD40、CD63、CD81 和 MCH-I 的表达,同时 MYD88、NF- κ B 的表达被下调。体外或体内实验表明,miR-155 通过调节细胞的炎症反应,促进巨噬细胞杀死幽门螺杆菌,以防止幽门螺杆菌感染引起的胃炎^[31]。

外泌体 miRNA 参与幽门螺杆菌感染的相关血管内皮损伤、巨噬细胞活化并刺激促炎细胞因子的分泌。且有研究表明外泌体 miRNA 可作为胃癌诊断和预后评价的潜在生物标志物和治疗靶点^[32]。

2.2 金黄色葡萄球菌

外泌体长非编码 RNA 和诱饵蛋白抑制金黄色葡萄球菌的感染。Lnc-AFTR 是一种长非编码 RNA,在金黄色葡萄球菌感染细胞外泌体和乳腺炎组织中显著下调。Chen 等^[6]的研究表明外泌体 lnc-AFTR 通过抑制 TNF 信号通路和 MAPK 信号通路的激活来抑制金黄色葡萄球菌诱导的细胞凋亡和炎症反应。

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)通过分泌 α -穿孔毒素与靶细胞表面的金属蛋白酶 ADAM10 结合,破坏靶细胞膜,引起细胞膨胀和溶解^[33]。此前的研究表明,自噬相关蛋白 16 样 1 (autophagy related 16-like 1, ATG16L1)保护靶细胞免受 α -穿孔毒素的攻击^[34]。在此基础上,Keller 等^[7]研究证实了自噬蛋白 ATG16L1 和其他自噬蛋白通过自噬途径增加含有 ADAM10 蛋白外泌体的释放来中和细菌产生的 α -穿孔毒素,增强靶细胞对细菌的抗性。同时,细菌 DNA 和 CpG DNA 可诱导小鼠分泌 ADAM10 阳性的外泌体并在体外结合多种毒素,提高了 MRSA 感染小鼠的存活率。该研究揭示了宿主细胞能够利用含有 ADAM10 蛋白外泌体作为诱饵,中和细胞膜表面的成孔毒素等毒力因子来抵御感染。这是一种全新的宿主细胞主动防御机制,为 MRSA 感染患者的治疗提供新思路。

2.3 大肠杆菌

大肠杆菌感染宿主细胞释放外泌体中 miRNA 能抑制自噬促进炎症反应。Larabi 等^[5]的研究表明粘附侵袭性大肠杆菌(adhesive invasive *Escherichia coli*, AIEC)感染肠上皮细胞(intestinal epithelial cell, IEC)促进其分泌装载 miR-130c 和 miR-82a 的外泌体,这些 miRNA 转移到受体肠上皮细胞,通过靶向负调控 ATG12 和 ATG5L16 的表达来抑制自噬介导的胞内细菌清除。

Xu 等^[35] 使用泌尿道致病性大肠杆菌 (pathogenic *Escherichia coli* of urinary tract, UPEC) 诱导的睾丸炎模型分离外泌体,并在体外证实外泌体增加了 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的表达并促进巨噬细胞 M1 活化,且这种促炎反应与外泌体中高表达的 miR-155-5p 密切相关。

Imamiya 等^[36] 通过实验观察到一个有趣的现象,将大肠杆菌外膜囊泡 (outer membrane vesicle, OMV) 中的促炎蛋白 CirA 蛋白 C 末端装载到巨噬细胞分泌的外泌体中,促进了未感染巨噬细胞分泌的外泌体介导的炎症反应。表明来自大肠杆菌 OMV 诱导的巨噬细胞外泌体向未感染的巨噬细胞传递促炎信号。细菌可能通过外膜囊泡将生物信号传递给宿主细胞外泌体。

3 外泌体调控机体对胞内菌和胞外菌免疫应答的方式不同

胞内菌和胞外菌的致病作用有所不同,外泌体调控机体对两类细菌免疫应答的方式也有所不同。胞内菌在宿主细胞内存活并增殖,病原分子与免疫系统的接触相对有限,不利于免疫系统的识别,外

泌体通过携带病原相关分子模式弥补了胞内菌病原识别中的缺陷;宿主细胞通过自噬等多种途径抑制胞内菌的存活,外泌体一方面通过转运干扰素诱导跨膜蛋白抑制胞内菌感染,另一方面通过 miRNA 抑制自噬过程来促进细菌的胞内存活;针对胞内菌的免疫应答主要依赖特异性细胞免疫,外泌体参与调控免疫细胞的激活或抑制。

胞外菌寄生在宿主细胞外,机体对抗胞外菌感染主要依赖体液免疫。外泌体 miRNA、lncRNA 和蛋白质在胞外菌感染免疫调节中发挥重要作用。外泌体 miRNA-25 通过 miR-25/KLF2 轴介导幽门螺杆菌相关血管内皮损伤^[28];miR-155 调节细胞的炎症反应促进巨噬细胞抑制或杀死幽门螺杆菌,以防止幽门螺杆菌感染引起的胃炎^[31];UPEC 诱导的睾丸炎模型分离外泌体中高表达的 miR-155-5p 促进炎症因子分泌和巨噬细胞 M1 活化^[35]。外泌体 lnc-AFTR 抑制金黄色葡萄球菌诱导的细胞凋亡和炎症反应^[6]。外泌体 ADAM10 蛋白增强靶细胞对 MRSA 的抗性^[7](表 1)。

表 1 外泌体对几种细菌的免疫调节作用汇总

Table 1 Summary of immunomodulatory role of exosomes on several bacteria

细菌类型 Bacterial type	细菌名称 Bacterial name	外泌体的免疫调节作用 Immunomodulatory role of exosomes
胞内菌 Intracellular bacteria	分枝杆菌 <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	(1) 参与抗原识别 Participate in antigen recognition
		(2) 激活免疫细胞(T 细胞) Activate immune cells (T cells)
		(3) 促进/抑制幼稚巨噬细胞的活化 Promote/inhibit the activation of naive macrophages
	鸟分枝杆菌 <i>Mycobacterium avium</i>	(4) 促进/抑制自噬 Promote/inhibit autophagy
		(1) 参与抗原识别 Participate in antigen recognition
		(2) 激活巨噬细胞 Activate macrophages
布鲁氏菌 <i>Brucella</i>	布鲁氏菌 <i>Brucella</i>	(1) 多泡体促进细菌感染 MVB promote bacterial infection
		(2) 外泌体转运 IFITM3 抑制细菌的胞内存活和增殖 Exosomes transport IFITM3 to inhibit intracellular viability and proliferation of bacteria
	沙门氏菌 <i>Salmonella</i>	(1) 激活巨噬细胞 Activate macrophages
		(2) 刺激炎症因子分泌 Stimulates secretion of inflammatory factors
胞外菌 Extracellular bacteria	幽门螺杆菌 <i>Helicobacter pylori</i>	(1) 外泌体 miRNA-25 通过 miR-25/KLF2 轴介导 Hp 相关血管内皮损伤 Exosomal miRNA-25 mediates Hp-associated vascular endothelial injury via the miR-25/KLF2 axis

续表

细菌类型 Bacterial type	细菌名称 Bacterial name	外泌体的免疫调节作用 Immunomodulatory role of exosomes
		(2) 外泌体 miRNA-155 调节炎症因子分泌, 促进巨噬细胞的杀菌作用 Exosomal miRNA-155 regulates the secretion of inflammatory factors and promotes the bactericidal effect of macrophages
	金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	(1) 外泌体 lnc-AFTR 抑制 TNF、MAPK 信号通路的激活从而抑制细菌诱导的细胞凋亡和炎症反应 Exosomal lnc-AFTR inhibits the activation of TNF and MAPK signaling pathways thereby suppressing bacterial-induced apoptosis and inflammatory responses
		(2) 外泌体 ADAM10 蛋白中和 α -穿孔毒素抵御细菌感染 Exosomal ADAM10 protein neutralizes α -toxin to resist bacterial infection
	大肠杆菌 <i>Escherichia coli</i>	(1) 外泌体 miRNA-130c 和 miRNA-82a 抑制自噬 Exosomal miRNA-130c and miRNA-82a inhibit autophagy
		(2) 外泌体 miR-155-5p 促进炎症因子分泌和 M1 型巨噬细胞活化 Exosomal miR-155-5p promotes inflammatory factors secretion and M1-type macrophage activation

4 总结与展望

外泌体拥有双层膜囊泡结构, 可作为传递抗菌蛋白和药物的天然载体。含 IFITM3 和 ADAM10 蛋白的外泌体可能成为布鲁氏菌病和 MRSA 患者的治疗方法之一。外泌体蛋白质和 miRNA 可以作为多种疾病诊断和预后的生物标志物, 如 miR-421 上调可能是胃癌的早期诊断标志物^[37], miR-185-5p 可能作为结核病诊断的生物标志物^[38]。此外, 外泌体可能携带细菌相关抗原和蛋白诱导机体产生特异性抗体, 为疫苗研发提供新思路。外泌体作为一种细胞外囊泡在感染性疾病、肿瘤、冠心病、哮喘、COPD 等多种疾病中发挥着重要作用, 是目前研究的热点之一。有关外泌体如何调节机体对细菌感染的免疫反应机制的研究仍处在发展阶段。外泌体在细菌感染中的诊断、治疗和预后判断潜力都值得进一步发掘。

参考文献:

[1] Suchorska WM, Lach MS. The role of exosomes in tumor progression and metastasis (Review) [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35 (3): 1237-1244.

[2] Zhang Y, Liu Y, Liu H, et al. Exosomes: biogenesis, biologic function and clinical potential [J]. *Cell Biosci*, 2019, 9: 19.

[3] 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.

[4] Yuan Q, Chen H, Yang Y, et al. MiR-18a promotes *Mycobacterium* survival in macrophages via inhibiting autophagy by down-regulation of ATM [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(2): 2004-2012.

[5] Larabi A, Dalmasso G, Delmas J, et al. Exosomes transfer miRNAs from cell-to-cell to inhibit autophagy during infection with Crohn's disease-associated adherent-invasive *E. coli* [J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(6): 1677-1694.

[6] Chen Y, Yang J, Huang Z, et al. Exosomal lnc-AFTR as a novel translation regulator of FAS ameliorates *Staphylococcus aureus*-induced mastitis [J]. *Biofactors*, 2022, 48(1): 148-163.

[7] Keller MD, Ching KL, Liang FX, et al. Decoy exosomes provide protection against bacterial toxins [J]. *Nature*, 2020, 579 (7798): 260-264.

[8] Spera JM, Guaimas F, Czibener C, et al. *Brucella* egresses from host cells exploiting multivesicular bodies [J]. *mBio*, 2023, 14 (1): e0333822.

[9] 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.

[10] Ramachandra L, Qu Y, Wang Y, et al. *Mycobacterium tuberculosis* synergizes with ATP to induce release of microvesicles and exosomes containing major histocompatibility complex class II molecules capable of antigen presentation [J]. *Infect Immun*, 2010, 78(12): 5116-5125.

[11] Singh PP, Smith VL, Karakousis PC, et al. Exosomes isolated from mycobacteria-infected mice or cultured macrophages can recruit and activate immune cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *J*

- Immunol, 2012, 189(2): 777-785.
- [12] Cheng Y, Schorey JS. Exosomes carrying mycobacterial antigens can protect mice against *Mycobacterium tuberculosis* infection [J]. Eur J Immunol, 2013, 43(12): i-ii.
- [13] Smith VL, Cheng Y, Bryant BR, et al. Exosomes function in antigen presentation during an *in vivo* *Mycobacterium tuberculosis* infection [J]. Sci Rep, 2017, 7: 43578.
- [14] Singh P, Lemaire C, Tan J, et al. Exosomes released from *M. tuberculosis* infected cells can suppress IFN- γ mediated activation of Naïve macrophages [J]. PLoS One, 2011, 6(4): e18564.
- [15] Alvarez-Jiménez VD, Leyva-Paredes K, García-Martínez M, et al. Extracellular vesicles released from *Mycobacterium tuberculosis*-infected neutrophils promote macrophage autophagy and decrease intracellular mycobacterial survival [J]. Front Immunol, 2018, 9: 272.
- [16] Bhatnagar S, Schorey JS. Exosomes released from infected macrophages contain *Mycobacterium avium* glycopeptidolipids and are proinflammatory [J]. J Biol Chem, 2007, 282(35): 25779-25789.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Mortaz E, Alipoor SD, Tabarsi P, et al. The analysis of exosomal micro-RNAs in peripheral blood mononuclear cell-derived macrophages after infection with bacillus Calmette-Guérin by RNA sequencing [J]. Int J Mycobacteriol, 2016, 5: S184-S185.
- [20] Mehaffy C, Dobos KM, Nahid P, et al. Second generation multiple reaction monitoring assays for enhanced detection of ultra-low abundance *Mycobacterium tuberculosis* peptides in human serum [J]. Clin Proteomics, 2017, 14: 21.
- [21] Kruh-Garcia NA, Wolfe LM, Chaisson LH, et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* peptides in the exosomes of patients with active and latent *M. tuberculosis* infection using MRM-MS [J]. PLoS One, 2014, 9(7): e103811.
- [22] Starr T, Child R, Wehrly TD, et al. Selective subversion of autophagy complexes facilitates completion of the *Brucella* intracellular cycle [J]. Cell Host Microbe, 2012, 11(1): 33-45.
- [23] Yi J, Wang Y, Zhang H, et al. Interferon-inducible transmembrane protein 3-containing exosome as a new carrier for the cell-to-cell transmission of anti-*Brucella* activity [J]. Front Vet Sci, 2021, 8: 642968.
- [24] Fredy S, Martin E, Ulrich C. The small interferon-induced transmembrane genes and proteins [J]. J Interf Cytok Res, 2011, 31(1): 183-97.
- [25] Wong MT, Chen SSL. Emerging roles of interferon-stimulated genes in the innate immune response to hepatitis C virus infection [J]. Cell Mol Immunol, 2016, 13(1): 11-35.
- [26] 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.
- [27] Hui WW, Emerson LE, Clapp B, et al. Antigen-encapsulating host extracellular vesicles derived from *Salmonella*-infected cells stimulate pathogen-specific Th1-type responses *in vivo* [J]. PLoS Pathog, 2021, 17(5): e1009465.
- [28] Li N, Liu SF, Dong K, et al. Exosome-transmitted miR-25 induced by *H. pylori* promotes vascular endothelial cell injury by targeting KLF2 [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2019, 9: 366.
- [29] Polakovicova I, Jerez S, Wichmann IA, et al. Role of microRNAs and exosomes in *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus associated gastric cancers [J]. Front Microbiol, 2018, 9: 636.
- [30] Xia X, Zhang L, Chi J, et al. *Helicobacter pylori* infection impairs endothelial function through an exosome-mediated mechanism [J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9(6): e014120.
- [31] Wang J, Deng Z, Wang Z, et al. microRNA-155 in exosomes secreted from *Helicobacter pylori* infection macrophages immunomodulates inflammatory response [J]. Am J Transl Res, 2016, 8(9): 3700-3709.
- [32] Shin VY, Chu KM. MiRNA as potential biomarkers and therapeutic targets for gastric cancer [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(30): 10432-10439.
- [33] 孙建林, 吕新翔. 金黄色葡萄球菌的致病机制 [J]. 医学综述, 2022, 28(12): 2363-2367.
- Sun JL, Lyu XX. Pathogenic mechanism of *Staphylococcus aureus* [J]. Med Recapitul, 2022, 28(12): 2363-2367.
- [34] Maurer K, Reyes-Robles T, Alonzo F, et al. Autophagy mediates tolerance to *Staphylococcus aureus α -toxin [J]. Cell Host Microbe, 2015, 17(4): 429-440.*
- [35] Xu J, He C, Fang YW, et al. Testicular exosomes disturb the immunosuppressive phenotype of testicular macrophages mediated by miR-155-5p in uropathogenic *Escherichia coli*-induced orchitis [J]. Asian J Androl, 2023, 25(3): 389-397.
- [36] Imamiya R, Shinohara A, Yakura D, et al. *Escherichia coli*-derived outer membrane vesicles relay inflammatory responses to macrophage-derived exosomes [J]. mBio, 2023, 14(1): e0305122.
- [37] Jiang Z, Guo J, Xiao B, et al. Increased expression of miR-421 in human gastric carcinoma and its clinical association [J]. J Gastroenterol, 2010, 45(1): 17-23.
- [38] Kaushik AC, Wu Q, Lin L, et al. Exosomal ncRNAs profiling of mycobacterial infection identified miRNA-185-5p as a novel biomarker for tuberculosis [J]. Brief Bioinform, 2021, 22(6): bbb210.