·综 述·

肠道细菌衍生的细胞外囊泡与宿主免疫系统相互作用研究进展

高 平（综述），张子博，付泽洋，张晓岚*（审校）
（河北医科大学第二医院鹿泉院区消化内科，河北 石家庄 050299）

［摘要］ 肠道细菌衍生的细胞外囊泡是细菌与宿主间跨界沟通的重要媒介之一。肠道细菌衍生的细胞外囊泡可在特定菌株来源、宿主状态及疾病背景下参与肠道稳态维持、炎症反应调控及疾病进程。本文综述了其生物学特征、与宿主先天及适应性免疫系统的双向互作，以及在抗肿瘤免疫、疫苗研发和疾病标志物探索等潜在转化应用的研究进展。

［关键词］ 细胞外囊泡；胃肠道微生物组；免疫调节 doi：10.3969/j.issn.1007-3205.2026.08.012
［中图分类号］ R329.24 ［文献标志码］ A ［文章编号］ 1007-3205（2026）08-0953-07

肠道微生物群作为宿主复杂的共生生态系统，在维持机体代谢稳态、免疫防御及神经调节中发挥重要作用。近年来，肠道细菌衍生的细胞外囊泡（bacterial extracellular vesicles，BEVs）作为微生物与宿主之间的重要通讯介质，受到广泛关注。BEVs具有稳定的膜性结构，可在一定程度上保护其携带的蛋白质、脂质、核酸及代谢物等生物活性分子，并可能作为纳米级递送载体参与细菌与宿主之间的信息传递。BEVs不仅参与细菌自身的生物膜形成、营养获取及环境适应等过程，也可通过与宿主上皮细胞和免疫细胞相互作用，参与多种生理和病理过程。由于其具有穿越黏液层及肠上皮屏障的潜力，可被宿主免疫细胞摄取，并表现出来源依赖性的免疫调节效应：部分共生菌或益生菌来源BEVs在特定模型中显示出维持肠道屏障和调节免疫反应的潜力，而部分病原菌来源BEVs则可能通过递送毒力因子或激活炎症通路促进免疫逃逸或炎症反应。鉴于BEVs在宿主免疫调节中的作用具有复杂性，且在疾病诊疗和免疫干预中具有潜在应用价值，深入解析其与宿主免疫系统的互作规律具有重要意义。本文将系统综述BEVs的生物发生机制、生物学特性及其与哺乳动物先天免疫和适应性免疫系统相互作用的研究进展，以期为基于BEVs的新型疫苗开发、疾病诊断及免疫干预策略提供理论依据。

1 BEVs的生物学特性

1.1 BEVs的生物发生机制 BEVs的生物发生是细菌生命活动中的正常生理过程，其形成依赖于具有代谢活性的细菌细胞。不同类型细菌产生BEVs的方式不完全相同，革兰阴性菌和革兰阳性菌主要通过膜起泡、细胞壁重塑及细胞裂解等途径释放囊泡，不同形成方式决定了BEVs在结构和内容物组成上的差异[1]。

革兰阴性菌来源的BEVs研究较为深入，典型外膜囊泡（outer membrane vesicles，OMVs）是由外膜向外出芽脱离形成，通常富含外膜成分和周质蛋白，一般不含完整的细胞质内容物。当肽聚糖层局部削弱或细胞包膜结构发生明显重塑时，内膜可与外膜共同向外突出形成外—内膜囊泡（outer-inner membrane vesicles，OIMVs），因此OIMVs可携带部分细胞质成分。此外，噬菌体侵袭或内溶素表达可诱导细菌发生爆发性裂解，形成含有细胞质内容物的爆炸性外膜囊泡（explosive outer membrane vesicles，EOMVs）及爆炸性外—内膜囊泡（explosive outer-inner membrane vesicles，EOIMVs）。

革兰阳性菌由于缺乏外膜且具有较厚的肽聚糖细胞壁，其囊泡释放过程依赖细胞壁局部松解和膜结构外突等过程。细胞质膜囊

［收稿日期］2026－04－10
［基金项目］国家自然科学基金面上项目（82470557）
［作者简介］高平（1992—），男，吉林前郭人，河北医科大学第二医院医学博士研究生，从事炎症性肠病诊治研究。
*通信作者。E-mail：xiaolanzh@126.com

泡（cytoplasmic membrane vesicles，CMVs）的形成可能与肽聚糖水解酶、细胞壁重塑、膜压力变化及噬菌体相关内溶素等有关。例如，噬菌体侵袭引起内溶素表达升高，可导致细胞壁局部破坏，细菌发生裂解后释放爆炸性细胞质膜囊泡（explosive cytoplasmic membrane vesicles，ECMVs）；部分革兰阳性菌也可通过非裂解性方式局部降解或重塑肽聚糖层，从而释放细胞质膜囊泡。目前，革兰阳性菌细胞质膜囊泡的精确生物发生机制仍未完全阐明，需进一步研究。

为便于后续讨论，本文将细胞质膜囊泡、外膜囊泡、OIMVs、爆炸性外膜囊泡及爆炸性OIMVs等多种细菌来源细胞外囊泡统称为BEVs；在涉及具体研究证据时，则尽量根据原文研究对象使用OMVs或CMVs等具体名称。

1.2　BEVs的结构与组成　BEVs作为纳米级膜性囊泡，通常具有脂质双层膜结构，粒径多分布于20～400 nm之间，具体范围可因细菌种类、生长阶段、环境压力及分离检测方法不同而有所差异。BEVs的膜结构是其稳定存在和发挥功能的重要基础。革兰阴性菌来源BEVs的膜成分通常包括脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）、磷脂及多种外膜蛋白；而革兰阳性菌来源BEVs可富含细胞膜相关脂质、脂磷壁酸及膜蛋白等成分。细胞外囊泡可携带脂质、蛋白质、核酸等成分[2]。对于BEVs而言，其内容物还包括细胞壁相关成分。首先，脂质及细胞壁相关分子是BEVs结构和免疫活性的重要基础。革兰阴性菌来源BEVs中的LPS不仅是膜结构的重要组成成分，也是可被宿主先天免疫系统识别的典型微生物相关分子模式；此外，肽聚糖、脂磷壁酸等成分也可作为模式分子参与宿主免疫反应调控[3]。其次，BEVs富含多种蛋白质，其组成与来源菌株、囊泡亚型、细菌生长状态及环境应激密切相关；不同来源及不同亚型BEVs在膜组成、内容物装载和表面分子特征上的差异，可能共同决定其结构和功能异质性[4]。部分BEVs蛋白可参与黏附、营养获取、免疫逃逸、炎症调控或宿主细胞功能改变，但其作用方向取决于细菌来源及宿主微环境。再次，BEVs可携带脱氧核糖核酸（deoxyribonucleic acid，DNA）及多种核糖核酸（ribonucleic acid，RNA）成分，包括信使RNA（messenger RNA，mRNA）和非编码RNA（non-coding RNA，ncRNA）等。膜性囊泡对核酸的包裹有助于提高其稳定性和递送能力，这一特征在其他类型细胞外囊泡研究中也有报道[5]。综上所述，BEVs的结构与组成具有明显异质性，并可随细菌状态及外界环境变化而动态改变，这构成了其介导细菌—宿主相互作用及参与疾病过程的重要物质基础。

1.3　BEVs的宿主细胞摄取、屏障穿越与效应分子递送　BEVs进入宿主细胞的方式取决于细菌种类、宿主细胞类型以及BEVs的大小和分子组成等因素的影响，主要通过细胞内化途径完成，包括吞噬细胞的吞噬作用，以及非吞噬细胞中的巨胞饮、网格蛋白或小窝蛋白介导的内吞等方式。有研究[6]显示，宿主细胞丝状伪足及收缩纤维可参与BEVs的定向转运，使其被主动运输至胞体。除局部细胞摄取外，部分BEVs在体外屏障模型、动物示踪实验及炎症介导的屏障破坏背景下，可通过内化或跨屏障转运进入局部组织，并在一定条件下出现在淋巴、血液循环及肠外器官中。这些研究提示，BEVs的跨屏障转运可能是其影响局部乃至远端免疫反应的潜在机制之一。需要指出的是，BEVs在体内的分布和器官归巢受菌株来源、给药途径、宿主屏障状态及检测方法等因素影响，目前尚不能简单概括为所有肠道BEVs均具有相同的远端迁移能力。

在被宿主细胞摄取或跨屏障迁移后，特定来源BEVs可携带并递送毒素、蛋白质、核酸及小RNA（small RNA，sRNA）等效应分子参与宿主免疫调控和炎症反应。例如，牙龈卟啉菌来源OMVs可携带gingipains等蛋白毒力因子并递送至肝脏，与肝脏胰岛素敏感性下降等系统性代谢改变有关[7]。BEVs携带的sRNA也可转移至宿主细胞并调控其功能。例如，铜绿假单胞菌OMVs中的sRNA可降低LPS刺激后IL-8的分泌，最终导致中性粒细胞趋化因子反应减弱和浸润减少，从而帮助细菌逃避宿主免疫清除[8]。

因此，BEVs的宿主细胞摄取、屏障穿越及效应分子递送能力，可能构成其介导细菌—宿主跨界通讯并影响免疫炎症反应的机制基础之一。

2　肠道BEVs对肠黏膜屏障与先天免疫的调节作用

目前，关于BEVs调控宿主免疫的研究较多集中于肠黏膜屏障和先天免疫环节。作为微生物与宿主互作的重要接口，BEVs不仅可影响黏液层、抗菌肽和肠上皮细胞等屏障防御系统，也可进一步调节巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞等先天免疫细胞功能，其作用方向取决于细菌来源及

宿主生理或炎症状态。

2.1　BEVs与黏膜屏障防御分子的互作　肠道BEVs首先接触肠上皮细胞（intestinal epithelial cells，IECs）表面的黏液层，该微环境中富含宿主分泌的抗菌肽（antimicrobial peptides，AMPs），这是宿主先天免疫的重要化学防线。BEVs与AMPs之间的相互作用具有双向调节特征。一方面，BEVs可作为诱饵或载体协助细菌逃避宿主免疫：BEVs通过直接与AMPs结合[9]，或通过囊泡内携带的酶类降解已结合的AMPs[10]，从而提高细菌在AMPs压力下的存活能力。另一方面，部分共生和益生菌株来源BEVs在实验模型中可诱导AMPs相关基因表达，提示其可能参与宿主黏膜防御反应：大肠杆菌Nissle 1917和ECOR12菌株来源OMVs可诱导核因子κB（nuclear factor-kappa B，NF-κB）转录活性，从而促进AMPs表达[11]；肉毒梭菌及相关梭菌来源膜囊泡可在原代小鼠小肠上皮细胞中通过髓样分化因子88/TIR结构域衔接蛋白诱导干扰素β（myeloid differentiation primary response 88/TIR-domain-containing adaptor-inducing interferon-β，MyD88/TRIF）信号诱导再生胰岛衍生蛋白3家族（regenerating islet-derived protein 3 family，Reg3 family）成员再生胰岛衍生蛋白3γ（regenerating islet-derived protein 3 gamma，Reg3γ）和再生胰岛衍生蛋白3β（regenerating islet-derived protein 3 beta，Reg3β）表达[12]。值得注意的是，部分AMPs能够显著破坏BEVs的完整性，提示AMPs可能参与宿主对BEVs的清除过程[13]。

2.2　BEVs与肠上皮细胞的互作　IECs作为肠黏膜物理屏障和免疫屏障的重要组成部分，是BEVs与宿主互作过程中较早接触且研究较多的细胞类型之一。部分BEVs可通过其携带的微生物相关分子模式（microbe-associated molecular patterns，MAMPs）被IECs表面或胞内模式识别受体（pattern recognition receptors，PRRs）识别，并在特定实验条件下诱导炎症因子表达、防御基因上调或屏障相关信号改变。①Toll样受体（Toll-like receptors，TLRs）激活：TLRs是目前BEVs作用于IECs研究较为深入的一类受体，不同来源BEVs激活TLRs的类型具有异质性。幽门螺杆菌26695菌株来源膜囊泡携带RNA和DNA等核酸成分，并在体外受体报告系统中表现出TLR7和TLR9激活能力，但这一效应受菌株来源、囊泡组成及定量方法影响[14]；具核梭杆菌亚种来源BEVs可通过具核梭杆菌外膜蛋白A（outer membrane protein A，FomA）-TLR2轴激活上皮细胞核因子κB（nuclear factor kappa-B nuclear，NF-κB）通路，促进IL-8产生[15]；另有研究[16]显示，具核梭杆菌多形亚种来源OMVs在HT29细胞中激活TLR4，并驱动ERK、CREB和NF-κB等下游信号通路，进一步促进白细胞介素8（interleukin-8，IL-8）产生。②核苷酸寡聚结构域1（nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 1，NOD1）激活：携带特定肽聚糖片段的BEVs可在部分模型中激活IECs内的NOD1相关信号。在IECs共孵育体系中，大肠杆菌Nissle 1917和肠道共生菌ECOR12来源BEVs可触发NOD1聚集体形成，进而激活NF-κB信号通路，促进白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）和IL-8等炎症因子表达[17]。③宿主防御相关反应：除诱导炎症信号外，部分有益菌来源BEVs还可增强肠上皮防御相关功能。例如，嗜黏蛋白阿克曼菌来源细胞外囊泡可调节肠道通透性和紧密连接相关过程，并在实验性结肠炎模型中表现出一定的黏膜保护作用[18]。

2.3　BEVs对先天性免疫细胞的影响

2.3.1　对巨噬细胞的影响　巨噬细胞在免疫防御和组织稳态维持中发挥重要作用，可识别并内化BEVs，并根据囊泡来源、剂量及宿主状态产生促炎、耐受或修复相关反应。①TLR介导的细胞因子释放：在RAW264.7巨噬细胞模型中，肉毒梭菌及相关梭菌来源膜囊泡可通过TLR2-MyD88相关通路诱导白细胞介素1β（interleukin-1 beta，IL-1β）、IL-6和肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）等炎症因子释放[12]。②炎症小体激活：BEVs还可参与炎症小体相关反应。例如，致病菌来源BEVs可通过非经典炎症小体通路增强IL-1β释放[19]；也可通过其携带的鞭毛蛋白触发经典NOD样受体家族CARD结构域含蛋白4（NOD-like receptor family CARD domain-containing protein 4，NLRC4）炎症小体介导的半胱天冬酶1（cysteine-aspartic protease-1，caspase-1）激活[20]。③巨噬细胞极化：不同来源BEVs对巨噬细胞极化的影响并不一致。具核梭杆菌BEVs可通过激活Fas相关死亡结构域蛋白—受体相互作用蛋白激酶1-半胱天冬酶3（fas-associated death domain protein-receptor-interacting protein kinase 1-cysteine-aspartic protease-3，FADD-RIPK1-caspase-3）信号促进巨噬细胞向M1型极化，并伴

随炎症因子和活性氧（reactive oxygen species，ROS）水平升高[21]；相反，丁酸梭菌和共生乳酸菌来源BEVs则可促进巨噬细胞向M2型极化，从而减轻实验性结肠炎[22]。

2.3.2 对中性粒细胞的影响　中性粒细胞是宿主先天免疫的重要组成部分，其募集和功能可受到BEVs调节。①中性粒细胞募集：大肠杆菌OMVs可通过TLR4/NF-κB依赖性途径诱导内皮细胞释放IL-8和C-X-C基序趋化因子配体1（C-X-C motif chemokine ligand 1，CXCL1），从而促进中性粒细胞向特定部位募集[23]。②记忆样炎症反应和免疫耐受：BEVs对中性粒细胞反应还可表现出剂量依赖性。低剂量BEVs处理可增强其对二次刺激的反应，而高剂量BEVs处理则可诱导免疫耐受样表型，表现为炎症反应减弱，并伴随IL-10表达增加[24]。

2.3.3 对树突状细胞（dendritic cells，DCs）的影响　DCs是连接先天免疫与适应性免疫的重要桥梁。①DCs成熟与激活：牙周病原菌来源OMVs可在骨髓来源DCs中诱导成熟表型，表现为主要组织相容性复合体Ⅱ类分子（major histocompatibility complex class Ⅱ molecules，MHC Ⅱ molecules）、CD80、CD86和CD40等成熟标志物上调，并伴随白细胞介素（interleukin，IL）家族成员IL-1β、IL-6、IL-23和IL-12p70等细胞因子表达增加，进而影响$CD4^+$T细胞分化[25]。②诱导半成熟表型：普通拟杆菌（*Bacteroides vulgatus*）分泌的BEVs可在实验性结肠炎模型中诱导DCs呈半成熟表型，并与免疫耐受相关反应增强及炎症减轻有关[26]。③宿主状态依赖性：宿主生理或疾病状态会影响DCs对BEVs的反应。例如，健康个体来源BEVs可调节DCs介导的IL-10和IL-6表达平衡；而在炎症性肠病患者中，这种平衡效应明显减弱或消失[27]。

3　肠道BEVs与宿主适应性免疫应答的相互作用

除参与先天免疫调节外，BEVs还可通过与抗原呈递细胞（antigen-presenting cells，APCs）相互作用，影响适应性免疫应答。其作用不仅涉及T细胞介导的细胞免疫，也可影响B细胞相关体液免疫反应。

3.1 BEVs对T细胞分化及辅助性T细胞（helper T cells，Th）/调节性T细胞（regulatory T cells，Treg）平衡的影响　BEVs具有纳米级膜性结构，可携带细菌抗原及免疫活性分子，并被宿主细胞摄取。现有研究还提示，BEVs对T细胞分化的影响多依赖其与DCs等抗原呈递细胞的相互作用：BEVs被DCs摄取后，可通过改变抗原呈递过程和细胞因子分泌谱，调节初始T细胞分化方向，并影响Th1、Th2、Th17及Treg细胞平衡。

BEVs对Th/Treg平衡的影响具有明显的菌株来源、宿主状态和免疫微环境依赖性，其作用方向并不一致。①一方面，共生菌来源BEVs可参与免疫耐受相关T细胞反应。例如，脆弱拟杆菌（*Bacteroides fragilis*）来源OMVs携带的荚膜多糖A（polysaccharide A）可被DCs通过TLR2识别，促进Treg分化和IL-10产生，并在实验性结肠炎中发挥保护作用[28]。植物乳杆菌来源BEVs则可选择性降低过度活化的Th1反应，从而缓解实验性结肠炎[29]。另一方面，BEVs也可诱导或增强炎症性Th细胞反应。例如，粪产碱杆菌来源BEVs可被$CD4^+$T细胞通过巨胞饮途径摄取，其携带的蛋白成分与初始T细胞向Th17细胞分化增强有关[30]。此外，病原体来源OMVs可通过调节DCs细胞因子分泌谱影响T细胞极化。牙周病原菌来源OMVs刺激DCs后，可伴随IL-6、IL-12等细胞因子表达改变，并进一步影响Th17或Th1相关反应[25]。第三方面，BEVs诱导的T细胞反应还可受到感染阶段和环境暴露背景的影响。在奇异变形杆菌OMVs免疫后感染模型中，感染早期Th1/Th17相关反应增强并伴随细菌负荷下降，而感染后期Th2/Treg相关反应上调，并与炎症控制和组织修复相关，提示OMVs诱导的保护性免疫反应具有阶段性特征[31]。除肠道或感染模型外，环境来源BEVs也可影响Th细胞平衡。例如，室内灰尘中的BEVs可根据来源菌属性诱导Th17或Th1相关炎症反应，并参与慢性肺部疾病相关炎症过程[32]。最后，在肺部疾病相关模型中，BEVs对Th17/Treg轴的调节也呈现双向效应。肺部菌群失调时，卵形拟杆菌和产黑色素普雷沃菌来源OMVs可被肺泡巨噬细胞摄取，并通过TLR-MyD88信号诱导IL-17B产生；IL-17B进一步与TNF-α协同上调IL-6、血清淀粉样蛋白A1（serum amyloid A1，Saa1）等Th17极化相关因子，从而维持病理性Th17炎症环境并促进肺纤维化进展[33]。相反，铜绿假单胞菌来源OMVs可通过T细胞免疫球蛋白及黏蛋白结构域蛋白3（T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing protein 3，Tim-3）及TLR4/NF-κB相关通路调节Treg/Th17平衡，上调Treg及Foxp3表达并抑制

Th17反应，从而减轻肺缺血—再灌注损伤[34]。综上，BEVs可通过影响APCs功能、细胞因子分泌谱或直接作用于$CD4^+$ T细胞，参与Th1、Th17和Treg等细胞亚群平衡调节。其最终效应取决于菌株来源、宿主状态和炎症微环境，既可参与免疫耐受和组织保护，也可能在慢性炎症和纤维化进程中发挥促病理作用。

3.2 BEVs对B细胞反应和黏膜免疫球蛋白A生成的调节　除影响T细胞分化外，BEVs还可参与B细胞相关体液免疫反应，尤其与肠道分泌型免疫球蛋白A（secretory immunoglobulin A，sIgA）生成和黏膜免疫防御有关。①促进肠道sIgA的生成与转运：微生物来源BEVs可通过激活上皮细胞TLR4相关通路，上调聚合免疫球蛋白受体（polymeric immunoglobulin receptor）及其他sIgA生成和转运相关因子，并与肠道sIgA水平升高相关[35]。②作为天然抗原库参与B细胞应答：BEVs表面及内部可携带多种细菌组分，可作为天然抗原来源，被B细胞直接识别，或经APCs加工后参与T细胞依赖性或非依赖性B细胞反应[36]。因此，BEVs可能通过调节IgA产生、上皮转运及抗原特异性B细胞应答，参与肠道黏膜体液免疫稳态。

4　临床转化与应用前景

4.1 新型疫苗平台　BEVs具有天然抗原性、非复制性及可工程化改造等特点，近年来逐渐成为新型疫苗研发的重要研究方向。

①天然疫苗：脑膜炎奈瑟菌外膜囊泡疫苗是BEVs疫苗应用中较具代表性的例子，已用于B群脑膜炎的预防，并显示出较好的安全性和免疫原性[37]。此外，在百日咳新生小鼠模型中，OMVs疫苗可诱导保护性免疫反应，并在一定程度上减少母源抗体对后续同源无细胞疫苗加强免疫的干扰，提示其在低龄阶段早期免疫保护中具有应用前景[38]。②工程化OMVs疫苗：与活疫苗相比，OMVs不具备自主复制能力，有助于避免活疫苗返毒风险。借助基因工程技术，研究者可在非致病性细菌中表达异源抗原，或将目标抗原装载至OMVs表面及内部，从而构建多价疫苗平台。例如，已有研究[39]将严重急性呼吸综合征冠状病毒2型（severe acute respiratory syndrome coronavirus 2，SARS-CoV-2）受体结合结构域整合至OMVs中，并诱导特异性体液免疫反应。③免疫佐剂与递送载体：OMVs本身含有LPS、外膜蛋白等多种微生物相关分子模式，可激活TLR等先天免疫识别通路，因此兼具抗原递送和免疫佐剂作用。通过改造LPS结构、调节内毒素活性，或利用自动转运系统展示多种抗原，工程化OMVs疫苗可诱导Th1、Th2、Th17相关混合免疫反应及黏膜免疫反应[40]。除传染病预防外，BEVs与肿瘤来源细胞外囊泡联合应用也被用于肿瘤疫苗探索；在小鼠模型中，该策略可诱导Th1型免疫应答及细胞毒性T淋巴细胞相关抗肿瘤免疫反应，并抑制肿瘤生长，提示BEVs在肿瘤免疫治疗中亦具有佐剂和递送载体的研究价值[41]。

4.2 药物递送系统　BEVs因具有纳米级膜性结构、可负载蛋白质、核酸、小分子药物等多种活性分子，并可通过工程化方式改变其表面分子和递送特性，近年来逐渐受到药物递送领域的关注。然而，BEVs本身具有免疫原性，其毒性、组织分布、体内清除及长期安全性仍需系统评估。①肿瘤免疫治疗递送：已有研究[42]尝试利用工程化BEVs进行抗原肽展示与递送。在人乳头瘤病毒（human papillomavirus，HPV）相关肿瘤模型中，工程化BEVs可促进DCs抗原摄取和成熟，并增强肿瘤特异性$CD4^+$ Th1细胞应答及$CD8^+$细胞毒性T淋巴细胞反应，最终伴随肿瘤生长受抑。②靶向药物递送：针对神经胶质瘤治疗中血脑屏障限制药物递送的问题，研究者构建了工程化BEVs双靶向递送系统，可在肿瘤微环境中实现响应性药物释放，并在临床前模型中显示出脑部肿瘤靶向治疗潜力[43]。

4.3 诊断生物标志物　BEVs携带的蛋白质、核酸及代谢物等分子信息可在一定程度上反映母体菌的生理状态及其所处微环境，其组成特征具有菌源特异性和疾病相关性，因此可作为细菌相关疾病辅助诊断和病情监测的候选标志物。相较于部分传统检测手段，血液、粪便等体液样本中的BEVs具有相对易获取、可重复采样等优势，使其在液体活检研究中受到关注。然而，BEVs作为诊断标志物仍面临检测流程标准化、菌源归属判定、批间差异控制及大规模临床队列验证等问题。例如，有研究通过宏基因组学分析显示，特定癌症患者血清中来源于不动杆菌属（*Acinetobacter*）的EVs相对丰度升高，并基于此构建了具有一定判别能力的诊断模型，为基于BEVs的癌症液体活检提供了研究线索[44]。总体而言，BEVs相关分子特征有望成为细菌相关疾病，甚至某些非感染性疾病辅助诊断和病情监测的候选标志物，但其临床应

用价值仍需在独立队列和标准化检测体系中进一步验证。

5 小　结

肠道BEVs是细菌与宿主跨界交流的重要载体之一，可通过携带蛋白质、脂质、核酸、细胞壁相关成分及代谢物等多种活性分子，参与宿主免疫应答调节。由于BEVs的形成方式、囊泡组成和表面分子特征受菌株来源、生长状态及外界环境影响，其结构和功能具有明显异质性，免疫效应也呈现来源和宿主状态依赖性。总体来看，BEVs在宿主免疫调节中具有双重作用。一方面，共生菌或益生菌来源BEVs可在实验模型中增强肠黏膜屏障功能、促进免疫耐受和维持肠道稳态；另一方面，致病菌来源BEVs则可通过递送毒力因子、激活炎症小体或诱导促炎信号等方式，参与炎症反应放大和免疫逃逸。在适应性免疫层面，BEVs可作为天然抗原载体和免疫活性分子递送载体，通过影响DCs成熟、抗原呈递及细胞因子分泌，进一步调节Th1、Th17及Treg等T细胞亚群平衡，并参与微生物与宿主免疫系统之间的双向互作。展望未来，BEVs研究仍需解决若干关键问题。首先，不同BEVs亚型的形成机制、组成异质性及功能差异仍需进一步阐明，分离、定量和质量控制方法也有待进一步标准化；其次，BEVs在体内的分布、组织归巢、靶细胞选择及生物学归宿尚未完全明确；再次，工程化BEVs用于疫苗、药物递送或免疫干预时，其安全性、剂量控制、免疫原性及长期效果方面仍需开展系统的临床前研究及后续临床验证。总体而言，BEVs已成为微生态学、免疫学和转化医学交叉领域的重要研究对象。随着分离鉴定技术、组学分析和工程化改造策略的不断发展，BEVs有望为微生物来源药物、疫苗开发及免疫干预策略提供新的理论依据和研究方向。

[参考文献]

[1] Toyofuku M, Nomura N, Eberl L. Types and origins of bacterial membrane vesicles[J]. Nat Rev Microbiol, 2019, 17(1):13-24.

[2] 王煜彤,侯诗源,吕云华,等.外泌体分离检测方法的研究进展[J].空军军医大学学报,2022,43(6):641-645.

[3] Raetz CR, Whitfield C. Lipopolysaccharide endotoxins[J]. Annu Rev Biochem,2002,71:635-700.

[4] De Langhe N, Van Dorpe S, Guilbert N, et al. Mapping bacterial extracellular vesicle research: Insights, best practices and knowledge gaps[J]. Nat Commun,2024,15(1):9410.

[5] 郑琦,侯炜.肿瘤外泌体在肿瘤调控中的作用[J].河北医药,2019,41(9):1418-1422.

[6] Rehman ZU, Obi I, Nadeem A, et al. Bacterial extracellular vesicles exploit filopodial surfing and retraction mechanisms to reach the host cell body in an actin-dependent manner[J]. J Extracell Vesicles,2025,14(6):e70107.

[7] Seyama M, Yoshida K, Yoshida K, et al. Outer membrane vesicles of porphyromonas gingivalis attenuate insulin sensitivity by delivering gingipains to the liver[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis,2020,1866(6):165731.

[8] Koeppen K, Hampton TH, Jarek M, et al. A novel mechanism of host-pathogen interaction through sRNA in bacterial outer membrane vesicles[J]. PLoS Pathog,2016,12(6):e1005672.

[9] Kulkarni HM, Nagaraj R, Jagannadham MV. Protective role of E. coli outer membrane vesicles against antibiotics[J]. Microbiol Res,2015,181:1-7.

[10] du Teil Espina M, Fu Y, van der Horst D, et al. Coating and corruption of human neutrophils by bacterial outer membrane vesicles[J]. Microbiol Spectr,2022,10(5):e0075322.

[11] Fábrega MJ, Aguilera L, Giménez R, et al. Activation of immune and defense responses in the intestinal mucosa by outer membrane vesicles of commensal and probiotic escherichia coli strains[J]. Front Microbiol,2016,7:705.

[12] Kobayashi N, Abe K, Akagi S, et al. Membrane Vesicles derived from clostridium botulinum and related clostridial species induce innate immune responses via MyD88/TRIF Signaling in vitro[J]. Front Microbiol,2022,13:720308.

[13] Staudenmaier L, Focken J, Schlatterer K, et al. Bacterial membrane vesicles shape Staphylococcus aureus skin colonization and induction of innate immune responses[J]. Exp Dermatol,2022,31(3):349-361.

[14] Bitto NJ, Zavan L, Johnston EL, et al. Considerations for the analysis of bacterial membrane vesicles: Methods of vesicle production and quantification can influence biological and experimental outcomes[J]. Microbiol Spectr, 2021, 9(3): e0127321.

[15] Martin-Gallausiaux C, Malabirade A, Habier J, et al. Fusobacterium nucleatum extracellular vesicles modulate gut epithelial cell innate immunity via FomA and TLR2[J]. Front Immunol,2020,11:583644.

[16] Engevik MA, Danhof HA, Ruan W, et al. Fusobacterium nucleatum secretes outer membrane vesicles and promotes intestinal inflammation[J]. mBio,2021,12(2):e02706-02720.

[17] Tiku V, Tan MW. Host immunity and cellular responses to bacterial outer membrane vesicles[J]. Trends Immunol,2021, 42(11):1024-1036.

[18] 周洪江,唐娟,梁磊,等.嗜黏蛋白阿克曼菌与肥胖相关代谢性疾病的研究进展[J].昆明医科大学学报,2022,43(1):157-162.

[19] David L, Taieb F, Pénary M, et al. Outer membrane vesicles produced by pathogenic strains of Escherichia coli block autophagic flux and exacerbate inflammasome activation[J].

Autophagy,2022,18(12):2913-2925.

[20] Yang J, Hwang I, Lee E, et al. Bacterial outer membrane vesicle-mediated cytosolic delivery of flagellin triggers host NLRC4 canonical inflammasome signaling [J]. Front Immunol,2020,11:581165.

[21] Liu L, Liang L, Yang C, et al. Extracellular vesicles of Fusobacterium nucleatum compromise intestinal barrier through targeting RIPK1-mediated cell death pathway[J]. Gut Microbes,2021,13(1):1-20.

[22] Alpdundar Bulut E, Bayyurt Kocabas B, Yazar V, et al. Human gut commensal membrane vesicles modulate inflammation by generating M2-like macrophages and myeloid-derived suppressor cells [J]. J Immunol, 2020, 205(10):2707-2718.

[23] Lee J, Yoon YJ, Kim JH, et al. Outer membrane vesicles derived from escherichia coli regulate neutrophil migration by induction of endothelial IL-8[J]. Front Microbiol, 2018, 9: 2268.

[24] Lajqi T, Köstlin-Gille N, Hillmer S, et al. Gut microbiota-derived small extracellular vesicles endorse memory-like inflammatory responses in murine neutrophils [J]. Biomedicines,2022,10(2):442.

[25] Lim Y, Kim HY, An SJ, et al. Activation of bone marrow-derived dendritic cells and CD4(+) T cell differentiation by outer membrane vesicles of periodontal pathogens[J]. J Oral Microbiol,2022,14(1):2123550.

[26] Maerz JK, Steimle A, Lange A, et al. Outer membrane vesicles blebbing contributes to B. vulgatus mpk-mediated immune response silencing[J]. Gut Microbes, 2018, 9(1): 1-12.

[27] Durant L, Stentz R, Noble A, et al. Bacteroides thetaiotaomicron-derived outer membrane vesicles promote regulatory dendritic cell responses in health but not in inflammatory bowel disease[J]. Microbiome,2020,8(1):88.

[28] Shen Y, Giardino Torchia ML, Lawson GW, et al. Outer membrane vesicles of a human commensal mediate immune regulation and disease protection[J]. Cell Host Microbe,2012, 12(4):509-520.

[29] Feng Y, Zhao Q, Zhao Y, et al. Lactobacillus plantarum-derived extracellular vesicles from dietary barley leaf supplementation attenuate Citrobacter rodentium infection and intestinal inflammation [J]. J Nanobiotechnology, 2025, 23(1):426.

[30] Shen Y, Ma Z, Wang H, et al. Alcaligenes faecalis induces intestinal T helper-17 cells by enhancing Rorc transcription through E3 ligase Trim21-mediated Fbxw7 degradation[J]. Immunity,2025,58(6):1469-1483.e8.

[31] Fan W, Zhai Y, Zhang X, et al. Immunization with outer membrane vesicles drived Proteus mirabilis protects mice against bacteria-induced lethality[J]. Front Immunol, 2025, 16:1688837.

[32] Yang J, Kim EK, Park HJ, et al. The impact of bacteria-derived ultrafine dust particles on pulmonary diseases[J]. Exp Mol Med,2020,52(3):338-347.

[33] Yang D, Chen X, Wang J, et al. Dysregulated lung commensal bacteria drive interleukin-17B production to promote pulmonary fibrosis through their outer membrane vesicles[J]. Immunity,2019,50(3):692-706.e7.

[34] Liu B, Ding F, Cao D, et al. Pseudomonas aeruginosa outer membrane vesicles ameliorates lung ischemia-reperfusion injury by regulating the balance of regulatory T cells and Th17 cells through Tim-3 and TLR4/NF-κB pathway[J]. Inflamm Res,2021,70(8):891-902.

[35] Tan J, Ni D, Taitz J, et al. Dietary protein increases T-cell-independent sIgA production through changes in gut microbiota-derived extracellular vesicles[J]. Nat Commun, 2022,13(1):4336.

[36] Martínez-Ruiz S, Sáez-Fuertes L, Casanova-Crespo S, et al. Microbiota-derived extracellular vesicles promote immunity and intestinal maturation in suckling rats[J]. Nutrients, 2023, 15(21):4701.

[37] Micoli F, Adamo R, Nakakana U. Outer membrane vesicle vaccine platforms[J]. BioDrugs,2024,38(1):47-59.

[38] Martin Aispuro P, Ambrosis N, Zurita ME, et al. Use of a neonatal-mouse model to characterize vaccines and strategies for overcoming the high susceptibility and severity of pertussis in early life[J]. Front Microbiol,2020,11:723.

[39] Wo J, Lv ZY, Sun JN, et al. Engineering probiotic-derived outer membrane vesicles as functional vaccine carriers to enhance immunity against SARS-CoV-2[J]. iScience, 2023, 26(1):105772.

[40] Liu Q, Li B, Ma J, et al. Development of a Recombinant outer membrane vesicles (OMVs) -based vaccine against helicobacter pylori infection in mice[J]. J Extracell Vesicles, 2025,14(5):e70085.

[41] Park KS, Svennerholm K, Crescitelli R, et al. Synthetic bacterial vesicles combined with tumour extracellular vesicles as cancer immunotherapy [J]. J Extracell Vesicles, 2021, 10(9):e12120.

[42] Chen H, Zheng X, Li L, et al. Peptide-based therapeutic HPV cancer vaccine synthesized via bacterial outer membrane vesicles[J]. Int J Nanomedicine,2023,18:4541-4554.

[43] Sun B, Lv Z, Li R, et al. Synergistic dual-targeting bacterial extracellular vesicles delivering paclitaxel for precision glioblastoma therapy[J]. Nano Lett, 2025, 25(43): 15468-15477.

[44] Kim SI, Kang N, Leem S, et al. Metagenomic analysis of serum microbe-derived extracellular vesicles and diagnostic models to differentiate ovarian cancer and benign ovarian tumor [J]. Cancers (Basel),2020,12(5):1309.

(本文编辑:何祯)