

李阳, 范书慧, 邹博识, 等. 乳酸菌胞外囊泡研究进展 [J]. 畜牧与兽医, 2025, 57 (8): 128-134.

LI Y, FAN S H, ZOU B S, et al. Progress in research on the extracellular vesicles of lactic acid bacteria [J]. Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2025, 57 (8): 128-134.

## 乳酸菌胞外囊泡研究进展

李阳<sup>1,2,3</sup>, 范书慧<sup>1,2,3</sup>, 邹博识<sup>1,2,3</sup>, 唐苏湘<sup>1,2,3</sup>, 吴奇育<sup>1,2,3</sup>, 邢鑫<sup>4</sup>, 张迪<sup>1,2,3</sup>,  
杨文涛<sup>1,2,3</sup>, 杨桂连<sup>1,2,3</sup>, 王春风<sup>1,2,3</sup>, 陈宏亮<sup>1,2,3\*</sup>

(1. 吉林农业大学动物医学院, 吉林 长春 130118;

2. 动物重大疫病微生态疫苗(药物)教育部工程研发中心, 吉林 长春 130118;

3. 吉林省动物微生态与养殖重点实验室, 吉林 长春 130118;

4. 吉林公主岭经济开发区管理委员会, 吉林 长春 136100)

**摘要:** 大多数乳酸菌被认为是一类肠道益生菌, 在维持机体健康方面发挥重要作用, 而乳酸菌分泌的胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 含有核酸、脂质、蛋白质和代谢产物等成分, 具有与亲本相似的生物学功能。相比较于革兰阴性菌外膜囊泡, 革兰阳性菌 EVs 的研究才刚刚起步。已有研究表明乳酸菌 EVs 在肠道病原体抑制、屏障功能保护、免疫调节、药物递送载体方面具有重要作用。此外, EVs 在肠道疾病、神经系统疾病、抗肿瘤和药物递送方面展现了良好的应用前景。因此, 本文对乳酸菌 EVs 形成机制、组成成分、生物学功能和应用前景进行了综述, 为乳酸菌 EVs 的更深入研究提供参考。

**关键词:** 乳酸菌; 胞外囊泡; 成分; 功能; 应用

中图分类号: S852 文献标志码: A 文章编号: 0529-5130(2025)08-0128-07

## Progress in research on the extracellular vesicles of lactic acid bacteria

LI Yang<sup>1,2,3</sup>, FAN Shuhui<sup>1,2,3</sup>, ZOU Boshi<sup>1,2,3</sup>, TANG Suxiang<sup>1,2,3</sup>, WU Qiyu<sup>1,2,3</sup>, XING Xin<sup>4</sup>, ZHANG Di<sup>1,2,3</sup>,  
YANG Wentao<sup>1,2,3</sup>, YANG Guilian<sup>1,2,3</sup>, WANG Chunfeng<sup>1,2,3</sup>, CHEN Hongliang<sup>1,2,3\*</sup>

(1. School of Animal Medicine, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China;

2. Engineering Research and Development Center of Major Animal Diseases Microecological Vaccine (Drugs),  
Ministry of Education, Changchun 130118, China;

3. Jilin Provincial Key Laboratory of Animal Microecology and Healthy Breeding, Changchun 130118, China;

4. Gongzhuling Economic Development Zone Administrative Committee of Jilin Province, Changchun 136100, China)

**Abstract:** Lactic acid bacteria are a type of intestinal probiotics that play an important role in maintaining the health of the body. The extracellular vesicles (EVs) secreted by lactic acid bacteria contain components such as nucleic acids, lipids, proteins and metabolites, and they have similar biological functions to those of their parents. Compared with the outer EVs of Gram-negative bacteria, studies on the EVs of Gram-positive bacteria have just started, with results showing that lactic acid bacteria EVs play a crucial role in intestinal pathogen inhibition, barrier function protection, immune regulation, and drug delivery carriers. In addition, EVs are presenting beneficial application prospects in intestinal diseases, nervous system diseases, anti-tumor and drug delivery. Therefore, this article reviews the formation mechanism, composition, biological function and application prospects of lactic acid bacteria derived EVs, hopefully to offer a reference for further research in this field.

**Keywords:** lactic acid bacteria; extracellular vesicles; component; function; application

收稿日期: 2024-09-16; 修回日期: 2025-06-26

基金项目: 吉林农业大学-教师科研启动经费 (0205/202020159)

第一作者: 李阳, 女, 硕士研究生

\* 通信作者: 陈宏亮, 汉族, 讲师, 主要从事动物微生态与黏膜免疫学研究, E-mail: hongliang.chen@jlau.edu.cn。

## 1 概述

细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 是一种由磷脂双分子层组成的膜性囊泡, 通常含有复杂蛋白质、核酸、脂质、毒力因子、各种代谢物和信号分子等成分。所有生物活细胞都可以释放 EVs, EVs 产生是细胞共有的保守机制<sup>[1-2]</sup>。革兰阴性菌的囊泡起源于细胞外膜, 故常被称作外膜囊泡 (outer membrane vesicles, OMVs)<sup>[3-4]</sup>。革兰阳性菌外囊泡则起源于细胞质膜, 由于有细胞壁的存在, 起初被一度认为不能产生外囊泡, 未能引起足够的重视, 通常被称为膜囊泡 (membrane vesicles, MVs)<sup>[5]</sup>。目前大多数研究专注于真核细胞外囊泡和革兰阴性菌 OMVs 上, 而对革兰阳性菌 MVs 的研究刚刚起步。

乳酸菌是一类无芽胞的革兰阳性菌, 是一种能将碳水化合物转化为乳酸的益生菌<sup>[6]</sup>。研究表明, 乳酸菌和宿主之间的相互作用可以通过其分泌的 MVs 来完成<sup>[7]</sup>。乳酸菌 MVs 是一种潜在的天然大分子生物载体, 其表面通常带负电荷, 同时具备纳米级粒径和磷脂双分子层膜结构。此外, 它可以携带免疫调节因子和生物活性物质, 穿过肠上皮细胞到达基层, 调节肠道黏膜免疫, 抑制病原菌和病毒的增殖, 在保障动物健康和提高动物抗病力方面有重大应用前景。本综述对乳酸菌 MVs 的形成机制、组成、理化性质、应用前景等进行了总结。

## 2 乳酸菌 MVs 的形成机制

革兰阳性菌 MVs 的形成主要有两种途径: 一是细胞内膜起泡出芽, 形成质膜来源的胞外囊泡, 这一过程通常由细胞膜的局部失稳或应激反应引起, 囊泡通常不含有周质成分<sup>[5]</sup>。早期的研究表明, 革兰阳性菌 MVs 在膨胀压力作用下, 被迫穿过细胞壁肽聚糖间的孔隙并释放到细胞外。此外, 某些肽聚糖降解酶, 还可以切割金黄色葡萄球菌肽聚糖, 促进囊泡穿出细胞壁<sup>[8-10]</sup>。二是菌体裂解死亡并释放胞外囊泡, 某些乳酸菌会产生自溶酶, 自溶过程会引发细胞局部的裂解和囊泡的释放, 囊泡内部含细胞内膜和细胞质成分<sup>[11-12]</sup>。研究证实, 溶原性乳酸乳球菌 (*Lactococcus lactis*) FM-YL11, 其特异性的原噬菌体被激活后, 原噬菌体颗粒可以编码产生穿孔素和裂解素, 穿孔素可以在细胞质膜上形成孔洞, 协助裂解素由胞内转移至胞外, 抵达细菌肽聚糖层靶点位置, 发挥切割和水解作用, 加速益生菌 MVs 通过这些孔洞向外排出<sup>[11]</sup>。如图 1 所示, 这一机制在枯草芽胞杆菌胞外囊泡生成中也得到证实。丝裂霉素 C 处理后, 整合在芽胞杆菌染色体中的前噬菌体基因激活编码产生内溶素, 随后肽聚糖被降解, 导致细胞质通过肽聚糖层的孔洞, 释放胞外囊泡<sup>[12]</sup>。乳酸菌也可能存在主动分泌机制来促进胞外囊泡的形成, 并区别于传统革兰阳性菌蛋白分泌途径, 如 Sec 系统、Tat 系统以及 VII 型分泌系统<sup>[7,13-14]</sup>。

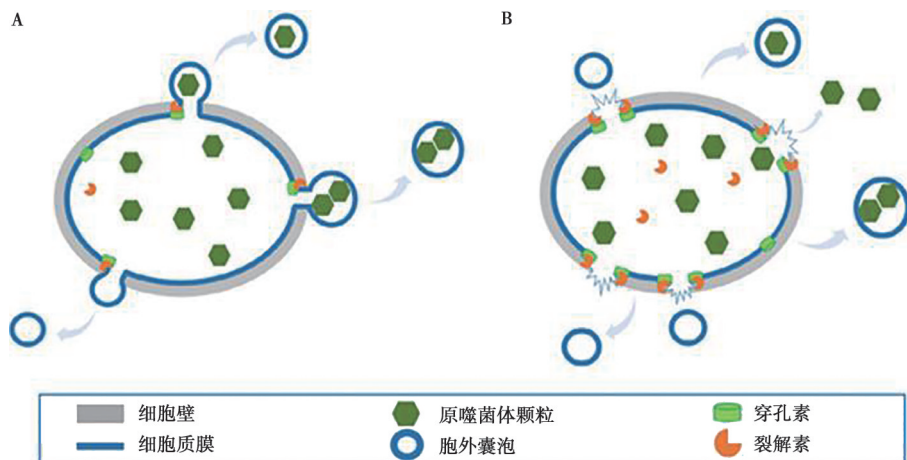


图 1 正常情况下 (A) 与原噬菌体激活条件下 (B) 乳酸菌原噬菌体 Holin-endolysin 系统诱导胞外囊泡生成机制的示意

## 3 乳酸菌 MVs 的组成

### 3.1 蛋白质

通过液相色谱法对乳酸菌 MVs 进行了蛋白质组学分析。现有的结果表明, 不同来源的 13 株乳酸菌

MVs 中鉴定出的蛋白总数差异很大, 卷曲乳杆菌 BC5 MVs 中仅仅含有 11 个蛋白, 乳酸乳球菌 FM-YL11 则含有高达 1283 个蛋白, 数目范围在 11~1 283 个之间<sup>[11,15]</sup>。此外, 根据在细胞的定位对乳酸菌 MVs 中的蛋白质进行分类, 发现大部分蛋白质来自细胞质和

细胞膜, 小部分来自于细胞壁<sup>[16]</sup>。鉴定出来的蛋白质包括细胞质蛋白、膜相关蛋白、热休克蛋白、信号转导因子以及各种类型的酶等。乳酸菌 MVs 中还存在较多参与营养物质消化和吸收的蛋白质, 这些蛋白不仅可以为乳酸菌本身提供能量, 还可以为宿主提供

营养, 在食物分解与代谢的肠道中发挥重要作用。乳酸菌分泌的 MVs 不仅参与了菌体本身的定植, 还参与菌体与肠道病原菌的竞争定植, 而且还能改善宿主的消化代谢<sup>[17]</sup>。如表 1 所示。

表 1 乳酸菌 MVs 蛋白质组学分析统计

菌种	菌株编号	已鉴定蛋白总数	蛋白质亚基的定位	代表蛋白	参考文献
植物乳杆菌 ( <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> )	BGAN8	1 149	M: 45% C+R: 52% S: <1%	多糖生物合成蛋白: 胞外多糖合成蛋白 N 和脂质 II 翻转酶 甘油通道蛋白、烟酸通透酶、寡肽转运系统通透酶 C、丝氨酸/丙氨酸/甘氨酸转运蛋白、环丝氨酸/丙氨酸转运蛋白; 翻译蛋白: 30S 和 50S 核糖体亚基 (55 个不同的亚基)	[18]
植物乳杆菌 ( <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> )	WCFS1	31	M: 42% C: 13% S: 16%	细胞壁重塑蛋白: 自溶素 (Acm2)、D-丙氨酸脂化系统蛋白 D、细胞形态维持蛋白 (MreC)、乳酸菌假定细胞壁水解酶或合成酶; 代谢蛋白: 磷酸丙糖异构酶、甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (B 型/A 型)、葡萄糖-6-磷酸异构酶、乳酸脱氢酶 (I 型/L 型)	[19]
干酪乳杆菌 ( <i>Lactica-seibacillus casei</i> )	ATCC 393	43	M: 20% C: 65% S: 14%	假定家族 15 葡萄糖淀粉酶; 溶菌酶样蛋白: 溶菌酶样蛋白; N-乙酰胞壁酰-L-丙氨酸酰胺酶; 假定细胞壁相关水解酶	[5]
干酪乳杆菌 ( <i>Lactica-seibacillus casei</i> )	BL23	103	M+S: 43% C: 57%	细胞壁相关水解酶 P40 和 P75; 代谢蛋白: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (B 型)、磷酸甘油酸激酶、乳酸脱氢酶、果糖二磷酸醛缩酶、天冬氨酸氨基转移酶、丙酮酸激酶; 翻译蛋白: 30S 核糖体亚基 (RpsJ、RpsL、RpsS、RpsT、RpsU) 和 50S 核糖体亚基 (11 个不同亚基)	[20]
罗伊氏黏液乳杆菌 ( <i>Limosilactobacillus reuteri</i> )	ATCC 23272	17	M: 18% C: 82%	代谢蛋白: Lreu_0426, Lreu_1721, Lreu_1853; NAD 激酶 (NadK)	[5]
罗伊氏黏液乳杆菌 ( <i>Limosilactobacillus reuteri</i> )	BBC3	92	M: 27% C: 56.5% S: 16%	代谢蛋白: 谷氨酰胺-tRNA 合成酶 $\beta$ 亚基、脯氨酸-tRNA 合成酶、丝氨酸-tRNA 合成酶、异亮氨酸-tRNA 合成酶、乳酸菌假定代谢酶; 细胞壁重塑蛋白: 乳酸菌假定细胞壁水解酶、细胞形态维持蛋白 MreC; 翻译蛋白: 30S 核糖体亚基蛋白 S2 和 50S 核糖体亚基蛋白 L3	[21]
动物乳杆菌 ( <i>Ligilactobacillus animalis</i> )	ATCC 35046	340	前 74 个蛋白中: M: 25.7% C: 25.7% S: 1.3% U: 47.3%	分选酶 A; 磷酸盐结合蛋白、谷氨酰胺转运蛋白、硝酸盐/磺酸盐/碳酸氢盐转运蛋白; 葡萄糖-6-磷酸异构酶; 抗氧化蛋白: 二硫键应激蛋白	[16]
嗜酸乳杆菌 ( <i>Lactococcus acidophilus</i> )	ATCC 53544	26	M: 30% C: 62% S: 12%	表面蛋白: 甲硫氨酸-tRNA 甲酰转移酶 B 和 表面层蛋白 X; 黏液结合蛋白; 麦芽糖转运蛋白和谷氨酰胺转运蛋白; 细菌素 LBA1805	[5]

续表1

菌种	菌株编号	已鉴定蛋白总数	蛋白质亚基的定位	代表蛋白	参考文献
加氏乳杆菌 ( <i>Lactobacillus gasseri</i> )	BC12	15	M: 44% C: 44% S: 11%	折叠酶蛋白 (PrsA); 烯醇化酶 1 和 2; 翻译蛋白: 延伸因子 (EF-Tu) 和 30S 核糖体亚基 (RpsD); 代谢蛋白: ATP 合酶 $\alpha/\beta/\delta/\epsilon$ 、丙酮酸激酶、磷酸丙糖异构酶; 磷酸盐转运蛋白	[15]
卷曲乳杆菌 ( <i>Lactobacillus Crispatus</i> )	BC5	11	M: 45% C: 45% S: 9%	烯醇化酶 1; 翻译蛋白: 30S 核糖体亚基 S4 和 50S 核糖体亚基 (L2、L21); 代谢蛋白: ATP 合酶 $\alpha$ 亚基、ATP 合酶 $\beta$ 亚基、ATP 合酶 $\delta$ 亚基; 磷酸盐转运系统 ATP 结合蛋白	[15]
约氏乳杆菌 ( <i>Lactobacillus johnsonii</i> )	N6.2	366	C+R: 86% S: 14%	分泌蛋白折叠辅助因子; 聚集促进因子: 1/2; 翻译蛋白: 30S 核糖体亚基 (S2、S3、S5) 和 50S 核糖体亚基 L1; 代谢蛋白: 磷酸转移酶系统蛋白 P、UDP-半乳糖差向异构酶、假定菊糖代谢酶、dTDP 葡萄糖脱水酶、磷酸果糖激酶	[22]
乳酸乳球菌 ( <i>Lactococcus lactis</i> )	FM-YL11	1 283	前 320 种蛋白质中: M: 16.5% C: 74% S: 9.5%	翻译蛋白: 延伸因子 (EF-Tu)、30S 核糖体亚基 (S1、S2、S3、S4、S5、S7、S11、S13)、50S 核糖体亚基 (L2、L3、L4、L5、L19、L20、L21); 代谢蛋白: 乳糖-6-磷酸异构酶亚基 (LacB), 乳清甘-5'-磷酸脱羧解, 脂转运蛋白	[11]
戊糖片球菌 ( <i>Pediococcus pentosaceus</i> )		103	M: 9% C+R: 83% S: 5.5%	折叠蛋白 PrsA; 烯醇化酶 1; 翻译蛋白: 延伸因子 (EF-Tu, EF-G) 和 50S 核糖体亚基 (50S 大亚基 L4 蛋白, 50S 大亚基 L15 蛋白, 50S 大亚基 L17 蛋白); 代谢蛋白: 磷酸丙糖异构酶、L-乳酸脱氢酶	[23]

注: M, 细胞膜; C, 细胞质; R, 核糖体; S, 分泌蛋白; U, 未知。/表示未见编号。

### 3.2 磷脂

液相色谱与串联质谱联用对约氏乳杆菌 N6.2 的 MVs 脂质组学研究表明, MVs 与细胞膜含有相似的成分, 也存在差异, MVs 中的甘油磷酸乙醇胺、甘油磷酸甘油、三酰甘油酯和心磷脂含量较多, 而在细胞膜中二乳糖基二酰基甘油和二拉酰甘油酯含量较高; 与细胞膜相比, MVs 中甘油磷酸甘油含量占比更高, 表明 MVs 的形成可能并不是单单通过细胞膜胞芽产生的, 产生过程更为复杂<sup>[22]</sup>。

### 3.3 核酸

Shi 等<sup>[24]</sup>对副干酪乳杆菌 C-H1 CGMCC22285 的 MVs 中的 microRNA 进行了测序分析, 并揭示糖酵解通路过程中富集的那些差异表达的核酸基因。将差异表达基因与数据库进行比对, 结果显示差异表达的 mRNA 参与缺氧诱导因子-1 (HIF-1) 信号通路, 其中葡萄糖转运蛋白 1 (GLUT1) 与 HIF-1 $\alpha$  通路相

关, 高通量测序结果显示 GLUT1 表达降低。分析显示, MVs 对糖酵解途径具有抑制作用。

### 3.4 代谢物

代谢组学对鼠李糖杆菌 (*Lactobacillus rhamnosus* GG, LGG) MVs 包含的代谢物成分进行分析, 结果表明色氨酸衍生的芳香烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR) 合成增加, LGG MVs 和 LGG 本身均可以增加 AhR 的活性, 但是当 MVs 含量减少时, LGG 本身对 AhR 活性诱导的作用显著降低, 揭示 LGG 主要通过 MVs 而不是菌体本身来发挥激活作用的<sup>[25]</sup>。

## 4 乳酸菌 MVs 的生物学功能

### 4.1 病原体抑制作用

乳酸菌不仅能产生细菌素抵御致病菌的侵袭, 还能在胃肠道内与病原体竞争生存空间, 从而有效地将这些病原体从宿主体内清除出去<sup>[26]</sup>。Dean 等<sup>[5]</sup>发现

嗜乳酸杆菌 ATCC 53544 MVs 中含有细菌素, MVs 能保护消化道内的蛋白酶对细菌素的降解破坏, MVs 起到递送细菌素的生物载体作用。Ñahui Palomino 等<sup>[15]</sup>发现阴道卷曲乳杆菌 BC5 和加氏乳杆菌 BC12 分泌的 MVs 均可以减少艾滋病病毒 (HIV-1) 附着, 进入阴道上皮细胞; 阴道乳酸菌分泌的 MVs 在很大程度上参与阴道益生菌对 HIV-1 感染的抑制作用。还有研究表明, 植物乳杆菌 (*Lactiplantibacillus plantarum*) KCTC 11401BP 分泌的 MVs 可预防金黄色葡萄球菌诱导的小鼠特异性皮炎症状, 乳杆菌 MVs 可以与金黄色葡萄球菌竞争肠黏液层和肠上皮细胞上的附着位点, 从而防止金黄色葡萄球菌的定植和感染<sup>[27]</sup>。

#### 4.2 维持屏障功能

酒精性脂肪肝的发病原因之一是肠道屏障功能受损导致的细菌易位和内毒素释放。通过小鼠酒精性脂肪肝模型试验, Gu 等<sup>[25]</sup>发现 LGG 的 MVs 能防止酒精引起的肝脂肪积聚、转氨酶升高和炎症反应, 并增加了结肠紧密连接蛋白的表达, 进而增强肠屏障功能来减缓酒精性肝病的症状, 保护肝脏。植物乳杆菌 WCFS1 的 MVs 可以上调宿主防御基因的表达, 可以促进肠道内 C 型凝集素受体表达量的升高, 清除有害菌, 促进肠道致病菌群和宿主的有效分离, 减少病原菌的定植和感染, 增强宿主的防御能力<sup>[19]</sup>。

#### 4.3 免疫调节

乳酸菌释放的 MVs 可以调节 NF- $\kappa$ B 通路, 在调节宿主的适应性和先天性免疫中发挥重要作用<sup>[26]</sup>。LGG 分泌的 MVs 可以通过抑制 TLR4-NF- $\kappa$ B-NLRP3 信号通路来减轻肠道炎症, 使小鼠血清中的 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-2 水平降低<sup>[28]</sup>。弗氏丙酸杆菌 (*Propionibacterium freudenreichii*) CIRM-BIA 129 的 MVs 含有免疫调节蛋白, 可调节 NF- $\kappa$ B 通路, 作用于 LPS 诱导的人肠上皮细胞炎症模型, 引起 IL-8 水平降低<sup>[29]</sup>。罗伊氏乳杆菌 BBC3 的 MVs 可以减轻 LPS 诱导的巨噬细胞炎症, 抑制 NF- $\kappa$ B 通路, 使 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-17 和 IL-8 水平降低, 并刺激肉鸡血清中 IL-10 和 TGF- $\beta$  的含量升高, 减轻鸡肠道中的炎症<sup>[21]</sup>。

研究表明 MVs 可以刺激先天性免疫, 促进免疫细胞产生抑炎细胞因子。鼠李糖杆菌 (*Lactobacillus rhamnosus*) JB-1 的 MVs 中含有脂磷壁酸, 脂磷壁酸可以激活 Toll 样受体并诱导树突状细胞分泌 IL-10, 并减少肠上皮细胞 IL-8 的分泌<sup>[30-31]</sup>。从妇女阴道分离得到的卷曲乳杆菌 BC5 和加氏乳杆菌 BC12 分泌的 MVs 可以抑制 LPS 诱导的炎症反应, 降低 IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-2 和 TNF $\alpha$  的水平, 炎症相关蛋白的激活

受到抑制, 抗炎细胞因子 IL-10 和 TGF- $\beta$  的表达水平升高, 内质网应激途径得到增强<sup>[32]</sup>。LGG 分泌的 MVs 能够以单核依赖式抑制促炎因子的表达, 在体外刺激外周血单个核细胞, IFN- $\gamma$  和 IL-17A 水平降低, 诱导 IL-6 和 IL-10 的表达。MVs 是乳酸杆菌代谢产物中参与免疫刺激和免疫抑制活性的主要因子<sup>[33]</sup>。肠道中的 IgA 在阻止病原体入侵和保护肠道内环境稳态发挥着重要作用。清酒乳杆菌 (*Lactobacillus sakei* subsp. *sakei*) NBRC15893 的 MVs 能够促进 TLR2 介导的巨噬细胞应答, 促进 IgA 的产生, 激活黏膜免疫系统<sup>[34]</sup>。

## 5 应用前景

### 5.1 肠道疾病

炎症性肠病 (IBD) 包括克罗恩病和溃疡性结肠炎, 可能是由于肠道屏障功能损伤而引起的。有研究表明乳酸杆菌可以缓解肠道损伤, 在替代药物发挥作用方面具有很大的潜力<sup>[35]</sup>。LGG 的 MVs 可以通过调节细胞分泌炎症因子, 改善肠道炎症, 有效治疗溃疡性结肠炎<sup>[28]</sup>。Tong 等<sup>[28, 32]</sup>已证明副干酪乳杆菌和 LGG 分泌的 MVs 都可以预防由葡聚糖硫酸钠引起的结肠炎。还有研究表明乳酸菌分泌的 MVs 可以下调促炎因子的基因表达, 增加抗炎因子的基因表达, 有效缓解肠道炎症性疾病<sup>[21, 27-30, 32-34, 36-37]</sup>。乳酸菌分泌的 MVs 可以通过调节巨噬细胞的活性缓解产肠毒素性大肠杆菌 (ETEC) K88 引起的小鼠腹泻病症状, 改善 K88 引起的小鼠生长迟缓<sup>[38]</sup>。

### 5.2 神经系统疾病

乳酸菌被证实在缓解抑郁症方面具有重要作用, 主要通过调节中枢神经系统, 缓解焦虑行为<sup>[39]</sup>。植物乳杆菌 KCTC 11401BP 分泌的 MVs 可以促进小鼠海马体神经元分泌神经营养因子, 缓解应激作用诱导的抑郁行为, 神经营养因子可以在体内持续发挥作用, 稳定维持抗抑郁样作用, 调节大脑功能, 从而能够减少小鼠压力诱导的抑郁<sup>[40]</sup>。植物乳杆菌 YW11 分泌 MVs, 可以通过 smiR-101a-3p/c-Fos/TGF- $\beta$  轴, 减少脑卒中后神经元的凋亡和神经元功能损失, 从而发挥保护中风患者的作用<sup>[41]</sup>。

### 5.3 抗肿瘤作用

LGG 分泌的 MVs 对肝癌细胞具有细胞毒性作用, 对其生长具有显著的抑制作用, 能够改变细胞的基因表达, 调节 Bax 和 Bcl-2 的水平, 诱导细胞凋亡<sup>[42]</sup>。阴道副干酪乳杆菌分泌的 MVs 可以调节细胞因子的水平, 增强内质网应激途径, 抑制 LPS 诱导的人结肠癌细胞的炎症反应<sup>[32]</sup>。副干酪乳杆菌 C-H1 CG-MCC2285 分泌的 MVs 通过降低 HIF-1、GLUT4 和

LDHA 表达水平, 阻碍糖酵解途径, 葡萄糖摄取率、乳酸生成和乳酸脱氢酶活性降低, 进而抑制结肠癌细胞的生长<sup>[24]</sup>。

#### 5.4 药物递送载体

嗜酸乳杆菌 ATCC 53544 MVs 能够封装细菌素并将其传递到肠道环境中的其他致病菌, 这表明它们在递送化学药物和发挥治疗作用方面具有巨大潜力<sup>[43]</sup>。乳酸菌 MVs 装载甲硝唑后, 药物缓释作用被提高, 抑菌试验表明封装甲硝唑的 MVs 也可以有效抑制大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和单核增生李斯特菌的生长, 溶血试验也表明载药后的 MVs 具有一定的生物安全性<sup>[44]</sup>。

#### 5.5 挑战和问题

尽管乳酸菌 MVs 在体外和动物试验中展现了良好的应用前景, 其在临床应用时仍然面临一些不足与挑战。在大规模生产囊泡时, 如何保持乳酸菌 MVs 的稳定性、功能性和活性成分, 目前的技术尚不成熟, 难以在工业化生产中应用<sup>[17]</sup>。乳酸菌 MVs 缺乏标准化生产流程, 不同技术路线分离纯化得到的 MVs 的活性成分不同, 质量存在差异<sup>[26]</sup>。当乳酸菌 MVs 应用于治疗慢性疾病时, 由于缺乏长期使用的安全性数据, 长期摄入 MVs 是否会引发不良反应尚未可知<sup>[45]</sup>。作为药物递送载体时, 乳酸菌 MVs 是否具有靶向递送的能力还需进一步验证, 并且乳酸菌 MVs 是否改善药物代谢动力学也需做更深入的研究<sup>[46]</sup>。

## 6 总结与展望

由于革兰阳性菌较厚的细胞壁存在, 妨碍了乳酸菌 MVs 的发现, 导致关于乳酸菌 MVs 的研究起步较晚。本文总结了近年来相关的文献, 重点对乳酸菌 MVs 的组成和生物学功能进行了系统的阐述, 并对未来的应用前景进行了展望。目前对乳酸菌 MVs 生成的机制还缺乏足够的认识, 相信未来的研究会着重围绕囊泡形成的确切机理开展, 从而能为将来在实际生产中大量制备 MVs, 提供理论支持。另外, 通过对乳酸菌 MVs 进行内源化与外源化的改造, 将其作为新型纳米载体来递呈化学药物或外源蛋白, 来达到治疗肿瘤或预防疾病的作用, 也是未来研究的热点。

#### 参考文献:

[1] MATHIEU M, MARTIN-JAULAR L, LAVIEU G, et al. Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21 (1): 9-17.

[2] 王咪咪. 肠道乳酸菌胞外囊泡表面展示系统的构建及其对猪肠上皮细胞免疫功能的影响 [D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2021.

[3] JAN A T. Outer membrane vesicles (OMVs) of gram-negative bacteria: a perspective update [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 1053.

[4] TOYOFUKU M, NOMURA N, EBERL L. Types and origins of bacterial membrane vesicles [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2019, 17 (1): 13-24.

[5] BRIAUD P, CARROLL R K, RICHARDSON A R. Extracellular vesicle biogenesis and functions in gram-positive bacteria [J]. *Infection and Immunity*, 2020, 88 (12): e00433-20.

[6] DEAN S N, LEARY D H, SULLIVAN C J, et al. Isolation and characterization of *Lactobacillus*-derived membrane vesicles [J]. *Scientific Reports*, 2019, 9 (1): 877.

[7] LIU Y, DEFOURNY K A Y, SMID E J, et al. Gram-positive bacterial extracellular vesicles and their impact on health and disease [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1502.

[8] SCHLATTERER K, BECK C, HANZELMANN D, et al. The mechanism behind bacterial lipoprotein release: phenol-soluble modulins mediate toll-like receptor 2 activation via extracellular vesicle release from *Staphylococcus aureus* [J]. *mBio*, 2018, 9 (6): e01851-18.

[9] BROWN L, WOLF J M, PRADOS-ROSALES R, et al. Through the wall: extracellular vesicles in Gram-positive bacteria, mycobacteria and fungi [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2015, 13 (10): 620-630.

[10] WANG X, THOMPSON C D, WEIDENMAIER C, et al. Release of *Staphylococcus aureus* extracellular vesicles and their application as a vaccine platform [J]. *Nat Commun*, 2018, 9 (1): 1379.

[11] LIU Y, TEMPELAARS M H, BOEREN S, et al. Extracellular vesicle formation in *Lactococcus lactis* is stimulated by prophage-encoded holin-lysins system [J]. *Microb Biotechnol*, 2022, 15 (4): 1281-1295.

[12] TOYOFUKU M, CÁRCAMO-OYARCE G, YAMAMOTO T, et al. Prophage-triggered membrane vesicle formation through peptidoglycan damage in *Bacillus subtilis* [J]. *Nat Commun*, 2017, 8 (1): 481.

[13] GREEN E R, MECSAS J. Bacterial secretion systems: an overview [J]. *Microbiol Spectr*, 2016, 4 (1): 10.

[14] RIVERA-CALZADA A, FAMELIS N, LLORCA O, et al. Type VII secretion systems: structure, functions and transport models [J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2021, 19 (9): 567-584.

[15] ÑAHUI PALOMINO R A, VANPOUILLE C, LAGHI L, et al. Extracellular vesicles from symbiotic vaginal lactobacilli inhibit HIV-1 infection of human tissues [J]. *Nat Commun*, 2019, 10 (1): 5656.

[16] CHEN C Y, RAO S S, YUE T, et al. Glucocorticoid-induced loss of beneficial gut bacterial extracellular vesicles is associated with the pathogenesis of osteonecrosis [J]. *Sci Adv*, 2022, 8 (15): eabg8335.

[17] KRZYŻEK P, MARINACCI B, VITALE I, et al. Extracellular vesicles of probiotics: shedding light on the biological activity and future applications [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15 (2): 522.

[18] BAJIC S S, CAÑAS M A, TOLINACKI M, et al. Proteomic profile of extracellular vesicles released by *Lactiplantibacillus plantarum* BGAN8 and their internalization by non-polarized HT29 cell line [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 21829.

[19] LI M, LEE K, HSU M, et al. *Lactobacillus*-derived extracellular

- vesicles enhance host immune responses against vancomycin-resistant enterococci [J]. *BMC Microbiology*, 2017, 17 (1): 66.
- [20] RUBIO A D, MARTÍNEZ J H, MARTÍNEZ CASILLAS D C, et al. *Lactobacillus casei* BL23 produces microvesicles carrying proteins that have been associated with its probiotic effect [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 1783.
- [21] HU R, LIN H, WANG M, et al. *Lactobacillus reuteri*-derived extracellular vesicles maintain intestinal immune homeostasis against lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in broilers [J]. *J Anim Sci Biotechnol*, 2021, 12 (1): 25.
- [22] HARRISON N A, GARDNER C L, DA SILVA D R, et al. Identification of biomarkers for systemic distribution of nanovesicles from *Lactobacillus johnsonii* N6.2 [J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 723433.
- [23] 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.
- [24] SHI Y, ZHANG C, CAO W, et al. Extracellular vesicles from *Lactocaseibacillus paracasei* PC-H1 inhibit HIF-1 $\alpha$ -mediated glycolysis of colon cancer [J]. *Future Microbiol*, 2024, 19: 227-239.
- [25] GU Z, LI F, LIU Y, et al. Exosome-like nanoparticles from *Lactobacillus rhamnosus* GG protect against alcohol-associated liver disease through intestinal aryl hydrocarbon receptor in mice [J]. *Hepatol Commun*, 2021, 5 (5): 846-64.
- [26] DOMÍNGUEZ RUBIO A P, D'ANTONI C L, PIURI M, et al. Probiotics, their extracellular vesicles and infectious diseases [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 864720.
- [27] KIM M H, CHOI S J, CHOI H I, et al. *Lactobacillus plantarum*-derived extracellular vesicles protect atopic dermatitis induced by *Staphylococcus aureus*-derived extracellular vesicles [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2018, 10 (5): 516-32.
- [28] TONG L, ZHANG X, HAO H, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG derived extracellular vesicles modulate gut microbiota and attenuate inflammatory in DSS-induced colitis mice [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (10): 3319.
- [29] RODOVALHO V R, DA LUZ B S R, RABAH H, et al. Extracellular vesicles produced by the probiotic *Propionibacterium freudenreichii* CIRM-BIA 129 mitigate inflammation by modulating the NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 1544.
- [30] CHAMPAGNE-JORGENSEN K, JOSE T A, STANISZ A M, et al. Bacterial membrane vesicles and phages in blood after consumption of *Lactocaseibacillus rhamnosus* JB-1 [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13 (1): 1993583.
- [31] CHAMPAGNE-JORGENSEN K, MIAN M F, MCVEY NEUFELD K A, et al. Membrane vesicles of *Lactocaseibacillus rhamnosus* JB-1 contain immunomodulatory lipoteichoic acid and are endocytosed by intestinal epithelial cells [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 13756.
- [32] CHOI J H, MOON C M, SHIN T S, et al. *Lactobacillus paracasei*-derived extracellular vesicles attenuate the intestinal inflammatory response by augmenting the endoplasmic reticulum stress pathway [J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52 (3): 423-437.
- [33] MATA FORSBERG M, BJÖRKANDER S, PANG Y, et al. Extracellular membrane vesicles from lactobacilli dampen IFN- $\gamma$  responses in a monocyte-dependent manner [J]. *Scientific Reports*, 2019, 9 (1): 17109.
- [34] YAMASAKI-YASHIKI S, MIYOSHI Y, NAKAYAMA T, et al. IgA-enhancing effects of membrane vesicles derived from *Lactobacillus sakei* subsp. *sakei* NBRC15893 [J]. *Biosci Microbiota Food Health*, 2019, 38 (1): 23-29.
- [35] GONZÁLEZ-LOZANO E, GARCÍA-GARCÍA J, GÁLVEZ J, et al. Novel horizons in postbiotics: *Lactobacillaceae* extracellular vesicles and their applications in health and disease [J]. *Nutrients*, 2022, 14 (24): 5296.
- [36] KIM W, LEE E J, BAE I H, et al. *Lactobacillus plantarum*-derived extracellular vesicles induce anti-inflammatory M2 macrophage polarization in vitro [J]. *J Extracell Vesicles*, 2020, 9 (1): 1793514.
- [37] MORISHITA M, HORITA M, HIGUCHI A, et al. Characterizing different probiotic-derived extracellular vesicles as a novel adjuvant for immunotherapy [J]. *Mol Pharm*, 2021, 18 (3): 1080-92.
- [38] LI J, FENG S, WANG Z, et al. *Limosilactobacillus mucosae*-derived extracellular vesicles modulates macrophage phenotype and orchestrates gut homeostasis in a diarrheal piglet model [J]. *NPJ Biofilms and Microbiomes*, 2023, 9 (1): 33.
- [39] 孟令玉, 石阳倩, 张春亮, 等. 益生菌胞外囊泡与疾病的相关研究进展 [J]. *中国微生态学杂志*, 2022, 34 (08): 983-987.
- [40] CHOI J, KIM Y K, HAN P L. Extracellular vesicles derived from *Lactobacillus plantarum* increase BDNF expression in cultured hippocampal neurons and produce antidepressant-like effects in mice [J]. *Exp Neurobiol*, 2019, 28 (2): 158-171.
- [41] YANG Z, GAO Z, YANG Z, et al. *Lactobacillus plantarum*-derived extracellular vesicles protect against ischemic brain injury via the microRNA-101a-3p/c-Fos/TGF- $\beta$  axis [J]. *Pharmacological Research*, 2022, 182: 106332.
- [42] BEHZADI E, MAHMOODZADEH HOSSEINI H, ALI IMANI FOOLADI A A. The inhibitory impacts of *Lactobacillus rhamnosus* GG-derived extracellular vesicles on the growth of hepatic cancer cells [J]. *Microb Pathog*, 2017, 110: 1-6.
- [43] DEAN S N, RIMMER M A, TURNER K B, et al. *Lactobacillus acidophilus* membrane vesicles as a vehicle of bacteriocin delivery [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2020, 11: 710.
- [44] 郑岚希. 阴道乳酸杆菌胞外囊泡对人乳头瘤病毒感染的抑制作用研究 [D]. 上海: 上海海洋大学, 2023.
- [45] BITTO N J, KAPARAKIS-LIASKOS M. The therapeutic benefit of bacterial membrane vesicles [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18 (6): 1287.
- [46] KIM O Y, DINH N T H, PARK H T, et al. Bacterial protoplast-derived nanovesicles for tumor targeted delivery of chemotherapeutics [J]. *Biomaterials*, 2017, 113: 68-79.