

NK细胞外泌体研究现状

刘 勇, 杨 洁*

华北理工大学附属医院皮肤科, 河北 唐山

收稿日期: 2025年6月9日; 录用日期: 2025年7月2日; 发布日期: 2025年7月11日

摘 要

自然杀伤细胞(Natural Killer Cells, NK Cells)作为机体天然免疫的重要细胞, 在抗病毒感染、抗肿瘤及免疫调节中发挥着关键作用。其作为先天免疫不可或缺的一部分, 在事先不接触病原体的情况下即可完成杀伤, 具有快速释放炎性细胞因子及杀死靶细胞的功能, 同时其通过与其他免疫细胞的协同作用调节整个免疫过程。NK Cells不仅可直接杀伤受病毒感染的细胞和肿瘤细胞, 还可通过分泌细胞因子调节免疫反应。除直接杀伤作用外, NK Cells来源外泌体(NK cell-derived exosomes, NDEs)所携带的大量生物活性物质在细胞间发挥作用。NDEs因其独特的生物学特性和潜在的医疗应用价值, 成为生物医学领域的研究热点。本文将对NDEs的生物学特性、作用机制及研究前景等方面进行综述, 以为NDEs的研究提供参考。

关键词

NK细胞外泌体, 免疫, 病毒, 肿瘤

Current Research Status of NK Cell-Derived Exosomes

Yong Liu, Jie Yang*

Department of Dermatology, The Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

Received: Jun. 9th, 2025; accepted: Jul. 2nd, 2025; published: Jul. 11th, 2025

Abstract

Natural Killer Cells (NK Cells), as pivotal components of the innate immune system, play a crucial role in antiviral infection, antitumor immunity, and immune regulation. As an indispensable part of

*通讯作者。

文章引用: 刘勇, 杨洁. NK 细胞外泌体研究现状[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 700-704.
DOI: 10.12677/acm.2025.1572042

innate immunity, NK Cells can execute cytotoxic functions without prior exposure to pathogens, rapidly releasing inflammatory cytokines and eliminating target cells. Additionally, they regulate the immune process through synergistic interactions with other immune cells. NK Cells not only directly kill virus-infected cells and tumor cells but also modulate immune responses by secreting cytokines. Beyond their direct cytotoxic effects, the bioactive substances carried by NK cell-derived exosomes (NDEs) exert intercellular functions. Due to their unique biological properties and potential medical applications, NDEs have become a focal point of research in the biomedical field. This review aims to summarize the biological characteristics, mechanisms of action, and research prospects of NDEs, providing a reference for future studies on NDEs.

Keywords

NK Cell-Derived Exosomes, Immunity, Virus, Tumors

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 外泌体及 NDEs

外泌体(Exosomes)是由细胞分泌的一类纳米级囊泡,其通过携带蛋白质、核酸等大分子物质,在细胞间通讯及免疫调节方面发挥重要作用。外泌体首次被发现于成熟哺乳动物的网织红细胞中,并于 1981 年由 Trams 命名[1]。自然杀伤细胞(NK Cells)具有广泛的免疫调节和抗病原体能力[2],其分泌的外泌体称之为 NK Cells 来源外泌体(NDEs)。NDEs 在肿瘤免疫治疗、病毒感染控制及自身免疫疾病干预中的潜力逐渐受到关注。有研究表明,在流感病毒感染后的 A549 细胞产生的外泌体增加,其中所包含的差异性 miRNA 会参与调控目标基因的表达与细胞的增殖和凋亡,同时参与固有免疫和炎症相关反应通路的信号通路传导[3]。NDEs 内包含母细胞来源的生物活性介质,不仅含有典型的分子物质,如 CD56、NKG2D 和 FAS 配体等,还可以通过携带的 miRNA 可调节炎症因子表达,对病毒复制产生抑制作用[4],同时可通过 Fas/FasL、NKG2D、TRAIL 等通路诱导肿瘤细胞凋亡,作为 miRNA、mRNA 或药物的载体,还可以促进细胞间通讯和免疫调节。与 NK 细胞相比,NDEs 稳定性更高,免疫原性更低[5]。

2. NDEs 生物学特性

2.1. NDEs 的来源与分离方法

NDEs 主要通过 NK Cells 多泡体与细胞膜融合后释放到 NK Cells 外环境中,这个过程受到多种信号传导系统的调控,主要包括细胞活化、细胞因子生成及刺激以及微环境的影响。有研究表明,IL-2 和 IL-15 等细胞因子可以显著增强 NDEs 的外泌体分泌能力[6]。同时,肿瘤外环境中的低氧也被证明能够使 NDEs 分泌及释放增多。

NDEs 的获取和分离方法目前最常用的包括超速离心法、尺寸排阻色谱法、免疫亲和捕获法以及商业化试剂盒法等。其中超速离心法是最常用的方法之一,该方法通过逐步离心去除细胞碎片及较大的囊泡物质,最终超速分离得出纯度较高的 NDEs。但由于超速离心的剪切力作用,NDEs 中的物质可能会遭到破坏,影响其作用效果。

2.2. NDEs 组成的关键物质

NDEs 中成分复杂,包含多种有机生物大分子及信号调节分子等物质,如细胞毒性相关分子(穿孔素、

颗粒酶)、细胞表面受体(如 NKG2D、DNAM-1)以及免疫调节分子(如 IFN- γ 、TNF- α)等[7]。这些分子不仅能够像 NK Cells 一样直接杀伤细胞,也可以在靶细胞信号调控中发挥重要作用,加强 NK Cells 细胞毒性作用。其次, NDEs 还携带了多种核酸分子,如 mRNA、miRNA 和 lncRNA 等,这些核酸分子可以作用于靶细胞的基因区域,调节靶细胞基因表达,抑制细胞生长及增殖[8]。NDEs 中包含的生物活性物质赋予 NDEs 多种多样的生物学功能,使其在抗病原体感染、抗肿瘤及免疫调节等方面发挥重要作用。

3. NDEs 功能与作用机制

外泌体作为细胞分泌、释放的一类物质,生物学机制主要有以下三种方式:(1)黏附于细胞膜表面,以配体-受体的途径激活下游信号传导通路[9];(2)将其胞内的大分子物质以不同的方式靶向输注靶细胞内,使靶细胞功能和表型变化;(3)将内容物质转运到靶细胞的细胞膜上,并在靶细胞质内发挥作用。我将从以下几个方面具体展开论述。

3.1. 抗感染作用

NDEs 在抗感染领域的功效逐渐受到关注。研究表明,NDEs 在抗病毒、抗细菌和抗真菌感染中均展现出显著的生物学活性,为感染性疾病的诊治提供了新的思路和方法。尽管目前关于 NDEs 抗感染的研究较少。

NDEs 可显著降低 ASC、NLRP3、Caspase-1 等炎症小体相关蛋白和基因的表达水平,同时抑制 IL-1 β mRNA 的表达,有实验证实,NDEs 能够通过调控感染巨噬细胞的炎症反应发挥抗感染作用,可以改善铜绿假单胞菌肺部感染小鼠模型的肺损伤[10]。此外,NDEs 还能降低 ROS 的释放,减少炎症信号的激活,同时增加 LDH 的释放,提示其可能通过调节细胞代谢和炎症信号通路发挥抗感染作用[11]。这些发现为 NDEs 在感染性疾病中的应用提供了重要的理论依据。

近年来,外泌体作为递送系统在抗病毒治疗中的应用逐渐增多,其能够携带 mRNA、RNA、肽、蛋白质等生物分子,用于治疗多种病毒性疾病[12]-[14]。Li 等[15]提出 T 细胞释放的外泌体对人类免疫缺陷病毒(HIV)感染有抑制作用。Jungbauer 等[16]开发的一种基于外泌体的疫苗,通过表达人乳头瘤病毒 E7 蛋白的 DNA 载体与携带 Nef 蛋白的外泌体融合,成功刺激了细胞毒性 T 淋巴细胞对 E7 蛋白的反应,从而间接杀灭病毒。这一研究表明 NDEs 在对病毒相关性肿瘤的抑制效果更佳,也为外泌体在疾病治疗中的应用提供了新的视角和策略。

3.2. 抗肿瘤作用

NK Cells 靶细胞具有直接杀伤作用,主要通过表达 FasL 和穿孔素等杀伤蛋白发挥细胞毒性作用。NK Cells 在静息状态下和激活状态下 NDEs 会释放出外泌体,可作为 FasL、颗粒酶 B、穿孔素与 TNF- α 的载体,将其分泌到细胞外。实验表明,这些外泌体能携带 NK Cells 的标记蛋白 CD56,可能参与促进外泌体与靶细胞的黏附,对不同的肿瘤靶细胞和活化的免疫细胞发挥细胞毒活性[7]。NK Cells 分泌的携带 TNF- α 的外泌体还能够肿瘤处特异性聚集,在体外和体内均对胶质母细胞瘤细胞有靶向和抗肿瘤作用。NDEs 还能通过传递具有抗肿瘤活性的 miRNA 或蛋白质,调节受体细胞的基因表达和代谢途径,从而抑制肿瘤进展。Wu 等人[17]发现 NDEs 细胞源性的细胞毒性蛋白和几种活化的凋亡蛋白,可以激活多种杀伤机制,包括 Caspase 独立和依赖的细胞死亡途径,从而介导对癌细胞的细胞毒性。

3.3. 免疫调节作用

NDEs 能够通过靶向炎症因子与凋亡调节因子,抑制炎症,在免疫调节和免疫治疗中发挥重要作用。研究表明,NDEs 能够通过传递细胞因子和核酸分子调节免疫反应,增强机体的免疫功能,提高抗肿瘤和

抗感染的能力。免疫细胞来源的外泌体保留了免疫细胞的优势,能够同时实现免疫调节和肿瘤治疗[18]。并且免疫细胞衍生的外泌体生物相容性优异,免疫原性低,负载量高,可以作为肿瘤治疗药物的递送平台[19]。NDEs能够调节其他免疫细胞的活性,如T细胞、B细胞和巨噬细胞等。通过分泌细胞因子和与其他免疫细胞的相互作用,NK细胞外泌体能够影响免疫应答的进程和强度。

4. NDEs 研究挑战及展望

NK Cells 是人体内的一种强大的免疫细胞,具有快速反应及直接杀伤病原体的能力,不需要预先识别特定抗原,可直接攻击被病毒攻击的细胞及肿瘤细胞等。NDEs 作为 NK Cells 发挥作用的主要成分,对其研究取得了显著进展,但对于其作用机制需要进一步阐明,临床应用的安全性及有效性需要充分评估。未来随着技术的发展和研究的深入,通过基因编辑或化学修饰技术来增加其稳定性和体内循环的时间,增强其稳定性;应用多组学技术明确不同状态下的 NDEs 的精确组成及作用通路,同时也为理解人体免疫系统和疾病发展过程提供新的思路及视角[20]。通过对其研究的深入,利用其与免疫疗法的结合,通过合理的治疗方案,克服免疫微环境及肿瘤异质性,提升整体疗效。

5. 结论

综上所述,NDEs 作为 NK Cell 功能的重要延伸,在抗感染、抗肿瘤及免疫调节等方面具有重要作用,在生物医学领域具有广阔的应用前景。其稳定性强、免疫原性低及运载能力强等特点,使其极具潜力成为新型医疗制剂和药物呈递靶点。但是,目前研究在分离技术、作用机制深度解析、体内行为认知、规模化生产和临床应用安全性评估等方面仍存在显著挑战。未来,通过进一步深入研究其基本特性、作用机制及临床应用前景等,释放出其在疾病诊治,特别是肿瘤免疫治疗、抗感染等领域的巨大潜力,有望为相关疾病的诊治带来新的方法与策略,为人类健康事业做出更大的贡献。

参考文献

- [1] Trams, E.G., Lauter, C.J., Norman Salem, J. and Heine, U. (1981) Exfoliation of Membrane ECTO-Enzymes in the Form of Micro-vesicles. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Biomembranes*, **645**, 63-70. [https://doi.org/10.1016/0005-2736\(81\)90512-5](https://doi.org/10.1016/0005-2736(81)90512-5)
- [2] Hooda, V. and Sharma, A. (2024) Interactions of NK Cells and Macrophages: From Infections to Cancer Therapeutics. *Immunology*, **174**, 287-295. <https://doi.org/10.1111/imm.13886>
- [3] 叶贺贺, 卢涛, 钟婧, 等. 流感病毒感染 A549 细胞外泌体差异 microRNA 筛选及靶基因分析[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(12): 1414-1422.
- [4] Lin, M., Hu, L., Miller, J.S., Huang, X. and Zhao, X. (2025) CAR-NK Cell Therapy: A Potential Antiviral Platform. *Science Bulletin*, **70**, 765-777. <https://doi.org/10.1016/j.scib.2025.01.002>
- [5] Batista, I.A., Quintas, S.T. and Melo, S.A. (2021) The Interplay of Exosomes and NK Cells in Cancer Biology. *Cancers*, **13**, Article 473. <https://doi.org/10.3390/cancers13030473>
- [6] Mohammadi, F., Pournajaf, S., Gholizadeh, P., et al. (2022) Bioactivity of Exosomes Derived from Trained Natural Killer Cells versus Non-Trained One: More Functional and Antitumor Activity. *BioMed Research International*, **2022**, Article ID: 5396628.
- [7] Choi, J., Lim, S., Kang, J.H., Hwang, S.H., Hwang, K., Kim, S.W., et al. (2020) Proteome Analysis of Human Natural Killer Cell Derived Extracellular Vesicles for Identification of Anticancer Effectors. *Molecules*, **25**, Article 5216. <https://doi.org/10.3390/molecules25215216>
- [8] Dosil, S.G., Lopez-Cobo, S., Rodriguez-Galan, A., Fernandez-Delgado, I., Ramirez-Huesca, M., Milan-Rois, P., et al. (2022) Natural Killer (NK) Cell-Derived Extracellular-Vesicle Shuttled MicromRNAs Control T Cell Responses. *eLife*, **11**, e76319. <https://doi.org/10.7554/elife.76319>
- [9] Munich, S., Sobo-Vujanovic, A., Buchser, W.J., Beer-Stolz, D. and Vujanovic, N.L. (2012) Dendritic Cell Exosomes Directly Kill Tumor Cells and Activate Natural Killer Cells via TNF Superfamily Ligands. *OncoImmunology*, **1**, 1074-1083. <https://doi.org/10.4161/onci.20897>

-
- [10] Jia, R., Cui, K., Li, Z., Gao, Y., Zhang, B., Wang, Z., *et al.* (2020) NK Cell-Derived Exosomes Improved Lung Injury in Mouse Model of *Pseudomonas Aeruginosa* Lung Infection. *The Journal of Physiological Sciences*, **70**, 50. <https://doi.org/10.1186/s12576-020-00776-9>
- [11] Lloberas, J., Muñoz, J.P., Hernández-Álvarez, M.I., Cardona, P., Zorzano, A. and Celada, A. (2020) Macrophage Mitochondrial MFN2 (Mitofusin 2) Links Immune Stress and Immune Response through Reactive Oxygen Species (ROS) Production. *Autophagy*, **16**, 2307-2309. <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1839191>
- [12] Pinky, Gupta, S., Krishnakumar, V., Sharma, Y., Dinda, A.K. and Mohanty, S. (2020) Mesenchymal Stem Cell Derived Exosomes: A Nano Platform for Therapeutics and Drug Delivery in Combating Covid-19. *Stem Cell Reviews and Reports*, **17**, 33-43. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-10002-z>
- [13] Kumar, S., Zhi, K., Mukherji, A. and Gerth, K. (2020) Repurposing Antiviral Protease Inhibitors Using Extracellular Vesicles for Potential Therapy of Covid-19. *Viruses*, **12**, Article 486. <https://doi.org/10.3390/v12050486>
- [14] 王雪, 王伟, 王萍, 等. 糖尿病足感染患者血清 miRNA 表达与创面修复因子及免疫功能的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(22): 3422-3426.
- [15] Li, J., Liu, K., Liu, Y., Xu, Y., Zhang, F., Yang, H., *et al.* (2013) Exosomes Mediate the Cell-To-Cell Transmission of IFN- α -Induced Antiviral Activity. *Nature Immunology*, **14**, 793-803. <https://doi.org/10.1038/ni.2647>
- [16] Jungbauer, A. (2018) Exosomes Enter Vaccine Development: Strategies Meeting Global Challenges of Emerging Infections. *Biotechnology Journal*, **13**, e1700749. <https://doi.org/10.1002/biot.201700749>
- [17] Wu, C., Li, J., Li, L., Sun, J., Fabbri, M., Wayne, A.S., *et al.* (2019) Extracellular Vesicles Derived from Natural Killer Cells Use Multiple Cytotoxic Proteins and Killing Mechanisms to Target Cancer Cells. *Journal of Extracellular Vesicles*, **8**, Article ID: 1588538. <https://doi.org/10.1080/20013078.2019.1588538>
- [18] Tavasolian, F., Hosseini, A.Z., Rashidi, M., Soudi, S., Abdollahi, E., Momtazi-Borojeni, A.A., *et al.* (2021) The Impact of Immune Cell-Derived Exosomes on Immune Response Initiation and Immune System Function. *Current Pharmaceutical Design*, **27**, 197-205. <https://doi.org/10.2174/1381612826666201207221819>
- [19] Zhao, Y., Liu, T. and Zhou, M. (2022) Immune-Cell-Derived Exosomes for Cancer Therapy. *Molecular Pharmaceutics*, **19**, 3042-3056. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.2c00407>
- [20] Hinshaw, D.C. and Shevde, L.A. (2019) The Tumor Microenvironment Innately Modulates Cancer Progression. *Cancer Research*, **79**, 4557-4566. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-18-3962>