

耐碳青霉烯类革兰氏阴性菌外膜囊泡(OMVs)的研究进展

周 普^{1,2*}, 岑宸翊^{1,2}, 赵凌锋^{1,2}, 赵 雷^{2#}

¹华中科技大学研究生院, 湖北 武汉

²华中科技大学同济医学院附属协和医院感染性疾病科, 湖北 武汉

收稿日期: 2026年7月6日; 录用日期: 2026年7月29日; 发布日期: 2026年8月12日

摘 要

耐碳青霉烯类革兰氏阴性菌(CRGNB)由于其多重耐药性和高致病力, 已成为全球公共卫生的严峻挑战。近年来研究发现, 革兰氏阴性菌在生长过程中分泌的纳米级双层脂质结构——外膜囊泡(OMVs), 在CRGNB的生存、耐药性种群扩散和宿主互作中发挥着关键的动态媒介作用。本文综述了CRGNB来源外膜囊泡(CRGNB-OMVs)的最新研究进展。首先, 阐述了OMVs与CRGNB耐药机制的紧密关联, 包括包裹耐药质粒以介导非接触式的耐药基因水平转移, 富集碳青霉烯酶发挥胞外“诱饵”与直接水解作用, 以及在抗菌药物压力下动态重组外膜孔道蛋白(如OmpK36、OprD、OmpA等)以强化细菌屏障。其次, 重点针对主要CRGNB(CRKP、CRAB、CRPA)的独特性进行了横向比对, 详细论述了其在特定生物组分、病理生理功能和临床相关性上的异同。随后, 探讨了OMVs在致病性中的多重作用, 其不仅高度富集并跨膜递送毒力因子, 还通过激活宿主TLR4/TLR2通路及胞质内NLRP3炎症小体, 引发巨噬细胞焦亡与线粒体损伤, 诱发全身性炎症反应综合征(SIRS)并具备跨越血脑屏障的能力, 同时协助细菌实现补体消耗与免疫逃逸。最后, 总结了基于CRGNB-OMVs的临床应用探索, 包括将其改造为生物工程化纳米疫苗载体、早期感染特异性生物标志物、器官靶向药物递送系统及肿瘤免疫治疗调节剂, 并指出了其在标准化规模化生产及毒性控制上面临的挑战。未来的研究应加速推动CRGNB-OMVs从基础机制向临床精准诊疗的转化, 为应对日益严峻的碳青霉烯耐药危机提供全新的生物医学策略。

关键词

耐碳青霉烯类革兰氏阴性菌, 外膜囊泡, 耐药机制, 致病性, 纳米疫苗, 生物标志物

Progress in Research on Outer Membrane Vesicles (OMVs) of Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 周普, 岑宸翊, 赵凌锋, 赵雷. 耐碳青霉烯类革兰氏阴性菌外膜囊泡(OMVs)的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 736-746. DOI: 10.12677/acm.2026.1682846

Pu Zhou^{1,2*}, Chenyi Cen^{1,2}, Lingfeng Zhao^{1,2}, Lei Zhao^{2#}

¹Graduate School of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei

²Department of Infectious Disease, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei

Received: July 6, 2026; accepted: July 29, 2026; published: August 12, 2026

Abstract

Carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CRGNB) pose a severe threat to global public health due to their multidrug resistance and high pathogenicity. Recent studies have revealed that outer membrane vesicles (OMVs)—nanosized bilayer lipid structures secreted by Gram-negative bacteria during growth—play a critical role as dynamic mediators in bacterial survival, resistance dissemination, and host-pathogen interactions. This paper systematically reviews the latest research progress on CRGNB-derived OMVs (CRGNB-OMVs). First, we elucidate the close association between OMVs and CRGNB resistance mechanisms, including the encapsulation of resistance plasmids to mediate non-contact horizontal gene transfer, the enrichment of carbapenemases acting as extracellular “decoys” and directly hydrolyzing antibiotics, and the dynamic remodeling of outer membrane porins/proteins (such as OmpK36, OprD, and OmpA) under antibiotic pressure to strengthen the bacterial barrier. Second, a horizontal comparison was conducted focusing on the unique characteristics of the main CRGNB (CRKP, CRAB, and CRPA). Their similarities and differences in terms of specific biological components, pathophysiological functions, and clinical relevance were discussed in detail. Third, we discuss the multifaceted roles of OMVs in pathogenesis, highlighting how they highly enrich and intracellularly deliver virulence factors, trigger macrophage pyroptosis and mitochondrial damage via the activation of host TLR4/TLR2 pathways and cytoplasmic NLRP3 inflammasomes, induce systemic inflammatory response syndrome (SIRS), exhibit the capacity to cross the blood-brain barrier, and facilitate bacterial immune evasion through complement consumption. Finally, we summarize the exploration of CRGNB-OMV-based clinical applications, such as their modification into bioengineered nanovaccine vectors, early infection-specific biomarkers, organ-targeted drug delivery systems, and cancer immunotherapy regulators, while pointing out current challenges in standardized large-scale production and toxicity mitigation. Shifting the research focus of CRGNB-OMVs from basic mechanisms to clinical precision translation will offer novel biomedical strategies to combat the escalating carbapenem resistance crisis.

Keywords

Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria (CRGNB), Outer Membrane Vesicles (OMVs), Resistance Mechanisms, Pathogenicity, Nanovaccines, Biomarkers

Copyright © 2026 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. CRGNB-OMVs 的研究背景与意义

耐碳青霉烯类革兰氏阴性菌(CRGNB)由于其多抗菌药物耐药性及高致病力已成为全球公共卫生的严峻挑战。碳青霉烯酶的产生是最核心、临床意义最重要的机制,细菌产生能够水解碳青霉烯类抗生素的 β -内酰胺酶,使其在进入靶点前被灭活[1]。之所以能在全球范围内广泛流行,其核心机制不仅仅是单个

细菌的耐药，更在于耐药基因的水平基因转移、优势克隆株的进化以及细菌对环境的高度适应性与定植能力[2] [3]。常见的革兰氏阴性菌耐药及流行特征见表 1，GNB 发生耐药的机制示意图可见图 1。

Table 1. Drug resistance and epidemiological characteristics in different types of CRGNB

表 1. 不同种类 CRGNB 的耐药及流行特征

细菌种类	主要耐药特点	常见携带酶类型	核心流行载体	关键克隆/元件
CRKP	质粒介导的极强酶灭活能力	KPC-2, NDM-1, OXA-48	高移动性质粒(IncFII, IncL/M)	ST11, ST258
CRAB	极低通透性 + 强力外排泵 + 脱水耐受	NDM, OXA-23/24	染色体插入序列(ISAbal)	CC92, GC2
CRPA	生物膜形成 + 外排泵高表达	KPC, VIM-2, IMP-1; OprD 缺失	整合子与外排泵调节基因	ST235
CRE	靶点突变 + 诱导性耐药	KPC-2, NDM-1, NDM	高移动性质粒(IncFII, IncL/M)	ST11, ST258

外膜囊泡(OMVs)是由革兰氏阴性菌在生长过程中分泌的纳米级双层脂质结构，携带蛋白质、核酸及脂质等生物活性分子。近年来研究发现，OMVs 在 CRGNB 的耐药性水平传播、毒力因子传递及免疫逃逸中发挥关键作用[4] [5]。同时，OMVs 作为新型疫苗载体和诊断标志物在 CRGNB 感染防治中展现出巨大潜力。

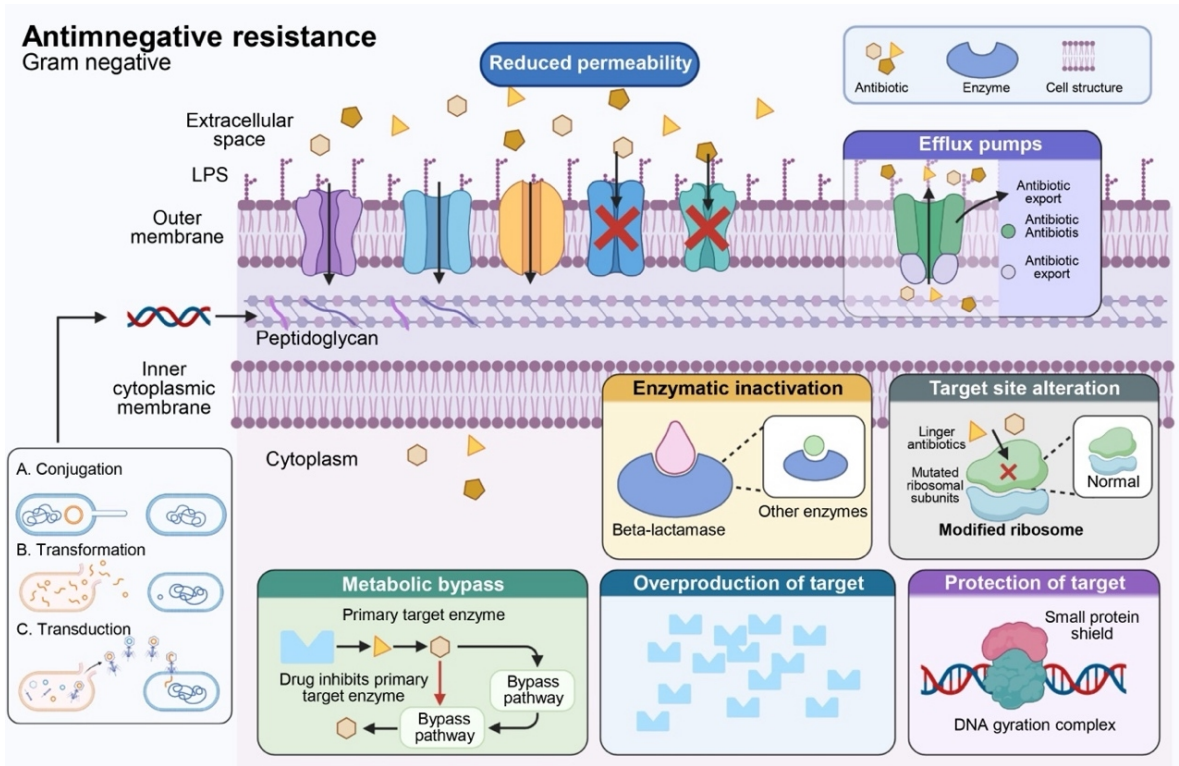


Figure 1. Brief schematic diagram of the mechanisms associated with drug resistance in GNB. This figure illustrates the various biological strategies bacteria use to develop resistance to antimicrobial drugs and the ways resistance genes spread. Resistance mechanisms include decreased permeability, enhanced efflux pumps, enzymatic inactivation, target modification, metabolic bypass, target overexpression, and target protection. The left side shows the three main routes by which resistance genes spread among different bacterial individuals (conjugation, transformation, transduction)

图 1. GNB 发生耐药相关机制简要示意图。该图展示了细菌对抗菌药物产生抗性的多种生物学策略及抗性基因的扩散方式，耐药机制包括渗透性降低，外排泵增强，酶促失活，靶点修饰，代谢旁路，靶点过度表达，靶点保护。左侧显示了耐药基因在不同细菌个体间扩散的三种主要途径(接合、转化、转导)

2. 主要 CRGNB 来源 OMVs 的独特性与临床相关性

在临床高危感染中，耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)、耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(CRAB)及耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌(CRPA)是三大核心病原体。这三种细菌来源的 OMVs 在物质包裹、病理功能以及所介导的临床表型上展现出显著的特异性。

2.1. CRKP-OMVs：毒力与高丰度耐药酶的高效载体

CRKP 来源的 OMVs 最突出的特征是其强大的酶促防御与高度丰富的荚膜组分。最新的定量蛋白质组学研究证实，暴露于碳青霉烯类药物环境下的 CRKP 会分泌成分显著改变的 OMVs，这些囊泡高度富集了与 β -内酰胺类耐药及脂多糖(LPS)生物合成相关的差异表达耐药决定簇(如 KPC-2 或 NDM-1 酶)，可直接在胞外中和或水解抗生素[6]。此外，高毒力 CRKP (hvCRKP)来源的 OMVs 常包含大量载铁蛋白和高丰度的荚膜多糖，这种独特的包被结构使其在宿主极度贫铁的呼吸道和血液微环境中具备极强的生存能力，并表现出高度的超灵敏早期诊断分子标志物潜力[7]。

2.2. CRAB-OMVs：极端环境耐受与外膜重塑媒介

与 CRKP 不同，CRAB 的生存策略更倾向于环境耐受和物理屏障重组。CRAB-OMVs 中富含 OmpA 外膜蛋白、CarO 孔道蛋白以及其特有的插入序列(ISAbal)相关片段。研究表明，CRAB 通过主动改变 OMVs 的脂质重塑和 OmpA 的丰度，来应对干燥、高渗透压及广谱抗生素的联合杀伤。由于 CRAB 常引起医院内获得性肺炎和呼吸道定植，其 OMVs 携带的 OmpA 能通过下调宿主细胞的 CaMKK2 磷酸化、抑制其自噬通路(AMPK-ULK1)来协助细菌在肺泡微环境中长期隐匿与逃逸[8]。

2.3. CRPA-OMVs：生物膜基质构建与群体感应的核心

CRPA-OMVs 在三者中表现出最强的“宿主 - 多菌群”沟通特性。CRPA 的外膜本身透性极低(仅为大肠埃希菌的 8%左右)，其主要依赖 OprD 孔道蛋白的缺失或下调来提供碳青霉烯耐药性。CRPA-OMVs 不仅富集了毒性极强的绿脓素、弹性蛋白酶和外毒素 A，还深度参与了铜绿假单胞菌喹诺酮信号(PQS)等群体感应(QS)分子的运输。CRPA-OMVs 能够直接嵌入细菌生物膜的胞外基质中，作为结构支架并充当“抗生素捕获器”，极大地增强了深层顽固生物膜对亚胺培南或美罗培南的物理屏蔽与物理渗透抗性。

三种核心 CRGNB 来源 OMVs 的病理学与临床特异性，见表 2。

Table 2. Horizontal comparative analysis of the composition, function, and clinical specificity of OMVs derived from major CRGNB

表 2. 主要 CRGNB 来源 OMVs 的组分、功能及临床特异性横向比较

菌株来源	标志性/特异性囊泡组分	核心病理生理功能	临床表型与器官靶向相关性
CRKP	高丰度 KPC-2/NDM-1 酶、载铁蛋白、菌毛蛋白、厚重荚膜多糖、特定 miRNA 调控因子	高效水解胞外碳青霉烯类药物；长距离递送毒力因子并介导非接触式高移动性质粒转移	血流感染(BSI)与重症肺炎；易诱发细胞因子风暴与全身性炎症反应综合征(SIRS)
CRAB	OmpA 外膜蛋白、CarO 缺失相关脂质、OXA-23/24 酶、ISAbal 染色体插入元件、mtDNA 释放诱导剂	诱导线粒体碎片化与 cGAS-STING 通路激活；抑制宿主细胞 CaMKK2-AMPK-ULK1 自噬防御	ICU 呼吸机相关性肺炎(VAP)及顽固性定植；极强的干燥和环境表面脱水耐受性
CRPA	绿脓素、外毒素 A、OprF/OprD 重组孔道蛋白、群体感应信号分子(PQS)、弹性蛋白酶	充当群体感应“货运穿梭机”；嵌入并强化胞外生物膜基质，阻断高极性抗生素物理渗透	慢性气道感染(如囊性纤维化、支气管扩张定植)及创面感染；极易导致局部组织坏死

3. CRGNB 耐药机制与 OMVs 的关联

CRGNB 的耐药机制复杂多样, 既往研究观点往往集中于碳青霉烯酶的产生、外膜孔道蛋白缺失及外排泵高表达。然而, OMVs 作为“货运载体”, 为这些机制提供了动态的微环境空间支持, 在细菌-宿主的相互作用下成为细菌发展耐药性的重要媒介手段[9]-[11]。研究表明, OMVs 能够包裹并保护耐药质粒(如含有 *bla*_{NDM} 或 *bla*_{OXA-24} 基因的质粒)免受环境核酸酶降解, 以实现耐药基因的水平转移[12], 提供了一种非接触式的转移方式。CRGNB 通过分泌 OMVs 将耐药基因传递给药物敏感型亚菌株, 显著加速了碳青霉烯类药物耐药性种内及种间的群体扩散, 并且转化为耐药型细菌的受体菌可成为碳青霉烯酶编码基因及其他种类耐药基因的供体菌, 进一步通过 OMVs 传播质粒及相关从而大大提高了耐药基因的转移效率[13][14]。

OMVs 表面富集大量碳青霉烯酶。当抗菌药物进入细胞外液环境时, OMVs 可作为诱饵反应物与其中和以阻止药物或噬菌体作用于细菌本体, 或在囊泡腔内直接水解碳青霉烯类药物, 发挥酶促降解作用从而大幅降低细菌胞外的药物浓度, 使药物无法达到有效的抑菌浓度。碳青霉烯类药物可促进 OMVs 的释放, 进而导致吞噬大量 OMVs 的巨噬细胞中发生促炎性焦亡[15]。在蜡螟的幼虫感染模型中, OMVs 能够使药物敏感型大肠埃希菌及铜绿假单胞菌在幼虫体内经美罗培南治疗后存活, 且这些携带 NDM-1 的囊泡在保护细菌方面比游离的可溶性 NDM-1 更为有效, 并且较长时间内具有活性[16], 这证实携带 B 类 NDM-1 的 OMVs 表现出对周围药物敏感型革兰氏阴性菌的协同保护能力。

在抗菌药物压力下 CRGNB 会改变 OMVs 的蛋白组分, 通过通透性的调节、外排作用的增强以及靶点改变等方式获得抗菌药物的耐药性。CRE、CRKP 通过减少 OMVs 中孔道蛋白的含量, 结构中 OmpK36-L3 的插入突变[17], 使孔道蛋白显著收缩, 提高抗菌药物的最小抑菌浓度(MIC)[18], 细菌进一步强化了对碳青霉烯类药物的屏障作用; OprD 基因的缺失或下调仍是导致 CRPA 产生耐药性的主要驱动因素, OprD 的缺失会特异性改变对碳青霉烯类药物的通透性[19], 青霉素结合蛋白-3 (PBP3) 的序列变异会降低铜绿假单胞菌对于 β -内酰胺类抗生素的敏感性, 进而削弱药物活性[20]。CarO 外膜孔蛋白缺失的破坏作用被明确为 CRAB 的主要机制, 最新研究聚焦于 OmpA 外膜蛋白改变引起的外膜重塑[21], 包膜完整性的改变可能会影响细菌对于抗菌药物的应答, 从而发生耐药表型的变化[22]。综上, 不同种类的 CRGNB 为逃避抗菌药物会主动实现 OMVs 成分的动态重组。

4. OMVs 在 CRGNB 致病性中的作用

OMVs 能够包裹蛋白酶、毒素和配体等生物活性物质, 使其免受宿主体内源性蛋白酶的降解, 是一种在不改变细菌原有细菌细胞结构的基础上由外膜凸起分裂而形成的脂质双分子结构。

较细菌直接分泌的可溶性蛋白, OMVs 能将多种毒力因子高浓度富集于一个纳米颗粒内。CRKP 的 OMVs 常包含大量载铁蛋白和荚膜多糖, 帮助细菌在宿主贫铁环境中生存[23]。在败血症患者分离的 CRKP 研究中发现, 其 OMVs 富集了大量促炎蛋白和溶血素, 其中蛋白组学研究证实, 暴露于碳青霉烯类药物环境下的 CRKP 会分泌成分显著改变的 OMVs, 这些囊泡能诱发更强的人支气管上皮细胞炎症反应[6]。同时, OMVs 可通过细胞膜融合或胞吞作用等跨膜运输方式直接将内容物注入宿主细胞细胞质以便于实现毒力因子的媒介保护及集中传递。

源于 CRGNB 的 OMVs 是极强的促炎因子, 这是导致临床上脓毒症迅速恶化的重要原因。OMVs 表面的脂多糖(LPS)和脂蛋白及外膜蛋白能分别同时激活宿主细胞表面的 TLR4 和 TLR2 受体。CRGNB 在碳青霉烯类药物环境的作用下, LPS 结构往往发生适应性修饰, 修饰过的 LPS 与宿主细胞膜上的 TLR4-MD2 复合物结合力更强, 导致下游 NF- κ B 信号通路的过度激活[24]。OMVs 同时大量脂蛋白和外膜蛋白

(如 OmpA), 这些组分通过激活 TLR2 受体, 与 TLR4 产生协同效应, 成倍式扩增炎症因子的表达量[25]-[27]。进入细胞内的 OMVs 组分(如内毒素)可被胞质内的受体识别, 触发 NLRP3 炎症小体[28]。一旦进入胞质, OMVs 会释放其内部载荷。胞质内的受体能直接识别 LPS [29]。这种识别激活了 NLRP3 炎症小体的组装, 导致 Caspase-1 的激活[30], 从而促进了 IL-1 β 和 IL-18 的成熟与释放, 还会诱导细胞发生焦亡[31]。细胞焦亡后释放出的胞内容物会进一步加剧微环境的炎症反应, 通过破坏宿主的免疫屏障, 促进侵袭性感染和播散。CRGNB 的 OMVs 进入宿主细胞(如巨噬细胞)后, 会干扰线粒体的正常功能。OMVs 还会诱导线粒体产生过量的活性氧(ROS), ROS 作为第二信使, 进一步强化了 NF- κ B 的活化, 还为 NLRP3 炎症小体的组装提供了必要的启动信号[32]。严重的线粒体损伤导致线粒体 DNA (mtDNA)释放到胞质中, 这被免疫系统视为“危险信号”, 从而陷入炎症反应持续增强的恶性循环[8] [33] [34]。当炎症因子被大规模激活时, 极有可能演变为细胞因子风暴, 诱发类似脓毒症的全身性炎症反应综合征(SIRS) [35]。OMVs 的纳米型直径使其能够进入细菌本身难以到达的机体深层组织, 某些 CRGNB 来源的 OMVs 可以穿透肺上皮屏障进入血液循环, 甚至跨越血脑屏障, 导致机体产生认知功能障碍[36]-[38], 揭示了为何严重的 CRGNB 肺部感染常伴随 SIRS 或神经系统症状[39] [40]。

CRGNB 还可以利用 OMVs 建立相对完整的免疫防御系统, 使细菌免受宿主免疫系统的打击。OMVs 表面具有与亲代细菌相似的抗原特征, 通过与循环系统中的补体蛋白(如 C3b)结合, 消耗补体成分, 从而降低细菌细胞被补体介导裂解的几率[41]。OMVs 还可诱导巨噬细胞产生过量的抑制性分子(如 IL-10), 从而抑制 T 细胞的抗感染反应[42]。

5. 基于 OMVs 的临床应用探索

基于其独特的双层脂质结构、天然的生物相容性以及跨越生物屏障的能力, OMVs 在 CRGNB 的精准诊疗与转化医学中正成为极具前景的工程化通用平台。近年来, 通过基因工程、物理化学修饰以及纳米技术的交叉融合, 基于 CRGNB-OMVs 的临床转化探索已在疫苗开发、液体活检、靶向递送及肿瘤免疫重塑等多个前沿医学领域取得了突破性进展。

OMVs 天然携带亲代细菌的多种表面抗原, 故具有刺激先天免疫和促进适应性免疫反应的特性。由于 OMVs 携带表面抗原及天然含有病原相关分子模式(Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMPs), 有望推动将 OMV 作为未来候选疫苗的应用, 将其用于疫苗接种中的抗原呈递。OMVs 作为疫苗候选成分有天然的结构性及生物性优势, 尽管 OMVs 如上文所述参与了疾病的致病过程, 但由于其自身不具备复制能力, 无法单独引起疾病[43]。然而, 天然 OMVs 在临床疫苗转化中常面临工业提取产量低、且其富含的野生型脂多糖(LPS)易引发机体过度全身性炎症反应的瓶颈。通过工程化手段, 不同种属的 OMVs 被进行生物工程改造后, 可利用分子技术在保留其天然生物活性与靶向特异性的基础上, 实现功能化定制, 将其转化为具备预设特征的生物工程化载体, 极大地扩展了其应用潜力[44]。因此, OMVs 能够作为预防细菌感染的重要手段之一, 不仅实现了对脑膜炎奈瑟菌传统疫苗的成功防治[45], 还被应用于纳米颗粒介导的 OMVs 疫苗, 兼具传统 OMV 疫苗和纳米颗粒的优势, 能够诱导更强烈的抗原特异性免疫应答。例如, 在制备工艺创新方面, 有研究者通过耐药型 KP-OMV 制备了新型的人工细菌仿生囊泡[46], 安全并稳定地提高了耐药型 KP-OMV 疫苗的免疫保护效率, 提高了败血症及肺炎实验模型的小鼠存活率。总而言之, 基于 OMVs 的纳米疫苗可拓宽我们在开发抗耐药疫苗方面的视野, 以对抗由多种 CRGNB 引起的感染。

在临床实践中, 监测循环系统中特定菌株来源的 OMVs 及其携带的耐药酶, 可作为 CRGNB 理想的感染早期生物标志物, 其灵敏度或优于传统血培养。抗菌药物治疗后, OMVs 的数量或搭载的内容物变化, 可能为评估细菌耐药性的出现及临床治疗效果的预后评价提供有利证据。OMVs 的组成可能因生长

条件、菌株表型及抗感染药物诱导情况而异。因此稳定且特异的生物标志物仍有待进一步研究,但 OMVs 仍然为临床上感染发生的早期诊断贡献了很多开创性想法。最新的定量蛋白质组学研究为基于 OMVs 的精准耐药诊断提供了直接证据,Kang 等提出对源自脓毒症患者血液分离的 CRKP 进行囊泡蛋白质组学分析,发现其高度富集了与 β -内酰胺类耐药及脂多糖生物合成相关的差异表达耐药决定簇,可作为液体活检中的新型特异性分子标志物[6]。此外,携带特定抗原或碳青霉烯酶的 OMVs 进入宿主后,还会特异性调控宿主细胞内微 RNA (miRNAs) 的表达谱并调控关键免疫通路[46]。通过联合检测循环系统中的 OMVs 耐药特征,可望实现对 CRGNB 感染的早期超灵敏诊断与动态评估。

耐药菌生物膜的形成以及宿主各种复杂的解剖与生理屏障,常常导致传统的游离抗菌药物在感染部位的局部浓度难以达到有效最小抑菌浓度。利用 OMVs 的器官靶向性,研究者曾尝试将其改造为递送新型抗菌药物的载体,以穿透生物膜并集中攻击耐药菌[47]。为了进一步强化其体内靶向性,研究者利用生物工程手段构建了“生物-合成”杂化纳米递送系统,将抗生素或光动力治疗试剂包裹于聚合物核心内,外层包覆细菌外膜囊泡[47][48]。这种伪装策略使得载药囊泡能够穿透肺上皮屏障或跨越血脑屏障,将高浓度的药物精准集中递送至耐药菌深部病灶内部[48]。这极大提高了抗菌药物清除深部定植菌与顽固生物膜的效率,在显著降低系统性给药毒副作用的同时,打破了 CRGNB 由于外膜孔道蛋白突变带来的物理渗透抗性。

除了在感染性疾病诊疗中的传统应用外,OMVs 还能诱导适当的免疫应答,因此在肿瘤靶向治疗与免疫重塑中同样具有巨大潜力[48][49]。在近年来的多模态肿瘤联合治疗研究中,基于 CRGNB-OMVs 的纳米调节剂取得了突破性进展:诱导多模态免疫原性细胞死亡(ICD):研究者 Luo 设计了新型智能纳米驱动器,将外源死亡诱导剂包裹于细菌 OMVs 内,利用 OMVs 组分激活宿主细胞内的非经典免疫反应,触发肿瘤细胞发生强烈且极具免疫原性的多模态死亡,成功将免疫“冷”肿瘤转换为“热”肿瘤[49];调控中性粒细胞表型极化与“搭便车”递送:Liu 等制备了外层包被 OMVs 的纳米调节剂,特异性利用 OMVs 的生物学特性使其被中性粒细胞识别,以“搭便车”的形式跨越屏障并在肿瘤组织中富集,同时有效将肿瘤微环境中的中性粒细胞极化为抗肿瘤的 N1 表型,增强了全身抗肿瘤免疫反应[48][50]。

6. 讨论与展望

尽管 OMVs 的研究取得了长足进步,但其在临床转化中仍面临诸多挑战。OMVs 与宿主细胞之间的相互作用仍然是一个未知全貌、需要深入研究的领域。不同培养条件下 OMVs 的成分差异极大,亟需建立统一的提取与纯化标准,无法达到统一的标准化生产要求,并且限于当前的工业生产水平,无法实现高效高产且稳定的分离与纯化技术;OMVs 含有的 LPS 可能引起强烈的全身炎症反应,如何通过基因工程降低其毒性是疫苗化以用于临床疾病预防的前提。

目前绝大多数研究将 OMVs 描述为细菌在正常生长期间的一种“主动分泌”行为,用以调节胞外环境或应对压力[43]。然而,有部分学者提出了截然相反的观点——在临床高浓度碳青霉烯类药物作用下,大量细菌发生外膜损伤和胞壁裂解,此时所收集到的所谓“OMVs”中有很大一部分实际上是细菌死亡裂解后的碎片自我重组形成的“假囊泡”即膜泡化碎屑[51]。“主动囊泡”与“裂解膜泡”在包裹耐药质粒和碳青霉烯酶的效率上存在质的差异,前者往往伴随特定蛋白的富集选择,而后者更像是一种随机包裹。目前的技术手段(如超速离心、密度梯度离心)很难在分子水平上彻底将这两者区分开。作者认为,CRGNB 在对抗生素杀伤时可能存在一个两阶段的动态转换模型。在亚抑菌浓度(sub-MIC)下,细菌通过调节包膜张力和外膜脂蛋白(如 OmpA)的结合度,进行有目的的主动防御性分泌,此时 OMVs 中特异性富集酶和毒力因子;而当药物浓度超越 MIC 导致细菌大量裂解时,被动裂解碎片重组占据主导,此时产生的囊泡在临床上虽然同样能作为“诱饵”中和部分药物,但不具备主动传播耐药质粒的生物学精确度。

临床用药的初衷是杀死 CRGNB 以控制感染, 但有实验研究表明, 不恰当或不充分的 β -内酰胺类抗生素治疗反而会刺激 CRGNB 释放成倍增加的 OMVs [52] [53]。这些被抗生素激发的 OMVs 不仅水解能力更强, 而且由于其 LPS 结构受到了抗生素压力的修饰, 能够对吞噬细胞产生更强的毒性, 导致巨噬细胞发生强烈的促炎性焦亡[15]。这就造成了临床治疗上的悖论: 杀菌的过程可能伴随着更严重的胞外毒素集中释放和细胞因子风暴。抗生素作为临床上常用的抗菌治疗手段, 是否还会通过 OMVs 媒介造成疾病的进一步恶化有待临床工作者集中思考。目前这一矛盾在临床指南中尚未得到有效回应。未来的联合用药方案不仅要关注杀菌本身, 还应联合使用 OMVs 分泌阻断剂(如特定脂质合成抑制剂)或高效的胞外中和抗体, 以实现“既杀菌, 又控泡”的双重目标。

在疫苗和递送载体转化研究中, 几乎所有高水平研究都依赖于昂贵、耗时的 OptiPrep 密度梯度超速离心, 以获得高纯度、无杂质蛋白污染的 OMVs。然而, 这种方法根本无法在工业上实现规模化、标准化的放大生产。目前工业上采用的切向流过滤(TFF)等方法虽然产量高, 但纯化出的 OMVs 常混有大量游离鞭毛蛋白、核酸及可溶性细胞因子, 极易在动物或人体内诱发不可控的免疫毒性。高纯度与大产量之间不可调和的矛盾, 是制约 CRGNB-OMVs 从“实验室”走向“临床精准诊疗”的最大绊脚石。

OMVs 作为 CRGNB 适应抗菌药物压力及宿主环境的重要手段, 其在耐药传播中的角色不容忽视。未来的研究应聚焦于阻断 OMVs 介导的耐药传递途径, 并开发更加安全高效的工程化 OMV 疫苗, 以应对日益严峻的碳青霉烯药物的耐药危机。

OMVs 既是致命的武器, 也是潜在的解药, 针对 CRGNB-OMV 的未来研究, 其核心应努力从基础机制解析全面转向临床精准诊疗与生物工程应用, 提供更多精准治疗手段的可能性。

基金项目

本研究获湖北省国际科技合作项目 No.2022EHB039; No.2023EHA057; No.2024EHA053 支持。

参考文献

- [1] Queenan, A.M. and Bush, K. (2007) Carbapenemases: The Versatile β -Lactamases. *Clinical Microbiology Reviews*, **20**, 440-458. <https://doi.org/10.1128/cmr.00001-07>
- [2] Munita, J.M. and Arias, C.A. (2016) Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiology Spectrum*, **4**, 1-24. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.vmbf-0016-2015>
- [3] Liu, X., Wu, Y., Li, X., Shang, J., Xu, W., Xu, N., et al. (2025) Phenotype Detection and Drug Resistance Analysis of Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **39**, e70038. <https://doi.org/10.1002/jcla.70038>
- [4] Zhao, Y., Yang, J., Shi, J., Gong, Y., Lu, Q., Xu, H., et al. (2011) The NLRC4 Inflammasome Receptors for Bacterial Flagellin and Type III Secretion Apparatus. *Nature*, **477**, 596-600. <https://doi.org/10.1038/nature10510>
- [5] Wu, W., Guo, Z., Zhang, J., Li, W., Liu, C., Jiang, B., et al. (2025) Integration of Transcriptomics and Metabolomics Reveals the Mechanism of Enrofloxacin Resistance in *Aeromonas Schubertii*. *Microbial Pathogenesis*, **199**, Article 107262. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2024.107262>
- [6] Kang, J., Xu, L. and Xiao, T. (2026) Proteomic Alterations in Outer Membrane Vesicles of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolated from Sepsis Patients. *Open Medicine*, **21**, Article 20261376. <https://doi.org/10.1515/med-2026-1376>
- [7] Li, L., Xu, X., Cheng, P., Yu, Z., Li, M., Yu, Z., et al. (2025) *Klebsiella pneumoniae* Derived Outer Membrane Vesicles Mediated Bacterial Virulence, Antibiotic Resistance, Host Immune Responses and Clinical Applications. *Virulence*, **16**, Article 2449722. <https://doi.org/10.1080/21505594.2025.2449722>
- [8] Yang, Y., Zeng, Y., Zhu, J., Li, J., Gu, L., Wei, L., et al. (2024) OMP38 of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*-Mediated mtDNA Release Activates the cGAS-STING Signaling to Induce Inflammatory Response. *Advanced Science*, **12**, e2408292. <https://doi.org/10.1002/advs.202408292>
- [9] Li, P., Peng, T., Xiang, T., Luo, W., Liao, W., Wei, D., et al. (2023) *Klebsiella pneumoniae* Outer Membrane Vesicles Induce Strong IL-8 Expression via NF- κ B Activation in Normal Pulmonary Bronchial Cells. *International*

- Immunopharmacology*, **121**, Article 110352. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110352>
- [10] Guangzhang, C., Fangfang, F., Siqian, D., Xinyi, X., Xiaochuan, B., Yihan, R., *et al.* (2023) Outer Membrane Vesicles from *Escherichia Coli* Are Efficiently Internalized by Macrophage Cells and Alter Their Inflammatory Response. *Microbial Pathogenesis*, **175**, Article 105965. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105965>
 - [11] Chen, S., Lei, Q., Zou, X. and Ma, D. (2023) The Role and Mechanisms of Gram-Negative Bacterial Outer Membrane Vesicles in Inflammatory Diseases. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1157813. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1157813>
 - [12] Rumbo, C., Fernández-Moreira, E., Merino, M., Poza, M., Mendez, J.A., Soares, N.C., *et al.* (2011) Horizontal Transfer of the OXA-24 Carbapenemase Gene via Outer Membrane Vesicles: A New Mechanism of Dissemination of Carbapenem Resistance Genes in *Acinetobacter Baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **55**, 3084-3090. <https://doi.org/10.1128/aac.00929-10>
 - [13] Bielaszewska, M., Daniel, O., Karch, H. and Mellmann, A. (2020) Dissemination of the *Blactx-M-15* Gene among Enterobacteriaceae via Outer Membrane Vesicles. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **75**, 2442-2451. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa214>
 - [14] Chatterjee, S., Mondal, A., Mitra, S. and Basu, S. (2017) *Acinetobacter Baumannii* Transfers the *Blandm-1* Gene via Outer Membrane Vesicles. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **72**, 2201-2207. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx131>
 - [15] Ye, C., Li, W., Yang, Y., Liu, Q., Li, S., Zheng, P., *et al.* (2021) Inappropriate Use of Antibiotics Exacerbates Inflammation through Omv-Induced Pyroptosis in MDR *Klebsiella Pneumoniae* Infection. *Cell Reports*, **36**, Article 109750. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109750>
 - [16] Martínez, M.M.B., Bonomo, R.A., Vila, A.J., Maffia, P.C. and González, L.J. (2021) On the Offensive: The Role of Outer Membrane Vesicles in the Successful Dissemination of New Delhi Metallo- β -Lactamase (NDM-1). *mBio*, **12**, e0183621. <https://doi.org/10.1128/mbio.01836-21>
 - [17] Rogers, T.M., Kline, E.G., Griffith, M.P., Jones, C.E., Rubio, A.M., Squires, K.M., *et al.* (2023) Mutations in *ompK36* Differentially Impact *In Vitro* Synergy of Meropenem/Vaborbactam and Ceftazidime/Avibactam in Combination with Other Antibiotics against KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *JAC-Antimicrobial Resistance*, **5**, dlad113. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlad113>
 - [18] Wong, J.L.C., David, S., Sanchez-Garrido, J., Woo, J.Z., Low, W.W., Morecchiato, F., *et al.* (2022) Recurrent Emergence of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenem Resistance Mediated by an Inhibitory *ompk36* mRNA Secondary Structure. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **119**, e2203593119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2203593119>
 - [19] Yano, H., Hayashi, W., Kawakami, S., Aoki, S., Anzai, E., Zuo, H., *et al.* (2024) Nationwide Genome Surveillance of Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Japan. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **68**, e0166923. <https://doi.org/10.1128/aac.01669-23>
 - [20] Glen, K.A. and Lamont, I.L. (2024) Penicillin-Binding Protein 3 Sequence Variations Reduce Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to β -Lactams but Inhibit Cell Division. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **79**, 2170-2178. <https://doi.org/10.1093/jac/dkae203>
 - [21] Han, L., Gao, Y., Liu, Y., Yao, S., Zhong, S., Zhang, S., *et al.* (2022) An Outer Membrane Protein Yiad Contributes to Adaptive Resistance of Meropenem in *Acinetobacter Baumannii*. *Microbiology Spectrum*, **10**, e0017322. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00173-22>
 - [22] Scribano, D., Cheri, E., Pompilio, A., Di Bonaventura, G., Belli, M., Cristina, M., *et al.* (2024) *Acinetobacter Baumannii* Ompa-Like Porins: Functional Characterization of Bacterial Physiology, Antibiotic-Resistance, and Virulence. *Communications Biology*, **7**, Article No. 948. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-06645-0>
 - [23] Martora, F., Pinto, F., Folliero, V., Cammarota, M., Dell'Annunziata, F., Squillaci, G., *et al.* (2019) Isolation, Characterization and Analysis of Pro-Inflammatory Potential of *Klebsiella Pneumoniae* Outer Membrane Vesicles. *Microbial Pathogenesis*, **136**, Article 103719. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103719>
 - [24] Park, B.S., Song, D.H., Kim, H.M., Choi, B., Lee, H. and Lee, J. (2009) The Structural Basis of Lipopolysaccharide Recognition by the TLR4-MD-2 Complex. *Nature*, **458**, 1191-1195. <https://doi.org/10.1038/nature07830>
 - [25] Cecil, J.D., O'Brien-Simpson, N.M., Lenzo, J.C., Holden, J.A., Singleton, W., Perez-Gonzalez, A., *et al.* (2017) Outer Membrane Vesicles Prime and Activate Macrophage Inflammasomes and Cytokine Secretion *In Vitro* and *In Vivo*. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article ID: 1017. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01017>
 - [26] Martin-Gallausiaux, C., Malabirade, A., Habier, J. and Wilmes, P. (2020) *Fusobacterium Nucleatum* Extracellular Vesicles Modulate Gut Epithelial Cell Innate Immunity via Foma and TLR2. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 583644. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.583644>
 - [27] Li, Y., Efferson, C.L., Ramesh, R., Peoples, G.E., Hwu, P. and Ioannides, C.G. (2011) A Peptidoglycan Monomer with the Glutamine to Serine Change and Basic Peptides Bind *In Silico* to TLR-2 (403-455). *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **60**, 515-524. <https://doi.org/10.1007/s00262-010-0959-1>

- [28] Shi, J., Zhao, Y., Wang, Y., Gao, W., Ding, J., Li, P., *et al.* (2014) Inflammatory Caspases Are Innate Immune Receptors for Intracellular LPS. *Nature*, **514**, 187-192. <https://doi.org/10.1038/nature13683>
- [29] Rathinam, V.A.K., Zhao, Y. and Shao, F. (2019) Innate Immunity to Intracellular LPS. *Nature Immunology*, **20**, 527-533. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0368-3>
- [30] Kayagaki, N., Stowe, I.B., Lee, B.L., O'Rourke, K., Anderson, K., Warming, S., *et al.* (2015) Caspase-11 Cleaves Gasdermin D for Non-Canonical Inflammasome Signalling. *Nature*, **526**, 666-671. <https://doi.org/10.1038/nature15541>
- [31] Shi, J., Zhao, Y., Wang, K., Shi, X., Wang, Y., Huang, H., *et al.* (2015) Cleavage of GSDMD by Inflammatory Caspases Determines Pyroptotic Cell Death. *Nature*, **526**, 660-665. <https://doi.org/10.1038/nature15514>
- [32] Sivanantham, A., Alktaish, W., Murugesan, S., Gong, B., Lee, H. and Jin, Y. (2023) Caveolin-1 Regulates Omv-Induced Macrophage Pro-Inflammatory Activation and Multiple Toll-Like Receptors. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1044834. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1044834>
- [33] Tiku, V., Kofoed, E.M., Yan, D., Kang, J., Xu, M., Reichelt, M., *et al.* (2021) Outer Membrane Vesicles Containing Ompa Induce Mitochondrial Fragmentation to Promote Pathogenesis of *Acinetobacter Baumannii*. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 618. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79966-9>
- [34] Bielaszewska, M., Rüter, C., Kunsmann, L., Greune, L., Bauwens, A., Zhang, W., *et al.* (2013) Enterohemorrhagic *Escherichia Coli* Hemolysin Employs Outer Membrane Vesicles to Target Mitochondria and Cause Endothelial and Epithelial Apoptosis. *PLOS Pathogens*, **9**, e1003797. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003797>
- [35] Soult, M.C., Lonergan, N.E., Shah, B., Kim, W., Britt, L.D. and Sullivan, C.J. (2013) Outer Membrane Vesicles from Pathogenic Bacteria Initiate an Inflammatory Response in Human Endothelial Cells. *Journal of Surgical Research*, **184**, 458-466. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.05.035>
- [36] Wei, S., Peng, W., Mai, Y., Li, K., Wei, W., Hu, L., *et al.* (2019) Outer Membrane Vesicles Enhance Tau Phosphorylation and Contribute to Cognitive Impairment. *Journal of Cellular Physiology*, **235**, 4843-4855. <https://doi.org/10.1002/jcp.29362>
- [37] Pritchard, A.B., Fabian, Z., Lawrence, C.L., Morton, G., Crean, S. and Alder, J.E. (2022) An Investigation into the Effects of Outer Membrane Vesicles and Lipopolysaccharide of *Porphyromonas Gingivalis* on Blood-Brain Barrier Integrity, Permeability, and Disruption of Scaffolding Proteins in a Human *in Vitro* Model. *Journal of Alzheimer's Disease*, **86**, 343-364. <https://doi.org/10.3233/jad-215054>
- [38] Fleetwood, A.J., Lee, M.K.S., Singleton, W., Achuthan, A., Lee, M., O'Brien-Simpson, N.M., *et al.* (2017) Metabolic Remodeling, Inflammasome Activation, and Pyroptosis in Macrophages Stimulated by *Porphyromonas Gingivalis* and Its Outer Membrane Vesicles. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **7**, Article No. 351. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00351>
- [39] Gong, T., Chen, Q., Mao, H., Zhang, Y., Ren, H., Xu, M., *et al.* (2022) Outer Membrane Vesicles of *Porphyromonas Gingivalis* Trigger NLRP3 Inflammasome and Induce Neuroinflammation, Tau Phosphorylation, and Memory Dysfunction in Mice. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article ID: 925435. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.925435>
- [40] Hadadi-Fishani, M., Najjar-Peerayeh, S., Siadat, S.D., Sekhavati, M. and Mohabati Mobarez, A. (2021) Isolation and Immunogenicity of Extracted Outer Membrane Vesicles from *Pseudomonas Aeruginosa* under Antibiotics Treatment Conditions. *Iranian Journal of Microbiology*, **13**, 824-831. <https://doi.org/10.18502/ijm.v13i6.8087>
- [41] Roszkowiak, J., Jajor, P., Guła, G., Gubernator, J., Żak, A., Drulis-Kawa, Z., *et al.* (2019) Interspecies Outer Membrane Vesicles (OMVs) Modulate the Sensitivity of Pathogenic Bacteria and Pathogenic Yeasts to Cationic Peptides and Serum Complement. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 5577. <https://doi.org/10.3390/ijms20225577>
- [42] Park, K., Svennerholm, K., Shelke, G.V., Bandeira, E., Lässer, C., Jang, S.C., *et al.* (2019) Mesenchymal Stromal Cell-Derived Nanovesicles Ameliorate Bacterial Outer Membrane Vesicle-Induced Sepsis via IL-10. *Stem Cell Research & Therapy*, **10**, Article No. 231. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1352-4>
- [43] Lieberman, L.A. (2022) Outer Membrane Vesicles: A Bacterial-Derived Vaccination System. *Frontiers in Microbiology*, **13**, Article ID: 1029146. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1029146>
- [44] Bitto, N. and Kaparakis-Liaskos, M. (2017) The Therapeutic Benefit of Bacterial Membrane Vesicles. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article 1287. <https://doi.org/10.3390/ijms18061287>
- [45] Petousis-Harris, H., Paynter, J., Morgan, J., Saxton, P., McArdle, B., Goodyear-Smith, F., *et al.* (2017) Effectiveness of a Group B Outer Membrane Vesicle Meningococcal Vaccine against Gonorrhoea in New Zealand: A Retrospective Case-Control Study. *The Lancet*, **390**, 1603-1610. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31449-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31449-6)
- [46] Li, W., Hu, Y., Zhang, Q., Hua, L., Yang, Z., Ren, Z., *et al.* (2021) Development of Drug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Vaccine via Novel Vesicle Production Technology. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **13**, 32703-32715. <https://doi.org/10.1021/acsami.1c06701>
- [47] Jain, S. and Pillai, J. (2017) Bacterial Membrane Vesicles as Novel Nanosystems for Drug Delivery. *International*

- Journal of Nanomedicine*, **12**, 6329-6341. <https://doi.org/10.2147/ijn.s137368>
- [48] Liu, X., Niu, Q., Yang, H., Du, T., Liu, Y., Zhou, H., *et al.* (2025) Outer Membrane Vesicles-Based Nano-Regulator for Cancer Immunotherapy by Modulating Neutrophils N1 Polarization and Hitchhiking Delivery. *Journal of Nanobiotechnology*, **23**, Article No. 638. <https://doi.org/10.1186/s12951-025-03658-7>
- [49] Luo, Y., Wang, Y., Liu, B., Liu, Y., Zhang, W., Chen, S., *et al.* (2025) A “Cpaptosis” Nano-Actuator Switches Immune-Off Solid Tumors to Immune-On for Fueling T-Cell-Based Immunotherapy. *Theranostics*, **15**, 3797-3820. <https://doi.org/10.7150/thno.105867>
- [50] Liu, X.Z., Wen, Z.J., Li, Y.M., Sun, W.R., Hu, X.Q., Zhu, J.Z., *et al.* (2023) Bioengineered Bacterial Membrane Vesicles with Multifunctional Nanoparticles as a Versatile Platform for Cancer Immunotherapy. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **15**, 3744-3759. <https://doi.org/10.1021/acsami.2c18244>
- [51] Zhang, L., He, Y., Wang, G., Sun, J., Chen, Y. and Wang, Z. (2026) Bacterial Membrane Vesicles: Biogenesis, Functions, and Emerging Biotechnological Applications. *Microorganisms*, **14**, Article 689. <https://doi.org/10.3390/microorganisms14030689>
- [52] Zhang, X., Ding, W., Yang, J., Gao, L., Wang, Q., Wang, J., *et al.* (2025) Mechanisms of Outer Membrane Vesicles in Bacterial Drug Resistance: Insights and Implications. *Biochimie*, **238**, 77-90. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2025.07.024>
- [53] Lucena, A.C.R., Ferrarini, M.G., de Oliveira, W.K., Marcon, B.H., Morello, L.G., Alves, L.R., *et al.* (2023) Modulation of *Klebsiella Pneumoniae* Outer Membrane Vesicle Protein Cargo under Antibiotic Treatment. *Biomedicines*, **11**, Article 1515. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061515>