

寄生虫源性外泌体在旋毛虫感染免疫调节中的作用机制

王雯¹ 现形水² (通讯作者)

1 西安医学高等专科学校, 陕西西安, 710000;

2 KYUNGWOON UNIVERSITY

摘要: 旋毛虫 (*Trichinella spiralis*) 是一种重要的人畜共患寄生线虫, 其生命周期复杂, 能够在宿主体内长期存活并逃避宿主免疫系统的清除, 近年来, 外泌体作为一种重要的细胞间通讯媒介, 在寄生虫与宿主相互作用中的作用日益受到关注, 研究表明, 寄生虫源性外泌体 (parasite-derived exosomes) 在调控宿主免疫应答、促进寄生虫适应和建立慢性感染中发挥关键作用。本文系统综述了外泌体的基本特征及其生物合成与功能, 重点探讨了旋毛虫来源外泌体在感染过程中对宿主免疫系统的调节作用及其分子机制, 通过解析寄生虫源性外泌体的免疫调节机制, 有助于深入理解旋毛虫的免疫逃逸策略, 也为开发新型诊断标志物和疫苗靶点提供了理论依据。

关键词: 外泌体; 旋毛虫; 寄生虫源性外泌体; 免疫调节; 免疫逃逸

DOI: 10.69979/3029-2808.25.12.050

引言

旋毛虫病 (trichinellosis) 是由旋毛虫属线虫引起的一种全球性分布的人畜共患寄生虫病, 主要借助于摄入含有活幼虫的未煮熟肉类传播, 旋毛虫具有复杂的生命周期, 包括肠道期和肌肉期, 其成虫寄生于宿主小肠, 而幼虫则包裹在骨骼肌中形成囊包, 可在宿主体内存活数年, 这种长期寄生能力与其强大的免疫逃逸机制密切相关。

宿主在感染初期会启动强烈的Th1型免疫反应以清除成虫, 但随着感染进展, 免疫反应逐渐向Th2型和调节性免疫偏移, 从而为幼虫在肌肉中的长期存活创造有利环境, 近年来, 研究发现寄生虫可借助于释放外泌体等细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 与宿主细胞进行信息交流, 调控宿主的免疫状态。

外泌体是直径约30–150 nm的脂质双层膜囊泡, 广泛存在于各种生物体液中, 能够携带蛋白质、脂质、mRNA、miRNA等生物活性分子, 在细胞间通讯、免疫调节和疾病进展中发挥重要作用, 越来越多的证据表明, 旋毛虫自身及其感染诱导的宿主细胞均可释放外泌体, 其中寄生虫源性外泌体在调节宿主免疫应答、促进免疫耐受和维持慢性感染中扮演关键角色, 所以深入探讨寄生虫源性外泌体在旋毛虫感染中的免疫调节机制, 有助于揭示寄生虫的致病机理, 也为开发新型防控策略提供了新的思路^[1]。

1 外泌体概述

外泌体 (exosomes) 是一类由细胞内多泡体 (multivesicular bodies, MVBs) 与质膜融合后释放到细胞外环境中的纳米级膜性囊泡, 直径通常介于30 nm~150 nm之间, 平均约为100 nm, 据研究显示, 单个细胞在2

4小时内可释放 10^3 – 10^5 个外泌体, 具体数量因细胞类型、生理状态和微环境刺激而异, 这些囊泡具有典型的脂质双层膜结构, 形态呈杯状或球形, 其密度在蔗糖梯度离心中约为1.13–1.19 g/mL, 这一特性常用于超速离心法分离外泌体, 在电子显微镜下可清晰观察到其完整膜结构, 外泌体广泛存在于多种生物体液中, 浓度因体液类型而异。

外泌体的生物发生起始于早期内体向晚期内体的成熟过程, 期间内体膜向内出芽形成大量腔内小泡 (intraluminal vesicles, ILVs), 这些ILVs聚集于多泡体内, 形成包含多个小泡的MVB, MVB的命运有两种: 约70–80%与溶酶体融合被降解, 其余20–30%与质膜融合, 通过胞吐作用释放ILVs为外泌体, 这一过程受到高度调控, 依赖于多个分子机制的协同作用, 其中最为关键的是ESCRT (endosomal sorting complex required for transport) 系统, 包括ESCRT-0、-I、-II、-III复合物及相关的辅助蛋白, 它们负责识别并分选泛素化的膜蛋白进入ILVs。

不依赖ESCRT的通路也参与外泌体的形成, 如中性鞘磷脂酶2 (nSMase2) 催化鞘磷脂水解生成神经酰胺, 促进膜向内弯曲; 四次跨膜蛋白家族成员如CD63 (在黑色素瘤外泌体中表达量可达总膜蛋白的5–10%)、CD81、CD9则在外泌体膜上高度富集, 参与囊泡形成, 还常被用作外泌体的标志性表面蛋白用于鉴定与分离^[2]。外泌体携带丰富的生物活性分子, 构成其“分子货物”, 主要包括膜表面受体、细胞质蛋白、细胞骨架蛋白、信号转导蛋白、脂质、代谢酶以及多种核酸分子, 特别是mRNA、miRNA、lncRNA、circRNA和DNA片段等, 这些内容物并非随机装载, 而是借助于特定的分选机制被选择性地富集到外泌体中, 例如miRNA可借助于与RNA结合

蛋白相互作用或识别其序列中的特定基序被靶向包装。

外泌体借助于多种方式与靶细胞进行通讯：（1）直接与靶细胞膜融合，将其内容物释放到细胞质中；（2）借助于表面配体与靶细胞受体结合，激活下游信号通路；（3）被靶细胞通过内吞、吞噬或网格蛋白介导的胞吞等方式摄取，一旦进入受体细胞，外泌体所携带的功能分子即可调控基因表达、改变细胞代谢状态、诱导表型转化或激活/抑制免疫应答，从而在生理和病理过程中发挥广泛作用。

在生理条件下，外泌体参与免疫调节、抗原呈递、神经传递、组织修复（动物实验显示注射 10^9 particles MSC-exo 可使心梗面积减少 30–40%）、胚胎发育和细胞稳态维持等重要生物学过程；而在疾病状态下，尤其是肿瘤、神经退行性疾病、自身免疫病和感染性疾病中，外泌体的作用尤为突出。在肿瘤中，肿瘤细胞来源的外泌体可重塑肿瘤微环境、促进血管生成、诱导免疫逃逸并介导远端转移；在病毒感染中，病毒可利用外泌体传递病毒蛋白和核酸，逃避免疫识别；而在寄生虫感染领域，越来越多的研究证实，疟原虫、血吸虫、弓形虫和旋毛虫等多种寄生虫均可分泌外泌体，并利用其携带的寄生虫特异性分子调控宿主免疫系统，建立有利于自身生存的免疫微环境，所以外泌体是细胞间通讯的重要媒介，更被视为病原体与宿主之间“跨界交流”的关键工具，截止 2022 年，全球共有 205 项外泌体临床试验研究，特别是在旋毛虫感染免疫调节研究中，外泌体的作用机制已成为当前寄生虫学研究的热点^[3]。

2 寄生虫源性外泌体在旋毛虫感染免疫调节中的作用及相关机制

2.1 调控先天性免疫细胞功能

在旋毛虫感染的早期阶段，宿主主要依赖先天性免疫系统识别并应对病原体入侵，而寄生虫源性外泌体在此过程中发挥了关键的免疫调节作用，研究表明，旋毛虫释放的外泌体能够被巨噬细胞、树突状细胞和中性粒细胞等先天免疫细胞有效摄取，并显著改变其功能表型，比如旋毛虫外泌体可借助于表面配体与巨噬细胞上的模式识别受体（如 Toll 样受体 TLR2、TLR4）结合，触发下游信号通路，但并非激活典型的促炎反应，而是诱导巨噬细胞向 M2 型极化，表现为精氨酸酶-1 (Arg-1)、IL-10 和 TGF-β 等抗炎因子的上调，抑制 iNOS 和 TNF-α 等促炎介质的表达，从而削弱宿主的杀菌能力。

外泌体携带的特定 miRNA 可进入巨噬细胞并靶向调控 NF-κB 或 STAT 信号通路相关基因，进一步抑制炎症反应，对于树突状细胞，旋毛虫外泌体可抑制其成熟和共刺激分子的表达，降低其抗原呈递能力，导致 T 细胞活化受阻，这种对先天免疫细胞的“驯化”作用使得宿

主在感染初期无法有效清除寄生虫，反而为旋毛虫的定植和繁殖创造了有利条件，这种调控作用具有剂量依赖性和时间特异性，提示外泌体在感染不同阶段可能发挥不同的免疫调节功能，所以寄生虫源性外泌体通过精准调控巨噬细胞和树突状细胞的功能状态，有效抑制了宿主的先天免疫应答，是旋毛虫实现早期免疫逃逸的重要机制之一^[4]。

2.2 诱导调节性免疫表型以促进免疫耐受

旋毛虫感染后期，宿主免疫反应逐渐从 Th1 型向 Th2 型和调节性免疫偏移，这种免疫偏移是寄生虫维持长期肌肉期感染的关键，而寄生虫源性外泌体在这一过程中起到了重要的诱导作用，研究发现，旋毛虫外泌体能够直接作用于 CD4+ T 细胞或通过调控抗原呈递细胞间接影响 T 细胞分化，促进调节性 T 细胞 (Tregs) 和 Th2 细胞的扩增，外泌体表面携带的糖蛋白和脂质分子可模拟宿主自身抗原，诱导免疫耐受；并且其内含的特定 miRNA (如 tsu-miR-71、tsu-miR-228) 可进入 T 细胞并靶向调控 Foxp3、GATA3 等关键转录因子的表达，从而促进 Tregs 和 Th2 细胞的分化，Tregs 的增加抑制了效应 T 细胞的活化和增殖，还通过分泌 IL-10 和 TGF-β 等抑制性细胞因子进一步放大免疫抑制效应。

外泌体还可诱导 B 细胞向调节性 B 细胞 (Bregs) 转化，后者同样具有分泌 IL-10 和抑制炎症反应的能力，这种多途径诱导调节性免疫表型的机制，使得宿主在面对持续存在的寄生虫抗原时表现出免疫耐受状态，避免了过度的组织损伤，为旋毛虫幼虫在肌肉中的长期存活提供了稳定的免疫微环境，动物实验显示，使用外泌体抑制剂或清除外泌体后，感染小鼠体内 Tregs 比例下降，Th1/Th2 平衡向 Th1 偏移，寄生虫负荷也随之减少，进一步证实了外泌体在诱导免疫耐受中的核心作用，所以寄生虫源性外泌体通过构建以 Tregs 和 Th2 细胞为主的调节性免疫网络，有效抑制了宿主的抗寄生虫免疫反应，是旋毛虫实现慢性感染的重要保障。

2.3 干扰抗原呈递过程以逃避免疫识别

抗原呈递是启动适应性免疫应答的关键步骤，而寄生虫源性外泌体可通过多种机制干扰这一过程，从而帮助旋毛虫逃避免疫系统的识别和攻击，研究表明，旋毛虫外泌体能够被树突状细胞 (DCs) 和巨噬细胞等抗原呈递细胞 (APCs) 摄取，并在其内部积累，导致细胞内溶酶体酸化延迟和抗原降解效率下降，进而影响外源性抗原向 MHC-II 分子的加载和呈递^[5]。

外泌体表面高表达的某些寄生虫特异性糖蛋白可与 APCs 表面的 C 型凝集素受体结合，触发抑制性信号通路，下调共刺激分子 CD80、CD86 和 CD40 的表达，使 APCs 处于“不成熟”或“耐受性”状态，无法有效激活

初始 T 细胞，外泌体还可通过“抗原竞争”机制干扰正常的抗原处理，它们携带大量寄生虫抗原，这些抗原在 APCs 内被优先处理并呈递，从而“淹没”了其他更具免疫原性的抗原表位，导致特异性 T 细胞反应被稀释或误导。

2.4 调控炎症因子分泌以维持免疫稳态

在旋毛虫感染过程中，宿主的炎症反应需要在清除寄生虫和避免组织损伤之间取得平衡，而寄生虫源性外泌体通过精细调控炎症因子的分泌，在维持这种免疫稳态中发挥了关键作用，一方面，在感染初期，外泌体并不完全抑制炎症反应，而是选择性地抑制过度的促炎因子释放，如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-12，这些因子的过度表达可能导致严重的肠道损伤和全身炎症反应；另一方面，外泌体可促进抗炎因子如 IL-10、TGF- β 和 IL-1RA 的分泌，从而限制炎症扩散，保护宿主组织。

这种“双向调控”机制依赖于外泌体所携带的多种生物活性分子，比如外泌体膜上的糖脂成分可与宿主细胞的 TLR 受体结合，激活 MyD88 依赖或非依赖通路，但下游信号被寄生虫特有的调控蛋白所修饰，导致 NF- κ B 和 MAPK 通路的激活程度受到限制，从而避免强烈的炎症反应，并且外泌体内容物中的 miRNA 可进入宿主细胞并靶向降解促炎因子 mRNA 或抑制其翻译，而某些长链非编码 RNA 可能作为竞争性内源 RNA 吸附宿主 miRNA，间接上调抗炎因子的表达。

动物模型研究显示，感染旋毛虫的小鼠在给予外泌体后，血清中 IL-10 水平明显的升高，而 TNF- α 和 IFN- γ 水平被有效控制，组织病理学检查也显示肠道和肌肉组织的炎症损伤明显的减轻，这表明寄生虫源性外泌体帮助寄生虫逃避免疫攻击，还在一定程度上“保护”宿主免受免疫病理损伤，从而实现寄生虫与宿主的“共存”，这种调控炎症因子分泌以维持免疫稳态的策略，是旋毛虫长期进化中形成的生存机制。

2.5 促进组织修复与纤维化以利于幼虫存活

旋毛虫幼虫在侵入宿主骨骼肌后，会诱导肌细胞去分化并围绕幼虫形成特化的寄生虫囊包 (nurse cell)，这一过程伴随着显著的组织重塑、血管生成和纤维化，而寄生虫源性外泌体在其中发挥了重要的促进作用，研究表明，旋毛虫释放的外泌体可被肌细胞、成纤维细胞和内皮细胞摄取，并激活多种促修复和促纤维化信号通路。

外泌体携带的 TGF- β 类似物、Wnt 配体和特定 miRNA 可诱导肌卫星细胞活化并向肌成纤维细胞转化，促进细胞外基质 (ECM) 成分如胶原蛋白、纤连蛋白和层粘连蛋白的沉积，从而加速囊包壁的形成，外泌体还可上

调 VEGF、FGF 等血管生成因子的表达，促进新生血管向囊包区域聚集，为幼虫提供充足的营养和氧气供应。

外泌体中的某些蛋白质成分具有模拟宿主生长因子的功能，可直接激活 PI3K/Akt、Smad 和 Hedgehog 等信号通路，进一步推动组织修复和纤维化进程，这种“促修复”效应并非完全有利于宿主，而是被寄生虫巧妙利用来构建一个稳定的生存微环境，囊包为幼虫提供物理保护，还因其富含免疫抑制分子而形成“免疫豁免区”，阻止免疫细胞的浸润和杀伤，所以寄生虫源性外泌体通过模拟和放大宿主的组织修复信号，主动诱导局部纤维化和囊包形成，是旋毛虫确保肌肉期幼虫长期存活的关键机制之一。

3 结论

综上，寄生虫源性外泌体在旋毛虫感染的免疫调节中扮演着关键的角色，作为旋毛虫与宿主之间重要的信息传递载体，外泌体能够调控巨噬细胞、树突状细胞等先天免疫细胞的功能，诱导其向抗炎或耐受性表型转化，还能通过干扰抗原呈递过程、抑制促炎因子释放、促进调节性免疫细胞扩增等方式，系统性地削弱宿主的抗寄生虫免疫应答，外泌体还参与调控感染部位的组织修复与纤维化过程，主动构建有利于幼虫长期存活的囊包微环境，这些复杂的免疫调节机制共同构成了旋毛虫实现免疫逃逸和建立慢性感染的核心策略。

未来研究应进一步深入解析外泌体中关键功能分子的作用靶点和信号通路，探索其作为诊断标志物或疫苗候选抗原的潜力，开发针对外泌体生成、释放或摄取的干预策略，可能为旋毛虫病的防治提供全新的思路。

参考文献

- [1] 任乐彬, 柏雪莲. 寄生虫源性外泌体的研究进展 [J]. 中国病原生物学杂志, 2022 (004): 017.
- [2] 冷赓博, 崔紫烟, 吴俊杰, 等. 外泌体源性 miRNA 在不同寄生虫病中调控巨噬细胞极化的机制研究进展 [J]. 山东医药, 2022 (062-017). DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2022. 17. 027.
- [3] 冷赓博, 崔紫烟, 吴俊杰, 等. 外泌体源性 miRNA 在不同寄生虫病中调控巨噬细胞极化的机制研究进展 [J]. Shandong Medical Journal, 2022, 62 (17). DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2022. 17. 027.
- [4] 高欣, 杨勇, 刘蕾, 等. 旋毛虫肌幼虫期外泌体的分离和小 RNA 鉴定 [J]. 中国人兽共患病学报, 2020, 36 (4): 6. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-2694. 2020. 00. 037.
- [5] 史嘉雯. 旋毛虫肌幼虫外泌体蛋白半乳糖凝集素-3 和苹果酸脱氢酶的特性研究 [D]. 南京农业大学 [2025-09-25].