DOI:10.12138/j.issn.1671－9638.20264389

·综述·

NK 细胞外泌体在抗结核免疫中的调控作用与研究进展

尚子琰,方统锐,乐林芝,马　涛,王国富,吴利先
(大理大学基础医学院微生物与免疫教研室,云南 大理　671000)

[摘　要]　截至目前,结核病仍是全球死亡的主要原因之一,免疫调控策略已成为突破耐药与疫苗局限的关键方向。自然杀伤(NK)细胞外泌体作为细胞间信号转导的重要载体,可向受体细胞传递多种功能分子,通过动态调控固有免疫与适应性免疫应答的核心细胞及信号通路,参与抗结核分枝杆菌(Mtb)感染的全过程。本文系统总结了 Mtb 感染过程中 NK 细胞外泌体调控抗结核免疫的作用机制与最新研究进展,并进一步探讨了其作为新型抗结核疫苗研发策略及治疗递送系统的应用潜力,以期为结核病新型免疫调控策略的研发提供理论基础。

[关　键　词]　NK 细胞外泌体;结核分枝杆菌;免疫调控;固有免疫;适应性免疫
[中图分类号]　R52

Regulatory role and research advances of NK cell-derived exosomes in anti-tuberculosis immunity

SHANG Ziyan, FANG Tongrui, YUE Linzhi, MA Tao, WANG Guofu, WU Lixian (Department of Microbiology and Immunology, School of Basic Medical Sciences, Dali University, Dali 671000, *China*)

[**Abstract**]　To date, tuberculosis (TB) remains one of the leading causes of death worldwide. Immunomodulatory strategies have become a key approach to addressing drug resistance and the limitations of current vaccines. As important mediators of intercellular signal transduction, natural killer (NK) cell-derived exosomes can deliver diverse functional molecules to recipient cells. By dynamically regulating key cells and signaling pathways in both innate and adaptive immune responses, they participate throughout the host immune response against *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) infection. This paper systematically summarizes the mechanisms and latest research advances of NK cell-derived exosomes in regulating anti-tuberculosis immunity during Mtb infection, and further discusses their application potential as a novel strategy for anti-tuberculosis vaccine development and as therapeutic delivery systems, with the aim of providing a theoretical basis for the development of novel immunomodulatory strategies for tuberculosis.

[**Key words**]　NK cell-derived exosomes; *Mycobacterium tuberculosis*; immunomodulation; innate immunity; adaptive immunity

2024 年,全球因结核病(tuberculosis)死亡的人数约为 123 万人,95%不确定区间(*UI*)为 113 万～133 万,另有 15.0 万(95%*UI*:12.0 万～18.3 万)人类免疫缺陷病毒(HIV)阳性患者死于结核病相关并发症,使结核病成为全球最严重的致死性传染病之一[1]。然而,在当前抗结核化学治疗方案疗效有限的大背景下,尤其是中低收入国家,耐多药及广泛耐药菌株的流行率呈持续上升趋势[2],这使得以宿主靶向免疫调控为核心的新型防治策略成为突破当前结核防控瓶颈的关键方向。宿主对结核分枝杆菌

[收稿日期]　2026－03－30
[基金项目]　云南省地方本科高校基础研究重点项目(202101AO070196、202101BA070001－038)
[作者简介]　尚子琰(2002－),女(汉族),河南省郑州市人,硕士研究生在读,主要从事感染与免疫相关研究。
[通信作者]　吴利先　　E-mail:w_lixian@163.com

(Mtb)感染的有效防御,依赖于固有免疫与适应性免疫细胞的协同作用。自然杀伤(NK)细胞作为固有免疫系统中的核心效应细胞,其抗结核功能可通过旁分泌外泌体的方式实现,并借此成为连接固有免疫与适应性免疫应答的重要桥梁。外泌体作为一类稳定性高、靶向性良好的细胞间通讯囊泡,其免疫调控功能已在肿瘤、自身免疫性疾病等领域得到充分证实[3]。将 NK 细胞来源的外泌体应用于 Mtb 感染研究,兼具理论创新性与临床转化潜力。基于此,本文拟从 NK 细胞外泌体抗结核相关生物学特征入手,系统综述其调控抗结核固有免疫与适应性免疫的分子机制,总结当前国内外体外与体内实验的研究进展,并探讨其在抗结核领域的应用前景及未来研究方向,以期为该领域的后续研究提供较为全面的理论基础。

1 NK 细胞外泌体的抗结核相关生物学特征

NK 细胞外泌体作为 NK 细胞旁分泌功能的重要载体,其生物发生与分泌受 NK 细胞活化状态的严格调控。静息态 NK 细胞分泌的外泌体以基础免疫调控分子为核心组分,而经白细胞介素(IL)-2、IL-15 等细胞因子或靶细胞刺激活化后,外泌体的分泌量、粒径分布及功能组分均发生显著改变,富集穿孔素(Prf1)、颗粒酶 B(GzmB)、γ-干扰素(IFN-γ)等抗病原效应分子,为其发挥抗 Mtb 感染功能奠定了物质基础。此外,NK 细胞外泌体保留了亲本 NK 细胞的部分表面分子特征,能够特异性识别并结合 Mtb 感染的靶细胞与免疫细胞,实现功能分子的靶向递送,从而成为 Mtb 感染防治中极具潜力的免疫调控工具。

1.1 NK 细胞外泌体的分离鉴定与核心功能组成

NK 细胞外泌体的分离需结合标本特点选择最适配的方法。结核研究中优选的分离方案包括以下两种。(1)尺寸排阻色谱法(SEC):基于多孔介质的“筛分效应”实现外泌体与小分子杂质的分离,使尺寸较大的 NK 细胞外泌体(30～150 nm)因无法进入介质孔隙而优先洗脱。该方法能够保留外泌体的生物活性与结构完整性,操作简便且可重复性强,是结核临床低浓度标本分离的优选方法,常与超速离心联用以优化分离效果[4]。(2)免疫亲和捕获法:利用外泌体表面通用标志物(CD63、CD9 等)或 NK 细胞特异性标志物与相应抗体的特异性结合,经抗体固定、孵育结合、冲洗去杂、洗脱等步骤,获得高纯度 NK 细胞外泌体。该方法分离纯度高,适用于外泌体的精准鉴定及单组分功能研究[5]。

结核相关 NK 细胞外泌体的鉴定需符合国际通用的三维标准:(1)透射电镜(TEM)下呈典型的杯状/茶托状双层膜结构[6];(2)纳米颗粒跟踪分析(NTA)显示粒径分布于 50～200 nm,活化后标本实测平均粒径为 155 nm、峰值约 120 nm,粒径分布符合外泌体特征[7];(3)蛋白水平检测可见外泌体通用标志物(CD63、CD81、TSG101 等)及 NK 细胞特异性标志物(Prf1、GzmB)均呈阳性表达[8]。

NK 细胞外泌体携带的核酸、蛋白质、脂质等生物活性成分,是其介导抗结核免疫调控的物质基础。各类组分可靶向感染细胞及周围免疫细胞,形成协同调控网络。(1)核酸类:以 miR-155、miR-21 为核心,通过靶向调控靶细胞基因表达,可有效促进巨噬细胞向 M1 型极化,增强效应免疫细胞的活性,并可调控免疫细胞凋亡及炎症平衡,是转录后调控的关键节点[9]。(2)蛋白质类:为核心效应成分。Prf1、GzmB 可直接杀伤 Mtb 并诱导感染细胞凋亡,IFN-γ、肿瘤坏死因子(TNF)-α 可增强巨噬细胞的杀菌能力,并调控免疫微环境[10]。(3)脂质类:介导外泌体与靶细胞的结合,激活脂质相关信号通路,同时维持内部活性成分的稳定,辅助放大抗结核免疫效应。

1.2 NK 细胞外泌体与免疫细胞的相互作用基础

生理状态下,NK 细胞外泌体通过膜融合、内吞作用及表面受体特异性结合三种核心模式,与固有免疫及适应性免疫细胞发生靶向相互作用,参与机体基础免疫网络稳态的维持。其相互作用具有细胞特异性、功能定向性及可逆性特征,为 Mtb 感染等病理状态下的免疫调控重塑提供了分子框架[11]。NK 细胞来源的外泌体可携带毒性分子、死亡受体配体及免疫调节因子,既能直接介导靶细胞杀伤,也能招募并调控各类免疫细胞,且自身免疫反应风险较低,是机体免疫监视与稳态维持的重要组成部分。此外,NK 细胞外泌体可通过转运蛋白及核酸类物质,介导细胞间的免疫信号传递[12]。

1.2.1 与固有免疫细胞的相互作用基础

NK 细胞外泌体可与巨噬细胞、树突状细胞(DC)、中性粒细胞等固有免疫细胞发生特异性结合与物质传递,为后续功能调控提供结构基础。

针对巨噬细胞,外泌体进入巨噬细胞的主要途径包括膜融合与受体结合。其中,膜融合方式可实现外泌体 CD47 向巨噬细胞的跨细胞传递(即 CD47 交叉修饰)。活化 NK 细胞来源外泌体表面的

CD47 分子已通过流式细胞术检测证实[13]。该分子作为“别吃我”信号，可减少巨噬细胞对外泌体的吞噬清除，延长外泌体在体内的留存时间；但在 Mtb 感染微环境中，CD47 介导的免疫逃逸也可能减弱局部免疫监视效率，形成双刃剑效应[14]。

针对 DC，外泌体可通过表面配体与 DC 表面受体结合，触发 DC 内化与信号激活，为 DC 成熟与抗原提呈调控奠定基础[15]。

针对中性粒细胞，外泌体可通过激活胞内信号通路，启动中性粒细胞趋化与吞噬相关程序，为功能调控提供前提[16]。

1.2.2 *与适应性免疫细胞的相互作用基础* NK 细胞外泌体与 $CD4^+$ T、$CD8^+$ T 细胞的相互作用分为直接与间接两种模式。间接模式依赖于 DC 介导，即外泌体先调控 DC 功能，再由 DC 介导 T 细胞活化[17]；直接模式下，外泌体通过表面分子与 T 细胞直接结合，或通过递送核酸/蛋白组分进入 T 细胞，为直接调控 T 细胞极化与活化提供基础[18]。

1.3 *NK 细胞外泌体的抗结核功能前提* NK 细胞外泌体的三大特征为其抗 Mtb 感染功能的发挥提供了关键前提。一是靶向性。NK 细胞外泌体保留亲本细胞表面分子特征，可特异性靶向 Mtb 感染的巨噬细胞等免疫细胞，通过递送 miR-1249-3p 等功能性小分子，精准调控 SKOR1 等靶基因并抑制胞内 Mtb 存活，显著降低对正常细胞的非特异性作用[10]。二是生物安全性。NK 细胞外泌体作为天然细胞外囊泡，免疫原性低，体内生物相容性好，可通过 CD47 等分子逃避免疫清除，延长体内半衰期，从而稳定参与抗结核免疫应答[19]。三是组分可塑性。NK 细胞外泌体的内容物可随 NK 细胞活化状态及 Mtb 感染微环境动态重塑，能够富集并递送 Prf1、GzmB、IFN-γ 及多种免疫调控 miRNA，在宿主抗结核免疫中发挥多重调节作用，兼具天然免疫效应与精准靶向调控潜力[10]。

2 NK 细胞外泌体调控抗结核固有免疫的作用机制

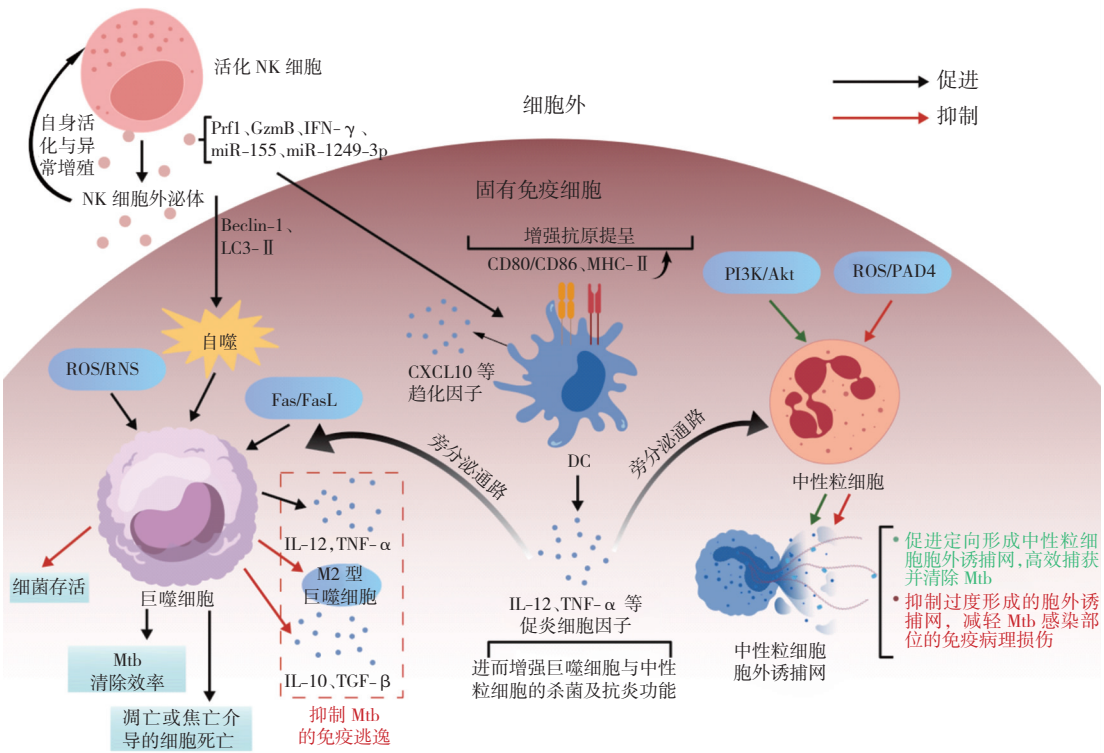
在 Mtb 感染背景下，NK 细胞外泌体通过靶向调控固有免疫核心细胞的功能，重塑早期杀菌能力并精准调控抗结核免疫应答，是抗结核固有免疫应答的重要调控载体。其调控作用主要聚焦于巨噬细胞、DC 及中性粒细胞的功能调节，并推动固有免疫细胞形成协同抗感染网络，参与结核肉芽肿内的免疫细胞相互作用及肺部病理损伤的调控过程[20]。

2.1 *对巨噬细胞的调控机制* 巨噬细胞是 Mtb 感染的主要靶细胞，也是抗结核固有免疫的核心。NK 细胞外泌体通过多组分、多通路靶向调控巨噬细胞功能，以实现抗 Mtb 效应，具体体现在以下三个方面：一是通过递送 IFN-γ、miR-155、miR-1249-3p 等组分，靶向激活活性氧/活性氮（ROS/RNS）氧化应激通路及 Beclin-1、LC3-Ⅱ介导的自噬通路，从而破解 Mtb 介导的自噬抑制，显著增强巨噬细胞对胞内 Mtb 的清除效率，降低细菌存活率[21]。二是通过上述组分靶向抑制巨噬细胞向 M2 型极化，维持 M1 型促炎表型，促进 IL-12、TNF-α 等促炎细胞因子分泌，放大抗感染炎症应答，同时抑制 IL-10、TGF-β 等抑炎因子表达，阻断 Mtb 的免疫逃逸[22]。三是通过递送 Prf1、GzmB 等细胞毒性蛋白，或激活 Fas/FasL 通路，精准诱导 Mtb 感染的巨噬细胞发生凋亡/焦亡，在清除胞内 Mtb 的同时释放细菌抗原，为后续适应性免疫应答的启动提供信号[23]。

2.2 *对 DC 的调控机制* DC 是连接固有免疫与适应性免疫的关键桥梁。Mtb 感染可抑制 DC 的成熟与抗原提呈功能，而 NK 细胞外泌体能够针对性地逆转这一抑制状态并强化 DC 功能。NK 细胞外泌体通过递送相关功能，显著上调 Mtb 感染的 DC 表面 CD80、CD86 及 MHC-Ⅱ类分子的表达，有效逆转 Mtb 对 DC 成熟的抑制作用，大幅提升 DC 的抗原提呈能力，促进 DC 将 Mtb 抗原高效呈递给 T 细胞，从而提高固有免疫向适应性免疫的转化效率[24]。同时，NK 细胞外泌体可诱导 DC 分泌 CXCL10 等趋化因子，增强 DC 的迁移能力，提升抗原提呈的空间效率，为适应性免疫应答的启动与扩增奠定基础[25]。

2.3 *对中性粒细胞的调控机制* 中性粒细胞是 Mtb 感染早期被招募至感染部位的重要固有免疫细胞。胞外囊泡可参与中性粒细胞免疫功能的调控，而 PI3K/Akt 信号通路是调节中性粒细胞活化及中性粒细胞胞外陷阱（neutrophil extracellular traps，NETs）形成的重要信号轴。鉴于 NK 细胞外泌体具有免疫调节和抗菌活性，推测其可能通过 PI3K/Akt 相关信号参与 Mtb 感染过程中中性粒细胞功能的调控[26-28]。同时，NK 细胞外泌体能够精准调控中性粒细胞的过度活化状态，减少 NETs 的过量形成及促炎因子的异常释放，从而缓解肺等 Mtb 主要感染部位的免疫病理损伤[27]。通过上述双向调控，NK 细胞外泌体在增强机体抗结核杀菌效应的同时，有效维持感染局部的免疫微环境稳态。

2.4　固有免疫细胞的协同调控网络　NK 细胞外泌体并非单独调控某一类固有免疫细胞，而是依托多靶点、多通路的精准调控作用，串联巨噬细胞、DC、中性粒细胞及 NK 细胞自身，构建协同抗感染的固有免疫调控网络，在抗 Mtb 感染过程中发挥关键作用。一方面，NK 细胞外泌体可靶向强化巨噬细胞对 Mtb 的清除能力，通过 miR-1249-3p 靶向 SKOR1 通路调控巨噬细胞凋亡与炎症反应，增强其杀菌抑菌功能[10]；能够有效诱导 DC 成熟活化，提升 DC 抗原提呈与免疫激活效能[28]；还可以介导中性粒细胞趋化聚集、调控 ROS 产生与中性粒细胞胞外诱捕网形成，强化中性粒细胞趋化杀菌能力[29]。三类固有免疫细胞功能互补、各司其职，实现对 Mtb 的多维度靶向清除，筑牢机体早期抗 Mtb 免疫防线。另一方面，外泌体可介导 NK 细胞自激活与恶性增殖，进一步提升 NK 细胞自身的抗结核细胞毒性功能，而活化后的 NK 细胞又能合成分泌更多功能性外泌体，持续放大免疫调控效应，形成“NK 细胞-NK 细胞外泌体－固有免疫细胞”的闭环调控循环，维系免疫应答的持续性[30]。此外，经外泌体激活的成熟 DC 可大量分泌 IL-12、TNF-α 等促炎细胞因子，通过旁分泌途径反向强化巨噬细胞、中性粒细胞的杀菌抗炎活性，各类固有免疫细胞间形成多级正向调控反馈，最终形成协同有序的抗结核固有免疫调控网络[31]（见图 1）。



注：活化 NK 细胞分泌富含效应分子与 miRNA 的外泌体，靶向调控巨噬细胞、DC、中性粒细胞的杀菌、极化、抗原提呈及趋化功能，构建早期协同抗感染网络。

图 1　NK 细胞外泌体调控固有免疫细胞的核心通路

Figure 1　Core pathways by which NK cell-derived exosomes regulate innate immune cells

3　NK 细胞外泌体调控抗结核适应性免疫的作用机制

在 Mtb 感染中，细胞免疫占据核心地位，宿主抗 Mtb 感染主要依靠 $CD4^+$ T、$CD8^+$ T 细胞介导的细胞免疫应答[32]。NK 细胞外泌体作为连接固有免疫与适应性免疫的关键桥梁，通过直接与间接两种模式调控抗结核适应性免疫的核心细胞，同时维持长效免疫保护，从而推动形成高效的抗结核细胞免疫应答。

3.1　间接调控：DC 介导的 T 细胞活化与极化　DC 是 NK 细胞外泌体间接调控抗结核适应性免疫

的核心桥梁，外泌体通过优化 Mtb 感染的 DC 功能，为 T 细胞的活化与极化提供关键支撑。一方面，NK 细胞外泌体可促进 Mtb 感染的 DC 成熟，提升其抗原提呈能力，从而为 $CD4^+$ T、$CD8^+$ T 细胞的活化提供抗原提呈的第一信号与共刺激分子的第二信号，实现初始 T 细胞的有效活化与增殖，为抗结核适应性免疫应答的启动奠定细胞基础[24]。另一方面，外泌体可精准调控 Mtb 感染 DC 的细胞因子分泌谱，定向诱导 DC 分泌 IL-12 等促炎细胞因子，依托 IL-12 介导的 Th1 极化作用，引导活化的 $CD4^+$ T 细胞向 Th1 型极化，为抗结核细胞免疫应答的形成提供方向支撑，印证了 NK 细胞与 DC 的免疫协同在结核防御中的核心作用[33]。

3.2　直接调控：对 $CD4^+$ T/$CD8^+$ T 细胞的靶向作用　直接调控是 NK 细胞外泌体调控抗结核适应性免疫的关键。针对 $CD4^+$ T 细胞，NK 细胞外泌体可通过递送 IFN-γ、miR-155 等核心组分实现靶向调控。miR-155 及 miR-10b-5p、miR-92a-3p 等富集的 microRNA，可通过靶向调控 GATA3、TBX21 等分子表达，定向促进 $CD4^+$ T 细胞向 Th1 型极化，显著扩增 IFN-γ^+ Th1 细胞亚群，同时抑制 Th2 型细胞极化及 Treg 细胞过度增殖，避免免疫抑制微环境的形成，减少 Mtb 的免疫逃逸。IFN-γ 则可进一步放大 Th1 型细胞的抗结核效应，促进其分泌更多抗结核相关细胞因子，强化 $CD4^+$ T 细胞介导的细胞免疫[24]。

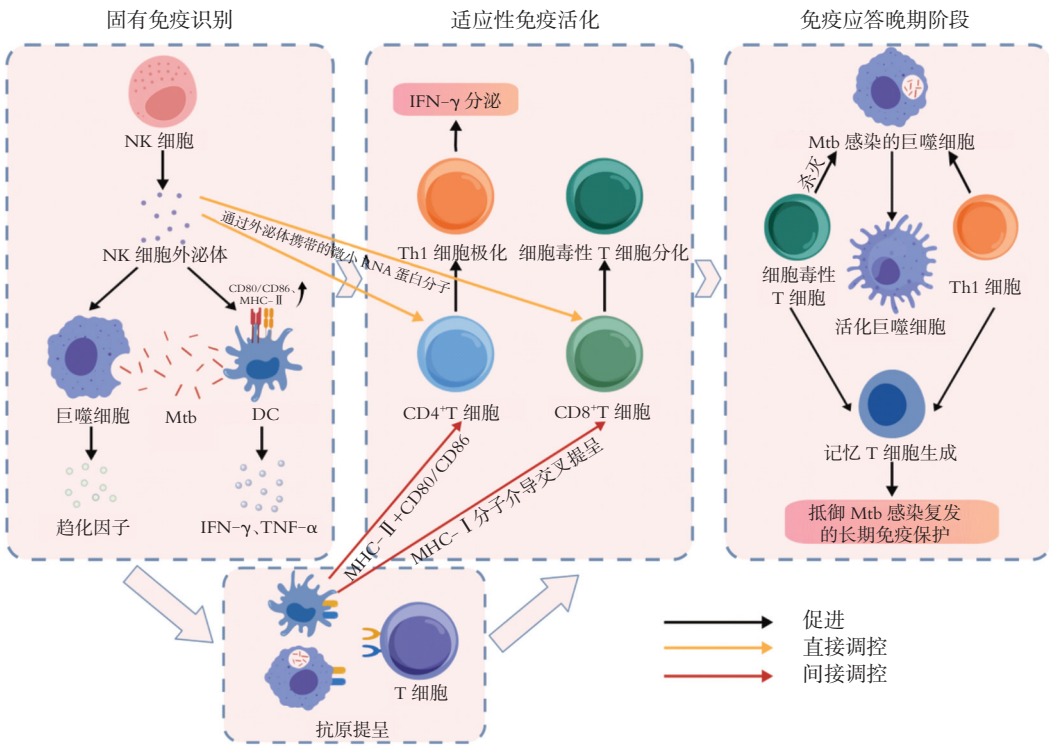
针对 $CD8^+$ T 细胞，NK 细胞外泌体通过通路激活与蛋白递送实现双重调控。一方面，激活 CD28 共刺激通路及 PI3K/Akt/mTOR 通路，促进 $CD8^+$ T 细胞的活化与增殖，显著提升其细胞毒性潜能；另一方面，可能通过外泌体介导的蛋白转移，将 Prf1、GzmB 等细胞毒性分子传递至 $CD8^+$ T 细胞，辅助增强其杀伤感染靶细胞的效应功能[34]。

3.3　适应性免疫的长效调控：记忆性 T 细胞维持　抗结核免疫的长效性是避免 Mtb 潜伏感染与复发的关键，NK 细胞外泌体可实现对记忆性 T 细胞的靶向维持，为机体提供长效抗 Mtb 免疫保护。外泌体通过调控相关信号通路与细胞因子分泌，维持记忆性 $CD8^+$ T 细胞的存活与功能表型，使机体在遭遇 Mtb 再次感染或潜伏感染激活时，记忆性 $CD8^+$ T 细胞可快速活化、增殖，形成高效的二次免疫应答，实现对 Mtb 的快速清除[35]。同时，外泌体对 Th1 型记忆性 $CD4^+$ T 细胞的功能维持具有辅助作用，为二次免疫应答中 T 细胞的极化与扩增提供支撑，大幅降低结核的复发风险，这一机制与 IV BCG 疫苗诱导 NK 细胞相关免疫应答、增强抗结核保护作用的机制相呼应[30]。

3.4　NK 细胞外泌体介导的固有－适应性免疫交联调控　NK 细胞外泌体作为连接固有免疫与适应性免疫的核心桥梁，通过多节点、多维度的交联调控，推动两大免疫体系形成协同抗结核的整体网络。在免疫应答早期，外泌体先调控固有免疫细胞实现 Mtb 的早期清除与抗原释放，为适应性免疫的启动提供抗原信号与炎症微环境[30]。在适应性免疫启动阶段，外泌体通过直接与间接模式调控 T 细胞的活化、极化，形成高效的抗结核细胞免疫，而活化的 T 细胞分泌的细胞因子可反向放大固有免疫细胞的杀菌功能，形成“固有免疫－适应性免疫”的正向调控反馈。在免疫应答后期，外泌体维持记忆性 T 细胞的功能，同时持续调控固有免疫细胞的稳态，实现抗结核免疫的长效维持与感染局部的免疫微环境平衡[36]。这种交联调控机制，使固有免疫与适应性免疫不再是独立的免疫环节，而是形成高效协同的整体，最大化发挥机体的抗 Mtb 感染能力（见图 2）。

4　NK 细胞外泌体在抗结核领域的应用潜力与研究展望

NK 细胞外泌体的抗结核免疫调控作用已得到体外与体内实验的初步证实，其靶向性、生物安全性及组分可塑性三大核心特征，使其成为突破结核防控瓶颈的潜在研究方向。本节将从前述调控机制与研究进展出发，从应用潜力、现存问题到未来研究方向逐层递进，系统梳理 NK 细胞外泌体在抗结核领域的转化价值与关键科学问题，以形成全文核心内容的逻辑闭环。



注：外泌体作为信号桥梁，先启动固有免疫清除 Mtb，再通过 DC 及直接作用激活 T 细胞应答，并维持免疫记忆，从而形成全程协同的抗结核免疫网络。

图 2　NK 细胞外泌体介导固有－适应性免疫的交互调控

Figure 2　Crosstalk between innate and adaptive immunity mediated by NK cell-derived exosomes

4.1　基于调控功能的应用潜力　NK 细胞外泌体的抗结核应用潜力均源于其已被证实的免疫调控机制与研究进展，是核心功能的自然延伸，主要聚焦于诊断标志物、疫苗递送载体及药物递送系统三大方向，为结核病的预防、诊断与治疗提供新策略[37]。(1)结核新型诊断生物标志物。Mtb 感染可特异性重塑 NK 细胞外泌体的组分表达谱，外泌体中富集的 Prf1、GzmB、miR-155 等分子，均可作为结核病诊断的潜在生物标志物[38]。NK 细胞外泌体具有稳定性高、易于从外周血等临床标本中分离等特点，有望实现结核病的无创、早期诊断。同时，也可通过组分变化评估 Mtb 感染的阶段与病情严重程度，为临床诊疗提供精准依据。(2)抗结核疫苗新型递送载体。基于 NK 细胞外泌体的靶向性与免疫调控功能，其可作为抗结核疫苗的新型递送载体，弥补卡介苗对成人保护效果有限的不足。通过向体内递送装载结核抗原的 NK 细胞外泌体，可实现抗原的精准靶向递送，并且外泌体可直接调控 DC 成熟与 T 细胞极化，诱导高效、长效的抗结核细胞免疫，提升疫苗的保护效果。此外，外泌体的生物安全性高，可降低疫苗的免疫不良反应风险。(3)抗结核药物靶向递送系统。基于 NK 细胞外泌体可特异性结合 Mtb 感染巨噬细胞的靶向性特征，其可作为抗结核药物的靶向递送系统，解决传统抗结核药物靶向性差、全身不良反应大、巨噬细胞内药物浓度不足等问题。通过将抗结核药物装载于 NK 细胞外泌体中，可实现药物向 Mtb 感染靶细胞的精准递送，提升巨噬细胞内的药物浓度，增强杀菌效果，同时减少药物对正常细胞的损伤，降低全身不良反应。

4.2　临床转化的现存关键问题　尽管 NK 细胞外泌体在抗结核领域具有显著的应用潜力，但目前的研究阶段仍存在诸多关键问题，制约了其临床转化进程，核心问题与前文研究进展的局限性相对应。(1)体内代谢规律不明。外泌体在人体内的代谢规律、组织分布、清除机制尚未明确，长期给药的安全性缺乏数据支撑。针对人类结核的最佳给药剂量、给药方式、给药周期尚未确定，鼻腔等局部给药的人体适配性待验证[37]。(2)靶向性仍需提升。目前 NK 细胞外泌体虽可靶向结合 Mtb 感染的免疫细胞，但靶向特异性与富集效率仍有待提升，难以实现对深部感染部位的精准靶向，需通过表面功能化修饰等方式进一步优化靶向性[10]。(3)慢性感染模型

验证不足。绝大多数 Mtb 研究基于急性感染小鼠模型，对人类结核的慢性感染与潜伏感染（LTBI）的调控机制、应用潜力研究不足，缺乏相关动物模型与体外体系的验证数据，而慢性感染与 LTBI 是人类结核防控的核心难点[39]。（4）规模化制备与标准化检测体系缺失。适用于临床的 NK 细胞外泌体规模化生物制造流程尚未建立，不同制备方法导致的外泌体批次差异较大[40]。结核外泌体研究缺乏标准化分离、鉴定与定量方案，NK 细胞外泌体在结核中的检测体系完全空白，临床标本无法精准检测[37]。

5　展望

全球结核病防控仍面临耐药菌株流行、疫苗保护效果有限及化学治疗方案不良反应显著等多重挑战，免疫调控策略已成为突破该瓶颈的重要方向。NK 细胞外泌体作为天然的细胞间免疫信号载体，凭借其靶向性、生物安全性与组分可塑性等独特优势，在抗结核免疫调控中展现出巨大潜力。其可通过多靶点、多通路调控固有与适应性免疫细胞的功能，构建协同抗结核免疫网络，且其抗结核效应已得到体外与体内实验的初步验证。

尽管目前该领域仍存在体内代谢规律不明确、靶向性有待提升、规模化制备与质控体系缺失等问题，NK 细胞外泌体在结核病诊断、疫苗递送及药物靶向递送等领域的应用潜力已初步显现。未来，随着 NK 细胞外泌体调控抗结核免疫的分子机制研究不断深入，以及规模化制备、靶向修饰、标准化检测等关键技术的逐步突破，NK 细胞外泌体有望成为结核病防控的新型免疫调控工具，为耐药结核、LTBI 等临床难题的解决提供全新思路，进而推动结核病免疫预防与治疗的发展，为全球结核病防控贡献新的理论与技术支撑。

作者贡献声明：尚子琰负责文献检索、全文撰写、图表整理、稿件修改与校对；方统锐、乐林芝、马涛负责文献资料整理、论文校对、格式修订；王国富负责选题构思、论文逻辑框架设计及内容审核修改；吴利先负责课题整体指导、审稿意见回复及定稿审核。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] Trajman A, Campbell JR, Kunor T, et al. Tuberculosis[J]. Lancet, 2025, 405(10481): 850－866.

[2] Salari N, Kanjoori AH, Hosseinian-far A, et al. Global prevalence of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Infect Dis Poverty, 2023, 12(1): 57.

[3] Yan Z, Wang H, Mu L, et al. Regulatory roles of extracellular vesicles in immune responses against *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. World J Clin Cases, 2021, 9(25): 7311－7318.

[4] Sidhom K, Obi PO, Saleem A. A review of exosomal isolation methods: is size exclusion chromatography the best option?[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(18): 6466.

[5] Mousavi SM, Amin Mahdian SM, Ebrahimi MS, et al. Microfluidics for detection of exosomes and microRNAs in cancer: state of the art[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2022, 28: 758－791.

[6] Zhang JH, Ma HZ, Ke J, et al. The differential expression profiles of miRNA in serum-derived exosomes and its potential role in age-related hearing loss[J]. Front Aging Neurosci, 2025, 17: 1694514.

[7] Jong AY, Wu CH, Li JB, et al. Large-scale isolation and cytotoxicity of extracellular vesicles derived from activated human natural killer cells[J]. J Extracell Vesicles, 2017, 6(1): 1294368.

[8] Kim HY, Min HK, Song HW, et al. Delivery of human natural killer cell-derived exosomes for liver cancer therapy: an *in vivo* study in subcutaneous and orthotopic animal models[J]. Drug Deliv, 2022, 29(1): 2897－2911.

[9] Hu JY, Huang SL, Liu XL, et al. miR-155: an important role in inflammation response[J]. J Immunol Res, 2022, 2022: 7437281.

[10] Ma FQ, Wang X, Qiu ZH, et al. NK-derived exosome miR-1249-3p inhibits *Mycobacterium tuberculosis* survival in macrophages by targeting SKOR1[J]. Cytokine, 2024, 175: 156481.

[11] Shi YH, Chen YX, Wang Y, et al. Therapeutic effect of small extracellular vesicles from cytokine-induced memory-like natural killer cells on solid tumors[J]. J Nanobiotechnology, 2024, 22(1): 447.

[12] Wang SY, Shi Y. Exosomes derived from immune cells: the new role of tumor immune microenvironment and tumor therapy[J]. Int J Nanomedicine, 2022, 17: 6527－6550.

[13] Li Y, Wu Y, Federzoni EA, et al. CD47 cross-dressing by extracellular vesicles expressing CD47 inhibits phagocytosis without transmitting cell death signals[J]. Elife, 2022, 11: e73677.

[14] Tal MC, Torrez Dulgeroff LB, Myers L, et al. Upregulation of CD47 is a host checkpoint response to pathogen recognition[J]. mBio, 2020, 11(3): e01293－20.

[15] Elashiry M, Elsayed R, Cutler CW. Exogenous and endogenous dendritic cell-derived exosomes: lessons learned for immunotherapy and disease pathogenesis[J]. Cells, 2021, 11(1): 115.

[16] Wang GZ, Huang WC, Wang SH, et al. Macrophagic extracellular vesicle CXCL2 recruits and activates the neutrophil CXCR2/PKC/NOX4 axis in sepsis[J]. J Immunol, 2021, 207(8): 2118-2128.

[17] Redkin T, Turubanova V. Dendritic cell-derived exosomes as anti-cancer cell-free agents: new insights into enhancing immunogenic effects [J]. Front Immunol, 2025, 16: 1586892.

[18] Kugeratski FG, Kalluri R. Exosomes as mediators of immune regulation and immunotherapy in cancer[J]. FEBS J, 2021, 288(1): 10-35.

[19] Qi YC, Zhao X, Dong Y, et al. Opportunities and challenges of natural killer cell-derived extracellular vesicles[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2023, 11: 1122585.

[20] Sankar P, Mishra BB. Early innate cell interactions with *Mycobacterium tuberculosis* in protection and pathology of tuberculosis[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1260859.

[21] Wang JL, Yang K, Zhou L, et al. MicroRNA-155 promotes autophagy to eliminate intracellular *Mycobacteria* by targeting Rheb[J]. PLoS Pathog, 2013, 9(10): e1003697.

[22] Chen ZG, Yang H, Yang C, et al. Macrophage polarization in hematologic cancers: mechanisms and therapeutic strategies [J]. Blood Res, 2026, 61(1): 8.

[23] Liu QF, Que SN, Qiu YX, et al. Host immune response to *Mycobacterium tuberculosis* infection: implications for vaccine development[J]. J Inflamm Res, 2025, 18: 8429-8445.

[24] Dosil SG, Lopez-Cobo S, Rodriguez-Galan A, et al. Natural killer (NK) cell-derived extracellular-vesicle shuttled microRNAs control T cell responses[J]. Elife, 2022, 11: e76319.

[25] Fan ZQ, Wang Z, Zhang H, et al. Extracellular vesicles derived from mature dendritic cells loaded with cDC1-specific chemokine XCL1 combined with chemotherapy-induced ICD for the treatment of castration-resistant prostate cancer[J]. Cancer Immunol Immunother, 2025, 74(8): 242.

[26] Pfister H. Neutrophil Extracellular Traps and Neutrophil-Derived Extracellular Vesicles: Common Players in Neutrophil Effector Functions [J]. Diagnostics (Basel), 2022, 12(7): 1715.

[27] Wang H, Kim S J, Lei Y, et al. Neutrophil extracellular traps in homeostasis and disease [J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 235.

[28] Marki A, Ley K. The expanding family of neutrophil-derived extracellular vesicles [J]. Immunol Rev, 2022, 312(1): 52-60.

[29] Jadamba B, Park J, Lee H. Biological significance of extracellular vesicles in innate immune system[J]. Innate Immun, 2025, 31: 17534259251355029.

[30] Sun YF, Pi J, Xu JF. Emerging role of exosomes in tuberculosis: from immunity regulations to vaccine and immunotherapy [J]. Front Immunol, 2021, 12: 628973.

[31] Zhou YQ, Cheng L, Liu L, et al. NK cells are never alone: crosstalk and communication in tumour microenvironments [J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 34.

[32] Wang N, Yao YL, Qian YF, et al. Cargoes of exosomes function as potential biomarkers for *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1254347.

[33] Thomas R, Yang X. NK-DC crosstalk in immunity to microbial infection[J]. J Immunol Res, 2016, 2016: 6374379.

[34] Bálint Š, Müller S, Fischer R, et al. Supramolecular attack particles are autonomous killing entities released from cytotoxic T cells[J]. Science, 2020, 368(6493): 897-901.

[35] Sharma M, Afghan S, Singh A, et al. *Mycobacterium tuberculosis* antigen-containing exosomes reinforce BCG vaccine efficacy by augmenting long-term protection and memory response against experimental tuberculosis in BALB-C mice [J]. Front Immunol, 2026, 17: 1742207.

[36] Yu SS, Chai QY, Lu Z, et al. A CLOCK-targeting lncRNA induces trained immunity against tuberculosis[J]. Cell Host Microbe, 2026, 34(1): 68-85. e13.

[37] Sun XZ, Li W, Zhao L, et al. Current landscape of exosomes in tuberculosis development, diagnosis, and treatment applications[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1401867.

[38] Zhang H, Liu LG, Hu J, et al. Transcriptomic and proteomic signatures of host NK cells delineate distinct immune states across tuberculosis infection statuses [J]. Front Immunol, 2025, 16: 1607770.

[39] Nangpal P, Nagpal NL, Angrish N, et al. Model systems to study *Mycobacterium tuberculosis* infections: an overview of scientific potential and impediments [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2025, 15: 1572547.

[40] St-Denis-Bissonnette F, Cummings SE, Qiu S, et al. A clinically relevant large-scale biomanufacturing workflow to produce natural killer cells and natural killer cell-derived extracellular vesicles for cancer immunotherapy [J]. J Extracell Vesicles, 2023, 12(12): e12387.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式:尚子琰,方统锐,乐林芝,等. NK 细胞外泌体在抗结核免疫中的调控作用与研究进展[J]. 中国感染控制杂志,2026,25(9): 1427-1434. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20264389.

Cite this article as: SHANG Ziyan, FANG Tongrui, YUE Linzhi, et al. Regulatory role and research advances of NK cell-derived exosomes in anti-tuberculosis immunity [J]. Chin J Infect Control, 2026, 25(9): 1427-1434. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20264389.