

乳源外泌体对微生物的作用

赵紫涵, 谭楚敏, 吴希阳, 谢秋玲*
(暨南大学 广州 510632)

摘要 外泌体是纳米级(直径 40~160 nm)的胞外囊泡,在细胞信号转导、免疫应答和抗原递呈过程中发挥作用,并存在于多种体液,包括血清、唾液、尿液、脑脊液和乳液等。乳外泌体携带蛋白质、miRNA 等多种功能分子,很多与人体免疫功能相关。摄取乳液后,乳外泌体中的内容物可被人体肠道吸收,从而发挥健康作用。本文总结国内外有关乳源外泌体与微生物关系的研究报道以及本团队的研究成果,阐述外泌体的生物发生过程,主要组成成分,外泌体与病原微生物感染的关系以及乳外泌体对肠道微生物的作用,为研究乳外泌体对人体的营养和健康功效提供参考。

关键词 外泌体; 微生物; 肠道菌群; 牛乳; 母乳

文章编号 1009-7848(2024)01-0379-11 **DOI:** 10.16429/j.1009-7848.2024.01.036

外泌体(Exosomes)是细胞外囊泡(EVs)的一个重要类别,其直径约 30~150 nm,也称为小细胞外囊泡(sEVs)^[1]。外泌体存在于乳汁及其它体液中,包括羊水、血液、恶性腹水、唾液和尿液等^[2]。早在 1971 年,对牛乳的脱脂乳进行超速离心时就观察到富含囊泡的分离物,其具有淡黄色可溶层的特征,位于坚硬的酪蛋白颗粒之上,被称为“绒毛层”^[3]。2007 年,Admyre 等^[4]首次证明人初乳和成熟乳中的囊泡分离物具有典型的外泌体特征,且具有免疫潜力。此外,外泌体还被发现存在于其它许多物种的乳汁中,包括奶牛^[5]、水牛^[6]、猪^[7]、山羊^[8]和马^[9]等。乳外泌体被认为是调节母亲和哺乳期婴儿之间细胞通讯不可或缺的信号体,它通过功能性物质(如 miRNA、mRNA、DNA 和蛋白质)参与细胞间的通讯,能将其物质传递给特定的受体,在细胞间的信息传递和免疫功能中发挥重要作用^[10]。

1 外泌体

1.1 外泌体的形成过程

乳外泌体主要来源于乳腺上皮细胞、免疫细胞和乳腺干细胞中的不同细胞群^[11-13],通过一系列调节过程而形成,这些调节过程可以概括为“内吞-融合-分泌”(图 1)。最初,质膜上的小泡向内出芽(内吞作用),小囊泡相互融合形成早期内体,

随后逐渐转变为成熟的晚期内体。这些晚期内体膜多处凹陷并向内出芽形成细胞腔内囊泡(Intraluminal vesicle, ILVs),富含 ILVs 的内体称为多囊泡内小体(Multivesicular endosome, MVEs)。MVEs 有 2 个去向:一部分 MVEs 与溶酶体融合,使其内容物发生降解后排出细胞外;另一部分 MVEs 与细胞膜融合,释放 ILVs 到细胞外,这些分泌的囊泡即为外泌体^[14-15]。

1.2 外泌体组分

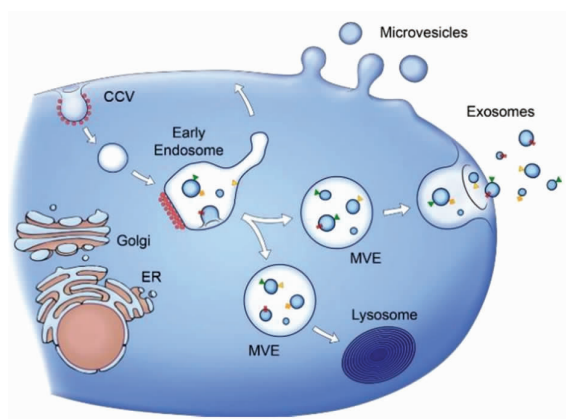
作为一种重要的 EVs 类型,外泌体能保护不稳定的内含物免受降解,并在几乎所有组织中通过外泌体的内吞作用为物质的摄取提供一种载体^[17]。乳外泌体及其内含物会因物种来源、品种、饮食和健康状况而发生改变^[6,12,18-20]。根据 ExoCarta 外泌体数据库(<http://www.exocarta.org>),目前已知约有 9 769 种蛋白质,3 408 种 mRNA,2 838 种 miRNA,以及 1 116 种脂类与外泌体相关^[21]。

乳外泌体蛋白质的含量和种类是高度多样的,不仅在不同物种之间,而且在同一物种的不同个体之间也存在差异。Samuel 等^[19]采用非标记定量蛋白质组学技术分析了不同泌乳时期牛乳外泌体蛋白质组的变化,通过功能富集分析发现:相比成熟乳,牛初乳外泌体中富含与免疫应答和生长相关的蛋白质。猪乳外泌体含有多种蛋白质,如表皮生长因子、结缔组织生长因子、血小板衍生生长因子以及肌生长抑制素等,这些蛋白在控制细胞增殖方面发挥作用^[20]。乳外泌体中还观察到具有

收稿日期: 2023-01-14

第一作者: 赵紫涵,女,硕士生

通信作者: 谢秋玲 E-mail: txql@jnu.edu.cn

图1 外泌体分泌过程^[16]Fig.1 Release of exosomes^[16]

潜在免疫调节作用的乳蛋白,如 TGF- β ^[22-23]、酪蛋白、乳球蛋白和乳铁蛋白^[9,24-25]。牛乳外泌体中就发现了参与血小板/中性粒细胞脱颗粒、抗菌肽和补体激活的蛋白质,可能调节受体的免疫系统以指导婴儿的生长,以及在修复和发育方面发挥潜在作用^[9]。

早在 1955 年和 1993 年就发现了牛奶外泌体中 RNA 的存在^[26-27],其中 miRNA 最受关注。miRNAs 是人类和其它哺乳动物中所有类型细胞之间的长距离基因调节因子,对健康和疾病有巨大影响,体循环中的 microRNA 可以调节免疫系统,影响癌症的发生发展以及大脑的发育和功能,并为机体与肠道微生物区系的沟通建立了桥梁。首次关注牛奶 microRNAs 的研究在 2010 年被报道,并开启了一个关于牛奶 miRNAs 研究的非常新的研究领域^[5]。单位体积奶中发现了含有高浓度的 miRNA^[2]。本团队在牛、羊及人这 3 种来源的乳汁外泌体中均检测到大量 miRNA,且不同乳源外泌体 miRNA 谱之间往往存在一定程度的重叠。乳 miRNA 的表达与乳腺状况有关,包括感染、癌症、怀孕和哺乳状况,因此乳 miRNA 可以用作疾病诊断和预后的潜在生物标志物,例如在牛奶中高度稳定的 bta-miR-223,其表达水平受到乳腺状况的影响可作为监测乳腺感染状况的良好指标^[22]。同时还有大量研究发现乳源外泌体中有大量与免疫调节相关的 miRNA^[28],例如人乳外泌体中富含能调节 T 细胞的 miRNA 和诱导 B 细胞分化的 miR-181 和 miR-155^[28-30],还有研究表明乳外泌体

中的 miR-148a 是牛乳中表达最丰富的 miRNA,也是先天免疫反应、小鼠树突状细胞中抗原呈递的调节剂^[31-32],同时,let-7a 能够通过下调 IL-6 水平,调节 Th17 细胞的分化^[33]。牛乳外泌体和人乳外泌体中部分蛋白及 miRNA 组成与功能分析如表 1 所示^[4,19,28,34-43]。

除蛋白质和 miRNA 外,外泌体中还含有 DNA 等核酸分子、磷脂酰胆碱和神经酰胺等脂质分子及糖分子,这些成分的存在也与外泌体的生物发生、细胞识别和受体细胞对外泌体的有效摄取有关^[44-45]。外泌体的脂质组成主要有磷脂酰胆碱、磷脂酰丝氨酸、鞘磷脂和神经酰胺等物质。其中,胆固醇和鞘磷脂对膜脂筏动态结构域的形成至关重要,脂筏(Lipid raft)在外泌体与靶细胞间的信号传递中发挥重要作用。分布在外泌体膜结构上的脂质可以隔离内容物,从而提高外泌体结构的稳定性,同时也在外泌体与受体细胞的信息交流中扮演重要角色^[45]。牛奶外泌体中的糖链主要以唾液酸化及岩藻糖化修饰糖链为主,这些糖链结构既可以作为外泌体的识别位点,也具有一定的抗菌作用^[46]。此外,牛乳外泌体中的一种具有 Lacdi NAc 结构(F0H5N8S0G0)的 N-连接糖链和 2 种唾液酸化 N-连接糖链(F0H5N3S0G1 和 F0H4N4S0G1)也可以作为牛奶来源外泌体的潜在生物标志物用来鉴别牛乳外泌体^[46]。也有研究证明牛乳外泌体表面糖蛋白的半乳糖和唾液酸化半乳糖修饰对于非牛物种的外泌体摄取至关重要^[47]。

乳中的蛋白质和 miRNA 等功能分子被包裹在细胞外囊泡中,由于具有磷脂双分子层的保护,使得乳外泌体中的物质能抵御高温、RNase 消化^[28,48-49]、低 pH 值^[48-49]和体外胃肠道消化^[2,43,50]等恶劣条件。有研究对当前所有公开可用的来自 194 个物种的 34 612 个 miRNA 进行生物信息学分析,推断各类外源 miRNA 进入人体循环的可能性,345 个饮食来源的 miRNA 被预测为高度可运输序列,其中有 117 个与其在人类中的同源物具有相同的序列,73 个已知与外泌体相关^[51]。据报道,牛乳和猪乳中的 miRNA 在人、猪和小鼠中是生物可利用的^[7,51-52],商业巴氏杀菌牛奶中的乳源性 miRNA 被成年人大量吸收^[52]。在饮用牛乳后的人

表 1 牛乳和人乳外泌体中部分蛋白及 miRNA 组成与功能分析

Table 1 Analysis of the composition and function of some proteins and miRNAs in bovine milk and human milk exosomes

样品	部分蛋白组成及功能分析		部分 miRNA 组成及功能分析	
	蛋白名称	功能	miRNA 名称	功能
牛乳 外泌体	TGF- β	具有免疫调节作用	miR103	调节神经干细胞增值、凋亡和分化
	CD9	在细胞黏附、细胞运动、激活、分化等方面都发挥着重要的调控作用	let-7a	调节 PKM2 表达, 从而调节葡萄糖代谢发挥作用
	CD63	调节与肿瘤发展相关蛋白质的转运过程, 参与整合素的内存作用	let-7f	抑制胶质瘤细胞增值、迁移和侵袭
	CD81	参与 B 细胞受体信号通路	miR-30a	抑制结肠癌细胞的增值和转移, 同时, 还可以抑制 Akt 的磷酸化水平
	MHC I 类分子	在免疫应答的始动阶段将经过处理的抗原片段递呈给 cd8t 细胞	miR-148a	调节生物体多种病理生理过程, 参与并调节血管新生、心肌肥厚、心肌细胞及间质纤维化、炎症反应、凋亡坏死等过程
	β -酪蛋白	抗病毒, 抗菌, 防止活病毒变异	miR-185	靶向不同基因参与细胞增值、分化和凋亡等生命过程
	膜连蛋白 A2	在急性和慢性炎症中发挥抗炎功能; 参与到多种肿瘤发生、侵袭转移的过程中, 是一种潜在的肿瘤标记物	miR-181a	参与免疫反应和免疫系统发育
	TSG101	在细胞增值和存活, 正常组织稳态和肿瘤发生中发挥作用	miR-155	参与机体造血细胞的发育分化、免疫细胞的发育分化、炎症反应、免疫应答、肌肉发育以及脂肪分化等许多生物过程
	FLOT-1	调节癌症发展过程, 与肿瘤坏死有关	miR-223	调节免疫并影响细胞增值
	Alix	参与外泌体生物发生, 促进细胞变性; 可作为胰腺癌检测的生物标志物	miR-26a	抑制 CKD 诱导的肌肉萎缩和减弱型心肌病
MGF-E8	具有抗炎及免疫调节作用	miR-21	多种疾病的重要调控因子	
MHC II 类	在免疫应答的始动阶段将经过处理的抗原片段递呈给 cd4t 细胞	miR-2478	通过 Akt-GSK3 β 途径抑制黑色素生成	
人乳 外泌体	乳铁蛋白	调节细胞凋亡	miR-30b-5p	促进细胞侵袭和免疫抑制
	核糖体蛋白 L15	将信使 RNA 上的遗传信息翻译成蛋白质	miR-182-5p	促进 T 细胞介导的免疫反应
	IL-19	在心肌炎中发挥抗炎效应	miR-200a-3p	与霍奇金淋巴瘤和口腔癌相关
	超氧化物歧化酶	在机体氧化与抗氧化平衡中起作用	miR-148a-3p	靶向 DNA 甲基转移酶 1, 促进 MCECs 中三酰基甘油的合成
	Toll 样受体	参与非特异性免疫反应	miR-29a-3p	通过靶向干扰素- γ 抑制对细胞内病原体的免疫反应
	Rab-8A	参与一系列生物进程, 包括信号传导、膜转运及细胞骨架形成	miR-141-3p	与结肠癌有关
	β -酪蛋白	抗病毒, 抗菌, 防止活病毒变异	miR-378-3p	充当参与乳腺癌细胞代谢的分子开关
	HSP 90- α	可作为肿瘤标志物	miR-146b-5p	在先天免疫应答中靶向 NF- κ B 信号传导
	P21 蛋白	可抑制 DNA 的合成, 使细胞周期停滞	let-7f-1-5p	发育中的关键 miRNA 调节因子

体血浆中通过 miRNA 测序分析也验证出 9 个牛乳来源的 miRNA^[51]。

乳源外泌体中的功能物质能被肠上皮细胞吸收,并通过跨上皮转运到达血液循环。体外试验表明,乳源外泌体可以抑制与肠道增殖有关的 *P53* 基因的表达^[7]。研究发现乳源外泌体能够显著促进 *CDX2*、*IGF1R* 和增殖细胞核抗原的表达,证明了乳源外泌体可以促进肠道细胞增殖和肠道发育。牛乳源细胞外小泡(BMEV)在体外能够被小鼠巨噬细胞 RAW264.7 细胞、脾细胞和肠道细胞 IPEC-J2 摄取,并能降低脾细胞中血清 MCP-1 和 IL-6 的水平^[50]。Baier 等^[52]发现人类乳汁外泌体能够在消化后存活,并被肠道细胞摄取进入细胞核,可能通过外泌体 miRNA 影响基因表达或进入婴儿的体循环,发挥组织特异性免疫保护和发育功能。此外,一些研究已经证明婴儿配方奶中缺乏生物活性 miRNA 和乳源性 EVs^[53-54]。有人推测,配方奶中乳源性 EVs 和相关内含物的缺乏可能会导致婴儿代谢和免疫程序受损^[24,55]。

2 外泌体与病原微生物感染的关系

外泌体能够介导细菌-宿主之间的相互作用,参与传染性疾病、炎症性疾病和肿瘤等多种疾病的病理过程,从而促进健康或引起各种疾病^[56]。病原菌感染可诱导宿主细胞产生外泌体,致使外泌体内的组分发生变化,包括蛋白质和核酸分子,从而影响和调节机体产生炎症反应及免疫反应。

幽门螺杆菌 Hp 感染的巨噬细胞所释放的外泌体中 miR-155 显著上调,这些携带 miR-155 的外泌体被其它巨噬细胞摄取并内化后,可调节巨噬细胞中多种促炎介质和炎症相关蛋白的表达,如 TNF- α 、IL-23 和 IL-6 等炎症相关因子表达上调,而炎症信号通路蛋白 MyD88、NF- κ B 表达下调,这表明外泌体 miR-155 可通过参与炎症反应调节 Hp 感染巨噬细胞的免疫反应。用荷载 miR-155 的外泌体在体外培养幽门螺杆菌,幽门螺杆菌的生长受到显著抑制。体内、外试验表明,miR-155 通过调节细胞的炎症反应来促进巨噬细胞抑制或杀死幽门螺杆菌,以防止幽门螺杆菌感染引起的胃炎^[57]。体内试验中,用荷载 miR-155 的外泌体治疗幽门螺杆菌感染小鼠,观察到小鼠胃上皮

组织的炎症反应显著降低。感染结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, *M. tb*) 的巨噬细胞会释放携带结核分枝杆菌病原体相关分子模式 (Pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 的外泌体,包括分枝杆菌蛋白、脂类和核酸。这些携带结核分枝杆菌 PAMP 的 EVs 可被受体细胞上的模式识别受体 (Pattern recognition receptors, PRRs) 检测到,PRRs 可以诱导和调节细胞因子的产生,以激活或减弱细胞反应,进而调控机体免疫系统:一方面,感染结核分枝杆菌的巨噬细胞释放的外泌体携带有结核分枝杆菌抗原,可以促进先天性和获得性免疫反应的激活;另一方面,外泌体作为结核分枝杆菌病原体相关分子模式 (PAMPs) 的携带者也可以抑制受感染细胞以外的宿主免疫反应^[58-59]。

外泌体还可通过 TLR2 依赖的途径调控固有免疫应答。TLR2 主要识别革兰氏阳性菌细胞壁的肽聚糖,也可识别脂蛋白和脂多糖等生物分子。TLR2 能够识别外泌体所携带的细菌特异性成分或其代谢中间产物,从而促进免疫识别和炎症反应。巨噬细胞在病原微生物感染刺激下产生的外泌体含有病原微生物脂多糖和脂蛋白等成分,可以激活 TLR2,影响未感染的巨噬细胞诱导细胞因子的表达^[60]。结核分枝杆菌中的 RNA 可通过结核分枝杆菌 SecA2 依赖的途径递送到巨噬细胞来源的 EVs 中,由感染结核分枝杆菌的巨噬细胞释放的 EVs 刺激宿主 RIG-I/MAVS/TBK1/IRF3 RNA 传感途径,导致受体细胞产生 I 型干扰素。这些 EVs 还通过依赖 RIG-I/MAVS 的途径促进与 LC3 相关的结核分枝杆菌吞噬小体成熟,从而导致细菌死亡率增加^[61]。

母乳外泌体中含有丰富的蛋白质,参与免疫和炎症途径的调节,能够影响局部对细菌攻击的免疫反应^[34]。葡聚糖硫酸钠 (DSS) 诱导的结肠炎导致肠道微生物群失衡,包括致病细菌的增加和肠道微生物多样性的减少。致病菌丰度的增加激活跨膜模式识别受体如 Toll 样受体 (TLR),这些模式识别受体介导中枢信号级联反应的激活,包括 NF- κ B、Akt 和 MAPK 途径。此外,微生物群(非致病菌)及微生物群代谢物(如短链脂肪酸)可以调节 Treg/Th17 细胞的 NF- κ B 活化和动态平衡,从

而防止过度炎症。在 UC 小鼠模型中口服 mEV 可重塑小鼠肠道微生物群以恢复肠道免疫力。相比对照组, DSS 处理组小鼠肠道菌群中肠球菌科 (Enterococcaceae) 和脱硫弧菌科 (Desulfovibrionaceae) 分类分支显著增加, 在 EV 处理组中这些致病细菌丰度无显著变化, 而一种益生菌阿尔曼氏菌 (*Akkermansia*) 丰度显著增加。组织切片观察发现, 相比 DSS 处理组, 口服 mEV 防止了结肠缩短并有效抑制肠道炎症细胞的浸润和组织纤维化^[34]。牛奶外泌体蛋白质组学的数据结果, 通过 GO 富集分析和 KEGG 通路分析显示, 牛奶 EV 中所包含的大多数蛋白质作用于细胞胞内成分及参与生物反应过程, 有多种蛋白质 (如 MHC class I antigen, HSPB1, NOD2 等) 参与免疫相关反应以及炎症信号通路, 包括 NOD 样受体信号通路, Toll 样受体信号通路和 NF- κ B 信号通路, 而这些通路也存在于机体对细菌的免疫反应中^[34]。

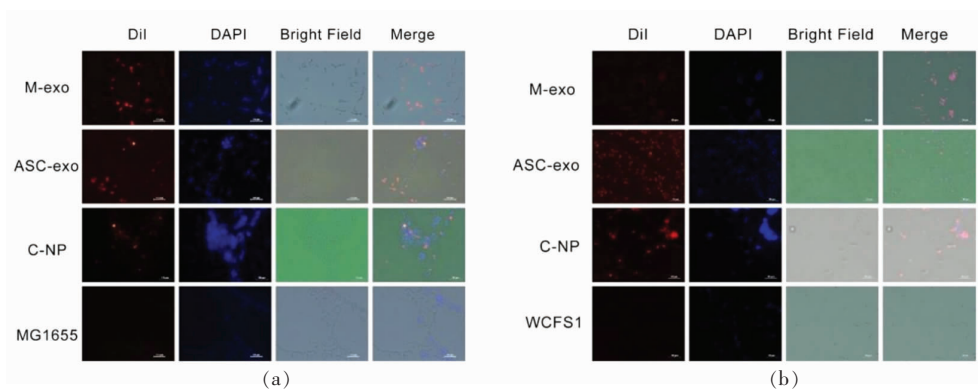
3 外泌体对微生物的作用

只有较少针对外泌体对微生物直接作用的研究, 展示了不同来源的外泌体, 如肠源性外泌体、乳源外泌体、尿液外泌体等从不同方面直接作用于微生物, 调节微生物细胞内一系列生理生化活动, 进而影响微生物的生长代谢及黏附等过程。例如有研究发现血清 EVs 的存在对于细菌引发的免疫反应产生影响, 而且可能存在菌种差异。与乳酸菌不同, 双歧杆菌诱导的 TLR2/6 反应在血清 EV 存在下会被抑制。血清 EVs 可以稍稍提高 DC 细

胞对于乳酸菌的吞噬, 而对于双歧杆菌的吞噬在缺乏 EVs 时几乎全部消失。EVs 可能在细菌聚集过程中发挥作用, 这意味着 EVs 与细菌之间存在直接的相互作用, 并可能是通过影响细菌的黏附和清除方式而起作用^[62]。

另一项研究确定, 尿外泌体作为先天免疫效应器影响致病性和共生性大肠杆菌的生长, 并导致细菌溶解^[63]。该研究表明, 在酸性 pH 条件下, 尿液外泌体可导致大肠杆菌的裂解和死亡。通过深入的蛋白质组分分析证明, 正常的人尿外泌体富含天然免疫蛋白, 包括已知具有抑菌作用 (如粘蛋白-1、纤维连接蛋白和 CD14) 或杀菌作用 (如溶菌酶 C、钙保护素和真皮杀菌素) 的蛋白质, 以及那些作为微生物受体或与细菌表面分子结合的蛋白质。作者还通过进一步试验证明尿液外泌体能够有效地抑制致病性和共生性大肠杆菌的生长并诱导细菌裂解。同时, 该研究还证明尿液外泌体对细菌的杀灭作用必须依赖于外泌体结构的完整性。

Yu 等^[64]将大肠杆菌 K-12 MG1655 和植物乳杆菌 WCFS1 分别与乳源外泌体 M-exo (Milk-derived exosomes)、脂肪来源外泌体 Asc-exo (Adipose-derived stem cell exosomes) 和从椰子水中提取出的纳米颗粒 (Nanoparticles extracted from coconut water) 共培养, 发现 3 种类型胞外体颗粒都能进入细菌细胞内 (图 2), 并影响细菌生长, 同时会影响细菌生长相关基因的表达。例如已有研究表明 *yegH*, *ptsG* 和 *rpoC* 三个基因可能参与了细菌生长代谢并影响细菌的黏附和入侵^[65-67]。当用



注: 将 DiI (10 μ mol/L) 与乳源性外泌体 (M-Exo)、脂肪源性干细胞外泌体 (Asc-Exo)、椰汁类外泌体纳米颗粒 (C-NP) 共孵育 30 min 以标记外泌体, 之后将标记外泌体与 MG1655 (a) 和 WCFS1 (b) 共培养 1 h。用 1 000 \times 物镜获取图像。比例尺, 10 μ m。

图 2 细菌对胞外囊泡的摄取^[64]

Fig.2 Extracellular vesicles are taken up by bacteria^[64]

M-exo 或 ASC-exo 处理 MG1655 时, *yegH* 和 *ptsG* 表达水平上调, 而 *rpoC* 表达水平下调。通过生物信息学进一步分析, *yegH*, *ptsG* 和 *rpoC* 是某些 miRNAs (包括 miR-21, miR-497 和 miR-395) 可能的靶基因, 因此推测有可能是共培养的外源 EVs 通过 miRNAs 的转移而改变了细菌的基因表达, 进而影响细菌的生长代谢过程。

Lei 等^[68]证明了从柠檬果实中压榨得到的柠檬汁中的外泌体样纳米颗粒 (LELNs) 可以增强乳酸杆菌对胆汁的耐受性。Msp1 和 Msp3 是鼠李糖乳杆菌 (LGG) 的外分泌蛋白, 研究表明, LENN 通过限制 Msp1 和 Msp3 的表达量来增强 LGG 对胆汁的耐受性。Msp1 和 Msp3 都含有细胞壁肽聚糖水解酶结构域, 并且 Msp1 已被证明可以水解细胞壁衍生的肽聚糖, 因此 Msp1 和 Msp3 表达量的降低, 可以降低胆汁对 LGG 细胞膜的可及性, 使得胆汁更不易于作用于细胞膜, 从而增强 LGG 对胆汁的抗性。

我国学者也对牛乳外泌体对动物双歧杆菌 F1-3-2 的生长影响进行了研究, 发现牛乳外泌体对动物双歧杆菌的生长具有明显的促进作用, 同时也能够提高动物双歧杆菌 F1-3-2 对肠胃环境的耐受性和黏附性能^[69]。

本团队研究了牛乳、羊乳及人乳 3 种乳源外泌体对大肠杆菌生长的影响, 分别用不同浓度的外泌体在体外共培养大肠杆菌, 试验表明羊乳和人乳外泌体对大肠杆菌的生长均具有不同程度的抑制作用, 其中人乳外泌体对大肠杆菌生长的抑制作用最为明显, 羊乳外泌体次之。此外, 不同浓度的外泌体对大肠杆菌生长的抑制程度也有所差异, 在人乳及羊乳外泌体处理组中, 均发现较高浓度的外泌体对大肠杆菌生长抑制作用更为显著。

4 外泌体对肠道菌群的作用

肠道菌群对于人体健康和疾病治疗的作用近年来受到了很大关注, 研究发现肠道菌群不仅可以调节蛋白质、糖类、脂肪酸等营养物质的吸收和代谢, 还有助于促进免疫系统的发育, 影响肠道功能和正常发育^[70]。饮食会影响到肠道菌群的种类和生长, 饮食中所包含的外泌体是否也会影响到肠道菌群呢? 在人乳和其它物种的乳汁中, 包含丰

富的与免疫相关的 miRNA 和其它功能物质, 因而外泌体具有免疫调节、促进肠道上皮细胞增殖等生理功能^[7,28]。不仅如此, 口服植物来源的外泌体被发现可以改善小鼠的肠道菌群, 增强小鼠免疫力^[71]。

Zhou 等^[72]对 C57BL/6 小鼠分别饲养牛乳外泌体缺乏 (Exosome and RNA depleted, ERD) 或牛乳外泌体充足 (Exosome and RNA-sufficient, ERS) 的日粮, 通过收集小鼠盲肠内容物, 对盲肠微生物菌群进行 16S rRNA 高通量测序, 发现菌群中 3 个门、7 个科和 52 个操作分类单元 (Operational taxonomic units, OTUs) 存在显著差异。例如, 15 和 47 周 ERS 小鼠的软壁菌门的丰度是 ERD 小鼠的 3 倍, 7 和 47 周 ERS 小鼠毛螺菌科的 4 个 OTUs 丰度高于 ERD 小鼠的 2 倍。这表明, 乳外泌体可跨物种改变小鼠肠道菌群组成, 参与肠道菌群与宿主间的相互作用。

溃疡性结肠炎 (Ulcerative colitis) 是一种常见的肠道疾病, 肠道菌群失调被认为是引起结肠炎的关键因素^[34,73]。给葡聚糖硫酸钠 (Dextran sodium sulfate, DSS) 诱导的溃疡性结肠炎的小鼠灌胃牛乳外泌体 (mEVs) 后发现, 与对照组相比, DSS 诱导的结肠炎患者肠道微生物多样性降低, 而经 MEVs 干预后, 肠道微生物多样性有所恢复。同时发现在 DSS 处理的小鼠中, 表现出肠道杆菌枯竭, 而变形杆菌和韦氏微生物门的相对丰度显著增加, 经 MEVs 干预可以部分恢复其丰度, 尤其一种益生菌阿尔曼氏菌在 MEVs 干预组的小鼠中显著增加。这些结果表明, MEVs 可以在 DSS 诱导的结肠炎中塑造肠道微生物区系, 并且 MEVs 对不同菌种的作用也有所差异^[34]。在类似的研究中, Benmoussa 等^[74]用 DSS 诱导小鼠结肠炎模型, 引起小鼠粪便中毛螺菌科和瘤胃菌科丰度的下降, 采用不同的离心速度获得了 2 种牛乳胞外小囊泡 (35 000×g 离心获得的 P35K 和 100 000×g 离心获得的 P100K), 两种胞外囊泡均能一定程度上调节肠道菌群, 恢复肠道屏障和补充粘蛋白的分泌。

Tong 等^[75]用不同浓度的牛乳外泌体对 C57BL/6 小鼠进行为期 8 周的处理, 以研究牛乳外泌体对小鼠肠道微生物区系组成的影响。与对照组 (PBS) 相比, mEV 处理组小鼠肠道菌群在科、属、种 3 个水平上均存在显著差异, 证明了 mEV 可以

调节宿主肠道微生物群。Yang等^[76]研究了源自人胎盘间充质干细胞的外泌体(PMSC-Exos)在心肌梗死(MI)中的作用,研究过程中发现,与MI模型组相比,PMSC-Exos干预组通过增加拟杆菌、变形杆菌、疣状结肠炎、放线菌、拟杆菌、双歧杆菌的相对丰度以及降低厚壁菌丰度,来显著调节肠道微生物群落组成。此外,与MI组相比,补充PMSC-Exos也显著提高了肠道微生物群落代谢物SCFAs(丁酸、异丁酸和戊酸)产量。相关性分析表明,肠道微生物群、微生物SCFAs和MI炎症之间存在密切关联。在关于外泌体对骨质疏松症影响的研究中发现,骨质疏松症诱导小鼠的肠道微生物群落中乳酸菌群落减少,然而通过外泌体摄入可以有效恢复肠道微生物群落组成^[77]。

外泌体调节肠道微生物的机制虽尚待深入探索,但人们推测外泌体中包含的功能物质如miRNAs可能起到重要作用。Liu等^[50]在小鼠粪便中检测到大量的miRNA,同时也发现了广泛的外泌体的存在,而在从小鼠粪便中分离出的外泌体中同样携带众多的miRNA,miRNA谱对比分析显示在粪便中丰度较高的miRNA,在外泌体中也大量存在。作者以厌氧具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)和兼性厌氧大肠杆菌(*Escherichia coli*)两种肠道细菌为研究对象,通过生物信息学预测分析发现每个细菌核酸序列都被预测为许多miRNAs的靶标。用这些miRNAs的模拟物在体外培养厌氧具核梭杆菌和兼性厌氧大肠杆菌,发现hsa-miR-515-5p促进了厌氧具核梭杆菌的生长,而hsa-miR-1226-5p促进了大肠杆菌的生长。以上试验结果表明miRNAs能够直接影响细菌的生长且这种作用具有序列特异性。进一步研究观察到miRNAs可进入细菌,且在大肠杆菌培养过程中观察到miRNA在细菌中的动态积累。因此可以合理推测外泌体中的miRNA可以转移到肠道微生物体内,从而影响微生物的生长与代谢,同时,不同的miRNA对不同的细菌具有序列特异性,因而对于不同的种群会产生不同影响,进一步调整肠道菌群的组成。

5 展望

目前,外泌体对于微生物作用的研究还相对

较少,虽然已经有研究证明了外泌体影响肠道微生物群的组成及菌种丰度,外泌体组分包括miRNA和蛋白质等对微生物作用的相关研究也已取得一定进展,然而外泌体内富集的信息分子成分及其功能还有待进一步阐明。此外,关于外泌体作用于微生物的具体机制仍有待深入研究。外泌体对微生物作用的研究有着广阔的应用前景,相信随着研究深入,能更好地阐明外泌体对微生物作用的机制,并在临床实践领域发挥其价值。

参 考 文 献

- [1] THÉRY C, ZITVOGEL L, AMIGORENA S. Exosomes: Composition, biogenesis and function[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2002, 2(8): 569-579.
- [2] WEBER J A, BAXTER D H, ZHANG S, et al. The microma spectrum in 12 body fluids[J]. *Clinical Chemistry*, 2010, 56(11): 1733-1741.
- [3] STEWART P S, PUPPIONE D L, PATTON S. The presence of microvilli and other membrane fragments in the non-fat phase of bovine milk[J]. *Zeitschrift Fur Zellforschung Und Mikroskopische Anatomie (Vienna, Austria: 1948)*, 1972, 123(2): 161-167.
- [4] ADMYRE C, JOHANSSON S M, QAZI K R, et al. Exosomes with immune modulatory features are present in human breast milk[J]. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 2007, 179(3): 1969-1978.
- [5] HATA T, MURAKAMI K, NAKATANI H, et al. Isolation of bovine milk-derived microvesicles carrying mRNAs and micromRNAs[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2010, 396(2): 528-533.
- [6] BADDELA V S, NAYAN V, RANI P, et al. Physicochemical biomolecular insights into buffalo milk-derived nanovesicles[J]. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 2016, 178(3): 544-557.
- [7] CHEN T, XIE M Y, SUN J J, et al. Porcine milk-derived exosomes promote proliferation of intestinal epithelial cells[J]. *Scientific Reports*, 2016, 20(6): 33862.
- [8] SANTOS -COQUILLAT A, GONZÁLEZ M I, CLEMENTE-MORAGÓN A, et al. Goat milk exosomes as natural nanoparticles for detecting inflam-

- matory processes by optical imaging[J]. *Small* (Weinheim an Der Bergstrasse, Germany), 2022, 18(6): e2105421.
- [9] SEDYKH S E, PURVINISH L V, MONOGAROV A S, et al. Purified horse milk exosomes contain an unpredictable small number of major proteins [J]. *Biochimie Open*, 2017, 1(4): 61–72.
- [10] ZHONG J, XIA B, SHAN S, et al. High-quality milk exosomes as oral drug delivery system[J]. *Bio-materials*, 2021, 277: 121126.
- [11] MELNIK B C, SCHMITZ G. Milk's role as an epigenetic regulator in health and disease[J]. *Diseases* (Basel, Switzerland), 2017, 5(1): E12.
- [12] REINHARDT T A, LIPPOLIS J D, NONNECKE B J, et al. Bovine milk exosome proteome[J]. *Journal of Proteomics*, 2012, 75(5): 1486–1492.
- [13] HASSIOTOU F, BELTRAN A, CHETWYND E, et al. Breastmilk is a novel source of stem cells with multilineage differentiation potential [J]. *Stem Cells* (Dayton, Ohio), 2012, 30(10): 2164–2174.
- [14] VAN NIEL G, PORTO-CARREIRO I, SIMOES S, et al. Exosomes: A common pathway for a specialized function[J]. *Journal of Biochemistry*, 2006, 140(1): 13–21.
- [15] FUTTER C E, PEARSE A, HEWLETT L J, et al. Multivesicular endosomes containing internalized egf-egf receptor complexes mature and then fuse directly with lysosomes[J]. *The Journal of Cell Biology*, 1996, 132(6): 1011–1023.
- [16] RAPOSO G, STOOBVOGEL W. Extracellular vesicles: Exosomes, microvesicles, and friends[J]. *The Journal of Cell Biology*, 2013, 200(4): 373–383.
- [17] ZEMPLIENI J, AGUILAR-LOZANO A, SADRI M, et al. Biological activities of extracellular vesicles and their cargos from bovine and human milk in humans and implications for infants[J]. *The Journal of Nutrition*, 2017, 147(1): 3–10.
- [18] SUN J, ASWATH K, SCHROEDER S G, et al. MicroRNA expression profiles of bovine milk exosomes in response to *Staphylococcus aureus* infection [J]. *BMC Genomics*, 2015, 16(16): 806.
- [19] SAMUEL M, CHISANGA D, LIEM M, et al. Bovine milk-derived exosomes from colostrum are enriched with proteins implicated in immune response and growth[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 5933.
- [20] CHEN T, XI Q Y, SUN J J, et al. Revelation of mRNAs and proteins in porcine milk exosomes by transcriptomic and proteomic analysis[J]. *BMC Veterinary Research*, 2017, 13(1): 101.
- [21] MATHIVANAN S, SIMPSON R J. ExoCarta: A compendium of exosomal proteins and rna[J]. *Proteomics*, 2009, 9(21): 4997–5000.
- [22] PIETERS B C H, ARNTZ O J, BENNINK M B, et al. Commercial cow milk contains physically stable extracellular vesicles expressing immunoregulatory tgf- β [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0121123.
- [23] QIN W, TSUKASAKI Y, DASGUPTA S, et al. Exosomes in human breast milk promote emt [J]. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 2016, 22(17): 4517–4524.
- [24] MELNIK B C, JOHN S M, CARRERA-BASTOS P, et al. Milk: A postnatal imprinting system stabilizing foxp3 expression and regulatory T cell differentiation[J]. *Clinical and Translational Allergy*, 2016, (6): 18.
- [25] OLIVEIRA M C, ARNTZ O J, BLANEY DAVIDSON E N, et al. Milk extracellular vesicles accelerate osteoblastogenesis but impair bone matrix formation[J]. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2016, 30: 74–84.
- [26] MORTON R K. The lipoprotein particles in cow's milk[J]. *The Biochemical Journal*, 1954, 57(2): 231–237.
- [27] LEE R C, FEINBAUM R L, AMBROS V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*[J]. *Cell*, 1993, 75(5): 843–854.
- [28] ZHOU Q, LI M, WANG X, et al. Immune-related microRNAs are abundant in breast milk exosomes[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2012, 8(1): 118–123.
- [29] LI Q J, CHAU J, EBERT P J R, et al. MiR-181a is an intrinsic modulator of T cell sensitivity and selection[J]. *Cell*, 2007, 129(1): 147–161.
- [30] VIGORITO E, PERKS K L, ABREU-GOODGER C, et al. MicroRNA-155 regulates the generation of immunoglobulin class-switched plasma cells[J]. *Immunity*, 2007, 27(6): 847–859.
- [31] GOLAN-GERSTL R, ELBAUM SHIFF Y, MOSHAYOFF V, et al. Characterization and biolog-

- ical function of milk-derived mirnas[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2017, 61(10): 1700009.
- [32] LIU X, ZHAN Z, XU L, et al. MicroRNA-148/152 impair innate response and antigen presentation of tlr-triggered dendritic cells by targeting camkii α [J]. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 2010, 185(12): 7244-7251.
- [33] ZHANG Y, WANG X, ZHONG M, et al. MicroRNA let-7a ameliorates con a-induced hepatitis by inhibiting il-6-dependent th17 cell differentiation[J]. *Journal of Clinical Immunology*, 2013, 33(3): 630-639.
- [34] TONG L, HAO H, ZHANG Z, et al. Milk-derived extracellular vesicles alleviate ulcerative colitis by regulating the gut immunity and reshaping the gut microbiota[J]. *Theranostics*, 2021, 11(17): 8570-8586.
- [35] MELNIK B C, STREMMEL W, WEISKIRCHEN R, et al. Exosome-derived micrnas of human milk and their effects on infant health and development [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(6): 851.
- [36] BENMOUSSA A, LAUGIER J, BEAUPARLANT C J, et al. Complexity of the micrna transcriptome of cow milk and milk-derived extracellular vesicles isolated via differential ultracentrifugation[J]. *Journal of Dairy Science*, 2020, 103(1): 16-29.
- [37] CHEN X, GAO C, LI H, et al. Identification and characterization of micrnas in raw milk during different periods of lactation, commercial fluid, and powdered milk products[J]. *Cell Research*, 2010, 20(10): 1128-1137.
- [38] DALLACASAGRANDE V, HAJJAR K A. Annexin a2 in inflammation and host defense[J]. *Cells*, 2020, 9(6): E1499.
- [39] DOUADI C, VAZEILLE E, CHAMBON C, et al. Anti-tnf agents restrict adherent-invasive escherichia coli replication within macrophages through modulation of chitinase 3-like 1 in patients with crohn's disease[J]. *Journal of Crohn's & Colitis*, 2022, 16(7): 1140-1150.
- [40] POLS M S, KLUMPERMAN J. Trafficking and function of the tetraspanin cd63[J]. *Experimental Cell Research*, 2009, 315(9): 1584-1592.
- [41] FERRAIUOLO R M, MANTHEY K C, STANTON M J, et al. The multifaceted roles of the tumor susceptibility gene 101 (tsg101) in normal development and disease[J]. *Cancers*, 2020, 12(2): E450.
- [42] YANG J, ZHANG Y, GAO X, et al. Plasma-derived exosomal alix as a novel biomarker for diagnosis and classification of pancreatic cancer[J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, 11: 628346.
- [43] LIAO Y, DU X, LI J, et al. Human milk exosomes and their micrnas survive digestion *in vitro* and are taken up by human intestinal cells [J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2017, 61(11): 1.
- [44] ZHANG Y, LIU Y, LIU H, et al. Exosomes: Biogenesis, biologic function and clinical potential[J]. *Cell Biosci*, 2019, 9: 19.
- [45] REINER A T, SOMOZA V. Extracellular vesicles as vehicles for the delivery of food bioactives[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2019, 67(8): 2113-2119.
- [46] 陈文彦. 牛奶来源外泌体的糖组学及糖蛋白质组学研究[D]. 无锡: 江南大学, 2021.
CHEN W Y. Comprehensive analysis of the glycome and glycoproteome of bovine milk-derived exosomes [D]. Wuxi: Jiangnan University, 2021.
- [47] SUKREET S, SILVA B V R E, ADAMEC J, et al. Galactose and sialo-galactose modifications in glycoproteins on the surface of bovine milk exosome are essential for exosome uptake in non-bovine species (or34-07-19)[J]. *Current Developments in Nutrition*, 2019, 3(Sup1): 506-509.
- [48] GU Y, LI M, WANG T, et al. Lactation-related micrna expression profiles of porcine breast milk exosomes[J]. *PloS One*, 2012, 7(8): e43691.
- [49] MODEPALLI V, KUMAR A, HINDS L A, et al. Differential temporal expression of milk mirna during the lactation cycle of the marsupial tammar wallaby (*Macropus eugenii*) [J]. *BMC Genomics*, 2014, 15(1): 1012.
- [50] LIU S R, CUNHA A, REZENDE R, et al. The host shapes the gut microbiota via fecal MicroRNA [J]. *Cell Host Microbe*, 2016, 19(1): 32-43.
- [51] SHU J, CHIANG K, ZEMPLINI J, et al. Computational characterization of exogenous micrnas that can be transferred into human circulation[J]. *PloS One*, 2015, 10(11): e0140587.
- [52] BAIER S R, NGUYEN C, XIE F, et al. MicroRNAs are absorbed in biologically meaningful amounts

- from nutritionally relevant doses of cow milk and affect gene expression in peripheral blood mononuclear cells, hek-293 kidney cell cultures, and mouse livers[J]. *The Journal of Nutrition*, 2014, 144(10): 1495–1500.
- [53] BENMOUSSA A, PROVOST P. Milk micromas in health and disease [J]. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2019, 18(3): 703–722.
- [54] MELNIK B C, SCHMITZ G. Exosomes of pasteurized milk: Potential pathogens of western diseases[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2019, 17(1): 3.
- [55] MELNIK B C, JOHN S M, SCHMITZ G. Milk: An exosomal micromas transmitter promoting thymic regulatory T cell maturation preventing the development of atopy? [J]. *Journal of Translational Medicine*, 2014, 12: 43.
- [56] ÑAHUI PALOMINO R A, VANPOUILLE C, COSTANTINI P E, et al. Microbiota–host communications: Bacterial extracellular vesicles as a common language[J]. *PLoS Pathogens*, 2021, 17(5): e1009508.
- [57] HENRICK B M, YAO X D, NASSER L, et al. Breastfeeding behaviors and the innate immune system of human milk: Working together to protect infants against inflammation, hiv-1, and other infections[J]. *Frontiers in Immunology*, 2017, 8: 1631.
- [58] BHATNAGAR S, SHINAGAWA K, CASTELLINO F J, et al. Exosomes released from macrophages infected with intracellular pathogens stimulate a proinflammatory response *in vitro* and *in vivo*[J]. *Blood*, 2007, 110(9): 3234–3244.
- [59] SINGH P P, SMITH V L, KARAKOUSIS P C, et al. Exosomes isolated from mycobacteria-infected mice or cultured macrophages can recruit and activate immune cells *in vitro* and *in vivo*[J]. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 2012, 189(2): 777–785.
- [60] ATHMAN J J, WANG Y, MCDONALD D J, et al. Bacterial membrane vesicles mediate the release of mycobacterium tuberculosis lipoglycans and lipoproteins from infected macrophages[J]. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 2015, 195(3): 1044–1053.
- [61] CHENG Y, SCHOREY J S. Extracellular vesicles deliver mycobacterium rna to promote host immunity and bacterial killing[J]. *EMBO Reports*, 2019, 20(3): e46613.
- [62] VAN BERGENHENEGOUWEN J, KRANEVELD A D, RUTTEN L, et al. Extracellular vesicles modulate host–microbe responses by altering thr2 activity and phagocytosis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e89121.
- [63] HIEMSTRA T F, CHARLES P D, GRACIA T, et al. Human urinary exosomes as innate immune effectors[J]. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 2014, 25(9): 2017–2027.
- [64] YU S, ZHAO Z, XU X, et al. Characterization of three different types of extracellular vesicles and their impact on bacterial growth[J]. *Food Chemistry*, 2019, 272: 372–378.
- [65] LIU S, DA CUNHA A P, REZENDE R M, et al. The host shapes the gut microbiota via fecal micromas[J]. *Cell Host & Microbe*, 2016, 19(1): 32–43.
- [66] XU J, ZHANG J, LIU D, et al. Increased glucose utilization and cell growth of corynebacterium glutamicum by modifying the glucose-specific phosphotransferase system (ptsglc) genes[J]. *Canadian Journal of Microbiology*, 2016, 62(12): 983–992.
- [67] CONRAD T M, FRAZIER M, JOYCE A R, et al. RNA polymerase mutants found through adaptive evolution reprogram *Escherichia coli* for optimal growth in minimal media[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, 107(47): 20500–20505.
- [68] LEI C, TENG Y, HE L, et al. Lemon exosome-like nanoparticles enhance stress survival of gut bacteria by rna p-mediated specific trna decay[J]. *iScience*, 2021, 24(6): 102511.
- [69] 周子寒, 刘琦琦, 郝海宁, 等. 牛乳外泌体对动物双歧杆菌 F1-3-2 生长及益生特性的影响[J]. *食品与发酵工业*, 2022(2): 1–10.
- ZHOU Z H, LIU Q Q, HAO H N, et al. The effect of bovine milk exosomes on the growth and probiotic properties of *Bifidobacterium animalis* F1-3-2[J]. *Food and Fermentation Industries*, 2022(2): 1–10.
- [70] KOTLA N G, RANA S, SIVARAMAN G, et al. Bioresponsive drug delivery systems in intestinal inflammation: State-of-the-art and future perspectives [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2019, 146: 248–266.
- [71] TENG Y, REN Y, SAYED M, et al. Plant-derived exosomal micromas shape the gut microbiota[J]. *Cell*

- Host & Microbe, 2018, 24(5): 637–652.
- [72] ZHOU F, PAZ H A, SADRI M, et al. Dietary bovine milk exosomes elicit changes in bacterial communities in c57bl/6 mice[J]. American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology, 2019, 317(5): G618–G624.
- [73] SWIDSINSKI A, LADHOFF A, PERNTHALER A, et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterology, 2002, 122(1): 44–54.
- [74] BENMOUSSA A, DIALLO I, SALEM M, et al. Concentrates of two subsets of extracellular vesicles from cow's milk modulate symptoms and inflammation in experimental colitis [J]. Scientific Reports, 2019, 9(1): 14661.
- [75] TONG L, HAO H, ZHANG X, et al. Oral administration of bovine milk-derived extracellular vesicles alters the gut microbiota and enhances intestinal immunity in mice[J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2020, 64(8): e1901251.
- [76] YANG L, WANG T, ZHANG X, et al. Exosomes derived from human placental mesenchymal stem cells ameliorate myocardial infarction via anti-inflammation and restoring gut dysbiosis[J]. BMC Cardiovascular Disorders, 2022, 22(1): 61.
- [77] YUN B, MABURUTSE B E, KANG M, et al. Short communication: Dietary bovine milk-derived exosomes improve bone health in an osteoporosis-induced mouse model [J]. Journal of Dairy Science, 2020, 103(9): 7752–7760.

Effects of Milk-derived Exosomes on Microorganisms

Zhao Zihan, Tan Chumin, Wu Xiyang, Xie Qiuling*
(Jinan University, Guangzhou 510632)

Abstract Exosomes are nanoscale (40–160 nm in diameter) extracellular vesicles that play a role in cell signal transduction, immune response and antigen presentation. They can be isolated from various body fluids, including serum, saliva, urine, cerebrospinal fluid and emulsion, etc. Milk-derived exosomes are endogenous delivery vehicles which contain a variety of functional molecules such as proteins and miRNA, many of which are related to human immune function. Milk-derived exosomes can be absorbed by human intestine and exert healthy effects through ingestion of milk. This article summarizes domestic and foreign reports on the relationship between milk-derived exosomes and microorganisms, as well as the research results of our team. In this article, the biogenesis process and main components of exosomes, the relationship between exosomes and pathogenic microbial infection, and the effects of milk-derived exosomes on intestinal microorganisms were expounded. It provides a reference for studying the nutritional and health effects of milk-derived exosomes on human body.

Keywords exosomes; microorganisms; gut microbiota; bovine milk; human breast milk