



• 特约综述 •

外泌体与疱疹病毒感染介导疼痛发生的研究进展 *

李陈广^{1,2} 高翔宇² 白雨婷^{1,2} 许晨亮^{1,2} 樊碧发³ 肖礼祖^{1,2 Δ}

(¹ 深圳市南山区人民医院疼痛科, 深圳 518052, ² 深圳大学医学部, 深圳 518060; ³ 中日友好医院疼痛科, 北京 100029)

摘要 外泌体是一类由多种细胞分泌的磷脂双分子层包裹的囊状结构, 内含多种蛋白质、脂类和核酸等。外泌体不仅参与正常的免疫调节和细胞间的信息传递, 还参与各种疾病的发生和发展。单纯疱疹病毒和水痘-带状疱疹病毒属于人类 α 疱疹病毒, 感染后可引发皮肤病变和神经病理性疼痛等症状。本文将重点综述外泌体在疱疹病毒感染过程及其相关疾病中的作用, 特别是在病毒感染和带状疱疹后神经痛方面的机制研究。疱疹病毒感染中的外泌体有望成为疱疹性相关疾病预防、诊断和治疗的新策略。

关键词 外泌体; 疱疹病毒; 单纯疱疹病毒; 水痘-带状疱疹病毒; 疼痛

Research progress of exosomes and herpes virus infection-mediated pain *

LI Chen-guang^{1,2}, GAO Xiang-yu², BAI Yu-ting^{1,2}, XU Chen-liang^{1,2}, FAN Bi-fa³, XIAO Li-zu^{1,2 Δ}

(¹ Department of Pain Medicine, Shenzhen Nanshan People's Hospital, Shenzhen 518052, China; ² School of Medicine, Shenzhen University, Shenzhen 518060, China; ³ Department of Pain Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

Abstract Exosomes are sac-like structures encapsulated by a lipid bilayer secreted by various cell types, containing diverse proteins, lipids, DNA and nucleic acid. Exosomes are not only involved in normal physiological processes, immune regulation and intercellular information transmission, but also involved in the occurrence and development of various diseases. Herpes simplex virus and varicella-zoster virus, members of the human α herpes viruses, are known to cause skin lesions and neuropathic pain after infection. This review focuses on the role of exosomes in the process of herpes virus infection and related diseases, in particular in the mechanism of viral infection and neuropathic pain after herpes zoster. Exosomes in herpesvirus infection may become a new strategy for preventing, diagnosing, and treating herpes-related diseases.

Keywords exosomes; herpesvirus; herpes simplex virus; varicella-zoster virus; pain

外泌体 (exosome) 是一类源于内体的细胞外囊泡, 机体几乎所有类型的细胞均能产生外泌体^[1]。外泌体携带多种生物分子, 如核酸 DNA 和 RNA (miRNA、circRNA、mRNA、tRNA)、蛋白质和脂类等重要生物信息, 在介导细胞通信、免疫调节、组织修复和疾病发病机制中发挥着重要作用^[2]。单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV) 和水痘-带状疱疹病毒 (varicella-zoster virus, VZV) 是常见的人类 α 疱疹病毒, 具有广泛的宿主范围, 并具有独特的潜伏-再活化感染机制。随着人们对外泌体功能的深

入认识, 开始研究外泌体在 HSV 和 VZV 感染过程中的释放和作用机制。细胞在感染后释放外泌体, 其中包含病毒和细胞成分, 这些外泌体有可能通过血液循环被神经细胞摄取, 从而引发神经炎症和疼痛反应^[3]。此外, 外泌体还可能通过与靶细胞表面的受体结合, 引发一系列的生物化学反应, 从而影响病毒的复制过程。除了神经病理性疼痛机制外, 外泌体可能携带病毒颗粒或病毒相关的 mRNA 和 miRNA, 还有助于病毒的传播和复制^[4]。其次, 外泌体可影响宿主的免疫反应 (如产生炎症等), 从

* 基金项目: 国家重点研发计划子课题 (2022YFC3602202); 国家自然科学基金青年基金项目 (82404670); 深圳南山区科技重大优秀青年项目 (NSZD2024035)

Δ 通信作者 肖礼祖 nsyyjoe@live.cn

而影响疾病的进展和严重程度。本文将围绕外泌体在疱疹病毒感染中的作用介导疼痛发生的相关研究进展进行综述。

一、外泌体的概述

1. 外泌体的定义

在 1981 年，Trams 等^[5]首次发现在细胞培养过程中释放出各种具有膜结构和胞外酶活性的小囊泡。1987 年，Johnstone 将这些小囊泡分离并正式命名为“外泌体”。外泌体是一种细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs)，直径 30~150 nm，具有典型的含磷脂双分子层结构，呈双凹圆盘状或杯口状^[6]。在神经元和神经胶质细胞、树突状细胞、巨噬细胞、上皮细胞、间充质干细胞和肿瘤细胞中都存在外泌体，甚至可在多种生物体液（如尿液、血液、脑脊液、唾液和乳液）中广泛检测

到外泌体^[7]。

2. 外泌体的合成和分子组成

外泌体的形成是一个复杂有序的过程，在细胞内，细胞膜向内凹陷形成初期内体 (early endosomes)，这标志着外泌体的合成起始；初期内体逐步成熟，在细胞内转变为晚期内体 (late endosomes)。在整个过程中，内体内部的蛋白质和脂质成分会发生变化，为外泌体的形成提供必要的物质基础；晚期内体进一步向内凹陷，形成多个小囊泡，这些小囊泡聚集形成多囊小泡 (multivesicular bodies, MVBs)。刺激剂诱导后，多囊体与细胞膜融合，融合后向细胞外释放小囊泡，这些小囊泡即外泌体^[8]。外泌体的生物合成和分子成分见图 1 所示。外泌体可以通过 CD9、CD63、CD81、Alix、ARF6、TSG101 和热休克蛋白 (heat shock proteins, HSP) 等特定标志物

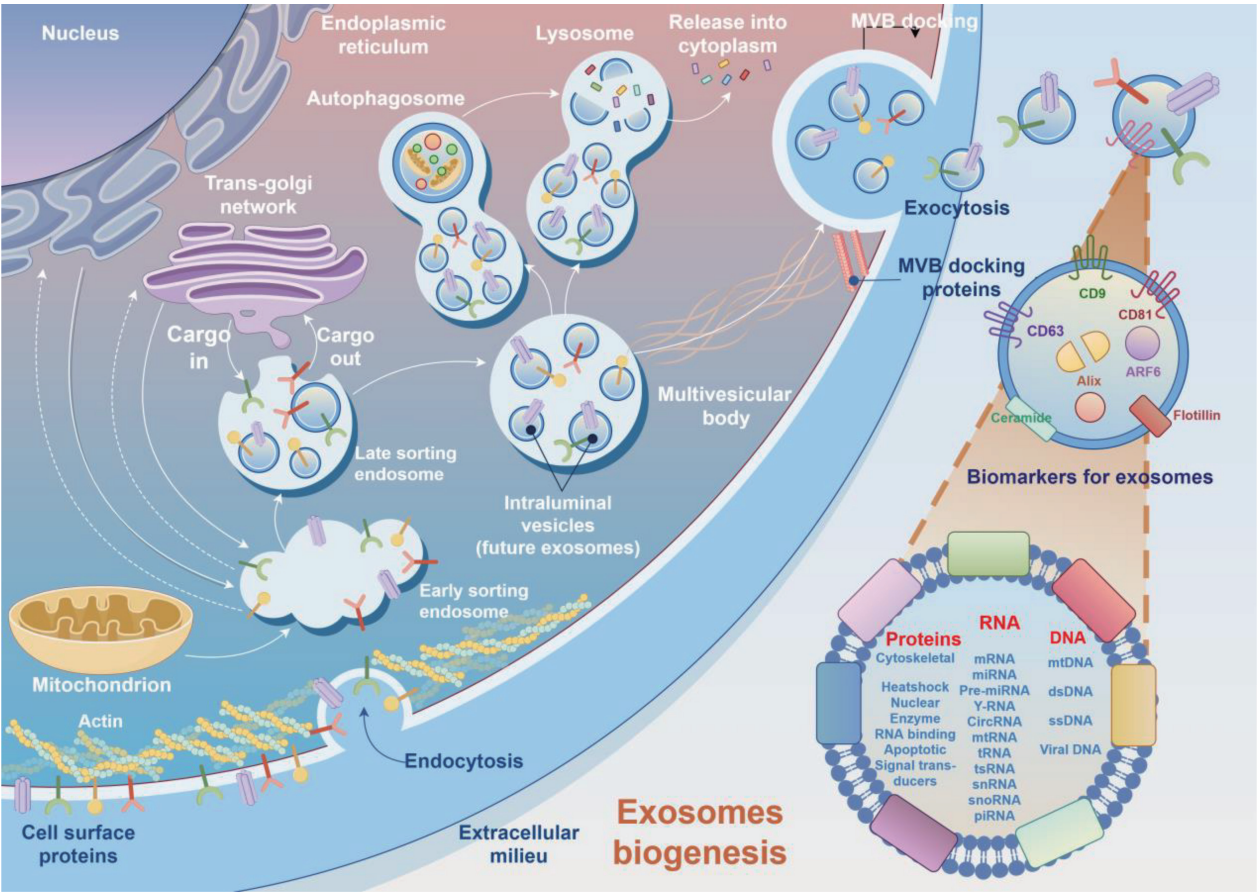


图 1 外泌体的生物合成
在细胞外诱导剂刺激后，细胞膜通过内吞作用启动外泌体的形成。初期内体的融合导致多囊小泡的产生。成熟的 MVBs 被导向胞膜，随后分泌到细胞外。外泌体由质膜衍生的磷脂双分子层组成，包含多种蛋白质、DNA 和微小 RNA (miRNAs)。被释放到细胞外环境中，并被邻近细胞捕获和识别。（图为 Figdraw.com 在线制作，ID: ARART78f88）
MVB: 多囊小泡；CD63: 白细胞分化抗原 63；CD9: 白细胞分化抗原 9；CD81: 白细胞分化抗原 81；Alix: ALG-2 相互作用蛋白 X；ARF6: ADP 核糖基化因子 6 抗体；Ceramide: 神经酰胺；Flotillin: 浮舰蛋白



来进行分类和分析鉴定。已有研究表明,外泌体内含有大量信号分子,包括核酸(miRNA、circRNA、mRNA、tRNA)、蛋白质和胆固醇等脂质,使其成为信息传递的关键媒介^[9]。

3. 外泌体在病毒感染中的功能

外泌体作为细胞间交流及信息传递的重要途径,构建了新型细胞信息传递系统。Valadi 及其团队^[10]首次揭示了外泌体能携带 mRNA 和 miRNA 等遗传物质并运送到邻近细胞,从而发挥在细胞间进行信息传递的作用,参与各种生物学功能,例如调节血管生成、细胞增殖、肿瘤细胞的侵袭、基因调控以及炎症和免疫反应等。而 Pegtel 等^[11]对人类疱疹病毒(epstein-barr, EB)病毒感染的外泌体研究发现,外泌体不仅可以携带内源性即宿主的 miRNA,也可以携带 EB 病毒编码的 miRNA,被宿主细胞释放并转运至非感染的受体细胞内,对特异性靶 mRNA 进行抑制或降解。

病毒可以通过诱导受感染的细胞释放外泌体,增加靶细胞的易感性来促进感染,或者使靶细胞作为诱饵吸收抗病毒抗体,从而降低抗病毒的免疫。相反,携带病毒蛋白的外泌体通过向树突状细胞等抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC)提供病毒抗原,有助于启动特异性免疫反应。目前,病毒感染与外泌体之间存在双重作用:①外泌体促进病毒感染:从 HIV-1 感染的 T 细胞培养上清和病人血清中分离的外泌体中发现了 TAR RNA,外泌体靶向的细胞中,完整 TAR RNA 经处理生成 miRNA。使编码 Bcl-2 相互作用蛋白的 mRNA 沉默,下调凋亡传导信号,增加对细胞凋亡的抵抗性使得细胞能够长时间产生病毒,因此有利于 HIV 的感染^[12]。EBV 感染的 B 细胞释放含有 EBV miRNA 的外泌体,miRNA 能够抑制 EBV 靶基因 CXCL11 的表达,从而抑制抗病毒的活性。另外,EBV miRNA 能从受感染的 B 细胞转运到未受感染的 T 细胞,最终可以促进 EBV 在人体内的持续感染^[11]。②外泌体抑制病毒的感染:外泌体携带的病毒外壳蛋白及核酸等病原相关分子模式,会被免疫细胞(如巨噬细胞)上的模式识别受体识别,进而激活固有免疫反应,抑制病毒复制。含有病毒 RNA 的外泌体可激活 TLR8 和 NF- κ B 的信号分子,诱导促炎细胞因子(如 IL-6 和 TNF- α)和趋化因子的产生,进一步控制病毒的感染^[13];此外,抗病毒的细胞分泌的外泌体由于含有宿主相关的 miRNA,也可以使其他受体细胞产生抵抗病毒的效应。由病毒感染产生的外泌体根据其携带的不同种类的免疫物质可以对免疫反

应产生相应的刺激或抑制作用,所以外泌体在调节机体抗病毒感染中起着双重作用。

二、疱疹病毒的概述

疱疹病毒(herpesvirus)是一类双链 DNA 病毒,主要侵害皮肤、黏膜以及神经组织等^[14]。 α -疱疹病毒中的人类疱疹病毒为单纯疱疹病毒和水痘-带状疱疹病毒,这类病毒具有独特的潜伏-再活化感染机制,这意味着它们可以在宿主细胞内长期潜伏,并在特定条件下(如免疫力低下),重新被激活导致疾病的复发^[15]。

1. 单纯疱疹病毒

HSV 是一种双链 DNA 病毒,外形呈二十面体对称球形,直径为 150~200 nm^[16]。基于抗原性差异,HSV 分为 HSV-1 和 HSV-2 两个血清型。核酸序列同源性达 50%,含有型间共同和型特异性抗原^[17]。HSV 具有高度嗜神经性,在儿童时期感染常见,初次感染部位是黏膜上皮细胞,病毒在细胞内复制,可导致多种疾病,如龈口炎、脑炎、角膜结膜炎和生殖系统感染等。随后病毒沿着神经轴突到达三叉神经节(trigeminal ganglia, TG)或进入感觉神经元的神经末梢。病毒虽在 TG 内进行短暂复制,但大部分最终会进入潜伏状态。在潜伏期间,病毒 DNA 复制会受到明显抑制,其蛋白的表达水平也极低,有助于病毒逃避宿主的免疫监视。HSV 病毒具有独特的潜伏-再活化感染机制,这意味着它们可以在宿主细胞内长期潜伏,并在特定条件下(如免疫力低下),重新被激活导致疾病的复发。单纯疱疹是由 HSV 引起的皮肤病,临床上主要表现为皮肤黏膜上的簇泡和剧烈疼痛症状。其中,HSV-1 型主要导致口唇和鼻腔区域的疱疹,而 HSV-2 型则主要引发生殖器区域的疱疹^[16]。

2. 水痘-带状疱疹病毒

VZV 是一种直径为 80~120 nm 双链 DNA 病毒,人类是它唯一的自然宿主,主要存在于病人的呼吸道、血液以及疱疹液中^[18]。流行病学表明,VZV 感染始于在上呼吸道黏膜上皮细胞的复制,初次感染引起水痘,病程一般较轻,但也可能并发间质性肺炎和脑炎。初次感染后,VZV 可潜伏于神经节(脊髓后根或颅神经节),当免疫力低下时,病毒重新激活,从而引发带状疱疹^[19]。带状疱疹后神经痛(postherpetic neuralgia, PHN),是指带状疱疹愈合后持续 1 个月及以上的疼痛,是带状疱疹最常见的并发症。带状疱疹病人的 PHN 发病率为 10%~25%,约 20% 的 PHN 病人疼痛持续时间超过半年^[20,21]。

3. 疱疹病毒的感染机制

疱疹病毒通过识别宿主细胞表面的特异性受体，以静电吸附等方式附着于宿主细胞表面。病毒通过胞饮作用进入细胞，并在溶酶体的作用下脱壳，释放出病毒的 DNA 基因组。疱疹病毒的 DNA 基因组进入宿主细胞后，利用宿主细胞的代谢酶和底物，进行病毒基因组的复制和表达。疱疹病毒的结构蛋白在宿主细胞的核膜或内质网中组装成完整的病毒颗粒。在病毒组装阶段，病毒亦可利用宿主细胞的分泌途径将病毒颗粒释放至细胞外，进一步感染其他细胞。疱疹病毒具有多种免疫逃逸机制，包括病毒基因表达的干扰素拮抗蛋白、抑制宿主的免疫应答反应和长期处于潜伏感染状态等。这些机制使疱疹病毒能够在宿主体内长期存在并反复发作^[22]。疱疹病毒在感染宿主后，可以进入潜伏状态，并在特定条件（疲劳、上呼吸道感染、月经期或免疫力下降等）刺激下重新激活，导致疾病的复发。在潜伏期内，病毒基因组 DNA 以非复制状态或非活动状态存在于宿主细胞染色体内。潜伏的病毒在受到刺激

后可能被激活，重新进入复制循环，导致疾病发生^[23]。

三、外泌体参与疱疹病毒感染的过程

病毒需要依赖宿主细胞的生物合成系统再复制和组装，并释放新的子代病毒，而这一过程与外泌体的产生及分泌途径有共通的部分。疱疹病毒可以诱导宿主细胞分泌富含病毒受体的外泌体，从而增加病毒的感染能力^[24]。此外，外泌体还可以通过转运抗病毒蛋白，抑制疱疹病毒的复制^[25]。这表明，外泌体在疱疹病毒感染过程中具有双重作用，疱疹病毒在感染的不同阶段都与外泌体相互作用有关（见图 2）。

1. 外泌体促进疱疹病毒的感染

病毒感染的细胞释放的外泌体与正常细胞的外泌体相比，含有大量病毒特有成分，包括病毒蛋白和遗传物质。Heilingloh 等^[4]研究发现 HSV-1 感染的细胞释放的外泌体内含多种病毒颗粒，其中最主要的病毒成分是 L 颗粒，L 颗粒自身不具备感染性，但可以通过下调抗原递呈细胞膜表面 CD83 的表达，从而促进 HSV-1 感染。Zhou 等^[26]研究发现 HSV-1

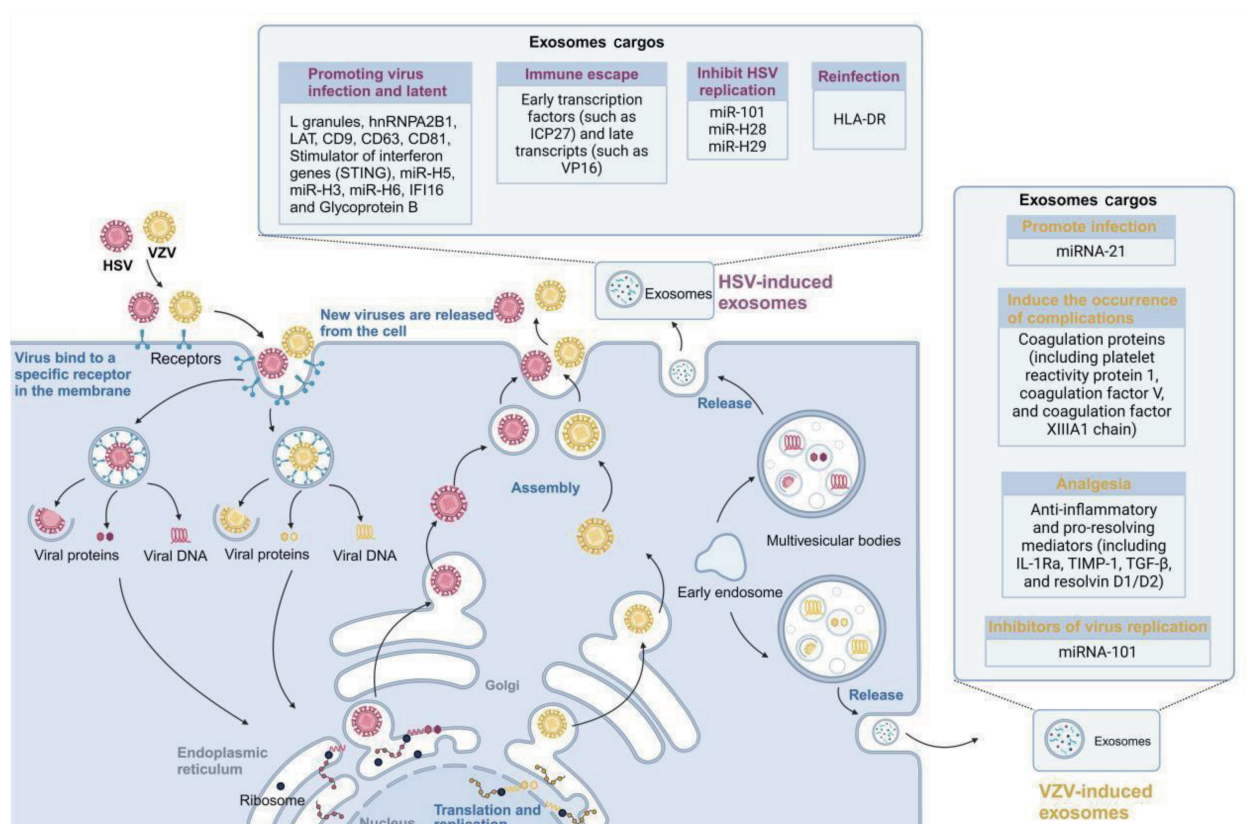


图 2 疱疹病毒复制与外泌体的产生

外泌体具有促进病毒感染和潜伏、免疫逃逸、抑制病毒复制或者再感染等作用。（图为 BioRender.com 在线制作，ID: o49z233）

Early endosome: 早期内体; LAT: T-细胞激活连接蛋白; IFI16: 干扰素诱导蛋白 16; HLA-DR: 人类白细胞抗原 DR; IL-1Ra: 白细胞介素 1 受体; TIMP-1: 基质金属蛋白酶抑制剂-1; TGF-β: 转化生长因子-β



感染的细胞中, hnRNPA2B1 蛋白从细胞核转移到细胞质中, hnRNPA2B1 蛋白可将带有特定序列的 RNA 募集到外泌体中。hnRNPA2B1 在 HSV-1 感染细胞的外泌体和 HSV-1 病毒的转移中起关键作用。如神经元中存在的 hnRNPA2B1 可以将 RNA 募集到外泌体中, 随后转运至轴突, 从而有利于 HSV 的感染。因此, 单纯疱疹病毒利用外泌体作为“运输工具”, 将自身物质封装其中, 避免宿主免疫攻击, 加速在细胞间扩散感染。

2. 外泌体抑制疱疹病毒的传播和逃避免疫反应

Kalamvoki 等^[27]研究发现在 HSV-1 感染期间, 外泌体从已感染的细胞传递到未感染的细胞, 从而扩大病毒的感染。外泌体内的“货物”由病毒因子、宿主转录本 (mRNA、miRNA 和非编码 RNA) 和蛋白质组成, 包括 3 种跨膜蛋白: CD9、CD63 和 CD81, 它们通常存在于外泌体的膜上, 还包括固有免疫成分, 例如干扰素基因刺激因子 STING, 位于细胞质并作为 DNA 感受器, 扮演着防止病毒复制和传播等抗病毒功能的角色^[28]。研究发现 HSV 感染细胞释放的携带 STING 的外泌体可传递特定的病毒转录本, 其中一些转录本在病毒潜伏阶段具有重要功能, 在潜伏感染的神经节中, 大量积累潜伏相关转录本 (latency associated transcript, LAT) 和丰富的非编码 RNA 以及病毒 microRNA。值得注意的是, miR-H3、miR-H5 和 miR-H6 的浓度在潜伏期间增加, 但在病毒重新激活后迅速下降。HSV-1 感染细胞释放的外泌体可以启动促进宿主细胞的抗病毒反应以控制病毒的传播^[28]。与此同时, 在外泌体内检测到了早期转录因子 (如 ICP27) 和晚期转录因子 (如 VP16) 等分子, 这些分子有助于病毒进入潜伏状态, 从而规避免疫系统的攻击^[29]。Bello-Morales 等^[30]通过透射电子显微镜, 首次检测到包含 HSV-1 病毒体的外泌体, 这表明 HSV-1 通过外泌体的释放来扩大感染范围, 并且外泌体可以保护疱疹病毒免受抗中和抗体的作用, 这可能是逃避免疫反应的一种潜在机制。

miRNA 是一类内源性非编码 RNA, 病毒感染导致 miRNA 表达变化, 可能通过与病毒基因组结合或调节免疫反应及细胞因子释放, 从而抑制病毒复制^[31]。Han 等^[32]研究发现, 在 HSV 感染晚期, 受感染细胞外泌体中的 miR-H28 和 miR-H29, 可以抑制病毒的复制以及传播。研究结果显示, HSV 病毒蛋白 ICP4 在早期和晚期病毒基因调控中扮演重要角色, 它能直接与细胞中 miR-101 结合, 启动 miR-101 的表达并激活其启动子^[33]。miR-101 可靶向下调 ATP5B 蛋白 (已知为促进 HSV-1 的复制所

必需) 的方式发挥作用。已证实 ATP5B 缺失可阻碍 HSV-1 DNA 包装与衣壳的成熟^[34]。miR-101 可以同时下调 GRSF1 的表达, GRSF1 能够增强 HSV-1 p40 mRNA 表达, 促进病毒复制^[33]。促进 miR-101 在 HSV-1 感染中表达, 可减弱 ATP5B 和 GRSF1 表达, 进而抑制病毒复制, 防止细胞凋亡。而外泌体递送的 miR-101 进入细胞对 VZV 的复制同样有显著的抑制作用。因此, miR-101 可作为抑制疱疹病毒复制的潜在治疗药物。

3. 外泌体在疱疹病毒潜伏感染中的作用

疱疹病毒具有潜伏的特性, 能逃避免疫监视, 同时将病毒基因组整合到宿主细胞 DNA 中, 进入潜伏感染状态^[35]。研究表明外泌体影响疱疹病毒的潜伏状态, 在 HSV-1 的潜伏阶段 LAT 可以抑制细胞内裂解靶细胞相关基因的表达, 阻止免疫反应导致的宿主细胞死亡, 使被病毒感染的细胞免于机体清除, 从而达到维持 HSV-1 潜伏感染细胞存活^[36]。受 HSV-1 感染细胞分泌的外泌体可将 LAT 传递给其他细胞, 进一步促进或维持 HSV 的潜伏感染。此外, Cariano 等^[37]发现在人类胚胎肺成纤维细胞中敲低 IFI16, 可导致 HSV-1 和 HSV-2 的复制增强。因此, IFI16 可能是单纯疱疹病毒复制周期中的一种新的抑制性蛋白, 可由外泌体分泌进而调控病毒潜伏。

4. 外泌体参与疱疹病毒再感染过程

HSV 感染细胞释放的外泌体能传递病毒膜蛋白和糖蛋白至健康细胞中, 推动潜伏病毒再活化、扩散感染和提高细胞对 HSV 的感染易感性^[38]; HSV-1 感染后, 受感染细胞释放外泌体, 携带病毒编码的 gB 糖蛋白与 HLA-DR 分子形成复合体, 影响 HLA-DR 的细胞内转运途径, 阻止其转移到细胞膜, 而通过外泌体释放到细胞外, 导致抗原递呈受到抑制, 这促使疱疹病毒重新复制并感染宿主细胞^[39]。

四、外泌体与单纯疱疹病毒介导疼痛发生

外泌体可以通过内吞作用被靶细胞吸收, 参与免疫调节、炎症反应等过程从而介导各种疼痛疾病的发生, 例如炎症性肠病、类风湿关节炎、骨关节炎和复杂性区域疼痛综合征等^[40]。疱疹病毒感染后诱发机体抗病毒天然免疫, 病毒可直接损伤神经元和胶质细胞造成神经炎症, 痛觉传导易化/抑制平衡失调, 造成突触可塑性的改变和中枢敏化, 促进 PHN 的发生。通过黏膜表面或擦伤的皮肤接触 HSV-1 病毒感染后可能出现急性症状, 但大多数人无症状。HSV-1 进入感觉神经节并建立终身潜伏期, 激活后可能再复发, 常见表现为皮肤黏膜部位水疱 (如口唇边缘的水疱性病变), 通常伴有前驱



烧灼感、疼痛或瘙痒。HSV-1 感染引起的单纯疱疹病毒性角膜炎是一种严重的世界性致盲性眼病。特点是反复性发作，眼部疼痛，可导致视力下降甚至失明。Huang 等^[41]通过研究 59 名感染病人的泪液，结果表明泪液中的外泌体是复发性单纯疱疹病毒性角膜炎中 HSV-1 的潜伏位点，并且可能参与 HSV-1 的传播。此外，还验证了 HSV-1 基因可以通过外泌体途径在细胞间转移。HSV-1 也可通过胶质细胞激活导致中枢性自发性疼痛。抗病毒药物治疗可以减轻症状，但不能根除病毒。据袁红斌及其团队^[42]研究发现，潜伏感染的单纯疱疹病毒 HSV-1 通过上调蛋白精氨酸甲基转移酶 6 (protein arginine methyltransferase 6, Prmt6) 蛋白表达并抑制 cGAS-STING 信号通路来逃避宿主的抗病毒免疫，进而导致疱疹复发的新机制。此外，还发现 Prmt6 敲除能够增强小鼠脊髓背角小胶质细胞的抗病毒天然免疫从而缓解神经损伤和神经炎症，进而缓解神经痛。

外泌体中 miR-21 可作为神经病理性疼痛的治疗靶点^[43]，miR-21 在各种神经损伤后表达上调。miR-21 在体外可以结合 TLR8，激活胞内 ERK 信号通路，增加炎症因子的表达，从而介导神经病理性疼痛的产生^[44]，而鞘内给予 miR-21 抑制剂 (miR-21 antagonistic) 可以抑制神经病理性疼痛^[45]。在 HSV-1 感染的脑脊液中分离的外泌体 miR-21 引发神经炎症，可作为神经炎症的生物标志物^[46]。另一方面，miR-21 在体外可促进背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 的轴突生长，并抑制培养的 DRG 神经元的凋亡，表明 miR-21 有助于神经损伤的功能恢复^[47]。因此，miR-21 在神经病理性疼痛的产生和神经修复损伤过程中表现出双向调节作用，具体机制还有待进一步的研究。

五、外泌体与 PHN

VZV 通过外泌体可以介导带状疱疹的发生发展，袁峰等^[48]研究发现 miR-21 水平变化可能与带状疱疹发生有关，在 PHN 时期，机体反馈上调 miR-21 的含量以对抗神经损伤。富含 miR-21 的神经元外泌体可通过靶向 Rab11a 抑制神经元自噬的活性，促进 miR-21 生成可减轻自噬介导的神经损伤。因此，外泌体中 miR-21 能作为 PHN 的治疗靶点。Buchheit 等^[49]研究发现，条件血清中的外泌体对神经病理性疼痛表现出镇痛作用，血清中的外泌体含有较高水平的抗炎和促炎症消退介质，包括 IL-1Ra、TIMP-1、TGF- β 和消退素 D1/D2。尽管带状疱疹的最典型症状是疼痛性皮疹，但由于外泌体携带致病物质，可以在远离实际感染部位引起血栓

形成和炎症，甚至导致病人卒中。Bubak 等^[50]对 13 名带状疱疹病人和 10 名健康志愿者的血液进行外泌体的提取并进行组分分析，揭示了带状疱疹病人外泌体中与血小板激活、信号转导及聚集紧密相关的特定蛋白质显著增多，如血小板反应蛋白 1、凝血因子 V、凝血因子 XIII A1 链等。值得注意的是，带状疱疹病人外泌体中也存在心血管系统疾病相关的蛋白升高现象，特别是钙调蛋白 1 和运甲状腺素蛋白的增加。另外，本实验团队目前收集并分离了不同时期的带状疱疹病人的血清的外泌体，并进行蛋白质组的测序，对差异蛋白功能的富集分析中发现与正常健康人的外泌体相比，不同时期带状疱疹病人的外泌体的中性粒细胞胞外陷阱 (neutrophil extracellular traps, NETs) 的形成水平明显增加 (数据尚未发表)。尽管带状疱疹是 VZV 病毒引起，但是却发现了 NETs 这种抗菌机制的形成^[51]，这可能是 PHN 发病机制的重要新发现。然而，目前关于 PHN 病人外泌体的研究仍处于初级阶段，未来需要更多的研究来深入了解其作用机制和特征。

六、小结与展望

外泌体不仅能携带病毒相关蛋白，促进疱疹病毒的感染及增加病毒的易感性，协助疱疹病毒逃逸免疫监视及潜伏，还能携带病毒抗原以触发免疫应答，导致炎症反应和神经元损伤，引发疼痛。与之相反，外泌体含有的抗炎因子和 miRNA 能够起到缓解神经病理性疼痛的作用，而且可以激活邻近的免疫细胞或者抗原提呈细胞进一步激活免疫反应，发挥抗病毒的作用。因此，外泌体在病毒感染中扮演着双重作用的角色。它们既可以促进病毒的感染和传播，也可以作为宿主抵抗病毒感染的一种手段，这种双重作用使得外泌体成为一个引人注目的领域。外泌体作为细胞间通讯的关键媒介，其在 HSV 和 VZV 感染以及相关疾病中的重要性已经逐渐被揭示。

miRNA 属于一类非编码 RNA，拥有调控各种生物功能的潜力，包括细胞分化、凋亡及病毒感染。但 miRNA 本身并不稳定，在作为基因药物时需要递送系统，而外泌体具有的优良性质，如稳定性、生物屏障的通透性、低毒性和低免疫原性等，可被视为携带 miRNA 的优质载体，有望成为治疗疱疹病毒感染及相关疾病的有效工具。外泌体在细胞间通讯、免疫调节和疾病发生发展等多个生理和病理过程中发挥作用，涉及复杂的分子机制和信号通路。当前对外泌体的功能认识尚不全面，许多作用机制仍有待阐明；尽管外泌体在诊断和治疗方面展现出巨大的潜力，但目前对外泌体的研究大多停留在基

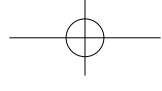
础实验阶段, 尚未大规模开展临床试验。外泌体的分离、鉴定和纯化方法仍需优化, 如何提升产能以达到临床应用的规模也是亟待解决的问题。另一方面, 要确定外泌体中的具体或特异的分子与单纯疱疹或带状疱疹之间的相关性, 需要进行大量的临床样本的收集与数据检测, 才有可能筛选出特异性生物标志物。这主要是因为外泌体的内含物具有多样性和复杂性, 病人所患不同的基础疾病也可能导致外泌体内含物的不同变化。

综上所述, 外泌体在 HSV 感染及其在 PHN 的研究中确实面临着多方面的难点和挑战。未来需要更多的临床试验验证和标准化方法针对这些不足进行深入的研究和探索, 从而推动外泌体的临床应用。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] EL Andaloussi S, Mäger I, Breakefield XO, *et al.* Extracellular vesicles: biology and emerging therapeutic opportunities[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(5): 347-357.
- [2] Matarredona ER, Pastor AM. Extracellular vesicle-mediated communication between the glioblastoma and its microenvironment[J]. *Cells*, 2019, 9(1):96.
- [3] Ramanathan S, Ajit SK. MicroRNA-based biomarkers in pain[J]. *Adv Pharmacol*, 2016, 75:35-62.
- [4] Heilingloh CS, Kummer M, Muhl-Zurbes P, *et al.* L particles transmit viral proteins from herpes simplex virus 1-infected mature dendritic cells to uninfected bystander cells, inducing CD83 downmodulation[J]. *J Virol*, 2015, 89(21):11046-11055.
- [5] Trams EG, Lauter CJ, Salem N Jr, *et al.* Exfoliation of membrane ecto-enzymes in the form of microvesicles[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1981, 645(1):63-70.
- [6] Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, *et al.* Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes)[J]. *J Biol Chem*, 1987, 262(19):9412-9420.
- [7] Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends[J]. *J Cell Biol*, 2013, 200(4):373-383.
- [8] Xu R, Rai A, Chen M, *et al.* Extracellular vesicles in cancer-implications for future improvements in cancer care[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(10):617-638.
- [9] Vlassov AV, Magdaleno S, Setterquist R, *et al.* Exosomes: current knowledge of their composition, biological functions, and diagnostic and therapeutic potentials[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1820(7): 940-948.
- [10] Valadi H, Ekstrom K, Bossios A, *et al.* Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells[J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(6):654-659.
- [11] Pegtel DM, Cosmopoulos K, Thorley-Lawson DA, *et al.* Functional delivery of viral miRNAs via exosomes[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(14):6328-6333.
- [12] Narayanan A, Iordanskiy S, Das R, *et al.* Exosomes derived from HIV-1-infected cells contain trans-activation response element RNA[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(27):20014-20033.
- [13] Bernard MA, Zhao H, Yue SC, *et al.* Novel HIV-1 miRNAs stimulate TNF- α release in human macrophages via TLR8 signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e106006.
- [14] Gatherer D, Depledge DP, Hartley CA, *et al.* ICTV virus taxonomy profile: herpesviridae 2021[J]. *J Gen Virol*, 2021, 102(10):001673.
- [15] Yang S, Cao D, Jaijyan DK, *et al.* 杨少敏 (译). 水痘-带状疱疹病毒编码 circRNA 的鉴定与表征 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2024, 30(8):561-562.
- [16] Roizman B, Carmichael LE, Deinhardt F, *et al.* Herpesviridae. Definition, provisional nomenclature, and taxonomy. The Herpesvirus study group, the international committee on taxonomy of viruses[J]. *Intervirology*, 1981, 16(4):201-217.
- [17] Rekabdar E, Tunback P, Liljeqvist JA, *et al.* Variability of the glycoprotein G gene in clinical isolates of herpes simplex virus type 1[J]. *Clin Diagn Lab Immunol*, 1999, 6(6):826-831.
- [18] Gray WL, Gusick NJ, Ek-Kommonen C, *et al.* The inverted repeat regions of the simian varicella virus and varicella-zoster virus genomes have a similar genetic organization[J]. *Virus Res*, 1995, 39(2-3):181-193.
- [19] Kennedy PG, Rovnak J, Badani H, *et al.* A comparison of herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus latency and reactivation[J]. *J Gen Virol*, 2015, 96(Pt 7): 1581-1602.
- [20] 中国医师协会皮肤科医师分会带状疱疹专家共识工作组, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心. 中国带状疱疹诊疗专家共识 (2022 版) [J]. *中华皮肤科杂志*, 2022, 55(12):1033-1040.
- [21] 姬宁宁, 夏明. 带状疱疹后神经痛研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2024, 30(7):485-493.
- [22] Brown JC. Herpes simplex virus latency: the DNA repair-centered pathway[J]. *Adv Virol*, 2017, 2017: 7028194.
- [23] 罗卓, 颜畅, 李怡芳, 等. I 型单纯疱疹病毒潜伏感染及其应激复发 [J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(9): 1185-1190.
- [24] Romanelli MG, Diani E, Bergamo E, *et al.* Highlights on distinctive structural and functional properties of HTLV Tax proteins[J]. *Front Microbiol*, 2013, 4:271.



- [25] 滕亚为. 外泌体递送 miR-101 抑制 II 型单纯疱疹病毒和水痘-带状疱疹病毒复制 [D]. 吉林: 吉林大学, 2020.
- [26] Zhou X, Wang L, Zou W, *et al.* hnRNPA2B1 associated with recruitment of RNA into exosomes plays a key role in herpes simplex virus 1 release from infected cells[J]. *J Virol*, 2020, 94(13):e00367-00020.
- [27] Kalamvoki M, Deschamps T. Extracellular vesicles during Herpes Simplex Virus type 1 infection: an inquire[J]. *Virol J*, 2016, 13:63.
- [28] Parker ZM, Murphy AA, Leib DA. Role of the DNA sensor STING in protection from lethal infection following corneal and intracerebral challenge with herpes simplex virus 1[J]. *J Virol*, 2015, 89(21):11080-11091.
- [29] Kalamvoki M, Du T, Roizman B. Cells infected with herpes simplex virus 1 export to uninfected cells exosomes containing STING, viral mRNAs, and microRNAs[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(46):E4991-E4996.
- [30] Bello-Morales R, Praena B, de la Nuez C, *et al.* Role of microvesicles in the spread of herpes simplex virus 1 in oligodendrocytic cells[J]. *J Virol*, 2018, 92(10):e00088-18.
- [31] Choi EJ, Kim HB, Baek YH, *et al.* Differential microRNA expression following infection with a mouse-adapted, highly virulent avian H5N2 virus[J]. *BMC Microbiol*, 2014, 14:252.
- [32] Han Z, Liu X, Chen X, *et al.* miR-H28 and miR-H29 expressed late in productive infection are exported and restrict HSV-1 replication and spread in recipient cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(7):E894-E901.
- [33] Wang X, Diao C, Yang X, *et al.* ICP4-induced miR-101 attenuates HSV-1 replication[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:23205.
- [34] Zheng SQ, Li YX, Zhang Y, *et al.* MiR-101 regulates HSV-1 replication by targeting ATP5B[J]. *Antiviral Res*, 2011, 89(3):219-226.
- [35] Grinde B. Herpesviruses: latency and reactivation - viral strategies and host response[J]. *J Oral Microbiol*, 2013, 2013:5.
- [36] 张小龙, 李琦涵. 树突状细胞、CD8⁺T 细胞与单纯疱疹病毒 1 型的潜伏感染 [J]. *中国科学 (生命科学)*, 2017, 47:606-615.
- [37] Gariano GR, Dell'Oste V, Bronzini M, *et al.* The intracellular DNA sensor IFI16 gene acts as restriction factor for human cytomegalovirus replication[J]. *PLoS Pathog*, 2012, 8(1):e1002498.
- [38] Dargan DJ, Subak-Sharpe JH. The effect of herpes simplex virus type 1 L-particles on virus entry, replication, and the infectivity of naked herpesvirus DNA[J]. *Virol-ogy*, 1997, 239(2):378-388.
- [39] Temme S, Eis-Hubinger AM, McLellan AD, *et al.* The herpes simplex virus-1 encoded glycoprotein B diverts HLA-DR into the exosome pathway[J]. *J Immunol*, 2010, 184(1):236-243.
- [40] Calvo M, Dawes JM, Bennett DL. The role of the immune system in the generation of neuropathic pain[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(7):629-642.
- [41] Huang H, Liu S, Zhao X, *et al.* Role of tear exosomes in the spread of herpes simplex virus type 1 in recurrent herpes simplex keratitis[J]. *Eye (Lond)*, 2023, 37(15):3180-3185.
- [42] Kong E, Hua T, Li J, *et al.* HSV-1 reactivation results in post-herpetic neuralgia by upregulating Prmt6 and inhibiting cGAS-STING[J]. *Brain*, 2024, 147(7):2552-2565.
- [43] Simeoli R, Montague K, Jones HR, *et al.* Exosomal cargo including microRNA regulates sensory neuron to macrophage communication after nerve trauma[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1):1778.
- [44] 李思思. miR-21 激活背根神经节中 TLR8 并参与神经病理性疼痛 [D]. 南通: 南通大学, 2018.
- [45] Sakai A, Suzuki H. Nerve injury-induced upregulation of miR-21 in the primary sensory neurons contributes to neuropathic pain in rats[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 435(2):176-181.
- [46] Scheiber C, Klein HC, Schneider JM, *et al.* HSV-1 and cellular miRNAs in CSF-derived exosomes as diagnostically relevant biomarkers for neuroinflammation[J]. *Cells*, 2024, 13(14):1208.
- [47] Mullenbrock S, Shah J, Cooper GM. Global expression analysis identified a preferentially nerve growth factor-induced transcriptional program regulated by sustained mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase (ERK) and AP-1 protein activation during PC12 cell differentiation[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(52):45131-45145.
- [48] 袁峰, 张书力, 李少军, 等. 血清 miR-21、缺氧诱导因子-1 α 水平在带状疱疹患者治疗前后变化及评估后遗神经痛的分析 [J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(3):364-368.
- [49] Buchheit T, Huh Y, Breglio A, *et al.* Intrathecal administration of conditioned serum from different species resolves chemotherapy-induced neuropathic pain in mice via secretory exosomes[J]. *Brain Behav Immun*, 2023, 111:298-311.
- [50] Bubak AN, Coughlan C, Posey J, *et al.* zoster-associated prothrombotic plasma exosomes and increased stroke risk[J]. *J Infect Dis*, 2023, 227(8):993-1001.
- [51] Pan T, Lee JW. A crucial role of neutrophil extracellular traps in pulmonary infectious diseases[J]. *Chin Med J Pulm Crit Care Med*, 2024, 2(1):34-41.