

外泌体在中枢神经系统疾病中的研究进展

时玉龙, 易成腊, 刘涛, 谢杰, 何立, 周方圆

摘要 外泌体是细胞内的多囊泡体与细胞质膜融合后主动分泌到细胞外的一种生物活性小囊泡。外泌体由脂质双分层构成, 内含有脂质、蛋白质、RNA 等物质, 可通过与靶细胞受体结合, 水平转移内容物而发挥生物学作用, 是一种重要的细胞-细胞交流通讯途径, 参与组成神经系统神经元-胶质信号网络。神经系统细胞及干细胞分泌的外泌体在神经系统疾病的发生发展进程及损伤修复机制中起着重要的调控作用。研究显示外泌体不仅可作为生物学标志物, 同时具有良好的治疗潜能。本文着重阐述外泌体的一般特性、功能及其在神经系统疾病诊治中的研究进展。

关键词 外泌体; 中枢神经系统; 神经肿瘤; 退行性疾病; 脑卒中; 损伤

中图分类号 R741; R741.02 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.08.007

作者单位

华中科技大学同济医学院附属同济医院创伤外科

武汉 430030

基金项目

国家自然科学基金 (No. 81271348)

收稿日期

2017-12-10

通讯作者

易成腊

chenglayi@163.com

外泌体(exosomes)来源于细胞内溶酶体微粒内陷形成的多囊泡小体(multivesicular bodies, MVBs), 经多囊泡体外膜与细胞膜融合后由细胞主动分泌到胞外, 释放到胞外基质中, 直径30~100 nm^[1]。作为一种细胞间交流的载体, 外泌体在中枢神经系统中参与形成神经元-胶质信号网络, 在中枢神经系统疾病的发生、发展及损伤修复中起着重要的调控作用。大量研究显示, 外泌体不仅可作为生物学标志物, 同时还具有良好的治疗潜能。本文主要对外泌体的一般特性、功能及其在中枢神经系统疾病中的研究进展进行阐述。

1 外泌体的定义及研究背景

Pan 和 Johnstone 等^[2,3]于1983年在体外研究网织红细胞向成熟红细胞转化过程时, 通过超速离心从绵羊红细胞上清液中分离到一种小囊泡, 其可以被体外培养的单层细胞释放, 并保留铁传递蛋白受体和许多膜相关蛋白, 电子显微镜下为脂质双层结构, 呈圆形或凹杯状外形, 后来被命名为 exosomes, 即外泌体。早期研究认为, 外泌体的功能仅仅为转运、清除细胞内非必需蛋白及其他分子, 起“细胞垃圾袋”的作用。1996年 Raposo 等^[4]发现B淋巴细胞分泌的外泌体有呈递抗原、激活T淋巴细胞、参与免疫细胞功能调控的功能。深入研究发现, 几乎所有机体细胞都可产生外泌体, 其广泛存在于血液、尿液、唾液、脑脊液等体液中^[1,5,6]。外泌体携带的蛋白质、脂质和RNA在生理及病理生理过程中发挥重要的作用, 是细胞与细胞间遗传物质转移及信息交流的重要载体^[7,8]。近几年, 对外泌体参与中枢神经系统疾病的机制探索及外泌体协助疾病诊治的研究是科研前沿及热点。

2 外泌体的起源、结构及作用方式

外泌体是由胞内多囊泡小体与细胞质膜融合后释放到细胞外的一种膜泡。其形成过程主要历

经以下阶段: 细胞质膜内陷形成内涵体并释放进入细胞质, 多个内涵体融合形成早期内涵体(early endosome); 早期内涵体再次内陷以包裹细胞内物质形成管腔内小囊泡, 此时称为晚期内涵体(late endosome)即多囊泡小体, 该过程主要通过内涵体分选复合物(endosomal sorting complex required for transport, ESCRT)系统完成。ESCRT系统由ESCRT-0、ESCRT-I、ESCRT-II和ESCRT-III 4个复合物与其它一些辅助组分构成。ESCRT-0的主要功能是识别和富集底物, 通过泛素化的结合位点与早期内涵体外表面的特异性受体结合, 通过ESCRT-I与ESCRT-II辅助, 以内出芽的形式将其包裹形成管腔内小泡(intraluminal vesicles, ILVs), ESCRT-III经Alix蛋白识别出芽小泡并剪切其颈部, 使小泡释放到内涵体腔内, 形成成熟的晚期内涵体, 即多囊泡小体^[1,6]。多囊泡小体亦可通过神经酰胺类鞘脂信号分子^[9]、四次跨膜糖蛋白^[10,11]及Rab GTP酶^[12]等非依赖ESCRT的分选机制途径形成; 这2种机制完全独立抑或相互作用还需进一步研究。当多囊泡小体与细胞质膜融合时可将其内的小囊泡胞吐的方式释放到细胞外间隙, 即形成外泌体。外泌体以自分泌、旁分泌或激素样分泌的方式到达“受体细胞”, 并与“受体细胞”膜融合时将其包裹的信号分子作用于“受体细胞”, 调节“受体细胞”的功能, 从而实现细胞之间的通讯。

外泌体由脂质双分子层膜及包裹携带的蛋白质、脂质、基因等组成。其内容物按来源可分为2大类: 结构分子和货物分子^[5]。不论外泌体来源于何种类型母细胞, 其结构分子都是独特的, 并且在保持外泌体的基本结构和功能方面起重要作用; 货物分子主要是由外泌体分选、包裹和运输的蛋白质、脂质和遗传物质。货物分子随外泌体起源的母细胞及外泌体产生时的生理或病理情况而不同, 其形成过程被认为是选择性的, 因为在外泌体中检测到一些在母细胞中几乎检测不到的成分^[1,5,13]。某些

蛋白质(结构分子)在不同来源的外泌体中均有表达,可作为鉴定外泌体种类的蛋白标志物,如四跨膜蛋白(CD9、CD63、CD81、CD82)、多囊泡体形成相关蛋白(如ALG-2相互作用蛋白X、Tsg101、ESCRT、Alix蛋白)、胞质酶(如GAPDH、过氧化物酶、丙酮酸激酶、乳酸脱氢酶等)、分子伴侣(如HSP60、HSP70、HSP90等热休克蛋白和小热休克蛋白)、膜运输蛋白(如Rab蛋白、膜联蛋白)、细胞骨架蛋白(如肌动蛋白和微管蛋白)、信号转导蛋白(如蛋白激酶和异源三聚体G蛋白)^[1,5,13]。

外泌体表达的特异蛋白可揭示其来源于何种母细胞,例如主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)-I及MHC-II提示其来源于B细胞或树突状细胞等抗原呈递细胞^[5,14],来源于肿瘤细胞的外泌体表达LAMP1^[15]。外泌体膜由脂质双分子层构成,同时脂质亦是外泌体的主要成分,其富含胆固醇、甘油、甘油磷脂、磷脂、鞘脂类及糖基神经酰胺(包括鞘磷脂和神经酰胺)等。这些脂类分子不仅参与维持外泌体的形态,同时参与胞内信号传导等许多生物学过程。由于脂质保护功能,外泌体的内含物可不被降解,长时间、长距离的运输仍能保持生物活性。可作为具有生物活性物质如前列腺素、白三烯、脂肪酸等的运载载体及脂类相关疾病的生物标志物^[16-18]。

除了蛋白质和脂类,外泌体还含有众多功能性RNA分子,包括mRNAs和非编码RNAs,如微小RNAs(microRNA, miRNAs)和长链非编码RNAs(longnoncoding RNAs, lncRNAs),这些遗传物质可经由外泌体与靶细胞特异性膜融合后进入靶细胞内,发挥遗传信息交流功能^[19-21]。由于外泌体由胞膜凹陷内出芽并包裹加工胞浆内脂质、蛋白质及遗传物质形成,所以外泌体不含线粒体、溶酶体等细胞器及细胞核^[13]。

外泌体作为细胞-细胞交流媒介,其作用于靶细胞的方式主要有3种:外泌体表面的配体直接与靶细胞受体结合;膜上蛋白经蛋白酶水解后的可溶性成分与靶细胞受体结合;通过靶细胞的融合或细胞内存作用。外泌体这种特异识别靶细胞的功能可以避免被随机传送到其他组织细胞,从而发挥靶向治疗作用,为精准医疗提供药物载体,通过膜融合可以水平转移内含物到靶细胞发挥生物学活性^[5,13,14]。

3 外泌体与中枢神经系统疾病的关系及应用

机体几乎所有细胞都可产生外泌体,其广泛存在于血液、尿液、唾液、脑脊液等体液中^[1,5,6]。组成中枢神经系统的细胞如星形胶质细胞、小胶质细胞、少突胶质细胞、神经元等在病理、生理刺激时亦可分泌外泌体。外泌体在中枢神经系统中广泛存在,携带重要的生物活性分子,在神经细胞间交流通讯发挥着重要的信使功能,与中枢神经系统肿瘤、创伤、炎症感染、退行性疾病等发生发展关系密切,对中枢神经系统疾病的诊断及治疗起着重要的作用^[22-24]。

3.1 外泌体与中枢神经系统肿瘤

胶质细胞瘤分泌的外泌体可促进肿瘤生长,不同的肿瘤类型运输不同种类的RNA和蛋白质,通过检测外泌体携带的生物标志物,可用于肿瘤类型的鉴别和诊断^[25,26]。 $\alpha\beta$ -晶状体蛋白

(cryab)是热休克蛋白家族中最重要的基因之一,cryab在肿瘤中高表达,抑制细胞凋亡,促进肿瘤发生发展,与肿瘤患者的预后有着密切关系。胶质瘤细胞产生和分泌的外泌体的cryab大部分呈非磷酸化状态,磷酸化cryab后抑制外泌体对其包裹,阻断外泌体的形成过程,减少胶质瘤细胞经外泌体产生cryab^[27]。若将胶质瘤细胞分泌的外泌体嵌顿于树突状T细胞表面,可引发恶性胶质瘤患者自体CD8(+)细胞毒性T淋巴细胞(CTL)针对自体肿瘤细胞的特异性吞噬杀伤反应,这是因为胶质瘤细胞外泌体携带抗原递呈分子、肿瘤抗原分子、黏附分子,当这些外泌体嵌顿于树突状细胞表面可使其激活T淋巴细胞对胶质瘤细胞的特异性吞噬杀伤作用,这也为肿瘤的治疗开辟了可能途径^[28]。

3.2 外泌体与中枢神经退行性疾病

神经细胞的死亡是中枢神经退行性变的一个主要原因,也是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)等神经退行性疾病的标志。以上疾病都涉及中枢神经系统中受累区域蛋白的聚集和内含物形成。细胞内蛋白质的正确分选和降解对于维持神经元的健康状态十分重要。外泌体与神经退行性疾病中突变的异常折叠蛋白的传播有关,这些“毒性”蛋白可以作为寡聚体形成模板。神经元通过胞内体途径对这些蛋白进行加工,并尝试去除这些聚集的蛋白,最终这些蛋白被降解进入溶酶体或者合并入多囊泡小体,后者最终以外泌体的形式释放入胞外环境中^[23,29,30]。

β 淀粉蛋白(amyloid β , A β)42作为AD特征性老年斑的主要成分,聚集在多囊泡小体中。AD患者体内的A β 42出现病理性富集,同时降解清除途径也被阻断,外泌体在毒性A β 42的降解和毒性肽段的聚集方面均有一定作用^[31,32]。星形胶质细胞来源的外泌体可富集A β 42并阻断其降解,从而加重AD的认知功能障碍^[33];而敲除中性神经鞘磷脂酶、沉默外泌体miRNA可阻断上述过程,延缓AD病程进展,并提高认知功能^[31-34]。以外泌体为载体的siRNA递送可靶向阻断神经元 β 位APP剪切酶-1蛋白(AD中的治疗靶标)的mRNA和蛋白的表达,极具治疗前景^[35]。

PD最重要的病理学改变是中脑黑质多巴胺能神经元变性缺失及残存多巴胺能神经元内形成以 α -突触核蛋白为主要成分的嗜酸性包涵体,即路易氏小体。研究发现,外泌体可作为诊断PD的生物标志物。PD患者脑脊液的血浆外泌体 α -突触核蛋白^[36]、Tau蛋白^[37]含量显著高于正常人,但是AD患者脑脊液外泌体中Tau蛋白含量却较正常人低^[37]。外泌体可在神经元间传递 α -突触核蛋白并在受体细胞中沉积,从而加速神经元细胞死亡,促进PD发展^[38]。PD患者脑脊液产生的外泌体可选择性过表达或抑制某些miRNA表达,因此检测外泌体特定miRNA变化可用于鉴别PD及和AD^[39]。由于纳米分子大小的外泌体可自由穿透血脑屏障,且其脂质分子层特性不被降解,并且对外泌体进行修饰后可使其与靶细胞特异性识别后进行膜融合,水平转移携带的分子,其可被用于作为治疗PD疾病药物的载体,进行靶向治疗^[35,40]。

3.3 外泌体与中枢神经系统损伤

在中枢神经系统受到创伤后,脊髓运动神经元、大脑皮质

神经元显著表达核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白1 (nucleotide-binding and oligomerization domain-like receptor protein-1, NLRP1) 炎性体、细胞凋亡相关的斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein, ASC)、半胱氨酸蛋白酶-1。在脊髓及脑损伤后的脑脊液中发现NLRP1富集,利用基因工程技术将siRNA装载于神经元来源的外泌体上可阻断ASC表达,减轻中枢神经损伤;抑制半胱氨酸蛋白酶-1及炎症因子的表达,以外泌体为载体的siRNA治疗可阻断中枢神经系统损伤后炎症体释放^[24]。多功能干细胞产生的外泌体可显著增加脑损伤后病灶周围的新生内皮细胞及神经元数量,减轻炎症症状,是一种脑损伤后无细胞治疗的新方法^[41]。多功能干细胞产生的外泌体同神经细胞进行膜融合后,可将携带的miR-133b水平转入神经元,促进神经轴突修复生长,减轻大脑中动脉闭塞引起的神经创伤^[42]。从脊髓损伤小鼠脑脊液中获取的外泌体可上调神经元ERK信号通路的表达,促进轴突生长并抑制神经元凋亡,而正常小鼠脑脊液的外泌体不具备这种功能,但详细的分子机制还需进一步研究^[43]。对创伤性脑损伤患者循环体液的外泌体进行蛋白质及基因组谱分析,可对脑损伤发生发展的进程实时检测,并可评估治疗效果,若结合生物活性标记物可提高准确率及特异性^[44]。

炎症可以使细胞变性坏死,使神经细胞去髓鞘化,进而引起严重的认知功能障碍。研究发现间充质干细胞分泌的外泌体可显著减轻脂多糖引起的炎症性神经元损伤,抑制小胶质细胞、星形胶质细胞增殖,防止胶质瘢痕形成,恢复神经元髓鞘损伤和白质结构异常改变,改善小鼠行为学及认知功能^[45]。

3.4 外泌体与脑卒中

研究发现,间充质干细胞可显著改善羊胎儿缺氧缺血性脑损伤的神经损伤症状,这种保护作用可能与其旁分泌的某种微粒有关;这种含外泌体的细胞外微粒可通过减少癫痫发作的总次数和持续时间来改善缺血缺氧脑损伤的脑功能,并且增强压力感受器反射敏感性,抑制神经元髓鞘的分化^[46]。体外研究发现,神经元和远端轴突可摄取外泌体,间充质干细胞分泌的高表达miR-17-92外泌体可显著促进少突胶质细胞生成、神经发生和轴突生长。在短暂性脑缺血小鼠模型中静脉注射高表达miR-17-92的外泌体,可增强神经元可塑性,促进功能恢复,该机制可能通过靶向磷酸酶和张力蛋白同系物,激活PI3K/Akt信号通路,进而抑制GSK-3 β ,促进轴突生长^[47]。目前以外泌体为载体的脑卒中药物治疗也有进展,如姜黄素加载到胚胎干细胞外泌体上可减轻炎症症状、抑制N-甲基D-天冬氨酸受体及GFAP表达,缩小病灶面积,改善小鼠行为学功能,利于缺血再灌注损伤后小鼠的神经血管单位恢复^[48]。

4 展望

外泌体是一种天然纳米级的脂质膜性小囊泡,几乎所有细胞都可产生外泌体;外泌体能穿透各种生物屏障、具有稳定性、特异性和灵敏性、高效运送性等优势,是细胞-细胞物质或信息交流的重要载体。外泌体参与了神经系统成长发育和神经细胞

间通讯及疾病的发生、发展过程,可作为诊治鉴别疾病的重要工具及预测疾病发展变化的生物标记物。通过基因工程技术可将归巢肽有效地镶嵌在外泌体表面,并在其中装载药物,在赋予外泌体靶向性的同时减少副作用。外泌体有望成为理想的靶向药物运送载体,实现精准医疗和个性化治疗。但目前对于外泌体的研究尚处初期阶段,调控外泌体膜蛋白和内容物分选的机制、实现外泌体长距离的靶向运输以及如何参与众多复杂的神经生理进程等问题还未解决,仍需更多的研究。

参考文献

- [1] Colombo M, Raposo G, Théry C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2014, 30: 255-289.
- [2] Pan BT, Johnstone RM. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro: selective externalization of the receptor[J]. *Cell*, 1983, 33: 967-978.
- [3] Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, et al. Turbide, Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes)[J]. *J Biol Chem*, 1987, 262: 9412-9420.
- [4] Raposo G, Nijman HW, Stoorvogel W, et al. B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles[J]. *J Exp Med*, 1996, 183: 1161-1172.
- [5] Théry C, Zitvogel L, Amigorena S. Exosomes: composition, biogenesis and function[J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2: 569-579.
- [6] Kowal J, Tkach M, Théry C. Biogenesis and secretion of exosomes[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2014, 29: 116-125.
- [7] Qin J, Xu Q. Functions and application of exosomes[J]. *Acta Pol Pharm*, 2014, 71: 537-543.
- [8] Ludwig AK, Giebel B. Exosomes: Small vesicles participating in intercellular communication[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44: 11-15.
- [9] Trajkovic K, Hsu C, Chiantia S, et al. Ceramide triggers budding of exosome vesicles into multivesicular Endosomes[J]. *Science*, 2008, 319: 1244-1247.
- [10] Buschow SI, Nolte-t Hoen EN, van Niel G, et al. MHC II in Dendritic Cells is Targeted to Lysosomes or T Cell-Induced Exosomes Via Distinct Multivesicular Body Pathways[J]. *Traffic*, 2009, 10: 1528-1542.
- [11] Verweij FJ, van Eijndhoven MA, Hopmans ES, et al. LMP1 association with CD63 in endosomes and secretion via exosomes limits constitutive NF-kappaB activation[J]. *EMBO J*, 2011, 30: 2115-2129.
- [12] Ostrowski M, Carmo NB, Krumeich S, et al. Rab27a and Rab27b control different steps of the exosome secretion pathway[J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12: 19-30.
- [13] Keller S, Sanderson MP, Stoeck A, et al. Exosomes: From biogenesis and secretion to biological function[J]. *Immunol Lett*, 2006, 107: 102-108.
- [14] De Toro J, Herschlik L, Waldner C, et al. Mongini, Emerging roles of exosomes in normal and pathological conditions: new insights for diagnosis and therapeutic applications[J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 203.
- [15] Wolfers J, Lozier A, Raposo G, et al. Tumor-derived exosomes are a source of shared tumor rejection antigens for CTL cross-priming[J]. *Nat Med*, 2001, 7: 297-303.
- [16] Record M, Carayon K, Poirot M, et al. Exosomes as new vesicular lipid transporters involved in cell-cell communication and various pathophysiological[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1841: 108-120.
- [17] Hon KW, Abu N, Ab Mutalib NS, et al. Exosomes As Potential Biomarkers and Targeted Therapy in Colorectal Cancer: A Mini-Review[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 583.
- [18] Skotland T, Sandvig K, Llorente A. Lipids in exosomes: Current knowledge and the way forward[J]. *Prog Lipid Res*, 2017, 66: 30-41.
- [19] Varela-Eirin M, Varela-Vazquez A, Rodríguez-Candela Mateos M, et al. Mayan, Recruitment of RNA molecules by connexin RNA-binding motifs: Implication in RNA and DNA transport through microvesicles and exosomes[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1864: 728-736.
- [20] Ramachandran S, Palanisamy V. Palanisamy, Horizontal transfer of

- RNAs: exosomes as mediators of intercellular communication[J]. Wiley Interdiscip Rev RNA, 2012, 3: 286-293.
- [21] Quesenberry PJ, Aliotta J, Deregibus MC, et al. Role of extracellular RNA-carrying vesicles in cell differentiation and reprogramming[J]. Stem Cell Res Ther, 2015, 6: 153.
- [22] Rufino-Ramos D, Albuquerque PR, Carmona V, et al. Extracellular vesicles: Novel promising delivery systems for therapy of brain diseases [J]. J Control Release, 2017, 262: 247-258.
- [23] Candelario KM, Steindler DA. The role of extracellular vesicles in the progression of neurodegenerative disease and cancer[J]. Trends Mol Med, 2014, 20: 368-374.
- [24] de Rivero Vaccari JP, Brand F 3rd, Adamczak S, et al. Exosome-mediated inflammasome signaling after central nervous system injury[J]. J Neurochem, 2016, 136: 39-48.
- [25] Skog J, Würdinger T, van Rijn S, et al. Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers[J]. Nat Cell Biol, 2008, 10: 1470-1476.
- [26] Chistiakov DA, Chekhonin VP. Extracellular vesicles shed by glioma cells: pathogenic role and clinical value[J]. Tumour Biol, 2014, 35: 8425-8438.
- [27] Kore RA, Abraham EC. Phosphorylation negatively regulates exosome mediated secretion of cryAB in glioma cells[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1863: 368-377.
- [28] Bu N, Wu H, Sun B, et al. Exosome-loaded dendritic cells elicit tumor-specific CD8(+) cytotoxic T cells in patients with glioma[J]. J Neurooncol, 2011, 104: 659-667.
- [29] Jan AT, Malik MA, Rahman S, et al. Perspective Insights of Exosomes in Neurodegenerative Diseases: A Critical Appraisal[J]. Front Aging Neurosci, 2017, 9: 317.
- [30] Lim YJ, Lee SJ. Are exosomes the vehicle for protein aggregate propagation in neurodegenerative diseases[J]? Acta Neuropathol Commun, 2017, 5: 64.
- [31] Chen JJ, Zhao B, Zhao J, et al. Potential Roles of Exosomal MicroRNAs as Diagnostic Biomarkers and Therapeutic Application in Alzheimer's Disease[J]. Neural Plast, 2017, 7027380.
- [32] Dinkins MB, Dasgupta S, Wang G, et al. Exosome reduction in vivo is associated with lower amyloid plaque load in the 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Aging, 2014, 35: 1792-1800.
- [33] Dinkins MB, Enasko J, Hernandez C, et al. Neutral Sphingomyelinase-2 Deficiency Ameliorates Alzheimer's Disease Pathology and Improves Cognition in the 5XFAD Mouse[J]. J Neurosci, 2016, 36: 8653-8667.
- [34] Goetzl EJ, Mustapic M, Kapogiannis D, et al. Cargo proteins of plasma astrocyte-derived exosomes in Alzheimer's disease[J]. FASEB J, 2016, 30: 3853-3859.
- [35] Alvarez-Erviti L, Seow Y, Yin H, et al. Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes[J]. Nat Biotechnol, 2011, 29: 341-345.
- [36] Shi M, Liu C, Cook TJ, et al. Plasma exosomal α -synuclein is likely CNS-derived and increased in Parkinson's disease[J]. Acta Neuropathol, 2014, 128: 639-650.
- [37] Shi M, Kovac A, Korff A, et al. CNS tau efflux via exosomes is likely increased in Parkinson's disease but not in Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2016, 12: 1125-1131.
- [38] Emmanouilidou E, Melachroinou K, Roumeliotis T, et al. Cell-produced alpha-synuclein is secreted in a calcium-dependent manner by exosomes and impacts neuronal survival[J]. J Neurosci, 2010, 30: 6838-6851.
- [39] Gui Y, Liu H, Zhang L, et al. Altered microRNA profiles in cerebrospinal fluid exosome in Parkinson disease and Alzheimer disease [J]. Oncotarget, 2015, 6: 37043-37053.
- [40] Haney MJ, Klyachko NL, Zhao Y, et al. Exosomes as drug delivery vehicles for Parkinson's disease therapy[J]. J Control Release, 2015, 207: 18-30.
- [41] Zhang Y, Chopp M, Meng Y, et al. Effect of exosomes derived from multipotent mesenchymal stromal cells on functional recovery and neurovascular plasticity in rats after traumatic brain injury[J]. J Neurosurg, 2015, 122: 856-867.
- [42] Xin H, Li Y, Buller B, et al. Exosome-Mediated Transfer of miR-133b from Multipotent Mesenchymal Stromal Cells to Neural Cells Contributes to Neurite Outgrowth[J]. Stem Cells, 2012, 30: 1556-1564.
- [43] Kong FL, Wang XP, Li YN, et al. The role of exosomes derived from cerebrospinal fluid of spinal cord injury in neuron proliferation in vitro[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2017, 46: 200-205.
- [44] Taylor DD, Gercel-Taylor C. Exosome platform for diagnosis and monitoring of traumatic brain injury[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2014, 369: 1652.
- [45] Drommelschmidt K, Serdar M, Bendix I, et al. Felderhoff-Muser, Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles ameliorate inflammation-induced preterm brain injury[J]. Brain Behav Immun, 2017, 60: 220-232.
- [46] Ophelders DR, Wolfs TG, Jellema RK, et al. Mesenchymal Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles Protect the Fetal Brain After Hypoxia-Ischemia[J]. Stem Cells Transl Med, 2016, 5: 754-763.
- [47] Xin H, Katakowski M, Wang F, et al. MicroRNA cluster miR-17-92 Cluster in Exosomes Enhance Neuroplasticity and Functional Recovery After Stroke in Rats[J]. Stroke, 2017, 48: 747-753.
- [48] Kalani A, Chaturvedi P, Kamat PK, et al. Curcumin-loaded embryonic stem cell exosomes restored neurovascular unit following ischemia-reperfusion injury[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2016, 79: 360-369.

(本文编辑:唐颖馨)