

·综述·

外泌体 miRNAs 在脊髓损伤中的研究进展

周孝敏^{1,2}, 鱼丽萍²

作者单位
1. 陕西中医药大学
第二临床医学院
陕西 咸阳 712000
2. 咸阳市第一人民医院
神经内科
陕西 咸阳 712000
收稿日期
2022-11-26
通讯作者
鱼丽萍
13571086941@
163.com

摘要 脊髓损伤(SCI)常会导致损伤节段以下严重的运动、感觉以及自主功能障碍,甚至导致死亡。由于其病理机制复杂多样,目前尚无成功的临床治疗方法。近年来,微小RNA(miRNAs)在SCI的治疗中受到越来越多的关注。外泌体是转移核酸、蛋白质、脂质的细胞和组织之间通信的关键介质,同时miRNAs作为外泌体主要内容物参与SCI相关的多种病理生理过程。大量研究表明外泌体miRNAs不但治疗SCI效果显著,而且可以作为早期诊断SCI的生物标志物。
关键词 外泌体;微小RNA;脊髓损伤;综述
中图分类号 R741;R741.02;R744 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210926
本文引用格式:周孝敏, 鱼丽萍. 外泌体miRNAs在脊髓损伤中的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2023, 18(8): 480-483.

Research Progress of Exosome miRNAs in Spinal Cord Injury ZHOU Xiaomin^{1,2}, YU Liping². 1. The Second Clinical School of Medicine, Shaanxi University of Chinese Medicine, Shanxi Xianyang 712000, China; 2. Department of Neurology, Xianyang First People's Hospital, Shanxi Xianyang 712000, China
Abstract Spinal cord injury (SCI) often results in severe motor, sensory, and autonomic dysfunction below the injured level, and even death. Due to the complexity and diversity of its pathological mechanism, there are no successful clinical treatments. In recent years, microRNAs (miRNAs) have received more and more attention in the treatment of SCI. Exosomes are the key communication media between cells and tissues that transfer nucleic acids, proteins and lipids. miRNAs, as the main contents of exosomes, participate in various pathophysiological processes of SCI. A large number of studies have shown that exosomal miRNAs are not only effective in the treatment of SCI, but also could be used as biomarkers for the early diagnosis of SCI.
Keywords exosome; microRNA; spinal cord injury; review

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是指由于各种因素导致的中枢神经系统创伤,可引起损伤平面以下运动、感觉和括约肌等功能障碍。全球SCI的发病率约为25~50万人/年^[1,2]。目前SCI的治疗方法包括手术减压、糖皮质激素及康复训练^[3]等,但目前疗效仍十分有限。寻找更有效的SCI治疗新方法具有重要的意义。

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)移植在SCI中的作用已被广泛研究,但细胞移植仍受许多限制,如低生存率、免疫排斥反应、致瘤性等^[4]。研究表明,基于细胞治疗的有益结果一部分源于供体细胞释放的外泌体,而这些外泌体中的微小RNA(MicroRNAs, miRNAs)对SCI修复有积极的影响^[5]。本文对近几年关于外泌体miRNAs在SCI中的诊治作用研究进展做一综述,为外泌体miRNAs与SCI的进一步研究提供一定的参考及临床治疗新思路。

1 概述

1.1 外泌体

1983年,外泌体首次在绵羊网织红细胞中被发现,最初被认为是细胞废物^[6]。研究发现,体内几乎所有类型的细胞都可以分泌外泌体^[7],且其存在于

几乎所有的体液中,包括血液、脑脊液、唾液、尿液等^[8]。此外,外泌体含有不同的核酸,如mRNA、miRNA和lncRNA,这些核酸被认为是疾病诊断的潜在标志物^[9]。最近研究表明,外泌体由于能够携带功能性miRNAs或其他小分子,可以作为诊断和治疗疾病的潜在工具。同时,还可以选择性的改变外泌体的内容物,这也有助于运用于疾病的靶向治疗。

1.2 miRNAs和外泌体miRNAs

miRNAs是指平均长度约为22个核苷酸的内源性非编码小RNA,主要调控转录后的基因表达,并参与许多细胞过程的调控^[10]。miRNAs在哺乳动物的中枢神经系统中高表达,研究表明,多种miRNAs都参与了SCI的一系列病理生理过程^[11]。外泌体miRNAs是指通过外泌体介导的miRNAs,包括外泌体中内容物含有的miRNAs及通过转染等方法使外泌体过表达的miRNAs。研究提示,miRNAs是治疗SCI的重要靶点及早期SCI的生物标志物。具有双层膜结构的外泌体不仅可以保护miRNAs免于快速被降解,还可以作为miRNAs靶向治疗SCI的有效载体,外泌体还可以穿透血脑屏障、血脊髓屏障,这有益于增强miRNAs的治疗效果^[12]。

2 外泌体 miRNAs 对 SCI 的作用

2.1 外泌体 miRNAs 对 SCI 的治疗作用

目前关于 SCI 治疗的研究中,多种外泌体 miRNAs 被纳入研究,本综述主要介绍 miRNA-126、miRNA-21 和 miRNA-29b。

2.1.1 miRNA-126 miRNA-126 作为一种内皮细胞特异性的 miRNA,具有介导血管发育、生成的功能。研究发现,将过表达 miRNA-126 的 MSCs 移植入 SCI 大鼠脊髓损伤区可促进神经功能的恢复,其可能机制是抑制了损伤区的炎症反应^[13]。HUANG JH 等^[14]研究发现,在 SCI 大鼠模型中,转染 miRNA-126 的间充质干细胞外泌体(MSC-exos)可以促进血管生成和神经发生、抑制细胞凋亡,促进 SCI 后的功能恢复。体外实验还发现,来自 miRNA-126 修饰的 MSC-exos 通过抑制 EVH1 结构域蛋白 1(1PRED1)和磷酸肌醇-3 激酶调节亚基 2(PIK3R2)的表达,促进血管生成和人脐静脉内皮细胞的迁移。随后一项研究也得出相似结论,miRNA-126 修饰的 MSC-exos 显著改善了 SCI 大鼠后肢运动功能、降低损伤脊髓体积、保护神经元并促进 SCI 后的轴突再生,其潜在机制是 miRNA-126 抑制了 RhoA,同时激活了 ERK1/2、STAT3 和 CREB^[15]。这些研究提示,外泌体 miRNA-126 可促进血管生成和神经发生,从而促进损伤脊髓的修复,但目前具体分子机制尚未明确。

2.1.2 miRNA-21 miRNA-21 是实体肿瘤中的一个抗凋亡基因。研究提示,SCI 中上调 miRNA-21 有利于促进损伤脊髓的修复^[16]。关于外泌体 miRNA-21 与 SCI 的相关研究近年来也引起学者们广泛关注。JI 等^[17]研究发现,肥胖大鼠骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)表现出胰岛素抵抗,而 BMSCs 的这种胰岛素抵抗降低了其分泌的外泌体 miRNA-21 水平,失去了对 SCI 的保护作用。通过在肥胖大鼠 BMSCs 中转染 miRNA-21 后恢复了骨髓间充质干细胞外泌体对 SCI 的保护作用。这提示,主要是外泌体 miRNA-21 对 SCI 起积极作用。KANG 等^[18]在 SD 大鼠的 SCI 模型中发现 miRNA-21 表达降低,抑癌基因(PTEN)和程序性细胞死亡因子 4(PDCD4)表达增加,用转染后过表达 miRNA-21 的 MSC-exos 静脉注射治疗发现,miRNA-21 可下调 PTEN/PDCD4 信号通路,抑制细胞死亡,增加神经细胞活力从而改善 SCI 大鼠的运动功能。XU 等^[19]进行的体内、外实验也得出了同样的结论。然而,NING 等^[20]的研究却得出矛盾的结果,在他们的研究中,SCI 大鼠中 miRNA-21 水平显著增加,且通过在 SCI 区注射 miRNA-21 抑制剂可下调 IL-6 受体蛋白、酪氨酸激酶(JAK)和转录激活因子 3(STAT3),抑制炎症反应,从而促进 SCI 的恢复。导致研究结果之间差异性的原因可能是 SCI 是一个动态变化的过程,在不同时期 miRNAs 表达具有差异,其作用也不尽相同,提示应在损伤不同时期进行动态检测相应 miRNAs 的变化。

2.1.3 miRNA-29b YU 等^[21]分别运用 BMSCs、miRNA-29b 转染的 BMSCs、BMSCs 提取的外泌体和转染 miRNA-29b 后从 BMSCs 提取的外泌体对 SCI 大鼠进行治疗,对比发现 miRNA-29b 外泌体和 miRNA-29b 转染的 BMSCs 对 SCI 大鼠的运动功能均有改善,且神经丝蛋白 200(NF200)、生长相关蛋白

43(GAP-43)增加,以及神经胶质原纤维酸性蛋白(GFAP)减少。统计分析发现,通过注射 miRNA-29b 转染后提取的 BMSCs 外泌体比直接注射 miRNA-29b 转染的 BMSCs 恢复效果更显著($P<0.05$)。提示 miRNA-29b 是其中起作用的主要物质,且外泌体比直接移植干细胞疗效更佳。最近研究发现,转染 miRNA-29b 的人神经上皮干细胞外泌体可以通过下调 PTEN/caspase-3 信号通路,进而抑制神经细胞的凋亡,促进 SCI 大鼠功能的恢复^[22]。

2.1.4 其他外泌体 miRNA 近两年来,越来越多的外泌体 miRNAs 被大家纳入研究,BMSCs 来源的外泌体 miRNA-544 显著抑制了 SCI 后促炎细胞因子 IL-1a、TNF-a、IL-17b 和 IL-36b 的产生,表明外泌体 miRNA-544 可以通过减轻 SCI 后的炎症、促进神经元存活从而改善功能恢复^[23]。LI 等^[24]通过外泌体 miRNA-124-3 实验发现,其通过调节内质网核心信号 1(Em1)和 M2 巨噬细胞的极化,减轻了脊髓缺血再灌注损伤(SCIRI)诱导的神经损伤。在 2020 年,ZHANG 等^[25]研究发现,骨髓源性巨噬细胞外泌体 miRNA-421-3p 可以结合到 mTOR 的 3' 非翻译区(3'UTR)直接抑制雷帕霉素靶蛋白(mTOR),从而促进自噬、减少细胞凋亡、修复损伤的脊髓。ZHANG 等发现,外泌体中 miRNA-338-5p 的过表达显著提高了神经丝蛋白-m(NF-m)和 GAP-43 的表达水平,降低了髓鞘相关糖蛋白(myelin associated glycoprotein, MAG)和胶质纤维酸性蛋白(glia fibrillary acidic protein, GFAP)的表达水平,从而促进轴突生长,促进功能恢复。同时体外发现,在外泌体中 miRNA-338-5p 的过表达抑制了过氧化氢诱导的 PC12 细胞氧化应激损伤后的细胞凋亡,其潜在机制是 miRNA-338-5p 通过激活 PI3K/Akt 信号通路,从而抑制神经细胞的凋亡^[26]。这些研究均提示外泌体 miRNAs 对 SCI 具有修复作用,主要包括抑制细胞凋亡、减少脊髓生长的相关抑制因子、减轻炎症反应等机制来促进功能恢复,但具体信号通路尚不清楚,见表 1。

2.2 外泌体 miRNAs 对 SCI 的生物标志作用

目前 SCI 患者病情严重程度和预后判断的方法主要依靠美国 SCI 协会(the American Spinal Injuries Association, ASIA)评分、神经系统体格检查及影像学检查。但 ASIA 评分受到许多限制,如脊髓休克期、患者昏迷状态下均难以执行评估,同时存在主观性强以及费时等缺点。而连续的影像学检查对于患者来说是不现实的。因此,临床工作中需寻找易于检测且具有特异性的标志物来评估 SCI 患者病情和临床预后。近年来随着对 miRNAs 不断研究发现,它们在体液中相对稳定且具有组织特异性。因此,miRNAs 可能是一个非常好的候选标志物^[27]。TIGCHELAAR^[28]等研究发现,SCI 患者血清和脑脊液中分别有 83 个 miRNAs 和 204 个 miRNAs 在不同时期出现差异性表达,同时多种 miRNAs 与预后改善相关,其中 miRNA-423-3p 与半年后的功能恢复正相关。WANG 等^[29]纳入 113 例 SCI 后神经性疼痛患者的研究结果提示,miRNA-204-5p、miRNA-519d-3p、miRNA-20b-5p、miRNA-6838-5p 可能是 SCI 患者的潜在生物标志物。

表1 外泌体miRNAs在SCI中的治疗作用

SCI 动物模型	miRNAs	载体细胞	可能分子机制	作用结果	外泌体植入方法
SD大鼠,T ₁₀ 动脉钳夹闭	miRNA-126 ^[15]	MSCs	激活ERK1/2,STAT3和CREB,下调RhoA	减少损伤体积,保护神经元,促进轴突再生	尾静脉注射
SD大鼠,T ₁₀ 改良Allen's撞击挫伤	miRNA-126 ^[14]	MSCs	抑制PRED1和PIK3R2	抑制细胞凋亡,促进血管生成和神经发生	尾静脉注射
肥胖SD大鼠,T ₁₀ 动脉钳夹闭	miNAR-21 ^[17]	MSCs	未提及分子机制	减少损伤脊髓体积,抑制凋亡,促进运动功能恢复	尾静脉注射
SD大鼠,打击器击打脊髓挫伤	miRNA-21 ^[19]	MSCs	下调PTEN	抑制神经元凋亡,促进运动功能恢复	静脉注射
SD大鼠,T ₁₀ 改良Allen's撞击挫伤	miRNA-21 ^[18]	MSCs	下调PTEN/PDCD4	减少神经细胞凋亡,增强细胞活力,促进功能恢复	静脉注射
SD大鼠,T ₁₀ 改良Allen's撞击挫伤	miRNA-29b ^[21]	BMSCs	增加NF200、GAP-43,降低GFAP	减少细胞凋亡,促进轴突再生,促进功能运动功能恢复	尾静脉注射
SD大鼠,T ₁₀ 标准打击器击打	miRNA-29b ^[22]	HNESC	下调PTEN/caspase-3	抑制神经元凋亡	静脉注射
SD大鼠,T ₁₀ 重物自由落体挫伤	miRNA-544 ^[23]	BMSCs	下调IL-1a、TNF-a、IL-17B和IL-36b	抑制炎症,减少细胞凋亡,减少损伤体积	尾静脉注射
SD大鼠,肾动脉夹闭1 h	miRNA-124-3p ^[24]	BMSCs	调节Ern1和M2巨噬细胞的极化	减少神经元凋亡,促进功能恢复	尾静脉注射
C57BL/6小鼠,T ₁₀ 脊髓挫伤	miRNA-421-3p ^[25]	BMDMs	抑制mTOR自噬通路	减少神经元凋亡,促进功能恢复	尾静脉注射
SD大鼠,T ₁₀ 改良Allen's撞击挫伤	miRNA-338-5p ^[26]	BMSCs	激活PI3K/Akt	改善细胞微环境,减少细胞凋亡	损伤局部+尾静脉注射

然而,外泌体 miRNAs 广泛分布于体液中,相较于游离 miRNAs 具有许多优点,如可以穿透血脑屏障、血脊髓屏障;外泌体的脂质双分子膜可以增强 miRNAs 的稳定性,同时中枢神经系统中特定 miRNAs 可被运输到外周循环并集中在外泌体中,从而提高检测时体液中 miRNAs 扩增的敏感性以及降低出现假阴性结果的可能性^[30,31]。DING 团队运用下一代测序对比分析了假手术组和 SCI 大鼠血清外泌体的 miRNAs 谱。结果显示,与对照组相比,SCI 可导致血清外泌体 miRNAs 发生改变,其中 98 个 miRNAs 上调,43 个 miRNAs 下调。这提示虽然单个 miRNAs 可能缺乏特异性,但结合这些有价值的 miRNAs,如 miRNA-30b-5p、miRNA-152-3p、miRNA-200c-3p、miRNA-125b 和 miRNA-124-3p 形成检测谱对 SCI 的诊断和预后具有重要意义^[32]。KHAN 等^[33]发现,SCI 小鼠模型血浆中外泌体 miRNAs 主要包括:miRNA-93-5p、miRNA-486-5p、miRNA-21-5p、miRNA-29b-3p 和 miNAR-206 在伤后发生了显著的变化,且其变化与炎症刺激后星形胶质细胞释放的外泌体 miRNAs 的变化相似。当将其注射到 SCI 小鼠侧脑室时,增加了脑皮质的促炎基因及反应性星形胶质细胞基因的表达,提示 SCI 后血浆外泌体可能与创伤后脑炎相关。提示这些改变的 miRNAs 及其相关分子机制也许可以解释 SCI 的潜在病理机制,外泌体 miRNAs 不但可以作为 SCI 早期的生物标志物,而且对相关机制研究以及治疗都有一定的启发作用。

3 小结与展望

综上所述,SCI 无论是对患者还是家庭和社会都产生不可忽视的影响。然而,目前尚无成功的临床治疗方法。外泌体 miRNAs 因其特有的稳定性,能通过血脑屏障和血脑脊髓屏障、广泛分布于各种体液等特点,逐渐成为医学研究的热点。外泌体 miRNAs 与 SCI 的多种病理生理密切相关,同时多项研究提示外泌体 miRNAs 具有促进 SCI 功能恢复的作用,同时具有帮助 SCI 早期诊断的生物标志作用。但目前外泌体 miRNAs 促进 SCI 相关功能恢复的具体分子机制及信号通路尚不明确,且目前的研究都处于体内、体外模型实验阶段,运用到临床仍有许多问题亟待解决。在不久的将来,外泌体 miRNAs 有望成为一种具有特异性且简便可行的新方法协助 SCI 的早期诊断,也可能作为一种生物活性载体结合生物材料和药物等实现其对疾病的靶向治疗。

参考文献

[1] Khorasanizadeh M, Yousefifard M, Eskian M, et al. Neurological recovery following traumatic spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis[J]. J Neurosurg Spine, 2019, 30: 1-17.

[2] Katoh H, Yokota K, Fehlings MG. Regeneration of Spinal Cord Connectivity Through Stem Cell Transplantation and Biomaterial Scaffolds [J]. Front Cell Neurosci, 2019, 13: 248.

[3] 张艳, 李惠玲, 于慧金, 等. 病区或社区康复模式对脊髓损伤者生存质量及并发症的影响[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(6): 355-357.

[4] Koprivec S, Novak M, Bernik S, et al. Treatment of cranial cruciate ligament injuries in dogs using a combination of tibial tuberosity advancement procedure and autologous mesenchymal stem cells/multipotent mesenchymal stromal cells - A pilot study[J]. Acta Vet Hung, 2021, 68(4): 405-412.

- [5] Zhang ZG, Buller B, Chopp M. Exosomes - beyond stem cells for restorative therapy in stroke and neurological injury[J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(4): 193-203.
- [6] Harding C, Heuser J, Stahl P. Receptor-mediated endocytosis of transferrin and recycling of the transferrin receptor in rat reticulocytes[J]. *J Cell Biol*, 1983, 97(2): 329-339.
- [7] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. *Science*, 2020, 367(6478): eaau6977.
- [8] Lai RC, Yeo RW, Tan KH, et al. Exosomes for drug delivery - a novel application for the mesenchymal stem cell[J]. *Biotechnol Adv*, 2013, 31(5): 543-551.
- [9] Zhang YC, Xu Z, Zhang TF, et al. Circulating microRNAs as diagnostic and prognostic tools for hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(34): 9853-9862.
- [10] Oura K, Morishita A, Masaki T. Molecular and Functional Roles of MicroRNAs in the Progression of Hepatocellular Carcinoma-A Review [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8361.
- [11] Pinchi E, Frati A, Cantatore S, et al. Acute Spinal Cord Injury: A Systematic Review Investigating miRNA Families Involved[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(8):1841.
- [12] Ding SQ, Chen J, Wang SN, et al. Identification of serum exosomal microRNAs in acute spinal cord injured rats[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2019, 244(14): 1149-1161.
- [13] 周亦楠. 过表达microRNA-126骨髓间充质干细胞移植治疗脊髓损伤的血管重构和炎症反应[D]. 福建医科大学, 2019.
- [14] Huang JH, Xu Y, Yin XM, et al. Exosomes Derived from miR-126-modified MSCs Promote Angiogenesis and Neurogenesis and Attenuate Apoptosis after Spinal Cord Injury in Rats[J]. *Neuroscience*, 2020, 424: 133-145.
- [15] Yuan B, Pan S, Dong YQ, et al. Effect of exosomes derived from mir-126-modified mesenchymal stem cells on the repair process of spinal cord injury in rats[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(8): 4058.
- [16] Zhang T, Ni S, Luo Z, et al. The protective effect of microRNA-21 in neurons after spinal cord injury[J]. *Spinal cord*, 2019, 57(2): 141-149.
- [17] Ji W, Jiang W, Li M, et al. miR-21 deficiency contributes to the impaired protective effects of obese rat mesenchymal stem cell-derived exosomes against spinal cord injury[J]. *Biochimie*, 2019, 167: 171-178.
- [18] Kang J, Li Z, Zhi Z, et al. MiR-21 derived from the exosomes of MSCs regulates the death and differentiation of neurons in patients with spinal cord injury[J]. *Gene Ther*, 2019, 26(12): 491-503.
- [19] Xu G, Ao R, Zhi Z, et al. miR-21 and miR-19b delivered by hMSC-derived EVs regulate the apoptosis and differentiation of neurons in patients with spinal cord injury [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 10205-10217.
- [20] Ning SL, Zhu H, Shao J, et al. MiR-21 inhibitor improves locomotor function recovery by inhibiting IL-6R/JAK-STAT pathway-mediated inflammation after spinal cord injury in model of rat[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(2): 433-440.
- [21] Yu T, Zhao C, Hou S, et al. Exosomes secreted from miRNA-29b-modified mesenchymal stem cells repaired spinal cord injury in rats[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2019, 52(12): e8735.
- [22] Kang J, Zhang C, Zhi Z, et al. Stem-like cells of various origins showed therapeutic effect to improve the recovery of spinal cord injury[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2020, 48(1): 627-638.
- [23] Li C, Li X, Zhao B, et al. Exosomes derived from miR-544-modified mesenchymal stem cells promote recovery after spinal cord injury[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2020, 126(4): 369-375.
- [24] Li R, Zhao K, Ruan Q, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNA-124-3p attenuates neurological damage in spinal cord ischemia-reperfusion injury by downregulating *Ern1* and promoting M2 macrophage polarization[J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1): 75.
- [25] Wang J, Rong Y, Ji C, et al. MicroRNA-421-3p-abundant small extracellular vesicles derived from M2 bone marrow-derived macrophages attenuate apoptosis and promote motor function recovery via inhibition of mTOR in spinal cord injury[J]. *J Nanobiotechnology*, 2020, 18(1): 72.
- [26] Zhang A, Bai Z, Yi W, et al. Overexpression of miR-338-5p in exosomes derived from mesenchymal stromal cells provides neuroprotective effects by the *Cnr1/Rap1/Akt* pathway after spinal cord injury in rats[J]. *Neurosci Lett*, 2021, 761: 136124.
- [27] Laterza OF, Lim L, Garrett-engele PW, et al. Plasma MicroRNAs as sensitive and specific biomarkers of tissue injury[J]. *Clin Chem*, 2009, 55(11): 1977-1983.
- [28] Tigchelaar S, Gupta R, Shannon CP, et al. MicroRNA Biomarkers in Cerebrospinal Fluid and Serum Reflect Injury Severity in Human Acute Traumatic Spinal Cord Injury [J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(15): 2358-2371.
- [29] Wang Y, Ye F, Huang C, et al. Bioinformatic Analysis of Potential Biomarkers for Spinal Cord-injured Patients with Intractable Neuropathic Pain[J]. *Clin J Pain*, 2018, 34(9): 825-830.
- [30] Gallo A, Tandon M, Alevizos I, et al. The majority of microRNAs detectable in serum and saliva is concentrated in exosomes[J]. *PloS one*, 2012, 7(3): e30679.
- [31] Rezaie J, Ajezi S, Avcı ÇB, et al. Exosomes and their Application in Biomedical Field: Difficulties and Advantages[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(4): 3372-3393.
- [32] Ding SQ, Chen YQ, Chen J, et al. Serum exosomal microRNA transcriptome profiling in subacute spinal cord injured rats[J]. *Genomics*, 2020, 112(6): 5086-5100.
- [33] Khan NZ, Cao T, He J, et al. Spinal cord injury alters microRNA and CD81 + exosome levels in plasma extracellular nanoparticles with neuroinflammatory potential [J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 92: 165-183.

(本文编辑:唐颖馨)