

DOI: 10.13376/j.cblls/20240107

文章编号: 1004-0374(2024)08-1057-10

# 细胞外囊泡在神经退行性疾病中的作用

张微微, 王松豪, 韩雨, 徐绍业, 邵晓云\*

(桂林医学院基础医学院, 桂林 541199)

**摘要:** 神经退行性疾病 (neurodegenerative diseases, NDs) 是以神经元进行性丢失和致病蛋白在大脑中异常积累和聚集为特征的疾病, 包括阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 和肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)。NDs 早期症状不明显, 诊断困难, 且缺乏有效生物标志物和治疗措施。最近的研究表明, 与这些疾病相关的蛋白质可以通过细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 在细胞间分泌和转移。EVs 广泛存在于各种体液, 可以穿过血脑屏障等各种生物屏障, 被视为诊断和预后生物标志物的优先选择。本文简要介绍了 EVs 的生物发生和功能, 并探讨了其在 NDs 中的作用。

**关键词:** 细胞外囊泡; 阿尔茨海默病; 帕金森病; 肌萎缩侧索硬化症

**中图分类号:** Q256; R338; R749.1 **文献标志码:** A

## The role of extracellular vesicles in neurodegenerative diseases

ZHANG Wei-Wei, WANG Song-Hao, HAN Yu, XU Shao-Ye, SHAO Xiao-Yun\*

(Basic Medicine College, Guilin Medical University, Guilin 541199, China)

**Abstract:** Neurodegenerative diseases (NDs) are characterized by progressive loss of neurons and abnormal accumulation and aggregation of disease-causing proteins in the brain, including Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD), and amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Early symptoms of NDs are not obvious for diagnosis, and effective biomarkers and therapeutic measures are lacking. Recent studies have shown that proteins associated with these diseases can be secreted and transferred between cells via extracellular vesicles (EVs). EVs are widely distributed in body fluids, which can cross various biological barriers such as the blood-brain barrier, and are considered as preferred biomarkers for diagnosis and prognosis. This paper briefly introduces the biogenesis and function of EVs, and discusses their role in NDs.

**Key words:** extracellular vesicles; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; amyotrophic lateral sclerosis

### 1 细胞外囊泡

细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 是由细胞分泌的纳米小泡, 具有磷脂双分子层结构, 直径通常在 30~5 000 nm 之间。EVs 主要包括外泌体、微囊泡和凋亡小体, 其直径、内容物、生物发生和释放均不相同 (表 1)。外泌体直径较小, 30~150 nm; 微囊泡尺寸较大, 100~1 000 nm; 凋亡小体的直径一般为 1 000~5 000 nm。研究发现, 在不同类型的细胞中, 还存在着许多其他来源于质膜的不同形态的 EVs, 如迁移小体和微绒毛来源的囊泡等<sup>[1]</sup>。不同亚型的 EVs 具有相似的生物物理学特征, 如尺

寸、内容物和膜成分等, 一旦脱离其起源细胞, 现有方法往往难以有效地区分不同的亚型。因此, 不同分离方法得到的只是具有不同性质的 EVs 亚群。近年来, 也有越来越多的研究关注来自细菌的 EVs 的潜在作用<sup>[2-4]</sup>。细菌 EVs 可以调节肠道内稳态, 甚至在远端器官中影响人体健康。植物源性外泌体样纳米颗粒 (PDELNs) 通常来源于可食用的水果或

收稿日期: 2024-04-06; 修回日期: 2024-06-05

基金项目: 广西自然科学基金面上项目(2021GXNSF-AA075004, 2022GXNSFAA035456)

\*通信作者: E-mail: sxy2155@163.com

蔬菜<sup>[5]</sup>, 与细胞或细菌的外泌体一样, 它们也具有巨大的临床应用潜力<sup>[6]</sup>。

### 1.1 细胞外囊泡的生物学发生

EVs 几乎由所有细胞释放, 在各种体液中都能检测到它们的存在。它们的生物发生过程可能因囊泡的具体类型而异, 但通常可以分为几个步骤。首先, 细胞膜内陷形成早期内体, 随后逐渐成熟为晚期内体, 最终形成多泡体 (multivesicular body, MVB)。EVs 可以源自早期内体或晚期内体, 也称为 MVB。外泌体的生物发生可以通过 MVB 的形成来启动<sup>[7]</sup>, MVB 通常与质膜融合以释放外泌体, 或者与溶酶体或自噬体融合以发生降解<sup>[8]</sup>。而微囊泡则是由细胞质膜直接出芽产生的 (图 1)。

### 1.2 细胞外囊泡在疾病中的作用

#### 1.2.1 参与疾病的发生

EVs 在细胞通讯中的作用使其受到越来越多的关注, 研究发现它们在多种疾病的发展过程中起重要作用<sup>[9-11]</sup>。EVs 作为蛋白质、mRNA、miRNA、

脂质等信息物质在细胞间转运的载体, 是细胞间通讯的重要媒介。研究表明, 来自星形胶质细胞的 EVs (ADEVs) 在致病蛋白扩散和神经退行性病变过程中发挥重要作用<sup>[12-13]</sup>。此外, 有研究证实 M2 型小胶质细胞来源的 EVs 具有诱导神经干细胞 (neural stem cell, NSC) 分化为神经元的潜能<sup>[14]</sup>, 从而有望改善神经毒性。因此, EVs 在疾病发生发展过程中发挥的作用受到了越来越多的关注。

#### 1.2.2 疾病诊断的生物标志物

在不同的生理和病理情况下, EVs 所含内容物不同, 发挥不同功能, 被认为是丰富、稳定的生物标志物。EVs 在易于获取的各种体液中的存在使其成为辅助疾病诊断和预后的强大临床工具<sup>[15-16]</sup>。环境应激源可以改变许多细胞的 EVs 内容物, 因此 EVs 可用于诊断多种慢性疾病, 特别是神经退行性疾病、心血管疾病、癌症和糖尿病, 还可用于评估肿瘤进展和转移的风险<sup>[17-18]</sup>, 或作为神经退行性疾病的早期生物标志物<sup>[19]</sup>。

表1 细胞外囊泡主要类型

类型	外泌体	微囊泡	凋亡小体
直径	30~150 nm	100~1 000 nm	1 000~5 000 nm
内含物	蛋白质、脂质、DNA、RNA等	胞浆蛋白、RNA	核蛋白、细胞器
生物标志物	四跨膜蛋白家族(CD63、CD81和CD9)、热休克蛋白家族(HSP60、HSP70、HSPA5、CCT2和HSP90)	整合素、选择素、组织因子	膜联蛋白A1、组蛋白、凝血因子、C3b灭活因子
来源	细胞膜内陷形成早期内体, 成熟为晚期内体后最终形成多泡体, 多泡体与质膜融合释放	细胞膜出芽和脱落	凋亡细胞收缩和分裂释放

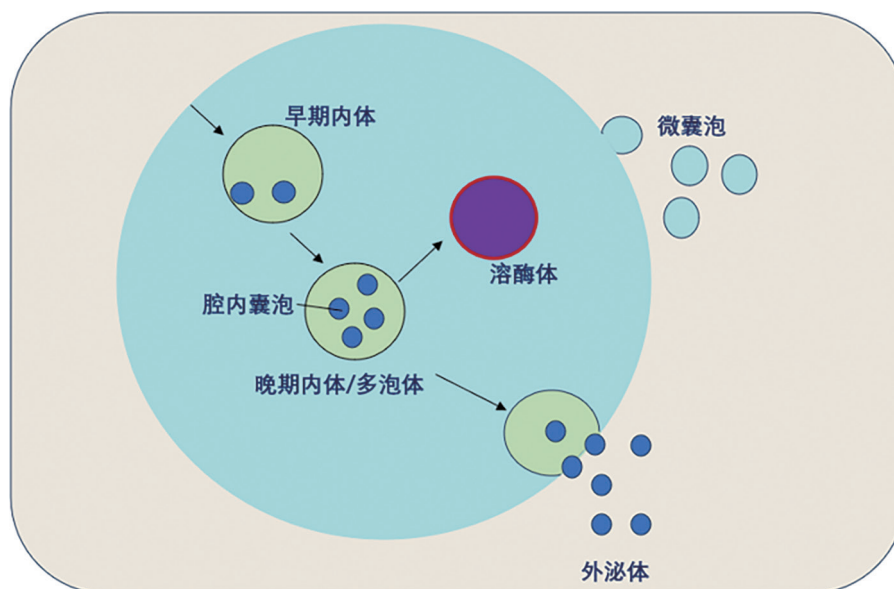


图1 细胞外囊泡的生物学发生

### 1.2.3 疾病治疗的载体

EVs 具有良好的生物相容性, 来源广泛, 可以穿过血脑屏障等各种生物屏障, 被认为是理想的药物载体, 被广泛应用于纳米药物递送工程<sup>[20-21]</sup>。EVs 在多种疾病中, 包括神经退行性疾病和癌症, 被认为是有前景的治疗载体<sup>[22-23]</sup>。细菌 EVs 通过上皮、内皮和血脑屏障的能力突出了这些递送分子在靶向治疗各种疾病, 特别是肠-脑轴疾病, 如精神疾病方面的潜在优势<sup>[24]</sup>。Li 等<sup>[25]</sup>发现葡萄外泌体样纳米颗粒 (GELNs) 在斑马鱼体内易于穿过血脑屏障, 对神经发育具有保护作用。通过分析 EVs 的成分, 可以识别出作为疾病鉴定、分期或治疗反应指标的标志物。

## 2 细胞外囊泡与神经退行性疾病的发生

近年来, EVs 被证实在神经退行性疾病中发挥重要作用。EVs 已被证实携带与神经退行性疾病相关的特殊成分, 这些囊泡可以介导致病成分在神经元间的传播。

### 2.1 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种以认知功能障碍和记忆力减退为主要特征的神经退行性疾病, 其发病机制的核心在于  $\beta$ -淀粉样蛋白 ( $A\beta$ ) 和 tau 蛋白的逐渐积累。多项研究表明, EVs 介导  $A\beta$  和 tau 蛋白在神经元间的传播, 促进 AD 的发生发展。Sardar Sinha 等<sup>[26]</sup>的研究证实, 细胞内寡聚  $A\beta$  ( $A\beta$  oligomers, o $A\beta$ ) 与外泌体共定位; 细胞共培养实验还证实, 携带 o $A\beta$  的外泌体可被神经元吸收并迁移至二级神经元, 进而释放货物并造成细胞毒性; 使用小干扰 RNA (siRNA) 敲低外泌体形成和分泌所需的两种内体分选复合体 (ESCRT) 蛋白 TSG101 和 VPS4A, 检测 TSG101 或 VPS4A siRNA 存在时 o $A\beta$  的转移, 结果显示, 外泌体的形成和分泌受到抑制后, o $A\beta$  的转移被显著阻断, 表明 o $A\beta$  在神经元间的转移主要由外泌体负责。此外, Zheng 等<sup>[27]</sup>的研究通过追踪注射到 AD 小鼠体内的外泌体发现, 血浆来源的外泌体在  $A\beta$  斑块中聚集, 提示了外泌体参与斑块形成的可能性。还有研究通过将小胶质细胞外泌体加入原代培养的小鼠皮质神经元和注射到 C57BL/6 小鼠齿状回 (DG) 的外分子层 (OML) 中, 证实外泌体可以将 tau 蛋白转移到神经元, 并且小胶质细胞衍生的外泌体在体内能更有效地将 tau 蛋白转移到神经元<sup>[28]</sup>。将含 tau 蛋白的 EVs 注射到 18 个月大的雌性野生型小鼠海马体中,

可诱导小鼠大脑中寡聚和纤维状 tau 蛋白的积累<sup>[29]</sup>, 这同样证明了 EVs 负载的 tau 蛋白传播的潜力。这些发现为理解 AD 的病理机制提供了重要启示。

### 2.2 帕金森病

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种常见的神经退行性疾病, 其特征是多巴胺能神经元的进行性丧失和路易小体的形成。路易小体由错误折叠的  $\alpha$ -突触核蛋白 ( $\alpha$ -syn) 在黑质聚集形成。研究表明, EVs 的存在促进  $\alpha$ -syn 的聚集, 培养的细胞更容易吸收与 EVs 相关的  $\alpha$ -syn, 而不是游离的  $\alpha$ -syn 寡聚体, 这表明  $\alpha$ -syn 通过 EVs 在细胞间传递<sup>[30]</sup>。有研究表明, 从  $\alpha$ -syn 预形成纤维 (PFF) 预处理的小胶质细胞中获得的外泌体携带  $\alpha$ -syn 低聚物, 将其添加到培养的原代皮质神经元中, 发现含  $\alpha$ -syn 的外泌体可招募内源性  $\alpha$ -syn 形成不溶性聚集体; 含有  $\alpha$ -syn 的外泌体能够感染健康神经元并触发受体神经元中  $\alpha$ -syn 的聚集, 证实外泌体在 PD 发病过程中发挥关键作用<sup>[31]</sup>。此外, 注射小胶质细胞衍生的外泌体到小鼠纹状体内也可以将外泌体  $\alpha$ -syn 传递到体内的神经元<sup>[32]</sup>。V1G1 缺乏会损害溶酶体的功能, PD 来源的外泌体 (PD-exos) 可以降低 V1G1 的表达, 导致小胶质细胞  $\alpha$ -syn 聚集和炎症激活<sup>[33]</sup>。在体外 PD 模型和 PD 患者血浆中发现, 其神经源性 EVs (NDEVs) 含有  $\alpha$ -syn<sup>[34]</sup>, 这些 NDEVs 可以将  $\alpha$ -syn 转移到受体细胞, 包括神经元和小胶质细胞, 促进  $\alpha$ -syn 聚集和神经炎症<sup>[35]</sup>。此外, NDEVs 也被证实携带其他 PD 相关蛋白<sup>[36]</sup> 和与自噬调节和炎症反应相关的 miRNA<sup>[37]</sup>。这些发现揭示了神经炎症和  $\alpha$ -syn 聚集的相关性, 表明炎症激活和 EVs 的存在是 PD 进展的危险因素。

### 2.3 肌萎缩侧索硬化症

肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 是一种致命性的神经退行性疾病, 其特征是上下运动神经元 (MN) 变性, 其中病理蛋白 (SOD1、TDP-43 和 FUS) 可能积聚并干扰神经元功能, 最终导致细胞死亡。SOD1 突变被认为是 ALS 发病原因: SOD1 基因突变可导致 SOD1 蛋白在体内异常折叠, 最终导致毒性聚集物的形成<sup>[30]</sup>。一项早期研究发现, SOD1 突变的原代星形胶质细胞可分泌含有突变 SOD1 的外泌体, 这些外泌体能够将突变 SOD1 转移到脊髓神经元中, 并选择性诱导运动神经元死亡<sup>[38]</sup>。为了确定 EVs 在 ALS 中介导 MN 死亡的作用, Varcianna 等<sup>[39]</sup>从 ALS 星形胶质细胞条件培养基中分离出 EVs, 然后对 MN 单培养物进行处理, 证实



ALS 星形胶质细胞来源的 EVs 对 MN 有毒性。研究还表明,即使存在营养因子,从星形胶质细胞条件培养基中分离的 EVs 也足以导致 MN 死亡,从而证明 EVs 携带毒性因子。还有研究从散发性 ALS 患者和健康对照者的血浆中分离出外泌体,并测定它们的数量、大小以及 SOD1、TDP-43 和 FUS 蛋白含量,结果发现:与对照组相比,ALS 患者外泌体平均大小增加,并富含 SOD1、TDP-43、P-TDP-43 和 FUS,有毒蛋白含量更高<sup>[40]</sup>。这些结果表明,EVs 可以运输有毒蛋白,并可能在 ALS 疾病的朊病毒样传播中发挥作用。当这些 EVs 被邻近的神经元或神经胶质细胞吸收时,会引起细胞毒性和神经炎症,进一步加剧 ALS 病理。

#### 2.4 其他神经退行性疾病

其他类型的 NDs,如癫痫、亨廷顿病(Huntington's disease, HD)、额颞叶痴呆(frontotemporal dementia, FTD)、多发性硬化(multiple sclerosis, MS)和脊髓性小脑共济失调(spinal cerebellar ataxia, SCA),尤其是 SCA,研究较少。HD 是一种常染色体显性中枢神经系统(CNS)神经退行性疾病,其定义为亨廷顿蛋白基因外显子 1 CAG 扩增导致突变亨廷顿蛋白(mHTT)的产生。Jeon 等<sup>[41]</sup>通过成纤维细胞和 SH-SY5Y 人神经母细胞瘤细胞系共培养小鼠神经干细胞的体外研究以及在新生野生型小鼠中进行的体内研究,证实了 mHTT 进入外泌体以及外泌体在细胞间转移 mHTT 的能力。Zhang 等<sup>[42]</sup>的研究证实,表达 mHTT 的细胞来源的 EVs 含有 CAG-repeat RNA, EVs 可将该 RNA 转移到神经细胞,从而促进 HD 的扩散。

### 3 细胞外囊泡与神经退行性疾病的诊断

EVs 的货物可以反映释放它们的细胞的生理或病理状态。与其他需要腰椎穿刺或脑尸检进行诊断的侵入性方法相比,EVs 可以通过健康和患病个体的尿液和唾液排出,这使得它们成为诊断神经退行性疾病的最佳选择。

#### 3.1 阿尔茨海默病

人们正积极研究在 AD 患者 EVs 中存在的与疾病相关的蛋白,并将其作为生物标志物,以预测 AD 的发展。Fiandaca 等<sup>[43]</sup>从神经源性血液外泌体中提取并定量了 AD 致病蛋白。研究发现,血液外泌体中 P-S396-tau、P-T181-tau 和  $\alpha$ - $\beta$ 1-42 的水平在诊断为 AD 前 1~10 年显著高于对照组。因此,神经源性血液外泌体提取物中 P-S396-tau、P-T181-tau

和  $\alpha$ - $\beta$ 1-42 的水平可在临床发病前 10 年预测 AD 的发展。有研究证明,一组包含 6 种血浆外泌体蛋白的组合可作为区分 AD 患者和健康个体的新型候选生物标志物<sup>[44]</sup>。此外,Yang 等<sup>[45]</sup>的研究表明,AD 患者血清中外泌体 miR-135a 和 miR-384 上调,miR-193b 下调,并且 miR-135a、miR-384 和 miR-193b 联合检测被证明比单独检测能更早地诊断 AD。多项研究通过临床样本筛选了健康对照和 AD 患者之间表达差异的外泌体衍生 miRNA,表明在 AD 患者血清、血浆和脑脊液分离的外泌体中,miRNA-193b 和 miRNA-125b-5p 的表达存在差异<sup>[46-48]</sup>。因此,miRNA-193b 和 miRNA-125b-5p 被认为是潜在的 AD 外周生物标志物。与血浆和血清相比,唾液作为神经退行性疾病生物标志物来源的研究要少得多,这可能是与血液相比,唾液具有更高的可变性和污染风险。Rani 等<sup>[49]</sup>的研究展示了一种基于纳米颗粒跟踪分析(NTA)技术的新方法,可以直接将唾液外泌体浓度与 AD 认知障碍的进展联系起来,这种创新的方法被证明是一种潜在的具有成本效益的早期疾病筛查方法。

#### 3.2 帕金森病

众所周知,来自中枢神经系统的 EVs 存在于血液中,并被广泛探索作为 PD 和其他神经退行性疾病的生物标志物。 $\alpha$ -syn 的积累是 PD 发生和发展的重要步骤,不仅在 PD 神经元中积累,也在胶质细胞(包括星形胶质细胞)中积累。原代星形胶质细胞转染 A53T  $\alpha$ -syn 质粒或暴露于  $\alpha$ -syn 聚集体,采用纳米颗粒跟踪分析和免疫荧光技术评估星形胶质细胞源性 EVs (ADEVs) 的水平,采用临床样本测试血浆 ADEVs 作为区分 PD 患者与健康对照组(HC)的生物标志物的潜力;结果显示, $\alpha$ -syn 沉积的原代星形胶质细胞中 ADEVs 数量明显增加,PD 患者携带  $\alpha$ -syn 的 ADEVs 数量明显高于 HC<sup>[50]</sup>。因此,外周血中含有  $\alpha$ -syn 的 ADEVs 有望作为生物标志物用于 PD 诊断和鉴别诊断。此外,唾液和血浆中神经相关外泌体中  $\alpha$ -syn 寡聚体水平的波动也突显了这一靶点在 PD 诊断中的潜力<sup>[51]</sup>。microRNA (miRNA) 被认为是人类疾病的潜在诊断生物标志物,而外周 miRNA 容易受到各种成分的影响。血清 EVs 中富集的 miRNA 因其高丰度、稳定性和抗降解性,在诊断中表现出了独特的优势。患者样本和细胞模型研究结果表明,血液循环中外泌体 miR-128 的表达改变可能成为 PD 检测的靶点<sup>[52]</sup>。He 等<sup>[53]</sup>筛选了健康对照者和 PD 患者之间差异表

达的 EVs 衍生 miRNA, 通过临床样本验证了 6 种 miRNA, 其中 2 种普遍表达于 PD 的所有阶段, 4 种特异性表达于 PD 的不同阶段; 这 6 种血清 EVs 衍生的 miRNA 分别是 hsa-miR-374a-5p、hsa-miR-374b-5p、hsa-miR-199a-3p、hsa-miR-28-5p、hsa-miR-22-5p 和 hsa-miR-151a-5p, 有望作为 PD 进展生物标志物并应用于早期诊断。

### 3.3 肌萎缩侧索硬化症

脑脊液 (CSF) 或血浆中的 EVs 可能携带 ALS 特异性生物标志物, 例如 miRNA、mRNA 或蛋白质。通过分析 EVs 的组成, 有助于早期诊断和监测疾病的进展。Chen 等<sup>[54]</sup>从散发性 ALS 患者和年龄、性别匹配的健康对照者的血浆中提取星形胶质细胞来源的外泌体, 并通过酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定白细胞介素 -6 (IL-6) 水平; 结果显示, ALS 患者星形胶质细胞衍生外泌体中的 IL-6 水平升高, 并与疾病进展呈正相关 (仅适用于病程 <12 个月的患者), 提示中枢神经系统来源的外泌体可能有助于揭示 ALS 患者中枢神经系统的神经炎症及病理生理特征。从 ALS 患者血浆中分离出的 EVs 中 coronin-1a (CORO1A) 的水平是对照组的 5.3 倍, 且 CORO1A 水平随疾病进展在 ALS 患者血浆和 ALS 小鼠脊髓中呈一定比例增加, 有望成为潜在的生物标志物<sup>[55]</sup>。一项研究分析了来自 18 例 20~65 岁的 ALS 患者的血浆 EVs 样本, 在基线和随访 1、3、6 和 12 个月时进行分析。当将患者细分为快速进展组和缓慢进展组时, 发现在基线和 3 个月随访时, 快速进展组的 EVs 中神经丝蛋白轻链 (NFL) 显著高于神经丝蛋白重链 (Pnfh)<sup>[56]</sup>, 表明血浆源性 EVs 中的 NFL 有望成为疾病进展生物标志物。此外, Saucier 等<sup>[57]</sup>对 ALS 患者血浆 EVs 中的 miRNA 进行了测序, 发现 ALS 患者和对照组之间有 22 个 miRNA 差异表达, 其中 miR-15a-5p 和 miR-193a-5p 对 ALS 具有较好的诊断价值。

### 3.4 其他神经退行性疾病

有研究表明, 来自外泌体的循环 miRNA 可作为难治性癫痫的诊断和预后生物标志物<sup>[58]</sup>。SCA3 患者 EVs 中的 miR-7014 在血浆中下调, 但在 CSF 中上调<sup>[59]</sup>。虽然 EVs 中只有一种 miRNA 可作为 SCA 生物标志物, 但其可行性已在癌症、自身免疫性疾病、肾脏疾病和其他 NDs 中得到证实。研究还发现, 神经元衍生的细胞外囊泡 (NEV) 中分离的突触蛋白的变化率与 MS 患者的脑和视网膜萎缩相关, 因此可作为 MS 疾病进展的生物标志物<sup>[60]</sup>。

表 2 对常见的神经退行性疾病的发病机制、致病物质和可能的生物标志物进行了总结。

## 4 细胞外囊泡与神经退行性疾病的治疗

与人工合成纳米药物载体相比, 由人体细胞产生的 EVs 具有许多优点, 包括高生物相容性、稳定性、低免疫原性和低毒性。这些特点赋予了它们在治疗应用方面潜在的安全性。

### 4.1 阿尔茨海默病

线粒体功能障碍是 AD 的基本病理特征。然而, 现有的线粒体自噬诱导剂的毒性和大脑富集性差限制了它们的进一步应用。Xu 等<sup>[61]</sup>利用高表达酪氨酸磷酸酶 -2 (SHP2) 的纳米间充质干细胞来源的细胞外囊泡 (MSC-EVs-SHP2) 开发了一个治疗 AD 的平台。在 AD 小鼠中, MSC-EVs-SHP2 具有较高的血脑屏障穿透能力, 促进了 SHP2 向大脑的传递, 可显著诱导神经元细胞线粒体自噬, 从而减轻线粒体损伤介导的凋亡和 NLRP3 炎性小体的激活, 为 AD 患者提供了一种有效的治疗选择。据报道, 槲皮素 (Que) 在 AD 中可以改善认知和功能障碍并诱导神经保护。然而, 由于其脑靶向性和生物利用度较差, 临床应用受到限制。Qi 等<sup>[62]</sup>开发了血浆外泌体装载 Que (Exo-Que), 并将其注射到小鼠体内, 结果发现: Exo-Que 改善了 Que 的脑靶向性, 并显

表2 常见神经退行性疾病

类型	AD	PD	ALS
发病机制	β-淀粉样蛋白和tau蛋白的逐渐积累	多巴胺能神经元的进行性丧失和路易小体的形成	上下运动神经元变性
致病物质	Aβ和tau蛋白寡聚体	α-syn寡聚体	SOD1蛋白和TDP-43蛋白聚集体
生物标志物	脑脊液、血液外泌体蛋白; 血清、血浆和脑脊液外泌体miRNA; 唾液外泌体浓度	血液中含有α-syn的星形胶质细胞源性EVs; 唾液和血浆中神经相关外泌体中α-syn寡聚体水平; 血液EVs衍生的miRNA	中枢神经系统来源的外泌体; 血浆中分离出的EVs中CORO1A的水平; 血浆源性EVs中的NFL; 血浆源性EVs中的miRNA

著提高了 Que 的生物利用度；此外，与游离 Que 相比，Exo-Que 通过抑制细胞周期蛋白依赖性激酶 5 (CDK5) 介导的 tau 磷酸化和减少不溶性神经原纤维缠结 (NFTs) 的形成，更好地缓解了 AD 的症状。研究证明，姜黄素处理的细胞衍生的外泌体 (Exo-cur) 可通过激活 AKT/GSK-3 $\beta$  通路抑制 tau 蛋白磷酸化，在体外和体内预防神经元死亡，缓解 AD 症状<sup>[63]</sup>。Exo-cur 通过受体介导的胞饮作用高效地穿越血脑屏障进入脑组织，在改善 AD 治疗中药物靶向递送和神经元功能恢复方面具有很大的潜力。近年来研究发现，中枢神经系统过度的免疫反应可能是导致蛋白质沉积的重要因素。间充质干细胞衍生的细胞外囊泡 (MSC-EVs) 作为一种无细胞疗法，在 AD 中显示出两大益处：清除蛋白质沉积物和神经保护；而且，MSC 的外泌体可以减少淀粉样斑块，并改善 AD 小鼠模型的认知功能<sup>[64]</sup>。也有研究证明，MSC-EVs 有望通过靶向神经炎症为 AD 提供安全有效的治疗选择<sup>[65]</sup>。研究还发现，人骨髓间充质干细胞来源的外泌体 (BMSC-exos) 经脑室注射到链脲佐菌素诱导的 AD 小鼠模型中，可以改善小鼠 AD 样行为表现<sup>[66]</sup>。深入研究 EVs 在 AD 中的作用有望为这种毁灭性的疾病带来新的治疗策略和诊断工具。

#### 4.2 帕金森病

有研究表明，外泌体的治疗性过氧化氢酶 mRNA 递送减轻了 PD 体外和体内模型的神经毒性和神经炎症，证明了外泌体在 RNA 递送治疗应用中的潜力<sup>[67]</sup>。在 MPP<sup>+</sup> 处理的 PD 细胞模型和谷氨酸处理的海马神经元培养物中，星形胶质细胞来源的外泌体 miR-200a-3p 被发现通过下调丝裂原激活的蛋白激酶 4 (MAPK4, 细胞死亡途径中必不可少的上游激酶) 来抑制细胞死亡<sup>[68]</sup>。外泌体可向 PD 中退化的多巴胺能神经元传递神经保护或神经恢复因子，如多巴胺、生长因子或抗氧化剂，从而发挥治疗 PD 的作用。例如，在 PD 动物模型中，MSC 衍生的外泌体 (MSC-exos) 已被证实可以增强多巴胺能神经元的存活和功能，并改善运动症状<sup>[69]</sup>。m<sup>6</sup>-甲基腺苷 (m<sup>6</sup>A) 修饰在 PD 的发生发展中发挥重要作用，脑纹状体区 m<sup>6</sup>A 水平降低将导致神经递质多巴胺显著减少<sup>[70]</sup>。Geng 等<sup>[71]</sup> 利用 MSC-exos 成功将 si-FTO (FTO 是 m<sup>6</sup>A 去甲基化酶) 递送至动物脑纹状体，显著抑制了 PD 小鼠脑内  $\alpha$ -syn 的表达和多巴胺能神经元的死亡，恢复了多巴胺的表达。富含 miR-100-5p 的滋养细胞阶段衍生的间充质干

细胞外泌体 (T-MSCs-Exos) 可通过 Nox4-ROS-Nrf2 轴保护多巴胺能神经元，维持黑质纹状体系统功能，改善运动缺陷，减少氧化应激，表明 T-MSCs-Exos 具有广泛的神经保护作用<sup>[72]</sup>。Qu 等<sup>[73]</sup> 的研究表明，在 PD 小鼠模型中，负载多巴胺的外泌体在静脉给药后比游离多巴胺显示出更好的治疗效果和更低的全身毒性，表明血液外泌体可以作为一种有前途的药物递送平台。Lee 等<sup>[74]</sup> 证实了人类神经干细胞 (NSC) 来源的 EVs 的潜在保护作用，发现其明显下调 ROS 和促炎细胞因子，在 6-羟多巴胺 (6-OHDA) 诱导的体外和体内小鼠模型中显示出了对 PD 病理的预防作用。

#### 4.3 肌萎缩侧索硬化症

MSC 可通过释放 EVs 改变细胞间通讯，这些无细胞产物对退化的运动神经元具有保护作用，代表了一种潜在的治疗 ALS 的方法。有研究将运动神经元暴露于外泌体和异孢素，发现异孢素处理的运动神经元轴突生长明显减弱，而 MSC 衍生外泌体预孵育和异孢素处理对轴突生长几乎没有影响，表明 MSC 衍生外泌体具有显著的神经保护作用<sup>[75]</sup>。采用脂肪源性干细胞外泌体 (ADSC-exos) 预处理 ALS 小鼠神经细胞，免疫细胞化学和斑点免疫检测结果显示 ADSC-exos 减轻了 SOD1 的聚集；同时，免疫印记实验证实，ADSC-exos 处理降低了细胞内 SOD1 水平。ALS 患者线粒体出现多种异常，细胞中 P-CREB 和 PGC-1 $\alpha$  水平下降，而在 ADSC-exos 处理后，P-CREB/CREB 比值和 PGC-1 $\alpha$  表达水平均恢复正常。这些结果表明，ADSC-exos 可调节 ALS 的细胞表型，包括 SOD-1 聚集和线粒体功能障碍，可能是治疗 ALS 的候选药物<sup>[76]</sup>。近年的一项研究也证实，ADSC-exos 恢复线粒体功能的潜力可能源于其内含的正常 SOD1 可对突变 SOD1 蛋白发挥抑制作用。将 ADSC-exos 注射到 SOD1 转基因 (G93A) ALS 小鼠中能显著改善其运动功能，同时保护腰椎运动神经元、神经肌肉接头和肌肉<sup>[77]</sup>。EVs 在 ALS 中的作用是一个新兴的研究领域，对 EVs 在疾病发病机制中的贡献的理解仍在不断深入，进一步阐明 EVs 介导的相互作用机制有助于发现潜在的治疗策略。

#### 4.4 其他神经退行性疾病

Clark 等<sup>[78]</sup> 采用一种诱导的实验性自身免疫性脑脊髓炎 (EAE) 小鼠模型来模拟 MS，在其疾病发作高峰期，使用生理盐水、胎盘来源的间充质干细胞 (PMSC) 以及低剂量和高剂量的 PMSC 来源的



EVs 治疗小鼠。结果发现, PMSC 来源的 EVs 在动物模型中显示出了有效性, 具有作为细胞疗法替代方案的潜力。研究还发现, 来自 MSC 的 EVs 通过鼻腔给药能够治疗 LPS 诱导的小鼠癫痫症状。此外, MSC 衍生的外泌体能够减少浦肯野细胞和小脑髓鞘的损失, 减轻神经炎症, 改善 SCA3 小鼠的运动功能<sup>[79]</sup>。

## 5 总结与展望

EVs 的生物学复杂性、多样的负载以及涉及多种细胞类型, 使其成为一个充满挑战性的研究领域, 其通过携带生物负载参与细胞通讯, 从而参与疾病的发生发展。神经退行性疾病均以致病蛋白在大脑和脊髓中的异常积累和聚集为特征, 这些致病蛋白可以通过 EVs 在细胞间分泌和转移, 即 EVs 可能支持异常蛋白的积累和传递, 从而导致受影响个体大脑的逐渐退化。同时, EVs 在神经退行性疾病中潜在的神经保护功能有望预防与疾病相关的蛋白质聚集和异常积累。利用 EVs 进行诊断和治疗前景广阔, 但在临床应用之前, 还面临与 EVs 分离、表征和安全递送相关的挑战。在神经退行性疾病研究中, EVs 因可作为生物标志物和治疗药物的潜在载体而备受关注。然而, EVs 的异质性导致特定 EVs 亚群的分离具有挑战性, 且分离方法可能影响结果的可靠性。尽管 EVs 提供了细胞间通讯的机会, 但其复杂性使得研究每个成分的确切作用困难重重。其次, EVs 穿越血脑屏障的能力仍然存在争议, 这可能影响其作为治疗载体的有效性。此外, 将 EVs 用于治疗还会引发伦理、安全和有效性等问题, 需要解决特定细胞类型的有效靶向和摄取问题, 以及阐明 EVs 负载在神经退行性疾病中的具体作用。因此, 将 EVs 疗法从实验室转化至临床还需要克服监管、安全性、可扩展性和成本效益等挑战。综上所述, 尽管 EVs 在神经退行性疾病预防和治疗中具有应用潜力, 但也面临着一系列挑战亟需解决, 以最大限度地发挥其益处并尽量减少潜在风险。

EVs 通过在细胞间传递各种生物活性分子, 如蛋白质、核酸和脂质, 在细胞间通讯中起着至关重要的作用。它们跨越生物屏障并将货物运送到特定靶细胞的能力, 以及初步的研究结果, 使它们成为疾病治疗干预的一个有吸引力的选择。但是, EVs 在不同疾病中发挥治疗作用的具体机制还需要进一步的研究。了解 EVs 的货物组成, 包括特定的蛋白质、核酸或其他生物活性分子, 以及它们在疾病中

的作用机制, 对于定制基于 EVs 的特定神经退行性疾病治疗方案至关重要。这有助于推动切实有效和有针对性的治疗策略的发展, 最终提高神经退行性疾病的诊断和治疗水平。

## [参 考 文 献]

- [1] Kim HR, Mun Y, Lee KS, et al. T cell microvilli constitute immunological synaptosomes that carry messages to antigen-presenting cells. *Nat Commun*, 2018, 9: 3630
- [2] Tang W, Ni Z, Wei Y, et al. Extracellular vesicles of bacteroides uniformis induce M1 macrophage polarization and aggravate gut inflammation during weaning. *Mucosal Immunol*, 2024, doi: 10.1016/j.mucimm.2024.05.004
- [3] Li C, Xue H, Du X, et al. Outer membrane vesicles generated by an exogenous bacteriophage lysin and protection against *Acinetobacter baumannii* infection. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22: 273
- [4] Vicente-Gil S, Nuñez-Ortiz N, Morel E, et al. Immunomodulatory properties of *Bacillus subtilis* extracellular vesicles on rainbow trout intestinal cells and splenic leukocytes. *Front Immunol*, 2024, 15: 1394501
- [5] Barzin M, Bagheri AM, Ohadi M, et al. Application of plant-derived exosome-like nanoparticles in drug delivery. *Pharm Dev Technol*, 2023, 28: 383-402
- [6] Jin Z, Na J, Lin X, et al. Plant-derived exosome-like nanovesicles: a novel nanotool for disease therapy. *Heliyon*, 2024, 10: e30630
- [7] Perrin P, Janssen L, Janssen H, et al. Retrofusion of intraluminal MVB membranes parallels viral infection and coexists with exosome release. *Curr Biol*, 2021, 31: 3884-93.e4
- [8] Eitan E, Suire C, Zhang S, et al. Impact of lysosome status on extracellular vesicle content and release. *Ageing Res Rev*, 2016, 32: 65-74
- [9] Ran XM, Yang J, Wang ZY, et al. M2 macrophage-derived exosomal circTMCO3 acts through miR-515-5p and ITGA8 to enhance malignancy in ovarian cancer. *Commun Biol*, 2024, 7: 583
- [10] Xing Y, Li P, Jia Y, et al. Dorsal root ganglion-derived exosomes deteriorate neuropathic pain by activating microglia via the microRNA-16-5p/HECTD1/HSP90 axis. *Biol Res*, 2024, 57: 28
- [11] Schenck JK, Karl MT, Clarkson-Paredes C, et al. Extracellular vesicles produced by HIV-1 nef-expressing cells induce myelin impairment and oligodendrocyte damage in the mouse central nervous system. *J Neuroinflammation*, 2024, 21: 127
- [12] Silverman JM, Christy D, Shyu CC, et al. CNS-derived extracellular vesicles from superoxide dismutase 1 (SOD1)(G93A) ALS mice originate from astrocytes and neurons and carry misfolded SOD1. *J Biol Chem*, 2019, 294: 3744-59
- [13] Chemparathy DT, Ray S, Ochs C, et al. Neuropathogenic role of astrocyte-derived extracellular vesicles in HIV-associated neurocognitive disorders. *J Extracell Vesicles*, 2024, 13: e12439

- [14] Ruan H, Li Y, Wang C, et al. Click chemistry extracellular vesicle/peptide/chemokine nanocarriers for treating central nervous system injuries. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13: 2202-18
- [15] Yang P, Sun Y, Wang C, et al. Serum exosomal tsRNA biomarkers: a novel strategy for identifying lupus nephritis. *Clin Transl Med*, 2024, 14: e1677
- [16] Rosas-Alonso R, Colmenarejo-Fernández J, Pernía O, et al. Evaluation of the clinical use of MGMT methylation in extracellular vesicle-based liquid biopsy as a tool for glioblastoma patient management. *Sci Rep*, 2024, 14: 11398
- [17] Lan M, Ren Z, Cheng C, et al. Small extracellular vesicles detection using dielectrophoresis-based microfluidic chip for diagnosis of breast cancer. *Biosens Bioelectron*, 2024, 259: 116382
- [18] Xu F, Wang K, Zhu C, et al. Tumor-derived extracellular vesicles as a biomarker for breast cancer diagnosis and metastasis monitoring. *iScience*, 2024, 27: 109506
- [19] Jang YO, Roh Y, Shin W, et al. Transferrin-conjugated magnetic nanoparticles for the isolation of brain-derived blood exosomal microRNAs: a novel approach for Parkinson's disease diagnosis. *Anal Chim Acta*, 2024, 1306: 342623
- [20] Wiklander OPB, Mamand DR, Mohammad DK, et al. Antibody-displaying extracellular vesicles for targeted cancer therapy. *Nat Biomed Eng*, 2024, doi: 10.1038/s41551-024-01214-6
- [21] Cao H, Li W, Zhang H, et al. Bio-nanoparticles loaded with synovial-derived exosomes ameliorate osteoarthritis progression by modifying the oxidative microenvironment. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22: 271
- [22] Liang R, Lu H, Zhu H, et al. Radiation-primed TGF- $\beta$  trapping by engineered extracellular vesicles for targeted glioblastoma therapy. *J Control Release*, 2024, 370: 821-34
- [23] Farouk AH, Aref A, Fathy BA, et al. Stem cells derived exosomes as biological nano carriers for VCR sulfate for treating breast cancer stem cells. *Sci Rep*, 2024, 14: 10964
- [24] Cuesta CM, Guerri C, Ureña J, et al. Role of microbiota-derived extracellular vesicles in gut-brain communication. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 4235
- [25] Li Y, Cai T, Liu H, et al. Exosome-shuttled miR-126 mediates ethanol-induced disruption of neural crest cell-placode cell interaction by targeting SDF1. *Toxicol Sci*, 2023, 195: 184-201
- [26] Sardar Sinha M, Ansell-Schultz A, Civitelli L, et al. Alzheimer's disease pathology propagation by exosomes containing toxic amyloid- $\beta$  oligomers. *Acta Neuropathol*, 2018, 136: 41-56
- [27] Zheng T, Pu J, Chen Y, et al. Plasma exosomes spread and cluster around  $\beta$ -amyloid plaques in an animal model of Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 12
- [28] Asai H, Ikezu S, Tsunoda S, et al. Depletion of microglia and inhibition of exosome synthesis halt tau propagation. *Nat Neurosci*, 2015, 18: 1584-93
- [29] Ruan Z, Pathak D, Venkatesan Kalavai S, et al. Alzheimer's disease brain-derived extracellular vesicles spread tau pathology in interneurons. *Brain*, 2021, 144: 288-309
- [30] Bliederaeuser C, Grozdanov V, Speidel A, et al. Age-dependent defects of  $\alpha$ -synuclein oligomer uptake in microglia and monocytes. *Acta Neuropathol*, 2016, 131: 379-91
- [31] Guo M, Wang J, Zhao Y, et al. Microglial exosomes facilitate  $\alpha$ -synuclein transmission in Parkinson's disease. *Brain*, 2020, 143: 1476-97
- [32] Xia Y, Zhang G, Kou L, et al. Reactive microglia enhance the transmission of exosomal  $\alpha$ -synuclein via Toll-like receptor 2. *Brain*, 2021, 144: 2024-37
- [33] Li Y, Wang Y, Kou L, et al. Plasma exosomes impair microglial degradation of  $\alpha$ -synuclein through V-ATPase subunit V1G1. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30: e14738
- [34] Niu M, Li Y, Li G, et al. A longitudinal study on  $\alpha$ -synuclein in plasma neuronal exosomes as a biomarker for Parkinson's disease development and progression. *Eur J Neurol*, 2020, 27: 967-74
- [35] Danzer KM, Kranich LR, Ruf WP, et al. Exosomal cell-to-cell transmission of  $\alpha$  synuclein oligomers. *Mol Neurodegener*, 2012, 7: 42
- [36] Anastasi F, Masciandaro SM, Carratore RD, et al. Proteomics profiling of neuron-derived small extracellular vesicles from human plasma: enabling single-subject analysis. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 2951
- [37] Zhou T, Lin D, Chen Y, et al.  $\alpha$ -synuclein accumulation in SH-SY5Y cell impairs autophagy in microglia by exosomes overloading miR-19a-3p. *Epigenomics*, 2019, 11: 1661-77
- [38] Basso M, Pozzi S, Tortarolo M, et al. Mutant copper-zinc superoxide dismutase (SOD1) induces protein secretion pathway alterations and exosome release in astrocytes: implications for disease spreading and motor neuron pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *J Biol Chem*, 2013, 288: 15699-711
- [39] Varciana A, Myszczyńska MA, Castelli LM, et al. MicroRNAs secreted through astrocyte-derived extracellular vesicles cause neuronal network degeneration in C9orf72 ALS. *EBioMedicine*, 2019, 40: 626-35
- [40] Sproviero D, La Salvia S, Giannini M, et al. Pathological proteins are transported by extracellular vesicles of sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients. *Front Neurosci*, 2018, 12: 487
- [41] Jeon I, Cicchetti F, Cisbani G, et al. Human-to-mouse prion-like propagation of mutant huntingtin protein. *Acta Neuropathol*, 2016, 132: 577-92
- [42] Zhang X, Abels ER, Redzic JS, et al. Potential transfer of polyglutamine and CAG-repeat RNA in extracellular vesicles in Huntington's disease: background and evaluation in cell culture. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36: 459-70
- [43] Fiandaca MS, Kapogiannis D, Mapstone M, et al. Identification of preclinical Alzheimer's disease by a profile of pathogenic proteins in neurally derived blood exosomes: a case-control study. *Alzheimers Dement*,



- 2015, 11: 600-7.e1
- [44] Cai H, Pang Y, Wang Q, et al. Proteomic profiling of circulating plasma exosomes reveals novel biomarkers of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14: 181
- [45] Yang TT, Liu CG, Gao SC, et al. The serum exosome derived microRNA-135a, -193b, and -384 were potential Alzheimer's disease biomarkers. *Biomed Environ Sci*, 2018, 31: 87-96
- [46] Barbagallo C, Mostile G, Baglieri G, et al. Specific signatures of serum miRNAs as potential biomarkers to discriminate clinically similar neurodegenerative and vascular-related diseases. *Cell Mol Neurobiol*, 2020, 40: 531-46
- [47] Lugli G, Cohen AM, Bennett DA, et al. Plasma exosomal miRNAs in persons with and without Alzheimer disease: altered expression and prospects for biomarkers. *PLoS One*, 2015, 10: e0139233
- [48] McKeever PM, Schneider R, Taghdiri F, et al. MicroRNA expression levels are altered in the cerebrospinal fluid of patients with young-onset Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*, 2018, 55: 8826-41
- [49] Rani K, Rastogi S, Vishwakarma P, et al. A novel approach to correlate the salivary exosomes and their protein cargo in the progression of cognitive impairment into Alzheimer's disease. *J Neurosci Methods*, 2021, 347: 108980
- [50] Wang P, Lan G, Xu B, et al.  $\alpha$ -Synuclein-carrying astrocytic extracellular vesicles in Parkinson pathogenesis and diagnosis. *Transl Neurodegener*, 2023, 12: 40
- [51] Zhao ZH, Chen ZT, Zhou RL, et al. Increased DJ-1 and  $\alpha$ -synuclein in plasma neural-derived exosomes as potential markers for Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 438
- [52] Bhattacharyya P, Biswas A, Biswas SC. Brain-enriched miR-128: reduced in exosomes from Parkinson's patient plasma, improves synaptic integrity, and prevents 6-OHDA mediated neuronal apoptosis. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 1037903
- [53] He S, Huang L, Shao C, et al. Several miRNAs derived from serum extracellular vesicles are potential biomarkers for early diagnosis and progression of Parkinson's disease. *Transl Neurodegener*, 2021, 10: 25
- [54] Chen Y, Xia K, Chen L, et al. Increased interleukin-6 levels in the astrocyte-derived exosomes of sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients. *Front Neurosci*, 2019, 13: 574
- [55] Zhou Q, He L, Hu J, et al. Increased expression of coronin-1a in amyotrophic lateral sclerosis: a potential diagnostic biomarker and therapeutic target. *Front Med*, 2022, 16: 723-35
- [56] Chen PC, Wu D, Hu CJ, et al. Exosomal TAR DNA-binding protein-43 and neurofilaments in plasma of amyotrophic lateral sclerosis patients: a longitudinal follow-up study. *J Neurol Sci*, 2020, 418: 117070
- [57] Saucier D, Wajnberg G, Roy J, et al. Identification of a circulating miRNA signature in extracellular vesicles collected from amyotrophic lateral sclerosis patients. *Brain Res*, 2019, 1708: 100-8
- [58] Chen SD, Pan HY, Huang JB, et al. Circulating microRNAs from serum exosomes may serve as a putative biomarker in the diagnosis and treatment of patients with focal cortical dysplasia. *Cells*, 2020, 9: 1867
- [59] Hou X, Gong X, Zhang L, et al. Identification of a potential exosomal biomarker in spinocerebellar ataxia Type 3/Machado-Joseph disease. *Epigenomics*, 2019, 11: 1037-56
- [60] Ladakis DC, Vreones M, Blommer J, et al. Synaptic protein loss in extracellular vesicles reflects brain and retinal atrophy in people with multiple sclerosis. *Neuro Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2024, 11: e200257
- [61] Xu F, Wu Y, Yang Q, et al. Engineered extracellular vesicles with SHP2 high expression promote mitophagy for Alzheimer's disease treatment. *Adv Mater*, 2022, 34: e2207107
- [62] Qi Y, Guo L, Jiang Y, et al. Brain delivery of quercetin-loaded exosomes improved cognitive function in AD mice by inhibiting phosphorylated tau-mediated neurofibrillary tangles. *Drug Deliv*, 2020, 27: 745-55
- [63] Wang H, Sui H, Zheng Y, et al. Curcumin-primed exosomes potently ameliorate cognitive function in AD mice by inhibiting hyperphosphorylation of the tau protein through the AKT/GSK-3 $\beta$  pathway. *Nanoscale*, 2019, 11: 7481-96
- [64] Lakshmi S, Essa MM, Hartman RE, et al. Exosomes in Alzheimer's disease: potential role as pathological mediators, biomarkers and therapeutic targets. *Neurochem Res*, 2020, 45: 2553-9
- [65] Ye Y, Gao M, Shi W, et al. The immunomodulatory effects of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in Alzheimer's disease. *Front Immunol*, 2023, 14: 1325530
- [66] Liu S, Fan M, Xu JX, et al. Exosomes derived from bone-marrow mesenchymal stem cells alleviate cognitive decline in AD-like mice by improving BDNF-related neuropathology. *J Neuroinflammation*, 2022, 19: 35
- [67] Kojima R, Bojar D, Rizzi G, et al. Designer exosomes produced by implanted cells intracerebrally deliver therapeutic cargo for Parkinson's disease treatment. *Nat Commun*, 2018, 9: 1305
- [68] Shakespear N, Ogura M, Yamaki J, et al. Astrocyte-derived exosomal microRNA miR-200a-3p prevents MPP<sup>+</sup>-induced apoptotic cell death through down-regulation of MKK4. *Neurochem Res*, 2020, 45: 1020-33
- [69] Abrishamdar M, Jalali MS, Yazdanfar N. The role of exosomes in pathogenesis and the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cell-derived exosomes against Parkinson's disease. *Neurol Sci*, 2023, 44: 2277-89
- [70] Mathoux J, Henshall DC, Brennan GP. Regulatory mechanisms of the RNA modification m<sup>6</sup>A and significance in brain function in health and disease. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 671932
- [71] Geng Y, Long X, Zhang Y, et al. FTO-targeted siRNA delivery by MSC-derived exosomes synergistically alleviates dopaminergic neuronal death in Parkinson's disease via m<sup>6</sup>A-dependent regulation of ATM mRNA. *J Transl Med*, 2023, 21: 652

- [72] He S, Wang Q, Chen L, et al. miR-100a-5p-enriched exosomes derived from mesenchymal stem cells enhance the anti-oxidant effect in a Parkinson's disease model via regulation of Nox4/ROS/Nrf2 signaling. *J Transl Med*, 2023, 21: 747
- [73] Qu M, Lin Q, Huang L, et al. Dopamine-loaded blood exosomes targeted to brain for better treatment of Parkinson's disease. *J Control Release*, 2018, 287: 156-66
- [74] Lee EJ, Choi Y, Lee HJ, et al. Human neural stem cell-derived extracellular vesicles protect against Parkinson's disease pathologies. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20: 198
- [75] Gschwendtberger T, Thau-Habermann N, von der Ohe J, et al. Protective effects of EVs/exosomes derived from permanently growing human MSC on primary murine ALS motor neurons. *Neurosci Lett*, 2023, 816: 137493
- [76] Lee M, Ban JJ, Kim KY, et al. Adipose-derived stem cell exosomes alleviate pathology of amyotrophic lateral sclerosis *in vitro*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 479: 434-9
- [77] Bonafede R, Turano E, Scambi I, et al. ASC-exosomes ameliorate the disease progression in SOD1(G93A) murine model underlining their potential therapeutic use in human ALS. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 3651
- [78] Clark K, Zhang S, Barthe S, et al. Placental mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles promote myelin regeneration in an animal model of multiple sclerosis. *Cells*, 2019, 8: 1497
- [79] You HJ, Fang SB, Wu TT, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes improve motor function and attenuate neuropathology in a mouse model of Machado-Joseph disease. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11: 222