

DOI: 10.13376/j.cblls/2025020

文章编号: 1004-0374(2025)02-0196-10

外泌体在阿尔茨海默病发病、诊断和治疗中的作用

黎易宣[#], 王雅榕[#], 廖静雯, 牟连伟*

(广州体育学院广东省运动与健康重点实验室, 广州 510500)

摘要: 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是以 A β 、过度磷酸化 tau 蛋白和神经炎症为主要病理特征的神经退行性疾病。外泌体 (exosome) 是纳米级膜性微小囊泡, 其可通过转运 A β 、tau 蛋白和炎症因子介导阿尔茨海默病中枢神经系统内神经元和胶质细胞的病理过程。外泌体可透过血脑屏障并稳定存在于血液环境中。血液中神经元或胶质细胞来源的外泌体所携带的 A β 、tau 蛋白、miRNA、炎症因子和突触蛋白可以作为 AD 早期诊断的生物标志物。此外, 外源性间充质干细胞来源的外泌体可通过调控 AD 脑内 A β 、tau 蛋白及炎症状态改善其认知障碍。本文深入探讨了外泌体在阿尔茨海默病发病、诊断和治疗中的作用。

关键词: 阿尔茨海默病; 外泌体; A β ; tau; 神经炎症

中图分类号: Q25; R749.1+6 **文献标志码:** A

Role of exosomes in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of Alzheimer's disease

LI Yi-Xuan[#], WANG Ya-Rong[#], LIAO Jing-Wen, MU Lian-Wei*

(Guangdong Provincial Key Laboratory of Physical Activity and Health Promotion,
Guangzhou Sport University, Guangzhou 510500, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is the most prevalent neurodegenerative disease, characterized by senile plaques formed by extracellular amyloid- β (A β) peptide, intracellular neurofibrillary tangles (NFT) formed by hyperphosphorylated tau protein, and neuroinflammation. Exosomes are nanoscale membranous vesicles that play a role in the pathology of neurons and glial cells in the central nervous system in Alzheimer's disease by transporting A β , tau proteins, and inflammatory factors. Exosomes can traverse the blood-brain barrier and remain stable in the bloodstream. A β , tau proteins, miRNAs, inflammatory factors, and synaptic proteins transported by exosomes derived from neuronal or glial cells in serum or plasma can serve as biomarkers for the early detection of AD. In addition, exosomes derived from exogenous mesenchymal stem cells can improve cognitive impairment in AD by modulating A β , tau proteins, and inflammatory status in the brain. This article provides insight into the role of exosomes in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of Alzheimer's disease.

Key words: Alzheimer's disease; exosome; A β ; tau; neuroinflammation

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是以 β 淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 和过度磷酸化 tau 蛋白为病理学基础, 而以认知功能障碍、精神

和行为学异常为主要临床表现的神经退行性疾病^[1]。《2023 中国阿尔茨海默病数据与防控策略》报告显示, 中国现存的 AD 患病人数超 1 000 万例,

收稿日期: 2024-07-03; 修回日期: 2024-07-25

基金项目: 国家自然科学基金项目(32400958); 广东省普通高校特色创新项目和青年创新人才项目(2023KTSCX062, 2024KQNCX077); 广州体育学院管课题(XGQN202403)

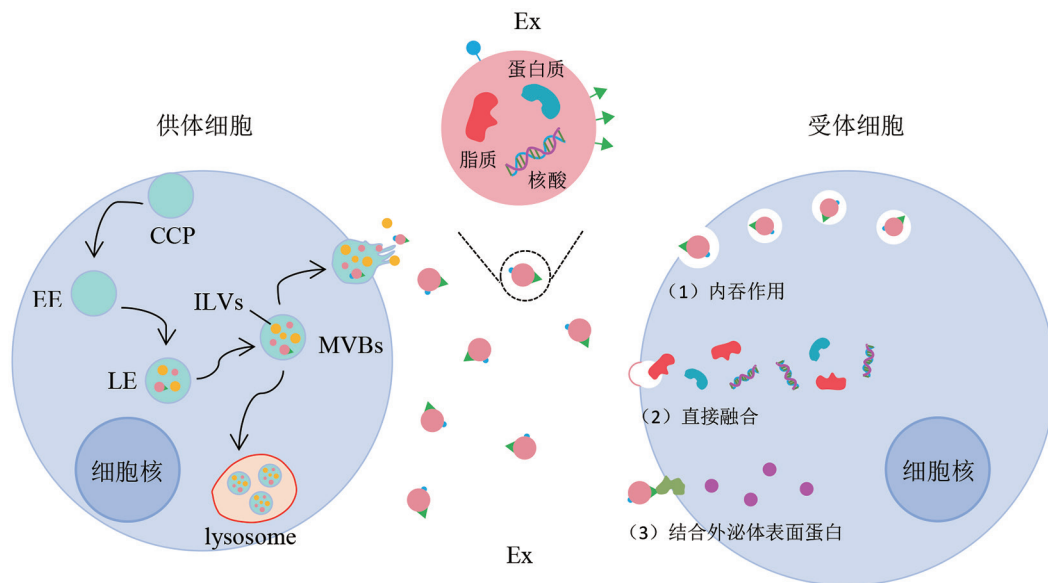
[#]共同第一作者

*通信作者: E-mail: bsumlw140243@126.com; Tel: 19878890760

60岁及以上人群的AD患病率约为3.9%^[2]。我国因AD和其他痴呆导致死亡的死因顺位已从1990年的第10位上升至2019年的第5位^[3]。同时,AD每年将产生超1.6万亿元的经济负担。随着老龄化进程的加速推进,AD已成为严重危害我国居民健康的重大疾病和社会问题。然而,并没有药物可以从根本上治疗AD。全球批准用于治疗AD的药物有乙酰胆碱酯酶抑制剂、N-甲基D-天冬氨酸拮抗剂、抗A β 单克隆抗体和甘露特钠胶囊(GV-971),但只能改善症状且容易出现耐药性和副作用^[4]。因此,阐明AD的发病机制并明确AD的早期诊断指标和治疗方案具有重要意义。外泌体(exosome)是纳米级(30~150 nm)膜性微小囊泡,其可以介导神经元或(和)胶质细胞之间的信息传递以影响中枢神经系统的发育、突触活动的调节和损伤神经的再生^[5-6]。当神经胶质细胞处于应激时,其可分泌与神经发育相关的突触素^[7]。而小胶质细胞来源的外泌体可提高受体神经元中神经酰胺和鞘氨醇的代谢,并增加神经递质的合成^[8]。在病理状态下,外泌体可参与错误折叠蛋白的扩散并诱导神经炎症和氧化应激^[9-10]。当前研究表明外泌体介导AD的发生和发展,可能成为AD诊断和治疗的关键。深入理解外泌体在AD发病、诊断和治疗中的作用,将有助于为AD的早期预防和治疗提供新的途径。

1 外泌体

国际胞外囊泡协会(International Society For Extracellular Vesicles, ISEV)建议将所有分泌到细胞外空间中的脂质双分子层封闭的囊泡命名为细胞外囊泡(extracellular vesicle, EV)。细胞外囊泡根据其尺寸、生物发生和运载的货物划分为外泌体、微泡(microvesicles, MVs)和凋亡小体(apoptotic bodies)三个亚型^[11-13]。凋亡小体的直径为100~2 000 nm,是在细胞死亡或凋亡过程中由质膜出芽形成的特定囊泡^[12]。微泡的直径为150~1 000 nm,是由活细胞质膜以直接出芽方式产生的囊泡^[13]。外泌体的直径为30~150 nm,其形成过程大致可以划分为三个阶段(图1)^[11, 14]: (1)质膜上的网格蛋白包被小窝(clathrin-coated pit, CCP)内吞并形成囊泡,即早期内涵体(early endosome, EE)。在此过程中,一些细胞外成分和细胞表面蛋白可进入早期内涵体。早期内涵体之间相互融合或与其他胞内细胞器进行物质交换以发展为成熟的晚期内涵体(late endosome, LE)。(2)晚期内涵体膜向内出芽到管腔空间中以形成腔内囊泡(intraluminal vesicles, ILVs)并转化为多泡体(multivesicular bodies, MVBs)。在此过程中,细胞质中的核酸、蛋白质和脂质等被包被于ILVs。(3)部分MVBs可与细胞内溶酶体融合而被降解,而与质膜融合的MVBs则以胞吐的方式将ILVs释



网格蛋白包被小窝(clathrin-coated pit, CCP); 早期内涵体(early endosome, EE); 晚期内涵体(late endosome, LE); 腔内囊泡(intraluminal vesicles, ILVs); 多泡体(multivesicular bodies, MVBs); 溶酶体(lysosome); 外泌体(exosome, Ex)

图1 外泌体的生物发生、释放和摄取

放到细胞外基质并形成具有生物活性的外泌体。根据外泌体的产生过程可知外泌体呈现出明显的异质性, 即其不仅携带大量的外泌体生物发生辅助蛋白 (TSG101、ALIX)、四次跨膜蛋白 (CD9、CD63、CD81、CD82) 和热休克蛋白 (hsp70、hsp90), 还包被大量供体细胞特异性的蛋白质、脂质和核酸 (DNA、rRNA、microRNA、长链非编码 RNA、环状 RNA) 并反映供体细胞的病理及生理特征^[11, 13]。此外, 在电子显微镜下, 不同细胞类型来源的外泌体可呈现为球形、椭圆形、管状或杯形等不同的形态^[15]。综上, 外泌体可以依据其粒径、形态和标志蛋白进行表征, 且可区分不同类型细胞来源的外泌体。

机体几乎所有类型的细胞均可合成和分泌外泌体, 例如脑内神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞、神经干细胞、内皮细胞以及骨骼肌细胞等^[16]。作为供体细胞分泌的生物活性物质, 外泌体可转运供体细胞的信号分子到邻近或远距离的受体细胞。受体细胞可通过内吞作用、直接融合或结合外泌体表面蛋白的方式将外泌体摄取到细胞内 (图 1)^[17]。多数研究表明外泌体通常经过内吞作用被内化到细胞内, 但其确切机制还未完全阐明^[18-20]。目前, 内吞作用可分为网格蛋白 (Clathrin) 依赖性或非网格蛋白依赖性两种, 后者主要涉及 Caveolin 1、RhoA 和 ARF6^[18]。Caveolin 介导质膜内形成的特性微区 (脂质筏) 是外泌体的入口点。同时, 外泌体和受体细胞的脂质双层膜可相互靠近并形成半融合柄, 其融合柄膨胀并形成半融合隔膜双层, 导致融合孔打开以促进两个疏水核心的融合^[19]。此外, 多种蛋白质已被确认为外泌体和细胞的膜结合受体, 包括整合素-四跨膜蛋白复合物 (integrin-tetraspanin complexes)、肝配蛋白 (ephrin, Eph) 和具有胶原结构的巨噬细胞受体 (macrophage receptor with collagenous structure, MARCO)^[20-22]。在受体细胞内, 外泌体释放转运货物以调节受体细胞的多种生理和病理过程并介导细胞间的通讯。在 AD 和帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 等神经退行性疾病中, 外泌体可作为致病蛋白 ($A\beta$ 、tau、 α -Syn) 的载体加速其在中枢神经系统中的扩散^[10, 23-24]。此外, 外泌体为纳米级的囊泡, 可透过血脑屏障 (blood brain barrier, BBB)^[25]。进一步的研究表明, 外泌体广泛存在于血液、脑脊液、唾液、尿液、支气管肺泡灌洗液、羊水、腹水和母乳等体液中^[17, 26]。因此, 中枢神经系统细胞分泌的外泌体可释放到循环系统, 并成为一种方便高效的外周非

侵入性生物标志物以用于预测和诊断各种神经退行性疾病。同样, 外泌体也可从外周环境中转运干预疾病的有效信号分子通过血脑屏障到中枢神经系统。基于外泌体的结构和生理特点, 其可能在 AD 的致病、诊断和治疗中均发挥重要作用。

2 外泌体与阿尔茨海默病发病

2.1 外泌体与 $A\beta$

大脑皮层和海马等脑区神经元胞外出现大量老年斑 (senile plaques, SPs) 是 AD 的主要病理特征之一。老年斑的主要成分为淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 经过 β - 和 γ - 分泌酶剪切产生的含有 39~42 个氨基酸的短肽 $A\beta$ ^[27]。生理浓度下的 $A\beta$ (皮摩尔浓度) 并不具有任何直接的细胞毒性作用, 且可发挥神经元营养因子作用, 还可以激活磷酸激酶、调节胆固醇的运输和抑制神经元过度活化^[28]。然而, 在 AD 发展进程中会出现 $A\beta$ 产生异常或清除障碍而导致脑组织内 $A\beta$ 积聚。这些 $A\beta$ 可诱导神经元氧化损伤、神经炎症、线粒体功能障碍、小胶质细胞和星形胶质细胞激活、激酶/磷酸酶活性改变、突触可塑性受损, 最终导致神经元功能障碍和神经元死亡^[29-31]。外泌体作为细胞间信息传递和物质运输的载体, 其可直接间接地参与 AD 的病理过程并发挥多方面的作用^[32]。研究表明神经元释放的外泌体不仅可以参与 $A\beta$ 的产生和寡聚化, 还可将 $A\beta$ 和 tau 蛋白转运到邻近神经元, 从而放大 $A\beta$ 和 tau 蛋白的毒性作用^[10, 23, 33]。另外, 外泌体在 $A\beta$ 的降解和清除过程中发挥一定的作用。

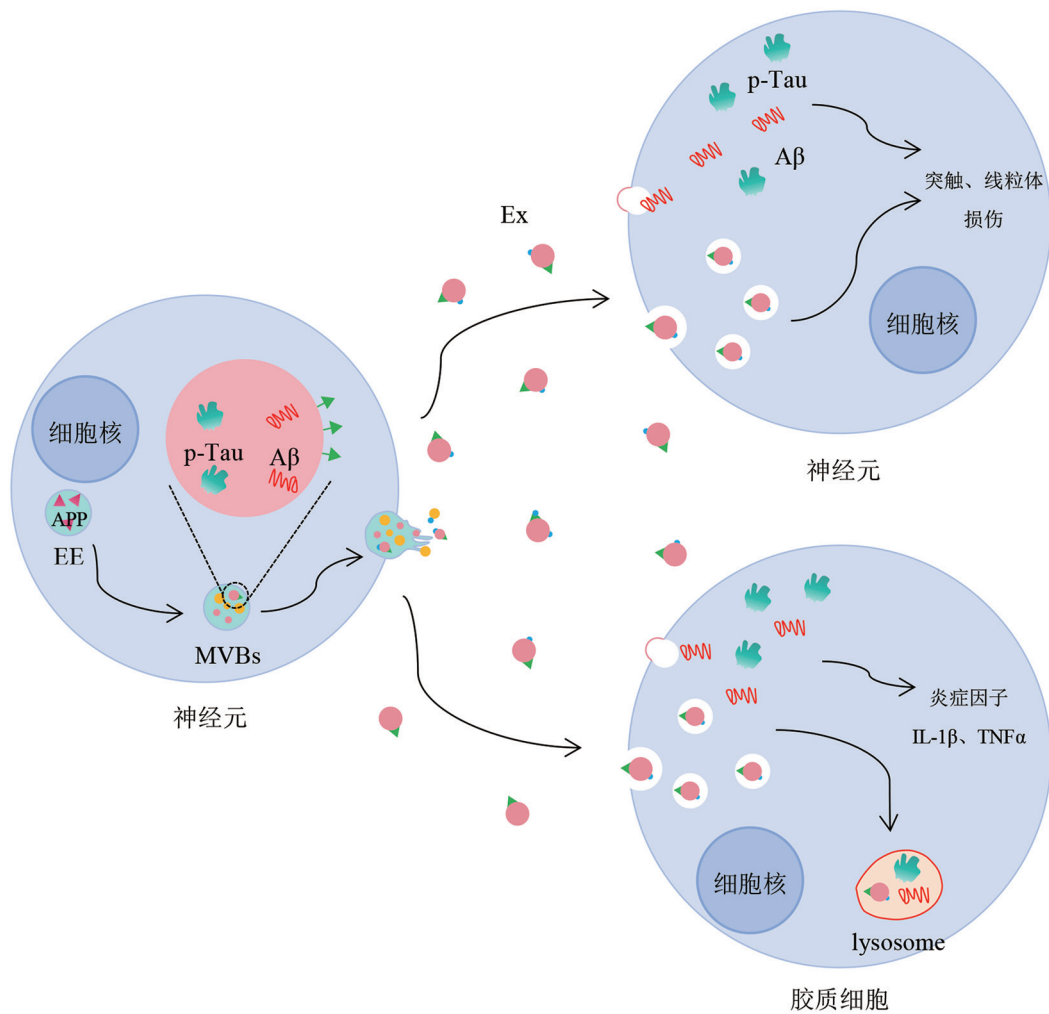
$A\beta$ 是 APP 依次经过 β 分泌酶和 γ 分泌酶剪切产生的含有 39~42 个氨基酸残基的多肽^[34]。研究表明 APP 剪切产生 $A\beta$ 的过程可发生于神经元早期内涵体 (图 2)^[33]。随着早期内涵体逐步成熟为 MVBs, $A\beta$ 也被包被于 MVBs 中的 ILVs^[33]。部分 MVBs 可与溶酶体结合而降解 $A\beta$, 而与质膜融合的 MVBs 可将 $A\beta$ 以外泌体包被的方式释放到细胞外基质^[35]。AD 患者尸检及动物研究均已表明脑组织外泌体中富含 $A\beta$ ^[9]。当用药理学方法抑制金属蛋白酶以破坏神经元内溶酶体降解途径后, 神经元内 $A\beta$ 聚集, 并且神经元外泌体相关的 $A\beta$ 水平提高^[32, 36]。此外, AD 模型小鼠脑组织和 APP 过表达的 N2a 细胞培养物中分离的外泌体内的 miR-185-5p 水平均显著降低^[37]。而低 miR-185-5p 水平的外泌体可显著提高受体细胞中 APP 的表达水平^[37]。上述研究提示神经元外泌体不仅可以直接参与 APP 代谢为 $A\beta$ 的过

程, 而且可以通过转运的 miRNA 间接参与 APP 的代谢过程。将外周血浆中分离的外泌体注射到 AD 模型小鼠海马齿状回, 发现其可扩散到 CA1、CA3 和大脑皮质且在 Aβ 斑块周围聚集^[24]。此外, AD 患者脑组织的 Aβ 斑块中具有大量的外泌体标志蛋白 (ALIX) 积聚, 提示外泌体不仅可转运 Aβ, 还参与胞外 Aβ 斑块的形成^[33]。在 AD 中, 损伤神经元分泌的外泌体可将 APP 和 Aβ 转运到邻近的健康神经元, 并加速周围神经元的死亡, 从而导致 AD 病理特征的扩散 (图 2)^[33]。然而, 神经元分泌的外泌体也可将 Aβ 转运至小胶质细胞的溶酶体以降解 Aβ, 提示外泌体在 AD 中发挥双刃剑的作用 (图 2)^[33]。但是, 与正常小鼠相比, AD 模型小鼠脑组织中小胶质细胞对外泌体的摄取量明显减少, 提示外泌体在神经元和小胶质细胞间的转运效率可能受疾病发

展阶段的影响, 且外泌体可能通过小胶质细胞在 Aβ 沉积中发挥作用^[24]。当抑制外泌体形成和分泌后, Aβ 的转移水平降低一半以上, 提示外泌体在很大程度上负责 Aβ 的神经元间转移^[9]。综上所述, 外泌体在 Aβ 的产生和降解、细胞外转运和聚集过程中均发挥重要作用。

2.2 外泌体与tau蛋白

Tau 蛋白过度磷酸化是 AD 的另一重要病理特征。在正常神经细胞中, tau 蛋白可稳定微管系统、促进神经轴突稳定、参与蛋白质的转运和神经元极化。然而, 大脑神经元内 tau 蛋白过度磷酸化会导致神经纤维在神经元细胞体、轴突、树突内聚集以产生神经纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs)^[38]。神经纤维缠结会进一步引起轴浆顺向转运能力降低、突触损伤和神经元死亡^[38]。



早期内涵体(early endosome, EE); 淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP); 多泡体(multivesicular bodies, MVBs); β淀粉样蛋白(amyloid β, Aβ); 外泌体(exosome, Ex); 溶酶体(lysosome)

图2 外泌体与阿尔茨海默病发病

轻/重度 AD 患者脑脊液外泌体中 p-tau 的浓度显著高于早期 AD 患者,提示外泌体在早期 AD 患者脑内 tau 蛋白异常加工以及脑脊液 p-tau 增加中发挥重要作用^[39]。过度磷酸化 tau 蛋白以 tau 蛋白种子的形式加快神经元内 tau 蛋白错误折叠并形成寡聚体和原纤维^[40-41]。而且,该过程并不局限于形成 tau 蛋白种子的神经元,其能以裸露的 tau 蛋白种子和外泌体包被的 tau 蛋白种子两种形式转移至受体细胞,并破坏可溶性 tau 蛋白的天然构象,从而引起病理学改变^[10, 39]。人体研究表明 AD 患者脑组织外泌体中含有 tau 蛋白,且其含量明显高于正常人^[10]。同时,AD 脑组织中外泌体包被的 tau 蛋白种子具有更强的传播性,且比裸露的 tau 蛋白种子更强烈地诱导 tau 病理学改变^[10]。研究表明外泌体不仅可以通过受体细胞的内吞和直接融合介导 tau 蛋白在神经元间的传递,还可直接跨神经突触传递以介导 tau 蛋白在神经元间转移^[23]。动物研究表明 AD 患者血浆、脑脊液或脑组织中提取的含 tau 蛋白的外泌体可以诱导小鼠神经元和小胶质细胞中 tau 蛋白的聚集,并表现出 tau 蛋白诱导的神经原纤维缠结等神经毒性作用^[23, 42-43]。同样,小胶质细胞可通过分泌外泌体而传播 tau 蛋白,而抑制外泌体合成可显著减少体外和体内 tau 蛋白的扩散^[44]。在 Trem 2 KO 小鼠和野生型小鼠内侧内嗅皮层注射表达 P301L tau 突变体的腺相关病毒的研究发现, Trem 2 KO 小鼠中 tau 蛋白通过外泌体从内侧内嗅皮层进入海马齿状回区域的扩散加剧,提示小胶质细胞上的免疫受体 TREM2 功能障碍会通过外泌体促进 tau 蛋白在脑内的扩散^[45]。同时,在 tau 蛋白大脑扩散小鼠模型中,抑制或消除小胶质细胞也可明显抑制 tau 蛋白在内嗅皮层向海马齿状回的扩散并降低齿状回神经元兴奋性^[44]。综上所述,外泌体参与 AD 发病过程中神经元和胶质细胞内 tau 蛋白的聚集和扩散,从而介导 tau 蛋白的神经毒性作用。

2.3 外泌体与神经炎症

大脑局部的慢性神经炎症伴随着 AD 疾病进程的各个阶段,不仅参与 A β 的产生以及沉积、tau 蛋白的过度磷酸化、神经元变性坏死,而且大脑局部神经炎症诱导突触传递效率损伤是 AD 患者学习记忆功能障碍的直接原因^[46]。中枢神经系统中炎症效应主要是由胶质细胞调控。而 A β 和 tau 蛋白能够直接激活小胶质细胞释放炎症介质(IL-1 β 、TNF- α)并产生细胞因子和神经毒性物质^[47]。外泌体是神经

元和神经胶质细胞间通讯的重要介质。AD 模型小鼠神经元来源的外泌体含有大量 A β 寡聚体和 tau 蛋白,其可被邻近的神经胶质细胞内化并激活免疫反应诱导神经炎症(图 2)^[32]。此外,AD 脑内炎症反应与外泌体转运 miRNA 介导的 Toll 样受体(TLRs)激活相关^[48]。TLRs 是一种先天免疫受体,其激活可通过髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)依赖性或非依赖性途径激活下游信号分子,并导致炎症因子释放。研究表明 AD 患者和模型小鼠中 miR-146a 定位的海马脑区中含有大量触发 TLRs 的促炎因子,且其水平与疾病的严重程度相关^[48-49]。因此,外泌体可通过转运 A β 、tau 蛋白和 miRNA 介导 AD 发病过程中的神经炎症。

系统性慢性炎症(systemic chronic inflammation, SCI)与神经系统损伤和认知功能障碍的高发生率密切相关,并显著提高患者的 AD 患病风险^[50]。外泌体穿过血脑屏障并介导全身性炎症和神经炎症间的串扰^[50]。在 SCI 患者中,外泌体转运促炎性细胞因子、补体蛋白和失调的非编码 RNA 穿过血脑屏障,并激活星形胶质细胞、促使小胶质细胞从 M2 表型转变为 M1 表型^[50-51]。M1 型小胶质细胞和激活的星形胶质细胞可进一步导致异常蛋白质的迁移、降解和吞噬作用受损、APP 相关分泌酶的活性增加、tau 蛋白磷酸酶下调以及脑中促炎因子水平增加^[50]。神经炎症还可导致突触损伤、刺激 A β 生成和 tau 蛋白过度磷酸化并降低 A β 清除能力^[47]。综上,外泌体可从外周转运促炎因子到中枢神经系统,从而参与 AD 的发生和进展。

3 外泌体与阿尔茨海默病诊断

目前,正电子发射断层扫描和计算机断层成像等脑成像技术、神经心理学测试等工具已广泛用于 AD 的临床诊断。但 AD 是进行性神经退行性疾病,其神经病理学特征出现于临床症状前 15~20 年。因此,需要有效且稳定的早期 AD 诊断工具来检测疾病的进展。目前,辅助 AD 早期诊断的生物标志物是脑脊液(CSF)中的 A β 1-42/1-40、总 Tau (T-tau)和磷酸化 tau-181 (p-tau181)^[52]。然而,以侵入性腰穿获取脑脊液的取样方法限制了其在临床实践中的应用。由于取血的侵入性较小、易于实施且成本较低,使血液生物标志物成为 AD 诊断的替代性方案。外泌体是纳米级的微小囊泡,其可通过血脑屏障转运供体细胞特异性的蛋白质、脂质和核酸到外周环境并反映供体细胞的病理及生理特征。同时,外泌

体具有由甘油二酸酯、磷脂、甘油磷脂、聚甘油磷脂、胆固醇和鞘脂组成的脂质双层膜, 其比质膜更坚硬, 以保证外泌体在外部环境中的稳定性。因此, 外泌体转运的货物可作为 AD 早期诊断的生物标志物。

3.1 外泌体转运的A β 和tau蛋白

A β 和 tau 蛋白是 AD 的主要病理特征, 且脑脊液 (CSF) 中的 A β 1-42/1-40、T-tau 和 p-tau181 已被广泛用于 AD 的早期诊断。AD 确诊患者血清中神经元来源的外泌体内 A β 1-42、T-tau 和 p-tau181 水平均显著高于遗忘型轻度认知障碍和正常人, 提示血清中神经元来源的外泌体内 A β 1-42、T-tau 和 p-tau181 也可作为 AD 诊断的生物标志物, 且与脑脊液中 A β 1-42、T-tau 和 p-tau181 具有相同的诊断能力^[53]。进一步的临床前研究表明, AD 确诊患者及其确诊前 1 年和 10 年的血浆中神经元来源的外泌体内 A β 1-42、p-tau181、p-tau396 水平均显著高于正常对照组, 且 A β 1-42 水平在疾病进程中逐渐增加, 提示其可作为 AD 早期诊断及疾病进展的生物标志物^[54-55]。除此以外, AD 患者血清中神经元来源的外泌体内 sAPP α 、sAPP β 、p-tau396、p-tau231 水平也显著性高于正常对照组^[55]。尽管神经元来源的外泌体中 A β 和 tau 蛋白可以作为 AD 早期诊断的标志物, 但也有研究发现 AD 患者和正常人血清中神经元来源的外泌体内 A β 1-42、T-tau 等指标并无显著性差异^[56]。因此, 基于血液外泌体中多指标生物标志物来诊断 AD 将具有更强的敏感性。

基于星形胶质细胞中存在 APP 衍生的代谢物和 APP 剪切酶, 其分泌的外泌体转运的货物也可被用于 AD 的早期诊断。星形胶质细胞衍生的外泌体在血浆中的含量相对较少, 但是 AD 患者血浆中星形胶质细胞衍生外泌体中 A β 1-42 水平显著降低, 而 sAPP β 和 BACE-1 水平显著高于正常人^[55]。综上所述, 血液中神经元或星形胶质细胞来源的外泌体内 A β 和 tau 蛋白的水平可作为 AD 早期诊断及疾病进展的生物标志物。

3.2 外泌体转运的miRNA

MiRNA 是长度为 20~22 个核苷酸的非编码小 RNA, 其可直接靶向特定 mRNA 的 3'-非翻译区 (3'-UTR) 并以完全互补或不完全互补的方式结合 mRNA 而抑制其翻译或使其降解^[57]。因此, miRNA 在蛋白质表达调节中发挥作用。MiRNA 水平异常势必导致疾病相关的关键基因和通路失调。AD 大脑中 miRNA 呈现差异性表达, 且通过外泌

体转运至脑脊液和血液后稳定存在。研究表明 AD 患者与正常对照组脑脊液 (CSF) 外泌体的 miRNA 呈现出差异表达, 其中 AD 患者脑脊液外泌体中 miR-125b-5p 表达水平增加, 而 miR-16-5p、miR-451a 和 miR-605-5p 的表达水平降低, 提示外泌体内 miRNA 可作为 AD 早期诊断的指标^[58]。

此外, 血清中分离的外泌体富含 miRNA, 且 miRNA 的种类和水平具有疾病特异性, 提示血清外泌体 miRNA 可以用于疾病的诊断。MiR-193b 与 AD 的发生密切相关, 且 AD 患者的血液和脑脊液外泌体中 miR193-5p 的水平均低于正常人^[59]。目前, 关于血液中外泌体的研究发现 AD 患者的血清或血浆外泌体内 miR-135a 和 miR-384 表达水平显著高于正常对照组, 而 miR-23a-3p、miR-126-3p、let-7i-5p、miR-151a-3p 和 miR-193b 的表达水平则显著降低^[60-61]。针对 AD 患者血清外泌体中与神经炎症相关 miRNA (miR-137、miR-155、miR-223) 的表达进行分析, 发现早期 AD 患者血清外泌体中 miR-223 水平显著低于正常对照组, 而药物治疗的 AD 患者血清外泌体中 miR-223 水平高于初诊 AD 患者, 提示血清外泌体 miR-223 是诊断 AD 和评估疾病进展的有效生物标志物^[62]。RNA 测序表征 AD 患者和健康对照的血清外泌体 miRNA 谱, 发现了 24 个差异 miRNA, 且 miR-30b-5p、miR-22-3p 和 miR-378a-3p 建立的 AD 预测模型具有较好的诊断能力^[63]。综上所述, AD 患者血液中呈现出大量 miRNA 的差异表达, 但是不同研究中的差异 miRNA 却不尽相同。因此, 需要进一步研究以确定更加稳定的 miRNA 或多种 miRNA 组合用于 AD 的早期诊断。

3.3 外泌体转运的炎症因子及突触蛋白

神经胶质细胞介导中枢神经系统慢性炎症是 AD 的关键特征之一。星形胶质细胞是人类中枢神经系统内丰富的神经胶质细胞, 可发挥神经元营养作用并促进神经元发育、树突生长和突触形成。但是, A2 型反应性星形胶质细胞可上调神经元营养因子的表达, 而 A1 型反应性星形胶质细胞却增加促炎因子的表达并损害突触和神经元^[64]。AD 患者前额叶皮质中 A1 型星形胶质细胞数量显著增多, 且约 60% 的 A1 型星形胶质细胞内呈现出补体 C3 的异常高表达^[65]。同时, 早期 AD 患者血浆中星形胶质细胞来源的外泌体内补体 C1q、C3b、C3d、C4b、B 因子、D 因子、单核趋化因子蛋白 1 及炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的水平显著高于年龄和性别相对应的正常人^[65-66]。此外, 老年人和 PD

患者血清外泌体中补体 C1q、C3a、C3b 或者炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 的水平也显著增加^[67-68]。因此,血浆中星形胶质细胞来源的外泌体内补体及炎症因子可作为 AD 早期诊断的辅助生物标志物,但是要注意区分衰老及其他神经退行性疾病。

动物实验及离体研究均证实 AD 早期器质性改变主要表现为突触结构损伤和突触丢失。同时,AD 脑组织中突触相关蛋白的水平显著性降低,且与认知水平呈现正相关。研究表明 AD 患者血浆中神经元来源的外泌体内突触素 (synaptophysin, Syn)、神经颗粒素 (neurogranin, NRGN)、突触结合蛋白 (synaptotagmin-1, Syt-1)、生长关联蛋白 43 (growth-associated protein 43, GAP43)、突触小体相关蛋白 -25 (synaptosomal nerve-associated protein 25, SNAP-25)、突触极蛋白 (synaptopodin) 等突触传递和突触功能相关蛋白的水平显著性低于正常人,提示其可能成为 AD 早期诊断的生物标志物^[55, 69]。但是,额颞叶痴呆患者和 PD 患者血液中神经元来源外泌体中的突触素、突触极蛋白、突触结合蛋白 -2、NRGN 等的水平同样低于正常人^[70-71]。因此,血浆中神经元来源的外泌体内突触蛋白水平是多种神经退行性疾病的共同特征,并不能作为 AD 早期诊断的确定标准。综上所述,血液中神经元或星形胶质细胞来源的外泌体内炎症因子和突触蛋白可作为辅助 AD 早期诊断的生物标志物。

4 外泌体与阿尔茨海默病治疗

4.1 针对 A β 和 tau 蛋白

外泌体可通过转运 A β 和 tau 蛋白以加速 AD 的发生和发展,但其在一定程度上也对 AD 发挥保护作用。神经元衍生的外泌体可转运 A β 和 tau 蛋白到小胶质细胞并被小胶质细胞摄取^[33]。小胶质细胞可将摄取的 A β 和 tau 蛋白清除以减轻 AD 患者的病理性变化^[72]。

此外,多种类型细胞来源的外源性外泌体也在 AD 中表现出强烈的神经保护作用。脂肪干细胞来源外泌体可有效降低体外 AD 模型细胞中 A β (A β 42、A β 40、A β 42/40 比值) 以及细胞凋亡因子 (p53、Bax、pro-caspase-3、cleaved-caspase-3) 水平,增加抗凋亡因子 Bcl2 水平从而发挥神经保护作用^[73]。动物研究表明人脂肪源性间充质干细胞外泌体经鼻内喷雾给药可有效降低 AD 模型小鼠病理 A β 沉积并提高 AD 模型小鼠海马脑区神经元突触可塑性、神经发生和学习记忆能力^[74]。此外, I/II 期临床研究表

明轻度及中度 AD 患者经 12 周同种异体人脂肪源性间充质干细胞外泌体鼻内喷雾治疗,患者的海马体萎缩程度有所减轻且认知功能得到改善^[75]。而且,整个临床研究期间未观察到受试者产生严重不良事件,提示鼻内喷雾间充质干细胞来源的外泌体治疗 AD 具有足够的安全性和有效性^[75-76]。除此之外,将中枢神经系统特异性狂犬病毒糖蛋白 (RVG) 肽偶联的间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 衍生的外泌体或者人脐带间充质干细胞 (human umbilical cord mesenchymal stem cells, hucMSC) 来源的外泌体 (hucMSC-exosomes) 通过尾静脉注射到 APP/PS1 双转基因 AD 模型小鼠后,可明显改善 AD 模型小鼠在水迷宫中的学习记忆能力,提高脑啡肽酶 (neprilysin, NEP) 和胰岛素降解酶 (insulin-degrading enzyme, IDE) 等 A β 降解酶的表达水平,并降低 A β 的沉积及 A β 水平^[77-78]。而侧脑室注射骨髓间充质干细胞来源的外泌体可降低 AD 模型小鼠海马脑区 A β 1-42 和 p-Tau 表达水平^[79]。同时,注射到 AD 模型小鼠海马脑区内的神经母细胞瘤来源外泌体可捕获 A β 并转运至小胶质细胞内清除,从而降低海马脑区 A β 水平、A β 斑块形成及 A β 介导的突触损伤^[80]。综上所述,中枢神经系统的内源性外泌体可通过小胶质细胞加速 A β 和 tau 蛋白清除,而外源性的间充质干细胞和神经母细胞瘤来源外泌体同样可以降低 A β 的产生和聚集。

4.2 针对神经炎症

干预 AD 发病进程中的神经炎症是 AD 治疗的重要手段。多项研究表明外泌体可有效改善 AD 中枢神经系统的神经炎症。AD 模型小鼠经尾静脉注射人脐带间充质干细胞来源的外泌体可显著性降低其大脑皮层和海马脑区小胶质细胞的激活状态、促炎因子 IL-1 β 和 TNF- α 表达水平,并提高抗炎因子 TGF- β 和 IL-10 的表达水平,进而提高 AD 模型小鼠的认知能力^[78]。而尾静脉注射中枢神经系统特异性 RVG 肽偶联的间充质干细胞衍生的外泌体到 APP/PS1 双转基因 AD 模型小鼠则可降低星形胶质细胞的活化水平及炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的水平,提高抗炎因子 IL-10、IL-4 和 IL-13 的水平^[77]。侧脑室直接注射骨髓间充质干细胞来源的外泌体可显著改善 AD 模型小鼠的学习记忆能力,并通过降低海马脑区小胶质细胞和星形胶质细胞的过度激活以减少炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的释放水平^[79]。因此,间充质干细胞来源的外泌体可能通过重塑 AD 模型小鼠局部脑区的炎症微环境以改善

其学习记忆障碍。

5 展望

外泌体介导 AD 发病、诊断和治疗已经取得大量突破性进展。目前研究认为外泌体在 A β 和 tau 蛋白的产生和扩散中发挥双向作用。但是, 血液中神经元或胶质细胞来源的外泌体所携带的 A β 、tau 蛋白、miRNA、炎症因子和突触蛋白可以作为 AD 早期诊断的生物标志物。同时, 外源性间充质干细胞来源的外泌体可通过调控 AD 患者脑内 A β 、tau 蛋白及炎症状态改善其认知障碍。未来关于外泌体在 AD 发病、诊断和治疗方面还存在以下亟待解决的问题: (1) 在 AD 发病进程中, 外泌体既可促进病理性蛋白的清除, 又能促进其扩散, 而哪一个过程占主导地位且在疾病不同阶段是否存在差异呢? (2) AD 患者血液外泌体中含有大量差异性表达的蛋白或基因, 但不同研究间存在差异, 这是否跟其在疾病不同阶段的变化相关呢? 在 AD 疾病进程中, 血液外泌体中病理性蛋白或炎症因子的变化曲线是怎样的呢? (3) 在间充质干细胞来源的外泌体中发挥治疗作用的具体信号分子是什么呢? 以上问题的解决将进一步推动外泌体在 AD 发病、诊断和治疗中的应用。

[参 考 文 献]

- [1] Li P, Quan W, Wang Z, et al. Early-stage differentiation between Alzheimer's disease and frontotemporal lobe degeneration: clinical, neuropsychology, and neuroimaging features. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 981451
- [2] Jia L, Du Y, Chu L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study. *Lancet Public Health*, 2020, 5: e661-71
- [3] Ren R, Qi J, Lin S, et al. The China Alzheimer report 2022. *Gen Psychiatr*, 2022, 35: e100751
- [4] Alhazmi HA, Albratty M. An update on the novel and approved drugs for Alzheimer disease. *Saudi Pharm J*, 2022, 30: 1755-64
- [5] Liu Q, Tan Y, Qu T, et al. Therapeutic mechanism of human neural stem cell-derived extracellular vesicles against hypoxia-reperfusion injury *in vitro*. *Life Sci*, 2020, 254: 117772
- [6] Caruso BC, Scalia F, Marino GA, et al. Extracellular vesicle-mediated cell-cell communication in the nervous system: focus on neurological diseases. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 434
- [7] Livne-Bar I, Lam S, Chan D, et al. Pharmacologic inhibition of reactive gliosis blocks TNF- α -mediated neuronal apoptosis. *Cell Death Dis*, 2016, 7: e2386
- [8] Antonucci F, Turola E, Riganti L, et al. Microvesicles released from microglia stimulate synaptic activity via enhanced sphingolipid metabolism. *EMBO J*, 2012, 31: 1231-40
- [9] Sardar SM, Ansell-Schultz A, Civitelli L, et al. Alzheimer's disease pathology propagation by exosomes containing toxic amyloid- β oligomers. *Acta Neuropathol*, 2018, 136: 41-56
- [10] Ruan Z, Pathak D, Venkatesan KS, et al. Alzheimer's disease brain-derived extracellular vesicles spread tau pathology in interneurons. *Brain*, 2021, 144: 288-309
- [11] Doyle LM, Wang MZ. Overview of extracellular vesicles, their origin, composition, purpose, and methods for exosome isolation and analysis. *Cells*, 2019, 8: 727
- [12] Battistelli M, Falcieri E. Apoptotic bodies: particular extracellular vesicles involved in intercellular communication. *Biology (Basel)*, 2020, 9: 21
- [13] Jeppesen DK, Zhang Q, Franklin JL, et al. Extracellular vesicles and nanoparticles: emerging complexities. *Trends Cell Biol*, 2023, 33: 667-81
- [14] Hadizadeh N, Bagheri D, Shamsara M, et al. Extracellular vesicles biogenesis, isolation, manipulation and genetic engineering for potential *in vitro* and *in vivo* therapeutics: an overview. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 1019821
- [15] Ye SL, Li WD, Li WX, et al. The regulatory role of exosomes in venous thromboembolism. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 956880
- [16] Moghassemi S, Dadashzadeh A, Sousa MJ, et al. Extracellular vesicles in nanomedicine and regenerative medicine: a review over the last decade. *Bioact Mater*, 2024, 36: 126-56
- [17] He A, Wang M, Li X, et al. Role of exosomes in the pathogenesis and theranostic of Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 11054
- [18] Isaac R, Reis F, Ying W, et al. Exosomes as mediators of intercellular crosstalk in metabolism. *Cell Metab*, 2021, 33: 1744-62
- [19] Mulcahy LA, Pink RC, Carter DR. Routes and mechanisms of extracellular vesicle uptake. *J Extracell Vesicles*, 2014, 3: 24641
- [20] Jankovičová J, Sečová P, Michalková K, et al. Tetraspanins, more than markers of extracellular vesicles in reproduction. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 7568
- [21] Sato S, Vasaikar S, Eskaros A, et al. EPHB2 carried on small extracellular vesicles induces tumor angiogenesis via activation of ephrin reverse signaling. *JCI Insight*, 2019, 4: e132447
- [22] Kanno S, Hirano S, Sakamoto T, et al. Scavenger receptor MARCO contributes to cellular internalization of exosomes by dynamin-dependent endocytosis and macropinocytosis. *Sci Rep*, 2020, 10: 21795
- [23] Wang Y, Balaji V, Kaniyappan S, et al. The release and trans-synaptic transmission of Tau via exosomes. *Mol Neurodegener*, 2017, 12: 5
- [24] Zheng T, Pu J, Chen Y, et al. Plasma exosomes spread and cluster around β -amyloid plaques in an animal model of Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 12

- [25] Abdelsalam M, Ahmed M, Osaid Z, et al. Insights into exosome transport through the blood-brain barrier and the potential therapeutical applications in brain diseases. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16: 571
- [26] Liu M, Lai Z, Yuan X, et al. Role of exosomes in the development, diagnosis, prognosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Mol Med*, 2023, 29: 136
- [27] Zhang Y, Chen H, Li R, et al. Amyloid β -based therapy for Alzheimer's disease: challenges, successes and future. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8: 248
- [28] Lazarevic V, Fiećko S, Andres-Alonso M, et al. Physiological concentrations of amyloid β regulate recycling of synaptic vesicles via $\alpha 7$ acetylcholine receptor and CDK5/calcineurin signaling. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 221
- [29] Craft JM, Watterson DM, Van Eldik LJ. Human amyloid β -induced neuroinflammation is an early event in neurodegeneration. *Glia*, 2006, 53: 484-90
- [30] Xie L, Zhang N, Zhang Q, et al. Inflammatory factors and amyloid β -induced microglial polarization promote inflammatory crosstalk with astrocytes. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12: 22538-49
- [31] Manczak M, Anekonda TS, Henson E, et al. Mitochondria are a direct site of A β accumulation in Alzheimer's disease neurons: implications for free radical generation and oxidative damage in disease progression. *Hum Mol Genet*, 2006, 15: 1437-49
- [32] Liang T, Wu Z, Li J, et al. The emerging double-edged sword role of exosomes in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1209115
- [33] Rajendran L, Honscho M, Zahn TR, et al. Alzheimer's disease β -amyloid peptides are released in association with exosomes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103: 11172-7
- [34] Buoso E, Lanni C, Schettini G, et al. β -Amyloid precursor protein metabolism: focus on the functions and degradation of its intracellular domain. *Pharmacol Res*, 2010, 62: 308-17
- [35] He C, Zheng S, Luo Y, et al. Exosome theranostics: biology and translational medicine. *Theranostics*, 2018, 8: 237-55
- [36] Pacheco-Quinto J, Clausen D, Pérez-González R, et al. Intracellular metalloprotease activity controls intraneuronal A β aggregation and limits secretion of A β via exosomes. *FASEB J*, 2019, 33: 3758-71
- [37] Ding L, Yang X, Xia X, et al. Exosomes mediate APP dysregulation via APP-miR-185-5p axis. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 793388
- [38] Rawat P, Sehar U, Bisht J, et al. Phosphorylated tau in Alzheimer's disease and other tauopathies. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 12841
- [39] Saman S, Kim W, Raya M, et al. Exosome-associated tau is secreted in tauopathy models and is selectively phosphorylated in cerebrospinal fluid in early Alzheimer disease. *J Biol Chem*, 2012, 287: 3842-9
- [40] Martinez P, Patel H, You Y, et al. Bassoon contributes to tau-seed propagation and neurotoxicity. *Nat Neurosci*, 2022, 25: 1597-607
- [41] Jucker M, Walker LC. Propagation and spread of pathogenic protein assemblies in neurodegenerative diseases. *Nat Neurosci*, 2018, 21: 1341-9
- [42] Winston CN, Goetzl EJ, Akers JC, et al. Prediction of conversion from mild cognitive impairment to dementia with neuronally derived blood exosome protein profile. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2016, 3: 63-72
- [43] Jiang L, Dong H, Cao H, et al. Exosomes in pathogenesis, diagnosis, and treatment of Alzheimer's disease. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 3329-35
- [44] 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
- [45] Zhu B, Liu Y, Hwang S, et al. Trem2 deletion enhances tau dispersion and pathology through microglia exosomes. *Mol Neurodegener*, 2022, 17: 58
- [46] Heneka MT, Carson MJ, El KJ, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 2015, 14: 388-405
- [47] Novoa C, Salazar P, Cisternas P, et al. Inflammation context in Alzheimer's disease, a relationship intricate to define. *Biol Res*, 2022, 55: 39
- [48] Weng S, Lai QL, Wang J, et al. The role of exosomes as mediators of neuroinflammation in the pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 899944
- [49] Lukiw WJ, Dua P, Pogue AI, et al. Upregulation of micro RNA-146a (miRNA-146a), a marker for inflammatory neurodegeneration, in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD) and Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS) syndrome. *J Toxicol Environ Health A*, 2011, 74: 1460-8
- [50] Ozansoy M, Mikati H, Velioglu HA, et al. Exosomes: a missing link between chronic systemic inflammation and Alzheimer's disease ? *Biomed Pharmacother*, 2023, 159: 114161
- [51] Gao ZS, Zhang CJ, Xia N, et al. Berberine-loaded M2 macrophage-derived exosomes for spinal cord injury therapy. *Acta Biomater*, 2021, 126: 211-23
- [52] Mankhong S, Kim S, Lee S, et al. Development of Alzheimer's disease biomarkers: from CSF- to blood-based biomarkers. *Biomedicines*, 2022, 10: 850
- [53] Jia L, Qiu Q, Zhang H, et al. Concordance between the assessment of A β 42, T-tau, and P-T181-tau in peripheral blood neuronal-derived exosomes and cerebrospinal fluid. *Alzheimers Dement*, 2019, 15: 1071-80
- [54] 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
- [55] Soares MT, Trindade D, Vaz M, et al. Diagnostic and therapeutic potential of exosomes in Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 2021, 156: 162-81
- [56] Kapogiannis D, Mustapic M, Shardell MD, et al. Association of extracellular vesicle biomarkers with Alzheimer disease in the baltimore longitudinal study of aging. *JAMA Neurol*, 2019, 76: 1340-51
- [57] O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, et al. Overview of microRNA

- biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 402
- [58] 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
- [59] Liu CG, Song J, Zhang YQ, et al. MicroRNA-193b is a regulator of amyloid precursor protein in the blood and cerebrospinal fluid derived exosomal microRNA-193b is a biomarker of Alzheimer's disease. *Mol Med Rep*, 2014, 10: 2395-400
- [60] 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
- [61] Gámez-Valero A, Campdelacreu J, Vilas D, et al. Exploratory study on microRNA profiles from plasma-derived extracellular vesicles in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Transl Neurodegener*, 2019, 8: 31
- [62] Wei H, Xu Y, Xu W, et al. Serum exosomal miR-223 serves as a potential diagnostic and prognostic biomarker for dementia. *Neuroscience*, 2018, 379: 167-76
- [63] Dong Z, Gu H, Guo Q, et al. Profiling of serum exosome miRNA reveals the potential of a miRNA panel as diagnostic biomarker for Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*, 2021, 58: 3084-94
- [64] Li K, Li J, Zheng J, et al. Reactive astrocytes in neurodegenerative diseases. *Aging Dis*, 2019, 10: 664-75
- [65] Goetzl EJ, Schwartz JB, Abner EL, et al. High complement levels in astrocyte-derived exosomes of Alzheimer disease. *Ann Neurol*, 2018, 83: 544-52
- [66] Wang T, Yao Y, Han C, et al. MCP-1 levels in astrocyte-derived exosomes are changed in preclinical stage of Alzheimer's disease. *Front Neurol*, 2023, 14: 1119298
- [67] Han C, Xiong N, Guo X, et al. Exosomes from patients with Parkinson's disease are pathological in mice. *J Mol Med (Berl)*, 2019, 97: 1329-44
- [68] Zhang H, Lin S, McElroy CL, et al. Circulating pro-inflammatory exosomes worsen stroke outcomes in aging. *Circ Res*, 2021, 129: e121-e140
- [69] Soliman HM, Ghonaim GA, Gharib SM, et al. Exosomes in Alzheimer's disease: from being pathological players to potential diagnostics and therapeutics. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 10794
- [70] Goetzl EJ, Kapogiannis D, Schwartz JB, et al. Decreased synaptic proteins in neuronal exosomes of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *FASEB J*, 2016, 30: 4141-8
- [71] Agliardi C, Meloni M, Guerini FR, et al. Oligomeric α -Syn and SNARE complex proteins in peripheral extracellular vesicles of neural origin are biomarkers for Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 2021, 148: 105185
- [72] Feng W, Zhang Y, Wang Z, et al. Microglia prevent β -amyloid plaque formation in the early stage of an Alzheimer's disease mouse model with suppression of glymphatic clearance. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12: 125
- [73] Lee M, Ban JJ, Yang S, et al. The exosome of adipose-derived stem cells reduces β -amyloid pathology and apoptosis of neuronal cells derived from the transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Res*, 2018, 1691: 87-93
- [74] Ma X, Huang M, Zheng M, et al. ADSCs-derived extracellular vesicles alleviate neuronal damage, promote neurogenesis and rescue memory loss in mice with Alzheimer's disease. *J Control Release*, 2020, 327: 688-702
- [75] Xie X, Song Q, Dai C, et al. Clinical safety and efficacy of allogenic human adipose mesenchymal stromal cells-derived exosomes in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a phase I/II clinical trial. *Gen Psychiatr*, 2023, 36: e101143
- [76] Shi MM, Yang QY, Monsel A, et al. Preclinical efficacy and clinical safety of clinical-grade nebulized allogenic adipose mesenchymal stromal cells-derived extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles*, 2021, 10: e12134
- [77] Cui GH, Guo HD, Li H, et al. RVG-modified exosomes derived from mesenchymal stem cells rescue memory deficits by regulating inflammatory responses in a mouse model of Alzheimer's disease. *Immun Ageing*, 2019, 16: 10
- [78] Ding M, Shen Y, Wang P, et al. Exosomes isolated from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate neuroinflammation and reduce amyloid- β deposition by modulating microglial activation in Alzheimer's disease. *Neurochem Res*, 2018, 43: 2165-77
- [79] 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
- [80] Yuyama K, Sun H, Sakai S, et al. Decreased amyloid- β pathologies by intracerebral loading of glycosphingolipid-enriched exosomes in Alzheimer model mice. *J Biol Chem*, 2014, 289: 24488-98