

· 综述 ·

神经源性外泌体在精神疾病中作用的研究进展

杜艺炜 夏玉洁 林杉杉 肖玲 王惠玲 王高华

430060 武汉大学人民医院精神卫生中心; 430060 武汉, 湖北省神经精神研究所

通信作者: 王高华, Email: wgh6402@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.08.010

【摘要】 外泌体是一类内吞起源的细胞外囊泡, 其携带源细胞的 mRNA、非编码 RNA、蛋白质、脂质、DNA 和其他生物活性物质, 并在许多生理过程中发挥作用。在大脑中, 外泌体参与突触可塑性、神经元应激反应、细胞间通信和神经发生等过程。外泌体可以穿过血-脑脊液屏障, 且含量随其分泌和受体细胞的不同而变化, 可以作为神经功能障碍的生物标志物。中枢神经系统的细胞间通讯在大脑生长、发育和内稳态的维持方面发挥重要作用, 研究神经源性外泌体可以为疾病诊断和治疗干预提供信息。本文综述神经源性外泌体在中枢神经系统中的作用以及在精神障碍的病理生理学机制。

【关键词】 精神障碍; 外泌体; 神经源性外泌体; 综述

基金项目: 国家自然科学基金(81871072, 82071523)

Research progress on significance of neuron-derived exosomes in psychiatric disorders Du Yiwei,

Xia Yujie, Lin Shanshan, Xiao Ling, Wang Huiling, Wang Gaohua

Mental Health Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China; Institute of Neuropsychiatry, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Wang Gaohua, Email: wgh6402@163.com

【Abstract】 Exosome is a class of extracellular vesicles of endocytic origin that carries functional messenger RNA, noncoding RNA, proteins, lipids, DNA and other bioactive substances from the source cell and function in many physiological processes. In the brain, they are involved in processes of synaptic plasticity, neuronal stress responses, intercellular communication and neurogenesis. The exosomes can cross the blood cerebrospinal fluid barrier, and their content varies with their secretion and receptor cells, so they can be used as biomarkers of neurological dysfunction. Intercellular communication in the central nervous system is essential for brain growth, development and maintenance of homeostasis. Studying neuron-derived exosomes can provide information for diagnostic and therapeutic interventions. This review focuses specifically on the role of neuron-derived exosomes in the central nervous system, and the pathophysiological mechanisms in mental disorders.

【Key words】 Mental disorders; Exosomes; Neuron-derived exosomes; Review

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81871072, 82071523)

精神疾病有各种不同的潜在病因, 治疗有效率较低且患者的治疗反应难以预测。生物标志物可以帮助临床医生确定个性化的治疗策略, 其中外泌体的发现受到了广泛关注。中枢神经系统(central nervous system, CNS)的功能依赖于神经元、小胶质细胞、星形胶质细胞和少突胶质细胞等神经细胞之间的信号交流。神经细胞的交流涉及大脑发育和内稳态的广泛途径以及神经退行性疾病等神经系统疾病的发生^[1]。外泌体在CNS中的细胞间通讯对于大脑的生长、发育和维持体内平衡也至关重要, 其与神经退行性疾病的发生和发展有关^[2]。既往关于神经系统疾病生物标志物的研究多数是基于外周组

织, 而外周的变化是否能反映CNS的变化是研究的主要局限性, 但外泌体的研究进展打破了这一困境。外泌体是细胞间通讯的有效载体, 并且具有信号转导的能力^[3]。既往关于外周组织、脑脊液和血浆中的外泌体含量可能反映了正在进行的神经过程^[4], 因此在不使用脑活检和脑脊液分析的情况下, 外泌体可作为精神疾病诊断、治疗相关的生物标志物。本综述拟阐述神经源性外泌体(neuron-derived exosomes, NDEs)的释放和摄取以及其在精神疾病发病机制中的重要作用, 包括神经炎症^[5]、神经发生^[6]、可塑性^[7]和表观遗传调节^[8]。

一、CNS外泌体的特征

除了一般特征外,神经细胞释放的外泌体还根据其细胞来源表现出一些特定特征。大量的研究探索了外泌体在CNS中的调节途径和分泌机制。

1. 神经元衍生的外泌体:神经元是CNS的基本结构和功能单位,主要功能是接收、整合和传输信息,以维持CNS的正常活动。外泌体来源于细胞外囊泡,可以在神经元中运输并通过与体细胞的质膜、树突、轴突或突触前膜融合释放外泌体^[9]。这些外泌体小泡可以作为同一类型细胞内以及不同类型细胞之间交流的重要载体。多项研究表明,CNS细胞的外泌体释放是一个高度调控的过程,其释放受突触谷氨酸能活动和钙内流的调节^[10]。这些NDEs含有L1细胞黏附分子(L1 cell adhesion molecule, L1CAM)和谷氨酸受体的GluR2/3亚基^[11]等神经元特异性标志物。外泌体与神经元的结合具有特异性。据报道,皮层神经元在突触激活时释放的外泌体可由神经元选择性吸收,但不被神经胶质细胞吸收,表明NDEs可以与其他神经元特异性相互作用,这可能是神经元通讯的一个新途径^[12]。某些内吞进入到神经元中的NDEs可以与受体神经元的内源性外泌体融合并重新分泌,这一过程中外泌体可以产生更远距离的作用并进行细胞通讯和广泛的生理或病理信号交流^[13]。

2. 小胶质细胞衍生的外泌体:小胶质细胞是CNS抵御病原体 and 脑损伤的第一道防线。通过对脑实质的筛查,小胶质细胞可以快速检测病原体入侵、组织损伤或内环境紊乱的信号,并进一步参与免疫调节、组织修复和重塑,以维持CNS的稳态^[14]。蛋白质含量分析表明,小胶质细胞源性外泌体(microglia-derived exosomes, MDEs)含有几种独特的标志物,如氨肽酶CD13和乳酸转运蛋白1(monocarboxylate transporter 1, MCT-1)^[15]。MDEs的分泌与神经炎症密切相关,神经递质也参与了MDEs的释放。5-HT也与大脑中非神经细胞源性外泌体的释放有关^[10],5-HT可以增加胞浆内钙的水平,进而刺激原代小胶质细胞释放外泌体。5-HT通路失调与抑郁症、焦虑症、双相障碍和精神分裂症有关,其受体是一些常用抗精神病药物作用的靶点。鉴于小胶质细胞源性外泌体的释放可以受5-HT的调节,而精神疾病相关研究中5-HT同样发生了改变,因此在这些疾病中小胶质细胞源性外泌体的释放也可能发生改变^[16]。

3. 星形胶质细胞衍生的外泌体:星形胶质细胞是CNS中含量最丰富的神经胶质细胞,也是大脑

免疫功能的重要调节细胞,对于维持大脑稳态至关重要^[17]。星形胶质细胞为神经元提供代谢物和生长因子,促进突触形成,通过摄取神经递质调节突触传导,并维持血-脑脊液屏障的完整^[18]。一些培养星形胶质细胞来源外泌体(astrocyte-derived exosomes, ADEs)的研究提供了初步证据。在ADEs中发现了一些星形胶质细胞特异性蛋白,包括胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、谷氨酰胺天冬氨酸转运蛋白(glutamine aspartate transporter, GLAST)和谷氨酰胺合成酶(glutamine synthetase, GLUL)^[19]。星形胶质细胞与神经元通过外泌体通讯对神经细胞的存活至关重要。与小胶质细胞类似,ADEs的释放也受到营养刺激、炎症刺激和其他微环境因素的影响。朊病毒蛋白(prion protein, PrP)是一种重要的氧化应激保护蛋白,星形胶质细胞源性外泌体中的PrP随外泌体转运到神经元而产生保护作用^[20]。上述研究表明,ADEs介导的细胞通讯可能是调节神经元保护和突触可塑性的重要途径,外泌体的功能失调被认为与双相障碍、严重抑郁障碍和精神分裂症等精神疾病的病理生理学有关。

4. 少突胶质细胞衍生的外泌体:少突胶质细胞负责轴突的髓鞘形成、营养支持和组织再生^[21]。蛋白质组学分析表明,除了PDCD6IP(Alix)和Tsg101等典型的外泌体标志物外,少突胶质细胞源性外泌体(oligodendrocyte-derived exosomes, ODEs)还含有一些特定的髓鞘成分,如髓鞘蛋白脂质蛋白(proteolipid protein, PLP)、2'3'-环核苷酸-磷酸二酯酶(cyclic nucleotide phosphodiesterase, CNP)、髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)和典型的髓磷脂脂质^[22]。电镜下观察到PLP阳性的多囊体存在于轴突附近的少突胶质细胞细胞质中,这些多囊体可以与质膜融合,并释放外泌体到轴突周围的细胞外基质,这可能参与少突胶质细胞与轴突之间的相互作用^[23]。ODEs的释放与神经元的活动密切相关。神经元去极化释放的谷氨酸可以通过激活离子型谷氨酸受体介导钙内流,细胞内钙水平升高并触发外泌体分泌。此外,Rab家族鸟苷三磷酸酶(guanosine triphosphatases, GTPases)是膜转运的主要调节因子。筛选Rab GTPase激活蛋白库发现,Rab35及其激活蛋白TBC1D10A-C可以调节ODEs的释放。在少突胶质细胞表面检测到Rab35可以促进外泌体向质膜富集,而降低Rab35的活性会导致外泌体在细胞内积累并抑制外泌体分

泌, Rab35通过促进细胞内囊泡与少突胶质细胞膜的对接而促进外泌体的分泌^[24]。综上所述,神经元可以通过释放神经递质调节ODEs的分泌。少突胶质细胞外泌体的摄取主要发生在神经元的树突和轴突中,并依赖于相关蛋白介导的内吞作用^[25]。尽管其选择性机制尚不清楚,但可以推测神经元通过这种外泌体介导的方式调节少突胶质细胞对神经元蛋白质、核酸和脂质的供应,从而影响神经元甚至神经精神疾病患者的生物学功能。

5. 神经干细胞衍生的外泌体:神经干细胞/祖细胞是自我更新的多能细胞,能够在CNS发育过程中产生神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞^[26]。成人脑室下区(subventricular zone, SVZ)和海马齿状回的颗粒下区仍有少量神经干细胞(neural stem cell, NSC)^[27]。NSC作为仅存在于CNS中的一种特殊类型的干细胞,可以分化成3种神经细胞,以维持和修复受损的脑组织,从而在神经系统疾病的治疗中发挥重要作用^[28]。NSC还可以分泌携带PDCD6IP(Alix)、Tsg101、CD63和CD9等标志物外泌体^[28]。研究表明,促炎和抗炎细胞因子的刺激可以改变封闭在NSC衍生外泌体中的蛋白质和RNA的表达^[29]。NSC衍生的外泌体具有与NSCs相似的活性成分和功能特征,免疫原性较低,恶性转化的可能性几乎为零^[28]。因此,NSC衍生的外泌体可以作为一种更安全、更有效的神经系统疾病治疗策略。

二、外泌体在精神疾病发病机制中的可能作用

目前的证据表明,ODEs主要通过转录调控、神经发生、神经可塑性和神经炎症参与疾病的发生、发展。这些机制的改变也被认为与精神疾病有关,因此外泌体在精神疾病中的作用也引起了越来越多的关注。

1. 外泌体与神经元转录调控:神经元之间的基本通讯可以通过外泌体的释放和摄取实现。研究表明,神经元内化的外泌体可以与受体神经元的内源性外泌体一起重新分泌,促进远距离的相互作用^[13]。这些发现证明了外泌体在一种细胞类型内介导通讯的能力和广泛传递信号的可能性。外泌体也是不同类型细胞间通讯的媒介,有研究发现神经胶质细胞与神经元之间存在着通讯机制,神经递质的释放可以刺激少突胶质细胞外泌体的分泌,而神经元能够内化ODEs并利用其内容物,这是一种环状反馈方式^[23]。ODEs已被证明是通过提供保护物质和促进轴突运输提高神经元的存活率。例如,在氧合葡萄糖缺乏(oxygen-glucose deprivation, OGD)的条件下,ODEs的神经保护作用与其携带的酶(超氧化物

歧化酶和过氧化氢酶)直接相关,这些酶被认为可以保护细胞免受氧化应激,进而保护神经元^[30]。研究表明,外泌体从少突胶质细胞向神经元的传递可能是一种神经胶质支持机制,为神经元提供营养代谢支持,以满足其活动需求,并介导应激条件下的神经元保护,从而促进神经元内稳态的维持。释放到细胞外间隙后,外泌体可以通过几种机制被受体细胞内化,包括吞噬作用、微吞饮作用、内吞作用和质膜融合^[31]。外泌体被受体细胞内化后,外泌体内容物可能会对细胞产生影响。在大脑中,已经发现AD相关错误折叠的淀粉样 β 寡聚体通过外泌体在神经元之间的运输而发挥作用^[32]。上述研究结果表明,外泌体可以通过内容物的转运而影响疾病的发生和发展,而微小RNA(miRNA)与精神疾病的发病机制有关。例如,精神分裂症患者的miR-497和双相障碍患者的miR-29c表达上调,因此外泌体中miRNA的转运可能会导致疾病的发生发展,并影响疾病的症状^[33]。调查外泌体中是否包含与精神疾病表型相关的miRNA以及这些外泌体miRNA图谱在精神疾病中是否发生改变,将会有重要意义。Claudin-5(Cldn5)是一种存在于血-脑脊液屏障中的紧密连接蛋白,已有研究发现其被包裹于外泌体中^[34]。当Cldn5在小鼠体内被敲除时,会导致血-脑脊液屏障的通透性增加,表明携带Cldn5的外泌体可能在血-脑脊液屏障的完整性中发挥了作用^[34]。Cldn5的表达减少足以在这些小鼠中诱导类似抑郁的行为,而抗抑郁药物的治疗提高了Cldn5的水平,并提高了疾病的恢复力。血-脑脊液屏障渗漏与神经炎症有关^[34]。因此,外泌体影响血-脑脊液屏障完整性的可能性也可能暗示了外泌体在神经炎症和精神疾病发病机制中的作用。进一步而言,精神疾病中的血-脑脊液屏障渗漏状态可能是由细胞释放的外泌体受到这种疾病状态的影响而启动。外泌体跨越血-脑脊液屏障的能力使得外周和CNS之间能够进行细胞通信,因此,通过外泌体的交流可能有助于解释在部分精神疾病中观察到的一些系统性变化。例如,肠道微生物群和大脑之间的双向交流已经被认为与精神疾病有关,目前的研究主要集中在其与抑郁症的联系^[35]。

2. 外泌体与神经发生: NSC源性外泌体通过介导NSC的分化在神经发生中发挥着重要作用。一项研究表明,NSC分泌的外泌体可以通过miR-9-Hes1通路促进受体NSC的分化以及随后的神经元和神经胶质细胞的成熟^[36]。还有研究者发现,由分化的NSC产生的外泌体可能以剂量依赖性方式促

进 NSC 的分化。此外,一些研究强调了 NSC 衍生的外泌体在调节神经元和小胶质细胞生理活动中的作用。NSC 源性外泌体具有促进神经再生的作用。一项体外研究表明,在正常和缺氧再灌注损伤条件下,NSC 释放的外泌体可以促进神经元轴突伸长和神经网络重建^[25]。2019 年的一项研究将分离自人类诱导多能干细胞的 NDEs 添加到人类原代神经培养物中,以测定 NDEs 影响神经元和回路的能力发展,结果发现外泌体治疗通过促进细胞增殖和神经元分化增加神经发生,这表明外泌体携带影响神经回路发育中细胞命运的信号成分。然后研究者将纯化的啮齿动物外泌体注射到 P4 小鼠的侧脑中,以在体内模型中测试外泌体在海马神经发生中的作用,结果与体外观察一致,外泌体处理增加了齿状回颗粒细胞层(granular cell layer, GCL)的增殖^[37]。神经发生曾被认为与精神分裂症和抑郁症有关,研究表明,这些精神疾病与成年海马神经发生受损有关^[6]。对 CNS 中外泌体的蛋白质进行分析,结果显示,外泌体的内容物参与了成人神经发生的调节。此外,将含有已知病原体培养的外泌体注射到齿状回,足以损害小鼠的海马神经发生^[6]。

3. 外泌体与神经可塑性:脑脊液内包含的物质,如皮质类固醇和细胞因子,可能触发星形细胞外泌体的释放,其中含有对神经发生、应激反应和细胞存活至关重要的 miRNA^[7]。因此,外泌体可能同时参与了成人神经发生的维持和阻碍。对 CNS 中外泌体蛋白质的分析表明,一些内容物参与了突触可塑性的调节,如微管相关蛋白 1B(microtubule-associated proteins 1B, MAP1B)^[16]。当小胶质细胞与 NDEs 孵育时,通过增加小胶质细胞中补体成分 3(C3)的表达,促进了轴突的消除^[7]。通过外泌体传递神经胶质信号是活跃突触刺激修剪不活跃突触从而促进突触可塑性的一种机制。此外,跨膜蛋白富含脯氨酸 7(proline-rich 7, PRR7)被认为是突触去除因子。PRR7 通过外泌体与神经元突触的融合,外泌体中的 PRR7 被神经元摄取,随后抑制 Wnt 信号,激活 GSK3 β 信号,并诱导特异性去除兴奋性突触,以维持正常条件下的突触数量^[38]。在记忆形成过程中,突触可塑性被认为是在适当的突触处诱导,并在抑郁症、精神分裂症等精神疾病的认知症状中起关键作用^[39]。

4. 外泌体与神经炎症:越来越多的证据表明外泌体在神经炎症中发挥着一定的作用。当暴露于促炎性细胞因子 TNF 时,脑内皮细胞的外泌体蛋白发生改变,这些外泌体含有与 TNF 和核因子- κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)信号通路相关的蛋白质^[40]。TNF

引起的神经炎症与某些形式的精神病理,特别是抑郁症相关的低水平慢性神经炎有关。对精神状态作出反应的细胞可能会释放外泌体,进而影响外周炎性反应或肠道微生物群。在精神疾病中,外泌体是连接 CNS 和外周的纽带,同时 CNS 衍生并运输至外周的外泌体成为了潜在生物标志物,这些外泌体有助于研究受影响个体 CNS 的变化机制。此外,被干扰素 α 和(或)脂多糖激活的单核细胞释放携带改变 miRNA 图谱的外泌体,可以改变骨髓微血管内皮细胞并启动炎症反应^[5]。研究精神疾病中血-脑脊液屏障通透性的证据表明,血-脑微血管内皮细胞的改变可能导致血-脑脊液屏障渗漏,从而增加神经炎症和精神疾病的发生或进展,表明外泌体参与神经炎症。自闭症患者血清中分离的细胞外囊泡刺激培养的小胶质细胞分泌更多促炎细胞因子 IL-1 β ^[41]。另一项研究以神经元标志物抗 SNAP25 为捕获抗体,以已知外泌体标志物 CD81 和炎症标志物为检测抗体,发现抑郁症患者的 IL-34/CD81 比值高于对照组,差异有统计学意义,提示炎症加重^[42]。然而,虽然 CD81 是已知的外泌体标志物,但其并不是外泌体所独有的,基于 ELISA 的方法还可能检测到非细胞外囊泡结合蛋白。CNS 炎症可以通过细胞外囊泡在外周检测到,这使得细胞外囊泡可能成为精神疾病的生物标志物。一项研究显示,脑损伤增加了大鼠的细胞外囊泡释放^[43],收集这些大鼠的细胞外囊泡,注射到健康大鼠体内,细胞外囊泡被肝脏吸收后引起了健康大鼠的全身性急性时相反应(acute phase response),激活了早期防御系统^[43]。外泌体与靶细胞融合,可能会将其中的 miRNA 转移到受体细胞,并发挥相应的功能;通过表观遗传修饰,基因表达的持续变化与精神疾病有关^[44]。许多 miRNA 的表达水平在精神疾病患者的血清和死后脑组织中发生改变^[45-46]。细胞外囊泡内容物,特别是 miRNA,可能部分解释在精神疾病中观察到的基因表达的改变。综上所述,外泌体信号可能在基因调控、可塑性、神经发生和神经炎症中发挥作用。因此,这些纳米级囊泡可能对进一步理解精神疾病中发生的神经生物学变化较为重要。

三、总结与展望

尽管外泌体的研究领域仍相对新颖,但来自其他领域的证据表明,研究外泌体可以提供与精神疾病和治疗反应相关的疾病机制和过程的方向。目前,对外泌体的研究大多集中于疾病状态的生物标志物及其介导细胞间通讯的能力。然而,在通过血-脑脊液屏障双向转移外泌体的机制方面,还需要做更

多的工作。

此外,由于细胞外囊泡在大小、组成和生物标志物方面的重叠,外泌体的分离和纯化仍然是一个挑战,因此本文讨论的一些结果可能反映了与其他细胞外囊泡混合的外泌体的功能。发展精确分离这些细胞外囊泡亚型的技术将有助于更好地了解神经细胞通讯中外泌体的独特性质。为了充分了解外泌体在细胞间和CNS疾病中的作用,需要开展更多的基础工作阐明NDEs的生物学特征,如生物发生和内容物分选的机制,如何靶向受体细胞(靶向是否具有特异性和具体的机制)以及如何参与受体细胞中复杂的生物学过程。鉴于外泌体在CNS中的双重作用,识别诱导有益或有害外泌体分泌的条件,并研究相关的外泌体机制,有利于从外泌体水平进行疾病干预。综上,作为一种新的信息传递载体,NDEs在CNS的细胞间通讯中发挥着越来越重要的作用,尤其是其介导生理活动的调节以及在神经退行性疾病中的损伤或保护作用。在CNS中,NDEs的研究有助于开发新的神经退行性疾病的诊断和治疗策略。

外泌体跨越血-脑脊液屏障的能力使其可能作为药物输送系统到达大脑。外泌体已被发现是治疗多种癌症的一种有前途的药物载体,无论是在体内还是在体外都表明外泌体能够通过血-脑脊液屏障输送药物。过氧化氢酶是治疗PD的一种有前途的药物,药物可以被装载到外泌体中,到达靶神经元,然后在神经元积累。利用纳米技术将药物输送到大脑有可能缓解精神疾病的一些外周症状,还可以解决跨血-脑脊液屏障的输送问题和药物的溶解性问题。

未来精神病学中对外泌体的研究可以集中于分析释放的外泌体的大小或数量的变化以及内容物的变化。此外,通过研究特定细胞类型中的差异可以进一步扩展这类工作。因为反映精神疾病生理变化的外泌体可以在外周获得,因此来源于CNS细胞的外泌体具有成为生物标志物的巨大潜力。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文章思路指导为王高华,文献整理为杜艺炜、夏玉洁、林杉杉,文章撰写为杜艺炜,王惠玲、肖玲审校

参 考 文 献

- [1] Afridi R, Kim JH, Rahman MH, et al. Metabolic regulation of glial phenotypes: implications in neuron-glia interactions and neurological disorders[J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 20. DOI: 10.3389/fncel.2020.00020.
- [2] Huo L, Du X, Li X, et al. The emerging role of neural cell-derived exosomes in intercellular communication in health and neurodegenerative diseases[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 738442. DOI: 10.3389/fnins.2021.738442.
- [3] Samanta S, Rajasingh S, Drosos N, et al. Exosomes: new molecular targets of diseases[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(4): 501-513. DOI: 10.1038/aps.2017.162.
- [4] Mustapic M, Eitan E, Werner JK, et al. Plasma extracellular vesicles enriched for neuronal origin: a potential window into brain pathologic processes[J]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 278. DOI: 10.3389/fnins.2017.00278.
- [5] Dalvi P, Sun B, Tang N, et al. Immune activated monocyte exosomes alter microRNAs in brain endothelial cells and initiate an inflammatory response through the TLR4/MyD88 pathway[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9954. DOI: 10.1038/s41598-017-10449-0.
- [6] Luarte A, Cisternas P, Caviedes A, et al. Astrocytes at the hub of the stress response: potential modulation of neurogenesis by miRNAs in astrocyte-derived exosomes[J]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017: 1719050. DOI: 10.1155/2017/1719050.
- [7] Lafourcade C, Ramírez JP, Luarte A, et al. MiRNAs in astrocyte-derived exosomes as possible mediators of neuronal plasticity[J]. *J Exp Neurosci*, 2016, 10 Suppl 1: 1-9. DOI: 10.4137/JEN.S39916.
- [8] 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(4): 341-345. DOI: 10.1038/nbt.1807.
- [9] Janas AM, Sapoń K, Janas T, et al. Exosomes and other extracellular vesicles in neural cells and neurodegenerative diseases[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1858(6): 1139-1151. DOI: 10.1016/j.bbame.2016.02.011.
- [10] Glebov K, Löchner M, Jabs R, et al. Serotonin stimulates secretion of exosomes from microglia cells[J]. *Glia*, 2015, 63(4): 626-634. DOI: 10.1002/glia.22772.
- [11] Lachenal G, Pernet-Gallay K, Chivet M, et al. Release of exosomes from differentiated neurons and its regulation by synaptic glutamatergic activity[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2011, 46(2): 409-418. DOI: 10.1016/j.mcn.2010.11.004.
- [12] Chivet M, Javalet C, Laulagnier K, et al. Exosomes secreted by cortical neurons upon glutamatergic synapse activation specifically interact with neurons[J]. *J Extracell Vesicles*, 2014, 3: 24722. DOI: 10.3402/jev.v3.24722.
- [13] Polanco JC, Li C, Durisic N, et al. Exosomes taken up by neurons hijack the endosomal pathway to spread to interconnected neurons[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2018, 6(1): 10. DOI: 10.1186/s40478-018-0514-4.
- [14] Caruso Bavisotto C, Scalia F, Marino Gammazza A, et al. Extracellular vesicle-mediated cell-cell communication in the nervous system: focus on neurological diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): 434. DOI: 10.3390/ijms20020434.
- [15] Potolicchio I, Carven GJ, Xu X, et al. Proteomic analysis of microglia-derived exosomes: metabolic role of the aminopeptidase CD13 in neuropeptide catabolism[J]. *J Immunol*, 2005, 175(4): 2237-2243. DOI: 10.4049/jimmunol.175.4.2237.
- [16] Goldie BJ, Dun MD, Lin M, et al. Activity-associated miRNA are packaged in Map1b-enriched exosomes released from depolarized neurons[J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(14): 9195-9208. DOI: 10.1093/nar/gku594.
- [17] Colombo E, Farina C. Astrocytes: key regulators of neuroinflammation[J]. *Trends Immunol*, 2016, 37(9): 608-620. DOI: 10.1016/j.it.2016.06.006.

- [18] Freeman MR, Rowitch DH. Evolving concepts of gliogenesis: a look way back and ahead to the next 25 years[J]. *Neuron*, 2013, 80(3): 613-623. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.10.034.
- [19] Goetzl EJ, Mustapic M, Kapogiannis D, et al. Cargo proteins of plasma astrocyte-derived exosomes in Alzheimer's disease[J]. *FASEB J*, 2016, 30(11): 3853-3859. DOI: 10.1096/fj.2016.00756R.
- [20] Guitart K, Loers G, Buck F, et al. Improvement of neuronal cell survival by astrocyte-derived exosomes under hypoxic and ischemic conditions depends on prion protein[J]. *Glia*, 2016, 64(6): 896-910. DOI: 10.1002/glia.22963.
- [21] Reiter CR, Bongarzone ER. The role of vesicle trafficking and release in oligodendrocyte biology[J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(3): 620-629. DOI: 10.1007/s11064-019-02913-2.
- [22] Krämer-Albers EM, Bretz N, Tenzer S, et al. Oligodendrocytes secrete exosomes containing major myelin and stress-protective proteins: trophic support for axons? [J]. *Proteomics Clin Appl*, 2007, 1(11): 1446-1461. DOI: 10.1002/prca.200700522.
- [23] Frühbeis C, Fröhlich D, Kuo WP, et al. Neurotransmitter-triggered transfer of exosomes mediates oligodendrocyte-neuron communication [J]. *PLoS Biol*, 2013, 11(7): e1001604. DOI: 10.1371/journal.pbio.1001604.
- [24] Hsu C, Morohashi Y, Yoshimura S, et al. Regulation of exosome secretion by Rab35 and its GTPase-activating proteins TBC1D10A-C[J]. *J Cell Biol*, 2010, 189(2): 223-232. DOI: 10.1083/jcb.200911018.
- [25] Frühbeis C, Kuo-Elsner WP, Müller C, et al. Oligodendrocytes support axonal transport and maintenance via exosome secretion [J]. *PLoS Biol*, 2020, 18(12): e3000621. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000621.
- [26] McKay R. Stem cells in the central nervous system[J]. *Science*, 1997, 276(5309): 66-71. DOI: 10.1126/science.276.5309.66.
- [27] Ma DK, Bonaguidi MA, Ming GL, et al. Adult neural stem cells in the mammalian central nervous system[J]. *Cell Res*, 2009, 19(6): 672-682. DOI: 10.1038/cr.2009.56.
- [28] Vogel AD, Upadhy R, Shetty AK. Neural stem cell derived extracellular vesicles: attributes and prospects for treating neurodegenerative disorders[J]. *EBioMedicine*, 2018, 38: 273-282. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.11.026.
- [29] Cossetti C, Iraci N, Mercer TR, et al. Extracellular vesicles from neural stem cells transfer IFN- γ via Ifngr1 to activate Stat1 signaling in target cells[J]. *Mol Cell*, 2014, 56(2): 193-204. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.08.020.
- [30] Fröhlich D, Kuo WP, Frühbeis C, et al. Multifaceted effects of oligodendroglial exosomes on neurons: impact on neuronal firing rate, signal transduction and gene regulation[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2014, 369(1652): 20130510. DOI: 10.1098/rstb.2013.0510.
- [31] McKelvey KJ, Powell KL, Ashton AW, et al. Exosomes: mechanisms of uptake[J]. *J Circ Biomark*, 2015, 4: 7. DOI: 10.5772/61186.
- [32] DeLeo AM, Ikezu T. Extracellular vesicle biology in Alzheimer's disease and related tauopathy[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2018, 13(3): 292-308. DOI: 10.1007/s11481-017-9768-z.
- [33] Banigan MG, Kao PF, Kozubek JA, et al. Differential expression of exosomal microRNAs in prefrontal cortices of schizophrenia and bipolar disorder patients[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e48814. DOI: 10.1371/journal.pone.0048814.
- [34] Zhou W, Fong MY, Min Y, et al. Cancer-secreted miR-105 destroys vascular endothelial barriers to promote metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(4): 501-515. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.03.007.
- [35] Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(3): 926-938. DOI: 10.1172/JCI76304.
- [36] Yuan P, Ding L, Chen H, et al. Neural stem cell-derived exosomes regulate neural stem cell differentiation through miR-9-Hes1 axis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 601600. DOI: 10.3389/fcell.2021.601600.
- [37] Sharma P, Mesci P, Carromeu C, et al. Exosomes regulate neurogenesis and circuit assembly [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(32): 16086-16094. DOI: 10.1073/pnas.1902513116.
- [38] Lee SH, Shin SM, Zhong P, et al. Reciprocal control of excitatory synapse numbers by Wnt and Wnt inhibitor PRR7 secreted on exosomes [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3434. DOI: 10.1038/s41467-018-05858-2.
- [39] Wu XL, Yan QJ, Zhu F. Abnormal synaptic plasticity and impaired cognition in schizophrenia[J]. *World J Psychiatry*, 2022, 12(4): 541-557. DOI: 10.5498/wjpv.12.i4.541.
- [40] Dozio V, Sanchez JC. Characterisation of extracellular vesicle-subsets derived from brain endothelial cells and analysis of their protein cargo modulation after TNF exposure [J]. *J Extracell Vesicles*, 2017, 6(1): 1302705. DOI: 10.1080/20013078.2017.1302705.
- [41] Tsilioni I, Theoharides TC. Extracellular vesicles are increased in the serum of children with autism spectrum disorder, contain mitochondrial DNA, and stimulate human microglia to secrete IL-1 β [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 239. DOI: 10.1186/s12974-018-1275-5.
- [42] Kuwano N, Kato TA, Mitsuhashi M, et al. Neuron-related blood inflammatory markers as an objective evaluation tool for major depressive disorder: an exploratory pilot case-control study [J]. *J Affect Disord*, 2018, 240: 88-98. DOI: 10.1016/j.jad.2018.07.040.
- [43] Couch Y, Akbar N, Roodselaar J, et al. Circulating endothelial cell-derived extracellular vesicles mediate the acute phase response and sickness behaviour associated with CNS inflammation [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9574. DOI: 10.1038/s41598-017-09710-3.
- [44] Li JJ, Wang B, Kodali MC, et al. In vivo evidence for the contribution of peripheral circulating inflammatory exosomes to neuroinflammation [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 8. DOI: 10.1186/s12974-017-1038-8.
- [45] Lopez JP, Lim R, Cruceanu C, et al. miR-1202 is a primate-specific and brain-enriched microRNA involved in major depression and antidepressant treatment [J]. *Nat Med*, 2014, 20(7): 764-768. DOI: 10.1038/nm.3582.
- [46] Narahari A, Hussain M, Sreeram V. MicroRNAs as biomarkers for psychiatric conditions: a review of current research [J]. *Innov Clin Neurosci*, 2017, 14(1/2): 53-55.

(收稿日期: 2022-06-16)

(本文编辑: 赵金鑫)