

外泌体在心境障碍中诊断及治疗的研究进展

张延凯 孙辰辉 王圣海 吴晓慧 孙平

266071 青岛大学医学部(张延凯); 266034 青岛市精神卫生中心心境障碍科(张延凯、孙辰辉、孙平), 科教科(王圣海); 200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心(吴晓慧)

通信作者: 孙平, Email: qdsunping99@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.09.012

【摘要】 外泌体作为一种纳米级别的细胞外囊泡, 内含多种生物活性物质, 其广泛参与细胞间物质运输与信息传递, 并在多种病理生理过程中发挥重要作用。心境障碍常因其临床复杂性而导致识别困难、诊断不明确以及治疗难度大。心境障碍患者的外泌体在数量及表型上与健康对照者相比存在差异。现对心境障碍患者外泌体的相关研究进行综述, 探讨不同来源的外泌体作为心境障碍生物诊断标志物以及治疗靶点的可能性。

【关键词】 抑郁症; 双相情感障碍; 心境障碍; 外泌体; 生物标志物; 综述

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目(202203090255)

Research progress in the diagnosis and treatment of exosomes in mood disorders Zhang Yankai, Sun Chenhui, Wang Shenghai, Wu Xiaohui, Sun Ping

Department of Medicine, Qingdao University, Qingdao 266071, China (Zhang YK); Department of Mood Disorders, Qingdao Mental Health Center, Qingdao 266034, China (Zhang YK, Sun CH, Sun P); Department of Science and Education, Qingdao Mental Health Center, Qingdao 266034, China (Wang SH); Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China (Wu XH)
Corresponding author: Sun Ping, Email: qdsunping99@sina.com

【Abstract】 Exosomes are nanoscale extracellular vesicles containing a variety of bioactive substances that are widely involved in intercellular material transport and information transfer, and play an important role in a variety of pathophysiological processes. Mood disorders often result in difficulty in recognition, unclear diagnosis, and difficult treatment due to their clinical complexity. There are differences in the quantity and phenotype of exosomes between patients with mood disorders and healthy controls. This article reviews the relevant research on exosomes in patients with mood disorders, and explores the possibility of exosomes from different sources as biological diagnostic markers as well as therapeutic targets for mood disorders.

【Key words】 Major depressive disorder; Bipolar disorder; Mood disorder; Exosome; Biomarker; Review

Fund program: Medical and Health Science and Technology Development Program of Shandong Province (202203090255)

- [56] Capone M, Giannarelli D, Mallardo D, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and derived NLR could predict overall survival in patients with advanced melanoma treated with nivolumab[J]. J Immunother Cancer, 2018, 6(1): 74. DOI: 10.1186/s40425-018-0383-1.
- [57] Radu RA, Terecoasa EO, Tiu C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent predictor of in-hospital mortality in patients with acute intracerebral hemorrhage[J]. Medicina (Kaunas), 2021, 57(6): 622. DOI: 10.3390/medicina57060622.
- [58] Wang F, Wang L, Jiang TT, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent predictor of 30-day mortality of intracerebral hemorrhage patients: a validation cohort study[J]. Neurotox Res, 2018, 34(3): 347-352. DOI: 10.1007/s12640-018-9890-6.
- [59] Zhang F, Tao C, Hu X, et al. Association of neutrophil to lymphocyte ratio on 90-day functional outcome in patients with intracerebral hemorrhage undergoing surgical treatment[J]. World Neurosurg, 2018, 119: e956-e961. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.08.010.
- [60] Chen W, Wang X, Liu F, et al. The predictive role of postoperative neutrophil to lymphocyte ratio for 30-day mortality after intracerebral hematoma evacuation[J]. World Neurosurg, 2020, 134: e631-e635. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.10.154.
- [61] Zhao Y, Xie Y, Li S, et al. The predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio on 30-day outcomes in spontaneous intracerebral hemorrhage patients after surgical treatment: a retrospective analysis of 128 patients[J]. Front Neurol, 2022, 13: 963397. DOI: 10.3389/fneur.2022.963397.

(收稿日期: 2022-02-24)

(本文编辑: 赵金鑫)

心境障碍是一组高患病率、高自杀率、高复发率的精神障碍,主要包括抑郁障碍和双相障碍,心境障碍的临床表现主要为显著而持久的心境或情感改变^[1-3]。调查结果显示,我国心境障碍终生患病率和12个月患病率分别为7.37%和4.06%,其中抑郁障碍最常见,终身患病率为6.8%^[4]。由于心境障碍的确切病因不明,缺乏有效的生物学诊断指标,其诊断主要依赖病史采集和精神检查,漏诊率、误诊率较高,治疗率较低。因此,识别心境障碍的生物标志物,包括鉴别单相抑郁和双相抑郁的标志物,有助于疾病的早期检测、准确诊断以及治疗方案的改进^[5]。

外泌体作为天然纳米级盘状囊泡,具有结构稳定、低免疫原性的特点,还能穿过血脑屏障,所以脑脊液和外周组织中的外泌体含量可能反映了中枢神经活动的过程^[6-7]。Saeedi等^[8]对外泌体在精神障碍中的作用进行了综述,表明大脑中外泌体的功能可能与精神障碍的神经生物学理论一致,且外泌体有可能成为精神障碍强有力的生物标志物候选者。本文对抑郁障碍和双相障碍患者体内不同来源的外泌体变化进行综述,评估外泌体在临床实践中作为生物标志物的潜力,为进一步研究外泌体及其内容物在心境障碍发病机制、诊断工具以及治疗方法选择方面的作用提供方向。

一、外泌体的生物学特点及功能概述

外泌体是包含复杂RNA和蛋白质等内容物,直径为40~160 nm的盘状囊泡,其在质膜双重内陷和含腔内小泡的胞内多泡体形成过程中产生,最终以胞吐的形式分泌到胞外^[9]。在各种生理和病理条件下,几乎所有类型的细胞都能够产生并释放外泌体,且外泌体分布广泛,存在于血液、脑脊液、唾液等各种体液中,并在一系列生物学过程中发挥作用,例如参与细胞间通讯、清除细胞中废物、维持内环境稳态以及调节免疫反应等^[10]。在CNS中,外泌体可由神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞和少突胶质细胞大量分泌,是神经元-神经元和胶质细胞-神经元之间相互作用和交流的形式之一^[11]。

外泌体具有脂质双分子层结构,其组成因来源细胞类型、状态和细胞微环境而异,可携带不同类型的细胞表面蛋白、细胞内蛋白、脂质、RNA、DNA和小分子代谢物等多种生物活性物质^[9]。由于外泌体内容物的多样性及其双向穿越血脑屏障和从释放地点扩散的能力,血液中的循环外泌体有望在不使用脑活检和脑脊液分析的情况下,作为非侵入性生物标志物揭示复杂脑部疾病的病理生理学机制^[12]。其中,微小核糖核酸(micro ribonucleic acid,

microRNA, miRNA)作为一类不编码蛋白质的单链小分子RNA,在外泌体中高度富集^[13]。人体中大约70%的miRNA在CNS中表达^[14],作为CNS的关键调控因子,miRNA参与调控神经系统的发育和分化^[15]。miRNA的异常表达主要通过对其靶基因mRNA的切割或对其翻译抑制这两种机制来发挥基因沉默效应^[16]。miRNA已被证实与多种CNS疾病密切相关,多项研究也为miRNA作为一些精神障碍(如抑郁障碍、双相障碍等)的潜在生物标志物提供了依据^[17-19]。

此外,外泌体是大脑与其他器官和组织交流的一种方式^[8]。在CNS病变中,外泌体及其内容物可能通过基因调控、神经发生、突触可塑性、神经元回路发展和神经炎症来改变细胞间的交流和组织的平衡^[8,20],这些机制的变化也与精神障碍有关。因此有理由假设,外泌体可能参与了这些过程,对进一步了解精神障碍中发生的神经生物学变化具有重要意义。

二、外泌体与抑郁障碍的相关研究

抑郁障碍是世界范围内最常见的精神障碍之一,其主要临床表现为显著而持久的情感低落。抑郁障碍的发病机制涉及遗传、表观遗传和环境因素之间相互复杂的作用^[21]。目前,外泌体在抑郁障碍中的作用受到一定关注。

(一)外泌体在抑郁障碍诊断方面的价值

1. 神经源性外泌体:神经系统的炎症是抑郁障碍的主要发病机制^[22]。Kuwanon等^[23]检测了外周血中的炎症标志物,发现抑郁障碍患者血液中IL34/CD81(外泌体表面四跨膜蛋白家族成员)比值显著升高,即炎症加重,该标志物被看作是神经元外泌体,并可能成为抑郁障碍患者的客观诊断指标。

胰岛素除了调节全身能量代谢外,还能进入大脑调节CNS功能;脑部胰岛素信号传导受损,会发生胰岛素抵抗,进而导致神经可塑性失调以及情绪障碍等^[24-25]。L1细胞黏附分子为脑富集外泌体的膜表面标志物,Nasca等^[26]发现抑郁障碍患者L1细胞黏附分子阳性外泌体分泌增加,其含有的胰岛素受体底物-1水平也较健康对照者增加更明显,这表明L1细胞黏附分子阳性外泌体及其携带的物质可能是抑郁障碍的非侵入性生物标志物。

2. 血液源性外泌体:Wei等^[27]发现,在抑郁障碍患者血清外泌体来源的miRNA中,miR-139-5p表达上调最为显著,采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估其鉴别抑郁障碍患者和健康对照者的能力,得到的ROC曲线下面积为0.857,提示性能良好。Liang等^[28]使用

TaqMan探针检测到抑郁障碍患者血清外泌体 miR-139-5p 水平较健康对照者明显增加,提示 miR-139-5p 在鉴别抑郁障碍患者和健康对照者方面具备良好的灵敏度(0.867)和特异度(0.767)。一项关于难治性抑郁障碍患者血浆外泌体中 miRNA 的研究发现,与健康对照者相比,难治性抑郁障碍患者的 Has-miR-335-5p 表达显著上调,Has-miR-1292-3p 表达显著下调^[29]。研究者继续应用生物信息学方法对 miRNA 进行靶基因预测及相关信号通路分析,证明其可能与 14 个靶基因以及丝裂原激活蛋白激酶、Ras(一种小 G 蛋白)和 PI3K-PKB/Akt 信号通路有关,这为早期检测抑郁障碍的严重程度提供了一个新的高通量筛选平台。丝氨酸蛋白酶抑制剂是一种具有神经保护功能的分泌型糖蛋白,也是健康对照者和抑郁障碍患者血浆外泌体蛋白质组学分析中鉴定出的差异表达最高的蛋白质,因此可能成为预测或评估抑郁障碍发展的可靠生物标志物^[30]。

神经营养因子,特别是 BDNF,与抑郁障碍和抗抑郁药物作用有关。Gelle 等^[31]发现,抑郁障碍患者血清和外泌体中的 BDNF 水平下降,经抗抑郁治疗 7 周后与健康人群 BDNF 水平比较差异无统计学意义;且外泌体提高了 BDNF 通过血脑屏障的能力,为更好地了解抑郁障碍病理生理学机制开辟了道路。BDNF 还具有神经保护作用,可以通过其受体酪氨酸激酶受体 B(tyrosine kinase receptor B, TrkB)促进受损神经再生,参与突触传递和神经可塑性调节等多种生理活动^[32]。Fang 等^[33]通过慢性不可预知性温和应激(chronic unpredictable and mild stress, CUMS)方法构建抑郁障碍大鼠模型,不但发现其海马区、前额叶皮质和血清外泌体中 BDNF/TrkB 及相关的突触结合蛋白的表达水平下降,且大鼠血清外泌体中 miRNA 的表达谱改变,其差异表达的 miRNA 通过 MAPK 途径、Wnt 途径和 mTOR 途径发挥重要作用。同其他研究结果一致,血液源性外泌体 miRNA 可能用于预测和诊断抑郁障碍。

(二)外泌体在抑郁障碍治疗方面的价值

1. 神经源性外泌体:神经元和小胶质细胞之间的交流是使大脑活动与各种功能同步的关键。研究发现,神经元外泌体 miR-9-5p 通过抑制细胞因子信号转导抑制因子 2 的表达以及 JAK-STAT 信号通路的激活,导致小胶质细胞活化和进一步的神经元损伤,促进炎症因子大量释放,进而加剧抑郁障碍小鼠的认知和行为障碍,表明 miR-9-5p 有望成为治疗包括抑郁障碍在内的神经系统炎症疾病的新靶点^[34]。

加强海马齿状回内的神经发生对于维持许多神经系统疾病的大脑发育和功能具有重要意义,其中

Krüppel 样因子 4(Krüppel-like factor 4, KLF4)是神经再生所必需的蛋白。Fan 等^[35]通过 CUMS 大鼠模型,发现由小胶质细胞分泌的外泌体能够运输其内容物 miR-146a-5p 到海马齿状回神经元,并通过 KLF4-CDKL5 通路调节神经元再生和大鼠的抑郁样行为。这些结果均表明 miR-146a-5p 和神经再生相关通路有望成为抑郁障碍新的潜在治疗靶点和研究方向。

2. 血液源性外泌体:成年神经发生被认为是神经稳态维持和疾病发生的重要参与者,其中海马神经发生减少与抑郁障碍关系最为密切^[36]。Wei 等^[27]发现,CUMS 小鼠血液外泌体中 miR-139-5p 水平升高,其介导的抑郁样行为与海马神经发生有关,是神经干细胞增殖和神经元分化的负调控因子。而将健康对照者的血液源性外泌体注入 CUMS 小鼠体内,可减轻其抑郁样行为,表明外泌体在抑郁障碍病理生理学中具有一定作用,也可能是治疗抑郁障碍的一个靶点。Wang 等^[37]发现,抑郁障碍患者的血浆外泌体中富含功能性 Sigma-1 受体(Sig-1R),Sig-1R 是一种潜在的抗抑郁靶标。将包含 Sig-1R 的外泌体注射到脂多糖诱导的抑郁小鼠体内时,会改善脂多糖诱导的抑郁样行为,增加海马区 BDNF 表达量,并缓解神经炎症反应。然而,当敲除外泌体中的 Sig-1R 后,其相应的抗抑郁作用亦消失。上述结果支持外泌体以 Sig-1R 依赖的方式发挥抗抑郁样作用,为抑郁障碍患者提供了一种新的靶向治疗方法。此外,SERPINF1 是 miR-186-5p 的直接靶点,抑制 miR-186-5p 可提高 SERPINF1 在海马区的表达,并改善 CUMS 小鼠的抑郁样行为,因此 miR-186-5p 也被认为是抑郁障碍的潜在治疗靶标^[30]。

抑郁障碍的病因也与外周和中枢先天免疫系统有关,尤其是 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)表达异常^[38]。Hung 等^[39]研究了抑郁障碍患者血清外泌体中的负向调节 TLR4 信号的 miRNA 表达谱,包括 let-7e、miR-145、miR-146a、miR-21-5p 和 miR-155,认为它们可用于预测抑郁障碍患者使用抗抑郁药的治疗反应。

3. 其他细胞源性外泌体:骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)来源的外泌体已被推荐用于多种疾病的治疗^[40],但其在抑郁障碍中的研究较少。因此,国内研究者对 BMSCs 外泌体在抑郁大鼠模型中的作用机制进行了探讨,发现 BMSCs 衍生的外泌体通过上调 miR-26a^[40]、miR-1297^[41]改善抑郁大鼠的海马神经元损伤,最终改善大鼠的抑郁症状,为该疾病的临床治疗提供了新的方向。

星形胶质细胞是 CNS 中含量最丰富的细胞,是

神经代谢、稳态、行为和高级认知活动的基础,其激活可能导致炎症细胞因子的释放,是诱发抑郁障碍的关键因素^[42]。Li等^[43]发现来自自然杀伤细胞外泌体中的miR-207能够减轻小鼠的抑郁症状,其作用机制可能与星形胶质细胞有关,即miR-207通过下调星形胶质细胞靶基因——具有富亮氨酸重复序列的TLR4相互作用体的表达,抑制其NF- κ B信号通路的激活,减少促炎细胞因子的释放,进而达到缓解小鼠抑郁症状的效果。这项研究结果提供了一种针对星形胶质细胞治疗抑郁障碍的新方法。

三、外泌体与双相障碍的相关研究

双相障碍是一类既有躁狂发作或轻躁狂发作,又有抑郁发作(典型特征)的常见精神障碍^[44]。与其他精神障碍相比,涉及双相障碍与外泌体方面的研究较少。目前的研究发现,外泌体和微囊泡之间存在共享以前被认为是外泌体特异性抗原的情况,因此学术界提出了一个更广泛的术语——“细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)”^[45]。

(一)外泌体在双相障碍诊断方面的价值

1. 神经源性外泌体: Banigan等^[15]通过尸检人脑前额叶皮质组织,发现双相障碍患者外泌体miR-29c表达明显高于健康对照组,为外泌体miRNA作为双相障碍患者生物标志物的研究提供了依据。从双相障碍患者的前扣带皮层中提取的EVs发现,miR-149的表达显著增加^[46],进一步提高了EVs miRNA作为双相障碍生物标志物的潜力。

2. 血液源性外泌体: Ceylan等^[47]发现与健康对照者相比,双相障碍患者的血浆源性外泌体miR-484、miR-652-3p和miR-142-3p显著下调,而miR-185-5p显著上调;ROC曲线分析结果表明,4种miRNA联合应用于双相障碍的诊断显示出较高的灵敏度(0.871)和中等的特异度(0.750),表明外泌体源性miRNA可能是一类具有光明前景的生物标志物。外泌体衍生的代谢物失调在精神分裂症的病理生理中发挥重要作用,在疾病诊断方面具有很大的潜力^[48]。Du等^[49]分析了双相障碍患者血清外泌体的代谢组谱,确定了一组由15种血清外泌体衍生的代谢物(鹅去氧胆酸、溶血卵磷脂酰乙醇胺18:0、溶血卵磷脂酰乙醇胺14:0、N-乙酰基蛋氨酸、13-氧代ODE、甘氨酸、1-萘乙酸、2-氨基乙烷磺酸/牛磺酸、D-2-氨基丁酸、溶血卵磷脂酰胆碱18:0、溶血卵磷脂酰胆碱20:1、生物蝶呤、磷酸、氨基葡萄糖、PAF C-16)以区分双相障碍患者和健康对照者。此外,这组代谢物的ROC曲线分析结果显示,其在区分双相障碍和精神分裂症的曲线下面积为0.886,区分双相障碍和抑郁障碍的曲线下面积为0.771,均表

现良好。该研究再次证明了血液中的外泌体代谢物具有强大的潜力,可以为精神障碍的诊断提供信息。

(二)外泌体在双相障碍治疗方面的价值

相关证据表明,胰岛素信号转导受阻与双相障碍的病理生理学机制有关^[50]。通过对神经元胰岛素信号转导途径的评估,包括其第一节点胰岛素受体底物-1,以及经典通路(AKT、GSK-3 β 和p70S6K)和替代通路(ERK1/2、JNK和p38-MAPK),研究发现胰岛素信号转导途径的神经元来源EVs生物标志物与双相障碍患者的临床和生物学特征(即认知功能障碍和神经结构异常)有关^[51]。Mansur等^[52]利用血浆中捕获的神经元来源EVs作为生物标志物,证明了英夫利昔单抗(一种已知具有胰岛素增敏特性的TNF- α 拮抗剂)与双相障碍患者TNFR/NF- κ B神经炎症通路之间的相互作用,揭示了英夫利昔单抗的抗抑郁反应受神经元来源EVs TNFR1水平变化的调节。使用英夫利昔单抗治疗后,神经元来源EVs内容物和脑结构的协同变化,支持脑胰岛素信号转导是参与双相障碍的病理生理学机制和干预治疗双相障碍潜在靶点的假说^[51]。

综上所述,在心境障碍患者不同来源的生物样本中均观察到了差异表达的外泌体。目前的研究主要涉及外泌体内miRNA、蛋白质和小分子代谢物质的变化,它们可能成为客观诊断重大精神障碍的潜在生物标志物,也有可能帮助阐明这些疾病发病的分子机制,为疾病治疗提供新的靶点。

四、总结与展望

外泌体是EVs中研究最为广泛的亚群之一,但是由于体液中存在类似性质的污染物,它的分离和表征仍然很困难。目前尚缺少成熟的、普遍被接受的方法来富集体液中全部外泌体或特定细胞来源的外泌体,在分离不同EVs亚型方面也较为困难,因此需要改进分离技术。CNS来源的外泌体在反映精神障碍的病理生理学方面更灵敏、更可靠,但是疾病相关细胞分泌并转移到外周的CNS外泌体数量有限,还受到当前生物和技术因素等的限制。因此,需要在未来进行更多的研究来分析神经源性外泌体及其内容物的变化,并增强捕获这些特定的、高潜力外泌体的能力。当前对外泌体的形成和分泌机制尚未完全了解,因此应谨慎解释相关发现。外泌体可以随着疾病的进展而改变,纵向研究可能有助于发现更好的标志物。由于研究设计不一致而导致各研究之间缺乏直接比较,并且缺乏在精神病学中进行生物标志物研究的统一方案(不同的分离技术、量化和分析方法、样本量、纳入/排除标准等),阻碍了外泌体研究向临床实践的转化,因此在未来仍需要

进行大量规范的基础及临床试验研究。将来可以尝试将多组学输出的外泌体数据、神经影像学、神经心理学测试、遗传变异以及体液中的其他化合物联合起来,提高生物标志物发现的精确度。外泌体具有低免疫原性、低毒性、高生物相容性,其既能穿越生物屏障,又能保护其内部活性成分,可以作为安全的治疗性药物递送系统。虽然与外泌体治疗相关的临床试验正在进行中,但是已有研究证明外泌体在癌症、心血管疾病和神经退行性疾病靶向治疗中有广阔的应用前景,因此在精神障碍方面也需要大量研究支持。综上所述,外泌体在精神障碍方面的研究中仍存在诸多的不足与挑战,但不可否认的是,外泌体在心境障碍的诊断和治疗方面具有广阔的前景。

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 文章设计与撰写为张延凯,文献调研与整理为孙辰辉,文章架构为王圣海、吴晓慧,文章审校与修订为孙平

参 考 文 献

- [1] Datta S, Suryadevara U, Cheong J. Mood Disorders[J]. Continuum(Minneapolis, Minn), 2021, 27(6): 1712-1737. DOI: 10.1212/con.0000000000001051.
- [2] Bertolote JM, Fleischmann A. Suicide rates in China[J]. Lancet, 2002, 359(9325): 2274-2275. DOI: 10.1016/s0140-6736(02)09268-1.
- [3] 陈俊,吴志国,苑成梅,等. ICD-11 精神与行为障碍(草案)关于心境障碍诊断标准的进展[J]. 中华精神科杂志, 2017, 50(6): 417-419. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2017.06.005. Chen J, Wu ZG, Yuan CM, et al. Criteria changes in ICD-11(Beta Draft) for mood disorders[J]. Chin J Psychiatry, 2017, 50(6): 417-419.
- [4] Huang YQ, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. Lancet Psychiatry, 2019, 6(3): 211-224. DOI: 10.1016/s2215-0366(18)30511-x.
- [5] Preece RL, Han SYS, Bahn S. Proteomic approaches to identify blood-based biomarkers for depression and bipolar disorders[J]. Expert Rev Proteomics, 2018, 15(4): 325-340. DOI: 10.1080/14789450.2018.1444483.
- [6] Rufino-Ramos D, Albuquerque PR, Carmona V, et al. Extracellular vesicles: novel promising delivery systems for therapy of brain diseases[J]. J Control Release, 2017, 262: 247-258. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.07.001.
- [7] Shi M, Sheng LF, Stewart T, et al. New windows into the brain: central nervous system-derived extracellular vesicles in blood[J]. Prog Neurobiol, 2019, 175: 96-106. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2019.01.005.
- [8] Saeedi S, Israel S, Nagy C, et al. The emerging role of exosomes in mental disorders[J]. Transl Psychiatry, 2019, 9(1): 122. DOI: 10.1038/s41398-019-0459-9.
- [9] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. Science, 2020, 367(6478): eaau6977. DOI: 10.1126/science.aau6977.
- [10] Doyle LM, Wang MZ. Overview of extracellular vesicles, their origin, composition, purpose, and methods for exosome isolation and analysis[J]. Cells, 2019, 8(7): 727. DOI: 10.3390/cells8070727.
- [11] Ranganathan M, Rahman M, Ganesh S, et al. Analysis of circulating exosomes reveals a peripheral signature of astrocytic pathology in schizophrenia[J]. World J Biol Psychiatry, 2022, 23(1): 33-45. DOI: 10.1080/15622975.2021.1907720.
- [12] Oraki Kohshour M, Papiol S, Delalle I, et al. Extracellular vesicle approach to major psychiatric disorders[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2022. DOI: 10.1007/s00406-022-01497-3.
- [13] Pegtel DM, Gould SJ. Exosomes[J]. Annu Rev Biochem, 2019, 88: 487-514. DOI: 10.1146/annurev-biochem-013118-111902.
- [14] Kouter K, Paska AV. Biomarkers for suicidal behavior: miRNAs and their potential for diagnostics through liquid biopsy - a systematic review[J]. Epigenomics, 2020, 12(24): 2219-2235. DOI: 10.2217/epi-2020-0196.
- [15] 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.
- [16] Hill M, Tran N. MiRNA interplay: mechanisms and consequences in cancer[J]. Dis Model Mech, 2021, 14(4): dmm047662. DOI: 10.1242/dmm.047662.
- [17] Zhou LS, Zhu YY, Chen WY, et al. Emerging role of microRNAs in major depressive disorder and its implication on diagnosis and therapeutic response[J]. J Affect Disord, 2021, 286: 80-86. DOI: 10.1016/j.jad.2021.02.063.
- [18] Fries GR, Carvalho AF, Quevedo J. The miRNome of bipolar disorder[J]. J Affect Disord, 2018, 233: 110-116. DOI: 10.1016/j.jad.2017.09.025.
- [19] Tavakolizadeh J, Roshanaei K, Salmaninejad A, et al. MicroRNAs and exosomes in depression: potential diagnostic biomarkers[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(5): 3783-3797. DOI: 10.1002/jcb.26599.
- [20] Mathew B, Mansuri MS, Williams KR, et al. Exosomes as emerging biomarker tools in neurodegenerative and neuropsychiatric disorders-a proteomics perspective[J]. Brain Sci, 2021, 11(2): 258. DOI: 10.3390/brainsci11020258.
- [21] Żurawek D, Turecki G. The miRNome of depression[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21): 11312. DOI: 10.3390/ijms22111312.
- [22] Troubat R, Barone P, Leman S, et al. Neuroinflammation and depression: a review[J]. Eur J Neurosci, 2021, 53(1): 151-171. DOI: 10.1111/ejn.14720.
- [23] 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.
- [24] Zeng WW, Yang F, Shen WL, et al. Interactions between central nervous system and peripheral metabolic organs[J]. Sci China Life Sci, 2022, 65(10): 1929-1958. DOI: 10.1007/s11427-021-2103-5.
- [25] Ferrario CR, Reagan LP. Insulin-mediated synaptic plasticity in the CNS: anatomical, functional and temporal contexts[J]. Neuropharmacology, 2018, 136(Pt B): 182-191. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.12.001.
- [26] Nasca C, Dobbin J, Bigio B, et al. Insulin receptor substrate in brain-enriched exosomes in subjects with major depression; on the path of creation of biosignatures of central insulin resistance[J].

- Mol Psychiatry, 2021, 26(9): 5140-5149. DOI: 10.1038/s41380-020-0804-7.
- [27] Wei ZX, Xie GJ, Mao X, et al. Exosomes from patients with major depression cause depressive-like behaviors in mice with involvement of miR-139-5p-regulated neurogenesis[J]. Neuropsychopharmacology, 2020, 45(6): 1050-1058. DOI: 10.1038/s41386-020-0622-2.
- [28] Liang JQ, Liao HR, Xu CX, et al. Serum exosome-derived miR-139-5p as a potential biomarker for major depressive disorder[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2020, 16: 2689-2693. DOI: 10.2147/NDT.S277392.
- [29] Li LD, Naveed M, Du ZW, et al. Abnormal expression profile of plasma-derived exosomal microRNAs in patients with treatment-resistant depression[J]. Hum Genomics, 2021, 15(1): 55. DOI: 10.1186/s40246-021-00354-z.
- [30] Jiang MH, Gu YF, Cai JF, et al. MiR-186-5p dysregulation leads to depression-like behavior by de-repressing SERPINF1 in hippocampus[J]. Neuroscience, 2021, 479: 48-59. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2021.10.005.
- [31] Gelle T, Samey RA, Plansont B, et al. BDNF and pro-BDNF in serum and exosomes in major depression: evolution after antidepressant treatment[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2021, 109: 110229. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.110229.
- [32] Castrén E, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor signaling in depression and antidepressant action[J]. Biol Psychiatry, 2021, 90(2): 128-136. DOI: 10.1016/j.biopsych.2021.05.008.
- [33] Fang K, Xu JX, Chen XX, et al. Differential serum exosome microRNA profile in a stress-induced depression rat model[J]. J Affect Disord, 2020, 274: 144-158. DOI: 10.1016/j.jad.2020.05.017.
- [34] Xian X, Cai LL, Li Y, et al. Neuron secrete exosomes containing miR-9-5p to promote polarization of M1 microglia in depression[J]. J Nanobiotechnology, 2022, 20(1): 122. DOI: 10.1186/s12951-022-01332-w.
- [35] Fan C, Li Y, Lan T, et al. Microglia secrete miR-146a-5p-containing exosomes to regulate neurogenesis in depression[J]. Mol Ther, 2022, 30(3): 1300-1314. DOI: 10.1016/j.ymthe.2021.11.006.
- [36] Berger T, Lee H, Young AH, et al. Adult hippocampal neurogenesis in major depressive disorder and Alzheimer's disease[J]. Trends Mol Med, 2020, 26(9): 803-818. DOI: 10.1016/j.molmed.2020.03.010.
- [37] Wang Y, Gao C, Gao TY, et al. Plasma exosomes from depression ameliorate inflammation-induced depressive-like behaviors via sigma-1 receptor delivery[J]. Brain Behav Immun, 2021, 94: 225-234. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.02.004.
- [38] Pandey GN, Rizavi HS, Bhaumik R, et al. Innate immunity in the postmortem brain of depressed and suicide subjects: Role of Toll-like receptors[J]. Brain Behav Immun, 2019, 75: 101-111. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.09.024.
- [39] Hung YY, Chou CK, Yang YC, et al. Exosomal let-7e, miR-21-5p, miR-145, miR-146a and miR-155 in predicting antidepressants response in patients with major depressive disorder[J]. Biomedicine, 2021, 9(10): 1428. DOI: 10.3390/biomedicine9101428.
- [40] Guo HR, Huang BL, Wang YL, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes improve injury of hippocampal neurons in rats with depression by upregulating microRNA-26a expression[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 82: 106285. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106285.
- [41] 姜宗飞, 刘振瑞, 李强, 等. 骨髓间充质干细胞外泌体通过 microRNA-1297/CTGF 改善抑郁大鼠海马神经元损伤[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2021, 41(9): 667-678. DOI: 10.3760/cma.j.cn112309-20201114-00519.
- Jiang ZF, Liu ZR, Li Q, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes improve hippocampal neuron injury in rats with depression via microRNA-1297/CTGF axis[J]. Chin J Microbiol Immunol, 2021, 41(9): 667-678.
- [42] Li F, Jiang SY, Tian T, et al. Kir6.1/K-ATP channel in astrocytes is an essential negative modulator of astrocytic pyroptosis in mouse model of depression[J]. Theranostics, 2022, 12(15): 6611-6625. DOI: 10.7150/thno.77455.
- [43] Li DP, Wang Y, Jin XR, et al. NK cell-derived exosomes carry miR-207 and alleviate depression-like symptoms in mice[J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1): 126. DOI: 10.1186/s12974-020-01787-4.
- [44] 陆林. 沈渔邨精神病学[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 342-379.
- [45] Tkach M, Théry C. Communication by extracellular vesicles: where we are and where we need to do[J]. Cell, 2016, 164(6): 1226-1232. DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.043.
- [46] Choi JL, Kao PF, Itriago E, et al. miR-149 and miR-29c as candidates for bipolar disorder biomarkers[J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2017, 174(3): 315-323. DOI: 10.1002/ajmg.b.32518.
- [47] Ceylan D, Tufekci KU, Keskinoglu P, et al. Circulating exosomal microRNAs in bipolar disorder[J]. J Affect Disord, 2020, 262: 99-107. DOI: 10.1016/j.jad.2019.10.038.
- [48] Du Y, Chen L, Li XS, et al. Metabolomic identification of exosome-derived biomarkers for schizophrenia: a large multicenter study[J]. Schizophr Bull, 2021, 47(3): 615-623. DOI: 10.1093/schbul/sbaa166.
- [49] Du Y, Dong JH, Chen L, et al. Metabolomic identification of serum exosome-derived biomarkers for bipolar disorder[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 5717445. DOI: 10.1155/2022/5717445.
- [50] Stahl EA, Breen G, Forstner AJ, et al. Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder[J]. Nature genetics, 2019, 51(5): 793-803. DOI: 10.1038/s41588-019-0397-8.
- [51] Mansur RB, Delgado-Peraza F, Subramaniapillai M, et al. Exploring brain insulin resistance in adults with bipolar depression using extracellular vesicles of neuronal origin[J]. J Psychiatr Res, 2021, 133: 82-92. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.12.007.
- [52] Mansur RB, Delgado-Peraza F, Subramaniapillai M, et al. Extracellular vesicle biomarkers reveal inhibition of neuroinflammation by infliximab in association with antidepressant response in adults with bipolar depression[J]. Cells, 2020, 9(4): 895. DOI: 10.3390/cells9040895.

(收稿日期: 2023-02-17)

(本文编辑: 赵金鑫)