

外泌体在常见精神障碍诊治中的研究进展

孙思琦 荣婧彤 刘忠纯

430060 武汉大学人民医院精神卫生中心

通信作者: 刘忠纯, Email: zcliu6@whu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.11.006

【摘要】 精神障碍的发病机制涉及神经炎症、突触可塑性和神经再生等过程,然而精神障碍的诊治较困难,预后也较差,因此寻找新的生物标志物及治疗方法较为重要。外泌体作为细胞自身分泌的一种纳米膜性囊泡,不仅在多种疾病的病理生理过程中发挥重要作用,也参与精神疾病的发生与发展。本文对外泌体在常见精神障碍诊治中作用的研究进展进行综述,为进一步将外泌体精准应用于精神障碍诊治中提供理论参考。

【关键词】 外泌体; 孤独症谱系障碍; 精神分裂症; 抑郁障碍; 双相障碍; 综述

基金项目: 国家自然科学基金(U21A20364); 国家重点研发计划(2018YFC1314600)

Research progress on the role of exosomes in the diagnosis and treatment of psychiatric disorders

Sun Siqi, Rong Jingtong, Liu Zhongchun

Department of Psychiatry, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Liu Zhongchun, Email: zcliu6@whu.edu.cn

【Abstract】 The pathogenesis involves neuroinflammation, synaptic plasticity and nerve regeneration. However, the diagnosis and treatment of these diseases are difficult, and the prognosis is poor. As a result, it is particularly important to find new biomarkers and therapeutic methods. Exosomes, as nanoscale membranous vesicles secreted by cells themselves, not only play an important role in the pathophysiological processes of various diseases, but also participate in the occurrence and development of mental disorders. This paper summarizes the research progress on the role of exosomes in the diagnosis and treatment of common mental disorders, providing specific theoretical references for the precise application of exosomes in the diagnosis and treatment of mental disorders in the futures.

【Key words】 Exosome; Autism spectrum disorder; Schizophrenia; Depressive disorder; Bipolar disorder; Review

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (U21A20364); National Key Research and Development Program of China (2018YFC1314600)

外泌体是细胞旁分泌的一种细胞外微小囊泡,其内部携带多种蛋白质、RNA、DNA、脂质等生物活性分子^[1]。外泌体由神经细胞、免疫细胞、内皮细胞、肿瘤细胞、干细胞等多种类型细胞释放,随血液、脑脊液、唾液等多种体液循环到达远处靶点,不仅可以自由通过血脑屏障,还可以通过胞吞胞吐的形式被其他细胞内化,参与信息传递、物质交换、免疫调节等生理过程,从而影响机体生理功能,与多种疾病的发生发展密切相关^[1]。

精神疾病发病率逐年升高,其病程迁延、高复发率、高致残率等特点也容易造成患者较大的家庭负担,社会功能严重损害,孤独症谱系障碍(autism

spectrum disorder, ASD)、精神分裂症(schizophrenia, SCZ)、心境障碍是常见的精神疾病。外泌体在精神疾病中的作用受到广泛关注,并且未来也可能会成为易获取的疾病生物标志物,并作为重要的治疗靶点应用于临床中,因此具有一定的潜在研究价值。现对外泌体在精神疾病中的研究进展予以综述,为进一步将外泌体精准应用于精神疾病诊治过程提供理论参考。

一、外泌体与ASD的相关研究

1. 外泌体作为诊断ASD的生物标志物: ASD是一种神经发育障碍性疾病,其核心症状是严重的社交功能障碍和局限的重复行为。多数miRNA研究

围绕血液、组织等非神经元样本开展,但血液和组织中的miRNA表达并不稳定,研究结果可能并不能反映真实的图谱情况^[2]。研究表明,外泌体miRNA具有不同于细胞或游离miRNA的表达谱,其富含的miRNA表达更加稳定,这使得外泌体miRNA成为生物标志物的重要候选对象,而来自大脑的外泌体更能稳定地提供在脑发育中具有重要功能意义且容易获取的miRNA生物标志物。研究显示,健康儿童和ASD患儿血清中含有的神经元来源外泌体(neuron-derived exosomes, NDE)中的多个mRNA、miRNA和lncRNA表达均有差异,其中具有显著性变化的包括hSA-MIR-193A-5P等^[3]。而Goetzl等^[4]的研究也显示,从孕妇血浆中提纯得到的胎儿NDE相对比例、绝对数量和神经细胞的不同亚型可以代表不同时期胎儿神经发育的变化,这也可能成为监测胎儿神经发育过程的有效手段,对促进胎儿大脑健康和降低ASD发病率具有重要指导意义。以上研究结果提示,NDE对ASD诊断及预防可能具有重要价值,未来也有可能成为ASD的潜在生物标志物。

2. 外泌体参与ASD的发病进程: 中枢免疫系统及神经发育异常等病理过程与ASD的发生密切相关,有证据表明外泌体可能在此过程中发挥重要作用。ASD患儿和动物模型脑组织中的小胶质细胞均发生过度激活,Tsilioni和Theoharides^[5]发现与健康发育儿童血清来源外泌体相比,ASD患儿血清来源外泌体不仅相关总蛋白增多,线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)含量也更高,而mtDNA会刺激小胶质细胞释放出更多的IL-1 β 等炎症细胞因子,进而影响ASD患者血脑屏障的完整性,导致通透性增加,进一步加重神经炎症。同时,也有研究发现少突胶质细胞分化异常导致的髓鞘异常发育也是ASD的病因之一。研究人员对ASD患者尿液中提取出的外泌体进行基因组测序发现,与健康人群相比,ASD患儿尿液来源外泌体中含有更丰富的链球菌、红球菌和梭状芽胞杆菌,其中梭状芽胞杆菌产生的对甲酚不仅会导致健康小鼠产生社交回避行为,还会导致少突胶质细胞数量减少和髓鞘相关蛋白表达下降^[6-7],这也与Gabriele等^[8]发现的ASD患儿尿液中含有更高水平对甲酚的结果一致。另外也有研究发现,一种小谷丙转氨酶Rab27a与ASD患病风险相关,Rab27a可以通过调节细胞外小囊泡(small extracellular vesicles)的释放来介导神经元间突触连接的生长,最终影响神经发育^[9]。综上,外泌体可能通过损害血脑屏障,诱导中枢神经炎症,

影响神经发育等途径参与ASD的病理机制。因此,对外泌体的生物成分进行功能调控,可能会成为研究ASD相关机制的新方向。

3. 外泌体对ASD的治疗作用: 间充质干细胞来源外泌体(mesenchymal stem cell exosomes, MSC-Exos)具有治疗ASD的潜力,其作为药物干预的方案也被提出。通过鼻腔途径给予小鼠人脐带来源MSC-Exos后,可以有效缓解丙戊酸诱导的ASD模型小鼠的社交行为缺陷和重复刻板行为等症状,并能缓解神经炎症^[10]。同样给予具有ASD症状的多种行为表型的BTBR系小鼠MSC-Exos后,雄性小鼠之间社交互动行为得到改善,重复行为减少,音节数量增加,发声更接近健康小鼠,而且雌性小鼠幼崽的取回行为也得到恢复^[11]。此外,SHANK3目前已被确定为ASD的单基因病因,Perets等^[12]采用MSC-Exos治疗SHANK3基因敲除小鼠后,发现小鼠的ASD样核心行为缺陷得到改善,同时还观察到小鼠的前额叶皮质中GABA Rb3的表达增加。因此,MSC-Exos的脑部特异性递送,有望成为治疗ASD的有效疗法。目前,更多研究集中在改善动物模型行为学表型上,更加深入的机制作用亟待临床研究验证。

二、外泌体与精神分裂症的相关研究

1. 外泌体作为诊断SCZ的生物标志物: SCZ的临床表现主要为情感、认知、思维和行为异常,严重损害患者的社会功能。SCZ发病机制尚不明确,但Banigan等^[13]通过提取SCZ尸脑中前额叶皮层来源外泌体进行miRNA的研究,揭示了外泌体中的miRNA与SCZ可能具有密切联系,SCZ患者前额叶皮层脑源性外泌体中的miR-497显著升高,而这种miRNA参与神经退行性疾病和缺血性神经元死亡的发生发展。同时,研究人员通过提取分析SCZ患者血清来源外泌体的全基因组miRNA表达谱,发现共有11个miRNA可用于区分SCZ患者和健康对照者,其中BDNF负性调节因子miR-206是SCZ患者细胞外囊泡中表达最高的miRNA,而这种变化却可以在长期服用抗精神药物后被逆转,以上这些miRNA在训练样本中的准确率约为90%,在验证样本的准确率可达75%^[14]。在早期SCZ患者血浆来源外泌体中发现miR-137表达水平高于年龄和性别匹配的健康对照组,差异有统计学意义^[15]。目前,关于SCZ与外泌体miRNA的相关研究仍然较少,仍需更大样本量的研究证实外泌体miRNA异常在SCZ病理生理学中发挥的具体作用机制,以及其能否作为诊断SCZ的生物标志物。

2. 外泌体参与SCZ的发病过程: 功能异常的外泌体可能参与了SCZ的病理生理过程, 如信息传递、氧化应激、磷脂代谢和胰岛素抵抗等。研究表明, SCZ患者眶额叶皮层来源外泌体的miR-223表达水平升高, 导致其调节神经传递的靶基因谷氨酸离子受体NMDA型亚基2B (glutamate ionotropic receptor NMDA-type subunit 2B, GRIN2B) 和AMPA型亚基2 (glutamate ionotropic receptor AMPA-type subunit 2, GRIA2) 表达下降, 影响中枢信息传递^[16]。然而, 除miRNA外, 与SCZ相关的外泌体内含物质, 如蛋白质和circular RNA(circRNA), 也与SCZ的病理生理过程存在密切联系。SCZ患者血浆中的星形胶质细胞来源外泌体(astrocyte derived exosomes, ADE)的ADE-A β_{42} 和磷酸化ADE-T181-tau水平更高, 其中磷酸化ADE-T181-tau与执行功能、阴性症状和升高的F2-异前列烷水平(反映氧化应激程度)呈负相关^[17]。同样, 另一项研究通过分析SCZ患者血浆来源外泌体的circRNA表达, 发现38个显著上调的外泌体circRNA和6个显著下调的外泌体circRNA均在SCZ的起病中发挥重要作用, 其中涉及代谢过程^[18]。在发育早期, 小鼠如果出现磷脂代谢异常, 则更容易出现SCZ样行为^[19], 所以Du等^[20]通过对SCZ患者血清来源外泌体进行代谢组学分析发现, 差异表达的外泌体衍生代谢物会干扰苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸的生物合成, 导致脂质过氧化产物增加以及甘油磷脂代谢异常。除此以外, 由于胰岛素信号转导通路记忆的形成和恢复相关, 所以胰岛素抵抗也被认为是SCZ早期起病的关键因素, SCZ患者血浆内NDE中存在异常表达的胰岛素信号蛋白, 磷酸化胰岛素信号转导信号通路被抑制^[21-22]。而上述外泌体独特生物特性的变化究竟是SCZ发病机制的一部分, 还是适应性代偿变化? 目前仍不明确这种因果联系, 需要进一步研究证实。

3. 外泌体治疗SCZ的作用: 间充质干细胞是一种未分化的成体干细胞, 易于获得, 并且能够穿过血脑屏障, 这些特点使其近年来在神经退行性疾病中被逐渐应用。研究人员使用安非他明诱导小鼠出现SCZ样行为, 给予静脉注射人脐带来源间充质干细胞, 发现小鼠行为学得到显著改善, 并且神经炎症相关变化也得到抑制^[23]。而目前的证据表明, 间充质干细胞所具有的组织修复能力, 只有小部分是干细胞本身在受损处的分化增殖而发挥作用的, 而大部分是通过旁分泌的方式发挥作用的, 其中外泌体就是作为干细胞的旁分泌因子参与细胞间交流来发

挥生物学效应^[24]。前额叶皮层是SCZ患者受损严重的脑区, 而前额叶皮层的GABA神经元抑制不足时会导致多巴胺神经元活动增加, 导致出现SCZ阳性症状。注射苯环利定是SCZ的造模方式之一, 能够诱导动物出现SCZ相关行为, 研究者通过鼻腔途径给予苯环利定小鼠MSC-Exos, 发现MSC-Exos聚集在前额叶皮层区域维持GABA神经元的数量和活动性, 达到调节神经递质的目的, 并能够显著改善模型小鼠的社会互动等SCZ样行为^[25]。综上所述, 外泌体可能会成为研究SCZ的一个潜在的新治疗策略, 但目前尚没有研究支持间充质干细胞和MSC-Exos在SCZ治疗中的临床作用。

三、外泌体与心境障碍的相关研究

(一) 外泌体与抑郁障碍的相关研究

1. 外泌体作为诊断抑郁障碍的生物标志物: 抑郁障碍是一种以持续的情绪低落和快感缺失为核心症状的精神疾病, 往往会对患者的社会工作和个人生活造成严重影响, 具有较高的发病率和自杀风险。miRNA可以通过作用靶基因, 间接介导神经系统中大量信号通路及代谢过程, 包括细胞凋亡和神经可塑性等, 可作为抑郁障碍的候选生物标志物。miRNA可以通过外泌体进行转运, 发挥重要信息的传递作用, 有潜力成为易于获取的生物标志物。研究人员从阈下抑郁障碍患者的血清中提取NDE, 发现NDE中的miR-17-5p与9项患者健康问卷的总评分呈正相关^[26]。同时, 一些研究还报道, 与健康对照组相比, 抑郁障碍患者血清来源外泌体的miRNA表达存在差异, 如miR-139-5p^[27]。以外, 外泌体中的miR-9-5p在区分健康对照者和抑郁障碍患者时也表现良好^[28]。而服用抗抑郁药物的抑郁障碍患者, 其血清来源外泌体中miR-145和miR-146a在区分药物是否存在较好疗效时, 具有较好的区分作用^[29]。以上研究结果表明, 外泌体miRNA不仅可以应用于诊断抑郁障碍, 还可以用于监测抗抑郁治疗的效果。但目前的研究结果尚未统一诊断抑郁障碍的理想miRNA, 需要进一步研究外泌体结合miRNA诊断抑郁障碍的效果。

2. 外泌体参与抑郁障碍的发病过程: 研究表明, NDE中的ISR-1与自杀倾向和快感缺失症状相关, 而pSer-IRS-1与女性抑郁严重程度呈正相关, 揭示了外泌体及其内容物可能在抑郁障碍中具有重要作用^[30]。一系列研究提供的证据表明, 外泌体参与了抑郁障碍发病机制中的神经炎症、突触可塑性及神经发生等病理过程。研究人员将抑郁障碍患者血清

来源外泌体与小胶质细胞共培养后发现,小胶质细胞向M1极化,并且炎症因子IL-1 β 、IL-6和TNF- α 高水平表达,而在使用外泌体抑制剂GW4869后,小胶质细胞活化得到有效抑制,这可能是由于血清来源外泌体中富含miR-9-5p,通过靶向作用SOCS2/STAT3信号通路加重中枢神经损伤^[31]。此外,自然杀伤细胞衍生外泌体中携带的miR-207,可以直接靶向TLR4互作子(Tri1)-NF- κ B信号通路,抑制星形胶质细胞释放促炎细胞因子,减轻小鼠的抑郁样行为^[32]。

外泌体也可能通过其内容物影响突触可塑性和神经发生。研究人员使用CD81对生物指标进行标准化,发现不仅抑郁障碍患者血浆来源的NDE内促炎性细胞因子IL-34/CD-81水平显著升高,突触素SYP/CD-81也与抑郁严重程度呈正相关^[33]。同样,抑郁障碍患者血清来源外泌体中BDNF水平降低,突触前BDNF水平升高,而经过抗抑郁药治疗后,外泌体中BDNF则升高,突触前BDNF水平下降^[34]。SERPINF1是一种可以影响神经突触可塑性的蛋白分子,而抑郁障碍患者血浆来源外泌体中SERPINF1的表达显著下降^[35]。神经发生的相关研究目前集中在动物实验层面,研究者将抑郁障碍患者血清来源外泌体通过尾静脉注射到C57BL/6小鼠体内,发现小鼠出现抑郁样行为,而将健康对照者血清来源外泌体注射到慢性不可预知轻度应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)小鼠体内,抑郁样行为得到缓解,miRNA分析结果显示外泌体中miR-139-5p变化具有显著差异,主要参与神经干细胞增殖和神经元分化过程,在神经再生方面中具有重要作用^[33]。GO和KEGG富集分析结果显示,CUMS模型大鼠血清来源外泌体中的miRNA可能参与神经发生密切相关的MAPK通路、Wnt通路和mTOR通路^[36]。小胶质细胞分泌外泌体中富含的miR-207-5p,可以在海马DG区直接靶向Krüppel样因子4(Krüppel like factor 4, KLF4)抑制神经发生,引发抑郁样行为^[37]。以上研究表明外泌体也可能通过调节神经发生在抑郁障碍的发病过程中发挥作用。

3. 外泌体治疗抑郁障碍的作用: 外源性给药方式治疗抑郁障碍的最大挑战,在于药物从外周到CNS的过程受到血脑屏障的严格控制,而外泌体作为药物或药物载体具有天然优势,免疫原性低的特性让其可以自由通过血脑屏障,快速发挥疗效。研究人员发现,富含miR-146a-5p和miR-207的外泌体,以及从293T细胞中得到的纯化RVG-circDYM-EVS

都表现出缓解小鼠抑郁样行为的作用^[38]。这为外泌体在治疗抑郁障碍开辟了新的思路。

也有学者提出MSCs-Exos可以治疗海马神经损伤。骨髓MSCs-Exos不仅可以改善大鼠的抑郁样行为,还可以提高抑郁大鼠脑中单胺类神经递质5-HT和多巴胺含量,并且在上调MSCs-Exos中miR-26a的含量后,还可以促进海马神经元增殖,缓解海马组织损伤^[39-40]。然而,MSCs-Exos是否可以作为新的临床治疗方式,以及其在抑郁障碍中发挥的具体功能和作用机制还需要进一步验证。

(二) 外泌体与双相障碍的相关研究

双相障碍是一种在抑郁和躁狂/轻躁狂之间反复变化的慢性精神疾病。外泌体与双相障碍的病理机制密切相关,目前的组学研究提供了相关证据。通过分析双相障碍患者血浆来源外泌体和前额叶皮层来源外泌体内miRNA的表达,研究人员发现多种miRNA的表达水平存在差异,如miR-484、miR-652-3p、miR-142-3、miR-185-5p、miR-29c,这些失调的miRNA与多种重要信号通路相关,如PI3K/Akt信号通路、5-HT受体介导的信号通路、Wnt信号通路等,同时也会影响脂肪酸代谢、神经发育、信号转导等生理过程^[13,41-42]。

从双相障碍患者体内提取的外泌体及其内容物的变化,可能是双相障碍的潜在生物标志物。双相障碍患者血清来源外泌体中有26种代谢物发生显著改变,其中的15种代谢物构建的随机森林模型在双相障碍的鉴别诊断上表现优异^[43]。外泌体内包含的miRNA和蛋白等生物活性物质在双相障碍发病中发挥着重要作用。双相障碍患者前扣带皮层外泌体的miR-149表达增加,会抑制神经胶质细胞增殖,导致前扣带皮层内胶质细胞数量减少,影响脑部结构发育,加重症状^[44]。

此外,外泌体也可以反映脑部认知功能,双相障碍抑郁发作患者的NDE内的磷酸化胰岛素受体-1(pS312-IRS-1)与认知功能之间的关联由腹内侧前额叶皮层体积所介导,而在药物治疗后,NDE内的胰岛素信号增强与症状改善相关^[45]。综上所述,这些研究结果证明了外泌体在双相障碍病理生理机制中发挥着重要作用,有助于未来更好地理解、诊断和治疗该疾病。

四、外泌体与其他精神障碍的相关研究

1. 外泌体与PTSD的相关研究: PTSD是一种由创伤引起的严重精神障碍,会导致患者大脑神经认知功能发生改变。目前,PTSD主要依靠较主观的

临床评估, 缺少客观有效的生物标志物对其进行鉴别诊断。一项对患有PTSD退伍军人的血浆来源外泌体的研究显示, 外泌体内多种miRNA发生明显变化, 特别是miR-203a-3p和miR-339-5p, 这种变化可能与免疫功能紊乱有关, 其具体如何影响PTSD的发生发展目前尚缺少研究报道^[46]。

2. 外泌体与物质使用障碍(substance use disorder)的相关研究: 物质使用障碍患者的奖赏功能严重受损, 研究证据表明, 物质使用障碍会导致外泌体内容物发生变化, 破坏外泌体介导的信号通路及作用生理过程。外泌体内包含的miR-146a、miR-182、miR-124、miR-21等miRNA, 可能是该疾病潜在的生物标志物, 并可能是治疗酒精、可卡因、海洛因等物质成瘾的治疗靶点^[46], 但这些研究结果仍然需要更多的临床样本验证^[47]。

五、总结与展望

外泌体作为一种内含多种生物信息和活性分子的纳米级载体, 具有较强的自身靶向性、稳定性及特异性, 这使得其在疾病的临床诊断和实验研究中具有潜在价值。多项神经系统疾病的研究已证明外泌体在CNS的重要性, 但外泌体在精神疾病领域中的研究仍较少。外泌体在多种细胞中存在, 其除了参与细胞间的信息传递, 还能通过血脑屏障实现信息的双向传递。外泌体在一定程度上也可以反映脑部中枢状态, 目前已有多项研究在外周体液中提取到脑源性来源外泌体进行相关指标检测, 未来可能成为理想的精神疾病生物标志物。此外, MSC-Exos以及通过外泌体靶向运送药物也成为治疗精神障碍的潜在方法和途径。虽然目前大部分研究主要集中在体外基础实验方向, 但未来随着临床试验和临床转化研究的开展, 外泌体在精神障碍的发病机制和治疗作用中的重要价值将逐渐受到重视并被进一步发掘。

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 文献收集为荣婧彤, 文献整理与分析、论文撰写为孙思琦, 论文修订、审校为刘忠纯

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Dean DD, Agarwal S, Muthuswamy S, et al. Brain exosomes as minuscule information hub for autism spectrum disorder[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2021, 21(12): 1323-1331. DOI: 10.1080/14737159.2021.2000395.
- [3] Qin Y, Cao L, Zhang J, et al. Whole-transcriptome analysis of serum L1CAM-captured extracellular vesicles reveals neural and glycosylation changes in autism spectrum disorder[J]. *J Mol Neurosci*, 2022, 72(6): 1274-1292. DOI: 10.1007/s12031-022-01994-z.
- [4] Goetzl L, Darbinian N, Goetzl EJ. Novel window on early human neurodevelopment via fetal exosomes in maternal blood[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2016, 3(5): 381-385. DOI: 10.1002/acn3.296.
- [5] 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.
- [6] Lee Y, Park JY, Lee EH, et al. Rapid assessment of microbiota changes in individuals with autism spectrum disorder using bacteria-derived membrane vesicles in urine[J]. *Exp Neurol*, 2017, 26(5): 307-317. DOI: 10.5607/en.2017.26.5.307.
- [7] Gacias M, Gaspari S, Santos PM, et al. Microbiota-driven transcriptional changes in prefrontal cortex override genetic differences in social behavior[J]. *Elife*, 2016, 5: e13442. DOI: 10.7554/eLife.13442.
- [8] Gabriele S, Sacco R, Cerullo S, et al. Urinary p-cresol is elevated in young French children with autism spectrum disorder: a replication study[J]. *Biomarkers*, 2014, 19(6): 463-470. DOI: 10.3109/1354750X.2014.936911.
- [9] Zhang L, Zhang X, Hsieh LS, et al. Rab27a-dependent paracrine communication controls dendritic spine formation and sensory responses in the barrel cortex[J]. *Cells*, 2021, 10(3): 622. DOI: 10.3390/cells10030622.
- [10] Liang Y, Duan L, Xu X, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes for treatment of autism spectrum disorder[J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2020, 3(9): 6384-6393. DOI: 10.1021/acsabm.0c00831.
- [11] Perets N, Hertz S, London M, et al. Intranasal administration of exosomes derived from mesenchymal stem cells ameliorates autistic-like behaviors of BTBR mice[J]. *Mol Autism*, 2018, 9: 57. DOI: 10.1186/s13229-018-0240-6.
- [12] Perets N, Oron O, Herman S, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells improved core symptoms of genetically modified mouse model of autism Shank3B[J]. *Mol Autism*, 2020, 11(1): 65. DOI: 10.1186/s13229-020-00366-x.
- [13] 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.
- [14] Du Y, Yu Y, Hu Y, et al. Genome-wide, integrative analysis implicates exosome-derived microRNA dysregulation in schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 2019, 45(6): 1257-1266. DOI: 10.1093/schbul/sby191.
- [15] Khadimallah I, Jenni R, Cabungcal JH, et al. Mitochondrial, exosomal miR137-COX6A2 and gamma synchrony as biomarkers of parvalbumin interneurons, psychopathology, and neurocognition in schizophrenia[J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(2): 1192-1204. DOI: 10.1038/s41380-021-01313-9.
- [16] Amoah SK, Rodriguez BA, Logothetis CN, et al. Exosomal secretion of a psychosis-altered miRNA that regulates glutamate receptor expression is affected by antipsychotics[J].

- Neuropsychopharmacology, 2020, 45(4): 656-665. DOI: 10.1038/s41386-019-0579-1.
- [17] Lee EE, Winston-Gray C, Barlow JW, et al. Plasma levels of neuron- and astrocyte-derived exosomal amyloid beta1-42, amyloid beta1-40, and phosphorylated tau levels in schizophrenia patients and non-psychiatric comparison subjects: relationships with cognitive functioning and psychopathology[J]. Front Psychiatry, 2021, 11: 532624. DOI: 10.3389/fpsy.2020.532624.
- [18] Singh M, Dwibedy SLL, Biswal SR, et al. Circular RNA: a novel and potential regulator in pathophysiology of schizophrenia[J]. Metab Brain Dis, 2022, 37(5): 1309-1316. DOI: 10.1007/s11011-022-00978-7.
- [19] Maekawa M, Watanabe A, Iwayama Y, et al. Polyunsaturated fatty acid deficiency during neurodevelopment in mice models the prodromal state of schizophrenia through epigenetic changes in nuclear receptor genes[J]. Transl Psychiatry, 2017, 7(9): e1229. DOI: 10.1038/tp.2017.182.
- [20] 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.
- [21] Wijtenburg SA, Kapogiannis D, Korenic SA, et al. Brain insulin resistance and altered brain glucose are related to memory impairments in schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2019, 208: 324-330. DOI: 10.1016/j.schres.2019.01.031.
- [22] Kapogiannis D, Dobrowolny H, Tran J, et al. Insulin-signaling abnormalities in drug-naïve first-episode schizophrenia: Transduction protein analyses in extracellular vesicles of putative neuronal origin[J]. Eur Psychiatry, 2019, 62: 124-129. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2019.08.012.
- [23] You MJ, Bang M, Park HS, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells alleviate schizophrenia-relevant behaviors in amphetamine-sensitized mice by inhibiting neuroinflammation[J]. Transl Psychiatry, 2020, 10(1): 123. DOI: 10.1038/s41398-020-0802-1.
- [24] Huang Y, Liu Z, Tan F, et al. Effects of the insulted neuronal cells-derived extracellular vesicles on the survival of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells following cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. Oxidative Med Cell Longev, 2020, 2020: 9768713. DOI: 10.1155/2020/9768713.
- [25] Tsvion-Visbord H, Perets N, Sofer T, et al. Mesenchymal stem cells derived extracellular vesicles improve behavioral and biochemical deficits in a phencyclidine model of schizophrenia[J]. Transl Psychiatry, 2020, 10(1): 305. DOI: 10.1038/s41398-020-00988-y.
- [26] Mizohata Y, Toda H, Koga M, et al. Neural extracellular vesicle-derived miR-17 in blood as a potential biomarker of subthreshold depression[J]. Hum Cell, 2021, 34(4): 1087-1092. DOI: 10.1007/s13577-021-00553-9.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 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]. Biomedicines, 2021, 9(10): 1428. DOI: 10.3390/biomedicines9101428.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] Li D, Wang Y, Jin X, 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.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] Jiang M, 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.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] Yu X, Bai Y, Han B, et al. Extracellular vesicle-mediated delivery of circDYM alleviates CUS-induced depressive-like behaviours[J]. J Extracell Vesicles, 2022, 11(1): e12185. DOI: 10.1002/jev2.12185.
- [39] Guo H, Huang B, Wang Y, 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.
- [40] 安治国, 那仁, 徐斌. 骨髓间充质干细胞来源的外泌体对急性抑郁模型大鼠的治疗作用及机制研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2020, 28(12): 732-737.
- An ZG, Na R, Xu B. Investigation of the effect and mechanism of bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes on stress-induced depression in rats model[J]. Journal of Brain and Nervous Diseases, 2020, 28(12): 732-737.

[41] Fries GR, Lima CNC, Valvassori SS, et al. Preliminary investigation of peripheral extracellular vesicles' microRNAs in bipolar disorder[J]. J Affect Disord, 2019, 255: 10-14. DOI: 10.1016/j.jad.2019.05.020.

[42] 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.

[43] 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.

[44] 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.

[45] 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.

[46] Lee MY, Baxter D, Scherler K, et al. Distinct profiles of cell-free microRNAs in plasma of veterans with post-traumatic stress disorder[J]. J Clin Med, 2019, 8(7): 963. DOI: 10.3390/jcm8070963.

[47] Chivero ET, Dagur RS, Peeples ES, et al. Biogenesis, physiological functions and potential applications of extracellular vesicles in substance use disorders[J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78(11): 4849-4865. DOI: 10.1007/s00018-021-03824-8.

(收稿日期: 2023-04-07)
(本文编辑: 郑圣洁)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊文稿中缩略语的书写要求

在本刊发表的学术论文中,已被公知公认的缩略语在正文中可以不加注释直接使用(表1);不常用的和尚未被公知公认的缩略语以及原词过长、在文中多次出现者,若为中文可于文中第1次出现时写明全称,在圆括号内写出缩略语,如:流行性脑脊髓膜炎(流脑);若为外文可于文中第1次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语,如:阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)。若该缩略语已经公知,也可不注出其英文全称。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响论文的可读性。西文缩略语不得拆开转行。

表1 《神经疾病与精神卫生》杂志常用缩略语

缩略语	中文全称	缩略语	中文全称	缩略语	中文全称
CNS	中枢神经系统	AD	老年痴呆症(阿尔茨海默病)	GABA	γ-氨基丁酸
IL	白细胞介素	CT	电子计算机体层扫描	PD	帕金森病
MRI	磁共振成像	BDNF	脑源性神经营养因子	DSA	数字减影血管造影
PCR	聚合酶链式反应	ELISA	酶联免疫吸附剂测定	PET	正电子发射计算机断层显像
SOD	超氧化物歧化酶	NIHSS	美国国立卫生研究院卒中评分	CRP	C反应蛋白
MMSE	简易精神状态检查	WHO	世界卫生组织	TIA	短暂性脑缺血发作
TNF	肿瘤坏死因子	PANSS	阳性与阴性症状量表	HAMD	汉密尔顿抑郁量表
HAMA	汉密尔顿焦虑量表	SSRIs	选择性5-羟色胺再摄取抑制剂	rTMS	重复经颅磁刺激
5-HT	5-羟色胺	ICD-10	国际疾病分类第十版	MoCA	蒙特利尔认知评估量表
PTSD	创伤后应激障碍	CCMD	中国精神障碍分类与诊断标准	DSM	美国精神障碍诊断与统计手册