

· 综述 ·

# 外泌体非编码RNA在帕金森病诊断与治疗领域的研究进展

张峻伟 谭欣毓 王雅倩 王金于 王瑞鹏 闫卫红

030032 太原,山西医科大学第三医院 山西白求恩医院 山西医学科学院 同济山西医院  
神经内科

通信作者: 闫卫红, Email: yanweihong1971@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.08.011

**【摘要】** 帕金森病是一种常见的神经退行性疾病,以运动障碍为主要特征,目前帕金森病的病因和发病机制尚不完全清楚。外泌体是一种广泛存在于生物体液中的微小囊泡,携带了包括RNA在内的多种生物分子,参与细胞的各种生理活动和病理过程。越来越多的研究表明,外泌体非编码RNA在帕金森病中发挥着重要作用。本文就外泌体非编码RNA在帕金森病诊断与治疗领域的研究进展进行综述。尽管目前尚处于研究阶段,但随着科学研究的深入,基于外泌体非编码RNA的疗法将为帕金森病患者带来新的希望。

**【关键词】** 帕金森病; 外泌体; 非编码RNA; 综述

## Research progress of exosomes non-coding RNAs in the diagnosis and treatment of Parkinson disease

Zhang Junwei, Tan Xinyu, Wang Yaqian, Wang Jinyu, Wang Ruipeng, Yan Weihong

Department of Neurology, Tongji Shanxi Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Shanxi Bethune Hospital, the Third Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030032, China

Corresponding author: Yan Weihong, Email: yanweihong1971@163.com

**【Abstract】** Parkinson disease is a common neurodegenerative disease, characterized by movement disorders, and the etiology and pathogenesis of Parkinson disease are still not fully understood. Exosomes are small vesicles widely present in biological body fluids that carry various biological molecules, including RNA, and are involved in various physiological activities and pathological processes of cells. An increasing number of studies have shown that exosome non-coding RNAs play an important role in Parkinson disease. This paper reviews the research progress of exosome non-coding RNAs in the diagnosis and treatment of Parkinson disease. Although it is still in the research stage, with the deepening of scientific research, therapies based on exosome non-coding RNAs will bring new hope to Parkinson disease patients.

**【Key words】** Parkinson disease; Exosome; Non-coding RNAs; Review

PD是一种常见的神经退行性疾病,其主要病理学特征为 $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -synuclein,  $\alpha$ -syn)的胞内聚集<sup>[1]</sup>。PD的典型的临床表现为运动迟缓、静止性震颤和肌张力增高等特征性运动症状,以及睡眠障碍、自主神经症状、认知和行为异常等非运动症状,由于多巴胺能神经元的破坏先于运动症状发作,因此PD患者在确诊前数年已经出现非运动和轻微的运动症状<sup>[2]</sup>。全球范围内,PD在60岁以上人群中的患病率为1%~2%<sup>[3]</sup>,且PD患病率随年龄增长而增加<sup>[4]</sup>,给公共卫生、社会、家庭都带来沉重负担,对PD进行早期识别与干预以减少患者痛苦

极为重要。

细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)是细胞释放的各种具有膜结构囊泡的统称,几乎所有类型细胞都可分泌,并通过转运各类物质充当细胞间信息传递的介质<sup>[5]</sup>。EVs根据直径、形态和生物发生机制等方面可分为外泌体、微泡和凋亡小体三大亚型<sup>[6]</sup>。外泌体是一种直径为40~160 nm的小EV<sup>[7]</sup>,是第一种被发现的EV类型,研究发现,外泌体是细胞分泌到体液中的重要细胞信号转导载体,通过传递各种蛋白质、核酸和脂质参与体内众多生物学过程<sup>[8]</sup>。

非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)作为外泌体内容物的重要组成部分,是指不编码蛋白质的RNA,主要包括microRNA(miRNA)、长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)、环状RNA(circular RNA, circRNA)和小干扰RNA(small/short interfering RNA, siRNA)等<sup>[9]</sup>。目前,越来越多的研究表明外泌体ncRNA在维持神经系统稳态中发挥重要作用,并凭借外泌体的信息传递功能,在神经系统疾病的诊断和治疗中具有潜在价值<sup>[10]</sup>。现综述外泌体ncRNA在PD诊断和治疗中的研究进展,以期PD的诊疗提供思路。

### 一、外泌体

外泌体的产生过程包括质膜的双重内陷以及含有腔内囊泡的细胞内多囊泡体的形成,多囊泡体通过质膜内陷形成腔内囊泡,最终通过胞吐作用分泌为外泌体<sup>[11]</sup>。外泌体广泛存在于脑脊液、血液、唾液等外周体液中,可由各类细胞分泌,如神经元细胞、间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)、免疫细胞等,并在细胞间信号转导、病原体转移和细胞碎片清除等方面发挥重要作用<sup>[12]</sup>。此外,少突胶质细胞和星形胶质细胞等来源的外泌体对维持神经系统正常功能具有关键意义<sup>[13]</sup>。外泌体受到双层脂质保护,其中包含了丰富的蛋白质,如热休克蛋白、转录因子、黏附分子等,这些蛋白质参与了细胞间分子传递,并在外泌体的形成及分泌过程中发挥重要作用<sup>[14]</sup>,此外,外泌体中还包含各种核酸,如DNA、mRNA和ncRNA等,这些核酸通过细胞间的转移来调节蛋白质表达和基因表达,从而改变细胞的生理功能,并参与了多种疾病的发生和发展<sup>[15]</sup>。

目前研究已证实,PD的病理学标志之一是某些蛋白质在PD患者脑中的积累,特别是多巴胺能神经毒性 $\alpha$ -syn<sup>[16]</sup>。研究表明,错误折叠的 $\alpha$ -syn可以被包裹在外泌体中,从神经元释放到细胞外液,并在神经元之间扩散,从受损神经元传递到正常神经元,对PD的病理进展有很大影响<sup>[17]</sup>。Guo等<sup>[18]</sup>证实小胶质细胞也可通过释放外泌体积极参与 $\alpha$ -syn的细胞间传递过程,从而诱导黑质纹状体变性。Delenclos等<sup>[19]</sup>进一步揭示了细胞来源的外泌体 $\alpha$ -syn寡聚体,比培养基中分离的 $\alpha$ -syn寡聚体更容易被受体细胞有效地内化。Han等<sup>[20]</sup>研究发现,PD患者较健康对照者血清外泌体含有更多 $\alpha$ -syn和炎症因子,并且将来自PD患者血清的外泌体注射到小鼠体内后,引起了小鼠多巴胺能神经元变性和运动障碍,表明PD外泌体可以触发靶细

胞中的 $\alpha$ -syn寡聚化。DJ-1是一种具有抗氧化作用的蛋白,作为健康人群中的几种神经保护机制的关键组成部分,负责充当抗氧化剂和氧化应激传感器,目前研究认为DJ-1与PD发病机制有关<sup>[21]</sup>。Zhao等<sup>[22]</sup>研究发现,来自PD患者血浆中神经源性外泌体的DJ-1浓度显著高于健康对照组,且与 $\alpha$ -syn呈正相关,但其机制仍需进一步阐明。上述多项研究均表明,外泌体作为细胞间通信的重要媒介,参与了PD的发病机制,且在PD发生发展中发挥重要作用。

### 二、外泌体ncRNA对PD的致病作用

越来越多的研究表明外泌体中的ncRNA在PD的发病机制中发挥重要作用。McMillan<sup>[23]</sup>发现与健康人群相比,PD患者黑质中miR-7水平降低,且在小鼠实验中进一步揭示miR-7通过与SNCA基因的3'-UTR结合,抑制其表达,从而导致 $\alpha$ -syn功能降低,提示miR-7丢失与PD机制相关。氧化应激、线粒体功能障碍、炎症等因素在PD发病机制中同样发挥重要作用<sup>[24]</sup>。抗氧化基因1(oxidation resistance gene 1, OXR1)存在于真核生物中,可抑制DNA的氧化损伤,同时参与了氧化应激诱导的神经变性<sup>[25]</sup>。Jiang等<sup>[26]</sup>的研究发现miR-137在PD患者中表达上调,并可靶向负性调节OXR1,并且证实了下调外泌体中的miR-137表达可通过抑制OXR1减轻PD模型中神经元的氧化应激损伤。lnc-MKRN 2-42: 1是一种位于人类3号染色体上的基因间反义lncRNA, Wang等<sup>[27]</sup>证实该lncRNA能够反式调节BTD、EIF4E、MKNK1、METTL5等靶基因,从而参与细胞凋亡、突触重塑、长时程电位等生物学功能,并且与PD的进展有关,但其机制仍有待进一步研究。小胶质细胞是神经系统中的主要免疫细胞,被激活后,会合成和分泌IL-6、TNF- $\alpha$ 等炎症因子,从而导致神经炎症以及多巴胺能神经元的死亡<sup>[28]</sup>。Ren等<sup>[29]</sup>的研究发现miR-195水平降低可导致Rho相关激酶1的增加,进一步诱导PD细胞模型中小胶质细胞的活化,从而促使炎症细胞因子表达增强,并进一步触发神经炎症。自噬溶酶体途径在维持细胞内 $\alpha$ -syn的可溶性水平方面起重要作用,在PD发病机制中受到广泛关注<sup>[30]</sup>。CDK5是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,参与了PD模型中的自噬和神经元丢失<sup>[31]</sup>。NLRP3炎症小体是存在于小胶质细胞中的炎症复合物,其激活可促进炎症细胞因子的分泌并诱导细胞凋亡,在PD等神经退行性疾病中起关键作用<sup>[32]</sup>。Li等<sup>[33]</sup>研究发现在细胞模型和小鼠模型中,富含miR-188-3p的脂肪来源干细胞可靶向CDK5和NLRP3来抑制

自噬和炎性小体,对PD具有治疗作用。尽管外泌体ncRNA在PD发病机制中的具体作用仍需深入探讨以明确其复杂机制,但以上研究已经充分表明,外泌体ncRNA可为PD诊断和治疗提供新的线索。

### 三、外泌体ncRNA在PD诊断中的价值

1. miRNA: 是一类小而高度保守的ncRNA,平均长度约22个核苷酸,是重要的内源性基因表达调节因子,参与了细胞增殖、分化及凋亡等各种生物过程<sup>[34]</sup>。Gui等<sup>[35]</sup>研究证实,在PD患者脑脊液外泌体中检测到132种miRNA,且与健康对照组相比,PD患者有27种脑脊液外泌体miRNA存在异常表达,其中16种miRNA表达上调,11种miRNA表达显著下调。通过独立样本验证miRNA的表达,研究者发现在神经营养因子信号通路的6种miRNA中,PD患者脑脊液外泌体中miR-1、miR-19b-3p表达显著降低,miR-153、miR-409-3p、miR-10a-5p、let-7g-3p表达显著升高<sup>[35]</sup>。这些证据表明外泌体miRNA丰度的改变可为PD前驱期识别提供可能的证据。

Cao等<sup>[36]</sup>分析了24种在PD患者血浆或血清中异常表达的miRNA,以及这些miRNA在血清外泌体中的表达水平,发现其中只有miR-24、miR-195、miR-19b与健康人群有显著差异,进一步分析发现这3种miRNA与PD发病机制中的细胞凋亡等途径密切相关,同时证实这3种miRNA的血清异常表达水平可作为有效诊断PD的非入侵性生物标志物。在对40例早期PD患者与40名健康对照者的脑脊液外泌体miRNA进行处理与分析后,Dos Santos等<sup>[37]</sup>基于敏感性与复杂性构建了生物标志物模型,包括5种miRNA(Let-7f-5p、miR-125a-5p、miR-151a-3p、miR-27a-3p、miR-423-5p),模型显示出较高的诊断灵敏度及特异性。在与受试者脑脊液中蛋白标志物结合后,研究者构建了由miR-10b-5p、miR-151a-3p、miR-22-3p与 $\alpha$ -syn组成的,具有更高诊断灵敏度和特异性的生物标志物模型,并且提示这两组模型与朊病毒疾病途径等参与PD发病的相关途径有较强相关性<sup>[37]</sup>。Yao等<sup>[38]</sup>研究发现与健康人群相比,PD患者的外泌体中miRNA-505的表达水平显著降低,但在血浆中表达无明显差异。此外,PD患者外泌体中的miR-331-5p表达显著升高,而在血浆中较少观察到,这一发现表明miR-331-5p可能通过外泌体传递到相关细胞中,从而参与PD的发生发展。Barbagallo等<sup>[39]</sup>研究了23种miRNA在健康对照和139例AD、PD、血管性痴呆、血管性帕金森综合征患者血清及血清外泌

体中的表达水平,发现miR-23a、miR-22\*和miR-29a表达上调与神经退行性过程相关,let-7d、miR-15b、miR-24、miR-142-3p、miR-181c和miR-222的表达改变与帕金森样表型有一定相关性。Nie等<sup>[40]</sup>研究发现,miR-27a-3p、miR-584-5p在AD及PD患者中均表达上调,miR-942-5p、miR-92b-3p、miR-375、miR-122-5p、miR-1468-5p这5种miRNA的表达水平均下降。而在其发现的AD患者外泌体中表达降低的5种miRNA中,let-7e-5p在PD患者中表达异常升高,表明let-7e-5p可能作为一种生物标志物区分神经退行性疾病亚型。在对比了AD与PD中差异性表达的外泌体miRNA后,研究者发现在PD患者中升高的6种miRNA中,有3种是miR-548家族成员,作为抗癌因子,miR-548(ap-3p、ad-5p、k)的表达提示PD患者可能比AD有更强的抗癌能力<sup>[40]</sup>。

目前PD与进行性核上性麻痹主要依靠脑干结构和第三脑室形态的MR影像学表现进行鉴别诊断<sup>[41]</sup>,Manna等<sup>[42]</sup>在研究了PD和进行性核上性麻痹患者与健康对照组的血清外泌体miRNA后,发现PD患者miR-22-3p、miR-223-5p表达显著升高,miR-21-3p表达降低,同时与PD患者相比miR-21-3p、miR-199a-5p和miR-425-5p在进行性核上性麻痹患者中明显上调,在进行了Logistic回归分析后,其构建了由miR-21-3p、miR-199a-5p、miR-425-5p、miR-483-5p、miR-22-3p和miR-29a-3p组成的模型,可作为PD与进行性核上性麻痹鉴别诊断的新型非入侵性生物标志物,且模型具有较高的受试者工作特征曲线下面积。Bhattacharyya等<sup>[43]</sup>研究发现PD患者的外泌体miR-128表达明显低于健康对照组,并且证实了miR-128具有神经保护功能,参与调节了PD神经退行性变过程,且可能在PD发病机制中起重要作用,这表明外泌体miR-128有望成为新的诊断标志物。在研究了45例PD患者与49名健康对照的血清及血清外泌体中几种与 $\alpha$ -syn或炎症相关的miRNA后,Citterio等<sup>[44]</sup>提出miR-7-1-5p和miR-223-3p可能成为诊断PD的可靠生物标志物,与健康对照组相比,这2种miRNA在PD患者的血清中浓度明显升高,但在外泌体中仅有miR-223-3p浓度异常增加,且血清及外泌体中miR-223-3p浓度与左旋多巴等效剂量呈显著正相关,这种相关性表明miR-223-3p可能与PD的疾病严重程度有关。既往研究证明,与健康者和特发性震颤患者相比,has-miR-4639-5p水平在PD患者血浆中表达显著上调<sup>[45]</sup>。He等<sup>[46]</sup>检测了PD患者和

健康对照组的血浆和源自中枢神经系统神经元外泌体中的hsa-miR-4639-5,进一步验证了血浆has-miR-4639-5p主要由中枢神经系统神经元分泌,该研究表明神经元源性hsa-miR-4639-5p不仅可以作为PD诊断标志物,而且可以作为PD的潜在治疗靶点。

2. lncRNA: 是一类长度大于200个核苷酸的内源性调节RNA,不具备蛋白质编码能力,却参与多种细胞过程,如DNA修饰、RNA转录和mRNA翻译等,研究表明,lncRNA与AD、PD等多种神经退行性疾病的病理学密切相关<sup>[47]</sup>。Elkouris等<sup>[48]</sup>鉴定了7种lncRNA,发现与健康对照组相比,其中6种在PD患者黑质中表达显著降低,并且有3种在PD患者小脑中表达降低,分离了2名非PD受试者脑脊液中的外泌体后,研究者从中检测到了SNCA-AS1、MAPT-AS1、AK127687和AX747125这4种lncRNA,但其表达水平是否异常需进一步研究。Wang等<sup>[27]</sup>研究发现,与健康对照组相比,在PD患者中发现的15种表达上调和24种表达下调的lncRNA,表达异常最显著的是高表达的MSTRG.242001.1和MSTRG.169261.1以及低表达的MSTRG.336210.1和lnc-MKRN2-42: 1。在将lnc-MKRN2-42: 1与纳入研究的PD患者临床特征进一步分析后发现,lnc-MKRN2-42: 1表达水平与运动障碍和构音障碍的严重程度呈正相关,且与MDS-MRS III评分也呈正相关性,表明lnc-MKRN2-42: 1对PD严重程度有一定预测价值。Zou等<sup>[49]</sup>首次将GCase活性与血浆LICAM外泌体中的lncRNA和 $\alpha$ -syn表达水平进行相关性分析,发现Linc-POU3F在血浆LICAM外泌体lncRNA中表达最稳定,通过QRT-PCR进一步证实与健康者相比,PD患者血浆LICAM外泌体中Linc-POU3F表达显著升高,且升高水平与PD疾病严重程度呈显著正相关,表明Linc-POU3F可能是诊断PD的潜在生物标志物。

3. circRNA: 是反向剪接形成的共价闭合的RNA分子,相对于线性RNA,其环状结构抵抗核酸外切酶降解的能力更强,因此,其在外泌体中可以相对较高的稳态水平存在<sup>[50]</sup>。Wang等<sup>[51]</sup>对23例PD患者及15名健康对照者外泌体circRNA进行检测,发现PD患者中有62种上调及37种下调的外泌体circRNA,通过qPCR进一步验证了has-SCMH1\_0001在PD患者外泌体内的表达显著下调,且其表达水平与MDS-MRS III评分呈负相关,表明has-SCMH1\_0001可能成为评估PD病情严重程度的生物标志物。

以上研究表明,外泌体ncRNA拥有作为PD早期生物标志物的潜在价值,这对于疾病的早期诊断和分期具有重要意义。然而,目前尚缺乏全面和具体的研究阐明外泌体中的ncRNA在PD的发病机制和进展中的意义。同样,样本数量限制以及不同研究者在外泌体提纯技术上存在差异,使得外泌体ncRNA作为PD诊断的生物标志物在标准化方面仍有待进一步深入研究。

#### 四、外泌体ncRNA在PD治疗中的价值

$\alpha$ -syn细胞内沉积和细胞间传递是包括PD在内的一系列神经退行性疾病的病理特征,并可导致PD病程进展<sup>[52]</sup>。Cooper等<sup>[53]</sup>将 $\alpha$ -syn siRNA3负载到RVG-外泌体中,并注射到正常小鼠和表达人磷酸化模拟物S129 D转基因小鼠体内,以评估其减少小鼠脑中 $\alpha$ -syn的能力,研究结果提示在处理7 d后两组小鼠的中脑和纹状体中 $\alpha$ -syn mRNA和蛋白质表达水平下调,且脑中 $\alpha$ -syn的聚集物显著减少,表明系统性外泌体递送siRNA可作为PD的潜在治疗方法。Saraiva等<sup>[54]</sup>运用一种纳米颗粒携带miR-124进入PD模型小鼠脑内,这有助于调节脑室下区神经发生,且导致脑室下区衍生神经元向PD小鼠的纹状体迁移增强,并通过进一步研究证实了该制剂对小鼠PD症状有改善作用。Kojima等<sup>[55]</sup>开发了EXOtic设备,可在外泌体生产细胞中进行遗传编码,增强外泌体生产、特异性mRNA包装和mRNA的递送,在体外模型中发现携带了装备EXOtic设备的外泌体生产细胞所产生的过氧化物酶mRNA的设计者外泌体,可降低6-OHDA诱导的神经元损伤,这一实验验证了其生产的设计者外泌体可递送具有潜在治疗价值的mRNA,进一步证实EXOtic设备可成为高效生产设计者外泌体的工具,以用作治疗目的。

1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)及其代谢产物1-甲基-4-苯基吡啶离子(MPP<sup>+</sup>)是研究PD中多巴胺能黑质纹状体神经元死亡的重要神经毒素<sup>[56]</sup>。丝裂原活化蛋白激酶激酶4(mitogen-activated protein kinase kinase 4, MKK4)是参与细胞死亡的重要激酶,既往研究表明抑制MKK4可起到神经保护作用以治疗神经退行性疾病<sup>[57]</sup>。Shakespeare等<sup>[58]</sup>研究证明了从正常星形胶质细胞释放的外泌体(astrocyte-derived exosome, ADEXs)可显著降低原代中脑多巴胺能神经元培养物和SH-SY5Y细胞中的MPP<sup>+</sup>所诱导的细胞死亡,并可降低MKK4的表达水

平,并进一步证明,作为MPP<sup>+</sup>处理后的ADEXs中表达下调最显著的miRNA, miR-200a-3p的模拟物可通过降低MKK4 mRNA和蛋白质的表达水平,减少SH-SY5Y细胞中MPP<sup>+</sup>和原代海马神经元培养物中谷氨酸所诱导的细胞死亡,表明对ADEXs中miRNA的研究有望开辟新的治疗思路。Wnt信号通路参与了包括中脑多巴胺能神经元生长发育在内的多种细胞生物过程,并且在多种神经退行性疾病中失调<sup>[59]</sup>。Geng等<sup>[60]</sup>利用6-羟多巴胺处理MN9D细胞从而建立了PD细胞模型,发现PD细胞模型中miR-23b-3p表达下调,α-syn表达上调,Wnt信号通路受到抑制,用富含miR-23b-3p的MSC来源的外泌体进行处理后,PD细胞模型中α-syn的表达水平受到了抑制,Wnt信号通路激活,Wnt/β-catenin通路的激活可促进神经元自噬,这一结果在PD大鼠模型中也得到了验证。研究结果证实了富含miR-23b-3p的MSC外泌体可通过调节Wnt信号通路,影响PD的进展,可能成为新的PD治疗手段<sup>[60]</sup>。NADPH氧化酶(NADPH Oxidase, NOX)家族是细胞中活性氧(reactive oxygen species, ROS)的主要来源,NOX失调可导致氧化应激,与多种神经退行性疾病相关<sup>[61]</sup>。MSC是一种来源广泛的成体干细胞,MSC衍生的外泌体可减轻神经炎症,促进血管新生,已被用于多种神经退行性疾病的治疗<sup>[62]</sup>。He等<sup>[63]</sup>使用来自胚胎干细胞表型均匀的滋养层阶段衍生的间充质干细胞(trophoblast stage-derived mesenchymal stem cells, T-MSC)对MPTP诱导的PD小鼠和MPTP<sup>+</sup>诱导的MN9D细胞进行处理后,发现T-MSC对PD引起的多巴胺能神经元具有保护作用,且能够降低PD小鼠中α-syn聚集。该研究进一步表明了富含miR-100-5p的T-MSC外泌体可作用于Nox 4-ROS-Nrf 2轴减轻氧化应激,从而抑制PD小鼠的多巴胺能神经元变性,改善PD运动障碍,但富含miR-100-5p的T-MSC外泌体成为PD新型治疗手段仍需明确其剂量、治疗时间等标准。

外泌体ncRNA治疗PD显示出微创和长期疗效的优势,并且在治疗过程中可以扩散到大脑,使其成为预防和治疗PD的重要工具。然而,外泌体中的复杂成分和未知的潜在作用仍有待进一步研究,同时,天然的外泌体易受到免疫系统破坏,这也限制了其治疗效果,因此,外泌体ncRNA在治疗领域的应用仍需更为详尽的研究。

## 五、总结和展望

综上所述,在过去几年中,外泌体领域的研究取得了显著的进展和突破,外泌体作为一种细胞间通信的载体,能够运输ncRNA等分子,进而对细胞的基因表达和蛋白质活性产生调节作用。同时,与血浆相比,外泌体中的ncRNA表达水平更高,质量更佳,具有更高的诊断效率。目前研究表明,外泌体ncRNA在PD诊断中具有作为生物标志物的巨大潜力,其实际应用价值正逐渐受到认可。然而不同研究仍存在一定差异,这些差异可能源于多种因素,如样本量相对较小、关于外泌体ncRNA的纯化和提取技术不同,以及部分研究者仅关注临床诊断的PD患者,而忽略了早期阶段的患者。外泌体ncRNA被视为一种具有潜力的治疗方法,然而目前的研究主要局限于细胞和小鼠模型,未来需要进行更为全面的研究以充分发挥外泌体ncRNA作为生物标志物和治疗手段的潜力。开展进一步的临床应用之前,需严格评估其安全性和有效性,同时建立标准化的生产流程。

**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** 论文撰写为张峻伟,资料收集为张峻伟、谭欣毓、王雅倩、王金于、王瑞鹏,论文设计与修订、审校为闫卫红

## 参 考 文 献

- [1] Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review[J]. JAMA, 2020, 323(6): 548-560. DOI: 10.1001/jama.2019.22360.
- [2] Schrag A, Horsfall L, Walters K, et al. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study[J]. Lancet Neurol, 2015, 14(1): 57-64. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70287-X.
- [3] Khan AU, Akram M, Daniyal M, et al. Awareness and current knowledge of Parkinson's disease: a neurodegenerative disorder[J]. Int J Neurosci, 2019, 129(1): 55-93. DOI: 10.1080/00207454.2018.1486837.
- [4] Qi S, Yin P, Wang L, et al. Prevalence of Parkinson's disease: a community-based study in China[J]. Mov Disord, 2021, 36(12): 2940-2944. DOI: 10.1002/mds.28762.
- [5] Zeng B, Chen T, Luo JY, et al. Biological characteristics and roles of noncoding RNAs in milk-derived extracellular vesicles[J]. Adv Nutr, 2021, 12(3): 1006-1019. DOI: 10.1093/advances/nmaa124.
- [6] Song Y, Kim Y, Ha S, et al. The emerging role of exosomes as novel therapeutics: biology, technologies, clinical applications, and the next[J]. Am J Reprod Immunol, 2021, 85(2): e13329. DOI: 10.1111/aji.13329.
- [7] Li S, Yi M, Dong B, et al. The role of exosomes in liquid biopsy for cancer diagnosis and prognosis prediction[J]. Int J Cancer, 2021, 148(11): 2640-2651. DOI: 10.1002/ijc.33386.

- [ 8 ] Piening LM, Wachs RA. Matrix-bound nanovesicles: what are they and what do they do[ J ]. *Cells Tissues Organs*, 2023, 212(1): 111-123. DOI: 10.1159/000522575.
- [ 9 ] Bonnet S, Boucherat O, Paulin R, et al. Clinical value of non-coding RNAs in cardiovascular, pulmonary, and muscle diseases[ J ]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 318(1): C1-C28. DOI: 10.1152/ajpcell.00078.2019.
- [ 10 ] Wang ZY, Wen ZJ, Xu HM, et al. Exosomal noncoding RNAs in central nervous system diseases: biological functions and potential clinical applications[ J ]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 1004221. DOI: 10.3389/fnmol.2022.1004221.
- [ 11 ] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[ J ]. *Science*, 2020, 367(6478): eaau6977. DOI: 10.1126/science.aau6977.
- [ 12 ] Yuyama K, Igarashi Y. Physiological and pathological roles of exosomes in the nervous system[ J ]. *Biomol Concepts*, 2016, 7(1): 53-68. DOI: 10.1515/bmc-2015-0033.
- [ 13 ] 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.
- [ 14 ] Meldolesi J. Exosomes and ectosomes in intercellular communication[ J ]. *Curr Biol*, 2018, 28(8): R435-R444. DOI: 10.1016/j.cub.2018.01.059.
- [ 15 ] Izco M, Carlos E, Alvarez-Erviti L. The two faces of exosomes in Parkinson's disease: from pathology to therapy[ J ]. *Neuroscientist*, 2022, 28(2): 180-193. DOI: 10.1177/1073858421990001.
- [ 16 ] Schaeffer E, Kluge A, Böttner M, et al. Alpha synuclein connects the gut-brain axis in Parkinson's disease patients - a view on clinical aspects, cellular pathology and analytical methodology[ J ]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 573696. DOI: 10.3389/fcell.2020.573696.
- [ 17 ] Danzer KM, Kranich LR, Ruf WP, et al. Exosomal cell-to-cell transmission of alpha synuclein oligomers[ J ]. *Mol Neurodegener*, 2012, 7: 42. DOI: 10.1186/1750-1326-7-42.
- [ 18 ] Guo M, Wang J, Zhao Y, et al. Microglial exosomes facilitate  $\alpha$ -synuclein transmission in Parkinson's disease[ J ]. *Brain*, 2020, 143(5): 1476-1497. DOI: 10.1093/brain/awaa090.
- [ 19 ] Delenclos M, Trendafilova T, Mahesh D, et al. Investigation of endocytic pathways for the internalization of exosome-associated oligomeric alpha-synuclein[ J ]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 172. DOI: 10.3389/fnins.2017.00172.
- [ 20 ] Han C, Xiong N, Guo X, et al. Exosomes from patients with Parkinson's disease are pathological in mice[ J ]. *J Mol Med (Berl)*, 2019, 97(9): 1329-1344. DOI: 10.1007/s00109-019-01810-z.
- [ 21 ] Skou LD, Johansen SK, Okarmus J, et al. Pathogenesis of DJ-1/PARK7-Mediated Parkinson's disease[ J ]. *Cells*, 2024, 13(4): 296. DOI: 10.3390/cells13040296.
- [ 22 ] Zhao ZH, Chen ZT, Zhou RL, et al. Increased DJ-1 and  $\alpha$ -Synuclein in plasma neural-derived exosomes as potential markers for Parkinson's disease[ J ]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 438. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00438.
- [ 23 ] McMillan KJ, Murray TK, Bengoa-Vergniory N, et al. Loss of microRNA-7 regulation leads to  $\alpha$ -synuclein accumulation and dopaminergic neuronal loss in vivo[ J ]. *Mol Ther*, 2017, 25(10): 2404-2414. DOI: 10.1016/j.yth.2017.08.017.
- [ 24 ] Sun F, Deng Y, Han X, et al. A secret that underlies Parkinson's disease: the damaging cycle[ J ]. *Neurochem Int*, 2019, 129: 104484. DOI: 10.1016/j.neuint.2019.104484.
- [ 25 ] Volkert MR, Crowley DJ. Preventing neurodegeneration by controlling oxidative stress: the role of OXR1 [ J ]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 611904. DOI: 10.3389/fnins.2020.611904.
- [ 26 ] Jiang Y, Liu J, Chen L, et al. Serum secreted miR-137-containing exosomes affects oxidative stress of neurons by regulating OXR1 in Parkinson's disease[ J ]. *Brain Res*, 2019, 1722: 146331. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.146331.
- [ 27 ] Wang Q, Han CL, Wang KL, et al. Integrated analysis of exosomal lncRNA and mRNA expression profiles reveals the involvement of lnc-MKRN2-42: 1 in the pathogenesis of Parkinson's disease[ J ]. *CNS Neurosci Ther*, 2020, 26(5): 527-537. DOI: 10.1111/cns.13277.
- [ 28 ] Marogianni C, Sokratous M, Dardiotis E, et al. Neurodegeneration and inflammation-an interesting interplay in Parkinson's disease[ J ]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8421. DOI: 10.3390/ijms21228421.
- [ 29 ] Ren Y, Li H, Xie W, et al. MicroRNA 195 triggers neuroinflammation in Parkinson's disease in a Rho associated kinase 1 dependent manner[ J ]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(6): 5153-5161. DOI: 10.3892/mmr.2019.10176.
- [ 30 ] Sahoo S, Padhy AA, Kumari V, et al. Role of ubiquitin-proteasome and autophagy-lysosome pathways in  $\alpha$ -synuclein aggregate clearance[ J ]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(9): 5379-5407. DOI: 10.1007/s12035-022-02897-1.
- [ 31 ] Wen Z, Shu Y, Gao C, et al. CDK5-mediated phosphorylation and autophagy of RKIP regulate neuronal death in Parkinson's disease[ J ]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(12): 2870-2880. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.05.034.
- [ 32 ] Wang S, Yuan YH, Chen NH, et al. The mechanisms of NLRP3 inflammasome/pyroptosis activation and their role in Parkinson's disease[ J ]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67: 458-464. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.12.019.
- [ 33 ] Li Q, Wang Z, Xing H, et al. Exosomes derived from miR-188-3p-modified adipose-derived mesenchymal stem cells protect Parkinson's disease[ J ]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 23: 1334-1344. DOI: 10.1016/j.omtn.2021.01.022.
- [ 34 ] Peng B, Theng PY, Le MTN. Essential functions of miR-125b in cancer[ J ]. *Cell Prolif*, 2021, 54(2): e12913. DOI: 10.1111/cpr.12913.
- [ 35 ] Gui Y, Liu H, Zhang L, et al. Altered microRNA profiles in cerebrospinal fluid exosome in Parkinson disease and Alzheimer disease[ J ]. *Oncotarget*, 2015, 6(35): 37043-37053. DOI: 10.18632/oncotarget.6158.
- [ 36 ] Cao XY, Lu JM, Zhao ZQ, et al. MicroRNA biomarkers of Parkinson's disease in serum exosome-like microvesicles[ J ]. *Neurosci Lett*, 2017, 644: 94-99. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.02.045.
- [ 37 ] Dos Santos M, Barreto-Sanz MA, Correia B, et al. miRNA-based signatures in cerebrospinal fluid as potential diagnostic tools for early stage Parkinson's disease[ J ]. *Oncotarget*, 2018, 9(25): 17455-17465. DOI: 10.18632/oncotarget.24736.
- [ 38 ] Yao YF, Qu MW, Li GC, et al. Circulating exosomal miRNAs as diagnostic biomarkers in Parkinson's disease[ J ]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(16): 5278-5283. DOI: 10.26355/eurrev\_201808\_15727.

- [ 39 ] Barbagallo C, Mostile G, Baglieri G, et al. Specific signatures of serum miRNAs as potential biomarkers to discriminate clinically similar neurodegenerative and vascular-related diseases[ J ]. *Cell Mol Neurobiol*, 2020, 40(4): 531-546. DOI: 10.1007/s10571-019-00751-y.
- [ 40 ] Nie C, Sun Y, Zhen H, et al. Differential expression of plasma exo-miRNA in neurodegenerative diseases by next-generation sequencing[ J ]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 438. DOI: 10.3389/fnins.2020.00438.
- [ 41 ] Picillo M, Tepedino MF, Abate F, et al. Midbrain MRI assessments in progressive supranuclear palsy subtypes[ J ]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(1): 98-103. DOI: 10.1136/jnnp-2019-321354.
- [ 42 ] Manna I, Quattrone A, De Benedittis S, et al. Exosomal miRNA as peripheral biomarkers in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy: a pilot study[ J ]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2021, 93: 77-84. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2021.11.020.
- [ 43 ] Bhattacharyya P, Biswas A, Biswas SC. Brain-enriched miR-128: Reduced in exosomes from Parkinson's patient plasma, improves synaptic integrity, and prevents 6-OHDA mediated neuronal apoptosis[ J ]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 1037903. DOI: 10.3389/fncel.2022.1037903.
- [ 44 ] Citterio LA, Mancuso R, Agostini S, et al. Serum and exosomal miR-7-1-5p and miR-223-3p as possible biomarkers for Parkinson's disease[ J ]. *Biomolecules*, 2023, 13(5): 865. DOI: 10.3390/biom13050865.
- [ 45 ] Chen Y, Gao C, Sun Q, et al. MicroRNA-4639 is a regulator of DJ-1 expression and a potential early diagnostic marker for Parkinson's disease[ J ]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 232. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00232.
- [ 46 ] He L, Chen Y, Lin S, et al. Regulation of Hsa-miR-4639-5p expression and its potential role in the pathogenesis of Parkinson's disease[ J ]. *Aging Cell*, 2023, 22(6): e13840. DOI: 10.1111/acel.13840.
- [ 47 ] Li D, Zhang J, Li X, et al. Insights into lncRNAs in Alzheimer's disease mechanisms[ J ]. *RNA Biol*, 2021, 18(7): 1037-1047. DOI: 10.1080/15476286.2020.1788848.
- [ 48 ] Elkouris M, Kouroupi G, Vourvoukelis A, et al. Long non-coding RNAs associated with neurodegeneration-linked genes are reduced in Parkinson's disease patients[ J ]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 58. DOI: 10.3389/fncel.2019.00058.
- [ 49 ] Zou J, Guo Y, Wei L, et al. Long noncoding RNA POU3F3 and  $\alpha$ -synuclein in plasma LICAM exosomes combined with  $\beta$ -glucocerebrosidase activity: potential predictors of Parkinson's disease[ J ]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(3): 1104-1119. DOI: 10.1007/s13311-020-00842-5.
- [ 50 ] Vromman M, Vandesompele J, Volders PJ. Closing the circle: current state and perspectives of circular RNA databases[ J ]. *Brief Bioinform*, 2021, 22(1): 288-297. DOI: 10.1093/bib/bbz175.
- [ 51 ] Wang Q, Wang H, Zhao X, et al. Transcriptome sequencing of circular RNA reveals the involvement of hsa-SCMH1\_0001 in the pathogenesis of Parkinson's disease[ J ]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(3): e14435. DOI: 10.1111/cns.14435.
- [ 52 ] Miao Y, Meng H. The involvement of  $\alpha$ -synucleinopathy in the disruption of microglial homeostasis contributes to the pathogenesis of Parkinson's disease[ J ]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 31. DOI: 10.1186/s12964-023-01402-y.
- [ 53 ] Cooper JM, Wiklander PB, Nordin JZ, et al. Systemic exosomal siRNA delivery reduced alpha-synuclein aggregates in brains of transgenic mice[ J ]. *Mov Disord*, 2014, 29(12): 1476-1485. DOI: 10.1002/mds.25978.
- [ 54 ] Saraiva C, Paiva J, Santos T, et al. MicroRNA-124 loaded nanoparticles enhance brain repair in Parkinson's disease[ J ]. *J Control Release*, 2016, 235: 291-305. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.06.005.
- [ 55 ] Kojima R, Bojar D, Rizzi G, et al. Designer exosomes produced by implanted cells intracerebrally deliver therapeutic cargo for Parkinson's disease treatment[ J ]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1305. DOI: 10.1038/s41467-018-03733-8.
- [ 56 ] Mustapha M, Mat Taib CN. MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease: a promising direction of therapeutic strategies[ J ]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2021, 21(4): 422-433. DOI: 10.17305/bjbm.2020.5181.
- [ 57 ] Ogura M, Kikuchi H, Shakespear N, et al. Prenylated quinolinecarboxylic acid derivative prevents neuronal cell death through inhibition of MKK4 [ J ]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 162: 109-122. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.10.008.
- [ 58 ] Shakespear N, Ogura M, Yamaki J, et al. Astrocyte-derived exosomal microRNA miR-200a-3p prevents MPP(+)-induced apoptotic cell death through down-regulation of MKK4 [ J ]. *Neurochem Res*, 2020, 45(5): 1020-1033. DOI: 10.1007/s11064-020-02977-5.
- [ 59 ] Anand AA, Khan M, V M, et al. The molecular basis of Wnt/ $\beta$ -Catenin signaling pathways in neurodegenerative diseases[ J ]. *Int J Cell Biol*, 2023, 2023: 9296092. DOI: 10.1155/2023/9296092.
- [ 60 ] Geng X, Zou Y, Li J, et al. Mesenchymal stem cell exosomes rich in miR-23b-3p affect the Wnt signaling pathway and promote neuronal autophagy to alleviate PD symptoms[ J ]. *Neurosci Lett*, 2023, 814: 137437. DOI: 10.1016/j.neulet.2023.137437.
- [ 61 ] Vermot A, Petit-Härtlein I, Smith S, et al. NADPH Oxidases (NOX): an overview from discovery, molecular mechanisms to physiology and pathology[ J ]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(6): 890. DOI: 10.3390/antiox10060890.
- [ 62 ] Harrell CR, Volarevic A, Djonov V, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes as new remedy for the treatment of neurocognitive disorders[ J ]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1433. DOI: 10.3390/ijms22031433.
- [ 63 ] He S, Wang Q, Chen L, et al. miR-100a-5p-enriched exosomes derived from mesenchymal stem cells enhance the anti-oxidant effect in a Parkinson's disease model via regulation of Nox4/ROS/Nrf2 signaling[ J ]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 747. DOI: 10.1186/s12967-023-04638-x.

(收稿日期: 2024-03-04)

(本文编辑: 赵金鑫)