

# 外泌体在阿尔茨海默病中的研究进展

刘园园 肖世富

【关键词】 阿尔茨海默病； 外泌体； 综述文献

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.09.011

Progress of exosomes in Alzheimer disease LIU Yuan-yuan, XIAO Shi-fu. Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

【Key words】 Alzheimer disease; Exosomes; Reviews

外泌体是一种纳米级细胞外囊泡,大多数细胞类型均可分泌,存在于血液、唾液、脑脊液和乳汁等体液中。阿尔茨海默病(AD)是一种起病隐匿的进行性发展的神经系统退行性疾病,给家庭和社会带来沉重的负担,其病因迄今未明。因外泌体可携带相应来源细胞的核酸、蛋白质等分子信息,所以在多种疾病诊治中有着强大的生物学功能。随着研究的深入,外泌体在AD中的作用成为近年来研究的热点,但也存在争议。研究发现,外泌体在AD中有多种作用:一方面,它可在细胞间传播毒性 $\beta$ 淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid, A $\beta$ )和过度磷酸化tau蛋白(P-tau),并可能会诱导细胞凋亡而造成神经元的丢失;另一方面,外泌体似乎能通过被胶质细胞摄取而减少大脑A $\beta$ 负荷。本文将简要介绍外泌体,并阐述其在AD中的研究进展。

## 1 外泌体简介

外泌体是直径为40~100 nm的一种细胞外囊泡,20世纪70年代由Johnstone和Stahl首次描述<sup>[1]</sup>。它可以由包括神经元在内的机体多种类型细胞分泌。外泌体一词通常与微泡相混淆,但是微泡比外泌体大,直径为100 nm~1  $\mu$ m。起初,人们认为外泌体是在网织红细胞中形成的,通过多囊泡核内体与质膜融合,里面的小囊泡(即外泌体)通过胞吐方式释放胞外。目前研究认为外泌体可在体内和体外被大多数细胞类型释放,且广泛存在于血液、唾液、脑脊液、乳汁、汗液、尿液等体液中<sup>[2]</sup>。人们因为外泌体的许多功能和它对多种疾病的潜在诊治价值而对其感兴趣。

1999年,外泌体首先在癌症中得到研究,证实免疫细胞及造血细胞可以分泌外泌体<sup>[3]</sup>。由于人们

认为中枢神经系统定居的免疫细胞—小胶质细胞起源于骨髓造血细胞,这一假说促进了小胶质细胞分泌的外泌体的发现。小胶质细胞分泌的外泌体能携带多种酶、分子伴侣和膜受体<sup>[4]</sup>。另外,神经元和星形胶质细胞也可以分泌外泌体,这些外泌体含有参与神经元重要功能的蛋白质、脂类和RNA<sup>[5]</sup>。

## 2 外泌体在AD病理过程中的作用

2002年研究者发现外泌体参与AD的病理过程<sup>[6]</sup>,之后的大量研究证实了外泌体在AD中的多种作用,既有有利的方面,也存在有害的方面。通过研究,人们发现外泌体可以携带致病蛋白,所以参与大脑疾病的播散,包括AD、帕金森病(PD)、朊蛋白病、多发性硬化、脑肿瘤和精神分裂症等。在这些疾病中,外泌体作为致病蛋白的运送者,参与突变的或“错误折叠”的“毒性”蛋白的传播<sup>[7]</sup>;此外,外泌体似乎能诱导星形胶质细胞的凋亡,在疾病进展中可损伤神经元功能。

人类大脑中A $\beta$ 水平的升高与AD发病机制相关,而外泌体可参与大脑A $\beta$ 的代谢,越来越多的证据证明外泌体可以减少胞外A $\beta$ 沉积。2006年的一篇研究表明外泌体捆绑了A $\beta$ ,降低了其毒性,并促进了小胶质细胞对其的清除<sup>[8]</sup>。另有研究发现,外泌体中的朊蛋白通过结合于不同低聚A $\beta$ <sub>42</sub>成分加速A $\beta$ 纤维化,从而减轻A $\beta$ 的神经毒性<sup>[9]</sup>。对注入外泌体转基因小鼠的研究发现,注入的外泌体可以减少50%~65% A $\beta$ 在大脑中的沉积,使小鼠海马的突触蛋白免疫活性得以保留。也有研究发现,神经元外泌体有大量的鞘糖脂,而鞘糖脂富含的多糖是A $\beta$ 结合和组装在外泌体上所必需的,从而可以捕获A $\beta$ <sup>[10-11]</sup>。

病理性tau蛋白积聚是AD的一个重要病理特征。2012年有研究发现tau蛋白可以通过核外释放而分泌,证明了tau蛋白存在于外泌体中<sup>[12]</sup>。小胶质细胞是大脑中主要的吞噬细胞,它与tau蛋白的病理相

基金项目: 国家科技支撑计划项目(2009BA177803)

作者单位: 200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心

通讯作者: 肖世富 Email: xiaoshifu@msn.com

关,但是参与 tau 蛋白传播的机制尚不清楚。在小鼠模型中,tau 蛋白的传播可通过小胶质细胞的耗竭而得到抑制,抑制外泌体合成也会减少 tau 蛋白的传播<sup>[13]</sup>,表明来源于小胶质细胞的外泌体是神经元间 tau 蛋白传播的一个工具。

### 3 外泌体在 AD 诊断中的研究

AD 是一种进行性衰退疾病,以记忆丧失、认知异常和智力受损为特点。目前,尚没有可以延缓或预防疾病进展的药物,也缺乏可以在疾病早期便可以检测的外周生物标志物。许多研究聚焦于识别 AD 标志物以便于尽早开始治疗,这样可以限制或预防疾病的进展。因为外泌体来源于所有类型的细胞,包括能调控各种目标基因的蛋白质、脂类和 miRNA,另外,它可从循环体液中(如血清、尿和脑脊液)分离出来<sup>[14]</sup>,所以,大量的研究聚焦于它能否作为生物标志物来用于癌症、心血管疾病及神经退行性疾病的诊断。

研究发现,血浆神经源性外泌体中的 P-tau、A $\beta$ <sub>42</sub> 蛋白可预测轻度认知功能障碍(Mild Cognitive Impairment, MCI)向痴呆的转换<sup>[15]</sup>。另外,神经源性血浆外泌体中的自溶酶体蛋白水平可以区分 AD 患者和健康对照,组织蛋白酶 D、溶酶体相关膜蛋白 1 平均外泌体水平在 AD 组显著较高,而热休克蛋白 70 的外泌体水平显著低于健康对照<sup>[16]</sup>。此外,AD 临床前期神经源性血浆外泌体的溶酶体蛋白即有改变,能反映临床发病前长达 10 年的 AD 病理过程。神经源性血液外泌体提取物中的 P-S396-tau, P-T181-tau 和 A $\beta$ <sub>1-42</sub> 水平在临床发病前的 10 年就可以预测向 AD 的发展<sup>[17]</sup>。

在 AD 的大脑中,丰富的 miRNAs 被外泌体密封着穿过血脑屏障分泌在脑脊液中和血液循环中。有研究总结了近期的一些研究,认为血液、血清、血浆、外泌体、脑脊液和细胞外液中的 miRNAs 是潜在的 AD 标志物<sup>[18]</sup>。其中,报告比较多的 6 种为 miR-9, miR-125b, miR-146a, miR-181c 和 miR-191-5p。澳大利亚的一项包含 AD 影像、生物标志物和生活方式的研究发现异常调节的一组外泌体 miRNA,加上年龄、性别、载脂蛋白 E(Apolipoprotein E, ApoE)4 等位基因预测 AD 的灵敏度为 87%,特异度为 77%<sup>[19]</sup>。还有研究发现 miR-193b 可能作用于淀粉样蛋白前体(Amyloid Precursor Protein, APP)的 3' 非翻译区,miR-193b 的过度表达可抑制 APP 的 mRNA 和蛋白表达<sup>[20]</sup>,所以,外泌体 miR-193b 有希望成为 AD 和 MCI 的一个新的、非侵入性的血液生物标志物。另外,研究表明血浆核外 miRNAs 在 AD 临床诊断前 2~10 年就开始减少<sup>[21]</sup>。

### 4 外泌体在 AD 治疗中的研究

神经退行性疾病是致死和致残率很高的一类疾病之一,给医疗保健带来了沉重的疾病负担。由于外泌体结构简单,而且它具有与浆膜合为一体穿过血脑

屏障的能力,所以,它可被用来作为药物和遗传成分的递送囊泡,用于治疗免疫病、精神病和神经疾病<sup>[7]</sup>。

有研究提出用各种类型的干细胞治疗神经退行性疾病,如 AD、PD 及卒中等。干细胞跟大多数的细胞一样,可以释放胞外囊泡,比如外泌体这种可以作用于特定细胞类型并运输蛋白、脂类和核酸的囊泡。近来外泌体可以在体内和体外检测到,作为治疗疾病的传送带。同样地,它们也可以作用于中枢神经系统中特定的细胞群。因此,干细胞来源的外泌体可能是 AD 的一个治疗靶点<sup>[22]</sup>。间质干细胞是成人干细胞的一种类型,可从骨髓和脂肪组织中分离出来,作为细胞治疗应用的候选者<sup>[23]</sup>。因此,越来越多的研究表明来源于间质干细胞的细胞外囊泡在多种疾病中有治疗潜能。有研究发现脂肪组织来源的干细胞分泌能携带运送有酶促活性的脑啡肽酶的外泌体,而这种酶是大脑中最重要的 A $\beta$  降解酶。

综上所述,外泌体作为一个在体液中广泛存在的细胞外囊泡,可将其分离出来,进一步研究其在 AD 诊断及治疗中的作用。这种方法侵入性小、成本低、获益高,相对于有侵入性的脑脊液样本、昂贵的神经影像学检查和耗时的神经心理测验来说<sup>[24]</sup>,在 AD 早期或还可以治疗的阶段是一个不错的选择。

### 参 考 文 献

- [1] De Toro J, Herschlik L, Waldner C, et al. Emerging roles of exosomes in normal and pathological conditions: new insights for diagnosis and therapeutic applications [J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 203.
- [2] Colombo M, Raposo G, Théry C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2014, 30: 255-289.
- [3] Raposo G, Nijman HW, Stoorvogel W, et al. B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles [J]. *Exp Med*, 1996, 183(3): 1161-1172.
- [4] Tamboli IY, Barth E, Christian L, et al. Statins promote the degradation of extracellular amyloid [beta]-peptide by microglia via stimulation of exosome-associated insulin-degrading enzyme (IDE) secretion [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(48): 37405-37414.
- [5] Properzi F, Ferroni E, Poleggi A, et al. The regulation of exosome function in the CNS: implications for neurodegeneration [J]. *Swiss Med Wkly*, 2015, 145: 14204.
- [6] Verbeek MM, Otte-Höller I, Franssen JA, et al. Accumulation of the amyloid-beta precursor protein in multivesicular body-like organelles [J]. *J Histochem Cytochem*, 2002, 50(5): 681-690.
- [7] Tsilioni I, Panagiotidou S, Theoharides TC. Exosomes in neurologic and psychiatric disorders [J]. *Clin Ther*, 2014, 36(6): 882-888.
- [8] Rajendran L, Honsho M, Zahn TR, et al. Alzheimer's disease beta-amyloid peptides are released in association with exosomes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(30): 11172-11177.
- [9] Martins VR, Prado MA. Prion protein in exosomes: partnering A $\beta$  peptides and driving fibrilization [J]. *J Neurochem*, 2016, 137(1): 9-11.
- [10] Yuyama K, Sun H, Usuki S, et al. A potential function for neuronal exosomes: sequestering intracerebral amyloid- $\beta$  peptide [J]. *FEBS Lett*, 2015, 589(1): 84-88.

# 氯胺酮快速抗抑郁作用及机制的研究进展

施于超 胡卫红

【关键词】 氯胺酮； 抑郁症； 机制； 综述文献

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.09.012

**Progress on rapid antidepressant effects and mechanisms of ketamine** SHI Yu-chao, HU Wei-hong.  
Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medical, Shanghai 201108, China

【Key words】 Ketamine; Depressive disorder; Mechanism; Reviews

氯胺酮是一种非巴比妥类静脉全麻药,属于N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体非竞争性拮抗剂。21世纪初有研究显示,亚麻醉剂量氯胺酮静脉输入能显著、快速、持续地改善抑郁,这激发了人们探究氯胺酮抗抑郁作用的兴趣。本文回顾了近年来氯胺酮的临床抗抑郁作用及机制,包括NMDA受体抑制、 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(AMPA)受体上调、下游信号通路激活和网络重构及氯胺酮活性代谢产物厚朴酚(HNK)的作用,期望通过氯胺

酮打开一扇认识抑郁症的新窗口。

## 1 氯胺酮的抗抑郁作用

1.1 氯胺酮单剂治疗 Berman等<sup>[1]</sup>在2000年首次发表了一项随机双盲对照研究,40 min内对8例重度抑郁症和1例双相抑郁患者单次静脉输入亚麻醉剂量氯胺酮0.5 mg/kg,72 h后汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分平均减少14分,而生理盐水安慰剂组没有变化。2006年这一发现被Zarate等<sup>[2]</sup>验证,他们进行了一项针对难治性抑郁患者的随机双盲对照研究,17例难治性抑郁患者采用同样的给药方法和剂量,结果表明静脉输入0.5 mg/kg氯胺酮,给药后110 min该类患者抑郁症状即出现明显改善,给药后

作者单位:201108 上海交通大学医学院附属精神卫生中心

通讯作者:胡卫红 Email:hwhfqh@sina.cn

- [11] Yuyama K, Sun H, Sakai S, et al. Decreased amyloid- $\beta$  pathologies by intracerebral loading of glycosphingolipid-enriched exosomes in Alzheimer model mice[J]. J Biol Chem, 2014, 289(35): 24 488-24 498.
- [12] 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]. J Biol Chem, 2012, 287(6): 3 842-3 849.
- [13] Asai H, Ikezu S, Tsunoda S, et al. Depletion of microglia and inhibition of exosome synthesis halt tau propagation[J]. Nat Neurosci, 2015, 18(11): 1 584-1 593.
- [14] Kumar S, Reddy PH. Are circulating microRNAs peripheral biomarkers for Alzheimer's disease?[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1 862(9): 1 617-1 627.
- [15] Winston CN, Goetzl EJ, Akers JC, et al. Prediction of conversion from mild cognitive impairment to dementia with neuronally derived blood exosome protein profile[J]. Alzheimers Dement (Amst), 2016, 3: 63-72.
- [16] Goetzl EJ, Boxer A, Schwartz JB, et al. Altered lysosomal proteins in neural-derived plasma exosomes in preclinical Alzheimer disease[J]. Neurology, 2015, 85(1): 40-47.
- [17] 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[J]. Alzheimers Dement, 2015, 11(6): 600-607; e1.
- [18] Coleman BM, Hill AF. Extracellular vesicles-Their role in the packaging and spread of misfolded proteins associated with neurodegenerative diseases[J]. Semin Cell Dev Biol, 2015, 40: 89-96.
- [19] Cheng L, Doecke JD, Sharples RA, et al. Prognostic serum miRNA biomarkers associated with Alzheimer's disease shows concordance with neuropsychological and neuroimaging assessment[J]. Mol Psychiatry, 2015, 20(10): 1 188-1 196.
- [20] 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[J]. Mol Med Rep, 2014, 10(5): 2 395-2 400.
- [21] Goetzl EJ, Boxer A, Schwartz JB, et al. Low neural exosomal levels of cellular survival factors in Alzheimer's disease[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2015, 2(7): 769-773.
- [22] Luarte A, Batiz LF, Wyneken U, et al. Potential Therapies by Stem Cell-Derived Exosomes in CNS Diseases: Focusing on the Neurogenic Niche[J]. Stem Cells Int, 2016, 2 016: 5 736 059.
- [23] Katsuda T, Oki K, Ochiya T. Potential application of extracellular vesicles of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in Alzheimer's disease therapeutics[J]. Methods Mol Biol, 2015, 1 212: 171-181.
- [24] Laske C, Sohrabi HR, Frost SM, et al. Innovative diagnostic tools for early detection of Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2015, 11(5): 561-578.

(收稿日期:2017-08-08)