

神经元外泌体在脊髓损伤治疗中的作用与机制研究

李宗洋¹ 张俐^{2△}

[关键词] 脊髓损伤;神经元外泌体;作用机制

[中图分类号] R681.5 [文献标志码] A [文章编号] 1005-0205(2022)07-0077-06

脊髓损伤(Spinal Cord Injury, SCI)作为临床上脊柱损伤中最严重的并发症之一,脊髓损伤发生后及后期恢复在临床上仍缺乏十分有效的手段。在细胞外环境中,神经元与胞外分泌因子能够通过旁分泌的作用来达到细胞间远距离通信的效果^[1],而外泌体作为可以反映中枢神经系统病变和促进神经修复的生物性标志物,穿过血脑屏障及血脊髓屏障,流入到脑脊液或外周血中产生信息交流与物质交换等影响^[2]。对于这一研究热点^[3],本文将神经元外泌体在中枢神经系统损伤中脊髓损伤部分的作用与机制进行探讨,以求为本病的诊疗带来新的途径,提出新的思考。

1 神经元及其外泌体的生物学特性

1.1 神经元细胞生物学特性

神经干细胞(Neural Stem Cells, NSCs)作为神经元的前体细胞,具有自我更新、分化的生物学特性,受诱导后可产生、发育成为神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞^[4]。研究证实神经元可受神经干细胞的刺激,继而产生神经营养因子(NTFs)和神经生长因子(NGF)等活性成分^[5-6],神经纤维内的神经膜细胞、巨噬细胞等在发生损伤后改变,这些物质在作为活性因子的基础上能够使宿主内源性神经元的细胞死亡水平降低,诱导促进其轴突或树突的连接,同时能够在营养神经方面产生影响,增强神经系统再生的水平,修复神经损伤,改善炎症反应等。

1.2 神经元外泌体生物学特征

外泌体是由细胞内多泡小体通过细胞膜融合而释放到胞外空间的纳米级囊泡,在胞外环境下能够通过下列三种方式与靶细胞发生接触:1)通过囊泡与靶细

胞膜结合;2)胞吞作用;3)其表面配体与靶细胞膜表面的受体相结合^[7]。因其特殊的结构,可以使用差速离心法、抗体亲和捕获法以及微控流芯片法进行快速分离和纯化^[8-10]。

作为疾病诊治的生物性标志物以及细胞间通信、免疫的重要介质^[11],神经元外泌体不仅加强了神经细胞间的生物联系,在膜细胞与胞浆蛋白、脂质与 RNA 的转运中发挥关键作用^[12],还因其结构及功能特性,广泛地参与了人体内多种中枢神经系统疾病的进展过程^[13]。

2 神经元外泌体相关作用的研究

2.1 生物性标志物作用

对于外泌体而言,不但能够作为新颖的中枢神经系统的生物性标志物^[14],且其靶向性也受到其母细胞特性的影响。有研究表明中枢神经系统中神经元与外泌体有着紧密的联系,这些外泌体具有所介导的细胞间信息交流以及能够携带其母细胞(NSCs)的生物学信息的特点^[15]。Manek 等^[16]在创伤性脑损伤患者的脑脊液中检测到外泌体的存在,将 TBI 与外泌体进行了关联。Yin 等^[17]将 PC12 和 BV2 两种细胞分别代替神经元和小胶质细胞在胞内培养并进行观察,发现含有 miR-21-5p 的 PC12 外泌体被小胶质细胞吞噬,同时 miR-21-5p 在 M1 小胶质细胞中的表达有所增加,得出对该物质的表达或外泌体的分泌进行调节可能是治疗 TBI 后神经炎症的重要途径,于此同时也证实了外泌体作为其标志物的重要作用^[18-19]。研究发现通过对荧光标记的微囊泡进行检测,可见哺乳动物细胞外泌体内的髓鞘蛋白在神经元-神经胶质双向通讯模式中发挥作用,且具有独特的归巢选择性^[20]。

2.2 稳态调节作用

研究表明神经元可能在利用外泌体途径来维持细胞间稳态、病理状态和调节细胞间的相互作用以及随后的恢复中产生关键影响。Xu 等^[21]研究发现当破坏斑马鱼幼虫的神经细胞及外泌体中 miR-132 的表达

基金项目:国家自然科学基金项目(82074474)

国家新世纪百千万人才基金项目(NECT-09-0013)

¹ 长春中医药大学(长春,130117)

² 厦门医学院

△通信作者 E-mail:zhanglil626@163.com

时,其脑血管的功能整体性遭到破坏,研究表明 miR-132 通过外泌体传递信号时发挥通信作用的意义重大,且积极参与着胞间的稳态调节。Ghidoni 等^[22]则通过实验结果推测外泌体的释放是神经细胞出现改变的关键机制,通过与脑靶向递质相比,神经元外泌体免疫原性更低,半衰期更长,传递效率也更高^[23-24]。

2.3 协调作用

中枢神经系统的功能依赖于神经元和神经胶质细胞的协调作用。外泌体触发了受体神经元转录谱的广泛变化,揭示了由这些囊泡触发的新的生长相关途径。这种相互作用模式为重复理解细胞间调控提供了一个新的维度,预示在这种模式下将揭示神经系统中一些特殊现象。例如,这些囊泡它们介导神经元和胶质细胞之间通信的能力保证了外泌体在神经元和突触的修复以及生长中进行必要且及时的信号传导。在脊髓损伤等中枢神经发生损伤后,在病理状态下的周围细胞所分泌出的外泌体能够对出现损伤局部的微环境发挥影响并做出调控,终而在一定程度上影响着脊髓损伤的进展及相关预后。

研究表明神经元外泌体的分泌过程能够以一种活性依赖的方式进行调节,而钾诱导的去极化则增强了外泌体的释放。如突触活动、动作电位传导以及神经元生长和再生等一些现象^[25],都是由神经胶质细胞进行微调的。在中枢神经系统中,来源于神经干细胞分泌的神经元外泌体能够在很大程度上地参与神经元与小胶质细胞间的相互作用而受到影响^[26]。神经元外泌体能够将神经元中的部分目标活性因子转移至脑内的星形胶质细胞中,通过这一途径来调节星形胶质细胞的功能终而产生影响,同时对调节突触的活性、维持神经及血管的完整性以及在轴索周围出现髓鞘形成等方面产生作用。Morel 等^[27]提出携带 miR-124a 的神经干细胞外泌体进入星形胶质细胞时的效果和表现与兴奋性氨基酸转运体-2/谷氨酸转运体-1(EAAT-2/GLT-1)的表达水平增强有关。Ghidoni 等^[22]的研究表明,一种作为通过信号肽序列靶向于经典分泌途径的蛋白朊抑素 C,可由小鼠初级神经元与相关外泌体分泌。在使用表面增强激光解吸电离-飞行时间质谱技术(SELDI-TOFMS)进行的免疫蛋白质组学分析显示,在外泌体中存在至少 9 种不同的朊抑素 C 糖型,提示外泌体在营养因子的运输中起着关键作用。Faure 等^[28]提出外泌体的释放是由去极化调节的,外泌体可能在突触上具有调节功能,也可能允许大脑内膜蛋白的细胞间交换。在连续的蔗糖梯度上分离颗粒膜表明,在对照和去极化培养基中培养的细胞分泌的 GluR2/3 与外泌体部分有关。

而在多种中枢神经系统的进展过程中,对于某些

局部环境而言,外泌体被看作是某些病理环境下发挥传导作用的介质^[29],而来源于神经干细胞的神经元外泌体,能够携带特定的信息传导物质从其前体细胞到周围其他相关的细胞,最终出现中枢神经系统的某些病理状态改变^[30],其中包括阿尔兹海默病(AD)中的 β -淀粉样肽、朊蛋白病(Prion Disease, PD)中的朊蛋白、帕金森病(Parkinson's Disease, PD)中的 α -突触核蛋白以及肌萎缩性侧索硬化症(ALS)中的超氧化物歧化酶-1(SOD-1)等物质。Alvarez 等^[31]研究表明,来源于神经干细胞的外泌体表面所携带的多种活性物质能够作为中枢神经系统相关疾病用于诊断及标记用途的纳米信号,对于中枢神经系统相关疾病的诊断以及治疗有重要作用。

2.4 载体作用

外泌体从被发现时作为细胞运载及处理未使用或有害的 RNA 及蛋白质的工具^[32],如今发现其更重要的积极作用是作为其他细胞重要信号的载体和信息传递工具。神经元外泌体一旦从细胞中释放出来,就可以将其运载物运送到邻近或远处的细胞,并可以由此改变靶细胞基因的表达、信号的传导以及整体的功能。Segura 等^[33]认为外泌体在免疫系统中发挥信号传导作用,以激活免疫反应。Valadi 等^[34]提出将特异性 mRNA 和 miRNA 选择性地加载到外泌体中,能够成为细胞之间基因交换和通信的载体。外泌体所转移的 RNA 可以转录成 cDNA 或被翻译,这些情况都表明了神经元外泌体作为信号分子载体的多种生物学功能,从而影响了机体的功能。

此外,外泌体具备从体外培养的细胞中分离出来的特点,并可在体内传递到靶向疾病器官^[35-36],如更好地理解与把握其生物学特性,其应用于治疗的潜力将会更大程度被发掘。

3 神经元外泌体相关机制的研究

3.1 促进细胞分化、轴突再生机制

研究人员通过对外泌体更加全面的认识,使得对脊髓损伤的治疗途径有了新的理解。脊髓损伤后,轴突生长和回路重组由神经元-细胞自主机制以及神经元、胶质细胞和免疫细胞之间的相互作用决定^[37]。这些相互作用是由生长调节分子的存在和缺失形成的,这些分子在不同的病变表现有显著差异。Goncalves 等^[38]研究发现神经元胞质通过发生磷酸化,使其内部的活性因子 PTEN 的兴奋性降低,而在其外泌体内的兴奋性较高,同时还发现通过 RAR β 兴奋剂的相关治疗后,神经元的表面受体的状态被激活,促使视黄酸(RA)的生成,随后 RA 进入囊泡,以外泌体的形式被释放的过程中由周围相邻的神经元轴突所摄取,从而对轴突的再生水平发挥重要的影响^[39]。

3.2 修复神经损伤机制

在发育过程中,中枢神经系统神经元表现出强劲的轴突生长,而成熟时失去了生长轴突的内在能力,但即使在发育过程中,轴突也不会默认生长,而是需要特定环境因素支持生长^[40],损伤后则表现出轴突生长内在调控的重新激活^[41]。Kong 等^[42]在研究中发现,将发生脊髓损伤后存在于脑脊液中的外泌体转至体外,经培养后神经元与正常神经元相对照研究其在细胞增殖中的生物学功能,结果表明这些外泌体均表达 CD9、CD63、CD81、Alix 和 Tsg101;然而,只有来自脊髓损伤脑脊液的外泌体才能通过 ERK 信号通路激活神经元增殖水平,同时细胞凋亡水平降低,说明外泌体的存在对其损伤后的恢复起到了正向调节作用。在适当的生长因子或基因激活的刺激下^[43],中枢神经系统损伤后成熟的中枢神经系统轴突沿星形胶质细胞再生,靶向破坏星形胶质细胞瘢痕形成可减弱脊髓损伤后受刺激的轴突再生^[44]。低等脊椎动物脊髓损伤后的自发性轴突再生发生在结缔组织生长因子反应下形成的星形胶质桥上,因此,星形胶质细胞瘢痕可能帮助而不是阻碍轴突再生^[45],从而促进神经损伤后功能的恢复。

3.3 抑制炎症反应机制

脊髓损伤发生后损伤局部会出现一个持续性的炎症微环境,由于血管通透性受其影响后出现改变,外泌体继而向脑脊液方向进行转运,依靠脑脊液具备的流动性这一特性从而对机体整个的中枢神经系统产生影响并发挥调控作用^[46]。同时,在脊髓损伤患者脑脊液中提取出的外泌体中发现有 NLRP1 蛋白的表达,提示外泌体可能在脊髓损伤发生后介导局部炎症微环境中发挥了作用。Jiang 等^[47]通过一系列的体外和体内实验,证明了外泌体移植促进了脊髓损伤后小鼠的功能行为恢复和抑制神经炎症。在外泌体中下调 miR-124-3p 可以消除脊髓损伤治疗中良好的外泌体缺陷,并且在外泌体中过表达 miR-124-3p 显示出良好的外泌体缺陷增加,由此推论 miRNAs 和神经元外泌体的结合可能是一种很有前途的、微创的治疗脊髓损伤的方法。Russo 等^[48]提出,创伤后的早期炎症不绝对是有利的,对于某些疾病的某种情况反而是有益的,不应过度抑制,但炎症反应持续时间较长则具有发生神经退行性变潜在的可能^[49]。Reynolds 等^[50]通过研究认为,来源于脊髓损伤和 TBI 受试者脑脊液的外泌体中的炎症蛋白质表达在脊髓损伤发生后有所增加,外泌体所介导的 siRNA 可以有效地和特异性地到达中枢神经系统并产生效应。

3.4 通过胞间交流机制

外泌体是神经及血管间用于传递治疗信号的新途

径,如小干扰 RNA(siRNA)的药物传递^[51],外泌体作为细胞间通信的载体和介质的一个优点是,该信息可以针对多个细胞和多个位置。miRNA 的转移允许快速改变基因表达,并控制生长、分化、细胞存活、血管生成和免疫调节等关键过程。有证据表明外泌体介导的细胞间通信在神经系统的生理和病理过程中起着重要作用^[52-53]。雪旺细胞和少突胶质细胞释放的外泌体可被神经元轴突吸收,促进神经突起生长,增强轴突再生,提高神经元存活^[54]。

Men 等^[55]为揭示外泌体参与在中枢神经系统中介导神经元到星形胶质细胞的通信,利用坐骨神经向脊髓运动神经元(Spinal Motor Neurons, SMNs)的逆行转运特性,外周注射 AAV9-CAV9-CaMK II-Cre 病毒和 Cy5-miR-124-3p 到 eaat2-tdT + CD63-GFP/+ 双阳性小鼠,选择性地将 Cy5-miR-124-3p 传递到 SMNs 中并标记 SMN 来源的外泌体。结果发现神经元 CaMK II-Cre 诱导的细胞外局部 CD63-GFP + 囊泡,这提供了第一个原位证据,也表明 CD63 + 囊泡可以分泌于大脑中的神经元。Edbauer 等^[56]表示神经元可以分泌外泌体来调节神经发育,miR-132 是一种富含神经元的 miRNA,在神经发育和可塑性中起着重要作用,同时发现 miR-132 在调节脑血管系统的完整性方面发挥了非细胞自主的功能。它可以从神经元转移到脑内皮细胞,以促进脑血管的完整性。由于脑血管完整性的受损会导致血浆成分进入大脑,损害突触和神经元功能,miR-132 对脑血管完整性的调控可能间接促进了神经发育和功能中的作用。因此,应用含 miR-132 的外泌体可能是未来缓解与神经系统和脑血管疾病相关的脑血管功能障碍的一种安全、有效的策略。

3.5 外泌体与血脑屏障及血脊髓屏障损伤的相关机制

胶质细胞活化后引发炎症反应,不仅导致神经元的损伤,还进一步破坏血脊髓屏障的完整性,形成脊髓组织炎症表现的恶性循环^[57]。在脊髓损伤发生后,血脑屏障的残缺也间接为脊髓继发性损伤的发生提供了条件。因此对于阻断这一炎症表现的恶性循环是治疗脊髓损伤的一个重要策略^[58],而对于脊髓损伤治疗最大的挑战就是轴突的再生和重建。Lu 等^[59]通过体外实验发现外泌体通过下调 NF- κ B p65 信号传导来减少周细胞迁移水平,从而降低血脊髓屏障的通透性,血脊髓屏障的周细胞覆盖率明显增高。Yuan 等^[60]直接使用周细胞源性外泌体干预发生损伤的脊髓,研究运动功能恢复的机制,发现在缺氧环境下,在 PTEN/AKT 通路中通过降低 HIF-1 α 、Bax、AQP-4 和 MMP2 的表达水平,增加 Claudin-5、bcl-2 的表达水平以及抑

制细胞凋亡的程度也能够对血脊髓屏障的破坏、水肿及其他病理改变进行干预。

4 总结与展望

外泌体调控着脊髓损伤后局部组织微环境,参与细胞间的信息传递,在脊髓损伤后的恢复中举足轻重。作为细胞来源的产物,且具有母细胞的生物学特点,神经元外泌体在脊髓损伤及中枢神经系统损伤后可介导损伤神经细胞的信息穿透血脑屏障及血脊髓屏障循环到外周循环中,为脊髓损伤的诊治带来了新的思考,开辟了新的途径。

神经干细胞相关治疗方式以及与神经干细胞密切相关的神经元及其外泌体,在脊髓损伤中的诊断和治疗中因其潜在的作用受到了极大的关注。因此,未来的研究应致力于进一步探究脊髓神经源性外泌体在脊髓损伤治疗中的细胞分化、损伤修复、胞间通信以及抑制炎症反应;探索在脊髓损伤发生后局部微环境中对外泌体的释放如何进行调控从而起到相应的效果;使动物实验向临床转化并确定其有效性和安全性,为脊髓损伤的治疗打开新的视野,开辟新的路径。

参考文献

- [1] CHAVALI M, ULLOA-NAVAS M J, PÉREZ-BORRÉDÁ P, et al. Wnt-dependent oligodendroglial-endothelial interactions regulate white matter vascularization and attenuate injury[J]. *Neuron*, 2020, 108(6): 1130-1145.
- [2] THAKUR A, SIDU R K, ZOU H, et al. Inhibition of glioma cells' proliferation by doxorubicin-loaded exosomes via microfluidics [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 8331-8343.
- [3] PASCUAL M, IBÁÑEZ F, GUERRI C. Exosomes as mediators of neuron-glia communication in neuroinflammation[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(5): 796-801.
- [4] PETERSEN E D, ZENCHAK J R, LOSSIA O V, et al. Neural stem cells derived directly from adipose tissue[J]. *Stem Cells Dev*, 2018, 27(9): 637-647.
- [5] ZAHR S K, KAPLAN D R, MILLER F D. Translating neural stem cells to neurons in the mammalian brain[J]. *Cell death and differentiation*, 2019, 26(12): 2495-2512.
- [6] URBÁN N, BLOMFIELD I M, GUILLEMOT F. Quiescence of adult mammalian neural stem cells: a highly regulated rest[J]. *Neuron*, 2019, 104(5): 834-848.
- [7] SALUNKHE S, DHEERA J, BASAK M, et al. Surface functionalization of exosomes for target-specific delivery and in vivo imaging & tracking: Strategies and significance[J]. *Journal of Controlled Release*, 2020, 326: 599-614.
- [8] HU Y, RAO S S, WANG Z X, et al. Exosomes from human umbilical cord blood accelerate cutaneous wound healing through miR-21-3p-mediated promotion of angiogenesis and fibroblast function[J]. *Theranostics*, 2018, 8(1): 169-184.
- [9] KOTAPATI S, PASSMORE D, YAMAZOE S, et al. Universal affinity capture liquid chromatography-mass spectrometry assay for evaluation of biotransformation of site-specific antibody drug conjugates in preclinical studies [J]. *Anal Chem*, 2020, 92(2): 2065-2073.
- [10] TAYEBI M, ZHOU Y, TRIPATHI P, et al. Exosome purification and analysis using a facile microfluidic hydrodynamic trapping device [J]. *Analytical Chemistry (Washington)*, 2020, 92(15): 10733-10742.
- [11] ASGHAR S, LITHERLAND G J, LOCKHART J C, et al. Exosomes in intercellular communication and implications for osteoarthritis[J]. *Rheumatology (Oxford, England)*, 2020, 59(1): 57-68.
- [12] WU M, KARADOULAMA E, LLORET-LLINARES M, et al. The RNA exosome shapes the expression of key protein-coding genes [J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(15): 8509-8528.
- [13] YANG D, ZHANG W, ZHANG H, et al. Progress, opportunity, and perspective on exosome isolation-efforts for efficient exosome-based theranostics [J]. *Theranostics*, 2020, 10(8): 3684-3707.
- [14] KARNATI H K, GARCIA J H, TWEEDIE D, et al. Neuronal enriched extracellular vesicle proteins as biomarkers for traumatic brain injury[J]. *Journal of Neurotrauma*, 2019, 36(7): 975-987.
- [15] SCHIAPPARELLI L M, SHARMA P, HE H Y, et al. Proteomic screen reveals diverse protein transport between connected neurons in the visual system[J]. *Cell Rep*, 2022, 38(4): 110287-110326.
- [16] MANEK R, MOGHIEB A, YANG Z, et al. Protein biomarkers and neuroproteomics characterization of microvesicles/exosomes from human cerebrospinal fluid following traumatic brain injury[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(7): 6112-6128.
- [17] YIN Z, HAN Z, HU T, et al. Neuron-derived exosomes with high miR-21-5p expression promoted polarization of M1 microglia in culture[J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 83: 270-282.
- [18] ANGELOPOULOU E, PAUDEL Y N, SHAIKH M F, et al. Flotillin: a promising biomarker for alzheimer's disease[J]. *J Pers Med*, 2020, 10(2): 20-32.
- [19] SINHA M S, ANSELL-SCHULTZ A, CIVITELLI L, et al. Alzheimer's disease pathology propagation by exosomes containing toxic amyloid-beta oligomers[J]. *Acta Neuropathologica*, 2018, 136(1): 41-56.
- [20] YU Z, SHI M, STEWART T, et al. Reduced oligodendrocyte exosome secretion in multiple system atrophy involves SNARE dysfunction [J]. *Brain*, 2020, 143(6): 1780-1797.
- [21] XU B, ZHANG Y, DU X F, et al. Neurons secrete miR-

- 132-containing exosomes to regulate brain vascular integrity[J]. *Cell Res*, 2017, 27(7): 882-897.
- [22] GHIDONI R, PATERLINI A, ALBERTINI V, et al. Cystatin C is released in association with exosomes: a new tool of neuronal communication which is unbalanced in Alzheimer's disease[J]. *Neurobiology of Aging*, 2009, 32(8): 1435-1442.
- [23] GOETZL E J, ABNER E L, JICHA G A, et al. Declining levels of functionally specialized synaptic proteins in plasma neuronal exosomes with progression of Alzheimer's disease[J]. *FASEB J*, 2018, 32(2): 888-893.
- [24] XITONG D, XIAORONG Z. Targeted therapeutic delivery using engineered exosomes and its applications in cardiovascular diseases[J]. *Gene*, 2016, 575(2, Part 2): 377-384.
- [25] LAHNE M, NAGASHIMA M, HYDE D R, et al. Reprogramming Muller Glia to regenerate retinal neurons[J]. *Annu Rev Vis Sci*, 2020, 6: 171-193.
- [26] PAOLICELLI R C, BERGAMINI G, RAJENDRAN L. Cell-to-cell communication by extracellular vesicles: focus on microglia[J]. *Neuroscience*, 2019, 405: 148-157.
- [27] MOREL L, REGAN M, HIGASHIMORI H, et al. Neuronal exosomal miRNA-dependent translational regulation of astroglial glutamate transporter GLT1[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2013, 288(10): 7105-7116.
- [28] FAURE J, LACHENAL G, COURT M, et al. Exosomes are released by cultured cortical neurones[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2006, 31(4): 642-648.
- [29] CHAUDHURI A D, DASTGHEYB R M, YOO S W, et al. TNF- α and IL-1 β modify the miRNA cargo of astrocyte shed extracellular vesicles to regulate neurotrophic signaling in neurons[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 363-373.
- [30] WANG G, WANG Y, LIU N, et al. The role of exosome lipids in central nervous system diseases[J]. *Rev Neurosci*, 2020, 31(7): 743-756.
- [31] WOOD M J A, ALVAREZ-ERVITI L, SEOW Y, et al. Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes [J]. *Nature Biotechnology*, 2011, 29(4): 341-345.
- [32] SEXTON R E, MPILLA G, KIM S, et al. Ras and exosome signaling[J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 54: 131-137.
- [33] SEGURA E, AMIGORENA S, THÉRY C. Mature dendritic cells secrete exosomes with strong ability to induce antigen-specific effector immune responses [J]. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 2005, 35(2): 89-93.
- [34] VALADI H, EKSTROM K, BOSSIOS A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells[J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(6): 654-659.
- [35] YANG B, DUAN W, WEI L, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived hepatocyte-like cell exosomes reduce hepatic ischemia/reperfusion injury by enhancing autophagy[J]. *Stem Cells Dev*, 2020, 29(6): 372-379.
- [36] ZHAO S, LIU Y, PU Z. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate D-GaIN/LPS-induced hepatocyte apoptosis by activating autophagy in vitro[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 2887-2897.
- [37] SUN W, LARSON M J, KIYOSHI C M, et al. Gabapentinoid treatment promotes corticospinal plasticity and regeneration following murine spinal cord injury [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(1): 345-358.
- [38] GONCALVES M B, MALMQVIST T, CLARKE E, et al. Neuronal RAR β signaling modulates PTEN activity directly in neurons and via exosome transfer in astrocytes to prevent glial scar formation and induce spinal cord regeneration[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(47): 15731-15745.
- [39] GONCALVES M B, WU Y, CLARKE E, et al. Regulation of myelination by exosome associated retinoic acid release from NG2-Positive cells[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(16): 3013-3027.
- [40] SAS A R, CARBAJAL K S, JEROME A D, et al. A new neutrophil subset promotes CNS neuron survival and axon regeneration[J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(12): 1496-1505.
- [41] KIYOSHI C, TEDESCHI A. Axon growth and synaptic function: a balancing act for axonal regeneration and neuronal circuit formation in CNS trauma and disease[J]. *Dev Neurobiol*, 2020, 80(7-8): 277-301.
- [42] KONG F L, WANG X P, LI Y N, et al. The role of exosomes derived from cerebrospinal fluid of spinal cord injury in neuron proliferation in vitro [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46(1): 200-205.
- [43] WHEELER M A, CLARK I C, TJON E C, et al. MAFG-driven astrocytes promote CNS inflammation[J]. *Nature*, 2020, 578(7796): 593-599.
- [44] GIOVANNONI F, QUINTANA F J. The role of astrocytes in CNS inflammation[J]. *Trends in Immunology*, 2020, 41(9): 805-819.
- [45] SANMARCO L M, WHEELER M A, GUTIERREZ-VAZQUEZ C, et al. Gut-licensed IFN γ (+) NK cells drive LAMP1(+) TRAIL(+) anti-inflammatory astrocytes[J]. *Nature*, 2021, 590(7846): 473-479.
- [46] TSUNEMI T, ISHIGURO Y, YOROISAKA A, et al. Analysis of α -synuclein in exosomes[J]. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N. J.)*, 2021, 2322: 41-45.
- [47] JIANG D, GONG F, GE X, et al. Neuron-derived exosomes-transmitted miR-124-3p protect traumatically injured spinal cord by suppressing the activation of neurotoxic microglia and astrocytes[J]. *J Nanobiotechnology*, 2020, 18(1): 105-114.
- [48] RUSSO M V, MCGAVERN D B. Inflammatory neuroprotec-

- tion following traumatic brain injury[J]. *Science* (American Association for the Advancement of Science), 2016, 353(6301):783-785.
- [49] LI Y, RITZEL R M, KHAN N, et al. Delayed microglial depletion after spinal cord injury reduces chronic inflammation and neurodegeneration in the brain and improves neurological recovery in male mice[J]. *Theranostics*, 2020, 10(25):11376-11403.
- [50] REYNOLDS J L, MAHAJAN S D. Transmigration of tetraspanin 2 (Tspan2) siRNA via microglia derived exosomes across the blood brain barrier modifies the production of immune mediators by microglia cells[J]. *J Neuro-immune Pharmacol*, 2020, 15(3):554-563.
- [51] ZHAO L, GU C, GAN Y, et al. Exosome-mediated siRNA delivery to suppress postoperative breast cancer metastasis[J]. *J Control Release*, 2020, 318:1-15.
- [52] ESTEBANEZ B, JIMENEZ-PAVON D, HUANG C J, et al. Effects of exercise on exosome release and cargo in in vivo and ex vivo models: a systematic review[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(5):3336-3353.
- [53] ALLEN N J, LYONS D A. Glia as architects of central nervous system formation and function[J]. *Science* (American Association for the Advancement of Science), 2018, 362(6411):181-185.
- [54] SOHN E J, PARK H T, SHIN Y K. Exosomes derived from differentiated schwann cells inhibit Schwann cell migration via microRNAs[J]. *Neuroreport*, 2020, 31(7):515-522.
- [55] MEN Y, YELICK J, JIN S, et al. Exosome reporter mice reveal the involvement of exosomes in mediating neuron to astroglia communication in the CNS[J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1):4118-4136.
- [56] EDBAUER D, NEILSON J R, FOSTER K A, et al. Regulation of synaptic structure and function by FMRP-associated microRNAs miR-125b and miR-132[J]. *Neuron*, 2010, 65(3):373-384.
- [57] TRAN K A, PARTYKA P P, JIN Y, et al. Vascularization of self-assembled peptide scaffolds for spinal cord injury repair[J]. *Acta Biomaterialia*, 2020, 104:76-84.
- [58] HUANG X, HUSSAIN B, CHANG J. Peripheral inflammation and blood-brain barrier disruption: effects and mechanisms[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(1):36-47.
- [59] LU Y, ZHOU Y, ZHANG R, et al. Bone mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles promote recovery following spinal cord injury via improvement of the integrity of the blood-spinal cord barrier[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13:209-237.
- [60] YUAN X, WU Q, WANG P, et al. Exosomes derived from pericytes improve microcirculation and protect blood-spinal cord barrier after spinal cord injury in mice[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2019, 13:319-322.

(收稿日期:2022-01-10)

(上接第 76 页)

- [3] 蒋攀峰, 付新生. 关节镜下经关节囊“由外向内”褥式缝合治疗三角纤维软骨盘复合体损伤 21 例[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2019, 27(5):58-60.
- [4] 唐富永, 陈曦, 赵樑, 等. 关节镜治疗三角纤维软骨复合体损伤的临床研究[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2019, 27(5):35-39.
- [5] 李佳, 邓洋洋, 孙鑫, 等. “肾-精-髓-骨-关节软骨”系统联系的理论探讨[J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(3):656-658.
- [6] 黄继锋, 钟世镇, 徐达传. 三角纤维软骨复合体的血供及临床意义[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2001(2):118-119.
- [7] 刘农虞, 任天培, 向宇. “筋针”对软组织损伤即刻镇痛效果临床观察[J]. *中国针灸*, 2015, 35(9):927-929.
- [8] 武晏屹, 白明, 苗明三. 中药外用熏洗(浴)剂的应用现状及特点分析[J]. *中国现代应用药理学*, 2020, 37(16):1933-1937.
- [9] 徐众华, 许炯博, 钱文武, 等. 桃红四物汤对兔肩袖损伤的修复作用及机制[J]. *中国药房*, 2021, 32(24):2975-2979.
- [10] 王宁, 李洋, 周居燕, 等. 白介素 1 在炎症性关节痛中的表达及临床意义[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(7):516-520.

(收稿日期:2022-01-06)