

小胶质细胞外泌体对中枢神经系统损伤的保护作用

安阳¹ 苏刚² 陈玮¹ 朱龙妮¹ 张振昶^{1*}

(¹兰州大学第二医院神经内科, 兰州 730030; ²兰州大学基础医学院遗传学研究所, 兰州 730030)

摘要 中枢神经系统损伤包括脑卒中、脊髓损伤、创伤性脑损伤、脑肿瘤、退行性疾病等, 是全球健康领域的一项重大挑战。小胶质细胞是大脑中的主要免疫细胞, 能够快速响应中枢神经系统损伤引起的病理生理变化, 在中枢神经系统疾病中扮演着复杂而关键的角色。研究表明, 小胶质细胞可通过多种机制调控神经系统疾病的病理进程, 其外泌体介导的神经保护机制已成为干预神经系统疾病的重要研究方向。近年研究证实, 小胶质细胞释放的外泌体通过其携带的生物信号分子(核酸、蛋白质等), 在神经系统中发挥着多方面的积极作用。它们不仅能够显著抑制神经元程序性死亡并调控神经炎症反应; 同时, 还能抑制星形胶质细胞的过度活化及胶质瘢痕形成, 并促进神经突触重塑和轴突再生, 为神经组织的修复创造有利条件; 此外, 外泌体还能通过促进血脑屏障结构重塑, 维持神经微环境的稳定。上述多效性作用共同构成了神经保护的重要分子网络, 显著改善了多种神经系统疾病的病理进程和临床预后, 展现出了重要的治疗潜力。该综述系统阐述了小胶质细胞源性外泌体在中枢神经系统疾病中的最新研究进展, 深入探讨了其分子作用机制, 为开发基于外泌体的靶向治疗策略提供了新的理论依据和研究思路。

关键词 小胶质细胞; 外泌体; 中枢神经系统损伤; 神经保护

The Neuroprotective Effects of Microglial Exosomes on Central Nervous System Injury

AN Yang¹, SU Gang², CHEN Wei¹, ZHU Longni¹, ZHANG Zhenchang^{1*}

(¹Department of Neurology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China;

²Institute of Genetics, School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730030, China)

Abstract Central nervous system injuries, encompassing stroke, spinal cord injury, traumatic brain injury, brain tumors, and neurodegenerative diseases, constitute a significant global health challenge. As the primary immune cells in the brain, microglia rapidly respond to pathophysiological alterations induced by central nervous system injuries, playing a complex yet pivotal role in neurological disorders. Research indicates that microglia regulate pathological progression of neurological diseases through multiple mechanisms, among which exosome-mediated neuroprotective mechanisms have emerged as a crucial research direction for therapeutic interventions. Recent

收稿日期: 2025-01-02

接受日期: 2025-02-17

甘肃省卫生行业科技创新重大科研项目(批准号: GSWSD2024-15)、甘肃省卫生行业科研计划(批准号: GSWSKY2021-017)、兰州大学第二医院“萃英科技创新”计划(批准号: CY2021-MS-B01、CY2023-QN-B16)、兰州大学医学科研创新能力提升项目(定向探索项目)(批准号: lzuyxcx-2022-195)和兰州大学第二医院院士专家工作站(王陇德院士)资助的课题

*通信作者。Tel: 13893647595, E-mail: tougao13893647595@163.com

Received: January 2, 2025

Accepted: February 17, 2025

This work was supported by the Gansu Provincial Health Industry Science and Technology Innovation Major Project (Grant No.GSWSD2024-15), the Gansu Provincial Health Industry Planning Project (Grant No.GWSKY2021-017), the “Cuiying Scientific and Technological Innovation Program” of the Second Hospital & Clinical Medical School, Lanzhou University (Grant No.CY2021-MS-B01, CY2023-QN-B16), the Medical Innovation and Development Project of Lanzhou University (Grant No.lzuyxcx-2022-195), and the Academician Expert Workstation of the Second Hospital of Lanzhou University, Academician WANG Longde

*Corresponding author. Tel: +86-13893647595, E-mail: tougao13893647595@163.com

studies have demonstrated that microglia-derived exosomes exert multifaceted neuroprotective effects through their bioactive molecular cargo (nucleic acids, proteins, etc.). These vesicles not only effectively suppress neuronal programmed death and modulate neuroinflammatory responses, but also inhibit astrocyte overactivation and glial scar formation, while promoting synaptic remodeling and axonal regeneration, thereby creating a favorable microenvironment for neural repair. Furthermore, exosomes contribute to the maintenance of neural homeostasis by facilitating blood-brain barrier structural remodeling. These pleiotropic effects collectively form a critical molecular network underlying neuroprotection, significantly ameliorating pathological progression and clinical outcomes in various neurological disorders, and demonstrating significant therapeutic potential. This review systematically elaborates recent advances in microglial exosome research within central nervous system diseases, comprehensively analyzes their molecular mechanisms, and provides novel theoretical foundations and research perspectives for developing exosome-based targeted therapeutic strategies.

Keywords microglia; exosome; central nervous system injuries; neuroprotection

中枢神经系统(central nervous system, CNS)损伤具有高发病率和死亡率的特点,这类损伤涵盖了缺血性卒中(ischemic stroke, IS)、脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)以及创伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI)等多种情况。由于神经组织的自我修复和再生能力受限,CNS损伤往往导致严重的长期功能障碍,如运动、感觉、认知功能障碍、言语障碍、自主神经功能障碍等。这些功能障碍往往相互影响,形成恶性循环,导致患者长期预后不佳^[1]。康复治疗虽然可以改善部分功能,但完全恢复的可能性较低,多数患者会遗留不同程度的永久性残疾,严重影响生活质量,给患者家庭和社会带来沉重负担。因此,深入研究CNS损伤的修复机制,开发有效的治疗策略具有重要的临床意义。

中枢神经受损的原因多样,包括外伤、肿瘤、血管病、免疫性疾病、感染、代谢及遗传因素等,其病理生理过程复杂,涉及氧化应激、炎症反应、细胞凋亡和自噬等多个方面。其中,免疫相关过程在损伤修复中起着关键作用。免疫反应在中枢神经损伤后扮演着双重角色。一方面,免疫系统的激活可以清除损伤部位的细胞碎片和病原体,促进组织修复;另一方面,过度的免疫反应可能导致神经炎症的加剧,进一步损伤神经组织。因此,免疫调节在治疗中枢神经损伤中显得尤为重要。然而,由于血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的存在和治疗的时间敏感性,免疫相关治疗仍面临挑战。未来研究需进一步探索免疫调节的精确机制,开发高效穿透血脑屏障的药物,并优化治疗时机,以改善中枢神经损伤

患者的预后。总之,免疫相关过程在中枢神经损伤修复中至关重要,针对免疫机制的深入研究将为治疗提供新的方向。

小胶质细胞(microglia)是中枢神经系统的常驻免疫细胞,在维持大脑稳态和应对神经系统病理性损伤中起着关键作用^[2-3]。生理状态下,小胶质细胞处于静息态;当中枢神经系统损伤(包括外伤、缺血、感染等)时,小胶质细胞迅速被激活,激活的小胶质细胞分为M1型或M2型,其中M1型小胶质细胞具备促炎特性,大量释放促炎因子如白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),加剧炎症反应,具有神经毒性。尽管M1型小胶质细胞主要以促炎为主,但它们也具有一定的吞噬作用,能够清除细胞碎片和病原体。而M2型小胶质细胞则表现为抗炎和修复表型,能够产生抗炎因子[如白介素-10(interleukin-10, IL-10)]、营养因子[如转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)和脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)],促进组织修复和愈合,发挥神经保护作用。现有研究证据表明,小胶质细胞的表型转化具有时间依赖性。在损伤急性期,M2型小胶质细胞显著增多,通过分泌抗炎因子和神经营养因子发挥神经保护作用;随着病程进展至慢性期,M1型小胶质细胞逐渐占据主导地位,其促炎特性加剧神经炎症反应,导致继发性脑损伤加重^[4-6]。

外泌体是一类细胞分泌的携带多种生物信号分子(核酸、蛋白质、脂质等)的膜性结构,几乎所

有类型的活细胞都能分泌外泌体。这种广泛的分泌特性使得外泌体在生理和病理过程中都具有关键作用,尤其在疾病治疗领域有着巨大的潜力。研究表明,许多细胞分泌的外泌体在CNS疾病中都能发挥神经保护作用,例如神经干细胞分泌的外泌体富含锌指E-box结合蛋白1(zinc finger E-box-binding protein 1, ZEB1),在氧糖剥夺/再灌注(oxygen-glucose deprivation/reperfusion, OGD/R)后小胶质细胞中通过上调G蛋白偶联受体30(G protein-coupled receptor 30, GPR30)的表达,减轻TLR4/NF- κ B途径诱导的炎症,进而发挥细胞保护作用^[7]。骨髓间充质干细胞来源的外泌体(bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes, BMSC-Exos)通过转移miR-486促进缺血性卒中后大鼠脑微血管内皮细胞的增殖、迁移和管腔形成,并改善神经功能,这一过程可能与其调节PTEN/Akt信号通路有关^[8]。M2型小胶质细胞分泌的外泌体在阿尔茨海默病模型中通过调控PINK1/Parkin介导的线粒体自噬,缓解神经元损伤并改善线粒体功能^[9]。

对于小胶质细胞而言,外泌体所介导的细胞间通讯是其发挥功能的主要途径之一。小胶质细胞通过分泌外泌体,能够将抗炎信号或促炎信号传递给其他细胞,从而在CNS疾病的发生和发展中起到关键的调控作用。多项研究证实不同激活状态下的小胶质细胞来源的外泌体可能通过其携带的特定生物分子减少神经元损伤、促进突触重塑和血管生成来支持功能恢复,它们还能够通过调节局部环境的炎症水平来影响神经再生和修复过程^[10-11]。下文我们将系统总结小胶质细胞分泌的外泌体(microglia-derived exosomes, MG-Exos)在缺血性卒中、脊髓损伤、创伤性脑损伤中的治疗作用,并进一步探究其作用机制。

1 外泌体的形成与特点

外泌体(exosome, Exo)是由真核细胞释放的直径为30~150 nm的具有脂质双层膜结构的纳米级囊泡,具有典型的杯状或双凹圆盘状形态,其分子组成包括特征性的四跨膜蛋白(如CD9、CD81、CD63)、母细胞来源特异的蛋白质组及核酸(mRNA、miRNA、lncRNA等)和生物活性脂质。Exo几乎可以由所有类型的细胞分泌,这些丰富的生物分子使Exo在细胞间通讯中发挥了重要作用,其能够通过受体-配体相互作用的方式将信息传递给受体细胞,从而在

免疫反应、组织修复以及多种疾病的发生发展中发挥关键作用。

Exo最初是由内吞作用形成的。首先,细胞膜通过内陷形成早期内体(early endosome),其腔内呈弱酸性环境。在早期内体膜上,内体分选复合体(endosomal sorting complex required for transport, ESCRT)被激活,驱动膜向内出芽,形成初始的腔内囊泡(intraluminal vesicles, ILVs)。之后早期内体逐渐酸化并成熟为晚期内体(late endosome),同时ILV显著增加,发展成为多囊泡体(multivesicular bodies, MVBs),在此过程中细胞分泌的蛋白质、核酸及脂质等可随之包含于囊泡中。而MVBs可以被溶酶体降解,或者与质膜融合,将ILVs释放到细胞外,形成Exo^[12](图1)。Exo可以作为细胞间通讯的载体,在邻近或远处细胞之间传递生物信号,影响靶细胞功能^[13-14]。Exo有免疫原性、高生物相容性、靶向性及穿透血脑屏障的能力等特点,因此,可以通过各种方法对Exo进行工程化改造,以使其携带特定的治疗分子,如蛋白质、RNA或小分子药物等对靶细胞产生影响,实现复杂系统部位的递药^[15]。因此,Exo被认为是一种有潜力的细胞治疗替代方案。

2 小胶质细胞外泌体在缺血性卒中中的作用

缺血性卒中(IS)是指由于脑部血液供应障碍,继而发生的一系列缺血再灌注损伤,缺血性卒中发生时的大脑缺血缺氧会导致细胞代谢受损、能量供应不足、线粒体功能障碍,从而激活细胞死亡途径,包括凋亡、自噬和焦亡等。MG-Exos在缺血性脑卒中的病理生理过程中发挥着重要作用,其携带的miRNA-137通过靶向作用于Notch1信号通路,能够有效减轻缺血性脑损伤,显著抑制神经元凋亡^[16]。LI等^[17]研究表明,在MG-Exos中过表达miRNA-212-5p,可以通过靶向调节与轴突生长和突触可塑性相关的蛋白PLXNA2(plexin A2)的表达,影响RhoA/ROCK信号通路,增加神经元存活率,减轻轴突退行性变化,并改善大鼠MCAO/R后的运动功能。

M2型小胶质细胞分泌的外泌体(M2-Exos)同样对IS有保护功能。M2-Exos携带miR-124进入神经元后降低下游靶基因泛素特异性蛋白酶14(ubiquitin-specific peptidase 14, USP14)的表达水平,能够减少

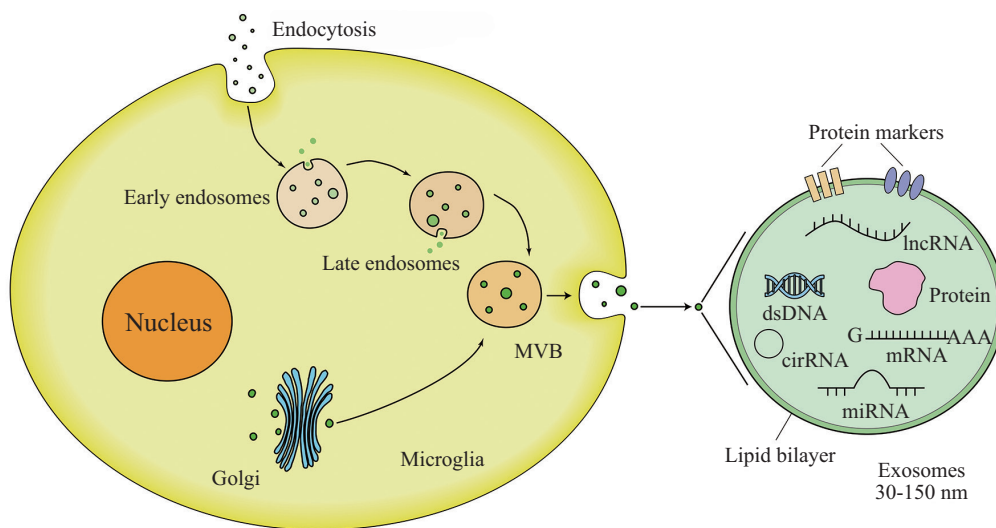


图1 外泌体的形成与其内容物

Fig.1 The formation of exosomes and its contents

OGD后的神经元凋亡,减轻缺血性脑损伤^[18]。此外,miR-124-3p还能够靶向抑制HT22细胞中的核受体共激活因子4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)的表达,减少细胞内 Fe^{2+} 和活性氧(reactive oxygen species, ROS)的积累,减少丙二醛(malondialdehyde, MDA)的产生并提高谷胱甘肽(glutathione, GSH)的水平,从而减少OGD/R诱导的神经元铁死亡^[19]。LI等^[20]通过体内实验表明,OIP5-AS1在M2-Exos中表达明显上调,OIP5-AS1可通过招募E3泛素连接酶ITCH(itchy homolog E3 ubiquitin protein ligase)诱导硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)泛素化和降解,负调节TXNIP蛋白稳定性,抑制神经元细胞焦亡,促进神经功能恢复。

IS发生后血脑屏障(BBB)的破坏会导致炎症反应加剧、脑水肿形成、神经元损伤等,这些变化可能会导致进一步导致脑损伤,因此维护BBB完整性对IS预后十分重要。TIAN等^[21]发现, MG-Exos可缓解BBB引起的损伤作用。将以白介素-4(interleukin-4, IL-4)干预后向M2表型极化的BV2细胞移植进MCAO小鼠体内会促进缺血大脑中血管生成素的表达,促进血管生成,从而减轻缺血性中风造成的损害,其分泌的Exos可在体外促进内皮细胞管腔形成,这可能与M2-Exos中富集的miRNA-26a有关,但具体机制仍有待进一步研究。

总体而言, MG-Exos在应对缺血性卒中方面具有显著效能。一方面,它能够对神经元的多种死亡

方式,包括凋亡、铁死亡以及焦亡进行有效抑制,同时减少轴突损伤,减轻氧化应激压力,减少血管内皮细胞损伤,从多个层面降低缺血性卒中发生后神经系统所受到的损伤程度,为神经元的存活和稳定创造有利条件。另一方面, MG-Exos还能积极促进突触的形成,加速血管的生成进程,通过改善神经传导以及血液循环,为疾病后期行为功能的恢复提供有力支撑,在缺血性卒中的治疗与恢复过程中发挥着至关重要的作用。

3 小胶质细胞外泌体在脊髓损伤中的作用

脊髓损伤(SCI)是由各种不同致病因素引起的脊髓结构和功能的损伤,可导致暂时或永久性的神经功能缺损。研究表明MG-Exos对SCI的治疗有重要意义。在减少神经元损伤方面,当MG-Exos由神经元摄取后,其携带的miR-151-3p通过靶向p53基因,抑制p53/p21/CDK1信号通路,从而减少神经元凋亡,促进轴突再生,这一过程可以改善小鼠SCI后功能性行为的恢复^[22]。此外, M2-Exos通过携带miR-672-5p并靶向黑色素瘤2样受体(absent in melanoma 2, AIM2),抑制AIM2/ASC/caspase-1信号通路,从而减少神经元焦亡,同样能够促进SCI后小鼠功能性行为的恢复^[23]。

此外,脊髓损伤后的修复过程与胶质瘢痕的形成密切相关。胶质瘢痕主要由反应性星形胶质细胞、成纤维细胞、小胶质细胞、巨噬细胞和免疫细胞共

同构成,其作用具有显著的“双刃剑”特性,在损伤急性期,胶质瘢痕可以阻止炎症细胞(如巨噬细胞、中性粒细胞)和毒性物质(如自由基、兴奋性氨基酸)向周围健康组织扩散,避免继发性损伤。但在恢复期,过度增殖和迁移的细胞最终形成胶质瘢痕,阻碍中枢神经元轴突的再生,导致功能障碍^[24-25]。因此,减少SCI恢复期胶质瘢痕的形成对SCI的恢复同样重要。研究表明,M1型小胶质细胞分泌的外泌体(M1-Exos)中miR-145-5p的下调,通过解除其对*Smad3* mRNA的靶向抑制作用,使*Smad3*和p-*Smad3*蛋白表达水平显著上升,这一过程将促进星形胶质细胞增殖、迁移,进而形成胶质瘢痕。因此,上调miR-145-5p可能是减少胶质瘢痕形成,增加轴突再生,改善SCI长期预后的有效手段^[26]。此外,根据基因表达差异,反应性星形胶质细胞被分为A1型和A2型两种表型。A1型星形胶质细胞丧失了细胞正常功能,上调了多种对突触具有破坏性作用的基因,表现为一种潜在的有害表型;相比之下,A2型星形胶质细胞则上调了神经营养因子和抗炎基因的表达,从而促进了神经元的存活与生长,可能发挥了保护性作用^[27]。ZHANG等^[28]研究发现M2-Exos可抑制A1型星形胶质细胞中p65的核转位和NF- κ B信号通路的激活,减轻SCI后A1型星形胶质细胞的激活,从而减小病变面积,促进运动功能的恢复。

SCI后改善血供同样重要,及时恢复血供除了可以减轻细胞缺氧状态,减少自由基生成和Ca²⁺超载,保护尚未坏死的神经元外,还能够为受损的脊髓组织提供充足的营养物质,支持神经细胞的存活和再生,从而促进神经网络的修复和重建。因此,改善血供是SCI后神经保护与修复的关键之一。SCI后急剧增加的氧化应激是导致内皮细胞功能受损和微血管自身修复能力受限的主要因素,PENG等^[29]证明MG-Exos可以通过激活Keap1/Nrf2/HO-1信号通路减轻氧化应激,促进内皮细胞的存活和功能,进而减少SCI后的血管损伤,但具体机制仍有待进一步研究。尽管改善血供对SCI后的功能改善至关重要,但目前相关研究较为有限,未来仍需进一步研究以深入探索其分子机制以挖掘潜在治疗价值。

此外,由于MG-Exos有低免疫原性、高稳定性、组织穿透性及天然的靶向性,其可以作为小分子药物和蛋白质递送的载体,增强包裹药物对SCI的疗效。导电水凝胶因其可以连接断裂的脊髓末端^[30],

并促进神经干细胞(neural stem cells, NSCs)向神经元分化,已成为治疗脊髓损伤的研究热点。由于直接植入导电水凝胶会引发免疫反应进而加重炎症,因此Exos成为了有效递送途径。M2-Exos负载导电水凝胶TPME(TA/PPy/M2-Exos)被移植到脊髓损伤的部位后,通过抑制炎症反应、促进神经干细胞增殖和轴突再生,显著提高了SCI后的功能恢复^[31]。

综上所述,MG-Exos在SCI的治疗中展现出了多重优势。其一是对神经元和内皮细胞的保护效能,通过有效减少神经元的凋亡与焦亡进程,为神经元的存活提供保障;同时,能够显著减轻氧化应激反应,进而保护内皮细胞的结构与功能完整性。其二是对星形胶质细胞表型的精准调控作用,有力抑制A1表型星形胶质细胞的激活,有效减少胶质瘢痕的形成,这为轴突的再生提供了有利的微环境和适度的空间。其三是基于MG-Exos可穿透BBB且具有低免疫原性的特质,为药物搭载提供了理想的载体平台,能够显著提升药物的利用效率并减轻炎症反应,从而为SCI的治疗提供了新的用药途径与策略方向。

4 小胶质细胞外泌体在创伤性脑损伤中的作用

创伤性脑损伤(TBI)主要由外部物理力量撞击引起,早期表现为局灶性脑挫裂伤、颅内血肿形成及弥漫性轴索损伤等原发性病理改变。继发性损伤阶段则涉及线粒体功能障碍、氧化应激、细胞内Ca²⁺超载、谷氨酸兴奋性毒性及神经炎症等机制。这些病理过程相互作用,进一步加剧神经元损伤和神经功能恶化,目前继发性损伤的治疗尤为关键。研究表明,miR-124-3p对改善TBI长期预后非常重要。经过反复性轻度创伤性脑损伤(repetitive mild traumatic brain injury, rmTBI)小鼠模型脑提取物处理的MG-Exos中miR-124-3p的表达水平显著增加^[32-34],WANG等^[32]研究发现,鼻内给药的方式使含有miR-124-3p的MG-Exos作用于rmTBI小鼠模型,能够显著降低海马神经元中内质网应激和凋亡标志蛋白的表达水平。机制研究表明,miR-124-3p能够靶向抑制内质网应激相关蛋白IRE1 α 的表达,有效抑制内质网应激关键信号通路的激活。另外miR-124-3p能够减少受损神经元的凋亡率并提高细胞增殖率,表明其对受损神经元具有保护作用。此外,miR-124-3p可以直接靶向划痕损伤

后HT22细胞中的200 kDa黏着斑激酶家族相互作用蛋白(focal adhesion kinase family interacting protein 200 kDa, *FIP200*) mRNA, 抑制其蛋白表达, 进而抑制神经元自噬, 改善TBI后的神经损伤^[33]。HUANG等^[34]研究表明miR-124-3p能够抑制受损神经元中的炎症反应, 并且促进小胶质细胞向抗炎的M2型极化。miR-124-3p在受损神经元中通过抑制磷酸二酯酶4B(phosphodiesterase 4B, PDE4B)的表达, 进而抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路的活性, 降低下游4E-BP1和P70S6K磷酸化水平, 促进神经突的生长, 改善神经功能预后。

然而, miR-124-3p对TBI预后的改善仍不局限于此。rmTBI被认为是长期神经退行性疾病(如阿尔茨海默病)的重要危险因素。研究显示, 核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的亚基Rela可通过抑制载脂蛋白E(apolipoprotein E, ApoE)的转录活性参与疾病进程。在rmTBI体内外实验中均发现, 富含miR-124-3p的MG-Exos进入神经元后, 可靶向Rela, 进而促进A β 蛋白分解, 通过调节Rela/ApoE信号通路减轻神经退行性变, 改善认知结果^[35]。此外, HUANG等^[34]报道miR-124-3p可抑制RhoA和神经退行性蛋白(A β -肽和p-Tau)表达, 对rmTBI后的神经退行性变和认知功能具有重要的调节作用。miR-124-3p可减缓TBI后的BBB损伤作用。在内皮细胞中过表达miR-124-3p能够抑制内皮细胞在体外划痕损伤后的凋亡, 同时促进紧密连接蛋白ZO-1和occludin的表达, 从而减少BBB的渗漏程度, 减轻脑水肿, 抑制颅内炎症, 从而防止神经损伤。这些保护作用可能与miR-124-3p抑制mTOR信号转导和诱导脑微血管内皮细胞(brain microvascular endothelial cell, BMVEC)中自噬活性的能力有关^[36]。

WANG等^[37]研究发现, 低温处理可改变脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)激活的BV2小胶质细胞Exos中miRNA的表达谱。其中, MG-Exos内miR-20b-5p显著富集, 通过靶向抑制PTEN并激活PI3K-AKT信号通路, 促进TBI后神经元神经突生长和突触恢复, 最终改善运动功能。但也有研究表明活化的小胶质细胞可抑制TBI后急性期的神经突生长和突触恢复, 这主要由于拉伸损伤的MG-Exos中miR-5121表达下调所致, 在MG-Exos中过表达miR-5121可以逆转这种抑制作用。miR-5121通过靶向RhoA-

Rho激酶通路上游激活剂RGMa来促进神经突生长和突触恢复, 因此调节Exos中的miR-5121水平可能成为治疗TBI的新策略^[38]。

因此, 在TBI发生后, MG-Exos展现出了多方面关键作用。它既能精准作用于内质网应激过程, 有效抑制内质网应激的发生, 还能减少受损神经元的凋亡及自噬, 同时提高细胞增殖率, 促进神经突生长, 从源头上为神经元的修复与再生提供助力。不仅如此, MG-Exos还能减轻TBI后的神经退行性变, 改善认知功能。此外, MG-Exos能够抑制损伤后内皮细胞凋亡, 维持内皮细胞稳定性, 使得BBB的结构得以稳固, 进而减轻脑水肿, 抑制炎症反应, 最终促进TBI后的整体功能恢复。

5 总结与展望

小胶质细胞是CNS固有免疫细胞, 对CNS疾病的发展和预后有十分重要的影响, 这种影响可能是通过释放Exos实现的。MG-Exos在治疗CNS疾病方面具有显著优势, 包括良好的生物相容性、低免疫原性、靶向性、穿透生物屏障的能力等, 这些特性使其成为治疗缺血性卒中、脊髓损伤和创伤性脑损伤等中枢神经系统疾病的有前景的工具。在CNS疾病发生后的不同阶段, 小胶质细胞会分化成不同的表型, 早期分化为具有抗炎作用的M2型, 释放出有神经保护作用的M2-Exos。随着时间的推移, 小胶质细胞逐渐转变为促炎的M1型, 并释放出可能加剧组织损伤的M1-Exos。因此, 促进小胶质细胞向M2型极化, 并深入探究MG-Exos调控CNS疾病预后的分子机制, 是当前研究的重点。目前研究表明, MG-Exos可以通过抑制神经元凋亡、自噬、焦亡, 减轻炎症反应, 促进神经突生长, 抑制胶质瘢痕形成, 维护BBB完整性等多种方式保护神经元, 促进损伤后神经功能恢复(图2)。就目前的研究结果而言, MG-Exos可以通过运输相关蛋白质、miRNA、lncRNA等物质改善疾病预后, 因此, 调控Exos内容物可以成为治疗中枢神经系统疾病的一种有效途径。但MG-Exos的应用也面临一些挑战。例如生产和纯化的技术难度、体内外研究的差异、剂量和给药方式的精确控制、介入时间、个体差异、长期效果和安全性的不确定性以及成本问题, 这些因素限制了其在临床治疗中的广泛应用, 并需要进一步的研究和优化。虽然目前仍面

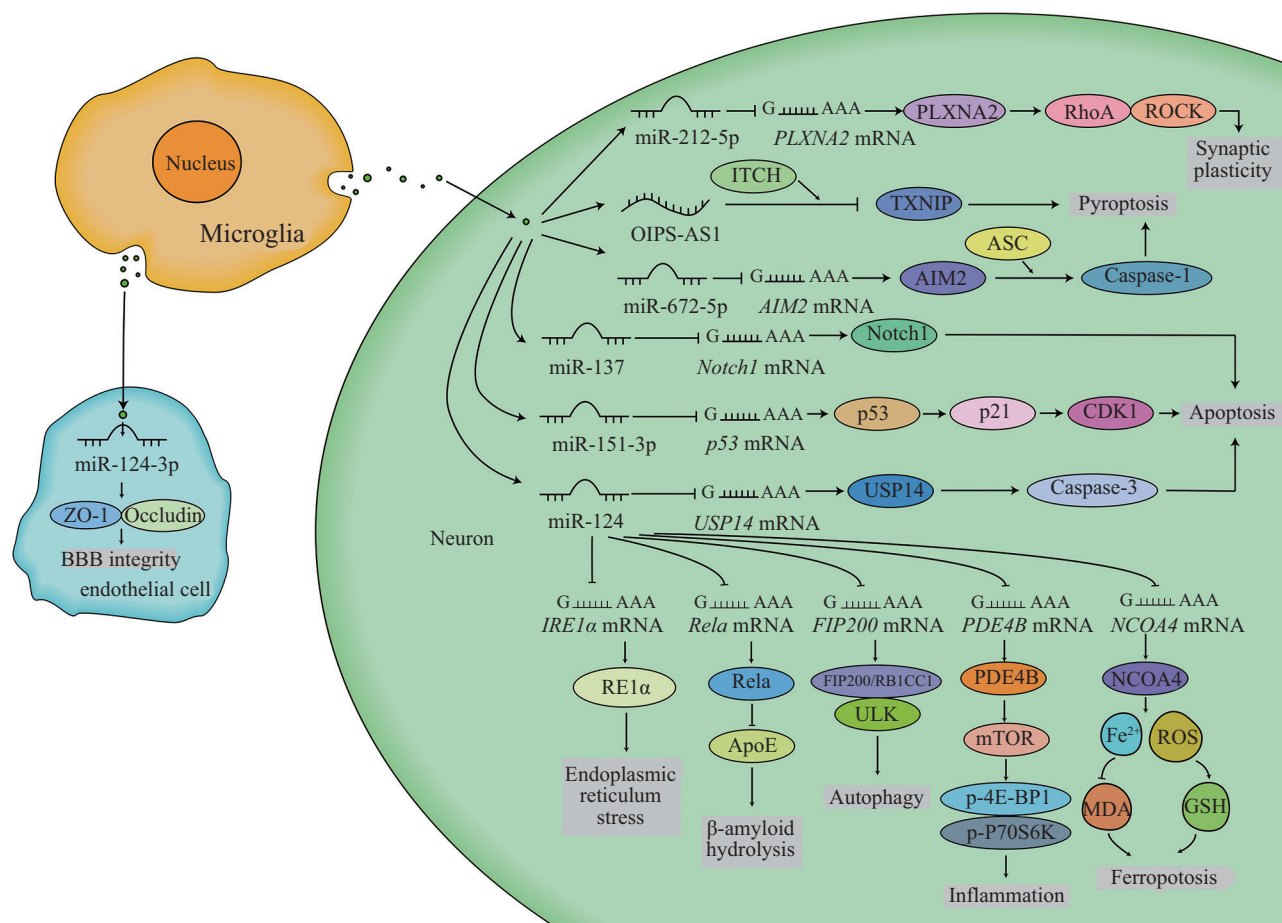


图2 小胶质细胞外泌体对中枢神经系统损伤治疗的作用机制

Fig.2 Mechanisms of action of microglial exosomes in the treatment of central nervous system injury

临很多问题,但相信随着多学科合作和更深入的研究,我们可以克服现有的挑战,为CNS疾病提供新的治疗策略。

参考文献 (References)

- [1] HORNBY T G, REISMAN D S, WARD I G, et al. Clinical practice guideline to improve locomotor function following chronic stroke, incomplete spinal cord injury, and brain injury [J]. *J Neurol Phys Ther*, 2020, 44(1): 49-100.
- [2] SANTIAGO J V, NATU A, RAMELOW C C, et al. Identification of state-specific proteomic and transcriptomic signatures of microglia-derived extracellular vesicles [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2023, 22(12): 100678.
- [3] COLONNA M, BUTOVSKY O. Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration [J]. *Annu Rev Immunol*, 2017, 35: 441-68.
- [4] XUE Y, NIE D, WANG L J, et al. Microglial polarization: novel therapeutic strategy against ischemic stroke [J]. *Aging Dis*, 2021, 12(2): 466-79.
- [5] LIAN L, ZHANG Y, LIU L, et al. Neuroinflammation in ischemic stroke: focus on microrna-mediated polarization of microglia [J]. *Front Mol Neurosci*, 2020, 13: 612439.
- [6] ALAM A, THELIN E P, TAJSIC T, et al. Cellular infiltration in traumatic brain injury [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 328.
- [7] PENG J, YU Z, XIAO R, et al. Exosomal ZEB1 derived from neural stem cells reduces inflammation injury in OGD/R-treated microglia via the GPR30-TLR4-NF-κB axis [J]. *Neurochem Res*, 2023, 48(6): 1811-21.
- [8] BAO H, MAO S, HU X, et al. Exosomal miR-486 derived from bone marrow mesenchymal stem cells promotes angiogenesis following cerebral ischemic injury by regulating the PTEN/Akt pathway [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 18086.
- [9] LI N, SHU J, YANG X, et al. Exosomes derived from M2 microglia cells attenuates neuronal impairment and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease through the PINK1/Parkin pathway [J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 874102.
- [10] HERING C, SHETTY A K. Extracellular vesicles derived from neural stem cells, astrocytes, and microglia as therapeutics for easing TBI-induced brain dysfunction [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2023, 12(3): 140-53.
- [11] WANG Y, LIU W, GENG P, et al. Role of crosstalk between glial cells and immune cells in blood-brain barrier damage and protection after acute ischemic stroke [J]. *Aging Dis*, 2023, 15(6): 2507-25.
- [12] WANG Y, XIAO T, ZHAO C, et al. The regulation of exosome

- generation and function in physiological and pathological processes [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 25(1): 255.
- [13] HE C, ZHENG S, LUO Y, et al. Exosome theranostics: biology and translational medicine [J]. *Theranostics*, 2018, 8(1): 237-55.
- [14] RAPOSO G, STOORVOGEL W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends [J]. *J Cell Biol*, 2013, 200(4): 373-83.
- [15] PAN J, WANG Z, HUANG X, et al. Bacteria-derived outer-membrane vesicles hitchhike neutrophils to enhance ischemic stroke therapy [J]. *Adv Mater*, 2023, 35(38): e2301779.
- [16] ZHANG D, CAI G, LIU K, et al. Microglia exosomal miRNA-137 attenuates ischemic brain injury through targeting Notch1 [J]. *Aging*, 2021, 13(3): 4079-95.
- [17] LI S S, WU J J, XING X X, et al. Focal ischemic stroke modifies microglia-derived exosomal miRNAs: potential role of mir-212-5p in neuronal protection and functional recovery [J]. *Biol Res*, 2023, 56(1): 52.
- [18] SONG Y, LI Z, HE T, et al. M2 microglia-derived exosomes protect the mouse brain from ischemia-reperfusion injury via exosomal miR-124 [J]. *Theranostics*, 2019, 9(10): 2910-23.
- [19] XIE K, MO Y, YUE E, et al. Exosomes derived from M2-type microglia ameliorate oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced HT22 cell injury by regulating miR-124-3p/NCOA4-mediated ferroptosis [J]. *Heliyon*, 2023, 9(7): e17592.
- [20] LI Z, PANG Y, HOU L, et al. Exosomal OIP5-AS1 attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury by negatively regulating TXNIP protein stability and inhibiting neuronal pyroptosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 127: 111310.
- [21] TIAN Y, ZHU P, LIU S, et al. IL-4-polarized BV2 microglia cells promote angiogenesis by secreting exosomes [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2019, 28(4): 421-30.
- [22] LI C, QIN T, LIU Y, et al. Microglia-derived exosomal microrna-151-3p enhances functional healing after spinal cord injury by attenuating neuronal apoptosis via regulating the p53/p21/CDK1 signaling pathway [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 783017.
- [23] ZHOU Z, LI C, BAO T, et al. Exosome-shuttled mir-672-5p from anti-inflammatory microglia repair traumatic spinal cord injury by inhibiting AIM2/ASC/Caspase-1 signaling pathway mediated neuronal pyroptosis [J]. *J Neurotrauma*, 2022, 39(15/16): 1057-74.
- [24] CHEN W, SU G, CHAI M, et al. Astroglisis and glial scar in ischemic stroke-focused on mechanism and treatment [J]. *Exp Neurol*, 2025, 385: 115131.
- [25] CLIFFORD T, FINKEL Z, RODRIGUEZ B, et al. Current advancements in spinal cord injury research-glial scar formation and neural regeneration [J]. *Cells*, 2023, 12(6): 853.
- [26] YE Y, HAO J, HONG Z, et al. Downregulation of microrna-145-5p in activated microglial exosomes promotes astrocyte proliferation by removal of Smad3 inhibition [J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(2): 382-93.
- [27] ESCARTIN C, GALEA E, LAKATOS A, et al. Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions [J]. *Nat Neurosci*, 2021, 24(3): 312-25.
- [28] ZHANG J, HU D, LI L, et al. M2 microglia-derived exosomes promote spinal cord injury recovery in mice by alleviating A1 astrocyte activation [J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(9): 7009-25.
- [29] PENG W, WAN L, LUO Z, et al. Microglia-derived exosomes improve spinal cord functional recovery after injury via inhibiting oxidative stress and promoting the survival and function of endothelial cells [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 1695087.
- [30] LIU H, FENG Y, CHE S, et al. An electroconductive hydrogel scaffold with injectability and biodegradability to manipulate neural stem cells for enhancing spinal cord injury repair [J]. *Biomacromolecules*, 2023, 24(1): 86-97.
- [31] GUAN P, FAN L, ZHU Z, et al. M2 microglia-derived exosome-loaded electroconductive hydrogel for enhancing neurological recovery after spinal cord injury [J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 8.
- [32] WANG Y, LI D, ZHANG L, et al. Exosomes derived from microglia overexpressing miR-124-3p alleviate neuronal endoplasmic reticulum stress damage after repetitive mild traumatic brain injury [J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(9): 2010-8.
- [33] LI D, HUANG S, YIN Z, et al. Increases in miR-124-3p in microglial exosomes confer neuroprotective effects by targeting FIP200-mediated neuronal autophagy following traumatic brain injury [J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(8): 1903-23.
- [34] HUANG S, GE X, YU J, et al. Increased miR-124-3p in microglial exosomes following traumatic brain injury inhibits neuronal inflammation and contributes to neurite outgrowth via their transfer into neurons [J]. *FASEB J*, 2018, 32(1): 512-28.
- [35] GE X, GUO M, HU T, et al. Increased microglial exosomal mir-124-3p alleviates neurodegeneration and improves cognitive outcome after rmTBI [J]. *Mol Ther*, 2020, 28(2): 503-22.
- [36] ZHAO J, WANG Y, WANG D, et al. MiR-124-3p attenuates brain microvascular endothelial cell injury in vitro by promoting autophagy [J]. *Histol Histopathol*, 2022, 37(2): 159-68.
- [37] WANG C, JI Y, ZHANG H, et al. Increased level of exosomal miR-20b-5p derived from hypothermia-treated microglia promotes neurite outgrowth and synapse recovery after traumatic brain injury [J]. *Neurobiol Dis*, 2023, 179: 106042.
- [38] ZHAO C, DENG Y, HE Y, et al. Decreased level of exosomal miR-5121 released from microglia suppresses neurite outgrowth and synapse recovery of neurons following traumatic brain injury [J]. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(2): 1273-94.