

# 间充质干细胞源性外泌体促进轴突再生和突触重塑的研究进展

王倩 综述 余昌胤 审校

遵义医科大学,贵州 遵义 563000

**【摘要】** 间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)源性外泌体可作为细胞间通信的新载体,除具有抗炎及抗凋亡等作用外,还能促进神经血管增生、神经细胞轴突再生和突触重塑,在促进神经修复方面显示出极大的潜能。本文就MSCs外泌体的生物学特性及在神经细胞轴突再生和突触重塑方面的相关研究进展进行综述。

**【关键词】** 间充质干细胞;外泌体;轴突再生;突触重塑

**【中图分类号】** R741 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2021)02—0232—04

**Research progress on mesenchymal stem cell-derived exosomes to promote axonal regeneration and synaptic remodeling.** WANG Qian, YU Chang-yin. Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, CHINA

**[Abstract]** Mesenchymal stem cell (MSCs) derived exosomes can be used as a new carrier for intercellular communication. Besides their anti-inflammatory and anti-apoptotic roles, they can also promote neuroangiogenesis, neuronal axonal regeneration and synaptic remodeling, showing great potential in promoting nerve repair. This paper reviews the biological characteristics of MSCs exosomes and the related research progress in axonal regeneration and synaptic remodeling of nerve cells.

**[Key words]** Mesenchymal stem cells (MSCs); Exosomes; Axonal regeneration; Synaptic remodeling

神经突触参与了大脑信息的处理及传输,是神经元细胞之间交换信息的重要纽带。大脑中神经元突触损害可引发认知功能障碍等一系列神经系统疾病。近年来发现MSCs外泌体由于其自身的性质和特点作用于中枢神经系统,在神经细胞轴突再生和突触重塑中发挥重要作用。

## 1 外泌体的概念

外泌体初次在成熟网织红细胞中发现,被认为是细胞向外界排放废物的载体。后续研究鉴定出外泌体中含有mRNA、miRNA、DNA、蛋白质和信号复合物等物质,并证实外泌体可被靶细胞摄取传递细胞信息并产生一系列生物学活性<sup>[1]</sup>。

1.1 外泌体的起源、结构 外泌体来源于晚期胞内体,是胞外囊泡的一种类型。作为囊泡运输的载体,外泌体的形成主要经历3个过程:首先形成早期内涵体(early endosome),随后以内生芽的方式形成囊泡小体(multivesicular bodies, MVBs),最后部分MVBs与细胞膜融合释放到胞外,形成大小均一的囊泡,即外泌体<sup>[2]</sup>。电镜下,外泌体大小30~100 nm,呈双凹圆盘状或杯口状,并能在细胞间相互运输,介导相邻细胞或全身范围内细胞之间的信息交换<sup>[3]</sup>。体内多数细胞及神经细胞均能分泌外泌体,且普遍存在于脑脊液、尿液、乳汁和血液等多种体液中。

1.2 外泌体的分子组成与生物功能 外泌体内富含多种类型蛋白质及脂质,如蛋白膜转运、融合蛋

白、跨膜蛋白、热休克蛋白以及脂质蛋白等。其外层为脂质双分子结构,富含多种脂类,可以保护其内含物不被降解,从而维持外泌体的形态。外泌体还携带多种RNA,通过与细胞受体结合或与质膜融合的方式作用于靶细胞并发挥其功能。STATELLO等<sup>[4]</sup>研究证实,外泌体RNA可以在受体细胞和调节基因中表达,从而发挥一定的生物效应。

1.3 外泌体可通过血脑屏障 中枢神经血管单元(neurovascular unit, NVU)由细胞外基质、周细胞、星形胶质细胞、少突胶质细胞、小胶质细胞和神经元组成,维持血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的功能。外泌体在NVU细胞间起着关键作用,以影响神经发生、神经血管生成和少突胶质细胞发生,调节NVU中的细胞通信。外泌体能够通过BBB从中枢神经系统到外周或外周到中枢神经系统并调节细胞信号传导<sup>[5]</sup>。研究发现,外泌体进入中枢神经系统有两种可能机制:被内皮细胞摄取,通过细胞间的转运最后转移到大脑内的受体细胞;或跨越内皮细胞之间的细胞间连接,直接进入中枢神经系统。LIU等<sup>[6]</sup>证实外泌体可将脑脊液中的miR-135a通过血脑屏障传递至外周血,在循环血液中发挥生物学作用。在大鼠脊髓损伤模型中,研究发现BMSCs外泌体也可以影响中枢系统周细胞的NF $\kappa$ B通路活性,减少VEGF分泌,从而稳定血脑屏障,减轻神经功能损害,改善预后<sup>[7]</sup>。

通讯作者:余昌胤,主任医师,博士,研究生导师,E-mail:yuchangyin68@163.com

**1.4 间充质干细胞(MSC)源性外泌体** MSCs 是一群具有自我更新、多向分化和免疫调节功能的成体干细胞群。由于其来源广、再生能力强、多向分化能力及免疫抑制性,近年来广泛应用于多种疾病。目前,人们普遍倾向于间充质干细胞通过旁分泌发挥其主要作用,可通过吞噬、胞膜融合、受体接触等方式将内容物释放到细胞质内。可在许多实验中观察到 MSCs 的旁分泌作用<sup>[8]</sup>。

MSCs 源性外泌体是携带和传递分子到靶向细胞的理想载体,包括治疗基因、药物、酶或 RNA<sup>[9]</sup>。同其他细胞类型的外泌体,MSCs 源性外泌体也可运输蛋白质和 miRNA,参与细胞的信号传导及周期调控。相比,MSCs 具有更为广泛的组织分化能力,可分化为神经胶质细胞、神经元等;其来源广泛,可以从骨髓、脂肪组织、牙髓及妊娠组织(胎盘、羊水、脐带胶质、脐血、绒毛膜)等获取;因其缺乏 HLA-DR 的表达,其免疫原性明显低于其他细胞类型;且 MSCs 源性外泌体可通过血脑屏障,参与生物活性分子的传递。目前研究发现间充质干细胞分泌外泌体能力最强,并且可通过 Fas/Fap-1/Cav-1 复合物来调控间充质干细胞外泌体的分泌,加速伤口创面愈合<sup>[10]</sup>。还可以调节多种细胞参与从而发挥其免疫作用,抑制炎症反应,促进组织修复,以维持组织稳态和平衡。

此外,MSCs 外泌体的治疗效果已在多种疾病中得到证实。在神经系统疾病中,研究证明 MSCs 在体外特定条件诱导下或机体受损后可以分化为雪旺氏样细胞,与其他细胞来源外泌体相比,MSCs 源性外泌体更能介导受损神经元组织的修复,促进细胞间的信息传递和抗原呈递、调节机体免疫应答<sup>[11-12]</sup>。在一項缺血模型研究中,骨髓来源 MSCs 的外泌体通过抑制促凋亡蛋白 Bcl-2 相关蛋白、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  和白细胞介素(IL)-1 $\beta$  的表达,增强抗凋亡蛋白的表达,改善神经行为表现,并通过调节小胶质细胞/巨噬细胞极化而表现出神经保护作用<sup>[13]</sup>。RUPPERT 等<sup>[14]</sup>还报道了 MSCs 源性外泌体可以减轻脊髓组织中星形胶质细胞和小胶质细胞的神经炎症并改善功能恢复。这些结果表明,MSCs 源性外泌体可以改善神经系统疾病症状。

## 2 MSCs 外泌体介导轴突再生与突触重塑

神经元不可再生,神经突起(包括轴突和树突)再生是神经系统损伤后功能恢复的主要方式。神经元和胶质细胞之间互相作用,协调轴突和髓鞘形成。神经元和胶质细胞释放的外泌体参与了这些过程,分泌多种神经营养因子以维持受损的神经元存活并促进轴突生长。对间充质干细胞分泌物刺激靶细胞进行研究,包括骨和软骨再生、神经疾病、肝脏损伤、急性肾脏损伤和心血管疾病等都证实间充质干细胞所分

泌的分子既可以直接激活靶细胞又能刺激临近细胞分泌活性因子,并且在动物疾病模型中发挥神经元保护、神经元再生、神经元形成、突触可塑性等重要作用。此外,研究证实外泌体除含有遗传物质、多种蛋白质外,还含有对轴突生长有着关键性作用的肌动蛋白、微管蛋白细胞等骨架蛋白<sup>[15]</sup>。

CHIVET 等<sup>[16]</sup>发现,当中枢神经系统受损时,突触离子型谷氨酸受体亚型 N-甲基-D-天冬氨酸受体被激活,神经细胞释放的外泌体含有 Synaptotagmin 蛋白,作用于其他神经元后可以调节轴突生长的逆行信号,且这些囊泡体优先在突触前部位结合,证实外泌体参与突触功能的调节。此外,经视黄酸受体  $\beta_2$  (RAR $\beta$ ) 激动剂处理的神经元外泌体对神经元和星形胶质细胞失活 PTEN 信号具有双重作用,导致突触生长增强,抑制星形胶质细胞的增殖<sup>[17]</sup>。TANG 等<sup>[18]</sup>研究证明外泌体可以通过 PTEN-mTOR 通路增强损伤神经元轴突再生。从寡糖树状细胞瘤中提取的携带髓鞘相关蛋白的外泌体,有助于髓鞘化和维持神经元的完整性<sup>[19]</sup>。因此,神经元外泌体通过神经元之间的突触转运及与细胞之间的联系,介导突触和轴突的可塑性。

**2.1 MSCs 外泌体与卒中后神经细胞突触重塑** 脑卒中是影响人类健康的重大疾病,外泌体在其病理生理过程中传递细胞物质,调节卒中后细胞信号传导。成熟的少突胶质细胞产生的髓鞘蛋白与髓鞘的正常形态和功能密切相关。因此,脑损伤后少突胶质细胞的分化成熟以及轴突的生长对神经功能的修复起着重要作用。研究证实外泌体可以促进轴突再生以及少突胶质细胞的增殖、分化,并促进轴突的髓鞘形成,改善脑损伤后的神经功能。在大鼠模型中,富含 miR-219 的外泌体刺激少突胶质细胞前体分化成髓鞘细胞,并促进髓鞘在 CNS 中的形成<sup>[20]</sup>。研究证实脑卒中时将显著下调脑中 miR-133b,通过使用过表达 miR-133b 的 MSCs 外泌体,可以促进短暂性脑缺血模型小鼠星形胶质细胞外泌体的二次释放,显著增加大脑动脉闭塞小鼠大脑神经突分支数量和神经元的长度<sup>[21]</sup>。ZHANG 等<sup>[22]</sup>发现来源于间充质干细胞的外泌体促进神经细胞轴突的生长,可能与 miRNA-17-92 有关:他们转染 miRNA-17-92 至 MSC 后发现,外泌体中高表达的 miRNA-17-92 可进一步促进轴突生长。

同样,也有研究报道 miRNA-17-92 可靶向作用于信号通路蛋白 AKT、mTOR、GSK-3 $\beta$ ,促进其磷酸化,激活相应的信号通路,促进轴突重建。CHEN 等<sup>[23]</sup>研究结果显示,脂肪 MSCs 外泌体内含有的神经因子能促进受损神经元轴突再生。这些研究表明,MSCs 外泌体通过神经元之间的突触转移和与星形胶质细胞的通信来介导脑卒中神经细胞轴突和突触重塑。

**2.2 MSCs 源性外泌体与阿尔茨海默病神经细胞突触重塑** 阿尔茨海默病(AD)是一种高致残率和普遍流行的神经退行性疾病。其病理特征主要是 $\beta$ 淀粉样蛋白( $\text{amyloid } \beta$ , A $\beta$ )形成淀粉样斑块和tau蛋白高度磷酸化形成神经纤维缠结。淀粉样 $\beta$ 肽的可溶性寡聚体(A $\beta$ Os)被认为是参与早期神经元氧化应激和突触损伤的神经毒素,最终导致AD的神经变性和记忆障碍。MARIANA等<sup>[24]</sup>实验结果显示,SCs及其外泌体能够保护神经元免受A $\beta$ Os引起的氧化应激和突触损伤,从而保护海马区神经元和突触,减少脑内A $\beta$ 斑块沉积和水平。ZHAO等<sup>[25]</sup>研究表明,通过MSC传递外源蛋白可以调节APP/PS1转基因AD模型小鼠小胶质细胞功能,增强海马神经发生,改善突触相关蛋白表达,显著减轻学习记忆障碍。ZALDIVAR等<sup>[26]</sup>研究还评估了MSCs外泌体和MSCs在侧脑室下区促进神经发生的作用,与AD组相比,用MSCs和MSCs外泌体处理的小鼠增加了SVA唾液酸神经细胞黏附分子(PSA-NCAM)和双皮质素/微管相关蛋白(DCX)阳性细胞的数量,其中PSA-NCAM和DCX被广泛应用于新生未成熟神经元和神经元前体的鉴定,评价神经发生,表明MSCs和MSC外泌体都可以有效地促进阿尔茨海默病模型脑室下区的神经发生。

**2.3 MSCs 源性外泌体与周围神经损伤后细胞突触重塑** MSC源性外泌体作为细胞旁分泌产物,可能在周围神经损伤(PNI)后的恢复中起主要作用。VERRILLI等<sup>[27]</sup>报道了不同来源的MSC外泌体,包括人月经间充质干细胞(MenSCs)和骨髓间充质干细胞(BMMSCs),都可以促进背根神经节神经元和皮层神经元的突起生长。另一项研究表明,人脂肪干细胞源性外泌体(ASC-exos)在被雪旺细胞(SCs)内化后,通过优化SCs功能,减少SCs凋亡、减轻自噬作用,体外上调相应的基因促进周围神经轴突再生<sup>[28]</sup>。同时,ZHANG等<sup>[29]</sup>证明大鼠注射骨髓干细胞源性外泌体(BMSC-Exosome)可激活ERK1/2、STAT3和CREB信号通路蛋白,这些信号通路蛋白参与神经损伤后的神经元生长和轴突再生。在大鼠脊髓损伤模型中,损伤区域NF200染色少于远端区域。注射BMSC-外泌体组损伤区NF200染色减少远低于对照组,Western blot也显示BMSC-外泌体组NF200的表达水平明显高于对照组,表明BMSC-外泌体促进外伤性脊髓损伤后的轴突再生<sup>[30]</sup>。此外,特异性表达的miRNA参与MSC的增殖和表型转换、神经发生、轴突外生长和巨噬细胞迁移。例如,特异性miRNA的过表达(miR-23a, miR-200, miR-133b, miR-17-92簇)可以促进轴突基因的发生和髓鞘化<sup>[31-34]</sup>。同时最近的研究表明,SCs源性外泌体分泌的miRNA-126也可以保护脊髓损伤大鼠神经元,从而介导神经的可塑性,改善损伤后神经

的恢复<sup>[35]</sup>。SCs源性外泌体可能通过传递外泌体miRNA来靶向神经源生态位中的神经细胞,从而促进突起的生长。除了传递遗传成分外,SCs外泌体还含有许多神经营养因子,在轴突再生中也起着关键作用。因此,SCs外泌体中与神经修复相关的生物活性分子的存在提供了调节去神经肌肉萎缩、神经存活和轴突生长恢复的可能性。

### 3 外泌体治疗应用的当前挑战

由于人群的异质性和神经系统疾病机制的复杂性,只有少数药物在临床试验中取得了成功,适合治疗患者。外源性给药具有严重副作用的风险,如恶性转化、肿瘤产生或微血管阻塞<sup>[36]</sup>。基于MSC细胞治疗的治疗效果可以通过分泌可溶性因子,如外泌体等来介导。LAURA等<sup>[37]</sup>证明SCs外泌体的治疗效果与SCs一致,并且通过增强脑修复机制和发挥免疫调节作用来治疗神经疾病。SCs外泌体的低免疫原性、低毒性、生物降解性和跨越血脑屏障的能力是作为外源性疾病治疗的优点。尽管如此,一些问题必须解决,才能在临床试验中应用SCs外泌体:一是开发技术,以低成本大规模获得外泌体;二是需要标准的分离技术来获得高纯度的外泌体;三是如何通过外泌体递送来提高靶向药物治疗的准确性。

### 4 展望

综上,外泌体在神经系统疾病病理和生理过程及治疗中发挥重要作用。间充质干细胞源性外泌体可以通过调节基因、蛋白质和RNA在靶细胞和组织中的表达来诱导神经细胞突触再生和重塑发挥神经保护作用。在不同分泌外泌体的细胞类型中,SCs外泌体较其他细胞来源外泌体介导神经细胞突触再生功能在神经系统疾病中的应用潜力受到了广泛关注,其大致具有以下几个优点:免疫原性,降低了免疫细胞对受体细胞的识别及吞噬;可自由通过血脑屏障;脂质双分子层可以运输和保护腔内的物质免受细胞外环境的破坏;外泌体治疗为无细胞治疗,降低了MSC移植所引起的致癌及栓塞的风险。但是,SCs外泌体的研究还面临诸多挑战,在神经系统疾病的诊断和治疗方面的研究仍任重道远,需要进一步探寻其临床治疗的研究策略。

### 参考文献

- Tsiapalis D, O'Driscoll L. Mesenchymal stem cell derived extracellular vesicles for tissue engineering and regenerative medicine applications [J]. Cells, 2020, 9(4): 991.
- 高振橙, 刘欣. 间充质干细胞外泌体在神经系统疾病修复过程中的作用与应用[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(19): 3048-3054.
- KALRA H, DRUMMEN GPC, MATHIVANAN S. Focus on extracellular vesicles: introducing the next small big thing [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2016, 17(2): 170.
- LUISA S, MARCO M, ELENA G, et al. Identification of RNA-binding proteins in exosomes capable of interacting with different types

- of RNA: RBP-facilitated transport of RNAs into exosomes [J]. PLoS One, 2018, 13(4): e0195969.
- [5] JULIEN SP, FABIEN G, SOPHIE DD, et al. Targeting and crossing the blood-brain barrier with extracellular vesicles [J]. Cells, 2020, 9 (4): 851.
- [6] CHENGENG L, TING H, TINGTING Y, et al. A preliminary study on the cross blood-brain-barrier transport of exosomal microRNA-135a [J]. China Medical Herald, 2017.
- [7] 张锐毅. 骨髓间充质干细胞来源外泌体对大鼠脊髓损伤后周细胞活化及血脊髓屏障的影响[D]. 郑州: 郑州第一附属医院, 2019.
- [8] YANG C, SUN S, ZHANG Q, et al. Exosomes of antler mesenchymal stem cells improve postoperative cognitive dysfunction in cardio-pulmonary bypass rats through inhibiting the TLR2/TLR4 signaling pathway [J]. Stem Cells Int, 2020, 2020: 2134565.
- [9] EMAM SE, ANDO H, LILA ASA, et al. Liposome co-incubation with cancer cells secreted exosomes (extracellular vesicles) with different proteins expressions and different uptake pathways [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 14493.
- [10] KOU X, XU X, CHEN C, et al. The Fas/Fap-1/Cav-1 complex regulates IL-1RA secretion in mesenchymal stem cells to accelerate wound healing [J]. Sci Transl Med, 2018, 10(432): eaai8524.
- [11] SHEN T, ZHENG QQ, SHEN J, et al. Effects of adipose-derived mesenchymal stem cell exosomes on corneal stromal fibroblast viability and extracellular matrix synthesis [J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131 (6): 704-712.
- [12] ZHANG B, YEO RWY, LAI RC, et al. Mesenchymal stromal cell exosome-enhanced regulatory T-cell production through an antigen-presenting cell-mediated pathway [J]. Cyotherapy, 2018, 20(5): 687-696.
- [13] NI H, YANG S, SIAW-DEBRAH F, et al. Exosomes derived from bone mesenchymal stem cells ameliorate early inflammatory responses following traumatic brain injury [J]. Front Neurosci, 2019, 13: 14.
- [14] RUPPERT KA, NGUYEN TT, PRABHAKARA KS, et al. Human mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles modify microglial response and improve clinical outcomes in experimental spinal cord injury [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 480.
- [15] LEE YS, JUNG WY, HEO H, et al. Exosome-mediated ultra-effective direct conversion of human fibroblasts into neural progenitor-like cells [J]. ACS Nano, 2018, 12(3): 2531-2538.
- [16] CHIVET M, JAVALET C, LAULAGNIER K, et al. Exosomes secreted by cortical neurons upon glutamatergic synapse activation specifically interact with neurons [J]. J Extracell Vesicles, 2014, 3: 24722.
- [17] GONCALVES MB, MALMQVIST T, CLARKE E, et al. Neuronal RAR $\beta$  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.
- [18] TANG BL. Promoting axonal regeneration through exosomes: An update of recent findings on exosomal PTEN and mTOR modifiers [J]. Brain Res Bull, 2018, 143: 123-131.
- [19] TROTTA T, PANARO MA, CIANCIULLI A, et al. Microglia-derived extracellular vesicles in Alzheimer's Disease: a double-edged sword [J]. Biochem Pharmacol, 2018, 148: 184-192.
- [20] PUSIC KM, PUSIC AD, KRAIG RP. Environmental enrichment stimulates immune cell secretion of exosomes that promote CNS myelination and may regulate inflammation [J]. Cell Mol Neurobiol, 2016, 36 (3): 313-325.
- [21] XIN H, WANG F, LI Y, et al. Secondary release of exosomes from astrocytes contributes to the increase in neural plasticity and improvement of functional recovery after stroke in rats treated with exosomes harvested from MicroRNA 133b-overexpressing multipotent mesenchymal stromal cells [J]. Cell Transplant, 2017, 26(2): 243.
- [22] ZHANG Y, CHOPP M, LIU XS, et al. Exosomes derived from mesenchymal stromal cells promote axonal growth of cortical neurons [J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(4): 2659-2673.
- [23] CHEN KH, CHEN CH, WALLACE CG, et al. Intravenous administration of xenogenic adipose-derived mesenchymal stem cells (AD-MSC) and ADMSC-derived exosomes markedly reduced brain infarct volume and preserved neurological function in rat after acute ischemic stroke [J]. Oncotarget, 2016, 7(46): 74537-74556.
- [24] GODOY MAD, SARAIVA LM, CARVALHO LRPD, et al. Mesenchymal stem cells and cell-derived extracellular vesicles protect hippocampal neurons from oxidative stress and synapse damage induced by amyloid- $\beta$  oligomers [J]. J Biol Chem, 2018, 293(6): 1957-1975.
- [25] LI AZ, HAO J, FAN C, et al. Delivery of exogenous proteins by mesenchymal stem cells attenuates early memory deficits in a murine model of Alzheimer's disease [J]. Neurobiol Aging, 2019, 86: 81-91.
- [26] REZA-ZALDIVAREE, HERNÁNDEZ-SAPIÉNS MA, GUTIÉRREZ-MERCADO YK, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote neurogenesis and cognitive function recovery in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. Neural Regen Res, 2019, 14(9): 1626-1634.
- [27] LOPEZ-VERRILLI MA, CAVIEDES A, CABRERA A, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes from different sources selectively promote neuritic outgrowth [J]. Neuroscience, 320: 129-139.
- [28] CHEN J, REN S, DUSCHER D, et al. Exosomes from human adipose-derived stem cells promote sciatic nerve regeneration via optimizing Schwann cell function [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(12): 23097-23110.
- [29] LI D, ZHANG P, YAO X, et al. Exosomes derived from miR-133b-modified mesenchymal stem cells promote recovery after spinal cord injury [J]. Front Neurosci, 2018, 12: 845.
- [30] LIU W, WANG YX, GONG FY, et al. Exosomes derived from bone mesenchymal stem cells repair traumatic spinal cord injury via suppressing the activation of A1 neurotoxic reactive astrocytes [J]. J Neurotrauma, 2018, 36(3): 469-484.
- [31] LIN ST, HUANG Y, ZHANG L, et al. MicroRNA-23a promotes myelination in the central nervous system [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(43): 17468-17473.
- [32] PANDEY A, SINGH P, JAUVARI A, et al. Critical role of the miR-200 family in regulating differentiation and proliferation of neurons [J]. J Neurochem, 2015, 133(5): 640-652.
- [33] NIU M, XU R, WANG J, et al. MiR-133b ameliorates axon degeneration induced by MPP+ via targeting Rho A [J]. Neuroscience, 2016, 325: 39-49.
- [34] YANG P, CAI L, ZHANG G, et al. The role of the miR-17-92 cluster in neurogenesis and angiogenesis in the central nervous system of adults [J]. J Neurosci Res, 2016, 95(8): 1574-1581.
- [35] YUAN B, PAN S, DONG YQ, et al. Effect of exosomes derived from mir-126-modified mesenchymal stem cells on the repair process of spinal cord injury in rats [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24 (2): 483-490.
- [36] OTERO-ORTEGA L, LASO-GARCÍA F, GÓMEZ-DE FRUTOS M. Role of exosomes as a treatment and potential biomarker for stroke [J]. Transl Stroke Res, 2018, 10(3): 241-249.
- [37] YANG JL, ZHANG XF, CHEN XJ, et al. Exosome mediated delivery of miR-124 promotes neurogenesis after ischemia [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2017, 7: 278-287.

(收稿日期:2020-09-10)