

外泌体及其在继发性脊髓损伤中作用的研究进展

Current progress in the research of the role of the exosomes in the secondary spinal cord injury

刘京松, 史旭, 万然, 王岩松

(哈尔滨医科大学附属第一医院骨科 150000 哈尔滨市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2020.01.10

中图分类号: R683.2, Q257 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2020)-01-0071-05

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)分为原发性损伤和继发性损伤两个阶段,原发性损伤是指机械因素对脊髓造成牵拉或压迫导致的微循环受损、轴突断裂等损伤;原发性损伤后局部病灶缺血、炎症等因素造成的持续性损伤称为继发性损伤^[1-3]。继发性损伤较原发性损伤更为持久且不断进展,但继发性损伤的进展可以通过人为干预,因此如何抑制继发性损伤进展是治疗 SCI 的关键^[4]。随着对外泌体研究的深入,外泌体(exosomes, Exos)逐渐被发现在多种生理及病理状态中都起到重要的信号介导作用,同时也在治疗 SCI 方面有着广阔的前景^[5]。笔者就外泌体在继发性 SCI 中的作用综述如下。

1 外泌体的生成及功能

外泌体是细胞不断向细胞外环境中释放的一种直径约为 40~120nm 的囊泡。与细胞微泡、凋亡小体等囊泡不同的是,外泌体并不直接由细胞膜胞吐形成,而是通过内囊泡途经形成。细胞膜内吞后形成早期内吞体,内吞体向腔内出芽形成多个囊泡成为多囊泡体,随后多囊泡体与细胞膜融合并将腔内的囊泡释放至细胞外基质。因此外泌体内部含有大量不同种类的蛋白质,脂质,核酸核糖等生物活性因子。多种细胞均可分泌外泌体,同时也发现外泌体存在于各种体液之中,包括精液^[5-7]、血液^[8]、尿液^[9]、唾液^[10]、乳汁^[11]、羊水^[12]、腹水^[13]、脑脊液^[14]及胆汁^[15]。外泌体在细胞外环境中通过三种方式与靶细胞接触:(1)囊泡与靶细胞膜结合从而直接将囊泡内物质释放至细胞质;(2)直接通过胞吞作用进入靶细胞;(3)外泌体表面配体直接与靶细胞膜表面受体结合^[16-18],从而起到调控微环境及影响细胞间信号传导的作用。

第一作者简介:男(1994-),硕士研究生在读,研究方向:脊柱外科
电话:(0451)85552026 E-mail:ljs_19941129@163.com
通讯作者:王岩松 E-mail:wys1975@163.com

- spine biomechanics after fixed-and mobile-core artificial disc replacement: a finite element analysis[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2011, 36(9): 700-708.
- Brolin K, Halldin P. Development of a finite element model of the upper cervical spine and a parameter study of ligament characteristics[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2004, 29(4): 376-385.
 - 蔡贤华, 王威, 王志华, 等. 不同前路内固定方式治疗枢椎椎体横行骨折合并 Hangman 骨折稳定性的有限元分析 [J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2014, 24(3): 257-265.
 - 王清, 党耕町, 李广州, 等. 不典型 Hangman 骨折影像学分型与治疗选择[J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(19): 1177-1185.
 - Panjabi M, Dvorak J, Crisco JJ, et al. Effects of alar ligament transection on upper cervical spine rotation[J]. J Orthop Res, 1991, 9(4): 584-593.
 - 陈语, 项良碧, 刘军, 等. Hangman 骨折及其内固定三维有限元模型的建立[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2012, 27(5): 389-392.
 - 谭军, 侯黎升, 周许辉, 等. C2 椎弓根拉力螺钉选择性治疗 Hangman 骨折[J]. 中华骨科杂志, 2002, 22(11): 16-19.
 - Ebraheim N, Rollins JR, Xu R, et al. Anatomic consideration of C2 pedicle screw placement[J]. Spine(Phila Pa 1976), 1996, 21(6): 691-695.
 - 王高举, 王清, 王松, 等. 后路椎弓根置钉顶棒技术治疗 C2 椎弓根骨折的疗效[J]. 中华创伤杂志, 2017, 33(4): 327-331.
 - Wang G, Jiang D, Wang Q, et al. A novel technique using a pedicle screw and bucking bar for the treatment of Hangman's fracture[J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2019, 105(4): 709-711.
 - 石国佳, 王高举, 徐双, 等. 枢椎椎弓根骨折半螺纹螺钉固定长度的影像学研究 [J]. 中华骨科杂志, 2015, 35 (5): 576-580.

(收稿日期:2019-10-04 修回日期:2019-12-06)

(英文编审 庄乾宇/孔超)

(本文编辑 姜雅浩)

2 外泌体在继发性 SCI 中的作用

SCI 后损伤部位会形成一个持续性的炎性微环境^[19]。外泌体存在于各种体液中,并且能参与广泛的免疫反应,在 SCI 微环境的发展、演变过程中发挥着不可替代的作用。同时血管通透性的变化促进外泌体向脑脊液中转运,通过脑脊液的流动对整个中枢神经系统起到调控作用^[20]。研究人员在 SCI 患者脑脊液源性外泌体中发现核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 1 (nucleotide-binding oligomerization domain-,leucine-rich repeat- and pyrin domain-containing 1,NLRP1) 的表达。NLRP1 是一种由多种蛋白构成的炎性小体,能够诱导细胞在炎性和应激的病理条件下死亡。这提示 SCI 后神经细胞释放的外泌体可能介导损伤区炎性微环境的形成^[21]。外泌体所介导的炎性环境不仅促进继发性损伤的进展,同时也对治疗产生负面影响。Luo 等^[22]为探究 SCI 后神经细胞分泌的外泌体对于移植入脊髓的骨髓间充质干细胞 (bone mesenchymal stem cells,BMSCs) 的影响,于体外使用 H₂O₂ 刺激 PC12 细胞以模拟其在 SCI 后的病理状态,对照组为正常培养基培养的 PC12 细胞,分别使用实验组及对照组细胞上清中提取的外泌体与 BMSCs 共培养,发现实验组中 caspase-3、细胞色素(Cyt)C,以及乳酸脱氢酶(LDH)的释放明显增加,BMSCs 凋亡率较对照组明显升高;进一步抑制实验组中 PC12 细胞的 Rab27a 表达从而降低其外泌体的产量后,实验组 BMSCs 的凋亡水平明显下降,证实 SCI 后脑脊液中神经源性外泌体会加速移植的 BMSCs 的凋亡,但具体机制仍需进一步的研究。然而,外泌体的作用并不是单一的。在 Kong 等^[23]的研究中,将 SCI 后脑脊液中提取的外泌体于体外与神经元共培养,发现实验组较对照组中神经元增殖明显增加;随后使用抑制剂对 ERK 通路进行阻断,发现神经元的增殖受到抑制,从而证实 SCI-Exos 能够通过 ERK 信号通路促进神经元的增殖,并减弱细胞凋亡。这说明 SCI 后,神经元所分泌的外泌体对功能恢复也起到正性作用。在中枢神经系统中,神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞及少突胶质细胞均能释放外泌体,且各类神经细胞通过外泌体进行相互调控。神经生长因子前体 (pro-nerve growth factor,proNGF) 作为神经生长因子(NGF)的前体,在创伤、炎性和神经退行性疾病情况下,会促进神经元凋亡或退行性变。Cheng 等^[24]的研究证实,SCI 后星形胶质细胞中 proNGF 的表达增加,并可通过星形胶质细胞源性外泌体转运和释放至神经元致其进一步凋亡,造成 SCI 进一步进展。在此基础上,研究人员针对各类神经细胞间通过外泌体交流的特点,提出了治疗继发性 SCI 的新思路。在 SCI 后,星形胶质细胞大量活化生成胶质瘢痕抑制了神经轴突的再生,但同时神经轴突的延长需要胶质细胞的支撑。使用维甲酸受体 β (retinoic acid receptor β ,RAR β) 兴奋剂治疗后,由于神经元胞质磷酸化,神经元内部的磷酸酶与张力蛋白同源物基因 (phosphate and tension homology deleted on chromosome ten,PTEN) 活性降低而在其分泌的

外泌体中活性增高,星形胶质细胞摄取富含高表达 PTEN 的神经源性外泌体后增殖受阻,且促进其在轴突周围排列构成正常的“支架”以促进轴突进一步延长^[25];同时研究人员还发现了一种外泌体参与的细胞间信息传导新途径,使用 RAR β 兴奋剂治疗后,神经元表面受体兴奋,至其内部乙醇脱氢酶 7 (alcohol dehydrogenase 7,ADH7) 高表达,ADH7 促使神经元内部的视黄醇向视黄醛转化,视黄醛从神经元中释放,于硫酸软骨素蛋白聚糖 2 (neural/glial antigen 2,NG2) 阳性细胞中合成维甲酸 (retinoic acid,RA),随后 NG2 阳性细胞将 RA 包裹在囊泡内以外泌体的形式将其释放,随即被邻近的神经元轴突摄取,起到了促进轴突再生的重要作用^[26,27]。这是一种新颖的 RA 释放途径,也从侧面体现出外泌体作为细胞释放的囊泡结构,在细胞间交流中起到的重要作用。因此在 SCI 发生后,细胞于病理状态下分泌的外泌体对局部微环境起到调控作用,并间接影响着继发性 SCI 的进展及预后。

3 外源性外泌体治疗继发性 SCI

3.1 外源性外泌体治疗的优势

Ramer 提出将针对 SCI 的治疗归类为 3R:Rescue(挽救:减压或控制炎症等阻止进一步二次损害)、Reactivate(再活化:促进残留轴突再髓鞘化)、Rewire(重建:通过促进轴突生长或减弱胶质对轴突再生的抑制来促进信号传导回路重建)^[1]。近年来,随着对干细胞(mesenchymal stem cells,MSCs)研究的不断进展,越来越多的研究集中在通过移植 MSCs 治疗 SCI。然而,利用 MSCs 治疗并不依靠于其强大的分化能力,而是借助其分泌的因子对病灶区域产生控制炎症、促进再生等上述 3R 目标。随着研究的深入,发现静脉注射 MSCs 后仅有约 1% 的细胞能够到达目标区域,而大多数都被肝和肺组织俘获,因此使用静脉注射 MSCs 治疗 SCI 意义不大^[28,29]。且 MSCs 的成瘤性、受炎症反应攻击等弊端都使得 MSCs 对 SCI 的治疗难以继续开展。而 MSC-Exos 相对于 MSCs 更易得,易于储存,且不受伦理制约^[30]。外泌体的体积明显小于 MSCs,不会被肺及肝组织俘获,且其能够穿透血脑屏障 (blood brain barrier, BBB)^[31]。Lankford 等^[32]在研究中对 SCI 的大鼠尾静脉注射 Dil 标记的 MSCs 源性外泌体,发现仅在脊髓受损区发现外泌体,且外泌体的分布与 M2 型巨噬细胞相关,其对 M2 型巨噬细胞具有趋向性。除了静脉注射外,Guo 等^[33]通过鼻腔递送途径也在脊髓受损区域找到了标记过的外泌体。外泌体能够跨越血脑屏障并向 SCI 区聚集,为治疗 SCI 的可行性提供了理论基础,同时静脉注射或鼻腔递送等应用方式的便利也进一步体现了外泌体相较于 MSCs 在治疗方式上的优势。目前,多篇文献均已证实 MSCs 源性外泌体对 SCI 能够起到良好的治疗效果,通过各种不同类型 MSCs 源性外泌体治疗 SCI 大鼠模型发现,外泌体治疗可促进脊髓功能恢复,缩小脊髓空洞区,减少受损区细胞凋亡,减少炎症反应,促进血管生成,轴突再生^[28-30,34-40]。

3.2 外源性外泌体抑制继发性 SCI 的机制

在 SCI 后, M1 型巨噬细胞在损伤区血管占据主导地位, M1 可释放如白介素 1β (interleukin 1β , IL- 1β)、白介素 6 (interleukin 6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 和干扰素 γ (interferon γ , IFN- γ) 等炎症因子, 这些炎症因子带来进一步的损害, 而 M2 型巨噬细胞通过释放 IL-4、IL-10 可达到抑制炎症反应、移除坏死组织碎片、促进血管生成和组织修复的效果。体内及体外实验证明 huMSCs-Exos 可通过促进 M1 型巨噬细胞向 M2 型转化以减轻局部炎症促进 SCI 后功能恢复^[34]。在此基础上, Wang 等^[35]和 Liu 等^[37]对 MSCs-Exos 对星形胶质细胞的作用进行了进一步研究, 星形胶质细胞与巨噬细胞类似, 也分为 A1 和 A2 型, 其中 A1 型具有神经毒性, 释放毒性物质诱发神经细胞凋亡并对轴突及髓鞘均有毒性作用, 而 A2 型通过上调神经营养因子的表达从而起到保护作用, MSCs 源性外泌体通过下调磷酸化 NF κ B P65 亚族减少 A1 型星形胶质细胞的数量。周燕等^[38]在使用 BMSCs 源性外泌体治疗 SCI 后发现损伤区 A1 型星形胶质细胞标记蛋白补体 C3 水平下降, 但对总星形胶质细胞胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 表达水平无明显影响, 这表明 BMSCs 源性外泌体可能抑制 A1 星形胶质细胞活化, 而不影响星形胶质细胞的存活。而之前的研究发现外泌体大多数出现在 M2 型巨噬细胞中, 极少数出现在星形胶质细胞^[35]。这可能是由于不同的治疗时间造成的, 因此不同时间点使用外泌体治疗很可能会影响外泌体的分布。在 SCI 后, BBB 的残缺也间接为继发性损伤的进展提供了便利。Lu 等^[29]发现 MSCs 源性外泌体能通过 NF κ B P65 途径抑制周细胞 (pericyte) 的迁移, 经外泌体治疗后, BBB 的周皮细胞覆盖率明显增高, 周细胞是神经血管单位的重要组成部分, 周细胞的异常迁移会导致 BBB 通透性的增加。Yuan 等^[30]直接使用周细胞源性外泌体治疗 SCI, 发现其也能够起到减少 SCI 后损伤, 减少细胞凋亡的作用, 且能够改善伤后脊髓微循环, 并能预防 BBB 的破坏及水肿。

综上, 外泌体能够通过抑制炎症反应, 减轻细胞毒性, 保护 BSCB 等多种途径抑制继发性 SCI 的进展, 并通过上述渠道进一步缓解病理状态保护剩余正常脊髓组织。

3.3 外源性外泌体在神经信号传导恢复中的作用

在控制炎症等不利因素尽可能减轻继发性损伤后, 如何恢复神经信号传导成为恢复脊髓功能的重点^[39]。轴突在受损后可以在一个相对稳定的状态下维持数小时, SCI 后 1~4h 是一个关键时间窗^[41], 因此在恰当的时间点给予外泌体治疗能够起到提升轴突自我保护能力的作用。Teixeira 等^[41]在帕金森大鼠模型上使用 BMSCs 源性外泌体发现其能促进神经形成并提高细胞存活。Li 等^[42]发现在 SCI 后使用 BMSCs 源性外泌体治疗, 可通过 Wnt/b-catenin 经典途径抑制神经元细胞凋亡, 并促进功能恢复。PTEN mRNA 是 miRNA-21 及 miRNA-19 的目标基因, 被证实其

受抑制后可以促进神经元的再生, 而 miRNA-21 及 miRNA-19 在 MSCs-exos 中高表达, 神经元在吞噬外泌体后, 外泌体中的 miRNA-21 及 miRNA-19 被转运至神经元内, 通过下调 PTEN 的表达来抑制 SCI 后的神经元凋亡并促进其轴突再生^[43]。Kang 等^[44]和 Wang 等^[45]通过体内体外实验进一步明确了这一作用, 并阐述了相关机制, MSCs-exos 中的 miRNA-21 转运至神经元后通过 miR-21/PTEN/PDCD4 信号通路, 促进神经轴突再生, 从而促进脊髓功能恢复。外泌体由细胞分泌, 因此其内所包含的 miRNA 种类也由细胞种类决定。在明确干细胞源性外泌体内包含的效用成分及起效机制后, 研究人员开始尝试使用外泌体转运特定 miRNA 以获得更好的治疗效果。在鼠脑局部缺血后 miRNA-133b 出现明显下调, 且其在 SCI 中所起到的作用已在斑马鱼模型上得以证实^[46]。使用 miRNA-133b 转染 MSCs 后, 在其分泌的外泌体中发现了高表达的 miRNA-133b, 并在大鼠中风模型上证明其能够成功递送 miRNA-133b, 且在神经重塑功能恢复上起到促进作用^[47]。同样, Xin 等^[48]使用 miRNA-17-92 簇修饰的外泌体治疗大鼠中风模型也起到了良好的效果。在此基础上, 研究人员在大鼠 SCI 模型上进行尝试, 在使用 miRNA-133b, miRNA-126 转染干细胞后收集其分泌的外泌体, 发现其内含有高表达的目的 miRNA, 并且向 SCI 大鼠模型注射后, 在其 SCI 区域同样检测到高表达的目的 miRNA; 经过外泌体治疗后, 实验组脊髓损伤区域较对照组明显缩小且功能恢复良好, 验证了外泌体治疗能够起到促神经再生及抑制细胞凋亡作用^[49-51]。同时展现出外泌体的转运功能所拥有的巨大治疗潜力。Guo 等^[53]使用装载磷酸酶及 PTEN sRNA 的 MSCs-exos 治疗完全性 SCI 大鼠模型, 大大增强了受损区轴突的生长和新血管形成, 同时减少了小胶质细胞增生和星形胶质细胞增生。这些成果表明外源性外泌体可以通过促进轴突的再生或者是维持已受损轴突的连续性来促进神经信号的传导恢复。同时, 通过转染干细胞以获得携带特定成分的外泌体为外泌体治疗 SCI 提供了新思路。

4 总结与展望

外泌体在继发性 SCI 中扮演重要的角色。外泌体调控着继发性 SCI 局部微环境, 参与细胞间信息传递, 间接影响着 SCI 后功能的恢复。然而仍需探索如何干预 SCI 后局部微环境中外泌体的释放从而起到相应的治疗效果。同时, 作为治疗手段, 外源性外泌体相对于细胞移植有着巨大的优势, 并能通过抑制继发性损伤进展促进神经信号恢复等途径起到良好的治疗效果。而随着研究的深入, 外泌体的转运功能逐步被人们重视。外泌体作为载体, 可以递送精心筛选过的 miRNA, siRNA 乃至药物^[52]。Kim 等^[53]的研究在外泌体中放入了氧化纳米铁, 并通过磁场控制导向, 使其更为精确地到达目标区域。这极大地提高了外泌体的靶向能力, 使其能发挥更大的治疗效果。在此基础上, 如何

提高外泌体的转运效率仍需进一步研究。对外泌体认识的逐步深入为我们展现了外泌体研究的巨大潜力。外泌体无论作为治疗手段还是治疗载体均有着巨大的应用前景。

5 参考文献

1. Ramer LM, Ramer MS, Bradbury EJ. Restoring function after spinal cord injury: towards clinical translation of experimental strategies[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(12): 1241-1256.
2. Thuret S, Moon LD, Gage FH. Therapeutic interventions after spinal cord injury[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7(8): 628-643.
3. McDonald JW, Sadowsky C. Spinal-cord injury[J]. *Lancet*, 2002, 359(9304): 417-425.
4. 史冬玲, 何冰倩, 戴灵豪. 外泌体治疗脊髓损伤的研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2018, 38(6): 849-852.
5. Ronquist G, Brody I. The prostasome: its secretion and function in man [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1985, 822 (2): 203-218.
6. Park KH, Kim BJ, Kang J, et al. Ca²⁺ signaling tools acquired from prostasomes are required for progesterone-induced sperm motility[J]. *Sci Signal*, 2011, 4(173): ra31.
7. Aalberts M, van Dissel-Emiliani FM, van Adrichem NP, et al. Identification of distinct populations of prostasomes that differentially express prostate stem cell antigen, annexin A1, and GLIPR2 in humans[J]. *Biol Reprod*, 2012, 86(3): 82.
8. Caby MP, Lankar D, Vincendeau-Scherrer C, et al. Exosomal-like vesicles are present in human blood plasma [J]. *Int Immunol*, 2005, 17(7): 879-887.
9. Pisitkun T, Shen RF, Knepper MA. Identification and proteomic profiling of exosomes in human urine[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(36): 13368-13373.
10. Ogawa Y, Miura Y, Harazono A, et al. Proteomic analysis of two types of exosomes in human whole saliva[J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(1): 13-23.
11. Admyre C, Johansson SM, Qazi KR, et al. Exosomes with immune modulatory features are present in human breast milk[J]. *J Immunol*, 2007, 179(3): 1969-1978.
12. Asea A, Jean-Pierre C, Kaur P, et al. Heat shock protein-containing exosomes in mid-trimester amniotic fluids [J]. *J Reprod Immunol*, 2008, 79(1): 12-17.
13. Andre F, Scharz NE, Movassagh M, et al. Malignant effusions and immunogenic tumour-derived exosomes[J]. *Lancet*, 2002, 360(9329): 295-305.
14. Vella LJ, Sharples RA, Lawson VA, et al. Packaging of prions into exosomes is associated with a novel pathway of PrP processing[J]. *J Pathol*, 2007, 211(5): 582-590.
15. Masyuk AI, Huang BQ, Ward CJ, et al. Biliary exosomes influence cholangiocyte regulatory mechanisms and proliferation through interaction with primary cilia[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 299(4): G990-999.
16. Théry C, Zitvogel L, Amigorena S. Exosomes: composition, biogenesis and function[J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(8): 569-579.
17. Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends[J]. *J Cell Biol*, 2013, 200(4): 373-383.
18. EL Andaloussi S, Mäger I, Breakefield XO, et al. Extracellular vesicles: biology and emerging therapeutic opportunities [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(5): 347-357.
19. 郭艳芬, 曹河圻. 脊髓损伤再生修复研究现状及展望[J]. *中国科学基金*, 2018, 32(4): 354-357.
20. Bramlett HM, Dietrich WD. Long-term consequences of traumatic brain injury: current status of potential mechanisms of injury and neurological outcomes[J]. *J Neurotrauma*, 2015, 32(23): 1834-1848.
21. de Rivero Vaccari JP, Brand F 3rd, Adamczak S, et al. Exosome-mediated inflammasome signaling after central nervous system injury[J]. *J Neurochem*, 2016, 136(Suppl 1): 39-48.
22. Luo Z, Wu F, Xue E, et al. Hypoxia preconditioning promotes bone marrow mesenchymal stem cells survival by inducing HIF-1 α in injured neuronal cells derived exosomes culture system[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2): 134.
23. Kong FL, Wang XP, Li YN, 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.
24. Cheng YY, Zhao HK, Chen LW, et al. Reactive astrocytes increase expression of proNGF in the mouse model of contused spinal cord injury[J]. *Neurosci Res*, 2019, [Epub ahead of print].
25. Goncalves MB, 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.
26. Goncalves MB, Wu Y, Trigo D, et al. Retinoic acid synthesis by NG2 expressing cells promotes a permissive environment for axonal outgrowth [J]. *Neurobiol Dis*, 2018, 111: 70-79.
27. Goncalves MB, 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.
28. Huang JH, Yin XM, Xu Y, et al. Systemic administration of exosomes released from mesenchymal stromal cells attenuates apoptosis, inflammation, and promotes angiogenesis after spinal cord injury in rats[J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(24): 3388-3396.
29. 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.
30. Gimona M, Pachler K, Laner-Plamberger S, et al. Manufacturing of human extracellular vesicle-based therapeutics for

- clinical use[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6): pii: E1190.
31. Wang X, Botchway B, Zhang Y, et al. Combinational treatment of bioscaffolds and extracellular vesicles in spinal cord injury[J]. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12: 81.
32. Lankford KL, Arroyo EJ, Nazimek K, et al. Intravenously delivered mesenchymal stem cell-derived exosomes target M2-type macrophages in the injured spinal cord [J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0190358.
33. Guo S, Perets N, Betzer O, et al. Intranasal delivery of mesenchymal stem cell derived exosomes loaded with phosphatase and tensin homolog siRNA repairs complete spinal cord injury[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(9): 10015–10028.
34. Sun G, Li G, Li D, et al. hMSC derived exosomes promote functional recovery in spinal cord injury mice via attenuating inflammation[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, 89: 194–204.
35. Wang L, Pei S, Han L, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes reduce A1 astrocytes via downregulation of phosphorylated NF κ B P65 subunit in spinal cord injury[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(4): 1535–1559.
36. 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]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 319.
37. Liu W, Wang Y, Gong F, et al. Exosomes derived from bone mesenchymal stem cells repair traumatic spinal cord injury by suppressing the activation of A1 neurotoxic reactive astrocytes[J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(3): 469–484.
38. 周燕, 王琳, 裴双, 等. 骨髓间充质干细胞外泌体可减少脊髓损伤后 A1 型星形胶质细胞的活化[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(21): 3294–3301.
39. 裴双, 王琳, 陈雪梅, 等. 骨髓间充质干细胞来源的外泌体静脉移植对脊髓损伤的修复作用 [J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2017, 27(12): 1119–1127.
40. 张勇, 马迅, 孙麟, 等. 人脐带间充质干细胞来源外泌体减轻大鼠脊髓星形胶质细胞氧糖剥夺/复氧损伤所致的水肿[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(25): 4011–4017.
41. Teixeira FG, Carvalho MM, Panchalingam KM, et al. Impact of the secretome of human mesenchymal stem cells on brain structure and animal behavior in a rat model of Parkinson's disease[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(2): 634–646.
42. Li C, Jiao G, Wu W, et al. Exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells inhibit neuronal apoptosis and promote motor function recovery via the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Cell Transplant*, 2019, 28 (11): 1373–1383.
43. Xu G, Ao R, Zhi Z, et al. miR-21 and miR-19b delivered by hMSC-derived EVs regulate the apoptosis and differentiation of neurons in patients with spinal cord injury [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 10205–10217.
44. Kang J, Li Z, Zhi Z, et al. MiR-21 derived from the exosomes of MSCs regulates the death and differentiation of neurons in patients with spinal cord injury [J]. *Gene Ther*, 2019, [Epub ahead of print].
45. Wang Z, Song Y, Han X, et al. Long noncoding RNA PTENP1 affects the recovery of spinal cord injury by regulating the expression of miR-19b and miR-21 [J]. *J Cell Physiol*, 2019, [Epub ahead of print].
46. Yu YM, Gibbs KM, Davila J, et al. MicroRNA miR-133b is essential for functional recovery after spinal cord injury in adult zebrafish[J]. *Eur J Neurosci*, 2011, 33(9): 1587–1597.
47. Xin H, Li Y, Liu Z, et al. MiR-133b promotes neural plasticity and functional recovery after treatment of stroke with multipotent mesenchymal stromal cells in rats via transfer of exosome-enriched extracellular particles [J]. *Stem Cells*, 2013, 31(12): 2737–2746.
48. Xin H, Katakowski M, Wang F, et al. MicroRNA cluster miR-17-92 cluster in exosomes enhance neuroplasticity and functional recovery after stroke in rats[J]. *Stroke*, 2017, 48 (3): 747–753.
49. 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.
50. Ren ZW, Zhou JG, Xiong ZK, et al. Effect of exosomes derived from MiR-133b-modified ADSCs on the recovery of neurological function after SCI [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(1): 52–60.
51. Huang JH, Xu Y, Yin XM, et al. Exosomes derived from miR-126-modified MSCs promote angiogenesis and neurogenesis and attenuate apoptosis after spinal cord injury in rats [J]. *Neuroscience*, 2019, [Epub ahead of print].
52. Lai RC, Yeo RW, Tan KH, et al. Exosomes for drug delivery: a novel application for the mesenchymal stem cell [J]. *Biotechnol Adv*, 2013, 31(5): 543–551.
53. Kim HY, Kumar H, Jo MJ, et al. Therapeutic efficacy-potentiated and diseased organ-targeting nanovesicles derived from mesenchymal stem cells for spinal cord injury treatment[J]. *Nano Lett*, 2018, 18(8): 4965–4975.

(收稿日期:2019-08-25 末次修回日期:2019-11-28)

(本文编辑 卢庆霞)