

干细胞来源外泌体在创伤性脑损伤修复中的作用与热点

<https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-4344.2127>

孙田静¹, 刘思佳¹, 谢方可¹, 黄晓飞¹, 张吉¹, 姜翎恒¹, 冯华², 喻安永¹

2095-4344.2127

投稿日期: 2020-02-10

送审日期: 2020-02-18

采用日期: 2020-03-18

在线日期: 2020-05-06

中图分类号:

R459.9; R394.2; R641

文章编号:

2095-4344(2021)01-00123-05

文献标识码: A

文章快速阅读:

文章特点一

△结合国内外最新研究进展对外泌体、外泌体与神经细胞的相关性以及干细胞来源外泌体的特点进行综述;

△干细胞来源外泌体对创伤性脑损伤神经及血管有再生修复作用;

△总结干细胞来源外泌体在创伤性脑损伤中的优势、不足及未来研究方向,为创伤性脑损伤治疗提供一定的思路。

背景:

(1) 创伤性脑损伤治疗是临床工作中的难点;
(2) 外泌体与神经细胞有着密切的联系;
(3) 干细胞来源外泌体有促进神经、血管再生及神经功能恢复的作用。

综述

研究方向:

(1) 外泌体的组成及生物学功能;
(2) 干细胞来源外泌体与神经再生;
(3) 干细胞来源外泌体在创伤性脑损伤中的应用。

结论:

(1) 经过大量的创伤性脑损伤动物实验,证明神经细胞及干细胞可分泌外泌体;
(2) 神经细胞及干细胞来源外泌体都对创伤性脑损伤治疗有积极的作用,但干细胞来源外泌体对神经、血管再生及神经功能恢复效果更佳;
(3) 干细胞来源外泌体可能会开启创伤性脑损伤治疗的全新途径。

文题释义:

创伤性脑损伤:分为原发性损伤和继发性损伤。原发性损伤是指机械或暴力对脑直接的损伤,可瞬间导致撞击部位细胞死亡,伤后立即出现症状并且相对稳定;继发性损伤是指受伤一定时间后出现的脑受损病变,可能是受伤脑组织试图恢复其结构或功能的结果,随着时间的延长而发展,并触发最终导致进行性神经元死亡细胞事件的复杂瀑布级联反应。

外泌体:是一种由细胞分泌的纳米级小囊泡,携带核酸和蛋白质等多种具有生物活性的内容物,不仅参与了细胞间生物信号的传递,还参与了人体内各种疾病的病理生理过程。

摘要

背景:创伤性脑损伤的治疗与预后是目前临床工作中的难点。越来越多的研究表明干细胞来源外泌体在创伤性脑损伤中表现出独特的优势,具有更大的神经治疗潜力,或许能从本质上恢复神经血管的功能及促进神经元的再生,为创伤性脑损伤的治疗提供新的思路。

目的:综述干细胞来源外泌体在创伤性脑损伤中的应用及优势。

方法:第一作者应用计算机检索PubMed和中国知网数据库中关于外泌体的文献,以“创伤性脑损伤,外泌体,干细胞”为中文检索词,以“traumatic brain injury, exosomes, stem cells”为英文检索词进行检索,选择53篇文献进行综述。

结果与结论:①经过大量的创伤性脑损伤动物实验,证明神经细胞及干细胞可分泌外泌体;②神经细胞及干细胞来源外泌体都对创伤性脑损伤的治疗有积极的作用,但干细胞来源外泌体对神经、血管再生及神经功能恢复效果更佳;③干细胞来源外泌体可能会开启创伤性脑损伤治疗的全新途径。

关键词:干细胞;外泌体;骨髓间充质干细胞;脑损伤;实验;再生;综述

Role and hotspots of stem cell-derived exosome in the repair of traumatic brain injury

Sun Tianjing¹, Liu Sijia¹, Xie Fangke¹, Huang Xiaofei¹, Zhang Ji¹, Jiang Xuheng¹, Feng Hua², Yu Anyong¹

¹Department of Emergency, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China; ²Department of Neurosurgery, Southwest Hospital, Army Medical University, Chongqing 400038, China

Sun Tianjing, Master candidate, Department of Emergency, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

Corresponding author: Yu Anyong, MD, Chief physician, Department of Emergency, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

Abstract

BACKGROUND: The treatment and prognosis of traumatic brain injury are difficult points in clinical work at present. More and more studies have shown that exosomes derived from stem cells show unique advantages in traumatic brain injury, which may have greater neurotherapeutic potential in the treatment of traumatic brain injury, and may essentially restore neurovascular function and promote neuronal regeneration, thereby providing new ideas for the treatment of traumatic brain injury.

OBJECTIVE: To review the application and advantages of exosomes derived from stem cells in traumatic brain injury.

METHODS: A computer-based search was performed in the PubMed and CNKI databases for articles addressing exosomes. The keywords were “Traumatic

¹ 遵义医科大学附属医院急诊科, 贵州省遵义市 563000; ² 陆军军医大学西南医院神经外科, 重庆市 400038

第一作者: 孙田静, 女, 1995年生, 贵州省遵义市人, 汉族, 遵义医科大学在读硕士, 主要从事颅脑损伤基础与临床研究。

通讯作者: 喻安永, 博士, 主任医师, 遵义医科大学附属医院急诊科, 贵州省遵义市 563000

<https://orcid.org/0000-0003-4390-9030> (喻安永)

基金资助: 国家自然科学基金(81560217), 项目负责人: 喻安永; 贵州省科技计划项目([2019]5661), 项目负责人: 喻安永

引用本文: 孙田静, 刘思佳, 谢方可, 黄晓飞, 张吉, 姜翎恒, 冯华, 喻安永. 干细胞来源外泌体在创伤性脑损伤修复中的作用

与热点[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(1):123-127.



Review

brain injury, Exosomes, Stem cells” in English and Chinese, respectively. Finally, 53 articles were included for review.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) A large number of traumatic brain injury animal experiments proved that nerve cells and stem cells can secrete exosomes. (2) Exosomes derived from nerve cells and stem cells play a positive role in the treatment of traumatic brain injury, but the exosomes derived from stem cells are more effective in nerve, vascular regeneration and neurofunctional recovery. (3) The exosomes derived from stem cells may open up a new approach to traumatic brain injury.

Key words: stem cells; exosomes; bone marrow mesenchymal stem cells; brain injury; experiment; regeneration; review

Funding: the National Natural Science Fundation of China, No. 81560217 (to YAY); the Science and Technology Plan Project of Guizhou Province, No. [2019]5661 (to YAY)

How to cite this article: SUN TJ, LIU SJ, XIE FK, HUANG XF, ZHANG J, JIANG XH, FENG H, YU AY. Role and hotspots of stem cell-derived exosome in the repair of traumatic brain injury. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2021;25(1):123-127.

0 引言 Introduction

创伤性脑损伤是全球所面临的重大疾病之一, 据估计全球每年有 5 000 万 -6 000 万人发生创伤性脑损伤, 而约有一半以上的人在一生中发生过一次或多次创伤性脑损伤^[1], 这使得每年由创伤性脑损伤导致的全球经济损失约 4 000 亿美元, 同时创伤性脑损伤也是导致所有国家年轻人死亡、致残的主要原因, 尤其是中低收入国家^[2]。在 2001 至 2016 年之间, 国内创伤性脑损伤的发生率逐年上升, 到 2017 年底, 中国约有 1.39 亿人群发生创伤性脑损伤, 约占全球人口的 18%^[3], 这对中国的经济造成了巨大的影响, 也给社会和家庭带来了巨大的负担。外泌体是一种可由多种细胞分泌的纳米级小囊泡, 其体内携带着母细胞核酸和蛋白质等多种具有生物活性的内容物, 参与了细胞间生物信号的传递, 介导细胞信号转导和信息交流。干细胞是一类在一定条件下能无限制自我更新与增殖分化的原始细胞群, 能够产生表现型与基因型和自己完全相同的子细胞, 也能产生组成机体组织、器官的特化细胞。近年来随着科研人员对干细胞的深入研究, 干细胞在组织修复及再生医学中的应用得到了极大的突破。干细胞来源外泌体具有与干细胞相似的功能, 可以促进组织修复及再生、抑制细胞凋亡和减轻炎症反应^[4], 在疾病治疗中或许能规避干细胞移植等带来的致癌风险及不良反应等^[5-6]。研究表明, 干细胞来源外泌体在心血管系统、脑损伤与神经系统、骨骼与肌肉系统、肝脏损伤和肾脏损伤等方面都表现出了强大的修复和保护能力, 甚至开启创伤性脑损伤的“无细胞”治疗^[7-8]。因此, 干细胞来源外泌体为创伤性脑损伤的治疗开辟新的途径, 使创伤性脑损伤的预后得到改善, 同时降低其死亡率和致残率。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 由第一作者在 PubMed、中国知网数据库检索 2000 年 1 月至 2020 年 1 月发表的相关文章, 英文检索词为“traumatic brain injury, exosomes, stem cells”, 中文检索词为“创伤性脑损伤, 外泌体, 干细胞”, 检索文献为研究原著和综述。

1.2 资料筛选

1.2.1 入选标准 ①外泌体、创伤性脑损伤及干细胞来源外泌体在创伤性脑损伤中的相关研究; ②原创性高, 观点明确且论据可靠的高水平文章。

1.2.2 排除标准 ①会议论文、短篇报道; ②重复文献; ③不符合研究目的的文献。

1.3 资料提取与文献质量评价 首先查看所有文章的标题及摘要, 不能判断文献质量的则阅读全文, 剔除重复文献, 共

纳入 53 篇文献, 见图 1。

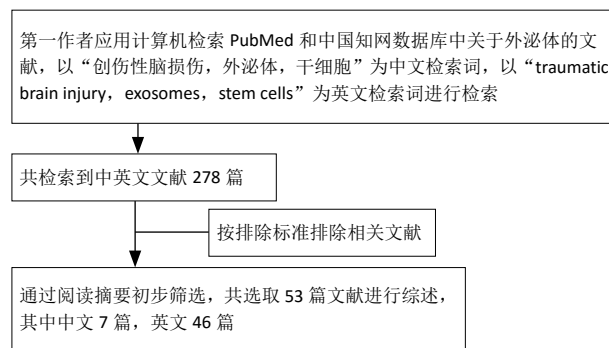


图 1 | 文献检索流程图

2 结果 Results

2.1 外泌体

2.1.1 外泌体的组成、生物学功能 外泌体是一种由内膜起源储存于多囊泡中, 通过质膜融合而释放到细胞外的具有双层脂质膜结构的纳米级小囊泡 (直径为 30-100 nm), 携带核酸和蛋白质等多种具有生物活性的内容物, 不仅能够介导细胞间信号转导和信息交流, 还参与了人体内各种疾病的病理生理过程^[9-10]。来源于不同细胞的外泌体中都携带有四跨膜蛋白 (CD9、CD63、CD81、CD82)、膜转运和融合蛋白 (GTPases、annexins、flotillin)、主要组织相容性复合体 (MHC I 类 / II 类)、热休克蛋白 (HSP70、HSP90) 等^[11], 表面蛋白及内部生物学物质 (蛋白质、mRNA、miRNA 以及 DNA) 等决定了外泌体的特异性^[10, 12]。外泌体具有介导细胞间通讯的生物学功能, 可通过蛋白质和生物活性脂配体直接激活细胞表面受体, 与靶细胞膜、靶细胞融合或作为信号小体, 传递效应分子和多功能信号复合体来维持正常细胞生理功能 (包括免疫监视、血液凝固、干细胞维持、组织修复等) 及通讯功能^[11], 当外泌体的正常生物学功能失衡就会导致其病理学改变 (包括肿瘤的发生与转移、自身免疫性疾病、神经退行性疾病、HIV 感染等)^[11, 13]。因此许多研究者将视野转移到外泌体研究, 并发现神经细胞可分泌外泌体^[14-15], 且人体的体液如血液、尿液、母乳、脑脊液中都可以检测到外泌体的踪迹^[16-18]。

2.1.2 外泌体与神经系统 中枢神经系统中的星形胶质细胞、少突胶质细胞、小胶质细胞及神经元均可分泌外泌体^[19-21], 外泌体或胞外囊泡可参与髓鞘胶质细胞与神经元之间的相互作用, 从而促进神经元的存活, 促进小胶质细胞介导的免疫反应和突触装配与塑形, 也可作为有毒蛋白及炎症因子载体, 参与神经细胞退行性变 (如阿尔茨海默病、帕金森病), 加快损伤神经元死亡等^[22]。目前, 有学者提出神经源性外泌体可作为诊断帕金森病及阿尔茨海默病的生物标记物^[23-24]。

来自于胚胎和哺乳动物的神经元在受到刺激后将会释放囊泡样外泌体^[25],如少突胶质细胞释放的外泌体可参与神经元-神经胶质双向通讯模式,有助于神经元的完整性^[26];许旺细胞释放的外泌体可提高轴突的再生率^[27];小胶质细胞表面激活时会脱落微囊泡外泌体,该囊泡含有白细胞介素 1β ^[28];YIN等^[29]发现神经元来源外泌体含有高表达的miR-21-5p,并诱导了M1小胶质细胞的极化,从而导致神经元死亡;ABDULLAH等^[30]在星形胶质细胞培养中也证明了外泌体的存在,并且星形胶质细胞分泌的外泌体可清除脑内淀粉样蛋白 β 。因此,中枢神经系统中神经细胞与外泌体有着密切的联系,这些外泌体既可参与神经元之间的通讯及保护作用,也可导致神经元的凋亡。

2.1.3 外泌体在创伤性脑损伤诊断中的应用价值 创伤性脑损伤的整个损伤过程可能与组织代谢、血管内皮损伤、胶质细胞活化以及炎症因子释放有关,其病理生理改变是一个动态变化的过程,且往往不能通过影像学表现出来,尤其是长期遭受头部撞击的军人及运动员,难以诊断为创伤性脑损伤,针对这类患者目前还没有基于血液检测的生物标记物^[2-3]。诊断性标记物指示疾病的进展、严重程度和潜在的治疗干预措施。创伤后体液中生物标记物的变化对创伤性脑损伤的进展及严重程度起着关键性的作用,可用于追踪创伤性脑损伤不同阶段的进展情况,这些生物标记物随时间的动态变化可能代表了创伤性脑损伤的病理生理及分子水平的变化,其不仅有助于创伤性脑损伤的诊断,而且可以评估创伤性脑损伤患者的临床预后。胞外囊泡包括外泌体、微囊泡,外泌体所介导细胞间的生物学信息交流及其携带母体细胞的生物学信息(包括细胞蛋白、RNA、miRNA等)等特点使其可能成为创伤性脑损伤新的生物标记物。WINSTON等^[31]的一项前瞻性研究表明,在患有轻型创伤性脑损伤的军人血浆中检测到与创伤性脑损伤神经病理有关的蛋白质水平,与无脑外伤病史的对照组相比,接受轻型创伤性脑损伤暴露的受试者血浆中神经源性外泌体表达的 $A\beta_{42}$ 水平显著升高,这意味着在轻型创伤性脑损伤患者神经源性外泌体中存在神经退行性改变的生物标志物。有研究表明从中枢神经系统分离出的外泌体或胞外囊泡所含有的蛋白质及RNA定量可作为神经系统疾病状态的生物标志物^[12]。MOYRON等^[32]通过收集临床创伤性脑损伤患者的血标本,根据格拉斯哥评分将患者分为3组,结果表明各组间外泌体相关蛋白存在差异性表达,但遗憾的是该研究并未明确说明哪一种蛋白可作为创伤性脑损伤的特异性生物标记物。MANEK等^[33]在重型创伤性脑损伤患者脑脊液中检测到外泌体,这表明在创伤性脑损伤后受损大脑释放了大量胞外囊泡和外泌体到脑脊液中。由外泌体所分泌的RNA也在脑损伤后被发现,PATZ等^[34-35]在创伤性脑损伤患者脑脊液中发现了81个差异性表达的囊泡相关RNA,且miRNA-9及miRNA-451被认为与创伤性脑损伤相关。HARRISON等^[36]从创伤性脑损伤小鼠模型的脑中分离出胞外囊泡并从中纯化出RNA进行测序,结果发现胞外囊泡中的miRNA-21(在损伤部位的神经元附近可检测到)表达显著增加,且胞外囊泡中的miRNA-21与神经元中的miRNA-21同步升高,这提示miRNA-21可能作为潜在的生物标记物从损伤

神经元中分泌出来。因此,神经细胞衍生的胞外囊泡及外泌体所携带的蛋白和(或)RNA可通过脑脊液或血液获得而作为创伤性脑损伤后的生物标记物,但目前最具诊断价值的标志蛋白或RNA尚未得到进一步的证实。

2.1.4 外泌体在创伤性脑损伤治疗中的应用价值 目前,创伤性脑损伤患者的临床治疗仍然是以减轻脑缺氧、脑水肿、脑代谢紊乱及减少脑细胞凋亡等对症治疗为主,使得创伤性脑损伤的死亡率及致残率没有得到改善。关于创伤性脑损伤高质量的治疗是目前临床工作中急需解决的问题。研究表明,外泌体可穿透血脑屏障到达中枢神经系统,也可以增加血管的渗透性到达靶组织;同时来源于不同细胞的外泌体可以发挥神经保护和治疗作用^[37]。CHEN等^[38]建立创伤性脑损伤大鼠模型进行相关实验,结果表明星形胶质细胞来源外泌体通过传递GJA1-20k可以被神经元摄取,下调细胞凋亡率,上调线粒体功能而促进神经元的恢复。YANG等^[39]构建创伤性脑损伤模型,在损伤后24h从尾静脉注入富含外泌体的miRNA-124,通过RT-PCR及酶联免疫吸附法检测伤后不同时间段海马小胶质细胞M1/M2表型的特征性基因和细胞因子,结果发现富含外泌体的miRNA-124通过抑制TLR4通路产生小胶质细胞M2极化效应,减轻神经炎症反应。研究表明小鼠创伤性脑损伤后内皮集落形成细胞来源外泌体可以抑制缺氧内皮细胞PTEN的表达,增加AKT及紧密连接蛋白的表达,对维持血脑屏障的完整性有积极的影响^[40]。ZHAO等^[41]通过消化法在创伤性脑损伤小鼠脑细胞外间隙中分离出外泌体,并用高通量测序检测环状核糖核酸在外泌体中的表达,鉴定出了231个显著性差异表达的环状核糖核酸,并用基因本体论分析表明这些差异性表达的环状核糖核酸可能与神经元的修复、神经系统的发育及神经信号的传递有关,此项研究拓宽了创伤性脑损伤后细胞外间隙基因调控的研究视野,为进一步研究脑外伤的分子机制和潜在的干预治疗靶点提供了新的思路。

2.2 干细胞源性外泌体

2.2.1 干细胞来源外泌体与神经再生 干细胞是一类同时具有自我复制与自我分化能力的细胞,在医学生物领域被称为“万能细胞”,其具有强大的自我更新和稳定能力、极强的多向分化能力及高度增殖能力^[42]。但有报道某些干细胞的生物学特性可能并不依赖于其强大的自我复制与增殖能力,可能是通过旁分泌或内分泌而产生的某些生物活性物质发挥作用。研究人员发现经过多代培养干细胞而获得的外泌体,当去除培养液中的外泌体后干细胞的保护作用受到削减,这说明外泌体发挥了重要作用^[43]。张恩国等^[7]阐述了干细胞源外泌体在心血管系统、脑损伤与神经系统、骨骼与肌肉系统、肝脏损伤和肾脏损伤等方面都表现出了强大的修复和保护能力,进一步表明了干细胞来源外泌体在再生医学领域有着巨大的应用前景。DAS等^[44]研究表明骨髓间充质干细胞移植减轻了实验动物的继发性神经变性及炎症反应,促进了神经的再生并改善创伤性脑损伤后的结局,但神经功能的改善不一定与干细胞的植入有关,可能与骨髓间充质干细胞来源外泌体相关。在最近的研究中,越来越多的证据表明干细胞来源外泌体可促进创伤性脑损伤后神经的再生,恢复损伤后的神经功能。

2.2.2 干细胞来源外泌体在创伤性脑损伤治疗中的应用价值
 干细胞的治疗主要为其“归巢”、分化和远距离调控能力。无论是原发性脑损伤还是继发性脑损伤都会导致神经细胞凋亡从而影响创伤性脑损伤的预后。随着再生医学的发展,间充质干细胞来源外泌体在创伤性脑损伤的治疗中有着巨大的应用前景,外泌体复杂的蛋白质和遗传物质具有不同的生化潜力,可以参与多种生化和细胞过程且能穿透血脑屏障等^[45]。因此,有学者提出将间充质干细胞来源外泌体转运到创伤性脑损伤受损部位,可能为创伤性脑损伤后神经恢复开辟新的治疗途径,改善创伤性脑损伤的预后。从大鼠骨髓间充质干细胞中提取的外泌体通过神经发生和血管生成作用重建血管,能增强创伤性脑损伤和脑卒中后神经血管的恢复和可塑性,减轻创伤性脑损伤动物模型的神经炎症反应^[46-47]。NI等^[48]在创伤性脑损伤模型建立后15 min沿眶后途径注入30 μg骨髓间充质干细胞来源外泌体蛋白,结果表明骨髓间充质干细胞来源外泌体抑制炎症因子的释放,增强抗凋亡蛋白Bcl-2的表达,还可以通过调节小胶质细胞/巨噬细胞的极化来抑制创伤性脑损伤小鼠早期的神经炎症反应,从而起到神经保护作用。在猪创伤性脑损伤模型中给予间充质干细胞来源外泌体治疗后与对照组相比,表现出减轻神经损伤的严重程度及较快的恢复神经功能^[49]。KIM等^[50]通过培养间充质干细胞获取含有CD63⁺、CD81⁺的外泌体并静脉注射到创伤性脑损伤小鼠体内,结果提示该外泌体改善了小鼠脑损伤后的认知功能障碍。ZHANG等^[8]将三维胶原支架条件下培养的骨髓间充质干细胞来源外泌体静脉注射到创伤性脑损伤小鼠模型中,结果显示随着时间变化小鼠的空间认知能力及运动感觉能力得到一定的恢复,且病变边缘新生内皮细胞数量及成熟神经元数量得到显著增加,神经功能得到恢复,该研究首次提出骨髓间充质干细胞来源外泌体可能作为创伤性脑损伤后一种新的“无细胞”疗法。脂肪间充质干细胞来源外泌体在脑损伤中可能通过抑制线粒体介导的细胞凋亡和细胞因子参与的炎症反应表现出神经保护作用^[51]。KALANI等^[52]研究表明胚胎干细胞来源外泌体通过恢复血管内皮细胞紧密连接蛋白和黏附连接蛋白来修复缺血再灌注损伤导致的神经血管的丢失。研究表明大脑中存在的神经干细胞能够增殖分化为神经细胞,张桂龙等^[53]从终止妊娠的胎儿脑组织中分离出神经源性干细胞并培养出神经源性干细胞外泌体,发现外泌体可以被摄取和内存进入细胞,这表明神经源性干细胞来源外泌体可能成为神经系统相关疾病新的治疗方式。因骨髓间充质干细胞是来源于中胚层的具有多向分化潜能的干细胞,在一定条件下可诱导分化形成神经细胞,所以更多的研究表明骨髓间充质干细胞来源外泌体在神经组织再生中可能有着更独特的优势。

2.2.3 干细胞源性外泌体治疗的优势及挑战 尽管人体内存在着多种干细胞,但体内干细胞的总含量比较低,且细胞治疗中对于干细胞的数量及质量要求都很高,还要规避干细胞治疗带来的肿瘤风险、血栓形成、各种不良反应及伦理问题等。外泌体所具有双层脂质膜使其内容物不易被各种酶降解且能自由通过血脑屏障,纳米级的直径可使其避免吞噬细胞的吞噬,其母细胞的生物学信息通过激活细胞表面受体,与

靶细胞膜、靶细胞融合和特殊的信号通道产生生物学效应。越来越多的证据表明,外泌体对于创伤性脑损伤的治疗有别于传统的治疗方法,外泌体在创伤性脑损伤治疗中可能是通过下调神经元凋亡、上调线粒体功能、调控小胶质细胞极化和减轻血管内皮细胞缺氧等机制来恢复神经元功能和减轻神经炎症反应,但并不能促进神经血管再生,而且不同细胞来源的外泌体对神经元表现出双重作用,既可保护神经细胞,也可加速神经细胞凋亡。因此,干细胞来源外泌体在创伤性脑损伤中较单纯外泌体有更大的神经治疗潜力,会给创伤性脑损伤患者更精准的治疗,或许能从本质上恢复神经血管的功能及促进神经元的再生,从而更大程度改善其预后,见表1。干细胞源性外泌体能规避单纯干细胞移植所带来的诱导微血管栓塞及免疫排斥反应,其治疗的安全性、作用效果可能会优于单纯干细胞治疗,并且可以在不失去功能的情况下安全储存^[46],可在特定的条件下培养大量干细胞源性外泌体而达到节约成本及时间。尽管干细胞源性外泌体治疗具有诸多优势,但目前创伤性脑损伤治疗中的作用机制尚不明确,且创伤性脑损伤中的治疗局限于动物实验,临床试验中尚未见相关研究报道;针对外泌体现有的分离方法主要有超速离心法、密度梯度离心法、超滤法、聚合沉淀法、免疫亲和捕获法等,均具有含量低或纯度低等缺点。因此,对于干细胞源性外泌体在创伤性脑损伤中的治疗仍面临着巨大的挑战。

表1 | 外泌体与干细胞来源外泌体的比较

指标	外泌体	干细胞来源外泌体
生物学特性	双层质膜纳米级囊泡,携带母体细胞的生物学信息	除具有外泌体的生物学特性外,还具有干细胞的自我复制及分化能力
与神经系统相关性	神经系统中多种神经细胞均可分泌外泌体,分泌的外泌体既可参与神经元的保护,也可加速神经元的凋亡	干细胞在神经系统中的作用可能并不依赖其自我复制与分化能力,而是通过分泌外泌体发挥作用,干细胞来源外泌体在体内各系统中表现出强大的修复与保护作用
在创伤性脑损伤中的治疗作用	通过下调细胞凋亡率,上调线粒体功能,抑制小胶质细胞极化等发挥神经元的保护作用	通过神经发生和血管生成作用重建血管,增强神经和血管的恢复和可塑性,促使神经及血管再生;抑制炎症反应保护神经细胞

3 结论及展望 Conclusions and prospects

综上所述,外泌体作为细胞来源的产物,具有母细胞的生物学信息和介导细胞间信号传导及信息交流,在脑损伤后可携带损伤神经细胞的信息穿透血脑屏障循环到外周循环中,为创伤性脑损伤的诊断、治疗带来了新的视野,尤其是干细胞来源外泌体在创伤性脑损伤中具有更高的临床价值,其可能从本质上促进损伤神经及血管功能的恢复及再生,这将为创伤性脑损伤的治疗开辟新的途径。干细胞来源外泌体对于神经功能恢复的分子机制及信号通路目前尚不清楚,且目前的研究都处于创伤性脑损伤的动物模型实验阶段。因此,未来的研究应致力于进一步提高外泌体的分离提纯方法,提升外泌体的纯度及含量;探究干细胞源性外泌体在创伤性脑损伤治疗中的分子机制、靶向修复、信号通路及调控宿主干细胞分化方向;使动物实验向临床试验转化并确定其有效性和安全性以及能否将干细胞源性外泌体与生物材料相结合,为创伤性脑损伤的治疗展开新的视野。

作者贡献: 喻安永、孙田静负责综述构思设计, 刘思佳、谢方可、黄晓飞、张吉、姜翔恒参与文献收集、分析总结, 孙田静成文, 冯华、喻安永负责文章校对, 喻安永负责项目指导。全体作者都阅读并同意最终的文本。

经费支持: 该文章接受了“国家自然科学基金(81560217)”“贵州省科技计划项目([2019]5661)”的资助。所有作者声明, 经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

写作指南: 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] FEIGIN VL, THEADOM A, BARKER-COLLO S, et al. Incidence of traumatic brain injury in New Zealand: a population-based study. *Lancet Neurol.* 2013;12(1):53-64.
- [2] MAAS AIR, MENON DK, ADELSON PD, et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol.* 2017;16(12):987-1048.
- [3] JIANG JY, GAO GY, FENG JF, et al. Traumatic brain injury in China. *Lancet Neurol.* 2019;18(3):286-295.
- [4] 朱佳敏, 刘玉梅, 张自强, 等. 干细胞源外泌体修复神经损伤的研究现状 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2019,35(13):1413-1416.
- [5] 徐耀禄, 刘玉梅, 张自强, 等. 干细胞源外泌体对组织缺血再灌注损伤治疗的研究进展 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2019,35(18):2171-2174.
- [6] 关梦珊, 丘玉平, 董凤英, 等. 干细胞源性外泌体在心血管疾病中的研究进展 [J]. *实用医学杂志*, 2018,34(18):3143-3145.
- [7] 张恩国, 陈尚雅, 杨叶, 等. 干细胞源外泌体应用于再生医学的研究进展 [J]. *中国组织工程研究*, 2018,22(5):801-806.
- [8] ZHANG Y, CHOPP M, ZHANG ZG, et al. Systemic administration of cell-free exosomes generated by human bone marrow derived mesenchymal stem cells cultured under 2D and 3D conditions improves functional recovery in rats after traumatic brain injury. *Neurochem Int.* 2017;111:69-81.
- [9] THÉRY C, ZITVOGEL L, AMIGORENA S. Exosomes: composition, biogenesis and function. *Nat Rev Immunol.* 2002;2(8):569-579.
- [10] KOURMBANAS S. Exosomes: vehicles of intercellular signaling, biomarkers, and vectors of cell therapy. *Annu Rev Physiol.* 2015;77: 13-27.
- [11] EL ANDALOUSSI S, MÄGER I, BREAKFIELD XO, et al. Extracellular vesicles: biology and emerging therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12(5):347-357.
- [12] KARNATI HK, GARCIA JH, TWEEDIE D, et al. Neuronal Enriched Extracellular Vesicle Proteins as Biomarkers for Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2019;36(7):975-987.
- [13] WIECKOWSKI EU, VISUS C, SZANIK M, et al. Tumor-derived microvesicles promote regulatory T cell expansion and induce apoptosis in tumor-reactive activated CD8+ T lymphocytes. *J Immunol.* 2009;183(6):3720-3730.
- [14] LEONE DA, REES AJ, KAIN R. Dendritic cells and routing cargo into exosomes. *Immunol Cell Biol.* 2018 May 24. doi: 10.1111/imcb.12170. [Epub ahead of print]
- [15] GOETZL EJ, SCHWARTZ JB, ABNER EL, et al. High complement levels in astrocyte-derived exosomes of Alzheimer disease. *Ann Neurol.* 2018;83(3):544-552.
- [16] STREET JM, KORITZINSKY EH, GLISPIE DM, et al. Urine Exosomes: An Emerging Trove of Biomarkers. *Adv Clin Chem.* 2017;78:103-122.
- [17] DE LA TORRE GOMEZ C, GOREHAM RV, BECH SERRA JJ, et al. "Exosomics"—A Review of Biophysics, Biology and Biochemistry of Exosomes With a Focus on Human Breast Milk. *Front Genet.* 2018;9: 92.
- [18] RIANCHO J, VÁZQUEZ-HIGUERA JL, POZUETA A, et al. MicroRNA Profile in Patients with Alzheimer's Disease: Analysis of miR-9-5p and miR-598 in Raw and Exosome Enriched Cerebrospinal Fluid Samples. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(2):483-491.
- [19] GUITART K, LOERS G, BUCK F, et al. Improvement of neuronal cell survival by astrocyte-derived exosomes under hypoxic and ischemic conditions depends on prion protein. *Glia.* 2016;64(6):896-910.
- [20] FRÖHLICH D, KUO WP, FRÜHBEIS C, et al. Multifaceted effects of oligodendroglial exosomes on neurons: impact on neuronal firing rate, signal transduction and gene regulation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2014;369(1652). pii: 20130510.
- [21] ASAI H, IKEZU S, TSUNODA S, et al. Depletion of microglia and inhibition of exosome synthesis halt tau propagation. *Nat Neurosci.* 2015;18(11):1584-1593.
- [22] BUDNIK V, RUIZ-CAÑADA C, WENDLER F. Extracellular vesicles round off communication in the nervous system. *Nat Rev Neurosci.* 2016;17(3):160-172.
- [23] OHMICHI T, MITSUHASHI M, TATEBE H, et al. Quantification of brain-derived extracellular vesicles in plasma as a biomarker to diagnose Parkinson's and related diseases. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;61:82-87.
- [24] PULLIAM L, SUN B, MUSTAPIC M, et al. Plasma neuronal exosomes serve as biomarkers of cognitive impairment in HIV infection and Alzheimer's disease. *J Neurovirol.* 2019;25(5):702-709.
- [25] FAURÉ J, LACHENAL G, COURT M, et al. Exosomes are released by cultured cortical neurones. *Mol Cell Neurosci.* 2006;31(4):642-648.
- [26] FRÜHBEIS C, FRÖHLICH D, KUO WP, et al. Neurotransmitter-triggered transfer of exosomes mediates oligodendrocyte-neuron communication. *PLoS Biol.* 2013;11(7): e1001604.
- [27] LOPEZ-VERRELLI MA, PICOU F, COURT FA. Schwann cell-derived exosomes enhance axonal regeneration in the peripheral nervous system. *Glia.* 2013;61(11):1795-1806.
- [28] BIANCO F, PRAVETTONI E, COLOMBO A, et al. Astrocyte-derived ATP induces vesicle shedding and IL-1 beta release from microglia. *J Immunol.* 2005;174(11):7268-7277.
- [29] YIN Z, HAN Z, HU T, et al. Neuron-derived exosomes with high miR-21-5p expression promoted polarization of M1 microglia in culture. *Brain Behav Immun.* 2020;83:270-282.
- [30] ABDULLAH M, TAKASE H, NUNOME M, et al. Amyloid-β Reduces Exosome Release from Astrocytes by Enhancing JNK Phosphorylation. *J Alzheimers Dis.* 2016; 53(4):1433-1441.
- [31] WINSTON CN, ROMERO HK, ELLISMAN M, et al. Assessing Neuronal and Astrocyte Derived Exosomes From Individuals With Mild Traumatic Brain Injury for Markers of Neurodegeneration and Cytotoxic Activity. *Front Neurosci.* 2019;13:1005.
- [32] MOYRON RB, WALL NR. Differential protein expression in exosomal samples taken from trauma patients. *Proteomics Clin Appl.* 2017; 11(9-10). doi: 10.1002/prca.201700095.
- [33] MANEK R, MOGHIEB A, YANG Z, et al. Protein Biomarkers and Neuroproteomics Characterization of Microvesicles/Exosomes from Human Cerebrospinal Fluid Following Traumatic Brain Injury. *Mol Neurobiol.* 2018;55(7):6112-6128.
- [34] PATZ S, TRATTNIG C, GRÜNBACHER G, et al. More than cell dust: microparticles isolated from cerebrospinal fluid of brain injured patients are messengers carrying mRNAs, miRNAs, and proteins. *J Neurotrauma.* 2013;30(14):1232-1242.
- [35] SHIBATA M, NAKAO H, KIYONARI H, et al. MicroRNA-9 regulates neurogenesis in mouse telencephalon by targeting multiple transcription factors. *J Neurosci.* 2011;31(9):3407-3422.
- [36] HARRISON EB, HOCHFELDER CG, LAMBERTY BG, et al. Traumatic brain injury increases levels of miR-21 in extracellular vesicles: implications for neuroinflammation. *FEBS Open Bio.* 2016;6(8):835-846.
- [37] GORABI AM, KIAIE N, BARRETO GE, et al. The Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes in Treatment of Neurodegenerative Diseases. *Mol Neurobiol.* 2019;56(12):8157-8167.
- [38] CHEN W, ZHENG P, HONG T, et al. Astrocytes-derived exosomes induce neuronal recovery after traumatic brain injury via delivering gap junction alpha 1-20 k. *J Tissue Eng Regen Med.* 2020;14(3):412-423.
- [39] YANG Y, YE Y, KONG C, et al. MiR-124 Enriched Exosomes Promoted the M2 Polarization of Microglia and Enhanced Hippocampus Neurogenesis After Traumatic Brain Injury by Inhibiting TLR4 Pathway. *Neurochem Res.* 2019; 4(4):811-828.
- [40] GAO W, LI F, LIU L, et al. Endothelial colony-forming cell-derived exosomes restore blood-brain barrier continuity in mice subjected to traumatic brain injury. *Exp Neurol.* 2018;307:99-108.
- [41] ZHAO RT, ZHOU J, DONG XL, et al. Circular Ribonucleic Acid Expression Alteration in Exosomes from the Brain Extracellular Space after Traumatic Brain Injury in Mice. *J Neurotrauma.* 2018;35(17):2056-2066.
- [42] 李婷, 陈莉青, 黄文华. 干细胞的基础研究及其临床应用前景 [J]. *中国医学物理杂志*, 2019,36(11):1325-1329.
- [43] YEO RW, LAI RC, ZHANG B, et al. Mesenchymal stem cell: an efficient mass producer of exosomes for drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013;65(3):336-341.
- [44] DAS M, MAYILSAMY K, MOHAPATRA SS, et al. Mesenchymal stem cell therapy for the treatment of traumatic brain injury: progress and prospects. *Rev Neurosci.* 2019;30(8):839-855.
- [45] XIONG Y, MAHMOOD A, CHOPP M. Emerging potential of exosomes for treatment of traumatic brain injury. *Neural Regen Res.* 2017;12(1):19-22.
- [46] XIN H, LI Y, CUI Y, et al. Systemic administration of exosomes released from mesenchymal stromal cells promote functional recovery and neurovascular plasticity after stroke in rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013;33(11):1711-1715.
- [47] ZHANG Y, CHOPP M, MENG Y, et al. Effect of exosomes derived from multipotent mesenchymal stromal cells on functional recovery and neurovascular plasticity in rats after traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2015; 122(4):856-867.
- [48] NI H, YANG S, SIAW-DEBRAH F, et al. Exosomes Derived From Bone Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Early Inflammatory Responses Following Traumatic Brain Injury. *Front Neurosci.* 2019;13:14.
- [49] WILLIAMS AM, DENNAHY IS, BHATTI UF, et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Provide Neuroprotection and Improve Long-Term Neurologic Outcomes in a Swine Model of Traumatic Brain Injury and Hemorrhagic Shock. *J Neurotrauma.* 2019;36(1):54-60.
- [50] KIM DK, NISHIDA H, AN SY, et al. Chromatographically isolated CD63+CD81+ extracellular vesicles from mesenchymal stromal cells rescue cognitive impairments after TBI. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(1):170-175.
- [51] 郝海珍, 郭铁, 余丹. 脂肪间充质干细胞来源外泌体对脑缺血再灌注大鼠神经元凋亡及炎症因子影响 [J]. *第三军医大学学报*, 2019,41(17):1656-1665.
- [52] KALANI A, CHATURVEDI P, KAMAT PK, et al. Curcumin-loaded embryonic stem cell exosomes restored neurovascular unit following ischemia-reperfusion injury. *Int J Biochem Cell Biol.* 2016;79:360-369.
- [53] 张桂龙, 陈陆旭, 李炳乾, 等. 人源神经干细胞来源外泌体的提取鉴定及内吞作用 [J]. *东南大学学报 (医学版)*, 2017,36(6):984-989.