

• 综 述 •

细胞外囊泡在缺血性脑卒中中的研究进展

蔡利 陈湘闻 徐胜波

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2021)02-0214-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.02.018

细胞外囊泡是一种从细胞膜上脱落或由细胞分泌的携带 RNA、DNA、蛋白质、脂质等多种分子的具有双层膜结构的囊泡状小体。多项研究表明,细胞外囊泡在缺血性脑损伤的发生发展过程中发挥重要作用,且可用于缺血性脑损伤的诊断、治疗及预后等方面。

缺血性脑卒中是导致人类长期残疾和死亡的主要神经系统性疾病之一,占脑卒中的 87%,是局部脑组织因血流突然中断导致脑组织坏死,进一步引起脑损伤的疾病^[1-2]。据报道,缺血性脑卒中可能是由动脉粥样硬化、高血压病、血栓形成、糖尿病等多种危险因素引起的^[3]。脑缺血后血流量恢复可导致出血性转化、血脑屏障破坏和脑损伤,继而出现氧化应激、细胞内钙超载、兴奋毒性、细胞凋亡、炎症激活、蛋白异常表达及线粒体损伤等,进一步加剧了缺血性脑损伤^[4-6]。目前,组织纤溶酶原激活剂(Tissue plasminogen activator, tPA)溶栓治疗是临床治疗缺血性脑损伤的首选药物,同时也可利用他汀类药物或神经保护类药物改善缺血性脑损伤患者的临床症状,但疗效不明显^[7]。近年来,神经修复机制的研究为缺血性脑损伤的治疗提供了新思路^[8]。越来越多的研究表明,细胞外囊泡因其自身的性质,可通过血脑屏障作用于中枢神经系统,并通过多种机制保护脑组织,这些发现表明不同来源的细胞外囊泡可通过脑缺血预处理保护大脑,改善临床神经功能缺损症状^[9]。本研究通过探讨细胞外囊泡在缺血性脑损伤中的作用机制,以期对缺血性脑损伤的诊断、治疗及预后靶点的选择提供依据。

1 外泌体与疾病发生发展的相关性

细胞外囊泡(Extracellular vesicles, EVs)是一种携带 RNA、DNA、蛋白质、脂质等多种分子的膜小泡,由质膜与多囊泡内小体融合形成,并由细胞释放到胞外^[10],主要由微囊泡(Microvesicles, MVs)和外泌体(Exosomes, Exs)组成^[11-12],其中外泌体是由细胞释放的 40~150 nm 的小囊泡,是一种新型的内源性递送体系,其存在于体液中如血清、血浆、母乳、唾液、尿液、羊水和脑脊液^[13-14]。外泌体作为在细胞间转移生物活性分子的天然载体,具有免疫原性低、生物降解性强、能包裹内源性生物活性分子、能穿透血脑屏障等特点^[15-16]。近些年,越来越多的证据表明外泌体参与各种疾

病的发病进程。有研究表明,外泌体在免疫监视、癌症发生发展过程中有重要的作用,尤其在细胞间交流、细胞的侵袭转移中发挥重要作用^[17],且肿瘤来源的外泌体是肿瘤细胞和基质细胞之间通讯的重要介质,例如头颈部鳞状细胞癌(Head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)来源的外泌体可通过重编程受体内皮细胞促进血管生成,进一步影响 HNSCC 的发生发展^[18]。间充质干细胞来源的外泌体可通过减轻缺血再灌注(Ischemia/Reperfusion, I/R)诱导的炎症反应,进而降低肾损伤^[19];同时人脐带间充质干细胞来源的外泌体也可减轻充血和炎症反应,进而改善 I/R 诱导的大鼠急性肾衰竭^[20]。Chen 等^[21]研究发现骨髓间充质干细胞来源的外泌体微小 RNA-125b(MicroRNA-125b, miR-125b)可通过调节 Sirtuin 蛋白 7(Sirtuin7, SIRT7)的表达,提高 I/R 大鼠心肌细胞活力,抑制心肌细胞凋亡和炎症反应,恢复心功能,提示骨髓间充质干细胞来源的外泌体 miR-125b(Bone marrow mesenchymal stem cell-exosome-miR-125b, BMSC-Exo-125b)可作为心肌 I/R 的潜在治疗靶点。Li 等^[22]研究发现人脐带间充质干细胞来源的外泌体微小 RNA-26b-5p(MicroRNA-26b-5p, miR-26b-5p)可通过靶向胆固醇-25-羟化酶(Cholesterol-25-hydroxylase, CH25H)和失活 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)通路,减弱 I/R 诱导的小胶质细胞 M1 极化和炎症反应,从而显著减轻脑 I/R 后的神经损伤。以上证据提示,细胞外囊泡可能在缺血性脑损伤中具有潜在的靶向作用。

2 外泌体在缺血性脑损伤中的作用机制研究

大量研究表明,外泌体在中枢神经系统缺血性疾病中发挥着重要作用,且内皮细胞、间充质干细胞、星形胶质细胞等来源的外泌体对缺血性中枢神经系统损伤具有保护和修复作用^[9]。外泌体的 1 个关键特征是它们能够穿透血脑屏障,并将相关的 RNA、蛋白质等释放到中枢神经系统中。在所有的外泌体来源中间充质干细胞来源的外泌体因其具有广泛的中枢神经系统保护和修复能力而被大量研究^[23]。外泌体可表达外泌体标志蛋白 CD9、CD63 和 CD81 等多种特定的细胞表面标志物,这样就使外泌体对靶组织具有较高的亲和性,可被大脑小胶质细胞选择性地吸收^[24]。据报道,外泌体可通过(1)改善微环境,调节相应的免疫功能来保护和修复神经元;(2)使神经元的凋亡数明显减少,进一步介导轴突和神经再发生;(3)促进血管再生和重构;(4)降低炎症反应,促进神经元再生,保护和修复受损脑组织^[9]。Zhao 等^[25]通

过建立急性脑损伤大鼠模型,探讨了间充质干细胞来源的外泌体(Mesenchymal stem cell-exosomes, MSC-exos)在缺血性脑损伤中的作用机制,结果发现 MSC-exos 可通过逆转半胱氨酸白三烯受体-细胞外信号调控蛋白激酶 1/2(Cysteinyl leukotrienes receptor-extracellular regulated protein 1/2, CysLT2R-ERK1/2)介导的小胶质细胞 M1 极化和促进 M2 极化,显著抑制脑组织损伤,从而改善神经功能。Hou 等^[26]研究发现骨髓间充质干细胞(Bone marrow mesenchymal stem cell, BMSC)来源的外泌体 miR-29b-3p 通过促进血管生成和抑制神经元凋亡来改善缺血性脑损伤。Shen 等^[27]研究结果显示脑出血后转染外泌体微小 RNA-133b(MicroRNA-133b, microRNA-133b)并回输到大鼠尾静脉,可明显减少大鼠脑组织中细胞凋亡和变性神经元的数量,表明含有 microRNA-133b 的外泌体对脑出血后的脑组织具有保护作用。Yang 等^[28]研究发现补阳还五汤可增加间充质干细胞(Mesenchyma stem cells, MSCs)来源的外泌体表达,并促进缺血性脑损伤大鼠血管生成。以上研究提示,外泌体参与缺血性脑损伤的发病进程,且其可通过提高脑组织对急性缺血性损伤的抵抗力而起到预防缺血性脑坏死的保护作用。

3 外泌体在缺血性脑损伤中的临床研究进展

外泌体可作为诊断、治疗和预测各类疾病的稳定的、独特的生物标志物。基于神经外泌体蛋白的诊断是一种很有前途的血液生物标志物,可用于阿尔茨海默病和帕金森病等慢性退行性神经退行性疾病的诊断^[29-30]。据报道,在脑损伤和脑卒中后脑细胞中外泌体和微粒子的水平升高,且机体有大量的外泌体产生^[31]。外泌体的一些特征增加了其作为生物标志物的价值:(1)外泌体携带表面跨膜蛋白,可以代表其细胞来源,并可被识别和纯化;(2)外泌体表面含有靶向和粘附分子,这些分子可能在突触形成和神经元迁移中起重要作用,是神经发育异常的重要潜在标志物;(3)与游离蛋白和微小 RNA(microRNA, miRNA)不同,外泌体在循环中不被降解,提高了生物标记物的回收率^[32]。此外,神经外泌体蛋白生物标记物在冷冻保存长达 10 年的情况下仍具有有效的预测价值。Chen 等^[33]人收集了 50 例急性缺血性脑卒中(Acute ischemic stroke, AIS)患者 72 h 内的血样,采用体外快速外泌体分离试剂盒提取循环外泌体,并进行鉴定和检测,结果发现外泌体 miR-223 水平的升高与 AIS 的发生、脑卒中的严重程度和短期预后相关,提示外泌体 miR-223 具有作为 AIS 生物标志物和治疗靶点的潜力。Ji 等^[34]研究发现 AIS 患者血清外泌体 miR-9 和 miR-124 水平显著升高,提示外泌体 miR-9 和 miR-124 水平可用于诊断患者是否患有 AIS,且可用于评估 AIS 引起的脑损伤程度。Li 等^[35]研究发现血浆外泌体 miR-422a 和 miR-125b-2-3p 在缺血性脑卒中患者及健康志愿者中差异表达,提示外泌体 miR-422a 和 miR-125b-2-3p 在缺血性脑卒中的预测、诊疗及预后中具有一定的应用价值。Zhou 等^[36]的研究结果显示 AIS 患者的外泌体 miR-134 表达水平明显升高,表明外泌体 miR-134 丰度升高与 AIS 预后不良显著相关。越来越多的证据表明,外泌体在缺血性脑损伤的临床诊断、预测及预后中具有较高的应用价

值,但其在临床治疗方面的研究较少。

4 微囊泡在缺血性疾病中的研究进展

微囊泡(Microvesicles, MVs)是直径约为 100~1000nm 的亚微米大小的膜性囊泡,由许多类型的细胞产生,并作为载体将生物信息(如蛋白质、mRNA 和 miRNA)传递给其他细胞,从而影响基因的表达、细胞增殖、分化及功能^[37]。与外泌体不同, MVs 的释放通常涉及质膜特定区域的离心出芽。当 Ca^{2+} 从内质网中被释放时,质膜在 MVs 起始的位点发生分子重排,随后囊泡直接脱落并瞬时释放到细胞间隙^[38]。 MVs 特异性蛋白质包括选择素、CD40、整合素、磷脂酰丝氨酸(Phosphatidylserine, PS), Ras 同源酶(Ras homologous enzyme, Rho)家族成员、ADP-核糖化因子 6(ADP ribosylation factor 6, ARF6)和基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase, MMP)^[39]。不同类型的 MVs 可在不同的生理和病理条件下形成,如凋亡泡是细胞崩溃时释放的微泡,导致细胞核碎裂、质膜通透性增加和 PS 外化^[38]。新近研究表明,间充质干细胞和内皮祖细胞释放的 MVs 在急性/慢性肾损伤模型中具有保护作用,且在脑卒中患者的血液中可观察到间充质干细胞(Mesenchyma stem cell, MSC)来源的 MVs 增加^[40]。Tang 等^[41]研究发现缓激肽 1 受体(Bradykinin 1 receptor, B1R)拮抗剂通过抑制小胶质细胞释放的微囊泡 miR-200c 的表达,进而阻断 B1R,从而减轻脑 I/R 后的神经元损伤。Lee 等^[42]研究发现经脑提取处理的 MVs 对大鼠脑缺血模型具有治疗作用,可以促进血管生成、神经生成和抗炎,从而增强行为恢复和减少脑梗死面积。Wang 等^[43]的研究结果显示,内皮祖细胞剥夺血清培养后制备微囊泡和内皮祖细胞经肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor α , TNF- α)处理后制备微囊泡在缺氧/复氧(Hypoxia / Reoxygenation, H/R)诱导的细胞凋亡和功能障碍方面存在功能差异,这些作用可能依赖于调控靶细胞中活性氧(Reactive oxygen species, ROS)生成和磷脂酰肌醇 3 激酶/内皮型一氧化氮合酶/一氧化氮(Phosphatidylinositol 3-kinase/endothelial nitric oxide synthase/nitric oxide, PI3K/eNOS/NO)通路的微囊泡(Microvesicle, MV)携带 RNA 的协同机制,提示内皮祖细胞来源的外泌体(Endothelial progenitor cell-microvesicles, EPC-MVs)可作为治疗缺氧/复氧(Hypoxia/Reoxygenation, H/R)损伤的新型载体。由此可知,微囊泡水平的变化可作为缺血性疾病早期诊断及治疗的新靶点。

5 外泌体研究过程中存在的问题

在过去的几十年里尽管在外泌体的作用机制及临床应用研究方面取得了巨大的进展,但由于生物体液的复杂性以及外泌体本身的异质性,外泌体与其他细胞外囊泡的有效分离仍存在大量的问题^[44]。外泌体的基础和应用研究主要受 2 个问题的阻碍,一是简化提取工艺,提高外泌体产量;二是如何有效分离外泌体、微囊泡、脂蛋白等^[45]。近年来,虽然还没有标准化的外泌体提取和定性/定量方法,但分离技术的快速发展在很大程度上解决了外泌体的分离问题。目前,

随着免疫亲和、层析、聚合物沉淀等新开发的外泌体分离技术的发展,我们可以利用少量的样品定量外泌体^[46]。此外,随着外泌体分离试剂盒和分子生物学设备的使用,可以在较短的时间内从微量的临床样本中提取外泌体用于后续研究^[47]。然而如何有效区分外泌体与其他细胞外囊泡仍然是外泌体相关应用中的1个主要问题。从基于外泌体诊断和基础研究的角度来看,只要能够明确所研究样本的组成,就能够确保样本测定结果的可靠性,故当前外泌体研究的关键问题是如何有效的量化所收集的外泌体样品的单个成分^[48]。此外,外泌体用于治疗缺血性脑损伤的临床应用还需要进行更多的研究。虽然最初的临床前研究已经表明,脑卒中后单剂量的外泌体给药在促进神经功能恢复方面是非常有效的,但针对不同类型的脑卒中可选择多剂量给药以进一步改善神经系统疾病的预后。同时,外泌体治疗剂量的确定及治疗窗的研究也是缺血性脑卒中的重点研究方向^[49]。

6 结束语

外泌体是广泛分布的异质实体,在调节生理和病理过程中起着多方面的作用,尤其在治疗方面。外泌体在缺血性脑损伤病理过程中发挥重要作用,血清外泌体及血浆外泌体可作为缺血性脑卒中的液体活检,代替有创的组织活检。来自不同细胞的外泌体通过调节其靶细胞和组织中的基因、蛋白和微小RNA(MicroRNA, miRNA)的表达,可产生神经保护和神经修复作用。从特定细胞如骨髓间充质干细胞和其他可能的细胞中提取的外泌体可减轻炎症反应,增加缺血性脑损伤后的血管生成和神经生成。修饰后的外泌体可作为外源基因、蛋白质和化合物运输到受体细胞发挥作用。因此,外泌体可能被用作各类疾病靶向药物的呈递载体。然而,纯化外泌体和特异性外泌体的分离、外泌体的治疗剂量、时间窗及安全性仍然是疾病治疗中存在的重大挑战。此外,有关外泌体在脑缺血性损伤中的确切生物机制仍需进一步深入研究,以便其更好地应用于缺血性脑损伤的临床预防、诊断及治疗。

参 考 文 献

- [1] Ashour W, Al-Anwar AD, Kamel AE, et al. Predictors of early infection in cerebral ischemic stroke[J]. *J Med Life*, 2016, 9(2): 163-169.
- [2] Peng Z, Li MM, Tan XD, et al. miR-211-5p alleviates focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by down-regulating the expression of COX2[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 177(1): 113983.
- [3] Zhao JJ, Xiao H, Zhao WB, et al. Remote ischemic postconditioning for ischemic stroke: a systematic review and Meta-Analysis of randomized controlled trials[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(8): 956-965.
- [4] Hu YQ, Chen W, Yan MH, et al. Ischemic preconditioning protects brain from ischemia/reperfusion injury by attenuating endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis through PERK pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(24): 5736-5744.
- [5] Wu MY, Yang GT, Liao WT, et al. Current mechanistic concepts in ischemia and reperfusion injury[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(4): 1650-1667.
- [6] He L, He R, Liang RH, et al. Protein expression profiling in the hippocampus after focal cerebral ischemia injury in rats[J]. *J Integr Neurosci*, 2018, 17(2): 149-158.
- [7] Mazighi M, Meseguer E, Labreuche J, et al. TRUST-tPA trial: Telemedicine for remote collaboration with urgentists for stroke-tPA treatment[J]. *J Telemed Telecare*, 2017, 23(1): 174-180.
- [8] Jang SH, Lee J, Yeo SS. Central post-stroke pain due to injury of the spinothalamic tract in patients with cerebral infarction: a diffusion tensor tractography imaging study[J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(12): 2021-2024.
- [9] Kang X, Zuo Z, Hong W, et al. Progress of research on exosomes in the protection against ischemic brain injury[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13(1): 1149.
- [10] Tkach M, Théry C. Communication by extracellular vesicles: where we are and where we need to go[J]. *Cell*, 2016, 164(6): 1226-1232.
- [11] Shao HL, Im H, Castro CM, et al. New technologies for analysis of extracellular vesicles[J]. *Chem Rev*, 2018, 118(4): 1917-1950.
- [12] Merchant ML, Rood IM, Deegens JK, et al. Isolation and characterization of urinary extracellular vesicles: implications for biomarker discovery[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(12): 731-749.
- [13] Wang X, Chen YH, Zhao ZA, et al. Engineered exosomes with ischemic Myocardium-Targeting peptide for targeted therapy in myocardial infarction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(15): e008737.
- [14] Sun LP, Dong L, Song K, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells protect against cisplatin-induced ovarian granulosa cell stress and apoptosis in vitro[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2552.
- [15] Yong XE, Yang X, Emory SR, et al. A potent, minimally invasive and simple strategy of enhancing intracellular targeted delivery of Tat peptide-conjugated quantum dots: organic solvent-based permeation enhancer[J]. *Biomater Sci*, 2018, 6(11): 3085-3095.
- [16] Croese T, Furlan R. Extracellular vesicles in neurodegenerative diseases[J]. *Mol Aspects Med*, 2018, 60(1): 52-61.
- [17] Mcandrews KM, Kalluri R. Mechanisms associated with biogenesis of exosomes in cancer[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 52.
- [18] Ludwig N, Yerneni SS, Razzo BM, et al. Exosomes from HNSCC Promote Angiogenesis through Reprogramming of Endothelial Cells[J]. *Mol Cancer Res*, 2018, 16(11): 1798-1808.
- [19] Shen B, Liu J, Zhang F, et al. CCR2 positive exosome released by mesenchymal stem cells suppresses macrophage functions and alleviates ischemia/Reperfusion-Induced renal injury[J]. *Stem Cells Int*, 2016(1): 1240301.
- [20] Cao H, Qian H, Xu W, et al. Mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord ameliorate ischemia/reperfusion-induced acute renal failure in rats[J]. *Biotechnol Lett*, 2010, 32(5): 725-732.
- [21] Chen Q, Liu Y, Ding X, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-secreted exosomes carrying microRNA-125b protect a-

- against myocardial ischemia reperfusion injury via targeting SIRT7[J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 465(1/2): 103-114.
- [22] Li G, Xiao LH, Qin H, et al. Exosomes-carried microRNA-26b-5p regulates microglia M1 polarization after cerebral ischemia/reperfusion[J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(9): 1022-1035.
- [23] Nalamolu KR, Venkatesh I, Mohandass A, et al. Exosomes treatment mitigates ischemic brain damage but does not improve Post-Stroke neurological outcome[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 52(6): 1280-1291.
- [24] Jiang XC, Gao JQ. Exosomes as novel bio-carriers for gene and drug delivery[J]. *Int J Pharm*, 2017, 521(1/2): 167-175.
- [25] Zhao Y, Gan Y, Xu GW, et al. MSCs-Derived exosomes attenuate acute brain injury and inhibit microglial inflammation by reversing CysLT2R-ERK1/2 mediated microglia M1 polarization[J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(5): 1180-1190.
- [26] Hou K, Li G, Zhao JC, et al. Bone mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNA-29b-3p prevents hypoxic-ischemic injury in rat brain by activating the PTEN-mediated Akt signaling pathway[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 46.
- [27] Shen H, Yao XY, Li HY, et al. Role of exosomes derived from miR-133b modified MSCs in an experimental rat model of intracerebral hemorrhage[J]. *J Mol Neurosci*, 2018, 64(3): 421-430.
- [28] Yang J, Gao F, Zhang Y, et al. Buyang huanwu decoction (BY-HWD) enhances angiogenic effect of mesenchymal stem cell by upregulating VEGF expression after focal cerebral ischemia[J]. *J Mol Neurosci*, 2015, 56(4): 898-906.
- [29] Mullins RJ, Mustapic M, Goetzl EJ, et al. Exosomal biomarkers of brain insulin resistance associated with regional atrophy in Alzheimer's disease[J]. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38(4): 1933-1940.
- [30] Zhao ZH, Chen ZT, Zhou RL, et al. Increased DJ-1 and α -Synuclein in plasma Neural-Derived exosomes as potential markers for parkinson's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10(2): 438.
- [31] Chiva-Blanch G, Suades R, Crespo J, et al. Microparticle shedding from neural progenitor cells and vascular compartment cells is increased in ischemic stroke[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0148176.
- [32] Goetzl L, Merabova N, Darbinian N, et al. Diagnostic potential of neural exosome cargo as biomarkers for acute brain injury[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2018, 5(1): 4-10.
- [33] Chen Y, Song YY, Huang J, et al. Increased circulating exosomal miRNA-223 is associated with acute ischemic stroke[J]. *Front Neurol*, 2017, 8(2): 57.
- [34] Ji Q, Ji Y, Peng JW, et al. Increased Brain-Specific MiR-9 and MiR-124 in the serum exosomes of acute ischemic stroke patients[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0163645.
- [35] Li DB, Liu JL, Wei W, et al. Plasma exosomal miR-422a and miR-125b-2-3p serve as biomarkers for ischemic stroke[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2018, 14(4): 330-337.
- [36] Zhou JX, Lin C, Chen BC, et al. Increased serum exosomal miR-134 expression in the acute ischemic stroke patients[J]. *BMC Neurol*, 2018, 18(1): 198.
- [37] Surman M, Stępień E, Hoja-Lukowicz D, et al. Deciphering the role of ectosomes in cancer development and progression: focus on the proteome[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2017, 34(3/4): 273-289.
- [38] Bian X, Xiao YT, Wu TQ, et al. Microvesicles and chemokines in tumor microenvironment: mediators of intercellular communications in tumor progression[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 50.
- [39] Agrahari V, Agrahari Vad - Conrad EV, Burnouf PA, et al. Extracellular microvesicles as new industrial therapeutic frontiers[J]. *Trends Biotechnol*, 2019, 37(7): 707-729.
- [40] Chen W, Yan YB, Song CD, et al. Microvesicles derived from human Wharton's Jelly mesenchymal stem cells ameliorate ischemia-reperfusion-induced renal fibrosis by releasing from G2/M cell cycle arrest[J]. *Biochem J*, 2017, 474(24): 4207-4218.
- [41] Tang M, Liu P, Li X, et al. Protective action of B1R antagonist against cerebral ischemia-reperfusion injury through suppressing miR-200c expression of Microglia-derived microvesicles[J]. *Neurol Res*, 2017, 39(7): 612-620.
- [42] Jy L, Kim E, Choi SM, et al. Microvesicles from brain-extract-treated mesenchymal stem cells improve neurological functions in a rat model of ischemic stroke[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 33038.
- [43] Wang J, Chen S, Ma X, et al. Effects of endothelial progenitor cell-derived microvesicles on hypoxia/reoxygenation-induced endothelial dysfunction and apoptosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2013(1): 572729.
- [44] Chen BY, Sung CW, Chen C, et al. Advances in exosomes technology[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 493(1): 14-19.
- [45] Fais S, O'driscoll L, Borrás FE, et al. Evidence-Based clinical use of nanoscale extracellular vesicles in nanomedicine[J]. *ACS Nano*, 2016, 10(4): 3886-3899.
- [46] Guix FX, Corbett GT, Cha DJ, et al. Detection of Aggregation-Competent Tau in Neuron-Derived extracellular vesicles[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): 663.
- [47] Stahl PD, Raposo G. Exosomes and extracellular vesicles: the path forward[J]. *Essays Biochem*, 2018, 62(2): 119-124.
- [48] Yang D, Zhang W, Zhang HY, et al. Progress, opportunity, and perspective on exosome isolation - efforts for efficient exosome-based theranostics[J]. *Theranostics*, 2020, 10(8): 3684-3707.
- [49] Chen J, Chopp M. Exosome therapy for stroke[J]. *Stroke*, 2018, 49(5): 1083-1090.

(2020-05-11 收稿)