

# 外泌体与非痴呆型血管性认知障碍的研究进展

梁紫君, 郑 娜, 张雪儿综述, 安红伟审校

**【摘要】** 非痴呆型血管性认知障碍 (VCIND) 是脑血管损伤所致的早期或轻度认知功能障碍, 具有隐匿性和可逆性。外泌体能够介导神经血管单元内细胞间通讯和物质传递, 特别是在基因表达中重要的调节作用的外泌体 miRNA 被广泛研究, 在 VCIND 中扮演着重要角色。文章对外泌体在 VCIND 的发生发展过程的作用机制、诊断及治疗中的研究进展进行综述。

**【关键词】** 非痴呆型血管性认知障碍; 外泌体; miRNA

**【中图分类号】** R743 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2021)04-0401-06

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2021.04.014

## Research progress of exosomes and vascular cognitive impairmentno dementia

LIANG Zi-jun<sup>1</sup>, ZHENG Na<sup>2</sup>, ZHANG Xue-er<sup>1</sup> reviewing, AN Hong-wei<sup>2</sup> checking

(1. Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, Guangxi, China; 2. Department of Neurology, Liuzhou Traditional Chinese Medical Hospital, Liuzhou 545001, Guangxi, China)

**【Abstract】** Vascular cognitive impairment no dementia (VCIND) is an early or mild cognitive impairment caused by cerebrovascular injury, which is latent and reversible. Exosomes can mediate intercellular communication and substance transfer within neurovascular units, especially exosomal miRNAs, which play an important regulatory role in gene expression, have been widely studied and play an important role in VCIND. This article reviews the mechanism, diagnosis and treatment of exosomes in the occurrence and development of VCIND.

**【Key words】** vascular cognitive impairment no dementia; exosome; miRNA

## 0 引 言

随着我国人口老龄化的加剧、脑卒中发病率的提高, 血管性认知障碍 (vascular cognitive impairment, VCI) 的发病率显著增加, 引起广泛关注和重视。VCI 是指与脑血管疾病相关的所有形式的认知障碍, 可分为 3 种亚型: 非痴呆型血管性认知障碍 (vascular cognitive impairment no dementia, VCIND)、血管性痴呆 (vascular dementia, VaD) 和

混合性痴呆<sup>[1]</sup>。VCIND 是 VCI 的早期阶段, 其认知障碍还未达到痴呆水平。VCIND 是我国最常见的轻度认知功能障碍亚型, 占总病例的 42.0%<sup>[2]</sup>。有研究报道, 50% 的 VCIND 患者在 5 年的随访中发展为痴呆<sup>[3]</sup>。另外, Tang 等<sup>[4]</sup>对香港大学附属地区医院的 328 例急性脑梗死患者进行研究, 发现有 180 例在 3 个月后患 VCIND; 对其中的 143 例 VCIND 患者进行 15 个月的随访, 发现 29 例受试者可从认知障碍 (非痴呆症) 恢复到正常认知状态 (返回者), 不返回者和进展为痴呆症的受试者分别为 98 例和 16 例。因此, 及时发现和干预 VCIND, 可延缓 VCI 进程, 对提高患者生存质量、减轻家庭和社会负担, 具有极大的必要性和重要性。

近年来, 外泌体逐渐成为医学领域研究的一大

基金项目: 柳州市科技攻关与新产品试剂项目 (2019BJ10611)

作者单位: 530200 南宁, 广西中医药大学研究生院 (梁紫君、张雪儿); 545001 柳州, 柳州市中医医院神经内科 (郑 娜、安红伟)

通信作者: 安红伟, E-mail: ahw0305@163.com

热点,越来越多研究表明其各系统疾病的诊断、预后判断和治疗等方面均表现出作为生物标志物的巨大潜力。因此,了解外泌体及其所携带分子对神经血管的作用机制,根据外泌体的性质挖掘其潜在的应用价值,这有望在 VCIND 的诊疗方面发挥极大的优势。本文外泌体与 VCIND 研究进展作一综述。

## 1 外泌体概述

**1.1 生物学特性** 1987 年,Johnstone 等<sup>[5]</sup>在研究网织红细胞的成熟过程中,发现了一种可分泌到细胞外面的膜型囊泡,并将其命名为外泌体。外泌体是细胞通过“内吞-融合-外排”等调控过程而形成的胞外纳米级多泡体,其本质是一种直径约为 30~150 nm 的脂质双层囊泡。目前已证实外泌体内含物主要包括蛋白质、脂质和核酸等多种生物活性成分。外泌体中普遍存在的蛋白质包括四次跨膜蛋白(CD9、CD63、CD81、CD82)和热休克蛋白 70 等,这些蛋白质常作为外泌体标记物。外泌体富含胆固醇、磷脂、磷脂酰丝氨酸和前列腺素等脂质,包含的核酸主要有 mRNA、miRNA、DNA 等。由于 miRNA 在基因表达中重要的调节作用,所以外泌体 miRNA 也被广泛研究。2007 年 Valadi 等<sup>[6]</sup>首先发现了外泌体中存在 miRNA,并且可转移到受体细胞中从而发挥相关的作用。外泌体已被发现可由多种细胞产生并释放,还可从血液、脑脊液、唾液、尿液、精浆等多种人体体液中检测和分离,在许多疾病的研究中显示出重要的潜在价值<sup>[7-8]</sup>。

**1.2 生物学功能** 作为细胞-细胞交流媒介,外泌体最为重要的生理作用是细胞间的信号转导和物质传递,其作用机制为:外泌体可作为一种信号复合体通过受体介导直接刺激靶细胞;外泌体可转运蛋白质、核酸等生物活性成分进入靶细胞内,通过影响靶细胞基因转录和翻译,调节细胞信号通路,从而改变受体细胞表型和影响细胞功能状态<sup>[9]</sup>。外泌体在体液中高度稳定,具有来源广泛、易获取、具有非侵袭性的优势。研究发现,外泌体具有穿越血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的能力<sup>[10]</sup>,在神经保护及可塑性、血管新生、免疫应答等方面具有重要的生物学功能。因此,我们可通过获取其分子内容物研究大量原始细胞生理和病理状态下

信息。

## 2 外泌体在 VCIND 发生发展中的作用

VCIND 多有脑血管危险因素(如高血压、糖尿病和高血脂症等),或有明显(如脑梗死和脑出血等)或不明显的脑血管病史(如白质疏松和慢性脑缺血),与血管性脑组织损伤存在密切关系。而这些危险因素和脑血管病的发生可引起或加重 VCIND,影响着 VCIND 的发生与发展。VCIND 有着各种复杂的生理病理机制,神经血管单元的概念的出现让我们以大脑的整体性的视觉来看待 VCIND 这一疾病。神经血管单元(neurovascular unit, NVU)是由神经元、血管细胞(即内皮细胞、周细胞和血管平滑肌细胞)、胶质细胞(即星形胶质细胞、小胶质细胞和少突胶质细胞)组成。NVU 控制 BBB 渗透性和脑血流量,并维持神经元环境的化学成分,这是神经元回路正常运作所必需的<sup>[11]</sup>。各组分之间紧密联系,组分的完整性对大脑功能的正常发挥具有重要意义。外泌体在 NVU 中对信号传递有着重要作用,通过作用于靶细胞而促进疾病的发生与恢复,而这些信号传递通路中可能存在 VCIND 治疗和药物研发的潜在靶点。

**2.1 外泌体与缺血后神经损伤** 当脑血管堵塞或破裂时,形成血液循环障碍,诱发脑组织由于缺血缺氧而死亡,最终可导致认知障碍的发生。星形胶质细胞是大脑中 BBB 结构的主要成分,并参与 BBB 完整性和血流量的调节,其功能受到脑微血管内皮细胞的外泌体调控。有研究发现,氧糖剥夺(oxygen-glucose deprivation, OGD)条件下培养的内皮细胞所产生的外泌体通过调节 PI3K/Akt 途径抑制星形胶质细胞的增殖,下调星形胶质细胞活化的标志物胶质纤维酸性蛋白,促进星形胶质细胞的凋亡,从而加剧 BBB 破坏,减少局部脑血流量,导致梗塞体积增加和神经功能缺损<sup>[12]</sup>。Zhang 等<sup>[13]</sup>在创伤性脑损伤大鼠模型中发现,外泌体可显著增加大脑缺血病变边缘区和齿状回新生内皮细胞的数量,以及提高齿状回新生的未成熟和成熟神经元的数量,减少神经炎症,促进神经血管的重塑,从而改善认知功能。以上研究结果表明,外泌体参与缺血后神经损伤的调节。

**2.2 外泌体与神经可塑性及保护作用** 在缺血缺氧环境刺激下,外泌体可通过促进神经突起再生而参与神经细胞重塑,减少神经细胞变性,对受损神经进行修复和保护。有研究显示,使用过表达 miR-133b 的间充质基质细胞分泌的外泌体,能促进 OGD 情况下星形胶质细胞外泌体的二次释放,明显促进大脑中动脉闭塞大鼠大脑神经轴突的生长和伸长,提高脑卒中后的神经可塑性和促进功能恢复<sup>[14]</sup>。同时,缺氧缺血产生的炎性作用会刺激星形胶质细胞释放外泌体,其中起到保护作用的除 miRNA 还有外泌体所携带的蛋白质,如朊蛋白可提高神经元在氧化应激状态下的存活率,从而实现神经保护作用<sup>[15]</sup>。

**2.3 外泌体促进动脉粥样硬化的形成** 动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 与血管性认知障碍相关<sup>[16]</sup>。有研究表明,颈动脉粥样硬化会造成血管狭窄而导致血流动力学异常和脑供血不足,与 VCI 密切相关,是 VCI 的独立危险因素之一<sup>[17]</sup>。在一项探讨急性缺血性卒中患者颈动脉狭窄与认知障碍之间的潜在联系的横断面研究中,颈动脉高度狭窄患者患认知障碍的可能性是无颈动脉狭窄患者的 1.49 倍,而且其认知障碍与右颈动脉高度狭窄更相关<sup>[18]</sup>。而高血压、糖尿病、高血脂症、高同型半胱氨酸等脑血管疾病危险因素均可导致血管内皮破坏而促进动脉粥样硬化,造成脑血管狭窄或闭塞,局部脑血流量减低,导致大脑的新陈代谢受到损害而影响 VCIND 的发生和发展。

作为 VCI、VCIND 的重要病理原因,动脉粥样硬化是一种血管壁的慢性炎性反应性疾病,主要病理表现为炎性细胞浸润,脂质沉积,细胞增殖和凋亡;最初形成脂纹,最终形成脂质粥样斑块,斑块的出血、破裂可引起脑血管损坏而导致认知障碍。有研究表明,外泌体作为血细胞和血管组织之间交流的媒介,参与 AS 的介导炎症、氧化应激和细胞凋亡等过程<sup>[19]</sup>。CD137 修饰的内皮细胞的外泌体 (CD137-Exo) 通过 NF-KB 途径介导促炎性细胞因子 IL-6 表达,触发 Th17 细胞分化,促进 AS 的形成<sup>[20]</sup>。另外,血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMC) 的外泌体介导 KLF5 诱导的 miR-155 从平滑肌细胞向内皮细胞转移,破坏紧密

连接和内皮屏障的完整性,导致内皮损伤从而促进动脉粥样硬化<sup>[21]</sup>。此外,含有 miR-223, miR-339 和 miR-21 的活化的血小板源性外泌体可以转移到 VSMC 中并抑制血小板衍生的生长因子受体  $\beta$  的表达,诱导血小板聚集,介导凝血途径,从而促进 AS 的形成<sup>[22]</sup>。炎症反应是 AS 的重要病理过程,因此及时抗炎可以延缓 AS 所致的疾病进程,降低相应器官功能的损害。有研究发现,分子工程 M2 巨噬细胞衍生的外泌体通过表面结合的趋化因子受体和从抗炎 M2 巨噬细胞释放的抗炎细胞因子,表现出良好的趋炎和抗炎作用;此外,被包裹的 5-氨基乙酰丙酸己酯盐酸盐可进行血红素的内源性生物合成和代谢,产生抗炎的一氧化碳和胆红素,从而进一步增强抗炎作用并最终缓解 AS<sup>[23]</sup>。以上研究结果表明,外泌体对 AS 有着重要的参与作用。

**2.4 外泌体促进血管新生和修复** 外泌体参与脑血管损伤后的血管修复和血管再生过程。Xu 等<sup>[24]</sup>研究发现,神经元通过分泌含有 miR-132 的外泌体作用于血管内皮细胞中 Eef2k 基因,进而抑制 Eef2k 基因的表达从而上调血管连接蛋白 Cdh5 分子表达,调节血管完整性。在局灶性脑缺血小鼠模型中,下调脑血管中 miR-15a 的水平,可提高成纤维细胞生长因子 2 和血管内皮生长因子的表达水平,从而促进缺血性脑卒中后周边区域的血管生成<sup>[25]</sup>。另一项研究发现,人脑微血管内皮细胞和人脐静脉内皮细胞来源的外泌体分泌的  $\delta$  样蛋白 4,能刺激周细胞上的 Notch3 受体,维持脑血管结构稳定和调节血管形成<sup>[26]</sup>。

**2.5 外泌体与 A $\beta$  及 tau 蛋白的关系**  $\beta$ -淀粉样蛋白 ( $\beta$ -amyloid, A $\beta$ ) 的异常沉积和 tau 蛋白过磷酸化是阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的主要病理学特征。研究发现,脑血管疾病与 AD 之间有着密切的关系<sup>[27]</sup>,且血管性认知障碍与 AD 有着重叠的危险因素及病理改变 (如 A $\beta$  聚集和 tau 缠结等)。有研究表明,缺血诱导的 A $\beta$ 42/tau 病理改变可能与脑卒中后认知功能障碍的发生发展有关<sup>[28]</sup>。由此推测,在缺血缺氧的条件下,神经血管单元受到破坏,引起 A $\beta$  的异常沉积和 tau 蛋白磷酸化改变而造成神经退行性变,导致认知功能减退。外泌体可自由穿过血脑屏障,能携带来源细胞的某些特异



性物质稳定存在血液等体液中,这对研究血浆外泌体与认知障碍之间的关系有很大的价值。

近年来大量研究表明外泌体可通过调节 A $\beta$  的沉积和 tau 蛋白磷酸化,从而影响认知障碍的发生发展。在体外实验中,小胶质细胞外泌体中的 miR-124-3p(EXO-124)) 可通过靶向 RelA 基因,发挥促进 A $\beta$  分解的作用,从而抑制 A $\beta$  异常<sup>[29]</sup>。神经纤维缠结是 tau 蛋白过度磷酸化造成的。有研究表明,AD 患者中的外泌体可通过不同的机制招募与神经退行性变相关的线粒体蛋白和轴突发生蛋白,促进 tau 蛋白过磷酸化<sup>[30]</sup>。此外,Mullins 等<sup>[31]</sup> 研究发现外泌体可通过胰岛素抵抗途径参与神经元凋亡;与对照组相比,在 AD 患者中神经源性的血浆外泌体含有更高的 pSer312-IRS-1(无效胰岛素信号蛋白)和更低的 p-panTyr-IRS-1(有效胰岛素信号蛋白),前者与脑体积成负相关,可引起 A $\beta$  沉积和 tau 异常磷酸化。这些研究表明,外泌体可通过不同的途径参与  $\beta$ -淀粉样蛋白和 tau 蛋白的调节,影响认知障碍的进展。

### 3 外泌体在 VCIND 诊断中的潜在应用

研究表明,外泌体不仅与 VCIND 的发生演进密切相关,而且在诊断中也发挥着重要作用。近年来,越来越多的研究表明外泌体具有作为疾病的早期诊断及预后的生物标志物的潜在优势。在中枢神经系统中,外泌体能够成为诊断标志物可能有以下几方面的原因<sup>[32]</sup>:第一,在疾病过程中,外泌体的内容物(核酸、蛋白质和脂质)会发生变化;第二,外泌体可无创性地从易获得的血液、尿液等体液中分离出来,这有利于疾病早期诊断的检测;第三,外泌体可通过 BBB,可提供有关中枢神经系统细胞的信息;第四,外泌体具有比较稳定的膜结构,保护其内含物质不容易降解,而且外泌体高度稳定,可长期保存;第五,不同细胞分泌的外泌体具有不同的特性,根据其特性可判断外泌体的组织细胞来源。

有研究发现,无症状性颈动脉狭窄(管腔狭窄率 > 50%) 患者的血浆外泌体 miR-199b-3p、miR-27b-3p、miR-130a-3p、miR-221-3p 和 miR-24-3p 明显增高,可作为无症状性颈动脉狭窄进展的生物标志物<sup>[33]</sup>。赵维纳等<sup>[34]</sup> 通过采集 68 例 VCI 患者血样,

发现血浆外泌体 miR-29c 表达量越高,MoCA 评分越低,FA、VitB12 水平越低,Hcy、CRP 水平越高,认知功能损伤越严重,这提示血浆外泌体 miR-29c 具有作为 VCI 诊断候选生物标志物的潜能。Kenny 等<sup>[35]</sup> 研究发现,MicroRNA Let-7b 和 miRNA-206 的表达水平在轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)和 AD 患者的血浆中均升高,其中前者水平升高可用于识别 MCI 患者,而后者与认知功能衰退和记忆缺陷有很强的相关性,5 年的纵向随访发现 miRNA-206 在痴呆症发病前增加,因此 miRNA-206 血浆水平的变化可用于预测 MCI 阶段认知功能下降和痴呆的进展。黄菁菁等<sup>[36]</sup> 通过分析比较有痴呆或严重认知功能障碍的老年患者和无痴呆或严重认知功能障碍的老年患者血浆中 MiRNA210 的表达水平,发现前者血浆中 MiRNA210 的表达水平明显高于后者。另外有研究发现,血液中神经源性外泌体中的提取物 P-S396-tau、P-T181-tau 和 A $\beta$ 1-42 的水平可预测阿尔茨海默病的发生,最长可在临床发病前 10 年出现阳性表达<sup>[37]</sup>。

综上所述,外泌体及其相关成分可为探索 VCIND 诊断的分子标志物提供依据,在 VCIND 诊断和预防方面具有潜在价值。

### 4 外泌体在 VCIND 治疗中的潜在作用

有关外泌体对 VCIND 治疗方面的研究目前尚处于基础研究阶段。一系列研究表明,外泌体能够通过血脑屏障,具有将分子特异性物质输送至中枢神经系统的潜力,有望成为一种新型治疗性运载工具。Toyama 等<sup>[38]</sup> 通过建立血管认知障碍的小鼠模型,发现 TNF $\alpha$ -miR-501-3p-ZO-1 轴在脑低灌注引起的工作记忆障碍和脑白质损伤的发病机制中起重要作用。因此抑制 miR-501-3p 有可能成为治疗慢性脑低灌注所致血管性认知障碍的一种潜在新疗法。由此推测,以与损害血脑屏障相关的 miRNA 作为作用靶点,可以通过改善 BBB 功能障碍来改善认知障碍。另外,间充质干细胞和造血干细胞具有强大的外泌体产生和释放能力。已有大量研究证实,间充质干细胞可通过分泌相关外泌体因子促进脑损伤后的血管生成、神经发生和白质重塑,而经改造的造血干细胞分泌的外泌体可促进梗死区域

周围的血管新生及神经功能恢复<sup>[39]</sup>。

## 5 结 语

近年来,越来越多的研究证实外泌体在血管性认知障碍的发生、发展过程中发挥着重要的调控作用,且研究主要集中在脑缺血后的损伤修复机制方面。外泌体在 VCIND 中的诊疗方面展示出极大的应用潜力,但研究仍处于起步阶段,依然存在很多问题尚未解决,如外泌体携带的特异性内容物对 VCIND 的作用机制尚未完全阐明;目前外泌体中的 RNA 研究主要集中在 miRNA,其他特异性 RNA 的发现很少等。探索外泌体与 VCIND 疾病之间的关系,将会为 VCIND 的发病机制提供新的思路,为 VCIND 的诊疗和预防带来新的希望。

## 【参考文献】

- [1] 任剑羽,牛秀茹,孙 佳,等. 非痴呆型血管性认知功能障碍的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(2): 207-210.
- [2] 贾建平,周爱红. 中国老年人轻度认知障碍的患病率和病因亚型研究[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(5): 411-411.
- [3] Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V, *et al.* Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. Vascular Cognitive Impairment Investigators of the Canadian Study of Health and Aging[J]. *Neurology*, 2000, 54(2): 447-451.
- [4] Tang WK, Chen YK, Lu JY, *et al.* Absence of cerebral microbleeds predicts reversion of vascular 'cognitive impairment no dementia' in stroke[J]. *Int J Stroke*, 2011, 6(6): 498-505.
- [5] Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, *et al.* Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). [J]. *J Biol Chem*, 1987, 262(19): 9412-9420.
- [6] Valadi H, Ekstr K, Bossios A, *et al.* Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells[J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(6): 654-659.
- [7] 朱皓峰,梅金红. 外泌体液体活检及其在肿瘤诊断治疗中的研究进展[J]. 东南国防医药, 2019, 21(5): 512-516.
- [8] 郭文彬,张万松,杨 诚,等. 不同离心方法提取及鉴定精浆外泌体的效果比较[J]. 医学研究生学报, 2019, 32(2): 158-162.
- [9] Turturici G, Tinnirello R, Sconzo G, *et al.* Extracellular membrane vesicles as a mechanism of cell-to-cell communication: advantages and disadvantages [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2014, 306(7): C621-C633.
- [10] Arenaccio C, Federico M. The Multifaceted Functions of Exosomes in Health and Disease: An Overview [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 998: 3-19.
- [11] Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(12): 723-738.
- [12] Pan Q, He C, Liu H, *et al.* Microvascular endothelial cells-derived microvesicles imply in ischemic stroke by modulating astrocyte and blood brain barrier function and cerebral blood flow [J]. *Mol Brain*, 2016, 9(1): 63.
- [13] 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]. *J Neurosurg*, 2015, 122(4): 856-867.
- [14] 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): 243-257.
- [15] 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 [J]. *Glia*, 2016, 64(6): 896-910.
- [16] van der Flier WM, Skoog I, Schneider JA, *et al.* Vascular cognitive impairment [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(3): 2159-2161.
- [17] 鲍 娟,闵晓黎,谈 跃,等. 颈动脉粥样硬化与血管性认知障碍关系的临床研究[J]. 卒中与神经疾病, 2009, 16(4): 210-213, 217.
- [18] Yue W, Wang A, Zhu R, *et al.* Association between Carotid Artery Stenosis and Cognitive Impairment in Stroke Patients: A Cross-Sectional Study [J]. *Plos One*, 2016, 11(1): e0146890.
- [19] Huber HJ, Holvoet P. Exosomes: emerging roles in communication between blood cells and vascular tissues during atherosclerosis [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2015, 26(5): 412-419.
- [20] Xu L, Geng T, Zang G, *et al.* Exosome derived from CD137-modified endothelial cells regulates the Th17 responses in atherosclerosis [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(8): 4659-4667.
- [21] Zheng B, Yin WN, Suzuki T, *et al.* Exosome-Mediated miR-155 Transfer from Smooth Muscle Cells to Endothelial Cells Induces Endothelial Injury and Promotes Atherosclerosis [J]. *Mol Ther*, 2017, 25(6): 1279-1294.
- [22] Tan M, Yan HB, Li JN, *et al.* Thrombin Stimulated Platelet-Derived Exosomes Inhibit Platelet-Derived Growth Factor Receptor-Beta Expression in Vascular Smooth Muscle Cells [J]. *Cell*

- Physiol Biochem, 2016, 38(6):2348-2365.
- [23] Wu G, Zhang J, Zhao Q, *et al.* Molecularly Engineered Macrophage-Derived Exosomes with Inflammation Tropism and Intrinsic Heme Biosynthesis for Atherosclerosis Treatment [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, 59(10):4068-4074.
- [24] Xu B, Zhang Y, Du XF, *et al.* Neurons secrete miR-132-containing exosomes to regulate brain vascular integrity[J]. *Cell Res*, 2017, 27(7):882-897.
- [25] Yin KJ, Hamblin M, Chen YE. Angiogenesis-regulating microRNAs and ischemic stroke[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2015, 13(3):352-365.
- [26] Schulz GB, Wieland E, Wustehube-Lausch J, *et al.* Cerebral Cavernous Malformation-1 Protein Controls DLL4-Notch3 Signaling Between the Endothelium and Pericytes[J]. *Stroke*, 2015, 46(5):1337-1343.
- [27] Strickland S. Blood will out: vascular contributions to Alzheimer's disease[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(2):556-563.
- [28] Chi NF, Chao SP, Huang LK, *et al.* Plasma Amyloid Beta and Tau Levels Are Predictors of Post-stroke Cognitive Impairment: A Longitudinal Study[J]. *Front Neurol*, 2019, 10:715.
- [29] Ge X, Guo M, Hu T, *et al.* Increased Microglial Exosomal miR-124-3p Alleviates Neurodegeneration and Improves Cognitive Outcome after mTBI[J]. *Mol Ther*, 2020, 28(2):503-522.
- [30] Saman S, Lee NC, Inoyo I, *et al.* Proteins recruited to exosomes by tau overexpression implicate novel cellular mechanisms linking tau secretion with Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 40(Suppl 1):S47-S70.
- [31] 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.
- [32] Kanninen KM, Bister N, Koistinaho J, *et al.* Exosomes as new diagnostic tools in CNS diseases [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(3):403-410.
- [33] Dolz S, Górriz D, Tembl JJ, *et al.* Circulating MicroRNAs as Novel Biomarkers of Stenosis Progression in Asymptomatic Carotid Stenosis[J]. *Stroke*, 2017, 48(1):10-16.
- [34] 赵维纳, 孙文强, 贺梦菲, 等. 血浆外泌体 miR-29c 在血管性认知障碍患者中的表达及意义[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(8):1668-1670.
- [35] Kenny A, McArdle H, Calero M, *et al.* Elevated Plasma microRNA-206 Levels Predict Cognitive Decline and Progression to Dementia from Mild Cognitive Impairment [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(11):734.
- [36] 黄菁菁, 燕兰云, 余真, 等. miRNA-210 在痴呆中的调控作用及机制[J]. *川北医学院学报*, 2017, 32(3):352-354.
- [37] Fiandaca MS, Kapogiannis D, Mapstone M, *et al.* Identification of preclinical Alzheimer's disease by a profile of pathogenic proteins in neurally derived blood exosomes: A case-control study [J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(6):600-607.
- [38] Toyama K, Spin JM, Deng AC, *et al.* MicroRNA-Mediated Therapy Modulating Blood-Brain Barrier Disruption Improves Vascular Cognitive Impairment[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(6):1392-1406.
- [39] Zhang ZG, Chopp M. Exosomes in stroke pathogenesis and therapy[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4):1190-1197.

(收稿日期:2020-10-10; 修回日期:2020-12-31)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:吕镓烽)