

外泌体中miRNAs在缺血性脑卒中的研究进展

郭坤^{1,2}, 朱博², 李蓉², 郝静², 王宁¹, 狄政莉¹, 顾乃兵^{1*}

¹西安市中心医院神经内科, 陕西 西安

²延安大学医学院, 陕西 延安

收稿日期: 2023年3月17日; 录用日期: 2023年4月12日; 发布日期: 2023年4月19日

摘要

脑卒中在全球范围内发病率、致残率和致死率居于前列, 对患者、家庭和社会造成了极大的压力和负担。外泌体作为一类广泛存在于人体血液和体液中的生物信息载体, 携带有丰富的生物信息分子。在缺血性脑卒中的发生过程中, 外泌体不仅积极参与并反映疾病的进展, 而且在细胞间信息传递和免疫反应调节中发挥了至关重要的作用。近年来, 随着对外泌体研究的不断深入, 越来越多的证据表明脑卒中后外泌体中的miRNA在抑制神经细胞凋亡、促进血管新生和神经细胞修复等方面具有重要作用。因此, 通过对外泌体携带的miRNA进行深入研究, 探讨疾病发生和发展的相关机制, 将有助于推动缺血性脑卒中预测、诊断和治疗方面的发展, 进而提高患者的生活质量和生存率。本文旨在综述外泌体携带的miRNA在缺血性脑卒中诊断、治疗和预防方面的应用及其潜在价值, 以期对未来相关领域的研究提供参考和启示。

关键词

缺血性脑卒中, 外泌体miRNAs, 生物靶标细胞治疗

Research Progress of Exosomes Derived miRNAs in Ischemic Stroke

Kun Guo^{1,2}, Bo Zhu², Rong Li², Jing Xi², Ning Wang¹, Zhengli Di¹, Naibing Gu^{1*}

¹Department of Neurology, Xi'an Centre Hospital, Xi'an Shaanxi

²School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Mar. 17th, 2023; accepted: Apr. 12th, 2023; published: Apr. 19th, 2023

Abstract

As a prevalent global health concern, stroke is characterized by high incidence, disability, and

*通讯作者。

文章引用: 郭坤, 朱博, 李蓉, 郝静, 王宁, 狄政莉, 顾乃兵. 外泌体中 miRNAs 在缺血性脑卒中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(4): 5848-5854. DOI: 10.12677/acm.2023.134826

mortality rates, thereby imposing significant burdens on patients, families, and society at large. Exosomes, which carry an abundance of biologically informative substances, are present in human blood and bodily fluids. In the context of ischemic stroke, exosomes not only contribute to and reflect disease onset and progression, but also serve crucial functions in cellular information exchange and immune response modulation. Ongoing research has revealed the potential of exosome-derived miRNAs to inhibit apoptosis in nerve cells, stimulate angiogenesis, and repair damaged nerve cells. The study of exosomal miRNAs plays a vital role in elucidating the mechanisms underlying ischemic stroke and advancing the fields of prediction, diagnosis, and treatment. This review examines the applications of exosome-derived miRNAs in ischemic stroke and provides inspiration for future research in related fields.

Keywords

Ischemic Stroke, Exosome miRNAs, Biomarker Cell Therapy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脑卒中(stroke)是一种发病机制十分复杂又极大影响人类健康的脑血管疾病, 目前已成为世界第二大致死性疾病。我国作为世界人口大国, 缺血性脑卒中在我国公民死亡原因中同样居于前列[1] [2]。近年来, 随着生活方式、饮食习惯、社会压力、自然环境等各方面的变化, 脑卒中的发病率逐年上升, 发病年龄也逐渐趋于年轻化。其高致死率和高致残率给个人、家庭甚至社会带来了沉重的负担[3], 因此, 脑卒中的诊治和预防亟待解决。脑卒中是指各种原因导致脑血管血流病变或者血流障碍引发的急性脑血管疾病, 包括血管腔闭塞、血管破裂、血管壁受损或血液成分异常等。缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)和出血性脑卒中(hemorrhagic infarction, HI)是脑卒中的两种主要类型。缺血性脑卒中是指由于血流供应中断或血流减少引起的缺血性损伤, 占有脑卒中的约 80%~85% [3]。突破缺血性脑卒中的预测、诊断和治疗技术壁垒可以加深对脑卒中疾病的认识, 对于攻克其他中枢神经系统疾病的发展也有着重要的意义。近年来, 随着神经生物学、分子生物学、脑科学等领域的不断深入研究, 缺血性脑卒中的治疗方式已经从传统模式如: 控制血压、改善血流动力学、稳定斑块、预防血栓形成等逐渐发展到了细胞、分子和基因治疗等更为精准的治疗模式, 从而为缺血性脑卒中的治疗带来新的希望。

2. 外泌体概述

自 1967 年 Wolf 教授偶然在血浆中发现细胞外囊泡[4], 到 1983 年 E. G. Trams 和 R. M. Jhonstone [5] 在绵羊红细胞体外培养上清液中提取到类似的分子, 并被正式提出并命名为外泌体, 这一领域的研究也取得了长足进展。随着研究的不断深入, 科学家发现外泌体不仅仅参与改变细胞外微环境、抗原呈递, 刺激 T 细胞增殖, 还能诱导分化, 诱导机体免疫等。2007 年 H. Valadi 等人证实了细胞分泌的外泌体内含有大量 mRNA 和 miRNA [6], 并具有良好的活性。发现外泌体丰富的内容物后, 对外泌体的功能研究进一步推动。2013 年, 诺贝尔生理学或医学奖颁发给了阐明细胞外囊泡运输和传递目的分子机制的研究团队, [7]标志着外泌体研究迈出了重要的一步。2015 年, J. Huan 教授发现了急性髓系白血病的外泌体在白血病的骨髓微环境中具有抑制造血干细胞的功能[8]。近年来, 外泌体的研究如雨后春笋般丰富起来,

尤其是随着高通量测序技术的发展,大量与疾病相关的候选生物标志物从外泌体中被筛选出来,这些标志物反映甚至参与了疾病发生、发展的进程,为疾病的治疗和预防提供了新思路。

3. 外泌体生物学特征

外泌体是一种直径约为 40~150 nm 的细胞外囊泡亚型,广泛存在于人体的血液及体液中。它由磷脂双分子层的外膜和内部的成分构成,其中磷脂双分子层含有整合素蛋白、热休克蛋白、四跨膜蛋白、特定抗原、蛋白多糖和脂筏等特殊结构。而外泌体内部主要包括 DNA、RNA、转录因子、蛋白质和特定的酶等成分。不同来源的外泌体,如血清分泌外泌体、血小板分泌外泌体和骨髓间充质干细胞外泌体等,由于其中蛋白质种类的不同,其功能也各不相同。在众多来源的细胞中,骨髓间充质细胞是最早被提取和获得的外泌体源,其外泌体干细胞具有安全有效和十分稳定的特点,在科研中应用广泛。

外泌体的内含物非常丰富,因此它可以表现出多种生物学功能,包括参与细胞间信息交流、作为生物靶标用于疾病诊断以及进行疾病治疗等。其中参与细胞间信息交流的功能尤为重要,由于外泌体高度的生物相容性,其内容物可以通过膜融合、受体结合、胞吞、胞饮等方式进入靶细胞,从而发挥特定功能,如调节转录、翻译,促进细胞增殖和凋亡、细胞转移和侵袭、血管生成、参与细胞分化、免疫应答、细胞间通讯和物质交换以及炎症反应等[10]。随着研究深入,人们发现外泌体所转移的 miRNA 可以靶向调节细胞中 mRNA 的水平,从而实现细胞间的信息交流。近年来的研究发现,外泌体携带的内容物具有重要的生物学意义,尤其是外泌体中包含的核酸、蛋白质等分子可直接或间接参与疾病的发生和发展过程。随着第二代测序技术的发展,外泌体包含的 miRNA 多次被检测出来,自 2007 年第一次在外泌体中发现 mRNA 及 miRNA 以来,目前已检测出人类和小鼠外泌体中 2375 个 mRNA 和 764 个 miRNA,均收录在 ExoCarta (<http://www.exocarta.org>) [9]。

4. 外泌体与中枢神经系统的相关性

脑和脊髓作为中枢神经系统(CNS)的核心组成部分,拥有大量的神经细胞和神经胶质细胞,协同参与和调节机体内外环境的生理活动,以维持机体稳态和正常生命活动。与此同时,外泌体广泛存在于中枢神经系统中,其小分子量和高生物相容性使得其可以透过血脑屏障,实现大脑中细胞间信息交流和高效运输等生物学功能。另一方面,外泌体与中枢神经系统的疾病也有密切联系。例如,缺血性脑卒中、神经系统退行性改变、神经系统肿瘤、创伤等均与外泌体有关。缺血性脑卒中的发病机制复杂,预后不佳,对患者身心健康造成严重影响。近年来,研究发现了外泌体参与缺血性脑卒中的病理生理进程,如动脉粥样硬化、细胞凋亡、炎症、神经血管重塑、自噬等(第 5 节详细叙述)。神经退行性疾病是一类由异常或错误蛋白质导致神经元和神经胶质细胞进行性障碍的疾病。相关研究表明,在阿尔兹海默病中,神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞释放的外泌体充当了“清道夫”的角色,并吸收了无核心可溶性 A β 蛋白,促进 A β 蛋白的聚集。之后,它们被小胶质细胞内吞并降解,加重疾病进程[11]。胶质瘤是中枢神经系统最常见的恶性肿瘤之一。在过去的研究中,发现外泌体可以通过激活 Notch1 信号,促进神经胶质瘤细胞的增殖、侵袭和神经球形成,增强非神经胶质细胞的致瘤性[12]。此外,缺氧条件下的缺氧外泌体可以通过上调小核仁 RNA C/DBOX116-21 的转录以及下调 K 离子电压门控通道来调节神经胶质瘤细胞生长。脑创伤是头部打击或穿透性损伤引起的轻度或重度脑损伤[13],影响正常神经功能。研究表明,神经炎症可能通过加剧神经细胞继发性损伤、破坏血脑屏障完整性、增加氧化应激、改变线粒体功能、突触可塑性和神经血管完整性等机制,导致下游级联激活后出现的一系列破坏和损伤。在小鼠模型中,小胶质细胞外泌体中的 IL-1 和 miR-155 可以通过调节小胶质细胞来增加神经炎症反应,而 miR-124-3p 则可以通过减少小胶质细胞激活 mTOR 信号活性,促进神经元突触发育,从而改善神经系统并减轻脑创伤后的炎症

反应[14]。

5. miRNA 的生物特征与缺血性脑卒

miRNA 是一类在细胞中发挥重要调控作用的微小 RNA，其长度约为 20~24 个核苷酸，属于非编码 RNA。在细胞内，它们具有“一对多、多对一”的调控特性，即一个 miRNA 可以同时调控多个上游或下游靶点，而多个靶点也能影响同一个 miRNA。不同组织和器官中，miRNA 的含量存在差异。miRNA 的主要作用可分为三种：首先，它们可以切割上游或下游靶点的 mRNA 分子；其次，它们能抑制靶点基因的翻译；最后，miRNA 通过与靶基因的完全或不完全互补作用，进一步影响 mRNA 的功能。在缺血性脑卒中发生后，一些与血管新生、神经元凋亡、内皮细胞损伤以及炎症反应相关的分子表达发生变化。这些变化受到特定 miRNA 的影响和调控，同时这些 miRNA 的表达水平在一定程度上能反映脑卒中后的病理生理变化[15] [16] [17] [18]。

6. 外泌体中的 miRNA 与缺血性脑卒中

细胞凋亡内环境稳态的有序细胞死亡过程，由基因激活、表达和调控等机制实现，与细胞坏死存在本质区别。神经细胞是一类不可再生的永久细胞，因此，抑制神经细胞凋亡对于在缺血性脑卒中后尽可能保留神经功能具有重要意义。Yunhu Yu [19]的研究发现，携带 miR-199a-5p 的脐带源性干细胞外泌体能转移到脑卒中后的神经细胞，持续抑制神经细胞凋亡和炎症。研究表明，HUVEC 衍生的 miR-199a-5p 通过外泌体转移并靶向 BIP，抑制内质网应激诱导的细胞凋亡和炎症。Yilei Xiao [20]等人的研究揭示，骨髓间充质干细胞(BMSCs)外泌体中的 miR-134 通过降低 Caspase-8 的表达和活性，显著抑制了大鼠少突胶质细胞(OLs)凋亡。Yanyan Zhong [21]等人的研究验证了氧糖剥夺(OGD)处理后的 HUVEC 细胞外泌体对神经元修复、减少细胞凋亡以及改善细胞活力具有促进作用。此外，OGD 化的 HUVECs 中诱导的 miR-206 和 miR-1-3p 可抑制 RMPR 水平，从而减轻神经元缺血再灌注损伤和神经细胞凋亡。总之，通过研究发现，不同类型干细胞外泌体中的 miRNA 可通过调控相关分子途径，抑制神经元缺血再灌注损伤神经细胞凋亡。这些研究为深入了解神经保护机制以及脑卒中治疗提供了新的视角。

6.1. 外泌体 miRNA 可以抑制血管内皮损伤引起的动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(atherosclerosis)是一种慢性炎症性疾病，是冠心病、脑梗死以及外周血管疾病的主要原因之一。动脉粥样硬化的发生主要归因于脂质代谢紊乱和内皮损伤。在疾病发展过程中，平滑肌细胞增殖，炎症细胞聚集以及脂质在血管内皮沉积。此外，内皮细胞损伤和氧化应激逐渐加重，最终导致粥样斑块形成，血管腔狭窄和管腔闭塞。近年来，干细胞来源的外泌体在抗动脉粥样硬化研究中引起广泛关注。研究发现，干细胞来源的外泌体具有调控 miRNA 表达的能力，从而影响氧化应激及线粒体凋亡信号通路。具体而言，干细胞来源的外泌体能够有效抑制 miR-342-5P 的表达，进而减轻氧化应激和抑制线粒体凋亡信号通路。这一作用可以抑制内皮细胞增殖，从而起到抗动脉粥样硬化的作用。干细胞来源的外泌体作为一种新型治疗手段，在抗动脉粥样硬化研究中显示出巨大的潜力。未来的研究应继续探讨外泌体的详细作用机制，为动脉粥样硬化的预防和治疗提供更多的理论依据。为心脑血管疾病患者带来更好的治疗选择。

6.2. 外泌体 miRNA 可以促进脑血管内皮细胞的增殖、迁徙及再生

血管内皮细胞广泛分布于心脏、血管和淋巴管的内侧，在显微镜下可观察到它们是单层扁平上皮细胞。除了参与构成血管并维持血管张力，血管内皮细胞还具有吞噬作用，参与一定的生理和免疫活动。在缺血性脑卒中发生后，血管内皮细胞会出现坏死，伴随着血管新生现象。血管内皮细胞在脑卒中后的

快速增殖和恢复有助于恢复梗死区域和缺血半暗带的血供,挽救濒临死亡的神经元细胞。研究表明, MiR-210 是主要的缺氧诱导 miRNA (缺氧 MiR), 可促进血管内皮生长因子(VEGF)信号通路介导的血管生成。Huixin Zhang [22]等人的研究发现,连续 2 周将含有 C 肽修饰并装载有 miR-210 的外泌(miR-210-RGD exo)体靶向注射到短暂性大脑中动脉闭塞(MCAO)小鼠模型中后,通过施用负载 miR-210 的 RGD exo,病变区域的 miR-210 和 VEGF 水平上调。免疫荧光染色和蛋白印迹结果显示整合素 $\beta 3$ 、血管内皮生长因子(VEGF)和 CD34 的表达显著上调,小鼠死亡率显著下降。这些结果说明,含有 miR-210 的外泌体可以靶向促进血管内皮因子释放,同时促进脑血管生成,最终达到治疗缺血性脑卒中的目的。在未来的研究中,有必要继续深入了解含有 miR-210 的外泌体的作用机制,以便为缺血性脑卒中的治疗提供更多理论和实践手段。此外,开展临床研究以评估含有 miR-210 的外泌体在治疗缺血性脑卒中中的安全性和有效性,进一步得到研究的发展和进步。

6.3. 外泌体可以抑制神经细胞自噬

细胞自噬(autophagy)是一种生物学过程,其涉及细胞自身的内含物与溶酶体融合,形成自噬溶酶体并降解所包裹的内容物,最终代谢合成新的细胞器。在脑卒中发生后,损伤和坏死的血管内皮细胞及神经细胞大量出现,细胞自噬异常活跃,这对缺血性脑卒中后神经功能的恢复不利。因此,减缓细胞自噬也许可以成为治疗缺血性脑卒中的又一条创新思路。Xiaoxi Pei [23]等人通过荧光素酶实验发现,星形胶质细胞外泌体(AS Exo)中 miR-190b 的表达显著高于模型组和抑制组。在使用含有 miR-190b 的外泌体治疗后,神经细胞凋亡相关因子 Caspase-3、Bax、Bcl-2、炎症相关因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 以及自噬相关因子 Beclin-1、LC3-I/II、Atg7 和 P62 的蛋白表达水平在治疗组显著低于其他两组。这些证据表明,含有 miR-190b 的外泌体可以显著降低神经细胞凋亡水平,进而可能对缺血性脑卒中的治疗产生积极影响。未来的研究应进一步探讨含有 miR-190b 的外泌体如何调控细胞自噬过程以及其在治疗缺血性脑卒中的潜在作用。通过这些研究,我们可以为患者提供更多有效的治疗手段,并为未来的脑卒中防治研究中提供更多新的治疗思路。

7. 外泌体中 miRNA 对缺血性脑卒中的诊断性作用

外泌体中富含大量 miRNA,随着二代测序技术的发展,人们对细胞核中 miRNA 的认识越来越深入。这些 miRNA 在缺血性脑卒中的发生和发展过程中发挥着重要作用。根据其调控方式的不同,miRNA 可以分为正向调节和负向调节两类。例如,miR-146a 通过调控 TRAF6 和 IRAK1 靶点来激活脑血管系统中的 NF- κ B; miR-155 则通过促进 TNF- α 和 IL- β 表达来抑制神经炎症的发生和发展[24] [25]。另一方面,miR-424 和 miR-106b-5p 分别调控 Nrf-2、Mcl-1 和 Bcl-2,以降低 LDH 释放、增加 SOD 活性、减少 MDA 含量,从而抑制氧化应激等病理生理过程[26] [27]。研究表明,外泌体中 miRNA 的水平与疾病的相关性密切,甚至可以作为诊断疾病、预测疾病预后的生物标志物。李东斌[28]等人通过收集缺血性脑卒中患者的血清外泌体,发现患者发病后前 3 天血清外泌体中 miR-422a 水平显著升高,与 NIHSS 评分呈负相关。这表明血清外泌体 miR-422a 可作为诊断早期缺血性脑卒中的一个生物靶标。此外,他们还发现血清外泌体中 miR-122-5p 和 miR-300-3p 在脑卒中后明显上调。丰富了早期诊断缺血性脑卒中的生物靶标多样性,同样地,Zheng Qi [29]等人在研究中发现脑梗死患者血清外泌体中 miR-124-3p 在急性脑卒中发生后水平明显降低,并与 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 CXCL2 水平呈负相关。随着实验的深入,他们发现含有 miR-24-3p 的血清外泌体对 LPS 诱导的 BV2 微胶质细胞具有抗炎作用。具体来说,miR-124-3p 通过作用于 GRB2 和 AKT3 靶点,既可以促进 LPS 诱导的 BV2 小胶质细胞的迁和存活,同时可以抑制促炎通路 PI3K/Akt,血清外泌体 miR-124-3p 是作为早期诊断及治疗急性脑卒中又一生物学靶标。

8. 小结与展望

近年来,外泌体研究取得了显著进展,发现了众多与缺血性脑卒中相关的 miRNA。例如,miR-328-3p [30]与白细胞浸润和氧化应激有关,而 miR-134 与缺血性脑卒中的关联性显著,可作为诊断指标。同时,miR-450b-5p 被视为短暂性脑缺血的生物标志物,miR-30d-5p 的下调则抑制神经细胞在脑缺血后的自噬和凋亡。miR-29a [31]在缺血性脑卒中中起到负向调节作用,具有早期诊断缺血再灌注损伤的意义和价值。此外,外泌体在诊断和治疗其他中枢神经系统疾病中也发挥着重要作用,如帕金森综合症、阿尔兹海默症、胶质细胞瘤和多发性硬化等。然而,当前外泌体研究仍面临多个挑战:1) 研究主要集中在基础层面,缺乏临床验证,因此在实际临床应用中仍有很大的发展空间;2) 外泌体来源多样,各种人体细胞均可产生外泌体,但不同细胞产生的外泌体之间的相互作用尚不明确,特别是在临床试验中,血清中多种细胞来源的外泌体相互作用的问题仍待解决;3) 缺血性脑卒中发生后,脑实质细胞及血液中外泌体数量与病情严重程度之间的关系,以及外泌体内部的 miRNA、DNA、mRNA 如何影响脑卒中发生后神经血管单元中基因及蛋白质等分子的表达等仍需深入研究。

参考文献

- [1] GBD 2016 Causes of Death Collaborators (2017) Global, Regional, and National Age-Sex Specific Mortality for 264 Causes of Death, 1980-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, **390**, 1151-1210.
- [2] Zhou, M.G., *et al.* (2016) Cause-Specific Mortality for 240 Causes in China during 1990-2013: A Systematic Subnational Analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, **387**, 251-272.
- [3] Gao, Y., Jiang, B., Sun, H., *et al.* (2018) The Burden of Stroke in China: Results from a Nationwide Population-Based Epidemiological Survey. *PLOS ONE*, **13**, e0208398. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208398>
- [4] Knickelbein, J., Liu, B., Arakelyan, A., *et al.* (2016) Modulation of Immune Responses by Extracellular Vesicles from Retinal Pigment Epithelium. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **57**, 4101-4107. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-18353>
- [5] 张灏, 赵立波, 叶国栋. 外泌体研究、转化和临床应用专家共识[J]. 转化医学杂志, 2018, 7(6): 321-325.
- [6] Cai, Y.C., Liu, W.Y., *et al.* (2020) Stroke Treatment: Is Exosome Therapy Superior to Stem Cell Therapy? *Biochimie*, **179**, 190-204.
- [7] Wolf, P. (1967) The Nature and Significance of Platelet Products in Human Plasma. *British Journal of Haematology*, **13**, 269-288. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1967.tb08741.x>
- [8] Johnstone, R.M., Adam, M., Hammond, J.R., *et al.* (1987) Vesicle Formation during Reticulocyte Maturation. Association of Plasma Membrane Activities with Released Vesicles (Exosomes). *Biological Chemistry*, **262**, 9421-9420. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)48095-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)48095-7)
- [9] Valadi, H., Ekstorm, K., Bossios, A., *et al.* (2007) Exosome-Mediated Transfer of mRNAs and microRNAs Is a Novel Mechanism of Genetic Exchange between Cells. *Nature Cell Biology*, **9**, 654-659. <https://doi.org/10.1038/ncb1596>
- [10] Mizra, K.A., Bolukbasi, M.F., Ozdener, G.B., *et al.* (2013) Genetically Engineered Microvesicles Carrying Suicide mRNA/Protein Inhibit Schwannoma Tumor Growth. *Molecular Therapy*, **21**, 101-108. <https://doi.org/10.1038/mt.2012.161>
- [11] Dinkins, M.B., Dasgupta, S., Wang, G., Zhu, G. and Bieberich, E. (2014) Exosome Reduction *in Vivo* Is Associated with Lower Amyloid Plaque Load in the 5XFAD Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Neurobiology of Aging*, **35**, 1792-1800. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.02.012>
- [12] Woodcock, T. and Morganti-Kossmann, M.C. (2013) The Role of Markers of Inflammation in Traumatic Brain Injury. *Frontiers in Neurology*, **4**, 18. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00018>
- [13] Alam, A., Thelin, E.P., Tajsic, T., Khan, D.Z., Khellaf, A., Patani, R., *et al.* (2020) Cellular Infiltration in Traumatic Brain Injury. *Journal of Neuroinflammation*, **17**, 328. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-02005-x>
- [14] Huang, S., Ge, X., Yu, J., Han, Z., Yin, Z., Li, Y., *et al.* (2018) Increased miR-124-3p in Microglial Exosomes Following Traumatic Brain Injury Inhibits Neuronal Inflammation and Contributes to Neurite Outgrowth via Their Transfer into Neurons. *FASEB Journal*, **32**, 512-528. <https://doi.org/10.1096/fj.201700673r>
- [15] Mathivanan, S. and Simpson, R.J. (2009) ExoCata: A Compendium of Exosomal Proteins and RNA. *Proteomics*, **9**,

- 4997-5000. <https://doi.org/10.1002/pmic.200900351>
- [16] Yáñez-Mó, M., Siljander, P.R., Andreu, Z., Zavec, A.B., Borrás, F.E., Buzas, E.I., *et al.* (2015) Biological Properties of Extracellular Vesicles and Their Physiological Functions. *Journal of Extracellular Vesicles*, **4**, 27066. <https://doi.org/10.3402/jev.v4.27066>
- [17] 冯婷婷, 马英, 等. 缺血性脑卒中后炎症反应中 microRNA 的神经保护作用及其机制研究进展[J]. 中国临床神经科学, 2021, 29(6): 696-700.
- [18] Yang, Z.B., Li, T.B., Zhang, Z., *et al.* (2016) The Diagnostic Value of Circulating Brain-Specific microRNA for Ischemic Stroke. *Internal Medicine*, **55**, 1279-1286. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.5925>
- [19] Yu, Y., Zhou, H., Xiong, Y. and Liu, J. (2020) Inhibiting Endoplasmic Reticulum Stress Exosomal miR-199a-5p Derived from Endothelial Cells Attenuates Apoptosis and Inflammation in Neural Cells by Inhibiting Endoplasmic Reticulum Stress. *Brain Research*, **1726**, Article ID: 146515. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.146515>
- [20] Xiao, Y., Geng, F., Wang, G., Li, X., Zhu, J. and Zhu, W. (2018) Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells-Derived Exosomes Prevent Oligodendrocyte Apoptosis through Exosomal miR-134 by Targeting Caspase-8. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 2109-2118.
- [21] Zhong, Y.Y. and Luo, L.Y. (2021) Exosomes from Human Umbilical Vein Endothelial Cells Ameliorate Ischemic Injuries by Suppressing the RNA Component of Mitochondrial RNA-Processing Endoribonuclease via the Induction of miR-206/miR-1-3p Levels. *Neuroscience*, **476**, 34-44.
- [22] Zhang, H., Wu, J., Wu, J., Fan, Q., Zhou, J., Wu, J., *et al.* (2019) Exosome-Mediated Targeted Delivery of miR-210 for Angiogenic Therapy after Cerebral Ischemia in Mice. *Journal of Nanobiotechnology*, **17**, 29.
- [23] Pei, X., Li, Y., Zhu, L. and Zhou, Z. (2020) Astrocyte-Derived Exosomes Transfer miR-190b to Inhibit Oxygen and Glucose Deprivation-Induced Autophagy and Neuronal Apoptosis. *Cell Cycle*, **19**, 906-917. <https://doi.org/10.1080/15384101.2020.1731649>
- [24] Zhang, L., Chopp, M., Liu, X., *et al.* (2012) Combination Therapy with VELCADE and Tissue Plasminogen Activator Is Neuroprotective in Aged Rats after Stroke and Targets microRNA-146a and the Toll-Like Receptor Signaling Pathway. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **32**, 1856-1864. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.252619>
- [25] Wen, Y., Zhang, X., Dong, L., *et al.* (2015) Acetylbritannilactone Modulates MicroRNA-155-Mediated Inflammatory Response in Ischemic Cerebral Tissues. *Molecular Medicine*, **21**, 197-209. <https://doi.org/10.2119/molmed.2014.00199>
- [26] Liu, P., Zhao, H., Wang, R., *et al.* (2015) MicroRNA-424 Protects against Focal Cerebral Ischemia and Reperfusion Injury in Mice by Suppressing Oxidative Stress. *Stroke*, **46**, 513-519. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007482>
- [27] Li, P., Shen, M., Gao, F., *et al.* (2017) An Antagomir to microRNA-106b-5p Ameliorates Cerebral Ischemia and Reperfusion Injury in Rats via Inhibiting Apoptosis and Oxidative Stress. *Molecular Neurobiology*, **54**, 2901-2921. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-9842-1>
- [28] 李东斌, 王伟, 黎入莹, 于冬菊, 兰晓艳, 刘竞丽, 等. 血浆外泌体源性 miR-422a 在缺血性脑卒中患者中的表达变化及其作为诊断标志的探讨[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(9): 658-663.
- [29] Qi, Z., Zhao, Y., Su, Y., Cao, B., Yang, J.J. and Xing, Q. (2021) Serum Extracellular Vesicle-Derived miR-124-3p as a Diagnostic and Predictive Marker for Early-Stage Acute Ischemic Stroke. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **8**, Article ID: 685088. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.685088>
- [30] Wang, S., Jun, J., Cong, L., Du, L. and Wang, C. (2021) miR-328-3p, a Predictor of Stroke, Aggravates the Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury. *International Journal of General Medicine*, **14**, 2367-2376. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S307392>
- [31] Zheng, Y., Pan, C., Chen, M., Pei, A., Xie, L. and Zhu, S. (2019) miR-29a Ameliorates Ischemic Injury of Astrocytes *in Vitro* by Targeting the Water Channel Protein Aquaporin 4. *Oncology Reports*, **41**, 1707-1717.