

外泌体在神经性疼痛治疗方面的研究进展

白鲁岳¹, 赵思齐¹, 高升², 孟纯阳^{3*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²青岛大学医学院, 山东 青岛

³济宁医学院附属医院, 山东 济宁

收稿日期: 2022年11月21日; 录用日期: 2022年12月16日; 发布日期: 2022年12月23日

摘要

神经性疼痛(neuropathic pain, NP)是指由功能障碍或神经系统损害所引起的慢性疼痛。NP疾病因诊断不足和治疗不足,对患者和家庭造成了沉重的经济负担。外泌体(exosomes, Exos)作为一种细胞外囊泡,在疼痛中的作用也有着广泛的研究和报道。笔者就外泌体治疗NP的研究进展进行综述,探讨通过外泌体进而影响NP的可能性并探寻相关的治疗方法。

关键词

外泌体, 神经性疼痛, 研究进展

Exosomes in the Treatment of Neuropathic Pain: An Update

Luyue Bai¹, Siqi Zhao¹, Sheng Gao², Chunyang Meng^{3*}

¹School of Clinical Medical College, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Medicine, Qingdao University, Qingdao Shandong

³Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Nov. 21st, 2022; accepted: Dec. 16th, 2022; published: Dec. 23rd, 2022

Abstract

Neuropathic pain (NP) refers to chronic pain caused by dysfunction or damage to the nervous system. Due to inadequate diagnosis and treatment, NP diseases impose a heavy financial burden on patients and families. Exosomes (Exos), as a kind of extracellular vesicles, have also been widely

*通讯作者 Email: mengchunyang1600@mail.jnmc.edu.cn

studied and reported for their role in pain. The author mainly reviews the research progress of exosomes in the treatment of NP, explores the possibility of affecting NP through exosomes and the relevant therapeutic methods.

Keywords

Exosomes, Neuropathic Pain, Research Progress

Copyright © 2022 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. 前言

神经性疼痛(neuropathic pain, NP)是一种慢性继发性疼痛,是周围或中枢神经系统病变或疾病的结果。NP 具有很高的患病率,约占全球人口的 7%~10%,主要集中在 50 岁以上的人群。这些患者中大多数人的症状在现有的治疗中没有得到令人满意的缓解[1],并对患者的生活质量产生深远的影响。现有药物对于治疗 NP 疗效均不理想,因此急需探寻新的治疗办法。外泌体(exosomes, Exos)是从几种细胞类型释放的细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)的亚类,并参与细胞之间的旁分泌相互作用[2]。越来越多的研究认为外泌体是调节生理和病理条件下的生化反应和细胞活性的关键介质。外泌体对特定病理状况如神经退行性疾病、炎症反应和骨关节炎等的关键作用先前已有报道[3]。中枢神经系统(central nervous system, CNS)和周围神经系统(peripheral nervous system, PNS)内细胞之间的相互交换使这些纳米颗粒成为新的治疗方式。因此,外泌体为治疗 NP 带来了全新的思路,并有着广阔的研究前景。

2. NP 的概述

慢性 NP 包括外周 NP 和中枢 NP [4]。慢性外周 NP 的类型又可分为:三叉神经痛(trigeminal neuralgia, TN)、周围神经损伤后的慢性 NP、疼痛性多发性神经病、带状疱疹后神经痛和神经根病。慢性中枢 NP 又可分为以下几种类型:与脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)相关的慢性中枢 NP、与脑损伤相关的慢性中枢 NP、慢性中枢卒中后疼痛和与多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)相关的慢性中枢 NP。NP 的发病机制包括外周机制和中枢机制。周围机制包括受损的周围传入纤维的异常放电、神经元混合传递引起的电和交感感觉耦合以及相邻未受损纤维的兴奋性增加。中枢机制包括脊髓背角(spinal dorsal horn, SDH)神经元的致敏、中枢抑制性中间神经元的下降、 $\alpha\beta$ 纤维的萌发、下行促进系统的激活以及较高脑中枢神经胶质细胞的致敏和激活。许多种周围或中枢神经系统疾病可引起慢性疼痛。糖尿病、尿毒症、营养缺乏、化疗药物(长春新碱、紫杉醇、顺铂等)的长期使用可导致神经痛、格林-巴利综合征、带状疱疹后神经痛、进行性神经肌肉萎缩、复杂性区域疼痛综合征 I 型、缺血性神经病[5]。

3. 外泌体的特性与功能

外泌体是一种大小从 30 nm 到 140 nm 不等的细胞外囊泡,由脂质双层覆盖。在正常和病理条件下,可由体内不同类型的细胞分泌,包括淋巴细胞、肥大细胞、树突状细胞和肿瘤细胞等[6]。分泌的外泌体可存在于大多数体液中,例如在尿液、母乳、血液、唾液、精液和胆汁中[7]。外泌体的主要作用通常被认为是作为细胞间通讯的载体,可以通过从亲代细胞递送蛋白质、脂质和核酸(mRNA 和 miRNA)来诱导受体细胞中的生物反应。外泌体的货物内容物对起源细胞具有特异性,可以将亲本细胞信号传输到相邻

细胞或靶细胞，而无需直接细胞与细胞接触。外泌体通过组织-组织和细胞-细胞通讯的方式，有助于维持体内平衡和疾病的愈合[8]。外泌体可以通过 CD9、CD63、CD82、CD81 和热休克蛋白(heat shock proteins, HSP)等特定标志物来进行分类和鉴定[9]。近年来，对外泌体在疼痛中的作用也有着广泛的研究和报道，外泌体传递信息的能力以及在许多可接触的生物体液中的存在提示了其在疼痛领域的治疗方面具有巨大的潜力。

4. 不同来源的外泌体治疗 NP

4.1. 小胶质细胞来源外泌体(Microglia-Derived Exosomes, MDEs)作用

小胶质细胞是定居在中枢神经系统的巨噬细胞，约占神经胶质细胞的 5%~20% [10]，主要参与疼痛过程中触诱发痛和热痛觉过敏的产生[11]。小胶质细胞激活后，可分为 M1 型和 M2 型。脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)刺激小胶质细胞活化为 M1 表型，从而分泌促炎细胞因子。白细胞介素-4 (interleukin-4, IL-4)刺激小胶质细胞活化为 M2 表型，负责组织修复和炎症消退[12]。在中枢神经系统中，小胶质细胞和微血管内皮细胞的邻近空间定位提示小胶质细胞在血管新生和血管病中的不可分割的作用[13]。越来越多的证据表明，小胶质细胞通过形成血管周围簇和分泌多种因子，如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)，basigin-2 和成纤维细胞生长因子 2 (fibroblast growth factor 2, FGF2)，表现出促血管生成功能[14] [15] [16]。

据研究表明，MDEs 能够保护脊髓微血管内皮细胞(spinal cord microvascular endothelial cells, SCMECs)免受氧化应激的毒性作用，促进 SCMECs 的存活和功能。MDEs 可显著降低氧化应激中活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平，以及 NADPH 氧化酶 2 (NOX2)的蛋白质水平，并可以通过抑制 keap1 来提高 Nrf2 和血红素氧合酶 1 (Heme Oxygenase-1, HO-1)的蛋白质水平；其还触发了其下游抗氧化相关基因的表达，如 NAD(P)H: 醌氧化还原酶 1 (NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1, NQO1)、Gclc、Cat 和 Gsx1。MDEs 在 SCI 小鼠疼痛模型中表现出对血管再生和细胞增殖以及功能恢复的积极影响。表明 MDEs 可以通过激活 keap1/Nrf2/HO-1 信号传导，发挥抗氧化作用，并正向调节 SCI 后的血管再生和神经功能恢复，进而缓解 NP [17]。Luo [18]等通过构建 SCI 小鼠疼痛模型，进行了组织学分析和行为测试。数字照片和 H & E 染色显示 M2 表型的 MDEs 处理显著减少受伤区域。此外，BMS 评分表明，M2 型 MDEs 刺激显著改善了 SCI 后的后肢运动功能。电生理分析显示，MDEs 给药在 SCI 后 28 天表现出高得多的运动诱发电位(MEP)振幅和更短的潜伏期。此外，研究发现 M2 表型的 MDEs 诱导的促血管生成作用需要泛素硫酸酯酶卵泡蛋白(OTULIN)，其能够抑制 β -连环蛋白的泛素化来增加其蛋白质水平，从而激活 Wnt/ β -连环蛋白信号传导，并触发血管生成相关基因的表达，来介导血管生成作用。这些数据表明，MDEs 治疗在 SCI 后 NP 缓解和功能恢复方面表现出显著改善。

4.2. 神经干细胞来源外泌体(Neural Stem Cell Derived Exosomes, NSCs-Exos)作用

研究表明，NSCs-Exos 可以增强 SCMECs 的血管生活性，并且 VEGF-A 中具有很高的富集性。在 NSCs 中，VEGF-A 水平下调，并且抑制了对共培养 SCMEC 的促血管生成作用。此外，用 NSCs-Exos 治疗的 SCI 小鼠疼痛模型中的微血管密度增加、脊髓腔收缩并且运动功能恢复显著，进一步证实了 NSCs-Exos 缓解 SCI 疼痛的治疗效果。而通过下调 VEGF-A 可部分消除 NSCs-Exos 的这些作用，表明 NSCs-Exos 通过转移 VEGF-A 促进微血管再生和组织愈合，促进 SCI 功能恢复，进而缓解 NP [19]。

4.3. 间充质干细胞来源外泌体(Mesenchymal Stem Cell Derived Exosomes, MSC-Exos)作用

Liu [20]等研究表明，与对照组相比，骨间充质干细胞外泌体(BMSCs-Exos)组在 SCI 后第 28 天的平

均血管密度增加了近 60%，轴突再生增加了近 80%。通过一系列体外功能测定，证实用 BSMCs-Exos 治疗显著增强了人脐静脉内皮细胞增殖、迁移和血管生成，减弱了神经元细胞的凋亡，并抑制了小胶质细胞中的一氧化氮释放。结果表明 BSMC-Exos 具有较强的促血管生成特性，减弱神经元细胞凋亡，抑制胶质瘢痕形成，缩小病变大小，抑制炎症，促进轴突再生，最终改善 NP。研究表明[21]通过人胎盘间充质干细胞外泌体(hPMSC-Exos)的给药可促进人脐静脉内皮细胞(HUVECs)的形成和迁移。此外，在 SCI 疼痛模型中，在鞘内注射 hPMSC-Exos 后，血管数量、血管体积分数和脊髓中的血管连通性显著增加。在 SCI 疼痛模型小鼠的运动功能测定中，与 SCI 后 21 天的对照治疗相比，hPMSC-Exos 组的 BMS 评分显著提高。此外，与 SCI 后 14 天的对照治疗相比，hPMSC-Exos 组对机械刺激的爪子戒断阈值显著降低。表明小鼠运动和感觉功能有了明显改善，NP 得到缓解。Wang [22]等开发了一种称为 EXO-C@P 的纳米载体系统，该系统基于由 CRISPR/Cas9 质粒重塑的人脐带间充质干细胞外泌体(hucMSC-Exos)以控制炎症并由 CAQK 肽修饰，EXO-C@P 能够在损伤部位有效积累并使巨噬细胞饱和，以显著降低 SCI 小鼠模型中炎症细胞因子的表达。CRISPR/Cas9 系统中的 hucMSC-Exos 用于建立具有自动调节和反馈控制的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)反应的干细胞，这些细胞分泌可溶肿瘤坏死因子受体 1 (sTNFRr1)，中和 TNF- α 并拮抗 TNF- α 刺激的炎症。为了确定 SCI 后小鼠的运动功能恢复和 NP 缓解情况，研究使用 BMS 和步态分析进行了详细的行为评估。在恢复过程中，EXO-C@P 组的 BMS 评分明显高于其他组，表明了 EXO-C@P 组的运动改善效果。手术后 42 天进行了步态分析，与其他实验组相比，EXO-C@P 组的步幅长度、规则性指数和节奏均得到改善。综上所述，EXO-C@P 能够促进 SCI 功能的恢复，缓解 NP。

5. 外泌体通过 miRNA 治疗 NP

MicroRNA (miRNA)是负调节多种基因表达的非编码功能 RNA。miRNA 的序列及其在 mRNA 中的靶位点在物种间是广泛保守的。通常认为单个 miRNA 以序列特异性方式识别 mRNA 的 3'-UTR，以转录后抑制数百个靶向 mRNA 的蛋白表达[23]。因此，miRNA 的表达变化同时调节许多基因表达并对细胞功能具有相当大的影响。miRNA 在神经系统的发育和病理生理学中也同样发挥着关键作用[24]。在外周细胞或组织中表达的 miRNA 在疼痛性疾病中的作用也有很多报道。

Li 等[25]报道 MDEs 可以通过抑制神经元凋亡和促进体内外轴突再生来促进神经功能恢复，缓解 NP。miRNA-151-3p 在 MDEs 中含量丰富，是介导 MDEs 对 SCI 修复的神经保护作用所必需的。荧光素酶活性测定报告 P53 是 miRNA-151-3p 的靶基因，p53/p21/CDK1 信号级联参与 MDEs 中 miRNA-151-3p 对神经元凋亡和轴突再生的调节。MDEs 中高表达的 miRNA-151-3p 通过抑制神经元凋亡并通过 p53/p21/CDK1 信号通路促进轴突生长而表现出神经保护作用，进而缓解 NP。Zhang 等[26]研究发现通过鞘内注射，MSC-Exos 中 miRNA-181c-5p 可显著抑制坐骨神经慢性压迫损伤模型(chronic constriction injury, CCI)手术引起的机械性异常性疼痛和热痛觉过敏。在神经损伤反应中，小胶质细胞释放炎症因子，例如白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)，白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)，TNF- α 和 COX-2。在用 LPS 刺激小胶质细胞的体外模型中，MSC-Exos 中 miRNA-181c-5p 通过抑制炎症细胞因子 IL-6，IL-1 β ，TNF- α 和环氧合酶-2 (COX-2)的分泌进而抑制 LPS 刺激后小胶质细胞的激活。因此，miRNA-181c-5p 鞘内给药可通过抑制神经性炎症减轻 CCI 大鼠的 NP 和神经炎症反应。Li 等[27]发现 NOTCH2 在脊神经结扎(spinal nerve ligation, SNL)疼痛模型大鼠 SDH 中高水平表达，miRNA-150-5p 下调。BMSC-Exos 或 NOTCH2 下调增加了 SNL 大鼠的后爪撤回阈值(PWT)和爪子撤回潜伏期(PWL)，并减少了 SDH 的细胞凋亡和炎症。相反，NOTCH2 过表达加重机械性异常性疼痛和 SDH 损伤。此外，抑制 BSMC-Exos 中的 miRNA-150-5p 抵消了 BSMC-Exos 的治疗效果。小胶质细胞活化可诱导野生大鼠机械性异常性疼痛，而 BSMC-Exos 中

miRNA-150-5p 可通过靶向小胶质细胞中的 NOTCH2 来缓解机械性异常性疼痛。Yuan 等[28]报道在 SCI 大鼠模型中, miRNA-126 修饰的 MSC-exos 治疗显著减小了损伤体积, 保留了神经元细胞, 并触发了 SCI 后的轴突再生, 相对于对照组显著改善了大鼠后肢功能的恢复, 促进 NP 的缓解。因此, 外泌体可通过 miRNA 抑制炎症、减少神经元细胞凋亡、促进轴突生成等途径, 减轻 NP。

6. 总结与展望

由于 NP 的发病机制目前尚不清楚, 而在临床中治疗 NP 的药物效果不理想, 而且价格不菲, 给患者和家庭都带来了沉重负担。外泌体颗粒小、组织相容性高。可以透过血脑屏障, 因此, 作为细胞间的通讯载体, 外泌体对于 NP 的治疗具有一定优势, 并可起到协同治疗的作用。尽管目前对外泌体的治疗机制有一定的了解, 但其复杂的生物学机制仍需要进一步研究。在临床转化方面仍需要注意许多问题: 第一, 注意外泌体的细胞来源以及培养条件, 外泌体是否纯化。第二, 外泌体诱导的治疗效应所依赖的具体机制尚不明确。第三, 外泌体特异性到达靶细胞, 以及外泌体载药与转运效率该如何进行有效调控。虽然目前外泌体对于 NP 治疗的直接报道还比较少, 但是种种特征显示外泌体对于 NP 的治疗有着巨大潜力。总之, 外泌体很可能成为基础研究的关键和临床应用的新方法, 有助于 NP 的机制探索及治疗进展。

基金项目

国家自然科学基金(81974345)。

参考文献

- [1] Colloca, L., Ludman, T., Bouhassira, D., *et al.* (2017) Neuropathic Pain. *Nature Reviews Disease Primers*, **3**, Article No. 17002. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.2>
- [2] Amini, H., Rezabakhsh, A., Heidarzadeh, M., *et al.* (2021) An Examination of the Putative Role of Melatonin in Exosome Biogenesis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 686551. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.686551>
- [3] Lin, Y., Anderson, J.D., Rahnama, L.M.A., *et al.* (2020) Exosomes in Disease and Regeneration: Biological Functions, Diagnostics, and Beneficial Effects. *The American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **319**, H1162-H1180. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00075.2020>
- [4] Scholz, J., Finnerup, N.B., Attal, N., *et al.* (2019) The IASP Classification of Chronic Pain for ICD-11: Chronic Neuropathic Pain. *Pain*, **160**, 53-59. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001365>
- [5] von Hehn, C.A., Baron, R. and Woolf, C.J. (2012) Deconstructing the Neuropathic Pain Phenotype to Reveal Neural Mechanisms. *Neuron*, **73**, 638-652. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.02.008>
- [6] Valadi, H., Ekström, 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>
- [7] Colombo, M., Raposo, G. and Théry, C. (2014) Biogenesis, Secretion, and Intercellular Interactions of Exosomes and Other Extracellular Vesicles. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, **30**, 255-289. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-101512-122326>
- [8] Sims, N.A. and Martin, T.J. (2014) Coupling the Activities of Bone Formation and Resorption: A Multitude of Signals within the Basic Multicellular Unit. *BoneKey Reports*, **3**, 481. <https://doi.org/10.1038/bonekey.2013.215>
- [9] Choi, D.S., Kim, D.K., Kim, Y.K., *et al.* (2015) Proteomics of Extracellular Vesicles: Exosomes and Ectosomes. *Mass Spectrometry Reviews*, **34**, 474-490. <https://doi.org/10.1002/mas.21420>
- [10] Mika, J., Zychowska, M., Popiolek-Barczyk, K., *et al.* (2013) Importance of Glial Activation in Neuropathic Pain. *European Journal of Pharmacology*, **716**, 106-119. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.01.072>
- [11] Peng, J., Gu, N., Zhou, L., *et al.* (2016) Microglia and Monocytes Synergistically Promote the Transition from Acute to Chronic Pain after Nerve Injury. *Nature Communications*, **7**, Article No. 12029. <https://doi.org/10.1038/ncomms12029>
- [12] Zhang, Y., Chen, Q., Nai, Y., *et al.* (2020) Suppression of miR-155 Attenuates Neuropathic Pain by Inducing an M1 to M2 Switch in Microglia. *Folia Neuropathologica*, **58**, 70-82. <https://doi.org/10.5114/fn.2020.94008>
- [13] Yin, J., Xu, W.Q., Ye, M.X., *et al.* (2017) Up-Regulated Basigin-2 in Microglia Induced by Hypoxia Promotes Retinal

- Angiogenesis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **21**, 3467-3480. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13256>
- [14] Arnold, T. and Betsholtz, C. (2013) The Importance of Microglia in the Development of the Vasculature in the Central Nervous System. *Vascular Cell*, **5**, Article No. 4. <https://doi.org/10.1186/2045-824X-5-4>
- [15] Lassmann, H., Zimprich, F., Vass, K., *et al.* (1991) Microglial Cells Are a Component of the Perivascular Glia Limitans. *Journal of Neuroscience Research*, **28**, 236-243. <https://doi.org/10.1002/jnr.490280211>
- [16] Zhang, Z.G., Zhang, L., Jiang, Q., *et al.* (2000) VEGF Enhances Angiogenesis and Promotes Blood-Brain Barrier Leakage in the Ischemic Brain. *Journal of Clinical Investigation*, **106**, 829-838. <https://doi.org/10.1172/JCI9369>
- [17] Peng, W., Wan, L., Luo, Z., *et al.* (2021) Microglia-Derived Exosomes Improve Spinal Cord Functional Recovery after Injury via Inhibiting Oxidative Stress and Promoting the Survival and Function of Endothelial Cells. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021**, Article ID: 1695087. <https://doi.org/10.1155/2021/1695087>
- [18] Luo, Z., Peng, W., Xu, Y., *et al.* (2021) Exosomal OTULIN from M2 Macrophages Promotes the Recovery of Spinal Cord Injuries via Stimulating Wnt/ β -Catenin Pathway-Mediated Vascular Regeneration. *Acta Biomaterialia*, **136**, 519-532. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.09.026>
- [19] Zhong, D., Cao, Y., Li, C.J., *et al.* (2020) Neural Stem Cell-Derived Exosomes Facilitate Spinal Cord Functional Recovery after Injury by Promoting Angiogenesis. *Experimental Biology and Medicine (Maywood)*, **245**, 54-65. <https://doi.org/10.1177/1535370219895491>
- [20] Liu, W., Wang, Y., Gong, F., *et al.* (2019) Exosomes Derived from Bone Mesenchymal Stem Cells Repair Traumatic Spinal Cord Injury by Suppressing the Activation of A1 Neurotoxic Reactive Astrocytes. *Journal of Neurotrauma*, **36**, 469-484. <https://doi.org/10.1089/neu.2018.5835>
- [21] Zhang, C., Zhang, C., Xu, Y., *et al.* (2020) Exosomes Derived from Human Placenta-Derived Mesenchymal Stem Cells Improve Neurologic Function by Promoting Angiogenesis after Spinal Cord Injury. *Neuroscience Letters*, **739**, Article ID: 135399. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135399>
- [22] Wang, B., Chang, M., Zhang, R., *et al.* (2022) Spinal Cord Injury Target-Immunotherapy with TNF- α Autoregulated and Feedback-Controlled Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Derived Exosomes Remodelled by CRISPR/Cas9 Plasmid. *Biomaterials Advances*, **133**, Article ID: 112624. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112624>
- [23] Bartel, D.P. (2009) MicroRNAs: Target Recognition and Regulatory Functions. *Cell*, **136**, 215-233. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.01.002>
- [24] Bhalala, O.G., Srikanth, M. and Kessler, J.A. (2013) The Emerging Roles of microRNAs in CNS Injuries. *Nature Reviews Neurology*, **9**, 328-339. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2013.67>
- [25] Li, C., Qin, T., Liu, Y., *et al.* (2022) Microglia-Derived Exosomal microRNA-151-3p Enhances Functional Healing After Spinal Cord Injury by Attenuating Neuronal Apoptosis via Regulating the p53/p21/CDK1 Signaling Pathway. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 783017. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.783017>
- [26] Zhang, Y.U., Ye, G., Zhao, J., *et al.* (2022) Exosomes Carried miR-181c-5p Alleviates Neuropathic Pain in CCI Rat Models. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*, **94**, e20210564. <https://doi.org/10.1590/0001-376520220210564>
- [27] Li, S., Huang, C., Tu, C., *et al.* (2022) Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Shuttling miR-150-5p Alleviates Mechanical Allodynia in Rats by Targeting NOTCH2 in Microglia. *Molecular Medicine*, **28**, 133. <https://doi.org/10.1186/s10020-022-00561-x>
- [28] Yuan, B., Pan, S., Dong, Y.Q., *et al.* (2020) Effect of Exosomes Derived from mir-126-Modified Mesenchymal Stem Cells on the Repair Process of Spinal Cord Injury in Rats. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **24**, 483-490.