

外泌体及其microRNA 与血管性认知障碍的 研究进展

陈超¹, 靳峰^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院神经外科, 山东 济宁

收稿日期: 2022年10月7日; 录用日期: 2022年11月3日; 发布日期: 2022年11月10日

摘要

外泌体是一种细胞外囊泡, 可将各种物质(如RNA、DNA和蛋白质)从供体细胞传递到受体细胞, 并在细胞间通讯中发挥重要作用。血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)指的是由脑血管及其相关危险因素导致的从轻度认知障碍到痴呆的一大类疾病。据估计VCI患者占痴呆总人数的15%~30%。随着人口老龄化的到来, VCI的发病率逐年增高, 而控制心血管危险因素如高血压病、糖尿病、高脂血症、吸烟等仍是预防VCI的主要手段。慢性脑血流量(CBF)失调是VCI最常见的潜在机制。而外泌体在脑卒中和神经修复等过程中发挥着重要作用。本文就外泌体及其microRNAs在VCI的作用机制、诊断及治疗中的研究进展进行综述, 以期对VCI的早期预防、病情诊断及治疗提供帮助。

关键词

外泌体, microRNAs, 血管性认知功能障碍, 研究进展

Research Progress of Exosomes and microRNA in Vascular Cognitive Impairment

Chao Chen¹, Feng Jin^{2*}

¹Clinical Medical College, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Jining Medical University Jining Shandong

*通讯作者。

文章引用: 陈超, 靳峰. 外泌体及其 microRNA 与血管性认知障碍的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(11): 10012-10018. DOI: 10.12677/acm.2022.12111444

Abstract

Exosomes are extracellular vesicles that transfer various substances (such as RNA, DNA and proteins) from donor cells to recipient cells and play an important role in intercellular communication. Vascular cognitive impairment (VCI) is a kind of disease from mild cognitive impairment to dementia caused by cerebrovascular disease and its related risk factors. It is estimated that VCI patients account for 15%~30% of the total number of dementia. With the advent of an aging population, the incidence of VCI has increased year by year, and the control of cardiovascular risk factors such as hypertension, diabetes, hyperlipidemia, smoking is still the main means of prevention of VCI. Chronic cerebral blood flow (CBF) disorder is the most common underlying mechanism of VCI. Exosomes play an important role in stroke and nerve repair. This article reviews the research progress of exosomes and their microRNAs in the mechanism, diagnosis and treatment of VCI, in order to provide help for the early prevention, diagnosis and treatment of VCI.

Keywords

Exosomes, microRNAs, Vascular Cognitive Impairment, 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. 引言

VCI 主要分为血管性痴呆(vascular dementia, VD)和非痴呆型血管性认知功能障碍(VCI not dementia, VCIND) [1]。主要表现为执行功能和处理速度受损、记忆语言障碍以及神经精神异常为主的认知功能受损,在 VCI 病程中出现的症状或体征取决于脑血管病变的类型、范围和位置[2]。据统计, VCI 是继阿尔兹海默症(Alzheimer disease, AD)之后,造成痴呆的第二大原因。严重影响了广大人民的身体健康,其引发的后遗症也给患者及其家庭带来了沉重的打击[3]。当前 VCI 的预防主要还是通过控制心血管危险因素如高血压病、糖尿病、高脂血症、吸烟等手段来实施[4]。关于抗 VCI 疗法,目前尚无针对其的特定药物,部分被用来治疗 AD 的药物如(胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐、加兰他明和利斯的明,以及 NMDA (N-甲基-D-天冬氨酸受体)拮抗剂美金刚)可能在轻度至中度病例中产生小而短暂的改善,但是在获益的同时也能带来极大的副作用,而关于 VCI 患者的预后改善目前也尚无有效的治疗方案[5]。因此寻找 VCI 的靶向生物标记物对于 VCI 的预防、诊断和治疗十分关键。最近研究发现,外泌体及其携带的 microRNAs (miRNAs)在 VCI 的发展中发生了水平变化,提示外泌体在 VCI 的发生发展中发挥了重要作用[6]。

最近的研究表明外泌体在脑血管疾病中的发病机制、诊断和治疗中占有重要地位,例如在脑卒中发生后外周血和/或脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)中可以检测到脑细胞释放的外泌体可以作为反映中风诱导的病理过程的生物标志物[7]。此外,来自 miRNA 过表达细胞(例如干细胞和其他培养细胞)的外泌体已被证明可保护缺血诱导的神经损伤,其潜在机制与抑制炎症反应、促进血管生成、调节自噬和促进神经修复有关[8]。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 VCI 的诊疗方面发挥极大的优势。

2. 外泌体及其 microRNAs

2.1. 外泌体的生物学特性

外泌体(Exosome)是由细胞内多泡体(multive vesicles bodies, MVB)与胞膜融合后分泌到细胞外环境中的膜性囊泡, 主要是通过“内吞-融合-外排”的调控过程形成的, 直径约为 30~150 nm, 在电子显微镜下呈杯状[9] [10]。外泌体可以由人体多种细胞产生, 如除肿瘤细胞外, 脂肪细胞、免疫细胞和神经干细胞等细胞在生理和病理条件下也会释放或吸收外泌体[11], 并且广泛存在于血清、血浆、脑脊液、尿液等人体内多种体液中。外泌体可以通过特异性的外泌体蛋白标志物来识别, 如: CD9、CD63、CD81、CD82、TSG101 等。外泌体包含由其来源细胞特异的相关 RNAs、蛋白质、代谢物等成分。外泌体在调节细胞内通路方面的内在特性使其在许多疾病的诊断治疗中具有重要价值。另外, 外泌体很容易通过生物体液取样获得, 通过对外泌体多组分分析发现外泌体具有帮助疾病诊断的潜力[12]。

2.2. 外泌体的生物学功能

外泌体受其来源细胞分布广泛的影响, 导致其功能多样。外泌体作为细胞-细胞交流的媒介, 主要通过以下 3 种方式发挥作用: 1) 外泌体通过膜上配体与靶细胞膜上受体相结合的方式实现信息的传递; 2) 外泌体可直接与靶细胞融合释放其内含的蛋白质、核酸等生物活性成分从而进行信息的转运; 3) 外泌体可以将胞内载有的物质释放作用于靶细胞的表面受体, 产生生物学效应[13]。研究发现, 外泌体具有毒性低、免疫原性低和可以穿越血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的特性[14], 在神经生长与保护、免疫调节、血管新生、骨代谢等方面发挥着重要的作用。

2.3. 外泌体来源的 microRNAs

MicroRNAs (miRNAs)是一种长度约在 22 nt 之间的小分子非编码 RNAs。外泌体内包含着 miRNA、蛋白质、mRNA、长链非编码 RNA (long non-coding RNAs, lncRNAs)、脂质和其他信号物质, 通过外泌体测序分析发现, miRNAs 在所有小 RNAs 分子中比例最高。同时外泌体的类脂双层结构可以使 miRNAs 在体液中的酶溶解中保持稳定, 避免免疫排斥反应, 参与细胞之间的信息交流[8]。外泌体 miRNAs 参与着多种生物学过程, 如炎症、细胞增殖、分化和凋亡, 因此可能影响着多种病理过程。研究发现, 外泌体 miRNAs 在中风、痴呆、帕金森病和其他中枢神经系统疾病的发病机制中非常重要[15] [16]。由于外泌体可以通过 BBB, 同时具有非免疫原性和快速提取的特征, 因此有望成为神经系统疾病诊断和治疗策略的新型生物标志物[17]。

3. 外泌体在 VCI 中的作用

VCI 可由多种脑血管危险因素引起, 如脑小血管疾病(SVD)、动脉硬化、脑出血和不明原因的中风等[18]。而这些危险因素会引起或加重 VCI, 影响着 VCI 的发生与发展。VCI 有着复杂的病理生理机制, 而脑细胞与脑血管之间紧密的相互作用恰恰是这其中的核心[19]。神经血管单元(neurovascular unit, NVU)概念的出现使得我们对这个过程有了一个较为清晰的认知。NVU 是一个复杂的功能和解剖结构, 主要由神经元、胶质细胞(星形胶质细胞、小胶质细胞和少突胶质细胞)、血管细胞(周细胞、内皮细胞和血管平滑肌细胞)和细胞外基质组成[4]。维持 NVU 的稳态有助于促进 BBB 渗透性和 CBF 的稳定, 这对于大脑功能的正常运转具有重要意义。外泌体介导的 microRNAs 在 NVU 内中对细胞间的通信发挥着不可或缺的作用[20]。这或许可以为 VCI 的防治及治疗策略提供新的思路。

3.1. 外泌体与缺血后神经保护及修复

当脑卒中发生后脑内相应区域的血流中断, 诱发脑组织炎症增加和缺血缺氧而发生不可逆性的细胞损伤, 最终会导致 VCI 的发生。当发生脑缺血损伤后, 脑组织缺氧不仅会诱导无氧代谢, 而且还会促进神经胶质细胞和神经元释放促炎细胞因子, 从而导致脑内进一步神经毒性的发生[21]。胶质细胞作为梗死周围区域的主要组成部分, 在卒中后的免疫调节中具有重要作用。星形胶质细胞(最常见的胶质细胞类型)是大脑 BBB 的主要构成部分, 在脑微血管内皮细胞来源的外泌体的调控下参与 BBB 的完整性和 CBF 的调节。

另外, NVU 可以诱发协调反应, 以保护和重建血液流动, 从而减少神经元损伤[22]。通过各种成分之间的多重相互作用, NVU 有着在神经血管修复、炎症免疫反应、BBB 调节以及卒中后的细胞保存方面的综合能力[23]。研究发现, 组成 NVU 的各种成分均可分泌外泌体, 在缺血条件下, 特定类型的外泌体能够发挥神经保护作用[24]。研究发现, 神经源性的外泌体所携带的 miR-98 作为缺血后的内源性保护因子, 通过靶向血小板活化因子受体(PAFR)抑制小胶质细胞的吞噬, 从而减轻缺血诱导的神经元死亡[25]。研究表明, Ca^{2+} 通过少突胶质细胞表面的 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)和-氨基-3-羧基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(AMPA)受体介导少突胶质细胞释放谷氨酸依赖的外泌体。这些释放出来的外泌体起着参与双向神经胶质-神经元通讯、促进轴突完整性和为神经元提供保护和代谢支持的作用。此外, 体外脑缺血模型表明少突胶质细胞来源的外泌体在氧糖剥夺(oxygen-glucose deprivation, OGD)条件下还能够促进神经元存活[26]。

3.2. 外泌体与血管形成及修复

外泌体参与缺血性卒中后血管的形成与修复过程。研究发现白细胞介素 4 (IL-4)极化的小胶质细胞可能通过分泌含有 miR-26a 的外泌体增加内皮细胞小管的形成[27]。此外, 神经元可以通过分泌外泌体将 miR-132 作用于血管内皮细胞中的真核延伸因子 2 激酶(EeF2K), 从而起到维持脑血管完整性并调节血管内皮钙黏蛋白(VE-cadherin)的表达的作用[28]。目前已知内皮祖细胞是血管生成的重要组成部分, 其分泌的包含着 miR-210 的外泌体可以通过促进线粒体的功能来改善血管生成、减少细胞凋亡和产生活性氧, 进而使得内皮细胞免受缺血的影响[29]。

3.3. 外泌体与神经可塑性及保护作用

间充质干细胞来源的外泌体能够介导与脑卒中恢复的相关作用, 如血管生成、神经发生、白质恢复、少突胶质细胞再生和轴突发芽, 从而促进脑卒中后的恢复[30]。研究发现来源于骨髓间充质干细胞的外泌体向神经元和星形胶质细胞传递 miR-133b, 使结缔组织生长因子(CTGF)和 RhoA 基因表达下调, 导致胶质瘢痕变薄, 并促进神经突触的生长。同样的, 富含 miR-17-92 的外泌体可能作用于 PTEN 基因激活磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3Ks) Akt-mTOR-糖原合成酶激酶 3 β (GSK-3 β)信号通路, 增加神经卒中后的功能恢复和神经可塑性[31]。

3.4. 外泌体与 A β 及 tau 蛋白

阿尔茨海默病(AD)的神经退行性变主要是由神经元细胞外 β -淀粉样蛋白(A β)的聚集和细胞内 tau 蛋白的过度磷酸化引起的。我们推测 VCI 与 AD 在发病机制上可能存在某些重叠作用。研究发现在 tau 蛋白过度磷酸化的过程中血脑屏障(BBB)会发生损伤, 导致其稳定性下降和通透性增加, 进而会产生突触、神经元功能失调和有害的神经炎症变化。这一过程会涉及到多种神经系统疾病, 包括血管性认知障碍、阿尔茨海默病、帕金森病和中风等[32]。有研究表明, 外泌体所包含的 miR-124-3p 可以靶向作用于 RelA

基因, 促进 β -淀粉样蛋白(A β)的分解; 同时外泌体也可通过胰岛素抵抗途径引起 β -淀粉样蛋白(A β)的聚集和 tau 蛋白的磷酸化[33]。这表明外泌体可以通过不同的形式参与 A β 和 tau 蛋白的调控过程, 从而影响与认知相关疾病的进展。

4. 外泌体在 VCI 诊断中的价值

早期诊断、早期治疗、改善预后是 VCI 患者的重要要求, 而外泌体已被证明具有成为中枢系统疾病早期诊断及预后的生物标志物的潜在能力。例如, 当脑缺血发生时, miR-126、miR-9、miR-124 和 miR-223 的水平明显增加, 并且脑缺血程度越严重, 上述 miRNAs 的水平就越高[34]; 在无症状颈动脉狭窄(管腔狭窄 > 50%)的患者中, 血浆外泌体来源的 miR-199b-3p、miR-27b-3p、miR-130a-3p、miR-221-3p 和 miR-24-3p 的表达显著增高[35]。之所以外泌体可以作为疾病标志物的候选载体主要有以下 4 个原因: 第一, 外泌体内容物的含量会随着疾病的进展而发生显著变化; 第二, 外泌体以脂质双分子层结构包裹 miRNAs, 使外泌体转运的 miRNAs 免于 RNA 酶的降解, 提高其在体液中的稳定性; 第三, 外泌体不含有高丰度蛋白, 对检测干扰小, 具有更高的敏感性; 第四, 外泌体较为容易的可以从各种体液中获取, 易于检测和标准化试剂盒生产。

研究表明 VCI 患者血浆外泌体中 miR-29c 表达水平升高, 提示 miR-29c 与认知功能障碍相关, 并且 miR-29c 在 AD 患者血浆外泌体中的表达水平降低, 提示可以作为 AD 患者早期诊断的候选生物标志物[36]。对与帕金森病有关的认知障碍患者的血浆外泌体进行分析发现, miR-221 和 miR-214 的表达与帕金森综合评分(UPDRS)呈负相关, 与蒙特利尔认知评估(MoCA)呈正相关。这提示 miR-221、miR-214 的表达与帕金森病的严重程度和认知障碍程度有关[37]。此外, 血浆外泌体来源的 miR-409-3p 表达上调被证实与冠状动脉搭桥术围术期神经认知障碍的发生存在着联系[38]。上述研究表明外泌体来源的 miRNAs 具有作为 VCI 诊断候选生物标志物的潜能。

5. 外泌体在 VCI 治疗中的价值

目前有关外泌体对 VCI 诊疗方面的研究尚处于初步研究阶段。根据当前研究, 外泌体展现出了穿过血脑屏障, 将所包含的 miRNAs 在神经系统中自由传递的能力。而这类 miRNAs 在外泌体的保护下能够不被核糖核酸酶所降解, 因此在神经系统疾病中展现出了良好的诊疗前景。研究表明, TNF α -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中发挥着重要作用。由此推测通过抑制 miR-501-3p 的表达可能会改善慢性脑低灌注所致血管性认知障碍[39]。

6. 结语

随着当前社会人口老龄化程度的不断加深, VCI 的发病率逐年增高, 其发病形式给社会、家庭及个人带来了很大的负担, 寻找有价值的潜在生物标志物成为了当下的研究热点。由于外泌体的结构构成, 使其可以穿过血脑屏障, 并能够稳定的存在于各种体液中, 因此较为容易的获得使其具有了多种疾病潜在的诊断效能。很多研究表明外泌体在 VCI 的发生发展中有着重要的作用, 但是目前尚无明确定论。因此, 对外泌体进行更深入的研究, 寻找 VCI 新的生物标志物, 有利于对 VCI 的早期预防、早期诊断及早期治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] Gorelick, P.B., Counts, S.E. and Nyenhuis, D. (2016) Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, **1862**, 860-868. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.12.015>
- [2] Iadecola, C., Duering, M., Hachinski, V., et al. (2019) Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific

- Expert Panel. *Journal of the American College of Cardiology*, **73**, 3326-3344. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.034>
- [3] van der Flier, W.M., Skoog, I., Schneider, J.A., *et al.* (2018) Vascular Cognitive Impairment. *Nature Reviews Disease Primers*, **4**, Article No. 18003. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.3>
- [4] Rundek, T., Tolea, M., Ariko, T., Fagerli, E.A. and Camargo, C.J. (2022) Vascular Cognitive Impairment (VCI). *Neurotherapeutics*, **19**, 68-88. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01170-y>
- [5] Sun, M.K. (2018) Potential Therapeutics for Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *Current Neuropharmacology*, **16**, 1036-1044. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666171016164734>
- [6] 王男, 姚玉芳, 张福波, 苗娜, 徐鑫, 杨潮萍. 血清外泌体来源的 miR-425-5p 与帕金森病认知功能障碍的相关性分析[J]. 山东医药, 2022, 62(14): 68-70.
- [7] Chung, I.M., Rajakumar, G., Venkidasamy, B., Subramanian, U. and Thiruvengadam, M. (2020) Exosomes: Current Use and Future Applications. *Clinica Chimica Acta*, **500**, 226-232. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.10.022>
- [8] Xu, Y., Hu, Y., Xu, S., Liu, F. and Gao, Y. (2022) Exosomal microRNAs as Potential Biomarkers and Therapeutic Agents for Acute Ischemic Stroke: New Expectations. *Frontiers in Neurology*, **12**, Article 747380. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.747380>
- [9] An, Y., Lin, S., Tan, X., *et al.* (2021) Exosomes from Adipose-Derived Stem Cells and Application to Skin Wound Healing. *Cell Proliferation*, **54**, e12993. <https://doi.org/10.1111/cpr.12993>
- [10] Zhang, L. and Yu, D. (2019) Exosomes in Cancer Development, Metastasis, and Immunity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, **1871**, 455-468. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.04.004>
- [11] Yue, B., Yang, H., Wang, J., *et al.* (2020) Exosome Biogenesis, Secretion and Function of Exosomal miRNAs in Skeletal Muscle Myogenesis. *Cell Proliferation*, **53**, e12857. <https://doi.org/10.1111/cpr.12857>
- [12] Yu, B., Ikhlas, S., Ruan, C., Zhong, X. and Cai, D. (2020) Innate and Adaptive Immunity of Murine Neural Stem Cell-Derived piRNA Exosomes/Microvesicles against Pseudotyped SARS-CoV-2 and HIV-Based Lentivirus. *iScience*, **23**, Article 101806. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101806>
- [13] Kalluri, R. and LeBleu, V.S. (2020) The Biology, Function, and Biomedical Applications of Exosomes. *Science*, **367**, eaau6977. <https://doi.org/10.1126/science.aau6977>
- [14] Saint-Pol, J., Gosselet, F., Duban-Deweer, S., Pottiez, G. and Karamanos, Y. (2020) Targeting and Crossing the Blood-Brain Barrier with Extracellular Vesicles. *Cells*, **9**, Article No. 851. <https://doi.org/10.3390/cells9040851>
- [15] Gámez-Valero, A., Campdelacreu, J., Vilas, D., *et al.* (2019) Exploratory Study on microRNA Profiles from Plasma-Derived Extracellular Vesicles in Alzheimer's Disease and Dementia with Lewy Bodies. *Translational Neurodegeneration*, **8**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1186/s40035-019-0169-5>
- [16] Barbagallo, C., Mostile, G., Baglieri, G., *et al.* (2020) Specific Signatures of Serum miRNAs as Potential Biomarkers to Discriminate Clinically Similar Neurodegenerative and Vascular-Related Diseases. *Cellular and Molecular Neurobiology*, **40**, 531-546. <https://doi.org/10.1007/s10571-019-00751-y>
- [17] 王孟杰, 冯嵩, 马文渊, 陈超, 靳峰. 外泌体及其携带的 microRNA 与脑卒中的研究进展[J]. 中华脑血管病杂志(电子版), 2021, 15(6): 418-421.
- [18] Caruso, P., Signori, R. and Moretti, R. (2019) Small Vessel Disease to Subcortical Dementia: A Dynamic Model, Which Interfaces Aging, Cholinergic Dysregulation and the Neurovascular Unit. *Vascular Health and Risk Management*, **15**, 259-281. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S190470>
- [19] Naranjo, O., Osborne, O., Torices, S. and Toborek, M. (2022) In Vivo Targeting of the Neurovascular Unit: Challenges and Advancements. *Cellular and Molecular Neurobiology*, **42**, 2131-2146. <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01113-3>
- [20] Forró, T., Bajkó, Z., Bălaşa, A. and Bălaşa, R. (2021) Dysfunction of the Neurovascular Unit in Ischemic Stroke: Highlights on microRNAs and Exosomes as Potential Biomarkers and Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 5621. <https://doi.org/10.3390/ijms22115621>
- [21] Xu, S., Lu, J., Shao, A., Zhang, J.H. and Zhang, J. (2020) Glial Cells: Role of the Immune Response in Ischemic Stroke. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 294. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00294>
- [22] Steliga, A., Kowiański, P., Czuba, E., Waśkow, M., Moryś, J. and Lietzau, G. (2020) Neurovascular Unit as a Source of Ischemic Stroke Biomarkers-Limitations of Experimental Studies and Perspectives for Clinical Application. *Translational Stroke Research*, **11**, 553-579. <https://doi.org/10.1007/s12975-019-00744-5>
- [23] Wang, L., Xiong, X., Zhang, L. and Shen, J. (2021) Neurovascular Unit: A Critical Role in Ischemic Stroke. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **27**, 7-16. <https://doi.org/10.1111/cns.13561>
- [24] Holm, M.M., Kaiser, J. and Schwab, M.E. (2018) Extracellular Vesicles: Multimodal Envoys in Neural Maintenance

- and Repair. *Trends in Neurosciences*, **41**, 360-372. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.03.006>
- [25] Yang, J., Cao, L.L., Wang, X.P., *et al.* (2021) Neuronal Extracellular Vesicle Derived miR-98 Prevents Salvageable Neurons from Microglial Phagocytosis in Acute Ischemic Stroke. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 23. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03310-2>
- [26] Fröhlich, D., Kuo, W.P., Frühbeis, C., *et al.* (2014) Multifaceted Effects of Oligodendroglial Exosomes on Neurons: Impact on Neuronal Firing Rate, Signal Transduction and Gene Regulation. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, **369**, Article ID: 20130510. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0510>
- [27] Tian, Y., Zhu, P., Liu, S., *et al.* (2019) IL-4-Polarized BV2 Microglia Cells Promote Angiogenesis by Secreting Exosomes. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, **28**, 421-430. <https://doi.org/10.17219/acem/91826>
- [28] Xu, B., Zhang, Y., Du, X.F., *et al.* (2017) Neurons Secrete miR-132-Containing Exosomes to Regulate Brain Vascular Integrity. *Cell Research*, **27**, 882-897. <https://doi.org/10.1038/cr.2017.62>
- [29] Ma, X., Wang, J., Li, J., *et al.* (2018) Loading MiR-210 in Endothelial Progenitor Cells Derived Exosomes Boosts Their Beneficial Effects on Hypoxia/Reoxygenation-Injured Human Endothelial Cells via Protecting Mitochondrial Function. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **46**, 664-675. <https://doi.org/10.1159/000488635>
- [30] Liu, Y., Li, Y., Zang, J., *et al.* (2022) CircOGDH Is a Penumbra Biomarker and Therapeutic Target in Acute Ischemic Stroke. *Circulation Research*, **130**, 907-924. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319412>
- [31] Xin, H., Katakowski, M., Wang, F., *et al.* (2017) MicroRNA-17-92 Cluster in Exosomes Enhance Neuroplasticity and Functional Recovery After Stroke in Rats. *Stroke*, **48**, 747-753. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015204>
- [32] Michalicova, A., Majerova, P. and Kovac, A. (2020) Tau Protein and Its Role in Blood-Brain Barrier Dysfunction. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **13**, Article 570045. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.570045>
- [33] 梁紫君, 郑娜, 张雪儿, 安红伟. 外泌体与非痴呆型血管性认知障碍的研究进展[J]. 东南国防医药, 2021, 23(4): 401-406.
- [34] Wang, W., Li, Z. and Feng, J. (2018) The Potential Role of Exosomes in the Diagnosis and Therapy of Ischemic Diseases. *Cytotherapy*, **20**, 1204-1219. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2018.06.012>
- [35] Dolz, S., Górriz, D., Tembl, J.I., *et al.* (2017) Circulating MicroRNAs as Novel Biomarkers of Stenosis Progression in Asymptomatic Carotid Stenosis. *Stroke*, **48**, 10-16. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013650>
- [36] 赵维纳, 孙文强, 贺梦菲, 谭琳, 尹昌浩, 孙丽, 王加良. 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.
- [37] 于慧娟, 刘锡荣, 古力加乃提·麦麦吐逊. 血清神经来源外泌体 miR-221、miR-214 与帕金森病认知障碍的相关性[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(2): 110-114. <https://doi.org/10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.02.002>
- [38] 司林杰, 李娜娜, 陈艺南, 胡柳青. 血浆外泌体 miR-409-3p 的异常表达与冠状动脉搭桥术围术期神经认知障碍的相关性分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2022, 42(3): 340-344+351.
- [39] Toyama, K., Spin, J.M., Deng, A.C., *et al.* (2018) MicroRNA-Mediated Therapy Modulating Blood-Brain Barrier Disruption Improves Vascular Cognitive Impairment. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **38**, 1392-1406. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.310822>