

基于“肾藏精”理论探讨外泌体与阿尔茨海默症的相关性

张丽敏, 苏进, 李文*

贵州中医药大学基础医学院, 贵州 贵阳

收稿日期: 2023年4月26日; 录用日期: 2023年6月6日; 发布日期: 2023年6月16日

摘要

阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)是一种神经退行性疾病, 常伴有认知、记忆、语言等障碍, 是老年人常见的痴呆形式。外泌体是一种纳米级的细胞外囊泡, 广泛存在于血液、唾液、尿液、脑脊液等体液中, 有独特的生物学特性, 可以穿过血脑屏障, 帮助诊断和治疗包括AD在内的神经系统疾病。AD主要病位在脑, 因肾精亏虚, 不能充养脑髓, 髓海渐空, 进而元神失养所致, 临床中用补肾益精法治疗, 肾精充足则脑髓得充, 元神有所养, 进而能有效缓解临床症状。故本文对“肾藏精”理论、外泌体、阿尔茨海默症, 以及三者之间的关系进行了阐述, 以期找到治疗AD新的思路与方向。

关键词

肾藏精, 外泌体, 阿尔茨海默症, 补肾益精

On the Exploration of the Relationship between Exosomes and Alzheimer's Disease Based on the Theory of "Kidney Stores the Essence"

Limin Zhang, Jin Su, Wen Li*

School of Basic Medicine, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

Received: Apr. 26th, 2023; accepted: Jun. 6th, 2023; published: Jun. 16th, 2023

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease often associated with cognitive, memory, *通讯作者。

and language impairments, and is a common form of dementia in the elderly. Exosomes are nano-sized extracellular vesicles that exist widely in blood, saliva, urine, cerebrospinal fluid and other body fluids. They have unique biological characteristics and can cross the blood-brain barrier, help diagnose and treat neurological disorder, including AD. The main location of AD is in the brain. Due to the deficiency of kidney essence, the brain marrow cannot be nourished, and the marrow sea becomes gradually empty, resulting in the loss of vitality. In clinic, the method of tonifying the kidney and replenishing the essence is used to treat AD. The brain and marrow are replenished when the kidney essence is sufficient, and then the nourishment of the spirit can effectively alleviate the clinical symptoms. Therefore, this article expounds the theory of “Kidney stores the essence”, exosomes, Alzheimer’s disease and the relationship among them, in order to find a new idea and direction for the treatment of AD.

Keywords

Kidney Stores the Essence, Exosomes, Alzheimer’s Disease, Reinforcing Kidney for Supplementing Essence

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

阿尔茨海默症(Alzheimer’s disease, AD)是由大脑中蛋白错误折叠引起神经退行性疾病,临床特征以认知功能逐渐下降为主。全球有 5000 万痴呆患者,大部分是老年人,其中 70%是由 AD 引起的。且痴呆人数在逐年递增,据估计到 2040 至 2050 年期间将达到 1~1.3 亿[1]。AD 的发病机制复杂,尚未完全明确,目前主要认为是脑内细胞外 β -淀粉样蛋白(A β)逐渐沉积和细胞内 Tau 蛋白聚集导致的神经元死亡[2]。AD 是一种起病隐匿的进行性发展疾病,这为临床早期确诊带来困难,目前的治疗方法也只能改善症状,而不能治愈。因此,寻找新的、有效的诊断标记物以及治疗靶点,对防治 AD 的发生与发展非常重要。外泌体独特的生物学特性,使其可以在不破坏血脑屏障前提下穿过血脑屏障,在 AD 发病机制的认识、诊断以及治疗中发挥重要作用。外泌体携带外周促炎分子到达中枢,引发神经炎症,对大脑造成损伤;但同时其参与细胞外淀粉样蛋白 β (A β)斑块降解,减少由于 tau 蛋白过多而引起的细胞毒性,在 AD 中发挥保护作用;在诊断方面,外泌体能够捕获复杂的细胞外和细胞内分子物质,其表面蛋白质可以促进它们的免疫捕获和富集,从而帮助诊断中枢神经系统(CNS)疾病[3];另外,外泌体可以抑制 A β 和 tau 蛋白水平,其转运能力可以将药物有效成分运至靶点,进而在 AD 的治疗中发挥作用。在中医学中 AD 无特定病名,根据临床表现可归属于痴呆范畴,病位在脑,与肾关系密切,临床中常用补肾益精药物治疗 AD,可显著改善症状,缓解病情。近年来研究表明,外泌体和中医“肾藏精”二者密切相关。本文基于“肾藏精”理论,探讨 AD 与外泌体的关系,旨在为 AD 的发病机制、诊断以及治疗提供新的思路,扩展“肾藏精”理论的应用。

2. “肾藏精”理论概述

“肾藏精”指肾具有贮存和封藏精气的生理功能,精又可以分为先天之精与后天之精。《灵枢·决气篇》曰:“两神相搏,合而成形,常先身生,是谓精。”这是指承受于父母的先天之精。又有《灵枢·经脉别论》曰:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾。脾气散精,上归于肺。”这是指来源于饮食水谷的后

天之精。先天之精与后天之精相融合生成构成人体的基本物质——精，一般呈液态贮存于脏腑之中。《素问·金匱真言论篇》曰：“夫精者，身之本也。”精是人体生命的本源，而肾为先天之本，《素问·上古天真论篇》曰：“肾者，主水，受五脏六腑之精而藏之”[4]，肾中所藏之肾精是其中具有繁衍作用的生殖之精。《素问·六节藏象论篇》又曰：“肾者，主蛰，封藏之本，精之处也。”肾主封藏，所藏肾精以先天之精为基础，靠后天之精不断充养，先后天之精相互资助、合化而成。“肾藏精”有助于人体生长发育以及生殖，肾中精气充足则肾气盛，身体机能旺盛，肾精衰少则肾气衰，身体机能随之衰退，《素问·上古天真论》对此有详细的描述。另外，“肾藏精”还可以推动脏腑之气正常升降出入，调控各脏腑形体官窍机能，进而推动和调控机体新陈代谢。由此可见，“肾藏精”功能正常，肾精充足则机体各项机能活动维持正常，“肾藏精”功能失常，肾不藏精则肾气衰惫，脏腑功能受损，机体各项活动难以维持。肾主骨生髓也是通过“肾藏精”实现的，肾精可以化生骨髓，髓可充脑。因此，肾精、骨、髓与脑之间有密切关系。

3. 外泌体概述

外泌体(exosomes)是细胞分泌到外液的囊泡中直径为 30 nm~150 nm 的小细胞外囊泡[5]。细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)起源于内膜系统，成熟后一部分被运输到细胞膜代谢，形成携带有蛋白质，非编码 RNA，脂质和其他生活物质的外泌体[6]。几乎所有类型的细胞，都可以产生并释放外泌体。外泌体进入血液、唾液、尿液等体液中，作为细胞通信媒介将信息传输到多个细胞和位置[7]。不同的细胞分泌携带不同组分的外泌体，通过受体与配体相互作用或受体细胞内吞作用来实现物质和信号的交流[8]，如黑色素瘤细胞通过促进细胞质膜与外泌体的融合实现对其组分的吸收[9]；此外，动物研究表明一些外泌体可以直接输送 mRNA 给受体细胞，尤其是在急性或慢性感染刺激情况下[10]。

外泌体可以参与机体免疫应答、抗原提呈、细胞迁移、细胞分化、肿瘤侵袭等[11][12][13][14]，其功能与特点取决于其所来源的细胞类型。间充质干细胞外泌体(mesenchymal stem cell-derived exosomes, MSC-Exos)通过参与免疫应答来提高 MSC-Exos 所衍生药物递送载体的生物利用度[15]；MSC-Exos 通过调节免疫细胞的表型和增殖、活化以及炎症信号通路来修复炎症损伤[16]。肿瘤细胞可分泌大量外泌体，其参与肿瘤生长、转移和免疫调节，并且可以从体液中分离得到，能反映供体细胞状态，可作为肿瘤诊断的生物标志物[17]。免疫细胞来源的外泌体通过调控免疫细胞、上皮细胞、肿瘤细胞等受体细胞参与免疫应答[18]。另外还有许多其他来源的外泌体也有其特点与功能，如羊膜上皮细胞外泌体会诱导子宫内膜炎症过程[19]，内皮祖细胞外泌体通过修复内皮细胞来抑制大鼠颈动脉损伤后的新内膜增生[20]等。

在疾病治疗方面，携带生物信息的外泌体可以促进细胞之间的通信，这种通信功能在神经系统生理学和神经退行性疾病中起关键作用[21]。外泌体独特生物学特性可以为不同的治疗提供有效载荷，将包括短干扰 RNA，反义寡核苷酸，化学治疗剂和免疫调节剂递送到目标位置[22][23]，同时还能提高生物利用度、减少不良反应。除了其治疗潜能，在疾病诊断方面，外泌体复杂的组成使其容易通过生物体液的取样获得，成为疾病诊断的生物标记物[24][25]。血脑屏障是神经系统疾病治疗策略的巨大挑战，而外泌体纳米级别的尺寸、促进细胞间通信的功能以及其独特的表面蛋白，使其可以作为啮齿动物模型中潜在的药物输送的载体，将药物输送到包括大脑在内的不同器官[26][27]。外泌体的这些优势使其越来越成为近几年研究的热点。

4. 外泌体与 AD 的关系

AD 是以记忆、运动、语言、理解能力障碍为主要症状的神经退行性疾病，主要由神经原退化引起，AD 早期病理变化以 A β 斑块和磷酸化 tau (p-tau)组成的神经原纤维缠结(NFT)的进行性积累为特征，并伴

有神经元死亡、突触丧失和大脑损伤[28]。 $A\beta$ 的变化对 tau 磷酸化和 tau 介导的神经变性有驱动作用，最终促使 NFT 形成。另外，AD 的病理变化还包括炎症和免疫激活、脂质代谢、内体小泡再循环和自噬。

4.1. 外泌体在 AD 发生发展中的作用

在与 AD 有关的文献中，外泌体在 AD 的发生中起着双重作用[29]。

外泌体依靠其跨越血脑屏障的能力，可以携带外周的促炎分子到达中枢神经系统，靶向神经胶质细胞和神经原细胞，激活星形胶质细胞和小胶质细胞，引发慢性神经炎症[30] [31]。这种神经炎症更容易影响衰老的大脑，损害其淀粉 β 清除能力[32]，产生失调的 miRNA，改变阿尔茨海默症病理学中关键基因的表达[33]。中枢神经系统中的星形胶质细胞，可以支持、营养和保护神经系统。星形胶质细胞衍生的外泌体(ADEs)是星形胶质细胞与其他神经细胞之间物质和信息交换的载体，已经被证实其在 AD 患者和 AD 动物模型中增加。ADE 中含有核酸，蛋白质和脂质，可以有效控制 AD 早期发展过程中的氧化应激和解毒作用，从而对 AD 的发展起到正向和负向双重作用[34]。胶质细胞衍生的外泌体可以传播 tau 蛋白，刺激 5XFAD 小鼠脑内 $A\beta$ 聚集，并且，外泌体是与 AD 相关的致病蛋白的潜在载体，可能导致神经元功能受损，从而加重 AD 的病理进展。

近几年有大量数据表明，外泌体可以在 AD 中发挥保护作用。外泌体中的 Cystatin C 是一种对神经元有多种有效保护作用的蛋白质[35]。此外，外泌体中含有参与 $A\beta$ 降解的中性溶酶(NEP)和胰岛素降解酶(IDE)，外泌体在 AD 中的保护作用与 IDE 有关。他汀类药物可能改变外泌体的分泌和内容物，来自他汀类药物处理的神经母细胞瘤细胞和 BV-2 小胶质细胞的外泌体的上调也被报道通过外泌体的 IDE 促进细胞外 $A\beta$ 降解[36] [37] [38]，有报告显示，来自神经母细胞瘤细胞或人类脑脊液的外泌体可以消除体内 $A\beta$ 的突触可塑性破坏活性。这些效应依赖于外泌体表面蛋白[39]。另一项研究表明，外泌体可以促使 tau 过度表达导致的分泌增多，并且与细胞 tau 不同，这种分泌的 tau 不诱导细胞死亡。这一结果表明，分泌 tau 蛋白的外泌体可以减少由于 tau 蛋白过多而引起的细胞毒性[40]。另外，神经元衍生的外泌体通过增强体外小胶质细胞介导的 $A\beta$ 清除来抑制 $A\beta$ 寡聚化[41]，Yuyama 等[42]还将神经元外泌体注入到淀粉样蛋白 β 前体蛋白转基因小鼠脑内，脑内给药的外泌体可以通过将其携带在外泌体表面 GSL 上来充当 $A\beta$ 的有效清除剂，并表明外泌体在中枢神经系统的 $A\beta$ 清除中的作用。总之，外泌体可能含有多种介导 AD 保护作用的分子，通过清除 $A\beta$ 、支持神经元功能来实现。间充质干细胞外泌体在动物疾病模型中有抗炎、促进神经元生长、维持神经元数量、促进神经突重塑等作用；经过修饰后的外泌体组织修复功能更强，可作为分子药物载体应用于神经系统疾病治疗中[43]。

4.2. 外泌体在 AD 诊断中的作用

外泌体可以用作各种神经系统疾病(包括 AD)的诊断工具。研究表明，外泌体可以作为 AD 诊断的标记物。用生物信息学的方法对 AD 小鼠模型尿液中外泌体的 miRNA 进行差异表达分析发现其可能是潜在的诊断早期 AD 的非侵袭性生物标志物[44]。神经细胞黏附分子(NCAM)是目前公认的神源外泌体标记物，盒转运体 A1 (ABCA1)在清除和转运 $A\beta$ 42 时可同时将其转移至含有 $A\beta$ 42 的外泌体中，凌四海等[45]通过对 320 例神经系统疾病患者进行血浆外泌体提取并检测发现，NCAM/ABCA1 双标外泌体中 $A\beta$ 42 与 miR-388-5p 相比敏感度更高，提示 NCAM/ABCA1 双标外泌体中 $A\beta$ 42 和 miR-388-5p 可作为神经系统疾病诊断或预警的候选标志物。

4.3. 外泌体在 AD 治疗中的作用

外泌体可以抑制 $A\beta$ 和 tau 蛋白水平。研究表明，外泌体可以活化小胶质细胞，活化的小胶质细胞包

围细胞外 $A\beta$ 斑块, 并吞噬错误折叠的蛋白以阻止外泌体与 $A\beta$ 结合, 进而限制毒性蛋白的传播扩散[46]。中性鞘磷脂酶 2 是一种参与外泌体分泌的酶, 可以介导突触前神经元抑制外泌体中 tau 寡聚体的释放; 乙酰胆碱酶可以增加突触处乙酰胆碱水平, 突触后乙酰胆碱受体抑制 tau 寡聚体的摄取。因此, 由两种酶组成的新型化合物可以降低脑内 tau 蛋白水平, 改善 AD 症状[47]。可见, 对外泌体进行干预或可作为治疗 AD 的潜在有效手段。

另外, 外泌体的转运能力使其可以作为药物的运输载体。AD 目前尚无有效治疗方法, 但前期研究推测, 使用减少 $A\beta$ 负荷和 tau 聚集的方法, 并将有效成分高效运输至作用靶点, 对 AD 患者的治疗可能有效。Passeri [48]等提出使用纳米颗粒, 如外泌体等, 可以解决大脑生物利用度问题, 这是由外泌体独特的生物学特性作为基础的。Wang [49]等发现, 将姜黄素处理的细胞中的外泌体可以携带姜黄素穿过 AD 小鼠模型的血脑屏障, 并抑制高磷酸化的 tau 蛋白, 进而改善小鼠 AD 症状。

总之, 外泌体在 AD 发病、诊断、治疗中均有一定作用, 且具有极大开发潜力, 需要大量研究进一步探索。

5. “肾藏精”理论与 AD 的关系

AD 在中医学中属于痴呆、善忘、呆病、心神失常的范畴, 主要病机为肾精亏虚, 髓海不足。人自出生肾气逐渐充盈身体逐渐强壮, 至“七八, 肝气衰, 筋不能动, 天癸竭, 精少, 肾脏衰, 形体皆极。八八, 则齿发去……五脏皆衰, 筋骨解堕, 天癸尽矣。”随着身体机能下降, 进入老年期, 肾中精气在人体生长、发育、衰老过程中从充盛到逐渐衰退。“肾主骨, 生髓, 上通于脑”, 中医认为脑为髓海, 脑的记忆、思维活动本质以髓海为基础, 而髓海为肾精所化, 故机体记忆、思维活动与肾中所藏之精是否充足关系密切。肾中所藏之精不足, 肾气渐亏, 不能充养髓海则神机失用, 而发为痴呆。程钟龄的《医学心悟》中提到肾主智, 肾虚会导致智力不足。汪昂的《医方集解》也指出肾精不足可导致痴呆。

AD 主要病位在脑, 脑为“髓海”, 肾精亏虚不能充养髓海, 则出现记忆、思维、理解、语言等能力障碍, 《灵枢·海论》曰: “髓海不足, 则脑转耳鸣, 胫酸眩冒, 目无所视, 懈怠安卧。”同时伴有头晕耳鸣、齿枯发焦、腰酸骨软、步履艰难等肾精亏虚症状。在中医药治疗方面, 实验发现用补肾填精方对 AD 大鼠模型进行干预, 大鼠学习记忆力, 反应力均有大幅度改善[50]。补肾类中药联合干细胞移植, 可以激活 AD 体内休眠的神经干细胞, 促进神经再生[51]。临床中, 用中医经典温肾壮阳、益精填髓之方龟鹿二仙胶治疗肾虚髓空型 AD 患者, 疗效显著。该方能改善患者脑部血液循环, 调节 VRS 直径, 而 VRS 与导致 AD 相关代谢产物包括 β -淀粉样蛋白($A\beta$)及 Tau 蛋白等的循环及清除密切相关, 对 AD 患者炎症有改善作用[52]。临床研究表明补肾益智方治疗 12 周可以降低患者血清中 $A\beta$ 水平、提高患者认知记忆能力和生活自理能力[53]。这些治疗或实验均是以“肾藏精”理论为依据, 可见, “肾藏精”理论与 AD 关系密切。

6. “肾藏精”理论与外泌体的关系

中医认为肾、骨、髓是相互联系的系统, 肾主骨生髓, 主生长发育, 肾精可以滋养骨, 骨能化生髓, 髓能充脑, 这一切的根本在于“肾藏精”。干细胞是具有多向分化潜能和自我更新能力的细胞, 通过不断分裂来修复组织、促进组织生长发育。肾精与干细胞之间有密切联系, 有学者提出: “干细胞具有先天之精属性, 是先天之精在细胞层次的存在形式” [54]。从来源讲肾精秉承于父母先天之精, 干细胞来源于受精卵, 受精卵属于先天之精, 二者来源相同; 从功能讲, 肾精主生殖和生长发育, 是脏腑功能盛衰的物质基础。干细胞中的骨髓间充质干细胞(BMSCs)具有很强的增殖分化潜能, 被广泛用于组织器官修复, 如急性肾损伤的修复[55]。还有学者提出, BMSCs 可以被看作“肾藏精”理论的物质基础[56], 即

干细胞是“肾藏精”理论的物质基础。现代研究中, BMSCs 衍生的外泌体本身已经被证明有治疗性且在反复注射小鼠时不会诱导毒性反应[57] [58] [59], BMSCs 分泌的外泌体对骨代谢有显著影响[60]。外泌体中的活性成分 miRNA 参与骨的形成和吸收过程[61]。淫羊藿入肾经, 有补肾阳、强筋骨的作用, 实验证明淫羊藿苷调控成骨细胞源性外泌体 miR-122-5p 对间充质干细胞成骨、迁移作用, 淫羊藿通过促进 BMSCs 外泌体分泌, 进而促进 BMSCs 成骨分化、抑制破骨细胞生成, 可见 BMSCs 所分泌的外泌体与肾精的功能相似[62]。二仙汤是温肾阳, 补肾精的中医经典方剂, 李楠等[63]通过实验证明二仙汤可以提高 BMSCs 的增殖和迁移能力。归肾丸可以补肾阴, 治疗肾精衰少之肾虚证, 刘燕等[64]通过实验证明归肾丸水提物可以有效促进 BMSCs 增殖。可见, 外泌体与“肾藏精”理论之间的联系主要体现在 BMSCs 的骨代谢过程。然而, 外泌体作为大部分细胞均可分泌的物质, 有细胞源性, 带有其源细胞的特性, 可以帮助定位靶向细胞, 发挥生物特性[65]。因此, 基于以上简单论述不能确切说明外泌体与“肾藏精”理论之间的相关性, 还需要进一步的研究证明。

7. 讨论

综上所述, 本文基于“肾藏精”理论, 论述了外泌体及其在 AD 中的作用, 以及 BMSCs 衍生的外泌体与“肾藏精”的密切关系。现代临床医药证明, 在“肾藏精”理论指导下, 用补肾填精益髓中药治疗 AD 有显著疗效。且研究证明, 由于外泌体独特的生物学特性, 有望成为诊治 AD 新的生物标记物和潜在靶点。以 BMSCs 衍生的外泌体为切入点, 将中医理论运用于现代医疗实践意义重大。而外泌体作为各型细胞均可分泌的一种细胞外囊泡, 其对 AD 的作用机制还有待进一步研究, 且外泌体 miRNAs 数量众多、作用广泛, 需要进一步研究, 以期对 AD 防治提供新的思路与可行方法。

基金项目

贵州省卫生健康委科学技术基金项目(2022XMSB00035072); 贵州中医药大学科研创新和探索专项项目(2019YFC171250103); 国家自然科学基金项目(No. 81760841)。

参考文献

- [1] Alzheimer's Association (2020) 2020 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's & Dementia*, **16**, 391-460. <https://doi.org/10.1002/alz.12068>
- [2] Kang, S.S., Meng, L., Zhang, X., et al. (2022) Tau Modification by the Norepinephrine Metabolite DOPEGAL Stimulates Its Pathology and Propagation. *Nature Structural & Molecular Biology*, **29**, 292-305. <https://doi.org/10.1038/s41594-022-00745-3>
- [3] Kanninen, K.M., Bister, N., Koistinaho, J. and Malm, T. (2016) Exosomes as New Diagnostic Tools in CNS Diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1862**, 403-410. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.09.020>
- [4] 翟双庆, 黎敬波. 内经选读[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016.
- [5] Xie, S., Zhang, Q. and Jiang, L. (2022) Current Knowledge on Exosome Biogenesis, Cargo-Sorting Mechanism and Therapeutic Implications. *Membranes*, **12**, Article No. 498. <https://doi.org/10.3390/membranes12050498>
- [6] Stahl, P.D. and Raposo, G. (2019) Extracellular Vesicles: Exosomes and Microvesicles, Integrators of Homeostasis. *Physiology*, **34**, 169-177. <https://doi.org/10.1152/physiol.00045.2018>
- [7] Cossetti, C., Iraci, N., Mercer, T.R., et al. (2014) Extracellular Vesicles from Neural Stem Cells Transfer IFN- γ via Ifng1 to Activate Stat1 Signaling in Target Cells. *Molecular Cell*, **56**, 193-204. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.08.020>
- [8] Giovannelli, P., Di Donato, M., Galasso, G., et al. (2021) Communication between Cells: Exosomes as a Delivery System in Prostate Cancer. *Cell Communication and Signaling*, **19**, 110. <https://doi.org/10.1186/s12964-021-00792-1>
- [9] Boussadia, Z., Lamberti, J., Mattei, F., et al. (2018) Acidic Microenvironment Plays a Key Role in Human Melanoma Progression through a Sustained Exosome Mediated Transfer of Clinically Relevant Metastatic Molecules. *Journal of*

- Experimental & Clinical Cancer Research*, **37**, Article No. 245. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0915-z>
- [10] Tian, T., Zhu, Y.-L., Zhou, Y.-Y., *et al.* (2014) Exosome Uptake through Clathrin-mediated Endocytosis and Macropinocytosis and Mediating miR-21 Delivery. *Journal of Biological Chemistry*, **289**, 22258-22267. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.588046>
- [11] Pegtel, D.M. and Gould, S.J. (2019) Exosomes. *Annual Review of Biochemistry*, **20**, 487-514. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-013118-111902>
- [12] 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>
- [13] Lindenbergh, M.F.S. and Stoorvogel, W. (2018) Antigen Presentation by Extracellular Vesicles from Professional Antigen-Presenting Cells. *Annual Review of Immunology*, **36**, 435-459. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-041015-055700>
- [14] Zhu, L., Sun, H.-T., Wang, S., *et al.* (2020) Isolation and Characterization of Exosomes for Cancer Research. *Journal of Hematology & Oncology*, **13**, Article No. 152. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00987-y>
- [15] 韩睿, 李琳, 王润清, 侯宗柳. 间充质干细胞来源外泌体对免疫功能调控的作用与应用前景[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(17): 2762-2769.
- [16] 刚乔健, 何斯, 哈小琴. 间充质干细胞来源外泌体修复炎症损伤的研究进展[J]. 中国生物制品学杂志, 2022, 35(12): 1511-1516.
- [17] 李双双, 杜春阳, 袁媛, 等. 不同细胞来源的外泌体的特点和功能[J]. 国际药学研究杂志, 2019, 46(6): 411-417.
- [18] 刘满宇, 付璐, 张文慧, 张林波. 免疫细胞与外泌体相互作用机制的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(22): 2806-2812.
- [19] Hadley, E.E., Sheller-Miller, S., Saade, G., *et al.* (2018) Amnion Epithelial Cell-Derived Exosomes Induce Inflammatory Changes in Uterine Cells. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **219**, 478.E1-478.E21. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.08.021>
- [20] Kong, J., Wang, F., Zhang, J., *et al.* (2018) Exosomes of Endothelial Progenitor Cells Inhibit Neointima Formation after Carotid Artery Injury. *Journal of Surgical Research*, **232**, 398-407. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.06.066>
- [21] Su, L., Li, R., Zhang, Z., *et al.* (2022) Identification of Altered Exosomal microRNAs and mRNAs in Alzheimer's Disease. *Ageing Research Reviews*, **73**, Article ID: 101497. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101497>
- [22] Barile, L. and Vassalli, G. (2017) Exosomes: Therapy Delivery Tools and Biomarkers of Diseases. *Pharmacology & Therapeutics*, **174**, 63-78. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.020>
- [23] Liao, W., Du, Y., Zhang, C., *et al.* (2019) Exosomes: The Next Generation of Endogenous Nanomaterials for Advanced Drug Delivery and Therapy. *Acta Biomaterialia*, **86**, 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.12.045>
- [24] 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>
- [25] Fitts, C.A., Ji, N., Li, Y. and Tan, C. (2019) Exploiting Exosomes in Cancer Liquid Biopsies and Drug Delivery. *Advanced Healthcare Materials*, **8**, e1801268. <https://doi.org/10.1002/adhm.201801268>
- [26] Cano, A., Turowski, P., Ettcheto, M., *et al.* (2021) Nanomedicine-Based Technologies and Novel Biomarkers for the Diagnosis and Treatment of Alzheimer's Disease: From Current to Future Challenges. *Journal of Nanobiotechnology*, **19**, Article No. 122. <https://doi.org/10.1186/s12951-021-00864-x>
- [27] Sinha, S., Hoshino, D., Hong, N.H., *et al.* (2016) Cortactin Promotes Exosome Secretion by Controlling Branched Actin Dynamics. *Journal of Cell Biology*, **214**, 197-213. <https://doi.org/10.1083/jcb.201601025>
- [28] Choi, S., Kim, Y., Hebisch, M., *et al.* (2014) A Three-Dimensional Human Neural Cell Culture Model of Alzheimer's Disease. *Nature*, **515**, 274-278. <https://doi.org/10.1038/nature13800>
- [29] Kandimalla, R., Saeed, M., Tyagi, N., Gupta, R.C. and Aqil, F. (2023) Exosome-Based Approaches in the Management of Alzheimer's Disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **144**, Article ID: 104974. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104974>
- [30] Clark, I.C., Gutiérrez-Vázquez, C., Wheeler, M.A., *et al.* (2021) Barcoded Viral Tracing of Single-Cell Interactions in Central Nervous System Inflammation. *Science*, **372**, eabf1230. <https://doi.org/10.1126/science.abf1230>
- [31] Liddelow, S.A., Guttenplan, K.A., Clarke, L.E., *et al.* (2017) Neurotoxic Reactive Astrocytes Are Induced by Activated Microglia. *Nature*, **541**, 481-487. <https://doi.org/10.1038/nature21029>
- [32] Matousek, S.B., Ghosh, S., Shaftel, S.S., *et al.* (2012) Chronic IL-1 β -Mediated Neuroinflammation Mitigates Amyloid Pathology in a Mouse Model of Alzheimer's Disease without Inducing Overt Neurodegeneration. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, **7**, 156-164. <https://doi.org/10.1007/s11481-011-9331-2>
- [33] Alexander, M., Hu, R., Runtsch, M.C., *et al.* (2015) Exosome-Delivered microRNAs Modulate the Inflammatory Re-

- sponse to Endotoxin. *Nature Communications*, **6**, Article No. 7321. <https://doi.org/10.1038/ncomms8321>
- [34] Liu, Z., Zhang, H., Liu, S., Hou, Y. and Chi, G. (2023) The Dual Role of Astrocyte-Derived Exosomes and Their Contents in the Process of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **91**, 33-42. <https://doi.org/10.3233/JAD-220698>
- [35] Pacheco-Quinto, J., Clausen, D., Pérez-González, R., et al. (2019) Intracellular Metalloprotease Activity Controls Intra-neuronal A β Aggregation and Limits Secretion of A β via Exosomes. *The FASEB Journal*, **33**, 3758-3771. <https://doi.org/10.1096/fj.201801319R>
- [36] Bulloj, A., Leal, M.C., Xu, H., Castaño, E. and Morelli, L. (2010) Insulin-Degrading Enzyme Sorting in Exosomes: A Secretory Pathway for a Key Brain Amyloid- β Degrading Protease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **19**, 79-95. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1206>
- [37] Son, S.M., Kang, S., Choi, H. and Mook-Jung, I. (2015) Statins Induce Insulin-Degrading Enzyme Secretion from Astrocytes via an Autophagy-Based Unconventional Secretory Pathway. *Molecular Neurodegeneration*, **10**, Article No. 56. <https://doi.org/10.1186/s13024-015-0054-3>
- [38] Tamboli, I.Y., Barth, E., Christian, L., et al. (2010) Statins Promote the Degradation of Extracellular Amyloid β -Peptide by Microglia via Stimulation of Exosome-Associated Insulin-degrading Enzyme (IDE) Secretion. *Journal of Biological Chemistry*, **285**, 37405-37414. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.149468>
- [39] Wang, Z., Jackson, R.J., Hong, W., et al. (2017) Human Brain-Derived A β Oligomers Bind to Synapses and Disrupt Synaptic Activity in a Manner That Requires APP. *Journal of Neuroscience*, **37**, 11947-11966. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2009-17.2017>
- [40] Simón, D., García-García, E., Royo, F., Falcón-Pérez, J.M. and Avila, J. (2012) Proteostasis of Tau. Tau Overexpression Results in Its Secretion via Membrane Vesicles. *FEBS Letters*, **586**, 47-54. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2011.11.022>
- [41] Yuyama, K., Sun, H., Mitsutake, S. and Igarashi, Y. (2012) Sphingolipid-Modulated Exosome Secretion Promotes Clearance of Amyloid- β by Microglia. *Journal of Biological Chemistry*, **287**, 10977-10989. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.324616>
- [42] Deng, Z., Wang, J., Xiao, Y., et al. (2021) Ultrasound-Mediated Augmented Exosome Release from Astrocytes Alleviates Amyloid- β -Induced Neurotoxicity. *Theranostics*, **11**, 4351-4362. <https://doi.org/10.7150/thno.52436>
- [43] 高振橙, 刘欣. 间充质干细胞外泌体在神经系统疾病修复过程中的作用与应用[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(19): 3048-3054.
- [44] 阿尔茨海默病 5XFAD 小鼠模型尿液中外泌体 microRNA 的表达谱分析[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(9): 97.
- [45] 凌四海, 支杨, 李莹, 等. 血浆 NCAM/ABCA1 双标外泌体内 A β 42 和 microRNA-388-5p 在阿尔茨海默病早期诊断中的价值[J]. 疾病监测, 2022, 37(6): 821-825.
- [46] 邓珊, 潘丽雅, 覃露, 等. 外泌体在阿尔茨海默病诊治中的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25(3): 331-333.
- [47] Bilousova, T., Simmons, B.J., Knapp, R.R., et al. (2020) Dual Neutral Sphingomyelinase-2/Acetylcholinesterase Inhibitors for the Treatment of Alzheimer's Disease. *ACS Chemical Biology*, **15**, 1671-1684. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.0c00311>
- [48] Passeri, E., Elkhoury, K., Morsink, M., et al. (2022) Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 13954. <https://doi.org/10.3390/ijms232213954>
- [49] Wang, H., Sui, H., Zheng, Y., et al. (2019) Curcumin-Primed Exosomes Potently Ameliorate Cognitive Function in AD Mice by Inhibiting Hyperphosphorylation of the Tau Protein through the AKT/GSK-3 β Pathway. *Nanoscale*, **11**, 7481-7496. <https://doi.org/10.1039/C9NR01255A>
- [50] 赵长安, 李恩, 赵京山. 补肾填精方对阿尔茨海默病大鼠学习记忆行为的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2002, 8(6): 33-35.
- [51] 孙世标, 潘小龙, 魏智慧, 等. 补肾抗衰类中药联合干细胞疗法治疗阿尔茨海默病的机制研究进展[J/OL]. 中国实验方剂学杂志: 1-14. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20221028.1343.014.html>, 2023-06-13.
- [52] 马俊杰, 周春祥, 周西彬, 王小龙. “补肾生髓”理念下龟鹿二仙胶干预 AD 患者 VRS 及炎症的临床研究[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(6): 1386-1388.
- [53] 邱海鹏, 张晓璇, 申兴斌, 等. 补肾益智方联合丁苯酞对阿尔茨海默病患者 A β , GSH-Px, SOD 及 MDA 水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(14): 187-191.
- [54] 张晨, 张进, 黄进, 等. 基于干细胞的“肾精”理论与衰老机制探析[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(9): 1877-1879.
- [55] Zhou, S., Qiao, Y.M., Liu, Y.G., et al. (2020) Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells Pretreated with Eryt-

- hropoietin Accelerate the Repair of Acute Kidney Injury. *Cell & Bioscience*, **10**, Article No. 130. <https://doi.org/10.1186/s13578-020-00492-2>
- [56] 陈立, 王小琴. 骨髓间充质干细胞为中医肾藏精理论作用的重要物质基础[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(11): 2599-2601.
- [57] Yeo, R.W.Y., Lai, R.C., Zhang, B., *et al.* (2013) Mesenchymal Stem Cell: An Efficient Mass Producer of Exosomes for Drug Delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **65**, 336-341. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.07.001>
- [58] Mendt, M., Kamekar, S., Sugimoto, H., *et al.* (2018) Generation and Testing of Clinical-Grade Exosomes for Pancreatic Cancer. *JCI Insight*, **3**, e99263. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.99263>
- [59] Zomer, A., Maynard, C., Verweij, F.J., *et al.* (2015) *In Vivo* Imaging Reveals Extracellular Vesicle-Mediated Phenocopying of Metastatic Behavior. *Cell*, **161**, 1046-1057. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.04.042>
- [60] 郭澜, 李莉, 葛继荣. 从外泌体探讨“肾主骨生髓”理论与骨质疏松症的关系[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(12): 1852-1856.
- [61] 孟菲菲, 杨长伟, 高志礼, 王花欣. 外泌体 miRNA 在骨质疏松中的调控作用及中医药干预研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(11): 1711-1716.
- [62] 杨傲飞. 基于肾主骨生髓理论研究淫羊藿苷调控外泌体内 miR-122-5p 对 BMSCs 成骨、迁移的作用及机制[D]: [博士学位论文]. 武汉: 湖北中医药大学, 2020.
- [63] 李楠, 艾浩. 中药二仙汤对骨髓干细胞增值和迁移能力的影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2017, 25(7): 444-446+454.
- [64] 刘燕, 关永格, 宋阳. 归肾丸水提物干预 SD 大鼠骨髓间充质干细胞增殖及 PI3K、AKT 蛋白的表达[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(13): 1983-1988.
- [65] de Boer, C., Calder, B., Blackhurst, D., *et al.* (2021) Analysis of the Regenerative Capacity of Human Serum Exosomes after a Simple Multistep Separation from Lipoproteins. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, **15**, 63-77. <https://doi.org/10.1002/term.3155>