

· 综述 ·

外泌体在中枢神经细胞间的信息交流作用及在神经退行性疾病中的功能

孙振杰¹, 黄正千¹, 吴茂东¹, 徐英达^{2*}, 蔡增林^{1*}

¹南京医科大学附属苏州市立医院(西区)神经内科, 江苏 苏州 215000; ²苏州科技城医院神经内科, 江苏 苏州 215000

[摘要] 外泌体(exosomes)是由细胞分泌直径40~100 nm的纳米级囊泡状结构,本质为一种脂质双分子囊泡,其主要组成部分及内容物为蛋白质、核酸、脂质等生物活性分子。不管在生理还是病理状态下,外泌体可由绝大多数细胞持续分泌,并且存在于几乎所有体液中,是信息交流和物质交换的重要方式。文章阐明了外泌体的一般特性,详细介绍了外泌体在细胞中的信息交流方式以及在中枢神经细胞间的信息交流作用,探讨了外泌体作为分子标记的作用,特别是在神经退行性疾病中的作用,说明了外泌体在中枢神经系统疾病药物治疗和基因治疗中的应用。

[关键词] 外泌体;信息交流;物质交换;分子标记;基因治疗

[中图分类号] R749.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)02-293-06

doi:10.7655/NYDXBNS20200231

The role of exosomes in the exchange of information between central nervous cells and in neurodegenerative diseases

SUN Zhenjie¹, HUANG Zhengqian¹, WU Maodong², XU Yingda^{2*}, CAI Zenglin^{1*}

¹Department of Neurology, the Affiliated Suzhou City Hospital (Western District) of Nanjing Medical University, Suzhou 215000; ²Department of Neurology, Suzhou Scienc& Technology Town Hospital Suzhou 215000, China

[Abstract] Exosomes are secreted by cells, which has a nano-sized vesicular structure with a diameter of about 40-100 nm and is essentially a lipid bimolecular vesicle. Its main components and contents are mainly proteins, nucleic acids, and lipids. Not only in physiological but also in pathological conditions, exosomes can be secreted by most cells and exist in almost all body fluids, which is an important way of information exchange and material exchange. This review clarified the general characteristics of exosomes. The information exchange mode of exosomes in cells and the information exchange between central nervous cells were described in detail. The role of exosomes as molecular markers, particularly in neurodegenerative diseases, was explored. The drug treatment and gene therapy of exosomes in the central nervous system were briefly described.

[Key words] exosomes; cell communication; substance exchange; molecular marker; gene therapy

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(02):293-297, 302]

1 外泌体的一般特性

1.1 外泌体的生物起源和历史

外泌体(exosomes)有多种分泌机制,经典的途径为转运必需内体分选复合物(endosomal sorting

[基金项目] 中国博士后科学基金(1630);江苏省卫生厅科研基金(H201361)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 253116376@qq.com; 2334234176@qq.com

complex required for transport, ESCRT)途径,ESCRT途径多囊泡体(multivesicular body, MVB)的形成主要由ESCRT、泛素化蛋白和Vps4的相继协同作用于内吞体膜上,而这些多囊泡体一部分被运送到溶酶体,另一部分与质膜融合并释放到细胞外发挥作用,就是外泌体。另一种重要的机制为四跨膜蛋白途径,四跨膜蛋白由多种蛋白组成,如前黑色素小体蛋白、淀粉样蛋白。Johnstone等^[1]在1983年首次报告了在绵羊红细胞上清液中发现了一种囊泡小体,其直

径约30~100 nm,密度为1.1~1.2 g/mL,并将其命名为外泌体。外泌体本质为一种脂质双分子囊泡^[2],可由内皮细胞、免疫细胞如T淋巴细胞、神经细胞等绝大多数细胞分泌。而在其他体液中如血液、尿液、唾液甚至乳汁、胸腔积液、羊水及腹水等都能检测到外泌体。研究人员最开始认为外泌体是网织红细胞在成熟过程中为了清除细胞碎片和细胞表面分子而产生的细胞器。随着研究的进一步进展,Raposo^[3]在1996年发现,外泌体不但可以刺激T细胞增殖、起到抗原提呈作用,还能够诱导机体免疫反应、改变细胞外微环境及影响机体健康,此发现使外泌体得到广泛关注。2007年Valadi等^[4]首次报道外泌体中含有RNA后,使人们进一步了解了外泌体的组成和功能,为控制疾病提供了新思路,为研究生物医药提供了新方法。

1.2 外泌体的组成及其成分的功能

外泌体的内容物主要为蛋白、脂质、核酸3大类物质。目前已经发现不同来源的外泌体含有超过1万种不同的蛋白^[5-6]。外泌体中最常被鉴定含有的蛋白质为热休克蛋白(如HSP70、HSP90)、融合蛋白(如flotillin、annexins、GTPases)、四跨膜蛋白超家族成员 tetraspanins(如CD9、CD63、CD81、CD82)以及膜转运蛋白。外泌体同样含有丰富的脂类物质,包括磷脂酰类、神经酰胺类、鞘磷脂和胆固醇等,其脂质双层膜含磷脂酰丝氨酸、鞘磷脂、神经酰胺、胆固醇等。外泌体的来源不同,其脂类的组成成分也不同。最主要的功能是在运输过程中保护内含物的稳定性,在远距离、长时间的运输后,也能保持有效的生物活性。外泌体之所以和其他囊泡不同最主要的原因是外泌体含有遗传物质,自从2014年首次报道微小RNA(microRNA, miRNA)存在于外泌体以来^[7],已经发现了外泌体至少含有2 000多种miRNA。

外泌体所含的蛋白质以及肽物质可以作为分子标记物,如抗原递呈细胞分泌的外泌体表达主要组织相容性共同刺激蛋白类;肠上皮细胞的外泌体均含有消化酶;来自血小板的外泌体上有整合蛋白CD41a。外泌体在运输过程中保护其内含物在远距离、长时间的运输后,也能保持有效的生物活性则靠其含有的脂质成分。而外泌体中miRNA的作用是完成基因的水平转移和蛋白质的翻译。

1.3 外泌体的提取与鉴定

外泌体的提取方法主要有离心法、免疫磁珠法、色谱法,但是受技术和研究的限制,不管使用哪种方法都不能保证外泌体提取的纯度。离心法中

过滤离心法和密度离心法^[8]最为常用。过滤离心法顾名思义是利用过滤膜分离不同分子质量的组分^[9],密度离心法则是利用组分间密度不同的原理对待测物质进行提纯。免疫磁珠法是将某种特使物质与待测物质结合,然后对组合物质进行提取^[10]。色谱法也是一种比较重要的方法,主要利用待测物质不同成分分子的大小与凝胶孔径的差异进行提取^[11]。

目前只能使用电子显微镜来观察外泌体,因为外泌体为一种纳米级囊泡状结构。但是由于外泌体的内容物和质膜上含有丰富的脂质,且外泌体含有某些特殊的标志性蛋白,如TSG101、CD81、CD63等,所以可以用特殊的方法观察和鉴定外泌体,如ELISA法或者蛋白印迹法。

2 外泌体的信息交流方式

细胞与细胞之间通讯的方式有多种,主要为化学信号分子途径介导的分泌(自分泌、旁分泌)方式和接触(细胞间突触接触、细胞直接接触)方式。最近研究发现,因为含有蛋白质和核酸外泌体作为一种新的细胞通讯方式在物质交换和物质运输方面也起到了重要作用。外泌体介导的信息交流方式主要有3种,即依赖于膜融合后的内容物释放进行信息转运、依赖于膜表面信号分子的信息转运以及依赖于信号分子的胞外释放进行信息转运。

表面信号分子的直接作用是最早被发现的信息交流方式,国外的一项研究发现人体细胞可以捕捉动物肥大细胞释放的外泌体,通过直接接触的方式使miRNA先进入细胞质,再被翻译成蛋白质。进一步研究表明,外泌体携带的miRNA也可以完成基因的水平转移和蛋白质的翻译^[12],这是人们第一次发现外泌体基于基因水平的信息交流,是细胞间通讯的一个重要发现。外泌体以一种类似于病毒感染的方式通过细胞间信号分子直接接触在人体的多种细胞间进行物质运输,从而发挥各种作用,如对肿瘤细胞免疫抑制作用^[13],对血管内皮细胞抗动脉粥样硬化作用^[14],调节脂肪在脂肪细胞中合成^[15],干细胞的心肌保护作用^[16]、神经保护作用^[17]等。通过膜融合转运遗传物质是目前外泌体最具有吸引力的研究领域。研究发现外泌体还可以通过生物活性成分的胞外释放作用于细胞膜表面受体,完成细胞间交流。在应激或特定环境的刺激下,神经胶质细胞为了保护神经元的稳定性,其外泌体分泌的突触素与神经元表面黏附分子受体结合,从而保护脑组织^[18]。除了以上两种交流方式,外泌体作用于膜表

面受体进行细胞通讯的方式也同样重要,在机体生长发育过程中,细胞可以分泌表面带有糖蛋白的外泌体作用于靶细胞表面受体,从而调节细胞分化^[19]。这一发现同样解决了长期以来人们对这种信号蛋白如何远距离作用调控机体发育的困惑。

3 外泌体在中枢神经细胞间的信息交流作用

外泌体与传统神经细胞释放的囊泡不同,外泌体携带各种活性物质,直接被释放到细胞外,参与多类神经细胞与多种神经胶质细胞之间的物质交换和信息交流,在发挥突触调节功能,促进神经系统发育和维持神经元稳态中具有重要作用^[20]。

3.1 胶质细胞分泌外泌体与神经元进行信息交流

在维持中枢神经系统稳态时,神经胶质细胞分泌多囊泡体与神经元之间进行物质交换和信息交流。国外的一项研究提示,高浓度的突触素有保护神经细胞和延迟神经退行性疾病进程的作用。在外界刺激如神经递质、电活动作用下,星形胶质细胞释放含有突触素的外泌体与神经细胞表面的神经细胞黏附分子(NCAM)结合,从而保护神经细胞不受破坏。这些突触素还可与神经细胞表面的受体结合维持神经元正常功能。除此之外,星形胶质细胞释放的外泌体还可以促进神经系统的发育、维持神经细胞的稳态以及影响神经元功能。其机制可能与星形胶质细胞被活化时,通过分泌含有多种miRNA分子的外泌体,作用于神经细胞有关^[21-24];除了星形胶质细胞以外,小胶质细胞来源的多囊泡体也影响着中枢神经系统的多种生理病理功能,既可以提高神经元的活性,又能够加重神经炎症反应。研究表明,小胶质细胞释放的外泌体可以促进神经酰胺和鞘氨醇的代谢从而提高突触活性,当小胶质细胞活化后,其分泌的多囊泡体作用于神经细胞质膜上,从而增加了兴奋性突触后电流频率^[25]。而活化的小胶质细胞也可以释放外泌体扩大神经炎症发生范围并增加炎症反应强度,当高ATP水平的组织细胞与小胶质细胞来源的外泌体相遇时,可以诱导这些多囊泡体释放白细胞介素(IL)-1 β 等炎症因子,从而加速了炎症的进展^[26-28]。

3.2 神经元分泌外泌体与胶质细胞进行信息交流

相反,特定大脑区域神经元所分泌的囊泡同样对胶质细胞信息交流、物质转运起到了重要作用。研究表明,神经细胞来源的外泌体携带多种RNA通过内化作用直接进入星形胶质细胞并增加其谷氨酸转运蛋白(glutamate transporter, GLAST)水平^[29],

从而调节星形胶质细胞的功能。而大量的谷氨酸被星形胶质细胞的突起包绕,进一步促进了胶质细胞摄取这些多囊泡体。除此之外,小胶质细胞可以捕获神经细胞分泌的外泌体,这些囊泡体被捕获后立即被运送到溶酶体并被其降解,从而调节 β 淀粉样蛋白的构象,形成无毒的淀粉样蛋白纤维^[30]。而在神经退行性疾病中,外泌体与疾病相关蛋白如淀粉状蛋白 β 42(A β 42)、 α -突触核蛋白(α -syn)、亨廷顿相关蛋白(HAP-1)的分泌都有关系,这些“有毒的”蛋白在逃脱自噬溶酶体系统降解之后,以外泌体的形式被神经元释放到胞外被胶质细胞捕获,但胶质细胞过度清除 α -syn反而会加速神经退行性改变^[31]。

3.3 外泌体分别在神经元和胶质细胞间进行信息交流

研究发现,神经细胞之间可以通过外泌体进行细胞通讯。Chivet等^[32]发现,当中枢神经系统受到刺激时,突触离子型谷氨酸受体亚型N-甲基-D-天冬氨酸受体被激活,神经细胞释放的外泌体含有synaptotagmin蛋白,作用于其他神经元后可以调节轴突生长的逆行信号,且这些囊泡体优先在突触前部位结合^[33],证实外泌体参与突触功能的调节。同样,胶质细胞之间也可以通过外泌体参与物质交换和信息交流。当神经系统受到外界刺激如电刺激或者炎症状态,活化的星形胶质细胞释放带有活性因子的外泌体参与小胶质细胞介导的炎性反应,从而加重胶质细胞对机体的炎性损伤,并且延长损伤时间和扩大病变范围。相反,少突胶质细胞分泌多囊泡体与小胶质细胞通讯反而抑制炎症反应,Fitzner等^[34]研究表明,大脑处于应激状态时,小胶质细胞通过胞饮作用内化少突胶质细胞来源的外泌体,随即小胶质细胞减少了促炎症因子如肿瘤坏死因子、IL的释放,从而参与炎症反应的调节。

4 外泌体在常见神经退行性疾病中的分子标志作用

通常能够在细胞、体液或组织中被检测到的细胞来源的活性物质称为分子标志物^[35]。而对疾病疗效进行评估、对生理病理学进行评价的生物分子现在也被称作生物标志物。外泌体由于含有多种蛋白质和遗传物质,特别是可以反映神经退行性疾病的标志性蛋白,使其越来越多地被应用为生物标志物上。而临床上最常见的神经退行性疾病如帕金森病、阿尔茨海默症、亨廷顿舞蹈症。

阿尔兹海默症公认的病理学特点为A β 42及磷酸化tau蛋白在神经元和神经胶质细胞中的聚集。

早在1970年就有研究发现外泌体在阿尔兹海默症患者的神经元中大量增加,而在这些MVB中,检测到了A β 42^[37]。另一个实验发现,存在于阿尔兹海默症患者脑脊液的外泌体磷酸化tau蛋白显著高于正常人。随后在1978年的一项研究进一步证实了外泌体在阿尔兹海默症患者的神经细胞中显著增加^[37]。而这些MVB增多的原因可能是内体摄取细胞膜表面A β 42的水解物,从而释放出含有“有毒”蛋白的外泌体。外泌体作用于阿尔兹海默症的病理机制除了使A β 42和磷酸化tau蛋白扩散到正常的神经元,导致这些“有毒”蛋白的传播,还可能因为其含有丰富的脂质,从而加速蛋白的降解。当蛋白清除通路被某种原因抑制时,外泌体便在这些“有毒”蛋白的聚集中发挥了作用。但是清除通路受损造成“有毒”蛋白的聚集,还是“有毒”蛋白的聚集导致清除通路受损却不得而知。在神经退行性疾病中,帕金森病患病率也越来越高,帕金森病的主要病理特点是多巴胺神经元的坏死以及路易小体的出现, α -syn和泛素化蛋白是其主要的组成部分。 α -syn不但存在于患者的脑脊液中,也存在于血液、唾液、尿液中。在帕金森病中,储存在外泌体中的 α -syn被释放出来^[37]。当这种“有毒”的蛋白扩散到其他神经元时,会导致 α -syn在正常神经细胞中聚集并沉积,当自噬系统无法清除这些蛋白时,神经胶质细胞会通过内吞作用,摄取并清除这些“有毒”的蛋白,但过度清除 α -syn反而会加速神经退行性改变^[31]。原因可能是胶质细胞产生胶质包含物加重了炎症反应。进一步研究表明, α -syn可以诱导小胶质细胞加速分泌外泌体^[38],而外泌体反过来可以诱导神经元中 α -syn的低聚化^[31],进一步加剧了帕金森病的发展。而在其他常见神经退行性疾病中,如在亨廷顿舞蹈症患者的神经元和脑脊液中发现大量的多囊泡体,并且在这些外泌体中找到了HAP-1,这可能与自噬溶酶体系统受损有关。以上几种常见的神经退行性疾病进一步论证了细胞分泌的外泌体含有的蛋白质可以作为疾病诊断的生物标志物。

5 外泌体在中枢神经系统中的应用

外泌体作为一种新型的药物运输载体具有非常多的优势,不但免疫性低、运输效率高、可以穿过血脑屏障,而且可以抑制炎症反应,可以有效、远距离长时间运送药物^[39]。外泌体在神经系统疾病中治疗的优势主要体现在以下几点:①通过基因工程调整外泌体的遗传物质,从而控制外泌体所表达的

物质,发挥治疗作用。Alvarez-Erviti等^[40]通过给小鼠体内注射基因改造过的外泌体,实现了小干扰RNA (small interfering RNA, siRNA)在小鼠脑神经元中的低表达。一项来自国外的研究先使用电穿孔的方式向外泌体内注射siRNA,再通过基因工程使来源于树突状细胞外泌体表达与大脑神经细胞膜表面相融合的相关膜蛋白,这样就可以通过外泌体将siRNA准确运送到大脑神经细胞,从而实现了脑组织的靶向基因敲除^[40]。②使用某些特殊的方法将药物封闭或者直接转入外泌体中,如利用脂质体转染法或电穿孔法。研究发现,通过鼻内或者静脉注射已经导入姜黄素的外泌体,这些外泌体可以通过血脑屏障迅速到达脑胶质细胞,不但能够减少由胶质细胞导致的自身免疫性反应^[41],也能发挥抗炎作用抑制脂多糖导致的炎症反应,从而为自身免疫性脑炎、脑脱髓鞘疾病提供新的治疗方法。但是单独注射姜黄素或者单独注射外泌体无效。以上研究均证明了外泌体作为药物载体对于临床疾病治疗的重要作用,为神经系统疾病提供了新的治疗策略,但其对于人体的安全性尚需进行大量实验来研究。

6 小结

近年来人们对外泌体的研究飞速发展,2019年以来又有关于外泌体的最新报道^[42]。在信息交流方面,无论是在生理还是病理状态下,外泌体在细胞间的物质交换和物质运输中均表现出较为明显的优势。因外泌体具有高灵敏性和高特异性,且可以在体液长时间运输,所以外泌体也逐渐被运用到分子标记上。虽然外泌体从发现到现在已有百年的历史,但把外泌体运用到生物研究方面才刚刚开始,许多选择机制和传导途径仍不明确,所以需要进一步深入研究,才能更好地将其应用于研究或临床中。

[参考文献]

- [1] JOHNSTONE R M, ADAM M, HAMMOND J R, et al. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes)[J]. *J Bio Chem*, 1987, 262(19):9412-9420
- [2] BOYIADZIS M, WHITESIDE T L. Information transfer by exosomes: A new frontier in hematologic malignancies [J]. *Blood Rev*, 2015, 29(5):281-290
- [3] ZITVOGEL L, REGNAULT A, LOZIER A, et al. Eradication of established murine tumors using a novel cell-free vaccine: dendritic cell derived exosomes [J]. *Nat Med*, 1998, 4(5):594-600

- [4] VALADI H, EKSTROM 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
- [5] BANG C, THUM T. Exosomes: New players in cell-cell communication [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44(11): 2060-2064
- [6] SIMPSON R J. Exosomes: extracellular organelles important in intercellular communication [J]. *J Proteomics*, 2010, 73(10): 1907-1920
- [7] GAJOS - MICHNIEWICZ A, DUECHLER M, CZYZ M. MiRNA in melanoma-derived exosomes [J]. *Cancer Lett*, 2014, 347(1): 29-37
- [8] WU Y, DENG W. Exosomes: improved methods to characterize their morphology, RNA content, and surface protein biomarkers [J]. *Analyst*, 2015, 140(19): 6631-6642
- [9] LI M, ZERINGER E, BARTA T, et al. Analysis of the RNA content of the exosomes derived from blood serum and urine and its potential as biomarkers [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2014, 369(1652)
- [10] MEEHAN K, VELLA L J. The contribution of tumour-derived exosomes to the hallmarks of cancer [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2015, 53(2): 1
- [11] WU L, ZHANG X, ZHANG B, et al. Exosomes derived from gastric cancer cells activate NF- κ B pathway in macrophages to promote cancer progression [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(9): 12169-12180
- [12] MONTECALVO A, LARREGINA A T, Shufesky W J, et al. Mechanism of transfer of functional microRNAs between mouse dendritic cells via exosomes [J]. *Blood*, 2012, 119(3): 756-766
- [13] TAYLOR D D, GERCEL TAYLOR C. Exosomes/microvesicles: mediators of cancer-associated immunosuppressive microenvironments [J]. *Semin Immunopathol*, 2011, 33(5): 441-454
- [14] HERGENREIDER E, HEYDT S, TRÉGUER K, et al. Athroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs [J]. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(3): 249
- [15] MÜLLER G, SCHNEIDER M, BIEMER-DAUB G, et al. Microvesicles released from rat adipocytes and harboring glycosylphosphatidylinositol - anchored proteins transfer RNA stimulating lipid synthesis [J]. *Cell Signal*, 2011, 23(7): 1207-1223
- [16] LEE M M. Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Stem Cell Res*, 2010, 4(3): 214-222
- [17] XIN H, LI Y, BULLER B, et al. Exosome-mediated transfer of miR-133b from multipotent mesenchymal stromal cells to neural cells contributes to neurite outgrowth [J]. *Stem Cells*, 2012, 30(7): 1556-1564
- [18] WANG S, CESCO F, LOERS G, et al. Synapsin I is an oligomannose-carrying glycoprotein, acts as an oligomannose-binding lectin, and promotes neurite outgrowth and neuronal survival when released via glia-derived exosomes [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(20): 7275-7290
- [19] GROSS J C, CHAUDHARY V, BARTSCHERER K, et al. Active Wnt proteins are secreted on exosomes [J]. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(10): 1036-1045
- [20] SCHNEIDER A, SIMONS M. Exosomes: vesicular carriers for intercellular communication in neurodegenerative disorders [J]. *Cell Tissue Res*, 2013, 352(1): 33-47
- [21] JOVICIC A, GITLER A D. Distinct repertoires of microRNAs present in mouse astrocytes compared to astrocyte-secreted exosomes [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0171418
- [22] CARLOS L, PABLO R J, ALEJANDRO L, et al. MiRNAs in Astrocyte-Derived Exosomes as Possible Mediators of Neuronal Plasticity [J]. *J Exp Neurosci*, 2016, 10(Suppl 1): 1-9
- [23] IGUCHI Y, EID L, PARENT M, et al. Exosome secretion is a key pathway for clearance of pathological TDP-43 [J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 12): 3187
- [24] WANG Y, BALAJI V, KANIYAPPAN S, et al. The release and trans-synaptic transmission of Tau via exosomes [J]. *Mol Neurodegener*, 2017, 12(1): 5
- [25] ANTONUCCI F, TUROLA E, RIGANTI L, et al. Microvesicles released from microglia stimulate synaptic activity via enhanced sphingolipid metabolism [J]. *Embo J*, 2012, 31(5): 1231
- [26] BALUSU S, VAN W E, DE R R, et al. Identification of a novel mechanism of blood-brain communication during peripheral inflammation via choroid plexus-derived extracellular vesicles [J]. *Embo Mol Med*, 2016, 8(10): 1162-1183
- [27] BRITES D, FERNANDES A. Neuroinflammation and depression: Microglia activation, extracellular microvesicles and microRNA dysregulation [J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9(476): 476
- [28] GUI Y X, LIU H, ZHANG L S, et al. Altered microRNA profiles in cerebrospinal fluid exosome in Parkinson disease and Alzheimer disease [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(35): 37043-37053
- [29] MOREL L, REGAN M, HIGASHIMORI H, et al. Neuronal exosomal miRNA-dependent translational regulation of astroglial glutamate transporter GLT1 [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(10): 7105-7116
- [30] YUYAMA K, SUN H, MITSUTAKE S, et al. Sphingolipid-

- 32 β increases glycolysis in breast cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2015, 356(2 Pt B): 800–8
- [30] YONG H J, PARK J S, JEONG A L, et al. Von Hippel-Lindau regulates interleukin-32 β stability in ovarian[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(41): 69833–69846
- [31] LEE S, KIM H, KANG J W, et al. The biflavonoid amentoflavone induces apoptosis via suppressing E7 expression, cell cycle arrest at sub-G phase, and mitochondria-emanated intrinsic pathways in human cervical cancer cells[J]. *J Med Food*. 2011, 14(7-8): 808–8016
- [32] ZENG Q, LI S, ZHOU Y, et al. Interleukin-32 contributes to invasion and metastasis of primary lung adenocarcinoma via NF- κ B induced matrix metalloproteinases 2 and 9 expression[J]. *Cytokine*, 2014, 65(1): 24–32
- [33] KHAWAR M B, MUKHTAR M, ABBASI M H, et al. IL-32 θ : A recently identified anti-inflammatory variant of IL-32 and its preventive role in various disorders and tumor suppressor activity[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(11): 4726–4737
- [34] PITT J M, ANDRÉ F, AMIGORENA S, et al. Dendritic cell-derived exosomes for cancer therapy[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4): 1224–32
- [35] LANGERS I, RENOUX V, RESCHNER A, et al. Natural killer and dendritic cells collaborate in the immune response induced by the vaccine against uterine cervical cancer[J]. *Eur J Immunol*, 2014, 44(12): 3585–3595
- [36] GORVEL L, KORENFELD D, TUNG T, et al. Dendritic cell-derived IL-32 α : A novel inhibitory cytokine of NK cell function[J]. *J Immunol*, 2017, 199(4): 1290–1300
- [37] PAHL J, CERWENKA A. Tricking the balance: NK cells in anti-cancer immunity[J]. *Immunobiology*, 2016, 222(1): 11
- [38] CHEON S, LEE J H, PARK S, et al. Overexpression of IL-32 α increases natural killer cell-mediated killing through up-regulation of Fas and UL16-binding protein 2 (ULBP2) expression in human chronic myeloid leukemia cells[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(14): 12049–12055
- [39] JEONG H J, NAM SY, OH H, et al. Interleukin-32-induced thymic stromal lymphopoietin plays a critical role in macrophage differentiation through the activation of caspase-1 in vitro[J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(6): R259
- [40] MORSALJAHAN Z, RAFIEI A, VALADAN R, et al. Association between interleukin-32 polymorphism and multiple sclerosis[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 379: 144–150
- [41] OHMATSU H, HUMME D, GONZALEZ J, et al. IL-32 induces indoleamine 2, 3-dioxygenase⁺ CD1c⁺ dendritic cells and indoleamine 2, 3-dioxygenase⁺ CD163⁺ macrophages: Relevance to mycosis fungoides progression[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 6(2): e1181237
- [收稿日期] 2019–3–11

(上接第297页)

- modulated exosome secretion promotes clearance of amyloid- β by microglia[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(14): 10977
- [31] VEKRELLIS K, XILOURI M, EMMANOULIDOU E, et al. Pathological roles of α -synuclein in neurological disorders[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(11): 1015–1025
- [32] CHIVET M, JAVALET C, LAULAGNIER K, et al. Exosomes secreted by cortical neurons upon glutamatergic synapse activation specifically interact with neurons[J]. *J Extracell Vesicles*, 2014, 3(3): 24722–24722
- [33] KORKUT C, LI Y, KOLES K, et al. Regulation of postsynaptic retrograde signaling by presynaptic exosome release[J]. *Neuron*, 2013, 77(6): 1039–1046
- [34] FITZNER D, SCHNAARS M, VAN R D, et al. Selective transfer of exosomes from oligodendrocytes to microglia by macropinocytosis[J]. *J Cell Sci*, 2011, 124(Pt 3): 447
- [35] NEDAEINIA R, MANIAN M, JAZAYERI M H, et al. Circulating exosomes and exosomal microRNAs as biomarkers in gastrointestinal cancer[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 24(2): 48
- [36] ANURADHA K, ALKA T, NEETU T. Exosomes: mediators of neurodegeneration, neuroprotection and therapeutics[J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 49(1): 590–600
- [37] BELLINGHAM S A, GUO B B, COLEMAN B M, et al. Exosomes: Vehicles for the transfer of toxic proteins associated with neurodegenerative diseases? [J]. *Front Physiol*, 2012, 3(124): 124
- [38] CHANG C, LANG H, GENG N, et al. Exosomes of BV-2 cells induced by alpha-synuclein: Important mediator of neurodegeneration in PD [J]. *Neurosci Lett*, 2013, 548(35): 190–195
- [39] HA D, YANG N, NADITHE V. Exosomes as therapeutic drug carriers and delivery vehicles across biological membranes: current perspectives and future challenges [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6(4): 287–296
- [40] ALVAREZ-ERVITI L, SEOW Y, YIN H, et al. Delivery of siRNA to the brain by systemic injection of targeted exosomes[J]. *Nat Biotechnol*, 2011, 29(4): 341
- [41] ZHUANG X, XIANG X, GRIZZLE W, et al. Treatment of brain inflammatory diseases by delivering exosome encapsulated anti-inflammatory drugs from the nasal region to the brain[J]. *Mol Ther*, 2011, 19(10): 1769–1779
- [42] 孟松, 杨晓俊, 徐皓, 等. 大鼠骨髓来源树突状细胞外泌体的提取及功能研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2010, 30(3): 324–327
- [收稿日期] 2019–03–03