

## 外泌体在癫痫诊疗中的研究进展

栗静 胡风云 刘毅

山西医科大学第五临床医学院, 山西 太原 030000

通信作者: 胡风云

**【摘要】** 外泌体是不同类型细胞释放的一种细胞外囊泡, 富含多种生物活性分子, 如 RNA、蛋白质和脂质。大量研究表明, 外泌体通过促进细胞间通信和调节细胞对外部环境的反应, 在许多疾病生理和病理过程中发挥着关键作用。特别是在中枢神经系统中, 外泌体可能在许多神经系统疾病中发挥作用, 如神经元发育异常、神经退行性疾病、癫痫、精神障碍、卒中、脑损伤和脑肿瘤。由于外泌体再现了亲代细胞的特征, 并有能力穿过血脑屏障, 它们的内容物可以作为早期诊断和临床评估神经系统疾病治疗的潜在生物标志物。本文就血清外泌体在癫痫诊疗中的研究进展作一综述, 为将来寻找癫痫理想诊断标志物及治疗干预靶点提供新的思路。

**【关键词】** 外泌体; 癫痫; 诊断; 治疗; 研究进展

**【中图分类号】** R742.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110 (2022) 08-1012-05

**基金项目:** 吴阶平医学基金会(编号: 320.6750.16129); 山西省科学技术厅(编号: 201603D321060)

### Research progress of exosome in the diagnosis and treatment of epilepsy

LI Jing, HU Fengyun, LIU Yi

The Fifth Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

Corresponding author: HU Fengyun

**【Abstract】** Exosomes are extracellular vesicles released by different types of cells, rich in a variety of biologically active molecules, such as RNA proteins and lipids. Numerous studies have shown that exosomes play a key role in the physiological and pathological processes of many diseases by promoting cell-cell communication and regulating cellular responses to the external environment. Especially in the central nervous system, exosomes may play a role in a number of neurological disorders, such as neuronal dysplasia, neurodegenerative diseases, epilepsy, psychiatric disorders, stroke, brain damage and brain tumors. Due to the outside of a parental cells secrete body characteristics, and has the ability to cross the blood-brain barrier, their contents can be used as early diagnosis and clinical evaluation potential biomarkers of nervous system diseases treatment. In this paper, the serum secrete body outside the review summarized the research progress in diagnosis and treatment of epilepsy, epilepsy, ideal for future diagnostic markers and therapeutic targets for intervention to provide new ideas.

**【Key words】** Exosome; Epilepsy; Diagnosis; Treatment; The research progress

根据世界卫生组织的数据, 全球每年估计有 240 万人被诊断为癫痫。因此, 每 13 秒就有一个人被新诊断为癫痫。癫痫是一种以脑神经元异常放电为特征的神经系统疾病。癫痫持续状态可导致神经元损伤和胶质细胞增生<sup>[1]</sup>, 可能会造成脑组织损伤, 约有

15% 病死率。一些未有确切病因的昏迷或者意识不清的患者往往存在非惊厥性 SE, 这类患者只能靠脑电图来诊断, 故常常被漏诊。尽管已有 20 多种抗癫痫药物被批准用于临床, 大约有 30% 的患者癫痫发作仍未受控制<sup>[2]</sup>。外泌体(exosomes)来源于内吞膜,

DOI: 10.12083/SYSJ.220561

本文引用信息: 栗静, 胡风云, 刘毅. 外泌体在癫痫诊疗中的研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(8): 1012-1016. DOI: 10.12083/SYSJ.220561

**Reference information:** LI Jing, HU Fengyun, LIU Yi. Research progress of exosome in the diagnosis and treatment of epilepsy[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(8): 1012-1016. DOI: 10.12083/SYSJ.220561

可以将信号传递给受体细胞,从而介导一种细胞间通讯的新机制。在细胞间通信中的基本作用为其用于疾病的诊断和治疗提供了许多可能性。我们旨在对血清外泌体在癫痫诊疗中的研究进展进行综述,对未来进一步研究泌体作为可能的癫痫理想诊断标志物及治疗干预靶点提供参考。

## 1 外泌体概念及其作为生物学标志物的特性

外泌体是一种小的(30~150 nm)膜囊,是纳米级囊泡<sup>[3-4]</sup>,起源于细胞膜的表面,由于细胞膜的内吞作用而形成的内吞小体,通过内向的出芽作用包涵一定的内容物,可携带的分子包括蛋白质、脂质、糖类、mRNA 和 miRNAs 等,之后变为囊泡或者多胞体,后释放到细胞外环境<sup>[5]</sup>中形成外泌体。它可以作为独立细胞器,作用于胞外靶细胞或器官,是细胞之间相互作用的一种新方式。基于外泌体的结构和生成的分泌过程,越来越多研究证实,外泌体可以自由通过血脑屏障<sup>[6]</sup>,也可以由其他的细胞通过胞吞、胞吐等方式内化<sup>[7]</sup>。外泌体参与维持内环境稳定、胞间通讯、神经保护、细胞突触可塑性、神经再生等过程。作为一种物质交换和信息传递的基本系统<sup>[8]</sup>,外泌体在神经细胞和中枢神经系统功能中的作用举足轻重。此外,由于外泌体同样也可存在于外周血中,可能成为更容易获得的生物标志物。

外泌体因其优异的传播能力和优良的稳定性而越来越受到医学界的关注。miRNA 是目前外泌体中研究较多的一种分子。miRNA 是一种非编码的双链 RNA 分子,长度为 20-22 个核苷酸,前面的序列有一个茎环状的发夹结构。已知 miRNA 具有通过靶向多个 mRNA 来控制 mRNA 降解和翻译的转换能力。它已经在许多 miRNAs 作为基因表达的转录后抑制剂的生理和病理过程中被积极探索。通过对人类细胞和组织的高通量测序,已经鉴定出了不同的 miRNA 谱。这些小的非编码 RNA 可能是潜在的新的疾病特异性生物标记物,以及其他 tRNAs、snoRNAs 和 piRNAs 的 RNA 家族。最近的研究指出,体液来源的外泌体是 miRNAs 的潜在来源,而循环外泌体中的 miRNAs 已被用作潜在的诊断生物标志物,用于癌症和其他疾病的无创诊断<sup>[9]</sup>。最近的证据显示,外泌体的一个关键特征是它们可能在中枢神经系统(central nervous system, CNS)和外周循环<sup>[10]</sup>之间传播。这一特性可能导致循环外泌体作为中枢神经系统疾病的生物标志物。循环 miRNAs 的表达变化已经在许多神经系统疾病中被注意到,包括帕金森病、

阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化症、缺血性卒中和癫痫。因此外泌体 miRNA 有望成为辅助临床诊断及判断临床疗效的生物标志物<sup>[11]</sup>。外泌体脂质双分子层可保护遗传信息不被降解,并且能稳定存在于不同体液之中,使外泌体 miRNA 在外周中易获取。有研究显示外泌体 miRNA 能在 4℃ 条件下稳定保存 2 d,这有利于在实验之前标本的质量控制<sup>[12]</sup>。鉴于外泌体结构和生物学特性,我们推测外泌体可以作为癫痫的生物标志物。

## 2 外泌体可作为癫痫诊断性标志物

癫痫的诊断是具有挑战性的,一旦癫痫发作,在癫痫发作之间通常无明显和具体的临床症状。另一方面,癫痫发作,往往是偶发的和短的事件,相对于无发作间隔,往往不容易被主治医师观察到。因此,癫痫的诊断主要依赖于患者和观察者提供的病史。此外,癫痫发作的症状可能是微妙的,而且很容易被那些不是医疗专业人员忽视<sup>[13]</sup>。即使在能获得连续视频脑电图(EEG)记录的癫痫监测单元中,脑电图的诊断价值仍然是有限的。癫痫的分类复杂,临床表现不同,对诊断有很大的挑战。因此,为癫痫诊断提供无侵入性支持、廉价、快速的分子诊断生物标志物具有重要价值<sup>[14]</sup>。

外泌体在正常和病理条件下均由细胞释放。它们携带多种类型的小分子,如核酸和蛋白质,因此被认为是发现临床诊断的生物标志物的关键。如载有肿瘤特异性 RNA 的外泌体被用作癌症诊断的生物标志物,外泌体蛋白被认为是多种疾病的潜在生物标志物,包括癌症、肝病和肾脏疾病。它们包含多种生物标志物,如 TSG101、带电荷的多泡体蛋白 2a(CHMP2A)、ras 相关蛋白 Rab-11B(RAB11B)、CD63 和 CD81 蛋白和脂质,包括胆固醇、鞘磷脂、神经酰胺和磷脂酰丝氨酸。外泌体的大分子成分在细胞功能和病理状态中发挥重要作用,如炎症<sup>[15]</sup>、免疫反应、血管生成、细胞死亡、神经系统疾病和癌症<sup>[16]</sup>。在神经系统疾病的诊断中,外泌体 miRNA 是一种新型潜在的生物标志物,内源性的核糖核酸酶不会对它造成不良影响。一些医学研究表明,血清 miRNA 在癫痫患者中有明显变化<sup>[17]</sup>。外泌体等微囊泡可以在脑损伤或刺激后释放,并作为癫痫的生物标志物。如杏仁核内红藻酸诱导的癫痫持续状态导致 ESCRT 依赖和非依赖信号通路上调,从而增加小鼠外泌体的释放。这种作用持续很长时间,癫痫持续状态 2 周后仍可检测到外泌体分泌增强<sup>[18]</sup>。此外,来自动物

和人类的研究表明,某些类型的外泌体 miRNA 与癫痫高度相关。在老鼠身上前脑细胞外囊泡减少<sup>[19]</sup>。此外,一项涉及 40 例颞叶中叶癫痫伴海马硬化(mTLE-HS)患者的临床研究显示,2 个外泌体 miRNAs 表达上调,48 个 miRNAs 表达下调。在这些候选基因中,外泌体 miRNA-8071 对诊断 mTLE-HS 的敏感性为 83.33%,特异性为 96.67%<sup>[20]</sup>。在另一项研究中,外泌体循环 miRNAs,如 miR194-2-5p、miR15a-5p、miR132-3p 和 miR145-5p,已被报道为局灶性皮质发育不良和难治性癫痫患者的潜在生物标志物<sup>[21]</sup>。这些研究表明,癫痫可以改变外泌体的释放及其 miRNA 的含量,这可能是临床诊断的一个潜在的生物标志物。一项由美国韦恩州立大学,底特律密歇根儿童医院,中央密歇根大学,特拉华大学的研究发现<sup>[22]</sup>,结节性硬化症相关癫痫中的外泌体可以作为促炎性 microRNA 的携带者,结节性硬化症(tuberous sclerosis, TSC)是一种罕见的、严重的、儿童期发生的常染色体显性遗传病,约 85% 的 TSC 患者存在癫痫症状,多达 2/3 的 TSC 患者是药物难治性癫痫。研究结果显示具有 TLR 7/8 激活基序的 microRNA 在致病性外泌体中富集<sup>[23]</sup>,信号通路响应模式呈剂量依赖性增加,癫痫外泌体诱导的基因网络具有高度的连接性,离体致病性外泌体诱导的基因表达模式与致病组织中的同样明显,这项研究表明外源性 microRNAs 与介导细胞间信号传导的神经炎症有关,并为这种信号级联在耐药癫痫中的存在提供了新的证据,为以后研究耐药癫痫的神经炎症机制奠定了基础,同时阐明了耐药性癫痫新的治疗靶点和生物标志物,为非侵入性监测癫痫易感性和治疗提供一种手段,需要进一步的外泌体研究来确定不同类型的癫痫亚型,以确定特定的 miRNA 对癫痫发生的病理生理意义。

除了外泌体 miRNA 可应用于癫痫的相关研究中,一项大型临床样本和两个慢性癫痫小鼠模型的研究数据表明<sup>[24]</sup>,两种血清外泌体蛋白凝血因子 IX (F9)和血栓反应蛋白-1(TSP-1)是特异的癫痫诊断生物标志物,这是对癫痫中外泌体蛋白的首次研究。另一项在儿童中进行的研究显示,癫痫和获得性中枢神经系统脱髓鞘疾病的儿童血清 $\alpha$ -突触核蛋白水平显著升高,并与疾病的严重程度相关<sup>[25]</sup>。这些研究表明外泌体蛋白也是诊断癫痫的很有前景的新工具。

### 3 外泌体可应用于癫痫的治疗

当外泌体在 1983 年最初被发现时,人们并未预

料到其显著的治疗潜力<sup>[26]</sup>。今天,外泌体被认为在生物医学应用中具有巨大的潜力。外泌体通过将其内容物,如功能蛋白、mRNA 转录和 miRNA<sup>[27]</sup>,可不通过细胞之间直接接触传递到受体细胞。由于外泌体的显著特征,它们能够减少炎症<sup>[28]</sup>,通过血脑屏障,使多次静脉给药没有任何不良反应,并能改善神经系统功能<sup>[29]</sup>。间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)来源于中胚层的多能干细胞<sup>[30]</sup>,有自我更新、向不同间充质系列细胞或者非间充质细胞分化、分泌细胞外囊泡及细胞因子、免疫调节等特点,被广泛应用在组织的修复相关研究中。

间充质干细胞来源的外泌体通过增强细胞外基质重塑,抑制促炎细胞因子的表达,发挥抗炎作用,及促进组织再生<sup>[31]</sup>。近年来研究发现间充质干细胞外泌体由于其强大的抗炎和神经保护特性<sup>[32]</sup>,对癫痫<sup>[33]</sup>、多发性硬化<sup>[34]</sup>、阿尔茨海默症<sup>[35]</sup>、脑血管病<sup>[36]</sup>、脊髓损伤<sup>[37]</sup>等疾病具有组织修复的功效<sup>[38]</sup>,逐渐应用于神经系统疾病的治疗。神经炎症是许多神经精神疾病的一个重要的病理过程<sup>[39]</sup>,要么作为一个病因,要么作为中枢神经系统损伤的继发性反应。活化的小胶质细胞释放促炎和抗炎因子<sup>[40]</sup>,这些因子在神经炎症过程中被证明是有益和有害的。星形胶质细胞表现出与小胶质细胞<sup>[41]</sup>相似的表型,以及对促炎刺激和损伤的免疫反应。然而,已有研究表明,星形胶质细胞增生通常比小胶质细胞增生更持久,并被认为在放大炎症过程,从而诱导更大的损伤方面更为重要。星形胶质细胞已被证明在调节和抑制中枢神经系统炎症中发挥关键作用。因此,保护星形胶质细胞免受炎症刺激或改善炎症诱导的星形胶质细胞改变可能是许多神经系统疾病的一种很有前景的治疗策略。尽管骨髓间充质干细胞的免疫调节特性在治疗包括大脑在内的各种器官的炎症性疾病方面显示出了希望,但目前的证据表明,MSC-Exo 比间充质干细胞具有更大的治疗潜力,它们携带许多抗炎因子,如 mRNA、microRNA 和蛋白质,免疫原性较低,而且比骨髓间充质干细胞<sup>[42]</sup>更容易存储和管理应用于治疗。MSC-Exo 可以在体内外纳入海马星形胶质细胞,这对于未来 MSC-Exo 靶向海马星形胶质细胞治疗药物的开发具有重要意义。一项在匹罗卡品诱导的 SE 小鼠研究中显示<sup>[43]</sup>,MSC-Exo 治疗改善了炎症诱导的星形胶质细胞改变,包括反应性星形胶质细胞增生、炎症反应、异常钙信号和线粒体功能障碍,并减少了学习和记忆障碍。以上研究表明 MSC-Exo 可能是一种潜在用于癫痫的纳米治疗药物。人骨髓



间充质干细胞(MSCs)分泌的 A1-外泌体(A1-exosomes),具有强大的抗炎特性,另一项研究利用毛果芸香碱建立的癫痫持续状态(status epilepticus,SE)小鼠模型<sup>[44]</sup>,确定了鼻腔给药对 MSCs 来源的 A1-外泌体的治疗效果。首先,研究者衡量了在 SE 后的早期阶段,鼻腔给药 A1-外泌体进入海马、抑制炎症、保护谷氨酸能和 GABA 能神经元的能力。接下来,研究者衡量了 SE 后的慢性期,在持续抑制炎症的情况下,鼻腔给药 A1-外泌体在维持正常的神经发生、认知和记忆功能。结果表明,A1-外泌体鼻腔给药可减轻癫痫持续状态的多种不良反应,如减少神经元丢失和炎症,维持正常的神经发生,并保护认知和记忆功能。这对临床应用 A1-外泌体抑制 SE 所致损伤向慢性海马功能障碍的演变具有重要意义。该结果还暗示,鼻腔给药 A1-外泌体对其他表现为神经炎症的神经系统疾病也可能有治疗作用。

#### 4 小结与展望

外泌体在细胞间通信中的基本作用为其用于疾病的诊断和治疗提供了许多可能性。外泌体的内容物可以反映其来源细胞的功能状态。因此,对外泌体的内容物及其细胞类型特异性表面蛋白从体液中分析成为具有吸引力的靶点,以探测疾病病理,而不是组织活检。对于脑部疾病尤其如此,因为要获得脑组织是很少可能的。而且外泌体的磷脂双层结构使其能跨越生物屏障,分泌至脑脊液、唾液、血液、尿液和乳汁中。外泌体作为理想的生物标记物转运器,可以避免体液中的各种酶对其内 RNA、蛋白的降解,因此通过外周体液外泌体的研究途径了解脑源性疾病被称为液体脑活检。外泌体在癫痫诊断与治疗领域有重要的前景,其在细胞间通信中的基本作用为其用于癫痫的诊断和治疗<sup>[45]</sup>靶点提供了许多可能性,因为目前一些研究报道了癫痫脑损伤后外泌体数量及其内容物的急性变化,癫痫脑损伤后对外泌体相关基因表达的调节可能是持久的。重要的是,外泌体也正在作为改善恢复癫痫脑功能的治疗药物。然而,了解外泌体在癫痫发生和癫痫中的机制和治疗潜力,以及抗癫痫药物对外泌体代谢和内容物的影响研究还处于起步阶段,迫切需要进一步的研究来探索外泌体作为癫痫生物标志物和共病修饰药物的潜力,以及治疗的靶点,以改善癫痫患者的预后。

#### 5 参考文献

[1] 梁明礼,叶敏,张文波,等.多模态影像结合颅内电极定位致痫

灶在癫痫手术中的效果[J].中国实用神经疾病杂志,2022,25(4):443-447. DOI:10.12083/SYSJ.211681.

- [2] KARTTUNEN J, HEISKANEN M, LIPPONEN A, et al. Extracellular Vesicles as Diagnostics and Therapeutics for Structural Epilepsies [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (6). DOI: 10.3390/ijms20061259.
- [3] SUGAYA K, VAIDYA M. Stem Cell Therapies for Neurodegenerative Diseases [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1056: 61-84. DOI: 10.1007/978-3-319-74470-4\_5.
- [4] LI Z, LIU F, HE X, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells attenuate inflammation and demyelination of the central nervous system in EAE rats by regulating the polarization of microglia [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67: 268-280. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.12.001.
- [5] RAHMATI S, SHOJAEI F, SHOJAEIAN A, et al. An overview of current knowledge in biological functions and potential therapeutic applications of exosomes [J]. *Chem Physics Lipids*, 2020, 226: 104836. DOI: 10.1016/j.chemphyslip.2019.104836.
- [6] ZHANG Y, BI J, HUANG J, et al. Exosome: A Review of Its Classification, Isolation Techniques, Storage, Diagnostic and Targeted Therapy Applications [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 6917-6934. DOI: 10.2147/IJN.S264498.
- [7] SAEEDI S, ISRAEL S, NAGY C, et al. The emerging role of exosomes in mental disorders [J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1): 122. DOI: 10.1038/s41398-019-0459-9.
- [8] GURUNG S, PEROCHEAU D, TOURAMANIDOU L, et al. The exosome journey: from biogenesis to uptake and intracellular signalling [J]. *Cell Commun Signal*, 2021, 19 (1): 47. DOI: 10.1186/s12964-021-00730-1.
- [9] JAN A T, RAHMAN S, KHAN S, et al. Biology, Pathophysiological Role, and Clinical Implications of Exosomes: A Critical Appraisal [J]. *Cells*, 2019, 8(2). DOI: 10.3390/cells8020099.
- [10] SHI M, SHENG L, STEWART T, et al. New windows into the brain: Central nervous system-derived extracellular vesicles in blood [J]. *Prog Neurobiol*, 2019, 175: 96-106. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2019.01.005.
- [11] SLOTA J A, BOOTH S A. MicroRNAs in Neuroinflammation: Implications in Disease Pathogenesis, Biomarker Discovery and Therapeutic Applications [J]. *Noncoding RNA*, 2019, 5 (2). DOI: 10.3390/ncrna5020035.
- [12] 黄晓思,陆晓丹,张一靓,等.外泌体在常见精神障碍发病中的研究进展[J].*中华精神科杂志*, 2022, 55(2): 154-158.
- [13] HENSHALL D C. MicroRNA and epilepsy: profiling, functions and potential clinical applications [J]. *Curr Opin Neurol*, 2014, 27 (2): 199-205. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000079.
- [14] CULLY M. Exosome-based candidates move into the clinic [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20 (1): 6-7. DOI: 10.1038/d41573-020-00220-y.
- [15] OCANSEY D K W, ZHANG L, WANG Y, et al. Exosome-mediated effects and applications in inflammatory bowel disease [J]. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2020, 95(5): 1287-1307. DOI: 10.1111/brv.12608.
- [16] GURUNATHAN S, KANG M H, JEYARAJ M, et al. Review of the Isolation, Characterization, Biological Function, and Multifarious Therapeutic Approaches of Exosomes [J]. *Cells*, 2019, 8(4). DOI: 10.3390/cells8040307.
- [17] PITKÄNEN A, PAAANANEN T, KYRRIÄINEN J, et al. Biomarkers for posttraumatic epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2021, 121(Pt B): 107080. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107080.
- [18] BATOOL A, HILL T D M, NGUYEN N T, et al. Altered Biogenesis and MicroRNA Content of Hippocampal Exosomes Following Experimental Status Epilepticus [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 1404. DOI: 10.3389/fnins.2019.01404.
- [19] GITAÍ D L G, DOS SANTOS Y D R, UPADHYA R, et al. Extra-

- cellular Vesicles in the Forebrain Display Reduced miR-346 and miR-331-3p in a Rat Model of Chronic Temporal Lobe Epilepsy [J]. *Mol neurobiol*, 2020, 57 (3) : 1674–1687. DOI: 10.1007/s12035-019-01797-1.
- [20] YAN S, ZHANG H, XIE W, et al. Altered microRNA profiles in plasma exosomes from mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (3) : 4136–4146. DOI: 10.18632/oncotarget.13744.
- [21] XIAO L, HAREENDRAN S, LOH Y P. Function of exosomes in neurological disorders and brain tumors [J]. *Extracell Vesicles Circ Nucl Acids*, 2021, 2:55–79. DOI: 10.20517/evcna.2021.04.
- [22] CUKOVIC D, BAGLA S, UKASIK D, et al. Exosomes in Epilepsy of Tuberous Sclerosis Complex: Carriers of Pro-Inflammatory MicroRNAs [J]. *Noncoding RNA*, 2021, 7 (3). DOI: 10.3390/ncrna7030040.
- [23] DOMBKOWSKI A A, CUKOVIC D, BAGLA S, et al. TLR7 activation in epilepsy of tuberous sclerosis complex [J]. *Inflamm Res*, 2019, 68 (12) : 993–998. DOI: 10.1007/s00011-019-01283-3.
- [24] LIN Z, GU Y, ZHOU R, et al. Serum Exosomal Proteins F9 and TSP-1 as Potential Diagnostic Biomarkers for Newly Diagnosed Epilepsy [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 737. DOI: 10.3389/fnins.2020.00737.
- [25] CHOI J, KIM S Y, KIM H, et al. Serum  $\alpha$ -synuclein and IL-1 $\beta$  are increased and correlated with measures of disease severity in children with epilepsy: potential prognostic biomarkers? [J]. *BMC Neurol*, 2020, 20 (1) : 85. DOI: 10.1186/s12883-020-01662-y.
- [26] DUAN L, XU L, XU X, et al. Exosome-mediated delivery of gene vectors for gene therapy [J]. *Nanoscale*, 2021, 13 (3) : 1387–1397. DOI: 10.1039/d0nr07622h.
- [27] SHAO J, ZARO J, SHEN Y. Advances in Exosome-Based Drug Delivery and Tumor Targeting: From Tissue Distribution to Intracellular Fate [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 9355–9371. DOI: 10.2147/IJN.S281890.
- [28] NOONIN C, THONGBOONKERD V. Exosome-inflammasome crosstalk and their roles in inflammatory responses [J]. *Theranostics*, 2021, 11 (9) : 4436–4451. DOI: 10.7150/thno.54004.
- [29] PRAVEEN K L, KANDOI S, MISRA R, et al. The mesenchymal stem cell secretome: A new paradigm towards cell-free therapeutic mode in regenerative medicine [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2019, 46: 1–9. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2019.04.002.
- [30] ANASIZ Y, OZGUL R K, UCKAN-CETINKAYA D. A New Chapter for Mesenchymal Stem Cells: Decellularized Extracellular Matrices [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2017, 13 (5) : 587–597. DOI: 10.1007/s12015-017-9757-x.
- [31] LV L L, FENG Y, WEN Y, et al. Exosomal CCL2 from Tubular Epithelial Cells Is Critical for Albumin-Induced Tubulointerstitial Inflammation [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29 (3) : 919–935. DOI: 10.1681/ASN.2017050523.
- [32] 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.
- [33] UPADHYA D, SHETTY A K. Promise of extracellular vesicles for diagnosis and treatment of epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2021, 121 (Pt B) : 106499. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.106499.
- [34] RIAZIFAR M, MOHAMMADI M R, PONE E J, et al. Stem Cell-Derived Exosomes as Nanotherapeutics for Autoimmune and Neurodegenerative Disorders [J]. *ACS Nano*, 2019, 13 (6) : 6670–6688. DOI: 10.1021/acsnano.9b01004.
- [35] CHEN Y A, LU C H, KE C C, et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicle-Based Therapy for Alzheimer's Disease: Progress and Opportunity [J]. *Membranes*, 2021, 11 (10). DOI: 10.3390/membranes11100796.
- [36] DABROWSKA S, ANDRZEJEWSKA A, LUKOMSKA B, et al. Neuroinflammation as a target for treatment of stroke using mesenchymal stem cells and extracellular vesicles [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16 (1) : 178. DOI: 10.1186/s12974-019-1571-8.
- [37] LU Y, ZHOU Y, ZHANG R, et al. Bone Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Promote Recovery Following Spinal Cord Injury via Improvement of the Integrity of the Blood-Spinal Cord Barrier [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 209. DOI: 10.3389/fnins.2019.00209.
- [38] NIE W, WU G, ZHANG J, et al. Responsive Exosome Nanobioconjugates for Synergistic Cancer Therapy [J]. *Angew Chemie Int Ed Engl*, 2020, 59 (5) : 2018–2022. DOI: 10.1002/anie.201912524.
- [39] BAGLA S, DOMBKOWSKI A A. Neuroinflammatory Nexus of Pediatric Epilepsy [J]. *J Pediatr Epilepsy*, 2018, 7 (2) : 32–39. DOI: 10.1055/s-0038-1668601.
- [40] DING M, SHEN Y, WANG P, et al. Exosomes Isolated From Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Alleviate Neuroinflammation and Reduce Amyloid-Beta Deposition by Modulating Microglial Activation in Alzheimer's Disease [J]. *Neurochem Res*, 2018, 43 (11) : 2165–2177. DOI: 10.1007/s11064-018-2641-5.
- [41] 李小明, 骆嵩, 罗文平, 等. 缺血性脑卒中后小胶质细胞极化调节机制的研究进展 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24 (23) : 2099–2107.
- [42] PHINNEY D G, PITTENGER M F. Concise Review: MSC-Derived Exosomes for Cell-Free Therapy [J]. *Stem Cells*, 2017, 35 (4) : 851–858. DOI: 10.1002/stem.2575.
- [43] XIAN P, HEI Y, WANG R, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes as a nanotherapeutic agent for amelioration of inflammation-induced astrocyte alterations in mice [J]. *Theranostics*, 2019, 9 (20) : 5956–5975. DOI: 10.7150/thno.33872.
- [44] LONG Q, UPADHYA D, HATTIANGADY B, et al. Intranasal MSC-derived A1-exosomes ease inflammation, and prevent abnormal neurogenesis and memory dysfunction after status epilepticus [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114 (17) : E3536–E3545. DOI: 10.1073/pnas.1703920114.
- [45] YANG D, ZHANG W, ZHANG H, et al. Progress, opportunity, and perspective on exosome isolation - efforts for efficient exosome-based theranostics [J]. *Theranostics*, 2020, 10 (8) : 3684–3707. DOI: 10.7150/thno.41580.