

外泌体用于精神科疾病诊疗的研究进展

沈梦婷¹, 周李烘¹, 何路遥¹, 沈一峰¹, 李欣燕², 张蕾^{1*}

(1. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心, 上海 200030; 2. 上海交通大学药学院, 上海 200030)

【摘要】 随着对精神科疾病分子病理机制的深入研究, 外泌体作为细胞间信号传递的重要载体, 逐渐成为研究热点。外泌体属于纳米级细胞外囊泡, 凭借其独特的生物学特性, 在细胞间通讯过程中发挥关键作用, 能够促进靶向递送。同时, 外泌体具有多种给药途径, 为精神科疾病的诊疗提供新选择。综述外泌体在精神科疾病诊疗中的研究进展, 旨在为相关研究和应用提供参考。

【关键词】 外泌体; 生物标志物; 精神科疾病; 精神分裂症; 抑郁症

【中图分类号】 R749.05

【文献标志码】 A

【文章编号】 1001-5094 (2025) 06-0426-04

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.20250032

Advances in the Development of Exosomes in the Diagnosis and Treatment of Psychiatric Disorders

SHEN Mengting¹, ZHOU Lihong¹, HE Luyao¹, SHEN Yifeng¹, LI Xinyan², ZHANG Lei¹

(1. Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China; 2. School of Pharmacy, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030, China)

【Abstract】 With the in-depth study of the molecular pathological mechanisms of psychiatric diseases, exosomes, as important carriers of intercellular signal transmission, have gradually become a research hotspot. Exosomes belong to extracellular vesicles at the nanoscale. With their unique biological characteristics, they play a key role in intercellular communication and can promote targeted delivery. Meanwhile, exosomes have multiple administration routes, providing new options for the diagnosis and treatment of psychiatric diseases. This review summarizes the research progress of exosomes in the diagnosis and treatment of psychiatric diseases, aiming to provide some reference for related research and application.

【Key words】 exosome; biomarker; psychiatric disorder; schizophrenia; depression

精神障碍是全球十大疾病负担之一, 精神障碍具有高患病率、高致残性、高复发率等特点, 给患者、家庭和社会带来沉重且持久的疾病负担。随着对精神科疾病分子病理机制研究的不断深入, 外泌体作为细胞间信号传递的重要载体, 日益受到关注。外泌体是一种纳米级膜囊泡, 能够携带蛋白质、RNA 及脂质等生物分子, 参与神经系统的发育和功能调节。近年来研究发现, 外泌体在抑郁症、精神分裂症等精神科疾病的诊断和治疗中展现出巨大的潜力。外泌体不仅可作为疾病诊断的生物标志物, 更成为新型治疗策略的重要组成部分。本文综述外泌体在精神科疾病诊疗中的研究进展, 旨在为相关研究和应用提供参考。

1 外泌体的结构与功能

外泌体、微泡和凋亡小体统称为细胞外囊泡, 这些结构可以包裹特定的蛋白质、脂质、RNA 和 DNA 以实现信号特异性传递和靶向递送^[1]。外泌体作为一种天然纳米级细胞外囊泡, 具有独特的生物学性质。首先, 外泌体具有高度的稳定性。外泌体具有亲水性核心和亲脂性外壳, 其独特的两亲性结构使其能够有效区分与溶解亲水性和疏水性物质^[2]。外泌体的一个关键功能是将内含物从供体细胞转移至受体细胞, 从而导致受体细胞的遗传和表型改变。外泌体介导的转运过程可能有以下 3 种机制^[3]: 一是外泌体可以与受体细胞的质膜融合, 并随后将其内含物释放到细胞质中; 二是外泌体通过受体-配体或脂质与靶细胞相互作用; 三是外泌体可以通过内吞作用内化到受体细胞中。因此, 外泌体是细胞间通讯的重要介质, 无需依赖直接的细胞接触即可发挥作用^[4]。外泌体的小尺寸使其具有良好的渗透性, 能够穿越多种生物屏障, 如血脑屏障等^[5-6]。

其次, 外泌体具有良好的生物相容性和低免疫

接受日期: 2025-05-09

基金项目: 上海交通大学“交大之星”计划医工交叉研究基

金项目 (No. YG2023QNA44); 上海市卫生健康委员会临床

研究专项 (No. 20224Y0269)

*** 通信作者:** 张蕾, 博士, 主治医师

研究方向: 临床精神药理学

E-mail: ZL_SHJD@163.com

原性,这主要源于其组成与体内细胞相似,使其避免被机体识别为外来物质^[7-8]。归巢效应是外泌体的重要特征,使其能够通过表面特定分子(尤其是整合素家族蛋白)的介导,特异性地定位并积累于特定组织和器官^[9]。

此外,外泌体广泛存在于血液、尿液、唾液等多种体液中,其内容物在体液内相对稳定,且不同类型的细胞分泌的外泌体具有特异性标记,因此,外泌体被用作疾病诊断的生物标志物^[10-12]。

2 外泌体的不同给药方式

外泌体具有多种给药方式,如静脉注射、皮下注射、腹膜内注射、瘤内注射、鼻内给药、口服和皮内给药等。不同的给药途径会影响外泌体在组织中的分布。静脉注射是最常见的给药途径,导致外泌体在肝、脾和肺中积累,同时也使其从循环中快速清除^[13]。相同剂量的外泌体通过静脉注射和口服给药后在肝内的蓄积程度不同^[14]。外泌体经鼻腔给药可绕过肝脏首过效应和胃肠道降解,是输送到中枢神经系统的有效方法^[15]。皮下注射外泌体对皮肤恶性肿瘤和伤口愈合有效^[13],而皮内注射是通过将外泌体注射到真皮中来实现^[16]。瘤内给药是将负载药物或治疗剂的外泌体直接注射至肿瘤组织中,促使肿瘤细胞发生退行性改变,进而有效地减小肿瘤体积^[17]。与其他给药途径相比,外泌体通过腹膜内注射分布更分散,除肝、脾和肺外,还能有效地到达内脏脂肪组织^[18]。外泌体的多种给药方式可为精神科疾病的诊疗提供新选择。

3 外泌体在精神科疾病诊疗中的应用

3.1 精神分裂症

外泌体可作为精神分裂症诊断的潜在标志物,但目前相关研究结果尚不一致。相较于健康对照者血清外泌体中的整体 microRNA 表达水平,难治性精神分裂症组 miR-675-3p 的表达显著升高,而非难治性精神分裂症组 miR-675-3p 的表达水平显著降低^[19],体外研究结果进一步表明氯氮平治疗使外泌体中 miR-675-3p 水平上调^[19]。血液外泌体来源的 miR-497 也被证实在精神分裂症患者中存在差异性表达^[20]。生物信息学分析发现,在精神分裂症患者中,与蛋白质糖基化、神经发育、神经传递和突触可塑性相关的基因富集,例如 *BDNF*、*GALNT15*、*CDC42* 和 *DISC1* 等^[21]。另有研究发现,精神分裂症患者的外泌体蛋白质的表达模式相较于健康对照者存在显著差异,精神分裂症患者外泌体中胶质纤维酸性蛋白浓度较高, α -II-血影蛋白浓度则较低,这提示患者

中枢神经系统内星形胶质细胞可能发生了病理性改变^[22]。外泌体也可能作为早期精神病的诊断与病理机制研究的潜在标志物,研究发现,早期精神病患者血液外泌体 miR-137 的表达水平升高,而细胞色素 c 氧化酶亚基 6A2 (cytochrome c oxidase subunit 6A2, COX6A2) 的表达水平降低,且这两者的异常表达与脑电图中听觉稳态反应 γ 振荡的减弱有关^[23]。

外泌体在神经元基因表达调控过程中起关键作用,且可能受抗精神病药物的调节^[24]。成熟 miRNA 的定量实时聚合酶链式反应分析发现,精神分裂症和双相情感障碍患者的前额叶皮层中 miR-223 水平显著升高,这一变化与谷氨酸离子型受体 NMDA 型亚基 2B (GRIN2B) 和 AMPA 型亚基 2 (GRIA2) 的表达缺陷呈负相关^[24]。值得注意的是,星形胶质细胞富集的 miR-223 可以通过外泌体进行分泌,抗精神病药物能够以细胞特异性方式控制星形胶质细胞和外泌体的定位。

近年来研究发现,外泌体在精神分裂症发病机制中起重要作用。动物模型研究表明,嗅黏膜间充质干细胞来源的外泌体通过鼻腔给药能有效改善精神分裂症样行为,特别是在甲基喹啉甲醇诱导的小鼠模型中该干预措施能够改善社交退缩和感觉门控缺陷等症状^[25],其作用机制可能与外泌体干预减少神经炎症标志物的表达,并抑制海马体内小胶质细胞的活化,同时上调关键突触蛋白的表达有关^[25]。另有研究发现,将源自精神分裂症患者的血液外泌体移植至小鼠体内会诱导出现与精神分裂症相关的表型特征,这些小鼠表现出显著区别于正常小鼠的基因表达模式和信号通路富集现象,主要涉及突触传递、神经发育及行为调控等重要生理过程,进一步揭示了外泌体在精神分裂症发病机制中的重要作用^[26]。

3.2 抑郁症

外泌体在抑郁症的诊疗领域中具有潜在的应用价值。一项创新性研究利用血浆外泌体的表面增强拉曼光谱信号进行深度学习分析,用于单次发作的抑郁障碍诊断,该方法的受试者工作特征曲线下面积 (AUC) 达到 0.939,灵敏度和特异性分别达到 91.4% 和 88.6%^[27]。研究显示,外周血中的外泌体 SERPINF1 可作为评估重度抑郁症病情发展的可靠生物标志物,miR-186-5p 则有望成为重度抑郁症的潜在治疗靶点^[28]。在抑郁症大鼠模型中,海马区、前额叶皮层和血清外泌体中脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF)、酪氨酸激酶 B (tyrosine receptor kinase B, TrkB) 和突触结合蛋白 1 的表达水平降低^[29]。此外,外泌体 miR-207

能够通过抑制星形胶质细胞中核因子 κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 信号传导通路, 有效缓解应激小鼠的抑郁症状^[30]。研究发现, 重度抑郁症患者血液外泌体中 miR-139-5p 的表达水平与健康对照者存在显著差异, 将从抑郁症患者血液中分离的外泌体注射至正常小鼠体内后, 小鼠出现明显的抑郁样行为, 而从健康对照者中分离的血液外泌体能缓解小鼠的抑郁样行为^[31]。

外泌体相关指标可随抑郁症的发展进程产生相应变化。研究显示, 抑郁症患者组在基线时相较于健康对照组外泌体 BDNF 水平降低, BDNF 前体水平升高; 随着抗抑郁治疗的持续推进, BDNF 和 BDNF 前体水平则呈相反变化^[32]。在慢性应激小鼠模型中, 海马齿状回内 miR-144-5p 表达显著降低, 且通过上调 miR-144-5p 水平能够直接靶向调控 *PTEN* 和 *TLR4* 的表达, 有效改善慢性应激小鼠的抑郁样行为并减轻神经元异常^[31]。在正常小鼠中敲低 miR-144-5p 表达可诱导神经元出现多种病理改变, 包括神经发生异常、神经元凋亡、突触可塑性改变和神经炎症, 进而导致小鼠抑郁样行为表现^[31]。该研究结果在重度抑郁症患者中得到进一步验证, 患者血清中 miR-144-5p 水平下调, 且其表达量与抑郁症状的严重程度相关^[31]。

鼻腔给药不仅能够快速改善抑郁样行为, 且显示出良好的安全性, 为抑郁症的治疗提供有效且安全的新给药策略。miR-139-5p 是抑郁症潜在生物标志物, 通过鼻腔给药 miR-139-5p 拮抗剂能够缓解小鼠的抑郁样行为^[31]。将外泌体包裹的负载垂体腺苷酸环化酶激活肽和雌激素的纳米凝胶 (HA NGs@exosomes) 经鼻腔给药应用于围绝经期抑郁雌性小鼠模型发现, 在初始干预 1 h 后即观察到显著的抗抑郁效果, 表明鼻腔给药相比传统口服抗抑郁药起效更快。此外, HA NGs@exosomes 对主要器官未见形态学或组织病理学损伤, 也不会影响肝酶活性,

其安全性得到证实^[33]。

3.3 其他疾病

孤独症谱系障碍患者的血清外泌体可诱导小鼠产生孤独症谱系障碍行为。研究发现, 小鼠中富含 miR-29b-3p 的外泌体可穿过血脑屏障到达内侧前额叶皮层, 抑制神经元中胰岛素样生长因子 1 的表达, 从而导致孤独症谱系障碍的发生, 将孤独症谱系障碍患者的血清外泌体直接作用于小鼠内侧前额叶皮层, 可诱导孤独症谱系障碍标志性行为^[34]。

间充质干细胞来源的外泌体可帮助改善成瘾障碍。研究发现, 对长期饮酒的大鼠实施每周鼻腔注射间充质干细胞来源的外泌体干预, 可有效抑制高达 84% 的乙醇摄入量, 并减少乙醇剥夺期及复饮过程中出现的病理性过度饮酒行为, 鼻腔给药 24 h 内可完全逆转乙醇诱导的海马区氧化应激和神经炎症反应^[35]。另有研究显示, 甲基苯丙胺使用障碍组相较于健康对照组外泌体中 miR-320 的表达水平显著增加^[36]。小鼠模型研究显示, 间充质干细胞外泌体可以通过促进神经发生和抑制海马体的神经炎症反应, 从而减轻甲基苯丙胺引起的认知功能障碍^[37]。

4 结语

综上所述, 外泌体在精神科疾病的诊疗中展现出广阔的应用前景, 作为生物标志物和治疗载体的潜力正在逐步被挖掘, 其在疾病早期诊断、疗效评估及预后监测等方面的应用价值正在不断凸显。未来该领域研究需持续优化外泌体的分离与鉴定技术, 提高外泌体的靶向性和治疗有效性。此外, 应深入探索外泌体在不同精神障碍中的作用机制, 包括神经炎症调控、神经递质代谢及突触可塑性等关键通路, 为实现精神科疾病的精准化、个性化治疗提供重要理论支撑。随着生物技术的不断创新发展和临床研究的持续推进, 外泌体有望成为精神科疾病管理中的关键工具, 推动新型诊疗方案的应用与推广。

【参考文献】

- [1] van Niel G, D'Angelo G, Raposo G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(4): 213–228.
- [2] Ren J, He W, Zheng L, et al. From structures to functions: insights into exosomes as promising drug delivery vehicles[J]. *Biomater Sci*, 2016, 4(6): 910–921.
- [3] Nanbo A, Kawanishi E, Yoshida R, et al. Exosomes derived from Epstein-Barr virus-infected cells are internalized via caveola-dependent endocytosis and promote phenotypic modulation in target cells[J]. *J Virol*, 2013, 87(18): 10334–10347.
- [4] Braicu C, Tomuleasa C, Monroig P, et al. Exosomes as divine messengers: are they the Hermes of modern molecular oncology [J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(1): 34–45.
- [5] Saka O M, Dora D D, Kibar G, et al. Expanding the role of exosomes in drug, biomolecule, and nanoparticle delivery[J]. *Life Sci*, 2025, 368: 123499.
- [6] Sancho-Albero M, Medel-Martínez A, Martín-Duque P. Use of exosomes as vectors to carry advanced therapies[J]. *RSC Adv*, 2020, 10(40): 23975–23987.
- [7] Quadri Z, Elsherbini A, Bieberich E. Extracellular vesicles in pharmacology: novel approaches in diagnostics and therapy[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 175: 105980.
- [8] Xi X M, Xia S J, Lu R. Drug loading techniques for exosome-based drug delivery systems[J]. *Pharmazie*, 2021, 76(2): 61–67.
- [9] Park E J, Shimaoka M. Integrin-mediated exosomal homing to organs[J].

- Methods Mol Biol*, 2023, 2668: 145–158.
- [10] Ghosh S, Rajendran R L, Mahajan A A, *et al.* Harnessing exosomes as cancer biomarkers in clinical oncology[J]. *Cancer Cell Int*, 2024, 24(1): 278.
- [11] 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): 20130502.
- [12] Simpson R J, Lim J W, Moritz R L, *et al.* Exosomes: proteomic insights and diagnostic potential[J]. *Expert Rev Proteomics*, 2009, 6(3): 267–283.
- [13] Ortega A, Martinez-Arroyo O, Forner M J, *et al.* Exosomes as drug delivery systems: endogenous nanovehicles for treatment of systemic lupus erythematosus[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 13(1): 3.
- [14] Agrawal A K, Aqil F, Jeyabalan J, *et al.* Milk-derived exosomes for oral delivery of paclitaxel[J]. *Nanomedicine*, 2017, 13(5): 1627–1636.
- [15] Lochhead J J, Thorne R G. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64(7): 614–628.
- [16] Morishita M, Takahashi Y, Matsumoto A, *et al.* Exosome-based tumor antigens-adjuvant co-delivery utilizing genetically engineered tumor cell-derived exosomes with immunostimulatory CpG DNA[J]. *Biomaterials*, 2016, 111: 55–65.
- [17] Rezaie J, Ajezi S, Avci Ç B, *et al.* Exosomes and their application in biomedical field: difficulties and advantages[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(4): 3372–3393.
- [18] Zhou X, Li Z, Sun W, *et al.* Delivery efficacy differences of intravenous and intraperitoneal injection of exosomes: perspectives from tracking dye labeled and miRNA encapsulated exosomes[J]. *Curr Drug Deliv*, 2020, 17(3): 186–194.
- [19] Funahashi Y, Yoshino Y, Iga J I, *et al.* Impact of clozapine on the expression of miR-675-3p in plasma exosomes derived from patients with schizophrenia[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2023, 24(4): 303–313.
- [20] Banigan M G, Kao P F, Kozubek J A, *et al.* Differential expression of exosomal microRNAs in prefrontal cortices of schizophrenia and bipolar disorder patients[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e48814.
- [21] Du Y, Yu Y, Hu Y, *et al.* Genome-wide, integrative analysis implicates exosome-derived microRNA dysregulation in schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 2019, 45(6): 1257–1266.
- [22] Ranganathan M, Rahman M, Ganesh S, *et al.* Analysis of circulating exosomes reveals a peripheral signature of astrocytic pathology in schizophrenia[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2022, 23(1): 33–45.
- [23] Goetzl E J, Srihari V H, Mustapic M, *et al.* Abnormal levels of mitochondrial Ca^{2+} channel proteins in plasma neuron-derived extracellular vesicles of early schizophrenia[J]. *FASEB J*, 2022, 36(8): e22466.
- [24] Amoah S K, Rodriguez B A, Logothetis C N, *et al.* Exosomal secretion of a psychosis-altered miRNA that regulates glutamate receptor expression is affected by antipsychotics[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(4): 656–665.
- [25] Zhong X L, Huang Y, Du Y, *et al.* Unlocking the therapeutic potential of exosomes derived from nasal olfactory mucosal mesenchymal stem cells: restoring synaptic plasticity, neurogenesis, and neuroinflammation in schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 2024, 50(3): 600–614.
- [26] Du Y, Tan W L, Chen L, *et al.* Exosome transplantation from patients with schizophrenia causes schizophrenia-relevant behaviors in mice: an integrative multi-omics data analysis[J]. *Schizophr Bull*, 2021, 47(5): 1288–1299.
- [27] Shin H, Kang Y, Choi K W, *et al.* Artificial intelligence-based major depressive disorder (MDD) diagnosis using Raman spectroscopic features of plasma exosomes[J]. *Anal Chem*, 2023, 95(15): 6410–6416.
- [28] Jiang M, Gu Y F, Cai J F, *et al.* miR-186-5p dysregulation leads to depression-like behavior by de-repressing SERPINF1 in hippocampus[J]. *Neuroscience*, 2021, 479: 48–59.
- [29] Fang K, Xu J X, Chen X X, *et al.* Differential serum exosome microRNA profile in a stress-induced depression rat model[J]. *J Affect Disord*, 2020, 274: 144–158.
- [30] Li D, Wang Y, Jin X, *et al.* NK cell-derived exosomes carry miR-207 and alleviate depression-like symptoms in mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 126.
- [31] Wei Z X, Xie G J, Mao X, *et al.* Exosomes from patients with major depression cause depressive-like behaviors in mice with involvement of miR-139-5p-regulated neurogenesis[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(6): 1050–1058.
- [32] Wu X, Zhang Y, Wang P, *et al.* Clinical and preclinical evaluation of miR-144-5p as a key target for major depressive disorder[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(11): 3598–3611.
- [33] Hu Y, Zhao M, Wang H, *et al.* Exosome-sheathed ROS-responsive nanogel to improve targeted therapy in perimenopausal depression[J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 261.
- [34] Chen L, Xiong X Y, Yao T T, *et al.* Blood exosome sensing via neuronal insulin-like growth factor-1 regulates autism-related phenotypes[J]. *Pharmacol Res*, 2023, 197: 106965.
- [35] Ezquer F, Quintanilla M E, Morales P, *et al.* Intranasal delivery of mesenchymal stem cell-derived exosomes reduces oxidative stress and markedly inhibits ethanol consumption and post-deprivation relapse drinking[J]. *Addict Biol*, 2019, 24(5): 994–1007.
- [36] Xu W, Hong Q, Zhou Y, *et al.* Circulating plasma and exosome levels of the miR-320 family as a non-invasive biomarker for methamphetamine use disorder[J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1160341.
- [37] Fallahi S, Zangbar H S, Farajdokht F, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes improve neurogenesis and cognitive function of mice with methamphetamine addiction: a novel treatment approach[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(5): e14719.



【专家介绍】张蕾: 博士, 上海交通大学医学院附属精神卫生中心主治医师, 中国定量药理学青年委员, 中国医药教育协会心理精神健康教育委员会委员。专业研究方向为临床精神药理学。主持上海市科委研究基金、上海交通大学“交大之星”计划医工交叉研究基金、上海市精神卫生中心飞翔人才课题等多个项目; 参与国家重大新药创新科技重大专项; 参与多项 GCP 临床新药研究 (I 期、II 期、III 期、IV 期); *J Clin Psychiat* 审稿人; 2023 年入选约翰·霍普金斯大学医学院联合举办 PI 国际训练营; 以第一 (含共一) 或通信作者在 *Schizophrenia Bull*, *Acta Pharmacol Sin* 及《中华精神科杂志》等期刊发表论文 12 篇, 申请实用新型专利 1 项, 参编《药物临床研究理论与实践》等著作。