

间充质干细胞源性外泌体 在慢性神经退行性疾病治疗中的研究进展

陆雅媛¹, 叶济世², 何倩雯³

1. 中国人民解放军联勤保障部队第 904 医院常州医疗区麻醉科, 江苏 常州 213000; 2. 武汉大学人民医院疼痛科, 湖北 武汉 430060; 3. 武汉大学中南医院麻醉科, 湖北 武汉 430071

摘要:慢性神经退行性疾病是一类以神经元退行性变和死亡为主要特征的疾病, 病程长, 预后较差, 缺乏有效治疗方法。间充质干细胞源性外泌体作为一种新型细胞外囊泡结构体, 具有促进神经元再生与修复、抗炎、免疫调节、促进细胞存活、减少细胞凋亡等作用, 在慢性神经退行性疾病的治疗中具有潜在价值。本文就间充质干细胞源性外泌体在慢性神经退行性疾病治疗中的研究进展作一综述。

关键词:慢性神经退行性疾病; 间充质干细胞; 外泌体

引文格式:

陆雅媛, 叶济世, 何倩雯. 间充质干细胞源性外泌体在慢性神经退行性疾病治疗中的研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2024, 38(3): 308-312.

LU Y Y, YE J S, HE Q W. Mesenchymal stem cell-derived exosomes in the treatment of chronic neurodegenerative diseases [J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2024, 38(3): 308-312.

Mesenchymal stem cell-derived exosomes in the treatment of chronic neurodegenerative diseases

LU Yayuan¹, YE Jishi², HE Qianwen³

1. Department of Anesthesiology, Changzhou Medical District,

No. 904 Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Changzhou, Jiangsu 213000, China; 2. Department of Pain, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China;

3. Department of Anesthesiology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430071, China

Corresponding author: HE Qianwen, E-mail: mos.cherry@163.com

Abstract: Chronic neurodegenerative diseases (CND) are characterized by the progressive degeneration and eventual death of neurons, with a long course and a poor prognosis, and it lacks effective treatments. As a novel type of extracellular vesicle structure, mesenchymal stem cell-derived exosomes (MSC-Exo) play an important role in promoting neuronal regeneration and repair, regulating anti-inflammation and immune responses, promoting cell survival, and reducing apoptosis, and they show a great potential in the treatment of CND. This paper reviews the research progress of MSC-Exo in the treatment of CND.

Keywords: chronic neurodegenerative diseases; mesenchymal stem cells; exosomes

慢性神经退行性疾病(chronic neurodegenerative diseases, CND)以中枢神经系统或周围神经系统神经元的退行性变为主要特征, 包括阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's

disease, PD)、亨廷顿病(Huntington's disease, HD)、肌萎缩性侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、多发性硬化(multiple sclerosis, MS)等。因神经元病变部位不同, 临床可表现为记忆减退、学习能力下降、静止性震颤、运动迟缓、肌痉挛等。随 CND 病程延长, 患者病情加重, 可出现认知、记忆、情感、行为和运动功能等障碍, 严重影响生活质量^[1]。CND 的病因和发病机制目前尚不明确, 尚无有效治疗措施, 主要

doi:10.13507/j.issn.1674-3474.2024.03.019

基金项目: 国家自然科学基金(82101253); 武汉大学中南医院科技创新培育基金(CXPY2020008)

通信作者: 何倩雯, E-mail: mos.cherry@163.com

采用对症支持治疗。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)具有免疫原性低、易获取、易分离和扩增的特点,并具有旁分泌潜能,是CND治疗的研究热点^[2]。研究^[3]表明,MSCs主要通过其旁分泌作用发挥治疗CND的作用。间充质干细胞源性外泌体(mesenchymal stem cell-derived exosomes, MSC-Exo)是MSCs的重要旁分泌因子,含有多种生物分子,有较高的靶向性和生物安全性,可选择性作用于受体细胞或传递生物信息调控细胞功能,避免细胞增殖和分化^[3-4]。本文就MSC-Exo在CND治疗中的研究进展综述如下。

1 MSC-Exo

MSC-Exo是一种脂质双分子层膜结构细胞外囊泡,直径40~160 nm^[5]。外泌体(exosomes, Exo)的产生涉及质膜的双重内陷和含腔内囊泡的细胞内多囊泡体的形成^[5]。Exo内含有脂质、蛋白质、mRNA、miRNA、长链非编码RNA等多种生物活性物质^[5]。因携带的生物分子不同,Exo的作用主要有:(1)细胞间通讯:Exo可传递细胞膜中的蛋白质、脂质和多糖等,通过细胞膜上的受体、离子通道、转录因子等进入目标细胞内,以实现细胞间信息传递和通讯^[5]。(2)免疫调节:Exo可被抗原提呈细胞吞噬,并在目标细胞表面呈现抗原,从而激活特异性T细胞反应,促进免疫反应的发生和发展^[6];还可影响免疫细胞的分化、分泌和活化,调节免疫反应的强度和持续时间^[7]。(3)炎症调节:Exo含有多种促进炎症反应的分子和细胞因子,还含有多种抗炎因子,通过传递炎症反应相关分子,调节炎症反应的程度和性质,减轻炎症损伤^[8]。(4)肿瘤生长和分化:Exo中含有多种生长因子和肿瘤转移相关的蛋白和RNA,可刺激细胞增殖和生长,促进肿瘤转移和侵袭^[9]。一些肿瘤细胞可通过分泌Exo调节肿瘤细胞的生长和分化。(5)细胞凋亡和修复:Exo可调节目标细胞的凋亡和修复,在细胞受到损伤时提高细胞的存活率,促进细胞修复和再生^[10]。

2 MSC-Exo在CND治疗中的研究进展

2.1 AD治疗 AD以进行性认知功能障碍和行为损害为特征,老年人群发病率高。AD导致进行性且不可逆的脑功能紊乱,影响认知功能(思考、推理和记忆)、思想内容、人格和行为^[11]。AD的病理生理机制包括细胞外 β 淀粉样蛋白积累即淀粉样斑块、由于细胞内过度磷酸化tau蛋白沉积而形成的神经纤维缠结、慢性神经炎症^[11-13]。因小分子和大分子药物均无法透过血脑屏障,AD治疗疗效欠佳。

MSC-Exo作为一种可透过血脑屏障的细胞外囊泡,可能通过抑制星形胶质细胞炎症、促进突触形成、降低 β 淀粉样蛋白表达、改善脑内能量代谢等机制发挥神经保护作用^[11-13]。Cui等^[12]研究发现,静脉注射中枢神经系统特异性狂犬病毒糖蛋白修饰的Exo可减轻斑块沉积、 β 淀粉样蛋白积累,抑制星形胶质细胞的激活,降低炎症因子水平,进而改善AD模型小鼠的学习和记忆能力。Nakano等^[13]发现,AD模型小鼠海马区miR-146a水平降低,脑室内注射骨髓MSCs后海马区miR-146a表达明显提高,提示骨髓MSCs可作为治疗的载体携带靶基因作用于星形胶质细胞,发挥减轻神经炎症的作用,改善AD模型小鼠的认知障碍。骨髓MSCs可附着于侧脑室的脉络丛,向脑脊液中分泌Exo,Exo将其含有的miR-146a转移至星形胶质细胞中,抑制NF- κ B的表达并减轻星形胶质细胞炎症,而星形胶质细胞是突触形成的关键细胞,星形胶质细胞功能恢复可促进突触的形成并改善认知功能^[13]。Chen等^[11]研究发现,对AD模型小鼠静脉注射纯化的MSC-Exo可降低 β 淀粉样蛋白表达,提高脑内葡萄糖代谢,改善认知功能和神经元可塑性,为治疗AD提供了一种基于无细胞MSC-Exo的替代治疗策略。有研究^[14]通过双侧齿状回注射 β 淀粉样蛋白1-42聚集体制备AD小鼠模型,发现MSC-Exo诱导脑室下区神经元形成、减轻AD小鼠认知功能障碍的作用与MSC相似。但脑室注射MSC-Exo是一种侵入性治疗方法,风险较大,不适用于临床;静脉给药不易作用于脑内;病毒载体可提高MSC-Exo的脑靶向能力,但仍存在安全性问题。MSC-Exo的非病毒载体递送系统如脂质体、聚合纳米颗粒等,以及Exo分离和生产工艺、质量和数量等对疗效的影响尚需进一步研究。

2.2 PD治疗 PD是脑内多巴胺能神经元变性导致的静止性震颤、肌强直、运动迟缓、姿势步态异常以及自主神经功能障碍、疼痛、睡眠障碍、疲劳和行为改变等非运动症状^[15]。PD的发病机制尚不明确,可能与 α -突触核蛋白沉积导致路易小体形成、神经炎症、线粒体损伤、氧化应激等因素有关^[15-17]。目前临床治疗PD主要采用多巴胺的直接前体左旋多巴,但长期使用可增加异动症的患病风险。

研究^[15-18]表明,MSC-Exo可能通过减少多巴胺能神经元的丢失和凋亡、提高多巴胺水平、促进血管内皮细胞生成、抑制细胞自噬和焦亡、分泌多种生物分子等发挥治疗作用。Chen等^[18]研究表明,MSC-Exo预处理可促进6-羟基多巴胺刺激的SH-SY5Y细胞增殖,并通过诱导自噬抑制细胞凋亡,具有细胞保护作用。

文献^[18]报道,尾静脉注射的 MSC-Exo 可通过血脑屏障到达黑质,减少黑质中多巴胺能神经元的丢失和凋亡,提高纹状体多巴胺水平,改善 PD 大鼠模型的不对称旋转缺陷。Xue 等^[16]发现, MSCs-Exo 可通过增加细胞间黏附分子-1 表达促进人脑微血管内皮细胞的血管生成,缓解 1-甲基-4-苯基吡啶对其内皮细胞的损伤;细胞间黏附分子-1 可激活 SMAD3 和 p38 MAPK 信号通路,促进人脑微血管内皮细胞血管生成;对 PD 模型小鼠腹腔注射 MSC-Exo,可增加纹状体和黑质中细胞间黏附分子-1 表达,促进血管生成,提高多巴胺水平,促进 PD 恢复。有研究^[17]采用脂肪来源 MSC-Exo 作为携带 miR-188-3p 的载体,对 PD 小鼠模型和 MN9D 细胞模型进行处理,发现其可抑制小鼠和 MN9D 细胞中 CDK5 诱导的自噬和 NLRP3 诱导的炎症小体焦亡,促进细胞增殖,减轻黑质损伤,表明富集 miR-188-3p 的脂肪来源 MSC-Exo 对 PD 具有潜在治疗作用。Teixeira 等^[15]发现, MSC-Exo 主要通过骨髓 MSCs 分泌组中的生物分子调节多巴胺能系统,包括脑信号蛋白 7a、基质细胞衍生因子-1、脑源性神经营养因子、血管内皮生长因子、胶质细胞系源性神经营养因子、热休克蛋白 27 和金属蛋白酶 2 等,上述生物分子触发不同神经机制,靶向调节发挥神经保护、抗氧化、抗凋亡、维持黑质纹状体多巴胺能神经元稳态的作用。MSC-Exo 对 PD 相关运动障碍具有改善作用,但对 PD 相关认知障碍、感觉障碍、焦虑、抑郁等非运动症状的研究较少。此外, MSC-Exo 可作为载体转移蛋白质、mRNA 和 miRNA 等影响靶细胞的活性,但其发挥神经保护作用的因子及其作用机制尚未阐明,需进一步研究证实。

2.3 HD 治疗 HD 是一种由突变亨廷顿蛋白聚集引起的显性遗传性神经系统疾病,以不自主运动、进行性痴呆和精神异常为主要临床表现,主要病理特征是神经元死亡和脑组织萎缩^[19]。目前尚无缓解 HD 进展的有效方法,临床主要采取支持治疗改善症状,减少舞蹈样动作。

MSC-Exo 具有减轻线粒体功能障碍、抑制炎症细胞激活等作用,还可作为基因治疗的载体。研究^[20]发现,脂肪来源的 MSC-Exo 可减少 R6/2 型 HD 小鼠源性神经细胞中突变亨廷顿蛋白的聚集,激活 p-CREB/PGC1 α 通路,改善异常凋亡蛋白水平,减轻线粒体功能障碍,促进细胞存活,提示脂肪来源的 MSC-Exo 具有调节 HD 代表性细胞表型的潜力。Giampà 等^[21]发现,羊膜来源 MSCs 分离的条件培养基对 R6/2 型 HD 小鼠具有神经保护作用,可延迟尾

巴悬吊时后爪抓握反应,改善小鼠旋转杆表现,抑制小胶质细胞激活,减少纹状体萎缩和纹状体神经元核内包涵体形成,下调一氧化氮合成酶水平,提示羊膜来源 MSCs 分离的条件培养基可通过调节炎症细胞改善 HD 小鼠的行为障碍。miR-124 是 HD 中被抑制的关键 miRNA 之一。有研究^[22]将 miR-124 过表达载体转染至 HEK 细胞中,然后从该细胞中收集 Exo,发现 Exo 中 miR-124 高表达;将其注入 R6/2 转基因 HD 小鼠纹状体后,导致 rel 沉默转录因子靶基因表达下降,表明 Exo 具有递送 miRNA 治疗 HD 的潜能。但目前有关 MSC-Exo 治疗 HD 的研究主要为动物实验,其发挥治疗作用的特异性分子、对 HD 伴随的进行性的认知功能障碍和精神异常的治疗作用尚需进一步研究证实。

2.4 ALS 治疗 ALS 是一种慢性进行性运动神经元变性,主要表现为进行性肌肉无力和肌肉萎缩,最终导致残疾和瘫痪,多数患者在确诊后 2~4 年死于呼吸衰竭^[23]。ALS 的主要病理机制包括 RNA 代谢受损、DNA 修复受损、毒性蛋白质聚集和传播、蛋白质降解系统(蛋白酶体或自噬)受损、兴奋毒性、氧化应激、轴突运输功能障碍、线粒体功能障碍、非神经元细胞的神经营养支持减少^[23]。ALS 预后差,目前尚无有效的治疗方法,以对症治疗为主。利鲁唑和依达拉奉是目前被批准治疗 ALS 的药物。利鲁唑可通过抑制谷氨酰胺能传递,降低谷氨酸介导的兴奋性毒性来减少神经元的损伤,依达拉奉可清除体内自由基,缓解氧化应激对神经元和血管的损伤^[24]。但二者均可导致肝脏和肾脏损伤等不良反应。

目前,利用 MSCs、Exo 和神经营养因子改善 ALS 是临床研究的热点。研究^[10,25-26]表明, MSC-Exo 通过抑制细胞凋亡、抑制小胶质细胞的促炎表型、改善线粒体功能障碍等发挥对 ALS 的治疗作用。Bonafede 等^[10]对小鼠脂肪来源 MSC-Exo 进行蛋白质组学分析,发现 Exo 蛋白主要参与细胞粘附和凋亡过程的负调控;采用 Exo 处理鼠神经元细胞后,促凋亡蛋白 Bax 和裂解的半胱氨酸蛋白酶 3 表达下调,抗凋亡蛋白 Bcl-2 α 表达上调,表明 Exo 的抗凋亡作用可能与调控凋亡相关蛋白表达有关。Giunti 等^[25]发现, MSC-Exo 中 miR-467f 和 miR-466q 通过抑制靶基因 *Map3k8* 和 *Mk2* 的表达,调节 p38 MAPK 信号通路,从而抑制 ALS 小鼠模型中分离的小胶质细胞的促炎表型,抑制促炎细胞因子表达,调节神经炎症。Calabria 等^[26]发现, ALS 细胞线粒体氧化能力降低,脂肪来源 MSC-Exo 可恢复 ALS 细胞中复合物 I 活性、偶联效率

和线粒体膜电位,从而恢复线粒体功能,为 ALS 等以线粒体功能障碍为特征的疾病的治疗提供了研究方向。Exo 的治疗作用与其内含的生物活性物质相关,脂肪来源 MSC-Exo 和骨髓来源 MSC-Exo 可能涉及不同的机制。此外,起源细胞的培养条件也可影响分泌的囊泡中 miRNA、蛋白质等含量,因此需进一步研究不同来源 MSC-Exo 中的生物活性物质及其影响因素。目前 MSC-Exo 在 ALS 治疗中的作用主要为细胞和分子研究,尚需更多动物实验及临床研究证实。

2.5 MS 治疗 MS 是一种常见的进行性中枢神经脱髓鞘的自身免疫性疾病^[27],病变好发于视神经、脊髓和脑干,青壮年多见。MS 临床表现受病变位置的影响,可能包括感觉和视觉障碍、运动和协调障碍以及肌肉痉挛、疲劳、疼痛和认知缺陷^[28]。临床主要采用大剂量激素冲击治疗缓解急性活动期 MS 症状,应用疾病修正疗法减慢 MS 进程,尚无有效治疗方法阻断脱髓鞘和轴突损伤的进展,无法减少神经元退行性变导致的不可逆的功能缺陷^[29]。

研究^[27,30-31]表明, MSC-Exo 可通过调节小胶质细胞分化、上调调节性 T 细胞的数量改善神经炎症和脱髓鞘,还可通过靶向修饰技术使其具有靶向病灶定位能力,作为药物载体发挥对 MS 的治疗作用。Zhang 等^[27]制备 2 种脱髓鞘小鼠模型,实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)即 MS 动物模型,双环己酮草酰二胺(cuprizone, CPZ)饮食模型即毒性脱髓鞘模型,对 2 种小鼠静脉注射恒河猴来源的 MSC-Exo。在 EAE 模型中, MSC-Exo 透过血脑屏障靶向神经细胞,可改善神经功能,增加少突胶质细胞前体细胞分化,提高新生少突胶质细胞和成熟少突胶质细胞数量及髓鞘碱性蛋白水平,降低 β 淀粉样前体蛋白密度,通过增加小胶质细胞 M2 表型及其相关细胞因子减轻神经炎症,抑制 TLR2/IRAK1/NF- κ B 通路。在 CPZ 模型中, MSC-Exo 可显著改善认知功能,促进髓鞘再生,增加 M2 表型,阻断 Toll 样受体 2 信号传导。因此 MSC-Exo 通过直接作用于少突胶质细胞前体细胞、间接作用于中枢神经系统的小胶质细胞来减轻炎症、促进髓鞘再生。Riazifar 等^[30]发现,对 EAE 模型小鼠静脉注射由 IFN γ 刺激的骨髓 MSC-Exo (IFN γ -Exo) 可降低小鼠的平均临床评分,减少脱髓鞘,减轻神经炎症,上调 EAE 小鼠脊髓内 CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ 调节性 T 细胞的数量。研究^[30]发现, IFN γ -Exo 与活化的外周血单核细胞体外共培养可减少外周血单核细胞的增殖、降低 Th1 和 Th17 细胞因子水平,增加免疫抑制

细胞因子吲哚胺 2,3-双加氧酶水平,且深度 RNA 测序显示 IFN γ -Exo 含有抗炎 RNA,提示 MSC-Exo 可能作为 MS 的非细胞疗法。Wu 等^[31]使用 Exo 靶向修饰技术将配体 PDGFR α 锚定至 Exo 膜表面,提高了修饰后 Exo 靶向病变区域少突胶质细胞前体细胞的能力;将该靶向 Exo 携带神经保护药物苔藓抑素-1 对 CPZ 小鼠模型进行静脉注射,发现携带苔藓抑素-1 的靶向 Exo 提高了髓鞘的保护能力并促进髓鞘再生,减轻了少突胶质细胞相关炎症。因此, MSC-Exo 可减轻神经炎症、促进髓鞘再生,但 MSC-Exo 制备、纯化、靶向修饰及广泛传代培养后的有效性尚需进一步研究证实。

3 结 语

MSC-Exo 具有促进神经元再生与修复、抗炎与免疫调节、促进细胞存活和减少细胞凋亡等重要作用,还可作为治疗载体与靶向药物相结合,透过血脑屏障发挥治疗效果。与干细胞治疗相比, MSC-Exo 具有更好的安全性和便利性。但 MSC-Exo 规范化制备、质量控制、生物安全性等方面的实验研究较少,确切结论尚需进一步研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突。

参考文献

- [1] WILSON D M, COOKSON M R, BOSCH L V, et al. Hallmarks of neurodegenerative diseases [J]. *Cell*, 2023, 186 (4):693-714.
- [2] 魏璇,段永娟,吴沂璇,等.体外连续传代对人脐带间充质干细胞分泌组蛋白表型的影响[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2023, 37 (5):448-454.
WEI X, DUAN Y J, WU Y X, et al. Effects of *in vitro* continuous passaging on secretory proteins of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells [J]. *J Chin Pract Diagn Ther*, 2023, 37(5):448-454.
- [3] KOU M, HUANG L, YANG J J, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles for immunomodulation and regeneration: a next generation therapeutic tool? [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(7):580.
- [4] RAHBARAN M, ZEKEY A O, BAHRAMALI M, et al. Therapeutic utility of mesenchymal stromal cell (MSC)-based approaches in chronic neurodegeneration: a glimpse into underlying mechanisms, current status, and prospects [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2022, 27(1):56.
- [5] 冯小琦,雷旻.工程化外泌体靶向治疗急性心肌梗死研究进展[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2022, 36(10):1002-1005.
FENG X Q, LEI W. Engineered exosomes in targeted therapy of acute myocardial infarction [J]. *J Chin Pract Diagn Ther*, 2022, 36(10):1002-1005.
- [6] SAMUEL M, GABRIELSSON S. Personalized medicine and

- back-allogeneic exosomes for cancer immunotherapy [J]. J Intern Med, 2021, 289(2): 138-146.
- [7] MOHAMMADI M R, RODRIGUEZ S M, LUONG J C, et al. Exosome loaded immunomodulatory biomaterials alleviate local immune response in immunocompetent diabetic mice post islet xenotransplantation [J]. Commun Biol, 2021, 4(1): 685.
- [8] KIM H, BACK J H, HAN G, et al. Extracellular vesicle-guided *in situ* reprogramming of synovial macrophages for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. Biomaterials, 2022, 286: 121578.
- [9] ZHOU X T, LIU Q, WANG X M, et al. Exosomal ncRNAs facilitate interactive dialogue between tumor cells and tumor-associated macrophages [J]. Cancer Lett, 2023, 552: 215975.
- [10] BONAFEDE R, BRANDI J, MANFREDI M, et al. The anti-apoptotic effect of ASC-exosomes in an *in vitro* ALS model and their proteomic analysis [J]. Cells, 2019, 8(9): 1087.
- [11] CHEN Y A, LU C H, KE C C, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate alzheimer's disease pathology and improve cognitive deficits [J]. Biomedicine, 2021, 9(6): 594.
- [12] CUI G H, GUO H D, LI H, et al. RVG-modified exosomes derived from mesenchymal stem cells rescue memory deficits by regulating inflammatory responses in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. Immun Ageing, 2019, 16: 10.
- [13] NAKANO M, KUBOTA K, KOBAYASHI E, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells improve cognitive impairment in an Alzheimer's disease model by increasing the expression of microRNA-146a in hippocampus [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 10772.
- [14] REZA-ZALDIVAR E E, HERNANDEZ-SAPIENS M A, GUTIERREZ-MERCADO Y K, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote neurogenesis and cognitive function recovery in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. Neural Regen Res, 2019, 14(9): 1626-1634.
- [15] TEIXEIRA F G, VILAÇA-FARIA, DOMINGUES A V, et al. Preclinical comparison of stem cells secretome and levodopa application in a 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease [J]. Cells, 2020, 9(2): 315.
- [16] XUE C L, LI X C, BA L, et al. MSC-derived exosomes can enhance the angiogenesis of human brain MECS and show therapeutic potential in a mouse model of Parkinson's disease [J]. Aging Dis, 2021, 12(5): 1211-1222.
- [17] LI Q, WANG Z H, XING H, et al. Exosomes derived from miR-188-3p-modified adipose-derived mesenchymal stem cells protect Parkinson's disease [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2021, 23: 1334-1344.
- [18] CHEN H X, LIANG F C, GU P, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells repair a Parkinson's disease model by inducing autophagy [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(4): 288.
- [19] MATZ O C, SPOCTER M. The effect of Huntington's disease on the basal nuclei: a review [J]. Cureus, 2022, 14(4): e24473.
- [20] LEE M, LIU T, IM W, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells ameliorate phenotype of Huntington's disease *in vitro* model [J]. Eur J Neurosci, 2016, 44(4): 2114-2119.
- [21] GIAMPÀ C, ALVINO A, MAGATTI M, et al. Conditioned medium from amniotic cells protects striatal degeneration and ameliorates motor deficits in the R6/2 mouse model of Huntington's disease [J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(2): 1581-1592.
- [22] LEE S T, IM W, BAN J J, et al. Exosome-based delivery of miR-124 in a Huntington's disease model [J]. J Mov Disord, 2017, 10(1): 45-52.
- [23] GOUTMAN S A, HARDIMAN O, AL-CHALABI A, et al. Emerging insights into the complex genetics and pathophysiology of amyotrophic lateral sclerosis [J]. Lancet Neurol, 2022, 21(5): 465-479.
- [24] JIANG J S, WANG Y, DENG M. New developments and opportunities in drugs being trialed for amyotrophic lateral sclerosis from 2020 to 2022 [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1054006.
- [25] GIUNTI D, MARINI C, PARODI B, et al. Role of miRNAs shuttled by mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles in modulating neuroinflammation [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 1740.
- [26] CALABRIA E, SCAMBI I, BONAFEDE R, et al. ASCs-exosomes recover coupling efficiency and mitochondrial membrane potential in an *in vitro* model of ALS [J]. Front Neurosci, 2019, 13: 1070.
- [27] ZHANG J, BULLER B A, ZHANG Z G, et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stromal cells promote remyelination and reduce neuroinflammation in the demyelinating central nervous system [J]. Exp Neurol, 2022, 347: 113895.
- [28] MURUA S R, FAREZ M F, QUINTANA F J. The immune response in multiple sclerosis [J]. Annu Rev Pathol, 2022, 17: 121-139.
- [29] FILIPPI M, AMATO M P, CENTONZE D, et al. Early use of high-efficacy disease-modifying therapies makes the difference in people with multiple sclerosis: an expert opinion [J]. J Neurol, 2022, 269(10): 5382-5394.
- [30] 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.
- [31] WU X Y, LIAO B Y, XIAO D, et al. Encapsulation of bryostatin-1 by targeted exosomes enhances remyelination and neuroprotection effects in the cuprizone-induced demyelinating animal model of multiple sclerosis [J]. Biomater Sci, 2022, 10(3): 714-727.