

外泌体与儿童神经精神障碍的研究进展

刘佳敏, 赵莎, 钟燕

南华大学儿科学院/湖南省儿童医院儿童保健所, 湖南 长沙 410000

摘要: 外泌体是一种可由多种细胞分泌的纳米级小囊泡, 内含多种生物活性成分, 是细胞间信息交流及物质传递的桥梁, 在人类健康和疾病的许多方面扮演着重要的角色, 包括神经发育、免疫、组织内稳态、癌症、神经退行性疾病和儿童神经精神障碍性疾病。近年来, 由于外泌体在生物过程中的作用以及在儿童神经精神障碍的发展和进展中的作用, 外泌体的调控被广泛研究。本文总结了外泌体的生物特性、生物产生, 指出了外泌体对孤独症谱系障碍、癫痫、精神分裂症、Tourette 综合征等儿童常见神经精神障碍性疾病中的机制干预或影响因素, 探讨了外泌体在儿童神经精神障碍性疾病中诊断、治疗及预后生物标志物中的潜在作用, 并对未来治疗相关儿童神经精神障碍性疾病中的前景做出了展望。

关键词: 外泌体; 神经发育; 神经炎症; 免疫系统; 儿童神经精神障碍性疾病

中图分类号: R749.94 **文献标识码:** A **文章编号:** 1008-6579(2023)05-0521-05 **doi:** 10.11852/zgetbjzz2022-1082

Research advance on exosomes and neuropsychiatric disorders in children

LIU Jiamin, ZHAO Sha, ZHONG Yan

Hunan Children's Hospital, College of Pediatrics, University of South China, Changsha, Hunan 410000, China

Corresponding author: ZHONG Yan, E-mail: zhongyan@163.com

Abstract: Exosomes are a bridge for intercellular information exchange and material transfer, and contain a variety of bioactive components that play an important role in neurodevelopment, immunity, tissue homeostasis, cancer, neurodegenerative diseases and neuropsychiatric disorders in children. This paper summarizes the biological characteristics and biological production of exosomes, points out the mechanism intervention or influencing factors of exosomes in children with common neuropsychiatric disorders such as autism spectrum disorder, epilepsy, schizophrenia, Tourette syndrome, and discusses the potential role of exosomes in the diagnosis, treatment and prognosis of children with neuropsychiatric disorders. The future treatment of children with neuropsychiatric disorders is prospected.

Keywords: exosomes; neurodevelopment; neuroinflammation; immune system; neuropsychiatric disorders in children

细胞外囊泡是由一切原核和真核细胞中释放出来的膜包裹的纳米颗粒, 直径为 30nm~1mm。细胞外囊泡按照其大小可分为四类: 外泌体、癌小体、核外粒体和凋亡小体^[1], 这四类的生物发生途径不全相同^[2]。外泌体最早于 1983 年在羊网织红细胞的培养液中被发现, 并于 1987 年正式提出外泌体(exosome)这个概念。

1 外泌体的结构特征

外泌体是一类直径约 40~200nm、含脂质双分子层的微小囊泡, 属于细胞外囊泡的一种^[3]。外泌体在透射电镜下呈杯状圆形或椭圆形的双层膜性小囊泡, 其分散度较好, 有低电子密度成分, 边界清晰^[4-5]。无论在生理还是病理条件下, 外泌体可由包括原核及真核细胞在内的几乎所有细胞分泌^[6], 也

可存在于所有生物液体中^[7]。质膜内吞与细胞内多囊体(multivesicular bodies, MVBs)的形成是外泌体的产生机制^[8]。外泌体形成包括内吞与出芽两个过程, 首先是在转运必需内体分选复合物(endosome sorting complex required for transport, ESCRT)的促进作用下, 质膜内吞形成早期内体, 早期内体逐步蓄积, 通过出芽方式形成微囊泡(intraluminal vesicles, ILVs), 微囊泡进一步形成晚期内体, 即细胞内多囊体。在某些机制作用下, 细胞内多囊体与质膜融合后, 经过胞吐作用, 将内部囊泡释放到细胞外形成外泌体^[9]。

2 外泌体的作用意义

外泌体作为细胞间信息交流及物质传递的桥梁, 参与神经发育、保护神经、抑制神经元自噬、血管

基金项目: 湖南省自然科学基金项目项目编号(2020JJ8055)。

作者简介: 刘佳敏(1997-), 女, 湖南人, 在读硕士研究生, 主要研究方向为儿童保健。

通信作者: 钟燕, E-mail: zhongyan@163.com

生成、细胞凋亡、免疫应答、肿瘤发生与迁移等生物学过程,与糖尿病、哮喘、心血管系统疾病、神经退行性疾病、自身免疫综合征、感染性疾病等多种疾病的发生、发展及预后相关。外泌体因其具有体积小、循环半衰期长、所含物质(蛋白质、核酸等)在源细胞中稳定性高、能跨越血脑屏障、免疫原性低、低毒性、靶向能力强、易生产及储存、无致癌性等固有特性,在作为药物输送系统、疾病的治疗靶点、诊断、辅助治疗及免疫疗法、生物标志物等方面得到应用,并逐渐成为再生医学及生物医学治疗的新选择。

外泌体可由多种细胞分泌,多项研究表明外泌体包含各种蛋白质、脂质、遗传物质(如 miRNA、mRNA、DNA 分子和长链非编码 RNA)、转录因子及细胞表面受体等,其中有些是活性细胞一般不会释放的物质。根据其起源细胞不同,其所包含的物质也有所差异。有不同研究表明,在脑缺氧缺血性损伤中,骨髓间充质干细胞来源的外泌体 miR-29b-3p 对缺血性脑损伤有保护作用^[10],而脂肪间充质干细胞来源的外泌体中 circKap7 对脑缺血损伤有保护作用^[11]。在生理或病理两种差异状态下,外泌体所含物质的表达也不尽相同,如在乳腺癌中,外泌体介导的 miR-770 的转移可抑制细胞迁移^[12]。甚至在同一条件下,外泌体所包含物质的表达也不相同,有研究表明在慢性乙型肝炎病毒感染不同时期(免疫耐受期、免疫清除期、低复制期和再活动期)中,血液来源的外泌体 miRNA-548ah 差异有统计学意义^[13]。当然,某些物质在不同来源的外泌体中均可表达,如四跨膜蛋白超家族(CD9、CD63、CD81、CD82)等,这些物质对外泌体生物功能方面有很大的作用。

3 外泌体与神经精神障碍

在病理、生理刺激下,中枢神经系统中包括星形胶质细胞、神经元等在内的大多数细胞都能分泌外泌体。外泌体通过影响突触形成、神经元代谢、促炎症因子的增多、细胞凋亡等过程,在中枢神经系统的神经发育、神经炎症及免疫系统中的某些病理生理机制产生重要作用,导致神经精神障碍性疾病的发生发展。

3.1 外泌体与神经发育 外泌体具备细胞间信号传导的功能,是神经元及神经回路的组成部分,对神经发育有重要作用。在果蝇幼虫神经肌肉接头中,需要外泌体介导的蛋白质运输来协调神经肌肉接头的突触前和突触后成分的发育^[14-15]。Sharma 等^[16]通过分离自人类诱导多能干细胞衍生神经元的纯化外泌体添加到人类原代神经培养物中及将纯化的啮齿动物外泌体注射到 P4 小鼠的侧脑室,以在体外及

体内模型中测定外泌体影响神经元和回路发育的能力,该研究结果表明在神经发育中,外泌体具有增加神经细胞的数量、促进神经元增殖与分化,影响轴突形成及突触发育的作用。同时学者研究发现外泌体通过某些机制可修复受损神经元^[17]。此类研究确定了外泌体对神经元具备新的调节机制和生物功能,但对神经发育的影响具体机制仍待进一步研究。

3.2 外泌体与神经炎症 神经炎症通常是病理损伤产生的促炎细胞因子影响神经细胞正常表达,导致神经元受抑制或死亡的神经炎症反应。研究表明,小胶质细胞、星形胶质细胞等巨噬细胞在细胞因子的表达中呈现特异吞噬状态,通过释放促炎介质,导致神经损伤,促进神经炎症^[18]。含有 miRNAs 的外泌体可以改变受体细胞表型、影响受体细胞基因表达^[19]。研究发现在毛果芸香碱诱导的癫痫持续状态小鼠模型中,间充质干细胞(Mesenchymal stem cells, MSC)来源的外泌体(mesenchymal stem cells-exosomes, MSC-exo)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^[20]。在针对创伤性脑损伤的研究中发现 MSC-exo 的信息传递与物质运输功能使其具备强大的生化潜能,对于细胞免疫反应的功能性影响也让外泌体具备促进神经元生长,减轻炎症反应的优异表现。因此外泌体在神经炎症方面的作用机制,为神经炎症的治疗提供新的研究方向。

4 外泌体与免疫系统

免疫系统可利用表面分子(组织相容性复合体抗原)选择特定方式启动机体防御,表面分子决定细胞的免疫特性,参与免疫调节。过去研究表明,神经系统与免疫系统可以相互作用,主要通过神经系统分泌激素、交感神经调控淋巴细胞等方式建立神经-免疫的沟通机制,参与免疫调节^[21]。外泌体因其传输物质、信息交流、特异性靶向结合的作用特性,可以很好地充当神经-免疫沟通的载体。外泌体在免疫反应中具有非常多样的作用,这种作用主要取决于亲代细胞的状态,例如,单次注射源自成熟树突状细胞的抗原负载外泌体诱导效应 T 细胞反应会导致小鼠模型中的皮肤移植排斥反应,而未成熟外泌体可激活 T 细胞,但不会导致显著的皮肤移植排斥反应,这表明来源于未成熟树突状细胞的外泌体在预防性小鼠移植模型中诱导免疫耐受^[22]。外泌体抑制免疫突触处的 miRNAs 增强特定抗原的形成,促进 T 淋巴细胞与同源抗原细胞之间的定向交流与物质传递,控制免疫应答时的基因表达^[23]。免疫

细胞来源的外泌体也可通过分泌促炎介质与靶细胞直接作用或与细胞因子联合作用,协同参与免疫反应。另外,外泌体也能提供靶细胞作为免疫疾病治疗的纳米级载体^[24],因此,外泌体作为一种平行机制,可以给免疫系统研究提供新方向。

5 外泌体与儿童神经精神障碍性疾病

儿童神经精神障碍性疾病是一类在儿童或青少年群体里中度至高度流行的复杂的疾病,其临床表现多样性,如行为和认知障碍以及运动活动障碍等,该病的特征是异质性遗传变异、多样的症状和广泛的解剖病理变化。神经精神障碍的发病机制较为复杂,是遗传、环境因素及表观遗传学机制相互作用的结果。该病包括孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)、注意缺陷多动障碍、阅读障碍、精神分裂症(schizophrenia, SZ)、癫痫(epilepsy)及 Tourette 综合征等。近年来,越来越多的学者研究外泌体与儿童神经精神障碍性疾病的关系。

5.1 孤独症谱系障碍 又称自闭症,是一种起病于儿童早期的严重的神经异质性发育障碍类疾病^[25],以不同程度的社会交往障碍、兴趣狭隘、刻板重复行为及感知觉异常为主要临床表现^[26]。ASD 发病率呈逐年上升趋势,然而,该病的病理生理机制仍不明确,有研究表明,环境与多基因易感性之间的相互作用及包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和 miRNA 失调等在内的表观遗传变化^[27]是 ASD 的发病基础^[28]。近年来,许多研究表明强烈的炎症状态及免疫系统异常是 ASD 发生发展的重要因素^[29-30]。研究者发现 ASD 患儿血清外泌体内含有的线粒体 DNA 可以刺激小胶质细胞分泌促炎细胞因子 IL-1 β ,引发了 ASD 患儿大脑的炎症,从而增加 ASD 的患病率^[31]。Perets 等^[32-33]通过实验发现 MSC-exo 治疗可以明显改善 BTBR 及 Shank 3B 两种不同小鼠模型的一些 ASD 样核心行为,如增加社会互动、减少重复行为等。综上所述,外泌体可以成为 ASD 早期诊断的生物标记物及新型 ASD 治疗载体。

5.2 精神分裂症 SZ 是一种以在注意力、工作记忆和执行功能方面进行性认知障碍为特征的神经精神障碍^[34]。SZ 终生患病率约为 1%。虽然精神分裂症的病因尚未明确,但许多因素如神经递质的改变、突触可塑性的降低和海马体积的减少、多种遗传危险因素的生物易感性、免疫影响因素和心理社会危险因素等已被证实与该病的病因学和病理生理学有关^[35]。在表观遗传修饰中,miRNA 在其中起着关键作用,如在胶质细胞和神经元外泌体中富集的成熟 miR-223 在 SZ 患者的眼窝前额皮质中表达增

加^[36]。SZ 患者血液来源的外泌体中 hsa-miR-206、hsa-miR145-5p 和 hsa-miR-133a-3p 增加了 2 倍,其中 has-miR-206 水平显著升高与脑源性神经营养因子的失调有关^[37],脑源性神经营养因子的失调则引起对神经系统保护作用功能的紊乱,导致患儿的即刻记忆能力降低,加重疾病严重程度。由于外泌体含有多种非编码 RNA,环状 RNA 在精神分裂症的发病机制中发挥了潜在的作用,Tan 等^[38]通过研究发现与匹配的健康对照组相比,SZ 患者中共有 44 个血浆外泌体环状 RNA 有差异表达,包括 38 个上调的环状 RNA 和 6 个下调的环状 RNA。研究进一步表明来源于血浆外泌体 A β 表达水平和来源于星形胶质细胞外泌体的 tau 水平与 SZ 的某些症状如执行功能、认知障碍有关^[39]。SZ 患者的血浆外泌体中星形细胞病理标志物 GFAP 浓度更高,这与星形细胞激活和炎症增加相关^[40]。另外,利培酮可通过影响 SZ 患者血清外泌体中的 MIAT 和 PVT1 的表达起到改善作用^[41],脂质过氧化产物等在内的外泌体代谢物的差异表达也可以提高 SZ 的诊断准确率,因此,外泌体为 SZ 的诊治提供了新的思路^[42]。

5.3 癫痫 癫痫是由遗传因素、脑部疾病等多种原因引起的脑神经元高度同步异常放电的临床综合征^[43]。据最新流行病学资料显示,我国国内癫痫的总体患病率为 7.0%,在神经科成为第二大常见病。此外,癫痫病理机制复杂,可能涉及血脑屏障损伤、中枢神经炎症反应、神经细胞损伤等。外泌体作为新型细胞信息交流载体,具有与供体细胞靶向结合能力,可通过与神经系统靶细胞特异性结合,减少神经元损失或调节髓鞘形成等方式参与中枢神经系统神经炎症的调节进而有效抑制癫痫^[44]。例如研究人员使用来源于间充质干细胞的外泌体治疗匹罗卡品诱导的癫痫模型,发现这种外泌体通过与星形胶质细胞靶向结合,可以减轻神经炎症,抑制神经元异常放电,从而减弱癫痫持续状态导致的相关的记忆损害^[20]。因此,外泌体可以很好地为癫痫临床诊断和治疗寻求新的思路,在未来癫痫诊断和治疗中具有良好前景。

5.4 Tourette 综合征 Tourette 综合征(Tourette's syndrome, TS)是伴有基底节-皮质相互作用功能障碍的神经发育疾病,在儿童中的患病率约为 1%,极大概率会导致注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)、强迫症(obsessive-compulsive disorder, OCD)等神经发育共病的产生^[45]。大脑皮层和基底节通路异常导致神经系统神经元被抑制被广泛认为是 TS 产生的病理机制,目前 TS 的治疗主要为行为治疗、心理治疗、药物治

疗以及针对严重患者的深度脑刺激 (deep brain stimulation, DBS)^[46-47]。除了基底神经节和相关的皮层-纹状体-丘脑-皮层 (cortico-striato-thalamo-cortical, CSTC) 回路异常, 相关研究表明免疫参与也成为 TS 产生的可能原因, 相关动物实验表明钙粘素表皮生长因子七跨膜 G 型蛋白受体 (cadherin EGF LAG seven-pass G-type receptor 3, CELSR3)、纤维连接蛋白 1 (fibronectin 1, FN1) 等影响基因表达, 同时 γ -氨基丁酸 (gamma aminobutyric acid, GABA)、乙酰胆碱和儿茶酚胺途径的失调可能直接影响 CSTC 回路的功能障碍并影响免疫细胞正常功能表达, 将间接导致 TS 的产生; 同时 TS 患者炎症活动的增以及, 血清中肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-12 水平升高也为 TS 涉及免疫提供了证据^[48]。

前文提到, 外泌体通过调控神经-免疫的沟通机制, 参与免疫调节; 同时有 miRNAs 的外泌体可以改变受体细胞表型、影响受体细胞基因表达; 此外外泌体作为一种细胞物质的交流载体, 或许可以改变 γ -氨基丁酸、乙酰胆碱和儿茶酚胺等影响免疫功能的物质进行细胞间的物质转化, 使免疫细胞能够正常表达。基于以上, 外泌体或将为 TS 诊断与治疗打开新思路。

综上所述, 外泌体是一种内含蛋白质、脂类、mRNA、miRNA 和代谢物等的脂质双分子层囊泡, 可来源于所有细胞, 并反映其来源细胞的生理或病理状态, 用于病理、疾病诊断和药理研究。近年来, 随着外泌体的分离、提取及鉴定等技术的成熟, 有关外泌体的来源、组成、生物功能等方面的研究越来越多。外泌体对中枢神经系统的神经发育、神经炎症及免疫系统中的某些疾病的病理生理机制有干预作用, 在儿童神经精神障碍性疾病 (如 ASD、精神分裂症、癫痫等) 中的诊断、治疗及预后生物标志物中具有潜在作用, 未来进一步明确外泌体在其相关疾病中的作用机制可以为研究疾病的诊断、治疗及预后提供新思路。

参考文献

- [1] O'Brien K, Breyne K, Ughetto S, et al. RNA delivery by extracellular vesicles in mammalian cells and its applications [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(10): 585-606.
- [2] 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.
- [3] 朱梦梅, 林佳莉, 王楚棋, 等. 治疗性外泌体的研究进展 [J]. *药学报*, 2022, 57(3): 627-637.
Zhu MM, Lin JL, Wang CQ, et al. Research progress of therapeutic exosomes[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2022, 57(3): 627-637. (in Chinese)
- [4] 单政铭, 陶述春, 胡春梅, 等. 人脐带间充质干细胞来源外泌体的提取、鉴定和蛋白组学分析[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(19): 3036-3042.
Dan ZM, Tao CS, Hu CM, et al. Extraction, identification and proteomic analysis of exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells[J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2022, 26(19): 3036-3042. (in Chinese)
- [5] 夏凡. 小肠上皮组织外泌体提取与鉴定及功能研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2019.
Xia F. Isolation and identification of exosomes and their physiological functions[D]. Nanjing: Nanjing Medical University, 2019. (in Chinese)
- [6] Kalluri R, Lebleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes [J]. *Science*, 2020, 367(6478): eaau6977.
- [7] 毕焕焕. 支气管肺泡灌洗液外泌体 miRNA 在非小细胞肺癌诊断中的初步研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2021.
Bi HH. A preliminary study of bronchoalveolar lavage fluid exosomal miRNAs in the diagnosis of non-small cell lung cancer[D]. Qingdao: Qingdao University, 2021. (in Chinese)
- [8] He C, Zheng S, Luo Y, et al. Exosome theranostics: Biology and translational medicine [J]. *Theranostics*, 2018, 8(1): 237-255.
- [9] Larios J, Mercier V, Roux A, et al. ALIX- and ESCRT-III-dependent sorting of tetraspanins to exosomes [J]. *J Cell Biol*, 2020, 219(3): e201904113.
- [10] Hou K, Li G, Zhao J, et al. Bone mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNA-29b-3p prevents hypoxic-ischemic injury in rat brain by activating the pten-mediated akt signaling pathway [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 46.
- [11] Xu L, Ji H, Jiang Y, et al. Exosomes derived from circakap7-modified adipose-derived mesenchymal stem cells protect against cerebral ischemic injury [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 569977.
- [12] Hannafon BN, Trigos YD, Calloway CL, et al. Plasma exosome microRNAs are indicative of breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2016, 18(1): 90.
- [13] 刘蜜, 向田, 李叶静, 等. 血液 miRNA-548ah 在慢性乙型肝炎病毒感染不同时期的表达及其临床价值 [J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2021, 15(5): 337-343.
Liu M, Xiang T, Li YJ, et al. Expression of microRNA548ah in blood at different stages of chronic hepatitis B virus infection and its clinical value [J]. *Chin J Exp Clin Infect Dis (Electronic Edition)*, 2021, 15(5): 337-343. (in Chinese)
- [14] Korkut C, Li Y, Koles K, et al. Regulation of postsynaptic retrograde signaling by presynaptic exosome release [J]. *Neuron*, 2013, 77(6): 1039-1046.
- [15] Korkut C, Ataman B, Ramachandran P, et al. Trans-synaptic transmission of vesicular wnt signals through evi/wntless [J]. *Cell*, 2009, 139(2): 393-404.
- [16] Sharma P, Mesci P, Carromeu C, et al. Exosomes regulate neurogenesis and circuit assembly [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(32): 16086-16094.
- [17] Li W, Wang S, He H, et al. Expression and function of

- Ndel1 during the differentiation of neural stem cells induced by hippocampal exosomes[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 51.
- [18] Leng F, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in alzheimer disease: Where do we go from here? [J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(3): 157-172.
- [19] Pritchard A, Tousif S, Wang Y, et al. Lung tumor cell-derived exosomes promote m2 macrophage polarization[J]. *Cells*, 2020, 9(5):1303.
- [20] 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.
- [21] Dantzer R. Neuroimmune interactions: From the brain to the immune system and vice versa[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(1): 477-504.
- [22] Segura E, Nicco C, Lombard B, et al. ICAM-1 on exosomes from mature dendritic cells is critical for efficient naive T-cell priming[J]. *Blood*, 2005, 106(1): 216-223.
- [23] Anel A, Gallego-Lleyda A, De Miguel D, et al. Role of exosomes in the regulation of T-cell mediated immune responses and in autoimmune disease[J]. *Cells*, 2019, 8(2):154.
- [24] Tavasolian F, Hosseini AZ, Rashidi M, et al. The impact of immune cell-derived exosomes on immune response initiation and immune system function[J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27(2): 197-205.
- [25] Lord C, Elsabbagh M, Baird G, et al. Autism spectrum disorder[J]. *Lancet*, 2018, 392(10146): 508-520.
- [26] Kodak T, Bergmann S. Autism spectrum disorder: Characteristics, associated behaviors, and early intervention[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2020, 67(3): 525-535.
- [27] Zhubi A, Chen Y, Guidotti A, et al. Epigenetic regulation of RELN and GAD1 in the frontal cortex (FC) of autism spectrum disorder (ASD) subjects[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2017, 62: 63-72.
- [28] Saxena R, Babadi M, Namvarhaghighi H, et al. Role of environmental factors and epigenetics in autism spectrum disorders[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2020, 173: 35-60.
- [29] Siniscalco D, Schultz S, Brigida AL, et al. Inflammation and neuro-immune dysregulations in autism spectrum disorders[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2018, 11(2):56.
- [30] Gevezova M, Sarafian V, Anderson G, et al. Inflammation and mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorder [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2020, 19(5): 320-323.
- [31] Tsilioni I, Theoharides TC. Extracellular vesicles are increased in the serum of children with autism spectrum disorder, contain mitochondrial DNA, and stimulate human microglia to secrete il-1beta [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 239.
- [32] Perets N, Hertz S, London M, et al. Intranasal administration of exosomes derived from mesenchymal stem cells ameliorates autistic-like behaviors of btbr mice[J]. *Mol Autism*, 2018, 9: 57.
- [33] Perets N, Oron O, Herman S, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells improved core symptoms of genetically modified mouse model of autism shank3b[J]. *Mol Autism*, 2020, 11(1): 65.
- [34] Tomasik J, Rahmoune H, Guest PC, et al. Neuroimmune biomarkers in schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2016, 176(1): 3-13.
- [35] Richetto J, Meyer U. Epigenetic modifications in schizophrenia and related disorders: Molecular scars of environmental exposures and source of phenotypic variability[J]. *Biol Psychiatry*, 2021, 89(3): 215-226.
- [36] Amoah SK, Rodriguez BA, Logothetis CN, 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.
- [37] 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.
- [38] Tan G, Wang L, Liu Y, et al. The alterations of circular rna expression in plasma exosomes from patients with schizophrenia[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(1): 458-467.
- [39] Lee EE, Winston-Gray C, Barlow JW, et al. Plasma levels of neuron- and astrocyte-derived exosomal amyloid beta1-42, amyloid beta1-40, and phosphorylated tau levels in schizophrenia patients and non-psychiatric comparison subjects: Relationships with cognitive functioning and psychopathology[J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 532624.
- [40] 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.
- [41] Guo C, Li J, Guo M, et al. Aberrant expressions of MIAT and PVT1 in serum exosomes of schizophrenia patients[J]. *Schizophr Res*, 2022, 240: 71-72.
- [42] Du Y, Chen L, Li XS, et al. Metabolomic identification of exosome-derived biomarkers for schizophrenia: A large multi-center study[J]. *Schizophr Bull*, 2021, 47(3): 615-623.
- [43] Guerrini R, Marini C, Barba C. Generalized epilepsies[J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 161: 3-15.
- [44] Wei N, Zhang H, Wang J, et al. The progress in diagnosis and treatment of exosomes and micrornas on epileptic comorbidity depression[J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 405.
- [45] Stern JS. Tourette's syndrome and its borderland[J]. *Pract Neurol*, 2018, 18(4): 262-270.
- [46] Efron D, Dale RC. Tics and tourette syndrome[J]. *J Paediatr Child Health*, 2018, 54(10): 1148-1153.
- [47] Hartmann A, Worbe Y. Tourette syndrome: Clinical spectrum, mechanisms and personalized treatments[J]. *Curr Opin Neurol*, 2018, 31(4): 504-509.
- [48] Hsu CJ, Wong LC, Lee WT. Immunological dysfunction in tourette syndrome and related disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2):853.