

外泌体在孤独症谱系障碍中的研究进展

朱雨萱, 田雅宁, 潘珏 综述, 秦桢楠 审校

西安交通大学医学部, 陕西 西安 710061

摘要: 孤独症谱系障碍(ASD)是一类发病于儿童早期,以社会交往障碍和局限性重复行为为主要特征的广泛神经发育障碍性疾病。近几十年来,孤独症的患病率在全球范围内有明显的增长趋势并且缺乏特效治疗药,因此亟需灵敏度、特异度高的生物标志物和特定的治疗方案。外泌体(exosomes)是一种能够被中枢神经系统大多数细胞类型释放的纳米级囊泡,其内含有的 RNA、蛋白质、脂质等生物活性大分子参与多种神经细胞间物质交换和信息交流,在调节神经发育、分化、再生以及突触形成中发挥重要作用。随着分子生物学的发展和诊断技术的提高,外泌体以其采集方便、结构稳定、其内大分子不易降解、可通过血脑屏障等优势,逐渐成为 ASD 研究的热点。根据已有研究报道外泌体与 ASD 发生发展有关,并可能作为 ASD 诊断标志物的重要来源及新型药物治疗运载体。本文综述 ASD 外泌体研究进展,为 ASD 早期诊断、临床治疗和预后判断提供参考。

关键词: 外泌体; 孤独症; 生物标志物

中图分类号: R749.94 **文献标识码:** A **文章编号:** 1008-6579(2022)12-1345-05 **doi:** 10.11852/zgetbjzz2021-1269

Research progress of exosomes in autism spectrum disorder

ZHU Yu-xuan, TIAN Ya-ning, PAN Jue, QIN Yan-nan

School of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China

Corresponding author: QIN Yan-nan, E-mail: yannan159@xjtu.edu.cn

Abstract: Autism spectrum disorder(ASD) is a typical form of pervasive developmental disorder characterized by social interaction and communication disorders, attention deficits, narrow interests, and repetitive/stereotypical behavior patterns. In recent decades, the prevalence rate of autism has been on the rise all over the world and there is a lack of specific treatments. Therefore, it is very urgent to search for sensitive and specific biomarkers and specific treatments. Exosomes are nanoscale vesicles that can be released by most cell types in the central nervous system. Bioactive macromolecules such as RNA, proteins and lipids in exosomes participate in the material exchange and information exchange of various nerve cells, and play an important role in the regulation of nerve development, differentiation, regeneration and synaptic regulation. With the development of molecular biology and the improvement of diagnostic technology, exosomes have gradually become the focus of ASD research due to their advantages of convenient collection, stable structure, easy degradation of macromolecules in exosomes and the ability to pass the blood-brain barrier. It has been reported that exosomes are related to the occurrence and development of ASD, and may be an important source of diagnostic markers for ASD and a new drug treatment carrier. This article reviews the research progress of exosomes in ASD, in order to provide reference for early diagnosis, clinical treatment and prognosis judgment of ASD.

Keywords: exosome; autism; biomarkers

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是一类发病于儿童早期,以社会交往障碍和局限的重复行为为主要特征的广泛的神经发育障碍性疾病。2019 年美国儿科学会将美国 ASD 发生率由 2007 年的 1/155 更新为 2018 年 1/59^[1]。中国 ASD 发生率也已逼近西方国家^[2]。ASD 诊断标准主要为症状描述,并且其症状存在多样性,学者对现用《精神障碍诊断与统计手册——第 5 版》(Diagnostic

and Statistical Manual of Mental Disorder-Fifth Edition, DSM-5)诊断标准仍存在争议^[3]。寻找 ASD 可量化生物学指标已成为领域内的研究重点和难点,外泌体或具有重要研究价值。

1 外泌体概述

1.1 外泌体的形成 细胞通过内吞途径或直接从膜质中释放产生细胞外囊泡(extracellular vesicles,

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81401137)

作者简介:朱雨萱(2000-),女,江苏人,在读本科生。

通信作者:秦桢楠, E-mail: yannan159@xjtu.edu.cn

EVs),其特征取决于其大小、来源、组成和密度。EVs 包括直径为 40~200 nm 的外泌体、直径为 0.5~2 μm 的凋亡小体、直径为 0.2~2 μm 的微泡等,这些不同的 EVs 亚型依赖于囊泡内容物介导不同的功能。但是在文献中,细胞外囊泡,微囊泡等词常交替使用,使现有数据评估复杂化^[4]。外泌体是可存在于血液、唾液和精液等生理液体中的封闭小泡^[5]。外泌体的形成主要通过以下方式:细胞内陷形成内吞小体,相互融合为早期核内体,在内吞转运复合体(endosome sorting complex required for transport, ESCRT)调节下再次内陷构成多泡体,与细胞膜融合后释放外泌体。然而有研究发现,当 ESCRT 机制未被激活时,外泌体的分泌仍可维持,提示可能存在有平行的其他机制,这也相对说明了体液中的外泌体的异质性^[4,6]。有研究表明,Na⁺/H⁺ 交换体可导致细胞内 Ca²⁺ 浓度增加,同时增加外泌体的分泌量,说明外泌体的分泌高度依赖 Ca²⁺ 的浓度^[7]。

1.2 外泌体的生物学组成 外泌体内含蛋白质、脂类、信使核糖核酸(mRNA)和非编码核糖核酸(ncRNA)等多种信号分子,其内容物不仅体现供体细胞的成分,也反映了一种受调节的分选机制^[6]。其中生物大分子在炎症、免疫反应、血管生成、细胞凋亡、神经退行性疾病和癌症等细胞功能和病理状态中起着重要的作用^[8]。

蛋白质对外泌体的功能至关重要,但近年来,关于外泌体蛋白的研究集中于膜蛋白如何影响外泌体与受体细胞在黏附和摄取方面的相互作用,很少有学者将注意力放在外泌体的整体生物学效应上^[9]。外泌体包含多样的蛋白质,包括膜转运和融合相关蛋白,四跨膜超蛋白家族 tetraspanin 成员,热休克蛋白(heat shock protein, HSP)^[10]。分析外泌体蛋白的组成,可以发现有些是所有外泌体所共有的,有些则具有起源细胞和组织的特异性^[11]。

外泌体脂质种类繁多,包括胆固醇、神经磷脂、神经酰胺和磷脂酰丝氨酸,其中含量较多的磷脂酰丝氨酸,是协助外泌体易于被受体细胞所识别内吞的可能机制^[12],而外泌体膜结构携带的脂质还可作为信号分子参与到细胞间信息交流等生物学过程。此外,研究表明,转移到靶细胞的外泌体可以改变受体细胞的脂质组成,特别是胆固醇和鞘磷脂,从而影响细胞内稳态^[6]。

外泌体的核酸成分主要包括编码 RNA(mRNA)和许多非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA),ncRNA 可以在转录水平和转录后水平对

基因的表达进行调控,从而调控细胞生物学过程。有研究表明,miRNAs 在中枢神经系统疾病神经炎症的发生发展中起重要作用。

1.3 外泌体的功能 细胞分泌外泌体曾一直被认为是一种排泄废物的方式,即清除异常核酸,蛋白或代谢产物等,但 Andre 等^[13]早期研究发现,肿瘤患者体内 B 细胞来源的外泌体大量聚集在患者腹水中,并能将特定抗原呈递给 T 细胞,证明外泌体还具有除了清除之外的作用。经后期大量研究表明,外泌体可以被邻近的细胞捕获;被一定距离范围内的组织摄取利用或进入体循环,然后被不同的组织摄取利用^[14]。外泌体介导细胞通讯有 3 种方式:1)外泌体膜蛋白与靶细胞膜蛋白相互识别作用;2)外泌体膜蛋白经蛋白酶的修饰后与靶细胞膜蛋白相互识别作用;3)外泌体与靶细胞融合后释放其所含的物质,所以外泌体是细胞之间信息交流的重要媒介^[15]。

研究表明,外泌体在心血管疾病、癌症疾病、中枢神经系统疾病等诊断和治疗中有重要作用,外泌体可以刺激免疫系统功能的产生,外泌体也可以影响神经退行性疾病的发生和发展^[16]。Yen 等^[17]发现外泌体 TGF- β 1 表达及 Treg 细胞比重与胃癌病理分期及淋巴结转移均显著相关,提取分离胃癌患者血清外泌体中 TGF- β 1 诱导 Treg 细胞分化,与健康对照组相比可表达更多的 CD25(41%)、FOXP3(19%)和 CTLA-4(47%),使肿瘤细胞逃避宿主免疫监视;Frühbeis 等^[18]则证明了少突胶质细胞释放外来体的过程是由神经递质离子型谷氨酸受体于谷氨酸相互作用而触发的,在神经元的代谢中起重要作用。

近期的研究则显示,外泌体还在生物标记物,疾病早期的诊断与治疗方面起作用。Elewally 等^[19]认为,外泌体所含物质具有亲代细胞特异性,在胞外浓度较高,且具有良好的分选机制,因而作为疾病初步诊断的生物标志物,可以提高疾病的早期诊断率。Kalluri^[20]则发现外泌体可以介导特定细胞之间的信息交流,或激活特定的信号转导通路,更为精确的有方向性的传递信息^[21],最重要的是,它可以穿过血脑屏障,具有低免疫源性的特点,可以作为“药物”递送载体。这些特性使得将外泌体用于疾病的早期发现、诊断和治疗的可能性大大提升。

2 外泌体与 ASD 的发生发展

ASD 长期以来一直被认为是一种神经发育障碍类疾病^[22]。越来越多的证据表明,环境影响和多

基因易感性之间相互作用导致的表观遗传学变化是 ASD 发展的基础^[23], 而中枢神经系统炎症反应和免疫系统失调也被认为与 ASD 的发生发展有密切关系^[24]。

有研究表明, 外泌体在神经系统疾病中具有抗炎活性, 其作用于星形胶质细胞, 可以刺激抗炎细胞因子的生成、改善异常钙离子的传导和抑制脑中星形胶质细胞的异常增殖, 从而减轻神经炎症和对脑部的损伤, 抑制或减缓孤独症的发生发展^[25], 而在患有 ASD 的儿童血清中外泌体含量显著增加, 这些外泌体包含线粒体 DNA (mtDNA), 可以刺激小胶质细胞分泌促炎性细胞因子, 如白介素-1 β (IL-1 β), 增加 ASD 的发病几率^[26]。

外泌体也可以通过影响神经元、神经回路的发育, 从而影响孤独症的发生发展。近期有学者发现, 参与细胞内小泡运输的 GTP 酶之一的 Rab27a 拷贝数变异与孤独症的风险增加有关, Rab27a 依赖性的外泌体可调节大脑皮层神经元突触的发育, 所以 Zhang 等^[27] 敲低 Rab27a, 发现 Rab27a 通过控制一种旁分泌信号, 限制整个神经元群体的兴奋性突触输入和脊柱发育, 并且以 CD63 作为荧光标记物, 检验 Rab27a 确实控制外泌体的释放, 进而影响神经元的发育。

Sharma 等^[28] 在研究神经外泌体对神经回路发育的影响时, 比较了缺乏 MECP2 的小鼠模型 (一种神经发育障碍 Rett 综合征的模型, 可导致孤独症样症状) 的 hiPSC 神经培养物释放的外泌体与用 CRISPR/Cas9 技术修复 MECP2 突变的小鼠模型神经培养物释放的外泌体的蛋白含量和信号生物活性, 蛋白质组学分析确定了完全不含 MECP2 的外泌体和对照外泌体之间约 240 种差异表达的神经蛋白, 这些蛋白可能会影响神经元的增殖发育增殖和突触成熟, 随着外泌体在细胞间传递, 从而导致神经回路异常连接。

综上, 外泌体作为细胞间信息交流的重要媒介, 在 ASD 的发病机制方面意义重大, 但目前许多作用机制仍不清楚, 需要进一步的探索。

3 外泌体作为 ASD 诊断的生物标志物

目前, 可能作为 ASD 诊断潜在生物标志物的分子包括蛋白质^[29]、糖基化修饰^[30]、miRNA^[31-32] 等。本课题组早期利用蛋白质组学和糖组学技术筛选出多个 ASD 血清潜在标志物, 如 SERPINA5, FABP1, APOC1, 和 APOD 的 α 2-3 唾液酸化修饰等^[29-30]。常见的 ASD 差异表达 miRNA 包括 hsa-

miR-21-3p、miR-328-3p、miR-3135a、miR-193b-3p 等^[31-32]。然而, 这些生物大分子可能游离于体液中, 在离体环境中易被降解, 亟需寻找可稳定保存并特异反应疾病异常的新型生物标志物。外泌体因携带其母体细胞来源的蛋白质、糖链和核酸等生物大分子, 且具有保护性膜状结构, 可能成为 ASD 诊断标志物的重要来源。

本课题组前期, 使用 L1CAM 抗体介导的免疫吸附测定法分离孤独症组和正常发育组儿童血清中的神经元衍生的外泌体 (neuron-derived exosomes, NDEs), 并通过纳米颗粒跟踪分析、透射电子显微镜和蛋白质印迹进行表征, 利用 lncRNA 芯片和 RNA 测序技术筛选出了在 ASD 儿童血清 NDEs 中差异表达的 1 418 种 mRNA、1 745 种 lncRNA 和 11 种 miRNA, 经 qRT-PCR 个例验证, 孤独症儿童与典型发育儿童相比, 参与神经活性配体-受体相互作用的 EDNRA 的水平显著上调、HTR3A 显著下调, 参与突触囊泡循环的 SLC17A6, 参与蛋白质 N-连接糖基化的 OSTC 和参与碳水化合物代谢过程的预测靶基因 TMEM165 显著下调 ($P < 0.05$), PC-5P-139289_26 表达显著增加 ($P < 0.05$), 而 hsa-miR-193a-5p 的显著降低 ($P = 0.003$), 这些 RNA 可能是孤独症诊断的新潜在生物标志物^[33]。

同时学者发现可以在外周血浆中检测到神经元来源的外泌体^[34]。胎儿外泌体也可以通过胎盘进入母体循环系统^[35]。外泌体可以穿越血脑屏障, 因此对于监测大脑健康可以发挥重要作用, 还可以在血浆中检测到与外泌体中发现的神经系统发育有关的 lncRNA。这可能为理解胎儿脑神经回路的早期发育提供参考, 并为评估出生后脑功能提供有价值的信息^[36]。综上, 外泌体可以作为潜在的孤独症生物标志物。

4 外泌体对 ASD 的治疗作用

现有的药物传递系统 (drug delivery systems, DDSs) 具有诸多的缺点和副作用, 如: 药代动力学不佳, 缺乏组织选择性, 具有免疫原性, 增加毒性等。外泌体是机体产生的天然纳米级颗粒, 不会诱发自身免疫反应, 体积小、灵活性好, 其表面有多种粘附分子, 能够通过非渗透性屏障尤其是血脑屏障, 从而有效地将药物送至靶细胞, 是 DDSs 的良好选择。然而, 从细胞培养物和人体体液中提取外泌体的方式还没有标准化并且具有异质性, 可能会影响外泌体的组成和性质。除此之外, 对 ExoCarta 的查询显示^[37], 目前已发现的孤独症相关基因编码蛋白 206

种,其中 58 种属于人类外泌体蛋白(28.2%),表明外泌体与 ASD 存在密切联系,有作为 ASD 新型治疗方法的潜力。其中人骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)来源的外泌体(mesenchymal stem cells-exosome, MSC-exo)^[38] ASD 治疗中的应用越来越受到关注。

Perets 等^[38-39]将间充质干细胞来源的外泌体(MSC-exo)经鼻分别注射给 BTBR 小鼠和 Shank3B KO 小鼠,经过一段时间的治疗后与盐水对照组进行对比,发现用 MSC-exo 鼻内治疗可改善小鼠多种模式下的社会行为缺陷,改善雌雄交互,减少重复行为,增加母性行为。近些年,有研究表明,神经炎症失调机制参与了 ASD 的发生发展,在 ASD 患者和相关动物模型中有明显的神经胶质结构和功能以及细胞因子谱的改变^[40]。此外,有证据表明 ASD 患者的神经系统与免疫途径相互作用。Xian 等^[41]研究表明,外泌体可能是通过促进抗炎细胞因子的产生在神经系统疾病中发挥抗炎作用。Ding 等^[42]发现,从健康人脐带间充质干细胞中分离的外泌体能够通过调节阿尔茨海默病中的小胶质细胞活化缓解神经炎症和减少淀粉样 β 蛋白沉积。Thomi 等^[43]发现,给围生期脑损伤的大鼠鼻内注射健康人脐带间充质干细胞来源的外泌体可减少小胶质细胞介导的神经炎症。Liu 等^[44]发现, MSC-exos 治疗可下调炎症反应并使 M2b 巨噬细胞极化,其中 IL-10 和金属硫蛋白 2(MT-2)的产生在抑制炎症反应中起着关键作用。此外, Tsilioni 等^[26]发现,与健康对照组相比, ASD 组儿童的血清外泌体蛋白含量增加并且可以刺激小神经胶质细胞释放 IL-1 β ,这个发现有助于解释儿童大脑炎症的触发机制并为孤独症提供了新的潜在有效治疗靶点,但还需要更大样本量进一步研究验证其准确性。

综上,外泌体作为一种内含多种生物活性分子的小囊泡,在多种疾病的发生发展中起着重要作用,因其具有样本采集简便、快速,特异性强、敏感性高,在体内、体外都有强稳定性、抗降解、能保护其内部信息的完整等优点^[45],逐渐被运用到分子标记和靶向运送药物上。目前,初步研究虽取得了一定的进展,但仍具有一定的局限性:1)对孤独症部分复杂的生理病理学机制仍不清楚;2)外泌体作为一种新型载体,其分离检测技术还没有标准化,许多传导途径和选择机制仍不明确;3)研究目前仍处于理论和实验阶段,缺乏大样本临床实验数据。但是随着研究进一步的深入,外泌体很有可能成为 ASD 早诊断早治疗的重要工具之一,从而减轻 ASD 对社会和相关

家庭的巨大负担。

参考文献

- [1] Hyman SL, Levy SE, Myers SM. Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder [J]. *Pediatrics*, 2020, 145(1): e20193447.
- [2] Sun X, Allison C, Wei L, et al. Autism prevalence in China is comparable to Western prevalence [J]. *Mol Autism*, 2019(10): 7.
- [3] Blázquez HA, Lázaro GL, Puig NO, et al. Sensitivity and specificity of DSM-5 diagnostic criteria for autism spectrum disorder in a child and adolescent sample [J]. *Rev Psiquiatr Salud Ment*, 2021, 14(4).
- [4] Kanninen KM, Bister N, Koistinaho J, et al. Exosomes as new diagnostic tools in CNS diseases [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(3): 403-410.
- [5] Dear JW, Street JM, Bailey MA. Urinary exosomes: A reservoir for biomarker discovery and potential mediators of intrarenal signalling [J]. *Proteomics*, 2013, 13(10-11): 1572-1580.
- [6] Mashouri L, Yousefi H, Aref AR, et al. Exosomes: Composition, biogenesis, and mechanisms in cancer metastasis and drug resistance [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 75.
- [7] Kharazih P, Ceder S, Li Q, et al. Tumor cell-derived exosomes: A message in a bottle [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1826(1): 103-111.
- [8] Gurunathan S, Kang MH, Jeyaraj M, et al. Review of the isolation, characterization, biological function, and multifarious therapeutic approaches of exosomes [J]. *Cells*, 2019, 8(4): 307.
- [9] Ferguson SW, Nguyen J. Exosomes as therapeutics: The implications of molecular composition and exosomal heterogeneity [J]. *J Control Release*, 2016(228): 179-190.
- [10] Kalluri R. The biology and function of exosomes in cancer [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4): 1208-1215.
- [11] van Niel G, Porto-Carreiro I, Simoes S, et al. Exosomes: A common pathway for a specialized function [J]. *J Biochem*, 2006, 140(1): 13-21.
- [12] Fitzner D, Schnaars M, van Rossum D, et al. Selective transfer of exosomes from oligodendrocytes to microglia by macropinocytosis [J]. *J Cell Sci*, 2011, 124(Pt 3): 447-458.
- [13] Andre F, Scharz NE, Movassagh M, et al. Malignant effusions and immunogenic tumour-derived exosomes [J]. *Lancet*, 2002, 360(9329): 295-305.
- [14] Pant S, Hilton H, Burczynski ME. The multifaceted exosome: Biogenesis, role in normal and aberrant cellular function, and frontiers for pharmacological and biomarker opportunities [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83(11): 1484-1494.
- [15] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes [J]. *Science*, 2020, 367(6478): eaau6977.
- [16] de Toro J, Herschlik L, Waldner C, et al. Emerging roles of exosomes in normal and pathological conditions: New insights for diagnosis and therapeutic applications [J]. *Front Immunol*, 2015(6): 203.

- [17] Yen EY, Miaw SC, Yu JS, et al. Exosomal TGF- β 1 is correlated with lymphatic metastasis of gastric cancers[J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(11):2199-2208.
- [18] Frühbeis C, Fröhlich D, Kuo WP, et al. Neurotransmitter-triggered transfer of exosomes mediates oligodendrocyte-neuron communication[J]. *PLoS Biol*, 2013, 11(7):e1001604.
- [19] Elewally MI, Elsergany AR. Emerging role of exosomes and exosomal microRNA in cancer: Pathophysiology and clinical potential[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147(3):637-648.
- [20] Kalluri R. The biology and function of exosomes in cancer [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4):1208-1215.
- [21] Hill AF. Extracellular vesicles and neurodegenerative diseases[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(47):9269-9273.
- [22] Seo M, Anderson G. Gut-amygdala interactions in autism spectrum disorders; Developmental roles via regulating mitochondria, exosomes, immunity and microRNAs[J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(41):4344-4356.
- [23] Siniscalco D, Cirillo A, Bradstreet JJ, et al. Epigenetic findings in autism; New perspectives for therapy[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2013, 10(9):4261-4273.
- [24] Alessio N, Brigida AL, Peluso G, et al. Stem cell-derived exosomes in autism spectrum disorder[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(3):944.
- [25] 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.
- [26] 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-1 β [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1):239.
- [27] Zhang L, Zhang X, Hsieh LS, et al. Rab27a-dependent paracrine communication controls dendritic spine formation and sensory responses in the barrel cortex[J]. *Cells*, 2021, 10(3):622.
- [28] 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.
- [29] Yang J, Chen Y, Xiong X, et al. Peptidome analysis reveals novel serum biomarkers for children with autism spectrum disorder in china [J]. *Proteomics Clin Appl*, 2018, 12(5):e1700164.
- [30] Qin Y, Chen Y, Yang J, et al. Serum glycopattern and Maackia amurensis lectin-II binding glycoproteins in autism spectrum disorder[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:46041.
- [31] 周伊敏, 姜志梅. 孤独症谱系障碍外周血潜在生物标志物的研究进展[J]. *实用医药杂志*, 2021, 38(4):364-369.
- [32] 张红梅, 贾美香, 李素水, 等. 微小 RNA 与儿童神经精神障碍之间的关系研究进展[J]. *中国儿童保健杂志* 2022, 30(3):276-280.
- [33] Qin Y, Cao L, Zhang J, et al. Whole-transcriptome analysis of serum L1CAM-captured extracellular vesicles reveals neural and glycosylation changes in autism spectrum disorder[J]. *J Mol Neurosci*, 2022, 72(6):1274-1292.
- [34] Goetzl EJ, Boxer A, Schwartz JB, et al. Altered lysosomal proteins in neural-derived plasma exosomes in preclinical Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2015, 85(1):40-47.
- [35] Goetzl L, Darbinian N, Goetzl EJ. Novel window on early human neurodevelopment via fetal exosomes in maternal blood[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2016, 3(5):381-385.
- [36] Surman M, Dróżdż A, Stepien E, et al. Extracellular vesicles as drug delivery systems-Methods of production and potential therapeutic applications[J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(2):132-154.
- [37] Simpson RJ, Kalra H, Mathivanan S. Exo Carta as a resource for exosomal research[J]. *J Extracell Vesicles*, 2012, 1:18374. doi:10.3402/jev.vli0.18374.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] Matta SM, Hill-Yardin EL, Crack PJ. The influence of neuroinflammation in autism spectrum disorder[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 79:75-90.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] Thomi G, Surbek D, Haesler V, et al. Exosomes derived from umbilical cord mesenchymal stem cells reduce microglia-mediated neuroinflammation in perinatal brain injury[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1):105.
- [44] Liu H, Liang Z, Wang F, et al. Exosomes from mesenchymal stromal cells reduce murine colonic inflammation via a macrophage-dependent mechanism [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(24):e131273.
- [45] 苏超粤, 李嘉骏, 刘韵, 等. 外泌体作为肺癌诊断和预后生物学标志物的研究进展[J]. *临床检验杂志*, 2019, 37(12):881-884.