神经病学

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001201

外泌体在中枢神经细胞间通讯中的作用

赵培源，王　蕾
（首都医科大学中医药学院、中医络病研究北京市重点实验室，北京　100069）

【摘　要】中枢神经系统的功能有赖于神经细胞之间的相互通讯。最近的研究表明这些细胞能够分泌直径为 40~100 nm 的囊泡，即外泌体。外泌体可以携带蛋白质、RNA、miRNA 等多种物质，其功能及内容物因细胞类型及细胞所处状态而有差异，可以介导细胞间的通讯而无须细胞间直接接触。中枢神经系统的发育、功能的完整性、神经细胞的存活均与外泌体运输的生物活性分子有关。本研究阐述了外泌体的一般特性及其在中枢神经细胞间通讯中的作用。

【关键词】外泌体；中枢神经系统；细胞间通讯
【中图分类号】R329.2　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2016-10-08

Roles of exosomes in the communication of central nervous system cells

Zhao Peiyuan, Wang Lei
(*School of Traditional Chinese Medicine, Beijing Key Lab of TCM Collateral Disease Theory Research, Capital Medical University*)

【Abstract】The function of central nervous system (CNS) relies on intercellular communication between neural cells. Recent studies have shown these cells release nanovesicles called exosomes, generally 40 to 100 nm in diameter. They contain proteins, RNAs and lipids. The biological effects and cargos of exosomes can be various depending on the types and conditions of cells. Exosomes can mediate intercellular signaling without requiring direct contact between cells. The development of CNS, integrity of neuron function involve in the bioactive molecules that packed into exosomes. Here the properties of exosomes and the roles of exosomes in cell-to-cell communication of CNS are discussed.

【Key words】exosomes; central nervous system; communication of cells

细胞间通讯的协调对中枢神经系统（central nervous system，CNS）的发育和稳态的维持具有重要意义，其基本方式包括细胞缝隙连接、膜表面分子接触通讯和化学通讯。近年来，细胞外囊泡运输生物活性分子越来越成为细胞间通讯的通用机制。有研究证实[1]，各种类型的细胞都能通过释放囊泡实现其与临近甚至远距离细胞间的通讯，而 CNS 中包括神经元、少突胶质细胞、星形胶质细胞和小胶质细胞等均能释放囊泡[2-3]，这更提高了细胞外囊泡在 CNS 信号转导中的重要性，其中外泌体更受关注。实际上，在 1983 年 Pan 等观察到外泌体后，对其功能的认知一直停留在“处理不需要的蛋白”。随着时间的推移，人们发现外泌体能运输 RNA、miRNA、蛋白质、脂质等多种物质[4]，可以调节细胞间信号转导而不需要细胞间直接接触。它代表一种新的转运细胞间功能性分子的机制的观点才越来越被研究者们所接受。现对外泌体及其所介导的中枢神经细胞间通讯的信号转导作一概述。

1　外泌体

外泌体是由胞内体内陷形成多泡体（multivesicular bodies，MVBs），MVBs 与质膜融合后腔内囊泡（intralumenal vesicles，ILVs）释放到细胞外环境而形成的细胞外囊泡，直径为 40~100 nm，为磷脂双分子层结构[5]。其他类型的细胞外囊泡如凋亡小体（apoptotic bodies）、核外粒体（ectosomes）等，分别来源于细胞凋亡和质膜脱落，尽管它们与外泌体尺寸大体一致，都包含胞质成分，但三者分属不同类型的囊泡，明确它们之间的差异对于细胞外囊泡的研究是必要的。

目前外泌体形成机制仍未完全阐明，通常认为外泌体（或 ILVs）至少通过 2 种机制，即依赖或不依赖转运必需内体分选复合物（endosomal sorting complex required for transport，ESCRT）形成。第 1 种机制中，ESCRT-0 识别内体膜上的泛素化修饰的货物蛋白，ESCRT-Ⅰ、ESCRT-Ⅱ依次被募集并结合货物蛋白形成 ESCRT-货物富集区同时内体膜内陷，ESCRT-

作者介绍：赵培源，Email：prayertcm@163.com，
研究方向：天然药物和复方的药效作用机制研究。
通信作者：王　蕾，Email：tmwangl@ccmu.edu.cn。
基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：81573898）；北京市属高等学校高层次人才引进与培养计划-长城学者资助项目（编号：CIT&TCD20140329）。
优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20170313.1114.056.html（2017-03-13）

Ⅲ组装募集去泛素化机器，将货物包装到囊泡中，驱动囊泡内出芽最终形成 ILVs[6]；第 2 种机制可能与神经酰胺有关，神经酰胺能促使侧向相分离，可能引发膜的自发负曲率，促进 ILVs 的形成，该过程需要四旋蛋白 CD63 参与，但具体机制尚不清楚。MVBs 的运输及与质膜的融合由 Rab 家族调控，比如在少突胶质细胞中，Rab35 调控 MVBs 与质膜对接，而 Rab27a 和 Rab27b 则参与 HeLa 细胞的该过程。需要注意的是，成熟的内体一部分成为黑素体等溶酶体相关细胞器的生物合成来源，一部分与溶酶体融合后被降解，只有与质膜融合的内体所包含的 ILVs 释放形成外泌体。

由于外泌体膜来自 MVBs，其内容物来自胞质，而 MVBs 本身也在不断成熟并伴随蛋白的增加和丢失，因此外泌体所含内容物丰富且没有独一无二的标志物。不同细胞类型和物种来源的外泌体都含有一组保守蛋白，典型的有 ESCRT 组分 Alix 和 Tsg101，细胞骨架蛋白（Tubulin、Actin），热休克蛋白（Hsp70、Hsp90），葡萄糖代谢酶，脂筏特征蛋白浮舰蛋白（Flotillin-1），信号转导蛋白（激酶、异三聚体 G 蛋白），主要组织性相容性复合体分子，网格蛋白和四跨膜蛋白家族（CD9、CD63、CD81）[7]；外泌体还特异性地包含来源于细胞的组分，如原代神经元分泌的外泌体包含 Nedd4 家族相互作用蛋白 1（nedd4 family interacting protein 1，Ndfip1），Ndfip1 能控制分选到外泌体的 Nedd 家族蛋白，而这些蛋白与脑损伤后神经元的存活相关，提示细胞可能会在不同条件下特异性分选进入外泌体的内容物[8]。

外泌体和其他微囊泡能够通过梯度离心和过滤等方法从细胞上清液或体液中分离，但明确分辨不同类型的细胞外囊泡存在一定困难。目前，外泌体的形态特征、蛋白组成、密度和来源是对其进行鉴定的常用标准。通常通过生物化学方法验证外泌体标志物的组合，如四旋蛋白、Alix 和排除质膜蛋白的标志物，配合透射电镜、原子力显微镜、纳米颗粒跟踪分析等物理方法来定义外泌体[9]。

外泌体经释放后并非被随机传送到靶细胞，而是可能通过某种选择机制。神经母细胞瘤细胞释放的外泌体可与胶质细胞、神经元结合，而皮质神经元来源的外泌体却只与神经元结合。外泌体常通过内化、质膜融合、反向融合等方式进入靶细胞，将蛋白、核酸和脂质释放入胞质，其中反向融合使外泌体膜蛋白进入胞内蛋白池并可能重新在受体细胞表面表达（如 AMPA 受体）。外泌体也能直接与细胞表面受体相互作用行使其在细胞间通讯的作用[10]。

2 外泌体在神经元间的通讯

在多种作用如钾离子、钙离子、电活动、神经递质刺激下，神经元能通过去极化、促进 MVB 与质膜融合等方式释放外泌体，其外泌体中除了包含保守蛋白 Alix、Tsg101 等，还包含神经元特异蛋白神经细胞粘附分子 L1 和 AMPA 受体亚型 GluR2/3[11]，Chivel 等[12]首次证实突触 NMPA 受体激活后皮质神经元释放的外泌体仅与神经元表面受体且优先在突触前部位结合，而突触前膜释放的含有突触结合蛋白-4 的外泌体能调控涉及活动依赖性轴突生长的逆行信号[13]，证实这些外泌体可能参与突触功能的调节。外泌体还能在同一神经元不同节段传递，或跨越突触到达传入神经元。

3 外泌体在神经元与胶质细胞间的通讯

3.1 神经元与少突胶质细胞

有研究显示[14]，神经元活性介导的神经递质谷氨酸的释放，通过激活神经胶质细胞离子型谷氨酸受体 NMDA 和 AMPA 来调节少突胶质细胞外泌体的释放，外泌体被神经元以需要动力素、网格蛋白和肌动蛋白聚合的内吞方式内化，进而发挥生物活性功能[15]。可以推测，神经元能够调节胶质细胞外泌体对其自身蛋白、mRNA 和 miRNA 的供应[16]。

少突胶质细胞外泌体包含多种与髓鞘形成相关的物质，如蛋白脂蛋白、髓鞘相关蛋白、髓鞘碱性蛋白和典型的髓鞘脂质[2]，它对神经元有多种作用[17]：体外培养的神经元经少突胶质细胞外泌体处理后，其自主电活动增强，提示少突胶质细胞外泌体能增强神经元活性；氧化应激和饥饿状态下，少突胶质细胞外泌体能将保护性物质运送至神经元以增强其抵抗力；少突胶质细胞外泌体能激活神经元信号转导通路，Akt 和 Erk1/2 激酶的细胞磷酸化水平在响应少突胶质细胞外泌体的几分钟内即提升，与 Akt 相比，Erk 表现出更快的激活动力学行为，表明它可能在信号级联放大中处于上游，这 2 种激酶都与促进神经元生存有关[18]；少突胶质细胞外泌体对神经元信号转导通路的激活还可能导致部分基因如皮质抑素、VEF 神经生长因子等表达的差异；此外，少突胶质前体细胞（oligodendrocyte precursor cell，OPC）来源于外泌体运输的 miRNA（如 miR-9 和 miR-19a），能下调神经元微管相关蛋白（doublecortion，DCX）的表达。

在脑卒中情况下，成熟的少突胶质细胞由谷氨酸触发释放外泌体，可能有助于保护神经元，将缺血损伤限制在局部，其应激保护作用与存在于外泌体中的 Hsc/Hsp70、过氧化氢和超氧化物歧化酶Ⅰ（superoxide dismutase Ⅰ，SOD-Ⅰ）有关[15]。外泌体通过向 OPC 运送活性分子，能促进髓鞘损伤部位的髓鞘再生，尤其是 miR-219 能通过外泌体抑制调节蛋白分化的因子，促进神经干细胞向 OPC 系分化[19]。

3.2 神经元与小胶质细胞

神经元释放的 5-羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）能够作用于小胶质细胞上的 5-HT2a，b 和 5-HT4 受体，促进小胶质细胞分泌外泌体，其中 5-HT2a，b 受体通过 Gaq 蛋白向磷酯酶 C（phospholipa C，PLC）传导信号，致使小胶质细胞胞质钙离子水平上升，促进 MVBs 与质膜融合从而使 ILVs 释放成为外泌体，5-HT4 受体可能通过 Gaq 蛋白向腺苷酸磷化酶传导信号，刺激 cAMP 产生，cAMP 活化 GEF1/2，通过 Rap1 向 PLC 传导信号[20]。CNS 发育和病理过程中，胶质细胞能够积极修整神经细胞回路，调节突触的形成、功能和消除，在突触修剪中有重要作用，神经元去极化后分泌的外泌体能够通过上调小胶质细胞内补体 C3 的表达，而非运送 C3 mRNA 来增强小胶质细胞移除退化轴突的能力[21]。

蛋白含量分析表明，小胶质细胞分泌的外泌体包含表面结合氨肽酶 N（CD13）、单羧酸转运蛋白 1、蛋白伴侣、四旋蛋白家族等[22]，其中的 CD13 能够降解脑啡肽，影响阿片受体配体的活性，从而影响神经元 cAMP 水平。小胶质细胞来源的

微囊泡与神经元质膜相互作用活化后能够增加微小兴奋性突触后电流频率，增强兴奋性突触在视皮层的传递，促进神经元神经酰胺和鞘氨醇的代谢，证实小胶质细胞来源的微囊泡能够影响突触活性[23]。

神经元分泌的外泌体能调节 β 淀粉样蛋白（amyloid β-protein，Aβ）的构象，形成无毒的淀粉样纤维，并促使小胶质细胞对其摄取，随即运送到溶酶体将其降解[24]。CNS 中，很多病理蛋白如朊蛋白、α-突触核蛋白的释放都与外泌体相关，这些蛋白在逃脱正常细胞降解机制形成聚集体上有相似之处，但是，这些含有病理蛋白的外泌体参与神经退行性疾病传播的机制还不明确，受体细胞对这些外泌体处置方式仍待阐明。

3.3 神经元与星形胶质细胞

星形胶质细胞的突起包绕了大量的谷氨酸能突触，能够捕获在突触释放的外泌体，使外泌体成为神经元调节星形胶质细胞功能的一种新的方式。神经元条件培养液中分离的外泌体含有丰富的 miRNA 和 small RNA，这些外泌体可以直接内化进入星形胶质细胞并增加其 miR-124a 和谷氨酸转运体 1 蛋白水平[25]。

在各种应激条件如氧化、缺氧、缺血等情况下，星形胶质细胞来源的外泌体有改善神经元存活的功能。星形胶质细胞释放含有大量 Hsp/Hsc70 的外泌体，可能通过改变其周围微环境影响神经元的存活[26]。其中，高热状态下星形胶质细胞通过 ERK1/2 和 PI3K 通路上调 Hsp/Hsc70 的释放。星形胶质细胞分泌的含有朊蛋白（prion protein，PrP）的外泌体能够被神经元摄取，并发挥神经保护功能，而神经元 PrP 以及 PrP缺陷的星形胶质细胞来源的外泌体却没有相应作用，证实星形胶质细胞能通过释放含有 PrP 和其他分子的外泌体改善神经元在应激状态下的存活[27]。突触蛋白 1 是星形胶质细胞外泌体包含的另外一种神经保护因子，在应激条件下证实其同样存在上述功能。

表达突变体 SOD-Ⅰ的星形胶质细胞分泌的外泌体也含有突变体 SOD-Ⅰ，外泌体可以将突变体 SOD-Ⅰ运送至体外培养的神经元中，诱导运动神经元死亡[28]。外泌体介导的从星形胶质细胞到神经元的 miRNA 的转移与导致 HIV 相关神经障碍的神经变性有关[29]。另外，有研究证实星形胶质细胞分泌的外泌体含有线粒体 DNA（mitochondrial DNA，mtDNA）[30]，突变的 mtDNA 可以通过外泌体进入受体细胞，使得相关疾病易于扩散，这一发现可能会改变对与 mtDNA 相关疾病的认识。

4 外泌体在胶质细胞间的通讯

少突胶质细胞在应激状态下可能通过分泌外泌体与小胶质细胞通讯。Fitzner 等[31]的研究发现，小胶质细胞能够高效内化少突胶质细胞系的外泌体，主要通过巨胞饮（macropinocytosis）机制，而非小胶质细胞的其他内化方式，如受体介导、依赖或不依赖网格蛋白的内吞作用。内化外泌体后，小胶质细胞并未释放出更多的促炎因子（如 TNF-α、IL-6），而炎性刺激下调了小胶质细胞对外泌体的摄取，随即外泌体被运输至溶酶体中降解。

少突胶质细胞外泌体可以通过激活 Rho-ROCK-肌球蛋白信号轴（而不是被少突胶质细胞再内化），影响肌动球蛋白收缩以抑制自身细胞表面扩张，从而抑制自身的增殖和髓鞘的形成[14]。外泌体的这一功能并不影响 OPC 分化成为少突胶质细胞。

小胶质细胞来源的囊泡可以将炎症信号运输到其他小胶质细胞中，该过程能上调共刺激分子 CD86 和促炎基因如 IL-1β、IL-6、诱导型一氧化氮合成酶等的表达水平[32]。

在 CNS 损伤中，来自损伤组织的星形胶质细胞可以通过抑制少突胶质前体细胞分化为少突胶质细胞导致髓鞘再生失败，同时促进其分化为星形胶质细胞，而正常情况下，星形胶质细胞在髓鞘形成中发挥重要作用，这种现象可能与星形胶质细胞的活化状态有关，研究证实骨形成蛋白（bone morphogenetic proteins，BMP）的表达在来自损伤组织的星形胶质细胞中明显提高，阻断 BMP 通路后少突胶质细胞数量提升，推测 BMP 可能是这一现象的关键因素[33]。外泌体作为载有多种脂质、蛋白、非编码 RNA 等的分子实体，在此过程中可能发挥作用，但目前相关研究尚未涉及。

5 展 望

神经细胞功能的完整性依赖于精细调节的细胞-细胞间相互作用及支持，外泌体的特性使其成为 CNS 神经细胞网络交流的重要方式（图 1），它不仅能够运输特异的生物活性分子，传导和维持神经信号，对于病理性蛋白异构体和核酸的异常迁移也发挥着作用。对外泌体研究的深入，丰富了对CNS 的发育、功能和神经细胞间通讯的认识，同时为临床诊断和治疗神经系统疾病提供了思路[35]，与从血清、尿液等常用标本中检测标志物相比，外泌体因其脂质双分子层结构可能拥有相当或更高的特异性和灵敏度[36]；利用其能穿过血脑屏障的能力，可以改造外泌体膜蛋白并在其中装载药物，实现精准靶向治疗同时减少副作用。然而，实现这些目标需要基于对外泌体在中枢神经系统通讯机制的深入研究，调控外泌体膜蛋白和内容物分选的机制、外泌体如何实现长距离的靶向运输以及如何参与众多复杂的生理进程等一系列基础性问题亟待解决，目前对于外泌体的研究尚处初期阶段，其潜在价值和应用仍待开发。

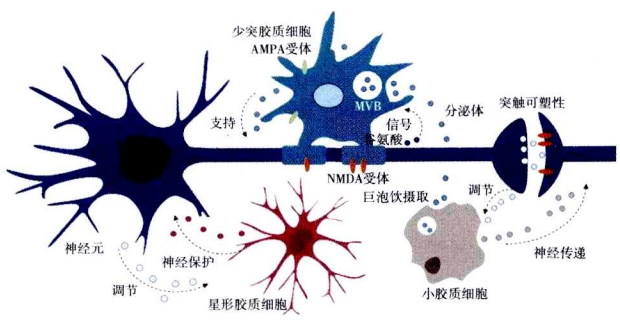


图 1 外泌体在 CNS 细胞间的通讯[16,34]

Fig.1 Exosomes in the communication of central nervous system cells

参 考 文 献

[1] Bang C, Thum T. Exosomes: new players in cell-cell communication[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2012, 44(11): 2060-2064.

[2] Krämer-Albers EM, Bretz N, Tenzer S, et al. Oligodendrocytes secrete exosomes containing major myelin and stress-protective proteins: trophic support for axons?[J]. Proteomics Clin Appl, 2007, 1(11): 1446-1461.

[3] Fauré J, Lachenal G, Court M, et al. Exosomes are released by cultured cortical neurones[J]. Mol Cell Neurosci, 2006, 31(4): 642-648.

[4] Valadi H, Ekstrom K, Bossios A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells[J]. Nat Cell Biol, 2007, 9(6): 654-659.

[5] Simpson RJ, Jensen SS, Lim JW. Proteomic profiling of exosomes: current perspectives[J]. Proteomics, 2008, 8(19): 4083-4099.

[6] Baietti MF, Zhang Z, Mortier E, et al. Syndecan-syntenin-ALIX regulates the biogenesis of exosomes[J]. Nat Cell Biol, 2012, 14(7): 677-685.

[7] 张 敏, 张晨光, 丁 卫. 外泌体及其在肿瘤诊疗中的意义[J]. 生理科学进展, 2014, 45(5): 372-378.

[8] Lai CP, Breakefield XO. Role of exosomes/microvesicles in the nervous system and use in emerging therapies[J]. Front Physiol, 2012, 3: 228.

[9] Rupert DL, Claudio V, Lasser C, et al. Methods for the physical characterization and quantification of extracellular vesicles in biological samples[J]. Biochim Biophys Acta, 2017, 1861(1): 3164-3179.

[10] Sharma P, Schiapparelli L, Cline HT. Exosomes function in cell-cell communication during brain circuit development[J]. Curr Opin Neurobiol, 2013, 23(6): 997-1004.

[11] Lachenal G, Pernet-Gallay K, Chivet M, et al. Release of exosomes from differentiated neurons and its regulation by synaptic glutamatergic activity[J]. Mol Cell Neurosci, 2011, 46(2): 409-418.

[12] Chivet M, Javalet C, Laulagnier K, et al. Exosomes secreted by cortical neurons upon glutamatergic synapse activation specifically interact with neurons[J]. J Extracell Vesicles, 2014, 3: 24722.

[13] Korkut C, Li Y, Koles K, et al. Regulation of postsynaptic retrograde signaling by presynaptic exosome release[J]. Neuron, 2013, 77(6): 1039-1046.

[14] Bakhti M, Winter C, Simons M. Inhibition of myelin membrane sheath formation by oligodendrocyte-derived exosome-like vesicles[J]. J Biol Chem, 2011, 286(1): 787-796.

[15] Frühbeis C, Fröhlich D, Kuo WP, et al. Neurotransmitter-triggered transfer of exosomes mediates oligodendrocyte-neuron communication [J]. PLoS Biol, 2013, 11(7): e1001604.

[16] Fruhbeis C, Fröhlich D, Krämer-Albers EM. Emerging roles of exosomes in neuron-glia communication[J]. Front Physiol, 2012, 3: 119.

[17] Frohlich D, Kuo WP, Fruhbeis C, et al. Multifaceted effects of oligodendroglial exosomes on neurons: impact on neuronal firing rate, signal transduction and gene regulation[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2014, 369(1652): 20130510.

[18] Jin K, Mao XO, Zhu Y, et al. MEK and ERK protect hypoxic cortical neurons via phosphorylation of bad[J]. J Neurochem, 2002, 80(1): 119-125.

[19] Pusic AD, Kraig RP. Youth and environmental enrichment generate serum exosomes containing miR-219 that promote CNS myelination [J]. Glia, 2014, 62(2): 284-299.

[20] Glebov K, Lochner M, Jabs R, et al. Serotonin stimulates secretion of exosomes from microglia cells[J]. Glia, 2015, 63(4): 626-634.

[21] Bahrini I, Song JH, Diez D, et al. Neuronal exosomes facilitate synaptic pruning by up-regulating complement factors in microglia[J]. Sci Rep, 2015, 5: 7989.

[22] Potolicchio I, Carven GJ, Xu X, et al. Proteomic analysis of microglia-derived exosomes: metabolic role of the aminopeptidase CD13 in neuropeptide catabolism[J]. J Immunol, 2005, 175(4): 2237-2243.

[23] Antonucci F, Turola E, Riganti L, et al. Microvesicles released from microglia stimulate synaptic activity via enhanced sphingolipid metabolism[J]. EMBO J, 2012, 31(5): 1231-1240.

[24] Yuyama K, Sun H, Mitsutake S, et al. Sphingolipid-modulated exosome secretion promotes clearance of amyloid-beta by microglia[J]. J Biol Chem, 2012, 287(14): 10977-10989.

[25] Morel L, Regan M, Higashimori H, et al. Neuronal exosomal miRNA-dependent translational regulation of astroglial glutamate transporter GLT1[J]. J Biol Chem, 2013, 288(10): 7105-7116.

[26] Taylor AR, Robinson MB, Gifondorwa DJ, et al. Regulation of heat shock protein 70 release in astrocytes: role of signaling kinases[J]. Dev Neurobiol, 2007, 67(13): 1815-1829.

[27] Guitart K, Loers G, Buck F, et al. Improvement of neuronal cell survival by astrocyte-derived exosomes under hypoxic and ischemic conditions depends on prion protein[J]. Glia, 2016, 64(6): 896-910.

[28] Basso M, Pozzi S, Tortarolo M, et al. Mutant copper-zinc superoxide dismutase (SOD1) induces protein secretion pathway alterations and exosome release in astrocytes: implications for disease spreading and motor neuron pathology in amyotrophic lateral sclerosis[J]. J Biol Chem, 2013, 288(22): 15699-15711.

[29] Hu G, Yao H, Chaudhuri AD, et al. Exosome-mediated shuttling of microRNA-29 regulates HIV Tat and morphine-mediated neuronal dysfunction[J]. Cell Death Dis, 2012, 3: e381.

[30] Guescini M, Genedani S, Stocchi V, et al. Astrocytes and Glioblastoma cells release exosomes carrying mtDNA[J]. J Neural Transm (Vienna), 2010, 117(1): 1-4.

[31] 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.

[32] Gupta A, Pulliam L. Exosomes as mediators of neuroinflammation [J]. J Neuroinflammation, 2014, 11: 68.

[33] Wang Y, Cheng X, He Q, et al. Astrocytes from the contused spinal cord inhibit oligodendrocyte differentiation of adult oligodendrocyte precursor cells by increasing the expression of bone morphogenetic proteins[J]. J Neurosci, 2011, 31(16): 6053-6058.

[34] Fruhbeis C, Frohlich D, Kuo WP, et al. Extracellular vesicles as mediators of neuron-glia communication[J]. Front Cell Neurosci, 2013, 7: 182.

[35] 陈雅静, 刘建荣, 杨国源. 外泌体在中枢神经系统疾病诊治中的研究进展[J]. 上海交通大学学报（医学版）, 2015, 35(11): 1727-1733.

[36] Lin J, Li J, Huang B, et al. Exosomes: novel biomarkers for clinical diagnosis[J]. Scientific World Journal, 2015, 2015: 657086.

（责任编辑：冉明会）