·综 述· DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.20.017

外泌体微小 RNA 调控帕金森病神经炎症研究进展*

崔 菲[1],陆春秀[1],刘美旋[1],李水军[1],冯楚云[1],常 笑[2,3] 综述,何松哲[2,3△] 审校

1.桂林医科大学检验与生物技术学院,广西桂林 541000;2.桂林医科大学第一附属医院检验科,广西桂林 541000;3.桂林医科大学广西多模态生物标志物与精准诊断重点实验室,广西桂林 541000

摘 要:帕金森病(PD)是一种高发的神经退行性疾病,神经炎症为其核心发病机制,小胶质细胞异常活化及相关炎症信号通路紊乱是多巴胺能神经元损伤的关键驱动因素。外泌体作为细胞间通讯的重要纳米囊泡,可携带微小 RNA(miRNA)穿越血脑屏障,其携带的 miRNA 不仅能反映脑内病理状态,还可通过调控小胶质细胞极化、靶向抑制炎症核心信号通路参与 PD 神经炎症的精准调控。该文系统综述了 PD 神经炎症的病理机制、外泌体 miRNA 的生物学特性及在 PD 中的研究进展,重点阐述了外泌体 miRNA 作为 PD 新型生物标志物的潜力、调控 PD 神经炎症的分子机制,以及外泌体递送 miRNA 治疗 PD 的应用前景与现存挑战,旨在为 PD 的病理机制研究和诊疗新策略开发提供参考依据。

关键词:外泌体; 微小 RNA; 帕金森病; 神经炎症

中图法分类号:R741;R446.11 **文献标志码**:A **文章编号**:1672-9455(2026)20-2846-07

Research progress of exosomal miRNAs in regulating neuroinflammation in Parkinson's disease*

Cui Fei[1],*Lu Chunxiu*[1],*Liu Meixuan*[1],*Li Shuijun*[1],*Feng Chuyun*[1],*Chang Xiao*[2,3],*He Songzhe*[2,3△]

1.*School of Laboratory Medicine and Biotechnology,Guilin Medical University,Guilin,Guangxi* 541000,*China*;2.*Department of Clinical Laboratory,the First Affiliated Hospital of Guilin Medical University,Guilin,Guangxi* 541000,*China*;3.*Guangxi Key Laboratory of Multimodal Biomarkers and Precision Diagnosis,Guilin Medical University,Guilin,Guangxi* 541000,*China*

Abstract:Parkinson's disease (PD) is a prevalent neurodegenerative disorder, and neuroinflammation serves as its core pathogenesis. Abnormal activation of microglia and dysregulation of related inflammatory signaling pathways are key drivers of dopaminergic neuron damage. As important nanovesicles for intercellular communication, exosomes can carry miRNAs across the blood-brain barrier. The carried miRNAs not only reflect the pathological state in the brain but also participate in the precise regulation of neuroinflammation in PD by modulating microglial polarization and targeting key inflammatory signaling pathways. This paper systematically reviews the pathological mechanisms of neuroinflammation in PD, the biological characteristics of exosomal miRNAs, and their research status in neurological diseases. It focuses on the potential of exosomal miRNAs as novel biomarkers for PD, the molecular mechanisms underlying the regulation of neuroinflammation in PD, as well as the application prospects and existing challenges of exosome-mediated miRNA delivery in the treatment of PD. This review aims to provide references for the study of PD pathogenesis and the development of novel diagnostic and therapeutic strategies.

Key words:exosomes; micro RNA; parkinson's disease; neuroinflammation

帕金森病(PD)作为发病率仅次于阿尔茨海默病 的神经退行性疾病,其核心病理特征在于多巴胺能神

* **基金项目**:国家自然科学基金项目(82560238);大学生创新创业训练计划项目(国家级 202510601010、自治区级 S202510601136);广西壮族自治区自然科学基金项目(2025GXNSFHA069118);广西壮族自治区中医药管理局项目(GXZYC20230355);桂林医科大学第一附属医院项目(GYYFY-202515)。

△ **通信作者**,E-mail:hszhsz1990@163.com。

中文引用格式:崔菲,陆春秀,刘美旋,等.外泌体微小 RNA 调控帕金森病神经炎症研究进展[J].检验医学与临床,2026,23(20):2846-2852.

英文引用格式:Cui F,Lu C X,Liu M X,et al.Research progress of exosomal miRNAs in regulating neuroinflammation in Parkinson's disease[J].Lab Med Clin,2026,23(20):2846-2852.

经元的进行性耗竭。因此，该病的临床表现不仅涵盖静止性震颤、运动迟缓、肌强直等经典运动障碍，更广泛累及认知功能与睡眠调节等非运动领域，致使绝大多数患者伴发相应的非运动症状[1-2]。该病不仅会导致患者生活质量急剧下降，也给家庭及社会施加了沉重的医疗与照护负荷[3]。鉴于现行治疗策略仅能缓解临床症状而无法遏制病程演进，亟需深入阐明其潜在病理机制并挖掘新型干预靶点[4]。

近年来，有研究证实，以小胶质细胞活化为核心的慢性神经炎症是 PD 神经元损伤的主要驱动因素之一[5-6]，而外泌体微小 RNA（miRNA）是细胞间通讯的主要介质，且具有稳定性高、能穿越血脑屏障、能传递炎症信号等突出优点，故其可调控炎症相关通路，重塑中枢微环境，在 PD 神经炎症的发生、发展中发挥重要的调节作用[7]。

目前，外泌体 miRNA 在 PD 神经炎症调控中的潜力已受到广泛关注，但其参与 PD 神经炎症的具体分子机制尚未系统阐明，临床转化应用仍缺乏充分证据。现围绕外泌体 miRNA 调控 PD 神经炎症这一核心主题，从病理基础、分子机制（促炎/抗炎/来源差异）、生物标志物、治疗策略 4 个层面进行系统综述，以期为 PD 神经炎症的精准干预提供理论依据。

1　PD 神经炎症的病理基础与外泌体 miRNA 的生物学特性

1.1　PD 神经炎症的核心通路　小胶质细胞是中枢神经系统固有的免疫细胞，既是神经防御的第一道防线，也在 PD 神经炎症发展中起到核心推动作用。在 PD 的病理发展过程中，异常聚积的 α-突触核蛋白（α-syn）可诱导小胶质细胞向促炎 M1 表型极化，释放肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、白细胞介素（IL）-1β、IL-6 等促炎因子，形成慢性炎症微环境，损伤多巴胺能神经元，并进一步促进 α-syn 聚集传播，形成病理恶性循环[8-9]；而抗炎 M2 表型则可减轻炎症症状、发挥神经保护作用。PD 病程初期小胶质细胞可暂时极化为 M2 型以清除异常蛋白，但随着 α-syn 持续堆积，M1 型表型逐渐占优，最终形成不可逆的慢性神经炎症微环境。在 PD 病程中，M1/2 极化失衡是炎症持续进展的关键[10-13]。除自身的极化变化外，小胶质细胞与星形胶质细胞的相互作用能增强炎症级联反应。一方面，活化后的小胶质细胞释放的 TNF-α、IL-1β 可促使星形胶质细胞的活化和增殖，并促使其分泌 C-X-C 基序趋化因子配体 10（CXCL10）和 C-C 基序趋化因子配体 2（CCL2），持续吸引小胶质细胞向损伤区域聚集，从而形成胶质细胞的正向循环[14]；另一方面，活化的星形胶质细胞能释放基质金属蛋白酶，其会损害血脑屏障的结构，从而导致外周的 T 淋巴细胞、巨噬细胞等免疫细胞进入脑组织。这种交互作用不仅进一步加重神经元的损伤，还会抑制突触的传递，减少神经营养因子的分泌，加速多巴胺能神经元的退行性变化[15-16]。然而胶质细胞交互网络的体内动态过程仍不明确，多数结论依赖体外模型，与真实病理环境存在差距。PD 慢性神经炎症的持续进展受多条核心信号通路交叉级联调控的驱动，其中以核因子 κB（NF-κB）、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3（NLRP3）炎症小体、丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）通路发挥着重要的枢纽作用，NF-κB 是调控促炎基因表达的核心转录因子，异常持续活化可大量启动下游炎症相关基因转录，直接诱导炎症反应失控[17]；NLRP3 炎症小体是机体关键的信号传导枢纽，可识别并接收多种上游损伤刺激信号，进而介导促炎性细胞因子的成熟和大量释放，如 IL-1β、IL-18 等，显著放大炎症级联效应；MAPK 信号通路包含 3 个主要分支，即 p38、c-Jun 氨基末端激酶和细胞外信号调节激酶，既能双向调节 NF-κB、NLRP3 的活性，又能与二者有密切的互动，维持 PD 慢性炎症的恶性循环[18]。这 3 条信号通路既是 PD 神经炎症病理进展的核心枢纽，也是外泌体 miRNA 发挥调控作用的关键靶点。

1.2　外泌体 miRNA 的中枢传递特性与细胞间通讯功能　在 PD 病理环境中，神经元、小胶质细胞、星形胶质细胞释放的外泌体（直径 30～150 nm）携带 miRNA 穿越血脑屏障，直接参与神经炎症调控[13]。有研究表明，富含 miR-100a-5p 的间充质干细胞外泌体通过调控氧化酶 4（Nox4）/活性氧（ROS）/核因子 E2 相关因子 2 信号通路（Nrf2）信号通路发挥抗氧化作用，为 PD 的诊治提供了新的线索[19]。外泌体 miRNA 可通过靶向干预 NF-κB、NLRP3、MAPK 等通路活性，改善胶质细胞极化失衡、抑制出现过度神经炎症，进而延缓 PD 病理进程，这一调控作用为 PD 神经炎症的精准干预提供了新的分子靶点与递送策略[20-22]。小胶质细胞极化稳态的失衡及其与星形胶质细胞的交互串扰构成 PD 神经炎症干预的关键靶点，并为外泌体 miRNA 的精准调控提供了分子切入点。然而关于胶质细胞互作网络在体内动态演进的精细机制仍有待于进一步阐明。

2　外泌体 miRNA 调控 PD 神经炎症的分子机制

2.1　促炎外泌体 miRNA 及其靶信号通路　在 PD 病理进展过程中，外泌体载荷 miRNA 通过双重机制加剧神经炎症级联反应，一方面其于胞内激活促炎信号通路并解除炎症稳态调控；另一方面凭借细胞间通讯功能介导炎症效应跨细胞扩散，致使炎性损伤呈泛化蔓延之势。miR-155 是 PD 神经炎症中广泛研究的促炎分子。Lv 等[23]利用 1-甲基-4-苯基-1，2，3，6-四

氢吡啶(MPTP)诱导的 PD 小鼠模型研究结果显示，miR-155-5p 表达上调会加重小胶质细胞活化、促炎性细胞因子释放与神经元凋亡；通过药物抑制 miR-155-5p 的表达可显著减轻炎症反应，减少多巴胺能神经元死亡，并改善小鼠的运动功能障碍，证明 miR-155 是调控小胶质细胞应答 α-syn 刺激的关键分子。DJ-1 基因功能缺失与 miR-155 异常上调存在显著关联。Xue 等[24]进行的脑缺血再灌注损伤模型的研究证实，DJ-1 可通过负向调控 miR-155 的表达，上调其靶基因 Src 同源区 2 结构包含磷酸酶 1(SHP-1)，进而抑制星形胶质细胞向神经毒性 A1 表型转化，减轻炎症损伤。表明 DJ-1 通过负向调控 miR-155 表达，维持 SHP-1 的稳定水平，进而有效遏制神经炎症反应。胞内促炎信号借由外泌体介导的旁分泌机制向邻近细胞扩散，进而构建起驱动炎症级联放大的正反馈回路。Dai 等[25]研究证实，α-syn 预形成纤维(PFF)处理的小胶质细胞外泌体分泌显著增强，且肿瘤坏死因子受体超家族成员 10B(TNFRSF10B)表达上调在这一过程中发挥着关键作用；这些外泌体富含 α-syn 单体与寡聚体，被神经元摄取后可诱导 α-syn 聚集并向多脑区扩散。立体定向注射 PFF 处理的小胶质细胞外泌体至小鼠纹状体，可在皮层、海马、小脑、黑质等多脑区诱导磷酸化 α-syn 沉积，最终导致神经元损伤与运动功能障碍。Oliveira 等[26]在 PD 患者外周血中检测到炎症相关 miRNA 存在显著差异表达，其中促炎性 miR-155 在富亮氨酸重复激酶 2(LRRK2)突变型 PD 患者中表达显著上调，提示其可能参与了 PD 的炎症病理进程。Knab 等[27]在 LRRK2 相关 PD 患者中发现细胞内外 miRNA 调控紊乱，进一步支持外泌体 miRNA 在 PD 遗传亚型中的促炎作用。miR-21 属关键的促炎外泌体 miRNA，在炎症反应中起着重要作用。miR-21 作为固有免疫反应的重要调控分子，在 PD 的病理背景下 miR-21 激活细胞 Toll 样受体 4(TLR4)/NF-κB 信号通路，促使小胶质细胞朝着 M1 型极化方向转变，并产生多种促炎介质(如 TNF-α、IL-1β、IL-6 等)，从而加重多巴胺能神经元的炎症性损伤[28-30]。miR-9 在神经系统中呈显著的高表达特征，其不仅对神经干细胞的增殖与分化至关重要，也是神经炎症调控网络中的关键组分。在 PD 的病理进程中，α-syn 的异常聚集可诱导 miR-9 表达谱发生重塑，进而显著影响下游炎症相关靶基因的转录活性。作为神经元与小胶质细胞之间通讯的关键载体，外泌体通过递送 miR-9，既调控炎症信号通路的活化，又直接干预受体细胞的炎症应答机制。然而目前关于 miR-9 在 PD 进展中的确切分子靶点及其调控机制尚缺乏充分的功能学实验佐证；初步研究提示，神经元可通过外泌体向小胶质细胞递送 miR-9-5p，促进其向促炎的 M1 表型极化并分泌炎症介质，提示 miR-9-5p 在神经炎症调控中发挥着重要作用[31]。在 PD 发展过程中，miR-146a-5p 在神经炎症调控方面起着核心作用，存在病程相关性动态波动特点。临床研究表明，PD 患者外周血炎症相关 miRNA 存在异常表达，其中抗炎性 miR-146a-5p 在特发性 PD 患者中水平显著降低，提示其可能参与了 PD 相关的炎症调控过程[26]；另有研究表明，PD 患者血清外泌体 miR-146a-5p 水平在 2 年观察期内呈显著上升态势，其中女性患者增幅为 5～6 倍，男性患者为 4～5 倍，该动态演变特征与疾病长期进展密切相关，表明 miR-146a-5p 的累积升高幅度与 PD 病程延长呈显著正相关[32]。上述动态演变表明，疾病早期的低表达水平标志着机体抗炎防御机制的初始受损；而随病程进展出现的显著上调则可能归因于代偿性抗炎反应或持续性神经炎症激活所致的反馈调节紊乱。外周循环中 miRNA 的异常表达也能驱动 PD 的神经炎症级联反应。此类 miRNA 经外泌体封装后可穿越血脑屏障向中枢神经系统传导炎症信号，并与外周免疫系统的激活形成协同效应，从而构建起 PD 神经炎症的正反馈调控网络[33]。然而关于上述促炎性 miRNA 如何通过网络互作协同调控神经炎症，其外泌体介导传递的时空特异性特征，以及与 PD 遗传亚型(如 LRRK2 突变)之间的分子关联机制仍有待于系统阐明。

2.2　抗炎外泌体 miRNA 及其神经保护作用　抗炎外泌体 miRNA 通过抑制 NF-κB 信号通路活性并阻断 NLRP3 炎症小体的组装展现出对 PD 神经炎症显著的调控潜能。Geng 等[34]利用 MPTP/1-甲基-4-苯基吡啶离子(MPP^+)诱导建立 PD 细胞与动物模型发现，miR-124 表达量显著下调，并伴随 MEK 激酶 3(MEKK3)及下游磷酸化 NF-κB p65 水平升高；双萤光素酶报告基因实验证实，MEKK3 是 miR-124 的直接作用靶点，上调 miR-124 可通过抑制 MEKK3 活性，阻断 NF-κB 信号通路的过度激活，从而抑制小胶质细胞的活化与炎症因子释放，最终减轻多巴胺能神经元的损伤。另有研究表明，miR-124 通过促进神经干细胞分化并保护多巴胺能神经元，减轻 6-羟基多巴胺(6-OHDA)诱导的神经毒性，最终发挥神经保护作用[35]。Zhang 等[36]发现，环状 RNA circHIPK3 可与 miR-124-3p 竞争性结合，解除后者对信号传导子与转录激活子 3(STAT3)的抑制，引起 NLRP3 炎症小体激活和小胶质细胞炎症反应增强，提示维持 miR-124-3p 正常活性对有效掌控神经炎症至关重要。Zhang 等[37]进一步研究证实，miR-124 在 PD 患者血浆中表达下调，而过表达 miR-124 可通过靶向轴蛋白 1(Ax-

in1)激活 Wnt/β-联蛋白通路，改善 PD 小鼠运动缺陷、减少多巴胺能神经元丢失并降低氧化应激。由此可见，miR-124 在 PD 神经炎症病理进程中展现出显著的神经保护效应。基于鱼藤酮诱导的 PD 动物模型研究揭示，长链非编码 RNA GAS5 通过与 miR-223-3p 发生竞争性结合，拮抗后者对 NLRP3 炎症小体的关键抑制作用[38]；此外，外源性补充 miR-223-3p 被证实能显著遏制炎症小体的组装并抑制炎症因子的释放。Wang 等[39]研究证实，miR-29c-3p 通过直接靶向核因子活化 T 淋巴细胞特定亚型 5(NFAT5)，抑制 NLRP3 炎症小体通路的激活，进而发挥负调控作用，显著调节小胶质细胞的炎症应答进程。间充质干细胞(MSCs)衍生的外泌体 miRNA 也展现出显著的神经保护潜能。多巴胺能神经元分化过程中释放的外泌体可直接抑制 PD 模型中的神经炎症反应；Li 等[40]进一步研究发现，此类外泌体可通过重塑 miR-29c/解整合素-金属蛋白酶 10(ADAM10)信号轴进一步抑制神经炎症级联。此外，脐带间充质干细胞来源的外泌体 miR-146a-5p 可通过靶向白细胞介素-1 受体相关激酶 1(IRAK1)/肿瘤坏死因子受体相关因子 6(TRAF6)通路抑制小胶质细胞活化[41]；SIX2 介导的 M2 型小胶质细胞外泌体 miR-3470b 也能有效保护多巴胺能神经元免受炎症损伤，为 PD 的炎症干预提供了多维度的外泌体治疗思路[42]。然而现阶段关于抗炎外泌体 miRNA 的探索主要局限于体外细胞培养、动物模型等基础研究范畴，其在人体内的复杂调控网络尚未被充分阐明；鉴于此支撑其临床安全性与有效性的直接证据尚显匮乏，从基础研究发现向成熟临床治疗方案的转化仍面临严峻挑战。

2.3　外泌体来源差异对调控效应的影响　不同来源的细胞外泌体所含有的独特生物分子组合各不相同，使其在调控 PD 相关神经炎症时表现出多种不同的功能特点，神经元处于应激或受损状态时会产生包含特定 miRNA 的外泌体，这些外泌体会精准地作用于小胶质细胞，并传送重要的调节信号。按数据源的不同特征，大概可将其归为 3 类：(1)神经元源性外泌体富集 miR-124 等抗炎效应分子，通过特异性调控 C/增强子结合蛋白 α(EBP-α)信号通路驱动小胶质细胞由促炎性 M1 表型向修复性 M2 表型极化，从而发挥显著的神经保护效能。Zhang 等[37]研究证实，miR-124 在 PD 中发挥神经保护作用，而 Zhang 等[36]发现，circHIPK3 通过竞争性结合 miR-124-3p 解除对 STAT3 的抑制，引起 NLRP3 炎症小体激活，反向证明了神经元外泌体中 miR-124 的抗炎重要性。尽管 Pinto 等[43]在肌萎缩侧索硬化症模型中证实，运动神经元源性外泌体富含 miR-124 并能诱导小胶质细胞向 M2 型极化，但这一机制在 PD 背景下的直接验证仍有待于进一步开展；然而该发现为阐释神经元外泌体中 miR-124 的免疫调节功能提供了重要参考依据。(2)小胶质细胞源性外泌体呈依赖极化状态的双重调控特征。M2 型外泌体通过运送 miR-124-3p 缓解神经元损伤，一旦表达受阻，其保护效应会显著丧失[44]；相反 M1 型外泌体含有较高水平 miR-155 表达。Li 等[45]研究证实，热应激后小胶质细胞分泌的外泌体中 miR-155 水平显著增多，被神经元摄取后靶向抑制 Ras 同源富集于脑蛋白(Rheb)蛋白，引发哺乳动物雷帕霉素靶蛋白介导的自噬路径激活，加重神经元损伤，表明小胶质细胞外泌体 miR-155 对神经元具有毒性作用。另有研究发现，炎症反应刺激诱导小胶质细胞产生不同群体外泌体，其蛋白质组学和功能特性存在显著差异，为小胶质细胞外泌体的双重调控提供了分子基础[46]。Guo 等[47]系统阐释了小胶质细胞来源外泌体在 α-syn 传播过程中的关键机制，确证其兼具神经炎症调控因子与病理蛋白载体双重功能。(3)外周血源性外泌体具备穿越血脑屏障的能力，可参与中枢神经系统炎症调控。Chen 等[48]研究表明，PD 大鼠外周血源性外泌体含有高水平 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 组分，将其相关外泌体注射至健康小鼠体内可诱导小胶质细胞活化并诱发健康小鼠重现 PD 行为特点及病理表型，从而引发多巴胺能神经元退行性损伤。Gilboa 等[49]研究证实，血浆胞外囊泡中的 α-syn 多源自中枢神经系统，PD 患者血浆外泌体 α-syn 水平相较健康者显著升高，其水平与疾病严重程度呈正相关；该外周指标的诊断效能与脑脊液 α-syn 相近，可作为 PD 无创便捷的外周生物标志物。其实 Guo 等[50]在 2020 年已证实小胶质细胞来源外泌体能介导 α-syn 寡聚体在细胞间发生病理性传递，相关结果为阐释外周血源性外泌体参与 PD 病理蛋白播散的作用提供了重要实验依据。经工程改造，外周血源性外泌体也可用于靶向治疗。Esteves 等[35]利用脐带血单个核细胞外泌体作为高效载体精确输送 miR-124-3p 至黑质区域，保护多巴胺能神经元并大幅改善 PD 模型小鼠运动机能障碍。另有研究对比了 PD 患者与健康对照者血清外泌体 miR-1246 表达水平，结果显示，PD 患者 miR-1246 表达显著低于健康对照者；ROC 曲线分析证实，miR-1246 具备良好的 PD 诊断效能，为筛选新型 PD 外周血生物标志物与潜在治疗靶点提供了理论依据[51]。3 类外泌体在 PD 神经炎症病理进程中展现出显著的功能异质性，神经元源性外泌体介导局部抗炎保护效应；小胶质细胞源性外泌体的生物学功能呈现双向调控特征，其表型严格依赖于 M1/2 极化状态；外周血源性外泌体则构成外周与中枢神经系统间炎

症信号传递的关键枢纽,且具备经工程化修饰以实现治疗性 miRNA 靶向递送的潜力。上述三者通过构建复杂的交互调控网络,协同决定神经炎症的演进轨迹。

3 外泌体 miRNA 在 PD 中的临床转化价值

3.1 作为 PD 生物标志物的潜在价值 外泌体是细胞分泌的纳米尺度囊泡,其所携带的 miRNA 具备稳定性高、特异性强、可跨中枢-外周循环传递等优势,在 PD 早期诊断与病情动态监测中展现出极高的生物标志物应用价值。Caldi Gomes 等[52]对 PD 患者细胞外囊泡 miRNA 表达谱进行系统分析证实,PD 患者与健康个体的外周血及脑脊液中外泌体 miRNA 的整体表达存在显著且稳定的差异,其中 miR-126-5p、miR-99a-5p 等分子异常表达主要来源于 PD 病理损伤所累及的神经元及胶质细胞,经外泌体包装后释放入脑脊液并进入外周循环,为 PD 早期无创诊断提供了新思路。目前的研究已筛选鉴定出多种 PD 相关外泌体 miRNA 候选标志物,不同 miRNA 在表达特征、细胞来源、病理功能方面存在显著差异,其核心信息汇总见表 1。在早期诊断方面,miR-133b 因在多巴胺能神经元发育和功能维持中发挥着重要的调控作用,成为该领域早期研究的焦点。Chen 等[53]对 151 例 PD 患者、21 例多系统萎缩患者、138 例健康对照者进行血浆 miRNA 高通量检测证实,PD 患者血浆 miR-133b 水平高于健康对照者,患者组 miR-133b 表达量为对照组的 3.67 倍;其对早期 PD 患者与健康人群的区分能力极强,曲线下面积达 0.90,灵敏度、特异度均超过 90%,可作为 PD 无创早期诊断的高特异性标志物。在病情监测方面,多种炎症相关外泌体 miRNA 可动态反映 PD 病程进展。神经炎症是 PD 患者病情持续恶化的关键驱动因素,miRNA 表达失衡介导了中枢炎症的发生、发展,其中促炎型 miR-155 在 PD 患者外周血单核细胞来源外泌体中表达上调,可通过激活 NF-κB 等促炎通路促进疾病相关炎症反应发展[26]。而具有负向调控作用的 miR-146a-5p 在患者体内早期表达下调,随病程进展持续上升,其动态变化与疾病严重程度密切相关,可直接用作疾病进展的生物标志物[32]。此外,脑内高表达的 miR-124、miR-29 家族在 PD 患者中均被反复证实存在表达异常,构成层次分明、互为调控的 miRNA 网络,辅助疾病诊断与病情评估。单一 miRNA 分子的诊断效能具有显著局限性,miRNA 联合检测成为 PD 生物标志物研究的趋势。Rajkumar 等[55]采用转录组学方法分析了血浆小细胞外囊泡 RNA,构建了由 8 种 RNA 标志物构成的联合检测体系,在区分 PD 痴呆与非痴呆患者时灵敏度、特异度均达到或超过 80%。Yu 等[56]基于分子信标技术检测血浆 miR-44438 携带的细胞外囊泡,纳入 1 203 例受试者进行的多中心研究结果显示,该标志物对 α-syn 病(包括 PD)具有高效的诊断准确性,且其水平与 PD 患者 Hoehn-Yahr 分期呈负相关,纵向随访 16.3 个月显示 PD 患者该指标显著下降,提示其兼具早期诊断与病情监测价值。外泌体 miRNA 兼具早期诊断、病情动态监测的双重应用价值,是 PD 新型无创生物标志物的优选对象,但目前相关研究仍局限于小样本试验,其临床转化应用仍需大样本、多中心、独立队列研究进一步验证。上述生物标志物研究为 PD 的无创诊断和病情监测提供了新工具,而外泌体 miRNA 的价值不仅限于诊断,其作为天然纳米载体的治疗潜能同样值得关注。

表 1 PD 核心相关外泌体 miRNA 的表达特征与功能

miRNA 分子	表达变化	主要来源	在 PD 中的潜在功能	已验证的靶基因/通路	生物学意义	参考文献
miR-124	异常表达	脑源性外泌体	维持小胶质细胞静息状态	MAPK	参与神经炎症平衡调控	[52]
miR-29 家族	异常表达	脑源性外泌体	调控神经退行相关基因表达	炎症相关通路/靶基因	参与神经元退行性损伤	[52]
miR-133b	显著上调	血浆外泌体	调控多巴胺能神经元发育与功能维持	多巴胺能神经元相关通路	早期诊断标志物	[53]
miR-223-3p	上调	血清外泌体	调控 NLRP3 相关通路,激活神经炎症	NLRP3 相关通路	早期诊断标志物	[54]
miR-155	上调	外周血单核细胞外泌体	促进神经炎症反应,激活炎症通路	NF-κB、MAPK 通路	促炎调控分子	[26]
miR-146a-5p	早期下调,随病程进展持续上升	血清外泌体	负向调控 NF-κB 通路,抑制神经炎症	NF-κB 通路	疾病进展动态监测标志物	[32]

3.2　基于外泌体递送 miRNA 的治疗策略与前景　外泌体具有良好的生物相容性、极低的免疫原性、穿越血脑屏障等独特优势，成为 PD 治疗中极具前景的递送载体。外泌体可携带具有神经保护及抗炎作用的 miRNA 穿越血脑屏障，将治疗性 miRNA 递送至脑内病灶部位，调控小胶质细胞活化状态和炎症通路活性，最终达到减轻神经炎症、保护多巴胺能神经元等治疗目的[57]。与脂质体、病毒载体等传统递送系统比较，外泌体在免疫原性、生物安全性、靶向效率方面均具有突出优势，负载 miR-124-3p 的外泌体已显示出良好的临床前疗效，能改善 PD 模型小鼠的运动功能，同时有效抑制脑内神经炎症。Esteves 等[35]设计的 miR-124-3p 富集外泌体经脑室内注射后能靶向黑质及纹状体区域，保护多巴胺能神经元，逆转 6-OHDA 诱导的小鼠运动功能障碍，同时还能抑制小胶质细胞异常活化和促炎性细胞因子释放，为 PD 的外泌体靶向治疗提供了可靠的临床前实验依据。外泌体介导的 miRNA 疗法从基础研究发展到临床应用仍面临外泌体规模化制备工艺优化、质量控制体系建立、给药方案完善、长期安全性评价等亟待解决的问题，但其作为一类新型智能纳米药物递送系统为 PD 的疾病修饰治疗开拓出具有前景的新方向。

4　总结与展望

外泌体 miRNA 在 PD 神经炎症中的作用效应可从 3 个维度进行系统阐释。在机制方面，促炎 miRNA（如 miR-155、miR-21 等）与抗炎 miRNA（如 miR-124、miR-223-3p 等）围绕 NF-κB、NLRP3 等核心通路形成动态博弈，二者失衡驱动炎症慢性化；在来源方面，神经元、小胶质细胞、外周血外泌体因携带 miRNA 谱不同而功能各异，M1/2 极化状态决定小胶质细胞外泌体的双重角色；在转化方面，miR-133b、miR-146a-5p 等已显示出标志物潜力，工程化外泌体递送 miR-124-3p 在动物模型中取得初步疗效。

然而外泌体 miRNA 的临床转化进程仍受制于多重瓶颈。在诊断方面，鉴于外泌体分离纯化、miRNA 检测技术尚未形成标准化范式，导致不同研究之间的数据异质性显著，严重阻碍了多中心、大样本临床研究的流程同质化。因此，构建统一的技术规范并确立严苛的质量控制体系已成为当务之急。在治疗方面，工程化外泌体的规模化制备工艺、载药效能优化、靶向特异性改良、长期生物安全性评估等关键科学问题亟待攻克。基于此，未来研究应聚焦于 3 条核心路径：（1）依托大样本、多中心及独立队列设计系统且严谨地确证外泌体 miRNA 作为诊断标志物的临床价值；（2）优化外泌体工程化修饰策略以显著提升其血脑屏障穿透能力及治疗性 miRNA 的递送效率；（3）深入阐释外泌体 miRNA 调控 PD 病理演进的分子机制，从而为精准诊疗奠定新的理论基石并提供创新工具。鉴于外泌体 miRNA 在 PD 神经炎症调控网络中扮演的枢纽角色，其已跃升为 PD 诊疗领域的前沿热点，有望为突破现有诊疗困境开辟新视角。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献　崔菲，陆春秀，刘美旋，李水军，冯楚云：文献检索与收集、论文撰写；常笑：文献检索与收集；何松哲：论文审核。

参考文献

[1] Oludipe D B，Du X，Akter S，et al. Innate immunity and Parkinson's disease[J]. Cold Spring Harb Perspect Med，2026，16(5)：a041640.

[2] Zhong R，Gan C，Sun H，et al. Sleep disturbances，cognitive decline，and AD biomarkers alterations in early Parkinson's disease[J]. Ann Clin Transl Neurol，2024，11(7)：1831-1839.

[3] 王子豪，夏欢，王晓蓓，等. 中国帕金森病疾病负担变化趋势及预测[J]. 中华疾病控制杂志，2025，29(6)：636-640.

[4] 覃欣. 大黄酸抑制神经炎症对神经元和帕金森病病理影响的研究[D]. 南昌：南昌大学，2024.

[5] 周圣洋. cGAS-STING-IRF7 通路在帕金森病小鼠模型中调控小胶质细胞炎症的机制研究[D]. 无锡：江南大学，2024.

[6] Huang H，Duan J，Duan W，et al. Lutein ameliorates Parkinson's disease by regulating miR-135b-5p/SIRT1 to inhibit microglial M1 polarization and inflammation[J]. Brain Res Bull，2025，230：111487.

[7] He S，Huang L，Shao C，et al. Several miRNAs derived from serum extracellular vesicles are potential biomarkers for early diagnosis and progression of Parkinson's disease[J]. Transl Neurodegener，2021，10(1)：25.

[8] Kweon S H，Ryu H G，Kwon S H，et al. Gba1 E326K renders motor and non-motor symptoms with pathological α-synuclein，tau and glial activation[J]. Brain，2024，147(12)：4072-4083.

[9] Miller C，Ealy A，Gregory A，et al. Pathological α-synuclein dysregulates epitranscriptomic writer METTL3 to drive neuroinflammation in microglia[J]. Cell Rep，2025，44(5)：115618.

[10] Recinto S J，Kazanova A，Liu L，et al. PINK1 deficiency rewires early immune responses in a mouse model of Parkinson's disease triggered by intestinal infection[J]. NPJ Parkinsons Dis，2025，11(1)：133.

[11] Lee J E，Oh K W，Shin J Y，et al. Mesenchymal stem cells enhance selective ER-phagy to promote α-synuclein clear-

ance in Parkinson′ s disease[J]. Stem Cells Transl Med, 2025,14(6):szaf019.

[12] Wang L Y,Tang Y Y,Zou W,et al. MPP+ disorders Irg1-itaconate axis to promote M1 polarization of microglia by activating succinate dehydrogenase[J]. Mol Biol Rep,2025,53(1):115.

[13] Ruan Z,Zhang D,Huang R,et al. Microglial activation damages dopaminergic neurons through MMP-2/-9-mediated increase of blood-brain barrier permeability in a Parkinson′ s disease mouse model[J]. Int J Mol Sci, 2022,23(5):2793.

[14] Li S,Fang Y,Zhang Y,et al. Microglial NLRP3 inflammasome activates neurotoxic astrocytes in depression-like mice[J]. Cell Rep,2022,41(4):111532.

[15] 杨茗惠,刘辉,佟湃舸,等. 星形胶质细胞在血脑屏障发育与稳态维持中的作用机制[J]. 生命科学,2023,35(12):1669-1677.

[16] Zhang X,Shen Z L,Ji Y W,et al. Activation and polarization of striatal microglia and astrocytes are involved in bradykinesia and allodynia in early-stage parkinsonian mice[J]. Fundam Res,2024,4(4):806-819.

[17] Shu J,Jiao Y,Wei W,et al. Spermidine inhibits M1 microglia polarization in a mouse model of Parkinson′s disease and BV2 cells via NF-κB/STAT-1 pathway[J]. Brain Behav,2025,15(3):e70410.

[18] D′Sa K,Choi M L,Wagen A Z,et al. Astrocytic RNA editing regulates the host immune response to alpha-synuclein[J]. Sci Adv,2025,11(15):eadp8504.

[19] He S,Wang Q,Chen L,et al. miR-100a-5p-enriched exosomes derived from mesenchymal stem cells enhance the anti-oxidant effect in a Parkinson′s disease model via regulation of Nox4/ROS/Nrf2 signaling[J]. J Transl Med, 2023,21(1):747.

[20] 王馨. 甘草查尔酮 a 调控 mapk 通路治疗帕金森病的作用及机制的研究[D]. 沈阳:中国医科大学,2024.

[21] Chen X,Zhang G,Peng Q,et al. The TLR4/NF-κB/NLRP3 pathway is involved in levofloxacin-induced alleviation of neuroinflammation in Parkinson′s disease[J]. J Neuroimmunol,2026,418:578968.

[22] Clarke N,Thornton P,Reader V,et al. Anti-neuroinflammatory and anti-inflammatory effects of the NLRP3 inhibitor NT-0796 in subjects with Parkinson′s disease[J]. Mov Disord,2025,40(10):2199-2208.

[23] Lv R,Du L,Zhou F,et al. Rosmarinic acid alleviates inflammation,apoptosis,and oxidative stress through regulating miR-155-5p in a mice model of Parkinson′s disease [J]. ACS Chem Neurosci,2020,11(20):3259-3266.

[24] Xue Y,Wang Y,Chen T,et al. DJ-1 regulates astrocyte activation through miR-155/SHP-1 signaling in cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. J Neurochem,2025,169 (1):e16230.

[25] Dai M,Yan L,Yu H,et al. TNFRSF10B is involved in motor dysfunction in Parkinson′s disease by regulating exosomal α-synuclein secretion from microglia[J]. J Chem Neuroanat,2023,129:102249.

[26] Oliveira S R,Dionísio P A,Correia Guedes L,et al. Circulating inflammatory miRNAs associated with Parkinson′s disease pathophysiology[J]. Biomolecules,2020,10(6): 945.

[27] Knab F,Lee J H,Nirujogi R,et al. Cellular and extracellular MicroRNA dysregulation in LRRK2-linked parkinson′s disease[J]. Mol Neurobiol,2025,63(1):189.

[28] 王梦涵,卢宏. 基于 TLR4/NF-κB 通路探讨泊马度胺对帕金森病小鼠的作用机制[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2023,26(5):529-533.

[29] 韩志萍,陈静,马涛,等. 帕金森病患者血清 miR-21、miR-23a 水平与认知功能、炎症反应的相关性[J]. 昆明医科大学学报,2025,46(11):116-121.

[30] 朱叶山,余德,马晨诚,等. miR-21 在蛛网膜下腔出血后通过调节 TLR4/NF-κB 通路影响神经炎症的作用[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志,2026,39(1):44-50.

[31] Xian X,Cai L L,Li Y,et al. Neuron secrete exosomes containing miR-9-5p to promote polarization of M1 microglia in depression[J]. J Nanobiotechnol,2022,20(1): 122.

[32] Vallelunga A,Iannitti T,Dati G,et al. Sex-independent upregulation of miR-146a-5p in Parkinson′s disease patients:a longitudinal study[J]. Int J Mol Sci,2025,26 (21):10315.

[33] Vacchi E,Burrello J,Burrello A,et al. Profiling inflammatory extracellular vesicles in plasma and cerebrospinal fluid:an optimized diagnostic model for Parkinson′s disease[J]. Biomedicines,2021,9(3):230.

[34] Geng X,Li S,Li J,et al. MDMA targets miR-124/MEKK3 via MALAT1 to promote Parkinson′s disease progression [J]. Mol Biol Rep,2023,50(11):8889-8899.

[35] Esteves M,Abreu R,Fernandes H,et al. MicroRNA-124-3p-enriched small extracellular vesicles as a therapeutic approach for Parkinson′s disease[J]. Mol Ther,2022,30 (10):3176-3192.

[36] Zhang Y J,Zhu W K,Qi F Y,et al. CircHIPK3 promotes neuroinflammation through regulation of the miR-124-3p/STAT3/NLRP3 signaling pathway in Parkinson′ s disease[J]. Adv Clin Exp Med,2023,32(3):315-329.

[37] Zhang F,Yao Y,Miao N,et al. Neuroprotective effects of microRNA 124 in Parkinson′s disease mice[J]. Arch Gerontol Geriatr,2022,99:104588.

[38] Xu W,Zhang L,Geng Y,et al. Long noncoding RNA