

[30] MOHARAMOGLI M, HASSAN-ZADEH V, DOLA-TSHAHI E, et al. The expression of GAS5, THRIL, and RMRP lncRNAs is increased in T cells of patients with rheumatoid arthritis[J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(11): 3073-3080.

[31] ESGUERRA J L S, OFORI J K, NAGAO M, et al. Glucocorticoid induces human beta cell dysfunction by involving riborepressor GAS5 LincRNA[J]. Mol Metab, 2020, 32:160-167.

[32] PENG H, REN S, LIU Y, et al. Elevated expression of the long noncoding RNA IFNG-AS1 in the peripheral blood from patients with rheumatoid arthritis[J]. J Immunol Res, 2020, 2020:6401978.

[33] MESSEMAKER T C, FRANK-BERTONCELJ M, MARQUES R B, et al. A novel long non-coding RNA in the rheumatoid arthritis risk locus TRAF1-C5 influences C5 mRNA levels[J]. Genes Immun, 2016, 17(2):85-92.

[34] ZHANG T P, ZHANG Q, WU J, et al. The expression levels of long noncoding RNAs lnc0640 and lnc5150 and its gene single-nucleotide polymorphisms in rheumatoid arthritis patients [J]. J Cell Biochem, 2018, 119(12): 10095-10106.

[35] CHEN J, YANG J, FEI X, et al. CircRNA ciRS-7: a novel oncogene in multiple cancers[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(1):379-389.

[36] JIANG Z Y, ZHONG Z T, MIAO Q Q, et al. circPTPN22 as a novel biomarker and ceRNA in peripheral blood mononuclear cells of rheumatoid arthritis[J]. Mol Med Rep, 2021, 24(2):617.

[37] LU H, YANG Y, KUANG D, et al. Expression profile of circRNA in peripheral blood mononuclear cells of patients with rheumatoid arthritis[J]. BMC Med Genomics, 2022, 15(1):77.

[38] CHEN Y, XU X, LI X, et al. Identification of circular RNAs hsa_circ_0140271 in peripheral blood mononuclear cells as a novel diagnostic biomarker for female rheumatoid arthritis[J]. J Orthop Surg Res, 2021, 16(1):647.

[39] WEN J, LIU J, ZHANG P, et al. RNA-seq reveals the circular RNA and miRNA expression profile of peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis[J]. Biosci Rep, 2020, 40(4):BSR20193160.

[40] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4):242-251.

(收稿日期:2022-10-27 修回日期:2023-02-08)

• 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 13. 027

外泌体在颅脑损伤中的研究进展*

张 露¹, 尹丽明¹, 付文金¹综述, 陈甘海^{2△}审校
东莞市厚街医院:1. 检验科;2. 重症医学科, 广东东莞 523000

摘 要: 颅脑损伤(TBI)的致死率、致残率均较高,预后差,给患者及家庭乃至社会都带来极大的经济负担。由于计算机断层扫描、磁共振及格拉斯哥昏迷指数等都存在各自的缺陷,如何准确评估 TBI 的严重程度一直以来都困扰着临床。外泌体作为细胞间通信工具,广泛参与了调控多种神经系统疾病。由于其免疫原性低、循环半衰期长、能穿过脑血屏障,故有望成为诊断 TBI 的生物标志物及治疗 TBI 的特异性靶点。

关键词: 外泌体; 颅脑损伤; 生物标志物
中图分类号: R446.9;R651.1+5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2023)13-1941-05

Research progress of exosomes in traumatic brain injury*

ZHANG Lu¹, YIN Liming¹, FU Wenjin¹, CHEN Ganhai^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Critical Care Medicine, Dongguan Houjie Hospital, Dongguan, Guangdong 523000, China

Abstract: Traumatic brain injury (TBI) has high fatality rate, disability rate and poor prognosis, which brings great economic burden to the patients, their families and even the society. Because CT, MRI and Glasgow coma index have their own shortcomings, how to accurately assess the severity of TBI has been bothering the clinic for a long time. As an intercellular communication tool, exosomes are widely involved in the regulation of various neurological diseases. Due to its low immunogenicity, long circulatory half-life period and ability to cross the brain-blood barrier, it is expected to be a biomarker for the diagnosis of TBI and a specific tar-

* 基金项目:广东省东莞市社会科技发展重点项目(202050715023190)。
△ 通信作者, E-mail: cgh636@163.com。

get for the treatment of TBI.

Key words: exosomes; traumatic brain injury; biomarker

颅脑损伤(TBI)是导致死亡和后天致残的主要原因之一。由于 TBI 的医疗成本高,给患者及家庭乃至社会都带来极大的经济负担。TBI 是指外部机械力对脑实质造成的损伤,包括原发性损伤和继发性损伤。原发性损伤即在最初的冲击之下立即引起组织变形、剪切应力变化和周围血管的损伤,随后破坏血脑屏障同时伴随神经元、神经胶质细胞和内皮细胞凋亡,导致组织损伤、水肿、炎症和神经功能障碍等继发性损伤^[1]。

目前,普遍采用格拉斯哥昏迷指数(GCS)评估患者损伤严重程度,然而神经症状可能会在整个 TBI 过程中持续存在,从而降低 GCS 的准确率。影像学技术如计算机断层扫描(CT)、磁共振(MRI)尽管应用广泛,但也存在明显异质性,即影像学结果相似,但患者预后差异较大。临床指南中关于 TBI 诊断和预测预后可使用的生物标志物有限。有研究表明,外泌体可在脑组织内发出短程和远程信号,通过脑脊液循环将信号传达至整个大脑,从而调控多种神经系统疾病^[2]。深入研究外泌体在继发性 TBI 中发挥的作用可以为 TBI 的诊断及治疗提供新的途径。

1 外泌体的产生与基本生物学特性

外泌体是由细胞内溶酶体内陷形成多囊泡体,当多囊泡体再次与质膜融合,释放到细胞外直径在 30~120 nm 的脂质囊泡。在研究绵羊网织红细胞发育为成熟红细胞的机制时外泌体首次被发现,并于 1987 年被正式命名。起初,外泌体和血小板一样,被认为是细胞释放的“垃圾”,随着研究的深入,学者们发现大多数细胞均可分泌外泌体,且外泌体广泛存在于各种体液中。其特征性的蛋白包括跨膜蛋白(CD9、CD63、CD81)、膜转运蛋白(Rab-GTPase)及热休克蛋白(HSP60、HSP70)等。外泌体富含蛋白质、脂质、DNA、信使 RNA、微小 RNA(miRNA)和长链非编码 RNA 等信号分子,通过直接融合、内吞作用、特异性受体结合,将所包含的信息传递到靶细胞,从而调节多种生理和病理过程,在细胞通信中发挥着重要的作用。

2 TBI 的继发性损伤机制

2.1 血脑屏障损伤导致脑水肿 有研究发现,TBI 急性期会出现广泛的血脑屏障破坏,可持续存在数十年^[3-4]。血脑屏障功能障碍导致其通透性增加,大分子物质和血清蛋白的转运增加^[5-6]。而清蛋白外渗导致星形胶质细胞释放的基质金属蛋白酶(MMP)降解基底膜,进一步提高了血脑屏障的通透性,从而引起脑水肿^[7]。脑血管周围积液累积可导致脑血流量变

化和颅内压升高,若不及时控制该变化可导致不可逆的组织损伤和细胞死亡,这是导致重型 TBI 患者的高病死率的原因之一^[8-9]。

2.2 神经炎症与氧化应激反应导致神经退行性变与神经细胞死亡 早期炎症反应发挥着保护神经系统及修复受损细胞的作用。当巨噬细胞和小胶质细胞在大脑中长期处于激活状态时,一方面释放炎症因子诱导整合素聚集,招募淋巴细胞到损伤部位,与神经元细胞、促炎症细胞因子共同参与了炎症反应^[10];另一方面介导主要组织相容性复合体 II 的表达上调,导致神经退行性变。此外,TBI 发生后谷氨酸释放增加,诱导神经元去极化,引起 Ca^{2+} 内流,线粒体受损,导致毒性活性氧(ROS)生成增加。ROS 消耗细胞内的抗氧化剂,进一步破坏细胞和细胞器,从而介导其他继发性细胞死亡机制(凋亡或坏死)^[11]。因此,炎症反应和 ROS 生成被认为是 TBI 急性期后最重要的继发性损伤过程。

3 外泌体可双向调控继发性 TBI

外泌体在 TBI 后 24 h 释放增加^[12]。CHEN 等^[13]在大鼠创伤性脑损伤模型中进一步证实了该结论,其还发现,TBI 后外泌体释放增加依赖于缝隙连接蛋白 43 的磷酸化。

3.1 外泌体促进继发性 TBI 外泌体在调节血脑屏障完整性中发挥着重要作用。经白细胞介素(IL)-1 β 刺激的巨噬细胞可分泌外泌体 miR-21,激活了核因子(NF)- κ B 的信号通路及诱导 MMP-1、MMP-3 和 MMP-9 的释放,降解了细胞紧密连接蛋白(TJPs),进而破坏血脑屏障通透性及促进神经炎症,导致神经细胞凋亡。进一步研究发现,人参皂苷 Rg1 可以抑制外周血中外泌体 miR-21 进入大脑,促进 MMP 蛋白水解,限制 TJPs 降解,从而保护血脑屏障完整性^[14]。这提示巨噬细胞来源的外泌体通过破坏血脑屏障完整性加重了 TBI 反应,而人参皂苷 Rg1 可抑制外泌体 miR-21 释放改善脑血管内皮损伤从而减弱 TBI 反应。

小胶质细胞来源的外泌体可促进神经炎症反应。小胶质细胞来源的微囊泡在 TBI 后 24 h 内释放增加($P<0.05$)^[15]。将这些携带着 miR-155、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、IL-1 等促炎分子的微囊泡注射到未受伤的小鼠体内后,未受伤的小鼠体内也出现了创伤后神经炎症表现($P<0.05$)^[15],提示小胶质细胞来源的微囊泡通过传递神经炎症反应介导继发性 TBI,而有效抑制微囊泡的产生则是治疗 TBI 潜在的靶点。

3.2 外泌体抑制继发性 TBI 星形胶质细胞来源的

外泌体可保护海马神经元。星形胶质细胞是人脑中数量最多的神经胶质细胞,其数量是神经元的 5 倍,在调节血流量、维持血脑屏障稳定、为神经组织提供代谢支持及各种损伤后的脑修复中发挥着不可或缺的作用^[16]。miR-873a-5p 是活化后星形胶质细胞来源的外泌体的主要成分之一。LONG 等^[17]发现,miR-873a-5p 通过降低细胞外调节蛋白激酶 ERK 和 NF- κ B p65 的磷酸化显著抑制脂多糖诱导的小胶质细胞 M1 表型转化和随后的炎症反应($P<0.01$)。另有研究发现,TBI 发生后星形胶质细胞来源的外泌体(AS-exosomes)通过抑制线粒体氧化应激反应及神经元凋亡发挥保护海马神经元的作用^[18]。可能的原因是 AS-exosomes 通过激活 TBI 动物模型中的 Nrf2/HO-1 信号传导,增强了海马神经元中的超氧化物歧化酶和过氧化氢酶等抗氧化酶的活性,显著降低了氧化应激和线粒体 H_2O_2 水平,从而改善细胞氧化应激状态,抑制神经元萎缩与凋亡,有效地缓解了神经行为缺陷、认知障碍和脑水肿等症状。反之,敲除了 TBI 小鼠大脑中特异性 Nrf2 后,AS-exosomes 的神经保护作用也随之消失。

间充质干细胞来源的外泌体抑制炎症反应。有研究表明,间充质干细胞来源的外泌体通过提高 IL-10 的表达并降低 NF- κ B、IL-6、IL-1 的水平,活化 M2 型小胶质细胞抑制炎症反应^[19]。CHEN 等^[20]为了确定人脂肪间充质干细胞外泌体(hADSC-exosomes)对 TBI 诱导的神经元凋亡、小胶质细胞/巨噬细胞持续激活及海马神经再生的影响,检测 TBI 后炎症因子水平、病变边界区域的凋亡神经元数量,以及脑冠状切面处新生成的神经元。与对照组比较,hADSC-exosomes 组炎症因子水平与神经细胞凋亡率均更低($P<0.01$),病灶边界区激活的小胶质细胞/巨噬细胞明显减少($P<0.01$),而海马齿状回新生神经元数量明显增多($P<0.05$)。这表明 hADSC-exosomes 能抑制 TBI 后急性炎症细胞因子的产生,抑制慢性小胶质细胞/巨噬细胞的活化,减少神经元凋亡。

总之,不同来源的外泌体通过多种不同的途径来调控血脑屏障的完整性、抑制神经系统炎症反应等,从而缓解 TBI 的继发性损伤。因此,星形胶质细胞和间充质干细胞来源的外泌体可作为评估 TBI 严重程度及预后的生物标志物。

4 外泌体在 TBI 诊断与治疗中的研究进展

4.1 TBI 诊断的方法学比较

目前,对 TBI 的诊断主要通过询问病史、神经系统检查和影像学方法。CT 作为诊断 TBI 的首选方法,可以准确诊断颅内病变且灵敏度高,在评估患者预后方面也有较好的效能^[21]。但其检测存在不足,比如出现弥漫性脑损伤时,则需要 MRI 进一步诊断。且由于动态增强 CT 使

用碘造影剂,可能会导致不良反应^[22]。MRI 是一种敏感、无创的方法,通过评价高强度急性再灌注标志物判断血脑屏障的功能完整性,但是 MRI 价格昂贵、耗时、需要造影剂、存在部分禁忌证。

检验技术的发展逐步弥补了现有 TBI 诊断技术的不足。大量研究证实,外泌体在 TBI 的诊断^[23]及治疗(基因和药物输送)^[24-25]中具有优势。一方面外泌体是一种灵敏度高和特异度均较高的生物标志物,循环半衰期长,易于在体液中检测(外泌体在 TBI 后 24 h 释放增加),具有取样无创、含量丰富、可动态监测疾病等特点;另一方面外泌体具有直径小,免疫原性低,可避免被内皮网状系统吞噬,其脂质结构使其可透过血脑屏障的特点^[26],可作为药物载体进入中枢神经系统。

4.2 外泌体在 TBI 辅助诊断中的研究

有研究表明,外泌体可作为诊断 TBI 的标志物,在 TBI 后的急性期,活化的小胶质细胞会释放外泌体介导神经元死亡,阻碍神经突生长和突触恢复^[27]。ZYA 等^[28]发现,TBI 后神经元和小胶质细胞中 miR-21-5p 水平升高。接着通过共培养 PC12 细胞和 BV2 细胞模拟神经元和小胶质细胞在体内环境中的相互作用,进一步发现 PC12 来源的外泌体 miR-21-5p 被小胶质细胞吞噬并诱导小胶质细胞极化。M1 型小胶质细胞极化促进神经炎症因子的释放,抑制神经突生长,使磷酸化的微管蛋白 P-tau 积累。而该蛋白反过来促进 PC12 细胞凋亡,提示外泌体 miR-21-5p 通过调控炎症反应促进了 TBI 发展,可作为生物标志物辅助评估 TBI 的严重程度。

4.3 外泌体在 TBI 治疗中的研究

外泌体在神经系统疾病治疗中具有潜在的应用价值。SHARMA 等^[29]将健康的 DIV9 啮齿动物的原代神经培养物中获得的外泌体注射到 P4 小鼠的侧脑室中,观察到小鼠神经元,特别是齿状回区域(该区域与小鼠的学习和记忆有关)增殖增加。此外,该研究还显示,外泌体能够逆转 X 连锁甲基-CpG 结合蛋白 2 突变体神经元中观察到的一些病理表型。M2 型小胶质细胞分泌的外泌体可转运 miR-124 至神经元细胞,靶向负调控去泛素化酶 14 从而减轻缺血性脑损伤并减少神经元凋亡。提示 M2 型小胶质细胞来源的外泌体可能是治疗缺血性脑卒中的潜在治疗靶点^[30]。另有研究发现,早期单剂量间充质干细胞 MSC-exosomes 给药可改善血脑屏障完整性^[31]。其可能的原因是 MSC-exosomes 给药组动物脑肿胀明显减轻,病灶体积更小,颅内压降低和脑灌注压增加。此外,MSC-exosomes 给药组动物清蛋白外渗减少,血清胶质纤维酸性蛋白水平显著降低($P<0.05$),而层黏连蛋白、紧密连接蛋白 5、胞质紧密黏连蛋白水平显著升高($P<0.05$)^[31]。

总之,这些研究结果证实小胶质细胞和间充质干细胞等来源的外泌体对神经系统起保护作用,是 TBI 潜在的治疗靶点,也是监测疗效的标志物。

5 小 结

尽管对 TBI 的病理生理学认识进展迅速,但由于中、重度创伤性 TBI 患者仍存在长期的神经功能缺损,对 TBI 的诊断主要依赖于自我认知报告、主观症状和影像学检查,这些方法均有各自的局限性。外泌体作为一种新型生物标志物广泛存在于各种体液中,如尿液、血液、血清、母乳、羊水、脑脊液等,其脂质结构使其具有透过生物屏障的能力,且参与了多种神经系统疾病发生、发展过程。

虽然已有大量细胞实验^[28]和动物实验^[27,29-31]证实外泌体可作为评估 TBI 严重程度的标志物及治疗靶点,但缺乏相关的临床研究,基础研究向临床研究的转化还面临诸多挑战。首先,目前对外泌体的具体合成机制、功能了解并不是十分清楚;其次,几乎所有细胞均能分泌外泌体,且外泌体的释放还受到各种刺激甚至是生活习惯的影响。那么如何提高外泌体诊断疾病的灵敏度和特异度是必须要解决的问题;再次,现在缺乏经济、有效的外泌体分离技术,外泌体的提取没有建立统一的规范化操作且外泌体的提取成本较高,因此,不适合在临床大规模使用;最后,要实现外泌体的临床治疗,还需突破外泌体的药物递送系统的技术以及大量临床试验的数据支持。

参考文献

- [1] JAMJOOM A, RHODES J, ANDREWS P, et al. The synapse in traumatic brain injury[J]. *Brain*, 2021, 144(1): 18-31.
- [2] KUR I M, PROUVOT P H, FU T, et al. Neuronal activity triggers uptake of hematopoietic extracellular vesicles in vivo[J]. *PLoS Biol*, 2020, 18(3): e3000643.
- [3] HAY J R, JOHNSON V E, YOUNG A M, et al. Blood-brain barrier disruption is an early event that may persist for many years after traumatic brain injury in humans [J]. *Neuropathol Exp Neurol*, 2015, 74: 1147-1157.
- [4] GRUENBAUM B F, ZLOTNIK A, FLEIDERVISH I, et al. Glutamate neurotoxicity and destruction of the blood-brain barrier: key pathways for the development of neuropsychiatric consequences of TBI and their potential treatment strategies[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17): 9628.
- [5] KEALY J, GREENE C, CAMPBELL M. Blood-brain barrier regulation in psychiatric disorders[J]. *Neurosci Lett*, 2020, 726: 133664.
- [6] CASH A, THEUS M H. mechanisms of blood-brain barrier dysfunction in traumatic brain injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): 3344.
- [7] SULHAN S, LYON K A, SHAPIRO L A, et al. Neuroinflammation and blood-brain barrier disruption following traumatic brain injury: Pathophysiology and potential therapeutic targets[J]. *Neurosci Res*, 2020, 98(1): 19-28.
- [8] JHA R M, KOCHANIEK P M, SIMARD M J. Pathophysiology and treatment of cerebral edema in traumatic brain injury[J]. *Neuropharmacology*, 2019, 145 (Pt B): 230-246.
- [9] ZUSMAN B E, KOCHANIEK P M, JHA R M. Cerebral edema in traumatic brain injury: a historical framework for current therapy[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2020, 22(3): 9.
- [10] WU H, ZHENG J, XU S, et al. Mer regulates microglial/macrophage M1/M2 polarization and alleviates neuroinflammation following traumatic brain injury[J]. *Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 2.
- [11] HAKIMINIA B, ALIKIAI B, KHORVASH F, et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction following traumatic brain injury: From mechanistic view to targeted therapeutic opportunities [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2022, 36(4): 612-662.
- [12] WANG Z, WANG H, BECKER R, et al. Acoustofluidic separation enables early diagnosis of traumatic brain injury based on circulating exosomes [J]. *Microsyst Nanoeeng*, 2021, 7: 20.
- [13] CHEN W, GUO Y, YANG W, et al. Phosphorylation of connexin 43 induced by traumatic brain injury promotes exosome release [J]. *Neurophysiol*, 2018, 119 (1): 305-311.
- [14] ZHAI K F, DUAN H, WANG W, et al. Ginsenoside Rg1 ameliorates blood-brain barrier disruption and traumatic brain injury via attenuating macrophages derived exosomes miR-21 release [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11 (11): 3493-3507.
- [15] KUMAR A, STOICA B A, LOANE D J, et al. Microglial-derived microparticles mediate neuroinflammation after traumatic brain injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14 (1): 47.
- [16] KWON H S, KOH S H. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes [J]. *Transl Neurodegener*, 2020, 9(1): 42.
- [17] LONG X, YAO X, JIANG Q, et al. Astrocyte-derived exosomes enriched with miR-873a-5p inhibit neuroinflammation via microglia phenotype modulation after traumatic brain injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 89.
- [18] ZHANG W Q, HONG J, ZHANG H W, et al. Astrocyte-derived exosomes protect hippocampal neurons after traumatic brain injury by suppressing mitochondrial oxidative stress and apoptosis [J]. *Aging*, 2021, 13 (17): 21642-21658.
- [19] ZHAO Y, GAN Y, XU G, et al. MSCs-derived exosomes attenuate acute brain injury and inhibit microglial inflammation by reversing CysLT2R-ERK1/2 mediated micro-

glia M1 polarization[J]. Neurochem Res, 2020, 45 (5): 1180-1190.

[20] CHEN Y, LI J , MA B T, et al. MSC-derived exosomes promote recovery from traumatic brain injury via microglia/macrophages in rat[J]. (Albany NY), 2020, 12(18): 18274-18296.

[21] 赵婧,杨帆. 多层螺旋计算机断层扫描在颅脑损伤患者中的应用价值[J]. 深圳中西医结合杂志, 2022, 32(12): 52-55.

[22] 刘素萍. 增强 CT 扫描中碘对比剂相关不良反应影响因素及护理对策[J]. 黑龙江医学, 2022, 46(13): 1643-1645.

[23] GUEDES V A, DEVOTO C, LEETE J, et al. Extracellular vesicle proteins and microRNAs as biomarkers for traumatic brain injury[J]. Front eurol, 2020, 11: 663.

[24] NI H, YANG S, SIAW-DEBRAH F, et al. Exosomes derived from bone mesenchymal stem cells ameliorate early inflammatory responses following traumatic brain injury [J]. Front Neurosci, 2019, 13: 14.

[25] ADUGNA D G, ARAGIE H, KIBRET A A, et al. Therapeutic application of stem cells in the repair of traumatic brain injury[J]. Stem Cells Cloning, 2022, 15: 53-61.

[26] 石燕红,陶勇. 外泌体在眼科的研究进展[J]. 中华眼科医学杂志, 2021, 11(3): 183-187.

[27] ZHAO C, DENG Y, HE Y, et al. Decreased level of exosomal miR-5121 released from microglia suppresses neurite outgrowth and synapse recovery of neurons following traumatic brain injury [J]. Neurotherapeutics, 2021, 18 (2): 1273-1294.

[28] ZYA B , ZHA B , THA B , et al. Neuron-derived exosomes with high miR-21-5p expression promoted polarization of M1 microglia in culture[J]. Brain Behavior Immunity, 2020, 83: 270-282.

[29] SHARMA P, MESCI P, CARROEU C, et al. Exosomes regulate neurogenesis and circuit assembly [J]. Proceed NatioAcad Sci, 2019, 116(32): 16086-16094.

[30] SONG Y, LI Z, HE T, et al. M2 microglia-derived exosomes protect the mouse brain from ischemia-reperfusion injury via exosomal miR-124 [J]. Theranostics, 2019, 9 (10): 2910-2923.

[31] WILLIAMS A M, BHATTI U F, BROWN J F, et al. Early single-dose treatment with exosomes provides neuroprotection and improves blood-brain barrier integrity in swine model of traumatic brain injury and hemorrhagic shock[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2020, 88(2): 207-218.

(收稿日期: 2022-10-16 修回日期: 2023-03-08)

• 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 13. 028

ABCA1 在动脉粥样硬化细胞死亡调控中的作用及研究进展*

唐红悦¹, 邢晨皓¹综述, 张明明^{2△} 审校

1. 河北北方学院研究生学院, 河北张家口 075000; 2. 河北省人民医院临床医学研究中心, 河北石家庄 050051

摘 要: 动脉粥样硬化(AS)是一种以脂质积聚和炎症为特征的疾病,是冠心病和心肌梗死的病理基础。在 AS 发展过程中会出现多种形式的细胞死亡,包括胞葬、细胞焦亡与自噬,调控细胞死亡进程可能延缓 AS 过程。三磷酸腺苷结合盒转运体(ABC)A1 是细胞内胆固醇外流的关键介质,在胆固醇逆向转运中生成高密度脂蛋白。目前,越来越多研究发现,细胞死亡与 AS 密切相关,但具体机制尚未阐明。该文综述了 ABCA1 调控细胞死亡,如胞葬、细胞焦亡和自噬对 AS 的影响。

关键词: 动脉粥样硬化; 三磷酸腺苷结合盒转运体 A1; 胞葬; 细胞焦亡; 自噬

中图法分类号: R543. 5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2023)13-1945-05

Research progress on role of ABCA1 in regulation of cell death in atherosclerosis*

TANG Hongyue¹, XING Chenhao¹, ZHANG Minmin^{2△}

1. Graduate School, Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China; 2. Clinical Medicine Research Center, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China

Abstract: Atherosclerosis (AS) is a disease characterized by lipid accumulation and inflammation, which is the pathological basis of coronary heart disease and myocardial infarction. Various forms of cell death may occur during the development of AS, including efferocytosis, pyroptosis and autophagy. The regulation of cell death process may delay the process of AS. ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) is a key mediator in the efflux of intracellular cholesterol, and high density lipoprotein is generated in the reverse transport of

* 基金项目: 河北省财政厅政府资助临床医学人才培养项目(2020009)。

△ 通信作者, E-mail: zhangmm197612@126. com。