

# 外泌体蛋白在脑小血管病及相关认知障碍诊疗中的研究进展

韩朦晰，杨丹，徐运

**摘要：**脑小血管病(CSVD)是血管性认知障碍和卒中的重要病因,然而其早期诊断与病理机制研究仍存在诸多挑战。外泌体作为一种在体液中稳定存在且能够跨越血脑屏障的细胞外囊泡,近年受到广泛关注。研究表明,多种外泌体蛋白在CSVD及其相关认知障碍的诊断与治疗中显示出潜在价值,为该类疾病的无创诊疗提供了新的研究方向。本综述系统总结了外泌体蛋白在CSVD及相关认知障碍诊疗中的最新进展,旨在为外泌体蛋白在CSVD精准医疗中的应用提供新的思路。

**关键词:** 脑小血管病； 认知障碍； 外泌体蛋白； 生物标志物； 治疗靶点

中图分类号:R743 文献标识码:A

**Research advances in exosomal proteins in the diagnosis and treatment of cerebral small vessel disease and related cognitive impairment** HAN Mengxi, YANG Dan, XU Yun. (Department of Neurology, Nanjing Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing 210008, China)

**Abstract:** Cerebral small vessel disease (CSVD) is an important etiology of vascular cognitive impairment and stroke, and there are still many challenges in its early diagnosis and pathological mechanisms. As a type of extracellular vesicles that exist stably in body fluids and can cross the blood-brain barrier, exosomes have attracted wide attention in recent years. Studies have shown that various exosomal proteins have a potential value in the diagnosis and treatment of CSVD and related cognitive impairment, providing new research directions for the noninvasive management of these diseases. This article systematically reviews the latest advances in exosomal proteins for the diagnosis and treatment of CSVD and related cognitive impairment, in order to provide new perspectives for the application of exosomal proteins in the precise treatment of CSVD.

**Key words:** Cerebral small vessel disease； Cognitive impairment； Exosomal proteins； Biomarkers； Therapeutic targets

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是一种累及大脑小穿支动脉、毛细血管和小静脉的全脑性病变。随着人口老龄化加剧,CSVD的发病率呈上升趋势,现已成为全球第二大痴呆病因<sup>[1,2]</sup>。CSVD是导致认知障碍,尤其是血管性认知障碍和痴呆的主要原因<sup>[3]</sup>,其神经影像标志物主要包括脑白质高信号、腔隙性脑梗死、脑微出血、扩大的血管周围间隙等,这些病变可通过破坏脑白质纤维束完整性、引发慢性脑低灌注及激活神经炎症等机制加剧脑损伤,从而引起认知障碍<sup>[4]</sup>。目前,CSVD的诊断与监测主要依赖于头部磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)所显示脑实质病灶。然而,由于常规神经影像上难以直接观察到脑微小血管本身或脑实质微结构改变,制约了CSVD的早期诊断和干预<sup>[5]</sup>。

近年来,外泌体作为新型循环标志物,具有稳定性强、来源广泛、可穿透血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)等优势,在细胞间信号转导和疾病发展中发挥重要作用<sup>[6]</sup>,成为CSVD生物标志物研究的新方向,尤其在早期诊断和机制探索中展现出巨大潜力。外泌体内的蛋白质不仅能直接参与炎症反应、血管

功能调节和神经保护等关键过程<sup>[7]</sup>,还能准确反映病理状态下的细胞功能变化<sup>[8]</sup>。相比其他内含物,外泌体蛋白更具稳定性和可检测性,表达模式直观,便于通过组学技术解析<sup>[9]</sup>,因此在揭示CSVD机制、筛选生物标志物和寻找治疗靶点方面具有突出优势。本综述旨在系统总结外泌体蛋白在CSVD及其相关认知障碍中的研究进展,探讨其在发病机制、诊断标志物及治疗靶点等方面的价值,为探索CSVD的精准诊疗策略提供理论依据和研究方向。

## 1 脑小血管病与认知障碍

CSVD所致的认知障碍类型多样,通常可依据病理机制或解剖分布进行分类。其中,皮质下缺血性血管性认知障碍(subcortical ischemic vascular cognitive impairment, SIVCI)为最典型类型,主要由腔隙性梗死及脑白质高信号所致,病变多累及深部白质、基

收稿日期:2025-09-13;修订日期:2025-11-15

作者单位:(南京大学医学院附属鼓楼医院神经内科,江苏南京210008)

通信作者:徐运,E-mail:xuyun20042001@aliyun.com

底节及脑桥,患者多表现为执行功能下降、注意力障碍及信息处理速度减慢,部分伴有步态异常、情感障碍和早期尿失禁。皮质微梗死相关的血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)则因脑皮质散在微小梗死而引起,虽然影像学上不易直接识别,但对复杂认知整合能力影响显著<sup>[10]</sup>。另一个重要类型为脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)相关VCI,其病理特征为脑皮质及脑膜小动脉中β-淀粉样蛋白(amyloid β-protein, Aβ)沉积,表现为后部脑区优势损害,临床多见视觉空间功能和信息处理能力下降,重症患者可能合并脑叶出血及皮质铁沉积<sup>[11]</sup>。此外,卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)也是CSVD认知障碍的重要表现形式,尤其是腔隙性或多发性梗死后,神经网络受损加剧,导致卒中后6个月内持续的认知功能下降<sup>[12]</sup>。

在临床实践中,CSVD所致的VCI常与阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)相关的认知障碍混淆,尤其是在轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)阶段。AD多隐匿起病,早期主要表现为情景记忆和语义记忆受损,常伴有皮质功能障碍如失语、失用和失认<sup>[13]</sup>,MRI常见内侧颞叶萎缩。而CSVD相关VCI则表现为阶梯样或亚急性进展,认知缺损以执行功能、注意力及处理速度下降为主,皮质功能相对保留<sup>[13]</sup>,MRI多见广泛白质高信号、腔隙性脑梗死及脑微出血。尽管两者认知表型存在一定重叠,特别是部分CSVD患者因皮质微梗死或伴发CAA等混合病理出现记忆障碍,但额叶-基底节网络功能受损相关的计划、组织和转换能力减退更倾向于CSVD<sup>[14]</sup>,而以延迟记忆缺陷,尤其是回忆不依赖提示为特征的则更支持AD诊断。综合分析患者病史、认知受损模式、神经心理学测评及影像学表现,并辅以脑脊液生物标志物(如Aβ<sub>42</sub>/Aβ<sub>40</sub>、p-tau)及PET成像,有助于提高两者的鉴别诊断准确性<sup>[15]</sup>,从而指导个体化的治疗和干预策略制定。

## 2 外泌体的生物学特征及优势

外泌体(exosome)是直径约30~150 nm的脂质双层膜纳米囊泡,由多种细胞分泌并广泛存在于血液、脑脊液、尿液等体液中,能够稳定携带蛋白质、mRNA、脂类等生物活性分子,在细胞间信息传递中发挥重要作用,其膜结构可有效保护内含物免受外源性酶降解,保证了外泌体在体液中的稳定性和检测可靠性<sup>[16]</sup>。与其他细胞外囊泡相比,外泌体具有穿越BBB的独特优势,使得中枢神经系统来源的外泌体可在外周血中被检测到<sup>[17]</sup>,为脑血管疾病等中枢神经系统病变的非侵入性诊断和动态监测提供了重要途径。

**2.1 外泌体蛋白的筛选与鉴定技术** 外泌体蛋白的筛选与鉴定依赖于多维度联合技术,包括形

态学观察、粒径与电荷分析、标志物验证及亚群分选等<sup>[18]</sup>。透射电子显微镜可高分辨观察其典型的双层膜结构;纳米颗粒追踪分析(nanoparticle tracking analysis, NTA)可同步提供粒径与浓度数据,辅助评估样本质量<sup>[19]</sup>。

在蛋白水平,蛋白质印迹法(Western blotting, WB)与酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)是常用检测手段,常见标志蛋白包括:(1)CD63、CD9、CD81等跨膜四聚体,参与膜融合与分选识别;(2)TSG101、ALIX等多泡体形成相关蛋白,调控外泌体生成<sup>[20]</sup>;(3)HSP70、HSP90等热休克蛋白,反映细胞应激状态<sup>[4]</sup>。蛋白质组学研究还发现部分外泌体蛋白(如ATP酶、免疫调节相关蛋白)可能介导神经能量代谢与炎症过程<sup>[21]</sup>。

针对神经系统外泌体的分选,目前多采用免疫磁珠富集策略,如基于L1CAM或GLUT1抗体分离神经源性或内皮源性外泌体<sup>[22]</sup>,提升外泌体亚群的特异性与功能研究准确性。配合公共数据库(Exo-Carta、Vesiclepedia等)的蛋白注释结果,可进一步拓展CSVD相关蛋白的功能挖掘与临床应用潜力。

**2.2 外泌体蛋白的差异表达与功能特征** 不同细胞来源及生理状态影响外泌体蛋白组成。神经系统相关研究表明,溶酶体相关膜蛋白2B(lysosome-associated membrane protein 2B, LAMP-2B)作为溶酶体相关膜蛋白,其胞外N端常融合RVG等神经元靶向肽,用于外泌体穿越BBB后的精准递送<sup>[23]</sup>。CD63参与非ESCRT依赖途径下的蛋白质分选,而TSG101与ALIX是典型的ESCRT通路成员,调控多泡体(multivesicular body, MVB)的形成与内泡(intraluminal vesicle, ILV)生成<sup>[24]</sup>。最新研究发现,小窝蛋白-1(Caveolin-1, CAV-1)作为BBB渗漏的核心调控因子,通过破坏内皮紧密连接增加BBB通透性<sup>[25]</sup>。CAV-1的表达和功能与脑小血管病变(如脑微出血、脑白质高信号)显著相关,是CSVD的潜在诊断标志物和治疗靶点。

在应激条件下,热休克蛋白(如HSP70、HSP90)可增强外泌体在炎症和氧化环境中的稳定性,部分代谢酶与免疫蛋白亦可能影响神经细胞代谢与炎性反应。差异表达蛋白为阿尔茨海默病、帕金森病等中枢神经系统疾病的早期诊断与干预提供了潜在靶点。

**2.3 神经源性与亚群外泌体分离技术** 神经源性与亚群外泌体分离技术旨在应对外泌体来源复杂、异质性强的问题。神经源性外泌体(neuron-derived exosome, NDE)常通过L1CAM抗体免疫吸附法分离,具有靶向性高、适用于多种体液样本等优势<sup>[26]</sup>,已用于阿尔茨海默病等神经系统疾病的无创标志物筛选<sup>[27]</sup>。内皮源性外泌体(endothelium-derived exosome, EDE)则依赖CXCR4/SDF-1α信号

轴或TSPAN8-整合素 $\alpha 4$ 等机制进行分选,在BBB通透性研究中具参考价值。然而,现有亚群分离方法多依赖单一抗体,存在纯度与特异性不足等问题。未来应加强多标志物联用、微流控与尺寸排阻色谱整合,以及靶向肽工程优化,以提升分选效率并拓展其在神经疾病研究中的应用。

### 3 外泌体蛋白在脑小血管病及相关认知障碍诊疗中的研究现状

在脑血管疾病,特别是CSVD及其相关认知障碍的研究中,外泌体逐渐展现出其重要的研究潜力与价值。研究表明,外泌体在调节神经炎症、维持BBB完整性、参与内皮细胞损伤修复以及介导神经元间通讯等方面发挥关键作用。近年来,研究者通过蛋白质组学手段对CSVD患者血浆中的外泌体蛋白进行了初步筛查,发现多种与血管功能调控、炎症反应和神经损伤修复密切相关的蛋白质存在表达差异。例如,促炎和促纤维化蛋白半乳糖凝集素-3(Galectin-3),以及与血管基底膜降解密切相关的基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9,MMP-9),在CSVD患者的循环外泌体中表达上调,有力提示外泌体可能作为炎症信号和血管损伤的载体参与疾病的病理过程<sup>[28,29]</sup>。此外,神经丝轻链(neurofilament light chain,NfL)、HSP70蛋白等与轴突损伤和神经退行性病变相关的标志物,在部分CSVD相关认知障碍患者的外泌体中水平升高,反映了CSVD导致的继发性神经损伤程度。这些发现共同提示,特定的外泌体蛋白可能与CSVD相关认知障碍的发生发展密切相关,具备作为潜在生物标志物的应用前景。

**3.1 诊断价值相关外泌体蛋白 Clusterin:**在CSVD相关认知障碍研究中,外泌体蛋白Clusterin(CLУ)被证实具有潜在的诊断与干预价值。有一项研究显示,CLУ在运动诱导的血浆中显著升高,可通过外泌体形式进入内皮细胞,抑制炎症通路,改善神经功能与认知表现。在一项纳入轻度认知障碍(amnestic mild cognitive impairment,aMCI)患者的临床干预研究中,运动6个月后血浆CLУ水平较基线log<sub>2</sub>(relative fluorescence unit,RFU)显著上调0.226,约提升1.17倍( $P<0.05$ ),提示其外周水平变化可反映中枢炎症状态,具备潜在生物标志物价值。动物实验亦证实,去除CLУ可削弱运动血浆的抗炎和促神经再生作用,进一步支持其在疾病干预中的关键作用<sup>[30]</sup>。因此,CLУ作为一种外泌体相关蛋白,可能在CSVD相关认知障碍的早期识别和靶向治疗中发挥重要作用,未来还需更多相关研究证明。

**NfL:** NfL是敏感的轴突损伤体液学指标<sup>[31]</sup>,已在多项研究中CSVD队列中证实其血浆水平与脑白质高信号、腔隙灶负担及认知下降相关,并具预测价值<sup>[32]</sup>。然而,目前针对血浆或脑脊液外泌体NfL

(exosomal/EV-NfL)的临床研究在CSVD人群中仍十分有限;现有相关研究多见于TBI、帕金森病等疾病<sup>[33,34]</sup>,已证实EV中可检测并量化NfL,且与疾病进展及预后相关。由此可以启发我们在CSVD队列中系统分离并定量EV-NfL,并与总体血浆NfL对比,或许有助于评估其作为更特异或更早期神经损伤标志物的潜力。

**tau、载脂蛋白E(apolipoprotein E,ApoE)、A $\beta_{42}$ :**研究表明,外泌体中的tau、ApoE及A $\beta_{42}$ 与脑小血管病相关认知障碍密切相关。Guha等<sup>[35]</sup>的研究发现,CSF外泌体A $\beta_{42}$ 下降及Tau/A $\beta_{42}$ 比值升高与认知损害显著相关。Liu等<sup>[36]</sup>的研究提示,CSVD患者血清A $\beta_{42}$ 水平升高并与认知下降密切相关,为以后展开针对外泌体A $\beta_{42}$ 的研究提供了对照证据。此外,ApoE在脂质代谢与血管功能中发挥重要作用,其异常表达尤其在 $\epsilon 4$ 基因携带者中提示更高的认知风险。这些结果提示外泌体tau、ApoE和A $\beta_{42}$ 可作为神经损伤、血管病理及淀粉样沉积的潜在标志物<sup>[37]</sup>,有助于CSVD认知障碍的早期预测和病理机制鉴别。

**3.2 治疗价值相关外泌体蛋白 PrPc:**研究显示,非致病性细胞性朊蛋白(cellular prion protein,PrPc)广泛存在于血源性与脑源性外泌体中,并在神经元功能中发挥双向作用<sup>[38,39]</sup>。Gonias等<sup>[40]</sup>在人外周血EV中鉴定到PrPc,并发现其可通过NMDA-R/LRP1通路显著激活ERK信号(磷酸化ERK水平较对照组升高约2.5倍),并促进PC-12细胞轴突生长(平均轴突长度增加约40%),提示EV-PrPc具有明确的神经营养与修复潜力。进一步的综述指出,EV-PrPc能结合A $\beta$ 寡聚体、调控蛋白聚集并介导细胞间信号传递,既可能促进病理扩散,也具备潜在干预价值<sup>[40]</sup>。虽然已有研究验证从血浆富集血管来源EV并与CSVD表型(如WMH)关联的可行性<sup>[41]</sup>,但目前缺乏直接将EV-PrPc与CSVD相关认知结局及治疗反应联系的临床证据<sup>[42]</sup>。因此,未来应在CSVD队列中定量EV-PrPc并结合影像与认知指标开展纵向研究,同时探索调控EV-PrPc信号的干预效应,以评估其作为治疗靶点的可行性。

**Caveolin-1(Cav-1):** Cav-1是维持BBB完整性和神经血管稳态的重要调控蛋白<sup>[43]</sup>。近年来,多项研究表明,外泌体可通过调节Cav-1信号通路参与脑血管病理过程,为CSVD相关认知障碍的干预提供了新思路。Li等<sup>[44]</sup>的研究显示,骨髓间充质干细胞和脑内皮细胞来源的外泌体可通过抑制Cav-1/CD147/VEGFR2/MMP2/9信号轴,上调ZO-1与Occludin表达,从而维持BBB完整性并改善神经功能。此外,另一项研究发现,外泌体干预可显著降低脑微血管Cav-1水平,恢复Claudin-5与ZO-1紧密连接蛋白,并减少脑部水肿与血管渗漏,其中BMSC-EV的修复效

应更为显著<sup>[45]</sup>。更有研究在术后认知功能障碍模型中发现,Cav-1表达升高与BBB渗漏和认知缺陷密切相关,而Cav-1抑制剂可逆转紧密连接蛋白下降并改善认知表现<sup>[46]</sup>。这些证据共同表明,靶向Cav-1信号通路的外泌体治疗有望成为CSVD及其相关认知障碍的新型干预策略。

**GLUT1、LAT1、ABCB1:**在CSVD的治疗研究中,反映BBB功能状态的外泌体蛋白正逐渐展现出潜在的干预价值<sup>[47]</sup>。BBB功能障碍不仅是CSVD早期病理的核心环节,也直接影响药物递送、代谢供能和神经毒性清除等关键治疗过程<sup>[48]</sup>。脑内皮细胞来源的外泌体可携带功能性转运蛋白,如葡萄糖转运体GLUT1和外排泵ATP结合盒亚家族B成员1(ATP-Binding Cassette Subfamily B Member 1, ABCB1),并在病理刺激下动态调节其表达水平<sup>[49]</sup>。这些蛋白的变化不仅反映BBB受损程度,更可能成为未来调控病程进展的有效干预靶点<sup>[50]</sup>。因此,基于GLUT1、ABCB1等外泌体标志物的治疗策略,不仅可作为病程监测的生物指标,还可能成为未来精准干预CSVD及其相关认知障碍的突破口。

#### 4 展望

外泌体在脑小血管病及其相关认知障碍的诊疗中展现出巨大潜力,能够反映神经血管功能状态<sup>[51]</sup>,并有望成为早期诊断、病程监测及疗效评估的关键生物标志物。然而,现有研究仍存在明显局限:外泌体的分离、鉴定与定量技术尚未完全标准化,不同研究间方法学差异显著,结果可比性和重复性不足<sup>[52,53]</sup>;多数研究为小样本横断面设计,缺乏大规模、多中心、纵向随访队列,难以验证其长期预测价值<sup>[54]</sup>;血浆或血清外泌体信号来源复杂,脑源性或血管源性外泌体的高效富集与特异性鉴定仍存技术瓶颈<sup>[55]</sup>;同时,现有证据多为相关性观察,缺乏机制性和因果性验证。作为治疗载体时,其药代动力学、生物分布、长期安全性及标准化生产流程也尚待完善<sup>[53,55]</sup>。

未来研究应以大规模、多中心、纵向队列为基础,结合标准化的外泌体分离与定量分析方法,系统验证其与脑影像进展、认知演变及临床结局的关系<sup>[52-54]</sup>。通过免疫富集等技术实现脑源性或血管源性外泌体的精准分离,并围绕关键蛋白(如GLUT1、ABCB1等)开展功能性和干预性研究,有助于揭示CSVD病理机制与潜在治疗靶点<sup>[55]</sup>。同时,利用基因修饰或工程化外泌体进行载药干预,并整合蛋白组、miRNA组、代谢组及影像组学数据,结合人工智能建模,有望显著提升CSVD的早期诊断、精准分型与疗效预测能力<sup>[54,55]</sup>。随着机制研究和临床试验的不断深入,外泌体导向的诊疗策略有望实现从基础研究到临床转化,有效推动CSVD精准医学的发展。

**利益冲突声明:**所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献声明:**韩朦晰负责文献收集、论文撰写及论文修改;杨丹负责核对文献、校对论文;徐运负责拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

#### 【参考文献】

- [1] Van Den Brink H, Pham S, Siero JC, et al. Assessment of small vessel function using 7T MRI in patients with sporadic cerebral small vessel disease: The ZOOM@SVDs study [J]. Neurology, 2024, 102(5): e209136.
- [2] Hamilton OKL, Cox SR, Okely JA, et al. Cerebral small vessel disease burden and longitudinal cognitive decline from age 73 to 82: The Lothian Birth Cohort 1936[J]. Transl Psychiatry, 2021, 11: 376.
- [3] Lawrence AJ, Zeestraten EA, Benjamin P, et al. Longitudinal decline in structural networks predicts dementia in cerebral small vessel disease[J]. Neurology, 2018, 90(21): e1898-e1910.
- [4] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: Mechanisms and clinical implications[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(7): 684-696.
- [5] van den Brink H, Doubal FN, Duering M. Advanced MRI in cerebral small vessel disease[J]. Int J Stroke, 2023, 18(1): 28-35.
- [6] Lai JJ, Chau ZL, Chen SY, et al. Exosome processing and characterization approaches for research and technology development [J]. Adv Sci, 2022, 9(15): 2103222.
- [7] Cun Y, Jin Y, Wu D, et al. Exosome in crosstalk between inflammation and angiogenesis: A potential therapeutic strategy for stroke [J]. Mediat Inflamm, 2022, 2022: 7006281.
- [8] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. Science, 2020, 367(6478): eaau6977.
- [9] Feng Q, Lu Y, Zhang R, et al. Identification of differentially expressed exosome proteins in serum as potential biomarkers for cognitive impairments in cerebral small vessel disease [J]. Neurosci Lett, 2024, 822: 137631.
- [10] Frantellizzi V, Pani A, Ricci M, et al. Neuroimaging in vascular cognitive impairment and dementia: A systematic review[J]. J Alzheimer Dis, 2020, 73(4): 1279-1294.
- [11] Ferro DA, Kuijff HJ, Hilal S, et al. Association between cerebral cortical microinfarcts and perilesional cortical atrophy on 3T MRI [J]. Neurology, 2022, 98(6): e612-e622.
- [12] Planton M, Raposo N, Albucher JF, et al. Cerebral amyloid angiopathy-related cognitive impairment: The search for a specific neuropsychological pattern [J]. Rev Neurol, 2017, 173 (9) : 562-565.
- [13] Rost NS, Brodtmann A, Pase MP, et al. Post-stroke cognitive impairment and dementia[J]. Circ Res, 2022, 130(8): 1252-1271.
- [14] Zanon Zotin MC, Sveikata L, Viswanathan A, et al. Cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment: From diagnosis to management [J]. Curr Opin Neurol, 2021, 34 (2) : 246-257.
- [15] Kramer JH. Executive dysfunction in subcortical ischaemic vascular disease [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002, 72 (2) : 217-220.
- [16] Janelidze S, Zetterberg H, Mattsson N, et al. CSF A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 and A $\beta$ 42/A $\beta$ 38 ratios: Better diagnostic markers of Alzheimer disease[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2016, 3(3): 154-165.
- [17] Chen YF, Luh F, Ho YS, et al. Exosomes: A review of biologic function, diagnostic and targeted therapy applications, and clinical trials[J]. J Biomed Sci, 2024, 31(1): 67.
- [18] Mazzucco M, Mannheim W, Shetty SV, et al. CNS endothelial derived extracellular vesicles are biomarkers of active disease in multiple sclerosis[J]. Fluids Barriers CNS, 2022, 19(1): 13.
- [19] Théry C, Witwer KW, Aikawa E, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): A position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and

- update of the MISEV2014 guidelines [J]. *J Extracell Vesicles*, 2018, 7(1): 1535750.
- [20] Filipe V, Hawe A, Jiskoot W. Critical evaluation of nanoparticle tracking analysis (NTA) by NanoSight for the measurement of nanoparticles and protein aggregates [J]. *Pharm Res*, 2010, 27(5): 796-810.
- [21] Colombo M, Moita C, van Niel G, et al. Analysis of ESCRT functions in exosome biogenesis, composition and secretion highlights the heterogeneity of extracellular vesicles [J]. *J Cell Sci*, 2013: jcs.128868.
- [22] Li Y, Wang Y, Kou L, et al. Plasma exosomes impair microglial degradation of  $\alpha$ -synuclein through V-ATPase subunit V1G1 [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(5): e14738.
- [23] Badhwar A, Hirschberg Y, Valle-Tamayo N, et al. Assessment of brain-derived extracellular vesicle enrichment for blood biomarker analysis in age-related neurodegenerative diseases: An international overview [J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(7): 4411-4422.
- [24] Alvarez-Erviti L, Seow Y, Yin H, et al. Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes [J]. *Nat Biotechnol*, 2011, 29(4): 341-345.
- [25] van Niel G, Charrin S, Simoes S, et al. The tetraspanin CD63 regulates ESCRT-independent and-dependent endosomal sorting during melanogenesis [J]. *Dev Cell*, 2011, 21(4): 708-721.
- [26] Zhang J, Zhu W, Xiao L, et al. Lower serum caveolin-1 is associated with cerebral microbleeds in patients with acute ischemic stroke [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 9026787.
- [27] Gomes DE, Witwer KW. L1CAM-associated extracellular vesicles: A systematic review of nomenclature, sources, separation, and characterization [J]. *J Extracellular Bio*, 2022, 1(3): e35.
- [28] Eren E, Leoutsakos JM, Troncoso J, et al. Neuronal-derived EV biomarkers track cognitive decline in Alzheimer's disease [J]. *Cells*, 2022, 11(3): 436.
- [29] Siew JJ, Chen HM, Chiu FL, et al. Galectin-3 aggravates microglial activation and tau transmission in tauopathy [J]. *J Clin Investig*, 2024, 134(2): e165523.
- [30] Zhao J, Li Q, Meng L, et al. Relationship between MMP-9 serum levels and tHcy levels and total imaging load and cognitive dysfunction [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2022, 31(12): 106759.
- [31] De Miguel Z, Khouri N, Betley MJ, et al. Exercise plasma boosts memory and dampens brain inflammation via clusterin [J]. *Nature*, 2021, 600(7889): 494-499.
- [32] Dietmann AS, Kruse N, Stork L, et al. Neurofilament light chains in serum as biomarkers of axonal damage in early MS lesions: A histological-serological correlative study [J]. *J Neurol*, 2023, 270(3): 1416-1429.
- [33] Qu Y, Tan CC, Shen XN, et al. Association of plasma neurofilament light with small vessel disease burden in nondemented elderly: A longitudinal study [J]. *Stroke*, 2021, 52(3): 896-904.
- [34] Chung CC, Chan L, Chen JH, et al. Neurofilament light chain level in plasma extracellular vesicles and Parkinson's disease [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2020, 13: 1756286420975917.
- [35] Guha D, Misra V, Chettimada S, et al. CSF extracellular vesicle A $\beta$ 42 and tau/A $\beta$ 42 ratio are associated with cognitive impairment in older people with HIV [J]. *Viruses*, 2024, 16(1): 72.
- [36] Liu J, Zhao W, Gui Q, et al. Addition of A $\beta$ 42 to total cerebral small vessel disease score improves the prediction for cognitive impairment in cerebral small vessel disease patients [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021, 17: 195-201.
- [37] Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: Risk, mechanisms and therapy [J]. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9(2): 106-118.
- [38] Yang Y, Keene CD, Peskind ER, et al. Cerebrospinal fluid particles in Alzheimer disease and parkinson disease [J]. *J Neuro-*
- pathol Exp Neurol*, 2015, 74(7): 672-687.
- [39] Johansson L, Reyes JF, Ali T, et al. Lack of cellular prion protein causes Amyloid  $\beta$  accumulation, increased extracellular vesicle abundance, and changes to exosome biogenesis proteins [J]. *Mol Cell Biochem*, 2025, 480(3): 1569-1582.
- [40] Gonias SL, Banki MA, Azmoon P, et al. Cellular prion protein in human plasma-derived extracellular vesicles promotes neurite outgrowth via the NMDA receptor-LRP1 receptor system [J]. *J Biol Chem*, 2022, 298(3): 101642.
- [41] Kanhai DA, de Kleijn DPV, Kappelle LJ, et al. Extracellular vesicle protein levels are related to brain atrophy and cerebral white matter lesions in patients with manifest vascular disease: The SMART-MR study [J]. *BMJ Open*, 2014, 4(1): e003824.
- [42] Hartmann A, Muth C, Dabrowski O, et al. Exosomes and the prion protein: More than one truth [J]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 194.
- [43] Dalton CM, Schlegel C, Hunter CJ. Caveolin-1: A review of intracellular functions, tissue-specific roles, and epithelial tight junction regulation [J]. *Biology*, 2023, 12(11): 1402.
- [44] Li Y, Chen J, Quan X, et al. Extracellular vesicles maintain blood-brain barrier integrity by the suppression of caveolin-1/CD147/VEGFR2/MMP pathway after ischemic stroke [J]. *Int J Nanomed*, 2024, 19: 1451-1467.
- [45] Li Y, Liu B, Zhao T, et al. Comparative study of extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells and brain endothelial cells attenuating blood-brain barrier permeability via regulating Caveolin-1-dependent ZO-1 and Claudin-5 endocytosis in acute ischemic stroke [J]. *J Nanobiotechnol*, 2023, 21(1): 70.
- [46] Li X, Ding W, Zhang X, et al. Caveolin-1-mediated blood-brain barrier disruption via MMP2/9 contributes to postoperative cognitive dysfunction [J]. *Neurochem Res*, 2025, 50(4): 210.
- [47] Abner EL, Elahi FM, Jicha GA, et al. Endothelial-derived plasma exosome proteins in Alzheimer's disease angiopathy [J]. *FASEB J*, 2020, 34(4): 5967-5974.
- [48] Cuadrado-Godína E, Dwivedi P, Sharma S, et al. Cerebral small vessel disease: A review focusing on pathophysiology, biomarkers, and machine learning strategies [J]. *J Stroke*, 2018, 20(3): 302-320.
- [49] Osaid Z, Haider M, Hamoudi R, et al. Exosomes interactions with the blood-brain barrier: Implications for cerebral disorders and therapeutics [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21): 15635.
- [50] Yang M, Walker SA, Aguilar Díaz de león JS, et al. Extracellular vesicle glucose transporter-1 and glycan features in monocyte-endothelial inflammatory interactions [J]. *Nanomed Nanotechnol Biol Med*, 2022, 42: 102515.
- [51] Zhao W, Sun W, Li S, et al. Exosomal miRNA-223-3p as potential biomarkers in patients with cerebral small vessel disease cognitive impairment [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(24): 1781.
- [52] Hou G, Yuan H, Liang Z, et al. Exosome separation and enrichment technologies and their applications in disease diagnosis and treatment [J]. *Chin J Chromatogr*, 2025, 43(5): 434-445.
- [53] Welsh JA, Goberdhan DCI, O'Driscoll L, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches [J]. *J Extracell Vesicles*, 2024, 13(2): e12404.
- [54] Yu D, Li Y, Wang M, et al. Exosomes as a new frontier of cancer liquid biopsy [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 56.
- [55] Hornung S, Dutta S, Bitan G. CNS-derived blood exosomes as a promising source of biomarkers: Opportunities and challenges [J]. *Front Mol Neurosci*, 2020, 13: 38.

引证本文: 韩朦晰, 杨丹, 徐运. 外泌体蛋白在脑小血管病及相关认知障碍诊疗中的研究进展 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2025, 42(12): 1095-1099.