

小鼠胰腺癌细胞系 Pan02 来源外泌体有效改善帕金森病模型小鼠运动功能障碍

张可昕¹, 肖芳艳², 李文华¹, 黄薇¹, 刘雁勇¹, 杨楠^{1*}

1. 中国医学科学院北京协和医学院 基础医学研究所 药理学系, 北京 100005;

2. 江西省药品不良反应监测中心, 江西 南昌 330006

摘要:目的 探究小鼠胰腺癌细胞系 Pan02 源性外泌体 (Exos) 对帕金森病 (PD) 模型小鼠的治疗效应。方法 试剂盒法提取 Pan02 细胞源性外泌体, 通过透射电镜 (TEM)、纳米颗粒跟踪分析及 Western blot 进行鉴定表征。体外通过 CCK-8 法检测外泌体对 1-甲基-4-苯基吡啶 (MPP⁺) 诱导的小鼠中脑多巴胺能神经元细胞 (MN9D) 损伤模型的保护作用。基于 C57BL/6J 小鼠构建 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (MPTP) 诱导的急性 PD 模型, 设置野生型 (WT) 对照组、PD 模型组及外泌体 (Exos) 低、中、高剂量 (Exo-L、Exo-M、Exo-H) 组, 尾静脉多次注射外泌体。通过平衡木、爬杆、转棒、旷场及 Y 迷宫实验评估小鼠运动功能及精神行为变化; 免疫荧光染色检测黑质及纹状体多巴胺能神经元损伤情况; 并构建荷瘤小鼠模型进行初步安全性评价。结果 外泌体可显著逆转 MPP⁺ 诱导的 MN9D 细胞活力下降 ($P < 0.001$); 与模型组相比, Exo-L 组平衡木穿越时间显著减少 ($P < 0.001$); 爬杆时间显著缩短 ($P < 0.05$); Exo-M 组旷场自发运动总距离显著减少 ($P < 0.05$); 各组焦虑及认知相关指标差异无统计学意义; 外泌体显著减轻 MPTP 诱导的黑质酪氨酸羟化酶 (TH) 阳性神经元丢失 (Exo-L 组 $P < 0.05$, Exo-H 组 $P < 0.01$) 及纹状体 TH 阳性纤维密度降低 (Exo-L 组、Exo-M 组 $P < 0.05$)。安全性评价显示, 外泌体未促进荷瘤小鼠肿瘤生长。结论 Pan02 细胞源性外泌体可有效缓解 MPP⁺/MPTP 诱导的多巴胺能神经元损伤, 改善 PD 模型小鼠运动功能障碍, 且未表现出促瘤风险, 具有良好的神经保护作用及安全性。

关键词: 帕金森病; 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (MPTP); Pan02 细胞; 外泌体

中图分类号: R741.05 文献标志码: A

DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2026.07.0957

Murine pancreatic cancer cell line Pan02-derived exosomes effectively improve motor dysfunction in mouse models of Parkinson's disease

ZHANG Kexin¹, XIAO Fangyan², LI Wenhua¹, HUANG Wei¹, LIU Yanyong¹, YANG Nan^{1*}

1. Department of Pharmacology, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences &

Peking Union Medical College, Beijing 100005; 2. Jiangxi Adverse Drug Reaction Monitoring Center, Nanchang 330006, China

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effects of murine pancreatic cancer cell line Pan02l-derived exosomes (Exos) on Parkinson's disease (PD) in a mouse model. **Methods** Pan02 cell-derived exosomes were extracted by commercially available kit and then characterized by transmission electron microscope (TEM), nanoparticle tracking analysis and Western blot. *In vitro*, the protective effect of exosomes on a mouse model of 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP⁺)-induced MN9D dopaminergic neuron injury was detected by CCK-8 assay. A C57BL/6J

收稿日期: 2026-03-24 修回日期: 2026-05-11

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2021-I2M-1-020)

* 通信作者 (corresponding author): yangnan@ibms.pumc.edu.cn

mice of acute 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced PD was established. The mice were divided into a wild-type (WT) control group, a PD model group, and low, medium, and high-dose exosome groups (Exo-L, Exo-M, Exo-H). Exosomes were administered via multiple tail vein injections. Motor function and neurobehavioral changes were assessed using the balance beam test, pole test, rotarod test, open field test and Y-maze test. Damage to dopaminergic neurons in the substantia nigra and striatum was evaluated by immunofluorescence microscopy. A tumor-bearing mouse model was also established for a preliminary safety evaluation. **Results** Exosomes markedly reversed the MPP⁺-induced decrease in MN9D cell viability ($P<0.001$). Compared with the PD model group, the Exo-L group showed a substantial reduction in beam crossing time ($P<0.001$) and pole descent time ($P<0.05$). The Exo-M group exhibited a significant decrease in total distance moved in the open field test ($P<0.05$). No notable differences were observed in anxiety and cognition-related behavioral parameters among all groups. Exosomes dramatically mitigated MPTP-induced loss of tyrosine hydroxylase (TH)-positive neurons in the substantia nigra (Exo-L group, $P<0.05$; Exo-H group, $P<0.01$) and reduction of TH-positive fiber density in the striatum (Exo-L and Exo-M groups, $P<0.05$). Safety evaluation confirmed that exosomes did not promote tumor growth in tumor-bearing mice. **Conclusions** Pan02 cell-derived exosomes effectively alleviate MPP⁺/MPTP-induced dopaminergic neuron injury, ameliorate motor dysfunction in PD mouse models, and exhibit no tumor-promoting risk, demonstrating favorable neuro-protective effects and safety.

Key words: Parkinson's disease; 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP); Pan02 cell; exosome

帕金森病(Parkinson's disease, PD)以多巴胺能神经元丢失和 α -突触核蛋白聚集为核心病理特征,其发病机制涉及神经炎症反应、氧化应激和线粒体功能障碍等多重病理环节的恶性循环^[1]。现有临床治疗仅能缓解症状,亟需开发可多靶点干预的疾病修饰疗法^[2]。

外泌体是直径为30~150 nm的细胞外囊泡,凭借其天然穿越血脑屏障、多分子负载及靶向通讯特性,在神经退行性疾病治疗中极具潜力^[3]。然而,当前研究最广泛的间充质干细胞来源外泌体因治疗效果有限、制备工艺复杂且成本高昂,临床转化受限^[4]。

肿瘤微环境具有营养匮乏、缺氧等极端特征,肿瘤细胞进化出强应激适应能力,其外泌体富集促存活、抗凋亡、免疫调节及神经营养相关活性分子,与PD病理环境的修复需求高度契合^[5-6]。同时,肿瘤无限增殖特性使其外泌体可实现低成本规模化制备。其中,胰腺癌作为嗜神经侵袭肿瘤,其细胞与神经微环境间存在密切交互,所分泌外泌体可能富集神经调控相关分子,且其外泌体高表达特性利于机制研究与规模化制备^[7-8]。

因此,本研究创新性采用小鼠胰腺癌细胞系Pan02源性外泌体,探究其对PD的治疗效应及安全

性,为开发高效低成本的PD疾病修饰疗法奠定基础。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物和细胞系:SPF级10周龄雄性C57BL/6J小鼠85只,体质量21~26 g(北京维通利华实验动物技术有限公司);小鼠胰腺癌细胞系Pan02、小鼠中脑多巴胺能神经元细胞系MN9D(国家生物医学实验细胞资源库);所有动物实验方案均通过中国医学科学院基础医学研究所实验动物伦理委员会的严格审查并获得批准,批件号:ACUC-XMSB-2024-102。

1.1.2 主要试剂与仪器:DMEM高糖培养基、青霉素-链霉素双抗溶液(北京中科迈晨科技有限公司);外泌体提取试剂盒(Invitrogen公司);1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)盐酸盐、1-甲基-4-苯基吡啶(1-methyl-4-phenylpyridinium, MPP⁺)碘化物(Sigma-Aldrich公司);CCK-8试剂盒(Dojindo公司);疲劳转棒仪(上海欣软信息科技有限公司);旷场实验箱(北京新天地科技公司);Y迷宫(安徽正华生物仪器设备有限公司);封闭用马血清、抗体稀释液(北京中杉金桥生物技术有限公司);抗酪氨酸

羟化酶 (tyrosine hydroxylase, TH) 抗体 AB152 (Merck 公司); 荧光封片剂 (北京普利莱基因技术有限公司); 荧光二抗 (赛默飞世尔科技公司)。

1.2 方法

1.2.1 外泌体 (exosomes, Exos) 制备与表征: Pan02 细胞常规培养, 待细胞状态较好且细胞汇合度达 80% 左右时, 换用无胎牛血清的培养基饥饿培养 48 h 后收集细胞上清液, $2\,000\times g$ 离心 30 min 去除细胞残基, 再取细胞上清液按 0.5 体积比加入外泌体提取试剂, 充分混匀, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$, $10\,000\times g$ 离心 1 h 后尽可能弃除上清液, 无菌 PBS 重悬沉淀颗粒得到 Pan02 细胞源性外泌体。采用 BCA 法测定外泌体蛋白质浓度。取 $10\text{ }\mu\text{L}$ 外泌体悬液滴加于铜网, 室温静置后负染, 于透射电镜下观察并拍照, 观察外泌体形态。将外泌体悬液稀释至合适浓度后, 使用 ZetaView 系统进行检测, 记录粒径峰值及颗粒浓度。通过 Western blot 检测外泌体标志蛋白 (HSP70、CD63)。本研究所用外泌体均在提取后立即使用或保存于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 备用。

1.2.2 CCK-8 法检测细胞活力: 将处于对数生长期的 MN9D 细胞以 1×10^4 个/孔接种于 96 孔板, 培养 24 h 后进行处理。为筛选 MPP⁺ 最佳造模浓度, 分别加入终浓度为 0、10、20、50、100、1 000 $\mu\text{mol/L}$ 的 MPP⁺ 继续培养 24 h。为评估外泌体保护作用, 设置空白对照 (NC) 组、MPP⁺ 模型组及外泌体处理组。模型组加入 1 mmol/L MPP⁺ (根据预实验结果及文献报道确定), 外泌体处理组同时加入 1 mmol/L MPP⁺ 和 5 μg Pan02 细胞源性外泌体, 共同孵育 24 h。培养结束后, 每孔加入 $10\text{ }\mu\text{L}$ CCK-8 试剂, $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育 2 h, 于酶标仪 450 nm 波长处测定各孔吸光度 (A) 值。细胞活力 (%) = (实验组 A 值/NC 组 A 值) $\times 100\%$ 表示。每组平行 3 孔, 实验独立重复 3 次。

1.2.3 动物分组及处理: 选用 10 周龄雄性 C57BL/6J 小鼠 75 只, 随机分为野生型 (wild type, WT) 对照组、PD 模型组、外泌体低、中、高剂量 (Exo-L、Exo-M、Exo-H) 组 ($n=15$)。适应性培养 1 周后, 除 WT 对照组外, 其余各组小鼠单日内腹腔注射 MPTP 0.9% 氯化钠溶液溶液 (20 mg/kg) 4 次, 每次间隔 2 h, 构建急性 PD 模型; WT 对照组按体质量注射对应体积 0.9% 氯化钠溶液。造模第 2 d 开始进行外泌体干预, 持续 5 d。其中, Exo-L、Exo-M、Exo-H 组小鼠分别经尾静

脉注射 10、30 和 50 μg Pan02 细胞源性外泌体 (溶于 $150\text{ }\mu\text{L}$ 0.9% 氯化钠溶液); WT 对照组与 PD 模型则注射等体积 0.9% 氯化钠溶液。末次干预后第 2 d 进行行为学测试。行为学测试结束后, 每组随机选取 6 只小鼠灌注固定、脱水冰冻切片, 用于免疫荧光染色, 其余小鼠则按脑区取材, 保存于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 备用。

1.2.4 平衡木实验: 尺寸为 90 cm 的木杆, 离地 50 cm, 两端由木架支撑。将小鼠放在木杆起始区面对另一端终点区鼠笼的方向, 记录小鼠走过整个平衡杆的时间 (s), 最大允许时间为 2 min。训练后, 正式实验测试 3 次, 取平均值。

1.2.5 爬杆实验: 长 50 cm, 直径为 1 cm 的木杆垂直于地面放于笼中妥善固定, 杆上缠有纱布防止打滑, 杆顶端固定有 1 个直径为 2 cm 的小球。将小鼠头朝下放在球上, 使其沿杆自然爬下, 记录其爬至杆底刻度所需的时间 (s)。正式实验测试 3 次, 取平均值。

1.2.6 疲劳转棒实验: 使用疲劳转棒仪进行实验, 设定起始速度 4 r/min 最大速度 40 r/min, 加速所需时间为 300 s。记录小鼠在转棒上的停留时间 (s), 正式实验测试 3 次, 取平均值。

1.2.7 旷场实验: 高 40 cm, 底边长 50 cm 的旷场箱正方形底部划分为中心区和四周区。将每只小鼠以相同方向和角度放置于旷场中心区, 允许其自由探索环境 5 min, 记录总移动距离 (cm) 和中心区域停留时间 (s)。

1.2.8 Y 迷宫实验: 3 条相等长度, 夹角为 120° 的白色闭合臂组成的 Y 迷宫装置。将小鼠放于中央区域, 面向其中一个臂, 允许其自由探索环境 7 min, 记录小鼠进入每个臂的总次数和交替的次数。自发交替率 (%) = 交替次数 / (进入总数 - 2) $\times 100\%$ 。

1.2.9 免疫荧光染色: 经 10% 马血清封闭 1 h 后的脑冰冻切片 (30 μm 厚) 与 TH 抗体 (稀释 1 : 1 000) 于 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜后, 与抗兔荧光二抗室温下孵育 1 h, 最后用含 DAPI 的抗荧光淬灭封片剂封片, 荧光显微镜拍照获得图像, ImageJ 软件统计。

1.2.10 荷瘤小鼠模型建立与安全性评估: 另取 10 周龄雄性 C57BL/6J 小鼠 10 只, 适应性培养 1 周后, 于右侧腋窝皮下接种 Pan02 细胞 (4×10^6 个/只), 待肿瘤体积生长至约 100 mm^3 时, 将小鼠随机分为对照组和外泌体组 ($n=5$)。外泌体组小鼠尾静脉注射 30 μg Pan02 细胞源性外泌体 (溶于 $100\text{ }\mu\text{L}$

0.9%氯化钠溶液),对照组注射等体积0.9%氯化钠溶液,共干预5次,前4次干预间隔3 d,末次干预间隔7 d。定期测量肿瘤长径(a)和短径(b),计算肿瘤体积($V = a \times b^2 / 2$),绘制肿瘤生长曲线。实验结束后处死小鼠,剥离肿瘤组织称重记录。

1.3 统计学分析

实验数据以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)形式表示。数据采用GraphPad Prism 9.5.0和IBM SPSS Statistics 22软件进行t检验(Student's *t*-test)或单因素方差分析(One-way Anova),以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠胰腺癌细胞系Pan02来源外泌体的表征

经试剂盒法提取得到小鼠胰腺癌细胞系Pan02来源外泌体。通过透射电子显微镜观察到外泌体呈典型的杯托状并具有双层膜结构,符合其结构特征(图1A)。纳米颗粒跟踪分析结果显示,外泌体颗粒浓度为 7.6×10^{11} Particles / mL,且主要粒径分布于30~150 nm范围内,符合外泌体粒径分布特征(图1B)。Western blot的结果显示颗粒表达HSP70和CD63外泌体标志蛋白(图1C)。综上所述,表明成功制备得到Pan02细胞源性外泌体。

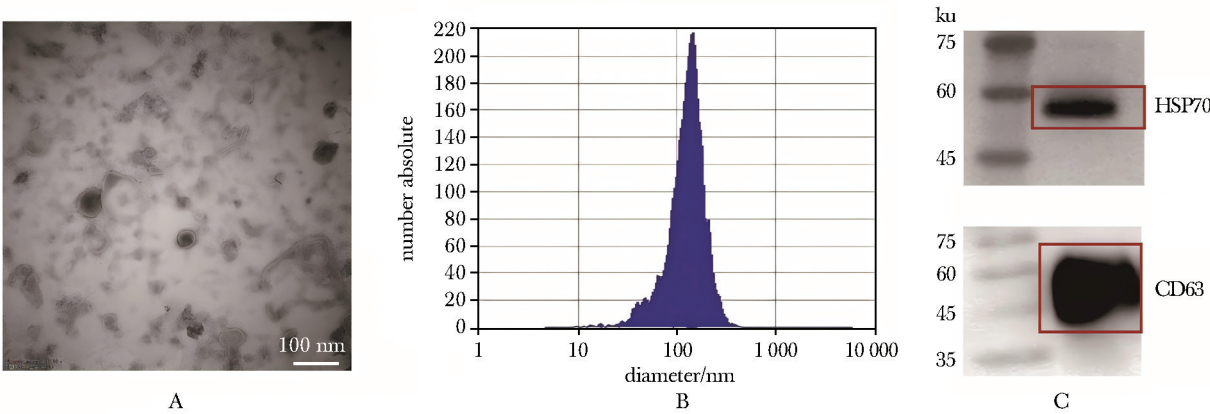
2.2 Pan02细胞源性外泌体有效降低MPP+诱导的多巴胺能神经元毒性损伤

首先,使用不同浓度的MPP+处理小鼠中脑多

巴胺能神经元MN9D细胞24 h。CCK8检测结果显示,随着MPP+浓度的升高,MN9D细胞存活率呈逐渐下降的趋势($P < 0.001 \sim 0.01$)(图2A)。基于此,并参考既往文献中常用造模浓度,最终选择1 mmol/L MPP+处理24 h作为后续实验的造模条件^[9]。在此基础上,进一步评估Pan02细胞源性外泌体的保护作用。结果显示,与NC组相比,MPP+模型组细胞活力显著降低($P < 0.01$);而与MPP+模型组相比,MPP+联合外泌体处理组细胞活力则显著升高($P < 0.001$)(图2B)。以上结果表明,Pan02细胞源性外泌体可有效缓解MPP+诱导的多巴胺能神经元毒性损伤,增强细胞活力,发挥神经保护作用。

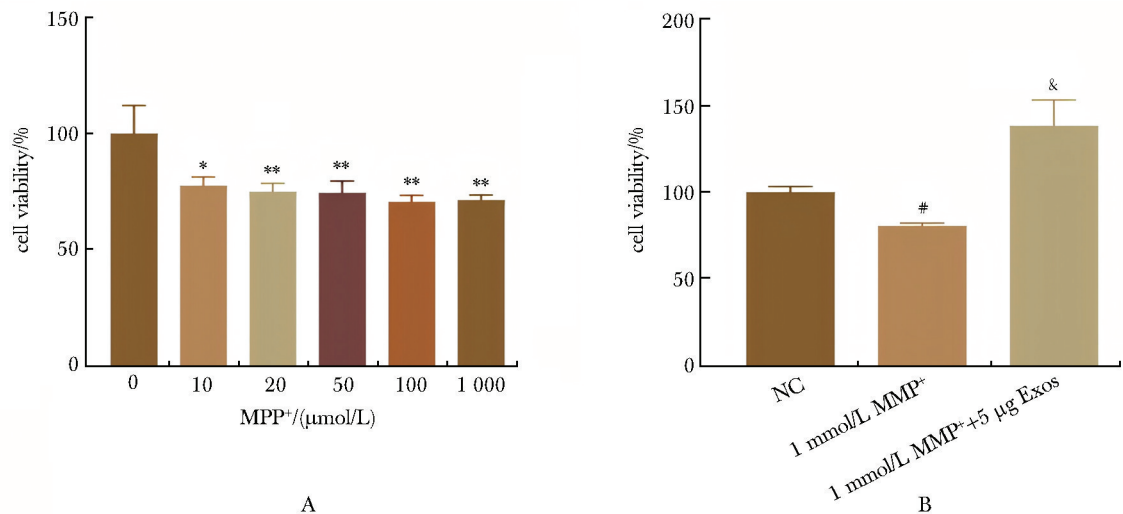
2.3 Pan02细胞源性外泌体显著改善MPTP诱导的PD模型小鼠运动功能障碍

采用平衡木、爬杆和转棒实验评估Pan02细胞源性外泌体对MPTP诱导的急性PD模型小鼠运动功能的影响。与WT对照组相比,PD模型组穿越平衡木所需时间显著增加($P < 0.001$)(图3A),在转棒上停留时间显著减少($P < 0.05$)(图3C),爬杆时间亦呈增加趋势。外泌体干预可不同程度改善上述运动功能障碍;其中低剂量组在平衡木($P < 0.001$)(图3A)和爬杆实验($P < 0.05$)(图3B)中效果最为显著,中、高剂量组在各行行为学测试中也表现出一定的改善趋势。



A. transmission electron microscope(TEM) image of Pan02 cell-derived exosomes (scale bar=100 nm); B. concentration and size distribution of Pan02 cell-derived exosomes determined by nanoparticle tracking analysis; C. Western blot analysis of exosomal marker proteins.

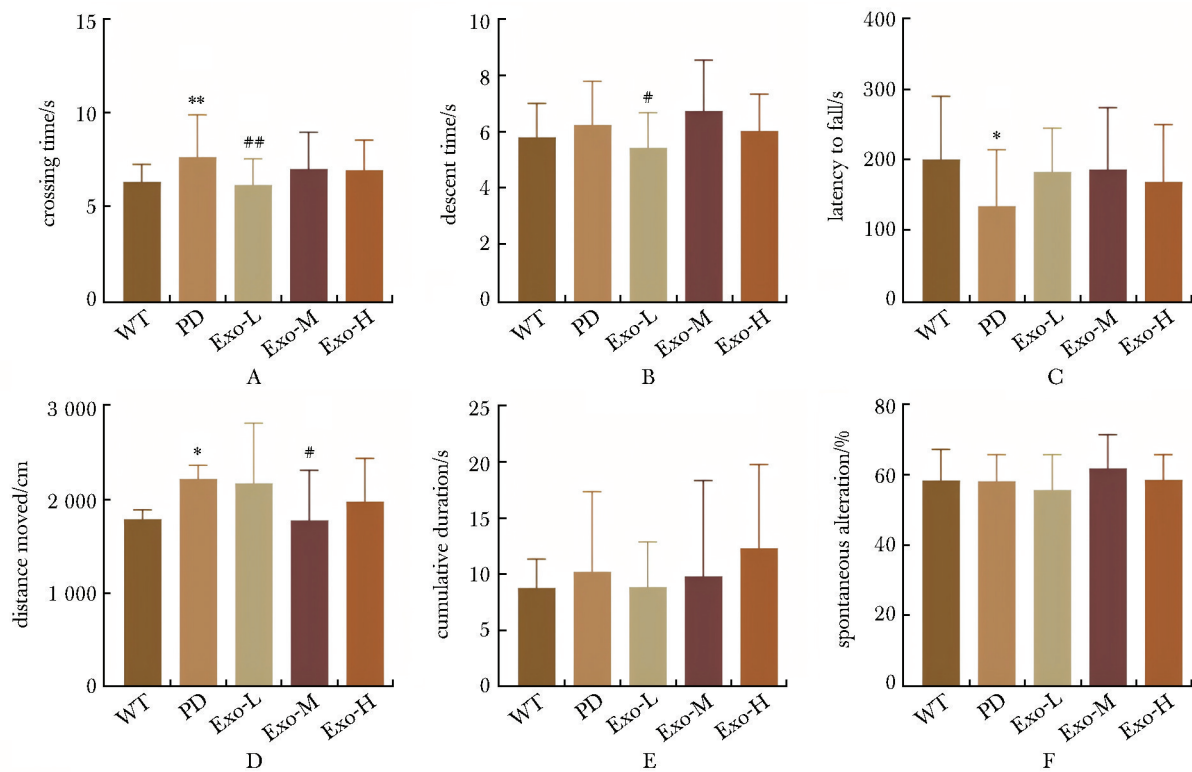
图1 Pan02细胞源性外泌体的表征
Fig 1 Characterization of Pan02 cell-derived exosomes



NC. normal control; MPP⁺. 1-methyl-4-phenylpyridinium; A. cell viability of MN9D cells treated with indicated concentrations of MPP⁺ for 24 h; B. protective effect of Pan02 cell-derived exosomes against MPP⁺-induced neurotoxicity in MN9D cells; **P*<0. 01, ***P*<0. 001 compared with 0 μmol/L; #*P*<0. 01 compared with NC group; &*P*<0. 001 compared with 1 mmol/L MPP⁺ group.

图2 Pan02 细胞源性外泌体有效减轻 MPP⁺ 诱导的神经元毒性损伤

Fig 2 Pan02 cell-derived exosomes effectively alleviated MPP⁺-induced neurotoxicity ($\bar{x}\pm s$, *n* = 3)



WT. wild type; PD. Parkinson's disease; A. crossing time in the balance beam test; B. time to descend in the pole test; C. latency to fall in the rotarod test; D. total distance moved in the open field test; E. time spent in the central zone of the open field test; F. spontaneous alternation ratio in the Y-maze test (*n* = 15); **P*<0. 05, ***P*<0. 001 compared with WT group; #*P*<0. 05, ##*P*<0. 001 compared with PD group.

图3 Pan02 细胞源性外泌体显著改善 MPTP 诱导的 PD 模型小鼠运动功能障碍

Fig 3 Pan02 cell-derived exosomes significantly improved motor dysfunction in MPTP-induced PD mice ($\bar{x}\pm s$, *n* = 15)

同时,通过旷场和 Y 迷宫实验评估外泌体对 PD 小鼠自发活动及精神状态的影响。在旷场实验(图 3D)中,PD 模型组自发运动总距离较 WT 对照组显著增加($P<0.05$);与 PD 模型组相比,外泌体低、中、高剂量组总运动距离均呈减少趋势,且中剂量组差异具有统计学意义($P<0.05$);各组小鼠在旷场中心区域停留时间(图 3E)差异无统计学意义。Y 迷宫实验(图 3F)显示,各组自发交替率差异亦无统计学意义。

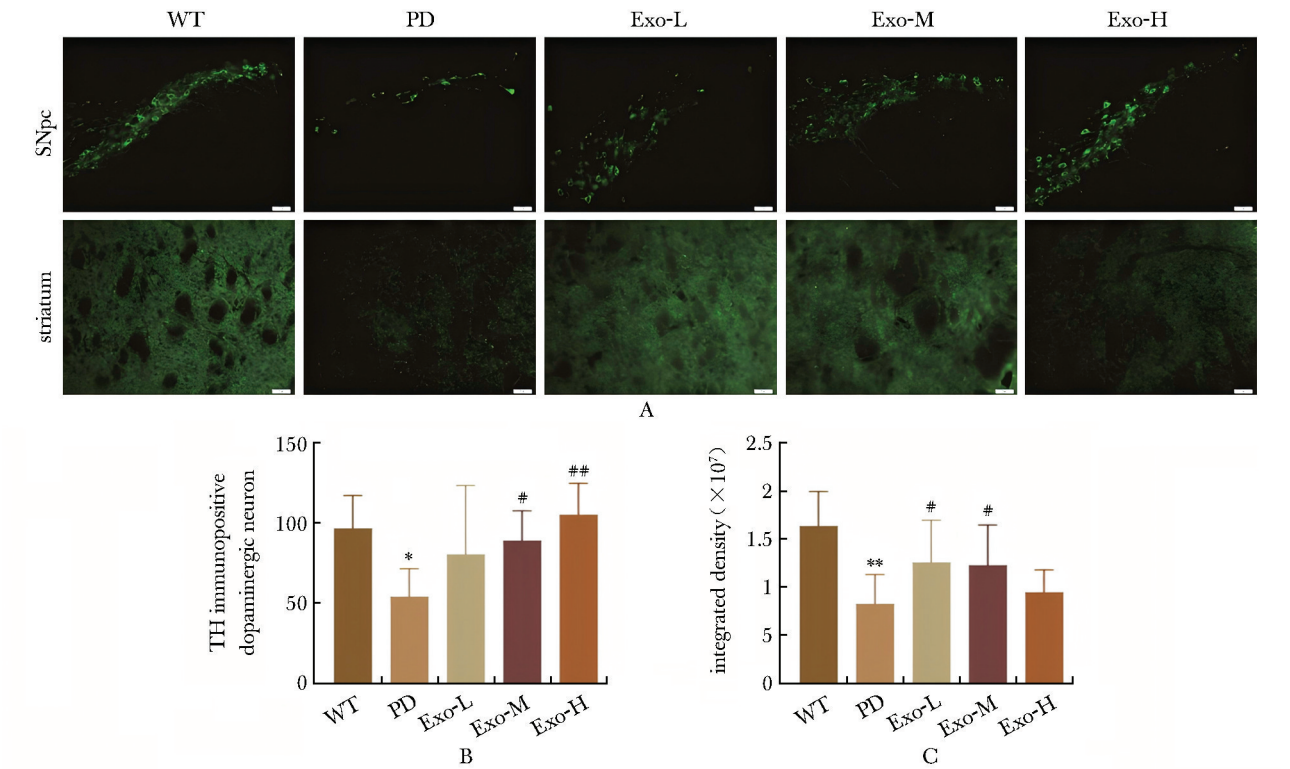
2.4 Pan02 细胞源性外泌体显著促进 PD 模型小鼠多巴胺能神经元存活

为进一步验证 Pan02 细胞源性外泌体发挥运动功能改善作用的神经生物学基础,采用免疫荧光染色检测各组小鼠脑内黑质及纹状体多巴胺能神经元的变化。结果显示(图 4),与 WT 对照组相比,PD 模型组黑质致密部(substantia nigra pars compacta, SNpc) TH 阳性神经元数量($P<0.05$)及

纹状体 TH 阳性荧光强度($P<0.001$)均显著减少。而外泌体干预可不同程度逆转上述改变:在黑质致密部,外泌体低剂量组($P<0.05$)与高剂量组($P<0.01$)TH 阳性神经元数量显著增加;在纹状体中,外泌体低剂量组($P<0.05$)与中剂量组($P<0.05$)TH 阳性荧光强度显著增强。

2.5 Pan02 细胞源性外泌体体内安全性评估

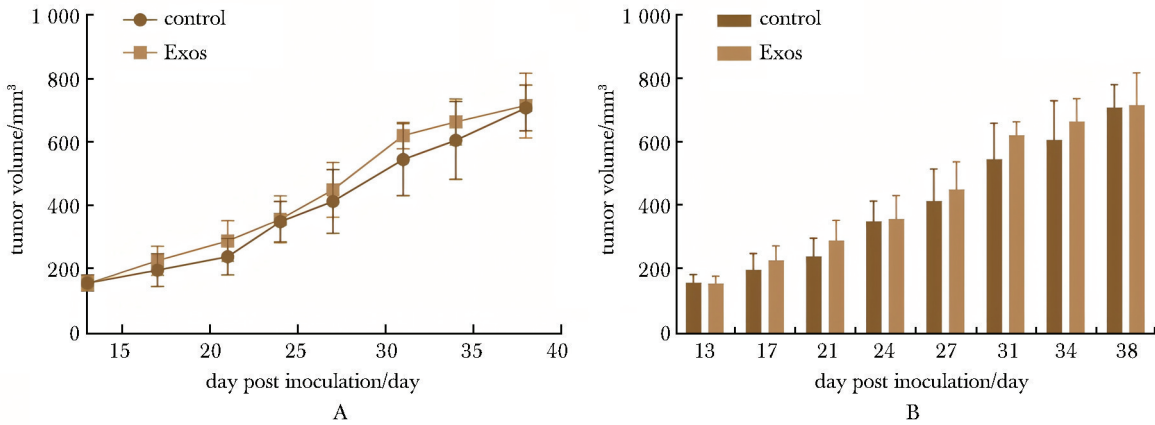
为评估本研究中所使用的肿瘤细胞来源外泌体是否存在潜在的促瘤风险,通过皮下接种 Pan02 细胞建立 C57BL/6J 小鼠荷瘤模型,定期测量肿瘤体积,对外泌体的体内安全性进行初步评价。结果显示,与对照组相比,外泌体组小鼠肿瘤体积生长曲线无明显差异(图 5A);进一步对各时间点肿瘤体积进行定量分析,两组在各测量日均无显著性差异(图 5B)。以上结果表明,Pan02 细胞源性外泌体在荷瘤小鼠中未表现出促瘤风险,符合安全性评估要求。



WT. wild type; PD. Parkinson's disease; A. representative immunofluorescence images of TH staining in the SNpc (substantia nigra pars compacta, upper) and striatum (lower) from each group (scale bar=50 μ m); B. quantification of tyrosine hydroxylase TH immunopositive neurons in the SNpc ($n=6$); C. quantification of TH immunopositive fiber density in the striatum ($n=5$); * $P<0.05$, ** $P<0.001$ compared with WT group; # $P<0.05$, ## $P<0.01$ compared with PD group.

图4 Pan02 细胞源性外泌体显著促进 PD 模型小鼠多巴胺能神经元存活

Fig 4 Pan02 cell-derived exosomes significantly promoted dopaminergic neuron survival in PD mice ($\bar{x}\pm s$, $n=5-6$)



A. tumor growth curves of Pan02 tumor-bearing mice; B. tumor volumes at each measurement time point

图 5 Pan02 细胞源性外泌体未观察到促瘤风险

Fig 5 Pan02 cell-derived exosomes lacked tumor-promoting effects($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

3 讨论

肿瘤来源外泌体的研究此前多聚焦于诊断标志物筛选、转移机制解析及免疫抑制效应等领域,其在神经调控领域的价值近年来才逐渐受到关注^[10]。胰腺导管腺癌能够重编程支配神经元的分子特征并诱导神经增生,还可以通过分泌神经生长因子、脑源性神经营养因子等促进轴突生成与神经募集,而外泌体可能是介导旁分泌过程的重要载体^[7-8,11]。宫颈癌及头颈部鳞状细胞癌来源外泌体也被证实能够介导神经支配、促进神经突生长^[12-13]。这些证据表明,肿瘤来源外泌体在肿瘤细胞主动调控神经存活与功能的固有分子机制中发挥了重要作用,从而为其用于神经保护治疗提供了理论依据。基于此,本研究选择小鼠胰腺癌细胞系 Pan02 源性外泌体,旨在利用其嗜神经特性及丰富的活性分子组成,探索其对 PD 的潜在治疗价值。

本研究中,外泌体对运动功能改善与神经元保护的剂量依赖性存在差异:低剂量显著改善行为学表现,高剂量才可明显保护黑质神经元胞体。这种

剂量差异可能源于黑质纹状体通路中神经元胞体与轴突末梢对损伤与保护的敏感性存在固有差异。研究发现,纹状体多巴胺能神经末梢对毒性损伤反应更早、功能抑制更显著,变性进程也早于黑质神经元胞体;且运动功能的维持与恢复更依赖纹状体末梢的多巴胺合成与释放功能,而非单纯依赖黑质胞体的存活数量^[14]。因此,行为学表现不仅取决于神经元存活数量,更取决于残留神经元的功能状态。本研究中,低、中剂量外泌体即可显著保护纹状体神经末梢,与行为学改善趋势高度一致,提示外泌体可能通过调节神经递质释放、增强突触可塑性,在神经元数量尚未明显恢复时优先改善运动功能,而对黑质神经元胞体的保护则需要更高剂量才能实现。

本研究首次证实小鼠胰腺癌细胞系 Pan02 来源外泌体对 MPTP 诱导的 PD 模型小鼠具有保护作用,为深化“肿瘤-神经”交互理解及 PD 药物研发提供了新思路。但仍存在以下局限性:急性 MPTP 模型难以模拟 PD 慢性进展;外泌体活性成分及机制仍待深入研究阐明;最佳给药方案及长期安全性仍需系统评估。

参考文献:

[1] Hayes MT. Parkinson's disease and parkinsonism[J]. Am J Med, 2019, 132: 802-807. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.03.001.

[2] Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease [J]. Lancet, 2015, 386: 896-912. doi: 10.1016/S0140-6736 (14) 61393-3.

- [3] Gorabi AM, Kiaie N, Barreto GE, *et al.* The therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived exosomes in treatment of neurodegenerative diseases [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56: 8157-8167. doi: 10.1007/s12035-019-01663-0.
- [4] Abrishamdar M, Jalali MS, Yazdanfar N. The role of exosomes in pathogenesis and the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cell-derived exosomes against Parkinson's disease[J]. *Neurol Sci*, 2023, 44: 2277-2289. doi: 10.1007/s10072-023-06706-y.
- [5] Mortezaee K, Majidpoor J. The impact of hypoxia on extracellular vesicle secretome profile of cancer[J]. *Med Oncol*, 2023, 40: 128. doi: 10.1007/s12032-023-01995-x.
- [6] Möller A, Lobb RJ. The evolving translational potential of small extracellular vesicles in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20: 697-709. doi: 10.1038/s41568-020-00299-w.
- [7] Xu J, Yao H, Wang J, *et al.* Perineural invasion and the "cold" tumor microenvironment in pancreatic cancer: mechanisms of crosstalk and therapeutic opportunities[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1650117. doi: 10.3389/fimmu.2025.1650117.
- [8] Trentini F, Agnetti V, Manini M, *et al.* NGF-mediated crosstalk: unraveling the influence of metabolic deregulation on the interplay between neural and pancreatic cancer cells and its impact on patient outcomes[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1499414. doi: 10.3389/fphar.2024.1499414.
- [9] Xu K, Huang P, Wu Y, *et al.* Engineered selenium/human serum albumin nanoparticles for efficient targeted treatment of Parkinson's disease via oral gavage [J]. *ACS Nano*, 2023, 17: 19961-19980. doi: 10.1021/acsnano.3c05011.
- [10] Kok VC, Yu CC. Cancer-derived exosomes: their role in cancer biology and biomarker development [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 8019-8036. doi: 10.2147/IJN.S272378.
- [11] Thiel V, Renders S, Panten J, *et al.* Characterization of single neurons reprogrammed by pancreatic cancer [J]. *Nature*, 2025, 640: 1042-1051. doi: 10.1038/s41586-025-08735-3.
- [12] Lucido CT, Wynja E, Madeo M, *et al.* Innervation of cervical carcinoma is mediated by cancer-derived exosomes [J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 154: 228-235. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.04.651.
- [13] Madeo M, Colbert PL, Vermeer DW, *et al.* Cancer exosomes induce tumor innervation[J]. *Nat Commun*, 2018, 9: 4284. doi: 10.1038/s41467-018-06640-0.
- [14] Kolacheva A, Alekperoval L, Pavlova E, *et al.* Changes in tyrosine hydroxylase activity and dopamine synthesis in the nigrostriatal system of mice in an acute model of Parkinson's disease as a manifestation of neurodegeneration and neuroplasticity[J]. *Brain Sci*, 2022, 12: 779. doi: 10.3390/brainsci12060779.