

外泌体中的微小 RNA 在动脉粥样硬化中的作用

杨惠林¹, 徐士欣², 张军平², 仲爱芹², 刘璐¹

(1. 天津中医药大学, 2. 天津中医药大学第一附属医院心血管内科, 天津市 300193)

[关键词] 外泌体; 微小 RNA; 动脉粥样硬化

[摘要] 动脉粥样硬化(As)是指血管在各种危险因子的作用下引发的一种慢性炎症性疾病,是心脑血管病的主要病理基础,近些年 As 的发病率日趋增高,但其发病机制依旧不明。因此,探讨 As 的发病机制,对于早期发现和治疗该疾病具有重要意义。外泌体作为细胞间通讯的重要媒介在 As 的进程中扮演着重要角色。微小 RNA(miRNA)作为关键的信号传导和分子调控途径参与 As 的形成。所以本文对外泌体内含物 miRNA 在 As 的形成与发展过程中所起的调控作用进行综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Role of micro RNA in exosomes in atherosclerosis

YANG Huilin¹, XU Shixin², ZHANG Junping², ZHONG Aiqin², LIU Lu¹

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193)

[KEY WORDS] exosomes; micro RNA; atherosclerosis

[ABSTRACT] Atherosclerosis (As) is a chronic inflammatory disease triggered by various risk factors and is the main pathological basis of cardiovascular and cerebrovascular diseases. In recent years, the incidence of As has been increasing, but its pathogenesis remains unknown. Therefore, it is of great significance to explore the pathogenesis of As for early detection and treatment of the disease. As an important mediator of intercellular communication, exosomes plays an important role in the process of As. Micro RNA (miRNA) is involved in the formation of As as a key signal transduction and molecular regulation pathway. Therefore, this article reviews the regulatory role of exosomes inclusion miRNA in the formation and development of As.

外泌体主要在人体体液中循环,具有运输物质载体的功能,能够将其携带的物质运送到周围或者远程的细胞中参与细胞间的物质运输和信息交流。外泌体的研究大多在肿瘤领域开展并取得了令人瞩目的研究成果。当前学者们对外泌体的研究日益广泛,在心脑血管疾病等方面也不断探索。大量研究表明外泌体也参与了动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)形成的各个过程,如引起内皮功能损伤、新生血管形成以及脂质代谢紊乱等^[1]。

1 外泌体的发现及功能

20 世纪 80 年代,外泌体由 Eberhard G. Trams

和 R. M. Johnstone 两位科学家在体外培养的绵羊红细胞的培养基上清液中最先发现,并命名为 Exosomes^[2]。外泌体是一种由细胞主动向外分泌的直径为 30~100 nm 脂质双分子层的囊泡小体。当时认为这些囊泡是细胞主动向外排泄的一种废物。随后越来越多的研究表明外泌体具有在细胞间传递信息的功能^[3]。外泌体选择性地包含内容物,并通过精密的分选机制和独特的摆渡方式将这些内容物移送至靶细胞^[4-5]。外泌体所携带的内容物主要是 mRNA、微小 RNA (micro RNA, miRNA, miR)、DNA 片段、功能蛋白、转录因子等多种具有生物活性的物质,而其本身的膜结构还能表达多种抗原、抗体分子,从而产生生物学效应^[6-7]。外泌体的功

[收稿日期] 2018-04-27

[修回日期] 2018-07-03

[基金项目] 国家自然科学基金(81373850, 81774059, 81603445)

[作者简介] 杨惠林,硕士研究生,研究方向为心血管病,E-mail 为 1652921505@qq.com。通信作者张军平,博士,教授,博士研究生导师,研究方向为中医药防治心脑血管病,E-mail 为 tjzhtcm@163.com。

能主要是靠其所携带的蛋白质、mRNA 以及 miRNA 的传递作用发挥的。外泌体能介导细胞间的信息交流,在人体的生理过程中有泌乳、血管生成以及促进细胞存活的作用。此外,在肿瘤、肝病和心脑血管疾病中参与凝血途径、免疫应答和炎症反应等病理过程^[8]。

2 外泌体中的 miRNA

miRNA 是一段长度约为 17~24 nt 核酸长度的内源性单链非编码微小 RNA 分子,以完全配对或不完全配对的方式与 mRNA 的 3' 端非编码区相结合^[9]。miRNA 具有生物活性,既可以介导 mRNA 的降解,也可以抑制蛋白质的翻译。此外,miRNA 还具有调节基因的能力,能在人体的各个系统和组织器官中发挥重要的调节作用。

2007 年,Valadi 等^[6]在研究人和鼠的肥大细胞时首次发现了外泌体中有 miRNA 的存在;之后大批的 miRNA 在外泌体研究中被陆续发现^[10]。根据研究显示,现在已经发现外泌体内含有大约 764 种相关类型的 miRNA,主要是 let-7、miR-181、miR-16、miR-15 和 miR-1 及各种亚型^[11]。大多数 miRNA 仅存在于细胞内,但仍然有少量的 miRNA 存在于细胞外,包括各种体液,如唾液、乳液和脑脊液中。外泌体中的 miRNA 主要有两大功能,一个是与囊泡外的

miRNA 一样的常规功能,即基因调控功能,miRNA 调控靶基因具有多元性和复杂性的特点,一个 miRNA 能够调节几百个 miRNA 和蛋白质的表达^[12-13];另一个是已经确定的新功能,即配体的功能,外泌体中的 miRNA 可以当作一个配体通过与受体结合发挥作用。例如,外泌体中的 miR-21 和 miR-29a 除了具有靶向 mRNA 的典型作用之外,还可以扮演配体的角色与 Toll 样受体结合并激活免疫细胞^[14]。

外泌体通过传递 miRNA 来介导细胞间的信息交流^[15]。随着研究的不断深入,研究者发现外泌体中的 miRNA 通过旁分泌或内分泌机制,参与细胞的多种基本功能,包括细胞增殖、细胞凋亡、细胞分化、细胞迁移等^[16]。外泌体中的 miRNA 在介导炎症反应、血管新生以及脂质代谢等方面也具有重要作用。

3 外泌体中的 miRNA 与动脉粥样硬化

As 的形成是一个复杂而缓慢的过程,研究表明 As 的发生与血管炎症、细胞增殖和凋亡、免疫应答以及脂类代谢等密切相关。近年研究发现,外泌体中的 miRNA 在 As 的进程中具有多方面的作用,这些作用主要表现在介导炎症反应、调节细胞增殖和凋亡、参与凝血反应以及促进血管新生等方面(图 1)。

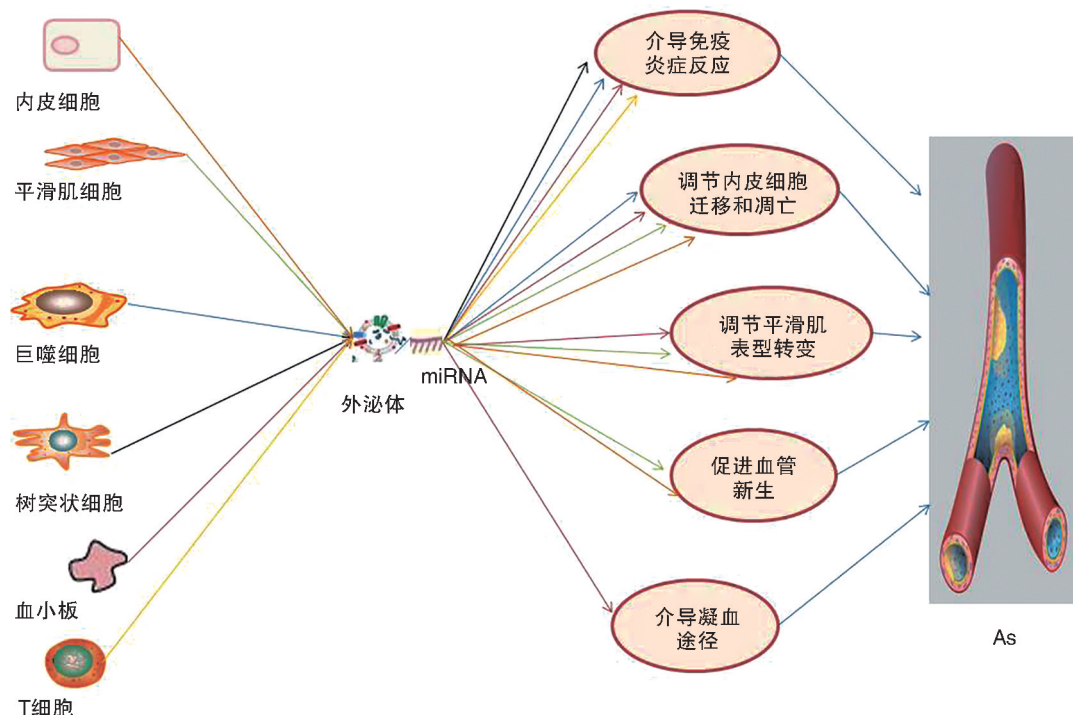


图 1. 外泌体中的 miRNA 在 As 进程中的作用

Figure 1. The role of miRNA in exosomes in As process

3.1 介导炎症反应

As 是各种诱因引发的血管壁的慢性炎症性疾病,研究表明多种细胞来源的外泌体中的 miRNA 参与这一炎症过程。外泌体中的 miRNA 通过引起其靶细胞的炎症反应导致动脉壁内皮细胞功能不全、单核细胞黏附、血管重构和泡沫细胞形成,从而加剧 As 的发展进程。

巨噬细胞外泌体中的 miRNA 不仅可以诱导自身分化,其中 miR-223 通过激活其靶基因(如单核细胞、内皮细胞以及成纤维细胞等)参与炎症反应,从而引起血管内膜功能障碍,加剧 As 的进程^[17]。此外,巨噬细胞参与脂肪组织的炎症反应,巨噬细胞外泌体中的 miR-223 通过下调 Pknox1 抑制巨噬细胞的活化,从而介导脂肪组织炎症反应,引起脂质代谢紊乱^[18]。单核细胞外泌体中的 miR-155 通过激活核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路,使内皮细胞中的促炎因子细胞间黏附分子 1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、趋化因子 CCL2 和白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 表达升高,从而使内皮功能受损^[19]。在慢性摄入蔗糖引起炎症的大鼠模型中,通过对大鼠循环血液中外泌体进行检测,发现血浆外泌体中的 miR-21 和 miR-223 表达显著升高,由此猜测,血浆外泌体中的 miR-21 和 miR-223 可能参与炎症反应^[20]。

Alexander 等^[21]把从树突状细胞外泌体中提取的 miR-146a 和 miR-155 注射到小鼠身上,发现这些 miRNA 能够改变小鼠体内的炎症反应,其中 miR-155 通过激活内毒素促进炎症反应,而 miR-146a 通过抑制内毒素而减少炎症反应。

血小板外泌体中的 miRNA 既有一些 miRNA 可以诱导炎症反应的发生,还有一部分 miRNA 则可以抑制炎症反应的发生。其中,血小板外泌体中的 miR-191 可以诱导内皮细胞中的 ICAM-1 高表达参与炎症反应^[22]。而血小板外泌体中的 miR-320 通过减少 ICAM-1 的表达从而抑制炎症反应^[23]。此外,血小板外泌体中的 miR-223 通过 NF- κ B 通路下调单核细胞中的炎症介质 IL-6 和 Nod 样受体蛋白 3 表达来抑制炎症反应^[24]。血小板中的外泌体中的 miRNA 通过引起或抑制炎症反应,从而相应的加剧或延缓动脉粥样斑块的发展。

3.2 调节血管内皮细胞迁移和凋亡

内皮功能障碍是 As 形成的关键环节。外泌体在介导内皮功能障碍中有运输和调节的作用,其中来自不同细胞的外泌体 miRNA 在内皮细胞迁移和

凋亡过程中起着重要调节作用^[25]。

巨噬细胞外泌体中的 miR-150 通过抑制人微血管内皮细胞中靶基因 c-Myb 的翻译进而促进细胞的迁移^[26],通过对 As 患者血浆中的外泌体进行分析,发现 As 患者中外泌体 miR-150 显著高于健康人,更能有效促进人微血管内皮细胞的迁移。该研究显示外泌体中 miR-150 可通过促进血管内皮细胞的迁移,参与 As 的形成。此外,血小板外泌体中的 miR-223 通过调节胰岛素样生长因子 1 受体可以诱导血管内皮细胞凋亡,从而造成血管内皮损伤^[27]。

外泌体中的 miRNA 除了可以造成内皮功能障碍外,还有一些细胞来源的 miRNA 还具有保护血管内皮的作用。内皮细胞外泌体中的 miRNA 通过介导内皮细胞与平滑肌细胞之间的信息交流具有保护血管内皮的作用,其中血管内皮细胞凋亡时产生的外泌体富含 miR-126^[28],它通过激活趋化因子配体 12 抑制内皮细胞的凋亡,从而起到保护血管内皮的作用,而且能抑制巨噬细胞对血管壁的渗透,从而稳定硬化的斑块,发挥抗 As 的作用。此外,在载脂蛋白 E 基因敲除 (apolipoprotein E gene knocked-out, ApoE^{-/-}) 小鼠的 As 模型中也发现外泌体 miR-126 可以减少斑块面积^[29]。除了已经提到的 miRNA 外,还发现平滑肌细胞分泌的外泌体通过介导 miR-150 转移可以控制内皮细胞的迁移^[30],从而保护血管内皮,防止 As 的形成。

3.3 调节平滑肌细胞表型转变

血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 表型由收缩型转为合成型容易引起血管病变,促进 As 的发生。研究发现外泌体的分泌参与平滑肌细胞表型的转变^[31]。

内皮细胞和平滑肌细胞之间的相互作用在维持 VSMC 表型中具有重要作用。内皮细胞外泌体中的 miR-206 通过靶向 ADP-核糖基化因子 6 蛋白和钠钙交换蛋白钠钙交换体 1 来维持平滑肌细胞的收缩表型,防止 As 的形成^[32]。Hergenreider 等^[33]发现,剪切应答转录因子 Krippel 样因子 2 (Krippel-like factor 2, KLF2) 过表达的脐静脉内皮细胞能够将外泌体携带的 miR-143/145 传递至平滑肌细胞,并下调细胞激活转录因子 ELK1 和 KLF4 靶基因 mRNA 水平的表达,从而引起平滑肌细胞向抗 As 表型转变,此外,将含 KLF2 转录因子的外泌体注射入 ApoE^{-/-} 小鼠体内,发现小鼠主动脉的粥样硬化病变面积较对照组缩小了 1/2 倍,这可能与脐静脉内皮细胞外泌体中的 miR-143/145 能引起平滑肌细胞向抗 As 表型转变有关。研究发现血小板外泌体中的

miR-21、miR-223 和 miR-339 通过减少血小板源性生长因子受体 β 表达而抑制 VSMC 的增殖^[34]。

外泌体中的 miRNA 除了有抑制平滑肌细胞增殖、维持收缩型表型的 miRNA 外,还有一些外泌体的 miRNA 能促进平滑肌细胞的增殖,导致其表型的转变。例如,VSMC 外泌体中的 miR-143 能够以自分泌或者旁分泌的方式调节细胞黏附和迁移,参与细胞的增殖^[31,35],从而加剧 As 的发生。

3.4 促进血管新生和调节血管稳态

血管新生在 As 形成中具有两方面的作用,在新生血管未成熟时会导致斑块不稳定,容易导致斑块的破裂出血,造成急性事件的发生;然而,当新生血管成熟时,斑块就比较稳定,有利于延缓 As 的进程,防止急性事件的发生。此外,维持血管中的稳态在防止 As 的形成中也具有重要意义。

血管内皮细胞外泌体中的 miR-126、miR-214 和 miR-155 在新生血管形成和维持血管内皮功能中具有重要作用。其中 miR-126 和 miR-214 能够促进新生血管形成,而 miR-155 能够损坏血管的舒张功能。研究表明,在敲除 miR-126 的斑马鱼体内血管的完整性遭到破坏而且还有大出血的风险^[36-37]。此外,内皮细胞外泌体中的 miR-214 通过抑制毛细血管扩张性共济失调突变可以刺激邻近靶细胞的血管生成^[38]。这些研究表明了 miR-126 和 miR-214 在血管生成以及维持血管功能中的作用。然而,miR-155 则与 miR-126 以及 miR-214 的功能截然不同,miR-155 一般在病理的情况下高表达,它通过降低其靶基因一氧化氮合酶的表达,从而使血管的舒张功能受损^[39]。除了内皮细胞外泌体中的 miRNA 可以促进新生血管形成外,K562 细胞外泌体中的 miR-92 通过促进人脐静脉血管内皮细胞的游走和管状结构的形成也可以促进新生血管的形成^[40]。

VSMC 与血管内皮细胞之间的相互作用在维持血管壁稳态中发挥着重要作用。体外研究表明,平滑肌细胞外泌体中的 miR-150 通过激活血管内皮生长因子 A/血管内皮生长因子受体/PI3K/Akt 途径可以控制内皮细胞的迁移,从而维持血管壁的稳态^[30]。据报道,外泌体中 miR-143 和 miR-145 水平变化与血管功能异常有关^[41-42]。心血管病变是糖尿病的主要并发症,2 型糖尿病患者血液及平滑肌中 miR-143 和 miR-145 水平升高,miR-143 和 miR-145 通过作用于 KLF4 和胰岛素生长因子 1 而影响血管平滑肌的正常功能,高糖及肿瘤坏死因子均可使 miR-143 和 miR-145 表达上调^[43],可见 miR-143 和 miR-145 在糖尿病血管稳态失衡中发挥重要

作用。

3.5 介导凝血途径

血小板分泌的外泌体可以激活血小板,使血小板黏附于血管壁形成血栓,从而造成不良事件的发生。通过对颈动脉双狭窄小鼠血浆外泌体的检测,发现血小板外泌体中的 miR-223、miR-339 和 miR-21 明显升高,这可以为预测血栓形成提供一种可能性;通过对 As 患者服用阿司匹林抗血小板治疗的研究中发现血小板中的 miR-126、miR-150、miR-191 和 miR-223 水平降低^[44-45]。这些研究表明血小板外泌体中的 miRNA 可以诱导血小板聚集,介导凝血途径,从而促进 As 的形成。

As 的病理过程是多因素共同作用的结果,除了已经提到的因素外,免疫反应也在 As 的进程中扮演着重要角色。新近研究表明,外泌体中的 miRNA 也参与了 As 形成中免疫反应这一进程。T 细胞来源的外泌体中也含有大量的 miRNA,这些 miRNA 可以被转运到 Th1 细胞,抑制 Th1 细胞的增殖和干扰素 γ 的释放^[46],从而介导免疫反应。总之,外泌体中的 miRNA 通过介导炎症以及免疫反应、参与内皮细胞的凋亡以及平滑肌细胞的增殖、介导凝血过程、调控脂质代谢以及减少斑块等方面来参与 As 的形成与发展。

4 结 语

综上所述,外泌体是由不同细胞分泌的具有多种生物活性物质的囊泡小体,它可以将其所携带的内容物通过水平转移的方式运输至邻近的或远距离的靶细胞,并通过多种方式影响靶细胞生物学功能。外泌体中的 miRNA 通过介导细胞之间的信号传导从而参与 As 的发生与发展。由于外泌体中的 miRNA 可以从多方面参与 As 的进程,我们可以通过对病人血液中相关细胞外泌体中的 miRNA 进行检测,这可能为以后及早发现和诊断 As 提供一种辅助方式。但是不同细胞来源的外泌体中的 miRNA 在 As 的形成中扮演着不同的作用,有一部分 miRNA 具有促进 As 形成的作用,也有一部分 miRNA 具有抗 As 形成的作用,这还有待于后续的研究。

[参考文献]

- [1] Baron M, Boulanger CM, Staels B, et al. Cell-derived microparticles in atherosclerosis: biomarkers and targets for pharmacological modulation? [J]. J Cell Mol Med, 2012,

- 16(7): 1365-1376.
- [2] Rashed MH, Bayraktar E, Helal GK, et al. Exosomes: From garbage bins to promising therapeutic targets[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3): 538.
- [3] Xu JY, Chen GH, Yang YJ, et al. Exosomes: A rising star in falling hearts[J]. *Front Physiol*, 2017, 8(6): 494.
- [4] Villarroya-beltri C, Baixauli F, Gutierrez-vazquez C, et al. Sorting it out: regulation of exosome loading[J]. *Semin Cancer Biol*, 2014, 28(7): 3-13.
- [5] Squadrito ML, Baer C, Burdet F, et al. Endogenous RNAs modulate microRNA sorting to exosomes and transfer to acceptor cells[J]. *Cell Rep*, 2014, 8(5): 1432-1446.
- [6] 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.
- [7] Sluijter JP, Verhage V, Deddens JC, et al. Microvesicles and exosomes for intracardiac communication[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 102(2): 302-311.
- [8] Yin M, Loyer X, Boulanger CM, et al. Extracellular vesicles as new pharmacological targets to treat atherosclerosis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 763(Pt A): 90-103.
- [9] Zhang J, Li S, Li L, et al. Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2015, 13(1): 17-24.
- [10] Das S, Halushka MK. Extracellular vesicle microRNA transfer in cardiovascular disease[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2015, 24(4): 199-206.
- [11] Mathivanan S, Fahner CJ, Reid GE, et al. ExoCarta 2012: database of exosomal proteins, RNA and lipids[J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(3): D1241-D1244.
- [12] Lim LP, Lau NC, Garrett-engele P, et al. Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs[J]. *Nature*, 2005, 433(7027): 769-773.
- [13] Baek D, Villen J, Shin C, et al. The impact of microRNAs on protein output[J]. *Nature*, 2008, 455(7209): 64-71.
- [14] Fabbri M, Paone A, Calore F, et al. MicroRNAs bind to Toll-like receptors to induce prometastatic inflammatory response[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(31): E2110-E2116.
- [15] Ragusa M, Barbagallo C, Statello L, et al. miRNA profiling in vitreous humor, vitreal exosomes and serum from uveal melanoma patients: Pathological and diagnostic implications[J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(9): 1387-1396.
- [16] Huang-doran I, Zhang CY, Vidal-puig A. Extracellular vesicles: Novel mediators of cell communication in metabolic disease[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28(1): 3-18.
- [17] Ismail N, Wang Y, Dakhallah D, et al. Macrophage microvesicles induce macrophage differentiation and miR-223 transfer[J]. *Blood*, 2013, 121(6): 984-995.
- [18] Zhuang G, Meng C, Guo X, et al. A novel regulator of macrophage activation: miR-223 in obesity-associated adipose tissue inflammation[J]. *Circulation*, 2012, 125(23): 2892-2903.
- [19] Tang N, Sun B, Gupta A, et al. Monocyte exosomes induce adhesion molecules and cytokines via activation of NF-kappa B in endothelial cells[J]. *FASEB J*, 2016, 30(9): 3097-3106.
- [20] Brianza-padilla M, Carb R, Arana JC, et al. Inflammation related microRNAs are modulated in total plasma and in extracellular vesicles from rats with chronic ingestion of sucrose[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 1-7.
- [21] Alexander M, Hu R, Runtzsch MC, et al. Exosome-delivered microRNAs modulate the inflammatory response to endotoxin[J]. *Nat Commun*, 2015, 6(13): 7321.
- [22] Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Extracellular vesicles and atherosclerotic disease[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(14): 2697-2708.
- [23] Gidl FO, Van DBM, Ohman J, et al. Platelets activated during myocardial infarction release functional miRNA, which can be taken up by endothelial cells and regulate ICAM1 expression[J]. *Blood*, 2013, 121(19): 3908-3917.
- [24] Poon KS, Palanisamy K, Chang SS, et al. Plasma exosomal miR-223 expression regulates inflammatory responses during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10807.
- [25] Huber HJ, Holvoet P. Exosomes: emerging roles in communication between blood cells and vascular tissues during atherosclerosis[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2015, 26(5): 412-419.
- [26] Zhang Y, Liu D, Chen X, et al. Secreted monocytic miR-150 enhances targeted endothelial cell migration[J]. *Mol Cell*, 2010, 39(1): 133-144.
- [27] Pan Y, Llang H, Liu H, et al. Platelet-secreted microRNA-223 promotes endothelial cell apoptosis induced by advanced glycation end products via targeting the insulin-like growth factor 1 receptor[J]. *J Immunol*, 2014, 192(1): 437-446.
- [28] Zerneck A, Bidzhikov K, Noels H, et al. Delivery of microRNA-126 by apoptotic bodies induces CXCL12-dependent vascular protection[J]. *Sci Signal*, 2009, 2(100): ra81.
- [29] Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV, et al. Cardiac extracellular vesicles in normal and infarcted heart[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(1): 63.

- [30] Zhao Y, Li Y, Luo P, et al. XBP1 splicing triggers miR-150 transfer from smooth muscle cells to endothelial cells via extracellular vesicles[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(12): 28627.
- [31] Kapustin AN, Shanahan CM, et al. Emerging roles for vascular smooth muscle cell exosomes in calcification and coagulation[J]. *J Physiol*, 2016, 594(11): 2905-2914.
- [32] Lin X, He Y, Hou X, et al. Endothelial cells can regulate smooth muscle cells in contractile phenotype through the miR-206/ARF6 & NCX1/exosome axis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): 587.
- [33] Hergenreider E, Heydt S, Treguer K, et al. Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs[J]. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(3): 249-256.
- [34] Tan M, Yan HB, Li JN, et al. Thrombin stimulated platelet-derived exosomes inhibit platelet-derived growth factor receptor-beta expression in vascular smooth muscle cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38(6): 2348-2365.
- [35] 施冰, 李峻侠. 外泌体源性 miRNA: 心血管疾病新的生物标志物[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 10(11): 1396-1397.
- [36] Sen CK, Gordillo GM, Khanna S, et al. Micromanaging vascular biology: tiny microRNAs play big band[J]. *J Vasc Res*, 2009, 46(6): 527-540.
- [37] Fish JE, Santoro MM, Morton SU, et al. miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity[J]. *Dev Cell*, 2008, 15(2): 272-284.
- [38] van Balkom BW, de Jong OG, Smits M, et al. Endothelial cells require miR-214 to secrete exosomes that suppress senescence and induce angiogenesis in human and mouse endothelial cells[J]. *Blood*, 2013, 121(19): 3997-4006.
- [39] Sun HX, Zeng DY, Li RT, et al. Essential role of miRNA-155 in regulating endothelium-dependent vasorelaxation by targeting endothelial nitric oxide synthase[J]. *Hypertension*, 2012, 60(6): 1407-1414.
- [40] Umez T, Ohyashiki K, Kuroda M, et al. Leukemia cell to endothelial cell communication via exosomal miRNAs[J]. *Oncogene*, 2013, 32(22): 2747-2755.
- [41] Sala F, Aranda JF, Rotllan N, et al. MiR-143/145 deficiency attenuates the progression of atherosclerosis in *Ldlr^{-/-}* mice [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 112(4): 796-802.
- [42] Elia L, Quintavalle M, Zhang J, et al. The knockout of miR-143 and -145 alters smooth muscle cell maintenance and vascular homeostasis in mice; correlates with human disease [J]. *Cell Death Differ*, 2009, 16(12): 1590-1598.
- [43] Barutta F, Tricarico M, Corbelli, et al. Urinary exosomal microRNAs in incipient diabetic nephropathy[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e73798.
- [44] Willeit P, Zampetaki A, Dudek K, et al. Circulating microRNAs as novel biomarkers for platelet activation[J]. *Circ Res*, 2013, 112(4): 595-600.
- [45] Chyrchel B, Toton-zuranska J, Kruszelnicka O, et al. Association of plasma miR-223 and platelet reactivity in patients with coronary artery disease on dual antiplatelet therapy: A preliminary report[J]. *Platelets*, 2015, 26(6): 593-597.
- [46] Okoye IS, Coomes SM, Pelly VS, et al. MicroRNA-containing T-regulatory-cell-derived exosomes suppress pathogenic T helper 1 cells[J]. *Immunity*, 2014, 41(1): 89-103.
- (此文编辑 曾学清)