

外泌体 microRNA 在血管老化及其相关性疾病中的作用

倪宇晴, 刘幼硕

(中南大学湘雅二医院老年病科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 外泌体; 微小 RNA; 血管老化; 血管疾病; 内皮细胞; 血管平滑肌细胞

[摘要] 血管老化是指血管结构和功能随增龄而发生的退行性改变, 其影响多种疾病的发生、进展和预后。血管内皮细胞和血管平滑肌细胞是构成血管壁的主要细胞, 是血管老化的重要细胞生物学基础。近年来, 外泌体微小 RNA(miRNA) 与血管老化的关系成为研究热点。本综述将总结外泌体 miRNA 在血管内皮细胞和平滑肌细胞衰老过程中的作用, 同时讨论外泌体 miRNA 在血管老化相关性疾病中的功能。

[中图分类号] R54;R363

[文献标识码] A

The role of exosomal microRNA in vascular aging and related diseases

NI Yuqing, LIU Youshuo

(Department of Geriatrics, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410011, China)

[KEY WORDS] exosomes; microRNA; vascular aging; vascular disease; endothelial cell; vascular smooth muscle cell

[ABSTRACT] Vascular aging refers to the degenerative changes of vascular structure and function with aging, which affect the occurrence, progress and prognosis of various diseases. Vascular endothelial cells and vascular smooth muscle cells are the essential component of vessel wall, which are the important cellular biological basis of vascular aging. In recent years, the relationship between microRNA (miRNA) of exosomes and vascular aging has become a research hotspot. This review will summarize the role of exosomal miRNA in the aging process of vascular endothelial cells and smooth muscle cells, and discuss the function of exosomal miRNA in vascular aging related diseases.

血管老化是指随增龄, 血管逐渐丧失其原有机能所发生的结构和功能的退行性改变, 是一种特殊的器官衰老类型^[1]。血管老化在细胞水平主要表现为血管内膜的内皮细胞(endothelial cell, EC)和中膜的血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)的形态学改变; 组织学可见弹力纤维减少、胶原增加、管壁增厚、管腔扩张; 功能上体现为动脉硬化增加、顺应性降低。血管老化是冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压、脑血管疾病等众多疾病发生的重要病理学基础^[2-3]。

外泌体大小 30 ~ 100 nm, 其内包含有蛋白质、脂类、微小 RNA(miRNA, miRNA) 等物质。由于内容物的多样性, 外泌体具有不同的生物学功能, 在细胞凋亡、增殖、迁移、分化等发面发挥不同的作用。有研究表明, 外泌体与血管生物学改变和功能

异常密切相关, 提示外泌体参与调节血管老化过程^[4]。miRNA 是一种内源性非编码小分子 RNA, 长度约 18 ~ 25 个核苷酸。近年来, 越来越多研究证实, 外泌体 miRNA 在血管老化和血管老化相关性疾病中发挥着关键作用^[5-6]。在本综述中, 我们将重点回顾外泌体 miRNA 在血管 EC 和 VSMC 衰老及心血管疾病、脑血管疾病、肾脏疾病等多种血管老化相关性疾病中的作用, 为外泌体 miRNA 在血管老化中的研究提供新的研究思路。

1 外泌体 miRNA 与血管老化

血管老化与血管壁的生理功能和结构特性改变密切相关, EC 和 VSMC 是构成血管壁的主要细胞, 是血管老化的重要细胞生物学基础。EC 是血液

[收稿日期] 2019-08-17

[修回日期] 2019-09-29

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81770833); 2019 年中南大学研究生自主探索创新项目(2019zzts354)

[作者简介] 倪宇晴, 博士研究生, 研究方向为血管衰老及代谢性内分泌疾病, E-mail 为 niyuqing@csu.edu.cn。通信作者刘幼硕, 博士, 教授, 研究方向为血管衰老及代谢性内分泌疾病, E-mail 为 liuyoushuo@yeah.net。

和血管之间的屏障,参与调节血管的完整性和稳态。VSMC 是血管壁中膜主要细胞,具有控制血液流动和维持血管张力的作用。当血管受到氧化应激、缺氧、炎症介质、高血压、高血糖或剪切力等微环境刺激时,EC 和 VSMC 会发生增殖、凋亡、衰老、血管生成、炎症等变化,最终导致血管老化。越来越多研究证据表明,外泌体 miRNA 是一种特异的信号机制,参与调节上述过程^[7-8],影响血管老化进展。

1.1 外泌体 miRNA 对细胞增殖的影响

内皮细胞增殖在促进 EC 功能修复中发挥重要作用。研究发现,在人脐带 EC 中,外泌体 miR-122-5p、miR-210-3p、miR-296-5p 和 miR-376c-3p 表达显著增加,并参与调节 EC 增殖和迁移^[9]。此外,外泌体 miR-214 可影响 EC 增殖和血管生成^[10]。相反,有研究报道外泌体 miRNA 亦具有抑制 EC 增殖的作用,包括 miR-92a 和 miR-24^[11-12],其中 miR-92a 通过调节 Krüppel 样因子 4 和丝裂原活化蛋白激酶激酶 4 表达从而抑制 EC 增殖;进一步研究发现,抑制 miR-92a 表达可增加 EC 的增殖和迁移能力^[11]。

越来越多研究表明,外泌体 miRNA 通过调节转录后机制在 VSMC 增殖过程中发挥关键作用^[13-14]。外泌体 miR-21 可增强血小板反应蛋白 1 诱导的 VSMC 增殖和迁移^[13]。相反,氧化低密度脂蛋白诱导的 miR-155 通过抑制基质金属蛋白酶家族成员从而抑制 VSMC 增殖^[15]。此外,Tan 等^[16]发现,活化的含有 miR-223、miR-339 和 miR-21 的血小板来源外泌体可以转移到 VSMC 中,并抑制 VSMC 增殖。

1.2 外泌体 miRNA 对血管生成的影响

内皮细胞血管生成是导致血管老化的危险因素。Liang 等^[17]研究发现外泌体 miR-125a 转移至 EC 后,通过抑制 Delta 样配体 4 从而促进血管生成。Yang 等^[18]研究表明,外泌体通过 miR-181b-5p/瞬时受体电位 M 通道轴促进缺氧诱导的 EC 血管生成。相反,已有研究证实外泌体 miR-106b-5p 的上调可过表达血管生成素 2,从而抑制 EC 血管生成^[19]。

血管平滑肌细胞的血管生成与血管老化进程密切相关。miR-126-3p 通过抑制靶蛋白 Sprouty 相关 EVH1 域蛋白 1 的表达,增强 VSMC 血管生成,同时调控血管生成通路相关基因的表达,包括血管内皮生长因子、血管生成素 1、血管生成素 2、基质金属蛋白酶 9、血小板反应蛋白 1 等^[20]。

1.3 外泌体 miRNA 对细胞凋亡和衰老的影响

内皮细胞凋亡和衰老可导致内皮屏障破坏、血

管壁完整性受损,从而导致动脉粥样硬化的发生^[21]。外泌体 miR-214 可抑制受体细胞突变导致的共济失调毛细血管扩张症的表达,从而起到预防血管衰老并诱导血管生成和迁移的作用^[10]。

血管平滑肌细胞凋亡和衰老已被证实是导致血管疾病的重要细胞学病理基础^[22]。已有研究表明,miR-92a 过表达通过抑制丝裂原活化蛋白激酶激酶 4 和 c-Jun 氨基末端激酶 1 通路抑制 VSMC 的凋亡和衰老^[23]。而 miR-34a 通过下调沉默信息调节因子 1 促进 VSMC 衰老^[24]。

1.4 外泌体 miRNA 对细胞炎症的影响

炎症可促进动脉粥样斑块的形成,加速血管老化。有研究发现外泌体 miRNA 通过调节白细胞活化和血管壁的浸润,从而影响细胞炎症过程。研究发现,多种外泌体 miRNA (miR-15a、miR-27a 和 miR-34a) 在脓毒血症患者中表达增加,并参与调节炎症反应^[25]。作为 EC 的促炎调节因子,miR-92a 可激活炎症细胞因子和趋化因子,促进单核细胞黏附^[26]。外泌体 miR-21 通过增强转录因子活化蛋白 1 的活性,从而诱导 C-C 基序趋化因子 2 和血管细胞黏附蛋白 1 的表达^[27]。相反, Lee 等^[28]发现,来源于间充质干细胞的外泌体中含有 miR-17 超家族,通过抑制信号转导子和转录激活子发挥抗炎作用。

1.5 外泌体 miRNA 对细胞钙化的影响

血管钙化是由 VSMC 成骨转化驱动的过程,与鞘磷脂磷酸二酯酶 3 激活和细胞骨架重塑等有关。有研究报道,多种外泌体 miRNA (miR-712、miR-714 和 miR-762 等) 可破坏钙转运体,促进 VSMC 钙沉积^[29]。相反, Du 等^[30]发现 miR-29a/b 通过抑制具有血小板反应蛋白基元 7 的崩解素和金属蛋白酶的表达来抑制 VSMC 钙化。此外,有研究发现,外泌体 miR-204 在钙化的肾动脉中明显下降,并可通过靶向作用于 DNA 甲基转移酶 3a 通路参与调控 VSMC 成骨细胞分化^[31]。

2 外泌体 miRNA 与血管老化相关性疾病

血管老化与血管老化相关性疾病互为因果,一方面血管老化是疾病的发生、发展的危险因素,另一方面,疾病加速了血管老化的进程。近年来,外泌体 miRNA 在血管疾病中的作用受到越来越多关注^[32]。研究表明,外泌体 miRNA 对心脏疾病、高血压、脑血管疾病、肾脏疾病等多种与血管衰老相关的疾病具有重要影响(图 1)。

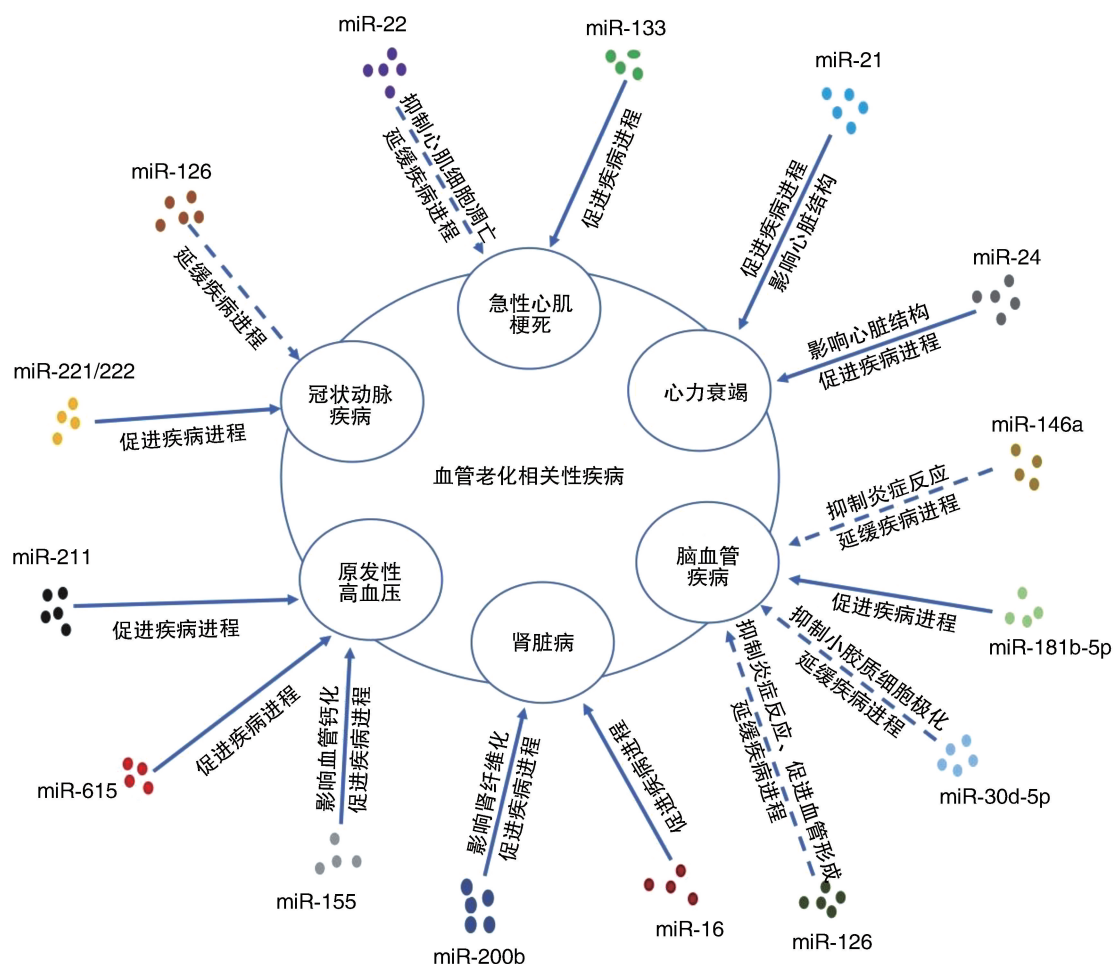


图 1. 外泌体 miRNA 在血管老化相关性疾病中的作用

Figure 1. Roles of exosomal miRNA in vascular aging related diseases

2.1 外泌体 miRNA 与血管老化相关性心脏病

随着增龄,心脏可出现心房纤颤、左心室肥厚、心力衰竭(heart failure, HF)等相关改变。EC 衰老可导致血管功能受损,与心血管疾病有着密切的关系^[33-34]。外泌体 miRNA 参与调节心血管老化的进程,并在冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)、急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)和 HF 等血管老化相关性心脏病中发挥着关键作用。

2.1.1 外泌体 miRNA 对 CAD 的影响 外泌体 miRNA 通过参与细胞间的信息交流,调节动脉斑块的形成,从而影响 CAD 的发生、发展。有研究表明,来源于 VSMC 的 miR-221/222 可促进 CAD 的进程^[35]。此外,有研究显示 miR-126 在 CAD 患者中表达减少,提示外泌体 miRNA 有延缓 CAD 的作用^[36]。

2.1.2 外泌体 miRNA 对 AMI 的影响 AMI 是由于各种诱发因素使得冠状动脉的血流急剧减少

或是中断,造成相应的心肌严重而持久的缺血、缺氧最终导致坏死,其特征是心肌细胞的丢失和心肌坏死。Feng 等^[37]研究结果证实,在缺血状态下,外泌体 miR-22 通过靶向作用于甲基化 CpG 结合蛋白 2 从而抑制心肌细胞凋亡。相反,外泌体 miR-133 能促进 AMI 的进展^[38]。

2.1.3 外泌体 miRNA 对 HF 的影响 HF 是各种心脏结构或功能异常而导致的心室充盈和/或射血功能受损的临床综合征。心脏超微结构、生物化学和分子异常是 HF 的重要病理生理学基础。越来越多证据表明,外泌体 miRNA 是调节 HF 的关键因素,miR-21、miR-24 在不同类型和严重程度的 HF 患者中均可影响心脏结构的改变^[39]。

2.2 外泌体 miRNA 与血管老化相关性原发性高血压

原发性高血压是以血管顺应性降低和血管僵硬增加为主要特征的临床综合征。血管老化与高血压间的相互作用导致动脉硬化。血管紧张素

II 可诱导体外培养的 EC 衰老,肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 激活在高血压病的发生过程中扮演着重要角色^[40]。已有研究证实外泌体 miRNA 表达受 RAAS 影响,并参与调节高血压病的发生^[41]。高血压患者外泌体 miRNA 基因组学分析发现,miR-211 和 miR-615 的表达随血压波动而变化^[42]。此外,miR-155 可通过调节血管内膜和中膜羟磷灰石沉着从而影响血管钙化的进程,最终导致血压升高,造成不良后果^[43]。

2.3 外泌体 miRNA 与血管老化相关性肾脏病

血管老化与动脉硬化的相互作用最终可导致慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD)。有研究发现,CKD 发病风险随脉搏波传导速度升高而增加,提示动脉硬化指数增加与肾脏功能下降有关^[44]。Yu 等^[45]发现肾小管来源的外泌体 miR-200b 可以调控肾纤维化的进展,最终导致 CKD 发生。Lange 等^[46]研究表明,在 CKD 患者中泌尿系统来源的外泌体 miR-16 是最稳定的内源性参考基因。

2.4 外泌体 miRNA 与血管老化相关性脑血管疾病

脑血管老化导致高脉动血流形成从而引起脑血管疾病和认知障碍。越来越多研究表明,外泌体 miRNA 与脑血管疾病密切相关。

腔隙性脑梗死和急性缺血性卒中与内皮功能障碍有关。Geng 等^[47]发现缺血性卒中患者 miR-126 明显减少,miR-126⁺ 外泌体可抑制缺血性卒中诱导的小胶质细胞激活和炎症反应,促进缺血性卒中后神经和血管形成。Jiang 等^[48]研究表明,富含 miR-30d-5p 的外泌体通过抑制自噬介导的小胶质细胞极化,对急性缺血性卒中患者具有保护作用。Yang 等^[18]研究发现,miR-181b-5p 在外泌体中表达显著增多,提示 miR-181b-5p 可能参与调控急性缺血性卒中的进展。痴呆是一种由血管异常引起的认知障碍;据报道,外泌体 miR-146a 对受损的星形胶质细胞发挥抗炎作用,并可预防糖尿病引起的认知障碍^[49]。

3 展 望

血管结构和功能退变构成了血管衰老的基础,而血管衰老又是各种血管疾病的基础。因此,更好地研究血管老化的机制对于延缓机体衰老和防治衰老相关疾病具有重要意义。外泌体 miRNA 在血

管老化过程中发挥重要作用,可能成为治疗衰老和衰老相关性疾病的新靶点,为治疗和评估血管疾病提供新的研究思路。

[参考文献]

- [1] Currie G, Delles C. Healthy vascular aging[J]. Hypertension, 2017, 70(2): 229-231.
- [2] Nowak KL, Rossman MJ, Chonchol M, et al. Strategies for achieving healthy vascular aging[J]. Hypertension, 2018, 71(3): 389-402.
- [3] Namasivayam M, McEniery CM, Wilkinson IB, et al. Different effects of vascular aging on ischemic predisposition in healthy men and women[J]. Hypertension, 2018, 72(6): 1294-1300.
- [4] Zhang C, Zhang K, Huang F, et al. Exosomes, the message transporters in vascular calcification[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(9): 4024-4033.
- [5] Liu FJ, Wen T, Liu L. MicroRNAs as a novel cellular senescence regulator[J]. Ageing Res Rev, 2012, 11(1): 41-50.
- [6] Lee S, Choi E, Cha MJ, et al. Impact of miRNAs on cardiovascular aging[J]. J Geriatr Cardiol, 2015, 12(5): 569-574.
- [7] 林 潇, 刘幼硕. microRNAs 在血管平滑肌细胞衰老中的作用[J]. 中华老年医学杂志, 2017, 36(12): 98-103.
- [8] Maegdefessel L, Rayner KJ, Leeper NJ. MicroRNA regulation of vascular smooth muscle function and phenotype: early career committee contribution [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(1): 2-6.
- [9] Jia L, Zhou X, Huang X, et al. Maternal and umbilical cord serum-derived exosomes enhance endothelial cell proliferation and migration [J]. FASEB J, 2018, 32(8): 4534-4543.
- [10] 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.
- [11] Iaconetti C, Polimeni A, Sorrentino S, et al. Inhibition of miR-92a increases endothelial proliferation and migration in vitro as well as reduces neointimal proliferation in vivo after vascular injury[J]. Basic Res Cardiol, 2012, 107(5): 296.
- [12] Svensson D, Gidlöf O, Turczynska KM, et al. Inhibition of microRNA-125a promotes human endothelial cell proliferation and viability through an antiapoptotic mechanism [J]. J Vasc Res, 2014, 51(3): 239-245.
- [13] Ji R, Cheng Y, Yue J, et al. MicroRNA expression sig-

- nature and antisense-mediated depletion reveal an essential role of microRNA in vascular neointimal lesion formation[J]. *Circ Res*, 2007, 100(11): 1579-1588.
- [14] Calvier L, Chouvarine P, Legchenko E, et al. PPAR gamma links BMP2 and TGF beta 1 pathways in vascular smooth muscle cells, regulating cell proliferation and glucose metabolism [J]. *Cell Metab*, 2017, 25 (5): 1118-1134.
- [15] Wang YS, Chou WW, Chen KC, et al. MicroRNA-152 mediates DNMT1-regulated DNA methylation in the estrogen receptor alpha gene [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (1): e30635.
- [16] 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.
- [17] Liang X, Zhang L, Wang S, et al. Exosomes secreted by mesenchymal stem cells promote endothelial cell angiogenesis by transferring miR-125a [J]. *J Cell Sci*, 2016, 129 (11): 2182-2189.
- [18] Yang Y, Cai Y, Zhang Y, et al. Exosomes secreted by adipose-derived stem cells contribute to angiogenesis of brain microvascular endothelial cells following oxygen-glucose deprivation in vitro through microRNA-181b/TRPM7 axis [J]. *J Mol Neurosci*, 2018, 65(1): 74-83.
- [19] Li Y, Liang J, Hu J, et al. Down-regulation of exosomal miR-106b-5p derived from cholesteatoma perimatrix fibroblasts promotes angiogenesis in endothelial cells by over-expression of angiopoietin 2 [J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42 (10): 1300-1310.
- [20] Mathiyalagan P, Liang Y, Kim D, et al. Angiogenic mechanisms of human CD34⁺ stem cell exosomes in the repair of ischemic hindlimb [J]. *Circ Res*, 2017, 120 (9): 1466-1476.
- [21] Bai X, Wang X, Xu Q. Endothelial damage and stem cell repair in atherosclerosis [J]. *Vascul Pharmacol*, 2010, 52 (5-6): 224-229.
- [22] Tan P, Wang YJ, Li S, et al. The PI3K/Akt/mTOR pathway regulates the replicative senescence of human VSMCs [J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 422(1-2): 1-10.
- [23] Zhang L, Zhou M, Wang Y, et al. MiR-92a inhibits vascular smooth muscle cell apoptosis: role of the MKK4-JNK pathway [J]. *Apoptosis*, 2014, 19(6): 975-983.
- [24] Badi I, Burba I, Ruggeri C, et al. MicroRNA-34a induces vascular smooth muscle cells senescence by SIRT1 down-regulation and promotes the expression of age-associated pro-inflammatory secretory factors [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2015, 70(11): 1304-1311.
- [25] Real JM, Ferreira LRP, Esteves GH, et al. Exosomes from patients with septic shock convey miRNAs related to inflammation and cell cycle regulation: new signaling pathways in sepsis? [J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 68.
- [26] Loyer X, Potteaux S, Vion AC, et al. Inhibition of microRNA-92a prevents endothelial dysfunction and atherosclerosis in mice [J]. *Circ Res*, 2014, 114(3): 434-443.
- [27] Zhou J, Wang KC, Wu W, et al. MicroRNA-21 targets peroxisome proliferators-activated receptor-alpha in an autoregulatory loop to modulate flow-induced endothelial inflammation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108 (25): 10355-10360.
- [28] Lee C, Mitsialis SA, Aslam M, et al. Exosomes mediate the cytoprotective action of mesenchymal stromal cells on hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. *Circulation*, 2012, 126(22): 2601-2611.
- [29] Gui T, Zhou G, Sun Y, et al. MicroRNAs that target Ca²⁺ transporters are involved in vascular smooth muscle cell calcification [J]. *Lab Invest*, 2012, 92 (9): 1250-1259.
- [30] Du Y, Gao C, Liu Z, et al. Upregulation of a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-7 by miR-29 repression mediates vascular smooth muscle calcification [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32 (11): 2580-2588.
- [31] Lin X, Xu F, Cui RR, et al. Arterial calcification is regulated via an miR-204/DNMT3a regulatory circuit both in vitro and in female mice [J]. *Endocrinology*, 2018, 159 (8): 2905-2916.
- [32] 中华医学会老年医学分会心血管学组. 血管衰老临床评估与干预中国专家共识(2018) [J]. *中华老年医学杂志*, 2018, 37(11): 1177-1184.
- [33] 卿即娜, 陈红阳, 尹琳洁, 等. 血管内皮细胞衰老与心血管疾病的相关性 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27 (2): 161-168.
- [34] Carracedo J, Alique M, Ramirez-Carracedo R, et al. Endothelial extracellular vesicles produced by senescent cells: pathophysiological role in the cardiovascular disease associated with all types of diabetes mellitus [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2019, 17(5): 447-454.
- [35] Bazan HA, Hatfield SA, O'Malley CB, et al. Acute loss of miR-221 and miR-222 in the atherosclerotic plaque shoulder accompanies plaque rupture [J]. *Stroke*, 2015, 46(11): 3285-3287.
- [36] Mocharla P, Briand S, Giannotti G, et al. AngiomiR-126 expression and secretion from circulating CD34⁺ and CD14⁺ PBMCs: role for proangiogenic effects and altera-

- tions in type 2 diabetics [J]. *Blood*, 2013, 121(1): 226-236.
- [37] Feng Y, Huang W, Wani M, et al. Ischemic preconditioning potentiates the protective effect of stem cells through secretion of exosomes by targeting Mecp2 via miR-22[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88685.
- [38] De Rosa S, Fichtlscherer S, Lehmann R, et al. Transcoronary concentration gradients of circulating microRNAs [J]. *Circulation*, 2011, 124(18): 1936-1944.
- [39] Ikeda S, Pu WT. Expression and function of microRNAs in heart disease[J]. *Curr Drug Targets*, 2010, 11(8): 913-925.
- [40] 单海燕, 白小涓, 刘强, 等. 血管紧张素 II 诱导血管内皮细胞衰老的形态学研究[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007, 15(3): 161-164.
- [41] Qi Y, Wang X, Rose KL, et al. Activation of the endogenous renin-angiotensin-aldosterone system or aldosterone administration increases urinary exosomal sodium channel excretion[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(2): 646-656.
- [42] Gildea JJ, Carlson JM, Schoeffel CD, et al. Urinary exosome miRNome analysis and its applications to salt sensitivity of blood pressure [J]. *Clin Biochem*, 2013, 46(12): 1131-1134.
- [43] Chen NX, Kiattisunthorn K, O'Neill KD, et al. Decreased microRNA is involved in the vascular remodeling abnormalities in chronic kidney disease (CKD) [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64558.
- [44] Sedaghat S, Mattace-Raso FU, Hoorn EJ, et al. Arterial stiffness and decline in kidney function [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(12): 2190-2197.
- [45] Yu Y, Bai F, Qin N, et al. Non-proximal renal tubule-derived urinary exosomal miR-200b as a biomarker of renal fibrosis [J]. *Nephron*, 2018, 139(3): 269-282.
- [46] Lange T, Stracke S, Rettig R, et al. Identification of miR-16 as an endogenous reference gene for the normalization of urinary exosomal miRNA expression data from CKD patients [J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0183435.
- [47] Geng W, Tang H, Luo S, et al. Exosomes from miRNA-126-modified ADSCs promotes functional recovery after stroke in rats by improving neurogenesis and suppressing microglia activation [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(2): 780-792.
- [48] Jiang M, Wang H, Jin M, et al. Exosomes from miR-30d-5p-ADSCs reverse acute ischemic stroke-induced, autophagy-mediated brain injury by promoting M2 microglial/macrophage polarization [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(2): 864-878.
- [49] Kubota K, Nakano M, Kobayashi E, et al. An enriched environment prevents diabetes-induced cognitive impairment in rats by enhancing exosomal miR-146a secretion from endogenous bone marrow-derived mesenchymal stem cells [J]. *PLoS One*, 2018, 13(9): e0204252.
- (此文编辑 曾学清)