

本文引用: 高爽, 任雪雷, 韩翔宇, 等. 间充质干细胞来源的外泌体在心血管疾病中的研究现状[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(11): 1006-1012. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.11.014.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2022)30-11-1006-07

## 间充质干细胞来源的外泌体在心血管疾病中的研究现状

高爽<sup>1</sup>, 任雪雷<sup>1</sup>, 韩翔宇<sup>2</sup>, 刘云海<sup>2</sup>, 孙树印<sup>2</sup>

(1. 济宁医学院临床学院, 山东省济宁市 272000; 2. 济宁市第一人民医院急诊医学科, 山东省济宁市 272011)

**[摘要]** 心血管疾病严重威胁人类健康, 仍是导致人类死亡的主要原因, 而间充质干细胞(MSC)释放的外泌体作用于心脏和血管, 可以发挥抗凋亡、抗炎、抗纤维化以及促进内皮细胞和血管生成等作用, 被认为是 MSC 移植治疗关键的作用机制。文章总结近 5 年国内外相关研究, 综述了 MSC 来源的外泌体在治疗心血管疾病中的作用机制, 并讨论了外泌体作为未来心血管疾病治疗的新途径。

**[关键词]** 间充质干细胞; 外泌体; 心肌梗死; 缺血再灌注损伤

**[中图分类号]** R54

**[文献标识码]** A

### Research progress of exosomes derived from mesenchymal stem cells in cardiovascular diseases

GAO Shuang<sup>1</sup>, REN Xuelei<sup>1</sup>, HAN Xiangyu<sup>2</sup>, LIU Yunhai<sup>2</sup>, SUN Shuyin<sup>2</sup>

(1. Department of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining, Shandong 272000, China; 2. Department of Emergency, Jining First People's Hospital, Jining, Shandong 272011, China)

**[ABSTRACT]** Cardiovascular disease seriously threatens human health and is still the main cause of human death.

The exosomes released by mesenchymal stem cells (MSC) act on the heart and blood vessels, which can exert anti-apoptosis, anti-inflammatory, anti-fibrosis, and accelerate the generation of endothelial cell and angiogenesis. The role is the key mechanism of MSC transplantation therapy. This article summarizes relevant domestic and foreign researches in the past five years, reviews the mechanism of MSC-derived exosomes in the treatment of cardiovascular diseases, and discusses exosomes as a new approach for the treatment of cardiovascular diseases in the future.

**[KEY WORDS]** mesenchymal stem cells; exosomes; myocardial infarction; ischemia reperfusion injury

随着人口老龄化和生活方式的改变, 心血管疾病发病率持续上升。据最新发布的《中国心血管健康与疾病报告 2019》统计, 我国现患心血管病人数大约 3.30 亿, 目前心血管疾病死亡占城乡居民总死亡原因的首位, 已成为重大的公共卫生问题。近年来, 随着介入等医疗技术的发展及相关基础研究的推动, 疾病的早期管理和治疗取得了一定的进展, 但心血管疾病是一种进展性疾病, 受损的心肌得不到有效替换, 将导致心脏功能受损。从这方面而言, 目前的治疗手段仍存在一定的局限性, 为寻找心肌修复新方法, 最近几年国内外学者对干细胞领域进行了广泛研究。

干细胞在心肌再生和治疗心血管疾病方面显示出巨大前景, 尤其是间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)在临床研究中显示良好的安全性和有效性。MSC 是一种能够自我复制和多向分化的成体干细胞, 通过分泌多种细胞因子和生长因子来调节免疫应答、促进细胞生成<sup>[1-2]</sup>。外泌体, 作为 MSC 旁分泌的集合体, 直径约 30 ~ 100 nm, 内含 DNA、mRNA、蛋白质、脂质等成分, 是一种起源于多泡体的纳米膜囊泡, 曾被誉为细胞碎片的“垃圾袋”, 但由于其强大的信息传递潜力而受到广泛的关注。几乎所有类型的细胞(如心肌细胞、血管内皮细胞、淋巴细胞、血小板、脂肪细胞、肿瘤细胞、干

**[收稿日期]** 2021-10-23

**[修回日期]** 2022-04-29

**[基金项目]** 山东省医药卫生科技发展计划面上项目(202003010564)

**[作者简介]** 高爽, 硕士研究生, 研究方向为急诊医学, E-mail: gao940612@163.com。通信作者孙树印, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为急诊医学, E-mail: 13615372866@163.com。

细胞等)都能释放它们,形成广泛的“通讯网络”<sup>[3]</sup>。另外外泌体具有稳定的双分子磷脂结构,因此其能保护其内部生物活性物质,并防止其中活性物质在机体组织和血液循环中被破坏,如 DNA 片段、miRNA、lncRNA、mRNA 以及功能性蛋白等,在细胞外环境中可长期存在而不被降解或稀释,并且能通过组织液或血液输送到较远的靶细胞中,且外泌体几乎无免疫原性,不会发生排斥反应,因此外泌体作为理想的信息传递分子在心血管疾病中被广泛研究。MSC 源性外泌体被证实不仅可以减少心肌损伤,还能对心血管损伤起到一定的修复作用<sup>[1,4]</sup>,为未来无细胞治疗提供了选择。本文总结近 5 年国内外研究文献,对 MSC 源外泌体在心血管疾病中的研究进展综述如下。

## 1 MSC 及其外泌体

MSC 最初在骨髓中被发现,具有多向分化、干细胞植入和造血支持、免疫调控和自我复制等特点,可用于修复受损细胞及组织器官。研究发现,它们的分化是高度可塑的,不仅促进脂肪、成骨细胞及软骨生成<sup>[2,5]</sup>,还促进内皮细胞、心脏血管<sup>[6]</sup>和新生血管的分化<sup>[7-8]</sup>。同时,MSC 是强大的免疫调节剂,通过细胞间接触或分泌细胞因子,参与调节同种异体反应免疫细胞的多种功能。在目前正在进行心脏临床试验的干细胞中,MSC 是应用最广泛的,其多效性作用,特别是免疫调节能力,很大程度上是其旁分泌物在起作用。外泌体作为关键的旁分泌物之一,是母体细胞在活化或接受外界刺激时,引起的一系列复杂的母体细胞内分泌变化向细胞外以胞吐的方式释放的脂质双层结构囊泡。外泌体是直径 30~100 nm 的微囊泡,电镜下表现为圆形或椭圆形的杯碟状囊泡结构,通过旁分泌即非细胞接触方式实现细胞间信息传递,可以透过血脑屏障。外泌体可由多种细胞释放,包括 B 细胞、肥大细胞、T 细胞、血小板和肿瘤细胞等。它们也存在于生理液体中,如正常尿液、血浆等<sup>[5]</sup>。外泌体中包含多种细胞因子、蛋白质、脂质、mRNA、miRNA 和核糖体 RNA<sup>[9-10]</sup>。有研究表明,与其他分泌型囊泡相比,MSC 源性外泌体具备更好的生物化学特性,可用于多种疾病的诊断与治疗。譬如, Ni 等<sup>[11]</sup>人发现骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSC)释放的外泌体,可通过抑制促凋亡蛋白 Bax、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素 1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 的表达,以减

小病变大小,保护神经细胞,证实了外泌体在颅脑损伤早期具有减轻神经炎症的作用。另有研究者发现人脐带间充质干细胞(human umbilical cord mesenchymal stem cells, hucMSC)中的外泌体可降低 M1 型巨噬细胞中 TNF- $\alpha$  的蛋白表达水平,并增加 IL-10 的蛋白表达水平,通过减少肾脏炎症和氧化应激,从而减少肾脏损伤并改善肾脏功能<sup>[12]</sup>。

## 2 MSC 源性外泌体与心肌梗死

心肌梗死是冠状动脉急性或慢性闭塞,心肌细胞进行性凋亡和坏死,最终引起心力衰竭,由于心肌细胞难以再生,修复梗死心肌成为治疗难点,外泌体则以不同方式在心肌梗死形成机制中发挥了作用。

### 2.1 抗凋亡作用

MSC 在修复心肌细胞过程中,其作用不是直接分化为心肌细胞,而是旁分泌物能够抗心肌细胞凋亡。MSC 源性外泌体中的 miR-25-3p 下调促凋亡基因 FASL 和 PTEN,降低心肌细胞凋亡。此外,miR-25-3p 使缺血损伤诱导的组蛋白甲基转移酶 EZH2 和组蛋白 H3K27me3 下调,解除了心脏保护基因内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthases, eNOS)和抗炎基因(suppressors of cytokine signaling 3, SOCS3)的表达抑制,从而修复缺血心肌<sup>[13]</sup>;另外在心肌梗死大鼠模型中,组织型金属蛋白酶抑制剂 2(tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-2, TIMP2)过表达的 hucMSC 源性外泌体可增加梗死心肌中 B 淋巴细胞瘤 2 基因(Bcl-2)的原位表达,降低促 Bax 和蛋白水解酶(Caspase)-9 的表达。体外对上述外泌体进行预处理,发现其可抑制过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)介导的大鼠心肌细胞(H9c2)凋亡,促进人脐静脉内皮细胞增殖、迁移和血管形成<sup>[14]</sup>;在缺氧和无血清环境下,锌指蛋白转录因子 GATA-4 过表达的 BMSC 源性外泌体能诱导 BMSC 分化为心肌细胞前体,并在心肌梗死 48 h 后,将上述外泌体注射到小鼠体内,发现在接下来的 96 h 内小鼠心功能增强、血管密度和 c-kit 基因的阳性细胞数量增加,细胞凋亡减少<sup>[15]</sup>。

### 2.2 抗心肌纤维化

持续性心肌纤维化会导致慢性缺血性心脏病,而 MSC 源性外泌体在抑制心肌纤维化方面具有一定的作用。BMSC 源性外泌体能减少心肌细胞纤维化,避免心肌肥厚,并在压力超负荷时保持心脏功

能<sup>[16]</sup>。另外,研究者在心肌梗死后的大鼠体内注射 hucMSC 外泌体,增加了梗死区域的肌成纤维细胞密度,促进了炎症环境中成纤维细胞向肌成纤维细胞的分化,并减弱炎症反应<sup>[17]</sup>。为提高外泌体在体内的释放率及稳定性,研究者将功能型多肽 PA-GHRPS 和 NapFF 混合得到 PGN 水凝胶包裹外泌体,这能保证外泌体在体内的稳定以及持续释放,减少心肌梗死部位的纤维化。这些发现表明, MSC 来源的外泌体通过抗心肌纤维化从而发挥心脏保护作用<sup>[18]</sup>。

### 2.3 调节巨噬细胞极化状态

在缺氧条件下,研究者发现下调鞘氨醇磷酸酯受体 (S1PR1) 后,脂肪间充质干细胞 (adipose-derived mesenchymal stem cells, ADMSC) 来源的外泌体能抑制核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B) 和转化生长因子  $\beta$ 1 (transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1) 蛋白的表达。这表明 ADMSC 来源外泌体能激活 S1P/SK1/S1PR1 信号通路并促进巨噬细胞 M2 极化,从而改善心肌梗死后的心脏损伤<sup>[19]</sup>。此外, BMSC 源性外泌体在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 刺激下增加 M2 巨噬细胞极化,降低 M1 巨噬细胞极化,从而强烈抑制 LPS 依赖的 NF- $\kappa$ B 信号通路,部分激活蛋白激酶 B (Akt) 信号通路,能减轻梗死后炎症反应和心肌细胞凋亡<sup>[20]</sup>。

### 2.4 促进血管新生

有研究证实 MSC 源性外泌体能够诱导心肌细胞再生、促进内皮细胞迁移并诱导血管新生<sup>[21]</sup>。当 MSC 源性外泌体中的 miR-21a-5p 上调时,促凋亡基因产物 PDCD4、PTEN、Peli1 和 FasL 会下调从而保护心脏<sup>[22]</sup>; MSC 源性外泌体中检测出高表达的 miR-132,实验还证实 RASA1 基因是 miR-132 的直接靶点, RASA1 的表达水平与 miR-132 的表达水平呈负相关。miR-132 是通过增强内皮细胞的血管生成以改善心肌梗死<sup>[23]</sup>;还有研究者发现 hucMSC 源性外泌体中的 Akt 上调血小板源生长因子的表达,并促进内皮细胞的增殖和迁移、体外管状结构的形成和体内血管的形成<sup>[24]</sup>;在心肌梗死大鼠模型中, MSC 源性外泌体通过转移 miR-543 和下调 IV 型胶原基因 (COL4A1) 的表达,可减小梗死面积,减轻心肌梗死引起的损伤<sup>[25]</sup>。

## 3 MSC 源性外泌体与缺血再灌注损伤

缺血再灌注损伤 (ischemia-reperfusion injury, IRI) 是指组织、器官缺血后再灌注不但不能使其功

能恢复,反而加重组织、器官的功能障碍和结构损伤的现象。早在 1985 年,就有相关研究学者指出,心肌缺血再灌注治疗其实是一把双刃剑,伴随着病变血管的开通,濒死的心肌被挽救,但是再灌注过程中产生的大量氧自由基、钙超载机制等会造成一定程度的心肌损伤,这种因心肌持续性缺血后血流再灌注造成的心肌损伤即为心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI), MIRI 是心血管疾病病理学的研究核心,而 MSC 源性外泌体对 MIRI 表现出可观的治疗潜力。

### 3.1 抗细胞凋亡

有研究证明 ADMSC 源性外泌体能降低氧化应激的影响,减少心肌细胞凋亡<sup>[26]</sup>;在缺血再灌注条件下, ADMSC 源性外泌体明显上调 Bcl-2 表达,下调 Bax 表达,抑制 Caspase-3 活性。在缺氧复氧条件下, ADMSC 源性外泌体可显著降低细胞凋亡和 Bax 的表达,并促进 Bcl-2、G1/S-特异性周期蛋白 D1 (Cyclin D1) 的表达,以此改善心肌功能<sup>[27]</sup>; BMSC 源性外泌体携带的 miR-125b 可以靶向沉默蛋白 SIRT7,下调 Bax 和 Caspase-3 表达,上调 Bcl-2 表达,降低 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平,从而保护心肌<sup>[28]</sup>; BMSC 来源的外泌体中主要的效应分子 miR-214 能减少氧化应激损伤后的细胞凋亡,抑制活性氧的产生。实验结果显示,在低氧条件下培养的 BMSC 源性外泌体诱导效应更强,通过 miR-214/CaMK II 轴调节相关损伤,如细胞凋亡、钙失衡和活性氧积累等<sup>[29]</sup>。hucMSC 源性外泌体可下调自噬的标记物 LC3B-II/I 和 Beclin-1 蛋白,上调自噬受体 P62 蛋白、p-Akt/Akt 和 p-mTOR/mTOR,并且调控 PI3K/Akt/mTOR 通路以减少细胞自噬,抑制 H9c2 凋亡<sup>[30]</sup>。因此,外泌体可以通过抑制凋亡保护心肌细胞而改善心脏功能。

### 3.2 抗炎症作用

MSC 来源的外泌体通过调节 miR-182 调节 TLR4/PI3K/Akt 信号通路,促进巨噬细胞的 M2 型极化,最终使炎症水平降低<sup>[31]</sup>。外泌体递送的 miRNA-181a,具有免疫作用和细胞靶向能力,可能通过抑制 c-Fos 蛋白减轻炎症反应,并促进调节性 T 细胞的极化,修复心肌缺血再灌注损伤<sup>[32]</sup>。有研究者发现缺血再灌注损伤会导致超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性显著降低,一氧化氮和 3-硝基酪氨酸含量明显升高,而 ADMSC 源性外泌体可改变上述变化,其通过抑制 IL-1 $\beta$  介导的氧化应激和炎症,减少缺血再灌注损伤<sup>[33]</sup>。



### 3.3 调控细胞自噬

MSC 源性外泌体在缺血再灌注诱导的细胞自噬中起重要作用,在轻度缺血应激条件下,自噬可以通过降解受损细胞器以产生 ATP 来保存细胞活力,但在严重缺血条件下,它可以促进细胞死亡并使心脏功能恶化。研究发现,MSC 源性外泌体可减少缺血再灌注诱导的细胞自噬,外泌体降低了 LC3-II/I 比值,增加凋亡蛋白 p62 表达,另外还减少乳酸脱氢酶释放,上调 Bcl-2,激活 mTORC1/p-4eBP1 信号通路,下调泛素连接酶 Traf6 的表达,这些均是自噬抑制的表现<sup>[34]</sup>。此外,细胞经过缺氧复氧后,BMSC 源性外泌体中的 miR-29c 表达水平发生变化,结果表明心脏发生缺血再灌注损伤时,miR-29c 能够有效调节 PTEN/Akt/mTOR 通路介导的自噬作用<sup>[35]</sup>。BMSC 来源的外泌体调控 miR-143-3p 直接靶向肿瘤抑制基因 CHK2 并负调控其表达,通过 CHK2-Becn1 通路调节自噬从而有效减少细胞凋亡<sup>[36]</sup>。还有,MSC 源性外泌体通过 miR-125b 调节 p53-Bnip3 信号通路,减少自噬通量和细胞死亡,从而减轻心肌损伤<sup>[37]</sup>。

## 4 MSC 源性外泌体与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一种与斑块发展相关的慢性炎症性疾病,其特点是脂质和炎性碎片在大动脉内积聚,可通过血栓形成或斑块破裂转化为急性临床事件。动脉粥样硬化是一个复杂的过程,包括内皮细胞功能障碍和炎症、平滑肌细胞增殖和巨噬细胞活化。MSC 来源的外泌体在调节动脉粥样硬化的发生和发展中,展现出巨大的治疗前景。

### 4.1 抗炎作用

在一项研究中,给基因敲除的小鼠喂食高脂饮食,并静脉注射来自 MSC 源性外泌体,发现外泌体能够迁移到斑块处,选择性地聚集在巨噬细胞附近,通过 miR-let7/HMGA2/NF- $\kappa$ B 途径改善小鼠动脉粥样硬化,通过 miR-let7/IGF2BP1/PTEN 通路抑制斑块中巨噬细胞的浸润,从而减少斑块面积<sup>[38]</sup>。有研究发现在粥样硬化的动脉中,ADMSC 源性外泌体能上调 miR-125b-1-3p 的表达,结果显示 miR-125b-1-3p 抑制转录阻抑因子 BCL11B 的表达,减少凋亡。另外在动脉粥样硬化小鼠模型中,ADMSC 源性外泌体可有效降低小鼠的血脂和炎症因子,缓解粥样硬化症状<sup>[39]</sup>。

### 4.2 减少动脉粥样硬化斑块

另一项研究里,将 BMSC 源性外泌体注射到小

鼠体内,通过上调 miR-125b-5p 来抑制丝裂原活化蛋白激酶 4 (mitogen-activated protein kinase-4, MAPK4) 的表达,从而减轻动脉粥样硬化斑块的形成<sup>[40]</sup>。通过 microRNA 测序和生物信息学分析,研究者发现 miR-145 与动脉粥样硬化相关,MSC 源性外泌体可以作为载体将 miR-145 从 MSC 传递到人脐静脉内皮细胞,继而 miR-145 可下调连接性黏附分子 JAM-A 的表达,减少动脉粥样硬化斑块<sup>[41]</sup>。

### 4.3 保护内皮细胞

有研究表明 miR-342-5p 的过表达会促进 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的人脐静脉内皮细胞凋亡。而在 ADMSC 源性外泌体存在时,miR-342-5p 明显降低,说明外泌体抑制了 miR-342-5p 表达,证实 ADMSC 源性外泌体介导的 miR-342-5p 下调有保护内皮细胞抵抗粥样硬化的作用<sup>[42]</sup>。MSC 源性外泌体富集的 miR-512-3p 能抑制氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL) 介导的内皮细胞损伤,加速内皮细胞的增殖,同时抑制 Caspase-3 的激活,降低炎症因子 (TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6) 和丙二醛氧化因子水平,增加 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 含量,从而减少内皮细胞损伤<sup>[43]</sup>。

## 5 MSC 源性外泌体与肺动脉高压

肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 是一种肺血管压力增高的疾病,可引起右心衰竭甚至死亡,缺氧引起的肺部炎症和高氧所致肺发育不良可能是肺动脉高压的机制。研究表明 MSC 来源的外泌体在 PH 治疗中主要的作用机制为缓解炎症、减少肺血管重构和促进血管生成。

研究人员在大鼠 PH 模型中注射 hucMSC,发现大鼠右心室收缩压和右心室肥厚指数显著降低,hucMSC 抑制了肺血管重构和内皮-间质细胞转化 (EndMT) 过程<sup>[44]</sup>;hucMSC 还能显著抑制缺氧诱导的肺动脉内皮细胞 (pulmonary artery endothelial cells, PAEC) 凋亡和肺动脉平滑肌细胞 (pulmonary artery smooth muscle cells, PASMC) 的增殖,使 EndMT 过程受到抑制。与此同时,研究者还证实其机制与 hucMSC 上调蛋白质编码基因 Wnt 家族成员 5A (Wnt5a) 的表达有关<sup>[45]</sup>;ADMSC 来源的外泌体分泌的 miR-191 可抑制 PAEC 中骨成型蛋白受体 2 (bone morphogenetic protein receptor-2, BMPR-2) 的表达,对 PH 具有保护作用<sup>[46]</sup>;Willis 等<sup>[47]</sup>证实 MSC 来源的外泌体能调节肺巨噬细胞的表型,缓解

高氧引起的炎症、肺动脉高压和肺血管重构等症状。

## 6 应用潜力及展望

目前, MSC 源性外泌体在心肌梗死、动脉粥样硬化、缺血再灌注等心脏损伤及肺动脉高压中发挥重要作用, 受到越来越多的研究者关注。MSC 源性外泌体可通过抗心肌细胞凋亡、抗炎作用和促进再生修复等作用修复心肌细胞、缩小梗死面积、改善心脏功能, 但更深入的机制需要进一步的探究。尽管在动物和细胞实验方面相关研究取得了一定的进展, 但如何应用于临床还需要更多的探索。在不久的将来, 利用上调或下调外泌体携带的这些相应的分子表达, 外泌体有可能作为新的临床治疗输送装置。此外, 考虑到安全性、有效性和稳定性, 外泌体的分类、离析和纯化也需要规范化, 以确保在临床上可行的。由于动脉粥样硬化无症状期很长, 临床确定高风险的患者并决定治疗策略以选择个性化治疗都非常重要, 外泌体可能为此提供新的药物靶点, 以预防和治疗动脉粥样硬化性心血管疾病<sup>[48]</sup>。关键的一点是如何保证外泌体中携带的有益的细胞因子、蛋白、miRNA 定向向损伤组织归巢是目前的巨大挑战, 也是未来研究外泌体的关键。随着对 MSC 来源外泌体的产生、机制及作用的研究, 这必将成为有巨大前景的治疗心血管疾病的方法。

### [参考文献]

- [1] HUANG L, MA W, MA Y, et al. Exosomes in mesenchymal stem cells, a new therapeutic strategy for cardiovascular diseases? [J]. *Int J Biol Sci*, 2015, 11(2): 238-245.
- [2] BRUDER S P, KURTH A A, SHEA M, et al. Bone regeneration by implantation of purified, culture-expanded human mesenchymal stem cells[J]. *J Orthop Res*, 1998, 16(2): 155-162.
- [3] 于晓朴, 边云飞, 庞有成, 等. 外泌体 miRNA 在缺血性心脏病中的作用机制及靶向治疗前景[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(2): 171-178.
- YU X P, BIAN Y F, PANG Y C, et al. The mechanism of exosome miRNA in ischemic heart disease and the prospect of targeted therapy[J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(2): 171-178.
- [4] PITTENGER M F, MACKAY A M, BECK S C, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells[J]. *Science*, 1999, 284(5411): 143-147.
- [5] LAI R C, CHEN T S, LIM S K. Mesenchymal stem cell exosome: a novel stem cell-based therapy for cardiovascular disease[J]. *Regen Med*, 2011, 6(4): 481-492.
- [6] GOJO S, GOJO N, TAKEDA Y, et al. *In vivo* cardiovascularogenesis by direct injection of isolated adult mesenchymal stem cells[J]. *Exp Cell Res*, 2003, 288(1): 51-59.
- [7] KOBAYASHI T, HAMANO K, LI T S, et al. Enhancement of angiogenesis by the implantation of self bone marrow cells in a rat ischemic heart model[J]. *J Surg Res*, 2000, 89(2): 189-195.
- [8] SATO T, ISO Y, UYAMA T, et al. Coronary vein infusion of multipotent stromal cells from bone marrow preserves cardiac function in swine ischemic cardiomyopathy via enhanced neovascularization[J]. *Lab Invest*, 2011, 91(4): 553-564.
- [9] JENJAROENPUN P, KREMENSKA Y, NAIR V M, et al. Characterization of RNA in exosomes secreted by human breast cancer cell lines using next-generation sequencing [J]. *PeerJ*, 2013, 1: e201.
- [10] BUSCHOW S I, VAN BALKOM B W, AALBERTS M, et al. MHC class II-associated proteins in B-cell exosomes and potential functional implications for exosome biogenesis [J]. *Immunol Cell Biol*, 2010, 88(8): 851-856.
- [11] 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.
- [12] ZHANG Y, WANG C, BAI Z, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell exosomes alleviate the progression of kidney failure by modulating inflammatory responses and oxidative stress in an ischemia-reperfusion mice model [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2021, 17(9): 1874-1881.
- [13] PENG Y, ZHAO J L, PENG Z Y, et al. Exosomal miR-25-3p from mesenchymal stem cells alleviates myocardial infarction by targeting pro-apoptotic proteins and EZH2 [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(5): 317.
- [14] NI J, LIU X, YIN Y, et al. Exosomes derived from TIMP2-modified human umbilical cord mesenchymal stem cells enhance the repair effect in rat model with myocardial infarction possibly by the Akt/Sfrp2 pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019. DOI: 10.1155/2019/1958941.
- [15] HE J G, LI H R, HAN J X, et al. GATA-4-expressing mouse bone marrow mesenchymal stem cells improve cardiac function after myocardial infarction via secreted exosomes[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 9047.
- [16] CHEN F, LI X, ZHAO J, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate cardiac hypertrophy and fibrosis in pressure overload induced remodeling [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2020, 56(7): 567-576.
- [17] SHI Y, YANG Y, GUO Q, et al. Exosomes derived from

- human umbilical cord mesenchymal stem cells promote fibroblast-to-myofibroblast differentiation in inflammatory environments and benefit cardioprotective effects [J]. *Stem Cells Dev*, 2019, 28(12): 799-811.
- [18] HAN C, ZHOU J, LIANG C, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell derived exosomes encapsulated in functional peptide hydrogels promote cardiac repair [J]. *Biomater Sci*, 2019, 7(7): 2920-2933.
- [19] DENG S, ZHOU X, GE Z, et al. Exosomes from adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorate cardiac damage after myocardial infarction by activating S1P/SK1/S1PR1 signaling and promoting macrophage M2 polarization [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 114: 105564.
- [20] XU R, ZHANG F, CHAI R, et al. Exosomes derived from pro-inflammatory bone marrow-derived mesenchymal stem cells reduce inflammation and myocardial injury via mediating macrophage polarization [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(11): 7617-7631.
- [21] SASSOLI C, PINI A, MAZZANTI B, et al. Mesenchymal stromal cells affect cardiomyocyte growth through juxtacrine Notch-1/Jagged-1 signaling and paracrine mechanisms: clues for cardiac regeneration [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51(3): 399-408.
- [22] LUTHER K M, HAAR L, MCGUINNESS M, et al. Exosomal miR-21a-5p mediates cardioprotection by mesenchymal stem cells [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 119: 125-137.
- [23] MA T, CHEN Y, CHEN Y, et al. MicroRNA-132, delivered by mesenchymal stem cell-derived exosomes, promote angiogenesis in myocardial infarction [J]. *Stem Cells Int*, 2018. DOI: 10.1155/2018/3290372.
- [24] MA J, ZHAO Y Y, SUN L, et al. Exosomes derived from Akt-modified human umbilical cord mesenchymal stem cells improve cardiac regeneration and promote angiogenesis via activating platelet-derived growth factor D [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(1): 51-59.
- [25] YANG M, LIU X, JIANG M, et al. miR-543 in human mesenchymal stem cell-derived exosomes promotes cardiac microvascular endothelial cell angiogenesis after myocardial infarction through COL4A1 [J]. *IUBMB Life*, 2021, 73(7): 927-940.
- [26] LIU Z, XU Y, WAN Y, et al. Exosomes from adipose-derived mesenchymal stem cells prevent cardiomyocyte apoptosis induced by oxidative stress [J]. *Cell Death Discov*, 2019, 5: 79.
- [27] CUI X, HE Z, LIANG Z, et al. Exosomes from adipose-derived mesenchymal stem cells protect the myocardium against ischemia/reperfusion injury through Wnt/ $\beta$ -Catenin signaling pathway [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2017, 70(4): 225-231.
- [28] CHEN Q, LIU Y, DING X, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-secreted exosomes carrying microRNA-125b protect against myocardial ischemia reperfusion injury via targeting SIRT7 [J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 465(1/2): 103-114.
- [29] WANG Y, ZHAO R, LIU D, et al. Exosomes derived from miR-214-enriched bone marrow-derived mesenchymal stem cells regulate oxidative damage in cardiac stem cells by targeting CaMK II [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018. DOI: 10.1155/2018/4971261.
- [30] LIU H, SUN X, GONG X, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells derived exosomes exert antiapoptosis effect via activating PI3K/Akt/mTOR pathway on H9c2 cells [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(9): 14455-14464.
- [31] ZHAO J, LI X, HU J, et al. Mesenchymal stromal cell-derived exosomes attenuate myocardial ischaemia-reperfusion injury through miR-182-regulated macrophage polarization [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(7): 1205-1216.
- [32] WEI Z, QIAO S, ZHAO J, et al. miRNA-181a over-expression in mesenchymal stem cell-derived exosomes influenced inflammatory response after myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Life Sci*, 2019, 232: 116632.
- [33] DU W, WANG X, MAIMAITIYIMING D, et al. Exosomes from adipose-derived mesenchymal stem cells alleviates rat myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting oxidative stress and inflammatory response [J]. *J Biomater Tissue Engineer*, 2021, 11(6): 38-43.
- [34] JIANG X F, LEW K S, CHEN Q Y, et al. Human mesenchymal stem cell-derived exosomes reduce ischemia/reperfusion injury by the inhibitions of apoptosis and autophagy [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(44): 5334-5341.
- [35] LI T, GU J, YANG O, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal miRNA-29c decreases cardiac ischemia/reperfusion injury through inhibition of excessive autophagy via the PTEN/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Circ J*, 2020, 84(8): 1304-1311.
- [36] CHEN G, WANG M, RUAN Z, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-143-3p suppresses myocardial ischemia-reperfusion injury by regulating autophagy [J]. *Life Sci*, 2021, 280: 119742.
- [37] XIAO C C, WANG K, XU Y C, et al. Transplanted mesenchymal stem cells reduce autophagic flux in infarcted hearts via the exosomal transfer of miR-125b [J]. *Circ Res*, 2018, 123(5): 564-578.
- [38] LI J, XUE H, LI T, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells attenuate the progression of atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice via miR-let7 mediated infiltration and

- polarization of M2 macrophage[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 510(4): 565-572.
- [39] YU C, TANG W, LU R, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells promote lymphocyte apoptosis and alleviate atherosclerosis via miR-125b-1-3p/BCL11B signal axis[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(2): 2123-2133.
- [40] LIN F, ZHANG S, LIU X, et al. Mouse bone marrow derived mesenchymal stem cells-secreted exosomal microRNA-125b-5p suppresses atherosclerotic plaque formation via inhibiting Map4k4[J]. *Life Sci*, 2021, 274: 119249.
- [41] YANG W, YIN R, ZHU X, et al. Mesenchymal stem-cell-derived exosomal miR-145 inhibits atherosclerosis by targeting JAM-A[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 23: 119-131.
- [42] XING X, LI Z, YANG X, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells-derived exosome-mediated microRNA-342-5p protects endothelial cells against atherosclerosis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(4): 3880-3898.
- [43] CHEN S, ZHOU H, ZHANG B, et al. Exosomal miR-512-3p derived from mesenchymal stem cells inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced vascular endothelial cells dysfunction via regulating Keap1[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(6): 1-11.
- [44] GE L, JIANG W, ZHANG S, et al. Mesenchymal stromal cell-derived exosomes attenuate experimental pulmonary arterial hypertension[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2021, 22(12): 1654-1662.
- [45] ZHANG S, LIU X, GE L L, et al. Mesenchymal stromal cell-derived exosomes improve pulmonary hypertension through inhibition of pulmonary vascular remodeling[J]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 71.
- [46] ZHANG C, WANG P, MOHAMMED A, et al. Function of adipose-derived mesenchymal stem cells in monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension through miR-191 via regulation of BMPR2[J]. *Biomed Res Int*, 2019. DOI: 10.1155/2019/2858750.
- [47] WILLIS G R, FERNANDEZ-GONZALEZ A, ANASTAS J A, et al. Mesenchymal stromal cell exosomes ameliorate experimental bronchopulmonary dysplasia and restore lung function through macrophage immunomodulation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197(1): 104-116.
- [48] 江悦, 田梦翔, 王双, 等. 外泌体为动脉粥样硬化提供新的干预靶点[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(4): 411-416.
- JIANG Y, TIAN M X, WANG S, et al. Exosome provides a new intervention target for atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2017, 25(4): 411-416.
- (此文编辑 许雪梅)
- 
- (上接第 973 页)
- [17] BERUKSTIS A, JARASUNAS J, DASKEVICIUTE A, et al. How to interpret 24 h arterial stiffness markers: comparison of 24 h ambulatory Mobil-O-Graph with SphygmoCor office values[J]. *Blood Press Monit*, 2019, 24(2): 93-98.
- [18] LI Q X, ZHAO X J, PENG Y B, et al. A prospective study of comparing the application of two generation scoring systems in patients with acute cerebral infarction[J]. *Adv Ther*, 2019, 36(11): 3071-3078.
- [19] KIKUYA M, STAESSEN J A, OHKUBO T, et al. Ambulatory arterial stiffness index and 24 hour ambulatory pulse pressure as predictors of mortality in Ohasama, Japan[J]. *Stroke*, 2007, 38(4): 1161-1166.
- [20] ZHANG C, WANG Y, ZHAO X, et al. Clinical, imaging features and outcome in internal carotid artery versus middle cerebral artery disease[J]. *PLoS One*, 2019, 14(12): e0225906-e0225918.
- [21] WEISSTANNER C, GRATZ P P, SCHROTH G A, et al. Thrombus imaging in acute stroke: correlation of thrombus length on susceptibility-weighted imaging with endovascular reperfusion success[J]. *Eur radiol*, 2014, 24(8): 1735-1741.
- [22] LV X, YU J, LIAO T, et al. Unruptured giant intracavernous aneurysms intolerate internal carotid artery occlusion test: untreated and treated with flow-diversion[J]. *Neuroradiol J*, 2020, 33(2): 105-111.
- [23] ZHAO Z, HUANG L, CHEN J, et al. Clinical efficacy of bypass grafting in recurrent nasopharyngeal carcinoma patients with internal carotid artery invasion[J]. *Am J Otolaryngol*, 2021, 42(3): 102860-102864.
- [24] LAMPL Y, ZIVIN J A, FISHER M, et al. Infrared laser therapy for ischemic stroke: a new treatment strategy: results of the NeuroThera Effectiveness and Safety Trial-1 (NEST-1)[J]. *Stroke*, 2007, 38(6): 1843-1849.
- [25] 李珊珊, 胡慈恒, 高可佳, 等. 动态动脉僵硬指数与老年急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后出血转化的相关性分析[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23(3): 273-276.
- LI S S, HU C H, GAO K J, et al. Relationship between AASI and hemorrhagic transformation in elderly AIS patients after intravenous thrombolysis[J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis*, 2021, 23(3): 273-276.
- [26] KLARENBEK P, VAN OOSTENBRUGGE R J, STAALS J. Ambulatory arterial stiffness index is not associated with magnetic resonance imaging markers of cerebral small vessel disease in lacunar stroke patients[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2015, 17(5): 352-356.
- (此文编辑 文玉珊)