

本文引用: 褚厚斌, 谢云博, 宋国华. 外泌体介导的细胞间通讯在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(9): 815-822. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.09.011.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-09-0815-08

· 文献综述 ·

外泌体介导的细胞间通讯在动脉粥样硬化中的研究进展

褚厚斌¹, 谢云博¹, 宋国华^{1,2}

1. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)临床与基础医学院, 山东省济南市 250000;

2. 泰安市中心医院, 山东省泰安市 271099

[摘要] 外泌体(Exo)是一类直径介于 30~150 nm 之间的细胞外囊泡,可携带来自供体细胞的蛋白质、脂质、RNA 及其他生物活性分子。这些纳米级囊泡通过复杂的分泌机制被释放到细胞外环境中,参与多种生物过程,尤其在细胞间通讯中发挥重要作用。动脉粥样硬化(As)是一种慢性炎症性血管病变,以脂质沉积、血管壁炎症反应及管腔狭窄为主要特征。Exo 在 As 的发生和发展过程中作为重要的信息传递载体,通过调控信号通路和基因表达,影响疾病的进程。本文综述了 Exo 的生物发生过程,探讨了 Exo 在 As 进程中的功能作用以及其在临床诊疗中的潜在应用前景。

[关键词] 外泌体; 动脉粥样硬化; 细胞间通讯

[中图分类号] R543;R363

[文献标识码] A

Research progress of exosomes mediated intercellular communication in atherosclerosis

CHU Houbin¹, XIE Yunbo¹, SONG Guohua^{1,2}

1. School of Clinical and Basic Medicine, Shandong First Medical University (Shandong Academy of Medical Sciences), Jinan, Shandong 250000, China; 2. Tai'an Central Hospital, Tai'an, Shandong 271099, China

[ABSTRACT] Exosomes (Exo) are a class of extracellular vesicles with diameters ranging from 30 to 150 nm, capable of carrying proteins, lipids, RNA, and other bioactive molecules derived from donor cells. These nanoscale vesicles are released into the extracellular environment through complex secretory mechanisms and participate in various biological processes, playing a particularly important role in intercellular communication. Atherosclerosis (As) is a chronic inflammatory vascular disease characterized by lipid deposition, inflammatory responses in the vessel wall, and luminal stenosis.

Exosomes serve as crucial information carriers in the initiation and progression of As, influencing the disease course by modulating signaling pathways and gene expression. This article reviews the biogenesis of exosomes, discusses their functional roles in the progression of As, and explores their potential applications in clinical diagnosis and treatment.

[KEY WORDS] exosomes; atherosclerosis; intercellular communication

1 外泌体介导的细胞间通讯

细胞间通讯是细胞信息交换与功能协调的重要机制,其通过多种途径实现,包括细胞直接接触、细胞间隙连接通讯、信号分子分泌以及外泌体(exosomes, Exo)介导的通讯等^[1]。近年来,Exo 作为一类重要的细胞外囊泡,已成为细胞间通讯研究的热点。Exo 的直径通常介于 30~150 nm 之间,可携带来自供体细胞的蛋白质、RNA 及 DNA 等生物活性

分子,并通过其转运功能影响动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的发生和发展。

Exo 的生物发生始于质膜内陷,该过程包裹细胞内的生物遗传分子,形成晚期内涵体^[2-3]。在晚期内涵体内部,限制膜进一步内陷形成大量纳米级小囊泡,即内腔小泡(intraluminal vesicle, ILV),其中包含特定蛋白质、核酸和脂质等分子^[4]。在内体分选复合物(endosomal sorting complex required for transport, ESCRT)的调控下,ILV 逐渐成熟,晚期内

[收稿日期] 2024-11-19

[修回日期] 2025-02-18

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82370446)

[作者简介] 褚厚斌,硕士研究生,研究方向为心血管疾病,E-mail:15698275501@163.com。通信作者宋国华,博士,教授,研究方向为心血管疾病,E-mail:ghsong@sdfmu.edu.cn。

涵体最终形成多囊泡体 (multivesicular body, MVB), MVB 通过与质膜融合, 将 Exo 释放至细胞外^[5]。这一分泌过程主要依赖 ESCRT 机制和 CD63 等跨膜蛋白的介导^[5-6]。

Exo 继承了母细胞的双层膜结构, 因此具备良好的生物相容性与低免疫原性, 这使其成为具有潜力的治疗药物载体^[7]。Exo 与受体细胞之间的相互作用可通过多种方式实现, 包括膜受体结合、直接膜融合和内吞作用等^[8]。其中, 受体介导的内吞作用占主体地位, 当受体细胞膜上的特定受体与 Exo 表面配体结合后, Exo 被受体细胞膜上形成的丝状结构引导进入受体细胞内, 进入细胞后, Exo 可将其携带的分子运至特定区域, 如线粒体、内质网或细胞质等^[9]。在受体细胞内, Exo 还可与内体膜融合, 释放所携带的内容物, 进而调控细胞内的信号转导过程^[7]。

Exo 从生物发生到进入受体细胞并发挥功能, 是一个精密且复杂的过程, 涉及多种亚细胞结构的协同调控, 这一复杂机制奠定了 Exo 在细胞间通讯中的重要作用。

2 动脉粥样硬化发生发展中外泌体的病理生理作用

As 是一种以脂质积聚和炎症细胞浸润为特征的慢性炎症性血管病变, 其发生和发展是一个复杂的病理过程^[10]。研究表明, Exo 可通过多种机制参与调控 As 的进展, 包括调节炎症反应、平衡内皮损伤与修复、调控脂质代谢、影响平滑肌细胞增殖与迁移, 以及调节血栓形成等^[11-15]。此外, As 的发生和发展涉及多种细胞类型之间的相互作用, 如巨噬细胞 (macrophage, M ϕ)、血管内皮细胞 (vascular endothelial cell, VEC) 和血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 等。这些细胞所分泌的 Exo 能够携带母细胞的多种遗传信息, 并通过内吞作用在不同细胞之间介导遗传物质的交换, 从而影响 As 的发生发展^[16]。

2.1 巨噬细胞源性的外泌体

位于动脉壁内皮下间隙中的 M ϕ 和单核细胞参与 As 的各个阶段。在 As 形成早期, 单核细胞迁移至内皮下并分化为 M ϕ , 通过吞噬氧化型低密度脂蛋白 (oxidized-low density lipoprotein, ox-LDL) 形成泡沫细胞^[17]。研究表明, 经 ox-LDL 刺激后的 M ϕ 能够分泌富含特定 miRNA 的 Exo, 例如 miR-4532、

miR-320b、miR-503-5p 和 miR-16-5p 等^[18-21]。这些 miRNA 通过调控受体细胞中特定靶标蛋白的表达, 促进 As 的发生与发展。具体而言, miR-4532 通过调节人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cell, HUVEC) 中的特异性蛋白 1 (specificity protein 1, SP1), 激活核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) P65 亚基, 从而增强内皮素 1、细胞间黏附分子 1 和血管细胞黏附分子 1 的表达, 并降低一氧化氮合酶的表达, 促进泡沫细胞形成并加重 VEC 损伤^[18]; miR-320b 通过激活 VSMC 中的过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α), 增强其增殖和迁移能力^[19]; miR-503-5p 负向调节 Smad 家族成员 1、2 和 7, 抑制 VEC 的增殖、迁移和血管生成, 同时促进 VSMC 凋亡, 加剧 As 进程^[20]; miR-16-5p 则通过直接靶向降低 As 相关细胞中 Smad7 的表达, 从而促进白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、IL-8 和 IL-10 的聚集、增强氧化应激水平, 阻断血管生成并促进细胞凋亡^[21]。此外, 经尼古丁刺激后的 M ϕ 可分泌富含 miR-21-3p 的 Exo, miR-21-3p 通过降低磷酸酶和张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 的表达, 增强 VSMC 的增殖与迁移能力, 从而加重 As^[22]。

M2 型 M ϕ 在免疫反应中发挥抗炎作用, 其释放的 Exo 同样具有抗炎作用, 能够抑制 As 的进展。研究表明, M2 型 M ϕ 来源的 Exo 内包裹了高表达的 miR-221-3p, 当这种 Exo 转运至经 ox-LDL 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 处理的 HUVEC 后, miR-221-3p 的过表达可减弱 HUVEC 细胞损伤诱导的炎症反应和细胞凋亡^[23]。此外, 最新研究发现, M2 型 M ϕ 源性的 Exo 在体外可显著抑制血小板衍生生长因子 BB 诱导的 VSMC 增殖、迁移和表型转换^[24]。以上研究表明, M ϕ 能够通过 Exo 介导不同 miRNA 的传递, 在 As 进程中发挥促进或抑制的双重调控作用 (图 1)。

2.2 血管内皮细胞源性的外泌体

内皮细胞功能障碍 (endothelial cell dysfunction, ECD) 是 As 发生发展的主要驱动因素之一。在 ox-LDL 或高脂环境等 As 危险因素刺激下, VEC 可分泌携带特定遗传信息的 Exo, 并将其传递至 VEC、VSMC 和 M ϕ 等多种受体细胞, 引起受体细胞的功能改变, 从而参与 As 的病理进程。例如, VEC 来源的 Exo 可调控 VSMC 的表型转换, 影响 As 斑块的钙化过程。经 ox-LDL 刺激后, HUVEC 释放富含 lncRNA LINC01005 的 Exo, 这些 Exo 能够沉默

VSMC 中的 miR-128-3p,进而上调 Krüppel 样因子 4 (krüppel-like factor 4, KLF4)、下调 α -平滑肌肌动蛋白和平滑肌 22 α ,促进骨桥蛋白的合成,增强 VSMC 的表型转换、增殖与迁移,最终加速 As 的发展^[25]。此外,在高脂环境中,HUVEC 中 miR-204-5p 表达显著升高,经自噬激活剂处理后,HUVEC 分泌富含 miR-204-5p 的 Exo,该 miRNA 进入 VSMC 后可直接

靶向抑制 Runt 相关转录因子 2 (Runt-related transcription factor 2, RUNX2),从而抑制 VSMC 向成骨细胞转化,减轻斑块钙化。同时,Exo 介导的 miR-204-5p 外排也降低了供体 VEC 中 miR-204-5p 水平,进而激活 B 细胞淋巴瘤 2 蛋白,抑制 VEC 凋亡,该发现表明 Exo 可通过同时调控受体细胞与供体细胞,在 As 中发挥双向调节作用^[26]。

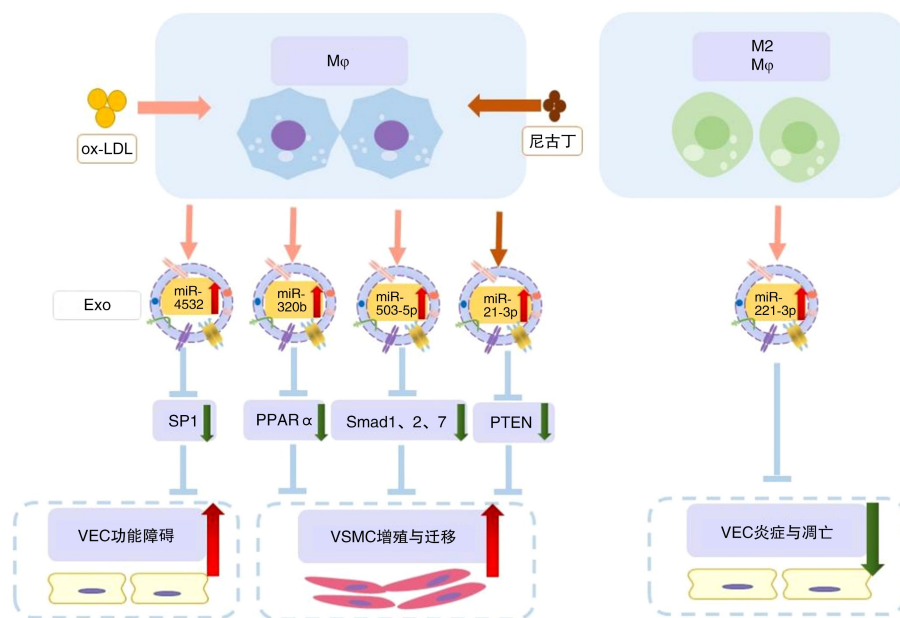


图 1. M ϕ 源性的外泌体在 As 发生发展中的作用

Figure 1. The role of M ϕ derived exosomes in the development of As

VEC 还可通过 Exo 调控 M ϕ 的表型,影响 As 的进展。研究发现,在震荡剪切力或 TNF- α 等危险因素刺激下,VEC 内 miR-92a 表达升高,并通过 Exo 转运至 M ϕ ,miR-92a 通过抑制其靶基因 KLF4 的表达,促进 M ϕ 向泡沫细胞转换并抑制 M ϕ 的迁移能力,从而加速 As 的进程^[27]。

此外,VEC 源性 Exo 还可增强中性粒细胞氧化应激水平并促进中性粒细胞胞外陷阱 (neutrophil extracellular trap, NET) 的释放,进一步推动 As 的进程。经 ox-LDL 处理的 HUVEC 所分泌的 Exo 能够将高表达的转移相关肺腺癌转录本 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 与 miR-505 转运至中性粒细胞,诱导 NET 的形成与释放。其中,MALAT1 通过激活 Ras 相关 C3 肉毒杆菌毒素底物 1 (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, RAC1)/p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)/Akt 信号通路,miR-505 则通过抑制去乙酰化酶 3 (sirtuin 3, SIRT3)

的活性,共同促进中性粒细胞释放 NET,并增强中性粒细胞的氧化应激水平,从而促进 As 发展^[28-29]。以上研究表明,VEC 来源的 Exo 可通过调控炎症反应、氧化应激、钙化及细胞凋亡等多重机制,广泛参与 As 的发生与发展。这些发现表明,VEC 来源的 Exo 也可通过调控不同的分子途径影响 As 的进展(图 2)。

2.3 血管平滑肌细胞源性的外泌体

VSMC 对协调血管发育、维持血管稳态和结构完整性具有重要的调节作用。在 As 斑块发展过程中,VSMC 发生表型转换,并通过分泌 Exo 等多种生物活性因子影响周围细胞表型,从而促进斑块形成并诱发血管钙化^[30]。研究表明,HUVEC 与人主动脉平滑肌细胞 (human aortic smooth muscle cell, HASMC) 共培养后,HASMC 可分泌富含 miR-221/222 的 Exo。这些 Exo 被 HUVEC 内吞后,miR-221/222 能够直接靶向 PTEN 并抑制其表达,同时激活 Akt/p-Akt 信号通路,降低自噬相关蛋白如微管相关蛋白 1 轻链 3 II (microtubule-associated protein-1

light chain 3 II, LC3 II)、自噬相关蛋白 5 (autophagy related protein 5, ATG5) 和 Beclin-1 的表达水平,从

而抑制 HUVEC 的自噬活性,损害血管内皮屏障功能,加速 As 的进展^[31]。

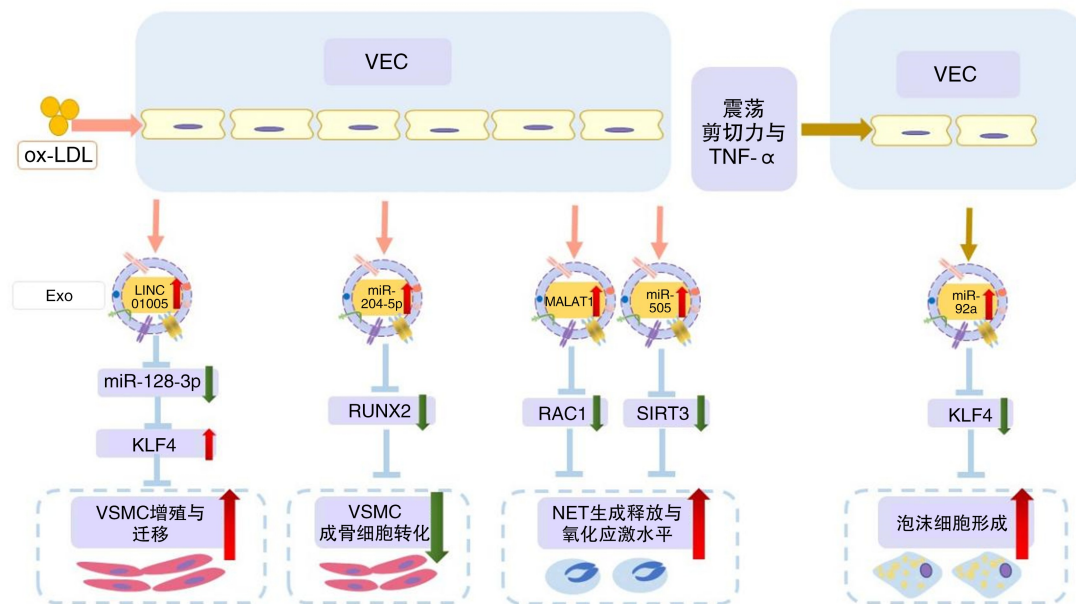


图 2. VEC 源性的 Exo 在 As 发生发展中的作用

Figure 2. The role of VEC derived Exo in the development of As

在血小板源性生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 刺激下, VSMC 通过 Exo 将高表达的 miR-185 转移至 VEC。miR-185 通过靶向抑制 C-X-C 基序趋化因子配体 12 (C-X-C motif chemokine ligand 12, CXCL12) 和 CXCL4 的表达, 阻碍血管损伤后的再内皮化过程。该过程受到核内不均一核糖核蛋白 A2B1 (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2B1, hnRNP A2B1) 的调控, 且 hnRNP A2B1 在新生血管内膜形成过程中表达上调, 而抑制其表达可促进颈动脉损伤后的血管再内皮化, 并减少新生血管内膜的形成^[32]。

另一项研究发现, 将肺动脉平滑肌细胞 (pulmonary artery smooth muscle cell, PASMC) 源性并富含 miR-1246, miR-182 和 miR-486 的 Exo 与肺动脉内皮细胞 (pulmonary artery endothelial cell, PAEC) 共孵育, 可抑制 PAEC 的迁移能力。然而, 经 PDGF 刺激的 PASMC 所分泌的 Exo 中上述 miRNA 含量显著降低, 这些 Exo 被转运至 PAEC 后, 能够显著增强 PAEC 的迁移能力。这表明 PDGF 可能通过清除 PASMC 源性 Exo 中某些抑制性 miRNA, 从而维持血管稳态^[33]。综上所述, VSMC 源性 Exo 在血管修复与稳态维持中发挥着关键作用 (图 3)。

2.4 血小板源性的外泌体

血小板 (platelet, PLT) 不仅作为一种炎症细胞,

也是 As 损伤部位炎症反应的关键介质, 并具有强大的分泌功能。在凝血酶等生物活性因子刺激下, 活化的 PLT 可释放大量 Exo, 进而调控 VEC 的功能^[34-35]。研究表明, 凝血酶激活的 PLT 可释放富含 miR-233 的 Exo, 这些 Exo 与受损血管处的 HUVEC 相互作用后, miR-233 进入细胞并降低细胞间黏附分子 1 的表达, 同时通过抑制 MAPK 和 NF-κB 信号通路, 显著减轻 HUVEC 的炎症反应^[36]。

临床研究表明, 与健康人群相比, 急性冠脉综合征患者 PLT 源性 Exo 中, miR-126 及多种血管生成因子 (如血管内皮生长因子、转化生长因子 β1 和碱性成纤维细胞生长因子) 含量显著升高^[37]。将这些 Exo 与 HUVEC 共孵育后, HUVEC 的增殖与迁移能力显著增强。同样, 来自健康人凝血酶活化 PLT 的 Exo 也能够促进 HUVEC 增殖与迁移, 且此过程伴随 Exo 内 miR-126 和血管生成因子的高表达, 进而促进血管生成。此外, 急性缺血性卒中患者 PLT 源性细胞外囊泡中 miR-200a-3p 水平显著高于健康人群。miR-200a-3p 通过靶向降低 HUVEC 中 MAPK14 的表达, 调控 p38 MAPK/c-Jun 信号通路, 进而提高内皮素 1 和血管内皮生长因子 A 的水平, 最终导致 HUVEC 功能受损^[38]。以上结果表明, PLT 源性 Exo 在调节 VEC 功能及维持血管内皮稳

态中发挥着重要作用(图3)。

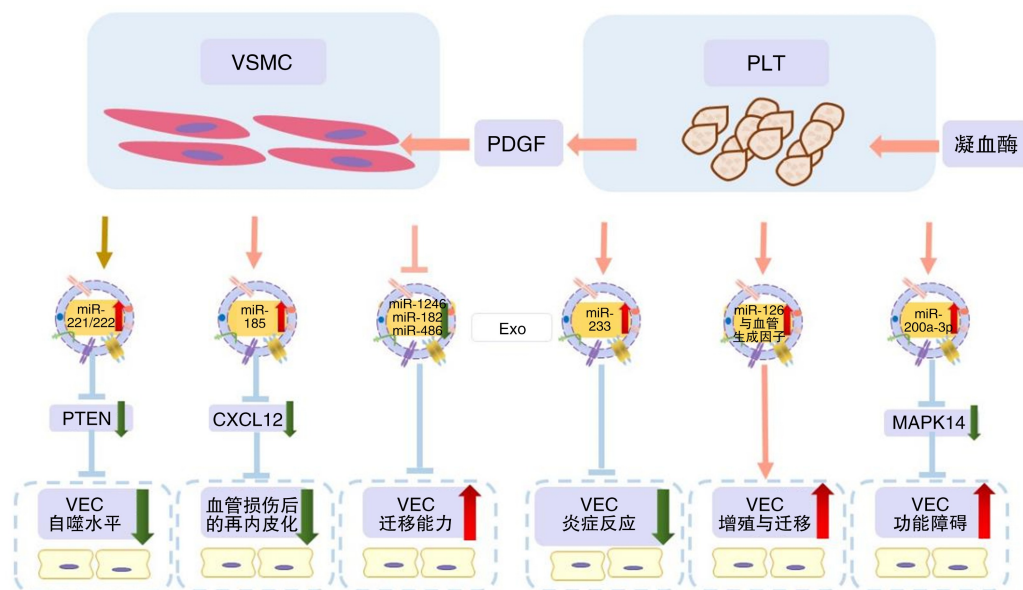


图3. VSMC与PLT源性的Exo在As发生发展中的作用

Figure 3. The role of VSMC and PLT derived Exo in the development of As

2.5 其他组织细胞源性的外泌体

除上述与As形成相关细胞来源的Exo外,其他类型细胞或组织分泌的Exo也在As的发生发展中发挥重要作用。Zhang等^[39]研究发现,骨髓间充质干细胞衍生的Exo携带lncRNA AU020206,该RNA能够与CCAAT增强子结合蛋白 β (CCAAT/enhancer-binding protein β , CEBPB)结合,阻断其介导的核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3(nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3)转录激活,从而抑制As中M ϕ 的焦亡、凋亡与炎症反应,减少M ϕ 和脂质在斑块中的浸润,最终缓解As进程。Lin等^[40]研究发现,树突状细胞衍生的Exo富含miR-203-3p,能够靶向抑制M ϕ 中组织蛋白酶S的表达,并通过调控p38 MAPK信号通路阻止M ϕ 向促炎表型转换,延缓As进展。

循环Exo可经血液运输至全身各处参与细胞间通讯,其中脂肪组织来源的Exo日益受到关注。例如,内脏脂肪组织来源的Exo富含miR-27b-3p,当其被转运至VEC后,miR-27b-3p可靶向抑制PPAR α ,并激活NF- κ B信号通路,从而加剧血管内皮炎症反应,促进As的发生发展^[41]。然而,血管周围脂肪组织来源的Exo富含miR-382-5p,该miRNA通过Exo传递至M ϕ 后,可靶向抑制骨形态发生蛋白4(bone morphogenetic protein 4, BMP4)并上调PPAR γ 的表

达,进而激活ATP结合盒转运蛋白A1/ATP结合盒转运蛋白G1信号通路,促进细胞内胆固醇外流。同时,miR-382-5p还能促进Smad家族转录因子募集,参与胆固醇代谢调控,减少泡沫细胞形成,延缓As的进展^[42]。

我们前期的研究发现,睡眠剥夺或褪黑激素水平下降会导致循环Exo中miR-182-5p表达降低,进而增强VEC中的髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)的表达,激活NF- κ B/NLRP3信号通路,加重VEC炎症反应并促进As的进展^[43]。另有研究发现,与健康人群相比,冠心病患者血液循环Exo中circ_0001785含量显著缺失,导致其对VEC中miR-513a-5p的抑制作用减弱,过量的miR-513a-5p进一步靶向下调转化生长因子 β 受体3(transforming growth factor β receptor 3, TGFBR3)的表达,加剧VEC损伤,促进斑块内新生血管生成^[44]。

综上所述,不仅As相关细胞来源的Exo对As发挥调控作用,其他类型细胞或组织分泌的Exo也通过多种机制影响As的发生与发展(图4)。

在As中,不同来源的Exo所起的作用并非单一和直接,而是呈现出多源协同与动态博弈的特征。在As早期病变阶段,VEC、VSMC和M ϕ 来源的Exo均可携带促炎因子;同时,PLT来源的Exo能够激活炎症细胞,促进炎症介质释放,并吸引M ϕ 聚集,而

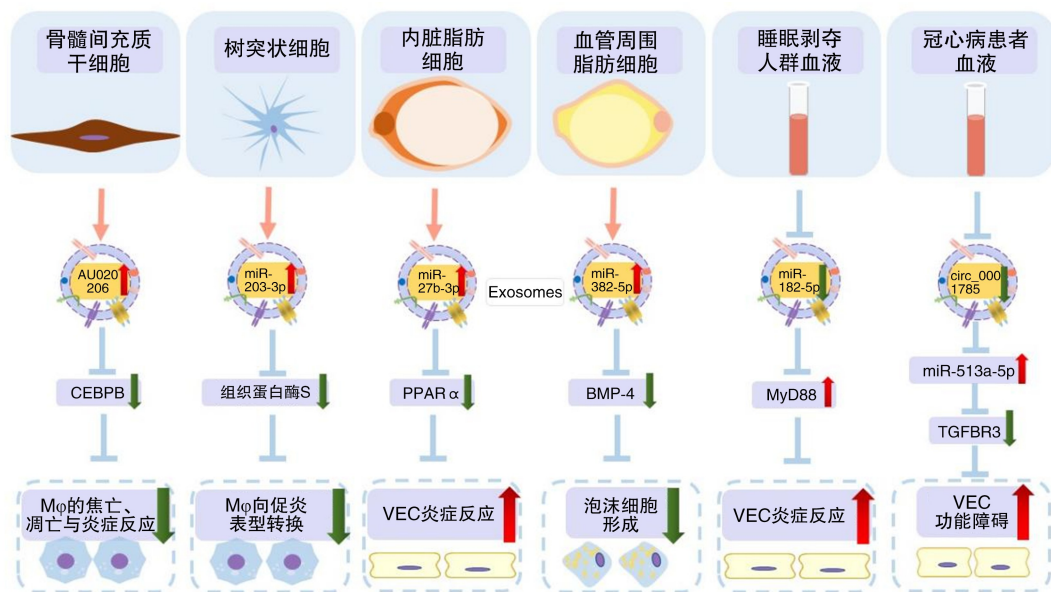


图 4. 其他组织细胞源性的 Exo 在 As 发生发展中的作用

Figure 4. The role of other tissues and cell derived Exo in the occurrence and development of As

Mφ 释放的 Exo 又会进一步激活邻近细胞,从而引发炎症级联放大效应。脂肪细胞来源的 Exo 则会导致 Mφ 脂质代谢紊乱,推动其向泡沫细胞转换,进而影响 VEC 或 VSMC 的正常功能。此外,不同来源的 Exo 在功能上可能存在竞争关系,例如 PLT 来源的 Exo 促进炎症与凝血过程,而正常内皮细胞来源的 Exo 则有助于维持血管稳态,二者表现出相互拮抗的效应。

3 外泌体在动脉粥样硬化诊断和治疗中的前景

作为一种新型治疗载体,Exo 与传统的纳米颗粒相比,在多个方面展现出显著优势,如良好的生物相容性、跨越血脑屏障的能力、低免疫原性、作为生物标志物的潜力以及可携带多种生物遗传信息。其中最为突出的优点是其可被生物工程化改造,通过精准修饰,能够增强 Exo 靶向性和组织穿透能力,从而为实现精准医疗提供新途径,并为 As 的诊断与治疗开辟新思路。

3.1 工程化外泌体在动脉粥样硬化治疗中的潜力

通过基因编辑技术修饰 Exo,可提高其对病变部位的靶向效率。研究表明,在 Exo 外表面进行表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)纳米抗体与 CD47 的融合蛋白修饰,不仅可借助 CD47 有效规避单核吞噬系统的清除,还可以通过 EGFR 纳米抗体实现特异性靶向 EGFR⁺ 肿瘤

细胞^[45]。此外,工程化 Exo 还可作为药物递送载体,靶向目标细胞。例如,通过对 Mφ 进行基因工程化改造,使其分泌携带 lncRNA SNHG12 的 Exo,再将其与核壳空心氧化钪纳米颗粒结合,形成钪-外泌体(Ce-Exo),Ce-Exo 可通过 lncRNA SNHG12 与核壳空心氧化钪纳米颗粒的协同作用,改善炎症微环境并促进内皮细胞 DNA 修复^[46]。另有研究将 Exo 与磁性纳米颗粒结合,借助外磁场引导 Exo 精准递送至 As 斑块部位^[47]。除此之外,Exo 在生物体内的穿透能力也可通过基因编辑策略进一步增强。例如,设计能够分泌包裹水泡性口炎病毒糖蛋白的 Exo 的细胞,当这种 Exo 靶向递送至目标细胞时,该蛋白可促进 Exo 从内体逃逸,从而显著提高其胞内递送效率与穿透能力^[48]。

3.2 外泌体作为动脉粥样硬化早期诊断工具

由于 As 在早期通常缺乏明显的临床症状,因此早期诊断较为困难。而 Exo 广泛存在于各种生物体液中,并且能够携带来自母细胞的特定生物活性分子,这使其有潜力成为 As 早期阶段的液体诊断工具。例如,研究人员研发了一种基于自组装纳米探针的体内荧光标记技术。该技术使用一种具有泡沫细胞靶向能力的荧光纳米探针,该探针能够被细胞内的次氯酸降解,进而产生含三氟甲基的硼二吡咯甲烷荧光团。硼二吡咯甲烷荧光团是一种亲脂性染料,可转移并嵌入 Exo 膜中。随后,通过荧光光谱仪或酶标仪检测,能够对循环中携带硼二吡咯甲烷荧光团的 Exo 进行特异性识别。这一策略使得从

血液 Exo 中特异性识别泡沫细胞来源的 Exo 成为可能,这些 Exo 可作为循环生物标志物,用于 As 的体外早期诊断,实现对疾病进展的实时监测^[49]。

4 小结与展望

本文综述了 Exo 的生物发生过程及其在 As 中的病理生理作用,并总结了 Exo 在 As 诊断与治疗中的应用潜力。Exo 是由细胞分泌的纳米级胞外囊泡,能够携带多种生物活性分子,通过介导细胞间通讯调节 As 的多种病理过程,包括炎症反应、ECD、平滑肌细胞的增殖与迁移等。通过工程化改造,可对 Exo 的功能进行精准调控,从而显著增强其靶向性、组织穿透能力和治疗效能。此外,Exo 作为一种潜在的液体生物标志物,也有助于实现 As 的早期诊断。

尽管 Exo 在 As 的诊断与治疗中展现出广阔的应用前景,但目前仍存在诸多挑战。首先,Exo 的分离提取与工程化策略尚需进一步优化;其次,其在体内的生物分布与清除机制尚未完全明确;此外,Exo 的临床应用仍待更多的临床试验予以验证,以全面评估其长期安全性和有效性。

[参考文献]

- [1] SU J, SONG Y, ZHU Z, et al. Cell-cell communication: new insights and clinical implications[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 196.
- [2] LEE Y J, SHIN K J, JANG H J, et al. GPR143 controls ESCRT-dependent exosome biogenesis and promotes cancer metastasis[J]. *Dev Cell*, 2023, 58(4): 320-334.
- [3] HUBERT M, LARSSON E, VEGESNA N V G, et al. Lipid accumulation controls the balance between surface connection and scission of caveolae[J]. *Elife*, 2020, 9: e55038.
- [4] XU J, LIANG Y, LI N, et al. Clathrin-associated carriers enable recycling through a kiss-and-run mechanism[J]. *Nat Cell Biol*, 2024, 26(10): 1652-1668.
- [5] SUNG B H, VON LERSNER A, GUERRERO J, et al. A live cell reporter of exosome secretion and uptake reveals pathfinding behavior of migrating cells[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2092.
- [6] MATHIEU M, MARTIN-JAULAR L, LAVIEU G, et al. Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication[J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(1): 9-17.
- [7] MATHIEU M, NÉVO N, JOUVE M, et al. Specificities of exosome versus small ectosome secretion revealed by live intracellular tracking of CD63 and CD9[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 4389.
- [8] LIN Z, WU Y, XU Y, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes in cancer therapy resistance: recent advances and therapeutic potential[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 179.
- [9] AI Y, GUO C, GARCIA-CONTRERAS M, et al. Endocytosis blocks the vesicular secretion of exosome marker proteins[J]. *Sci Adv*, 2024, 10(19): eadi9156.
- [10] 罗宇霖, 袁渊, 罗茂. 细胞外囊泡微小 RNA 在动脉粥样硬化中的作用研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(2): 157-164, 170.
- [11] LUO Y L, YUAN Y, LUO M. Research progress on the role of extracellular vesicle microRNA in atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(2): 157-164, 170.
- [12] TANG Y, DONG M H, PANG X W, et al. Macrophage exosomal miR-30c-2-3p in atherosclerotic plaques aggravates microglial neuroinflammation during large-artery atherosclerotic stroke via TGF- β /SMAD2 pathway[J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1): 292.
- [13] KE X, LIAO Z, LUO X, et al. Endothelial colony-forming cell-derived exosomal miR-21-5p regulates autophagic flux to promote vascular endothelial repair by inhibiting SIPL1A2 in atherosclerosis[J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 30.
- [14] ZENG Z L, ZHAO Z B, YUAN Q, et al. Hepatic steatosis aggravates vascular calcification via extracellular vesicle-mediated osteochondrogenic switch of vascular smooth muscle cells[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(5): e2408660.
- [15] SHAN S K, LIN X, WU F, et al. Vascular wall microenvironment: Endothelial cells original exosomes mediated melatonin-suppressed vascular calcification and vascular ageing in a m6A methylation dependent manner[J]. *Bioact Mater*, 2024, 42: 52-67.
- [16] 王建军, 李晶, 马旭明, 等. 脂肪间充质干细胞外泌体调控心脏成纤维细胞自噬和 NLRP3 炎症小体平衡抑制心肌梗死后不良心室重塑[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2024, 32(8): 654-662.
- [17] WANG J J, LI J, MA X M, et al. Adipose derived mesenchymal stem cell exosomes inhibit adverse ventricular remodeling after myocardial infarction by regulating autophagy and NLRP3 inflammasomes balance of cardiac fibroblasts[J]. *Chin J Arterioscler*, 2024, 32(8): 654-662.
- [18] LIU M, WANG D, QI C, et al. Brain ischemia causes systemic Notch1 activity in endothelial cells to drive atherosclerosis[J]. *Immunity*, 2024, 57(9): 2157-2172. e7.
- [19] KING S D, CAI D, PILLAY A, et al. SPA promotes atherosclerosis through mediating macrophage foam cell formation-brief report[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2024, 44(11): e277-e287.
- [20] LIU P, WANG S, WANG G, et al. Macrophage-derived exosomal miR-4532 promotes endothelial cells injury by targeting SP1 and NF- κ B P65 signalling activation[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(20): 5165-5180.
- [21] REN L, CHEN S, LIU W. OxLDL-Stimulated macrophages transmit exosomal MicroRNA-320b to aggravate viability, invasion, and phenotype switching via regulating PPARGC1A-Mediated MEK/ERK pathway in proatherogenic vascular smooth muscle cells[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2024, 262(1): 13-22.
- [22] WANG Y, XU Z, WANG X, et al. Extracellular-vesicle containing miRNA-503-5p released by macrophages contributes to atherosclerosis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(8): 12239-12257.
- [23] CHEN F, LI J, SHE J, et al. Exosomal microRNA-16-5p from macrophage exacerbates atherosclerosis via modulating mothers against decapentaplegic homolog 7[J]. *Microvasc Res*, 2022,

- 142: 104368.
- [22] ZHU J, LIU B, WANG Z, et al. Exosomes from nicotine-stimulated macrophages accelerate atherosclerosis through miR-21-3p/PTEN-mediated VSMC migration and proliferation[J]. *Theranostics*, 2019, 9(23): 6901-6919.
 - [23] CHENG X, ZHOU H, ZHOU Y, et al. M2 macrophage-derived exosomes inhibit apoptosis of HUVEC cell through regulating miR-221-3p expression[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 1609244.
 - [24] WANG S, WANG X, LV Y, et al. M2 Macrophage-derived exosomes inhibit atherosclerosis progression by regulating the proliferation, migration, and phenotypic transformation of smooth muscle cells[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2024, 29(8): 288.
 - [25] ZHANG Z, YI D, ZHOU J, et al. Exosomal LINC01005 derived from oxidized low-density lipoprotein-treated endothelial cells regulates vascular smooth muscle cell phenotypic Switch [J]. *Biofactors*, 2020, 46(5): 743-753.
 - [26] TIAN Z, NING H, WANG X, et al. Endothelial autophagy promotes atheroprotective communication between endothelial and smooth muscle cells via exosome-mediated delivery of miR-204-5p [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2024, 44(8): 1813-1832.
 - [27] CHANG Y J, LI Y S, WU C C, et al. Extracellular MicroRNA-92a mediates endothelial cell-macrophage communication[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(12): 2492-2504.
 - [28] GAO H, WANG X, LIN C, et al. Exosomal MALAT1 derived from ox-LDL-treated endothelial cells induce neutrophil extracellular traps to aggravate atherosclerosis [J]. *Biol Chem*, 2020, 401(3): 367-376.
 - [29] CHEN L, HU L, LI Q, et al. Exosome-encapsulated miR-505 from ox-LDL-treated vascular endothelial cells aggravates atherosclerosis by inducing NET formation[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2019, 51(12): 1233-1241.
 - [30] QIU H, SHI S, WANG S, et al. Proteomic profiling exosomes from vascular smooth muscle cell [J]. *Proteomics Clin Appl*, 2018, 12(5): e1700097.
 - [31] LI L, WANG Z, HU X, et al. Human aortic smooth muscle cell-derived exosomal miR-221/222 inhibits autophagy via a PTEN/Akt signaling pathway in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 479(2): 343-350.
 - [32] SI Y, LIU F, WANG D, et al. Exosomal transfer of miR-185 is controlled by hnRNP A2B1 and impairs re-endothelialization after vascular injury[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 619444.
 - [33] HEO J, YANG H C, RHEE W J, et al. Vascular smooth muscle cell-derived exosomal MicroRNAs regulate endothelial cell migration under PDGF stimulation[J]. *Cells*, 2020, 9(3): 639.
 - [34] BROWN E, OZAWA K, MOCCHETTI F, et al. Arterial platelet adhesion in atherosclerosis-prone arteries of obese, insulin-resistant nonhuman primates[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(9): e019413.
 - [35] LEE C H, LEE C Y, YOU H L, et al. The growth factor content as an indicator of platelet counts in platelet-rich plasma[J]. *Clin Chim Acta*, 2025, 564: 119901.
 - [36] LI J, TAN M, XIANG Q, et al. Thrombin-activated platelet-derived exosomes regulate endothelial cell expression of ICAM-1 via microRNA-223 during the thrombosis-inflammation response[J]. *Thromb Res*, 2017, 154: 96-105.
 - [37] SUN Y, LIU X L, ZHANG D, et al. Platelet-derived exosomes affect the proliferation and migration of human umbilical vein endothelial cells via miR-126 [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2019, 17(4): 379-387.
 - [38] YANG J, XU H, CHEN K, et al. Platelets-derived miR-200a-3p modulate the expression of ET-1 and VEGFA in endothelial cells by targeting MAPK14[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 893102.
 - [39] ZHANG N, LUO Y, SHAO J, et al. Exosomal long non-coding RNA AU020206 alleviates macrophage pyroptosis in atherosclerosis by suppressing CEBPB-mediated NLRP3 transcription [J]. *Exp Cell Res*, 2024, 438(2): 114054.
 - [40] LIN B, XIE W, ZENG C, et al. Transfer of exosomal microRNA-203-3p from dendritic cells to bone marrow-derived macrophages reduces development of atherosclerosis by downregulating CTSS in mice[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(11): 15638-15658.
 - [41] TANG Y, YANG L J, LIU H, et al. Exosomal miR-27b-3p secreted by visceral adipocytes contributes to endothelial inflammation and atherogenesis[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(1): 111948.
 - [42] LIU Y, SUN Y, LIN X, et al. Perivascular adipose-derived exosomes reduce macrophage foam cell formation through miR-382-5p and the BMP4-PPAR γ -ABCA1/ABCG1 pathways [J]. *Vascul Pharmacol*, 2022, 143: 106968.
 - [43] LI X, CAO Y, XU X, et al. Sleep deprivation promotes endothelial inflammation and atherogenesis by reducing exosomal miR-182-5p [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43(6): 995-1014.
 - [44] TONG X, DANG X, LIU D, et al. Exosome-derived circ_0001785 delays atherogenesis through the ceRNA network mechanism of miR-513a-5p/TGFBR3[J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 362.
 - [45] GONG L, TIAN L, CUI K, et al. An off-the-shelf small extracellular vesicle nanomedicine for tumor targeting therapy [J]. *J Control Release*, 2023, 364: 672-686.
 - [46] WEI P, WANG Y, FENG H, et al. Gene-engineered cerium-exosomes mediate atherosclerosis therapy through remodeling of the inflammatory microenvironment and DNA damage repair[J]. *Small*, 2024, 20(46): 2404463.
 - [47] ZHANG L, WANG C, HU W, et al. Targeted elimination of senescent cells by engineered extracellular vesicles attenuates atherosclerosis in ApoE $^{-/-}$ mice with minimal side effects[J]. *Theranostics*, 2023, 13(14): 5114-5129.
 - [48] ZICKLER A M, LIANG X, GUPTA D, et al. Novel endogenous engineering platform for robust loading and delivery of functional mRNA by extracellular vesicles[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(42): e2407619.
 - [49] JI M, WEI Y, YE Z, et al. *in vivo* fluorescent labeling of foam cell-derived extracellular vesicles as circulating biomarkers for *in vitro* detection of atherosclerosis[J]. *J Am Chem Soc*, 2024, 146(14): 10093-10102.

(此文编辑 王颖)