

本文引用: 郭延威, 郭志坚, 朱银楠, 等. 外泌体微小 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, 2026, 34(2): 178-184. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.02.011.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2026)34-02-0178-07

外泌体微小 RNA 在动脉粥样硬化中的作用研究进展

郭延威¹, 郭志坚¹, 朱银楠³, 孙守元^{1,2}

1. 兰州大学第二临床医学院, 2. 兰州大学第二医院, 3. 甘肃省第二人民医院, 甘肃省兰州市 730030

[摘要] 外泌体(Exo)是由多种细胞分泌被脂质双层膜包裹的微小囊泡,广泛参与细胞间的信息传递,能够携带供体细胞来源的多种活性物质,尤其是微小 RNA(miRNA)。近年来,外泌体 miRNA 在动脉粥样硬化(As)发生发展中的作用及其潜在机制受到了广泛关注和深入研究。本文综述了外泌体 miRNA 在 As 中的作用,重点探讨其细胞来源及其对受体细胞功能的调控。同时,文章还讨论了其在 As 的诊断和治疗中的潜在应用价值与前景。

[关键词] 外泌体; 微小 RNA; 动脉粥样硬化

[中图分类号] R5;R363

[文献标识码] A

Research progress on the role of exosomal microRNA in atherosclerosis

GUO Yanwei¹, GUO Zhijian¹, ZHU Yinnan³, SUN Shouyuan^{1,2}

1. The Second Clinical Medical College of Lanzhou University, 2. the Second Hospital of Lanzhou University, 3. Gansu Provincial Second People's Hospital, Lanzhou, Gansu 730030, China

[ABSTRACT] Exosomes (Exo) are small vesicles secreted by various cells and encapsulated by lipid bilayer membranes, which are widely involved in intercellular information communication, and can carry diverse bioactive molecules derived from donor cells, especially microRNA (miRNA). In recent years, the functions and potential mechanisms of exosomal miRNAs in the occurrence and development of atherosclerosis (As) have received extensive attention and in-depth study. This review summarizes the roles of exosomal miRNAs in As, focusing on their cellular sources and regulatory effects on the function of recipient cells. Meanwhile, this review also discusses their potential application value and prospect in the diagnosis and therapy of As.

[KEY WORDS] exosome; microRNA; atherosclerosis

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种慢性炎症性血管病变,其特征为动脉内壁形成粥样斑块,导致血管狭窄和血管壁硬化^[1]。As 是脑卒中、心肌梗死、缺血性心脏病和外周动脉疾病的首要病因,其显著增加了全球疾病负担和死亡风险^[2]。微小 RNA(microRNA, miRNA)是一类长约 22 个核苷酸的内源性、高度保守的小分子 RNA,其通过与靶标 mRNA 相互作用,抑制其翻译,进而在转录后水平调节基因的表达^[3]。已有大量研究证实,miRNA 在细胞增殖、分化、凋亡及代谢等多种生物过程中发挥关键作用^[4]。miRNA 通过调控与炎症反应、脂

质代谢及血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)、平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)和巨噬细胞功能相关的靶基因表达,影响 As 的发生发展^[5]。外泌体(exosome, Exo)是一种由多种细胞分泌的直径约 30~150 nm 的膜性纳米囊泡,具有典型的脂质双层结构,能够通过体液循环在细胞间传递信息^[6]。外泌体内含多种生物活性分子,包括蛋白质、脂类、信使 RNA(messenger RNA, mRNA)、非编码 RNA[如 miRNA、长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)、环状 RNA(circular RNA, circRNA)]以及部分 DNA 片段,能够反映供体细胞的生理或病

[收稿日期] 2025-05-15

[修回日期] 2025-07-08

[基金项目] 甘肃省科技计划重点研发项目(21YF11FA003);兰州市城关区科技计划项目(2021SHFZ0028);陇原青年创新创业人才(团队)项目(2022LQTD31)

[作者简介] 郭延威,硕士研究生,住院医师,研究方向为脑血管疾病与动脉粥样硬化,E-mail:623881652@qq.com。通信作者孙守元,硕士,主任医师,副教授,硕士研究生导师,研究方向为脑血管疾病与动脉粥样硬化,E-mail:ery_sun@lzu.edu.cn。

理状态^[7]。通过与靶细胞膜的融合、受体介导的内吞作用或膜表面配体-受体相互作用,外泌体可将 miRNA 递送至靶细胞,通过调控靶细胞的信号通路和基因表达在 As 中发挥重要作用^[8]。本文综述了外泌体 miRNA 在 As 中的调节作用,并展望了外泌体 miRNA 在 As 诊断与治疗中的应用前景。

1 外泌体 miRNA 与动脉粥样硬化

As 是一种以脂质积累和炎症细胞浸润为特征的慢性炎症性病变。内皮细胞 (endothelial cell, EC)、平滑肌细胞与巨噬细胞是 As 发展的主要参与者^[1]。已被证实 miRNA 与 As 发生发展密切相关^[9]。外泌体被认为是 miRNA 的天然载体,能有效保护 miRNA 不被体液中的 RNA 酶降解,从而提高 miRNA 在体内的稳定性与功能活性^[10]。有研究表明,在接受颈动脉内膜切除术的患者中,泡沫细胞来源的外泌体 miRNA Novel-3 表达上调,与动脉粥样硬化性斑块的稳定性密切相关^[11]。源于人脐带间充质干细胞的外泌体中 miR-100-5p 表达上调,将这种外泌体注射到 As 小鼠体内后,可减少小鼠的 As 斑块面积^[12]。不同细胞来源的外泌体可通过介导 miRNA 的跨细胞传递调控靶细胞基因表达,从而在 As 的发生发展中发挥作用^[13]。

1.1 内皮细胞源性外泌体 miRNA

内皮细胞是血管内膜层的主要构成细胞,在维持血管功能和结构完整性方面发挥重要作用。在 As 发展过程中,内皮损伤和功能障碍是其早期和关键步骤^[14]。内皮细胞来源的外泌体通过介导内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞间的相互作用,在 As 的发病机制中发挥作用。氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 介导的内皮细胞活化是 As 发展的初始事件。而 Krüppel 样因子 2 (krüppel-like factor 2, KLF2) 作为一种剪切应力响应性转录因子,在维持内皮细胞抗炎的保护性表型方面发挥着核心调控作用。在 ox-LDL 处理的人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cell, HUVEC) 中,miR-155 会在内皮细胞来源的外泌体中富集;当这些外泌体将 miR-155 转运至人单核细胞后,具有抗炎作用的 M2 型巨噬细胞比例降低,而促炎的 M1 型巨噬细胞比例升高,进而推动 As 病变的发生。相比之下,经 KLF2 转导的内皮细胞所分泌的外泌体,则可通过调控巨噬细胞表型平衡——即促使其从促炎的 M1 型向抗炎的 M2 型转

变,从而减少 As 病变的形成^[15]。内皮细胞通过外泌体调节巨噬细胞表型在 As 中发挥作用,不同的外界刺激可通过影响外泌体中同一 miRNA 表达而影响 As 的发展。研究发现,与正常人群相比,miR-505 在 As 患者外周血外泌体中呈高表达状态。在 ox-LDL 诱导的 HUVEC 中,核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路被激活后,可促使外泌体中的 miR-505 发生过表达;而 miR-505 能够靶向抑制中性粒细胞内的沉默信息调节因子 3 (sirtuin 3, SIRT3) 表达,进而诱导中性粒细胞产生氧化应激并释放中性粒细胞胞外陷阱 (neutrophil extracellular trap, NET),最终促进 As 的进展。在 As 小鼠模型中,这一调控机制得到进一步证实^[16]。Tian 等^[17]研究发现在高脂喂养的 ApoE^{-/-}小鼠中,内皮细胞 miR-204-5p 通过靶向下调 B 细胞淋巴瘤 2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2),促进内皮细胞凋亡。使用雷帕霉素激活内皮细胞自噬后,内皮细胞通过分泌含有 miR-204-5p 的外泌体来减轻内皮细胞凋亡。与此同时,外泌体 miR-204-5p 转运至平滑肌细胞后,通过靶向调节 Runt 相关转录因子 2 (runt-related transcription factor 2, Runx2) 缓解平滑肌细胞钙化。内皮细胞自噬通过外泌体 miR-204-5p 影响内皮细胞与平滑肌细胞功能发挥抗 As 的作用。由此可见,外泌体中 miRNA 可通过同时调控供体细胞与受体细胞功能在 As 中发挥作用。

1.2 平滑肌细胞源性外泌体 miRNA

平滑肌细胞表型转换是 As 发病机制中的关键事件。正常情况下,平滑肌细胞呈收缩型表型,维持血管张力。内皮损伤及炎症因子刺激后,平滑肌细胞迁移至内膜并转变为合成型,增强增殖与迁移能力,参与斑块纤维帽形成^[18]。血管平滑肌细胞发生表型转换,分泌外泌体与多种生物活性因子,进而影响 As 的发展^[19]。研究发现,血小板源生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 能够促进血管平滑肌细胞分泌的外泌体 miR-185 的表达。当内皮细胞与经 PDGF 刺激的平滑肌细胞共培养后,miR-185 呈现高表达状态,其可通过调控 CXC 配体 12/CXC 受体 4 (CXC ligand 12/CXC receptor 4, CXCL12/CXCR4) 生物轴,进而抑制血管生成,影响血管损伤后的再内皮化过程^[20]。Li 等^[21]研究发现,当 HUVEC 与人主动脉平滑肌细胞共培养时,后者分泌的外泌体 miR-221/222 呈富集状态;该外泌体通过旁分泌机制被 HUVEC 摄取后,可显著上调细胞内 miR-221/222 的水平。进一步研究表明,miR-221/222 通过调控 HUVEC 中的磷酸酯酶和张力蛋白同

系物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 信号通路, 抑制 HUVEC 中的自噬活性, 进而损伤血管内皮屏障功能, 加速 As 的发生发展。在平滑肌细胞表型转换过程中, PDGF 刺激可促使血管平滑肌细胞释放的外泌体中 miRNA 的表达发生改变。具体而言, 经 PDGF 刺激的肺动脉平滑肌细胞分泌的外泌体中 miR-1246、miR-182 和 miR-486 的表达水平下调; 当这类 miRNA 表达下调的外泌体作用于肺动脉内皮细胞后, 内皮细胞的增殖和迁移能力得到增强。而这种效应可以被富集 miR-1246、miR-182 和 miR-486 的外泌体完全逆转^[22]。这表明血管平滑肌细胞在外界刺激下通过调节外泌体中 miRNA 的表达影响受体细胞功能, 揭示了平滑肌细胞源性外泌体 miRNA 在血管修复中发挥着重要作用。

1.3 巨噬细胞源性外泌体 miRNA

巨噬细胞在 As 的发生与发展各阶段中均发挥关键作用, 包括炎症反应、脂质沉积、斑块形成及破裂等多个环节^[23]。在 As 早期, 巨噬细胞吞噬沉积到血管内膜下的低密度脂蛋白, 尤其是 ox-LDL, 积累大量脂质后转变为泡沫细胞, 构成斑块的核心部分^[24]。巨噬细胞可分为经典活化型(M1 型)和替代活化型(M2 型)。M1 型释放促炎因子与基质金属蛋白酶, 推动炎症反应并削弱纤维帽稳定性; M2 型则分泌抗炎因子, 抑制炎症、稳定斑块, 有助于减缓 As 进展^[25]。当小鼠骨髓来源巨噬细胞暴露于白细胞介素 4(interleukin-4, IL-4) 时, 其分泌的外泌体中 miR-99a-5p、miR-146b-5p 及 miR-378-3p 的表达水平显著上调。这些外泌体 miRNA 可通过调控 NF- κ B 与肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 信号通路发挥抗炎作用, 并促进受体巨噬细胞向 M2 型极化。将此类外泌体输注至 As 小鼠模型后, 不仅减少了循环中的骨髓细胞数量及粥样病变区域的巨噬细胞浸润, 还对骨髓造血功能与炎症状态产生影响, 最终显著减轻小鼠 As 的坏死性病变^[26]。吸烟可诱发 As 的发生。研究表明, 在 As 小鼠模型中给予尼古丁后, 巨噬细胞外泌体中 miR-21-3p 的表达水平显著升高; 将经尼古丁刺激的巨噬细胞与平滑肌细胞共培养后, 平滑肌细胞的迁移及增殖能力明显增强。进一步研究发现, 尼古丁诱导巨噬细胞分泌的外泌体 miR-21-3p 能够靶向作用于 PTEN, 通过增强平滑肌细胞的增殖与迁移, 进而推动 As 的进展^[27]。将 ox-LDL 刺激的巨噬细胞与 HUVEC 共培养后, 巨噬细胞分泌的外泌体可介导 miR-4532 从巨噬细胞转移至 HUVEC。miR-4532 通

过靶向抑制特异性蛋白 1 (specificity protein 1, SP1) 并激活 NF- κ B p65 通路, 损伤内皮细胞功能, 进而促进 As 的发生发展^[28]。这些发现或可为 As 治疗的研发提供新的思路。

1.4 血小板源性外泌体 miRNA

血小板是 As 发生、发展乃至斑块破裂后血栓形成的关键参与者, 在 As 进程中发挥着重要作用^[29]。血小板可通过释放外泌体, 与白细胞、内皮细胞及平滑肌细胞相互作用, 从而发挥上述重要功能^[30]。研究发现, 在凝血酶作用下, 血小板来源外泌体中 miR-223 水平显著升高, 其可通过调控 NF- κ B 与丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路, 减少 HUVEC 对外泌体的摄取, 并降低细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 的表达, 进而抑制 HUVEC 的炎症反应, 预防 As 的发生^[31]。Sun 等^[32] 研究发现, 急性冠脉综合征患者血小板源性外泌体及凝血酶活化的血小板源性外泌体中, miR-126 与血管生成因子的表达均显著升高; 将活化的血小板外泌体与 HUVEC 共培养后, HUVEC 的增殖和迁移能力得到增强, 进而可促进斑块内血管生成。在高脂喂养的 As 小鼠模型中, 血小板分泌的外泌体中 miR-let-7a 水平显著升高; 当这些外泌体与 HUVEC 共培养时, 可增强内皮细胞的成管能力^[33]。这一结果表明, 血小板源性外泌体中的 miRNA 有望成为未来 As 治疗的潜在靶点。

1.5 其他细胞源性外泌体 miRNA

除了上述所讨论的与 As 相关的细胞源性外泌体外, 其他类型的细胞和组织分泌的外泌体也可影响 As 的发展。内脏脂肪组织被认为是内分泌器官之一, 高脂喂养的肥胖小鼠模型中, miR-27b-3p 通过性腺脂肪组织分泌的外泌体进入血管内皮细胞, 通过下调过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptor α , PPAR α) 激活 NF- κ B 通路促进内皮细胞炎症和 As 形成^[34]。Guo 等^[35] 通过饮食诱导构建肥胖小鼠模型, 发现脂肪组织外泌体中 miR-132/212 的表达水平显著升高。进一步研究表明, 这些外泌体中的 miR-132/212 可通过靶向 G 蛋白亚基 α 12 (G protein subunit alpha 12, GNA12) 促进内皮细胞凋亡, 同时通过靶向 PTEN 诱导平滑肌细胞增殖与迁移, 最终加剧 As 的进展。调节脂肪组织外泌体 miRNA 谱可能成为 As 治疗的新方法。在过氧化氢处理的 HUVEC 模型中, miR-342-5p 通过靶向蛋白磷酸酶 1 调节亚基 12B (protein phosphatase 1 regulatory subunit 12B,

PPP1R12B)促进 HUVEC 凋亡。脂肪来源的间充质干细胞源性外泌体可通过抑制 HUVEC 中 miR-342-5p 的表达保护内皮细胞,防止 As 进展^[36]。间充质干细胞衍生的外泌体中 miR-21a-5p 过表达后,与小鼠巨噬细胞共培养,可通过靶向 Krüppel 样因子 6 (Krüppel like factor 6, KLF6)及细胞外信号调节蛋白激酶 2(extracellular signal-regulated protein kinases 2, ERK2)信号通路,促进巨噬细胞极化并减少其浸润,从而延缓 As 的发展^[37]。间充质干细胞来源的外泌体 miRNA 还可通过抗炎、保护内皮细胞等作用影响 As 进展^[38]。有研究发现,睡眠剥夺或褪黑素缺乏会减少循环外泌体中 miR-182-5p 的合成,进而通过激活骨髓分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MYD88)/NF-κB/NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 通路,加重血管内皮细胞的炎症反应,促进 As 的发生发展^[39]。

近年来其他细胞源性外泌体 miRNA 逐渐显示出独特的诊断与治疗潜力,非典型细胞来源外泌体 miRNA 具有更高的组织特异性和功能多样性。间充质干细胞源性外泌体凭借其天然的低免疫原性与可工程化特性,有望作为新型载体用于 miRNA 递送与 As 治疗。

总体而言,外泌中 miRNA 的来源、功能和作用机制复杂而多样(表 1)。它们不仅仅是 As 中关键的内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞等特定细胞类型以及血小板分泌的产物,其他多种细胞如脂肪细胞和间充质干细胞等非典型细胞,同样可以通过外泌体 miRNA 影响 As 的发生。这些细胞分泌的外泌体将 miRNA 从供体细胞传递至受体细胞,通过促进或抑制靶基因表达来影响细胞的结构与功能,进而在 As 的发生发展中发挥作用(图 1)。

表 1. 外泌体 miRNA 在动脉粥样硬化中的作用机制
Table 1. Mechanism of exosomal miRNA in atherosclerosis

供体细胞/组织	处理	外泌体 miRNA	分离方法	受体细胞	调节因子	生物学效应	参考文献
内皮细胞	ox-LDL	miR-155	差速超速离心	巨噬细胞	—	巨噬细胞从抗炎 M2 型转为促炎 M1 型	[15]
内皮细胞	ox-LDL	miR-505	聚合物沉淀法	中性粒细胞	SIRT3	诱导中性粒细胞氧化应激	[16]
ApoE ^{-/-} 小鼠(内皮细胞)	高脂喂养	miR-204-5p	差速超速离心	平滑肌细胞	Runx2	减轻内皮细胞凋亡,缓解血管钙化	[17]
平滑肌细胞	PDGF	miR-185	聚合物沉淀法	内皮细胞	CXCL12/CXCR4	抑制内皮细胞增殖、迁移和血管生成	[20]
平滑肌细胞	—	miR-221/222	差速超速离心	内皮细胞	PTEN/PKB	抑制内皮细胞自噬	[21]
平滑肌细胞	PDGF	miR-1246/ 182/486	差速超速离心	肺动脉 内皮细胞	—	增强内皮细胞增殖和迁移	[22]
巨噬细胞	IL-4	miR-99a-5p miR-146b-5p miR-378-3p	缓冲密度梯度 超速离心	巨噬细胞	NF-κB/TNF-α	增强抗炎能力	[26]
巨噬细胞	尼古丁	miR-21-3p	差速超速离心	平滑肌细胞	PTEN	增强平滑肌细胞增殖和迁移	[27]
巨噬细胞	ox-LDL	miR-4532	差速超速离心	内皮细胞	SP1/NF-κB p65	损伤内皮细胞功能	[28]
血小板	凝血酶	miR-223	差速超速离心	内皮细胞	NF-κB/MAPK	抑制内皮细胞炎症反应	[31]
血小板	凝血酶	miR-126	差速超速离心	内皮细胞	—	增强内皮细胞增殖和迁移	[32]
ApoE ^{-/-} 小鼠(血浆)	高脂喂养	miR-let-7a	差速超速离心	内皮细胞	—	促进斑块内新生血管形成	[33]
ApoE ^{-/-} 小鼠(性腺脂肪组织)	高脂喂养	miR-27b-3p	差速超速离心	内皮细胞	PPARα/NF-κB	促进内皮细胞炎症	[34]
ApoE ^{-/-} 小鼠(脂肪组织)	高脂喂养	miR-132/212	差速超速离心	内皮细胞	Gan12	促进平滑肌细胞增殖和迁移	[35]
间充质干细胞	—	miR-342-5p	聚合物沉淀法	内皮细胞	PPP1R12B	抑制内皮细胞凋亡	[36]
间充质干细胞	—	miR-21a-5p	聚合物沉淀法	巨噬细胞	KLF6/ERK2	促进巨噬细胞极化,抑制迁移	[37]
ApoE ^{-/-} 小鼠(血浆)	睡眠剥夺	miR-182-5p	差速超速离心	内皮细胞	MYD88/NF-κB/ NLRP3	加重内皮细胞炎症反应	[39]

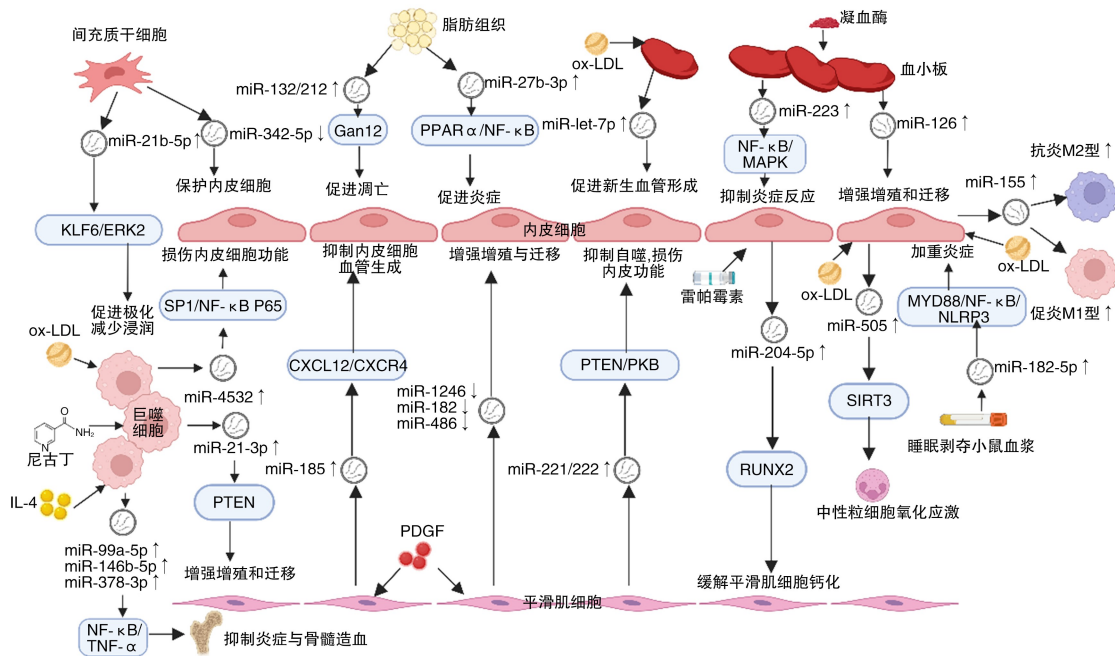


图 1. 外泌体 miRNA 在动脉粥样硬化过程中的作用

Figure 1. The role of exosomal miRNA in the process of atherosclerosis

2 外泌体 miRNA 在动脉粥样硬化诊疗中的应用

As 导致的脑卒中、冠心病在全球范围内具有高发病率与死亡率的特点,因此,寻找 As 新的诊治方法是当前研究的热点。miRNA 通过调控血管炎症、内皮功能障碍、脂质代谢和斑块稳定性在 As 中发挥作用。外泌体 miRNA 因被脂质双层膜保护不易被核酸酶降解,能高度稳定地存在于循环血浆、血清和体液中,为 As 的早期诊断提供了无创、敏感的诊断标志物。外泌体 miRNA 通过细胞间通信,在生理和病理条件下调控受体细胞行为,影响 As 发展。因此,将外泌体作为 miRNA 递送载体,通过精准改造,可能成为 As 治疗的新路径。

2.1 外泌体 miRNA 在动脉粥样硬化诊断中的作用

外泌体 miRNA 在体液中具有高度稳定性,通过纯化特定细胞类型来源的外泌体,可获得灵敏度和特异度均高于血浆/血清中循环 miRNA 的标志物。外泌体来源于与 As 相关的内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞,且 miRNA 表达改变可早于 As 症状出现,因此外泌体 miRNA 可能作为 As 的早期诊断标志物。内皮细胞来源的外泌体 miR-92a-3p 与 As 密切相关($P < 0.05$),提示外泌体中 miR-92a-3p 的含量检测或可成为 As 早期筛查的新方法^[40]。血浆外泌体 miR-30e 和 miR-92a 在 As 患者中呈高表达,且二者表达水平与胆固醇和 ATP 结合盒转运体 A1

(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 之间存在负相关。提示这两种 miRNA 有望成为冠心病诊治的新靶点^[41]。同时,外泌体中的多种 miRNA (如 miR-133a、miR-155 和 miR-214) 在 As 的发生发展进程中亦发挥关键调控作用,有望成为 As 诊断与预后评估的新型生物标志物^[42]。尽管这些结果为外泌体 miRNA 作为 As 诊断标志物提供了理论依据,且外泌体 miRNA 因被脂质双层膜包裹而在循环中具有更高稳定性,相较于高敏 C 反应蛋白等传统生物标志物,更能灵敏地反映早期内皮功能障碍与免疫激活状态,但该结论仍需在大规模临床队列研究中进一步验证。此外,不同研究所使用的外泌体分离与 miRNA 定量方法并不统一,这将影响不同研究结果间的可比性^[43]。因此,在将外泌体 miRNA 作为 As 诊断标志物应用于临床前,需要建立统一、标准且高效的分离与检测方法^[44]。

2.2 外泌体 miRNA 在动脉粥样硬化治疗中的作用

随着生物技术的进步,基因治疗正逐渐成为一种精确有效的治疗策略。外泌体是一种由组织或细胞分泌的小分子囊泡,具有良好的生物相容性与生物屏障渗透性。外泌体作为 miRNA 的载体,其脂质双层结构可有效保护 miRNA 免受 RNA 酶的降解;同时,其表面的膜蛋白能够增强其对特定细胞的靶向性,进而降低脱靶效应^[45]。针对特定 miRNA 进行靶向调控的外泌体是 As 治疗中的新策略。研究发现,内皮细胞在体外转导表达载脂蛋白 A1 的

辅助依赖性腺病毒后,其胆固醇外排能力显著增强。miR-33a-5p 能够通过沉默 ABCA1 的表达抑制胆固醇外流;使用特定的腺病毒将抗 miR-33a-5p 的基因导入内皮细胞,其培养中含有抗 miR-33a-5p 的外泌体,将上述培养基加入巨噬细胞与平滑肌细胞后,可在这些细胞中检测到抗 miR-33a-5p,这表明内皮细胞可通过分泌外泌体转运抗 miR-33a-5p,进而增强巨噬细胞与平滑肌细胞的胆固醇外排能力,最终影响 As 的发展进程^[46]。内皮祖细胞是一类具备高度增殖能力的内皮祖细胞亚群,拥有典型的内皮表型与新生血管形成功能。研究人员从健康人群外周血中分离培养内皮祖细胞后发现,转染了 miR-21-5p 的内皮祖细胞外泌体,可通过靶向抑制微血管内皮细胞中信号诱导增殖相关蛋白 1 样蛋白 2 (signal-induced proliferation-associated 1 like 2, SIPA1L2) 的表达,实现对血管内皮细胞损伤的修复并增强其自噬能力,进而抑制 As 的发生^[47]。然而,外泌体 miRNA 提取和检测成本较高,且不同检测平台之间的结果差异大,临床应用所需的规范监管体系尚未建立,这对其在临床应用方面带来了挑战。外泌体通过靶细胞的摄取来发挥生物学效应,如何将外泌体送至特定的靶组织或靶细胞仍是一个亟待解决的问题。此外,外泌体除了携带 miRNA,还可能携带内源性核酸、蛋白质和其他物质,这些物质在体内的长期影响仍不明确,需要进行进一步的研究^[48]。

3 展望与总结

As 引发的心脑血管疾病是危害人类健康的主要疾病。细胞来源的外泌体可携带 miRNA 至受体细胞,通过介导细胞间通讯及调控受体细胞基因表达,在 As 的发生发展中发挥作用。本文综述了不同细胞源性外泌体 miRNA 通过影响受体细胞功能,在 As 中所发挥的病理生理作用,并总结了外泌体 miRNA 在 As 诊断与治疗中的潜在应用价值及面临的挑战。相较于以往主要聚焦于内皮细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞等典型细胞来源外泌体 miRNA 的综述,本文从更广泛的细胞视角出发,系统整合了不同细胞来源外泌体 miRNA 在 As 中的作用机制,为 As 的认识提供了更为全面的视角,为未来的生物标志物开发和靶向干预策略提供了有价值的参考。尽管外泌体 miRNA 在 As 的诊断与治疗中具有广泛的应用前景,但统一、标准且高效的分离与检测方法以及外泌体的靶向递送方式仍是广大研究者面

临的挑战。以外泌体 miRNA 为靶点的研究将为 As 的精准诊治提供新思路。

[参考文献]

- [1] JEBARI-BENSLAIMAN S, GALICIA-GARCÍA U, LARREA-SEBAL A, et al. Pathophysiology of atherosclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 3346.
- [2] LIBBY P, BURING J E, BADIMON L, et al. Atherosclerosis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 56.
- [3] LU T X, ROTHENBERG M E. MicroRNA [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(4): 1202-1207.
- [4] SALIMINEJAD K, KHORRAM KHORSHID H R, SOLEYMANI FARD S, et al. An overview of microRNAs: biology, functions, therapeutics, and analysis methods [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5451-5465.
- [5] ABULSOUD A I, ELSHAER S S, RIZK N I, et al. Unraveling the miRNA puzzle in atherosclerosis: revolutionizing diagnosis, prognosis, and therapeutic approaches [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2024, 26(8): 395-410.
- [6] PEGTEL D M, GOULD S J. Exosomes [J]. *Annu Rev Biochem*, 2019, 88: 487-514.
- [7] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes [J]. *Science*, 2020, 367(6478): eaau6977.
- [8] KRYLOVA S V, FENG D. The machinery of exosomes: biogenesis, release, and uptake [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1337.
- [9] LIBBY P. The changing landscape of atherosclerosis [J]. *Nature*, 2021, 592(7855): 524-533.
- [10] WANG C, LI Z, LIU Y, et al. Exosomes in atherosclerosis: performers, bystanders, biomarkers, and therapeutic targets [J]. *Theranostics*, 2021, 11(8): 3996-4010.
- [11] QIN C, DONG M H, TANG Y, et al. The foam cell-derived exosomal miRNA novel-3 drives neuroinflammation and ferroptosis during ischemic stroke [J]. *Nat Aging*, 2024, 4(12): 1845-1861.
- [12] GAO H, YU Z, LI Y, et al. miR-100-5p in human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes mediates eosinophilic inflammation to alleviate atherosclerosis via the FZD5/Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2021, 53(9): 1166-1176.
- [13] 徐倩, 姜志胜. 动脉粥样硬化机制研究的新认识 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2024, 32(11): 921-931.
XU Q, JIANG Z S. New insights into the mechanisms of atherosclerosis [J]. *Chin J Arterioscler*, 2024, 32(11): 921-931.
- [14] NADERI-MESHKIN H, SETYANINGSIH W A W. Endothelial cell dysfunction: onset, progression, and consequences [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2024, 29(6): 223.
- [15] HE S, WU C, XIAO J, et al. Endothelial extracellular vesicles modulate the macrophage phenotype: potential implications in atherosclerosis [J]. *Scand J Immunol*, 2018, 87(4): e12648.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 王佳, 彭蒙娜, 高洁, 等. 血管平滑肌细胞表型转化与动脉粥样硬化血管重塑[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2025, 33(3): 269-276.
WANG J, PENG M N, GAO J, et al. Atherosclerotic vascular remodeling induced by phenotypic switching of vascular smooth muscle cell[J]. *Chin J Arterioscler*, 2025, 33(3): 269-276.
- [19] QIU H, SHI S, WANG S, et al. Proteomic profiling exosomes from vascular smooth muscle cell [J]. *Proteomics Clin Appl*, 2018, 12(5): e1700097.
- [20] SI Y, LIU F, WANG D, et al. Exosomal transfer of miR-185 is controlled by hnRNP2B1 and impairs re-endothelialization after vascular injury[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 619444.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] JINNOUCHI H, GUO L, SAKAMOTO A, et al. Diversity of macrophage phenotypes and responses in atherosclerosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(10): 1919-1932.
- [24] MAGUIRE E M, PEARCE S W A, XIAO Q. Foam cell formation: a new target for fighting atherosclerosis and cardiovascular disease [J]. *Vascul Pharmacol*, 2019, 112: 54-71.
- [25] YUNNA C, MENGROU H, LEI W, et al. Macrophage M1/M2 polarization[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 877: 173090.
- [26] BOUCHARAYCHAS L, DUONG P, COVARRUBIAS S, et al. Macrophage exosomes resolve atherosclerosis by regulating hematopoiesis and inflammation via microRNA cargo [J]. *Cell Rep*, 2020, 32(2): 107881.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] HUILCAMAN R, VENTURINI W, FUENZALIDA L, et al. Platelets, a key cell in inflammation and atherosclerosis progression [J]. *Cells*, 2022, 11(6): 1014.
- [30] GARDIN C, FERRONI L, LEO S, et al. Platelet-derived exosomes in atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(20): 12546.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] XIE B L, SONG B C, LIU M W, et al. Zedoarondiol inhibits neovascularization in atherosclerotic plaques of ApoE^{-/-} mice by reducing platelet exosomes-derived miR-let-7a [J]. *Chin J Integr Med*, 2025, 31(3): 228-239.
- [34] 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.
- [35] GUO B, ZHUANG T T, LI C C, et al. MiRNA-132/212 encapsulated by adipose tissue-derived exosomes worsen atherosclerosis progression[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2024, 23(1): 331.
- [36] 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.
- [37] MA J, CHEN L, ZHU X, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-21a-5p promotes M2 macrophage polarization and reduces macrophage infiltration to attenuate atherosclerosis [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2021, 53(9): 1227-1236.
- [38] 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.
GAO S, REN X L, HAN X Y, et al. Research progress of exosomes derived from mesenchymal stem cells in cardiovascular diseases [J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(11): 1006-1012.
- [39] 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.
- [40] LIU Y, LI Q, HOSEN M R, et al. Atherosclerotic conditions promote the packaging of functional microRNA-92a-3p into endothelial microvesicles [J]. *Circ Res*, 2019, 124(4): 575-587.
- [41] WANG Z, ZHANG J, ZHANG S, et al. MiR-30e and miR-92a are related to atherosclerosis by targeting ABCA1 [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(4): 3298-3304.
- [42] HAJIBABAIE F, KOUHPAYEH S, MIRIAN M, et al. MicroRNAs as the actors in the atherosclerosis scenario [J]. *J Physiol Biochem*, 2020, 76(1): 1-12.
- [43] GANDHAM S, SU X, WOOD J, et al. Technologies and standardization in research on extracellular vesicles [J]. *Trends Biotechnol*, 2020, 38(10): 1066-1098.
- [44] AYERS L, PINK R, CARTER D R F, et al. Clinical requirements for extracellular vesicle assays [J]. *J Extracell Vesicles*, 2019, 8(1): 1593755.
- [45] BARILE L, VASSALLI G. Exosomes: therapy delivery tools and biomarkers of diseases [J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 174: 63-78.
- [46] STAMATIKOS A, KNIGHT E, VOJTECH L, et al. Exosome-mediated transfer of anti-miR-33a-5p from transduced endothelial cells enhances macrophage and vascular smooth muscle cell cholesterol efflux [J]. *Hum Gene Ther*, 2020, 31(3/4): 219-232.
- [47] 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.
- [48] REZAIE J, FEGHHI M, ETEMADI T. A review on exosomes application in clinical trials: perspective, questions, and challenges [J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 145.
- (此文编辑 许雪梅)