

本文引用: 方荣沣, 高尚, 张静, 等. 外泌体通过内皮-间充质转化调控动脉粥样硬化的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(6): 579-588. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.06.011.

[文章编号] 1007-3949(2026)34-06-0579-10

· 文献综述 ·

外泌体通过内皮-间充质转化调控动脉粥样硬化的研究进展

方荣沣, 高尚, 张静, 曹玥, 杨喜

内蒙古医科大学基础医学院, 内蒙古呼和浩特市 010110

[摘要] 动脉粥样硬化(As)是一种以动脉壁内脂质沉积及纤维组织增生为特征的慢性血管性病变。外泌体是细胞间通讯的重要方式之一,可携带生物活性分子(如蛋白质、核酸等)调控As病理的关键环节,包括脂质沉积、炎症反应、斑块稳定等。内皮-间充质转化(EndoMT)是指内皮细胞失去其特有的特征,转变为具有间质细胞样特性的一种生物过程,并在As过程中促进血管的纤维化及斑块破裂。研究表明,外泌体可能通过介导相关信号通路途径[如转化生长因子 β (TGF- β)、Wnt/ β -catenin等]和转录因子(如Snail、Twist等)调控EndoMT进程,进而参与As的发生发展。文章系统综述了外泌体在EndoMT过程中调控As的机制,重点关注不同细胞来源的外泌体携带的生物活性分子如何介导EndoMT进而影响As,以期As的靶向干预治疗提供新策略。

[关键词] 外泌体; 内皮-间充质转化; 内皮细胞; 动脉粥样硬化

[中图分类号] R363;R5

[文献标识码] A

Research progress on exosome-mediated regulation of atherosclerosis via endothelial-to-mesenchymal transition

FANG Rongfeng, GAO Shang, ZHANG Jing, CAO Yue, YANG Xi

School of Basic Medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010110, China

[ABSTRACT] Atherosclerosis (As) is a chronic vascular disorder characterized by the accumulation of lipids and the hyperplasia of fibrous tissue within the arterial wall. Exosomes, nanoscale extracellular vesicles, serve as a major conduit for intercellular communication, ferrying bioactive cargoes (e.g., proteins and nucleic acids) that modulate pivotal pathological events in As, including lipid deposition, inflammatory response, and plaque stabilization. Endothelial-to-mesenchymal transition (EndoMT) denotes a phenotypic conversion in which endothelial cells downregulate vascular-specific markers, acquire a mesenchymal signature, and thereby potentiate arterial fibrosis and plaque rupture. Emerging evidence indicates that exosomes orchestrate EndoMT by transmitting activating signals through canonical axes such as transforming growth factor- β (TGF- β) and Wnt/ β -catenin, as well as by delivering transcriptional regulators (e.g., Snail, Twist) that repress endothelial identity genes and activate mesenchymal programs. This article systematically reviews the molecular mechanisms by which exosomes regulate As via modulating EndoMT, focuss on how bioactive molecules carried by exosomes derived from different cell types mediate EndoMT and further affect As. This review is expected to provide new strategies for targeted intervention and treatment of atherosclerosis.

[KEY WORDS] exosome; endothelial-to-mesenchymal transition; endothelial cell; atherosclerosis

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是全球心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)致死的首要原因^[1],且在老年人群的病变发生率20年内增长超过55%^[2],尽管他汀类与抗血小板类药物已广泛应用,但现有的防治手段远未阻断其进展,因此As机

制研究的紧迫性显著提升。

外泌体(exosome)作为重要的细胞间通信媒介^[3],可携带多种生物活性分子参与As的病理过程。值得关注的是,外泌体可通过调控内皮-间充质转化(endothelial-to-mesenchymal transition, EndoMT)影响

[收稿日期] 2025-09-16

[修回日期] 2025-10-29

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82260097);内蒙古医科大学校级重点项目(YKD2025ZD008)

[作者简介] 方荣沣,硕士研究生,研究方向为动脉粥样硬化的分子机制,E-mail:fangrongfeng@139.com。通信作者杨喜,博士,教授,博士研究生导师,研究方向为动脉粥样硬化分子机制及相关基础,E-mail:20060212@immu.edu.cn。

As 的发生发展^[4]。现有研究已分别探讨了外泌体参与调控 As、外泌体介导 EndoMT 过程,以及 EndoMT 驱动 As 演变的关联,但对于外泌体通过介导 EndoMT 调控 As 进程的具体机制,仍缺乏系统性阐述。

本文旨在系统阐述外泌体、EndoMT 与 As 轴线的分子基础与干预潜力,同时解析其在 As 中的时空异质性特征与靶向应用价值。通过整合该领域最新研究进展,为 As 的机制研究提供新的思路。现有研究表明,深入解析外泌体在 EndoMT 过程中的调控作用,将为开发新的 As 治疗策略提供重要理论依据。

1 外泌体的细胞特异性作用

1.1 外泌体的超微结构与功能基础

外泌体是 30 ~ 150 nm 的双层膜囊泡,具有典型的磷脂双分子层结构。其内含蛋白质、脂质、RNA 等生物活性分子,并广泛存在于血浆、尿液、唾液等多种体液中^[5]。目前已知外泌体主要通过以下方式与靶细胞相互作用:(1)外泌体膜与靶细胞膜融合直接递送内容物;(2)外泌体表面配体-受体结合激活下游信号;(3)外泌体通过内吞作用内化后释放生物分子^[6]。外泌体作为复杂的信号载体,在 As 背景下,其功能深受其携带的微小 RNA (microRNA, miRNA)、长链非编码 RNA (long non-coding RNA,

lncRNA) 以及蛋白质和脂质等关键成分的共同影响,这些成分通过协同或独立作用,精细调控斑块稳定性、炎症反应和免疫调节等过程影响 As 进展(表 1)。

1.2 外泌体的细胞来源异质性

在 As 微环境中,外泌体的功能首先取决于其来源的供体细胞。综合近年多项研究结果,可将这类外泌体明确划分为促 As 与抗 As 两大功能表型^[18-19]。(1)促 As 外泌体主要由内皮细胞 (endothelial cell, EC)、M1 型巨噬细胞、血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 及树突状细胞 (dendritic cell, DC) 分泌,可经由转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)/Smad 蛋白信号通路 (mothers against decapentaplegic homolog, Smad)、核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、Wnt/ β -catenin 等信号通路,加剧 EndoMT 并放大局部炎症反应;(2)抗 As 外泌体则主要来源于间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC)、内皮祖细胞 (endothelial progenitor cell, EPC) 及 M2 型巨噬细胞,其可通过 miR-100-5p、Let-7 家族、miR-512-3p 等分子抑制 EndoMT、修复内皮屏障,并促进斑块稳定性(表 2 和表 3)。两类外泌体形成促 EndoMT 与逆转 EndoMT 的功能拮抗体系,共同调控血管内皮的结构与功能。该作用特征也为后续研发特异性外泌体拮抗剂、构建工程化外泌体,提供了精准的干预靶点。

表 1. 动脉粥样硬化中的外泌体
Table 1. Exosomes in atherosclerosis

类型	成分	调控作用
miRNA	miR-21	在坏死核心的炎症反应中增强吞噬作用,并抑制先天免疫反应 ^[7]
	miR-29a	靶向干扰素 γ 调控纤维帽完整性,激活血管平滑肌细胞的前胶原基因,抑制胞外基质蛋白合成,促进 As ^[8]
	miR-155	有助于通过诱导细胞凋亡促进不稳定性斑块的形成,进而促进 As 进展 ^[9]
	miR-223	作为炎症小体的负调节因子,能够减弱其炎症反应 ^[10]
	miR-322	在易损斑块中上调,抑制促炎细胞因子白细胞介素 6 表达,参与 As ^[11]
	miR-494	降低斑块中的胶原蛋白含量,进而影响 As 斑块的稳定性 ^[12]
lncRNA	LIPCAR	作为应激信号分子,经心肌细胞或其他心脏相关细胞分泌的大型细胞外囊泡转运入血,在血浆中其水平升高,反映并预测心肌损伤程度 ^[13]
	GAS5	衍生的核仁小分子 RNA (snoRNA) 激活 p53 信号,阻滞细胞周期,抑制 PI3K/Akt/mTOR 轴,协同增强细胞凋亡,从而促进 As 进展 ^[14]
circRNA	circ_0026218	吸附 miR-188-3p,解除对 TLR4/NF- κ B 的抑制,促 EC 增殖受阻、凋亡及炎症氧化加剧,驱动 As ^[15]
蛋白质	HSP60	HSP60 跨线粒体-胞外多区室分布,调控蛋白折叠、免疫信号;在心肌和内皮中驱动炎症与增殖通路,参与 As 进展 ^[16]
	MMP	通过调控脂蛋白代谢和炎症信号驱动 As ^[17]

注:LIPCAR:心肌重塑的基因间长链非编码 RNA (long intergenic non-coding RNA predicting cardiac remodeling); GAS5:生长停滞特异性转录因子 5 (growth arrest specific 5); HSP60:热休克蛋白 60 (heat shock protein 60); MMP:基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase); PI3K/Akt/mTOR:磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin); TLR4/NF- κ B:Toll 样受体 4/核因子 κ B (Toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B)。

表 2. 促进动脉粥样硬化和血管内皮功能损伤的外泌体
Table 2. Exosomes contributing to atherosclerosis and vascular endothelial dysfunction

来源	成分	主要机制与作用	相关研究
免疫细胞	ox-LDL 诱导泡沫细胞衍生的外泌体	ox-LDL 诱导泡沫细胞形成,泡沫细胞衍生的外泌体通过促进 VSMC 迁移和黏附来加剧 As	Niu 等 ^[20] 发现泡沫细胞衍生的外泌体含有 269 种差异表达蛋白,参与细胞骨架调节和黏附斑途径,促进 VSMC 迁移和黏附
	ox-LDL 处理下 THP-1 细胞衍生的外泌体、LIPCAR	LIPCAR 在 ox-LDL 处理的 THP-1 单核细胞衍生外泌体中高表达,促进 EC 凋亡,抑制 EC 增殖,促进 VSMC 增殖与迁移	Hu 等 ^[21] 发现 LIPCAR 在 As 过程中高表达,与细胞凋亡密切相关
	ox-LDL 处理下 THP-1 细胞衍生的外泌体、miR-106a-3p	miR-106a-3p 通过靶向 Caspase-9,减少细胞凋亡并促进 VSMC 增殖	Liu 等 ^[22] 发现 miR-106a-3p 在 ox-LDL 处理的 THP-1 衍生外泌体中富集
	ox-LDL 处理下 THP-1 细胞衍生的外泌体、GAS5	GAS5 在 THP-1 衍生的外泌体中富集,过表达 GAS5 导致细胞凋亡,敲除 GAS5 减少 EC 凋亡	Chen 等 ^[23] 发现 GAS5 在 As 斑块中高表达
	高糖处理下 THP-1 细胞衍生的外泌体、HSP60	HSP60 在糖尿病条件下 THP-1 衍生的外泌体中表达增加,激活 TLR4 引起 EC 炎症,促进 As	Martinus 等 ^[24] 发现糖尿病条件下 THP-1 衍生的外泌体中 HSP60 表达增高
	尼古丁处理下巨噬细胞衍生的外泌体、miR-21-3p	miR-21-3p 在尼古丁处理的巨噬细胞衍生的外泌体中富集,靶向 PTEN,促进 VSMC 增殖和迁移,加速 As	Zhu 等 ^[25-26] 研究发现,尼古丁通过外泌体 miR-21-3p 加速 As
VSMC	miR-221 miR-222	miR-221/222 在 HAoSMC 衍生的外泌体中富集,靶向 PTEN,激活 Akt 通路,抑制 HUVEC 自噬,促进 As	Li 等 ^[27] 发现在 HAoSMC 衍生的外泌体中 miR-221/222 富集,将导致 HUVEC 自噬抑制
EC	LINC01005	LINC01005 在 HUVEC 中高表达,调节 miR-128-3p/KLF4 轴,促进 VSMC 合成表型,促进 As	LINC01005 在 ox-LDL 处理的 HUVEC 衍生的外泌体中高表达,调节 VSMC 的合成表型 ^[28-30]
DC	TNF- α /NF- κ B	DC 衍生的外泌体通过 TNF- α /NF- κ B 信号通路影响 EC 炎症反应,加剧 As 进程	Gao 等 ^[31] 发现,在成熟 DC 衍生的外泌体,通过 TNF- α /NF- κ B 途径诱导内皮炎症
	miR-146a	miR-146a 在 DC 衍生的外泌体中富集,调节免疫反应和内皮炎症,促进疾病进展	Zhong 等 ^[32] 报道 miR-146a 在成熟的 DC 外泌体中显著增加

注:ox-LDL:氧化型低密度脂蛋白(oxidized-low density lipoprotein);LINC01005:长链非编码 RNA LINC01005(long intergenic non-protein coding RNA 01005);TNF- α :肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α);PTEN:第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten);HUVEC:人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell);KLF4:Krüppel样因子4(Krüppel-like factor 4);HAoSMC:人主动脉平滑肌细胞(human aortic smooth muscle cell)。

表 3. 改善动脉粥样硬化和血管内皮功能的外泌体
Table 3. Exosomes improving atherosclerosis and vascular endothelial function

来源	成分	主要机制与作用	相关研究
MSC	miR-100-5p、FZD5	通过 miR-let7 抑制免疫细胞浸润,抑制 As 进展;miR-146b、miR-378a 具有抗炎作用	MSC 来源的外泌体对 As 具有治疗作用,抑制嗜酸性粒细胞迁移,降低炎症细胞因子水平 ^[33]
	miR-512-3p、Keap1	通过抑制 Keap1,增加核因子红系 2 相关因子 2 水平,抑制细胞凋亡,促进 EC 增殖	小鼠骨髓 MSC 来源的外泌体通过促进 EC 增殖来预防 As ^[34]
	Let-7 家族、IGF2BP1	通过靶向 IGF2BP1,减少巨噬细胞迁移,诱导 M2 型极化	Let-7 家族在 MSC 衍生的外泌体中高表达,参与调节巨噬细胞的迁移和极化 ^[35]
	miR-21a-5p、KLF6、ERK2	通过靶向 KLF6 和 ERK2,诱导 M2 型极化,减少巨噬细胞迁移	miR-21a-5p 在 MSC 衍生的外泌体中高表达,进一步支持 As 的治疗潜力 ^[36]

续表

来源	成分	主要机制与作用	相关研究
EPC	miR-21a-5p、miR-222-3p、 miR-221-3p、miR-155-5p、 miR-29a-3p	通过改善内皮功能,减少 As 斑块和氧化应激	EPC 衍生的外泌体在糖尿病 As 小鼠模型中显示出良好的治疗效果 ^[37]
BMDM	miR-99a、miR-146b、 miR-378a	通过调节 TNF-α 和 NF-κB,抑制炎症并加速 M2 型极化	BMDM 衍生的外泌体在高脂饮食小鼠中诱导巨噬细胞极化,显示出抗炎作用 ^[38-40]
血小板	miR-25-3p	通过靶向 ICAM-1 和调节 NF-κB 信号通路,抑制内皮炎症,预防 As	凝血酶激活的血小板衍生外泌体通过多种抗炎 miRNA 缓解斑块,显示出重要的生物学功能 ^[41]

注:BMDM:骨髓来源的巨噬细胞(bone marrow-derived macrophage);FZD5:卷曲蛋白 5(frizzled class receptor 5);IGF2BP1:胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 1(insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 1);ERK2:细胞外信号调节激酶 2(extracellular signal-regulated kinase 2);ICAM-1:细胞间黏附分子 1(intercellular adhesion molecule-1)。

2 EndoMT 在 As 中的生物学作用

2.1 EndoMT 的分子特征与调控网络

EC 是血管内膜的组成部分,也是间充质样转化的生物对象。EC 不仅调节血管张力,还在氧化应激反应及血管通透性等方面扮演重要角色^[42]。有研究表明,EC 的功能障碍可通过多种机制促进 As 的发生发展,具体表现为内皮屏障完整性破坏、黏附分子表达谱改变及单核细胞迁移能力增强等病理过程^[43]。

EndoMT 最早由 Markwald 等^[44]在 1975 年从胚胎心脏发育中系统描述。经过多年的研究积累,目前对 EndoMT 的特征性改变已有较为深入的认识:EC 发生严重的功能障碍,并在此过程中表现出明显的时空异质性,失去其特定的细胞表型——包括细胞形态变为纺锤形延长、失去细胞间的连接和极性,获得移动性和侵袭及收缩特性,逐渐演变成具有间质细胞表型的细胞^[45],伴随内皮样标志物的下调[如血小板-内皮细胞黏附分子 CD31、血管内皮钙黏蛋白(vascular endothelial cadherin,VE-Cadherin)]和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,MMP)的升高以促进细胞迁移,以及间充质样标志物 α 平滑肌肌动蛋白(alpha-smooth muscle actin,α-SMA)和钙结合蛋白 S100A4 的上调等。

2.1.1 EndoMT 调控机制的复杂性与微环境依赖性 在起始阶段,Xu 等^[46]提出,在血管受到病理损伤的慢性期,闭合小带蛋白 1(zonula occludens-1,ZO-1)、封闭蛋白等紧密连接蛋白下调,VE-cadherin 介导的黏附连接断裂,EC 间隙扩大。同时,伴随基底膜降解及胶原-纤连蛋白异常沉积,EC 屏障完整性丧失,通透性升高,为 EndoMT 启动与持续创造微环境。而 Li 等^[47]研究发现,心肌梗死导致巨噬

细胞白细胞介素 1β(interleukin-1β,IL-1β)信号经 NF-κB 持续放大,炎症反应的激活成为 EndoMT 的核心诱导力量;促炎转录因子借表观重编程将内皮稳态基因静默,并激活间充质转化程序,使炎症、转录耦合成为驱动 EC 表型转化的分子引擎。这意味着,当血管内皮屏障功能破坏时,炎症反应同步表现,通常认为二者启动了 EndoMT。

其次,细胞外基质的重塑为 EndoMT 提供了微环境。Patterson 等^[48]认为,钙化性主动脉瓣狭窄中异常细胞外基质重塑并非单纯沉积,而以“刚度/成分/拓扑”三维重塑为信号,驱动血管内皮细胞机械感知向成纤维表型转化;蛋白聚糖与糖胺聚糖富集形成“脂质/氧化应激/炎症”微区,持续放大 TGF-β/Smad 与 NF-κB 信号,使细胞外基质本身成为 EndoMT 与纤维化的自催化引擎。

2.1.2 EndoMT 过程的反向作用与级联放大效应

除了持续存在的微环境依赖性效应外,平滑肌细胞也参与促进该转化过程。Hamczyk 等^[49]研究发现,As 过程中,VSMC 由收缩表型向分泌表型转化并激活 Smad3 旁分泌信号,该信号可反向作用于邻近 EC,诱导其发生 EndoMT,并将 EndoMT 来源细胞重编程为成纤维样细胞。VSMC 借助细胞间交流作用于 EC,促使 EC 在平滑肌病理信号刺激下发生表型重塑,两类细胞共同提供微环境,推进 As 斑块的演进。

而 EndoMT 过程中还表现出了级联放大效应,脂质代谢和细胞氧化应激共同参与了这一效应。Luo 等^[50]研究证实,As 微环境下脂质蓄积可经代谢途径影响 EC 表型,启动 EndoMT;异常脂质与脂质氧化产物持续诱导 EC 脂质感知器,驱动 EC 向间充质转化,形成 EndoMT 的正反馈放大过程。Sobierajska 等^[51]实验发现,氧化应激也可作为 EndoMT 的主动

触发器;活性氧(reactive oxygen species, ROS)通过直接放大 TGF- β 2 信号、诱导 ROS 上调这两条互补路径重塑 EC 表型,形成“ROS-TGF- β 2”正反馈环,将氧化微环境固化为 EndoMT 的分子记忆。

2.1.3 EndoMT 关键的信号通路 最后,EndoMT 距离最终完成还需要进入 EC 激活一系列相关的信号通路,目前已被证实的 EndoMT 胞内途径共有四条,分别为 TGF- β 、Smad、NF- κ B 和 Wnt/ β -catenin,其他如脂肪酸氧化(fatty acid oxidation,FAO)、TNF- α 、IL-1、DNA 甲基化和组蛋白修饰等途径尚未被实验充分证实。(1)TGF- β 通路:在众多与 As 有关的 EndoMT 研究中,普遍认为 TGF- β 是驱动 EndoMT 进展的关键因子,虽然其激活机制尚不完全明确。Chen 等^[52]发现,激活 TGF- β 信号通路可诱发 EndoMT,促进纤连蛋白沉积,并上调黏附分子在内皮中的表达,进一步促进 As 斑块扩展,加剧单核细胞聚集,还可诱导新生间充质细胞形成,最终增生成为新的内膜。(2)Smad 通路:Li 等^[53]研究表明,来源于脂肪组织干细胞的外泌体可以减轻氧化应激和 EndoMT 对 HUVEC 的影响,通过缓解 miR-486-3p/Sirt6/Smad 轴启动的 EndoMT,证明外泌体能够调节心血管内皮细胞的功能状态,从而抑制 EndoMT。(3)NF- κ B 通路:Ge 等^[54]研究发现,携带 miR-155 的外泌体能激活 NF- κ B 信号通路抑制细胞因子信号抑制剂 6(suppressor of cytokine signaling 6,SOCS6)的表达,并推动 EC 的 EndoMT 和线粒体的功能障碍。证明外泌体通过 NF- κ B 导致 EC 功能障碍和能量代谢紊乱,为 As 病理损伤治疗方案研究提供了外泌体调控方面的证据。(4)Wnt/ β -catenin 通路:Hu 等^[55]研究发现,Wnt/ β -catenin 通路同样参与外泌体调控;EC 源性 lncRNA LOC100132249 可靶向激活 Wnt/ β -catenin 通路,通过诱导 EndoMT 进而促进血管新生。上述研究表明,外泌体可以调节 EndoMT 的启动子并最终导致内皮功能障碍,验证了外泌体成分在血管生成中发挥致病作用。

因此,深入研究 EC 损伤在 As 演变中的具体机制,探究 As 过程中发生 EndoMT 时影响 EC 转化的外泌体,将有助于为 As 的预防和治疗提供潜在靶点。

2.2 EndoMT 的双重异质维度

2.2.1 EndoMT 的时空异质性 EC 中的 EndoMT 是一个复杂的生物学过程,表现出明显的时空异质性。(1)细胞起源差异:研究表明,心脏瓣膜 EC 具有独特的胚胎起源[来源于胎肝激酶 1(fetal liver kinase 1,FLK1)/血管内皮生长因子受体 2(vas-

cular endothelial growth factor receptor 2,VEGFR2)阳性中胚层祖细胞],这使其表现出更高的转化倾向^[56]。(2)微环境影响:不同解剖部位的 EC 暴露于独特的血流动力学环境(如不同的剪切力模式),导致其 EndoMT 敏感性存在显著差异^[57]。(3)信号响应差异:EC 亚群对转化信号(如 TGF- β)的敏感性存在明显差异,这可能与其表观遗传特征和信号通路调控网络的差异有关^[58]。

2.2.2 EndoMT 的细胞异质性 EC 的 EndoMT 研究中更表现出明显的细胞异质性,这种差异主要体现在以下几个方面。(1)表型差异:EC 经 EndoMT 后呈现“混合谱系”状态,部分保留低 CD31、低 VE-cadherin 表达的内皮标记,部分获得 α -SMA 高表达的肌成纤维特征。(2)功能差异:发生 EndoMT 的同一亚群中,部分细胞以胶原合成为主,部分以钙化囊泡分泌或促炎细胞因子释放为主。(3)来源差异:As 内发生 EndoMT 的细胞既可来源于血管内皮,也可由循环 EPC 或血管壁常驻干细胞经外泌体诱导而来,形成多源嵌合群体。有研究表明,在 As 等病理状态下,血管 EC 可通过代谢重编程发生 EndoMT,这一动态过程伴随着典型内皮特性逐渐丧失并转化为间充质样细胞,与此同时,EC 的细胞间连接开始松解、基底膜成分被降解、细胞逐渐向动脉血管外基质迁移^[59]。

上述多项研究已证实,EndoMT 参与 As 的发生与发展,其重要作用已得到广泛认可,但外泌体介导的 EndoMT 在 As 调控中的作用机制还有待阐明。

3 外泌体作为分子桥梁连接 EndoMT 与 As

3.1 基于外泌体的 EndoMT 调控研究

目前 As 领域下的外泌体和 EndoMT 相关研究较少,通过前文分析,外泌体在 EC 表型转化中能发挥确切的细胞间通讯功能。在针对外泌体与 EndoMT 的深入探讨中,二者在细胞层面的作用已得到肯定,即细胞在转移过程中必须与局部微环境进行信号交换,以启动生长和侵袭,细胞分泌的外泌体在这一过程中发挥着关键的信号传递功能。在 As 中,细胞分泌的外泌体不仅可以逆转靶细胞的 EndoMT,还可经 NF- κ B 触发靶细胞的 EndoMT 并伴随细胞呼吸功能障碍,提示外泌体/EndoMT 轴同为 As 进展的潜在核心机制。

3.2 外泌体在 As 中介导 EndoMT 的潜在分子机制

对既往研究的系统回溯显示,外泌体或通过信号/放大/微环境的潜在调控机制,驱动血管 EC 发

生 EndoMT,进而加速 As 进程(图 1)。

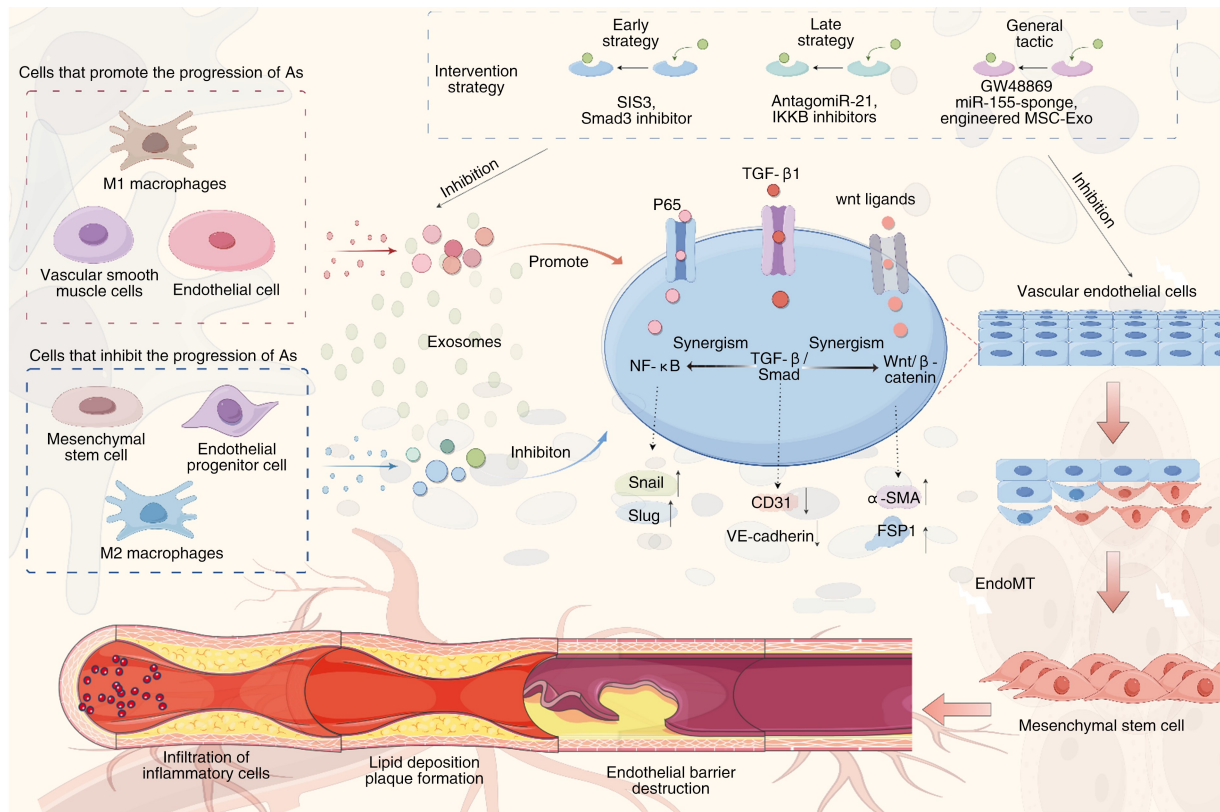


图 1. 外泌体通过内皮-间充质转化调控动脉粥样硬化

Figure 1. Exosomes modulate atherosclerosis via endothelial-to-mesenchymal transition

3.2.1 外泌体成分触发 EndoMT 的启动 外泌体来源 miR-155 可激活 NF- κ B 信号通路触发 EC 发生 EndoMT。肿瘤源性外泌体可通过结合 TGF- β , 激活 EC 的 Smad2/3-Snail/Slug 轴, 上调间充质相关蛋白触发 EndoMT 过程^[60]。这些 EndoMT 发生后, 基底膜受到损伤进而破坏内皮屏障功能, 所以阻断外泌体的启动是干预 EndoMT 的重要环节。整合现有体内外研究发现, TGF- β /Smad 轴在其中可能作为主干通路, 而 NF- κ B 与 Wnt/ β -catenin 则发挥了不同程度的协同或拮抗作用, 其潜在的交叉调控环路包括以下几个。(1) 协同放大环: 外泌体结合 TGF- β 激活 Smad2/3 通路后, 可通过磷酸化 NF- κ B 通路上游激酶 I κ B 激酶 β (inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase β , IKK β), 促进 Snail/Slug 因子的转录上调, 降低内皮样标志物的表达^[61]。同时 Smad3 可与 β -catenin 形成转录复合物, 结合波形蛋白启动子, 协同提升间充质样标志物的表达水平^[62]。该反馈可能提示早期 As 斑块中从 Smad 到 NF- κ B/Wnt 协同是 EndoMT 启动的核心。(2) 拮抗阈值环: 同一阶段, EC 源性外泌体所富集的 Let-7b 可靶向抑制

Wnt/ β -catenin 通路, 通过阻断该通路的信号活化, 将发生 EndoMT 的细胞比例限制在总细胞数的 25% 以内。而当 M1 型巨噬细胞来源外泌体中的 miR-155 水平升高时, 可竞争性降解 Let-7b, 进而解除拮抗效应, 使发生 EndoMT 的细胞比例提升至 50% 以上。上述比例结果基于多项研究的 Western blot 实验和免疫组织化学半定量结果分析统计^[63], 表明 miR-155/Let-7b 的比例可能决定 EndoMT 过程是否触发, 及 Wnt/ β -catenin 通路是否成为主导途径。(3) 阶段转换: 当斑块进展至晚期, 脂质核心扩大导致 ROS 爆发, NF- κ B 信号通路由此取代 Smad 成为主要驱动因子。此时外泌体成分由“TGF- β 富集”转为“IL-1 β /miR-21 富集”, Smad 信号下调, 而 NF- κ B 的关键位点 p65 活性持续升高^[64], 或可证明 NF- κ B 通路成为主导途径与纤维帽变薄、EndoMT 持续活化高度相关。

因此, As 微环境中外泌体可通过 Smad/NF- κ B/Wnt 调控网络启动 EndoMT, 当进行早期干预时可选择靶向 TGF- β /Smad 或 Wnt/ β -catenin 通路, 而晚期阻断则可聚焦于 NF- κ B 通路, 以匹配主导信号通路

的动态转换。

3.2.2 细胞 EndoMT 后介导的微环境重塑 微环境的重塑会导致 EndoMT 的区域放大。在 Li 等^[65]构建的心力衰竭模型中,EC 发生短暂的 EndoMT,形成瞬时纤维化样表型(endocardial fibroblast-like phenotype, EndoFP),高表达胰岛素样生长因子结合蛋白 5(insulin-like growth factor binding protein 5, IGFBP5),激活心肌细胞肥大与成纤维细胞纤维化反应,推动细胞外基质沉积,重塑心脏微环境并加剧心功能障碍,进而影响邻近 EC 的表型转换。值得注意的是,IGFBP5 上调亦受前述 Smad 和 NF- κ B 途径交叉轴调控,同时 p65 提供转录共激活^[66],这一调控提示外泌体与 EndoMT 可通过同一交叉网络进行耦合。但实验中未验证外泌体是否参与 IGFBP5 分泌,以及在微环境中外泌体是否具有免疫调节等更广泛的重塑效应。

3.2.3 外泌体-EndoMT 轴的精准干预 当前的干预策略主要包括两类:一是外泌体抑制剂,如 GW4869、Tipifarnib 等,靶向内体分选复合物(endosomal sorting complexes required for transport, ESCRT)、Ras 相关小 GTP 酶 Rab27a(Ras-associated protein Rab-27A, Rab27a)、中性鞘磷脂酶 2(neutral sphingomyelinase 2, nSMase2)等通路,阻断外泌体的生成与分泌;二是生物工程外泌体,通过基因或化学修饰实现药物负载与靶向递送,提升治疗特异性和稳定性。尽管面临非靶向毒性与临床转化瓶颈,二者在抑制肿瘤进展、增强免疫应答和逆转耐药方面展现出广阔前景^[67]。在 EndoMT 领域的研究中,特异性反义 miRNA 分子 antagomiR-21,可用于抑制 miR-21 的表达,阻止 miR-21 在多种肿瘤中上调^[68];作为分子工具的 miR-155-sponge,可以通过竞争性结合 miR-155 来抑制其功能,从而调节与免疫、肿瘤相关的基因表达^[69]。通过精准干预外泌体-EndoMT 轴,或可有助于在动物模型中减轻 As 斑块负荷,实现逆转靶细胞 EndoMT、恢复内皮屏障功能的理想目标。

需要指出的是,在上述外泌体潜在调控 EndoMT 的机制研究中,As 领域尚缺乏深入探索,但外泌体展现出了低免疫原性、高相容性及优良的递送效率,综合上述特性,外泌体极具潜力被开发为理想的分子载体,递送特定分子并实现靶向干预。因此,深入探讨多组学整合队列的外泌体的 Cargo-Omics 载荷组学与单细胞 EndoMT 轨迹分析,或可发现更多干预 As 进程的分子节点,为 As 治疗的创新策略开辟新方向。

4 结 论

外泌体自 1958 年首次描述以来,近二十年来,其凭借携带多种活性分子已成为细胞间通信研究的核心热点。然而它与 EndoMT 在 As 这一复杂病理进程中的交互作用仍缺乏系统阐释。本综述整合外泌体生物学、血管生物学与表观遗传学视角,追溯外泌体分泌途径、亚群分类及功能异质性,进而聚焦外泌体通过多条信号通路诱导或抑制 EndoMT 的分子机制,同时探讨外泌体如何调控 EC 表型转化、巨噬细胞极化及斑块微环境稳态,从而加速或延缓 As 的进展。而目前研究尚缺乏高效特异的外泌体分离、示踪与组学一体化技术,缺乏横跨病程、细胞类型的 EndoMT-外泌体互作图谱。

未来研究可在单细胞-单囊泡水平构建分子网络,结合基因编辑动物模型与大规模组学队列,系统验证外泌体-EndoMT-As 关系。在此基础上,开发以外泌体为靶点的精准干预策略,选用 ApoE^{-/-}模型背景联合内皮特异性标志物谱系示踪小鼠,在高脂喂养条件下动态捕捉 EndoMT 的时空轨迹,并辅以靶点条件敲除验证外泌体分泌依赖性。在技术和验证层面,可通过多组学整合开展“单细胞转录组-单囊泡蛋白组-脂质体组”三组联测,构建 EndoMT-外泌体配对图谱,通过实时编辑外泌体组分实现囊泡与表型的闭环验证。基于该图谱建立多基因外泌体联合 EndoMT 风险评分,并在前瞻性 As 队列中验证其预测重大心血管事件的价值,为 As 的临床干预及个体化治疗提供全新思路。

[参考文献]

- [1] TSAO C W, ADAY A W, ALMARZOOQ Z I, et al. Heart disease and stroke statistics-2022 update: a report from the American heart association[J]. Circulation, 2022, 145(8): e153-e639.
- [2] SONG P, FANG Z, WANG H, et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, Meta-analysis, and modelling study[J]. Lancet Glob Health, 2020, 8(5): e721-e729.
- [3] 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.
- [4] CHU H B, XIE Y B, SONG G H. Research progress of exosomes mediated intercellular communication in atherosclerosis[J]. Chin J Arterioscler, 2025, 33(9): 815-822.
- [4] ZHANG X, REN Z, JIANG Z. EndoMT-derived mesenchymal stem cells: a new therapeutic target to atherosclerosis

- treatment[J]. *Mol Cell Biochem*, 2023, 478(4): 755-765.
- [5] LIU Y, WANG Y, LV Q, et al. Exosomes: from garbage bins to translational medicine[J]. *Int J Pharm*, 2020, 583: 119333.
- [6] LI J, LIN A, JIANG R, et al. Exosomes-mediated drug delivery for the treatment of myocardial injury[J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2024, 86(1): 292-299.
- [7] UNAL S, ARAPI B, OMEROGLU S N, et al. The upregulation of miR-21-5p in atherosclerotic plaque[J]. *Mol Biol Rep*, 2025, 52(1): 686.
- [8] CAO Y, WEN H, LENG C, et al. MiR-29a mediates the apoptotic effects of TNF- α on endothelial cells through inhibiting PI3K/AKT/BCL-2 axis[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2024, 38(1): e23598.
- [9] ZHANG R L, WANG W M, LI J Q, et al. The role of miR-155 in cardiovascular diseases: potential diagnostic and therapeutic targets[J]. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*, 2024, 24: 200355.
- [10] JIA Y, CHENG L, YANG J, et al. miR-223-3p prevents necroptotic macrophage death by targeting Ripk3 in a negative feedback loop and consequently ameliorates advanced atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2024, 44(1): 218-237.
- [11] GAO S, GAO S, SUN Z, et al. MicroRNA-322 inhibition of calcification of arterial smooth muscle cells by regulation of galactosyltransferase 1-associating protein UBE2Q1 and Runx2[J]. *Cardiology Plus*, 2023, 8(1): 27-36.
- [12] WOUDEBERG T, VAN DER BENT M L, KREMER V, et al. Site-specific m⁶A-miR-494-3p, not unmethylated miR-494-3p, compromises blood brain barrier by targeting tight junction protein 1 in intracranial atherosclerosis[J]. *Br J Pharmacol*, 2025, 182(18): 4221-4235.
- [13] TURKIEH A, BESEME O, SAURA O, et al. LIPCAR levels in plasma-derived extracellular vesicles is associated with left ventricle remodeling post-myocardial infarction[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 31.
- [14] BARANGI S, HAYES A W, KARIMI G. The role of lncRNAs/miRNAs/Sirt1 axis in myocardial and cerebral injury[J]. *Cell Cycle*, 2023, 22(9): 1062-1073.
- [15] LIU J, ZHANG X, YU Z, et al. Circ_0026218 ameliorates oxidized low-density lipoprotein-induced vascular endothelial cell dysfunction by regulating miR-188-3p/TLR4/NF- κ B pathway[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2024, 38(2): 263-277.
- [16] DUAN Y, TANG H, MITCHELL-SILBAUGH K, et al. Heat shock protein 60 in cardiovascular physiology and diseases[J]. *Front Mol Biosci*, 2020, 7: 73.
- [17] TANASE D M, VALASCIUC E, ANTON I B, et al. Matrix metalloproteinases: pathophysiologic implications and potential therapeutic targets in cardiovascular disease[J]. *Biomolecules*, 2025, 15(4): 598.
- [18] HEO J, KANG H. Exosome-based treatment for atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 1002.
- [19] WANG H, XIE Y, SALVADOR A M, et al. Exosomes: multifaceted messengers in atherosclerosis[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2020, 22(10): 57.
- [20] NIU C, WANG X, ZHAO M, et al. Macrophage foam cell-derived extracellular vesicles promote vascular smooth muscle cell migration and adhesion[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(10): e004099.
- [21] HU N, ZENG X, TANG F, et al. Exosomal long non-coding RNA LIPCAR derived from oxLDL-treated THP-1 cells regulates the proliferation of human umbilical vein endothelial cells and human vascular smooth muscle cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 575: 65-72.
- [22] LIU Y, ZHANG W L, GU J J, et al. Exosome-mediated miR-106a-3p derived from ox-LDL exposed macrophages accelerated cell proliferation and repressed cell apoptosis of human vascular smooth muscle cells[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(12): 7039-7050.
- [23] CHEN L, YANG W, GUO Y, et al. Exosomal lncRNA GAS5 regulates the apoptosis of macrophages and vascular endothelial cells in atherosclerosis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0185406.
- [24] MARTINUS R D, GOLDSBURY J. Endothelial TNF- α induction by Hsp60 secreted from THP-1 monocytes exposed to hyperglycaemic conditions[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2018, 23(4): 519-525.
- [25] 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.
- [26] WANG Z, LIU B, ZHU J, et al. Nicotine-mediated autophagy of vascular smooth muscle cell accelerates atherosclerosis via nAChRs/ROS/NF- κ B signaling pathway[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 284: 1-10.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] SHANKMAN L S, GOMEZ D, CHEREPANOVA O A, et al. KLF4-dependent phenotypic modulation of smooth muscle cells has a key role in atherosclerotic plaque pathogenesis[J]. *Nat Med*, 2015, 21(6): 628-637.

- [30] ZHENG B, HAN M, WEN J K. Role of krüppel-like factor 4 in phenotypic switching and proliferation of vascular smooth muscle cells [J]. *IUBMB Life*, 2010, 62 (2): 132-139.
- [31] GAO W, LIU H, YUAN J, et al. Exosomes derived from mature dendritic cells increase endothelial inflammation and atherosclerosis via membrane TNF- α mediated NF- κ B pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(12): 2318-2327.
- [32] ZHONG X, GAO W, WU R, et al. Dendritic cell exosome shuttled miRNA146a regulates exosome induced endothelial cell inflammation by inhibiting IRAK-1: a feedback control mechanism [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(6): 5315-5323.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] LI J, XUE H, LI T, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells attenuate the progression of atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice via miR-let7 mediated infiltration and polarization of M2 macrophage [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 510(4): 565-572.
- [36] 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.
- [37] BAI S, YIN Q, DONG T, et al. Endothelial progenitor cell-derived exosomes ameliorate endothelial dysfunction in a mouse model of diabetes [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110756.
- [38] BOUCHAREYCHAS 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.
- [39] JAISWAL A, REDDY S S, MAURYA M, et al. MicroRNA-99a mimics inhibit M1 macrophage phenotype and adipose tissue inflammation by targeting TNF α [J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16(5): 495-507.
- [40] RÜCKERL D, JENKINS S J, LAQTOM N N, et al. Induction of IL-4R α -dependent microRNAs identifies PI3K/Akt signaling as essential for IL-4-driven murine macrophage proliferation *in vivo* [J]. *Blood*, 2012, 120(11): 2307-2316.
- [41] 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.
- [42] CITRIN K M, CHAUBE B, FERNÁNDEZ-HERNANDO C, et al. Intracellular endothelial cell metabolism in vascular function and dysfunction [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2025, 36(8): 744-755.
- [43] MŁYNARSKA E, BOJDO K, FRANKENSTEIN H, et al. Endothelial dysfunction as the common pathway linking obesity, hypertension and atherosclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(20): 10096.
- [44] MARKWALD R R, FITZHARRIS T P, SMITH W N. Structural analysis of endocardial cytodifferentiation [J]. *Dev Biol*, 1975, 42(1): 160-180.
- [45] PIERA-VELAZQUEZ S, JIMENEZ S A. Endothelial to mesenchymal transition: role in physiology and in the pathogenesis of human diseases [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(2): 1281-1324.
- [46] XU J, SHI C, DING Y, et al. Endothelial Foxo1 phosphorylation inhibition via aptamer-liposome alleviates OPN-induced pathological vascular remodeling following spinal cord injury [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(43): 2406398.
- [47] LI X, ZHU X, LI B, et al. Loss of $\alpha 7$ nAChR enhances endothelial-to-mesenchymal transition after myocardial infarction via NF- κ B activation [J]. *Exp Cell Res*, 2022, 419(1): 113300.
- [48] PATTERSON A J S, PATIL V A, FIGUEROA-RIOS L, et al. Extracellular matrix dynamics in aortic valve health and disease: insights into fibrocalcific remodeling and creation of biomimetic platforms [J]. *J Heart Valve Soc*, 2024. DOI: 10.1177/30494826241296675.
- [49] HAMCZYK M R, NEVADO R M, GONZALO P, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to accelerated atherosclerosis in hutchinson-gilford progeria syndrome [J]. *Circulation*, 2024, 150(20): 1612-1630.
- [50] LUO Z, YANG L, ZHU T, et al. Aucubin ameliorates atherosclerosis by modulating tryptophan metabolism and inhibiting endothelial-mesenchymal transitions via gut microbiota regulation [J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156122.
- [51] SOBIERAJSKA K, WAWRO M E, NIEWIAROWSKA J. Oxidative stress enhances the TGF- β 2-RhoA-MRTF-A/B axis in cells entering endothelial-mesenchymal transition [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(4): 2062.
- [52] CHEN P Y, QIN L, BAEYENS N, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition drives atherosclerosis progression [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(12): 4514-4528.
- [53] LI Y, XIAO Y, SHANG Y, et al. Exosomes derived from

- adipose tissue-derived stem cells alleviated H_2O_2 -induced oxidative stress and endothelial-to-mesenchymal transition in human umbilical vein endothelial cells by inhibition of the miR-486-3p/Sirt6/Smad signaling pathway [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2024, 40(1): 39.
- [54] GE X, TANG P, RONG Y, et al. Exosomal miR-155 from M1-polarized macrophages promotes EndoMT and impairs mitochondrial function via activating NF- κ B signaling pathway in vascular endothelial cells after traumatic spinal cord injury[J]. *Redox Biol*, 2021, 41: 101932.
- [55] HU Z, WANG J, PAN T, et al. The exosome-transmitted lncRNA LOC100132249 induces endothelial dysfunction in diabetic retinopathy [J]. *Diabetes*, 2023, 72(9): 1307-1319.
- [56] NAKANO A, NAKANO H, SMITH K A, et al. The developmental origins and lineage contributions of endocardial endothelium[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863(7 Pt B): 1937-1947.
- [57] WATABE T, TAKAHASHI K, PIETRAS K, et al. Roles of TGF- β signals in tumor microenvironment via regulation of the formation and plasticity of vascular system[J]. *Semin Cancer Biol*, 2023, 92: 130-138.
- [58] QIU J, ZHANG X, SHI Q, et al. METTL3-m⁶A-mediated TGF- β signaling promotes Fuchs endothelial corneal dystrophy via regulating corneal endothelial-to-mesenchymal transition[J]. *Cell Death Discovery*, 2025, 11(1): 104.
- [59] ALVANDI Z, BISCHOFF J. Endothelial-mesenchymal transition in cardiovascular disease[J]. *Arterioscler Thrombosis Vascular Biol*, 2021, 41(9): 2357-2369.
- [60] KURIYAMA N, YOSHIOKA Y, KIKUCHI S, et al. Extracellular vesicles are key regulators of tumor neovascularization[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 611039.
- [61] LEE H, PYO M J, BAE S K, et al. Nemopilema nomurai jellyfish venom exerts an anti-metastatic effect by inhibiting Smad- and NF- κ B-mediated epithelial-mesenchymal transition in HepG2 cells[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2808.
- [62] MEDICI D, HAY E D, OLSEN B R. Snail and Slug promote epithelial-mesenchymal transition through beta-catenin-T-cell factor-4-dependent expression of transforming growth factor-beta3[J]. *Mol Biol Cell*, 2008, 19(11): 4875-4887.
- [63] CHEN H, WANG J, WANG H, et al. Advances in the application of Let-7 microRNAs in the diagnosis, treatment and prognosis of leukemia[J]. *Oncol Lett*, 2022, 23(1): 1.
- [64] GUO Q, JIN Y, CHEN X, et al. NF- κ B in biology and targeted therapy: new insights and translational implications [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 53.
- [65] LI Y, NI S H, LIU X, et al. Crosstalk between endothelial cells with a non-canonical EndoMT phenotype and cardiomyocytes/fibroblasts via IGFBP5 aggravates TAC-induced cardiac dysfunction[J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 966: 176378.
- [66] DIDAMOONY M A, ATWA A M, AHMED L A. A novel mechanistic approach for the anti-fibrotic potential of rupatadine in rat liver via amendment of PAF/NF- κ B p65/TGF- β 1 and hedgehog/HIF-1 α /VEGF trajectories [J]. *Inflammopharmacology*, 2023, 31(2): 845-858.
- [67] GABARAN S G, NEJATI V, DILSIZ N, et al. An updated review on the inhibition of exosome biogenesis, release, and uptake: a potential anticancer approach[J]. *Biochem Pharmacol*, 2025, 239: 117019.
- [68] XIE X, LIU P, WU H, et al. miR-21 antagonist alleviates colitis and angiogenesis via the PTEN/PI3K/AKT pathway in colitis mice induced by TNBS[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(7): 413.
- [69] ZHANG Y, CONG R, LV T, et al. Islet-resident macrophage-derived miR-155 promotes β cell decompensation via targeting PDX1[J]. *iScience*, 2024, 27(4): 109540.
- (此文编辑 许雪梅)