

本文引用: 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. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.02.008.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-02-0157-08

· 文献综述 ·

## 细胞外囊泡微小 RNA 在动脉粥样硬化中的作用研究进展

罗宇霖<sup>1</sup>, 袁 渊<sup>1</sup>, 罗 茂<sup>2</sup>

(1. 西南医科大学附属中医医院临床试验研究中心, 2. 西南医科大学药物研究中心, 四川省泸州市 646000)

**[摘 要]** 细胞外囊泡(EV)是脂质双层包裹的微型囊泡,广泛存在于各种生物体液中,并可通过转运多种生物活性物质调节细胞的分子通路和生物学行为,特别是微小 RNA(miRNA)。近年研究发现细胞外囊泡中的 miRNA 在动脉粥样硬化的发生和发展中发挥重要的调节作用。本文综述了动脉粥样硬化时细胞外囊泡 miRNA 转移的选择性及其在动脉粥样硬化发展过程中的调控作用和潜在应用前景。

**[关键词]** 细胞外囊泡; 外泌体; 微小 RNA; 动脉粥样硬化

**[中图分类号]** R966;R5

**[文献标识码]** A

### Research progress on the role of extracellular vesicle microRNA in atherosclerosis

LUO Yulin<sup>1</sup>, YUAN Yuan<sup>1</sup>, LUO Mao<sup>2</sup>

(1. Clinical Research Center, the Affiliated TCM Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Drug Discovery Research Center, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

**[ABSTRACT]** Extracellular vesicles are lipid bilayer-enclosed micro-vesicles generally existed in many biological fluids, and mediate molecular pathways and biological behavior of recipient cells by transferring various bioactive molecules to target cells, such as microRNA(miRNA). Recent studies have found that miRNA in extracellular vesicles plays an important role in the occurrence and development of atherosclerosis. This article reviews the selectivity of extracellular vesicular miRNA transfer in atherosclerosis, its regulatory role in the development of atherosclerosis, and its potential application in diagnosis and treatment.

**[KEY WORDS]** extracellular vesicles; exosome; microRNA; atherosclerosis

在全球范围内,动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是导致心脑血管疾病的主要原因,并与这些疾病的高发病率和死亡率相关。因此,对 As 发病机制中细胞分子机制更深地挖掘,有利于临床开发更有效的治疗方式。心脏由多种细胞组成,不同的细胞之间构成了一个复杂的细胞间通讯网络,对于维持组织稳态和疾病发展至关重要。细胞通信包括细胞间直接接触、细胞间隙连接和自分泌因子等信号传递方式。近年来,部分研究揭示细胞间还存在另一种通讯方式,是一类由细胞分泌或细胞膜脱落释放至细胞外的囊泡状小体所介导的细胞间信号传递,这种细胞脱落的泡状小体被称为细胞外囊泡

(extracellular vesicle, EV)<sup>[1]</sup>。目前根据细胞外囊泡的生物合成途径,可将其大致分为外泌体(exosome, Exo)(30~150 nm)和微泡(microvesicle, MV)(50~1 000 nm)两类。外泌体的释放主要依靠细胞内体-溶酶体运输途径从细胞中不断释放,而微泡的形成依靠活化或凋亡细胞质膜“出芽”生殖,微泡膜组分与外泌体膜组分比较,前者与母细胞关联更为紧密,外泌体的成分在一定程度上可以反映其供体细胞的状态,这种特性使其成为许多疾病新的诊断和预后标志物<sup>[2]</sup>。

细胞外囊泡可通过转运多种生物活性物质调节细胞的分子通路和生物学行为。后期研究证明

[收稿日期] 2022-09-14

[修回日期] 2022-10-24

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81800434);四川省科技厅项目(2019YJ0487);四川省留学人员科技活动项目择优资助项目[川人社办发(2020)291号]

[作者简介] 罗宇霖,硕士研究生,研究方向为心血管药理学, E-mail: ly19931225@163.com。通信作者罗茂,博士,研究员,研究方向为心血管药理, E-mail: luomao20050908@163.com。

多种细胞可分泌细胞外囊泡并传递微小 RNA (microRNA, miRNA) 而参与 As 的病理生理过程<sup>[3]</sup>。miRNA 是一类内源性的、18~25 个碱基长度的小分子非编码 RNA,能够在转录后水平调控靶基因/蛋白表达,从而参与 As 的发生发展。miRNA 可通过装载在细胞外囊泡中转运至胞外来抵制内源性核酸酶降解作用从而在体液中保持稳定性,其表达谱可在多种生理和病理条件下发生变化。因此,很多研究显示细胞外囊泡 miRNA 正逐渐成为 As 诊断和预后的潜在生物标志物<sup>[4]</sup>。本文综述了 As 时细胞外囊泡 miRNA 转移的选择性以及 As 中的作用,并展望细胞外囊泡 miRNA 在 As 诊断和治疗中的潜在应用前景。

## 1 细胞外囊泡 miRNA 与动脉粥样硬化

As 是颈动脉和冠状动脉疾病发生最常见的原因,As 斑块的破裂可导致血栓形成从而诱发动脉闭塞或下游动脉阻塞,临床上表现为中风或急性心肌梗死,这也是 As 诱发血管不良事件的主要原因<sup>[5]</sup>。As 斑块往往在早期形成,从早期脂质累积到逐渐发展为易损斑块,中间涉及血管细胞凋亡、基质合成、血管生成、动脉重建、纤维冠破裂和血栓形成,然后坏死和钙化<sup>[6]</sup>。在这个过程中涉及多个类型细胞的相互作用,包括内皮功能障碍、单核巨噬细胞浸润、血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMC) 增殖和迁移以及血小板激活等过程。已有多项研究证明 miRNA 与 As 的发生发展密切相关<sup>[7]</sup>,其中大部分研究集中在 miRNA 对其产生细胞本身的调节作用上,近期研究发现心血管系统中多种细胞[如内皮细胞 (endothelial cells, EC)、平滑肌细胞 (smooth muscle cells, SMC)、巨噬细胞、血小板等]可通过细胞外囊泡转移 miRNA 和其他细胞进行生物信息传递从而影响 As 的病理生理过程,下面将综述 As 条件下 miRNA 组装入细胞外囊泡的选择性,不同类型的细胞产生的 EV-miRNA 及其对受体细胞的调控功能(表 1),有助于深入查明 EV-miRNA 在 As 中的生物学功能。

### 1.1 miRNA 组装入细胞外囊泡的选择性与动脉粥样硬化

As 发展过程中,miRNA 组装入细胞外囊泡的选择性仍然是研究的重要领域。一种观点认为细胞外囊泡产生选择性的机制是 miRNA 上特定的碱基序列能与 hnRNP A2B1、Argonaute-2、Y-box 结合蛋白 1 (Y-box binding protein-1, YBX-1)、MEX3C、主要穹窿

蛋白等 RNA 结合蛋白结合并指引这些 miRNA 优先进入细胞外囊泡中<sup>[8]</sup>,如 Villarroya-Beltri 研究组发现 hnRNP A2B1 蛋白 SUMO 化并通过识别特定的碱基序列 GGAG 引导 miR-198 装载至分泌体<sup>[9]</sup>,Zietzer 研究组发现 hnRNP U 在细胞核中与 miR-30c-5p 结合保护其免受降解,抑制 hnRNP U 的表达会增加细胞质中 miR-30c-5p 的相对浓度,从而促进 miR-30c-5p 装载进入细胞外囊泡中。后续研究也证明,敲除 hnRNP U 的内皮细胞分泌的细胞外囊泡能携带高表达的 miR-30c-5p,并作用于受体内皮细胞抑制其迁移能力和促血管生成基因(如肝细胞生长因子、基质金属蛋白酶 9、肿瘤坏死因子)的表达<sup>[10]</sup>。Lin 等<sup>[11]</sup>发现,缺氧/复氧条件下,人内皮祖细胞分泌的 miR-133 通过 YBX-1 选择性装载至其产生的细胞外囊泡中,进而转移至成纤维细胞,促进血管生成和间充质-内皮转化;而沉默 YBX-1 后,并不影响人内皮祖细胞中 miR-133 的表达,但抑制了人内皮祖细胞分泌的细胞外囊泡中 miR-133 的表达。此外,细胞外囊泡生物合成过程中参与的膜蛋白如小窝蛋白 1 (caveolin-1, CAV-1)、神经鞘磷脂酶 2 (neural sphingomyelinase 2, nSMase2)、液泡分选蛋白 4 (vacuolar protein sorting-associated protein 4, VPS4A) 也参与 miRNA 组装进入细胞外囊泡的过程<sup>[8]</sup>。Lee 等<sup>[12]</sup>研究发现,氧化应激下 CAV-1 能与 RNA 结合蛋白 hnRNP A2B1 相互作用,将与 hnRNP A2B1 结合的特定 miRNA (miR-17、miR-93) 装载入上皮细胞分泌的微泡中,传递至巨噬细胞,促进细胞迁移和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素 (interleukin, IL) 1 $\beta$  的表达从而调控细胞的炎症反应。Zhu 等<sup>[13]</sup>研究发现,缺氧条件下间充质干细胞产生的 EV-miR-210 通过 nSMase2 依赖的方式转移到受体细胞,促进血管生成和抑制细胞凋亡,从而产生心血管保护作用。另一种观点认为 miRNA 装载入细胞外囊泡会因疾病状态的不同而发生改变<sup>[8]</sup>,近期研究发现氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 具有选择性地将 miRNA 穿梭到细胞外囊泡的能力。Liu 等<sup>[14]</sup>研究发现 miR-92a-3p、miR-222-3p 和 miR-26a-5p 通过 ox-LDL 依赖机制选择性分类到细胞外囊泡中,ox-LDL 增加了信号转导及转录激活因子 3 (signal transduction and activator of transcription 3, STAT3) 的磷酸化并促进了 miR-92a-3p 选择性装载入内皮细胞分泌的微泡中,并介导功能性 miR-92a-3p 通过 thbs1 依赖机制调控受体内皮细胞血管生成。在小鼠模型中,抑制 miR-92a-3p 表达明显减少主动脉 As

病变大小,表明 ox-LDL-STAT3 机制可将 miR-92a-3p 装载至细胞外囊泡中,促进 As 发展。此外,IL-6 作为一种驱动内皮功能障碍和 As 的细胞因子<sup>[15]</sup>,研究发现用 IL-6 处理内皮细胞也会促进 miR-92a-3p 选择性分类到细胞外囊泡中。其他 miRNA 分选机制也被发现可减缓 As 的发展。Krüppel 样因子 (Krüppel-like factor, KLF) 2 过表达可选择性将 miR-143/145 装载到内皮细胞源性细胞外囊泡中,这些富含 miR-143/145 的细胞外囊泡可转移到平滑肌细胞中,抑制其去分化相关基因的表达,表明 KLF-2 诱导的 miR-143/145 装载进入细胞外囊泡可使平滑肌细胞维持在分化表型,减缓 As 的发展<sup>[16]</sup>。目前研究挖掘出很多影响 EV-miRNA 表达水平的相关蛋白,但实际上,miRNA 装载的选择性仍是一个复杂的过程,涉及一系列蛋白介导的连锁反应,所以需要深入的研究探索其上下游的级联反应。

## 1.2 细胞外囊泡 miRNA 与血管内皮细胞

内皮功能紊乱是 As 发生过程中的第一步,由于内皮细胞特异性 KLF-2 的缺失导致平滑肌细胞功能严重损害,因此推断内皮细胞 KLF-2 的表达可能通过旁分泌方式影响平滑肌细胞功能。最早是 Hergenreider 研究组<sup>[16]</sup>证明 As 时 miRNA 通过细胞外囊泡在内皮细胞和平滑肌细胞间进行通信,还发现 KLF-2 诱导内皮细胞分泌富含 miR-143/145 的细胞外囊泡,并转移至平滑肌细胞中影响其去分化基因的表达;进一步的研究显示,给高脂饮食的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠注入来自 KLF-2 诱导的细胞外囊泡,小鼠主动脉斑块面积显著减少,而抑制细胞外囊泡中 miR-143/145 的表达,则消除了 KLF-2 诱导细胞外囊泡发挥的 As 保护作用,表明 KLF-2 诱导内皮细胞分泌的细胞外囊泡以 miR-143/145 依赖的方式对 As 病变的形成起保护作用。近期 Chen 等<sup>[17]</sup>发现 ox-LDL 通过核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 信号通路促进内皮细胞释放 EV-miR-505, EV-miR-505 传递到中性粒细胞后通过靶向作用于细胞中的沉默信息调节因子 3 (silence information regulator 3, SIRT3) 诱导细胞产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 并释放中性粒细胞胞外诱捕网 (neutrophil extracellular traps, NET), 从而促进 As 的产生;进一步的动物实验也证明 ox-LDL-Exo 处理的 As 小鼠斑块形成、病变面积和内膜中膜厚度也明显增加。Chang 等<sup>[18]</sup>研究发现,在细胞因子刺激下,共培养的内皮细胞和巨噬细胞中成熟的 miR-92a 显著升高,而 pri-miR-92a 只在内皮细胞中显著升高,巨噬细胞中 pri-miR-92a 无变化,表明内皮细胞和巨

噬细胞共培养并不能诱导巨噬细胞中 miR-92a 的生成,巨噬细胞中成熟的 miR-92a 增加是从内皮细胞中转运而来。后续研究发现细胞因子刺激内皮细胞分泌的 miR-92a 能通过细胞外囊泡转运至巨噬细胞促进其炎症反应和低密度脂蛋白的摄取,同时抑制其迁移能力,进一步的研究发现内皮细胞来源的 EV-miR-92a 通过靶向作用于 KLF-4 来调节巨噬细胞的功能和表型。此外,在 As 动物模型中观察到 EV-miR-92a 与病变中 KLF-4 的表达呈负相关,提示 EV-miR-92a 在调节血管疾病中的潜在功能。

## 1.3 细胞外囊泡 miRNA 与血管平滑肌细胞

血管平滑肌细胞对维持血管的生理功能和结构的完整性具有重要的调节作用,在 As 斑块发展的过程中,血管平滑肌细胞转换到合成表型,分泌各种因子与周围细胞进行信号交流,诱导内皮细胞迁移和血管生成,促进 As 斑块形成并触发血管钙化,而在这个过程中, EV-miRNA 作为一种新的信号传导因子出现<sup>[19-20]</sup>。Zheng 等<sup>[21]</sup>研究发现 KLF-5 能内源性激活人动脉平滑肌细胞 (human aortic smooth muscle cells, HASMC) 中 miR-155 的表达,并可通过细胞外囊泡分泌转移到内皮细胞中,在内皮细胞摄取时, EV-miR-155 通过抑制紧密连接蛋白的表达来抑制内皮细胞的增殖、迁移并破坏内皮屏障功能。进一步的动物实验表明,抗 miR-155 治疗可以恢复血管内皮的屏障功能,从而抑制 As 发生。EV-miR-155 充当平滑肌细胞和内皮细胞之间的信号分子,协调这两个细胞对促 As 因子的反应。因此,靶向 KLF-5 或 miR-155 与现有的常规疗法联合使用可能是 As 的一种新型治疗策略。Si 研究小组<sup>[22]</sup>发现,用血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 刺激血管平滑肌细胞后,细胞分泌富含 miR-185 的细胞外囊泡, EV-miR-185 转移至内皮细胞中并通过介导 CXC 配体 12/CXC 受体 4 (CXC ligand 12/CXC receptor 4, CXCL12/CXCR4) 生物轴抑制内皮细胞血管生成,针对 hnRNPA2B1 的 shRNA 抑制了 miR-185 从血管平滑肌细胞到内皮细胞的转移,表明血管平滑肌细胞的 EV-miR-185 到内皮细胞转移是由 hnRNPA2B1 调节的。体内研究显示,来自血管平滑肌细胞的 EV-miR-185 可减弱球囊损伤大鼠颈动脉的再内皮化,而抑制 hnRNPA2B1 可抑制内膜增生,并加速颈动脉损伤后的再内皮化。大多数研究集中在细胞外囊泡中高表达的 miRNA 上,而 Heo 研究小组<sup>[23]</sup>发现, PDGF 刺激肺动脉平滑肌细胞 (pulmonary artery smooth muscle cells, PASMC) 分泌的外泌体中缺乏抑制细胞迁移的特异性 miRNA



(miR-1246、miR-182 和 miR-486), 将缺乏 miR-1246、miR-182 和 miR-486 的细胞外囊泡作用于肺动脉内皮细胞(pulmonary artery endothelial cells, PAEC)后能促进其迁移, 相反, PDGF 刺激 PASMC 产生的 EV-miRNA 促迁移效应被 miR-1246、miR-182 或 miR-486 富集的细胞外囊泡消除, 表明 PASMC 衍生的细胞外囊泡中 miR-1246、miR-182 和 miR-486 的消耗对 PDGF 刺激下 PAEC 的迁移表型增强至关重要, 提示 EV-miRNA 在维持血管稳态以及病理进展中起着不可忽视的作用。

#### 1.4 细胞外囊泡 miRNA 与巨噬细胞

在早期 As 中, 单核细胞-内皮细胞黏附后侵入到血管内膜层, 分化为巨噬细胞或树突状细胞, 巨噬细胞从腔内浸润和血管平滑肌细胞从中膜迁移到内膜与 As 的发展有关<sup>[24]</sup>。吸烟作为 As 的独立危险因素, Zhu 等<sup>[25]</sup>研究发现尼古丁可促进 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠斑块内巨噬细胞源性外泌体的分泌和累积, 而血管平滑肌细胞可能是斑块中外泌体的受体细胞, 进一步的研究发现尼古丁刺激产生的巨噬细胞源性外泌体中富集 miR-21-3p, miR-21-3p 被血管平滑肌细胞摄入后可通过靶向作用于 PTEN 促进细胞增殖迁移, 从而加快 As 的发展。因此, 靶向 miR-21-3p 结合目前常规治疗可能是治疗尼古丁相关性 As 的一种新策略。Wang 等<sup>[26]</sup>发现 ox-LDL 可以刺激巨噬细胞分泌富含 miR-503-5p 的细胞外囊泡, 并将 miR-503-5p 传递至人冠状动脉内皮细胞(human coronary artery endothelial cells, HCAEC)和人冠状动脉平滑肌细胞(human coronary artery smooth muscle cells, HCASMC)中, 从而抑制 HCAEC 的增殖和血管生成能力, 同时促进 HCASMC 的增殖和迁移, 其中可能的机制是通过下调血管细胞中 Smad7、Smad1 和 Smad2 的表达有关, anti-miR-503-5p 在小鼠模型中被证实具有 As 保护作用。后续研究<sup>[27]</sup>发现 ox-LDL 可诱导巨噬细胞分泌 EV-miR-19b-3p, 巨噬细胞源性细胞外囊泡将 miR-19b-3p 转移到血管平滑肌细胞中并通过抑制锌指并列基因 1(juxtaposed with another zinc finger gene 1, JAZF1)的表达, 促进血管平滑肌细胞的迁移和增殖; 研究还发现, 通过给高脂饮食的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠注入巨噬细胞源性细胞外囊泡, 小鼠主动脉的斑块面积和脂质沉积明显增加, 证明巨噬细胞源性细胞外囊泡中携带的 miR-19b-3p 可以加速 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠 As 的进展。因此, 巨噬细胞分泌的 EV-miR-503-5p 和 EV-miR-19b-3p 也可能成为 As 的新治疗靶点。

#### 1.5 细胞外囊泡 miRNA 与血小板

来自血液循环细胞的细胞外囊泡也可以调节 As, 血小板作为一种炎症细胞, 在止血和血栓形成过程中起着重要的作用, 凝血酶激活血小板后分泌的细胞外囊泡通过 miRNA 与其他细胞相互作用从而促进 As 的进展<sup>[28]</sup>。Yao 等<sup>[29]</sup>发现 ox-LDL 处理的冠状动脉血管内皮细胞 miR-25-3p 处于低表达状态, 而在 As 小鼠模型中, 凝血酶激活的血小板外泌体(platelet derived exosome, PLT-Exo)中 miR-25-3p 处于高表达状态, 将 PLT-Exo 与内皮细胞共培养后, 内皮细胞中 miR-25-3p 的表达显著增加, 证实了 PLT-Exo 与内皮细胞间确实存在细胞通信。后续研究发现, PLT-Exo 传递 miR-25-3p 抑制解聚素金属蛋白酶 10(a disintegrin and metalloprotease 10, Adam 10)的表达并通过 NF- $\kappa$ B 信号通路进一步降低 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、 $\alpha$  平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)、I 型胶原蛋白、III 型胶原蛋白、总胆固醇和甘油三酯的表达, 从而减少冠状动脉内皮细胞炎症反应和脂质沉积。此外, Li 等<sup>[30]</sup>发现, 在 As 小鼠模型中, 凝血酶激活血小板后分泌富含 miR-21、miR-223 和 miR-339 的细胞外囊泡, 其中 miR-223 可通过细胞外囊泡转移到人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)中抑制细胞间黏附分子 1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)的表达并通过调节丝裂原激活蛋白激酶(mitogen activation protein kinase, MAPK)和 NF- $\kappa$ B 信号转导通路来抑制炎症反应。Sun 等<sup>[31]</sup>发现, 与健康受试者相比, miR-126 在急性冠状动脉综合征患者血小板分泌的细胞外囊泡中明显升高, 并能通过增加血管内皮生长因子、碱性成纤维细胞生长因子及转化生长因子  $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)的生成来促进内皮细胞增殖和迁移, 提示 EV-miR-126 可能成为斑块内血管生成的潜在的治疗靶点。

#### 1.6 细胞外囊泡 miRNA 与其他类型细胞

细胞外囊泡除了来源于上述细胞, 也有部分来源于其他类型的细胞。有研究发现脂肪组织是循环细胞外囊泡的主要来源<sup>[32]</sup>。Li 等<sup>[33]</sup>发现, 周围血管脂肪组织可产生装载 miRNA 的细胞外囊泡并在体内和体外被血管平滑肌细胞吸收, 脂肪细胞来源的 miR-221-3p 被细胞外囊泡运送至周围血管平滑肌细胞, 并通过抑制下游靶基因过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活因子 1 $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ )影响血管平滑肌细胞的增殖、迁移和表型转化。在 As 早期, 血管平滑肌细胞表型稳定的处于低增殖状态,

提示早期针对 miR-221-3p 进行干预可能是一种潜在的 As 预防或治疗方法。间充质干细胞 (mesenchymal stems cells, MSC) 具有自我更新和多重分化的能力,由间充质干细胞分泌的细胞外囊泡通过调节细胞间通讯而起到 As 保护的调节作用。Yu 等<sup>[34]</sup>发现脂肪源间充质干细胞分泌的细胞外囊泡中携带高表达的 miR-125b-1-3p,并通过靶向作用于 B 细胞慢性淋巴白血症/淋巴瘤 11B 基因 [B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL)/lymphoma 11B gene, BCL11B] 促进 T 淋巴细胞凋亡,经尾静脉给 As 模型小鼠注入间充质干细胞源性细胞外囊泡能有效降低血脂和炎症因子,从而缓解 As 症状。此外,Jiang 等<sup>[35]</sup>发现在非酒精性脂肪肝条件下,肝细胞释放的细胞外囊泡作为一种信号传导分子介导肝脏和血管内皮细胞之间的远距离通信,脂肪变性肝细胞选择性将高表达的 miR-1 装载至细胞外囊泡中并传递到内皮细胞,导致多个促炎因子如 E-选择素、血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion mole-

cule-1, VCAM-1)、IL-1 $\beta$  和基质金属蛋白酶 1 (matrix metalloproteinase-1, MMP-1) 的表达增加并激活 NF- $\kappa$ B 通路,从而促进内皮发生炎症反应。而用阻断剂阻断细胞外囊泡的释放后,内皮细胞中 miR-1 的表达及促炎反应明显被抑制,表明 EV-miR-1 是变性脂肪肝细胞和内皮细胞间传递促炎信号的重要因子。进一步通过患有脂肪肝的 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠模型证明,抑制 miR-1 的表达可明显抑制主动脉平滑肌肌动蛋白和 VCAM-1 的表达,增加胶原纤维含量,从而抑制血管平滑肌细胞生长、稳定斑块,减少内皮炎症,改善 As 的发展。

总的来说, EV-miRNA 不仅可通过心血管系统相关的细胞 (如内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞、血小板) 分泌,也可通过其他类型的细胞 (如脂肪细胞、间充质干细胞、肝细胞) 产生。这些细胞分泌的 EV-miRNA 作为信使将信号从供体细胞转移至受体细胞,调控细胞凋亡、增殖迁移、表型转化、炎症反应等多个功能,从而影响 As 的病理生理过程 (图 1)。

表 1. EV-miRNA 在动脉粥样硬化过程中的作用  
Table 1. Functions of EV-miRNA in atherosclerosis

供体细胞	miRNA	受体细胞	靶点	分子机制	作用	文献来源
HUVEC	miR-143/145	VSMC	—	调控 VSMC 表型	减少 As 病变形成	[16]
HUVEC	miR-505	中性粒细胞	SIRT3	诱导 NET 形成	加快 As 发展	[17]
HUVEC	miR-92a	巨噬细胞	KLF-4	调控巨噬细胞迁移、炎症反应及脂蛋白摄取	促进 As 病变生长	[18]
VSMC	miR-155	HUVEC	—	抑制 EC 增殖、迁移及再内皮化	破坏内皮屏障	[21]
VSMC	miR-185	HUVEC	CXCL12	抑制 EC 增殖、迁移及血管生成	破坏血管损伤后的再内皮化	[22]
PASMC	miR-1246, miR-182, miR-486	PAEC	—	抑制 EC 迁移	维持血管稳态	[23]
巨噬细胞	miR-21-3p	VSMC	PTEN	促进 VSMC 增殖、迁移	加速 As 斑块形成	[25]
血单核细胞/巨噬细胞	miR-503-5p	HCAEC、HCASMC	Smad7、Smad1、Smad2	抑制 HCAEC 增殖、迁移和血管生成;促进 HCASMC 增殖和迁移	加快 As 发展	[26]
巨噬细胞	miR-19b-3p	VSMC	JAZF1	促进 VSMC 增殖、迁移	加快 As 发展	[27]
血小板	miR-25-3p	CVEC	Adam10	抑制 ox-LDL 诱导的 CVEC 炎症反应和脂质沉积	抑制 As 斑块形成,缓解 As 发展	[29]
血小板	miR-223	HUVEC	ICAM-1	阻断 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 信号转导通路	抑制 As 血栓-炎症反应	[30]
血小板	miR-126	HUVEC	—	促进 HUVEC 增殖、迁移	加速 As 斑块生长、导致斑块内出血和血栓栓塞事件的发生	[31]
肠系膜脂肪组织脂肪细胞	miR-221-3p	VSMC	PGC-1 $\alpha$	促进 VSMC 增殖、迁移和表型转化	诱导早期血管重塑	[33]
脂肪源间充质干细胞	miR-125b-1-3p	T 淋巴细胞	BCL11B	促进 T 淋巴细胞凋亡	缓解 As 症状	[34]
肝细胞	miR-1	HUVEC	KLF-4	诱导内皮炎症反应	促进 As 斑块的形成和发展	[35]

注:—表示未获得。

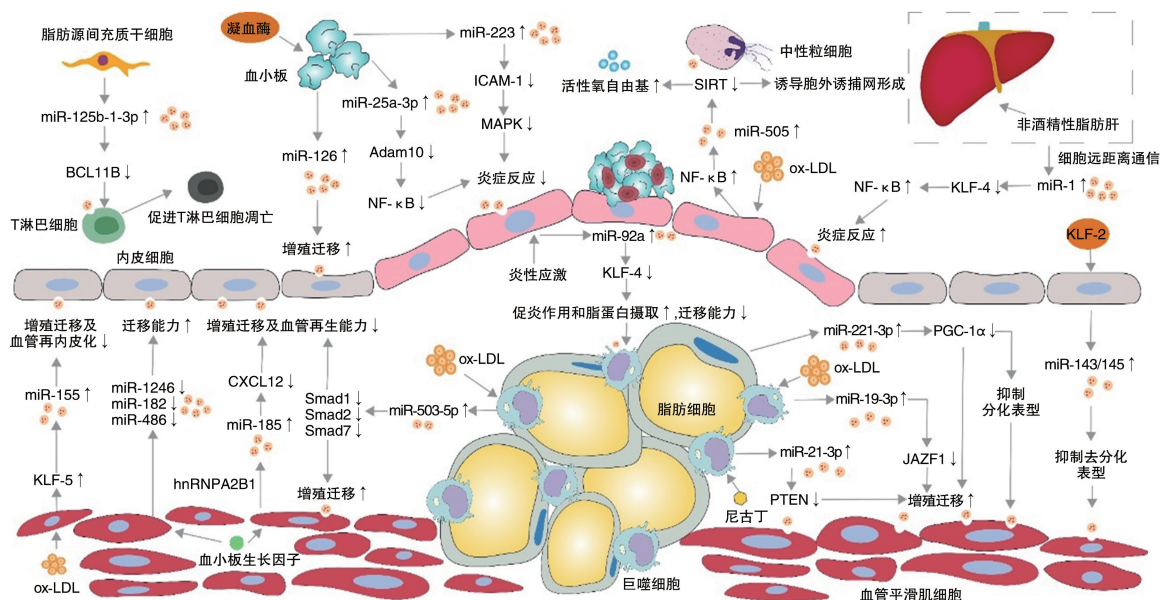


图 1. EV-miRNA 介导动脉粥样硬化过程中的细胞通信

Figure1. EV-miRNA mediates intercellular communication in the progression of atherosclerosis

## 2 细胞外囊泡 miRNA 在动脉粥样硬化诊疗中的应用及面临的挑战

As 及后期发展的心血管疾病是目前世界范围内导致人类死亡的主要原因,因此,研究探索 As 的各种诊断生物标志物 and 治疗方法很有必要。为了早期诊断,所识别的生物标志物必须是敏感、精确及特异性的,以区分 As 患者和健康个体。在诊断方面,封装在细胞外囊泡中的 miRNA 因能躲避 RNA 酶的降解作用,能更稳定地存在于循环血浆或血清中,且来自特定细胞类型的细胞外囊泡可以通过纯化确保其高灵敏性和特异性,使 EV-miRNA 成为临床诊断应用的理想标志物。Jiang 等<sup>[36]</sup>进行了一项多中心前瞻性队列研究,纳入 74 名颅内 As 疾病 (intracranial atherosclerotic disease, ICAD) 患者并接受强化医疗管理,根据患者在 6 个月的随访中是否发生短暂性脑缺血发作或卒中,将患者分为无反应组和有反应组,从 10 例无反应患者和 11 例有反应患者的血液样本中共分离出 122 个 EV-miRNA。其中,13 种 EV-miRNA (miR-27b-3p、miR-122-5p、miR-16-5p、miR-30c-5p、miR-486-5p、miR-10a-5p、miR-10b-5p、miR-101-3p、miR-24-3p、miR-192-5p、miR-30c-5p、miR-425-5p 及 miR-191-5p) 预测 ICAD 患者发生短暂性脑缺血发作或卒中的灵敏度为 90%,特异度为 100%,提示其可成为 ICAD 中预测缺血事件复发的一类新的生物标志物。Wang 等<sup>[37]</sup>发现血浆外泌体中 miR-30e 和 miR-92a 的表达在 As 中上调,与血浆胆固醇和

ABCA1 呈负相关,为临床诊断和治疗冠状动脉 As 提供了新的潜在生物标志物。此外,参与 As 病变发展的外泌体 miRNA,如 miR-133a、miR-155、miR-21、miR-210、miR-126 和 miR-499,也有潜力成为诊断、风险分层和预后预测的生物标志物<sup>[38-40]</sup>。尽管以上多个研究已经证明 EV-miRNA 作为 As 诊断标志物的可能性,但其应用仍存在一定的局限性。首先,与所有其他生物标志物一样,在 EV-miRNA 作为生物标志物应用于临床之前,其必须经过国际标准化组织认证,但目前这些生物标志物都没有在大型队列研究中得到验证。并且在这之前,细胞外囊泡提取方法的标准化仍是细胞外囊泡研究的一大难题,提取方法的不同就可能导致细胞外囊泡中 miRNA 含量的差异。其次,细胞外囊泡携带多种 miRNA 并通过多个靶点调控 As 的不同过程,作用机制网络复杂且效果受多个变量因素的影响,这也使对细胞外囊泡中 miRNA 功能的鉴定更加困难。此外,低丰度细胞外囊泡中 miRNA 的检出率也是一大挑战。

细胞外囊泡可在多种疾病中作为药物传递载体,例如,装载 siRNA 的细胞外囊泡可以通过血脑屏障,抑制阿尔茨海默症模型小鼠中  $\beta$ -分泌酶基因的表达<sup>[41]</sup>。在 LDLR<sup>-/-</sup>小鼠模型中,细胞外囊泡可以有效地传递 LDLR mRNA 以稳定 As 斑块<sup>[42]</sup>。随着越来越多的研究发现 EV-miRNA 与 As 密切相关,通过在细胞外囊泡中过表达或下调 miRNA 表达,可能为 As 治疗提供安全可靠的治疗靶点。如前所述,KLF-2 诱



导内皮细胞分泌的细胞外囊泡以 miR-143/145 依赖的方式减少小鼠体内 As 病变的形成<sup>[16]</sup>, 脂肪变性肝细胞分泌的细胞外囊泡以 miR-1 依赖的方式促进血管平滑肌细胞生长和内皮炎症从而加快 As 的进展<sup>[35]</sup>。提示针对上述这些 miRNA 靶向调控可能是治疗 As 的一种新策略。干细胞衍生的外泌体目前已经成功地应用于动物模型中, 并证明了其有效性和潜在的益处<sup>[43]</sup>。Xing 等<sup>[44]</sup>证明脂肪来源间充质干细胞的外泌体 miR-342-5p 可以保护内皮细胞, 从而防止 As。总的来说, 与常用的纳米颗粒相比, 细胞外囊泡作为 miRNA 的传递系统, 具有低免疫原性、低毒性、组织靶向性及跨血脑屏障特性<sup>[45]</sup>, 这些优势都使 EV-miRNA 有潜力成为 As 的治疗靶点。但是, 要充分发挥 EV-miRNA 的治疗作用, 还需面对以下问题: (1) 生物活性: EV-miRNA 需在目标组织或器官中引起生物效应, 这就要求 EV-miRNA 产生足够强大的生物效应。这就涉及 EV-miRNA 剂量的问题, 需要转移多少的 miRNA 到受体细胞才能产生影响? 比如前面提及内皮细胞可通过细胞外囊泡转移 miR-143/145 至平滑肌细胞, 但是事实上, miR-143 在成纤维细胞、平滑肌细胞中的量是内皮细胞中的 40 倍以上<sup>[46]</sup>, 很难解释这种化学计量关系, 这种从一个 miR-143 低含量细胞穿梭到一个 miR-143 高含量细胞的外泌体穿梭如何改变 miR-143 以致影响蛋白质表达? (2) 生物传递的靶向性: EV-miRNA 应该与其受体细胞相结合并传递 miRNA, 但在动物模型中静脉注射细胞外囊泡后, 其很快被清除或滞留在肝、脾和肺<sup>[47]</sup>, 导致靶区剂量不足, 增加了产生不良影响的可能性。因此, 如何提高细胞外囊泡在循环中的稳定性和靶向性成为又一挑战。目前已经发展了一些策略来控制细胞外囊泡的生物分布, 如对细胞外囊泡进行化学修饰或基因修饰提高其在心血管系统的生物活性、稳定性及靶向性<sup>[48]</sup>。(3) EV-miRNA 的内化: EV-miRNA 传递至受体细胞需要被内化后才能发挥作用, 不同类型的受体细胞内化能力是存在差异的, 且由于细胞外囊泡内化可能通过特异性受体依赖途径, 所以不排除对细胞外囊泡进行表面修饰后可能会影响其内化的可能性。(4) 此外, EV-miRNA 要应用于临床, 如何进行量产和长时间运输储存也是需要考

虑的。细胞转移并参与细胞间信号传导和物质转运。本文就 EV-miRNA 转移的选择性, 细胞外囊泡对受体细胞的识别以及来源于各种类型细胞的 EV-miRNA 在 As 进展中的分子机制进行综述, 并探讨其在 As 诊断和治疗中的潜在应用和挑战。尽管细胞外囊泡在 As 中传递 miRNA 的能力已引起人们的广泛关注, 但除了常见的 miRNA 外, lncRNA、circRNA 等一些生物活性分子也可能参与外泌体的功能。因此, 在应用于临床之前, 需要特异性分离细胞外囊泡和高灵敏分析其内容物的方法, 迫切需要确认哪些外泌体成分具有明显的诊断和治疗价值。未来针对细胞外囊泡的分析和机制研究有助于为 As 的诊断和治疗开辟新的道路。

### [参考文献]

- [1] ZHANG Q, JEPPESEN D K, HIGGINBOTHAM J N, et al. Supramers are functional extracellular nanoparticles replete with disease biomarkers and therapeutic targets [J]. *Nat Cell Biol*, 2021, 23(12): 1240-1254.
- [2] PFEIFER P, WERNER N, JANSEN F. Role and function of microRNAs in extracellular vesicles in cardiovascular biology [J]. *Biomol Res Int*, 2015, 2015: 161393.
- [3] FANG Y, DAI X. Emerging roles of extracellular non-coding RNAs in vascular diseases [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2022, 15(3): 492-499.
- [4] HEO J, KANG H. Exosome-based treatment for atherosclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 1002.
- [5] ZHANGS, LIU Y, CAO Y, et al. Targeting the microenvironment of vulnerable atherosclerotic plaques: an emerging diagnosis and therapy strategy for atherosclerosis [J]. *Adv Mater*, 2022, 34(29): e2110660.
- [6] 瞿媛, 顾宁. 微小 RNA 在动脉粥样硬化易损斑块中的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(6): 5.  
QU Y, GU N. Research progress of microRNA in atherosclerotic vulnerable plaque [J]. *Chin J Arterioscler*, 2020, 28(6): 5.
- [7] 杨惠林, 徐士欣, 张军平, 等. 外泌体中的微小 RNA 在动脉粥样硬化中的作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(1): 6.  
YANG H L, XU S X, ZHANG J P, et al. Role of microRNA in exosomes in atherosclerosis [J]. *Chin J Arterioscler*, 2019, 27(1): 6.
- [8] GROOT M, LEE H. Sorting mechanisms for microRNAs into extracellular vesicles and their associated diseases [J]. *Cells*, 2020, 9(4): 1044.
- [9] VILLARROYA-BELTRI C, GUTIÉRREZ-VÁZQUEZ C, SÁNCHEZ-CABO F, et al. Sumoylated hnRNP A2B1 controls the sorting of miRNAs into exosomes through binding to specific motifs [J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2980.
- [10] ZIETZER A, HOSEN M R, WANG H, et al. The RNA-binding protein hnRNP U regulates the sorting of microRNA-30c-5p into large extracellular vesicles [J]. *J Extracell Vesicles*, 2020, 9(1): 1786967.

### 3 展望与总结

As 是一个世界性的健康问题, 越来越多的证据表明, 细胞分泌的细胞外囊泡通过 miRNA 向受体细

- [11] LIN F, ZENG Z, SONG Y, et al. YBX-1 mediated sorting of miR-133 into hypoxia/reoxygenation-induced EPC-derived exosomes to increase fibroblast angiogenesis and MEndoT[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 263.
- [12] LEE H, LI C, ZHANG Y, et al. Caveolin-1 selectively regulates microRNA sorting into microvesicles after noxious stimuli[J]. *J Exp Med*, 2019, 216(9): 2202-2220.
- [13] ZHU J, LU K, ZHANG N, et al. Myocardial reparative functions of exosomes from mesenchymal stem cells are enhanced by hypoxia treatment of the cells via transferring microRNA-210 in an nSMase2-dependent way[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46(8): 1659-1670.
- [14] 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.
- [15] RIDKER P M. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1; moving upstream to identify novel targets for atheroprotection[J]. *Circ Res*, 2016, 118(1): 145-156.
- [16] HERGENREIDER E, HEYDT S, TRÉGUER K, et al. Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs[J]. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(3): 249-256.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] GROOTAERT M O J, MOULIS M, ROTH L, et al. Vascular smooth muscle cell death, autophagy and senescence in atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4): 622-634.
- [20] YANG W, ZOU B, HOU Y, et al. Extracellular vesicles in vascular calcification[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 499: 118-122.
- [21] ZHENG B, YIN W N, SUZUKI T, et al. Exosome-mediated miR-155 transfer from smooth muscle cells to endothelial cells induces endothelial injury and promotes atherosclerosis[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(6): 1279-1294.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 石茗西, 江丽萍, 陈金智, 等. 动脉粥样硬化中巨噬细胞表型调控的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(4): 364-368.  
SHI M X, JIANG L P, CHEN J Z, et al. Progress in the regulation of macrophage phenotype in atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(4): 364-368.
- [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 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.
- [27] WANG Q, DONG Y, WANG H. microRNA-19b-3p-containing extracellular vesicles derived from macrophages promote the development of atherosclerosis by targeting JAZF1[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(1): 48-59.
- [28] 陶冬连, 邓珊, 胡越, 等. 血小板外泌体在动脉粥样硬化血栓形成中的作用[J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30(3): 975-978.  
TAO D L, DENG S, HU Y, et al. The role of platelet exosomes in atherogenic thrombosis[J]. *J Exp Hematol*, 2022, 30(3): 975-978.
- [29] YAO Y, SUN W, SUN Q, et al. Platelet-derived exosomal microRNA-25-3p inhibits coronary vascular endothelial cell inflammation through Adam10 via the NF- $\kappa$ B signaling pathway in ApoE<sup>-/-</sup> mice[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2205.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] THOMOU T, MORI M A, DREYFUSS J M, et al. Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues[J]. *Nature*, 2017, 542(7642): 450-455.
- [33] LI X, BALLANTYNE L L, YU Y, et al. Perivascular adipose tissue-derived extracellular vesicle miR-221-3p mediates vascular remodeling[J]. *FASEBJ*, 2019, 33(11): 12704-12722.
- [34] 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.
- [35] JIANG F, CHEN Q, WANG W, et al. Hepatocyte-derived extracellular vesicles promote endothelial inflammation and atherogenesis via microRNA-1[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(1): 156-166.
- [36] JIANG H, TOSCANO J F, SONG S S, et al. Differential expression of circulating exosomal microRNAs in refractory intracranial atherosclerosis associated with antiangiogenesis[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19429.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] NAVICKAS R, GAL D, LAUCEVIČIUS A, et al. Identifying circulating microRNAs as biomarkers of cardiovascular disease: a systematic review[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 111(4): 322-337.



- [35] KUSMINSKI C M, PARK J, SCHERER P E. MitoNEET-mediated effects on browning of white adipose tissue[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3962.
- [36] XIONG W, ZHAO X, GARCIA-BARRIO M T, et al. MitoNEET in perivascular adipose tissue blunts atherosclerosis under mild cold condition in mice [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 1032.
- [37] MIN S Y, DESAI A, YANG Z, et al. Diverse repertoire of human adipocyte subtypes develops from transcriptionally distinct mesenchymal progenitor cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(36): 17970-17979.
- [38] BLANKENHAUS B, BRAZA F, MARTINS R, et al. Ferritin regulates organismal energy balance and thermogenesis [J]. *Mol Metab*, 2019, 24: 64-79.
- [39] TURCHI R, TORTOLICI F, GUIDOBALDI G, et al. Frataxin deficiency induces lipid accumulation and affects thermogenesis in brown adipose tissue [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(1): 51.
- [40] COX N, GEISSMANN F. Macrophage ontogeny in the control of adipose tissue biology[J]. *Curr Opin Immunol*, 2020, 62: 1-8.
- [41] WEISBERG S P, MCCANN D, DESAI M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue[J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(12): 1796-1808.
- [42] ORR J S, KENNEDY A, ANDERSON-BAUCUM E K, et al. Obesity alters adipose tissue macrophage iron content and tissue iron distribution[J]. *Diabetes*, 2014, 63(2): 421-432.
- [43] HUBLER M J, PETERSON K R, HASTY A H. Iron homeostasis: a new job for macrophages in adipose tissue? [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26(2): 101-109.
- [44] CORNA G, CAMPANA L, PIGNATTI E, et al. Polarization dictates iron handling by inflammatory and alternatively activated macrophages [J]. *Haematologica*, 2010, 95(11): 1814-1822.
- [45] RECALCATI S, LOCATI M, MARINI A, et al. Differential regulation of iron homeostasis during human macrophage polarized activation[J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(3): 824-835.
- [46] 张 猛, 赵洪婷, 蔡 晶, 等. 巨噬细胞铁代谢 Hfe/Fpn1 轴及其在动脉粥样硬化的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(9): 946-952.
- ZHANG M, ZHAO H T, CAI J, et al. Hfe/Fpn1 axis of macrophage iron metabolism and its role in atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2018, 26(9): 946-952.
- [47] ZHANG Z, ZHANG F, AN P, et al. Ferroportin1 deficiency in mouse macrophages impairs iron homeostasis and inflammatory responses[J]. *Blood*, 2011, 118(7): 1912-1922.
- [48] CAI J, ZHANG M, LIU Y, et al. Iron accumulation in macrophages promotes the formation of foam cells and development of atherosclerosis[J]. *Cell Biosci*, 2020, 10(1): 137.
- (此文编辑 文玉珊)

(上接第 164 页)

- [40] RAJU S, FISH J E, HOWE K L. MicroRNAs as sentinels and protagonists of carotid artery thromboembolism[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(2): 169-192.
- [41] ALVAREZ-ERVITI L, SEOW Y, YIN H, et al. Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes[J]. *Nat Biotechnol*, 2011, 29(4): 341-345.
- [42] LI Z, ZHAO P, ZHANG Y, et al. Exosome-based LDLR gene therapy for familial hypercholesterolemia in a mouse model [J]. *Theranostics*, 2021, 11(6): 2953-2965.
- [43] SUZUKI E, FUJITA D, TAKAHASHI M, et al. Stem cell-derived exosomes as a therapeutic tool for cardiovascular disease [J]. *World J Stem Cells*, 2016, 8(9): 297-305.
- [44] 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.
- [45] SAINT-POL J, GOSSELET F, DUBAN-DEWEER S, et al. Targeting and crossing the blood-brain barrier with extracellular vesicles [J]. *Cells*, 2020, 9(4): 851.
- [46] KENT O A, MCCALL M N, CORNISH T C, et al. Lessons from miR-143/145: the importance of cell-type localization of miRNAs [J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(12): 7528-7538.
- [47] WIKLANDER O P, NORDIN J Z, O'LOUGHLIN A, et al. Extracellular vesicle in vivo biodistribution is determined by cell source, route of administration and targeting [J]. *J Extracell Vesicles*, 2015, 4: 26316.
- [48] DE ABREU R C, FERNANDES H, DA COSTA MARTINS P A, et al. Native and bioengineered extracellular vesicles for cardiovascular therapeutics [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(11): 685-697.
- (此文编辑 文玉珊)