

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.10.021

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240125.0929.002\(2024-01-25\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240125.0929.002(2024-01-25))

心肌梗死外泌体 miRNA 及外泌体无细胞疗法的研究进展*

吴新宇,李静茹,王路乔[△]

(昆明医科大学第一附属医院心血管内科,昆明 650032)

[摘要] 心肌梗死(MI)是冠状动脉持续缺血缺氧引起的不可逆性心肌损伤,严重威胁人们的生命健康。外泌体是多泡体与质膜融合后释放到周围体液中的纳米级双层脂质囊泡,作为外泌体内含的重要生物活性分子,miRNA 通过改变多种生物学途径来调控 MI 的病理机制。外泌体具有稳定性高、毒性小、剂量可控等优点,负载 miRNA 的外泌体无细胞疗法应运而生。该文综述了外泌体 miRNA 在 MI 中的诊疗及预后价值,并对外泌体无细胞疗法的应用前景和局限性进行了讨论。

[关键词] 外泌体;微小 RNA;心肌梗死;生物标志物;调控机制;综述

[中图分类号] R543.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)10-1557-06

Research progress of exosome miRNA and exosome cell-free therapy in myocardial infarction*

WU Xinyu, LI Jingru, WANG Luqiao[△]

(Department of Cardiovascular Medicine, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China)

[Abstract] Myocardial infarction (MI) is an irreversible myocardial injury caused by continuous ischemia and hypoxia of coronary arteries, which seriously threatens people's life and health. Exosomes are nanoscale bilayer lipid vesicles released into the surrounding body fluids after the fusion of multivesicular bodies and plasma membranes. As an important bioactive molecule contained in exosomes, miRNAs regulate the pathological mechanism of MI by changing various biological pathways. Exosomes have the advantages of high stability, low toxicity, and controllable dose. Exosome-based cell-free therapy loaded with miRNA has emerged. This article reviewed the diagnostic and prognostic value of exosome miRNA in MI, and discussed the application prospects and limitations of exosomal cell-free therapy.

[Key words] exosomes; miRNA; myocardial infarction; biomarkers; regulation mechanism; review

心血管疾病是全球主要的慢性疾病之一,被世界卫生组织认定为全球第一大死因,会严重加剧患者的经济负担^[1]。尽管医疗卫生系统不断完善,心肌梗死(myocardial infarction, MI)仍是世界范围内高发病率、高致死率的心血管疾病之一。因此,有必要寻求更具创新性和有效性的治疗策略来改善受损的心肌功能。体内血液和细胞来源的外泌体所携带的微小 RNA(microRNA, miRNA)被受体细胞内化吸收后,重新编码受体细胞生物功能,进而通过抑制细胞凋亡、促进血管生成、降低缺血缺氧诱导的炎症反应和氧化应激等多种机制来改善 MI 后的心功能。学者们在研究心脏修复和心脏保护的治疗策略中发现,只有通过再生新的心肌组织来替代受损的心肌组织才是

恢复心肌功能的最终解决方案^[2]。随着对外泌体及 miRNA 的生物学特性和功能等方面的研究,负载 miRNA 的外泌体无细胞疗法应运而生,不断对其探索研究并应用于临床已成为趋势。本文将结合外泌体及 miRNA 的生物学特性和功能,综述外泌体 miRNA 在心肌梗死中的诊疗和应用前景。

1 外泌体与 miRNA

外泌体是于 1983 年首次发现的一种纳米级“胞外囊泡”^[3],直径为 40~120 nm,内含蛋白质和多种非编码 RNA 等生物活性物质。外泌体最重要的功能是可以传递生物大分子信息进行细胞间通讯和信号级联反应^[4]。外泌体内含的 miRNA 是长度约为 22 nt 的非编码小单链 RNA,原始 miRNA(primary

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81860073,82360076);云南省应用基础计划面上项目(202001AT070039,202301AT070200);云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项[2019FE001(-138)];云南省千人计划-青年人才专项(RLQN20200002);云南省高层次卫生计生技术人员培养经费资助项目(H-2018032);昆明医科大学 2022 年研究生创新基金项目(2022S035)。△ 通信作者,E-mail:wlq8360@163.com。

miRNA, pri-miRNA) 转录本首先被生成, 随后经历多步骤的生物发生, 最终生成具有丰富生物学功能的成熟 miRNA^[5]。成熟 miRNA 与 Argonaute 蛋白结合形成 RNA 诱导的基因沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC) 功能单元后, 通过与 mRNA 的 3' UTR 区结合, 负性调控靶基因的表达^[6]。外泌体中的 miRNA 被受体细胞内化吸收, 广泛参与调控 MI 中的凋亡、炎症反应、氧化应激和纤维化等病理机制^[7]。外泌体与细胞比较更稳定, 更具有生物相容性, 同时具有非免疫原性和非肿瘤性, 这些优点使其可能成为药物载体, 用于向体内输送 miRNA, 治疗心血管系统疾病、呼吸系统疾病和肿瘤等多种疾病。

2 外泌体与 MI 诊断

随着生物学信息的迅速发展, 癌症、神经及心血管疾病等多种疾病的新型生物标志物探索都取得了极大进展。为降低 MI 发病率和致死率, 寻找新型生物标志物对于 MI 的早期诊断和预后风险评估显得尤为重要。外泌体及其内含的 miRNA 能提供丰富、稳定、灵敏、特异的生物学信息, 是具有较高应用价值的生物标志物。血浆来源的外泌体 miR-183 主要通过调节蛋白激酶活性参与心肌细胞肾上腺素能信号传导, 且研究证实 miR-183 的表达水平与心肌缺血损伤程度呈正相关^[8]; 血清外泌体 miR-126 水平与急性 MI 患者冠状动脉的狭窄程度相关^[9], 由此考虑可利用 miR-126/miR-183 表达水平作为非侵入性手段来评估 MI 患者冠状动脉狭窄程度。

3 外泌体调控 MI 的具体病生机制

3.1 外泌体与细胞凋亡

研究发现, 外泌体携带的 miRNA 可被心肌细胞内化吸收, 进而调控心肌细胞凋亡^[10]。心肌细胞作为不可再生细胞, 一旦凋亡坏死将无法修复。因此, 抑制心肌细胞凋亡是减轻心肌损伤、延缓心肌梗死病情恶化的关键机制之一。研究表明, 部分过表达外泌体 miRNA 可明显抑制心肌细胞凋亡, 例如间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs) 来源的外泌体 miR-338 过表达可通过调节 MAP3K2/JNK 信号通路抑制 H₂O₂ 诱导的心肌细胞损伤和 MI 大鼠模型中的心肌细胞凋亡, 改善心功能^[11]。CHEN 等^[12]研究表明, 骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cell, BMSCs) 来源的外泌体携带 miR-125b, 通过靶向下调 SIRT7 增强缺氧/复氧(hypoxia/reoxygenation, H/R) 诱导的心肌细胞活力, 抑制心肌细胞凋亡和炎症反应; 人羊膜上皮细胞(human amniotic epithelial cells, hAECs) 来源的外泌体可通过减少心肌细胞凋亡改善 MI 大鼠的心功能, 然而, 该研究并未对 hAECs 来源的外泌体内发挥生物学作用的功能物质开展具体阐述, 但 hAECs 作为胚胎组织来源的造血干细胞, 细胞本身及其外泌体都具有强大的治疗潜

力^[13]。人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 来源的外泌体可通过抑制心肌细胞凋亡有效增强 MI 后的心功能, 可能是通过 PI3K/Akt 这一信号通路进行调控, 这为外泌体治疗 MI 提供了理论依据^[14]。相反, 有的外泌体 miRNA 过表达则表现出促凋亡作用, 例如 MI 小鼠模型中, 受损的心肌细胞通过外泌体传递 miR-328-3p 至正常心肌细胞内, 上调胱天蛋白酶(caspase) 信号转导通路, 增加心肌细胞内核碎片和心肌细胞凋亡率, 促进 MI 加速发展^[15]。

3.2 外泌体与细胞焦亡

细胞焦亡是一种与先天性免疫相关的程序性细胞死亡形式, 其特征是由细胞膜通透性改变、氧化应激反应和炎症因子释放等介导的质膜破裂。与细胞凋亡不同的是, 焦亡过程中线粒体的完整性得以维持^[16]。有研究表明, 外泌体 miRNA 与 MI 诱导的心肌细胞焦亡之间存在重要的通讯机制。LIANG 等^[17]将 PKH26 标记的人脐带间充质干细胞(human umbilical cord mesenchymal stem cell, hucMSCs) 来源的外泌体与人心肌细胞(AC16) 共培养, 发现外泌体 miR-100-5p 通过负性调控 FOXO3/NLRP3 信号通路, 抑制乳酸脱氢酶释放, 保护心肌细胞免受 H/R 诱导的心肌细胞焦亡; miR-182-5p 通过靶向作用于消皮素 D(gasdermin D, GSDMD) 抑制乳酸脱氢酶的活性和活性氧释放, 从而形成了一条 miR-182-5p/GSDMD 抗心肌细胞焦亡的信号通路^[18]。此外, 有研究发现外泌体 miRNA 还介导了心脏成纤维细胞(cardiac fibrosis, CFs) 参与调控心肌细胞焦亡的通讯机制, 通过高表达 CFs 来源的外泌体 miR-133a 可明显抑制靶基因 ELAVL1, 降低 H/R 诱导的心肌细胞焦亡, 保护心肌免受 H/R 损伤^[19]。

3.3 外泌体与细胞自噬

作为维持细胞稳态的重要机制, 自噬通过降解错误折叠的蛋白质和受损的细胞器来发挥作用。相当一部分外泌体 miRNA 可通过减弱 MI 诱导的细胞自噬发挥心脏保护作用。H/R 诱导的 H9C2 心肌细胞中细胞活力明显下降, 与 MSCs 来源的外泌体共培养后细胞活性回升。进一步研究发现, 外泌体 miR-143-3p 负性介导 CHK2-Beclin 1 通路, 下调自噬相关蛋白微管相关蛋白轻链 3(microtubule-associated-protein light-chain-3, LC3), 减弱 H/R 诱导的细胞自噬, 并进一步在 H/R 大鼠模型中验证该结论^[20]。LI 等^[21]构建的 SD 大鼠 MI 模型中发现, MSCs 来源的外泌体 miR-301 上调自噬相关标志物(p62), 降低梗死心肌组织中 LC3 II 与 LC3 I 的比值, 减少了自噬小体的数量, 抑制细胞自噬, 进而减少心肌梗死面积, 左心室收缩功能和射血分数也相应提高。

3.4 外泌体与血管新生

血管生成是机体重建侧支循环,恢复急性心肌梗死中受损心肌组织血液供应的重要过程,尽管冠状动脉介入术和旁路移植术可改善 MI 患者的心肌缺血状况,但受损心肌周围组织的病理变化并未得到修复^[22]。因此,探索血管新生和心脏修复相关机制十分重要。

大量研究表明,外泌体 miRNA 对血管新生有明显的促进作用。端细胞(cardiac telocytes, CTs)作为心脏组织中新发现的细胞群,其典型的端足形态学结构使其与成纤维细胞、内皮细胞和心肌细胞等建立了强大的网络通信系统,可能成为未来心血管疾病再生医学研究的热点^[23]。CTs 外泌体 miR-21-5p 通过靶向沉默 Cdk1 下调活化的 caspase-3,从而抑制缺血、缺氧条件下的内皮细胞凋亡,促进 MI 后血管的再生^[24]。MI 大鼠模型中,注射的人 MSCs 来源的外泌体递送 miR-543 至心脏微血管内皮细胞(cardiac microvascular endothelial cells, CMECs),内负性调控 IV 型胶原 $\alpha 1$ 链,促进 CMECs 增殖、迁移和侵袭,发挥促血管生成作用,防止 MI 引起的心功能障碍^[25]。树突状细胞来源的外泌体 miR-494-3p 促进 MI 后的血管生成,这一发现可能为基于树突状细胞的心肌梗死疗法提供研究基础^[26]。

然而,部分外泌体 miRNA 会抑制血管新生。微阵列分析显示,血浆来源的外泌体 miR-143 在 MI 模型中低表达,miR-143 通过靶向 IGF-IR/NO 信号通路发挥抗血管生成作用^[27]。内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)可经血液循环归巢至缺血性心脏,分化成成熟内皮细胞。输送糖尿病小鼠模型中的外泌体 miR-144-3p 可通过 Ets1/MMP9 途径损伤 MI 小鼠模型中 EPCs 的动员能力,揭示了糖尿病患者易发心肌梗死,并导致内皮功能障碍、抑制血管新生的可能性机制之一^[28]。

3.5 外泌体与炎症反应和氧化应激

促炎介质的高表达和炎症级联反应往往会进一步加重 MI 后心肌组织的损伤,调控促炎/抗炎介质的外泌体可能是潜在的治疗靶点。有研究发现,脂多糖刺激 BMSCs 内的外泌体 miR-181a-5p 表达明显增加,外泌体 miR-181a-5p 通过下调激活转录因子 2 抑制 H_2O_2 诱导的心肌细胞炎症和氧化应激^[29]。褪黑素刺激的脂肪间充质干细胞(adipose-derived MSCs, ADMSCs)来源的外泌体下调促炎基因表达,促进 M2 巨噬细胞分化,抑制由 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)诱导的炎症反应,并进一步证实主要通过 miR-34a、miR-124 和 miR-135b 发挥抗炎调节作用^[30],褪黑素刺激的外泌体作为 MSCs 的旁分泌因子有望成为心肌梗死的一种有效治疗剂。但是,褪黑素与外泌体联合作用的具体机制还需进一步研究。

3.6 外泌体与纤维化

MI 后的心肌纤维化是导致心室重构和心力衰竭的病理基础,将进一步恶化心脏功能,是导致 MI 患者心律失常甚至猝死的主要原因之一。CFs 的增殖活化、胶原蛋白和 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)表达增加是调控心肌纤维化的主要机制。心肌细胞-CFs 之间存在重要的通讯机制,MI 小鼠模型体内,心肌细胞衍生的外泌体 miR-92a 被 CFs 内化吸收后,通过减轻 SMAD7 介导的 α -SMA 转录抑制,触发成纤维细胞向肌成纤维细胞的表型转化,增加心肌纤维化程度,加重心肌损伤。此外,当抑制心肌细胞外泌体释放时,CFs 的活化并未完全被抑制,表明可能还存在其他激活 CFs 的机制需要探索^[31]。CAI 等^[32]研究发现,体外诱导活化的 $CD4^+$ T 细胞来源的外泌体中富集 miR-142-3p,且外泌体 miR-142-3p 通过靶向腺瘤样息肉蛋白(adenomatous polyposis coli, APC)激活 Wnt 信号级联通路,促进成纤维细胞向肌成纤维细胞转化,加重缺血后心室重构。

部分外泌体 miRNA 在 MI 中发挥抗纤维化作用。缺血、缺氧条件下,心肌细胞中外泌体 miR-21 表达水平明显上调,并且与心脏纤维化明确相关,转染 miR-21 抑制剂后明显降低了 CFs 的增殖和活化,并消除了纤维化相关基因表达的影响^[33]。内皮祖细胞来源的外泌体 miR-218-5p 和 miR-363-3p 分别通过靶向 p53、JMY 信号通路,抑制 CFs 增殖,降低纤维化标志物 α -SMA 和波形蛋白的表达水平,减轻左冠状动脉结扎诱导的心肌梗死模型中的纤维化程度^[34]。

4 MI 无细胞疗法

因干细胞疗法临床实践中面临的诸多问题始终未得到解决,科学家们一直致力于 MI 受损心肌组织再生疗法的研究。TSAO 等^[35]关于 MSCs 外泌体旁分泌效应的研究表明,外泌体是一种“高效治疗剂”,为从干细胞疗法向无细胞疗法的跨越提供了理论依据,也驱使科学家们开始探索如何将外泌体转化为药物,并进一步开发应用于临床。miRNA 参与 MI 中心肌细胞凋亡、焦亡、自噬、炎症反应及氧化应激等病理机制的调控,外泌体作为多种类型细胞和外周血来源的旁分泌因子,其脂质双分子层结构可以较好地保护内载的 miRNA 免于核酸酶降解^[36]。与已发现的脂质载体、病毒载体及聚合物载体比较,外泌体作为输送 miRNA 的药物载体,其膜稳定性、安全性、靶向性和有效性更具保障^[37]。此外,科学家研究发现,与常规的二维细胞培养比较,在中空纤维生物反应器中模拟三维细胞培养可收集到更高浓度的外泌体,可能会解决外泌体批量生产的问题^[38-39]。

通过 miRNA 测序和逆转录 PCR 分析得出,MI 大鼠模型中外泌体 miR-30e 表达水平下调, BMSCs

中提取过表达的外泌体 miR-30e,并将其经尾静脉注射入 MI 大鼠模型中,发现 miR-30e 可负性调控 LOX1/核因子- κ B、p65/caspase-9 信号转导通路,抑制 α -SMA 和 纤连蛋白-1 的表达,降低心肌纤维化程度,抑制心肌梗死诱导的炎症反应,减少心肌细胞凋亡率,改善 MI 后的心力衰竭。该研究为外泌体递送 miR-30e 至心肌细胞发挥心脏保护作用提供了机制性见解^[40]。研究证明,ADMSCs 来源的外泌体可递送 miR-671 至心肌细胞内,通过抑制 TGFBR2/Smad2 信号通路提高细胞活力,降低白细胞介素-6 (interleukin, IL-6) 和 TNF- α 等促炎因子的表达,同时具有抗凋亡、抗纤维化作用,最终减轻心肌损伤,发挥心脏保护作用^[41]。以上研究表明,外泌体通过递送 miRNA 至心肌组织来发挥强大丰富的生物学作用,然而相关研究主要停留在动物实验层面,缺乏临床研究。有研究发现,利用 3' 端腺苷化修饰、糖环修饰、胆固醇修饰及新型非核苷酸修饰剂修饰 miRNA 可提高其核酸酶抗性及其内化吸收力^[42]。外泌体输送修饰过的 miRNA 不仅解决了 miRNA 的传递问题,也提高了治疗效果。

5 小结与展望

MI 作为常见病、多发病,科学家们一直积极寻求更为有效的疗法降低发病率和致死率。外泌体 miRNA 作为 MI 潜在的新型诊断标志物,主要来源于 MSCs,且其大多会被心肌细胞、成纤维细胞等受体细胞内化吸收,然后通过作用于下游靶基因及多种信号通路参与调控 MI 中的凋亡、自噬、焦亡及纤维化等病理机制,进而延缓心血管疾病的进展。现有疗法的局限性和外泌体 miRNA 丰富的生物学功能催生出外泌体无细胞疗法,外泌体本身所具有的优势和 miRNA 的可修饰性赋予该疗法巨大潜力。然而其面临诸多挑战,如外泌体的纯化、批量生产及装载、miRNA 的修饰等。此外,全身输送的外泌体在肝/脾中的积聚降低了疗效。如何将外泌体设计成更具特异性和靶向性的药物装载工具,如何提高疗效等一系列问题仍待解决。但值得肯定的是,外泌体 miRNA 与 MI 病理机制之间存在着千丝万缕的联系,这为外泌体无细胞疗法提供了坚实的理论基础。此外,miRNA 药物传递系统刺激应答模式的提出也为外泌体无细胞疗法的发展应用提供新思路。因此,仍需深入研究外泌体及 miRNA 在 MI 中的病生机制,并进一步探索外泌体无细胞疗法治疗 MI 的临床研究,以期 MI 患者提供更加新颖高效的治疗方案。

参考文献

[1] TRIANTAFYLIDIS A, KONDYLAKIS H, KA-TEHAKIS D, et al. Deep learning in

mHealth for cardiovascular disease, diabetes, and cancer: systematic review [J]. JMIR Mhealth Uhealth, 2022, 10(4): e32344.

- [2] WANG X, TANG Y, LIU Z, et al. The application potential and advance of mesenchymal stem cell-derived exosomes in myocardial infarction [J]. Stem Cells Int, 2021, 2021: 557-9904.
- [3] PAN B T, JOHNSTONE R M. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro: selective externalization of the receptor [J]. Cell, 1983, 33(3): 967-978.
- [4] YANG X, WU N. MicroRNAs and exosomal microRNAs may be possible targets to investigate in gestational diabetes mellitus [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2022, 15: 321-330.
- [5] ROSAND O, HOYDAL M A. Cardiac exosomes in ischemic heart disease: a narrative review [J]. Diagnostics, 2021, 11(2): 269.
- [6] LIU Z N, JIANG Y, LIU X Q, et al. MiRNAs in gestational diabetes mellitus: potential mechanisms and clinical applications [J]. J Diabetes Res, 2021, 2021: 4632745.
- [7] PARIKH M, PIERCE G N. A brief review on the biology and effects of cellular and circulating microRNAs on cardiac remodeling after infarction [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9): 4995.
- [8] ZHAO X, JIA Y, CHEN H, et al. Plasma-derived exosomal miR-183 associates with protein kinase activity and may serve as a novel predictive biomarker of myocardial ischemic injury [J]. Exp Ther Med, 2019, 18(1): 179-187.
- [9] LING H, GUO Z, SHI Y, et al. Serum exosomal microRNA-21, microRNA-126, and PTEN are novel biomarkers for diagnosis of acute coronary syndrome [J]. Front Physiol, 2020, 11: 654.
- [10] YU H, WANG Z. Cardiomyocyte-derived exosomes: biological functions and potential therapeutic implications [J]. Front Physiol, 2019, 10: 1049.
- [11] FU D L, JIANG H, LI C Y, et al. MicroRNA-338 in MSCs-derived exosomes inhibits cardiomyocyte apoptosis in myocardial infarction [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(19): 10107-10117.
- [12] CHEN Q, LIU Y, DING X, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-secreted exosomes carrying microRNA-125b protect against myocardial ischemia reperfusion injury via targeting SIRT7 [J]. Mol

Cell Biochem,2020,465(1/2):103-114.

- [13] ZHANG Y Q, HONG L, JIANG Y F, et al. HAECs and their exosomes improve cardiac function after acute myocardial infarction in rats[J]. Aging,2021,13(11):15032-15043.
- [14] LIU W, FENG Y, WANG X, et al. Human umbilical vein endothelial cells-derived exosomes enhance cardiac function after acute myocardial infarction by activating the PI3K/AKT signaling pathway[J]. Bioengineered, 2022, 13(4): 8850-8865.
- [15] HUANG J, WANG F, SUN X, et al. Myocardial infarction cardiomyocytes-derived exosomal miR-328-3p promote apoptosis via caspase signaling[J]. Am J Transl Res,2021,13(4):2365-2378.
- [16] WU X, IROEGBU C D, PENG J, et al. Cell death and exosomes regulation after myocardial infarction and ischemia-reperfusion[J]. Front Cell Dev Biol,2021,9:673677.
- [17] LIANG C, LIU Y, XU H, et al. Exosomes of human umbilical cord MSCs protect against hypoxia/reoxygenation-induced pyroptosis of cardiomyocytes via the miRNA-100-5p/FOXO3/NLRP3 pathway[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2020, 8: 615850.
- [18] YUE R, LU S, LUO Y, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNA-182-5p alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by targeting GSDMD in mice[J]. Cell Death Discov,2022,8(1):202.
- [19] LIU N, XIE L, XIAO P, et al. Cardiac fibroblasts secrete exosome microRNA to suppress cardiomyocyte pyroptosis in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Mol Cell Biochem, 2022, 477(4): 1249-1260.
- [20] CHEN G, WANG M, RUAN Z, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-143-3p suppresses myocardial ischemia-reperfusion injury by regulating autophagy[J]. Life Sci, 2021, 280: 119742.
- [21] LI Y, YANG R, GUO B, et al. Exosomal miR-301 derived from mesenchymal stem cells protects myocardial infarction by inhibiting myocardial autophagy [J]. Biochem Biophys Res Commun,2019,514(1):323-328.
- [22] LIN J, JIANG J, ZHOU R, et al. MicroRNA-451b participates in coronary heart disease by targeting VEGFA[J]. Open Med,2018,15:1-7.
- [23] KLEIN M, CSOBONYEIOVA M, ZIARAN S, et al. Cardiac telocytes 16 years on-what have we learned so far, and how close are we to routine application of the knowledge in cardiovascular regenerative medicine? [J]. Int J Mol Sci,2021,22(20):10942.
- [24] LIAO Z, CHEN Y, DUAN C, et al. Cardiac telocytes inhibit cardiac microvascular endothelial cell apoptosis through exosomal miRNA-21-5p-targeted cdip1 silencing to improve angiogenesis following myocardial infarction[J]. Theranostics,2021,11(1):268-291.
- [25] YANG M, LIU X, JIANG M, et al. miR-543 in human mesenchymal stem cell-derived exosomes promotes cardiac microvascular endothelial cell angiogenesis after myocardial infarction through COL4A1 [J]. IUBMB Life, 2021, 73(7): 927-940.
- [26] LIU H, ZHANG Y, YUAN J, et al. Dendritic cell-derived exosomal miR-494-3p promotes angiogenesis following myocardial infarction [J]. Int J Mol Med,2021,47(1):315-325.
- [27] GENG T, SONG Z Y, XING J X, et al. Exosome derived from coronary serum of patients with myocardial infarction promotes angiogenesis through the miRNA-143/IGF-IR pathway [J]. Int J Nanomedicine,2020,15:2647-2658.
- [28] LIU Y, XU J, GU R, et al. Circulating exosomal miR-144-3p inhibits the mobilization of endothelial progenitor cells post myocardial infarction via regulating the MMP9 pathway[J]. Aging,2020,12(16):16294-16303.
- [29] LIU H Y, YU L F, ZHOU T G, et al. Lipopolysaccharide-stimulated bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes inhibit H₂O₂-induced cardiomyocyte inflammation and oxidative stress via regulating miR-181a-5p/ATF2 axis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(19): 10069-10077.
- [30] HEO J S, LIM J Y, YOON D W, et al. Exosome and melatonin additively attenuates inflammation by transferring miR-34a, miR-124, and miR-135b[J]. Biomed Res Int,2020,2020: 1621394.
- [31] WANG X, MORELLI M B, MATARESE A, et al. Cardiomyocyte-derived exosomal microRNA-92a mediates post-ischemic myofibroblast

- activation both in vitro and ex vivo [J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(1):284-288.
- [32] CAI L, CHAO G, LI W, et al. Activated CD4⁺ T cells-derived exosomal miR-142-3p boosts post-ischemic ventricular remodeling by activating myofibroblast [J]. *Aging*, 2020, 12(8):7380-7396.
- [33] CHEN C H, HSU S Y, CHIU C C, et al. MicroRNA-21 mediates the protective effect of cardiomyocyte-derived conditioned medium on ameliorating myocardial infarction in rats [J]. *Cells*, 2019, 8(8):935.
- [34] KE X, YANG R, WU F, et al. Exosomal miR-218-5p/miR-363-3p from endothelial progenitor cells ameliorate myocardial infarction by targeting the p53/JMY signaling pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:5529430.
- [35] TSAO C R, LIAO M F, WANG M H, et al. Mesenchymal stem cell derived exosomes; a new hope for the treatment of cardiovascular disease? [J]. *Acta Cardiol Sin*, 2014, 30(5):395-400.
- [36] CORREA R R, JUNCOSA E M, MASEREE-UW R, et al. Extracellular vesicles as a therapeutic tool for kidney disease: current advances and perspective [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11):5787.
- [37] LUAN X, SANSANAPHONGPRICHA K, MYERS I, et al. Engineering exosomes as refined biological nanoplatforams for drug delivery [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(6):754-763.
- [38] YAN I K, SHUKLA N, BORRELLI D A, et al. Use of a hollow fiber bioreactor to collect extracellular vesicles from cells in culture [J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1740:35-41.
- [39] YAN L, WU X. Exosomes produced from 3D cultures of umbilical cord mesenchymal stem cells in a hollow-fiber bioreactor show improved osteochondral regeneration activity [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2020, 36(2):165-178.
- [40] PU L, KONG X, LI H, et al. Exosomes released from mesenchymal stem cells overexpressing microRNA-30e ameliorate heart failure in rats with myocardial infarction [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(5):4007-4025.
- [41] WANG X, ZHU Y, WU C, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells-derived exosomes carry microRNA-671 to alleviate myocardial infarction through inactivating the TGFB2/Smad2 axis [J]. *Inflammation*, 2021, 44(5):1815-1830.
- [42] ASAKIYA C, ZHU L, YUHAN J, et al. Current progress of miRNA-derivative nucleotide drugs: modifications, delivery systems, applications [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2022, 19(4):435-450.

(收稿日期:2023-03-22 修回日期:2024-01-16)

(编辑:张芃捷)

(上接第 1556 页)

- [14] OMMER A, HEROLD A, BERG E, et al. German S3 guidelines: anal abscess and fistula (second revised version) [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2017, 402(2):191-201.
- [15] AMATO A, BOTTINI C, DE NARDI P, et al. Evaluation and management of perianal abscess and anal fistula: SICCR position statement [J]. *Tech Coloproctol*, 2020, 24(2):127-143.
- [16] BENDER F, ECKERTH L, FRITZENWA-NKER M, et al. Drug resistant bacteria in perianal abscesses are frequent and relevant [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):14866.
- [17] 刘莹, 贺荔枝. 肛周脓肿患者病原菌感染特点及多重耐药性分析 [J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(16):18-20.
- [18] XU R W, TAN K K, CHONG C S. Bacteriological study in perianal abscess is not useful and not cost-effective [J]. *ANZ J Surg*, 2016, 86(10):782-784.
- [19] VAN OOSTENDORP J Y, DEKKER L, VAN DIEREN S, et al. Antibiotic Treatment following surgical drainage of perianal abscess (ATLAS): protocol for a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial [J]. *BMJ Open*, 2022, 12(11):e67970.

(收稿日期:2023-08-18 修回日期:2023-11-22)

(编辑:石芸)