专家述评

心肌梗死后心肌细胞来源的外泌体对心脏的影响

张春祥[1,2]，刘屿暢[3]，李春红[3]，余　烊[4]

1.西南医科大学医学 电生理学教育部重点实验室（泸州 646000）；2.非编码核酸医学泸州市重点实验室（泸州 646000）；3.西南医科大学 药学院（泸州 646000）；4.西南医科大学附属医院 心内科（泸州 646000）

【摘　要】心肌梗死（myocardial infarction，MI）长期以来一直是冠心病死亡的主要原因，其特点包括不可逆的心肌细胞死亡和血流供应受限。外泌体是一种负载有RNA、蛋白质、脂质等生物货物的胞外囊泡，是旁分泌的重要介质，在MI后的心肌修复和信号传导等方面都发挥着重要作用。MI后，心肌细胞来源的外泌体可以部分反映心脏的病理状态，同时可能会加重心脏损伤，但也可能具有一定的治疗作用。因此，本文对近年来有关MI后心肌细胞来源的外泌体对心脏的调节作用及机制的相关研究进行评述，旨在进一步认识外泌体在心脏病理损伤中的效应机制，并为未来外泌体相关的临床研究提供参考。

【关键词】心肌细胞；外泌体；心肌梗死
【中图分类号】R542.2+2　　文献标志码　A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2023.04.001

Effects of cardiomyocyte derived exosomes on the heart after myocardial infarction

ZHANG Chunxiang[1,2]，*LIU Yuchang*[3]，*LI Chunhong*[3]，*YU Yang*[1]

1. *The Key Laboratory of Medical Electrophysiology of the Ministry of Education，Southwest Medical University，Luzhou 646000，China*；2. *Nucleic Acid Medicine of Luzhou Key Laboratory，Luzhou 646000，China*；3. *Department of Pharmaceutical Sciences，School of Pharmacy，Luzhou 646000，China*；4. *Department of cardiology，The affiliated hospital of Southwest medical university，Luzhou 646000*

【**Abstract**】Myocardial infarction（MI）has long been the leading cause of death in coronary heart disease, and its features include irreversible myocardial cell death and restricted blood flow supply. Exosomes, extracellular vesicles loaded with biological cargoes such as RNA, proteins, and lipids, are important mediators of paracrine secretion and play an important role in myocardial repair and signaling after MI. After MI, the exosomes derived from cardiomyocytes can partly reflect the pathological state of the heart, and may aggravate the heart injury, but it may also have some therapeutic effects. Therefore, this article will review the recent studies on the regulatory effects and mechanisms of cardiomyocyte derived exosomes on the heart after MI, in order to further understand the mechanism of exosomes in cardiac pathological injury, and provide reference for future exosome-related clinical studies.

【**Key words**】Cardiomyocytes；Myocardial Infarction；Exosome



专家简介：张春祥，医学博士，留美博士后，二级教授，美国心脏病学院院士，国家特聘教授，西南医科大学党委副书记、校长，教育部重点实验室主任，中国国家自然科学基金重点项目及面上项目的二审专家，第十三批四川省学术和技术带头人，兼任中国药理学会北美分会副主任委员，北美华人药理学会会长，美国现代心血管研究杂志主编，心血管再生医学杂志副主编，以及实验药理学与治疗学杂志、细胞与分子医学杂志等18个国际杂志编委。《西南医科大学学报》主编。长期担任美国国立卫生院、意大利卫生部等10个国际机构的基金评委。在国际权威杂志上发表SCI论文170多篇，论文引用次数达13 000余次，h-index为5249。在美国主持大型国家级（NIH）项目13项；共同主持科技部国际合作重大专项1项，主持国家自然科学基金重大专项1项及面上项目1项，主持四川省重点研发项目1项及中央引导地方科技发展项目1项。获广东省卫生厅科技进步一等奖、广东省科技进步二等奖等奖项。E-mail：zhangchunxiangKZL@163.com

心肌梗死（myocardial infarction，MI）被定义为由于长时间缺血缺氧导致的心肌细胞死亡，是冠状动脉疾病最严重的表现[1]。MI早期，由于冠状动脉中的血液供应突然受阻，大量心肌细胞发生坏死，并引发强烈的炎症反应[2]。由于成人心脏缺乏内源性再生能力，心肌细胞的更新潜力有限，MI的进一步进展会导致大量心肌细胞不可逆的丧失、左心室重构甚至进行性心力衰竭[3]。再灌注疗法是目前临床上对于急性心肌梗死的标准治疗方法[4]，但它可能导致心肌细胞功能障碍并加重组织损伤[5-6]。因此，要想降低MI的病死率，就需要临床医生对于MI的病理生理机制有更深入的认识，同时尽快开发出减少心肌细胞死亡、促进心脏修复的新治疗策略。

基金项目：国家自然科学基金（82030007）；四川省科技计划项目（2022YFS0578）
并列第一作者：刘屿暢，E-mail：2268300843@qq.com
引用本文：张春祥，刘屿暢，李春红，等.心肌梗死后心肌细胞来源的外泌体对心脏的影响[J].西南医科大学学报，2023.46（4）：277-280.DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2023.04.001

外泌体是细胞外囊泡(extracellular vesicle,EV)的一个主要亚群,近年来受到医学领域研究者的广泛关注。研究发现,在心血管系统中,外泌体与内皮细胞、心肌细胞、免疫细胞、干细胞等多种类型的细胞相关,可通过信号传递参与促进血管生成、抑制心室重构、改善心脏功能、抑制局部炎症和调节免疫应答等生理过程[7-9]。了解心肌细胞对MI的应答机制对于治疗方案的制定有着重要意义。因此,本文就近5年有关MI期间病理条件下心肌细胞来源的外泌体对于心脏影响的相关研究做一评述,并对心肌细胞来源的外泌体的作用机制进行讨论,以期为今后的研究提供借鉴与参考。

1 外泌体的特性

外泌体是由细胞通过胞吐作用分泌到细胞外空间的膜状细胞外囊泡,是细胞间和细胞外通讯的信使,也是参与旁分泌功能的关键载体,通常大小在30到200 nm之间[10-12]。它们可以由各种类型的细胞释放,如树突状细胞、肥大细胞、血小板以及间充质干细胞(mesenchymal stem cell,MSC)[2],并且可以在大多数体液中被发现,包括血浆、血清、唾液、羊水、母乳和尿液等[13]。外泌体负载了微RNA(miRNA)、长链非编码RNA(LncRNA)、蛋白质等多种生物货物,在众多生理过程中传递信息,发挥重要作用[14]。

2 心肌细胞来源的外泌体的作用机制

在MI期间的不利的缺血缺氧微环境中,心脏内的大多数细胞均会受到影响,包括心肌细胞、内皮细胞和巨噬细胞,都显示出发生凋亡[15]。尽管心肌细胞并不是典型的分泌细胞,但多项研究均证明,心肌细胞在健康和病理条件下都能够分泌外泌体,参与介导健康细胞和受损细胞之间的通讯[16-18]。心肌细胞来源的外泌体可以调节细胞增殖、迁移、分化、存活和血管生成等生理过程,在缺血性事件中发挥重要作用[19]。外泌体的负载物会受各种病理状态的影响,受影响的心肌细胞分泌的外泌体可以通过其携带的特定蛋白质、脂质和核酸反映其疾病状态,这使我们能够及时准确地掌握疾病的临床进展。从机制上来看,心肌细胞来源的外泌体主要是通过调节细胞因子、影响相关通路等方式对心脏产生影响(见表1)。

表1 心肌细胞来源的外泌体的有效成分及作用机制

Table 1 Active components and mechanism of action of cardiomyocyte derived exosomes

外泌体来源	病理状态	有效成分	机制	作用	参考文献
心肌细胞	MI	miR-328-3p↑	miR-328-3p/Caspase	凋亡↑	[18]
心肌细胞	MI	miR-19a-3p↑	miR-19a-3p/HIF-1α	血管生成↓	[20]
心肌细胞	缺氧	LncRNA AK139128↑	未研究	凋亡	[21]
心肌细胞	铁死亡	miR-106b-3p↓	miR-106b-3p/Wnt /巨噬细胞M1型极化	炎症↑	[22]
心肌细胞	缺氧	miR-208a	miR-208a/Dyrk2	纤维化↑	[23]
心肌细胞	缺血	miR-222、miR-143	未研究	血管生成↑	[24]
心肌细胞	缺氧	circHIPK3	circHIPK3/miR-29a/VEGFA	血管生成↑	[25]
心肌细胞	缺氧	未研究	巨噬细胞M2型极化	炎症↓	[26]
心肌细胞	缺血	LncRNA KLF3-AS1↑	LncRNA KLF3-AS1/miR-23c /STAT5B	凋亡↓	[27]

2.1 加剧疾病进展

2.1.1 促进细胞死亡 心肌细胞来源的外泌体中含有许多不同种类的非编码RNA,尤其是miRNA,它们可以通过靶向不同的凋亡基因来达到调节细胞凋亡的效果。然而,梗死后的心肌细胞分泌的外泌体中部分旁分泌因子的含量增加,这些外泌体被细胞摄取后,可能会进一步加重心肌损伤。例如,Caspase是一组在程序性细胞死亡和炎症中起重要作用的半胱氨酸蛋白酶,可以选择性地切割某些蛋白质,从而造成细胞凋亡[28]。一项研究表明,梗死心肌细胞分泌的外泌体中的miR-328-3p含量显著增加,该miRNA可激活细胞内Caspase的相关信号通路从而促进细胞凋亡[18]。梗死心肌细胞还能够通过直接传递外泌体到相邻的心肌细胞,促进其凋亡,进一步加重心肌梗死。类似的研究也证明,梗死心肌细胞外泌体中的miR-19a-3p富集,被内皮细胞吸收后可通过靶向缺氧诱导因子-1α(hypoxia inducible factor-1α,HIF-1α)的表达抑制内皮细胞的增殖和血管生成,并减弱MI后小鼠的心脏功能[20]。

缺氧是MI后心肌细胞凋亡的重要因素之一[29]。低氧环境还可以激活转化生长因子β1(transforming growth factor β1,TGFβ1)及其下游信号通路,从而调节心脏成纤维细胞(cardiac fibroblasts,CFs)的增殖和凋亡[30]。LncRNA也在外泌体中发挥重要作用。缺氧暴露上调了心肌细胞和外泌体中LncRNA AK139128的表达,并且该LncRNA在体外和体内均促进了CFs的细胞凋亡并抑制细胞增殖,从而加剧MI后的心肌损伤[21]。

2.1.2 加剧炎症 MI后,心肌细胞的死亡会激活心肌组织的炎症反应,而这种炎症反应的严重程度和持续时间与心肌损伤的程度密切相关[2]。过度或过长的炎

症会促进细胞外基质(extracellular matrix,ECM)降解,导致心室扩张性重塑[31],因此及时抑制炎症反应是治疗中极为重要的一环。从炎症方面来看,MI后的心肌细胞分泌的外泌体对不同炎症细胞都具有调控作用。MI会暂时增加心脏内EVs的产生,表现为外泌体和微泡,主要来源于心肌细胞和内皮细胞。积聚在缺血性心肌中的EVs被浸润的单核细胞迅速吸收后,单核细胞释放趋化因子和炎性细胞因子调节并促进局部炎症反应[32]。巨噬细胞在炎症的进展中起着至关重要的作用[33]。在MI后早期,M1巨噬细胞被招募到梗死心肌中,表现出强烈的吞噬活性[34]。在动态的MI后环境中,多种细胞因子和基质细胞蛋白都能够调控巨噬细胞的表型变化[35-37]。MI可导致心肌细胞发生铁死亡,而铁死亡的心肌细胞分泌的外泌体中由于miR-106b-3p含量降低,导致Wnt信号通路激活并促进心脏巨噬细胞M1极化,进一步加重心肌炎症[22]。

2.1.3 促进心脏纤维化　心肌细胞外泌体还能够影响心脏纤维化。心脏纤维化主要由活化的CFs介导,是不利的心脏重塑,也是几种不同形式的心脏损伤的结果[38]。缺氧心肌细胞将含有miR-208a的外泌体分泌到纤维化心脏中的CFs中,促进CFs增殖和肌成纤维细胞分化,促进心脏纤维化,使心脏功能进一步恶化[23]。

2.2 缓解心脏受损

缺血或缺氧状态下的心肌细胞分泌的外泌体能够一定程度地减弱心脏功能,甚至加剧心肌损伤,但也存在部分与之情况相反的研究。例如,一项研究证明,缺血性心肌细胞分泌的外泌体可以保护心肌免受氧化诱导的损伤,并通过促进内皮细胞的增殖和萌芽来刺激新生血管的形成,缺血性外泌体中含量相对最丰富的miRNA——例如miR-222和miR-143可以部分概括其血管生成作用[24]。类似研究也表明,源自缺氧诱导的心肌细胞外泌体中的circHIPK3通过靶向抑制miR-29a活性使血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A,VEGFA)表达增加,从而促进心脏内皮细胞的细胞周期进程,诱导细胞增殖、迁移和管形成[25]。

在炎症方面,MI进展到后期时,具有抗炎和修复心肌作用的M2巨噬细胞占据主导地位[39]。研究表明,缺氧心肌细胞外泌体可以调节巨噬细胞极化为M2巨噬细胞,从而减轻缺氧诱导的心肌细胞损伤[26]。但该研究并没有识别和阐明缺氧心肌细胞外泌体介导巨噬细胞极化详细的机制,还需要进一步的研究。

除了对心脏内细胞的影响,心肌细胞来源的外泌体对于体内其他细胞的影响也值得探究。一项体外研究发现,心肌细胞来源外泌体还能够通过影响MSCs来修复受损心肌。CHEN等将缺血心肌细胞与MSC在体外共培养,发现来自缺血心肌细胞外泌体的LncRNA KLF3-AS1通过转录后调控正向介导*STAT5B*基因的表达,可诱导MSCs分泌胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor-1,IGF-1)以挽救心肌损伤[27]。

总而言之,心肌细胞来源的外泌体具有加剧疾病进展和促进心肌修复的双重作用,不仅能够具体地反映MI对于心脏的影响机制,同时也为MI的治疗靶点和治疗性外泌体的来源提供了新的选择。因此在未来的研究中,对于缺血/缺氧心肌细胞分泌的外泌体中的旁分泌因子的靶细胞及其具体作用还应进行进一步的研究,根据具体机制创造出相应的治疗方法。

3 小结与启示

MI患者的循环外泌体中有部分LncRNA的表达显著升高,并且与心肌损伤标志物、预后炎症标志物等临床参数存在相关性[40]。从这个角度来看,心肌细胞来源的外泌体具有成为生物标志物的潜力,可能成为MI的监测、诊断和预后强有力的新工具[41]。

从治疗方面来看,干细胞疗法在心血管疾病中的有效性已得到证实[42-43],而基于外泌体的无细胞治疗方法正在成为治疗心血管疾病的新焦点。虽然到目前为止,还没有正在进行的使用外泌体治疗MI患者的临床研究,但是多项临床前动物实验已经证明外泌体治疗在MI动物模型中具有改善心功能、减轻炎症反应以及减少细胞凋亡和自噬的潜力[44]。除了治疗作用,外泌体的低毒性、免疫原性、生物相容性等众多优势使其成为递送药物的有前途的天然载体,具有成为新一代纳米型药物载体的潜力[45]。我们相信外泌体有望在未来的临床上得到应用。

综合来看,接下来的研究不仅需要确定MI后心肌细胞来源的外泌体特定的分子货物及其产生效应的机制,进一步深化对MI的病理生理特点的认识;同时应该针对外泌体的生物特性,从治疗效益、药物递送、生物标志物等多方面对其展开研究,为外泌体进入临床使用奠定基础。

4 参考文献

[1] MOZAFFARIAN D, BENJAMIN E J, GO A S, *et al*. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2015,131(4): e29-e322.

[2] XIONG Y Y, GONG Z T, TANG R J, *et al*. The pivotal roles of exosomes derived from endogenous immune cells and exogenous stem cells in myocardial repair after acute myocardial infarction[J]. Theranostics, 2021,11(3): 1046-1058.

[3] 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.

[4] 高启军,董晓帆,邓长金. 心肌缺血再灌注损伤研究进展[J]. 岭南心血管病杂志,2020,26(1):107-109.

[5] 何德伟,黄锋. 巨噬细胞极化在心肌缺血再灌注损伤中的研究进展[J]. 医学研究生学报,2021,34(9):991-995.

[6] VERMA S, FEDAK P W M, WEISEL R D, *et al*. Fundamentals

of reperfusion injury for the clinical cardiologist[J]. Circulation, 2002,105(20): 2332-2336.
[7] 施沁,孙宝兰,杨晓清,等. 携带miRNA的间充质干细胞源外泌体在组织修复、治疗相关疾病中的应用与优势[J]. 中国组织工程研究,2021,25(31):5040-5045.
[8] HUANG P, WANG L, LI Q, *et al*. Combinatorial treatment of acute myocardial infarction using stem cells and their derived exosomes resulted in improved heart performance[J]. Stem Cell Res Ther,2019,10(1):300.
[9] QIAO L, HU S Q, LIU S Y, *et al*. microRNA-21-5p dysregulation in exosomes derived from heart failure patients impairs regenerative potential[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2019,129(6): 2237-2250.
[10] THÉRY C, ZITVOGEL L, AMIGORENA S. Exosomes: composition, biogenesis and function[J]. Nature Reviews Immunology, 2002,2(8): 569-579.
[11] HADE M D, SUIRE C N, SUO Z C. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: applications in regenerative medicine[J]. Cells, 2021,10(8): 1959.
[12] 罗雅馨,毕浩然,陈晓旭,等. 间充质干细胞来源外泌体与再生医学:无细胞疗法临床应用的未来[J]. 中国组织工程研究,2020,24(19):3055-3062.
[13] 李双双,杜春阳,袁媛,等. 不同细胞来源的外泌体的特点和功能[J]. 国际药学研究杂志,2019,46(6):411-417.
[14] COLOMBO M, RAPOSO G, THÉRY C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles[J]. Annual Review of Cell and Developmental Biology, 2014,30: 255-289.
[15] PARK M, SHEN Y T, GAUSSIN V, *et al*. Apoptosis predominates in nonmyocytes in heart failure[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,2009,297(2):H785-H791.
[16] 冯月,秦磊,田英杰,等. 肥大心肌细胞来源外泌体差异表达microRNA及其信号通路调节的初步研究[J]. 中国动脉硬化杂志,2017,25(12):1196-1200.
[17] GENNEBÄCK N, HELLMAN U, MALM L, *et al*. Growth factor stimulation of cardiomyocytes induces changes in the transcriptional contents of secreted exosomes[J]. Journal of Extracellular Vesicles,2013,2(1): 20167.
[18] HUANG J C, WANG F R, SUN X T, *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.
[19] RØSAND Ø, HØYDAL M A. Cardiac exosomes in ischemic heart disease—a narrative review[J]. Diagnostics, 2021, 11 (2): 269.
[20] GOU L P, XUE C, TANG X Y, *et al*. Inhibition of Exo-miR-19a-3p derived from cardiomyocytes promotes angiogenesis and improves heart function in mice with myocardial infarction via targeting HIF-1α[J]. Aging, 2020,12(23): 23609-23618.
[21] WANG L, ZHANG J. Exosomal lncRNA AK139128 derived from hypoxic cardiomyocytes promotes apoptosis and inhibits cell proliferation in cardiac fibroblasts[J]. International Journal of Nanomedicine, 2020,15: 3363-3376.
[22] SUN S J, WU Y R, MAIMAITIJIANG A, *et al*. Ferroptotic cardiomyocyte-derived exosomes promote cardiac macrophage M1 polarization during myocardial infarction[J]. PeerJ, 2022,10: e13717.
[23] YANG J J, YU X F, XUE F T, *et al*. Exosomes derived from cardiomyocytes promote cardiac fibrosis via myocyte-fibroblast cross-talk[J]. Am J Transl Res,2018,10(12):4350-4366.
[24] RIBEIRO-RODRIGUES T M, LAUNDOS T L, PEREIRA-CARVALHO R, *et al*. Exosomes secreted by cardiomyocytes subjected to ischaemia promote cardiac angiogenesis[J]. Cardiovascular Research, 2017,113(11): 1338-1350.
[25] WANG Y, ZHAO R Z, SHEN C Y, *et al*. Exosomal CircH-IPK3 released from hypoxia-induced cardiomyocytes regulates cardiac angiogenesis after myocardial infarction[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2020,2020: 8418407.
[26] ZHANG Z L, XU Y Y, CAO C, *et al*. Exosomes as a messager to regulate the crosstalk between macrophages and cardiomyocytes under hypoxia conditions[J]. J Cell Mol Med, 2022, 26(5): 1486-1500.
[27] CHEN G C, YUE A H, WANG M X, *et al*. The Exosomal LncRNA KLF_3-AS_1 From Ischemic Cardiomyocytes Mediates IGF-1 Secretion by MSCs to Rescue Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury[J]. Front Cardiovasc Med,2021,8:671610.
[28] VAN OPDENBOSCH N, LAMKANFI M. Caspases in cell death, inflammation, and disease[J]. Immunity, 2019,50(6): 1352-1364.
[29] 张晓红,时景璞. 缺氧诱导因子-1调控缺氧状态下心肌细胞自噬和凋亡的研究进展[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2020,27(9):1087-1093.
[30] CHU W F, LI X X, LI C, *et al*. TGFBR3, a potential negative regulator of TGF-β signaling, protects cardiac fibroblasts from hypoxia-induced apoptosis[J]. Journal of Cellular Physiology, 2011,226(10): 2586-2594.
[31] CHRISTIA P, FRANGOGIANNIS N G. Targeting inflammatory pathways in myocardial infarction[J]. Eur J Clin Invest, 2013, 43(9):986-995.
[32] LOYER X, ZLATANOVA I, DEVUE C, *et al*. Intra-cardiac release of extracellular vesicles shapes inflammation following myocardial infarction[J]. Circulation Research, 2018, 123 (1): 100-106.
[33] 徐志鹏,左国平,靳建亮. 巨噬细胞异质性及其在炎症调控中的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2015,31(12):1711-1714.
[34] BEN-MORDECHAI T, PALEVSKI D, GLUCKSAM-GALNOY Y, *et al*. Targeting macrophage subsets for infarct repair[J]. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics, 2015,20(1):36-51.
[35] 黄娟娟,杨颖溪,张军平. M2型巨噬细胞在心肌梗死恢复期作用的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2020,36(7):657-663.
[36] 叶晓妙,杭燕雯,胡伟. 巨噬细胞在心肌梗死后的作用研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志,2021,29(10):917-920.
[37] 卢煜,贾立昕,张文美,等. 干扰素调节因子5通过调节M1型巨噬细胞极化促进小鼠心肌梗死后心脏重构[J]. 心肺血管病杂志,2018,37(12):1118-1124.
[38] THANNICKAL V J, ZHOU Y, GAGGAR A, *et al*. Fibrosis: ultimate and proximate causes[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2014,124(11): 4673-4677.
[39] PEET C, IVETIC A, BROMAGE D I, *et al*. Cardiac monocytes and macrophages after myocardial infarction[J]. Cardiovascular Research, 2020,116(6): 1101-1112.
[40] ZHENG M L, LIU X Y, HAN R J, *et al*. Circulating exosomal long non-coding RNAs in patients with acute myocardial infarction[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2020,24(16): 9388-9396.
[41] DYKES I M. Exosomes in Cardiovascular Medicine[J]. Cardiology and Therapy,2017,6(2):225-237.
[42] 李凯,樊欣,吴剑波. 脂肪组织来源干细胞调控血管生成的研究进展[J]. 西南医科大学学报,2019,42(5):493-497.
[43] BAGNO L, HATZISTERGOS K E, BALKAN W, *et al*. Mesenchymal stem cell-based therapy for cardiovascular disease: progress and challenges[J]. Molecular Therapy, 2018,26(7): 1610-1623.
[44] ZHENG Y L, WANG W D, CAI P Y, *et al*. Stem cell-derived exosomes in the treatment of acute myocardial infarction in preclinical animal models: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Stem Cell Research & Therapy, 2022,13(1): 151.
[45] BHERI S, KASSOUF B P, PARK H J, *et al*. Engineering Cardiac Small Extracellular Vesicle-Derived Vehicles with Thin-Film Hydration for Customized microRNA Loading[J]. Journal of Cardiovascular Development and Disease,2021,8(11):135.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2023-01-04;修回日期:2023-03-06)